



등록특허 10-2597989



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년11월02일
(11) 등록번호 10-2597989
(24) 등록일자 2023년10월31일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 31/7068* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61N 5/10* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2896 (2013.01)
A61K 31/7068 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7017757
- (22) 출원일자(국제) 2015년12월02일
심사청구일자 2020년09월09일
- (85) 번역문제출일자 2017년06월27일
- (65) 공개번호 10-2017-0088969
- (43) 공개일자 2017년08월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/063371
- (87) 국제공개번호 WO 2016/089960
국제공개일자 2016년06월09일

(30) 우선권주장
62/087,442 2014년12월04일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현
KR1020140032963 A
(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 22 항

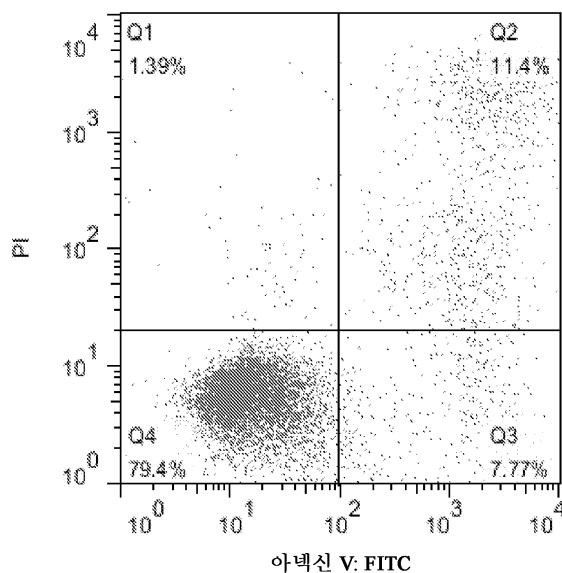
심사관 : 허명숙

(54) 발명의 명칭 급성 골수성 백혈병을 치료하기 위한 항-CD38 항체

(57) 요약

본 발명은 항-CD38 항체에 의한 급성 골수성 백혈병의 치료 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 39/39558 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61N 5/1027 (2013.01)

A61N 5/1045 (2013.01)

A61N 5/1084 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

C07K 2317/34 (2013.01)

C07K 2317/73 (2013.01)

(72) 발명자

도스 산토스 세드릭

미국 19104 펜실베이니아주 필라델피아 710
비알비-2/3 비알비 421 퀴리 블러바드 유니버시티
오브 펜실베니아

세서 에이미

미국 19477 펜실베이니아주 스프링 하우스 매킨 로
드 1400

샨 샤오촨

미국 19104 펜실베이니아주 필라델피아 710
비알비-2/3 비알비 421 퀴리 블러바드 유니버시티
오브 펜실베니아

(56) 선행기술조사문헌

KR101433381 B1*

US20120295864 A1*

Blood. 2008. Vol.112, No.3, pp.568-575.*

Cancer Research. 1994. Vol.54, pp.1746-1752.*

WO2008037257 A2

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

불응성 또는 재발성 급성 골수성 백혈병(AML)을 갖는 대상체를 치료하기 위한 약제학적 조성물로서,

각각 서열 번호 6, 7 및 8의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 1(HCDR 1), 2(HCDR2) 및 3(HCDR3) 서열; 및 각각 서열 번호 9, 10 및 11의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 1(LCDR 1), 2(LCDR2) 및 3(LCDR3) 서열을 포함하는 항-CD38 항체를 포함하고,

여기서 상기 대상체가 이다루비신, 시타라빈 또는 하이드록시우레아로 치료된 바 있고, 여기서 AML이 fms-관련 티로신 키나제 3(FLT3), 뉴클레오포스민(NPM1), 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2), DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A) 및 CCAAT/인핸서 결합 단백질 알파(CEBPA)로 구성되는 군으로부터 선택되는 유전자에서 적어도 하나의 돌연변이를 가지는 AML인 것인,

약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항-CD38 항체는, 서열 번호 1의 인간 CD38에 결합하기 위하여, 서열 번호 4의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 5의 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 항체와 경쟁하는, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 항-CD38 항체는 인간 CD38(서열 번호 1)의 영역 SKRNIQFSCKNIYR(서열 번호 2) 및 영역 EKVQTLEAWVIHGG(서열 번호 3)에 결합하는, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 항-CD38 항체는 아폽토시스(apoptosis)에 의해 CD38을 발현하는 AML 세포의 치사를 유도하는, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 항-CD38 항체는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 동종형(isotype)을 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 항-CD38 항체는 IgG1 동종형인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 항-CD38 항체는 서열 번호 4의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 5의 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 항-CD38 항체는 서열 번호 12의 중쇄 및 서열 번호 13의 경쇄를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

제1항에 있어서, AML이 전좌 t(8; 21)(q22; q22), 역위 inv(16)(p13; q22), 전좌 t(16; 16)(p13; q22), 전좌 t(15; 17)(q22; q12), 돌연변이 FLT3-ITD, IDH1에서의 돌연변이 R132H 또는 R100Q/R104V/F108L/R119Q/I130V 또는 IDH2에서의 돌연변이 R140Q 또는 R172인 적어도 하나의 유전자 비정상을 가지는 AML인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 항-CD38 항체는 관해 유도, 관해 후(post-remission) 또는 유지 요법으로서 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 항-CD38 항체는 적어도 하나의 제2 치료제와 병용하여 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 적어도 하나의 제2 치료제는 시타라빈, 다우노루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 하이드록시우레아, 데시타빈, 클라드리빈, 플루다라빈, 토포테칸, 에토포사이드 6-티오구아닌, 코르티코스테로이드, 프레드니손, 텍사메타손, 메토트렉세이트, 6-메르캅토푸린, 아자시티딘, 삼산화비소 또는 올-트랜스 레틴산(all-trans retinoic acid)인, 약제학적 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 적어도 하나의 제2 치료제는 올-트랜스 레틴산, 시타라빈, 데시타빈 또는 독소루비신인, 약제학적 조성물.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD38 항체와 상기 적어도 하나의 제2 치료제는 동시에 투여되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 17

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 제2 치료제는 AML 세포 상에서의 CD38의 표면 발현을 증가시키는, 약제학적 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 방사선 요법으로 추가로 치료되거나 그로 치료된, 약제학적 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 조혈 줄기 세포 이식(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 하에 있는, 약제학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 HSCT는 동종이계(allogeneic)인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 HSCT는 골수, 혈액 또는 양수로부터 유래되는 혈액 줄기 세포의 이식을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 22

제12항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD38 항체 및 적어도 하나의 제2 치료제가 순차적으로 또

는 개별적으로 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 23

제19항에 있어서, 상기 HSCT는 자가(autologous) 또는 유전자적 동계(syngeneic)인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 HSCT는 골수, 혈액 또는 양수로부터 유래되는 혈액 줄기 세포의 이식을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 항-CD38 항체에 의한 급성 골수성 백혈병의 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

CD38은, 각각 NAD 및 NADP로부터, 2차 메신저인 고리형 ADP-리보스(cADPR) 및 니코틴산 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트(NAADP)의 형성을 촉매하는, ADP 리보실 사이클라제 활성을 갖는 II형 막 단백질이다. CD38은 칼슘 동원을 매개하고 세포내 NAD 수준을 조절하고, 다양한 생리학적 기능에서의 역할에 관여하고 있다(문헌[Funaro *et al.*, J Immunology 145:2390-6, 1990]; 문헌[Terhorst *et al.*, Cell 771-80, 1981]; 문헌[Guse *et al.*, Nature 398:70-3, 1999]; 문헌[Adriouch *et al.*, 14:1284-92, 2012]; 문헌[Chiarugi *et al.*, Nature Reviews 12:741-52, 2012]; 문헌[Wei *et al.*, WJBC 5:58-67, 2014]).

[0003]

급성 골수성 백혈병(AML)은 골수, 말초 혈액 및 다른 조직에서의 골수성 아세포(myeloid blast)의 클론 증폭을 특징으로 하는 이종성 혈액학적 장애(heterogeneous hematologic disorder)이다. 최근의 진보에도 불구하고, AML의 현재의 치료는 5년 무재발 생존율이 30% 미만인 것으로 여전히 만족스럽지 않다.

[0004]

따라서, AML에 대한 효과적인 치료에 대한 필요성이 남아 있다.

발명의 내용

[0005]

본 발명의 일 실시 형태는 급성 골수성 백혈병(AML)을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 본 방법은 항-CD38 항체를 AML의 치료를 필요로 하는 대상체에게 AML을 치료하기에 충분한 시간 동안 투여하는 것을 포함한다.

[0006]

본 발명의 일 실시 형태는 급성 골수성 백혈병(AML)을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 본 방법은 CD38에 결합하기 위하여, 서열 번호 4의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 5의 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 항체와 경쟁하는 항-CD38 항체를 AML의 치료를 필요로 하는 대상체에게 AML을 치료하기에 충분한 시간 동안 투여하는 것을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0007]

도 1a는 NB-4 AML 세포주에서 가교결합의 부재 하에서의 다라투무맙-유도 아폽토시스를 나타낸다. PI: 프로페듐 요오다이드.

도 1b는 NB-4 AML 세포주에서 가교결합의 존재 하에서의 다라투무맙-유도 아폽토시스를 나타낸다. PI: 프로페דים 요오다이드.

도 2a는 골수(BM), 비장(SPL) 및 말초 혈액(PB)에서의 백분율(%) 백혈병 CD45⁺CD33⁺ 세포의 감소에 의해 결정된 바와 같은 환자-유래 이종이식편(patient-derived xenograft, PDX) AML 3406 모델에서의 다라투무맙의 효능을

나타낸다. Ctrl: 무처리; IgG1: 동종형 대조군; Dara: 다라투무맙. p 값이 이 도면에 나타나 있다(동종형 대조군 vs. 다라투무맙).

도 2b는 골수(BM), 비장(SPL) 및 말초 혈액(PB)에서의 백분율(%) 백혈병 CD45⁺CD33⁺ 세포의 감소에 의해 결정된 바와 같은 환자-유래 이종이식편(PDX) AML 7577 모델에서의 다라투무맙의 효능을 나타낸다. Ctrl: 무처리; IgG1: 동종형 대조군; Dara: 다라투무맙. ns: 유의하지 않음. ***p<0.001

도 2c는 골수(BM), 비장(SPL) 및 말초 혈액(PB)에서의 백분율(%) 백혈병 CD45⁺CD33⁺ 세포의 감소에 의해 평가된, 환자-유래 이종이식편(PDX) AML 8096 모델에서의 다라투무맙의 효능을 나타낸다. Ctrl: 무처리; IgG1: 동종형 대조군; Dara: 다라투무맙. ns: 유의하지 않음. *p<0.05

도 3a는 골수에서의 총 백혈병 부하(4개의 골당 CD45⁺CD33⁺ 세포의 수)의 감소에 의해 평가된, 환자-유래 이종이식편(PDX) AML 3406 모델에서의 다라투무맙의 효능을 나타낸다. Ctrl: 무처리; IgG1: 동종형 대조군; Dara: 다라투무맙. Ctrl과 Dara 사이에 골수 백혈병 부하에서 유의한 차이는 없었다(p>0.01). 동종형 대조군 vs. 다라투무맙 처리군 사이의 p 값이 나타나 있다.

도 3b는 비장에서의 총 백혈병 부하(비장당 CD45⁺CD33⁺ 세포의 수)의 감소에 의해 평가된, 환자-유래 이종이식편(PDX) AML 3406 모델에서의 다라투무맙의 효능을 나타낸다. Ctrl: 무처리; IgG1: 동종형 대조군; Dara: 다라투무맙. 동종형 대조군 vs. 다라투무맙 처리군 사이의 p 값이 나타나 있다.

도 3c는 말초 혈액에서의 총 백혈병 부하(μl 혈액당 CD45⁺CD33⁺ 세포의 수)의 감소에 의해 평가된, 환자-유래 이종이식편(PDX) AML 3406 모델에서의 다라투무맙의 효능을 나타낸다. Ctrl: 무처리; IgG1: 동종형 대조군; Dara: 다라투무맙. 동종형 대조군 vs. 다라투무맙 처리군 사이의 p 값이 나타나 있다.

도 4a는 다라투무맙에 의한 5주의 처리 후에 환자-유래 이종이식편(PDX) AML 3406 모델의 골수(BM), 비장(SPL) 및 말초 혈액(PB)에서의 표면 CD38 발현의 다라투무맙-유도 하향조절을 나타낸다. Ctrl: 무처리; IgG1: 동종형 대조군; Dara: 다라투무맙. 동종형 대조군 vs. 다라투무맙에 대한 p 값은 이 도면에 나타낸 바와 같다.

도 4b는 다라투무맙에 의한 5주의 처리 후에 환자-유래 이종이식편(PDX) AML 3406 모델의 골수(BM), 비장(SPL) 및 말초 혈액(PB)에서의 CD38-양성 백혈병 아세포의 백분율의 다라투무맙-유도 감소를 나타낸다. Ctrl: 무처리; IgG1: 동종형 대조군; Dara: 다라투무맙. 동종형 대조군 vs. 다라투무맙 처리군 사이의 p 값이 나타나 있다.

도 5a는 환자-유래 이종이식편(PDX) 3406 모델의 골수에서의 백혈병 부하를 감소시키는 데 있어서의 다라투무맙(dara) 단독으로의 또는 다코겐(DAC) 또는 시타라빈 및 독소루비신(chemo)과의 병용물의 효능을 나타낸다. 백혈병 부하를 CD45⁺CD33⁺ 세포의 %로서 평가하였다. Ctrl: 동종형 대조군. *p<0.05; **p<0.01; ***p<.001. ns: 유의하지 않음.

도 5b는 환자-유래 이종이식편(PDX) 3406 모델의 비장에서의 백혈병 부하를 감소시키는 데 있어서의 다라투무맙(dara) 단독으로의 또는 다코겐(DAC) 또는 시타라빈 및 독소루비신(chemo)과의 병용물의 효능을 나타낸다. 백혈병 부하를 CD45⁺CD33⁺ 세포의 %로서 평가하였다. Ctrl: 동종형 대조군. *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001. ns: 유의하지 않음.

도 5c는 환자-유래 이종이식편(PDX) 모델의 말초 혈액에서의 백혈병 부하를 감소시키는 데 있어서의 다라투무맙(dara) 단독으로의 또는 다코겐(DAC) 또는 시타라빈 및 독소루비신(chemo)과의 병용물의 효능을 나타낸다. 백혈병 부하를 CD45⁺CD33⁺ 세포의 %로서 평가하였다. Ctrl: 동종형 대조군. *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001. ns: 유의하지 않음.

도 6a는 환자-유래 이종이식편(PDX) 3406 모델의 CD45⁺CD33⁺ AML 골수 아세포 상에서의 CD38 발현에 대한 다라투무맙(dara) 단독으로의 또는 다코겐(DAC) 또는 시타라빈 및 독소루비신(chemo)과의 병용물의 효과를 나타낸다. 백혈병 부하를 CD45⁺CD33⁺ 세포의 %로서 평가하였다. Ctrl: 동종형 대조군. *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001. ns: 유의하지 않음. MFI: 평균 형광 세기.

도 6b는 환자-유래 이종이식편(PDX) 3406 모델의 CD45⁺CD33⁺ AML 비장 아세포 상에서의 CD38 발현에 대한 다라투

무맙(dara) 단독으로의 또는 다코겐(DAC) 또는 시타라빈 및 독소루비신(chemo)과의 병용물의 효과를 나타낸다. 백혈병 부하를 CD45⁺CD33⁺ 세포의 %로서 평가하였다. Ctrl: 동종형 대조군. *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001. ns: 유의하지 않음.

도 6c는 환자-유래 이종이식편(PDX) 3406 모델의 CD45⁺CD33⁺ AML 말초 혈액 아세포 상에서의 CD38 발현에 대한 다라투무맙(dara) 단독으로의 또는 다코겐(DAC) 또는 시타라빈 및 독소루비신(chemo)과의 병용물의 효과를 나타낸다. 백혈병 부하를 CD45⁺CD33⁺ 세포의 %로서 평가하였다. Ctrl: 동종형 대조군. *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001. ns: 유의하지 않음.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0008] "CD38"은 인간 CD38 단백질(동의어: ADP-리보실 사이클라제 1, cADPr 하이드롤라제 1, 고리형 ADP-리보스 하이드롤라제 1)을 지칭한다. 인간 CD38은 서열 번호 1에 나타낸 아미노산 서열을 갖는다.
- [0009] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "항체"는 넓은 의미로 의미되며, 뮤린, 인간, 인간-적응화(human-adapted), 인간화 및 키메라 단일클론 항체를 포함하는 단일클론 항체, 항체 단편, 이중특이성 또는 다중특이성 항체, 이량체성, 사량체성, 또는 다량체성 항체, 및 단일쇄 항체를 포함하는 면역글로불린 분자를 포함한다.
- [0010] 면역글로불린은 중쇄 불변 도메인 아미노산 서열에 따라, 5개의 주요 분류, 즉 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM으로 정해질 수 있다. IgA 및 IgG는 동종형 IgA₁, IgA₂, IgG₁, IgG₂, IgG₃ 및 IgG₄로 추가로 하위분류화된다. 임의의 척추동물 종의 항체 경쇄는 그의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여, 명확하게 별개인 2개의 유형, 즉 카파(κ) 및 람다(λ) 중 하나로 정해질 수 있다.
- [0011] "항체 단편"은 중쇄 및/또는 경쇄 항원 결합 부위, 예컨대 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 1, 2 및 3, 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 1, 2 및 3, 중쇄 가변 영역(VH), 또는 경쇄 가변 영역(VL)을 보유하는 면역글로불린 분자의 일부분을 지칭한다. 항체 단편은 VL, VH, CL 및 CHI 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; 힌지(hinge) 영역에서 이황화물 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab)₂ 단편; VH 및 CHI 도메인으로 이루어진 Fd 단편; 항체의 단일 아암(arm)의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편; 도메인 항체(dAb) 단편(문헌[Ward et al (1989) *Nature* 341:544- 546]) - 이는 VH 도메인으로 이루어짐 - 을 포함한다. VH 및 VL 도메인은 조작되고(engineered) 합성 링커를 통해 함께 연결되어 다양한 유형의 단일쇄 항체 설계를 형성할 수 있으며, 여기서 VH/VL 도메인은 VH 및 VL 도메인이 별도의 단일쇄 항체 작제물에 의해 발현되는 경우에 분자내에서, 또는 분자간에 쌍을 이루어서 1가 항원 결합 부위, 예컨대 단일쇄 Fv(scFv) 또는 이중항체(diabody)를 형성하며, 이는, 예를 들어 국제 특허 출원 공개 WO1998/44001호, WO1988/01649호, WO1994/13804호, 및 WO1992/01047호에 기재되어 있다. 이들 항체 단편은 당업자에게 잘 알려진 기법을 사용하여 얻어지며, 이들 단편은 전장(full length) 항체와 동일한 방식으로 유용성을 위해 스크리닝된다.
- [0012] 어구 "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체들이 사실상 없는 항체 또는 항체 단편을 지칭한다 (예를 들어, CD38에 특이적으로 결합하는 단리된 항체에는 인간 CD38 이외의 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 사실상 없다). 그러나, CD38에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 다른 항원들, 예컨대 인간 CD38의 오르토상동체(ortholog), 예컨대 마카카 파스키콜라리스(*Macaca fascicularis*)(원숭이(*cynomolgus*)) CD38과의 교차-반응성을 가질 수 있다. 게다가, 단리된 항체에는 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 사실상 없을 수 있다.
- [0013] 항체 가변 영역은 3개의 "항원 결합 부위"가 개재된 "프레임워크" 영역으로 이루어진다. 항원 결합 부위는 하기의 다양한 용어를 사용하여 정의된다: 상보성 결정 영역(CDR)은 VH에 3개(HCDR1, HCDR2, HCDR3), 그리고 VL에 3개(LCDR1, LCDR2, LCDR3) 존재하며, 서열 가변성에 기초하고(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]), "초가변 영역", "HVR", 또는 "HV"는 VH에 3개(H1, H2, H3), 그리고 VL에 3개(L1, L2, L3) 존재하며, 초티아 및 레스크(Chothia and Lesk)에 의해 정의된 바와 같이 구조에서 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. 인터내셔널 이뮤노진티스(International ImMunoGeneTics, IMGT) 데이터베이스 (http://www_imgt_org)는 항원-결합 부위의 표준화된 넘버링과 정의를 제공한다. CDR, HV, 및 IMGT 도해 사이

의 관련성은 문헌[Lefranc et al., Dev Comparat Immunol 27:55-77, 2003]에 기재되어 있다.

