(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2018 년 11 월 1 일 (01.11.2018)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2018/199378 A1

(51) 국제특허분류:
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 31/573* (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2017/006091

(22) 국제출원일: 2017 년 6 월 12 일 (12.06.2017)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2017-0054072 2017 년 4 월 27 일 (27.04.2017) KR

(71) 출원인: 서울대학교 산학협력단 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB FOUNDATION) [KR/KR]; 08826 서울시 관악구 관악로 1, Seoul (KR).

(72) 발명자: 김미금 (KIM, Mee Kum); 03080 서울시 종로구 대학로 101 서울대학교병원, Seoul (KR). 김재영 (KIM, Jae Young); 05018 서울시 광진구 아차산로 229, 1908 호, Seoul (KR). 최세현 (CHOI, Se Hyun); 06544 서울시 서초구 신반포로 270, 134동 2001호, Seoul (KR). 윤창호 (YOON, Chang Ho); 05649 서울시 송파구 양재대로 1218, 233동 201호, Seoul (KR).

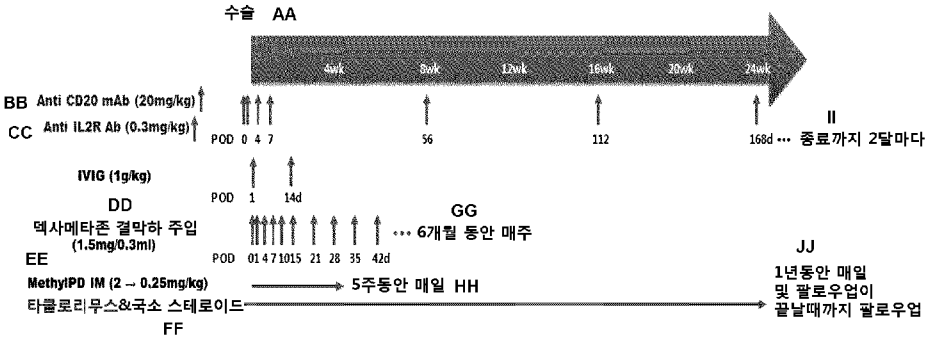
(74) 대리인: 김순웅 (KIM, Soon Woong); 08380 서울시 구로구 디지털로 31길 20 (구로동) 601호, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,

WO 2018/199378 A1

(54) **Title:** COMBINED IMMUNOSUPPRESSIVE METHOD OF ANTI-CD20 MONOCLONAL ANTIBODY AND TACROLIMUS IN CORNEAL XENOTRANSPLANTATION

(54) **발명의 명칭:** 이종 각막 이식에서 항 CD20 단일클론항체 및 타클로리무스의 복합면역억제 방법



AA ... Surgery
BB ... Anti CD20 mAb (20mg/kg)
CC ... Anti IL2R Ab (0.3mg/kg)
DD ... Subconjunctive injection of dexamethasone (1.5mg/0.3ml)
EE ... MethylPD IM (2→0.25mg/kg)
FF ... Tacrolimus & topical steroid
GG ... Every week for 6 months
HH ... Every day for 5 weeks
II ... Every 2 months to end
JJ ... Every day for 1 year and follow-up to end

(57) **Abstract:** The present invention relates to a protocol for suppressing an immune rejection response that could occur at corneal xenotransplantation. The immune response suppressing method of the present invention can not only effectively suppress an immune rejection response attributed to a corneal graft in a recipient after penetrating corneal xenotransplantation, but also can stably maintain the engraftment of the corneal graft for a long period of time and allow the effective maintenance of indices such as a corneal thickness, an intraocular pressure, and the like, thus finding useful applications in corneal transplantation between difference species.

(57) **요약서:** 본 발명은 각막 이종 이식 시 발생할 수 있는 면역 거부 반응을 억제하기 위한 프로토콜에 관한 것이다. 본 발명의 면역반응 억제 방법에 따르면, 각막 전층 이종 이식 후에 이식된 각막에 의한 면역 거부 반응을 수여자에서 효과적으로 억제할 수 있을 뿐만 아니라, 이를 통해 각막의 생착이 장기간 안정적으로 유지되고 각막 두께 및 안압 등의 지표를 효과적으로 유지할 수 있으므로 이종간 각막 이식에 유용하게 활용될 수 있다.

[다음 쪽 계속]

SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

규칙 4.17에 의한 선언서:

— 신규성을 해치지 아니하는 개시 또는 신규성 상실의 예외에 관한 선언 (규칙 4.17(v))

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 이종 각막 이식에서 항 CD20 단일클론항체 및 타클로리무스의 복합면역억제 방법

기술분야

[1] 본 발명은 이종 각막 이식 시 발생할 수 있는 면역 거부 반응을 억제하기 위한 프로토콜에 관한 것이다.

배경기술

[2] 각막 (Cornea)은 안구 벽의 앞쪽에 위치하는 투명한 막으로써, 섬유 벽 앞쪽의 약 1/6을 차지한다. 각막은 뒤쪽을 보는 경우 원형, 앞쪽을 보는 경우 납작한 타원형을 이룬다. 각막은 안구의 가장 앞쪽에 위치하는 투명한 부분으로, 홍채, 동공, 및 전 안방을 덮고 망막 위에 빛의 정확한 초점이 맺히도록 한다. 한편, 각막 투명성의 상실에 따른 각막 실명 (corneal blindness)은 시력 상실의 주요한 원인으로 알려져 있다. 또한 안구 창상 및 각막 궤양은 매년 1.5 내지 2 백만의 환자를 실명에 이르게 한다. 이러한 종류의 실명에 효과적인 유일한 치료법으로는 각막이식술 (human corneal transplantation, keratoplasty 라고도 명명함)이 있다.

[3] 그러나 유일한 치료법임에도 불구하고 임상에서는 각막 이식재의 공급과 수요간 큰 차이를 보이고 있다. 동종 이계 (allogenic)의 각막이 매우 부족하고, 단기간 내 이러한 상황을 변화시키기 어려운 환경 하에서, 연구자들은 각막 부족의 문제를 해결하기 위하여 대안적인 새로운 이식재를 개발하는데 다각적인 노력을 하고 있다. 보고되거나 입증된 새로운 이식재로는 주로 생물학적 이식재 및 이종 각막 이식재가 있다. 종래의 보고에 따르면, 생물학적 이식재는 불만족스런 조직 적합성을 가지므로 대규모 조건에서는 이용될 수 없다. 이와 비교하여, 이종 각막 이식재는 보다 넓은 응용 가능성을 가지고 있다.

[4] 이종 이식(Xenotransplantation)은 인간의 장기를 대체할 수 있는 여러 가지 방법 중 하나로, 최근까지 이종 이식은 장기 이식 분야를 중심으로 발전하였다. 이종 장기나 세포의 공급원으로, 이종 장기이식이 처음 시도되던 1963년경에는 바분 원숭이(Baboons)와 같은 영장류가 많이 이용되었다. 특히, 이종 이식의 아버지라 불리는 Reemtsma는 침팬지의 신장을 신부전 환아에게 이식하여 최장 9개월의 생존을 유지하였으며, 1984년에는 Bailey가 선천성 심장질환이 있는 Baby Fae에게 바분 원숭이의 심장을 이식하여 20일간 생존을 유지한 바 있다. 그러나 영장류는 멸종 위기 종일뿐만 아니라 번식이 어렵고, 이종 장기 공급원으로 활용하기에는 사회적 거부감이 높으며, 높은 감염의 위험성이 있다. 이에 영장류 이외의 동물 중에서 장기의 크기가 사람과 매우 유사하고, 임신 기간이 127일로 짧아서 번식이 용이하며, 한꺼번에 많은 수의 새끼(6 내지 12 마리)를 낳을 수 있는 장점을 가진 돼지가 이종장기 공급원으로 선정되어 많은 연구가

진행되었으나, 돼지의 장기를 인체에 이식할 경우, 동종이식보다 훨씬 심각한 이종이식 거부반응(xenograft rejection)이 일어나는 문제점이 존재하였다.

