(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0067152
(43) 공개일자 2025년05월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/506 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 1/04* (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) *A61P 37/06* (2006.01)
A61P 5/14 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 39/3955 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7011231
(22) 출원일자(국제) 2023년09월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년04월07일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/074546
(87) 국제공개번호 WO 2024/052445
국제공개일자 2024년03월14일
(30) 우선권주장
PCT/EP2022/075099 2022년09월09일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
이도르시아 파마슈티컬스 리미티드
스위스 4123 알슈빌 헤겐하이머마트벡 91
(72) 발명자
바이어 모니카
독일 60590 프랑크푸르트 암 마인 테오도어-슈테른 카이 7 괴테 우니페르지테트 프랑크푸르트
크리스텐 우르스
독일 60590 프랑크푸르트 암 마인 테오도어-슈테른 카이 7 괴테 우니페르지테트 프랑크푸르트
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

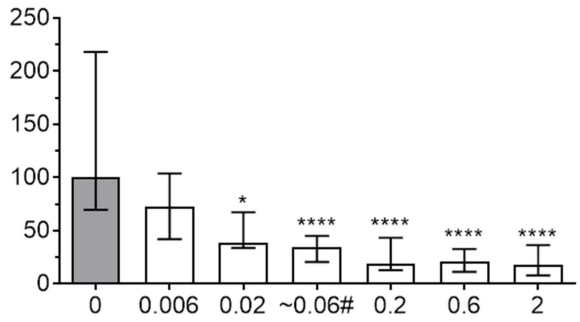
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **항-CD3 항체 및 CXCR3 길항제를 포함하는 약학 병용물**

(57) 요 약

본 발명은 CXCR3 길항제 1-{(R)-2-(2-히드록시-에틸)-4-[2-트리플루오로메틸-4-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에타논, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 제1 활성 성분, 및 항-CD3 단일클론 항체 (mAb)인 제2 활성 성분을 포함하는 약학 병용물; 및 1형 당뇨병 (T1D) (특히 자가면역 T1D), 다발성 경화증, 장기 이식 거부 (특히 신장 및 심장 동종이식 거부), 갑상선 눈병증, 류마티스성 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 셀리악병, 아테롬성 동맥 경화증, 건선, 폐 염증, 및 건선성 관절염을 포함한, (자가)면역/염증 매개 장애의 예방, 예방법 및/또는 치료에서 약학 병용물의 용도에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 1/04 (2018.01)
A61P 17/06 (2018.01)
A61P 19/02 (2018.01)
A61P 3/10 (2018.01)
A61P 37/06 (2018.01)
A61P 5/14 (2018.01)
A61P 9/10 (2018.01)
C07K 16/2809 (2013.01)

(72) 발명자
힌터만 에디트
독일 60590 프랑크푸르트 암 마인 테오도어-슈테른 카이 7 괴테 우니페르지테트 프랑크푸르트
마르티닉 마리안네
스위스 4123 알슈빌 하겐하이머마트벡 91 이도르시아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오
멘첼 울리히
스위스 4123 알슈빌 하겐하이머마트벡 91 이도르시아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오
푸졸 레티티아
스위스 4123 알슈빌 하겐하이머마트벡 91 이도르시아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오
톤델로 카밀라
독일 85764 노이허베르크 잉골슈테터 란트슈트라쎄 1 헬름홀츠 뮌헨 타입 1 다이어비티스 이뮤놀로지 디파트먼트

명 세 서

청구범위

청구항 1

1-{(R)-2-(2-히드록시-에틸)-4-[2-트리플루오로메틸-4-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에타논, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 제1 활성 약학 성분, 및 항-CD3 단일클론 항체인 제2 활성 약학 성분을 포함하는 약학 병용물.

청구항 2

제1항에 있어서, 제1 활성 약학 성분은 1-{(R)-2-(2-히드록시-에틸)-4-[2-트리플루오로메틸-4-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에타논인 약학 병용물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 제2 활성 약학 성분은 인간화 또는 완전한 인간 항-CD3 단일클론 항체인 약학 병용물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 제2 활성 약학 성분은 테플리주맙인 약학 병용물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 1-{(R)-2-(2-히드록시-에틸)-4-[2-트리플루오로메틸-4-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에타논, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1-{(R)-2-(2-히드록시-에틸)-4-[2-트리플루오로메틸-4-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에타논, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 경구 또는 정맥내 투여를 위한 약학 제형에 포함되는 것인 약학 병용물.

청구항 6

제5항에 있어서, 1-{(R)-2-(2-히드록시-에틸)-4-[2-트리플루오로메틸-4-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에타논은 4.0 mg과 100 mg 사이의 단위 용량으로 약학 제형에 포함되는 것인 약학 병용물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 항-CD3 단일클론 항체는 항-CD3 단일클론 항체의 정맥내 투여를 위한 약학 제형에 포함되는 것인 약학 병용물.

청구항 8

제7항에 있어서, 항-CD3 단일클론 항체는 50 ㎍/㎡ BSA와 1000 ㎍/㎡ BSA 사이의 단위 용량으로 약학 제형에 포함되는 것인 약학 병용물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제1 및 제2 활성 약학 성분은 별개 약학 조성물에 포함되는 것인 약학 병용물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 있어서, 의약으로 사용을 위한 것인 약학 병용물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 있어서, 1형 당뇨병, 다발성 경화증, 장기 이식 거부, 갑상선 눈병증, 류마티스성 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 셀리악병, 아테롬성 동맥 경화증, 건선, 폐 염증, 및 건선성 관절염으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 예방/예방법 및/또는 치료에서 사용을 위한 것인 약학 병용물.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 있어서, 1형 당뇨병의 예방/예방법 및/또는 치료에서 사용을 위한 것인 약학 병용물.

청구항 13

제10항 내지 제12항 중 어느 하나의 항에 있어서, 1-{(R)-2-(2-히드록시-에틸)-4-[2-트리플루오로메틸-4-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에타논, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 환자에게 1일 1회 또는 2회로 투여되어야 하고/하거나 투여되는 것인 약학 병용물.

청구항 14

제10항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 있어서, 항-CD3 단일클론 항체는 환자에게 2일 내지 30일의 치료 기간 동안 투여되어야 하고/하거나 투여되는 것인 약학 병용물.

청구항 15

제10항 내지 제14항 중 어느 하나의 항에 있어서, 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여되는 항-CD3 단일클론 항체의 누적 용량은 5.0 mg과 40 mg 사이인 약학 병용물.

청구항 16

제10항 내지 제15항 중 어느 하나의 항에 있어서, 질환은 1형 당뇨병이고, 2기 1형 당뇨병에서 3기 1형 당뇨병으로의 진행이 미치료 환자와 비교하여 환자의 적어도 75%에서 적어도 24개월까지 지연되는 것인 약학 병용물.

청구항 17

활성 주성분으로서 1-{(R)-2-(2-히드록시-에틸)-4-[2-트리플루오로메틸-4-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에타논, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 포함하는 약학 조성물로서, 약학 조성물은 활성 주성분으로서, 항-CD3 단일클론 항체 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 포함하는 제2 약학 조성물과 병용하여 투여되어야 하고/하거나 투여되는 것인 약학 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 CXCR3 길항제 1-{(R)-2-(2-히드록시-에틸)-4-[2-트리플루오로메틸-4-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에타논 (이하 "화합물"이라고도 함), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 제1 활성 성분, 및 항-CD3 단일클론 항체 (mAb)인 제2 활성 성분을 포함하는 약학 병용물; 및 1형 당뇨병 (T1D) (특히 자가면역 T1D), 다발성 경화증, 장기 이식 거부 (특히 신장 및 심장 동종이식 거부), 갑상선 눈병증, 류마티스성 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 셀리악병, 아테롬성 동맥 경화증, 건선, 폐 염증, 및 건선성 관절염을 포함한, (자가)면역/염증 매개 장애의 예방, 예방법 및/또는 치료에서 약학 병용물의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 케모카인 수용체는 높은 친화성으로 펩티드 케모카인 리간드에 결합하는 G-단백질 커플링된 수용체 (GPCR)의 그룹이다. 케모카인 수용체의 주된 기능은 휴지 상태 하에서 뿐만 아니라 염증 동안에도 림프계 기관 및 조직으로 백혈구 수송을 인도하는 것이지만, 비-조혈세포 및 그들 전구체에 대한 일정 케모카인 수용체의 역할도 역시 알려져 있다.

[0003] 케모카인 수용체 CXCR3은 염증성 케모카인 CXCL9 (처음에는 MIG라고 불림, 인터페론-γ [INF-γ]에 의해 유도되는 모노카인), CXCL10 (IP-10, INF-γ-유도성 단백질 10), 및 CXCL11 (I-TAC, INF-γ-유도성 T 세포 α 화학주성인자)에 결합하는 G-단백질 커플링된 수용체이다. CXCR3은 활성화된 T 헬퍼 1형 (Th1) 림프구에서 주로 발현되지만, 자연 살해 세포, 마크로파지, 수지상 세포 및 B 림프구의 서브세트에도 존재한다. 3개 CXCR3 리간드는 염증 상태 하에서 주로 발현되고, 건강한 조직에서의 발현은 매우 낮다. 예를 들어, 염증성 사이토카인 예컨대 인터페론-γ 또는 TNF-α에 노출 후 CXCR3 리간드를 발현할 수 있는 세포는 다양한 기질 세포, 예컨대 내피 세포, 섬유아세포, 상피 세포, 각질세포를 포함하지만, 또한 조혈 세포 예컨대 마크로파지 및 단핵구도 포함한다. CXCR3과 이의 리간드 (이하 CXCR3 축이라고 함)의 상호작용은 수용체 보유 세포를 체내 특정 위치로, 특히 염증, 면역 손상 및 면역 기능 이상의 부위로 인도하는데 관여되고, 또한 조직 손상, 아폽토시스의 유도, 세포 성장, 및 지혈과도 연관된다. CXCR3 및 이의 리간드는 자가면역 장애, 염증, 감염, 이식 거부, 섬유증, 신경퇴행증, 및 암을 포함한, 다양한 병리학적 상태에서 상향조절되고 고도로 발현된다. WO 2022/162017/PCT/EP2022/051786에 보다 상세하게 논의된 바와 같이, CXCR 축은 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 크론병, 궤양성 대장염, 전신 홍반성 루푸스, 루푸스성 신염, 사르코이드증, 전신 경피증, 건선, 건선성 관절염, 간질성 방광염, 셀리악병, 중증 근무력증, 1형 당뇨병, 백반증, 포도막염, 안구 건조증, 이식 거부, 급성 및/또는 만성 이식편 대 숙주 질환, 급성 폐 손상, 급성 호흡 곤란 증후군, 천식, 만성 폐색성 폐 장애, 아테롬성 동맥 경화증, 심근염, 인플루엔자, 뇌 말라리아, 간 경변증, 알츠하이머병, 신경퇴행증, 헌팅톤 무도병, 시신경척수염, 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증, 길랑-바레 증후군, 뇌종양, 결장암, 유방암, 및/또는 암의 전이성 확산과 같은 다양한 질환에 관여된다. CXCR3 축은 뇌내 출혈 (ICH)과도 연관된다. Landreneau 등은 115명 환자에 의해 완료된 전향적 코호트 연구에서, ICH 이후 24시간 및 72시간에 상승된 혈청 CXCL10 농도는 ICH 개시 후 90일에 악화된 기능적 결과와 연관된 것이라고 보고되었다 (Landreneau et al., Annals of Clinical and Translational Neurology 2018; 5(8): 962-970). 더 나아가서, Leung 등은 CXCR3 녹-아웃 마우스에서 실험적 뇌내 출혈의 결과를 조사하였고, "CXCR3 녹-아웃 마우스는 특히 ICH 후 첫 주에 운동 기능이 더 좋았다. CXCR3 녹-아웃 마우스의 탈수초화 정도는 야생형 마우스와 비교하여 덜 심각하였다"고 결론내렸다 (Leung et al., 28th Annual Scientific Meeting of The Hong Kong Neurosurgical Society: Updates on Traumatic Brain Injury and Neurocritical Care, Virtual Meeting, Hong Kong, 26-27 November 2021, abstract, http://hdl.handle.net/10722/309045).

[0004] T1D는 고혈당증 및 인슐린 생산 β-세포의 파괴를 특징으로 한다. 이 질환은 다음과 같은 2개 아형으로 분류된다: 흔한 (85-90%), 강력하게 HLA-연관된, 면역 매개 형태로서, 다음의 자가항원 중 하나에 대한 자가항체가 존재한다: 췌장도 세포 (ICA), GAD, 인슐린, IA-2, 및 ZnT8; 및 덜 흔하고, 강력하게 유전되지만, HLA-연관되지 않은, 특발성 형태로서, β-세포 자가면역의 증거가 없다. 췌장도 β-세포의 파괴로 인해서 인슐린 결핍이 일어나고, 생명 위협적인 포도당 조절 장애가 야기된다. 고혈당증은 영향받지 않은 집단과 비교하여 상당히 더 높은 사망 위험과 연관된 쇠약성 미세혈관 합병증의 발생 원인이 된다 (Laing SP, et al. Stroke 2003a 34(2):418-21; Laing SP, et al. Diabetologia 2003b 46(6):760-5). T1D가 외생성 인슐린의 피하 투여에 의해 조절될 수 있지만, 영구적인 치유법은 없으므로, 평생 관리가 필요하다. T1D와 연관된 자가면역 과정은 임상 진단 수년 전에 시작되는 것으로 여겨지며, 항-췌장도 자가항체의 출현으로 증명되듯이, 체액성 및 세포성 면역 반응이 관여된다. 진단 시에, T1D를 갖는 대부분의 개체는 내생성 인슐린 프로세싱 부산물이 순환 C-펩티드의 존재로 확인되고, 당뇨병과 관련없는 원인으로 사망한 최근에 T1D로 진단된 환자의 조직학적 분석을 통해서 더욱 뒷받침되듯이, 일정 수준의 기능성 β 세포를 보유하는 것으로 여겨진다. 이들 기능성 β 세포의 보존은 더 적은 임상적 합병증과 연관되고, 기능성 β 세포 구획의 유지 또는 심지어 증강은 의학 및 약리학적으로 높은 관심을 받고 있다. T1D는 질환의 전증상 단계에서도 B 세포 분비된 자가항체의 존재, 최근 개시 T1D를 갖는 환자의 췌장에서 CD4+ 및 CD8+ T 세포 아형 둘 모두에서 자기반응성 T-세포 수용체의 검출, 및 T1D에 대한 유전적 위험 인자가 면역 관련 유전자에 풍부하다는 사실을 통해서 확인된 바와 같이 진정한 자가면역 질환이다 (Katsarou et al, Nat Rev Dis Primers. 2017, 3:17016).

[0005] T1D로 최근에 진단받은 환자에서 자가면역 반응의 억제가 β 세포 구획의 보존을 야기할 수 있고, 개선된 물질대사적 제어와 연관된다는 최초의 증거가 칼시뉴린 억제제, 사이클로스포린을 사용한 시험에서 나왔다 (Stiller CR, et al. Science 1984 223(4643):1362-7). 그러나, 이의 안전성 부담이 이러한 치료의 이득을 압도하여, 이 약물은 병원에서 사용이 방지되었다. 지금까지, 주로 소아 표적 집단에서 전반적으로 불리한 안전성 프로파일로 인해서, 일반 면역억제 약물이 T1D에 대해 승인된 바가 없다 (Chatenoud L. Diabetologia 2019 62(4):578-81).

[0006] 만성 면역억제를 피하기 위해 항원-기반 면역요법 및 면역조절제를 사용하여, 자기-항원에 대한 면역 관용을 유도하는 새로운 전략이 출현하였다 (Jacobsen LM, et al. Curr Diab Rep 2018 18(10):90). T1D의 발생을 방지 또는 지연시키려는 목적으로 작용제를 사용한 몇몇 임상 시험은 단지 일시적인 보통의 효능만을 입증하여, 이들 요법의 규제 승인을 막고 있다 (Chatenoud L. Diabetologia 2019 62(4):578-81). 예로서, 아바타셉트 (CTLA4Ig)의 연속 투여가 2년 동안 질환의 진행을 둔화시켰지만, 이 치료는 β 세포 기능의 감쇠를 단지 지연만 시켰고, 방지하지는 못하였으며, 위약과 동일한 동역학을 따랐다 (Orban T, et al. Lancet 2011 378(9789):412-9).

[0007] 보다 특이적인 면역조절제를 사용하여 T1D의 진행을 중단시키려는 성공적인 시도가 마우스 특이적 항-CD3 mAb (클론 145-2C1)를 사용한 T1D의 전임상 모델 (비-비만 당뇨병 (NOD) 마우스 모델)에서 최초로 보고되었다 (Chatenoud L, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 1994 91(1):123-7). 이러한 치료적 항-CD3 mAb는 T 림프구에서 발견되는 CD3/TCR 복합체의 엡실론 사슬에 결합한다. 특히, Chatenoud 등은 정맥내로 투여된, 항-CD3 mAb를 사용한 5-일 치료 (5 ㎍/일)가 당뇨병 NOD 마우스에서 T1D의 신속하고, 장기간 지속되는 관해를 유도한다는 것을 입증하였다. 항-CD3 mAb를 사용한 치료는 동계 췌장도 이식편에 대한 면역 반응을 방지하였지만, 피부 동종이식편에서 관찰된 정상적인 거부를 손상시키지는 않았다 (Chatenoud L, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 1994 91(1):123-7). 그러므로, 항-CD3 mAb 치료에 의한 CD3/T-세포 수용체의 일시적 표적화의 효능은 활성화된 이펙터 T 세포의 우선적 사멸 및/또는 조절 T 세포의 확장을 통한 자기-항원에 대한 면역 관용의 복원에 기인한 것으로 제안되었다 (Chatenoud L, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 1994 91(1):123-7). 이러한 발견은 항-CD3 mAb의 정맥내 투여에 의한 치료가 자가면역 질환 및 다른 면역-매개 병리학에서 관용 유도를 위해 단독으로 또는 병용하여, 잠재적으로 사용될 수 있다는 것을 입증하는 몇몇 전임상 연구의 개시로 이어져서 (Chatenoud L and Waldmann H. Rev Diabet Stud 2012 9(4):372-81), T1D (Chatenoud L, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 1994 91(1):123-7), 다발성 경화증 (Tran GT, et al. Int Immunol 2001 13(9):1109-20), 염증성 장 질환 (IBD) (Ludviksson BR, et al. J Immunol 1997 159(7):3622-8), 류마티스성 관절염 (Hughes C, et al. J Immunol 1994 153(7):3319-25), 이식편 대 숙주 질환 (Blazar BR, et al. J Immunol 1994 152(7):3665-74), 장기 이식 거부 (Nicolls MR, et al. Transplantation 1993 55(3):459-68), 및 아테롬성 동맥 경화증 (Kita T, et al. Cardiovasc Res 2014 102(1):107-17)을 모델링한 실험 동물 질환 모델에서 유리한 효과를 제공하였다. 특히, Kuhn 등은 실험 동물 자가면역 모델에서 경구 또는 비내로 투여된 항-CD3 mAb의 효능을 고찰하였다 (Kuhn C and Weiner HL. Immunotherapy 2016 8(8):889-906).

[0008] 무로모납 (Orthoclone OKT3)의 상품명으로 판매된, 최초의 항-CD3 mAb는 고형-장기 이식에서 급성 동종이식 거부의 억제를 위해 1986년에 미국 식품 의약국 (FDA)에 의해 승인받은 쥐 IgG2a 항체이다 (Hooks MA, et al. Pharmacotherapy 1991 11(1):26-37). 그러나, 연속 며칠 동안 1일 1회 투여되는 무로모납은 인간에서 높은 적정가의 항-마우스 항체를 유발시키고, 강력한 미토겐으로서 막대한 양의 사이토카인을 유도하여, 뇌병증, 수막염, 이식편 혈전증 및 신부전과 같은 중증 부작용을 포함한 광범위한 부작용을 초래한다 (Sgro C. Toxicology 1995 105(1):23-9). 무로모납의 면역원성이 이의 설치류 기원에 의해 초래되므로, 차세대 항-CD3 mAb는 인간화되었고, 항원 제시 세포 상의 Fc 수용체 (FcR)에 대한 항체의 친화성을 감소시키도록 돌연변이를 도입시켜서 유사분열 촉진성을 줄였주었다. 지금까지, 설치류 항-인간 CD3 mAb의 인간화 형태 (오텔릭시주맙, 테플리주맙, 비실리주맙) 및 완전한 인간 mAb (포랄루맙)를 포함하여, 4종의 인간화 항-인간 CD3 mAb가 인간 임상 시험에서 조사되었다 (Kuhn C and Weiner HL. Immunotherapy 2016 8(8):889-906). 무로모납에서 관찰된 바람직하지 않은 효과를 극복하기 위해, 모든 4종 항체는 FcR 결합 친화성이 감소되었거나 또는 전혀 없다.

[0009] 비실리주맙 및 포랄루맙은 주로 염증성 장 질환에서 연구된데 반해서 (Dean Y, et al. Swiss Med Wkly 2012 142:w13711), 오텔릭시주맙 및 테플리주맙은 몇몇 임상 시험에서 평가되었고, 최근 발병된 T1D를 갖는 환자에서 독립적으로 효능이 확인되었다 (Chatenoud L. Diabetologia 2019 62(4):578-81).

[0010] 오텔릭시주맙은 ChAglyCD3, TRX4, GSK2136525로도 알려져 있으며, 래트 항체 YTH12.5로부터 유래된 키메라 mAb이고, γ1 Fc 부분에 단일 돌연변이를 보유하는 인간화 IgG1 항체이다. T1D의 치료에서 오텔릭시주맙의 잠재적 효능이 인간 임상 시험에서 폭넓게 조사되었다 (Guglielmi C, et al. Expert Opinion on Biological Therapy 2016 16(6):841-6). 특히, 오텔릭시주맙의 정맥내 치료가 새롭게 발병된 T1D를 갖는 환자에서 대규모 무작위 배정, 위약-대조, 제II상 임상 연구에서 시험되었다. 연속 6일 동안 총 48-64 mg의 오텔릭시주맙 (8 mg/일; 처음 9명 환자는 1일차에 24 mg에 이어서 8 mg/일을 받음)은 C-펩티드 수준의 유지 및 감소된 인슐린 요구를 통해 확인된 효능을 입증하였다. 추가 분석으로 더 높은 잔류 β 세포 기능을 갖고 기준점에서 나이가 더 어린 환자 중에서 효능이 더 두드러진다는 것이 입증되었다 (Keymeulen B, et al. N Engl J Med 2005

352(25):2598-608; Keymeulen B, et al. Diabetologia 2010 53(4):614-23). 그러나, 오텔릭시주맙의 투여는 높은 비율의 증상성 엡스타인-바 바이러스 (EBV) 재활성화 및 중등증 "독감-유사" 증후군과 연관되었다 (Keymeulen B, et al. N Engl J Med 2005 352(25):2598-608). 후속 제III상 연구는 더 낮은 용량의 오텔릭시주맙 (8일 동안 3.1 mg 총용량)이 상기 언급된 부작용을 감소시키면서 효과적일 수 있는지 여부를 평가하기 위해 설계되었다. 그러나, 이 용량의 오텔릭시주맙의 치료는 매우 충분히 내약성이 있었지만, 1차 종료점을 충족하지 못하였다.

[0011] 테플리주맙은 hOKT3γ1 (Ala-Ala), MGA031, PRV-031, 테플리주맙-mzwv 및 Tzield라고도 불리는, 인간화 IgG1 항체로서, FcR 비-결합 성질을 위해 이의 Fc 부분에 2개의 점 돌연변이를 갖도록 조작되었다. 테플리주맙은 최근 발병된 1형 당뇨병을 갖는 환자 및 T1D가 발병될 위험이 있는 개체의 치료를 위해 현재 개발되고 있다 (Herold KC, et al. N Engl J Med 2019 381(7):603-13). 테플리주맙의 효능은 최근 발병된 T1D를 갖는 환자에서 제I상-제II상 임상 시험에서 평가되었다 (Herold KC, et al. N Engl J Med 2002 346(22):1692-8; Herold KC, et al. Diabetes 2005 54(6):1763-9). 14일 동안 정맥내로 테플리주맙이 처치된, 최근 발병된 T1D (6주 이내에 진단)를 갖는 21명 대상체 중에서, 19명 대조군 대상체 중 4명과 비교하여 15명은 1년 후에 C-펩티드 반응이 유지되었거나 또는 개선되었다. 또한, 연구는 인슐린의 사용이 감소되었고, 당화 헤모글로빈 수준이 또한 약물-처치 코호트에서 개선되었다는 것을 입증하였다. 또한, 테플리주맙은 충분히 내약성이 있었다. 무작위 배정, 개방-표지 제2상 연구로서 AbATE 시험은 후속하여 T1D로 새롭게 진단받은 환자에서 인슐린 분비의 보존에 대한 항-CD3 단일클론 항체 테플리주맙의 긍정적인 영향을 보여주었다 (Herold KC, et al. Diabetes 2013 62(11):3766-74). 약물-처치 환자는 상향 적정 용법 (체표면적 기준으로, 1일차, 51 μg/㎡; 2일차, 103 μg/㎡; 3일차, 206 μg/㎡; 4일차, 413 μg/㎡; 5일차-14일차, 826 μg/㎡이고, 11.6 mg의 중앙값 누적 용량)에 따라서, 14일 동안 1일 1회 테플리주맙이 정맥내로 처치되었다. 1년 후에, 환자는 2차 치료 주기를 받았다. 연구 개시 후 2년에, 테플리주맙이 처치된 환자는 평균 C-펩티드 곡선 하 면적 (AUC)이 대조군과 비교하여 75% 더 높았다 (Herold KC, et al. Diabetes 2013 62(11):3766-74). 테플리주맙 투여로 얻은 임상적 이득은 임상적으로 의미있고 가치있었지만, 이것은 단지 일시적이었고, 모든 환자가 이 치료에 반응한 것은 아니었다 (Herold KC, et al. Diabetes 2013 62(11):3766-74; Perdigoto AL, et al. Diabetologia 2019 62(4):655-64). 약물 처치된 대상체의 대략 45%는, < 40%의 기준점 C-펩티드를 상실한 환자로서 정의된 반응자로서 분류되었다. 이 환자들에서 테플리주맙의 효과는 강력하고 지속적이었지만, 비-반응자에서, 테플리주맙의 효과는 미미하였다. 특히, 비-반응자는 반응자와 비교하여 기준점에서 높은 수의 혈액 IFN-γ-생산 CD8+ T 세포를 가졌다 (Herold KC, et al. Diabetes 2013 62(11):3766-74). 2022년 11월에, 테플리주맙-mzwv은 2기 T1D를 갖는 8세 이상의 소아 환자 및 성인에서 3기 1형 당뇨병 (T1D)의 발병 지연을 위해 미국 식품 의약국에 의해 승인되었다. 처방 정보 (라벨)에 따라서, 테플리주맙-mzwv는 다음과 같이 연속 14일 동안 1일 1회, 체표면적-기반 투약을 사용하여, 정맥내 주입 (최소 30분 동안)을 통해 투여되어야 한다: 1일차, 65 μg/㎡; 2일차, 125 μg/㎡; 3일차, 250 μg/㎡; 4일차, 500 μg/㎡; 5일차 내지 14일차, 1030 μg/㎡.

