



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0054608
(43) 공개일자 2022년05월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2863 (2013.01)
A61P 1/16 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7007746
(22) 출원일자(국제) 2020년09월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년03월08일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2020/058114
(87) 국제공개번호 WO 2021/044287
국제공개일자 2021년03월11일
(30) 우선권주장
62/895,107 2019년09월03일 미국(US)

(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
콜맨, 라우라
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼
리서치, 인크.
메이어스, 씨. 다니엘
미국 01460 매사추세츠주 리틀톤 애플 리지 레인
7
(74) 대리인
양영준, 이상영

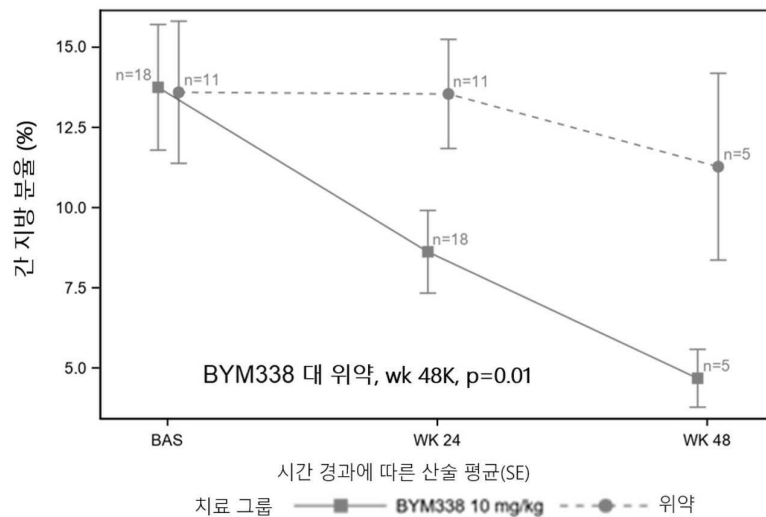
전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 ActRII 수용체 길항제를 포함하는 간 질환 또는 장애 치료제

(57) 요약

본 개시는 간 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하거나 예방하기 위한 ActRII 길항제, 예를 들어, ActRIIA 및/또는 ActRIIB 길항제, 예를 들어, 항-ActRII 수용체 항체, 또는 이의 항원 결합 단편, 예를 들어, 비마그루맵을 제공한다. 본 개시는 또한 간 질환 또는 장애를 치료 또는 예방함에 있어서 이러한 ActRII 길항제 및 적어도 하나의 추가 치료제를 포함하는 약학적 조합물에 관한 것이다.

대표도 - 도10



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자

로우베노프, 로넨

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마 아게

트리필리프, 에스텔레

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마 아게

명세서

청구범위

청구항 1

간 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하거나 예방하기 위한 방법으로서, 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

만성 간 질환 또는 장애(예: NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 또는 간 섬유증의 발생을 지연시키거나, 정지시키거나, 감소시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 이의 발생을 지연시키거나, 정지시키거나, 감소시키기 위한 방법으로서, 액티빈 수용체 II형(ActRII)의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 간 지방증, 소엽 염증, 및 간세포 풍선화로부터 선택된 적어도 하나의 병태를 갖는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 간 지방증을 갖는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 간 질환 또는 장애는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 간 질환 또는 장애는 비알코올성 지방간염(NASH)인, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 간 질환 또는 장애는 간 섬유증인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계는, ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 투여하기 전 상기 대상체의 간 지방 분율에 비해, 상기 대상체에서 간 지방 분율을 감소시키는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 투여하는 단계는 NAFLD 활성 점수(NAS)를 적어도 1점, 적어도 2점, 또는 적어도 3점만큼 감소시키는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 투여하는 단계는 간지방증, 간 염증, 및 간세포 풍선화 중 적어도 하나를 적어도 NAS 1점만큼 감소시키는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 당뇨병 환자, 비만증 환자, 또는 대사 증후군 또는 다른 대사 장애 환자인, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 2형 당뇨병을 갖는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 2형 당뇨병에 대한 표준 치료법 치료를 동시에 받고 있는, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 표준 치료법 치료는 메트포르민, DPP4 억제제, 메트포르민/DPP4 억제제, 설폰닐우레아, 티아졸리딘디온, GLP-1 수용체 작용제, SGLT2 억제제, 인슐린 요법으로부터 선택되는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제는 ActRIIA 및/또는 ActRIIB 길항제인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제는 ActRIIA 및 ActRIIB 길항제인, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, ActRIIA/ActRIIB 길항제는 항-ActRII 항체 또는 이의 기능적 단편인, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 ActRIIA/ActRIIB-결합 항체는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법:

- a) 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3의 3개의 CDR을 포함하는 항체;
- b) 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6의 3개의 CDR을 포함하는 항체;
- c) 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3의 3개의 CDR 및 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6의 3개의 CDR을 포함하는 항체;
- d) 서열번호 8을 포함하는 HC 도메인을 포함하는 ActRIIA/ActRIIB-결합 항체;
- e) 서열번호 7을 포함하는 LC 도메인을 포함하는 ActRIIA/ActRIIB-결합 항체;
- f) 서열번호 8을 포함하는 HC 도메인 및 서열번호 7을 포함하는 LC 도메인을 포함하는 ActRIIA/ActRIIB-결합 항체;
- g) 서열번호 9를 포함하는 VL 도메인을 포함하는 ActRIIA/ActRIIB-결합 항체;
- h) 서열번호 10을 포함하는 VH 도메인을 포함하는 ActRIIA/ActRIIB-결합 항체;
- i) 서열번호 9를 포함하는 VL 도메인 및 서열번호 10을 포함하는 VH 도메인을 포함하는 ActRIIA/ActRIIB-결합 항체;
- j) ActRIIB의 하기 에피토프 각각에 결합할 수 있는 항체:
 - (i) WLDDFN (서열번호 11) 및
 - (ii) CEGEQDKRLHCYASW (서열번호 15);
- k) ActRIIB의 하기 에피토프 각각에 결합할 수 있는 항체:
 - (i) WLDDFN (서열번호 11)
 - (ii) CEGEQDKRLHCYASW (서열번호 15) 및
 - (iii) GCWLDDFNC (서열번호 12);

1) 하기 에피토프에 결합할 수 있는 항체:

- (i) WLDDFN(서열번호 11)으로 이루어진 에피토프 및
- (ii) CEGEQDKRLHCYASW(서열번호 15)로 이루어진 에피토프.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, ActRIIA/ActRIIB 길항제는 비마그루맵인, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 약 3 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 비마그루맵을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, 약 10 mg/kg의 비마그루맵을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 비마그루맵은 4주마다 투여되는, 방법.

청구항 23

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 비마그루맵은 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 또는 적어도 12개월 동안 4주마다 투여되는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 추가 치료제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, ActRIIA/ActRIIB 길항제를 간 질환의 치료 또는 예방을 위한 적어도 하나의 추가 치료제와 조합하여 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 적어도 하나의 추가 치료제는 FXR 작용제(예: 트로피펙서, 니두펙서, 오베티콜산(6 α -에틸-케노테옥시콜산), 실로펙서(GS-9674, Px-102), TERN-101 (LY2562175), EYP001 (PXL007), EDP-305, AKN-083 (Allergan), INT-787 (Intercept), INT-767 (Intercept), AGN-242256 (Allergan), MET409 (Metacrine), 스테아로일-CoA 불포화효소-1 (SCD-1) 억제제(예: 아라키딜 아미도 콜라노익산(Aramchol™)), THR- β 작용제(예: MGL-3196 (Resmetirom), VK-2809, MGL-3745 (Madrigan)), 갈락틴-2 억제제(예: GR-MD-02/ 벨라펙틴), PPAR 작용제(예: 사로글리타자, 셀라텔과, 엘라피브라노, 라니피브라노, 로베글리타존, IVA337 (Inventiva), CER-002 (Cerenis), GLP-1 작용제(예: 엑세나티드, 리라글루티드, 세마글루티드, NC-101 (Naia Metabolic), G-49 (Astrazeneca), ZP2929 (BI/Zealand), PB-718 (Peg Bio), FGF 작용제(예: 페그벨페르민(ARX618), BMS-986171, NGM-282, NGM-313, YH25724, 티르제파티드, 피루브산염 합성효소 억제제(예: 니타족사니드), 세포자멸사 신호 조절 키나아제 1 (ASK1) 억제제(예: 셀론세르티프(GS-4997), GS-444217), 아세틸-CoA 카복실라아제 (ACC) 억제제(예: 피르코스타트(GS-0976), PF-05221304, 겐카벤(Gemphire)), FXR 작용제(M480 (Metacrine), NTX-023-1 (Ardelyx), INV-33 (Innovimmune)), CCR 억제제(예: AD-114 (AdAlta), 베르틸리무맵(Immune), CM-101 (ChemomAb), CCX-872 (ChemoCentryx), 세니크리비록), 티아졸리딘디온(예: MSDC-0602K, Pioglitazone), 나트륨-글루코스 공수송체-2 및 1 (SGLT1/2) 억제제(예: 레모글리플로진, 루세오글리플로진, 다파글리플로진), DPP-4 억제제(시타글립틴, 삭사글립틴, 빌다글립틴, 리나글립틴, 에보글립틴, 제미글립틴, 아나글립틴, 테벨리글립틴, 알로글립틴, 트렐라글립틴, 오마리글립틴, 고소글립틴, 두토글립틴), 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 서열 목록
- [0002] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 상기 서열 목록은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 2020년 7월 14일에 생성된 상기 ASCII 사본의 명칭은 PAT058683-WO-PCT_SL.txt이며, 그 크기는 10,864바이트이다.
- [0003] 기술 분야
- [0004] 본 개시는 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제, 예를 들어 액티빈, 성장 분화 인자(GDF), 골 형태형성 단백질(BMP), 및/또는 미오스타틴이 인간 ActRII 수용체에 결합하는 것을 길항할 수 있는 분자, 예를 들어 ActRIIA 및/또는 ActRIIB에 대한 길항제 항체, 예를 들어, 항-ActRIIA 수용체 항체, 예를 들어 간 질환 또는 장애를 예방 또는 치료하는 방법에 사용하기 위한 비마그루맵(bimagrumab)에 관한 것이다. 본 개시는 또한 간 질환 또는 장애를 예방 또는 치료하는 방법으로서, ActRII 수용체 길항제의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 이를 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0005] 본 개시는 또한 a) 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제, 예를 들어 액티빈, 성장 분화 인자(GDF), 골 형태형성 단백질(BMP), 및/또는 미오스타틴이 인간 ActRII 수용체에 결합하는 것을 길항하는 분자, 예를 들어 ActRIIA 및/또는 ActRIIB 길항제, 예를 들어 항-ActRII 수용체 항체, 예를 들어, 비마그루맵; 및 b) 적어도 하나의 추가 치료제를, 임의로 약학적으로 허용 가능한 담체의 존재 하에 포함하는 약학적 조합물, 및 이들을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 개시는 간 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 이러한 약학적 조합물의 용도를 비롯하여, 이러한 조합물을 포함하는 조성물, 방법, 용도 및 요법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0006] 비알코올성 지방간 질환(NAFD)은 서구에서 만성 간 질환의 가장 흔한 원인 중 하나이다(Ratziu 등의 문헌[J Hepal. 2010 Aug;53(2):372-84]). NAFD의 주요 단계는 1- 과량의 지방이 지방증의 과정을 거쳐 간 세포에 축적되는 단순 지방간(간 지방증)(즉, 지질이 세포 내에 비정상적으로 유보되는 것); 2- 간 지방증이 지방간염으로 불리는 진행성 간 염증(간염)으로 전환되는, NAFD의 더 심각한 형태인 비알코올성 지방간염(NASH); 3- 간에 지속적인 염증이 존재하여 간 세포 및 혈관 주위에 섬유성 흉터 조직이 생성되는 섬유증, 및 4- 이러한 손상이 영구적이고 간부전 및 간암(간세포 암종; HCC)으로 이어질 수 있는 간경변증(cirrhosis)이다. 간 이식은 간부전을 동반하는 진행성 간경변증에 대한 유일한 치료이며, NASH를 앓고 있는 사람들을 대상으로 한 이식이 점점 더 늘어나고 있다.
- [0007] NASH의 진단에 필요한 모든 요소는 지방증, 소염 염증, 및 간세포 풍선화이며, 섬유증도 일반적으로 관찰된다. NAFD 활성 점수(NAS)는 치료를 시도하는 동안 NAFD의 변화를 측정하기 위한 도구로서 개발되었다. 점수는 지방증(0-3), 소염 염증(0-3), 및 풍선화(0-2)에 대한 점수의 가중되지 않은 합으로서 계산된다.
- [0008] 전 세계 NAFD 유병률 추정치는 6.3%-33% 범위이며, 일반 모집단에서의 중앙값은 20%이다. NASH의 추정 유병률은 3-5% 범위로 더 낮다(Younossi 등의 문헌[Hepatology, Vol. 64, No. 1, 2016]). NASH는 지난 수십 년 동안 유병률이 증가하는 전 세계적인 문제이다. NASH는 대사 증후군 및 2형 당뇨병과 고도로 연관되어 있다.
- [0009] 또한, 심혈관성 사망률은 NASH 환자에서 중요한 사망 원인이다.
- [0010] 액티빈 2형 수용체(ActRIIA 및 ActRIIB, 통칭하여 ActRII로 약칭함)는 미오스타틴, GDF-11, 및 액티빈과 같은 형질전환 성장 인자 베타(TGF- β) 상과에 속하는 리간드에 대한 신호를 조절한다. 미오스타틴, 액티빈 A, 및 GDF-11은 골격근 성장의 음성 조절자로서, ActRII 수용체 신호 전달 경로를 통해 작용하여 근육 단백질 합성과 근세포의 분화 및 증식을 억제한다.
- [0011] 재조합 인간 단클론 항체인 비마그루맵(국제 일반명(INN) 9711, BYM338 또는 MOR08159로도 알려짐)은 이의 I 친연 리간드인 미오스타틴 또는 액티빈보다 더 높은 친화도로 ActRII에 경쟁적으로 결합한다. 비마그루맵은 WO2010/125003에 개시되어 있으며, 이는 본원에 참조로서 통합된다. WO2010/125003에 개시된 비마그루맵 서열은 표 1에 열거되어 있다. 비마그루맵은 건강한 자원자, 산발성 봉입체 근염(sIBM) 환자, 및 근육감소증 환자에서 골격근량의 유의한 증가를 나타냈다. 이전 연구에서, 바이마그루맵의 1회 투여량은 자기 공명 영상으로 측정했을 때, 10주 후에 건강하고 마른 성인에서 대퇴근의 부피를 약 6% 증가시켰고, 비슷한 정도로 체지방량을 감소시켰다(Roubenoff 및 Papanicolaou의 문헌[New treatments for muscle wasting: an update on bimagrumab and other treatments. Abstract at ICFSR 2015]). 비마그루맵의 1회 투여량은 과체중/비만 전-당뇨병성 환자에서 체성분에 상당한 영향을 미쳤는데, 체지방량은 최대 약 8% 감소하였고 체지방은 약 3%(DXA) 증가하였다(Garito

등의 문헌[Diabetes Obes Metab. 2018 Jan;20(1):94-102]).

[0012] 현재, NASH를 포함하여 NAFLD의 예방 또는 치료용으로 승인된 약물은 없다. 따라서, 간 관련 질환 또는 장애, 특히 NAFLD 또는 NASH와 같은 간 질환의 치료는 실질적이고 충족되지 않은 의학적 요구를 나타낸다.

발명의 내용

[0013] 본 개시는, 부분적으로, ActRII 결합 항체를 투여함으로써 미오스타틴 또는 액티빈이 이들의 수용체 ActRII(바람직하게는 ActRIIB 및 ActRIIA, 또는 ActRIIA 또는 ActRIIB 단독)에 결합하는 것을 직접적으로 억제하는 것이 간 지방을 상당히 감소시킨다는 소견에 관한 것이다.

[0014] 따라서, 본 개시는 간 질환 또는 장애를 예방 또는 치료하는 데 사용하기 위한 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제, 예를 들어 액티빈, 성장 분화 인자(GDF), 골 형태형성 단백질(BMP), 및/또는 미오스타틴이 인간 ActRII 수용체에 결합하는 것을 길항할 수 있는 분자, 바람직하게는 ActRIIA 및/또는 ActRIIB 길항제, 바람직하게는 ActRIIA 및/또는 ActRIIB에 대한 길항제 항체, 가장 바람직하게는 비마그루맵에 관한 것이다. 본 개시는 또한, 간 질환 또는 장애의 예방 및 치료를 필요로 하는 대상체에게 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제, 예를 들어 액티빈, 성장 분화 인자(GDF), 골 형태형성 단백질(BMP), 및/또는 미오스타틴이 인간 ActRII 수용체에 결합하는 것을 길항할 수 있는 분자, 바람직하게는 ActRIIA 및/또는 ActRIIB에 대한 길항제 항체, 가장 바람직하게는 비마그루맵(bimagrumab)의 치료적 유효량을 투여함으로써 간질환 또는 장애를 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0015] ActRII의 강력한 억제제로서, 비마그루맵은 미오스타틴, 액티빈 A, GDF11, 및 가능하게는 다른 리간드가 이들의 수용체를 통해 작용하는 효과를 차단한다(Lach-Trifilieff 등의 문헌[Mol Cell Biol. 2014 Feb;34(4):606-18]).

[0016] 따라서, 본 개시는 간 지방을 감소시키는 데 사용하기 위한 액티빈 수용체 II형 길항제, 바람직하게는 ActRIIA 및/또는 ActRIIB 길항제, 보다 바람직하게는 항-ActRII 수용체 항체, 가장 바람직하게는 비마그루맵을 제공한다.

[0017] 따라서, 본 개시는 간 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 액티빈 수용체 II형 길항제, 바람직하게는 ActRIIA 및/또는 ActRIIB 길항제, 보다 바람직하게는 항-ActRII 수용체 항체, 가장 바람직하게는 비마그루맵을 제공한다.

[0018] 유사한 양태에서, 본 개시는 간 지방이 감소하도록 환자에게서 간 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 액티빈 수용체 II형 길항제, 바람직하게는 ActRIIA 및/또는 ActRIIB 길항제, 보다 더 바람직하게는 항-ActRII 수용체 항체, 가장 바람직하게는 비마그루맵을 제공한다.

[0019] 유사한 양태에서, 본 개시는 간 질환 또는 장애와 관련된 동반 질환, 특히 간 지방의 증가와 관련된 동반 질환을 치료, 예방, 또는 감소시키는 데 사용하기 위한 액티빈 수용체 II형, 바람직하게는 ActRIIA 및/또는 ActRIIB 길항제, 바람직하게는 항-ActRII 수용체 항체, 가장 바람직하게는 비마그루맵을 제공한다.

[0020] 본 개시는 본원에서 사용하기 위한 미오스타틴 수용체 길항제 비마그루맵에 대한 특정 투여 요법을 추가로 제공한다.

[0021] 본 개시는 또한 간 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, a) 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제, 예를 들어 액티빈, 성장 분화 인자(GDF), 골 형태형성 단백질(BMP), 및/또는 미오스타틴이 인간 ActRII 수용체에 결합하는 것을 길항하는 분자, 바람직하게는 ActRIIA 및/또는 ActRIIB 길항제, 더 바람직하게는 항-ActRII 수용체 항체, 가장 바람직하게는, 비마그루맵; 및 b) 적어도 하나의 추가 치료제를, 임의로 약학적으로 허용 가능한 담체의 존재 하에 포함하는 약학적 조합물, 및 이들을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0022] 본 개시의 추가 특징 및 장점은 본 개시의 다음의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0023] **도 1a~d.** 정상적인 먹이를 먹인 마우스(ND)(그룹 #3), 및 먹이로 NASH를 유도한 마우스(HF/NASH) 중 20주에 걸쳐 CDD866으로 치료한 마우스(+CDD866)(그룹 #1) 및 치료하지 않은 마우스(+대조군(Ctrl))(그룹 #2)를 대상으로 한 체중(도 1a), 체지방량(도 1b), 총 지방량(도 1c), 및 간 지방(%) (도 1d).

도 2a~c. 정상적인 먹이를 먹인 마우스(ND) 및 먹이로 NASH를 유도한 마우스(HF/NASH) 중 CDD866(첫과화

BYM338)으로 치료한 마우스(+CDD866) 및 치료하지 않은 마우스(+대조군(Ctrl))를 대상으로 한 20주차에 간 절편의 PicroSirius Red(PSR) 염색. 패널 A) PSR 염색 면적 (mm^2), 패널 B) PSR 염색된 간 절편의 대표적인 이미지, 패널 C) 조직병리학 점수.

도 2d~e. 정상적인 먹이를 먹인 마우스(ND) 및 먹이로 NASH를 유도한 마우스 중 CDD866으로 치료한 마우스 및 치료하지 않은 마우스를 대상으로 한 염증(IBA1) 및 섬유증(항-평활근 항체(aSMA))에 대한 면역조직학 분석. 패널 D) aSMA 염색된 총 조직 면적 및 aSMA 염색된 간 절편의 대표적인 이미지, 패널 E) IBA1-양성 간 왕관 모양 구조의 총 수.

도 2f. 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 염색된 간 절편에서의 미세수포성 지방증 및 거대수포성 지방증. 조직병리학 점수 및 대표적인 H&E 이미지.

도 3a~d. 정상적인 먹이를 먹인 마우스(ND), 및 먹이로 NASH를 유도한 마우스 중 CDD866으로 치료한 마우스 및 치료하지 않은 마우스를 대상으로 한 유전자 발현 및 혈청 분석. 패널 A) 섬유증 마커에서의 유전자 발현 수준, 패널 B) 염증 마커에서의 유전자 발현 수준, 패널 C) TIMP1의 혈청 수준, 패널 D) PIIINP의 혈청 수준.

도 4. 정상적인 먹이를 먹인 마우스(ND) 및 먹이로 NASH를 유도한 마우스 중 CDD866으로 치료한 마우스 및 치료하지 않은 마우스를 대상으로 한 아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 및 감마-글루타밀 전이효소(GGT)의 수준.

도 5a~e. 대조군 마우스(그룹 #3) 및 CC14로 간 섬유증을 유도한 마우스 중 28일에 걸쳐 치료한 마우스(+CDD866)(그룹 #1) 및 치료하지 않은 마우스(+비히클)(그룹 #2)를 대상으로 한 체중(도 5a), 제지방량(도 5b), 총 지방량(도 5c), 백색 지방 조직의 중량(도 5d) 및 갈색 지방 조직의 중량(도 5e).

도 6a~b. 대조군 마우스 및 CC14로 간 섬유증을 유도한 마우스 중 치료한 마우스(+CDD866) 및 치료하지 않은 마우스(+비히클)를 대상으로 한 4주차에 간 절편의 PicroSirius Red(PSR) 염색. 패널 A) PSR 염색된 면적 (mm^2), 패널 B) PSR 염색된 간 절편의 대표적인 이미지

도 6c~d. 대조군 마우스 및 CC14로 간 섬유증을 유도한 마우스 중 치료한 마우스(+CDD866) 및 치료하지 않은 마우스(+비히클)를 대상으로 한 4주차에 섬유증(항-평활근 항체(aSMA))의 면역조직학 분석. 패널 C) aSMA 염색된 총 조직 면적, 패널 D) aSMA 염색된 간 절편의 대표적인 이미지.

도 6e. 대조군 마우스 및 CC14로 간 섬유증을 유도한 마우스 중 치료한 마우스(+CDD866) 및 치료하지 않은 마우스(+비히클)를 대상으로 한 4주차에 TIMP-1 및 PIIINP의 혈청 분석.

도 7. 대조군 마우스 및 CC14로 간 섬유증을 유도한 마우스 중 치료한 마우스(+CDD866) 및 치료하지 않은 마우스(+비히클)를 대상으로 한 4주차에 섬유증 마커에서의 유전자 발현 수준.

도 8. 베이스라인에서 56주차의 연구 종료(EOS)까지 10 mg/kg의 BYM338 또는 위약을 투여받은 대상체를 대상으로 DXA로 평가한 총 체지방량.

도 9a~b. 베이스라인에서 56주차의 연구 종료(EOS)까지 10 mg/kg의 BYM338 또는 위약을 투여받은 대상체를 대상으로 한 인체계측. 패널 A) 체중 (kg), 패널 B) BMI (kg/m^2).

도 10. 10 mg/kg의 BYM338 또는 위약을 투여받은 대상체를 대상으로 한 베이스라인, 24주차, 및 48주차 시점의 간 지방 분율 (%).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024]

본 개시는, 간 질환 또는 장애의 치료 및 예방을 필요로 하는 대상체에게 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제, 예를 들어 액티빈, 성장 분화 인자(GDF), 골 형태형성 단백질(BMP), 및/또는 미오스타틴이 인간 ActRII 수용체에 결합하는 것을 길항할 수 있는 분자, 바람직하게는 ActRIIA 및/또는 ActRIIB에 대한 길항제 항체, 가장 바람직하게는 비마그루맵(bimagrumab)의 유효량을 투여함으로써 간질환 또는 장애를 치료 및 예방하는 방법에 관한 것이다. 따라서, 일 양태에서, 간 질환 또는 장애를 예방하거나 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 간 질환 또는 장애의 예방 및 치료를 필요로 하는 대상체에게 비마그루맵의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 또한, 간 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제, 예를 들어, 액티빈의 결합을 길항할 수 있는 분자, 성장 분화 인자(GDF), 골 형태형성 단백질(BMP), 및/또는 인간 ActRII 수용체에 대한 미오스타틴, 바람직하게는 ActRIIA 및/또는 ActRIIB에 대한 길항제 항체, 가장 바람직하게는 비마그루맵이 제공된다.. 본 개시의 임의의 방법 또는 용도의 일 구현예에서, 상기 이의 액티빈 수용체 II유형(ActRII) 길항제는

ActRIIA-결합 항체 및/또는 ActRIIB-결합 항체이다. 본원에 기술된 임의의 및/또는 모든 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, ActRIIA-결합 항체 및/또는 ActRIIB-결합 항체는 중화 항체이다.