[0014] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "초티아 잔기"는 알-라지카니(Al-Lazikani)에 따라 넘버링된 항체 VL 및 VH 잔기이다(문헌[Al-Lazikani et al., J Mol Biol 273:927-48, 1997]).

[0015] "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.

[0016] "인간화 항체"는 항원 결합 부위가 인간 이외의 종으로부터 유래되고 가변 영역 프레임워크가 인간 면역글로불린 서열로부터 유래되는 항체를 지칭한다. 인간화 항체는 프레임워크 영역 내에 치환을 포함할 수 있으므로, 프레임워크는 발현된 인간 면역글로불린 또는 생식세포계열 유전자 서열의 정확한 카피가 아닐 수 있다.

[0017] "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 억셉터 인간 프레임워크를 선택함으로써 인간화된다.

[0018] "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.

[0019] 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, 과지 상에 디스플레이된 인간 면역글로불린 유전자 라이브러리, 및 인간 면역글로불린 유전자좌를 담지하는 유전자도입 인간 이외의 동물, 예컨대 마우스를 포함한다. "인간 항체"는 인간 생식세포계열 또는 재배열된 면역글로불린 서열과 비교할 때 아미노산 차이를 포함할 수 있는데, 이는, 예를 들어 천연 벌생 체세포 돌연변이 또는 프레임워크 또는 항원 결합 부위 내의 치환의 의도적 도입에 기인한다. 전형적으로, 인간 항체는 인간 생식세포계열 또는 재배열된 면역글로불린 유전자에 의해 인코딩된 아미노산 서열과 아미노산 서열이 적어도 약 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 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, 또는, 예를 들어 문헌[Shi et al., J Mol Biol 397:385-96, 2010] 및 국제 특허 출원 공개 WO2009/085462호에 기재된 바와 같이 과지 상에 디스플레이된 인간 면역글로불린 유전자 라이브러리 내로 도입된 합성 HCDR3을 함유할 수 있다. 항원 결합 부위가 인간 이외의 종으로부터 유래되는 항체는 인간 항체의 정의에 포함되지 않는다.

[0020] 단리된 인간화 항체는 합성 항체일 수 있다. 인간 항체는 합성 CDR 및/또는 합성 프레임워크를 도입시킨 과지 디스플레이와 같은 시스템을 사용하여 생성될 수 있거나, 시험관내(*in vitro*) 돌연변이 생성을 거쳐 항체 특성을 개선할 수 있다.

[0021] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "재조합 항체"는 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 모든 항체를 포함하는데, 이러한 항체는, 예컨대 인간 면역글로불린 유전자를 위해 유전자도입 또는 염색체도입된(transchromosomal) 동물, 예를 들어 마우스 또는 래트로부터 단리된 항체 또는 그로부터 제조된 하이브리도마(hybridoma)(하기에 추가로 기술됨), 항체를 발현하도록 형질전환된 숙주 세포로부터 단리된 항체, 재조합된 조합 항체 라이브러리(recombinant, combinatorial antibody library)로부터 단리된 항체, 및 다른 DNA 서열에 대해 인간 면역글로불린 유전자 서열의 스플라이싱을 포함하는 임의의 다른 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 항체, 또는, 예를 들어 이중특이성 항체를 생성하기 위해 Fab 아암 교환을 사용하여 시험관내에서 생성되는 항체이다.

[0022] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "단일클론 항체"는 단일 분자 조성의 항체 분자의 조제물을 지칭한다. 단일 클론 항체 조성물은 특정 에피토프(epitope)에 대해 단일 결합 특이성 및 친화성을 나타내거나, 또는 이중특이성 단일클론 항체의 경우에는, 2개의 별개의 에피토프에 대해 이중 결합 특이성을 나타낸다.

[0023] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "에피토프"는 항체가 특이적으로 결합하는 항원의 부분을 의미한다. 에피토프는 통상 아미노산 또는 다당류 측쇄와 같은 모이어티(moiety)의 화학적으로 활성(예컨대, 극성, 비극성 또는 소수성)인 표면 그룹화(grouping)로 이루어지며, 특이적인 3차원 구조 특징뿐만 아니라 특이적인 전하 특징을

가질 수 있다. 에피토프는 입체구조 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 3차원 공간에서 아주 근접하게 된다.

- [0024] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "변이체"는 하나 이상의 변형(modification), 예를 들어 치환, 삽입, 또는 결실에 의해 기준 폴리펩티드 또는 기준 폴리뉴클레오티드와 상이한 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드를 지칭한다.
- [0025] "상승효과", "상승작용" 또는 "상승적"은 병용물의 예측된 부가적 효과보다 더 높은 것을 의미한다.
- [0026] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "와 병용하여"는 둘 이상의 치료제가 대상체에게 혼합물 상태로 함께 투여되거나, 단제(single agent)로서 동시에 투여되거나, 또는 단제로서 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있음을 의미한다.
- [0027] "치료하다" 또는 "치료"는, 원치 않는 생리학적 변화 또는 질병, 예컨대 종양 또는 종양 세포의 발생, 증폭 또는 확산을 둔화(감퇴)시키거나, 치료 동안 유익하거나 원하는 임상 결과를 제공하는 것이 목적인 치료적 처리를 지칭한다. 유익하거나 원하는 임상 결과는, 검출가능하든 검출 불가능하든 어느 것이든 간에, 증상의 경감, 질병 정도의 저하, 안정화된(즉, 악화되지 않는) 질병 상태, 질병 진행의 지연 또는 감속, 질병 상태의 개선 또는 고식, 및 관해(remission)(부분 또는 전체 어느 것이든)를 포함한다. "치료"는 또한 대상체가 치료를 받지 않고 있을 경우에 예측되는 생존과 비교할 때 연장되는 생존을 의미할 수 있다. 치료를 필요로 하는 대상체는 원치 않는 생리학적 변화 또는 질병을 이미 갖는 대상체뿐만 아니라 생리학적 변화 또는 질병을 갖기 쉬운 대상체도 포함한다.
- [0028] (예를 들어, 세포, 예컨대 종양 세포와 관련하여) "성장을 억제한다"는, 치료제 또는 치료제들 또는 약물의 병용물과 접촉될 때 시험관내 또는 생체내 세포 성장에 있어서, 당업자에게 잘 알려진 적절한 제어 조건에서 성장된 동일한 세포의 성장과 대비할 때, 측정가능한 감소를 지칭한다. 시험관내 또는 생체내 세포 성장의 억제는 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 99%, 또는 100%일 수 있다. 세포 성장의 억제는 다양한 기전에 의해, 예를 들어 항체-의존성 세포-매개성 세포독성(ADCC), 항체 의존성 세포 식세포작용(ADCP), 보체 의존성 세포독성(CDC), 아폽토시스, 괴사, CD38 효소 활성의 억제에 의해, 또는 세포 증식의 억제에 의해 일어날 수 있다.
- [0029] "치료적 유효량"은 필요한 투여량에서 그리고 필요한 시간 동안 원하는 치료 결과를 달성하는 데 유효한 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 개체의 질병 상태, 연령, 성별, 및 체중, 그리고 치료제 또는 치료제들의 병용물이 개체에서 원하는 반응을 유도하는 능력과 같은 인자들에 따라 변동될 수 있다. 유효한 치료제 또는 치료제들의 병용물의 예시적인 지표는, 예를 들어 환자의 개선된 웰빙(well-being), 종양 부하(tumor burden)의 감소, 종양의 정지성 또는 지연성 성장, 및/또는 체내의 다른 위치로의 암 세포의 전이의 부재를 포함한다.
- [0030] 본 명세서에 기재된 본 발명의, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서의 일 실시 형태는 급성 골수성 백혈병(AML)을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 본 방법은 항-CD38 항체를 AML의 치료를 필요로 하는 대상체에게 AML을 치료하기에 충분한 시간 동안 투여하는 것을 포함한다.
- [0031] 본 명세서에 기재된 본 발명의, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서의 다른 실시 형태는 급성 골수성 백혈병(AML)을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 본 방법은 CD38에 결합하기 위하여, 서열 번호 4의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 5의 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 항체와 경쟁하는 항-CD38 항체를 AML의 치료를 필요로 하는 대상체에게 AML을 치료하기에 충분한 시간 동안 투여하는 것을 포함한다.
- [0032] 본 명세서에 기재된 본 발명의, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서의 다른 실시 형태는 급성 골수성 백혈병(AML)을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 본 방법은 인간 CD38(서열 번호 1)의 영역 SKRNIQFSCKNIYR(서열 번호 2) 및 영역 EKVQTLEAWVIHGG(서열 번호 3)에 결합하는 항-CD38 항체를 AML의 치료를 필요로 하는 대상체에게 AML을 치료하기에 충분한 시간 동안 투여하는 것을 포함한다.
- [0033] 항-CD38 항체는, 항체가 서열 번호 2 및 서열 번호 3 내의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14개의 잔기에 결합하는 경우, 인간 CD38(서열 번호 1)의 영역 SKRNIQFSCKNIYR(서열 번호 2) 및 영역 EKVQTLEAWVIHGG(서열 번호 3)에 결합한다. 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들을 포함하여 본 명세서에 개시된 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 인간 CD38(서열 번호 1)의 영역 SKRNIQFSCKNIYR(서열 번호 2) 내의 적어도 하나의 아미노산 및 영역 EKVQTLEAWVIHGG(서열 번호 3) 내의 적어도 하나의 아미노산에 결합한다. 하기에

열거된 넘버링된 실시 형태들을 포함하여 본 명세서에 개시된 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 인간 CD38(서열 번호 1)의 영역 SKRNIQFSCKNIYR(서열 번호 2) 내의 적어도 2개의 아미노산 및 영역 EKVQTLEAWVIHGG(서열 번호 3) 내의 적어도 2개의 아미노산에 결합한다. 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들을 포함하여 본 명세서에 개시된 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 인간 CD38(서열 번호 1)의 영역 SKRNIQFSCKNIYR(서열 번호 2) 내의 적어도 3개의 아미노산 및 영역 EKVQTLEAWVIHGG(서열 번호 3) 내의 적어도 3개의 아미노산에 결합한다. 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들을 포함하여 본 명세서에 개시된 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 인간 CD38(서열 번호 1)의 영역 SKRNIQFSCKNIYR(서열 번호 2) 내의 적어도 잔기 KRN 및 영역 EKVQTLEAWVIHGG(서열 번호 3) 내의 적어도 잔기 VQLT(서열 번호 14)에 결합한다.

[0034] 인간 CD38(서열 번호 1)의 영역 SKRNIQFSCKNIYR(서열 번호 2) 및 영역 EKVQTLEAWVIHGG(서열 번호 3)에 또는 최소한으로 상기에 나타낸 바와 같은 잔기 KRN 및 VQLT(서열 번호 14)에 결합하는 예시적인 항체는 다라투무맙(국제 특허 출원 공개 WO2006/0998647호 참조)이다. 다라투무맙은, 각각 서열 번호 4 및 5에 나타낸 VH 및 VL 아미노산 서열; 각각 서열 번호 6, 7 및 8의 중쇄 CDR HCDR1, HCDR2 및 HCDR3; 및 각각 서열 번호 9, 10 및 11의 경쇄 CDR LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하고, IgG1/ κ 아형을 갖는다. 다라투무맙의 중쇄 아미노산 서열은 서열 번호 12에 나타나 있고, 경쇄 아미노산 서열은 서열 번호 13에 나타나 있다.

[0035] 본 명세서에 기재된 본 발명의, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서의 다른 실시 형태는 급성 골수성 백혈병(AML)을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 본 방법은 각각 서열 번호 4 및 5의 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 항-CD38 항체를 AML의 치료를 필요로 하는 대상체에게 AML을 치료하기에 충분한 시간 동안 투여하는 것을 포함한다.

[0036] 본 명세서에 기재된 본 발명의, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서의 다른 실시 형태는 급성 골수성 백혈병(AML)을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 본 방법은 각각 서열 번호 6, 7 및 8의 중쇄 CDR HCDR1, HCDR2 및 HCDR3, 및 각각 서열 번호 9, 10 및 11의 경쇄 CDR LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 항-CD38 항체를 AML의 치료를 필요로 하는 대상체에게 AML을 치료하기에 충분한 시간 동안 투여하는 것을 포함한다.

[0037] 서열 번호 1

```
MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRAGLCLGVSLVLILVVVLAVVVPRWRQQWSGPGT
TKRFPETVLARCVKYTEJHPEMRHVDCQSVDKAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLM
KLGTQTVPCKILLWSRIKDLAHQFTQVQRDMFTLEDTLGYLADDLTWCGEFN
TSKINYQSCPDKWRKDCSNNPVSFWKTVSRRFAEAAACDVVHVMLNGRSRKIFDK
NSTFGSVEVHNLLQPEKVQTLAEWVIIHGGRQEDSRDLCQDPTEIKELESHISKRNIQFSC
KNIYRPDKFLQCVKNPEDSSCTSEI
```

[0038] 서열 번호 2

SKRNIQFSCKNIYR

[0041] 서열 번호 3

EKVQTLEAWVIHGG

[0043] 서열 번호 4

```
EVQLLESGGGLVQPGGLSLCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSA
ISGSGGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDK
```

[0044] ILWFGEPVFDYWQGQTLTVSS

[0045] 서열 번호 5

```
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD
ASN RAT GIP AR FSGSGSGTDF TL TISS LE PED FAV YYC QQ RS NW PPT FGQ
GTK V EI K
```

[0047]	서열 번호 6
[0048]	SFAMS
[0049]	서열 번호 7
[0050]	AISGSGGGTYYADSVKG
[0051]	서열 번호 8
[0052]	DKILWFGEPVFDY
[0053]	서열 번호 9
[0054]	RASQSVSSYLA
[0055]	서열 번호 10
[0056]	DASN RAT
[0057]	서열 번호 11
[0058]	QQRSNWPPTF
[0059]	서열 번호 12
[0060]	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWWSAISGSG GGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGEPVF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHCTPPCAPELLGGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
[0061]	서열 번호 13
[0062]	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASN RAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
[0063]	서열 번호 14
[0064]	VQLT
[0065]	항체는 잘 알려진 시험관내 방법을 사용하여 CD38에 결합하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 갖는 다라투무맙과의 그들의 경쟁에 대해 평가될 수 있다. 예시적인 방법에서는, CD38을 재조합적으로 발현하는 CHO 세포를 비표지된 다라투무맙과 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 세포외 부분을 ELISA 플레이트의 표면 상에 코팅할 수 있다. 과량의 비표지된 다라투무맙을 약 15분 동안 첨가하고, 이어서 비오티닐화 시험 항체를 첨가 할 수 있다. PBS/트윈(Tween) 중에서 세척한 후에, 고추냉이 퍼옥시다제(HRP)-접합된 스트렙타비딘 및 표준 방법을 사용하여 검출된 신호를 사용하여 비오티닐화 시험 항체의 결합을 검출할 수 있다. 경쟁 검정에서, 다라투무맙이 표지되고 시험 항체가 비표지될 수 있음이 용이하게 명백하다. 시험 항체는, 다라투무맙이 시험 항체의 결합을 억제할 때, 또는 시험 항체가 다라투무맙의 결합을 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%,

95% 또는 100%로 억제할 때 다라투무맙과 경쟁한다. 시험 항체의 에피토프는, 예를 들어 알려진 방법을 사용하여 웨პ티드 맵핑 또는 수소/중수소 보호 검정에 의해, 또는 결정 구조의 결정에 의해 추가로 규정될 수 있다.

[0066] CD38 상에서 다라투무맙과 동일한 영역에 결합하는 항체는, 예를 들어 표준 방법을 사용하여 그리고 본 명세서에 기재된 바와 같이 서열 번호 2 및 3에 나타낸 아미노산 서열을 갖는 웨პ티드로 마우스를 면역화함으로써 생성될 수 있다. 항체는, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같이 그리고 잘 알려진 방법을 사용하여 시험관내에서 CD38에 결합하기 위한 다라투무맙과 시험 항체 사이의 경쟁을 검정함으로써 추가로 평가될 수 있다.

[0067] 본 명세서에 기재된 본 발명의 임의의 실시 형태에, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에 사용될 수 있는 다른 예시적인 항-CD38 항체는 하기와 같다:

[0068] 각각 서열 번호 15 및 16의 VH 및 VL 서열을 포함하고 미국 특허 제7,829,693호에 기재된 mAb003. mAb003의 VH 및 VL은 IgG1/ κ로 발현될 수 있다.

