



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0093621  
(43) 공개일자 2020년08월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 38/17 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
A61K 39/395 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
A61K 38/179 (2013.01)  
A61K 39/3955 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7018642  
(22) 출원일자(국제) 2018년11월29일  
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2020년06월26일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/063025  
(87) 국제공개번호 WO 2019/108770  
국제공개일자 2019년06월06일

(30) 우선권주장  
62/593,033 2017년11월30일 미국(US)  
(뒷면에 계속)

(71) 출원인  
리제너론 파아마슈티컬스, 인크.  
미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소우 밀 리버  
로드 777

(72) 발명자  
비티 로버트 엘  
미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 소우 밀 리버  
로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크.  
베를리너 엘리슨 제이  
미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 소우 밀 리버  
로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크.  
츄 카렌  
미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 소우 밀 리버  
로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크.

(74) 대리인  
장훈

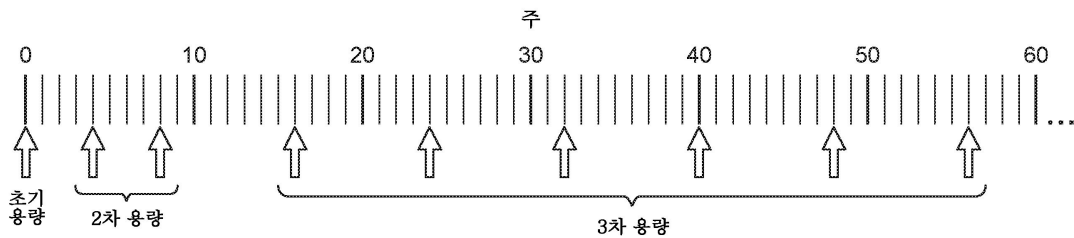
전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 발명의 명칭 혈관형성 눈 장애를 치료하기 위한 VEGF 길항제의 용도

(57) 요약

본 발명은 다중 용량의 VEGF 길항제를 환자에게 순차적으로 투여함에 의해 당뇨병성 망막병증, 예를 들어, 비증식성 당뇨병성 망막병증을 치료하거나 예방하기 위한 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 3회 또는 5회 초기 매월 용량 (2q8) 후 q8 주에 유리체내 주사에 의한 2mg 아플리버셉트 또는 3회 초기 매월 용량 및 1회의 8-주 간격 (2q16) 후 q16주 2mg의 투여를 포함한다. 더욱이, 본 발명은 NPDR의 PDR로의 진행을 역전시키거나 중지시키기 위한 (예를 들어, DRSS가 2 또는 3수준까지 감소되도록) 또는 본원에 제시된 투여 용법에 따라 아플리버셉트를 투여함에 의해 시야 위협 합병증의 발생 또는 재발을 예방하기 위한 방법을 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

**A61P 27/02** (2018.01)  
A61K 2039/505 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/644,425 2018년03월17일 미국(US)  
62/748,782 2018년10월22일 미국(US)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

당뇨병성 망막병증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 당뇨병성 망막병증을 치료하거나 예방하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 VEGF 수용체-기반 키메라 분자인 VEGF 길항제 약 2mg을

(i) 3회의 매월 용량에 이어서 16주 마다 1회 이상의 2차 용량으로서, 여기서, 제1의 2차 용량이 제3의 매월 용량 (16주) 후 8주에 개시되는, 용량 또는

(ii) 3회 또는 5회 매월 용량에 이어서 8주 마다 1회 이상의 2차 용량으로 상기 환자의 눈에 투여함을 포함하고, 임의로 추가의 치료학적 제제 또는 치료학적 과정과 연합된, 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 VEGF 길항제가

(i) (1) 서열번호 2의 아미노산 27 내지 129를 포함하는 VEGFR1 성분; (2) 서열번호 2의 아미노산 130 내지 231을 포함하는 VEGFR2 성분; 및 (3) 서열번호 2의 아미노산 232 내지 457을 포함하는 다량체화 성분을 포함하거나;

(ii) (1) 제1 VEGF 수용체의 면역글로빈-유사 (Ig) 도메인 2 및 (2) 제2 VEGF 수용체의 Ig 도메인 3 및 (3) 다량체화 성분을 포함하거나;

(iii) 아플리버셉트(aflibercept)이거나;

(iv) 콘버셉트(conbercept)인, 방법.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 환자에게 유리체내 주사에 의해 상기 VEGF 길항제가 투여되는, 방법.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에게 3회 또는 5회 매월 용량에 이어서 8주마다 1회 이상의 용량이 투여되는, 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에게 3회 매월 용량에 이어서 16주 마다 1회 이상의 2차 용량이 투여되고, 여기서, 상기 제1의 2차 용량이 제3의 매월 용량 (16주) 후 8주에 개시되는, 방법.

#### 청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에게 8주마다 1회 용량이 투여되는, 방법.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 비증식성 당뇨병성 망막병증을 앓는, 방법.

#### 청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 중등도 중증 (moderately severe) 또는 중증 (severe)의 비증식성 당뇨병성 망막병증을 앓는, 방법.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 47 또는 53의 당뇨병성 망막병증 중증도 스케일 수준을

특징으로 하는 비증식성 당뇨병성 망막병증을 앓는, 방법.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 당뇨병성 황반 부종 또는 중심 관여 당뇨병성 황반 부종을 앓지 않는, 방법.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 69 이상의 기준선 최상의 교정 시력 (BCVA) ETDRS 문자 스코어를 갖는, 방법.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 시야가 20/40 이상의 스넬렌(Snellen) 시력을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 사람인, 방법.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 18세 이상의 사람인, 방법.

**청구항 15**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가

- 망막 혈관신생;
- 전방 분절 (anterior segment) 혈관신생 (ASNV);
- 유리체 출혈; 및/또는
- 견인성 망막 박리 (tractional retinal detachment)

를 앓지 않는, 방법.

**청구항 16**

증식성 당뇨병성 망막병증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 증식성 당뇨병성 망막병증을 치료하거나 예방하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 VEGF 수용체-기반 키메라 분자인 VEGF 길항제 약 2mg을

- (i) 3회 매월 용량에 이어서 16주 마다 1회 이상의 2차 용량으로서, 여기서, 제1의 2차 용량이 제3의 매월 용량 (16주) 후 8주에 개시되는, 용량 또는
- (ii) 3회 또는 5회 매월 용량에 이어서 8주 마다 1회 이상의 2차 용량으로 환자의 눈에 투여함을 포함하고, 임의로 추가의 치료학적 제제 또는 치료학적 과정과 연합된, 방법.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 상기 VEGF 길항제가

- (i) (1) 서열번호 2의 아미노산 27 내지 129를 포함하는 VEGFR1 성분; (2) 서열번호 2의 아미노산 130 내지 231을 포함하는 VEGFR2 성분; 및 (3) 서열번호 2의 아미노산 232 내지 457을 포함하는 다량체화 성분을 포함하거나;
- (ii) (1) 제1 VEGF 수용체의 면역글로빈-유사 (Ig) 도메인 2 및 (2) 제2 VEGF 수용체의 Ig 도메인 3 및 (3) 다량체화 성분을 포함하거나;
- (iii) 아플리버셉트이거나;
- (iv) 콘버셉트인, 방법.

**청구항 18**

제16항 또는 제17항에 있어서, 증식성 당뇨병성 망막병증을 예방하기 위한 방법.

**청구항 19**

환자가 초기에 비증식성 당뇨병성 망막병증에 대해 치료받은 비증식성 당뇨병성 망막병증의 증식성 당뇨병성 망막병증, 전방 분절 혈관신생, 당뇨병성 황반 부종 및/또는 중심 관여 당뇨병성 황반 부종으로의 진행을 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 VEGF 수용체-기반 키메라 분자인 VEGF 길항제 약 2mg을

(i) 3회 매월 용량에 이어서 16주 마다 1회 이상의 2차 용량으로서, 여기서, 제1의 2차 용량이 제3의 매월 용량(16주) 후 8주에 개시되는, 용량 또는

(ii) 3회 또는 5회 매월 용량에 이어서 8주 마다 1회 이상의 2차 용량으로 환자의 눈에 투여함을 포함하고, 임의로 추가의 치료학적 제제 또는 치료학적 과정과 연합된, 방법.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 상기 비증식성 당뇨병성 망막병증이 약 47 또는 53의 당뇨병성 망막병증 중증도 스케일(DRSS) 수준을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 21**

환자에서 비증식성 당뇨병성 망막병증(NPDR)의 당뇨병성 망막병증 중증도 스케일(DRSS) 수준을 감소시키거나 이의 증가를 예방하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 VEGF 수용체-기반 키메라 분자인 VEGF 길항제 약 2mg을

(i) 3회 매월 용량에 이어서 16주 마다 1회 이상의 2차 용량으로서, 여기서, 제1의 2차 용량이 제3의 매월 용량(16주) 후 8주에 개시되는, 용량 또는

(ii) 3회 또는 5회 매월 용량에 이어서 8주 마다 1회 이상의 2차 용량으로 환자의 눈에 투여함을 포함하고, 임의로 추가의 치료학적 제제 또는 치료학적 과정과 연합된, 방법.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 상기 VEGF 길항제가

(i) (1) 서열번호 2의 아미노산 27 내지 129를 포함하는 VEGFR1 성분; (2) 서열번호 2의 아미노산 130 내지 231을 포함하는 VEGFR2 성분; 및 (3) 서열번호 2의 아미노산 232 내지 457을 포함하는 다량체화 성분을 포함하거나;

(ii) (1) 제1 VEGF 수용체의 면역글로빈-유사(Ig) 도메인 2 및 (2) 제2 VEGF 수용체의 Ig 도메인 3 및 (3) 다량체화 성분을 포함하거나;

(iii) 아플리머셉트이거나;

(iv) 콘버셉트인, 방법.

**청구항 23**

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 감소가 적어도 2수준까지인, 감소를 유발하기 위한 방법.

**청구항 24**

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 감소가 적어도 3수준까지인, 감소를 유발하기 위한 방법.

**청구항 25**

제16항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 당뇨병성 황반 부종이 없는 NPDR을 갖는, 방법.

**청구항 26**

제16항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 중심 관여 당뇨병성 황반 부종이 없는 NPDR을 갖는,

방법.

**청구항 27**

제16항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가

- (i) 당뇨병을 갖고;
- (ii) 약 8.5의 헤모글로빈 A1c를 갖고;
- (iii) 약 82의 ETDRS BCVA 스코어를 갖고;
- (iv) 약 247  $\mu\text{m}$ 의 중심 망막 두께를 갖고;
- (v) 47 또는 53의 당뇨병성 망막병증 중증도 스코어를 갖고/갖거나;
- (viii) 약 56세인, 방법.

**청구항 28**

제16항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에게 24주 동안 약 3회 내지 약 5회 주사가 투여되는, 방법.

**청구항 29**

제16항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에게 적어도 24주 동안 상기 VEGF 길항제가 투여되는, 방법.

**청구항 30**

제16항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에게 적어도 24주 동안 상기 VEGF 길항제가 투여되고 하기 중 하나 이상을 성취하는, 방법:

- (i) 당뇨병성 망막병증 중증도 스케일 (DRSS) 스코어에서 기준선으로부터 적어도 2단계 개선;
- (ii) 당뇨병성 망막병증 중증도 스케일 (DRSS) 스코어에서 기준선으로부터 적어도 3단계 개선;
- (iii) 적어도 약 1.9 문자의 최상의 교정 시력에서의 개선;
- (iv) 임의의 4초과의 문자의 최상의 교정 시력에서의 감소를 경험하지 않음;
- (v) 당뇨병성 황반 부종을 발병하지 않음;
- (vi) 중심 관여 당뇨병성 황반 부종을 발병하지 않음;
- (vii) 시야 위협 합병증을 경험하지 않음;
- (viii) 증식성 당뇨병성 망막병증을 발병하지 않음;
- (ix) 전방 분절 혈관신생을 발병하지 않음;

및/또는

- (x) 약 19  $\mu\text{m}$ 의 중심 망막 두께에서의 감소를 경험함.

**청구항 31**

눈이 당뇨병성 망막병증을 갖는 대상체의 눈에서, 시야 위협 합병증 또는 실명의 발생 또는 재발을 치료하거나 예방하기 위한, 시력을 유지하거나 개선시키기 위한, 및/또는 중심 망막 두께를 유지하거나 감소시키기 위한 방법으로서, 상기 방법은 VEGF 수용체-기반 키메라 분자인 VEGF 길항제 약 2mg을

- (i) 3회 매월 용량에 이어서 16주 마다 1회 이상의 2차 용량으로서, 여기서, 제1의 2차 용량이 제3의 매월 용량 (16주) 후 8주에 개시되는, 용량 또는
- (ii) 3회 또는 5회 매월 용량에 이어서 8주 마다 1회 이상의 2차 용량으로 상기 대상체의 눈에 투여함을 포함하고, 임의로 추가의 치료학적 제제 또는 치료학적 과정과 연합된, 방법.

**청구항 32**

제31항에 있어서, 상기 대상체가 비증식성 당뇨병성 망막병증을 갖는, 방법.

**청구항 33**

제31항에 있어서, 상기 대상체가 중등도 중증 내지 중증의 비증식성 당뇨병성 망막병증을 갖는, 방법.

**청구항 34**

제31항에 있어서, 상기 VEGF 길항제 약 2mg을

(i) 3회 매월 용량에 이어서 16주 마다 1회 이상의 2차 용량으로서, 여기서, 제1의 2차 용량이 제3의 매월 용량 (16주) 후 8주에 개시되는, 용량 또는

(ii) 3회 또는 5회 매월 용량에 이어서 8주 마다 1회 이상의 2차 용량으로 대상체의 다른 쪽 눈으로 투여함을 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 35**

제31항에 있어서, 상기 VEGF 길항제가

(i) (1) 서열번호 2의 아미노산 27 내지 129를 포함하는 VEGFR1 성분; (2) 서열번호 2의 아미노산 130 내지 231을 포함하는 VEGFR2 성분; 및 (3) 서열번호 2의 아미노산 232 내지 457을 포함하는 다량체화 성분을 포함하거나;

(ii) (1) 제1 VEGF 수용체의 면역글로빈-유사 (Ig) 도메인 2 및 (2) 제2 VEGF 수용체의 Ig 도메인 3 및 (3) 다량체화 성분을 포함하거나;

(iii) 아플리버셉트이거나;

(iv) 콘버셉트인, 방법.

**청구항 36**

약물 컨테이너; 및

당뇨병성 망막병증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 당뇨병성 망막병증을 치료하거나 예방하기 위한 약물을 사용하기 위한 지침서

를 포함하는 팩키지로서, 상기 지침서는 임의로 추가의 치료학적 제제 또는 치료학적 과정과 연합하여, VEGF 수용체-기반 키메라 분자인 VEGF 길항제 약 2mg을

(i) 3회 매월 용량에 이어서 16주 마다 1회 이상의 2차 용량으로서, 여기서, 제1의 2차 용량이 제3의 매월 용량 (16주) 후 8주에 개시되는, 용량 또는

(ii) 3회 또는 5회 매월 용량에 이어서 8주마다 1회 이상의 2차 용량으로 상기 환자의 눈에 투여함에 의한 약물의 용도를 지적하는, 팩키지.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 상기 VEGF 길항제가

(i) (1) 서열번호 2의 아미노산 27 내지 129를 포함하는 VEGFR1 성분; (2) 서열번호 2의 아미노산 130 내지 231을 포함하는 VEGFR2 성분; 및 (3) 서열번호 2의 아미노산 232 내지 457을 포함하는 다량체화 성분을 포함하거나;

(ii) (1) 제1 VEGF 수용체의 면역글로빈-유사 (Ig) 도메인 2 및 (2) 제2 VEGF 수용체의 Ig 도메인 3 및 (3) 다량체화 성분을 포함하거나;

(iii) 아플리버셉트이거나;

(iv) 콘버셉트인, 팩키지.

**청구항 38**

제36항 또는 제37항에 있어서, 상기 지침서가 상기 약물이 유리체내 주사에 의해 투여됨을 지적하는, 팩키지.

**청구항 39**

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지침서가 상기 약물이 3회 또는 5회 매월 용량에 이어서 8주마다 1회 이상의 용량이 투여됨을 지적하는, 팩키지.

**청구항 40**

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지침서가 상기 약물이 3회 매월 용량에 이어서 16주마다 1회 이상의 2차 용량으로 투여되고, 여기서, 상기 제1의 2차 용량이 제3의 매월 용량 (16주) 후 8주에 개시함을 지적하는, 팩키지.

**청구항 41**

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지침서가 상기 약물이 8주마다 1회 용량으로 투여됨을 지적하는, 팩키지.

**청구항 42**

약물 컨테이너; 및

증식성 당뇨병성 망막병증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 증식성 당뇨병성 망막병증을 치료하거나 예방하기 위한 약물을 사용하기 위한 지침서

를 포함하는 팩키지로서, 상기 지침서는 임의로 추가의 치료학적 제제 또는 치료학적 과정과 연합하여, VEGF 수용체-기반 키메라 분자인 VEGF 길항제 약 2mg을

(i) 3회 매월 용량에 이어서 16주마다 1회 이상의 2차 용량으로서, 여기서, 제1의 2차 용량이 제3의 매월 용량 (16주) 후 8주에 개시되는, 용량 또는

(ii) 3회 또는 5회 매월 용량에 이어서 8주마다 1회 이상의 2차 용량으로 상기 환자의 눈에 투여함에 의한 약물의 용도를 지적하는, 팩키지.

**청구항 43**

제42항에 있어서, 상기 VEGF 길항제가

(i) (1) 서열번호 2의 아미노산 27 내지 129를 포함하는 VEGFR1 성분; (2) 서열번호 2의 아미노산 130 내지 231을 포함하는 VEGFR2 성분; 및 (3) 서열번호 2의 아미노산 232 내지 457을 포함하는 다량체화 성분을 포함하거나;

(ii) (1) 제1 VEGF 수용체의 면역글로빈-유사 (Ig) 도메인 2 및 (2) 제2 VEGF 수용체의 Ig 도메인 3 및 (3) 다량체화 성분을 포함하거나;

(iii) 아플리버셉트이거나;

(iv) 콘버셉트인, 팩키지.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 출원은 2017년 11월 30일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/593,033호; 2018년 3월 17일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/644,425호; 및 2018년 10월 22일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/748,782호에 대한 이득을 주장하고; 이들 각각은 이의 전문이 본원에 참조로 인용된다.

[0002] [0001] 본 발명은 눈 장애의 치료학적 치료 분야에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 혈관형성에 의해 유발되거나 이와 관련된 눈 장애를 치료하기 위한 VEGF 길항제의 투여에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0003] [0002] 여러 눈 장애는 병리학적 혈관형성과 관련된다. 예를 들어, 노화 관련 황반 변성 (AMD)의 발병은 소위 맥락막 혈관신생(CNV)으로 불리는 공정과 관련된다. 상기 CNV로부터의 누출은 황반 부종 및 황반 아래 체액의 축적을 유발하여 시력 상실을 유발한다. 당뇨병성 황반 부종(DME)은 혈관 형성 성분을 갖는 또 다른 눈 장애이다. DME는 당뇨병을 갖는 환자에서 중등도(moderate) 시력 상실의 가장 만연된 원인이고 망막의 혈관에 영향을 미치는 질환인 당뇨병성 망막병증의 통상의 합병증이다. 임상적으로 유의적인 DME는 체액이 예리한 직접적인 시력에 관여하는 망막의 감광성 부분인 황반의 중심부로 누출되는 경우 발생한다. 황반 내 체액은 중증의 시력 상실 또는 실명을 유발할 수 있다. 비정상적 혈관형성과 관련된 또 다른 눈 장애는 중심 망막 정맥 폐쇄 (CRVO)이다. CRVO는 망막 내 혈액 및 체액의 백업을 유도하는 중심 망막 정맥의 폐쇄에 의해 유발된다. 망막은 또한 허혈성이되어 새로운 부적당한 혈관의 성장을 유발할 수 있고 이는 추가의 시력 상실 및 보다 중증의 합병증을 유발할 수 있다. 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)의 방출은 눈에서 증가된 혈관 투과성 및 부적당한 새로운 혈관 성장에 기여한다. 따라서, VEGF의 혈관형성-촉진 성질의 역할은 혈관형성 눈 장애를 치료하기 위해 효과적인 전략인 것으로 나타난다.

[0004] [0003] AMD 및 CRVO와 같은 혈관형성 눈 장애의 FDA-승인된 치료는 유리체내 주사에 의해 매일 기준으로 라니비주맵(Lucentis®, Genentech, Inc.)으로 불리는 항-VEGF 항체의 투여를 포함한다.

[0005] [0004] VEGF 길항제를 사용하여 눈 장애를 치료하기 위한 방법은 예를 들어, US 7,303,746; US 7,306,799; US 7,300,563; US 7,303,748; 및 US 2007/0190058에 언급되어 있다. 그럼에도 불구하고, 혈관형성 눈 장애에 대한 새로운 투여 용법, 특히, 고수준의 효능을 유지하면서 덜 빈번한 투여를 가능하게 하는 투여 용법이 당업계에서 여전히 요구된다.

**발명의 내용**

[0006] **발명의 간단한 요약**

[0007] [0005] 본 발명은 혈관형성 눈 장애 (예를 들어, 당뇨병성 망막병증, 예를 들어, 비증식성 당뇨병성 망막병증)를 치료하기 위한 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 시간 경과에 따라 VEGF 길항제의 다중 용량을 환자에게 순차적으로 투여함을 포함한다. 특히, 본 발명의 방법은 VEGF 길항제의 단일 초기 용량에 이어서 VEGF 길항제의 1회 이상의 2차 용량에 이어서 VEGF 길항제의 1회 이상의 3차 용량을 환자에게 순차적으로 투여함을 포함한다. 본원 발명자들은 놀랍게도, 이로온 치료학적 효과가 특히, 상기 용량에 앞서 약 2 내지 4주의 빈도로 환자에게 투여되는 약 3회 용량이 선행되는 경우 8주 이상의 주마다 1회의 빈도로 환자에게 VEGF 길항제를 투여함에 의해 혈관형성 눈 장애를 앓는 환자에서 성취될 수 있음을 발견하였다. 따라서, 본 발명의 방법에 따라, VEGF 길항제의 각각의 2차 용량은 선행 용량 직후 2 내지 4주에 투여되고 각각의 3차 용량은 선행 용량 직후 적어도 8주에 투여된다. 본 발명의 투여 용법의 예는 도 1에 나타난다. 상기 투여 용법의 하나의 이점은 치료학적 과정의 대부분에 대해 (즉, 3차 용량) 이것은 치료 전체 과정에 걸쳐 매일 투여를 요구하는 혈관형성 눈 장애에 대한 이전 투여 용법과 비교하여 투여 빈도 (예를 들어, 8주마다 1회)를 적게한다는 것이다. (예를 들어, Lucentis® [ranibizumab](Genentech, Inc.)에 대한 처방 정보를 참조한다).

[0008] [0006] 본 발명의 방법을 사용하여 예를 들어, 노화 관련 황반 변성, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반 부종, 중심 망막 정맥 폐쇄, 각막 혈관신생 등을 포함하는, 임의의 혈관형성 장애를 치료할 수 있다.

[0009] [0007] 본 발명의 방법은 임의의 VEGF 길항제를 환자에게 투여 (예를 들어, 유리체내 주사에 의해)함을 포함한다. 하나의 구현예에서, VEGF 길항제는 하나 이상의 VEGF 수용체-기반 키메라 분자(들)(또한 본원에서 "VEGF-Trap" 또는 "VEGFT"로서 언급됨)를 포함한다. 본 발명과 관련하여 사용될 수 있는 예시적인 VEGF 길항제는 본원에서 "VEGFR1R2-Fc ΔC1(a)" 또는 "아플리버셉트"로서 언급된 2개 이상의 VEGF 수용체-기반 키메라 분자를 포함하는 다량체성 VEGF-결합 단백질이다.

[0010] [0008] 다양한 투여 경로는 예를 들어, 국소 투여 또는 안내 투여 (예를 들어, 유리체내 투여)를 포함하는, 본 발명의 방법에 사용하기 위해 고려된다.

[0011] [0009] 아플리버셉트(Aflibercept) (EYLEA™, Regeneron Pharmaceuticals, Inc)은 신생혈관 (습윤) 노화 관련 황반 변성을 갖는 환자의 치료를 위해 2011년 11월에 FDA에 의해 승인되었고, 추천된 용량은 제1의 3개월 동안 4주 마다 유리체내 주사에 의해 투여되는 2mg에 이어서 8주 마다 1회 유리체내 주사에 의해 투여되는 2mg이다.