[0025] 정의

[0026] 본 개시를 보다 쉽게 이해할 수 있도록, 소정의 용어가 먼저 정의된다. 추가 정의는 본 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용 전체에 걸쳐 제시된다.

[0027] 본원에 언급된 모든 특허, 공개된 특허 출원, 공개, 참조 문헌 및 기타 문헌은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0028] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "포함하는(comprising)"은 "포함하는(including)" 뿐만 아니라 "구성하는(consisting of)"을 포함한다. 예를 들어, X를 "포함하는" 조성물은 X로만 이루어질 수 있거나, 추가의 어떤 것을 포함할 수 있다(예를 들어, X + Y).

[0029] 본원에서 사용되는 바와 같이, 단수형 관사("a" 및 "an")는 관사의 문법적 대상의 하나 또는 둘 이상(예를 들어, 적어도 하나)을 지칭한다.

[0030] 문맥상 달리 명시되지 않는 한, 용어 "또는"은 용어 "및/또는"을 의미하도록 본원에서 사용되고 이와 상호 교환적으로 사용된다.

[0031] 본원에서 사용되는 바와 같이, 기준 수치 및 이의 문법적 등가물과 관련하여 용어 "약"은 수치 자체 및 해당 수치로부터 $\pm 10\%$ 의 값의 범위를 포함할 수 있다. 예를 들어, "약 10"의 양은 10 및, 9 내지 11의 임의의 양을 포함한다. 예를 들어, 기준 수치와 관련하여 용어 "약"은 또한 해당 값으로부터 위아래로 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1%의 값의 범위를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 본원 전반에 걸쳐 개시된 수치는 용어 "약"을 구체적으로 언급하지 않더라도 "약" 해당 수치일 수 있다.

[0032] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "베이스라인(baseline)"은 본 개시에 따라 치료하기 전에, 예를 들어 화합물을 투여하기 전에, 예를 들어 ActRII 길항체를, 임의로 적어도 하나의 추가 치료제와 조합하여 투여하기 전에, 대상체의 상태 또는 병태(예: 질환)의 정도, 또는 환자의 상태와 연관된 하나 이상의 파라미터를 지칭한다.

[0033] 본원에서 사용되는 바와 같이, 화합물(예: ActRII 길항제), 임의로 적어도 하나의 추가 치료제와 조합된 화합물과 관련된 용어 "투여(administering)"는 임의의 전달 경로로 해당 화합물을 전달하는 것을 지칭하도록 사용된다.

[0034] 본원에서 사용되는 바와 같이, "실질적으로(substantially)"라는 단어는 "완전히(completely)"를 배제하지 않으며, 예를 들어 Y가 "실질적으로 없는(substantially free)" 조성물은 Y가 전혀 없는(completely free) 조성물일 수 있다. 필요한 경우, "실질적으로"라는 단어는 본 개시의 정의로부터 생략될 수 있다.

[0035] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한(pharmaceutically acceptable)"은 활성 성분(들)의 생물학적 활성의 효과를 실질적으로 방해하지 않는 비독성 물질을 의미한다.

[0036] 용어 "ActRIIA" 및 "ActRIIB"는 액티빈 수용체를 지칭한다. 액티빈은 수용체 세린 키나아제의 이중이량체 복합체를 통해 신호를 전달하며, 이는 적어도 2개의 I형(I 및 IB) 및 2개의 II형(IIA 및 IIB, ACVR2A 및 ACVR2B로도 알려짐) 수용체를 포함한다. 이들 수용체는 모두 막관통 단백질이며, 시스테인-풍부 영역을 갖는 리간드-결합 세포의 도메인, 막관통 도메인, 및 세린/트레오닌 특이성이 예상되는 세포질 도메인으로 이루어진다. I형 수용체는 신호 전달에 필수적인 반면, II형 수용체는 리간드 결합 및 I형 수용체의 발현/동원에 필요하다. I형 및 II형 수용체는 리간드 결합 후에 안정한 복합체를 형성하여 II형 수용체에 의한 I형 수용체의 인산화를 초래한다. 액티빈 수용체 II B(ActRIIB)는 미오스타틴에 대한 수용체이다. 액티빈 수용체 II A(ActRIIA) 또한 미오스타틴에 대한 수용체이다. 용어 ActRIIB 또는 Act IIB 수용체는 인간 ActRIIB(AAC64515.1, GI:3769443)를 지칭한다. R&D Systems[®](MN, USA)에 의해 제조된 것과 같은, 연구 등급 다클론 및 단클론 항-ActRIIB 항체가 당업계에 공지되어 있다. 물론, 항체를 다른 종에서 유래된 ActRIIB에 대해 성장시킬 수 있고, 이들 종을 대상으로 병리학적 병태를 치료하는 데 사용할 수 있다.

[0037] "ActRII 결합 분자"는 단독으로 또는 다른 분자와 함께 인간 ActRII 수용체 ActRIIA 및/또는 ActRIIB에 결합할 수 있는 임의의 분자를 의미한다. 결합 반응은, 예를 들어 미오스타틴에 대한 ActRII 수용체 결합의 억제를 결정하기 위한 결합 검정, 경쟁 검정 또는 생물검정을 포함하는 표준 방법(정성적 검정)에 의해 나타나거나, 관련

되지 않은 특이성을 갖지만 이상적으로는 동일한 이소형의 항체(예를 들어 항-CD25 항체)가 사용되는 음성 대조군 시험을 참조하여, 모든 종류의 결합 검정에 의해 나타날 수 있다. ActRII 수용체 결합 분자의 비제한적인 예는 소분자, 예컨대 수용체, 리간드 디코이(ligand decoys), 및 ActRII 수용체에 대한 (B 세포 또는 하이브리도마에 의해 생산된 것과 같은) 항체에 결합하도록 설계된/되었거나 결합할 수 있는 압타머 또는 다른 핵산 분자; 및 키메라 항체, CDR-이식 항체, 또는 인간 항체 또는 이들의 임의의 단편(예: F(ab')₂ 및 Fab 단편을 비롯하여 단쇄 또는 단일 도메인 항체를 포함한다. 바람직하게는, ActRII 수용체 결합 분자는 천연 리간드가 ActRII 수용체에 결합하는 것을 길항한다(예를 들어, 줄이고, 억제하고, 감소시키고, 지연시킨다). 개시된 방법(method), 요법, 키트, 방법(processes), 및 용도의 일부 구현예에서, ActRIIB 수용체 결합 분자가 사용된다.

[0038] "신호 전달 활성화"은, 성장 인자가 수용체에 결합하는 것과 같은 단백질-단백질 상호작용에 의해 일반적으로 개시되어 세포의 한 부분에서 세포의 다른 부분으로 신호를 전달하는 생화학적 인과 관계를 지칭한다. 일반적으로, 전달은 신호 변화를 유발하는 일련의 반응 중에 하나 이상의 단백질 상에서 하나 이상의 티로신, 세린, 또는 트레오닌 잔기가 특이적으로 인산화되는 것을 포함한다. 끝에서 두 번째 과정은 유전자 발현의 변화를 초래하는 핵 이벤트를 포함한다.

[0039] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "환자(patient)"는 용어 "대상체(subject)"와 상호 교환적으로 사용되고 인간 환자를 지칭한다.

[0040] 본원에서 사용되는 바와 같이, 대상체가 관심 병태(즉, 질환 또는 장애)에 걸렸고, 이 대상체가 이러한 치료로부터 생물학적으로, 의학적으로, 또는 삶의 질 측면에서 이익을 얻을 수 있는 경우에, 대상체는 치료를 "필요로 하는" 대상체이다.

[0041] 용어 "치료 또는 예방"은 화합물(예를 들어, ActRII 길항제, 적절하게는 비마그루맵과)을 임의로 하나 이상의 추가 치료와 함께 투여하여 질환(예를 들어, 간 질환 또는 장애)의 증상, 합병증, 또는 생화학적 징후의 발생을 예방하거나 지연시킴으로써, 질환, 병태, 또는 장애의 증상을 완화시키거나 질환, 병태, 또는 장애가 추가로 발생하는 것을 막거나 억제하는 것을 포함한다. 치료는 질환이 나타난 후 증상의 예방적 억제(질환의 발병을 예방하거나 지연시키거나, 이의 임상적 또는 준임상적 증상의 발현을 예방하기 위한) 또는 치료적 억제 또는 완화일 수 있다.

[0042] 본원에서 사용되는 바와 같이, 질환 또는 장애와 관련된 용어 "예방(prevent, preventing, 또는 prevention)"은 병태(예를 들어, 간 질환 또는 장애와 같은 특정 질환 또는 장애 또는 이의 임상적 증상)가 발생할 위험이 있는 대상체를 예방적으로 치료하여, 대상체에서 병태가 발생할 확률을 감소시키는 것을 지칭한다.

[0043] 용어 "치료(treat, treating, 및 treatment)"는 치료적 치료 및 예방적(prophylactic 또는 preventive) 조치 둘 다를 지칭하며, 그 목적은 환자가 식별할 수 없는 것을 포함하는 적어도 하나의 물리적 파라미터를 경감시키거나 완화함으로써 질환 또는 장애를 완화하는 것(즉, 질환의 발생 또는 이의 임상적 증상 중 적어도 하나를 늦추거나 정지시키거나 감소시키는 것)이다. 용어 "치료(treat, treating, 또는 treatment)"는 또한 질환 또는 장애를 신체적으로 조절하는 것(예를 들어, 식별 가능한 증상의 안정화하는 것), 생리학적으로 조절하는 것(예를 들어, 물리적 파라미터를 안정화하는 것), 또는 둘 다를 지칭하고/하거나, 질환 또는 장애의 발병 또는 발달 또는 진행을 예방하거나 지연시키는 것을 지칭한다.

[0044] 예를 들어, "NASH 치료" 또는 "NAFLD 치료"는 NASH/NAFLD와 연관된 증상 또는 병리학적 특징, 예를 들어, 간지방증, 간세포 풍선화, 간 염증, 및 섬유증 중 적어도 하나를 완화, 경감, 또는 조절하는 것을 지칭할 수 있고; NASH/NAFLD와 연관된 증상 또는 병리학적 특징, 예를 들어, 간지방증, 간세포 풍선화, 간 염증, 및 섬유증 중 적어도 하나를 감소 또는 중단시키거나 이의 진행을 지연시키는 것을 지칭할 수 있다. 이는 또한 간경변증 또는 간 이식의 필요성을 예방 또는 지연하는 것, 예를 들어, 질환 진행을 늦추거나, 중단시키거나, 역전시키고 임상적 결과를 개선하는 것(즉, 간경변증 및 간경변증 합병증으로 진행하는 것을 예방하고, 간 이식의 필요성을 감소시키고, 생존율을 개선하는 것)을 지칭할 수 있다.

[0045] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 NAFLD는 다음과 같은 질환의 상이한 단계를 포함할 수 있다: 간지방증 또는 비알코올성 지방간(NAFL), NASH, 섬유증을 동반하는 NASH, 및 간경변증을 동반하는 NASH. NASH는 일반적으로 간지방증, 간세포 풍선화, 및 소엽 염증을 특징으로 한다. NAFL은 간에 트리아실글리세롤(TAG)이 축적되는 것을 특징으로 한다. 간 지방증은 과도한 알코올 섭취, 바이러스 감염, 또는 약물 치료와 같은 부차적인 기여 인자가 없는 가운데 간 중량의 적어도 5%의 간내 TAG(intrahepatic TAG) 또는 간세포의 적어도 5%가 지질 액포를 함유하는 것으로서 정의된다.

- [0046] 또한, NASH를 "치료하는" 것은 질환 진행을 늦추거나, 질환 진행을 멈추게 하거나, 질환 진행을 역전시키고 임상 결과를 개선시키는 것, 즉 간경변증으로 진행하는 것을 예방하고, 지방간염을 해소하고, NASH 임상 연구 네트워크(CRN) 조직학적 점수 상에서 간 섬유증이 악화되지 않도록 하는 것을 지칭할 수 있다.
- [0047] NASH의 치료에는 다음이 포함된다:
- [0048] -"지방간염의 해소"는 지방간 질환의 부재 또는 지방간염을 동반하지 않는 단리된 또는 단순한 지방증(NAS 점수는 염증의 경우 0~1이고, 풍선화의 경우 0이고, 지방증의 경우 임의의 값임); 간경변 합병증의 부재, 간 이식에 대한 필요성 감소, 및 생존율의 개선으로서 정의됨;
- [0049] -또는, 섬유증을 1단계 이상(NASH CRN 조직학적 점수) 개선시키고 지방간염을 악화시키지 않는 것(예를 들어, 풍선화, 염증, 또는 지방증에 대한 NAS의 증가가 없는 것으로서 정의됨);
- [0050] -또는, (위에 정의된 것과 같은) 지방간염의 해소와 섬유증의 개선 둘 다.
- [0051] 인간을 대상으로 NAFLD 또는 NASH를 "치료하는 것(treating 또는 treatment)"은 다음 중 하나 이상을 포함한다:
- [0052] a) NAFLD 또는 NASH가 발생할 위험을 감소시키는 것, 즉 NAFLD 또는 NASH에 걸리기 쉬운 대상체에게서 NAFLD 또는 NASH의 임상 증상이 발생하지 않게 하는 것;
- [0053] b) NAFLD 또는 NASH를 억제하는 것, 즉, NAFLD 또는 NASH 또는 이의 임상 증상의 발생을 정지시키거나 감소시키는 것; 및
- [0054] c) NAFLD 또는 NASH를 경감시키는 것, 즉 NAFLD 또는 NASH의 퇴행, 역전, 또는 완화시키거나, 이의 임상 증상의 회수, 빈도, 지속 시간, 또는 중증도를 감소시키는 것.
- [0055] 본원에서 사용되는 바와 같이, "NAS 점수"는 NAFLD에 대해 널리 사용되는 조직학적 등급 분류 및 병기 체계인 NAFLD 활성 점수를 지칭한다(Kleiner 등의 문헌[Hepatology. 2005 Jun;41(6):1313-21]).
- [0056] "유효량(effective amount)"은 유익한 결과 또는 원하는 결과를 달성하기에 충분한 양을 지칭한다. 예를 들어, 치료량은 원하는 치료 효과를 달성하는 것이다. 이 양은 질환의 발병 또는 질환 증상을 예방하는 데 필요한 양인 예방적 유효량과 동일하거나 상이할 수 있다. 유효량은 1회 이상의 투여, 도포, 또는 복용으로 투여될 수 있다. 치료 화합물의 "치료적 유효량"(즉, 유효 투여량)은 선택된 치료 화합물에 따라 달라진다. 조성물은 매일 1회 이상 내지 주당 1회 이상 투여될 수 있고, 예를 들어 본원에 기술된 바와 같이 덜 빈번한 투여를 포함할 수도 있다. 당업자는, 다음을 포함하되 이들로 한정되지 않는 소정의 인자들이 대상체를 효과적으로 치료하는 데 필요한 투여량 및 타이밍에 영향을 미칠 수 있음을 이해할 것이다: 질환 또는 장애의 중증도, 이전의 치료, 대상체의 전반적인 건강 및/또는 나이, 및 존재하는 다른 질환. 또한, 본원에 기술된 치료 화합물의 치료적 유효량으로 대상체를 치료하는 것은 1회 치료 또는 일련의 치료를 포함할 수 있다.
- [0057] 본원에서 사용되는 바와 같이, 본 개시의 화합물의 용어 "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"은 본 개시의 화합물이 대상체의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하게 되는 양, 예를 들어, 증상을 완화시키거나, 병태를 경감시키거나, 질환 진행을 늦추거나 지연시키거나, 질환을 예방하게 되는 등의 양을 지칭한다. 비제한적인 일 구현예에서, 용어 "치료적 유효량"은 본 개시의 화합물이 대상체에게 투여되었을 때, 간 질환 또는 장애와 연관된 병태를 적어도 부분적으로 완화, 억제, 예방, 및/또는 경감하는 데 효과적인 양을 지칭한다.
- [0058] 본원에서 정의된 바와 같이, "조합"은 하나의 단위 투여 형태(예를 들어, 캡슐, 정제, 주머니, 또는 바이알)로 고정된 조합; 유리 (비고정) 조합; 또는 비마그루맵과 같은 ActRII 길항제 및 하나 이상의 추가 치료제를 독립적으로 동시에 투여하거나, 별도로 시간 간격 내에, 특히 조합 파트너가 협력적인 효과(예를 들어, 상승 효과)를 나타낼 수 있게 하는 시간 간격으로 투여되는 병용 투여용 부분들의 키트를 지칭한다.
- [0059] 본원에서 사용되는 용어 "공동 투여(co-administration)" 또는 "병용 투여(combined administration)" 등은 이를 필요로 하는 단일 대상체(예를 들어, 대상체)에게 추가 치료제를 투여하는 것을 포함하는 의미를 가지며, 추가 치료제는, 비마그루맵과 같은 ActRII 길항제 및 추가 치료제를 반드시 동일한 투여 경로에 의해 및/또는 동시에 투여하는 것은 아닌 치료 요법을 포함하도록 의도된다. 본 개시의 조합의 구성 요소 각각은 동시에 또는 순차적으로 임의의 순서로 투여될 수 있다. 공동 투여는 동시 투여, 순차적 투여, 중첩 투여, 간격 투여, 연속 투여, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0060] 본원에서 사용되는 용어 "약학적 조합"은 둘 이상의 활성 성분의 조합(예를 들어, 혼합)으로 생성된 약학적 조

성물을 의미하며 활성 성분의 고정된 조합 및 유리 조합 모두를 포함한다.

- [0061] 용어 "고정된 조합"은 활성 성분들이 단일 엔티티 또는 투여량의 형태로 동시에 대상체에게 투여되는 것을 의미한다.
- [0062] 용어 "유리 조합(비고정 조합)"은 본원에서 정의된 활성 성분들이 별도의 엔티티로서 동시에, 공동으로, 또는 구체적인 시간 제한 없이 임의의 순서로 순차적으로 대상체에게 투여되는 것을 의미하며, 여기서 이러한 투여는 화합물의 치료적 유효 수준을 대상체의 신체 내에 제공한다. 특히, a) 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제, 예를 들어, 액티빈, 성장 분화 인자(GDF), 골 형태형성 단백질(BMP), 및/또는 미오스타틴이 인간 ActRII 수용체에 결합하는 것을 길항할 수 있는 분자, 바람직하게는 ActRIIA 및/또는 ActRIIB에 대한 길항제 항체, 가장 바람직하게는 비마그루맵, 및 b) 본원에서 (예를 들어, 구현에 중 어느 하나 또는 본원의 청구범위 중 어느 하나에서) 사용되는 것과 같은 적어도 하나의 추가 치료제를 포함하는 조합에 대한 언급은 "비고정 조합"을 지칭하며, 이는 독립적으로 동시에 투여되거나 시간 간격 내에 별도로 투여될 수 있다.
- [0063] "동시 투여"란, 본원에 정의된 것과 같은 활성 성분이 동일한 날에 투여되는 것을 의미한다. 활성 성분은 (고정된 조합 또는 유리 조합의 경우) 동시에 투여되거나, (유리 조합의 경우) 한 번에 하나씩 투여될 수 있다.
- [0064] 본 개시에 따르면, "순차 투여"는 2일 이상의 연속 공동 투여 기간 동안, 본원에서 정의된 것과 같은 활성 성분 중 하나만이 임의의 주어진 날에 투여되는 것을 의미할 수 있다.
- [0065] "중첩 투여"란, 2일 이상의 연속 공동 투여 기간 동안, 적어도 하루는 본원에서 정의된 것과 같은 활성 성분이 동시 투여되고, 적어도 하루는 상기 활성 성분 중 하나만이 투여되는 것을 의미한다.
- [0066] "연속 투여"는 임의의 휴약일 없이 공동 투여하는 기간을 의미한다. 연속 투여는 전술한 것과 같은 동시 투여, 순차적 투여, 또는 중첩 투여일 수 있다.
- [0067] 용어 "투여량"은 한 번에 투여되는 명시된 약물의 양을 지칭한다. 예를 들어, 투여량은 제품 포장 또는 제품 정보 리플렛에 표기될 것이다.
- [0068] 용어 "비만(obesity)"은 청소년과 성인 모두의 BMI에 기초하지만, 정의를 직접 비교할 수는 없다. 성인의 경우, 건강 위험에 기초하여 설정된 구분점(cut point)이 있는 반면, 아동의 경우, 정의는 통계적이며 기준 모집단과의 비교에 기초한다. BMI는 체중(킬로그램)을 신장(미터)의 제곱으로 나누고 소수점 한 자리까지 반올림하여 계산하였다. 성인 비만은 30 kg/m^2 이상의 BMI로서 정의된다.
- [0069] 청소년 비만은 2000년 CDC 성장 차트의 연령별 및 성별에 따른 95번째 백분위수 이상의 BMI로서 정의된다.
- [0070] 용어 "과체중 조건"은 $\text{BMI} \geq 25 \sim < 30 \text{ kg/m}^2$ 에 기초한다.
- [0071] 과체중 병태는 치명적인 질환(뇌졸중, MI, 심부전, 돌연사)에 대한 적어도 하나의 추가 위험 인자, 예컨대 당뇨병, 고혈압, 조기 관상 동맥성 질환의 가족력, 등과 연관될 수도 있다.
- [0072] 상이한 대상체의 BMI가 동일해도 체지방량 및 근육량의 백분율이 상이할 수 있기 때문에, BMI가 과체중 및 비만을 분류하는 지수로서 항상 좋은 것은 아니다. 근육량 백분율이 높으면 체지방 백분율이 낮아도 BMI가 높게 나올 수 있는데; 이 경우, 대상체는 체지방 분류에 기초하여 과체중 또는 비만으로 잘못 간주될 수 있다. BMI 이외의 다른 지수가 사용되는데, 즉 허리 둘레 및 체형 지수(ABSI); 이중 에너지 X-선 흡수계측법(DXA 또는 DEXA)에 의한 영상화, 및 자기 공명 영상화(MRI)가 근육과 지방 백분율 및 지방 분포를 정량화하는 데 흔히 사용된다.
- [0073] 용어 "체성분(body composition)"은 인간 신체 내 지방과 근육의 백분율을 기술하도록 본원에서 사용된다. 신체 내에서 근육 조직이 체지방 조직보다 더 적은 공간을 차지하기 때문에, 체성분뿐만 아니라 체중을 통해서도 체지방을 결정한다.
- [0074] "체지방량(lean body mass)"은 총 체중에서 체지방량을 차감하여 계산한 체성분의 구성요소이다. 즉, 총 체중은 체지방량에 지방을 더한 것이다.
- [0075] 등식으로 보면:
- [0076] $\text{LBM} = \text{BW} - \text{BF}$
- [0077] 체지방량은 체중에서 체지방을 뺀 것과 같고

- [0078] $LBM + BF = BW$
- [0079] 제지방량에 체지방을 더한 것은 체중과 같다.
- [0080] 제지방인 총 체질량의 백분율은 일반적으로 인용되지 않으며, 이는 일반적으로 60~90%일 것이다. 대신에, 이를 보완한 체지방 백분율이 계산되는데, 이는 일반적으로 10~40%이다. 제지방량(LBM)은 적절한 수준의 약물을 처방하고 대사 장애를 평가하는데 있어서 총 체중보다 우월한 지수로서 기술되어 왔는데, 이는 제지방이 대사와 관련이 적기 때문이다.
- [0081] 용어 "지방량(fat mass)"은 순전히 지방으로만 구성된 인체의 부분을 지칭한다. 이는 DXA, MRI, 또는 생체 전기 임피던스 기술로 측정될 수 있다.
- [0082] 용어 "중심성 지방과다증(central adiposity)"은 다음을 지칭한다: 비만은 지방 조직에 비정상적이거나 과도한 지방이 축적된 병태로서 정의된다. 절대적인 의미에서 과량의 지방 및 상이한 지방 저장소 간의 국지적 분포 둘 다는 비만이 건강에 미치는 영향을 결정하는 데 중요한 역할을 한다. 비만은 중심성(central)/남성형 비만(android obesity) 및 주변성(peripheral)/여성형 비만(gynoid obesity)으로 분류될 수 있으며, 남성형 비만이 남성에게 더 전형적인 반면 여성형 비만은 여성에게 더 특징적이다.
- [0083] 문헌에는 모든 비만이 유해한 대사 프로파일 및 심혈관 위험의 증가와 관련이 있는 것은 아니라는 상당한 증거가 있다. 실제로, 체지방 분포(즉, 복부 지방량 대 주변 지방량의 상대적 존재)는 비만 정도 그 자체보다 대사 및 심혈관 위험에 대한 더 양호한 지표로 간주되었다. 몸통 영역(truncal region)에 지방이 축적하는 경향이 있는 남성의 경우, BMI 증가가 CV 위험 증가와 연관이 있는 반면, 여성의 경우, BMI는 일반적으로 심혈관 위험의 좋은 지표/대리물이 아니다.
- [0084] 몸통 지방량은 피하(SC) 지방(복벽 내) 및 내장 지방 조직(복강 내)으로 세분화될 수 있다. 피하 지방과 내장 지방은 이들의 해부학적 구조, 세포 조성, 내분비 기능, 및 세포 조절 측면에서 상당히 상이하다. SC에 비해 VAT는 더 세포적이고, 혈관적이고, 염증 세포 및 면역 세포에 의해 더 많이 신경 자극되고 침윤되는데, 이는 인슐린 저항성, 2형 당뇨병, 및 심혈관 질환의 위험을 직접적 및 간접적으로 나타내는 전염증성 사이토카인을 더 높은 대사 활성 및 방출 증가로 번역한다. 대조적으로, 피하 지방량, 특히 허벅지 및 엉덩이의 지방 축적은 인슐린 감작 효과, 항-염증 효과, 및 항-죽종형성(anti-atherogenic) 효과를 부여하는 아디포넥틴(adiponectin)의 구성적 분비와 연관되어 있다. 저등급 염증은 근육 소모와 관련이 있었으며, 이는 궁극적으로 인슐린 감수성을 더욱 악화시키고 2형 당뇨병 발생의 상대적 위험을 증가시킬 수 있다.
- [0085] 따라서, 비만증(즉, 30 kg/m^2 를 초과하는 BMI)을 나타내지 않더라도 중심성 지방 축적(중심성 지방과다증)과 및 주변 지방 축적 간의 불균형은, 가속화된 죽종형성을 총체적으로 유도하는 현저한 인슐린 저항성, 대사 변화, 및 전신 저등급 염증과 연결될 수 있다.
- [0086] "비-인슐린-의존성 당뇨병" 또는 "성인-발병성 당뇨병"으로서 이전에 지칭되었고, 2형 당뇨병으로서 지칭되는 "II형 당뇨병"이라는 용어는 모든 당뇨병의 90~95%를 차지하고, 인슐린 저항성을 가진 개체를 포함하며, 일반적으로는 (절대적인 인슐린 결핍증이기 보다는) 상대적인 인슐린 결핍증이다. 이들 개체는 적어도 초기에, 종종 이들의 평생 동안, 생존을 위한 인슐린 치료를 필요로 하지 않을 수 있다. 2형 당뇨병에는 다양한 원인이 있다.
- [0087] "인슐린 감수성"은 인슐린의 효과에 대해 신체가 얼마나 민감한지를 기술한다. 인슐린 감수성이라고 일컬어지는 사람은 감수성이 낮은 사람보다 혈당 수준을 낮추는 데 더 적은 양의 인슐린을 필요로 할 것이다. 인슐린 감수성은 사람마다 다르며, 의사는 개체가 인슐린에 얼마나 민감한지 확인하기 위한 검사를 수행할 수 있다.
- [0088] "인슐린 저항성"은 인슐린에 대한 내성 상태로서 정의되는데, 이는 호르몬의 효과를 저하시키고, 근육 조직에서 포도당 흡수를 감소시켜 포도당 산화와 글리코겐 합성을 손상시키고, 간에서 간 포도당 생산을 억제할 수 없게 한다. 비만의 경우, 지방분해 활성의 강화로 인한 혈장 유리 지방산(FFA)의 상승을 동반하는 내장 지방량 증가는 지방독성(lipotoxicity)으로 알려진 메커니즘인 인슐린 작용의 손상을 통해 인슐린 저항성을 악화시킨다.
- [0089] 2형 당뇨병에 대한 "항당뇨병 치료"는 다음을 포함한다:
- [0090] **메트포르민 (metformin)**. 일반적으로 메트포르민은 2형 당뇨병에 대해 가장 먼저 처방되는 의약이다. 이는, 신체가 인슐린을 보다 효과적으로 사용하도록 인슐린에 대한 신체 조직의 감수성을 개선함으로써 작용한다. 메트포르민은 또한 간에서 포도당 생산을 낮춘다. 메트포르민은 스스로 혈당을 충분히 낮추지 못할 수 있다.
- [0091] **디펩티딜 펩티다아제-4(DPP-4) 억제제**. 이러한 의약도 혈당 수준을 낮춘다. 이러한 의약은 체중 증가를 야기하

지 않는다. 이러한 의약의 예는 시타글립틴(sitagliptin), 삭사글립틴(saxagliptin), 빌다글립틴(vildagliptin) 및 리나글립틴(linagliptin)이다.

