(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년07월04일
(11) 등록번호 10-2416144
(24) 등록일자 2022년06월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/574 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 33/57492 (2013.01)
G01N 33/57426 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7038026
(22) 출원일자(국제) 2017년05월30일
심사청구일자 2020년05월29일
(85) 번역문제출일자 2018년12월28일
(65) 공개번호 10-2019-0013980
(43) 공개일자 2019년02월11일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2017/063045
(87) 국제공개번호 WO 2017/207574
국제공개일자 2017년12월07일
(30) 우선권주장
16171885.3 2016년05월30일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020140071368 A
WO2015195498 A1
Jennifer A Woyach et al, BLOOD (2014.12.04.), vol 124, no 24, pp 3553-3560

(73) 특허권자
모르포시스 아게
독일 프라네그 디-82152, 제멜바이스스트라쎄 7
(72) 발명자
엔델, 잔
독일 뮌헨 80333 바러 스트라쎄 36
빈더리치, 마크
독일 뮌헨 81371 임플러스트라쎄 52
박스해머, 라이너
독일 아잉 85653 에그마틴저 스트라쎄 5
(74) 대리인
허용록

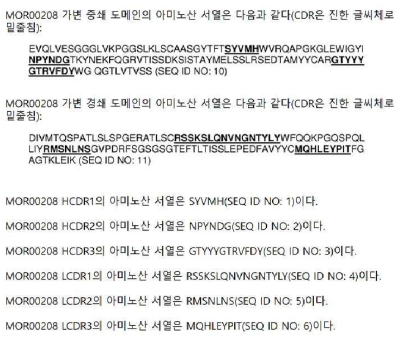
전체 청구항 수 : 총 34 항 심사관 : 이수진

(54) 발명의 명칭 **환자에서 항-CD19 치료법의 치료 이익의 예측 방법**

(57) 요 약

본 발명은 항-CD19 항체로의 치료에 반응성인 만성 림프구 백혈병(CLL), 비-호지킨 림프종(NHL), 소형 림프구 림프종(SLL) 또는 급성 림프모구 백혈병(ALL)을 갖는 대상체의 확인 방법에 대한 것이며, 상기 방법은 a) 상기 항-CD19 항체로의 치료 전에 상기 대상체로부터 수득되는 혈액 샘플을 제공하는 단계, b) i) 말초 NK 세포 수, 및 ii) 말초 NK 세포 상 CD16 발현 수준으로 구성되는 군으로부터 선택되는, 상기 샘플 중 적어도 하나의 바이오마커의 수준을 결정하는 단계, c) 상기 샘플 중 상기 적어도 하나의 바이오마커의 수준을 사전 결정된 컷 오프 수준과 비교하는 단계를 포함하고, 여기서 사전 결정된 컷 오프 수준의 또는 이를 초과하는 상기 적어도 하나의 바이오마커의 수준은 항-CD19 항체로의 치료로부터 이익을 얻을 대상체를 시사한다. 본 발명은 또한 상기 내용에 따른 치료를 위한 환자의 선택 방법 및 이러한 환자의 치료를 위한 항-CD19 항체의 용도에 대한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
G01N 2333/70535 (2013.01)
G01N 2800/52 (2021.08)

명 세 서

청구범위

청구항 1

항-CD19 항체로의 치료에 반응성인 만성 림프구 백혈병(CLL), 비-호지킨 림프종(NHL), 또는 급성 림프모구 백혈병(ALL)을 갖는 대상체의 확인 방법으로서,

a. 상기 항-CD19 항체로의 치료 전에 상기 대상체로부터 수득된 혈액 샘플을 제공하는 단계,

b. 상기 샘플 중

i. 말초 NK 세포 수, 및

ii. 말초 NK 세포 상 CD16 발현 수준

으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 바이오마커의 수준을 결정하는 단계,

c. 상기 샘플 중 상기 적어도 하나의 바이오마커의 수준을 사전 결정된 컷 오프 수준과 비교하는 단계를 포함하며,

사전 결정된 컷 오프 수준의 또는 이를 초과하는 상기 적어도 하나의 바이오마커의 수준은 항-CD19 항체로의 치료로부터 이익을 얻을 대상체를 시사하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 바이오마커의 사전 결정된 컷 오프가

a. 적어도 50 세포/㎕의 기준선 NK 세포 수, 또는

b. 적어도 60,000 ABCs(세포 당 결합된 항체)의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 바이오마커의 사전 결정된 컷 오프가

a. 적어도 60 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 바이오마커의 사전 결정된 컷 오프가

a. 적어도 70 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 바이오마커의 사전 결정된 컷 오프가

a. 적어도 80 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 바이오마커의 사전 결정된 컷 오프가

a. 적어도 100 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 바이오마커의 사전 결정된 컷 오프가

a. 적어도 60,000 ABCs(세포 당 결합된 항체)의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 항-CD19 항체가 서열 SYVMH(SEQ ID NO: 1)를 포함하는 HCDR1 영역, 서열 NPYNDG(SEQ ID NO: 2)를 포함하는 HCDR2 영역, 서열 GTYYYGTRVFDY(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 HCDR3 영역, 서열 RSSKSLQNVNGNTYLY(SEQ ID NO: 4)를 포함하는 LCDR1 영역, 서열 RMSNLNS(SEQ ID NO: 5)를 포함하는 LCDR2 영역, 및 서열 MQHLEYPIT(SEQ ID NO: 6)를 포함하는 LCDR3 영역을 포함하는 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 항-CD19 항체가 서열

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPY
NDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDY

WG QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 10) 의 가변 중쇄 및 서열

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYR
MSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

(SEQ ID NO: 11) 의 가변 경쇄를 포함하는 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 항-CD19 항체가 서열

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYN
DGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
EEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS

LSPGK (SEQ ID NO: 8) 을 갖는 중쇄 및 서열

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRM
SNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
QDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID

NO: 9) 을 갖는 경쇄를 포함하는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 비-호지킨 림프종을 갖는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 비-호지킨 림프종은 여포상 림프종인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 비-호지킨 림프종은 소형 림프구 림프종인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 14

제11항에 있어서, 비-호지킨 림프종은 점막-연관 림프구 조직 림프종인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 15

제11항에 있어서, 비-호지킨 림프종은 경계 구역 림프종인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 16

제11항에 있어서, 비-호지킨 림프종은 광범위 큰 B 세포 림프종인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 17

제11항에 있어서, 비-호지킨 림프종은 버키트 림프종인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 18

제11항에 있어서, 비-호지킨 림프종은 맨틀 세포 림프종인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 만성 림프구 백혈병(CLL)을 갖는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 급성 림프모구 백혈병(ALL)을 갖는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 방법에 따라 확인된 만성 림프구 백혈병(CLL), 비-호지킨 림프종(NHL), 또는 급성 림프모구 백혈병(ALL)을 갖는 대상체의 치료를 위한, 항-CD19 항체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 22

제 21항에 있어서, 대상체는 비-호지킨 림프종을 갖는 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 23

제 22항에 있어서, 비-호지킨 림프종은 여포상 림프종인 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 24

제22항에 있어서, 비-호지킨 림프종은 소형 림프구 림프종인 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 25

제22항에 있어서, 비-호지킨 림프종은 점막-연관 림프구 조직 림프종인 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 26

제22항에 있어서, 비-호지킨 림프종은 경계 구역 림프종인 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 27

제22항에 있어서, 비-호지킨 림프종은 광범위 큰 B 세포 림프종인 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 28

제22항에 있어서, 비-호지킨 림프종은 버키트 림프종인 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 29

제22항에 있어서, 비-호지킨 림프종은 맨틀 세포 림프종인 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 30

제21항에 있어서, 대상체는 만성 림프구 백혈병(CLL)을 갖는 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 31

제21항에 있어서, 상기 대상체는 급성 림프모구 백혈병(ALL)을 갖는 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 32

제21항에 있어서, 항-CD19 항체는 서열 SYVMH(SEQ ID NO: 1)를 포함하는 HCDR1 영역, 서열 NPYNDG(SEQ ID NO: 2)를 포함하는 HCDR2 영역, 서열 GTYYYGTRVFDY(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 HCDR3 영역, 서열 RSSKSLQNVNGNTYLY(SEQ ID NO: 4)를 포함하는 LCDR1 영역, 서열 RMSNLNS(SEQ ID NO: 5)를 포함하는 LCDR2 영역, 및 서열 MQHLEYPIT(SEQ ID NO: 6)를 포함하는 LCDR3 영역을 포함하는 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 33

제21항에 있어서, 항-CD19 항체는 서열

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPY
NDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDY

WG QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 10) 의 가변 중쇄 및 서열

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYR
MSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

(SEQ ID NO: 11) 의 가변 경쇄를 포함하는 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 34

제21항에 있어서, 항-CD19 항체는 서열

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYN
DGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
EEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS

LSPGK (SEQ ID NO: 8) 을 갖는 중쇄 및 서열

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRM
SNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
QDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID

NO: 9) 을 갖는 경쇄를 포함하는 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 항-CD19 항체로의 치료로부터 이익을 얻는 환자에서의 특징 및 바이오마커의 확인에 대한 것이다.

배 경 기 술

[0002] CD19는 2개의 세포외 면역글로불린-유사 도메인 및 광범위한 세포질 테일을 포함하는 면역글로불린 수퍼패밀리의 95-kDa 막통과 당단백질이다. 단백질은 범-B 림프구 표면 수용체이며, 프리-B 세포 발달의 최초 단계부터 혈장 세포로의 최종 분화 동안 하향-조절될 때까지 계속해서 도처에서 발현된다. 이는 B-림프구 계통 특이적이며 일부 여포상 수지 세포를 제외하고, 조혈 줄기 세포 및 다른 면역 세포 상에서 발현되지 않는다. CD19는 B 세포 수용체(BCR) 신호전달의 양성 조절인자로서 기능하며 B 세포 활성화 및 증식을 위해 그리고 체액성 면역 반응의 발생에서 중요하다. 이는 CD21 및 CD81과 함께 공동-자극성 분자로서 작용하며, T-세포-의존적 항원에 대한 B 세포 반응에 대해 결정적이다. CD19의 세포질 테일은 단백질 티로신 키나제의 src-패밀리를 통해 하류 신호전달 경로를 유발하는 티로신 키나제 패밀리와 물리적으로 연관된다. CD19는 거의 모든 만성 림프구 백혈병(CLL) 및 비-호지킨 림프종(NHL)뿐만 아니라 급성 림프구 백혈병(ALL) 및 털세포 백혈병(HCL)을 포함하는 여러 다른 상이한 유형의 백혈병에서 고도 발현되므로, 림프구 기원 암에 대한 매력적인 표적이다.

[0003] CD19 유도 항체의 임상적 개발은 CD19 항원의 내재화에 의해 이전에는 제한되었으나, 개선된 항체 변형 기술이 상기 잠재적인 치료 표적을 복원시켰다. MOR00208(이전에 XmAb5574로 명명됨)은 CD19에 결합하는 Fc 조작된 인간화 모노클로날 항체이다. XmAb 조작된 돌연변이로 인한 FcγR로의 MOR00208 Fc의 결합 증가는 미변형 항체에 비해 종양 상에서 시험관내 항체 의존적 세포-매개 세포독성 (ADCC), 항체 의존적 세포-매개 식균작용(ADCP), 및 직접적인 세포독성 효과(아폽토시스)를 증강시킨다. MOR00208은 보체 의존적 세포독성을 매개하는 것으로 나타나지 않았다.

[0004] MOR00208은 CLL, ALL 및 NHL에서 임상 시험되었거나 현재 임상 시험 중이다. 특히, 만성 림프구 백혈병에서 XmAb®5574의 안전성 및 관용성을 표제로 하는 I상 시험, 및 B-세포 급성 림프모구 백혈병(B-ALL)을 치료하기 위한 Fc-최적화된 항-CD19 항체(MOR00208)의 연구를 표제로 하는 IIa상 시험이 완료되었다. 비-호지킨 림프종(NHL)을 치료하기 위한 Fc-최적화된 항-CD19 항체(MOR00208)의 연구를 표제로 하는 IIa상 시험은 모집을 완료하였다. 그리고 하기 시험이 계획되어 있다/진행 중이다: 재발된 또는 난치성 광범위 큰 B-세포 림프종(DLBCL)을 갖는 성인 환자에서 벤다무스틴(BEN)과 MOR00208 대 BEN과 리툭시맙(RTX)의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 시험(B-MIND)을 표제로 하는 II/III상 시험, BTKi로 사전 치료받은 R/R CLL/SLL 환자에서 이델랄리십과 MOR00208의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 연구를 표제로 하는 II상 시험, R-R DLBCL을 갖는 환자에서 MOR00208과 레날리도마이드의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 연구를 표제로 하는 II상 시험, 및 재발된 또는 난치성 CLL, SLL 또는 PLL을 갖는 환자 또는 치료받지 않은 CLL, SLL 또는 PLL을 갖는 고령 환자에 대해 레날리도마이드와 조합된 II상 MOR00208을 표제로 하는 II상 시험. 추가로 현재 II상 시험(COSMOS)에서, 재발된 또는 난치성 CLL, SLL을 갖는 환자에서 이델랄리십 또는 베네토클락스와 조합된 MOR00208의 유효성 및 안전성이 연구되고 있다.

[0005] MOR00208의 단일 제제 유효성이 CLL, 및 NHL에서 보고되었다. 그러나, 모노클로날 항체 치료법에 대한 환자의 일반적인 가변 반응율은 가장 크게 이익을 얻을 수 있는 환자에게 치료가 투여될 수 있도록 어느 환자가 이러한 항체 치료법에 반응할 수 있는지를 정확히 예측하는 방법이 필요함을 시사한다. 각각의 바이오마커에 대한 특정 농도 또는 범위가 이러한 치료법에 대한 반응성과 관련되는 환자의 특정 바이오마커 또는 특징이 확인될 수 있다.

[0006] 리툭시맙, 시클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드(하이드록시다우노마이신), 빈크리스틴 설페이트(온코빈(Oncovin)) 및 프레드니손(R-CHOP)으로 치료받은 DLBCL을 갖는 환자의 생존에 대한 자연 살해(NK) 세포 수의 영향이 평가되었다[Kim et al., Blood Research, 49:3, 162-169 (September 2014)]. 이전에, 말초 NK 세포 수는 aaIPI 2-3 DLBCL을 갖는 환자에서의 임상 결과와 연관되는 것으로 보고되었다[Plonquet et al., Ann Oncol 2007; 18:1209-15].

[0007] 유효성을 예측하는 이러한 환자 특징 및 바이오마커를 발견하고 확인하기 위해 상당한 노력과 투자가 필요함이 확실하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] MOR00208은 CLL, ALL, NHL 및 SLL을 갖는 환자에서 연구되었다. 따라서, MOR00208 치료로부터 더 이익을 얻을 수 있는 환자의 특징 또는 바이오마커를 확인하기 위해 현재까지 철저한 임상 데이터의 분석이 완료되었다.

[0009] MOR00208은 CD19 표면 항원을 특이적으로 표적으로 하며 그 증강된 ADCC 효과인자 기능을 통해 직접적인 종양 세포 사멸을 매개한다. 전임상 연구에서, MOR00208은 광범위한 인간 림프종 및 백혈병(버키트 림프종, CLL, 털세포 백혈병 (HCL), CD19+ 만성 골수구 백혈병(CML), 광범위 큰 B 세포 림프종(DLBCL) 및 급성 림프모구 백혈병 (ALL)에 걸친 $CD19^+$ 종양 세포주 상에서 시험관내 ADCC, ADCP, 및 직접적인 세포독성 효과(아폽토시스)를 현저히 증강시켜 15,000 내지 105,000 분자/세포 범위의 CD19 항원 수준을 발현하는 것으로 나타났다. 새로 단리된 환자 CLL 또는 ALL 세포에 관해 유사한 효과가 또한 관찰되었으며, ALL 및 CLL B 세포에 대해 보고된 발현 수준이 NHL B 세포에 대해 관찰된 범위를 커버하므로, 일차 비-호지킨 림프종(NHL) 세포에도 반영될 것으로 예상된다(Ginaldi et al., 1998; Olejniczak et al., 2006). 다양한 유형의 B 세포 종양에 걸친 CD19의 넓고 균일한 표면 발현에 기반하여, 본 연구에서 MOR00208의 효과는 광범위한 인간 림프종 및 백혈병, 예컨대 CLL, ALL, NHL 및 SLL 및 이의 서브타입으로 반영될 수 있다.

[0010] 비-호지킨 림프종(NHL)을 치료하기 위한 Fc-최적화된 항-CD19 항체 (MOR00208)의 연구를 표제로 하는 IIa상 시험으로부터의 데이터는 철저히 분석되었다. 이러한 노력의 결과, 본 발명은 항-CD19 항체가 유효한 환자의 특징 및 바이오마커를 제공한다.