[0012] 임상적으로, 항-CD3 mAb는 또한 장기 이식 거부, 갑상선 눈병증, 류마티스성 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 건선, 및 건선성 관절염과 같은 몇몇 적응증에서 유리한 효과가 입증되었다 (Dean Y, et al. Swiss Med Wkly 2012 142:w13711).

[0013] 비실리주맙은 또한 Nuvion 및 HuM291이라고도 하는, 인간화 IgG2 항체로서, FcR 비-결합 성질을 위해 이의 Fc 부분에 2개의 점 돌연변이를 갖도록 조작되었다. 비실리주맙의 효능 및 안전성은 중증 코르티코스테로이드-불응성 궤양성 대장염을 갖는 환자의 제I상 연구에서 평가되었다. 15 μg/kg/일의 본래 용량은 장기간의 림프구 감소증을 줄이기 위해서 10 μg/kg/일로 감소시켜야 했고, 환자의 84%에서 유망한 결과를 제공하여 임상적 반응이 입증되었다 (Plevy S, et al. Gastroenterology 2007 133(5), 1414-1422). 그러나, 후속 시험에서, 비실리주맙의 치료는 아마도 보다 강력한 CD3 신호전달 활성화로 인한, 사이토카인 방출 증후군 및 감염율 증가를 포함하는, 안전성 및 효능 문제로 인해 조기에 중단되었다 (Sandborn WJ, et al. Gut 2010 59(11), 1485-1492; Dean Y, et al. Swiss Med. 2012 Wkly 142, w13711).

[0014] 포랄루맙은 NI-0401이라고도 하는, 유일한 완전 인간 IgG1 단일클론 항-CD3 항체로서, 크론병 및 신경퇴행성 질환, 예컨대 속발성 진행성 MS의 치료를 위해 현재 개발 중에 있다. 포랄루맙의 효능 및 안전성은 중등증 내지 중증 활성 크론병을 갖는 환자의 제I/II상 임상 시험에서 평가되었다 (Van der woude CJ, et al. Inflamm. Bowel Dis 2010 16(10), 1708-1716). 포랄루맙이 처치된 환자 (1 mg 정맥내, 5일 동안 매일)는 위약 그룹과 비교하여 6주차에 감소된 크론병 내시경 중증도 지수를 입증하였다. 또한, 파일럿 시험에서, 포랄루맙의 비강 투여 (10일 동안 100 μg/일)가 경증 내지 중등증 비-입원 COVID-19 환자에서 평가되었다. 포랄루맙이

처치된 대상체는 감소된 혈청 IL-6, C-반응성 단백질, 및 폐 침윤물의 보다 신속한 제거를 입증하였다 (Moreira TG, et al. Front Immunol 2021 12, 709861). 게다가, 비내 포랄루맙으로 6개월 동안 처치된, 속발성 진행성 다발성 경화증을 갖는 환자에서, 미세아교세포 활성화의 억제, 프로-염증성 사이토카인의 하향조절, 및 질환의 안정화가 관찰되었다 (Tiziana, press release March 10, 2022: "Tiziana Announces Positive Clinical Data from A Secondary Progressive Multiple Sclerosis Patient Treated for Six Months with Intranasally Administered Foralumab, Fully Human Anti-CD3 Monoclonal Antibody" https://ir.tizianalifesciences.com/news-releases/news-release-details/tiziana-announces-positive-clinical-data-secondary-progressive). Tiziana는 알츠하이머병, 장기간 COVID, 조기 발병 1형 진성 당뇨병, 근위축성 측색 경화증 및 뇌내 출혈과 같은 추가 질환에서도 비내 포랄루맙을 조사한다고 발표하였다.

[0015] T1D은 병태생리학적으로 복잡한 질환이고, 항-CD3 mAb의 임상적 치료 이익은 시간 경과에 따라서 감소된다. 예를 들어, 염증 매개인자와 같은, 항-CD3 요법을 포함한 면역 요법의 효능을 회피하도록 야기하는 개별 인자들이 존재할 수도 있다.

[0016] 염증 매개인자는 T1D의 발병에 관여한다. 특히, T1D에서 CXCR3 축의 병리학적 역할이 문헌에 충분히 공지되어 있다. CXCR3은 적응 및 선천 면역 세포에서 발현되는 세포 표면 케모카인 수용체이다. 이것은 미경험 및 활성화 CD4+ 및 CD8+ T 림프구의 서브세트뿐만 아니라, 조절 T 세포, B-세포, 자연 살해 세포, 골수세포, 및 형질세포양 수지상 세포의 서브세트에서도 발견된다 (Groom JR, Luster AD.; Immunol Cell Biol. 2011a;89(2):207-15). 이 수용체는 3개의 IFN-γ 유도성 케모카인 리간드, 즉 CXCL9 (IFN-γ에 의해 유도되는 모노카인, MIG라고도 함), CXCL10 (IFN-γ 유도성 단백질, IP-10) 및 CXCL11 (IFN-γ 유도성 T 세포 α 화학주성인자, ITAC)에 의해 활성화된다 (Groom JR, Luster AD.; Exp Cell Res. 2011b;317(5):620-31). CXCR3에 대한 이들 케모카인의 결합은 세포내 신호전달을 유도하여서, T-세포 활성화와 이들 케모카인의 구배에 따라 염증 부위로 그들 동원의 개시를 야기한다 (Khan IA, et al.; Immunity. 2000;12(5):483-94; Groom JR, Luster AD.; Exp Cell Res. 2011b;317(5):620-31; Xie JH, et al. J Leukoc Biol. 2003;73(6):771-80). CXCR3 신호전달은 또한 T-세포 증식, 분극화, 및 조직 체류에도 관여된다 (Alanio C, et al.; J Immunol. 2018;200(1):139-46).

[0017] CXCR3 및 이의 리간드는 다양한 자가면역 질환을 갖는 환자의 염증 조직에서 고도로 상향조절된다 (Steinmetz OM et al.; J Immunol. 2009;183(7):4693-704). 상기 언급된 바와 같이, T1D은 자가반응성 T-세포, 특히 CD8+ T 세포에 의한 인슐린 생산 췌장도 β 세포의 파괴가 관여되는 자가면역 질환이다. 많은 케모카인, 특히 CXCR3 리간드 CXCL9 및 CXCL10 같이, 1형 T 세포 반응 (Th1, Tc1)과 연관된 것들은 건강한 대조군과 비교하여 T1D를 갖는 환자 유래 혈청에서, 특히 새롭게 진단된 환자에서 상승된 것으로 확인되었다 (Nicoletti F, et al. Diabetologia 2002 45(8):1107-10.; Hakimizadeh E, et al. Clin Lab 2013 59(5-6):531-7). Antonelli 등은 CXCL10 혈청 수준이 시간 경과에 따라서 T1D로 새롭게 진단받은 어린이에서 감소하지만, 건강한 대조군과 비교하여 진단 후 16개월에도 여전히 높다는 것을 입증하였다 (Antonelli A, et al. Cytokine Growth Factor Rev 2014 25(1):57-65). 또한, T1D가 최근에 발병한 환자 (특히 기능성 β 세포가 남은 이들)의 췌장도는 CXCR3 및 CXCL10 둘 모두를 높은 수준으로 가져서, 자가 반응성 T-세포 및 CXCR3/CXCL10 축 둘 모두가 T1D의 발생에서 유해한 역할을 한다는 것을 시사한다 (Uno S, et al.; Endocr J. 2010;57(11):991-6; Roep BO, et al.; Clin Exp Immunol. 2010;159(3):338-43; Tanaka S, et al. Diabetes. 2009;58(10):2285-91). Uno 등은 β 세포가 CXCL10의 주요 공급원인 것을 확인하였고, CXCR3은 췌장도 환경에서 T 세포를 주로 발현하였다 (Uno S, et al.; Endocr J. 2010;57(11):991-6). 이들 발견은 T1D를 갖는 마우스의 췌장 절편에서 관찰된 것과 일관적이었고, 여기서 CXCL10은 또한 β-세포에 의해 주로 생성되는 것으로 확인되었고, CXCR3은 CD8+ T 세포를 포함한, 침윤성 백혈구에 존재하였다 (Bender C, et al. Diabetes 2017 66(1):113-26; Carrero JA, et al. PLoS One 2013 8(3):e59701; Sarkar SA, et al. Diabetes 2012 61(2):436-46).

[0018] 또한, 중화 항체로 CXCL9의 차단은 초기 실험에서 T1D의 발생 및 발병에 영향이 없었지만, 중화 항-CXCL10 항체를 사용한 CXCL10의 차단 또는 이의 수용체 CXCR3의 유전자 결실은 T1D의 전임상 동물 모델에서 T1D을 유의하게 지연시켰다 (Christen U, et al. J Immunol 2003 171(12):6838-45; Frigerio S, et al. Nature Medicine 2002 8(12):1414-20).

[0019] 특히, 바이러스-유도된 T1D 모델에서, 항-CXCL10 항체의 예방적 투여는 마우스에서 T1D의 발생을 70% 까지 감소시켰고, 감소된 췌장염, 췌장도 내 항원-특이적 T 세포의 침윤 감소 및 인슐신 생산 유지와 연관되었다 (Christen U, et al. J Immunol 2003 171(12):6838-45). 그러나, 이러한 치료를 이미 당뇨병이 있는 마우스에서 나중에 시작했을 경우, 항-CXCL10 항체 치료는 T1D 발생의 단지 작은 비유의한 감소만을 일으켰다

(Lasch S, et al. Diabetes 2015 64(12):4198-211). 이들 결과와 일관되게, Coppieters 등은 유사한 바이러스-유도된 T1D 모델에서, T1D 발생에 대한 항-CXCL10 항체 및 CXCL10 결핍의 매우 제한적인 효과를 입증하였다 (Coppieters KT, et al. Diabetes 2013 62(7): 2492-2499).

[0020] Frigerio 등은 CXCR3-결핍 마우스에서 T1D의 발병이 유의하게 지연되었기 때문에, CXCR3 길항제가 랑게르한스 췌장도로 림프구의 이동을 방지하는 유망한 접근법을 구성할 수 있다고 제안하였다 (Frigerio S, et al. Nature Medicine 2002 8(12):1414-20). 그러나, 이들 결과는 CXCR3 결핍 (Coppieters KT, et al. Diabetes 2013 62(7): 2492-2499) 및 소형 분자 CXCR3 길항제 (NIBR2130)의 투여가 바이러스-유도된 T1D 모델에서 질환의 발생에 미미한 영향을 미치거나 또는 영향이 전혀 없다는 것을 보여주는 다른 결과들에 의해 반박되었다 (Christen S, et al. Clin Exp Immunol 2011 165(3):318-28).

[0021] 종합하면, 이들 가변적인 효능 결과는 CXCR3/CXCL10 축의 단독 차단이 T1D의 파괴적인 자가면역 과정을 억제하는데 충분하지 않을 수도 있다는 것을 시사한다. 그러므로, 이러한 케모카인 축의 중화는 항-CD3 mAb와 같은, 병용 요법의 일부로서 더 적합할 수도 있고, 이것이 부분적인 T 세포 고갈 및 결론적으로 면역 재설정으로 이어질 것이라고 가정하였다 (Christen U and Kimmel R. Front Endocrinol (Lausanne) 2020 11:591083, doi.org/10.3389/fendo.2020.591083).

[0022] 또한, 췌장도에서 공격적인 T 세포의 파괴를 야기하는, 항-CD3 mAb 치료를 CXCL10/CXCR3 축을 차단하는 작용제와 병용하여, 췌장도로 자가-반응성 T 세포의 재침윤을 방지할 수 있고, 결론적으로, 항-CD3 mAb 요법 단독에 의해 얻어지는 치료 효과의 규모 및 지속기간을 증강시킬 것이라고 또한 가정하였다. 실제로, 항-CD3 mAb 치료 직후에 CXCL10 중화 단일클론 항체의 첨가는 항-CD3 항체 치료 단독과 비교하여 2종의 상이한 T1D 마우스 모델에서 증강된 효능을 보여주었다. 중요한 것은, 관찰된 관해가 장기간 지속되었고, 치료 개시 후 6개월인, 실험 종료 시에 어떠한 치유된 마우스에서도 T1D가 발생되지 않았다 (Lasch S, et al. Diabetes 2015 64(12):4198-211, WO 2015/154795). T1D의 예방법 또는 치료를 위해서, 항-CD3 항체인 무로모납을 포함한 상이한 면역억제제와 CXCR3 중화 항체의 병용이 WO 2013/109974에 언급되었다. 또한, CXCL10 중화 및 면역조절제 예컨대 항-CD3 항체의 병용 요법이 Shigihara 등에 의해 제안되었다 (Shigihara T, et al. J Immunology 2005 175(12):8401-08).

[0023] CXCL10 중화 항체는 혼합된 결과로 자가면역 병태에 대한 인간 임상 시험에서 시험되었다. 예를 들어, CXCL10 중화 항체인 엘텔루맙은 류마티스성 관절염을 갖는 환자의 제II상 데이터에서 양성을 보였지만 (Yellin M, et al. Arthritis Rheum 2012 64(6):1730-9), 염증성 장 질환에 대한 시험에서 효능의 경향은 환자가 순환계에서 항체의 높은 노출에 대해 계층화되었을 때에만 인식되었다 (Sandborn WJ, et al. J Crohns Colitis 2016 10(4):418-28; Sandborn WJ, et al. J Crohns Colitis 2017 11(7):811-9). 이들 데이터는 염증 조직에서 CXCL10의 높은 농도 및 생산 속도로 인해, 임상적 효능을 획득하기 위해서는 항-CXCL10 항체의 고용량 및 빈번한 투여가 필요하다는 것을 시사한다. 이러한 투약 용법으로는 장기간 또는 심지어 평생 치료가 요구되는 만성 질환을 위한 상업적으로 실행가능하고 임상적으로 성공적인 요법을 얻는 것이 아마도 가능하지 않을 것이다. 이러한 가정은 원발성 담즙성 담관염에서 상이한 CXCL10 중화 항체 (NI-0801)를 사용한 실패한 시험으로 뒷받침된다. 그 시험의 저자는 'CXCL10의 높은 생산 속도가 케모카인의 지속적인 중화를 일으키는 약물 수준을 획득하는 것을 어렵게 만들므로, 이의 표적능을 제한한다'고 진술한다 (De Graaf KL, et al. Hepatol Commun 2018 2(5):492-503). CXCL10은 T1D를 갖는 환자의 순환계에서 상승되고, 또한 췌장도에서 매우 높게 발현되므로, CXCL10 중화 항체 요법은 허용가능한 투약 용법을 사용하여 장기간 동안 CXCR3 축의 의미있는 억제를 달성하는 것이 가능하지 않은 듯하다.

[0024] 임상에서 CXCR3 축을 억제하는 다른 접근법은 소형 분자 CXCR3 수용체 길항제의 사용이다. 이상적으로, CXCR3 길항제는 극복불가능의 특징을 보이는데, 이것이 천연 효현제의 최대 반응을 억제하고, 이러한 억제 효과는 효현제 농도 증가에 의해 영향받지 않는다는 것을 의미한다 (Neubig RR, et al. Pharmacol Rev 2003 55(4):597-606). 따라서, 이러한 CXCR3 길항제는 고농도의 CXCL10이 존재하는 조건에서도 CXCR3 축을 차단할 수 있다. Andrews 등은 문헌에서 확인되고 설명된 소형 분자 CXCR3 길항제를 최근에 고찰하였다 (Andrews SP and Cox RJ. J Med Chem 2016 59(7):2894-917). 확인된 15종이 넘는 화학 부류 중에서, 단지 1종의 소형 분자 CXCR3 길항제만이 제IIa상까지 임상 시험에서 조사되었는데, 아마도 가변적인 노출로 인해서, 건선 환자에서 단일요법으로서 효능을 입증하는데 실패하였다 (Berry K. et al.; Inflamm. Res. 2004 (Suppl.3), S222).

[0025] 놀랍게도, 화합물 및 항-CD3 단일클론 항체의 병용 치료가 2종의 상이한 T1D 마우스 모델에서 효과적일 뿐만 아

니라 항-CD3 항체와 항-CXCL10 항체의 병용과 비교하여 더 개선된 효과를 보인다는 것이 이제 확인되었다 (Christen U. et al., Clinical and Experimental Immunology, 2023; uxad083, https://doi.org/10.1093/cei/uxad083).

도면의 간단한 설명

[0026] **도 1: LPS-유도된 폐 염증 모델에서 BAL $CXCR3^{+}CD8^{+}$ T 세포에 대한 화합물의 효과**

도 1은 LPS-유도된 폐 염증 모델에서 BAL로 동원된 CXCR3 발현 $CD8^{+}$ T 세포에 대한 화합물의 용량-의존적 효과를 도시한다. 마우스는 -3일차부터 사료와 혼합된 상이한 용량의 화합물 (화합물의 mg/사료의 g, x-축)로 처치되었고, 0일차에 분무형 LPS로 공격받았다. BAL $CXCR3^{+}CD8^{+}$T 세포는 LPS 공격 후 3일에 유세포측정을 통해서 정량되었다. 데이터는 100%로 설정된, 대조군 사료-처치된 LPS-공극 그룹 (양성 대조군)의 %로서 표시된다 (y-축). 데이터는 사분위수 범위와 중앙값으로 표시된다; n= 11-24/그룹. 크루스칼-왈리스 (Kruskal-Wallis) 검정과, 이어서 던 (Dunn)의 다중 비교 검정을 사용하여, 대조군 사료-처치 마우스 대비 *p<0.05, **** p<0.0001.

도 2: RIP-LCMV-GP 마우스 모델에서 84일 연구 동안 혈당값에 대한 치료의 효과

도 2는 RIP-LCMV-GP 마우스에서 혈당값에 대한 항-CD3 항체 단일요법, 항-CD3 항체와 항-CXCL10 항체의 병용, 및 항-CD3 항체와 화합물의 병용의 효과를 도시한다. 데이터는 평균 값 + SEM으로 표시된다. n = 11-14/그룹. 이원 ANOVA와 이어서 터키 (Tukey) 다중 비교 검정을 사용하여, *p<0.05, **p<0.01, ****p<0.0001. 회색 영역은 당뇨병 병기에 해당하는 BGV를 도시한다.

도 3: NOD 마우스에서 BGV에 대한 치료의 효과

도 3은 NOD 마우스에서 혈당값에 대한 화합물 단일요법, 항-CD3 항체 단일요법, 그들의 병용, 및 항-CD3 항체와 항-CXCL10 항체의 병용의 치료적 효과를 도시한다. 치료는 BGV ≥ 300 mg/dL의 최초 측정으로 정의되는 T1D 발병 시에 개시되었다. 데이터는 평균 값 + SEM으로 표시된다. n = 14-17/그룹. 혼합 효과 분석과 이어서 터키의 다중 비교 검정을 사용하여, ***p<0.001, ****p<0.0001. 회색 영역은 당뇨병 병기에 해당하는 BGV를 도시한다.

도 4: NOD 마우스에서 치료 개시로부터 질환 진행에 대한 치료의 효과

도 4는 NOD 마우스에서 T1D 질환 진행에 대한 화합물 단일요법, 항-CD3 항체 단일요법, 그들의 병용, 및 항-CD3 항체와 항-CXCL10 항체의 병용의 치료적 효과를 도시한다. 질환 진행은 100%로 설정된 치료 개시 시 BGV와 비교하여 40주령의 각 마우스에 대한 BGV의 증가 백분율로서 표시된다. 데이터는 평균 값 + SEM으로 표시된다. n = 14-17/그룹. 일원 ANOVA와 이어서 터키의 다중 비교 검정을 사용하여 ***p<0.001.

도 5: 치료 개시 시에 비-중증 당뇨병 NOD 마우스에서 BGV에 대한 치료의 효과

도 5는 비-중증 당뇨병 NOD 마우스에서 BGV에 대한 화합물 단일요법, 항-CD3 항체 단일요법, 그들의 병용물, 및 항-CD3 항체와 항-CXCL10 항체의 병용의 치료적 효과를 도시한다. 비-중증 당뇨병 NOD 마우스는 BGV가 300 mg/dL와 400 mg/dL 사이일 때 치료가 개시된 마우스로서 정의되었다. 데이터는 평균 값 + SEM으로 표시된다. n = 7-11/그룹. 혼합 효과 분석과 이어서 터키의 다중 비교 검정을 사용하여 *p<0.05, ***p<0.001, ****p<0.0001. 회색 영역은 당뇨병 병기에 해당하는 BGV를 도시한다.

도 6: 비-중증 당뇨병 NOD 마우스에서 치료 개시로부터 질환 진행에 대한 치료의 효과

도 6은 비-중증 당뇨병 NOD 마우스에서 T1D 질환 진행에 대한 화합물 단일요법, 항-CD3 항체 단일요법, 그들의 병용, 및 항-CD3 항체와 항-CXCL10 항체의 병용의 치료적 효과를 도시한다. 비-중증 당뇨병 NOD 마우스는 BGV가 300 mg/dL와 400 mg/dL 사이일 때 치료가 개시된 마우스로서 정의되었다. 질환 진행은 100%로 설정된 치료 개시 시 BGV와 비교된 40주령의 각 마우스에 대한 BGV의 증가 백분율로서 표시된다. 데이터는 평균 값 + SEM으로 표시된다. n = 7-11/그룹. 일원 ANOBA와 이어서 터키의 다중 비교 검정을 사용하여 *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 1) 제1 구현예에서, 본 발명은 1-{(R)-2-(2-히드록시-에틸)-4-[2-트리플루오로메틸-4-(2-트리플루오로메틸-피리

미딘-5-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에타논 (이하 "화합물"이라고도 함), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 제1 활성 약학 성분, 및 항-CD3 단일클론 항체인 제2 활성 약학 성분을 포함하는 약학 병용물에 관한 것이다.

[0028] 화합물은 강력하고, 극복불가하며, 선택적인 $CXCR_3$ 수용체 길항제이다. 화합물은 $CXCR_3$ 수용체 및/또는 이의 리간드 CXCL9, CXCL10 및 CXCL11의 기능 이상과 관련된 질환 또는 장애, 예컨대 (자가)면역/염증 매개 장애; 폐의 장애; 심혈관 장애; 감염성 질환; 섬유성 장애; 신경퇴행성 장애; 및 종양 질환; 및 특히 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 크론병, 궤양성 대장염, 전신 홍반성 루푸스, 루푸스성 신염, 사르코이드증, 전신 경피증, 건선, 건선성 관절염, 간질성 방광염, 셀리악병, 중증 근무력증, 1형 당뇨병, 백반증, 포도막염, 염증성 근병증, 안구 건조증, 그레이브스병을 포함한 갑상선염, 이식 거부, 급성 및/또는 만성 이식편 대 숙주 질환, 급성 폐 손상, 급성 호흡 곤란 증후군, 천식, 만성 폐색성 폐 장애, 아테롬성 동맥 경화증, 심근염, 인플루엔자, 뇌 말라리아, 간 경변증, 알츠하이머병, 신경퇴행증, 헌팅톤 무도병, 시신경척수염, 만성 염증성 탈수초성 다발성신경병증, 길랑-바레 증후군, 뇌종양, 결장암, 유방암, 및/또는 암의 전이성 확산 (WO 2016/113344; PCT/EP2022/051786)의 예방/예방법 및/또는 치료에 유용하다고 기술되었다. 화합물은 WO 2016/113344에 개시된 바와 같은 절차에 따라서 제조될 수도 있다.

[0029] 본 발명은 화합물의 결정질 형태를 비롯하여 비정질 형태를 포함한 임의의 형태로 화합물을 포괄한다는 것을 이해해야 한다. 또한 화합물의 결정질 형태는 그들이 약학 투여에 적합하다면, 단순 분자의 다형체, 용매화물 및 수화물, 분자 염 및 공결정 (동일한 분자가 상이한 공결정 형성자와 공결정화될 수 있는 경우)을 포함한 화합물의 모든 유형의 결정질 형태를 포괄한다는 것을 이해해야 한다.

