



등록특허 10-2171669



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년10월30일
(11) 등록번호 10-2171669
(24) 등록일자 2020년10월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 31/198* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 39/3955 (2013.01)
A61K 31/198 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7007554
- (22) 출원일자(국제) 2013년09월24일
심사청구일자 2018년08월29일
- (85) 번역문제출일자 2015년03월25일
- (65) 공개번호 10-2015-0090030
- (43) 공개일자 2015년08월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2013/069858
- (87) 국제공개번호 WO 2014/048921
국제공개일자 2014년04월03일

(30) 우선권주장
61/705,172 2012년09월25일 미국(US)
61/774,595 2013년03월08일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020070116137 A

US20110274686 A1*

WO2012041800 A1

US08088896 B2*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

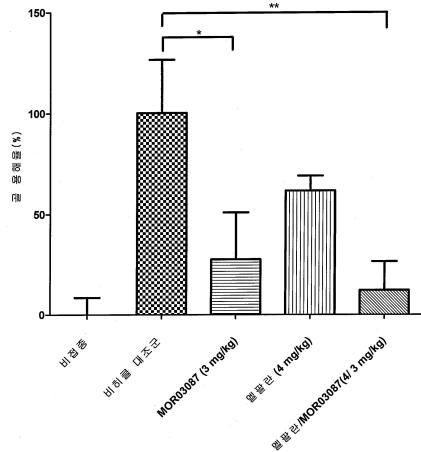
전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 이수정

(54) 발명의 명칭 조합물 및 이의 용도

(57) 요 약

본원은 항-CD38 항체 및 멜팔란의 약학 조합물을 기재한다.

대 표 도 - 도1

(52) CPC특허분류

C07K 16/2896 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

서열 GFTFSSYYMN(서열번호 1)의 HCDR1, 서열 GISGDPNTYYADSVKG(서열번호 2)의 HCDR2, 서열 DLPLVYTGFAY(서열 번호 3)의 HCDR3, 서열 SGDNLRHYVVY(서열번호 4)의 LCDR1, 서열 GDSKRPS(서열번호 5)의 LCDR2 및 서열 QTYTGGASL(서열번호 6)의 LCDR3을 포함하는 CD38에 특이적인 항체 및 멜팔란의, 다발성 골수종의 치료를 위한 상승적인 조합물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1 항에 있어서,

항체가 서열
QVQLVESGGGVQPGGLSRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWVSGISGDPNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPL
VYTGFAYWGQGTLTVVSS(서열번호 7)의 가변 중쇄 및 서열
DIELTQPPSVSVPQTARIISCGDNLRHYVVWYQQKPGQAPVLVIYGDSKRPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTQAEDADEYYCQTYTGGASLVFGGGT
KLTVLGQ(서열번호 9)의 가변 경쇄를 포함하는, 상승적인 조합물.

청구항 4

제 1 항 또는 제 3 항에 있어서,

CD38에 특이적인 항체 및 멜팔란이 개별적으로 투여되는, 상승적인 조합물.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

멜팔란이 CD38에 특이적인 항체의 투여 전에 투여되는, 상승적인 조합물.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

멜팔란이 CD38에 특이적인 항체의 투여로부터 72시간 전에 투여되는, 상승적인 조합물.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 2012년 9월 25일자 미국 가출원 제 61/705,172 호 및 2013년 3월 8일자 미국 가출원 제 61/774,595 호를 우선권 주장하고, 이들 각각의 개시내용은 전체가 참조로서 본원에 혼입된다.

[0002] 본원은 항-CD38 항체 및 멜팔란의 약학 조합물을 개시한다.

배경기술

[0003] 다발성 골수종(MM)은 낮은 증식 지수 및 연장된 수명을 갖는 분비 혈장 세포의 골수에서 잠재적 축적을 특징으로 하는 B 세포 악성 종양이다. 상기 질환은 궁극적으로 뼈와 골수를 공격하여 골격계 전반에 다발성 종양 및 병변을 야기한다.

[0004] 모든 암의 대략 1%, 및 모든 혈액학적 악성 종양의 10% 보다 약간 이상이 다발성 골수종에 기여할 수 있다. MM의 발병률은 진단 시기에 약 61세인 중위 연령을 갖는 노령 인구에서 증가한다. 다발성 골수종에 대하여 현재 이용 가능한 치료는 화학치료, 예컨대 빙크리스틴, BCNU, 멜팔란, 사이클로포스파미드, 아드리아마이신, 및 프레드니솔 또는 텍사메타손, 줄기 세포 이식, 탈로미드(Thalomid: 등록상표)(탈리도미드), 벨케이드(Velcade: 등록상표)(보르테조립), 아레디아(Aredia: 등록상표)(파미드로네이트), 및 조메타(Zometa: 등록상표)(졸레드론산)를 포함한다. 화학치료제의 조합을 포함하는 현행 치료 프로토콜은 오직 약 5%의 완전 관해율을 산출하고, 중간 생존은 진단 시기로부터 대략 36 내지 48 개월이다. 고용량 화학치료 후 자가 골수 또는 말초 혈액 단핵 세포 이식을 사용하는 최근 발전은 완전 관해율 및 관해 기간을 증가시킨다. 아직 전체 생존율은 오직 약간 연장되었고, 치료에 대한 증거는 수득되지 않았다. 궁극적으로, MM 환자는 인터페론-알파(IFN- α) 단독으로 또는 스테로이드와 조합하여 치료를 유지함에도 종종 재발한다.

[0005] CD38은 상기 악성 혈장 세포에서 발현된 항원의 예이다. CD38에 할당된 작용은 부착 및 신호전달 사건시 수용체 매개 및 (체외) 효소 활성을 둘다 포함한다. 체외효소로서, CD38은 사이클릭 ADP-리보스(cADPR) 및 ADPR의 형성 뿐만 아니라 니코틴아미드 및 니코틴산-아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트(NAADP)의 형성을 위한 기질로서 NAD $^{+}$ 를 사용한다. cADPR 및 NAADP는 Ca $^{2+}$ 가동화를 위한 제 2 메신저로서 작동하는 것으로 제시되었다. NAD $^{+}$ 를 cADPR로 전환함으로써, CD38은 세포의 NAD $^{+}$ 농도를 조절하고, 이로 인해 NAD-유도된 세포사(NCID)의 조절에 의해 세포 생존을 조절한다. Ca $^{2+}$ 를 통한 신호전달 이외에, CD38 신호전달은 T 세포 및 B 세포에서 항원 수용체 작체 또는 다른 유형의 수용체 작체, 예컨대 MHC 분자와의 간섭(cross-talk)을 통해 발생되고, 이 방식으로 여러 세포 반응 뿐만 아니라 IgG의 스위칭 및 분비에 수반된다.

[0006] 오늘날 CD38을 표적하는 다양한 접근법이 당해 분야에 기재되어 있다. 예를 들면, CD38에 특이적인 항체는 하기 문헌에 기재되어 있다: WO 1999/62526(마이요 파운데이션(Mayo Foundation)); WO 2002/006347(크루셀 홀란드(Crucell Holland)); US 2002/164788(조나단 엘리스(Jonathan Ellis)(전체가 참조로서 혼입됨); WO 2005/103083, US 10/588,568(전체가 참조로서 혼입됨), WO 2006/125640, US 11/920,830(전체가 참조로서 혼입됨), 및 WO 2007/042309, US 12/089,806(전체가 참조로서 혼입됨)(모르포시스 아게(MorphoSys AG)); WO 2006/099875, US 11/886,932(전체가 참조로서 혼입됨)(겐맵(Genmab)); 및 WO 08/047242, US 12/441,466(전체가 참조로서 혼입됨)(사노피-아벤티스(Sanofi-Aventis)). 그러나, CD38 항체의 효능을 개선시키기 위하여, CD38에 특이적인 항체 및 다른 시약의 상이한 조합 치료가 이미 하기 문헌에 개시되어 있다: 예를 들면, WO 2000/040265, US 09/226,895(전체가 참조로서 혼입됨)(리서치 디벨롭먼트 파운데이션(Research Development Foundation)); WO 2006/099875 및 WO 2008/037257, US 11/886,932 및 US 12/442,808(전체가 참조로서 혼입됨)(겐맵); WO 2012/041800(모르포시스 아게) 및 WO 2010/061360, US 13/131,389(전체가 참조로서 혼입됨); WO 2010/061359, US 13/130,867(전체가 참조로서 혼입됨); WO 2010/061358, US 13/130,865(전체가 참조로서 혼입됨); 및 WO 2010/061357, US 13/130,862(전체가 참조로서 혼입됨)(사노피-아벤티스).