[0069] 서열 번호 15

QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAFSWVRQAPGQGLEWMGRVIPF
LGIANSOKFQGRVTITADKSTSTAY

[0070] MDLSSLRSEDTAVYYCARDIAALGPFDYWGQGTLVTVSSAS

[0071] 서열 번호 16

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPEAKPKSLIYAASSLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQNSYPRTFGQGTTKVEIK;

[0072] 각각 서열 번호 17 및 18의 VH 및 VL 서열을 포함하고 미국 특허 제7,829,693호에 기재된 mAb024. mAb024의 VH 및 VL은 IgG1/ κ로 발현될 수 있다.

[0073] 서열 번호 17

EVQLVQSGAEVKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGHIYPH
DSDARYSPSFQGVTFSAKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHVGWGSRYW
YFDLWGRGTLVTVSS

[0074] 서열 번호 18

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RAT
GIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTTKVEIK;

[0075] 각각 서열 번호 19 및 20의 VH 및 VL 서열을 포함하고 미국 특허 제8,088,896호에 기재된 MOR-202(MOR-03087). MOR-202의 VH 및 VL은 IgG1/ κ로 발현될 수 있다.

[0076] 서열 번호 19

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWVSGISGD
PSNTYYADSVKGRTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTGFA
YWGQGTLVTVSS

[0077] 서열 번호 20

DIELTQPPSVVAPGQTARISCSGDNLRHYYYWYQQKPGQAPVLVIYGDSKRPS
GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDADYYCQTYTGGASLVFGGGTKLTVLGQ;

[0078] 각각 서열 번호 21 및 22의 VH 및 VL 서열을 포함하고 미국 특허 제8,153,765호에 기재된 이사톡시맙. 이사톡시맙의 VH 및 VL은 IgG1/ κ로 발현될 수 있다.

[0079] 서열 번호 21:

QVQLVQSGAEVAKPGTSVKLSCKASGYTFTDYWMQWVKQRPGQGLEWIGT
IYPGDGDTGYAQKFQGKATLTADKSSKTVYMHLSSLASEDSAVYYCARGD
YYGSNSLDYWGQGTSVTVSS

[0086]

서열 번호 22:

DIVMTQSHLSMSTS LGDPV SITCKASQDVSTVV AWYQQKPGQSPRRLIYS
ASYRYIGVPDRFTGSGAGTDFTFTISSVQAEDLAVYYCQQHYSPPYTFGG
GTKLEIK.

[0087]

본 발명의 방법에서 사용될 수 있는 다른 예시적인 항-CD38 항체는 국제 특허 출원 공개 W005/103083호, 국제 특허 출원 공개 W006/125640호, 국제 특허 출원 공개 W007/042309호, 국제 특허 출원 공개 W008/047242호 또는 국제 특허 출원 공개 W014/178820호에 기재된 것들을 포함한다.

[0089]

본 명세서에 기재된 본 발명의, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서의 다른 실시 형태는 급성 골수성 백혈병(AML)을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 본 방법은 각각 서열 번호 15 및 16의 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 항-CD38 항체를 AML의 치료를 필요로 하는 대상체에게 AML을 치료하기에 충분한 시간 동안 투여하는 것을 포함한다.

[0090]

본 명세서에 기재된 본 발명의, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서의 다른 실시 형태는 급성 골수성 백혈병(AML)을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 본 방법은 각각 서열 번호 17 및 18의 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 항-CD38 항체를 AML의 치료를 필요로 하는 대상체에게 AML을 치료하기에 충분한 시간 동안 투여하는 것을 포함한다.

[0091]

본 명세서에 기재된 본 발명의, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서의 다른 실시 형태는 급성 골수성 백혈병(AML)을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 본 방법은 각각 서열 번호 19 및 20의 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 항-CD38 항체를 AML의 치료를 필요로 하는 대상체에게 AML을 치료하기에 충분한 시간 동안 투여하는 것을 포함한다.

[0092]

본 명세서에 기재된 본 발명의, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서의 다른 실시 형태는 급성 골수성 백혈병(AML)을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 본 방법은 각각 서열 번호 21 및 22의 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 항-CD38 항체를 AML의 치료를 필요로 하는 대상체에게 AML을 치료하기에 충분한 시간 동안 투여하는 것을 포함한다.

[0093]

항체의 Fc 부분은 항체-의존성 세포-매개성 세포독성(ADCC), 항체-의존성 세포 식세포작용(ADCP) 또는 보체 의존성 세포독성(CDC)과 같은 항체 이펙터 기능을 매개할 수 있다. 그러한 기능은 식세포작용 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.

[0094]

본 명세서에 기재된 방법에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 동종형을 갖는다.

[0095]

본 명세서에 기재된 방법에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 아폽토시스에 의해 CD38을 발현하는 AML 세포의 치사를 유도한다.

[0096]

본 명세서에 기재된 방법에, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에 사용되는 항-CD38 항체는 아폽토시스에 의해 AML 세포의 치사를 유도할 수 있다. 아폽토시스를 평가하기 위한 방법은 잘 알려져 있으며, 예를 들어 표준 방법을 사용하는 아넥신 IV 염색을 포함한다. 본 발명의 방법에 사용되는 항-CD38 항체는 세포의 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%로 아폽토시스를 유도할 수 있다.

[0097]

본 명세서에 기재된 방법에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 항-CD38은 ADCC에 의해 CD38을 발현하는 AML 세포의 치사를 유도한다.

[0098]

본 명세서에 기재된 방법에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 항-CD38은 CDC에 의해 CD38을 발현하는 AML 세포의 치사를 유도한다.

[0099]

본 명세서에 기재된 방법에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 ADCP에 의해 CD38을 발현하는 AML 세포의 치사를 유도한다.

- [0100] 본 명세서에 기재된 방법에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 ADCC 및 CDC에 의해 CD38을 발현하는 AML 세포의 치사를 유도한다.
- [0101] "항체-의존성 세포성 세포독성", "항체-의존성 세포-매개성 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 세포, 단핵구, 대식세포 및 호중구의 상호작용에 의존하는 세포사를 유도하기 위한 기전이다. 예를 들어, NK 세포는 Fc γ RIIIa를 발현하며, 한편 단핵구는 Fc γ RI, Fc γ RII 및 Fc γ RIIIa를 발현한다. 항체-코팅된 표적 세포, 예컨대 CD38-발현 세포의 죽음은 막 세공-형성 단백질 및 프로테아제의 분비를 통한 이펙터 세포 활성의 결과로서 일어난다. 항-CD38 항체의 ADCC 활성을 평가하기 위하여, 항체는 면역 이펙터 세포와 조합된 CD38-발현 세포에 첨가될 수 있으며, 이는 항원 항체 복합체에 의해 활성화되어 표적 세포를 세포용해시킬 수 있다. 일반적으로 세포용해는 용해된 세포로부터의 표지(예를 들어, 방사성 기질, 형광 염료 또는 천연 세포내 단백질)의 방출에 의해 탐지된다. 그러한 검정을 위한 예시적인 이펙터 세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 및 NK 세포를 포함한다. 예시적인 표적 세포는 다우디(Daudi) 세포(ATCC® CCL-213™) 또는 CD38을 발현하는 B 세포 백혈병 또는 림프종 종양 세포를 포함한다. 예시적인 검정에서는, 표적 세포를 2시간 동안 20 μ Ci의 51 Cr로 표지하고 광범위하게 세척한다. 표적 세포의 세포 농도는 1×10^6 개 세포/ml로 조정될 수 있고, 다양한 농도의 항-CD38 항체가 첨가된다. 다우디 세포를 40:1의 이펙터:표적 세포 비로 첨가함으로써 검정이 시작된다. 37°C에서 3시간 동안 인큐베이션 후에, 원심분리에 의해 검정을 정지하고, 용해된 세포로부터의 51 Cr 방출을 신틸레이션 카운터에서 측정한다. 세포성 세포독성의 백분율은 % 최대 용해율로 계산될 수 있는데, 용해는 3% 과염소산을 표적 세포에 첨가함으로써 유도될 수 있다. 본 발명의 방법에 사용되는 항-CD38 항체는 대조군의 약 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%로 ADCC를 유도할 수 있다(세포 용해는 3% 과염소산으로 유도됨).
- [0102] "항체-의존성 세포 식세포작용"("ADCP")은 식세포, 예컨대 대식세포 또는 수지상 세포에 의한 내재화에 의한 항체-코팅된 표적 세포의 제거의 기전을 지칭한다. ADCP는, 이펙터 세포로서 단핵구-유래 대식세포를, 그리고 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 평가될 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 인큐베이션 될 수 있다. 인큐베이션 후에, 세포는 아キュ타제를 사용하여 탈착될 수 있다. 대식세포는 형광 표지에 커플링된 항-CD11b 및 항-CD14 항체로 확인될 수 있으며, % 식세포작용은 표준 방법을 사용하여 CD11 $^+$ CD14 $^+$ 대식세포에서의 % GFP 형광에 기초하여 결정될 수 있다. 본 발명의 방법에 사용되는 항-CD38 항체는 약 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%로 ADCP를 유도할 수 있다.
- [0103] "보체-의존성 세포독성" 또는 "CDC"는, 표적-결합된 항체의 Fc 이펙터 도메인이 보체 성분 C1q에 결합하여 이를 활성화하고, 이는 다시 보체 캐스케이드를 활성화하여 표적 세포사를 초래하는 세포사 유도 기전을 지칭한다. 보체의 활성화는 또한 표적 세포 표면 상에의 보체 성분의 침착을 가져올 수 있는데, 이는 백혈구 상의 보체 수용체(예를 들어, CR3)에 결합함으로써 ADCC를 용이하게 한다. CD38-발현 세포의 CDC는, 예를 들어 RPMI-B(1% BSA로 보충된 RPMI) 중에서 1×10^5 개 세포/웰(50 μ l/웰)로 다우디 세포를 플레이팅하고, 0 내지 100 μ g/ml의 최종 농도로 웰에 50 μ l의 항-CD38 항체를 첨가하고, 실온에서 15분 동안 반응물을 인큐ベ이션하고, 11 μ l의 혼주된 인간 혈청을 웰에 첨가하고, 37°C에서 45분 동안 반응물을 인큐ベ이션함으로써 측정될 수 있다. 용해된 세포의 백분율(%)은 표준 방법을 사용하여 FACS 검정에서 % 프로피듭 요오다이드 염색된 세포로서 검출될 수 있다. 본 발명의 방법에 사용되는 항-CD38 항체는 약 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%로 CDC를 유도할 수 있다.
- [0104] ADCC를 유도하는 단일클론 항체의 능력은 그의 올리고당 성분을 조작함으로써 향상될 수 있다. 인간 IgG1 또는 IgG3는 잘 알려진 바이안테나리(biantennary) G0, G0F, G1, G1F, G2 또는 G2F 형태의 글리칸의 대부분에 의해 Asn297에서 N-글리코실화된다. 비조작된 CHO 세포에 의해 생성된 항체는 전형적으로 약 85% 이상의 글리칸 푸코스 함량을 갖는다. Fc 영역에 부착된 바이안테나리 복합형(complex-type) 올리고당으로부터의 코어(core) 푸코스의 제거는, 항원 결합 또는 CDC 활성을 변경시키지 않고서, 개선된 Fc γ RIIIa 결합을 통해 항체의 ADCC를 향상시킨다. 그러한 mAb는 바이안테나리 복합형의 Fc 올리고당을 담지하는 비교적 고도로 탈푸코실화된 항체의 성공적인 발현으로 이어지는 것으로 보고된 상이한 방법들을 사용하여 달성될 수 있는데, 이러한 방법에는, 예

컨대 하기와 같은 것이 있다: 배양물 오스몰랄 농도(osmolality)의 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 ® 1,6-푸코실트랜스퍼라제(FUT8) 유전자에 대한 짧은 간섭(small interfering) RNA의 도입(문헌[Mori *et al.*, Biotechnol Bioeng 88:901-908, 2004]), 또는 β -1,4-N-아세틸글루코사미널트랜스퍼라제 III과 골지(Golgi) α -만노시다제 II 또는 강력한 알파-만노시다제 I 억제제인 키푸넨신(kifunensine)의 공발현(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]). 본 발명의 방법에, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에 사용되는 항-CD38 항체에 의해 유도된 ADCC는 또한 항체 Fc에서의 소정 치환에 의해 향상될 수 있다. 예시적인 치환은, 예를 들어 미국 특허 제6,737,056호에 기재된 바와 같은 아미노산 위치 256, 290, 298, 312, 356, 330, 333, 334, 360, 378 또는 430(잔기 넘버링은 EU 인덱스에 따름)에서의 치환이다.

- [0105] 본 명세서에 기재된 일부 방법에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 항체 Fc에서의 치환을 포함한다.
- [0106] 본 명세서에 기재된 일부 방법에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 항체 Fc 내의 아미노산 위치 256, 290, 298, 312, 356, 330, 333, 334, 360, 378 또는 430(잔기 넘버링은 EU 인덱스에 따름)에서의 치환을 포함한다.
- [0107] 본 명세서에 기재된 일부 방법에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 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 갖는다.
- [0108] 본 명세서에 기재된 일부 방법에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 푸코스 함량이 약 50%, 40%, 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 갖는다.
- [0109] Fc에서의 치환 및 감소된 푸코스 함량은 항-CD38 항체의 ADCC 활성을 향상시킬 수 있다.
- [0110] "푸코스 함량"은 Asn297에서의 당 사슬 내의 푸코스 단당의 양을 의미한다. 푸코스의 상대량은 모든 당구조(glycostructure)에 대한 푸코스-함유 구조의 백분율이다. 이들은, 예를 들어 하기와 같은 다수의 방법에 의해 특성화 및 정량화될 수 있다: 1) 국제 특허 출원 공개 WO2008/077546호에 기재된 바와 같이 N-글리코시다제 F 처리된 샘플(예를 들어, 복합, 혼성, 및 올리고- 및 고-만노스 구조)의 MALDI-TOF를 사용하는 방법; 2) Asn297 글리칸의 효소적 방출을 행하고, 이어서, 유도체화하고, 형광 검출을 사용하는 HPLC(UPLC) 및/또는 HPLC-MS(UPLC-MS)에 의해 검출/정량화함에 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 mAb를 구성 웹티드들로 효소분해하고, 이어서 HPLC-MS(UPLC-MS)에 의해 분리, 검출 및 정량화하는 방법; 또는 5) Asn297에서의 PNGase F에 의한 특이적인 효소적 탈글리코실화에 의해 mAb 단백질로부터 mAb 올리고당을 분리하는 방법. 방출된 올리고당은 형광단으로 표지되고, 하기를 가능하게 하는 다양한 상보적 기법에 의해 분리 및 확인될 수 있다: 실험 질량과 이론 질량의 비교에 의한 매트릭스-보조 레이저 탈착 이온화(matrix-assisted laser desorption ionization, MALDI) 질량 분석에 의한 글리칸 구조의 미세한 특성화, 이온 교환 HPLC(글리코셉(GlycoSep) C)에 의한 시알릴화도(degree of sialylation)의 결정, 순상 HPLC(글리코셉 N)에 의한 친수성 기준에 따른 올리고당 형태의 분리 및 정량화, 및 고성능 모세관 전기영동-레이저 유도 형광(high performance capillary electrophoresis-laser induced fluorescence, HPCE-LIF)에 의한 올리고당의 분리 및 정량화.
- [0111] 본 출원에 사용되는 바와 같이, "저 푸코스" 또는 "저 푸코스 함량"은 푸코스 함량이 약 0% 내지 15%인 항체를 지칭한다.
- [0112] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "정상 푸코스" 또는 "정상 푸코스 함량"은 푸코스 함량이 약 50% 초과, 전형적으로 약 60%, 70%, 80% 초과 또는 85% 초과인 항체를 지칭한다.
- [0113] 본 명세서에 기재된 방법에, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에 사

용되는 항-CD38 항체는 CD38 효소 활성의 조절에 의해 AML 세포의 치사를 유도할 수 있다. CD38은 NAD로부터의 고리형 ADP-리보스(cADPR) 및 ADPR의 형성을 촉매하는 ADP-리보실 사이클라제 활성을 갖는 다기능성 엑토효소이다. CD38은 또한 산성 조건 하에서 NADP⁺의 니코틴아미드 기를 니코틴산과 교환하는 것을 촉매하여 NAADP⁺(니코틴산-아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트)를 생성한다. 본 발명의 방법에 사용되는 항-CD38 항체에 의한 인간 CD38의 효소 활성의 조절은 문헌[Graeff *et al.*, J. Biol. Chem. 269, 30260-30267, (1994)]에 기재된 검정에서 측정될 수 있다. 예를 들어, 기질 NGD⁺를 CD38과 인큐베이션할 수 있고, 고리형 GDP-리보스(cGDP)의 생산의 조절을 다양한 농도의 항체의 첨가 후 상이한 시점에서 340 nM에서의 여기(excitation) 및 410 nM에서의 방출에서 분광광도계에 의해 모니터링할 수 있다. cADPR의 합성의 억제는 문헌[Munshi *et al.*, J. Biol. Chem. 275, 21566-21571, (2000)]에 기재된 HPLC 방법에 따라 결정될 수 있다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 방법에, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에 사용되는 항-CD38 항체는, 각각 서열 번호 6, 7 및 8의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 1(HCDR1), 2(HCDR2) 및 3(HCDR3) 서열을 포함한다.

[0114] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일부 방법에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는, 각각 서열 번호 6, 7 및 8의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 1(HCDR1), 2(HCDR2) 및 3(HCDR3) 서열을 포함한다.

[0115] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일부 방법에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는, 각각 서열 번호 9, 10 및 11의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 1(LCDR1), 2(LCDR2) 및 3(LCDR3) 서열을 포함한다.

[0116] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일부 방법에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는, 각각 서열 번호 6, 7 및 8의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 1(HCDR1), 2(HCDR2) 및 3(HCDR3) 서열, 및 각각 서열 번호 9, 10 및 11의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 1(LCDR1), 2(LCDR2) 및 3(LCDR3) 서열을 포함한다.

[0117] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일부 방법에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 4의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 5의 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다.

[0118] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일부 방법에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 12의 중쇄 및 서열 번호 13의 경쇄를 포함한다.

