(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0154239
(43) 공개일자 2023년11월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2896 (2013.01)
A61P 37/06 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7033840
(22) 출원일자(국제) 2022년03월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년10월04일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/055080
(87) 국제공개번호 WO 2022/184676
국제공개일자 2022년09월09일
(30) 우선권주장
21159860.2 2021년03월01일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
모르포시스 아게
독일 프라네그 디-82152, 제멜바이스스트라쎄 7
(72) 발명자
슈타이들 스테판
독일, 뮌헨 81241, 엥겔베르트스트라쎄 5에이
헤르틀 스테판
독일, 맘멘도르프 82291, 비버펠트스트라쎄 3
박스해머, 라이너
독일, 콜베르무어 83059, 버켄스트라쎄 4에이
(74) 대리인
허용록

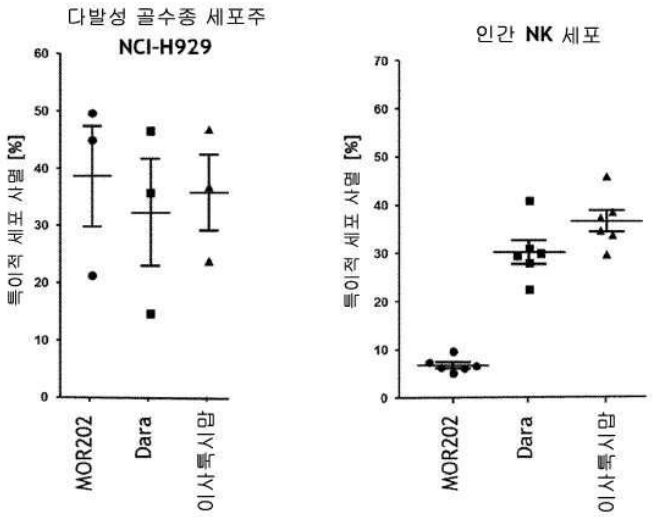
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **항체-매개 이식 거부의 치료에 사용하기 위한 항-CD38 항체**

(57) 요 약

본 발명은 이식의 항체-매개 거부 (ABMR)의 예방 및/또는 치료에서 항-CD38 항체 펠자타맙의 용도에 관한 것이다. 본 발명에 따르면, 펠자타맙은 항체-매개 신장 동종이식 거부의 치료에 효과적이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

인간 피험자에서 장기 이식의 항체-매개 거부의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, 항-CD38 항체 또는 항체 단편.

청구항 2

제 1항에 있어서, 장기 이식은 신장, 심장, 간, 폐, 췌장, 위, 피부 또는 장 (intestines) 이식인 것을 특징으로 하는, 항-CD38 항체 또는 항체 단편.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 항체는 서열번호: 1의 아미노산 서열의 HCDR1 영역, 서열번호: 2의 아미노산 서열의 HCDR2 영역, 서열번호: 3의 아미노산 서열의 HCDR3 영역, 서열번호: 4의 아미노산 서열의 LCDR1 영역, 서열번호: 5의 아미노산 서열의 LCDR2 영역 및 서열번호: 6의 아미노산 서열의 LCDR3 영역을 포함하는 것을 특징으로 하는, 항-CD38 항체 또는 항체 단편.

청구항 4

제 3항에 있어서, 항-CD38 상기 항체 또는 항체 단편은 서열번호: 7의 가변 중쇄 (VH) 영역 및 서열번호: 8의 가변 경쇄 (VL) 영역을 포함하는 것을 특징으로 하는, 항-CD38 항체 또는 항체 단편.

청구항 5

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, CD38에 특이적인 상기 항체 또는 항체 단편은 IgG1인 것을 특징으로 하는, 항-CD38 항체 또는 항체 단편.

청구항 6

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, CD38에 특이적인 상기 항체 또는 항체 단편은 인간 항체인 것을 특징으로 하는, 항-CD38 항체 또는 항체 단편.

청구항 7

제 1항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서, CD38에 특이적인 상기 항체 또는 항체 단편은 펠자타맙인 것을 특징으로 하는, 항-CD38 항체 또는 항체 단편.

청구항 8

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 ADCC 및/또는 ADCP에 의해 형질세포를 고갈시키는 것을 특징으로 하는, 항-CD38 항체 또는 항체 단편.

청구항 9

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD38 항체 또는 항체 단편의 투여는 CD38+ 항체 분비 세포의 감소를 야기하는 것을 특징으로 하는, 항-CD38 항체 또는 항체 단편.

청구항 10

제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD38 항체 또는 항체 단편의 투여는 항-HLA 항체 수준의 감소를 야기하는 것을 특징으로 하는, 항-CD38 항체 또는 항체 단편.

청구항 11

제 10항에 있어서, 상기 항-CD38 항체 또는 항체 단편의 투여는 클래스 I 및/또는 클래스 II 항-HLA 항체 수준

의 감소를 야기하는 것을 특징으로 하는, 항-CD38 항체 또는 항체 단편.

청구항 12

제 11항에 있어서, 상기 항-CD38 항체 또는 항체 단편의 투여는 항-DQ5 항체 수준의 감소를 야기하는 것을 특징으로 하는, 항-CD38 항체 또는 항체 단편.

청구항 13

제 1항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 항체 단편은 16 mg/kg으로 i.v. 투여되는 것을 특징으로 하는, 항-CD38 항체 또는 항체 단편.

청구항 14

제 13항에 있어서, 항체 또는 항체 단편은 적어도 2회 용량, 적어도 5회 용량, 적어도 7회 용량 또는 적어도 9회 용량으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 항-CD38 항체 또는 항체 단편.

청구항 15

제 1항 내지 제 14항 중 어느 한 항에 있어서, 치료받을 피험자는 CKD-EPI 식에 따른 eGFR ≥20 ml/min/1.73 m^2을 특징으로 하는, 항-CD38 항체 또는 항체 단편.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 장기 이식 (예를 들어, 신장 이식)의 분야에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 항체-매개 이식 거부 (antibody-mediated transplant rejection, ABMR) 환자의 치료에 사용하기 위한 항-CD38 항체에 관한 것이다. 본 발명은 항-CD38 항체를 이용하여 항체-분비 세포를 감소시키며 이식된 장기에 존재하는 하나 이상의 항원(들)에 대해 특이도를 갖는 항체 수준을 감소시키는 방법을 제공한다. 본 발명에 따르면, 항-CD38 항체는 단독으로 또는 하나 이상의 면역억제 약물과 조합하여 ABMR의 치료 및/또는 예방에 효과적일 수 있다. 본 발명에 따라 사용하기 위한 항-CD38 항체는 펠자타맙(felzartamab) (MOR202)을 포함한다.

배 경 기 술

[0002] 장기 이식은 손상된 또는 결손(missing) 장기를 대체하기 위해, 한 피험자 (공여자)의 몸에서 장기를 적출하여 수여자 (숙주)의 몸에 이식하는 의료 절차이다. 이식은 말기 장기 부전 환자가 선택한 치료법이다. 주로 동일한 종의 두 피험자 간의 이식 (소위 동종이식(allografts))을 수행하여 숙주의 면역 체계에 의한 장기 거부를 줄인다. 그러나, 숙주 면역 체계는 잘 일치하는 이식이라도 인식하여 결국 이식을 파괴할 수 있다.

[0003] 이전에는, 동종반응성(alloreactive) T 세포가 T 세포 매개 거부 (TCMR)에 의한 이식편 손상에 전적으로 책임이 있다고 여겨졌다. 그 동안에, 항-공여자 동종항체가 장기간(long-term) 이식편 생존에 대한 추가적인 중요한 장벽이라는 것이 확립되었다. 소위 이 항체-매개 거부 (ABMR)는 종종 장기 이식 후 이식편 손실의 원인이 된다. 항-공여자-특이적 항체 (DSA), 예를 들어, 항-인간 백혈구 항원 (HLA) 항체는 세포 기전의 항체-매개 활성화 (예를 들어, 자연살해세포의 활성화)와 조합하여 만성 이식편 손상의 주요 유발인자(trigger)가 될 수 있다. 신장 이식에서, ABMR은 동종이식 기능장애 및 만성 동종이식 손상의 주요 원인 중 하나이다. 일반적으로 항-HLA DSA에 의해 유발되는 이식된 신장의 거부는 사구체 여과율 (GFR)의 점진적인 감소, 단백뇨 증가, 및 신부전과 관련이 있다.

[0004] ABMR에 대한 다양한 치료 전략을 평가하는 많은 연구가 선행 기술에 존재한다. 알려진 전략은 예를 들어,

[0005] - 타크로리무스, 미코페놀레이트 모페틸 및 벨라타셉트(belatacept) (CTLA-4 Fc-융합)를 이용한 면역억제 (Theruvath, TP et al. 2001, Transplantation, 72:77-83; Schwarz, C et al. 2015, Transplant International, 28:820-827),

[0006] - 항CD20 리툭시맙 투여와 함께 또는 없이 고용량 정맥내 면역글로불린을 포함한 면역조절 방법 (Fehr, T et al. 2009, Transplantation, 87:1837-1841),

[0007] - 프로테아좀 저해제 보르테조밉 (Walsh, RC et al. 2012, Kidney Int, 81:1067-1074) 또는

[0008] - 보체 저해제 (Eskandary, F et al. 2017, Am J Transplant, 18:916-926)

[0009] 를 포함한다.

[0010] 그러나, 이러한 전략으로는 장기적으로 상당한 개선을 충분히 달성할 수 없었다. 따라서, 장기간 이식편 생존을 위한 치료 방안은 여전히 개선될 필요가 있다.

[0011] 하나의 유망한 표적은 항체-생성 형질 세포에서 특히 높은 발현 수준을 갖는, 주로 면역 및 조혈 세포에서 발현되는 CD38일 수 있다. ABMR (DSA가 손상의 원인인 경우)에서 동종항체-생성 형질 세포의 중요한 역할을 고려하면, CD38을 통한 효과적인 형질 세포 고갈은 지속적 DSA 감소를 달성하기 위한 이식 의학에서 유용할 수 있다.

[0012] 항-CD38 항체로 ABMR에 대응하는 개념은 다라투무맙(daratumumab)을 이용한 선행 기술에 나타내었다. 신장 이식을 받은 레서스(rhesus) 모델에서, 다라투무맙은 공여자-특이적 항체를 감소시켰으며, 장기간 신장 동종이식 생존을 야기하였다 (Kwun, J et al. 2019, Journal of the American Society of Nephrology, 30: 1206-1219). WO2020185672 (Cedars-Sinai)는 다라투무맙으로 치료받은 항-HLA 항체 및 치료 기준(standard-of-care) 내성 ABMR 환자의 두 사례를 예시하며, 이는 항-HLA 항체 수준의 초기 감소로 이어진다.

[0013] 그러나, 이 치료의 문제점은 다라투무맙 치료 후 CD4 및 CD8 T 세포의 증가와 조절 B 세포 (B-reg)의 제거였다. 이는 조절 T 및 B 세포의 감소에 대한 다라투무맙의 보조 효과 때문일 수 있다. 따라서, 다라투무맙을 이용한 CD38의 표적화는 형질 세포 집단의 감소를 야기할 뿐만 아니라 유익한 조절 세포 집단도 고갈시킨다. 말초 순환 및 이식편 미세환경 내 조절 T 세포 (Treg)의 존재는 장기간 이식편 내성을 유도하고 유지하는데 중요할 수 있다.

[0014] 또한, 여러 클래스 II 항체의 반등과 새로운 HLA 클래스 II 항체의 출현으로 DSA DQ5를 포함한 항-HLA 클래스 II 항체의 수준에 의미있는 영향이 없었다. 이는 CD38+ 자연 살해 (NK) 세포를 고갈시켜 ADCC를 제한하는 다라투무맙의 능력 때문일 수 있다. 도 1은 in vitro에서 NK 세포의 고갈에 대한 MOR202 및 이사툭시맙 (isatuximab)과 비교한 다라투무맙의 영향을 나타낸다.

[0015] 요약하면, 이러한 연구는 초기 ABMR 단계(episodes)를 효과적으로 제어하나 이들은 초기 ABMR에 적용되는 치료 방안이 후기 이식편 손실의 주요 원인으로 남아 있는 후기/만성 단계에 제한적인 영향을 미친다는 것을 나타낸다.

[0016] 따라서, ABMR을 치료하기 위해 동종항체 반응성을 표적으로 하고 장기간 이식편 생존을 연장하기 위한 새로운 전략에 대한 필요성이 높다.

