	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0019296 (43) 공개일자 2014년02월14일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>G01N 33/15</i> (2006.01) <i>G01N 33/68</i> (2006.01) <i>A61K 38/00</i> (2006.01)		(71) 출원인 테바 파마슈티컬 인터스트리즈 리미티드 이스라엘 파타크-티크바 49131 피.오.박스 3190 바젤 스트리트 5
(21) 출원번호 10-2013-7012245		(72) 발명자 카스퍼, 로이드, 에이치. 미국, 버몬트주 05005, 노위치, 128 어퍼 파스투 레 로드 스미스, 재클린, 와이. 미국, 뉴햄프셔주 03766, 레바논, 37 웰링턴 서클
(22) 출원일자(국제) 2011년10월10일 심사청구일자 없음		(74) 대리인 손민
(85) 번역문제출일자 2013년05월10일		
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/055588		
(87) 국제공개번호 WO 2012/051106 국제공개일자 2012년04월19일		
(30) 우선권주장 61/391,968 2010년10월11일 미국(US)		

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 **글라티라머 아세테이트에 대한 임상 반응의 예측성 바이오마커로서의 사이토카인 바이오마커**

(57) 요약

본 발명은 글라티라머 아세테이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물로 다발성 경화증 또는 다발성 경화증과 일치하는 단일 임상 발작(attack)으로 고통받는 인간 개체를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 이 방법은 인간 개체의 혈액 내에서 IL-17 농도, TNF- α 농도, IL-2 농도 및 IFN- γ 농도, 또는 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 바이오마커를 평가함으로써, 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자인지 여부를 결정하는 단계 및 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 경우에만 인간 개체에게 글라티라머 아세테이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 단계를 포함하는 글라티라머 아세테이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물로 다발성 경화증 또는 다발성 경화증과 일치하는 단일 임상 발작(attack)으로 고통받는 인간 개체를 치료하기 위한 방법:

- a) 인간 개체의 혈액 내에서 IL-17 농도, TNF- α 농도, IL-2 농도 및 IFN- γ 농도 또는 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 바이오마커를 평가함으로써, 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자인지 여부를 결정하는 단계; 및
- b) 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 경우에만, 상기 인간 개체에게 글라티라머 아세테이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 투여하는 단계.

청구항 2

제1항에 있어서, 글라티라머 아세테이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 투여하는 단계는 매번 피하 주사하는 사이에 적어도 하루를 포함하는 7일의 기간에 걸쳐서 약학 조성물을 3회 피하 주사로 인간 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 약학 조성물이 20 mg의 글라티라머 아세테이트를 포함하는 0.5 ml 수성 용액의 단위 투여량인 것인 방법.

청구항 4

다발성 경화증 또는 다발성 경화증과 일치하는 단일 임상 발작으로 고통받는 인간 개체에서 글라티라머 아세테이트 요법에 대한 임상 반응성을 예측하기 위한 방법으로, 상기 방법이 인간 개체의 혈액 내에서 IL-17 농도, TNF- α 농도, IL-2 농도 및 IFN- γ 농도, 또는 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 바이오마커를 평가하고, 글라티라머 아세테이트에 대한 임상적 반응성을 예측하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 글라티라머 아세테이트 요법이 매번 피하 주사하는 사이에 적어도 하루를 포함하는 7일의 기간에 걸쳐서 글라티라머 아세테이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 3회 피하 주사로 인간 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 약학 조성물이 20 mg의 글라티라머 아세테이트를 포함하는 0.5 ml 수성 용액의 단위 투여량인 것인 방법.

청구항 7

하기 단계를 포함하는 다발성 경화증 또는 다발성 경화증과 일치하는 단일 임상 발작으로 고통받는 인간 개체를 치료하기 위한 방법:

- a) 글라티라머 아세테이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물의 치료량을 인간 개체에게

투여하는 단계;

b) 인간 개체의 혈액 내에서 IL-17 농도, TNF- α 농도, IL-2 농도 및 IFN- γ 농도, 또는 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 바이오마커를 평가함으로써, 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자인지 여부를 결정하는 단계; 및

c) 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 경우 약학 조성물을 계속 투여하거나, 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인되지 않은 경우 인간 개체에게 약학 조성물을 투여하는 것을 변경하는 단계.

청구항 8

제7항에 있어서, 인간 개체에게 글라티라머 아세테이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물의 치료량을 인간 개체에게 투여하는 단계는 매번 피하 주사하는 사이에 적어도 하루를 포함하는 7일의 기간에 걸쳐서 약학 조성물을 3회 피하 주사로 인간 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, 약학 조성물이 20 mg의 글라티라머 아세테이트를 포함하는 0.5 ml 수성 용액의 단위 투여량인 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, IL-17 농도, TNF- α 농도, IL-2 농도 및 IFN- γ 농도, 또는 이들의 조합이 PBMC 상청액 농도인 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, IL-17 농도, TNF- α 농도, IL-2 농도 및 IFN- γ 농도, 또는 이들의 조합이 사전치료시 관찰되는 것인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, IL-17 농도, TNF- α 농도, IL-2 농도 및 IFN- γ 농도, 또는 이들의 조합이 글라티라머 아세테이트의 제1 투여 후 2개월 째에 관찰되는 것인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 경우, 그 이후에 인간 개체에게 단일요법으로서 글라티라머 아세테이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물이 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인되지 않는 경우, 그 이후에 인간 개체에게 글라티라머 아세테이트가 아닌 다발성 경화증 약물 투여되는 것인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 바이오마커가 IL-17 농도인 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 바이오마커가 IL-17(A) 농도인 것인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 바이오마커가 TNF- α 농도인 것인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 바이오마커가 TNF- γ 농도인 것인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 바이오마커가 IL-2 농도인 것인 방법.

청구항 20

제15항 또는 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 120 pg/ml를 초과하거나 이와 동일한 IL-17 농도 또는 IL-17(A) 농도가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 인간 개체와 관련되는 것인 방법.

청구항 21

제17항에 있어서, 20000 pg/ml를 초과하거나 이와 동일한 TNF- α 농도가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 인간 개체와 관련되는 것인 방법.

청구항 22

제18항에 있어서, 6000 pg/ml를 초과하거나 이와 동일한 TNF- γ 농도가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 인간 개체와 관련되는 것인 방법.

청구항 23

제19항에 있어서, 30000 pg/ml를 초과하거나 이와 동일한 IL-2 농도가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 인간 개체와 관련되는 것인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 개체가 미치료(naive) 환자인 것인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 개체가 이전에 글라티라머 아세테이트 외에 다발성 경화증 약물이 투여되었던 것인 방법.

명세서

기술분야

- [0001] 본 발명은 글라티라머 아세테이트에 대한 임상 반응의 예측성 바이오마커로서의 사이토카인 바이오마커에 관한 것이다.
- [0002] 본 출원은 그 내용이 본 명세서에 참고로 포함되는, 2010년 10월 11일자로 출원된 미국 가출원 제 61/391,968호의 우선권을 주장하며, 이의 전체 내용은 참조로 본 명세서에 포함된다.
- [0003] 본 출원을 통하여, 다양한 간행물이 괄호 안에 그의 온전한 인용에 의해 참조 된다. 이들 전체 내에 이들 간행물의 기재는 본 발명이 속하는 분야의 기술 수준을 더욱 온전히 기술하기 위하여 본 출원 내에 참조로서 본 명세서에 포함된다.