- [0012] [0010] 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자 (예를 들어, 1형 또는 2형 당뇨병을 갖는, 예를 들어, 18세 연령 이상의 사람)에서 임의의 중증 수준의 당뇨병성 망막병증, 예를 들어, 비증식성 당뇨병성 망막병증 (NPDR) (예를 들어, 중등도 중증 (moderately severe) 내지 중증 (severe) NPDR, 예를 들어, 약 47-53, 예를 들어, 47 또는 53의 당뇨병성 망막병증 중증도 스케일 수준을 특징으로 하는)을 치료하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 예를 들어, (1) 서열번호 2의 아미노산 27 내지 129를 포함하는 VEGFR1 성분; (2) 서열번호 2의 아미노산 130 내지 231을 포함하는 VEGFR2 성분; 및 (3) 서열번호 2의 아미노산 232 내지 457을 포함하는 다량체화 성분을 포함하는 VEGF 수용체-기반 키메라 분자인 VEGF 길항제의 약 2mg을
- [0013] (i) 3회 매월 용량에 이어서 16주마다 1회 이상의 2차 용량으로서, 여기서, 상기 제1의 2차 용량이 제3의 매월 용량 (16주) 후 8주에 개시되고, 이후 16주 마다 계속되는 용량 (예를 들어, 여기서, 용량은 32주, 48주, 64주 등에서 주어진다)(예를 들어, 도 2 참조), 또는
- [0014] (ii) 3회 또는 4회 또는 5회 매월 용량에 이어서 8주마다 1회 이상의 2차 용량으로서, 여기서, 상기 2차 용량이 3회 또는 4회 또는 5회의 매월 최종 용량 후 8주에 개시되고 이후 8주 마다 계속되는 소정의 용량으로 상기 환자의 눈에 (예를 들어, 유리체내 주사에 의해) 투여함을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 구현예에서, VEGF 길항제는 아플리버셉트이다. 본 발명의 구현예에서, VEGF 길항제는 서열번호 1의 핵산 서열에 의해 암호화된 VEGFR1R2-Fc $\Delta$ C1(a)를 포함한다. 본 발명의 구현예에서, 상기 환자는 당뇨병성 황반 부종을 앓고 있지 않고; 69 이상의 기준선 최상의 교정 시력 (BCVA) ETRS 문자 스코어를 갖고; 20/40 이상의 양호한 스넬렌 시력을 특징으로 하는 시야를 갖고; 망막 혈관신생을 앓지 않고; 전방 분절 (anterior segment) 혈관신생 (ASNV)을 앓지 않고; 유리체 출혈을 앓지 않고/앓거나; 견인성 망막 박리(tractional retinal detachment)를 앓지 않음을 특징으로 한다. 발명의 구현예에서, 본원에 논의된 바와 같이 환자에서 NPDR을 “치료하는”은 예를 들어, 24주 또는 48주 또는 52주 (제1 VEGF 길항제 투여의 개시에 상대적으로)까지 기준선 (제1 VEGF 길항제 투여 전)으로부터 DRSS (당뇨병성 망막병증 중증도 스케일)에서 약 적어도 2-단계 개선을 야기함을 언급한다.
- [0015] [0011] 본 발명은 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자 (예를 들어, 사람)에서 증식성 당뇨병성 망막병증 (PDR)을 치료하거나 예방하기 위한; 또는 비증식성 당뇨병성 망막병증 (NPDR)의 증식성 당뇨병성 신경병증, 전방 분절 혈관신생 (ASNV), 당뇨병성 황반 부종 (DME) 또는 중심 관여 당뇨병성 황반 부종 (CI-DME)으로의 진행을 예방하기 위한 방법을 제공하고, 여기서, 상기 환자는 처음에 비증식성 당뇨병성 망막병증에 대해 치료받고(예를 들어, 여기서, 상기 환자는 1형 또는 2형 당뇨병을 갖고; 약 8.5의 헤모글로빈 A1c를 갖고; 약 82의 ETDRS BCVA 스코어를 갖고; 약 247  $\mu$ m의 중심 망막 두께를 갖고; 47 또는 53의 당뇨병성 망막병증 중증도 스코어를 갖고/갖거나; 약 56세이다), 상기 방법은 예를 들어, (1) 서열번호 2의 아미노산 27 내지 129를 포함하는 VEGFR1 성분; (2) 서열번호 2의 아미노산 130 내지 231을 포함하는 VEGFR2 성분; 및 (3) 서열번호 2의 아미노산 232 내지 457을 포함하는 다량체화 성분(예를 들어, 아플리버셉트)을 포함하는 VEGF 길항제의 약 2mg을
- [0016] (i) 3회 매월 용량에 이어서 16주마다 1회 이상의 2차 용량으로서, 여기서, 상기 제1의 2차 용량이 제3의 매월 용량 (16주) 후 8주에 개시되는 용량 또는
- [0017] (ii) 3회 또는 4회 또는 5회 매월 용량에 이어서 8주마다 1회 이상의 2차 용량으로 상기 환자의 눈에 (예를 들어, 유리체내 주사에 의해) 투여함을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 구현예에서, 환자는 적어도 약 24주, 52주 또는 100주 동안 치료를 받고, 예를 들어, 여기서, 상기 환자는 24주 간격으로 약 3회 내지 약 5회 주사를 받는다. 발명의 구현예에서, 환자는 예를 들어, 약 24주 이상 동안 치료받고 하기의 이득 중 하나 이상을 성취한다:
- [0018] (i) 당뇨병성 망막병증 중증도 스케일 (DRSS) 스코어에서 기준으로부터 적어도 2단계 개선;
- [0019] (ii) 당뇨병성 망막병증 중증도 스케일 (DRSS) 스코어에서 기준선으로부터 적어도 3단계 개선;
- [0020] (iii) 적어도 약 1.9 문자의 최상의 교정 시력에서의 개선;
- [0021] (iv) 임의의 4초과의 문자의 최상의 교정 시력에서의 감소를 경험하지 않음;
- [0022] (v) 당뇨병성 황반 부종을 발병하지 않음;
- [0023] (vi) 중심 관여 당뇨병성 황반 부종을 발병하지 않음;
- [0024] (vii) 시야 위협 합병증을 경험하지 않음;
- [0025] (viii) 증식성 당뇨병성 망막병증을 발병하지 않음;

- [0026] (ix) 전방 분절 혈관신생을 발병하지 않음;
- [0027] 및/또는
- [0028] (x) 약 19  $\mu\text{m}$ 의 중심 망막 두께에서의 감소를 경험함. 따라서, 본 발명은 또한 상기 제시된 투여 용법에 따라 VEGF 길항제를 투여함에 의해 비증식성 당뇨병성 망막병증을 갖는 환자가 하기의 이득 중 하나 이상을 성취하도록 하기 위한 방법을 제공한다:
- [0029] (i) 당뇨병성 망막병증 중증도 스케일 (DRSS) 스코어에서 기준으로부터 적어도 2단계 개선;
- [0030] (ii) 당뇨병성 망막병증 중증도 스케일 (DRSS) 스코어에서 기준선으로부터 적어도 3단계 개선;
- [0031] (iii) 적어도 약 1.9 문자의 최상의 교정 시력에서의 개선;
- [0032] (iv) 임의의 4초과의 문자의 최상의 교정 시력에서의 감소를 경험하지 않음;
- [0033] (v) 당뇨병성 황반 부종을 발병하지 않음;
- [0034] (vi) 중심 관여 당뇨병성 황반 부종을 발병하지 않음;
- [0035] (vii) 시야 위협 합병증을 경험하지 않음;
- [0036] (viii) 증식성 당뇨병성 망막병증을 발병하지 않음;
- [0037] (ix) 전방 분절 혈관신생을 발병하지 않음;
- [0038] 및/또는
- [0039] (x) 약 19  $\mu\text{m}$ 의 중심 망막 두께에서 감소를 경험함.
- [0040] **[0012]** 예를 들어, 본 발명은 환자에서 비증식성 당뇨병성 망막병증의 당뇨병성 망막병증 중증도 스케일 (DRSS) 수준 (예를 들어, 도 18을 참조한다)(예를 들어, 적어도 2 또는 3 수준 만큼)을 감소시키거나 이의 증가를 방지 하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 방법은 예를 들어, (1) 서열번호 2의 아미노산 27 내지 129를 포함하는 VEGFR1 성분; (2) 서열번호 2의 아미노산 130 내지 231을 포함하는 VEGFR2 성분; 및 (3) 서열번호 2의 아미노산 232 내지 457을 포함하는 다량체화 성분(예를 들어, 아플리버셉트)을 포함하는 VEGF 길항제의 약 2mg을
- [0041] (i) 3회 매월 용량에 이어서 16주마다 1회 이상의 2차 용량으로서, 여기서, 상기 제1의 2차 용량이 제3의 매월 용량 (16주) 후 8주에 개시되는 용량, 또는
- [0042] (ii) 3회 또는 4회 또는 5회 매월 용량에 이어서 8주마다 1회 이상의 2차 용량으로 상기 환자의 눈에 (예를 들어, 유리체내 주사에 의해) 투여함을 포함한다.
- [0043] **[0013]** 본 발명은 환자의 눈이 비증식성 당뇨병성 망막병증을 갖는 대상체 (예를 들어, 사람)의 눈에서 시야 위협 합병증 또는 실명의 발생 또는 재발을 치료하거나 예방하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 VEGF 수용체-기반 키메라 분자인 VEGF 길항제의 약 2mg을 (i) 3회 매월 용량에 이어서 16주마다 1회 이상의 2차 용량으로서, 여기서, 상기 제1의 2차 용량이 제3의 매월 용량 (16주) 후 8주에 개시하는 용량, 또는 (ii) 3회 또는 4회 또는 5회 매월 용량에 이어서 8주마다 1회 이상의 2차 용량으로 상기 환자의 눈에 (예를 들어, 유리체내 주사에 의해) 투여함을 포함한다. 임의로, 대상체의 다른 쪽 눈은 또한 그렇게 고통받지 않거나 저수준의 DRSS로 고통받거나 또 다른 혈관형성 눈 장애로 고통받는 경우라도 VEGF 길항제를 투여 받는다. 예를 들어, 본 발명의 구현예에서, VEGF 길항제는 (i) (1) 서열번호 2의 아미노산 27 내지 129를 포함하는 VEGFR1 성분; (2) 서열번호 2의 아미노산 130 내지 231을 포함하는 VEGFR2 성분; 및 (3) 서열번호 2의 아미노산 232 내지 457을 포함하는 다량체화 성분을 포함하거나; (ii) (1) 제1 VEGF 수용체의 면역글로빈-유사 (Ig) 도메인 2 및 (2) 제2 VEGF 수용체의 Ig 도메인 3 및 (3) 다량체화 성분을 포함하거나; (iii) 아플리버셉트이거나; (iv) 콘버셉트인 VEGF 수용체-기반 키메라 분자이다.
- [0044] **[0014]** 발명의 하나의 양상은 약물 컨테이너; 및
- [0045] 치료를 필요로 하는 환자에서 당뇨병성 망막병증을 치료하거나 예방하기 위한 약물을 사용하기 위한 지침서
- [0046] 를 포함하는 팩키지이고, 상기 지침서는 VEGF 수용체-기반 키메라 분자인 VEGF 길항제의 약 2mg을
- [0047] (i) 3회 매월 용량에 이어서 16주마다 1회 이상의 2차 용량으로서, 여기서, 상기 제1의 2차 용량이 제3의 매월

용량 (16주) 후 8주에 개시되는 용량, 또는

- [0048] (ii) 3회 또는 5회 매월 용량에 이어서 8주마다 1회 이상의 2차 용량으로 상기 환자의 눈에 투여함에 의한 약물의 용도를 지적한다.
- [0049] [0015] 본 발명의 또 다른 양상은 VEGF 길항제가
- [0050] (i) (1) 서열번호 2의 아미노산 27 내지 129를 포함하는 VEGFR1 성분; (2) 서열번호 2의 아미노산 130 내지 231을 포함하는 VEGFR2 성분; 및 (3) 서열번호 2의 아미노산 232 내지 457을 포함하는 다량체화 성분을 포함하거나;
- [0051] (ii) (1) 제1 VEGF 수용체의 면역글로빈-유사 (Ig) 도메인 2 및 (2) 제2 VEGF 수용체의 Ig 도메인 3 및 (3) 다량체화 성분을 포함하거나;
- [0052] (iii) 아플리버셉트이거나;
- [0053] (iv) 콘버셉트인 팩키지이다.
- [0054] [0016] 발명의 또 다른 양상은 상기 지침서가 약물이 유리체내 주사에 의해 투여됨을 지적하는 팩키지이다.
- [0055] [0017] 발명의 또 다른 양상은 지침서가 약물이 3회 또는 5회 매월 용량에 이어서 8주마다 1회 이상의 용량으로 투여됨을 지적하는 팩키지이다.
- [0056] [0018] 발명의 또 다른 양상은 지침서가 약물이 3회 매월 용량에 이어서 16주 마다 1회 이상의 2차 용량으로서, 여기서, 상기 제1의 2차 용량이 제3의 매월 용량 (16주) 후 8주에 개시되는 용량으로 투여됨을 지적하는 팩키지이다.
- [0057] [0019] 발명의 또 다른 양상은 지침서가 약물이 8주마다 1회 용량으로 투여됨을 지적하는 팩키지이다.
- [0058] [0020] 발명의 양상은 약물 컨테이너; 및
- [0059] 상기 치료를 필요로 하는 환자에서 증식성 당뇨병성 망막병증을 치료하거나 예방하기 위한 약물을 사용하기 위한 지침서를 포함하는 팩키지이고, 상기 지침서는 VEGF 수용체-기반 키메라 분자인 VEGF 길항제의 약 2mg을
- [0060] (i) 3회 매월 용량에 이어서 16주마다 1회 이상의 2차 용량으로서, 여기서, 상기 제1의 2차 용량이 제3의 매월 용량 (16주) 후 8주에 개시되는 용량, 또는
- [0061] (ii) 3회 또는 5회 매월 용량에 이어서 8주마다 1회 이상의 2차 용량으로 약물을 상기 환자의 눈에 투여함에 의한 약물의 용도를 지적한다.
- [0062] [0021] 발명의 또 다른 양상은 VEGF 길항제가
- [0063] (i) (1) 서열번호 2의 아미노산 27 내지 129를 포함하는 VEGFR1 성분; (2) 서열번호 2의 아미노산 130 내지 231을 포함하는 VEGFR2 성분; 및 (3) 서열번호 2의 아미노산 232 내지 457을 포함하는 다량체화 성분을 포함하거나;
- [0064] (ii) (1) 제1 VEGF 수용체의 면역글로빈-유사 (Ig) 도메인 2 및 (2) 제2 VEGF 수용체의 Ig 도메인 3 및 (3) 다량체화 성분을 포함하거나;
- [0065] (iii) 아플리버셉트이거나;
- [0066] (iv) 콘버셉트인 팩키지이다.
- [0067] [0022] 본 발명의 다른 구현예는 이어지는 발명의 상세한 설명의 검토로부터 자명해질 것이다.

**도면의 간단한 설명**

- [0068] [0023] 도 1은 본 발명의 예시적인 투여 용법을 보여준다. 상기 용법에서, 단일 "초기 용량"의 VEGF 길항제 ("VEGFT")는 치료 용법의 개시(즉, "0주에서")에서 투여되고, 2개의 "2차 용량"은 각각 4주 및 8주에 투여되고, 적어도 6개의 "3차 용량"은 이후 8주 마다 1회, 즉, 16, 24, 32, 40, 48, 56 주 등에 1회 투여된다. 상기 VEGF 길항제 투여 용법은 본 발명의 일부를 형성한다.
- [0024] 도 2는 본 발명의 제2의 예시적 투여 용법을 보여준다. 상기 용법에서, VEGF 길항제의 3회 매월 용량 ("Q4wk 용량")은 치료 용법의 개시 (즉 0, 4 및 8주)에서 투여되고, 단일 용량은 이어서 마지막 Q4W 용량 후 8

주 (Q8wk 용량" ) (즉, 16주에)에 투여되고 이어서 3회 이상의 추가의 용량이 Q4wk 용량 후 16주에 투여되고 이 후 16주 마다 1회 ("Q16wk 용량") (즉, 32, 48, 64주 등)에 투여된다. 상기 VEGF 길항제 투여 용법은 본 발명의 일부를 형성한다.

[0025] 도 3은 3단계의 이중 맹검, 무작위화된, 제어된 파노라마 (PANORAMA) 연구 디자인을 요약한다. 중등도 중증 내지 중증 NPDR을 갖는 환자는 (i) sham 주사(“삼”), (ii) 3회 매월 용량에 이어서 16주 마다 1회 이상의 2차 용량으로서, 여기서, 상기 제1의 2차 용량은 제3의 매월 용량 (16주) (“그룹 1”) 후 8주에 개시되는 용량, 또는 (iii) 5회 매월 용량에 이어서 8주 마다 1회 이상의 2차 용량 (“그룹 2”)을 투여받았다.

[0026] 도 4는 삼, 그룹 1 및 그룹 2의 파노라마 투여 스케줄을 요약한다. X= 활성 주사; 0=삼 주사.

[0027] 도 5는 삼, 그룹 1, 그룹 2 및 그룹 1 및 그룹 2의 조합(A11 IAI)을 포함하는 각각의 투여 그룹에서 파노라마 연구 집단의 기준선 성향 및 통계수치를 기재한다. IAI=유리체내 아플리버셉트 주사.

[0028] 도 6은 삼, 그룹 1, 그룹 2 및 그룹 1 및 그룹 2의 조합(A11 IAI)을 포함하는 각각의 투여 그룹에서 파노라마 연구 집단의 기준선 질환 특징을 기재한다.

[0029] 도 7은 각각의 투여 그룹 (삼, 그룹 1, 그룹 2 및 그룹 1 및 그룹 2의 조합)(A11 IAI)에서 파노라마 대상체가 투여받은 주사 수를 제시한다.

[0030] 도 8은 당뇨병성 망막병증 중증도 스케일 (DRSS)상에서 기준선으로부터의  $\geq 2$ -단계 개선을 성취하는 각각의 투여 그룹 (삼, 그룹 1, 그룹 2 및 A11 IAI (조합된 그룹 1 및 그룹 2))에서 파노라마 환자의 비율(%)을 보여준다.

[0031] 도 9는 당뇨병성 망막병증 중증도 스케일 (DRSS)상에서 기준선으로부터의  $\geq 3$ -단계 개선을 성취하는 각각의 투여 그룹 (삼, 그룹 1, 그룹 2 및 A11 IAI (조합된 그룹 1 및 그룹 2))에서 파노라마 환자의 비율(%)을 보여준다.

[0032] 도 10은 시야 위협 합병증 (VTC; 증식성 당뇨병성 망막병증 (PDR)/전방 분절 혈관신생 (ASNV))을 경험한 각각의 투여 그룹 (삼, 그룹 1, 그룹 2 및 A11 IAI(조합된 그룹 1 및 그룹 2)) 및/또는 24주를 통한 중심 관여 당뇨병성 황반 부종 (CI-DME)을 보여준다.

[0033] 도 11은 24주까지 각각의 파노라마 투여 그룹 (삼, 그룹 1, 그룹 2 및 그룹 1 및 그룹 2의 조합; "A11 IAI") 최상의 교정 시력 (BCVA) 스코어 (조기 치료 당뇨병성 망막병증 연구 (ETDRS) 문자)에서 평균 변화를 요약한다.

[0034] 도 12는 24주를 통한 각각의 파노라마 투여 그룹 (삼, 그룹 1, 그룹 2 및 A11 IAI (조합된 그룹 1 및 그룹 2))의 중심 망막 두께 (CRT,  $\mu\text{m}$ )에서 평균 변화를 요약한다.

[0035] 도 13은 24주를 통한 삼 및 A11 IAI (조합된 그룹 1 및 그룹 2) 파노라마 그룹에서 연구 눈 안구 치료 유발적 부작용 (treatment emergent adverse events)(TEAE)을 요약한다. FAS/SAF=완전한 분석 세트/안전성 분석 세트

[0036] 도 14는 24주를 통한 삼 및 A11 IAI (조합된 그룹 1 및 그룹 2) 파노라마 그룹에서 연구 눈 안구 중증 치료 유발적 부작용 (TEAE)을 요약한다. FAS/SAF=완전한 분석 세트/안전성 분석 세트

[0037] 도 15는 24주를 통한 삼 및 A11 IAI (조합된 그룹 1 및 그룹 2) 파노라마 그룹에 의해 경험된 연구 눈 안구내 염증을 요약한다.

[0038] 도 16은 24주를 통한 삼 및 A11 IAI (조합된 그룹 1 및 그룹 2) 파노라마 그룹에 의해 경험된 항-혈소판 참여 연구자 협력 (APTC) 이벤트를 요약한다.

[0039] 도 17은 24주를 통한 파노라마 대상체의 사망을 요약한다.

[0040] 도 18은 국제 임상적 당뇨병성 망막병증 질환 중증도 스케일 (DRSS) 세부 사항 표이다.

[0041] 도 19는 52주 후 파노라마 시험의 결과-DRSS에서 적어도 2단계 개선을 경험한 각각의 치료 그룹에서 환자의 퍼센트 및 시야 위협 합병증 (VTC) 및/또는 중심 관여 당뇨병성 황반 부종 (CI-DME)의 퍼센트의 요약이다.

[0042] 도 20은 52주를 통해 치료 그룹 삼, 2q16 (6 중) 및 2q8 (9중)에서 대상체에게 주어진 활성 주사의 수를 요약한다.

[0043] 도 21은 52주에서 DRSS에서 기준선으로부터 적어도 2단계 개선과 함께 삼, 2q16 및 2q8 그룹에서 환자의 비율을 요약한다. LOCF=52주를 통해 진행된 마지막 관찰.

[0044] 도 22는 8, 12, 24, 40 및 52주에서 DRSS에서 기준선으로부터 적어도 2단계 개선과 함께 각각의 치료 그룹 (삼, 2q16 및 2q8)에서 대상체의 퍼센트를 요약한다.

[0045] 도 23은 52주를 통해 시야 위협 합병증 (VTC) 및 중심 관여 당뇨병성 황반 부종 (CI-DME)을 발병하는 각각의 치료 그룹 (삼, 2q16 및 2q8)에서 환자의 퍼센트를 요약한다.

[0046] 도 24는 각각의 치료 그룹 (삼, 2q16 및 2q8)에서 대상체에 대한 시간 경과에 따른 시야 위협 합병증을 발병할 가능성의 캐플란-마이어 플롯이다. VTE=VEGF Trap 눈. VTC= 시야 위협 합병증.

[0047] 도 25는 CI-DME를 발병할 각각의 치료 그룹 (삼, 2q16 및 2q8)에서 대상체에 대한 시간을 요약한다.

[0048] 도 26은 52주 동안 각각의 치료 그룹 (삼, 2q16 및 2q8)에서 대상체에 대한 최상의 교정 시력 (ETDRS 문자)에서의 평균 변화를 요약한다.

[0049] 도 27은 52주 동안 각각의 치료 그룹 (삼, 2q16 및 2q8)에서 대상체에 대한 중심 망막 두께 (mm)를 요약한다.

[0050] 도 28은 52주 후 각각의 치료 그룹 (삼, 2q16 및 2q8)에서, 치료 눈에서 대상체에 의해 경험된 안구 치료 유발적 부작용 (TEAE)의 발생률을 요약한다.

[0051] 도 29는 52주 후 각각의 치료 그룹 (삼, 2q16 및 2q8)에서, 치료 눈에서 대상체에 의해 경험된 중증의 안구 치료 유발적 부작용 (TEAE)의 발생률을 요약한다.

[0052] 도 30은 52주 후 각각의 치료 그룹 (삼, 2q16 및 2q8)에서, 치료 눈에서 대상체에 의해 경험된 안구 염증의 발생률을 요약한다.

[0053] 도 31은 52주 후 각각의 치료 그룹 (삼, 2q16 및 2q8)에서, 치료 눈에서 대상체에 의해 경험된 항-혈소판 연구자 협력 (APTC) 이벤트의 발생률을 요약한다.

[0054] 도 32는 52주 후 각각의 치료 그룹 (삼, 2q16 및 2q8)에서, 3단계 개선 이상을 갖는 환자의 비율을 요약한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0069] [0055] 본 발명은 환자에서 당뇨병 황반 부종이 없는 비증식성 당뇨병성 망막병증의 보다 진행되고 시야 위협 장애, 예를 들어, 눈의 증식성 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반 부종 및/또는 전방 분절 혈관신생으로의 진행을 예방하기 위해 예외적으로 효과적인 방법을 포함한다. 실제로, 본 발명의 아플리버셉트 투여 용법 상에서 중등도 중증 내지 중증 비증식성 당뇨병성 망막병증 환자는 질한 진행의 역전을 경험하였고 DRSS 수준에서 2개 이상의 단계 개선을 성취하였다. 본 발명의 투여 용법 상에서 대상체의 눈은 또한 비치료된 눈과 비교하여 시야 위협 합병증의 발생에서의 감소를 경험하였다. 상기 예방은 본원에 제시된 투여 용법을 사용하여 아플리버셉트와 같은 VEGF 길항제를 환자의 눈에 투여하여 성취될 수 있다.

[0070] [0056] 본 발명을 기술하기에 앞서 본 발명은 방법 및 조건이 다양할 수 있으므로 기재된 특정 방법 및 실험 조건으로 제한되지 않는 것으로 이해되어야만 한다. 또한, 본원에 사용된 용어는 단지 특정 구현예를 기술할 목적인 것이고 본 발명의 범위는 첨부된 청구항에 의해서만 제한될 것이기 때문에 제한하는 것으로 의도하지 않는 것으로 이해되어야만 한다.

[0071] [0057] 달리 정의되지 않는 경우, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 당업계의 기술자가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 “약” 이 특정 인용된 수치 값을 언급하기 위해 사용되는 경우 상기 값은 언급된 값의 1% 이하까지 다양할 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 본원에 사용된 바와 같이 표현 “약 100”은 99 및 101, 및 이들 사이의 모든 값 (예를 들어, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4 등)을 포함한다.

[0072] [0058] 본원에 기재된 것과 유사하거나 균등한 임의의 방법과 재료들을 본 발명의 실시 또는 시험에 사용할 수 있으나, 지금부터 바람직한 방법과 재료들이 기재될 것이다.

[0073] [0059] 대상체 또는 환자는 포유동물, 예를 들어, 사람 (예를 들어, 50, 55, 60, 65 또는 70세 이상의 사람),

토끼, 마우스, 비-사람 영장류, 몽키 또는 래트일 수 있다. 본 발명의 구현예에서, 대상체 또는 환자는 이전에 DR, 예를 들어, PDR (예를 들어, 범망막(panretinal) 광응고 (레이저) 치료요법)을 받았다. 본 발명의 구현예에서, 이전의 치료는 DR을 충분히 치료하는데 실패하였다. 본 발명의 구현예에서, 환자 또는 대상체는 DME 및/또는 CI-DME를 앓지 않는다. 본 발명의 구현예에서, 대상체 또는 환자는 당뇨병 (예를 들어 1형 또는 2형)을 갖는다.

[0074] 투여 용법

[0060] 본 발명은 혈관형성 눈 장애, 예를 들어, 임의의 중증도 수준의 당뇨병성 망막병증, 예를 들어, 증식성 또는 비증식성 당뇨병성 망막병증 (NPDR), 예를 들어, 중증도 중증 NPDR 또는 중증의 NPDR을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 대상체 또는 환자 (예를 들어, 18세 이상의 사람과 같은 사람)의 눈에 다중 용량의 VEGF 길항제 (예를 들어, 아플리버셉트)를 순차적으로 투여함을 포함한다. 발명의 구현예에서, 환자는 당뇨병(예를 들어, 1형 또는 2형)을 갖는다. 본원에 사용된 바와 같은 "순차적으로 투여하는"은 VEGF 길항제 각각의 용량이 상이한 시점에서, 예를 들어, 미리 결정된 간격 (예를 들어, 시간, 일수, 주 또는 개월)에 의해 분리된 상이한 날짜에 환자의 눈에 투여됨을 의미한다. 본 발명은 VEGF 길항제의 단일 초기 용량에 이어서 VEGF 길항제의 1회 이상의 2차 용량에 이어서 VEGF 길항제의 하나 이상의 3차 용량을 환자의 눈에 순차적으로 투여함을 포함하는 방법을 포함한다.

[0061] 본 발명은 대상체에서 혈관형성 눈 장애 (예를 들어, NPDR)을 치료하거나 예방하기 위한; DR (예를 들어, NPDR)의 이의 보다 중증 형태 또는 합병증으로의 진행, 예를 들어, PDR, ASNV, DME 및/또는 CI-DME으로의 진행을 예방하기 위한; NPDR의 DRSS에서의 감소를 유발하기 위한; VTC 또는 실명의 발생 또는 재발을 치료하거나 예방하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 VEGF 길항제(예를 들어, 아플리버셉트)의 3회 또는 4회 또는 5회 초기 매월 용량에 이어서 8주 마다 1회 이상의 2차 용량을 대상체의 눈에 투여함을 포함한다. 본 발명의 구현예에서, 장애를 앓는 눈에 길항제를 투여하고 임의로 다른 쪽 눈을 또한 장애가 상기 눈에서 나타나지 않거나 중증이 덜한 형태의 장애가 나타나거나 또 다른 혈관형성 눈 장애가 다른 쪽 눈에 영향을 미치는 경우라도 동일하거나 상이한 투여 용법으로 치료한다. 따라서 본 발명은 VEGF 길항제의 0.5 또는 2mg의 용량을 (예를 들어, 유리체내 주사에 의해) 대상체 (예를 들어, 사람)의 눈에 3회 또는 4회 또는 5회 매월 용량에 이어서 초기 3회 또는 4회 또는 5회 매월 용량의 마지막으로부터 계수하여 8주 마다의 용량으로서 투여함을 포함하는 방법을 제공한다. 본 발명의 구현예에서, 장애를 앓는 눈에 길항제를 투여하고 임의로 다른 쪽 눈을 또한 장애가 상기 눈에서 나타나지 않거나 중증이 덜한 형태의 장애가 나타나거나 또 다른 혈관형성 눈 장애가 다른 쪽 눈에 영향을 미치는 경우라도 동일하거나 상이한 투여 용법으로 치료한다. 본 발명의 하나의 예시적 구현예에서, VEGF 길항제의 단일 초기 용량 (예를 들어, 2mg)은 치료 용법의 제1 일(즉, 0주)에 이어서 각각 직전 용량 후 4주에 (즉, 4주 및 8주)에 투여되는 2회의 2차 용량에 이어서 각각 직전 용량 후 8주에 (즉, 16, 24, 32, 40 및 48주)에 투여되는 적어도 5회 3차 용량으로 환자의 눈에 투여 (예를 들어, 유리체내 주사에 의해)된다. 3차 용량은 치료 용법의 과정 동안에 무제한으로 계속 (8주 이상의 간격으로)할 수 있다. 상기 예시적 투여 용법은 도 1에 그래프로 도시한다.