[0011] 특히 환자의 적어도 하기 특징이 평가되었다: a) 연령, b) 성별, c) 환자가 최근 6개월 내에 리툭시맙의 용량을 수여받았는지, d) 환자가 리툭시맙 난치성이었는지, e) 환자가 FC감마RIIIa 고친화도 또는 저친화도 대립유전자를 갖는지, f) 환자가 FC감마RIIa 고친화도 또는 저친화도 대립유전자를 갖는지, g) 환자가 12개월을 초과하는 이전 치료에 대한 반응 기간을 가졌는지, h) 기준선 말초 T 세포 수(세포/㎕), i) 기준선 말초 NK 세포 수(세포/㎕) 및 j) 말초 NK 세포 상의 기준선 CD16 발현(세포 당 결합된 항체-ABCs).

[0012] 1) 기준선 말초 NK 세포 수 및 2) 말초 NK 세포 상의 기준선 CD16 발현은 모두 MOR00208 치료법으로의 환자 반응과 명확한 관련성을 나타내었다. 특히, ㎕ 당 더 높은 기준선 말초 NK 세포 수를 갖는 환자는 더 높은 질병 제어율(DCR)과 관련되었다. DCR에는 완전 반응(CR) + 부분 반응(PR) + 안정한 질병(SD)을 갖는 환자가 포함된다. 또한, 이러한 환자는 더 낮은 NK 세포 수를 갖는 환자에 비해 유의미하게 더 우수한 무진행 생존(PFS)을 가졌다. 또한, 적어도 60,000의 NK 세포 상 기준선 CD16 발현(ABCs)을 갖는 환자는 더 높은 질병 제어율(DCR)과 관련되었다.

[0013] 따라서, CLL, ALL, NHL 및 SLL로 진단받고 a) 높은 말초 NK 세포 수 또는 2) 적어도 60,000 ABCs의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현을 갖는 환자는 MOR00208 치료로부터 이익을 얻을 가능성이 더 높다.

[0014] 1) 기준선 말초 NK 세포 수 및 2) 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현은 모두 MOR00208 치료법으로의 환자 반응과 뚜렷한 관련성을 나타내었다. 특히, 적어도 50 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수를 갖는 환자는 더 높은 질병 제어율(DCR)과 관련되었다. DCR에는 완전 반응(CR) + 부분 반응(PR) + 안정한 질병(SD)을 갖는 환자가 포함된다. 또한, 적어도 50 세포/㎕의 기준선 NK 세포 수를 갖는 환자는 더 낮은 NK 세포 수를 갖는 환자에 비해 유의미하게 더 우수한 무진행 생존(PFS)을 가졌다. 또한, 적어도 60,000의 NK 세포 상 기준선 CD16 발현(ABCs)을 갖는 환자는 더 높은 질병 제어율(DCR)과 관련되었다.

[0015] 따라서, CLL, ALL, NHL 및 SLL로 진단받고 a) 적어도 50 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수 또는 2) 적어도 60,000 ABC의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현을 갖는 환자는 MOR00208 치료로부터 이익을 얻을 가능성이 더 높다.

[0016] 1) 기준선 말초 NK 세포 수 및 2) 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현은 모두 MOR00208 치료법으로의 환자 반응과 명확한 관련성을 나타내었다. 특히, 적어도 100 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수를 갖는 환자는 더 높은 질병 제어율(DCR)과 관련되었다. DCR에는 완전 반응(CR) + 부분 반응(PR) + 안정한 질병(SD)을 갖는 환자가 포함된다. 또한, 적어도 100 세포/㎕의 기준선 NK 세포 수를 갖는 환자는 더 낮은 NK 세포 수를 갖는 환자에 비해 유의미하게 더 우수한 무진행 생존(PFS)을 가졌다. 또한, 적어도 60,000의 NK 세포 상 기준선 CD16 발현(ABCs)을 갖는 환자는 더 높은 질병 제어율(DCR)과 관련되었다.

[0017] 따라서, CLL, ALL, NHL 및 SLL로 진단되고 a) 적어도 100 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수 또는 2) 적어도 60,000 ABCs의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현을 갖는 환자는 MOR00208 치료로부터 이익을 얻을 가능성이 더 높다.

과제의 해결 수단

[0018] 용어 "**항체**"는 임의의 이소형, 예컨대, IgG, IgM, IgA, IgD 및 IgE를 포함하는 모노클로날 항체를 의미한다. IgG 항체는 디설피드 결합에 의해 연결되는 2개의 동일한 중쇄 및 2개의 동일한 경쇄로 이루어진다. 각각의 중쇄 및 경쇄는 불변 영역 및 가변 영역을 포함한다. 각각의 가변 영역은 주로 항원의 에피토프 결합에 관여하는 "**상보성-결정 영역**"("**CDRs**") 또는 "**고가변 영역**"으로 불리는 3개 절편을 포함한다. 이들은 N-말단으로부터 순차적으로 번호 붙여진 CDR1, CDR2, 및 CDR3으로 언급된다. CDRs 외부 가변 영역의 보다 고도로 보존된 부분은 "**프레임워크 영역**"으로 지칭된다. "**항체 단편**"은 Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' F(ab')2 단편, 또는 적어도 하나의 가변 중쇄 또는 가변 경쇄를 포함하는 다른 단편을 의미하며, 각각 CDRs 및 프레임워크 영역을 포함한다.

[0019] "**VH**"는 항체, 또는 항체 단편의 면역글로불린 중쇄의 가변 영역을 나타낸다. "**VL**"은 항체, 또는 항체 단편의 면역글로불린 경쇄의 가변 영역을 나타낸다.

[0020] "**Fc 영역**"은 항체의 불변 영역을 의미하며, 이는 인간에서 IgG1, 2, 3, 4 서브클래스 등일 수 있다. 인간 Fc 영역의 서열은 IMGT, 인간 IGH C-영역, www.imgt.org/IMGTrepertoire/Proteins/protein/human/IGH/IGHC/Hu_IGHCallgenes.html(2011년 5월 16일에 검색됨)에서 이용 가능하다.

[0021] 용어 환자에는 인간이 포함된다.

[0022] NHL은 림프구로부터 유래되는 이종성 종양이다. 미국(U.S.)에서, 발생률은 65,000명/년으로 추산되며, 대략 20,000명이 사망한다(미국 암 학회(American Cancer Society), 2006년; 및 SEER 암 통계 리뷰). 질병은 모든 연령에서 발생할 수 있고, 일반적인 개시는 40세 초과 성인에서 시작되며, 발생률은 연령과 함께 증가한다. NHL은 림프절, 혈액, 골수 및 비장에서 축적되는 림프구의 클론성 증식을 특징으로 하지만, 모든 주요 기관이 관여될 수 있다. 병리학자 및 임상의에 의해 사용되는 현재의 분류 체계는 국제 보건 기구(WHO) 종양 분류로, 이는 NHL을 전구체 및 성숙 B-세포 또는 T-세포 종양으로 구성한다. PDQ는 현재 임상 시험으로의 참가를 위해 NHL을 무통성 또는 공격성으로 구분하고 있다. 무통성 NHL 그룹은 주로 여포상 서브타입, 소형 림프구 림프종, MALT(점막-연관 림프구 조직), 및 경계 구역으로 이루어진다; 무통성은 대략 50%의 새로 진단된 B-세포 NHL 환자를 포괄한다. 공격성 NHL에는 주로 광범위 큰 B 세포(DLBL, DLBCL, 또는 DLCL)(모든 새로 진단된 환자의 40%가 광범위 큰 세포를 가짐), 버키트, 및 맨틀 세포의 조직학적 진단을 갖는 환자가 포함된다. NHL의 임상 경과는 매우 가변적이다. 임상 경과의 주요 결정요인은 조직학적 서브타입이다. NHL의 대부분의 무통성 유형은 불치병으로 간주된다. 환자는 처음에 화학치료법 또는 항체 치료법에 반응하며, 대부분 재발할 것이다. 현재까지의 연구는 조기 개입으로의 생존 개선을 실증하지 않았다. 무증상 환자에서는, 환자가 증상성이 되거나 질병 페이스가 가속화되는 것으로 나타날 때까지 "지켜보며 기다리는" 것이 허용 가능하다. 시간이 지나면, 질병은 보다 공격성 조직학으로 전환될 수 있다. 중앙값 생존은 8년 내지 10년이며, 무통성 환자는 종종 이의 질병 치료기 동안 3회 이상의 치료를 수여받는다. 증상성 무통성 NHL 환자의 초기 치료는 역사적으로 조합 화학치료법이었다. 가장 일반적으로 사용되는 제제에는 시클로포스파미드, 빈크리스틴 및 프레드니손(CVP); 또는 시클로포스파미드, 아드리아마이신, 빈크리스틴, 프레드니손(CHOP)이 포함된다. 대략 70% 내지 80%의 환자는 이의 최초 화학치료법에 반응할 것이며, 완화 기간은 2~3년 수준으로 지속된다. 궁극적으로 대부분의 환자가 재발한다. 항-CD20 항체, 리툭시맙의 발견 및 임상적 사용은 유의미한 반응 및 생존율 개선을 제공하였다. 대부분의 환자에 대한 현재의 케어 표준은 리툭시맙 + CHOP(R-CHOP) 또는 리툭시맙 + CVP(R-CVP)이다. 인터페론은 알킬화 제제와의 조합으로 NHL의 초기 치료에 대해 승인되지만, 미국에서는 사용이 제한되었다. 리툭시맙 치료법은 몇몇 유형의 NHL에서 유효한 것으로 나타났으며, 현재 무통성(여포상 림프종) 및 공격성 NHL(광범위 큰 B 세포 림프종) 모두에 대한 제1선 치료로서 승인되어 있다. 그러나, 일차 저항(재발된 무통성 환자에서 50% 반응), 획득된 내성(재치료 시 50% 반응율), 드문 완전 반응(재발된 집단에서 2% 완전 반응율), 및 계속되는 재발 패턴을 포함하는, 항-CD20 모노클로날 항체(mAb)의 상당한 한계가 존재한다. 최종적으로, 여러 B 세포가 CD20을 발현하지 않으며, 이에 따라 여러 B-세포 질환은 항-CD20 항체 치료법을 사용하여 치료가 가능하지 않다.

[0023] NHL에 부가하여, B 세포의 조절이상으로 생성되는 몇몇 유형의 백혈병이 존재한다. 만성 림프구 백혈병("만성 림프구 백혈병" 또는 "CLL"로도 알려져 있음)은 B 림프구의 비정상적 축적에 의해 유도되는 유형의 성인 백혈병

이다. CLL에서, 악성 림프구는 정상이고 성숙한 것처럼 보일 수 있으나, 이들은 감염에 효과적으로 대처할 수 없다. CLL은 성인에서 가장 일반적인 형태의 백혈병이다. 남성은 여성보다 CLL이 발생할 확률이 2배 더 높다. 그러나, 주요 위험 인자는 연령이다. 새로운 케이스의 75% 초과가 50세 초과 환자에서 진단된다. 10,000건을 초과하는 케이스가 매년 진단되며, 사망률은 년간 거의 5,000건이다(미국 암 학회, 2006; 및 SEER 암 통계 리뷰). CLL은 불치병이지만, 대부분의 경우 느리게 진행된다. CLL을 갖는 많은 사람들은 여러 해 동안 정상적이고 활동적인 삶을 이어간다. 그 느린 개시로 인해 초기 CLL 개입은 생존 시간 또는 삶의 질을 개선하지 않는 것으로 여겨지므로, 초기-단계 CLL은 일반적으로 치료되지 않는다. 대신에, 경시적으로 병태가 모니터링된다. 초기 CLL 치료는 질병의 정확한 진단 및 진행에 따라 변한다. CLL 치료법을 위해 사용되는 수 십 개의 제제가 존재한다. 조합 화학치료법 요법, 예컨대 FCR(플루다라빈, 시클로포스파미드 및 리툭시맙), 및 BR(이브루티닙 및 리툭시맙)은 새로-진단된 및 재발된 CLL 모두에서 효과적이다. 동종이형 골수(줄기 세포) 이식은 그 위험으로 인해 CLL에 대한 제1선 치료로서 드물게 사용된다.

[0024] 또 다른 유형의 백혈병은 CLL 진단을 위해 요구되는 클론성 림프구증가증은 없지만, 다르게는 병리적 및 면역표현형 특성을 공유하는 CLL 변이체로 간주되는 소형 림프구 림프종(SLL)이다(Campo et al., 2011). SLL의 정의에는 림프절병증 및/또는 비장비대증의 존재가 요구된다. 또한, 말초 혈액 중 B 림프구의 수가 5 × 109/L를 초과해서는 안 된다. SLL에서, 진단은 가능한 경우에는 항상 림프절 생검의 조직병리적 평가에 의해 확인되어야 한다(Hallek et al., 2008). SLL의 발생율은 미국 내 CLL의 대략 25%이다(Dores et al., 2007).

[0025] 또 다른 유형의 백혈병은 급성 림프구 백혈병으로도 알려진 급성 림프모구 백혈병(ALL)이다. ALL은 골수에서 악성 및 미성숙 백혈구(림프모구로도 알려짐)의 과생산 및 연속 증식을 특징으로 한다. '급성'은 미분화, 미성숙 상태의 순환 림프구("모구") 및 질병이 치료되지 않고 방치되는 경우 수 주 내지 수 개월의 예상 수명을 가지며 빠르게 진행됨을 나타낸다. ALL은 4~5세 연령에서 피크 발생율을 가지며 아동기에서 가장 일반적이다. 12~16세 어린이는 다른 연령에서보다 더 쉽게 사망한다. 현재, 아동기 ALL의 적어도 80%가 치유 가능한 것으로 간주된다. 매년 4,000건 미만 케이스가 진단되며, 사망률은 년간 거의 1,500건이다(미국 암 학회, 2006; 및 SEER 암 통계 리뷰).

[0026] 비-특이적 B 세포 림프종에서 CD19 항체의 사용은 WO2007076950(US2007154473)에서 논의되며, 모두 참조로 포함된다. CLL, NHL 및 ALL에서 CD19 항체의 사용은 문헌[Scheuermann et al., CD19 Antigen in Leukemia and Lymphoma Diagnosis and Immunotherapy, Leukemia and Lymphom, Vol. 18, 385-397(1995)]에 기재되어 있으며, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0027] CD19에 대해 특이적인 추가적인 항체는 WO2005012493(US7109304), WO2010053716(US12/266,999)(Immunomedics); WO2007002223(US US8097703)(Medarex); WO2008022152(12/377,251) 및 WO2008150494(Xencor), WO2008031056(US11/852,106)(Medimmune); WO 2007076950(US11/648,505)(Merck Patent GmbH); WO 2009/052431(US12/253,895)(Seattle Genetics); 및 WO2010095031(12/710,442)(Glenmark Pharmaceuticals), WO2012010562 및 WO2012010561(International Drug Development), WO2011147834(Roche Glycart), 및 WO 2012/156455(Sanofi)에 기재되며, 모두 이의 전문이 참조로 포함된다.

[0028] 용어 "CD19"는 하기 동의어 B4, B-림프구 항원 CD19, B-림프구 표면 항원 B4, CVID3, 분화 항원 CD19, MGC12802, 및 T-세포 표면 항원 Leu-12를 갖는, CD19로 알려진 단백질을 나타낸다.

[0029] 인간 CD19는 하기 아미노산 서열을 갖는다:

[0030] MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPF
LKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELF
RWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLN
QSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNLTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWKVSAVTLAYLI
FCLCSLVGILHLQRALVLRRKRKRMTDPTRRFFKVTPPPGSGPQNQYGNVLSLPTPTSGLG
RAQRWAAGLGGTAPSYGNPSSDVQADGALGSRSPPGVGPEEEEGEGYEEPDSEEDSEFY
ENDSNLGQDQLSQDGSGYENPEDEPLGPEDEDSFSNAESYENEDEELTQPVARTMDFLSP
HGSAWDPSREATSLGSQSYEDMRGILYAAPQLRSIRGQPGPNHEEDADSYENMDNPDGP
DPAWGGGGRMGTWSTR. (SEQ ID NO: 7)

[0031] "**MOR00208**"은 항-CD19 항체이다. 가변 도메인의 아미노산 서열이 도 1에 제공된다. MOR00208의 중쇄 및 경쇄 Fc 영역의 아미노산 서열이 도 2에 제공된다. "MOR00208" 및 "XmAb 5574"는 도 1 및 2에 나타낸 항체를 설명하기 위한 동의어로 사용된다. MOR00208 항체는 US 특허 출원 일련 번호 12/377,251에 기재되며, 그 전문이 참조로 포함된다.

[0032] US 특허 출원 일련 번호 12/377,251은 하기와 같은 4G7 H1.52 하이브리드 S239D/I332E/4G7 L1.155(이후 MOR00208로 명명됨)로 명명된 항체를 기재한다:

[0033] >4G7 H1.52 하이브리드 S239D/I332E

[0034] EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYN
DGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTL
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL
GGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
FNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 8)

[0035] > 4G7 L1.155

[0036] DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLN
SGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIF
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST
LTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 9)

[0037] 약학 조성물에는 활성 제제, 예컨대 인간에서의 치료 용도를 위한 항체가 포함된다. 약학 조성물에는 추가로 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제가 포함될 수 있다.