배경기술

- [0004] 다발성 경화증(MS)은 재발-이장성(relapsing-remitting; RR) 또는 진행성 경과 중 하나를 갖는 신경 악화 및 장애로 이어지는 중추신경계(CNS)의 만성, 심신 쇠약성 자가면역 질환이다. 초기 진단 시점에서, RRMS는 임상 안정성의 다양한 회복 및 기간을 수반하는, 신경 장애(재발)의 예측불가능한 급성 에피소드를 특징으로 하는 질환의 가장 통상적인 형태이다(1). RRMS 환자의 대다수는 중첩된 재발과 함께 또는 중첩된 재발 없이 결국 2차 진행성(SP) 질환이 발생한다. 대략 15%의 환자에서 개시부터 그의 신경 기능의 지속된 악화가 발생하며; 이 형태는 1차 진행성(PP) MS로 불린다. 단일 임상 사건(임상적 독립 증후군 또는 "CIS")을 겪었고 맥도널드 기준(McDonald's criteria)에 따른 후속적인 자기 공명 영상(MRI) 스캔 상에 병변 파종(dissemination)을 보이는 환자는 재발성 MS를 갖는 것으로서 또한 고려된다(2).
- [0005] 전 세계적으로 상당히 다양한 출현율을 가진, MS는 젊은 성인에서 만성 신경 장애의 가장 흔한 원인이다(3,4). Anderson et al.은 1990년 미국에서 MS를 가진 것으로 의사가 진단한 환자가 약 350,000명(대략 100,000명 인구 당 140명)이었다고 추정하였다(5). 전 세계적으로 약 250만명의 개인이 영향을 받는 것으로 추정된다(6). 일반적으로, 전 세계적으로 MS의 출현율 및 발생 정도는 증가하는 경향이지만, 이 경향에 대한 이유는 완전히 이해되지 않고 있다(5).
- [0006] 현재의 치료적 접근은 i) 대증(symptomatic) 요법 ii) 코르티코스테로이드로 급성 재발의 치료 및 iii) 질환의 경로를 변경하는 것을 목적으로 하는 치료로 구성된다. 현재 승인된 요법은 질환의 염증 과정을 표적한다. 그들 중 대부분은 면역조절제로서 작용하는 것으로 고려되지만 그 작용의 기전은 완전히 설명되지 않고 있다. 면역억제제 또는 세포독성제가 또한 통상 요법의 실패 후에 일부 환자에서 사용된다. MS 내의 이의 작용 기전이 일반적으로 이의 면역조절 효과, 전-염증성 작용의 길항화 및 억제 세포 유도에 공헌하는, 사이토카인 인터페론 베타(IFNB)의 유도체인 베타세론®(BETASERON®), 아보넥스®(AVONEX®) 및 레비프®(REBIF®)를 포함하는, 일부 약제가 승인되었고 RR-MS의 치료를 위해 효과적인 것으로서 임상적으로 규명되었다(7). MS의 치료를 위한 다른 승인된 약물은 미톡산트론(Mitoxantrone) 및 나탈리주맙(Natalizumab)을 포함한다.
- [0007] 글라티라머 아세테이트
- [0008] 글라티라머 아세테이트(GA)는 RRMS를 앓는 환자의 재발 빈도의 감소를 위해 지시된 시판 제품인 코팍손®(Copaxone®) 내의 활성 물질이다. RR-MS에서 재발률 및 장애 축적을 감소시키는 이의 유효성은 다른 이용가능한 면역조절 치료의 것에 대응할만하다(8,9,10). 글라티라머 아세테이트는 4가지의 천연적으로 발생하는 아미노산인 L-글루탐산, L-알라닌, L-티로신 및 L-라이신을 함유하는 합성 폴리펩티드의 아세테이트 염으로 구성된다. 글라티라머 아세테이트의 평균 분자량은 5,000 내지 9,000 달톤이다. 1일 표준 투여량인 20 mg에서, GA는 일반적으로 잘 용인되지만, 이 약물에 대한 반응은 다양하다. 다양한 임상 시험에서, GA는 RR-MS를 앓는 환자의 재발률 및 장애의 진행을 감소시켰다. GA의 치료적 효과는 다양한 임상 센터로부터의 자기 영상 공명법(MRI) 발견의 결과에 의해 뒷받침되지만(11), GA 치료에 대한 반응의 입증된 예측성 바이오마커는 존재하지 않는다.

[0009] GA의 가능한 초기 작용 방식은 MHC 분자에의 결합 및 T 세포에 대한 그들의 제시에 대한 다양한 미엘린 항원과의 결과적인 경쟁과 관련된다(12). 그의 작용 방식의 추가적인 양태는 아마도 뇌로 이동하고 *인 시추(in situ)* 방관자 억제에 이르게 할 수 있는 T 헬퍼 2(Th2) 유형 세포의 강한 유도이다(13). MS에서 GA 치료가 GA와 교차-반응성 미엘린 항원 둘 모두에 대하여 우세한 Th2 표현형을 가진 GA-특이적 T 세포의 유도를 초래하는 것으로 나타났다(13,14). 추가로, IL-10와 같은 항-염증성 사이토카인 및 전환 성장 인자-베타(TGF- β)와 함께 뇌-유래 신경 영양 인자(BDNF)를 발현하기 위한 GA-특이적 침윤 세포의 능력은 EAE에서 GA의 치료적 효과와 관련되는 것으로 보인다(15,16,17).

[0010] GA를 활용한 임상 경험은 완료 및 진행 중인 임상 시험과 시판 후 경험으로부터 얻어진 정보로 구성된다. 임상 프로그램은 20 mg/일의 GA로 치료된 RRMS 개체에서 세가지 이중-맹검, 위약-제어된 연구를 포함한다(18,19,20). 위약과 비교할 때, 재발 숫자의 현저한 감소가 나타났다. 가장 큰 제어 연구에서, 재발률은 위약 하에서 1.98로부터 GA 20 mg 하에서 1.34로 32% 감소하였다. GA 20 mg은 또한 RRMS와 관련된 MRI 매개변수에 대해 위약보다 이로운 효과가 증명되었다. 9개월의 치료에 걸친 Gd-증강성 병변의 중앙값 누적 숫자(위약 하의 17개 병변과 비교할 때 20 mg 군에서 11개 병변)의 유의미한 효과가 증명되었다.

[0011] GA를 활용한 임상 프로그램은 또한 만성-진행성 MS 개체에서 하나의 이중-맹검 연구(21), 1차 진행성 환자에서 하나의 이중-맹검 위약-조절 연구(22), CIS 환자에서 하나의 이중-맹검 위약-조절 연구(23) 및 대부분 RRMS에서의 수많은 개방-표지 및 동정적 사용 연구를 포함한다. GA의 임상적 사용은 최근 문헌에서 광범위하게 검토되고 발표되고 있다(24,25,26,27).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 재발성 MS를 앓는 이들의 치료적 관리를 위해 중요한 도구는 치료 성공의 가능성을 결정하는 능력이다. GA에 대하여 반응할 그러한 개인의 확인은 쉽지가 않았다. MS의 증가에 대한 치료적 옵션으로서, 요법, 구체적으로 GA에 누가 우호적으로 반응할 것인지를 결정할 수 있는 중요성이 유의미하게 증가 되고 있다.

