(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0082380
(43) 공개일자 2024년06월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/22 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/22 (2013.01)
A61P 19/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2024-7013976
(22) 출원일자(국제) 2022년09월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년04월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/077259
(87) 국제공개번호 WO 2023/056355
국제공개일자 2023년04월06일
(30) 우선권주장
63/250,918 2021년09월30일 미국(US)
63/374,982 2022년09월08일 미국(US)

(71) 출원인
메레오 바이오파마 3 리미티드
영국 런던 더블유1쥐 0큐에프 카벤디쉬 플레이스 1 4쓰 플로어
울트라제닉스 파마수티컬 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 94949, 노바토, 60 레베로니 코트
(72) 발명자
맥키넌, 알라스테어
영국 런던 더블유1쥐 0큐에프 카벤디쉬 플레이스 1 4쓰 플로어 메레오 바이오파마 3 리미티드 내
미스트리, 아룬
영국 런던 더블유1쥐 0큐에프 카벤디쉬 플레이스 1 4쓰 플로어 메레오 바이오파마 3 리미티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

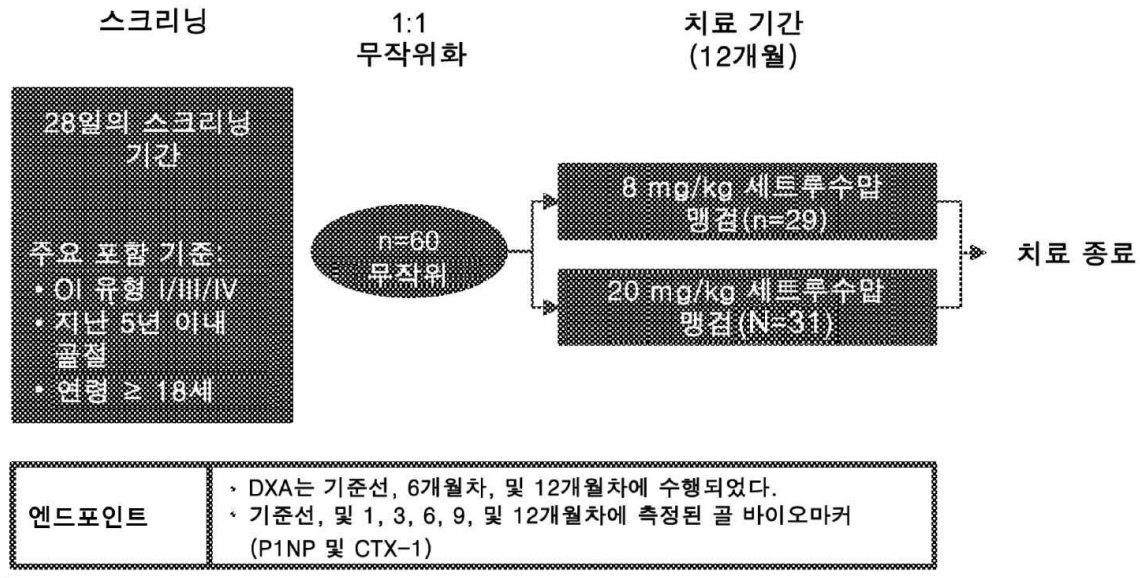
전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 **골형성 부전증의 치료에 항-스클레로스틴 항체를 사용하는 방법**

(57) 요 약

골형성 부전증을 앓고 있는 환자를 치료하기 위한 방법 및 투약 레지멘이 개시되며, 이는 환자에게 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체를 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 또한 골형성 부전증의 치료에 사용하기 위한 항-스클레로스틴 항체를 제공하며, 이는 특정 투약 레지멘에 따라 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체를 매달 투여하는 것을 포함한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
(72) 발명자
카키스, 에밀
미국 94949 캘리포니아 노바토 레베로니 코트 60
울트라제닉스 파마수티컬 인코포레이티드 내
오민스키, 마이클, 에스.
미국 94949 캘리포니아 노바토 레베로니 코트 60
울트라제닉스 파마수티컬 인코포레이티드 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

인간 환자에서 골형성 부전증(OI)을 치료하는 방법으로서, 인간 환자에게 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체를 적어도 연속 13개월의 기간 동안 매달 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 항-스클레로스틴 항체는 하기를 포함하는, 방법:

(a) 서열번호: 70의 아미노산 서열에 대해 적어도 90 퍼센트 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역(VH) 폴리펩티드 서열; 및/또는

(b) 서열번호: 81의 아미노산 서열에 대해 적어도 90 퍼센트 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역(VL) 폴리펩티드 서열.

청구항 3

제2항에 있어서, 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 70에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 폴리펩티드 서열 및 서열번호: 81에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 폴리펩티드 서열을 포함하는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 항-스클레로스틴 항체는 하기를 포함하는, 방법:

(a) 서열번호: 4의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1;

(b) 서열번호: 15의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2;

(c) 서열번호: 26의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3;

(d) 서열번호: 37의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1;

(e) 서열번호: 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2; 및

(f) 서열번호: 59의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3.

청구항 5

제1항에 있어서, 항-스클레로스틴 항체는 하기를 포함하는, 방법:

(a) 서열번호: 178의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1;

(b) 서열번호: 179의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2;

(c) 서열번호: 26의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3;

(d) 서열번호: 37의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1;

(e) 서열번호: 180의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2; 및

(f) 서열번호: 181의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3.

청구항 6

제1항에 있어서, 항-스클레로스틴 항체는 하기를 포함하는, 방법:

(a) 서열번호: 4의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1;

(b) 서열번호: 179의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2;

(c) 서열번호: 26의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3;

(d) 서열번호: 37의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1;

(e) (e) 서열번호: 180의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2; 및

(f) (f) 서열번호: 181의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3.

청구항 7

제1항에 있어서, 항-스클레로스틴 항체는 하기를 포함하는, 방법:

(a) 서열번호: 198의 아미노산 서열에 대해 적어도 90 퍼센트 서열 동일성을 갖는 VH 폴리펩티드 서열; 및/또는

(b) 서열번호: 199의 아미노산 서열에 대해 적어도 90 퍼센트 서열 동일성을 갖는 VL 폴리펩티드 서열.

청구항 8

제7항에 있어서, 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 198의 아미노산 서열을 포함하는 VH 폴리펩티드 서열 및 서열번호: 199의 아미노산 서열을 포함하는 VL 폴리펩티드 서열을 포함하는, 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 항-스클레로스틴 항체는 하기를 포함하는, 방법:

(a) 서열번호: 202의 아미노산 서열에 대해 적어도 90 퍼센트 서열 동일성을 갖는 VH 폴리펩티드 서열; 및/또는

(b) 서열번호: 203의 아미노산 서열에 대해 적어도 90 퍼센트 서열 동일성을 갖는 VL 폴리펩티드 서열.

청구항 10

제9항에 있어서, 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 202의 아미노산 서열을 포함하는 VH 폴리펩티드 서열 및 서열번호: 203의 아미노산 서열을 포함하는 VL 폴리펩티드 서열을 포함하는, 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 항-스클레로스틴 항체는 세트루수맙인, 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 항-스클레로스틴 항체는 로모소주맙인, 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 항-스클레로스틴 항체는 블로소주맙인, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체는 적어도 연속 18개월의 기간 동안 매월 투여되는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체는 적어도 연속 24개월의 기간 동안 매월 투여되는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체는 적어도 연속 30개월의 기간 동안 매월 투여되는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체는 적어도 연속 36개월의 기

간 동안 매월 투여되는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 항-스클레로스틴 항체는 최대 18년의 기간 동안 매월 투여되는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체를 투여하는 단계는 인간 환자의 치료 12개월 후에 섬유주(trabecular) 골밀도(BMD)를 증가시키는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체를 투여하는 단계는 인간 환자의 치료 12개월 후에 요추의 골밀도(BMD)를 5% 이상 증가시키는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, OI는 유형 I OI, 유형 III OI 또는 유형 IV OI인, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 환자는 COL1A1 및/또는 COL1A2 유전자에 하나 이상의 돌연변이를 갖는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 환자는 0-17세인, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 환자는 0-17세 아동이고 항-스클레로스틴 항체는 20-50 mg/kg의 용량으로 매월 투여되는, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 치료 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 정의된 항-스클레로스틴 항체, 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 정의된 항체를 교차-차단하는 항-스클레로스틴 항체, 또는 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 정의된 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항-스클레로스틴 항체.

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 항-스클레로스틴 항체는 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 정의된 항체를 교차-차단하거나 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 정의된 항체와 동일한 에피토프에 결합하는, 치료 방법.

청구항 27

인간 환자에서 골형성 부전증(OI)을 치료하는 방법으로서, 인간 환자에게 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법은 12개월 이상의 초기 투약 기간 동안 매월 제1 투여량을 투여한 다음 유지 투여량으로 규칙적으로 투약하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 제1 투여량은 매월 투여되는 20-50 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체를 포함하는, 방법.

청구항 29

제27항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 투여량은 매월 투여되는 20-40 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체

를 포함하는, 방법.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 투여량은 매월 투여되는 20 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체를 포함하는, 방법.

청구항 31

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 투여량은 매월, 2개월마다, 3개월마다, 4개월마다, 6개월마다, 또는 12개월마다 항-스클레로스틴 항체를 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 32

제27항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 투여량은 초기 투약 기간 동안 투여된 양에 비해 동일하거나 감소된 양의 항-스클레로스틴 항체를 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 33

제27항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 투여량은 20 mg/kg 이하의 항-스클레로스틴 항체를 포함하는, 방법.

청구항 34

제27항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 항-스클레로스틴 항체를 초기 투약 기간 동안 12개월 이상의 기간 동안 20 mg/kg으로 매월 투여한 다음, 2개월마다 20 mg/kg 이하의 유지 투여량으로 투여하는, 방법.

청구항 35

제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 항-스클레로스틴 항체를 초기 투약 기간 동안 12개월 이상의 기간 동안 20 mg/kg으로 매월 투여한 다음, 2개월마다 20 mg/kg의 유지 투여량으로 투여하는, 방법.

청구항 36

제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 항-스클레로스틴 항체를 초기 투약 기간 동안 12개월의 기간 동안 20 mg/kg으로 매월 투여한 다음, 매달 20 mg/kg 미만의 유지 투여량으로 투여하는, 방법.

청구항 37

제27항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 투여량은 최대 18년의 기간 동안 투여되는, 방법.

청구항 38

실질적으로 본원에 기재된 바와 같은 치료 방법 또는 실질적으로 본원에 기재된 바와 같은 치료 방법에 사용하기 위한 항-스클레로스틴 항체.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2021년 9월 30일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 63/250,918 및 2022년 9월 8일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 63/374,982에 대한 우선권 및 이익을 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 통합된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 EFS-Web을 통해 XML 형식으로 제출된 서열 목록을 함유한다. 2022년 9월 22일에 생성된 "ULG-5006PC_122626-5006_Sequence Listing"이라는 XML 사본의 내용은 크기가 227,000바이트이며, 이의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 통합된다.

[0005] **분야**

[0006] 본 발명은 항체 및 투약 레지멘 및 약제학적 조성물로서의 이의 용도에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 골형성 부전증의 치료에서 항-스클레로스틴 항체의 만성적 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] **배경**

[0008] 골형성 부전증(OI)은 골 취약성 및 감소된 골 질량을 특징으로 하는 결합 조직의 희귀 유전적 질환이다. OI는 주로 I형 콜라겐을 암호화하는 유전자의 돌연변이로 인해 발생하지만 항상 발생하는 것은 아닌 유전성 장애 그룹을 포함한다. 사례의 약 85%는 I형 콜라겐(COL1A1 및 COL1A2)을 암호화하는 두 유전자 중 하나의 돌연변이와 관련이 있다. 임상적으로, OI는 쉽게 골절되고 임의의 외상이 없는 취약한 골이 특징이다.

[0009] 임상 분류 시스템은 OI를 I-V형으로 나눈다. I형 OI 환자는 보통 COL1A1의 조기 정지 코돈과 종종 연관된 경증의 비-기형 질환을 앓고 있다. 이 결함은 I형 콜라겐 생산 속도를 감소시키고 골의 콜라겐을 정량적으로 감소시킨다. 유형 II OI를 갖는 환자는 보통 주산기 동안 흉곽을 포함하는 다중 심각한 골절로 인한 호흡 부전의 결과로 사망한다. 유형 III 및 IV OI는 종종 COL1A1 및 COL1A2의 글리신 치환과 연관되며, 이는 유형 I 콜라겐의 3개의 폴리펩티드 사슬이 적절히 얽혀 정상적인 삼중 알파 나선 구조를 형성하는 것을 예방하는 정성적 결함이다. III형 OI는 영아기에 생존하는 영향을 받은 아동에서 가장 심각한 형태의 OI인 반면, IV형 환자는 경증 내지 중등도의 골 기형을 갖는다.

[0010] 골-관련 질환 치료에 유용한 치료제는 항-스클레로스틴 항체를 포함한다. 높은 친화성, 중화성, 완전 인간 항-스클레로스틴 모노클로날 항체(총칭하여 "인간 항-스클레로스틴 모노클로날 항체") 및 이들의 강력한 시험관내 활성 및 생체내 활성이 예를 들어 미국 특허 번호 7,879,322, 8,246,953 및 8,486,661에 개시되어 있으며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 통합된다. 항-스클레로스틴 항체를 사용하는 OI의 치료는 WO2018/115879A1 및 WO2018/115880A1에 개시되어 있으며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 통합된다. 추가의 항-스클레로스틴 항체는 예를 들어 WO2013/019954A1; 미국 특허 번호 8,003,108, 7,592,429, 및 8,017,120; 및 미국 특허 출원 공보 번호 20110044978A1에 기재된 것을 포함하며; 이는 그 전문이 본원에 참조로 통합된다. 이러한 항체의 제형은 예를 들어 WO2021/030179A1에 개시되어 있으며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 통합된다.

[0011] 추가적인 항-스클레로스틴 항체는 예를 들어 WO2008/115732A2에 기재된 것을 포함하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 통합된다.

[0012] 추가적인 항-스클레로스틴 항체는 예를 들어 미국 특허 번호 10,449,250에 기재된 것을 포함하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 통합된다.

[0013] 추가적인 항-스클레로스틴 항체는 예를 들어 WO2015/087187A1에 기재된 것을 포함하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 통합된다.

[0014] OI에 대한 추가적이고 개선된 치료 옵션에 대한 필요성이 남아 있다.

발명의 내용

[0015] **요약**

[0016] 실시예에서 보고된 연구의 결과는 놀랍게도 인간 OI 환자가 항-스클레로스틴 항체로 장기간 성공적으로 치료될 수 있음을 시사한다. 이들 결과는 골전환 바이오마커에 대한 항-스클레로스틴 항체의 효과가 요법 첫 달 후에 피크에 달한 후 약독화되는 것을 나타내었지만, 골밀도(BMD)에 대한 효과는 (바이오마커 반응의 약독화를 상당히 넘어서) 지속적인 개선을 나타낸다.