[0092] **설폰닐우레아(Sulfonylureas)**. 이러한 의약은 신체가 더 많은 인슐린을 분비하는 데 도움을 준다. 이러한 부류의 의약의 예는 글리부리드(glyburide), 글리피지드(glipizide), 및 글리메피리드(glimepiride)를 포함한다. 가능한 부작용은 저혈당 및 체중 증가를 포함한다.

[0093] **티아졸리딘디온(Thiazolidinediones)**. 메트포르민과 마찬가지로, 이러한 의약은 신체 조직을 인슐린에 더 민감하게 만든다. 이러한 부류의 의약은 체중 증가 및 보다 심각한 다른 부작용, 예컨대 심부전 및 골절 위험의 증가와 관련되어 왔다. 이러한 위험으로 인해, 이러한 의약은 일반적으로 먼저 선택되는 치료제가 아니다. 피오글리타존(pioglitazone)은 티아졸리딘디온의 일 예이다.

[0094] **GLP-1 수용체 작용제 (GLP-1Ra)**. 이러한 의약물은 소화를 늦추고 혈당 수준을 낮추는 데 도움을 준다. 이들의 사용은 종종 약간의 체중 감소와 연관이 있다. 이러한 부류의 의약을 단독으로 사용하는 것은 권장되지 않는다. 엑세나티드(exenatide), 세마글루티드(semaglutide), 및 리라글루티드(liraglutide)는 GLP-1 수용체 작용제의 예이다.

[0095] **SGLT2 억제제**. 이는 시판 중인 최신 당뇨약이다. 이들은 신장이 혈당을 혈액으로 재흡수시키는 것을 방지함으로써 작용한다. 대신에, 당은 소변으로 배출된다. 예로는 카나글리플로진(canagliflozin) 및 다파글리플로진(dapagliflozin)이 포함된다.

[0096] **인슐린 요법**. 2형 당뇨병을 앓고 있는 일부 사람들도 인슐린 요법을 필요로 한다. 과거에는 인슐린 요법이 최후의 수단으로 사용되었지만, 이점 때문에 오늘날에는 더 일찍 처방되기도 한다.

[0097] 본원에서 사용되는 용어 "항체"는 전체 항체 및 이의 임의의 항원 결합 단편 또는 단쇄(즉, "항원 결합 부분" 또는 "기능적 단편")를 포함한다. 자연 발생 "항체"는 이황화 결합에 의해 상호 연결된 적어도 2개의 중쇄(H) 및 2개의 경쇄(L)를 포함하는 당단백질이다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 V_H 로서 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인 CH1, CH2, 및 CH3을 포함한다. 각각의 경쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 V_L 로서 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인인 CL을 포함한다. V_H 및 V_L 영역은 프레임워크 영역(FR)으로 지칭되는 더 보존된 영역이 산재된, 상보성 결정 영역(CDR)으로 지칭되는 추가변 영역으로 더 세분화될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L 은 아미노 말단에서 카복시 말단 방향으로 다음의 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호 작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역 체계의 다양한 세포(예를 들어, 효과기 세포) 및 고전적인 보체 시스템의 제1 성분(C1q)을 포함하여, 숙주 조직 또는 인자에 면역글로불린이 결합하는 것을 매개할 수 있다.

[0098] 본원에서 사용되는 바와 같이, 항체의 "기능적 단편"이란 용어는 항원(예: ActRIIB의 일부)에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 부분 또는 단편을 지칭한다. 항체의 항원 결합 기능은 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있는 것으로 나타났다. 항체의 "기능적 단편"이란 용어 내에 포함된 결합 단편의 예는 V_L , V_H , CL, 및 CH1 도메인으로 이루어진 일간 단편인 Fab 단편; 힌지 영역에서 이황화 브릿지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab)2 단편; V_H 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; 항체의 단일 아암의 V_L 및 V_H 도메인으로 이루어진 Fv 단편; V_H 도메인으로 이루어진 dAb 단편(Ward 등의 1989 문헌); 및 단리된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다. Fv 단편의 2개의 도메인인 V_L 및 V_H 는 별도의 유전자에 의해 코딩되지만, 재조합 방법을 사용하여, V_L 및 V_H 영역이 쌍을 이루어 1가 분자를 형성하는 단일 단백질 사슬(단쇄 Fv(scFv)로 알려짐; 예를 들어, Bird 등의 1988 문헌; 및 Huton 등의 1988 문헌 참조)이 되도록 하는 합성 링커에 의해 서로 결합될 수 있다. 이러한 단쇄 항체도 항체의 "기능적 단편"이란 용어 내에 포함되는 것으로 의도된다. 이들 항체 단편은 당 기술분야의 당업자에게 알려진 종래 기술을 사용하여 획득되며, 단편은 온전한 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 스크리닝된다.

[0099] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "단클론 항체" 또는 "단클론 항체 조성물"은 단일 분자 조성물로 이루어진 항체 분자 제제를 지칭한다. 단클론 항체 조성물은 특정 에피토프에 대한 단일 결합 특이성 및 친화도를 나타낸다.

[0100] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "인간 항체"는, 프레임워크 및 CDR 영역 모두가 인간 기원의 서열로부터 유

래되는 가변 영역을 갖는 항체를 포함하도록 의도된다. 또한, 항체가 불변 영역을 함유하는 경우, 불변 영역은 또한 이러한 인간 서열, 예를 들어, 인간 생식선 서열, 또는 Knappik 등의 문헌[(2000), J Mol Biol 296, 57-86]에 기술된 것과 같은 인간 프레임워크 서열 분석에서 유래된 컨센서스 프레임워크 서열을 함유하는 항체의 돌연변이된 버전로부터 유래된다. "인간 항체"가 인간, 인간 조직, 또는 인간 세포에 의해 생산되어야 하는 것은 아니다. 본 개시의 인간 항체는 인간 서열에 의해 암호화되지 않은 아미노산 잔기(예: 시험관 내 무작위 돌연변이 유발 또는 부위특이적 돌연변이 유발에 의해 도입된 돌연변이 또는 생체 내 체세포 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "인간 항체"는 마우스와 같은 다른 포유류 종의 생식선으로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상에 이식된 항체를 포함하도록 의도되지는 않는다.

[0101] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "재조합 인간 항체"는: 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성, 또는 단리되는 모든 인간 항체, 예컨대 인간 면역글로불린 유전자에 대해 유전자 이식되었거나 염색체 이식된 동물로부터 단리된 항체 또는 이로부터 제조된 하이브리도마; 인간 항체를 발현하도록 형질전환된 숙주 세포로부터, 예를 들어 트랜스펙토마(transfectoma)로부터 단리된 항체; 재조합 재조합, 조합 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체; 및 인간 면역글로불린 유전자, 서열의 전부 또는 일부를 다른 DNA 서열에 대해 스플라이싱하는 것을 포함하는 임의의 다른 수단에 의해 제조, 발현, 생성, 또는 단리된 항체를 포함한다. 이러한 재조합 인간 항체는, 프레임워크 영역 및 CDR 영역이 인간 생식선 면역글로불린 서열로부터 유래되는 가변 영역을 갖는다. 그러나, 소정의 구현예에서, 이러한 재조합 인간 항체는 시험관 내 돌연변이 유발(또는, 인간 Ig 서열에 대한 동물 유전자 이식이 사용될 때, 생체 내 체세포 돌연변이 유발)을 겪을 수 있으므로, 재조합 항체의 V_H 및 V_L 영역의 아미노산 서열은, 비록 인간 생식선 V_H 및 V_L 서열로부터 유래되고 이와 관련되더라도, 생체 내에서 인간 항체 생식선 레퍼토리 내에 자연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다.

[0102] 본원에서 사용되는 바와 같이, "ActRIIB 폴리펩티드에 결합하는" 항체는 약 100 nM 이하, 약 10 nM 이하, 또는 약 1 nM 이하의 K_D 로 인간 ActRIIB 폴리펩티드에 결합하는 항체를 지칭하도록 의도된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 " K_D "는 K_d 대 K_a 의 비율(즉, K_d/K_a)로부터 수득되고 몰 농도(M)로서 표현되는 해리 상수를 지칭하도록 의도된다. 항체에 대한 K_D 값은 당업계에 잘 확립된 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 항체의 K_D 를 결정하는 방법은 표면 플라즈몬 공명을 사용하거나, Biacore® 시스템 또는 용액 평형 적정(Solution Equilibrium Titration)과 같은 바이오센서 시스템을 사용하는 것이다.

[0103] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "길항제 항체"는 미오스타틴 또는 다른 ActRIIB 리간드(예: 액티빈 또는 GDF-11)의 존재 시 ActRIIB 유도 신호전달 활성을 억제하는 항체 및/또는 미오스타틴 또는 다른 ActRIIA 리간드(예: 액티빈 또는 GDF-11)의 존재 시 ActRIIA 유도 신호전달 활성을 억제하는 항체를 지칭하도록 의도된다. 이를 검출하기 위한 검정의 예는 (예를 들어, Smad 의존성 리포터 유전자 검정에 의한) 미오스타틴 유도 신호 전달의 억제; 미오스타틴 유도 Smad 인산화의 억제(P-Smad ELISA;) 및 (예를 들어, 크레아틴 키나아제 검정에 의한) 미오스타틴 유도 골격근 세포 분화의 억제를 포함한다.

[0104] 일부 구현예에서, ActRIIB 폴리펩티드에 결합하는 항체는 Smad 의존성 리포터 유전자 검정에서 측정했을 때 미오스타틴 유도 신호 전달을 약 10 nM 이하, 약 1 nM 이하, 또는 약 100 pM 이하의 IC_{50} 으로 억제한다.

[0105] 용어 "검정"은 주어진 마커(예를 들어, hsCRP 및/또는 헤모글로빈)의 존재 또는 수준에 대해 샘플을 (직접적으로 또는 간접적으로) 시험할 수 있음을 의미하도록 사용된다. 물질의 수준이 확률을 나타내는 상황이라면, 이러한 물질의 수준이 치료 결정을 안내하는 데 사용될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 정량적인 수단 또는 비교적 정량적인 수단(예를 들어, 다른 샘플에서의 수준 대비 수준)에 의해 hsCRP 및/또는 헤모글로빈의 존재를 검정함으로써 환자에서 hsCRP 및/또는 헤모글로빈의 수준을 결정할 수 있다.

[0106] ActRII 길항제

[0107] 개시된 다양한 용도, 방법, 조합, 및 키트는 ActRII 길항제, 예를 들어, ActRIIA 및/또는 ActRIIB 길항제, 예를 들어, 항-ActRII 수용체 항체, 예를 들어, 항-ActRII 수용체 항체 비마그루맵을 사용한다. 일부 구현예에서, ActRII 길항제는 ActRIIA 및/또는 ActRIIB 길항제, 바람직하게는 항-ActRII 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다.

[0108] 일 구현예에서, 항-ActRII 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 초가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 적어도 하나의 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH)을 포함하고, 상기 CDR1은 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR2는 서열번호 2의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR3은 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는다. 일

구현예에서, 항-ActRII 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 추가변 영역 CDR1', CDR2', 및 CDR3'을 포함하는 적어도 하나의 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(VL')을 포함하고, 상기 CDR1'은 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR2'은 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR3'은 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는다.

[0109] 일 구현예에서, 항-ActRII 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 적어도 하나의 면역글로불린 V_H 도메인 및 적어도 하나의 면역글로불린 V_L 도메인을 포함하고, 여기서: a) 면역글로불린 V_H 도메인은 (예를 들어, 순서대로) 추가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하되, 상기 CDR1은 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR2는 서열번호 2의 아미노산을 갖고, 상기 CDR3은 서열번호 3의 아미노산 서열을 가지며; b) 면역글로불린 V_L 도메인은 (예를 들어, 순서대로) 추가변 영역 CDR1', CDR2', 및 CDR3'을 포함하되, 상기 CDR1'은 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR2'은 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR3'은 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는다.

[0110] 일 구현예에서, 상기 항-ActRII 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편은: a) 서열번호 10으로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH); b) 서열번호 9로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(VL); c) 서열번호 10으로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 VH 도메인 및 서열번호 9로서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 VL 도메인; d) 서열번호 1, 서열번호 2, 및 서열번호 3으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 면역글로불린 VH 도메인; e) 서열번호 4, 서열번호 5, 및 서열번호 6으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 면역글로불린 VL 도메인; 또는 f) 서열번호 1, 서열번호 2, 및 서열번호 3으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 면역글로불린 VH 도메인 및 서열번호 4, 서열번호 5, 및 서열번호 6으로서 제시된 추가변 영역을 포함하는 면역글로불린 VL 도메인을 포함한다.

[0111] 참조의 용이성을 위해, 비마그루맵 단클론 항체의 아미노산 서열이 표 1에 제공되어 있다.

표 1

비마그루맵의 서열 정보		
서열번호	서열의 설명	상세한 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열
1	중쇄 CDR1	GYTFTSSYIN
2	중쇄 CDR2	TINPVSGSTSYAQKFQG
3	중쇄 CDR3	GGWFDY
4	경쇄 CDR1'	TGTSSDVGSYNYVN
5	경쇄 CDR2'	LMIYGVSKRPS
6	경쇄 CDR3'	GTFAGGSYYG
7	경쇄 (LC)	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNYVNWYQQHPGKAPKLMYIGVSKRPSGVSNRFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCGTFAGGSYYGVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
8	중쇄 (HC)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTSSYINWVRQAPGQGLEWMGTINPVSGSTSYAQKFQGRVTMTTRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARGGWFYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCTPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
9	가변 경쇄 (VL)	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNYVNWYQQHPGKAPKLMYIGVSKRPSGVSNRFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCGTFAGGSYYGVFGGGTKLTVL
10	가변 중쇄 (VH)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTSSYINWVRQAPGQGLEWMGTINPVSGSTSYAQKFQGRVTMTTRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARGGWFYWGQGLTVTVSS

[0113] 바람직한 구현예에서, 불변 영역 도메인은, 예를 들어 Kabat E.A. 등의 문헌[Sequences of Proteins of Immunological Interest](US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health)에 기술된 것과 같은 적합한 인간 불변 영역 도메인을 또한 포함한다.

[0114] 일부 구현예에서, 항-ActRII 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7의 경쇄를 포함한다. 다른 구현예에서, 항-ActRII 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 8의 중쇄를 포함한다. 다른 구현예에서, 항-ActRII 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7의 경쇄 및 서열번호 8의 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-ActRII 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7의 3개의 CDR을 포함

한다. 다른 구현예에서, 항-ActRII 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 8의 3개의 CDR을 포함한다. 다른 구현예에서, 항-ActRII 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7의 3개의 CDR 및 서열번호 8의 3개의 CDR을 포함한다. 서열번호 7 및 서열번호 8의 CDR은 표 1에서 확인할 수 있다.

[0115] 일 구현예에서, 항-ActRII 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어, 비마그루맵)은 적어도 다음을 포함하는 인간 항-ActRII 수용체 항체로부터 선택된다: a) 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편으로서, 추가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 순서대로 포함하는 인간 중쇄의 가변 도메인(상기 CDR1은 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR2는 서열번호 2의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR3은 서열번호 3의 아미노산 서열을 가짐), 및 인간 중쇄의 불변 부분 및 이의 단편을 포함하는, 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편; 및 b) 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편으로서, 추가변 영역 CDR1', CDR2', 및 CDR3'을 순서대로 포함하는 인간 경쇄의 가변 도메인(상기 CDR1'은 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR2'은 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR3'은 서열번호 6의 아미노산 서열을 가짐), 및 인간 경쇄의 불변 부분 또는 이의 단편을 포함하는, 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편.

[0116] 일 구현예에서, 항-ActRII 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음을 포함하는 항원 결합 부위를 포함하는 단쇄 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로부터 선택된다: a) 추가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 순서대로 포함하는 제1 도메인(상기 CDR1은 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR2는 서열번호 2의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR3은 서열번호 3의 아미노산 서열을 가짐); 및 b) 추가변 영역 CDR1', CDR2', 및 CDR3'을 순서대로 포함하는 제2 도메인(상기 CDR1'은 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR2'은 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖고, 상기 CDR3'은 서열번호 6의 아미노산 서열을 가짐); 및 c) 제1 도메인의 N-말단 끝 또는 제2 도메인의 C-말단 끝에 결합되거나, 제1 도메인의 C-말단 끝 또는 제3 도메인의 N-말단 끝에 결합되는 펩티드 링커.

[0117] 대안적으로, 개시된 방법에 사용된 것과 같은 항-ActRII 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열에 의해 본원에 제시된 항-ActRII 수용체 항체의 유도체(예: PEG화 변이체, 글리코실화 변이체, 친화도-성숙 변이체 등)를 포함할 수 있다. 대안적으로, 개시된 방법에 사용된 항-ActRII 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 V_H 또는 V_L 도메인은 본원에 제시된 V_H 또는 V_L 도메인(예를 들어, 서열번호 10 및 9로 제시된 것들)과 실질적으로 동일한 V_H 또는 V_L 도메인을 가질 수 있다. 본원에 개시된 인간 항-ActRII 수용체 항체는 서열번호 8로 제시된 것과 실질적으로 동일한 중쇄 및/또는 서열번호 7로 제시된 것과 실질적으로 동일한 경쇄를 포함할 수 있다. 본원에 개시된 인간 항-ActRII 수용체 항체는 서열번호 8을 포함하는 중쇄 및 서열번호 7을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 본원에 개시된 인간 항-ActRII 수용체 항체는: a) 서열번호 10에 도시된 것과 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 갖는 가변 도메인 및 인간 중쇄의 불변 부분을 포함하는 하나의 중쇄; 및 b) 서열번호 9에 도시된 것과 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 갖는 가변 도메인 및 인간 경쇄의 불변 부분을 갖는 하나의 경쇄를 포함할 수 있다.

[0118] 대안적으로, 개시된 방법에 사용된 항-ActRII 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 제시된 기준 항-ActRII 수용체 항체의 아미노산 서열 변이체일 수 있다. 본 개시는 또한 항-ActRII 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어, 비마그루맵)을 포함하며, 여기서 비마그루맵의 V_H 또는 V_L 도메인의 아미노산 잔기 중 하나 이상, 일반적으로는 단지 몇 개(예를 들어, 1~10개)는, 예를 들어 돌연변이 의해서, 예를 들어 상응하는 DNA 서열의 부위 지향성 돌연변이 유발에 의해 변경된다.

[0119] 일부 구현예에서, 항-ActRII 항체, 예를 들어 비마그루맵은 WLDDFN(서열번호 11)을 포함하는 인간 ActRII 수용체의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-ActRII 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 예를 들어 비마그루맵은 GCWLDDFNC(서열번호 12)를 포함하는 인간 ActRII 수용체의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-ActRII 항체, 예를 들어 비마그루맵은 KGCWLDDFNCY(서열번호 13)를 포함하는 인간 ActRII 수용체의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-ActRII 항체, 예를 들어 비마그루맵은 EQDKR(서열번호 14)을 포함하는 인간 ActRII 수용체의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-ActRII 항체, 예를 들어 비마그루맵은 CEQEQDKRLHCYASW(서열번호 15)를 포함하는 인간 ActRII 수용체의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-ActRII 항체, 예를 들어 비마그루맵은 WLDDFN(서열번호 11), CEQEQDKRLHCYASW(서열번호 15), 및 GCWLDDFNC(서열번호 12)를 포함하는 인간 ActRII 수용체의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-ActRII 항체, 예를 들어 비마그루맵은 WLDDFN(서열번호 11) 및 CEQEQDKRLHCYASW(서열번호 15)를 포함하는 인간 ActRII 수용체의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-ActRII 항체, 예를 들어 비마그루맵은 WLDDFN(서열번호 11) 및 EQDKR(서열번호 14)을 포함하는 인간 ActRII 수용체의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, ActRII 항체는 (예를

들어, Biacore® 검정에 의해 결정했을 때) 인간 ActRIIB에 대해 약 2~10 pM의 KD를 갖고 인간 ActRIIA에 대해 약 100~600 pM의 KD를 갖는다.

[0120] 개시된 용도, 방법, 조합, 및 키트 중 어느 하나의 특히 바람직한 구현예에서, ActRII 길항제는 비마그루맵이다. 비마그루맵은 W02010/125003에 기술되어 있으며, 이는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0121] 본 개시에 따라 사용된 약학적 활성 화합물인 비마그루맵은 미오스타틴 및 액티빈을 포함하는 이의 천연 리간드보다 더 큰 친화도로 액티빈 수용체 II형(ActRII)에 경쟁적으로 결합하도록 개발된 완전한 인간, 단클론 항체(변형된 IgG1, 234-235-Ala-Ala, λ 2)이다. 비마그루맵은 인간 및 마우스 ActRIIA 및 ActRIIB와 교차 반응하며 인간, 시노물구스, 마우스, 및 랫트 골격근 세포에 효과적이다. 비마그루맵은 인간 ActRIIB에 대해 극단적으로 높은 친화도(KD 1.7 ± 0.3 pM)로 결합하고 인간 ActRIIA에는 상대적으로 낮은 친화도(KD 434 ± 25 pM)로 결합한다.

[0122] 비마그루맵은 추가 변 영역인 서열번호 1의 CDR1, 서열번호 2의 CDR2, 및 서열번호 3의 CDR3을 순서대로 포함하는 적어도 하나의 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(V_H)을 포함하는 항원 결합 부위를 포함한다. 중쇄의 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3의 서열 중 어느 하나로부터 변경된 1, 2, 또는 3개의 잔기를 갖는 항체의 용도 또한 본 개시의 범위 내에 포함된다.

[0123] 비마그루맵은 추가 변 영역인 서열번호 4의 CDR1', 서열번호 5의 CDR2', 및 서열번호 6의 CDR3' 또는 이들의 CDR 등가물을 순서대로 포함하는 적어도 하나의 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항원 결합 부위를 또한 포함한다.

[0124] 경쇄의 CDR1', CDR2', 및/또는 CDR3'의 서열 중 어느 하나로부터 변경된 1, 2, 또는 3개의 잔기를 갖는 항체의 용도 또한 본 개시의 범위 내에 포함된다.