[0119] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일부 방법에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 12의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0120] 서열 번호 12의 중쇄 및 서열 번호 13의 경쇄를 포함하는 항체와 사실상 동일한 항체가 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "사실상 동일한"은 비교되는 2개의 항체 중쇄 또는 경쇄 아미노산 서열이 동일하거나 또는 "미미한(insubstantial) 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. % 동일성은, 예를 들어 벡터(Vector) NTI v.9.0.0의 얼라인엑스(AlignX) 모듈(미국 켈리포니아주 칼스베드 소재의 인비트로젠(Invitrogen))의 기본 설정을 사용하여 쌍별 정렬(pairwise alignment)에 의해 결정될 수 있다. 본 발명의 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, 기본 설정을 사용하는 XBLAST 또는 BLASTP 프로그램(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), 또는 게놈퀘스트(GenomeQuest)™(미국 매사추세츠주 웨스트보로우 소재의 게놈퀘스트) 스위트(suite)이다. 본 발명의 방법에 사용되는 항-CD38 항체에 대해 이루어질 수 있는 예시적인 치환은, 예를 들어 유사한 전하, 소수성, 또는 입체화학 특성을 갖는 아미노산으로의 보존적 치환이다. 보존적 치환은 또한 항체 특성, 예를 들어 안정성 또는 친화성을 개선하도록, 또는 항체 이펙터 기능을 개선하도록 이루어질 수 있다. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개의 아미노산 치환이, 예를 들어 항-CD38 항체의 중쇄 또는 경쇄에 대해 이루어질 수 있다. 더욱이, 중쇄 또는 경쇄 내의 임의의 천연 잔기는 또한 알라닌으로 치환될 수 있는데, 이는 알라닌 스캐닝 돌연변이생성(alanine scanning mutagenesis)에 대해

이전에 기재된 바와 같다(문현[MacLennan *et al.*, Acta Physiol Scand Suppl 643:55-67, 1998]; 문현[Sasaki *et al.*, Adv Biophys 35:1-24, 1998]). 원하는 아미노산 치환은 그러한 치환이 요구되는 때에 당업자에 의해 결정될 수 있다. 아미노산 치환은, 예를 들어 PCR 돌연변이 생성에 의해 행해질 수 있다(미국 특허 제4,683,195호). 변이체의 라이브러리를 잘 알려진 방법을 사용하여 생성할 수 있는데, 예를 들어, 무작위(NNK) 또는 비무작위 코돈, 예를 들어 DVK 코돈 - 이는 11개의 아미노산(Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, Lys, Asn, Arg, Ser, Tyr, Trp)을 인코딩함 - 을 사용하고, 원하는 특성을 갖는 변이체에 대한 라이브러리를 스크리닝하여 생성할 수 있다. 생성된 변이체들은 본 명세서에 기재된 방법을 사용하여 CD38에 대한 그들의 결합 및 아폽토시스를 유도하거나 CD38 효소 활성을 조절하는 그들의 능력에 대해 시험될 수 있다.

[0121] 본 명세서에 기재된 방법에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 다양한 친화도(K_D)로 인간 CD38에 결합할 수 있다. 본 발명에 따른 일 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는, 당업자에 의해 실시되는 바와 같이, 표면 플라즈몬 공명 또는 키넥사(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 또는 5×10^{-15} M, 또는 그 안의 임의의 범위 또는 값의 K_D 로 CD38에 결합한다. 하나의 예시적인 친화도는 1×10^{-8} M 이하이다. 다른 예시적인 친화도는 1×10^{-9} M 이하이다.

[0122] 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 이중특이성 항체이다. 기존의 항-CD38 항체의 VL 및/또는 VH 영역 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 드 노보(de novo)로 확인된 VL 및 VH 영역은 이중특이성 전장 항체 새로 조작될 수 있다. 그러한 이중특이성 항체는 미국 특허 제7,695,936호; 국제 특허 출원 공개 WO04/111233호; 미국 특허 출원 공개 제2010/0015133호; 미국 특허 출원 공개 제2007/0287170호, 국제 특허 출원 공개 WO2008/119353호; 미국 특허 출원 공개 제2009/0182127호; 미국 특허 출원 공개 제2010/0286374호; 미국 특허 출원 공개 제2011/0123532호, 국제 특허 출원 공개 WO2011/131746호, 국제 특허 출원 공개 WO2011/143545호; 또는 미국 특허 출원 공개 제2012/0149876호에 기재된 것과 같은 기술을 사용하여 항체 Fc에서의 CH3 상호작용을 조절하여 이중특이성 항체를 형성함으로써 제조될 수 있다.

[0123] 예를 들어, 본 발명의 이중특이성 항체는, 2개의 단일특이성 동종이량체성 항체의 CH3 영역 내에 비대칭 돌연변이를 도입시키고, 이황화물 결합 이성질화를 가능하게 하는 환원성 조건에서 2개의 모(parent) 단일특이성 동종이량체성 항체로부터 이중특이성 이종이량체성 항체를 형성함으로써 무세포 환경에서 시험관내에서 생성될 수 있는데, 이는 국제 특허 출원 공개 WO2011/131746호에 기재된 방법에 따른 것이다. 이들 방법에서, 제1 단일특이성 2가 항체(예를 들어, 항-CD38 항체) 및 제2 단일특이성 2가 항체는 CH3 도메인에서 이종이량체 안정성을 촉진하는 소정의 치환을 갖도록 조작되며; 이들 항체는 헌지 영역 내의 시스테인아이오노스(Threonine-Sulfhydryl)를 결합 이성질화를 거칠 수 있게 하기에 충분한 환원성 조건 하에서 함께 인큐베이션되고; 그럼으로써 Fab 아암 교환에 의해 이중특이성 항체를 생성한다. 인큐베이션 조건은 비환원성 상태로 최적으로 회복될 수 있다. 사용될 수 있는 예시적인 환원제는 2-메르캅토에틸아민(2-MEA), 다이티오토레이톨(DTT), 다이티오에리트리톨(DTE), 글루타티온, 트리스(2-카르복시에틸)포스핀(TCEP), L-시스테인 및 베타-메르캅토에탄올이며, 바람직하게는 환원제는 2-메르캅토에틸아민, 다이티오토레이톨 및 트리스(2-카르복시에틸)포스핀으로 이루어진 균으로부터 선택된다. 예를 들어, pH 5 내지 8에서, 예를 들어 pH 7.0에서 또는 pH 7.4에서 적어도 25 mM 2-MEA의 존재 하에서 또는 적어도 0.5 mM 다이티오토레이톨의 존재 하에서 20°C 이상의 온도에서 90분 이상 동안의 인큐베이션이 사용될 수 있다.

[0124] 이중특이성 항체의 제1 중쇄에 그리고 제2 중쇄에 사용될 수 있는 예시적인 CH3 돌연변이는 K409R 및/또는 F405L이다.

[0125] 본 발명의 항체의 VL 및/또는 VH 영역이 도입될 수 있는 추가의 이중특이성 구조는, 예를 들어 이중 가변 도메인 면역글로불린(DVD)(국제 특허 출원 공개 WO2009/134776호), 또는 상이한 특이성을 갖는 2개의 항체 아암을 연결시키기 위한 다양한 이량화 도메인, 예컨대 류신 지퍼 또는 콜라겐 이량화 도메인을 포함하는 구조(국제 특허 출원 공개 WO2012/022811호, 미국 특허 제5,932,448호; 미국 특허 제6,833,441호)이다. DVD는 구조 VH1-링커-VH2-CH를 갖는 중쇄 및 구조 VL1-링커-VL2-CL을 갖는 경쇄를 포함하는 전장 항체이며; 링커는 선택적이다.

[0126] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 독소에 접합된다. 접합 방법 및 적합한 독소는 잘 알려져 있다.

- [0127] AML 진단은 이용가능한 가이드라인에 따라, 예를 들어 AML의 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 분류(문헌[Brunnning et al., World Health Organization Classification of Tumors, 3, pp77-80; eds. Jaffe et al., Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues])에 따라, 그리고 예를 들어 미국 종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network)(http://www.nccn.org/_professionals/_physician_gls/_f_guidelines.asp#site)에 있는 이용가능한 가이드라인에 따라 의사에 의해 수행된다. WHO 분류는 치료적 및 예방적 관련성을 갖는 생물학적으로 균질한 서브그룹을 규정하기 위하여 임상 특징, 세포유전적 특징, 면역표현형, 형태(morphology) 및 유전적 특징을 포함시키고, AML을 하기의 4개의 주요 아형으로 세분한다: 반복성 유전자 비정상(recurrent genetic abnormality)을 갖는 AML, 다계열 이형성(multilineage dysplasia)을 갖는 AML, 요법-관련 AML, 및 달리 범주화되지 않은 AML.
- [0128] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, AML은 적어도 하나의 유전자 비정상을 갖는 AML이다.
- [0129] AML은 염색체 8과 염색체 21 사이의 전좌, 염색체 16에서의 전좌 또는 역위, 염색체 15와 염색체 17 사이의 전좌, 또는 염색체 11에서의 변경과 관련될 수 있다.
- [0130] AML과 관련된 일반적인 염색체 재배열은 전좌 t(8; 21)(q22; q22)(AML1/ETO), inv(16)(p13; q22) 또는 t(16; 16)(p13; q22); (CBF β /MYH11) 또는 t(15; 17)(q22; q12); (PML/RARA)이다. 이들 양호한 염색체 전좌를 갖는 환자는 더 치료되기 쉽고 더 높은 완전 관해율(complete remission(CR) rate)을 달성할 수 있다.
- [0131] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, AML은 염색체 8과 염색체 21 사이의 전좌, 염색체 16에서의 전좌 또는 역위, 염색체 15와 염색체 17 사이의 전좌, 또는 염색체 11에서의 변경과 관련된다.
- [0132] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, AML은 염색체 비정상 t(8; 21)(q22; q22) (AML1/ETO), inv(16)(p13; q22) 또는 t(16; 16)(p13; q22); (CBF β /MYH11) 또는 t(15; 17)(q22; q12); (PML/RARA)와 관련된다.
- [0133] 다양한 유전자에서의 체세포 돌연변이가 AML 발병기전과 관련되어 있는 것으로 확인되어 있다. 이들은 fms-관련 티로신 키나제 3(FLT3), 뉴클레오포스민(NPM1), 아이소시트레이트 데하이드로게나제 1(IDH1), 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2), DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A), CCAAT/인핸서 결합 단백질 알파(CEBPA), U2 소형 핵 RNA 보조 인자 1(U2AF1), 제스트 2 폴리콤 억제 복합체 2 서브유닛의 인핸서(enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit, EZH2), 염색체 구조 유지 단백질 1A(SMC1A) 및 염색체 구조 유지 단백질 3(SMC3)에서의 돌연변이를 포함한다(문헌[The Cancer Genome Atlas Research Network; N Engl J Med 368:2059-74, 2013]).
- [0134] FLT3 유전자에서의 활성화 돌연변이는 새로 진단된 AML 환자의 대략 20 내지 30%에서 기재되어 있다. 이들은 FLT3 유전자의 막근접 도메인의 부분들의 중복 및 탠덤 삽입의 결과로서의 내부 탠덤 중복(internal tandem duplication) 돌연변이인 FLT3-ITD(문헌[Schnittger et al., Blood 100:59-66, 2002]) 및 FLT3 키나제 도메인에서의 D835 돌연변이를 포함한다. FLT3-ITD 돌연변이를 갖는 환자는 증가된 재발률과 함께 감소된 전체 생존율(overall survival, OS)을 갖는 것으로 나타난다(문헌[Kottaridis et al., Blood 98: 1752-9, 2001]; 문헌[Yanada et al., Leukemia 19: 1345-9, 2005]).
- [0135] IDH1 및 IDH2에서의 돌연변이는 새로 진단된 환자의 약 15%에서 존재한다. IDH1 돌연변이는 치환 R132H, R132X(X는 임의의 아미노산임) 및 R100Q/R104V/F108L/R119Q/I130V를 포함하고, IDH2 돌연변이는 치환 R140Q 및 R172를 포함한다. IDH1/2 돌연변이는, IDH2^{R140Q}가 다소 연장된 생존과 관련된 것을 제외하고는, 더 불량한 예후와 관련되어 있다(문헌[Molenaar et al., Biochim Biophys Acta 1846: 326-41, 2014]). IDH1/2 돌연변이 빈도는 질병 진행에 따라 증가한다(문헌[Molenaar et al., Biochim Biophys Acta 1846: 326-41, 2014]).
- [0136] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, AML은 fms-관련 티로신 키나제 3(FLT3), 뉴클레오포스민(NPM1), 아이소시트레이트 데하이드로게나제 1(IDH1), 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2), DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A), CCAAT/인핸서 결합 단백질 알파(CEBPA), U2 소형 핵 RNA 보조 인자 1(U2AF1), 제스트 2 폴리콤 억제 복합체 2 서브유닛의 인핸서(EZH2), 염색체 구조 유지 단백질 1A(SMC1A) 및 염색체 구조 유지 단백질 3(SMC3)에서의 하나

이상의 돌연변이와 관련되어 있다.

- [0137] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, AML은 fms-관련 티로신 키나제 3(FLT3)에서의 하나 이상의 돌연변이와 관련되어 있다.
- [0138] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, AML은 FLT3-ITD와 관련된다.
- [0139] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, AML은 아이소시트레이트 데하이드로게나제 1(IDH1) 또는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 하나 이상의 돌연변이와 관련되어 있다.
- [0140] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, AML은 아이소시트레이트 데하이드로게나제 1(IDH1)에서의 돌연변이 R132H, R132X 또는 R100Q/R104V/F108L/R119Q/I130V와 관련되어 있다.
- [0141] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, AML은 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 돌연변이 R140Q 및 R172와 관련되어 있다.
- [0142] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, AML은 다계열 이형성을 갖는 AML이다.
- [0143] 다계열 이형성과 관련된 AML은 2개 이상의 골수성 세포 계열에서의 이형성을 특징으로 하고, 혈액 또는 골수에서의 적어도 20%의 증가된 아세포를 특징으로 한다.
- [0144] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, AML은 요법-관련 AML이다.
- [0145] 요법-관련 AML은 종래 화학요법 및/또는 방사선 요법의 결과이며, 돌연변이 유발제(mutagenic agent)에 노출되고 나서 수년 후에 일어날 수 있다. 요법-관련 AML을 갖는 환자의 90% 초과는 염색체 5 및/또는 7을 포함한 염색체 비정상을 나타낸다.
- [0146] 염색체 재배열은 잘 알려진 방법, 예를 들어 형광 동소 혼성화(fluorescent in situ hybridization), 핵형 분석(karyotyping), 서던 블롯, 또는 서열분석을 사용하여 확인될 수 있다.
- [0147] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, AML은 미분화 AML(M0), 최소한의 성숙을 갖는 AML(M1), 성숙을 갖는 AML(M2), 급성 골수단핵구성 백혈병(M4), 급성 단핵구성 백혈병(M5), 급성 적백혈병(M6), 급성 거핵아구성 백혈병(M7), 급성 호염기구성 백혈병, 섬유증을 갖는 급성 범골수증 또는 골수성 육종이다.
- [0148] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, AML은 관해기이다.
- [0149] 관해기의 AML은 전형적으로, 1,000개 초과/mm³ 호중구 및 100,000개 초과/mm³의 혈소판을 갖는 정상 말초 혈액 카운트, 5% 미만의 아세포를 갖는 정상세포성(normocellular) 골수로 규정된다.
- [0150] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, AML은 재발성 또는 불응성이다.
- [0151] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, AML을 갖는 환자는 이다루비신, 시타라빈 또는 하이드록시우레아로 치료되었다.
- [0152] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, AML은 성인 AML이다.
- [0153] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, AML은 소아 AML이다.
- [0154] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 관해 유도, 관해 후(post-remission) 또는 유지 요법으로서 투여된다.