[0017] 따라서, 일 측면에서, 본 발명은 항-스클레로스틴 항체로 골형성 부전증(OI)의 장기간 또는 만성 치료를 위한 방법을 제공한다.

[0018] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 인간 환자에서 골형성 부전증(OI)을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 인간 환자에게 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체를 적어도 연속 13개월의 기간 동안 매달 투여하는 단계를 포함한다.

[0019] 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 (a) 서열번호: 70에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90 퍼센트 서열 동일성을 갖는 VH 폴리펩티드 서열; 및/또는 (b) 서열번호: 81에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90 퍼센트 서열 동일성을 갖는 VL 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 서

열번호: 70에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 폴리펩티드 서열 및 서열번호: 81에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0020] 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 (a) 서열번호: 198에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90 퍼센트 서열 동일성을 갖는 VH 폴리펩티드 서열; 및/또는 (b) 서열번호: 199에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90 퍼센트 서열 동일성을 갖는 VL 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 198에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 폴리펩티드 서열 및 서열번호: 199에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0021] 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 (a) 서열번호: 202에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90 퍼센트 서열 동일성을 갖는 VH 폴리펩티드 서열; 및/또는 (b) 서열번호: 203에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90 퍼센트 서열 동일성을 갖는 VL 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 202에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 폴리펩티드 서열 및 서열번호: 203에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0022] 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 (a) 서열번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (b) 서열번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; (c) 서열번호: 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (d) 서열번호: 37에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (e) 서열번호: 48에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 (f) 서열번호: 59에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다.

[0023] 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 (a) 서열번호: 178에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (b) 서열번호: 179에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; (c) 서열번호: 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (d) 서열번호: 37에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (e) 서열번호: 180에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 (f) 서열번호: 181에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다.

[0024] 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 (a) 서열번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (b) 서열번호: 179에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; (c) 서열번호: 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (d) 서열번호: 37에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (e) 서열번호: 180에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 (f) 서열번호: 181에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다.

[0025] 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 미국 특허 번호 7,879,322, 8,246,953, 8,486,661, 8,003,108, 7,592,429, 8,017,120, 또는 10,449,250; 국제 특허 출원 번호 WO2018/115879A1, WO2018/115880A1, WO2013/019954A1, WO2008/115732A2, 또는 WO2015/087187A1; 또는 미국 특허 출원 공보 번호 20110044978A1에 기재된 것이며; 이는 그 전문이 본원에 참조로 통합된다.

[0026] 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 세트루수맙, 로모소주맙, 및 블로소주맙으로부터 선택된다.

[0027] 일부 실시양태에서, 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체는 적어도 연속 13개월의 기간 동안 매달, 즉 매월 환자에게 투여된다. 일 실시양태에서, 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체는 적어도 연속 18개월의 기간 동안 매달, 즉 매월 환자에게 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체는 적어도 연속 24개월의 기간 동안 매달, 즉 매월 환자에게 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체는 적어도 연속 30개월의 기간 동안 매달, 즉 매월 환자에게 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 적어도 연속 36개월의 기간 동안 매월 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 최대 18년의 기간 동안 매월 투여된다.

[0028] 일부 실시양태에서, 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체의 투여는 인간 환자의 치료 12개월 후에 섬유주(trabecular) 골밀도(BMD)를 증가시킨다. 관련된 실시양태에서, 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체를 투여하는 것은 인간 환자의 치료 12개월 후에 요추의 BMD를 5% 이상 증가시킨다. BMD는 이중-에너지 X-선 흡수계측법(DXA)으로 측정할 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체의 투여는 인간 환자의 치료 12개월 후 요추의 골밀도(BMD)를 5% 이상 증가시킨다.

[0029] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 만성 또는 장기간 투약 레지멘은 OI와 같은 만성 투약으로부터 이익을 얻을 수 있는 골절 또는 쇠약을 초래하는 골의 임의의 유전적 질환의 치료에 효과적이다. 일부 실시양태에서, OI는 유형 I OI, 유형 III OI 또는 유형 IV OI이다. 일부 실시양태에서, 인간 환자는 COL1A1 및/또는 COL1A2 유전자

중 하나 이상의 돌연변이를 갖는다.

[0030] 일부 실시양태에서, 인간 환자는 소아 환자이다. 일부 실시양태에서, 인간 환자는 성인 환자이다. 일부 실시양태에서, 인간 환자는 0-17세의 아동이고, 항-스클레로스틴 항체는 20-50 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0031] 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 10-50 mg/kg의 용량으로 매월 투여된다. 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 및 50 mg/kg으로부터 선택된 용량으로 매월 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 10 mg/kg의 용량으로 매월 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 20 mg/kg의 용량으로 매월 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 40 mg/kg의 용량으로 매월 투여된다.

[0032] 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 정맥내 또는 피하로 투여된다. 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 정맥내로 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0033] 도 1은 임상 연구 설계를 보여준다.

도 2a 및 도 2b는 혈청 수준의 기준선으로부터의 평균 변화율을 도시하는 그래프를 보여주며, 도 2a는 골 형성 바이오마커인 P1NP(프로콜라겐 1 무손상 N-말단 프로펩티드)를 보여주고; 도 2b는 골 흡수 바이오마커인 CTX-1(C-말단 텔로펩티드)을 보여준다.

도 3은 12개월의 기간에 걸쳐 8 mg/kg 또는 20 mg/kg 세트루수맙과 매월 투여량을 비교하여 요추 데이터(DXA로 측정됨)의 BMD 기준선으로부터의 평균 변화율을 도시하는 그래프를 보여준다.

도 4는 졸레드론산 요법의 유무에 관계없이 12개월 후 BMD에 대한 세트루수맙 중단의 효과를 도시하는 그래프를 보여준다. 도 4a는 중단 후 요추 BMD를 보여준다. 도 4b는 중단 후 고관절 BMD를 보여준다. 도 4c는 중단 후 요골 총 용적 BMD를 보여준다. 도 4d는 중단 후 경골 총 용적 BMD를 보여준다.

도 5는 졸레드론산 요법의 유무에 관계없이 12개월 후 골전환 바이오마커에 대한 세트루수맙 중단의 효과를 도시하는 그래프를 보여준다. 도 5a는 세트루수맙 중단 후 혈청 P1NP 수준을 보여준다. 도 5b는 세트루수맙 중단 후 혈청 CTX-1(즉, "CTx") 수준을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 본 발명은 비록 세트루수맙 요법이 시작된 직후에 골전환을 측정하기 위해 일상적으로 사용되는 바이오마커가 약독화되지만, 세트루수맙은 바이오마커로 약화되지 않는 골-관련 질환(골형성 부전증; OI)을 갖는 인간 환자에서 BMD의 지속적인 증가를 제공한다는 예상치 못한 그리고 놀라운 발견에 기반한다. 1년 동안 매월 세트루수맙을 투여하여 치료된 인간 OI 환자는 치료 기간 동안 BMD의 지속적인 증가를 보여주며, 제1 6개월에서의 증가는 제2 6개월에서의 증가와 유사하였다(실시예 1). 대조적으로, 골전환 바이오마커 반응은 1개월 후에 피크에 달했다가 약화되어 6개월의 요법 후에 기준선과 통계적으로 유의한 차이가 없는 수준으로 복귀하였다. 다른 골 질환에 대한 항-스클레로스틴 항체-기반 요법이 시간이 지남에 따라 효능이 상실되고 1년 후에 중지되어야 하는 것으로 보여지는 반면, 본 연구 결과는 항-스클레로스틴 항체로 장기간 치료하면 12개월의 요법 후 OI의 치료에 대한 지속적인 효능을 제공할 수 있음을 보여준다.

[0035] 배경에 따르면, 스클레로스틴은 인간에서 SOST 유전자에 의해 암호화되는 자연 발생 단백질이다. 스클레로스틴은 C 말단 시스테인 매듭-유사(CTCK) 도메인 및 골 형태형성 단백질(BMP) 길항제의 DAN(신경모세포종의 차별적 스크리닝-선택된 유전자 이상) 계열과 서열 유사성을 갖는 분비된 당단백질이다.

[0036] 항-스클레로스틴 항체는 골 형성 및 밀도를 증가시키고 골다공증 및 OI를 포함하는 인간의 골-관련 장애를 치료하는 데 유익한 효과를 제공하는 것으로 나타났다. 하나의 항-스클레로스틴 항체(로모소주맙, EVENITY™으로 시판됨)는 골절 위험이 높은 폐경 후 여성의 골다공증 치료용으로 FDA의 승인을 받았다. 그러나 EVENITY™의 동화작용 효과는 12개월 용량의 요법(EVENITY™ 처방 정보 - "지시 및 용법" 섹션, 개정된 04/2020 버전 참조) 후에 약화된다. 따라서 EVENITY™의 사용 기간은 12개월 용량으로 제한되며, 그 후 골다공증 요법이 필요한 경우 항-흡수제를 사용한 지속적인 요법이 권장된다.

[0037] 본 실시예는 BMD에 대한 항-스클레로스틴 항체의 효과가 OI의 치료에 대해 12개월 용량 후에 약화되지 않는다는 것을 보여준다. 이 결과는 골전환 바이오마커의 반응이 항-스클레로스틴 항체 치료 한 달만에 피크에 달했고,

그 후 골전환 바이오마커의 반응이 급격히 약화되었기 때문에 특히 놀라운 것이다. 12개월의 요법 후 지속된 BMD 증가는 바이오마커 반응이 상당히 일찍 약화된 경우에도 항-스클레로스틴 항체 치료가 OI의 장기간 요법에 특히 적합함을 시사한다. 그래서 월간 항-스클레로스틴 항체 요법은 항체 효과가 약화되었기 때문에 요법을 중지할 필요 없이 OI를 장기간 치료할 수 있는 이점을 제공한다. 따라서 항-스클레로스틴 항체 요법의 임상적 유용성은 예기치 않게 인간에게서 OI와 같은 골절 또는 쇠약을 초래하는 골의 유전적 질환의 만성, 또는 장기간 치료를 포함한다.

[0038] 이와 같이, 본 발명은 OI와 같은 골절 또는 쇠약을 초래하는 골의 유전적 질환의 만성 치료에서 항-스클레로스틴 항체를 사용하는 방법에 관한 것이다. 일 측면에서, 본 발명은 항-스클레로스틴 항체를 적어도 연속 13개월 동안 매월 투여하여 OI를 치료하는 것에 관한 것이다.

[0039] 본 발명에서 항-스클레로스틴 항체의 방법 및 용도는 예상치 못한 그리고 놀라운 것이었는데, 이는 골전환 바이오마커의 반응이 1개월 후에 피크에 달하고 그 후 약독화됨에도 불구하고 OI 환자에서 월간 치료로 인해 12개월의 기간에 걸쳐 BMD의 지속적인 증가를 초래했기 때문이다.

[0040] 정의

[0041] 본 발명이 더욱 쉽게 이해될 수 있도록 하기 위해, 먼저 특정 용어를 정의한다. 추가적인 정의는 상세한 설명에 걸쳐 전반적으로 제시된다.

[0042] 용어 "포함하는(comprising)"은 "포함하는(including)"뿐만 아니라, "이루어진"을 포괄하고, 예를 들어, X를 "포함하는(comprising)" 조성물은 배타적으로 X로 이루어질 수 있거나, 또는 예를 들어, X+Y와 같이, 추가의 것을 포함할 수 있다.

[0043] 수치 값 x와 관련하여 용어 "약"은 예를 들어, x±10%를 의미한다.

[0044] 용어 "스클레로스틴"은 서열번호: 155(MQLPLALCLVCLLVHTAFRVVEGQGWQAFKNDATEIIPELGEYPEPPPELENNKTMNRAENGGRPPHHPFETKDVSEYSCRELHFTRYVTDGPCRSAKPVTELVCSGQCGPARLLPNAIGRGKWWRPSGPDFRCIPDRYRAQRVQLLCPGGEAPRARKVRLVASCKCKRLTRFHNQSELKDFGTEAARPQKGRKPRPRARSAKANQAELENAY)에 정의된 바와 같은 인간 스클레로스틴을 지칭한다. 재조합 인간 스클레로스틴은 R&D 시스템(Minneapolis, Minn., USA; 2006 카탈로그# 1406-ST-025)로부터 수득할 수 있다. 추가로, 재조합 마우스 스클레로스틴/SOST는 R&D 시스템(Minneapolis, Minn., USA; 2006 카탈로그# 1589-ST-025)로부터 상업적으로 입수가능하다. 미국 특허 번호 6,395,511 및 6,803,453, 및 미국 특허 공보 20040009535 및 20050106683은 일반적으로 항-스클레로스틴 항체를 지칭한다.

[0045] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "항체"는 전장 항체 및 이의 임의의 항원 결합 단편(즉, "항원-결합 부분") 또는 단일 사슬을 포함한다. 자연 발생 "항체"는 이황화 결합에 의해 서로 연결된 적어도 2개의 중(H)쇄 및 2개의 경(L)쇄를 포함하는 당단백질이다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 VH로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 CH1, CH2 및 CH3의 3개의 도메인을 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본원에서 VL로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인 CL을 포함한다. VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역(FR)으로 명명되는, 더욱 보존되는 영역이 산재되어 있는, 상보성 결정 영역(CDR)으로 명명되는 초가변 영역으로 추가로 세분화될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성되며, 이들은 아미노-말단에서부터 카르복시-말단까지 다음 순서로 배열된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포(예를 들어, 이펙터 세포) 및 고전적 보체계의 제1 성분(C1q)을 포함하는 숙주 조직 또는 인자에 대한 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다. 일 실시양태에서, 본원에서 항체에 대한 언급은 단리된, 모노클로날, 인간 및 인간화 모노클로날 항체를 포괄한다.

[0046] 본원에서 사용된 바와 같이, 항체의 "항원-결합 부분"이라는 용어는 항원(예를 들어, 스클레로스틴)에 특이적으로 결합할 수 있는 능력을 보유하는 전장 항체 또는 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다. 항체의 항원-결합 기능은 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있는 것으로 나타났다. 항체의 "항원-결합 부분"이라는 용어 내에 포괄되는 결합 단편의 예는 Fab 단편, VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 이루어진 1가 단편; 힌지 영역에서 이황화 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 $F(ab)_2$ 단편; VH 및 CH1 도메인으로 이루어지는 Fd 단편; 항체의 단일 아암의 VL 및 VH 도메인으로 이루어지는 Fv 단편; VH 도메인으로 이루어지는 dAb 단편(Ward 등, 1989 Nature 341:544-546); 및 단리된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다.

