



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0030504
(43) 공개일자 2016년03월18일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 39/395</i> (2006.01) <i>A61K 38/17</i> (2006.01)
 <i>A61K 39/00</i> (2006.01) <i>C07K 16/22</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 39/3955</i> (2013.01)
 <i>A61K 38/1709</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7000259</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2014년07월10일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2016년01월06일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IB2014/063003</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2015/004626
 국제공개일자 2015년01월15일</p> <p>(30) 우선권주장
 61/845,073 2013년07월11일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 노파르티스 아게
 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35</p> <p>(72) 발명자
 버리안, 가브리엘라
 스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파
 마 아게 내
 악세노브, 세르게이
 미국 01890 매사추세츠주 윈체스터 하이 스트리트
 231</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 이상영</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **미숙아 망막병증의 치료에 있어서 VEGF 길항제의 용도**

(57) 요약

본 발명은 유아의 망막 신생혈관성 장애의 치료에 있어서 VEGF 길항제의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 미숙아 망막병증 (ROP)을 갖는 유아를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 방법은 유아의 눈에 체순환에 들어가지 않거나 체순환으로부터 신속하게 클리어되는 VEGF 길항제를 투여하는 것을 포함한다. 용어 "유아"는 출생시부터 12개월령까지의 어린 아동을 지칭하는 것으로 전형적으로 사용된다. VEGF 길항제는 예를 들어 주사를 통해 유리체내로 투여되거나, 또는 예를 들어 점안제의 형태로 국소 투여될 수 있다.

(52) CPC특허분류

C07K 16/22 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

C07K 2317/94 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

망막 신생혈관성 장애를 갖는 유아의 눈에 상기 유아의 체순환에 들어가지 않거나 체순환으로부터 신속하게 클리어되는 VEGF 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 망막 신생혈관성 장애를 갖는 유아를 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, VEGF 길항제가 라니비주맙인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, VEGF 길항제가 비-항체 VEGF 길항제인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 비-항체 VEGF 길항제가 재조합 인간 가용성 VEGF 수용체 융합 단백질 및 VEGF-A에 결합하는 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 5

제3항에 있어서, 비-항체 VEGF 길항제가 소분자 화합물인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 망막 신생혈관성 장애가 미숙아 망막병증 (ROP)에 속발성인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, VEGF 길항제가 망막 신생혈관성 장애에 대한 치료를 받는 성인에게 전형적으로 투여되는 용량의 50% 미만인 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 용량이 망막 신생혈관성 장애에 대한 치료를 받는 성인에게 전형적으로 투여되는 용량의 30% 미만인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, VEGF 길항제가 망막 신생혈관성 장애에 대한 치료를 받는 성인에게 전형적으로 투여되는 부피의 50% 미만인 부피로 투여되는 것인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 부피가 망막 신생혈관성 장애에 대한 치료를 받는 성인에게 전형적으로 투여되는 부피의 30% 미만인 방법.

청구항 11

제2항에 있어서, 유아에게 투여되는 라니비주맙의 용량이 0.05-0.25 mg, 바람직하게는 0.1-0.2 mg인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 유아에게 투여되는 라니비주맙의 용량이 10 μ l 중 0.06 mg, 7.5 μ l 중 0.075 mg, 10 μ l 중 0.1 mg, 20 μ l 중 0.12 mg, 15 μ l 중 0.15 mg, 30 μ l 중 0.18 mg, 20 μ l 중 0.20 mg, 25 μ l 중 0.25 mg, 또는 40 μ l 중 0.24 mg인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, VEGF 길항제의 제1 용량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 VEGF 길항제의 제2 용량이 필요시에, 그러나 제1 주사 후 적어도 7일, 보다 바람직하게는 4주에 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 제1 용량 및 제2 용량이 적어도 16주 간격으로 투여되는 것인 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 제2 용량이, 제1 용량의 투여 후에 망막 신생혈관화의 퇴행이 관찰되지 않을 경우에 또는 치료 의사가 망막 신생혈관화를 유아의 치료되는 눈의 망막에 대한 손상을 방지하기에 불충분하게 퇴행된 것으로 간주할 경우에 투여되는 것인 방법.

청구항 16

제13항에 있어서, 제2 용량이, 망막 신생혈관화가 제1 용량의 투여에 후속하여 퇴행된 후 재발할 경우에 투여되는 것인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 레이저 광응고 요법 (LPT) 또는 동결요법을 수행하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, LPT 또는 동결요법의 개시 및 VEGF 길항제 투여의 개시가 서로 2 및 24주 내에 이루어지는 것인 방법.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, VEGF 길항제 투여의 개시가 LPT 또는 동결요법 전에 이루어지는 것인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, LPT 또는 동결요법이, 치료되는 눈의 검사가 지속적 또는 재발성 망막 신생혈관화의 징후를 보일 경우에만 수행되는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 유아의 망막 장애를 치료하는 분야에 속한다.

배경 기술

[0002] 망막 신생혈관화는 망막 박리와 함께 미숙아 망막병증 (ROP)의 특징이다. 출생시 체중이 1250 g 미만인 미숙아 중 50-65%는 상기 형태의 망막병증을 앓고 있다. ROP는 전세계적인 아동 실명의 주원인이다.

[0003] ROP의 증증도에 따라, 표준 치료는 예의 주시 내지 외과적 개입의 범위이다. 주요 치료 목적은 망막 기능을 회복하고 시력을 보존하는 것이다. 경도 또는 중증도의 비정상적인 혈관 성장이 존재하는 대부분의 유아에서 질환이 추가로 진행하지 않고 시간이 경과함에 따라 스스로 해소되기 때문에, 상기 유아에 대해 치료하지 않는 것이 일반적으로 권고된다.

[0004] 심하게 비정상적인 망막 신생혈관화, 이어서 종종 망막의 부분 또는 완전 박리와 연관되는 ROP의 보다 진행된 병기는 일반적으로 동결요법 또는 레이저 광응고 요법 (LPT)에 의한 치료적 개입을 필요로 한다. 두 형태의 요법은 모두 주변 망막의 적어도 일부의 파괴를 야기한다.

[0005] 최근에 보고된 BEAT-ROP 연구에서, 유리체내 베바치주맵 단독요법은 3+기 ROP를 갖는 유아에서 통상적인 LPT와 비교되었다 (Mintz-Hittner et al. (2011) N Engl J Med. 364(7):603-15). 영역 II 질환에 대해서는 아니지만 영역 I 질환에 대한 유의한 이익이 유리체내 베바치주맵을 투여받은 유아에서 관찰되었다. 말초 망막 혈관은

유리체내 베바시주맵을 사용한 치료 후에 계속 발달한 반면, 통상적인 레이저 광응고 요법은 주변 망막의 영구적인 파괴를 야기하였다. BEAT-ROP 연구 (및 대부분의 다른 후속 연구)는 미숙아에서 그의 유리체내 주사를 위해 베바시주맵의 성인 용량의 절반을 사용하였다.

[0006] 허가되지 않은 베바시주맵이, 결장암 치료시에 전신 사용을 위해 개발되었지만, 성인의 연령-관련 황반 변성 및 다른 맥락망막 병리상태의 치료를 위해 널리 사용되고 있다. 성인에서 성공적으로 사용된 약물이 소아 집단, 특히 보다 어린 아동 (0-12세)에서 어떻게 거동할지 예측하는 것은 종종 어렵다. 베바시주맵은 대체로 안구 질환을 치료하기 위해 유리체내로 투여되기 때문에, 소량의 항체 VEGF 길항제가 뇌로 들어갈 수 있고 여기서 아동의 정상적인 뇌 발달을 저해할 수 있다는 일부 우려가 표명되었다 (Sivaprasad et al. (2008) Br J Ophthalmol. 92:451-54). 또한, 아동을 치료할 때 항체 VEGF 길항제에 대한 전신 노출에 관하여 잠재적인 우려가 제기되었다 (Lya11 et al. (2010) Eye 24: 1730-31).

[0007] 따라서, 본 발명의 목적은 상기 언급된 현재의 우려의 적어도 일부를 해결하는, 유아의 망막 장애에 대한 추가의 개선된 치료를 제공하는 것이다.

발명의 내용

[0008] 본 발명은 유아의 망막 신생혈관성 장애의 치료에 있어서 VEGF 길항제의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 미숙아 망막병증 (ROP)을 갖는 미숙아의 치료 방법을 제공하며, 여기서 상기 방법은 유아의 눈에 체순환에 들어가지 않거나 체순환으로부터 신속하게 클리어되는 VEGF 길항제를 투여하는 것을 포함한다. VEGF 길항제는 예를 들어 주사를 통해 유리체내로 투여되거나, 또는 예를 들어 점안제의 형태로 국소 투여될 수 있다.

환자

[0010] 본 발명은 망막 신생혈관성 장애를 앓고 있는 유아의 치료에 관한 것이다. 용어 "유아"는 출생시부터 12개월령의 어린 아동을 지칭하기 위해 사용된다.

[0011] 본 발명의 구체적인 측면에서, 본 발명은 미숙아 또는 조산아에서의 ROP의 치료에 관한 것이다. 용어 "미숙아" 및 "조산아"는 일반적으로 37주 미만의 재태 연령에 태어난 유아를 의미한다.

[0012] 일부 경우에, 치료 기준은 ROP에 대해 치료되는 유아의 월경후 연령에 따라 결정될 것이다. 월경후 연령은 마지막 월경 기간의 제1일과 출생 사이의 시간 (재태 연령) + 출생후 경과한 시간 (생활 연령)이다. 월경후 연령은 대체로 주 단위로 설명된다. 예를 들어, 33주의 재태 연령에 태어나고 현재 10주 (생활 연령)된 조산아의 월경후 연령은 43주이다.

VEGF 길항제

[0014] VEGF는 혈관신생을 자극하는 잘 확립된 신호 단백질이다. 2개의 항체 VEGF 길항제, 즉, 라니비주맵 (루센티스 (Lucentis)®) 및 베바시주맵 (아바스틴(Avastin)®)이 인간에 대한 사용을 위해 승인되었다.