[5] 즉, 이종 이식을 수행함에 있어, 거부 반응으로 언급되는 면역 반응을 조절하는 것은 당분야에 직면한 과제이며, 각막 이종 이식에 있어 발생될 수 있는 전신성 면역반응 및 이에 의한 치사를 방지할 수 있는 효과적인 면역 억제 반응에 대한 필요성이 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[6] 본 발명자들은 각막 이종이식에 있어 발생될 수 있는 면역반응을 효과적으로 억제할 수 있는 다양한 약물 조합 및 이의 투여 프로토콜에 대하여 연구하던 중, 적절한 약물 조합 및 투여 시기에 따라 약물 투여를 수행하는 경우 수여자에서 면역 반응을 유발하지 않고 이식된 각막의 생착이 효과적으로 유지될 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

[7] 따라서 본 발명은 포유류의 각막 이종이식에 의한 면역반응을 억제하는 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결 수단

[8] 상기 목적을 제공하기 위하여, 본 발명은 각막 이종이식 수술에 있어서, 항 CD20 항체를 정맥 투여하는 단계; 항 IL2R 항체를 정맥 투여하는 단계; 정맥 면역글로불린 (Intravenous Immunoglobulin)을 정맥 투여하는 단계; 타클로리무스를 근육 주사하는 단계; 및 스테로이드를 투여하는 단계; 를 포함하는 인간을 제외한 포유류의 각막 이종이식에 의한 면역반응을 억제하는 방법을 제공한다.

[9] 또한 본 발명은 각막 이종이식 수술에 있어서, 리툭시맙을 각막 이종 이식 수술 당일 및 수술 후 1 주차에 10 내지 30mg/kg 로 투여하며, 수술 8주 내지 24주 동안에는 2개월마다 정맥 투여하는 단계; 바실릭시맙을 수술 당일 및 수술 후 4일차에, 0.1 내지 0.5mg/kg으로 정맥 투여하는 단계; 정맥 면역글로불린 (Intravenous Immunoglobulin)을 수술 후 1 일 및 14 일차에 0.1 내지 5g/kg 으로 정맥 투여하는 단계; 타클로리무스를 수술 후 12개월 동안 매일 하루 2회씩 0.01 내지 0.5mg/kg 으로 근육 주사하는 단계; 메틸프레드니슬론을 수술 후 5주 동안 2mg/kg 부터 0.25mg/kg 까지 투여량을 감소시키며 매일 근육 내 투여하는 단계; 프레드니솔론 아세테이트를 수술 후 3개월까지 매일 점안하는 단계; 및 덱사메타존을 수술 후 6개월 동안 1.0mg/0.3ml 내지 1.5mg/0.45ml 로 결막 하 주입하는 단계; 를 포함하는 인간을 제외한 포유류의 전층 각막 이종이식에 의한 면역반응을 억제하는 방법을 제공한다.

발명의 효과

[10] 본 발명의 면역반응 억제 방법에 따르면, 각막 전층 이종 이식 후에 이식된 각막에 의한 면역 거부 반응을 수여자에서 효과적으로 억제할 수 있을 뿐만

아니라, 이를 통해 각막의 생착이 장기간 안정적으로 유지되고 각막 두께 및 안압 등의 지표를 효과적으로 유지할 수 있으므로, 돼지-영장류간, 돼지-인간간을 포함하는 이종간 각막 이식에 유용하게 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[11] 도 1은 각막 이종이식에 의한 면역반응 억제를 위한 약물 투여 프로토콜을 나타낸 도이다.

[12] 도 2는 전체 층 각막 이식술 수행 방법을 모식화한 도이다.

[13] 도 3은 본 발명의 약물 투여 프로토콜에 따른 각막 이식 후 수여자의 임상 결과를 나타낸 도이다.

[14] 도 4는 본 발명의 약물 투여 프로토콜에 따른 B 세포 및 T 세포의 변화를 항 CD40 항체를 이용한 면역 억제 방법과 비교한 결과를 나타낸 도이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[15] 본 발명은 각막 이종이식에 의한 면역반응을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[16] 본 발명의 방법에 따르면, 각막 전층 이종 이식 후에 수여자에서 나타날 수 있는 면역 거부 반응이 효과적으로 억제될 수 있으며, 이에 따라 각막의 생착이 장기간 안정적으로 유지되고 중심 각막 두께 및 안압이 매우 안정적으로 유지할 수 있다. 본 발명에 있어, 면역 반응은 면역 거부 반응을 포함하는 의미로 상호 교환적으로 사용될 수 있다.

[17] 보다 구체적으로 본 발명의 방법은 각막 이종이식에 있어서, 항 CD20 항체를 정맥 투여하는 단계; 항 IL2R 항체를 정맥 투여하는 단계; 정맥 면역글로불린 (Intravenous Immunoglobulin)을 정맥 투여하는 단계; 타클로리무스를 근육 주사하는 단계; 및 스테로이드를 투여하는 단계; 를 포함하는 인간을 제외한 포유류의 각막 이종이식에 의한 면역반응을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[18] 본 발명에 있어, 항 CD20 항체는 리툭시맙인 것이 바람직하며, 항 CD20 항체가 리툭시맙인 경우, 이는 각막 이종 이식 수술 당일 및 수술 후 1주 차에 10 내지 30mg/kg, 바람직하게는 20mg/kg 으로 투여되며, 수술 8주 이후부터는 같은 용량으로 8주 마다 반복 투여될 수 있고, 이후의 반복 투여 시에는 IgG 항체 상승 유무를 확인하여 당 분야의 통상의 기술자의 판단에 따라 투여량을 적절하게 조절하여 투여될 수 있다.

[19] 본 발명에 있어, 항 IL2R 항체는 바실릭시맙 (basiliximab)일 수 있고, 상기 바실릭시맙은 수술 당일 및 수술 후 4일차에 투여되는 것이 바람직하다. 또한, 상기 바실릭시맙은 0.1 내지 0.5mg/kg 으로 투여될 수 있으며, 더욱 바람직하게는 0.3mg/kg 으로 하루 1회 투여될 수 있다.

[20] 본 발명에 있어, 상기 정맥 면역글로불린 (IVIG) 은 정맥 내 면역글로불린과 상호 교환적으로 사용될 수 있으며, 헌혈 혈장에서 추출한 IgG 항체로 면역결핍, 자가면역질환 및 감염 등을 치료하는 데 사용되는 IgG 항체를 의미한다.