- [0155] 대상체는 약물 또는 치료제에 의한 치료에 대해 재발되었거나, 저항성을 나타내거나, 저항성이 발생되었거나, 또는 저항성 발생에 취약한지를 결정하기 위해 다양한 정성적 및/또는 정량적 방법이 사용될 수 있다. 재발 및/또는 저항성과 관련될 수 있는 증상은, 예를 들어 환자의 웰빙의 감소 또는 정체, 종양 크기 또는 종양 부하의 증가, 암 세포 수의 증가, 종양 또는 종양 세포의 성장의 정지성 또는 지연성 감소, 및/또는 체내에서 한 위치로부터 다른 기관, 조직 또는 세포로의 암성 세포의 확산을 포함한다. 종양과 관련된 다양한 증상의 재확립 또는 악화는 또한 대상체가 약물 또는 치료제에 대해 재발되었거나, 저항성이 발생되었거나, 저항성 발생에 취약하다는 표시일 수 있다. 암과 관련된 증상은 암의 유형에 따라 다양할 수 있다. 예를 들어, AML과 관련된 증상은 쇠약, 피로, 현기증 또는 한기, 두통, 빈번한 코피, 과도하게 명듦 또는 출혈성 치은을 포함할 수 있다.
- [0156] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 적어도 하나의 추가 치료제와 병용하여 투여된다.
- [0157] AML은 시타라빈(시토신 아라비노사이드, 또는 ara-C) 및/또는 안트라사이클린 약물, 예컨대 독소루비신, 다우노루비신, 다우노마이신, 이다루비신 및 미톡산트론으로 치료될 수 있다. AML을 치료하는 데 사용될 수 있는 다른 화학요법 약물은 하이드록시우레아(하이드레아(Hydrea)®, 데시타빈(다코겐®), 클라드리빈(류스타틴(Leustatin)®, 2-CdA), 플루다라빈(플루다라(Fludara)®, 토포테칸, 에토포사이드(VP-16), 6-티오구아닌(6-TG), 코르티코스테로이드 약물, 예컨대 프레드니손 또는 텍사메타손(데카드론(Decadron)®, 메토트렉세이트(MTX), 6-메르캅토푸린(6-MP) 또는 아자시티딘(Vidaza)®)을 포함한다.
- [0158] AML을 치료하는 데 사용될 수 있는 다른 약물은 올-트랜스 레틴산(all-trans-retinoic acid, ATRA), 트레티노인, 또는 베사노이드(Vesanoid)® 및 삼산화비소(ATO, 트리세녹스(Trisenox)®)이다. ATRA 및 삼산화비소는 급성 전골수구성 백혈병을 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0159] 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 시타라빈, 다우노루비신/다우노마이신, 이다루비신, 미톡산트론, 하이드록시우레아, 데시타빈, 클라드리빈, 플루다라빈, 토포테칸, 에토포사이드 6-티오구아닌, 코르티코스테로이드, 프레드니손, 텍사메타손, 메토트렉세이트, 6-메르캅토푸린 또는 아자시티딘과 병용하여 환자에게 투여된다.
- [0160] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 데시타빈과 병용하여 환자에게 투여된다.
- [0161] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 시타라빈 및 독소루비신과 병용하여 환자에게 투여된다.
- [0162] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 대상체는 방사선 요법을 받았거나 받을 것이다.
- [0163] 방사선 요법은 외부 빔 방사, 세기 조절 방사선 요법(intensity modulated radiation therapy, IMRT), 집속 방사(focused radiation), 또는 임의의 형태의 방사선 수술 - 감마 나이프(Gamma Knife), 사이버나이프(Cyberknife), 리낙(Linac), 및 조직내 방사(interstitial radiation)(예를 들어, 이식된 방사성 시드, 글리아사이트 별룬(GliaSite balloon))를 포함함 - 일 수 있고/있거나 이는 수술과 함께 행해질 수 있다.
- [0164] 사용될 수 있는 집속 방사 방법은 정위적 방사선 수술(stereotactic radiosurgery), 분할 정위적 방사선 수술(fractionated stereotactic radiosurgery), 및 세기-조절 방사선 요법(IMRT)을 포함한다. 정위적 방사선 수술이, 주위 비종양성 정상 조직을 피하면서, 종양성 조직, 예를 들어 뇌 종양에의 방사선의 정확한 전달을 수반함은 명백하다. 정위적 방사선 수술을 사용하여 적용되는 방사선의 선량은 전형적으로 1 Gy 내지 약 30 Gy로 변동될 수 있고, 예를 들어 1 내지 5, 10, 15, 20, 25, 최대 30 Gy 선량을 포함한 중간 범위를 포함할 수 있다. 비침습적 고정 장치로 인해, 정위적 방사는 단회 치료로 전달될 필요는 없다. 치료 계획은 신뢰성 있게 매일(day-to-day) 중복될 수 있으며, 그럼으로써 전달되는 방사선의 다회 분할 선량을 가능하게 한다. 시간 경과에 따라 종양을 치료하는 데 사용되는 경우, 이러한 방사선 수술은 "분할 정위적 방사선 수술" 또는 FSR로 지칭된다. 대조적으로, 정위적 방사선 수술은 원-세션(one-session) 치료를 지칭한다. 분할 정위적 방사선 수술은 높은 치료가능비(therapeutic ratio), 즉 종양 세포의 높은 치사율 및 정상 조직에 대한 낮은 영향을 가져올 수 있다. 종양 및 정상 조직은 다회의 더 작은 선량의 방사선과 대비하여 높은 단회 선량의 방사선에 대해 상이하게 반응한다. 단회의 큰 선량의 방사선은 수회의 더 작은 선량의 방사선보다 더 많은 정상 조직을 치사시킬 수 있다. 따라서, 다회의 더 작은 선량의 방사선은 정상 조직은 그대로 두면서 더 많은 종양 세포를 치사시킬 수 있다. 분할 정위적 방사를 사용하여 적용되는 방사선의 선량은 1 Gy 내지 약 50 Gy 범위로 변동될 수 있고, 예를 들어 1 내지 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 최대 50 Gy 저분할(hypofractionated) 선량을 포함한 중간 범위를

포함할 수 있다. 세기-조절 방사선 요법(IMRT)이 또한 사용될 수 있다. IMRT는 진보된 방식의 고정밀 3차원 입체조형 방사선 요법(three-dimensional conformal radiation therapy, 3DCRT)이며, 이는 컴퓨터-제어 선형 가속기를 사용하여 정확한 방사 선량을 악성 종양에 또는 종양 내의 특정 영역에 전달한다. 3DCRT에서, 각각의 방사선 빔의 프로파일은 다엽 시준기(multileaf collimator, MLC)를 사용함으로써 다수의 빔을 생성하여 빔 방향상(beam's eye view, BEV)으로부터 표적의 프로파일을 적합시키도록 형상화된다. IMRT는 다수의 작은 부피에서 방사선 빔의 세기를 조절함으로써 방사 선량이 종양의 3차원(3-D) 형상에 더 정확하게 정합될 수 있게 한다. 따라서, IMRT는 주위의 정상 중요 구조에 대해서는 선량을 최소화하면서, 더 높은 방사 선량이 종양 내의 영역에 집속될 수 있게 한다. IMRT는 치료 부피를 오목한 종양 형상에 정합하는 능력을 개선하는데, 이는, 예를 들어, 종양이 취약한 구조, 예컨대 척수 또는 주요 기관 또는 혈관 주위를 둘러싸고 있을 때이다.

[0165] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 대상체는 조혈 줄기 세포 이식(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 하에 있다.

[0166] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, HSCT는 동종이계(allogeneic), 자가(autologous) 또는 유전자적 동계(syngeneic)(즉, 공여자는 쌍둥이임)이다. 자가 HSCT는 대상체로부터의 HSC의 추출 및 채취된 HSC의 동결을 포함한다. 골수제거(myeloablation) 후에, 대상체의 저장된 HSC를 대상체 내로 이식한다. 동종이계 HSCT는 대상체와 매칭되는 HLA 유형을 갖는 동종이계 HSC 공여자로부터 얻어진 HSC를 수반한다.

[0167] "조혈 줄기 세포 이식"은 골수(이 경우에는, 골수 이식으로 알려짐), 혈액(예컨대, 말초 혈액 및 제대혈), 또는 양수로부터 유래되는 혈액 줄기 세포의 이식이다.

[0168] "조혈 줄기 세포 이식 하에 있는"은 환자가 HSCT를 이미 받았거나, 받는 중이거나 또는 받을 것임을 의미한다.

[0169] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 환자는 HSCT 전에 화학요법 및/또는 방사선 요법을 완료하였다.

[0170] 환자는 이식 전에 환자의 조혈 세포의 일부 또는 전부를 근절하기 위하여 HSCT 전에 화학요법 및/또는 방사선 요법으로 치료될 수 있다(이른바 이식전 준비(pre-transplant preparation)). 환자는 또한 동종이계 HSCT의 경우에 면역억제제로 치료될 수 있다. 예시적인 이식전 준비 요법은 고용량 멜留言板이다(예를 들어, 문헌[Skinner et al., Ann Intern Med 140:85-93, 2004]; 문헌[Gertz et al., Bone Marrow Transplant 34: 1025-31, 2004]; 문헌[Perfetti et al., Haematologica 91:1635-43, 2006] 참조). 이식전 치료에 사용될 수 있는 방사선 요법은 당업계에서 일반적으로 알려진 프로토콜에 따라 수행될 수 있다. 방사선 요법은 또한 항-CD38 항체와 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 제공될 수 있다.

[0171] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, AML을 갖는 대상체는 CD16의 위치 158에서 페닐알라닌에 대해 동형접합성(Fc γ RIIIa-158F/F 유전자형)이거나, 또는 CD16의 위치 158에서 발린 및 페닐알라닌에 대해 이형접합성(Fc γ RIIIa-158F/V 유전자형)이다. CD16은 또한 Fc 감마 수용체 IIIa(Fc γ RIIIa) 또는 저친화도 면역글로불린 감마 Fc 영역 수용체 III-A 동형(isoform)으로 알려져 있다. Fc γ RIIIa 단백질 잔기 위치 158에서의 발린/페닐알라닌(V/F) 다형성(polymorphism)은 인간 IgG에 대한 Fc γ RIIIa 친화도에 영향을 주는 것으로 밝혀져 있다. Fc γ RIIIa-158F/F 또는 Fc γ RIIIa-158F/V 다형성을 갖는 수용체는 Fc γ RIIIa-158V/V와 비교할 때 감소된 Fc 관여 및 이에 따른 감소된 ADCC를 보여준다. 인간 N-연결된 올리고당 상의 결여된 또는 낮은 양의 푸코스는 인간 Fc γ RIIIa(CD16)에 대한 항체의 개선된 결합으로 인해 ADCC를 유도하는 항체의 능력을 개선한다(문헌[Shields et al., J Biol Chem 277:26733-40, 2002]). 환자는 일상적인 방법을 사용하여 그의 Fc γ RIIIa 다형성에 대해 분석될 수 있다.

[0172] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 인간 CD38(서열 번호 1)의 영역 SKRNIQFSCKNIYR(서열 번호 2) 및 영역 EKVQTLEAWVIHGG(서열 번호 3)에 결합하는 항-CD38 항체를 AML의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 CD16의 위치 158에서 페닐알라닌에 대해 동형접합성이거나, 또는 CD16의 위치 158에서 발린 및 페닐알라닌에 대해 이형접합성이다.

[0173] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 fms-관련 티로신 키나제 3(FLT3)에서의 돌연변이를 갖는다.

[0174] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 FLT3-ITD 돌연변이를 갖는다.

- [0175] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0176] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 R140Q 돌연변이를 갖는다.
- [0177] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0178] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 R882H 돌연변이를 갖는다.
- [0179] 본 발명은 또한, 제2 치료제와 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 fms-관련 티로신 키나제 3(FLT3)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0180] 본 발명은 또한, 제2 치료제와 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 FLT3-ITD 돌연변이를 갖는다.
- [0181] 본 발명은 또한, 제2 치료제와 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0182] 본 발명은 또한, 제2 치료제와 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 R140Q 돌연변이를 갖는다.
- [0183] 본 발명은 또한, 제2 치료제와 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0184] 본 발명은 또한, 제2 치료제와 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 R882H 돌연변이를 갖는다.
- [0185] 본 발명은 또한, 다코겐과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 fms-관련 티로신 키나제 3(FLT3)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0186] 본 발명은 또한, 다코겐과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 FLT3-ITD 돌연변이를 갖는다.
- [0187] 본 발명은 또한, 다코겐과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0188] 본 발명은 또한, 다코겐과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 R140Q 돌연변이를 갖는다.
- [0189] 본 발명은 또한, 다코겐과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0190] 본 발명은 또한, 다코겐과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 R882H 돌연변이를 갖는다.
- [0191] 본 발명은 또한, 시타라빈과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 fms-관련 티로신 키나제 3(FLT3)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0192] 본 발명은 또한, 시타라빈과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 FLT3-ITD 돌연변이를 갖는다.
- [0193] 본 발명은 또한, 시타라빈과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0194] 본 발명은 또한, 시타라빈과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 R140Q 돌연변이를 갖는다.
- [0195] 본 발명은 또한, 시타라빈과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 돌연변이를 갖는다.

- [0196] 본 발명은 또한, 시타라빈과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 R882H 돌연변이를 갖는다.
- [0197] 본 발명은 또한, 독소루비신과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 fms-관련 티로신 키나제 3(FLT3)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0198] 본 발명은 또한, 독소루비신과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 FLT3-ITD 돌연변이를 갖는다.
- [0199] 본 발명은 또한, 독소루비신과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0200] 본 발명은 또한, 독소루비신과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 R140Q 돌연변이를 갖는다.
- [0201] 본 발명은 또한, 독소루비신과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0202] 본 발명은 또한, 독소루비신과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 R882H 돌연변이를 갖는다.
- [0203] 본 발명은 또한, 시타라빈 및 독소루비신과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 fms-관련 티로신 키나제 3(FLT3)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0204] 본 발명은 또한, 시타라빈 및 독소루비신과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 FLT3-ITD 돌연변이를 갖는다.
- [0205] 본 발명은 또한, 시타라빈 및 독소루비신과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0206] 본 발명은 또한, 시타라빈 및 독소루비신과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 R140Q 돌연변이를 갖는다.
- [0207] 본 발명은 또한, 시타라빈 및 독소루비신과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0208] 본 발명은 또한, 시타라빈 및 독소루비신과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 R882H 돌연변이를 갖는다.
- [0209] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 fms-관련 티로신 키나제 3(FLT3)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0210] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 FLT3-ITD 돌연변이를 갖는다.
- [0211] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0212] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 R140Q 돌연변이를 갖는다.
- [0213] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0214] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 R882H 돌연변이를 갖는다.
- [0215] 본 발명은 또한, 제2 치료제와 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및

서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 fms-관련 티로신 키나제 3(FLT3)에서의 돌연변이를 갖는다.

[0216] 본 발명은 또한, 제2 치료제와 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 FLT3-ITD 돌연변이를 갖는다.

[0217] 본 발명은 또한, 제2 치료제와 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 돌연변이를 갖는다.

[0218] 본 발명은 또한, 제2 치료제와 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 R140Q 돌연변이를 갖는다.

[0219] 본 발명은 또한, 제2 치료제와 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 돌연변이를 갖는다.

[0220] 본 발명은 또한, 제2 치료제와 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 R882H 돌연변이를 갖는다.

[0221] 본 발명은 또한, 다코겐과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 fms-관련 티로신 키나제 3(FLT3)에서의 돌연변이를 갖는다.

[0222] 본 발명은 또한, 다코겐과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 FLT3-ITD 돌연변이를 갖는다.

[0223] 본 발명은 또한, 다코겐과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 돌연변이를 갖는다.

[0224] 본 발명은 또한, 다코겐과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 R140Q 돌연변이를 갖는다.

[0225] 본 발명은 또한, 다코겐과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 돌연변이를 갖는다.

[0226] 본 발명은 또한, 다코겐과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 R882H 돌연변이를 갖는다.

[0227] 본 발명은 또한, 시타라빈과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 fms-관련 티로신 키나제 3(FLT3)에서의 돌연변이를 갖는다.

[0228] 본 발명은 또한, 시타라빈과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 FLT3-ITD 돌연변이를 갖는다.

[0229] 본 발명은 또한, 시타라빈과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 돌연변이를 갖는다.

[0230] 본 발명은 또한, 시타라빈과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 R140Q 돌연변이를 갖는다.

- [0231] 본 발명은 또한, 시타라빈과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0232] 본 발명은 또한, 시타라빈과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 R882H 돌연변이를 갖는다.
- [0233] 본 발명은 또한, 독소루비신과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 fms-관련 티로신 키나제 3(FLT3)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0234] 본 발명은 또한, 독소루비신과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 FLT3-ITD 돌연변이를 갖는다.
- [0235] 본 발명은 또한, 독소루비신과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0236] 본 발명은 또한, 독소루비신과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 R140Q 돌연변이를 갖는다.
- [0237] 본 발명은 또한, 독소루비신과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0238] 본 발명은 또한, 독소루비신과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 R882H 돌연변이를 갖는다.
- [0239] 본 발명은 또한, 시타라빈 및 독소루비신과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 fms-관련 티로신 키나제 3(FLT3)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0240] 본 발명은 또한, 시타라빈 및 독소루비신과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 FLT3-ITD 돌연변이를 갖는다.
- [0241] 본 발명은 또한, 시타라빈 및 독소루비신과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0242] 본 발명은 또한, 시타라빈 및 독소루비신과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 R140Q 돌연변이를 갖는다.
- [0243] 본 발명은 또한, 시타라빈 및 독소루비신과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0244] 본 발명은 또한, 시타라빈 및 독소루비신과 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 4의 VH 및 서열 번호 5의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 R882H 돌연변이를 갖는다.
- [0245] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 15의 VH 및 서열 번호 16의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 fms-관련 티로신 키나제 3(FLT3)에서의 돌연변이를 갖는다.
- [0246] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 15의 VH 및 서열 번호 16의 VL을 포

함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 FLT3-ITD 돌연변이를 갖는다.

[0247] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 15의 VH 및 서열 번호 16의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 돌연변이를 갖는다.

[0248] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 15의 VH 및 서열 번호 16의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 R140Q 돌연변이를 갖는다.

[0249] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 15의 VH 및 서열 번호 16의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 돌연변이를 갖는다.

[0250] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 15의 VH 및 서열 번호 16의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 R882H 돌연변이를 갖는다.

[0251] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 17의 VH 및 서열 번호 18의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 fms-관련 티로신 키나제 3(FLT3)에서의 돌연변이를 갖는다.

[0252] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 17의 VH 및 서열 번호 18의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 FLT3-ITD 돌연변이를 갖는다.

[0253] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 17의 VH 및 서열 번호 18의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 돌연변이를 갖는다.

[0254] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 17의 VH 및 서열 번호 18의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 R140Q 돌연변이를 갖는다.

[0255] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 17의 VH 및 서열 번호 18의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 돌연변이를 갖는다.

[0256] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 17의 VH 및 서열 번호 18의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 R882H 돌연변이를 갖는다.

[0257] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 19의 VH 및 서열 번호 20의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 fms-관련 티로신 키나제 3(FLT3)에서의 돌연변이를 갖는다.

[0258] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 19의 VH 및 서열 번호 20의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 FLT3-ITD 돌연변이를 갖는다.

[0259] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 19의 VH 및 서열 번호 20의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 돌연변이를 갖는다.

[0260] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 19의 VH 및 서열 번호 20의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 R140Q 돌연변이를 갖는다.

[0261] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 19의 VH 및 서열 번호 20의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 돌연변이를 갖는다.

[0262] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 19의 VH 및 서열 번호 20의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 R882H 돌연

변이를 갖는다.

[0263] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 21의 VH 및 서열 번호 22의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 fms-관련 티로신 키나제 3(FLT3)에서의 돌연변이를 갖는다.

[0264] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 21의 VH 및 서열 번호 22의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 FLT3-ITD 돌연변이를 갖는다.

[0265] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 21의 VH 및 서열 번호 22의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 돌연변이를 갖는다.

[0266] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 21의 VH 및 서열 번호 22의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2)에서의 R140Q 돌연변이를 갖는다.

[0267] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 21의 VH 및 서열 번호 22의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 돌연변이를 갖는다.

[0268] 본 발명은 또한 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 서열 번호 21의 VH 및 서열 번호 22의 VL을 포함하는 항-CD38 항체를 제공하며, 이때 대상체는 DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A)에서의 R882H 돌연변이를 갖는다.