[0038] "**투여된**" 또는 "**투여**"는 주사 가능한 형태, 예컨대 정맥내, 근육내, 피내 또는 피하 경로 또는 점막 경로에 의한, 예를 들어, 비강 스프레이 또는 흡입용 에어로졸로서의 또는 섭취 가능한 용액, 캡슐 또는 정제로서의 약학 조성물의 전달을 나타낸다.

[0039] 본 발명에 따라 투여되는 항체는 치료 유효량으로 환자에게 투여된다. "치료 유효량"은 주어진 질병 또는 질환의 임상적 발현의 일부 개선을 제공하기 충분한 양을 나타낸다. 일례로서, 예시된 연구에서의 환자는 주 1회 12 mg/kg의 MOR00208 용량, 및 2주 또는 1개월 1회의 유지 용량을 수여받았다.

[0040] 특정 치료 목적을 위해 유효한 양은 질병 또는 부상의 중증도뿐만 아니라 대상체의 체중 및 일반 상태에 의존할 것이다. 적절한 투여량의 결정은 일상적인 실험을 사용해서, 값들의 매트릭스를 구축하고 매트릭스에서 상이한 지점을 평가하여 달성될 수 있고, 이는 모두 훈련받은 의사 또는 임상 과학자의 일반 기술수준 내임이 이해될 것이다.

[0041] 기준선은 요망되는 치료법의 투여 전을 의미한다. 예를 들어, 요망되는 항-CD19 항체의 투여 전.

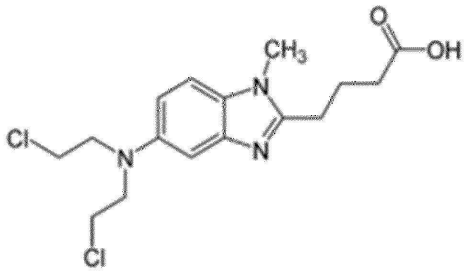
[0042] 수신자 작동 특징(ROC) 분석이 잠재적인 바이오마커, 예컨대 NK 세포 수, NK 세포 상의 CD16 발현 수준, 및 T 세포 수에 대한 예측성, 민감성, 특이성을 분석하고 컷-오프를 결정하기 위해 사용되었다. 최적 컷-오프를 산정하기 위한 하기 추가적인 방법이 존재한다: "Max.Accuracy" - 정확성을 최대화하는 컷-오프; b) "Max.DOR" - 진단 승산비를 최대화하는 컷-오프; c) "Error.rate" - 오차율을 최소화하는 컷-오프; d) "Max.Accuracy.area" - 정확성 면적을 최대화하는 컷-오프; e) "Max.Sens+Spec" - 특이성과 함께 민감성의 합을 최대화하는 컷-오프; f) "Max.Youden" - Youden 지수를 최대화하는 컷-오프; g) "Se=Sp" - 민감성과 특이성이 같은 컷-오프; h) "Min.ROC.Dist" - 그래프의 곡선 및 상부 좌측 구석 간 거리를 최소화하는 컷-오프; i) "Max.Efficiency" - 효율을 최대화하는 컷-오프; 및 j) "Min.MCT" - 오분류 비용 항을 최소화하는 컷-오프. 문헌[Lopez-Raton, M., Rodriguez-Alvarez, M.X, Cadarso-Suarez, C. and Gude-Sampedro, F. (2014). Optimal Outpoints: An R Package for Selecting Optimal Outpoints in Diagnostic Tests. Journal of Statistical Software 61(8), 1-

36]을 참고한다.

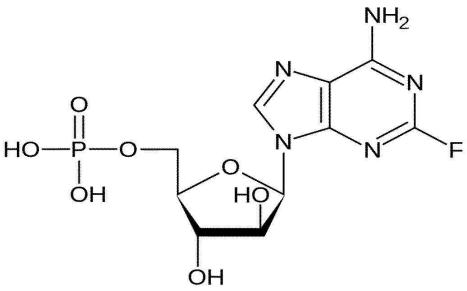
[0043] CD19에 특이적인 항체는 또한 다른 약물과의 조합으로 전임상 평가되었다. 예를 들어, MOR00208은 질소 머스타드, 퓨린 유사체, 탈리도마이드 유사체, 포스포이노시티드 3-키나제 억제제, BCL-2 억제제 및 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제와의 조합으로 평가되었다.

[0044] "**질소 머스타드**"는 화학치료법으로 사용되는 비특이적 DNA 알킬화제이다. 알킬화제는 알킬기(C_nH_{2n+1})를 핵산 염기에 부가한다, 예컨대 알킬기를 이미다졸 고리의 7번 질소 원자에서 DNA의 구아닌 염기로 부가한다. 알킬화 단계는 가닥 간 가교 (ICL)를 형성시킨다. 이들 ICL은 기본적 대사 공정, 예컨대 복제 및 전사를 차단하므로, 고도로 세포독성이다. 질소 머스타드에는 시클로포스파미드, 클로람부실, 우라머스틴, 이포스파미드, 멜팔란 및 벤다머스틴이 포함된다.

[0045] 벤다머스틴은 명칭 Ribomustin®, 및 Treanda® 하에 판매되며, 만성 림프구 백혈병(CLL), 무통성 B-세포 비-호지킨 림프종(NHL), 및 다른 림프종의 치료를 위해 Mundipharma International Corporation Limited(AsteIIas Pharma GmbH의 사용권자) 및 Cephalon에 의해 SDX-105로도 알려져 있다. 벤다머스틴은 하기 구조를 갖는다:

[0046] 

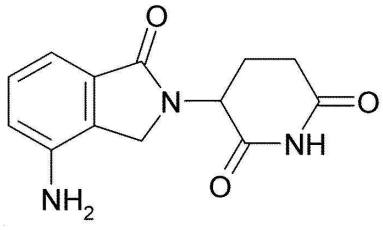
[0047] 퓨린 유사체는 항대사물질이고, 이는 대사성 퓨린의 구조를 모사함으로써 핵산의 합성을 방해한다. 예를 들어, 플루다라빈은 퓨린 뉴클레오티드, 아데닌 및 구아닌을 치환함으로써 RNA 및 DNA 내로 도입될 수 있다. 퓨린 유사체는 개체의 고속 증식 세포, 예컨대 암 세포, 골수 세포 또는 위장관에 존재하는 세포의 성장을 억제한다. 퓨린 유사체에는 메르캅토퓨린, 아자티오프린, 티오구아닌 및 플루다라빈이 포함된다. 플루다라빈 또는 플루다라빈 포스페이트(Fludara®)는 만성 림프구 백혈병 및 무통성 비-호지킨 림프종의 치료에서 사용되는 화학치료법 약물이다. 플루다라빈은 퓨린 유사체이다. 플루다라빈은 리보뉴클레오티드 환원효소 및 DNA 중합효소를 방해함으로써 DNA 합성을 억제하며, S상-특이적이다(이들 효소가 DNA 복제 동안 고도 활성이므로). 플루다라빈은 하기 구조를 갖는다:

[0048] 

[0049] "**탈리도마이드 유사체**"에는 비제한적으로 탈리도마이드 자체, 레날리도마이드(CC-5013, Ftevlimid™), 포말리도마이드(CC4047, Actimid™) 및 WO2002068414 및 WO2005016326에 개시된 화합물이 포함되며, 이의 전문이 참조로 포함된다. 이 용어는 골격으로 탈리도마이드 구조를 사용하는 합성 화학적 화합물을 나타낸다(예컨대, 측쇄기가 부가되거나 이러한 기가 모체 구조로부터 제거되었음). 유사체는, 예컨대 알킬쇄의 길이, 분자 단편의 차이에 의해, 하나 이상의 관능기, 또는 이온화에서의 변화에 의해, 탈리도마이드 및 그 대사물질 화합물과 구조가 상이하다. 용어 "탈리도마이드 유사체"에는 또한 탈리도마이드의 대사물질이 포함된다. 탈리도마이드 유사체에는 각 화합물의 S- 및 R-거울상이성질체의 라세믹 혼합물 및 S-거울상이성질체 또는 R-거울상이성질체가 각각 포함된다. 라세믹 혼합물이 바람직하다.

[0050] 탈리도마이드 유사체에는 하기 구조의 화합물이 포함된다:

[0051] (A) 레날리도마이드



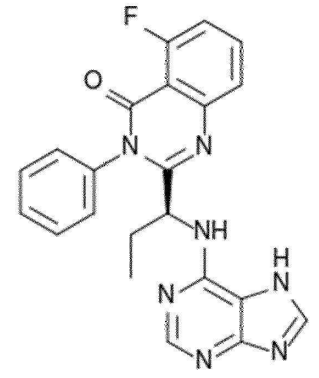
[0052]

[0053] "**포스포이노시티드 3-키나제 억제제**"는 여러 세포 기능, 예컨대 성장 제어, 대사 및 번역 개시를 위해 중요한 신호전달 경로인 PI3K/AKT/mTOR 경로의 일부인 하나 이상의 포스포이노시티드 3-키나제 효소를 억제함으로써 기능하는 의학적 약물 클래스이다.

[0054] PI3Ks의 여러 상이한 클래스 및 이소형이 존재한다. 클래스 1 PI3Ks는 p110으로 알려진 촉매성 서브유닛을 가지며, 4개 유형(이소형) - p110 알파, p110 베타, p110 감마 및 p110 델타를 갖는다. 현재 연구되고 있는 억제제는 하나 이상의 클래스 I PI3Ks의 이소형을 억제한다.

[0055] 포스포이노시티드 3-키나제 억제제에는 적어도 이델랄리십, 두벨리십 및 코판리십이 포함된다. 이델랄리십은 Gilead Sciences, Inc.에서 시판된다(GS-1101 또는 CAL-101로도 명명된 상표명 자이델리그(Zydelig)). 이델랄리십은 현재 다른 공동-이환; 적어도 2회의 사전 전신 치료법을 수여받은 환자에서 재발 여포상 B-세포 비-호지킨 림프종(FL); 적어도 2회의 사전 전신 치료법을 수여받은 환자에서 재발된 소형 림프구 림프종(SLL)으로 인해 리툭시맙 단독이 적절한 치료법으로 간주될 환자에서, 리툭시맙과의 조합으로 재발된 만성 림프구 백혈병(CLL)의 치료를 위해 표지된다. 이 물질은 포스포이노시티드 3-키나제 억제제로서 작용한다; 보다 구체적으로, 이는 효소 포스포이노시티드 3-키나제의 델타 이소형인 P110δ를 차단한다.

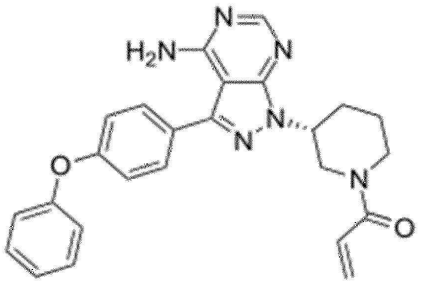
[0056] 이델랄리십의 화학식은 다음과 같다:



[0057]

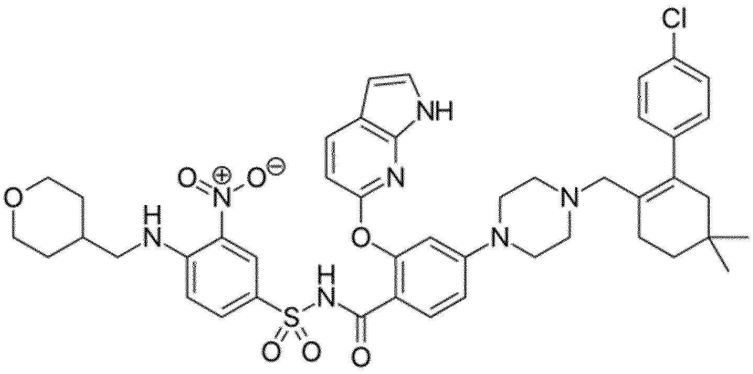
[0058] "**브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제**"는 B-세포 발달에서 중요한 역할을 담당하는 티로신-단백질 키나제 BTK 효소를 억제함으로써 기능하는 약물 클래스이다. 특히, BTK는 포스파티딜이노시톨(3,4,5)-트리스포스페이트(PIP3)에 결합하는 PH 도메인을 포함한다. PIP3 결합은 Btk가 포스포리파제 C를 인산화하도록 유도하고, 이는 다시 PIP2, 포스파티딜이노시톨을 2개의 제2 메신저, 이노시톨 트리포스페이트 (IP3) 및 디아실글리세롤(DAG)로 가수분해한 후, B-세포 신호전달 동안 하류 단백질의 활성을 조절하게 된다.

[0059] 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제에는 이브루티닙이 포함된다. 이브루티닙은 Pharmacyclics, Inc 및 Johnson & Johnson's Janssen Pharmaceutical(PCI-32765로도 명명된, 상표명 임브루비카(Imbruvica))에 의해 시판된다. 이브루티닙은 현재 적어도 하나의 사전 치료법을 수여받은 맨틀 세포 림프종(MCL), 적어도 1회의 사전 치료법을 수여받은 만성 림프구 백혈병(CLL), 17p 결실을 갖는 만성 림프구 백혈병, 및 발덴스트롬 거대글로불린혈증을 갖는 환자의 치료에 대해 표지된다. 이브루티닙의 화학식은 1-[(3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-피페리디닐]-2-프로펜-1-온이며 하기 구조를 갖는다:



[0060]

[0061] "**BCL-2 억제제**"는 세포의 프로그래밍된 세포사를 야기하는, 항-아폽토시스 B-세포 림프종-2(Bcl-2) 단백질을 억제하여 기능하는 약물 클래스이다. BCL-2 억제제에는 베네토클락스(Venetoclax)가 포함된다. 베네토클락스는 Abbvie 및 Genentech(GDC-0199, ABT-199, 및 RG7601로도 알려진, 상표명 VENCLEXTA™)에 의해 시판된다. 베네토클락스는 현재 적어도 1회의 사전 치료법을 수여받은, FDA 승인된 평가에 의해 검출되는 17p 결실을 갖는 만성 림프구 백혈병(CLL)을 갖는 환자의 치료를 위해 표지된다. 베네토클락스의 화학식은 4-(4-{[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸-1-사이클로헥센-1-일]메틸}-1-피페라지닐)-N-({3-니트로-4-[(테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)아미노]페닐}설포닐)-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일옥시)벤즈아미드이며 하기 구조를 갖는다:



[0062]

[0063] "**베네토클락스**", "ABT", 및 "ABT-199"는 본원에서 동의어로 사용된다.

[0064] **구현예**

[0065] 하나의 양태는 항-CD19 항체로의 치료에 반응성인 만성 림프구 백혈병(CLL), 비-호지킨 림프종(NHL), 급성 림프모구 백혈병(ALL) 또는 소형 림프구 림프종(SLL)을 갖는 대상체의 확인 방법으로서,

[0066] a. 상기 항-CD19 항체로의 치료 전에 상기 대상체로부터 수득된 샘플을 제공하는 단계,

[0067] b. 상기 샘플 중

[0068] i. 말초 NK 세포 수, 및

[0069] ii. 말초 NK 세포 상 CD16 발현 수준

[0070] 으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 바이오마커의 수준을 결정하는 단계,

[0071] c. 상기 샘플 중 상기 적어도 하나의 바이오마커의 수준을 사전 결정된 컷 오프 수준과 비교하는 단계를 포함하며,

[0072] 사전 결정된 컷 오프 수준의 또는 이를 초과하는 상기 적어도 하나의 바이오마커의 수준은 항-CD19 항체로의 치료로부터 이익을 얻을 대상체를 시사한다.

[0073] 구현예에서, 샘플은 혈액 샘플이다. 구현예에서, 상기 샘플은 말초 NK 세포를 포함한다.

[0074] 구현예에서, 상기 바이오마커의 사전 결정된 컷 오프 수준은 적어도 50 세포/㎕, 적어도 75 세포/㎕, 적어도 100 세포/㎕, 적어도 125 세포/㎕, 적어도 150 세포/㎕, 적어도 175 세포/㎕, 적어도 200 세포/㎕, 적어도 225 세포/㎕, 또는 적어도 250 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수이다. 구현예에서, 상기 바이오마커의 사전 결정된 컷 오프 수준은 적어도 45,000 ABCs, 적어도 60,000 ABCs, 적어도 75,000 ABCs, 또는 적어도 90,000 ABCs의 말

초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준이다.

[0075] 구현예에서, 상기 바이오마커의 사전 결정된 컷 오프는

[0076] a. 적어도 50 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수, 또는

[0077] b. 적어도 60,000의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준(ABCs)이다.

[0078] 구현예에서, 상기 바이오마커의 사전 결정된 컷은

[0079] a. 적어도 50 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수, 및

[0080] b. 적어도 60,000의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준(ABCs)이다.

[0081] 구현예에서, 사전 결정된 컷 오프 수준은 적어도 50 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수이다. 구현예에서, 상기 바이오마커의 사전 결정된 컷은 적어도 60,000의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준(ABCs)이다.

[0082] 구현예에서, 상기 바이오마커의 사전 결정된 컷 오프는

[0083] a. 적어도 70 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수, 또는

[0084] b. 적어도 60,000의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준(ABCs)이다.