[21] 상기 정맥 면역글로불린은 수술 후 1 일 및 14 일차에, 0.1 내지 5 g/kg으로

투여되는 것을 특징으로 할 수 있으며, 바람직하게는 수술 후 1일 및 14일 차에 1 g/kg의 투여량으로 투여하는 것을 특징으로 할 수 있다. 정맥 면역글로불린은 개체의 면역 반응에 따라 추가 투여될 수 있다.

[22] 또한 본 발명은 타클로리무스를 수술 전 내지 수술 후 12개월 동안 매일 하루 2회씩 0.01 내지 0.5mg/kg 으로 근육 주사를 통해 투여하는 것을 특징으로 할 수 있다. 상기 타클로리무스는 이종 각막 이식 수술 3일 내지 5일 전, 바람직하게는 수술 2일 전부터 수여자에 투여될 수 있으며, 수술 후 12개월 동안 매일 하루 2회씩 투여되는 것이 바람직하다. 상기 타클로리무스의 투여는 정기적인 혈중 농도 검사에 따라 투여량을 적절하게 조절할 수 있다.

[23] 본 발명은 타클로리무스를 0.01 내지 0.5mg/kg 으로 근육 주사를 통해 투여하는 것을 특징으로 하나, 타클로리무스에 부작용을 나타내는 개체의 경우, 타클로리무스 용량을 0.035mg/kg 으로 조절하여 하루 2회 투여하는 것이 가장 바람직하다.

[24] 또한 본 발명은 스테로이드 제제의 투여를 함께 제공하며, 상기 스테로이드 제제는 당 분야에 알려진 허가된 스테로이드 제제를 제한없이 사용할 수 있으나, 바람직하게는 스테로이드 제제로 메틸프레드니슬론(Methylprednisolon), 프레드니솔론 아세테이트 및 덱사메타존으로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상을 사용하는 것을 특징으로 할 수 있다. 보다 바람직하게는 스테로이드 제제로 메틸프레드니슬론(Methylprednisolon), 프레드니솔론 아세테이트 및 덱사메타존을 모두 투여할 수 있으며, 이 경우 메틸프레드니슬론은 수술 후 5 주 동안 매일 2mg/kg 내지 0.25mg/kg 으로 투여량을 점차적으로 감소시키며 근육 내 투여될 수 있다.

[25] 또한 프레드니솔론 아세테이트는 안약 제형, 바람직하게는 프레드니솔론 아세테이트 1% 안약 제형으로 수술 후 3개월째까지는 매일 점안될 수 있고, 수술 후 3개월이 지나면, 수술 후 6개월까지 주 2 내지 3회, 수술 후 6개월 이후에는 주 1회로 점차적으로 간격을 늘려가며 점안될 수 있다.

[26] 상기 덱사메타존은 수술 후 6개월 동안 1.0mg/0.3ml 내지 1.5mg/0.45ml, 바람직하게는 1.5mg/0.3ml 로 결막 하 주입될 수 있으며, 수술 당일, 수술 후 1일, 4일, 7일, 10일, 15일, 21일째에 투여하고 21일 이후부터는 7일 단위로 투여하는 형식으로 6개월 동안 투여할 수 있다. 덱사마타존은 수술 6 개월이 지난 후에도 당 분야의 통상의 기술자의 상식에 따라 추가적으로 투약할 수 있다.

[27] 본 발명의 방법은 모든 각막 이종이식에 있어 발생할 수 있는 면역 거부 반응을 효과적으로 억제할 수 있으며, 상기 각막 이종이식은 부분 각막 이종이식, 전층 각막 이종 이식을 모두 포함할 수 있고, 바람직하게는 전층 각막 이종 이식, 보다 바람직하게는 생각막의 전층 각막 이종이식일 수 있다.

[28] 본 발명에 있어 생각막이란, 돼지의 안구를 적출한 후 5% 베타딘 용액에 1분간 담그고, 10% 세파졸린 및 2% 젠타마이신 용액 각 20cc 로 세척하는 멸균, 소독 과정을 거쳐 이식에 사용할 수 있게 된 조직을 말한다.

[29] 본 발명은 포유류 간 각막 이종이식에 의한 면역 반응을 억제하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 이종이식에서는 돼지를 각막의 공여자로, 영장류를 각막의 수여자로 할 수 있으며, 상기 영장류는 인간, 원숭이, 침팬치, 고릴라, 오랑우탄, 랙서스 원숭이 등을 모두 제한없이 포함할 수 있다. 따라서 본 발명은 돼지 각막을 영장류, 바람직하게는 원숭이 또는 인간에 이종이식하는 데 유용하게 사용될 수 있다.

[30] 보다 구체적으로 본 발명은 리툭시맙을 각막 이종 이식 수술 당일 및 수술 후 1 주차에 10 내지 30mg/kg 로 투여하며, 수술 8주 내지 24주 동안에는 2개월마다 정맥 투여하는 단계; 바실릭시맙을 수술 당일 및 수술 후 4일차에, 0.1 내지 0.5mg/kg으로 정맥 투여하는 단계; 정맥 면역글로불린 (Intravenous Immunoglobulin)을 수술 후 1 일 및 14 일차에 0.1 내지 5g/kg 으로 정맥 투여하는 단계; 타클로리무스를 수술 후 12개월 동안 매일 하루 2회씩 0.01 내지 0.5mg/kg 으로 근육 주사하는 단계; 메틸프레드니슬론을 수술 후 5주 동안 2mg/kg 부터 0.25mg/kg 까지 투여량을 감소시키며 매일 근육 내 투여하는 단계; 프레드니솔론 아세테이트를 수술 후 3개월까지 매일 점안하는 단계; 및 덱사메타존을 수술 후 6개월 동안 1.0mg/0.3ml 내지 1.5mg/0.45ml 로 결막 하 주입하는 단계; 를 포함하는 인간을 제외한 포유류의 전층 각막 이종이식에 의한 면역반응을 억제하는 방법에 관한 것일 수 있으며, 각 단계에 대한 추가 설명은 앞서 설명된 내용과의 중복 기재를 피하기 위하여 생략한다.

발명의 실시를 위한 형태

[31] **실시예 1. 돼지-영장류간 이종이식 항-CD20 조합 전신면역 억제 프로토콜**

[32] **1.1 전신 면역 억제 프로토콜의 확립**

[33] 이종이식용 각막 제조에 있어 면역 반응을 억제할 수 있는 프로토콜을 구축하기 위하여, 다음과 같이 항-CD20 조합 전신 면역 억제 프로토콜을 고안하였다. 본 프로토콜에서는 항 CD20 Ab, 항 IL2R Ab, 정맥 면역글로불린 (Intravenous Immunoglobulin; IVIG), 타클로리무스, 메틸프레드니슬론(Methylprednisolon) 을 정해진 주기에 맞춰 투여하였다. 항-CD20 mAb로 리툭시맙을 이용하였으며, 항 IL2R Ab로는 바실릭시맙을 이용하였다. 본 발명에 따른 프로토콜은 도 1에 나타내었으며, 구체적으로 다음과 같다.

[34] 항 CD20 Ab 인 리툭시맙은 느린 정맥 주입 (iv slow infusion) 을 통해 주입하였으며, 이종 이식 수술 당일 및 수술 후 1주 차에 20mg/kg으로 투여하였고, 수술 8주 후부터는 8주의 주기로 반복 투여하였으며, IgG 항체 상승 유무를 확인하여 필요시 더 자주 투약하였다.