[0015] 라니비주맵 및 베바시주맵은 눈으로부터 혈류 내로의 유사한 클리어런스율을 갖지만, 라니비주맵은 체순환으로부터 신속하게 배출되는 반면에, 베바시주맵은 수 주 동안 보유되고 전신 VEGF 수준을 억제할 수 있다. 보다 구체적으로, 라니비주맵은 약 2시간의 짧은 전신 반감기를 갖는 반면, 베바시주맵의 전신 반감기는 약 20일이다. 유아와 같이 발달하는 유기체에서, 상기 연장된 전신 VEGF 억제는 정상적인 발달에 대한 원치않는 부작용을 가질 수 있다.

[0016] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 유아의 망막 신생혈관성 장애의 치료에 있어서 VEGF 길항제의 용도에 관한 것이며, 여기서 VEGF 길항제는 유아의 체순환에 들어가지 않거나 체순환으로부터 신속하게 클리어된다. 본 발명에 따르면, VEGF 길항제의 클리어런스는 VEGF 길항제의 전신 반감기가 7일 내지 약 1시간일 때 충분히 신속할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 VEGF 길항제의 전신 반감기는 7일 미만, 보다 바람직하게는 1일 미만, 가장 바람직하게는 3시간 미만이다. 바람직한 항체 VEGF 길항제는 라니비주맵이다.

[0017] 대안으로서, VEGF 길항제는 비-항체 VEGF 길항제이다. 비-항체 길항제는 예를 들어 이뮤노어드헤신을 포함한다. VEGF 길항제 활성을 갖는 하나의 그러한 이뮤노어드헤신은 아플리베르셉트 (아일리아(Eylea)®)이고, 이것은 최근에 인간에 대한 사용이 승인되었고, VEGF-trap으로도 알려져 있다 ([Holash et al. (2002) PNAS USA 99:11393-98]; [Riely & Miller (2007) Clin Cancer Res 13:4623-7s]). 아플리베르셉트는 전신 반감기가 약 5-6일이고, 본 발명에서 사용하기 위한 바람직한 비-항체 VEGF 길항제이다. 아플리베르셉트는 인간 IgG1의 Fc 부분에 융합된 인간 VEGF 수용체 1 및 2 세포의 도메인의 부분들로 이루어진

재조합 인간 가용성 VEGF 수용체 융합 단백질이다. 이것은 단백질 분자량이 97 킬로달톤 (kDa)인 이량체 당단백질이고, 총 분자 질량의 추가의 15%를 차지하여 총 분자량을 115 kDa으로 만드는 글리코실화를 함유한다. 이것은 재조합 CHO K1 세포에서 발현에 의해 당단백질로서 편리하게 생산된다. 각각의 단량체는 다음 아미노산 서열 (서열 1)을 가질 수 있고:

```
SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTGREGRELVIPCRVTSFNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDNRKGFIIISNATY
KEIGLLTCEATVNGHLYKTNVLTNRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELVNVDGIDFNWEYPS
SKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVVRVHEKDKHTFCPP
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMLSRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPG
```

[0018]

디설피드 다리가 각각의 단량체 내의 잔기 30-79, 124-185, 246-306 및 352-410 사이에, 및 단량체들 사이의 잔기 211-211 및 214-214 사이에 형성될 수 있다.

[0019]

[0020]

현재 전임상 개발 단계의 또 다른 비-항체 VEGF 길항제 이뮤노어드헤신은 각각 VEGFR2/KDR로부터의 세포외 리간드-결합 도메인 3 및 4, 및 VEGFR1/Flt-1로부터의 도메인 2를 함유하는 VEGF-trap에 유사한 재조합 인간 가용성 VEGF 수용체 융합 단백질이고; 이들 도메인은 인간 IgG Fc 단백질 단편에 융합된다 (Li et al. (2011) Molecular Vision 17:797-803). 이 길항제는 이소형 VEGF-A, VEGF-B 및 VEGF-C에 결합한다. 분자는 최종 단백질 상에 상이한 글리코실화 패턴을 생성하는 2개의 상이한 생산 방법을 사용하여 제조된다. 2개의 글리코형은 KH902 (콘베르셋트) 및 KH906으로 언급된다. 융합 단백질은 다음 아미노산 서열 (서열 2)을 가질 수 있고:

```
MVSYWDTGVLCCALLSCLLLTGSSSGRPFVEMYSEIPEIIHMTGREGRELVIPCRVTSFNITVTLKKFPLDT
LIPDGKRIIWDNRKGFIIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNVLTNRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEK
LVLNCTARTELVNVDGIDFNWEYFSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSG
LMTKKNSTFVVRVHEKPFVAFSGMESLVEATVGERVRLPAKYLGYPPPEIKWYKNGIPLSNHTIKAGHVL
TIMEVSEDRDTGNYTVILTNPISKEKQSHVVSVLVVYVPPGPGDKHTCPLCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
LMLSRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
KVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
ATPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
```

[0021]

VEGF-trap처럼 이량체로 존재할 수 있다. 이 융합 단백질 및 관련 분자는 EP1767546에서 추가로 특성화되어 있다.

[0022]

다른 비-항체 VEGF 길항제는 VEGF 길항제 활성을 갖는 항체 모방체 (예를 들어 아피바디(Affibody)® 분자, 아필린, 아피틴, 안티칼린, 아비머, 쿠니츠(Kunitz) 도메인 펩티드, 및 모노바디)를 포함한다. 그의 작은 크기 때문에, 항체 모방체는 일반적으로 순환계로부터 신속하게 (수 분 내지 수 시간 내에) 클리어된다. PEG화는 국소 및 전신 반감기를 연장하기 위해 사용되는 한 방법이다.

[0023]

따라서, 용어 "비-항체 VEGF 길항제"는 VEGF-A에 결합하여 이의 VEGFR-2에 대한 결합을 억제하는 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질을 포함한다. 상기 분자의 일례는 DARPin® MP0112이다. 안키린 결합 도메인은 다음 아미노산 서열 (서열 3)을 가질 수 있다:

```
GSDLGKKLLEAARAGQDDEVRIILMANGADVNTADSTGWTPLHLAVPWGHEIVEVLLKYGADVNAKDFQGW
TFLHLAAAIGHQEIIVEVLLKNGADVNAQDKFGKTAFDISIDNGNEDLAEILQKAA
```

[0025]

VEGF-A에 결합하여 이의 VEGFR-2에 대한 결합을 억제하는 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질은 WO2010/060748 및 WO2011/135067에 보다 상세하게 기재되어 있다. PEG화는 DARPins®의 전신 반감기를 1-3일로 연장한다.

[0026]

VEGF 길항제 활성을 갖는 추가의 특이적인 항체 모방체는 40 kD의 PEG화 안티칼린(Anticalin)® PRS-050 (Mross et al. (2011) Molecular Cancer Therapeutics 10: Supplement 1, Abstract A212) 및 모노바디 페그디네타닙 (안지오셉트(Angiocept) 또는 CT-322로도 언급됨, 문헌 [Dineen et al. (2008) BMC Cancer 8:352] 참조)이다.

[0027]

상기한 비-항체 VEGF 길항제는 그의 약동학적 특성을 추가로 개선하기 위해 변형될 수 있다. 예를 들어, 비-항체 VEGF 길항제는 비-항체 VEGF 길항제의 유리체내 보유를 증가시키고 비-항체 VEGF 길항제에 대한 전신 노출을

[0028]

감소시키기 위해 화학적으로 변형되거나, 생분해성 중합체와 혼합되거나 또는 미세입자 내에 캡슐화될 수 있다.

[0029] 요구되는 용도를 위해 개선된 특징을 갖는 상기 특정된 VEGF 길항제의 변이체는 아미노산의 부가 또는 결실에 의해 생산될 수 있다. 통상적으로, 이들 아미노산 서열 변이체는 서열 1, 서열 2 또는 서열 3의 아미노산 서열과 적어도 60% 아미노산 서열 동일성, 바람직하게는 적어도 80%, 보다 바람직하게는 적어도 85%, 보다 바람직하게는 적어도 90%, 가장 바람직하게는 적어도 95%, 예를 들어, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 및 100%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 가질 것이다. 상기 서열에 대한 동일성 또는 상동성은 서열을 정렬하고 최대 서열 동일성 %를 달성하기 위해 필요한 경우 갭을 도입한 후 서열 1, 서열 2 또는 서열 3과 동일한, 후보 서열 내의 아미노산 잔기의 백분율로서 본원에서 규정되고, 이때 임의의 보존적 치환은 서열 동일성의 일부로서 고려되지 않는다.

[0030] 서열 동일성은 2개의 폴리펩티드의 아미노산의 위치에서 유사성을 비교하기 위해 통상 사용되는 표준 방법에 의해 결정될 수 있다. 컴퓨터 프로그램, 예컨대 BLAST 또는 FASTA를 사용하여, 2개의 폴리펩티드를 그들의 각각의 아미노산의 최적 일치치를 위해 정렬한다 (하나의 서열 또는 두 서열의 전체 길이를 따라 또는 하나의 서열 또는 두 서열의 미리 결정된 부분을 따라). 프로그램은 디폴트 개방 페널티 및 디폴트 갭 페널티를 제공하고, 표준 채점 매트릭스, 예컨대 PAM 250이 컴퓨터 프로그램과 함께 사용될 수 있다 (문헌 [Dayhoff et al. (1978) Atlas of Protein Sequence and Structure, vol. 5, supp. 3] 참조). 예를 들어, 동일성 %는 동일한 일치치의 총수에 100을 곱한 후, 일치시키는 범위 내의 보다 긴 서열의 길이의 총합 및 두 서열을 정렬하기 위해 더 짧은 서열 내에 도입된 갭의 수로 나누어 계산될 수 있다.

[0031] 비-항체 VEGF 길항제가 본 발명의 실행시에 사용될 경우, 비-항체 VEGF 길항제는 항체의 항원-결합 도메인으로부터 유래되지 않은 하나 이상의 단백질 도메인(들)을 통해 VEGF에 결합한다. 비-항체 VEGF 길항제는 바람직하게는 단백질성이지만, 비-단백질성인 변형 (예를 들어, PEG화, 글리코실화)를 포함할 수 있다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 본 발명의 VEGF 길항제는 바람직하게는 항체의 Fc 부분을 포함하지 않으며, 이는 일부 예에서 Fc 부분의 존재가 VEGF 길항제의 반감기를 증가시키고 VEGF 길항제가 순환계에 존재하는 시간을 연장하기 때문이다.