[0062] 본 발명은 대상체에서 혈관형성 눈 장애 (예를 들어, NPDR)을 치료하거나 예방하기 위한; DR (예를 들어, NPDR)의 이의 보다 중증 형태 또는 합병증으로의 진행, 예를 들어, PDR, ASNV, DME 및/또는 CI-DME으로의 진행을 예방하기 위한; NPDR의 DRSS에서의 감소를 유발하기 위한; VTC 또는 실명의 발생 또는 재발을 치료하거나 예방하기 위한 방법을 포함하고, 상기 방법은 (A) VEGF 길항제의 3회 초기 매월 용량(예를 들어, 4주 마다 1회 또는 "Q4wk") (예를 들어, 2 mgs)을 대상체의 눈에 투여함에 이어서 (B) 직전 용량 후 8주("Q8wk")에 VEGF 길항제의 단일 용량 (예를 들어, 2mg)을 대상체의 눈에 투여함에 이어서 (C) 직전 용량 후 16주 및 이후 (초기 매월 용량의 첫번째로부터 계수하여 32주, 48주 및 64주 등에서) 16주 마다 ("Q16wk") 1회로 VEGF 길항제 (예를 들어, 아플리버셉트)의 하나 이상의 추가의 (유지) 용량 (예를 들어, 2mg)을 대상체의 눈에 투여함을 포함한다. 예를 들어, 도 2를 참조한다. 본 발명의 방법은 3회 매월 용량에 이어서 16주 마다 1회 이상의 2차 용량으로서, VEGF 길항제를 투여함을 포함하고, 여기서, 상기 제1의 2차 용량은 제3의 매월 용량 (16주) 후 8주에 개시한다. 본 발명의 구현예에서, 장애를 앓는 눈에 길항제를 투여하고 임의로 다른 쪽 눈을 또한 장애가 상기 눈에서 나타나지 않거나 중증이 덜한 형태의 장애가 나타나거나 또 다른 혈관형성 눈 장애가 다른 쪽 눈에 영향을 미치는 경우라도 동일하거나 상이한 투여 용법으로 치료한다.

[0063] 본 발명의 하나의 예시적인 구현예에서, 초기 1차 용량 후, 각각의 2차 용량은 직전 용량 후 2 내지 4주 (예를 들어, 2, 2½, 3, 3½, 또는 4)에 투여되고, 각각의 3차 용량은 직전 용량 후 적어도 8주(예를 들어, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½ 이상)에 투여된다. 대안적으로, 2차 용량

후, VEGF 길항제는 담당의 또는 다른 유자격 의료 전문가에 의해 평가된 바와 같은 가시적 및/또는 해부적 결과에 기초하여 요구에 따라/필요에 따라 (PRN) 투여된다.

- [0079] [0064] 본 발명은 대상체에서 혈관형성 눈 장애 (예를 들어, NPDR)를 치료하거나 예방하기 위한; DR (예를 들어, NPDR)의 이의 보다 중증 형태 또는 합병증으로의 진행, 예를 들어, PDR, ASNV, DME 및/또는 CI-DME으로의 진행을 예방하기 위한; NPDR의 DRSS에서의 감소를 유발하기 위한; VTC 또는 실명의 발생 또는 재발을 치료하거나 예방하기 위한 방법을 포함하고, 상기 방법은
- [0080] (A) VEGF 길항제의 3회 초기 매월 용량(예를 들어, 4주 마다 1회 또는 "Q4wk") (예를 들어, 아플리버셉트 또는 컨버셉트, 예를 들어, 0.5mg 또는 2.0 mg)을 대상체의 눈에 투여함에 이어서
- [0081] (B)
- [0082] · 직전 용량 후 3개월(또는 12주 마다 또는 4분기)에 VEGF 길항제를 대상체의 눈에 투여하거나;
- [0083] · 담당의 또는 다른 유자격 의료 전문가에 의해 평가된 바와 같은 가시적 및/또는 해부적 결과에 기초하여 요구에 따라/필요에 따라 (PRN) VEGF 길항제를 대상체의 눈에 투여함을 포함한다.
- [0084] [0065] "초기 용량", "2차 용량" 및 "3차 용량"이라는 용어는 VEGF 길항제의 일시적 투여 순서를 언급한다. 따라서, "초기 용량"은 치료 용법의 개시에 투여되는 용량(또한 "기준선 용량"으로서 언급됨)이고; "2차 용량"은 초기 용량 후 투여되는 용량이고; "3차 용량"은 2차 용량 후 투여되는 용량이다. 상기 초기, 2차 및 3차 용량은 모두 동일한 양의 VEGF 길항제를 함유할 수 있으나, 일반적으로 투여 빈도의 관점에서는 서로 상이하다. 특정 구현예에서, 그러나, 초기, 2차 및/또는 3차 용량에 함유되는 VEGF 길항제의 양은 치료학적 과정 동안에 서로 다양하다(예를 들어, 적당히 상향 또는 하향 조정됨).
- [0085] [0066] 본원에 사용된 바와 같은 "직전 용량"이라는 용어는, 다중 용량 투여의 순서에 있어서, 개입된 용량 (intervening dose)없이 순서상 바로 다음 용량의 투여 전에 환자에게 투여되는 VEGF 길항제의 용량을 의미한다.
- [0086] [0067] 발명의 구현예에서, VEGF 길항제 투여 용법은 24, 48, 52, 96 또는 100 주 (또는 그 이상)의 과정 동안에 수행된다.
- [0087] [0068] 발명의 구현예에서, 상기 투여 용법을 받은 환자(예를 들어, NPDR을 앓는)는 눈에서 24주 또는 48주 또는 52주에서 기준선 (치료 개시 전)으로부터 DRSS (당뇨병성 망막병증 중증도 스케일)에서 적어도 2단계 개선을 나타낸다. 발명의 구현예에서, 3-단계 개선은 눈에서 경험된다.
- [0088] [0069] 본 발명의 방법은 VEGF 길항제의 임의의 수의 2차 및/또는 3차 용량을 환자의 눈에 투여함을 포함할 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 단일 2차 용량만이 환자의 눈에 투여된다. 다른 구현예에서, 2회 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회 이상)의 2차 용량이 환자의 눈에 투여된다. 또한, 특정 구현예에서, 단일 3차 용량만이 환자의 눈에 투여된다. 다른 구현예에서, 2회 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회 이상)의 3차 용량이 환자의 눈에 투여된다.
- [0089] [0070] 다중 2차 용량을 포함하는 구현예에서, 각각의 2차 용량은 다른 2차 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각각의 2차 용량은 직전 용량 후 4주에 환자의 눈에 투여될 수 있다. 유사하게, 다중 3차 용량을 포함하는 구현예에서, 각각의 3차 용량은 다른 3차 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각각의 3차 용량은 직전 용량 후 8주에 환자의 눈에 투여될 수 있다. 대안적으로, 2차 및/또는 3차 용량이 환자의 눈에 투여되는 빈도는 치료 용법의 과정에 따라 다양할 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 VEGF 길항제의 단일 초기 용량에 이어서 VEGF 길항제의 1회 이상의 2차 용량에 이어서 VEGF 길항제의 적어도 5회 3차 용량을 환자의 눈에 투여함을 포함하는 방법을 포함하고, 여기서, 상기 제1의 4회 3차용량은 직전 용량 후 8주에 투여되고, 각각의 후속 3차 용량은 직전 용량 후 8 내지 12주 (예를 들어, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12)에 투여된다. 또한, 상기 투여 빈도는 임상 실험 후 개별 환자의 요구에 따라 담당의에 의해 치료학적 과정 동안 조정될 수도 있다.
- [0090] [0071] 발명의 구현예에서, VEGF 길항제는 추가의 치료학적 체제 (예를 들어, 비타민 또는 식이 보충물) 또는 치료학적 과정 (예를 들어, 레이저 치료요법 또는 수술)과 함께 본 발명의 투여 용법에 따라 투여된다. 예를 들어, 발명의 구현예에서, 대상체는 VEGF 길항제와 연합된, 범-망막 광응고 (레이저) 치료요법과 같은 레이저 치료요법을 받는다. 발명의 구현예에서, 대상체는 이전에 예를 들어, DR (예를 들어, PDR)을 치료하기 위해 레

이저 치료요법을 받았지만 본 발명에 따른 VEGF 길항제 투여 용법으로 전환되었다.

- [0091] [0072] 용어 "와 연합된"는 성분들, 추가의 치료학적 제제와 함께 VEGF 길항제가 예를 들어, 동시 전달을 위해 단일 조성물에 제형화될 수 있거나 2개 이상의 조성물(예를 들어, 키트)로 별도로 제형화될 수 있음을 지적한다. 각각의 성분은 다른 성분들이 투여되는 시점과는 다른 시간에 대상체에게 투여될 수 있고; 예를 들어, 각각의 투여는 소정의 기간 동안 일정 간격으로 비-동시적으로 (예를 들어, 별도로 또는 순차적으로) 투여될 수 있다. 더욱이, 별개의 성분들은 동일하거나 상이한 경로로 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0092] **VEGF 길항제**
- [0093] [0073] 본 발명의 방법은 환자의 눈에 본원에 제시된 특정 투여 용법에 따라 VEGF 길항제를 투여함을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 표현 "VEGF 길항제"는 VEGF의 정상적인 생물학적 활성을 차단하거나, 감소시키거나 방해하는 임의의 분자를 의미한다.
- [0094] [0074] VEGF 길항제는 VEGF와 천연 VEGF 수용체 간의 상호작용을 방해하는 분자, 예를 들어, VEGF 또는 VEGF 수용체에 결합하는 분자를 포함하고 VEGF와 VEGF 수용체 간의 상호작용을 방지하거나 저해한다. 특정 예시적인 VEGF 길항제는 항-VEGF 항체 및 이의 항원-결합 단편 (예를 들어, Fab 또는 F(ab)<sub>2</sub>), 항-VEGF 수용체 항체 및 이의 항원-결합 단편, 항-VEGF 및 항-VEGF 수용체 단일쇄 항체, 항-VEGF 및 항-VEGF 수용체 이특이적 항체 및 이의 항원-결합 단편, 항-VEGF 및 항-VEGF 수용체 DARPins (디자인된 안키린 반복 단백질) 및 VEGF 수용체-기반 키메라 분자(또한 본원에서 "VEGF-Traps"로서 언급됨)을 포함한다.
- [0095] [0075] VEGF 수용체-기반 키메라 분자는 VEGFR1 (또한 Flt1로서 언급됨) 및/또는 VEGFR2 (또한 Flk1 또는 KDR로서 언급됨)과 같은 VEGF 수용체의 2개 이상의 면역글로불린 (Ig)-유사 도메인을 포함하는 키메라 폴리펩타이드를 포함하고, 또한 다량체화 도메인 (예를 들어, 2개 이상의 키메라 폴리펩타이드의 다량체화 [예를 들어, 이량체화]를 촉진시키는 Fc 도메인)을 함유할 수 있다. 예시적인 VEGF 수용체-기반 키메라 분자는 서열번호 1의 핵산 서열에 의해 암호화된 VEGFR1R2-Fc $\Delta$ C1(a)로서 언급되는 분자이다. VEGFR1R2-Fc $\Delta$ C1(a)는 3개의 성분을 포함한다: (1) 서열번호 2의 아미노산 27 내지 129를 포함하는 VEGFR1 성분; (2) 서열번호 2의 아미노산 130 내지 231을 포함하는 VEGFR2 성분; 및 (3) 서열번호 2의 아미노산 232 내지 457 (본 발명의 방법에 사용되는 VEGF 길항제에 포함될 수 있거나 포함되지 않을 수 있는 서열번호 2의 C-말단 아미노산[즉, K458]; 예를 들어 미국 특허 제7,396,664호를 참조한다)을 포함하는 다량체화 성분 ("Fc $\Delta$ C1(a)"). 서열번호 2의 아미노산 1-26은 신호 서열이다.
- [0096] [0076] 하기 본원에 제시된 실시예에 사용된 VEGF 길항제는 VEGFR1R2-Fc $\Delta$ C1(a) 분자 (예를 들어, 이의 동종이량체)를 포함하는 분자이고 본원에서 "VEGFT"로서 언급된다. 본 발명과 관련하여 사용될 수 있는 추가의 VEGF 수용체-기반 키메라 분자는 US 7,396,664, 7,303,746 및 WO 00/75319에 기재되어 있다.
- [0097] [0077] 발명의 구현예에서, VEGF 길항제는
- [0098] (1) 제1 VEGF 수용체 (예를 들어, VEGFR1)의 면역글로빈-유사 (Ig) 도메인 2;
- [0099] (2) 제2 VEGF 수용체 (예를 들어, VEGFR2)의 Ig 도메인 3; 및
- [0100] (3) 다량체화 성분 (예를 들어, Fc 또는 이의 변이체)를 포함하는 폴리펩타이드 (또는 이의 동종이량체)인 VEGF 수용체-기반 키메라 분자이다.
- [0101] [0078] 발명의 구현예에서, VEGF 길항제는
- [0102] (1) 제1 VEGF 수용체 (예를 들어, VEGFR1)의 면역글로빈-유사 (Ig) 도메인 2;
- [0103] (2) 제2 VEGF 수용체 (예를 들어, VEGFR2)의 Ig 도메인 3;
- [0104] (3) 제2 VEGF 수용체 (예를 들어, VEGFR2)의 면역글로블린 유사 (Ig) 도메인 4; 및
- [0105] (4) 다량체화 성분 (예를 들어, Fc 또는 이의 변이체)를 포함하는 폴리펩타이드 (또는 이의 동종이량체)인 VEGF 수용체-기반 키메라 분자이다.
- [0106] [0079] 본 발명과 관련하여 사용될 수 있는 예시적 VEGF 길항제는 예를 들어, VEGF 미니-트랩(문헌참조: 예를 들어, US7087411), 아플리버셉트, 항-VEGF DARPIn, 예를 들어, Abicipar Pegol DARPIn, 단일쇄 (예를 들어, VL-VH) 항-VEGF 항체, 예를 들어, 브롤루시주맵(RTH258), ANG2에 또한 결합하는 단일특이적, 다중특이적 또는 이특이적 항-VEGF 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 예를 들어, RG7716, 라니비주맵 (LUCENTIS), 베바시주맵

(AVASTIN) 및 콘버셉트를 포함한다.

- [0107] **혈관형성 눈 장애**
- [0108] [0080] 본 발명의 방법을 사용하여 대상체의 눈에 본원에 제시된 투여 용법에 따라 치료학적 유효량의 VEGF 길항제 (예를 들어, 2mg 아플리버셉트)를 투여함에 의해 임의의 혈관형성 눈 장애를 치료하거나 예방할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 표현 "혈관형성 눈 장애는 혈관의 성장 또는 증식에 의해 유발되거나 이와 관련된 임의의 눈 질환을 의미한다. 본 발명의 방법을 사용하여 치료할 수 있는 혈관형성 눈 장애의 비제한적인 예는 노화-관련 황반 변성(예를 들어, 습윤 AMD, 삼출성 AMD 등), 망막 정맥 폐쇄(RVO), 중심 망막 정맥 폐쇄(CRVO; 예를 들어, CRVO 후 황반 부종), 분지 망막 정맥 폐쇄(BRVO), 당뇨병성 황반 부종(DME), 맥락막 혈관신생(CNV; 예를 들어, 근시 CNV), 홍채 혈관신생, 혈관신생 녹내장, 녹내장에서 수술 후 섬유증, 증식성 유리체 망막병증(PVR), 시신경 원관 혈관신생, 각막 혈관신생, 망막 혈관신생, 유리체 혈관신생, 관누스, 익상편, 혈관 망막병증 및 당뇨병성 망막병증, 예를 들어, 비증식성 당뇨병성 망막병증 및 증식성 당뇨병성 망막병증을 포함한다.
- [0109] [0081] 당뇨병성 망막병증은 당뇨병을 갖는 사람들에서 나타날 수 있는 진행성 병태이다. 전형적으로, 이것은 눈 뒤쪽에서 망막 감광성 내벽에 점진적 손상을 유발한다. 당뇨병성 망막병증은 당뇨병의 중증의 시야-위협 합병증이다. 시간 경과에 따라, 당뇨병은 망막 내 혈관을 손상시키고 당뇨병성 망막병증은 이들 소형 혈관이 혈액 및 다른 체액을 누출하는 경우 발생한다. 상기 병태는 전형적으로 눈 둘다에 영향을 미친다. 사람이 당뇨병을 오래 앓으면 이들이 당뇨병성 망막병증을 발병할 가능성이 높아진다. 치료하지 않은 상태로 있는 경우, 당뇨병성 망막병증은 실명을 유발할 수 있다.
- [0110] 당뇨병성 망막병증의 증상은 다음을 포함할 수 있다:
- [0111] \* 반점 또는 부유물이 보임
- [0112] \* 흐려진 시야
- [0113] \* 시야 중심에 어둡거나 밝은 반점을 가짐
- [0114] \* 밤에 잘 보기 어려움
- [0115] [0082] 따라서, 시야를 보존하기 위해, 당뇨병성 망막병증의 이의 보다 큰 시야-위협 후기 단계, 예를 들어, 증식성 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반 부종 및/또는 전방 분절 혈관신생 (ASNV)로의 진행을 중지시키거나 지연시키는 것이 중요하다. 문헌(Klein *et al.*, Changes in Retinal Vessel Diameter and Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy, Arch. Ophthalmol. 130(6): 749-755 (2012))을 참조한다.
- [0116] [0083] 전방 분절 혈관신생은 홍채의 혈관신생 및/또는 홍채각막각의 확장적 혈관신생이다.
- [0117] [0084] 당뇨병성 망막병증이 진행됨에 따라 다음을 포함하는 보다 진전된 단계에 도달한다:
- [0118] 1. 경미한 비증식성 망막병증. 상기 단계는 미세동맥류로 불리는 망막의 소형 혈관 내 벌룬-유사 팽윤의 소면적을 특징으로 한다. 이들 미세동맥류는 체액을 망막으로 누출할 수 있고; 이어서
- [0119] 2. 중등도 비증식성 망막병증. 질환이 진행되어 망막에 영양을 공급하는 혈관이 팽윤되고 비틀어질 수 있다. 이들은 또한 혈액을 수송하는 이들의 능력을 상실할 수 있다. 병태 둘다는 망막의 외관에서 특징적인 변화를 유발할 수 있고 당뇨병 황반 부종에 기여할 수 있으며; 이어서
- [0120] 3. 중증의 비증식성 망막병증. 상기 단계에서, 많은 보다 많은 혈관이 차단되어 망막 영역으로의 혈액 공급을 고갈시킨다. 이들 영역은 망막에 새로운 혈관을 성장시키라는 신호를 보내는 성장 인자를 분비하고; 이어서
- [0121] 4. 증식성 당뇨병성 망막병증 (PDR). 하기를 참조한다.
- [0122] [0085] 비증식성 당뇨병성 망막병증(NPDR)은 혈관신생을 특징으로 하지 않는 당뇨병 환자에서 조기 망막병증이고 이의 단계는 또한 당뇨병성 망막병증 중증도 스케일 (DRSS)에 따라 등급을 매길 수 있다. NPDR의 등급은 예를 들어, 조기, 중기, 중등도 중증 및 중증을 포함한다. 발명의 구현예에서, 중등도 중증 내지 중증 NPDR은 47 내지 53 (예를 들어, 47 또는 53)의 중증도 수준이 부여된다. 발명의 구현예에서, 중등도 중증 내지 중증 NPDR 환자 (예를 들어, 사람, 예를 들어, 1형 또는 2형 당뇨병을 갖는 18세 이상의 사람)는 하기 중 하나 이상을 특징으로 한다:

- [0123] · 황반 부종 부재(예를 들어, 황반의 중심을 위협하는);
- [0124] · 적어도 6개월 동안 범망막 광응고를 안전하게 지연시킬 수 있음;
- [0125] · 69 이상의 기준선 최상의 교정 시력 (BCVA) ETDRS 문자 스코어 (예를 들어, 20/40 이상의 양호한 스벨렌 시력)를 가짐;
- [0126] · 망막 혈관신생 부재;
- [0127] · 전방 분절 혈관신생 (ASNY) 부재;
- [0128] · 유리체 출혈 부재; 및/또는
- [0129] · 견인성 망막 박리 부재.
- [0130] **[0086]** 증식성 당뇨병성 망막병증(PDR)은 보다 진행성 형태의 당뇨병성 망막병증이다. 상기 단계에서, 새로운 연약한 혈관은 망막에서 눈의 뒤쪽을 채우는 유리체 겔형 체액으로 성장하기 시작할 수 있다. 새로운 혈관은 혈액을 유리체로 누출시켜 시야를 혼탁시킬 수 있다.
- [0131] **[0087]** 따라서, 본 발명은 대상체의 눈이 중등도 중증 NPDR (비증식성 당뇨병성 망막병증) 또는 중증의 NPDR (예를 들어, 중등도 중증 내지 중증 NPDR) 또는 PDR (증식성 당뇨병성 망막병증)을 갖는지의 여부에 상관 없이 (예를 들어, 여기서, 상기 대상체의 당뇨병 망막병증에 대한 DRSS는 47 또는 53이다) 본원에 제시된 투여 용법에 대상체의 눈에 VEGF 길항제 (예를 들어, 2mg의 아플리버셉트)를 투여함에 의해 대상체의 눈에서 당뇨병성 망막병증을 치료하거나 예방하기 위한 방법을 포함한다. 본 발명의 구현예에서, 대상체는 당뇨병성 황반 부종 (DME) 및/또는 중심-관여 당뇨병성 황반 부종 (CI-DME)을 앓고 있지 않다. 비증식성 당뇨병성 망막병증을 갖는 환자에서, 본원에 제시된 투여 용법을 사용하여 환자의 보다 중증 형태의 NPDR 또는 증식성 당뇨병성 망막병증, ASNV, DME 및/또는 CI-DME로의 진행을 예방할 수 있다. 실제로, 본 발명의 투여 용법을 사용하여 예를 들어, 2 수준 이상, 예를 들어, 3수준 만큼 많은 수준에 의해 NPDR을 앓는 (예를 들어, DME 및/또는 CI-DME를 앓지 않는) 환자에서 DRSS에서의 증가를 역전(또는 이의 증가의 방지)시킬 수 있다.
- [0132] **[0088]** 이의 수준을 포함하는 국제 임상적 당뇨병성 망막병증 질환 중증도 스케일 (DRSS)은 도 18에 제시된 표에서 상세히 기재되어 있다.
- [0133] **[0089]** NPDR을 앓는 대상체는 다양한 시야 위협 합병증 또는 이벤트 (VTC) 및 실명 (예를 들어, 상기 VTC에 부수적인 실명)을 앓을 위험에 있다. 시야 위협 합병증은 PDR (PDR로 인한 것으로 사료되는 유리체 출혈 또는 견인성 망막 박리를 갖는 환자를 포괄하는) 및 ASNV의 혼성 결과로서 정의된다. ASNV는 홍채 (적어도 2 누적 시간)의 혈관신생 및/또는 홍채각막각의 확장적 혈관신생으로서 정의된다. 투여 용법은 상기 NPDR을 앓는 대상체에서 VTC 및/또는 실명의 발생률을 감소시킨다. 따라서, 본 발명은 본원에 제시된 투여 용법 하에 대상체의 눈에 VEGF 길항제 (아플리버셉트, 예를 들어, 2.0mg)를 투여함에 의해, 예를 들어, NPDR 또는 PDR을 앓는 대상체에서 VTC 및/또는 실명의 발생 또는 재발(1회 이상의 초기 발생 후)을 예방하기 위한 방법을 제공한다. 상기 방법은 VTC를 앓는 한쪽 눈을 치료하는 단계 뿐만 아니라 어떠한 VTC 및/또는 실명이 다른 쪽 눈에서 발생하지 않았더라도 VTC 및/또는 실명을 예방하기 위해 다른 쪽 눈을 치료함을 포함할 수 있다.
- [0134] **약제학적 제형**
- [0135] **[0090]** 본 발명은 환자의 눈에 투여되는 VEGF 길항제가 약제학적 제형 내에 함유되는 방법을 포함한다. 약제학적 제형은 예를 들어, 약제학적으로 허용되는 담체와 같은 적어도 하나의 불활성 성분과 함께 VEGF 길항제를 포함할 수 있다. 다른 제형은 약제학적 조성물에 혼입되어 개선된 전이, 전달, 관용성 등을 제공할 수 있다. 용어 “약제학적으로 허용되는”은 연방 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나 동물에서 및 보다 특히 사람에게 사용하기 위한 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인지도된 약전에서 열거된 것을 의미한다. 용어 “담체”는 항체가 이와 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제 또는 비히클을 언급한다. 다수의 적당한 제형은 모든 약제학적 화학자에게 공지된 처방에서 발견될 수 있다: 본원에서 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences (15<sup>th</sup> ed, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1975), particularly Chapter 87 by Blaug, Seymour)을 참조한다. 이들 제형은 예를 들어, 산제, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 오일, 지질, 지질(양이온성 또는 음이온성) 함유 소포(예를 들어 LIPOFECTIN™), DNA 접합체, 무수 흡수 페이스트, 수중유 및 유중수 에멀전, 에멀전 카보왁스 (다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 반-고체 겔, 및 카보 왁스를 함유하는 반-고체 혼합물을 포함한다. 임의의 이전의 혼합물은 본 발명의 방법과 관련하여 적당할 수 있고, 단, VEGF 길항제는 제형에 의해 불활성화되

지 않고 상기 제형은 생리학적으로 투여 경로와 양립가능하고 이에 관용성일 수 있다. 또한 (문헌: Powell *et al.*, PDA (1998) J Pharm Sci Technol. 52:238-311 및 약제학적 화학자에게 널리 공지된 부형제 및 담체와 관련된 추가의 정보를 위해 본원에 인용된 문헌)을 참조한다.

