	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2017-0018829 (43) 공개일자 2017년02월20일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 38/22 (2006.01) A61M 5/14 (2006.01) A61M 5/142 (2006.01) G01N 33/68 (2006.01)		(71) 출원인 노파르티스 아게 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(52) CPC특허분류 A61K 38/22 (2013.01) A61K 38/2221 (2013.01)		(72) 발명자 프레스코트, 마가레트 포니 미국 07936-1080 뉴저지주 이스트 하노버 원 헬쓰 플라자 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션 내 장, 이밍 미국 07936-1080 뉴저지주 이스트 하노버 원 헬쓰 플라자 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션 내 (뒷면에 계속)
(21) 출원번호 10-2016-7034407		(74) 대리인 양영준, 이상영
(22) 출원일자(국제) 2015년06월10일 심사청구일자 없음		
(85) 번역문제출일자 2016년12월08일		
(86) 국제출원번호 PCT/IB2015/054399		
(87) 국제공개번호 WO 2015/189790 국제공개일자 2015년12월17일		
(30) 우선권주장 62/011,744 2014년06월13일 미국(US)		

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 GDF-15를 감소시키기 위한 세렐락신의 용도

### (57) 요약

성장 분화 인자 15 (GDF-15)는 심부전 환자에서의 유해 사건과 연관되는 것으로 공지된 스트레스-반응성 시토카인이다. 세렐락신의 사용은 기준선에서의 GDF-15 수준 및 시간에 경과에 따른 GDF-15 수준의 감소에 영향을 미치는 것으로 제시된 바 있다. GDF-15 수준을 측정하는 것은 건강관리 제공자가 폐 울혈을 갖는 환자에서의 폐 부하를 정확하게 예측하는 것을 가능하게 한다.

(52) CPC특허분류

**A61M 5/14** (2013.01)

**A61M 5/14276** (2013.01)

**G01N 33/6893** (2013.01)

**G01N 2800/52** (2013.01)

(72) 발명자

**달케, 마리온**

스위스 체하-4056 바젤 노파르티스 캠퍼스 파브리  
크스트라쎄 2 노파르티스 파마 아게 내

**세베린, 토마스**

스위스 4056 바젤 노파르티스 캠퍼스 포럼 1 노파  
르티스 파마 아게

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

폐 울혈을 갖는 환자에서 폐 부하를 평가하는 것; 및  
그 후에 치료 유효량의 세렐락신을 환자에게 투여하는 것  
을 포함하는, 폐 울혈을 갖는 환자를 선택적으로 치료하는 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 평가가 환자로부터의 생물학적 샘플을 GDF-15의 존재 또는 부재에 대해 검정하는 것을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 세렐락신을 환자에서 1 ng/ml 내지 100 ng/ml의 혈청 농도를 유지하도록 투여하는 것인 방법.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 세렐락신을 환자에서 10ng/ml의 혈청 농도를 유지하도록 투여하는 것인 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 세렐락신을 3  $\mu$ g/kg/일 내지 150  $\mu$ g/kg/일의 주입 속도로 피하로 투여하는 것인 방법.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 세렐락신을 30  $\mu$ g/kg/일의 주입 속도로 피하로 투여하는 것인 방법.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 세렐락신을 적어도 24시간 동안 연속적으로 투여하는 것인 방법.

#### 청구항 8

환자로부터 생물학적 샘플을 획득하는 것;  
생물학적 샘플에서 GDF-15의 양을 측정하는 것; 및  
그 후 상승된 수준의 GDF-15에 반응하여 치료 유효량의 세렐락신을 투여하는 것  
을 포함하는, 환자의 폐 부하를 선택적으로 감소시키는 방법.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 세렐락신을 환자에서 1 ng/ml 내지 100 ng/ml의 혈청 농도를 유지하도록 투여하는 것인 방법.

#### 청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 세렐락신을 환자에서 10ng/ml의 혈청 농도를 유지하도록 투여하는 것인 방법.

#### 청구항 11

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 세렐락신을 3  $\mu$ g/kg/일 내지 150  $\mu$ g/kg/일의 주입 속도로 피하로 투여하는 것인 방법.

## 청구항 12

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 세렐락신을 30  $\mu$ g/kg/일의 주입 속도로 피하로 투여하는 것인 방법.

## 청구항 13

제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 세렐락신을 적어도 24시간 동안 연속적으로 투여하는 것인 방법.

## 청구항 14

환자로부터 제1 생물학적 샘플을 수득하는 것;

제1 생물학적 샘플에서 GDF-15의 수준을 검출하는 것;

치료 유효량의 세렐락신을 투여하는 것;

세렐락신의 투여 후 환자로부터 제2 생물학적 샘플을 수득하는 것;

제2 생물학적 샘플에서 GDF-15의 수준을 검출하는 것;

제1 생물학적 샘플에서의 GDF-15의 수준을 제2 생물학적 샘플과 비교하는 것; 및

생존 확률을 예측하는 것

을 포함하는, 심부전을 갖는 환자의 사망률의 예후를 결정하는 방법.

## 청구항 15

제14항에 있어서, 제2 생물학적 샘플을 세렐락신의 투여 2, 14, 60 또는 180일 후에 수득하는 것인 방법.

## 청구항 16

제14항에 있어서, 제2 생물학적 샘플에서 GDF-15의 감소된 수준이 증가된 생존 확률을 예측하는 것인 방법.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 심혈관 질환에서 치료적 개입 분야에 관한 것이다. 보다 특히, 이는 염증유발 펩티드인 성장 분화 인자 15에 관한 것이다. 이는 추가로 최근에 심부전을 치료하는데 효과적인 것으로 제시된 호르몬인 세렐락신에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 심부전은 심장이 혈액을 신체의 필요를 충족시키기에 충분히 공급할 수 없는 질환이다. 이는 65세 이상의 사람들에서 입원의 주요 원인이고, 유병률은 모집단이 나이를 먹음에 따라 및 심근경색 후 생존율이 개선됨에 따라 상승할 것으로 예상된다. 급성 심부전은 심부전의 징후 및 증상에서의 급속 발병 또는 변화로 인해 고위험의 병원내 및 퇴원후 사망률과 연관되어 있다.

[0003] 폐동맥 고혈압을 갖는 환자는 폐 동맥압의 지속적 상승 및 낮은 평균 모세혈관 췌기압 및 좌심실 확장 말기압을 함께 나타낸다. 폐동맥 고혈압은 특발성 (원발성)일 수 있거나 또는 다른 장애의 세팅에서 발생할 수 있다. 주요 혈관 변화는 혈관수축, 혈전증 및 평활근 및 내피 세포의 증식이다. 혈관확장 및 혈관수축의 불균형은 폐 내피 세포 기능장애 또는 손상의 결과이다. 결과적으로, 폐는 내막 섬유증, 증가된 내측 두께, 폐 세동맥 폐쇄 및 총상 병변이 발생한다. 폐동맥 고혈압은 종종 심부전, 콜라겐 혈관 질환, 문맥 고혈압 및 HIV를 포함한 병리학적 상태의 말기 징후이다.

[0004] 성장 분화 인자 15 (GDF-15)는 TGF-베타 슈퍼패밀리의 구성원이다. TGF-베타 패밀리의 구성원은 세포 운동성 및 유착, 세포 주기 및 염증에 대한 다면발현 효과를 갖는다. GDF-15는 손상된 조직에서 및 질환 동안 염증성 및 아폽토시스 경로를 조절하는 것, 뿐만 아니라 일반적 항염증 및 면역억제 특성을 갖는데 역할을 갖는 것으로 공지된 스트레스-반응성 시토카인이다. 병리학적 과정에 의해 유발되는 경우를 제외하고는 이는 대부분의 조직에

서 정상적으로 발현되지 않는다. GDF-15는 심장, 간, 신장, 및 폐에 대한 급성 손상 후 상향-조절되고, 기준선에서의 그의 상승은 만성 심부전에서 악화된 결과와 연관된 것으로 제시된 바 있으며, 반면에 심부전 환자에서의 시간 경과에 따른 그의 증가는 심장초음파검사 파라미터의 악화 및 불리한 결과 둘 다와 연관된 것으로 제시되었다 (Wang et al., Biomarkers 15:671 (2010)). 상승된 GDF-15는 최근에 일부 예비 연구에서 다른 바이오마커 예컨대 NTproBNP, hsCRP, 갈렉틴 3 또는 hsTnT와 같은 정도로 장기 사망률을 예측가능한 것으로 제안되었다 (Lok et al., Lancet 381:29-39 (2013)). 그러나, 지금까지 급성 심부전 (AHF)을 갖는 환자에서 GDF-15를 사전에 추정한 연구는 없었다.

[0005] GDF-15가 심부전의 위험에 대한 마커로 제안된 바 있지만, 심혈관 질환에서의 그의 역할은 알려지지 않은 채로 남아 있다. 많은 작용제는 다중 경로를 통해 GDF-15 발현을 유도한다. 입수가 가능한 데이터는 심혈관 질환의 진단, 예후 또는 치료에서 GDF-15에 대한 역할을 확립하는데 실패하였다.

[0006] 현행 요법이 심혈관 질환에서 상승된 GDF-15의 위험을 감소시킬 수 있을지를 결정하기 위한 노력에도 불구하고, GDF 수준을 조절하는 인자는 명백하지 않은 채로 남아 있다. 현행 요법이 GDF-1에 대한 어떤 효과도 증가, 감소 및 생산하지 않는다는 발견은 모두 보고된 바 있다. 예를 들어, PLATO 시험은 치료가 침습적인지 비-침습적인지 관계 없이 및 이들이 클로피도그렐 또는 티카그렐로를 제공받았는지에 관계 없이, 비-ST-상승 급성 관상동맥 증후군을 갖는 환자를 치료하는 것이 그의 GDF-15 수준을 저하시킨다는 것을 발견하였다 (Wallentin et al., Circulation 129:293 (2014)). 좌심실의 부피 및 압력 무부하를 제공하기 위해 말기 심부전 환자에 이식된 좌심실 보조 장치는 또한 그의 GDF-15 수준을 저하시켰다 (Lok et al., Eur J Heart Failure 14:1249-1256 (2012)). 또한, 베타-차단제 요법을 최적화하는 것은 수축기 만성 심부전 환자에서 GDF-15를 감소시켰다 (Apostolovic et al., J Heart Failure 12:Suppl 1, S200 (2013)).

[0007] 반대로, 베타-차단제 요법을 최적화하는 것은 확장기 만성 심부전 환자에서 GDF-15를 증가시키는 것으로 관찰되었고, 수축기 만성 심부전 환자에 대해서는 어떤 영향도 미치지 않는 것으로 관찰되었다 (Eur J Heart Failure 11:Suppl 1, S45 (2012)). 증후성 심부전을 갖는 환자의 발사르탄 치료는 GDF-15에 어떤 영향도 미치지 않았지만, 심부전 바이오마커 B-유형 나트륨이뇨 펩티드를 저하시키는 것으로 관찰되었다 (Anand et al., Circulation 122:1387-1395 (2010)). 유사하게, GDF-15가 아테롬성동맥경화판 대식세포 및 경색 심근에서 검출된 바 있지만, 스타틴은 GDF-15 수준에 영향을 미치지 않았다 (Bonaca et al., Arterioscl Thromb Vasc Biol 31:203-210 (2011)).