[0047] 추가로, 비록 Fv 단편의 두 도메인, VL 및 VH는 별개의 유전자에 의해 코딩되지만, 이들은 이들을, VL 및 VH 영역이 쌍을 형성하여 1가 분자(단일 사슬 Fv(scFv)로 공지됨; 예를 들어, Bird 등, 1988 Science 242:423-426; 및 Huston 등, 1988 Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883 참조)를 형성하는 단일 단백질 사슬로서 제조될 수 있도록 하는 합성 링커에 의해 재조합 방법을 사용하여 연결될 수 있다. 이러한 단일 사슬 항체는 또한 항체의 "항원-결합 영역"이라는 용어 내에 포괄되는 것으로 의도된다. 이들 항체 단편은 당업자에게 공지된 종래 기술을 사용하여 수득되고, 단편은 무손상 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 스크리닝된다.

[0048] 본원에서 사용된 바와 같이, "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체를 지칭한다(예를 들어, 스클레로스틴에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 스클레로스틴 이외의 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없음). 그러나, 스클레로스틴에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 다른 항원, 예컨대, 다른 종으로부터의 스클레로스틴 분자에 대한 교차-반응성을 가질 수 있다. 추가로, 단리된 항체는 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없을 수 있다. 일 실시양태에서, 본원에서 항체에 대한 언급은 단리된 항체를 의미한다.

[0049] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "모노클로날 항체" 또는 "모노클로날 항체 조성물"은 단일 분자 조성물의 항체 분자의 조제물을 지칭한다. 모노클로날 항체 조성물은 특정 에피토프에 대하여 단일 결합 특이성 및 친화성을 나타낸다.

[0050] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "인간 항체"는 프레임워크 및 CDR 영역 둘 모두가 인간 기원의 서열로부터 유래된 가변 영역을 갖는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 추가로, 인간 항체가 불변 영역을 함유하는 경우, 불변 영역은 또한 이러한 인간 서열, 예를 들어, 인간 생식세포계열 서열, 또는 인간 생식세포계열 서열의 돌연변이화된 버전, 또는 Knappik, 등 (2000. J Mol Biol 296, 57-86)에 기재되어 있는 바와 같은 인간 프레임워크 서열로부터 유래된 공통 프레임워크 서열을 함유하는 항체로부터 유래된다.

[0051] 인간 항체는 인간 서열에 의해 암호화되지 않는 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "인간 항체"는 또 다른 포유류 종, 예컨대, 마우스의 생식세포계열로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상에 이식된 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다.

[0052] 용어 "인간 모노클로날 항체"는 프레임워크 및 CDR 영역 둘 모두가 인간 서열로부터 유래된 것인 가변 영역을 갖는 단일 결합 특이성을 나타내는 항체를 지칭한다. 일 실시양태에서, 인간 모노클로날 항체는 불멸화 세포에 융합된 인간 중쇄 트랜스진 및 경쇄 트랜스진을 포함하는 게놈을 갖는, 트랜스제닉 비인간 동물, 예를 들어, 트랜스제닉 마우스로부터 수득된 B 세포를 포함하는 하이브리도마에 의해 생산된다.

[0053] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "재조합 인간 항체"는 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 모든 인간 항체, 예컨대, 인간 면역글로불린 유전자에 대한 트랜스제닉 또는 트랜스염색체 동물(예를 들어, 마우스), 또는 그로부터 제조된 하이브리도마로부터 단리된 항체, 인간 항체를 발현하도록 형질전환된 숙주 세포, 예를 들어, 트랜스펙토마로부터 단리된 항체, 재조합, 조합형 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체, 및 인간 면역글로불린 유전자 서열 모두 또는 부분을 다른 DNA 서열로 스플라이싱하는 것을 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 항체를 포함한다. 이러한 재조합 인간 항체는 프레임워크 및 CDR 영역이 인간 생식세포계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 것인 가변 영역을 갖는다. 그러나, 특정 실시양태에서, 이러한 재조합 인간 항체를 대상으로 시험관내 돌연변이유발 (또는 인간 Ig 서열에 대해 트랜스제닉인 동물을 사용하는 경우에는 생체내 체세포 돌연변이유발)이 수행될 수 있고, 이로써, 재조합 항체의 VH 및 VL 영역의 아미노산 서열은 인간 생식세포계열 VH 및 VL 서열로부터 유래되고, 그와 관련이 있지만, 생체내에서 인간 항체 생식세포계열 레퍼토리(repertoire) 내에는 자연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다.

[0054] 일 실시양태에서, 및 본원에서 사용된 바와 같이, 스클레로스틴에 결합하는 항체 (예를 들어, 항-스클레로스틴 항체)는 항체가 스클레로스틴 폴리펩티드에 특이적으로 결합한다는 것을 의미한다. "스클레로스틴 폴리펩티드에 특이적으로 결합한다"는 것은 1 x 10^{-8} M 이하, 1 x 10^{-9} M 이하, 또는 1 x 10^{-10} M 이하의 K_D로 스클레로스틴 폴리펩티드에 결합하는 항체를 지칭하는 것으로 의도된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "K_D"는 K_a에 대한 K_d 비(즉, K_d/K_a)로부터 수득되고, 몰 농도(M)로 표시되는 해리 상수를 지칭하는 것으로 의도된다. 항체에 대한 K_D 값은 관련 당업계에 널리 확립된 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 항체의 K_D를 결정하는 방법은 표면 플라즈몬 공명을 사용하거나, 바이오센서 시스템, 예컨대, Biacore® 시스템을 사용하여 수행되는 것이다.

[0055] 예를 들어, ELISA, 웨스턴 블롯 및 RIA와 같은, 다양한 종의 스클레로스틴에 대한 항체의 결합 능력을 평가하는 표준 검정은 당업계에 공지되어 있다. 적합한 검정은 WO2009/047356에 상세하게 기재되어 있다. 항체의 결합 동역학적 성질(예를 들어, 결합 친화성)은 또한 당업계에 공지되어 있는 표준 검정에 의해, 예컨대, Biacore 분석에 의해 평가될 수 있다. 항체가 스클레로스틴의 기능적 특성에 미치는 효과(예를 들어, 수용체 결합, 골용해 예방 또는 호전)를 평가하는 검정은 WO2009/047356에 추가로 상세하게 기재되어 있다.

[0056] 본원에서 사용된 바와 같이, 두 서열 사이의 퍼센트 동일성은 두 서열의 최적의 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 개수, 및 각 갭의 길이를 고려한, 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 개수에 대한 함수(즉, %동일성 = 동일한 위치의 #/위치의 총 # x 100)이다. 두 서열 사이의 서열 비교 및 퍼센트 동일성 결정은 하기 비제한적인 예에 기재된 바와 같이 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다.

[0057] 두 아미노산 서열 사이의 퍼센트 동일성은 PAM120 가중치 잔기 표, 12의 갭 길이 패널티 및 4의갭 패널티를 사용하여 ALIGN 프로그램(버전 2.0)에 통합된 E. Meyers 및 W. Miller (Comput. Appl. Biosci., 4:11-17, 1988)의 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다. 추가로, 두 아미노산 서열 사이의 퍼센트 동일성은 Blossom 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 16, 14, 12, 10, 8, 6, 또는 4의 갭 가중치 및 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6의 길이 가중치를 사용하여 GCG 소프트웨어 패키지의 GAP 프로그램(www.gcg.com에서 이용가능)에 통합된 Needleman 및 Wunsch (J. Mol, Biol. 48:444-453, 1970) 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다.

[0058] 추가적으로 또는 대안적으로, 본 발명의 단백질 서열은 예를 들어, 관련 서열을 식별하기 위해 공공 데이터베이스에 대한 검색을 수행하기 위한 "질의 서열"로서 추가로 사용될 수 있다. 이러한 검색은 Altschul, 등, 1990 J.Mol. Biol. 215:403-10의 BLASTX 프로그램(버전 2.0)을 사용하여 수행될 수 있다. BLAST 단백질 검색은 BLASTX 프로그램, 스코어 = 50, 단어 길이 = 3을 사용하여 수행될 수 있고, 이로써, 본 발명의 항체 분자에 상동성인 아미노산 서열을 수득할 수 있다. 비교 목적을 위한 갭이 있는(gapped) 정렬을 수득하기 위해, Altschul 등, 1997 Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402에 기재된 바와 같이 갭이 있는 BLAST를 이용할 수 있다. BLAST 및 갭이 있는 BLAST 프로그램을 이용할 때, 각각의 프로그램(예를 들어, BLASTX 및 BLASTN)의 디폴트 파라미터가 사용될 수 있다. www.ncbi.nlm.nih.gov를 참조한다.

[0059] 용어 "교차-차단", "교차-차단된" 및 "교차-차단되는 것"은 본원에서 상호교환적으로 사용되어 표준 경쟁 결합 검정에서 스클레로스틴에 대한 다른 항체 또는 결합제의 결합을 방해하는 항체 또는 다른 결합제의 능력을 의미한다. 항체 또는 다른 결합제가 스클레로스틴에 대한 또 다른 항체 또는 결합 분자의 결합을 방해할 수 있는 능력 또는 정도, 및 따라서 이것이 본 발명에 따라 교차-차단된다고 할 수 있는지 여부는 표준 경쟁 결합 검정을 사용하여 결정될 수 있다. 하나의 적합한 검정은 표면 플라즈몬 공명 기술을 사용하여 상호작용의 정도를 측정할 수 있는 Biacore 기술(예를 들어, Biacore 3000 기기(Biacore, Uppsala, Sweden)를 사용함)의 사용을 수반한다. 교차-차단을 측정하기 위한 또 다른 검정은 ELISA-기반 접근법을 사용한다. 두 방법 모두에 대한 추가 세부사항은 WO2009/047356에 주어져 있으며, 구체적으로 본원에 참조로 통합되어 있다.

[0060] 본원에서 사용된 바와 같이, "매월" 투여, 또는 "매달" 투여는 연속되는 개월차의 주어진 기간 동안 매월 1회의 항-스클레로스틴 항체의 용량의 투여를 지칭한다.

[0061] 본 발명의 다양한 측면은 다음의 서브섹션에서 보다 상세히 기재된다.

[0062] 골형성 부전증

[0063] 실시예의 결과는 놀랍게도 항-스클레로스틴 요법이 골전환 바이오마커에 대한 효과가 약화되거나, 약독화된 훨씬 후에 OI 환자에서 BMD의 지속적인 증가를 제공한다는 것을 보여주었다. 따라서, 항-스클레로스틴 항체 요법은 놀랍게도 OI와 같은 골 쇠약 또는 골 골절의 증가된 발생률을 초래하는 골-관련 유전적 질환의 장기, 또는 만성 요법에 적합하다.

[0064] 일 측면에서, 본 발명은 OI와 같은 골-관련 유전적 질환을 갖는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 환자는 인간 환자를 의미한다.

[0065] 일 측면에서, 본 발명은 골형성 부전증의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 항-스클레로스틴 항체의 용도를 제공한다. 본원에 기재된 모든 다른 측면/실시양태는 본 발명의 이러한 특정 측면에 동일하게 적용된다.

[0066] 또 다른 측면에서, 본 발명은 골형성 부전증의 치료에 사용하기 위한 항-스클레로스틴 항체를 제공한다. 본원에 기재된 모든 다른 측면/실시양태는 본 발명의 이러한 특정 측면에 동일하게 적용된다.

[0067] 본 실시예는 OI 환자의 항-스클레로스틴 항체 요법에 대한 연구를 보고하며, 이는 OI 환자가 월간 항-스클레로

스틴 항체 요법에 반응함을 보여준다. 따라서, 일 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 및 용도는 본원에 기재된 항-스클레로스틴 항체를 사용하여 골형성 부전증(OI)을 치료하기 위한 것이다.

[0068] OI는 질환의 유전적 성질 및 중증도에 따라 분류되며, Van Dijk 및 Sillence(2014, Am J Med Genet Part A 164A:1470-1481 및 Van Dijk 및 Sillence, 2014, Am J Med Genet Part A 167A:1178; 이에 의해 그 전문이 본원에 참조로 통합됨)의 분류에 따라 유형 I OI, 유형 II OI, 유형 III OI, 유형 IV OI 또는 유형 V OI로 분류될 수 있다. 분류는 임상 평가/진단, 생화학적 분석뿐만 아니라 분자 유전자적 테스트의 조합에 의존하며, 당업자에게 일상적이다. 본원에 사용된 바와 같은 OI 명명법/분류는 상기 간행물에서 참조된 바와 같이 Van Dijk 및 Sillence에 의해 제안된 바와 같다. 연구 참여자는 유형 I, 유형 III, 또는 유형 IV OI를 가지고 있었으며, 모든 OI형은 세트루수맙 요법에 반응하였다. 따라서, 특정 실시양태에서, 골-관련 질환은 유형 I OI, 유형 III OI, 또는 유형 IV OI이다.

[0069] 80%-90%의 OI를 갖는 환자에서, OI는 유형-I 콜라겐의 알파1 및 알파 2 사슬을 암호화하는 COL1A1 및 COL1A2 유전자(각각 17q21.33 및 7q22.3)의 돌연변이에 의해 유발된다. 1000개 초과의 공지된 돌연변이에 대한 포괄적인 데이터베이스가 유전자형-표현형 상관관계와 함께 공개되었다(oi.gene.le.ac.uk/home.php; 2021년 9월 29일에 접속함). CRTAP, LEPRE1 또는 PPIB와 같은 다른 유전자의 돌연변이가 또한 공지되어 있다. COL1A1 및 COL1A2 유전자에서의 돌연변이에 대한 분자 유전자적 테스트는 당업자에게 공지되어 있고 일상적이다. 예를 들어, Korkko 등(1998)은 COL1A1 유전자 및 COL1A2 유전자의 PCR 증폭에 이어 입체형태-민감성 겔 전기영동(CSGE)에 의한 돌연변이 스캐닝을 기재한다(Am. J. Hum. Genet. 62:98-110, 1998). van Dijk 등(2010)은 다중 결찰-의존성 프로브 증폭(multiplex ligation-dependent probe amplification; MLPA) 기술에 의한 COL1A1 돌연변이 검출을 기재한다(Genet Med 12(11):736-741). 보다 최근에는, Árvai, K. 등(2016)은 차세대 시퀀싱 방법을 기재한다(Sci. Rep. 6, 28417). 이들 참조문헌은 본원에 참조로 통합된다.

[0070] 따라서, 일 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 및 용도는 유형-I 콜라겐의 결핍을 나타내는 환자, *예를 들어*, OI 유형 I - IV 환자를 치료하기 위한 것이다. 그 결과, 콜라겐 원섬유 및 하이드록시아파타이트 결정으로 이루어진 골의 정상적인 구조는 변경되고, 취성을 유발하게 된다. 일 실시양태에서, 본원의 방법 및 용도는 COL1A1 및/또는 COL1A2 중 하나 이상의 돌연변이를 특징으로 하는 인간 OI 환자를 치료하기 위한 것이다.

[0071] 일 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 및 용도는 OI 유형 I, III 및/또는 IV를 치료하기 위한 것이다. 일 실시양태에서, OI 유형 I, III 및 IV는 DNA 테스트, 즉, COL1A1/COL1A2 돌연변이의 검출에 의해 확인된다. 따라서, 일 실시양태에서, 본원의 방법 및 용도는 COL1A1 및/또는 COL1A2 중 하나 이상의 돌연변이를 특징으로 하는 OI 유형 I, III 및/또는 IV를 치료하기 위한 것이다.