[0007] 그러나, CD38-발현 종양을 포함하는 많은 형태의 암은 여전히 불량한 진단을 갖고 현재 치료는 충분하지 않다. 따라서, 상기 형태의 암을 치료하기 위한 개선된 방법이 필요하다.

발명의 내용

[0008] 놀랍게도, 특정한 항-CD38 항체와 멜팔란의 조합물이 임상적으로 관련한 생체내 다발성 골수종 모델에서 감소된 골 용해의 상승적인 수준을 나타냄을 발견하였다. 이의 놀라운 상승적인 효과로 인해, 상기 조합물은 인간에서 다발성 골수종의 치료를 위해 개선되고 유망한 접근법을 제공한다.

[0009] 일 양상에서, 본원은 CD38에 특이적인 항체 및 멜팔란의 상승적인 조합에 관한 것이다. 또 다른 양상에서, 본

원은 CD38에 특이적인 항체 및 질소 머스타드 알킬화제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 상기 조합물은 다발성 골수종과 같은 종양 세포를 수반하는 암의 치료에 유용하다.

[0010] 멜팔란은 질소 머스타드 알킬화제이고, 따라서 사이클로포스파미드, 메클로에타민, 우라무스틴, 클로람부실, 아포르파미드 또는 벤다무스틴과 같은 다른 질소 머스타드 알킬화제도 항-CD38 항체와 조합하여 사용될 때 상승적인 효과를 야기할 수 있다.

[0011] 또 다른 양상은 만성 램프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및/또는 급성 램프성 백혈병의 치료시 항-CD38 항체 및 질소 머스타드 알킬화제의 상승적인 조합의 사용을 포함한다.

[0012] 본원의 일 양상은 서열 GFTFSSYYMN(서열번호 1)의 HCDR1, 서열 GISGDPNTYYADSVKG(서열번호 2)의 HCDR2, 서열 DLPLVYTGFAY(서열번호 3)의 HCDR3, 서열 SGDNLRHYYVY(서열번호 4)의 LCDR1, 서열 GDSKRPS(서열번호 5)의 LCDR2 및 서열 QTYTGASL(서열번호 6)의 LCDR3을 포함하는 CD38에 특이적인 항체 및 멜팔란의 조합물을 포함한다. 바람직한 양상에서, 조합물은 다발성 골수종의 치료에 사용된다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 실시예 3에 기재된 연구 군의 각각의 마이크로CT 스캔 평균 총 골 부피를 도시한다. 모든 군에서 3.0 mg/kg MOR03087 및 4.0 mg/kg 멜팔란을 사용하였다.

도 2는 실시예 3에 기재된 연구 군의 각각의 마이크로CT 스캔 평균 총 골 부피를 도시한다. 모든 군에서 3.0 mg/kg MOR03087 및 8.0 mg/kg 멜팔란을 사용하였다.

도 3은 CD38 항체(MOR03087), 멜팔란 및 이들의 조합을 사용하여 정위 골 용해 모델 마우스로부터 단리된 혈청 내 평균 단백질 M 농도를 도시한다.

도 4는 MOR202의 아미노산 서열을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

[0015] "약학 조성물"은 하나 이상의 활성제, 예를 들면 인간에서 치료적 사용을 위한 항체를 포함한다. 또한, 약학 조성물은 활성제의 조합물, 예를 들면 인간에서 치료적 사용을 위한 항체 및 질소 머스타드를 포함한다. 약학 조성물은 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다.

[0016] "투여된" 또는 "투여"는 비제한적으로 주입가능한 형태, 예컨대 흡입용 비강 스프레이 또는 에어로졸로서, 또는 섭취가능한 용액, 캡슐 또는 정제로서, 예컨대 정맥내, 근육내, 피내 또는 피하 경로 또는 점막 경로로 전달됨을 포함한다.

[0017] "상승효과", "상승작용" 또는 "상승적 활성"은 조합물의 예상된 상가(additive) 효과 초과를 의미한다. 본원에서 조합물의 "상승효과", "상승작용" 또는 "상승적 활성"은 클라크(Clarke) 등의 방법에 의해 측정된다. 문헌 [Clarke et al., Issues in experimental design and endpoint analysis in the study of experimental cytotoxic agents *in vivo* in breast cancer and other models, Breast Cancer Research and Treatment 46:255-278(1997)]을 참고하고, 이는 전체가 참조로 혼입된다.

[0018] 용어 "항체"는 입의의 이소타입, 예컨대 IgG, IgM, IgA, IgD 및 IgE를 비롯한 단클론 항체를 의미한다. IgG 항체는 이황화 결합으로 연결된 2개의 동일한 중쇄 및 2개의 동일한 경쇄로 이루어진다. 각각의 중쇄 및 경쇄는 불변 영역 및 가변 영역을 함유한다. 각각의 가변 영역은 주로 항원의 에피토프에 결합하는 "상보성 결정 영역"(CDR) 또는 "초가변 영역"이라 불리는 3개의 분절을 함유한다. 상기 분절은 CDR1, CDR2 및 CDR3으로서 지정되고, N-말단으로부터 순차적으로 넘버링된다. CDR의 가변 영역 외부의 더욱 고도로 보존된 부분은 "프레임워크 영역"이라 불린다. "항체 단편"은 Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab', F(ab')2 단편, 또는 다른 단편을 의미하고, 이는 CDR 및 프레임워크 영역을 각각 함유하는 하나 이상의 가변 중쇄 또는 가변 경쇄를 함유한다. "항원 결합 단편"은 관심 항원, 예를 들면 CD38에 특이적으로 결합하는 항체 단편이다.

[0019] 본원에 사용된 용어 "단클론 항체"는 단일 문자 조성물의 항체 문자의 제제를 지칭한다. 단클론 항체 조성물은 특정한 에피토프에 대한 단일 결합 특이성 및 친화성을 나타낸다.

