



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0136503
(43) 공개일자 2020년12월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2887 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2020-7034140(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년08월11일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2019-7007454
원출원일자(국제) 2017년08월11일
심사청구일자 2019년03월14일
(85) 번역문제출일자 2020년11월26일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2017/054909
(87) 국제공개번호 WO 2018/033841
국제공개일자 2018년02월22일
(30) 우선권주장
62/374,986 2016년08월15일 미국(US)

(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
발스트림, 에리크
스위스 4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파마 아
게 내
자펠리바 프라츠, 마리나
스위스 4002 바젤 노파르티스 파마 아게 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **오파투무맘을 사용한 다발성 경화증의 치료 요법 및 방법**

(57) 요약

본 개시는 다발성 경화증(Multiple Sclerosis, MS)을 치료하기 위한 치료 요법에 관한 것이다. 이들 방법은 부하 용량 요법 및 유지 요법 동안 환자에 항-CD20 단클론 항체인 오파투무맘을 투여하는 것을 이용한다.

(52) CPC특허분류

A61P 37/06 (2018.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/54 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

C07K 2317/21 (2013.01)

(72) 발명자

카카리카 바이스코프, 알기르다스 요나스

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파마 아
게 내

칸, 조셉 마이클

미국 07936-1080 뉴저지주 이스트 하노버 원 헬쓰
플라자 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션 내

명세서

청구범위

청구항 1

오파투무맙을 포함하는, 다발성 경화증(Multiple Sclerosis, MS)을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 용도로서,
a) 투여량 요법의 제0주, 제1주 및 제2주에 20 mg 오파투무맙 투여를 포함하는 부하 용량 요법 동안 오파투무맙 이 이를 필요로 하는 환자에 투여되고;
b) 투여량 요법의 제4주에 시작하여 이후 처치 프로토콜의 기간 동안 매 4주마다 지속하는 20 mg 오파투무맙 투여를 포함하는 유지 용량 요법 동안 오파투무맙 이 이를 필요로 하는 환자에 투여되는 것인
약제학적 조성물의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시는 다발성 경화증(Multiple Sclerosis, MS)을 치료하기 위한 항-CD20 단클론 항체 오파투무맙의 투약 요법에 관한 것이다. 본 투약 요법은 이전에 다른 항-CD20 단클론 항체에 사용된 것보다 더 낮은 용량을 사용하는 데, 이는 오파투무맙의 피하 투여를 허용한다. 본 투약 요법은 또한, 부하 용량 요법 다음에 유지 용량 요법을 사용한다.

배경 기술

[0002] 다발성 경화증(MS)은 염증, 수초탈락 및 축색/뉴런 파괴를 특징으로 하는 중추신경계의 만성적, 면역-매개 질환으로, 궁극적으로는 중증 장애로 이어진다.

[0003] 표준 관리 제1선 요법은 보통의 효능, 양호한 안전성 프로파일 및 잘 알려진 내약성 문제를 갖는 주사 가능한 화합물(인터페론-베타 및 글라티라머 아세트산염)을 포함한다. MS 치료를 위한, 보다 효과적인 약물은 나탈리주맙 및 팅글리모드이다. 나탈리주맙은 림프구에서 알파-4 인테그린에 대하여 유도되는 단클론 항체(mAb)이고 RMS 환자에서 효능을 보였다(Polman et al. (2006); Rudick et al. (2006)). 그러나, 나탈리주맙은 치명적인 기회 감염(즉, 진행성 다초점 백색질뇌증 또는 PML)의 위험으로 인해 대체로 제2선 요법으로서 사용하도록 제한된다. 팅글리모드는 재발성 MS에서도 효능을 보여준 경구 SIP 수용체 조절제이고, 제1선(예를 들어, 미국) 또는 제2선(예를 들어, 유럽) 요법으로서 승인되었다. 팅글리모드는 위약 및 현재의 제1선 요법의 하나인 인터페론 베타-1a IM 둘 다와 비교하여 효능을 보였다(Kappos et al. (2010); Cohen et al. (2010)). 팅글리모드는 잘 알려진 SIP-관련 안전성 위험(예를 들어, 최초-투여 모니터링을 필요로 하는, 치료 개시에서의 서맥성 부정맥), 황반 부종, 고혈압 및 간 트랜스아미나아제 상승과 관련된다.

[0004] MS의 치료에 매우 효과적인 약물이 관련된 위험을 갖는 한편, 제1선 요법이 단지 보통의 효능을 갖는다는 점을 고려할 때, 제1선 요법에 필적하거나 이보다 양호한 안전성 프로파일을 갖고 높은 효능을 제공하는 약제 및 이에 수반하는 투약 요법을 찾을 필요성이 여전히 존재한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명은 오파투무맙 또는 이의 항체 단편의 적어도 1회의 피하 용량을 다발성 경화증(MS) 환자에 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 항-CD20 항체 오파투무맙 또는 이의 항원 결합 단편으로 다발성 경화증을 치료, 저지 또는 예방하는 방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0006] a) 부하 용량 요법 동안 오파투무맙 또는 이의 항원 결합 단편을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 단계(여기에서, 부하 용량 요법은 제1 유지 용량의 투여 전 부하 용량의 오파투무맙을 적어도 1회 환자에 투여하는 것을 포함함); 및 b) 이후, 유지 요법 동안 오파투무맙 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에 투여하는 단계(여기에서,

유지 요법은 제4주에서 및 이후 매 4주마다 약 3 mg 내지 약 60 mg 오파투무맵 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에 투여하는 것을 포함함)를 포함하는, MS의 치료 방법이 본원에 개시된다.

[0007] a) 부하 용량 요법 동안 오파투무맵 또는 이의 항원 결합 단편을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 단계(여기에서, 부하 용량 요법은 제1 유지 용량의 투여 전 부하 용량의 오파투무맵을 적어도 1회 환자에 투여하는 것을 포함함); 및 b) 이후, 유지 요법 동안 오파투무맵 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에 투여하는 단계(여기에서, 유지 요법은 제4주에서 및 이후 매 4주마다 약 3 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 또는 60 mg 오파투무맵 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에 투여하는 것을 포함함)를 포함하는, MS의 치료 방법이 본원에 개시된다.

[0008] a) 부하 용량 요법 동안 오파투무맵 또는 이의 항원 결합 단편을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 단계(여기에서, 부하 용량 요법은 제1 유지 용량의 투여 전 부하 용량의 오파투무맵을 적어도 3회 환자에 투여하는 것을 포함함); 및 b) 이후, 유지 요법 동안 오파투무맵 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에 투여하는 단계(여기에서, 유지 요법은 제4주에서 및 이후 매 4주마다 약 3 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 또는 60 mg 오파투무맵 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에 투여하는 것을 포함함)를 포함하는, MS의 치료 방법이 본원에 개시된다.

[0009] a) 부하 용량 요법 동안 오파투무맵 또는 이의 항원 결합 단편을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 단계(여기에서, 부하 용량 요법은 제1 유지 용량의 투여 전 제0일, 제7일 및 제14일에 3 내지 60 mg, 또는 약 3 mg, 또는 약 10 mg, 또는 약 20 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 60 mg 오파투무맵을 환자에 투여하는 것을 포함함. 바람직하게는, 부하 용량은 20 mg 오파투무맵임); 및

[0010] b) 이후, 유지 요법 동안 오파투무맵 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에 투여하는 단계(여기에서, 유지 요법은 제4주에서 및 이후 매 4주마다 약 3 mg, 또는 약 10 mg, 또는 약 20 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 60 mg 오파투무맵 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에 투여하는 것을 포함함. 바람직하게는, 유지 용량은 20 mg 오파투무맵임)를 포함하는, MS의 치료 방법이 본원에 개시된다.

[0011] a) 부하 용량 요법 동안 오파투무맵 또는 이의 항원 결합 단편을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 단계(여기에서, 부하 용량 요법은 제1 유지 용량의 투여 전 제0일, 제7일 및 제14일에 20 mg 오파투무맵을 환자에 투여하는 것을 포함함); 및 b) 이후, 유지 요법 동안 오파투무맵 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에 투여하는 단계(여기에서, 유지 요법은 제4주에서 및 이후 매 4주마다 약 20 mg 오파투무맵 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에 투여하는 것을 포함함)를 포함하는, MS의 치료 방법이 본원에 개시된다.

발명의 효과

[0012] 본 투약 요법은 제1선 요법에 필적하거나 이보다 양호한 안전성 프로파일을 갖고 높은 효능을 제공하는 약제 및 이에 수반하는 투약 요법이다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 제24주에서 새로운 GdE 병변 용적 평균 누적을 기준선에서 GdE 병변의 수 및 4 내지 20주에 걸친 평균 CD19 B 세포 수 분류에 대하여 보여준다.