[0032] **PEG화**

[0033] 그의 작은 크기 때문에, 항체 모방체는 일반적으로 순환계로부터 신속하게 (수 분 내지 수 시간 내에) 클리어된다. 따라서, 특히 VEGF 길항제가 항체 모방체인 본 발명의 일부 실시양태에서, 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 모이어티가 VEGF 길항제 분자 내의 상이한 위치에 부착될 수 있다.

[0034] 상기 부착은 아민, 티올 또는 다른 적합한 반응성 기와의 반응에 의해 달성될 수 있다. 티올 기는 시스테인 잔기에 존재할 수 있고; 아민 기는 예를 들어 폴리펩티드의 N-말단에서 발견되는 1급 아민 또는 아미노산, 예컨대 리신 또는 아르기닌의 측쇄에 존재하는 아민 기일 수 있다.

[0035] 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 모이어티의 부착 (PEG화)은 부위-지정될 수 있다. 예를 들어, 적합한 반응성 기는 PEG화가 우선적으로 발생할 수 있는 부위를 생성하기 위해 VEGF 길항제에 도입될 수 있다. 예를 들어, 상기 VEGF 길항제 항체 모방체 (예를 들어 DARPin® MP0112)는 요구되는 위치에 시스테인 잔기를 포함하여, 예를 들어 말레이미드 기능을 보유하는 PEG 유도체와의 반응에 의해 시스테인 에 대한 부위 지정 PEG화를 허용하도록 변형될 수 있다. 대안적으로, 적합한 반응성 기는 이미 VEGF 길항제에 본래 존재할 수 있다.

[0036] PEG 모이어티는 분자량이 크게 상이할 수 있고 (즉, 약 1 kDa 내지 약 100 kDa), 분지쇄 또는 선형일 수 있다. 바람직하게는, PEG 모이어티의 분자량은 약 1 내지 약 50 kDa, 바람직하게는 약 10 내지 약 40 kDa, 훨씬 더 바람직하게는 약 15 내지 약 30 kDa, 가장 바람직하게는 약 20 kDa이다. 예를 들어, 20 kDa의 PEG 모이어티의 부가는 순환계 내의 DARPin®의 반감기를 20시간까지 연장하는 반면, 40 내지 60 kDa인 크기가 더 큰 PEG 모이어티는 순환 반감기를 약 50시간으로 증가시키는 것으로 밝혀졌다.

[0037] **투여**

[0038] 라니비주맙은 일반적으로 성인에게 50 µl 부피 중 0.5 mg의 용량으로 유리체내로 투여된다. 아플리베르셉트는 또한 유리체내 주사를 통해 투여되고, 일반적인 성인 용량은 2 mg (10 mM 인산나트륨, 40 mM 염화나트륨, 0.03% 폴리소르베이트 20, 및 5% 수크로스 중 40 mg/ml을 포함하는 0.05 ml 완충제 (pH 6.2) 중에 현탁됨)이다.

[0039] 그러나, 정상적인 용량 및/또는 부피는 눈의 감소된 유리체내 부피 및 전신 VEGF 길항제 노출과 연관된 위험 증가 때문에 보다 어린 아동의 VEGF 길항제 치료를 위해 및 특히 유아의 VEGF 길항제 치료를 위해 감소될 수

있다. 일반적으로, 성인 VEGF 길항제 제제가 아동의 치료를 위해 사용되고, 용량은 아동에게 투여되는 부피를 감소시킴으로써 간단히 조정된다. 예를 들어, BEAT-ROP 연구 (및 ROP를 앓고 있는 미숙아에 대한 대부분의 다른 후속 연구)는 미숙아에 대한 그의 주사를 위해 성인 베바시주맙 용량의 절반을 사용하였다.

[0040] 그러나, 투여되는 VEGF 길항제의 용량을 조정하기 위해 부피를 단순히 감소시키는 것이 항상 실용적인 것은 아니다. 따라서, 한 실시양태에서, 투여되는 부피는 동일하게 유지하면서 VEGF 길항제 용량만 감소된다 (예를 들어 전신 VEGF 길항제 노출을 감소시키기 위해). 용량 감소는 평균 완충 용액 (이상적으로는, VEGF 길항제가 성인 제제에 제공되는 바와 동일한 완충제)의 첨가를 통해 성인 VEGF 길항제 제제를 희석함으로써 달성할 수 있다. 다른 실시양태에서, 동일한 VEGF 길항제 용량을 감소된 부피로 투여한다 (유아의 눈의 보다 작은 크기를 고려하여). 바람직하게는, 투여되는 VEGF 길항제 용량 및 부피 둘 모두가 감소된다. 예를 들어, 용량 및 부피는 성인에서 효능이 있는 것으로 밝혀진 것과 동일한 안구 농도를 유지하기 위해 치료되는 아동의 연령에 따라 눈의 감소된 유리체내 부피에 비례하여 감소될 수 있다. 예를 들어, 라니비주맙의 6 mg/ml 제제가 상이한 연령 및 환자군에 대해 조정된 용량 및 부피를 제공하기 위해 특히 적합하다 (예를 들어, 각각 10 μ l, 20 μ l, 30 μ l 및 40 μ l 중 0.06 mg, 0.12 mg, 0.18 mg 및 0.24 mg). 또한, 라니비주맙의 10 mg/ml 제제가 상이한 연령 및 환자군에 대해 조정된 용량 및 부피를 제공하기 위해 적합하다 (예를 들어, 각각 5 μ l, 10 μ l, 15 μ l 및 20 μ l 중 0.05 mg, 0.10 mg, 0.15 mg 및 0.20 mg).

[0041] 보다 작은 부피는 때때로 관리가 더 어렵고, 환자에게 실제로 투여되는 VEGF 길항제의 양도 더 크게 차이날 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 용량은 VEGF 길항제를 투여하기 위해 사용되는 부피를 감소시키지 않으면서 감소된다.

[0042] 바람직하게는, 본 발명에 따른 VEGF 길항제를 사용하여 유아를 치료하기 위한 용량은 일반적으로 성인에게 투여되는 용량의 50% 미만이다 (예를 들어 40% 미만, 바람직하게는 30% 미만, 보다 바람직하게는 20% 미만). 유아의 눈의 감소된 유리체내 부피에 비례하여 용량을 감소시키는 것은 성인 집단에서 안전한 것으로 밝혀진 수준을 초과하는 전신 VEGF 길항제 노출 수준을 방지하기에는 일반적으로 충분하지 않을 수 있다. 전신 노출은 대상체의 체중과 연관된다. 따라서, 유아에 대한 투여를 위한 특정 용량을 선택할 때, 참조 성인 유리체 노출에 비해 낮은 노출 가능성 (감소된 효능)은 혈청 노출 증가 (증가된 위험)에 대해 균형잡힐 필요가 있다. 따라서, 본 발명에 따르면, 유아에게 투여되는 용량은 안전한 전신 VEGF 길항제 노출 수준을 유지하기 위해 유아의 눈의 감소된 유리체내 부피에 비례한 감소에 의해 좌우되는 것보다 더 감소된다. 일반적으로, 유아에게 투여되는 VEGF 길항제의 용량은 일반적인 성인 용량의 약 10% 내지 약 25%이다. 예를 들어, 용량은 일반적인 성인 용량의 약 1/4 내지 약 1/8 (예를 들어 일반적인 성인 용량의 약 1/5, 1/6, 또는 1/7)로 감소될 수 있다.

[0043] 본 발명에 따르면, VEGF 길항제 용량이 유아에게 투여되는 부피는 일반적으로 성인에게 투여되는 부피의 50% 미만 (예를 들어, 40% 미만, 바람직하게는 30% 미만, 보다 바람직하게는 20% 미만)이다. 일반적으로, 유아에게 투여되는 VEGF 길항제의 부피는 일반적으로 성인에게 투여되는 부피의 약 10% 내지 약 25%이다. 예를 들어, 일반적으로 성인에게 투여되는 부피는 유아에게 투여를 위해 일반적으로 약 1/4 내지 약 1/8 (예를 들어 일반적으로 투여되는 성인 부피의 약 1/5, 1/6, 또는 1/7)로 감소될 수 있다.

[0044] 본 발명의 구체적인 실시양태에서, 라니비주맙의 보다 낮은 용량이 ROP 제어시에 유사한 결과를 달성할 수 있고, 선행 기술의 치료와 동일한 정도로 전신 VEGF 억제를 야기하지 않는다. 유아에서 유리체내 라니비주맙 주사에 의한 ROP의 치료를 위해, 0.25 mg 미만의 용량이 바람직하다. 한 실시양태에서, 0.05-0.25 mg의 라니비주맙이 용량당 투여된다. 바람직한 실시양태에서, 0.1-0.2 mg의 라니비주맙이 용량당 투여된다. 예를 들어, 라니비주맙 용량은 30 μ l, 20 μ l 또는 10 μ l의 표준 6 mg/ml 라니비주맙 용액을 투여함으로써 0.20 mg, 바람직하게는 0.18 mg, 바람직하게는 0.12 mg, 보다 바람직하게는 0.06 mg으로 감소될 수 있다. 일부 경우에, 보다 큰 용량이 효능을 달성하기 위해 필요할 수 있다 (예를 들어, 25 μ l 중 0.25 mg 라니비주맙, 또는 40 μ l 중 0.24 mg까지의 라니비주맙). 대안적으로, ROP를 앓고 있는 유아에게 0.15 mg, 바람직하게는 0.1 mg, 보다 바람직하게는 0.075 mg의 라니비주맙을 투여할 수 있다. 상기 용량을 달성하기 위해, 15 μ l, 10 μ l 및 7.5 μ l의 표준 10 mg/ml 라니비주맙 용액이 투여된다.

[0045] **투여**

[0046] 본 발명의 VEGF 길항제는 일반적으로 환자에게 유리체내 주사를 통해 투여될 것이다. 수성 형태의 투여가 대체로 사용되고, 일반적인 부피는 5-50 μ l, 예를 들어 7.5 μ l, 10 μ l, 15 μ l, 20 μ l, 25 μ l, 또는 30 μ l이다. 주사는 30-게이지 x 1/2-인치 (0.3 mm x 13 mm) 바늘을 사용하여 수행될 수 있다.