[35] 항 IL2R 항체인 바실릭시맙 (basiliximab) 은 0.3mg/kg의 투여량으로 이종 이식 수술 당일 및 수술 후 4일차에 느린 정맥 주입을 통해 하루 1회 투여하였다.

[36] 정맥 면역글로불린 (Intravenous Immunoglobulin; IVIG) 은 1 g/kg의 투여량으로

투여하였으며, 수술 후 1일과 2주차에 투여하고, 면역 반응에 따라 추가 투여하였다.

[37] 타클로리무스는 0.05mg/kg 의 투여량으로 수술 2일 전부터 12개월 동안 매일 하루 두 번씩 근육 주사를 통해 주입하였으며, 정기적인 혈중 타클로리무스 농도 검사를 시행하여 투여량을 조절하였다. 타클로리무스에 부작용을 나타내는 개체에 대해서는 0.035mg/kg로 투여량을 감량하였다.

[38] 이 외 스테로이드 제제로 메틸프레드니슬론(Methylprednisolon), 프레드니솔론 아세테이트 안약 및 덱사메타존을 함께 투여하였다.

[39] 메틸프레드니슬론의 경우 수술 후 5 주 동안 매일 2mg/kg 내지 0.25mg/kg 으로 투여량을 점차적으로 감소시키며 근육 내 투여를 진행하였고, 보다 구체적으로 일주일 간격으로 투여량을 다음과 같이 단계적으로 감소시켰다: 수술 당일부터 수술 후 7일차까지는 2mg/kg, 수술 후 8일차부터 14일차까지는 1.5mg/kg, 수술 후 15일차부터 21일차까지는 1.0mg/kg, 수술 후 22일차부터 28일차까지는 0.5mg/kg, 수술 후 29일차부터 35일차까지는 0.25mg/kg.

[40] 프레드니솔론 아세테이트 1% 안약의 경우 수술 후 3개월째까지는 가급적 매일 한 방울씩 점안하였고, 수술 후 3개월부터 6개월까지는 주 2 내지 3회, 수술 후 6개월 이후에는 주 1회로 점차적으로 간격을 늘려가며 투약을 진행하였다. 덱사메타존의 경우 결막 하 주입을 통해 1.5mg/0.3ml 로 수술 후 0일, 1일, 4일, 7일, 10일, 15일, 21일차에 투여하고 21일 이후부터는 7일 단위로 투여하는 형식으로 6개월 동안 투여하였다.

[41]

[42] **1.2 면역억제 효과의 확인**

[43] **1.2.1 이종 각막 이식 방법**

[44] 이종 각막의 이식을 위하여 유전적으로 변형되지 않은 성체 SNU 미니어처 피그를 공여자로 하고, Chinese rhesus macaques 를 수여자 (n=5)로 하여 전체층 각막이식술(Penetrating keratoplasty) 을 통해 수행하였다. 전체 층 각막 이식술의 방법은 도 2에 나타내었다.

[45] 도 2에 나타낸 바와 같이, 먼저 수여자의 각막을 원형절제술 (Trephination) 을 통해 지름 7.0mm 로 절단하고, 공여자의 7.5mm 크기의 각막을 위치시킨 후 이를 나일론사를 이용하여 봉합하였다.

[46]

[47] **1.2.2 이종이식 각막 면역억제 효과 확인**

[48] 본 발명의 투여 프로토콜에 따라 영장류에 이종 각막을 이식한 후, 면역억제 요법을 수행하였으며, 이에 따른 수술 후 임상 시험 결과를 면역 거부 반응이 나타나는지 여부, 각막 두께, 안압 검사를 통해 확인하였다. 구체적으로 이종각막이식을 받은 영장류의 각막은 세극등현미경으로 각막편 투명도, 부종 및 신생혈관 형성에 중점을 두어 검사하였고, 거부반응 발생 여부 및 그 외 감염 여부 등을 정기적으로 확인하였다. 중심각막두께 및 안압을 초음파

각막두께측정기 (Quantel Medical, Clermont-Ferrand, France)와 Tono-Pen (Medtronic Solan, Jacksonville, FL)으로 측정하였다. 중심각막두께는 5회 측정한 평균값, 안압은 2회 측정한 평균값을 사용하였으며, 그 결과를 도 3에 나타내었다.

[49] 도 3에 나타낸 바와 같이, 각막 이식 수술 후 본 발명의 프로토콜에 의하여 면역억제 처치를 받은 개체는 수술 후 184 내지 443 일이 지나도록 모두 면역 거부 반응을 나타내지 않았다. 또한 각막 중심부의 두께가 수술 후 시간이 경과되어도 일정한 두께로 안정적으로 유지되었으며, 안압 (IOP) 역시 20mmHg 를 넘지 않는 정상 범위를 지속적으로 유지할 수 있는 것으로 나타났다.

[50] 또한 본 발명의 프로토콜에 따라 면역억제 반응을 수행한 개체에서 flow cytometry를 이용하여 혈액 내 T 세포 및 B 세포 농도를 확인하였으며, 이를 이미 확립된 항 CD40 항체를 이용한 면역 억제 프로토콜(Kim J, et al. Xenotransplantation. 2017 Apr 10. doi: 10.1111/xen.12298)을 이용한 전층 각막이식 결과와 비교하여 도 4에 나타내었다.

[51] 도 4에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 프로토콜에 따라 처리된 개체에서는 혈액 내 T, B 세포 농도를 기존의 항 CD40 항체를 이용한 프로토콜보다도 더 낮게 유지하여 효과적인 면역 억제를 달성함을 확인하였다.

[52]

[53] 상기 결과를 통해, 본 발명의 면역억제 프로토콜에 따르는 경우 이종 간 전층 각막 이식을 수행할 때 발생할 수 있는 면역 거부 반응을 효과적으로 억제할 수 있어 이종 전층 각막 이식의 안전성을 높이고, 성공률을 현저히 향상시킬 수 있음을 확인하였다.

[54]

청구범위

[청구항 1] (a) 항 CD20 항체를 정맥 투여하는 단계;
(b) 항 IL2R 항체를 정맥 투여하는 단계;
(c) 정맥 면역글로불린 (Intravenous Immunoglobulin)을 정맥 투여하는 단계;
(d) 타클로리무스를 근육 주사하는 단계; 및
(e) 스테로이드를 투여하는 단계; 를 포함하는 인간을 제외한 포유류의 각막 이종이식에 의한 면역반응을 억제하는 방법.

[청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 항 CD20 항체는 리툭시맙인 것을 특징으로 하는, 인간을 제외한 포유류의 각막 이종이식에 의한 면역반응을 억제하는 방법.

[청구항 3] 제2항에 있어서, 상기 리툭시맙은 각막 이종 이식 수술 당일 및 수술 후 1 주차에 10 내지 30mg/kg 로 투여되며, 수술 8주 이후에는 8주마다 투여되는 것을 특징으로 하는, 인간을 제외한 포유류의 각막 이종이식에 의한 면역반응을 억제하는 방법.

[청구항 4] 제1항에 있어서, 항 IL2R 항체는 바실릭시맙인 것을 특징으로 하는, 인간을 제외한 포유류의 각막 이종이식에 의한 면역반응을 억제하는 방법.

[청구항 5] 제4항에 있어서, 상기 바실릭시맙은 수술 당일 및 수술 후 4 일차에, 0.1 내지 0.5mg/kg 으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 인간을 제외한 포유류의 각막 이종이식에 의한 면역반응을 억제하는 방법.