도 2는 기준선의 백분율로서 표현한 평균 CD19 B 세포 수를 보여준다(반-대수 눈금)(ITT 집단).

도 3은 부하 용량 요법에 대한 CD19 세포 고갈을 예측하는 모델링 연구의 결과를 보여준다.

도 4는 유지 투여량에 대한 CD19 세포 고갈을 예측하는 모델링 연구의 결과를 보여준다.

도 5는 새로운 GdE 병변의 수의 시간 경로를 처치 부문에 대하여 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 다발성 경화증(MS)은 염증, 수초탈락 및 축색/뉴런 파괴를 특징으로 하는 중추신경계(CNS)의 만성적, 면역-매개 질환으로, 궁극적으로는 중증 장애로 이어진다.

[0015] MS에서 면역-매개 손상은 단순히 T 세포보다 많은 것이 연루된다는 누적된 증거가 존재한다. 구체적으로, MS에서 면역-매개 조직병리학에 대한 기여에 있어서 B-세포의 초기 역할(Archelos et al. 2000; Frohman et al. 2006; McFarland 2008)은 더욱 명확해졌다. B-세포는, 자기 항체 생산에 더하여, 면역 반응 조절에 있어서 필수적인 기능을 갖고, CD4+ T-세포 활성화를 위한 세포 보조제로서 제공되는 자기-항원 제시에 의해(Bouaziz et al. 2007), 그리고 사이토카인 생산을 통해 T-세포 기능 및 염증을 조절하는 것에 의해(Lund 2008) 질환 발병에

기여할 수 있다. B-세포는 MS 환자의 만성 플라크, 수초탈락 부분, 및 뇌척수액에서 존재한다(Klaus et al. 2013).

- [0016] 리톡시맵(Hauser et al. 2008) 및 오크렐리주맵(Kappos et al. 2011)을 사용한 단계 2 연구로부터의 임상 증거에서는 이들 약물에 의한 B-세포 고갈이 재발성 MS 환자에서 MRI-측정 염증성 활성에서의 현저한 감소로 이어지는 것을 보였다. 최근에 오크렐리주맵의 효능은 RMS 환자에서 2가지 단계 3 임상 시험에서 확인되었다(Hauser et al. 2015; Hauser et al., 2017). 이들 연구는 오크렐리주맵이 인터페론 베타 1a에 대하여 2년 넘게 재발률을 유의미하게 감소시키고, MRI 질환 활성을 감소시키고, 장애 악화까지의 시간을 지연시킨 것을 보여주었다.
- [0017] 리톡시맵 및 오크렐리주맵과 같은 항-CD20 단클론 항체를 MS 치료에 사용하는 것과 관련된 문제가 존재할 수 있다. 첫 번째로, 리톡시맵은 키메라 항체이고, 키메라 항체는 이들의 인간화(오크렐리주맵) 및 완전 인간(오파투무맵) 대응물보다 더 면역원성이다. 또한, 리톡시맵 및 오크렐리주맵에서 사용되는 것과 같은 고용량 요법은 많은 구획에서 B-세포의 심각한 고갈을 야기한다. 이것은 결국, 더 정밀하고 가역적인 B-세포 고갈을 주는 항-CD20 단클론 항체의 용량을 이용하는 요법에서보다, 감염의 더 높은 발생, 및 B-세포 효과의 효과적인 관리의 동시적 손실을 초래할 수 있다. 또한, 고용량의 리톡시맵 및 오크렐리주맵은 정맥내 주입으로서 투여되는데, 이는 전문 의료진에 의해 진료소에서 투여되어야 하고, 주입 반응의 높은 발생으로 이어질 수 있다(Hauser et al. 2008; Hauser et al., 2015). MS 치료를 위한 "암-유사" 고용량 B 세포 고갈 요법 사용의 불리한 면을 고려하면, 동등 이상의 효능을 갖고 항-CD20 단클론 항체로 MS를 치료하기 위한 더 편리하고 더 안전한 요법을 찾는 것이 유익할 것이다.
- [0018] 따라서, 높은 효능, 허용 가능한 안전성 프로파일 및 자가-투여의 편리성을 갖고 유사한 작용 기전으로 B-세포 병리학을 표적으로 하는 진보된 치료에 대한 충족되지 못한 요구가 여전히 존재한다.
- [0019] 오파투무맵은 만성 림프구 백혈병 환자의 치료를 위해 승인된 인간 항-CD20 단클론 항체(mAb)(아르제라(Arzerra)®)이다. B 세포에 대한 오파투무맵의 작용은 리톡시맵 및 오크렐리주맵과 유사하다. 오파투무맵은 항-CD20 단클론 항체(mAb) 리톡시맵에 대한 에피토프의 N-근위, CD20+ 분자의 2개 세포의 도메인에서 세포막에 가깝게 위치한 특유의 에피토프를 인식한다. 오파투무맵의 CD20-결합은, (리톡시맵과는 달리) 세포자멸에 의해서가 아니라, 주로 보체-의존성 세포독성(complement-dependent cytotoxicity, CDC) 및 항체-의존성 세포-매개 세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)을 통해 B-세포 용해를 유도한다. 완전 인간 항체(Ab)로서 오파투무맵은 면역원성의 가능성이 낮을 것으로 예상되는데, 임상 연구에서 관찰된 오파투무맵에 대한 항-약물 항체(ADA)의 매우 낮은 발생에 의해 확인되었다(중양학 연구에서 환자의 1% 미만; 아르제라® US 처방 정보, 2016).
- [0020] 오파투무맵은 키메라 항-CD20 MAb인 리톡시맵(RTX)과는 달리 CD20 분자 상의 새로운 에피토프를 표적으로 한다. RTX 연구에서는 높은 정맥내(IV) 용량(14일 간격으로 2회의 1000 mg 용량)을 이용해서, 매우 신속한 B 세포 용해를 유도하여 IV 코르티코스테로이드(CS) 예비투약의 사용에도 불구하고 주입 반응을 초래하였다. 오파투무맵 관련 최초 연구는 류마티스성 관절염(RA)에서 저용량 피하(SC) 제형의 오파투무맵의 사용을 조사하기 위한 단계 I/II 연구였으며, CS 없이 투여하여, RTX 연구에서 보여준 것보다 더 제어된 B 세포 고갈을 잠재적으로 제공하였다. 1차 목적은 메토틱렉세이트(MTX) 배경에서 류마티스성 관절염(RA) 환자에서의 오파투무맵 단일 SC 용량의 안전성 및 내약성을 조사하는 것이었다. 2차 목적은 표적 말초 B-세포 고갈, 약력학적 용량-반응 곡선 및 B-세포 중만 프로파일을 달성하기 위한 최소 용량 조사를 포함하였다. 안정적 MTX 용량에서 RA 환자의 이 연구에서, 30, 60 또는 100 mg의 SC 오파투무맵 용량은 완전하고 지속적인 말초 B-세포 고갈을 야기하였다. 60 mg까지의 단일 용량은 용인되었고 추가의 CS 예비투약 없이 B-세포 고갈을 달성하는 방법을 제공할 수 있다. 이 연구는 말초 B 세포 고갈의 지속 기간이 항-CD20 항체인 오파투무맵(ofatumumab)의 용량과 함께 증가함을 확립하였다.
- [0021] 오파투무맵은 MS 환자에서도 연구되었다. 오파투무맵은 RRMS 환자에서 2가지 단계 2 연구에서 평가되었다(연구 OMS115102 및 OMS112831/MIRROR). 연구 OMS115102는 38인의 RRMS 환자에 iv 투여된 오파투무맵의 효과를 평가한 48-주(24-주 교차 시험), 이중-맹검, 위약-제어된 연구였다(Soerensen et al. 2014). 이 연구는 각 집단에서 오파투무맵 또는 위약에 대하여 2:1 비율로 무작위화된 12인의 환자를 갖는 3용량 집단(100 mg, 300 mg, 700 mg)으로 구성되었다. 24주 후, 오파투무맵 투여 환자를 위약으로 전환하고 위약 투여 환자를 이들 집단의 오파투무맵 용량으로 전환하여 24주 동안 추적하였다(제24주 내지 제48주). 이 연구에서는 오파투무맵의 iv 투여가 처치 시기 둘 다에서 평가된 각 용량 수준에서 순환하는 B-세포 수의 지대한 감소 및 MRI 병변 활성의 억제(위약에 대하여 병변 활성에서 96%까지의 감소)를 초래하였음을 보여주었다(Teeling et al. (2004), Blood 104(6):1793-800).