투여/약제학적 조성물

[0269] 본 명세서에 기재된 본 발명의 방법에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 항-CD38 항체 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 적합한 약제학적 조성물로 제공될 수 있다. 담체는 항-CD38 항체와 함께 투여되는 희석제, 애쥬번트(adjuvant), 부형제, 또는 비히클일 수 있다. 이러한 비히클은 석유, 동물, 식물, 또는 합성 기원의 것들, 예컨대 낙화생유, 대두유, 광유, 참기름 등을 포함하는, 물 및 오일과 같은 액체일 수 있다. 예를 들어, 0.4% 염수 및 0.3% 글리신이 사용될 수 있다. 이들 용액은 무균성이고 일반적으로 미립자 물질이 없다. 이들은 종래의 잘 알려진 멸균 기법(예를 들어, 여과)에 의해 멸균될 수 있다. 조성물은 pH 조정제 및 완충제, 안정제, 증점제, 윤활제 및 착색제 등과 같은 생리적 조건에 근접시키기 위하여 필요한, 약제학적으로 허용되는 보조 물질을 함유할 수 있다. 그러한 약제학적 제형에서 본 발명의 문자 또는 항체의 농도는 광범위하게, 즉 약 0.5 중량% 미만부터, 통상 약 1 중량% 이상까지, 많게는 15 또는 20 중량%까지 변동될 수 있으며, 선택된 특정 투여 방식에 따라, 필요 용량, 유체 부피, 점도 등에 기초하여 주로 선택될 것이다. 다른 인간 단백질, 예를 들어 인간 혈청 알부민을 포함하는 적합한 비히클 및 제형이, 예를 들어 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Troy, D.B. ed., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA 2006, Part 5, Pharmaceutical Manufacturing pp 691-1092, 특히 pp. 958-989 참조]에 기재되어 있다.

[0270] 본 명세서에 기재된 본 발명의 방법에서의, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서의 항-CD38 항체의 투여 방식은 비경구 투여, 예를 들어 진피내, 근육내, 복막내, 정맥내 또는 피하, 폐, 경점막(구강, 비강내, 질내, 직장) 또는 당업자에 의해 이해되는 다른 수단과 같은 임의의 적합한 경로일 수 있으며, 이는 당업계에 잘 알려진 바와 같다.

[0271] 본 명세서에 기재된 본 발명의 방법에서의, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서의 항-CD38 항체는 임의의 적합한 경로에 의해, 예를 들어 정맥내(*i.v.*) 주입 또는 볼루스 주사에 의해 비경구로, 근육내로 또는 피하로 또는 복막내로 환자에게 투여될 수 있다. *i.v.* 주입은, 예를 들어 15, 30, 60, 90, 120, 180, 또는 240분, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12시간에 걸쳐 제공될 수 있다.

[0272] AML을 갖는 환자에게 제공되는 용량은 치료되는 질병을 경감시키거나 또는 적어도 부분적으로 정지시키기에 충분하고("치료적 유효량"), 때때로 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/kg, 또는, 예를 들어 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 mg/kg일 수 있지만, 더욱 더 높을 수 있으며, 예를 들어 약 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 mg/kg일 수 있다.

- [0274] 고정 단위 용량, 예를 들어 50, 100, 200, 500 또는 1000 mg이 또한 제공될 수 있거나, 또는 이러한 용량은 환자의 표면적에 기초해서, 예를 들어 500, 400, 300, 250, 200, 또는 $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ 일 수 있다. AML을 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 이상 횟수의 용량이 제공될 수 있다.
- [0275] 본 명세서에 기재된 본 발명의 방법에서의, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서의 항-CD38 항체의 투여는 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 5주, 6주, 7주, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 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, 본 발명의 방법에서의 항-CD38 항체는 정맥내 주입에 의해 8주 동안 매주 간격으로 8 mg/kg으로 또는 16 mg/kg으로 투여된 후, 추가 16주 동안 2주마다 8 mg/kg으로 또는 16 mg/kg으로 투여된 후, 4주마다 8 mg/kg으로 또는 16 mg/kg으로 투여될 수 있다.
- [0276] 항-CD38 항체는 본 명세서에 기재된 본 발명의 방법에서, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서, 유지 요법에 의해, 예컨대 6개월 이상의 기간 동안 주 1회 투여될 수 있다.
- [0277] 예를 들어, 본 명세서에 기재된 본 발명의 방법에서의, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서의 항-CD38 항체는 일일 투여량으로서, 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 40일 중 적어도 하나에 대해, 또는 대안적으로, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20주 중 적어도 하나에 대해, 매 24, 12, 8, 6, 4, 또는 2시간마다의 단회 또는 분할 용량, 또는 이들의 임의의 조합을 사용하여, 1일당 약 0.1 내지 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, 또는 이들의 임의의 조합으로 제공될 수 있다.
- [0278] 본 명세서에 기재된 본 발명의 방법에서의, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서의 항-CD38 항체는 또한 암 발생 위험을 감소시키고/시키거나, 암 진행에서의 사건의 발생의 개시를 지연시키고/시키거나, 암이 관해기에 있을 때 재발 위험을 감소시키기 위하여 예방적으로 투여될 수 있다. 이는 다른 생물학적 인자들로 인해 존재하는 것으로 알려진 종양의 위치를 찾는 것이 어려운 환자에서 특히 유용할 수 있다.
- [0279] 본 명세서에 기재된 본 발명의 방법에서의, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서의 항-CD38 항체는 저장 동안 동결건조되고 사용 전에 적합한 담체 중에 재구성될 수 있다. 이 기법은 종래의 단백질 제제에 유효한 것으로 밝혀져 있으며, 잘 알려진 동결건조 및 재구성 기법이 사용될 수 있다.
- [0280] 본 명세서에 기재된 본 발명의 방법에서의, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서의 항-CD38 항체는 올-트랜스 레틴산(ATRA)과 병용하여 투여될 수 있다.
- [0281] ATRA는 $45 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{day}$ PO 또는 $25 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{day}$ PO의 투여량으로 제공될 수 있다.
- [0282] 본 명세서에 기재된 본 발명의 방법에서의, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서의 항-CD38 항체는 다코겐과 병용하여 투여될 수 있다.
- [0283] 다코겐은 최소 4회 주기 동안 매 6주마다 반복하여 3일 동안 매 8시간마다 반복하여 3시간에 걸쳐 $15 \text{ mg}/\text{m}^2 i.v.$ 로 투여될 수 있다. 대안적으로, 다코겐은 5일 동안 매일 반복하여 1시간에 걸쳐 $20 \text{ mg}/\text{m}^2 i.v.$ 로 투여될 수 있으며, 주기는 매 4주마다 반복된다.
- [0284] 본 명세서에 기재된 본 발명의 방법에서의, 그리고 하기에 열거된 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나의 일부 실시 형태에서의 항-CD38 항체는 시타라빈 및 독소루비신과 병용하여 투여될 수 있다.
- [0285] 시타라빈은 최대 12회 용량에 대해 매 12시간마다 1 내지 3시간에 걸쳐 2 내지 $3 \text{ g}/\text{m}^2 i.v.$ 로 투여될 수 있다.
- [0286] 독소루비신은 매 21 내지 28일마다 40 내지 $60 \text{ mg}/\text{m}^2 i.v.$ 로, 또는 매 21일마다 1회 60 내지 $75 \text{ mg}/\text{m}^2 i.v.$ 로

투여될 수 있다.

[0287] 항-CD38 항체는 외부 빔 방사, 세기 조절 방사선 요법(IMRT) 및 임의의 형태의 방사선 수술 - 감마 나이프, 사이버나이프, 리누, 및 조직내 방사(예를 들어, 이식된 방사성 시드, 글리아사이트 벌룬)를 포함함 - 을 포함하는 임의의 형태의 방사선 요법과 함께 그리고/또는 수술과 함께 투여될 수 있다.

[0288] 본 발명을 일반적인 개념으로 설명하였지만, 본 발명의 실시 형태는 하기 실시예에서 추가로 개시될 것이며, 이 때 실시예는 청구범위의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

본 발명의 추가의 실시 형태

[0289] 본 명세서의 어딘가 다른 곳에 있는 본 개시내용에 따른 본 발명의 소정의 추가 실시 형태들이 하기에 열거되어 있다. 본 명세서에 개시된 본 발명과 관련된 것으로서 기재된 상기에 열거된 본 발명의 실시 형태들로부터의 특징은 또한 이들 추가의 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나와 관련된다.

[0291] 1. 급성 골수성 백혈병(AML)을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한, 항-CD38 항체.

[0292] 2. 제2 치료제와 병용하여 AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용되며, 제2 치료제는

[0293] a. 시타라빈, 다우노루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 하이드록시우레아, 데시타빈, 클라드리빈, 플루다라빈, 토포테칸, 에토포사이드 6-티오구아닌, 코르티코스테로이드, 프레드니손, 텍사메타손, 메토트렉세이트, 6-메르캅토푸린, 아자시티딘, 삼산화비소 또는 올-트랜스 레틴산이고/이거나;

[0294] b. CD38의 표면 발현을 증가시키는, 항-CD38 항체.

[0295] 3. AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한, 항-CD38 항체와 올-트랜스 레틴산의 병용물.

[0296] 4. AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한, 항-CD38 항체와 데시타빈의 병용물.

[0297] 5. AML을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한, 항-CD38 항체와 시타라빈 및/또는 독소루비신의 병용물.

[0298] 6. 항-CD38 항체가, CD38에 결합하기 위하여, 서열 번호 4의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 5의 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 항체와 경쟁하는, 실시 형태 1 또는 실시 형태 2에 따라 사용하기 위한 항-CD38 항체, 또는 실시 형태 3 내지 실시 형태 5에 따른 병용물.

[0299] 7. 항-CD38 항체가 아폽토시스에 의해 CD38을 발현하는 AML 세포의 치사를 유도하는, 실시 형태 1, 실시 형태 2, 또는 실시 형태 6에 따라 사용하기 위한 항-CD38 항체, 또는 실시 형태 3 내지 실시 형태 6에 따른 병용물.

[0300] 8. 항-CD38 항체가 인간 CD38(서열 번호 1)의 영역 SKRNIQFSCKNIYR(서열 번호 2) 및 영역 EKVQTLEAWVIHGG(서열 번호 3)에 결합하는, 실시 형태 1, 실시 형태 2, 실시 형태 6 또는 실시 형태 7에 따라 사용하기 위한 항-CD38 항체, 또는 실시 형태 3 내지 실시 형태 7에 따른 병용물.

[0301] 9. 항-CD38 항체가

[0302] a. IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 등종형을 갖거나;

[0303] b. 푸코스 함량이 약 50%, 40%, 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 갖거나; 또는

[0304] c. 항체 Fc 내의 아미노산 위치 256, 290, 298, 312, 356, 330, 333, 334, 360, 378 또는 430 - 이때, 잔기 넘버링은 EU 인덱스에 따름 - 에서의 치환을 포함하는, 실시 형태 1, 실시 형태 2, 실시 형태 6 내지 실시 형태 8에 따라 사용하기 위한 항-CD38 항체, 또는 실시 형태 3 내지 실시 형태 8에 따른 병용물.

[0305] 10. 항-CD38 항체가

[0306] a. 각각 서열 번호 6, 7 및 8의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 1(HCDR1), 2(HCDR2) 및 3(HCDR3) 서열;

[0307] b. 각각 서열 번호 9, 10 및 11의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 1(LCDR1), 2(LCDR2) 및 3(LCDR3) 서열;

[0308] c. 각각 서열 번호 6, 7, 8, 9, 10 및 11의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;

[0309] d. 서열 번호 4의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 5의 경쇄 가변 영역(VL);

- [0310] e. 서열 번호 12의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는
- [0311] f. 서열 번호 12의 중쇄 및 서열 번호 13의 경쇄를 포함하는, 실시 형태 1, 실시 형태 2, 실시 형태 6 내지 실시 형태 9에 따라 사용하기 위한 항-CD38 항체, 또는 실시 형태 3 내지 실시 형태 9에 따른 병용물.
- [0312] 11. 적어도 하나의 유전자 비정상을 갖는 AML, 다계열 이형성을 갖는 AML, 요법-관련 AML, 미분화 AML, 최소한의 성숙을 갖는 AML, 성숙을 갖는 AML, 급성 골수단핵구성 백혈병, 급성 단핵구성 백혈병, 급성 적백혈병, 급성 거핵아구성 백혈병, 급성 호염기구성 백혈병, 섬유증을 갖는 급성 범골수증 또는 골수성 육종인, 실시 형태 1, 실시 형태 2, 실시 형태 6 내지 실시 형태 10에 따라 사용하기 위한 항-CD38 항체, 또는 실시 형태 3 내지 실시 형태 10에 따른 병용물.
- [0313] 12. 항-CD38 항체가 관해 유도, 관해 후 또는 유지 요법으로서 투여되는, 실시 형태 1, 실시 형태 2, 실시 형태 6 내지 실시 형태 11에 따라 사용하기 위한 항-CD38 항체, 또는 실시 형태 3 내지 실시 형태 11에 따른 병용물.
- [0314] 13. 적어도 하나의 유전자 비정상이 염색체 8과 염색체 21 사이의 전좌, 염색체 16에서의 전좌 또는 역위, 염색체 15와 염색체 17 사이의 전좌, 염색체 11에서의 변경, 또는 fms-관련 티로신 키나제 3(FLT3), 뉴클레오포스민(NPM1), 아이소시트레이트 데하이드로게나제 1(IDH1), 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2), DNA (시토신-5)-메틸트랜스퍼라제 3(DNMT3A), CCAAT/인핸서 결합 단백질 알파(CEBPA), U2 소형 핵 RNA 보조 인자 1(U2AF1), 제스트 2 폴리콤 억제 복합체 2 서브유닛의 인핸서(EZH2), 염색체 구조 유지 단백질 1A(SMC1A) 또는 염색체 구조 유지 단백질 3(SMC3)에서의 돌연변이인, 실시 형태 1, 실시 형태 2, 실시 형태 6 내지 실시 형태 12에 따라 사용하기 위한 항-CD38 항체, 또는 실시 형태 3 내지 실시 형태 12에 따른 병용물.
- [0315] 14. 적어도 하나의 유전자 비정상이 전좌 t(8; 21)(q22; q22), 역위 inv(16)(p13; q22), 전좌 t(16; 16)(p13; q22), 전좌 t(15; 17)(q22; q12), 돌연변이 FLT3-ITD, IDH1에서의 돌연변이 R132H 또는 R100Q/R104V/F108L/R119Q/I130V 또는 IDH2에서의 돌연변이 R140Q 또는 R172인, 실시 형태 1, 실시 형태 2, 실시 형태 6 내지 실시 형태 13에 따라 사용하기 위한 항-CD38 항체, 또는 실시 형태 3 내지 실시 형태 13에 따른 병용물.
- [0316] 15. 항-CD38 항체 및 적어도 하나의 치료제가 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여되는, 실시 형태 1, 실시 형태 2, 실시 형태 6 내지 실시 형태 14에 따라 사용하기 위한 항-CD38 항체, 또는 실시 형태 3 내지 실시 형태 14에 따른 병용물.
- [0317] 16.
- [0318] a. 대상체가 방사선 요법으로 추가로 치료되거나 그로 치료되었거나; 또는
- [0319] b. 대상체가 조혈 줄기 세포 이식을 받은, 실시 형태 1, 실시 형태 2, 실시 형태 6 내지 실시 형태 15에 따라 사용하기 위한 항-CD38 항체, 또는 실시 형태 3 내지 실시 형태 15에 따른 병용물.
- [0320] 실시예
- [0321] 실시예 1. AML 세포주에서의 다라투무맙의 효능
- [0322] 수개의 AML 세포주를 사용하여 CD38의 표면 발현 및 AML 세포 치사를 유도하는 데 있어서의 다라투무맙의 가능한 효능을 평가하였다. AML 세포주에서의 보체 억제 단백질(complement inhibitory protein, CIP) CD46, CD55 및 CD59의 발현을 파악하여 CIP와 CDC의 발현 사이의 가능한 상관관계를 평가하였다.
- [0323] 방법:
- [0324] ADCC
- [0325] AML 종양 세포주 및 이펙터 세포로서의 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 50:1의 비로 사용하여 시험관내 ADCC 평가를 수행하였다. 100 μ l의 표적(종양) 세포(1×10^4 개 세포)를 96웰 U-바닥 플레이트의 웰에 첨가하였다. 추가 100 μ l를 항체와 함께 또는 항체 없이 첨가하고, 플레이트를 실온(RT)에서 30분 동안 인큐베이션한 후, 이펙터 세포(PBMC)를 첨가하였다. 농도 6.66×10^6 개 세포/ml의 75 μ l의 PBMC를 플레이트의 웰에 첨가하고, 플레이트를 37°C에서 6시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 4분 동안 250 g로 원심분리하고, 웰당 50 μ l의 상층액

을 수거하여, 셀타이터-글로(CellTiter-Glo)® 검정(프로메가(Promega))을 사용하여 세포 용해를 측정하였다.

[0326] CDC

[0327] 표적 세포를 채취하고 80×10^4 개 세포/ml의 농도로 조정하였다. 12 µl의 표적 세포를 96웰 플레이트의 웰에 첨가하고, 연속 희석의 항체들을 세포 상에 첨가하였다. 웰을 15분 동안 인큐베이션하고, 이후에 보체가 높은 인간 혈청을 10%의 최종 농도로 첨가하였다. 반응 혼합물을 37°C에서 21/2시간 동안 인큐베이션하고, 셀타이터-글로® 검정(프로메가)을 사용하여 세포 용해를 측정하였다.

[0328] 아폽토시스

[0329] 1 ml의 표적 세포(5×10^5 개 세포/ml)를, 토끼 항-huIgG(10 µg/ml; F(ab')2 Fc γ-특이적)의 존재 또는 부재 하에서 시험 항체(1 µg/ml)와 함께 24웰 플레이트의 웰에 첨가하였다. 세포를 22시간 동안(5% CO₂, 37°C) 인큐베이션하였다. 이후에, 세포를 채취하고(1000 rpm, 5 min), PBS(1000 rpm, 5분) 중에서 2회 세척하였다. 세포를 제조업체의 사용설명서에 따라 250 µl의 결합 완충액(아넥신-V 아폽토시스 키트, 비디 바이오사이언시즈(BD Biosciences)) 중에 재현탁한 후, 유세포측정 분석을 수행하였다.

[0330] 초기 및 후기 아폽토시스(도 1a 및 도 1b에서의 Q2 및 Q3) 둘 모두에 의해 아폽토시스를 측정하였다.

[0331] CD38, CD46, CD55 및 CD59 표면 발현

[0332] 유세포측정에 의해 수용체의 발현을 분석하였다. PE-표지된 항-CD38 항체(알앤디 시스템즈(R&D Systems))를 사용하여 MESF 키트를 사용하여 세포당 CD38 수용체 수를 추산하였다. 수용체 수는 하기와 같이 계산하였다: 특이적 MESF/ABC = MESF/ABC(시험 항체) - MESF/ABC(동종형 대조군 항체).

[0333] FITC 항-인간 CD46, PE-항-인간 CD55 및 PE-항-인간 CD59 항체(베톤 딕킨슨(Beckton Dickinson))를 사용하여 CD46, CD55 및 CD59의 표면 발현을 검출하여, 중위 형광 세기(median fluorescent intensity, MFI)로 표현하였다.