- [0047] 본 발명의 한 측면에서, VEGF 길항제는 투여를 위해 준비된 사전-충전 멸균 시린지 내에 제공된다. 바람직하게는, 시린지는 낮은 실리콘 함량을 갖는다. 보다 바람직하게는, 시린지에는 실리콘이 존재하지 않는다. 시린지는 유리로 제조될 수 있다. 전달을 위해 사전-충전 시린지를 사용하는 것은 투여 전에 멸균 VEGF 길항제 용액의 임의의 오염을 방지할 수 있다는 이점을 갖는다. 사전-충전 시린지는 또한 안과의사에게 보다 큰 취급 용이성을 제공한다.
- [0048] 본 발명에 따르면, 사전-충전 시린지는 적합한 용량 및 부피의 본 발명의 VEGF 길항제를 함유할 것이다. 일반적으로, 사전-충전 시린지 내의 용량 및 부피는 성인에게 투여되는 VEGF 길항제의 일반적인 용량 및 부피의 50% 미만이다. 사전-충전 시린지 내의 VEGF 길항제의 일반적인 부피는 5-50 μl , 예를 들어 7.5 μl , 10 μl , 15 μl , 20 μl , 25 μl , 또는 30 μl 이다. 예를 들어, 사전-충전 시린지는 6 mg/ml 제제의 라니비주맙을 함유할 수 있다 (예를 들어, 각각 10 μl , 20 μl , 30 μl 및 40 μl 중 0.06 mg, 0.12 mg, 0.18 mg 및 0.24 mg을 포함). 대안적으로, 사전-충전 시린지는 10 mg/ml 제제의 라니비주맙을 함유할 수 있다 (예를 들어, 각각 20 μl , 15 μl , 10 μl 및 7.5 μl 중 0.2 mg, 0.15 mg, 0.1 mg 또는 0.075 mg을 포함).
- [0049] 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 사전-충전 저-용량 시린지는 0.2 ml의 명목상 최대 충전 부피를 갖고, 50 μl 미만의 부피를 정확하게 분배하도록 명확하게 조정된다.
- [0050] **지속 방출 제제**
- [0051] VEGF 길항제는 지속 방출 제제로 제공될 수 있다. 지속 방출 제제는 일반적으로 치료제를 생분해성 중합체와 혼합하거나 또는 미세입자 내로 캡슐화함으로써 얻어진다. 중합체-기반 전달 조성물의 제조 조건을 변경함으로써, 생성되는 조성물의 방출 동역학을 조정할 수 있다. 중합체 담체의 첨가는 또한 임의의 유리체내 투여된 VEGF 길항제가 순환계로 들어가거나 아동의 발달하는 뇌에 도달할 가능성을 감소시킨다.
- [0052] 본 발명에 따른 지속 방출 제제는 일반적으로 VEGF 길항제, 중합체 담체, 및 중합체 담체로부터 VEGF 길항제의 방출 속도를 조절하기 위한 방출 조절제를 포함한다. 중합체 담체는 대체로 하나 이상의 생분해성 중합체 또는 이들의 공중합체 또는 조합을 포함한다. 예를 들어, 중합체 담체는 폴리-락트산 (PLA), 폴리-글리콜산 (PGA), 폴리-락티드-코-글리콜리드 (PLGA), 폴리에스테르, 폴리(오르토에스테르), 폴리(포스포진), 폴리(포스페이트 에스테르), 폴리카프로락톤, 또는 이들의 조합로부터 선택될 수 있다. 바람직한 중합체 담체는 PLGA이다. 방출 조절제는 일반적으로 바람직하게는 10 내지 40개의 탄소 원자를 포함하는 장쇄 지방 알콜이다. 통상적으로 사용되는 방출 조절제는 카프릴 알콜, 펠라르곤산 알콜, 카프르산 알콜, 라우릴 알콜, 미리스틸 알콜, 세틸 알콜, 팔미톨레일 알콜, 스테아릴 알콜, 이소스테아릴 알콜, 엘라이딜 알콜, 올레일 알콜, 리놀레일 알콜, 다중불포화 엘라이도리놀레일 알콜, 다중불포화 리놀레닐 알콜, 엘라이도리놀레닐 알콜, 다중불포화 리신올레일 알콜, 아라키딜 알콜, 베헤닐 알콜, 에루실 알콜, 리그노세틸 알콜, 세틸 알콜, 몬타닐 알콜, 클루이틸 알콜, 미리실 알콜, 펠리실 알콜, 및 게딜 알콜을 포함한다.
- [0053] 특정한 실시양태에서, VEGF 길항제는 미세구-기반 지속 방출 조성물 내로 포함된다. 미세구는 바람직하게는 PLGA로부터 제조된다. 미세구 내에 포함된 VEGF 길항제의 양 및 VEGF 길항제의 방출 속도는 미세구를 제조하기 위해 사용된 조건을 변화시킴으로써 제어할 수 있다. 그러한 지속 방출 제제의 생산 방법은 US 2005/0281861 및 US 2008/0107694에 기재되어 있다.
- [0054] 유아에게 투여하기 적합한 지속 방출 제제의 용량 및 방출-속도 조정에 대한 필요성 및 정도는 본원에 설명된 안구 및 전신 노출 모델을 이용하여 평가할 수 있다.
- [0055] **치료 요법**
- [0056] 본 발명에 따르면, VEGF 길항제는 초기에 1회 이상 투여된 후, 초기 치료 과정의 효과에 따라 "필요시" 재투여된다. 바람직한 실시양태에서, 초기 치료는 VEGF 길항제의 단일 유리체내 주사로 제한된다. VEGF 길항제는 단독요법으로서 (즉, 추가의 요법, 예컨대 레이저 광응고의 동시 시행 없이) 투여되는 것이 바람직하다.
- [0057] "필요시" 기준에 따라 추가의 주사의 수행은 총 주사 횟수를 감소시키고, 따라서 예를 들어 유아에 대한 길항제의 안전한 투여를 위해 필요할 수 있는 전신 마취에 의한 잠재적인 유해 사례의 위험을 감소시킨다.
- [0058] 일부 경우에, 본 발명에 따른 VEGF 길항제의 단일 주사가 질환을 개선하거나 질환 진행을 억제하기 위해 충분할 수 있다. 다른 경우에, 1회 주사가 환자에게 투여되고, 하나 이상의 추가의 주사(들)의 필요성을 주사 4-16주 후에 평가한다. 초기 주사 후 4주 이전의 재치료는 일반적으로 유리체내 VEGF 길항제의 축적에 의한 전신 노출의 증가를 방지하기 위해 피해야 한다. 수회의 추가의 주사가 필요할 경우, 상기 추가의 주사는 또한 적어도 4

주 간격으로 투여될 필요가 있다. 치료는 망막 신생혈관화의 모든 징후가 완전히 사라질 때 중단될 수 있다. 예를 들어, 치료는 망막 신생혈관화 재발의 징후가 적어도 12-24주, 예를 들어 16주 동안 관찰할 수 없을 때 중단될 수 있다. 특히, 치료는 54주의 월경후 연령에서 ROP의 재발이 존재하지 않으면 중단된다.

[0059] 개별화된 "필요시" 요법에서의 투여는 예를 들어 4주에 시작하여 12개월까지의 시간에 걸쳐 기준선 (즉, VEGF 길항제의 초기 용량이 투여된 후)으로부터 망막 신생혈관화의 퇴행에 의해 평가되는 병변/질환 활성화에 대한 치료 의사의 판단을 기초로 한다. 예를 들어, VEGF 길항제는 망막 신생혈관성 장애의 초기 진단이 이루어진 후 처음으로 유아에게 투여된다. 망막 신생혈관성 장애, 예컨대 ROP의 진단은 검안경에 의한 눈 검사 동안 이루어질 수 있다.

[0060] 이상적으로는, 병변/질환 활성화는 초기 용량 후 및 이후 16주까지 매주 적어도 1회 평가되고, 이어서 12개월까지 동안 매월 재평가를 수행한다. VEGF 길항제 요법에 대한 초기 반응 징후는 제1 주사 7일 후만큼 빨리 관찰될 수 있고, 따라서 초기 용량 투여 후 제7일의 초기 평가는 병변/질환 활성화의 감소 징후가 관찰되지 않을 경우 초기 재치료를 위한 기회를 제공할 것이다. 예를 들어, 0.06 mg 또는 0.075 mg의 유리체내 라니비주맙의 초기 용량이 임의의 감소를 유도하지 않으면, 동일한 용량 또는 보다 많은 용량의 추가의 주사 (예를 들어, 초기 용량의 2 또는 3배)가 제1 주사 7일 후만큼 빨리 투여될 수 있다.

[0061] 보다 일반적으로, 질환 활성화는 VEGF 길항제의 초기 투여 후 4-6주마다 평가될 것이다. VEGF 길항제의 제2, 제3 또는 추가의 투여는 눈 검사가 특정 ROP에서 지속적 또는 재발성 망막 신생혈관성 장애의 징후를 보이는 경우에만 수행된다. 질환 활성화 파라미터 (예컨대, 활성화 혈관신생, 삼출 및 혈관 누출 특징)는 기준선으로부터 (즉, VEGF 길항제의 초기 용량이 투여된 후), 예를 들어 4주에 시작하여 12개월까지의 시간에 걸쳐 해부학적 종점에서 기준선으로부터의 변화에 의해 평가된다.

[0062] 망막 신생혈관화의 퇴행이 존재할 경우, 예를 들어 추적조사 방문시에 새로 형성된 혈관의 수가 기준선에서 관찰된 새로 형성된 혈관의 수로부터 감소된 경우에는, VEGF 길항제의 추가의 투여가 필요한 것으로 간주되지 않는다. 망막 신생혈관화가 재발하면, 새로운 혈관신생의 퇴행이 관찰되지 않거나, 또는 퇴행이 망막에 대한 추가의 손상을 방지하기에 불충분한 것으로 간주될 경우, VEGF 길항제의 제2, 제3의 추가의 투여가 수행된다.

