



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년07월07일
(11) 등록번호 10-2830639
(24) 등록일자 2025년07월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2839 (2013.01)
A61P 37/06 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7016054(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년03월13일
심사청구일자 2024년06월13일
- (85) 번역문제출일자 2024년05월14일
(65) 공개번호 10-2024-0074903
(43) 공개일자 2024년05월28일
- (62) 원출원 특허 10-2018-7029233
원출원일자(국제) 2017년03월13일
심사청구일자 2020년03월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/022067
(87) 국제공개번호 WO 2017/160700
국제공개일자 2017년09월21일
- (30) 우선권주장
62/307,896 2016년03월14일 미국(US)
62/420,825 2016년11월11일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
WO1998006248 A2*
Chen. Y.-B. et al., BIOLOGY OF BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION, vol. 18, issue. 2, Supplement, 2012, p.S221, 49
Yi-Bin Chen et al., Biology of Blood and Marrow Transplantation, vol. 15, issue. 9, Sep 2009, pp.1066-1076
Yngvar Floisand et al., Blood, 2015, vol. 126, no. 23, 3137, pp.1-8
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
밀레니엄 파머슈티컬스 인코퍼레이티드
미합중국 메사추세츠 02139 캠브리지 랜즈다운 스트리트 40
- (72) 발명자
사츠, 제시카 에이.
미국 02492 매사추세츠 니덤 하우턴 애비뉴 16
포드, 존 이.
미국 94403 캘리포니아 샌 마테오 데 안자 블러바드 1700 아파트먼트 208
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 6 항

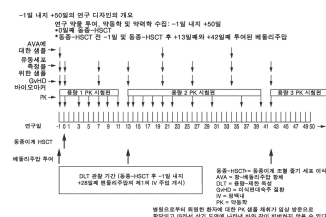
심사관 : 최홍석

(54) 발명의 명칭 이식편대숙주 질환을 치료하거나 예방하는 방법

(57) 요약

본 발명은 인간 환자에서 GvHD를 치료하거나 예방하기 위한 방법으로서, 상기 방법이 GvHD를 앓거나 GvHD에 대한 위험에 처한 환자에게 인간 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린에 대한 결합 특이성을 갖는 인간화된 항체를 투여함을 포함한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/54 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

C07K 2317/94 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

인간 환자에서 급성 이식편대숙주 질환 (GvHD)의 중증도를 감소시키기 위한 조성물로서, 인간 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린

에 대해 결합 특이성을 가지는 인간화된 항체를 포함하며, 인간 환자는 동종이계 조혈 줄기 세포 이식 (동종-HSCT)을 받고, 급성 GvHD의 위험이 있으며,

상기 인간화된 항체는,

- a. 동종-HSCT 전에 정맥내 주입으로서 상기 인간화된 항체의 초기 용량 300 mg;
- b. 이어서 상기 초기 용량 후 2주 후에 정맥내 주입으로서 상기 인간화된 항체의 제2 후속적 용량 300 mg;
- c. 이어서 상기 초기 용량 후 6주 후에 정맥내 주입으로서 상기 인간화된 항체의 제3 후속적 용량 300 mg의 투여 용법에 따라 상기 인간 환자에게 투여되고;

타크로리무스 및 메토틀렉세이트가 동시 투여되며,

상기 인간화된 항체는 비인간 기원의 항원 결합 영역 및 인간 기원의 항체의 적어도 일부분을 포함하고, 상기 인간화된 항체는 상기 $\alpha 4\beta 7$ 복합체에 대해 결합 특이성을 갖고, 상기 항체의 항원-결합 영역이 하기 CDR을 포함하는, 조성물:

경쇄: CDR1 서열번호 7

CDR2 서열번호 8 및

CDR3 서열번호 9; 및

중쇄: CDR1 서열번호 4

CDR2 서열번호 5 및

CDR3 서열번호 6.

청구항 16

삭제

청구항 17

청구항 15에 있어서, 급성 이식편대숙주 질환 (GvHD)의 중증도를 감소시키는 것은 변형된 글루스베르크 기준에 따라 등급 I 또는 등급 II GvHD, 또는 GvHD 부재를 초래하거나; 급성 GvHD의 중증도를 감소시키는 것은 메토틀렉세이트 및 타크로리무스만을 사용한 치료와 비교하여 100일 내에 등급 II-IV 또는 등급 III-IV 급성 GvHD의 누적 발생 및 중증도에서 50 % 감소이거나; 또는 상기 급성 이식편대숙주 질환 (GvHD)의 중증도를 감소시키는 것은 메토틀렉세이트 및 타크로리무스만을 사용한 치료와 비교하여 1년 사망률의 감소인, 조성물.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

청구항 15에 있어서, 상기 인간화된 항체가 동결건조된 제제로부터 재구성되거나; 또는 상기 인간화된 항체가 정맥 내로 투여되는, 조성물.

청구항 21

청구항 15에 있어서, 상기 인간화된 항체가 서열번호 1의 아미노산 20 내지 140의 중쇄 가변 영역 서열을 갖고, 서열번호 2의 아미노산 20 내지 131의 경쇄 가변 영역 서열을 갖는, 조성물.

청구항 22

청구항 15에 있어서, 상기 인간화된 항체가 서열번호 1의 아미노산 20 내지 470을 포함하는 중쇄, 및 서열번호 2의 아미노산 20 내지 238을 포함하는 경쇄를 갖는, 조성물.

청구항 23

청구항 15에 있어서, 상기 인간화된 항체가 베돌리주맙인, 조성물.

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2016년 3월 14일자로 출원된 미국 가출원 번호 제62/307,896호 및 2016년 11월 11일자로 출원된 미국 가출원 번호 제62/420,825호의 우선권을 주장한다. 이로써 상기 이전 출원의 전체 내용은 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 조혈 줄기 세포 이식 (동종(allo)-HSCT)와 같은 동종이계 조혈 세포 이식은 혈액학적 악성 장애 및 혈액학적 유전학적 질환을 치료하기 위해 사용되는 중요한 치료요법이지만 이의 용도는 이식편대숙주 질환 (GvHD)의 주요 합병증에 의해 제한된다. 동종-HSCT 후 GvHD는 이환율 및 사망률의 주요 원인이다. GvHD의 위험은 다양하고 환자 인자, 공여자 인자, 공여자와 수여자 간의 조직 적합성 정도, 조건화 용법 및 사용되는 GvHD 예방 전략에 의존한다. 동종-HSCT에 대해 환자를 조건화시키는 것은 공여자 조혈 세포의 접목을 허용하고 화학치료요법 또는 조사(irradiation)를 포함하고 이식 직전에 수행된다. 조건화의 목적은 조혈 줄기 세포 (HSC)의 주입 전 환자의 질환의 퇴치를 도와주고 면역 반응을 억제하는 것이다. 이식 후 예후는 흔히 생명에 위협적일 수 있는 급성 및 만성 이식편대숙주 질환을 포함한다. 골수절제 조건화 후 동종이계 조혈 줄기 세포를 수용한 환자에서, 등급 2 내지 4의 급성 GvHD의 위험은 대략 40 % 내지 50 %이다. 상당한 전신 면역억제를 유발하는 것 없이 GvHD의 감소는 동종-HSCT 후 전체 결과를 개선시킬 수 있다.

[0004] GvHD는 숙주 항원-제공 세포 (APC)에 대한 조직적합성 항원에 의한 동종반응성 공여자 림프구의 활성화로부터 비롯된다. 장 마이크로플로라 및 내독소가 APC 활성화에서 주요 단계를 발휘하고 상기 프로세스가 내장과 연합된 림프 조직 (GALT: gut-associated lymphoid tissues)에서 일어나는 것으로 추정되었다. 임상적으로, GvHD는 T-세포 고갈 전략 및 내장 제독(decontamination)의 사용을 통해 감소될 수 있고, 이는 GvHD의 발병에 대한 T 세포와 위장 (GI) 마이크로플로라 둘 다의 각각의 역할을 부각시킨다. 임상 HSCT에서, 인간 림프구 인테그린 $\alpha 4\beta 7$ 의 발현은 피부 급성 GvHD를 발병하거나 GvHD를 전혀 발병하지 않는 환자와 비교하여 후속적으로 장 급성 GvHD를 발병한 환자에서 순수 및 기억 T 세포 상에서 상당히 증가되는 것으로 나타났다. GALT로의 T-세포 트래킹 및 $\alpha 4\beta 7$ 과 점막 어드레신 세포 접착 분자-1 (MAdCAM-1) 간의 상호작용은 급성 GvHD의 쥐 모델에서 연구되었다.

[0005] GvHD의 위험은 다양하고 환자 인자, 공여자 인자, 공여자와 수용자 간의 조직 적합성 정도, 조건화 용법 및 GvHD 예방 전략에 의존한다. 골수절제 조건화 후 관련 없는 공여자 공급원으로부터의 조혈 줄기 세포를 수용한 환자에서, 등급 2, 3 또는 4의 급성 GvHD의 위험은 대략 40 % 내지 50 %이다. 급성 GvHD를 발병한 환자는 GvHD 및 만성 GvHD의 발병에 대한 면역억제 치료요법과 관련된 감염을 포함하는 부작용의 증가된 위험을 갖는다. GvHD 및 감염에 기인할 수 있는 조합된 사망율은 동종-HSCT 후 환자에서 높고, 2번째는 단지 주요 질환으로 인해 사망을 유도한다. 추가로, 급성 GvHD에 대한 초기 치료요법 후 반응을 성취하지 않는 환자에 대한 예후는 불량하다.

[0006] GvHD 예방은 칼시뉴린 억제제, 메토트렉세이트, 및 생체내 또는 생체의 T-세포 고갈과 같은 다양한 전략을 사용하여 동종-HSCT를 받은 모든 환자에 사용되지만, GvHD 예방에도 불구하고, GvHD는 여전히 동종-HSCT 대상자의 30% 내지 50%에서 발병한다(Gooley TA et al., N Engl J Med 2010;363(22):2091-101; McDonald GB et al., Blood 2015;126(1):113-20). 급성 GvHD(등급 II 이상) 환자에 대한 제1선 치료는 메틸프레드니솔론과 같은 코르티코스테로이드이다. 제1선 치료가 50% 이상의 환자에서 효과적이지만, 지속적 반응(발병 6개월 후 잔류하는 28일까지 완전 반응 [CR]으로 정의됨)은 환자의 3분의 1에서만 관찰된다(Levine JE et al., Lancet Haematol 2015;2(1)e21-e9). 스테로이드로 1차 치료에 반응하지 않은 환자에서, 급성 GvHD는 주로 감염 및/또는 다기관 기능 부전으로 인한 높은 비율의 이환율 및 사망률과 관련된다(Martinez C et al., Biol Blood Marrow Transplant 2009;15(5):639-42; Xhaard A. et al., Biol Blood Marrow Transplant 2009;15(5):639-42). 그럼에도 불구하고, 스테로이드-불응성 GvHD에 대한 승인된 또는 동의된 표준 치료법은 없으며 상기 GvHD는 대부분 주로 생존이 제한된 치료 불가능한 질환으로 남아 있으며 충족되지 않은 주요 치료학적 필요성을 제기한다.

[0007] 동종-HSCT 이후에 일어나는 급성 GvHD는 가장 중증이고 생명을 위협하는 경우에 피부, 간 및 장을 수반한다. 급성 피부 GvHD는 일반적으로, 통상적으로 효과적인 기존 치료요법으로 생명을 위협하지 않으며 3 또는 4 기 간 GvHD의 발생률은 대략 2%이다(Gooley TA et al., N Engl J Med 2010;363(22):2091-101). 3 또는 4 기 장 GvHD의 발병률이 최근 감소하고 있지만, 대부분의 치료 과정은 성공적이지 않았으며, 대부분의 치명적인 경우의 GvHD는 위장(GI) 관과 관련된다(Gooley TA et al., N Engl J Med 2010;363(22):2091-101). 하부 장 GvHD는 분비, 단백질-풍부 설사(심한 경우 하루 1.5 리터 초과), 장 팽창으로부터의 복통, 소장 및 결장의 염증, 점막 궤양, 및 출혈을 나타낸다. 동종-HSCT를 받은 환자의 연구는 환자의 7.9%가 이식 후 35일의 발병까지의 중간 시점에 3 또는 4 기 장 GvHD가 발병함을 보여주었다(Castilla-Llorente C et al., Bone Marrow Transplant 2014;49(7):966-71). 이들 환자 중, 73%는 3 또는 4 기 장 GvHD가 발병하기 전 또는 이의 발병 14일 이내에 코르티코스테로이드 내성을 나타냈다. 사망률에 대한 유의한 위험 인자는 코르티코스테로이드 내성, 18세 초과 연령, 증가된 혈청 빌리루빈, 및 현성 GI 출혈을 포함한다. 따라서, 급성 GvHD를 치료 또는 예방하기 위한 제제 및 방법에 대한 긴급한 충족되지 않은 의학적 필요성이 남아 있다.

발명의 내용

[0008] 본 발명은 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린의 길항제 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 이식편대숙주 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린의 길항제, 예를 들어, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체, 예를 들어, 인간화된 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체 (예를 들어, 베돌리주맵)를 사용한 이식편대숙주 질환 (GvHD)의 예방에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 환자는 급성 림프아구성 백혈병 (ALL) 또는 급성 골수 백혈병 (AML)을 갖는다.

[0009] GvHD는 동종-HSCT를 받은 환자에서 이환율 및 사망율의 주요 원인이다. GvHD로부터의 상당한 사망률은 질환, 예를 들어, 악성 질환에 대한 잠재적 치유 치료요법으로서 HSCT의 사용을 제한한다. 비재발 사망률 (예를 들어, GvHD 및 감염으로부터)의 감소는 동종-HSCT 후 전체 생존을 개선시킬 수 있다. 스테로이드 및 다른 전신 면역억제제 (예를 들어, 타크로리무스 + 단기 메토트렉세이트)는 GvHD를 예방하고 치료하기 위해 사용되는 현재 표준

케어 (SOC: standard of care)이다. 그러나, 상기 표준 케어는 감염 위험을 증가시킬 수 있고 또한 완전하게 효과적이지 않다. GvHD를 감소시키는 것에 겨냥된 면역억제는 또한 이식편대종양 (GvT) 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서, 본 발명에 기재된 바와 같은 전신 면역억제 없이 GvHD를 감소시키는 것은, 동종-HSCT에서의 전체 결과를 개선시키고 상기 질환으로부터 생명을 연장하고/하거나 구제하기 위한 잠재력을 갖는다.

- [0010] 동종-HSCT 후, 저수준의 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린을 발현하는 조혈 줄기 세포 (HSC) 집종물에서 순수 T 세포는 숙주 페이퍼 패치 (PP: Peyer's patches)로 또는 장간막 림프절 (MLN)로 순환하고, 여기서, 이들은 동종항원과 관련된 장 미생물 항원을 접하게되고 활성화된다. 이들 활성화된 이펙터 T 세포는 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린을 상향조절하고, 이어서 $\alpha 4\beta 7$ /MADCAM-1 경로를 통해 장 점막 쪽을 향하게 되고 장 점막 손상을 생성시킨다. 동종반응성 이펙터 T 세포, 장 미생물 및 장 점막 조직 간의 상호작용은 많은 염증 매개체의 방출을 유도하여 양성 피드백 루프를 생성한다. 동종반응성 T 세포의 확장, 미생물의 전파 및 미생물 자극을 유도하는 장 장벽의 붕괴, 및 전신 사이토킨 스톱의 조합은 GvHD의 전신 증상을 확산시킨다.
- [0011] GvHD의 예방을 위해, 임의의 특정 이론에 국한되는 것 없이, 본 발명은 $\alpha 4\beta 7$ /MADCAM-1 경로를 방해함에 의해 T 세포의 2차 림프 기관, 예를 들어, PP 또는 MLN으로의 초기 트래킹을 차단하는 것으로 사료된다. 따라서, 본 발명은 급성 GvHD의 진전을 억제하고/하거나 예방한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 현재 표준 케어 (SOC)와 비교하여 100일 내에 급성 GvHD의 누적 발생 및 중증도의 50 % 감소 및 1년 사망율에서 25 % 감소를 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 6개월 내에 GvHD-부재 생존을 개선시키고 1년 내에 GvHD-부재 및 재발 부재 생존을 개선시키거나; HSCT 후 6개월 내에 급성 GvHD의 누적 발생 및 중증도를 개선시키거나; 12개월 내에 면역억제를 필요로 하는 만성 GvHD의 누적 발생을 개선시키거나; SOC와 비교하여 GRFS (GvHD-부재 및 재발-부재 생존)를 개선시켰다. 일부 구현예에서, $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 길항제, 예를 들어, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체의 투여는 사망율의 위험에서 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 % 감소, 예를 들어, 급성 GvHD로부터 사망율의 위험에서 40 %로부터 예를 들어, 35 % 또는 30 % 이하로의 감소를 유도한다.
- [0012] 하나의 양상에서, 본 발명은 이식편대숙주 질환 (GvHD)을 예방하는 방법에 관한 것이고, 여기서, 상기 방법은:
- [0013] 동종이계 조혈 줄기 세포 이식 (동종-HSCT)을 받은 인간 환자에게, 인간 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린에 대해 결합 특이성을 갖는 인간화된 항체를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 인간화된 항체는:
- [0014] a. 동종-HSCT 전날에 정맥내 주입으로서 인간화된 항체의 초기 용량 75 mg, 300 mg, 450 mg 또는 600 mg;
- [0015] b. 이어서 상기 초기 용량 후 약 2주에 정맥내 주입으로서 인간화된 항체의 제2 후속적 용량 75 mg, 300 mg, 450 mg 또는 600 mg;
- [0016] c. 이어서 상기 초기 용량 후 약 6주에 정맥내 주입으로서 인간화된 항체의 제3 후속적 용량 75 mg, 300 mg, 450 mg 또는 600 mg의 투여 용법에 따라 상기 환자에게 투여되고;
- [0017] 여기서, 상기 투여 용법은 등급 II GvHD 또는 등급 I GvHD를 유도하거나 GvHD를 유도하지 않고, 추가로, 여기서, 상기 인간화된 항체는 비인간 기원의 항원 결합 영역 및 인간 기원의 항체의 적어도 일부분을 포함하고, 여기서, 상기 인간화된 항체는 $\alpha 4\beta 7$ 복합체에 대해 결합 특이성을 갖고, 여기서, 상기 항원-결합 영역은 서열번호 7 (CDR1), 서열번호 8 (CDR2) 및 서열번호 9 (CDR3)의 경쇄 CDR; 및 서열번호 4 (CDR1), 서열번호 5 (CDR2) 및 서열번호 6 (CDR3)의 중쇄 CDR을 포함한다.
- [0018] 또 다른 양상에서, 본 발명은 급성 이식편대숙주 질환 (GvHD)의 발병을 감소시키는 방법에 관한 것이고, 여기서, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:
- [0019] 동종이계 조혈 줄기 세포 이식 (동종-HSCT)을 받은 인간 환자에게, 인간 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린에 대한 결합 특이성을 갖는 인간화된 항체를 투여하며, 여기서, 상기 인간화된 항체는 하기 투여 용법에 따라 환자에게 투여된다:
- [0020] a. 동종-HSCT 전날에 정맥내 주입으로서 인간화된 항체의 초기 용량 75 mg, 300 mg, 450 mg 또는 600 mg;
- [0021] b. 이어서 상기 초기 용량 후 약 2주에 정맥내 주입으로서 인간화된 항체의 제2 후속적 용량 300 mg;
- [0022] c. 이어서 상기 초기 용량 후 약 6주에 정맥내 주입으로서 인간화된 항체의 제3 후속적 용량 300 mg의 투여 용법에 따라 상기 환자에게 투여되고;
- [0023] 여기서, 상기 인간화된 항체는 비인간 기원의 항원 결합 영역 및 인간 기원의 항체의 적어도 일부를 포함하며, 상기 인간화된 항체는 $\alpha 4\beta 7$ 복합체에 대한 결합 특이성을 가지며, 상기 항원-결합 영역은 서열번호 7 (CDR1), 서열번호 8 (CDR2) 및 서열번호 9 (CDR3)의 경쇄 CDR; 및 서열번호 4 (CDR1), 서열번호 5 (CDR2) 및 서열번호

6(CDR3)의 중쇄 CDR을 포함한다.