- [0020] "VH"는 항체 또는 항체 단편의 면역글로불린 중쇄의 가변 영역을 지칭한다. "VL"은 항체 또는 항체 단편의 면역글로불린 경쇄의 가변 영역을 지칭한다.
- [0021] 용어 "CD38"은 CD38로서 공지된 단백질을 지칭한다.
- [0022] 인간 CD38은
MANCEFSPVSGDKPCRLSRRAQCLGVSILVLILVVVLAVVPRWRQQWSGPGBTKRFPETVLARCVKYTEIHPEMRHVDQSVDWDAFKGAFISKHPCNIT
EEDYQPLMKGQTQVPCNKILLWSRIKDLAHQFTQVQRDMFTLEDTLLGYLADDLWC GefNTSKINYQSCPDWRKDCSNNPVSVFWKTVSRRFAEAACDVV
HVMLNGSRSKIFDKNSTFGSVEVHNLPKEKVQTLLEAWVIHGGREDSRDLCQDPTIKELESIISKRNQFSCKNIYRPDKFLQCVKNPEDSSCTSEI(서열
번호 11)의 아미노산 서열을 갖는다.
- [0023] "MOR202"는 아미노산 서열 및 DNA 서열이 도 4에 제공된 항-CD38 항체이다. "MOR202" 및 "MOR03087"은 도 4에
도시된 항체를 기재하기 위한 동의어로서 사용된다. MOR03087은 US 8,088,896(전체가 참조로서 혼입됨)에 개시
되어 있다.
- [0024] 용어 "에피토프"는 면역글로불린 또는 T-세포 수용체에 의해 특이적으로 인식되는 문자, 그렇지 않으면 상기 분자와 상호작용하는 문자의 영역을 지칭한다. 일반적으로 에피토프는 문자의 화학적으로 활성인 표면 집단, 예컨대 아미노산, 탄수화물 또는 당 측쇄이고, 일반적으로 특이적 3차원 구조 특징 뿐만 아니라 특이적 전하 특징을 가질 수 있다.
- [0025] 용어 "교차-경쟁하다"는 항원의 특이적 영역에 결합하는 능력을 공유하는 항체 또는 다른 결합체를 지칭한다.
본원에서 "교차-경쟁적인" 항체 또는 다른 결합체는 표준 경쟁적인 결합 분석시 CD38에 대한 또 다른 항체 또는
다른 결합체의 결합을 방해하는 능력을 갖는다. 이론에 제한되지 않고, 이러한 항체는 경쟁하는 항체로서 CD38
단백질에서 동일한 에피토프, 관련된 에피토프 또는 가까운(예를 들면, 구조적으로 유사하거나 공간적으로 근위
에 있는) 에피토프에 결합한다.
- [0026] 교차-경쟁은, 상기 항체 중 하나가 결핍된 양성 대조군과 비교하여 항체 A가 B의 결합을 60% 이상, 구체적으로
70% 이상, 더욱 구체적으로 80% 이상 및 역으로 감소시키는 경우 존재한다. 당업자에게 인지된 바와 같이 경쟁
은 상이한 분석 설정으로 추정될 수 있다. 하나의 적합한 분석은 표면 플라스몬 공명 기법을 사용하여 상호작
용의 정도를 측정할 수 있는 비아코어(Biacore) 기법(예를 들면, 비아코어 3000 장치를 사용하여(비아코어
(Biacore), 스웨덴 옵살라 소재))의 사용을 포함한다. 교차-경쟁을 측정하기 위한 또 다른 분석은 ELISA-기초
접근법(예를 들면, 실시예 4)을 사용한다. 또한, 이의 교차-경쟁에 입각한 "비닝(binning)" 항체를 위한 고쳐
리량 공정은 WO 2003/48731에 기재되어 있다. 교차-경쟁은, 조사중인 항체가 CD38에 대한 MOR202의 결합을 60%
이상, 구체적으로 70% 이상, 더욱 구체적으로 80% 이상 감소시키거나, MOR202가 CD38에 대한 상기 항체의 결합
을 60% 이상, 구체적으로 70% 이상, 더욱 구체적으로 80% 이상 감소시키는 경우 존재한다. 본원에 사용된 용어
"질소 머스타드" 또는 "질소 머스타드 알킬화제"는 비제한적으로 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란,
메클로에타민, 우라무스틴, 클로람부실 또는 벤다무스틴을 포함한다. 사이클로포스파미드는, 예를 들면 상표명
사이클로스틴(CYCLOSTIN: 등록상표); 및 홀록산(HOLOXAN: 등록상표)으로서 이포스파미드로 시판되는 바와 같은
형태로 투여될 수 있다. 멜팔란은 현재 다발성 골수종의 치료를 위한 알케란(Alkeran: 등록상표)으로서 시판된다.
또한, 멜팔란은 알라닌 질소 머스타드, L-페닐알라닌 머스타드, L-사르코리신, L-사르코리신 페닐알라닌
머스타드, 페닐알라닌 질소 머스타드 또는 약어 L-PAM의 동의어로 공지된다. 멜팔란은 항종양성 활성을 갖고
구아닌의 N7 위치에서 DNA를 알킬화하기 위해 기재되고 DNA 내부-가닥 교차-결합을 유도하여 DNA 및 RNA 합성의
억제 및 분열된 종양 세포 및 비분열된 종양 세포 둘다에 대한 세포 독성을 야기하는, 질소 머스타드의 페닐알
라닌 유도체이다. 멜팔란은 질소 머스타드 알킬화제의 부류에 속한다.
- [0027] 화합물 또는 조합물의 "치료 효과량"은 주어진 질병 또는 질환 및 이의 적응증의 임상적 정후를 치료하거나, 완
화하거나, 부분적으로 막기에 충분한 양을 지칭한다. 특정한 치료 목적에 효과적인 양은 질병 또는 상처의 증
증도 뿐만 아니라 대상체의 체중 및 일반적인 상태에 따라 다를 것이다. 적합한 복용량의 측정이 통상적인 실
험을 사용하여 매트릭스 값을 구축하고 매트릭스 내 여러 지점을 시험함으로써 수행될 수 있고, 이들 모두는 숙
련된 의료진 또는 임상적 과학자의 통상의 지식 내에 있음이 이해될 것이다.
- [0028] 본원은 조합물, 약제, 및 기재된 조합물을 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0029] 일 양상에서, 조합물은 CD38에 특이적인 항체 및 질소 머스타드를 포함한다. 일 실시양태에서, 질소 머스타드
는 멜팔란이다. 일 양상에서 조합물은 상승적이다.

- [0030] 일 실시양태에서, CD38에 특이적인 항체는 서열 GTFSSYYMN(서열번호 1)의 HCDR1, 서열 GISGDPNTYYADSVKG(서열번호 2)의 HCDR2, 서열 DLPLVYTGFAY(서열번호 3)의 HCDR3, 서열 SGDNLRHYYVY(서열번호 4)의 LCDR1, 서열 GDSKRPS(서열번호 5)의 LCDR2 및 서열 QTYTGGASL(서열번호 6)의 LCDR3을 포함한다.
- [0031] 일 실시양태에서, 항체는 서열
QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWVSGISGDPNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPL
VYTGFAYWGQGTLTVSS(서열번호 7)의 가변 중쇄 및 서열
DIELTQPPSVSVPQTARISCSGDNLRHYYVYQQKPGQAPVLVIYGDSKRPSGIPERFSGNSGNATLTISGTQAEDADEYYCQTYTGGASLVFGGGT
KLTVLGQ(서열번호 9)의 가변 경쇄를 포함한다.
- [0032] 일 양상에서, 조합물은 암, 예를 들면 종양 세포를 수반하는 암의 치료에 유용하다. 일 실시양태에서, 종양 세포를 수반하는 암은 다발성 골수종을 포함한다. 추가 실시양태에서, 암은 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및 급성 림프성 백혈병으로부터 선택된다.
- [0033] 일 실시양태에서, 항체는 단클론 항체이다. 일 실시양태에서, 항체는 IgG1이다.
- [0034] 일 양상에서, 조합물은 CD38에 특이적인 항체 단편을 포함한다. 일 실시양태에서, CD38에 특이적인 항체 단편은 서열 GTFSSYYMN(서열번호 1)의 HCDR1, 서열 GISGDPNTYYADSVKG(서열번호 2)의 HCDR2, 서열 DLPLVYTGFAY(서열번호 3)의 HCDR3, 서열 SGDNLRHYYVY(서열번호 4)의 LCDR1, 서열 GDSKRPS(서열번호 5)의 LCDR2 및 서열 QTYTGGASL(서열번호 6)의 LCDR3을 포함한다.
- [0035] 일 실시양태에서, 항체 단편은 Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' 및 F(ab')2 단편으로부터 선택된다.
- [0036] 본 발명의 상승적인 조합물의 2가지 성분, 예를 들면 CD38에 특이적인 항체 및 멜팔란은 함께, 개별적으로 또는 동시에 또는 상이한 시간에 투여될 수 있다. 조합물은 구성성분의 물리적 회합에 의해 수득된 것으로 제한되지 않지만 또한 기간에 걸쳐서 동시에 또는 간격을 둘 수 있는 별개의 투여를 허용한다. 함께 투여되는 경우, 2가지 성분은 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함할 수 있는 1개의 약학 조성물에 함께 제형화될 수 있다. 다르게는, 2가지 성분은 또한 상이한 약학 조성물에서 제형화될 수 있다. 이 경우에 2가지 성분은 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 일 실시양태에서, 멜팔란은 CD38에 특이적인 항체, 예를 들면 MOR202의 투여 전에 및/또는 투여와는 별개로 투여될 수 있다. 추가 실시양태에서, 멜팔란은 CD38에 특이적인 항체, 예를 들면 MOR202의 투여로부터 72시간 전에 투여된다.
- [0037] 일 양상에서, 약학 조성물은 정맥내 또는 피하 투여된다. 일 양상에서, 약학 조성물은 치료 효과량으로 투여된다.
- [0038] 일 양상에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 멀균 용액 또는 혼탁액이다. 멀균 수용액은 물 중 활성 성분의 용액으로 이루어질 수 있다.
- [0039] 일 실시양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 멀균 용액 또는 혼탁액이다. 멀균 수용액은 물 중 활성 성분의 용액으로 이루어질 수 있다.
- [0040] **실시양태**
- [0041] 본원의 일 양상은 다발성 골수종의 치료를 위한 서열 GTFSSYYMN(서열번호 1)의 HCDR1, 서열 GISGDPNTYYADSVKG(서열번호 2)의 HCDR2, 서열 DLPLVYTGFAY(서열번호 3)의 HCDR3, 서열 SGDNLRHYYVY(서열번호 4)의 LCDR1, 서열 GDSKRPS(서열번호 5)의 LCDR2 및 서열 QTYTGGASL(서열번호 6)의 LCDR3을 포함하는 CD38에 특이적인 항체 및 멜팔란의 상승적인 조합을 포함한다.
- [0042] 추가 실시양태는 다발성 골수종의 치료를 위한 CD38에 특이적인 항체 및 멜팔란의 상승적인 조합을 포함하고, 이때 항체는 서열
QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWVSGISGDPNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPL
VYTGFAYWGQGTLTVSS(서열번호 7)의 가변 중쇄 및 서열
DIELTQPPSVSVPQTARISCSGDNLRHYYVYQQKPGQAPVLVIYGDSKRPSGIPERFSGNSGNATLTISGTQAEDADEYYCQTYTGGASLVFGGGT
KLTVLGQ(서열번호 9)의 가변 경쇄를 포함한다.