[0334] 결과

[0335] 표 1은 실험의 결과를 나타낸다. 도 1은 가교결합 항체가 없는 상태(도 1a) 또는 그것이 있는 상태(도 1b)에서의 NB-4 세포주에서의 다라투무맙-유도 아폽토시스의 대표적인 유세포측정 결과를 나타낸다. 이 세포주에서, 다라투무맙은 가교결합제의 존재와 무관하게 유사한 정도로 아폽토시스를 유도하였다(19.2% vs. 18.3%).

[0336] AML 세포주에서, 다라투무맙은 유의한 ADCC 또는 CDC를 유도하지 않았으며; 대신에 다라투무맙은 아폽토시스에 의한 AML 세포 치사를 유도하였다. 게다가, CD38 발현과 ADCC 및 CDC의 정도 사이에 직접적인 상관관계는 관찰되지 않았다. 보체 억제 단백질(CIP)(CD46, CD55 및 CD59)의 수준을 평가하여, 이를 단백질이 다라투무맙에 반응하여 CDC에 영향을 주었는지를 결정하였지만, CDC 발현과 CIP 발현 사이에 직접적인 상관관계는 관찰되지 않았다.

[0337] [표 1]

세포주	CD38 수/세포	CD46 MFI	CD55 MFI	CD59 MFI	아≋토시스	CDC	ADCC
HL-60	64.50	ND	ND	ND	ND	ND	ND
카수미(Kasumi)-1	120.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ML-2	1,253.27	21.53	195.2	0.98	5%	0%	6.30%
MOLM-13	5,634.29	35.53	173.2	9.45	10 내지 15%	0%	9.40%
MOLM-16	52,461.11	42.18	886.4	350.42	20 내지 30%	5%	18.20%
MV-4-11	5,700.05	207.17	395.42	43.94	10 내지 12%	0%	2.30%
NB4	9,370.73	58.25	345.4	66.2	18%	4%	18.30%
THP-1	39,488.19	58.7	375	27.1	5 내지 7%	5%	11.30%
ND: 행해지지 않음							
MFI: 평균 형광 세기							

[0338]

[0339] 실시예 2. ATRA는 AML 세포 상에서 CD38 발현을 유도한다

[0340] CD38 표면 발현에 대한 ATRA의 영향을 NB-4 AML 세포주에서 평가하였다. 종양 세포를 10 nM 또는 100 nM ATRA의 존재 또는 부재 하에서 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 24시간 인큐베이션 후에, 세포를 채취하고

CD38에 대해 염색하였다. ATRA는 NB-4 세포주에서 CD38 수용체의 약 10배 증가를 유도하였다. PE-표지된 항-CD38 항체(알엔디 시스템즈)를 사용하여 FACS 동안 CD38 표면 발현을 평가하였다(표 2).

[0341] [표 2]

처리	PE-CD38 분자수/세포
DMSO	17238
10 nM ATRA	185737
100 nM ATRA	210570

[0342] [0343] 실시예 3. 환자-유래 이종이식편(PDX) 모델에서의 다라투무맙의 효능

방법

[0345] 환자 종양 모델 AML 3406, AML 7577 및 AML 8096을 이 연구에 사용하였다.

[0346] AML3406 모델: 환자 종양 세포는 FLT-3ITD에 대해 양성이었다. 환자는 진성 다혈구증의 병력을 가지며, 유도화학요법을 위하여 이다루비신/시타라빈을 투여받았다. 환자는 또한 하이드레아®(하이드록시우레아)를 투여받았다.

[0347] AML 7577 모델: AML(FAB 아형 M5)을 갖는 69세 남성으로부터 백혈병 세포를 수집하였다. 환자는 정상 핵형 및 하기의 돌연변이를 가졌다: IDH2(R140Q); FLT3-ITD; DNMT3A R882H, NPM1, CEBPA 삽입(SNP). 환자는 진성 다혈구증의 병력을 가지며, 유도화학요법을 위하여 이다루비신/시타라빈을 투여받았다. 환자는 또한 하이드레아®(하이드록시우레아)를 투여받았다.

[0348] AML 8096 모델: AML(FAB 아형 M2)을 갖는 21세 남성으로부터 백혈병 세포를 수집하였다. 백혈구 카운트는 20×10^9 개/L이었으며, 이 중 70%는 아세포였다. 환자는 하기와 함께 정상 핵형을 가졌다: 야생형 TP53, FLT3, NPM1, 및 CEBPA 엑손1에서의 삽입 570-587, 3GCACCC>4GCACCC. 환자는 진성 다혈구증의 병력을 가지며, 유도화학요법을 위하여 이다루비신/시타라빈을 투여받았다. 환자는 또한 하이드레아®(하이드록시우레아)를 투여받았다.

[0349] 500만 개의 AML MNC를 T-세포 고갈시키고, 6 내지 8주령된 아치사량으로(sub-lethally) 방사선 조사된 NSG 마우스(그룹당 n=10) 내로 꼬리 정맥을 통해 이식하였다. 생착 후 4 내지 6주째에, 골수 흡인물을 각각의 마우스로부터 수집하고, 유세포측정에 의해 분석하여 백혈병 생착의 수준을 결정하였다(인간 CD45⁺ CD33^{+/-} 세포의 %). 생착 수준에 기반하여, 마우스를 무작위 배정하고 IgG1 또는 다라투무맙(DARA, 0.5 mg/kg으로 사전 투여)으로 컨디셔닝하였다. 24시간 후에, 마우스를 처리하지 않거나(Ctrl), DARA 또는 IgG1 단독(주 1회 i.p., 10 mg/kg)으로 연속 5주 동안 처리하였다. 마지막으로 처리한 지 2 내지 3일 후, 마우스를 희생시키고, 분석을 위하여 골수, 비장, 말초 혈액 및 혈장을 수집하였다. 유세포측정을 수행하여, NSG 마우스에 생착된 3명의 AML 환자의 BM, SPL 및 PB에서의 인간 CD45⁺CD33⁺ 세포의 백분율(AML 3406 모델: 도 2a; AML 7577 모델: 도 2b; AML 8096 모델: 도 2c) 및 한 명의 대표적인 AML 환자의 골수(도 3a), 비장(도 3b) 및 말초 혈액(도 3c)에서의 인간 CD45⁺CD33⁺ 세포의 절대수를 평가하였다.

결과

[0351] 도 2a, 도 2b 및 도 2c는, 골수, 비장 또는 말초 혈액에서의 % 백혈병 CD45⁺CD33⁺ 세포의 감소에 의해 평가된, 각각 AML 3406 모델, AML 7577 모델 및 AML 8096 모델에서의 다라투무맙의 효능을 나타낸다. 다라투무맙은 AML 3406 모델에서는 비장 및 말초 혈액에서(도 2a), AML 7577 모델에서는 말초 혈액에서(도 2b), 그리고 AML 8096 모델에서는 비장에서(도 2c) 종양 부하를 감소시켰다.

[0352] AML 3406 모델에서 골수(도 3a), 비장(도 3b) 및 혈액(도 3c)에서의 총 백혈병 부하의 다라투무맙-유도 감소를 측정함으로써 다라투무맙의 효능을 또한 평가하였다. 다라투무맙은 AML 3406 모델에서 비장(도 3b) 및 말초 혈액(도 3c)에서의 총 백혈병 부하를 유의하게 감소시켰다.

[0353] 실시예 4. AML 아세포 상에서의 CD38 발현에 대한 다라투무맙의 효과

[0354] 다라투무맙 또는 PE-표지된 항-CD38 항체(알엔디 시스템즈)를 사용한 동종형 대조군에 의한 5주의 치료 후에 실시예 3에 기재된 하나의 대표적인 AML 모델에서 백혈병 아세포 상에서의 CD38 발현에 대한 다라투무맙의 효과를

평가하였다.

[0355] 결과

[0356] 도 4a는 다라투무맙에 의한 처리가 골수, 비장 및 말초 혈액에서 백혈병 아세포($CD45^+ CD33^+$ 양성 세포) 상에서의 CD38의 발현을 감소시켰음을 나타낸다. 도 4b는 5주의 처리 후에 CD38-양성 AML 아세포의 백분율이 감소되었음을 나타낸다.

[0357] 실시예 5. 환자-유래 이종이식편(PDX) 모델에서의 다라투무맙 병용 요법의 효능

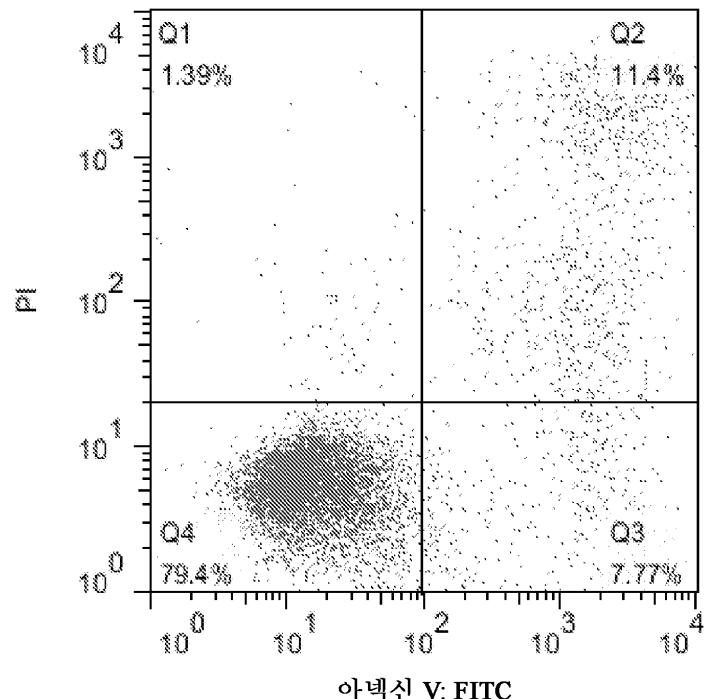
[0358] 5주의 처리 후에 다코젠 또는 시타라빈 및 독소루비신과 병용된 다라투무맙의 효능을 평가하였다.

[0359] 500만 개의 AML MNC를 T-세포 고갈시키고, 6 내지 8주령된 NSG 마우스(그룹당 n=10) 내로 꼬리 정맥을 통해 이식하였다. 생착 후 4 내지 6주째에, 골수 흡인물을 각각의 마우스로부터 수집하고, 유세포측정에 의해 분석하여 백혈병 생착의 수준을 결정하였다(인간 $CD45^+ CD33^{+/-}$ 세포의 %). 생착 수준에 기반하여, 마우스를 동일하게 무작위 배정하고 IgG1 또는 DARA(0.5 mg/kg으로 사전 투여)로 캔디셔닝하였다. 24시간 후에, 마우스를 5주 동안 주 1회 IgG1 단독(i.p., 10 mg/kg)으로, 5주 동안 주 1회 DARA 단독(i.p., 10 mg/kg)으로, 5주 동안 테시타빈 단독(DAC)(연속 3일 동안 0.5 mg/kg/day, i.p.)으로, DAC + DARA(연속 3일 DAC에 이어, 그 후에 DARA 2일로 매주 이루어질 것임)로, DARA와 함께 또는 DARA 없이 시타라빈(i.v., 50 mg/kg)과 독소루비신(i.v., 1.5 mg/kg)(3일 동안 연속 3일의 독소루비신(i.v., 1.5 mg/kg) + 시타라빈(50 mg/kg))의 병용물로 처리하였다. 마지막으로 처리한 지 2 내지 3일 후, 마우스를 희생시키고, 분석을 위하여 골수, 비장, 말초 혈액 및 혈장을 수집하였다. NSG 마우스에 생착된 한 명의 AML 환자의 골수(도 5a), 비장(도 5b) 및 말초 혈액(도 5c)에서 인간 $CD45^+ CD33^+$ 세포의 백분율을 평가하기 위해 유세포측정을 수행하였다.

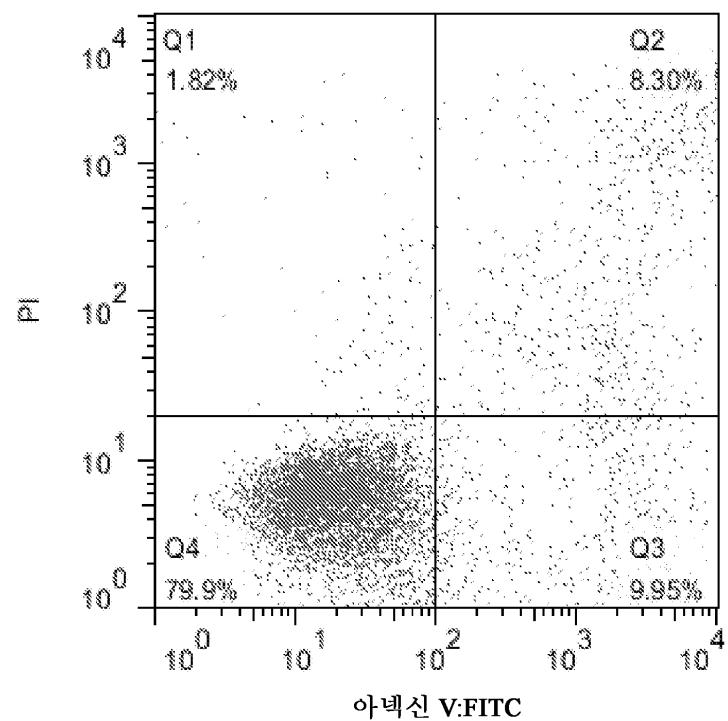
[0360] 지시된 약물에 의한 5주의 처리 후에 골수(도 6a), 비장(도 6b) 및 말초 혈액(도 6c)에서 (평균 형광 세기, MFI로서 표현된) CD38 발현을 평가하였다.