- [0024] 또 다른 양상에서, 본 발명은 급성 이식편대숙주 질환(GvHD)의 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것이며, 여기서, 상기 방법은 동종 조혈 줄기 세포 이식(동종-HSCT)을 받은 인간 환자에게, 인간 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린에 대한 결합 특이성을 갖는 인간화된 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 상기 인간화된 항체는 하기 투약 용법에 따라 환자에게 투여된다:
- [0025] a. 동종-HSCT 전날 정맥내 주입으로서 인간화된 항체 300 mg, 450 mg 또는 600 mg의 초기 용량;
- [0026] b. 이후 초기 용량 후 약 2주 쯤에 정맥내 주입으로서 인간화된 항체 300 mg의 제2 후속 용량;
- [0027] c. 이후 초기 용량 후 약 6주 쯤에 정맥내 주입으로서 인간화된 항체 300 mg의 제3 후속 용량;
- [0028] 여기서, 상기 인간화된 항체는 비인간 기원의 항원 결합 영역 및 인간 기원의 항체의 적어도 일부분을 포함하고, 여기서, 상기 인간화된 항체는 $\alpha 4\beta 7$ 복합체에 대해 결합 특이성을 갖고, 여기서, 상기 항원-결합 영역은 서열번호 7 (CDR1), 서열번호 8 (CDR2) 및 서열번호 9 (CDR3)의 경쇄 CDR; 및 서열번호 4 (CDR1), 서열번호 5 (CDR2) 및 서열번호 6 (CDR3)의 중쇄 CDR을 포함한다.
- [0029] 일부 구현예에서, 급성 이식편대숙주 질환(GvHD)의 중증도를 감소시키는 것은 변형된 글루크스베르크 기준 (Glucksberg criteria)에 대해 I 등급 또는 II 등급 GvHD, 또는 다른 스코어링 시스템에 대해 유사한 중증도의 GvHD, 또는 GvHD 부재를 초래한다. 일부 구현예에서, 급성 GvHD의 중증도를 감소시키는 것은 메토틀렉세이트 및 칼시뉴린 억제제 단독 치료와 비교하여 100일 쯤에 II-IV 등급 또는 III-IV 등급 급성 GvHD의 누적 발병률과 중증도의 50%가 감소한다. 일부 구현예에서, 급성 이식편대숙주 질환(GvHD)의 중증도를 감소시키는 것은 메토틀렉세이트 및 칼시뉴린 억제제 단독 치료와 비교하여 1년 사망률이 감소한다.
- [0030] 일부 구현예에서, 환자는 바이오마커, 임상 징후 및 스테로이드 사용에 대한 불응성으로 이루어진 군으로부터 선택되는 기준을 측정한 후 급성 GvHD의 위험으로 확인된다.
- [0031] 일부 구현예에서, 상기 인간화된 항체는 조혈 줄기 세포 주입 후 15일 이상, 16일 이상, 17일 이상, 20일 이상 또는 21일 이상 투여된다.
- [0032] 일부 구현예에서, 급성 GvHD의 발병을 감소시키는 것은 변형된 글루크스베르크 기준에 따라 등급 I 또는 등급 II GvHD, 또는 다른 스코어링 시스템에 따라 유사한 GvHD의 중증도를 유도하거나 GvHD를 유도하지 않는다. 다른 구현예에서, 급성 GvHD의 발병을 감소시키는 것은 메토틀렉세이트 및 칼시뉴린 억제제만을 사용한 치료와 비교하여 100일 쯤에 등급 II-IV 또는 등급 III-IV 급성 GvHD의 누적 발생 및 중증도의 50 % 감소이다. 다른 구현예에서, 급성 이식편대숙주 질환 (GvHD)의 발병을 감소시키는 것은 메토틀렉세이트 및 칼시뉴린 억제제만을 사용한 치료와 비교하여 1년 사망률의 감소이다.
- [0033] 또 다른 양상에서, 본 발명은 암 또는 비악성 혈액학적, 면역학적 질환 또는 자가면역 질환을 앓는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은:
- [0034] a. 조혈 줄기 세포 이식에 대해 환자의 면역계를 조건화시키는 단계,
- [0035] b. 인간 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린에 대해 결합 특이성을 갖는 인간화된 항체를 투여하는 단계,
- [0036] c. 적어도 12시간 대기하는 단계,
- [0037] d. 동종이계 조혈 줄기 세포를 투여하는 단계,
- [0038] e. 13일을 대기하고 이어서 인간 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린에 대해 결합 특이성을 갖는 제2 용량의 인간화된 항체를 투여하는 단계, 및
- [0039] f. 4주를 대기하고 이어서 인간 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린에 대해 결합 특이성을 갖는 제3 용량의 인간화된 항체를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0040] 또 다른 양상에서, 본 발명은 암 환자에서 면역 반응을 억제하는 방법에 관한 것이고, 여기서, 상기 방법은: 동종 조혈 줄기 세포 이식(동종-HSCT)을 받은 인간 환자에게, 인간 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린에 대한 결합 특이성을 갖는 인간화된 항체를 투여하며, 여기서, 상기 인간화된 항체는 하기 투약 용법에 따라 환자에게 투여된다:
- [0041] a. 동종-HSCT 전날에 정맥내 주입으로서 인간화된 항체의 초기 용량 75 mg, 300 mg, 450 mg 또는 600 mg;
- [0042] b. 이어서 상기 초기 용량 후 약 2주에 정맥내 주입으로서 인간화된 항체의 제2 후속적 용량 300 mg;

- [0043] c. 이어서 상기 초기 용량 후 약 6주에 정맥내 주입으로서 인간화된 항체의 제3 후속적 용량 300 mg의 투여 용법에 따라 상기 환자에게 투여되고;
- [0044] 추가로, 여기서, 상기 인간화된 항체는 비인간 기원의 항원 결합 영역 및 인간 기원의 항체의 적어도 일부분을 포함하고, 여기서, 상기 인간화된 항체는 $\alpha 4\beta 7$ 복합체에 대해 결합 특이성을 갖고, 여기서, 상기 항원 결합 영역은 서열번호 7 (CDR1), 서열번호 8 (CDR2) 및 서열번호 9 (CDR3)의 경쇄 CDR; 및 서열번호 4 (CDR1), 서열번호 5 (CDR2) 및 서열번호 6 (CDR3)의 중쇄 CDR을 포함한다.
- [0045] 인간화된 항체는 서열번호 1의 아미노산 20 내지 140의 중쇄 가변 영역 서열을 가질 수 있다.
- [0046] 인간화된 항체는 서열번호 2의 아미노산 20 내지 131의 경쇄 가변 영역 서열을 가질 수 있다.
- [0047] 인간화된 항체는 서열번호 1의 아미노산 20 내지 470을 포함하는 중쇄, 및 서열번호 2의 아미노산 20 내지 238을 포함하는 경쇄를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 인간화된 항체는 베돌리주맙이다.
- [0048] 추가의 양상에서, 본 발명은 이식 환자를 치료하는 방법에 관한 것이고, 여기서, 상기 이식 환자는 동종이계 조혈 세포를 주입 받은 수용자이고, 상기 방법은 항- $\alpha 4\beta 7$ 길항제를 투여함을 포함한다. 일부 구현예에서, $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 길항제는 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체이다. 일부 구현예에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 인간화된 항체이다. 일부 구현예에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 길항제는 주입 후 10 내지 28일, 14 내지 30일, 15 내지 32일, 또는 15 내지 35일에 단일 용량로서 투여된다.
- [0049] 추가의 양상에서, 본원의 개시내용은 인간 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 복합체에 대한 결합 특이성을 갖는 항체를 이를 필요로 하는 인간에게 투여함을 포함하여, 인간에서 이식편대숙주 질환(GvHD)을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 일례에서, 인간 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 복합체에 대한 결합 특이성을 갖는 항체는 하기 용법에 따라 투여된다: a) 항체의 제1 용량; b) 제1 용량 약 2주 후 항체의 제2 용량; c) 제2 용량 약 4주 후 항체의 제3 용량; 및 임의로 d) 항체의 추가 용량, 여기서, 각각의 추가 용량은 투여 직전 약 4주 후 투여되며; a)-d)에서 각 용량은 300 mg 이거나, a)-d)에서 각 용량은 600 mg이다. 일부 구현예에서, 각각의 용량에서 300 또는 600 mg 항체에서 a)-d)의 5회 용량을 투여받은 환자는 추가로, 300 mg의 각 용량의 항체 용량으로 a)-d)를 반복할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0050] 도 1은 -1일 내지 +50일 까지의 연구 디자인의 개요를 설명하는 도식이다. 동종-HSCT는 0일째 수행한다. 베돌리주맙은 동종-HSCT 전 (-1일) 날에 투여하고 동종-HSCT 후 +13일째 및 +42일 째에 투여한다.
- 도 2는 GALT 및 MLN에서 $\alpha 4\beta 7$ /MADCAM-1 상호작용의 차단이 동종-반응성 기억 T 세포의 생성 및 이들 내장으로의 후속적 진입하여 어떻게 GvHD의 발병을 감소시킬 수 있는지를 설명한다.
- 도 3은 3명의 환자로부터 시뮬레이션되고 관찰된 PK 데이터를 보여주는 그래프이다. PK 시뮬레이션된 데이터는 재기드 라인(jagged line) 사이의 영역 (시뮬레이션된 데이터의 2.5 및 97.5 %)에 의해 나타내고, 점(point)이 없는 상기 검은 파선은 시뮬레이션된 데이터의 메디안을 나타내고 점 및 라인은 공칭 시간을 사용하여 플롯팅된 개별 관찰된 데이터이고 수평 파선은 0.2 mcg/mL의 LLOQ를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0051] 본 발명은 GvHD를 예방함을 통해 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체와 같은 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 길항제를 동종이계 조혈 줄기 세포 이식 (동종-HSCT)과 같은 동종이계 조혈 세포 이식을 받은 환자에게 투여함을 포함한다. 일부 구현예에서, 환자가 앓고 있는 질환은 암, 예를 들어, 혈액학적 암 (예를 들어, 백혈병, 림프종, 골수종 또는 골수이형성 증후군)이다. 다른 구현예에서, 환자가 앓고 있는 질환은 비악성 혈액학적 또는 면역학적 결손 (예를 들어, 골수 부전 증후군, 헤모글로빈병증 또는 SCID)을 특징으로 한다. 하나의 양상에서, 이식 환자는 조건화되고, 예를 들어, 이식을 수용할 신체를 준비하는 프로세스를 받는다. 일부 구현예에서, 상기 조건화는 골수절제 조건화 ("골수 조건화") 또는 감소된-강도 조건화 (RIC), 예를 들어, 골수절제 조건화에 사용되는 체중의 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 20-40 %, 30-50 % 또는 50 % 미만이다. 일부 구현예에서, 상기 조건화는 예를 들어, 사이클로포스파미드 및/또는 부선판 및/또는 플루타라빈에 의해 화학적으로 유도되고, 예를 들어, 전신 조사에 의해 조사-유도되거나, 사이클로포스파미드 및 전신 조사와 같은 화학적 치료 및 조사의 조합에 의해 유도된다.
- [0052] 하나의 양상에서, 상기 환자, 예를 들어, 이식 환자는 예를 들어, 주입으로서 동종이계 조혈 세포를

투여받는다. 일부 구현예에서, 동종이계 조혈 세포는 동종이계 조혈 줄기 세포이고, 즉, 상기 환자는 동종이계 조혈 줄기 세포 이식 (동종-HSCT)을 수용한다. 일부 구현예에서, 동종이계 조혈 세포는 동종이계 백혈구 세포이다. 일부 구현예에서, 동종이계 백혈구 세포는 림프구, 예를 들어, T-림프구를 포함한다. 일부 구현예에서, 동종이계 백혈구 세포는 키메라 항원 수용체를 발현하는 림프구를 포함한다. 일부 구현예에서, 동종이계 백혈구 세포는 천연 킬러 세포를 포함한다. 일부 구현예에서, 동종이계 백혈구 세포는 세포독성 T-림프구, 예를 들어, CD8을 발현하는 T-세포를 포함한다. 일부 구현예에서, 동종이계 백혈구 세포는 적어도 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % 또는 100 %의 림프구로 이루어진 것으로 선택된다. 일부 구현예에서, 동종이계 백혈구 세포는 적어도 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % 또는 100 %의 T-림프구로 이루어진 것으로 선택된다. 일부 구현예에서, 동종이계 조혈 세포는 환자에서 이들의 거동을 제어하기 위해 당업계에 공지된 하나 이상의 재조합 변형을 갖는다.

[0053] 일부 구현예에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체와 같은 $\alpha 4\beta 7$ 길항제는 이식편대숙주 질환 (GVHD)을 예방한다. 일부 구현예에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체와 같은 $\alpha 4\beta 7$ 길항제는 이식편대중양 활성을 예방하지 않는다. 일부 구현예에서, 이식된 세포는 내성과 함께 환자의 조직에 접목한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체를 동종-HSCT를 받은 환자에게 투여함에 의해 이식편대숙주 질환 (GvHD)을 예방하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, $\alpha 4\beta 7$ 길항제는 동종이계 조혈 줄기 세포와 같은 조혈 세포를 수용하기 전 환자에게 투여되고 추가로 조혈 세포 접목 동안에 제공됨으로써 GVHD를 예방한다. 다른 구현예에서, $\alpha 4\beta 7$ 길항제는 조혈 세포를 수용한 직후, 예를 들어, 이후 7일 까지 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 인간화된 항체, 예를 들어, Act-1 마우스 모노클로날 항체의 에피토프 특이성을 갖는 인간화된 항체이다. 일부 구현예에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 베 돌리주맵이다.

[0054] 조혈 세포, 예를 들어, 줄기 세포는 비-자가 공여자, 즉 동종이계의 골수로부터 또는 혈액 (예를 들어, 말초 혈액 또는 제대혈)으로부터 유래할 수 있다. 일부 구현예에서, 조혈 세포, 예를 들어, 줄기 세포는 주입 전에 조작될 수 있고, 예를 들어, 항체-선택 또는 다른 기작에 의해 특정 세포에 대해 농축시키거나 이를 고갈시키거나 시험관내 증식시키거나 유전자 편집 또는 유전자 치료요법에 적용될 수 있다. 주입을 위해 농축되거나 고갈된 조혈 세포의 조성물의 예는 예를 들어, 음성 선택, 예를 들어, 적혈구로부터 백혈구의 분리 (예를 들어, 고밀도 당 또는 폴리머 용액 (예를 들어, FICOLL® 용액 (Amersham Biosciences division of GE healthcare, Piscataway, NJ) 또는 HISTOPAQUE®-1077 용액 (Sigma-Aldrich Biotechnology LP 및 Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO)을 통한 차등 원심분리) 및/또는 세포를 선택 제제 (예를 들어, B-세포 마커, 예를 들어 CD19 또는 CD20, 골수 선조체 마커, 예를 들어, CD34, CD38, CD117, CD138, CD133, 또는 ZAP70, 또는 T-세포 마커에 결합하는 시약, 예를 들어, 직접적인 단리를 위한 CD2, CD3, CD4, CD5 또는 CD8 (예를 들어, 자기 비드 (예를 들어, 제조원: Miltenyi Biotec, Auburn, CA) 또는 다른 비드를 포함하는 세포 용액으로의 자기장의 적용, 예를 들어, 세포 마커에 결합하는 칼럼 (R&D Systems, Minneapolis, MN)에서) 또는 형광-활성화된 세포 분류)에 의한 양성 선택에 의해 수거될 수 있다. 하나의 구현예에서, 상기 차등 원심분리는 백혈구를 포함하는 세포층을 농축시킨다.

[0055] 일부 구현예에서, 환자는 암 또는 비-악성 질환과 같은 질환을 앓고 있다. 일부 구현예에서, 환자는 백혈병, 예를 들어, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL) 또는 급성 골수 백혈병 (AML)을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 골수 이형성 또는 골수증식성 질환을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 림프종, 예를 들어, 비-호지킨 림프종 또는 호지킨 림프종을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 비악성 혈액학적 장애, 예를 들어, 헤모글로빈 병증, 예를 들어, 겸상 세포 질환 또는 지중해빈혈증, 골수 부전 증후군, 예를 들어, 재생불량성 빈혈증, 판코니 빈혈증 (Fanconi's anemia), 또는 다른 골수 부전 증후군, 면역 질환, 예를 들어, 중증 조합 면역결핍증 (SCID) 또는 자가면역 질환, 예를 들어, 당뇨병을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 기관 이식으로 치료될 수 있는 장애, 예를 들어, 경화성 담관염, 간경변, 또는 혈색소증 (예를 들어, 간 이식에 대한); 울혈성 심장 질환, 확장성 심근 병증, 또는 중증 관상 동맥 질환 (예를 들어, 심장 이식에 대한); 낭성 섬유증, 만성 폐쇄성 폐 질환, 또는 폐 섬유증 (예를 들어, 폐 이식에 대해); 또는 당뇨병, 다낭성 신장 질환, 전신 홍반성 루프스, 또는 국소 분절 사구체 경화증 (예를 들어, 신장 이식에 대해)을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 2개의 이식, 예를 들어, 내성 유도의 목적을 위한 조혈 세포 이식, 및 고형 기관 이식, 예를 들어, 간, 심장, 폐 또는 신장의 이식을 수용한다. 또 다른 예에서, 환자는 2개의 이식, 첫 번째로는 동종-HSCT 및 두 번째로는 공여자 백혈구 주입 (DLI)을 통한 동종이계 T 세포를 수용한다. 상기 예에서, 이식 과정 둘 다에서 급성 GvHD의 발병에 대한 잠재력이 있고 따라서 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 길항제, 예를 들어, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체의 환자로의 투여는 이식 둘 다를 위해 유용할 수 있다.