- [0043] 또 다른 양상은 CD38에 특이적인 항체 및 질소 머스타드 알킬화제의 조합물을 포함한다. 추가 실시양태에서, 조합물은 비제한적으로 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란(알케란(등록상표)), 벤다무스틴(트레아키심(TREAKISYM: 등록상표), 리보무스틴(RIBOMUSTIN: 등록상표) 및 트레안다(TREANDA: 등록상표)), 메클로에타민, 우라무스틴 및 클로람부실을 포함하는 군으로부터 선택된 질소 머스타드 알킬화제를 포함한다. 일 실시양태에서, 질소 머스타드는 멜팔란이다.
- [0044] 또 다른 양상은 서열 GFTFSSYYMN(서열번호 1)의 HCDR1, 서열 GISGDPNTYYADSVKG(서열번호 2)의 HCDR2, 서열 DLPLVYTGFAY(서열번호 3)의 HCDR3, 서열 SGDNLRHYYVY(서열번호 4)의 LCDR1, 서열 GDSKRPS(서열번호 5)의 LCDR2 및 서열 QTYTGGASL(서열번호 6)의 LCDR3을 포함하는 항체와 교차-경쟁하는 CD38에 특이적인 항체 및 질소 머스타드 알킬화제의 조합물을 포함한다. 추가 실시양태에서, 조합물은 비제한적으로 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란(알케란(등록상표)), 벤다무스틴(트레아키심(등록상표), 리보무스틴(등록상표) 및 트레안다(등록상표)), 메클로에타민, 우라무스틴 및 클로람부실을 포함하는 군으로부터 선택된 질소 머스타드 알킬화제를 포함한다. 일 실시양태에서, 질소 머스타드는 멜팔란이다.
- [0045] 또 다른 양상은 서열 GFTFSSYYMN(서열번호 1)의 HCDR1, 서열 GISGDPNTYYADSVKG(서열번호 2)의 HCDR2, 서열 DLPLVYTGFAY(서열번호 3)의 HCDR3, 서열 SGDNLRHYYVY(서열번호 4)의 LCDR1, 서열 GDSKRPS(서열번호 5)의 LCDR2 및 서열 QTYTGGASL(서열번호 6)의 LCDR3을 포함하는 CD38에 특이적인 항체 및 멜팔란을 포함하는 조합물을 포함한다. 일 실시양태에서, 멜팔란은 CD38에 특이적인 항체의 투여 전에 투여된다. 추가 실시양태에서, 멜팔란은 CD38에 특이적인 항체의 투여로부터 72시간 전에 투여된다.
- [0046] 추가 실시양태에서, 조합물은 서열 GFTFSSYYMN(서열번호 1)의 HCDR1, 서열 GISGDPNTYYADSVKG(서열번호 2)의 HCDR2, 서열 DLPLVYTGFAY(서열번호 3)의 HCDR3, 서열 SGDNLRHYYVY(서열번호 4)의 LCDR1, 서열 GDSKRPS(서열번호 5)의 LCDR2 및 서열 QTYTGGASL(서열번호 6)의 LCDR3을 포함하는 CD38에 특이적인 항체 및 질소 머스타드 알킬화제를 포함한다. 일 실시양태에서, 질소 머스타드는 멜팔란이다.
- [0047] 또 다른 양상은 다발성 골수종을 갖는 개체에게 서열 GFTFSSYYMN(서열번호 1)의 HCDR1, 서열 GISGDPNTYYADSVKG(서열번호 2)의 HCDR2, 서열 DLPLVYTGFAY(서열번호 3)의 HCDR3, 서열 SGDNLRHYYVY(서열번호 4)의 LCDR1, 서열 GDSKRPS(서열번호 5)의 LCDR2 및 서열 QTYTGGASL(서열번호 6)의 LCDR3을 포함하는 CD38에 특이적인 항체 및 질소 머스타드 알킬화제를 투여함을 포함하는, 다발성 골수종의 치료를 필요로 하는 개체에서 다발성 골수종을 치료하는 방법을 포함한다. 추가 실시양태에서, 질소 머스타드 알킬화제는 비제한적으로 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란(알케란(등록상표)), 메클로에타민, 벤다무스틴(트레아키심(등록상표), 리보무스틴(등록상표) 및 트레안다(등록상표)), 우라무스틴 및 클로람부실을 포함하는 군으로부터 선택된다. 일 실시양태에서, 질소 머스타드는 멜팔란이다.
- [0048] 또 다른 양상은 다발성 골수종을 갖는 개체에게 서열 GFTFSSYYMN(서열번호 1)의 HCDR1, 서열 GISGDPNTYYADSVKG(서열번호 2)의 HCDR2, 서열 DLPLVYTGFAY(서열번호 3)의 HCDR3, 서열 SGDNLRHYYVY(서열번호 4)의 LCDR1, 서열 GDSKRPS(서열번호 5)의 LCDR2 및 서열 QTYTGGASL(서열번호 6)의 LCDR3을 포함하는 CD38에 특이적인 항체 및 멜팔란의 조합물을 투여함을 포함하는, 다발성 골수종의 치료를 필요로 하는 개체에서 다발성 골수종을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0049] 또 다른 양상은 다발성 골수종을 갖는 개체에게 서열 GFTFSSYYMN(서열번호 1)의 HCDR1, 서열 GISGDPNTYYADSVKG(서열번호 2)의 HCDR2, 서열 DLPLVYTGFAY(서열번호 3)의 HCDR3, 서열 SGDNLRHYYVY(서열번호 4)의 LCDR1, 서열 GDSKRPS(서열번호 5)의 LCDR2 및 서열 QTYTGGASL(서열번호 6)의 LCDR3을 포함하는 항체와 교차-경쟁하는 CD38에 특이적인 항체 및 질소 머스타드 알킬화제를 투여함을 포함하는, 다발성 골수종의 치료를 필요로 하는 개체에서 다발성 골수종을 치료하는 방법을 포함한다. 추가 실시양태에서, 질소 머스타드 알킬화제는 비제한적으로 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란(알케란(등록상표)), 벤다무스틴(트레아키심(등록상표), 리보무스틴(등록상표) 및 트레안다(등록상표)), 메클로에타민, 우라무스틴 및 클로람부실을 포함하는 군으로부터 선택된다. 일 실시양태에서, 질소 머스타드는 멜팔란이다.
- [0050] 또 다른 양상은 다발성 골수종의 치료를 위한 서열 GFTFSSYYMN(서열번호 1)의 HCDR1, 서열 GISGDPNTYYADSVKG(서열번호 2)의 HCDR2, 서열 DLPLVYTGFAY(서열번호 3)의 HCDR3, 서열 SGDNLRHYYVY(서열번호 4)의 LCDR1, 서열 GDSKRPS(서열번호 5)의 LCDR2 및 서열 QTYTGGASL(서열번호 6)의 LCDR3을 포함하는 항체와 교차-경쟁하는 CD38에 특이적인 항체 및 질소 머스타드 알킬화제의 조합물을 포함한다. 추가 실시양태에서, 질소 머스타드 알킬화제는 비제한적으로 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란(알케란(등록상표)), 메클로에타민, 벤다무스틴(트레아키심(등록상표), 리보무스틴(등록상표) 및 트레안다(등록상표)), 우라무스틴 및 클로람부실을 포함하는 군으로부터 선택된다.