[0085] 구현예에서, 상기 바이오마커의 사전 결정된 컷 오프는

[0086] a. 적어도 70 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수, 및

[0087] b. 적어도 60,000의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준(ABCs)이다.

[0088] 구현예에서, 사전 결정된 컷 오프 수준은 적어도 70 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수이다. 구현예에서, 상기 바이오마커의 사전 결정된 컷은 적어도 60,000의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준(ABCs)이다.

[0089] 구현예에서, 상기 바이오마커의 사전 결정된 컷 오프는

[0090] a. 적어도 80 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수, 또는

[0091] b. 적어도 60,000의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준(ABCs)이다.

[0092] 구현예에서, 상기 바이오마커의 사전 결정된 컷 오프는

[0093] a. 적어도 80 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수, 및

[0094] b. 적어도 60,000의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준(ABCs)이다.

[0095] 구현예에서, 사전 결정된 컷 오프 수준은 적어도 80 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수이다. 구현예에서, 상기 바이오마커의 사전 결정된 컷은 적어도 60,000의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준(ABCs)이다.

[0096] 구현예에서, 상기 바이오마커의 사전 결정된 컷 오프는

[0097] a. 적어도 90 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수, 또는

[0098] b. 적어도 60,000의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준(ABCs)이다.

[0099] 구현예에서, 상기 바이오마커의 사전 결정된 컷 오프는

[0100] a. 적어도 90 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수, 및

[0101] b. 적어도 60,000의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준(ABCs)이다.

[0102] 구현예에서, 사전 결정된 컷 오프 수준은 적어도 90 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수이다. 구현예에서, 상기 바이오마커의 사전 결정된 컷은 적어도 60,000의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준(ABCs)이다.

[0103] 구현예에서, 상기 바이오마커의 사전 결정된 컷 오프는

[0104] a. 적어도 100 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수, 또는

[0105] b. 적어도 60,000의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준(ABCs)이다.

[0106] 구현예에서, 상기 바이오마커의 사전 결정된 컷 오프는

[0107] a. 적어도 100 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수, 및

[0108] b. 적어도 60,000의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준(ABCs)이다.

[0109] 구현예에서, 사전 결정된 컷 오프 수준은 적어도 100 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수이다. 구현예에서, 상기 바이오마커의 사전 결정된 컷은 적어도 60,000의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준(ABCs)이다.

[0110] 하나의 양태는 항-CD19 항체로의 치료에 반응성인 만성 림프구 백혈병(CLL), 비-호지킨 림프종(NHL), 급성 림프모구 백혈병(ALL) 또는 소형 림프구 림프종(SLL)을 갖는 대상체의 확인 방법으로서,

[0111] a. 상기 항-CD19 항체로의 치료 전에 상기 대상체로부터 수득된 혈액 샘플을 제공하는 단계,

[0112] b. 상기 샘플 중

[0113] i. 말초 NK 세포 수, 및

[0114] ii. 말초 NK 세포 상 CD16 발현 수준

[0115] 으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 바이오마커의 수준을 결정하는 단계,

[0116] c. 상기 샘플 중 상기 적어도 하나의 바이오마커의 수준을 사전 결정된 컷 오프 수준과 비교하는 단계를 포함하며,

[0117] 기준선 말초 NK 세포 수는 적어도 50 세포/㎕, 적어도 60 세포/㎕, 적어도 70 세포/㎕, 적어도 80 세포/㎕, 적어도 90 세포/㎕ 또는 적어도 100 세포/㎕이고 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준은 적어도 60,000(ABCs)이며, 항-CD19 항체는 서열 SYVMH(SEQ ID NO: 1)를 포함하는 HCDR1 영역, 서열 NPYNDG(SEQ ID NO: 2)를 포함하는 HCDR2 영역, 서열 GTYYYGTRVFDY(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 HCDR3 영역, 서열 RSSKSLQNVNGNTYLY(SEQ ID NO: 4)를 포함하는 LCDR1 영역, 서열 RMSNLNS(SEQ ID NO: 5)를 포함하는 LCDR2 영역, 및 서열 MQHLEYPIT(SEQ ID NO: 6)를 포함하는 LCDR3 영역을 포함한다.

[0118] 하나의 양태는 항-CD19 항체로의 치료에 반응성인 만성 림프구 백혈병(CLL), 비-호지킨 림프종(NHL), 급성 림프모구 백혈병(ALL) 또는 소형 림프구 림프종(SLL)을 갖는 대상체의 확인 방법으로서,

[0119] a. 상기 항-CD19 항체로의 치료 전에 상기 대상체로부터 수득된 혈액 샘플을 제공하는 단계,

[0120] b. 상기 샘플 중

[0121] i. 말초 NK 세포 수, 및

[0122] ii. 말초 NK 세포 상 CD16 발현 수준

[0123] 으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 바이오마커의 수준을 결정하는 단계,

[0124] c. 상기 샘플 중 상기 적어도 하나의 바이오마커의 수준을 사전 결정된 컷 오프 수준과 비교하는 단계를 포함하며,

[0125] 기준선 말초 NK 세포 수는 적어도 100 세포/㎕이거나, 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준은 적어도 60,000(ABCs)이고, 항-CD19 항체는 서열 SYVMH(SEQ ID NO: 1)를 포함하는 HCDR1 영역, 서열 NPYNDG(SEQ ID NO: 2)를 포함하는 HCDR2 영역, 서열 GTYYYGTRVFDY(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 HCDR3 영역, 서열 RSSKSLQNVNGNTYLY(SEQ ID NO: 4)를 포함하는 LCDR1 영역, 서열 RMSNLNS(SEQ ID NO: 5)를 포함하는 LCDR2 영역, 및 서열 MQHLEYPIT(SEQ ID NO: 6)를 포함하는 LCDR3 영역을 포함한다.

[0126] 구현예에서, 상기 바이오마커의 사전 결정된 컷은

[0127] a. 적어도 100 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수, 및

[0128] b. 적어도 60,000의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준(ABCs)이다.

[0129] 구현예에서, 상기 바이오마커의 사전 결정된 컷 오프 수준은 적어도 50 세포/㎕, 적어도 75 세포/㎕, 적어도 100 세포/㎕, 적어도 125 세포/㎕, 적어도 150 세포/㎕, 적어도 175 세포/㎕, 적어도 200 세포/㎕, 적어도 225 세포/㎕, 또는 적어도 250 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수이다. 구현예에서, 상기 바이오마커의 사전 결정된 컷 오프 수준은 적어도 45,000 ABCs, 적어도 60,000 ABCs, 적어도 75,000 ABCs, 또는 적어도 90,000 ABCs의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준이다.

[0130] 하나의 양태는 항-CD19 항체로의 만성 림프구 백혈병(CLL), 비-호지킨 림프종(NHL), 급성 림프모구 백혈병(ALL) 또는 소형 림프구 림프종(SLL)을 갖는 환자의 치료 방법이며,

[0131] a. 환자에서 기준선 말초 NK 세포 수, 또는 환자의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준을 수득하는 단계, 및

[0132] b. 적어도 50 세포/㎕, 적어도 60 세포/㎕, 적어도 70 세포/㎕, 적어도 80 세포/㎕, 적어도 90 세포/㎕ 또는 적어도 100 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수 또는 적어도 60,000의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준(ABCs)을 갖는 환자에게 항-CD19 항체의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0133] 하나의 양태는 항-CD19 항체로의 만성 림프구 백혈병(CLL), 비-호지킨 림프종(NHL), 급성 림프모구 백혈병(ALL) 또는 소형 림프구 림프종(SLL)을 갖는 환자의 치료 방법이며,

[0134] a. 환자에서 기준선 말초 NK 세포 수, 또는 환자의 말초 NK 세포 상에서 기준선 CD16 발현 수준을 수득하는 단계, 및

[0135] b. 적어도 100 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수 또는 적어도 60,000의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준(ABCs)을 갖는 환자에게 항-CD19 항체의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0136] 구현예에서, 항-CD19 항체로의 만성 림프구 백혈병(CLL), 비-호지킨 림프종(NHL), 급성 림프모구 백혈병(ALL) 또는 소형 림프구 림프종(SLL)을 갖는 환자의 치료 방법은

[0137] a. 환자에서 기준선 말초 NK 세포 수를 수득하는 단계, 및

[0138] b. 적어도 50 세포/㎕, 적어도 60 세포/㎕, 적어도 70 세포/㎕, 적어도 80 세포/㎕, 적어도 90 세포/㎕ 또는 적어도 100 세포/㎕의 NK 세포 수를 갖는 환자에게 항-CD19 항체의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0139] 구현예에서, 항-CD19 항체로의 만성 림프구 백혈병(CLL), 비-호지킨 림프종(NHL), 급성 림프모구 백혈병(ALL) 또는 소형 림프구 림프종(SLL) 환자의 치료 방법은

[0140] a. 환자에서 기준선 말초 NK 세포 수를 수득하는 단계, 및

[0141] b. 적어도 50 세포/㎕, 적어도 60 세포/㎕, 적어도 70 세포/㎕, 적어도 80 세포/㎕, 적어도 90 세포/㎕ 또는 적어도 100 세포/㎕의 NK 세포 수를 갖는 환자에게 항-CD19 항체의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0142] 구현예에서, 항-CD19 항체로의 만성 림프구 백혈병(CLL), 비-호지킨 림프종(NHL), 급성 림프모구 백혈병(ALL) 또는 소형 림프구 림프종(SLL) 환자의 치료 방법은

[0143] a. 환자에서 기준선 말초 NK 세포 수를 수득하는 단계, 및

[0144] b. 적어도 100 세포/㎕의 NK 세포 수를 갖는 환자에게 항-CD19 항체의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0145] 구현예에서, 항-CD19 항체로의 만성 림프구 백혈병(CLL), 비-호지킨 림프종(NHL), 급성 림프모구 백혈병(ALL) 또는 소형 림프구 림프종(SLL)을 갖는 환자의 치료 방법은

[0146] a. 환자의 말초 NK 세포 상에서 기준선 CD16 발현 수준을 수득하는 단계, 및

[0147] b. 적어도 60,000(ABCs)의 NK 세포 상 CD16 수준을 갖는 환자에게 항-CD19 항체의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0148] 구현예에서, 항-CD19 항체는 적어도 50 세포/㎕, 적어도 60 세포/㎕, 적어도 70 세포/㎕, 적어도 80 세포/㎕, 적어도 90 세포/㎕ 또는 적어도 100 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수, 및 적어도 60,000의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준(ABCs)을 모두 갖는 환자에게 투여된다.

[0149] 구현예에서, 항-CD19 항체는 적어도 100 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수, 및 적어도 60,000의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준(ABCs)을 모두 갖는 환자에게 투여된다.

[0150] 구현예에서, 항-CD19 항체는 적어도 50 세포/㎕, 적어도 75 세포/㎕, 적어도 100 세포/㎕, 적어도 125 세포/㎕, 적어도 150 세포/㎕, 적어도 175 세포/㎕, 적어도 200 세포/㎕, 적어도 225 세포/㎕, 또는 적어도 250 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수를 갖는 환자에게 투여된다. 구현예에서, 항-CD19 항체는 적어도 45,000 ABCs, 적어도 60,000 ABCs, 적어도 75,000 ABCs, 또는 적어도 90,000 ABCs의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준을 갖는 환자에게 투여된다.

[0151] 하나의 양태는 항-CD19 항체로의 만성 림프구 백혈병(CLL), 비-호지킨 림프종(NHL), 급성 림프모구 백혈병(ALL) 또는 소형 림프구 림프종(SLL)을 갖는 환자의 치료 방법이며,

[0152] a. 상기 항-CD19 항체로의 치료 전에 상기 대상체로부터 수득된 샘플을 제공하는 단계,

[0153] b. 상기 샘플 중

[0154] i. 말초 NK 세포 수, 및

[0155] ii. 말초 NK 세포 상 CD16 발현 수준

[0156] 으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 바이오마커의 수준을 결정하는 단계,

[0157] c. 상기 샘플 중 상기 적어도 하나의 바이오마커의 수준을 사전 결정된 컷 오프 수준과 비교하는 단계,

[0158] d. 적어도 100 세포/㎕의 말초 NK 세포 수 또는 적어도 60,000(ABCs)의 말초 NK 세포 상 CD16 발현 수준을 갖는 환자에게 항-CD19 항체의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0159] 하나의 양태는 만성 림프구 백혈병(CLL), 비-호지킨 림프종(NHL), 급성 림프모구 백혈병(ALL) 또는 소형 림프구 림프종(SLL)을 갖는 환자의 치료 방법이며,

[0160] a. 환자의 기준선 말초 NK 세포 수가 적어도 100 세포/㎕인 경우 또는

[0161] b. 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준이 적어도 60,000(ABCs)인 경우,

[0162] 환자에게 항-CD19 항체의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0163] 하나의 양태는 만성 림프구 백혈병(CLL), 비-호지킨 림프종(NHL), 급성 림프모구 백혈병(ALL) 또는 소형 림프구 림프종(SLL)을 갖는 환자의 치료 방법이며,

[0164] a. 환자의 말초 NK 세포 수를 수득하는 단계,

[0165] b. 적어도 100 세포/㎕의 말초 NK 세포 수를 갖는 환자에게 항-CD19 항체의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0166] 하나의 양태는 만성 림프구 백혈병(CLL), 비-호지킨 림프종(NHL), 급성 림프모구 백혈병(ALL) 또는 소형 림프구 림프종(SLL)을 갖는 환자의 치료 방법이며,

[0167] a. 환자의 말초 NK 세포 상 CD16 발현 수준을 수득하는 단계,

[0168] b. 적어도 60,000(ABCs)의 말초 NK 세포 상 CD16 발현 수준을 갖는 환자에게 항-CD19 항체의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0169] 구현예에서, 항-CD19 항체는 적어도 100 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수, 및 적어도 60,000의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준(ABCs)을 모두 갖는 환자에게 투여된다. 구현예에서, 항-CD19 항체는 적어도 50 세포/㎕, 적어도 75 세포/㎕, 적어도 100 세포/㎕, 적어도 125 세포/㎕, 적어도 150 세포/㎕, 적어도 175 세포/㎕, 적어도 200 세포/㎕, 적어도 225 세포/㎕, 또는 적어도 250 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수를 갖는 환자에게 투여된다. 구현예에서, 항-CD19 항체는 적어도 45,000 ABCs, 적어도 60,000 ABCs, 적어도 75,000 ABCs, 또는 적어도 90,000 ABCs의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준을 갖는 환자에게 투여된다.

[0170] 구현예에서 기준선 말초 NK 세포 수 또는 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 수준 (ABCs)은 환자로부터 채혈된 혈액 샘플로부터 수득된다. 구현예에서 말초 NK 세포 수 및/또는 CD16 발현 수준은 항-CD19 항체의 투여 전에 측정된다.

[0171] 구현예에서, CD19에 특이적인 항체는 서열 SYVMH(SEQ ID NO: 1)를 포함하는 HCDR1 영역, 서열 NPYNDG(SEQ ID NO: 2)를 포함하는 HCDR2 영역, 서열 GTYYYGTRVFDY(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 HCDR3 영역, 서열 RSSKSLQNVNGNTYLY(SEQ ID NO: 4)를 포함하는 LCDR1 영역, 서열 RMSNLNS(SEQ ID NO: 5)를 포함하는 LCDR2 영역, 및 서열 MQHLEYPIT(SEQ ID NO: 6)를 포함하는 LCDR3 영역을 포함한다.

[0172] 구현예에서 기준선 말초 NK 세포 수 또는 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현 수준은 환자로부터 채혈된 혈액 샘플로부터 수득된다.

[0173] 하나의 구현예에서, 환자는 비-호지킨 림프종을 갖는다. 구현예에서, 비-호지킨 림프종은 여포상 림프종, 소형

림프구 림프종, 점막-연관 림프구 조직, 경계 구역, 광범위 큰 B 세포, 버키트, 및 맨틀 세포로 구성되는 군으로부터 선택된다. 하나의 구현예에서, 비-호지킨 림프종은 여포상 림프종이다. 하나의 구현예에서, 비-호지킨 림프종은 무통성 비-호지킨 림프종이다. 하나의 구현예에서, 비-호지킨 림프종은 소형 림프구 림프종이다. 하나의 구현예에서, 비-호지킨 림프종은 점막-연관 림프구 조직이다. 하나의 구현예에서, 비-호지킨 림프종은 경계 구역 림프종이다. 하나의 구현예에서, 비-호지킨 림프종은 광범위 큰 B 세포 림프종이다. 하나의 구현예에서, 비-호지킨 림프종은 버키트 림프종이다. 하나의 구현예에서, 비-호지킨 림프종은 맨틀 세포 림프종이다. 하나의 구현예에서, 환자는 만성 림프구 백혈병을 갖는다. 하나의 구현예에서, 환자는 급성 림프모구 백혈병을 갖는다. 하나의 구현예에서, 환자는 소형 림프구 림프종(SLL)을 갖는다.

[0174] 구현예에서, 치료는 질병 제어율(DCR) 및 더 긴 무진행 생존 기간으로 구성되는 군으로부터 선택되는 치료 효과를 일으킨다.