- [0056] 급성 이식편대숙주 질환은 간, 피부 (발진), 위장관, 및 T-세포와 같은 동종반응성 면역 세포에 의해 유발되는 다른 점막과 같은 조직에 대한 손상을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 자가반응성 면역 세포는 급성 이식편대숙주 질환을 유발할 수 있다. 면역 세포는 조혈 세포 주입으로부터 반응성이 되거나, 환자, 예를 들어, 이식 환자의 조직에서 신호 인지시에 활성화될 수 있고, 동종반응성 조혈 세포 또는 자가반응성 면역 세포에 의해 인지되는 신호는 조건화 용법으로부터 또는 종양 용해 증후군으로부터, 예를 들어, GVT 활성 결과로서 유도될 수 있다. GvHD의 예방은 조혈 세포, 예를 들어, 조혈 줄기 세포 주입시에 개시하는 지속적 $\alpha 4\beta 7$ 차단으로부터 비롯될 수 있다. 동종-HSCT를 받은 환자에게 베돌리주맙의 예방학적 투여는 동종반응성 T 세포의 GALT (예를 들어, 페이퍼 패치) 또는 장간막 림프절, 및 GI 점막으로의 트래픽킹을 예방함으로써 급성 GvHD의 발병을 예방할 수 있다. 지속적 $\alpha 4\beta 7$ 차단은 추가로 예를 들어, 자가반응성 면역 세포를 차단시키기 위해, 조혈 세포 접목 동안에 GvHD를 예방할 수 있다. 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 막대한 대다수의 급성 GvHD가 발병하는 시기인, 동종-HSCT 후 처음 100일 전반에 걸쳐 지속적 수용체 포화를 성취하기에 충분한 용량으로 제공된다. 등급 III-IV 또는 지수 C-D 급성 GvHD는 만성 GvHD 발병에 대한 위험 인자이고 따라서 급성 GvHD를 예방할 수 있는 치료요법은 만성 GvHD의 발병의 위험을 감소시킬 수 있다 (문헌참조: Flowers M.E.D. et al. Blood 2011 Mar 17 117(11):3214-19).
- [0057] 본 발명의 하나의 양상은 GvHD의 예방에 사용하기 위한 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 길항제 (예를 들어, 베돌리주맙)에 관한 것이다. 건강한 대상체와 같지 않게, 조건화 용법, 예를 들어, 골수절제 또는 감소된 강도 조건화에 이어서 조혈 세포 이식, 예를 들어, 동종-HSCT를 받은 환자는 이식 후 기간 동안에 다양한 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 발현을 갖는 현저히 변화하는 T-세포 집단을 가질 것으로 예상된다. 예를 들어, HSC의 접목은, 접목 HSC의 골수로의 호밍(homing) 및 공여자 림프구의 2차 림프 기관 및 접목이 일어나는 동안에 감염에 대한 환자의 고민감성을 유발하는 다른 조직으로의 성숙화 및 호밍을 포함한다. 전신 치료, 예를 들어, 림프구의 비정상 활성화를 제어하기 위해 사용되는 면역억제제 (예를 들어, 코르티코스테로이드, 사이클로스포린, 메토트렉세이트 및 마이코페놀레이트 모페틸, 및 알람투주맙, 항-흉선세포 글로불린 또는 리툭시맙 및 항-TNF 치료요법과 같은 항체 치료요법)의 투여는 접목, 및 이식 또는 질환, 예를 들어, 암 또는 비악성 혈액학적 장애에 대한 응답에 영향을 미칠 수 있다. 내장 선택적 치료요법 (예를 들어, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체)은 이식의 GVT 효과를 잠재적으로 보존하면서, 상기 세팅에서 동종-반응성 내장 특이적 림프구의 생성 및 호밍을 감소시키기 위한 잠재력을 제공한다.
- [0058] 본 발명의 또 다른 양상은 스테로이드 불응성 급성 장 GvHD와 같은 GvHD 치료에 사용하기 위한 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 길항제(예를 들어, 베돌리주맙) 및 이를 필요로 하는 대상체에게 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 길항제(예를 들어, 베돌리주맙)를 투여함으로써 스테로이드 불응성 급성 장 GvHD와 같은 GvHD를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0059] 정의
- [0060] 용어 "약제학적 제형"은 항체의 생물학적 활성이 효과적이도록 하는 형태로 $\alpha 4\beta 7$ 길항제, 예를 들어, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체를 함유하며 제형이 투여되는 대상체에 허용 가능하지 않게 독성인 추가의 성분들을 함유하지 않는 제제를 언급한다.
- [0061] 세포 표면 분자, " $\alpha 4\beta 7$ 인테그린" 또는 " $\alpha 4\beta 7$ "은 $\alpha 4$ 쇄 (CD49D, ITGA4) 및 $\beta 7$ 쇄 (ITGB7)의 이중이량체이다. 각각의쇄는 대안적 인테그린쇄와 이중이량체를 형성하여 $\alpha 4\beta 1$ 또는 $\alpha E\beta 7$ 을 형성할 수 있다. 인간 $\alpha 4$ 및 $\beta 7$ 유전자 (각각, GenBank (National Center for Biotechnology Information, Bethesda, MD) RefSeq 승인 번호 NM_000885 및 NM_000889)는 B 및 T 림프구, 특히 기억 CD4+ 림프구에 의해 발현된다. 전형적인 많은 인테그린, $\alpha 4\beta 7$ 은 휴지기 또는 활성화된 상태로 존재할 수 있다. $\alpha 4\beta 7$ 에 대한 리간드는 혈관 세포 접착 분자 (VCAM), 피브로넥틴 및 점막 어드레신 (MAdCAM (예를 들어, MAdCAM-1))을 포함한다.
- [0062] " $\alpha 4\beta 7$ 길항제"는 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린의 기능을 길항하거나, 감소시키거나, 억제하는 분자이다. 상기 길항제는 하나 이상의 리간드와 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린의 상호작용을 길항시킬 수 있다. $\alpha 4\beta 7$ 길항제는 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린의쇄들 다를 요구하는 이중이량체 또는 복합체의 어느 하나의쇄에 결합할 수 있거나, 이것은 MAdCAM과 같은 리간드에 결합할 수 있다. $\alpha 4\beta 7$ 길항제는 항- $\alpha 4\beta 7$ -인테그린 항체 또는 "항- $\alpha 4\beta 7$ 항체"와 같은, 상기 결합 기능을 수행하는 항체일 수 있다. 일부 구현예에서, $\alpha 4\beta 7$ 길항제, 예를 들어, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 " $\alpha 4\beta 7$ 복합체에 대해 결합 특이성"을 갖고 $\alpha 4\beta 7$ 에 결합하지만 $\alpha 4\beta 1$ 또는 $\alpha E\beta 7$ 에 결합하지 않는다.
- [0063] 본원에서 용어 "항체" 또는 "항체들"은 광범위한 의미로 사용되고 구체적으로 전장 항체, 항체 펩타이드(들) 또는 면역글로불린(들), 모노클로날 항체, 키메라 항체 (영장류화된 항체를 포함하는), 폴리클로날 항체, 인간 항체, 인간화된 항체 및 비-인간 종으로부터의 항체를 포괄하고, 이는 비인간 종, 예를 들어, 마우스, 양, 닭 또는 염소로 형질도입된 인간 생식선 면역글로불린 서열로부터 유래된 인간 항체, 재조합 항원 결합 형태, 예를

들어, 적어도 2개의 전장 항체 (예를 들어, 각각의 부분은 상이한 항원 또는 에피토프로의 항체의 항원 결합 영역을 포함한다) 및 dAbs, Fv, scFv, Fab, F(ab')₂, Fab'를 포함하는, 항체, 및 이것이 유래된 상기 항체의 개별 항원 결합 단편으로부터 형성된 모노바디 및 디아바디, 다중특이적 항체 (예를 들어, 이특이적 항체)와 같은 제조항원 결합 형태를 포함한다.

[0064] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "모노클로날 항체"는 실질적으로 균질의 항체 집단으로부터 수득된 항체를 언급하고, 즉 상기 집단을 구성하는 개별 항체들은 동일하고/하거나 동일한 에피토프에 결합한다. 변형어구 "모노클로날"은 항체의 실질적으로 균일한 집단으로부터 수득되는 것으로서 항체의 특성을 지적하고, 임의의 특정 방법에 의해 항체의 생성을 요구하는 것으로서 해석되지 말아야 한다.

[0065] 항체의 "항원 결합 단편"은 바람직하게 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체의 중쇄 및/또는 경쇄의 적어도 가변 영역을 포함한다. 예를 들어, 베돌리주맙의 항원 결합 단편은 서열번호 2의 인간화된 경쇄 서열의 아미노산 잔기 20 내지 131 및 서열번호 1의 인간화된 중쇄 서열의 아미노산 잔기 20 내지 140을 포함할 수 있다. 상기 항원 결합 단편의 예는 Fab 단편, Fab' 단편, Fv 단편, scFv 및 F(ab')₂ 단편을 포함한다. 항체의 항원 결합 단편은 효소적 절단 또는 제조항 기술에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 파파인 또는 펩신 절단은 각각 Fab 또는 F(ab')₂ 단편을 생성하기 위해 사용될 수 있다. 항체는 또한 하나 이상의 종료 코돈이 천연 종료 부위의 오프스트림에 도입되어 있는 항체 유전자를 사용하여 다양한 절단된 형태로 제조될 수 있다. 예를 들어, F(ab')₂ 단편의 중쇄를 암호화하는 제조항 작제물은 중쇄의 CH₁ 도메인 및 힌지 영역을 암호화하는 DNA 서열을 포함하도록 디자인될 수 있다. 하나의 양상에서, 항원 결합 단편은 이의 리간드 중 하나 이상 (예를 들어, 점막 어드레신 MAdCAM (예를 들어, MAdCAM-1), 피브로넥틴)으로의 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린의 결합을 억제한다.

[0066] "치료학적 모노클로날 항체"는 인간 대상체의 치료요법을 위해 사용되는 항체이다. 본원에 기재된 치료학적 모노클로날 항체는 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체를 포함한다. 항체 "이펙터 기능"은 항체의 Fc 영역 (고유 서열 Fc 영역 또는 아미노산 서열 변이체 Fc 영역)에 기인할 수 있는 생물학적 활성을 언급한다. 항체 이펙터 기능의 예는 C1q 결합; 보체 의존성 세포독성; Fc 수용체 결합; 항체-의존성 세포-매개된 세포독성 (ADCC); 식세포 작용; 세포 표면 수용체의 하향 조절 (예를 들어, B 세포 수용체; BCR) 등을 포함한다. 목적하는 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위해, 미국 특허 번호 제5,500,362호 또는 제5,821,337호에 기재된 것들과 같은 시험관내 ADCC 검정이 수행될 수 있다.

[0067] 이들의 중쇄의 불변 영역의 아미노산 서열에 의존하여, 전장 항체는 상이한 "분류"로 할당될 수 있다. 5개 주요 부류의 전장 항체가 있다: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM, 및 이들 중 몇개는 추가로 "아부류" (이소형), 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, 및 IgA2로 세분될 수 있다. 항체의 상이한 부류에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 α , δ , ϵ , γ , 및 μ 로 호칭된다. 항체의 상이한 부류의 서브유닛 구조 및 3차원 구조는 널리 공지되어 있다.

[0068] 임의의 척추동물 중 기원의 항체의 "경쇄"는 이들의 불변 도메인의 아미노산 서열을 기준으로, 카파 (κ) 및 람다 (λ)로 호칭되는 2개의 명백하게 구분된 유형 중 하나에 할당될 수 있다.

[0069] 본원에 사용되는 경우 용어 "초가변 영역"은 항원 결합에 관여하는 항체의 아미노산 잔기를 언급한다. 상기 초가변 영역은 일반적으로 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"로부터의 아미노산 잔기 (예를 들어, 경쇄 가변 도메인 내 잔기 24-34 (L1), 50-56 (L2) 및 89-97 (L3) 및 중쇄 가변 도메인 내 31-35 (H1), 50-65 (H2) 및 95-102 (H3); Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)) 및/또는 "초가변 루프"로부터의 잔기들 (예를 들어, 경쇄 가변 도메인 내 잔기 26-32 (L1), 50-52 (L2) 및 91-96 (L3) 및 중쇄 가변 도메인 내 26-32 (H1), 53-55 (H2) 및 96-101 (H3); Chothia and Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987))을 포함한다. "골격 영역" 또는 "FR" 잔기들은 본원에 정의된 바와 같은 초가변 영역 잔기들 이외의 다른 가변 도메인 잔기들이다. 초가변 영역 또는 이의 CDR은 하나의 항체 쇄로부터 또 다른 하나로 또는 또 다른 단백질로 전달되어 수득한 (혼성) 항체 또는 결합 단백질에 항원 결합 특이성을 부여할 수 있다.

[0070] "인간화된" 형태의 비-인간 (예를 들어, 설치류) 항체는 비-인간 항체로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 항체이다. 대부분에 대해, 인간화된 항체는 수용자의 초가변 영역으로부터의 잔기들이 마우스, 래트, 토끼 또는 비인간 영장류와 같이 목적하는 특이성, 친화성 및 능력을 갖는 비-인간 중 (공여자 항체)의 초가변 영역으로부터의 잔기들로 대체된 인간 면역글로불린 (수용자 항체)이다. 일부 경우에, 인간 항체의 골격 영역 (FR) 잔기들은 상응하는 비-인간 잔기들로 대체된다. 추가로, 인간화된 항체는 수용자 항체 또는 공여자 항체에서 발

견되지 않는 잔기들을 포함할 수 있다. 이들 변형은 항체 수행능을 추가로 개선시키기 위해 이루어진다. 추가의 상세한 내용에 대해, 문헌 (Jones *et al.*, *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann *et al.*, *Nature* 332:323-329 (1988); and Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992))을 참조한다.

[0071] "친화성 성숙화된" 항체는 상기 변형(들)을 갖지 않는 모 항체와 비교하여 항원에 대한 항체의 친화성을 개선시키는 하나 이상의 초가변 영역에서의 하나 이상의 변형을 갖는다. 하나의 양상에서, 친화성 성숙화된 항체는 표적 항원에 대해 나노몰 또는 심지어 피코몰 친화성을 가질 것이다. 친화성 성숙화된 항체는 당업계에 공지된 과정에 의해 제조된다. 문헌[Marks *et al. Bio/Technology* 10:779-783 (1992)]은 VH 및 VL 도메인 서플링에 의한 친화성 성숙을 기술한다. CDR 및/또는 골격 잔기의 무작위 돌연변이 유발은 문헌 [Random mutagenesis of CDR and/or framework residues is described by: Barbas *et al. Proc Nat. Acad. Sci, USA* 91:3809-3813 (1994); Schier *et al. Gene* 169:147-155 (1995); Yelton *et al. J. Immunol.* 155:1994-2004 (1995); Jackson *et al., J. Immunol.* 154(7):3310-9 (1995); and Hawkins *et al., J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992)]에 기재되어 있다.

[0072] "단리된" 항체는 이의 천연 환경의 성분으로부터 동정되고 분리되고/되거나 회수된 것이다. 특정 구현예에서, 항체는 (1) 로우리 방법에 의해 결정된 바와 같은 95 중량% 초과와 단백질 및 대안적으로 99 중량% 초과로, (2) 회전 겔 서열분석기를 사용함에 의해 N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 적어도 15개 잔기를 수득하기에 충분한 정도로 또는 (3) 쿠마시 블루 또는 은 염색을 사용한 환원 또는 비-환원 조건하에 SDS-PAGE에 의한 균질성으로 정제된다. 단리된 항체는 항체의 천연 환경 중 적어도 하나의 성분이 존재하지 않기 때문에 재조합 세포 내 동일하게 항체를 포함한다. 통상적으로, 그러나, 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 제조될 것이다.

[0073] "암" 또는 "종양"은 초기 종양 및 임의의 전이를 포함하는, 환자에서 임의의 악성 또는 신생물 성장을 포함하는 것으로 의도된다. 암은 혈액학적 또는 고형 종양 유형일 수 있다. 혈액학적 종양은 혈액학적 기원의 종양을 포함하고 이는, 예를 들어, 골수종 (예를 들어, 다발성 골수종), 백혈병 (예를 들어, 발덴스트롬 증후군, 만성 림프구 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 과립구 백혈병, 단핵구 백혈병, 급성 림프구 백혈병, 다른 백혈병), 림프종 (예를 들어, B-세포 림프종, 예를 들어, 확산 대형 B-세포 림프종, 소포 림프종, 맨틀 세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 형질세포종, 또는 세망 세포 육종), 및 골수증식성 신생물, 예를 들어, 골수이형성 증후군, 고혈소판증, 진성 적혈구 증가증, 또는 골수섬유증을 포함한다. 고형 종양은 기관에서 기원할 수 있고, 예를 들어, 피부, 폐, 뇌, 유방, 전립선, 난소, 결장, 신장, 췌장, 간, 식도, 위, 장, 방광, 자궁, 경부, 고환, 부신 등에서의 암을 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 종양 세포를 포함하는 암 세포는 비정상 (증가된) 비율로 분열하거나 이의 성장 또는 생존의 제어가 암 세포가 발생하거나 생존하는 동일한 조직에서의 세포와는 상이하게 분열하는 세포를 언급한다. 암 세포는 암종, 육종, 골수종, 백혈병, 림프종, 및 신경교종, 뇌수막종, 속질모세포종, 신경초종 또는 뇌실막세포종을 포함하는 신경계의 종양에서의 세포를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0074] "치료"는 치료학적 치료를 언급한다. 치료를 필요로 하는 자들은 이미 질환을 갖는 자들을 포함한다. 따라서, 환자, 예를 들어, 본원에서 치료될 인간은 암과 같은 질환 또는 비악성 혈액학적 질환을 앓거나 조건화 용법을 앓는 것으로서 진단될 수 있다. 대안적으로, 환자는 GvHD를 가질 수 없지만 이식 환자, 예를 들어, 최근에, 예를 들어, 이전 5개월 이내에 동종이계 조혈 세포 이식에 대한 조건화를 받은 환자, 이에 대한 후보자, 또는 동종이계 조혈 세포 이식, 예를 들어, 동종-HSCT를 받은 환자 또는 동종이계 조혈 세포 이식, 예를 들어, 동종-HSCT를 받은 환자이다. 추가로, 또는 대안적으로, 환자는 예를 들어, 동종-HSCT 후 공여자 백혈병 주입 (DLI)을 통한 동종이계 T 세포를 수용하도록 계획될 수 있다. 대안적으로, 동종-HSCT를 받은 환자는 급성 GvHD를 앓을 수 있거나 GvHD 치료를 위해 코르티코스테로이드를 투여받을 수 있다. 예를 들어, GvHD의 증상을 나타낸 후에 동종-HSCT 후 치료는 증상을 완화시킬 수 있고 더 긴 생존 시간을 제공할 수 있다.