[0030] 2) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 1)에 따른 약학 병용물에 관한 것으로서, 제1 활성 약학 성분은 1-{(R)-2-(2-히드록시-에틸)-4-[2-트리플루오로메틸-4-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에타논 (즉, 유리, 비-염 형태의 화합물)이다.

[0031] 3) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 1) 또는 2) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것으로서, 제2 활성 약학 성분은 인간화 또는 완전한 인간 항-CD3 단일클론 항체이다.

[0032] 4) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 1) 또는 2) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것으로서, 제2 활성 약학 성분은 인간화 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙, 또는 비실리주맙)이다.

[0033] 5) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 1) 또는 2) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것으로서, 제2 활성 약학 성분은 완전한 인간 항-CD3 단일클론 항체 (특히 포랄루맙)이다.

[0034] 6) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 1) 또는 2) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것으로서, 제2 활성 약학 성분은 오텔릭시주맙, 테플리주맙, 비실리주맙, 및 포랄루맙으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0035] 7) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 1) 또는 2) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것으로서, 제2 활성 약학 성분은 오텔릭시주맙 및 테플리주맙으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0036] 8) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 1) 또는 2) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것으로서, 제2 활성 약학 성분은 테플리주맙 및 포랄루맙으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0037] 9) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 1) 또는 2) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것으로서, 제2 활성 약학 성분은 테플리주맙이다.

[0038] 10) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 1) 또는 2) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것으로서, 제2 활성 약학 성분은 포랄루맙이다.

[0039] 11) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 1) 또는 2) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것으로서, 제2 활성 약학 성분은 오텔릭시주맙이다.

[0040] 12) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 1) 또는 2) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것으로서, 제2 활성 약학 성분은 비실리주맙이다.

[0041] 테플리주맙은 (특히, 최근 발병된 1형 당뇨병을 갖는 환자 및 위험 환자에서) 1형 당뇨병의 예방 또는 치료를 위한 임상 시험에서 조사되고 있다. 테플리주맙은 경구, 비강, 피하, 또는 정맥내 투여 (특히, 피하 또는 정맥내 투여; 및 특히 정맥내 투여)에 의해 투여될 수도 있다. 정맥내 주입을 위한 약학 조성물은 전형적으로 테플리주맙 및 0.9% 수성 소듐 클로라이드 용액을 포함한다. 테플리주맙은 만성적으로 투여되지 않지만,

상향-적정 용법 (즉, 목표 용량에 도달할 때까지 일일 용량의 단계식 증가)을 사용하거나 또는 사용하지 않고; 특히 상향-적정 용법을 사용하여, 6일 내지 20일 (특히, 10일 내지 18일, 및 특히 12일 내지 14일)의 치료 기간 동안 1일 1회 또는 2일에 1회 (특히, 1일 1회) 투여될 수도 있다. 상향-적정은 3 내지 10 (특히 4 내지 6, 및 특히 5)의 상이한 용량의 테플리주맙의 사용을 통해 수행될 수도 있는데, 각각의 치료일에 용량은 전날의 용량과 동등하거나 또는 그를 초과하고, 상향 적정의 최고 용량은 치료 기간의 종료까지 투여되어야 하고/하거나 투여되는 목표 용량과 동등하다. 바람직하게, 투약 계획은 목표 용량에 도달하도록 1일차 (치료 첫날)부터 5일차까지 매일 상승 용량 (즉, 5개의 상이한, 연속적으로 증가되는 용량)의 투여, 및 5일차와 10일차 내지 18일차 (특히, 14일차)의 치료 종료 사이에, 미변화 용량인 목표 용량의 투여로 이루어진다. 투여되어야 하고/하거나 투여되는 테플리주맙의 용량은 개별 환자의 체표면적 (BSA) (제곱 미터 [㎡]로 측정됨)을 기반으로 계산될 수도 있다. 테플리주맙의 누적 용량은 5.0 mg/㎡ BSA와 15.0 mg/㎡ BSA 사이 (특히 7.0 mg/㎡ BSA와 11.0 mg/㎡ BSA 사이; 및 특히 약 9.0 mg/㎡ BSA)일 수도 있다. 대안적으로, 대안적으로, 테플리주맙의 누적 용량은 10.0 mg/㎡ BSA와 12.0 mg/㎡ BSA 사이일 수도 있다. 테플리주맙의 일일 용량 (상향-적정 용법의 부재 시) 또는 목표 용량 (상향-적정 용법의 경우)은 1300 ㎍/㎡ BSA 이하 (특히 600 ㎍/㎡ BSA와 1000 ㎍/㎡ BSA 사이; 및 특히 약 826 ㎍/㎡ BSA)일 수도 있다. 대안적으로, 일일 용량 또는 목표 용량은 약 1030 ㎍/㎡ BSA이다. 바람직한 투약 계획의 예는 치료 1일차에 약 51 ㎍/㎡ BSA, 2일차에 약 103 ㎍/㎡ BSA, 3일차에 약 207 ㎍/㎡ BSA, 4일차에 약 413 ㎍/㎡ BSA, 및 5일차 내지 14일차의 각 날에 약 826 ㎍/㎡ BSA의 투여이다. 바람직한 투약 계획의 다른 예는 치료의 1일차에 약 65 ㎍/㎡ BSA, 2일차에 약 125 ㎍/㎡ BSA, 3일차에 약 250 ㎍/㎡ BSA, 4일차에 약 500 ㎍/㎡ BSA, 및 5일차 내지 14일차의 각 날에 약 1030 ㎍/㎡ BSA의 투여이다. 테플리주맙을 사용한 치료는 1회 또는 2회 (특히, 1회)의 추가 치료 기간 동안 반복될 수도 있고, 제2 또는 제3 치료 기간 동안 투약 계획은 임의의 이전 치료 기간 동안의 투약 계획과 동일할 수도 있거나 또는 상이할 수도 있다. 바람직하게, 투약 계획은 상이한 치료 기간 동안 동일하다. 2회 치료 기간 사이의 간격은 적어도 5개월 (특히, 6개월 내지 12개월)이다.

[0042] BSA는 체표면적의 계산에 통상적으로 사용되는 임의의 식, 특히 모스텔러 (Mosteller) 식에 의해서 측정될 수도 있거나 또는 계산될 수도 있다:

[0043] $BSA\ [㎡] = ((신장\ [cm] \times 체중\ [kg]) / 3600)^{1/2}$

[0044] 바람직하게, BSA는 소정 치료 기간의 치료 첫날 (특히, 최초 치료 직전)에 모스텔러 식을 사용해 계산되고, 그 처음 치료일에 환자의 신장 및 체중을 기반으로 한다.

[0045] 포랄루맙은 경구, 비강, 피하, 또는 정맥내 투여 (특히 경구, 비강, 또는 피하 투여; 및 특히 경구, 또는 비강 투여)를 통해서 투여될 수도 있다. 포랄루맙은 상향-적정 용법 (즉, 목표 용량에 도달할 때까지 일일 용량의 단계식 증가)을 사용하거나 또는 사용하지 않고, 특히 상향-적정 용법을 사용하여 3일 내지 30일 (특히 4일 내지 12일, 및 특히 5일 내지 10일)의 치료 기간 동안 1일 1회 또는 2일마다 1회 (특히, 1일 1회) 투여될 수도 있다. 상향-적정은 3 내지 10 (특히, 4 내지 6, 및 특히 5)의 상이한 용량의 포랄루맙의 사용에 의해 수행될 수도 있고, 각각의 치료일에 용량은 전날의 용량과 동일하거나 또는 초과하고, 상향 적정의 최고 용량은 치료 기간의 종료까지 투여되어야 하고/하거나 투여되는 목표 용량과 동일하다. 포랄루맙의 일일 용량 (상향-적정 용법의 부재 시) 또는 목표 용량 (상향-적정 용법의 경우)은 0.1 mg/60 kg 환자 체중과 10 mg/60 kg 환자 체중 사이 (특히 0.5 mg/60 kg 환자 체중과 5.0 mg/60 kg 환자 체중 사이)일 수도 있다. 바람직한 경구 용량 범위는 일일 0.1 mg 내지 5.0 mg이다. 바람직한 비강 용량 범위는 일일 0.05 mg 내지 1.0 mg이다. 바람직한 피하 용량 범위는 일일 0.2 mg 내지 5.0 mg이다. 포랄루맙을 사용한 치료는 1회 또는 2회 (특히, 1회)의 추가 치료 기간 동안 반복될 수도 있고, 제2 또는 제3 치료 기간 동안 투약 계획은 임의의 이전 치료 기간 동안의 투약 계획과 동일할 수도 있거나 또는 상이할 수도 있다. 바람직하게, 투약 계획은 상이한 치료 기간 동안 동일하다. 경구, 비강, 및 피하 투여를 위한 포랄루맙을 포함하는 약학 조성물은 US 10,688,186에 기술된다.

[0046] 오텔릭시주맙은 경구, 비강, 피하, 또는 정맥내 투여 (특히, 정맥내 투여)를 통해서 투여될 수도 있다. 오텔릭시주맙은 상향-적정 용법 (즉, 목표 용량에 도달할 때까지 일일 용량의 단계식 증가)을 사용하거나 또는 사용하지 않고 3일 내지 20일 (특히, 4일 내지 12일, 및 특히 6일 내지 10일)의 치료 기간 동안 1일 1회 또는 2일마다 1회 (특히, 1일 1회) 투여될 수도 있다. 상향-적정은 3 내지 10 (특히, 4 내지 8)의 상이한 용량의 오텔릭시주맙의 사용에 의해 수행될 수도 있고, 각각의 치료일에 용량은 전날의 용량과 동일하거나 또는 초과하고, 상향 적정의 최고 용량은 치료 기간의 종료까지 투여되어야 하고/하거나 투여되는 목표 용량과 동일

하다. 오텔릭시주맙의 일일 용량 (상향-적정 용법의 부재 시) 또는 목표 용량 (상향-적정 용법의 경우)은 0.5 mg과 5.0 mg 사이 (특히 1.0 mg과 3.75 mg 사이; 및 특히 1.5 mg과 3.0 mg 사이)일 수도 있다. 오텔릭시주맙의 누적 용량은 4.0 mg과 27.0 mg 사이 (특히 6.0 mg과 18.0 mg 사이; 및 특히 약 9.0 mg)일 수도 있다.

오텔릭시주맙을 사용한 치료는 1회 또는 2회 (특히, 1회)의 추가적인 치료 기간 동안 반복될 수도 있고, 제2 또는 제3 치료 기간 동안 투약 계획은 임의의 이전 치료 기간 동안의 투약 계획과 동일할 수도 있거나 또는 상이할 수도 있다. 바람직하게, 투약 계획은 상이한 치료 기간 동안 동일하다.

[0047] 비실리주맙은 경구, 비강, 피하, 또는 정맥내 투여 (특히, 정맥내 투여)를 통해서 투여될 수도 있다. 비실리주맙은 상향-적정 용법 (즉, 목표 용량에 도달할 때까지 일일 용량의 단계식 증가)을 사용하거나 또는 사용하지 않고 2일 내지 10일 (특히, 2일 내지 5일, 및 특히 2일)의 치료 기간 동안 1일 1회 또는 2일마다 1회 (특히, 1일 1회) 투여될 수도 있다. 상향-적정은 비실리주맙의 2 내지 5의 상이한 용량의 사용에 의해 수행될 수도 있고, 각각의 치료일에 용량은 전날의 용량과 동일하거나 또는 초과하고, 상향적정의 최고 용량은 치료 기간의 종료까지 투여되어야 하고/하거나 투여되는 목표 용량과 동일하다. 비실리주맙의 일일 용량 (상향-적정 용법의 부재 시) 또는 목표 용량 (상향-적정 용법의 경우)은 3 μg/kg 환자 체중과 15 μg/kg 환자 체중 사이 (특히, 4 μg/kg 환자 체중과 12.5 μg/kg 환자 체중 사이; 및 특히 약 5 μg/kg 환자 체중)일 수도 있다. 비실리주맙의 누적 용량은 6 μg/kg 환자 체중과 30 μg/kg 환자 체중 사이 (특히 8 μg/kg 환자 체중과 25 μg/kg 환자 체중 사이; 및 특히 약 10 μg/kg 환자 체중)일 수도 있다. 비실리주맙을 사용한 치료는 1회 또는 2회 (특히, 1회)의 추가 치료 기간 동안 반복될 수도 있고, 제2 또는 제3 치료 기간 동안 투약 계획은 임의의 이전 치료 기간 동안의 투약 계획과 동일할 수도 있거나 또는 상이할 수도 있다. 바람직하게, 투약 계획은 상이한 치료 기간 동안 동일하다.

[0048] 13) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 1) 내지 12) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것으로서, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 경구, 또는 정맥내 투여 (특히, 경구 투여)를 위한 약학 제형에 포함된다.

[0049] 14) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 13)에 따른 약학 병용물에 관한 것으로서, 화합물은 4.0 mg과 100 mg 사이의 단위 용량으로 약학 제형에 포함된다.

[0050] 화합물이 1일 당 1회 단위 용량 (1일 1회)으로 투여되고/되거나 투여되어야 하는 경우에, 화합물의 단위 용량의 하한치는 특히 10 mg, 15 mg 및 20 mg이고, 상한치는 100 mg, 80 mg, 및 60 mg이다. 각각의 하한치는 각각의 상한치와 조합될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 하한치 및 상한치의 모든 조합이 여기에 구체적으로 개시되어야 한다. 특히, 단위 용량은 10 mg과 100 mg 사이이다.

[0051] 화합물이 1일 당 2회의 별도 단위 용량 (1일 2회)으로 투여되고/되거나 투여되어야 하는 경우에, 화합물의 단위 용량의 하한치는 특히 4.0 mg, 8.0 mg, 15 mg 및 20 mg이고, 상한치는 50 mg, 40 mg, 및 30 mg이다. 각각의 하한치는 각각의 상한치와 조합될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 하한치 및 상한치의 모든 조합이 여기에 구체적으로 개시되어야 한다. 특히, 단위 용량은 8.0 mg과 50 mg 사이이고; 특히, 단위 용량은 20 mg이다.

[0052] 15) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 1) 내지 14) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것으로서, 항-CD3 단일클론 항체는 항-CD3 단일클론 항체의 경구, 비강, 피하, 또는 정맥내 투여를 위한 약학 제형에 포함된다.

[0053] 16) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 1) 내지 14) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것으로서, 항-CD3 단일클론 항체는 항-CD3 단일클론 항체의 정맥내 투여를 위한 약학 제형에 포함된다.

[0054] 17) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 1) 내지 14) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것으로서, 항-CD3 단일클론 항체는 항-CD3 단일클론 항체의 경구, 또는 비강 투여를 위한 약학 제형에 포함된다.

[0055] 18) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 15) 내지 17) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것으로서, 항-CD3 단일클론 항체 (특히 테플리주맙)는 50 μg/㎡ BSA와 1000 μg/㎡ BSA 사이의 단위 용량으로 약학 제형에 포함된다.

[0056] 항-CD3 단일클론 항체 (특히 테플리주맙)의 단위 용량의 하한치는 50 μg/㎡ BSA, 100 μg/㎡ BSA, 400 μg/㎡ BSA 및 600 μg/㎡ BSA이고, 상한치는 1000 μg/㎡ BSA, 900 μg/㎡ BSA 및 826 μg/㎡ BSA이다. 각각의 하한치는 각각의 상한치와 조합될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 하한치 및 상한치의 모든 조합이 여기에 구체적으로 개시되어야 한다. 특히, 단위 용량은 약 826 μg/㎡ BSA이다. 대안적으로, 단위 용량은 800

㎍/㎡ BSA와 1200 ㎍/㎡ BSA 사이, 및 특히 약 1030 ㎍/㎡ BSA이다.

[0057] 개별 환자의 체표면적 (BSA) (제곱 미터 [㎡]로 측정됨)은 BSA의 계산에 통상적으로 사용되는 임의의 식, 특히 모스텔러 식으로 측정될 수도 있거나 또는 계산될 수도 있다.

[0058] 19) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 15) 내지 17) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것으로서, 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙 및 포랄루맙)는 0.1 mg과 10 mg 사이의 단위 용량으로 약학 제형에 포함된다.

[0059] 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙 및 포랄루맙)의 단위 용량의 하한치는 0.1 mg, 0.5 mg, 1.0 mg 및 1.5 mg이고, 상한치는 10 mg, 5.0 mg, 3.0 mg, 및 2.0 mg이다. 각각의 하한치는 각각의 상한치와 조합될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 하한치 및 상한치의 모든 조합이 여기에 구체적으로 개시되어야 한다.

[0060] 20) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 1) 내지 19) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것으로서, 제1 및 제2 활성 약학 성분은 단일 약학 조성물에 포함된다.

[0061] 단일 약학 조성물은 활성 약학 성분으로서 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 항-CD3 단일클론 항체, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체 물질을 포함한다.

[0062] 하나의 활성 약학 성분이 나머지 활성 약학 성분에 비해서 더 빈번하게 투여되어야 하고/하거나 투여되는 구현예 20)의 특별한 경우에, 1일 당 필요한 약학 조성물 중 오직 하나 또는 몇개 (덜 빈번하게 투여되는 활성 약학 성분의 투여 횟수까지)는 제1 및 제2 활성 약학 성분 둘 모두를 함유하게 된다. 예를 들어, 2개 활성 약학 성분 중 하나가 1일 1회 투여되고 나머지 활성 약학 성분은 1일 2회 투여되는 경우에, 1일 당 필요한 2개 약학 조성물 중 단지 하나만이 제1 및 제2 활성 약학 성분 둘 모두를 함유하게 되는 반면, 나머지는 1일 2회 투여되는 활성 약학 성분만을 함유하게 된다.

[0063] 또한, 제1 및/또는 제2 활성 약학 성분이 용량 상향-적정 용법에 따라서 투여되어야 하고/하거나 투여되는, 구현예 20)에 따른 약학 병용물의 경우에, 용량 상향-적정에 필요한 약학 조성물은 용량 상향-적정 용법의 상이한 단계에 요구되는 활성 약학 성분의 양을 함유하게 된다.

[0064] 21) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 1) 내지 19) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것으로서, 제1 및 제2 활성 약학 성분은 별개 약학 조성물에 포함된다.

[0065] 별개 약학 조성물 중 하나는 활성 약학 성분으로서 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체 물질을 포함한다. 별개 약학 조성물 중 나머지는 활성 약학 성분으로서 항-CD3 단일클론 항체, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체 물질을 포함한다.

[0066] 제1 및 제2 활성 약학 성분이 별개 약학 조성물에 포함되는 경우에, 그들은 동시에, 순차적으로, 또는 별도로 투여될 수 있고; 바람직하게 별개 약학 조성물은 동시에 또는 순차적으로, 특히 순차적으로 투여된다. 제1 활성 약학 성분이 예를 들어 1일 2회 투여되고, 제2 활성 약학 성분은 1일 1회 투여되는 경우에, 별개 약학 조성물은 바람직하게 1일 당 1회 동시에 또는 순차적으로, 특히 순차적으로 투여된다. 순차적으로 또는 별도로 투여되는 경우에, 별개 약학 조성물은 한 순서 또는 다른 순서로 투여될 수도 있다. 1일 당 투여 횟수는 별개 약학 조성물에 대해 동일할 수도 있거나 또는 상이할 수도 있다. 예를 들어, 한 약학 조성물은 1일 2회 투여될 수도 있고, 나머지 약학 조성물은 1일 1회 또는 2회 투여될 수도 있다. 바람직하게, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물은 1일 1회 또는 2회 (특히, 1일 2회) 투여되어야 하고/하거나 투여되고, 제2 활성 약학 성분을 포함하는 약학 조성물은 1일 1회 투여되어야 하고/하거나 투여된다.

또한, 별개 약학 조성물은 동일하거나 또는 상이한 투여 경로에 의해서, 바람직하게 상이한 투여 경로에 의해서 투여될 수도 있다. 보다 바람직하게, 화합물을 포함하는 약학 조성물은 경구로 투여되어야 하고/하거나 투여되고, 제2 활성 약학 성분을 포함하는 약학 조성물은 정맥내로 투여되어야 하고/하거나 투여된다. 제1 및/또는 제2 활성 약학 성분은 용량 상향-적정 용법에 따라서 개별 목표 용량까지 서로 독립적으로 투여될 수도 있고; 용량 상향-적정에 필요한 제1 및/또는 제2 활성 약학 성분을 포함하는 약학 조성물은 용량 상향-적정 용법의 상이한 단계에 요구되는 활성 약학 성분의 양을 함유하게 된다. 2개의 별개 약학 조성물은 동일한 치료 기간 동안 또는 상이한 치료 기간 동안 투여될 수도 있다. 바람직하게, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물은 제2 활성 약학 성분을 포함하는 약학 조성물에 비해서 더 긴 치료 기간 동안 (예를 들어, 30일 초과, 특히 1년 초과, 및 특히 만성적으로) 투여되어야 하고/하거나 투여된다.

바람직하게, 제2 활성 약학 성분을 포함하는 약학 조성물은 2일 내지 30일의 치료 기간 동안 투여되어야 하

고/하거나 투여된다. 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙 및 포랄루맙)에 대한 치료 기간의 하한치는 2일, 4일, 6일, 및 10일이고, 상한치는 30일, 20일, 18일, 및 14일이다. 각각의 하한치는 각각의 상한치와 조합될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 하한치 및 상한치의 모든 조합이 여기에 구체적으로 개시되어야 한다. 가장 바람직하게, 항-CD3 단일클론 항체 (특히 테플리주맙)에 대한 치료 기간은 12일 내지 14일이다. 환자에게 화합물을 포함하는 약학 조성물의 제1 투여는 제2 활성 약학 성분 (항-CD3 단일클론 항체)을 포함하는 약학 조성물을 사용하는 치료 기간의 제1일; 또는 상기 치료 기간의 임의의 나머지 날 (특히, 2일차 또는 상기 치료 기간의 처음 절반 동안 임의의 나머지 날); 또는 제2 활성 약학 성분을 포함하는 약학 조성물의 마지막 투여 후 임의의 날, 즉 상기 치료 기간의 종료 이후 (그러나, 상기 치료 기간의 종료 후 60일 이내)일 수도 있다. 바람직하게, 환자에게 화합물을 포함하는 약학 조성물의 제1 투여는 제2 활성 약학 성분을 포함하는 약학 조성물의 치료 기간 동안 임의의 날에; 또는 이후 30일 이내 (특히 14일, 특히 1일)일 수도 있다. 가장 바람직하게, 환자에게 화합물을 포함하는 약학 조성물의 제1 투여는 제2 활성 약학 성분 (항-CD3 단일클론 항체)을 포함하는 약학 조성물의 치료 기간의 제1일일 수도 있다.

[0067] 22) 본 발명의 추가 구현예는 의약으로서 사용을 위한 구현예 1 내지 21) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것이다.

[0068] 23) 본 발명의 추가 구현예는 CXCR3 수용체의 기능 이상 및/또는 CXCR3을 통해 신호전달하는 리간드 (CXCL9, CXCL10 및 CXCL11)의 기능 이상과 연관된 질환 또는 장애의 예방/예방법 및/또는 치료에서 사용을 위한 구현예 1) 내지 21) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것이다.

[0069] CXCR3 수용체, 또는 이의 리간드의 기능 이상과 연관된 이러한 질환 또는 장애는 인간 CXCR3 수용체의 조절인자가 요구되는 질환 또는 장애이다. 상기 언급된 질환 또는 장애는 특히 (자가)면역/염증 매개 장애; 폐의 장애; 심혈관 장애; 감염성 질환; 섬유성 장애; 신경퇴행성 장애; 및 종양 질환을 포함하는 것으로 정의될 수도 있다.

[0070] (자가-)면역/염증 매개 장애는 류마티스성 관절염 (RA); 다발성 경화증 (MS); 염증성 장 질환 (IBD; 크론병 및 궤양성 대장염 포함); 원발성 담즙성 경화증 (PBC); 자가면역 간염; 전신 홍반성 루푸스 (SLE); 루푸스성 신염; 항인지질 증후군; 쇠그렌 증후군; 사르코이드증; 전신 경피증; 척추관절염; 건선; 건선성 관절염; 간질성 방광염; 셀리악병; 갑상선염 예컨대 하시모토 갑상선염, 림프구성 갑상선염, 그레이브스병; 중증 근무력증; 1형 당뇨병 (특히 자가면역 T1D); 포도막염; 상공막염; 공막염; 가와사키병; 포도막망막염; 후부 포도막염; 베체트병과 연관된 포도막염; 포도막수막염 증후군; 백반증; 알레르기성 뇌척수염; 아토피 질환 예컨대 비염, 결막염, 피부염; 류마티스열 및 감염 후 사구체신염을 포함한 감염 후 자가면역 질환; 근병증 (염증성 근병증 포함); 비만 및 이식 관련 장애를 포함하는 것으로 정의될 수도 있다. 이식 관련 장애는 이식된 장기 예컨대 신장, 간, 심장, 폐, 췌장, 각막 및 피부의 거부와 같은 이식 거부; 급성 및/또는 만성 이식편 대 숙주 질환; 및 만성 동종이식편 혈관병증을 포함하는 것으로 정의될 수도 있다.

[0071] 폐의 장애는 급성 폐 손상; 급성 호흡 곤란 증후군; 천식; 및 만성 폐색성 폐 장애 (COPD)를 포함하는 것으로 정의될 수도 있다.