과제의 해결 수단

[0013] 본 발명은 글라티라머 아세테이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물로 다발성 경화증 또는 다발성 경화증과 일치하는 단일 임상 발작(attack)으로 고통받는 인간 개체를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 이 방법은 인간 개체의 혈액 내에서 IL-17 농도, TNF- α 농도, IL-2 농도 및 IFN- γ 농도, 또는 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 바이오마커를 평가함으로써, 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자인지 여부를 결정하는 단계 및 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 경우에만 인간 개체에게 글라티라머 아세테이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0014] 본 발명은 또한 다발성 경화증 또는 다발성 경화증과 일치하는 단일 임상 발작으로 고통받는 인간 개체에서 글라티라머 아세테이트 요법에 대한 임상 반응성을 예측하기 위한 방법을 제공하며, 이 방법은 인간 개체의 혈액 내에서 IL-17 농도, TNF- α 농도, IL-2 농도 및 IFN- γ 농도, 또는 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 바이오마커를 평가하고, 이에 따라 글라티라머 아세테이트에 대한 임상적 반응성을 예측하는 단계를 포함한다.

[0015] 본 발명은 또한 하기 단계를 포함하는 다발성 경화증 또는 다발성 경화증과 일치하는 단일 임상 발작으로 고통받는 인간 개체를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 이 방법은 글라티라머 아세테이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물의 치료량을 인간 개체에게 투여하는 단계, 인간 개체의 혈액 내에서 IL-17 농도, TNF- α 농도, IL-2 농도 및 IFN- γ 농도, 또는 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 바이오마커를 평가함으로써, 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자인지 여부를 결정하는 단계, 및 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 경우 약학 조성물을 계속 투여하거나, 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인되지 않은 경우 인간 개체에게 약학 조성물을 투여하는 것을 변경하는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0016] 도 1a: GA로 치료한 반응자의 EDSS 점수를 보여주는 시간선(time line).
- 도 1b: GA로 치료한 비-반응자의 EDSS 점수를 보여주는 시간선.
- 도 2a: 기저선 및 GA 치료 후 2개월 쯤에 반응자의 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에 의해 분비된 사이토카인 수준.
- 도 2b: 기저선 및 GA 치료 후 2개월 쯤에 비-반응자의 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에 의해 분비된 사이토카인 수준.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0017] 본 발명은 글라티라머 아세테이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물로 다발성 경화증 또는 다발성 경화증과 일치하는 단일 임상 발작으로 고통받는 인간 개체를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 이 방법은 인간 개체의 혈액 내에서 IL-17 농도, TNF- α 농도, IL-2 농도 및 IFN- γ 농도, 또는 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 바이오마커를 평가함으로써, 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자인지 여부를 결정하는 단계 및 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 경우에만 인간 개체에게 글라티라머 아세테이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0018] 일 구현예에서, 글라티라머 아세테이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 투여하는 단계는 매번 피하 주사하는 사이에 적어도 하루를 포함하는 7일의 기간에 걸쳐서 약학 조성물을 3회 피하 주사로 인간 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0019] 일 구현예에서, 약학 조성물은 20 mg의 글라티라머 아세테이트를 포함하는 0.5 ml 수성 용액의 단위 투여량이다.
- [0020] 일 구현예에서, IL-17 농도, TNF- α 농도, IL-2 농도 및 IFN- γ 농도, 또는 이들의 조합은 PBMC 상청액 농도이다.
- [0021] 일 구현예에서, IL-17 농도, TNF- α 농도, IL-2 농도 및 IFN- γ 농도, 또는 이들의 조합은 사전치료시 관찰된다.
- [0022] 일 구현예에서, IL-17 농도, TNF- α 농도, IL-2 농도 및 IFN- γ 농도, 또는 이들의 조합은 글라티라머 아세테이트의 제1 투여 후 2개월 쯤에 관찰된다.
- [0023] 일 구현예에서, 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 경우, 인간 개체는 이후에 단일요법으로서 글라티라머 아세테이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물이 투여된다.
- [0024] 일 구현예에서, 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 경우, 인간 개체는 이후에 글라티라머 아세테이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물이 투여되며, 인간 개체는 또한 이후에 글라티라머 아세테이트가 아닌 다른 다발성 경화증 약물이 투여된다. 추가적인 구현예에서, 다발성 경화증 약물은 인터페론, 미톡산트론 및 나탈리주맙으로부터 선택된다.
- [0025] 일 구현예에서, 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인되지 않은 경우, 인간 개체는 이후에 글라티라머 아세테이트가 아닌 다발성 경화증 약물이 투여된다.
- [0026] 일 구현예에서, 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인되지 않은 경우, 인간 개체는 이후에 글라티라머 아세테이트가 아닌 다발성 경화증 약물이 투여되고, 인간 개체는 이후에 글라티라머 아세테이트가 투여되지 않는다.
- [0027] 일 구현예에서, 다발성 경화증 약물은 인터페론, 미톡산트론 및 나탈리주맙으로부터 선택된다.
- [0028] 일 구현예에서, 바이오마커는 IL-17 농도이다.
- [0029] 일 구현예에서, 바이오마커는 IL-17(A) 농도이다. 추가적인 구현예에서, 120 pg/ml를 초과하거나 이와 동일한 IL-17 농도 또는 IL-17(A) 농도는 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 인간 개체와 관련된다.
- [0030] 일 구현예에서, 바이오마커는 TNF- α 농도이다. 추가적인 구현예에서, 20000 pg/ml를 초과하거나 이와 동일한 TNF- α 농도는 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 인간 개체와 관련된다.

- [0031] 일 구현예에서, 바이오마커는 TNF- γ 농도이다. 추가적인 구현예에서, 6000 pg/ml를 초과하거나 이와 동일한 TNF- γ 농도는 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 인간 개체와 관련된다.
- [0032] 일 구현예에서, 바이오마커는 IL-2 농도이다. 추가적인 구현예에서, 30000 pg/ml를 초과하거나 이와 동일한 IL-2 농도가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 인간 개체와 관련된다.
- [0033] 일 구현예에서, 인간 개체는 미치료(naive) 환자이다.
- [0034] 일 구현예에서, 인간 개체는 이전에 글라티라머 아세테이트 외에 다발성 경화증 약물이 투여되었다. 추가적인 구현예에서, 이전에 투여된 다발성 경화증 약물은 인터페론, 미톡산트론 및 나탈리주맙으로부터 선택된다.
- [0035] 본 발명은 또한 다발성 경화증 또는 다발성 경화증과 일치하는 단일 임상 발작으로 고통받는 인간 개체에서 글라티라머 아세테이트 요법에 대한 임상 반응성을 예측하기 위한 방법을 제공하며, 이 방법은 인간 개체의 혈액 내에서 IL-17 농도, TNF- α 농도, IL-2 농도 및 IFN- γ 농도, 또는 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 바이오마커를 평가하고, 글라티라머 아세테이트에 대한 임상적 반응성을 예측하는 단계를 포함한다.
- [0036] 일 구현예에서, 글라티라머 아세테이트 요법은 매번 피하 주사하는 사이에 적어도 하루를 포함하는 7일의 기간에 걸쳐서 글라티라머 아세테이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 3회 피하 주사로 인간 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 추가적인 구현예에서, 약학 조성물은 20 mg의 글라티라머 아세테이트를 포함하는 0.5 ml 수성 용액의 단위 투여량이다.
- [0037] 일 구현예에서, IL-17 농도, TNF- α 농도, IL-2 농도 및 IFN- γ 농도, 또는 이들의 조합은 PBMC 상청액 농도이다.
- [0038] 일 구현예에서, IL-17 농도, TNF- α 농도, IL-2 농도 및 IFN- γ 농도, 또는 이들의 조합은 사전치료를 관찰된다.
- [0039] 일 구현예에서, IL-17 농도, TNF- α 농도, IL-2 농도 및 IFN- γ 농도, 또는 이들의 조합은 글라티라머 아세테이트의 제1 투여 후 2개월 후에 관찰된다.
- [0040] 일 구현예에서, 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 경우, 인간 개체는 이후에 단일요법으로서 글라티라머 아세테이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물이 투여된다.
- [0041] 일 구현예에서, 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 경우, 인간 개체는 이후에 글라티라머 아세테이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물이 투여되며, 인간 개체는 또한 이후에 글라티라머 아세테이트가 아닌 다른 다발성 경화증 약물이 투여된다. 추가적인 구현예에서, 다발성 경화증 약물은 인터페론, 미톡산트론 및 나탈리주맙으로부터 선택된다.
- [0042] 일 구현예에서, 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인되지 않은 경우, 인간 개체는 이후에 글라티라머 아세테이트가 아닌 다발성 경화증 약물이 투여된다.
- [0043] 일 구현예에서, 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인되지 않은 경우, 인간 개체는 이후에 글라티라머 아세테이트가 아닌 다발성 경화증 약물이 투여되고, 인간 개체는 이후에 글라티라머 아세테이트가 투여되지 않는다.
- [0044] 일 구현예에서, 다발성 경화증 약물은 인터페론, 미톡산트론 및 나탈리주맙으로부터 선택된다.
- [0045] 일 구현예에서, 바이오마커는 IL-17 농도이다.
- [0046] 일 구현예에서, 바이오마커는 IL-17(A) 농도이다. 추가적인 구현예에서, 120 pg/ml를 초과하거나 이와 동일한 IL-17 농도 또는 IL-17(A) 농도는 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 인간 개체와 관련된다.
- [0047] 일 구현예에서, 바이오마커는 TNF- α 농도이다. 추가적인 구현예에서, 20000 pg/ml를 초과하거나 이와 동일한 TNF- α 농도는 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 인간 개체와 관련된다.
- [0048] 일 구현예에서, 바이오마커는 TNF- γ 농도이다. 추가적인 구현예에서, 6000 pg/ml를 초과하거나 이와 동일한 TNF- γ 농도는 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 인간 개체와 관련된다.
- [0049] 일 구현예에서, 바이오마커는 IL-2 농도이다. 추가적인 구현예에서, 30000 pg/ml를 초과하거나 이와 동일한 IL-2 농도가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 인간 개체와 관련된다.