[0175] 구현예에서, 치료는 질소 머스타드의 유효량 투여를 추가로 포함한다. 하나의 구현예에서 상기 질소 머스타드는 벤다머스틴이다. 구현예에서, 치료는 퓨린 유사체의 유효량 투여를 추가로 포함한다. 구현예에서, 퓨린 유사체는 플루다라빈이다. 구현예에서, 치료는 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제의 유효량 투여를 추가로 포함한다. 구현예에서, 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제는 이브루티닙이다. 구현예에서, 치료는 포스포이노시티드 3-키나제 억제제의 유효량 투여를 추가로 포함한다. 하나의 구현예에서 포스포이노시티드 3-키나제 억제제는 이델랄리십이다. 구현예에서, 치료는 탈리도마이드 유사체의 유효량 투여를 추가로 포함한다. 하나의 구현예에서, 탈리도마이드 유사체는 레날리도마이드이다. 구현예에서, 치료는 BCL-2 억제제의 유효량 투여를 추가로 포함한다. 하나의 구현예에서, BCL-2 억제제는 베네토클락스이다.

[0176] 예시되는 항-CD19 항체 및 다른 항-CD19 항체는 CD19에 결합하므로, 유사한 결과가 다른 항-CD19 항체로도 나타날 수 있는 것으로 여겨진다. 다른 항-CD19 항체는 US 특허 출원 일련 번호 12/377,251(Xencor), WO2005012493, WO2010053716(Immunomedics); WO2007002223(Medarex); WO2008022152(Xencor); WO2008031056(Medimmune); WO 2007/076950(Merck Patent GmbH); WO 2009/052431(Seattle Genetics); 및 WO2010095031(Glenmark Pharmaceuticals)에 기재되며, 모두 이의 전문이 참조로 포함된다.

[0177] 구현예에서, CD19에 특이적인 항체는 서열 SYVMH(SEQ ID NO: 1)를 포함하는 HCDR1 영역, 서열 NPYNDG(SEQ ID NO: 2)를 포함하는 HCDR2 영역, 서열 GTYYYGTRVFDY(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 HCDR3 영역, 서열 RSSKSLQNVNGNTYLY(SEQ ID NO: 4)를 포함하는 LCDR1 영역, 서열 RMSNLNS(SEQ ID NO: 5)를 포함하는 LCDR2 영역, 및 서열 MQHLEYPIT(SEQ ID NO: 6)를 포함하는 LCDR3 영역을 포함하는 항체와 교차 경쟁하는 항체를 포함한다.

[0178] 구현예에서, CD19에 특이적인 항체는 서열 SYVMH(SEQ ID NO: 1)를 포함하는 HCDR1 영역, 서열 NPYNDG(SEQ ID NO: 2)를 포함하는 HCDR2 영역, 서열 GTYYYGTRVFDY(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 HCDR3 영역, 서열 RSSKSLQNVNGNTYLY(SEQ ID NO: 4)를 포함하는 LCDR1 영역, 서열 RMSNLNS(SEQ ID NO: 5)를 포함하는 LCDR2 영역, 및 서열 MQHLEYPIT(SEQ ID NO: 6)를 포함하는 LCDR3 영역을 포함하는 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체를 포함한다.

[0179] 구현예에서, CD19에 특이적인 항체는 서열 SYVMH(SEQ ID NO: 1)의 HCDR1 영역, 서열 NPYNDG(SEQ ID NO: 2)의 HCDR2 영역, 서열 GTYYYGTRVFDY(SEQ ID NO: 3)의 HCDR3 영역, 서열 RSSKSLQNVNGNTYLY(SEQ ID NO: 4)의 LCDR1 영역, 서열 RMSNLNS(SEQ ID NO: 5)의 LCDR2 영역, 및 서열 MQHLEYPIT(SEQ ID NO: 6)의 LCDR3 영역을 포함한다.

[0180] 구현예에서, CD19에 특이적인 항체는 하기 서열

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPY
NDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWG
QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 10)

[0181]

[0182] 의 가변 중쇄 및 하기 서열

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYR
MSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ
ID NO: 11).

[0183]

[0184] 의 가변 경쇄를 포함한다.

[0185] 하나의 구현예에서 상기 항체는 하기 서열

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR
VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 12).

[0186]

[0187] 의 중쇄 불변 도메인을 포함한다.

[0188] 하나의 구현예에서, CD19에 특이적인 항체는 하기 서열

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC. (SEQ ID NO: 13).

[0189]

[0190] 의 경쇄 불변 도메인을 포함한다.

[0191] 하나의 구현예에서, CD19에 특이적인 항체는 하기 서열

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKY
NEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR
VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 8)

[0192]

[0193] 을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0194] 하나의 구현예에서, CD19에 특이적인 항체는 하기 서열

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLN
SGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIF
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST
LTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 9)

[0195]

[0196] 을 갖는 경쇄를 포함한다.

[0197] 구현예는 약학 조성물을 포함한다. 구현예에서, 조성물은 허용 가능한 담체를 포함한다. 구현예에서, 조성물은 유효량으로 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0198] **도 1**은 MOR00208 가변 도메인 및 CDR의 아미노산 서열을 나타낸다.

도 2는 MOR00208의 전체 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열을 나타낸다.

도 3은 DCR에 대한 예측인자로서의 말초 NK 세포 수의 수신 작동 특징(ROC) 분석을 나타낸다.

도 4는 DCR에 대한 예측인자로서의 말초 NK 세포 상 CD16 발현 수준(ABCs)의 ROC 분석을 나타낸다.

도 5는 DCR에 대한 잠재적인 예측인자로서의 말초 T 세포 수의 ROC 분석을 나타낸다.

도 6은 말초 NK 세포 수 및 말초 NK 세포 상 CD16 발현 수준이 독립 변수이며 관련되지 않음을 나타낸다.

도 7은 특정 기준선 특징 및 바이오마커를 갖는 환자 하위군에서 DCR과 함께 포레스트 플롯을 나타낸다.

도 8은 적어도 100 세포/㎕ 말초 NK 세포 수를 갖는 환자 대 더 낮은 NK 세포 수를 갖는 환자간 무진행 생존 차이를 나타낸다.

도 9는 말초 NK 세포 상 CD16 발현에 있어서 적어도 60,000 ABCs를 갖는 환자 대 NK 세포 상 더 낮은 CD16 발현을 갖는 환자 간 무진행 생존 차이를 나타낸다.

도 10은 적어도 500 세포/㎕ 말초 T 세포 수를 갖는 환자 대 더 낮은 T 세포 수를 갖는 환자 간 무진행 생존 차이를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0199] **실시예**

[0200] **실시예 1: T 세포 및 NK 세포 계수**

[0201] MOR00208C201 임상 연구의 범위에는 몇몇 탐색 바이오마커의 평가가 포함되었다. 상기 이니셔티브의 일환으로서, 기준선 말초 T 및 NK 세포 계수를 임상 현장에서 수행하였다.

[0202] T 세포는 세포-매개 면역에서 중심 역할을 담당하는 유형의 림프구(백혈구의 서브타입)이다. 이들은 세포 표면 상 T-세포 수용체의 존재에 의해 다른 림프구, 예컨대 B 세포 및 NK 세포와 구별될 수 있다.

[0203] 자연 살해 세포 또는 NK 세포는 선천성 면역계에 중추적인 유형의 세포독성 림프구이다. NK 세포는 바이러스-감염 세포에 대해 신속한 반응을 제공하여, 감염 후 3일경에 작용하며, 종양 형성에 반응한다. 전형적으로, 면역 세포는 감염된 세포 표면 상에 제시되는 주조직 적합성 복합체(MHC)를 검출하여, 사이토카인 방출을 유발하고, 용해 또는 아폽토시스를 유도한다. 그러나 NK 세포는 이들이 항체 및 MHC의 부재 하에 스트레스 받은 세포를 인식하는 능력을 가져서, 훨씬 더 빠른 면역 반응을 허용하므로 독특하다.

[0204] **물질 및 방법**

[0205] TriTest CD3 FITC/CD16+CD56 PE/CD45 PerCP(TruCOUNT 튜브와 함께), BD Biosciences, Cat: 340403(US); 342442(Europe). Gilson Inc.의, 20 ㎕, 50 ㎕ 및 450 ㎕를 전달할 수 있는 피펫 장치 및 피펫 팁. FACS 용해 용액, BD Biosciences, Cat: 349202.

[0206] **기기**: 유세포 측정장치, 볼텍싱 장치

[0207] 유세포 측정의 배경:

[0208] 전혈을 백혈구 표면 항원에 특이적으로 결합하는 형광단-표지 항체(TriTEST 시약)로 염색한다. 세포는 레이저빔을 지나 이동하여 레이저광을 산란시킨다. 염색된 세포는 형광을 발한다. 기기에 의해 검출되는 이들 산란 및 형광 신호는 세포의 크기, 내부 복잡성, 및 상대 형광 강도에 대한 정보를 제공한다. TriTEST 시약은 형광 유발을 채택하여, 관문에서 용해되지 않은 또는 핵화된 적혈구의 오염을 감소시키기 위한 NK- 및 T-세포 림프구 집단의 직접적인 형광 관문화를 허용한다.

[0209] 염색

[0210] 각각의 환자 샘플에 대해, TruCOUNT 튜브를 샘플 식별 번호로 표지하였다. 20 ㎕의 TriTEST CD3/CD16+CD56/CD45 시약을 튜브의 바닥 내로 피펫팅하였다. 50 ㎕의 잘 혼합된, 항응고 처리된 전혈을 튜브의 바닥 내로 피펫팅하였다. 실온 (20~25℃)에 보관된 항응고 처리된 혈액(EDTA)은 채혈 24시간 내에 염색하고 염색 6시간 내에 분석해야 한다(실온에서 유지하고 빛으로부터 보호해야 함). 튜브를 가볍게 볼텍싱하여 혼합하였다. 튜브를 실온(20~25℃)에서 암소에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 450 ㎕ 1X FACS 용해 용액을 튜브에 첨가하였다. 튜브를 볼텍싱하고 실온(20~25℃)에서 암소에서 15분 동안 다시 인큐베이션하였다.

[0211] TruCOUNT 튜브를 사용하여, 부피를 아는 샘플을 TruCOUNT 튜브에서 직접 염색한다. 튜브 내 동결건조된 펠렛을 용해시켜, 개수를 아는 형광 비드를 방출시킨다. 분석 동안, 세포 이벤트를 비드 이벤트와 비교함으로써 샘플 내 양성 세포의 절대 개수(세포/㎕)를 결정할 수 있다.

[0212] 유세포 측정

[0213] 세포를 유세포 측정장치에 걸기 전에 응집을 감소시키기 위해 철저히 볼텍싱하였다(저속으로).

[0214] 데이터 분석

[0215] CD45 대 SSC 점 그래프를 시각적으로 검사하였다. 림프구는 저수준 내지 중수준의 SSC를 갖는 밝고, 조밀한 세포 집단으로 나타난다. 단핵구(M) 및 과립구(G)는 별개 집단으로 나타난다. 단핵구 및 림프구 세포 집단이 명확한 분리를 나타내었을 때, 분석을 완료하였다.

[0216] 림프구를 먼저 CD45 양성, 저수준 SSC 세포 집단으로 관문화하였다. CD16/CD56 대 CD3를 사전-선택하였다. T-세포(T)는 조밀하고 밝은 CD3 양성 클러스터로 나타나야 한다. NK-세포(NK)는 조밀하고 밝은 CD16/CD56 양성 클러스터로 나타나야 한다. 관문화를 완료하고, T, 및 NK 세포를 계수하였다.

[0217] 임의의 사전 선택된 관문 없이 CD16/CD56 대 CD3 그래프를 사용하여 비드 이벤트 계수를 수행하였다. 비드는 PE/FITC 이중 양성 클러스터로 나타나야 한다.

[0218] 절대 수 계산

[0219] 세포 이벤트를 비드 이벤트와 비교하여 샘플 중 T 세포 또는 NK 세포의 절대 수(세포/혈액 ㎕)를 결정하였다. MultiSET 소프트웨어 또는 수동(CellQuest 또는 다른 소프트웨어 사용) 데이터 분석을 수행하였다. 수동 계수를 위해, 양성 세포 획득된 이벤트의 수(#)를 획득된 비드 이벤트의 수(#)로 나눈 후, (50 ㎕의 전혈 샘플 부피로 나눈 총 TruCOUNT 비드 수(로트 의존적))를 곱했다. 결과는 마이크로리터 당 절대 세포 수이다.

[0220] 공식:

[0221] $$\frac{\text{세포 집단(T 또는 NK)을 포함하는 관문 내의 이벤트 수}}{\text{비드 집단을 포함하는 관문 2 내의 이벤트 수}} \times \frac{\text{총 TruCOUNT 비드의 \#}}{\text{50㎕ 전혈}} = \text{세포 \#/혈액 ㎕}$$

[0222] 예:

[0223] $$\frac{\text{2709 개의 획득된 T-세포}}{\text{10 000 개의 획득된 비드}} \times \frac{\text{튜브 내 51 667 개의 총 비드}}{\text{50㎕}} = \text{280 개의 T-세포/ 혈액 ㎕}$$

[0224] **실시예 2: NK 세포 상의 CD16 정량**

[0225] MOR00208C201 임상 연구의 일환으로, ICON Central Laboratories(Farmingdale, New York)가 중앙에서 말초 NK 세포 상의 CD16(탐색 바이오마커)을 정량하였다.

[0226] **물질 및 방법**

[0227] **항체**: CD45 AmCyan(클론 2D1, BD Biosciences, Cat# 339192); CD3 FITC(클론 UCHT1, BioLegend, Cat#300406); 마우스 IgG FITC(클론 MOPC-21, BioLegend, Cat#400110); CD16 PE(클론 3G8, BioLegend, Cat#302008); MOR00208; 마우스 IgG PE(클론 MOPC-21, BioLegend, Cat#400114); CD56 PerCP-Cy5.5(클론 HCD56, BioLegend, Cat#318322); 및 마우스 IgG PerCP-Cy5.5(클론 MOPC-21, BioLegend, Cat#400150).

[0228] **물질**: PharmaTherm 절연 수송장치(Intelsius, Catalog # PHT014); BD Vacutainer® CPT™ 단핵구 제조 튜브 - 나트륨 헤파린(16×125 ㎜/8 ㎖)(BD, Catalog # 362753); BD Falcon™ 12×75 ㎜ 둥근-바닥 튜브(BD, Catalog # 352052); CS&T 비드(BD Biosciences Cat # 642212); 열 불활성화된, 우태 혈청(FBS)(Sigma F4135, 또는 동등품); Ca++ 및 Mg++ 비함유 Dulbecco's PBS(Gibco, Cat #14190, 또는 동등품); BD Falcon, 세포 분류장치, 100 ㎛, 황색(BD Bioscience, Cat#352360); FACS 완충액, 1X DPBS 중 3% 열 불활성화된 FBS; 증류수, 실험실 스톡; 분쇄(습식) 얼음; 아이스 버켓; 알루미늄 호일; 코니칼 튜브, 50 ㎖; 코니칼 튜브, 15 ㎖; 멸균, 필터 피펫 팁; BD Pharm Lyse 용해 완충액(BD Biosciences, Cat#555899); 405 ㎚ 여기용, ViViD LIVE/DEAD® 고정형 바이올렛 죽은 세포 염색 키트(Life Technologies, Cat# L34955); ArC 아민 반응성 비드(Life Technologies, Cat# A10346); BD QuantiBRITE 비드(BD Biosciences, Cat# 340495); 및 52 ㎛ 나일론 메쉬(Miami Aqua Culture, Cat: 나일론 52 ㎛, 물질 내로 직조된 32% 개방 면적).

[0229] **장비**: 원심분리기(냉장능); 실험실 쿼이크(튜브 락킹장치); 볼텍싱 혼합기; 층판류 후드; 인큐베이터(37℃, 5% CO_2로 설정됨); Advia(세포 계수장치); BD FACSCANTO II 유세포 측정장치; Desi-Vac™ 용기, 1.5 리터(VWR, Cat#62344-930); Humidity Sponge™ 인디케이터(VWR, Cat# 61161-319); 및 추적 가능 Humidity-On-A-Card(VWR,

Cat#15551-012).