[0017] MOR202-유도 형질 세포의 용해의 주요 작용 방식은 ADCC 및 ADCP이나, CDC는 아니다. CDC는 주입-관련 반응의 주요 원인으로 여겨진다. 따라서, 다른 CD38 항체에 비해 주요 장점은 주입-관련 반응의 낮은 위험이다. 또한, MOR202는 주로 높은 CD38 세포를 고갈시켜 in vitro에서 낮은 CD38 수준을 갖는 특정 세포 집단을 결여시킨다. 특정 조절 세포 하위집합(subsets)은 MOR202로 치료한 후에도 보존되어 개선된 이식편 생존율을 야기할 수 있다.

[0018] 본 발명은 ABMR, 특히 후기 및/또는 만성 ABMR을 처리하는데 효율적이며 안전하고 지속가능하며 내약성이 좋은 전략에 사용하기 위한 항-CD38 항체 펠자타맙을 제공한다. 펠자타맙의 반복 투여는 진행 중인 ABMR에서 조직 염증 (즉, CD4+ 및 CD8+ T 세포 수의 증가) 및 이식편 손상, 특히 미세순환의 염증, HLA 항원에 대한 B 세포 반응, 및 결과적으로, 동종항체/NK 세포-유발 만성 이식편 손상을 중화할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0019] 본 발명은 장기 이식의 항체-매개 거부의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 항-CD38 항체 펠자타맙을 제공한다. 또한, 공여자 특이적 항체 (예를 들어, 항-HLA)의 감소 또는 제거 방법 및/또는 신장 이식을 받은 피험자에서 ABMR의 중증도의 치료 또는 감소 방법이 제공된다. 방법은 유효량의 항-CD38 항체 펠자타맙을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 측면에서, 방법은 장기 이식의 ABMR을 경험하거나 또는 경험한 환자를 선택하는 단계를 더 포함한다. 다른 측면에서, 방법은 공여자 HLA에 특이적인 혈청 내 항-HLA 항체를 갖는 환자를 선택하는 단계를 더 포함한다.

과제의 해결 수단

[0020] **정의**

[0021] 용어 "**CD38**"은 하기의 동의어를 갖는 CD38로 알려진 단백질을 나타낸다: ADP-리보실 사이클라제(cyclase) 1, cADPr 히드롤라제(hydrolase) 1, 시클릭 ADP-리보오스 히드롤라제 1, T10.

[0022] 인간 CD38 (UniProt P28907)은 하기의 아미노산 서열을 가진다:

[0023] MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRAQLCLGVSILVLILVVVLAVVVPRWRQQWSGPGTTKRFPETVLARCVKYTEIHPEMRHVDCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLGTQTVPCNKILLWSRIKDLAHQFTQVQRDMFTLEDTLLGYLADDLTWCGEFNTSKINYQSCPDWRKDCSNNPVSVFWKTVSRRFAEAACDVVHVMLNGSRSKIFDKNSTFGSVEVHNLQPEKVQTLEAWVIHGGREDSRDLCQDPTIKELESIISKRNIQFSCKNIYRPDKFLQCVKNPEDSSCTSEI (서열번호: 9)

[0024] CD38은 유형 II 막횡단 당단백질(transmembrane glycoprotein)이며, 항체-분비 세포 (예를 들어, 형질모세포 및 형질 세포)에서 고도로 발현되는 항원의 예이다. CD38에 속하는 기능은 수용체-매개 접착 및 신호전달 결과 및 (외부(ecto)-) 효소 활성을 모두 포함한다. 외부효소(ectoenzyme)로서, CD38은 NAD+를 시클릭 ADP-리보오스(cADPR) 및 ADPR의 형성을 위한 기질로 사용하나, 니코틴아미드 및 니코틴산-아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트(NAADP)의 형성을 위한 기질로도 사용한다. cADPR 및 NAADP는 Ca^{2+} 동원(mobilization)을 위한 2차 메신저 역할을 하는 것으로 나타났다. NAD+를 cADPR로 전환함으로써, CD38은 세포외 NAD+ 농도를 조절하고 이에 따라 NAD-유도 세포 사멸 (NCID)의 조절에 의해 세포 생존을 조절한다. Ca^{2+}를 통한 신호전달 이외에, CD38 신호전달은 T 세포와 B 세포의 항원-수용체 복합체 또는 다른 유형의 수용체 복합체, 예를 들어, MHC 분자와의 누화(cross-talk)를 통해 발생하며, 이러한 방식으로 여러 세포 반응에 관여하나, IgG 항체의 전환(switching) 및 분비에도 관여한다.

[0025] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "**항-CD38 항체**"는 가장 넓은 의미의 항-CD38 결합 분자를 포함하며; CD38에 특이적으로 결합하거나 또는 CD38의 활성 또는 기능을 저해하거나, 또는 다른 방식으로 CD38에 치료 효과를 발휘하는 모든 분자가 포함된다. CD38 기능을 방해하거나 또는 저해하는 모든 분자가 포함된다. 용어 "항-CD38 항체"는 CD38에 특이적으로 결합하는 항체, CD38에 결합하는 대체 단백질 스캐폴드, CD38에 특이적인 핵산 (앱타머(aptamers) 포함) 또는 CD38에 특이적인 작은 유기 분자를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0026] CD38에 특이적인 항체는 예를 들어, WO199962526 (Mayo Foundation); WO200206347 (Crucell Holland); US2002164788 (Jonathan Ellis); WO2005103083, WO2006125640, WO2007042309 (MorphoSys), WO2006099875 (Genmab), 및 WO2008047242 (Sanofi-Aventis)에 기재되어 있다. CD38에 특이적인 항체 및 기타 제제의 조합은 예를 들어, WO200040265 (Research Development Foundation); WO2006099875 및 WO2008037257 (Genmab); 및 WO2010061360, WO2010061359, WO2010061358 및 WO2010061357 (Sanofi Aventis)에 기재되어 있다. CD38-표적화 항체는 다발성 골수종에서 광범위하게 사용된다 (Frerichs KA et al. 2018, Expert Rev Clin Immunol;14(3):197-206에서 검토됨). 항-CD38 항체의 추가 용도는 예를 들어, WO2015130732, WO2016089960, WO2016210223 (Janssen), WO2018002181 (UMC Utrecht), WO2019020643 (ENCEFA), WO2020185672 (Cedars-Sinai) 및 WO2020187718 (MorphoSys)에 기재되어 있으며, 이들은 전체 참조로 모두 포함된다.

[0027] 바람직하게는, 본 명세서에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 항-CD38 항체는 CD38에 특이적인 항체이다. 더 바람직하게는, 항-CD38 항체는 CD38에 특이적으로 결합하고 특정 CD38 양성 B 세포, 형질 세포, 형질모세포 및 임의의 다른 CD38 양성 항체-분비 세포를 결실시키는 항체 또는 항체 단편, 예를 들어 단일클론 항체이다. 이러한 항체는 쥣과(murine), 랫트, 키메라, 인간화 또는 인간 항체와 같은 임의의 유형일 수 있다.

[0028] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "**인간 항체**" 또는 "인간 항체 단편"은 골격 및 CDR 영역이 인간 기원의 서열로부터 유래된 가변 영역을 갖는 항체 또는 항체 단편이다. 항체가 불변 영역을 함유하는 경우, 불변 영역도 이러한 서열로부터 유래된다. 인간 기원은 인간 생식계열 서열, 또는 인간 생식계열 서열의 돌연변이된 버전, 또는 예를 들어, [Knappik et al., (2000) J Mol Biol 296:57-86]에 기재된 인간 골격 서열 분석으로부터 유래된 공통 골격 서열(consensus framework sequences)을 함유하는 항체를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 인간 항체는 예를 들어, 합성 라이브러리 또는 형질전환 마우스 (예를 들어, 제노마우스(Xenomouse))로부터 분리될 수 있다. 항체 또는 항체 단편은 항체가 물리적으로 유래, 분리, 또는 제조된 종에 관계없이 서열이 인간인 경우 인간이다.

[0029] 면역글로불린 가변 도메인, 예를 들어, CDRs의 구조 및 위치는 잘 알려진 번호매기기 체계(numbering scheme), 예를 들어, 카바트(Kabat) 번호매기기 체계, 코티아(Chothia) 번호매기기 체계, 또는 카바트 및 코티아의 조합을 이용하여 정의될 수 있다 (참조, 예를 들어, Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Department of Health and Human Services (1991), eds. Kabat et al.; Lazikani et al., (1997) J. Mol. Bio. 273:927-948); Kabat et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th edit., NIH Publication no. 91-3242 U.S. Department of Health and Human Services; Chothia et al., (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et al., (1989) Nature 342:877-883; and Al-Lazikani et al., (1997) J. Mol. Biol. 273:927-948).

[0030] "**인간화 항체**" 또는 "인간화 항체 단편"은 항체 분자로 본 명세서에서 정의되며, 이는 인간 기원의 서열로부터 유래된 불변 항체 영역 및 가변 항체 영역 또는 이의 일부를 갖거나 또는 CDRs만이 다른 종으로부터 유래된다. 예를 들어, 인간화 항체는 CDR-이식될 수 있으며, 여기서 가변 도메인의 CDRs은 비-인간 기원으로부터 유래된 반면, 가변 도메인의 하나 이상의 골격은 인간 기원이며 불변 도메인 (있는 경우)은 인간 기원이다.

[0031] 용어 "**키메라 항체**" 또는 "키메라 항체 단편"은 항체 분자로 본 명세서에서 정의되며, 이는 하나의 종에서 발견되는 서열로부터 유래되거나 또는 이에 상응하는 불변 항체 영역 및 다른 종으로부터 유래된 가변 항체 영역을 가진다. 바람직하게는, 불변 항체 영역은 인간에서 발견되는 서열로부터 유래되거나 또는 이에 상응하는 서열이며, 가변 항체 영역 (예를 들어, VH, VL, CDR 또는 FR 영역)은 비-인간 동물, 예를 들어, 마우스, 랫트, 토끼 또는 햄스터에서 발견되는 서열로부터 유래된다.

[0032] 용어 "**분리된 항체**"는 상이한 항원 특이도를 갖는 다른 항체 또는 항체 단편이 실질적으로 없는 항체 또는 항체 단편을 나타낸다. 또한, 분리된 항체 또는 항체 단편은 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없을 수 있다. 따라서, 일 측면에서, 제공된 항체는 상이한 특이도를 갖는 항체로부터 분리된, 분리된 항체이다. 분리된 항체는 단일클론 항체일 수 있다. 분리된 항체는 재조합 단일클론 항체일 수 있다. 그러나, 표적의 에피토프, 동형(isoform) 또는 변이체에 특이적으로 결합하는 분리된 항체는 예를 들어, 다른 종 (예를 들어, 종 동족체 (species homologs))으로부터의 다른 관련 항원과 교차-반응성을 가질 수 있다.

[0033] 본 명세서에서 사용된 용어 "**단일클론 항체**"는 단일 분자 조성의 항체 분자의 제제를 나타낸다. 단일클론 항체 조성은 특정 에피토프에 대한 독특한 결합 특이도 및 친화도를 갖는 독특한 결합 부위를 나타낸다.

[0034] 또한, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 본 명세서에서 "**면역글로불린**"(Ig)은 클래스 IgG, IgM, IgE, IgA, 또는 IgD (또는 이의 임의의 하위클래스)에 속하는 단백질로 정의되며, 통상적으로 알려진 모든 항체 및 이의 기능적 단편을 포함한다.

[0035] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 문구 "**항체 단편**"은 (예를 들어, 결합, 입체 장애, 공간 분포 안정화에 의해) 항원과 특이적으로 상호작용하는 능력을 보유하는 항체의 하나 이상의 부분을 나타낸다. 결합 단편의 예는 VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; 힌지 영역에서 이황화 다리에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 $F(ab)_2$ 단편; VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; 단일 군의 항체의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편; VH 도메인으로 이루어진 dAb 단편; 및 분리된 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 또한, Fv 단편의 두 도메인인 VL 및 VH는 별도의 유전자에 의해 코딩되지만, 이들은 VL 및 VH 영역이 쌍을 이루어 1가 분자 (**"단일 사슬 단편 (scFv)"**으로 알려짐)를 형성하는 단일 단백질 사슬로 만들어질 수 있도록 하는 합성 링커에 의해 재조합 방법을 이용하여 결합될 수 있다. 이러한 단일 사슬 항체는 용어 "항체 단편" 내에 포함된다. 또한, 항체 단편은 단일 도메인 항체, 맥시바디 (maxibodies), 미니바디 (minibodies), 인트라바디(intrabodies), 디아바디 (diabodies), 트리아바디(triabodies), 테트라바디 (tetrabodies), v-NAR 및 비스-scFv에 포함될 수 있다. 항체 단편은 피브로넥틴 유형 III (Fn3)과 같은 폴리펩티드에 기초한 스캐폴드에 이식될 수 있다. 항체 단편은 상보적인 경쇄 폴리펩티드와 함께 한 쌍의 항원-결합 부위를 형성하는 한 쌍의 탠덤(tandem) Fv 절편 (VH-CH1-VH-CH1)을 포함하는 단일 사슬 분자에 포함될 수 있다.