[0063] **조합 요법**

[0064] 본 발명의 화합물은 특히 환자가 VEGF 길항제 단독요법에 반응하지 않으면, 하나 이상의 추가의 치료제(들)과 조합하여 투여될 수 있다.

[0065] 추가의 치료 (예를 들어 LPT 또는 동결요법) 및 VEGF 길항제의 투여는 동시에 실시되지 않아야 하고, 따라서 어느 하나가 다른 것보다 선행할 것이다. 추가의 치료의 개시 및 VEGF 길항제 투여의 개시는 서로 2 및 24주 내에, 예를 들어 4, 8 또는 16주 내에 수행될 수 있다. 일반적으로, VEGF 길항제 요법은 추가의 치료 전에 수행된다.

[0066] 일부 예에서, 추가의 치료는 필요시 수행된다. 예를 들어, 추가의 치료는 눈의 검사가 1회 이상의 (예를 들어 2, 3 또는 4회의) VEGF 길항제의 투여 후에 지속적 또는 재발성 망막 신생혈관화의 징후를 보일 경우에만 수행될 수 있다. 질환 활성화 파라미터 (예컨대, 활성화 혈관신생, 삼출 및 혈관 누출 특징)는 상기한 바와 같이 기준선으로부터 (즉, VEGF 길항제의 초기 용량이 투여된 후), 예를 들어 4주에 시작하여 12개월까지의 시간에 걸쳐 해부학적 종점에서 기준선으로부터의 변화에 의해 평가된다.

[0067] 예를 들어, 추가의 치료는 VEGF 길항제의 초기 투여 4주, 6주, 12주, 또는 16주 후에 질환 활성화가 지속되거나 악화할 경우에 수행될 수 있다. 질환 활성화의 악화는 평가시에 새로 형성된 혈관의 수가 기준선에 비해 (즉, 초기 용량의 VEGF 길항제가 투여된 후) 증가된 경우에 관찰된다.

[0068] 일부 경우에, 추가의 치료는 VEGF 길항제의 투여 전에 수행된다. 예를 들어, 추가의 치료, 예컨대 냉동망막유착술, 공막 두르기 또는 유리체절제술은 시력 상실을 방지하기 위해 망막 박리가 발생할 때 먼저 수행될 수 있다. VEGF 길항제 요법은 망막 신생혈관화의 재발 또는 망막의 박리를 방지하기 위해 추가의 치료에 후속하여 수행된다.

[0069] 본 발명의 한 측면에서, 본 발명의 VEGF 길항제를 사용한 치료는 추가의 치료로서 LPT와 조합하여 사용될 수 있다.

[0070] LPT는 망막의 제어된 손상을 유발하여 유익한 치료 효과를 생성하기 위해 레이저 광을 이용한다. 레이저 광의 작은 버스트는 누출 혈관을 밀봉하거나, 비정상적인 혈관을 파괴하거나, 망막 파열을 밀봉하거나, 또는 눈의 뒤

에서 비정상적인 조직을 파괴할 수 있다. LPT 기술 및 장치는 안과 의사가 쉽게 이용가능하다 (Lock et al. (2010) Med J Malaysia 65:88-94).

[0071] 범망막성 LPT는 주변 망막 전체에 걸쳐 분산시킴으로써 ROP 유아에서 혈관신생을 중지시키기 위해 일반적으로 사용된다. 50-500 μm의 레이저 스팟 크기 (스팟 직경)가 일반적이고, 녹색 내지 황색 파장을 사용하여, 예를 들어 아르곤 가스 (514.5 nm) 레이저, 크립톤 황색 레이저 (568.2 nm), 또는 조정가능 색소 레이저 (가변 파장)를 사용하여 50-200 ms 동안 인가된다. 일부 경우에, 녹색 또는 황색 레이저가 배제될 경우 (예를 들어 유리체 출혈이 존재하는 경우에), 적색 레이저가 사용될 수 있다.

[0072] 본 발명의 제2 측면에서, 본 발명의 VEGF 길항제를 사용한 치료는 추가의 치료로서 동결요법과 조합하여 사용될 수 있다.

[0073] 동결요법은 주변 망막을 냉동하고 상처를 입혀 비정상적인 혈관 성장을 중지시키기 위해 사용된다. 동결요법 동안, 냉각제 (일반적으로 액체 질소)에 노출된 금속 프로브가 공막 상에 배치된다.

[0074] **일반사항**

[0075] 용어 "포함하는"은 "포괄하는" 및 "이루어지는"을 포함하고, 예를 들어 X를 "포함하는" 조성물은 X로 독립적으로 이루어질 수 있거나, 추가의 성분, 예를 들어 X + Y를 포함할 수 있다.

[0076] 수치 값 x와 관련하여 용어 "약"은 선택적이고, 예를 들어 $x \pm 10\%$ 를 의미한다.

도면의 간단한 설명

[0077] 도 1: 참조 시험관내 IC₅₀ = 11 ng/ml에 비해 0.03 - 0.3 mg의 단일 양측 유리체내 라니비주맙 용량을 투여받은 유아에서 라니비주맙의 최대 혈청 농도 (C_{max})의 예측된 노출비. 예측된 노출 범위는 모델 가정에서 불확실성을 나타낸다.

도 2: 0.5 mg의 단일 단측 유리체내 라니비주맙 용량을 투여받은 성인의 혈청 내의 라니비주맙의 참조 AUC에 비해 0.03 - 0.3 mg의 단일 양측 유리체내 라니비주맙 용량을 투여받은 유아에서 혈청 (흑색) 및 유리체 (회색) 내의 라니비주맙의 곡선하 면적 (AUC)에 대한 예측된 노출비. 예측된 노출 범위는 모델 가정에서 불확실성을 나타낸다.

도 3: 0.625 mg의 단일 양측 유리체내 라니비주맙 용량을 투여받은 유아의 혈청 내의 베바시주맙의 참조 AUC에 비해 0.03 - 0.3 mg의 단일 양측 유리체내 라니비주맙 용량을 투여받은 유아에서 혈청 (흑색) 및 유리체 (회색) 내의 라니비주맙의 AUC에 대한 예측된 노출비. 예측된 노출 범위는 모델 가정에서 불확실성을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0078] **본 발명의 실시 양상**

[0079] **실시예 1**

[0080] 유아에서 유리체내 투여된 라니비주맙에 대한 안구 및 전신 노출을 예측하기 위한 약동학적 모델

[0081] 유아에서 라니비주맙 및 베바시주맙에 대한 안구 및 전신 노출을 모델링하기 위해, 2가지 핵심 관계가 공개된 데이터에 기반하여 확립되었다:

[0082] 1. 안구 클리어런스율 및 유리체 농도를 예측하기 위해 아동의 연령 및 유리체방 깊이와 유리체겔의 밀도 사이의 관계;

[0083] 2. 전신 농도를 예측하기 위해 아동의 연령 및 체중, 및 전신 배치의 PK 파라미터 사이의 관계 (알로메트릭 스케일링).

[0084] 라니비주맙 및 베바시주맙의 유리체 농도는 유리체의 부피를 이용하여 계산하였다. 이것은 그의 높이가 유리체방 깊이 (VCD)와 동일하고 그의 직경이 눈의 축 길이 (AL)와 동일한 부분 구체의 부피로서 계산되었다. 출생 후 10주의 미숙아의 VCD 및 AL은 선형 회귀 모델 및 공개된 데이터를 사용하여 유아 출생시 체중과 상호관련되었다 (Fledelius (1992) Acta Ophthalmol Suppl 204:10-15). 성인의 VCD 및 AL은 선형 회귀 모델, 및 성인에 대해 공개된 데이터 (Neelam et al. (2006) Vision Res 46(13):2149-2156)를 이용하여 연령과 상호관련되었다. 눈의 AL은 상기 인용된 간행물로부터 얻어진 평균 AL 및 VCD 값의 비와 동일한 중형비를 이용하여 계산되었다.