[0008] 테조센탄, 레보시멘탄, 톨바탄 및 톨로필린을 시험하는 최근 임상 시험은 급성 심부전을 치료하는데 있어 안전성 및/또는 효능을 증명하는데 실패하였다. 심지어 승인받은 약물, 예를 들어, 밀리논, 네시리티드 및 레보시멘탄은 지속적 안전성 우려가 제기되었다. 급성 심부전을 치료하는데 현재 사용되는 작용제는 수십년 동안 실질적으로 추가되거나 개선된 바 없었다. 게다가, 승인되거나 개발 중인 약물 중 어느 것도 GDF-15 수준과 연관되어 있지 않다.

[0009] 세렐락신은 임신 동안 증가하고, 모체의 생리학적 심혈관 및 신장 적응을 조정하고, 기관 손상에 대한 잠재적 보호 효과를 갖는 자연 발생 펩티드 호르몬인 인간 세렐락신-2 (HR-2)의 재조합 형태이다. 세렐락신은 신장 및 전신 혈관계에서 및 신장의 상피에서 RXFP1 수용체에 결합하여, 증가된 동맥 탄성, 심장 박출량, 및 신장 혈류를 포함한 급성 심부전에서의 다수의 유익한 효과를 조정한다. 최근 완료된 3기 시험에서, 세렐락신은 급성 심부전을 갖는 환자에서 호흡곤란의 빠른 완화 및 6개월에서의 감소된 사망률을 제공하였다 (Teerlink et al., Lancet 381:29-39 (2013)).

[0010] 본 발명자들은 놀랍게도 세렐락신의 사용이 심혈관 질환을 갖는 환자에서 GDF-15 수준을 저하시키는데 사용될 수 있고, 급성 심부전을 갖는 환자에서 GDF-15 수준을 저하시키는데 특히 유용하다는 것을 밝혀내었다. 본 발명자들은 또한 폐 울혈을 갖는 환자에서 폐 부하를 평가하는 방법을 발견하였다. 게다가, 본 발명자들은 GDF-15가 폐 혈류역학을 평가하기 위한 바이오마커를 제공하고, 심부전의 진단, 예후 및 치료를 통지하는 것을 발견하였다.

## 발명의 내용

[0011] 본 발명은 폐 울혈을 갖는 환자에서 폐 부하를 평가하는 방법을 제공하고, 폐 혈류역학을 평가하기 위한 바이오마커를 제공하고, 심부전의 진단, 예후 및 치료를 통지한다. 이는 GDF-15 수준을 저하시키기 위한 제1 약물 요법인 세렐락신으로 치료함으로써 심혈관 질환을 갖는 환자에서 GDF-15 수준을 저하시키는 방법을 제공한다.

[0012] 한 실시양태에서, 본 발명은 임상 시험 환자를 포함한 환자 선택을 위한 방법을 제공한다. 이는 포함 또는 배

제 기준을 제공할 수 있다. 이는 치료에 반응할 가능성이 보다 많은 환자로 시험 또는 환자 집단을 질적으로 향상시키는 방법을 포함할 수 있다. 반대로, 이는 치료에 반응할 가능성이 적은 환자에 대한 배제 기준을 제공할 수 있다.

[0013] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 질환 상태 또는 예후를 평가하는 방법을 제공한다. 추가 실시양태에서, 이는 작용의 약리학적 방식의 메카니즘, 치료 효과의 메카니즘 또는 독성 또는 유해 반응의 메카니즘을 평가하는 방법을 제공한다.

[0014] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 용량 최적화의 방법을 제공한다. 이는 유효 용량 범위, 동물 모델에서의 무관찰 작용 수준 또는 동물 모델에서의 무관찰 부작용 수준의 결정을 용이하게 할 수 있다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 약물 효능을 나타내거나 예측함으로써 효능 최대화의 방법을 제공한다.

[0015] 한 실시양태에서, 본 발명은 폐 울혈에 대한 치료를 필요로 하는 환자로부터의 생물학적 시험 샘플을 제공하고, 샘플에서 GDF-15의 수준을 검출하고, 이를 건강한 대조군 대상체로부터의 생물학적 시험 샘플과 비교함으로써 상기 환자를 확인하는 방법이며, 여기서 GDF-15의 증가된 수준은 증가된 폐 부하를 나타내는 것인 방법을 제공한다. 관련 실시양태에서, 본 발명은 폐 울혈에 대한 치료를 필요로 하는 환자로부터의 생물학적 시험 샘플에서 GDF-15를 검정하고, 이를 건강한 대조군 대상체로부터의 생물학적 시험 샘플과 비교함으로써 상기 환자를 확인하는 방법이며, 여기서 GDF-15의 증가된 수준은 증가된 폐 부하를 나타내는 것인 방법을 제공한다.

[0016] 한 실시양태에서, 본 발명은 폐 울혈에 대한 치료를 필요로 하는 환자로부터의 생물학적 시험 샘플을 제공하고, 샘플에서 GDF-15의 수준을 검출하고, 이를 보다 이른 시간에 취한 상기 환자로부터의 생물학적 시험 샘플과 비교함으로써 상기 환자를 확인하는 방법이며, 여기서 GDF-15의 저하율은 감소된 폐 부하를 나타내는 것인 방법을 제공한다. 관련 실시양태에서, 본 발명은 폐 울혈에 대한 치료를 필요로 하는 환자로부터의 생물학적 시험 샘플에서 GDF-15를 검정하고, 이를 건강한 대조군 대상체로부터의 생물학적 시험 샘플과 비교함으로써 상기 환자를 확인하는 방법이며, 여기서 GDF-15의 저하율은 감소된 폐 부하를 나타내는 것인 방법을 제공한다.

[0017] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 심부전을 갖는 환자로부터의 생물학적 시험 샘플을 제공하고, 샘플에서 GDF-15의 수준을 검출하고, 이를 세렐락신 치료 후 상기 환자로부터의 생물학적 시험 샘플과 비교함으로써 상기 환자의 사망률의 예후를 결정하는 방법이며, 여기서 GDF-15의 감소율은 생존 확률을 나타내는 것인 방법을 제공한다. 관련 실시양태에서, 본 발명은 심부전을 갖는 환자로부터의 생물학적 시험 샘플에서 GDF-15를 검정하고, 샘플에서의 수준을 검출하고, 이를 세렐락신 치료 후 상기 환자로부터의 생물학적 시험 샘플과 비교함으로써 상기 환자의 사망률의 예후를 결정하는 방법이며, 여기서 GDF-15의 감소율은 생존 확률을 나타내는 것인 방법을 제공한다.

[0018] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 상승된 GDF-15에 기초하여 치료량의 세렐락신을, 상승된 GDF-15를 갖는 것으로 사전에 결정된 환자에게 선택적으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 폐 부하를 선택적으로 감소시키는 방법을 제공한다. 관련 실시양태에서, 본 발명은 상승된 GDF-15에 기초하여 치료량의 세렐락신을, 상승된 GDF-15를 갖는 것으로 사전에 결정된 환자에게 선택적으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 폐 부하를 감소시키는데 사용하기 위한 세렐락신을 제공한다.

[0019] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 환자로부터의 생물학적 시험 샘플에서 GDF-15의 양을 측정하고, 상승된 GDF-15에 기초하여 치료량의 세렐락신을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자의 폐 부하를 선택적으로 감소시키는 방법을 제공한다. 관련 실시양태에서, 본 발명은 환자로부터의 생물학적 시험 샘플에서 GDF-15의 양을 측정하고, 상승된 GDF-15에 기초하여 치료량의 세렐락신을 환자에게 선택적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자의 폐 부하를 감소시키는데 사용하기 위한 세렐락신을 제공한다.

### 도면의 간단한 설명

- [0020] 도 1은 위약과 비교한 GDF-15 수준의 기하-평균에 대한 세렐락신의 효과를 나타낸다.
- 도 2a-b는 각각 기준선에서 및 20시간 후의 GDF-15와 PAP 사이의 상관관계를 나타낸다.
- 도 3a-b는 각각 기준선에서 및 20시간 후의 GDF-15와 PVR 사이의 상관관계를 나타낸다.
- 도 4a-b는 각각 기준선에서 및 20시간 후의 GDF-15와 NTproBNP 사이의 상관관계를 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용