- [0050] 일 구현예에서, 인간 개체는 미치료 환자이다.
- [0051] 일 구현예에서, 인간 개체는 이전에 글라티라머 아세테이트 외에 다발성 경화증 약물이 투여되었다. 추가적인 구현예에서, 이전에 투여된 다발성 경화증 약물은 인터페론, 미톡산트론 및 나탈리주맙으로부터 선택된다.
- [0052] 본 발명은 또한 하기 단계를 포함하는 다발성 경화증 또는 다발성 경화증과 일치하는 단일 임상 발작으로 고통 받는 인간 개체를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 이 방법은 글라티라머 아세테이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물의 치료량을 인간 개체에게 투여하는 단계, 인간 개체의 혈액 내에서 IL-17 농도, TNF- α 농도, IL-2 농도 및 IFN- γ 농도, 또는 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 바이오마커를 평가함으로써, 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자인지 여부를 결정하는 단계, 및 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 경우 약학 조성물을 계속 투여하거나, 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인되지 않은 경우 인간 개체에게 약학 조성물을 투여하는 것을 변경하는 단계를 포함한다.
- [0053] 일 구현예에서, 글라티라머 아세테이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물의 치료량을 인간 개체에게 투여하는 단계는 매번 피하 주사하는 사이에 적어도 하루를 포함하는 7일의 기간에 걸쳐서 약학 조성물을 3회 피하 주사로 인간 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0054] 일 구현예에서, 약학 조성물은 20 mg의 글라티라머 아세테이트를 포함하는 0.5 ml 수성 용액의 단위 투여량이다.
- [0055] 일 구현예에서, IL-17 농도, TNF- α 농도, IL-2 농도 및 IFN- γ 농도, 또는 이들의 조합은 PBMC 상청액 농도이다.
- [0056] 일 구현예에서, IL-17 농도, TNF- α 농도, IL-2 농도 및 IFN- γ 농도, 또는 이들의 조합은 사전치료를 관찰된다.
- [0057] 일 구현예에서, IL-17 농도, TNF- α 농도, IL-2 농도 및 IFN- γ 농도, 또는 이들의 조합은 글라티라머 아세테이트의 제1 투여 후 2개월 후에 관찰된다.
- [0058] 일 구현예에서, 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 경우, 인간 개체는 이후에 단일요법으로서 글라티라머 아세테이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물이 투여된다.
- [0059] 일 구현예에서, 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 경우, 인간 개체는 이후에 글라티라머 아세테이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물이 투여되며, 인간 개체는 또한 이후에 글라티라머 아세테이트가 아닌 다른 다발성 경화증 약물이 투여된다. 추가적인 구현예에서, 다발성 경화증 약물은 인터페론, 미톡산트론 및 나탈리주맙으로부터 선택된다.
- [0060] 일 구현예에서, 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인되지 않은 경우, 인간 개체는 이후에 글라티라머 아세테이트가 아닌 다발성 경화증 약물이 투여된다.
- [0061] 일 구현예에서, 인간 개체가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인되지 않은 경우, 인간 개체는 이후에 글라티라머 아세테이트가 아닌 다발성 경화증 약물이 투여되고, 인간 개체는 이후에 글라티라머 아세테이트가 투여되지 않는다.
- [0062] 일 구현예에서, 다발성 경화증 약물은 인터페론, 미톡산트론 및 나탈리주맙으로부터 선택된다.
- [0063] 일 구현예에서, 바이오마커는 IL-17 농도이다.
- [0064] 일 구현예에서, 바이오마커는 IL-17(A) 농도이다. 추가적인 구현예에서, 120 pg/ml를 초과하거나 이와 동일한 IL-17 농도 또는 IL-17(A) 농도는 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 인간 개체와 관련된다.
- [0065] 일 구현예에서, 바이오마커는 TNF- α 농도이다. 추가적인 구현예에서, 20000 pg/ml를 초과하거나 이와 동일한 TNF- α 농도는 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 인간 개체와 관련된다.
- [0066] 일 구현예에서, 바이오마커는 TNF- γ 농도이다. 추가적인 구현예에서, 6000 pg/ml를 초과하거나 이와 동일한 TNF- γ 농도는 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 인간 개체와 관련된다.
- [0067] 일 구현예에서, 바이오마커는 IL-2 농도이다. 추가적인 구현예에서, 30000 pg/ml를 초과하거나 이와 동일한 IL-2 농도가 글라티라머 아세테이트 반응자로서 확인된 인간 개체와 관련된다.
- [0068] 일 구현예에서, 인간 개체는 미치료 환자이다.

[0069] 일 구현예에서, 인간 개체는 이전에 글라티라머 아세테이트 외에 다발성 경화증 약물이 투여되었다. 추가적인 구현예에서, 이전에 투여된 다발성 경화증 약물은 인터페론, 미톡산트론 및 나탈리주맙으로부터 선택된다.

[0070] **정의**

[0071] 다발성 경화증의 형태:

[0072] 다음과 같이 MS의 5가지 뚜렷한 질환 및/또는 유형이 있다:

- [0073] 1) 양성 다발성 경화증;
- [0074] 2) 재발-이장성 다발성 경화증(RRMS);
- [0075] 3) 2차 진행성 다발성 경화증(SPMS);
- [0076] 4) 진행성 재발 다발성 경화증(PRMS); 및
- [0077] 5) 1차 진행성 다발성 경화증 (PPMS).