[0036] 본 발명은 치료를 필요로 하는 피험자에게 치료적 유효량의 개시된 항-CD38 항체의 투여를 포함하는 치료 방법을 제공한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "**치료적 유효량**" 또는 "**유효량**"은 원하는 생물학적 반응을 유도하는데 필요한 CD38에 특이적인 항체의 양을 나타낸다. 본 발명에 따르면, 치료적 유효량은 면역 복합체 매개 질환 및 상기 질환과 관련된 증상을 치료 및/또는 예방하는데 필요한 CD38에 특이적인 항체의 양이다. 특정 개체에 대한 유효량은 치료 중인 질병, 환자의 전반적인 건강 상태, 투여 방법 경로 및 용량, 및 부작용의 중증도와 같은 요인에 따라 달라질 수 있다 (Maynard, et al. (1996) A Handbook of SOPs for Good Clinical

Practice, Interpharm Press, Boca Raton, Fla.; Dent (2001) Good Laboratory and Good Clinical Practice, London, UK).

[0037] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "**치료하다**", "**치료하는**", "**치료**" 등은 증상을 완화하거나, 일시적 또는 영구적으로 증상의 원인을 제거하거나, 또는 명명된 장애 또는 질병의 증상의 출현을 예방하거나 늦추는 것을 의미한다. 이는 치료적 치료, 및 예방적(prophylactic) 또는 예방적(preventative) 조치를 둘 다 나타낸다. 치료의 목적은 바람직하지 않은 생리적 변화 또는 장애를 예방하거나 또는 늦추는 (완화) 것이거나 또는 치료할 질환을 치료하는 것이다. 유익한 또는 원하는 임상 결과는 검출 가능하든지 또는 검출 불가능하든지, 증상의 완화, 질환 정도의 감소, 질환의 안정된 (즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 둔화, 질환 상태의 개선 또는 완화, 및 관해 (부분적이든 또는 전체적이든)를 포함한다. 또한 "치료"는 피험자가 치료를 받지 않은 경우 예상되는 생존에 비해 생존을 연장하는 것을 의미할 수 있다. 치료가 필요한 사람은 이미 질병 또는 장애가 있는 피험자뿐만 아니라 질병 또는 장애를 가지기 쉬운 피험자, 또는 질병 또는 장애를 예방해야 하는 피험자를 포함한다.

[0038] "**예방하는**" 또는 "**예방**"은 질환 또는 장애를 획득하거나 또는 발병할 위험의 감소를 나타낸다 (즉, 질환-유발제에 노출되었거나 또는 질환 발병 전에 질환에 걸리기 쉬울 수 있는 피험자에서 질환의 임상 증상 중 적어도 하나가 발생하지 않도록 유발하는 것). "예방"은 질환 또는 이의 증상의 발병을 예방하는 것을 목표 (aim)로 하거나 또는 질환 또는 이의 증상의 발병을 지연시키는 방법을 나타낸다.

[0039] "**투여된**" 또는 "**투여**"는 예를 들어, 정맥내, 근육내, 피내 또는 피하 경로 또는 점막 경로와 같은 주사가능한 형태, 예를 들어, 흡입용 비강 스프레이 또는 에어로졸 또는 섭취가능한 용액, 캡슐 또는 정제에 의한 약물의 전달을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 바람직하게는, 투여는 주사가능한 형태이다.

[0040] 공동-투여는 통상의 기술자에게 명백한 바와 같이, 동일한 치료 요법의 일부로서 환자에게 2 이상의 치료제를 전달하는 임의의 방법이 포함된다. 2 이상의 제제가 단일 제형, 즉 단일 약학 조성물로 동시에 투여될 수 있지만, 이것이 필수적인 것은 아니다. 제제는 상이한 제형으로 상이한 시간에 투여될 수 있다. 병용 요법의 요법 (예를 들어, 예방제 또는 치료제)은 피험자에게 동시적으로 (동시에) 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 또한, 병용 요법의 요법 (예를 들어, 예방제 또는 치료제)은 주기적으로 투여될 수 있다. 순환 요법은 일정 기간 동안 제 1 요법 (예를 들어, 제 1 예방제 또는 치료제)의 투여 후 일정 기간 동안 제 2 요법 (예를 들어, 제 2 예방제 또는 치료제)의 투여 및 이 순차적 투여, 즉, 주기를 반복하는 것을 포함한다. 이는 요법 중 하나에 대한 내성의 발생을 감소시키며, 요법 중 하나의 부작용을 피하거나 또는 감소시키고, 및/또는 요법의 효능을 개선시키기 위한 것이다. 용어 "동시적으로" 또는 "동시에"는 정확히 동시에 요법의 투여로 한정되지 않으나, 오히려 이는 본 발명의 항체가 다른 요법(들)과 함께 작용하여 달리 투여되는 경우보다 증가된 이점을 제공할 수 있도록, 본 발명의 항체 또는 항체 단편을 포함하는 약학 조성물이 피험자에게 순서대로 및 일정 시간 내에 투여된다는 것을 의미한다.

[0041] 본 명세서에서 사용된 "**피험자**" 또는 "종(species)"은 설치류, 예를 들어 마우스 또는 랫트, 및 영장류, 예를 들어 시노몰구스 원숭이(cynomolgus monkey) (필리핀 원숭이(Macaca fascicularis)), 레서스 원숭이(rhesus monkey) (히말라야 원숭이(Macaca mulatta)) 또는 인간 (호모 사피엔스)을 포함하는 모든 포유류를 나타낸다. 바람직하게는, 피험자는 영장류이며, 가장 바람직하게는 인간이다.

[0042] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "이를 필요로 하는 피험자" 등은, 장기 이식의 항체-매개 거부의 하나 이상의 증상 또는 징후(indicia)를 나타내는 인간 또는 비-인간 동물 환자를 의미한다. 바람직하게는, 피험자는 영장류, 가장 바람직하게는 신장 이식 후 항체-매개 거부로 진단된 인간 환자이다.

[0043] 용어 "**항체-매개 거부**" ("ABMR")는 밴프(Banff) 분류, 예를 들어, 미세순환의 염증 및 형태학적 손상, 이식편 내피를 따라 보체 절단 산물 C4d의 (비-의무적) 침착, 및 공여자 항원에 대한 항체 ("**공여자-특이적 항체**", DSA)의 검출에 따라 정의된 진단 기준을 포함하는, 장기 이식 (Tx) 후 빈번히 발생하는 잘-확립된 실체(entity)를 나타낸다. DSA는 (i) 공여자의 HLA에 대한 항체 및/또는 (ii) 비-HLA 항체일 수 있으며, 이는 적어도 2가지 주요 범주로 분류될 수 있다: 수여자 및 공여자 간에 상이한 다형성 항원에 대한 동종항체 및 자기-항원을 인식하는 항체 또는 자가항체.

[0044] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "**약**"은 특정 인용된 수치와 관련하여 사용되는 경우, 값이 인용된 값으로부터 1% 이하로 달라질 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 표현 "약 100"은 99와 101 및 그 사이의 모든 값 (예를 들어, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4 등)을 포함한다.

[0045] "**약학적으로 허용가능한**"은 연방 또는 주 정부의 규제 기관 또는 미국 이외의 국가의 상응하는 기관에 의해 승인하거나 또는 승인할 수 있거나, 또는 동물, 특히 인간에서 사용하기 위해 미국 약전 또는 기타 일반적으로 인정되는 약전에 등재된 것을 의미한다.

[0046] "**약학적으로 허용가능한 비히클**"은 항체 또는 항체 단편과 함께 투여되는 희석제, 면역보조제, 부형제 또는 담체를 나타낸다.

[0047] 본 명세서 전반에 걸쳐, 문맥상 달리 요구하지 않는 한, 단어 "포함하다 (comprise)", "가지다(have)" 및 "포함하다(include)" 및 "포함하다", "포함하는", "가지다", "갖는", "포함하다" 및 "포함하는"과 같은 이들의 각각의 변형은 언급된 요소 또는 정수 또는 요소 또는 정수의 군의 포함을 의미하나 임의의 다른 요소 또는 정수 또는 요소 또는 정수의 군의 배제를 의미하지 않는 것으로 이해될 것이다.

[0048] "**펠자타맙**"은 "MOR202", "MOR03087" 또는 "MOR3087"로도 알려진, 항-CD38 항체이다. 이 용어들은 본 발명에서 통용된다. MOR202는 IgG1 Fc 영역을 가진다.

[0049] 카바트에 따른 MOR202 HCDR1의 아미노산 서열은 SYYMN (서열번호: 1) 이다.

[0050] 카바트에 따른 MOR202 HCDR2의 아미노산 서열은 GISGDPSNTYYADSVKG (서열번호: 2) 이다.

[0051] 카바트에 따른 MOR202 HCDR3의 아미노산 서열은 DLPLVYTGFAY (서열번호: 3) 이다.

[0052] 카바트에 따른 MOR202 LCDR1의 아미노산 서열은 SGDNLRHYYVY (서열번호: 4) 이다.

[0053] 카바트에 따른 MOR202 LCDR2의 아미노산 서열은 GDSKRPS (서열번호: 5) 이다.

[0054] 카바트에 따른 MOR202 LCDR3의 아미노산 서열은 QTYTGGASL (서열번호: 6) 이다.

[0055] MOR202 가변 중쇄 도메인의 아미노산 서열은 하기와 같다:

[0056] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWVSGISGDPSNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTGFAYWGQGTLVTVSS (서열번호: 7)

[0057] MOR202 가변 경쇄 도메인의 아미노산 서열은 하기와 같다:

[0058] DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRHYYVYWYQQKPGQAPVLVIYGDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTYTGGASLVFGGGTKLTVLGQ (서열번호: 8)

[0059] MOR202 가변 중쇄 도메인을 인코딩하는 DNA 서열은 하기와 같다:

[0060] CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTTCTTCTTATTATATGAATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGGTATCTCTGGTGATCCTAGCAATACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGATCTTCCTCTTGTTTATACTGGTTTTGCTTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA (서열번호: 10).

[0061] MOR202 가변 경쇄 도메인을 인코딩하는 DNA 서열은 하기와 같다:

[0062] GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATAATCTTCGTCATTATTATGTTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATGGTGATTCTAAGCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTATACTGGTGGTGCTTCTCTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAG (서열번호: 11).

[0063] **실시예**

[0064] ***항체***

[0065] 본 발명의 특정 실시예에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 CD38에 특이적인 항체 또는 항체 단편은 WO2007042309에 제시된 CD38 특이적 항체의 아미노산 서열 중 어느 하나를 포함하는 가변 중쇄 가변 영역, 가변 경쇄 영역, 중쇄, 경쇄 및/또는 CDRs을 포함한다.

[0066] 실시예에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 CD38에 특이적인 상기 항체 또는 항체 단편은 서열번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역, 서열번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역, 서열번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역, 서열번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역, 서열번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역 및 서열번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역을 포함한다.

[0067] 일 실시예에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 CD38에 특이적인 상기 항체 또는 항체 단편은 서열번호: 1의 HCDR1 영역, 서열번호: 2의 HCDR2 영역, 서열번호: 3의 HCDR3 영역, 서열번호: 4의 LCDR1 영역, 서열번호: 5의 LCDR2 영역 및 서열번호: 6의 LCDR3 영역을 포함한다.

[0068] 실시예에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 CD38에 특이적인 상기 항체 또는 항체 단편은 서열번호: 7의 가변 중쇄 영역 및 서열번호: 8의 가변 경쇄 영역을 포함한다.

[0069] 또 다른 실시예에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 항-CD38 항체 또는 항체 단편은 서열번호: 7의 가변 중쇄 영역 및 서열번호: 8의 가변 경쇄 영역 또는 서열번호: 7의 가변 중쇄 영역 및 서열번호: 8의 가변 경쇄 영역과 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95% 동일성을 갖는 가변 중쇄 영역 및 가변 경쇄 영역을 포함한다.