- [0021] 처음에, 검정에 적합한 생물학적 샘플에 대한 임의의 언급은 관련 기술분야에 공지된 임의의 샘플인 것으로 이해될 것이고, 혈액, 혈장, 혈청, 백혈구 연층, 백혈구, 림프, 객담, 소변, 분변, 활액, 활막 세포, 뇌척수액, 누액, 타액, 모발 구근 세포, 협측 스왑, 및 조직 샘플을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 일부 샘플은 분별증류 또는 정제 절차 후에 보다 용이하게 분석될 것이라는 것을 알 것이다.
- [0022] 유사하게, 검정 방법은 관련 기술분야에 공지된 임의의 것일 수 있고, 임의의 유형의 면역검정, 예를 들어, 전기화학발광 면역검정, ELISA 또는 웨스턴 블롯, HPLC, 유동 세포측정법, 서던 블롯, 전기영동 및 폴리머라제 연쇄 반응을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0023] 용어 "검정하는"은 임의의 통상적인 수단에 의해 실행될 수 있는 확인, 스크리닝, 프로빙 또는 결정하는 행위를 지칭한다. 예를 들어, 샘플은 특정한 작용제가 샘플 내에 존재하는지를 결정하거나 또는 샘플 내의 상기 작용제의 양을 결정하는 목적을 위해 면역검정, 영상화, 노던 블롯 등을 사용함으로써 상기 작용제의 존재에 대해 또는 그 양을 결정하기 위해 검정될 수 있다. 용어 "검정하는" 및 "결정하는"은 샘플을 물리적 시험에 적용함으로써 하나의 상태에서 또 다른 상태로의 물질의 변형, 예를 들어 생물학적 샘플의 변형을 고려한다.
- [0024] 추가로, 본원에 사용된 용어 "검정하는" 및 "결정하는"은 시험 및/또는 측정을 의미하는 것으로 사용된다. 어구 "...을 위해 환자로부터의 생물학적 샘플을 검정하는" 등은 주어진 작용제 (예를 들어, GDF-15, 유전자, SNP, 단백질 등)의 존재 또는 부재에 대해 또는 특정한 작용제의 양에 대해 샘플이 직접적으로 또는 간접적으로 시험될 수 있음을 의미하는 것으로 사용된다. 작용제의 양이 하나의 확률을 나타내고, 작용제의 상이한 양이 또 다른 확률을 나타내는 경우에, 작용제의 양은 진단, 예후 또는 치료 결정을 유도하는데 사용될 수 있는 것으로 이해된다. 작용제의 존재가 하나의 확률을 나타내고, 작용제의 부재가 또 다른 확률을 나타내는 경우에, 작용제의 존재 또는 부재는 진단, 예후 또는 치료 결정을 유도하는데 사용될 수 있는 것으로 이해된다.
- [0025] 환자에 관하여 본원에 사용된 "선택", "선택적으로", "선택하는" 및 "선택된"은 미리 결정된 기준을 갖는 환자에 기초하여 보다 큰 환자군으로부터 특정한 환자가 특별히 선택되는 것을 의미하는 것으로 사용된다. 유사하게, "선택적으로 치료하는"은 미리 결정된 기준을 갖는 선택된 환자에 기초하여 보다 큰 환자군으로부터 환자가 특별히 선택되는 것을 지칭한다. "선택적으로 투여하는"은 미리 결정된 기준을 갖는 선택된 환자에 기초하여 보다 큰 환자군으로부터 특별히 선택된 환자에게 약물을 투여하는 것을 지칭한다. "선택하는", "선택적으로 치료하는" 및 "선택적으로 투여하는"은 환자가 단지 특정한 질환을 갖는 환자에 기반한 표준 치료 요법을 제공받는 것보다는, 환자의 특정한 생물학에 기반한 개별맞춤형 요법을 제공받는 것을 의미한다. 선택하는 것은 환자의 우연한 진단, 예후 또는 치료를 지칭하는 것이 아니라, 오히려 하나 이상의 미리 결정된 기준에 기반한 환자에 대한 치료를 시행하기 위한 고의적 선택을 지칭한다.
- [0026] 본원에 사용된 용어 "예측하는"은 본원에 기재된 방법이 건강 관리 제공자가, 장애를 갖는 개체가 보다 정확한 진단 또는 예후를 갖거나 또는 치료에 보다 유리하게 반응할 것인 가능성을 결정하는 것을 가능하게 하는 정보를 제공하는 것을 나타낸다. 이는 100% 정확도로 반응을 예측하는 능력을 지칭하지는 않는다. 통상의 기술자는 이것이 증가된 확률을 지칭하는 것을 이해할 것이다.
- [0027] 본원에 사용된 "가능성" 및 "가능성이 있는"은 사건이 발생할 개연성이 얼마나 있는지에 대한 설명을 제공한다. 이는 "확률"과 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 가능성은 추측보다는 크지만 확실성보다는 적은 확률을 지칭한다. 따라서, 합리적인 사람이 통상의 지식, 훈련 또는 경험을 사용하여 주어진 상황을 감안하여, 사건이 개연성 있다고 결론짓는 경우에, 상기 사건은 가능성이 있다. 일부 실시양태에서, 가능성이 확인되면, 환자를 예후, 진단, 치료할 수 있거나, 또는 치료를 변경할 수 있다.
- [0028] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는"은 활성 성분(들)의 생물학적 활성의 유효성을 방해하지 않는 비독성 물질을 의미한다.
- [0029] 화합물, 예를 들어, 세렐락신 또는 세렐락신 수용체 효능제에 관하여 본원에 사용된 용어 "투여하는"은 임의의 경로에 의한 그러한 화합물의 환자에게의 전달을 지칭하기 위해 사용된다.
- [0030] 본원에 사용된 "치료 유효량"은 환자 (예컨대 인간)에게 단일 또는 다중 용량 투여 시, 장애 또는 재발성 장애의 치료, 예방, 그의 발병의 예방, 치유, 지연, 그의 중증도 감소, 그의 적어도 1종의 증상의 호전, 또는 이러한 치료의 부재 하에 예상되는 것 이상으로의 환자의 생존의 연장에 효과적인 세렐락신 또는 세렐락신 효능제의 양을 지칭한다. 단독으로 투여되는 개별 활성 성분 (예를 들어, 세렐락신)에 적용되는 경우에, 상기 용어는 그러한 성분 단독을 지칭한다. 조합물에 적용되는 경우에, 상기 용어는 조합으로, 연속적으로 또는 동시에 투여되던지에 관계 없이, 치료 효과를 일으키는 활성 성분의 조합된 양을 지칭한다.

- [0031] 본원에 사용된 용어 "치료" 및 "치료한다"는 질환에 걸릴 위험이 있거나 또는 질환에 걸린 것으로 의심되는 환자 뿐만 아니라 아프거나 또는 질환 또는 의학적 상태를 앓고 있는 것으로 진단된 환자의 치료를 포함한 예방적 또는 방지적 치료 (경우에 따라) 뿐만 아니라 치유적 또는 질환 조절 치료 둘 다를 지칭하고, 임상 재발 또는 악화의 억제를 포함한다. 치료는 장애 또는 재발성 장애의 예방, 치유, 그의 발병의 지연, 그의 중증도의 감소, 또는 그의 1종 이상의 증상의 호전을 위해, 또는 이러한 치료의 부재 하에 예상되는 것 이상으로 환자의 생존을 연장하기 위해, 의학적 장애를 갖거나 또는 궁극적으로 장애를 얻을 수 있는 환자에게 투여될 수 있다.
- [0032] 본원에 사용된 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "단백질"에 대한 언급은 2종 이상의 단백질의 혼합물을 포함하고, "작용제"에 대한 언급은 1종 이상의 작용제 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 그의 등가물을 포함하는 등이다.
- [0033] 본 발명이 상기 설명 및 실시예에 특별히 기재된 것과 달리 실시될 수 있다는 것은 명백할 것이다. 본 발명의 수많은 변형 및 변경은 상기 교시에 비추어 가능하고, 이에 따라, 첨부된 청구범위의 범주 내에 있다.
- [0034] 상기 일반적 설명 및 하기 상세한 설명은 둘 다 단지 예시적 및 설명적이고, 청구된 바와 같이 본 발명을 제한하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 더욱이, 본 발명은 기재된 실시양태에 제한되지 않고, 그러므로 물론 달라질 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본 발명의 범주가 그의 청구범위에 의해서만 제한될 것이기 때문에, 특정한 실시양태를 기재하는데 사용된 용어는 제한하는 것으로 의도되지는 않는다.
- [0035] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어의 의미는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 것들이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 또한 본원에 기재된 것들과 유사하거나 또는 동등한 임의의 방법 및 물질이 또한 본 발명을 실시 또는 시험하는데 사용될 수 있음을 인지할 것이다.
- [0036] 또한, 본 명세서 및 청구범위에 사용된, 성분의 양, 반응 조건, % 순도, 폴리펩티드 길이 등을 나타내는 모든 수치는, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "약"에 의해 수식된다. 따라서, 본원에 제시된 수치 파라미터는 본 발명의 목적하는 특성에 따라 달라질 수 있는 근사치이다. 청구범위의 범주에 대한 균등론의 적용을 제한하고자 하는 시도로서가 아니라 적어도, 각각의 수치 파라미터는 적어도, 통상의 반올림 기술을 적용하여 보고된 유효 숫자의 수에 비추어 해석되어야 한다.
- [0037] 검정을 위한 기술, 진단 방법 및 정보의 전송가능한 형태를 생산하는 방법
- [0038] 개시된 방법은 심부전, 특히 급성 심부전의 치료, 예방, 또는 호전, 뿐만 아니라 세렐락신을 사용한 치료에 대한 심장병 환자의 반응의 가능성을 예측하는데 유용하다. 이들 방법은 특히 환자가 환자로부터의 샘플 내에 바이오마커로서 GDF-15를 갖는지 여부를 결정하는 것을 사용한다.
- [0039] 환자로부터의 생물학적 샘플은 임의의 적용가능한 통상적인 수단에 의해 GDF-15의 존재에 대해 검정될 수 있으며, 상기 통상적인 수단은 특정한 생물학적 샘플을 획득하는 용이성에 따라 선택될 것이다.
- [0040] 수많은 생물학적 샘플, 예를 들어 혈액, 활액, 백혈구 연층, 혈청, 혈장, 림프, 분변, 소변, 누액, 타액, 뇌척수액, 협측 스왑, 객담, 또는 조직이 GDF-15의 존재를 확인하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 생물학적 샘플은 심장 삽화를 겪은 직후에 또는 심장 삽화와 연관된 증상을 겪은 직후에 환자로부터 채취한 혈액을 포함한다.
- [0041] 본 발명의 하나의 본 발명의 발견은 GDF-15가 특정한 개체의 폐 부하를 예측하는데 유용한지 결정하는 것을 포괄하며, 이는 의료 전문가가 잠재적 심장 삽화 예견대 급성 심부전을 사전에 치료하는 것을 가능하게 한다.
- [0042] 전형적으로, AIR 마커 또는 다형성의 존재가 결정되면, 의사 또는 환자 또는 다른 연구원은 결과를 통지받을 수 있다. 구체적으로, 결과는 다른 연구원 또는 의사 또는 또는 환자에게 통신 또는 전송될 수 있는 정보의 전송가능한 형태로 보내질 수 있다. 이러한 형태는 다양할 수 있고, 유형 또는 무형일 수 있다. 시험된 개체에서의 결과는 설명적 진술서, 다이어그램, 사진, 차트, 영상 또는 임의의 다른 시각적 형태로 구현될 수 있다. 예를 들어, GDF-15의 수준에 관한 진술서는 시험 결과를 나타내는데 유용하다. 이들 진술서 및 시각적 형태는 유형 매체 예컨대 종이, 컴퓨터 판독가능 매체 예컨대 플로피 디스크, 콤팩트 디스크 등, 또는 무형 매체, 예를 들어 이메일 형태의 전자 매체 또는 인터넷 또는 인트라넷 상의 웹사이트에 기록될 수 있다. 또한, 결과는 또한 음향 형태로 기록되어, 전화, 팩스, 무선 휴대 전화, 인터넷 전화 등에 의해 임의의 적합한 매체, 예를 들어 아날로그 또는 디지털 케이블선, 광섬유 케이블 등을 통해 전송될 수 있다. 모든 이러한 형태 (유형 및 무형)가 "정보의 전송가능한 형태"를 구성할 것이다. 따라서, 시험 결과에 대한 정보 및 데이터는 전세계 어디에서



나 생성되어 상이한 지역으로 전송될 수 있다.

[0043] 치료 방법

[0044] 개시된 방법은 임상의가 환자에서 폐 부하를 치료하기 위한 개별맞춤형 요법을 제공하는 것을 가능하게 하며, 즉 이는 세렐락신과 같은 조성물로 환자를 선택적으로 치료할지 여부를 결정하는 것을 가능하게 한다. 이러한 방식으로, 임상의는 이익을 최대화하고 잠재적으로 치명적인 심장 삽화의 위험을 최소화할 수 있다. 세렐락신이 급성 심부전의 치료 또는 호전에 유용하다는 것이 이해될 것이다.