- [0085] 인간 눈에서 라니비주맙 및 베바시주맙의 안구 클리어런스율은 다공성 매질 내의 확산 및 대류의 1-차원 모델을 이용하여 계산하였다 ([Zhao & Nehorai (2006) IEEE Trans Signal Process 54(6):2213-2225]; [Dechadilok & Deen (2006) Ind Eng Chem Res 45(21):6953-6959]). 상기 모델에서, 눈은 그의 대칭축이 눈의 전방-후방 축과 일치하는 원통으로서 표현된다. 원통의 전면부는 전실 다음의 유리체막이고, 원통의 후면부는 망막이다. 원통 길이는 VCD와 동일하다. VCD에 추가로, 상기 모델에서 안구 클리어런스율은 유리체질의 밀도에 의해 결정된다. 유리체 밀도 및 안구 클리어런스율 사이의 관계는 공개된 데이터를 이용하여 확립되었다 (Tan et al. (2011) Invest Ophthalmol Vis Sci, 52(2): 1111-1118). 연령 및 유리체 밀도 사이의 관계는 공개된 정보에 기반하였다 (Oyster (1999) The Human Eye, Sinauer Associates Incorporated, pp. 530-544). 모델은 유리체내 투여된 라니비주맙 및 베바시주맙에 대한 성인에서 확립된 안구 운동학을 매칭시키기 위해 추가로 교정되었다 (라니비주맙의 노파르티스(Novartis) 집단 PK 모델 및 [Zhu et al. (2008) Ophthalmology 115(10):1750-1755]).
- [0086] 라니비주맙 및 베바시주맙의 전신 배치는 각각의 항체 VEGF 길항제에 대해 확립된 집단 PK 모델을 이용하여 설명되었다 (라니비주맙의 노파르티스 집단 PK 모델 및 [Lu et al. (2008) Cancer Chemother Pharmacol 62(5):779-786]). 베바시주맙의 전신 생체이용률은 공개된 데이터를 이용하여 추정되었다 ([U.S. Federal Drug Administration (2004) Review and Evaluation of Toxicology Data: Bevacizumab (Avastin), BLA STN#125085]; [Bakri et al. (2007) Ophthalmology 114(5):855-859]). 체중 및 전신 클리어런스 사이의 관계는 표준 알로메트릭 스케일링 원칙을 이용하여 모델링하였다 (Anderson & Holford (2008) Annu Rev Pharmacol Toxicol 48(1):303-332). 유리체내 주사시에 미숙아의 연령과 체중 사이의 관계는 출생시 체중의 분포에 대한 데이터 (U.S. Center for Disease Control (2010) <http://www.cdc.gov/nchs/VitalStats.htm>) 및 출생후 성장 곡선식 (Riddle et al. (2006) J Perinatol 26(6):354-358)을 사용하여 계산하였다. 성인의 체중은 연령과 체중 분포의 파라미터 사이의 확립된 관계를 이용하여 계산하였다 (Portier et al. (2007) Risk Anal 27(1):11-26).
- [0087] 모델 시뮬레이션은 일반적인 환자에 대해 수행하고, 예상된 평균 노출을 제시하였다. 일반적인 미숙아는 체중이 929 g이고 24.2주 (월경후 연령) 연령으로 모델링하였다. 모델은 유아에게 ROP를 치료하기 위해 34.5주 (월경후 연령)에 라니비주맙 또는 베바시주맙을 유리체내 주사하였고, 유아의 체중은 일반적인 성장 곡선을 기초로 하여 주사시에 2092 g인 것으로 추가로 가정되었다. 대표적인 성인은 70세인 것으로 모델링하였다.
- [0088] 노출을 예측된 노출에 최대로 영향을 미치는 것으로 예상되는 핵심 모델 파라미터의 범위에 대해 시뮬레이션하였다. 전신 클리어런스 및 분포 부피 및 체중 사이의 알로메트릭 스케일링 관계의 지수는 0.37 - 0.75 (클리어런스) 및 0.41 - 1 (부피)로 변하였다. 어린 아동에서 미성숙 안구 막의 잠재적으로 더 큰 투과성은 안구 클리어런스율을 성인 값에 비해 50% 증가시킴으로써 포획되었다. 유리체내로 주사된 베바시주맙의 전신 생체이용률은 0.65 내지 0.92 (평균값 0.77)로 상이하였다.
- [0089] **실시예 2**
- [0090] ROP가 있는 유아를 치료하기 위한 라니비주맙 용량 결정
- [0091] 실시예 1에 설명된 약동학적 모델을 이용하여, 유리체내 투여된 라니비주맙을 투여받은 유아에서 예측된 안구 및 전신 노출을 0.5 mg 라니비주맙의 유리체내 주사 이후 성인에서의 노출에 비교하였고, 이것은 상기 용량 수준 및 투여 방식에서 성인에 대한 효능 및 안전성 프로파일을 공지되어 있기 때문이다.
- [0092] 라니비주맙에 대한 노출비를 다음 3가지 상이한 파라미터에 대해 계산하였다: (i) 혈청 내 최대 농도 (Cmax) (이것은 급성 독성의 척도를 제공한다), (ii) 혈청 내 곡선하 면적 (AUC) (이것은 전신 VEGF의 연속적인 억제와 연관된 잠재적인 장기간 독성의 척도를 제공한다), 및 (iii) 유리체내 AUC (이것은 눈에서 VEGF의 연속적인 억제와 연관된 효능의 척도를 제공한다).
- [0093] 성인에서의 노출에 대한 유아에서 예측된 노출의 비는 안구 및 전신 독성의 가능성의 척도를 나타내고, 소아 용량의 상대적 이익/위험 비를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 1 이하의 전신 노출비를 갖는 용량은 허용되는 안전성 프로파일을 갖는 것으로 간주된다. 혈청 농도는 또한 11 - 27 ng/ml 범위의 라니비주맙에 대한 시험관내 IC₅₀보다 더 낮아야 한다. 1에 가까운 유리체 노출비를 갖는 용량은 허용되는 효능 프로파일을 갖는 것으로 간주된다.
- [0094] 혈청 내의 예측된 최대 농도 (Cmax)는 0.3 mg 미만의 용량에서 유아의 라니비주맙에 대한 시험관내 IC₅₀과 유사하였다. 그러나, 혈청 내의 Cmax 대 IC₅₀에 대한 노출비를 기초로 할 때, 0.24 mg 미만의 용량이 바람직하다.

0.06 mg의 용량은 그때에야 후보 Cmax 및 IC₅₀의 비가 <1이기 때문에 훨씬 더 바람직하다 (도 1 참조).

[0095] 혈청 내의 AUC의 노출비는 모든 모델링된 소아 용량에 대해 1 초과인 반면, 유리체내의 AUC의 노출비는 1 미만이다 (도 2). 유아에 투여하기 위한 구체적인 용량을 선택할 때, 참조 성인 유리체 노출에 비해 과소노출 (감소된 효능)의 가능성은 증가된 혈청 AUC (증가된 위험)에 대해 균형을 이룰 필요가 있다. 그러나, 모델에서 고려되는 용량은 라니비주맙에 대한 시험관내 IC₅₀과 대략 유사하기 때문에, 0.3 mg 이하의 용량은 성인에서 효능이 있는 것으로 밝혀진 유리체내의 노출 수준에 접근하면서 허용되는 전체적인 안전성 프로파일을 갖는 것으로 간주된다. 이것은 이들 모든 용량이 적절한 이익-위험 프로파일을 갖는 것을 제안한다. 따라서, 0.06 mg보다 높은 용량으로의 증량 (즉, 0.3 mg까지)은 보다 낮은 용량에서의 불충분한 효능 및 안전성 신호의 부재의 경우에 임상 연구의 측면에서 실시될 수 있다.

[0096] 중요한 사실은, 유아에서 모든 라니비주맙 용량에 대한 혈청 AUC가 BEAT-ROP 연구에서 ROP를 치료하기 위해 사용된 0.625 mg 유리체내 베바시주맙에 대한 혈청 AUC보다 훨씬 더 작다는 것이다 (도 3). 이것은 대등한 효능을 달성하면서 참조 선행 기술의 치료보다 더 낮은 정도의 전신 VEGF 억제를 나타낸다.

[0097] 유아의 치료를 위한 라니비주맙 이외의 VEGF 길항제에 대한 용량 조정은 본원에 기재된 라니비주맙의 예측된 안구 및 전신 노출 데이터를 이용하여 결정할 수 있다.

[0098] **실시예 3**

[0099] ROP가 있는 유아에서 유리체내 라니비주맙의 2가지 상이한 용량의 효과를 결정하기 위한 임상 연구

[0100] 제안된 연구는 주사후 16주의 연구 기간에 (i) 라니비주맙이 ROP에서 베바시주맙에 대해 BEAT-ROP 연구에서 보고된 것과 유사한 치료 효과를 제공할 것인지; (ii) 보다 저용량의 라니비주맙이 ROP 제어에서 유사한 결과를 달성할 수 있는지, 및 (iii) 2가지 용량의 라니비주맙이 전신 VEGF 억제에 대한 효과가 상이한지를 조사할 것이다. 상기 제1 기간 후에 5년의 비-개입 기간이 이어지고, 이 동안 치료받은 유아를 심장, 폐, 혈관계 및 뇌와 같은 VEGF 의존 기관의 표적화 검사를 포함한 장기간 안과적 및 소아과적 발달에 대해 2회 (2년 및 5년에) 평가할 것이다.

[0101] 영역 I (병기 1+, 2+, 3+/- 또는 AP-ROP) 또는 중심 영역 II (병기 3+)에서 ROP에 대한 독일 안과 학회(German ophthalmic society)의 현재 지침에 따른 치료를 필요로 하는 40명의 ROP 유아를 본 연구에 등록할 것이다. 치료 기준은 ROP를 스크리닝 및 치료한 경험이 있는 2명의 안과 의사에 의해 독립적으로 평가되어야 한다. 두 안과 의사가 모두 독립적으로 ROP 병기결정 및 치료에 동의하는 경우의 유아만 등록시킨다. 유아를 2개의 치료 아암 중 하나에 1:1 무작위 배정한다.

[0102] 치료 아암 1 내의 유아에게는 제0일에 0.06 mg 라니비주맙의 단일 유리체내 주사를 투여하였다. 치료 아암 2 내의 유아에게는 제0일에 0.18 mg 라니비주맙의 단일 유리체내 주사를 투여하였다. 각각의 용량을 투여하기 위해 표준 6 mg/ml 용액을 사용할 것이다.

[0103] 유리체내 주사는 라니비주맙을 투여하기 위해 사용된 시린지의 내용물을 모르는 안과 의사가 수행할 것이다. 치료 안과 의사는 2개의 멸균 시린지 (0.1 - 0.2 ml/시린지, 라벨링하지 않음: 좌안에 대해 1개의 시린지, 우안에 대해 1개의 시린지)를 받을 것이다.

[0104] 두 치료 아암 내의 유아는 제1일 및 제3일에 치료-연관 즉각적 국소 합병증 (안구내염, 수정체 손상, 망막 박리, 출혈, 매질 혼탁, 불충분한 치료 반응)의 징후에 대한 전안부 검사 및 안저검사, 및 치료-연관 즉각적 전신 합병증에 대한 신생아 검사를 받을 것이다.

[0105] 제7일에 및 제2주-제16주에 매주, 두 치료 아암 내의 유아는 전안부 검사, 안저검사 및 ROP의 병기결정과 신생아 검사를 받을 것이다.

[0106] 1차 효능 종점은 54주 월경후 연령 이전에 재치료를 필요로 하는, 하나의 눈 또는 두 눈에서 미숙아 망막병증의 재발이다. 재치료는 독일 망막 학회(German Retinal Society: RG), 독일 안과 의사 연합회(Federal Association of German Ophthalmologists: BVA) 및 독일 안과학 학회(German Ophthalmological Society: DOG)의 현재 권장사항에 따른 베바시주맙 주사 또는 레이저 광응고로 이루어질 것이다.

[0107] 2차 종점으로서, 유리체내 주사 후 처음 16주에 걸쳐 말초 혈액 내의 VEGF 수준의 변화를 측정할 것이다. VEGF는 주사 이전에 1회 및 이어서 유리체내 주사의 1주, 2주, 4주, 6주, 8주, 12주 및 16주 후에 인간 VEGF-A에 대한 ELISA-기반 검정에 의해 측정할 것이다.