[0070] 서열번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 영역 및 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 영역을 포함하는 본 발명에 따라 사용하기 위한 예시적인 항체 또는 항체 단편은 MOR202 (펠자타맙)로 알려진 인간 항-CD38 항체이다.

[0071] 일 실시예에서, 본 발명은 본 발명에 따라 사용하기 위한 CD38에 특이적인 상기 항체 또는 항체 단편을 인코딩하는 핵산 서열 또는 다수의 핵산 서열을 포함하는 핵산 조성물을 나타내며, 상기 항체 또는 항체 단편은 서열번호: 1의 HCDR1 영역, 서열번호: 2의 HCDR2 영역, 서열번호: 3의 HCDR3 영역, 서열번호: 4의 LCDR1 영역, 서열번호: 5의 LCDR2 영역 및 서열번호: 6의 LCDR3 영역을 포함한다.

[0072] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 본 발명에 따라 사용하기 위한 분리된 단일클론 항체 또는 이의 단편을 인코딩하는 핵산을 나타내며, 핵산은 서열번호: 10의 VH 및 서열번호: 11의 VL을 포함한다.

[0073] 일 실시예에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 CD38에 특이적인 개시된 항체 또는 항체 단편은 단일클론 항체 또는 항체 단편이다.

[0074] 일 실시예에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 CD38에 특이적인 개시된 항체 또는 항체 단편은 인간, 인간화 또는 키메라 항체이다.

[0075] 특정 실시예에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 CD38에 특이적인 상기 항체 또는 항체 단편은 분리된 항체 또는 항체 단편이다.

[0076] 또 다른 실시예에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 상기 항체 또는 항체 단편은 재조합 항체 또는 항체 단편이다.

[0077] 추가 실시예에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 상기 항체 또는 항체 단편은 재조합 인간 항체 또는 항체 단편이다.

[0078] 추가 실시예에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 상기 재조합 인간 항체 또는 항체 단편은 분리된 재조합 인간 항체 또는 항체 단편이다.

[0079] 추가 실시예에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 상기 재조합 인간 항체 또는 항체 단편 또는 분리된 재조합 인간 항체 또는 항체 단편은 단일클론이다.

[0080] 일 실시예에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 개시된 항체 또는 항체 단편은 IgG 동형(isotype)이다. 특정 실시예에서, 상기 항체는 IgG1 이다.

[0081] 본 발명의 특정 측면에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 항-CD38 항체는 MOR202 (펠자타맙)이다.

[0082] 실시예에서, 본 발명은 CD38에 특이적인 펠자타맙 (MOR202) 또는 이의 단편 및 본 발명에 따라 사용을 위한 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 나타낸다.

[0083] 특정 실시예에서, CD38에 특이적인 상기 항체 또는 항체 단편은 인간 CD38에 특이적으로 결합하는 분리된 단일클론 항체 또는 항체 단편이다.

[0084] ***약학 조성물***

[0085] 약학적으로 사용되는 경우, CD38에 특이적인 항체 또는 항체 단편은 일반적으로 약학 조성물로 투여된다. 본 발명의 조성물은 바람직하게는 장기 이식의 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 중증도의 치료, 저해 및/또는 감소를 필요로 하는 피험자에서 장기 이식의 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 중증도의 치료, 저해 및/또는 감소에 사용

하기 위한, 펠자타맙 (MOR202) 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물이다.

[0086] 약학적으로 허용가능한 담체는 (예를 들어, 주사 또는 주입에 의해) 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 척수 또는 표피 투여에 적합해야 한다.

[0087] 약학적으로 허용가능한 담체는 조성물을 향상시키거나 또는 안정화시키거나, 또는 조성물의 제조를 용이하게 한다. 약학적으로 허용가능한 담체는 생리학적으로 적합한 용매, 분산 매질, 코팅제, 항박테리아제 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 많은 경우, 조성물에 등장화제, 예를 들어, 당, 만니톨 또는 소르비톨과 같은 다가알콜, 및 염화나트륨을 포함시키는 것이 바람직하다.

[0088] 본 발명의 약학 조성물은 당해 기술분야에 알려진 다양한 경로에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 항체 또는 항체 단편에 대한 선택된 투여 경로는 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 정맥내, 근육내, 피내, 복강내, 피하, 척수 또는 기타 비경구 투여 경로를 포함한다.

[0089] CD38에 특이적인 항체 또는 항체 단편은 바람직하게는 주사가능한 조성물로 제형화된다. 바람직한 측면에서, 본 발명의 항-CD38 항체는 정맥내로 투여된다. 다른 측면에서, 본 발명의 항-CD38 항체는 피하, 관절내 또는 척수내로 투여된다.

[0090] 본 발명의 중요한 측면은 ADCC 및 ADCP에 의한 CD38-발현 항체-분비 세포 (예를 들어, 형질모세포, 형질세포)의 사멸을 매개할 수 있는 약학 조성물이다.

[0091] ***치료 방법***

[0092] 일 실시예에서, 본 발명은 장기 이식의 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 중증도의 치료, 저해 및/또는 감소를 필요로 하는 피험자에서 장기 이식의 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 중증도의 치료, 저해 및/또는 감소에 사용하기 위한, 항-CD38 항체 또는 항체 단편, 또는 항-CD38 항체 또는 항체 단편을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0093] 특정 실시예에서, 장기 이식은 신장, 심장, 간, 폐, 췌장, 위, 피부 및 장 (intestines) 중 하나 이상이다.

[0094] 일 실시예에서, 신장 이식의 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 중증도의 치료, 저해 및/또는 감소를 필요로 하는 피험자에서 신장 이식의 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 중증도의 치료, 저해 및/또는 감소에 사용하기 위한, 항-CD38 항체 또는 항체 단편, 또는 항-CD38 항체 또는 항체 단편을 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0095] 특정 실시예에서, 본 발명은 장기 이식의 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 중증도의 치료, 저해 및/또는 감소에 사용하기 위한, 서열번호: 1의 HCDR1 영역, 서열번호: 2의 HCDR2 영역, 서열번호: 3의 HCDR3 영역, 서열번호: 4의 LCDR1 영역, 서열번호: 5의 LCDR2 영역 및 서열번호: 6의 LCDR3 영역을 포함하는 항-CD38 항체 또는 항체 단편을 제공한다.

[0096] 또 다른 측면에서, 본 발명은 장기 이식의 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 중증도의 치료, 저해 및/또는 감소를 필요로 하는 피험자에서 장기 이식의 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 중증도의 치료, 저해 및/또는 감소에 사용하기 위한, 서열번호: 7의 가변 중쇄 영역 및 서열번호: 8의 가변 경쇄 영역을 포함하는 항-CD38 항체 또는 항체 단편을 제공한다.

[0097] 특정 측면에서, 본 발명은 장기 이식의 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 중증도의 치료, 저해 및/또는 감소를 필요로 하는 피험자에서 장기 이식의 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 중증도의 치료, 저해 및/또는 감소에 사용하기 위한, MOR202 (펠자타맙)을 제공한다.

[0098] 일 실시예에서, 본 발명은 장기 이식을 받은 후 항체-매개 거부 (ABMR) 반응이 있는 피험자에서, CD38 발현 항체 분비 세포 (바람직하게는, 형질 세포)를 고갈시키는데 사용하기 위한 항-CD38 항체 또는 항체 단편을 제공한다.

[0099] 바람직한 실시예에서, 본 발명은 장기 이식을 받은 후 항체-매개 거부 (ABMR) 반응이 있는 피험자에서 순환 항-HLA 항체 및/또는 항-비-HLA 항체의 감소에 사용하기 위한 항-CD38 항체 (예를 들어, MOR202)를 제공한다.

[0100] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 장기 이식을 받은 후 항체-매개 거부 (ABMR) 반응이 있는 피험자에서 이식편 장기에 침착된 항-HLA 항체 및/또는 항-비-HLA 항체의 감소에 사용하기 위한 항-CD38 항체 (예를 들어, MOR202)를 제공한다.

[0101] 추가 측면에서, 본 발명은 신장 이식을 받은 후 피험자에서 ABMR의 증상의 감소에 사용하기 위한 활성 성분으로 항-CD38 항체 (예를 들어, MOR202)를 포함하는 치료제를 제공하며, 증상은 (i) 혈청 크레아티닌 및 추정 사구체 여과율 (eGFR)에 의해 측정된 신장 기능의 악화; (ii) 공여자 특이적 항체의 존재; 및/또는 (iii) 신장의 모세혈관염, 염증 및 보체 (C4d) 침착으로부터 선택된다.

[0102] 또 다른 측면에서, 본 발명은 신장 이식을 받은 후 항체-매개 거부 (ABMR) 반응이 있는 피험자에서 CKD-epi 방정식에 기초한 사구체 여과율 (eGFR)로 표시되는 신장 기능의 회복, 개선 또는 정상화에 사용하기 위한 항-CD38 항체 (예를 들어, MOR202)를 포함하는 예방제 및/또는 치료제를 제공한다.

[0103] 추가 측면에서, 본 발명은 장기 이식의 ABMR 반응의 치료를 필요로 하는 피험자에서 장기 이식의 ABMR 반응의 치료에 사용하기 위한 항-CD38 항체 (예를 들어, MOR202)를 제공하며, 이에 따라 항-CD38 항체 (예를 들어, MOR202)는 적어도 2회 용량, 적어도 5회 용량, 적어도 7회 용량, 또는 적어도 9회 용량으로 투여될 것이다.

[0104] 또 다른 측면에서, 본 발명은 장기 이식의 ABMR 반응의 치료를 필요로 하는 피험자에서 장기 이식의 ABMR 반응의 치료에 사용하기 위한 항-CD38 항체 (예를 들어, MOR202)를 제공하며, 이에 따라 항-CD38 항체 (예를 들어, MOR202)는 2회 용량, 5회 용량, 7회 용량, 또는 9회 용량으로 투여될 것이다.

[0105] 특정 실시예에서, 투여량은 8 mg/kg 또는 그 이상일 것이다. 특정 실시예에서, 투여량은 16 mg/kg일 것이다.

[0106] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 장기 이식의 ABMR의 치료를 필요로 하는 피험자에서 장기 이식의 ABMR의 치료에 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 상기 항체는 주기 1 (C1)에서 2주마다 및 주기 2-6에서 4주마다 투여된다 (0일 및 14일 (주기 1)에 펠자타맙/위약의 투여, 및 이후 4주 간격으로 4주, 8주, 12주, 16주, 및 20주 (주기 2-6)에 투여).

[0107] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 ABMR의 치료에 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 상기 항-CD38 항체는 정맥내로 투여된다.

[0108] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 ABMR의 치료에 사용하기 위한 항-CD38 항체를 제공하며, 상기 항체는 2시간에 걸쳐 정맥내로 투여된다.

[0109] 일 실시예에서, 항-CD38 항체 (예를 들어, MOR202)는 장기 이식 전, 동시에, 및/또는 후에 투여된다.

[0110] 또 다른 실시예에서, 이식 전, 동시에, 및/또는 후에 유효량의 펠자타맙을 개체에게 투여함으로써 이식을 필요로 하는 개체를 치료하는 방법이 제공된다.

[0111] 또 다른 측면에서, 본 발명은 장기 이식의 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험자에서 장기 이식의 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에서 항-CD38 항체 또는 항체 단편의 용도를 제공한다.

[0112] 다른 측면에서, 본 발명은 장기 이식의 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험자에서 장기 이식의 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에서 서열번호: 1의 HCDR1 영역, 서열번호: 2의 HCDR2 영역, 서열번호: 3의 HCDR3 영역, 서열번호: 4의 LCDR1 영역, 서열번호: 5의 LCDR2 영역 및 서열번호: 6의 LCDR3 영역을 포함하는 항-CD38 항체 또는 항체 단편의 용도를 제공한다.

[0113] 다른 측면에서, 본 발명은 장기 이식의 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험자에서 장기 이식의 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에서 서열번호: 7의 가변 중쇄 영역 및 서열번호: 8의 가변 경쇄 영역을 포함하는 항-CD38 항체 또는 항체 단편의 용도를 제공한다.

[0114] 추가 측면에서, 본 발명은 신장 이식의 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험자에서 신장 이식의 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에서 MOR202 (펠자타맙)의 용도를 제공한다.

[0115] 다른 측면에서, 본 발명은 장기 이식의 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험자에서 장기 이식의 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에서, 다른 치료제와 조합한, MOR202 (펠자타맙) 또는 MOR202 (펠자타맙)를 포함하는 약학 조성물의 용도를 제공한다.