[0125] 본 개시에 따르면, 비마그루맵의 경쇄 및/또는 중쇄와 95%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 항체의 용도 또한 포함된다.

[0126] 비마그루맵에 대한 서열 목록은 본원에 제공되어 있다.

[0127] 개시된 용도, 방법, 조합, 및 키트에 사용하기 위한 다른 바람직한 ActRII 길항제는 US7,893,213, W02017147182, W02016069234, W02006012627, W09956768, W02002010214, W02006012627에 제시된 것들이며, 이들 문헌은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0128] 용도 및 방법

[0129] 본 개시는 2형 당뇨병을 동반한 과체중 및 비만 환자에서 정맥 내 투여용 비마그루맵의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 무작위 배정, 대상체 및 연구자 맹검, 위약 대조 연구인 ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03005288로부터 생성된 데이터 및 W02018/116201(내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨)에 기술된 것과 같은 데이터에 대한 분석으로부터 부분적으로 기인한 것이다. 2형 당뇨병을 동반한 75명의 환자가 등록하였으며, 스크리닝 시점에 이들의 HbA1c는 6.5% 내지 10%였고, 체질량 지수는 28 내지 40 kg/m^2 이었다. 비마그루맵을 10 mg/kg의 투여량으로 4주마다 투여하고, 12회 투여량으로 최대 1200 mg의 투여량을 정맥 내 투여하고, 위약과 비교하였다.

[0130] 이제 본 발명자들은 항-ActRII 항체, 예를 들어 비마그루맵을 이용한 치료가 간 지방 분율을 상당히 감소시킨다는 것을 확인하였다. 따라서, 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제, 예를 들어 액티빈, 성장 분화 인자(GDF), 골 형태형성 단백질(BMP), 및/또는 미오스타틴이 인간 ActRII 수용체에 결합하는 것을 길항할 수 있는 분자, 바람직하게는 ActRIIA 및/또는 ActRIIB에 대한 길항제 항체, 가장 바람직하게는 비마그루맵은 본 개시에 따라 간 질환 또는 장애, 특히 (예를 들어 간 지방증과 연관이 있는) 간 지방의 증가와 관련된 간 질환 또는 장애를 예방 또는 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0131] 본 개시의 다양한 (열거된) 구현예가 본원에서 기술된다. 각 구현예에 명시된 특징은 명시된 다른 특징과 조합되어 본 개시의 추가 구현예를 제공할 수 있음을 인식할 것이다:

[0132] 구현예 (a)

[0133] 1a. 간 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 데 사용하기 위한 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제.

- [0134] 2a. 간 질환 또는 장애의 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 예방하는 데 사용하기 위한 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제.
- [0135] 3a. 비알코올성 지방간 질환(NAFD), 예를 들어 NASH의 치료, 안정화, 이의 중증도 또는 진행을 경감시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 NAFD, 예를 들어 NASH를 치료, 안정화, 또는 이의 중증도 또는 진행을 경감시키는 데 사용하기 위한 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제로서, NAFD, 예를 들어 NASH를 치료, 안정화, 또는 이의 중증도 또는 진행을 경감시키는 것은 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제를 치료적 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제.
- [0136] 4a. 만성 간 질환 또는 장애(예: NAFD), 비알코올성 지방간염(NASH), 또는 간 섬유증의 발생을 지연시키거나, 정지시키거나, 감소시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 이의 발생을 지연시키거나, 정지시키거나, 감소시키는 데 사용하기 위한 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제로서, 이의 발생을 지연시키거나, 정지시키거나, 감소시키는 것은 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제를 치료적 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제.
- [0137] 5a. 구현예 1a 내지 4a 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 간 지방증, 소염 염증, 및 간세포 풍선화로부터 선택된 적어도 하나의 병태를 갖는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0138] 6a. 구현예 1a 내지 5a 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 간 지방증을 갖는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0139] 7a. 구현예 1a 내지 6a 중 어느 하나에 있어서, 상기 간 질환 또는 장애는 비알코올성 지방간 질환(NAFD) 및 비알코올성 지방간염(NASH)으로부터 선택되는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0140] 8a. 구현예 1a 내지 7a 중 어느 하나에 있어서, 상기 간 질환 또는 장애는 지방간염인, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0141] 9a. 구현예 1a 내지 8a 중 어느 하나에 있어서, 상기 간 질환 또는 장애는 간 섬유증인, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0142] 10a. 구현예 1a 내지 9a 중 어느 하나에 있어서, 상기 간 질환 또는 장애는 비알코올성 지방간 질환(NAFD)인, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0143] 11a. 구현예 1a 내지 10a 중 어느 하나에 있어서, 상기 간 질환 또는 장애는 비알코올성 지방간염인, ActRII 길항제.
- [0144] 12a. 구현예 1a 내지 11a 중 어느 하나에 있어서, 상기 간 질환 또는 장애는 비알코올성 지방간염(NASH)이고, NASH는 섬유증 수준이 F2-F3인 경증 내지 중등도 NASH인, ActRII 길항제.
- [0145] 13a. 구현예 1a 내지 12a 중 어느 하나에 있어서, ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하면 ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 투여하기 전 상기 대상체의 간 지방 분율에 비해 상기 대상체의 간 지방 분율이 감소하는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0146] 14a. 구현예 1a 내지 13a 중 어느 하나에 있어서, ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하면 ActRII 길항제를 투여하기 전 지방간염에 비해 지방간염이 감소하는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0147] 15a. 구현예 1a 내지 14a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제로서, 상기 ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 투여하면 지방간염이 해소되는, ActRII 길항제.
- [0148] 16a. 구현예 1a 내지 15a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제로서, 상기 ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 투여하면 간 섬유증이 개선되는, ActRII 길항제.
- [0149] 17a. 구현예 1a 내지 16a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제로서, 상기 ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 투여하면 지방간염이 해소되고 간 섬유증이 개선되는, ActRII 길항제.
- [0150] 18a. 구현예 1a 내지 17a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, 상기 ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 투여하면 NASH의 진행이 완화되거나 감소하는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0151] 19a. 구현예 1a 내지 18a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, 상기

ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 투여하면 상기 ActRIIA/ActRIIB 길항제를 투여하기 전 간 섬유증의 단계에 비해 간 섬유증이 적어도 한 단계만큼 개선되는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.

- [0152] 20a. 구현예 1a 내지 19a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, 상기 ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 투여하면 F3 또는 F4 간 섬유증으로의 진행이 중단되는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0153] 21a. 구현예 1a 내지 20a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, 상기 ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 투여하면 NAFLD 활성 점수(NAS)가 적어도 1점, 적어도 2점, 또는 적어도 3점만큼 감소되는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0154] 22a. 구현예 1a 내지 21a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, 상기 ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 투여하면 간지방증, 간 염증, 및 간세포 풍선화 중 적어도 하나가 적어도 NAS 1점만큼 감소하는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0155] 23a. 구현예 1a 내지 22a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, 상기 ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 투여하면 간지방증, 간 염증, 및 간세포 풍선화 중 적어도 2개, 예를 들어, 간지방증 및 간 염증, 또는 간지방증 및 간세포 풍선화, 또는 간세포 풍선화 및 간 염증이 적어도 NAS 1점만큼 감소하는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0156] 24a. 구현예 1a 내지 23a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, 상기 대상체는 당뇨병 환자, 비만 환자, 또는 대사 증후군이 있거나 또 다른 대사 장애를 가진 환자인, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0157] 25a. 구현예 1a 내지 24a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, 상기 대상체는 2형 당뇨병 환자인, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0158] 26a. 구현예 1a 내지 25a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, 상기 대상체는 2형 당뇨병에 대한 표준 치료법(standard of care) 치료를 동시에 받는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0159] 27a. 구현예 26a에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, 표준 치료법 치료는 메트포르민(metformin), DPP4 억제제, 메트포르민/DPP4 억제제, 설포닐우레아, 티아졸리디논, GLP-1 수용체 작용제, SGLT2 억제제, 인슐린 요법으로부터 선택되는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0160] 28a. 구현예 1a 내지 27a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, 상기 대상체는 6.5% 내지 10%의 HbA1c를 갖는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0161] 29a. 구현예 1a 내지 28a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, 상기 대상체는 비만 이거나 과체중이거나 BMI가 정상인, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0162] 30a. 구현예 1a 내지 29a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제로서, 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제는 ActRIIA 및/또는 ActRIIB 길항제인, ActRII 길항제.
- [0163] 31a. 구현예 1a 내지 30a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제로서, 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제는 ActRIIA 및 ActRIIB 길항제인, ActRII 길항제.
- [0164] 32a. 구현예 1a 내지 31a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, ActRIIA/ActRIIB 길항제는 항-ActRII 항체 또는 이의 기능적 단편인, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0165] 32a. 구현예 31a에 있어서, 상기 항체 또는 이의 기능적 단편은 ActRIIA에 대해 1 nM 미만의 Kd를 갖고, ActRIIB에 대해 20 pM 미만의 Kd를 갖는, ActRIIA/ActRIIB 항체.
- [0166] 33a. 구현예 32a에 있어서, 상기 ActRIIA/ActRIIB-결합 항체는 다음을 포함하는 군으로부터 선택되는, ActRIIA/ActRIIB-결합 항체:
 - [0167] a) 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3의 3개의 CDR을 포함하는 항체;
 - [0168] b) 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6의 3개의 CDR을 포함하는 항체;
 - [0169] c) 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3의 3개의 CDR 및 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6의 3개의 CDR을 포함하는 항체;
 - [0170] d) 서열번호 8을 포함하는 HC 도메인을 포함하는 ActRIIA/ActRIIB-결합 항체;

- [0171] e) 서열번호 7을 포함하는 LC 도메인을 포함하는 ActRIIA/ActRIIB-결합 항체;
- [0172] f) 서열번호 8을 포함하는 HC 도메인 및 서열번호 7을 포함하는 LC 도메인을 포함하는 ActRIIA/ActRIIB-결합 항체;
- [0173] g) 서열번호 9를 포함하는 VL 도메인을 포함하는 ActRIIA/ActRIIB-결합 항체;
- [0174] h) 서열번호 10을 포함하는 VH 도메인을 포함하는 ActRIIA/ActRIIB-결합 항체;
- [0175] i) 서열번호 9를 포함하는 VL 도메인 및 서열번호 10을 포함하는 VH 도메인을 포함하는 ActRIIA/ActRIIB-결합 항체;
- [0176] j) 하기 ActRIIB의 에피토프 각각에 결합할 수 있는 항체:
 - [0177] (i) WLDDFN (서열번호 11) 및
 - [0178] (ii) CEGEQDKRLHCYASW (서열번호 15);
- [0179] k) 하기 ActRIIB의 에피토프 각각에 결합할 수 있는 항체:
 - [0180] (i) WLDDFN (서열번호 11)
 - [0181] (ii) CEGEQDKRLHCYASW (서열번호 15) 및
 - [0182] (iii) GCWLDDFNC (서열번호 12);
- [0183] j) 다음 항체:
 - [0184] (i) WLDDFN(서열번호 11)으로 이루어진 에피토프 및
 - [0185] (ii) CEGEQDKRLHCYASW(서열번호 15)로 이루어진 에피토프.
- [0186] 34a. 구현예 33a에 있어서, 서열번호 10의 3개의 CDR은 서열번호 1, 2, 및 3으로 제시되고, 서열번호 9의 3개의 CDR은 서열번호 4, 5, 및 6으로 제시되는, ActRIIA/ActRIIB-결합 항체 또는 이의 기능적 단편.
- [0187] 35a. 구현예 33a 또는 34a 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 8의 3개의 CDR은 서열번호 1, 2, 및 3으로 제시되고, 서열번호 7의 3개의 CDR은 서열번호 4, 5, 및 6으로 제시되는, ActRIIA/ActRIIB-결합 항체 또는 이의 기능적 단편.
- [0188] 36a. 구현예 1a 내지 35a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, ActRIIA/ActRIIB 길항제는 비마그루맵인, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0189] 37a. 구현예 1a 내지 36a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, 약 3 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 비마그루맵을 투여하는 것을 포함하는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0190] 38a. 구현예 1a 내지 37a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, 약 3 mg/kg의 비마그루맵을 투여하는 것을 포함하는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0191] 39a. 구현예 1a 내지 38a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, 약 4 mg/kg의 비마그루맵을 투여하는 것을 포함하는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0192] 40a. 구현예 1a 내지 39a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, 약 5 mg/kg의 비마그루맵을 투여하는 것을 포함하는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0193] 41a. 구현예 1a 내지 40a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, 약 6 mg/kg의 비마그루맵을 투여하는 것을 포함하는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0194] 42a. 구현예 1a 내지 41a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, 약 7 mg/kg의 비마그루맵을 투여하는 것을 포함하는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0195] 43a. 구현예 1a 내지 42a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, 약 8 mg/kg의 비마그루맵을 투여하는 것을 포함하는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0196] 44a. 구현예 1a 내지 43a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, 약 9 mg/kg의 비마그루맵을 투여하는 것을 포함하는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.

- [0197] 45a. 구현예 1a 내지 44a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, 약 10 mg/kg의 비마그루몹을 투여하는 것을 포함하는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0198] 46a. 구현예 1a 내지 45a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, 비마그루몹은 4주마다 투여되는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0199] 47a. 구현예 1a 내지 46a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, 비마그루몹은 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 또는 적어도 12개월 동안 4주마다 투여되는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0200] 48a. 구현예 1a 내지 47a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, 적어도 하나의 추가 치료제를 투여하는 것을 포함하는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0201] 49a. 구현예 48a에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, ActRIIA/ActRIIB 길항제를 간 질환의 치료 또는 예방을 위한 적어도 하나의 추가 치료제와 병용 투여하는 것을 포함하는, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0202] 50a. 구현예 49a에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, 적어도 하나의 추가 치료제는 FXR 작용제(예: 트로피펙서(tropifexor), 니두펙서(nidufexor), 오베티콜산(obeticholic acid; 6 α -에틸-케노데옥시콜산), 실로펙서(cilofexor; GS-9674, Px-102), TERN-101 (LY2562175), EYP001 (PXL007), EDP-305, AKN-083 (Allergan), INT-787 (Intercept), INT-767 (Intercept), AGN-242256 (Allergan), MET409 (Metacrine), 스테아로일-CoA 불포화효소(Steroyl-CoA desaturase-1; SCD-1) 억제제(예: 아라키딜 아미도 콜라노익산(arachidyl amido cholanoic acid, Aramchol™)), THR- β 작용제(예: MGL-3196 (Resmetirom), VK-2809, MGL-3745 (Madrigan)), 갈렉틴-2 억제제(예: GR-MD-02/ 벨라펙틴(Belapectin)), PPAR 작용제(예: 사로글리타자(saroglitazar), 셀라델파(seladelpar), 엘라피브라노(elafibranor), 라니피브라노(lanifibranor), 로베글리타존(lobeglitazone), IVA337 (Inventiva), CER-002 (Cerenis), GLP-1 작용제(예: 엑세나티드(exenatide), 리라글루티드(liraglutide), 세마글루티드(semaglutide), NC-101 (Naia Metabolic), G-49 (Astrazeneca), ZP2929 (BI/Zealand), PB-718 (Peg Bio), FGF 작용제(예: 페그벨페르민(pegbelfermin; ARX618), BMS-986171, NGM-282, NGM-313, YH25724, 티르제파티드(tirzepatide), 피루브산염 합성 억제제(예: 니타족사니드(nitazoxanide)), 세포자멸사 신호 조절 키나아제 1 (ASK1) 억제제(예: 셀론세르티브(selonsertib; GS-4997), GS-444217), 아세틸-CoA 카복실라아제 (ACC) 억제제(예: 피르코스타트(firsocostat; GS-0976), PF-05221304, 젬카벤(gemcabene, Gemphire)), FXR 작용제(M480 (Metacrine), NTX-023-1 (Ardelyx), INV-33 (Innovimmune)), CCR 억제제(예: AD-114 (AdAlta), 베르틸리무몹(Bertilimumab, Immune), CM-101 (ChemomAb), CCX-872 (ChemoCentryx), 세니크리비록(Cenicriviroc)), 티아졸리딘디온(예: MSDC-0602K, Pioglitazone), 나트륨-글루코스 공수송체-2 및 1 (SGLT1/2) 억제제(예: 레모글리플로진(Remogliflozin), 루세오글리플로진(luseogliflozin), 다파글리플로진(dapagliflozin)), DPP-4 억제제(시타글립틴(sitagliptin), 삭사글립틴(saxagliptin), 빌다글립틴(vildagliptin), 리나글립틴(linagliptin), 에보글립틴(evogliptin), 제미글립틴(gemigliptin), 아나글립틴(anagliptin), 테네글립틴(teneligliptin), 알로글립틴(alogliptin), 트렐라글립틴(trelagliptin), 오마리글립틴(omarigliptin), 고소글립틴(gosogliptin), 두토글립틴(dutogliptin)), 또는 이들의 임의의 조합인, ActRIIA/ActRIIB 길항제.
- [0203] 구현예 (b)
- [0204] 1b. 간 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 방법으로서, 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0205] 2b. 간 질환 또는 장애의 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 예방하기 위한 방법으로서, 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0206] 3b. 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 예를 들어 NASH의 치료, 안정화, 또는 상기 질환의 중증도 또는 진행을 감소시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 NAFLD, 예를 들어 NASH를 치료, 안정화, 또는 상기 질환의 중증도 또는 진행을 감소시키기 위한 방법으로서, 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0207] 4b. 만성 간 질환 또는 장애, 예를 들어 NAFLD, 비알코올성 지방간염(NASH), 또는 간 섬유증의 발생을 지연, 중단, 또는 감소시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 만성 간 질환 또는 장애, 예를 들어 NAFLD, NASH, 또는 간 섬유증의 발생을 지연, 중단, 또는 감소시키기 위한 방법으로서, 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

- [0208] 5b. 구현예 1b 내지 4b 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 간 지방증, 소엽 염증, 및 간세포 풍선화로부터 선택된 적어도 하나의 병태를 갖는, 방법.
- [0209] 6b. 구현예 1b 내지 5b 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 간 지방증을 갖는, 방법.
- [0210] 7b. 구현예 1b 내지 6b 중 어느 하나에 있어서, 상기 간 질환 또는 장애는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD) 및 비알코올성 지방간염(NASH)으로부터 선택되는, 방법.
- [0211] 8b. 구현예 1b 내지 7b 중 어느 하나에 있어서, 상기 간 질환 또는 장애는 지방간염인, 방법.
- [0212] 9b. 구현예 1b 내지 8b 중 어느 하나에 있어서, 상기 간 질환 또는 장애는 간 섬유증인, 방법.
- [0213] 10b. 구현예 1b 내지 9b 중 어느 하나에 있어서, 상기 간 질환 또는 장애는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)인, 방법.
- [0214] 11b. 구현예 1b 내지 10b 중 어느 하나에 있어서, 상기 간 질환 또는 장애는 비알코올성 지방간염(NASH)인, 방법.
- [0215] 12b. 구현예 1b 내지 11b 중 어느 하나에 있어서, 상기 간 질환 또는 장애는 비알코올성 지방간염(NASH)이고, NASH는 F2-F3 수준의 섬유증을 동반하는 경증 내지 중등도 NASH인, 방법.
- [0216] 13b. 구현예 1b 내지 12b 중 어느 하나에 있어서, ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하면 ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 투여하기 전 상기 대상체의 간 지방 분율에 비해 상기 대상체의 간 지방 분율이 감소하는, 방법.
- [0217] 14b. 구현예 1b 내지 13b 중 어느 하나에 있어서, ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하면 ActRII 길항제를 투여하기 전 지방간염에 비해 지방간염이 감소하는, 방법.
- [0218] 15b. 구현예 1b 내지 14b 중 어느 하나에 있어서, 상기 ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 투여하면 지방간염이 해소되는, 방법.
- [0219] 16b. 구현예 1b 내지 15b 중 어느 하나에 있어서, 상기 ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 투여하면 간 섬유증이 개선되는, 방법.
- [0220] 17b. 구현예 1b 내지 16b 중 어느 하나에 있어서, 상기 ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 투여하면 지방간염이 해소되고 간 섬유증이 개선되는, 방법.
- [0221] 18b. 구현예 1b 내지 17b 중 어느 하나에 있어서, 상기 ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 투여하면 NASH의 진행이 완화되거나 감소하는, 방법.
- [0222] 19b. 구현예 1b 내지 18b 중 어느 하나에 있어서, 상기 ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 투여하면 상기 ActRIIA/ActRIIB 길항제를 투여하기 전 간 섬유증의 단계에 비해 간 섬유증이 적어도 한 단계만큼 개선되는, 방법.
- [0223] 20b. 구현예 1b 내지 19b 중 어느 하나에 있어서, 상기 ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 투여하면 F3 또는 F4 간 섬유증으로의 진행이 중단되는, 방법.
- [0224] 21b. 구현예 1b 내지 20b 중 어느 하나에 있어서, 상기 ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 투여하면 NAFLD 활성 점수(NAS)가 적어도 1점, 적어도 2점, 또는 적어도 3점만큼 감소되는, 방법.
- [0225] 22b. 구현예 1b 내지 21b 중 어느 하나에 있어서, 상기 ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 투여하면 간 지방증, 간 염증, 및 간세포 풍선화 중 적어도 하나가 적어도 NAS 1점만큼 감소하는, 방법.
- [0226] 23b. 구현예 1b 내지 22b 중 어느 하나에 있어서, 상기 ActRIIA/ActRIIB 길항제의 치료적 유효량을 투여하면 간 지방증, 간 염증, 및 간세포 풍선화 중 적어도 2개, 예를 들어, 간지방증 및 간 염증, 또는 간지방증 및 간세포 풍선화, 또는 간세포 풍선화 및 간 염증이 적어도 NAS 1점만큼 감소하는, 방법.
- [0227] 24b. 구현예 1b 내지 23b 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제로서, 상기 대상체는 당뇨병 환자, 비만 환자, 또는 대사 증후군이 있거나 또 다른 대사 장애를 가진 환자인, 방법.
- [0228] 25b. 구현예 1b 내지 24b 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 2형 당뇨병을 갖는, 방법.
- [0229] 26b. 구현예 1b 내지 25b 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 2형 당뇨병에 대한 표준 치료법(standard of

care) 치료를 동시에 받는, 방법.

- [0230] 27b. 구현예 26b에 있어서, 표준 치료법 치료는 메트포르민(metformin), DPP4 억제제, 메트포르민/DPP4 억제제, 설포닐우레아, 티아졸리딘디온, GLP-1 수용체 작용제, SGLT2 억제제, 인슐린 요법으로부터 선택되는, 방법.
- [0231] 28b. 구현예 1b 내지 27b 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 6.5% 내지 10%의 HbA1c를 갖는, 방법.
- [0232] 29b. 구현예 1b 내지 28b 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 비만이거나 과체중이거나 BMI가 정상인, 방법.
- [0233] 30b. 구현예 1b 내지 29b 중 어느 하나에 있어서, 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제는 ActRIIA 및/또는 ActRIIB 길항제인, 방법.
- [0234] 31b. 구현예 1b 내지 30b 중 어느 하나에 있어서, 액티빈 수용체 II형(ActRII) 길항제는 ActRIIA 및 ActRIIB 길항제인, 방법.
- [0235] 32b. 구현예 1b 내지 31b 중 어느 하나에 있어서, ActRIIA/ActRIIB 길항제는 항-ActRII 항체 또는 이의 기능적 단편인, 방법.
- [0236] 32b. 구현예 31b에 있어서, 상기 항체 또는 이의 기능적 단편은 ActRIIA에 대해 1 nM 미만의 Kd를 갖고, ActRIIB에 대해 20 pM 미만의 Kd를 갖는, 방법.
- [0237] 33b. 구현예 32b에 있어서, 상기 ActRIIA/ActRIIB-결합 항체는 다음을 포함하는 군으로부터 선택되는, 방법:
- [0238] a) 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3의 3개의 CDR을 포함하는 항체;
- [0239] b) 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6의 3개의 CDR을 포함하는 항체;
- [0240] c) 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3의 3개의 CDR 및 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6의 3개의 CDR을 포함하는 항체;
- [0241] d) 서열번호 8을 포함하는 HC 도메인을 포함하는 ActRIIA/ActRIIB-결합 항체;
- [0242] e) 서열번호 7을 포함하는 LC 도메인을 포함하는 ActRIIA/ActRIIB-결합 항체;
- [0243] f) 서열번호 8을 포함하는 HC 도메인 및 서열번호 7을 포함하는 LC 도메인을 포함하는 ActRIIA/ActRIIB-결합 항체;
- [0244] g) 서열번호 9를 포함하는 VL 도메인을 포함하는 ActRIIA/ActRIIB-결합 항체;
- [0245] h) 서열번호 10을 포함하는 VH 도메인을 포함하는 ActRIIA/ActRIIB-결합 항체;
- [0246] i) 서열번호 9를 포함하는 VL 도메인 및 서열번호 10을 포함하는 VH 도메인을 포함하는 ActRIIA/ActRIIB-결합 항체;
- [0247] j) 하기 ActRIIB의 에피토프 각각에 결합할 수 있는 항체:
- [0248] (i) WLDDFN (서열번호 11) 및
- [0249] (ii) CEGEQDKRLHCYASW (서열번호 15);
- [0250] k) 하기 ActRIIB의 에피토프 각각에 결합할 수 있는 항체:
- [0251] (i) WLDDFN (서열번호 11)
- [0252] (ii) CEGEQDKRLHCYASW (서열번호 15) 및
- [0253] (iii) GCWLDDFNC (서열번호 12);
- [0254] j) 다음 항체:
- [0255] (i) WLDDFN(서열번호 11)으로 이루어진 에피토프 및
- [0256] (ii) CEGEQDKRLHCYASW(서열번호 15)로 이루어진 에피토프.
- [0257] 34b. 구현예 33a에 있어서, 서열번호 10의 3개의 CDR은 서열번호 1, 2, 및 3으로 제시되고, 서열번호 9의 3개의 CDR은 서열번호 4, 5, 및 6으로 제시되는, ActRIIA/ActRIIB-결합 항체 또는 이의 기능적 단편.
- [0258] 35b. 구현예 33b 또는 34b 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 8의 3개의 CDR은 서열번호 1, 2, 및 3으로 제시되

고, 서열번호 7의 3개의 CDR은 서열번호 4, 5, 및 6으로 제시되는, 방법.