- [0136] [0091] 본 발명과 관련된 주사에 의한 투여를 위해 유용한 약제학적 제형은 주사를 위해 통상적으로 사용되는 멸균 수성 매질 또는 유성 매질 내 VEGF 길항제를 용해시키거나, 현탁시키거나 유화시킴에 의해 제조될 수 있다. 주사를 위한 수성 매질로서 예를 들어, 생리학적 식염수, 글루코스를 함유하는 등장성 용액 및 다른 보조제 등이 있고, 이는 적당한 가용화제, 예를 들어, 알콜 (예를 들어, 에탄올), 폴리알콜 (예를 들어, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 비이온성 계면활성제 [예를 들어, 폴리스orb에이트 80, HCO-50 (수소화된 아주카리유의 폴리옥시에틸렌 (50 mol) 부가물)] 등과 조합하여 사용될 수 있다. 오일 매질로서, 예를 들어, 참깨유, 대두유 등이 사용될 수 있고, 이것은 벤질 벤조에이트, 벤질 알콜 등과 같은 가용화제와 조합하여 사용될 수 있다. 따라서 제조된 주사액은 바람직하게 적당한 앰푸울에 충전될 수 있다.
- [0137] [0092] 발명의 구현예에서, 대상체에게 투여되는 약제학적 제형은 10 mM의 인산나트륨, 40 mM의 염화나트륨, 0.03%의 폴리스orb에이트 20, 및 5%의 슈크로스, pH 6.2 중에서 아플리버셉트, 예를 들어, 약 40mg/ml의 아플리버셉트를 포함한다.
- [0138] [0093] 발명의 구현예에서, 대상체에게 투여되는 약제학적 제형은 VEGF 길항제 (예를 들어, 아플리버셉트 또는 킨버셉트, 예를 들어, 이의 40 mg/ml) 및
- [0139] (a) 피로포스페이트 (예를 들어, 5 mM - 250 mM)를 포함한다. 발명의 구현예에서, 제형은 추가로 다음을 포함한다: NaCl, 나트륨 시트레이트, 시트르산, 만니톨 및 폴리스orb에이트 80, 예를 들어, pH 5.2;
- [0140] (b) 히스티딘 염, 예를 들어, 히스티딘-HCl 또는 히스티딘-아세테이트(예를 들어, 10 mM 내지 50 mM에서)와 같은 완충제, 예를 들어, pH 5.7 내지 6.2; 슈크로스, 트레할로스, 만니톨 또는 글루코스와 같은 당(예를 들어, 6% 초과, 그러나 10% 이하, 예를 들어, 2.5% 내지 10%); 및 폴리스orb에이트 20 및 폴리스orb에이트 80 (예를 들어, 0% 또는 0.01% 내지 0.03%)와 같은 계면활성제;
- [0141] (c) 히스티딘 함유 완충제, 예를 들어 L-히스티딘/히스티딘 하이드로클로라이드; 비-이온성 계면활성제, 예를 들어, 폴리스orb에이트 20 (예를 들어, 0.03%), 무기 염, 예를 들어 NaCl (예를 들어, 40 mM), 및 탄수화물, 예를 들어, 슈크로스(예를 들어, 5%), 예를 들어, pH 6.0-6.5 (예를 들어, 6.2 또는 6.5);
- [0142] (d) 히스티딘 염(예를 들어, 여기서, 상기 히스티딘 염은 히스티딘-HCl 또는 히스티딘-아세테이트, 예를 들어, 10mM 내지 50mM이다)으로 이루어지고 5.7 내지 6.2 범위의 pH를 갖는 완충제; 슈크로스, 트레할로스, 만니톨, 및 글루코스(예를 들어, 6% 초과 그러나 10% 이하)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 당; 폴리스orb에이트 20 및 폴리스orb에이트 80 (예를 들어, 0% 내지 0.1%)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 계면활성제;
- [0143] (e) 시트르산 (예를 들어, 5 mM, 10 mM, 15 mM, 20 mM, 25 mM 또는 30 mM), 슈크로스 (예를 들어, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% 또는 10%), 아르기닌(예를 들어, 5 mM, 10 mM, 15 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM 또는 50 mM 또는 100 mM), 및 폴리스orb에이트 20 (예를 들어, 0.01%, 0.02%, 0.03%, 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.07%, 0.08%, 0.09% 또는 0.10%);
- [0144] (f) 포스페이트, 히스티딘, 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트, 글루타메이트, 및/또는 락테이트(예를 들어, 5-20 또는 5-50 mM에서)와 같은 완충제; 비-이온 계면활성제, 예를 들어, 폴리스orb에이트(예를 들어, PS20 또는 PS80), 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 폴록사머, 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페닐-폴리에틸렌 글리콜, 알킬사카라이드 또는 알킬글리코사이드, 긴장제, 예를 들어, 폴리올 또는 아미노산, 예를 들어, 슈크로스, 트레할로스, 소르비톨, 만니톨, 글리세롤, 프롤린, 아르기닌, 메티오닌, 글라이신, 또는 라이신 (여기서, 상기 제형은 약 300 mOsm/kg의 최종 삼투압물 농도를 갖고 염화물 음이온의 농도는 약 10 mM 미만이다); pH 5.0-6.5;
- [0145] (g) 나트륨 아세테이트(예를 들어, 10-15 mM); 슈크로스(예를 들어, 7%) 또는 트레할로스(예를 들어, 8%); 및 폴리스orb에이트 20 (예를 들어, 0.03%), pH 5.5; 또는
- [0146] (h) 하기 중 임의의 것: 10 mM 인산나트륨, 40 mM 염화나트륨, 5% (w/v) 슈크로스, 0.03% (w/v) 폴리스orb에이트 20, pH6.2; 10 mM 인산나트륨, 9% (w/v) 슈크로스, 0.03% (w/v) 폴리스orb에이트 20, pH 6.2; 10 mM 인산나트륨, 40 mM 염화나트륨, 2% (w/v) 프롤린, 0.03% (w/v) 폴리스orb에이트 20, pH6.2; 10 mM 인산나트륨, 3% (w/v) 프롤린, 0.03% (w/v) 폴리스orb에이트 20, pH 6.2; 10 mM 인산나트륨, 9% (w/v) 트레할로스, 0.03% (w/v) 폴리스orb에이트 20, pH 6.2; 10 mM 히스티딘, 3% (w/v) 프롤린, 0.03% (w/v) 폴리스orb에이트 20, pH 6.2; 10

mM 히스티딘, 9% (w/v) 슈크로스, 0.03% (w/v) 폴리소르베이트 20, pH 6.2; 또는 10 mM 아세테이트, 9% (w/v) 슈크로스, 0.03% (w/v) 폴리소르베이트 20, pH 5.2.

[0147] **투여 방식**

[0094] VEGF 길항제(또는 VEGF 길항제를 포함하는 약제학적 제형)는 임의의 공지된 전달 시스템 및/또는 투여 방법에 의해 환자에게 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, VEGF 길항제는 안구, 안내, 유리체내 또는 결막하 주사에 의해 환자에게 투여된다. 다른 구현예에서, VEGF 길항제는 예를 들어, VEGF 길항제를 함유하고 눈에 직접 적용될 수 있는 점안제 또는 다른 액체, 겔, 연고 또는 유체를 통한 국소 투여에 의해 환자에게 투여될 수 있다. 환자의 또는 대상체의 눈으로의 투여는 VEGF 길항제 (예를 들어, 아플리버셉트)를 환자 또는 대상체의 눈 조직으로 전달 (예를 들어, 유리체내 주사)을 위해 임의의 허용되는 방법을 언급한다. 발명의 구현예에서, 대상체의 또는 환자의 눈으로의 투여는 VEGF 길항제를 NPDR과 같은 혈관형성 눈 장애 (예를 들어, 본원에 논의된 바와 같이)를 앓는 눈으로 전달하고, 임의로 그렇게 영향받지 않았더라도 다른 쪽 눈으로의 전달을 언급한다. 발명의 구현예에서, 투여는 30-게이지, 1/2-인치 주사 바늘을 갖는 시린지를 사용한 유리체내 주사이다. 예를 들어, 발명의 구현예에서, 약 50  $\mu$ l는 약 2mg의 VEGF 길항제(예를 들어, 아플리버셉트; 예를 들어, 약 40 mg/mL 아플리버셉트를 포함하는 약제학적 제형 중에, 10 mM 인산나트륨, 40 mM 염화나트륨, 0.03% 폴리소르베이트 20, 및 5% 슈크로스, pH 6.2 중에)를 전달하기 위해 유리체내 주사한다. 발명의 구현예에서, 컨버셉트, 시트르산, 슈크로스, 아르기닌 및 폴리소르베이트 20을 포함하는 약제학적 제형 중에 0.5 또는 2.0 mg의 컨버셉트는 눈에 주사한다.

[0095] 다른 가능한 투여 경로는 예를 들어, 피내, 근육내, 복막내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외 및 경구를 포함한다. 상기 투여 경로가 사용되는 경우, 눈으로 전달하지 않고 또 다른 조직, 예를 들어, 피부, 근육 조직, 복막, 정맥, 피하조직, 비강 경로, 경막 또는 입으로 전달한다.

[0150] **투여되는 VEGF 길항제의 양**

[0096] 치료 용법의 과정에 따라 환자의 눈에 투여되는 VEGF 길항제의 각각의 용량(예를 들어, 아플리버셉트 0.5 mg 또는 2 mg)은 동일하거나 실질적으로 동일한 양의 VEGF 길항제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 개별 용량 내 함유된 VEGF 길항제의 양은 치료 용법 과정에 따라 다양할 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 제1 양의 VEGF 길항제는 초기 용량으로 투여되고, 제2 양의 VEGF 길항제는 제2 용량으로 투여되고 제3 양의 VEGF 길항제는 제3 용량으로 투여된다. 본 발명은 개별 용량 내 함유된 VEGF 길항제의 양이 시간 경과에 따라 증가하는 (예를 들어, 각각의 후속 용량이 마지막 보다 더 많은 VEGF 길항제를 함유한다), 시간 경과에 따라 감소하는 (예를 들어, 각각의 후속 용량이 마지막 보다 적은 VEGF 길항제를 함유한다), 초기에 증가하고 이어서 감소하거나, 초기에 감소하고 이어서 증가하거나 투여 용법 전반에 걸쳐 동일한 양으로 유지되는 투여 계획을 고려한다.

[0097] 각각의 용량에서 환자의 눈에 투여되는 VEGF 길항제의 양(예를 들어, 0.5 mg 또는 2 mg, 예를 들어, 아플리버셉트 또는 컨버셉트)는 대부분의 경우에 치료학적 유효량이다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료학적 유효량"은 혈관형성 눈 장애의 하나 이상의 증상 또는 징후에서 검출가능한 개선을 유도하는 VEGF 길항제의 용량, 또는 혈관형성 눈 장애의 진행을 억제하거나, 방지하거나 감소시키거나 지연시키는 VEGF 길항제의 용량을 의미한다. 항-VEGF 항체, 또는 VEGFR1R2-Fc $\Delta$ C1(a)와 같은 VEGF 수용체-기반 키메라 분자의 경우에, 치료학적 유효량은 상기 항체 또는 수용체 기반 키메라 분자의 약 0.05 mg 내지 약 5 mg, 예를 들어, 약 0.05 mg, 약 0.1 mg, 약 0.15 mg, 약 0.2 mg, 약 0.25 mg, 약 0.3 mg, 약 0.35 mg, 약 0.4 mg, 약 0.45 mg, 약 0.5 mg, 약 0.55 mg, 약 0.6 mg, 약 0.65 mg, 약 0.7 mg, 약 0.75 mg, 약 0.8 mg, 약 0.85 mg, 약 0.9 mg, 약 1.0 mg, 약 1.05 mg, 약 1.1 mg, 약 1.15 mg, 약 1.2 mg, 약 1.25 mg, 약 1.3 mg, 약 1.35 mg, 약 1.4 mg, 약 1.45 mg, 약 1.5 mg, 약 1.55 mg, 약 1.6 mg, 약 1.65 mg, 약 1.7 mg, 약 1.75 mg, 약 1.8 mg, 약 1.85 mg, 약 1.9 mg, 약 2.0 mg, 약 2.05 mg, 약 2.1 mg, 약 2.15 mg, 약 2.2 mg, 약 2.25 mg, 약 2.3 mg, 약 2.35 mg, 약 2.4 mg, 약 2.45 mg, 약 2.5 mg, 약 2.55 mg, 약 2.6 mg, 약 2.65 mg, 약 2.7 mg, 약 2.75 mg, 약 2.8 mg, 약 2.85 mg, 약 2.9 mg, 약 3.0 mg, 약 3.5 mg, 약 4.0 mg, 약 4.5 mg, 또는 약 5.0 mg일 수 있다.

[0098] 개별 용량 내에 함유된 VEGF 길항제의 양은 환자 체중의 킬로그램 당 항체의 밀리그램 (즉, mg/kg)으로 나타낼 수 있다. 예를 들어, VEGF 길항제는 환자 체중의 약 0.0001 내지 약 100 mg/kg의 용량으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0154] **치료 집단 및 효능**

- [0155] [0099] 본 발명의 방법은 혈관형성 눈 장애로 진단되거나 영향받을 위험에 처한 환자에서 혈관형성 눈 장애를 치료하기 위해 유용하다. 일반적으로, 본 발명의 방법은 예를 들어, 치료 용법의 개시 (“0주”에 투여되는 초기 용량과 함께)의 104주 내, 예를 들어, 16주 말기, 24주 말기, 32주 말기, 40주 말기, 48주 말기, 52주 말기, 56주 말기 등까지 효능을 입증한다.
- [0156] [00100] 발명의 구현예에서, DR, PDR, NPDR, AMD, CRVO, 및 DME와 같은 혈관형성 눈 장애를 치료하기 위한 방법과 관련하여, "효능"은 치료의 개시로부터 환자가
- [0157] · 초기 치료 당뇨병성 망막병증 연구 (ETDRS) 시력 차트 상에서 15 이하(예를 들어, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1) 문자의 상실;
- [0158] · ETDRS 차트상에서 1 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 이상) 문자의 획득;
- [0159] · DRSS 스코어의 유지 또는 이의 개선, 예를 들어, 2 또는 3단계까지 DRSS에서의 감소;
- [0160] · 시야 위협 합병증 (VTC) 및/또는 실명 및/또는 중심 관여 당뇨병성 황반 부종의 발병률에서의 감소 또는 방지; 및/또는
- [0161] · 중심 망막 두께에서의 감소 또는 이의 유지를 나타냄을 의미하고;
- [0162] 예를 들어, 여기서, 상기 목표의 하나 이상은 치료 개시 약 24 또는 52주 내에 성취된다.
- [0163] **팩키지**
- [0164] [00101] 발명의 하나의 양상은 약물 컨테이너; 및
- [0165] 치료를 필요로 하는 환자에서 당뇨병성 망막병증을 치료하거나 예방하기 위한 약물을 사용하기 위한 지침서를 포함하는 팩키지이고, 상기 지침서는 VEGF 수용체-기반 키메라 분자인 VEGF 길항제의 약 2mg을
- [0166] (i) 3회 매월 용량에 이어서 16주마다 1회 이상의 2차 용량으로서, 여기서, 상기 제1의 2차 용량이 제3의 매월 용량 (16주) 후 8주에 개시하는 용량, 또는
- [0167] (ii) 3회 또는 5회 매월 용량에 이어서 8주마다 1회 이상의 2차 용량으로 상기 환자의 눈에 투여함에 의한 약물의 용도를 지적한다.
- [0168] [00102] 본 발명의 또 다른 양상은 VEGF 길항제가
- [0169] (i) (1) 서열번호 2의 아미노산 27 내지 129를 포함하는 VEGFR1 성분; (2) 서열번호 2의 아미노산 130 내지 231을 포함하는 VEGFR2 성분; 및 (3) 서열번호 2의 아미노산 232 내지 457을 포함하는 다량체화 성분을 포함하거나;
- [0170] (ii) (1) 제1 VEGF 수용체의 면역글로빈-유사 (Ig) 도메인 2 및 (2) 제2 VEGF 수용체의 Ig 도메인 3 및 (3) 다량체화 성분을 포함하거나;
- [0171] (iii) 아플리버셉트이거나;
- [0172] (iv) 콘버셉트인 팩키지이다.
- [0173] [00103] 발명의 또 다른 양상은 상기 지침서가 약물이 유리체내 주사에 의해 투여됨을 지적하는 팩키지이다.
- [0174] [00104] 발명의 또 다른 양상은 지침서가 약물이 3회 또는 5회 매월 용량에 이어서 8주마다 1회 이상의 용량으로 투여됨을 지적하는 팩키지이다.
- [0175] [00105] 발명의 또 다른 양상은 지침서가 약물이 3회 매월 용량에 이어서 16주 마다 1회 이상의 2차 용량으로서, 여기서, 상기 제1의 2차 용량이 제3의 매월 용량 (16주) 후 8주에 개시되는 용량으로 투여됨을 지적하는 팩키지이다.
- [0176] [00106] 발명의 또 다른 양상은 지침서가 약물이 8주마다 1회 용량으로 투여됨을 지적하는 팩키지이다.
- [0177] [00107] 발명의 양상은 약물 컨테이너; 및
- [0178] 상기 치료를 필요로 하는 환자에서 증식성 당뇨병성 망막병증을 치료하거나 예방하기 위한 약물의 용도를 지적하는 지침서를 포함하는 팩키지이고, 상기 지침서는 VEGF 수용체-기반 키메라 분자인 VEGF 길항제의 약 2mg을
- [0179] (i) 3회 매월 용량에 이어서 16주마다 1회 이상의 2차 용량으로서, 여기서, 상기 제1의 2차 용량이 제3의 매월

용량 (16주) 후 8주에 개시되는 용량, 또는

- [0180] (ii) 3회 또는 5회 매월 용량에 이어서 8주마다 1회 이상의 2차 용량으로 약물을 상기 환자의 눈에 투여함에 의한 약물의 용도를 지적한다.
- [0181] 발명의 또 다른 양상은 VEGF 길항제가
- [0182] (i) (1) 서열번호 2의 아미노산 27 내지 129를 포함하는 VEGFR1 성분; (2) 서열번호 2의 아미노산 130 내지 231을 포함하는 VEGFR2 성분; 및 (3) 서열번호 2의 아미노산 232 내지 457을 포함하는 다량체화 성분을 포함하거나;
- [0183] (ii) (1) 제1 VEGF 수용체의 면역글로빈-유사 (Ig) 도메인 2 및 (2) 제2 VEGF 수용체의 Ig 도메인 3 및 (3) 다량체화 성분을 포함하거나;
- [0184] (iii) 아플리버셉트이거나;
- [0185] (iv) 콘버셉트인 팩키지이다.

[0186] **실시예**

[0187] **[00108]** 하기의 실시예는 당업자에게 본 발명의 방법 및 조성물을 제조하고 사용하는 방법의 완전한 기재 및 기술을 제공하기 위해 제시된 것이고 발명자가 이들의 발명으로서 간주하는 것의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 사용되는 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 확실히 정확하게 하기 위해 노력하였지만 일부 실험 오차 및 편차가 고려되어야만 한다. 달리 지정되지 않는 경우, 부는 중량부이고, 분자량은 평균 분자량이고, 온도는 섭씨 온도이고 압력은 대기압 또는 대기압 근처이다.

[0188] **[00109]** 하기 제시된 모든 실시예에서 사용되는 예시적인 VEGF 길항제는 (달리 지적되지 않은 경우) 2개의 기능성 VEGF 결합 유닛을 갖는 이량체 분자이다. 각각의 기능성 결합 유닛은 VEGFR1로부터의 Ig 도메인 2가 VEGFR2로부터의 Ig 도메인 3에 융합되고 이어서 사람 IgG1 Fc 도메인의 힌지 영역에 융합(서열번호 1에 의해 암호화된 VEGFR1R2-FcC1(a))되어 구성된다. 이러한 VEGF 길항제는 하기 실시예에서 “VEGFT”로서 언급된다. 하기의 실시예의 목적을 위해, “매월” 용량은 4주마다 1회 용량과 균등하다.

[0189] **실시예 1: 신생혈관 AMD를 갖는 대상체에서 유리체내로 투여된 VEGF 수용체-기반 키메라 분자 (VEGFT)의 단계 I 임상 시험**

[0190] **[00110]** 상기 단계 I 연구에서, 신생혈관 AMD를 갖는 21명의 환자들은 VEGFT의 단일 유리체내 (IVT) 용량을 투여받는다. 3명의 대상체의 5개 그룹 각각에 0.05, 0.15, 0.5, 2 또는 4 mg 중 하나의 VEGFT를 투여하고, 6명의 대상체의 6번째 그룹에 1mg을 투여하였다. 연구 약물과 관련된 어떠한 중증의 부작용 및 확인될 수 있는 안내 염증이 보고되지 않았다. 예비 결과는 VEGFT의 주사 후, 중심와 두께 및 황반 용적에서의 신속한 감소가 관찰되었고 6주를 통해 유지됨을 보여주었다. 모든 용량 그룹에 걸쳐 43일에, 광 간섭성 단층촬영술 (OCT) 상에 평균 과잉의 망막 두께 [과잉 망막 두께 = (망막 두께 - 179 μ)]는 신속한 황반 스캔 (Fast Macular Scan)에 의해 평가된 바와 같이 119 μ에서 27 μ로 감소하였고 단일 후방 폴 스캔(single Posterior Pole scan)을 사용하여 평가된 바와 같이 194 μ에서 60 μ로 감소하였다. 최상의 교정 시력 (BCVA)에서 평균 증가는 4.75 문자이고, BCVA는 대상체의 95%에서 안정하거나 개선되었다. 2개의 최고 용량 그룹 (2 및 4mg)에서, BCVA에서 평균 증가는 13.5 문자이고 6명의 대상체 중 3명은 ≥ 3 라인의 개선을 입증한다.

[0191] **실시예 2: 신생혈관 AMD를 갖는 대상체에서 유리체내로 투여된 VEGF 수용체-기반 키메라 분자 (VEGFT)의 반복 용량의 단계 II 임상 시험**

[0192] **[00111]** 본 연구는 4주 및/또는 12주 투여 간격에서 시험된 3개 용량 (0.5, 2 및 4mg)의 VEGFT의 이중 차폐되고 무작위화된 연구이다. 본 연구에서는 다음과 같이 5개 치료 아암이 있다: 1) 4주마다 0.5 mg, 2) 12주마다 0.5 mg, 3) 4주마다 2 mg, 4) 12주마다 2 mg 및 5) 12주마다 4 mg. 대상체들은 제1의 12주 동안 고정된 간격으로 투여 받고 이후 이들은 9개월 동안 4주마다 평가되고 이 동안에 추가의 용량은 예비-특정된 기준을 토대로 투여하였다. 모든 대상체는 이어서 VEGFT의 이들의 마지막 용량 후 1년 동안 추적하였다. 사전 계획된 중간 분석으로부터의 예비 데이터는 VEGFT가 기준선과 비교하여 12 주 후 망막 두께에서 통계학적으로 유의적인 감소의 1 차 평가변수를 충족하였음을 지적하였다(조합된 모든 그룹, 135 μ의 감소, p < 0.0001). 연구의 주요 2차 평가변수인 시력에서의 기준선으로부터의 평균 변화는 또한 통계학적으로 유의적인 개선을 입증하였다(조합된 모든 그룹, 5.9 문자의 증가, p < 0.0001). 더욱이, 단일 용량만을 투여받은 용량 그룹에서의 환자는 평균

적으로 12주에 과잉 망막 두께의 감소( $p < 0.0001$ ) 및 시력 증가( $p = 0.012$ )를 입증하였다. 어떠한 약물 관련 중증의 부작용이 없었고 VEGF 길항제를 사용한 치료는 일반적으로 널리 관용성이었다. 대부분의 통상의 부작용은 전형적으로 유리체내 주사와 연관된 것들이다.

[0193] **실시예 3: 신생혈관 AMD를 갖는 대상체에서 전신 투여된 VEGF 수용체-기반 키메라 분자 (VEGFT)의 단계 I 임상 시험**

[0194] [00112] 본 연구는 신생혈관 AMD를 갖는 대상체에서 IV 주입에 의한 VEGFT의 위약-제어된, 순차적-그룹, 용량-상승 안전성, 관용성 및 생물효과 연구이다. AMD와 관련된 황반하 맥락막 혈관신생 (CNV)에 대한 적격성 기준을 충족하는 8명의 대상체 그룹은 8주 기간 동안 0.3, 1, 또는 3 mg/kg의 용량 수준에서 VEGFT 또는 위약의 4회 IV 주사를 투여받도록 할당하였다.

[0195] [00113] VEGFT에 기인하는 대부분의 부작용은 중증도에 있어서 경증 내지 중등도이지만 3mg/kg으로 치료받은 5명의 대상체 중 2명은 용량-제한 독성 (DLT)를 경험하였고(등급 4 고혈압을 갖는 1명 및 등급 2 단백뇨를 갖는 1명); 따라서, 3mg/kg의 용량 그룹에서 모든 대상체는 연구에 진입하지 못하였다. 과잉 망막 두께에서 평균 퍼센트 변화는 다음과 같다: 15일째에 위약, 0.3, 1 및 3mg/kg 용량 그룹에 대해 -12%, -10%, -66%, 및 -60%(ANOVA  $p < 0.02$ ), 및 71일째에 위약, 0.3, 및 1 mg/kg 용량 그룹에 대해 -5.6%, +47.1%, 및 -63.3%(ANOVA  $p < 0.02$ ). VEGF로 치료받은 대상체에서 BCVA에서 수치적 개선이 있었다. 상기 소형 연구에서 예상된 바와 같이, 상기 결과는 통계학적으로 유의적이지 않았다.

[0196] **실시예 4: 신생혈관 노화 관련 황반 변성을 갖는 대상체에서 유리체내 VEGFT의 반복 용량의 효능, 안전성 및 관용성의 단계 III 임상 시험**

[0197] **A. 목적, 추정 및 평가변수**

[0198] [00114] 2개의 병행 단계 III 임상 시험은 신생혈관 형태의 노화 관련 황반 변성을 갖는 환자를 치료하기 위한 VEGFT의 용도를 조사하기 위해 수행하였다(연구 1 및 연구 2). 이들 연구의 주요 목적은 모든 서브타입의 신생혈관 AMD를 갖는 대상체에서 중등도 시야 상실을 예방하는데 있어서 비-열등 페라다임에서 라니비주맵 (Lucentis®, Genentech, Inc.)과 비교하여 IVT 투여된 VEGFT의 효능을 평가하는 것이다.

[0199] [00115] 2차 목적은 (a) 2년까지의 기간 동안 모든 서브타입의 신생혈관 AMD를 갖는 대상체에서 VEGFT의 반복적 IVT 투여의 안전성 및 관용성을 평가하고; (b) 모든 서브타입의 신생혈관 AMD를 갖는 대상체에서 시야-관련 삶의 질 (QOL)에 대한 VEGFT의 반복적인 IVT 투여 효과를 평가하는 것이다.

[0200] [00116] 이들 연구의 1차 추정은 안정하거나 개선된 BCVA (<15 상실된 문자)을 갖는, VEGFT로 치료받은 대상체의 비율이 안정하거나 개선된 BCVA를 갖는, 라니비주맵으로 치료받은 비율과 유사함으로써 비-열등을 입증하는 것이다.

[0201] [00117] 이들 연구에 대한 1차 평가변수는 52주에 기준선과 비교하여 ETDRS 차트에 대한 15 문자 이상의 시야 상실의 예방이다. 2차 평가변수는 다음과 같다: (a) ETDRS 차트 상에서 문자 스코어에서 기준선으로부터 52주까지의 변화; (b) ETDRS 차트상에서 15문자 이상의 기준선으로부터 52주까지의 획득; (c) 총 NEI VFQ-25 스코어에서 기준선으로부터 52주까지의 변화; 및 (d) CNV 영역에서 기준선으로부터 52주까지의 변화.

[0202] **B. 연구 디자인**

[0203] [00118] 각각의 연구에 대해, 대상체는 1:1:1:1의 비율로 4개의 투여 용법 중 하나에 무작위로 할당하였다: (1) 4주 마다 투여받은 2 mg의 VEGFT(2Q4); (2) 4주 마다 투여받은 0.5 mg의 VEGFT(0.5Q4); (3) 4주 내지 8주 마다 이어서 8주 마다 투여받은 2 mg의 VEGFT(연구 약물이 투여되지 않은 경우 중간 4-주 방문에서 삼 주사와 함께) (2Q8); 및 (4) 4주마다 투여받은 0.5 mg의 라니비주맵(RQ4). (2Q8)에 할당된 대상체는 연구의 처음 52주 동안에 4주 내지 8주 마다 2mg의 주사에 이어서 중간 4-주 방문(연구 약물이 투여되지 말아야 하는 경우)에서 삼 주사를 받았다. (어떠한 삼 주사도 52주에 주어지지 않았다).

[0204] [00119] 각각의 대상체에 대한 연구 지속기간은 96주 + 동원 기간이도록 계획되었다. 제1의 52주 (1년) 동안, 대상체는 4주 마다 연구 눈에 IVT 또는 삼 주사를 받았다. (어떠한 삼 주사도 52주에 주어지지 않았다). 연구의 2년째 동안에, 대상체는 4주마다 평가하고 특정 투여 기준에 의해 결정된 간격으로 그러나 적어도 12주 마다 연구 약물의 IVT 주사를 받았다. (연구의 2년째 동안에, 삼 주사는 주어지지 않는다.) 상기 기간 동안에, 주사는 하기의 기준에 따라 매 4주 만큼 빈번하게 그러나 매 12주 이상으로 빈번하게 주어질 수 있다: (i) 광 간섭성 단층촬영술 (OCT)에 의한 측정시 이전의 최저 값과 비교하여 중심 망막 두께에서  $\geq 100 \mu\text{m}$ 의 증가; 또는

(ii) OCT에 의해 지적된 바와 같이 반복 유체와 연계하여 적어도 5 ETDRS 문자의 최상의 이전의 문자 스코어로부터의 상실; 또는 (iii) OCT에 의해 지적된 바와 같이 새롭거나 지속적인 유체; 또는 (iv) 플루오레세인 혈관조영술 (FA) 상에서 새로운 개시의 전형적 혈관신생 또는 새롭거나 지속적인 누출; 또는 (v) 새로운 황반 출혈; 또는 (vi) 이전의 주사 이후 12주 경과. 본 프로토콜에 따라, 대상체는 적어도 12주 마다 주사를 받아야 한다.