[0072] 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체의 방법 및 용도는 경증 내지 중등도 형태의 OI를 치료하기 위한 것이다. 항-스클레로스틴 항체의 방법 및 용도의 다른 실시양태에서, 치료 중인 환자는 유형 I OI, 유형 II OI, 유형 III OI, 또는 유형 IV OI를 갖는다.

[0073] 특정 실시양태에서, 본 발명은 인간 환자에게 치료적 유효량의 세트루수맙을 매달 300-1500 mg의 용량으로 적어도 연속 30개월 내지 최대 18년의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하는 인간 환자의 OI를 치료하는 방법을 제공한다.

[0074] 소아 투약

[0075] 항-스클레로스틴 항체의 방법 및 용도의 일부 실시양태에서, OI 환자는 18세 이상의 성인 환자이다. 항-스클레로스틴 항체의 방법 및 용도의 또 다른 실시양태에서, OI 환자는 소아 환자이다. 본원에서 정의된 바와 같이, 소아 환자는 0-17세 아동, 예컨대, 2-17세, 3-17세, 4-17세 또는 5-17세 아동을 포괄한다.

[0076] 체중 또는 체표면적과 비교하여 약물 클리어런스 비율은 성인보다 아동(특히 소아)에서 더 높으므로, 예를 들어 mg/kg으로 표현될 때, 소아 용량은 일반적으로 동등한 성인 용량에 비해 증가되어야 아동에게 효과적일 정도로 충분히 높은 용량의 약물을 투여받을 수 있다. 적합한 소아 용량은 방정식 1에 나타낸 바와 같이, 아동과 성인의 체중 대 0.7의 거듭제곱(Pediatric Pharmacology - Therapeutic Principles in Practice, 2nd Ed., Yaffe 및 Aranda)의 비로부터 추정될 수 있다.

[0077] **방정식 1: 소아 용량 전환**

[0078] $$용량_{아동} = 용량_{성인}\left(\frac{중량_{아동}}{중량_{성인}}\right)^{0.7}$$

[0079] 이 공식을 적용하면, (70 kg의)성인 환자의 20 mg/kg의 용량은 7 kg 아동(~ 6개월)의 40 mg/kg의 용량과 동일하다. 따라서 가장 작은 환자는 20 mg/kg으로 투약된 성인과 유사한 치료적 결과를 달성하기 위해 최대 40 mg/kg 세트루수맙의 용량이 필요할 수 있다. 따라서 성인의 mg/kg 용량이 높을수록 소아 환자에게는 더 높은 용량이 필요하다. 따라서, 일 실시양태에서 환자는 0-17세이고 항-스클레로스틴 항체는 20-50 mg/kg의 용량으로 매달 투약된다. 특정 실시양태에서, 환자는 0-17세이고 항-스클레로스틴 항체는 20-40 mg/kg의 용량으로 매달 투여된다.

[0080] 따라서, 특정 실시양태에서, 본 발명은 0-17세의 인간 환자에서 OI를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 인간 환자에게 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체를 매달 20-50 mg/kg의 용량으로 적어도 연속 13개월의 기간, 예를 들어 적어도 연속 18개월, 적어도 연속 24개월, 또는 적어도 연속 30개월, 최대 18년 동안 투여하는 단계를 포함한다.

[0081] 따라서, 특정 실시양태에서, 본 발명은 0-17세의 인간 환자에서 OI를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 인간 환자에게 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체를 매월 20-50 mg/kg의 용량으로 적어도 연속 13개월의 기간, 예를 들어, 적어도 연속 18개월, 적어도 연속 24개월, 또는 적어도 연속 30개월, 최대 18년 동안 투여하는 단계를 포함한다.

[0082] 본 명세서 전반에 걸쳐, 수치 범위는 항-스클레로스틴 항체의 투여량과 같은 특정 양에 대해 제공된다. 이들 범위는 개시된 범위 내의 그리고 그 사이의 각각의 정수를 포함하여, 엔드포인트 및 그 안의 모든 하위 범위를 포함한다는 것이 이해되어야 한다. 따라서, "20 내지 50"의 범위는 그 안의 모든 가능한 범위(예를 들어, 21-49, 22-48, 23-47 등)뿐만 아니라 20 내지 50(예를 들어, 20, 21, 22, 23, 24 등)의 각각의 개별 정수를 포함한다. 범위가 분획, 백분율, 소수 등의 형태로 제공되는 경우, 이러한 범위는 마찬가지로 그 안의 모든 가능한 하위 범위 및 개시된 범위 내의 그리고 그 사이의 각각의 개별 분획, 백분율, 소수 등을 포함한다. 예를 들어, "0.1 내지 1.0"의 범위는 그 안의 모든 가능한 범위(예를 들어, 0.2 내지 0.9 등) 및 0.1 내지 1.0(예를 들어, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 등)의 각각의 개별 1/10 소수를 포함한다. 따라서, 20-50 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체의 투여량은 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 및 50 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체의 투여량을 포함한다.

[0083] 투약 레지멘

[0084] 본 발명은 골전환 바이오마커가 요법 시작 후 곧 약독화되더라도 항-스클레로스틴 항체 요법이 장기간 사용될 수 있다는 발견에 기반한다. 따라서, 본 발명은 항-스클레로스틴 항체의 적어도 13개월의 매월 투여에 관한 것이다. 투약 레지멘은 최적의 원하는 반응(예를 들어, 치료적 반응)을 제공하도록 조정된다. 예를 들어, 용량은 치료적 상황의 위급성에 의해 명시되는 바와 같이 감소되거나 증가될 수 있다.

[0085] 항-스클레로스틴 항체의 투여를 위해, 투여량은 환자의 체중 킬로그램당 상기 항체의 약 8 밀리그램(본 출원 전반에 걸쳐 "mg/kg"으로 지칭됨) 내지 50 mg/kg, 보다 일반적으로 약 20 내지 40 mg/kg의 범위이다. 예를 들어, 투여량은 약 20 mg/kg 체중, 약 30 mg/kg 체중, 약 40 mg/kg 체중, 또는 약 50 mg/kg 체중일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 매월 용량은 약 20 내지 30 mg/kg이다.

[0086] 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 환자의 체중 kg당 20 mg의 용량으로, 또는 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40 mg/kg으로 투여된다.

[0087] 표 2는 본 실시예의 연구에서 환자의 체중이 19.9-120.7 kg의 범위임을 보고한다. 따라서, 관련 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 150-3000 mg의 용량, 예를 들어 150-2500 mg으로 투여된다. 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 200-2500 mg, 400-2500 mg, 150-2000 mg, 200-2000 mg, 400-2000 mg, 150-1500 mg, 200-1500 mg, 400-1500 mg의 용량으로 투여된다, 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 200-2500 mg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 400-2500 mg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 150-2000 mg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 200-2000 mg의

용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 400-2000 mg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 150-1500 mg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 200-1500 mg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 400-1500 mg의 용량으로 투여된다.

[0088] 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 200 mg, 또는 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850, 1900, 1950, 2000, 2050, 2100, 2150, 2200, 2250, 2300, 2350, 2400, 또는 2450 mg의 용량으로 투여된다.

[0089] 본 발명은 장기간 요법을 위한 항-스클레로스틴 항체의 놀라운 적합성에 관한 것이다. 따라서, 본 발명의 방법에 따르면, 항-스클레로스틴 항체는 적어도 연속 13개월의 기간 동안 매월 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 적어도 연속 18개월의 기간 동안 매월 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 적어도 연속 24개월의 기간 동안 매월 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 적어도 연속 30개월의 기간 동안 매월 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 적어도 연속 36개월의 기간 동안 매월 투여된다.

[0090] 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 최대 18년의 기간 동안 매월 투여되며, 이는 항-스클레로스틴 항체가 매달 투여되는 기간이 18년을 초과하여 지속되지 않음을 의미한다. 따라서, 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 적어도 연속 13개월 내지 최대 18년의 기간 동안 매월 투여된다. 관련된 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 적어도 연속 18개월 내지 최대 18년의 기간 동안 매달 투여된다. 관련 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 적어도 연속 24개월 내지 최대 18년의 기간 동안 매달 투여된다. 관련 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 적어도 연속 30개월 내지 최대 18년의 기간 동안 매달 투여된다. 관련 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 적어도 연속 36개월 내지 최대 18년의 기간 동안 매달 투여된다.

[0091] 예시적인 치료 레지멘은 적어도 연속 13개월 내지 최대 18년의 기간 동안 월 1회의 투약 스케줄 하에 약 150-3000 mg 범위의 동일한 투여량일 수 있는 다중 용량의 투여를 수반한다. 일부 실시양태에서, 치료는 적어도 연속 18개월 동안 매월 투여를 수반한다. 일부 실시양태에서, 치료는 적어도 연속 24개월 동안 매월 투여를 수반한다. 일부 실시양태에서, 치료는 적어도 연속 30개월 동안 매월 투여를 수반한다. 일부 실시양태에서, 치료는 적어도 연속 36개월 동안 매월 투여를 수반한다.

[0092] 특정 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 150-2500 mg의 용량으로 적어도 연속 30개월 내지 최대 18년의 기간 동안 매월 투여된다.

[0093] 또 다른 예시적인 치료 레지멘은 적어도 연속 13개월 동안 그리고 환자에서 치료 표적이 달성되거나 도달할 때까지 월 1회의 투약 스케줄 하에 약 150-3000 mg 범위의 동일한 투여량일 수 있는 다중 용량의 투여를 수반한다. 치료 표적은 일정 수의 용량을 투여한 후 달성되거나 도달된다. 치료 목적은 골밀도의 완전 정규화, 골밀도의 부분적 정규화, 또는 감소된 빈도의 골절 발생일 수 있다. 따라서, 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체의 매월 투여는 요추의 골밀도(BMD)를 연속 12개월의 요법 후에 5% 이상 증가시킨다.

[0094] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 OI의 치료에 사용하기 위한 항-스클레로스틴 항체를 제공하며, 여기서 항-스클레로스틴 항체는 대조군 환자/환자 집단과 비교하여 환자/환자 집단에서 골절률을 감소시킨다. 바람직하게는, 항-스클레로스틴 항체는 골절률을 적어도 10, 20, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 또는 90 퍼센트 감소시킨다. 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 골절률을 적어도 30 퍼센트 감소시킨다. 일 실시양태에서, 골절은 방사선학적 조사(들)에 의해 확인된 말초 또는 척추 골절(모든 주요, 경미한, 및 척추 임상 골절을 포함함; 임상 증상 없이 조사에 의해서만 검출된 골절은 포함되지 않음)로서 정의된다. 일 실시양태에서, 골절율은 환자의 집단에 관한 것이다. 환자 집단 및 대조군 환자 집단은 바람직하게는 통계적으로 유의한 비교가 이루어질 수 있게 하는 크기이다.

[0095] 항-스클레로스틴 항체는 정맥 내로 투여된다. 특정 실시양태에서, 투여는 주입을 통해 정맥 내로 발생한다.

[0096] 표적의 측정은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 골밀도(BMD)는 이중-에너지 x선 흡수계측법(DXA), 단일-에너지 x선 흡수계측법(SXA), 정량적 전산화 단층촬영(CT), 초음파, 및 고해상도 말초 정량적 전산화 단층촬영(HR-pQCT)에 의해 측정될 수 있다. DXA는 당업계에서 골밀도 측정에 대한 표준이 되고 있는 x선 기술이다. 비록 이는 임의의 골격 부위의 측정에 사용될 수 있지만, 임상적 결정은 보통 요추 및 고관절에 대해 이루어진다. 발뒤꿈치(종골), 전완(요골 및 척골), 또는 손가락(지골)을 측정하는 휴대용 DXA 기기가 개발되었고, DXA는 또한

체성분을 측정하는 데에도 사용될 수 있다. 그 결과, 이는 개별 결과를 인종 및 성별이 매칭되는 어린 집단에서의 결과와 비교하는 T-스코어를 사용하여 결과를 "정상" 값과 관련시키는 표준 관행이 되고 있다. 대안적으로, Z-스코어는 개별 결과를, 인종 및 성별 또한 매칭되는 연령-매칭 집단의 결과와 비교한다. 따라서, 예를 들어, Z-스코어가 -1(연령에 대한 평균보다 1 SD 미만)인 60세 여성의 T-스코어는 -2.5(어린 대조군에 대한 평균보다 2.5 SD 미만)일 수 있다.

[0097] 요골 강도는 마이크로-유한 요소 분석(microFEA)에 의해 측정될 수 있다.

[0098] 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체의 실제 투여량 수준은 환자에게 독성을 나타내지 않으면서 특정 환자, 조성물, 및 투여 모드에 대한 목적하는 치료적 반응을 달성하는 데 효과적인 양의 항-스클레로스틴 항체를 수득하도록 변화될 수 있다. 선택된 투여량 수준은 활용된 특정 조성물의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 활용되는 특정 항-스클레로스틴 항체의 배설 속도, 치료 기간, 활용되는 특정 조성물과 조합하여 사용된 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료되는 환자의 연령, 성별, 체중, 병태, 일반적인 건강 상태 및 이전 병력, 및 의학 분야에서 널리 공지된 유사한 인자를 포함하는 다양한 약동학적 인자에 따라 달라질 것이다.

[0099] "치료적 유효량"의 항-스클레로스틴 항체는 질환 증상의 중증도를 감소시키거나, 무질환 증상 기간의 빈도 및 지속 기간을 증가시키거나, 질환 고통으로 인한 장해 또는 장애의 예방을 초래할 수 있다. 따라서, 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체의 매월 투여는 12개월의 요법 후에 요추의 골밀도(BMD)를 5% 이상 증가시킨다.

[0100] 특정 투약 레지멘

[0101] 다른 측면에서, 본 발명은 인간 환자에서 골형성 부전증(OI)을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체를 투여하는 단계를 포함하고, 상기 방법은 초기 투약 기간 동안 제1 투여량을 투여한 다음 유지 투여량을 투여하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 12개월 이상의 초기 투약 기간 동안 매월 투여된 후, 유지 투여량으로 규칙적으로 투여된다.

[0102] 일부 실시양태에서, 유지 투여량은 초기 투약 기간과 유지 투약 기간 사이에 휴약 기간 없이 직접적으로 초기 투약 기간을 따른다. 일부 실시양태에서, 유지 투여량은 초기 투약 기간 동안 투여된 것과 상이한 투약 레지멘을 포함하고; 즉, 유지 투여량은 항-스클레로스틴 항체를 빈도 및/또는 초기 투약 기간 동안 투여된 것과 상이한 투여량으로 투여하는 것을 포함한다.

[0103] 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 초기 투약 기간 동안 20-50 mg/kg, 20-40 mg/kg, 또는 20 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 초기 투약 기간 동안 매월 투여되는 20 mg/kg의 투여량으로 투여된다.