[0116] 일 실시예에서, ABMR의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험자에서 ABMR의 치료 및/또는 예방을 위한 스테로이드와 조합한 MOR202의 용도가 제공된다. 다른 측면에서, MOR202는 ABMR의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위해 프로테아좀 저해제 (예를 들어, 보르테조밉 또는 카르필조밉)와 조합하여 투여된다.

[0117] 일 측면에서, 본 발명은 항-CD38 항체를 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 장기 이식의 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험자에서 장기 이식의 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다. 특정 실시예에서, 항체-매개 거부 (ABMR) 반응은 신장 이식편에 대한 것이다.

[0118] 일 실시예에서, 본 발명은 장기 이식의 항체-매개 거부 (ABMR) 반응을 앓고 있는 피험자의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 상기 피험자는 코르티코스테로이드 또는 칼시뉴린 저해제를 포함하는 다른 면역억제 요법 또는 (예를 들어, 리툭시맙 또는 임의의 다른 항-CD20 항체, 또는 항-BAFF 항체를 이용한) B 세포 고갈 요법에 의한 치료에 내성이 있고, 방법은 유효량의 항-CD38 항체 또는 항체 단편의 투여를 포함한다.

[0119] 일 측면에서, 본 발명은 장기 이식을 받은 후 항체-매개 거부 (ABMR) 반응에 민감하거나 또는 취약한 환자에서 예방적 또는 치료적 이점을 달성하기 위해 항-CD38 항체 또는 항체 단편을 이용하는 방법을 제공한다.

[0120] 또 다른 측면에서, 본 발명은 피험자에서 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 발생률 감소, 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 개선, 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 억제, 항체-매개 거부 (ABMR) 반응의 완화, 및/또는 항체-매개 거부 (ABMR) 반응, 및/또는 이의 증상의 발병, 발달, 또는 진행을 지연시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 피험자에게 유효량의 항-CD38 항체를 투여하는 단계를 포함한다. 특히, 항체-매개 거부 (ABMR) 반응은 신장 이식 후이다.

[0121] 바람직한 실시예에서, 본 발명은 항체-매개 거부 (ABMR) 반응과 관련된 DSA의 상승된 수준을 갖는 환자의 치료 방법을 제공한다.

[0122] 다른 측면에서, 본 발명은 공여자-특이적 항체의 존재에 의해 야기된 질환의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 항-공여자 HLA 항체의 존재와 관련된 증상의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다. 추가 측면에서, 본 발명은 HLA에 대한 것이 아닌 항-공여자 항체의 존재와 관련된 증상의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다.

[0123] 다른 실시예에서, 본 발명은 항체-매개 거부 (ABMR)를 앓고 있는 피험자에서 염증 및 C4d 보체 침착을 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 항-CD38 항체 또는 항체 단편 또는 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상의 투여를 포함한다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 방법은 항-HLA 항체의 상승된 수준을 갖는 환자에게 항-CD38 항체를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 측면에서, 본 명세서에 제공된 방법은 이식된 장기에서 C4d 보체 침착물의 상승된 수준을 갖는 환자에게 항-CD38 항체를 투여하는 단계를 포함한다.

[0124] 일 실시예에서, 항체-매개 거부 (ABMR)를 앓고 있는 피험자의 혈청에서 항-HLA 수준의 감소 (변화)는 항-CD38 항체 또는 항체 단편, 또는 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상을 투여한 후 기준선에 비해 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 또는 적어도 50% 이다.

[0125] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 항체-매개 거부 (ABMR)가 있는 개체에서 신장 기능 저하의 예방 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 항-CD38 항체 또는 항체 단편, 또는 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상의 투여를 포함한다.

[0126] 추가 실시예에서, 본 발명은 CD38 발현 세포에 결합하여 이러한 CD38 발현 세포의 고갈을 야기하는 항-CD38 항체 또는 항체 단편을 포함하는 약학 조성물을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 항체-매개 거부 (ABMR)의 치료 방법을 나타낸다.

[0127] 바람직한 실시예에서, 본 발명은 CD38 발현 항체-분비 세포에 결합하여 상기 항체-분비 세포의 고갈을 야기하는 항-CD38 항체 또는 항체 단편을 포함하는 반면 조절 T 세포 및/또는 B 세포 집단이 결여된 약학 조성물을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 ABMR의 치료 방법을 나타낸다.

[0128] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 CD38 발현 항체-분비 세포에 결합하여 상기 항체-분비 세포의 고갈을 야기하나 조절 T 세포의 유의한 고갈은 야기하지 않는 항-CD38 항체 또는 항체 단편을 포함하는 약학 조성물을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 ABMR의 치료 방법을 나타낸다.

[0129] 특정 바람직한 실시예에서, 본 발명은 CD38 발현 항체-분비 세포에 결합하여 이러한 CD38 발현 항체-분비 세포의 고갈을 야기하는 항-CD38 항체 또는 항체 단편을 포함하는 약학 조성물을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 항체-매개 거부 (ABMR)의 치료 방법을 나타내며, 여기서 항체는 NK 세포에서보다 항체-분비 세포에서 유의하게 더 높은 특이적 세포 사멸을 나타낸다.

[0130] 일 실시예에서, 본 발명은 CD38 발현 항체-분비 세포에 결합하여 이러한 CD38 발현 항체-분비 세포의 고갈을 야기하는 항-CD38 항체 또는 항체 단편을 포함하는 약학 조성물을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 항체-매개 거부 (ABMR)의 치료 방법을 나타내며, 여기서 항체-분비 세포의 특이적 세포 사멸은 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%이고, 항체-비-분비 NK 세포의 특이적 세포 사멸은 표준 ADCC 분석에서 결정된 바와 같이 30% 미만, 25% 미만, 20% 미만, 또는 15% 미만이다.

[0131] 일 실시예에서, 본 발명은 항-CD38 항체 또는 항체 단편을 포함하는 약학 조성물을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 항체-매개 거부 (ABMR)의 치료 방법을 나타내며, 여기서 피험자는 면역글로불린 투여 (IVIG), 리툭시맙 투여 및 혈장 교환 (rituximab administration and plasma exchange, PLEX) 중 하나 이상을 포함하는 치료 기준 치료를 받았고, 치료 기준 치료에 대한 피험자의 반응은 효과적이지 않다.

[0132] 또 다른 실시예에서, 치료받을 피험자는 에쿨리주맙(eculizumab), 티모글로불린(thymoglobulin), 보르테조밉(bortezomib), 카르필조밉(carfilzomib), 바실릭시맙(basiliximab), 미코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil), 타크로리무스 (tacrolimus) 및 코르티코스테로이드(corticosteroids) 중 하나 이상을 이용한 면역억제 치료에 추가로 내성이 있거나 또는 획득된 내성을 가진다.

[0133] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 항-CD38 항체 또는 항체 단편을 포함하는 약학 조성물을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 항체-매개 거부 (ABMR)의 치료 방법을 나타내며, 여기서 피험자는 임의의 사전 치료 기준 치료를 받지 않았다.

[0134] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 항-CD38 항체 또는 항체 단편을 포함하는 약학 조성물을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 ABMR의 치료 방법을 나타내며, 여기서 항-CD38 항체의 투여는 조절 CD4+, CD25+, CD127- T 세포의 절대 수에 유의한 변화를 야기하지 않는다.

[0135] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 항-CD38 항체 또는 항체 단편을 포함하는 약학 조성물을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 ABMR의 치료 방법을 나타내며, 여기서 CD8+T 세포/Treg 비는 항체 투여 후에 유의하게 증가하지 않는다.

[0136] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 항-CD38 항체 또는 항체 단편을 포함하는 약학 조성물을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 ABMR의 치료 방법을 나타내며, 여기서 상기 항-CD38 항체 또는 항체 단편의 투여는 클래스 I 및/또는 클래스 II 항-HLA 항체 수준의 감소를 야기한다. 항-HLA 클래스 I 항체는 항-HLA-A, -B 및 -C를 포함한다. 항-HLA 클래스 II 항체는 항-HLA-DR, -DQ (예를 들어, 항-DQ5), 및 -DP를 포함한다.

[0137] 바람직한 실시예에서, ABMR의 치료 방법은 인간 피험자에서 MOR202 (펠자타맙)을 포함하는 약학 조성물의 투여를 포함하며, 상기 투여는 클래스 II 항-HLA 항체 수준, 바람직하게는 항-DQ5 항체 수준의 감소를 야기한다. 바람직한 측면에서, 9회 용량의 MOR202가 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0138] 도 1: 다라투무맙 (Dara) 및 이사툭시맙과 비교하여 CD38 저발현 NK 세포를 결여시키면서 MOR202에 의한 CD38 고발현 MM 형질 세포주의 in vitro에서 특이적 사멸.

도 2: 후기 ABMR에서 펠자타맙의 2 상 파일럿 시험 계획.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0139] **작업예**

[0140] **실시예 1: 후기 항체-매개 신장 동종이식 거부에서 펠자타맙**

[0141] **1.1 연구 설계**

[0142] 이 연구는 후기 활성 또는 만성-활성 ABMR이 있는 신장 이식 수여자에서 완전 인간 항-CD38 단일클론 항체 펠자타맙의 안전성, 내약성(tolerability), 약동학, 약력학 및 효능을 평가하기 위해 설계된 연구자 중심의 파일럿 시험이다.

[0143] 이 시험은 무작위, 대조, 이중-맹검 2 상 파일럿 시험으로 설계되었다. 1차 종료점은 안전성 및 내약성이다. 시험의 단순화된 흐름도는 도 2에 나타내었다.

[0144] **1.2 연구 집단**

[0145] 적응증 생검 (지수 생검; 양성 이식 후 DSA 결과 및 동종이식 기능 및/또는 단백뇨의 느린 악화에 대한 임상 일상 내에서 수행됨)에서 순환 항-HLA DSA 및 후기 (이식 후 ≥180일) 활성 ABMR (밴프 2019 방식에 따름)의 생검 특징을 지닌 약 20명의 신장 이식 수여자가 포함될 것이다. 다른 주요 포함 기준은 이식 후 ≥180일에 >18세의 기능성 이식편 및 추정 GFR (CKD-EPI 방정식에 따른 eGFR) ≥20 ml/min/1.73 m^2 이다. 포함 및 배제 기준은 표 1에 상세히 기재되어 있다.

표 1

포함 및 배제 기준

포함 기준:
자발적인 서면 동의
연령 >18 세 (최대: 70 세)
이식 후 ≥180 일 이후에 기능하는 살아있는 또는 사망한 공여자 동종이식편
eGFR ≥20 ml/min/1.73 m^2 (CKD-EPI 식)
HLA 클래스 I 및/또는 II 항원-특이적 항체 (미리형성된 및/또는 *새로운* DSA).
밴프 2019 분류에 따른 활성 또는 만성 /활성 ABMR (PTC 에서 ±C4d)
분자 ABMR 점수 (MMDx) ≥0.2
배제 기준:
다른 임상 시험에 적극적으로 참여하는 환자
연령 ≤18 세
여성 피험자는 임신 또는 수유 중이거나 또는 적당한 피임 요법을 받고 있지 않다.
ABO-부적합 이식
지수 생검 결과:
밴프 등급 ≥I 로 분류된 T-세포-매개 거부
새로운 또는 재발성 중증 혈전성 미세혈관병증(thrombotic microangiopathy)
폴리오마 바이러스 신병증
새로운 또는 재발성 사구체신염

[0146]

스크리닝 전 ≤3 개월의 급성 거부 치료 다른 CD38 단일클론 항체 (예를 들어, 다라투무맙)를 이용한 이전 치료 연구 치료 전 ≤3개월에 다른 면역조절 단일클론/다클론 항체 (예를 들어, CD20 Ab 리툭시맙, IL-6/IL-6R Ab)를 이용한 이전 치료 총 빌리루빈 >2×정상 상한치 [ULN], 알라닌 트랜스아미나제 및 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제 >2·5×ULN 헤모글로빈 <8 g/dL 혈소판감소증: 혈소판 <100 G/L 백혈구감소증: 백혈구 <3 G/L 호중구감소증: 호중구 < 1.5 G/L 저감마글로불린혈증(Hypogammaglobulinemia): 혈청 IgG <400 mg/dL
강화된 면역억제를 방해하는 활성 바이러스, 박테리아 또는 진균 감염
강화된 면역억제 요법을 방해하는 활성 악성 질환
잠복성 또는 활성 결핵 (양성 QuantiFERON-TB-Gold 검사)
스크리닝의 6 주 이내에 생백신의 투여
알콜 또는 불법 약물 남용의 병력
연구 참여를 방해할 가능성이 있는 심각한 의학적 또는 정신적 질병

[0147]

[0148] **1.3 투여량**

[0149] 피험자는 웹-기반 무작위배정 플랫폼 (www.meduniwien.ac.at/randomizer)을 이용하여 1:1로 무작위배정되어 펠자타맙 (16 mg/kg, i.v. 투여) 또는 위약을 투여받게 될 것이다. 자가면역 질환 (막성 신병증(membranous nephropathy), ClinicalTrials.gov, NCT04145440)에 대해 진행 중인 Ib/IIa 상 임상시험에 대한 PK 모델링의 결과에 기초하여, 환자들은 6개월 동안 펠자타맙을 정맥내 주입으로 투여받게 될 것이다. (막성 신병증 환자와 달리) 이식 환자는 다중-성분 면역억제 기준선 요법을 받고 있으므로, 증가된 감염 위험으로, 제 1 주기 (매주 대신 2주마다)에 대한 투여 간격 연장이 계획된다. 9회 용량 대신, 7회 용량의 펠자타맙을 각 28일의 6회 치료 주기에 걸쳐 16 mg/kg으로 i.v. 투여할 것이다. 투여는 주기 1 (C1)에서 2주마다 및 주기 2-6에서 4주마다 발생한다 (0일 및 14일 (주기 1)에 펠자타맙/위약의 투여, 및 이후 4주 간격으로 4주, 8주, 12주, 16주, 및 20주 (주기 2-6)에 투여).