- [0259] 36b. 구현예 1b 내지 35b 중 어느 하나에 있어서, ActRIIA/ActRIIB 길항제는 비마그루맵인, 방법.
- [0260] 37b. 구현예 1b 내지 36b 중 어느 하나에 있어서, 약 3 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 비마그루맵을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0261] 38b. 구현예 1b 내지 37b 중 어느 하나에 있어서, 약 3 mg/kg의 비마그루맵을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0262] 39b. 구현예 1b 내지 38b 중 어느 하나에 있어서, 약 4 mg/kg의 비마그루맵을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0263] 40b. 구현예 1b 내지 39b 중 어느 하나에 있어서, 약 5 mg/kg의 비마그루맵을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0264] 41b. 구현예 1b 내지 40b 중 어느 하나에 있어서, 약 6 mg/kg의 비마그루맵을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0265] 42b. 구현예 1b 내지 41b 중 어느 하나에 있어서, 약 7 mg/kg의 비마그루맵을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0266] 43b. 구현예 1b 내지 42b 중 어느 하나에 있어서, 약 8 mg/kg의 비마그루맵을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0267] 44b. 구현예 1b 내지 43b 중 어느 하나에 있어서, 약 9 mg/kg의 비마그루맵을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0268] 45b. 구현예 1b 내지 44b 중 어느 하나에 있어서, 약 10 mg/kg의 비마그루맵을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0269] 46b. 구현예 1b 내지 45b 중 어느 하나에 있어서, 비마그루맵은 4주마다 투여되는, 방법.
- [0270] 47b. 구현예 1b 내지 46b 중 어느 하나에 있어서, 비마그루맵은 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 또는 적어도 12개월 동안 4주마다 투여되는, 방법.
- [0271] 48b. 구현예 1b 내지 47b 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 추가 치료제를 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0272] 49b. 구현예 48b에 있어서, ActRIIA/ActRIIB 길항제를 간 질환의 치료 또는 예방을 위한 적어도 하나의 추가 치료제와 병용 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0273] 50b. 구현예 49b에 있어서, 적어도 하나의 추가 치료제는 FXR 작용제(예: 트로피펙서, 니두펙서, 오베티콜산(6 α -에틸-케노테옥시콜산), 실로펙서(GS-9674, Px-102), TERN-101 (LY2562175), EYP001 (PXL007), EDP-305, AKN-083 (Allergan), INT-787 (Intercept), INT-767 (Intercept), AGN-242256 (Allergan), MET409 (Metacrine), 스테아로일-CoA 불포화효소-1 (SCD-1) 억제제(예: 아라키딜 아미도 콜라노익산(Aramchol™)), THR- β 작용제(예: MGL-3196 (Resmetirom), VK-2809, MGL-3745 (Madrigan)), 갈락틴-2 억제제(예: GR-MD-02/벨라펙틴), PPAR 작용제(예: 사로글리타자, 셀라텔파, 엘라피브라노, 라니피브라노, 로베글리타존, IVA337 (Inventiva), CER-002 (Cerenis), GLP-1 작용제(예: 엑세나티드, 리라글루티드, 세마글루티드, NC-101 (Naiia Metabolic), G-49 (Astrazeneca), ZP2929 (BI/Zealand), PB-718 (Peg Bio), FGF 작용제(예: 페그벨페르민 (ARX618), BMS-986171, NGM-282, NGM-313, YH25724, 티르제파티드, 피루브산염 합성효소 억제제(예: 니타족사 니드), 세포자멸사 신호 조절 키나아제 1 (ASK1) 억제제(예: 셀론세르티프(GS-4997), GS-444217), 아세틸-CoA 카복실라아제 (ACC) 억제제(예: 피르코스타트(GS-0976), PF-05221304, 켄카벤(Gemphire)), FXR 작용제(M480 (Metacrine), NTX-023-1 (Ardelyx), INV-33 (Innovimmune)), CCR 억제제(예: AD-114 (AdAlta), 베르틸리무맵 (Immune), CM-101 (ChemomAb), CCX-872 (ChemoCentryx), 세니크리비록), 티아졸리딘디온(예: MSDC-0602K, Pioglitazone), 나트륨-글루코스 공수송체-2 및 1 (SGLT1/2) 억제제(예: 레모글리플로진, 루세오글리플로진, 다파글리플로진), DPP-4 억제제(시타글립틴, 삭사글립틴, 빌다글립틴, 리나글립틴, 에보글립틴, 제미글립틴, 아나글립틴, 테넬리글립틴, 알로글립틴, 트렐라글립틴, 오마리글립틴, 고소글립틴, 두토글립틴), 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

[0274] 구현예 (c)

- [0275] 1c. 간 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 데 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제, 적절하게는 비마그루맵, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 치료 또는 예방은 ActRIIA/ActRIIB 길항제, 적절하게는 비마그루맵의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 약학적 조성물.

- [0276] 2c. 구현예 1a 내지 50a 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 ActRIIA/ActRIIB 길항제, 적절하게는 비마그루맵, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

[0277] 구현예 (d)

- [0278] 1d. 구현예 1a 내지 50a 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은 ActRIIA/ActRIIB 길항제의 용도로서, 간 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약을 제조하기 위한, 용도.
- [0279] 2d. 구현예 1a 내지 50a 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은 ActRIIA/ActRIIB 길항제의 용도로서, 간 질환 또는 장애의 예방을 위한 의약을 제조하기 위한, 용도.
- [0280] 3d. 간 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 있어서 비마그루맵의 용도.
- [0281] 4d. 구현예 3d에 있어서, 상기 간 질환 또는 장애는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD) 및 비알코올성 지방간염(NASH)으로부터 선택되는, 비마그루맵의 용도.
- [0282] 5d. 구현예 4d에 있어서, 간 질환 또는 장애는 NASH인, 비마그루맵의 용도.
- [0283] 구현예 (e)
- [0284] 1e. 간 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한, 구현예 1a 내지 50a 중 어느 하나에 따른 ActRIIA/ActRIIB 길항제 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물의 용도.
- [0285] 위에 열거된 구현예 중 어느 하나에 따른 ActRIIA/ActRIIB 길항제, 예를 들어 비마그루맵, 방법, 약학적 조성물, 또는 용도로서, NAFLD는 1 이상, 2 이상, 3 이상, 또는 4 이상인 NAFLD 활성 점수(NAS)를 특징으로 하는, ActRIIA/ActRIIB 길항제, 방법, 약학적 조성물, 또는 용도.
- [0286] 위에 열거된 구현예 중 어느 하나에 따른 ActRIIA/ActRIIB 길항제, 방법, 약학적 조성물, 또는 용도로서, NASH는 간 생검(생검으로 입증된 NASH라고도 함)에 기초하여 확인되고, NASH는 F2-F3 수준의 섬유증을 동반하는 경증 내지 중등도 NASH인, ActRIIA/ActRIIB 길항제, 방법, 약학적 조성물, 또는 용도.
- [0287] 위에 열거된 구현예 중 어느 하나에 따른 ActRIIA/ActRIIB 길항제, 또는 방법, 약학적 조성물, 또는 용도로서, NASH의 존재는 다음에 의해 입증된 것인, ActRIIA/ActRIIB 길항제, 방법, 약학적 조성물, 또는 용도:
- [0288] i) 상기 구현예 중 어느 하나에 따라 ActRIIA/ActRIIB 길항제로 치료하기 전 2년 이내의 시점에 취득한 간 생검에 기초한 NASH의 조직학적 증거로서, NASH, 섬유증 수준 F1, F2, F3, 또는 F4와 진단이 일치하고, 대안적인 만성 간 질환으로는 진단되지 않은 증거; 또는
- [0289] ii) NASH의 표현형 진단; 또는
- [0290] iii) 비침습적, 질환 특이적 바이오마커.
- [0291] 위에 열거된 구현예 중 어느 하나에 따른 ActRIIA/ActRIIB 길항제, 예를 들어 비마그루맵, 방법, 약학적 조성물, 또는 용도로서, 간 질환은 간 지질 대사의 불균형 및/또는 지방 축적(fat deposits)의 증가와 연관된, ActRIIA/ActRIIB 길항제, 예를 들어 비마그루맵, 방법, 약학적 조성물, 또는 용도.
- [0292] 전술한 구현예 중 어느 하나에 있어서, 간 지방 함량의 수준은 자기 공명 영상화(MRI)에 의해, 보다 구체적으로는 자기 공명 영상화-추정 양성자 밀도 지방 분율(magnetic resonance imaging-estimated proton density fat fraction; MRI-PDFF)에 의해 평가된다.
- [0293] 본원에 기술된 구현예 중 어느 하나에 있어서, ActRIIA/ActRIIB 길항제, 예를 들어 비마그루맵의 치료적으로 허용 가능한 양을 투여하면 환자에서 간 지방 분율이 감소한다. 예를 들어, 전술한 구현예 중 어느 하나에 있어서, ActRII 길항제, 바람직하게는 ActRIIA 및/또는 ActRIIB 길항제, 더 바람직하게는 항-ActRII 수용체 항체, 및 가장 바람직하게는 비마그루맵을 이용한 치료는 환자에게서 간 지방 분율을, 치료 전 환자의 간 지방 분율에 비해 감소시키며, 임의로 여기서, 간 지방 분율은 자기 공명 영상화-추정 양성자 밀도 지방 분율(MRI-PDFF)에 의해 평가된다.
- [0294] 전술한 구현예 중 어느 하나에 있어서, ActRII 길항제, 바람직하게는 ActRIIA 및/또는 ActRIIB 길항제, 더 바람직하게는 항-ActRII 수용체 항체, 및 가장 바람직하게는 비마그루맵을 이용한 치료는 환자에게서 간 지방 분율을, 치료 전 환자의 간 지방 분율에 비해 40% 이상(예를 들어, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 65%, 70%, 75% 또는 그 이상) 감소시키며, 임의로 여기서, 간 지방 분율은 MRI-PDFF에 의해 평가된다. 전술한 구현예 중 어느 하나에 있어서, ActRII 길항제, 바람직하게는 ActRIIA 및/또는 ActRIIB 길항제, 및 더 바람직하게는 항-ActRII 수용체 항체, 가장 바람직하게는 비마그루맵을 환자에게 투여한 후 환자의 간 지방 분율은, 치료 이전 환자의 간 지방 분율에 비해 적어도 2% 포인트만큼(예를 들어, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도

10%, 적어도 11%, 또는 적어도 12% 포인트만큼) 감소하며, 임의로 여기서, 간 지방 분율은 MRI-PDFF에 의해 평가된다.

[0295] 일부 양태에서, 간 질환 또는 장애, 예를 들어 만성 간 질환 또는 장애, 예를 들어 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 본원에서 정의된 것과 같은 ActRIIA/ActRIIB 길항제가 제공된다: 담즙 정체(cholestasis), 간내 담즙 정체, 에스트로겐 유도성 담즙 정체, 약물 유도성 담즙 정체, 임신으로 인한 담즙 정체, 비경구 영양 연관 담즙 정체(parenteral nutrition-associated cholestasis), 원발성 담즙 담관염(primary biliary cholangitis, PBC), 원발성 경화성 담관염(primary sclerosing cholangitis, PSC), 진행성 가족성 담즙 정체(progressive familial cholestasis, PFIC), 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD), 비알코올성 지방간염 (NASH), 지방간염(steatohepatitis), 약물 유도성 담관 손상, 담석(gallstones), 간경변증(liver cirrhosis), 알코올 유도성 간경변증, 낭포성 섬유증 연관 간 질환 (CFLD), 담관 폐색증(bile duct obstruction), 담석증(cholelithiasis), 간 섬유증(liver fibrosis), 이상지질혈증(dyslipidemia), 문맥 고압증(portal hypertension), 대사 증후군, 과콜레스테롤혈증(hypercholesterolemia), 상기 질환 중 어느 하나 및/또는 전염성 간염에 의해 유발된 진행성 섬유증(예를 들어, 간 질환 또는 장애는 NAFLD, NASH, 간 섬유증, 간 지방조직염(hepatosteatitis), 또는 간 지방증(hepatic steatosis)임).

[0296] 또 다른 양태에서, 약학적 조성물은 약 100 내지 약 200 mg/ml의 비마그루맵, 바람직하게는 약 100, 약 105, 약 110, 약 115, 약 120, 약 125, 약 130, 약 135, 약 140, 약 145, 약 150, 약 155, 약 160, 약 165, 약 170, 약 175, 약 180, 약 185, 약 190, 약 195, 약 200 mg/ml의 바이마그루맵을 포함하는 단위 투여 형태로 제공된다. 이러한 단위 투여 형태 조성물은 정맥 내 투여에 적합한 형태로 존재할 수 있다. 이러한 단위 투여 형태 조성물은 피하 투여에 적합한 형태로 존재할 수 있다. 또한, 이들 단위 투여 형태 조성물은 만성 간 질환, 예를 들어 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 약물-유도성 담관 손상, 담석, 간경변증, 알코올-유도성 간경변증, 낭성 섬유증, 담관 폐색증, 담석증, 간 섬유증에 사용하기 위한 것, 예를 들어 비알코올성 지방간염(NASH)의 치료에 사용하기 위한 것, 예를 들어 표현형 비알코올성 지방간염(NASH)의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0297] 또 다른 양태에서, 만성 간 질환 또는 장애가 이의 더 진행된 병기 또는 더 심각한 병태로 진행하는 것을 예방하거나 지연시키기 위한, 예를 들어 NAFLD, NASH, 및 간 섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택된 만성 간 질환 또는 장애의 진행을 예방하거나 지연시키기 위한, 본원에서 정의된 것과 같은 ActRIIA/ActRIIB 길항제가 제공된다.

[0298] 대상체

[0299] 본 개시에 따르면, 현재 기술된 것과 같은 ActRIIA/ActRIIB 길항제를 투여받는 대상체는, 예를 들어, 상기 본원에서 정의된 것과 같은 간 질환 또는 장애에 걸릴 수 있거나 간 질환 또는 장애의 위험이 있을 수 있다.

[0300] 일부 구현예에서, 간 질환 또는 장애를 가진 대상체는 비만, 과체중, 또는 정상 BMI이다. 일 구현예에서, 간 질환 또는 장애를 가진 대상체는 25 kg/m^2 이상의 체질량 지수(BMI)를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 간 질환 또는 장애를 가진 대상체는 26 kg/m^2 이상의 BMI를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 간 질환 또는 장애를 가진 대상체는 27 kg/m^2 이상의 BMI를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 간 질환 또는 장애를 가진 대상체는 28 kg/m^2 이상의 BMI를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 간 질환 또는 장애를 가진 대상체는 29 kg/m^2 이상의 BMI를 갖는다. 일 구현예에서, 간 질환 또는 장애를 가진 대상체는 비만이다. 또 다른 구현예에서, 간 질환 또는 장애를 가진 대상체는 30 kg/m^2 이상의 BMI를 갖는다. 일 구현예에서, 간 질환 또는 장애를 가진 대상체는 과체중이다. 또 다른 구현예에서, 간 질환 또는 장애를 가진 대상체는 25 kg/m^2 이상 및 30 kg/m^2 미만의 BMI를 갖는다. 일 구현예에서, 간 질환 또는 장애를 가진 대상체는 정상 BMI이다. 또 다른 구현예에서, 간 질환 또는 장애를 가진 대상체는 25 kg/m^2 미만의 BMI를 갖는다.

[0301] 일 구현예에서, 간 질환 또는 장애를 가진 대상체는 고혈압 및/또는 고 중성지방혈증 및/또는 저 고밀도 지단백질(HDL)을 갖는다.

[0302] 일 구현예에서, 간 질환 또는 장애를 가진 대상체는 2형 당뇨병과 30 kg/m^2 이상의 BMI를 갖고, 고혈압, 고 중성지방혈증 및 저 HDL 중 적어도 하나를 갖는다.

[0303] 병용 요법

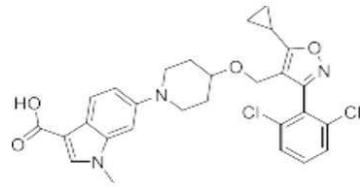
[0304] 본 개시의 치료 방법 또는 사용 방법 중 일부를 실시함에 있어서, ActRII 길항제, 예를 들어 ActRIIA 및/또는 ActRIIB 길항제(예를 들어, 항-ActRII 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 예를 들어 비마그루맵)의 치료적 유효량이 환자에게, 예를 들어 포유동물(예: 인간)에게 투여된다. 개시된 방법이 ActRII 길항제(예: 비마그루맵)를 사용하여 환자의 간 질환 또는 장애의 치료를 가능하게 하지만, 이는 환자가 궁극적으로 ActRII 길항제로 치료받아야 하는 경우, 이러한 ActRII 길항제 요법이 단독요법이어야 한다는 것을 배제하지는 않는 것으로 이해된다. 실제로, ActRII 길항제로 치료할 환자가 선택되면, ActRII 길항제(예: 비마그루맵)는 본 개시의 방법 또는 용도에 따라 단독으로 투여되거나, 간 질환 또는 장애 환자를 치료하기 위한 다른 제제 및 요법과 조합하여, 예를 들어 적어도 하나의 추가 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 하나 이상의 추가 치료제(들)와 공동 투여될 때, ActRII 길항제(예: 비마그루맵)는 다른 제제와 동시에, 개별적으로, 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우, 주치의는 다른 제제와 병용하여 ActRII 길항제(예: 비마그루맵)를 투여하는 적절한 순서 및 공동 전달을 위한 적절한 투여량을 결정한다. 따라서, 본 개시의 일 양태에서 (a) ActRII 길항제, 바람직하게는 ActRIIA 및/또는 ActRIIB 길항제, 더 바람직하게는 항-ActRII 수용체 항체, 가장 바람직하게는 비마그루맵, 및 (b) 적어도 하나의 추가 치료제를 포함하는 약학적 조합물이 또한 제공된다.

[0305] 간 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 간 질환 또는 장애를 치료하거나 예방함에 있어서 다양한 요법이 개시된 ActRII 길항제(예: 비마그루맵)와 유익하게 조합될 수 있다. 적어도 하나의 추가 치료제는 FXR 작용제, 스테아로일-CoA 불포화효소-1 (SCD-1) 억제제(예: 아라키딜 아미도 콜라노익산(Aramchol™)), THR-β 작용제(예: MGL-3196 (Resmetirom), VK-2809, MGL-3745 (Madrigal)), 갈렉틴-2 억제제(예: GR-MD-02/벨라펙틴), PPAR 작용제(예: 사로글리타자, 셀라텔과, 엘라피브라노, 라니피브라노, 로베글리타존, IVA337 (Inventiva), CER-002 (Cerenis), GLP-1 작용제(예: 엑세나티드, 리라글루티드, 세마글루티드, NC-101 (Naia Metabolic), G-49 (Astrazeneca), ZP2929 (BI/Zealand), PB-718 (Peg Bio), FGF 작용제(예: 페그벨페르민 (ARX618), BMS-986171, NGM-282, NGM-313, YH25724, 티르제파티드, 피루브산염 합성 억제제(예: 니타족사니드), 세포자멸사 신호 조절 키나아제 1 (ASK1) 억제제(예: 셀론세르티프(GS-4997), GS-444217), 아세틸-CoA 카복실라아제 (ACC) 억제제(예: 피르코스타트(GS-0976), PF-05221304, 겐카벤(Gemphire)), FXR 작용제(M480 (Metacrine), NTX-023-1 (Ardelyx), INV-33 (Innovimmune)), CCR 억제제(예: AD-114 (AdAlta), 베르틸리무맵 (Immune), CM-101 (ChemomAb), CCX-872 (ChemoCentryx), 세니크리비록), 티아졸리딘디온(예: MSDC-0602K, Pioglitazone), 나트륨-글루코스 공수송체-2 및 1 (SGLT1/2) 억제제(예: 레모글리플로진, 루세오글리플로진, 다파글리플로진), DPP-4 억제제(시타글립틴, 삭사글립틴, 빌다글립틴, 리나글립틴, 에보글립틴, 제미글립틴, 아나글립틴, 테네글립틴, 알로글립틴, 트렐라글립틴, 오마리글립틴, 고소글립틴, 두토글립틴), 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다.

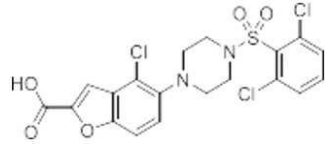
[0306] 본원에서 사용되는 바와 같이, "FXR 작용제/작용제들"은 담즙산 수용체(BAR) 또는 NR1H4(핵 수용체 하위계열 1, H 계열, 구성원 4) 수용체로서 지칭될 수 있는 파르네소이드(farnesoid) X 수용체(FXR)에 결합하고 이를 활성화시킬 수 있는 임의의 제제를 지칭한다. FXR 작용제는 FXR의 작용제 또는 부분 작용제로서 작용할 수 있다. 제제는 예를 들어, 저분자, 항체 또는 단백질, 바람직하게는 저분자일 수 있다. FXR 작용제의 활성화는 여러 가지 상이한 방법에 의해, 예를 들어 Pellicciari 등의 문헌[Journal of Medicinal Chemistry, 2002 vol. 15, No. 45:3569-72]에 기술된 것과 같은 형광 공명 에너지 전달(FRET) 세포 유리 검정을 사용하는 시험관 내 검정에서 측정할 수 있다.

[0307] 본원에서 사용된 것과 같은 FXR 작용제는, 예를 들어 하기 문헌에 기술된 화합물을 지칭한다: WO2016/096116, WO2016/127924, WO2017/218337, WO2018/024224, WO2018/075207, WO2018/133730, WO2018/190643, WO2018/214959, WO2016/096115, WO2017/118294, WO2017/218397, WO2018/059314, WO2018/085148, WO2019/007418, CN109053751, CN104513213, WO2017/128896, WO2017/189652, WO2017/189663, WO2017/189651, WO2017/201150, WO2017/201152, WO2017/201155, WO2018/067704, WO2018/081285, WO2018/039384, WO2015/138986, WO2017/078928, WO2016/081918, WO2016/103037, WO2017/143134.

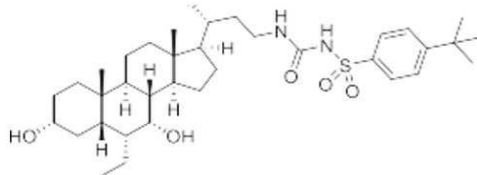
[0308] FXR 작용제는 바람직하게는 다음으로부터 선택된다: 트로피펙서, 니두펙서, 오베티콜산 (6α-에틸-케노데옥시콜산), 실로펙서 (GS-9674, Px-102),



[0309] TERN-101 (LY2562175):



[0310] EYP001 (PXL007):



[0311] EDP-305:

[0312] 약학적 조성물

[0313] ActRII 길항제, 예를 들어, ActRIIA 및/또는 ActRIIB 길항제, 예를 들어, 항-ActRII 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 예를 들어, 비마그루맵은 약학적으로 허용 가능한 담체와 조합될 때 약학적 조성물로서 사용될 수 있다. 이러한 조성물은 ActRII 길항제에 추가하여, 담체, 다양한 희석제, 필러, 염, 완충제, 안정화제, 가용화제, 및 당업계에 공지된 다른 물질을 함유할 수 있다. 담체의 특성은 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 개시된 방법에 사용하기 위한 약학적 조성물은 또한 특정 표적화된 장애의 치료를 위한 적어도 하나 또는 그 이상의 추가 치료제를 함유할 수 있다. 예를 들어, 약학적 조성물은 또한 체중 감량을 돕는 항당뇨제 또는 제제 또는 대사 장애의 치료에 유익한 제제 또는 간 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용될 수 있는 제제를 포함할 수 있다. 이러한 추가 인자 및/또는 제제가 또한 약학적 조성물에 포함되어 ActRII 결합 분자와 상승 효과를 생성하거나, ActRII 길항제, 예를 들어, ActRIIA 및/또는 ActRIIB 길항제(예를 들어, 항-ActRII 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 예를 들어, 비마그루맵)에 의해 야기되는 부작용을 최소화할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 개시된 방법에 사용하기 위한 약학적 조성물은 150 mg/ml의 비마그루맵을 포함한다.

[0314] 본원에 개시된 약학적 조성물은 종래의 방식으로 제조될 수 있다. 일 구현예에서, 약학적 조성물은 동결 건조된 형태로 제공된다. 즉각적인 투여를 위해, 적절한 수성 담체, 예를 들어 주사용 멸균수 또는 멸균 완충 생리 식염수에 약학적 조성물을 용해시킨다. 볼루스 주사보다는 주입에 의한 투여를 위해 더 큰 부피의 용액을 구성하는 것이 바람직한 것으로 간주되는 경우, 제형화 시점에 인간 혈청 알부민 또는 환자 자신의 헤파린화 혈액을 식염수에 혼입시키는 것이 유리할 수 있다. 이러한 생리학적 불활성 단백질이 과량으로 존재하는 경우, 주입 용액과 함께 사용되는 용기 및 튜브의 벽에 항체가 흡착되어 소실되는 것이 방지된다. 알부민이 사용되는 경우, 적절한 농도는 식염수 용액의 0.5 내지 4.5중량%이다.