[0108] 주사의 16주 후부터 2세 및 5세까지 비-개입 연구기는 안과학적 발달 (시력, 정시 상태, 조절마비 검사, 세극등 검사, IOP, 안저검사, OCT, 안저 사진촬영 및 mfERG) 및 소아 발달 (발달 이정표, 체중, 키, 인지, 운동 및 감각 발달)의 평가를 포함한다.

[0109] **실시예 4**

[0110] 미숙아 망막병증에서 안전성 및 효능에 대한 대안적 라니비주맙 투여량의 비교 (CARE-ROP)

[0111] 본 연구는 미숙아 망막병증이 있는 유아의 치료에서 2가지 상이한 용량의 항-VEGF제 라니비주맙 (0.12 mg 대 0.20 mg)의 안전성 및 효능을 비교하기 위한 탐구적 연구로서 설계되었다.

[0112] 영역 I (병기 1+, 2+, 3+/-, AP-ROP)에서 양측 미숙아 망막병증 (ROP) 또는 중심 (= 후방) 영역 II (병기 3+, AP-ROP)에서 ROP로 진단받은 40명의 유아를 본 연구에 등록한다. 영역 I은 측두에서 측정한, 시신경 유두로부터 중심와까지 거리의 2배로서 정의되고, 후방 영역 II는 측두에서 측정한, 시신경 유두로부터 중심와까지 거리의 3배로서 정의된다.

[0113] 다음과 같은 유아는 치료에 포함되지 않는다: (i) 신생아 ICU 전문가 및 연구 안과 의사가 평가할 때 유아를 항-VEGF 치료 또는 반복된 혈액 채취에 부적격하게 만드는 소아과적 병태가 있거나; (ii) 시신경 기능을 유의하게 손상시키는 선천적 뇌 병변이 있거나; (iii) 유의하게 증가한 두개내압을 갖는 중증 수두증이 있거나; (iv) 부분 또는 완전 망막 박리가 있는 진행 병기의 ROP가 있거나 (ROP 병기 4 및 5); (v) 주변 망막만을 수반한 ROP (즉, 주변 영역 II 또는 영역 III)가 있거나; (vi) 연구 약물 또는 유사한 화학 구조를 갖는 약물에 대한 공지된 과민증이 있거나; (vii) 라니비주맙 SmPC에 열거된 유리체내 주사에 대한 금기가 있거나; (viii) 항-VEGF 치료제의 전신 사용이 있거나; (ix) 등록 시간에, 또는 등록에 앞서 30일 또는 반감기의 5배 (어느 쪽이든 더 긴 경우) 내에 다른 조사 약물 (비타민 및 무기질 제외)의 사용이 있는 경우.

[0114] 유아를 다음 2개의 치료 아암 중 하나에 무작위 배정한다:

[0115] (1) 치료 아암 1 내의 유아에게 제0일에 0.12 mg (6 mg/ml의 20 μ l) 라니비주맙의 유리체내 주사를 투여한다. 초기 반응 후에, 제1 주사와 동일한 용량을 주사 후 적어도 4주 후에 재-적용할 수 있다. 최대 수 3회의 규칙적인 재주사를 적용할 수 있다.

[0116] (2) 치료 아암 2 내의 유아에게 제0일에 0.20 mg (10 mg/ml의 20 μ l) 라니비주맙의 유리체내 주사를 투여한다. 초기 반응 후에, 제1 주사와 동일한 용량을 주사 후 적어도 4주 후에 재-적용할 수 있다. 최대 수 3회의 재주사를 적용할 수 있다.

[0117] 1차 결과는 치료의 효능이다. 효능은 제1 주사 후 제24주까지 구조 치료를 필요로 하지 않는 유아의 수에 의해 결정한다. 연구 용량의 재주사는 치료에 대한 초기 반응 후에 및 주사 후 적어도 4주 후에 적용되면 구조 치료로 간주하지 않는다. 2차 결과는 다음을 포함한다: (i) 플러스 질환의 퇴행; (ii) 망막전 혈관형성된 능선의 퇴행; (iii) 능선을 넘어 주변 망막내 혈관형성의 진행; (iv) AE 및 SAE의 수 및 종류; (v) 체순환 내의 혈관내피 성장 인자 (VEGF) 수준의 변화; (vi) 연구 용량의 재주사의 수; (vii) 병기 4 또는 5 ROP로 진행되는 환자의 수; (viii) 튼니둘레의 1 시신경관 직경으로 주변 망막의 완전 혈관형성이 있는 환자의 수. 2차 결과는 제1 주사 후 24주까지의 기간 내에 측정하였다. 추가로, 다른 결과 척도는 다음을 포함한다: 추적조사 기간 동안 ROP의 후기 재발의 수; 핵심 연구 후 병기 4 또는 5 ROP로 진행되는 환자의 수; 핵심 연구의 끝 후에 튼니둘레의 1 시신경관 직경 내로 주변 망막의 완전 혈관형성이 있는 환자의 수; 장기간 안과학적 발달: 시력 (가능하다면), 정시 상태, 조절마비 검사, 굴절, IOP, 안저 사진촬영을 포함한 안저검사 (1년 및 5년에 안과 방문이 이루어질 것이다); 장기간 소아과적 발달: 베일리(Bayley)-검정, 체중, 키, 인지, 운동 및 감각 발달; 관찰 핵심 연구의 끝 및 추적조사 기간의 끝 사이에 군 당 AE 또는 SAE의 수 및 종류. 추가의 결과는 제1 주사 후 5년까지의 기간 내에 측정한다.

[0118] **실시예 5**

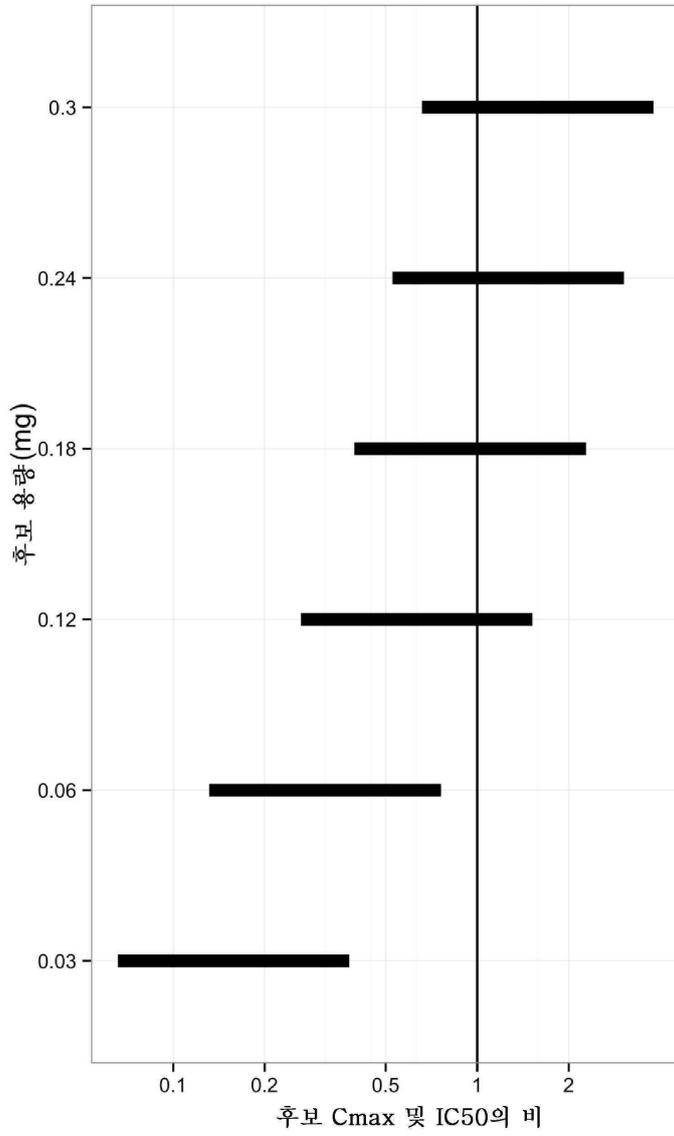
[0119] 본 실시예는 미숙아 망막병증 (ROP)의 치료를 위한 라니비주맙 0.1 mg, 라니비주맙 0.2 mg 및 레이저 요법의 효능 및 안전성을 평가하는 개방-표지 무작위화 평행군 우월성 연구이다.

[0120] 연구의 목적은 제1 치료의 24주 후에 활성 ROP 및 불리한 구조적 결과의 부재를 경험한 각각의 치료 아암 내의 환자의 비율에 의해 평가할 때 표준 치료인 레이저 요법에 비해 라니비주맙이 우월한 효능을 가짐을 입증하는 것이다.