[0205] [00120] 대상체는 4미터 ETDRS 프로토콜을 사용하여 안전성 및 최상의 교정 시력 (BCAV)에 대해 4주 간격으로 평가하였다. 삶의 질 (QOL)은 NEI VFQ-25 설문지를 사용하여 평가하였다. OCT 및 FA 조사는 주기적으로 수행하였다.

[0206] [00121] 대략적으로 1200명의 대상체를 입회시키고 치료 아암 당 300명의 대상체를 표적 입회시킨다.

[0207] [00122] 상기 연구에 적격일 수 있도록 하기 위해, 대상체는 AMD에 부차적인 황반하 맥락막 신생혈관 (CNV)을 갖는 것이 요구되었다. "황반하" CNV는 FA에 의해 보고된 황반하 신생혈관의 존재 또는 혈관조영술로 중심와 주변(juxtafoveal)에 위치해 있지만 중심와에 영향을 미치는 병변의 존재로서 정의되었다. 대상체 적격성은 무작위화전에 혈관조영술 기준으로 확인하였다.

[0208] [00123] 하나의 눈만을 연구 눈으로서 지정하였다. 양쪽 눈에서 적격성 기준을 충족하는 대상체에 대해, 약한 VA를 갖는 눈은 연구 눈으로서 선택하였다. 양쪽 눈이 균등한 VA를 갖는 경우, 가장 청명한 레즈 및 안구 매질 및 소량의 황반하 상처 또는 지리학적 위축을 갖는 눈을 선택하였다. 연구 눈을 선택하기 위해 어떠한 객관적인 기준이 없는 경우, 안구 우성, 다른 안구 병리 및 대상체 선호도와 같은 인자가 선택하는데 고려되었다.

[0209] [00124] 연구 들다를 위한 내부 기준은 다음과 같다: (i) 서명된 서면 동의서; (ii) 적어도 50세; (iii) 연구 눈에서 FA에 의해 입증된 바와 같이 중심와에 영향을 미치는 중심와주변 병변을 포함하는, AMD에 부차적인 활성 1차 황반하 CNV 병변; (iv) 총 병변 크기의 적어도 50%의 CNV; (v) 연구 눈에서 20/40 내지 20/320 (73 내지 25의 문자 스코어)의 초기 치료 당뇨병성 망막병증 연구 (ETDRS) 최상의 교정 시력; (vi) 모든 임상 방문 및 완전한 모든 연구 관련된 과정을 위해 복귀할 의지, 복귀할 열성 및 복귀할 수 있음; 및 (vii) 서면 동의서 형태를 판독할 수 있고, 이해할 수 있고 서명할 의지가 있음(또는 시야 손상으로 인해 판독할 수 없는 경우, 서면 동의서를 집행할 사람 또는 가족 구성원에 의해 그대로 읽혀질 수 있음).

[0210] [00125] 연구 들다를 위한 배제 기준은 다음과 같다: 1. 식이 보충물 또는 비타민을 제외한 혈관신생 AMD에 대한 이전에 임의의 안구 (연구 눈에서) 또는 전신 치료 또는 수술. 2. 식이 보충물 또는 비타민을 제외한 연구 눈에서 혈관신생 AMD를 치료하기 위해 또 다른 연구 제제를 사용한 이전에 임의의 또는 수반되는 치료요법. 3. 다음과 같은 항-VEGF 제제를 사용한 이전 치료: (a) 연구 눈에서 항-VEGF 치료요법을 사용한 이전 치료는 허용되지 않음; (b) 연구 제제 (FDA 승인되지 않은, 예를 들어, 베바시주맵)를 사용하여 유사 눈에서 항-VEGF 치료요법을 사용한 이전 치료는 연구에서 제1 용량 전 3개월까지 허용되고, 상기 치료는 연구 동안에 허용되지 않음. 유사 눈에서 승인된 항-VEGF 치료요법을 사용한 이전 치료는 허용되지 않음; (c) 연구 또는 FDA/보건 캐나다 승인된 이전 전신 항-VEGF 치료요법은 제1 용량 전 3개월 까지 허용되고 연구 동안에는 허용되지 않음. 4. 연구 눈에서 FA에 의해 평가된 바와 같이 총 병변 크기 > 12 디스크 면적 (30.5 mm<sup>2</sup>, 혈액, 상처 및 신생혈관을 포함하는). 5. 총 병변 면적의 50% 이상인 망막하 출혈, 또는 혈액이 중심와에 있고 연구 눈의 크기에서 1 이상의 디스크 면적인 경우. (혈액이 중심와 하에 있는 경우, 이어서 중심와는 가시적 CNV에 의해 270도로 둘러싸여 있어야만 한다) 6. 연구 눈에서 총 병변의 > 50%를 차지하는 상처 또는 섬유증. 7. 중심와 중심을 포함하는 상처, 섬유증 또는 위축. 8. 연구 눈에서 황반을 포함하는 망막 안료 상피 파열 또는 탈락. 9. 연구 눈에서 방문 1 전 4주 이내 임의의 유리체 출혈의 병력. 10. 연구 눈에서 CNV의 다른 원인의 존재, 이는 병리학적인 근시 (-8 디옵터 이상의 음성에 해당하는 구형 등가, 또는 축 길이 25 mm 이상), 안구 조직병증 증후군, 혈관양 선조(angiooid streaks), 맥락막 파열, 또는 다초점 맥락막염을 포함함. 11. 어느 한 쪽 눈에서 AMD 이외의 다른 망막에 영향을 미치는 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반 부종 또는 임의의 다른 혈관 질환의 병력 또는 임상적 증거. 12. 연구 눈에서 이전 유리체 절제술. 13. 연구 눈에서 망막 박리 또는 망막 박리를 위한 치료 또는 수술의 병력. 14. 연구 눈에서 단계 2 이상의 황반 구멍의 병력. 15. 주사를 방해할 가능성이 없는 한, 1일의 1 개월 이내에 발생할 수 없는 눈꺼풀 수술을 제외하고, 연구 눈에서 1일의 3 개월 이내에 임의의 안내 또는 안구 주위 수술. 16. 연구 눈에서 이전 섬유주 절제술 또는 다른 여과 수술. 17. 연구 눈에서 제외되지 않는 녹내장(항-녹내장 의약 처방을 사용한 치료에도 불구하고 35mm 이상의 안내압으로 정의되는). 18. 어느 한 쪽 눈에서 활성 안내 염증. 19. 어느 한 쪽 눈에서 활성 안구 또는 안구 주변 감염. 20. 어느 한 쪽 눈에서 스크리닝 전 마지막 2주 이내에 임의의 안구 또는 안구 주변 감염. 21. 어느 한 쪽 눈에서 임의의 포도막염 병력. 22. 어느 한 쪽 눈에서 활성 공막염 또는 상공막염. 23. 어느 한 쪽 눈에서 공막 변성의 존재 또는 병

력. 24. 연구 눈에서 전방 캡슐의 부재와 함께 무수정체 또는 인공수정체(이것이 이트륨 알루미늄 석류석 [YAG] 전방 수정체낭절제술의 결과로서 일어나지 않은 경우). 25. 연구 눈의 영역에서 이전 치료학적 방사전 조사. 26. 연구 눈에서 각막 이식 또는 각막 이형성증의 병력. 27. 시력, 안전성 평가 또는 안저 사진촬영을 방해 할 수 있는 연구 눈에서의 백내장을 포함한 유의적 매체 불투명도. 28. 연구자의 견해로 96 주 연구 기간 동안 의학적 또는 수술 중재를 요구할 수 있는 연구 눈에서의 임의의 동시 안내 병태(예를 들어, 백내장). 29. 연구자의 견해로, 안내 주사의 표준 과정으로부터 예상되는 것을 초과하여 대상체에 대한 위험을 증가시킬 수 있거나 달리 주사 과정 또는 효능 또는 안전성의 평가를 방해할 수 있는, 연구 눈에서 임의의 동시 안구 병태. 30. 연구 약물의 사용을 금지하거나 연구 결과의 해석에 영향을 미치거나 치료 합병증으로 대상체를 고위험에 있을 수 있게 하는 질환 또는 병태의 합리적 의심을 부여하는 다른 질환의 병력, 대사 기능부전, 신체 검사 결과 또는 임상 실험 검사의 병력. 31. 1일째 전 12주 이내 임의의 임상 연구에서 대상체로서의 참여. 32. 1일째 전 과거 3개월 내 연구 제제를 사용한 임의의 전신 또는 안구 치료. 33. 1일째 전 6개월 내 전신적으로 또는 안구내로 오래 지속적인 스테로이드의 사용. 34. 포비돈 요오드에 대한 알레르기 병력. 35. 혈관조영술에서 주사를 위한 플루오레세인 나트륨에 대한 공지된 중증의 알레르기. 36. 라니비주맵 (Lucentis®)에 대한 FDA 승인된 표지에서 지적된 임의의 금기사항의 존재. 37. 임신, 모유 수유 또는 가임기 또는 연구 전반에 걸쳐 적절한 피임법을 사용할 의지가 없는 여성. 적절한 피임법은 경구 피임약 (스크리닝 전 2회 이상의 주기 동안 안정적으로 사용); IUD; Depo-Provera®; Norplant® 시스템 이식; 양측 튜브 결찰; 정관 절제술; 콘돔, 또는 다이어프램 + 어느 하나의 피임 스폰지, 거품 또는 젤리를 포함한다.

[0211] [00126] 대상체는 이들이 완료/조기 종결 방문 평가를 완료할때까지 프로토콜에 특정된 바와 같은 VEGFT 또는 라니비주맵을 사용한 이들의 할당된 연구 치료 이외의 다른, 연구 눈에서 이들의 AMD 치료를 위한 임의의 표준 또는 연구 제제를 투여받는 것이 허용되지 않았다. 이것은 연구 및/또는 유사 눈을 치료할 의도와 함께 전신적으로 투여되는 것들 뿐만 아니라 국부적으로 (예를 들어, IVT, 국소, 공막주변 또는 안와주위 경로) 투여되는 의약을 포함한다.

[0212] [00127] 상기 연구 과정은 하기와 같이 요약한다:

[0213] [00128] 최상의 교정 시력: 연구 눈 및 유사 눈의 시각 기능을 4미터에서 ETDRS 프로토콜 (조기 치료 당뇨병성 망막병증 연구 그룹)을 사용하여 평가하였다. 시력 조사자는 BCVA의 일정한 측정을 보장할 자격이 있다. VA 조사자는 치료 할당에 맹검을 유지할 것이 요구되었다.

[0214] [00129] 광 간섭성 단층촬영술: 망막 및 병변 특징은 연구 눈에 대한 OCT를 사용하여 평가하였다. 스크리닝 방문 (방문 1)에서, 양쪽 눈에 대한 이미지를 캡처하고 전송하였다. 모든 OCT 이미지는 소프트웨어 버전 3 이상의 Zeiss Stratus OCT™을 사용하여 캡처하였다. OCT 이미지는 이미지가, OCT가 요구되는 경우 방문시 맹검 감독자에 의해 감독되는 독립 감독 센터에 전송하였다. 모든 OCT는 소스 문서의 일부로서 사이트에 전자적으로 보관하였다. OCT 이미지의 서브셋을 감독하였다. OCT 기술은 이미지 획득에서 일관성 및 질을 보장하기 위해 감독 센터에 의해 인증받아야 한다. OCT 기술자는 치료 할당에 대해 맹검 상태로 있도록 보장하기 위해 적절한 노력을 기울여야 한다.

[0215] [00130] 안저 사진촬영 및 플루오레세인 혈관조영술 (FA): 연구 눈의 망막 혈관구조의 해부학적 상태는 검안경 시험, 안저 사진촬영 및 FA에 의해 평가하였다. 스크리닝 방문 (방문 1)에서, 검안경 검사, 안저 사진촬영 및 FA는 양쪽 눈에 대해 캡처하고 전송하였다. 안저 및 혈관조영 이미지는 이미지가 맹검 감독자에 의해 감독되는 독립적 감독 센터에 전송하였다. 감독 센터는 무작위화 전 혈관조영술 기준을 토대로 대상체의 적격성을 확인하였다. 모든 FA 및 안저 사진 촬영은 소스 문서의 일부로서 사이트에 보관하였다. 사진촬영자는 이미지 획득에서 일관성 및 품질을 보장하기 위해 감독 센터에 의해 인증되어야 한다. 사이트에 모든 사진촬영자들은 치료 할당에 대해 맹검 상태로 있도록 보장하기 위해 적절한 노력을 기울여야 한다.

[0216] [00131] 시각-관련 삶의 질: 시각 관련 QOL은 면접관이 관리하는 형식으로 국립 눈 연구소 25-항목 시각 기능 설문지 (NEI VFQ-25)를 사용하여 평가하였다. NEI VFQ-25는 계약된 콜 센터에서 자격있는 직원에 의해 관리하였다. 스크리닝 방문에서, 상기 사이트는 대상체를 원조하였고 콜 센터에 첫번째 콜을 개시하여 모든 대상체의 접촉 정보를 수집하고 무작위화 및 IVT 주사 전에 전화상에서 첫번째 NEI VFQ-25를 완료하였다. 모든 후속적 방문에 대해, 콜 센터는 IVT 주사 전에 전화상으로 대상체에게 전화하여 설문을 완료하였다.

[0217] [00132] 안내압: 연구 눈의 안내압 (IOP)은 압평안압계 또는 토노펜(Tonopen)을 사용하여 측정하였다. IOP 측정의 동일한 방법을 연구 전반에 걸쳐 각각의 대상체에서 사용하였다.

[0218] [00133]

[0219] C. 결과 요약(52주 데이터)

[0220] [00134] 1차 평가변수 (상기 정의된 바와 같이 중등도 중증 또는 중증 시력 상실의 예방)는 상기 연구에서 모든 3개의 VEGFT 그룹 (2Q4, 0.5Q4 및 2Q8)에 대해 충족되었다. 연구 둘다로부터의 결과는 표 1에 요약한다.

[0221] [표 1]

	라니비주맙 매월 0.5 mg (RQ4)	VEGFT 매월 0.5 mg (0.5Q4)	VEGFT 매월 2 mg (2Q4)	VEGFT 8 주마다 2 mg <sup>[a]</sup> (2Q8)
기준선에 대한 52 주에 시력의 유지* (<15 문자를 상실한 환자 %)				
연구 1	94.4%	95.9%**	95.1%**	95.1%**
연구 2	94.4%	96.3%**	95.6%**	95.6%**
기준선에 대한 52 주에 시각 * (문자)에서 평균 개선(RQ4에 대한 p-값)***				
연구 1	8.1	6.9 (NS)	10.9 (p<0.01)	7.9 (NS)
연구 2	9.4	9.7 (NS)	7.6 (NS)	8.9 (NS)

<sup>[a]</sup> 3 개의 초기 매월 용량 후

\* 시력은 조기 치료 당뇨병성 망막병증 연구 (ETDRS) 눈 차트상에서 올바르게 판독된 문자의 총수로서 측정하였다.

\*\* 신뢰 구간 접근법을 사용하여 10 %의 비열등성 마진(margin)을 기반으로 통계적으로 비열등성 (연구 1 및 연구 2의 경우 각각 95.1 % 및 95 %)

\*\*\* 우월성에 대한 시험

NS = 비-유의성

[0222]

[0223] [00135] 연구 1에서, 매월 VEGFT 2mg (2Q4)을 투여받은 환자는 매월 라니비주맙 0.5mg (RQ4)과 비교하여 기준선에 대해 52주에서 시력에서의 통계학적으로 유의적인 것을 초과하는 평균 개선 (2차 평가변수)을 성취하였고; 평균적으로 매월 VEGFT 2mg을 투여받은 환자는 매월 라니비주맙 0.5mg 용량을 사용한 평균 8.1 문자 획득과 비교하여 10.9 문자를 획득하였다(p<0.01). 연구 1에서 VEGFT의 모든 다른 용량 그룹 및 연구 2에서 모든 용량 그룹은 상기 2차 평가변수에서 라니비주맙과 통계학적으로 상이하지 않았다.

[0224] [00136] 일반적으로 선호될 수 있는 안전성 프로파일은 VEGFT 및 라니비주맙 둘다에 대해 관찰하였다. 안구 치료 유발적 부작용의 발생률은 연구 둘다에서 모든 4개의 치료 그룹에 걸쳐 균형을 이루었고 가장 빈번한 이벤트는 주사 과정, 기저 질환 및/또는 노화 과정과 관련된다. 가장 빈번한 안구 부작용은 결막 출혈, 황반 변성, 눈 통증, 망막 출혈 및 유리체 부유물이다. 가장 빈번한 중증의 비-안구 부작용은 습윤 AMD에 대해 유리체내 치료를 받은 노년 집단에서 보고된 것들에 전형적인 것이고; 가장 빈번하게 보고된 사건은 낙상, 폐렴, 심근 경색, 심방 세동, 유방암 및 급성 관상동맥 증후군이다. 연구 아암 중에는 어떠한 현저한 차이가 없었다.

[0225] 실시예 5: 당뇨병성 황반 부종 (DME)을 갖는 대상체에서 VEGFT의 단계 II 임상 시험

[0226] [00137] 본 연구에서, 중심 황반 관여된 임상적으로 유의적인 DME를 갖는 221명의 환자들은 무작위화하고 219명의 환자들은 5개 그룹 상에서 균형을 이룬 분포로 치료를 받았다. 대조군 그룹은 기준선에서 황반 레이저 치료 요법을 받았고 환자들은 반복적이지만 16주 간격 이하로 빈번하게 레이저 치료에 대해 적격일 수 있다. 나머지 4개 그룹은 다음과 같이 유리체내 주사에 의해 VEGFT를 받았다: 2개 그룹에는 12개월 투여 기간에 걸쳐 4주마다 1회 0.5 또는 2mg의 VEGFT (각각 0.5Q4 및 2Q4)를 투여하였다. 2개의 그룹에는 4주 마다 1회 2mg의 VEGFT의 3개의 초기 용량 (즉, 기준선에서 및 4주 및 8주)을 투여함에 이어서 52주를 통해 8주 마다 1회 투여 (2Q8)하거나 요구되는 바와 같이 매우 엄격한 반복 투여 기준 (PRN)으로 투여하였다. 기준선에 대한 시력에서 평균 획득은 표 2에 나타난 바와 같다:

[0227] [표 2]

	n	기준선에 대한 24 주에서 시력에서 평균 변화(문자)	기준선에 대한 52 주에서 시력에서 평균 변화(문자)
레이저	44	2.5	-1.3
매월 VEGFT 0.5 mg (0.5Q4)	44	8.6**	11.0**
매월 VEGFT 2 mg (2Q4)	44	11.4**	13.1**
8 주 마다 VEGFT 2 mg <sup>[a]</sup> (2Q8)	42	8.5**	9.7**
요구되는 바와 같이 VEGFT 2 mg <sup>[a]</sup> (PRN)	45	10.3**	12.0**

<sup>[a]</sup> 3 개의 초기 매월 용량 후  
 \*\* 레이저에 대해 p < 0.01

[0228]

[00138] 본 연구에서, 24주에 VEGFT 투여로 성취된 시력 획득은 격월 마다 2mg 용량을 포함하는, 모든 VEGFT 연구 그룹에서 52주에 연구의 완료때까지 유지되거나 수치적으로 개선되었다.

[00139] 이전의 실시예에서 입증된 바와 같이, 단일 초기 용량 및 4주 간격으로 투여되는 2개의 2차 용량 후 8 주마다 1회의 빈도로 혈관형성 눈 장애 (예를 들어, AMD 및 DME)를 앓는 환자에게 VEGFT의 투여는 중등도 중증 또는 중증의 시력 상실의 유의적 예방 또는 시력에서의 개선을 유도하였다.

**실시예 6: CRVO에 부차적인 황반 부종을 갖는 치료 나이브 환자에서 무작위화된 멀티센터 이중-맹검 시험**

[00140] 상기 무작위화된 이중 맹검의 단계 3 연구에서, 환자는 2mg의 유리체내 VEGFT의 6회 매월 주사 (114명의 환자) 또는 삼 주사 (73명의 환자)를 받았다. 24주부터 52주까지, 모든 환자들에게 치료 기준에 따라 요구되는 바와 같이 2mg VEGF (PRN)를 투여하였다. 따라서, "삼-치료된 환자들"은 0주에서 20주까지 4주 마다 1회 삼 주사에 이어서 52주를 통해 24주부터 요구되는 만큼 유리체내 VEGFT를 투여받은 환자를 의미한다. "VEGFT-치료된 환자들"은 0주에서 20주까지 4주 마다 1회 VEGFT 유리체내 주사에 이어서 24주부터 52주까지 요구되는 만큼 유리체내 VEGFT를 투여받은 환자를 의미한다. 1차 평가변수는 24주에 기준선으로부터 ≥15 ETDRS 문자를 획득한 환자의 비율이었다. 24주 및 52주에 2차 시야, 해부학적 및 삶의 질 NEI VFQ-25 결과를 또한 평가하였다.

[00141] 24주에, VEGFT-치료된 환자의 56.1%는 삼-치료된 환자의 12.3%에 비해 기준선으로부터 ≥15 ETDRS 문자를 획득하였다(P<0.0001). 유사하게, 52주에, VEGFT-치료된 환자의 55.3%는 삼-치료된 환자의 30.1%에 비해 ≥15 문자를 획득하였다(P<0.01). 52주에, VEGFT-치료된 환자는 삼-치료된 환자의 3.8 문자에 비해 평균 16.2 문자를 획득하였다(P<0.001). 주사의 평균 수는 삼-치료된 환자에 대한 3.9에 비해 VEGFT-치료된 환자에 대해 2.7이었다. 중심 망막 두께에서 평균 변화는 삼-치료된 환자에 대한 -381.8 μm에 비해 VEGFT-치료된 환자에 대해 -413.0 μm이었다. 24주에 안구 신생혈관을 갖는 환자의 비율은 각각 VEGFT-치료된 환자에 대해 0%이고 삼-치료된 환자에 대해 6.8%이고; VEGFT PRN을 투여받은 후 52주에, 비율은 VEGF-치료된 및 삼-치료된 것에 대해 0% 및 6.8%이었다. 24주에, VFQ-25 총 스코어에서 기준선으로부터 평균 변화는 VEGFT-치료된 및 삼-치료된 그룹에 대해 7.2 대 0.7이고; 52주에, 스코어는 VEGF-치료된 및 삼-치료된 그룹에 대해 7.5 대 5.1이었다.

[00142] 본 실시예는 2mg 유리체내 VEGFT 주사를 사용한 매월 투여가 삼 PRN 치료와 비교하여 PRN 투여와 함께 52주를 통해 유지된 시력에서 통계학적 유의적 개선을 유도하였다. VEGFT는 일반적으로 매우 관용성이었고 일반적으로 선호될 수 있는 안전성 프로필을 가졌다.

**실시예 7: 투여 용법**

[00143] 본 발명의 범위내 투여 용법의 특정 비-제한적인 예는 다음과 같다:

[00144] 4주 마다 1회 (매월) 유리체내 주사에 의해 투여되는 VEGFT 2 mg (0.05 mL).

[00145] 처음 8주 동안 4주 마다 1회 유리체내 주사에 의해 투여된 VEGFT 2 mg (0.5 mL)에 이어서 8주 마다 1

회 유리체내 주사를 통한 2mg (0.05mL).

- [0239] [00146] 처음 8주 동안 4주마다 1회 유리체내 주사에 의해 투여되는 VEGFT 2 mg (0.5 mL)에 이어서 가시적 및/또는 해부학적 결과를 토대로 덜 빈번한 기준 상에서 유리체내 주사를 통한 2mg(0.05 mL)(담당의 또는 다른 자격있는 의료 전문가에 의해 평가된 바와 같이).
- [0240] [00147] 처음 8주 동안 4주마다 1회 유리체내 주사에 의해 투여되는 VEGFT 2 mg (0.5 mL)에 이어서 가시적 및/또는 해부학적 결과를 토대로 필요에 따라 (PRN) 투여되는 유리체내 주사를 통한 2mg(0.05 mL)(담당의 또는 다른 자격있는 의료 전문가에 의해 평가된 바와 같이).
- [0241] [00148] 처음 12주 동안 4주 마다 1회 유리체내 주사에 의해 투여된 VEGFT 2 mg (0.5 mL)에 이어서 8주 마다 1회 유리체내 주사를 통한 2mg (0.05mL).
- [0242] [00149] 처음 12주 동안 4주마다 1회 유리체내 주사에 의해 투여되는 VEGFT 2 mg (0.5 mL)에 이어서 가시적 및/또는 해부학적 결과를 토대로 덜 빈번한 기준 상에서 유리체내 주사를 통한 2mg(0.05 mL)(담당의 또는 다른 자격있는 의료 전문가에 의해 평가된 바와 같이).
- [0243] [00150] 처음 12주 동안 4주마다 1회 유리체내 주사에 의해 투여되는 VEGFT 2 mg (0.5 mL)에 이어서 가시적 및/또는 해부학적 결과를 토대로 필요에 따라 (PRN) 투여되는 유리체내 주사를 통한 2mg(0.05 mL)(담당의 또는 다른 자격있는 의료 전문가에 의해 평가된 바와 같이).
- [0244] [00151] 처음 16주 동안 4주 마다 1회 유리체내 주사에 의해 투여된 VEGFT 2 mg (0.5 mL)에 이어서 8주 마다 1회 유리체내 주사를 통한 2mg (0.05mL).
- [0245] [00152] 처음 16주 동안 4주마다 1회 유리체내 주사에 의해 투여되는 VEGFT 2 mg (0.5 mL)에 이어서 가시적 및/또는 해부학적 결과를 토대로 덜 빈번한 기준 상에서 유리체내 주사를 통한 2mg(0.05 mL)(담당의 또는 다른 자격있는 의료 전문가에 의해 평가된 바와 같이).
- [0246] [00153] 처음 16주 동안 4주마다 1회 유리체내 주사에 의해 투여되는 VEGFT 2 mg (0.5 mL)에 이어서 가시적 및/또는 해부학적 결과를 토대로 필요에 따라 (PRN) 투여되는 유리체내 주사를 통한 2mg(0.05 mL)(담당의 또는 다른 자격있는 의료 전문가에 의해 평가된 바와 같이).
- [0247] [00154] 처음 20주 동안 4주 마다 1회 유리체내 주사에 의해 투여된 VEGFT 2 mg (0.5 mL)에 이어서 8주 마다 1회 유리체내 주사를 통한 2mg (0.05mL).
- [0248] [00155] 처음 20주 동안 4주마다 1회 유리체내 주사에 의해 투여되는 VEGFT 2 mg (0.5 mL)에 이어서 가시적 및/또는 해부학적 결과를 토대로 덜 빈번한 기준 상에서 유리체내 주사를 통한 2mg(0.05 mL)(담당의 또는 다른 자격있는 의료 전문가에 의해 평가된 바와 같이).
- [0249] [00156] 처음 20주 동안 4주마다 1회 유리체내 주사에 의해 투여되는 VEGFT 2 mg (0.5 mL)에 이어서 가시적 및/또는 해부학적 결과를 토대로 필요에 따라 (PRN) 투여되는 유리체내 주사를 통한 2mg(0.05 mL)(담당의 또는 다른 자격있는 의료 전문가에 의해 평가된 바와 같이).
- [0250] [00157] 처음 24주 동안 4주 마다 1회 유리체내 주사에 의해 투여된 VEGFT 2 mg (0.5 mL)에 이어서 8주 마다 1회 유리체내 주사를 통한 2mg (0.05mL).
- [0251] [00158] 처음 24주 동안 4주마다 1회 유리체내 주사에 의해 투여되는 VEGFT 2 mg (0.5 mL)에 이어서 가시적 및/또는 해부학적 결과를 토대로 덜 빈번한 기준 상에서 유리체내 주사를 통한 2mg(0.05 mL)(담당의 또는 다른 자격있는 의료 전문가에 의해 평가된 바와 같이).
- [0252] [00159] 처음 24주 동안 4주마다 1회 유리체내 주사에 의해 투여되는 VEGFT 2 mg (0.5 mL)에 이어서 가시적 및/또는 해부학적 결과를 토대로 필요에 따라 (PRN) 투여되는 유리체내 주사를 통한 2mg(0.05 mL)(담당의 또는 다른 자격있는 의료 전문가에 의해 평가된 바와 같이).
- [0253] [00160] 처음 28주 동안 4주 마다 1회 유리체내 주사에 의해 투여된 VEGFT 2 mg (0.5 mL)에 이어서 8주 마다 1회 유리체내 주사를 통한 2mg (0.05mL).
- [0254] [00161] 처음 28주 동안 4주마다 1회 유리체내 주사에 의해 투여되는 VEGFT 2 mg (0.5 mL)에 이어서 가시적 및/또는 해부학적 결과를 토대로 덜 빈번한 기준 상에서 유리체내 주사를 통한 2mg(0.05 mL)(담당의 또는 다른 자격있는 의료 전문가에 의해 평가된 바와 같이).