표 1

[0230] PBMC(말초 혈액 단핵구)에 대한 CD16 정량 검정 패널

설명	튜브 #	V450	AmCyan	FITC	PE	PerCP-Cy5.5	APC
대조군 튜브 1	1	ViViD	CD45	Ms IgG	Ms IgG	Ms IgG	---
CD16 ABC	2	ViViD	CD45	CD3	CD16	CD56	---

[0231] **PBMC 제조 및 표지화 절차**

[0232] 환자의 말초 혈액을 CPT 튜브에 수집하고 임상 현장부터 중앙 실험실까지 하룻밤 동안 절연 수송장치에서 수송하였다. 브레이크를 ON 상태로 하고 CPT 튜브를 RT에서 1800 x g로 25분 동안 원심분리하였다. 원심분리 후, CPT 튜브를 즉시 뒤집고 10분 동안 실험실 퀘이크 상에 놓아 자가 혈장 중 PBMC층을 재현탁하고, 대부분의 형성된 세포 응집물을 용해시켰다. 멸균 조건 하에, 균질화된 PBMC/혈장 현탁액을 멸균 50 ㎖ 코니칼 튜브 상부에 놓인 100 ㎛ 세포 분류장치의 중심 내로 천천히 경사분리하였다. 동일 부피의 1X DPBS를 15 ㎖ 코니칼 튜브 내 PBMC/혈장 현탁액(대략 4 ㎖)으로 첨가하였다. 튜브를 4℃에서 10분 동안 300 x g에서 원심분리하고 상청액을 제거하였다. 튜브를 볼텍싱하여 세포 펠렛을 재현탁하였다. 세포 펠렛을 DBPS로 세척하고, 원심분리하고, 상청액을 제거하고, 볼텍싱하여 재현탁하였다. 세척된 PBMC 현탁액을 1 ㎕ ViViD 스톡 용액을 함유하는 에펜도르프 튜브 내로 첨가하였다; 얼음 상에서 15분 동안 인큐베이션하고 암소에 두었다(알루미늄 호일로 덮음). 염색된 ViViD PBMC를 새로 표지된 코니칼 튜브 내로 옮긴 후 빙냉 FACS 완충액을 첨가하였다. 세포를 원심분리하고 재현탁을 위해 다시 볼텍싱하였다. 폴리스티렌 팔콘 튜브를 각각의 샘플에 대해 표지하였다(표 1). 항체 또는 이소형 대조군 항체를 적절한 튜브로 첨가하였다. ViViD 염색 PBMCs의 당량을 각각의 튜브에 첨가하였다(표 1). 튜브를 볼텍싱하고 인큐베이션하였다. FACS 완충액을 첨가하고 세포를 원심분리하고 재현탁을 위해 다시 볼텍싱하였다. BD Pharm Lyse 용해 완충액을 첨가하고, 세포를 볼텍싱하고, 원심분리하고, 흡입하여 상청액을 제거하고, 재현탁하기 위해 다시 볼텍싱하였다. FACS 완충액을 다시 첨가하고 세포를 원심분리하고 재현탁을 위해 다시 볼텍싱하였다. 이어서 샘플을 FACSCanto II 세포측정장치 상에서 획득하고 ABC(세포 당 결합된 항체)를 문헌[Iyer S, et al., Expression of CD69 on activated T cells using R-phycoerythrin labeled beads, Cytometry, 1996; #AC78 (Suppl.8):113 및 Iyer S., et al., QuantiBRITE: A New Standard for Fluorescence Quantitation, Becton Dickinson Immunocytometry Systems, San Jose, CA. 1997. White Paper]에 기재된 바와 같은 표준화된 MFI로부터 산정하였다.

[0233] **실시예 3: NHL 시험**

[0234] 비-호지킨 림프종(NHL)을 치료하기 위한 Fc-최적화된 항-CD19 항체 (MOR00208) 연구 ClinicalTrials.gov 식별인자: NCT01685008는 더 이상 모집 중이 아니다.

[0235] 포함 기준은 다음과 같았다:

[0236] 1. 18세 이상의 남성 또는 여성 환자.

[0237] 2. REAL/WHO 분류에 따라 하기 B-세포 림프종: a. FL, b. MCL, c. DLBCL, d. 다른 무통성 NHL(예컨대, MZL/MALT)의 조직학적으로 확인된 진단.

[0238] 3. 환자의 NHL이 적어도 1회 사전 리툭시맙 함유 요법 후 진행되었어야 한다.

[0239] 4. MCL만 갖는 환자의 경우, 측정 불가능한 질병을 갖지만 평가 가능한 부위(골수, 비장, 말초 혈액, 위장관)를 갖는 환자가 등록될 수 있음을 제외하고, 적어도 1.5 × 1.5 ㎝로 측정되는 적어도 하나의 병소로 정의되는 자기 공명 조영(MRI) 또는 전산화 단층촬영(CT) 스캔에 의해 측정 가능한 하나의 질병 부위.

[0240] 5. 이전에 자가 줄기 세포 이식을 수여받은 환자는 약물 투여 전 이식 후 적어도 4주가 지나야 하며 완전한 혈액학적 회복을 나타내었어야 한다.

[0241] 6. 연구 약물 투여 전 적어도 60일 동안 이전 모노클로날 항체 치료법(리툭시맙 제외) 또는 방사선면역치료법 투여를 중단하였음.

[0242] 7. 스크리닝 방문 전 적어도 14일 동안 리툭시맙을 사용하지 않고, 리툭시맙 치료 후 반응이 없거나 질병이 진행되었음이 확인되어야 한다.

[0243] 8. DLBCL을 갖는 환자가 기준선(Cheson 반응 기준)에서 양성 [18F]플루오로데옥시글루코스-양성자 방출 단층촬영(FDG-PET) 스캔을 가졌다.

[0244] 9. 3개월 초과 예상 수명.

[0245] 10. 3 미만의 ECOG 수행 상태.

[0246] 11. 스크리닝 시 실험실 기준: a) 절대 호중구 수(ANC) ≥ 1.0(1000/㎣) b) 최초 연구 약물 투여 10일 내에 이전 수혈 없이, 혈소판 수 ≥ 75 × 109/L, c) 헤모글로빈 ≥ 8.0 g/dL(수혈받았을 수 있음), d) 혈청 크레아티닌 < 2.0 × 정상 상한(ULN). e) 총 빌리루빈 ≤ 2.0 × ULN. f) 알라닌 트랜스아미나제(ALT) 및 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) ≤ 2.5 × ULN.

[0247] 12. 가임 여성인 경우, 등록 전 음성 임신 평가가 확인되어야 하며, 이중-배리어 피임, 경구 피임제와 배리어 피임제의 사용, 또는 임상 보고된 전체 자궁절제 및/또는 난소절제, 난관결찰을 거쳤음이 확인되어야 한다.

[0248] 13. 남성인 경우, 환자가 가임 여성과의 성 활동이 있는 경우, 연구 동안 그리고 최종 용량 후 3개월 동안 유효한 피임 배리어 방법이 사용되어야 한다.

[0249] 14. 모든 연구-관련 절차, 약제 사용 및 평가를 준수할 수 있다.

[0250] 15. 사전 서면 동의서를 이해하고 제공하며 연구 프로토콜을 준수할 수 있다.

[0251] 제외 기준은 다음과 같았다:

[0252] 1. 스크리닝 방문 전 14일 내의 세포독성 화학치료법, 면역치료법, 방사선치료법 또는 다른 림프종 특이적 치료법으로의 이전 치료 또는 환자가 이전의 림프종-특이적 치료법의 부작용에서 회복되지 않았다.

[0253] 2. 스크리닝 방문 전 28일 내의 전신 연구용 신약으로의 치료.

[0254] 3. 항-CD19 항체 또는 단편으로의 이전 치료.

[0255] 4. 이전 동종이형 줄기 세포 이식.

[0256] 5. 연구 약물 제형물에 함유된 부형제에 대해 알려져 있거나 추정되는 과민성.

[0257] 6. 임상적으로 유의미한 심혈관 질병 또는 심부전, 심근병증, 기존의 임상적으로 유의미한 부정맥, 등록 3개월 내의 급성 심근경색, 등록 3개월 내의 협심증.

[0258] 7. 활성 B형 간염 또는 C형 간염의 임상 또는 실험실 증거.

[0259] 8. HIV 감염 이력.

[0260] 9. 연구 약물 투여 4주 내에 활성 비경구 항생제 치료법을 필요로 하는 임의의 활성 전신 감염(바이러스, 진균, 또는 박테리아).

[0261] 10. 처방된 코르티코스테로이드(10-㎎ 이하의 프레드니손 동등품) 이외의 면역억제제로의 현재 치료.

[0262] 11. 최초 연구 약물 투여 전 4주 내의 대수술 또는 방사선 치료법.

[0263] 12. 연구자의 의견에서 연구 치료를 방지할 전신 질병(심혈관, 신장, 간 등).

[0264] 13. 뇌 전이를 포함하는 중추 신경계(CNS), 수막, 또는 경막외 질병의 이력 또는 임상 증거.

[0265] 14. 최근 5년 내의 또 다른 일차 종양에 대한 활성 치료/화학치료법.

[0266] 15. 임신 또는 수유 여성 및 허용 가능한 피임 방법을 사용하지 않는 가임 여성.

[0267] 16. 의학적 요법에 대한 비순응 이력 또는 신뢰할 수 없고 비협조적으로 간주되는 환자.

[0268] 환자를 하기와 같이 MOR00208로 치료하였다. 환자를 2회의 28일 사이클로 치료하였고, 여기서 MOR00208은 1, 8, 15, 및 22일에 12 ㎎/㎏의 용량으로 제공하였다. 2회 사이클 종료 시, 안정한 질병 또는 그보다 나은 상태를 갖는 환자를 처음 2회 사이클과 동일한 투여 및 일정을 적용하는 3번째 28일 사이클로 치료하였다. 3번째 사이클 종료 시, 부분 반응 또는 그보다 나은 상태를 갖는 환자를 유지 단계로 보냈다. 유지 단계에서, 질병 진행 전까

지 MOR00208은 14일 또는 28일마다 12 mg/kg의 용량으로 제공하였다.

[0269] 연구 종료 시, 환자 특징은 다음과 같았다:

표 2

기준선 특징					
특징		DLBCL n=35	iNHL n=45	MCL n=12	전체 n=92
연령, 세	중앙값	71	66	64.5	66.5
성별	남성	24 (69)	21 (47)	11 (92)	56 (61)
ECOG PS	0	20 (57)	33 (73)	7 (58)	60 (65)
	1	12 (34)	11 (24)	4 (33)	27 (29)
	2	3 (9)	1 (2)	1 (8)	5 (5)
리툭시맙 불응성	예	24 (69)	22 (49)	6 (50)	52 (57)
	아니오	11 (31)	23 (51)	6 (50)	40 (43)
마지막 리툭시맙 용량	< 6 mos	14 (40)	6 (13)	1 (8)	21 (23)
이전 줄기 세포 이식	예	2 (6)	7 (16)	1 (8)	10 (11)
마지막 사전 치료법에 대한 DoR	12개월 초과	3 (9)	18 (40)	4 (33)	25 (27)
	12개월 이하	26 (74)	25 (56)	7 (58)	58 (63)
	알 수 없음	6 (17)	2 (4)	1 (8)	9 (10)
기준선 NK 세포 수	>100 세포/μl	19 (54)	23 (51)	8 (67)	51 (55)
	≤100 세포/μl	11 (31)	8 (18)	1 (8)	20 (22)
	알 수 없음	5 (14)	14 (31)	3 (25)	21 (23)
NK 세포 상 기준선 CD16 발현	> 60000 ABC	15 (43)	33 (73)	5 (42)	53 (58)
	≤ 60000 ABC	11 (31)	5 (11)	4 (33)	20 (22)
	알 수 없음	9 (26)	7 (16)	3 (25)	19 (21)
기준선 T 세포 수	> 500 세포/μl	20 (57)	26 (58)	8 (67)	54 (59)
	≤ 500 세포/μl	10 (29)	6 (13)	1 (8)	17 (18)
	알 수 없음	5 (14)	13 (29)	3 (25)	21 (23)
FcγRIIIa	고친화도	5 (14)	4 (9)	1 (8)	10 (11)
	저친화도	27 (77)	28 (62)	9 (57)	64 (70)
	알 수 없음	3 (9)	13 (29)	2 (17)	18 (20)
FcγRIIa	고친화도	11 (31)	10 (22)	3 (25)	24 (26)
	저친화도	21 (60)	22 (49)	7 (58)	50 (54)
	알 수 없음	3 (9)	13 (29)	2 (17)	18 (18)

[0270]

[0271] DLBCL, 광범위 큰 B-세포 림프종; ECOG PS(동부 종양 협력 그룹(Eastern Cooperative Oncology) 수행 상태); iNHL, 무통성 비-호지킨 림프종(여포상 림프종 및 다른 iNHL이 포함됨); MCL, 맨틀 세포 림프종; mos, 개월. (%)

[0272] 다른 iNHL은 무통성, 공격성이 아닌, NHL 유형으로 추가 특정되지 않은 이종성 그룹, 예컨대, 경계 세포 림프종, 경계 구역 림프종, 및 점막 연관 림프구 조직(MALT) 림프종을 의미한다.

[0273] 주요 일차 및 이차 종결점은 하기와 같았다:

[0274] ● 일차: 전체 반응률(ORR) = CR+PR

[0275] ● 이차:

[0276] ○ 질병 제어율(DCR) = CR+PR+SD

[0277] ○ 무진행 생존(PFS)

표 3

[0278]

반응				
최적 전체 반응,* n(%)	DLBCL n=35	iNHL쩔 n=45	MCL n=12	총 n=92
완전 반응, CR	2(6)	5(11)	0	7(8)
부분 반응, PR	7(20)	8(18)	0	15(16)
안정한 질병, SD	5(14)	20(44)	6(50)	31(34)
진행성 질병	11(31)	7(16)	5(42)	23(25)
평가 불가능함쩕	10(29)	5(11)	1(8)	16(17)
DCR(CR+PR+SD)	14(40)	33(73)	6(50)	53(58)
ORR(CR+PR/모든 환자)	9(26)	13(29)	0	22(24)
ORR(CR+PR/평가 가능한 환자§)	9(36)	13(33)	0	22(29)

[0279] 데이터는 n(%)임. * 연구자가 평가함. † 여포상 림프종 및 다른 무통성 NHL을 포함함. ‡ 기준선-후 반응 평가는 수행되지 않음/이용 가능한 데이터 없음. § 각각 n=25, 40, 11 및 76. DCR, 질병 제어율; DLBCL, 광범위 큰 B-세포 림프종; iNHL, 무통성 비-호지킨 림프종; MCL, 맨틀 세포 림프종' ORR, 전체 반응률.

[0280] 상기 연구에서의 반응 기준은 표 4에 정의된 것들이다. 이들은 모두 국제 작업 그룹 반응 기준(2007)에 기반한다.

표 4

[0281] 반응 기준

반응	정의	결절 물질	비장, 간	골수
CR	질병의 모든 증거 소실	a) 치료법 전 FDG-공격성 또는 PET 양성; PET 음성인 경우 임의의 크기의 물질이 허용됨b) 가변 FDG-공격성 또는 PET 음성; CT 상에서 정상 크기로 퇴행	촉진 불가능함, 결절이 소실됨	반복 생검 상에서 침윤물이 제거됨; 형태학적으로 애매한 경우, 면역조직화학이 음성이어야 함
PR	측정 가능한 질병의 퇴행 및 새로운 부위 없음	최대 6개의 가장 큰 우세 물질의 SPD가 50% 이상 감소; CT 상 크기 증가 없음a) 치료법 전 FDG-공격성 또는 PET 양성; 이전 관여 부위에서 하나 이상 PET 양성 b) 가변 FDG-공격성 또는 PET 음성; CT 상 퇴행	결절의 SPD가 50% 이상 감소(최대 횡단 지름의 단일 결절에 대해); 간 또는 비장의 크기 증가 없음	치료법 전에 양성인 경우 무관함; 세포 유형이 특정되어야 함
SD	CR/PR 또는 PD 달성 실패	a) 치료법 전 FDG-공격성 또는 PET 양성; 이전 질병 부위에서 PET 양성 및 CT 또는 PET 상에서 새로운 부위 없음b) 가변 FDG-공격성 또는 PET 음성; CT 상 이전 병소의 크기 변화 없음		

재발된 질병 또는 PD	임의의 새로운 병소 또는 최저점으로부터 이전 관여 부위의 50% 이상 증가	임의의 축이 1.5 cm를 초과하는 새로운 병소의 출현, 하나를 초과하는 결절의 SPD가 50% 이상 증가, 또는 단축이 1 cm 초과인 이전에 확인된 결절의 장축 지름의 50% 이상 증가FDG-공격성 림프종인 경우 PET 양성 또는 치료법 전 PET 양성 병소	임의의 이전 병소의 SPD가 최저점으로부터 50% 초과 증가	새로운 또는 재발성 관여

[0282] 약어: CR, 완전 완화; FDG, [^{18}F]플루오로데옥시글루코스; PET, 양성자 방출 단층촬영; CT, 전산화 단층촬영; PR, 부분 완화; SPD, 지름 산물의 합; SD, 안정한 질병; PD, 진행성 질병

[0283] SD를 갖는 대부분의 환자가 현저한 표적 병소 감소를 가졌지만 연구 설계에 따라 사이클 3 이후로 치료받지 않았으므로, DCR(CR+PR+SD)은 상기 실험에서 환자 특징 및 바이오마커 분석의 가장 관련된 유효성 종결점으로 간주되었다. 따라서, SD를 갖는 환자가 분석에 포함되었다.

[0284] 적어도 환자의 하기 특징: a) 연령, b) 성별, c) 환자가 최근 6개월 내 리툭시맙 용량을 수여받았는지, d) 환자가 리툭시맙 난치성이었는지, e) 환자가 FC감마RIIIa 고친화도 또는 저친화도 대립유전자를 갖는지, f) 환자가 FC감마RIIa 고친화도 또는 저친화도 대립유전자를 갖는지, g) 환자가 12개월을 초과하는 이전 치료에 대한 반응 기간을 가졌는지, h) 기준선 말초 T 세포 수(세포/㎕), i) 기준선 말초 NK 세포 수(세포/㎕) 및 j) 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현(세포 당 결합된 항체-ABCs)을 평가하여 항-CD19 항체로 치료받은 환자의 특징 및 관찰된 DCR 간 관련성이 존재하는지를 결정하였다.