[0075] 질환, 예를 들어, 암 또는 GvHD는, 병태의 적어도 하나의 증상(반응성/비-반응성, 또는 당업계에 공지되고 본원에 기재된 지표에 의해 결정된 바와 같음)이 경감, 종료, 느려짐, 최소화 또는 예방되는 경우 "억제" 또는 "치료"된다. 용어 "환자" 및 "대상체"는 본원에 상호교환적으로 사용된다.

[0076] "예방"은 부작용의 중증도의 부재 또는 감소를 유도하는 치료를 언급한다. 환자 집단에서, 치료가 전형적으로 특정 %의 부작용, 또는 중증인 특정 %의 부작용을 유도하지만, 대신 예방 목적을 위해 투여되는 치료는 보다 낮은 %의 부작용 (즉, 부작용의 보다 낮거나 감소된 위험) 또는 중증인 보다 낮은 %의 부작용 (즉, 부작용이 중증인 보다 낮거나 감소된 위험)을 유도한다.

[0077] 동종이계 조혈 줄기 세포 이식 환자, 예를 들어, 골수절제 또는 감소된-강도 조건화를 받고 동종이계 조혈 줄기

세포 이식을 수용한 환자와 관련하여, 이식편대숙주 질환의 부작용은 적어도 25 % 위험, 30 % 내지 60 % 위험, 35 % 내지 55 % 위험, 40 % 내지 50 % 위험, 또는 45 % 내지 65 % 위험을 갖고, 모든 부작용으로부터 비롯된 30 % 내지 50 %의 중증 치료 관련 사망율을 유도할 수 있다. 부작용 GVHD의 예방, 또는 고 등급, 예를 들어, 등급 III 또는 IV 또는 지수 C 또는 D, GVHD의 예방은 부작용의 % 위험을 감소시킬 수 있거나, GVHD가 이식 환자의 치료 관련 사망율을 유도하는 % 위험을 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체와 같은 $\alpha 4\beta 7$ 길항제의 투여는 환자에서 GVHD를 예방한다. 다른 구현예에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체와 같은 $\alpha 4\beta 7$ 길항제의 투여는 환자에서 GVHD의 장 증상을 예방한다. 일부 구현예에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체와 같은 $\alpha 4\beta 7$ 길항제의 투여는 환자에서 GVHD의 장 증상을 예방하지만 피부 또는 간에서 GVHD의 하나 이상의 증상을 예방하지 않는다. 일부 구현예에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체와 같은 $\alpha 4\beta 7$ 길항제의 투여는 환자에서 면역억제 치료요법의 용도를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체와 같은 $\alpha 4\beta 7$ 길항제의 동종-HSCT를 받은 환자로의 투여는 줄기 세포의 접목을 유도한다. 일부 구현예에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체와 같은 $\alpha 4\beta 7$ 길항제의 동종-HSCT를 받은 환자로의 투여는 줄기 세포의 접목 및 이식편대종양 (GVT) 효과를 유도한다.

[0078] 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 실질적으로 순수하며 바람직하게는 실질적으로 균일하다 (즉, 오염 단백질 등이 없는). "실질적으로 순수한" 항체는 조성물 중 단백질의 총 중량을 기준으로 적어도 약 90 중량%의 항체, 적어도 약 95 중량% 또는 97 중량%를 포함하는 조성물을 의미한다. "실질적으로 균일한" 항체는 단백질의 총 중량을 기준으로 적어도 약 99 중량%의 단백질이 특이적 항체, 예를 들어, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체인 단백질을 포함하는 조성물을 의미한다.

[0079] 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체, 베돌리주맵, $\alpha 4\beta 7$ 인테그린에 대해 결합 특이성을 갖는 인간화된 모노클로날 항체는 이미 적정하게 내지 중증의 활성 율혈성 대장염 (UC) 및 크론 질환 (CD)을 갖는 환자의 치료용으로 지정된다. 베돌리주맵은 또한 GVHD의 예방에 사용될 수 있다. 베돌리주맵은 작용의 신규 내장-선택적 기작을 갖는다. 세포 표면-발현된 $\alpha 4\beta 7$ 에 결합함에 의해, 베돌리주맵은 $\alpha 4\beta 7$ 길항제이고 기억 내장-호밍 T 림프구 서브세트가 내피 세포 상에 발현된 점막 어드레신 세포 접착 분자-1 (MAdCAM-1)과 상호작용하는 것을 차단한다.

[0080] 여러 인자는 항-약물 항체, 성별, 신체 사이즈, 동시 면역억제 용도, 질환 유형, 알부민 농도 및 전신 염증 정도의 존재를 포함하는 항체의 가속화된 제거와 관련된다. 추가로, 약물 용량과는 별개로 효능과 노출 간의 일관된 관계는 보다 높은 트로프 약물 농도가 보다 큰 효능과 관련되도록 많은 이들 제제에 대해 관찰되었다. 약물 제거에서의 차이는 상기 관찰을 위해 중요한 설명일 수 있다. 예를 들어, 암 환자는 종양의 면역억제 치료 및 감염에 대한 치료를 받는다. 따라서, 이식 환자에서 치료학적 항체에 대한 제거 결정의 이해는 약물 용법의 최적화를 유도할 수 있다.

[0081] 이전의 연구에서, 베돌리주맵의 단일-용량 약동학, 약력학 ($\alpha 4\beta 7$ 수용체 포화), 안전성, 및 관용성은 건강한 지원자 (정맥내 [IV] 주입)(비공개된 데이터)에서 0.2 내지 10 mg/kg의 용량 범위에 대해 조사되었다. 피크 농도에 도달한 후, 베돌리주맵 혈청 농도는 농도가 대략 1 내지 10 ng/mL에 도달할 때까지 일반적으로 이대수적 양상에 떨어졌다. 이후, 농도는 비선형 양상에 떨어지는 것으로 나타났다. 베돌리주맵의 다중-용량 약동학 및 약력학은 CD를 갖는 환자에서 0.5 및 2 mg/kg의 IV 주입 후 및 UC를 갖는 환자에서 2, 6, 및 10 mg/kg의 주입 후 조사되었다. 베돌리주맵 약동학은 일반적으로 UC를 갖는 환자에서 2 내지 10 mg/kg의 용량 범위에 대해 IV 주입 후 선형이었다. 다중-용량 투여 후, 신속하고 거의 완전한 $\alpha 4\beta 7$ 수용체 포화는 베돌리주맵의 초기 용량 투여 후 성취되었다.

[0082] 베돌리주맵 유도 및 유지 치료요법의 효능 및 안전성은 GEMINI 2 (ClinicalTrials.gov number, NCT00783692) 및 GEMINI 3 (ClinicalTrials.gov number, NCT01224171) 시험에서 CD를 갖는 환자에서 입증되었다. 유도 및 유지 치료요법을 위한 CD를 갖는 환자에서 베돌리주맵의 노출-반응 (효능) 관계는 다른 곳에 제공되었다.

[0083] 본 발명은 동종이계 조혈 세포 이식 환자, 예를 들어, 동종-HSCT를 받은 인간 환자에서 GVHD, 또는 GVHD-관련 부작용을 예방함에 의해 환자에서 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 인간 환자는 성인 (예를 들어, 18 세 이상), 청소년 또는 어린이일 수 있다. 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 이식 환자, 암 환자, 비악성 혈액학적 질환 환자를 치료하기 위해 또는 이를 앓는 대상체에서 GVHD를 예방하기 위해 본원에 기재된 바와 같이 사용될 수 있다.

[0084] 급성 GVHD의 중증도는 변형된 글릭스베르크 기준 (표 2) 및 혈액 및 골수 이식 임상 시험 네트워크 (BMT CTN)-변형된 국제 골수 이식 등록 데이터베이스 (IBMTR) 지수 (표 3)에 따라 측정된다. GVHD의 임상 단계 및 등급은 표 1에 나타난 바와 같이 나누어진다.

[0085] 표 1: 급성 이식편대숙주 질환 임상 단계

단계	피부	간 빌리루빈: SI 유닛 (표준 유닛)	장 관 설사/일
1	체표면의 반구진 발진 <25 % (a)	34-50 $\mu\text{mol/L}$ (2-3 mg/dL)	>500 mL 설사/일
2	체표면의 반구진 발진 25 %-50 %	51-102 $\mu\text{mol/L}$ (3.1-6 mg/dL)	>1000 mL 설사/일
3	체표면의 발진 >50 %	103-225 $\mu\text{mol/L}$ (6.1-15 mg/dL)	>1500 mL 설사/일
4	수포 형성을 갖는 일반화된 홍피증	>255 $\mu\text{mol/L}$ (>15 mg/dL)	장폐색증 존재 또는 부재하에 중증 복통

[0086]

[0087] 표 2: 급성 이식편대숙주 질환 등급 (변형된 글릭스베르크)

등급	피부	간	장 관
I	단계 1-2	무	무
II	단계 3 또는 →	단계 1 또는 →	단계 1
III	-	단계 2-3 또는 →	단계 2-4
IV	단계 4 또는 →	단계 4	-

[0088]

[0089] 표 3: 급성 이식편대숙주 질환에 대한 국제 골수 이식 등록 데이터베이스 (IBMTR) 중증도 지수에 대한 기준

피부		간		장 관	
		총			
단계 지수 (max)	발진 정도	단계 (최대)	빌리루빈 ($\mu\text{mol/L}$)	단계 (최대)	설사 용적 (mL/일)
A 1	<25 %	0	<34	0	<500
B 2	25-50 %	또는 1-2	34-102	또는 1-2	550-1500
C 3	>50 %	또는 3	103-255	또는 3	>1500
D 4	불라(Bullae)	또는 4	>255	또는 4	중증 통증 및 장폐색

[0090]

[0091] 동종이계 조혈 세포, 예를 들어, 동종-HSC는 $\alpha 4 \beta 7$ 길항제, 예를 들어, 항- $\alpha 4 \beta 7$ 항체의 투여 후에, GvHD 없이, 단지 피부 GvHD와 함께, 단지 간 GvHD와 함께, 단지 피부 및 간 GvHD와 함께, 장 GvHD 없이 및 단지 피부 또는 간 GvHD와 함께, 어떠한 등급 IV GvHD 없이, 어떠한 등급 III 또는 IV GvHD 없이, 단지 단계 1 또는 단계 2 장 GvHD 및 단지 단계 2-3 피부 및/또는 간 GvHD와 함께, 단지 등급 I 내지 II GvHD와 함께, 또는 어떠한 피부 GvHD 없이 또는 피부 GvHD와 함께, 단지 지수 A GvHD와 함께, 단지 지수 A 또는 B GvHD와 함께, 어떠한 지수 C 또는 D GvHD 없이 또는 GVT와 함께 이전의 어느 하나와 함께 접목시킬 수 있다.

[0092] 급성 GvHD의 발병의 예방은 동종반응성 T-세포의 GALT, 장간막 림프절 및/또는 GI 점막으로의 트래픽킹을 감소 시키거나 차단시키는 결과일 수 있다. GvHD, 예를 들어, 급성 GvHD의 예방은 동종이계 조혈 세포 이식, 예를 들어, 동종-HSCT 후 약 50일에, 약 75일에, 약 90일, 약 100일, 약 110일, 약 120일, 약 150일, 또는 약 180일에, 환자가 급성 GvHD의 징후를 나타내지 않는 경우 성공적인 것으로 고려될 수 있다. 일부 구현예에서, 동종이계 조혈 세포 이식, 예를 들어, 동종-HSCT를 받은 환자는 어떠한 면역억제 치료요법을 추가로 포함하지 않는, 예를 들어, 조건화 치료 후 또는 초기 이식 기간 후, 예를 들어, 동종이계 조혈 세포 이식 후 0 내지 1주, 0 내지 2주, 0 내지 3주 또는 0 내지 4주 직전 및/또는 직후 면역억제 치료요법의 투여를 포함하지 않는

용법으로 치료된다.

- [0093] 차도는 통상의 세계 보건 기구 (WHO) 기준에 의해 정의된다: < 5 % 아세포, 계수 회복, 및 골수외 질환의 어떠한 증거 없음. 급성 및/또는 만성 GvHD의 차도는 동종-HSCT 후 약 4, 약 5, 약 6, 약 9, 또는 약 12개월 동안 지속할 수 있다.
- [0094] GvHD 재발 또는 진행-부재 생존 (GRFS)은 등급 3-4 급성 GvHD, 전신 면역억제를 요구하는 만성 GvHD, 질환 재발 또는 진행, 또는 임의의 원인으로 인한 사망으로서 정의된다.
- [0095] 접목은 이식된 조혈 세포가 환자에서 거주하거나 환자 조직 환경으로 조정되고, 예를 들어, 증식하거나, 분화하거나, 이것이 유래되거나 성숙화 신호와 함께 혈액학적 세포의 기능 특성을 수행하기 시작하거나 성숙화 신호와 함께 이것이 되도록 프로그램화된 혈액학적 세포의 기능 특성을 수행하기 시작하는 프로세스이다. 동종-HSCT의 접목은 호중구 및 혈소판과 같은 혈액 성분을 정량함에 의해 측정된다. 접목의 타이밍은 조혈 줄기 세포의 공급원에 의존하고, 예를 들어, 말초 혈액 줄기 세포에 대한 것 보다 척수 혈액 줄기 세포에 대해 보다 길다. 호중구 접목 (절대 호중구 계수 [ANC]의 회수)은 연속 3일 동안 ANC > 500/mm³에 의해 또는 1일 동안 > 2000/mm³에 의해 정의된다. 3-일 기간의 첫째 날은 호중구 접목의 날로 고려된다.
- [0096] 말초 혈액 림프구 상에 α4β7의 평균 발현은 동종이계 조혈 세포 이식 환자, 예를 들어, 골수절제 동종-HSCT 집단에서 항-α4β7 항체 (예를 들어, 베돌리주맙)의 투여 전 및 후에 MadCAM-1-Fc 결합 억제 검정에 의해 측정될 수 있다.
- [0097] 인터류킨-6 (IL-6), 인터류킨-17 (IL-17), 및 종양원성 서프래서 2(ST2)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 혈액 또는 혈청 바이오마커 및/또는 CD8+, CD38+, CD8+ 브라이트 이펙터 기억 T 세포, 및 CD4+ 기억 T 세포를 포함하지만 이에 제한되지 않는 세포 바이오마커에서의 변화는 급성 GvHD의 개시 또는 중증도를 예측할 수 있다. 동종-HSCT 후 상기 마커의 하나 이상의 증가 검출은 급성 GvHD의 개시를 지적할 수 있다. 바이오마커의 검출은 예를 들어, 세포, 예를 들어, 혈액 세포에 항체 결합시키고 상기 바이오마커를 발현하고 항체 결합의 양을 측정하고, 예를 들어, 유동 세포측정에 의해 또는 혈청 중 가용성 바이오마커에 항체 결합시키고 예를 들어, ELISA에 의한 항체 결합의 측정에 의해 바이오마커의 면역검출로부터 성취될 수 있다. 이식 프로세스에서 또는 이식 전, 또는 미리 결정된 표준물 전에 조기 수득된 대조군 또는 샘플, 예를 들어, 비-이식 대상체의 집단 중 바이오마커의 양과 바이오마커의 양의 비교는 바이오마커의 양이 변화되었는지, 예를 들어, 증가되었는지의 지적을 제공할 수 있다. 일부 구현예에서, α4β7 길항제, 예를 들어, 항-α4β7 항체의 동종이계 조혈 세포 이식, 예를 들어, 동종-HSCT를 받은 환자로의 투여는 이들 바이오마커 중 하나 이상에서 변화 또는 증가를 예방한다.
- [0098] 환자는 이들이 다양한 시점에서, 예를 들어, 기준선에서, 동종-HSCT 후 20일 및 100일 후에 항-베돌리주맙 항체에 대해 양성인, 항-α4β7 항체와 같은 α4β7 길항제에 대해 지시된 항체에 대해 양성인지를 알아보기 위해 시험될 수 있다.
- [0099] 환자는 전신 면역억제를 요구하는 GvHD의 발병에 대해 시험될 수 있다.
- [0100] α4β7 길항제, 예를 들어, 항-α4β7 항체는 α4β7 인테그린의 이의 리간드로의 결합을 억제하는 유효량으로 투여된다. 치료요법을 위해, 유효량은 목적하는 예방학적 효과 (예를 들어, 동종반응성 T-세포의 GALT, 장간막 림프절 및 GI 점막으로의 트래핑을 감소시키거나 제거하고, GvHD의 빈도 또는 중증도를 감소시키는)를 성취하기에 충분한 것이다. 항-α4β7 항체의 유효량, 예를 들어, α4β7 인테그린의 포화, 예를 들어, 중화를 유지하기 위해 충분한 효과적인 역가는 조혈 줄기 세포 주입 시에 지속적 α4β7 차단을 유도할 수 있다. α4β7 길항제, 예를 들어, 항-α4β7 항체는 유닛 용량 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 용량은 당업계에 공지된 방법에 의해 결정될 수 있고 예를 들어, 개체의 연령, 민감성, 관용성 및 전체 웰빙에 의존할 수 있다. 투여 방식의 예는 국소 경로, 예를 들어, 비강 또는 흡입 또는 경피 투여, 장 경로, 예를 들어, 공급 튜브를 통해 또는 좌제를 통해 그리고 비경구 경로, 예를 들어, 정맥내, 근육내, 피하, 동맥내, 복강내 또는 유리체내 투여를 포함한다. 항체에 대해 적합한 용량은 치료 당 약 0.1 mg/kg 체중 내지 약 10.0 mg/kg 체중, 예를 들어, 약 2 mg/kg 내지 약 7 mg/kg, 약 3 mg/kg 내지 약 6 mg/kg, 또는 약 3.5 내지 약 5 mg/kg일 수 있다. 특정 구현예에서, 투여된 용량은 약 0.3 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 6 mg/kg, 약 7 mg/kg, 약 8 mg/kg, 약 9 mg/kg, 또는 약 10 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 베돌리주맙은 50 mg, 75 mg, 100 mg, 300 mg, 450 mg, 500 mg 또는 600 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 베돌리주맙은 108 mg, 90 내지 120 mg, 216 mg, 160 mg, 165 mg, 155 내지 180 mg, 170 mg 또는 180 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 베돌리주맙은 180 내지 250 mg, 300 내지 350 mg, 또는 300 내지 500 mg의 용량으로

로 투여된다.