- [0255] [00162] 처음 28주 동안 4주마다 1회 유리체내 주사에 의해 투여되는 VEGFT 2 mg (0.5 mL)에 이어서 가시적 및/또는 해부학적 결과를 토대로 필요에 따라 (PRN) 투여되는 유리체내 주사를 통한 2mg(0.05 mL)(담당의 또는 다른 자격있는 의료 전문가에 의해 평가된 바와 같이).
- [0256] [00163] 단일 초기 용량으로서 유리체내 주사에 의해 투여되는 VEGFT 2 mg (0.05 mL)에 이어서 가시적 및/또는 해부학적 결과를 토대로 필요에 따라 (PRN) 투여되는 추가의 용량(담당의 또는 다른 자격있는 의료 전문가에 의해 평가된 바와 같이).
- [0257] [00164] 상기된 투여 용법 상에서의 변화는 당업자에 의해 인지되고 또한 본 발명의 범위내에 있다. 예를 들어, 환자에게 투여되는 VEGFT의 양 및/또는 제형의 용적은 환자의 특징, 질환 중증도 및 담당의 또는 다른 자격있는 의료 전문가에 의한 다른 진단적 평가를 기준으로 다양할 수 있다.
- [0258] [00165] 임의의 이전의 투여 용법은 예를 들어, 노화-관련 황반 변성(예를 들어, 습윤 AMD, 삼출성 AMD 등), 망막 정맥 폐쇄(RVO), 중심 망막 정맥 폐쇄(CRVO; 예를 들어, CRVO 후 황반 부종), 분지 망막 정맥 폐쇄(BRVO), 당뇨병성 황반 부종(DME), 맥락막 혈관신생 (CNV; 예를 들어, 근시 CNV), 홍채 혈관신생, 혈관신생 녹내장, 녹내장에서 수술 후 섬유증, 증식성 유리체망막병증(PVR), 시신경 원관 혈관신생, 각막 혈관신생, 망막 혈관신생, 유리체 혈관신생, 관누스, 익상편, 혈관 망막병증 등의 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0259] **실시예 8: 중등도 중증 내지 중증 NPDR (파노라마)를 갖는 환자에서 유리체내 IAI의 효능 및 안전성의 단계 3, 이중 맹검 무작위화된 연구-24주 및 52주 결과**
- [0260] [00166] 이것은 중등도 중증 내지 중증 비증식성 당뇨병성 망막병증 (NPDR)의 개선을 위한 IVT (유리체내 주사) 아플리버셉트 (IAI)의 효능 및 안전성의 단계 3, 이중-맹검 무작위화된 연구이다. 이들 데이터는 24주 및 52주 후 성취된 결과에 대한 것이다.
- [0261] [00167] 적격의 환자는 1:1:1 무작위화 계획에서 3개의 치료 그룹 중 하나로 입회시키고 이들의 당뇨병성 망막병증 중증도 스케일 (DRSS) 스코어 (수준 47 대 수준 53)를 기준으로 계층화하였다(도 5 및 도 6을 참조한다). 하나의 눈만을 연구 눈으로서 선택하였다.
- [0262] [00168] **연구 디자인**
- [0263] [00169] 연구의 1차 결과 측정은 24주에 조합된 2Q8 및 2Q16에서 및 52주에 별도의 각각의 그룹에서 DRSS 상에서 기준선으로부터  $\geq 2$  단계에 의해 개선된 환자의 비율이다.
- [0264] [00170] 환자들은 100주 동안 효능 (4미터 조기 치료 당뇨병성 망막병증 연구[ETDRS] 프로토콜, 스펙트럼 도메인 광 간섭성 단층촬영술[SD OCT], 및 플루오레세인 혈관조영술[FA]/안저 사진촬영 [FP]) 및 안구 및 전신 안전성 (안과 조사, 시야 시험, 및 연구 평가를 포함하는)에 대해 평가하였다.
- [0265] [00171] 2차 결과 측정은 또한 52주에 시험하였고 다음과 같다:
- [0266] (1) 52주 동안 당뇨병성 망막병증으로 인한 시야 위협 합병증 (VTC)을 발병하는 환자의 비율. 시야 위협 합병증은 PDR (PDR로 인한 것으로 사료되는 유리체 출혈 또는 견인성 망막 박리를 갖는 환자를 포괄하는) 및 ASNV의 혼성 결과로서 정의된다. ASNV는 홍채 (적어도 2 누적 시간)의 혈관신생 및/또는 홍채각막각의 확장적 혈관신생으로서 정의된다.
- [0267] (2) 52주 동안 CI DME를 발병한 환자의 비율
- [0268] (3) 52주 동안 시야 위협 합병증의 발병에 대한 시간
- [0269] (4) 52주 동안 CI DME (중심-관여 DME)의 발병에 대한 시간
- [0270] (5) 내시경레이저로 유리체절제술을 받은 환자를 포함하여, 52주 동안 PRP (범망막 광응고)를 받은 환자의 비율
- [0271] (6) 52주에 기준선으로부터 BCVA에서의 변화에 대한 곡선 이하 면적(AUC).
- [0272] [00172] **연구 시간표**
- [0273] -21일 내지 -1일: 스크리닝 방문 (방문 1)
- [0274] 1일: 기준선 방문(방문 2)
- [0275] 24주: 1차 결과 측정 (2Q8 & 2Q16 조합된) (방문 7)

- [0276] 52주: 1차 결과 측정(별도로 2Q8 & 2Q16) 및 모든 2차 결과 측정(방문 11)
- [0277] 100주: 연구 말기 (방문 18)
- [0278] [00173] 배제 기준: 스크리닝 방문에서 또는 1일에서 하기의 기준 중 어느 하나를 충족하는 환자는 연구로부터 배제하였다:
- [0279] [00174] (1) 연구 눈에서 황반 중심(중심와 중심의 1,000 마이크로톤 이내)을 위협하는 DME의 존재;
- [0280] [00175] (2) 임상적 조사 또는 FA (플루오레세인 혈관조영술) 상에서 망막 혈관신생의 증거;
- [0281] [00176] (3) 연구 눈에서 임의의 이전의 초점 또는 격자무늬 레이저 광응고(중심와 중심의 1,000 마이크로톤 이내);
- [0282] [00177] (4) 연구 눈에서 임의의 이전 전신성 항-VEGF 치료 또는 IVT 항-VEGF 치료;
- [0283] [00178] (5) 연구 눈에서 임의의 이전 안내 스테로이드; 1일의 120일 내, 연구 눈에서 안구 주변 스테로이드;
- [0284] [00179] (6) 연구 눈에서 유리체내 수술의 병력;
- [0285] [00180] (7) 연구 눈에서  $\geq 25$  mm Hg의 안내압(IOP);
- [0286] [00181] (8) 어느 한쪽 눈에서 활성 감염 안검염, 각막염, 공막염 또는 결막염의 증거;
- [0287] [00182] (9) 스크리닝 방문의 3개월 내 어느 한쪽 눈에서 임의의 안내 염증 또는 감염;
- [0288] [00183] (10) 연구 눈에서 스크리닝 평가에서 가시적인 현재 ASNV, 유리체 출혈, 또는 견인성 망막 박리;
- [0289] [00184] (11) 연구 눈에서 안저 및 광 간섭성 단층촬영술 (OCT) 이미지를 획득하기에 불충분한 질의 안구 매질; 플루오레세인 혈관조영술을 수행하는 능력을 배제한 플루오레세인에 대한 알레르기;
- [0290] [00185] (12) 헤모글로빈 A1c (HbA1c)  $>12\%$ , 또는 HbA1c가  $\leq 12\%$ 인 경우, 진성 당뇨병은 연구자의 견해로 제어되지 않는다;
- [0291] [00186] (13) 비제어된 혈압 (환자가 앉아 있는 동안 수축기  $>160$  mm Hg 또는 확장기  $>95$  mm Hg으로서 정의된);
- [0292] [00187] (14) 1일의 180일 내 대뇌혈관 사고 또는 심근 경색의 병력;
- [0293] [00188] (15) 신부전증, 투석, 또는 신장 이식 병력;
- [0294] [00189] (16) 모유 수유 또는 스크리닝 또는 기준선 방문시 양성 혈청 hCG/뇨 임신 시험을 갖는 여성;
- [0295] [00190] (17) 연구자의 견해로, IVT 주사의 표준 과정으로부터 예상되는 것을 초과하여 환자에 대한 위험을 증가시킬 수 있거나 달리 주사 과정 또는 효능 또는 안전성의 평가를 방해할 수 있는, 연구 눈에서 임의의 동시 안구 병태.
- [0296] [00191] (18) 연구 약물의 사용을 금지하거나 연구 결과의 해석에 영향을 미치거나 치료 합병증으로 환자를 고위험에 있을 수 있게 하는 질환 또는 병태의 합리적 의심을 부여하는 다른 질환의 병력, 대사 기능부전, 신체 검사 결과 또는 임상 실험 검사의 병력.
- [0297] [00192] (19) 연구의 1일째 전 12주 이내 임의의 중재 임상 연구에서 환자로서의 참여.
- [0298] [00193] (20) 초기 용량/제1 치료 개시 전, 연구 동안에 및 최종 용량 후 적어도 3개월 동안 적당한 피임을 수행할 의지가 없는 성적으로 활동적인 남성\* 또는 가임기 여성\*\*. 적당한 피임 측정은 스크리닝 전 2 이상의 월경 주기 동안 경구 피임 또는 다른 처방 약제학적 피임; 자궁내 장치; 양측면 튜브 결찰; 정관수술; 콘돔 + 피임 스폰지, 거품, 또는 젤리, 또는 다이어프램 + 피임 스폰지, 거품 또는 젤리의 안전한 사용을 포함한다.
- [0299] [00194] \* 피임은 보고된 정관 수술을 받은 남성에게서는 요구되지 않는다.
- [0300] [00195] \*\* 폐경기 이후 여성은 가임기 가능성을 고려하지 않기 위해 적어도 12 개월 동안 무월경 상태여야한다. 임신 시험 및 피임은 보고된 자궁절제술 또는 튜브 결찰을 갖는 여성을 위해 요구되지 않는다.
- [0301] [00196] (21) 암 치료를 위해 전신 항-VEGF 치료 (즉, 베바시주맙, 지브-아플리버셉트) 중인 환자(환자가 연구

동안에 전신 항-VEGF 치료를 요구하는 경우, 환자는 철회된다)

- [0302] [00197] **치료 용법**: 3개의 치료 그룹은 1일부터 48주 까지 스케줄된 하기의 투여 용법을 갖는다:
- [0303] [00198] **2Q8**: 48주까지 (5개 초기 매월 용량 후) 아플리버셉트 2 mg Q8에 이어서 52주 후 아플리버셉트 2mg을 사용한 유동적 치료 용법;
- [0304] [00199] **2Q16**: 96주까지 (3개의 초기 매월 용량 및 1 Q8 간격 후) 아플리버셉트 2 mg Q16;
- [0305] [00200] **삼**: 16주까지 4주 마다 (Q4) 삼 주사에 이어서 96주까지 삼 주사 Q8.
- [0306] [00201] 본원의 데이터는 “그룹 1” 로서 2Q16 투여 그룹; “그룹 2” 로서 2Q8 투여 그룹 및 “삼” 으로서 삼 그룹을 언급할 수 있다.
- [0307] [00202] 도 3 및 도 4를 참조한다.
- [0308] [00203] 24주 후 각각의 용량 그룹이 받은 주사 수는 도 7에 나타내고 52주 후 주사 수는 도 20에 나타낸다.
- [0309] [00204] **맹검**을 유지하기 위해, 삼 주사는 치료 방문에서 2Q8 및 2Q16 그룹을 위해 수행되고, 여기서, 환자는 96주 동안 및 기준선으로부터 96주까지 삼 그룹에 대해 모든 치료 방문에서 활성 주사를 받지 않는다. 맹검은 연구 종결 (100 주)까지 유지한다.
- [0310] [00205] **연구 눈에서 구제 치료**: 연구 눈에서 PDR, ASNV 또는 중심-관여 DME (CI DME)를 발병한 환자는 맹검 담당의에 의해 적당한 것으로 간주된 경우 치료받는다. 이들 임의의 합병증에 대해, FP (안저 사진촬영술)은 구제 치료가 주어지기 전 수행된다.
- [0311] [00206] CI DME를 발병한 환자들은 IVT 아플리버셉트를 투여받거나 레이저 광응고를 받고 이들의 무작위화된 치료를 더 이상 받지 않는다. 구제 치료는 맹검이거나 비맹검 담당의에 의해 주어진다.
- [0312] [00207] PDR 및/또는 ASNV를 발병한 환자들은 필요한 경우 내시경레이저로 PRP 및/또는 유리체절제술을 받고 필요한 경우 이들의 무작위화된 치료 스케줄을 유지한다. 범망막 광응고 또는 수술 중재는 맹검이거나 비맹검 담당의에 의해 수행된다. 추가로, 아플리버셉트의 1개 주사가 주어지고 이는 비맹검 담당의에 의해 투여되어야만 한다.
- [0313] [00208] DME, ASNV, 또는 PDR에 대한 치료가 주어지는 경우, 환자 데이터는 1차 분석을 위한 치료 시점으로부터 검열된다.
- [0314] [00209] **연구 집단**
- [0315] [00210] 402명 환자들을 입회하였다. 환자 집단은 중등도 중증 내지 중증 NPDR (황반의 중심을 위협하는 DME 부재)을 갖는 1형 또는 2형 당뇨병을 갖는 남성 또는 여성을 포함하였고, 여기서, PRP는 적어도 6개월 동안 안전하게 지연될 수 있다. 도 5 및 도 6를 참조한다. 환자의 약 75%는 47의 DRSS를 가졌고 약 25%는 53의 DRSS를 가졌다.
- [0316] [00211] 양쪽 눈에서 적격성 기준을 충족하는 대상체에 대해, 가장 중증의 DRSS 스코어를 갖는 눈은 연구 눈으로서 선택한다. 양쪽 눈이 등가의 스코어를 갖는 경우, 안구 우성 및 환자 선호도와 같은 인자들은 선택하는데 있어서 고려된다.
- [0317] [00212] **안구 과정 (효능 및 안전성)**
- [0318] [00213] 최상의 교정 시력(BCVA): 연구 눈 및 유사 눈의 시각 기능은 각각의 연구 방문에서 4미터에서 EDRS 프로토콜 (조기 치료 당뇨병성 망막병증 연구 그룹 1985)을 사용하여 평가한다. 시력 검사자는 BCVA의 일관된 측정을 보장할 자격이 있다. VA 검사자는 치료 할당에 대해 맹검 상태로 있다. 최상의 교정 시력은 임의의 다른 안구 과정이 수행되기 전에 수행된다.
- [0319] [00214] **안내압 (IOP)**: 연구 눈의 안내압은 골드만 압평 안압계 또는 Tono pen™을 사용하여 모든 방문시에 측정한다. 동일한 IOP 측정 방법은 각각의 개별 환자들에 대해 연구 전반에 걸쳐 사용된다. 안내압은 맹검 담당의 (또는 지명된 사람)에 의해 예비-용량 (양측으로)으로 측정하고 비맹검 담당의 (또는 지명된 사람)에 의해 용량 후 대략 30분에 측정한다.
- [0320] [00215] **슬릿 램프 조사**: 환자의 전방 눈 구조 및 안구 부속기는 맹검 연구자에 의해 슬릿 램프를 사용한 각각의 연구 방문에서 양측면으로 예비-용량으로 조사한다.

- [0321] [00216] 전방각경검사(Gonioscopy): 환자들은 슬릿 램프 생물현미경과 연계된 전방각경검사에 의해 홍채각막각의 신생혈관의 발병에 대해 평가한다. 조사는 산동제(mydriatic agent)의 적용 전에만 또는 명백한 루비증(rubeosis)이 존재하는 경우에 연구 눈에서 수행된다.
- [0322] [00217] 간접 검안경검사: 환자의 후방 극점 및 말초 망막은 맹검 조사자에 의한 각각의 연구 방문시에 용량 전(양측면) 및 비맹검 조사자에 의한 용량 후 (연구 눈) 간접적 검안경검사에 의해 조사하였다. 용량 후 평가는 주사 직후 수행한다 (활성 약물 또는 삼).
- [0323] [00218] 안저 사진촬영술 (FP)/ 플루오레세인 혈관조영술 (FA): 망막혈관 구조 및 DRSS 수준의 해부학적 상태는 FA 및 Fp에 의해 평가한다.
- [0324] [00219] 스펙트럼 도메인 광 간섭성 단층촬영술(SD-OCT): 망막 특징은 SD-OCT를 사용한 모든 방문에서 평가한다. 양쪽 눈에 대해 이미지를 캡처하고 전송한다. 이미지는 이들이 맹검 판독자에 의해 판독되는 독립적 판독 센터에 전송한다. 모든 OCT는 소스 문서의 일부로서 연구 사이트에 전자적으로 보관하였다. 광 간섭성 단층촬영술 기술자는 이미지 획득에서 일관성 및 품질을 보장하기 위해 판독 센터에 의해 인증된다. OCT 기술자는 치료 할당에 대해 맹검 상태로 있도록 보장하기 위해 적절한 노력을 기울여야 한다.
- [0325] [00220] 시야 시험: 시야 시험은 상기 기계에 인접한, 사이트에 의한 훔프레이 시야 분석기 (Humphrey Visual Field Analyzer)를 사용한 연구 그룹에서 평가한다. 기술자는 일관성 및 품질 시험 과정을 보장하기 위해 인증된다. 연구 사이트에서 시야 기술자는 치료 할당에 대해 맹검 상태로 있도록 보장하기 위해 적절한 노력을 기울여야 한다.
- [0326] [00221] 부작용 (AE)
- [0327] [00222] 전체 안전성은 다양한 시점에서 치료 유발적 부작용(TEAE)의 평가, 신체 검사, 심전도 (ECG), 생명 징후 및 임상 안전성 연구 시험(혈액학, 혈액 화학, 헤모글로빈 A1c [HbA1c] 및 뇨 분석)에 의해 평가하였다.
- [0328] [00223] TEAE는 연구 약물의 제1 투여 후 및 연구 약물의 마지막 투여 (활성 또는 삼 주사) 후 30일 이하에서 관찰되거나 보고되는 이벤트 (또는 치료 기간 동안에 기존의 이벤트의 악화)로서 정의된다.
- [0329] [00224] 조사자 (또는 지정된 사람)은 서면 동의서에서 서명된 시간으로부터 연구 종료 때까지 발생하는 모든 AE를 기록한다. 모든 중증의 부작용 (SAE)은 연구 약물에 대한 원인 관계의 평가와 상관 없이 24시간 이내에 보고되어야만 한다.
- [0330] [00225] 24시간 이내에 보고를 요구하는 다른 이벤트는 연구 연물의 증상적 과다용량 (AE와 관련된 경우 의도된 치료학적 윈도우 내 연구 약물의 의도된 용량의 적어도 2배의 우연히 또는 의도적 과다용량) 및 임신을 포함한다.
- [0331] [00226] AE의 중증도는 하기의 스케일에 따라 등급화된다:
- [0332] [00227] 경미한: 환자의 정상 기능 수준을 유의적인 방식으로 방해하지 않는다. 이것은 어노이언스(annoyance)일 수 있다. 처방 약물은 통상적으로 증상의 경감을 위해 요구되지 않지만 환자의 성격 때문에 주어질 수 있다.
- [0333] [00228] 중등도: 일부의 기능 손상을 생성하지만 건강에 해롭지 않다. 불편하거나 당황스럽다. 증상을 위한 치료는 요구될 수 있다.
- [0334] [00229] 중증: 유의적인 기능 상실 또는 무능력을 생성하고 환자의 건강에 확정적으로 위협하다. 증상에 대한 치료가 주어질 수 있고/있거나 환자는 병원에 입원할 수 있다.
- [0335] [00230] 결과 및 결론
- [0336] [00231] DRSS에서  $\geq 2$ -단계 개선을 갖는 환자의 비율은 삼에 비해 IAI 그룹에서 유의적으로 보다 크다. 도 8, 19, 21 및 22를 참조한다. 환자는 또한 삼 그룹에 비해 IAI 그룹에서  $\geq 3$ -단계 개선을 성취하였다. 도 9 및 32를 참조한다.
- [0337] [00232] IAI는 VTC 및 CI-DME를 발병한 환자의 수를 감소시켰다. 24 및 52주에, VTC 및/또는 DME를 경험한 환자의 비율은 도 10 및 23에 요약한다. 시간 경과에 따라 각각의 치료 그룹에서 환자에서 VTC 또는 CI-DME를 발병할 가능성의 Kaplan-마이어(Kaplan-Meier) 분석은 도 24 및 25에 제시되어 있다. 시야 위협 합병증 (VTC)은 증식성 당뇨병성 망막병증 (PDR) 및 전방 분절 혈관신생 (ASNV)으로의 진행이다.

[0338] [00233] 24 및 52주에 각각의 치료 그룹에서 환자가 경험한 최상의 교정 시력 (BCAV)에서의 변화는 도 11 및 26에 요약한다. 각각의 치료 그룹의 중심 망막 두께에 대한 변화는 도 12 및 27에 요약한다.

[0339] [00234] 효능 결과는 2Q16 (그룹 1) 및 2Q8 (그룹 2) 그룹에서 유사하였다.

[0340] [00235] 24주 및 52주에 안구 치료 유발적 부작용(TEAE) (각각 도 13 및 28), 24 및 52주에 안구 중증의 TEAE (각각 도 14 및 29), 24 및 52주에 안내 염증(각각 도 15 및 30), 및 24 및 52주에 항-혈소판 참여 연구자 협력 (APTC) 이벤트(각각 도 16 및 31) 및 24주에 사망 (도 17)이 제공된다. 52주에, 총 7명의 사망자 (삼 치료 그룹에서 7 및 q8w 치료 그룹에서 1)가 있다. (APTC: 문헌(Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trial of antiplatelet therapy - II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. Br Med J 1994; 308:168-171; and Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Br Med J 2002; 324:71-86)을 참조한다.

[0341] 서열

서열번호 1 (1377 개 뉴클레오타이드를 갖는 DNA 서열):

ATGGTCAGCTACTGGGACACCGGGTCTGCTGTGCGCGCTGCTCAGCTGTCTGCTTCTCACAGGATCTAGTTCGGGAAGT  
 GATACCGGTAGACCTTTTCGTAGAGATGTACAGTGAAATCCCCGAAATTATACACATGACTGAAGGAAGGGAGCTCGTCATT  
 CCCTGCCGGGTTACGTCACCTAACATCACTGTTACTTTAAAAAAGTTTCCACTTGACACTTTGATCCCTGATGAAAAACGC  
 ATAATCTGGGACAGTAGAAAGGGCTTCATCATATCAAATGCAACGTACAAAGAAATAGGGCTTCTGACCTGTGAAGCAACA  
 GTCAATGGGCATTTGTATAAGACAACTATCTCACACATCGACAAACCAATACAATCATAGATGTGGTTCTGAGTCCGTCT  
 CATGGAATTGAACTATCTGTTGGAGAAAAGCTTGTCTTAAATTGTACAGCAAGAACTGAACTAAATGTGGGGATTGACTTC  
 AACTGGGAATACCCCTTCTCGAAGCATCAGCATAAGAACTTGTAAACCGAGACCTAAAAACCCAGTCTGGGAGTGAGATG  
 AAGAAATTTTGGAGCACCTTAACTATAGATGGTGTAAACCCGGAGTGACCAAGGATTGTACACCTGTGCAGCATCCAGTGGG  
 CTGATGACCAAGAAGAACAGCACATTTGTCAGGGTCCATGAAAAGGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCT  
 GAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC  
 ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAAT  
 GCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTACGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGG  
 CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAA  
 GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC  
 CTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCAG  
 CCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC  
 GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

[0342] [00236]

[0343] [00237]

서열번호 2 (458 개 아미노산을 갖는 폴리펩타이드 서열):

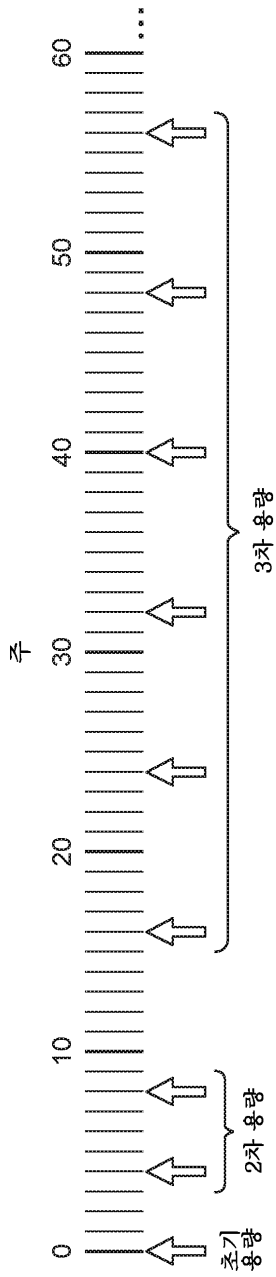
MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGSDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKR  
 I I WDSRKGFI I SNATYKE I GLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTI I DVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELNVGIDF  
 NWEYPPSSKHQHKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDKTHTCPPCPAP  
 ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW  
 LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT  
 PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0344]

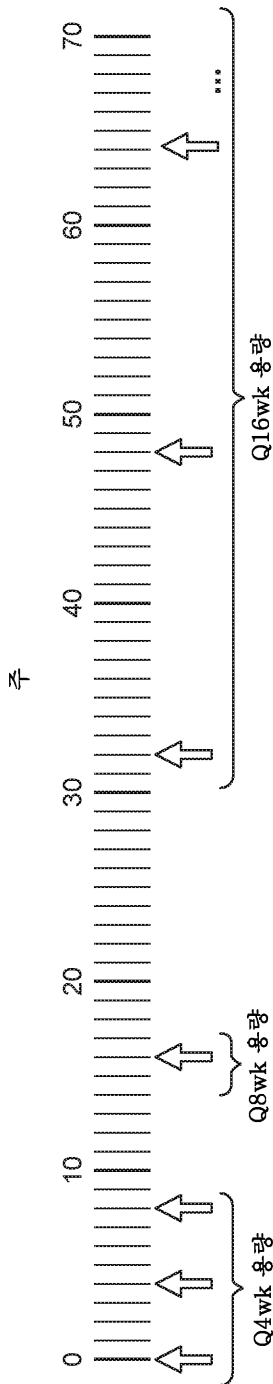
[0345] [00238] 본 발명은 본원에 기재된 구체적 구현예에 의한 범위로 제한되지 말아야 한다. 정확히 말하자면, 본원에 기술된 것들 이외의 이에 대한 다양한 변형들은 상기 상세한 설명과 첨부한 도면으로부터 당업계의 숙련자들에게는 명백해질 것이다. 상기 변형은 첨부된 청구항의 범위내에 있는 것으로 의도된다.