[청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 정맥 면역글로불린은 수술 후 1 일 및 14 일차에, 0.1 내지 5 g/kg으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 인간을 제외한 포유류의 각막 이종이식에 의한 면역반응을 억제하는 방법.

[청구항 7] 제1항에 있어서, 상기 타클로리무스는 수술 전 내지 수술 후 12개월 동안 매일 하루 2회씩 0.01 내지 0.5mg/kg 으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 인간을 제외한 포유류의 각막 이종이식에 의한 면역반응을 억제하는 방법.

[청구항 8] 제1항에 있어서, 상기 스테로이드는 메틸프레드니슬론, 프레드니솔론 아세테이트 및 덱사메타존으로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상인 것을 특징으로 하는, 인간을 제외한 포유류의 각막 이종이식에 의한 면역반응을 억제하는 방법.

[청구항 9] 제8항에 있어서, 상기 메틸프레드니슬론은 수술 후 5주 동안 2mg/kg 부터 0.25mg/kg까지 투여량을 감소시키며 매일 근육 내 투여되는 것을 특징으로 하는, 인간을 제외한 포유류의 각막 이종이식에 의한 면역반응을 억제하는 방법.

[청구항 10] 제1항에 있어서, 상기 프레드니솔론 아세테이트는 수술 후 3개월까지

매일 점안되는 것을 특징으로 하는, 인간을 제외한 포유류의 각막 이종이식에 의한 면역반응을 억제하는 방법.

[청구항 11] 제1항에 있어서, 상기 덱사메타존은 수술 후 6개월 동안 1.0mg/0.3ml 내지 1.5mg/0.45ml 로 결막 하 주입되는 것을 특징으로 하는, 인간을 제외한 포유류의 각막 이종이식에 의한 면역반응을 억제하는 방법.

[청구항 12] 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 각막 이종이식은 전층 각막 이종이식 또는 부분 각막 이종이식인 것을 특징으로 하는, 인간을 제외한 포유류의 각막 이종이식에 의한 면역반응을 억제하는 방법.

[청구항 13] 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 각막 이종이식은 돼지를 공여자로 영장류를 수여자로 하여 수행하는 것을 특징으로 하는, 인간을 제외한 포유류의 각막 이종이식에 의한 면역반응을 억제하는 방법.

[청구항 14] 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 각막 이종이식은 생각막의 이종이식인 것을 특징으로 하는, 인간을 제외한 포유류의 각막 이종이식에 의한 면역반응을 억제하는 방법.

[청구항 15] a) 리툭시맙을 각막 이종 이식 수술 당일 및 수술 후 1 주차에 10 내지 30mg/kg 로 투여하며, 수술 8주 내지 24주 동안에는 2개월마다 정맥 투여하는 단계;

b) 바실릭시맙을 수술 당일 및 수술 후 4일차에, 0.1 내지 0.5mg/kg 으로 정맥 투여하는 단계;

c) 정맥 면역글로불린 (Intravenous Immunoglobulin)을 수술 후 1 일 및 14 일차에 0.1 내지 5g/kg 으로 정맥 투여하는 단계;

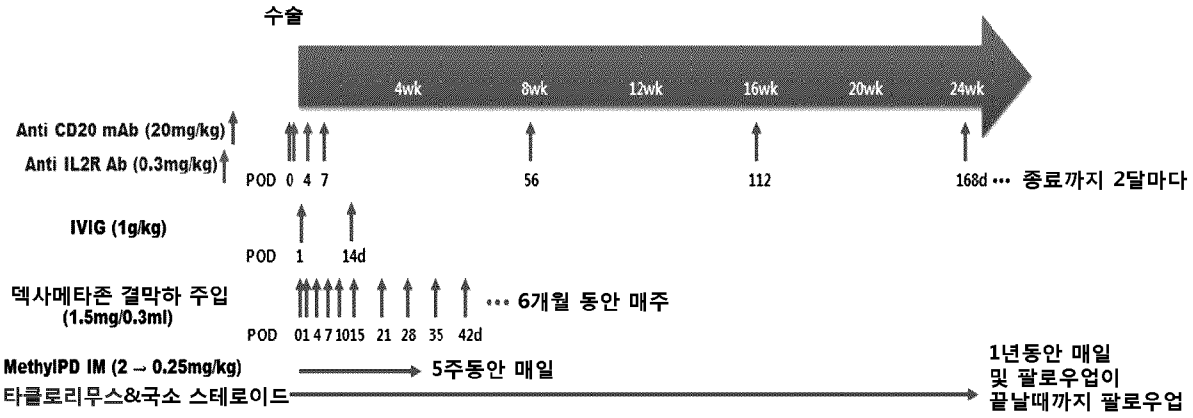
d) 타클로리무스를 수술 후 12개월 동안 매일 하루 2회씩 0.01 내지 0.5mg/kg 으로 근육 주사하는 단계;

e) 메틸프레드니슬론을 수술 후 5주 동안 2mg/kg 부터 0.25mg/kg 까지 투여량을 감소시키며 매일 근육 내 투여하는 단계;

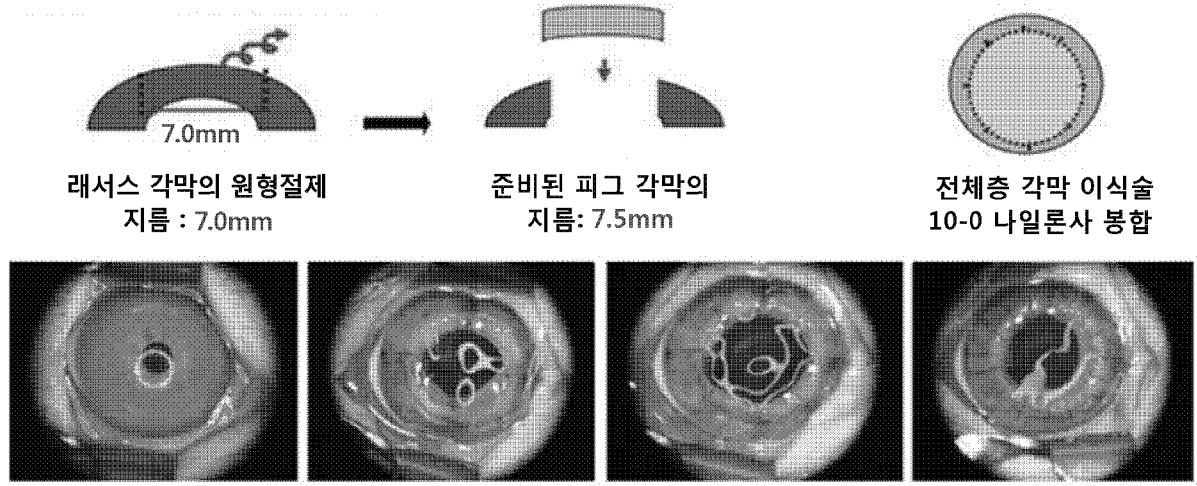
f) 프레드니솔론 아세테이트를 수술 후 3개월까지 매일 점안하는 단계; 및

g) 덱사메타존을 수술 후 6개월 동안 1.0mg/0.3ml 내지 1.5mg/0.45ml 로 결막 하 주입하는 단계; 를 포함하는 인간을 제외한 포유류의 전층 각막 이종이식에 의한 면역반응을 억제하는 방법.