[0045] 환자는 1일에 약 1 내지 1000  $\mu\text{g/kg}$  대상체 체중 범위의 양으로 제약 활성 세렐락신 (예를 들어, 합성, 제조합, 유사체, 효능제 등)을 공급하는 피하 펌프를 통해 치료된다. 한 실시양태에서, 세렐락신의 투여량은 10, 30, 100 및 250  $\mu\text{g/kg/일}$ 이다. 이들 투여량은 약 1, 3, 10, 30, 75 또는 100 ng/ml의 세렐락신의 혈청 농도를 생성한다. 하나의 바람직한 실시양태에서, 제약상 유효한 세렐락신 또는 그의 효능제는 약 30  $\mu\text{g/kg/일}$ 로 투여된다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 제약상 유효한 세렐락신 또는 그의 효능제는 약 10 내지 약 250  $\mu\text{g/kg/일}$ 로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 세렐락신의 투여는 약 0.5 내지 약 500 ng/ml, 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 약 300 ng/ml, 가장 바람직하게는 약 1 내지 약 10 ng/ml의 세렐락신의 혈청 농도를 유지하도록 지속된다. 가장 바람직하게는, 세렐락신의 투여는 10 ng/ml 이상의 세렐락신의 혈청 농도를 유지하도록 지속된다. 이들 세렐락신 농도는 NDI와 연관된 과도한 묶은 소변 생성 및 동반 합병증을 호전 또는 감소시킬 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 세렐락신은 세렐락신이다.

[0046] 세렐락신 조성물 및 제제

[0047] 세렐락신, 세렐락신 효능제 및/또는 세렐락신 유사체는 개시내용의 방법에 사용될 제약으로서 제제화된다. 세렐락신 수용체에 대한 생물학적 또는 제약 활성 세렐락신 (예를 들어, 합성 세렐락신, 제조합 세렐락신) 또는 세렐락신 효능제 (예를 들어, 세렐락신 유사체 또는 세렐락신-유사 조절제)의 결합과 연관된 생물학적 반응을 자극할 수 있는 임의의 조성물 또는 화합물이 개시내용의 제약으로서 사용될 수 있다. 제제 및 투여를 위한 기술에 대한 일반적인 세부사항은 과학 문헌에 널리 기재되어 있다 (문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton Pa.] 참조). 제약 활성 세렐락신을 함유하는 제약 제제는 제약의 제조를 위해 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 개시내용의 방법에 사용되는 제약 활성 세렐락신 또는 세렐락신 효능제를 함유하는 제제는 정맥내로, 피하로, 근육내로, 설하로, 비강내로, 뇌내로, 뇌실내로, 국소로, 경구로, 유리체내로 및 흡입에 의한 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 임의의 통상적으로 허용되는 방식으로의 투여를 위해 제제화될 수 있다. 예시적인 예는 하기에 제시한다. 하나의 바람직한 실시양태에서, 세렐락신은 정맥내로 또는 피하로 투여된다.

[0048] 세렐락신이 정맥내 또는 피하 주사 (예를 들어, 주입, 볼러스, 펌프)에 의해 전달될 경우, 제약 활성 세렐락신 또는 제약상 유효한 세렐락신 효능제를 함유하는 제제는 멸균 주사가 가능한 수성 또는 유질 현탁액과 같은 멸균 주사가 가능한 제제의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 상기 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하는 공지된 기술분야에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가 가능한 제제는 또한 비독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물 및 링거 용액, 등장성 염화나트륨이 있다. 또한, 용매 또는 현탁화 매질로서 멸균 고정 오일이 통상적으로 사용될 수 있다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사제의 제조에 마찬가지로 사용될 수 있다.

[0049] 개시내용의 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합하여 세렐락신을 함유한다. 이러한 부형제는 현탁화제, 예컨대 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 겜 및 아카시아 겜, 및 분산제 또는 습윤제 예컨대 자연 발생 포스파티드 (예를 들어, 레시틴), 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물 (예를 들어, 헵타데카에틸렌 옥시세탄올), 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노-올레레이트), 또는 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레레이트)을 포함한다. 수성 현탁액은 또한 1종 이상의 보존제 예컨대 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트, 1종 이상의 착색제, 1종 이상의 향미제 및 1종 이상의 감미제, 예컨대 수크로스, 아스파르탐 또는 사카린을 함유할 수 있다. 제제는 오스몰농도에 대해 조정될 수 있다.

[0050] 오일 현탁액은 식물성 오일, 예컨대 아라키스 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일 중에, 또는 미네

랄 오일 예컨대 액체 파라핀 중에 세렐라신을 현탁화시킴으로써 제제화될 수 있다. 오일 현탁액은 증점제, 예컨대 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 감미제는 맛우수한 경구 제제를 제공하기 위해 첨가될 수 있다. 이들 제제는 항산화제 예컨대 아스코르브산의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

[0051] 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 개시내용의 분산성 분말 및 과립은 세렐라신으로부터 분산제, 현탁화제 및/또는 습윤제, 및 1종 이상의 보존제와 혼합하여 제제화될 수 있다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제는 상기 개시된 것들에 의해 예시된다. 추가의 부형제, 예를 들어 감미제, 향미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0052] 개시내용의 제약 제제는 또한 수중유 에멀전의 형태일 수 있다. 유성 상은 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일 또는 아라키스 오일, 미네랄 오일, 예컨대 액체 파라핀, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 자연-발생 검, 예컨대 아카시아 검 및 트라가칸트 검, 자연 발생 포스포티드, 예컨대 대두 레시틴, 지방산 및 핵시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 소르비탄 모노-올레에이트, 및 이들 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노-올레에이트를 포함한다.

[0053] 세렐라신 제제의 투여 및 투약 요법

[0054] 개시내용의 방법에 사용된 제약 활성 세렐라신 또는 제약상 유효한 세렐라신 효능제를 함유하는 제제는 정맥내로, 피하로, 근육내로, 설하로, 비강내로, 뇌내로, 뇌실내로, 국소로, 경구로, 유리체내로 및 흡입에 의한 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 임의의 통상적으로 허용되는 방식으로 투여될 수 있다. 투여는 약물의 약동학 및 다른 특성 및 환자의 건강 상태에 따라 달라질 것이다. 일반적인 가이드라인은 하기 제시된다.

[0055] 최신 기술은임상의가 각각의 개별 환자에 대한 세렐라신의 투약 요법을 결정하는 것을 가능하게 한다. 예시적인 예로서, 세렐라신에 대해 하기 제공되는 가이드라인은 개시내용의 방법을 실시할 때 투여되는 제약 활성 세렐라신을 함유하는 제제의 투여량 요법, 즉 용량 스케줄 및 투여량 수준을 결정하기 위한 지침으로서 사용될 수 있다. 일반적인 가이드라인으로서, 제약 활성 H1, H2 및/또는 H3 인간 세렐라신 (예컨대 합성, 재조합, 유사체, 효능제 등)의 1일 용량은 전형적으로 1일에 약 1 내지 1000  $\mu\text{g/kg}$  대상체 체중 범위의 양인 것으로 예상된다. 한 실시양태에서, 세렐라신의 투여량은 10, 30, 100 및 250  $\mu\text{g/kg/일}$ 이다. 또 다른 실시양태에서, 이들 투여량은 약 1, 3, 10, 30, 75 또는 100  $\text{ng/ml}$ 의 세렐라신의 혈청 농도를 생성한다. 하나의 바람직한 실시양태에서, 제약상 유효한 세렐라신 또는 그의 효능제는 약 30  $\mu\text{g/kg/일}$ 로 투여된다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 제약상 유효한 세렐라신 또는 그의 효능제는 약 10 내지 약 250  $\mu\text{g/kg/일}$ 로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 세렐라신의 투여는 약 0.5 내지 약 500  $\text{ng/ml}$ , 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 약 300  $\text{ng/ml}$ , 가장 바람직하게는 약 1 내지 약 10  $\text{ng/ml}$ 의 세렐라신의 혈청 농도를 유지하도록 지속된다. 가장 바람직하게는, 세렐라신의 투여는 10  $\text{ng/ml}$  이상의 세렐라신의 혈청 농도를 유지하도록 지속된다. 따라서, 본 개시내용의 방법은 세렐라신의 이들 혈청 농도를 생성하는 투여를 포함한다. 이들 세렐라신 농도는 뇌 부종, 안구 부종, 폐 부종, 복수, 유전성 혈관부종, 말초 부종, 및 전신 부종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 부종과 연관된 체액 축적을 호전 또는 감소시킬 수 있다. 게다가, 이들 세렐라신 농도는 NDI에서의 묶은 소변의 만성 배설을 호전 또는 감소시킬 수 있다. 대상체에 따라, 세렐라신 투여는 특정 기간 동안 또는 대상체에서 안정성을 달성하기 위해 필요한 만큼 동안 유지된다. 예를 들어, 세렐라신 치료의 기간은 환자, 및 필요에 따라 1종 이상의 임의적인 반복 치료에 따라, 바람직하게는 약 4시간 내지 약 96시간, 보다 바람직하게는 8시간 내지 약 72시간의 범위에서 유지된다.

[0056] 세렐라신 제제의 단일 또는 다중 투여는 부종 및/또는 NDI를 앓고 있는 환자에 의해 요구 및 허용되는 만큼의 투여량 및 빈도에 따라 투여될 수 있다. 제제는 상태를 효과적으로 호전시키기 위한 충분량의 세렐라신을 제공하여야 한다. 세렐라신의 정맥내 피하 투여를 위한 전형적인 제약 제제는 특정 요법에 의존할 것이다. 예를 들어, 세렐라신은 단독요법을 통해 (즉, 다른 병용 의약 없이) 또는 또 다른 의약품과의 조합 요법으로 환자에게 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 세렐라신은 단일요법으로서 매일 환자에게 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 세렐라신은 또 다른 약물과의 조합 요법으로서 매일 환자에게 투여된다. 특히, 환자에게 투여되는 세렐라신의 투여량 및 빈도는 연령, 질병의 정도, 약물 내성, 및 병용 의약 및 상태에 따라 달라질 수 있다.