도면

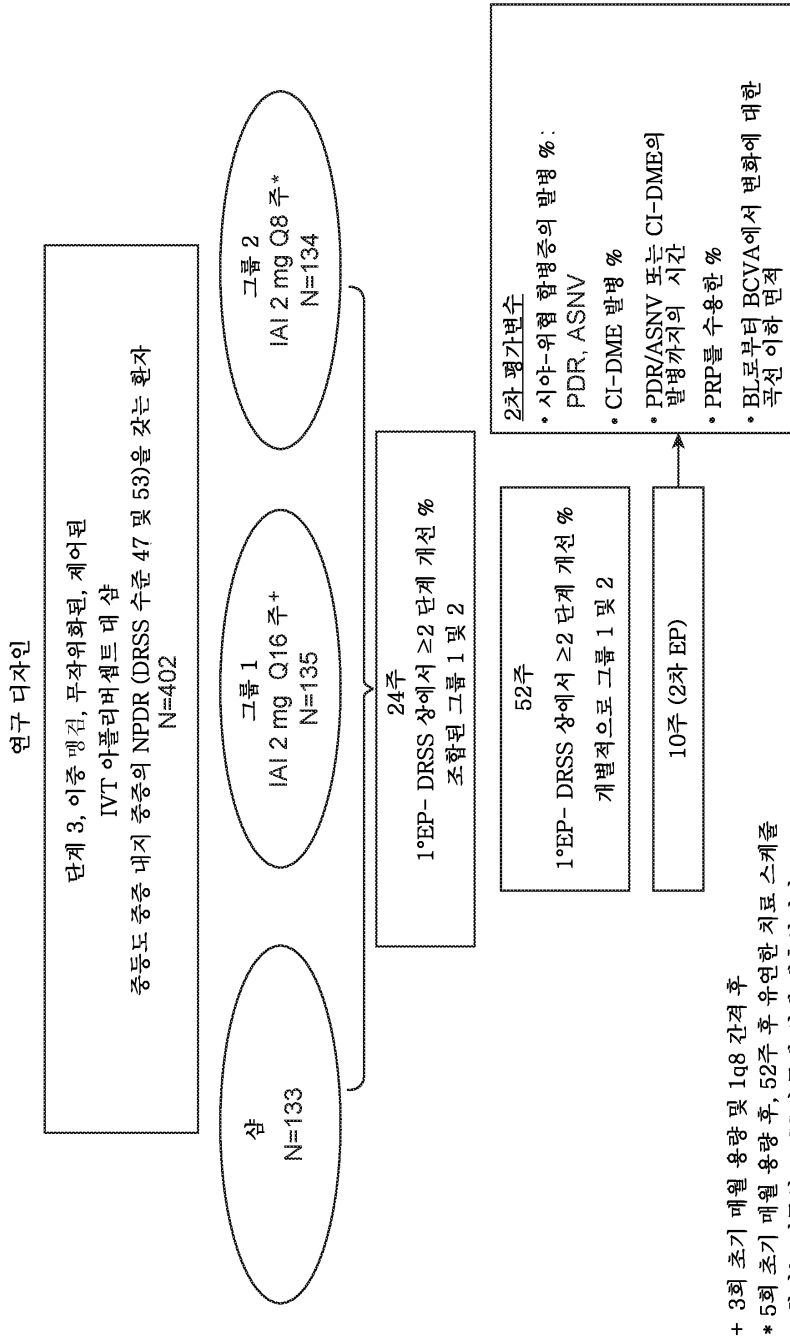
도면1



도면2



도면3



도면4

파노라마 (PANORAMA) 투여 스케줄

주:	BL	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	...100
삼*	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	...
그룹1*	X	X	X	○	X	○	○	X	○	○	○	X	X	○	○	...
그룹2*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	+	...

24주 동안 그룹 1 및 그룹 2 간의  
단지 1용량 차이

+ 그룹 2 (Q8) 그룹은  
DRSS 수준을 토대로  
100주 동안 PRN을 계속한다

\* PDR/ASNV 또는 CI-DME으로 진행되는 환자들은 연구자의 판단하에 구제 치료 (LAI 또는 레이저)를 위해 적격이다.  
구제 치료를 받은 환자에 대한 데이터는 구제시부터 검열하였다.

X= 활성 주사, ○= 삼 주사

도면5

처분 및 기준선 인구통계

	— 상	.... 그룹 1	— 그룹 2	--- All IAI	--- 총계
24주에 완료한 환자의 수	119 (89.5%)	129 (95.6%)	132 (98.5%)	261 (97.0%)	380 (94.5%)
N (FAS/SAF)	133	135	134	269	402
연령 (년 (SD))	55.8 (10.31)	55.4 (11.13)	55.8 (10.19)	55.6 (10.66)	55.7 (10.53)
여성 # (%)	64 (48.1%)	60 (44.4%)	53 (39.6%)	113 (42.0%)	177 (44.0%)
인종 # (%)					
백인	107 (80.5%)	99 (73.3%)	104 (77.6%)	203 (75.5%)	310 (77.1%)
흑인 또는 아프리카계 미국인	13 (9.8%)	16 (11.9%)	12 (9.0%)	28 (10.4%)	41 (10.2%)
아시아인	4 (3.0%)	12 (8.9%)	7 (5.2%)	19 (7.1%)	23 (5.7%)
기타	9 (6.8%)	8 (5.9%)	11 (8.2%)	19 (7.1%)	28 (7.0%)
헤모글로빈 A1C (%)	8.5 (1.54)	8.6 (1.69)	8.4 (1.64)	8.5 (1.66)	8.5 (1.62)
당뇨병의 지속기간 (년 (SD))	15.5 (9.34)	13.7 (8.61)	14.0 (9.69)	13.8 (9.15)	14.4 (9.24)
2형 당뇨병	123 (92.5%)	121 (89.6%)	124 (92.5%)	245 (91.1%)	368 (91.5%)

그룹 1: 3회 매월 용량에 이어서 1q8 간격, 그룹 2: 5회 매월 용량

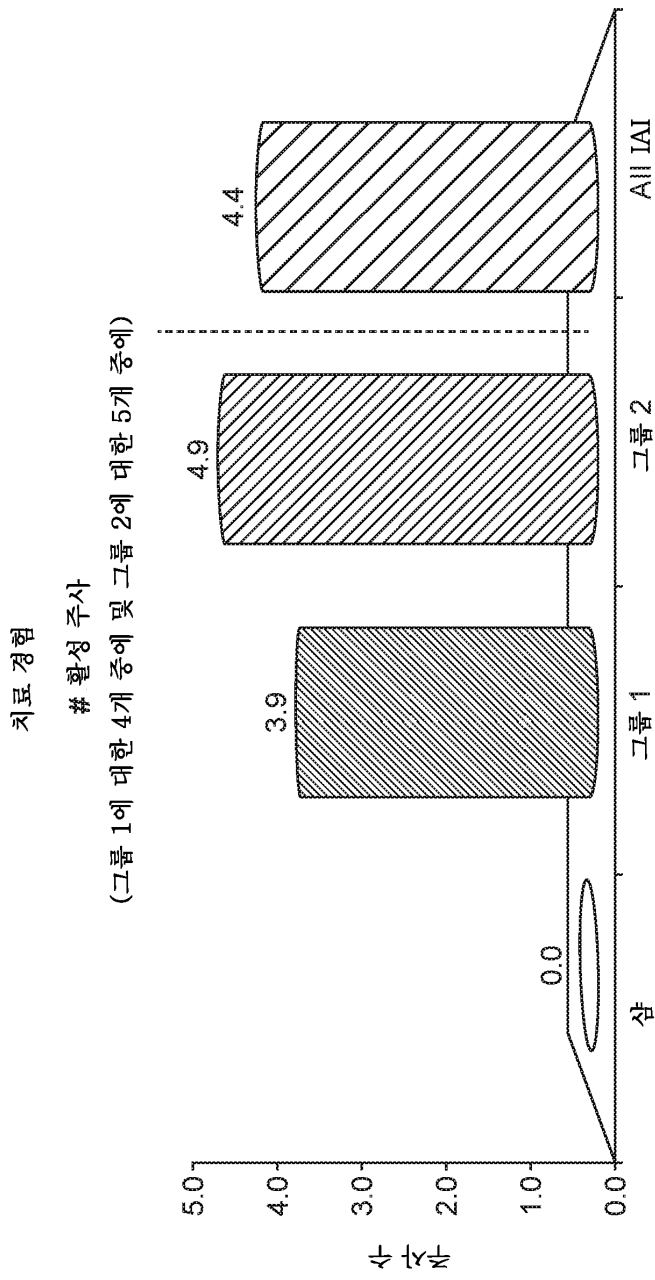
도면6

기준선 질환 특징

	--- 삼	---- 그룹 1	--- 그룹 2	- - - All IAI	--- 총계
N (FAS/SAF)	133	135	134	269	402
ETDRS BCVA (문자) 평균 (SD) 스텔렌 등가	82.7 (6.03) 20/25	82.2 (6.63) 20/25	82.3 (5.15) 20/25	82.3 (5.93) 20/25	82.4 (5.96) 20/25
CRT (마이크론) 평균 (SD)	249.4 (38.41)	246.0 (34.34)	246.8 (31.59)	246.4 (32.94)	247.4 (34.82)
당뇨병성 망막병증 중증도 스코어 (DRSS)					
수준 47	99 (74.4%)	102 (75.6%)	101 (75.4%)	203 (75.5%)	302 (75.1%)
수준 53	34 (25.6%)	33 (24.4%)	33 (24.6%)	66 (24.5%)	100 (24.9%)

그룹 1: 3회 매월 용량에 이어서 1q8 간격, 그룹 2: 5회 매월 용량

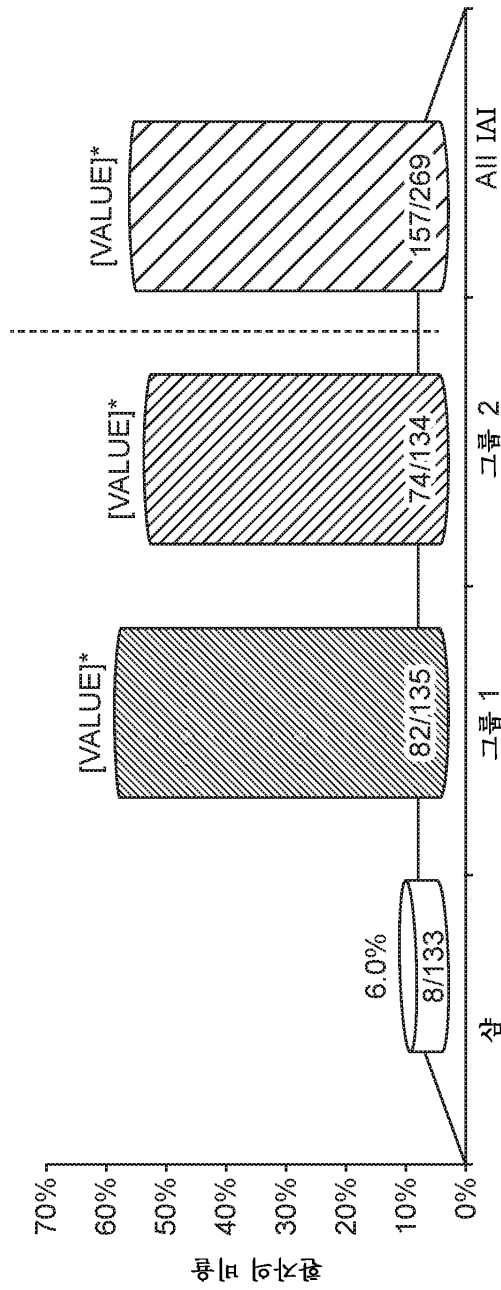
도면7



그룹 1: 3회 매월 용량에 이어서 1q8 간격, 그룹 2: 5회 매월 용량  
삼 n = 133, 그룹 1 n=135, 그룹 2 n=134, All IAI n=269

도면8

DRSS에서 기준선으로부터 ≥2-단계 개선을  
 갖는 환자의 비율

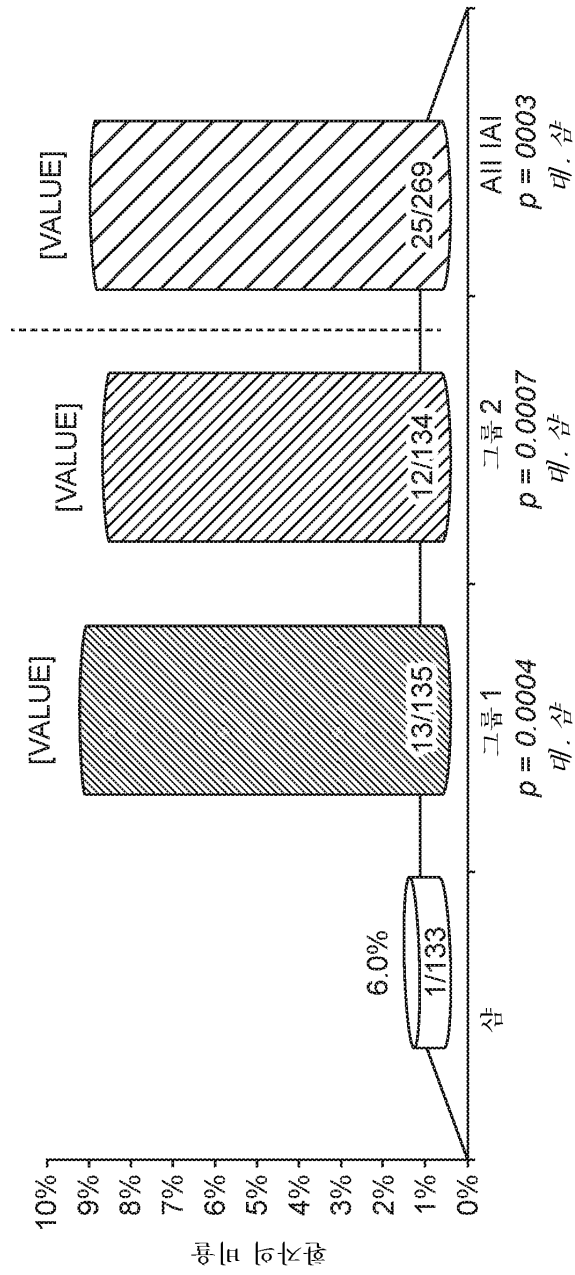


그룹 1: 3회 매월 용량에 이어서 1q8 간격, 그룹 2: 5회 매월 용량  
 LOCF; 샴 n=133, 그룹1 n=135, 그룹 2 n=134, All IAI n=269

\* $p < 0.0001$   
 대. 샴

도면9

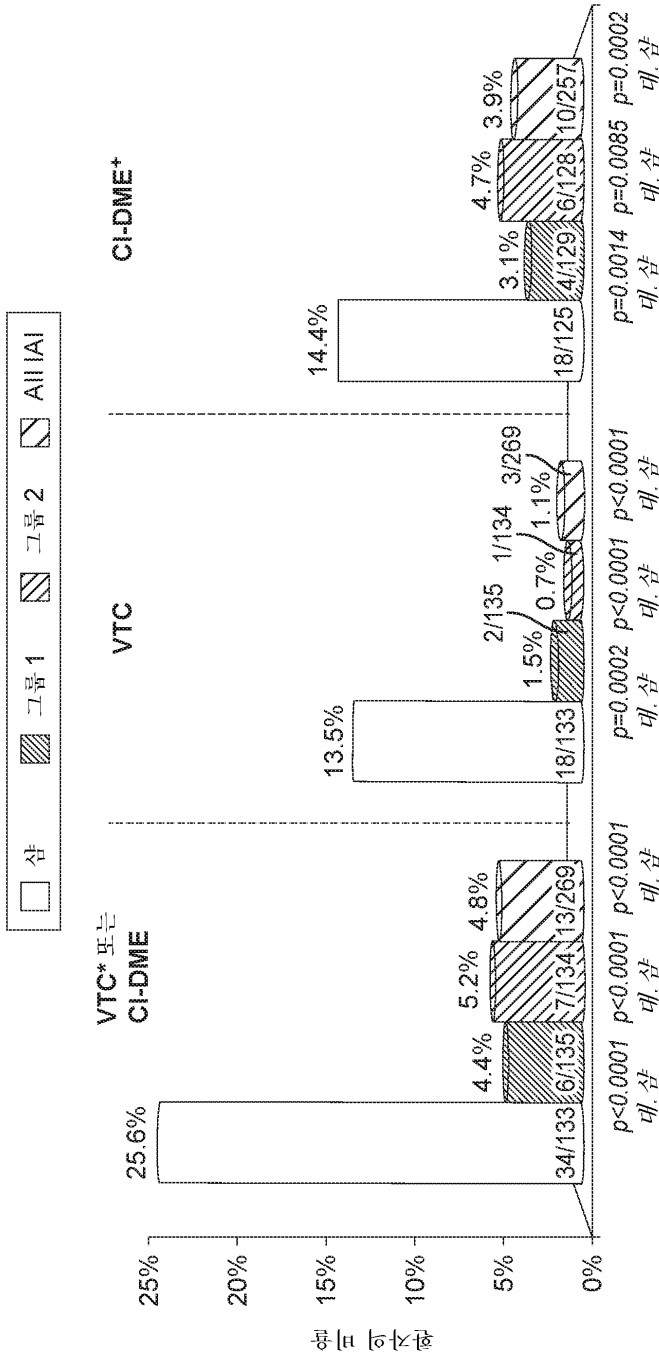
DRSS에서 기준선으로부터  $\geq 3$ -단계 개선을  
 갖는 환자의 비율



그룹 1: 3회 메일 용량에 이어서 1q8 간격, 그룹 2: 5회 메일 용량  
 삼  $n = 133$ , 그룹 1  $n = 135$ , 그룹 2  $n = 134$ , All IAI  $n = 269$

도면10

24주 동안 시야 위험 합병증  
또는 CI-DME를 발병한 환자의 비율



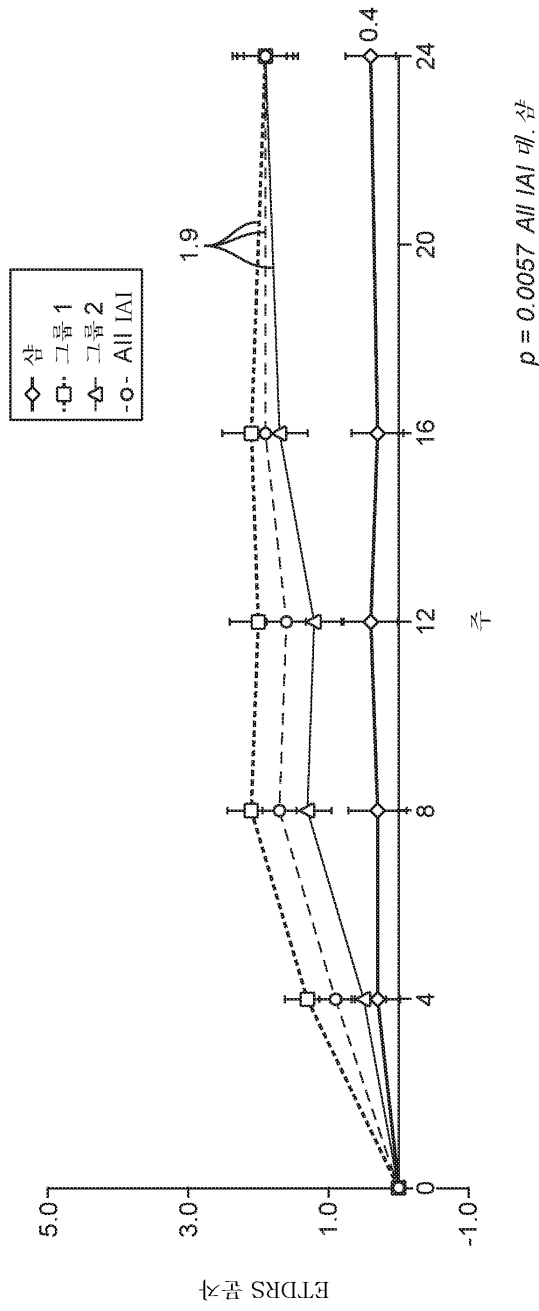
그룹 1: 3회 메일 용량에 이어서 1q8 간격, 그룹 2: 5회 메일 용량

\*VTC = 시야 위험 합병증, PDR/ASNV

+CI-DME 평가 가능한 세트는 판독 센터에 의해 평가된 바와 같이 기준선에서 CRT>300µm를 갖고 CI-DME의 정성적 증거를 갖는 환자들을 배제한다

도면11

24주 동안 BCVA에서 평균 변화

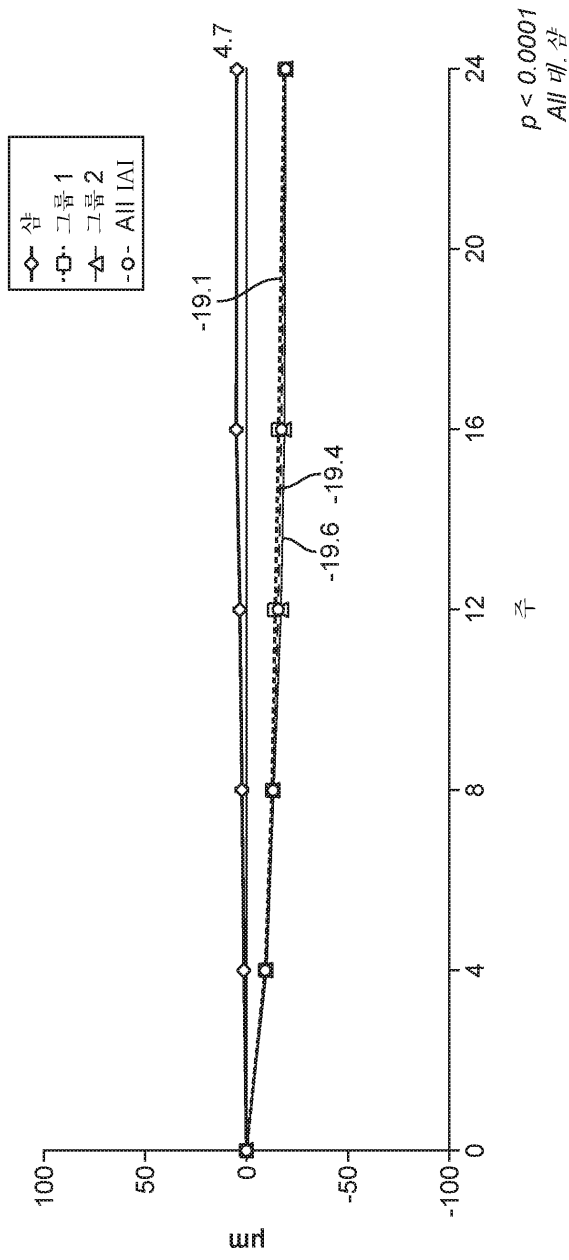


$p = 0.0057$  All IAI 대 샴  
 $p = 0.0194$  그룹 1 대 샴  
 $p = 0.0139$  그룹 2 대 샴

그룹 1: 3회 메일 용량에 이어서 1q8 간격, 그룹 2: 5회 메일 용량  
 LOCF.; 샴 n= 133, 그룹 1 n=135, 그룹 2 n=134, All IAI n=269

도면12

24주 동안 CRT에서 평균 변화



그룹 1: 3회 매월 용량에 이어서 1q8 간격, 그룹 2: 5회 매월 용량  
LOCF; Sham n=133, 그룹 1 n=135, 그룹 2 n=134, All IAI n=269

도면13

24주 동안 연구 눈에서 안구 TEAE  
(≥3%)

	--- 삼	--- All  A
N (FAS/SAF)	133	269
≥ 1 AE 환자의 수, n (%)	44 (33.1%)	77 (28.6%)
눈 장애	42 (31.6%)	76 (28.3%)
결막 출혈	4 (3.0%)	32 (11.9%)
유리체 부유물	1 (0.8%)	14 (5.2%)
당뇨병성 망막 부종	18 (13.5%)	11 (4.1%)
눈 통증	2 (1.5%)	11 (4.1%)
당뇨병성 망막병증	4 (3.0%)	1 (0.4%)

도면14

24주 동안 연구 눈에서 안구 중증 TEAE

	--- 삼	--- All  A
N (FAS/SAF)	133	269
≥ 1 AE 환자의 수, n (%)	1 (0.8%)	0
홍채 혈관신생	1 (0.8%)	0

도면15

24주 동안 연구 분야에서 안구 염증

	삼	--- 세  A
N (FAS/SAF)	133	269
# 주사 수	0	1182
유리체 세포	0	1 (0.4%) (주사 당 0.08%)

도면16

24주 동안 APTC 이벤트

	--- 삼	--- All  A
N (FAS/SAF)	133	269
≥ 1 AE 환자의 수, n (%)	2 (1.5%)	1 (0.4%)
비 치명적 뇌졸중	0	1 (0.4%)
뇌혈관 말차	0	1 (0.4%)
혈관사	2 (1.5%)	0
심장 마비	1 (0.8%)	0
심근 경색	1 (0.8%)	0

도면17

24주동안 사망

치료 그룹	환자 연령 /성별 /인종	제1 치료로부터 사망까지의 일수	마지막 치료로부터 사망까지의 일수	치명적인 결과를 갖는 AE 마암직한 항목	구제/ FE 치료
삼	43/F/W	52	23	급성 호흡 부진 폐 고혈압	구제 부제/ FE 치료 부제
삼	65/M/W	73	13	심장 마비	구제 부제/ FE 치료 부제
삼	73/M/W	86	4	심근 경색	구제 부제/ 2회의 FE 치료

도면18

국제 임상적 당뇨병성 망막병증 결환  
중증도 스케일 세부사항 표

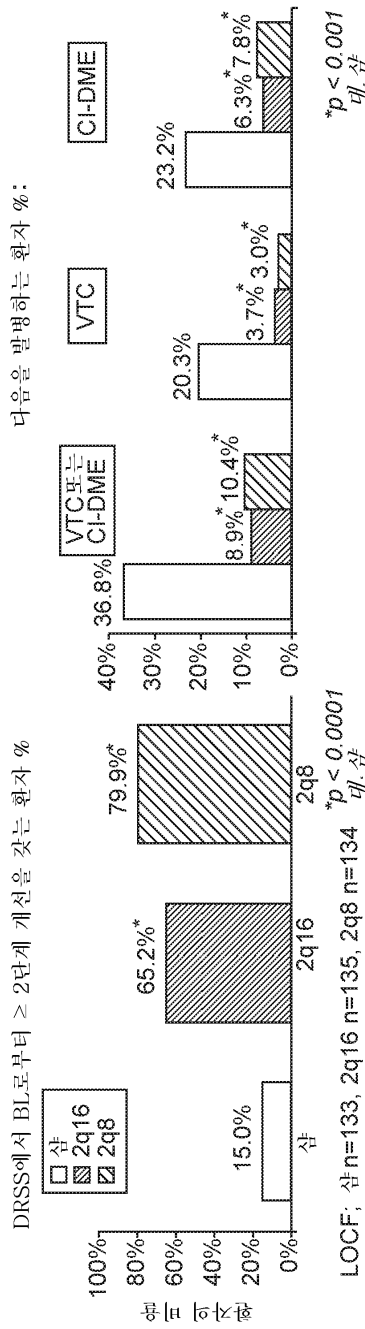
수준	중증도
10	DR 부재
20	유일한 미세동맥류
35	경중 NPDR
43	중등도 NPDR
47	중등도 중중 NPDR
53	중중 NPDR
61	경중 PDR
65	중등도 PDR
71	고위험 PDR
75	고위험 PDR
81	진진된 PDR, 부분적으로 모호한 안저, 부착된 황반 중심
85	진진된 PDR, 모호한 전방 안저 또는 박리된 황반 중심
90	등급을 매길 수 없음, 심지어 수준 81 또는 85에 대해서 중분함

DRSS 등급 스케일은  
ETDRS로부터 유래하고  
시간 경과에 따라  
DR의 중증도를 등급화하고  
중증도에서의 변화를 기재하기 위해 사용됨