[0315] 개시된 방법 및 용도의 일부 구현예에서, ActRII 길항제, 예를 들어 ActRII 항체, 예를 들어 비마그루맵은 동결 건조물로서 제형화된다. ActRII 길항제, 예를 들어 ActRIIA 및/또는 ActRIIB 길항제(예를 들어, 항-ActRII 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 예를 들어 비마그루맵)의 치료적 유효량이 투여될 때, ActRII 길항제는 발열원이 없는, 비경구적 투여가 가능한 용액의 형태일 것이다. 정맥내 주사용 또는 피하 주사용 약학적 조성물은, ActRII 길항제에 추가하여, 염화나트륨, 링거 용액, 텍스트로오스, 텍스트로오스와 염화나트륨, 젖산화 링거 용액, 또는 당업계에 공지된 다른 비히클과 같은 등장성 비히클을 함유할 수 있다. 본 개시의 약학적 조성물은 이의 의도된 투여 경로와 호환되도록 제형화될 수 있다(예를 들어, 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 담체를 포함함). 투여 경로의 비제한적인 다른 예는 비경구(예를 들어, 정맥내), 피내, 피하, 경구(예를 들어, 흡입), 경피(국소), 경점막, 및 직장 투여를 포함한다. 각각의 의도된 경로와 호환 가능한 약학적 조성물은 당업계에 잘 알려져 있다.

[0316] 투여 요법 및 투여 방식

[0317] 투여 요법은 원하는 최적 반응(예: 치료 반응)을 제공하도록 조정된다. 예를 들어, 단일 볼루스가 투여될 수 있고, 여러 번 나누어진 투여량이 시간 경과에 따라 투여되거나, 치료 상황의 긴급성에 의해 표시된대로 투여량이

비례적으로 감소되거나 증가될 수 있다. 투여 용이성 및 투여량 균일성을 위해 비경구 조성물을 투여량 단위로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용되는 투여량 단위 형태는 치료 대상 대상체를 위한 단일 투여량으로 적합한 물리적으로 이산된 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 요구되는 약학적 담체와 함께 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 소정량의 활성 화합물을 함유한다. 본 개시의 투여 단위 형태에 대한 기준 (specification)은, 활성 화합물의 고유한 특성 및 달성하고자 하는 특정 치료 효과, 및 개체를 대상으로 감수성을 치료하기 위한 이러한 활성 화합물을 구성함에 있어서 당해 기술에 내재된 제약 사항에 의해 결정되고 이에 따라 직접적으로 달라진다.

[0318] 사용된 화합물, 표적화된 질환 또는 장애, 및 이러한 질환 또는 장애의 단계에 따라 투여 요법, 즉 ActRII 길항제, 예를 들어 ActRIIA 및/또는 ActRIB 길항제(예를 들어, 항-ActRII 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 예를 들어, 비마그루맵)를 포함하는 약학적 조성물의 투여량 및/또는 빈도는 달라질 수 있다. 사용된 화합물, 표적화된 질환 또는 장애, 및 이러한 질환 또는 장애의 단계에 따라 투여 요법, 즉 a) ActRII 길항제, 예를 들어 ActRIIA 및/또는 ActRIB 길항제(예를 들어, 항-ActRII 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 예를 들어, 비마그루맵) 및 b) 적어도 하나의 추가 치료제를 포함하는 약학적 조합물의 투여량 및/또는 빈도는 달라질 수 있다.

[0319] 간 질환 또는 간 장애를 치료하기 위한 방법에서의 조성물을 포함하는 항체, 또는 간 질환 또는 간 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 조성물을 포함하는 항체의 투여를 위해, 항체 투여량은 대상체의 체중 1 kg 당 약 0.0001 내지 약 100 mg, 보다 일반적으로는 약 0.01 내지 약 30 mg의 범위이다. 예를 들어, 투여량은 약 3 mg/kg(체중), 약 5 mg/kg(체중), 또는 약 10 mg/kg(체중)이며, 약 3 내지 약 10 mg/kg(체중) 범위, 예를 들어, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10 mg/kg(체중)이다. 투여량은 필요에 따라 반복되며, 주당 약 1회 내지 최대 약 10주마다 1회의 범위, 예를 들어 4주마다 1회 또는 8주마다 1회일 수 있다.

[0320] **키트**

[0321] 본 개시는 또한 간 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법에 사용하기 위한 키트를 포함하며, 상기 키트는 ActRII 길항제, 예를 들어 ActRIIA 및/또는 ActRIIB 길항제(예를 들어, 항-ActRII 수용체 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 예를 들어 비마그루맵)를, 예를 들어 액체 또는 동결 건조된 형태포 포함하거나, 이러한 ActRII 길항제, 예를 들어 비마그루맵을 포함하는 약학적 조성물의 형태로 포함할 수 있다. 또한, 이러한 키트는 ActRII 길항제의 투여 수단(예를 들어, 주사기 및 바이알, 사전 충전된 주사기, 사전 충전된 펜) 및 사용 지침을 포함할 수 있다. 이들 키트는, 예를 들어 동봉된 ActRII 길항제, 예를 들어 비마그루맵과 병용하여 전달하기 위한 추가 치료제(전술함)를 포함할 수 있다.

[0322] "투여 수단"이라는 말은 약물을 환자에게 전신 투여하기 위한 임의의 이용 가능한 도구를 나타내도록 사용되며, 사전 충전된 주사기, 바이알 및 주사기, 주사 펜, 자기 주사기(autoinjector), 정맥내 점적주입기(i.v. drip) 및 백, 펌프 등을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 이러한 물품을 사용하여, 환자가 약물을 자가 투여하거나(즉, 본인이 스스로 약물을 투여함) 의사가 약물을 투여할 수 있다.

[0323] 키트의 각 구성 요소는 일반적으로 개별 용기에 담기고, 다양한 모든 용기가 사용 지침과 함께 단일 패키지에 담긴다.

[0324] 각각의 구현에는 하나 이상의 다른 구현예와 조합될 수 있으며, 이러한 조합은 구현예의 기술 내용과 일치하는 정도로 조합될 수 있음을 이해해야 한다. 추가로, 전술한 구현예는, 구현예들의 조합으로 이루어진 이러한 구현예를 포함하여, 모든 구현예를 포함하는 것으로 이해해야 한다.

[0325] 본 개시의 다른 특징, 목적, 및 장점은 본 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용, 도면, 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

[0326] **실시예**

[0327] 다음의 실시예는 전술한 개시를 예시하지만; 다음 실시예들은 어떠한 방식으로든 본 개시의 범위를 제한하도록 의도되지 않는다. 본 개시의 다른 변경은 당업자에게 쉽게 명백해질 것이고 첨부된 청구범위에 포함된다.

[0328] **실시예 1 및 2: 전임상 연구**

[0329] NAFLD 환자는 액티빈 A의 발현이 높은 것으로 관찰되었으며, NASH 환자의 경우, 높은 수준의 액티빈 A는 간 섬유증의 정도와 유의하게 관련이 있었다(Yndestad 등의 문헌[Am J Gastroenterol. 2009 Sep;104(9):2196-205]). 간 섬유증을 연구하기 위한 여러 마우스 모델을 이용할 수 있는데, 치료적 치료 요법에서, 섬유증을 동반하는

NASH에 대한 치료 효과를 연구하는 데 사용할 수 있고 NASH 치료와 관련된 장기(20주) 질환 모델인, 고지방 먹이 유도형 비만증 NASH 모델을 비롯하여; 예방적 치료 요법에서, 섬유증에 대한 치료 효과를 연구하는 데 적용할 수 있는 단기간 (4주) 화학적으로 유도한 모델인, CCl₄-유도형 간 섬유증 모델이 이에 포함된다.

[0330] **실시예 1: DAX19 생체 내 1 - HF/NASH 먹이 유도형 비만증 NASH 모델**

[0331] 생체 수컷 C57BL/6J 마우스를 수용하고, 물 및 먹이를 자유롭게 먹도록 하였다. 마우스에게 HF/NASH 먹이(40 kcal% 지방, 2% 콜레스테롤, 40 kcal% 탄수화물, Research Diets, D09100301; 또는 음용수에 과당-수크로오스 용액(42 g/L, 55중량% 과당 및 45중량% 수크로오스)을 보충한 먹이(SSniff Special Diets)를 먹였다. 연령이 일치하는 동물에게는 일반식(regular chow, Normal Diet, ND, Kliba Nafag, 3892)을 꾸준히 먹이고 수돗물을 마시게 하였다. 마우스에게 총 20주 동안 HF/NASH 먹이를 먹였다. HF/NASH를 먹인지 8주차에, HF/NASH 동물을 체중, 총 체지방량, 및 체지방량에 따라 치료 그룹과 미치료 그룹으로 무작위 배정하고, 간 지방을 MRI로 측정하였다. 연구는 다음 3개의 마우스 그룹을 포함시켰다: 그룹 1: 정상 먹이 / 물 (n=7); 그룹 2: HF/NASH + 대조군 항체(30 mg/kg의 SB-18-SN99) s.c., q7d (n=9); 및 그룹 3: HF/NASH + CDD866 30 mg/kg, s.c., q7d (n=9). CDD866은 항체의 인간 Fc 영역이 마우스 Fc로 치환된 BYM338(비마그루맵)의 키메라 것파와 버전이다. 체중을 매주 측정하고, HF/NASH 먹이를 먹인지 0, 4, 7, 14, 및 20주차에 마우스 체성분 핵 자기 공명(NMR) 분석기를 사용하여 지방량과 체지방량을 측정하고, HF/NASH 먹이를 먹인지 8, 12, 16, 및 20주차에 자기 공명 영상화(MRI)를 사용하여 간 지방을 평가하였다.

[0332] 도 1에 도시된 바와 같이, CDD866으로 치료 시 체중 증가(도 1a) 및 체지방량 증가(도 1b)가 관찰되었다. 총 체지방량은 HF/NASH 먹이를 먹인지 14주차에 감소하였다(도 1c). 간 지방(%)은 모든 측정 시점에 감소하였으며, 여기에는 HF/NASH의 12주차 및 20주차의 20% 및 24% 감소에 도달한 것이 각각 포함된다(도 1d).

[0333] 20주차에 간 절편의 PicroSirius Red 염색은 CDD866을 사용한 치료가 대조군 치료에 비해 간 섬유증을 30%만큼 유의하게 감소시켰음을 입증하였다(도 2a 및 2b). PicroSirius-red로 염색한 간 절편의 조직병리학적 반정량적 점수에 의하면, CDD866으로 치료한 간에서 섬유화 감소 경향이 관찰되었지만, 통계적으로 유의한 변화를 나타내지는 않았다(도 2c).

[0334] CDD866 치료는 간에서 근섬유아세포 마커인 α -SMA-양성 염색을 감소시켰고(대조군 대비 -30%)(도 2d), IBA1-양성 왕관 모양 구조는 CDD866으로 치료한 간에서 유의하게 감소하였다(도 2e).

[0335] 헤마톡실린 에오신으로 염색한 간 절편의 조직병리학적 반정량적 점수에 의하면, CDD866 치료 시, 간 미세수포성 지방증 및 거대수포성 지방증의 유의한 감소가 나타났다(도 2f).

[0336] 이러한 관찰은 간 섬유증 마커(도 3a) 및 간 염증 마커 F4/80 및 TNF α (도 3b)의 유전자 발현의 감소에 의해 추가로 확인되었다. 또한, 치료 6주차에 혈청 TIMP1(도 3c) 및 PIINP(도 3d)의 감소가 관찰되었는데(대조군 대비 -36% / -19%), 이는 시간 경과에 따라 안정적으로 유지되었다(시험 종료 시 -38% / -24%).

[0337] 혈액 분석에서, HF/NASH 20주차에 혈청 AST(-27%) 및 GGT(-62%) 수준의 감소가 관찰되었다(도 4).

[0338] **실시예 2: DAX19 생체 내 2 - CCl₄ 유도성 간 섬유증 모델**

[0339] 8주령의 수컷 C57BL/6J를 온도와 습도가 조절된 환경에 수용하고, 12시간 채광 및 12시간 차광 사이클을 유지하고, 표준 설치류 먹이(Kliba-Nafag, Kaseragst, Switzerland)와 수돗물을 자유롭게 먹을 수 있게 하였다. 섬유증을 유도하기 위해, 4주 동안 매주 3회씩 CCl₄를 마우스에게 복강내(i.p.) 접종하였다. 동물을 다음 3개의 마우스 그룹으로 무작위 배정하였다: 그룹 1) 대조군: 올리브 오일, i.p., 5 ml/kg, 3회/주 (n=12); 그룹 2) CCl₄, i.p., 5 ml/kg, 15% CCl₄, 3회/주 + 대조군 항체 s.c., q7d (n=12); 및 그룹 3) CCl₄, i.p., 5 ml/kg, 15% CCl₄, 3회/주 + CDD866 30 mg/kg, s.c., q7d (n=10). 체중을 주 3회 측정하고, 마우스 체성분 핵 자기 공명(NMR) 분석기(Minispec LF50; Bruker Optics, Germany)를 사용하여 0, 2, 및 4주차에 체지방량 및 체지방량을 측정하였다.

[0340] 도 5에 도시된 바와 같이, CDD866으로 치료 시 체중 증가(도 5a) 및 체지방량 증가(도 5b)가 관찰되었다. 또한, 14일차 및 28일차에 총 지방량의 감소가 관찰되었다(도 5c). 이러한 총 지방량의 감소는 28일차에 부고환 백색 지방 조직(WAT)의 감소(도 5d) 및 갈색 지방 조직(BAT)의 증가를 동반하였다(도 5e).

[0341] 4주차에 간 절편의 PicroSirius Red 염색은 CDD866을 사용한 치료가 대조군 치료(ND)에 비해 간 섬유증을 11%만큼 유의하게 감소시켰음을 입증하였다(도 6a 및 6b). 또한, CDD866으로 치료한 마우스에서 간 항-평활근 항체

(aSMA)의 유의한 감소가 관찰되었다(비히클 대비 -16%) (도 6c 및 6d). 혈청 섬유증 바이오마커인 TIMP-1 및 PIIINP의 유의한 증가가 CDD866로 치료한 동물에서 관찰되었다(도 6e).

[0342] 이러한 관찰은 유전자 발현 수준에 의해 추가로 확인되었는데: 4주차에 *Col1a1*, *Col3a1* 및 *Mmp-2*에 대해 약 30~40%의 감소가 관찰된 반면, *Timp-1*에 대해서는 증가가 관찰되었다(도 7).

[0343] **결론**

[0344] 2개의 상이한 모델에서 ActRII 길항제 CDD866(젯과화 BYM338)을 사용하면, ActRII 길항제의 투여 시 간 섬유증이 상당히 감소되는 것으로 나타날 수 있다.

[0345] **실시예 3: 임상 연구**

[0346] 연구 설계

[0347] BYM338X2211은 2형 당뇨병이 있는 과체중/비만증 환자를 대상으로 비마그루맵을 정맥 내 투여하는 48주 치료 기간을 조사하는 비확인, 무작위 배정, 대상제 및 연구원 맹검, 위약 대조, 평행 아암 임상 연구였다. 이 연구는 ClinicalTrials.gov 식별자 NCT03005288로 등록하였다. 75명의 환자를 등록시키고 무작위 배정하였다. 임의의 MRI에 동의한 환자를 대상으로, 이들의 간, 내장 및 피하 지방 함량을 평가하였다.

[0348] 주요 선정 기준

[0349] · 스크리닝 시 과거 병력, 신체검사, 활력 징후, 심전도, 및 실험실 검사에 의해 결정했을 때 안정한 건강 상태에 있는 18세 내지 75세의 남성 및 여성.

[0350] · 스크리닝 시 HbA1c가 6.5% 내지 10%이고, 메트포르민 및/또는 DPP4 억제제를 투여 중이거나, T2D에 대한 기반 요법(background therapy)이 없고, 무작위 배정 이전 약 3개월 동안 치료가 안정적인 2형 당뇨병(T2D).

[0351] · 스크리닝 시 체질량 지수(BMI)가 28 내지 40 kg/m²임.

[0352] · 스크리닝 시 체중이 65 내지 140 kg이고, 병력(환자 보고)에 의하면 체중이 안정적이고(± 5 kg), 스크리닝 전 3개월 이내에 신체 활동이 안정적임.

[0353] · 스크리닝 시 활력 징후는 다음과 같을 것: 구강 체온 35.0 내지 37.5°C, 수축기 혈압 90 내지 150 mm Hg, 이완기 혈압 50 내지 90 mm Hg, 맥박수, 50 내지 100 bpm.

[0354] 주요 배제 기준

[0355] · 임신 또는 수유(모유수유) 중인 여성 (여기서, 임신은 수태 후부터 hCG 실험실 검사에 의해 양성으로 확인된 임신 말기까지의 여성의 상태로서 정의됨).

[0356] · 생리학적으로 임신할 수 있는 모든 여성으로 정의되는 가임기 여성. 단, 투여 기간 동안 및 임상시험용 의약품 중단 후 6개월 동안 매우 효과적인 피임법을 사용하는 경우는 예외로 함.

[0357] · 2형 당뇨병이 아닌 당뇨병, 예컨대 수술 유발형 당뇨병인 1형 당뇨병; 시험자의 판단에 따른 "취약한" 2형 당뇨병, 스크리닝 전 1년 동안의 중증 저혈당증 에피소드의 이력, 또는 저혈당증 무감지.

[0358] · AST, ALT, 알칼리성 인산분해효소, 또는 혈청 빌리루빈과 같은 간 기능 검사 이상, 또는 리파아제 및/또는 아밀라아제 이상.

[0359] · 스크리닝으로부터 6개월 이내 또는 약물 용출 스텐트의 경우 1년 이내에 임상적으로 유의한 부정맥, 불안정 협심증, 심근경색 또는 뇌졸중, 관상동맥 우회술, 또는 경피적 관상동맥 중재술(예: 혈관성형술 또는 스텐트 삽입)의 이력.

[0360] · 스크리닝으로부터 3개월 이내에 체중 감량을 위한 임의의 항비만제, 영양 보충제, 또는 일반의약품의 사용. 스크리닝으로부터 3개월 이내에 일부 항경련제 및 항정신성 약물(예: 클로자핀)과 같은 체중 증가를 유도하는 것으로 알려진 약물의 사용.

[0361] 스크리닝(-21일차 내지 -8일차)

[0362] 참여자들은 임상시험에 대한 적격성을 결정하기 위해 현장 스크리닝 방문을 거쳤다. 스크리닝 후 등록 자격을 갖춘 대상제는 베이스라인 평가를 위한 일정을 잡았다.

- [0363] 생활습관 중재에는 매일 500 kcal의 칼로리 소비; 최적의 혈당 조절을 위한 미국 당뇨병 협회(ADA) 지침을 따르는 식단; 및 근육 동화작용을 지원하고 칼로리 소비를 보상하기 위한 적어도 1.2 g/kg/일의 단백질 섭취를 포함하는 체중 감량을 위한 식이성 상담을 포함시켰다. 환자들의 신체 활동에 대한 상담을 하였으며 확립된 지침(미국 당뇨병 협회, Starter Walking Plan, Adapted from I Hate to Exercise, 2nd edition, by Charlotte Hayes)을 따를 것을 권장하였다. 이러한 중재는 적합성을 확인한 후 스크리닝 시 개시하였다. 항-비만제를 사용하는 임상시험은 생활습관 중재를 포함하는 1선 기반 치료 대비 체중/신체 구성에 대한 치료 이점을 입증해야 한다. 500 Kcal의 일일 칼로리 소비가 표준 접근법이며, 이는 치료 기간에 걸쳐 체중 감소를 유도할 것으로 예상되었다. 미국 당뇨병 협회(ADA) 걷기 프로그램은 본 연구의 모집단 유형에 맞게 조정되며, 신체 활동을 위한 부드럽고 시행하기 쉬운 방법이다. 운동은 근육 기능에 대한 비마그루맵의 효과를 강화시키는 것으로 알려져 있으며, 신체 구성 및 체중에 대한 비마그루맵의 치료 이점을 뒷받침한다..
- [0364] 베이스라인(-7일차 내지 -1일차)
- [0365] 투여(1일차) 전에, 스크리닝 후 등록 자격을 갖춘 환자는 베이스라인 평가를 받기 위해 병원에 내원했다.
- [0366] 베이스라인 스캔은 1일차의 활성 약물 또는 위약의 투여 전에 수행하였으며, 여기에는 자기 공명 영상화(MRI)에 의한 간 지방 함량, 복부 피하 지방, 및 복부 내장 지방의 결정, 및 이중 에너지 X-선 흡수계측법(DXA)에 의한 체성분의 결정을 포함시켰다. 추가적인 베이스라인 환자 평가에는 신체계측 측정(신장, 체중, 허리 둘레, 엉덩이 둘레, 허리 대 엉덩이 비율, 및 체질량 지수(BMI) ($\text{체중(kg)} / [\text{신장(m)}]^2$)을 포함시켰다. 다른 베이스라인 측정에는 공복 혈당과 인슐린 및 HbA1c의 결정을 포함시켰다.
- [0367] 무작위 배정 및 투여 (1일차)
- [0368] 스크리닝 및 베이스라인 평가에 기초하여, 자격을 갖춘 환자를 비마그루맵 또는 위약을 투여받도록 1:1 비율로 무작위 배정하였다. 무작위 배정은 베이스라인 BMI에 따라 다음 2개의 계층으로 층화하여 이루어졌다:
- [0369] 28 kg/m^2 이상 내지 33 kg/m^2 이하의 BMI 및
- [0370] 33 kg/m^2 초과 내지 40 kg/m^2 이하의 BMI.
- [0371] 환자들을 다음 2개의 치료 아암 중 하나에 1:1의 비율로 배정하였다.
- [0372] · 매월 10 mg/kg 내지 1200 mg 이하의 BYM338(비마그루맵) (12회 투여)
- [0373] · 매월 위약 (12회 투여)
- [0374] 30분에 걸쳐 정맥 내 주입을 통해 비마그루맵 또는 위약을 투여한 후, 안전성과 내약성 및 PK 샘플링을 포함하는 관찰 기간을 가졌다.
- [0375] 치료 기간(1일차~336일차)
- [0376] 환자들은 전체 임상시험 기간 동안 적합성 기준(상기 주요 선정 기준 참조)에 따른 혈당 조절의 악화를 피하기 위해 표준 기반 치료를 계속하여, 혈당 파라미터에 대한 비마그루맵의 추가 치료 혜택을 평가할 수 있었다. T2D 치료는 연구 모집단의 동질성을 위해, 및 데이터의 해석 가능성을 위해 특정 요법으로 제한된다. 메트포르민 및/또는 DPP4 억제제를 사용하는 경구 당뇨병 요법은 질병 상태가 초기라서 유의한 동반이환이 없는 환자를 선택하는 데 도움을 주었다. 또한, 이들 의약은 체중에 영향을 미칠 가능성이 더 낮았기 때문에 연구 결과에 혼란을 초래하였다. 연구 중에 혈당 조절의 개선이 관찰되면, 항당뇨병 치료제를 줄여 저혈당증을 예방할 수 있게 하였다.
- [0377] 30분에 걸쳐 정맥 내 주입을 통해 비마그루맵 또는 위약을 투여한 후, 4주마다 1회씩 총 12회 용량에 걸쳐 관찰 기간을 두었다. 비마그루맵은 체중 1 kg을 기준으로 10 mg씩 투여하였는데, 체중이 120 kg인 경우에 1200 mg의 투여량 상한(cap)을 투여했다. 위약은 D5W, 5% 텍스트로스 용액으로 제공하였다.
- [0378] 환자들은 전체 연구 기간 동안 월별 시험기관 내원의 일환으로서 식단 및 신체 활동에 관한 정기적인 모니터링과 조언을 받았다.
- [0379] 환자에게 치료 기간 동안 약 4주마다 한 번씩 투여를 위해 시험기관에 내원하도록 요청하였다. 이러한 내원 동안, 안전성, 내약성, PK, 및 효능에 대해 환자를 평가하였다.