[0150] 바람직한 환경에서, 피험자는 6개월 동안 펠자타맙 (16 mg/kg, 정맥내 투여) 또는 위약 (0.9% 식염수) (1:1 무작위배정)을 받도록 무작위배정될 것이다 (0일, 7일, 14일, 21일 (주기 1)에 펠자타맙/위약의 투여, 및 이후 4주 간격으로 4주, 8주, 12주, 16주, 및 20주 (주기 2-6)에 투여). 6개월 (24주) 및 12개월 (52주) 후, 연구 참여자들은 후속 동종이식 생검을 받게 될 것이다. 시험의 1차 목표는 12개월에 걸쳐 6개월 치료 과정의 안전성, 약동학 및 약력학 (말초 혈액 PC 및 NK 세포 고갈)을 평가하는 것이다.

[0151] 따라서, 정맥 주입으로 9회 용량의 펠자타맙 또는 위약을 각각 28일에 6회 치료 주기에 걸쳐 적용한다. 투여는 주기 1에서 매주 및 주기 2-6에서 4주마다 발생한다.

[0152] 펠자타맙은 4.8 mL 주사용수로 재구성한 후 10 mM 히스티딘, 260 mM 수크로오스, 0.1% Tween 20, pH 6.0 내 65 mg/mL로 공급될 것이다 (하나의 바이알은 325 mg MOR202를 함유한다). 펠자타맙은 250 mL 0.9% 염화나트륨 용액으로 희석한 후 투여될 것이다 (최종 농도는 1 내지 20 mg/mL 이어야 한다). 위약 (0.9% 염화나트륨)은 주입을

위해 250 mL 생리식염수와 함께 투여될 것이다. 제조된 주입액은 2℃ 내지 8℃에서 최대 24시간 동안 보관될 수 있으며, 실온 (15℃ 내지 25℃)에서 24시간 중 최대 4시간 동안 보관될 수 있다. 투여 전, 펠자타맙/위약 주입물은 사용 전 30 내지 60분 동안 냉장 보관하지 않고 실온에 도달해야 한다.

[0153] 펠자타맙의 처음 2회 주입은 느릴 것이며 (대략 90분), 주입 반응이 발생하지 않으면, 후속 주입에서 주입 시간을 1시간 이하 (최소 30분)로 단축할 수 있다.

[0154] 6개월 (24주) 및 12개월 (52주) 후, 연구 참여자들은 후속 동종이식 생검을 받게 될 것이다. 무작위배정은 ABMR 범주 (활성 ABMR 대 만성/활성 ABMR)에 따라 두 군 사이에 이러한 2가지 조직학적 유형이 있는 환자의 균형을 보장할 것이다. 연구는 편견을 최소화하기 위하여, 이중-맹검 시험으로 설계된다.

[0155] 예비투약(Premedication)

[0156] 주입-관련 반응을 예방하기 위해, 펠자타맙 군에 할당된 환자는 처음 2회의 펠자타맙 주입 (0일 및 14일) 전에 i.v. 예비투약을 받을 것이다. 위약군의 환자는 위약 (0.9% NaCl 용액)을 받을 것이다. 예비투약은 펠자타맙의 주입 전 30분에 투여될 것이며, 각각 (각 100 mL 부피 내) 디펜히드라민 (30 mg), 파라세타몰 (1000 mg), 및 프레드니솔론 (100 mg)으로 이루어질 것이다. 위약군에서, 환자는 3x100 mL NaCl 0.9%를 받을 것이다.

[0157] 연구 기간 동안 하기 약물은 금지된다:

[0158] 리툭시맙, 에쿨리주맙, 프로테아좀 저해제, IVIG, 혈장 교환 또는 면역흡착, 다라투무맙 (Darcalex®) 또는 토실리주맙 (RoActemra®/Actemra®)과 같은 시판되는 CD38 또는 항-IL-6/sIL-6R 단일클론 항체 약물을 포함한 기타 시험용 약물/치료제.

[0159] 연구 기간 동안 하기 약물은 허용된다:

[0160] 칼시뉴린 저해제 (CNI, 타크로리무스 또는 시클로스포린 A), 라파마이신의 포유류 표적 (mTOR) 저해제 (에베로리무스 또는 라파마이신), 미코페놀레이트 모페틸 (MMF)/미코페놀레이트 나트륨; 저용량 코르티코스테로이드 (프레드니솔론 5mg/day)를 이용한 장기간 치료.

[0161] 기준선 면역억제: 후기 ABMR의 진단 시, 아자티오프린 또는 미코페놀산 (MPA) 없이 칼시뉴린 저해제 [타크로리무스 또는 시클로스포린 A (CyA)] 또는 mTOR 저해제 (에베로리무스 또는 라파마이신)로 치료를 받는 모든 수여자는, 면역억제 부족(under-immunosuppression)을 피하기 위해 미코페놀레이트 모페틸을 받을 것이다 (또는, 대안적으로, 장용성-코팅 미코페놀산 (EC-MPA))을 처음에는 하루에 2 x 500 mg (또는 각각 2 x 360 mg)의 용량으로; 단계적으로 내약성이 있는 경우 하루에 2 x 1000 mg (또는 2 x 720 mg)으로 증가시킬 것이다). 타크로리무스는 5 내지 10 ng/mL, CyA는 80-120 ng/mL의 표적 최저 수준을 달성하도록 조정될 것이다. 스테로이드를 중단한 수여자는 저용량 프레드니솔론 (5 mg/day)을 받을 것이다.

[0162] **1.4 효능 평가**

[0163] 시험의 1차 목표는 12개월에 걸쳐 6개월 치료 과정의 안전성, 약동학 및 약력학 (말초 혈액 PC 및 NK 세포 고갈)을 평가하는 것이다. 또한, 효능 (거부의 진행/활성, 혈액 바이오마커) 및 동종이식 기능장애의 임상적 진행을 나타내는 매개변수 (예를 들어, Irish, W et al. 2020, Transplantation, 또는 iBOX score Loupy, A et al, BMJ, 366: 14923, 2019에 기재된 신장 기능 과정)를 이용한 치료의 잠재적 연관에 대한 자료가 제공될 것이다.

표 2

연구 종료점

1 차 결과
기준선 면역억제에 대한 ABMR 이 있는 신장 동종이식 수여자에서 펠자타맙의 안전성 및 내약성
2 차 결과
DSA/면역글로불린 수준 (0 주, 12 주, 24 주, 및 52 주)
- 면역우세(immunodominant) DSA 의 평균 형광 강도(Mean fluorescence intensity, MFI) - 희석 실험으로부터 계산된 면역우세 DSA 수준의 변화
- 검출된 DSA 의 수
- 총 Ig (IgG, IgA, IgM) 및 IgG 하위클래스 (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) - 예방접종 역가의 과정
말초 혈액 내 백혈구 하위집합에 대한 효과 (0 주, 12 주, 24 주, 및 52 주) 또는 (0 주, 1 주, 4 주, 8 주, 12 주, 24 주, 및 52 주)
- 순환 PC, NK 세포, T 및 B 세포 하위집단, 비-교차반응성 CD38 Ab 클론 HIT2 를 이용한 CD38 의 발현
후속 프로토콜 생검의 결과 (24 주 및 52 주)
형태학적 결과:
- ABMR 범주 (활성 vs. 만성 활성 ABMR; C4d+ vs. C4d- ABMR)
- 사구체/세뇨관 모세혈관 미세순환 염증의 정도 (g+ptc 점수)
- 이식 사구체병증(Transplant glomerulopathy) (cg) 및 간질성 섬유증/세뇨관 위축 점수 - 이식편내 보체 활성화 - 이식편내 세포 침윤의 패턴 (NK 세포, PC, T 세포, B 세포)

[0164]

유전자 발현 분석 (Molecular Microscope® Diagnostic System, MMDx)
- ABMR 및 T 세포-매개 거부와 관련된 분자 분류기/점수 - 일반적으로 거부와 관련된 분자 분류기/점수 - 급성 및 만성 신장 손상과 관련된 분자 분류기/점수
- 거부-관련 범주의 원형 분석(Archetypal analysis)
- 병인-기반 전사체(Pathogenesis-based transcripts, PBT) 점수 (세포독성 T 세포 침윤, γ-인터페론 효과, NK 세포 부담, 상피 세포 손상)
거부 또는 면역학적 바이오마커에 대한 효과 (0 주, 12 주, 24 주, 및 52 주)
- 혈액 및 소변 내 CXCL9 및 CXCL10 수준 (Luminex-기반 검출) - 혈액 내 BAFF 수준 (ELISA/Luminex)
전반적인 면역억제 측정에 대한 효과 (0 주, 12 주, 24 주, 및 52 주)
- 혈장 내 토크 테노 바이러스(Torque Teno virus, TTV) 수준 (정량적 PCR)
임상 결과 매개변수 및 대리 종료점에 대한 효과:
- 52 주 동안 eGFR 기울기 (4 주간 측정) - 12 주, 24 주 및 52 주에 iBox 임상 예측 점수
- 52 주 동안 단백질 배설량 (단백질/크레아티닌 비) (4 주간 측정)
- 12 개월 (사망-검열 및 전체) 이식편 및 환자 생존

[0165]

[0166] 주요 종료점 (표 2 참조)은 안전성 및 내약성, DSA의 과정 (및 동시에 총 Ig 및 IgG 하위클래스 수준), PC, NK 세포, 및 T 및 B 세포 하위집단의 말초 혈액 수의 역학 (FACS로 평가됨), 및 거부의 바이오마커 (혈액 및 소변 내 CXCL9 및 CXCL10) 및 전반적인 면역 억제 (토크 테노 바이러스 부하)를 포함한다. 또한, 6개월 및 12개월 신장 동종이식 생검은 6개월 및 12개월 생검에서 병인-기반 전사체 (PBT) 점수 (세포독성 T 세포 침윤, γ-인터페론 효과, 자연 살해 세포 부담, 상피 세포 손상)를 포함하여, 형태학적 (거부 및 만성 손상에 대한 밴프 기준; 보체 활성화/침착의 검출을 위한 면역조직화학 및 NK 세포를 포함한 세포 침윤의 특성화) 및 분자 거부 기준 (분자 ABMR 점수; Molecular Microscope® Diagnostic System을 이용한 마이크로어레이 분석)에 대해 평가될 것이다. 임상 종료점은 단백뇨 및 eGFR 기울기, 및 iBox 임상 예측 점수일 것이며, 둘 다 장기간 동종이식 생존을 정확하게 예측하는 검증된 대리 종료점일 것이다.