- [0022] OMS112831/MIRROR는 재발-완화형 다발성 경화증(RRMS)에서 광범위한 반복-용량 피하 오파투무맙의 효능 및 안전성을 검사한 단계 2b, 48-주 연구(24-주 이중-맹검 처치 단계, 다음에 24-주 추적 단계)였다(Bar-Or, 2016). MIRROR(MRI study In RRMS: evaluating ofatumumab Regimen(RRMS에서의 MRI 연구: 오파투무맙 요법 평가))라고 불리는 이 연구에서, 환자는 오파투무맙 3 mg, 30 mg, 또는 60 mg을 매 12주마다(q12w), 또는 오파투무맙 60 mg을 매 4주마다(q4w) 받았다. 더 높은 오파투무맙 용량(30 mg 및 60 mg)에 대한 내약성이 초기, 더 낮은, 조절 용량의 오파투무맙의 투여(이론적으로 B 세포의 점진적 용해로 이어지고 잠재적으로 사이토카인 방출 반응을 감소시키는)에 의해 개선될 수 있는지 여부를 평가하기 위해, 30 mg q12w, 60 mg q12w 및 60 mg q4w 용량 군에서 환자는 위약 또는 조절 용량의 오파투무맙 3 mg 중 하나를 제0주에 받도록 무작위화(1:1)되었다.
- [0023] 1차 종점은 뇌 자기 공명 영상(MRI)에서 제0주 내지 제12주 동안 새로운 가돌리늄-증진 병변의 누적 개수였다. 다른 종점은 다음을 포함하였다.
- [0024] (i) 다른 시점에서 새로운 Gd-증진 병변의 누적 개수;
- [0025] (ii) 제12주 및 제24주에서 a) 새로운 Gd-증진 병변, b) 새로운/새롭게 확대된 T2 병변, 및 c) T1 하이포인텐스 병변의 총 용적;
- [0026] (iii) 재발이 없는 환자의 비율;
- [0027] (iv) 확장 장애 상태 척도(Expanded Disability Status Scale, EDSS) 점수;
- [0028] (v) 다발성 경화증 기능 구성(Multiple Sclerosis Functional Composite, MSFC) 및 이들의 구성 점수;
- [0029] (vi) 변형 피로 영향 점수(Modified Fatigue Impact Scale, MFIS); 및
- [0030] (vii) 초기 조절 오파투무맙 용량의 사용의 평가.
- [0031] 오파투무맙은 새로운 가돌리늄-증진 병변의 평균 누적 개수를, 누적 오파투무맙 용량 30 mg 이상의 사후 분석에서 제0주 내지 제12주 동안 위약에 대하여 65%($p<0.001$), 그리고 제4주 내지 제12주 동안 위약에 대하여 90% 이상 감소시켰다($p<0.001$). 오파투무맙은 누적 새로운/새롭게 확대된 T2 병변을 위약에 대하여 제0주 내지 제12주 동안 감소시켰고(60 내지 72%; $p\leq 0.002$), CD19 B-세포를 용량-의존적으로 고갈시켰다. 제0주 내지 제12주 동안, 위약을 받은 9/67 환자(13%)에 대하여 오파투무맙을 받은 17/164 환자(10%)가 재발을 경험하였다. 현재하게, 3 mg 조절 용량 투여에서의 혜택은 없었다.
- [0032] 종합적으로, 이들 결과는 오파투무맙 SC가 이전에 MS 환자에서 연구된 것보다 상당히 더 낮은 용량에서 새로운 뇌 MRI 병변을 억제할 수 있음을 보여준다. 이 결과는 또한, B-세포 수에서 신속하고 용량 및 투여 빈도에 의존적인 감소를 보여주었으며, 이 효과는 3 mg q12 요법에서 덜 현저하였다. 매달 투약에서는 투약간 간격 동안 B-세포 증만의 징후를 보이지 않았다. 30 mg 및 60 mg q12주 둘 다에서 재-투약 이전 혈액 구획에서 B-세포의 대략 95% 억제를 보였다. 일단 투약이 중단되면, 모든 처치에서는 고용량 i.v. 항-CD20 항체와 비교하여 60주의 추적에 걸쳐 비교적 신속한 B-세포 재증식을 보였다. 처치군에 의한 CD19+ B 세포의 억제는 도 1에 나타난다. 매달 투약에서는 투약간 간격 동안 B-세포 증만의 징후를 보이지 않았지만, 30 및 60 mg q12주 둘 다에서 재투약 이전 B 세포의 대략 75% 억제를 보였다. 반-대수 눈금에서, 일단 투약이 중단되면, 평행 성장 곡선에 의해 입증되는 바와 같이, 모든 처치에서 유사한 속도의 B-세포 재증식을 보였다(도 1). 오파투무맙에 의한 새로운 Gd-증진 및 T2 병변의 지속적인 억제는 최대 말초 B-세포 고갈을 초래하는 용량에서 다른 항-CD20 mAb에 의해 입증된 효과와 일치한다(von Budingen et al. 2012; Bleeker et al. 2008).
- [0033] 종합적으로, 오파투무맙은 RRMS 환자에서 안전하고 잘 용인되었다. 오파투무맙의 안전성 프로파일은 이전의 데이터와 일치하였고; 새로운 신호는 보고되지 않았다.
- [0034] s.c. 오파투무맙의 연구 OMS112831/MIRROR에서, 오파투무맙 용량군에 걸쳐 가장 흔히 보고된 AE는 주사-관련 반응(오파투무맙에서 52%, 위약에서 15%)이었다. 주사-관련 반응은 주로 최초 용량 이후에 일어났고, 다음의 투약에서 감소되었으며 대체로 강도가 경도/중등도였다(사건의 97%). 요로 및 기도 감염을 포함하는 감염-관련 AE의 전체 발생에서는 처치군에 걸쳐 주목할만한 차이는 없었다. 중증의 부작용(serious adverse event, SAE)은 거의 보고되지 않았다. 이들은 주로 전신적 주사-관련 반응(3인의 환자)으로, 모두 제1일 및 60 mg 오파투무맙 용량군에서 일어났다. 연구 동안 보고된 기회 감염의 사례는 없었다.
- [0035] "포함하는(comprising)"이라는 용어는 "포함하는(including)"뿐만 아니라 "구성되는(consisting)"도 포함하는데, 예를 들어 X를 "포함하는(comprising)" 조성물은 X만으로 구성될 수 있거나, 추가적인 어떤 것을 포함할 수

있는데, 예를 들어 $X + Y$ 일 수 있다.

[0036] 수치 x 와 관련하여 "약"이라는 용어는, 문맥에서 달리 지시하지 않는 한 $\pm 10\%$ 를 의미한다.

[0037] 본원에서 사용되는 "면역글로불린"이라는 용어는, 1쌍의 가벼운(L) 저분자량의 사슬 및 1쌍의 무거운(H) 사슬로, 4개 모두 이황화 결합에 의해 서로 연결된, 2쌍의 폴리펩티드 사슬로 구성되는 구조적으로 관련된 당단백질의 클래스를 말한다. 면역글로불린의 구조는 잘 특성화되어 있다. 예를 들어, Fundamental Immunology Ch. 7(Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)) 참조. 간단히, 각각의 중쇄는 전형적으로 중쇄 가변 영역(본원에서 VH로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 중쇄 불변 영역 CH는 전형적으로 CH1, CH2, 및 CH3인 3개의 도메인으로 구성된다. 각각의 경쇄는 전형적으로 경쇄 가변 영역(본원에서 VL로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 전형적으로 하나의 도메인 CL로 구성된다. VH 및 VL 영역은, 프레임워크 영역(FR)으로 불리는 더욱 보존된 영역 사이에 배치된, 상보성 결정 영역(CDR)으로도 불리는 초가변성의 영역(또는, 서열 및/또는 구조적으로 정의되는 루프의 형태에서 초가변성일 수 있는 초가변 영역)으로 추가 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 전형적으로, 다음 순서로 아미노-말단으로부터 카복시-말단으로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4(또한, Chothia and Lesk J. Mol. Biol. 196, 901-917 (1987) 참조). 전형적으로, 이 영역에서 아미노산 잔기의 넘버링은 Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)에 기술된 방법에 의해 수행된다(카바트에서와 같은, 또는 카바트에 따른 가변 도메인 잔기 넘버링과 같은 어구는 본원에서 중쇄 가변 도메인 또는 경쇄 가변 도메인에 대한 이 넘버링 시스템을 말함). 이 넘버링 시스템을 사용하여, 펩티드의 실제 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의 FR 또는 CDR로의 삽입 또는 이의 단축에 상응하는 추가 또는 더 적은 아미노산을 포함할 수 있다. 예를 들어, 중쇄 가변 도메인은 단일 아미노산 삽입(예를 들어, 카바트에 따른 잔기 52a)을 VH CDR2의 잔기 52 이후에, 그리고 삽입된 잔기(예를 들어, 카바트에 따른 잔기 82a, 82b, 및 82c 등)를 중쇄 FR 잔기 82 이후에 포함할 수 있다. 잔기의 카바트 넘버링은 주어진 항체에 대하여, 항체의 서열의 상동성 영역에서 "표준" 카바트 넘버링된 서열과 정렬함으로써 결정될 수 있다.