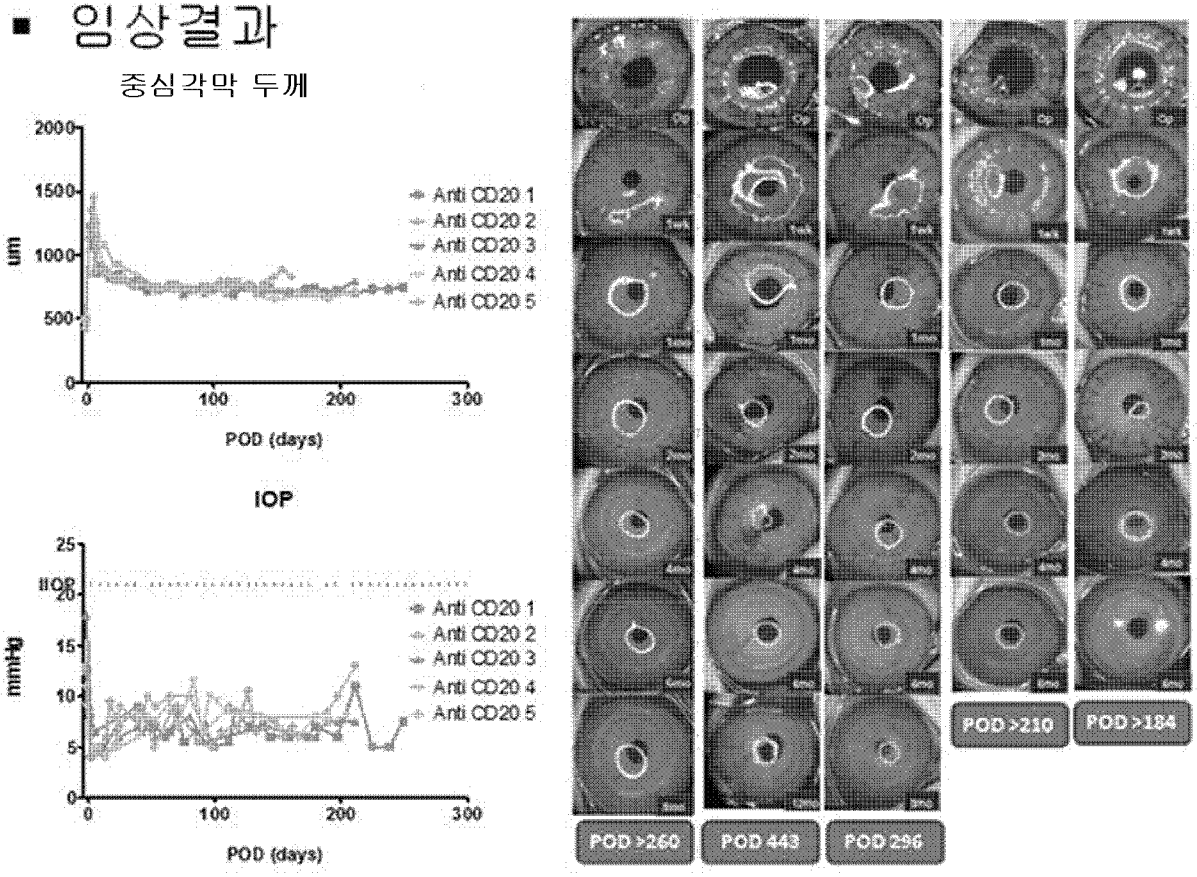
[도1]


수술
4wk
8wk
12wk
16wk
20wk
24wk
Anti CD20 mAb (20mg/kg)
Anti IL2R Ab (0.3mg/kg)
POD 0 4 7
56
112
168d ••• 종료까지 2달마다
IVIG (1g/kg)
POD 1 14d
덱사메타존 결막하 주입
(1.5mg/0.3ml)
••• 6개월 동안 매주
POD 01 4 7 1015 21 28 35 42d
MethylPD IM (2 → 0.25mg/kg)
타클로리무스&국소 스테로이드
5주동안 매일
1년동안 매일
및 팔로우업이
끝날때까지 팔로우업

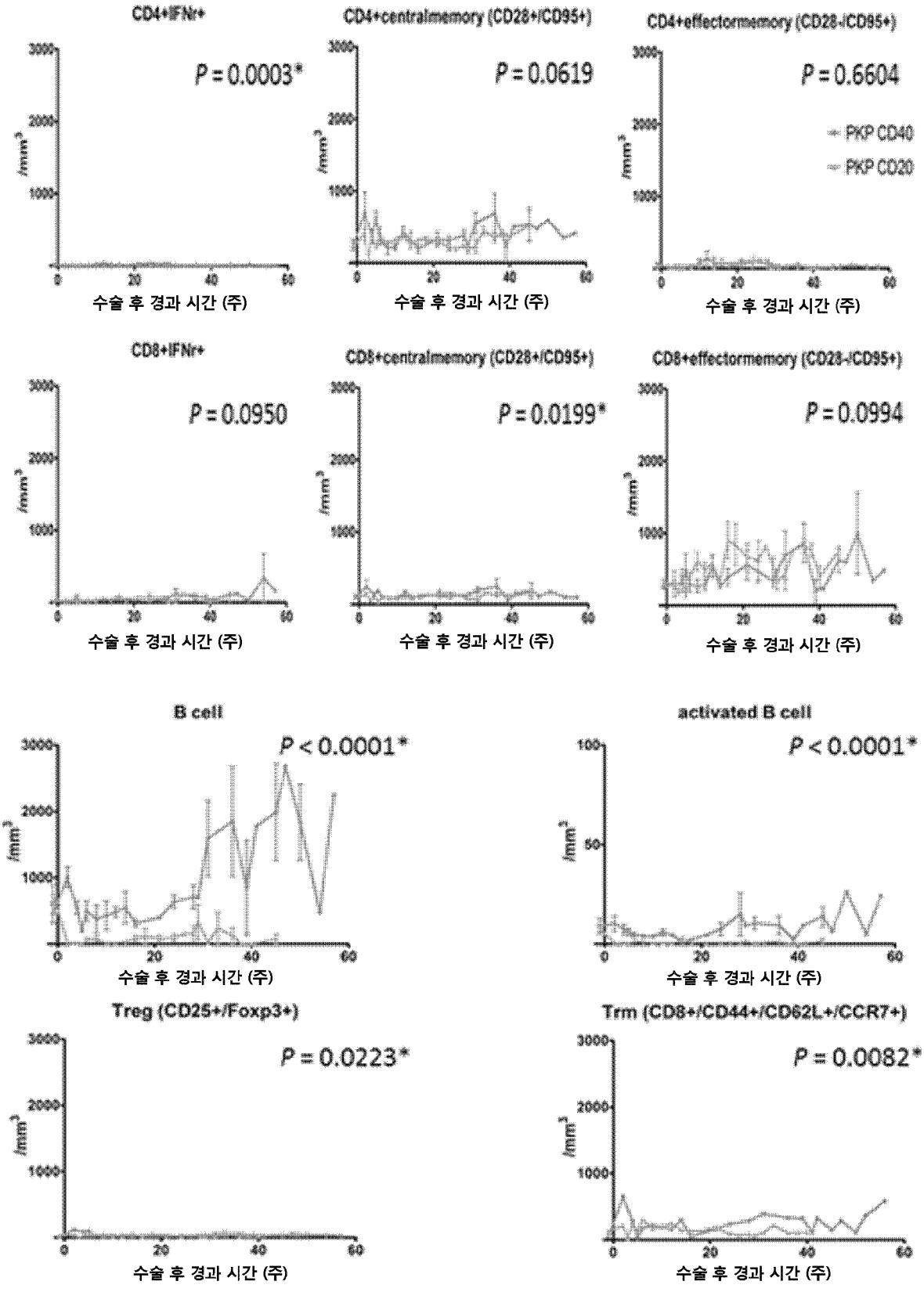
[도2]