[0057] 개시내용의 하나 이상의 실시양태의 세부사항은 상기 첨부된 설명에 제시되어 있다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 개시내용의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질은 이제 기재된다. 개시내용의 다른 특색, 목적 및 이점은 설명 및 청구범위로부터 명백할 것이다. 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 기술분야의 통상의 기술자에

의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 개시내용에서의 모든 수치 범위는 구체적으로 언급되든지 언급되지 않든지 간에 중점 및 그 사이의 모든 정수, 소수 및 분수를 포함한다. 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 공개는 참조로 포함된다. 하기 실시예는 개시내용의 바람직한 실시양태를 보다 충분히 예시하기 위해 제시된다. 이들 실시예는 어떤 점에서도 첨부된 청구범위에 의해 정의된 바와 같은 개시된 특허 내용의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0058] 실시예 1: 급성 심부전을 갖는 환자에서 GDF-15 수준에 대한 세렐락신의 효과

[0059] 그의 전체 내용이 본원에 참조로 포함된 국제, 이중-맹검, 위약-제어된 시험 (Teerlink et al., Lancet 381:29-39 (2013))에서, 흉부 방사선사진 상에 폐 울혈을 나타내고 급성 심부전으로 인해 병원에 입원한 환자를 위약 또는 30 ug/kg/d 세렐락신의 48시간 정맥내 주입에 대해 무작위화하였다. 병원 도착에서부터 세렐락신의 정맥내 투여까지 경과한 시간은 9시간 미만이었다. 세렐락신은 비주얼 애큐티 스케일(Visual Acuity Scale) 곡선하 면적 ( $p=0.007$ )에 의해 추정된 바와 같이 1차 호흡곤란 효능 중점을 유의하게 개선시켰고, 환자는 전반적 웰빙에서의 개선을 보고하였다. 평균 병원 체류 기간은 세렐락신 치료군에서 0.9일만큼 유의하게 감소하였고 ( $p=0.04$ ), 중환자실 또는 관상동맥 치료실에서의 시간은 0.4일만큼 감소하였다 ( $p=0.03$ ). 세렐락신의 48시간 주입은 180일에서의 심혈관성 사망을 감소시켰다 ( $p=0.28$ ). 급성 심부전을 갖는 환자에서 선행 개입 결과는 퇴원후 사망률에 대해 유의한 효과를 나타내지 않았다.

[0060] 바이오마커 분석을 위한 혈액 샘플을 세렐락신 또는 위약 (기준선)의 개시 전에 및 제2일, 제5일, 제14일 및 제60일에 혈청 분리 튜브에서 수집하였다. 혈전의 시각화 후 혈청 샘플을 수집 30 내지 60분 내에 원심분리하고, 최대 4주 동안  $-20^{\circ}\text{C}$ 에서 동결한 다음, 드라이 아이스에 상에서, 분석을 실행할 때까지  $-80^{\circ}\text{C}$ 에서 저장을 위한 중앙 실험실로 보냈다. GDF-15를 로슈 다이아그노스틱스 게엠베하(Roche Diagnostics GmbH) (독일 만하임)에 의해 제공된 예비-상용형 전기화학발광 면역검정을 사용하여 샘플 중에서 측정하였다. 동일한 환자로부터의 모든 샘플을 환자 치료 및 연구 데이터에 대한 맹검 요원에 의해 공인 중앙 실험실에서 동시에 분석하였다. GDF-15에 대한 보고 범위는 400 내지 20,000 ng/L였다.

[0061] 환자-보고된 호흡곤란의 변화를 제5일까지의 시각 상사 척도 점수에서의 기준선으로부터의 변화하 면적으로서 제5일까지 평가하였으며, 여기서 최악의 가능한 점수를 사망 또는 심부전 악화 (호흡곤란 VAS AUC)에 따라 할당하였다. 제60일까지의 재입원 이유 및 제180일까지의 사망 원인을 맹검 중점 위원회에 의해 중앙 판결받았다.

[0062] 다변수 선형 회귀 모델을 기준선 환자 임상 특징 및 상용 실험실 측정값을 사용하여 기준선에서 제2일 및 제14일까지의 GDF-15 수준의 변화에 대해 개발하였고; 모델에서 보류를 위한 기준으로서  $p<0.10$ 을 사용하여 위약군의 역방향 제거를 사용하였다. 누락 예측인자를 연속 변수를 위한 치료군-특이적 중앙값 및 카테고리 변수를 위한 모드를 사용하여 귀속시켰다. GDF-15 값을 로그-변환하였다. 연관성의 선형성을 제한된 3차 스플라인을 사용하여 평가하였고, 유의한 비-선형성이 발견되면 ( $p<0.10$ 에서), 단일변수 아카이케 정보 기준에 기초하여 이분화, 삼분화, 선형 스플라인 또는 2차 또는 3차 다항 변환을 선택하였다. 5배 교차-검증으로부터 조정된  $R^2$  값을 제시한다. 이어서, 바이오마커 변화에 대한 세렐락신 효과를, 위약군에서의 이들 변화의 공변량 예후를 위한 다변수 조정을 갖는 모든 환자에서 평가하였다.

[0063] <표 1> 세렐락신은 급성 심부전을 갖는 환자에서 GDF-15를 저하시킨다

					기하평균 변화 vs 기준선		
GDF-15 (ng/l)	중양값 위약 (n=546)	중양값 세렐락신 (n=530)	기하평균 위약	기하평균 세렐락신	위약	세렐락신	치료 사이
기준선	3998.5	4115.5	4273.3	4380.3			
제 2 일	3617.0	3341.0	3855.6	3395.6	-9.6%*	-21.6%*	<0.0001
제 5 일	3616.0	3584.5	3902.8	3690.3	-8.3%*	-14.95*	0.0244
제 14 일	3505.0	3296.0	3622.9	3397.0	-15.7%*	-20.2%*	0.0534
제 60 일	3092.0	2981.5	3208.7	3114.0	-22.5%*	-26.4%*	0.3255

[0064]

[0065] \* P>0.05 vs 기준선, 기하평균 95% 신뢰 구간을 사용함

[0066] 제2일 및 제5일에, GDF-15 수준은 표준 관리 이외에 세렐락신으로 치료된 급성 심부전 환자에서 표준 관리 이외에 위약으로 치료된 환자에서보다 유의하게 저하되었다. 제14일에, GDF-15 수준은 통계적 유의성에 근접하였다.

[0067] 기준선에서 세렐락신 치료의 제2일까지의 GDF-15 수준의 변화에 영향을 미치는 인자는 표 2에 제시하였다. GDF-15의 증가는 기준선에서의 보다 높은 연령, 말초 혈관 질환, 대

[0068] 동맥 협착 및 보다 낮은 NT-pro-BNP와 연관되었다.

[0069] <표 2> 세렐락신 치료의 제2일에서의 GDF-15 수준에 영향을 미치는 인자

특성	평균 변화 (95% CI)	p- 값
연령 (y)	0.022 (0.012,0.031)	0.000
남성	-0.106 (-0.322,0.110)	0.334
US-유사	-0.082 (-0.305,0.141)	0.469
가장 최근의 박출 계수 (%)	0.007 (-0.001,0.014)	0.086
CHF 1 개월 전	-0.123 (-0.359,0.113)	0.305
NYHA 클래스 30 일 전	.	0.264
.	-0.224 (-0.514,0.065)	
.	0.012 (-0.252,0.276)	
.	-0.194 (-0.547,0.158)	
체중 (kg)	0 (-0.006,0.006)	0.947
신장 (cm)	-0.009 (-0.021,0.002)	0.095
체질량 지수 (kg/m <sup>2</sup> )	0.005 (-0.012,0.023)	0.550
수축기 BP (mmHg)	0.003 (-0.003,0.009)	0.317
확장기 BP (mm Hg)	0 (-0.008,0.008)	0.970
맥압 (mmHg)	0.003 (-0.003,0.009)	0.339
심박수 (맥박/min)	0.006 (-0.001,0.013)	0.087
호흡률 (호흡/min)	0.018 (-0.005,0.041)	0.119
체온 (°C)	-0.125 (-0.404,0.155)	0.382
지난 해 HF 입원	-0.172 (-0.400,0.056)	0.140
지난 해 HF 입원 횟수	-0.103 (-0.221,0.014)	0.084
부종 (0-3)	.	0.077
.	-0.263 (-0.564,0.037)	

[0070]

.	-0.296 (-0.597,0.005)	
.	0.008 (-0.322,0.337)	
좌위호흡 (0-3)	.	0.666
.	0.239 (-0.329,0.806)	
.	0.209 (-0.332,0.749)	
.	0.308 (-0.234,0.849)	
좌위호흡 (0-3) (순위)	0.063 (-0.061,0.187)	0.318
수포음 (0-3)	.	0.015
.	0.479 (-0.003,0.961)	
.	0.694 (0.215,1.173)	
.	0.731 (0.138,1.324)	
경정맥압 (0-2)	.	0.289
.	0.054 (-0.207,0.315)	
.	-0.144 (-0.427,0.140)	
운동 시 호흡곤란 (0-3)	.	0.227
.	-1.085 (-2.888,0.719)	
.	-1.224 (-2.973,0.525)	
.	-1.022 (-2.765,0.721)	
VAS 에 의한 호흡곤란 (mm)	0.005 (-0.001,0.010)	0.086
고지혈증	-0.235 (-0.445,-0.025)	0.028
당뇨병	-0.074 (-0.284,0.137)	0.492
고혈압	-0.193 (-0.512,0.126)	0.236
졸중 또는 다른 뇌혈관 사건	-0.171 (-0.465,0.122)	0.253
천식 기관지염 또는 COPD	0.047 (-0.247,0.341)	0.753
허혈성 심장 질환	-0.118 (-0.329,0.093)	0.272
심근경색	0.011 (-0.209,0.231)	0.923
관상 동맥 우회로 이식	-0.199 (-0.461,0.064)	0.138
경피 개입	-0.146 (-0.390,0.097)	0.240
협심증	0.008 (-0.322,0.339)	0.960
CCS 클래스 (I/II/III/IV)	.	0.562

[0071]



.	0.066 (-0.354,0.485)	
.	0.06 (-0.951,1.072)	
.	-1.749 (-4.214,0.717)	
말초 혈관 질환	-0.001 (-0.303,0.300)	0.993
물질 남용	-0.902 (-1.566,-0.238)	0.008
흡연	-0.451 (-0.764,-0.138)	0.005
우울증	0.295 (-0.168,0.758)	0.211
감상선기능저하	-0.173 (-0.583,0.237)	0.407
감상선기능항진	-0.324 (-0.900,0.251)	0.270
악성종양	-0.187 (-0.607,0.233)	0.382
승모판 협착	-0.218 (-1.231,0.795)	0.673
승모판 폐쇄부전	-0.093 (-0.319,0.133)	0.421
대동맥 협착	-0.242 (-0.757,0.273)	0.357
대동맥 역류	0.526 (0.013,1.039)	0.044
심방 세동 또는 조동의 병력	-0.046 (-0.256,0.165)	0.672
스크리닝 시 심방 세동/조동	0.09 (-0.122,0.303)	0.405
헤모글로빈 (g/dL)	0.069 (0.010,0.128)	0.023
적혈구용적률 (%)	0.02 (0.001,0.040)	0.038
크레아티닌 (umol/L)	0 (-0.003,0.003)	0.934
BUN (mmol/L)	-0.015 (-0.041,0.011)	0.271
eGFR	0 (-0.007,0.006)	0.886
요산 (umol/L)	0 (-0.001,0.000)	0.366
총 빌리루빈 (umol/L)	-0.006 (-0.018,0.005)	0.254
알라닌 아미노트랜스퍼라제 (U/L)	-0.032 (-0.153,0.090)	0.611
아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 U/L	0.107 (-0.051,0.265)	0.183
알칼리성 포스파타제 (U/L)	-0.002 (-0.004,0.001)	0.175
포스페이트 (mmol/L)	0.137 (-0.363,0.637)	0.591
나트륨 (mmol/L)	0.001 (-0.028,0.031)	0.931
칼륨 (mmol/L)	-0.058 (-0.245,0.128)	0.540