- [0101] 동결건조된 고체로서 저장된 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체와 같은 $\alpha 4\beta 7$ 길항제의 경우에, 항체는 투여 전 주사용수와 같은 용액 중에서 재구성된다. 주입을 위해 제조되는 경우, 예를 들어, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체의 재구성된 항체 (예를 들어, 염수, 링거 또는 5 % 텍스트로스 주입 시스템 중)의 희석 후 최종 용량 형태는 투여를 위해 약 0.5 mg/ml 내지 약 5 mg/ml일 수 있다. 최종 투여 형태는 약 0.3 mg/ml 내지 약 3.0 mg/ml, 약 1.0 mg/ml 내지 약 1.4 mg/ml, 약 1.0 mg/ml 내지 약 1.3 mg/ml, 약 1.0 mg/ml 내지 약 1.2 mg/ml, 약 1.0 내지 약 1.1 mg/ml, 약 1.1 mg/ml 내지 약 1.4 mg/ml, 약 1.1 mg/ml 내지 약 1.3 mg/ml, 약 1.1 mg/ml 내지 약 1.2 mg/ml, 약 1.2 mg/ml 내지 약 1.4 mg/ml, 약 1.2 mg/ml 내지 약 1.3 mg/ml, 또는 약 1.3 mg/ml 내지 약 1.4 mg/ml의 농도일 수 있다. 최종 투여 형태는 약 0.6 mg/ml, 0.8 mg/ml, 1.0 mg/ml, 1.1 mg/ml, 약 1.2 mg/ml, 약 1.3 mg/ml, 약 1.4 mg/ml, 약 1.5 mg/ml, 약 1.6 mg/ml, 약 1.8 mg/ml 또는 약 2.0 mg/ml의 농도일 수 있다. 하나의 구현예에서, 총 용량은 75 mg이다. 하나의 구현예에서, 총 용량은 150 mg, 225 mg, 375 mg 또는 525 mg이다. 또 다른 구현예에서, 총 용량은 300 mg이다. 하나의 구현예에서, 총 용량은 450 mg이다. 하나의 구현예에서, 총 용량은 600 mg이다. 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체 용량은 투여를 위한 250 ml 식염수, 링거 또는 5 % 텍스트로스 용액으로 희석될 수 있다.
- [0102] 용량은 약 20분, 약 25분, 약 30분, 약 35분, 또는 약 40분에 걸쳐 환자에게 투여될 수 있다.
- [0103] 투여 용법은 GvHD의 예방 또는 중증 등급 또는 지수 수준, 예를 들어, 환자가 앓는 GvHD의 등급 III 또는 IV, 지수 C 또는 지수 D의 위험의 감소를 유도하기 위해 최적화될 수 있다. 일부 구현예에서, 투여 용법은 치료 받은 환자의 뇌척수 유체 중 CD4 대 CD8의 비율을 변화시키지 않는다. 예를 들어, 항- $\alpha 4\beta 7$ 길항제는 신경계, 예를 들어, 뇌 또는 척수의 면역 감시를 손상시키지 않는다.
- [0104] 하나의 구현예에서, 투여 용법은 동종이계 줄기 세포 이식 (동종-HSCT) 전날의 초기 용량, 초기 용량 후 대략 2 주째에 후속 용량, 및 초기 용량 후 대략 6주 째에 제2 후속적 용량을 포함한다. 하나의 구현예에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체의 초기 투여는 동종이계 줄기 세포 주입 전 적어도 12시간이다. 상기 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체 투여 용법은 크론 질환 또는 울혈성 대장염의 치료를 위해 승인된 베돌리주맙의 유도 용량 및 스케줄을 위해 유용하지만, 조건화 용법에 이어서 이식, 예를 들어, 동종-HSCT로 처리된 것과 같은 동종이계 조혈 세포 이식은 이식 후 기간 동안에 다양한 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 발현을 사용하여 T-세포 집단을 현저히 변화시키는 것으로 예상된다. 추가로, 환자가 감소된 감염 또는 GVHD를 갖거나 이식 과정으로부터 다른 부작용을 갖는 경우, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체의 제거는 영향받을 수 있다. 예를 들어, 신장 손상이 조건화를 위해 사용되는 제제로부터 비롯되는 경우, 투석을 사용한 치료는 혈류로부터 항체의 제거를 증가시킬 수 있다. 대안적으로, 골수절제 치료요법 후, 초기 치료요법 동안에 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체의 예상치 않은 높은 제거를 유도할 수 있는 다른 생리학적 조건이 있을 수 있다.
- [0105] 일부 구현예에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 동종이계 조혈 세포 이식, 예를 들어, 동종-HSCT 전 투여된다. 일부 구현예에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체와 같은 $\alpha 4\beta 7$ 길항제는 동종이계 조혈 세포 이식, 예를 들어, 동종-HSCT 전 및 후에 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, $\alpha 4\beta 7$ 길항제, 예를 들어, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 동종이계 조혈 세포 이식, 예를 들어, 동종-HSCT 후, 예를 들어, 동종이계 조혈 세포 이식, 예를 들어, 동종-HSCT 후, 1일 이내, 1 내지 2일 이내, 1 내지 3일 이내, 2 내지 3일 이내 또는 2 내지 4일 이내, 2일 이내, 3일 이내, 4일 이내, 5일 이내, 6일 이내 또는 7일 이내 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 동종-HSCT 후 1 내지 100일, 5 내지 80일, 5 내지 30일, 10 내지 28일, 10 내지 50일, 14 내지 30일, 15 내지 32일, 18 내지 25일, 15 내지 35일 또는 100일 초과 동안 환자에게 투여된다. 예를 들어, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체, 예를 들어, 베돌리주맙은 동종이계 조혈 세포 이식, 예를 들어, 동종-HSCT 전날에 초기 용량으로서 정맥내 주입에 이어서 다시 상기 초기 용량 투여 후 2주 및 6주에 투여될 수 있다.
- [0106] 특정 양상에서, 본 발명은 예를 들어, 베돌리주맙을 사용하여 동종 조혈 줄기 세포 이식 환자에서 동종 조혈 세포 이식에서 GvHD를 예방하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 초기 300 mg 용량의 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체 (베돌리주맙)를 백혈병을 앓는 사람과 같은 혈액암 환자에게 투여하는 단계, 베돌리주맙 초기 용량 1일 후에 동종-HSCT를 수행하는 단계, 초기 용량 2주 후에 후속적인 300 mg 용량의 베돌리주맙 및 초기 용량 6주 후에 제2의 후속적인 300 mg 용량의 베돌리주맙을 투여하는 단계를 포함한다. 대안적으로, 일부 구현예에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체(베돌리주맙)의 용량은 300 mg 보다 더 낮거나(예를 들어, 75 mg 또는 150 mg) 더 높다(예를 들어, 450 mg 또는 600 mg).
- [0107] 본 발명은 동종 조혈 세포 이식, 예를 들어, 동종-HSCT를 갖는 환자에서 GVHD를 예방하는데 사용하기 위한 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체를 제공하며, 상기 용도는 동종-HSCT 전날, 초기 용량 2주 후에, 그리고 초기 용량 6주 후에 초기 용량의 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체를 투여하는 단계를 포함한다. 예방에서의 용도는 타크롤리무스 및/또는 메토트렉세이트

의 투여를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 베돌리주맵이다.

- [0108] 본원 개시내용은 또한 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체(예를 들어, 베돌리주맵)와 같은 유효량의 인간 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린의 길항제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함에 의해 GvHD를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 급성 GvHD, 및 스테로이드 불응성 급성 GvHD를 치료하는데 특히 유용하다. 스테로이드 불응성 급성 GvHD의 예는, 예를 들어, B, C 또는 D의 중증도 지수(BMT CTN-변형된 IBMTR 지수를 사용함), 0 내지 3의 ECOC 성능 상태, 및/또는 크레아티닌 제거율 ≥ 60 mL/분/1.73 m²(콕크로프트-골트(Cockcroft-Gault) 추정치 기준)을 갖는 장 질환 관련된 스테로이드 불응성 급성 GvHD이다. 스테로이드 불응성 환자는 코르티코스테로이드, 예를 들어, 코르티손, 하이드로코르티손, 프레드니손 또는 메틸프레드니솔론으로 치료한지 5 내지 7일 내에 악화되거나 개선되지 않을 수 있거나, 코르티코스테로이드 용량이 증가되었다. 상기 방법 또는 치료는 골수 이식의 증거를 갖는 환자를 포함하여, 동종-HSCT를 받은 환자에서 GvHD를 치료하는데 특히 유용하다.
- [0109] GvHD(스테로이드 불응성 급성 GvHD 포함)를 치료하기 위해, 인간 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린에 대한 결합 특이성을 갖는 항체(예를 들어, 베돌리주맵)는 항체 약 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg 또는 600 mg의 1회 이상의 용량, 예를 들어, 300 mg 또는 600 mg의 용량으로 투여될 수 있다. 환자에게 투여되는 각 용량은 동일량의 항체를 함유할 수 있는데, 예를 들어, 항체(베돌리주맵) 300 mg의 다중 용량 또는 항체(베돌리주맵) 600 mg의 다중 용량이 투여될 수 있다.
- [0110] 인간 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린에 대한 결합 특이성을 갖는 항체는 투약 용법에 따라 투여될 수 있다. 한 가지 용법은 a) 항체의 제1 용량을 투여하는 단계; b) 제1 용량 약 2주 후 항체의 제2 용량을 투여하는 단계; 및 c) 제2 용량 약 4주 후 항체의 제3 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 임의로, 항체의 추가 용량이 투여될 수 있는데, 단 각 추가 용량은 투여 직전 약 4주 후에 투여된다. 일부 구현예에서, 용법에 따라 투여되는 각 용량은 약 300 mg의 항체(예를 들어, 베돌리주맵)를 함유하거나, 각 용량은 약 600 mg의 항체(예를 들어, 베돌리주맵)를 함유한다.
- [0111] 인간 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린에 대한 결합 특이성을 갖는 항체는 정맥내, 예를 들어, 정맥내 주입에 의해 이를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 정맥내 주입에 의해 투여되는 경우, 상기 주입은 약 30분 내지 약 60분의 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.
- [0112] 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 이식 환자, 암 환자, 비악성 혈액 질환 환자를 치료하거나 이를 앓고 있는 환자에서 GvHD를 예방하기 위해 본원에 기재된 바와 같이 사용될 수 있다. 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 또한 GvHD(스테로이드 불응성 급성 GvHD 포함)를 치료하기 위해 본원에 기재된 바와 같이 사용될 수 있다. 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체와 같은 $\alpha 4\beta 7$ 길항제는 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린의 이의 리간드로의 결합을 억제하는 유효량으로 투여된다.
- [0113] 본원에 기재된 방법은 유효량의 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체를 환자에게 투여함을 포함한다. 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체가 고체, 예를 들어, 건조 상태로 있는 제형 중에 있는 경우, 투여 프로세스는 상기 제형을 액체 상태로 전환시키는 단계를 포함할 수 있다. 하나의 양상에서, 건조 제형은 예를 들어, 주사, 예를 들어, 정맥내, 근육내 또는 피하 주사용으로 상기된 바와 같은 액체에 의해 재구성될 수 있다. 또 다른 양상에서, 고체 또는 건조 제형은 예를 들어, 패치, 크림, 에어로졸 또는 좌제에서 국소적으로 투여될 수 있다.
- [0114] 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체인 $\alpha 4\beta 7$ 길항제는 $\alpha 4$ 쇠 (예를 들어, 인간화된 MAb 21.6 (Bendig *et al.*, 미국 특허 제 5,840,299호), $\beta 7$ 쇠 (예를 들어, FIB504 또는 인간화된 유도체 (예를 들어, Fong *et al.*, 미국 특허 제 7,528,236호)) 상의 에피토프에 결합할 수 있거나, $\alpha 4$ 쇠와 $\beta 7$ 쇠의 연합에 의해 형성된 조합적 에피토프에 결합할 수 있다. AMG-181 또는 미국 제2010/0254975호에 기재된 다른 항체는 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체이다. 하나의 양상에서, 상기 항체는 $\alpha 4\beta 7$ 복합체 상의 조합적 에피토프에 결합하지만 쇠가 서로 연합되어 있지 않는 한 $\alpha 4$ 쇠 또는 $\beta 7$ 쇠 상의 에피토프에 결합하지 않는다. $\alpha 4$ 인테그린과 $\beta 7$ 인테그린의 연합은 함께 에피토프를 포함하는 2개의 쇠 상에 존재하는 인접한 잔기로 소집함에 의해 또는 구조적으로 하나의 쇠, 예를 들어, 적당한 인테그린 파트너의 부재하에 또는 인테그린 활성화의 부재하에 항체 결합에 접근가능하지 않은 에피토프 결합 부위인, $\alpha 4$ 인테그린 쇠 또는 $\beta 7$ 인테그린 쇠 상에 노출시킴에 의해 조합적 에피토프를 생성할 수 있다. 또 다른 양상에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 $\alpha 4$ 인테그린 쇠와 $\beta 7$ 인테그린 쇠 둘 다에 결합하고, 따라서 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 복합체에 특이적이다. 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 $\alpha 4\beta 7$ 에 결합할 수 있지만 예를 들어 $\alpha 4\beta 1$ 에 결합하지 않고/않거나 $\alpha 4\beta 7$ 에 결합하지 않는다. 또 다른 양상에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 Act-1 항체 (Lazarovits, A. I. *et al.*, *J. Immunol.*, 133(4): 1857-1862 (1984), Schweighoffer *et al.*, *J. Immunol.*, 151(2): 717-729, 1993; Bednarczyk *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 269(11): 8348-8354, 1994)와 동일하거나 실질적으로 동일한 에피토프에

결합한다. 무린 Act-1 모노클로날 항체를 생성하는 무린 ACT-1 하이브리도마 세포주는 아메리칸 타입 컬렉션 (American Type Culture Collection, 10801 University Boulevard, Manassas, Va. 20110-2209, U.S.A.)에 수탁번호 PTA-3663으로 2001년 8월 22일 자로 부다페스트 조약의 규정하에 밀레니엄 파마슈티칼스 인코포레이티드 (Millennium Pharmaceuticals, Inc., 40 Landsdowne Street, Cambridge, Mass. 02139, U.S.A.)를 대표하여 기탁되었다. 또 다른 양상에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 미국 특허 출원 공개 번호 제2010/0254975호에 제공된 CDR을 사용하는 인간 항체 또는 $\alpha 4\beta 7$ 결합 단백질이다.

[0115] 하나의 양상에서, $\alpha 4\beta 7$ 길항제는 항-MAdCAM 항체 (문헌참조: 예를 들어, 미국 특허 제8,277,808호, PF-00547659 또는 W02005/067620에 기재된 항체), 또는 미국 특허 제7,803,904호에 기재된 바와 같은 MAdCAM-Fc 키메라와 같은 가공된 형태의 리간드이다.

[0116] 하나의 양상에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 $\alpha 4\beta 7$ 의 이의 하나 이상의 리간드 (예를 들어, 점막 어드레신, 예를 들어, MAdCAM (예를 들어, MAdCAM-1), 피브로넥틴, 및/또는 혈관 어드레신 (VCAM))로의 결합을 억제한다. 영장류 MAdCAM은 PCT 공개 WO 96/24673에 기재되고 이의 전체 교시는 본원에서 참조로 인용된다. 또 다른 양상에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 VCAM의 결합을 억제하는 것 없이 $\alpha 4\beta 7$ 의 MAdCAM (예를 들어, MAdCAM-1) 및/또는 피브로넥틴으로의 결합을 억제한다.

[0117] 하나의 양상에서, 치료에 사용하기 위한 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 인간화된 버전의 마우스 Act-1 항체이다. 인간화된 항체를 제조하기 위해 적합한 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다. 일반적으로, 인간화된 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 마우스 Act-1 항체의 3개의 중쇄 상보성 결정 결정 영역 (CDR, CDR1, 서열번호 4, CDR2, 서열번호 5 및 CDR3, 서열번호 6)을 함유하는 중쇄 및 적합한 인간 중쇄 골격 영역을 함유하고; 또한 마우스 Act-1 항체의 3개의 경쇄 CDR (CDR1, 서열번호 7, CDR2, 서열번호 8 및 CDR3, 서열번호 9)을 함유하는 경쇄 및 적합한 인간 경쇄 골격 영역을 함유한다. 인간화된 Act-1 항체는 아미노산 치환의 존재 또는 부재하에 컨센서스 골격 영역을 포함하는, 임의의 적합한 인간 골격 영역을 함유할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 골격 아미노산은 마우스 Act-1 항체 내 상응하는 위치에서의 아미노산과 같은 또 다른 아미노산으로 대체될 수 있다. 인간 불변 영역 또는 존재하는 경우 이의 일부는 대립유전자 변이체를 포함하는 인간 항체의 κ 또는 λ 경쇄, 및/또는 γ (예를 들어, $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$, $\gamma 4$), μ , α (예를 들어, $\alpha 1$, $\alpha 2$), δ 또는 ϵ 중쇄로부터 유래될 수 있다. 특정 불변 영역 (예를 들어, IgG1), 이의 변이체 또는 일부는 이펙터 기능을 재단하기 위해 선택될 수 있다. 예를 들어, 돌연변이된 불변 영역 (변이체)은 융합 단백질에 혼입하여 Fc 수용체로의 결합 및/또는 보체를 고정하는 능력을 최소화할 수 있다 (문헌참조: 예를 들어, Winter *et al.*, GB 2,209,757 B; Morrison *et al.*, WO 89/07142; Morgan *et al.*, WO 94/29351, Dec. 22, 1994). 인간화된 버전의 Act-1 항체는 PCT 공개 번호 W098/06248 및 W007/61679에 기재되어 있고, 이들 각각의 전체 교시 내용은 본원에 참조로 인용된다. 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체를 사용하는 치료 방법은 공개 번호 미국 제2005/0095238호, 미국 제2005/0095238호, 제WO 2012151248호 및 제WO 2012/151247호에 기재되어 있다.