[0285] 상기 실시예 1 및 실시예 2를 사용하여 기준선 말초 NK 세포 수, T 세포 수 및 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현을 평가하였다. 데이터를 표 2에 나타낸다.

[0286] 수신자 작동 특징(ROC) 분석을 사용하여 예측성, 특이성 및 민감성을 분석하고 NK 세포 수, T 세포 수 및 말초 NK 세포 상 CD16 발현(ABCs)의 잠재적인 바이오마커에 대한 컷 오프를 결정하였다. ROC 그래프는 연속적인 또는 별개의 순위 결과를 갖는 이원 분류 방법의 성능을 나타낸다. 결과 역치가 모든 가능한 값 범위를 초과해서 이동하므로 민감성(정확히 분류된 양성 관찰의 비율) 및 특이성(정확히 분류된 음성 관찰의 비율)을 나타낸다. 문헌[Swets JA: The Relative Operating Characteristic in Psychology. Science 1973, 182: 990-1000, 및 Pepe MS: The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction. Oxford: Oxford University Press; 2003]을 참고한다. ROC 맥락에서, 곡선 하 면적 (AUC)은 분류자의 성능을 측정하며, 방법 비교를 위해 빈번하게 적용된다. 더 높은 AUC는 더 우수한 분류를 의미한다. 말초 NK/T 세포 수 및 NK 세포 상 CD16 발현에 대한 AUC는 각각 0.66, 0.53 및 0.61이다(도 3, 4 및 5).

[0287] 일반적으로 컷 오프의 결정은 각 방법의 목적에 의존한다. 다양한 기준, 예컨대 최대 정확성, 최대 진단 승산비, 최소 오차율, 최대 민감성 및/또는 최대 특이성은 컷 오프의 상이한 결정을 야기할 것이다. 또한, 더 많은 이러한 기준, 예컨대 민감성 및 특이성 간 밸런스도 컷 오프의 특정한 결정을 야기할 것이다.

[0288] 따라서 정확성, 민감성+특이성, 예측 값, 진단 확률비 또는 우세율을 최대화하는 방법을 포함하는, 최적 컷오프를 선택하기 위한 몇몇 방법 또는 기준이 존재한다. CD16 발현-ROC 곡선의 비대칭성으로 인해(도 4 참고), 대부분의 방법은 60,000 ABCs의 컷 오프(ROC 곡선 및 절개선 간 최대 거리를 갖는 지점)를 생성하는 반면, NK 세포 수 ROC 곡선의 대칭성(도 3 참고)은 상이한 방법을 적용할 때 최적 컷 오프에 대해 상이한 값이 수득될 수 있는 이유를 설명한다. 상기 특정 연구에서, 두 바이오마커에 대해 더 많은 가중치가 민감성에 대해 지정되었으며, 이에 따라 각각 100 NK 세포/㎕ 및 60,000 ABCs의 CD16 발현 수준이 하위군 내 DCR 및 PFS를 분석하기 위한 컷 오프로 선택되었다. 말초 T 세포 수에 있어서, AUC는 0.53이며 ROC 곡선은 임의의 값의 특이성 및 민감성에서의 이등분선과 가까우므로, 500 세포/㎕을 초과하는 상이한 컷 오프의 선택으로도 DCR 및 PFS 하위군 분석의 음성 결과에 영향을 미치지 않았다.

[0289] 컷 오프의 결정은 민감성 또는 특이성을 선호하며 밸런스가 맞춰질 수 있다. 최적 컷 오프의 확인을 위해 더 많은 가중치가 민감성에 대해 지정되는 경우에도, 방법은 상이할 것이며 NK 세포 수에 대해 더 낮은 컷-오프가 고려된다. 이러한 경우, 적어도 50 NK 세포/㎕의 컷 오프가 결정된다. 대안적으로, 적어도 60 NK 세포/㎕, 적어도

70 NK 세포/㎕, 적어도 80 NK 세포/㎕, 적어도 90 NK 세포/㎕ 또는 적어도 100 NK 세포/㎕의 컷 오프가 결정된다.

[0290] 개시된 방법의 특이성을 최대화하기 위해, NK 세포 수에 대한 컷-오프가 증가되고 적어도 100 NK 세포/㎕ 내지 적어도 150 NK 세포/㎕ 간에 결정된다. 따라서 특이성을 최대화하기 위해, 적어도 100 NK 세포/㎕, 적어도 110 NK 세포/㎕, 적어도 120 NK 세포/㎕, 적어도 130 NK 세포/㎕, 적어도 140 NK 세포/㎕ 또는 적어도 150 NK 세포/㎕의 컷 오프가 선택된다.

[0291] 상기 특정 연구에서 결정된 컷 오프 값(100 NK 세포/㎕ 및 60,000 ABCs의 CD16 발현 수준)을 하기 통계 분석을 위해 사용하였다.

[0292] 개별 특징과 DCR의 관련성을 결정하기 위해 포레스트 플롯을 사용하여 모든 환자 특징 및 바이오마커를 분석하였다. 결과를 도 7에 나타낸다. 상이한 환자 특징 및 DCR과의 이의 관련성의 포레스트 플롯 분석에 기반하여, DLBCL 및 iNHL 환자에서 하기 특징: 1) 적어도 100 세포/㎕의 기준선 말초 NK 세포 수 및 적어도 60,000 ABC의 말초 NK 세포 상 CD16의 기준선 발현은 통계적으로 유의미한 차이를 나타내었다(x^2 비보정 p값 = 0.029/0.003)(도 7).

[0293] CD16 발현 및 NK 세포 수가 서로에게 영향을 미치지 않는 독립적 특징임을 확인하기 위해, 파라미터 및 비파라미터 관련성 분석을 수행하였다. 51명의 환자에 대한 CD16 발현 및 NK 세포 수에 대한 데이터가 이용 가능하였다. 피어슨(Pearson) r은 0.019이며 2-테일화 p값 = 0.9이었고 스피어만(Spearman) r은 0.036이며, 2-테일화 p값 = 0.8이었다. 결과를 도 6에 도식적으로 나타낸다. 결론적으로, 결정된 역치에서 CD16 발현 및 NK 세포 수는 관련되지 않으며, 이에 따라 이들은 환자가 MOR00208 치료로부터 이익을 얻을 확률의 완전히 독립적인 예측인자로 간주된다.

[0294] 하기 특징: a) 연령, b) 성별, c) 환자가 최근 6개월 내 리툭시맙 용량을 수여받았는지, d) 환자가 리툭시맙 난치성이었는지, e) 환자가 FC감마RIIIa 고친화도 또는 저친화도 대립유전자를 갖는지, f) 환자가 FC감마RIIa 고친화도 또는 저친화도 대립유전자를 갖는지, g) 환자가 12개월을 초과하는 치료에 대한 반응 기간을 가졌는지, 또는 h) 기준선 말초 T 세포 수는 DCR을 예측하는 것으로 확인되지 않았다. 도 7을 참고한다.

[0295] 1) 기준선 말초 NK 세포 수 및 2) 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현은 모두 MOR00208 치료법으로의 환자 반응에 명확한 관련성을 나타내었다. 특히, 적어도 100 세포/㎕의 기준선 NK 세포 수를 갖는 환자는 더 높은 질병 제어율(DCR)과 관련되었다. DCR에는 완전 반응(CR) + 부분 반응(PR) + 안정한 질병(SD)을 갖는 환자가 포함된다. 또한, 적어도 60,000 ABCs의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현을 갖는 환자는 더 높은 질병 제어율(DCR)과 관련되었다.

[0296] 무진행 생존(PFS)은 환자가 질병을 가지고 살지만 악화되지 않는 질병의 치료 동안 그리고 이후 시간의 길이이다. 이는 임상 시험의 추가적인 중요 종결점이며, 환자에서의 유효성의 지표이다. PFS가 하기 환자 특징: a) 적어도 100 세포/㎕ 이하의 기준선 말초 NK 세포 수, b) 적어도 60,000 ABC 이하의 말초 NK 세포 상 기준선 CD16 발현, 및 c) 적어도 500 세포/㎕ 이하의 기준선 말초 T 세포 수 내에서 비교되었다. 결과를 도 8~10에 나타낸다. 더 낮은 NK 세포 수를 갖는 환자에 비해 적어도 100 세포/㎕을 갖는 NK 세포 수를 갖는 환자를 비교하는 PFS는 0.1561의 HR을 가지며 통계적으로 유의미한 차이를 나타내었다(비보정 log-순위 p값 = 0.0003). 이는 CLL, NHL, ALL 또는 SLL을 갖는 환자의 MOR00208로 치료받은 환자 반응에서 NK 세포 수의 예측성을 추가로 확인시켜 준다.

[0297] 설명, 특정 실시예 및 데이터는 예시적 구현예를 나타내지만, 예시로서 제공되며 본 발명을 제한하려는 것이 아님이 이해되어야 한다. 본 발명 내의 다양한 변화 및 변형은 본원에 포함된 논의, 개시 및 데이터로부터 당업자에게 자명해질 것이며, 이에 따라 본 발명의 일부로 간주된다.

도면

도면1

MOR00208 가변 중쇄 도메인의 아미노산 서열은 다음과 같다(CDR은 진한 글씨체로 밑줄침):

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFT**SYVMH**WVRQAPGKGLEWIGYI **NPYNDG**TKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCAR**GTYYY GTRVFDY**WG QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 10)

MOR00208 가변 경쇄 도메인의 아미노산 서열은 다음과 같다(CDR은 진한 글씨체로 밑줄침):

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSC**RSSKSLQNVNGNTYLY**WFQQKPGQSPQL LIY**RMSNLNS**GVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYC**MQHLEYPIT**FG AGTKLEIK (SEQ ID NO: 11)

MOR00208 HCDR1의 아미노산 서열은 SYVMH(SEQ ID NO: 1)이다.

MOR00208 HCDR2의 아미노산 서열은 NPYNDG(SEQ ID NO: 2)이다.

MOR00208 HCDR3의 아미노산 서열은 GTYYYGTRVFDY(SEQ ID NO: 3)이다.

MOR00208 LCDR1의 아미노산 서열은 RSSKSLQNVNGNTYLY(SEQ ID NO: 4)이다.

MOR00208 LCDR2의 아미노산 서열은 RMSNLNS(SEQ ID NO: 5)이다.

MOR00208 LCDR3의 아미노산 서열은 MQHLEYPIT(SEQ ID NO: 6)이다.

도면2

MOR00208 중쇄의 아미노산 서열은 다음과 같다:

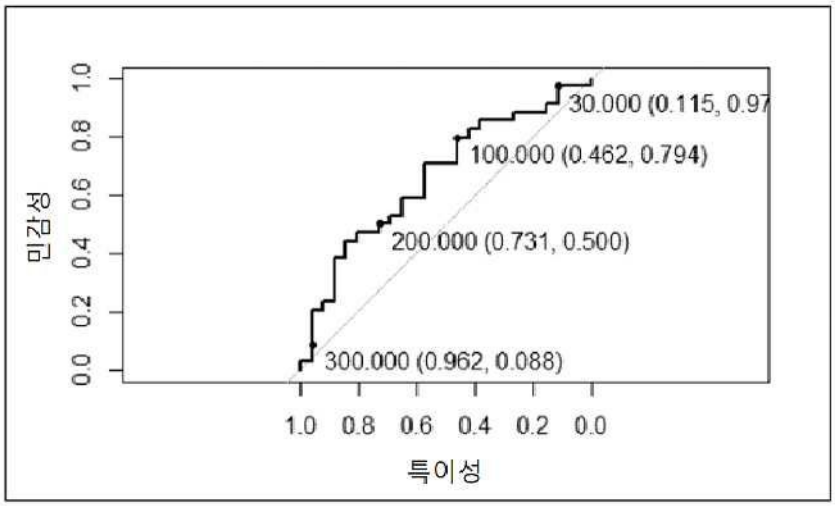
EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYN DGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 8)

MOR00208 경쇄의 아미노산 서열은 다음과 같다:

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLN SGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 9)

도면3

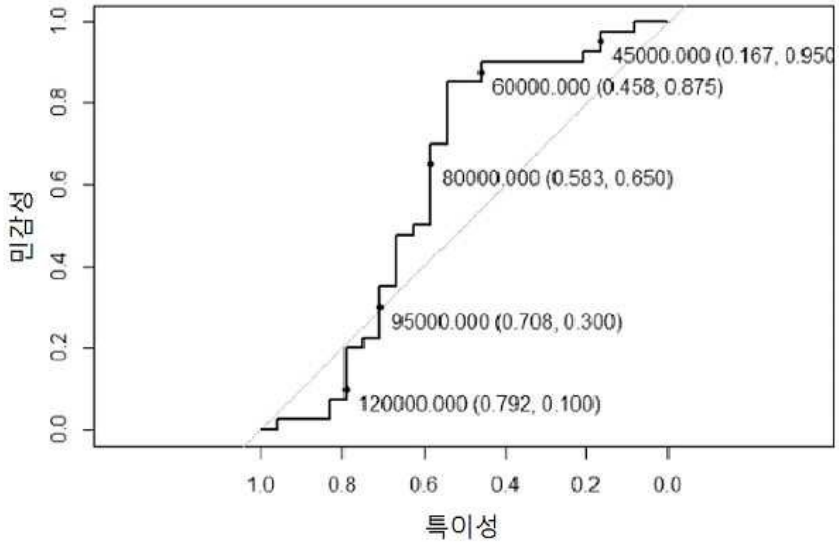
ROC 분석을 통한 말초 NK 세포 수의 컷 오프 결정



DLBCL 및 iNHL 환자에서 질병 제어율(CR, PR, DS 대 PD, ET)에 대한 예측인자로서의 말초 NK 세포 수(세포/㎕)의 수신자 작동 특징(ROC) 분석. 특이성 및 민감성과 함께 다양한 컷 오프가 디스플레이된다. AUC = 0.66. CR - 완전 완화, PR - 부분 완화, SD - 안정한 질병, PD - 진행성 질병, ET - 조기 종결, ABC - 세포 당 결합된 항원.

도면4

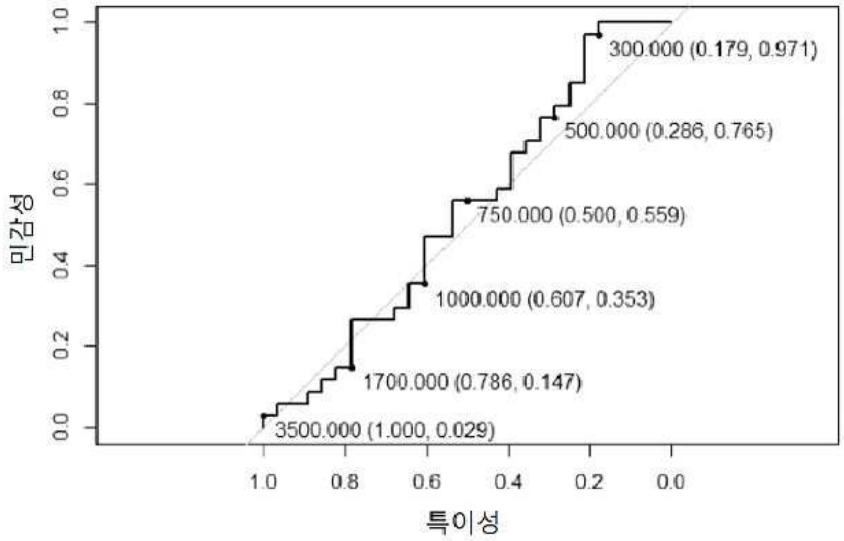
ROC 분석을 통한 CD16 발현(ABC)에 대한 컷 오프 결정



DLBCL 및 iNHL 환자에서 질병 제어율(CR, PR, DS 대 PD, ET)에 대한 예측인자로서의 CD16 발현(ABC)의 수신자 작동 특징(ROC) 분석. 특이성 및 민감성과 함께 다양한 컷 오프가 디스플레이된다. AUC = 0.61. CR - 완전 완화, PR - 부분 완화, SD - 안정한 질병, PD - 진행성 질병, ET - 조기 종결, ABC - 세포 당 결합된 항원.