[0038] 본원에서 사용되는 "항체"라는 용어는 면역글로불린 분자, 면역글로불린 분자의 단편, 또는 이의 어느 하나의 유도체를 의미하는데, 이것은 유의미한 시기, 예를 들어 적어도 약 30분, 적어도 약 45분, 적어도 약 1시간, 적어도 약 2시간, 적어도 약 4시간, 적어도 약 8시간, 적어도 약 12시간, 약 24시간 이상, 약 48시간 이상, 약 3, 4, 5, 6, 또는 7일 이상 등, 또는 임의의 다른 관련된 기능적으로 정의된 시기(예를 들어, 항원에 대한 항체 결합과 관련된 생리적 반응을 유도, 촉진, 증진, 및/또는 조절하기에 충분한 시간 및/또는 항체가 Fc-매개 이펙터 활성을 소집하기에 충분한 시간) 동안 전형적인 생리적 조건 하에서 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 갖는다. 본원에서 사용되는 항체의 "항원-결합 부분"이라는 용어는 항원(예를 들어, CD20)에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 단편을 의미한다. 항체의 항원-결합 기능이 전체-길이 항체의 단편에 의해 수행될 수 있음은 알려져 있다. 항체의 "항원-결합 부분"이라는 용어 내에 포함되는 결합 단편의 예에는, V_L , V_H , CL 및 CH1 도메인으로 구성되는 1가 단편인 Fab 단편; 힌지 영역에서 이황화 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab)₂ 단편; V_H 및 CH1 도메인으로 구성되는 Fd 단편; 항체의 단일 암(arm)의 V_L 및 V_H 도메인으로 구성되는 Fv 단편; V_H 도메인으로 구성되는 dAb 단편(Ward et al., 1989 Nature 341:544-546); 및 분리된 CDR이 포함된다.

[0039] 면역글로불린 분자의 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포(예를 들어, 이펙터 세포) 및 보체 활성화의 고전적 경로에서 최초 구성요소인 C1q와 같은 보체 시스템의 구성요소를 포함하는, 숙주 조직 또는 인자에 대한 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다.

[0040] 위에 나타난 바와 같이, 본원에서 사용되는 "항체"라는 용어는, 달리 명시하거나 문맥에서 명백히 부정하지 않는 한, 임의의 공지 기법, 예를 들어 효소적 절단, 펩티드 합성 및 재조합 기법에 의해 제공되는, 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 단편을 포함한다. 항체의 항원-결합 기능이 전체-길이(온전한) 항체의 단편에 의해 수행될 수 있음은 알려져 있다. "항체"라는 용어 내에 포함되는 항원-결합 단편의 예에는, (i) V_L , V_H , CL 및 CH1 도메인으로 구성되는 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 이황화 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab)₂ 및 F(ab')₂ 단편; (iii) V_H 및 CH1 도메인을 필수 구성요소로 하는 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 암(arm)의 V_L 및 V_H 도메인을 필수 구성요소로 하는 Fv 단편; (v) V_H 도메인을 필수 구성요소로 하고 도메인 항체로도 불리는(Holt et al. (November 2003) Trends Biotechnol. 21(11):484-90)

dAb 단편(Ward et al., Nature 341, 544-546 (1989)); (vi) 낙타과 항체 또는 나노바디(Revs et al. (January 2005) Expert Opin Biol Ther. 5(1):111-24), (vii) 분리된 상보성 결정 영역(CDR), 예를 들어 VH CDR3, (viii) WO 2007/059782에 개시된 1가 항체인 유니바디(UniBody)TM, (ix) 단일 사슬 항체 또는 단일 사슬 Fv(scFv), 예를 들어 Bird et al., Science 242, 423-426 (1988) 및 Huston et al., PNAS USA 85, 5879-5883 (1988) 참조, (x) 단일특이성 또는 이중특이성일 수 있는 디아바디(scFv 이량체)(디아바디의 설명에 대해서는, 예를 들어 PNAS USA 90(14), 6444-6448 (1993), EP 404097 또는 WO 93/11161 참조), 트리바디 또는 테트라바디가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 비록 이러한 단편이 일반적으로 항체의 정의 내에 포함된다 하더라도, 이들은 총괄하여, 그리고 각각 독립적으로 본 발명의 독특한 특징으로, 상이한 생물학적 특성 및 유용성을 나타낸다. 본 발명의 문맥에서 이들 및 다른 유용한 항체 단편은 본원에서 추가로 논의된다.

[0041] 항체라는 용어는 일반적으로 다클론 항체뿐만 아니라 단클론 항체를 포함하는 것이 이해되어야 한다. 항체는 인간, 인간화, 키메라, 뮤린 등일 수 있다. 생성된 항체는 임의의 이소형을 보유할 수 있다.

[0042] 본원에서 사용되는 바와 같이, "인간 항체"라는 용어는 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래되는 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하고자 한다. 본 발명의 인간 항체는 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않는 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의하거나 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입되는 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에서 사용되는 바와 같이, "인간 항체"라는 용어는, 마우스와 같은 다른 포유류 종의 생식계열로부터 유래되는 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열로 이식된 항체는 포함하지 않고자 한다.

[0043] 본원에서 사용되는 바와 같이, 항체가 인간 면역글로불린 서열을 사용한 시스템으로부터, 예를 들어 인간 면역글로불린 유전자를 지닌 형질전환 마우스를 면역화하거나 인간 면역글로불린 유전자 라이브러리를 스크리닝하여 얻어진다면, 그리고 여기에서 선택된 인간 항체가 생식계열 면역글로불린 유전자에 의해 암호화되는 아미노산 서열과 아미노산 서열이 적어도 90%, 예를 들어 적어도 95%, 예를 들어 적어도 96%, 예를 들어 적어도 97%, 예를 들어 적어도 98%, 또는 예를 들어 적어도 99% 동일하다면, 인간 항체는 특정 생식계열 서열"로부터 유래되는" 것이다. 전형적으로, 특정 인간 생식계열 서열로부터 유래되는 인간 항체는 생식계열 면역글로불린 유전자에 의해 암호화되는 아미노산 서열과 10개 이하의 아미노산 차이, 예를 들어 5개 이하, 예를 들어 4, 3, 2, 또는 1개 이하의 아미노산 차이를 나타낼 것이다. VH 항체 서열에서 VH CDR3 도메인은 이러한 비교에 포함되지 않는다.

[0044] "키메라 항체"라는 용어는 하나의 항체로부터의 하나 이상의 영역 및 하나 이상의 다른 항체로부터의 하나 이상의 영역을 함유하는 항체를 의미한다. "키메라 항체"라는 용어는 1가, 2가, 또는 다가 항체를 포함한다. 1가 키메라 항체는 이황화 가교를 통해 키메라 L 사슬과 연계된 키메라 H 사슬로 형성되는 이량체(HL)이다. 2가 키메라 항체는 적어도 하나의 이황화 가교를 통해 연계된 2개의 HL 이량체로 형성되는 사량체(H2L2)이다. 다가 키메라 항체는 또한, 예를 들어 2+ 결합 부위를 갖는 분자로 조립되는 CH 영역을 이용하여 (예를 들어, IgM H 사슬, 또는 .mu. 사슬로부터) 생산될 수 있다. 전형적으로, 키메라 항체는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 종으로부터 유래되거나 특정 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 상동성인 한편, 사슬(들)의 나머지는 다른 종으로부터 유래되거나 다른 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 상동성인 항체뿐만 아니라, 이러한 항체의 단편이 요망되는 생물학적 활성을 나타내는 한, 이러한 항체의 단편을 의미한다(예를 들어, 미국 특허 No. 4,816,567 참조; 또한 Morrison et al., PNAS USA 81, 6851-6855 (1984) 참조). 키메라 항체는 해당 분야에 잘 알려진 재조합 공정에 의해 생산된다(예를 들어, Cabilly et al., PNAS USA 81, 3273-3277 (1984), Morrison et al., PNAS USA 81, 6851-6855 (1984), Boulianne et al., Nature 312, 643-646 (1984), EP125023, Neuberger et al., Nature 314, 268-270 (1985), EP171496, EP173494, WO 86/01533, EP184187, Sahagan et al., J. Immunol. 137, 1066-1074 (1986), WO 87/02671, Liu et al., PNAS USA 84, 3439-3443 (1987), Sun et al., PNAS USA 84, 214-218 (1987), Better et al., Science 240, 1041-1043 (1988) 및 Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., (1988) 참조).