[0078] 양성 다발성 경화증은 최초 발병 후 10-15년 동안 지속적인 장애가 없고 질환 진행이 없는, 완전한 회복을 가지는, 1-2회의 악화를 특징으로 하는 후향적 진단이다. 그러나, 양성 다발성 경화증은 다른 형태의 다발성 경화증으로 진행될 수 있다.

[0079] RRMS로 고통받는 환자는 산발적인 악화 또는 재발, 뿐만 아니라 완화의 시기를 경험한다. 신경돌기의 손실의 병변 및 증거는 RRMS를 앓는 환자에 대한 MRI 상에 가시화될 수 있거나 가시화되지 않을 수 있다.

[0080] SPMS는 RRMS로부터 발달할 수 있다. SPMS로 고통받는 환자는 재발, 완화 동안에 회복 정도의 저하, RRMS 환자보다 드문 완화 및 더 확연한 신경 결손을 갖는다. 뇌량, 정중선 중추(midline center) 및 척수의 위축의 마커인, 확장된 심실은 SPMS를 앓는 환자의 MRI 상에서 가시적이다.

[0081] PPMS는 뚜렷한 발작 또는 완화 없이 신경 결손의 증가가 꾸준히 진행되는 것을 특징으로 한다. 뇌의 병변, 척수 손상의 확산 및 신경돌기 손실의 증거는 PPMS를 앓는 환자의 MRI 상에 분명하다. PPMS는 완화 없이 증가하는 신경 결손의 과정에 따라 진행되는 동안 급성 악화의 기간을 갖는다. 병변은 PRMS로 고통받는 환자의 MRI 상에 분명하다(28).

[0082] 임상적 독립 증후군(CIS)은 시신경염, 뇌 줄기 증상, 및 부분적 척수염과 같은 MS와 양립할 수 있는 단일 단발 징후적 발작이다. 2차 임상 발작을 경험하는 CIS를 앓는 환자는 일반적으로 임상적으로 뚜렷한 다발성 경화증(CDMS)을 갖는 것으로 여겨진다. CIS를 앓고 MRI 병변을 가진 환자의 80 퍼센트 이상은 MS가 발생하는 반면, 대략 20 퍼센트는 자가-제한적 과정을 갖는다(29,30). MS와 일치하는 단일 임상 발작을 경험하는 환자는 임상적으로 뚜렷한 다발성 경화증의 발생 이전에 다발성 경화증과 일치하는 적어도 하나의 병변을 가질 수 있다.

[0083] 다발성 경화증은 시신경염, 시력의 흔들림, 복시(diplopia), 비자발적 급속 안구 운동, 실명, 균형 손실, 수전증, 운동실조, 현기증, 팔다리의 둔화, 조정력의 부재, 하나 이상의 팔다리의 악화, 근긴장도의 변화, 근경직, 경련, 아린감, 지각이상, 작열감, 근육통, 안면통, 3차 신경통, 찌르는 날카로운 통증, 작열성 얼얼한 통증, 언어 능력의 저속, 언어의 불분명함, 언어 능력 리듬의 변화, 연하곤란, 피로, 방광 문제(급뇨, 빈도, 불완전한 비우기 및 실금을 포함함), 장관계 문제(변비 및 장관 조절의 손실을 포함함), 발기부전, 성적 흥분의 저하, 감각의 손실, 열에 민감함, 단기간 기억 손실, 집중력의 손실, 또는 판단 또는 추리력의 손실과 함께 존재할 수 있다.

[0084] 다발성 경화증의 재발 형태:

[0085] 용어 재발성 MS는 하기를 포함한다:

- [0086] 1) RRMS를 앓는 환자;
- [0087] 2) SPMS 및 중첩된 재발을 앓는 환자; 및
- [0088] 3) 맥도널드 기준에 따른 후속적인 MRI 스캔 상에 병변 과중을 보이는 CIS를 앓는 환자.

- [0089] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 다발성 경화증의 재발 형태는 다음을 포함한다:
- [0090] 신경 장애(재발)의 예측불가능한 급성 에피소드 후, 다양한 회복 및 임상 안정성의 기간을 특징으로 하는 재발-이장성 다발성 경화증(RRMS);
- [0091] 2차 진행성 MS(SPMS), 여기서 RRMS를 앓는 환자는 중첩된 재발과 함께 또는 중첩된 재발 없이 지속된 악화가 발생함; 및
- [0092] 1차 진행성-재발성 다발성 경화증(PPRMS) 또는 진행성-재발성 다발성 경화증(PRMS), 개시부터 진행성 악화가 발생한 환자가 이후에 재발이 또한 발생할 수 있는 드문 형태.
- [0093] 커츠크 확장 장애 상태 척도(Kurtzke Expanded Disability Status Scale; EDSS):
- [0094] 커츠크 확장 장애 상태 척도(EDSS)는 다발성 경화증에서 장애를 정량화하는 방법이다. EDSS는 더 하위 그룹(bracket)에서 MS를 앓는 사람들을 모으는데 사용된 이전의 확장 장애 척도를 대체한다. EDSS는 8가지 기능 시스템(FS)에서 장애를 정량화하며, 이들 각각에서 신경학자가 기능 시스템 점수(FSS)를 할당할 수 있도록 한다. 기능 시스템은 다음과 같다: 추체(pyramidal), 소뇌, 뇌줄기, 감각, 창자 및 방광, 시각 & 뇌(웹사이트 www.mult-sclerosis.org/expandeddisabilitystatusscale에 따름)
- [0095] 임상적 재발:
- [0096] "재발", "확진된 재발", 또는 "임상적으로 정의된 재발"로서 본 명세서에서 또한 사용될 수 있는 임상적 재발은 하나 이상의 신규한 신경 이상의 출현 또는 하나 이상의 이전에 관찰된 신경 이상의 재출현으로서 정의된다.
- [0097] 임상적 상태에서 이 변화는 적어도 48시간 지속 되어야하고 적어도 30일의 비교적 안정하거나 개선된 신경 상태에 바로 뒤에 수반되어야 한다. 이 기준은 "재발 평가" 항목에서 상세한 바와 같이(31), 악화의 임상적 정의 "증상의 적어도 24시간 지속"과 상이하다.
- [0098] 개체의 증상이 다음과 일치하는 관찰된 객관적인 신경 변화를 수반할 경우에만 하나의 사건은 재발로서 간주된다:
- [0099] a) EDSS 점수에서 적어도 1.00의 증가 또는 7개 FS 중 둘 이상의 점수에서 1개 등급(32); 또는,
- [0100] b) 이전 평가와 비교할 때, FS 중 하나의 점수에서 2개 등급.
- [0101] 개체는 열 또는 다른 의학적 이상과 같은 어떠한 급성 물질대사 변화도 겪지 않아야만 한다. 창자/방광 기능 또는 인식 기능에서의 변화는 EDSS 또는 FS 점수에서의 변화에 대해 전적으로 책임이 없어야만 한다.
- [0102] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "개체의 혈액 내에서"는 "혈청" 및 또한 개체의 혈액으로부터 유래된 PBMC의 "상청액"으로서 표현된다.
- [0103] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "상청액"은 개체 혈액 시료로부터 정제한 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)로부터 수집되고 이하 방법에서 기술된 바와 같이 자극된 상청액을 나타낸다. 자극은 새롭게 분리한 PBMC 또는 해동 후 동결보관된 세포 내에서 수행할 수 있다.
- [0104] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 특정 시점에서 관찰된 농도"는 특정 시점에서 개체의 혈액으로부터 유래된 PBMC의 상청액 내에서 측정된 농도를 나타낸다. 농도는 새롭게 분리한 세포 또는 해동 후 동결보관된 세포 내에서 측정될 수 있다.
- [0105] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "사전치료"는 MS 또는 CIS로 진단된 후 GA를 포함하는 조성물로 치료가 개시되기 이전인 임의의 시점을 나타낸다.
- [0106] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "다발성 경화증 약물"은 임상적으로 정의된 MS, CIS, 임의의 형태의 신경퇴행성 또는 탈수초성 질환을 치료하도록 의도된 약물 또는 제제이다. "다발성 경화증 약물"은 이로 한정되는 것은 아니지만, 항체, 면역억제제, 항-염증 제제, 사이토카인, 세포독성 제제 및 스테로이드를 포함할 수 있으며, 임상적으로 정의된 MS, CIS 또는 임의의 형태의 신경퇴행성 또는 탈수초성 질환을 치료하도록 의도된, 승인된 약물, 임상 시험 중인 약물, 또는 대안적인 치료제를 포함할 수 있다. "다발성 경화증 약물"은 인터페론 및 그의 유도체(베타세론®, 아보넥스® 및 레비프®를 포함함), 미토산트론 및 나탈리주마를 포함하지만, 이로 한정되지는