7.0mm
래서스 각막의 원형절제
지름 : 7.0mm
준비된 피그 각막의
지름: 7.5mm
전체층 각막 이식술
10-0 나일론사 봉합

[도3]


■ 임상결과
중심각막 두께
2000
1500
1000
500
0
um
0
100
200
300
POD (days)
Anti CD20 1
Anti CD20 2
Anti CD20 3
Anti CD20 4
Anti CD20 5
IOP
25
20
15
10
5
0
IIOP
mmHg
POD >260
POD 443
POD 296
POD >210
POD >184

[도4]


CD4+IFNr+
P = 0.0003*
CD4+centralmemory (CD28+/CD95+)
P = 0.0619
CD4+effectormemory (CD28-/CD95+)
P = 0.6604
PKP CD40
PKP CD20
CD8+IFNr+
P = 0.0950
CD8+centralmemory (CD28+/CD95+)
P = 0.0199*
CD8+effectormemory (CD28-/CD95+)
P = 0.0994
B cell
P < 0.0001*
activated B cell
P < 0.0001*
Treg (CD25+/Foxp3+)
P = 0.0223*
Trm (CD8+/CD44+/CD62L+/CCR7+)
P = 0.0082*
/mm3
수술 후 경과 시간 (주)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2017/006091

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 39/395(2006.01)i, A61K 31/436(2006.01)i, A61K 31/56(2006.01)i, A61K 31/573(2006.01)i, C07K 16/28(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 39/395; A61K 31/445; A61K 39/00; C07K 14/705; A61K 31/436; A61K 31/56; A61K 31/573; C07K 16/28

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: CD20, IL2R, antibody, Tacrolimus, combined immunosuppression, steroid, cornea, heterograft, immune reaction, suppression, Rituximab, Basiliximab, intravenous immunoglobulin, methylprednisolone, Prednisolone acetate, dexamethasone

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SHEN, T. et al., "A Modified Protocol with Rituximab and Intravenous Immunoglobulin in Emergent ABO-incompatible Liver Transplantation for Acute Liver Failure", Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International, 2014, vol. 13, no. 4, pages 395-401 See abstract, figure 1, pages 396-397.	1-15
X	KOO, T. Y. et al., "Current Progress in ABO-incompatible Kidney Transplantation", Kidney Research and Clinical Practice, 2015, vol. 34, pages 170-179 See abstract, figure 1, pages 172-173.	1-15
A	CHOI, H. J. et al., "Blockade of CD40-CD154 Costimulatory Pathway Promotes Long-term Survival of Full-thickness Porcine Corneal Grafts in Nonhuman Primates: Clinically Applicable Xenocorneal Transplantation", American Journal of Transplantation, 2015, vol. 15, pages 628-641 See the entire document.	1-15
A	KR 10-2010-0041849 A (ALEXION PHARMACEUTICALS, INC.) 22 April 2010 See the entire document.	1-15
A	US 6338851 B1 (GORCZYNSKI, R. M.) 15 January 2002 See the entire document.	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 JANUARY 2018 (22.01.2018)	**23 JANUARY 2018 (23.01.2018)**
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2017/006091

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KIM, M. K., "Commentary: Current Status and Future of Corneal Xenotransplantation", Journal of Transplantation Technologies & Research, 20 June 2016, vol. 6, no. 3, document no. 1000163, inner pages 1-3 See the entire document. ※ The above document is the published document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.	1-15
X	KIM, Jae Yeong et al., "Mid-term Clinical Outcome of Heterogeneous Full-thickness Corneal Grafts between Pigs and Primates Using Combined Immunosuppressive Therapy of Rituximab and Tacrolimus", Annual Meeting of The Korean Ophthalmological Society, 05 November 2016, Goyang KINTEX, Korea, Poster F-043 See abstract. ※ The above document is the published document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.	1-15
X	KIM, J. et al., "Administration of Rituximab and Tacrolimus Promotes Intermediate-term Survival of Full-thickness Porcine Corneal Grafts in Non-human Primates", The 5th Asia Cornea Society Biennial Scientific Meeting (ACS 2016), 09 December 2016, Seoul, Korea, Poster A-283 See abstract. ※ The above document is the published document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.	1-15
X	KIM, Jae Yeong et al., "Long-term Effectiveness Comparison Analysis for Anti CD40 Monoclonal Antibodies treatment Group and Combined Immunosuppressive Therapy treatment Group of Rituximab and Tacrolimus in Heterogeneous Full-thickness Corneal Grafts between Pigs and Primates", Annual Meeting of The Korean Ophthalmological Society, 15 April 2017, Gwangju Kimdaejung Convention Center, Korea, Poster F-002 See abstract. ※ The above document is the published document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2017/006091

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2010-0041849 A	22/04/2010	AU 2008-279619 A1	29/01/2009
		AU 2008-279619 B2	14/11/2013
		BR PI0814644 A2	27/01/2015
		CA 2697159 A1	29/01/2009
		CA 2697159 C	14/02/2017
		EP 2178561 A1	28/04/2010
		JP 2010-534243 A	04/11/2010
		JP 2013-163695 A	22/08/2013
		JP 2015-172090 A	01/10/2015
		JP 2016-117762 A	30/06/2016
		JP 5926702 B2	25/05/2016
		MX 2010000981 A	21/05/2010
		US 2010-0291085 A1	18/11/2010
		US 2012-0321625 A1	20/12/2012
		US 8252285 B2	28/08/2012
		US 8637014 B2	28/01/2014
		WO 2009-014745 A1	29/01/2009
US 6338851 B1	15/01/2002	AT 319825 T	15/03/2006
		AU 1017399 A	31/05/1999
		AU 748587 B2	06/06/2002
		AU 7833801 A1	18/02/2002
		CA 2308765 A1	20/05/1999
		CA 2308765 C	12/10/2010
		CA 2417874 A1	14/02/2002
		CA 2417874 C	02/10/2012
		DE 69833779 T2	30/11/2006
		DK 1032662 T3	03/07/2006
		EP 1032662 A1	06/09/2000
		EP 1032662 B1	08/03/2006
		ES 2260852 T3	01/11/2006
		HK 1030625 A1	15/09/2006
		JP 2001-522867 A	20/11/2001
		JP 2010-155846 A	15/07/2010
		JP 4584447 B2	24/11/2010
		US 2002-0086011 A1	04/07/2002
		US 2002-0103151 A1	01/08/2002
		US 2002-0151485 A1	17/10/2002
		US 2002-0168364 A1	14/11/2002
		US 2005-0048069 A1	03/03/2005
		US 2006-0029607 A1	09/02/2006
		US 2007-0197443 A1	23/08/2007
		US 2007-0258977 A1	08/11/2007
		US 2009-0053222 A1	26/02/2009
		US 2009-0232825 A1	17/09/2009
		US 2011-0129466 A1	02/06/2011
		US 2011-0206668 A1	25/08/2011
		US 6652858 B2	25/11/2003
		US 6749854 B2	15/06/2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2017/006091