[0104] 유지 투여량은 매월, 약 2개월마다, 약 3개월마다, 약 4개월마다, 약 6개월마다, 또는 약 12개월마다 투여되는 항-스클레로스틴 항체의 투여량일 수 있다. 유지 투여량은 초기 투약 기간 동안 투여된 것과 동일한 양(예를 들어, 약 20 mg/kg)일 수 있거나, 초기 투약 기간 동안 투여된 양에 비해 감소된 양(예를 들어, 20 mg/kg 미만)일 수 있다.

[0105] 일부 실시양태에서, 유지 투여량은 초기 투약 기간 후에 적어도 2, 적어도 4, 적어도 6, 적어도 8, 적어도 10, 또는 적어도 12개월의 연속 기간 동안 규칙적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 유지 투여량은 초기 투약 기간 후에 적어도 연속 18개월의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 유지 투여량은 초기 투약 기간 후에 적어도 연속 24개월의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 유지 투여량은 초기 투약 기간 후에 적어도 연속 30개월의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 유지 투여량은 초기 투약 기간 후에 적어도 연속 36개월의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 유지 투여량은 초기 투약 기간 후에 최대 18년의 기간 동안 투여된다.

[0106] 따라서, 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 12개월 이상의 기간 동안 매월 투여된 다음, 예를 들어, 최대 18년 동안 격월로 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 초기 투약 기간 동안 20 mg/kg의 투여량으로 매월 투여된 후, 20 mg/kg의 유지 투여량이 격월, 3개월마다, 4개월마다, 6개월마다, 또는 12개월마다 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 초기 투약 기간 동안 20 mg/kg의 투여량으로 매월 투여된 후, 20 mg/kg의 유지 투여량이 격월로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 12개월 이상의 기간 동안 약 20 mg/kg의 투여량으로 매월 투여된 다음, 예를 들어, 최대 18년 동안 20 mg/kg 미만의 투여량으로 매월 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 초기 투약 기간 동안 20 mg/kg의 투여량으로 매월 투여된 후, 20 mg/kg 미만의 유지 투여량이 매월 투여된다. 항스클레로스틴 항체의 20 mg/kg 미만의 유지 용량은 2-20 mg/kg, 5-20 mg/kg, 8-20 mg/kg, 10-20 mg/kg, 15-20 mg/kg, 2-19 mg/kg, 5-19 mg/kg, 8-19 mg/kg, 10-19 mg/kg, 15-19 mg/kg, 2-15 mg/kg, 5-15 mg/kg, 8-15 mg/kg, 10-15 mg/kg, 2-10 mg/kg, 5-10

mg/kg, 8-10 mg/kg, 19 mg/kg 미만 또는 약 19 mg/kg, 15 mg/kg 미만 또는 약 15 mg/kg, 10 mg/kg 미만 또는 약 10 mg/kg, 8 mg/kg 미만 또는 약 8 mg/kg, 2 mg/kg 미만 또는 약 2 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 8 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 11 mg/kg, 약 12 mg/kg, 약 13 mg/kg, 약 14 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 16 mg/kg, 약 17 mg/kg, 약 18 mg/kg, 약 19 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체일 수 있다.

[0107] 유지 투여량은 초기 투약 기간 후에 환자에서 BMD 및/또는 안정한 골전환 바이오마커 수준을 유지하기에 충분한 투여량일 수 있다. 일부 실시양태에서, 유지 투여량은 초기 투약 기간 후에 환자에서 BMD의 증가(gain)(또는 증가율)을 유지하기에 충분한 투여량이다. 유지 투여량은 초기 투약 기간에 환자에게 투여된 투여량보다 작을 수 있다. 예를 들어, 유지 투여량은 약 50 mg/kg 미만의 항-스클레로스틴 항체, 약 40 mg/kg 미만의 항-스클레로스틴 항체, 약 30 mg/kg 미만의 항-스클레로스틴 항체, 약 20 mg/kg 미만의 항-스클레로스틴 항체, 약 10 mg/kg 미만의 항-스클레로스틴 항체, 약 8 mg/kg 미만의 항-스클레로스틴 항체, 또는 약 2 mg/kg 미만의 항-스클레로스틴 항체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 유지 투여량은 약 2 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체, 약 8 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체, 약 10 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체, 약 11 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체, 약 12 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체, 약 13 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체, 약 14 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체, 약 15 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체, 약 16 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체, 약 17 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체, 약 18 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체, 약 19 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체, 또는 약 20 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체이다.

[0108] 상기 언급된 바와 같이, 항-스클레로스틴 항체의 투여량에 대해 본원에 제공된 것과 같은 범위는 개시된 범위 내의 및 그 사이의 각각의 정수를 포함하여, 엔드포인트 및 그 안의 모든 하위 범위를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, "20 내지 50"의 범위는 그 안의 모든 가능한 범위(예를 들어, 21-49, 22-48, 23-47 등)뿐만 아니라 20 내지 50(예를 들어, 20, 21, 22, 23, 24 등)의 각각의 개별 정수를 포함한다. 따라서, 20-50 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체의 투여량은 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 및 50 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체의 투여량을 포함한다. 20 mg/kg 미만의 항-스클레로스틴 항체의 투여량은 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 및 1 mg/kg의 항스클레로스틴 항체의 투여량을 포함한다.

[0109] 항-스클레로스틴 항체

[0110] 본 발명은 항-스클레로스틴 항체를 사용하는 골-관련 질환의 치료에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 70의 VH 서열의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3을 포함하는 VH, 및 서열번호: 81의 VL 서열의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0111] 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 (a) 서열번호: 4의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1(GFTFRSHWLS); (b) 서열번호: 15의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2(WVSNINYDGSSTYYADSVKG); (c) 서열번호: 26의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3(DTYLHFDY); (d) 서열번호: 37의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1(TGTSSDVGDINDVS); (e) 서열번호: 48의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2(LMIYDVNNRPS); 및 (f) 서열번호: 59의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3(QSYAGSYLSE)을 포함한다.

[0112] VH 또는 VL 서열 내의 CDR은 상이한 분류 및 넘버링 시스템에 의해 기술될 수 있다. 따라서 CDR은 IMGT, Kabat, Chothia, AbM, Contact, 이들 시스템의 조합, 또는 또 다른 시스템에 의해 언급될 수 있다. 예를 들어, Kabat (Kabat, E. A., 등, 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242); Chothia (Chothia 등 (1987) J Mol Biol 196: 901-17); IMGT (Leffanc 등 (2003) Dev Comp Immunol 27: 55-77); AbM (Martin 및 Thornton J Bmol Biol 263: 800-15, 1996); 및 Contact (MacCallum, R. M., Martin, A. C. R. 및 Thornton, J. T. "Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography" J. Mol. Biol. 262:732-745)을 참조한다. 이들 분류 시스템 사이의 중첩 및 차이점이 기재된다(예를 들어, Lefranc 등 (2003) Dev Comp Immunol 27: 55-77; Honegger and Pluckthun, J Mol Biol (2001) 309:657-70; International ImMunoGeneTics (IMGT) 데이터베이스; 웹 공급원, www.imgt.org 참조). 당업자는 당업계의 방법을 사용하여 VH 및 VL 서열에서 CDR을 식별할 수 있다. 예를 들어, CDR은 abYsis(www.abysis.org; Swindells 등 J Mol Biol. 2017 Feb 3;429(3):356-64)와 같은 이용가능한 프로그램을 사용하여 기술될 수 있다.

[0113] 표 1은 Kabat, Chothia, IMGT, AbM, 및 Contact 시스템에 따라 정의된 바와 같은 세트루수맙(서열번호: 70의 VH 및 서열번호: 81의 VL을 갖는 항체)의 CDR 서열의 아미노산 서열을 나타낸다.

[0114] **표 1 : 상이한 분류 시스템에 의해 기술된 CDR 서열의 예**

특성	Kabat	Chothia	IMGT	AbM	Contact
HCDR1	SHWLS (서열번호: 178)	GFTFRSH (서열번호: 182)	GFTFRSHW (서열번호: 184)	GFTFRSHWLS (서열번호: 4)	RSHWLS (서열번호: 190)
HCDR2	NINYDGSSTYYADSVKG (서열번호: 179)	NYDGSS (서열번호: 183)	INYDGSST (서열번호: 185)	NINYDGSSTY (서열번호: 189)	WVSNINYDGSSTY (서열번호: 191)
HCDR3	DTYLHFDY (서열번호: 26)	DTYLHFDY (서열번호: 26)	ARDTYLHFDY (서열번호: 186)	DTYLHFDY (서열번호: 26)	ARDTYLHFD (서열번호: 192)
LCDR1	TGTSSDVGDINDVS (서열번호: 37))	TGTSSDVGDINDVS (서열번호: 37)	SSDVGDIND (서열번호: 187)	TGTSSDVGDINDVS (서열번호: 37)	VGDINDVSWY (서열번호: 193)
LCDR2	DVNNRPS (서열번호: 180)	DVNNRPS (서열번호: 180)	DV (서열번호: 188)	DVNNRPS (서열번호: 180)	LMIYDVNNRP (서열번호: 194)
LCDR3	QSYAGSYLSEV (서열번호: 181)	QSYAGSYLSEV (서열번호: 181)	QSYAGSYLSEV (서열번호: 181)	QSYAGSYLSEV (서열번호: 181)	QSYAGSYLSE (서열번호: 59)

[0115]

[0116] 일 실시양태에서, 세트루수맙 CDR은 Kabat에 의해 기술된다. 따라서, 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 (a) 서열번호: 178의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1; (b) 서열번호: 179의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2; (c) 서열번호: 26의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3; (d) 서열번호: 37의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1; (e) 서열번호: 180의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2; 및 (f) 서열번호: 181의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3을 포함한다.

[0117] 또 다른 실시양태에서, 세트루수맙 CDR은 Chothia에 의해 기술된다. 따라서, 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 (a) 서열번호: 182의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1; (b) 서열번호: 183의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2; (c) 서열번호: 26의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3; (d) 서열번호: 37의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1; (e) 서열번호: 180의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2; 및 (f) 서열번호: 181의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3을 포함한다.

[0118] 또 다른 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체의 세트루수맙 CDR은 Kabat 및 Chothia 둘 모두에 의해 정의된 바와 같은 CDR을 포괄하는 것으로 정의된다. 따라서, 각각의 CDR 서열은 Kabat 및 Chothia-정의된 CDR 중에서 가장 N-말단 잔기로부터 Kabat 및 Chothia-정의된 CDR 중에서 가장 C-말단 잔기까지의 서열에 걸쳐 있다. 따라서, 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 (a) 서열번호: 4의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1; (b) 서열번호: 179의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2; (c) 서열번호: 26의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3; (d) 서열번호: 37의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1; (e) 서열번호: 180의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2; 및 (f) 서열번호: 181의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3을 포함한다.

[0119] 일 실시양태에서, 세트루수맙 CDR은 IMGT에 의해 기술된다. 따라서, 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 (a) 서열번호: 184의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1; (b) 서열번호: 185의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2; (c) 서열번호: 186의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3; (d) 서열번호: 187의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1; (e) 서열번호: 188의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2; 및 (f) 서열번호: 181의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3을 포함한다.

[0120] 일 실시양태에서, 세트루수맙 CDR은 AbM에 의해 기술된다. 따라서, 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 (a) 서열번호: 4의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1; (b) 서열번호: 189의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2; (c) 서열번호: 26의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3; (d) 서열번호: 37의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1; (e) 서열번호: 180의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2; 및 (f) 서열번호: 181의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3을 포함한다.

[0121] 일 실시양태에서, 세트루수맙 CDR은 Contact에 의해 기술된다. 따라서, 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 (a) 서열번호: 190의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1; (b) 서열번호: 191의 아미노산 서열을 갖는 HCDR2; (c) 서열번호: 192의 아미노산 서열을 갖는 HCDR3; (d) 서열번호: 193의 아미노산 서열을 갖는 LCDR1; (e) 서열번호: 194의 아미노산 서열을 갖는 LCDR2; 및 (f) 서열번호: 59의 아미노산 서열을 갖는 LCDR3을 포함한다.

[0122] 특정 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 70의 아미노산 서열에 대해 적어도 95 퍼센트 동일성을 갖는 VH 폴리펩티드 아미노산 서열을 포함한다.

[0123] 특정 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 81의 아미노산 서열에 대해 적어도 95 퍼센트 동일성을 갖는 VL 폴리펩티드 아미노산 서열을 포함한다.

[0124] 특정 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 70의 아미노산 서열에 대해 적어도 95 퍼센트 동일성을

갖는 VH 폴리펩티드 아미노산 서열 및 서열번호: 81의 아미노산 서열에 대해 적어도 95 퍼센트 동일성을 갖는 VL 폴리펩티드 아미노산 서열을 포함한다.

[0125] 특정 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 70의 VH 폴리펩티드 아미노산 서열 및 서열번호: 81의 VL 폴리펩티드 아미노산 서열을 포함한다.

[0126] 특정 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 114(MAWVWTLPFLMAAAQSVQAQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHWLSWVRQAPGKGLEWVSNINYDGSSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDTYLHFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK) 또는 서열번호: 172의 중쇄 폴리펩티드 아미노산 서열 및 서열번호: 125(MSVLTQVLALLLLWLTGTRCDIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGDINDVSWYQQHPGKAPKLMIYDVNNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCQSYAGSYLSEVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS) 또는 서열번호: 173의 경쇄 폴리펩티드 아미노산 서열을 포함한다.

[0127] 일 실시양태에서, 본 발명의 항-스클레로스틴 항체는 모노클로날 항-스클레로스틴 항체이다. 일 실시양태에서, 본 발명의 항-스클레로스틴 항체는 인간 또는 인간화된 모노클로날 항-스클레로스틴 항체이다. 대안적으로, 항체는 예를 들어 키메라 항체일 수 있다.

[0128] 바람직한 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 항체 세트루수맙이며, 이는 인간 항-스클레로스틴 모노클로날 항체이다. 세트루수맙의 VH 및 VL 서열은 서열번호: 70의 VH 폴리펩티드 아미노산 서열 및 서열번호: 81의 VL 폴리펩티드 아미노산 서열을 포함한다. 세트루수맙의 중쇄 및 경쇄 서열은 서열번호: 172의 중쇄 폴리펩티드 아미노산 서열 및 서열번호: 173의 경쇄 폴리펩티드 아미노산 서열을 포함한다.