않는다. 다른 자가면역 질환의 치료를 위해 승인되거나 시험 중이지만, MS 또는 CIS 환자에서 MS 또는 CIS를 치료하기 위해 사용된 제제가 또한 다발성 경화증 약물로서 정의된다.

[0107] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "미치료(naive) 환자"는 이전 단락에서 정의된 바와 같은 임의의 다발성 경화증 약물로 치료되지 않은 개체이다.

[0108] 실험 세부사항

[0109] 실시예

[0110] GA에 대한 반응자 또는 비-반응자로서 분류된 환자에서 사이토카인 수준의 평가

[0111] 방법

[0112] 개체 및 세포:

[0113] 재발-이장성 다발성 경화증 환자(n=12)를 테바 포르테 임상 시험(Teva FORTE clinical trial)(www.medicalnewstoday.com/articles/48863.php)에서 1일 20 mg GA 또는 40 mg GA로 처리하였다. 전혈을 기저선을 포함하는 3가지 시점(기저선, 2개월째 및 6개월째)에서 환자로부터 취하였다. 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 기저선, 2개월째 및 6개월째에 동결보관하였다.

[0114] 치료 후 12개월째에 임상적 재발의 발생 정도, 및 확장 장애 상태 척도 점수를 반응자(시험기간 동안 임상적 재발 없음) 또는 비-반응자(이하 정의된 바와 같은 하나 이상의 임상적 재발)로서 환자를 정의하기 위해 사용하였다. 몇몇 환자는 부작용으로 인해 치료 년도 내에 약물로부터 제외시키고 이 분석에 포함시키지 않았다.

[0115] 멀티플렉스(multiplex) 사이토카인 분석

[0116] 혈액을 환자로부터 기저선, 2개월째 및 6개월에 취하였다. 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 피콜-하이파크(Ficoll-Hypaque) 구배를 사용하여 혈액으로부터 정제하고 동결보관하였다. 각 시점으로부터의 동결보관한 PBMC를 해동하고, 5% 인간 혈청이 보충된 AIM V 배지에서 밤새 정치시키고, 6시간 동안 PMA(1 mg/ml; SIGMA) 및 이오노마이신(5 mg/ml; SIGMA)로 자극시켰다(200 마이크로리터 최종 부피 내에 40,000 PBMC). 상청액을 자극 및 비자극된 세포로부터 제거하였고, 인간 27-플렉스 키트(27-plex kit)(Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA)로 분석할 때까지 -20°C에서 보관하였다. 데이터는 바이오-플렉스 어레이 리더(Bio-Plex Array Reader)를 사용하여 획득하였고, 바이오-플렉스 매니저 4 소프트웨어(Bio-Plex Manager 4 software)(Bio-Rad)로 분석하였다. 그래프는 이 종합적인 사이토카인 분석에서 사용된 프리즘 소프트웨어(GraphPad Software, Inc.)를 사용해 작성하였다. 본 발명자들은 2-플렉스(IL-17 및 IFN γ)와 27 멀티플렉스(27개 인간 사이토카인 포함) 둘 모두를 수행하였다. 이들 2가지 분석으로부터의 멀티플렉스 데이터를 환자 당 기준선에 대하여 개별화시키고 도 2에 나타내었다.

[0117] 재발 평가

[0118] 임상적 재발은 하나 이상의 신규한 신경 이상의 출현 또는 하나 이상의 이전 관찰된 신경 이상의 재출현으로서 정의하였다.

[0119] 임상적 상태에서 이 변화는 적어도 48시간 지속되었고 적어도 30일의 비교적 안정하거나 개선된 신경 상태의 바로 뒤에 수반되었다. 연구에서 사용된 기준은 악화 "증상의 적어도 24시간 지속"의 임상적 정의와 상이하다(31). "연구에서" 악화 정의가 객관적인 신경 평가(다음 문단 참조)에 의해 지지되어야만 하기 때문에, 신경 결손은 허위 악화를 제거하기에 충분히 길게 지속되어야 한다.

[0120] 개체의 증상이 다음과 일치하는 관찰된 객관적인 신경 변화를 수반하였을 경우에만 그 사례를 재발로서 간주한다:

[0121] a) EDSS 점수에서 적어도 1.00의 증가 또는 7개 FS 중 둘 이상의 점수에서 1개 등급(32); 또는,

[0122] b) 이전 평가와 비교할 때, FS 중 하나의 점수에서 2개 등급.