[0072] 심혈관 장애는 아테롬성 동맥 경화증; 및 심근염을 포함하는 것으로 정의될 수도 있다.

[0073] 감염성 질환은 다양한 감염원에 의해 매개되는 질환 및 그로 인한 합병증; 예컨대 말라리아, 뇌 말라리아, 나병, 결핵, 인플루엔자, 톡소플라스마 곤디 (*toxoplasma gondii*), 뎅기, 간염 B 및 C, 헤르페스 심플렉스, 리슈마니아, 클라미디아 트라코마티스 (*chlamydia trachomatis*), 라임병, 및 웨스트 나일 바이러스를 포함하는 것으로 정의될 수도 있다.

[0074] 섬유성 장애는 간 경변증, 특발성 폐섬유증, 신장 섬유증, 심근내막 섬유증, 전신 경피증, 및 관절섬유증을 포함하는 것으로 정의될 수도 있다.

[0075] 신경퇴행성 장애는 신경퇴행증 및 뉴런 사멸을 수반하는 병태 예컨대 다발성 경화증 (재발 완화형 다발성 경화증 및 진행성 다발성 경화증), 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅톤 무도병, HIV 연관 치매, 프리온 매개 신경퇴행증, 뇌전증, 졸중, 뇌허혈, 뇌성마비, 시신경척수염, 임상적 고립 증후군, 알퍼스병, 근위축성 측색 경화증 (ALS), 노인성 치매, 루이소체 치매, 레트 증후군, 척수 외상, 외상성 뇌손상, 삼차 신경통, 만성 염증성 탈수초성 다발성신경병증, 길랑-바레 증후군, 기면증, 설인신경통, 경증 인지 저하, 인지 저하, 척수성 근위축증, 및 뇌 말라리아를 포함하는 것으로 정의될 수도 있다. 졸중은 특히 뇌내 출혈(ICH); 지주막하 출혈 (동맥류성 지주막하 출혈포함); 및 염증 및 임의의 상기 언급된 것과 관련된 합병증을 포함한다.

[0076] 종양 질환은 모든 종류의 암, 예컨대 대장암, 직장암, 유방암, 폐암, 비소세포 폐암, 전립선암, 식도암, 위암, 간암, 담관암, 비장암, 신장암, 방광암, 자궁암, 난소암, 자궁경부암, 고환암, 갑상선암, 췌장암, 뇌종양, 혈액 종양, 호염기구 선종, 프로락틴종, 고프로락틴혈증, 선종, 자궁내막암, 결장암; 만성 림프구성 백혈병 (CLL); 및 (특히) 암의 전이성 확산을 포함하는 것으로 정의될 수도 있다.

[0077] 24) 본 발명의 추가 구현예는 1형 당뇨병 (T1D) (특히 자가면역 T1D), 다발성 경화증, 백반증, 장기 이식 거부 (특히 신장 및 심장 동종이식 거부), 갑상선 눈병증, 류마티스성 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 셀리악병, 아테롬성 동맥 경화증, 건선, 폐 염증, 건선성 관절염 및 출혈 (뇌내 출혈(ICH); 지주막하 출혈 (동맥류성 지주막하 출혈 포함); 및 염증 및 임의의 상기 언급된 것과 관련된 합병증 포함)로부터 선택되는 질환 또는 장애의 예방/예방법 및/또는 치료에서 사용을 위한 구현예 1) 내지 21) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것이다.

[0078] 25) 본 발명의 추가 구현예는 1형 당뇨병 (T1D) (특히 자가면역 T1D), 다발성 경화증, 백반증, 장기 이식 거부 (특히 신장 및 심장 동종이식 거부), 갑상선 눈병증, 류마티스성 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 셀리악병, 아테롬성 동맥 경화증, 건선, 폐 염증, 및 건선성 관절염으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 예방/예방법 및/또는 치료에서 사용을 위한 구현예 1) 내지 21) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것이다.

[0079] 26) 본 발명의 추가 구현예는 1형 당뇨병 (T1D) (특히 자가면역 T1D), 다발성 경화증, 장기 이식 거부 (특히 신장 및 심장 동종이식 거부), 갑상선 눈병증, 류마티스성 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 셀리악병, 아테롬성 동맥 경화증, 건선, 폐 염증, 및 건선성 관절염으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 예방/예방법 및/또는 치료에서 사용을 위한 구현예 1) 내지 21) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것이다.

[0080] 27) 본 발명의 추가 구현예는 백반증의 예방/예방법 및/또는 치료에서 사용을 위한 구현예 1) 내지 21) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것이다.

[0081] 28) 본 발명의 추가 구현예는 1형 당뇨병 (특히 자가면역 T1D)의 예방/예방법 및/또는 치료에서 사용을 위한 구현예 1) 내지 21) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것이다.

[0082] 구현예 28)의 제1 하위 구현예에서, 본 발명은 위험 환자에서 1형 당뇨병 (특히 자가면역 T1D)의 예방/예방법 및/또는 치료 (특히 예방/예방법)에서 사용을 위한 구현예 1) 내지 21) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것이다.

[0083] 1형 당뇨병과 관련하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "위험 환자(들)" (또는 대안적으로 "위험 개체(들)")는 적어도 50% (특히 적어도 65% 및 특히 적어도 80%)의 3기 1형 당뇨병이 발생될 평생 위험을 갖는 개체(들)를 의미한다. 특히, "위험 환자(들)"는 2종 이상의 T1D-관련 및/또는 췌장도-특이적 (특히, 췌장도 특이적) 자가항체를 갖는 개체(들)이다. 가장 중요한 T1D-관련 및/또는 췌장도-특이적 자가항체는 항-글루탐산 데카르복실라제 65 (GAD65), 항-췌장도 세포 항체 512 (ICA512), 마이크로-인슐린 자가항체 (mIAA), 아연 수송체 8 (ZnT8) 및 췌장도 세포 항체 (ICA)이다. 그들의 임상적 특징에 따라서, 위험 환자는 1기 또는 2기로서 분류될 수 있다. 위험 환자(들)는 특히 2종 이상의 T1D-관련 및/또는 췌장도-특이적 (특히 췌장도 특이적) 자가항체를 갖고 T1D를 갖는 친척 (특히 1촌 친척 예컨대 형제 자매, 부모, 및 자녀, 및 2촌 친척 예컨대 조부모, 손주, 이복 형제 자매, 고모 및 삼촌; 및 특히 1촌 친척 예컨대 형제 자매, 부모, 및 자녀)이 있는 개체(들); 또는 2 이상의 T1D-관련 및/또는 췌장도-특이적 (특히 췌장도 특이적) 자가항체 및 이상혈당증 (예를 들어 75 g 경구 포도당 내성 검사 (OGTT)를 통해 진단받음)을 갖는 개체(들); 또는 2 이상의 T1D-관련 및/또는 췌장도-특이적 (특히 췌장도 특이적) 자가항체 및 이상혈당증 (예를 들어 OGTT를 통해 진단받음)을 갖고 T1D를 갖는 친척 (특히 1촌 친척 예컨대 형제 자매, 부모, 및 자녀, 및 2촌 친척 예컨대 조부모, 손주, 이복 형제 자매, 고무 미치 삼초; 및 특히 1촌 친척 예컨대 형제자매, 부모 및 자녀)이 있는 개체(들)로서 정의될 수도 있다. 이상혈당증은 공복 혈장 포도당 ≥100 mg/dL (≥5.6 mmol/L) 또는 ≥110 mg/dL (≥6.2 mmol/L) (특히 100 mg/dL와 125 mg/dL 사이의 공복 혈장 포도당 (≥5.6 - 6.9 mmol/L), 140 mg/dL와 199 mg/dL 사이 (7.8 내지 11.0 mmol/L)의 OGTT 동안 2-시간 혈장 포도당, OGTT의 중간 시점에 높은 포도당 수준 (30분, 60분, 또는 90분 수준 ≥200 mg/dL (≥11.1 mmol/L)), 및/또는 HbA_{1c} ≥5.7% (≥39 mmol/mol)로 정의될 수도 있다.

[0084] 구현예 28)의 제2 하위 구현예에서, 본 발명은 최근 발병된 T1D 환자에서 1형 당뇨병 (특히 자가면역 T1D)의 예방/예방법 및/또는 치료 (특히, 치료)에서 사용을 위한 구현예 1) 내지 21) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것이다.

[0085] 본 명세서에서 사용되는 용어 "최근 발병된 1형 당뇨병 (T1D) 환자(들)" 또는 "최근 발병된 1형 당뇨병 (T1D)을 갖는 환자(들)"는 치료 개시 전 (특히 구현예 1) 내지 21) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물을 사용한 치료 개

시 전) 최대 150일 (또는 최대 105일; 또는 최대 56일; 특히 최대 150일) 이내에 1형 당뇨병으로 임상적으로 진단받은 환자(들)를 의미한다. 1형 당뇨병의 증상 및 징후는 다뇨증, 다음증, 체중 감소, 무력증, 당뇨병성 케톤산증 (DKA), 및 기타 (특히 다뇨증, 다음증, 체중 감소, 무력증, 및 당뇨병성 케톤산증 (DKA))를 포함할 수도 있다. 최근 발병된 1형 당뇨병을 갖는 환자는 외생성 인슐린의 반복 투여를 요구한다 (외생성 인슐린의 투여가 특정 환자 경우에 일정 시간 기간 (최대 7일 또는 수주) 동안 중단될 수도 있음).

[0086] 구현예 28)의 제3 하위 구현예에서, 본 발명은 위험 환자 및 최근 발병된 T1D 환자에서 1형 당뇨병 (특히 자가면역 T1D)의 예방/예방법 및/또는 치료 에서 사용을 위한 구현예 1) 내지 21) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물에 관한 것이다.

[0087] T1D의 진행은 3개 병기로 설명될 수도 있다 (Insel RA, et al. Diabetes Care 2015 38(10):1964-74):

[0088] · 병기 1 (무증상 단계)은 2종 이상의 1형 당뇨병-연관된 췌장도 자가항체가 발생되었지만, 정상 혈당인 개체에 해당된다;

[0089] · 병기 2 (증상 전 단계)는 2종 이상의 췌장도 자가항체를 가지며, 기능성 베타-세포 질량 손실로 인해, 그 질환이 당불내성, 또는 이상혈당증의 발생으로 진행된 개체에 해당된다;

[0090] · 병기 3 (증상성 또는 임상적 단계)은 남은 베타-세포 능력이 포도당 제어를 유지하는데 불충분하고 외생성 인슐린을 요구하는 개체에 해당된다. 병기 3은 다뇨증, 다음증, 체중 감소, 피로, 당뇨병성 케톤산증 (DKA) 등을 포함할 수도 있는, 당뇨병의 전형적인 임상 증상 및 징후의 발현에 해당된다.

[0091] 본 명세서에 정의된 질환 및 장애의 문맥에서 사용되는 용어 "예방/예방법 및/또는 치료"는 특히 상기 질환 및 장애의 치료를 의미하고; 진행성 질환 및 장애 (특히, 1형 당뇨병 및 특히 최근 발병된 T1D 환자의 1형 당뇨병) 경우에, 용어 "치료"는 특히 상기 질환 또는 장애 (특히, 1형 당뇨병 및 특히 최근 발병된 T1D 환자의 1형 당뇨병)의 진행 속도의 감소 또는 상기 질환 또는 장애 (특히, 1형 당뇨병 및 특히 최근 발병된 T1D 환자의 1형 당뇨병)의 하나 이상의 증상의 악화의 지연을 의미한다. 다른 양태에서, 본 명세서에서 정의된 질환 및 장애의 문맥에서 사용되는 용어 "예방/예방법 또는 치료"는 특히 상기 질환 및 장애 (특히 1형 당뇨병 및 특히 위험 환자에서 1형 당뇨병)의 예방/예방법, 특히 이러한 질환 또는 장애 (특히 1형 당뇨병)가 발생될 위험에 있고/위험에 있다고 진단된 환자에서 상기 질환 또는 장애 (특히 1형 당뇨병)의 발병을 예방 또는 지연 (특히, 지연)시키거나, 또는 상기 질환 또는 장애 (특히 1형 당뇨병 및 특히 위험 T1D 환자에서 1형 당뇨병)의 하나 이상의 증상의 발병을 예방 또는 지연 (특히, 지연)시키는 것을 의미한다. 1형 당뇨병 (특히, 위험 환자에서 1형 당뇨병)의 특별한 사례에서, 본 명세서에서 사용되는 용어 "예방/예방법"은 또한 T1D의 초기 병기에서 T1D의 후기 병기로의 이행 (예컨대, 1기 T1D에서 2기 T1D 또는 2기 T1D에서 3기 T1D; 특히 2기 T1D에서 3기 T1D로의 이행)의 예방 또는 지연 (특히, 지연)을 의미할 수도 있다.

[0092] 본 발명은 또한 구현예 1) 내지 21) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물의 약학적 활성량을 이를 필요로 하는 대상체 (바람직하게, 인간 대상체)에게 투여하는 단계를 포함하는, 구현예 23) 내지 28) 중 어느 하나에 열거된 질환 또는 장애의 예방/예방법 및/또는 치료를 위한 방법에 관한 것이다.

[0093] 29) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 28) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (특히, 화합물)은 경구 또는 정맥내 투여를 통해서 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여된다.

[0094] 30) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 28) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (특히, 화합물)은 경구 투여를 통해서 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여된다.

[0095] 31) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 30) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (특히, 화합물)은 1일 당 1회 또는 2회 (특히, 1일 2회) 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여된다.

[0096] 32) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 31)에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (특히, 화합물)은 적어도 1년 (특히 적어도 5년, 및 특히 적어도 10년)의 치료 기간 동안 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여된다.

[0097] 33) 본 발명의 추가 구현예는구현예 31)에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 화합물, 또는 이

의 약학적으로 허용가능한 염 (특히, 화합물)은 만성적으로 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여된다.

[0098] 용어 "만성 치료" (또는 "만성적으로")는 개별 활성 약학 성분을 사용한 치료의 1일차에 시작하여 활성 약학 성분을 사용한 환자의 치료의 추가적인 계속이 더 이상 실현가능하지 않거나 또는 바람직하지 않을 때까지 치료 기간을 의미한다. 활성 약학 성분으로 환자의 치료는 예를 들어, 치료의 부작용, 대상체의 건강 상태의 변화 (예를 들어, 상이한 약물을 요구), 대상체의 삶에서 다른 관련 상황의 변화, 대상체의 사망 등과 같은 이유로 더 이상 실현불가능하거나 또는 바람직하지 않을 수도 있다. 특히, 용어 "만성 치료" (또는 "만성적으로")는 개별 활성 약학 성분을 사용한 치료의 첫날에 시작하여 활성 약학 성분을 사용한 환자의 치료의 추가적인 계속이 실현가능하지 않거나 또는 바람직하지 않을 때까지, 적어도 10년의 치료 기간을 의미한다.

[0099] 34) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 33) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (특히, 화합물)의 양은 1일 당 8.0 mg과 1일 당 100 mg 사이이다.

[0100] 화합물이 1일 1회 투여되고/되거나 투여되어야 하는 경우에, 1일 당 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여되는 화합물의 양의 하한치는 10 mg, 15 mg, 및 20 mg이고, 상한치는 100 mg, 80 mg, 및 60 mg이다. 각각의 하한치는 각각의 상한치와 조합될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 하한치 및 상한치의 모든 조합이 여기에 구체적으로 개시되어야 한다. 특히, 1일 당 화합물의 양은 10 mg과 100 mg 사이이다.

[0101] 화합물이 1일 2회 투여되고/되거나 투여되어야 하는 경우에, 1일 당 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여되는 화합물의 양의 하한치는 8.0 mg (특히, 2회 4.0 mg), 16 mg (특히, 2회 8.0 mg), 30 mg (특히, 2회 15 mg), and 40 mg (특히, 2회 20 mg), 상한치는 100 mg (특히, 2회 50 mg), 80 mg (특히, 2회 40 mg), 및 60 mg (특히, 2회 30 mg)이다. 각각의 하한치는 각각의 상한치와 조합될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 하한치 및 상한치의 모든 조합이 여기에 구체적으로 개시되어야 한다. 특히, 1일 당 화합물의 양은 16 mg (특히, 2회 8.0 mg)과 100 mg (특히, 2회 50 mg) 사이이다.

[0102] 의심의 여지없이, 본 발명에서, mg으로 화합물의 임의의 양 / 단위 용량은 이러한 양 / 단위 용량 중에 550.48 g/mol의 분자량을 갖는 유리 염기 형태의 화합물의 투여에 적합한 양 / 단위 용량을 의미한다. 이러한 양 / 단위 용량은 화합물이 무수 유리 염기와 상이한 형태로, 예컨대 약학적으로 허용가능한 염; 및/또는 용매화물 예컨대 수화물의 형태로 이러한 조성물에 존재하는 경우에 약학 조성물 중에서 조정될 필요가 있을 수도 있다.

[0103] 35) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 34) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙, 또는 포랄루맙)는 경구, 비강, 피하, 또는 정맥내 투여 (특히 경구, 비강, 또는 정맥내 투여)를 통해서 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여된다.

[0104] 36) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 34) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙, 또는 포랄루맙)는 경구 또는 비강 투여를 통해서 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여된다.

[0105] 37) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 34) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙, 또는 포랄루맙)는 정맥내 투여를 통해서 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여된다.

[0106] 38) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 34) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 항-CD3 단일클론 항체는 테플리주맙이고, 항-CD3 단일클론 항체는 정맥내 투여를 통해서 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여된다.

[0107] 39) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 38) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙, 또는 포랄루맙)는 1일 1회 또는 2회 (특히, 1일 1회) 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여된다.

[0108] 40) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 38) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 항-CD3 단일클론 항체는 테플리주맙이고, 항-CD3 단일클론 항체는 1일 1회 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여된다.

[0109] 41) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 40) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙, 또는 포랄루맙)는 2일 내지 30일의 치료 기간

동안 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여된다.

[0110] 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙 또는 포랄루맙)의 치료 기간의 하한치는 2일, 4일, 6일, 및 10일이고, 상한치는 30일, 20일, 18일, 및 14일이다. 각각의 하한치는 각각의 상한치와 조합될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 하한치 및 상한치의 모든 조합이 여기에 구체적으로 개시되어야 한다. 가장 바람직하게, 항-CD3 단일클론 항체 (특히 테플리주맙)에 대한 치료 기간은 12일 내지 14일이다.

[0111] 42) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 40) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 항-CD3 단일클론 항체는 테플리주맙이고, 항-CD3 단일클론 항체는 6일 내지 20일의 치료 기간 동안 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여된다.

[0112] 테플리주맙에 대한 치료 기간의 하한치는 6일, 8일, 10일, 및 12일이고, 상한치는 20일, 18일, 16일, 및 14일이다. 각각의 하한치는 각각의 상한치와 조합될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 하한치 및 상한치의 모든 조합이 여기에 구체적으로 개시되어야 한다. 가장 바람직하게, 테플리주맙에 대한 치료 기간은 12일 내지 14일이다.

[0113] 43) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 42) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙, 또는 포랄루맙)는 상향-적정 용법 (즉, 목표 용량에 도달할 때까지 일일 용량의 단계식 증가에 의함)의 사용에 따라 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여된다.

[0114] 상향-적정은 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙, 또는 포랄루맙)의 3 내지 10 (특히, 4 내지 6, 및 특히 5)의 상이한 용량의 사용에 의해 수행될 수도 있고, 각각의 치료일에 용량은 전날의 용량과 동일하거나 또는 초과하고, 상향-적정의 최고 용량은 치료 기간의 종료까지 투여되어야 하고/하거나 투여되는 목표 용량과 동일하다.

[0115] 바람직하게, 상향-적정 동안 각각의 치료일에 용량은 전날 용량을 초과한다.

[0116] 44) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 42) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 항-CD3 단일클론 항체는 테플리주맙이고; 항-CD3 단일클론 항체는 상향-적정 용법의 사용을 통해서 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여되고, 각각의 치료일에 용량은 전날 용량과 동일하거나 또는 초과하고, 상향-적정의 최고 용량은 목표 용량과 동일하다.

[0117] 바람직하게, 상향-적정 동안 각각의 치료일에 용량은 전날 용량을 초과한다.

[0118] 45) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 42) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 항-CD3 단일클론 항체는 테플리주맙이고; 투약 계획은 목표 용량에 도달하도록 1일차 (치료 첫날)부터 5일차까지 일일 증가 용량 (즉, 5회의 상이한, 연속적으로 증가된 용량)의 투여, 및 5일차와 10일차 내지 18일차 (특히, 12일차 내지 14일차)의 치료 종료 사이에 미변화 용량 (목표 용량)의 투여로 이루어진다.

[0119] 46) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 42) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 항-CD3 단일클론 항체는 테플리주맙이고; 투약 계획은 치료 1일차에 약 51 ㎍/㎡ BSA, 2일차에 약 103 ㎍/㎡ BSA, 3일차에 약 207 ㎍/㎡ BSA, 4일차에 약 413 ㎍/㎡ BSA, 및 5일차 내지 14일차 각각에 약 826 ㎍/㎡ BSA의 투여로 이루어진다.

[0120] 대안적으로, 투약 계획은 치료의 1일차에 약 65 ㎍/㎡ BSA, 2일차에 약 125 ㎍/㎡ BSA, 3일차에 약 250 ㎍/㎡ BSA, 4일차에 약 500 ㎍/㎡ BSA, 및 5일차 내지 14일차 각각에 약 1030 ㎍/㎡ BSA의 테플리주맙의 투여로 이루어진다.

[0121] 47) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 45) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여되는 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙, 또는 포랄루맙)의 양은 1일 당 0.1 mg과 1일 당 10 mg 사이이다.

[0122] 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여되는 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙 및 포랄루맙)의 양의 하한치는 1일 당 0.1 mg, 1일 당 0.5 mg, 1일 당 1.0 mg, 및 1일 당 1.5 mg이고, 상한치는 1일 당 10 mg, 1일 당 5.0 mg, 1일 당 3.0 mg, 및 1일 당 2.0 mg이다. 각각의 하한치는 각각의 상한치와 조합될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 하한치 및 상한치의 모든 조합이 여기에 구체적으로 개시되어야 한다.

[0123] 48) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 45) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 항-CD3 단일클론 항체는 테플리주맙이고; 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여되는 항-CD3 단일클론 항체의 양은 1일 당 0.1 mg과 1일 당 4.0 mg 사이이다.

[0124] 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여되는 테플리주맙의 양의 하한치는 1일 당 0.1 mg, 1일 당 0.5 mg, 및 1일 당 1.0 mg이고, 상한치는 1일 당 4.0 mg, 1일 당 3.0 mg, 및 1일 당 2.0 mg이다. 각각의 하한치는 각각의 상한치와 조합될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 하한치 및 상한치의 모든 조합이 여기에 구체적으로 개시되어야 한다.

[0125] 49) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 45) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여되는 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙, 또는 포랄루맙)의 양은 1일 당 1.5 ㎍/kg 환자 체중과 1일 당 200 ㎍/kg 환자 체중 사이이다.

[0126] 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여되는 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙 및 포랄루맙)의 양의 하한치는 1일 당 1.5 ㎍/kg 환자 체중, 1일 당 7.5 ㎍/kg 환자 체중, 및 1일 당 15 ㎍/kg 환자 체중이고, 상한치는 1일 당 200 ㎍/kg 환자 체중, 1일 당 100 ㎍/kg 환자 체중, 1일 당 60 ㎍/kg 환자 체중, 및 1일 당 40 ㎍/kg 환자 체중이다. 각각의 하한치는 각각의 상한치와 조합될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 하한치 및 상한치의 모든 조합이 여기에 구체적으로 개시되어야 한다.

[0127] 50) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 45) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 항-CD3 단일클론 항체는 테플리주맙이고; 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여되는 항-CD3 단일클론 항체의 양은 1일 당 50 ㎍/㎡ BSA과 1일 당 1000 ㎍/㎡ BSA 사이이다.

[0128] 대안적으로, 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여되는 테플리주맙의 양은 1일 당 50 ㎍/㎡ BSA과 1일 당 1200 ㎍/㎡ BSA 사이이다.

[0129] 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여되는 테플리주맙의 양의 하한치는 1일 당 50 ㎍/㎡ BSA, 1일 당 100 ㎍/㎡ BSA, 1일 당 400 ㎍/㎡ BSA, 1일 당 600 ㎍/㎡ BSA이고, 상한치는 1일 당 1200 ㎍/㎡ BSA, 1일 당 1030 ㎍/㎡ BSA, 1일 당 1000 ㎍/㎡ BSA, 1일 당 900 ㎍/㎡ BSA, 및 1일 당 826 ㎍/㎡ BSA (특히 1일 당 1000 ㎍/㎡ BSA, 1일 당 900 ㎍/㎡ BSA, 및 1일 당 826 ㎍/㎡ BSA)이다. 각각의 하한치는 각각의 상한치와 조합될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 하한치 및 상한치의 모든 조합이 여기에 구체적으로 개시되어야 한다.
특히, 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여되는 테플리주맙의 양은 1일 당 약 826 ㎍/㎡ BSA이다. 대안적으로, 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여되는 테플리주맙의 양은 1일 당 약 1030 ㎍/㎡ BSA이다.

[0130] 개별 환자의 체표면적 (BSA) (제곱 미터 [㎡]로 측정됨)은 BSA의 계산에 통상적으로 사용되는 임의의 식, 특히 모스텔러 식으로 측정될 수도 있거나 또는 계산될 수도 있다.

[0131] 51) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 50) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여되는 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙, 또는 포랄루맙)의 누적 용량은 5.0 mg과 40 mg 사이이다.