군으로부터 선택된다. 추가 실시양태에서 조합물은 상승적인 조합이다.

[0051] 또 다른 양상은 다발성 골수종의 치료를 위한 서열 GFTFSSYYMN(서열번호 1)의 HCDR1, 서열 GISGDPNTYYADSVKG(서열번호 2)의 HCDR2, 서열 DLPLVYTGFAY(서열번호 3)의 HCDR3, 서열 SGDNLRHYYVY(서열번호 4)의 LCDR1, 서열 GDSKRPS(서열번호 5)의 LCDR2 및 서열 QTYTGGASL(서열번호 6)의 LCDR3을 포함하는 항체와 교차-경쟁하는 CD38에 특이적인 항체 및 멜팔란의 조합물을 포함한다. 추가 실시양태에서, 조합물은 상승적인 조합이다.

[0052] 또 다른 양상은 다발성 골수종의 치료를 위한 서열 GFTFSSYYMN(서열번호 1)의 HCDR1, 서열 GISGDPNTYYADSVKG(서열번호 2)의 HCDR2, 서열 DLPLVYTGFAY(서열번호 3)의 HCDR3, 서열 SGDNLRHYYVY(서열번호 4)의 LCDR1, 서열 GDSKRPS(서열번호 5)의 LCDR2 및 서열 QTYTGGASL(서열번호 6)의 LCDR3을 포함하는 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 CD38에 특이적인 항체 및 멜팔란의 조합물을 포함한다.

[0053] 또 다른 양상에서, 조합물의 성분, CD38에 특이적인 항체 및 질소 머스타드 알킬화제는 별도로 투여된다. 일 실시양태에서, 질소 머스타드 알킬화제는 CD38에 특이적인 항체의 투여 전에 투여된다. 추가 실시양태에서, 질소 머스타드 알킬화제는 CD38에 특이적인 항체의 투여로부터 72시간 전에 투여된다.

[0054] 또 다른 양상에서, 조합물의 성분, CD38에 특이적인 항체 및 멜팔란은 별도로 투여된다. 일 실시양태에서, 멜팔란은 CD38에 특이적인 항체의 투여 전에 투여된다. 추가 실시양태에서, 멜팔란은 CD38에 특이적인 항체의 투여로부터 72시간 전에 투여된다.

[0055] 일 실시양태에서, 조합물은 종양 세포를 수반하는 암의 치료를 위해 사용된다. 추가 실시양태에서, 암은 다발성 골수종, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및 급성 림프성 백혈병으로부터 선택된다.

실시예

실시예 1: 다양한 세포주의 표면에서 CD38 발현

CD38 발현 수준에 대하여 하기 표 1의 세포주를 시험하였다.

표 1

LP1	다발성 골수종 세포주, DSMZ #ACC 41
NCI-H929	다발성 골수종 세포주, DSMZ #ACC 163
RPMI8226	다발성 골수종 세포주, DSMZ #ACC 402

[0060] 세포를 CD38에 특이적인 직접 표지된 정량(Quant i)BRITETM CD38-PE 항체(베톤 디킨슨 게엠베하(Becton Dickinson GmbH), 클론 HB7, CAT #342371)로 착색하였다. "세포당 결합된 항체"(ABC)를 세포당 기하 평균(지오민(GeoMean))을 측정하는 유동 세포 계측 기반 정량BRITETM 시스템을 사용하여 측정하였다. 측정된 지오민의 세포당 상관 ABC 양으로의 전환을 그레프패드(GraphPad) PRISMTM 소프트웨어를 사용하여 수행하였다. 정량 BRITE(상표) CD38-PE는 항체당 하나의 PE 분자를 운반하므로, ABC 값을 세포당 CD38 분자의 수와 관련하여 추정하였다. 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

실험	세포주	ABC
4SSR6	LP1	125000
	NCI-H929	195000
	RPMI8226	>677000

실시예 2: 정위 골 용해 모델에서 MOR202 및 멜팔란의 상승적인 조합

[0063] 전적으로, 70 마리 암컷 SCID 마우스를 분석하여 인간 다발성 골수종 NCI-H929 세포에 대한 멜팔란 및 MOR03087 단독, 및 이의 조합물의 효능을 측정하였다.

[0064] 멜팔란과 제공된 용매 희석액(나트륨 시트레이트, 프로필렌 글리콜, 에탄올(96%) 및 물)을 정맥내로 투여하도록 제공하였다. 동결 건조된 분말(바이알 당 50 mg)로서 공급된 멜팔란을 용매 희석액(5 mL)에 재구축하고 정맥내 투여를 위해 멸균 염수로 추가로 희석하였다.

- [0065] 복강내 투여를 위해 최종 완충액에 MOR202를 제조하였다.
- [0066] -7일에, 모든 70 마리 암컷 SCID 마우스를 27-게이지 $\frac{1}{2}$ 인치 바늘 및 50 pL 해밀턴(Hamilton) 주사기를 사용하여 우경골에 정위적으로 2.5×10^6 NCI-H929 세포(단위: 5 pL)를 접종하였다.
- [0067] -4일에(접종 후 3일), 동물들이 서로 순응하도록 60마리 동물을 체중에 기초하여 10마리의 6개 군으로 무작위화 하였다. -4일을 연구 과정에 걸쳐서 모든 체중 평가를 위한 기준치로서 사용하였다. 추가 체중 측정을 -2일에 수행하였다.
- [0068] 멜팔란/비히클 대조군 처리된 군에 대하여 -1일(접종 후 6일)로부터 처리를 시작하고, MOR03087 처리된 군에 대하여 0일에 처리를 시작하고, 6주 동안 계속하였다.
- [0069] 멜팔란(4 mg/kg 또는 8 mg/kg)을 정맥내로 6주 동안 주당 3회 투여하였다. MOR202(3 mg/kg)를 복강내로 6주 동안 주당 3회 투여하였다. 비히클 군에서 용매 희석액을 주당 2회 투여하였다.
- [0070] 혈청을 제조하기 위한 분석을 위해, 2가지 시점, 즉, 멜팔란의 4번째 및 8번째 투여 후 15 내지 30분, MOR03087의 5번째 및 11번째 투여 후 25시간에 각각의 군의 모든 마우스에서 분석용 안구 뒤 채혈을 수행하였다. 샘플을 3개의 바이알(25 μL + 25 μL + 나머지)에 분취하고, -80°C에서 저장하였다.
- [0071] 체중을 초기 시점으로부터 주당(\pm 1시간) 3회 측정하였다. 처리 기간은 6주이고, 이후 연구를 종결하였다.
- [0072] 연구가 종결되자마자(42일), 혈청을 제조하기 위해 모든 동물로부터 심장 최종 채혈을 수행하였다. 또한, 좌경골 및 우경골을 모든 동물로부터 절제하고 마이크로CT 분석을 위해 10% 중화 포르말린에 고정시켰다. 마이크로CT 분석의 각각의 결과를 도 1(4 mg/kg 멜팔란) 및 도 2(8 mg/kg 멜팔란)에 나타내었다. 2가지 실험 설정에서, 멜팔란 및 MOR202를 조합하여 이용한 경우 상승작용에 기초한 뛰어난 효과를 관찰하였다. MOR202 및 멜팔란을 사용하여 조합 치료의 상승적인 효과를 증명하기 위한 통계적 계산을 클라크 정리를 이용하여 수행하고, 하기 표 3에 요약하였다. 멜팔란 단독은 이미 골 용해가 완전히 감소했으므로 8 mg/kg을 사용하는 실험 설정에 대하여 상승적인 효과의 분석은 더 이상 쓸모가 없었다(도 2).
- [0073] 클라크 등 상승작용
- [0074] 문헌[Clarke et al., experimental design and endpoint analysis in the study of experimental cytotoxic agents *in vivo* in breast cancer and other models, Breast Cancer Research and Treatment 46:255-278(1997)](이는 전체가 참조로서 혼입됨)에 기재된 방법을 사용하여 상승작용을 측정하였다.
- [0075] 데이터를 하기 방식으로 분석하였다:
- [0076] 길항효과 = $(AB)/C < (A/C) \times (B/C)$
- [0077] 상가효과 $(AB)/C = (A/C) \times (B/C)$
- [0078] 상승효과 = $(AB)/C > (A/C) \times (B/C)$
- [0079] 상기 식에서,
- [0080] A는 처리 1에 대한 반응이고; B는 처리 2에 대한 반응이고; C는 비처리 비히클에 대한 반응이고; AB는 처리 A 및 B의 조합이다.