[0129] 세트루수맙 VH의 서열(서열번호: 70):

[0130] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHWLSWVRQAPGKGLEWVSNINYDGSSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDTYLHFDYWGQGTLVTVSS

[0131] 세트루수맙 VL의 서열(서열번호: 81):

[0132] DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGDINDVSWYQQHPGKAPKLMIYDVNNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCQSYAGSYLSEVFGGGTKLTVL

[0133] 세트루수맙 H-사슬의 서열(서열번호: 172):

[0134] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHWLSWVRQAPGKGLEWVSNINYDGSSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDTYLHFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0135] 세트루수맙 L-사슬의 서열(서열번호: 173):

[0136] DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGDINDVSWYQQHPGKAPKLMIYDVNNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCQSYAGSYLSEVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0137] 관련 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 70의 VH 폴리펩티드 아미노산 서열 및 서열번호: 195의 VL 폴리펩티드 아미노산 서열(DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGDINDVSWYQQHPGKAPKLMIYDVNNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCQSYAGSYLSEVFGGGTKLTVLGQ)을 포함한다. 서열번호: 81의 VL 폴리펩티드 아미노산 서열은 Kabat 시스템에 따라 기술된다. 195의 VL 폴리펩티드 아미노산 서열은 Kabat에 따른 서열을 포괄하는 VL 도메인의 대안적인 기술이지만, 또한 추가의 2개의 아미노산을 포함한다.

[0138] 본 발명에서 사용되는 항-스클레로스틴 항체, 예컨대 세트루수맙의 추가적인 특징은 WO2009/047356에 기재되어 있으며, 개시내용, 논의 및 데이터는 본원에 참조로 통합된다. 단지 예로서, 항체는 다음의 기능적 특성 중 적

어도 하나를 나타낼 수 있다: 항체는 세포 기반 wnt 신호전달 검정에서 스클레로스틴의 억제 효과를 차단하고, 항체는 세포 기반 미네랄화 검정에서 스클레로스틴의 억제 효과를 차단하고, 항체는 Smad1 인산화 검정에서 스클레로스틴의 억제 효과를 차단하고, 항체는 LRP-6에 대한 스클레로스틴의 결합을 억제하고, 항체는 골 형성 및 질량 및 밀도를 증가시킨다. 상기 언급된 바와 같이, 이들 특성은 WO2009/047356에 상세히 기재되어 있다.

[0139] 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 (a) 서열번호: 198에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90 퍼센트 서열 동일성을 갖는 VH 폴리펩티드 서열; 및/또는 (b) 서열번호: 199에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90 퍼센트 서열 동일성을 갖는 VL 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 198에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 폴리펩티드 서열 및 서열번호: 199에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항클레로스틴 항체는 서열번호: 196에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90 퍼센트 서열 동일성을 갖는 중쇄(HC) 폴리펩티드 서열 및/또는 서열번호: 197에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90 퍼센트 서열 동일성을 갖는 경쇄(LC) 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 196에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HC 폴리펩티드 서열 및 서열번호: 197에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LC 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0140] 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 (a) 서열번호: 202에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90 퍼센트 서열 동일성을 갖는 VH 폴리펩티드 서열; 및/또는 (b) 서열번호: 203에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90 퍼센트 서열 동일성을 갖는 VL 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 202에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 폴리펩티드 서열 및 서열번호: 203에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항클레로스틴 항체는 서열번호: 200에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90 퍼센트 서열 동일성을 갖는 중쇄(HC) 폴리펩티드 서열 및/또는 서열번호: 201에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90 퍼센트 서열 동일성을 갖는 경쇄(LC) 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 200에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HC 폴리펩티드 서열 및 서열번호: 201에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LC 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0141] 다양한 항-스클레로스틴 항체 폴리펩티드 서열은 하기에 제시되어 있다:

[0142] HC 폴리펩티드 서열:
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNMHWVRQAPGQGLEWMGEINPNSGGAGYNQKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARLGYD
DIYDDWYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTY
TCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS
VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호: 196)

[0143] LC 폴리펩티드 서열:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGDTLPYTFGGGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC(서열번호: 197)

[0144] VH 폴리펩티드 서열:
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNMHWVRQAPGQGLEWMGEINPNSGGAGYNQKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARLGYD
DIYDDWYFDVWGQGTTVTVSS(서열번호: 198)

[0145] VL 폴리펩티드 서열:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGDTLPYTFGGGT
KVEIKRTV(서열번호: 199)

[0146] HC 폴리펩티드 서열:
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGFPIKDTFQHWVRQAPGKGLEWMGWSDPEIGDTEYASKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGDTT
YKFDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD
HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL
TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG(서열번호: 200)

[0147] LC 폴리펩티드 서열:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVHTAVAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRWTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSDYPWTFGGGT

KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC(서열번호: 201)

[0148] VH 폴리펩티드 서열: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGFPIKDTFQHWVRQAPGKGLEWMGWSDPEIGDTEYASKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGDTT YKFDFWGQGTTVTVSS(서열번호: 202)

[0149] VL 폴리펩티드 서열: DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVHTAVAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRWTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSDYPWTFGGGT KVEIKRTV(서열번호: 203)

[0150] 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 (a) 서열번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (b) 서열번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; (c) 서열번호: 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (d) 서열번호: 37에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (e) 서열번호: 48에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 (f) 서열번호: 59에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다.

[0151] 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 (a) 서열번호: 178에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (b) 서열번호: 179에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; (c) 서열번호: 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (d) 서열번호: 37에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (e) 서열번호: 180에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 (f) 서열번호: 181에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다.

[0152] 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 (a) 서열번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (b) 서열번호: 179에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; (c) 서열번호: 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (d) 서열번호: 37에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (e) 서열번호: 180에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 (f) 서열번호: 181에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다.

[0153] 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 미국 특허 번호 7,879,322, 8,246,953, 8,486,661, 8,003,108, 7,592,429, 8,017,120, 또는 10,449,250; 국제 특허 출원 번호 WO2018/115879A1, WO2018/115880A1, WO2013/019954A1, WO2008/115732A2, 또는 WO2015/087187A1; 또는 미국 특허 출원 공보 번호 20110044978A1에 기재된 것 중 하나이며; 이는 그 전문이 본원에 참조로 통합된다.

[0154] 일부 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 세트루수맙, 로모소주맙, 및 블로소주맙으로부터 선택된다.

[0155] "세포 기반 wnt 신호전달 검정에서 스클레로스틴의 억제 효과를 차단하는" 항체와 관련하여, 이는 세포-기반 슈퍼 탑 플래시(STF) 검정에서 스클레로스틴의 존재 하에서 1 mM, 100 nM, 20 nM, 10 nM 미만 또는 그 이하의 IC50으로 wnt 유도성 신호전달을 회복시키는 항체를 지칭하는 것으로 의도된다. WO2009/047356은 상기 wnt STF 검정을 기재하고 있다.

[0156] "세포 기반 미네랄화 검정에서 스클레로스틴의 억제 효과를 차단하는" 항체와 관련하여, 이는 세포-기반 검정에서 스클레로스틴의 존재 하에서 1 mM, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM 미만 또는 그 이하의 IC50으로 BMP2 유도성 미네랄화를 회복시키는 항체를 지칭하는 것으로 의도된다.

[0157] "Smad1 인산화 검정에서 스클레로스틴의 억제 효과를 차단하는" 항체와 관련하여, 이는 세포-기반 검정에서 스클레로스틴의 존재 하에서 1 mM, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM 미만 또는 그 이하의 IC50으로 BMP6 유도성 Smad1 인산화를 회복시키는 항체를 지칭하는 것으로 의도된다.

[0158] "LRP-6에 대한 스클레로스틴의 결합을 억제하는" 항체와 관련하여, 이는 1 mM, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 5 nM, 3 nM, 1 nM 이하의 IC50으로 LRP-6에 대한 스클레로스틴의 결합을 억제하는 항체를 지칭하는 것으로 의도된다.

[0159] "골 형성 및 질량 및 밀도를 증가시키는" 항체와 관련하여, 이는 100 μg/kg의 hPTH를 사용하는 일일 간헐적 치료와 같이 PTH의 높은 동화작용 용량을 사용하는 일일 간헐적 치료 수준에서 골 형성, 질량 및 밀도에 도달할 수 있는 항체를 지칭하는 것으로 의도된다.

[0160] 일 실시양태에서, 본 발명의 항-스클레로스틴 항체는 골 형성을 증가시키고/시키거나 골 흡수를 감소시킨다.

[0161] 일 측면에서, 본 발명은 인간 환자에서 골-관련 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 인간 환자에게 치료적

유효량의 항-스클레로스틴 항체를 적어도 연속 13개월의 기간 동안 매달 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체는 서열번호: 70의 VH 서열의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 도메인을 포함하는 VH, 및 서열번호: 81의 VL 서열의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 도메인을 포함하는 VL을 포함하는 항-스클레로스틴 항체를 교차-차단한다.

[0162] 또 다른 측면에서, 본 발명은 골-관련 질환의 치료에 사용하기 위한 항-스클레로스틴 항체를 제공하며, 여기서 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체는 적어도 연속 13개월의 기간 동안 매달 투여되고, 여기서 항체는 서열번호: 70의 VH 서열의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 도메인을 포함하는 VH, 및 서열번호: 81의 VL 서열의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 도메인을 포함하는 VL을 포함하는 항-스클레로스틴 항체를 교차-차단한다.

[0163] 또 다른 측면에서, 본 발명은 골-관련 질환의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 항-스클레로스틴 항체의 용도를 제공하며, 여기서 치료는 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체를 적어도 연속 13개월의 기간 동안 매달 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체는 서열번호: 70의 VH 서열의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 도메인을 포함하는 VH, 및 서열번호: 81의 VL 서열의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 도메인을 포함하는 VL을 포함하는 항-스클레로스틴 항체를 교차-차단한다.

[0164] 일 실시양태에서, 본 발명에 따라 사용되는 항-스클레로스틴 항체는 10^{-11} M 이하의 친화성(Biacore에 의해 측정됨)으로 스클레로스틴에 결합하고, 서열번호: 70의 VH 서열의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 도메인을 포함하는 VH, 및 서열번호: 81의 VL 서열의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 도메인을 포함하는 VL을 포함하는 항-스클레로스틴 항체를 교차-차단한다.

[0165] 본 발명에 따르면, 본 발명에 따른 교차-차단 항체 또는 다른 결합제는, 항체 또는 결합제의 조합(혼합물)의 기록된 결합이 조합된 2개의 항체 또는 결합제의 80% 내지 0.1%(예를 들어, 80% 내지 4%)의 최대 이론적 결합, 구체적으로 75% 내지 0.1%(예를 들어, 75% 내지 4%)의 최대 이론적 결합, 및 보다 구체적으로 70% 내지 0.1%(예를 들어, 70% 내지 4%), 및 보다 구체적으로 65% 내지 0.1%(예를 들어, 65% 내지 4%)의 최대 이론적 결합(상기 정의된 바와 같음)이 되도록 하기 기재된 Biacore 교차-차단 검정에서 스클레로스틴에 결합한다.

[0166] 다음은 일반적으로 항체 또는 다른 결합제가 본 발명에 따른 항체를 교차-차단하는지 또는 교차-차단할 수 있는지 여부를 결정하기 위한 적합한 Biacore 검정을 기재한다. 검정은 본원에 기재된 스클레로스틴 결합 항체 중 임의의 것과 함께 사용될 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0167] Biacore 기계(예를 들어, Biacore 3000)는 제조업체의 권장 사항에 따라 작동된다.

[0168] 스클레로스틴은 예를 들어, CM5 Biacore 칩에, 일상적으로 사용되는 아민 커플링 화학, 예를 들어, EDC-NHS 아민 커플링에 의해 커플링되어, 스클레로스틴-코팅된 표면을 생성할 수 있다. 측정가능한 수준의 결합을 수득하기 위해, 전형적으로 200-800개의 스클레로스틴 공명 단위를 칩에 커플링시킬 수 있다(이 양은 측정가능한 수준의 결합을 제공하고, 이와 동시에 사용되는 테스트 시약의 농도에 의해 쉽게 포화될 수 있음).

[0169] 스클레로스틴을 Biacore 칩에 부착하는 대안적인 방식은 스클레로스틴의 "태그된" 버전, 예를 들어 N-말단 또는 C-말단 His-태그된 스클레로스틴을 사용하는 것이다. 이 형식에서, 항-His 항체는 Biacore 칩에 커플링된 다음 His-태그된 스클레로스틴이 칩 표면을 통과하여 항-His 항체에 의해 포획된다.

[0170] 서로를 교차-차단하는 능력에 대해 평가될 2개의 항체는 테스트 혼합물을 생성하기 위해 적합한 완충액에서 결합 부위의 화학량론적 양, 예를 들어 1 대 1 몰비로 혼합된다. 사용되는 완충액은 전형적으로 단백질 화학에서 일반적으로 사용되는 완충액, 예컨대, 예를 들어, PBS(136 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 10 mM Na_2HPO_4, 1.76 mM KH_2PO_4, pH 7.4)이다. 결합 부위-기준으로 농도를 계산할 때, 항체의 분자량은 항체의 총 분자량을 해당 항체 상의 표적(즉, 스클레로스틴) 결합 부위의 수로 나눈 것으로 가정된다.

[0171] 테스트 혼합물 중 각 항체의 농도는 Biacore 칩 상에 결합된 스클레로스틴 분자 상의 해당 항체에 대한 결합 부위의 포화를 보장하기에 충분히 높아야 한다. 혼합물 중 항체는 동일한 몰 농도(결합 기준)에 있고, 해당 농도는 전형적으로 1.0 mM 내지 1.5 mM(결합 부위 기준)일 것이다.

[0172] 별도의 항체가 스스로 함유된 별도의 용액 또한 제조한다. 이들 별도의 용액에 사용되는 완충액은 테스트 혼합물에 사용된 것과 동일한 완충액 및 동일한 농도여야 한다.

[0173] 테스트 혼합물을 스클레로스틴-코팅된 Biacore 칩 위로 통과시키고, 결합을 기록한다. 그 후, 결합된 항체는 칩을 예를 들어 산, 예컨대 30 mM HCl로 약 1분 동안 처리함으로써 제거된다. 칩에 결합된 스클레로스틴 분자가 손상되지 않는 것이 중요하다. 그런 다음, 제1 항체 단독의 용액을 스클레로스틴-코팅된 표면 위로 통과시키고,

결합을 기록한다. 그 후, 칩은 예를 들어 상기 언급된 산 처리 방식에 의해 칩-결합된 스클레로스틴을 손상시키지 않고 결합된 항체 모두를 제거하도록 처리된다. 그런 다음, 제2 항체의 용액만을 스클레로스틴-코팅된 표면 및 기록된 결합량을 통과시킨다.

[0174] 최대 이론적 결합은 각 항체의 스클레로스틴에 대한 결합의 합으로 별도로 정의할 수 있다. 그런 다음, 이는 측정된 항체 혼합물의 실제 결합과 비교된다. 실제 결합이 이론적 결합보다 낮으면 두 항체는 서로 교차-차단한다.

[0175] 용액 상 항-스클레로스틴 항체가 용액 상 항-스클레로스틴 항체(즉, 양성 대조군 웰)의 부재 하에 수득된 스클레로스틴 검출 신호와 비교하여 60% 내지 100%, 구체적으로 70% 내지 100%, 및 보다 구체적으로 80% 내지 100%의 스클레로스틴 검출 신호(즉, 코팅된 항체에 의해 결합된 스클레로스틴의 양)의 감소를 유발할 수 있는 경우, 항체는 하기에 기재된 바와 같은 ELISA 검정에서 교차-차단으로서 정의된다.