[0167] **실시예 2: 실험 방법**

[0168] **2.1 HLA 항체 검출**

[0169] HLA 항체 수준의 평가를 위해, 공개된 프로토콜 (Doberer, K et al.; J Am Soc Nephrol)에 따라 연구의 완료 후 혈청 시료를 평가할 것이다. 간단히 말해서, LABscreen 단일-항원 흐름-비드 분석 (One Lambda)이 항체 검출에 적용될 것이다. 보체 간섭을 방지하기 위해 혈청 시료를 10 mM EDTA와 함께 배양할 것이다. 자료 수집은 LABScanTM 200 흐름 분석기 (Luminex Corporation)를 통해 수행될 것이다. DSA/HLA 항체 수준의 종단적 분석 (longitudinal analysis)을 위해, 비드 분석은 검사 결과의 매일 변화에 따른 영향을 피하기 위해 소급하여 수행될 것이다. 공여자-특이도는 혈청학적 및/또는 저-해상도 또는 고-해상도 공여자/수여자 HLA 유형 (HLA-A, -B, -Cw, -DR, -DQ, -DP)에 따라 정의될 것이다. 검사 결과는 면역우세 DSA의 평균 형광 강도 (MFI)로 기록될 것이다. MFI 역치(threshold) >1,000은 양성으로 간주될 것이다. 펠자타맙 치료가 DSA 수준에 미치는 영향은 MFI의 변화율로 추정될 것이다. DSA 수준의 변화를 더 정확하게 정량화하기 위해, [Doberer K et al. 2020, Transplantation]에 기재된 방법에 따라 추가 희석 실험을 수행할 것이다. 간단히 말해서, 원(raw) DSA MFI 수

준 (면역우세 DSA)을 기반으로 한 비선형 표준 곡선은 치료 시작 전 (모든 시료는 EDTA와 함께 배양됨) 및 24주에 수집된 개개의 환자 혈청의 연속 희석(serial dilution)에 의해 얻어질 것이다. 계산된 표준 곡선에 따르면, 그 다음 항체 수준의 배수 변화는 희석되지 않은 12주, 24주 및 52주 시료에 대해 동일한 실험에서 검출된 DSA MFI 수준으로부터 계산될 것이다.

[0170] **2.2 면역글로불린 수준**

[0171] 총 IgG, IgM 및 IgG 하위클래스는 BN™ II 분석기 (Siemens Healthineers)에서 면역비탁계측기 (immunonephelometry)를 적용하여 혈청에서 평가될 것이다.

[0172] **2.3 이식 생검**

[0173] 응고 장애 또는 80% 이하의 혈소판 수의 배제 후, 24주 및 52주 (연구 종료 방문)에 추적 생검을 수행할 것이다. 초음파-유도 경피 기법을 이용하여 국소 마취 (리도카인) 하에 생검을 수행할 것이다. 조직형태학은 표준 방법론을 적용하여 파라핀-끼워넣은 절편(paraffin-embedded sections)에서 평가될 것이다. 끼워넣은 조직 블록은 일련의 절편화 (5-mm 두께), 및 헤마톡실린 및 에오신 염색, 및 일상적 평가 및 거부 등급 분류를 위한 과요오드산-쉬프(Schiff) 염색을 거친다. 면역조직화학적 C4d 염색의 경우, 다클론 항-C4d 항체 (BI-RC4D, Biomedica)를 사용할 것이며, 밴프 방식 (Loupy, A et al. 2020, American Journal of Transplantation: ajt.15898)에 따라 세뇨관주위 모세혈관(peritubular capillary)을 따른 최소 면역조직화학적 염색 (C4d 밴프 점수 ≥1)은 양성으로 간주될 것이다. 또한, 세뇨관주위 모세혈관 기저막 (MLPTC)의 다층화의 검출을 위해 전자현미경으로 생검을 평가할 것이다. 또한, 모든 생검은 국제적으로 검증된 Molecular Microscope® Diagnostic System MMDx 플랫폼을 이용하여, 밴프 방식에 의해 제안된 마이크로어레이를 이용하여 분석될 것이다. 거부 [ABMR, T 세포-매개 거부 (TCMR), 모든 거부], 염증 (전체 장애 점수) 또는 만성 손상 (위축/섬유증 점수)과 관련된 기계-학습 유래 병변-기반 분류기를 기반으로 철저하게 검증된 분자 점수는 1529 생검의 참조 세트를 이용하여 생성될 것이다. 밴프 2019 방식에 따른 ABMR의 분류의 경우, 모든 생검 결과는 분자 결과의 맥락에서 분석될 것이다. ABMR은 형태학적 (조직형태학, 면역조직화학, 전자현미경) 및 철저하게 검증된 분자 기준: (i) 급성 또는 만성 조직 손상의 증거, (ii) 혈관 내피와의 현재/최근 항체 상호작용의 증거, 및 (iii) DSA의 혈청학적 증거를 기반으로 정의될 것이다.

[0174] **2.4 신장 기능**

[0175] eGFR은 만성 신장 질환 역학 협력 (CKD-EPI) 방정식 (mL/min/1.73m^2)을 이용하여 평가될 것이다. 단백질 배설량은 단회뇨(spot urine)의 단백질/크레아티닌 비 (mg/g)로 기록될 것이다.

[0176] **2.5. 거부의 면역학적 바이오마커**

[0177] 케모카인 검출을 위해, Muhlbacher, J, et al. (2020, Front Med, 7: 114)에 의해 기재된 Luminex-기반 프로토콜이 사용될 것이다. 케모카인 (C-X-C 모티프) 리간드 (CXCL)9 및 CXCL10의 정량화를 위해, 혈청 시료를 10 mM EDTA로 조정하여 보체 간섭을 방지할 것이다. 제조업체의 지침에 따라 다중화 Human ProcartaPlex Simplex Immunoassays (Thermo Fisher Scientific)를 이용하여 희석되지 않은 시료를 이중으로 측정할 것이다. Luminex 200 기기 (Luminex Corp.)에서 면역분석을 수행할 것이다. 소변 결과는 크레아티닌 배설량으로 표준화되어 pg (케모카인)/mg (크레아티닌)으로 표시될 것이다. 진행 중인 동종이식 손상의 정도를 나타내는 수여자 혈장 시료에서 dd-cf DNA의 수준은 Illumina MiSeq 시퀀서 (Illumina Inc)의 차세대 시퀀싱으로 검출된 정의된 단일 뉴클레오티드 다형성 세트의 검출을 기반으로 하는, 표준 기술을 이용하여 검출될 것이다.

[0178] **2.6 면역 세포 모니터링 및 백혈구 하위집단**

[0179] 만성 항체 매개 거부의 기본 기전, 특히 말초 T- 및 B-세포 하위집합의 역할은 완전히 밝혀지지 않았다. 따라서, 펠자타맙을 이용한 요법 중 면역 표현형의 예기되는 모니터링은 CD38이 표적화될 때 면역-조절 경로에 대한 영향을 밝히는 유망한 방법이다. 또한, 형질 세포 및 NK 세포 수의 평가는 항-CD38 항체의 약력학적 효과를 모니터링할 수 있다. 백혈구 (하위) 집단의 모니터링을 위해, 표현형 분석을 위한 재현가능한 면역 모니터링 패널이 사용될 것이다 (예를 들어, 유세포 분석용 DuraClone®). DuraClone 키트에서 미리-정의된 분석 튜브는 즉시 사용할 수 있는 건조된-하향 항체 패널이 있는 층을 함유한다. 튜브당 최대 10개의 상이한 단일클론 항체는 전혈 시료에 존재하는 백혈구 (예를 들어, T 세포, B 세포, NK 세포 하위집합) 하위집단을 식별할 수 있다.

[0180] 면역 세포를 모니터링하기 위해, 혈액, 림프절, 골수, 비장, 및 이식편으로부터의 세포를 LIVE/DEAD Fixable Aqua Dead Cell Stain Kit (Life Technologies)로 염색한다. 그 다음, 세포를 인간에 대한 하기 mAbs 중 하나

이상으로 염색할 것이다: CD3, CD4, CD8, CD14, CD20, CD25, CD27, CD28, CD38, CD56, CD95, CD127, CD159a, CD278 (ICOS), CD279 (PD-1), IgM, IgG, CXCR5, 및 - 고정 후 - Ki67 및 FoxP3. 시료는 유세포 분석기로 수집하며, 표준 소프트웨어 (예를 들어, FlowJo v9.6.)를 이용하여 CD38+ B 세포 및 형질 세포, CD8+ T 세포 및/또는 CD4+, CD25+, CD127- T 세포의 백분율을 분석한다.

[0181] **2.7 유전자 발현 분석**

[0182] 유전자 발현 분석을 위해, 5 mL의 혈액을 PAXgene Blood RNA 튜브에 수집하며, 소급적 분석(retrospective analysis)까지 -80℃에서 보관할 것이다. 이 튜브는 초-저온에서 장기간 보관하는 동안 혈액 내 RNA의 안정화를 위해 설계된다. 유전자 발현 패턴 분석 (마이크로어레이 분석)을 말초 혈액에서 수행하여 펠자타맙이 항체-생성 세포에 미치는 영향을 평가하고, B-세포 수용체 신호전달 경로의 일부로 주석달린(annotated) 유전자를 분석할 것이다.

[0183] **2.8 토크 테노 바이러스 (TTV) 정량화**

[0184] TTV 분석을 위해, NucliSENS easyMAG 플랫폼 (bioMerieux)을 이용하여 혈장 시료로부터 DNA를 추출하며, 50 μL의 용출 완충액에서 용출한다. TTV DNA는 예를 들어 Schiemann, M et al. (2017, Transplantation, 101: 360-367)에 의해 기재된 바와 같이 TaqMan 실시간 PCR에 의해 정량화될 것이다. 정량적 PCRs은 5 μL의 추출된 DNA, 400 nM의 각 프라이머, 및 80 nM의 프로브를 함유하는, 2 X TaqMan Universal PCR Master Mix를 이용하여 25 μL의 부피로 수행될 것이다. 열 순환은 CFX96 Real-time System (Bio-Rad)을 이용하여 50℃에서 3분 동안 시작한 후, 95℃에서 10분, 그 다음 95℃에서 15초, 55℃에서 30초, 및 72℃에서 30초 동안 45 주기로 반복될 것이다. 결과는 복제/mL로 기록될 것이다.

[0185] **2.9 백신접종 역가의 과정**

[0186] 볼거리(mumps), 홍역(measles) 및 풍진(rubella) (MMR)에 특이적인 혈청 IgG 역가는 표준 ELISA 기법으로 분석될 것이다.

[0187] **2.10 생물학적 물질의 수집 (외부 일상 모니터링)**

[0188] 혈장 (10 mL; 케모카인, TTV 부하), 혈청 (10 mL; HLA 항체 연구), 전혈 (10 mL; 유세포 분석기, 유전자 발현 분석용 RNA) 및 소변 (10 mL)은 연구 시작 전 (0일), 6개월 후 및 12개월 후에 수집될 것이다 (3x30 mL 말초 혈액). 마지막으로, 펠자타맙 농도 및 ADA의 측정을 위해, 매 연구 방문 시 혈청을 얻을 것이다 (방문당 5 mL 말초 혈액; 총 18회 방문).

[0189] **실시예 3: 신장 이식을 받는 비인간 영장류에서 ABMR의 예방 및 치료에 대한 MOR202의 안전성 및 효능**

[0190] **3.1 실험 NHP 모델**

[0191] 이 연구는 고도로 감작된 비인간 영장류 신장 이식 모델에서 탈감작화 (예를 들어, 미리형성된 항체의 저하), ABMR 및 급성 이식 후 ABMR의 예방에 대한 MOR202의 안전성 및 효능을 조사하는 것이다 (참조 Kwun J. et al. J Am Soc Nephrol. 2019 Jul;30(7):1206-1219). 또한, 반등 공여자-특이적 항체 (DSA) 및 후기/만성 ABMR의 예방에 대한 MOR202의 장기간 효과를 평가한다.

[0192] **3.1.1 CD38 발현**

[0193] 수여자 동물의 BM, 비장, 림프절 및 혈액으로부터의 형질 세포에서 CD38의 발현 수준 및 MOR202와의 교차-반응성을 분석할 것이다. 적혈구에서 CD38 발현 수준을 검사하여 빈혈 위험을 추정할 것이다.