[0072]

칼슘 (mmol/L)	-0.261 (-0.962,0.439)	0.465
총 콜레스테롤 (mmol/L)	0.093 (0.003,0.182)	0.043
글루코스 (mmol/L)	0.024 (-0.002,0.050)	0.073
알부민 (g/L)	0 (-0.024,0.024)	0.989
총 단백질 (g/L)	-0.007 (-0.025,0.010)	0.424
트로포닌 T (ug/L)	0.137 (0.051,0.223)	0.002
NT-proBNP (ng/L)	-0.036 (-0.116,0.044)	0.374

[0073]

[0074]

제2일 및 제14일에서의 GDF-15의 변화는 급성 심부전 환자에서의 불리한 결과와 연관되었다. 제60일에서의 심부전 또는 신부전으로 인한 병원 재입원, 심혈관성 사망 및 제180일에서의 심혈관성 사망은 표 3에 제시된 바와 같이 세렐락신 치료후 제2일 및 제14일에서의 GDF-15 수준에서 관찰된 변화와 강하게 및 독립적으로 연관되었다. 기준선에서 제2일 및 제14일까지의 GDF-15의 증가는 이들 부정적인 결과의 매우 중요한 예측인자였다.

[0075] <표 3> 급성 심부전 환자에서의 GDF-15의 부정적인 결과와의 연관성

호흡곤란								
바이오마커	미조정됨		세렐락신 없이 다변수 조정됨	세렐락신 없이 다변수 조정됨	세렐락신 없이 다변수 바이오마커 조정됨			
GDF-15	평균 변화	p- 값	평균 변화	p- 값	평균 변화	p- 값	평균 변화	p- 값
기준선 (n= 1088)	-200.0 (-375.7,- 24.33)	0.026	-79.85 (-236.4, 76.720)	0.318	-84.67 (-240.7, 71.381)	0.288	-88.91 (-246.1, 68.324)	0.268
제 2 일에서의 변화 (D2 대 BL 의 비) (n= 1073)		0.000		0.002		0.005		0.193
	-222.0 (-316.5,- 127.5)	.	-135.0 (-212.9,- 56.96)	.	-123.0 (-201.5,- 44.42)	.	-59.36 (- 146.6,27.868)	.

[0076]

제 60 일까지의 재입원 또는 심혈관성 사망								
바이오마커	미조정됨		세렐락신 없이 다변수 조정됨	세렐락신 없이 다변수 조정됨	세렐락신 없이 다변수 바이오마커 조정됨			
GDF-15	HR (95% CI)	p- 값	HR (95% CI)	p- 값	HR (95% CI)	p- 값	HR (95% CI)	p- 값
	1.341 (1.143,1.573)	0.000	1.076 (0.901,1.285)	0.421	1.076 (0.901,1.285)	0.420	1.083 (0.904,1.296)	0.388
	1.473 (1.150,1.887)	0.002	1.493 (1.147,1.942)	0.003	1.505 (1.154,1.963)	0.003	1.442 (1.068,1.947)	0.017
	1.879 (1.471,2.401)	0.000	1.722 (1.346,2.204)	0.000	1.727 (1.349,2.212)	0.000	1.675 (1.299,2.160)	0.000
제 180 일까지의 심혈관성 사망								
바이오마커	미조정됨		세렐락신 없이 다변수 조정됨	세렐락신 없이 다변수 조정됨	세렐락신 없이 다변수 바이오마커 조정됨			
	HR (95% CI)	p- 값	HR (95% CI)	p- 값	HR (95% CI)	p- 값	HR (95% CI)	p- 값
	1.597 (1.311,1.945)	0.000	1.120 (0.883,1.422)	0.350	1.121 (0.885,1.422)	0.344	1.143 (0.897,1.458)	0.280
	1.493 (1.090,2.044)	0.012	1.475 (1.037,2.100)	0.031	1.414 (0.989,2.021)	0.058	1.195 (0.805,1.774)	0.376
	1.986 (1.469,2.685)	0.000	1.953 (1.395,2.734)	0.000	1.943 (1.381,2.734)	0.000	1.876 (1.323,2.661)	0.000

[0077]

[0078] 데이터의 다변량 분석은 GDF-15의 기준선 수준이 심부전 또는 신부전으로 인한 병원 재입원의 증가된 비율과 연관되어 있지 않고; 또한 제60일 또는 제180일까지의 심혈관성 사망과도 연관되어 있지 않다는 것을 입증하였다. 기준선에서 제2일 및 제14일까지의 GDF-15의 변화는 이들 결과의 매우 중요한 예측인자였다. 세렐락신 치료는 제14일까지의 GDF-15의 보다 빠른 감소 및 제60일에서의 보다 낮은 GDF-15에 대한 경향과 연관되었다. 표 4에 제시된 바와 같이, 세렐락신 치료 및 제2일까지의 GDF-15의 변화를 둘 다 통합한 180일 심혈관성 사망률의 다변량 분석은, GDF-15의 감소가, 세렐락신 치료가 급성 심부전을 갖는 환자에서 사망률을 감소시켰던 선행 관찰에 부분적으로 원인이 있는 것을 입증한다. 180일 CV 사망률의 다변수 모델에서 제14일까지의 GDF-15 변화의 포함은 추정되는 세렐락신 위험 비를 0.753으로 감소시켰고, 반면에 GDF-15 변화의 효과는 매우 유의하게 남아있었으며, 이는 GDF-15에서의 변화가, 세렐락신 치료의 감소된 180일 사망률과의 연관성을 조정할 수 있다는 것을

제안한다.

[0079] <표 4> 180일 심혈관성 사망물의 다변량 분석

공변량	HR	95% CI	p 값
US-유사	0.465	(0.293,0.738)	0.001
수축기 BP (mmHg)	0.981	(0.965,0.997)	0.018
좌위호흡 (0-3), 순위	1.630	(1.212,2.191)	0.001
협심증	1.735	(0.945,3.186)	0.076
갑상선기능항진	2.222	(0.877,5.632)	0.092
승모판 폐쇄부전	0.749	(0.459,1.221)	0.246
스크리닝 시 심방 세동/조동	1.513	(0.959,2.386)	0.075
BUN (mmol/L)	1.089	(1.041,1.139)	0.000
나트륨 (mmol/L)	0.928	(0.882,0.977)	0.004
칼륨 (mmol/L)	1.241	(0.892,1.728)	0.200
칼슘 (mmol/L)	0.215	(0.045,1.033)	0.055
총 단백질 (g/L)	1.039	(0.996,1.083)	0.074
트로포닌 T (ug/L)	1.396	(1.176,1.656)	0.000
NT-proBNP (ng/L)	1.352	(1.110,1.645)	0.003
기준선 GDF-15	1.180	(0.900,1.546)	0.231
GDF-15의 변화 (D2 대 BL의 비)	1.414	(0.989,2.021)	0.058
세렐락신	0.763	(0.481,1.208)	0.248

[0080]

[0081] 실시예 2: 급성 심부전을 갖는 환자에서의 GDF-15 및 폐 혈류역학에 대한 세렐락신의 효과

[0082]

개별 연구에서, 세렐락신의 폐 혈류역학 효과 (예를 들어, 폐 부하)를 급성 심부전을 갖는 입원한 환자에서 평가하였다 (Ponikowski et al., Eur Heart J 35:431-441 (2014)). 환자를 세렐락신 또는 위약에 대해 1:1 무작위화하고, 먼저 안정화시킨 다음, 20시간 동안 30 ug/kg/d의 용량으로 세렐락신을 주입하였다. 체시 시간에서의 폐 울혈은 요구되는 포함 기준이었다. 병원 입원에서 세렐락신의 정맥내 주입 시작까지 경과된 시간은 29시간 미만이었다. 세렐락신은 빠른 혈류역학 효과를 발휘하였고; 변화는 주입 최초 30분 내에 검출되었고, 치료 기간에 걸쳐 지속되었다. 세렐락신은 치료 최초 8시간 내에 ( $p=0.0001$ ), 뿐만 아니라 제8-20시간 동안 ( $p=0.03$ ) 기준선으로부터 시간 가중 평균 폐 모세혈관 췌기압을 감소시켰다. 세렐락신은 전신 혈관 저항 및 폐 혈관 저항에서의 부수적인 감소와 함께 수축기 및 확장기 폐 동맥압을 둘 다 유의하게 저하시켰다 (4시간에  $p=0.0001$ ).

[0083]

GDF-15를 혈청 분리 튜브에 수집된 혈액 샘플 중에서 측정하였다. 혈청 샘플을 2시간 내에 원심분리하고, 혈장을  $-20^{\circ}\text{C}$  이하에서 저장한 후, 분석을 실행할 때까지  $-80^{\circ}\text{C}$ 에서 저장하였다. GDF-15를 로슈 다이아그노스틱스 게엠베하 (독일 만하임)에 의해 제공된 예비-상업용 전기화학발광 면역검정을 사용하여 측정하였다. 동일한 환자로부터의 모든 샘플을 환자 치료 및 연구 데이터에 대한 맹검 요원에 의해 공인 중앙 실험실에서 동시에 분석하였다.

[0084]

폐 모세혈관 췌기압 (PCWP), 평균 폐동맥 압력 (PAP), 및 폐 혈관 저항 (PVR) 뿐만 아니라 NTproBNP 및 GDF-15를 측정하였다. GDF-15 및 NTproBNP와 이들 혈류역학 지수와의 연관성에 대하여 분석을 실행하였다.

[0085]

상기 실시예 1과 같이, GDF-15 수준은 위약에 대비하여 세렐락신에 의해 유의하게 감소하였다 (각각 기준선 중앙값 3262 및 3192 ng/ml, 도 1에 도시됨). 도 1에 도시된 바와 같이, 기하-평균은 기준선에서부터 16%만큼 감소하였고, 반면에 위약은 기준선에서부터 3%의 증가를 나타내었다. 이는 세렐락신에 유리하게 18%의 치료 차이를 생성하였다 ( $p=0.0204$ ). 또한, 20시간 주입 기간에 걸쳐, 폐 모세혈관 췌기압 (PCWP), 평균 폐동맥 압력

(PAP), 및 폐 혈관 저항 (PVR) 뿐만 아니라 NTproBNP 및 GDF-15에서의 개선이 측정되었다. GDF-15 및 NTproBNP와 이들 혈류역학 지수와의 연관성에 대하여 분석을 실행하였다.