[0132] 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여되는 누적 용량의 하한치는 5.0 mg, 7.5 mg, 및 10 mg이고, 상한치는 40 mg, 30 mg, 및 25 mg이다. 각각의 하한치는 각각의 상한치와 조합될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 하한치 및 상한치의 모든 조합이 여기에 구체적으로 개시되어야 한다.

[0133] 52) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 50) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 항-CD3 단일클론 항체는 테플리주맙이고; 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여되는 항-CD3 단일클론 항체의 누적 용량은 5.0 mg/㎡ BSA와 15 mg/㎡ BSA 사이이다.

[0134] 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여되는 누적 용량의 하한치는 5.0 mg/㎡ BSA, 6.5 mg/㎡ BSA, 및 8.0 mg/㎡ BSA이고, 상한치는 15 mg/㎡ BSA, 12 mg/㎡ BSA, 및 10 mg/㎡ BSA이다. 각각의 하한치는 각각의 상한치와 조합될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 하한치 및 상한치의 모든 조합이 여기에 구체적으로 개시되어야 한다. 바람직하게, 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여되는 테플리주맙의 누적 용량은 약 9.0 mg/㎡ BSA이다. 대안적으로, 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여되는 테플리주맙의 누적 용량은 8.0 mg/㎡ BSA와 12.0 mg/㎡ BSA 사이이다.

[0135] 53) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 52) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙, 또는 포랄루맙)는 1회 치료 기간 동안 환자에

게 투여되어야 하고/하거나 투여된다.

[0136] 54) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 52) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙, 또는 포랄루맙; 및 특히 테플리주맙)는 제1 치료 기간 및 제2 치료 기간 동안 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여된다.

[0137] 투약 계획 및 치료 기간의 지속 기간은 제1 및 제2 치료 기간 동안 동일할 수도 있거나 또는 상이할 수도 있다는 것을 이해해야 한다. 바람직하게, 투약 계획 및 치료 기간의 지속기간은 제1 및 제2 치료 기간 동안 동일하다.

[0138] 55) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 54)에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 제1 치료 기간과 제2 치료 기간 사이의 간격은 적어도 5개월 (특히 약 6개월 내지 12개월, 특히 약 6개월 또는 약 12개월)이다.

[0139] 의심의 여지없이, 간격은 제1 치료 기간의 치료 첫날부터 제2 치료 기간의 치료 첫날까지로 계산된다. 예를 들어, 제1 치료 기간의 치료 첫날이 2월 21일이고, 제2 치료 기간의 치료 첫날이 같은 해의 8월 21일이면, 간격은 6개월이다.

[0140] 56) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 54) 또는 55) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙, 또는 포랄루맙; 및 특히 테플리주맙)는 제3 치료 기간 동안 환자에게 투여되어야 하고/하거나 투여되고, 제2 치료 기간과 제3 치료 기간 사이의 간격은 제1 치료 기간과 제2 치료 기간 사이의 간격 이상이다.

[0141] 57) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 56) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 질환은 (2기 1형 당뇨병을 갖는 환자 (개체)에서) (자가면역) 1형 당뇨병이고, 2기 1형 당뇨병에서 3형 1형 당뇨병으로의 진행은 미처치 환자와 비교하여 환자의 적어도 75%에서 적어도 24개월 (특히 적어도 36개월, 및 특히 적어도 48개월) 까지 지연된다.

[0142] 58) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 56) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 것으로서, 질환은 (2기 1형 당뇨병을 갖는 환자 (개체)에서) (자가면역) 1형 당뇨병이고, 2기 1형 당뇨병에서 3형 1형 당뇨병으로의 진행은 미처치 환자 (개체)와 비교하여 평균 (산술 평균) 적어도 24개월 (특히 적어도 36개월, 및 특히 적어도 48개월) 까지 지연된다.

[0143] 본 명세서에서 사용되는 "미처치 환자(들)"는 (자가면역) 1형 당뇨병에 대한 예방/예방법 또는 치료를 받지 않은 (특히, 1형 당뇨병의 치료를 위해서, 미국 식품 의약국 (FDA)과 같은, 보건 당국에 의해 승인된 예방/예방법 또는 치료를 받지 않은) 환자(들) (개체(들))를 의미한다.

[0144] 구현예 1) 내지 21) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물을 사용한 2기 1형 당뇨병 (특히 자가면역 T1D)을 갖는 환자의 치료는 항-CD3 단일클론 항체 (특히 테플리주맙) 단독 처치된 환자와 비교하여 평균 (산술 평균) 적어도 1개월 (특히, 적어도 6개월, 및 특히 적어도 12개월) 까지 2기 1형 당뇨병에서 3기 1형 당뇨병으로의 진행을 지연시킬 수도 있다.

[0145] 구현예 1) 내지 21) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물을 사용한 환자 (특히, 최근 발병된 1형 당뇨병을 갖는 환자 또는 위험 환자)에서 (자가면역) 1형 당뇨병의 치료는 환자에서 C-펩티드 수준의 감소를 지연시킬 수도 있다 (특히, 미처치 환자 및/또는 항-CD3 단일클론 항체 (특히, 테플리주맙)가 단독으로 처치된 환자와 비교한 경우).

[0146] 또한, 구현예 1) 내지 21) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물을 사용한 환자 (특히, 최근 발병된 1형 당뇨병을 갖는 환자 또는 위험 환자)에서 1형 당뇨병 (특히 자가면역 T1D)의 치료는 항-CD3 단일클론 항체 (특히, 테플리주맙)의 처음 투여 후 1년, 2년 및/또는 3년 후에 미처치 환자 및/또는 항-CD3 단일클론 항체 (특히, 테플리주맙) 단독 처치된 환자에서의 C-펩티드 수준과 비교하여, 환자에서 더 높은 (특히, 통계적으로 유의하게 더 높은) C-펩티드 수준을 야기할 수도 있다. 예를 들어, C-펩티드 수준은 적어도 10%, 적어도 20% 또는 적어도 30% 더 높을수도 있다.

[0147] C-펩티드는 인슐린의 형성 동안 프로-인슐린으로부터 절단되고, 인슐린과 동시에 동일한 양으로 췌장으로부터 방출된다. C-펩티드 수준의 측정은 T1D 환자에서 내생성 인슐린 생산을 간접적으로 측정하는데 사용될 수 있다. C-펩티드 수준은 예를 들어, 2부위 면역효소측정 어세이, 2부위 형광면역측정 어세이 (Greenbaum CJ, et al. Diabetes Care 2008 31:1966-1971 and supplementary material)를 사용하거나, 또는 당업자에게 공지된 임의의 다른 방법을 통해서 측정될 수 있다. 바람직하게, C-펩티드 수준은 2-시간 혼합 식사 내성 검사

(MMTT) 또는 경구 포도당 내성 검사 (OGTT)에 대한 곡선 하 면적 (AUC) 반응으로서 제공된다.

[0148] 구현예 1) 내지 21) 중 어느 하나에 따른 약학 병용물을 사용한 환자 (특히 최근 발병된 1형 당뇨병을 갖는 환자 또는 위험 환자)에서 1형 당뇨병 (특히 자가면역 T1D)의 치료는 환자에게 항-CD3 단일클론 항체 (특히, 테플리주맙)의 처음 투여 후 적어도 1년, 적어도 2년 또는 적어도 3년 동안, 미처치 환자 및/또는 항-CD3 단일클론 항체 (특히, 테플리주맙) 단독으로 처치된 환자에서 외생성 인슐린 사용과 비교하여, 더 낮은 외생성 인슐린 사용 (특히, 통계적으로 유의하게 더 낮은 외생성 인슐린 사용)을 야기할 수도 있다. 예를 들어, 외생성 인슐린 사용은 적어도 10%, 적어도 20% 또는 적어도 30% 더 낮을 수도 있다.

[0149] 59) 본 발명의 추가 구현예는 활성 주성분으로서, 1-{(R)-2-(2-히드록시-에틸)-4-[2-트리플루오로메틸-4-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에타논, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 적어도 하나의 치료적 불활성 부형제를 포함 (특히, 함유)하는 약학 조성물에 관한 것으로서, 약학 조성물은 활성 주성분으로서, 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙 또는 포랄루맙) 및 적어도 하나의 치료적 불활성 부형제를 포함 (특히, 함유)하는 제2 약학 조성물과 병용하여 투여되어야 하고/하거나 투여된다.

[0150] 60) 본 발명의 추가 구현예는 활성 주성분으로서, 1-{(R)-2-(2-히드록시-에틸)-4-[2-트리플루오로메틸-4-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에타논 및 적어도 하나의 치료적 불활성 부형제를 포함 (특히, 함유)하는 약학 조성물에 관한 것으로서, 약학 조성물은 활성 주성분으로서, 테플리주맙 및 적어도 하나의 치료적 불활성 부형제를 포함 (특히, 함유)하는 제2 약학 조성물과 병용하여 투여되어야 하고/하거나 투여된다.

[0151] 61) 본 발명의 추가 구현예는 의약으로서 사용을 위한 구현예 59) 또는 60)에 따른 약학 조성물에 관한 것이다.

[0152] 62) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 23) 내지 28) 중 어느 하나에 열거된 질환 또는 장애의 예방/예방법 및/또는 치료에서 사용을 위한 구현예 59) 또는 60)에 따른 약학 조성물에 관한 것이다.

[0153] 63) 본 발명의 추가 구현예는 활성 주성분으로서, 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙 또는 포랄루맙) 및 적어도 하나의 치료적 불활성 부형제를 포함 (특히, 함유)하는 약학 조성물에 관한 것으로서, 약학 조성물은 활성 주성분으로서, 1-{(R)-2-(2-히드록시-에틸)-4-[2-트리플루오로메틸-4-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에타논, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 적어도 하나의 치료적 불활성 부형제를 포함 (특히, 함유)하는 제2 약학 조성물과 병용하여 투여되어야 하고/하거나 투여된다.

[0154] 64) 본 발명의 추가 구현예는 활성 주성분으로서, 테플리주맙 및 적어도 하나의 치료적 불활성 부형제를 포함 (특히, 함유)하는 약학 조성물에 관한 것으로서, 약학 조성물은 활성 주성분으로서, 1-{(R)-2-(2-히드록시-에틸)-4-[2-트리플루오로메틸-4-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에타논 및 적어도 하나의 치료적 불활성 부형제를 포함 (특히, 함유)하는 제2 약학 조성물과 병용하여 투여되어야 하고/하거나 투여된다.

[0155] 65) 본 발명의 추가 구현예는 의약으로서 사용을 위한 구현예 63) 또는 64)에 따른 약학 조성물에 관한 것이다.

[0156] 66) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 23) 내지 28) 중 어느 하나에 열거된 질환 또는 장애의 예방/예방법 및/또는 치료에서 사용을 위한 구현예 63) 또는 64)에 따른 약학 조성물에 관한 것이다.

[0157] 67) 본 발명의 추가 구현예는 활성 주성분으로서, 1-{(R)-2-(2-히드록시-에틸)-4-[2-트리플루오로메틸-4-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에타논, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 적어도 하나의 치료적 불활성 부형제를 포함 (특히, 함유)하는 제1 약학 조성물; 및 활성 주성분으로서, 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙 또는 포랄루맙) 및 적어도 하나의 치료적 불활성 부형제를 포함 (특히, 함유)하는 제2 약학 조성물을 포함하는 부품의 키트에 관한 것이다.

[0158] 68) 본 발명의 추가 구현예는 활성 주성분으로서, 1-{(R)-2-(2-히드록시-에틸)-4-[2-트리플루오로메틸-4-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에타논 및 적어도 하나의 치료적 불활성 부형제를 포함 (특히, 함유)하는 제1 약학 조성물; 및 활성 주성분으로서, 테플리주맙 및 적어도 하나의 치료적 불활성 부형제를 포함 (특히, 함유)하는 제2 약학 조성물을 포함하는 부품의 키트에 관한 것이다.

[0159] 69) 본 발명의 추가 구현예는 약학 조성물의 동시, 순차적 또는 별도 투여를 위한 설명서를 더 포함하는 구현예 67) 또는 68)에 따른 부품의 키트에 관한 것이다.

[0160] 70) 본 발명의 추가 구현예는 의약으로서 사용을 위한 구현예 67) 내지 69) 중 어느 하나에 따른 부품의 키트에 관한 것이다.

[0161] 71) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 23) 내지 28) 중 어느 하나에 열거된 질환 또는 장애의 예방/예방법 및/또는 치료에서 사용을 위한 구현예 67) 내지 69) 중 어느 하나에 따른 부품의 키트에 관한 것이다.

[0162] 72) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 58) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한, 제1 및 제2 활성 약학 성분을 포함하는 약학 조성물의 제조를 위한, 1-{(R)-2-(2-히드록시-에틸)-4-[2-트리플루오로메틸-4-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에타논, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 제1 활성 약학 성분, 및 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙 또는 포랄루맙)인 제2 활성 약학 성분의 용도에 관한 것이다.

[0163] 73) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 58) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한, 제1 약학 조성물에 제1 활성 약학 성분 및 제2 약학 조성물에 제2 활성 약학 성분을 포함하는 2개의 별개 약학 조성물의 제조를 위한, 1-{(R)-2-(2-히드록시-에틸)-4-[2-트리플루오로메틸-4-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에타논, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 제1 활성 약학 성분, 및 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙 또는 포랄루맙)인 제2 활성 약학 성분의 용도에 관한 것이다.

[0164] 74) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 58) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한, 제1 및 제2 활성 약학 성분을 포함하는 약학 조성물의 제조를 위한, 1-{(R)-2-(2-히드록시-에틸)-4-[2-트리플루오로메틸-4-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에타논인 제1 활성 약학 성분 및 테플리주맙인 제2 활성 약학 성분의 용도에 관한 것이다.

[0165] 75) 본 발명의 추가 구현예는 구현예 22) 내지 58) 중 어느 하나에 따라서 사용을 위한, 제1 약학 조성물에 제1 활성 약학 성분, 및 제2 약학 조성물에 제2 활성 약학 성분을 포함하는 2개의 별개 약학 조성물의 제조를 위한, 1-{(R)-2-(2-히드록시-에틸)-4-[2-트리플루오로메틸-4-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에타논인 제1 활성 약학 성분 및 테플리주맙인 제2 활성 약학 성분의 용도에 관한 것이다.

[0166] 76) 본 발명의 추가 구현예는 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙 또는 포랄루맙)을 포함하는 제2 의약과 병용하여 사용을 위한 의약의 제조를 위한, 1-{(R)-2-(2-히드록시-에틸)-4-[2-트리플루오로메틸-4-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에타논, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것으로서, 사용은 구현예 22) 내지 58) 중 어느 하나에 따른다.

[0167] 77) 본 발명의 추가 구현예는 테플리주맙을 포함하는 제2 의약과 병용하여 사용을 위한 의약의 제조를 위한, 1-{(R)-2-(2-히드록시-에틸)-4-[2-트리플루오로메틸-4-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에타논의 용도에 관한 것으로서, 사용은 구현예 22) 내지 58) 중 어느 하나에 따른다.

[0168] 78) 본 발명의 추가 구현예는 1-{(R)-2-(2-히드록시-에틸)-4-[2-트리플루오로메틸-4-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에타논, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 의약과 병용하여 사용을 위한 의약의 제조를 위한, 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙 또는 포랄루맙)의 용도에 관한 것으로서, 사용은 구현예 22) 내지 58) 중 어느 하나에 따른다.

[0169] 79) 본 발명의 추가 구현예는 1-{(R)-2-(2-히드록시-에틸)-4-[2-트리플루오로메틸-4-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에타논을 포함하는 제2 의약과 병용하여 사용을 위한 의약의 제조를 위한 테플리주맙의 용도에 관한 것으로서, 사용은 구현예 22) 내지 58) 중 어느 하나에 따른다.

[0170] 본 명세서에 정의된 바와 같이 (특히, 구현예 23 내지 58 중 어느 하나에 따라서) 질환 또는 장애의 예방/예방법 및/도는 치료에서 사용을 위한 약학 병용물에 관한 임의 구현예는 또한 다음에 관한 것임을 이해한다:

[0171] · 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 질환 또는 장애의 예방법/예방하고/하거나 치료하는 방법에 관한 것으로서, 화합물은 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙 또는 포랄루맙, 특히 테플리주맙)의 유효량과 병용하여 투여되고/되거나 투여되어야 한다;

[0172] · 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙 또는 포랄루맙, 특히 테플리주맙)의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 질환 또는 장애의 예방법/예방하고/하거나 치료하는 방법에 관한 것으로서, 항-CD3 단일클론 항체는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량과 병용하여 투여되고/되거나 투여되어야 한다;

[0173] · 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙 또는 포랄루맙, 특히 테플리주맙)를 포함하는 약학 병용물의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 질환 또는 장애의 예방법/예방하고/하거나 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0174] 상기 본 명세서에 개시된 바와 같은 상이한 구현예 1) 내지 79)의 종속성을 기반으로, 하기 바람직한 구현예가 따라서 가능하고 의도되며, 여기에 개별화된 형태로 구체적으로 개시한다 (상이한 구현예 1) 내지 79)의 종속성을 기반으로 다른 구현예도 역시 가능하고 의도된다):

[0175] 1, 2+1, 3+1, 3+2+1, 4+2+1, 5+2+1, 6+2+1, 7+2+1, 8+2+1, 9+1, 9+2+1, 10+2+1, 11+2+1, 12+2+1, 13+1, 13+2+1, 13+3+1, 13+3+2+1, 13+4+2+1, 13+5+2+1, 13+6+2+1, 13+7+2+1, 13+8+2+1, 13+9+1, 13+9+2+1, 13+10+2+1, 13+11+2+1, 13+12+2+1, 14+13+1, 14+13+2+1, 14+13+3+1, 14+13+3+2+1, 14+13+4+2+1, 14+13+5+2+1, 14+13+6+2+1, 14+13+7+2+1, 14+13+8+2+1, 14+13+9+1, 14+13+9+2+1, 14+13+10+2+1, 14+13+11+2+1, 14+13+12+2+1, 15+2+1, 15+9+1, 15+9+2+1, 15+14+13+1, 15+14+13+2+1, 15+14+13+3+1, 15+14+13+3+2+1, 15+14+13+4+2+1, 15+14+13+5+2+1, 15+14+13+6+2+1, 15+14+13+7+2+1, 15+14+13+8+2+1, 15+14+13+9+1, 15+14+13+9+2+1, 15+14+13+10+2+1, 15+14+13+11+2+1, 15+14+13+12+2+1, 16+1, 16+2+1, 16+3+1, 16+3+2+1, 16+9+1, 16+9+2+1, 16+10+2+1, 16+14+13+1, 16+14+13+2+1, 16+14+13+3+1, 16+14+13+3+2+1, 16+14+13+4+2+1, 16+14+13+5+2+1, 16+14+13+6+2+1,

16+14+13+7+2+1, 16+14+13+8+2+1, 16+14+13+9+1, 16+14+13+9+2+1, 16+14+13+10+2+1, 16+14+13+11+2+1, 16+14+13+12+2+1, 17+2+1, 17+9+1, 17+9+2+1, 17+14+13+1, 17+14+13+2+1, 17+14+13+3+1, 17+14+13+3+2+1, 17+14+13+4+2+1, 17+14+13+5+2+1, 17+14+13+6+2+1, 17+14+13+7+2+1, 17+14+13+8+2+1, 17+14+13+9+1, 17+14+13+9+2+1, 17+14+13+10+2+1, 17+14+13+11+2+1, 17+14+13+12+2+1, 18+15+2+1, 18+15+9+1, 18+15+9+2+1, 18+15+14+13+1, 18+15+14+13+2+1, 18+15+14+13+3+1, 18+15+14+13+3+2+1, 18+15+14+13+4+2+1, 18+15+14+13+5+2+1, 18+15+14+13+6+2+1, 18+15+14+13+7+2+1, 18+15+14+13+8+2+1, 18+15+14+13+9+1, 18+15+14+13+9+2+1, 18+15+14+13+10+2+1, 18+15+14+13+11+2+1, 18+15+14+13+12+2+1, 18+16+1, 18+16+2+1, 18+16+3+1, 18+16+3+2+1, 18+16+9+1, 18+16+9+2+1, 18+16+10+2+1, 18+16+14+13+1, 18+16+14+13+2+1, 18+16+14+13+3+1, 18+16+14+13+3+2+1, 18+16+14+13+4+2+1, 18+16+14+13+5+2+1, 18+16+14+13+6+2+1, 18+16+14+13+7+2+1, 18+16+14+13+8+2+1, 18+16+14+13+9+1, 18+16+14+13+9+2+1, 18+16+14+13+10+2+1, 18+16+14+13+11+2+1, 18+16+14+13+12+2+1, 18+17+2+1, 18+17+9+1, 18+17+9+2+1, 18+17+14+13+1, 18+17+14+13+2+1, 18+17+14+13+3+1, 18+17+14+13+3+2+1, 18+17+14+13+4+2+1, 18+17+14+13+5+2+1, 18+17+14+13+6+2+1, 18+17+14+13+7+2+1, 18+17+14+13+8+2+1, 18+17+14+13+9+1, 18+17+14+13+9+2+1, 18+17+14+13+10+2+1, 18+17+14+13+11+2+1, 18+17+14+13+12+2+1, 19+15+2+1, 19+15+9+1, 19+15+9+2+1, 19+15+14+13+1, 19+15+14+13+2+1, 19+15+14+13+3+1, 19+15+14+13+3+2+1, 19+15+14+13+4+2+1, 19+15+14+13+5+2+1, 19+15+14+13+6+2+1, 19+15+14+13+7+2+1, 19+15+14+13+8+2+1, 19+15+14+13+9+1, 19+15+14+13+9+2+1, 19+15+14+13+10+2+1, 19+15+14+13+11+2+1, 19+15+14+13+12+2+1, 19+16+1, 19+16+2+1, 19+16+3+1, 19+16+3+2+1, 19+16+9+1, 19+16+9+2+1, 19+16+10+2+1, 19+16+14+13+1, 19+16+14+13+2+1, 19+16+14+13+3+1, 19+16+14+13+3+2+1, 19+16+14+13+4+2+1, 19+16+14+13+5+2+1, 19+16+14+13+6+2+1, 19+16+14+13+7+2+1, 19+16+14+13+8+2+1, 19+16+14+13+9+1, 19+16+14+13+9+2+1, 19+16+14+13+10+2+1, 19+16+14+13+11+2+1, 19+16+14+13+12+2+1, 19+17+2+1, 19+17+9+1, 19+17+9+2+1, 19+17+14+13+1, 19+17+14+13+2+1, 19+17+14+13+3+1, 19+17+14+13+3+2+1, 19+17+14+13+4+2+1, 19+17+14+13+5+2+1, 19+17+14+13+6+2+1, 19+17+14+13+7+2+1, 19+17+14+13+8+2+1, 19+17+14+13+9+1, 19+17+14+13+9+2+1, 19+17+14+13+10+2+1, 19+17+14+13+11+2+1, 19+17+14+13+12+2+1, 20+1, 21+1, 21+2+1, 21+3+1, 21+3+2+1, 21+4+2+1, 21+5+2+1, 21+6+2+1, 21+7+2+1, 21+8+2+1, 21+9+1, 21+9+2+1, 21+10+2+1, 21+11+2+1, 21+12+2+1, 21+13+1, 21+13+2+1, 21+13+3+1, 21+13+3+2+1, 21+13+4+2+1, 21+13+5+2+1, 21+13+6+2+1, 21+13+7+2+1, 21+13+8+2+1, 21+13+9+1, 21+13+9+2+1, 21+13+10+2+1, 21+13+11+2+1, 21+13+12+2+1, 21+14+13+1, 21+14+13+2+1, 21+14+13+3+1, 21+14+13+3+2+1, 21+14+13+4+2+1, 21+14+13+5+2+1, 21+14+13+6+2+1, 21+14+13+7+2+1, 21+14+13+8+2+1, 21+14+13+9+1, 21+14+13+9+2+1, 21+14+13+10+2+1, 21+14+13+11+2+1, 21+14+13+12+2+1, 21+15+2+1, 21+15+9+1, 21+15+9+2+1, 21+15+14+13+1, 21+15+14+13+2+1, 21+15+14+13+3+1, 21+15+14+13+3+2+1, 21+15+14+13+4+2+1, 21+15+14+13+5+2+1, 21+15+14+13+6+2+1, 21+15+14+13+7+2+1, 21+15+14+13+8+2+1, 21+15+14+13+9+1, 21+15+14+13+9+2+1, 21+15+14+13+10+2+1, 21+15+14+13+11+2+1, 21+15+14+13+12+2+1, 21+16+1, 21+16+2+1, 21+16+3+1, 21+16+3+2+1, 21+16+9+1, 21+16+9+2+1,

[0176]