ETDRS 그룹, #12 1991

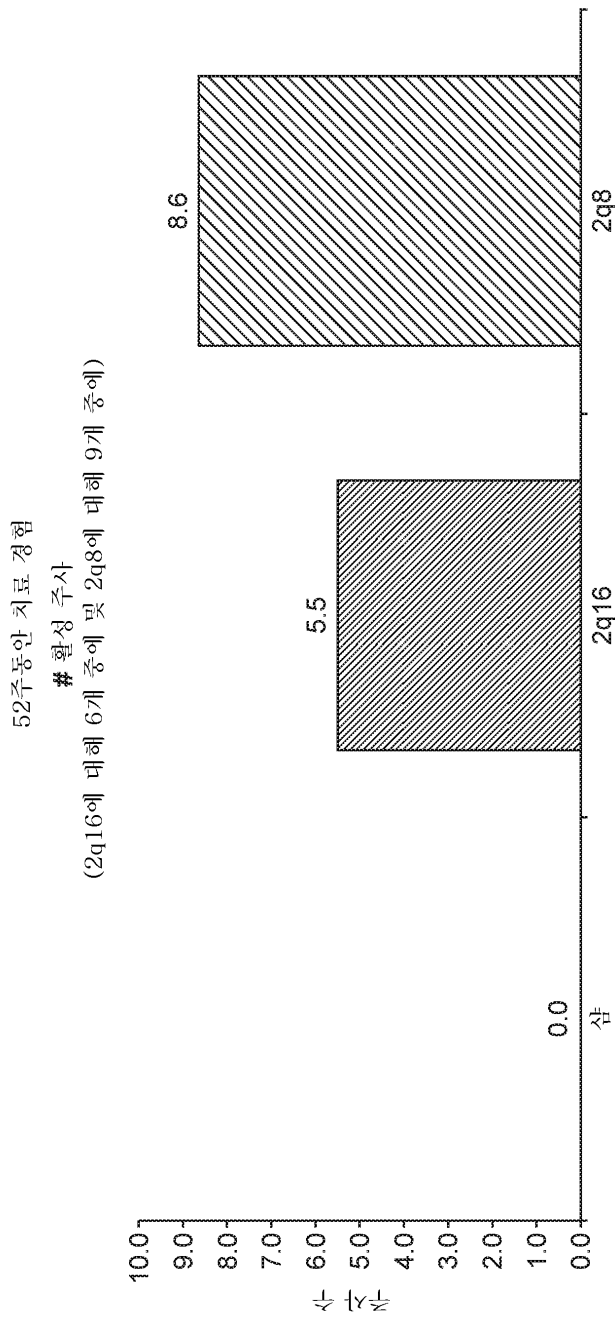
도면19

파노라마 52주 결과



- ≥2단계 DRSS 개선을 갖는 환자의 비율은 sham에 비해 아플리버셉트를 사용하여 유의적으로 보다 크다
  - 비율은 2q16과 비교하여 2q8 그룹에서 보다 컸다.
- 실질적으로 보다 큰 비율의 sham 환자에서 발생한 지야 위험 합병증 (PDR/ASN) 및 CI-DIME
  - 비율은 2q16과 2q8 치료 그룹간에 유사하였다
- 어떠한 새로운 안전성 신호가 동정되지 않았다

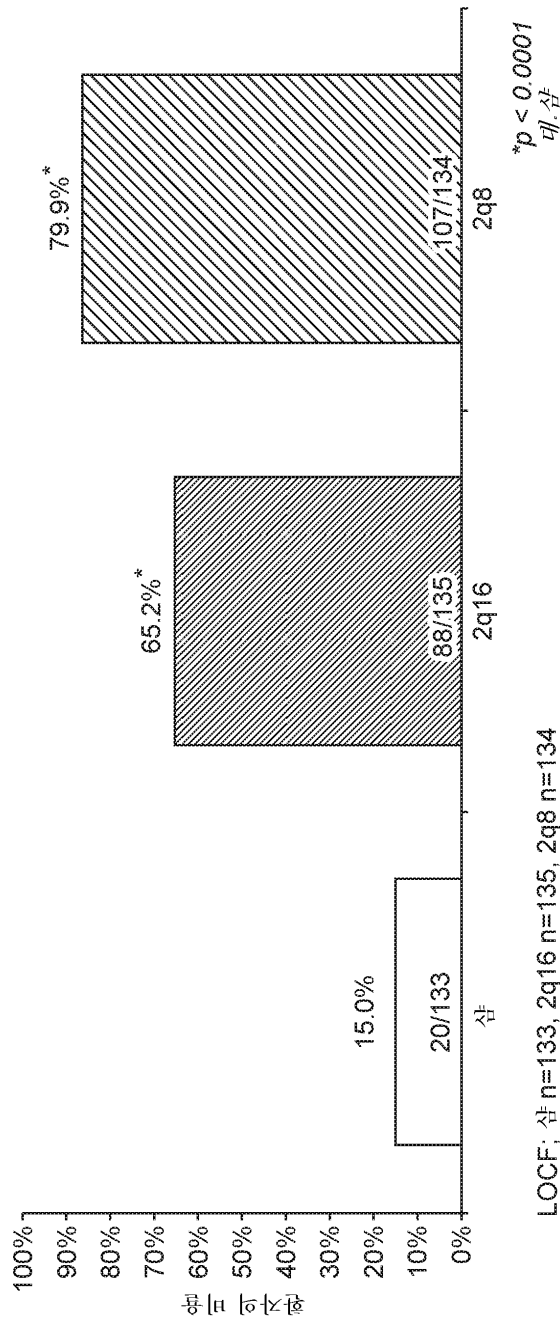
도면20



삽 n=133, 2q16 n=135, 2q8 n=134

도면21

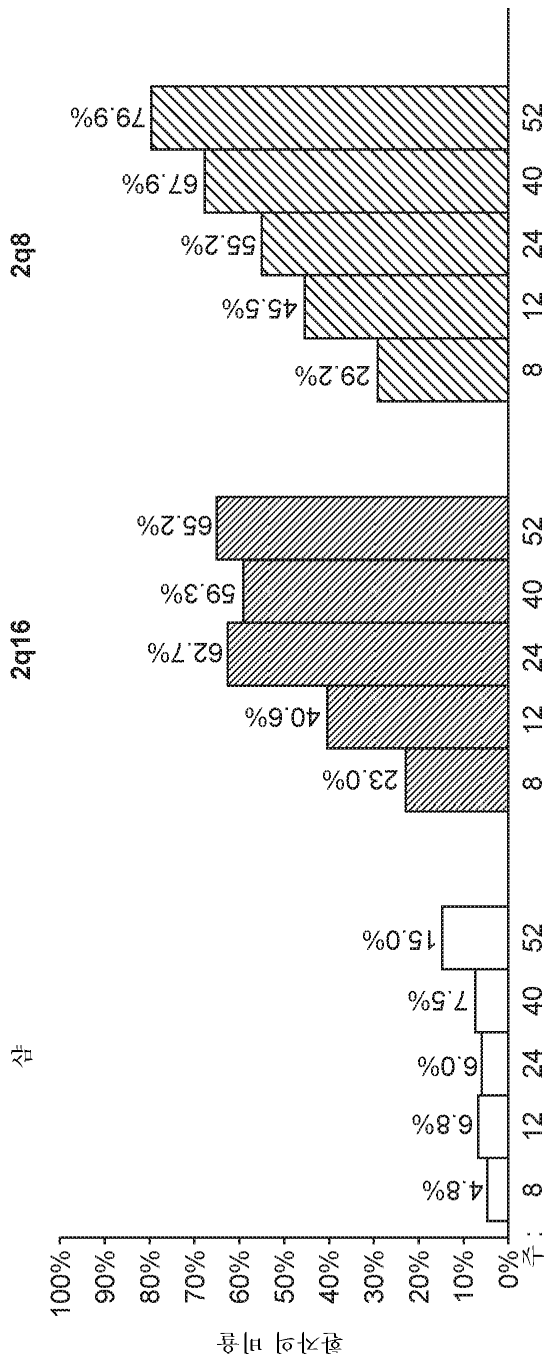
52주에 DRSS에서 기준선으로부터  
≥ 2단계 개선을 갖는 환자의 비율



LOCF; 샴 n=133, 2q16 n=135, 2q8 n=134

도면22

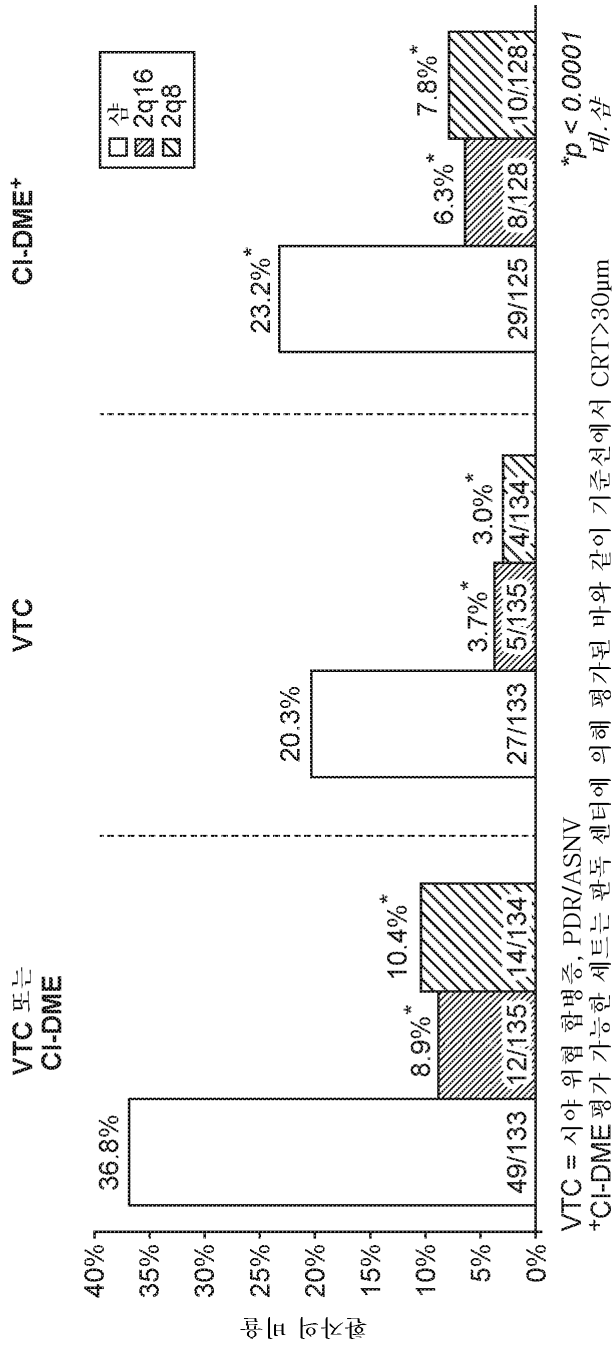
52주에 DRSS에서 기준선으로부터  
≥ 2단계 계진을 갖는 환자의 비율



LOCF; 참 n=133, 2q16 n=135, 2q8 n=134

도면23

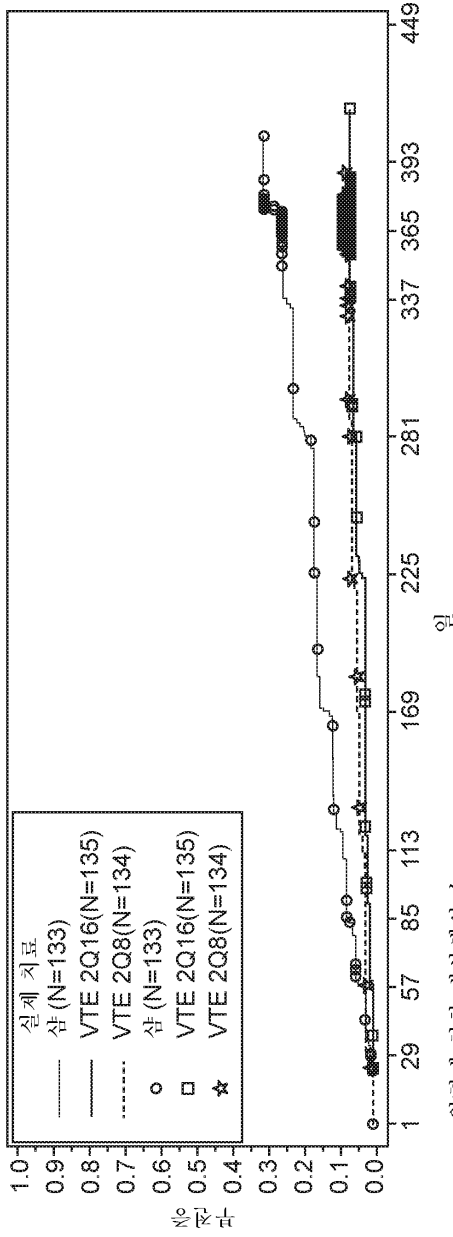
52주 동안 시야 위협 합병증 (VTC) 또는 중심 관여 (CI)-DME를  
발병한 환자의 비율





도면25

도 14. 02.08/3a 52주 동안 (완전한 분석 세트) CI-DME의 발병까지의 시간



위험에 처한 대상체의 수

삼(N=133) 125 121 116 107 102 96 90 86 78 59 1  
 VTE 2Q16(N=135) 128 127 126 125 122 120 117 114 109 79 1  
 VTE 2Q8(N=134) 128 126 124 123 122 120 115 115 110 80 0  
 주지사항: VTE 2Q8: 5회 초기 매월 용량 후 48주까지의 아플리버셉트 2mg Q8; VTE 2Q16: 3회 초기 매월 용량 후  
 및 18주 간격으로 아플리버셉트 2mg Q16

제1 연구 치료 전에 CI-DME를 발병하지 않고 하기의 조건 중 어느 하나를 만족하는 모든 FAS 환자들을 포함한다.

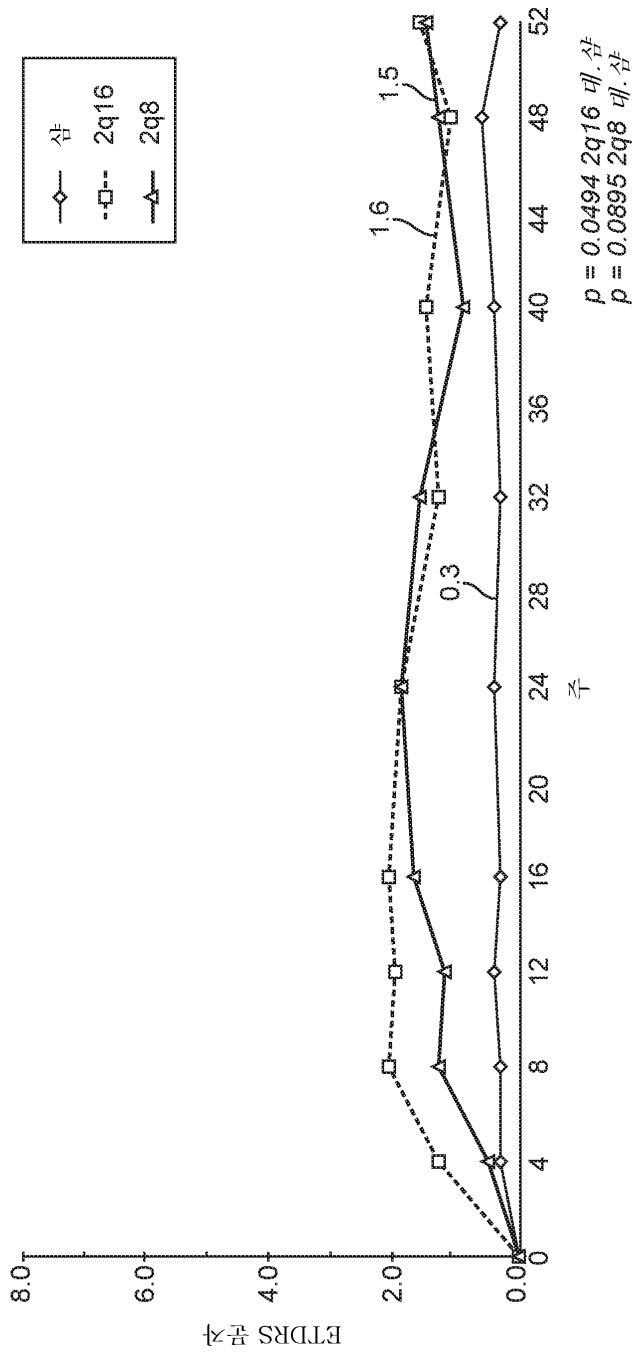
1. 기준선에서 CRT ≤ 300nm; 2. 기준선CRT > 300nm 및 망막 내 유체는 '확정적, 중심 서브필드 관여되지' 않고 '확정적, 중심 서브필드 관여되지' 않고, 망막하 유체 (SSRD)는 판독 센터에 의해 평가된 바와 같이 "존재하지" 않는다  
 이벤트를 갖지 않은 환자들은 52주에 또는 52주 전에 이들의 마지막 방문에서 검열하였다

VTC = 시야 위험 합병증, PDR/ASNV

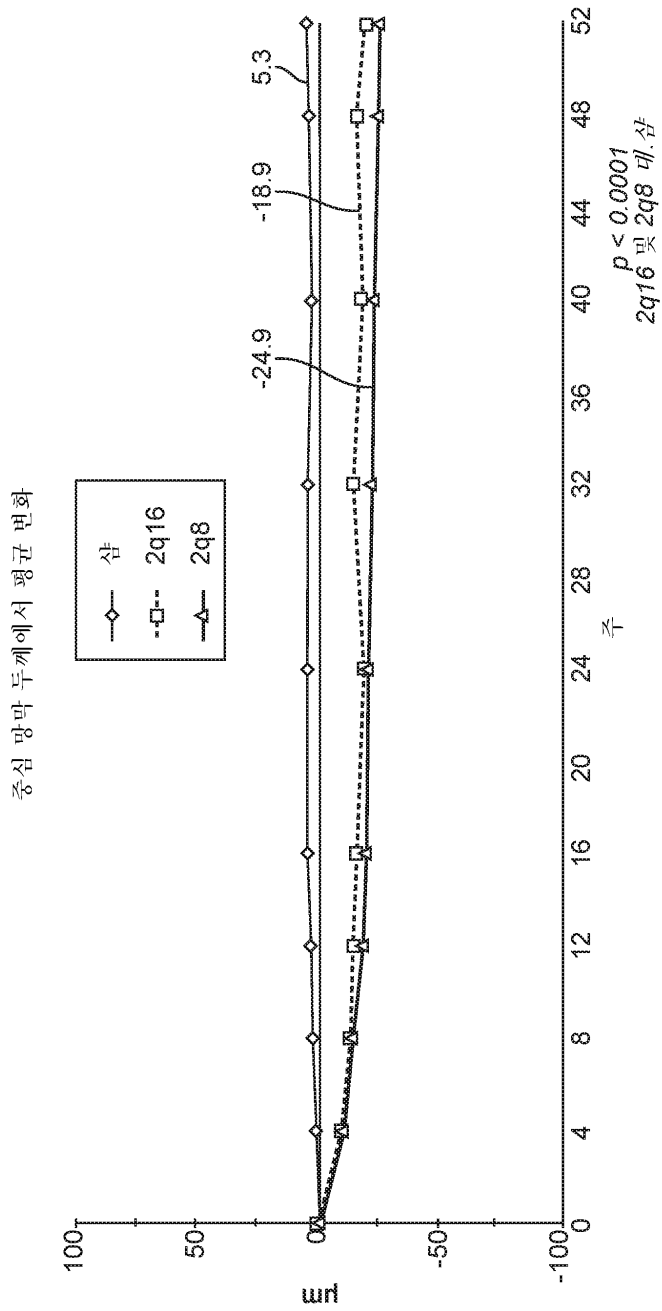
\*CI-DME 평가 가능한 세트는 판독 센터에 의해 평가된 바와 같이 기준선에서 CRT>300µm 및 CI-DME의 정성적 증가 둘다를 갖는 환자들을 배제한다

도면26

최상의 교정 시력에서의 평균 변화



도면27



도면28

52주 동안 연구 눈에서 연구 TEAE (≥3%)

	--- 삼	----- 2q16	--- 2q8
N (FAS/SAF)	133	135	134
≥ AE 환자의 수, n(%)	67 (50.4%)	58 (43.0%)	60 (44.8%)
눈 장애	64 (48.1%)	57 (42.2%)	59 (44.0%)
결막 출혈	7 (5.3%)	16 (11.9%)	23 (17.2%)
당뇨병성 망막 부종	32 (24.1%)	8 (5.9%)	12 (9.0%)
유리체 부유물	3 (2.3%)	6 (4.4%)	12 (9.0%)
눈 통증	4 (3.0%)	10 (7.4%)	5 (3.7%)
망막 삼출물	5 (3.8%)	5 (3.7%)	7 (5.2%)
안건염	1 (0.8%)	2 (1.5%)	6 (4.5%)
유리체 박리	1 (0.8%)	4 (3.0%)	4 (3.0%)
백내장	1 (0.8%)	3 (2.2%)	4 (3.0%)
건조 눈	4 (3.0%)	3 (2.2%)	4 (3.0%)
당뇨병성 망막병증	13 (9.8%)	2 (1.5%)	3 (2.2%)
시각 손상	0	1 (0.7%)	4 (3.0%)

도면29

52주 동안 연구 분야에서 연구 중증 TEAE

	--- 삼	---- 2q16	--- 2q8
N (FAS/SAF)	133	135	134
≥ 1 AE 환자의 #, n(%)	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
감소된 시력	0	0	1 (0.7%)
유리체 출혈	0	0	1 (0.7%)
홍채 혈관신생	1 (0.8%)	0	0

도면30

52주 동안 연구실에서 안구 염증

	--- 삽	---- 2q16	---- 2q8
N (FAS/SAF)	133	135	134
주사 #	0	749	1158
≥ 1 AE 환자의 #, n(%)	0	1 (0.7%) (주사당 0.13%)	1 (0.7%) (주사당 0.09%)
진상 캄버 플레어	0	0	1 (0.7%)
총체	0	1 (0.7%)	0

유리체 세포의 1개 추가의 이벤트는 IOI 표에 포함되었지만 이것은 IOI 이벤트가 아닌 것으로 결정되었다

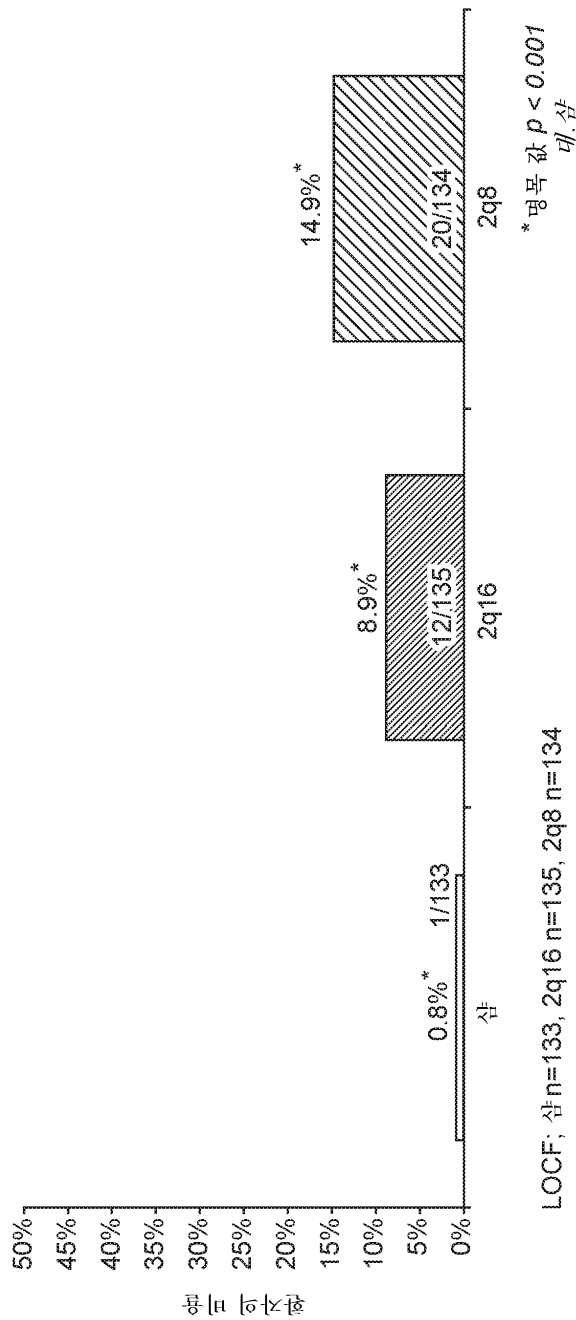
도면31

52주 동안 APTC 이벤트

	--- 삼	---- 2q16	--- 2q8
N (FAS/SAF)	133	135	134
적어도 하나의 상기 AE 환자의 수, n(%)	5 (3.8%)	4 (3.0%)	2 (1.5%)
비-치명적 뇌졸중	2 (1.5%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)
비 치명적 MI	0	1 (0.7%)	0
혈관사	3 (2.3%)	0	1 (0.7%)

도면32

52주에 DRSS에서 기준선으로부터  
≥ 3단계 개선을 갖는 환자의 비율



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
- <120> Use of a VEGF Antagonist to Treat Angiogenic Eye Disorders
- <130> 10409P1-WO
- <140> PCT/US2018/063025
- <141> 2018-11-29
- <150> US 62/593,033
- <151> 2017-11-30

<150> US 62/644,425

<151> 2018-03-17

<150> US 62/748,782

<151> 2018-10-22

<160> 2

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 1377

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 1

atggtcagct actgggacac cggggctcctg ctgtgcgcgc tgctcagctg tctgcttctc 60  
 acaggatcta gttccggaag tgataccggt agacctttcg tagagatgta cagtgaaatc 120  
 cccgaaatta tacacatgac tgaaggaagg gagctcgtca ttcctgccc ggttacgtca 180  
 cctaacaatca ctgttacttt aaaaaagttt ccacttgaca ctttgatccc tgatggaaaa 240  
 cgcataatct gggacagtag aaagggttc atcatatcaa atgcaacgta caaagaaata 300  
 gggcttctga cctgtgaagc aacagtcaat gggcatttgt ataagacaaa ctatctcaca 360  
 catcgacaaa ccaatacaat catagatgtg gttctgagtc cgtctcatgg aattgaaacta 420

tctgttggag aaaagcttgt cttaaattgt acagcaagaa ctgaaactaa tgtggggatt 480  
 gacttcaact ggaataatcc ttcttcgaag catcagcata agaaacttgt aaaccgagac 540  
 ctaaaaacc agtctgggag tgagatgaag aaatthttga gcacctaac tatagatggt 600  
 gtaaccggga gtgaccaagg attgtacacc tgtgcagcat ccagtgggct gatgaccaag 660  
 aagaacagca catttctcag ggtccatgaa aaggacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc 720  
 ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca gtcttcctct tcccccaaa acccaaggac 780  
 acctcatga tctccggac cctgaggtc acatgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa 840  
 gaccctgagg tcaagttaa ctggtactgt gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 900

aagcccgagg aggagcagta caacagcacg tacctgttgg tcagcgtcct caccgtcctg 960  
 caccaggact ggetgaatgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca 1020  
 gccccatcg agaaaacat ctcaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 1080  
 acctgccc catccggga tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 1140

aaagcttct atcccagcga catgccgtg gaggggaga gcaatgggca gccggagaac 1200  
 aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ctttcttct ctacagcaag 1260  
 ctaccctgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat 1320  
 gaggtctgc acaaccacta cagcagaag agcctctccc tgtctccggg taaatga 1377

<210> 2

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<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 Ser Asp Thr Gly Arg Pro  
                   20                    25                    30  
 Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu  
                   35                    40                    45  
 Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr  
                   50                    55                    60  
 Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys  
 65                    70                    75                    80  
 Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr  
                   85                    90                    95  
 Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His  
                   100                    105                    110  
 Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr Ile Ile  
                   115                    120                    125  
 Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu  
                   130                    135                    140  
 Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile  
 145                    150                    155                    160  
 Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu



Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

420

425

430

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

435

440

445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

455