[0118] 하나의 양상에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 베돌리주맵이다. 베돌리주맵 IV (또한 MLN0002, ENTYVIO™ 또는 KYNTELES™로 불림)는 인간 림프구 인테그린 $\alpha 4\beta 7$ 에 대해 지시된 인간화된 항체 (IgG1 mAb)이다. $\alpha 4\beta 7$ 인테그린은 장 간막 림프절 및 GI 점막의 내피 상에서 발현되는, 점막 어드레신 세포 접착 분자-1 (MAdCAM-1)과의 접착성 상호작용을 통해 GI 점막, 내장-연합된 림프 조직 (GALT) 및 장 간막 림프절로의 림프구 트래픽킹을 매개한다. 베돌리주맵은 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린에 결합하여, MAdCAM-1로의 접착을 길항시키고 예를 들어, 순수 T 세포의 GALT 및 장 간막 림프절로의 이동 및 백혈구의 GI 점막으로의 내장 호밍을 손상시킨다.

[0119] 또 다른 양상에서, 치료에 사용하기 위한 인간화된 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 서열번호 1의 아미노산 20 내지 140을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 2의 아미노산 20 내지 131 또는 서열번호 3의 아미노산 1 내지 112를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 목적하는 경우, 적합한 인간 불변 영역(들)은 존재할 수 있다. 예를 들어, 인간화된 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 서열번호 1의 아미노산 20 내지 470을 포함하는 중쇄, 및 서열번호 3의 아미노산 1 내지 219를 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 인간화된 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 서열번호 1의 아미노산 20 내지 470을 포함하는 중쇄, 및 서열번호 2의 아미노산 20 내지 238을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 베돌리주맵은 기관 (Chemical Abstract Service (CAS, American Chemical Society) Registry number 943609-66-3))에 목록화되어 있다.

[0120] 인간화된 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체 서열에 대한 치환은 예를 들어, 중쇄 및 경쇄 골격 영역에 대한 돌연변이, 예를 들어, 서열번호 10의 잔기 2 상에서 이소류신의 발린으로의 돌연변이; 서열번호 10의 잔기 4 상에서 메티오닌의 발린으로의 돌연변이; 서열번호 11의 잔기 24 상에서 알라닌의 글라이신으로의 돌연변이; 서열번호 11의 잔기 38에

서 아르기닌의 라이신으로의 돌연변이; 서열번호 11의 잔기 40에서 알라닌의 아르기닌으로의 돌연변이; 서열번호 11의 잔기 48 상에서 메티오닌의 이소류신으로의 돌연변이; 서열번호 11의 잔기 69 상에서 이소류신의 류신으로의 돌연변이; 서열번호 11의 잔기 71 상에서 아르기닌의 발린으로의 돌연변이; 서열번호 11의 잔기 73상에서 트레오닌의 이소류신으로의 돌연변이; 또는 이의 임의의 조합; 및 중쇄 CDR의 마우스 Act-1 항체의 CDR (CDR1, 서열번호 4, CDR2, 서열번호 5 및 CDR3, 서열번호 6)로의 대체; 및 경쇄 CDR의 마우스 Act-1 항체의 경쇄 CDR (CDR1, 서열번호 7, CDR2, 서열번호 8 및 CDR3, 서열번호 9)의 대체일 수 있다.

[0121] 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체와 같은 $\alpha 4\beta 7$ 길항제는 단독으로 또는 또 다른 제제와 조합하여 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여될 수 있다. 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체와 같은 $\alpha 4\beta 7$ 길항제는 추가의 제제의 투여 전, 투여 함께 또는 후속적으로 투여될 수 있다. 하나의 구현예에서, $\alpha 4\beta 7$ 인테그린의 이의 리간드로의 결합을 억제하는 하나 초과와 $\alpha 4\beta 7$ 길항제가 투여된다. 상기 구현예에서, 제제, 예를 들어, 모노클로날 항체, 예를 들어, 항-MAdCAM (예를 들어, 항-MAdCAM-1) 또는 항-VCAM-1 모노클로날 항체가 투여될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 추가의 제제는 $\alpha 4\beta 7$ 경로와는 상이한 경로에서 백혈구의 내피 리간드로의 결합을 억제한다. 상기 제제는 예를 들어, 케목킨 (C-C 모티프) 수용체 9 (CCR9)-발현 림프구의 흥선 발현된 케목킨 (TECK 또는 CCL25) 또는 LFA-1의 세포내 접착 분자 (ICAM)로의 결합을 차단하는 제제로의 결합을 억제할 수 있다. 예를 들어, 항-TECK 또는 항-CCR9 항체 또는 소분자 CCR9 억제제, 예를 들어, PCT 공보 W003/099773 또는 W004/046092에 기재된 억제제, 또는 ICAM의 발현을 차단하는 항-ICAM-1 항체 또는 올리고뉴클레오타이드는 본 발명의 제형에 추가로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 통상적으로 GvHD 예방 치료요법을 위해 투여되는 하나 이상의 추가의 활성 성분 (예를 들어, 메토틱렉세이트 또는 칼시뉴린 억제제, 예를 들어, 타크로리무스 또는 사이클로스포린)은 본 발명의 방법에서 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체와 같은 $\alpha 4\beta 7$ 길항제와 연계하여 투여될 수 있다. 하나의 구현예에서, 동시 투여된 의약의 용량은 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체와 같은 $\alpha 4\beta 7$ 길항제에 의한 치료 기간 동안에 시간 경과에 따라 감소될 수 있다.

[0122] 일부 구현예에서, 동시 투여된 의약은 칼시뉴린 억제제, 예를 들어, 타크로리무스이다. 일부 구현예에서, 칼시뉴린 억제제 치료는 동종이계 조혈 세포 이식, 예를 들어, 동종-HSCT 전 개시되고 적어도 100일 까지 계속한다. 하나의 구현예에서, 타크로리무스 치료는 동종이계 조혈 세포 이식, 예를 들어, 동종-HSCT에 대한 조건화 동안에 개시할 수 있다. 타크로리무스 치료는 약 1 ng/dL, 약 2 ng/dL, 약 3 ng/dL, 약 4 ng/dL, 약 5 ng/dL, 약 6 ng/dL, 약 7 ng/dL, 약 8 ng/dL, 약 9 ng/dL, 약 10 ng/dL, 또는 약 5-10 ng/dL의 트로프 농도를 성취할 수 있다. 타크로리무스 치료는 GvHD에 대한 어떠한 징후가 관찰되지 않는 경우 동종이계 조혈 세포 이식 즉, 동종-HSCT 후 약 2주, 약 6주, 약 2개월, 약 3개월, 약 100일 동안 치료학적 수준에서 유지될 수 있다. 타크로리무스 치료는 동종이계 조혈 세포 이식, 예를 들어, 동종-HSCT 후 약 5개월, 약 6개월, 약 7개월 까지 중단될 수 있다.

[0123] 일부 구현예에서, 동시-투여된 의약은 메토틱렉세이트이다. 하나의 구현예에서, 메토틱렉세이트는 동종이계 조혈 세포 이식, 예를 들어, 동종-HSCT 후 (예를 들어, 1일, 3일, 6일 및 11일 째에) 약 2, 4, 6, 8, 10, 또는 12 mg/m² IV으로 환자에게 투여된다. 환자에게 투여되는 메토틱렉세이트의 양은 독성을 기준으로 변경되거나 유지될 수 있다.

[0124] 본 발명은 하기의 실시예를 참조로 보다 완전하게 이해된다. 이들은 그러나 본 발명의 범위를 제한하는 것으로서 해석되지 말아야 한다. 모든 문헌 및 특허 문헌은 본원에 참조로 인용된다.

[0125] 실시예

[0126] 실시예 1

[0127] 단계 1b, 개방-표지, 용량-모색 연구는 동종이계 조혈 줄기 세포 이식 (동종-HSCT)을 받은 성인 환자에서 베돌리주마를 표준 이식편대숙주 질환 (GvHD) 예방(타크로리무스 + 단기 메토틱렉세이트)에 첨가하는 안전성, 관용성 및 임상적 활성을 평가하도록 디자인된다. 베돌리주마 용량 모색은 코호트 기반으로 하고 약동학 (PK) 가이드를 갖는 법칙-기반 용량-모색 연구 디자인에 따른다. 허용 가능한 PK를 갖는 관용성 용량이 동정된 후, 상기 용량 수준에서 코호트는 베돌리주마의 관용성 및 효과를 추가로 평가하기 위해 확대될 수 있다.

[0128] 적격성은 스크리닝 기간 동안에 결정되고, 상기 기간은 하루 (베돌리주마의 지정된 제1 IV 주입 날) -1일 전부터 28일 까지 지속할 수 있다). 모든 적격성 기준을 충족하고 서면 동의서를 제공한 환자가 본 연구에 입회된다. 연구 약물은 처음 동종-HSCT 전 -1일에 그리고 이어서 동종-HSCT 후 +13일 째에 및 +42일 째에 투여된다. 혈액학적 악성 종양을 치료하기 위해 관련 없는 공여자 골수절제 이식을 받고 나이가 60세 이하인 환자들이 입회를 위해 적격이다. 추천된 단계 2 용량이 동정된 후, 상기 용량에서 코호트는 혈액학적 악성 종양 또는 골

수증식성 신생물의 치료를 위해 관련되거나 관련없는 동종이계 HSCT를 받은, 골수절제 조건화 또는 감소된-강도 조건화 "RIC" (75세 이하)를 수용한 추가의 환자를 포함하도록 확대될 수 있다.

[0129] 환자들은 이들이 사전 동종이계 이식을 받은 경우 또는 이들이 제대혈 이식을 받거나, 생체의 T-세포-고갈된 조혈 줄기 세포 (HSC)를 수용하거나, 임의의 생체내 T-세포 고갈 항체 또는 RIC (단지 용량-모색 부분에서만)를 수용하도록 계획된 경우 상기 연구로부터 배제된다. 활성 뇌/수막 질환, 활성 사이토메갈로바이러스 (CMV) 대장염, 또는 진행성 다초점 백질뇌증 (PML)을 갖거나 PML의 임의의 병력을 갖는 환자들은 또한 배제된다. 추가로, 비악성 중앙 혈액학적 장애 (예를 들어, 재생불량성빈혈, 겸상 세포 빈혈, 지중해빈혈, 판코니 빈혈)를 갖는 환자들은 연구 부분 둘 다에서 배제된다.

[0130] PK 중점을 위해, 평가 가능한 환자는 베돌리주맙을 투여받고 수거된 적어도 1 PK 샘플을 갖는 환자이다.

[0131] 차도 중에 있는 환자들은 동종-HSCT 후 1년 동안 또는 환자의 사망 또는 동의의 철회 또는 스폰서에 의한 연구 종결때 까지 급성 및 만성 GvHD의 안전성 및 발병에 대한 연구로 이어진다. 모든 환자들은 사망, 동의의 철회, 스폰서에 의한 연구 종결 때까지 또는 상기 연구에 입회된 뒤 후 최대 1년 동안 전체 생존 (OS)에 대한 연구로 이어진다. 환자는 + 100일 방문 (± 7 일)에 참석하고 이 시점에서 이들은 치료 후 추적 검사를 시작한다.

[0132] 용량 상승은 -1일에 그리고 동종-HSCT 후 +13일 및 +42일 제에 75 mg IV에서 베돌리주맙을 투여받은 저용량 코호트로 개시한다. HSC 주입은 0일째 (이후 즉시 -1일에 베돌리주맙의 IV 주입 완료 후 12시간) 수행한다. 각각의 투여 코호트에서 제1 환자는 +28일 까지 호중구 회수를 위한 평가를 포함하는 동종-HSCT 후 -1일 내지 +28일 (DLT 관찰 기간) 상에서 베돌리주맙의 제1 IV 주입의 개시로부터 용량-제한 독성 (DLT)에 대해 모니터링된다. 제1 코호트에서 제1 환자가 75 mg에서 베돌리주맙 IV에 관용성이고 접목이 수행된 경우, 이어서 2명의 추가의 환자들은 제1 코호트에 입회된다. 제1의 3명의 환자들 중 누구도 DLT를 경험하지 않은 경우, -1일 상에 및 동종-HSCT 후 +13일 및 +42일 제에 베돌리주맙 300 mg을 IV로 투여받는다. 상기 코호트에서 제1 환자가 300 mg에서 베돌리주맙 IV에 관용성이고 접목이 수행된 경우, 이어서 2명의 추가의 환자들은 제2 코호트에 입회된다. 300 mg에서 제1의 3명의 환자들 DLT를 경험하는 것 없이 치료에 관용성인 경우 이어서 다음 코호트에서 베돌리주맙 IV 용량을 증가시킬지의 여부에 대한 결정은 PK 결과에 의해 안내된다. 코호트에서 제1의 3명의 환자들 중 1명이 DLT를 경험한 경우, 이어서 3명의 추가의 환자들은 동일한 용량 수준에 입회되고 -1일 부터 +28일 까지 DLT에 대해 모니터링된다. 추가의 환자들 중 어느 누구도 DLT를 경험하지 않은 경우, 이어서 다음 코호트에서 베돌리주맙 IV 용량을 증가시킬지의 여부에 대한 결정은 PK 결과에 의해 안내된다. 3명 또는 6명의 환자들의 코호트에서 2명 이상의 환자들 DLT를 경험한 경우, 이어서, 3명의 환자들의 다음 코호트에 대한 베돌리주맙 IV의 용량은 감소된다. 이들 환자들은 이전의 코호트에서의 환자들 모니터링되었던 것과 동일한 방식으로 DLT에 대해 모니터링될 것이다.

[0133] 허용 가능한 PK를 갖는 관용성 용량 수준이 혈액학적 악성 종양의 치료를 위해 관련 없는 공여자 골수절제 이식을 받은 환자에서 동정된 후, 상기 용량 수준에서 코호트는 골수절제 조건화 또는 감소된-강도 조건화 (RIC)를 받고 혈액학적 악성 종양 또는 골수증식성 신생물의 치료를 위해 관련된 또는 관련 없는 동종-HSCT를 수용한 대략적 18명의 추가의 환자들을 포함하도록 확대될 수 있다. 상기 그룹의 환자들은 베돌리주맙 IV의 관용성 및 임상적 활성에 대한 추가의 평가를 가능하게 한다.

[0134] 필수 징후, 물리적 및 신경학적 조사, 부작용 (AE) 평가, 및 연구 값 (화학, 혈액학 및 뇨분석)은 베돌리주맙 IV의 안전성 및 관용성을 평가하기 위해 취득된다. 진행성 다초점 백질뇌증 (PML)을 갖는 환자들을 배제하기 위해, PML (RAMP) 설문지에 대한 위험 평가 및 최소화는 스크리닝 시에 그리고 동종-HSCT 전 -1일에 그리고 동종-HSCT 후 +13일 및 +42일 제에 수행된다.

[0135] 베돌리주맙의 PK의 평가를 위한 일련의 혈액 샘플은 사전 특정 시점에 취득된다. 베돌리주맙의 PK는 각각의 용량 수준에서 제1의 3명의 환자들의 각각에 대해 분석한다. 베돌리주맙의 농도-시간 프로파일은 $\alpha_4\beta_7$ 표적 포화 수준에 의해 영향받는 것으로 예상된다. $\alpha_4\beta_7$ 이 포화된 경우, 이어서 베돌리주맙 제거율은 선형이고; $\alpha_4\beta_7$ 이 포화되지 않은 경우, 이어서 제거율은 비선형이고 이는 신속한 제거를 지적한다. 베돌리주맙의 제거가 300 mg 용량에서 비선형인 경우, 이어서 모든 환자들에 대한 후속적 투여 용량은 선형의 PK 제거율이 성취될 때까지 대략 150 mg 증분 (최대 600 mg까지)으로 증가된다.

[0136] 베돌리주맙 및 항-베돌리주맙 항체 및 혈청 바이오마커 (인터류킨-6 [IL-6], 인터류킨-17 [IL-17], 및 종양원성 서프레스 2 [ST2])를 포함하지만 이에 제한되지 않음)의 혈청 농도를 결정하기 위한 일련의 혈액 샘플은 사전 특정된 시점에서 취득된다. 추가로, 혈액 샘플은 다양한 세포 바이오마커 (예를 들어, CD8+, CD38+, CD8+ 이펙터

기억 T 세포, 및 CD4+ 기억 T 세포)의 수준에 의해 결정되는 바와 같이 세포 집단을 측정하기 위한 세포 면역표현형 분류를 위한 유동 세포측정을 수행하고 사전 특정 시점에서 MadCAM-1-FC 결합 억제 검점을 수행하기 위해 수거된다.

[0137] 독성은 2010년 6월 14일부터 발효된, 기관 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE))의 버전 4.03에 따라 평가한다.

[0138] **실시예 2 이식편대숙주 질환의 치료**

[0139] 동종 조혈 줄기 세포 이식(동종-HSCT)을 받은 환자에서 이식편대숙주 질환을 치료하기 위한 정맥내 투여된 베돌리주맙의 관용성 및 유효성을 평가하기 위해 공개-라벨 단계 2a 연구가 수행된다. 상기 연구는 또한 이 징후에 대해 정맥내 투여된 베돌리주맙의 권장 용량 및 용법을 동정하는데 사용될 것이다. 이 연구는 약 38명의 참가자가 등록되며 이 참가자는 1일, 15일, 43일, 71일 및 99일 쯤에 300 mg 또는 600 mg 베돌리주맙 IV를 투여받도록 치료 아암을 1:1 내지 2의 비율로 무작위 배정될 것이다.

[0140] **A. 조사 제제 설명**

[0141] 베돌리주맙 약품은 단일 바이알에 제공되는 멸균 동결건조된 고체 제형이며, 각 바이알은 명목상 300 mg의 베돌리주맙 항체를 함유한다. 재구성된 베돌리주맙 IV 약품은 60 mg/mL의 활성 베돌리주맙 항체, 50 mM 히스티딘/히스티딘 HCl, 125 mM 아르기닌 HCl, 100 mg/mL 수크로스, 및 0.6 mg/mL 폴리소르베이트 80을 pH 6.3으로 함유한다. 각 바이알은 4.8 mL의 주사용 멸균수로 재구성될 것이다. 300 mg 용량의 경우, 5.0 mL를 각 바이알로부터 꺼내어 0.9% 염화나트륨에 희석하여 약 250 mL 용적으로 만든다. 600 mg 용량의 경우, 5.0 mL를 2개 바이알 각각에서 꺼내어 0.9% 염화나트륨에 희석하여 약 250 mL 용적으로 만든다. 모든 참가자는 연구를 통해 매일 동일한 시간에 정맥내 주입될 것이다. 참가자는 이들이 허용할 수 없는 베돌리주맙-관련된 독성이 있는 경우 치료를 중단할 것이다.