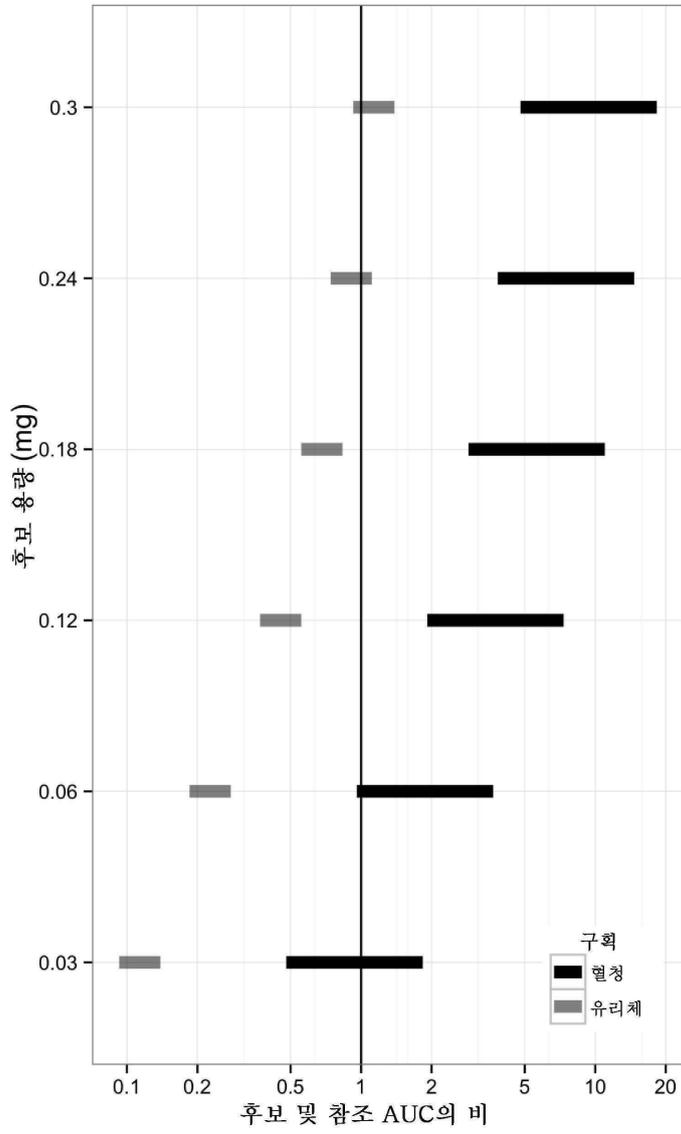
- [0121] 1차 목적은 레이저 요법에 비해 0.2 mg 라니비주맙 용량의 우월성에 대해 시험하는 것이다. 핵심 2차 목적은 레이저에 비해 0.1 mg 라니비주맙 용량의 우월성에 대해 시험하고, 0.1 mg 라니비주맙 용량에 비해 0.2 mg 라니비주맙 용량의 우월성에 대해 시험하는 것이다. 치료의 안구 및 전신 안전성을 또한 평가할 것이다.
- [0122] 연구에서는 각각 80명 환자의 3개의 아암을 포함한다. 환자는 치료를 필요로 하는 양측 ROP가 있는 남성 및 여성 미숙 신생아이다.
- [0123] 제1군: 기준선에서 각각의 눈에 0.1 mg 라니비주맙 (10 mg/ml)의 단일 유리체내 주사.
- [0124] 제2군: 기준선에서 각각의 눈에 0.2 mg 라니비주맙 (10 mg/ml)의 단일 유리체내 주사.
- [0125] 제3군: 대조군. 기준선에서 각각의 눈에 레이저 광응고 요법.
- [0126] 2차 종점은 구조 치료를 요구하거나, 활성 ROP이 부재하거나, 바람직하지 않은 구조적 결과가 부재하거나, 1, 2 또는 3회 라니비주맙 재치료를 요구하는, 연구 치료의 시작의 24주 후에 환자의 비율이다.
- [0127] 안구 및 전신 유해 사례의 발생을 24주에 평가한다. 질환 재발률은 24주에 평가한다. 각각의 치료 아암에서 ROP의 최초 재발까지의 시간을 24주까지 측정한다.
- [0128] 환자가 라니비주맙 치료에 반응하지 않으면 레이저 광응고를 구조 치료로서 이용할 수 있다.
- [0129] **실시예 7**
- [0130] 본 연구의 목적은 줄스 스타인 아이 인스티튜트(Jules Stein Eye Institute)/유니버시티 오브 캘리포니아, 로스 앤젤레스(University of California, Los Angeles; UCLA) (Wong, Ryan K.; Tsui, Irena, ARVO 2014)에서 항-VEGF로 치료한 유아의 관리를 보고하는 것이다.
- [0131] **방법**
- [0132] 후향적 차트 검토를 2012년 1월부터 2013년 12월까지 로널드 레이건 유씨엘에이 메디컬 센터(Ronald Regan UCLA Medical Center)에서 신생아 집중치료실 내에서 미숙아 망막병증에 대해 스크리닝된 연속적인 유아에 대해 수행하였다. 태입 1 전역치 질환 또는 악화가 있고 항-VEGF 요법으로 치료한 유아를 확인하였다. 간행의 시간에 적어도 6개월 추적조사를 한 모든 유아를 포함시켰다.
- [0133] **결과**
- [0134] 6개의 눈 (4명의 조산 유아)을 연구에 포함시켰다. 평균 출생 체중은 605 그램 (범위: 500 - 690 그램)이고, 평균 재태 연령은 23.4주 (범위: 23.0 - 24.3주)이고, 항-VEGF 주사의 시간에 평균 연령 (라니비주맙 (0.25 mg)을 사용한 4개의 눈 및 베바시주맙 (0.625 mg)을 사용한 2개의 눈)은 34.2주 (범위: 31.6 - 36.3주)이었다. 모든 눈은 플러스 질환이 있는 병기 2 또는 3 미숙아 망막병증 (ROP), 후방 영역 2를 가졌다. 모든 눈은 치료 후에 플러스 질환의 초기 해결 및 ROP의 퇴행을 보였다. 6개의 모든 눈은 44.4주의 평균 연령 (범위: 42.9 - 50.4주)에 추가의 레이저 치료를 필요로 하였다. 추가의 레이저에 대한 적응증은 항-VEGF 치료 후 평균 6.1주에 3개의 눈 (50%)에서 ROP의 재활성화, 및 항-VEGF 치료 후 평균 12.9주에 3개의 눈 (50%)에서 지속적인 병기 1, 영역 3 ROP이었다.
- [0135] **결론**
- [0136] ROP에 대한 항-VEGF 요법 후에 유아는 종종 3개월 내에 질환의 재활성화 또는 지속에 대한 보충적인 레이저 광응고를 필요로 할 수 있다.
- [0137] 본 발명은 단지 실시예에 의해 설명되었고, 본 발명의 범위 및 취지 내에 있으면서 변형이 이루어질 수 있음이 이해될 것이다.

도면

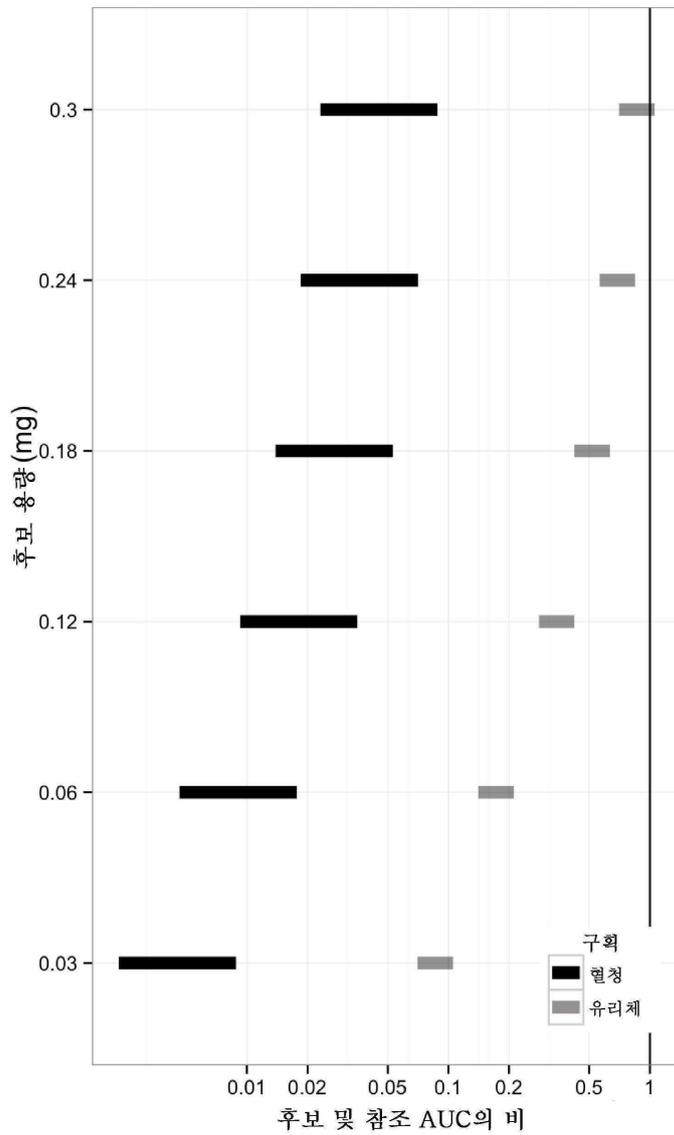
도면1



도면2



도면3



서열목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Novartis AG
- <120> USE OF A VEGF ANTAGONIST IN TREATING RETINOPATHY OF PREMATURITY
- <130> PAT055547-PCT
- <150> US 61/845073
- <151> 2013-07-11
- <160> 3
- <170> PatentIn version 3.5

<210> 1
 <211> 431
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Aflibercept
 <400> 1
 Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu
 1 5 10 15
 Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val
 20 25 30
 Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr
 35 40 45
 Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe
 50 55 60
 Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu
 65 70 75 80
 Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg
 85 90 95
 Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile
 100 105 110
 Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr
 115 120 125
 Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys
 130 135 140
 His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly
 145 150 155 160
 Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr
 165 170 175
 Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met
 180 185 190
 Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg Val His Glu Lys Asp Lys Thr
 195 200 205

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

210 215 220
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 225 230 235 240
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 245 250 255
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 260 265 270
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

275 280 285
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 290 295 300
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 305 310 315 320
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 325 330 335
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

340 345 350
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 355 360 365
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 370 375 380
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 385 390 395 400
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

405 410 415
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 420 425 430

<210> 2

<211> 552

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> conbercept

<400> 2

Met Val Ser Tyr Trp Asp Thr Gly Val Leu Leu Cys Ala Leu Leu Ser

1 5 10 15

Cys Leu Leu Leu Thr Gly Ser Ser Ser Gly Gly Arg Pro Phe Val Glu

 20 25 30

Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu

 35 40 45

Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu

 50 55 60

Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile

65 70 75 80

Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu

 85 90 95

Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys

 100 105 110

Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val

 115 120 125

Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val

 130 135 140

Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn

145 150 155 160

Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg

 165 170 175

Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr

 180 185 190

Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys

 195 200 205

Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg

 210 215 220

465 470 475 480
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 485 490 495
 Lys Ala Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 500 505 510
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 515 520 525
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 530 535 540

 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 545 550
 <210> 3
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> DARPin MP0112
 <400> 3
 Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln
 1 5 10 15
 Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Thr
 20 25 30
 Ala Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Val Pro Trp Gly
 35 40 45

 His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn
 50 55 60
 Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ile
 65 70 75 80
 Gly His Gln Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asp Val
 85 90 95
 Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp
 100 105 110