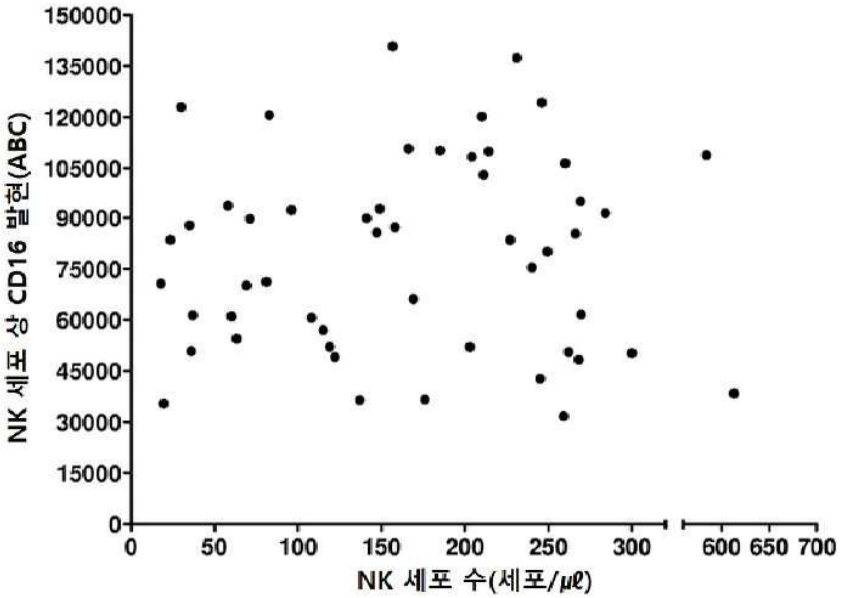
도면5

ROC 분석을 통한 말초 T 세포 수의 컷 오프 결정



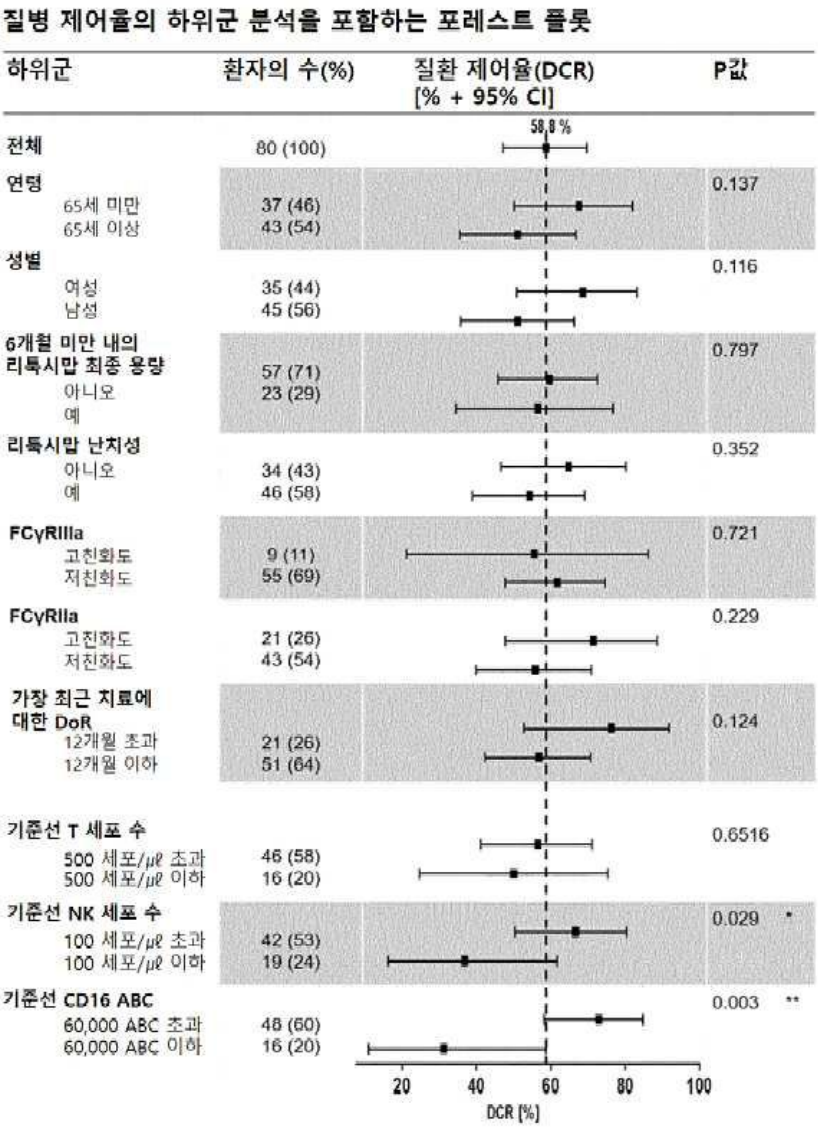
DLBCL 및 iNHL 환자에서 질병 제어율(CR, PR, DS 대 PD, ET)에 대한 예측인자로서의 말초 T 세포 수(세포/㎕)의 수신자 작동 특징(ROC) 분석. 특이성 및 민감성 값과 함께 다양한 컷 오프가 디스플레이된다. AUC = 0.53. CR - 완전 완화, PR - 부분 완화, SD - 안정한 질병, PD - 진행성 질병, ET - 조기 종결, ABC - 세포 당 결합된 항원.

도면6



ABC-세포 당 결합된 항원. 연관성 분석: 2-테일화 p값 = 0.9를 갖는 피어슨 r = 0.019; 2-테일화 p값 = 0.8을 갖는 비파라미터 스피어만 r = 0.036; n = 51.

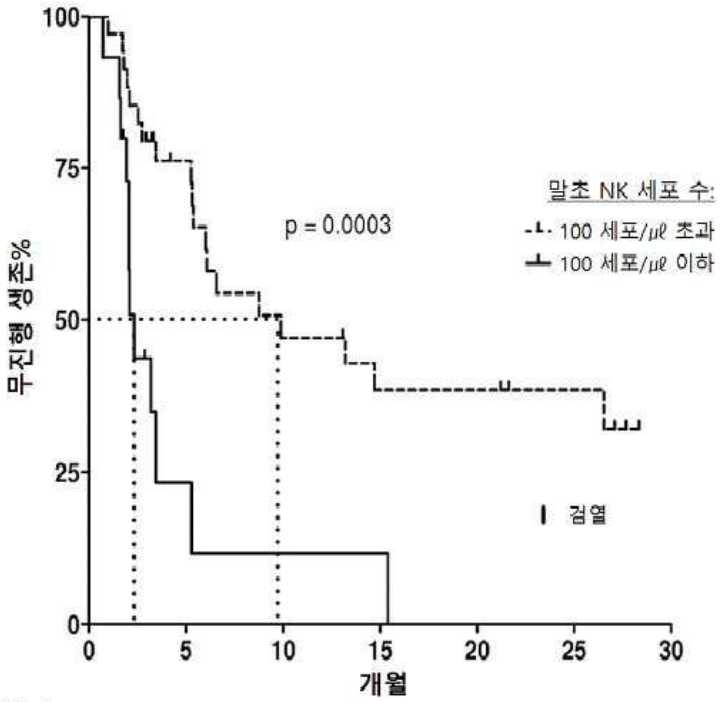
도면7



† 클로퍼 피어슨(Clopper Pearson) 신뢰도 구간; ‡ DCR을의 비보정 X^2 평가(2-측). DoR, 반응 기간; IPI, 국제 예후 지수. * $p<0.05$, ** $p<0.01$.

도면8

무진행 생존(PFS)의 하위군 분석



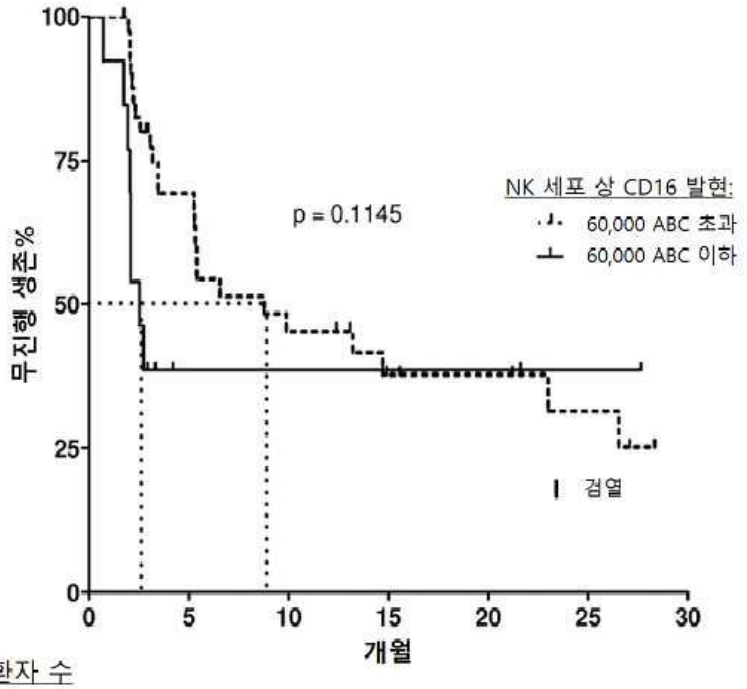
위험 환자 수

100 세포/μℓ 초과	35	21	12	9	9	6
100 세포/μℓ 이하	15	2	1	1	0	0

기준선 후 방사선 종양 평가가 없는 환자가 기준선에서 검열되었다. PFS, 무진행 생존. 비보정 log-순위 p값 = 0.0003.

도면9

무진행 생존(PFS)의 하위군 분석

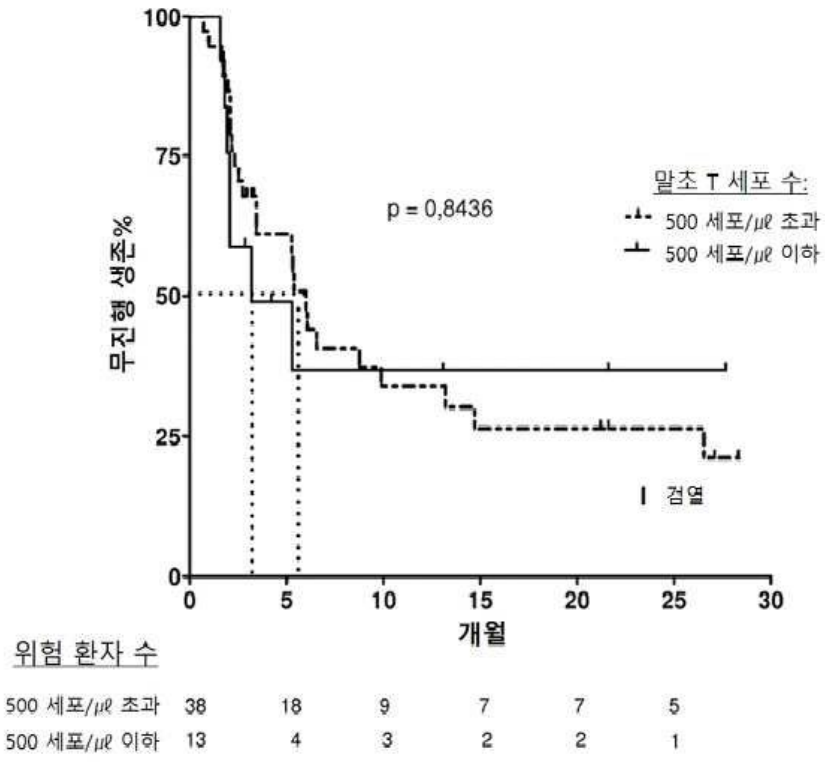


위험 환자 수

60,000 ABC 초과	42	25	14	9	8	5
60,000 ABC 이하	13	2	2	2	2	1

기준선 후 방사선 종양 평가가 없는 환자가 기준선에서 검열되었다. PFS, 무진행 생존. 비보정 log-순위 p값 = 0.1145.

도면10



기준선 후 방사선 종양 평가가 없는 환자가 기준선에서 검열되었다. PFS, 무진행 생존. 비보정 log-순위 p값 = 0.8436.

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> MorphoSys AG

<120> Methods for Selecting Patients for Anti-CD19 Therapy

<130> MS252

<170> BiSSAP 1.0

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> synthetic construct

<400> 1

Ser Tyr Val Met His

1 5

<210> 2

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> synthetic construct

<400> 2

Asn Pro Tyr Asn Asp Gly

1 5

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223

> synthetic construct

<400> 3

Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Thr Arg Val Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> synthetic construct

<400> 4

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gln Asn Val Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> synthetic construct

<400> 5

Arg Met Ser Asn Leu Asn Ser

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> synthetic construct

<400> 6

Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Ile Thr

1 5

<210> 7

<211> 556

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> CD19

<400> 7

Met Pro Pro Pro Arg Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Leu Thr Pro Met

1 5 10 15

Glu Val Arg Pro Glu Glu Pro Leu Val Val Lys Val Glu Glu Gly Asp

20 25 30

Asn Ala Val Leu Gln Cys Leu Lys Gly Thr Ser Asp Gly Pro Thr Gln

35 40 45

Gln Leu Thr Trp Ser Arg Glu Ser Pro Leu Lys Pro Phe Leu Lys Leu

50 55 60

Ser Leu Gly Leu Pro Gly Leu Gly Ile His Met Arg Pro Leu Ala Ile

65 70 75 80

Trp Leu Phe Ile Phe Asn Val Ser Gln Gln Met Gly Gly Phe Tyr Leu

85 90 95

Cys Gln Pro Gly Pro Pro Ser Glu Lys Ala Trp Gln Pro Gly Trp Thr

100 105 110

Val Asn Val Glu Gly Ser Gly Glu Leu Phe Arg Trp Asn Val Ser Asp

115 120 125

Leu Gly Gly Leu Gly Cys Gly Leu Lys Asn Arg Ser Ser Glu Gly Pro

130 135 140

Ser Ser Pro Ser Gly Lys Leu Met Ser Pro Lys Leu Tyr Val Trp Ala

145 150 155 160

Lys Asp Arg Pro Glu Ile Trp Glu Gly Glu Pro Pro Cys Leu Pro Pro

165 170 175

Arg Asp Ser Leu Asn Gln Ser Leu Ser Gln Asp Leu Thr Met Ala Pro

180 185 190

Gly Ser Thr Leu Trp Leu Ser Cys Gly Val Pro Pro Asp Ser Val Ser

195 200 205

Arg Gly Pro Leu Ser Trp Thr His Val His Pro Lys Gly Pro Lys Ser

210 215 220

Leu Leu Ser Leu Glu Leu Lys Asp Asp Arg Pro Ala Arg Asp Met Trp

225 230 235 240

Val Met Glu Thr Gly Leu Leu Leu Pro Arg Ala Thr Ala Gln Asp Ala

245 250 255

Gly Lys Tyr Tyr Cys His Arg Gly Asn Leu Thr Met Ser Phe His Leu

260 265 270

Glu Ile Thr Ala Arg Pro Val Leu Trp His Trp Leu Leu Arg Thr Gly

275 280 285

Gly Trp Lys Val Ser Ala Val Thr Leu Ala Tyr Leu Ile Phe Cys Leu

290 295 300

Cys Ser Leu Val Gly Ile Leu His Leu Gln Arg Ala Leu Val Leu Arg

305 310 315 320

Arg Lys Arg Lys Arg Met Thr Asp Pro Thr Arg Arg Phe Phe Lys Val

325 330 335

Thr Pro Pro Pro Gly Ser Gly Pro Gln Asn Gln Tyr Gly Asn Val Leu

340 345 350

Ser Leu Pro Thr Pro Thr Ser Gly Leu Gly Arg Ala Gln Arg Trp Ala

355 360 365

Ala Gly Leu Gly Gly Thr Ala Pro Ser Tyr Gly Asn Pro Ser Ser Asp
370 375 380
Val Gln Ala Asp Gly Ala Leu Gly Ser Arg Ser Pro Pro Gly Val Gly
385 390 395 400
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Glu Gly Tyr Glu Glu Pro Asp Ser Glu Glu
405 410 415

Asp Ser Glu Phe Tyr Glu Asn Asp Ser Asn Leu Gly Gln Asp Gln Leu
420 425 430
Ser Gln Asp Gly Ser Gly Tyr Glu Asn Pro Glu Asp Glu Pro Leu Gly
435 440 445
Pro Glu Asp Glu Asp Ser Phe Ser Asn Ala Glu Ser Tyr Glu Asn Glu
450 455 460
Asp Glu Glu Leu Thr Gln Pro Val Ala Arg Thr Met Asp Phe Leu Ser
465 470 475 480

Pro His Gly Ser Ala Trp Asp Pro Ser Arg Glu Ala Thr Ser Leu Gly
485 490 495
Ser Gln Ser Tyr Glu Asp Met Arg Gly Ile Leu Tyr Ala Ala Pro Gln
500 505 510
Leu Arg Ser Ile Arg Gly Gln Pro Gly Pro Asn His Glu Glu Asp Ala
515 520 525
Asp Ser Tyr Glu Asn Met Asp Asn Pro Asp Gly Pro Asp Pro Ala Trp
530 535 540

Gly Gly Gly Gly Arg Met Gly Thr Trp Ser Thr Arg
545 550 555
<210> 8
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220>
<223> synthetic construct
<400> 8
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Thr Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

225 230 235 240

Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe

290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 9
<211> 219
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220>
<223> synthetic construct

<400> 9

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gln Asn Val

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

85 90 95
Leu Glu Tyr Pro Ile Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 10

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> synthetic construct

<400> 10

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

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

50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Thr Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 11

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> synthetic construct

<400> 11

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gln Asn Val
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Asn Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Ile Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 12

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> synthetic construct

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 13
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220>
<223> synthetic construct

<400> 13

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                  10                  15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```