[0194] **3.1.2 MOR202를 이용한 탈감작화**

[0195] 동종감작화의 경우, 수컷 레서스 마카크(rhesus macaques)(히말라야 원숭이)는 [Burghuber CK et al. Am J Transplant 19: 724-736]에 기재된 바와 같이, 8주 간격으로 배치된 2번의 연속 피부 이식을 통해 MHC-불일치 공여자에 대해 감작화될 것이다. 대략적으로, 제 2 피부 이식 후 8-12주에, 원숭이를 16 mg/kg의 MOR202로 4주 동안 치료한다. 그 다음, 동종항체 수준을 측정한다. 탈감작화의 수준은 프로테아좀 저해제 (보르테조밉/카르필조밉)를 단독으로 이용하거나 또는 보조자극 차단(costimulation blockade)과 함께 이용하는 탈감작화 전략의 결과와 비교할 것이다 (Kwun J. et al. Blood Adv. 2017 Nov 14; 1(24): 2115-2119). CMV 역가는 약물 치료를 완료하기 전과 후에 측정될 것이다. 면역 세포를 모니터링하기 위해, 혈액, 림프절, 골수, 비장, 및 이식편으로부터의 세포를 유세포 분석기로 평가할 것이다.

[0196] **3.1.3 탈감작화 치료 후 ABMR의 예방 및 치료에 대한 MOR202의 효능**

[0197] 동물은 이들의 동일한 피부 이식 공여자로부터 신장 이식을 받게될 것이며, rATG, 타크로리무스, 스테로이드를 이용한 항-거부 면역억제 외에도, 4주 동안 매주 MOR202를 받을 것이다. 신장 이식은 기본적으로 Burghuber CK, et al (Am J Transplant. 2016;16(6):1726-1738)에 의해 기재된 대로 수행될 것이다. 형질 세포 집단의 고갈을 위해, 감작된 레서스 원숭이를 매주 MOR202로 치료할 것이다. 대조군 동물은 신장 이식 전에 치료를 받지 않았다. CD38은 활성화된 B 세포 및 T 세포 집단을 포함하여 조혈(hematopoietic) 및 비조혈(nonhematopoietic) 세포에서 발현되기 때문에, 순환 B 및 T 세포 집단은 FACS로 평가될 것이다. 이들은 순환 B 세포, IgG+ B 세포 및 기억 B 세포 (IgG+CD27+CD20+), 및 CD4 및 CD8 T 세포의 천연(naive) (CD28+CD95-), 중앙 기억 (CD28+CD95+), 및 작동체 기억(effector memory) (CD28-CD95int) 하위집합을 포함한다.

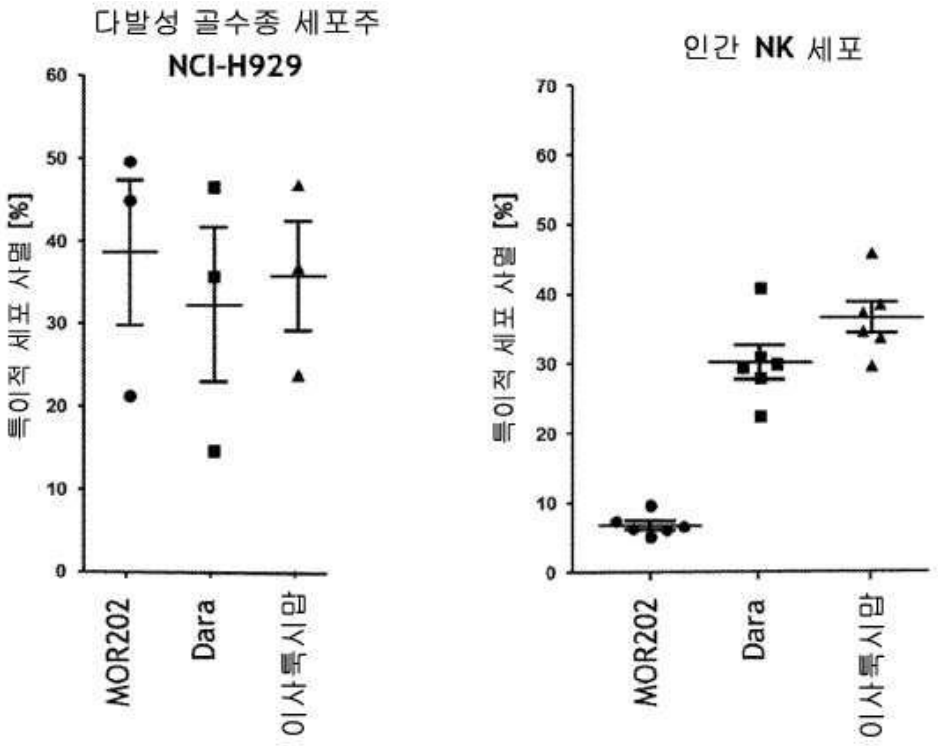
[0198] 신장 생검을 1개월, 3개월, 6개월 및 희생 시점에 수집하며, (면역)조직학으로 분석하고, 밴프 기준에 따라 점수를 매길 것이다. 이식 후 공여자 특이적 항체 (DSA)는 이후 매주 측정될 것이다. 상승된 혈청 크레아티닌을 나타내는 반등 DSA가 있는 동물도 1개월 동안 MOR202로 치료될 것이다. 여포(follicular) 헬프 T 세포, 형질 세포 (BM, LN, 및 혈액), 및 형질모세포 (혈액 및 LNs)를 포함하여 세포성 및 체액성 면역 반응을 분석할 것이다. 필요에 따라 추가 신장 이식 생검이 수집될 것이다. H&E, PAS 및 C4d 염색을 수행하여 무증상(subclinical) 거부 및 C4d 침착을 모니터링할 것이다.

[0199] **3.1.4 DSA 모니터링**

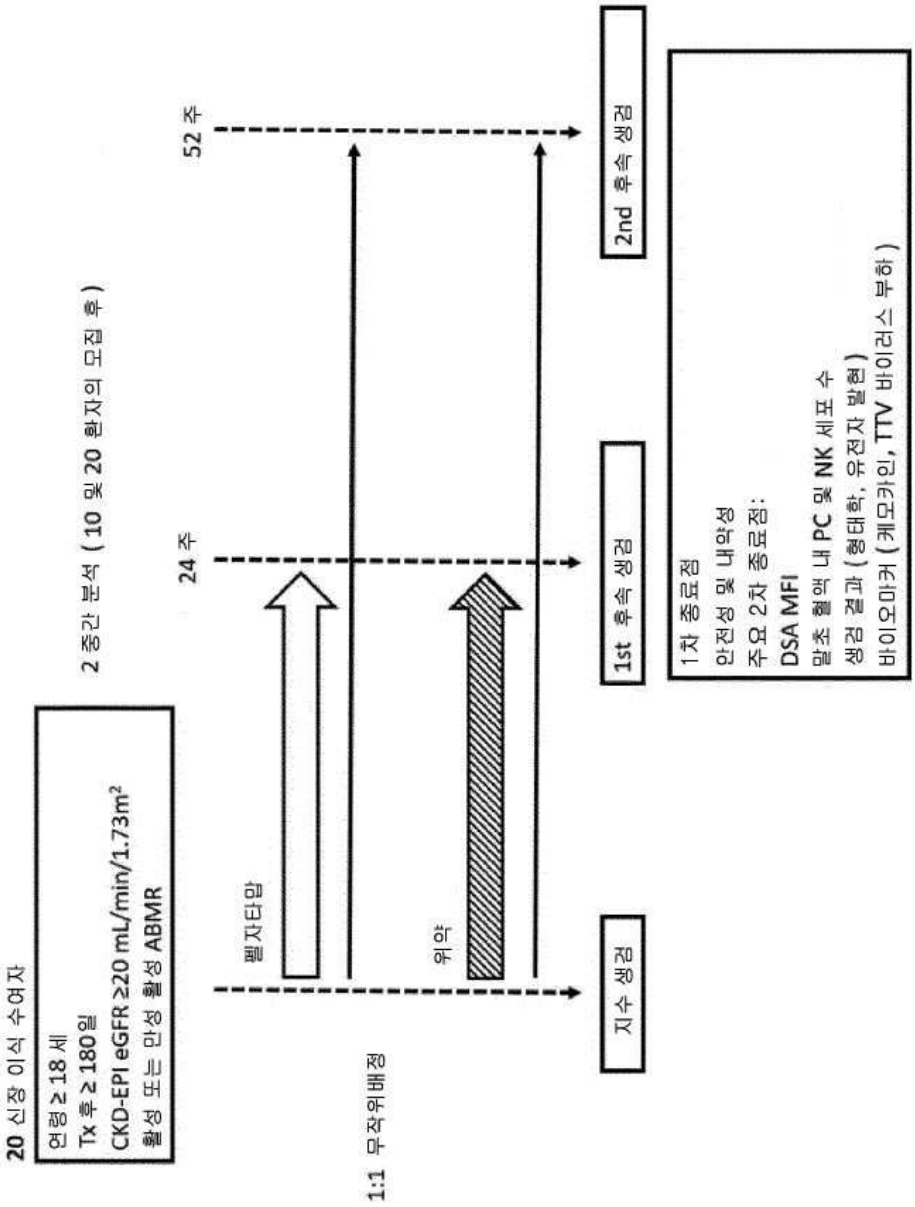
[0200] DSA 수준은 Burghuber CK et al. (Am J Transplant 19: 724-736)에 의해 기재된 공여자 림프구 및 수여자 혈청을 이용하여 흐름 교차일치를 통해 매주 지속적으로 측정될 것이다. 간략하게, 공여자 PBMC 또는 비장세포를 수여자 혈청과 함께 배양하고, 세척한 다음, FITC-표지된 항-원숭이 IgG, 항-CD20 mAb 및 항-CD3 mAb로 염색할 것이다. T 세포 또는 B 세포에 대한 항-원숭이 IgG의 평균 형광 강도 (MFI)를 측정하고, 미리감작된 시점으로부터의 MFI 변화로 표시할 것이다. NHP 혈청 동종항체는 교차반응성 항체를 검출하기 위해 단일 HLA 항원 비드 (LABScreen Single Antigen; One Lambda)를 사용하는 인간 고체상 Luminex 분석을 이용하여 측정할 수도 있다.

도면

도면1



도면2



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> MORPHOSYS AG

<120> ANTI-CD38 ANTIBODIES FOR USE IN THE TREATMENT OF ANTIBODY-MEDIATED TRANSPLANT REJECTION

<130> MS321EP-Prov

<140><141><160> 11

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1

Ser Tyr Tyr Met Asn

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<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> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 3

Asp Leu Pro Leu Val Tyr Thr Gly Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 4

Ser Gly Asp Asn Leu Arg His Tyr Tyr Val Tyr

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 5

Gly Asp Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 6

Gln Thr Tyr Thr Gly Gly Ala Ser Leu

1 5

<210> 7

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 7

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

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

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

<210> 8

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 8

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

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

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Thr Gly Gly Ala Ser Leu
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105

<210> 9

<211> 300

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Met Ala Asn Cys Glu Phe Ser Pro Val Ser Gly Asp Lys Pro Cys Cys
1 5 10 15

Arg Leu Ser Arg Arg Ala Gln Leu Cys Leu Gly Val Ser Ile Leu Val
20 25 30

Leu Ile Leu Val Val Val Leu Ala Val Val Val Pro Arg Trp Arg Gln
35 40 45

Gln Trp Ser Gly Pro Gly Thr Thr Lys Arg Phe Pro Glu Thr Val Leu
50 55 60

Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Ile His Pro Glu Met Arg His Val
65 70 75 80

Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys Gly Ala Phe Ile Ser Lys
85 90 95

His Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr Gln Pro Leu Met Lys Leu
100 105 110

Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Ile Leu Leu Trp Ser Arg Ile
115 120 125

Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val Gln Arg Asp Met Phe Thr
130 135 140

Leu Glu Asp Thr Leu Leu Gly Tyr Leu Ala Asp Asp Leu Thr Trp Cys

145 150 155 160

Gly Glu Phe Asn Thr Ser Lys Ile Asn Tyr Gln Ser Cys Pro Asp Trp
165 170 175
Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser Val Phe Trp Lys Thr Val
180 185 190
Ser Arg Arg Phe Ala Glu Ala Ala Cys Asp Val Val His Val Met Leu
195 200 205
Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys Asn Ser Thr Phe Gly Ser
210 215 220

Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys Val Gln Thr Leu Glu Ala
225 230 235 240
Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser Arg Asp Leu Cys Gln Asp
245 250 255
Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile Ser Lys Arg Asn Ile Gln
260 265 270
Phe Ser Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp Lys Phe Leu Gln Cys Val
275 280 285

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

<210> 10

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 10

caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttttct tcttattata tgaattgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcggt atctctggtg atcctagcaa tacctattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatctt 300

cctcttgttt atactggttt tgcttattgg ggccaaggca ccctggtgac ggttagctca 360

<210> 11

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 11

gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatct tcgtcattat tatgtttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat tctaagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagacttat actggtggtg cttctcttgt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327