표 3

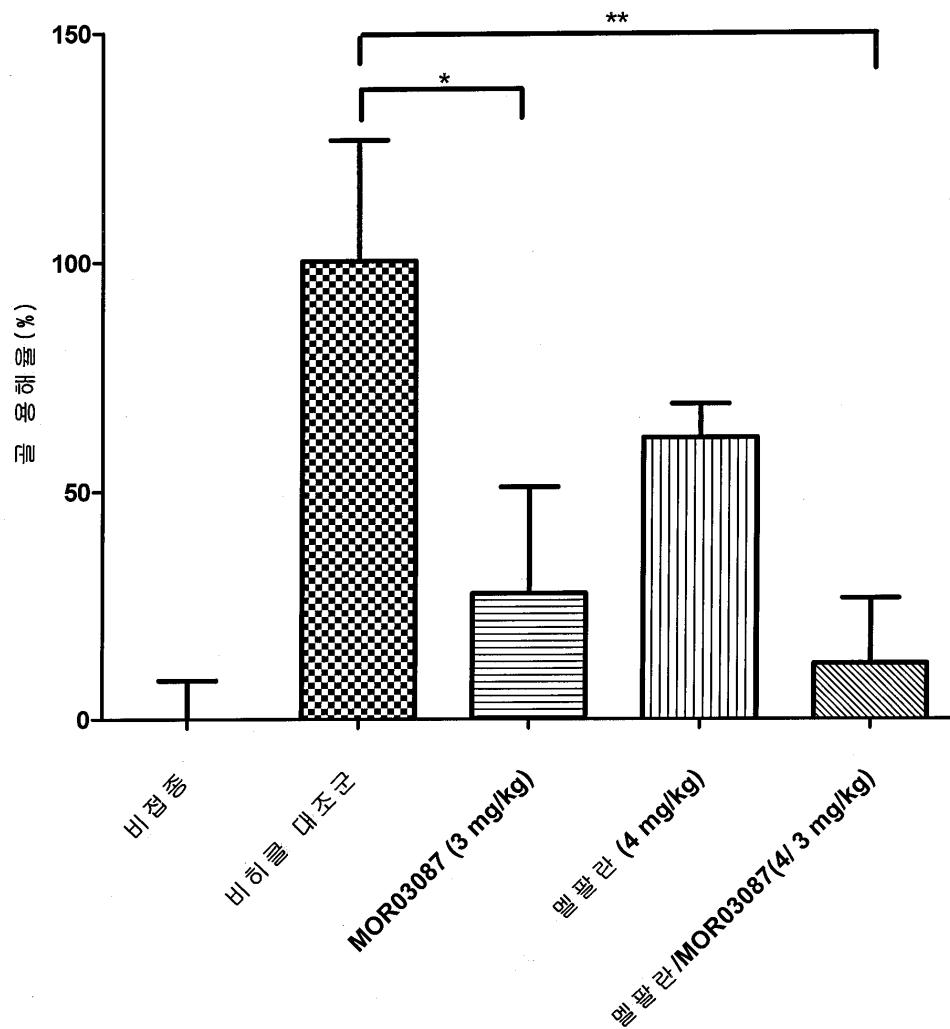
도 1의 데이터를 기준으로 클라크 정리를 이용한 상승작용의 계산

총 골 용해율[%]	
A: 멜팔란 단독[4 mg/kg]	61.3
B: MOR03087 단독[3 mg/kg]	27.6
C: 비히클 대조군	100.0
AB: 조합물	12.1
$(AB)/C[%] =$ 관찰된 조합적 효과	12.1
$(A/C) \times (B/C)[%] =$ 이론적 상가 효과	16.9
결론	상승효과