[0142] **B. 연구 개요**

[0143] 이 연구는 베돌리주맙의 안정성, 관용성 및 임상 활동을 평가하여 1차 스테로이드 치료요법에 불응성인 급성 장 GvHD가 발병한 환자를 치료하도록 디자인된 것이다. 임상 GvHD 스코어링은 치료에 대한 반응을 평가하기 위해 사용될 것이다(Martin PJ et al., Biol Blood Marrow Transplant 2009;15(7):777-84.). 코르티코스테로이드 이외의 급성 GvHD(허용 가능한 예방)를 치료하기 위한 전신 치료요법을 받지않은 급성 장 GvHD 환자는 이 연구에 등록할 자격이 있을 것이다.

[0144] 적격성은 1일 전 28일 까지 지속될 수 있는 스크리닝 기간 동안 결정될 것이다(베돌리주맙의 제1 IV 주입 일 지정). 적격성 기준을 충족하는 환자는 이 연구에 등록될 것이다. 약 38명의 평가 가능한 환자가 등록될 것이다.

[0145] 환자는 1, 15, 43, 71, 및 99일 쯤에 300 mg 또는 600 mg 베돌리주맙 IV를 투여받도록 치료 아암을 1:1 내지 2의 비율로 무작위 배정될 것이다. 약 10명의 환자는 각 용량 수준으로 등록되며 28일 쯤의 평가, 안정성, 관용성, 효능으로부터 가용한 데이터를 가지며, PK 결과는 베돌리주맙 용량 수준 둘 다(300 mg 및 600 mg)에서 환자로부터 평가될 것이며, 베이지안(Bayesian) 통계적 접근법은 이 연구에서 후속 환자에 대한 적절한 용량의 결정을 용이하게 하는데 사용될 것이다. 이어서 선택한 용량 수준의 코호트는 약 18명의 추가의 평가 가능한 환자에 의해 확장되어 베돌리주맙의 관용성과 유효성을 추가로 평가할 것이다. 용량 수준 둘 다는 누적 결과를 바탕으로 확장될 수 있다. 베돌리주맙의 5가지 계획된 용량 모두에 반응하고 관용성인 환자와 치료요법 중단 후(즉, 5회 쯤 용량 후) 장 GvHD의 증상 재발이 발병한 환자는, 연장 기간(extension phase)에 진입할 수 있으며 연구 약물의 제1 용량으로부터 300 mg 베돌리주맙 IV를 2회 용량 동안 2주 마다 투여에 이어서 1년까지 Q4W를 투여받을 수 있다.

[0146] 생체 신호, 신체적 및 신경학적 검사, AE 평가 및 실험실 값(화학, 혈액학, 및 소변 검사)을 얻어서 베돌리주맙 IV의 안정성과 관용성을 평가한다. 생체 신호는 스크리닝 기간 동안 그리고 4개월 추적 검사, 5개월 추적 검사, 6개월 추적 검사, 9개월 추적 검사 및 12개월 추적 검사에서 연구 1, 7, 15, 22, 28, 36, 43, 71, 99일 쯤에 얻어지며, 임의의 용량 연장 방문시에도 얻을 수 있을 것이다. 신체적 및 신경학적 검사는 스크리닝 기간 동안 얻어지며, 증상-유도된 신체 검사는 12개월 추적 검사에서 연구 1, 7, 15, 22, 28, 36, 43, 71, 99일 쯤에 얻어질 것이며, 또한 임의의 용량 연장 방문시에 얻어질 것이다. 베돌리주맙 치료에 대한 임상 반응을 평가하기 위해 임의의 내시경검사를 실시할 것이다.

[0147] 베돌리주맙의 PK 평가를 위한 일련의 혈액 샘플은 연구 1, 2, 3, 5, 7, 9, 11, 15, 16, 18, 20, 22, 24, 28,

32, 36, 40, 43, 71 및 99일 켜에 얻어질 것이다. 일련의 혈액 샘플은 또한 항-베돌리주맙 항체 및 혈청 바이오마커(IL-6, IL-17, 및 ST2를 포함하지만 이에 제한되지 않음) (McDonald GB et al., Blood 2015;126(1):113-20; Ponce DM et al., Biol Blood Marrow Transplant 2015;21(11):1985-93.] 및/또는 급성 GvHD의 중증도와 관련이 있을 수 있는 세포 바이오마커(CD8+, CD38+, 및 CD8+ 브라이트 이펙터 메모리 T 세포 및 CD4+ 메모리 T 세포를 포함하지만 이에 제한되지 않음) (Khandelwal P et al., Biol Blood Marrow Transplant 2015;21(7):1215-22.)의 혈청 농도를 결정하기 위해 얻어질 수 있을 것이다. 시험할 수 있는 GvHD(Levine JE et al., Lancet Haematol 2015;2(1):e21-e9.)에 대한 다른 바이오마커는 시트룰린(Vokurka S et al., Med Sci Monit 2013;19:81-5.), 혈청 장 지방산 결합 단백질(Van den Abbeele P. et al., ISME J 2013;7(5):949-61.), 및 전 반적인 장 손상(예를 들어, REG3a(Levine JE et al., Biol Blood Marrow Transplant 2012;18(1 Suppl):S116-24.) 및 소변 인독실 설페이트(Weber D. et al., Blood 2015;126(14):1723-8.)에 대한 대용 마커를 포함한다. 연구 36, 43, 71 및 99일 켜에 미생물 분석을 위해 대변 샘플을 수집할 것이다.

[0148] 건강-관련된 삶의 질적 변화는 EQ-5D 및 FACT-BMT 질문지를 사용하여 평가될 것이다. 건강관리 지원 활용 측정치는 연구를 통해 수집될 것이다. 독성은 하기에 따라 평가될 것이다: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), 버전 4.03, 유효일: 2010년 6월 14일 (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). National Cancer Institute, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services Series v4.03. 2010년 6월 14일. Publication No. 09-5410.).

[0149] C. 치료 지속기간

[0150] 환자는 최대 5회 용량의 베돌리주맙 IV를 투여받게 될 것이다(각 1, 15, 43, 71, 및 99일 켜에 1회 용량). 의료 모니터에 의한 검토 및 합의에 따라, 베돌리주맙의 5가지 계획된 용량 모두에 반응하고 관용성인 환자와 치료요법 중단 후(즉, 5회 켜 용량 후) 장 GvHD의 증상 재발이 발병한 환자는, 연구 약물의 제1 용량으로부터 300 mg 베돌리주맙 IV를 2주마다 2회 용량 동안 투여에 이어서 4주마다 최대 1년 동안 투여받을 수 있다. 안정성, 효능, 및 PK 결과 추적에 근거하여 300 mg 이외의 용량 및/또는 4주마다 이외의 투여 횟수가 선택될 수 있다. 조사자의 견해에 따라, 환자가 치료로부터 혜택을 받는 경우, 환자는 조사자와 후원자의 합의로 1년 넘게 약물을 투여받을 수 있다.

[0151] D. 평가 기간

[0152] 환자가 기저 악성종양의 재발을 경험하지 않는 한 베돌리주맙을 투여받을 수 있다. 환자가 허용되지 않는 베돌리주맙-관련된 독성을 갖는다면 치료를 중단할 것이다. 모든 환자는 사망까지 3개월마다 전체 생존(OS), 동의 철회, 후원자에 의한 연구 종료 또는 마지막 환자가 연구에 등록된 후 최대 1년 동안 추적될 것이다. 추가로, 환자는 연구 약물의 마지막 투여 6개월 후 LTFU 안정성 조사에 참여해야 할 것이다.

[0153] E. 포함 및 제외 기준

[0154] 주요 포함 기준을 다음과 같다: 1 동종-HSCT를 받았으며 BMT CTN(Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network)을 사용하여 B, C, 또는 D의 중증도 지수-변형된 IBMTR(International Bone Marrow Transplant Registry Database)지수를 갖는 장 질환 관련된 원발성 스테로이드-불응성 급성 GvHD를 갖는 18세 이상의 성인 환자가 등록될 것이다. 환자는 골수 이식, 0 내지 3의 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 활동 상태, 및 콕크로프트-골트 추정치 기준으로 $\geq 60 \text{ mL/분/1.73 m}^2$ 의 추정된 크레아티닌 제거율의 증거가 있어야 한다.

[0155] 만성 GvHD를 갖거나, 동종-HSCT 후 기저 악성종양이 재발하거나, 급성 GvHD의 치료를 위한 코르티코스테로이드 이외의 전신성 제제(GvHD 예방 제제 제외)를 투여받은 환자는 연구에서 제외될 것이다. 활성 CNS 질환, 활성 거대세포바이러스 대장염, 또는 PML의 징후 및 증상 또는 PML의 임의의 병력을 갖는 환자도 제외될 것이다. 또한, 중증 간 정맥 폐색성 질환/굴맥관 폐쇄 증후군을 갖는 환자도 제외될 것이다. 다음 기준을 충족하는 환자는 연구에 등록 자격이 있다:

[0156] 1. 18세 이상의 남성 또는 여성 환자.

[0157] 2. 1회 동종-HSCT를 받지만 동종-HSCT를 1회 초과하지 않음.

[0158] 3. 원발성 스테로이드-불응성 GvHD를 갖는 환자. 스테로이드-불응성 질환은 메틸프레드니솔론 2 mg/kg 또는 등가물로 치료 5 내지 7일 내에 악화되거나 개선되지 않거나, 또는 메틸프레드니솔론 2 mg/kg 또는 등가물로 1차 치료 14일 후 CR 부재로 정의된다. 장 GvHD가 전체 지속기간 동안 존재하지 않았더라도 다른 GvHD에 대한 전신

치료요법을 받는 동안 장 GvHD가 발병한 환자는 5 내지 7일 후에도 여전히 자격이 있음을 주목한다. 환자가 상기 스테로이드 불응성의 정의를 충족한다면, 등록 전에 스테로이드 용량 치료에서 증가된(예를 들어, 1 mg/kg 내지 2 mg/kg으로 증가된 메틸프레드니솔론) 투여를 받을 수 있는 환자는 자격이 있을 것이다.

[0159] 4. 0 내지 3의 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 활동 상태(참조, 표 4).

표 4 활동 상태에 대한 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 스케일	
등급	기술
0	정상적인 활동. 제한없이 모든 전 질환(predisease) 거동을 수행할 수 있는 완전히 활동적.
1	증상은 있지만 보행 가능. 신체적으로 격렬한 활동은 제한되지만 보행 가능하고 가볍거나 앉아서 하는 종류(예를 들어, 가벼운 집안일, 사무)의 작업은 수행할 수 있음.
2	시간의 50 % 미만을 침대에서. 보행 가능하고 모든 자기 관리가 가능하지만, 임의의 작업 활동은 수행할 수 없음. 깨어 있는 시간 약 50 % 이상.
3	시간의 50 % 초과를 침대에서. 깨어 있는 시간의 50 % 이상을 침대나 의자에 누운 채로 제한된 자기 관리만 할 수 있음.
4	100 % 누워만 있음. 완전 장애. 어떠한 자기 관리도 수행할 수 없음. 전적으로 침대나 의자에 누운 채로 있음.
5	사망

[0160]

[0161] 5. BMT CTN(Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network)을 사용하여 B, C, 또는 D의 중증도 지수-변형된 IBMTR(International Bone Marrow Transplant Registry Database) 지수를 갖는 장 질환 관련된 급성 GvHD(참조, 표 1 및 표 3). 급성 GvHD로부터 관여된 다른 기관도 허용됨에 주목한다.

[0162] 6. 3일 연속 일에 절대 호중구 수 $\geq 0.5 \times 10^9 / L$ 로 정의되는 골수 이식의 증거.

[0163] 7. 혈청 크레아틴 농도가 규격화된 한계를 초과하는 환자에 대해 콕크로프트-골트 추정치를 기준으로 크레아티닌 제거율 $\geq 60 \text{ mL/분/1.73 m}^2$.

[0164] 8. 기준선에서 RAMP 설문지를 신뢰성 있게 완성할 수 있는 충분한 인지능력

[0165] 9. 스크리닝 방문 적어도 1년 전 동안 폐경기에 있거나, 외과적으로 멸균되거나, 이들이 출산 가능성이 있는 경우, 고지된 동의서에 서명한 시간부터 연구 약물의 마지막 투여 후 18주 까지 매우 효과적인 피임 방법과 하나의 추가의 효과적인 (배리어) 방법을 동시에 실시하는 것에 동의하거나, 이것이 대상체의 선호되고 일반적인 생활 방식과 일치할 때 진정한 금욕(주기적 금욕[예를 들어, 일정, 배란, 정상체온법, 및 배란후 방법], 금단, 살정자제 단독, 및 수유 무월경은 허용되는 피임 방법이 아니다. 여성과 남성 콘돔을 함께 사용해서는 안된다)을 실천하기로 동의한 여성 환자.

[0166] 외과적으로 멸균된 경우에도(즉, 정관수술 후 상태) 전체 연구 치료 기간 동안 그리고 연구 약물의 마지막 투여 후 18주 까지 효과적인 배리어 피임을 실천하기로 동의하거나, 이것이 대상체의 선호되고 일반적인 생활 방식과 일치할 때 진정한 금욕(주기적 금욕[예를 들어, 일정, 배란, 정상체온법, 및 배란후 방법], 금단, 살정자제 단독, 및 수유 무월경은 허용되는 피임 방법이 아니다. 여성과 남성 콘돔을 함께 사용해서는 안된다)을 실천하기로 동의한 남성 환자.

[0167] 10. 미래의 의료 치료를 침해하지 않으면서 언제든지 환자가 동의를 철회할 수 있음을 이해하면서 표준 의료 치료의 일부가 아닌 임의의 연구-관련된 절차를 수행하기 전에 자발적인 서면 동의서가 제출되어야 한다.

[0168] 11. PK 및 바이오마커 샘플링을 포함한, 연구에 필요한 혈액 샘플링에 적합한 정맥 접근법. 계획된 중심 정맥 접근 장치를 가진 환자는 허용될 것이다.

- [0169] 다음 제외 기준 중 어느 하나를 충족하는 환자는 연구에 등록하지 않아야 한다:
- [0170] 1. 스크리닝시 만성 GvHD의 존재(급성-만성 중첩 증후군 포함).
- [0171] 2. 동종-HSCT 후 재발된 질환.
- [0172] 3. 조혈 줄기 세포 주입 후 첫 15일 이내에 GvHD 발병으로 정의된 초급성 GvHD 환자.
- [0173] 4. 급성 GvHD 치료를 위해 코르티코스테로이드 이외의 전신성 제제 투여받음. GvHD 예방 제제(예를 들어, 칼시뉴린 억제제)가 지속될 수 있다.
- [0174] 5. 1차 치료로부터 28일 이상 급성 스테로이드-내성 GvHD .
- [0175] 6. 긍정적인 PML 주관적 체크리스트를 받은 환자는 등록 전에 가능한 PML에 대해 신경학자에게 의해 평가되어야 한다(참조, 섹션 10.7). PML을 배제할 수 없다면 환자는 제외될 것이다.
- [0176] 7. 스크리닝시 뇌증의 증거.
- [0177] 8. 중증 간 정맥 폐색성 질환/굴맥관 폐쇄 증후군의 증거.
- [0178] 9. 기대 수명 < 3주.
- [0179] 10. 다발성 경화증 또는 신경변성 질환을 포함한, 임의의 주요 신경 장애 병력. 지난 3년 이내에 뇌졸중 또는 뇌 종양 병력이 있는 환자도 제외된다.
- [0180] 11. 활성 거대세포바이러스(CMV) 대장염 환자(참조, 섹션 8.5.3).
- [0181] 12. 환자는 양성 HBV 표면 항원, 및/또는 HCV RNA에 대한 시험에 의해 나타낸 만성 B형 간염(HBV) 또는 C형 간염(HCV)에 감염되었다.
- [0182] 13. 임의의 동정된 선천성 또는 후천성 면역결핍(예를 들어, 공통 가변성 면역결핍, 인간 면역결핍 바이러스[HIV] 감염, 장기 이식).
- [0183] 14. 대변 샘플에서 양성 클로스트리듐 디피실 독소 시험 또는 스크리닝 동안 다른 장 병원균(예를 들어, 아데노바이러스)의 증거
- [0184] 15. 제어되지 않는 활성 전신 감염의 증거.
- [0185] 16. 조사자 또는 의료 모니터의 의견에서 이 프로토콜에 따라 치료 완료를 잠재적으로 방해할 수 있는 임의의 심각한 의학적 또는 정신적 병태.
- [0186] 17. 조사자 또는 의료 모니터의 의견에서 연구 결과를 혼란시키거나 환자 안전을 위협하는, 임의의 불안정하거나 제어되지 않는 심혈관, 폐, 간, 신장, GI, 비뇨생식기, 혈액학, 응고, 면역학적, 내분비/대사성, 신경학적 또는 기타 의학적 장애.
- [0187] 18. 베툴리주맵 또는 그 성분에 대한 과민성 또는 알레르기 병력.
- [0188] 19. 여성인 경우, 환자는 임신중이거나 또는 수유중이거나 이 연구에 참여한 후 18주 이전, 18주 동안 또는 18주 이내에 임신 예정이거나; 그 기간 동안 난자를 기증하고자 한다.
- [0189] 20. 남성인 경우, 환자는 이 연구 과정 동안에 또는 이후 18주 동안 정자를 기증하고자 한다.

[0190] **F. 연구 평가변수(endpoint)**

[0191] 연구의 1차 및 2차 평가변수는 다음과 같다:

[0192] **1차 평가변수 및 측정**

[0193] 1. 28일 제에 전체 반응(부분 반응(PR) + 매우 우수한 부분 반응(VGPR)+ 경쟁 반응(CR))을 가진 대상체의 비율.

[0194] 완전 반응(CR)은 급성 이식편대숙주 질환(GvHD)의 모든 징후와 증상의 해소로 정의된다.

[0195] 매우 우수한 부분 반응(VGPR)은 GvHD의 징후와 증상의 해소로 정의된다: 1) 피부: 발진이 없거나 신체 표면의 25% 미만을 포함하여 수포 없이 남아 있는 홍반성 발진(남아 있는 희미한 홍반과 과색소침착 제외). 2) 간: 총 혈청 빌리루빈 농도 < 2 mg/dL 또는 등록시 기준선의 < 25%. 3) 장: a) 참가자는 음식 또는 장관 영양법을 견딘다; b) 우세하게 형성된 대변; c) 명백한 위장 출혈 또는 복부 경련이 없음; d) 단지 간헐적 메스꺼움 또는 구

토.