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		US 6955811 B2	18/10/2005
		US 6984625 B2	10/01/2006
		US 7223729 B2	29/05/2007
		US 7238352 B2	03/07/2007
		US 7452536 B2	18/11/2008
		US 7553811 B2	30/06/2009
		US 7887798 B2	15/02/2011
		US 7902151 B2	08/03/2011
		US 8187598 B2	29/05/2012
		WO 02-11762 A2	14/02/2002
		WO 99-24565 A1	20/05/1999

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2017/006091

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 39/395(2006.01)i, A61K 31/436(2006.01)i, A61K 31/56(2006.01)i, A61K 31/573(2006.01)i, C07K 16/28(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 39/395; A61K 31/445; A61K 39/00; C07K 14/705; A61K 31/436; A61K 31/56; A61K 31/573; C07K 16/28

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: CD20, IL2R, 항체, 타클로리무스, 복합면역억제, 스테로이드, 각막, 이종이식, 면역반응, 억제, 리툭시맙, 바실락시맙, 정맥 면역글로불린, 메틸프레드니슬론, 프레드니솔론 아세테이트, 덱사메타존

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	SHEN, T. 등, "A modified protocol with rituximab and intravenous immunoglobulin in emergent ABO-incompatible liver transplantation for acute liver failure", Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International, 2014, 13권, 4호, 페이지 395-401 초록, 도면 1, 페이지 396-397 참조.	1-15
X	KOO, T. Y. 등, "Current progress in ABO-incompatible kidney transplantation", Kidney Research and Clinical Practice, 2015, 34권, 페이지 170-179 초록, 도면 1, 페이지 172-173 참조.	1-15
A	CHOI, H. J. 등, "Blockade of CD40-CD154 costimulatory pathway promotes long-term survival of full-thickness porcine corneal grafts in nonhuman primates: clinically applicable xenocorneal transplantation", American Journal of Transplantation, 2015, 15권, 페이지 628-641 전체 문헌 참조.	1-15
A	KR 10-2010-0041849 A (알렉시온 파마슈티칼스, 인코포레이티드) 2010.04.22 전체 문헌 참조.	1-15
A	US 6338851 B1 (GORCZYNSKI, R. M.) 2002.01.15 전체 문헌 참조.	1-15

☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2018년 01월 22일 (22.01.2018)	2018년 01월 23일 (23.01.2018)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관
감유림
전화번호 +82-42-481-3516

국제조사보고서

국제출원번호
PCT/KR2017/006091

C (계속). 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KIM, M. K., "Commentary: Current status and future of corneal xenotransplantation", Journal of Transplantation Technologies & Research, 2016.06.20, 6권, 3호, 문헌번호 1000163, 내부 페이지 1-3 전체 문헌 참조. ※ 위 문헌은 출원인이 신규성 상실의 예외로서 선언한 공지문헌임	1-15
X	김재영 등, "Rituximab과 Tacrolimus의 복합 면역억제요법을 이용한 돼지-영장류 간 이종 전층각막이식의 중기 임상 결과", 대한안과학회 학술대회, 2016.11.05, 고양 KINTEX, 대한민국, 포스터 외안F-043 초록 참조. ※ 위 문헌은 출원인이 신규성 상실의 예외로서 선언한 공지문헌임	1-15
X	KIM, J. 등, "Administration of rituximab and tacrolimus promotes intermediate-term survival of full-thickness porcine corneal grafts in non-human primates", The 5th Asia Cornea Society Biennial Scientific Meeting (ACS 2016), 2016.12.09, Seoul, Korea, poster A-283 초록 참조. ※ 위 문헌은 출원인이 신규성 상실의 예외로서 선언한 공지문헌임	1-15
X	김재영 등, "돼지-영장류 간 이종 전층각막이식에서 항 CD40 단일클론항체 처치 군과 Rituximab 및 Tacrolimus의 복합면역억제요법 처치 군의 장기 유효성 비교 분석", 대한안과학회 학술대회, 2017.04.15, 광주 김대중컨벤션센터, 대한민국, 포스터 외안F-002 초록 참조. ※ 위 문헌은 출원인이 신규성 상실의 예외로서 선언한 공지문헌임	1-15

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2017/006091

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2010-0041849 A	2010/04/22	AU 2008-279619 A1	2009/01/29
		AU 2008-279619 B2	2013/11/14
		BR PI0814644 A2	2015/01/27
		CA 2697159 A1	2009/01/29
		CA 2697159 C	2017/02/14
		EP 2178561 A1	2010/04/28
		JP 2010-534243 A	2010/11/04
		JP 2013-163695 A	2013/08/22
		JP 2015-172090 A	2015/10/01
		JP 2016-117762 A	2016/06/30
		JP 5926702 B2	2016/05/25
		MX 2010000981 A	2010/05/21
		US 2010-0291085 A1	2010/11/18
		US 2012-0321625 A1	2012/12/20
		US 8252285 B2	2012/08/28
		US 8637014 B2	2014/01/28
		WO 2009-014745 A1	2009/01/29
US 6338851 B1	2002/01/15	AT 319825 T	2006/03/15
		AU 1017399 A	1999/05/31
		AU 748587 B2	2002/06/06
		AU 7833801 A1	2002/02/18
		CA 2308765 A1	1999/05/20
		CA 2308765 C	2010/10/12
		CA 2417874 A1	2002/02/14
		CA 2417874 C	2012/10/02
		DE 69833779 T2	2006/11/30
		DK 1032662 T3	2006/07/03
		EP 1032662 A1	2000/09/06
		EP 1032662 B1	2006/03/08
		ES 2260852 T3	2006/11/01
		HK 1030625 A1	2006/09/15
		JP 2001-522867 A	2001/11/20
		JP 2010-155846 A	2010/07/15
		JP 4584447 B2	2010/11/24
		US 2002-0086011 A1	2002/07/04
		US 2002-0103151 A1	2002/08/01
		US 2002-0151485 A1	2002/10/17
		US 2002-0168364 A1	2002/11/14
		US 2005-0048069 A1	2005/03/03
		US 2006-0029607 A1	2006/02/09
		US 2007-0197443 A1	2007/08/23
		US 2007-0258977 A1	2007/11/08
		US 2009-0053222 A1	2009/02/26
		US 2009-0232825 A1	2009/09/17
		US 2011-0129466 A1	2011/06/02
		US 2011-0206668 A1	2011/08/25
		US 6652858 B2	2003/11/25
		US 6749854 B2	2004/06/15

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2017/006091

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		US 6955811 B2	2005/10/18
		US 6984625 B2	2006/01/10
		US 7223729 B2	2007/05/29
		US 7238352 B2	2007/07/03
		US 7452536 B2	2008/11/18
		US 7553811 B2	2009/06/30
		US 7887798 B2	2011/02/15
		US 7902151 B2	2011/03/08
		US 8187598 B2	2012/05/29
		WO 02-11762 A2	2002/02/14
		WO 99-24565 A1	1999/05/20