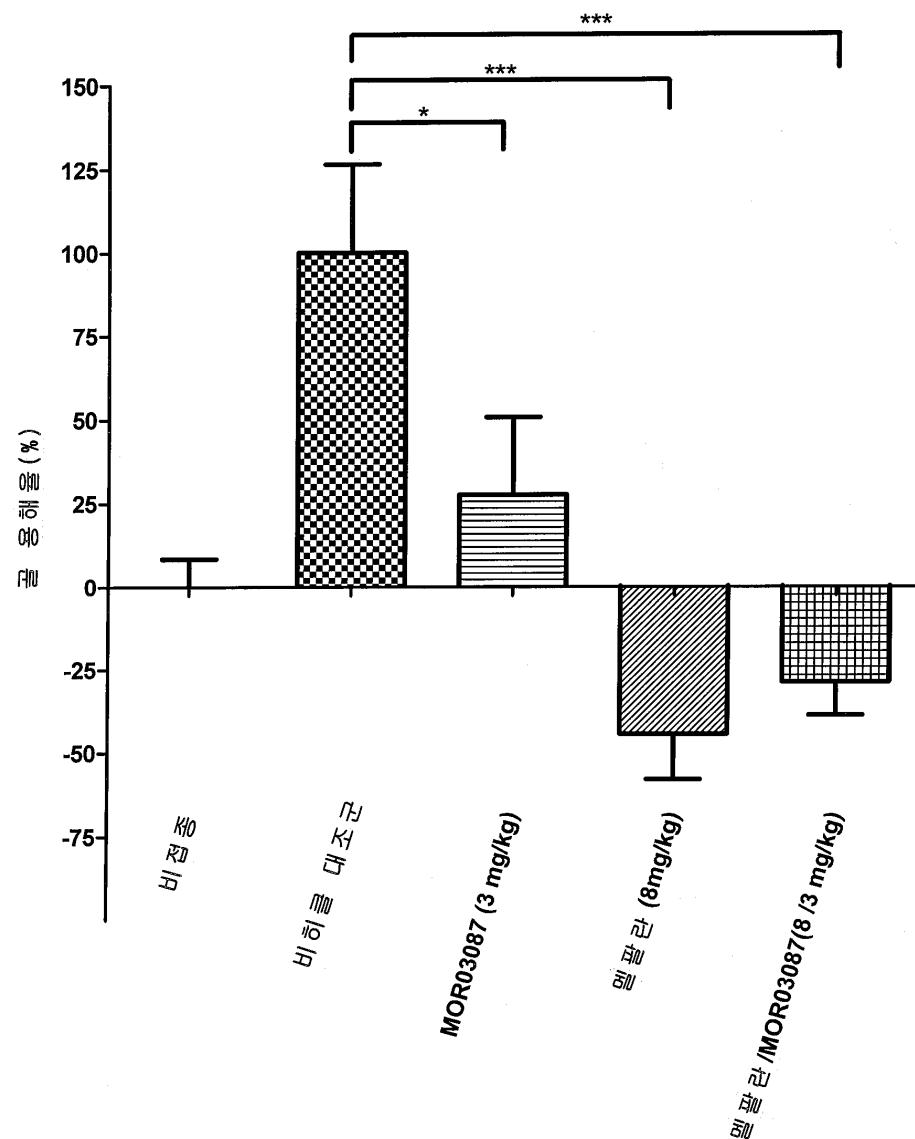
- [0082] 결론: 클라크 정리에 따라 $16.9((A/C) \times (B/C))$ 는 $12.1((AB)/C)$ 보다 크므로, MOR03087 및 멜팔란의 상승효과가 입증된다.
- [0083] **실시예 3: 42일에 정위 골 용해 모델의 마우스로부터 단리된 혈청 내 M-단백질 농도의 검출**
- [0084] 추가적으로, 연구가 종결되자마자 ELISA를 통해 단리된 혈청의 단백질 M 함량을 분석하였다. 용매 희석액을 단독으로 받은 마우스로부터 단리된 혈청과는 대조적으로, 멜팔란, MOR202 또는 이의 조합물로 처리된 마우스로부터 단리된 혈청에서 단백질 M 농도가 유의하게 감소하였다. 결과를 도 3에 요약하였다.
- [0085] **실시예 4: ELISA-기초 교차-경쟁 분석**
- [0086] 항-CD38 항체 또는 다른 CD38 결합제의 교차-경쟁을 하기 표준 절차에 따라 ELISA 분석을 사용하여 검출할 수 있다.
- [0087] ELISA-분석의 일반적인 원리는 ELISA 플레이트의 웰에 항-CD38 항체를 코팅함을 수반한다. 이어서, 과량의 2차 잠재적 교차-경쟁적인 항-CD38 항체를 용액에 첨가한다(즉, ELISA 플레이트에 결합하지 않음). 이어서, 후속적으로 제한된 양의 CD38-Fc를 웰에 첨가한다.
- [0088] 웰에 코팅된 항체 및 용액 내 항체는 제한된 수의 CD38 분자의 결합을 위해 경쟁할 것이다. 이어서, 플레이트를 세척하여 코팅된 항체에 결합되지 않은 CD38 분자를 제거하고, 또한 2차 용액상 항체 뿐만 아니라 2차 용액상 항체와 CD38 사이에 형성된 임의의 착체를 제거한다. 이어서, 결합된 CD38의 양을 적합한 CD38 검출 시약을 사용하여 측정한다. 따라서, CD38을 적합한 태그-특이적 항체를 통해 검출할 수 있는 태그, 예를 들면 Fc, 플래그(Flag) 등과 융합할 수 있다.
- [0089] 코팅된 항체에 교차-경쟁적인 용액 내 항체는 2차 용액상 항체의 부재하에 코팅된 항체를 결합할 수 있는 CD38 분자의 수에 비해 코팅된 항체가 결합할 수 있는 CD38 분자의 수를 감소시킬 수 있다.
- [0090] 이 분석은 Ab-X 및 Ab-Y라 지칭된 2개의 항체에 대하여 하기에 더욱 상세하게 기재된다. 예를 들면, Ab-X가 고정화된 항체로 선택된 경우, 이는 ELISA 플레이트의 웰에 코팅되고, 이후 플레이트를 적합한 블로킹 용액으로 블로킹하여 후속적으로 첨가된 시약의 비특이적 결합을 최소화한다. 이어서, ELISA 플레이트의 코팅 동안, 웰 당 Ab-Y CD38 결합 부위의 몫이 웰당 사용된 Ab-X CD38 결합 부위의 몫 보다 10배 이상 높도록 과량의 Ab-Y를 ELISA 플레이트에 첨가한다. 이어서, 웰에 첨가된 CD38의 몫이 각각의 웰을 코팅하기 위해 사용된 Ab-X CD38 결합 부위의 몫 보다 25배 이상 적도록 CD38을 첨가한다. 적합한 항온처리 기간에 따라, ELISA 플레이트를 세척하고 CD38 검출 시약을 첨가하여 코팅된 항-CD38 항체(이 경우 Ab-X)에 의해 특이적으로 결합된 CD38 분자의 양을 측정한다. 분석을 위한 배경 신호를 코팅된 항체(이 경우 Ab-X), 2차 용액상 항체(이 경우 Ab-Y), 완충액 단독(즉, CD38 없음) 및 CD38 검출 시약으로 웰에 수득된 신호로서 정의하였다. 분석을 위한 양성 대조군 신호를 코팅된 항체(이 경우 Ab-X), 2차 용액상 항체 완충액 단독(즉, 2차 용액상 항체 없음), CD38 및 CD38 검출 시약으로 웰에 수득된 신호로서 정의하였다. ELISA 분석을 배경 신호의 6배 이상인 양성 대조군 신호를 갖도록 하는 방식으로 실행할 필요가 있다.
- [0091] 코팅 항체로서 사용하기 위한 항체 및 2차(경쟁자) 항체로서 사용하기 위한 항체의 선택으로부터 야기하는 임의의 인공 결합(예를 들면, CD38에 대하여 Ab-X와 Ab-Y 사이에 유의하게 상이한 친화성)을 피하기 위해, 교차-블로킹 분석을 다음 2가지 포맷으로 실행할 필요가 있다: 1) 포맷 1은 Ab-X가 ELISA 플레이트에 코팅된 항체이고, Ab-Y가 용액 내에 있는 경쟁자 항체인 것이고; 2) 포맷 2는 Ab-Y가 ELISA 플레이트에 코팅된 항체이고, Ab-X가 용액 내에 있는 경쟁자 항체인 것이다.

도면

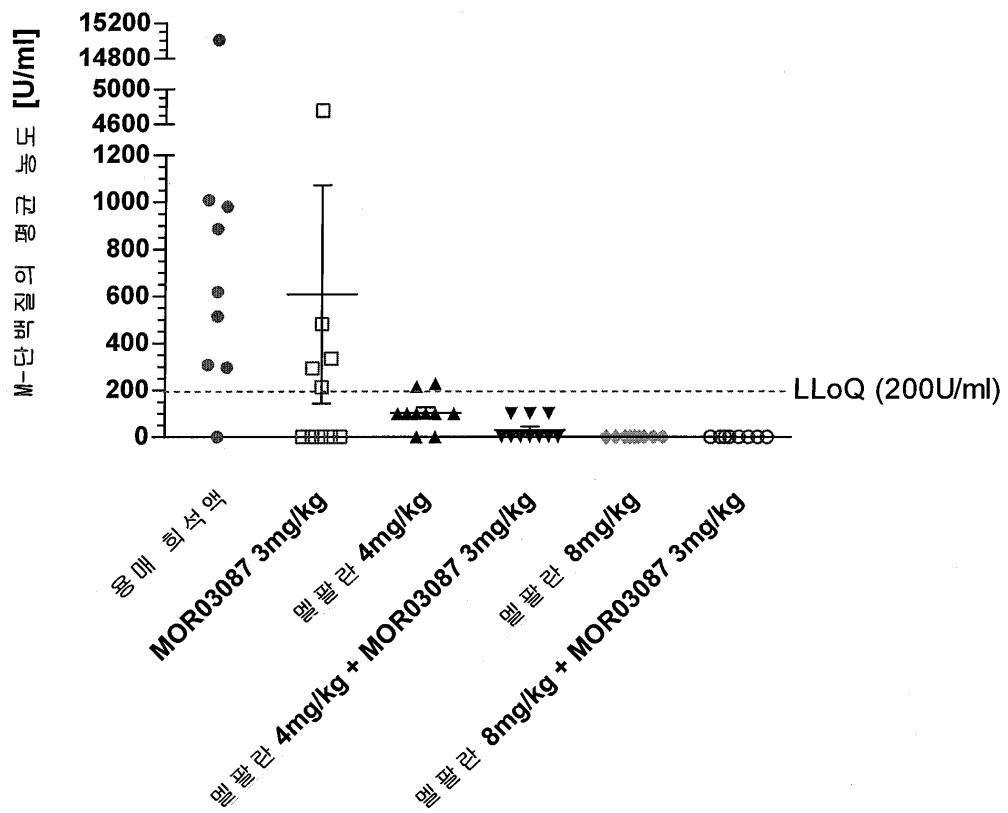
도면1



도면2



도면3



도면4

MOR202 가변 중쇄 도메인의 아미노산 서열은 QVQLVESGGGVQPGGSLRLSCAASGFTSSYYMNWRQAPGKLEWVSGISGDPNTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTGFAYWGQGTLVTVSS(서열번호 7)이다.