- [0196] 부분 반응(PR)은 임의의 장기에서 진행 없이 하나 이상의 장기에서 1 기 GvHD의 개선으로 정의된다.
- [0197] 2. 베돌리주맵 IV 제1 용량의 투여로부터 28일까지 심각한 부작용(SAE)을 경험한 환자의 수와 백분율.
- [0198] 유해 사례(AE)는 약물을 투여한 임상 조사 참가자에서 임의의 부적절한 의학적 사건으로 정의된다; 이 치료와 반드시 인과관계를 가질 필요는 없다. SAE는 임의의 용량에서 사망에 이르게 하거나, 생명을 위협하거나, 입원 환자 입원 또는 기존 입원의 연장을 필요로 하거나, 영구적 또는 중대한 장애/무능을 초래하거나, 선천성 기형/선천성 결함 또는 의학적으로 유의함을 초래하는, 부적절한 의학적 사건, 중대한 위험, 금기사항, 부작용 또는 예방조치로 정의된다. 이들 중에서, 아마도 의약품과 관련된 것으로 간주되는 사건은 약물 부작용으로 정의된다.
- [0199] **2차 평가변수**
- [0200] 6개월 째에 동종-HSCT 후 원발성 악성종양이 재발하지 않고 사망한 대상체의 비율.
- [0201] 28일 째에 CR을 갖는 대상체의 비율.
- [0202] 28일 째에 장 전체 반응을 갖는 대상체의 비율. 전체 장 반응은 급성 장 GvHD의 모든 징후와 증상의 해소로 정의된다. 급성 장 GvHD의 증상은 글루스베룩 및 BMT CTN(Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network)-IBMTR(International Bone Marrow Transplant Registry Database)에 대한 변형된 기준을 사용하여 측정될 것이며 1 내지 4 등급이 매겨지며 1이 덜 심한 것이다.
- [0203] 6 및 12개월째에 OS. OS는 임의의 원인으로 인해 등록일로부터 사망일까지의 시간으로 정의된다.
- [0204] GvHD가 없이 살아있거나 6 및 12개월 째에 원발성 악성종양이 재발한 대상체의 비율.
- [0205] 베돌리주맵 IV 제1 용량 투여로부터 베돌리주맵 IV 마지막 용량 투여 후 18주 까지 치료 응급 부작용(TEAE)을 경험한 환자의 수와 비율. TEAE는 연구 약물을 투여받은 후 일어나는 발병하는 이상 사건으로 정의된다.
- [0206] 베돌리주맵 IV 제1 용량 투여로부터 베돌리주맵 IV 마지막 용량 투여 후 18주 까지 SAE를 경험한 환자의 수와 비율.
- [0207] 99일 째에 투약(Ctrough) 전 베돌리주맵의 평균 혈청 농도.
- [0208] 베돌리주맵 IV 제1 주입 시작부터 6개월과 12개월 까지 투여된 스테로이드의 총 용량(메틸프레드니솔론 또는 등가물의 mg/kg/일)
- [0209] **조사 평가변수**
- [0210] 15, 43, 71, 및 99일 째에 그리고 6개월 째에 CR을 갖는 대상체의 비율.
- [0211] 15, 43, 71, 및 99일 째에 그리고 6개월 째에 장 전체 반응을 갖는 대상체의 비율.
- [0212] 활성 GvHD 재발 없이 또는 6개월과 12개월 사망한 대상체의 비율.
- [0213] 내시경 반응이 있는 대상체의 비율(선택 사항).
- [0214] 전신 면역억제가 필요한 만성 GvHD가 발병한 환자의 비율.
- [0215] 항-베돌리주맵 항체의 존재(기준선에서 그리고 노출 기간의 말미에서 수집된 시험편에 대해 수행된 평가).
- [0216] 기준선, 20일 및 6개월 째에 항-베돌리주맵 항체에 양성인 환자의 비율.
- [0217] 혈청 바이오마커(인터루킨[IL]-6, IL-17, 및 종양성 억제유전자 2[ST2]를 포함하지만 이에 제한되지 않음) 및/또는 급성 GvHD의 중증도와 관련이 있을 수 있는 세포 바이오마커(CD8+, CD38+, 및 CD8+ 브라이트 이펙터 메모리 T 세포 및 CD4+ 메모리 T 세포를 포함하지만 이에 제한되지 않음)에서의 변화. 시험될 수 있는 GvHD를 위한 다른 바이오마커는 시트룰린, 혈청 장 지방산 결합 단백질, 및 전반적인 장 손상에 대한 대용 마커(예를 들어, REG3a 및 소변 인독실 설페이트)를 포함한다.
- [0218] 배설물 마이크로바이옴의 변화.
- [0219] 건강관리 자원 활용 방안, 예컨대: 입원 기간 일수, 입원 유형(집중 치료, 일반 병동, 응급), 외래환자 병원 방

문, 병원/클리닉 방문 동안 투여된 약물, 병원/클리닉 방문 동안 의료 조사, 및 연구기간 동안 수술 절차.

- [0220] EQ-5D(European Quality of Life 5-Dimensional)에서 기준선으로부터의 변화(Stark RG et al., Inflamm Bowel Dis 2010;16(1):42-51).
- [0221] FACT-BMT(Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant Scale) 스코어에서 기준선으로부터의 변화(Parikh A et al., Inflamm Bowel Dis 2012;18(8):1470-9).
- [0222] 실시예 3
- [0223] 몬트 카를로 시뮬레이션은 임상 연구에서 베돌리주맙 혈청 농도의 집단 약동학 모델로 수행하였다. 시뮬레이션은 중량 및 알부민 효과에 추가로 개체간 및 잔여 변동성을 포함하였다. 모든 다른 공변량은 이들의 참조 값으로 설정되었다. 1000명의 성인 환자들은 상기 연구에서 시뮬레이션되었다. 알부민 및 중량은 정상 분포로부터 무작위로 샘플 채취된다. 시뮬레이션된 투여 용법은 -1일, +13일, +42일 (즉, 제1 용량에 상대적으로 0일, 14일 및 43일)에 30분 IV 주입을 통한 75 mg의 베돌리주맙이었다.
- [0224] 단계 1b, 개방-표지, 용량-모색 연구 (실시예 1)에 입회된 3명의 환자들로부터 관찰된 데이터는 시뮬레이션 데이터와 중첩되었다 (도 3 참조). 재기드 라인 사이 영역의 "흐릿함"은 잔여 변동성으로 인한 것이다. 도 3은 시간 경과에 따른 측정되고 시뮬레이션된 베돌리주맙 혈청 농도를 설명한다. 상기 도면에서, 1명의 환자에서 베돌리주맙 농도는 용량 투여 직후를 제외하고는 10 $\mu\text{g/ml}$ 에 도달하지 않았다. 또 다른 환자는 제2 투여 후 수일 동안 10 $\mu\text{g/ml}$ 초과와 베돌리주맙을 유지하였으나 제1 투여 후에는 그렇지 않았다. 제3 환자는 제1 투여 후 수일 동안 10 $\mu\text{g/ml}$ 초과와 베돌리주맙을 유지하였다.

서열 공개

서열번호:1

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45

Thr Ser Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asp Pro Ser Glu Ser Asn Thr Asn Tyr Asn

65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Ile Ser Ala Ser

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Trp Asp Tyr Ala Ile Asp

115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

130 135 140

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

145 150 155 160

[0225]

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
165 170 175
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
180 185 190
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
195 200 205
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
210 215 220
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
225 230 235 240
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
245 250 255
Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
290 295 300
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
305 310 315 320
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
325 330 335

[0226]

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 340 345 350
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 355 360 365
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
 370 375 380
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 385 390 395 400
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 405 410 415
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 420 425 430
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 435 440 445
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 450 455 460
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

서열번호:2

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

[0227]

Val His Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
20 25 30
Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu
35 40 45
Ala Lys Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
50 55 60
Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser
65 70 75 80
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
100 105 110
Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
115 120 125
Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
130 135 140
Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
145 150 155 160
Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
165 170 175
Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser

[0228]

180 185 190
 Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
 195 200 205
 Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
 210 215 220
 Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

서열번호:3

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ala Lys Ser
 20 25 30
 Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly
 85 90 95
 Thr His Gln Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[0229]

```

100          105          110
Arg Ala Asp Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115          120          125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130          135          140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145          150          155          160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165          170          175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180          185          190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195          200          205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210          215

```

서열번호:4

Ser Tyr Trp Met His

1 5

서열번호:5

Glu Ile Asp Pro Ser Glu Ser Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

[0230]

1 5 10 15

Gly

서열번호:6

Gly Gly Tyr Asp Gly Trp Asp Tyr Ala Ile Asp Tyr

1 5 10

서열번호:7

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ala Lys Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Ser

1 5 10 15

서열번호:8

Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

서열번호:9

Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Tyr Thr

1 5

서열번호:10

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

[0231]

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

서열번호:11

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met

35 40 45

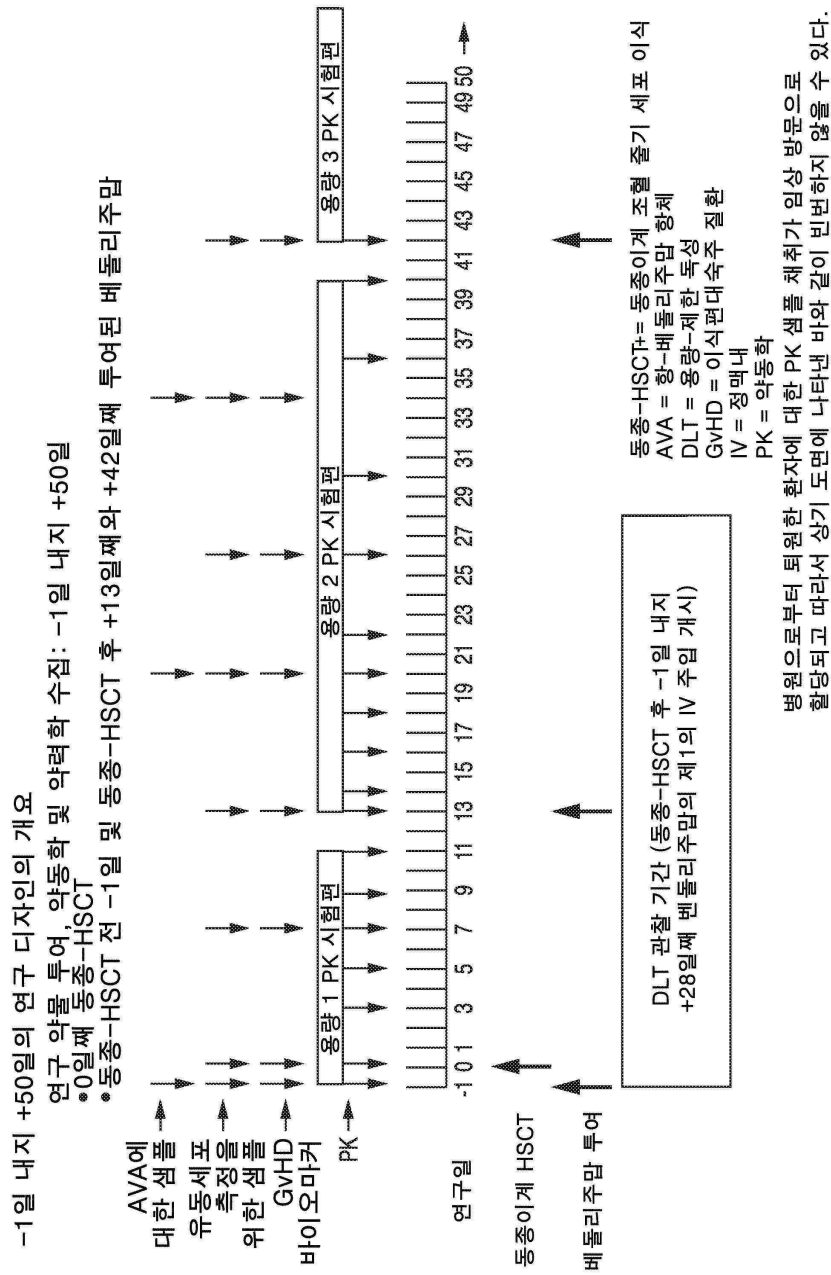
[0232]

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Asn Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

[0233]

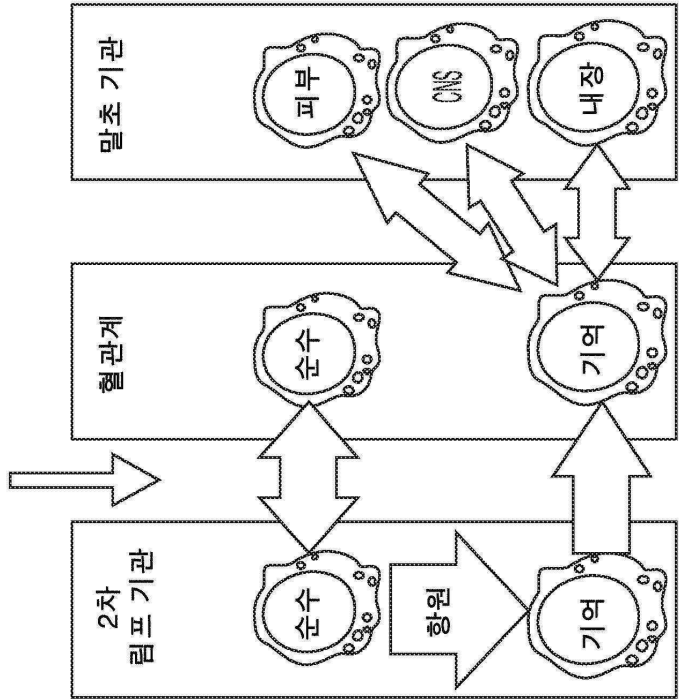
도면

도면1



도면2

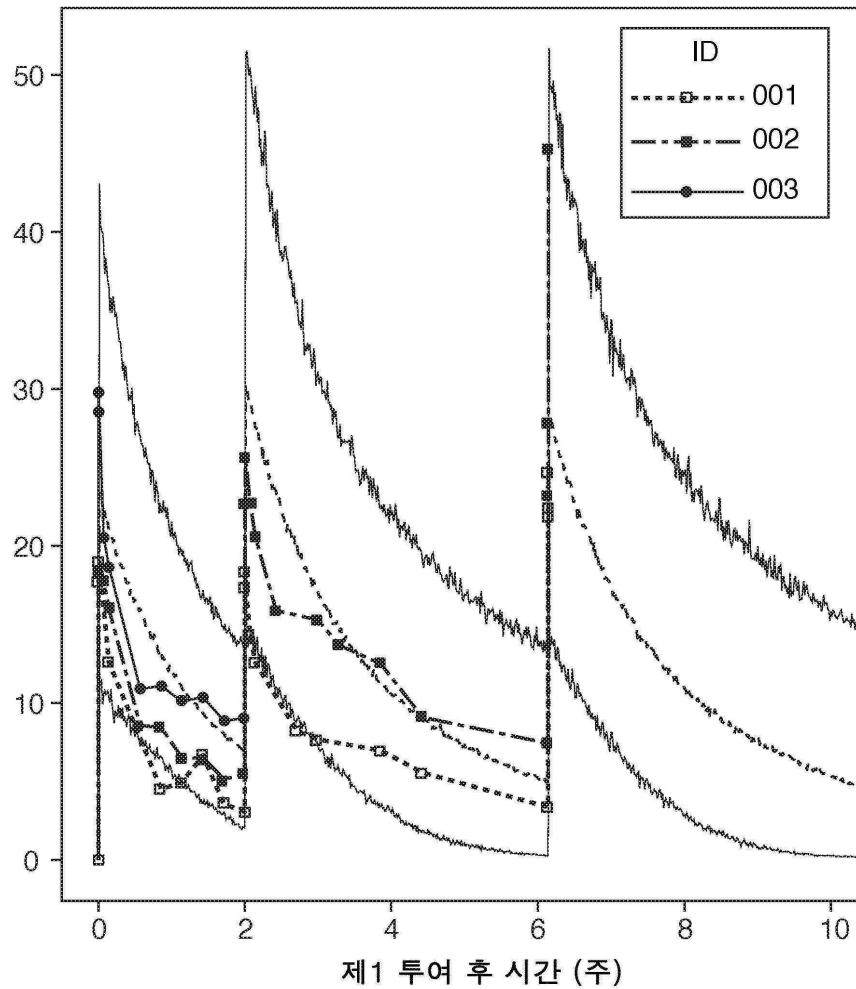
GALT 및 MLN에서 $\alpha 4\beta 7$ /MADCAM-1 상호작용의 차단이 동종-반응성 기억 T 세포의 생성을 감소시켜 GVHD의 발생을 감소시킬 수 있다.



$\alpha 4\beta 7$ /MADCAM-1 상호작용의 차단은 동종-반응성 T 세포 및 다른 백혈구가 내장으로 호밍하는 것으로 차단함에 의해 GVHD의 발생을 감소시킬 수 있다.

도면3

베들리주마 혈청
농도 (μg/mL)



서열목록

<110> MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.
 <120> METHOD OF PREVENTING GRAFT VERSUS HOST DISEASE
 <130> 079259-0803
 <150> 62/307,896
 <151> 2016-03-14
 <160> 11
 <170> KoPatent In 3.0
 <210> 1
 <211> 470
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45

Thr Ser Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asp Pro Ser Glu Ser Asn Thr Asn Tyr Asn

65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Ile Ser Ala Ser

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Trp Asp Tyr Ala Ile Asp

115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

130 135 140

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

145 150 155 160

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

165 170 175

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

210 215 220

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro

225 230 235 240

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 245 250 255
 Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 260 265 270
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 275 280 285
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 290 295 300
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

 305 310 315 320
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 325 330 335
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 340 345 350
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 355 360 365
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
 370 375 380

 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 385 390 395 400
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 405 410 415
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 420 425 430
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 435 440 445
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

 450 455 460
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470
 <210> 2
 <211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val

20 25 30

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu

35 40 45

Ala Lys Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro

50 55 60

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser

65 70 75 80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

85 90 95

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys

100 105 110

Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

115 120 125

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro

130 135 140

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu

145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn

165 170 175

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser

180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala

195 200 205

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly

210 215 220

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

225 230 235

<210> 3

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ala Lys Ser

20 25 30

Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly

85 90 95

Thr His Gln Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215
<210> 4
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 4

Ser Tyr Trp Met His
1 5
<210> 5
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 5

Glu Ile Asp Pro Ser Glu Ser Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 6
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 6

Gly Gly Tyr Asp Gly Trp Asp Tyr Ala Ile Asp Tyr
1 5 10
<210> 7
<211> 16
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 7

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ala Lys Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Ser

1 5 10 15

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 8

Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 9

Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Tyr Thr

1 5

<210> 10

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 10

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 11

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 11

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
 35 40 45

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

115