[0045] "인간화 항체"라는 용어는 비-인간 항체로부터 유래되는 최소의 서열을 함유하는 인간 항체를 말한다. 전형적으로, 인간화 항체는 인간 면역글로불린(수용자 항체)으로, 수용자의 추가변 영역으로부터의 잔기가 요망되는 특이성, 친화성, 및 능력을 갖는 비-인간 종(공여자 항체), 예를 들어 마우스, 래트, 토끼 또는 비-인간 영장류의 추가변 영역으로부터의 잔기로 교체된 것이다.

[0046] 또한, 인간화 항체는 수용자 항체에서나 공여자 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은

항체 성능을 더욱 개선하기 위해 만들어진다. 일반적으로, 인간화 항체는 적어도 하나, 그리고 전형적으로 2개의 가변 도메인의 실질적으로 전체를 포함할 것으로, 여기에서 추가변 루프의 전체 또는 실질적으로 전체는 비-인간 면역글로불린의 것에 상응하고 FR 영역의 전체 또는 실질적으로 전체는 인간 면역글로불린 서열의 것이다. 인간화 항체는 선택적으로 인간 면역글로불린 불변 영역의 적어도 일부를 또한 포함할 것이다. 더 구체적인 것은 Jones et al., Nature 321, 522-525 (1986), Riechmann et al., Nature 332, 323-329 (1988) 및 Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2, 593-596 (1992) 참조.

[0047] "CD19"라는 용어는 B-림프구 항원 CD19(CD19 = 분화 클러스터(Cluster of Differentiation) 19)를 의미하며, 인간에서 *CD19* 유전자에 의해 암호화되고 백혈구의 한 유형인 B-세포의 표면에서 발견되는 단백질이다. "B 세포"라는 용어는 백혈구의 한 유형을 말한다. B 세포는 B 림프구로도 알려져 있다. 이들은 항체를 분비하는 것에 의해 적응 면역계의 체액성 면역 구성요소로 기능한다 - 추가로, B 세포는 항원을 제시하고(이들은 또한 전문적인 항원-제시 세포(antigen-presenting cell, APC)로서 분류됨) 사이토카인을 분비한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "CD19 세포" 및 "B 세포"는 동일 유형의 세포를 의미한다.

[0048] "환자"라는 용어는 인간 환자를 의미한다.

[0049] 본원에서 사용되는 "단클론 항체" 또는 "단클론 항체 조성물"이라는 용어는 단일 분자 조성물의 항체 분자의 제제를 의미한다. 단클론 항체 조성물은 특정 에피토프에 대한 단일 결합 특이성 및 친화성을 나타낸다. 따라서, "인간 단클론 항체"라는 용어는 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래되는 가변 및 불변 영역을 갖는 단일 결합 특이성을 나타내는 항체를 의미한다. 인간 단클론 항체는 불멸화된 세포에 융합된 인간 중쇄 이식유전자 및 경쇄 이식유전자를 포함하는 게놈을 갖는 유전자이식 또는 염색체이식 비인간 동물, 예를 들어 유전자이식 마우스로부터 얻어진 B 세포를 포함하는 하이브리도마에 의해 생성될 수 있다.

[0050] 본원에서 사용되는 바와 같이, "재조합 인간 항체"라는 용어는 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 분리된 모든 인간 항체, 예를 들어 (a) 인간 면역글로불린 유전자 또는 이로부터 제조된 하이브리도마(본원의 다른 곳에서 추가로 기술됨)를 위해 유전자이식되거나 염색체이식된 동물(예를 들어, 마우스)로부터 분리된 항체, (b) 항체를 발현하도록 형질전환된 숙주 세포로부터, 예를 들어 트랜스펙토마(transfectoma)로부터 분리된 항체, (c) 재조합, 조합 인간 항체 라이브러리로부터 분리된 항체, 및 (d) 인간 면역글로불린 유전자 서열과 다른 DNA 서열의 접합을 포함하는 임의의 다른 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 분리된 항체를 포함한다. 이러한 재조합 인간 항체는 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래되는 가변 및 불변 영역을 갖는다. 그러나, 특정 구현예에서 이러한 재조합 인간 항체는 시험관내 돌연변이유발(또는, 인간 Ig 서열을 위한 동물 유전자이식이 사용될 때, 생체내 체세포 돌연변이유발)을 받을 수 있고, 따라서 재조합 항체의 VH 및 VL 영역의 아미노산 서열은, 인간 생식계열 VH 및 VL 서열로부터 유래되고 이와 관련되지만, 생체내 인간 항체 생식계열 레퍼토리 내에 천연적으로 존재하지 않을 수 있다.

[0051] CD20 분자(인간 B-림프구-제한 분화 항원 또는 Bp35로도 호칭됨)는 전구-B 및 성숙 B 림프구에 위치한 대략 35 kD의 분자량을 갖는 소수성 막관통 단백질이다(Valentine et al. (1989) J. Biol. Chem. 264(19):11282-11287; 및 Einfield et al. (1988) EMBO J. 7(3):711-717). CD20은 말초 혈액 또는 림프계 기관으로부터의 B 세포의 90% 초과와 표면에서 발견되고 초기 전구-B 세포 발달 중에 발견되어 형질 세포 분화까지 남아있다. CD20은 정상 B 세포뿐만 아니라 악성 B 세포 둘 다에 존재한다. 특히, CD20은 90% 초과와 B 세포 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphomas, NHL)에서 발견되지만(Anderson et al. (1984) Blood 63(6):1424-1433), 조혈 줄기세포, 전구-B 세포, 정상 형질 세포, 또는 다른 정상 조직에서는 발견되지 않는다(Tedder et al. (1985) J. Immunol. 135(2):973-979).

[0052] CD20 단백질의 85개 아미노산 카복실-말단 영역은 세포질 내에 위치한다. 이 영역의 길이는 다른 B 세포-특이적 표면 구조, 예를 들어 IgM, IgD, 및 IgG 중쇄 또는 조직적합성 항원 클래스 II .alpha. 또는 .beta. 사슬의 것과는 대조를 보이는데, 이들은 각각 3, 3, 28, 15, 및 16개 아미노산의 비교적 짧은 세포질내 영역을 갖는다(Komaromy et al. (1983) NAR 11:6775-6785). 마지막 61개 카복실-말단 아미노산 중에서 21개가 산성 잔기인 한편, 단지 2개가 염기성으로, 이 영역이 강한 순 음전하를 갖는 것을 나타낸다. GenBank Accession No.는 NP_690605이다.

[0053] 본 발명의 항-CD20 항체 오파투무맵은 임의의 적합한 경로, 예를 들어 경구, 비강, 흡입, 기관내, 폐포내, 국소(버벌, 경피 및 설하를 포함함), 직장, 질 및/또는 비경구 경로를 통해 투여할 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 피하(s.c.), 전형적으로 주사에 의해 투여된다. 일 구현예에서, 오파투무맵을 포함하는 약제학적 조성물의 SC 투여는 자기주사기(autoinjector)를 사용하여 달성된다. 본 발명에 따른 용도에 적합한

자기주사기의 비제한적 예는 센소레디(Sensoready)[®] 펜이다.