21+16+10+2+1, 21+16+14+13+1, 21+16+14+13+2+1, 21+16+14+13+3+1, 21+16+14+13+3+2+1, 21+16+14+13+4+2+1, 21+16+14+13+5+2+1, 21+16+14+13+6+2+1, 21+16+14+13+7+2+1, 21+16+14+13+8+2+1, 21+16+14+13+9+1, 21+16+14+13+9+2+1, 21+16+14+13+10+2+1, 21+16+14+13+11+2+1, 21+16+14+13+12+2+1, 21+17+2+1, 21+17+9+1, 21+17+9+2+1, 21+17+14+13+1, 21+17+14+13+2+1, 21+17+14+13+3+1, 21+17+14+13+3+2+1, 21+17+14+13+4+2+1, 21+17+14+13+5+2+1, 21+17+14+13+6+2+1, 21+17+14+13+7+2+1, 21+17+14+13+8+2+1, 21+17+14+13+9+1, 21+17+14+13+9+2+1, 21+17+14+13+10+2+1, 21+17+14+13+11+2+1, 21+17+14+13+12+2+1, 21+18+15+2+1, 21+18+15+9+1, 21+18+15+9+2+1, 21+18+15+14+13+1, 21+18+15+14+13+2+1, 21+18+15+14+13+3+1, 21+18+15+14+13+3+2+1, 21+18+15+14+13+4+2+1, 21+18+15+14+13+5+2+1, 21+18+15+14+13+6+2+1, 21+18+15+14+13+7+2+1, 21+18+15+14+13+8+2+1, 21+18+15+14+13+9+1, 21+18+15+14+13+9+2+1, 21+18+15+14+13+10+2+1, 21+18+15+14+13+11+2+1, 21+18+15+14+13+12+2+1, 21+18+16+1, 21+18+16+2+1, 21+18+16+3+1, 21+18+16+3+2+1, 21+18+16+9+1, 21+18+16+9+2+1, 21+18+16+10+2+1, 21+18+16+14+13+1, 21+18+16+14+13+2+1, 21+18+16+14+13+3+1, 21+18+16+14+13+3+2+1, 21+18+16+14+13+4+2+1, 21+18+16+14+13+5+2+1, 21+18+16+14+13+6+2+1, 21+18+16+14+13+7+2+1, 21+18+16+14+13+8+2+1, 21+18+16+14+13+9+1, 21+18+16+14+13+9+2+1, 21+18+16+14+13+10+2+1, 21+18+16+14+13+11+2+1, 21+18+16+14+13+12+2+1, 21+18+17+2+1, 21+18+17+9+1, 21+18+17+9+2+1, 21+18+17+14+13+1, 21+18+17+14+13+2+1, 21+18+17+14+13+3+1, 21+18+17+14+13+3+2+1, 21+18+17+14+13+4+2+1, 21+18+17+14+13+5+2+1, 21+18+17+14+13+6+2+1, 21+18+17+14+13+7+2+1, 21+18+17+14+13+8+2+1, 21+18+17+14+13+9+1, 21+18+17+14+13+9+2+1, 21+18+17+14+13+10+2+1, 21+18+17+14+13+11+2+1, 21+18+17+14+13+12+2+1, 21+19+15+2+1, 21+19+15+9+1, 21+19+15+9+2+1, 21+19+15+14+13+1, 21+19+15+14+13+2+1, 21+19+15+14+13+3+1, 21+19+15+14+13+3+2+1, 21+19+15+14+13+4+2+1, 21+19+15+14+13+5+2+1, 21+19+15+14+13+6+2+1, 21+19+15+14+13+7+2+1, 21+19+15+14+13+8+2+1, 21+19+15+14+13+9+1, 21+19+15+14+13+9+2+1, 21+19+15+14+13+10+2+1, 21+19+15+14+13+11+2+1, 21+19+15+14+13+12+2+1, 21+19+16+1, 21+19+16+2+1, 21+19+16+3+1, 21+19+16+3+2+1, 21+19+16+9+1, 21+19+16+9+2+1, 21+19+16+10+2+1, 21+19+16+14+13+1, 21+19+16+14+13+2+1, 21+19+16+14+13+3+1, 21+19+16+14+13+3+2+1, 21+19+16+14+13+4+2+1, 21+19+16+14+13+5+2+1, 21+19+16+14+13+6+2+1, 21+19+16+14+13+7+2+1, 21+19+16+14+13+8+2+1, 21+19+16+14+13+9+1, 21+19+16+14+13+9+2+1, 21+19+16+14+13+10+2+1, 21+19+16+14+13+11+2+1, 21+19+16+14+13+12+2+1, 21+19+17+2+1, 21+19+17+9+1, 21+19+17+9+2+1, 21+19+17+14+13+1, 21+19+17+14+13+2+1, 21+19+17+14+13+3+1, 21+19+17+14+13+3+2+1, 21+19+17+14+13+4+2+1, 21+19+17+14+13+5+2+1, 21+19+17+14+13+6+2+1, 21+19+17+14+13+7+2+1, 21+19+17+14+13+8+2+1, 21+19+17+14+13+9+1, 21+19+17+14+13+9+2+1, 21+19+17+14+13+10+2+1, 21+19+17+14+13+11+2+1, 21+19+17+14+13+12+2+1, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29+22, 29+23, 29+26, 29+27, 29+28, 30+22, 30+23, 30+27, 30+28, 31+30+22, 31+30+23, 31+30+27, 31+30+28, 32+31+30+22, 32+31+30+23, 32+31+30+27, 32+31+30+28, 33+31+30+22, 33+31+30+23, 33+31+30+27, 33+31+30+28, 34+30+22, 34+30+23, 34+30+27, 34+30+28, 34+31+30+22, 34+31+30+23, 34+31+30+27, 34+31+30+28, 35+30+22, 35+30+23, 35+30+27, 35+30+28, 35+34+30+22, 35+34+30+23, 35+34+30+27, 35+34+30+28,

[0177]

35+34+31+30+22, 35+34+31+30+23, 35+34+31+30+27, 35+34+31+30+28, 36+30+22, 36+30+23, 36+30+27, 36+30+28, 36+34+30+22, 36+34+30+23, 36+34+30+27, 36+34+30+28, 36+34+31+30+22, 36+34+31+30+23, 36+34+31+30+27, 36+34+31+30+28, 37+30+22, 37+30+23, 37+30+27, 37+30+28, 37+34+30+22, 37+34+30+23, 37+34+30+27, 37+34+30+28, 37+34+31+30+22, 37+34+31+30+23, 37+34+31+30+27, 37+34+31+30+28, 38+22, 38+23, 38+27, 38+28, 38+30+22, 38+30+23, 38+30+27, 38+30+28, 38+34+30+22, 38+34+30+23, 38+34+30+27, 38+34+30+28, 38+34+31+30+22, 38+34+31+30+23, 38+34+31+30+27, 38+34+31+30+28, 39+30+22, 39+30+23, 39+30+27, 39+30+28, 39+34+30+22, 39+34+30+23, 39+34+30+27, 39+34+30+28, 39+34+31+30+22, 39+34+31+30+23, 39+34+31+30+27, 39+34+31+30+28, 39+38+22, 39+38+23, 39+38+27, 39+38+28, 39+38+30+22, 39+38+30+23, 39+38+30+27, 39+38+30+28, 39+38+34+30+22, 39+38+34+30+23, 39+38+34+30+27, 39+38+34+30+28, 39+38+34+31+30+22, 39+38+34+31+30+23, 39+38+34+31+30+27, 39+38+34+31+30+28, 40+30+22, 40+30+23, 40+30+27, 40+30+28, 40+34+30+22, 40+34+30+23, 40+34+30+27, 40+34+30+28, 40+34+31+30+22, 40+34+31+30+23, 40+34+31+30+27, 40+34+31+30+28, 40+38+22, 40+38+23, 40+38+27, 40+38+28, 40+38+30+22, 40+38+30+23, 40+38+30+27, 40+38+30+28, 40+38+34+30+22, 40+38+34+30+23, 40+38+34+30+27, 40+38+34+30+28, 40+38+34+31+30+22, 40+38+34+31+30+23, 40+38+34+31+30+27, 40+38+34+31+30+28, 41+30+22, 41+30+23, 41+30+27, 41+30+28, 41+34+30+22, 41+34+30+23, 41+34+30+27, 41+34+30+28, 41+34+31+30+22, 41+34+31+30+23, 41+34+31+30+27, 41+34+31+30+28, 41+38+22, 41+38+23, 41+38+27, 41+38+28, 41+38+30+22, 41+38+30+23, 41+38+30+27, 41+38+30+28, 41+38+34+30+22, 41+38+34+30+23, 41+38+34+30+27, 41+38+34+30+28, 41+38+34+31+30+22, 41+38+34+31+30+23, 41+38+34+31+30+27, 41+38+34+31+30+28, 42+22, 42+23, 42+27, 42+28, 42+30+22, 42+30+23, 42+30+27, 42+30+28, 42+34+30+22, 42+34+30+23, 42+34+30+27, 42+34+30+28, 42+34+31+30+22, 42+34+31+30+23, 42+34+31+30+27, 42+34+31+30+28, 42+38+22, 42+38+23, 42+38+27, 42+38+28, 42+38+30+22, 42+38+30+23, 42+38+30+27, 42+38+30+28, 42+38+34+30+22, 42+38+34+30+23, 42+38+34+30+27, 42+38+34+30+28, 42+38+34+31+30+22, 42+38+34+31+30+23, 42+38+34+31+30+27, 42+38+34+31+30+28, 43+30+22, 43+30+23, 43+30+27, 43+30+28, 43+34+30+22, 43+34+30+23, 43+34+30+27, 43+34+30+28, 43+34+31+30+22, 43+34+31+30+23, 43+34+31+30+27, 43+34+31+30+28, 43+38+22, 43+38+23, 43+38+27, 43+38+28, 43+38+30+22, 43+38+30+23, 43+38+30+27, 43+38+30+28, 43+38+34+30+22, 43+38+34+30+23, 43+38+34+30+27, 43+38+34+30+28, 43+38+34+31+30+22, 43+38+34+31+30+23, 43+38+34+31+30+27, 43+38+34+31+30+28, 44+30+22, 44+30+23, 44+30+27, 44+30+28, 44+34+30+22, 44+34+30+23, 44+34+30+27, 44+34+30+28, 44+34+31+30+22, 44+34+31+30+23, 44+34+31+30+27, 44+34+31+30+28, 44+38+22, 44+38+23, 44+38+27, 44+38+28, 44+38+30+22, 44+38+30+23, 44+38+30+27, 44+38+30+28, 44+38+34+30+22, 44+38+34+30+23, 44+38+34+30+27, 44+38+34+30+28, 44+38+34+31+30+22, 44+38+34+31+30+23, 44+38+34+31+30+27, 44+38+34+31+30+28, 45+22, 45+23, 45+27, 45+28, 45+30+22, 45+30+23, 45+30+27, 45+30+28, 45+34+30+22, 45+34+30+23, 45+34+30+27, 45+34+30+28, 45+34+31+30+22, 45+34+31+30+23, 45+34+31+30+27, 45+34+31+30+28, 45+38+22, 45+38+23, 45+38+27, 45+38+28, 45+38+30+22, 45+38+30+23, 45+38+30+27, 45+38+30+28, 45+38+34+30+22, 45+38+34+30+23, 45+38+34+30+27, 45+38+34+30+28, 45+38+34+31+30+22, 45+38+34+31+30+23, 45+38+34+31+30+27,

[0178]

45+38+34+31+30+28, 45+42+22, 45+42+23, 45+42+27, 45+42+28, 45+42+30+22, 45+42+30+23, 45+42+30+27, 45+42+30+28, 45+42+34+30+22, 45+42+34+30+23, 45+42+34+30+27, 45+42+34+30+28, 45+42+34+31+30+22, 45+42+34+31+30+23, 45+42+34+31+30+27, 45+42+34+31+30+28, 45+42+38+22, 45+42+38+23, 45+42+38+27, 45+42+38+28, 45+42+38+30+22, 45+42+38+30+23, 45+42+38+30+27, 45+42+38+30+28, 45+42+38+34+30+22, 45+42+38+34+30+23, 45+42+38+34+30+27, 45+42+38+34+30+28, 45+42+38+34+31+30+22, 45+42+38+34+31+30+23, 45+42+38+34+31+30+27, 45+42+38+34+31+30+28, 46+22, 46+23, 46+27, 46+28, 46+30+22, 46+30+23, 46+30+27, 46+30+28, 46+34+30+22, 46+34+30+23, 46+34+30+27, 46+34+30+28, 46+34+31+30+22, 46+34+31+30+23, 46+34+31+30+27, 46+34+31+30+28, 46+38+22, 46+38+23, 46+38+27, 46+38+28, 46+38+30+22, 46+38+30+23, 46+38+30+27, 46+38+30+28, 46+38+34+30+22, 46+38+34+30+23, 46+38+34+30+27, 46+38+34+30+28, 46+38+34+31+30+22, 46+38+34+31+30+23, 46+38+34+31+30+27, 46+38+34+31+30+28, 46+42+22, 46+42+23, 46+42+27, 46+42+28, 46+42+30+22, 46+42+30+23, 46+42+30+27, 46+42+30+28, 46+42+34+30+22, 46+42+34+30+23, 46+42+34+30+27, 46+42+34+30+28, 46+42+34+31+30+22, 46+42+34+31+30+23, 46+42+34+31+30+27, 46+42+34+31+30+28, 46+42+38+22, 46+42+38+23, 46+42+38+27, 46+42+38+28, 46+42+38+30+22, 46+42+38+30+23, 46+42+38+30+27, 46+42+38+30+28, 46+42+38+34+30+22, 46+42+38+34+30+23, 46+42+38+34+30+27, 46+42+38+34+30+28, 46+42+38+34+31+30+22, 46+42+38+34+31+30+23, 46+42+38+34+31+30+27, 46+42+38+34+31+30+28, 47+30+22, 47+30+23, 47+30+27, 47+30+28, 47+34+30+22, 47+34+30+23, 47+34+30+27, 47+34+30+28, 47+34+31+30+22, 47+34+31+30+23, 47+34+31+30+27, 47+34+31+30+28, 47+38+22, 47+38+23, 47+38+27, 47+38+28, 47+38+30+22, 47+38+30+23, 47+38+30+27, 47+38+30+28, 47+38+34+30+22, 47+38+34+30+23, 47+38+34+30+27, 47+38+34+30+28, 47+38+34+31+30+22, 47+38+34+31+30+23, 47+38+34+31+30+27, 47+38+34+31+30+28, 48+30+22, 48+30+23, 48+30+27, 48+30+28, 48+34+30+22, 48+34+30+23, 48+34+30+27, 48+34+30+28, 48+34+31+30+22, 48+34+31+30+23, 48+34+31+30+27, 48+34+31+30+28, 48+38+22, 48+38+23, 48+38+27, 48+38+28, 48+38+30+22, 48+38+30+23, 48+38+30+27, 48+38+30+28, 48+38+34+30+22, 48+38+34+30+23, 48+38+34+30+27, 48+38+34+30+28, 48+38+34+31+30+22, 48+38+34+31+30+23, 48+38+34+31+30+27, 48+38+34+31+30+28, 49+30+22, 49+30+23, 49+30+27, 49+30+28, 49+34+30+22, 49+34+30+23, 49+34+30+27, 49+34+30+28, 49+34+31+30+22, 49+34+31+30+23, 49+34+31+30+27, 49+34+31+30+28, 49+38+22, 49+38+23, 49+38+27, 49+38+28, 49+38+30+22, 49+38+30+23, 49+38+30+27, 49+38+30+28, 49+38+34+30+22, 49+38+34+30+23, 49+38+34+30+27, 49+38+34+30+28, 49+38+34+31+30+22, 49+38+34+31+30+23, 49+38+34+31+30+27, 49+38+34+31+30+28, 50+22, 50+23, 50+27, 50+28, 50+30+22, 50+30+23, 50+30+27, 50+30+28, 50+34+30+22, 50+34+30+23, 50+34+30+27, 50+34+30+28, 50+34+31+30+22, 50+34+31+30+23, 50+34+31+30+27, 50+34+31+30+28, 50+38+22, 50+38+23, 50+38+27, 50+38+28, 50+38+30+22, 50+38+30+23, 50+38+30+27, 50+38+30+28, 50+38+34+30+22, 50+38+34+30+23, 50+38+34+30+27, 50+38+34+30+28, 50+38+34+31+30+22, 50+38+34+31+30+23, 50+38+34+31+30+27, 50+38+34+31+30+28, 50+42+22, 50+42+23, 50+42+27, 50+42+28, 50+42+30+22, 50+42+30+23, 50+42+30+27, 50+42+30+28, 50+42+34+30+22, 50+42+34+30+23, 50+42+34+30+27, 50+42+34+30+28, 50+42+34+31+30+22, 50+42+34+31+30+23, 50+42+34+31+30+27, 50+42+34+31+30+28, 50+42+38+22,

[0179]

50+42+38+23, 50+42+38+27, 50+42+38+28, 50+42+38+30+22, 50+42+38+30+23, 50+42+38+30+27, 50+42+38+30+28, 50+42+38+34+30+22, 50+42+38+34+30+23, 50+42+38+34+30+27, 50+42+38+34+30+28, 50+42+38+34+31+30+22, 50+42+38+34+31+30+23, 50+42+38+34+31+30+27, 50+42+38+34+31+30+28, 50+45+22, 50+45+23, 50+45+27, 50+45+28, 50+45+30+22, 50+45+30+23, 50+45+30+27, 50+45+30+28, 50+45+34+30+22, 50+45+34+30+23, 50+45+34+30+27, 50+45+34+30+28, 50+45+34+31+30+22, 50+45+34+31+30+23, 50+45+34+31+30+27, 50+45+34+31+30+28, 50+45+38+22, 50+45+38+23, 50+45+38+27, 50+45+38+28, 50+45+38+30+22, 50+45+38+30+23, 50+45+38+30+27, 50+45+38+30+28, 50+45+38+34+30+22, 50+45+38+34+30+23, 50+45+38+34+30+27, 50+45+38+34+30+28, 50+45+38+34+31+30+22, 50+45+38+34+31+30+23, 50+45+38+34+31+30+27, 50+45+38+34+31+30+28, 50+45+42+22, 50+45+42+23, 50+45+42+27, 50+45+42+28, 50+45+42+30+22, 50+45+42+30+23, 50+45+42+30+27, 50+45+42+30+28, 50+45+42+34+30+22, 50+45+42+34+30+23, 50+45+42+34+30+27, 50+45+42+34+30+28, 50+45+42+34+31+30+22, 50+45+42+34+31+30+23, 50+45+42+34+31+30+27, 50+45+42+34+31+30+28, 50+45+42+38+22, 50+45+42+38+23, 50+45+42+38+27, 50+45+42+38+28, 50+45+42+38+30+22, 50+45+42+38+30+23, 50+45+42+38+30+27, 50+45+42+38+30+28, 50+45+42+38+34+30+22, 50+45+42+38+34+30+23, 50+45+42+38+34+30+27, 50+45+42+38+34+30+28, 50+45+42+38+34+31+30+22, 50+45+42+38+34+31+30+23, 50+45+42+38+34+31+30+27, 50+45+42+38+34+31+30+28, 51+22, 51+23, 51+27, 51+28, 51+30+22, 51+30+23, 51+30+27, 51+30+28, 51+34+30+22, 51+34+30+23, 51+34+30+27, 51+34+30+28, 51+34+31+30+22, 51+34+31+30+23, 51+34+31+30+27, 51+34+31+30+28, 51+38+22, 51+38+23, 51+38+27, 51+38+28, 51+38+30+22, 51+38+30+23, 51+38+30+27, 51+38+30+28, 51+38+34+30+22, 51+38+34+30+23, 51+38+34+30+27, 51+38+34+30+28, 51+38+34+31+30+22, 51+38+34+31+30+23, 51+38+34+31+30+27, 51+38+34+31+30+28, 51+42+22, 51+42+23, 51+42+27, 51+42+28, 51+42+30+22, 51+42+30+23, 51+42+30+27, 51+42+30+28, 51+42+34+30+22, 51+42+34+30+23, 51+42+34+30+27, 51+42+34+30+28, 51+42+34+31+30+22, 51+42+34+31+30+23, 51+42+34+31+30+27, 51+42+34+31+30+28, 51+42+38+22, 51+42+38+23, 51+42+38+27, 51+42+38+28, 51+42+38+30+22, 51+42+38+30+23, 51+42+38+30+27, 51+42+38+30+28, 51+42+38+34+30+22, 51+42+38+34+30+23, 51+42+38+34+30+27, 51+42+38+34+30+28, 51+42+38+34+31+30+22, 51+42+38+34+31+30+23, 51+42+38+34+31+30+27, 51+42+38+34+31+30+28, 51+45+22, 51+45+23, 51+45+27, 51+45+28, 51+45+30+22, 51+45+30+23, 51+45+30+27, 51+45+30+28, 51+45+34+30+22, 51+45+34+30+23, 51+45+34+30+27, 51+45+34+30+28, 51+45+34+31+30+22, 51+45+34+31+30+23, 51+45+34+31+30+27, 51+45+34+31+30+28, 51+45+38+22, 51+45+38+23, 51+45+38+27, 51+45+38+28, 51+45+38+30+22, 51+45+38+30+23, 51+45+38+30+27, 51+45+38+30+28, 51+45+38+34+30+22, 51+45+38+34+30+23, 51+45+38+34+30+27, 51+45+38+34+30+28, 51+45+38+34+31+30+22, 51+45+38+34+31+30+23, 51+45+38+34+31+30+27, 51+45+38+34+31+30+28, 51+45+42+22, 51+45+42+23, 51+45+42+27, 51+45+42+28, 51+45+42+30+22, 51+45+42+30+23, 51+45+42+30+27, 51+45+42+30+28, 51+45+42+34+30+22, 51+45+42+34+30+23, 51+45+42+34+30+27, 51+45+42+34+30+28, 51+45+42+34+31+30+22, 51+45+42+34+31+30+23, 51+45+42+34+31+30+27, 51+45+42+34+31+30+28, 51+45+42+38+22, 51+45+42+38+23, 51+45+42+38+27, 51+45+42+38+28,

[0180]

51+45+42+38+30+22, 51+45+42+38+30+23, 51+45+42+38+30+27, 51+45+42+38+30+28, 51+45+42+38+34+30+22, 51+45+42+38+34+30+23, 51+45+42+38+34+30+27, 51+45+42+38+34+30+28, 51+45+42+38+34+31+30+22, 51+45+42+38+34+31+30+23, 51+45+42+38+34+31+30+27, 51+45+42+38+34+31+30+28, 52+30+22, 52+30+23, 52+30+27, 52+30+28, 52+34+30+22, 52+34+30+23, 52+34+30+27, 52+34+30+28, 52+34+31+30+22, 52+34+31+30+23, 52+34+31+30+27, 52+34+31+30+28, 52+38+22, 52+38+23, 52+38+27, 52+38+28, 52+38+30+22, 52+38+30+23, 52+38+30+27, 52+38+30+28, 52+38+34+30+22, 52+38+34+30+23, 52+38+34+30+27, 52+38+34+30+28, 52+38+34+31+30+22, 52+38+34+31+30+23, 52+38+34+31+30+27, 52+38+34+31+30+28, 53+30+22, 53+30+23, 53+30+27, 53+30+28, 53+34+30+22, 53+34+30+23, 53+34+30+27, 53+34+30+28, 53+34+31+30+22, 53+34+31+30+23, 53+34+31+30+27, 53+34+31+30+28, 53+38+22, 53+38+23, 53+38+27, 53+38+28, 53+38+30+22, 53+38+30+23, 53+38+30+27, 53+38+30+28, 53+38+34+30+22, 53+38+34+30+23, 53+38+34+30+27, 53+38+34+30+28, 53+38+34+31+30+22, 53+38+34+31+30+23, 53+38+34+31+30+27, 53+38+34+31+30+28, 54+30+22, 54+30+23, 54+30+27, 54+30+28, 54+34+30+22, 54+34+30+23, 54+34+30+27, 54+34+30+28, 54+34+31+30+22, 54+34+31+30+23, 54+34+31+30+27, 54+34+31+30+28, 54+38+22, 54+38+23, 54+38+27, 54+38+28, 54+38+30+22, 54+38+30+23, 54+38+30+27, 54+38+30+28, 54+38+34+30+22, 54+38+34+30+23, 54+38+34+30+27, 54+38+34+30+28, 54+38+34+31+30+22, 54+38+34+31+30+23, 54+38+34+31+30+27, 54+38+34+31+30+28, 55+54+30+22, 55+54+30+23, 55+54+30+27, 55+54+30+28, 55+54+34+30+22, 55+54+34+30+23, 55+54+34+30+27, 55+54+34+30+28, 55+54+34+31+30+22, 55+54+34+31+30+23, 55+54+34+31+30+27, 55+54+34+31+30+28, 55+54+38+22, 55+54+38+23, 55+54+38+27, 55+54+38+28, 55+54+38+30+22, 55+54+38+30+23, 55+54+38+30+27, 55+54+38+30+28, 55+54+38+34+30+22, 55+54+38+34+30+23, 55+54+38+34+30+27, 55+54+38+34+30+28, 55+54+38+34+31+30+22, 55+54+38+34+31+30+23, 55+54+38+34+31+30+27, 55+54+38+34+31+30+28, 56+54+30+22, 56+54+30+23, 56+54+30+27, 56+54+30+28, 56+54+34+30+22, 56+54+34+30+23, 56+54+34+30+27, 56+54+34+30+28, 56+54+34+31+30+22, 56+54+34+31+30+23, 56+54+34+31+30+27, 56+54+34+31+30+28, 56+54+38+22, 56+54+38+23, 56+54+38+27, 56+54+38+28, 56+54+38+30+22, 56+54+38+30+23, 56+54+38+30+27, 56+54+38+30+28, 56+54+38+34+30+22, 56+54+38+34+30+23, 56+54+38+34+30+27, 56+54+38+34+30+28, 56+54+38+34+31+30+22, 56+54+38+34+31+30+23, 56+54+38+34+31+30+27, 56+54+38+34+31+30+28, 56+55+54+30+22, 56+55+54+30+23, 56+55+54+30+27, 56+55+54+30+28, 56+55+54+34+30+22, 56+55+54+34+30+23, 56+55+54+34+30+27, 56+55+54+34+30+28, 56+55+54+34+31+30+22, 56+55+54+34+31+30+23, 56+55+54+34+31+30+27, 56+55+54+34+31+30+28, 56+55+54+38+22, 56+55+54+38+23, 56+55+54+38+27, 56+55+54+38+28, 56+55+54+38+30+22, 56+55+54+38+30+23, 56+55+54+38+30+27, 56+55+54+38+30+28, 56+55+54+38+34+30+22, 56+55+54+38+34+30+23, 56+55+54+38+34+30+27, 56+55+54+38+34+30+28, 56+55+54+38+34+31+30+22, 56+55+54+38+34+31+30+23, 56+55+54+38+34+31+30+27, 56+55+54+38+34+31+30+28, 57+30+22, 57+30+23, 57+30+27, 57+30+28, 57+34+30+22, 57+34+30+23, 57+34+30+27, 57+34+30+28, 57+34+31+30+22, 57+34+31+30+23, 57+34+31+30+27, 57+34+31+30+28, 57+38+22, 57+38+23, 57+38+27, 57+38+28, 57+38+30+22, 57+38+30+23, 57+38+30+27, 57+38+30+28, 57+38+34+30+22, 57+38+34+30+23,

[0181]

57+38+34+30+27, 57+38+34+30+28, 57+38+34+31+30+22, 57+38+34+31+30+23, 57+38+34+31+30+27, 57+38+34+31+30+28, 58+30+22, 58+30+23, 58+30+27, 58+30+28, 58+34+30+22, 58+34+30+23, 58+34+30+27, 58+34+30+28, 58+34+31+30+22, 58+34+31+30+23, 58+34+31+30+27, 58+34+31+30+28, 58+38+22, 58+38+23, 58+38+27, 58+38+28, 58+38+30+22, 58+38+30+23, 58+38+30+27, 58+38+30+28, 58+38+34+30+22, 58+38+34+30+23, 58+38+34+30+27, 58+38+34+30+28, 58+38+34+31+30+22, 58+38+34+31+30+23, 58+38+34+31+30+27, 58+38+34+31+30+28, 59, 60, 61+59, 61+60, 62+59, 62+60, 63, 64, 65+63, 65+64, 66+63, 66+64, 67, 68, 69+67, 69+68, 70+67, 70+68, 70+69+67, 70+69+68, 71+67, 71+68, 71+69+67, 71+69+68, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79.