- [0380] 치료 기간은 마지막 투여 후 4주차에 종료되었다(308일차/44주차).
- [0381] 추적 관찰 (364일차~392일차)
- [0382] 치료 기간이 끝난 후, 환자들은 안전성 및 효능을 정기적으로 모니터링하는 8주의 추적 관찰 기간을 가졌는데 (52주차), 이는 마지막 시험약 투여 후 12주차인 56주차의 연구 종료 방문(EOS)까지 이어졌다.
- [0383] 투여량의 이론적 근거
- [0384] 건강한 자원자(HV) 및 sIBM 환자에게서, 10 mg/kg의 비마그루맵 투여량은 동화 효과가 관찰되는 노출 수준(10 μ g/mL 초과)을 제공하는 것으로 나타났는데, 동화 효과는 4주의 투여 간격에 걸쳐 [CBYM338X2102 (N=6 대상체), CBYM338X2104 (N=47 대상체)], 최대 6회 투여량 동안 [CBYM338X2109 (N=35 대상체)] 및 최대 1년동안 [CBYM338B2203 (N=54 sIBM 환자)] 유지된다. 비마그루맵에 대한 최소 표적 노출의 임계값은 약 10 μ g/mL이며, 이는 전체 수용체 포화도 및 표적 매개 약물 분포의 손실을 시사하는 비선형 제거가 관찰되는 농도보다 낮다. 현재까지의 임상시험에서, 비마그루맵은 농도가 약 10 μ g/mL 이상일 때, HV 환자의 경우 적어도 4주 동안, sIBM 환자의 경우 1년이 넘는 기간 동안 안전하였고, 내성이 양호하였으며, 허벅지 근육량의 증가를 입증하였다. 시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 26주 독성학 연구에서, NOAEL(300 mg/kg/주)에서 만성적으로 노출했을 때의 AUC 및 Cmax는 10 mg/kg로 노출했을 때 항정 상태인 인간 노출에 비해 각각 약 300배 및 55배로 나타났다.
- [0385] 이 연구의 투여량은 체중이 120 kg 미만인 환자를 대상으로한 체중 기반이었고, 체중이 120 kg 내지 140 kg인 환자의 경우 1200 mg을 상한으로 하였다. 체중 기반 투여는 대상체/환자의 노출에서 변동성을 감소시키는 것으로 입증되었으며, 경우에 따라 실시하였다. 비마그루맵의 약동학, 노출, 및 안전성 프로파일에 무거운 체중과 체성분(지방량(%) 대 체지방량(%))이 미치는 영향의 불확실성으로 인해, 체중이 120 kg를 초과하는 경우 상한 투여량을 선택한다. 현재까지, 인슐린 저항성이 있는 과체중 내지 비만증인 대상체(N=10) 및 비만증인 건강한 대상체(N=6)를 대상으로 한 비마그루맵 임상연구에서, 약동학 데이터는 비만증인 대상체로 한정되어 있고, 투여된 대상체 중 최대 체중은 116 kg이었다. 현재까지 투여된 비마그루맵의 최대량은 최대 체중이 116 kg인 경우에 단일 투여량으로서 i.v. 투여한 3500 mg(30 mg/kg의 투여량)이다. 이 투여량은 과다 노출을 나타내지 않았고 안전성 문제를 야기하지 않았다. 이들 대상체에 대한 상한 투여량은 과다 노출을 피하고 4주의 투여 간격에 걸쳐 안전한 동화작용 효과를 위해 비마그루맵 수준을 임계값 부근에서 유지하도록 선택하였다. 구체적으로, 1200 mg의 선택된 양은 120~140 kg의 체중 범위에 대해 10~8.6 mg/kg 범위의 체중 기반 투여량으로 해석되며, 이는 비마그루맵의 노출 수준이 안전하고 효능이 있는 범위 내에 있게 하고 과노출의 위험을 최소화할 것으로 예측된다.
- [0386] 치료 기간의 이론적 근거
- [0387] 48주의 치료 기간은 비마그루맵의 시간 프로파일뿐만 아니라 비마그루맵이 체지방량에 미치는 최대 효과를 수집하도록 선택하였다. 비마그루맵으로 치료하는 경우 체지방량 증가에 있어서의 천장 효과(ceiling effect)가 일반적으로 관찰되는 반면, 지방량의 감소는 24주의 기간은 물론이고 최대 64주까지도 평탄화되지 않는 것으로 보인다.
- [0388] 추적 관찰 기간의 이론적 근거
- [0389] 8주의 연장된 추적 관찰 기간은 체지방량, 체지방량, 및 치료 중단 시 혈당 조절에 대한 비마그루맵의 치료 효과의 지속성을 모니터링하도록 선택하였다. 마지막 투여 후 12주차에 수행되는 EOS 방문은 동화작용 효과와 연관된 비마그루맵 노출의 휴약 기간(약 8주)을 포함한다.
- [0390] 혈당 조절 평가
- [0391] 공복 혈당 및 인슐린을 상이한 시간에 측정하였다.
- [0392] HbA1c
- [0393] HbA1c는 지난 3개월 동안의 평균 혈당 농도를 반영하므로, 해당 기간에 걸쳐 비마그루맵의 혈당 조절에 대한 유용한 지수를 제공하였다. 이는 임의의 항당뇨병 약의 혈당 효능을 평가하는 데 사용되는 표준 평가변수이다. HbA1c는 당뇨 합병증 위험 감소와 상관되는 주요 혈당 파라미터이다.
- [0394] HOMA2-IR

- [0395] 인슐린 저항성의 항상성 평가 모델(HOMA2-IR) 및 HOMA2-IR의 역수를 사용하여 인슐린 저항성의 정도를 추정하기 위해, 스크리닝 시점에 환자들의 공복 인슐린 및 공복 혈당을 평가하였다.
- [0396] QUICKI
- [0397] 당뇨병이 있고 공복 혈당 수치가 상승한(예를 들어 170 mg/dl 초과) 환자의 경우 QUICKI가 HOMA2-IR보다 인슐린 저항성에 대한 바람직한 추정치이므로, QUICKI가 평가되고 있다(Yokoyama 등의 문헌[(2004) J. Clin. Endocrinol. Metab. p. 1481]). QUICKI는 공복 혈당 및 인슐린 수준을 사용하여 유도한 인슐린 감수성 지수 값이며, HOMA2-IR로 수득한 것에 대한 추가적이고 보충적인 정보를 제공한다(Hrebicek 등의 문헌[(2002) J. Clin. Endocrinol. Metab. p. 144-7]).
- [0398] 영상화
- [0399] DXA 스캔
- [0400] 이중 에너지 X-선 흡수계측법(DXA)은 총 지방량과 제지방량(FBM 및 LBM) 및 사지 골격 지방과 근육량(aFBM 및 aLBM)을 포함하는 체성분의 변화를 평가하는 데 사용된다. DXA 기구는 x-선을 생성하는 x-선 소스를 사용하고, x-선은 두 개의 에너지로 분할되어 지방량 및 무지방량(또는 제지방량)을 추정할 수 있는 연조직과 골 무기질량(bone mineral mass)을 측정한다. 검사는 신속하고(약 5-6분), 정밀하며(0.5~1%), 비침습적이다. DXA 스캐너는 근육량의 변화를 적게는 5%까지 검출하는 데 필요한 정밀도를 갖는다.
- [0401] MRI 스캔
- [0402] 자기 공명 영상화(MRI)는 간 내 지방 백분율(지방 분율(%) 또는 FF(%)), 복부 영역의 내장 및 피하 지방 조직 부피를 비롯하여, 척추 주위 근육 단면적 및 연관 지방 함량(근육 간 지방 조직-IMAT 및 근육 FF 함량 둘 다)의 변화를 평가하는 데 사용된다. 모든 이미지는 물/지방 분리에 최적화된 이미징 펄스 시퀀스(imaging pulse sequence)를 사용하여 축면(axial plane)에서 획득하였고, MRI 시스템 역량에 맞게 조정하였다.
- [0403] **일차 변수의 분석**
- [0404] 연구의 일차 목적은 비마그루맵이 총 제지방량에 미치는 효과를 평가하는 것이었다. 일차 효능 변수는 베이스라인 대비 48주차 지방량의 변화였다.
- [0405] 연구 설계는 다음 이중 기준에 기초하여 효능 평가를 가능하게 하였다: 1) 지방량의 통계적 유의성(우수한 치료 효과, 단측 10% 수준); 및 2) 지방량 변화의 임상적 관련성(추정 치료 효과 중앙값 5% 이상). 5%의 체중 감소는 T2D를 동반하는 과체중/비만 모집단에서 임상적 이익으로 해석되는 것으로 나타났다(Franz 등의 문헌[(2015) J. Acad. Nutr. Diet. p. 1447-1463]). 두 치료 그룹에 걸쳐 BMI의 대략적인 균형을 달성하기 위해 BMI 범주(≥ 28 kg/m² 및 ≤ 33 kg/m², >33 kg/m² 내지 ≤ 40 kg/m²)에 따라 무작위 배정을 층화하였다. 33 kg/m²의 컷오프 값은 해당 모집단에서 예상되는 BMI 중앙값을 나타냈다.
- [0406] 종방향 혼합 효과 모델을 사용하였고, 베이스라인 대비 지방량(kg 단위)의 변화는 종속 변수로서, 치료 아암, 시간, 및 시간*치료의 상호작용을 고정 효과로서 사용하였다. 베이스라인 지방량 및 베이스라인 BMI 값을 공변량으로서 모델에 포함시켰다. 시간을 범주형 변수로서 모델링하고, 구조화되지 않은 대상자 내 공분산을 사용하였다. 두 개의 무작위 배정 계층(무작위 배정 시 BMI 범주 기준)에서 수집된 데이터를 모델에 포함시켰다. 48주차에 베이스라인 대비 지방량(kg 단위) 변화(절대 값 및 %)를 이 모델로부터 추정하였다. 보조 분석으로서, 24주차 및 48주차에 적어도 5%의 지방 감량에 도달한 환자의 비율을 치료 그룹별로 제시하였다.
- [0407] **이차 변수 분석**
- [0408] 이차 효능 변수는 24주차와 48주차에 HbA1c의 변화이다. 혈당 조절 및 인슐린 감수성의 다른 파라미터(공복 혈당 및 인슐린, HOMA2-IR, QUICKI, 마츠다 지수) 및 인체 측정 신체 측정(DXA에 의해 측정된 체중, BMI, 허리 둘레, 허리 대 엉덩이 비율, 및 제지방 체질량(LBM))은 다른 이차 효능 변수이다. 24주차에 DXA에 의해 측정된 제지방량 또한 2차 효능 변수였다.
- [0409] HbA1c의 2차 변수를 지방량과 유사한 방식으로 분석하여 비마그루맵 요법이 HbA1c에 미치는 통계적 유의성(우월한 치료 효과, 단측 10% 수준) 및 이러한 효과의 임상적 관련성(0.5%의 치료 효과 중앙값)을 평가하였다. 시간 경과에 따른 HbA1c를 기술하기 위해 하나의 모델을 사용하였고, 모든 관심 시점(48주차 포함)에 HbA1c의 변화를 그 모델로부터 추정하였다. 이 분석은 항당뇨병 기반 의약/투여량이 변화된 후의 중도절단 관찰로서

간주하였다. 이 분석은 기반 의약/투여량에 대한 조정이 관찰된 데이터(HbA1c, FPG)를 기반으로 하기 때문에 편향되지 않을 것으로 예상되었으며, 의약 변경 후 중도절단된 데이터는 무작위 결측(MAR)일 가능성이 있다. 대사 변화를 뒷받침하는 분석으로서, 항당뇨병 기반 의약의 증가(및 감소)에 대한 요약이 수행될 수 있다. 항당뇨병 기반 의약의 변화는 일일 투여량의 변화 및/또는 제2 제제의 추가로서 정의되었다.

[0410] **결과**

[0411] **임상시험 모집단.** 이 연구에 등록한 대상체는 주로 백인(76%) 또는 흑인/아프리카계 미국인(20%)이었다. 모든 대상체는 과체중이거나 비만이었고(평균 $\pm$ 표준 편차 BMI $32.9 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$, 범위: 28~40), 전체적으로 여성(47%)과 남성(53%)의 수가 비슷했다. 모든 대상체는 2형 당뇨병을 앓고 있었고; 비마그루맵 그룹과 위약 그룹에서 HbA_{1c}는 각각 7.99%(± 1.025)와 7.66%(± 0.950)였다. 총 78명의 대상체가 등록하였는데, 37명은 비마그루맵 그룹에 등록하였고 (이중 14명이 남성(38%)이고 23명이 여성(62%)임), 38명은 위약 그룹에 등록하였다(이중 26명이 남성(68%), 12명은 여성(32%)이었음). 주요 베이스라인 실험실 값은 치료 그룹들 간에 비슷하였다. 평균 체중은 비마그루맵군이 위약군에 비해 6.76 kg 더 낮았다. 이러한 차이는 위약군에 비해 비마그루맵군에서 여성 환자의 비율이 더 높았다는 사실에 기인한다.

[0412] **체성분 변화.** 24주차 및 48주차에 이중 에너지 X-선 흡수계측법(DXA) 스캔에 의해 측정했을 때, 체성분에 대한 비마그루맵의 유의한 치료 효과가 관찰되었다. 24주차 및 48주차 시점 모두에서 위약과 비교했을 때, 총 지방량의 유의한 감소가 비마그루맵 그룹에서 관찰되었다: 24주차에 비마그루맵을 투여받은 대상체에서 위약 대비 -15.0%(-5.2 kg), 48주차에 비마그루맵을 투여받은 대상체에서 위약 대비 -20.5%(7.3 kg) (모두 $p < 0.001$, 도 8). 이러한 효과는 빠르면 8주차(첫 번째 투여 후 스캔)에 관찰되었으며 56주차에 임상시험 종료 시까지 지속되었다. 48주차에는 위약과 비교했을 때 비마그루맵 그룹에서 체중의 유의한 감소가 또한 관찰되었다: BYM338에서 -6.5%(5.9 kg) 대 위약에서 -0.8%(0.8 kg)($p < 0.001$)(도 9a); 이는 BYM338에서 -6.7%(2.2 kg/m^2) 대 위약에서 -0.8%(0.3 kg/m^2)의 BMI 감소로 해석됨($p < 0.001$)(도 9b). 이러한 효과는 56주차에 임상시험 종료 시까지 지속되었다.

[0413] **인슐린 감수성 및 HbA_{1c}.** HbA_{1c}에 대한 비마그루맵의 치료 효과는 48주차에 위약에서 0.04%[80%CI -0.23;0.31] 증가 대비 0.76%[80%CI -1.05; 0.48]의 감소로 나타났다($p = 0.005$). 인슐린 감수성은 공복 인슐린과 혈당 및 시험식 부하 검사(meal tolerance test)에 기초하여 측정하였다. 인슐린 감수성에 대한 비마그루맵의 치료 효과는 36주차에 QUICKI로 측정했을 때 유의한 개선을 나타냈다(비마그루맵 +0.01; 위약, 변화 없음, $p = 0.033$). 48주차에 마즈다 지수(비마그루맵 +3.15, 위약 +1.78, $p = 0.099$) 및 HOMA2-IR(비마그루맵 -0.09; 위약 +0.57, $p = 0.081$) 둘 다에 의해 측정했을 때 인슐린 감수성이 개선되는 경향이 있었다.

[0414] **지방 분포.** 24주차 및 48주차에, 지방 분포에 대한 비마그루맵의 유의한 치료 효과가 관찰되었다(도 10). 24주차에, 비마그루맵 그룹에서 위약 그룹 대비 간 지방 분율(HFF)의 유의한 감소가 관찰되었는데, 24주에 걸쳐 비마그루맵 그룹에서는 -4.6%만큼 감소한 반면, 위약 그룹에서 +0.23%만큼 증가하였다($p = 0.006$). 48주차에, 비마그루맵 그룹에서 위약 그룹 대비 HFF의 유의한 감소가 관찰되었는데, 48주에 걸쳐 비마그루맵 그룹은 HFF가 51.9%(-7%만큼 감소)인 반면, 위약 그룹은 18.3%(2.3%만큼 증가)였다($p = 0.01$). 48주차에 MRI를 받은 대상체의 수는 이전 시점보다 더 적었는데, 이는 원래 프로토콜에 48주차의 MRI가 포함되어 있지 않았기 때문이다. 이 시점의 MRI는, 중간 분석이 완료된 후, 그리고 일부 대상체가 이미 임상시험을 완료하여 더 이상 이 평가를 받을 자격이 없어진 후에 추가되었다.

[0415] 24주차에 복부 내장 지방의 유의한 감소가 위약 그룹 대비 비마그루맵 그룹에서 관찰되었는데, 위약 그룹의 경우 0.22 L가 감소한 반면 비마그루맵 그룹에서 1.49 L가 감소하였고($p > 0.001$), 48주차에는 위약 그룹의 경우 -0.2%(0.01 L 감소)인 반면 BYM338의 경우 -34.5%(1.5 L 감소)였다($p = 0.08$).

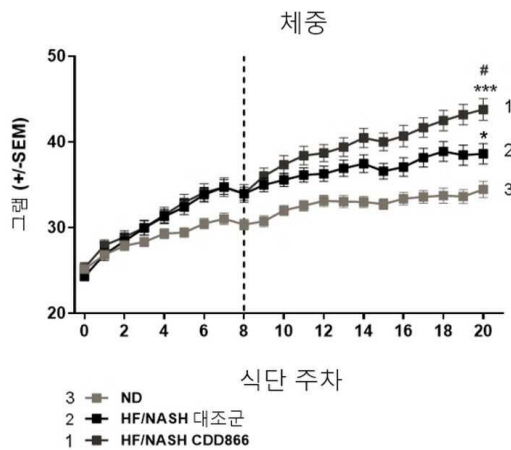
[0416] **논의**

[0417] 본 임상시험에서, 단 7%의 체중 감소로 비마그루맵을 투여받은 대상체에서 52%의 간 지방 감소가 나타난 반면, 위약을 투여받은 대상체에서는 18%의 간 지방 감소가 나타났다(두 그룹 모두 식단 및 운동 중재를 포함함). 이러한 간 지방의 감소량은, 평균적으로 10%의 체중이 감소하고 약 30%의 간 지방이 감소한 비만 수술(Phillips 등의 문헌[(2007) Diabetes, Obesity and Metabolism, 10, 2008, 661-667])을 받았거나 식단 중재(Lewis 등의 문헌[(2006) Obesity Surgery, 16, 697-701])를 받은 환자에서 이전에 관찰된 것에 기반했을 때, 예상을 뛰어넘는 결과이다. 간 지방의 감소에 추가하여, 비마그루맵 치료는 총 체지방량(주로 내장 지방), 허리 둘레, 및

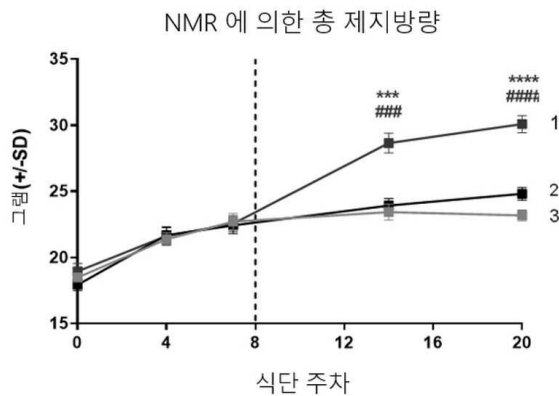
HbA1c를 또한 감소시켰는데, 이 모두는 체지방량 증가와 동시에 나타났다. 이러한 결과는 중요한데, 이는 2형 당뇨병과 인슐린 저항성 둘 다가 NAFLD/NASH가 섬유증 및 간경변증으로 진행되는 것에 대한 강력한 예측 인자이기 때문이며; 지방간을 역전시키면 2형 당뇨병 및 대사 증후군의 발생 위험이 감소될 것이다(Cernea 등의 문헌 [Expert Rev Clin Pharmacol 2017]에서 검토됨). 또한, 비마그루맵 치료에 기인하는 체지방량 증가가 중요한데, 이는 NASH 환자에서 연령-관련 근육량 감소와 기능 상실인 근육감소증(sarcopenia)의 발생 위험이 증가하기 때문이다(Koo 등의 문헌[J Hepatology 2017]; Petta 등의 문헌[Ali Pharma Thera 2017]; Carias 등의 문헌[J Gastroenterol Hepatol 2016])). 비마그루맵은 비만증, T2D, 및 NASH를 가진 사람들에게서 흔히 발견되는 많은 대사 이상을 해결할 수 있다.