[0086] 20시간 주입 기간에 걸쳐, PCWP, PAP 및 PVR에서의 개선은 위약과 비교하여 세렐락신에 유리하였다 (모든  $p < 0.005$ ). NTproBNP도 또한 세렐락신에 의해 유의하게 감소되었다 ( $p=0.037$ ).

[0087] 기준선 및 20시간에서의 GDF-15 수준은 PAP (도 2a-b,  $p<0.025$ ), PVR (도 3a-b,  $p<0.001$ ) 및 NTproBNP (도 4a-b,  $p<0.001$ )와 유의하게 연관되었다. GDF-15 수준은 기준선은 아니나 20시간에서의 PCWP와 유의하게 연관되었다 ( $p<0.02$ ;  $p=0.7$ ). 기준선 및 20시간에서의 NTproBNP 수준의 연관성은 PAP, PVR, 또는 PCWP에 대해 통계적으로 유의하지 않았다.

[0088] 본 실시예는 세렐락신이 GDF-15 수준을 감소시키는 것뿐만 아니라 또한 추가적으로 세렐락신이 폐 혈류역학에 대해 유리한 효과를 갖고 NTproBNP 및 GDF-15를 유의하게 감소시킨다는 것을 나타낸다. 기준선 및 20시간에서의 GDF-15 수준은 NTproBNP 및 여러 폐 혈류역학 지수와 유의하게 연관되어 있다. 반대로, NTproBNP는 기준선 또는 20시간에서의 폐 지수와 유의하게 연관되어 있지 않다. 따라서, 기준선에서의 GDF-15 뿐만 아니라 시간 경과에 따른 GDF-15의 감소는 폐 부하를 예측하는데 있어 NTproBNP보다 더 유용하다.

[0089] 전반적으로 게다가, 본 발명자들은 놀랍게도 기준선에서의 및 그 후 14일까지의 기간 동안 GDF-15의 수준이 환자의 폐 부하를 예측하는데 사용될 수 있다는 것을 발견하였다. 이는 결과적으로, 증가된 폐 부하가 심장 사건으로 이어질 수 있다는 것이 널리 공지되어 있기 때문에, 잠재적 심장 사건의 예측을 가능하게 한다. 그 결과, 건강관리 제공자는 이에 따라 행동하고 세렐락신과 같은 GDF-15 저하 조성물을 투여할 수 있다.

[0090] 실시예 3: 통계적 방법

[0091] 다변수 선형 회귀 모델을 기준선 환자 임상 특징 및 상용 실험실 측정값을 사용하여 기준선에서 제2일 및 제14일까지의 바이오마커 수준의 변화에 대해 개발하였고; 모델에서 보유를 위한 기준으로서  $p<0.10$ 을 사용하여 위약군의 역방향 제거를 사용하였다. 누락 예측인자를 연속 변수를 위한 치료군-특이적 중앙값 및 카테고리 변수를 위한 모드를 사용하여 귀속시켰다. GDF-15 값을 로그-변환하였다. 하기 측정이 이용가능하지 않은 경우에, 바이오마커 함유 및 무함유 모델의 일관성 및 비교가능성을 허용하기 위해, 누락 추적 바이오마커 수준을 선형 내삽을 사용하여 또는 마지막 관찰치 선행 대체법으로서 귀속시켰다. 연관성의 선형성을 제한된 3차 스플라인을 사용하여 평가하였고, 유의한 비-선형성이 발견되면 ( $p<0.10$ 에서), 단일변수 아카이케 정보 기준에 기초하여 이분화, 삼분화, 선형 스플라인 또는 2차 또는 3차 다항 변환을 선택하였다. 이어서, GDF-15 변화에 대한 세렐락신 효과를 위약군에서의 이들 변화의 공변량 예후를 위한 다변수 조정을 사용하여 평가하였다. 결과는 하기 표 5 및 6에 제시하였다.

[0092] 기준선 바이오마커 값 및 변화와 임상 결과와의 연관성은 호흡곤란 VAS AUC에 대한 선형 회귀, 및 심부전 또는 신부전으로 인한 60일 재입원 또는 심혈관성 사망 및 180일 심혈관성 사망률에 대한 Cox 회귀 모델을 사용하여 추정하였다. GDF-15 값과 결과와의 연관성의 선형성은 상기와 같이 평가하였다. 시간 경과에 따른 바이오마커에서의 평균 변화를 누락 값에 대한 귀속 없이 분산 모델의 반복 측정 분석으로부터 추정하였다.

[0093] <표 5> 제180일까지의 CV 사망에 대한 세렐락신의 잔류 효과 및 기준선에서 제2일까지의 GDF-15의 변화의 효과

공변량	하기의 변화에 대한 HR	HR	95% CI	p-값
세렐락신 및 기준선에서 제2일까지의 GDF-15의 변화				
기준선 GDF-15	2배	1.720	(1.369, 2.162)	<0.001
GDF-15의 변화 (D2 대 BL의 비)	2배	1.430	(1.042, 1.964)	0.027

[0094]

공변량	하기의 변화에 대한 HR	HR	95% CI	p-값
세렐락신		0.832	(0.664, 1.043)	0.111
세렐락신, 기준선에서 제2일까지의 GDF-15의 변화, 및 결과의 다변성 예측인자				
US-유사		0.465	(0.293,0.738)	0.001
수축기 BP, mmHg	1	0.981	(0.965,0.997)	0.018
좌위호흡 (0-3), 순위	1	1.630	(1.212,2.191)	0.001
협심증		1.735	(0.945,3.186)	0.076
감상선기능항진		2.222	(0.877,5.632)	0.092
승모판 폐쇄부전		0.749	(0.459,1.221)	0.246
스크리닝 시 심방 세동/조동		1.513	(0.959,2.386)	0.075
BUN, mmol/L	1	1.089	(1.041,1.139)	<0.001
나트륨, mmol/L	1	0.928	(0.882,0.977)	0.004
칼륨, mmol/L	1	1.241	(0.892,1.728)	0.200
칼슘, mmol/L	1	0.215	(0.045,1.033)	0.055
총 단백질, g/L	1	1.039	(0.996,1.083)	0.074
트로포닌 T, ug/L	2배	1.396	(1.176,1.656)	<0.001
NT-proBNP, ng/L	2배	1.352	(1.110,1.645)	0.003
기준선 GDF-15	2배	1.180	(0.900,1.546)	0.231
GDF-15의 변화 (D2 대 BL의 비)	2배	1.414	(0.989,2.021)	0.058
세렐락신		0.763	(0.481,1.208)	0.248
<b>C-통계 (95% CI)</b>	전체 관찰치: 0.815 (0.773,0.857) 교차-검증치: 0.793 (0.700,0.885)			

[0095]

[0096]

기준선 공변량 (P=0.058)에 대한 조정 후에도, 세렐락신의 효과에 추가되는 경우에, 제2일까지의 GDF-15의 변화는 180일 CV 사망률의 유의한 예측인자로 남아있었다 (P=0.027). 다른 기준선 공변량에 대해 미조정된, 세렐락신 치료는 180일 CV 사망률에 대해 0.619의 위험 비로 연관되었고 (95% CI 0.403-0.950), 제2일까지의 GDF-15 변화에 대한 조정은 관찰된 세렐락신 효과를 감소시켰다 (HR 0.832, 95% CI 0.664-1.043). 유사한 감소가 기준선 공변량에 대해 다변수 조정 후에 관찰되었다 (각각 HR 0.665, 95% CI 0.430-1.028 및 0.763, 95% CI 0.481-1.208).

[0097]

하기 표 6에 제시된 바와 같이 유사한 결과가 제14일까지의 GDF-15 변화에 대해 관찰되었다. 이들 결과는 GDF-15에서의 변화가 세렐락신 치료와 감소된 180일 사망률과의 연관성을 조정한다는 것을 제안한다.

[0098] <표 6> 제180일까지의 CV 사망에 대한 세렐락신의 잔류 효과 및 기준선에서 제14일까지의 GDF-15의 변화의 효과

공변량 조정	하기의 변화에 대한 HR	HR	95% CI	p-값
세렐락신 및 기준선에서 제14일까지의 GDF-15의 변화 [1]				
기준선 GDF-15	2배	1.947	(1.496, 2.533)	<0.001
D14에서의 GDF-15 변화 (D14 대 BL의 비)	2배	1.960	(1.448, 2.655)	<0.001
세렐락신		0.847	(0.659, 1.087)	0.192
세렐락신, 기준선에서 제14일까지의 GDF-15의 변화, 및 결과의 다변성 예측인자 [1]				
US-유사		0.414	(0.245,0.702)	0.001
수축기 BP, mmHg	1	0.980	(0.963,0.998)	0.029
좌위호흡 (0-3), 순위	1	1.652	(1.185,2.302)	0.003
협심증		1.587	(0.768,3.281)	0.213
갑상선기능항진		1.996	(0.608,6.550)	0.254
승모판 폐쇄부전		0.756	(0.439,1.301)	0.312
스크리닝 시 심방 세동/조동		1.346	(0.805,2.250)	0.257
BUN, mmol/L	1	1.108	(1.056,1.162)	<0.001
나트륨, mmol/L	1	0.941	(0.886,0.999)	0.045

[0099]

공변량 조정	하기의 변화에 대한 HR	HR	95% CI	p-값
칼륨, mmol/L	1	1.195	(0.819,1.743)	0.356
칼슘, mmol/L	1	0.348	(0.050,2.408)	0.285
총 단백질, g/L	1	1.032	(0.984,1.081)	0.196
트로포닌 T, ug/L	2배	1.419	(1.169,1.723)	<0.001
NT-proBNP, ng/L	2배	1.332	(1.080,1.643)	0.007
기준선 GDF-15	2배	1.348	(0.984,1.848)	0.063
D14에서의 GDF-15 변화 (D14 대 BL의 비)	2배	1.943	(1.381,2.734)	<0.001
세렐락신		0.753	(0.454,1.249)	0.272
C-통계 (95% CI)	전체 관찰치: 0.835 (0.789,0.880) 교차-검증치: 0.779 (0.654,0.903)			

[0100]

[0101] [1] 제14일 또는 그 전에 사망했거나 검열된 환자는 제외하였음 (N=1037)