- [0123] 개체는 열 또는 다른 의학적 이상과 같은 어떠한 급성 물질대사 변화도 겪지 않아야만 한다. 창자/방광 기능 또는 인식 기능에서의 변화는 EDSS 또는 FS 점수에서의 변화에 대해 전적으로 책임이 없었다.
- [0124] 검사 신경학자에 의한 개체 평가
- [0125] 완전한 신경 평가는 -1(스크리닝), 0(기저선), 3, 6, 9, 12(이중 맹검 단계의 말미), 18 및 24개월째(종료/조기 중단)에 수행하였다.
- [0126] 치료 신경학자에 의한 재발 결정
- [0127] 신경 변화를 확인된 재발로 고려하였는지 여부에 관한 결정은 검사 신경학자에 의해 평가된 EDSS/FS 실제(전환되지 않음) 점수를 기초로 하여 치료 의사에 의해 이루어졌다.
- [0128] 재발의 경과를 모니터링하기 위한 추적 조사(follow-up) 방문은 치료 의사의 재량으로 다음 계획된 방문에서 평가와 함께 이루어졌으나, 신경 평가는 검사 신경학자가 수행하였다.
- [0129] 재발 평가 절차
- [0130] 재발 출현을 시사하는 임의의 증상이 출현하였던 개체들에게 48시간 이내에 그들의 연구 사이트로 반드시 전화하도록 지시하였다.
- [0131] 검사 신경학자는 48시간 이상의 증상 기간을 조건으로 하여, 증상 발병의 7일 이내에 개체를 평가하였다. 치료 신경학자/의사는 일단 재발을 시사하는 임의의 증상이 발생하였던 환자를 평가하였다.
- [0132] 계획되거나 계획되지 않은 방문 동안 재발을 시사하는 경우, 치료 신경학자/의사는 개체를 검사 비뇨기과전문의/의사에게 보고하였다.
- [0133] 결과
- [0134] 이들 발견은 치료 개시 후 1년의 시험 기간에서 임상적으로 정의된 재발이 없었던 환자들 중, 기저선 및 2개월 시점에서 IL-17(A), TNF-알파, IL-2 및 IFN-감마의 증가된 수준을 증명하였다. 그 반대로, 본 발명자들은 시험 기간 동안 임상적으로 정의된 재발을 가졌던 환자 중, 이들 동일한 전-염증성 사이토카인의 실질적으로 더 낮은 수준을 관찰하였다(도 1 및 도 2 참조).
- [0135] 논의
- [0136] 이 연구를 위하여, 글라티라머 아세테이트로 치료 개시 후 기저선, 2개월 및 6개월째에 PBMC를 수득하였다. 발견은 치료 개시 후 1년의 시험 기간에 임상적으로 정의된 재발이 없었던 개인들에서, GA로 치료를 시작한 후 기저선 및 2개월째에 IL-17(A), IL-2, TNF α , 및 IFN γ 의 증가된 수준을 증명한다. 그 반대로, 도 1에서 나타낸 바와 같이 시험 기간에 임상적으로 정의된 재발을 가졌던 환자 중, 이들 동일한 전-염증성 사이토카인의 실질적으로 더 낮은 수준을 관찰하였다.
- [0137] 생체의 분석을 GA-치료된 MS 환자에서 GA의 면역학적 효과를 모니터링하기 위해 사용하였다. 예를 들면, Hohlfeld et al.는 다음과 같이 보고하였다: (1) GA-유도된 PBMC 증식의 현저한 감소; (2) GA로 자극 후에 CD4 세포에 의해 지배적으로 매개된 양성 IL-4 ELISPOT 반응; 및 (3) GA 치료된 환자 대 치료되지 않은 환자에서, 높은 GA 농도로 자극 후에 CD8 세포에 의해 부분적으로 매개된 증가된 IFN-감마 반응(33).
- [0138] 본 연구에서는, 간단한 생체의 분석을 사용하여 RRMS 환자의 혈액으로부터 유래한 PBMC의 상청액 내에 사이토카인 농도를 측정하였다. 데이터는 특정한 사이토카인 패턴이 글라티라머 아세테이트를 활용한 요법에 대해 반응할 환자들의 확인과 관련될 수 있음을 제한한다. 나타난 경향은 GA 치료 이전, 및 GA 투여 개시 후 초기 시점에서 용이하게 측정될 수 있으며, GA 반응성을 결정하는 것을 보조할 수 있는 사이토카인 패턴을 시사할 수 있다.

- [0139] 참조문헌
- [0140] 1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343:938-52.
- [0141] 2. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis EMEA, London 16 September 2006.
- [0142] 3. Bjartmar C, Fox RJ. Pathological mechanisms and disease progression of multiple sclerosis: therapeutic implications. *Drugs of Today* 2002; 38:17-29.
- [0143] 4. Fleming JO. Diagnosis and management of multiple sclerosis. 1st ed. New York: Professional communications, Inc., 2002.
- [0144] 5. Anderson DW, Ellenberg JH, Leventhal CM et al. Revised estimate of the prevalence of multiple sclerosis in the United States. *Ann Neurol* 1992; 31:333-36.
- [0145] 6. Compston A, Lassmann H, McDonald I. The story of multiple sclerosis. In: Compston A, Confavreux C, Lassman H, McDonald I, Miller D, Noseworthy JH, Smith K, Wekerle H, editors. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. London: Churchill Livingstone; 2006. p. 3-68.
- [0146] 7. Revel M., *Pharmacol. Ther.*, 100(1):49-62 (2003).
- [0147] 8. Martinelli BF, Rovaris M, Johnson KP, Miller A, Wolinsky JS, Ladkani D, Shifroni G, Comi G, Filippi M. Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *Mult Scler.* 2003 Aug; 9(4):349-55.
- [0148] 9. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag BM; REGARD study group. *Lancet Neurol.* 2008 Oct;7(10):903-14. Epub 2008 Sep 11.
- [0149] 10. BECOME TRIAL, Presented at the 23rd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) in Prague, Czech Republic.
- [0150] 11. Comi G, Filippi M and Wolinsky JS. European /Canadian multi-center, double-blind randomized, placebo controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; (49):290-297.
- [0151] 12. Fridkis HM, Aharoni R, Teitelbaum D, Arnon R, Sela M, Strominger JL. Binding of random copolymers of three amino acids to class II MHC molecules. *Int. Immunol.* 1999 May;11(5):635-41.
- [0152] 13. Dhib-Jalbut SS, Zhan M, Johnson KP, Martin R. Glatiramer acetate reactive blood mononuclear cells respond to myelin antigens with a Th-2 biased phenotype. *J Neuroimmunology* 2003; 140 :163-171.
- [0153] 14. Chen M, Gran B, Costello K, Johnson KP, Martin R, Dhib-Jalbut S. Glatiramer acetate induces a Th-2 biased response and cross-reactivity with myelin basic protein in patients with MS. *Multiple Sclerosis* 2001; 7:209-219.
- [0154] 15. Weber MS, Prod'homme T, Youssef S, Dunn SE, Rundle CD, Lee L, Patarroyo JC, Stuve O, Sobel RA, Steinman L, Zamvil SS. Type II monocytes modulate T cell-mediated central nervous system autoimmune disease. *Nat Med* (2007) 13:935-943.
- [0155] 16. Aharoni R, Kayhan B, Eilam R, Sela M, and Arnon R. Glatiramer acetate-specific T cells in the brain express T helper 2/3 cytokines and brain-derived neurotrophic factor in situ. *PNAS* Aug 2003;100(24):14157-62.
- [0156] 17. Sarchielli P, Zaffaroni M, Floridi A, Greco L, Candelieri A, Mattioni A, Tenaglia S, Di Filippo M, Calabresi P. Production of brain-derived neurotrophic factor by mononuclear cells of patients with

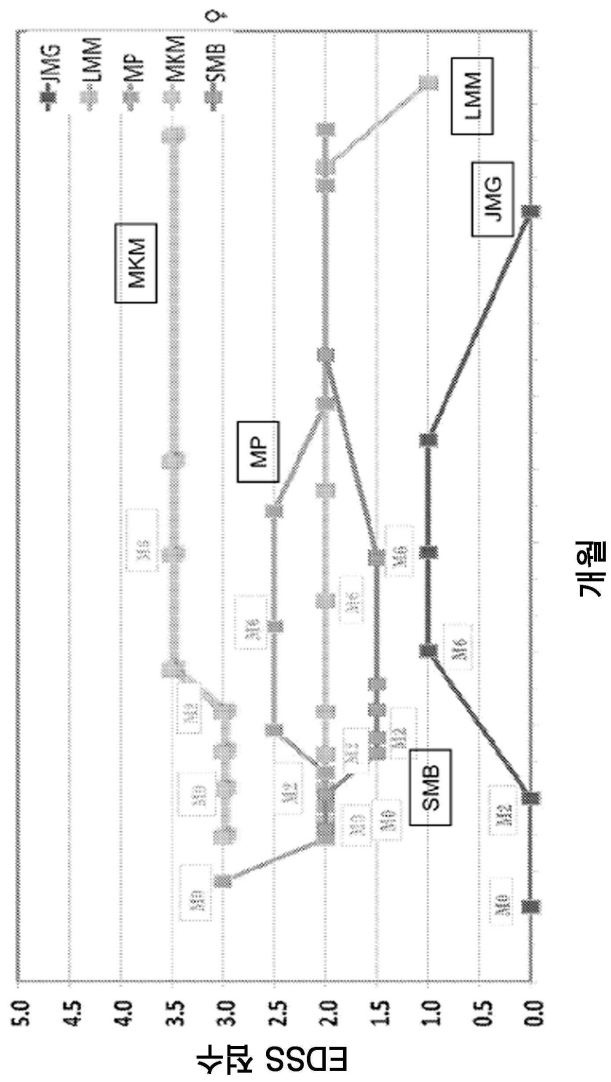
multiple sclerosis treated with glatiramer acetate, interferon-beta 1a, and high doses of immunoglobulins. *Mult Scler* 2007 Apr;13(3):313-31. Epub 2007 Jan 29.