[0182]

[0183] 상기 목록에서, 번호는 상기 제공된 그들 번호체계에 따른 구현예를 의미하는 반면 "+"는 다른 구현예와의 종속성을 표시한다. 상이한 개별화된 구현예는 쉼표로 분리된다. 다시 말해서, 예를 들어 "4+2+1"은 구현예 4)는 구현예 2)에 종속적이고, 구현예 2)는 구현예 1)에 종속적인 것을 의미하는 것으로서, 다시 말해서, 구현예 "4+2+1"은 구현예 2) 및 4)의 특성에 의해 추가로 제한되는 구현예 1)의 약학 병용물에 상응한다.

[0184] 본 명세서에서 제공되는 정의는 구현예 1) 내지 79) 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 대상 주제에 균일하게 적

용되는 것이고, 제시된 정의가 명확하게 더 넓거나 또는 더 높은 정의를 달리 제공하지 않으면 설명 및 청구항 전반에서 준용된다. 용어 또는 표현의 정의 또는 바람직한 정의는 본 명세서에 정의된 바와 같은 임의의 또는 모든 다른 용어 또는 표현의 임의의 정의 또는 바람직한 정의와 독립적으로 (조합하여) 개별 용어 또는 표현을 정의하고 대체할 수도 있다는 것은 잘 알려져 있다.

[0185] 구현예 1) 내지 79) 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 활성 약학 성분에 대한 모든 언급은 적절하고 편리하게, 이러한 활성 약학 성분의 약학적으로 허용가능한 염도 언급하는 것으로 이해되어야 한다.

[0186] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 대상 화합물의 바람직한 생물학적 활성을 유지하고 비바람직한 독성학적 효과를 최소로 나타내는 염을 의미한다. 이러한 염은 대상 화합물에서 염기성 및/또는 산성 기의 존재에 따라서 무기 또는 유기 산 및/또는 염기 부가 염을 포함한다. 예를 들어, 다음의 문헌을 참조한다: 'Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.', P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008 and 'Pharmaceutical Salts and Co-crystals', Johan Wouters and Luc Quere (Eds.), RSC Publishing, 2012.

[0187] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약학 병용물"은 2종 이상 (특히, 2종)의 상이한 활성 약학 성분의 병용물을 의미하고, 활성 약학 성분은 단일 약학 조성물 또는 개별 약학 조성물에 포함된다.

[0188] 본 명세서에서 사용되는 용어 "활성 약학 성분"은 약학 조성물의 약학적으로 활성인 성분을 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 활성 약학 성분의 예는 제1 그룹에서 1-{(R)-2-(2-히드록시-에틸)-4-[2-트리플루오로메틸-4-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-티아졸-5-일]-피페라진-1-일}-2-(3-메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에타논 (화합물), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 제2 그룹에서, 항-CD3 단일클론 항체 (특히 오텔릭시주맙, 테플리주맙, 비실리주맙, 및/또는 포랄루맙; 특히 테플리주맙)이다.

[0189] 활성 약학 성분 또는 약학 조성물의 투여와 관련하여 사용될 때 용어 "동시" 또는 "동시에"는 제1 활성 약학 성분 (또는 각각 제1 약학 조성물)의 투여가 제2 활성 약학 성분 (또는 각각 제2 약학 조성물)의 투여가 시작될 때 여전히 진행 중인 것을 의미한다. 특히, 용어 "동시" 또는 "동시에"는 2개 활성 약학 성분 (또는 각각 2개 약학 조성물)이 예를 들어 단일 약학 조성물에 포함된 2개 활성 약학 성분의 투여 경우처럼, 동일한 시간에, 즉 동일한 시작 및 종료 시간에 투여된다는 것을 의미한다.

[0190] 활성 약학 성분 또는 약학 조성물의 투여와 관련하여 사용될 때 용어 "순차적" 또는 "순차적으로"는 제2 활성 약학 성분 (또는 각각 제2 약학 조성물)의 투여가 제1 활성 약학 성분 (또는 각각 제1 약학 조성물)의 투여가 완료된 후 1시간 이내에 시작되는 것을 의미한다.

[0191] 활성 약학 성분 또는 약학 조성물의 투여와 관련하여 사용될 때 용어 "별도" 또는 "별도로"는 제2 활성 약학 성분 (또는 각각 제2 약학 조성물)의 투여가 제1 활성 약학 성분 (또는 각각 제2 약학 조성물)의 마지막 선행 투여가 완료된 후 1시간 이상 후 (최대 약 12시간, 또는 최대 약 24시간, 특히 최대 약 12시간)에 시작된다는 것을 의미한다.

[0192] "병용하여 투여되다" 또는 "병용하여 사용"이라는 표현은 활성 약학 성분 또는 약학 조성물의 동시, 순차적, 또는 별도 투여를 의미한다.

[0193] 본 명세서에서 사용되는 "투여 경로"는 활성 약학 성분 (예를 들어, 특정 제형의 약학 조성물의 형태)이 신체로 들어가는 경로를 의미한다. 활성 약학 성분은 장관 (특히, 경구) 또는 비경구 투여 (정맥내, 피하, 비강, 또는 국소 적용, 특히 정맥내 적용 포함)에 의해 투여될 수도 있다. 활성 약학 성분의 투여에 사용될 수도 있는 제형의 예에는 정제, 캡슐, 알약, 과립, 분말, 용액, 현탁액, 에멀션, 주사용 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액, 좌제, 크림, 겔, 귀 또는 눈 점적액, 비강 스프레이, 피부 패치, 또는 에어로졸이 있다. 경구 투여용 제형, 예컨대 정제, 캡슐, 알약, 용액, 또는 현탁액이 바람직하다. 2개 활성 약학 성분이 별개 약학 조성물에 포함되는 경우에, 상기 별개 약학 조성물은 동일하거나 또는 상이한 제형을 사용하여 동일하거나 또는 상이한 경로를 통해 투여될 수도 있다 (특히, 화합물 경우에, 특히 정제 또는 캡슐로서 경구 투여, 및 항-CD3 단일클론 항체 경우, 특히, 용액으로서 정맥내 투여).

[0194] 약학 조성물의 생산은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및/또는 제2 활성 약학 성분을 임의로 다른 치료적으로 가치있는 물질과 병용하여, 적합한 무독성, 불활성, 치료적 상용성 고체상 또는 액상 담체 물질, 및 바람직한 경우, 일반적인 약학 보조제와 함께 생약 투여 형태로 만들어서 임의의 당업자에게 친숙한 방식으로 수행될 수 있다 (참조: 예를 들어, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition

(2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [published by Lippincott Williams & Wilkins]).

[0195] 본 명세서에서 사용되는 용어 "단위 용량"은 단일 용량으로 환자에게 투여되고/되거나 투여되는 활성 약학 성분의 양을 의미한다. 예로서, 단위 용량은 단일 정제 또는 캡슐이 투여 당 환자에게 투여되고/되거나 투여되어야 하는 경우에 경구 투여를 위한 정제 또는 캡슐 중 활성 약학 성분의 양이다.

[0196] 본 명세서에서 사용되는 용어 "목표 용량"은 상향-적정 용법의 최종 (최고) 일일 용량을 의미한다.

[0197] 본 명세서에서 (특히, 항-CD3 단일클론 항체와 관련하여) 사용되는 용어 "누적 용량"은 1회의 치료 기간 동안 환자에게 투여되고/되거나 투여되어야 하는 전체 용량을 의미하고, 다시 말해서, 치료 1일차, 2일차, 3일차부터 각 치료 기간의 치료 마지막 날까지 투여되는 용량의 총합을 의미한다. 예를 들어, 각각의 항-CD3 단일클론 항체의 치료 기간이 10일이면, 누적 용량은 치료 10일 동안 투여되는 용량의 총합이다.

[0198] 본 명세서에서 (특히, 항-CD3 단일클론 항체와 관련하여) 사용되는 용어 "치료 기간"은 치료의 첫날과 활성 약학 성분, 약학 조성물 및/또는 의약을 사용한 중단되지 않은 치료의 마지막 날 사이의 기간을 의미하고, 치료는 규칙적으로 반복되는 투약 계획, 예컨대, 예를 들어 1일 2회, 1일 1회 또는 2일마다 1회에 따르면, "중단되지 않는다". 예를 들어, 항-CD3 단일클론 항체가 14일의 치료 기간 동안 1일 1회 투여되고/되거나 투여되어야 하는 경우에, 이것은 항-CD3 단일클론 항체가 치료 1일차에 1회, 2일차에 1회, 3일차에 1회, 4일차에 1회, 5일차에 1회, 6일차에 1회, 7일차에 1회, 8일차에 1회, 9일차에 1회, 10일차에 1회, 11일차에 1회, 12일차에 1회, 13일차에 1회, 및 14일차에 1회 (15일차에 항-CD3 단일클론 항체를 사용한 어떠한 치료도 없음) 투여되고/되거나 투여되어야 한다는 것을 의미하고; 항-CD3 단일클론 항체를 사용한 치료가 15일차 이후 임의의 날 (예를 들어, 1일차 이후 6개월 또는 12개월)에 재개되면, 새로운 치료 기간이 개시된다.

[0199] 본 명세서에서 사용되는 용어 "항-CD3 단일클론 항체"는 인간 CD3 (cluster of differentiation 3) 표면 항체에 결합하고/하거나 인식하는 단일클론 항체 또는 항체 단편 (예컨대 Fab 단편 항체, VHH 항체 (나노바디라고도 함) 또는 단쇄 가변-단편 (scFv) 항체) (특히 단일클론 항체)을 의미한다. 특히, 항-CD3 단일클론 항체는 CD3/TCR (T-세포 수용체) 복합체의 엡실론 사슬에 결합하고/하거나 인식한다. 항-CD3 단일클론 항체는 (비-인간 종의 본래 항-CD3 단일클론 항체 예컨대 특히 무로모납-CD3과 비교하여) Fc 수용체 (특히 인간 Fc 수용체)에 대한 결합 친화성이 단지 감소되거나 또는 전혀 갖지 않는 것이 바람직하다. Fc 수용체에 대한 결합은 1개, 2개, 또는 그 이상 (특히, 1개 또는 2개)의 돌연변이를 항체의 Fc 부분에 도입시켜서 단일클론 항체에서 감소될 수도 있다.

[0200] 본 명세서에서 사용되는 용어 "인간화 항-CD3 단일클론 항체"는 인간 CD3 (cluster of differentiation 3) 표면 항원에 결합하고/하거나 인식하는 상보성 결정 영역의 일부분이 비-인간 종 기원에서 유래되고, 인간 IgG 골격에 이식된 항-CD3 단일클론 항체를 의미한다.

[0201] 본 명세서에서 사용되는 용어 "완전한 인간 항-CD3 단일클론 항체"는 인간 면역글로불린 유전자로부터 유래되는 인간 면역글로불린으로 이루어진 항-CD3 단일클론 항체를 의미한다. 완전한 인간 항-CD3 단일클론 항체는 인간 면역글로불린을 발현하는 유전자이식 동물, 인간 항원-결합 단편의 박테리오파지 디스플레이, 인간 면역글로불린의 효모 디스플레이 또는 다른 방법을 통해서 (특히, 인간 면역글로불린을 발현하는 유전자이식 동물, 인간 항원-결합 단편의 박테리오파지 디스플레이, 또는 인간 면역글로불린의 효모 디스플레이를 통해서) 생산될 수도 있다.

[0202] 본 명세서에서 사용되는 용어 "환자"는 포유동물 환자, 특히 인간 환자를 의미한다.

[0203] 온도와 관련하여 사용되지 않으면, 수치값 "X" 앞에 배치된 용어 "약" (또는 대안적으로 "대략")은 본 출원에서 X 빼기 X의 10% 부터 X 더하기 X의 10%에 이르는 간격, 바람직하게 X 빼기 X의 5% 부터 X 더하기 X의 5%에 이르는 간격을 의미한다. 특히 바람직하게 X 빼기 X의 1% 부터 X 더하기 X의 1%에 이르는 간격이다. 특히 온도 경우에, 온도 "Y" 앞에 배치되는 용어 "약" (또는 대안적으로 "대략")은 본 출원에서 온도 Y 빼기 10℃에서 Y 더하기 10℃에 이르는 간격, 바람직하게 Y 빼기 5℃에서 Y 더하기 5℃에 이르는 간격을 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "실온"은 약 25℃의 온도를 의미한다.

[0204] 수치 범위를 설명하기 위해서 단어 "사이" (또는 대안적으로 "내지")가 사용될 때마다, 표시된 범위의 종료점은 명시적으로 그 범위에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 온도 범위가 40℃와 80℃ 사이 (또는 40℃ 내지 80℃로 기술)로 기술되면, 이것은 종료점인 40℃ 및 80℃가 이 범위에 포함된다는 것을 의미하거나; 또는 변수가 1과 4 사이 (또는 1 내지 4)의 정수로 정의되면, 이것은 변수가 정수 1, 2, 3, 또는 4라는 것을 의

미한다.

[0205] 본 발명은 또한 동위원소로 표지된, 특히 ^{2}H (중수소) 표시된 활성 약학 성분을 포함하며, 이러한 활성 약학 성분은 하나 이상의 원자가 각각 동일한 원자 번호를 갖지만 자연계에서 일반적으로 발견되는 원자 질량과 상이한 원자 질량을 갖는 원자로 치환된 것을 제외하고 구현예 1) 내지 79) 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 활성 약학 성분과 동일하다. 동위원소 표지된, 특히 ^{2}H (중수소) 표지된 활성 약학 성분 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 본 발명의 범주 내에 속한다. 더 무거운 동위원소 ^{2}H (중수소)로 수소를 치환시키면 대사 안정성을 더 높힐 수 있어서, 예를 들어, 생체내 반감기가 증가되거나 또는 투여량 요구를 감소시킬 수도 있거나, 또는 시토크롬 P450 효소의 억제를 감소시켜서, 예를 들어 안전성 프로파일을 개선시킬 수도 있다. 일 구현예에서, 약학 병용물의 2개 활성 약학 성분 중 오직 하나만이 동위원소로 표지된다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, 활성 약학 성분은 동위원소로 표지되지 않거나, 또는 한 활성 약학 성분은 동위원소로 표지되지 않고, 나머지 활성 약학 성분은 단지 하나 이상의 중수소 원자만으로 표지되거나, 또는 양쪽 활성 약학 성분이 각각 단지 하나 이상의 중수소 원자로만 표지된다. 가장 바람직한 구현예에서, 활성 약학 성분은 전혀 동위원소로 표지되지 않는다. 동위원소로 표지된 활성 약학 성분은 적합한 시약 또는 출발 물질의 적절한 동위원소 변이를 사용하지만 동위원소 표지되지 않은 활성 약학 성분에 대해 기술된 방법과 유사하게 제조될 수도 있다.

[0206] **실험 부분**:

[0207] 약어

[0208] 하기 약어들이 명세서 및 실시예 전반에서 사용된다:

[0209] AUC 곡선 하 면적

[0210] BAL 기관지폐포 세척액

[0211] BGV 혈당값

[0212] BSA 체표면적

[0213] fig. 도면

[0214] h 시간(들)

[0215] i.p. 복강내

[0216] i.v. 정맥내

[0217] LCMV-GP 림프구성 맥락수막염 바이러스 당단백질

[0218] LPS 리포폴리사카라이드

[0219] mAb(s) 단일클론 항체 (항체들)

[0220] min 분(들)

[0221] MMTT 혼합 식사 내성 검사

[0222] NOD 비-비만성 당뇨병

[0223] n 동물 마릿수

[0224] ns 비유의한

[0225] OGTT 경구 포도당 내성 검사

[0226] q.d. (매일): 또한 qd; 1일 1회

[0227] RIP 래트 인슐린 프로모터

[0228] SEM 평균의 표준 오차

[0229] T1D 1형 당뇨병

[0230] 화합물은 WO 2016/113344에 개시된 절차에 따라서 제조되었다.

[0231] **단일요법으로서 또는 항-CD3 단일클론 항체와 병용된 화합물의 치료적 용도의 실시예**

[0232] 치료적 효과는 CXCR3 발현 또는 이의 리간드 둘 모두가 병원성 역할을 하는 질환 및 장애를 나타내는 다수의 동물 모델에서 모델링될 수 있고, 항-CD3 항체를 사용한 치료는 일부 치료적 효과를 갖는 것으로 확인되었다 (특히 T1D 질환).

[0233] 1) 용량 발견 실험

[0234] 염증 부위로 CXCR3-발현 CD8+ T 세포 이동을 방지하는 화합물의 효능을 파일럿 실험에서 결정할 수 있다. 목표는 리포폴리사카라이드 (LPS)-유도된 폐 염증의 마우스 모델에서, 기관지폐포 세척액 (BAL)으로 폐 염증성 T 세포 침윤에 대한 화합물의 용량-효과 관계를 평가하는 것이다.

[0235] 숫컷 DBA/1 마우스는 분무된 LPS에 30분 동안 노출된다 (0일차).

[0236] 11 내지 22마리 마우스의 그룹은 LPS 공격 전 3일에 시작하여 실험 전체 기간 동안 계속하여 상이한 농도의 화합물이 혼합된 사료 (사료 혼합물)가 제공된다. 연구는 다음의 7개 치료 그룹으로 이루어진다:

[0237] 1. 대조군 사료 혼합물 (화합물 없음), n = 22

[0238] 2. 사료 g 당 0.006 mg의 화합물을 함유하는 사료 혼합물, n = 12

[0239] 3. 사료 g 당 0.02 mg의 화합물을 함유하는 사료 혼합물, n = 12

[0240] 4. 사료 g 당 0.06/0.07 mg의 화합물을 함유하는 사료 혼합물, n = 24

[0241] 5. 사료 g 당 0.2 mg의 화합물을 함유하는 사료 혼합물, n = 12

[0242] 6. 사료 g 당 0.6 mg의 화합물을 함유하는 사료 혼합물, n = 11

[0243] 7. 사료 g 당 2 mg의 화합물을 함유하는 사료 혼합물, n = 11

[0244] 실험은 LPS 공격 후 72시간, 3일차에 종료된다. BAL을 수집하고, CXCR3을 발현하는 T 세포의 수를 [Pouzol et al., Front Pharmacol 2021,12(2991), doi: 10.3389/fphar.2021.748740]에 기술된 바와 같이 유세포측정으로 정량한다. 화합물 농도 결정을 위해 혈장 샘플을 채취한다.

[0245] 효능 실험의 결과는 도 1에 도시된다. 예방적 상황에서 투여된 화합물은 BAL $CXCR3^{+}CD8^{+}$ T 세포의 용량-의존적 감소로 확인된 바와 같이 용량-의존적 효능을 나타낸다. 효능은 화합물 혈장 농도의 용량-의존적 증가와 연관된다.

[0246] 상기 기술된 파일럿 실험을 기반으로, BAL로 $CXCR3^{+}CD8^{+}$ T 세포 이동을 유의하게 최대로 감소시키는 화합물의 한 용량을 병용 효능 실험을 위해 선택한다 (용량: 0.6 mg의 화합물/g 사료).

[0247] 2) T1D 동물 모델에서 병용 효능 실험

[0248] 단독으로 또는 병용하여 화합물 및 항-CD3 단일클론 항체, 또는 항-CD3 단일클론 항체 및 항-CXCL10 단일클론 항체의 병용의 효능을 T1D의 유도성 및 자발적 마우스 모델에서 결정할 수 있다. 항-CD3 (단일클론 아르메니아 햄스터 항-마우스 CD3ε 항체 145-2C11 F(ab')2 단편, 펩신 분해, BioXCell, 참조 번호 BE0001-1FAB 4294/0212) 및 항-CXCL10 (단일클론 아르메니아 햄스터-항 마우스 CXCL10 단일클론 항체 (클론 1F11) (Khan et al Immunity 2000, 12:483-494) 및 하기 병용 효능 실험에 선택된 그들 용량은 유사한 T1D 동물 모델에서 효능이 입증되었다 (Lasch S et al. Diabetes 2015, 64:4198-4211). 하기 실험에서 대조군으로서 사용된 항-CD3 항체의 아르메니아 햄스터 F(ab')2 단편 이소타입 대조군은 BioXCell에서 수득하였다 (참조 번호 BE0091-FAB).

[0249] a) 유도성 T1D 모델

[0250] 최초의 마우스 모델은 유도성 T1D 모델인데, 유전자이식 C57BL/6 마우스가 β-세포에서 래트 인슐린 프로모터 (RIP)의 제어 하에서 림프구성 맥락수막염 바이러스 당 단백질 (LCMV-GP)을 발현하며, 이것은 RIP-LCMV-GP 모델로 명명되었다(Oldstone MBA et al. Cell 1991, 65:319-331). RIP-LCMV-GP 유전자이식 마우스는 이전에 기술된 바와 같은 LCMV 암스트롱 클론 53b가 복강내로 (i.p.) 주사된다 (Lasch S et al. Diabetes 2015,

64:4198-4211).

[0251] 혈당 농도는 dynamiCARE의 dynaValeo 혈당계를 사용해 측정될 수도 있다. 혈당값 (BGV) ≥ 300 mg/dL인 RIP-LCMV-GP 마우스가 당뇨병으로 간주된다 (Christen U et al. J Immunol 2001, 166:7023-7032).

[0252] 감염 후 10일차와 14일차 사이에 당뇨병이 발생되기 시작한 11 내지 14마리 마우스의 그룹이 처치된다. 연구는 다음의 4개 치료 그룹으로 이루어진다:

[0253] **그룹 1:** 이소타입 대조군 i.v., q.d., 10일차 내지 12일차 + 대조군 사료, 1일차 내지 84일차 (이소타입/비히클)

[0254] **그룹 2:** 항-CD3 항체 (3 μg), i.v., q.d., 10일차 내지 12일차 + 대조군 사료, 1일차 내지 84일차 ((항-CD3/비히클)

[0255] **그룹 3:** 항-CD3 항체 (3 μg), i.v., q.d., 10일차 내지 12일차 + 항-CXCL10 항체 (100 μg), i.p., 13일차 내지 28일차 (13일, 15일, 17일, 19일, 21일, 24일, 26일, 및 28일에); 대조군 사료는 1일차 내지 84일차에 제공되었다 (항-CD3/항-CXCL10)

[0256] **그룹 4**: 항-CD3 항체 (3 μg), i.v., q.d., 10일차 내지 12일차 + 화합물 (0.6 mg/g 사료)이 혼합된 사료, 13일차 내지 84일차; 대조군 사료는 1일차 내지 12일차에 제공되었다 (항-CD3/화합물)

[0257] BGV는 전체 12주 연구 기간 동안 매주 모니터링되고, 이소타입/비히클 마우스 (그룹 1) 및 항-CD3 항체 단일요법 (그룹 2) 또는 항-CXCL10 항체 또는 화합물과의 상이한 병용물 (그룹 3 및 4) 간에 비교된다. 실험은 LCMV 감염 후 84일에 종료된다. 병용 효능 실험의 결과는 도 2에 도시된다. 전체적으로, 양쪽 병용 요법은 혈당 감소에서 항-CD3 항체 단일요법보다 유의하게 우수하였고, 연구 기간 종료 시에 300 mg/dL의 당뇨병 한계치 미만의 평균 BGV에 도달하였다 (항-CD3/항-CXCL10 그룹에서 297 mg/dL 및 항-CD3/화합물 그룹에서 234 mg/dL) (도 2).