- [0054] 본원에서 사용되는 "비경구 투여" 및 "비경구적으로 투여되는"이라는 어구는 장관 및 국소 투여 이외의, 보통 주사에 의한 투여 방식을 의미하고, 표피, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복막내, 건내, 기관경유, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 두개내, 흉곽내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.
- [0055] 본 발명의 일 구현예에서, 오파투무맙 조성물은 인간에의 정맥내 투여에 적당한 약제학적 조성물로서 일상적인 절차에 따라 제형화된다. 전형적으로, 정맥내 투여용 조성물은 멸균 등장성 수성 완충액 중 용액이다. 적합하게는, 조성물은 또한 가용화제 및 국소 마취제, 예를 들어 리그노카인을 주사 부위에서 통증을 완화시키기 위해 포함할 수 있다. 일반적으로, 성분들은 단위 제형 중에 별개로, 또는 함께 혼합하여, 예를 들어 건조된 동결건조 분말, 또는 무수 농축액으로서, 활성제의 양을 표시한 기밀 용기, 예를 들어 앰플 또는 봉지 내에 공급된다.
- [0056] 조성물이 주입에 의해 투여될 경우, 이는 멸균된 약제학적 등급의 물 또는 식염수를 함유하는 주입 병에 분배될 수 있다.
- [0057] 조성물이 주사에 의해 투여되는 경우, 성분들이 투여 전 혼합될 수 있도록 멸균된 주사용 물 또는 식염수의 앰플이 제공될 수 있다.
- [0058] 일 구현예에서, 오파투무맙을 위한 제형은 WO/2009/009407에 개시된 제형에 따라 제형화될 수 있다.
- [0059] 일 구현예에서, 오파투무맙은 항체 제형으로 제형화되는데, 여기에서 오파투무맙은 약 20 내지 300 mg/mL, 50 내지 300 mg/mL, 100 내지 300 mg/mL, 150 내지 300 mg/mL, 200 내지 300 mg/mL, 또는 250 내지 300 mg/mL의 양으로, 바람직하게는 50 mg/mL로 존재한다.
- [0060] 일 구현예에서, 오파투무맙은 항체 제형으로 제형화되는데, 여기에서 제형은 10 내지 100 mM 아세트산나트륨, 25 내지 100 mM 염화나트륨, 0.5 내지 5% 아르기닌 유리 염기, 0.02 내지 0.2 mM EDTA, 0.01 내지 0.2% 폴리소르베이트 80을 포함하고, pH 5.0 내지 7.0으로 조정된다. 바람직하게는, 오파투무맙 제형은 50 mM 아세트산나트륨, 51 mM 염화나트륨, 1% 아르기닌 유리 염기, 0.05 mM EDTA, 0.02% 폴리소르베이트 80을 포함하고, pH 5.5로 조정된다.
- [0061] 일 구현예에서, 오파투무맙 제형은 미리 충전된 시린지에 제공된다.
- [0062] 일 구현예에서, a) 부하 용량 요법 동안 오파투무맙을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 단계; 및 b) 이후 유지 요법 동안 오파투무맙을 환자에 투여하는 단계를 포함하는, 다발성 경화증(MS)의 치료 방법이 제공된다.
- [0063] 일 구현예에서, a) 부하 용량 요법 동안 오파투무맙을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 단계; 및 b) 이후 유지 요법 동안 오파투무맙을 환자에 투여하는 단계를 포함하는, 다발성 경화증의 증상의 진행을 경감 또는 지연시키는 방법이 제공된다.
- [0064] 일 구현예에서, a) 부하 용량 요법 동안 오파투무맙을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 단계; 및 b) 이후 유지 요법 동안 오파투무맙을 환자에 투여하는 단계를 포함하는, 다발성 경화증의 진행을 둔화시키는 방법이 제공된다.
- [0065] 일 구현예에서, 부하 용량은 약 15 mg 내지 약 25 mg 사이의 오파투무맙, 바람직하게는 약 18 mg 내지 약 22 mg 사이의 오파투무맙, 가장 바람직하게는 약 20 mg 오파투무맙이다. 일 구현예에서, 유지 용량은 약 15 mg 내지 약 25 mg 사이의 오파투무맙, 바람직하게는 약 18 mg 내지 약 22 mg 사이의 오파투무맙, 바람직하게는 약 20 mg 오파투무맙이다. 일 구현예에서, 부하 용량 및 유지 용량 둘 다는 약 15 mg 내지 약 25 mg 사이의 오파투무맙, 바람직하게는 약 18 mg 내지 약 22 mg 사이의 오파투무맙, 가장 바람직하게는 약 20 mg 오파투무맙이다.
- [0066] 일 구현예에서, 다음 요법을 포함하는 다발성 경화증(MS)의 치료 방법이 제공된다: a) 투여량 요법의 제0일, 제7일 및 제14일에 20 mg 오파투무맙의 s.c. 주사를 포함하는 부하 용량 요법 동안 오파투무맙을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 단계; 및 b) 투여량 요법의 제4주에 시작하여 이후 처치 프로토콜의 기간 동안 매 4주마다 지속하는 20 mg 오파투무맙의 s.c. 주사를 포함하는 유지 용량 요법 동안 오파투무맙을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 단계.
- [0067] 일 구현예에서, 다음 요법을 포함하는 다발성 경화증(MS)의 증상의 진행을 경감 또는 지연시키는 방법이 제공된다: a) 투여량 요법의 제0일, 제7일 및 제14일에 20 mg 오파투무맙의 s.c. 주사를 포함하는 부하 용량 요법 동안 오파투무맙을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 단계; 및 b) 투여량 요법의 제4주에 시작하여 이후 처치 프

로토콜의 기간 동안 매 4주마다 지속하는 20 mg 오파투무맙의 s.c. 주사를 포함하는 유지 용량 요법 동안 오파투무맙을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 단계.

[0068] 일 구현예에서, 다음 요법을 포함하는 다발성 경화증(MS)의 진행을 둔화시키는 방법이 제공된다: a) 투여량 요법의 제0일, 제7일 및 제14일에 20 mg 오파투무맙의 s.c. 주사를 포함하는 부하 용량 요법 동안 오파투무맙을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 단계; 및 b) 투여량 요법의 제4주에 시작하여 이후 처치 프로토콜의 기간 동안 매 4주마다 지속하는 20 mg 오파투무맙의 s.c. 주사를 포함하는 유지 용량 요법 동안 오파투무맙을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 단계.

[0069] 일 구현예에서, 다발성 경화증(MS)의 치료 방법에 사용하기 위한 오파투무맙이 제공되는데, 이 방법은 a) 부하 용량 요법 동안 오파투무맙을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 단계; 및 b) 이후 유지 요법 동안 오파투무맙을 환자에 투여하는 단계를 포함한다.

[0070] 일 구현예에서, 다발성 경화증(MS)의 치료 방법에 사용하기 위한 오파투무맙이 제공되는데, 이 방법은 a) 투여량 요법의 제0일, 제7일 및 제14일에 20 mg 오파투무맙의 s.c. 주사를 포함하는 부하 용량 요법 동안 오파투무맙을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 단계; 및 b) 투여량 요법의 제4주에 시작하여 이후 처치 프로토콜의 기간 동안 매 4주마다 지속하는 20 mg 오파투무맙의 s.c. 주사를 포함하는 유지 용량 요법 동안 오파투무맙을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 단계를 포함한다.

[0071] 일 구현예에서, 다발성 경화증(MS)의 치료 방법에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 오파투무맙이 제공되는데, 여기에서 이 방법은 a) 부하 용량 요법 동안 오파투무맙을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 단계; 및 b) 이후 유지 요법 동안 오파투무맙을 환자에 투여하는 단계를 포함한다.

[0072] 본 개시의 하나 이상의 구현예의 세부 사항이 첨부된 위의 설명에서 제시된다. 본원에 기술되는 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 개시의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 재료가 이제 기술된다. 본 개시의 다른 특징, 목적, 및 이점은 발명의 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백할 것이다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 이 개시가 속하는 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 이 명세서에 인용된 모든 특허 및 출판물은 참조로 포함된다. 다음 실시예는 본 개시의 바람직한 구현예를 보다 충분히 예시하기 위해 제시된다. 이 실시예는 첨부된 청구범위에 의해 정의되는 바와 같이, 개시된 특허 문제의 범위를 한정하는 것으로 결코 해석되어서는 안된다.

[0073] 실시예

[0074] 재발성 다발성 경화증 환자에서 테리플루노마이드에 대한 오파투무맙의 효능 및 안전성을 비교하는 무작위, 이중-맹검, 이중-더미, 병행군 연구

[0075] 본 연구는 재발성 MS 환자에서 경구 테리플루노마이드(오바지오(Aubagio)®)와 비교하여 오파투무맙 s.c.에 대한 효능, 안전성 및 내약성 데이터를 제공하기 위해, 병행으로 수행된 동일한 설계의 제2 연구와 공동으로 설계된 것이다.

[0076] 이 연구의 1차 목적은, 재발성 MS 환자에서 연간 재발률(annualized relapse rate, ARR)로 평가한 확인된 재발의 빈도를 감소시키는데 있어서, 오파투무맙 20 mg 피하(s.c.) 매 4(q4)주 1회가 테리플루노마이드 14 mg 경구 1일 1회보다 우수한 것을 입증하는 것이다.

[0077] 2차 목적은 (i) 확장 장애 상태 척도(Expanded Disability Status Scale, EDSS)에서 3-개월 확인된 악화(3mCDW)로 측정된 장애 악화까지의 시간; (ii) EDSS에서 6-개월 확인된 악화(6mCDW)로 측정된 장애 악화까지의 시간; (iii) EDSS에서 6-개월 확인된 개선(6mCDI)으로 측정된 장애 개선까지의 시간; (iv) MRI 스캔 당 T1 Gd-증진 병변의 수; (v) 연간 MRI에서 신규 또는 확대된 T2 병변의 수(연간 T2 병변 비율); 및 (vi) 기준선으로부터 뇌 용적 변화 백분율의 평가를 근거로 한 뇌 용적 손실(brain volume loss, BVL)의 비율을 포함한다.

[0078] 테리플루노마이드 14 mg p.o. 1일 1회와 비교하여 오파투무맙 20 mg s.c. q4주의 안전성 및 내약성도 평가한다.