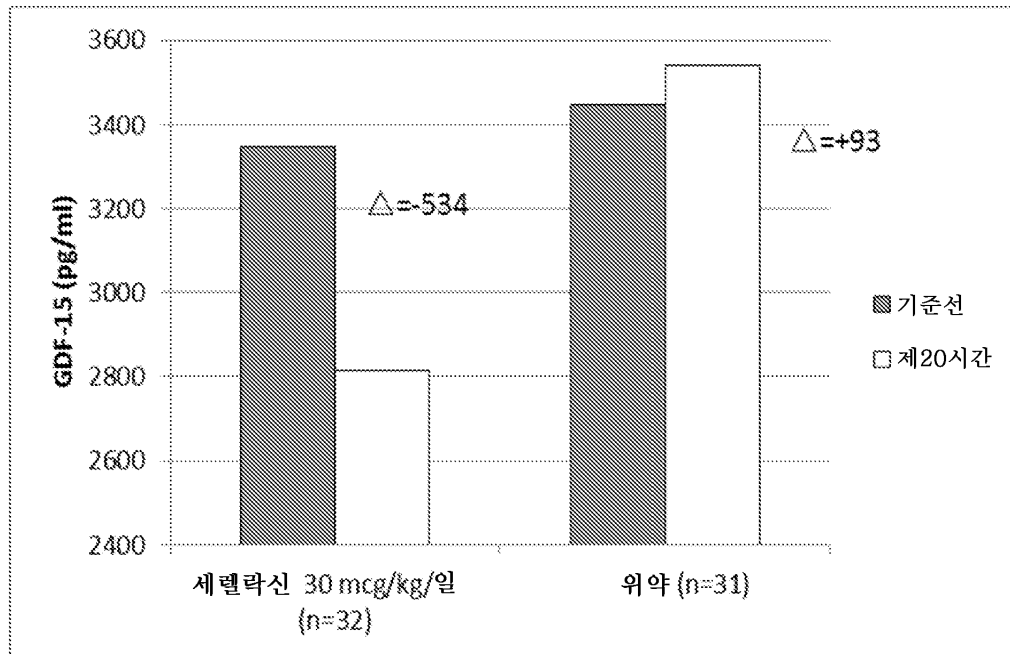
[0102] 상기 제시된 바와 같이, 세렐락신은 이것이 기준선 특성에 대한 조정 후 감소되더라도 제14일에서의 유의차에 대한 경향을 가지면서 제2일 및 제5일에서의 통계적으로 유의한 GDF-15의 보다 큰 감소와 연관되어 있다 (p=0.0534). GDF-15에 대한 세렐락신의 효과는 특별한 중요성을 갖는 것으로 보인다. GDF-15 수준이 말기 HF



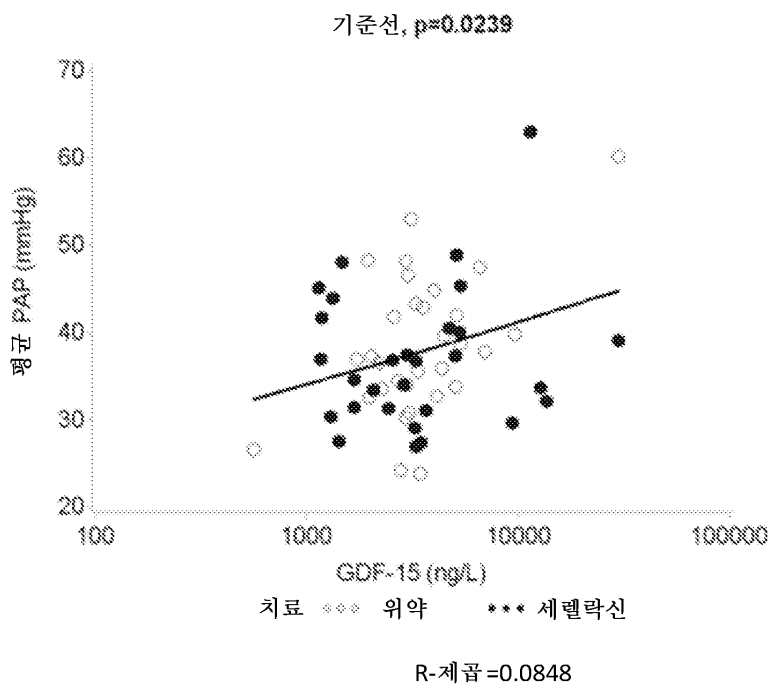
에서 LVAD 이식 및 심장 비부하 후 감소되는 것으로 보고된 바 있지만, 세렐락신은 심혈관 질환을 갖는 환자에서 GDF-15를 감소시키는 것으로 나타난 제1 약물 요법인 것으로 보인다. 안지오텐신 수용체 차단제 요법은 CHF에서 GDF-15를 감소시키지 않았고, 집중 스타틴 요법은 다른 임상 시험에서 GDF-15에 어떤 영향도 미치지 않았다.

## 도면

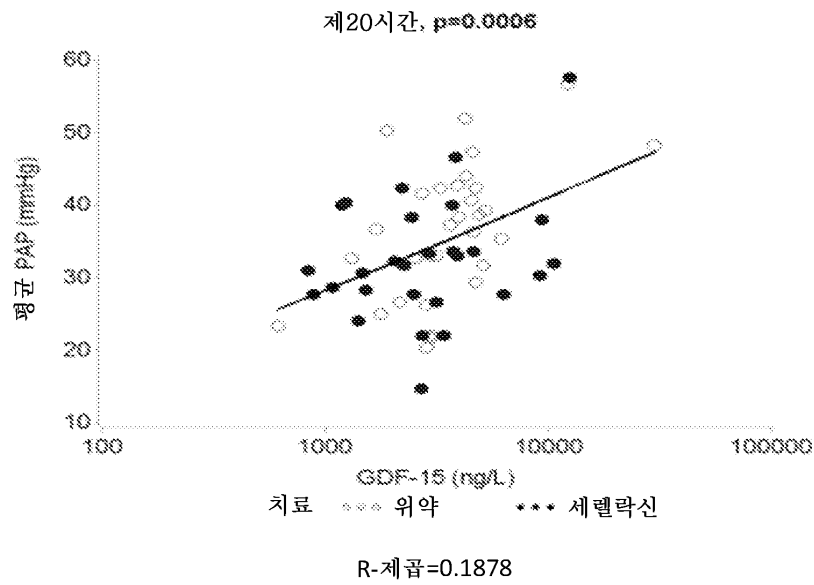
### 도면1



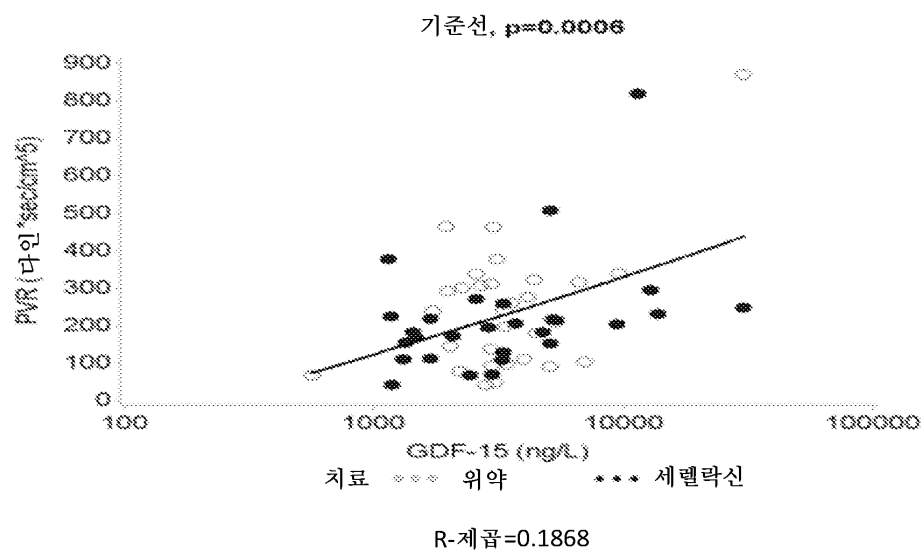
### 도면2a



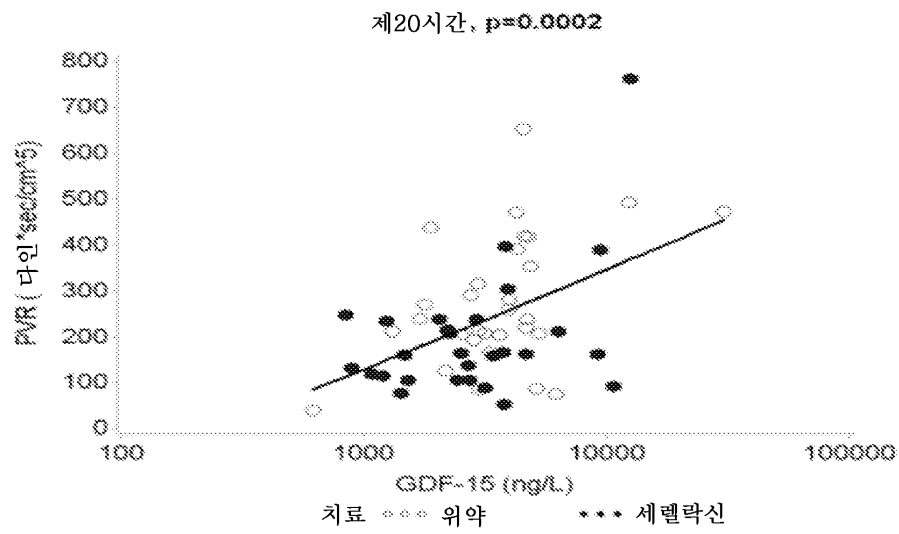
도면2b



도면3a

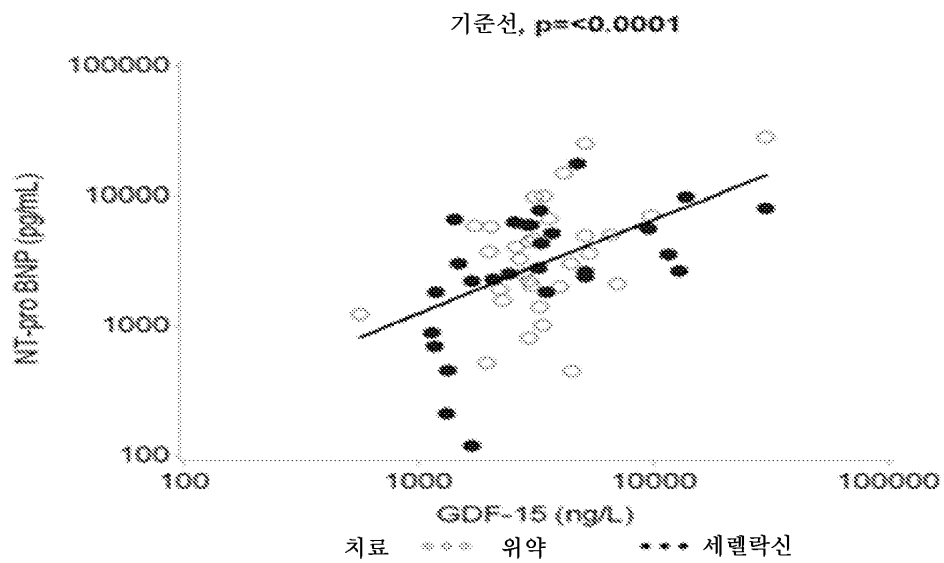


도면3b



R-제곱=0.2153

도면4a



R-제곱=0.2551

도면4b