- [0157] 18. Bornstein, MB, Miller, A, Slagle, S, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating remitting multiple sclerosis. *New Eng J Med* 1987; 317: 408-14.
- [0158] 19. Comi, G, Filippi, M, Wolinsky, JS, et al. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imagine-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 49: 290-7.
- [0159] 20. Johnson, KP, Brooks, BR, Cohen, JA, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998; 50:701-8.
- [0160] 21. Bornstein, MB, Miller, A, Slagle, S, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop-1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1991; 41: 533-39.
- [0161] 22. Wolinsky, JS, Narayana, PA, O'Conner, P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: Results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007; 61:14-24.
- [0162] 23. Comi G, Filippi M, Treatment with glatiramer acetate delays conversion to clinically definite multiple sclerosis (CDMS) in patients with clinically isolated syndromes (CIS). *Neurology* 2008; 71 (2): 153.
- [0163] 24. Tselis, A, Khan, O, Lisak, RP, Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2007;3(2):259-67.
- [0164] 25. Wolinsky, JS, The use of glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. *Adv Neurol* 2006; 273-92.
- [0165] 26. Comi G, Cohen JA, Filippi M, Results from a phase III, one-year, randomized, double-blind, parallel-group, dose-comparison study with glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14(suppl 1):S299.
- [0166] 27. Comi G, Filippi M. Presented at: 60th Annual Meeting of the American Academy of Neurology: April 12-19; Chicago, IL. Abstract LBS.003.
- [0167] 28. Johnson D, Hafler DA, Fallis RJ, Lees MB, Brady RO, Quarles RH, Weiner HL., "Cell-mediated immunity to myelin-associated glycoprotein, proteolipid protein, and myelin basic protein in multiple sclerosis.", *J Neuroimmunol.* 1986 Nov;13 (1):99-108.
- [0168] 29. Brex PA et al., "A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis", *N Engl J Med* 2002 Jan 17, 346(3):158-64.
- [0169] 30. Frohman EM et al., "The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology", *Neurology*, 2003, Sep 9, 61(5):602-11.
- [0170] 31. Poser C M. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann. Neurol.*, 13(3): 227-31, 1983
- [0171] 32. Neurostatus, slightly modified from J.F. Kurtzke *Neurology* 1983;33,1444-52; L. Kappos, Dept. of Neurology, University Hospital, CH-4031/Base1, Switzerland.
- [0172] 33. Farina C, Then Bergh F, Albrecht H, Meinl E, Yassouridis A, Neuhaus O, Hohlfeld R. Treatment of multiple sclerosis with Copaxone (COP): Elispot assay detects COP-induced interleukin-4 and interferon-gamma response in blood cells. *Brain.* 2001 Apr;124(Pt 4):705-19.

도면

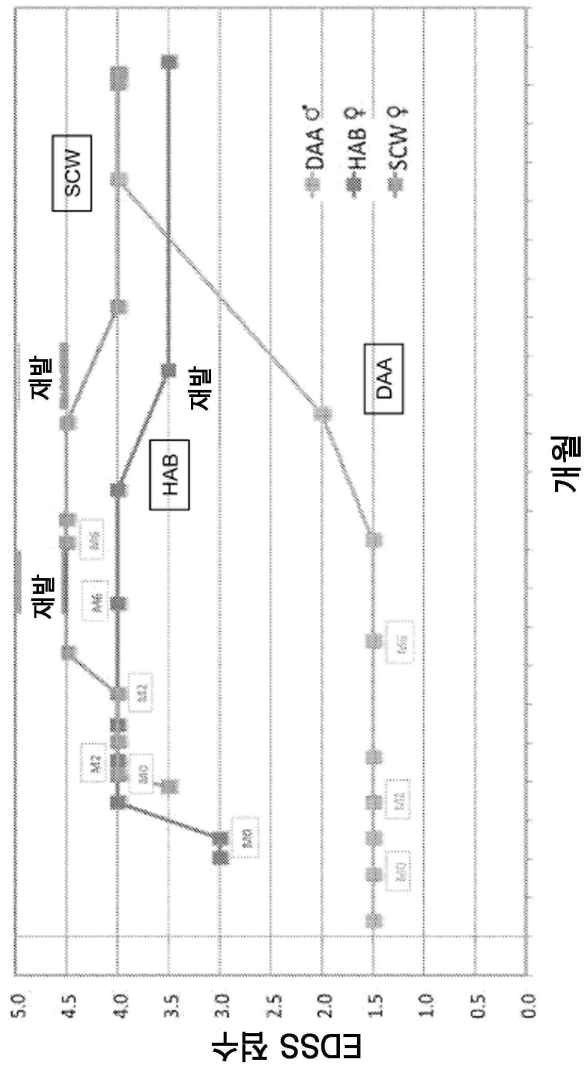
도면1a

GA로 치료한 반응자의 EDSS 점수를 보여주는 시간선



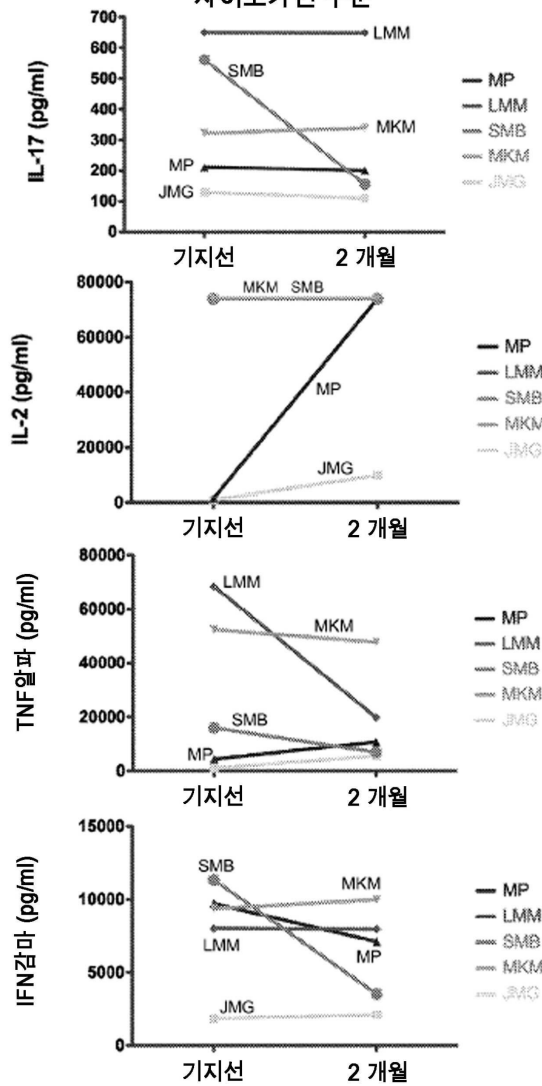
도면1b

GA로 치료한 비-반응자의 EDSS 점수를 보여주는 시간선



도면2a

기지선 및 GA 치료 후 2개월 때에 반응자의 PBMC에 의해 분비된 사이토카인 수준



도면2b

기지선 및 GA 치료 후 2개월 때에 비-반응자의 PBMC에 의해 분비된 사이토카인 수준