[0258] b) 자발적 T1D 모델

[0259] 화합물 및 항-CD3 단일클론 항체 단독 또는 병용 시의 효능은 T1D 연구를 위한 자발적 모델인, 비-비만 당뇨병 (NOD) 마우스에서 결정할 수 있다 (Chen et al. Front Endocrinol 2018, 9:51).

[0260] 혈당 농도는 dynamiCARE의 dynaValeo 혈당계를 사용해 측정될 수도 있다.

[0261] NOD 마우스는 일반적으로 13주령과 30주령 사이에 혈당값 (BGV)≥ 300 mg/dL로 정의되는 당뇨병이 발생된다.

[0262] 14 내지 17마리 마우스의 그룹이 치료적 상황에서 처치되는데, 각 마우스에 대한 당뇨병의 최초 측정 (BGV ≥ 300 mg/dL)부터 시작된다 (1일차). 마우스는 5개 치료 그룹으로 치료 개시 시 연령 및 BGV를 기반으로 무작위 배정된다:

[0263] **그룹 1:** 이소타입 주사 i.v., q.d., 1일차 내지 3일차 + 대조군 사료 1일차부터 연구 종료까지 (이소타입/비히클)

[0264] **그룹 2:** 이소타입 주사 i.v., q.d., 1일차 내지 3일차 + 화합물 (0.6 mg/g 사료)이 부가된 사료 1일차부터 연구 종료까지 (이소타입/화합물)

[0265] **그룹 3:** 항-CD3 항체 (30 μg), i.v., q.d., 1일차 내지 3일차 + 대조군 사료 1일차부터 연구 종료까지 (항-CD3/비히클)

[0266] **그룹 4:** 항-CD3 항체 (30 μg), i.v., q.d., 1일차 내지 3일차 + 항-CXCL10 항체 (100 μg), i.p., 4일차 내지 19일차 (2일/3일마다 투여, 총 8회 투여) + 대조군 사료 1일차부터 연구 종료까지 (항-CD3 /항-CXCL10)

[0267] **그룹 5:** 항-CD3 항체 (30 μg), i.v., q.d., 1일차 내지 3일차 + 화합물 (0.6 mg/g 사료)이 부가된 사료 1일차부터 연구 종료까지 (항-CD3/화합물)

[0268] BGV는 주간 기준으로 평가되고, 이소타입/대조군 사료-처치 마우스 (그룹 1) 및 상이한 치료를 받은 마우스 간에 비교된다. 각 마우스에 대해서 실험은 개별 마우스가 40주령에 도달할 때 종료된다.

[0269] 이 실험은 화합물의 첨가가 항-CD3 항체 단일요법 치료에 부가적인 이득을 보이는지 여부 및 항-CD3 항체와 화합물의 병용이 항-CD3 항체에 이어서 항-CXCL10 항체의 병용보다 우수한지 여부를 확인하는데 적합하다.

[0270] 병용 효능 실험의 결과는 도 3 및 표 1에 표시된다. 화합물 및 항-CD3 항체는 치료 상황에서 단일요법으로서 투여되었고, BGV에 대해서 각각 최소 및 중간 정도 효능을 나타냈다 (도 3 및 표 1). 병용했을 경우, 2개 치료는 BGV에 대해 상승적 효능을 보였다 (도 3 및 표 1). 또한, 항-CD3 항체와 화합물의 병용 치료만이 각각의 단일요법과 대조적으로 연구 기간 동안 질환의 진행 (평균 BGV < 100%로 설정된 치료 개시 시 평균 BGV로 정의됨)을 유의하게 감소시켰고 반전시켰다 (도 4). 항-CD3 항체와 항-CXCL10 항체의 병용은 항-CD3 항체와 화합물의 병용에 비해 유의하게 덜 효과적이었다 (도 3 및 표 1).

[0271] **표 1: 40주령의 NOD 마우스에서 BGV에 대한 치료의 효과**

[0272] 표 1은 NOD 마우스에서 BGV에 대한 화합물 단일요법, 항-CD3 항체 단일요법, 그들의 병용, 및 항-CD3 항체와 항-CXCL10 항체의 병용의 치료적 효과를 보여준다. 데이터는 평균값 + SEM으로 표시된다. n = 14-17/그룹.

[0273]

치료 그룹	40 주령 시 BGV (mg/dL) (평균 ± SEM)	이소타입/비히클 그룹으로부터의 감소율%
그룹 1: 이소타입/비히클	592.8 ± 3.2	-
그룹 2: 이소타입/화합물	540.9 ± 35.4	9
그룹 3: 항-CD3/비히클	420.8 ± 55.0	29
그룹 4: 항-CD3/항-CXCL10	443.0 ± 52.2	25
그룹 5: 항-CD3/화합물	299.1 ± 54.4	50

[0274] 동일 연구의 하위 분석 결과는 도 5 및 표 2에 표시된다. 이러한 하위 분석에서, 치료 개시 시에 심각한 고혈당증 (300 mg/dL ≤ BGV ≤ 400 mg/dL로 정의)이 아닌 마우스만이 연구 결과에 포함되었다. 치료적 상황에서 단일요법으로서 투여된 화합물 및 항-CD3 항체는 BGV에 대해서 각각 최소 및 중간 정도 효능을 나타냈다 (도 5 및 표 2). 병용했을 때, 2개 치료는 BGV에 대해 상승적 효능을 보였다 (도 5 및 표 2). 중요한 것은, 각각 화합물 또는 항-CD3 단일요법으로 처치된 마우스의 86% 및 45%가 연구 기간 종료 시에 질환 진행을 보인 각각의 단일요법과 대조적으로, 항-CD3 항체와 화합물을 병용하여 처치된 NOD 마우스의 100%에서 T1D가 반전되었다 (도 6). 항-CD3 항체와 항-CXCL10 항체의 병용은 항-CD3 항체와 화합물의 병용에 비해서 유의하게 덜 효과적이었다 (도 5 및 도 6).

[0275] **표 2: 40주령의 비-중증 당뇨병 NOD 마우스에서 BGV에 대한 치료의 효과**

[0276] 표 2는 비-중증 당뇨병 NOD 마우스에서 BGV에 대한 화합물 단일요법, 항-CD3 항체 단일요법, 그들의 병용, 및 항-CD3 항체와 항-CXCL10 항체의 병용의 치료적 효과를 보여준다. 비-중증 고혈당증 (300 mg/dL ≤ BGV ≤ 400 mg/dL로 정의됨)이 존재하는 마우스만이 이러한 하위 연구 분석에 포함되었다. 데이터는 평균 값 + SEM으로 표시된다. n = 7-11/그룹.

[0277]

치료 그룹	40 주령 시 BGV (mg/dL) (평균 ± SEM)	이소타입/비히클 그룹으로부터의 감소율%
그룹 1: 이소타입/비히클	593.2 ± 4.8	-
그룹 2: 이소타입/화합물	517.3 ± 63.9	13
그룹 3: 항-CD3/비히클	354.0 ± 71.1	40
그룹 4: 항-CD3/항-CXCL10	410.0 ± 71.5	31
그룹 5: 항-CD3/화합물	171.6 ± 18.4	71

[0278] 3) 백반증 동물 모델에서 병용 효능 실험

[0279] 화합물 및 항-CD3 단일클론 항체의 단독 또는 병용의 효능은 B16F10 흑색종 세포의 일시적 접종 및 CD4+ 조절 T 세포의 고갈을 기반으로 하는 백반증의 마우스 모델에서 결정할 수 있다 (Chen et al. Cell Regeneration 2022, 11, 31). 항-CD3 (단일클론 아르메니아 햄스터 항-마우스 CD3ε 항체 145-2C11 F(ab')2 단편, 펩신 분해, BioXCell, 참조 번호 BE0001-1FAB 4294/0212) 및 화합물 및 하기 병용 효능 실험에 선택된 그들 용량은 T1D 동물 모델에서 효능을 입증하였다 (Christen et al. Clinical & Experimental Immunology 2023, doi: 10.1093/cei/uxad083). 하기 실험에서 대조군으로서 사용된 항-CD3 항체의 아르메니아 햄스터 F(ab')2 단편 이소타입 대조군은 BioXCell에서 수득하였다 (참조 번호 BE0091-FAB).

[0280] 암컷 C57BL/6 마우스는 피내로 $2x10^5$ B16F10 세포가 주사되었다 (0일차). 마우스는 항-CD4가 200 μg (클론

GK1.5, BioX Cell, Cat BE003-1)으로 4일차 및 10일차에 복강내로 주사된다. 종양을 11일 내지 12일에 제거하였고, 마우스는 항-PDL1 항체가 250 μg (clone 10F.9G2, BioX Cell, cat BE0101)으로 12일차, 14일차 및 17일차에 복강내로 주사된다.

[0281] 마우스는 탈색 징후가 발생되며, 다음과 같이 정의되는 털 탈색 정도를 평가하여 0 내지 6의 척도로 등급을 나누게 된다: 0 = 징후 없음, 1=백색털 존재, 2= 적어도 하나의 백색털 반점 >0.5cm, 3= 적어도 하나의 백색털 반점 >2 cm, 4= 적어도 하나의 백색털 반점 >3 cm, 5= 적어도 하나의 백색털 반점 >3 cm + 산재된 백색털, 및 6= 적어도 하나의 백색털 >3 cm + 신체의 넓은 부분에 백색털 (>30%). 세포 수준에서, CD8+ T 세포 및 멜라닌세포 손실을 포함한 면역 세포의 침윤은 유세포측정 및 조직학을 통해 모니터링된다.

[0282] 10-15마리의 마우스의 그룹은 19일차부터 시작하여, 치료적 상황에서 처치된다. 마우스는 하기 5개 치료 그룹으로 치료 개시 시 탈색 상태 및 체중을 기반으로 무작위 배정된다.

[0283] **그룹 1:** 건강한 마우스

[0284] **그룹 2:** 이소타입 주사 i.v., q.d., 19일차 내지 21일차 + 대조군 사료 19일차부터 연구 종료까지 (이소타입/비히클)

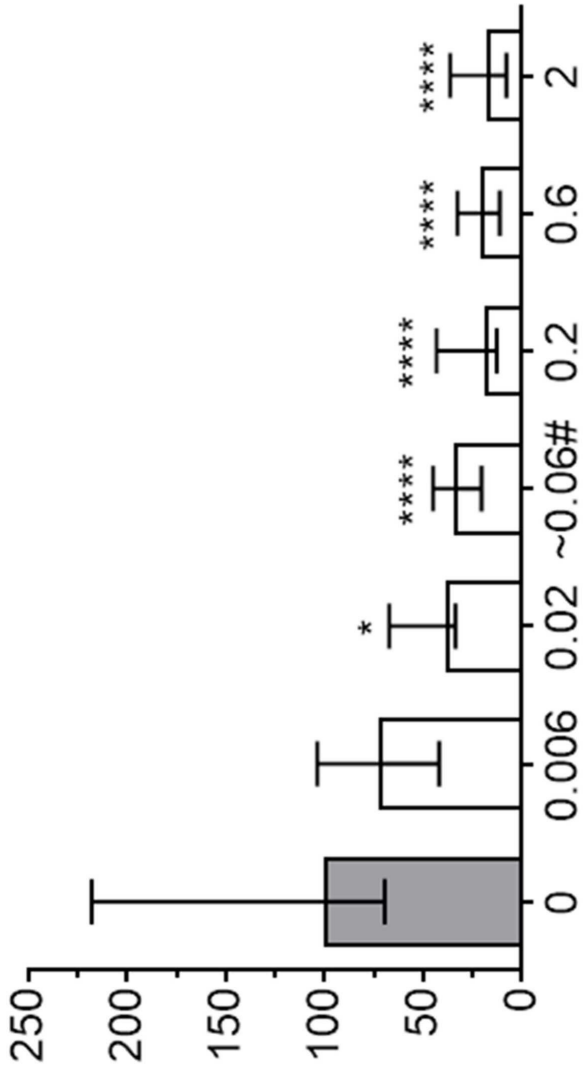
[0285] **그룹 3:** 이소타입 주사 i.v., q.d., 19일차 내지 21일차 + 화합물 (0.6 mg/g 사료)이 부가된 사료 19일차부터 연구 종료까지 (이소타입/화합물)

[0286] **그룹 4:** 항-CD3 항체 (3 μg), i.v., q.d., 19일차 내지 21일차 + 대조군 사료 19일차부터 연구 종료까지 (항-CD3/비히클)

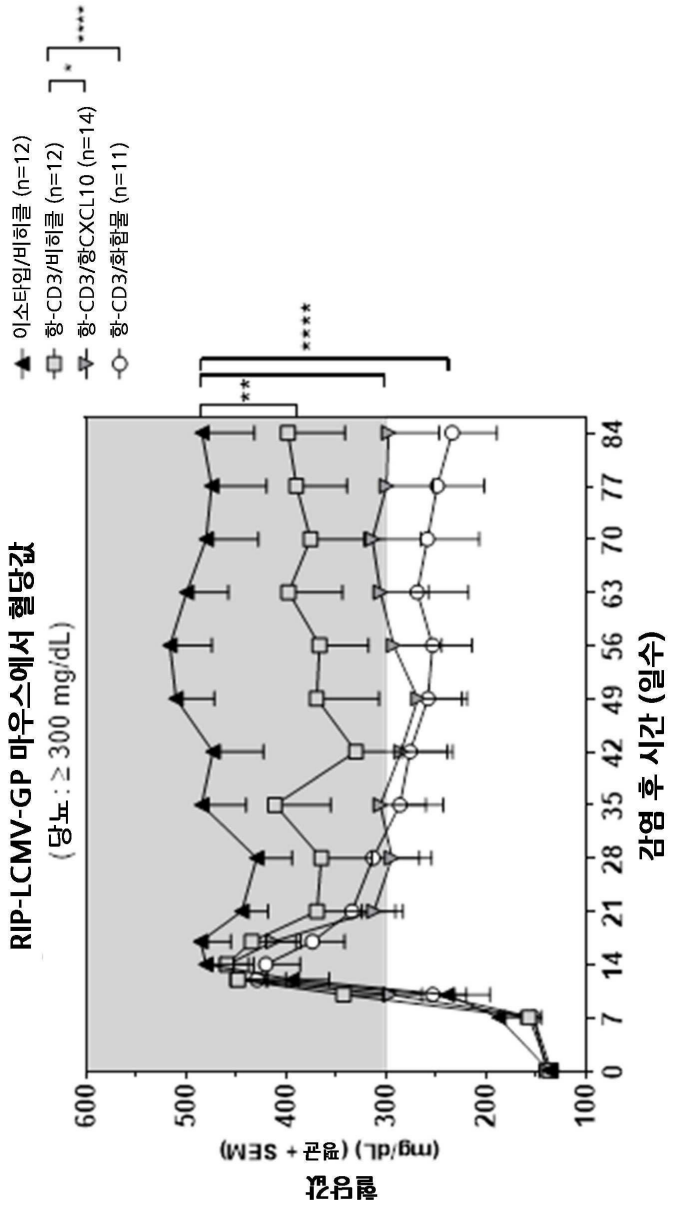
[0287] **그룹 5:** 항-CD3 항체 (3 μg), i.v., q.d., 19일차 내지 21일차 + 화합물 (0.6 mg/g 사료)이 부가된 사료 19일차부터 연구 종료까지 (항-CD3/화합물)

도면

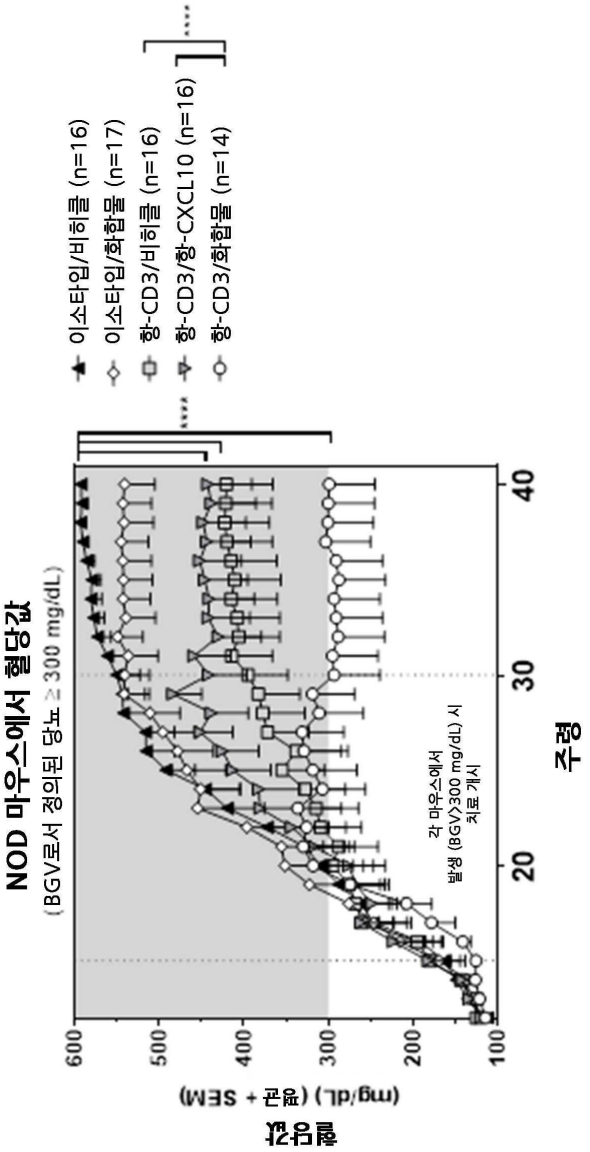
도면1



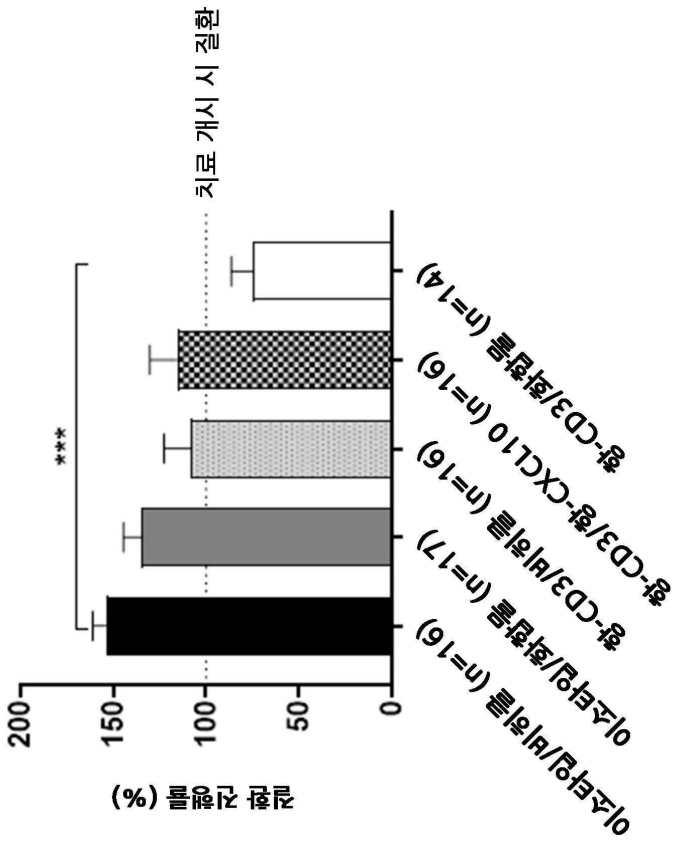
도면2


RIP-LCMV-GP 마우스에서 혈당값
(당뇨 : ≥ 300 mg/dL)
이소타입/비히클 (n=12)
항-CD3/비히클 (n=12)
항-CD3/항CXCL10 (n=14)
항-CD3/화합물 (n=11)
**
****
혈당값
(mg/dL) (평균 + SEM)
600
500
400
300
200
100
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
70
77
84
감염 후 시간 (일수)

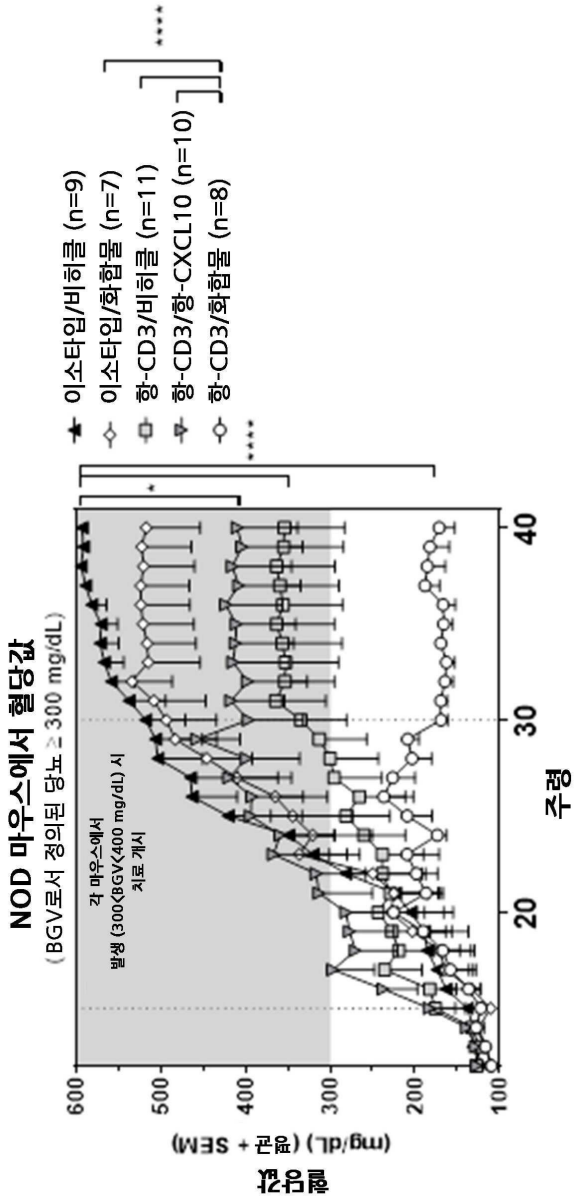
도면3


NOD 마우스에서 혈당값
(BGV로서 정의된 당뇨 ≥ 300 mg/dL)
이소타입/비히클 (n=16)
이소타입/화합물 (n=17)
항-CD3/비히클 (n=16)
항-CD3/항-CXCL10 (n=16)
항-CD3/화합물 (n=14)
각 마우스에서
발생 (BGV)>300 mg/dL) 시
치료 개시
혈당값
(mg/dL) (평균 + SEM)
600
500
400
300
200
100
20
30
40
주령

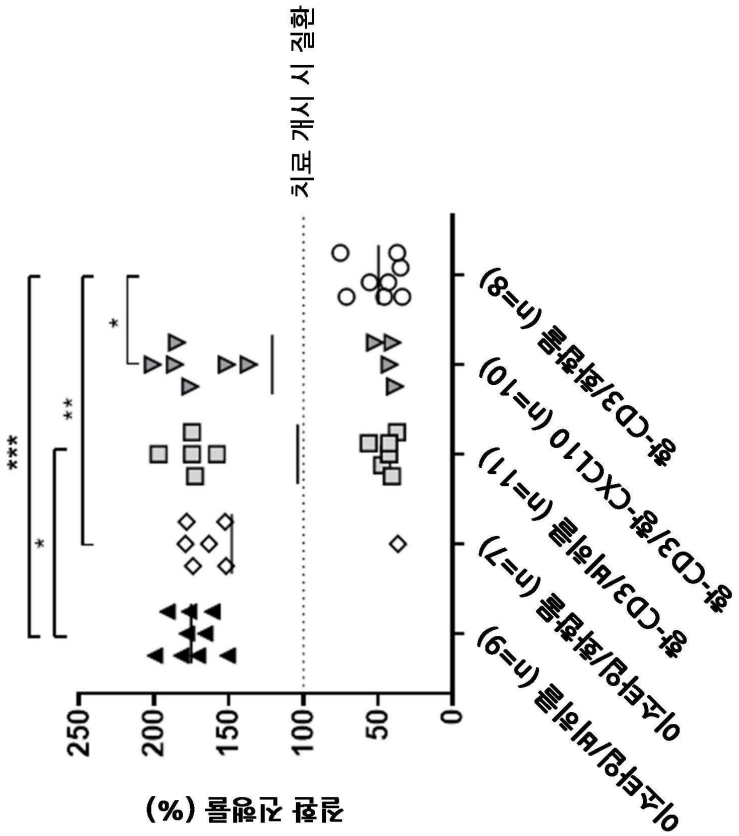
도면4


치료 개시 시 질환
***
200
150
100
50
0
질환 진행률 (%)
이스타입/비히클 (n=16)
이스타입/화합물 (n=16)
항-CD3/비히클 (n=17)
항-CD3/항-CXCL10 (n=16)
항-CD3/화합물 (n=16)

도면5


NOD 마우스에서 혈당값
(BGV로서 정의된 당뇨 ≥ 300 mg/dL)
각 마우스에서
발생 (300<BGV<400 mg/dL) 시
치료 개시
이소타입/비히클 (n=9)
이소타입/화합물 (n=7)
항-CD3/비히클 (n=11)
항-CD3/항-CXCL10 (n=10)
항-CD3/화합물 (n=8)
****
*
****
혈당값
(mg/dL) (평균 + SEM)
600
500
400
300
200
100
20
30
40
주령

도면6


치료 개시 시 질환
질환 진행률 (%)
250
200
150
100
50
0
이소타입/비히클 (n=9)
이소타입/화합물 (n=7)
항-CD3/비히클 (n=11)
항-CD3/항-CXCL10 (n=10)
항-CD3/화합물 (n=8)
***
**
*
*