MOR202 가변 중쇄 도메인을 암호화하는 DNA 서열은 CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGCGGCCCTGGTGCACCCGGCGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCG CCTCCGGATTACCTTTCTCTTATTATGAATGGGTGCGCAAGCCCCCTGGAAAGGGTCTCGAGTG GGTGAGCGGTATCTCTGGTGATCCTAGCAATACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTACCAATT TCACGTGATAATTGAAAAACACCCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATAACGGCCGTGT ATTATTGCGCGCTGATCTCCTCTTGTTTACTGGTTTGCTTATTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTGAC GGTAGCTA(서열번호 8)이다.

MOR202 가변 경쇄 도메인의 아미노산 서열은 DIELTQPPSVSVPQTARI SCGDNLRHYYVYWWQQKPGQAPVLVIYGDSKRPSGI PERFSGSNNSNTA TLTISGTQAEDADYYCQTYTGGASLVFGGGTKLTVLGQ(서열번호 9)이다.

MOR202 가변 경쇄 도메인을 암호화하는 DNA 서열은 GATATCGAACTGACCCAGCCCTTCAGTGAGCGITGCACCAGGTCAAGACCGCCGTATCTCGTAGCG CGGATAATCTCGTCATTATTATGTTTATTGGTACCCAGCAGAAACCCGGCAGCGCCAGTTCTGTGAT TTATGGTGATTCTAACCGTCCCTCAGGCATCCCGAACGCTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCG ACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTCAGCCAGACTTATACTGGTGGTG CTTCTTGTGTTGGGGCGGACGAAGTTAACCGTTCTGGCCAG(서열번호 10)이다.

MOR202 HCDR1의 아미노산 서열은 GFTFSSYYMN(서열번호 1)이다.

MOR202 HCDR2의 아미노산 서열은 GISGDPNTYYADSVKG(서열번호 2)이다.

MOR202 HCDR3의 아미노산 서열은 DLPLVYTGFAY(서열번호 3)이다.

MOR202 LCDR1의 아미노산 서열은 SGDNLRHYYVY(서열번호 4)이다.

MOR202 LCDR2의 아미노산 서열은 GDSKRPS(서열번호 5)이다.

MOR202 LCDR3의 아미노산 서열은 QTYTGGAS(서열번호 6)이다.

서 열 목 록

<110> MorphoSys AG

<120> COMBINATIONS AND USES THEREOF

<130> 12827-470-228

<140> PCT/EP2013/069858

<141> 2013-09-24

<150> US 61/705,172

<151> 2012-09-25

<150> US 61/774,595

<151> 2013-03-08

<160> 11

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> HCDR1 of anti-CD38 antibody

<400> 1

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Met Asn

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

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213

> Homo sapiens

<220>

<223> HCDR2 of anti-CD38 antibody

<400> 2

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Gly

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> HCDR3 of anti-CD38 antibody

<400> 3

Asp Leu Pro Leu Val Tyr Thr Gly Phe Ala Tyr

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

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> LCDR1 of anti-CD38 antibody

<400> 4

Ser Gly Asp Asn Leu Arg His Tyr Tyr Val Tyr

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> LCDR2 of anti-CD38 antibody

<400> 5

Gly Asp Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> LCDR3 of anti-CD38 antibody

<400> 6

Gln Thr Tyr Thr Gly Gly Ala Ser

1 5

<210> 7

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MOR202 Variable Heavy Domain

<400> 7

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Gly Asp Pro Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50	55	60														
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
65																
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
85																
Ala	Arg	Asp	Leu	Pro	Leu	Val	Tyr	Thr	Gly	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	
100																
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
115																
120																
<210>	8															
<211>	360															
<212>	DNA															
<213>	Homo sapiens															
<220>																
<223>	MOR202 Variable Heavy Domain															
<400>	8															
caggtgcaat	tggtgaaag	cggcgccgc	ctggcAAC	cggcgccag	cctgcgtctg	60										
agctgcgcgg	cctccggatt	tacttttct	tcttattata	tgaattgggt	gcccAGCC	120										
cctggaaagg	gtctcgagt	ggtgagcggt	atctctggtg	atcctagcaa	tacatttat	180										
gcggatagcg	tggaaaggcc	tttaccatt	tcacgtgata	attcgaaaaa	caccctgtat	240										
ctgcaaATGA	acagcctgcg	tgcggaaAGAT	acggccgtgt	attattgcgc	gcgtgatctt	300										
cctcttGTTT	atactggTTT	tgcttattgg	ggccaaggca	ccctggtgac	ggtagctca	360										
<210>	9															
<211>	109															
<212>																
> PRT																
<213>	Homo sapiens															
<220>																
<223>	MOR202 Variable Light Domain															
<400>	9															
Asp	Ile	Glu	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Val	Ala	Pro	Gly	Gln	
1		5				10										
Thr	Ala	Arg	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Asp	Asn	Leu	Arg	His	Tyr	Tyr	Val	

20	25	30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr		
35	40	45
Gly Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser		

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

<210> 10
<211> 327
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<223> MOR202 Variable Light Domain

<400> 10
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtgc acgttgcac caggtcagac cgcgctatc 60
tcgtgttagcg gcgataaatct tcgtcattat tatgtttatt ggtaccagca gaaaccggg 120
caggcgccag ttcttgtat ttatggtgat tctaagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcgat ccaacagcgg caacaccgca accctgatcca ttagcggcac tcaggcgaa 240
gacgaagcgg attattattt ccagacttat actggtggtt ctctcttgt gtttggcgcc 300
ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

<210> 11
<211> 300
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Human CD38 amino acid sequence

<400> 11
Met Ala Asn Cys Glu Phe Ser Pro Val Ser Gly Asp Lys Pro Cys Cys

1	5	10	15												
Arg	Leu	Ser	Arg	Arg	Ala	Gln	Leu	Cys	Leu	Gly	Val	Ser	Ile	Leu	Val
20	25	30													
Leu	Ile	Leu	Val	Val	Val	Leu	Ala	Val	Val	Val	Pro	Arg	Trp	Arg	Gln
35	40	45													
Gln	Trp	Ser	Gly	Pro	Gly	Thr	Thr	Lys	Arg	Phe	Pro	Glu	Thr	Val	Leu
50	55	60													
Ala	Arg	Cys	Val	Lys	Tyr	Thr	Glu	Ile	His	Pro	Glu	Met	Arg	His	Val
65	70	75	80												
Asp	Cys	Gln	Ser	Val	Trp	Asp	Ala	Phe	Lys	Gly	Ala	Phe	Ile	Ser	Lys
85	90	95													
His	Pro	Cys	Asn	Ile	Thr	Glu	Glu	Asp	Tyr	Gln	Pro	Leu	Met	Lys	Leu
100	105	110													
Gly	Thr	Gln	Thr	Val	Pro	Cys	Asn	Lys	Ile	Leu	Leu	Trp	Ser	Arg	Ile
115	120	125													
Lys	Asp	Leu	Ala	His	Gln	Phe	Thr	Gln	Val	Gln	Arg	Asp	Met	Phe	Thr
130	135	140													
Leu	Glu	Asp	Thr	Leu	Leu	Gly	Tyr	Leu	Ala	Asp	Asp	Leu	Thr	Trp	Cys
145	150	155	160												
Gly	Glu	Phe	Asn	Thr	Ser	Lys	Ile	Asn	Tyr	Gln	Ser	Cys	Pro	Asp	Trp
165	170	175													
Arg	Lys	Asp	Cys	Ser	Asn	Asn	Pro	Val	Ser	Val	Phe	Trp	Lys	Thr	Val
180	185	190													
Ser	Arg	Arg	Phe	Ala	Glu	Ala	Ala	Cys	Asp	Val	Val	His	Val	Met	Leu
195	200	205													
Asn	Gly	Ser	Arg	Ser	Lys	Ile	Phe	Asp	Lys	Asn	Ser	Thr	Phe	Gly	Ser
210	215	220													
Val	Glu	Val	His	Asn	Leu	Gln	Pro	Glu	Lys	Val	Gln	Thr	Leu	Glu	Ala
225	230	235	240												
Trp	Val	Ile	His	Gly	Gly	Arg	Glu	Asp	Ser	Arg	Asp	Leu	Cys	Gln	Asp
245	250	255													

Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile Ser Lys Arg Asn Ile Gln
260 265 270
Phe Ser Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp Lys Phe Leu Gln Cys Val
275 280 285
Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Thr Ser Glu Ile
290 295 300