[0176] 항-스클레로스틴 항체 또는 또 다른 스클레로스틴 결합제의 교차-차단은 또한 ELISA 검정을 사용하여 검출될 수 있다. ELISA-검정의 일반적인 원리는 항-스클레로스틴 항체를 ELISA 플레이트의 웰 상에 코팅하는 것을 수반한다. 그런 다음, 과량의 제2, 잠재적으로 교차-차단성인 항-스클레로스틴 항체를 용액 중에 첨가한다(즉, ELISA 플레이트에 결합되지 않음). 그런 다음, 제한된 양의 스클레로스틴을 웰에 첨가한다.

[0177] 웰 상에 코팅된 항체 및 용액 중 항체는 제한된 수의 스클레로스틴 분자의 결합을 위해 경쟁할 것이다. 그런 다음, 플레이트를 세척하여, 코팅된 항체에 결합하지 않은 스클레로스틴을 제거하고, 또한 제2 용액 상 항체뿐만 아니라 제2 용액 상 항체와 스클레로스틴 사이에 형성된 임의의 복합체를 제거한다. 그런 다음, 결합된 스클레로스틴의 양을 적절한 스클레로스틴 검출 시약을 사용하여 측정한다. 코팅된 항체를 교차-차단할 수 있는 용액 중 항체는 코팅된 항체가 제2 용액 상 항체의 부재 하에 결합할 수 있는 스클레로스틴 분자의 수에 비해 코팅된 항체가 결합할 수 있는 스클레로스틴 분자의 수의 감소를 유발할 수 있을 것이다.

[0178] 이 검정은 Ab-X 및 Ab-Y라고 칭해지는 2개의 항체에 대해 하기에서 보다 자세히 기재된다. Ab-X가 고정된 항체로 선택되는 경우, 이는 ELISA 플레이트의 웰 상에 코팅되고, 그 후 플레이트는 후속적으로 첨가되는 시약의 비-특이적 결합을 최소화하기 위해 적합한 차단 용액으로 차단된다. 그런 다음, 웰당 Ab-Y 스클레로스틴 결합 부위의 몰이 ELISA 플레이트의 코팅 동안 웰당 사용된 Ab-X 스클레로스틴 결합 부위의 몰보다 적어도 10배 더 높도록 과량의 Ab-Y를 ELISA 플레이트에 첨가한다. 그런 다음, 웰당 첨가된 스클레로스틴의 몰이 각 웰을 코팅하는 데 사용된 Ab-X 스클레로스틴 결합 부위의 몰보다 적어도 25배 더 낮도록 스클레로스틴을 첨가한다. 적합한 인큐베이션 기간 후에, ELISA 플레이트를 세척하고, 스클레로스틴 검출 시약을 첨가하여 코팅된 항-스클레로스틴 항체(이 경우, Ab-X)에 의해 특이적으로 결합된 스클레로스틴의 양을 측정한다. 검정을 위한 배경 신호는 코팅된 항체(이 경우 Ab-X), 제2 용액 상 항체(이 경우, Ab-Y), 스클레로스틴 완충액 단독(즉, 스클레로스틴 없음) 및 스클레로스틴 검출 시약을 갖는 웰에서 수득된 신호로서 정의된다. 검정에 대한 양성 대조군 신호는 코팅된 항체(이 경우, Ab-X), 제2 용액 상 항체 완충액 단독(즉, 제2 용액 상 항체 없음), 스클레로스틴 및 스클레로스틴 검출 시약을 갖는 웰에서 수득된 신호로서 정의된다. ELISA 검정은 양성 대조군 신호가 배경 신호의 적어도 6배가 되도록 하는 방식으로 실행될 필요가 있다.

[0179] 코팅 항체로서 사용할 항체 및 제2(경쟁자) 항체로서 사용할 항체의 선택으로 인한 임의의 인공물(예를 들어, 스클레로스틴에 대한 Ab-X와 Ab-Y 사이의 유의하게 상이한 친화성)을 피하기 위해, 교차-차단 검정은 2개의 포맷으로 실행될 필요가 있다: 1) 포맷 1은 Ab-X가 ELISA 플레이트 상에 코팅되는 항체이고, Ab-Y가 용액 중 경쟁자 항체이고, 2) 포맷 2는 Ab-Y가 ELISA 플레이트 상에 코팅되는 항체이고, Ab-X가 용액 중 경쟁자 항체이다.

[0180] 또 다른 측면에서, 본 발명은 인간 환자에서 골-관련 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 인간 환자에게 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체를 적어도 연속 13개월의 기간 동안 매달 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체는 서열번호: 70의 VH 서열의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 도메인을 포함하는 VH, 및 서열번호: 81의 VL 서열의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 도메인을 포함하는 VL을 포함하는 항스클레로스틴 항체와 동일한 에피토프에 결합한다.

[0181] 또 다른 측면에서, 본 발명은 골-관련 질환의 치료에 사용하기 위한 항-스클레로스틴 항체를 제공하며, 여기서 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체는 적어도 연속 13개월의 기간 동안 매달 투여되고, 여기서 항체는 서열번호: 70의 VH 서열의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 도메인을 포함하는 VH, 및 서열번호: 81의 VL 서열의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 도메인을 포함하는 VL을 포함하는 항-스클레로스틴 항체와 동일한 에피토프에 결합한다.

[0182] 또 다른 측면에서, 본 발명은 골-관련 질환의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 항-스클레로스틴 항체의 용도를

제공하며, 여기서 치료는 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체를 적어도 연속 13개월의 기간 동안 매달 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체는 서열번호: 70의 VH 서열의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 도메인을 포함하는 VH, 및 서열번호: 81의 VL 서열의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 도메인을 포함하는 VL을 포함하는 항-스클레로스틴 항체와 동일한 에피토프에 결합한다.

[0183] 일 실시양태에서, 본 발명에 따라 사용되는 항-스클레로스틴 항체는 스클레로스틴에 10^{-11} M 이하의 친화성(Biacore에 의해 측정됨)으로 결합하고, 서열번호: 70의 VH 서열의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 도메인을 포함하는 VH, 및 서열번호: 81의 VL 서열의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 도메인을 포함하는 VL을 포함하는 항-스클레로스틴 항체와 동일한 에피토프에 결합한다.

[0184] 항체의 에피토프를 결정하기 위한 표준 검정은, 예를 들어, X선 결정학, 핵 자기 공명(NMR), 질량 분석에 커플링된 수소-중수소 교환, 펩티드-기반 접근법, 또는 돌연변이유발-기반 접근법(모두 Abbott 등 "Current approaches to fine mapping of antigen-antibody interactions." Immunology vol. 142,4 (2014): 526-35, 및 이의 참조에서 논의됨)을 포함하는 당업계에 공지되어 있다.

[0185] 약제학적 조성물

[0186] 일 실시양태에서, 항-스클레로스틴 항체는 약제학적 조성물로서 제공된다. 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체로 제형화될 수 있다. 따라서, 일 측면에서, 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 항-스클레로스틴 항체 및 골-관련 질환의 치료에 사용하기 위한 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하며, 여기서 치료적 유효량의 항-스클레로스틴 항체는 적어도 연속 13개월의 기간 동안 매달 투여된다. 약제학적 조성물의 일부 실시양태에서, 항체는 서열번호: 70의 VH 서열의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 도메인을 포함하는 VH, 및 서열번호: 81의 VL 서열의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 도메인을 포함하는 VL을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 담체는 멸균 수용액을 포함한다.

[0187] 특정 실시양태

[0188] 일 실시양태에서, 본 발명은 인간 환자에서 OI를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 인간 환자에게 치료적 유효량의 150-2500 mg의 항-스클레로스틴 항체를 적어도 연속 13개월 내지 최대 18년의 기간 동안 매달 투여하는 단계를 포함한다.

[0189] 관련 실시양태에서, 본 발명은 인간 환자에서 OI를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 인간 환자에게 치료적 유효량의 150-2500 mg의 항-스클레로스틴 항체를 적어도 연속 30개월 내지 최대 18년의 기간 동안 매달 투여하는 단계를 포함한다.

[0190] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 0-17세의 인간 환자에서 OI를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 인간 환자에게 치료적 유효량의 20-40 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체를 적어도 연속 13개월 내지 최대 18년의 기간 동안 매달 투여하는 단계를 포함한다.

[0191] 관련 실시양태에서, 본 발명은 0-17세의 인간 환자에서 OI를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 인간 환자에게 치료적 유효량의 20-40 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체를 적어도 연속 30개월 내지 최대 18년의 기간 동안 매달 투여하는 단계를 포함한다.

[0192] 일 실시양태에서, 본 발명은 인간 환자에서 OI를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 인간 환자에게 치료적 유효량의 150-2500 mg의 항-스클레로스틴 항체를 적어도 연속 13개월 내지 최대 18년의 기간 동안 매달 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 70의 아미노산 서열을 갖는 VH 폴리펩티드 서열 및 서열번호: 81의 아미노산 서열을 갖는 VL 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0193] 관련 실시양태에서, 본 발명은 인간 환자에서 OI를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 인간 환자에게 치료적 유효량의 150-2500 mg의 항-스클레로스틴 항체를 적어도 연속 30개월 내지 최대 18년의 기간 동안 매달 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 70의 아미노산 서열을 갖는 VH 폴리펩티드 서열 및 서열번호: 81의 아미노산 서열을 갖는 VL 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0194] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 0-17세의 인간 환자에서 OI를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 인간 환자에게 치료적 유효량의 20-40 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체를 적어도 연속 13개월 내지 최대 18년의 기간 동안 매달 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 70의 아미노산 서열을 갖는 VH 폴리펩티드 서열 및 서열번호: 81의 아미노산 서열을 갖는 VL 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0195] 관련 실시양태에서, 본 발명은 0-17세의 인간 환자에서 OI를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 인간 환자에게 치료적 유효량의 20-40 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체를 적어도 연속 30개월 내지 최대 18년의 기간 동안 매달 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 70의 아미노산 서열을 갖는 VH 폴리펩티드 서열 및 서열번호: 81의 아미노산 서열을 갖는 VL 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0196] 일 실시양태에서, 본 발명은 인간 환자에서 OI를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 인간 환자에게 치료적 유효량의 150-2500 mg의 항-스클레로스틴 항체를 적어도 연속 13개월 내지 최대 18년의 기간 동안 매달 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 198의 아미노산 서열을 포함하는 VH 폴리펩티드 서열 및 서열번호: 199의 아미노산 서열을 포함하는 VL 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0197] 관련 실시양태에서, 본 발명은 인간 환자에서 OI를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 인간 환자에게 치료적 유효량의 150-2500 mg의 항-스클레로스틴 항체를 적어도 연속 30개월 내지 최대 18년의 기간 동안 매달 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 198의 아미노산 서열을 포함하는 VH 폴리펩티드 서열 및 서열번호: 199의 아미노산 서열을 포함하는 VL 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0198] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 0-17세의 인간 환자에서 OI를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 인간 환자에게 치료적 유효량의 20-40 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체를 적어도 연속 13개월 내지 최대 18년의 기간 동안 매달 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 198의 아미노산 서열을 포함하는 VH 폴리펩티드 서열 및 서열번호: 199의 아미노산 서열을 포함하는 VL 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0199] 관련 실시양태에서, 본 발명은 0-17세의 인간 환자에서 OI를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 인간 환자에게 치료적 유효량의 20-40 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체를 적어도 연속 30개월 내지 최대 18년의 기간 동안 매달 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 198의 아미노산 서열을 포함하는 VH 폴리펩티드 서열 및 서열번호: 199의 아미노산 서열을 포함하는 VL 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0200] 일 실시양태에서, 본 발명은 인간 환자에서 OI를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 인간 환자에게 치료적 유효량의 150-2500 mg의 항-스클레로스틴 항체를 적어도 연속 13개월 내지 최대 18년의 기간 동안 매달 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 202의 아미노산 서열을 포함하는 VH 폴리펩티드 서열 및 서열번호: 203의 아미노산 서열을 포함하는 VL 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0201] 관련 실시양태에서, 본 발명은 인간 환자에서 OI를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 인간 환자에게 치료적 유효량의 150-2500 mg의 항-스클레로스틴 항체를 적어도 연속 30개월 내지 최대 18년의 기간 동안 매달 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 202의 아미노산 서열을 포함하는 VH 폴리펩티드 서열 및 서열번호: 203의 아미노산 서열을 포함하는 VL 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0202] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 0-17세의 인간 환자에서 OI를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 인간 환자에게 치료적 유효량의 20-40 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체를 적어도 연속 13개월 내지 최대 18년의 기간 동안 매달 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 202의 아미노산 서열을 포함하는 VH 폴리펩티드 서열 및 서열번호: 203의 아미노산 서열을 포함하는 VL 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0203] 관련 실시양태에서, 본 발명은 0-17세의 인간 환자에서 OI를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 인간 환자에게 치료적 유효량의 20-40 mg/kg의 항-스클레로스틴 항체를 적어도 연속 30개월 내지 최대 18년의 기간 동안 매달 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항-스클레로스틴 항체는 서열번호: 202의 아미노산 서열을 포함하는 VH 폴리펩티드 서열 및 서열번호: 203의 아미노산 서열을 포함하는 VL 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0204] **본 발명을 수행하기 위한 모드**

[0205] 실시예 1

[0206] 본 실시예는 유형 I, III 또는 IV 골형성 부전증(OI) 진단을 받고 지난 5년 동안 골절된 COL1A1/COL1A2 돌연변이가 확인된 성인 60명을 대상으로 12-개월, 무작위, 이중-맹검, 2b상 임상 연구를 기재하였다. 환자는 12개월의 기간 동안 매달 8 mg/kg 또는 20 mg/kg 용량의 세트루수맙을 받았다. 세트루수맙을 주입에 의해 정맥내로 투여하였다. 본 연구는 DXA에 의해 측정된 바와 같이, 요추에서 면적 골밀도(BMD)에 대해 6 및 12개월차에 기준선으로부터 백분율 변화를 측정하였다. 골형성의 바이오마커인 프로콜라겐 I N-말단 프로펩티드(PINP) 및 골흡수의 바이오마커인 C-말단 텔로펩티드(CTX-1)를 또한 1, 3, 6, 9, 및 12개월차에 측정하였다.

[0207] 세트루수맙 치료군에 무작위 배정된 60명의 환자 중 29명은 8 mg/kg을 매월 투여하여 치료받았고, 31명은 20 mg/kg을 매월 투여하여 치료받았다. 이들 환자의 기준선 환자 특징(표 2) 및 병력(표 3)은 치료군 전반에 걸쳐

유사하였다.