[0079] 연구 설계

[0080] 이것은 재발성 MS 환자에서 가변적 처치 기간을 갖는 무작위, 이중-맹검, 이중-더미, 적극적 비교-대조, 병행군, 다기관 연구이다. 적격 환자는 오파투무맙 20 mg s.c. 주사 q4주(최초 14일에 3회의 주 1회 20 mg 용량의 초기 부하 요법 이후) 또는 테리플루노마이드 14 mg 경구 1일 1회 중 하나를 받도록 무작위화될 것이다. 상이한 처방을 모르게 하기 위해, 이중-더미 설계가 사용될 것으로: 적극적 오파투무맙 처치 부분의 환자는 추가

로 위약 캡슐을 1일 1회 경구로 복용하고; 적극적 테리플루노마이드 처치 부분의 환자는 추가로 위약-함유 s.c. 주사를 q4주 맞을 것이다(최초 14일에 3회의 주 1회 주사의 초기 요법 이후).

[0081] EDSS 점수 0 내지 5.5를 갖는 재발성 MS(Lublin et al. 2014에 의해 정의되는 질환 활성을 갖는 SPMS 또는 RRMS) 환자가 등록될 것이다. 특이적 질환 활성 기준은 무작위화 전 해에 MRI로 하나 이상의 Gd-증진 병변 또는 등록 1년 또는 2년 전에 최근의 재발을 기반으로 활동성 염증성 질환이 있는 집단을 정의한다. 정의된 시험 집단은 재발성 MS에서 전형적인 것이다.

[0082] **부하 용량 요법 및 유지 용량 요법**

[0083] 이 연구를 위한 오파투무맙의 용량 요법은 제1일, 제7일 및 제14일에 20 mg의 부하 용량 요법, 다음에 제4주에 시작하여 매 4주마다 투여되는 20 mg의 매달 유지 용량 요법이다. 용량 선택은 림프 조직에서 B-세포의 고갈이 효능에 대한 핵심이고(MRI 및 재발에 의해 측정됨), 뇌 실질 및 수막 B-세포의 고갈이 작용 방식에 대한 추가적인 인자가 될 수 있다는 임상 가설에 의존하는데; 혈액 B-세포 수는 조직 상태의 불완전한 병발증의 척도이다. 이 가설은 요망되는 효능을 이루기 위해 2가지 조건이 충족되어야 함을 시사한다:

[0084] • 림프 고갈을 위해 충분히 높은 초기 PK를 갖는 부하 용량 요법, 및

[0085] • B-세포 고갈 수준을 요망되는 역치 아래로 유지할 지속적인 유지 용량.

[0086] 재발성 MS 환자에서 오파투무맙 s.c.의 단계 2 연구(연구 OMS112831/MIRROR)는 말초 B-세포 고갈과 MRI Gd-증진 뇌 병변으로 측정된 효능 간의 관계에 관하여 중요한 정보를 제공하였다. 그 연구에서, 새로운 Gd-증진 병변 용적, 기준선 병변 수 및 처치군을 관련시키는 의사-포아송 회귀 모델(quasi-Poisson regression model)을 사용하여 명백한 용량-반응 관계가 검출되었다. 용량-반응은 CD19+ 세포 수 하락의 정도에 의해 완전히 설명되었다. 이 모델은 더 낮은 CD19+ 세포 수준이 병변 용적의 더 양호한 조절로 이어지고, 이어서 CD19+ 세포의 높은 수준의 고갈(예를 들어, 8 세포/ μ L 이하)이 요망되는 효능을 보장하도록 처치 과정 내내 유지되어야 함을 나타낸다.

[0087] **모델링 연구**

[0088] 최대 MRI 효능 및 8 세포/ μ L 아래의 B-세포 고갈을 지연 없이 달성하는 것이 바람직하다(도 1). 연구 OMS112831/MIRROR의 단계 2 데이터를 기반으로 하는 탐색 모델링은 단일 용량의 오파투무맙 20 mg s.c.는 B-세포 수준을 8 세포/ μ L 이하까지 감소시키는 데 불충분한 것을 시사하였다(도 2 참조). 도 3 및 4에서도 볼 수 있듯이, 모델링 연구에서는 높은 정도의 표적 고갈은 다중 부하 용량의 오파투무맙 20 mg 투여를 통해 이룰 수 있고, 차후의 유지 용량(또한 20 mg)은 초기 고갈을 유지하거나 증가시킬 것임을 예측한다. 더욱 구체적으로, 본 발명자들은 3회의 별개 20 mg 용량(제0주, 제1주 및 제2주에)의 부하 용량 요법이 모델링 기준으로 95% 초과환자에서 표적 고갈(8 세포/ μ L 이하)을 이루는 데 필요하고, 단일 60 mg 부하보다 더 효과적인 것으로 추정됨을 밝혔다. 이에 따라, 이 부하 용량 요법이 선택되었다.

[0089] 연구 OMS112831/MIRROR에서, 매 12주 1회 3 mg, 매 12주 1회 30 mg, 매 12주 1회 60 mg 및 매 4주 1회 60 mg의 오파투무맙 투여를 연구하였다. 비록 3 mg이 명백한 MRI 효과를 갖고, 매 12주 1회 30 mg이 최대 MRI 효능에 매우 근접한 것으로 보였지만, 최대 MRI 효과가 정말로 재발 및 장애에 대한 최대 임상 효과로 해석될 것인지를 확인하기 위해, 매 12주 1회 60 mg 또한 연구하였다. 최고 용량 수준인 매 4주 1회 60 mg은 매 12주 1회 60 mg과 비교하여 어떠한 효능도 추가하지 않았다(도 5). 그러나, B-세포 충만이 보였을 때, 본 발명자들은 다음 12주 용량이 투여되기 전 B-세포 충만을 향한 경향이 있었음을 주목하였다. 60 mg q4주 투여된 환자는 투약-간 간격 동안 B-세포 충만의 어떠한 징후도 보이지 않았기 때문에, 본 발명자들은 유지 투약을 4주의 투약-간 간격으로 결정하였다(매 4(q4)주 1회). 모델링 연구에서는 투여량 및 투약 빈도에 대한 B 세포 충만의 속도를 추정하였다. MS 환자 B-세포 충만 속도는 MIRROR 연구 데이터로부터 추정되었다. 모델링 연구에서는 MS의 평균 사례에서 3 mg 유지 용량이 4-주 기간에 걸쳐 B-세포 고갈을 유지하는데 적절한 것으로 간주됨을 보여주었다(도 4 상부 패널 참조). 그러나, 동일한 모델링에서는 매우 높은 충만 속도를 갖는 환자(MIRROR 연구로부터 추정되는 95 번째 백분위수에 상응함)에서, 즉 "최악 사례 시나리오"에서는, 3 mg이나 10 mg 유지도 4-주 간격에 걸쳐 B-세포 고갈을 유지하는데 적절하지 않을 것인 한편, 20 mg 이상의 용량은 적절한 고갈을 유지할 것으로 추정하였다(도 4 하부 패널 참조). 따라서, 탐색 모델링을 기반으로, 20 mg 오파투무맙은, 이전에 고갈되었던 환자의 95% 초과환자에서, 높은 충만 속도를 갖는 환자에서도, B-세포를 추가로 고갈시키거나 유지하는 데 충분한 것으로 보인다. 이에 따라, 유지에서 지속적인 효능을 보장하기 위해, 본 발명자들은 시험한 MIRROR 용량 요법(매 12주 1회

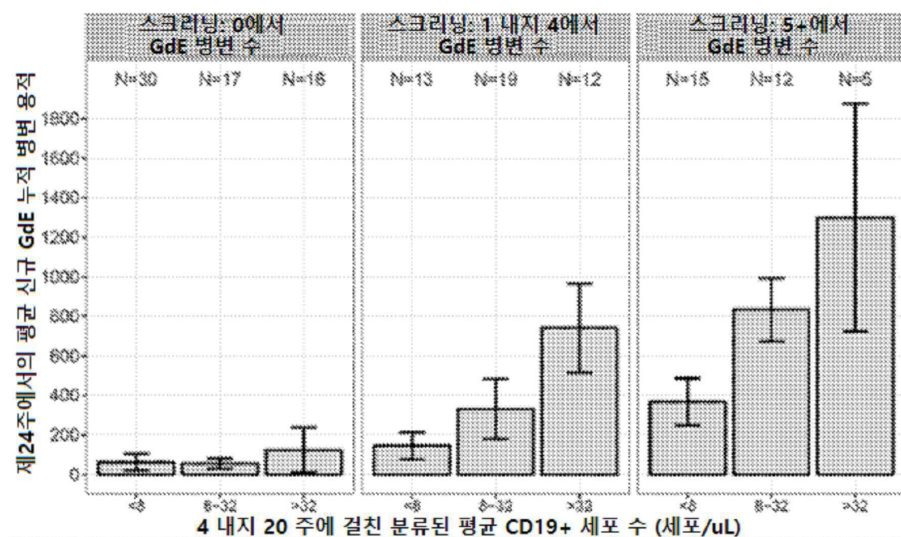
60 mg)을 매 4주 1회 20 mg으로 가도록 나눌 것으로 결정하였다.