도면

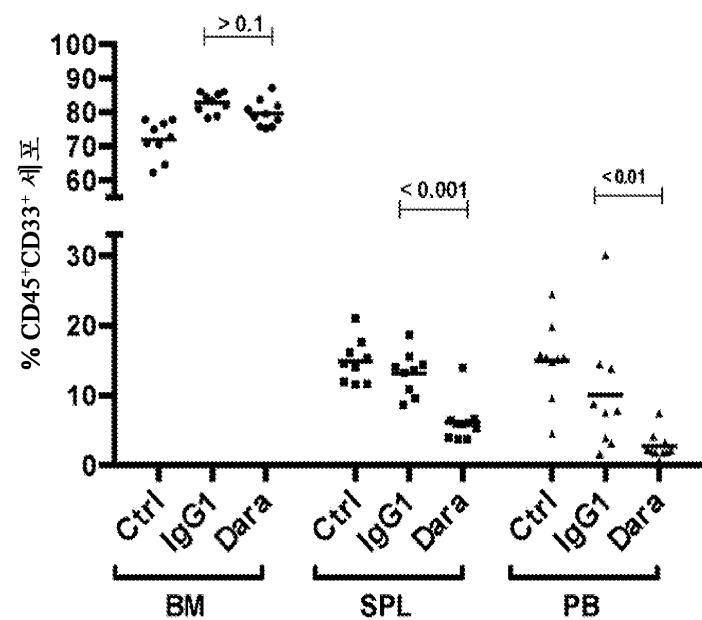
도면1a



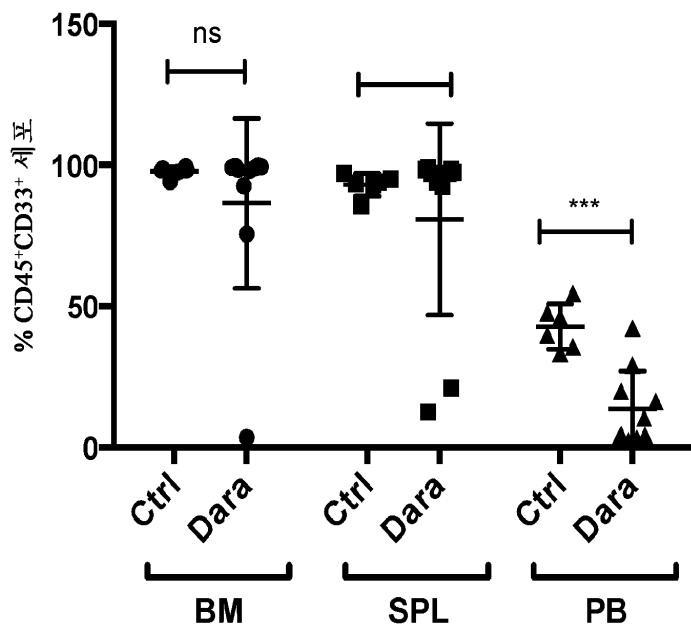
도면1b



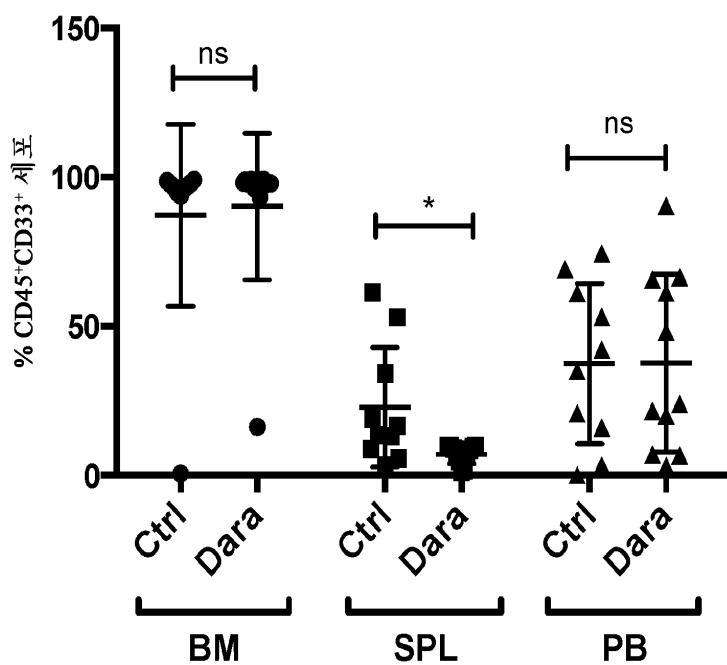
도면2a



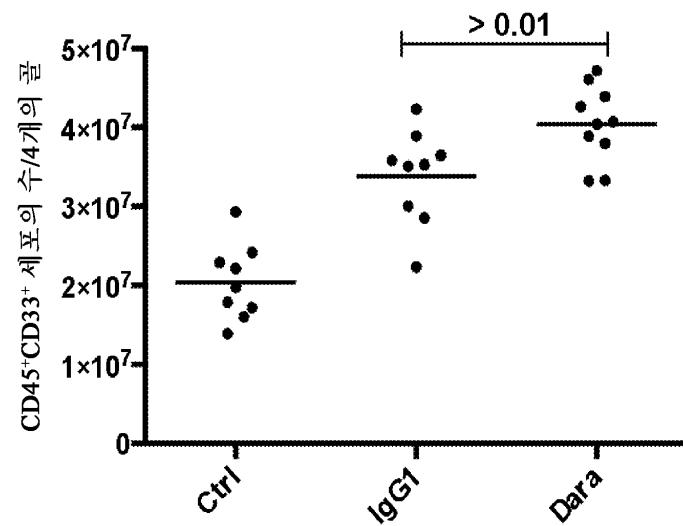
도면2b



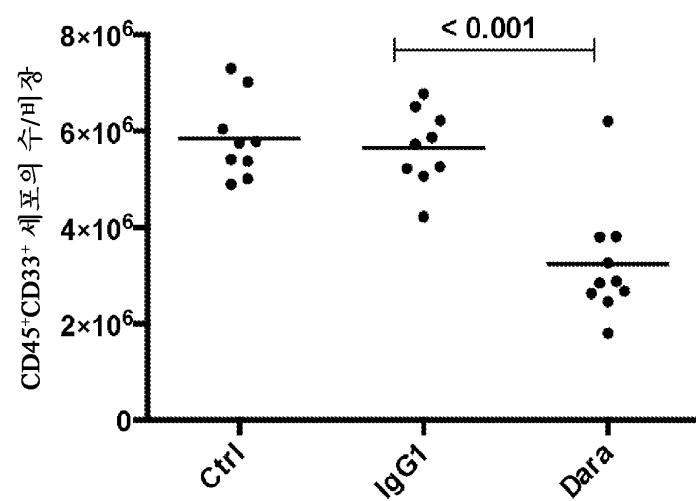
도면2c



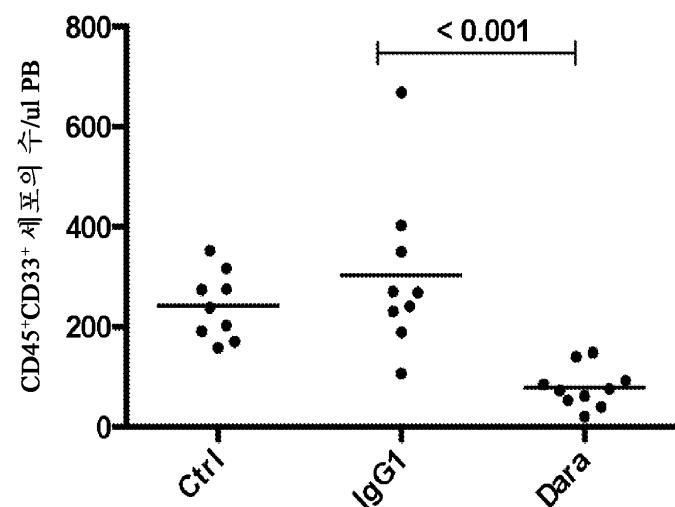
도면3a



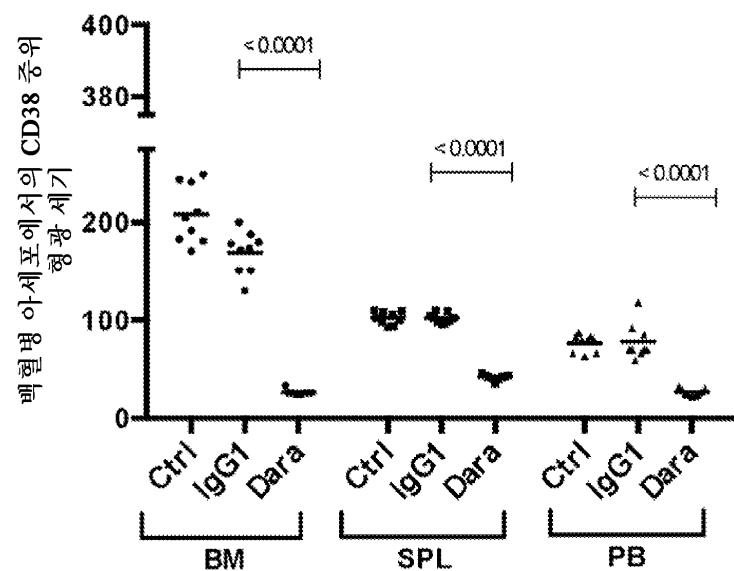
도면3b



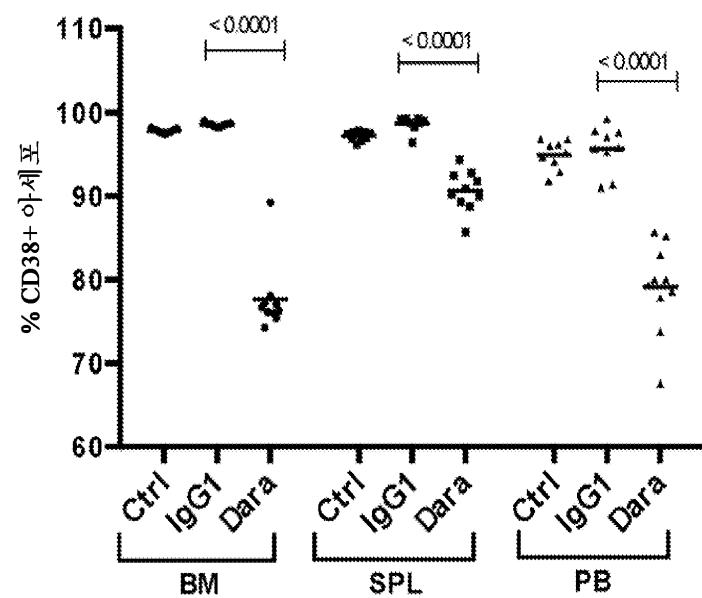
도면3c



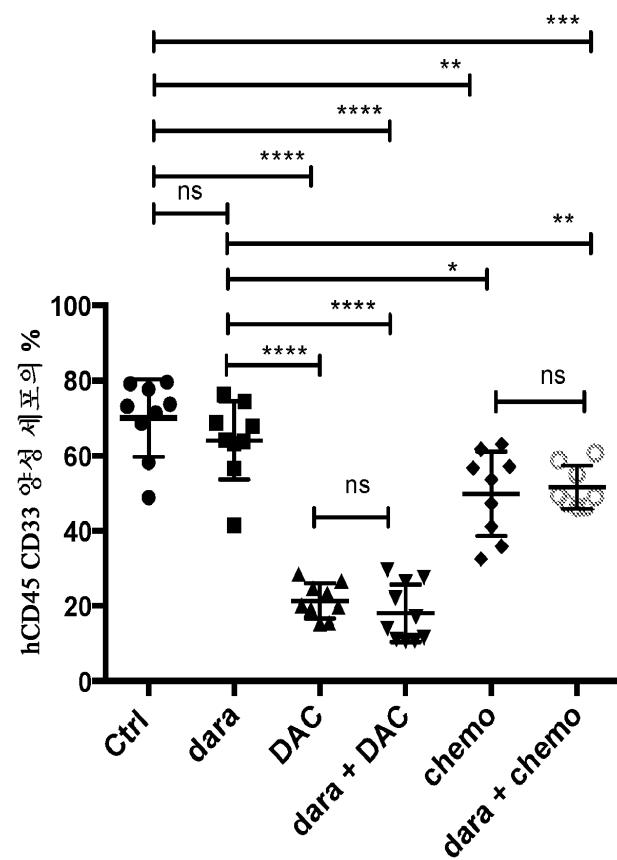
도면4a



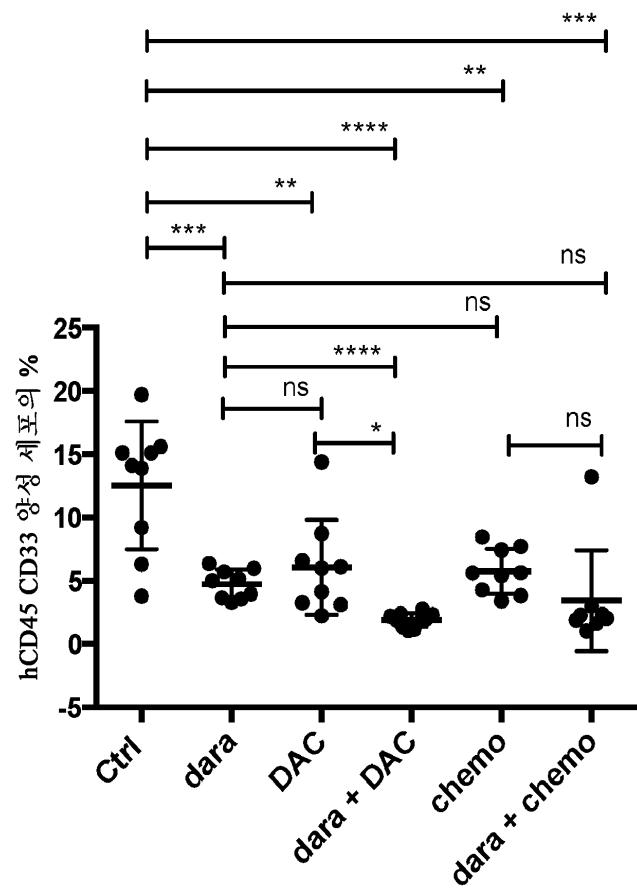
도면4b



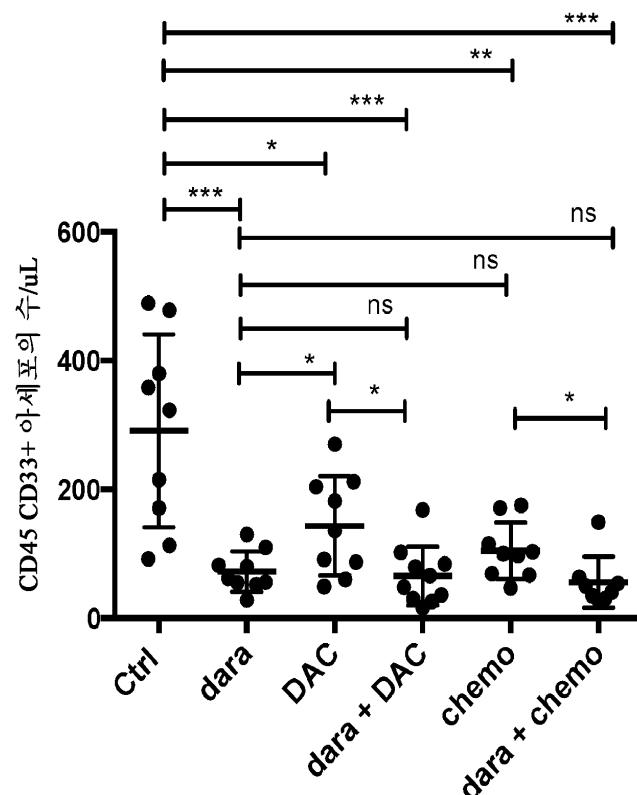
도면5a



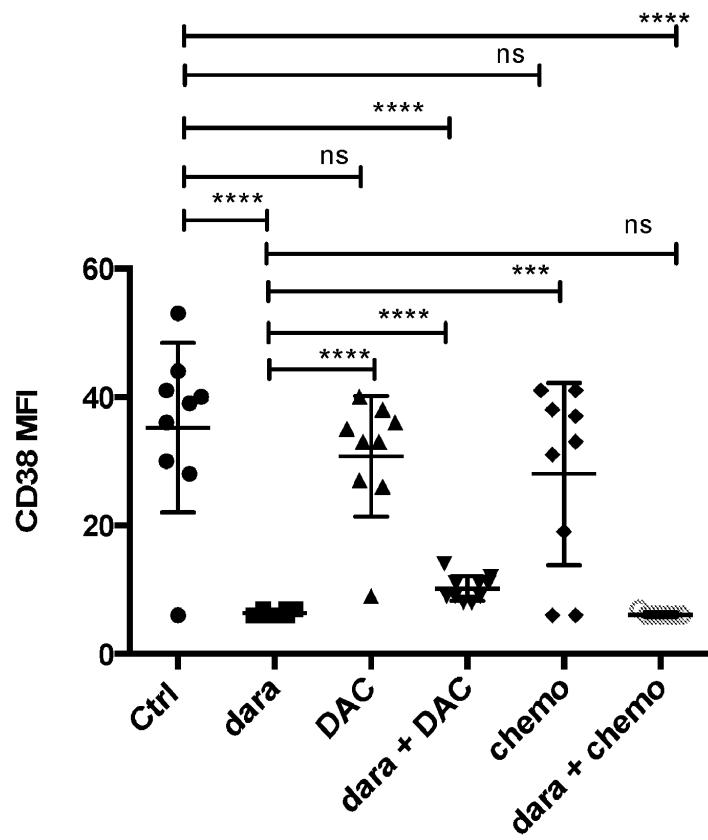
도면5b



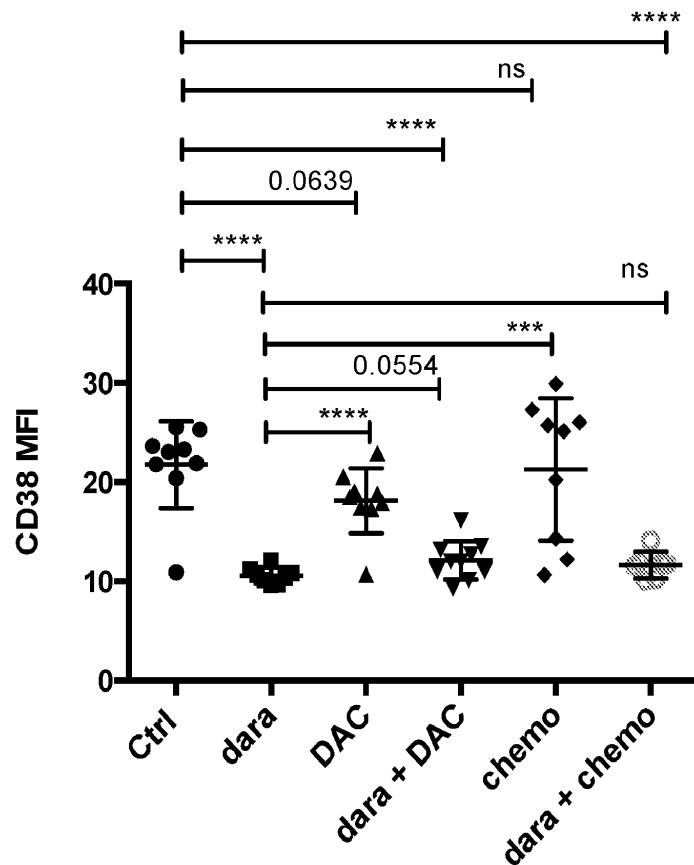
도면5c



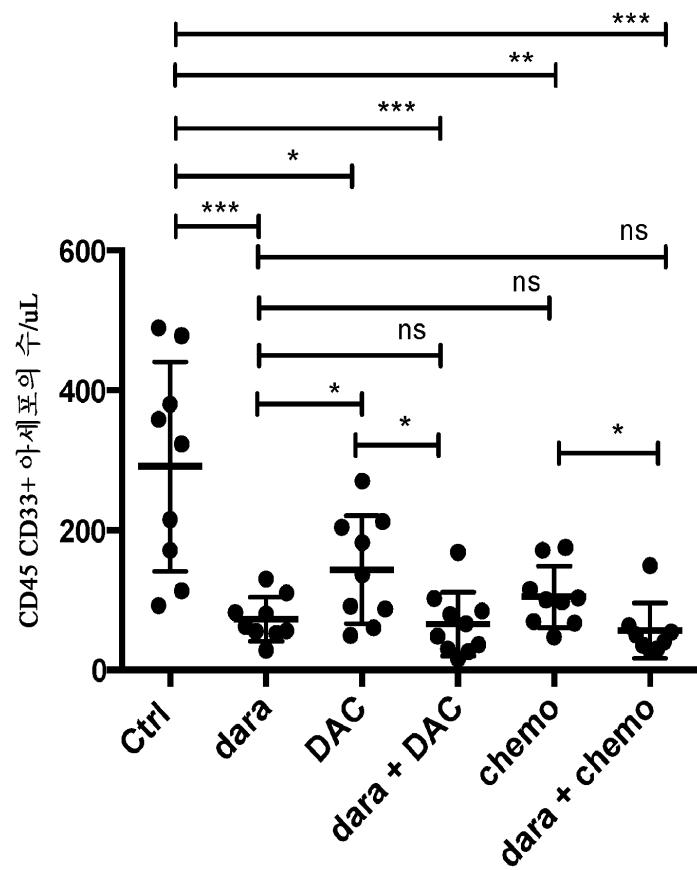
도면6a



도면6b



도면6c



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Doshi, Parul

Danet-Desnoyers, Gwenn

Dos Santos, Cedric

Sasser, Amy

Shan, Xiaochuan

<120> Anti-CD38 Antibodies for Treatment of Acute Myeloid Leukemia

<130> JBI5054WOPCT

<140> To Be Assigned

<141> 2015-12-02

<150> 61/087442

<151> 2014-12-04

<160> 22

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 300

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<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
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		
<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		
<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 Sequence		
<220><223> antibody VH		
<400> 4		

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser 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 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 Sequence

<220><223> Antibody 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 Sequence

<220><223> Antibody HCDR1

<400> 6

Ser Phe Ala Met Ser

1 5

<210> 7

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody HCDR2

<400> 7

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

1 5 10 15

Gly

<210> 8

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody 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 Sequence

<220><223> Antibody 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 Sequence

<220><223> Antibody LCDR2

<400> 10

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody LCDR3

<400> 11

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Thr Phe

1 5 10

<210> 12

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody 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 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 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 Sequence			
<220><223> Antibody 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															
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															
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	
115															
Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala
130															
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															
Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr
180															
Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser
195															
Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys										
210															

<210> 14
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 14
Val Gln Leu Thr
1
<210> 15
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody VH

<400> 15

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> 16

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody VL

<400> 16

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> 17

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody VH

<400> 17

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> 18

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody VL

<400> 18

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> 19

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody VH

<400> 19

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser 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> 20

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody VL

<400> 20

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> 21

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody VH

<400> 21

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> 22

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody VL

<400> 22

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 Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105