도면

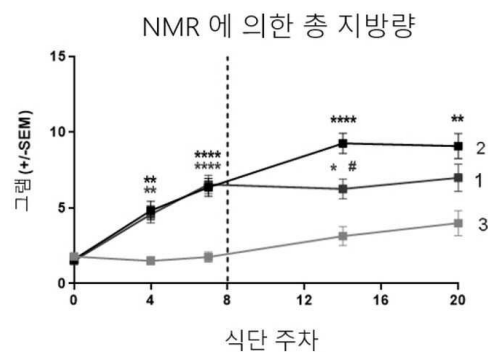
도면1a



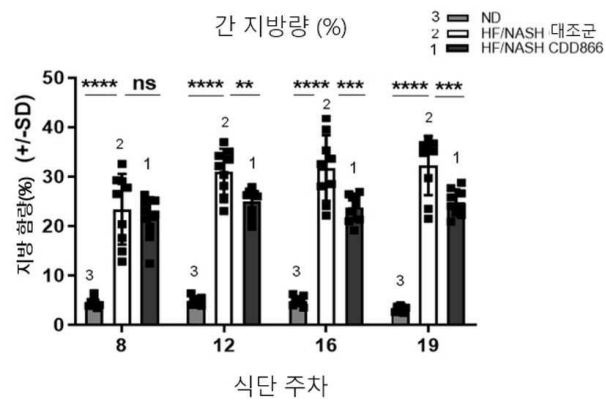
도면1b



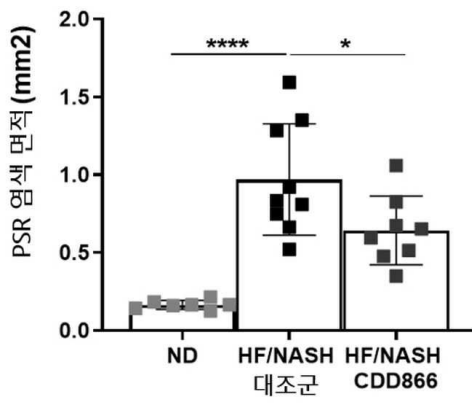
도면1c



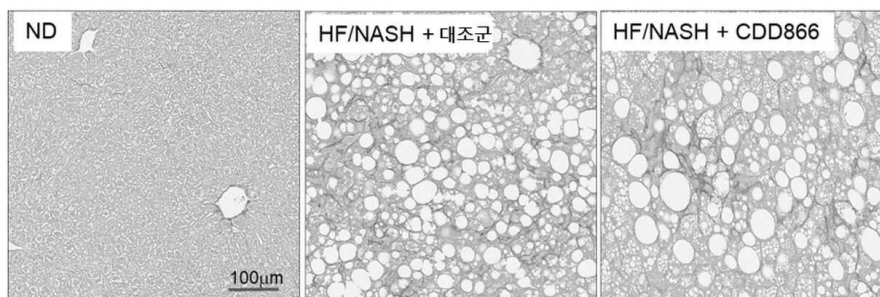
도면1d



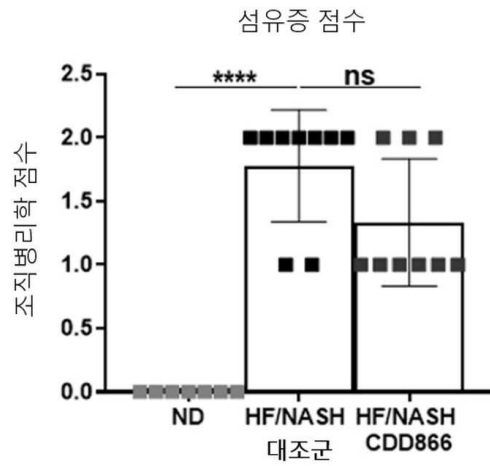
도면2a



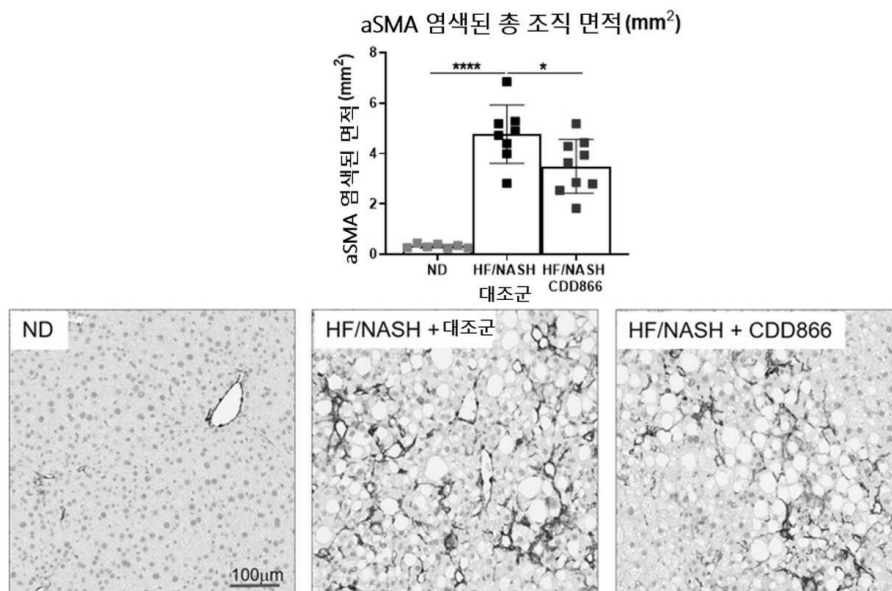
도면2b



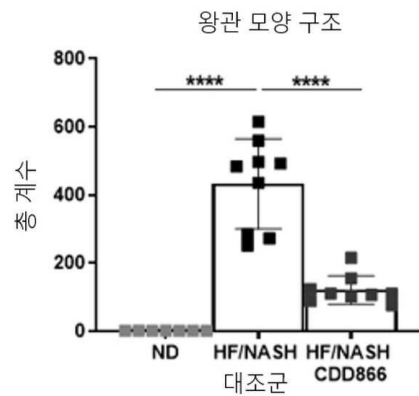
도면2c



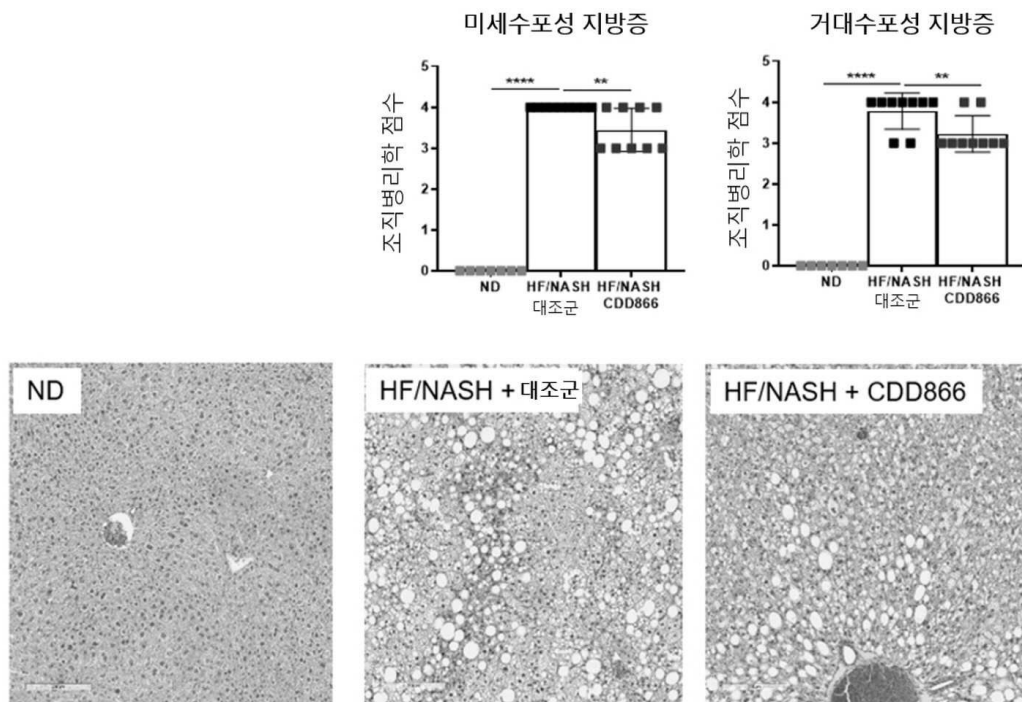
도면2d



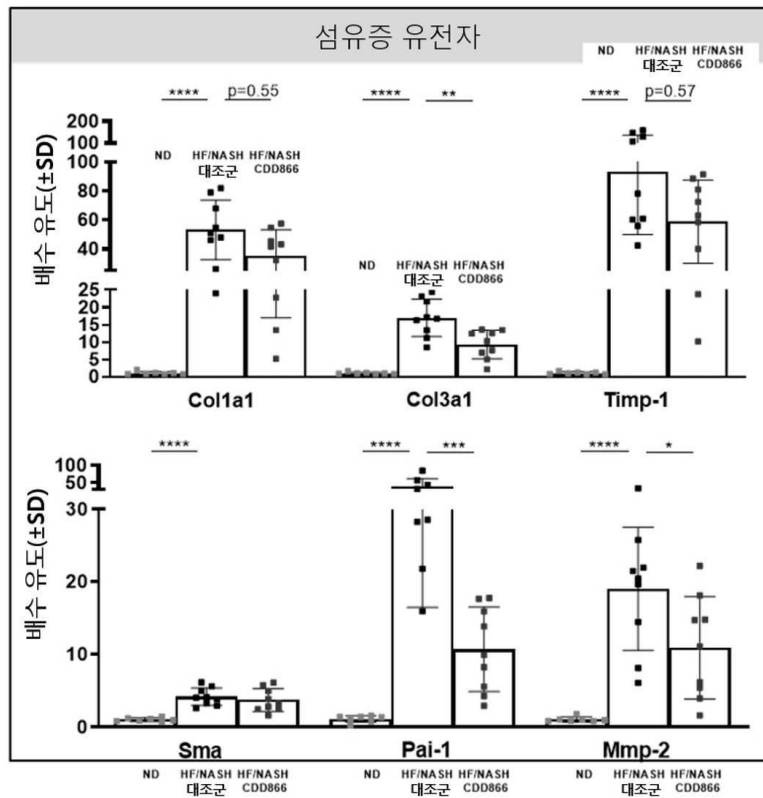
도면2e



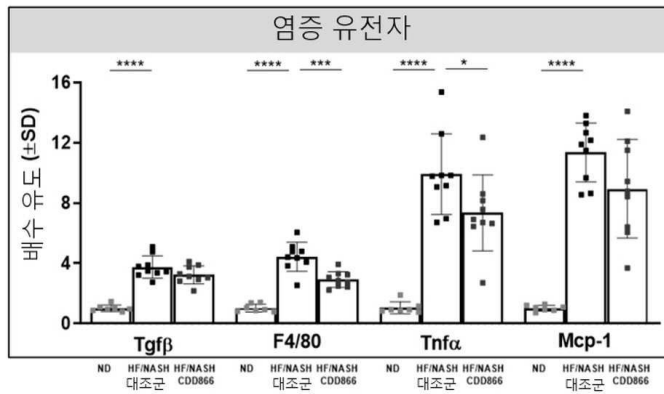
도면2f



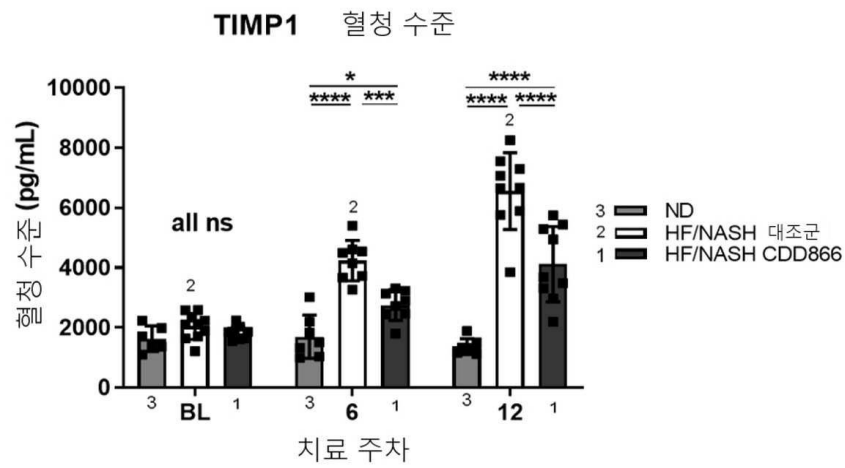
도면3a



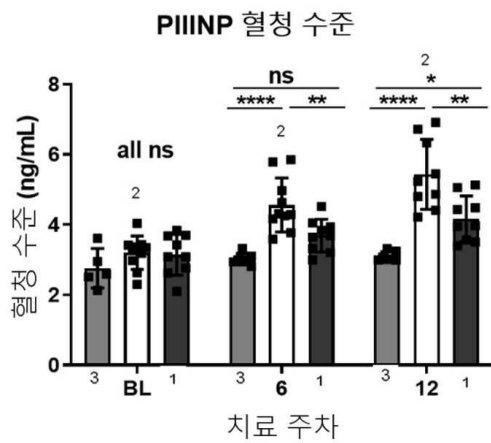
도면3b



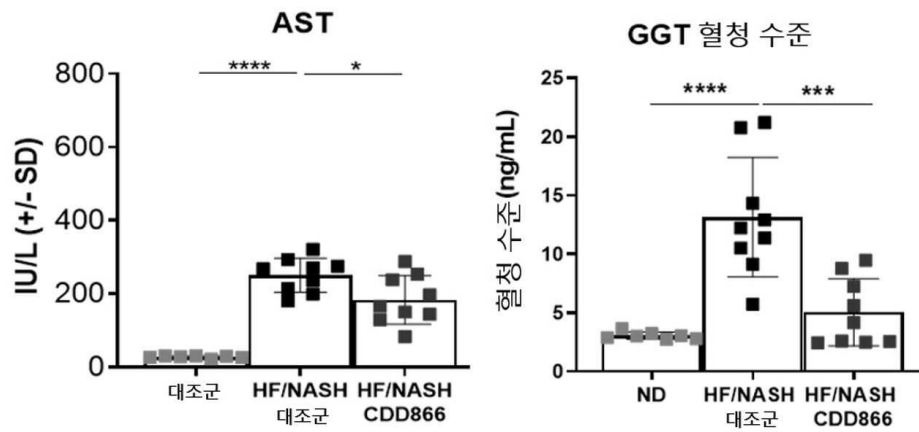
도면3c



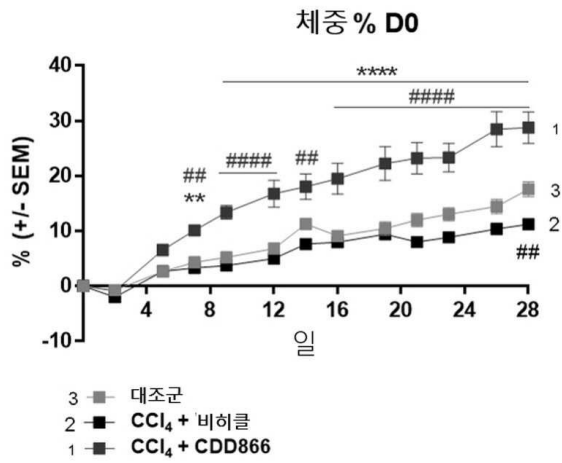
도면3d



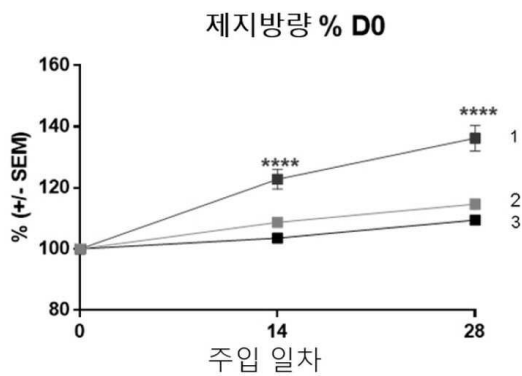
도면4



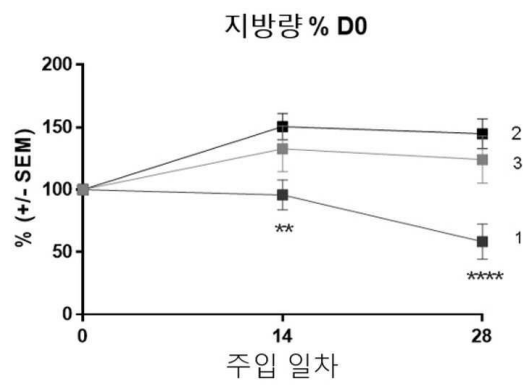
도면5a



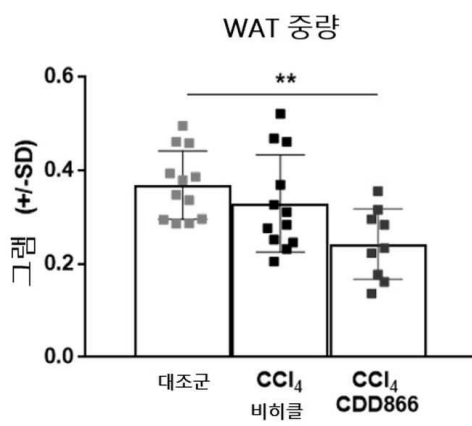
도면5b



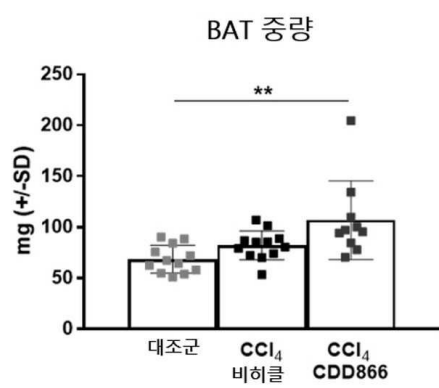
도면5c



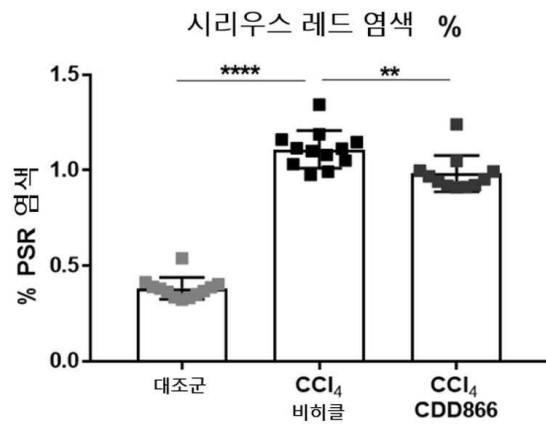
도면5d



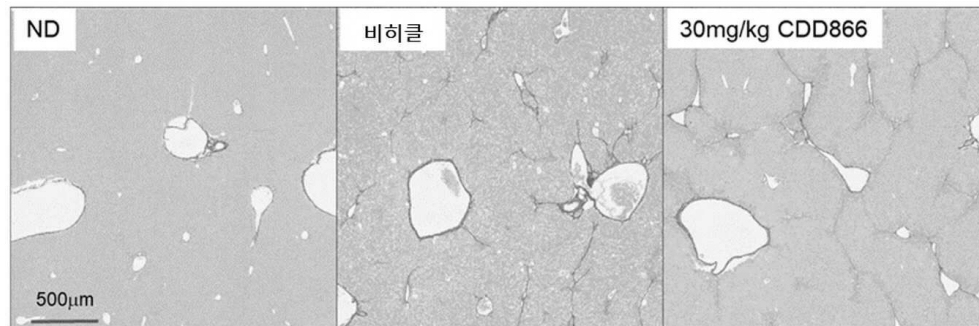
도면5e



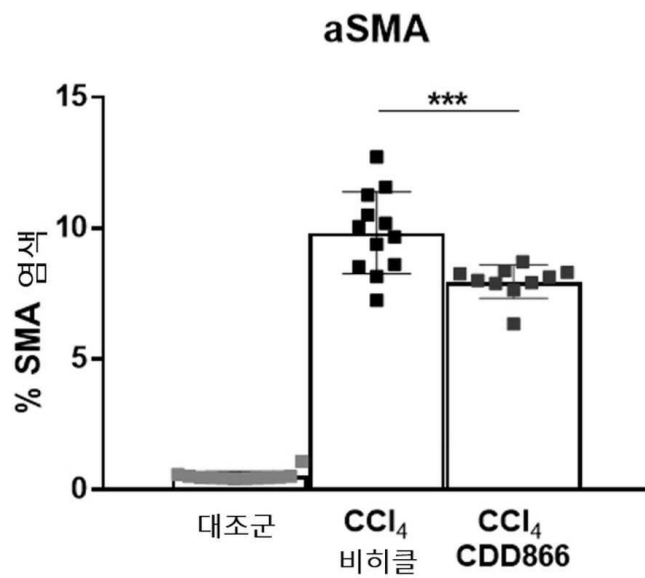
도면6a



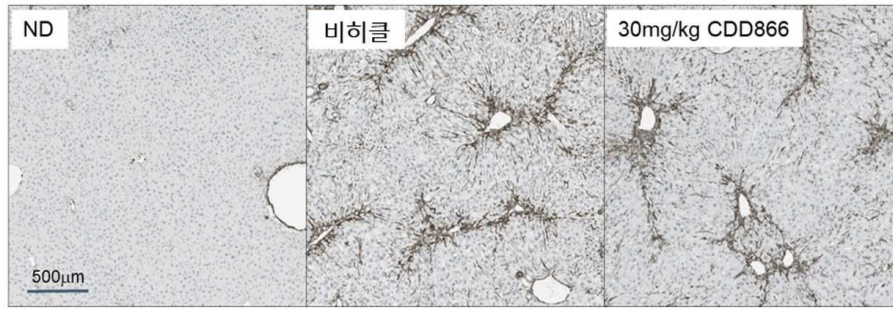
도면6b



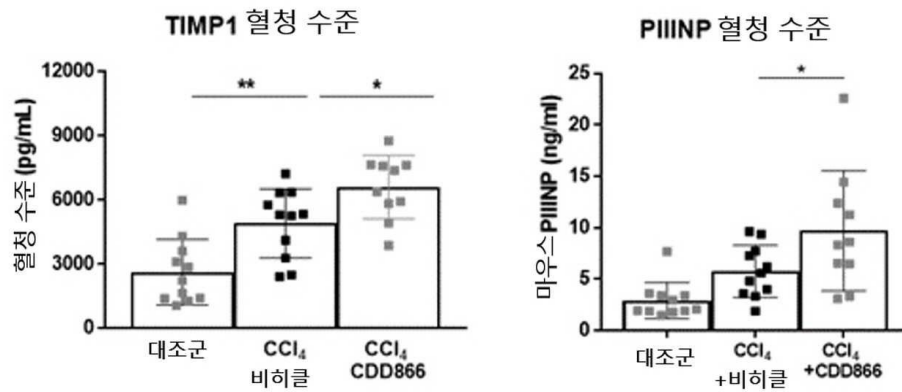
도면6c



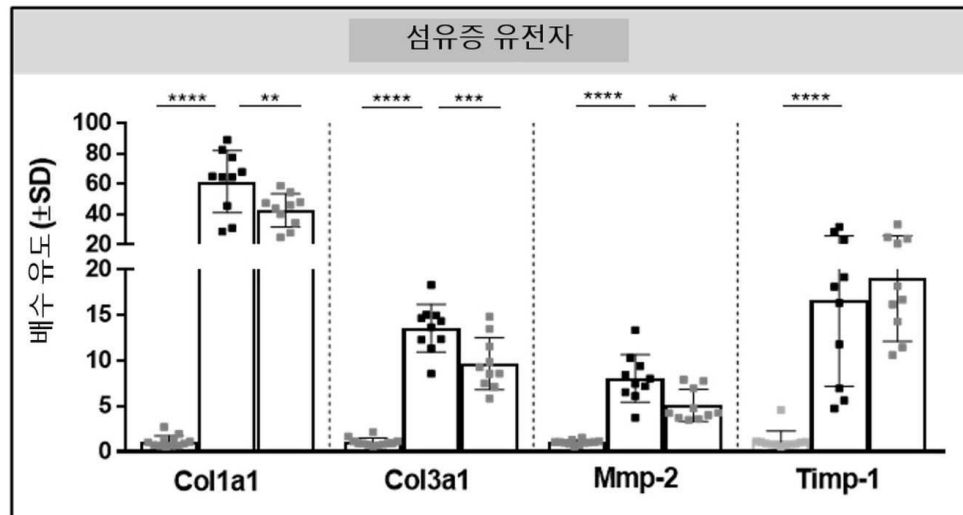
도면6d



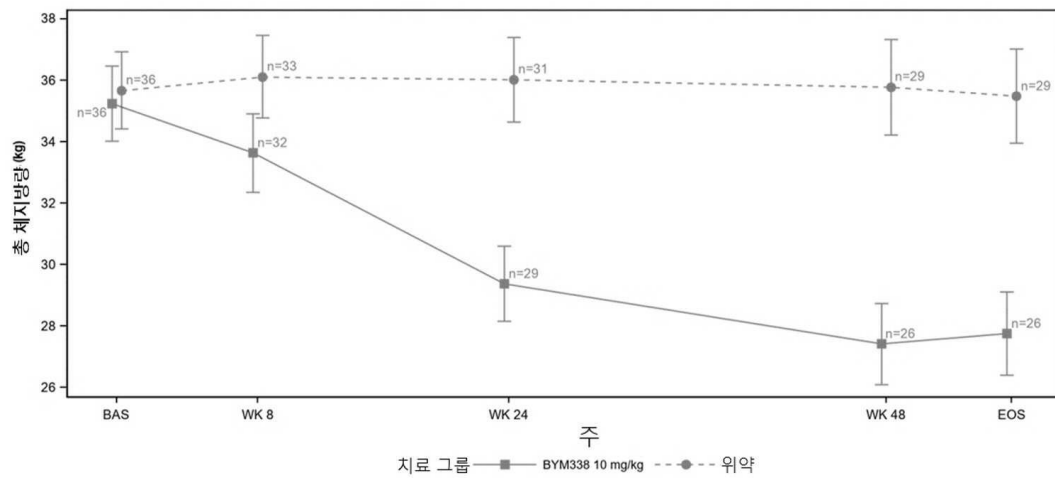
도면6e



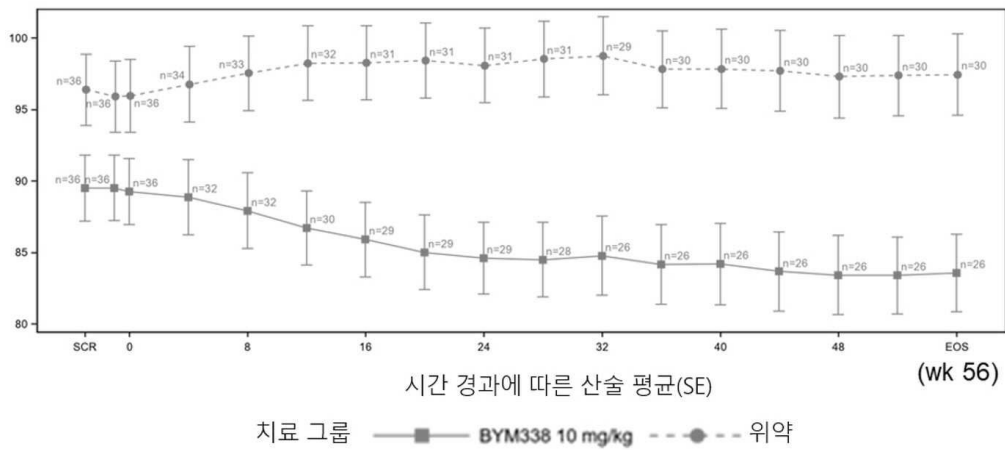
도면7



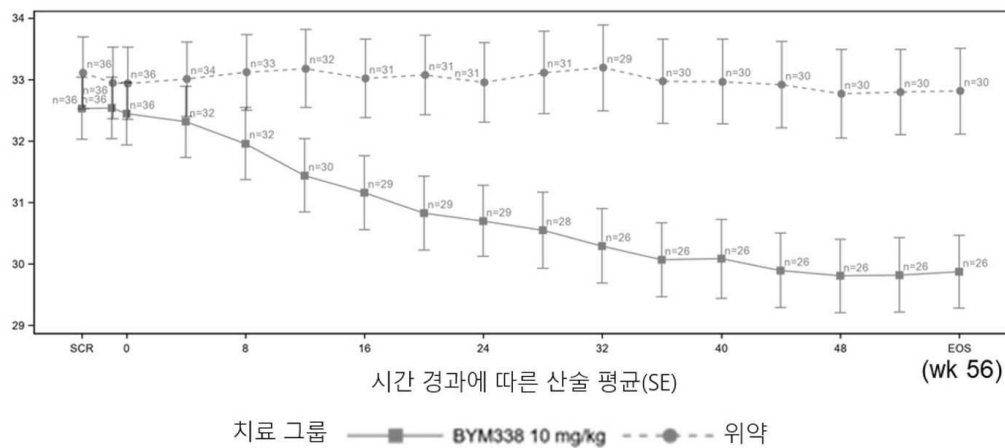
도면8



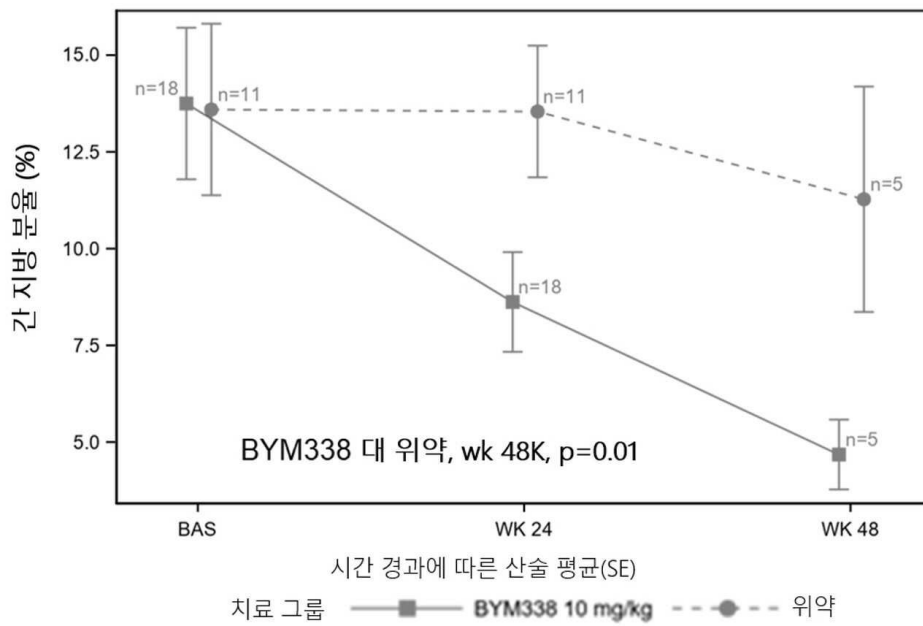
도면9a



도면9b



도면10



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> NOVARTIS AG

<120> TREATMENT OF LIVER DISEASE OR DISORDER COMPRISING ACTRII RECEPTOR
ANTAGONISTS

<130> PAT058683-WO-PCT

<140><141><150> 62/895,107

<151> 2019-09-03

<160> 15

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 1

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Ser Tyr Ile Asn

1 5 10

<210>

2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 2

Thr Ile Asn Pro Val Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3

Gly Gly Trp Phe Asp Tyr

1 5

<210> 4

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 4

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Tyr Val Asn

1 5 10

<210> 5
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 5
 Leu Met Ile Tyr Gly Val Ser Lys Arg Pro Ser
 1 5 10

<210> 6
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 6
 Gly Thr Phe Ala Gly Gly Ser Tyr Tyr Gly
 1 5 10

<210> 7
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 7
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr
 20 25 30
 Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45
Met Ile Tyr Gly Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

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

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 8

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 8

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

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Ser
 20 25 30

 Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Thr Ile Asn Pro Val Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

 Ala Arg Gly Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 145 150 155 160

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

 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255

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

260

265

270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

275

280

285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

290

295

300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

305

310

315

320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

325

330

335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

340

345

350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

355

360

365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

370

375

380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

385

390

395

400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

405

410

415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

420

425

430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435

440

445

<210> 9

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 9

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Gly Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Phe Ala Gly Gly
85 90 95

Ser Tyr Tyr Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 10

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 10

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

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

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Thr Ile Asn Pro Val Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

[illegible]

Glu Gln Asp Lys Arg

1 5

<210> 15

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp

1 5 10 15