- [0090] 연구 OMS112831/MIRROR에서, 안전성 및 내약성과 관련하여, 60 mg q12 및 q4주의 용량 요법은 3 또는 30 mg q12주의 더 낮은 용량 요법보다 더 많은 부작용(AE)과 관련되었다. 특히, 제1일에 SAE로서 보고된 주사 후 전신적 반응은 60 mg 용량 요법에서만 보였다. 최초 투약시 B-세포의 존재 중, 그리고 B-세포 증만이 시작될 때, 전신적 반응은 예상된 AE이고 이들의 중증도는 용량 및 B-세포 수와 관련되는 것으로 보인다.
- [0091] 재발성 MS는 장-기간 치치가 예상되는 만성 질환이므로, 이에 따라 용량 선택은 효능과 안전성 측면에서 균형을 유지하는 것을 목표로 하여야 한다. 제1일, 제7일 및 제14일에 20 mg의 오파투무맙 피하 부하 용량 요법 다음에, 매 4주 1회(제4주에 시작하는) 투여되는 20 mg의 매달 유지 용량 요법은, 그것이 거의 모든 환자에서 B-세포를 고갈시키고 다음에 8 세포/ μ L 아래의 수준으로 유지할 것이고, 최대의 임상 혜택을 갖고 더 높은 용량보다 더 양호한 내약성을 가질 것으로 예상되기 때문에 선택된다. 종합적으로, MRI 병변과 재발 사이의 강력한 관련(Sormani et al. 2009; Sormani et al. 2013) 및 시험한 누적 용량에서 관찰된 병변의 억제와 B-세포를 억제 아래로 유지시키는 것의 조합은, 제안된 용량 요법의 선택을 지지한다.
- [0092] **본원에 인용된 참고문헌**
- [0093] 1. Hauser et al., B-cell Depletion with Rituximab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, *N Engl J Med* 2008; 358:676-88.
- [0094] 2. Polman et al., A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis, *N Engl J Med* 2006; 354:899-910.
- [0095] 3. Rudick et al., Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis, *N Engl J Med* 2006; 354:911-923.
- [0096] 4. Kappos et al., A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis, *N Engl J Med* 2010; 362:387-401.
- [0097] 5. Cohen et al., Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis, *N Engl J Med* 2010; 362:402-415.
- [0098] 6. Archelos et al., The role of B-cells and autoantibodies in multiple sclerosis, *Ann Neurol* 2000; 47:694-706.
- [0099] 7. Frohman et al., Multiple sclerosis - the plaque and its Pathogenesis, *New Engl J Med* 2006; 354:942-955.
- [0100] 8. McFarland, The B-cell - old player, new position on the team, *N Engl J Med* 2008; 358:664-5.
- [0101] 9. Bouaziz et al., Therapeutic B-cell depletion impairs adaptive and autoreactive CD4+ T-cell activation in mice, *Pro. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104:20882-20887.
- [0102] 10. Lund, Cytokine-producing B lymphocytes - key regulators of immunity, *Curr Opin Immunol.* 2008; 20(3):332-38.
- [0103] 11. Klaus Lehmann-Horn et al., Targeting B-cells in the Treatment of Multiple Sclerosis, *Ther Adv Neurol Disorders* 2013; 6(3):161-173.
- [0104] 12. Kappos et al., Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a Phase 2, randomized, placebo-controlled, multicentre trial, *Lancet* 2011; 378:1779-87.
- [0105] 13. Hauser et al., Efficacy and safety of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis - results of the interferon-beta-1a-controlled, double-blind, Phase III OPERA I and II studies, *ECTRIMS Online Library*; Hauser, 2015; 116634.
- [0106] 14. Hauser et al., Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis, *N Engl J Med* 2017; 376(3):221-234.
- [0107] 15. Arzerra® US prescribing information (2016); http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125326s0621bl.pdf.

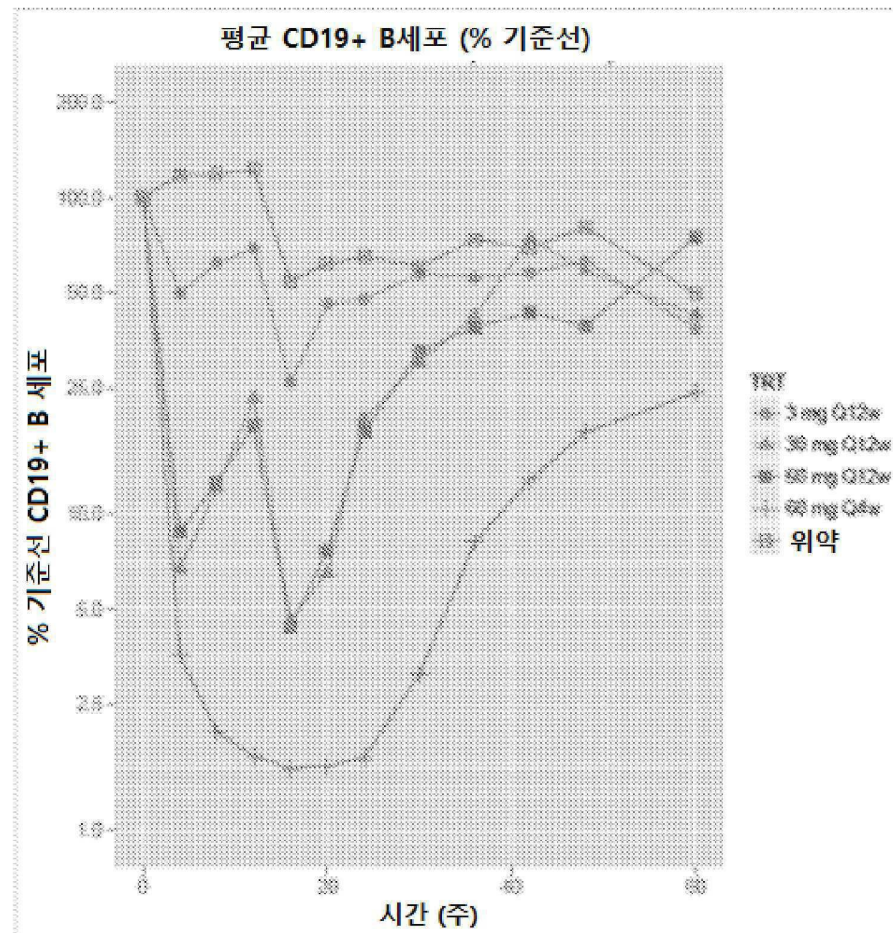
- [0108] 16. Soerensen et al., Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing remitting multiple sclerosis, *Neurology* 2014; 82:573-581.
- [0109] 17. Bar-Or et al., Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple Sclerosis, 2016 (manuscript in preparation).
- [0110] 18. von Budingen et al., B cell exchange across the blood-brain barrier in multiple sclerosis, *The Journal of Clinical investigation* 2012; 122(12):4533-43.
- [0111] 19. Bleeker et al., Estimation of dose requirements for sustained in vivo activity of a therapeutic human anti-CD20 antibody, *British Journal of Haematology* 2008 (Epub November 27, 2007); 140(3):303-12.
- [0112] 20. Lublin et al., Defining the clinical course of multiple sclerosis, *Neurology* 2014; 83:278-286.
- [0113] 21. Sormani et al., Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a metaanalytic approach, *Ann Neurol.* 2009; 65(3):268-75.
- [0114] 22. Sormani et al., MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials, *Lancet Neurol* 2013; 12: 669-676.

도면

도면1



도면2



도면3

부하 용량	목표	목표를 달성한 환자의 모의 %
1회 20mg 용량	8 세포 / μ L	23%
2회 20mg 용량		78%
3회 20mg 용량		97%
4회 20mg 용량 (즉, 3x20mg 부하 + 최초 20mg 유지 용량)		99%
60mg 부하 + 최초 20mg 유지 용량		86%

도면4

유지 용량	가변성	4주에 걸친 추가 변화 추정%
3mg	평균 사례	- 51%
10mg		- 65%
20mg		- 72%
30mg		- 75%
60mg		- 80%

유지 용량	가변성	4주에 걸친 추가 변화 추정%
3mg	최악 5%	+67%
10mg		+17%
20mg		- 5%
30mg		-16%
60mg		-31%

도면5