[0208] **표 2: 치료군별 기준선 환자 특징**

	세트루수맙 8 mg/kg (n=29)	세트루수맙 20 mg/kg (n=31)
나이, 연령, 평균(SD)	40.4 (14.3)	40.6 (13.7)
성별, 남성 / 여성	9 / 20	14 / 17
OI 유형, 유형 I 대 유형 III/IV	18 / 11	18 / 13
신장, cm, 평균(SD)	150.6 (22.0)	150.4 (17.4)
중량, kg, 평균(SD) [최소, 최대]	65.1 (20.6) [19.9, 120.7]	63.2 (18.9) [37.4, 109.5]
BMI, kg/m^2, 평균(SD)	28.3 (5.0)	28.31 (10.5)
인종, n(%)		
백인	27 (93.1)	29 (93.5)
흑인	1 (3.4)	2 (6.5)

[0209]

[0210] **표 3: 치료군별 기준선 병력**

	세트루수맙 8 mg/kg (n=29)	세트루수맙 20 mg/kg (n=31)
이전 비스포스포네이트 사용, n(%)	2 (6.9)	6 (19.4)
지난 5년 내 골절, n (%)	29 (100)	31 (100)
병력/신체 보조기구 이력, n(%)	28 (96.6)	28 (90.3)
신체 보조기구 이력, n(%)	7 (24.1)	13 (41.9)
보행기	3 (10.3)	8 (25.8)
휠체어	3 (10.3)	5 (16.1)
보청기	1 (3.4)	2 (6.5)
보조기	1 (3.4)	1 (3.2)
교정 렌즈	0	1 (3.2)
병력, n (%)		
심혈관 장애	11 (37.9)	11 (35.5)
호흡기 장애	6 (20.7)	9 (29.0)
신경 장애	6 (20.7)	13 (41.9)
DXA T-스코어(요추), 평균(SD)	−2.3 (1.1)	−2.6 (1.4)
DXA T-스코어(고관절), 평균(SD)	-1.5 (1.1)	-1.6 (1.2)
DXA T-스코어(대퇴골 경부), 평균(SD)	-1.7 (0.9)	-1.7 (1.1)

[0211]

[0212] ***결과***

[0213] 연구를 위한 골 대사 바이오마커의 검정 결과는 도 2a 및 도 2b에 나타나 있다. 결과는 세트루수맙 요법을 사용한 골전환의 혈청 바이오마커에서 기준선으로부터의 용량-의존적 개선을 보여준다. 놀랍게도, 바이오마커 둘 모두는 첫번째 달에 피크 반응을 보였고, 그 후 반응이 약화되고 요법을 시작한 6 내지 9개월 이내에 바이오마커 수준이 기준선 수준과 유의하게 상이하지 않은 수준으로 돌아왔다.

[0214] 골 형성 바이오마커(P1NP)의 수준은 매월 20 mg/kg의 세트루수맙 요법의 첫 6개월 동안 및 매월 8 mg/kg의 요법 첫번째 달 동안 기준선 수준보다 통계적으로 유의하게 높았다(도 2a). 통계적 유의성을 공변량으로 기준선 값, 치료군 및 OI 유형을 갖는 ANCOVA 모델을 사용하여 테스트하였다(**p<0.01; ***p<0.001). 세트루수맙의 두 용량 모두에서, P1NP 수준은 첫번째 달에 피크에 달한 다음 요법 후 11개월 동안 감소하였다.

[0215] 골 흡수 마커(CTX-1)의 수준은 매월 20 mg/kg의 세트루수맙 요법의 첫 3개월 동안, 및 매월 8 mg/kg의 요법 첫 번째 달 동안 기준선 수준보다 유의하게 낮았다(도 2b). 통계적 유의성을 공변량으로 기준선 값, 치료군 및 OI 유형을 갖는 ANCOVA 모델을 사용하여 테스트하였다(**p<0.01; ***p<0.001). 세트루수맙의 두 용량 모두에서 CTX-1 수준은 첫번째 달에 가장 낮았고 이후 요법 후 11개월 동안 다시 증가하였다.

[0216] 대조적으로, 도 3은 기준선 초과의 요추 BMD의 개선이 세트루수맙 요법으로 계속되었음을 보여준다. 매월 20 mg/kg의 세트루수맙을 투여받은 군에서, 요추 BMD(DXA에 의해 측정됨)는 6개월 후 약 4%, 및 12개월 후 8.5% 증가하였다. 유사하게, 매월 8 mg/kg 세트루수맙을 투여받은 군에서, 요추 BMD (DXA에 의해 측정됨)는 6개월 후 약 4.7%, 및 12개월 후 6.8% 증가하였다. 이들 증가는 공변량으로 기준선 값, 치료군 및 OI 유형을 갖는 ANCOVA 모델을 기반으로 한 기준선과 비교하여 통계적으로 유의하였다(*** p<0.001). 따라서 BMD의 유사한 증가를 요법 초기에 바이오마커 약독화에도 불구하고 매월 세트루수맙 요법의 첫 6개월및 두 번째 6개월 동안 관찰하였다.

[0217] 또한, 본 연구는 항-스클레로스틴 항체가 성인 OI 환자에서 안전하고 내약성이 우수하다는 것을 보여주었다. 치료 기간 동안 군 전반에 걸쳐 심각한 치료 관련 이상사례(treatment emergent adverse event; TEAE)이 거의 나타나지 않았다. 이상사례(AE)로 인한 중단은 호중구 감소증 및 두통 2건뿐이었다. 환자의 안전을 위협하는 혈액학, 임상적 화학, 소변 검사, ECG 또는 활력징후 데이터에 임상적으로 유의한 이상은 없었다.

[0218] 임상 연구 결과에 따르면, 세트루수맙은 바이오마커가 장기간 사용 시 세트루수맙의 약화 효과를 보이는 것처럼 보임에도 불구하고 OI 환자에서 지속적인 BMD 증가를 제공하였다. 놀랍게도, 이들 결과는 바이오마커에 의해 분석된 반응이 BMD에 대한 효과와 구별된다는 것을 보여준다. BMD에서 관찰된 개선은 지속적으로 이루어졌으며, 치료의 첫 6개월과 두 번째 6개월 동안 비슷한 증가를 달성하였다. 대조적으로, 바이오마커에서 시간적 변화가 관찰되었으며, 바이오마커 반응은 세트루수맙 요법 첫번째 달에 피크에 달했으며, 이후 요법을 계속했음에도 빠르게 약화되었다. 따라서 이들 결과는 세트루수맙이 요법 초기에 골전환 바이오마커 수준에서 관찰된 반응이 약화되었음에도 불구하고 장기간 사용으로 임상적으로 관련된 효과, 증가된 BMD를 계속 가지고 있음을 보여준다. 이들 놀라운 결과는 세트루수맙이 장기 (또는 만성) 요법에 사용될 수 있고, 세트루수맙 요법에 휴약 기간이 필요하지 않다는 결론으로 이어졌다.

[0219] 실시예 2

[0220] 세트루수맙 요법 12개월 후, 세트루수맙을 중단하고 24개월까지 BMD를 모니터링하였다. 환자의 서브세트는 12개월차 및/또는 18개월차에 졸레드론산 요법("임의의 ZOL")을 투여받았고, 또 다른 서브세트는 세트루수맙 중단 후 졸레드론산 요법("ZOL 없음")을 투여받지 않았다. 요추 BMD(도 4a), 고관절 BMD(도 4b), 요골 총 용적 BMD (도 4c), 및 경골 총 용적 BMD(도 4d)를 1년의 기간에 걸쳐 평가하였다. 세트루수맙 요법에 대한 BMD의 초기 증가는 세트루수맙 요법 중단 후 1년의 기간에 걸쳐 감소하였다. BMD의 더 큰 손실은 말초 골격에서 관찰된 반면, 척추 및 고관절에서 보다 중등도의 BMD 손실을 관찰하였다. 졸레드론산(ZOL)의 투여는 척추 및 고관절에서 BMD 손실을 예방하였지만 원위 요골 및 경골에서는 그렇지 않았다.

[0221] 골전환 마커 P1NP 및 CTx를 세트루수맙(20 mg/kg)을 사용한 12-개월 치료 과정 및 18개월차까지 치료 후(세트루수맙 치료 후 총 6개월 동안) 환자의 혈청에서 평가하였다. 환자는 의사의 권고에 따라 졸레드론산을 투여받거나 전혀 투여받지 않았다. 졸레드론산(ZOL) 치료에 관계없이 환자에서 혈청 P1NP(골 형성을 나타냄)가 감소하였다(도 5a). 반면, 졸레드론산을 투여받지 않은 환자에서는 혈청 CTx(골 흡수를 나타냄)가 증가하였다.

[0222] 초기 12-개월 투약 기간 이후의 추적 관찰 기간에서도 환자에 대한 이상 사례 평가를 실시하였다. 추적 관찰 기간의 안전성 결과는 예상된 결과와 일치했으며, 골절 비율은 다양하지만 초기 12-개월 치료 기간 동안의 골절 비율을 유의하게 초과하지 않았다. 전체 2-년의 연구 기간 동안 중대한 심혈관 이상사례는 없었다.

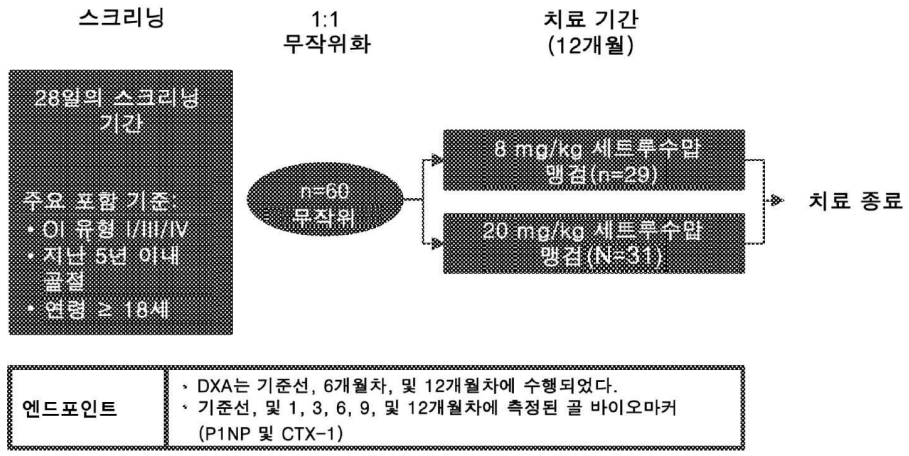
[0223] 이들 결과는 세트루수맙 요법으로 인한 BMD 증가가 골전환 바이오마커(실시예 1)에 의해 제안된 감소 후에 우수하게 지속될 뿐만 아니라 졸레드론산 단독과 같은 항흡수 요법이 세트루수맙으로부터의 초기 증가를 유지하기에 부적절하다는 것을 보여준다. 또한, 세트루수맙 치료 과정 중에도 세트루수맙 치료를 사용한 골전환 바이오마커에서 볼 수 있는 초기 피크 및 밸리(valley)는 점진적으로 진행되지만, 이후 세트루수맙이 중단되면 정상 유지 수준에서 기준선으로부터 벗어나 급격한 변화로 전환된다. P1NP(골 형성)의 경우, 세트루수맙을 중단하면 졸레드론산 처리와 관계없이 감소한다. CTx(골 흡수)의 경우, 세트루수맙을 중단하면 급격하게 증가한다. 따라서, 세트루수맙 요법 중단 후 BMD 손실 및 골전환 바이오마커의 변화는 12개월 후 지속적인 치료의 필요성을 뒷받침한다.

[0224] 본원에 인용된 모든 특허, 공개된 출원 및 참고문헌의 교시는 모든 목적을 위해 그 전문이 참조로서 통합된다.

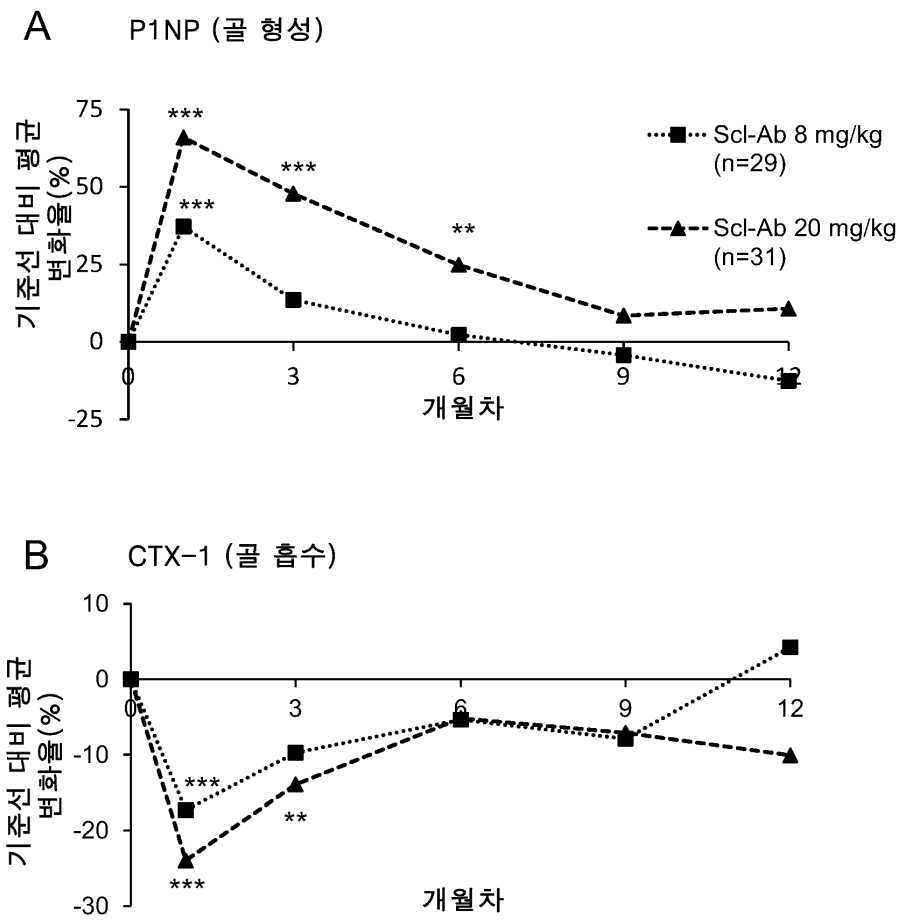
본원에 열거된 특허 및 공개 문헌은 당업계의 기술을 기재한다. 인용된 참고문헌과 본 명세서가 상충하는 임의의 경우, 본 명세서가 조정하여야 한다. 본 출원의 실시양태를 기재할 때, 명확하게 하기 위해 구체적인 용어가 활용된다. 그러나, 본 발명은 그렇게 선택된 구체적인 용어로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 본 명세서 중의 어느 것도 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 간주되지 않아야 한다. 제시된 모든 예는 대표적인 것이고, 비-제한적인 것이다. 상기 기재된 실시양태는 본 발명으로부터 벗어남 없이, 상기 교시 내용에 비추어 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 변형 또는 변경될 수 있다. 그러므로, 청구범위 및 그의 등가물의 범주 내에서 본 발명은 구체적으로 기재된 것과 다르게 실행될 수 있다는 것을 이해하여야 한다.

도면

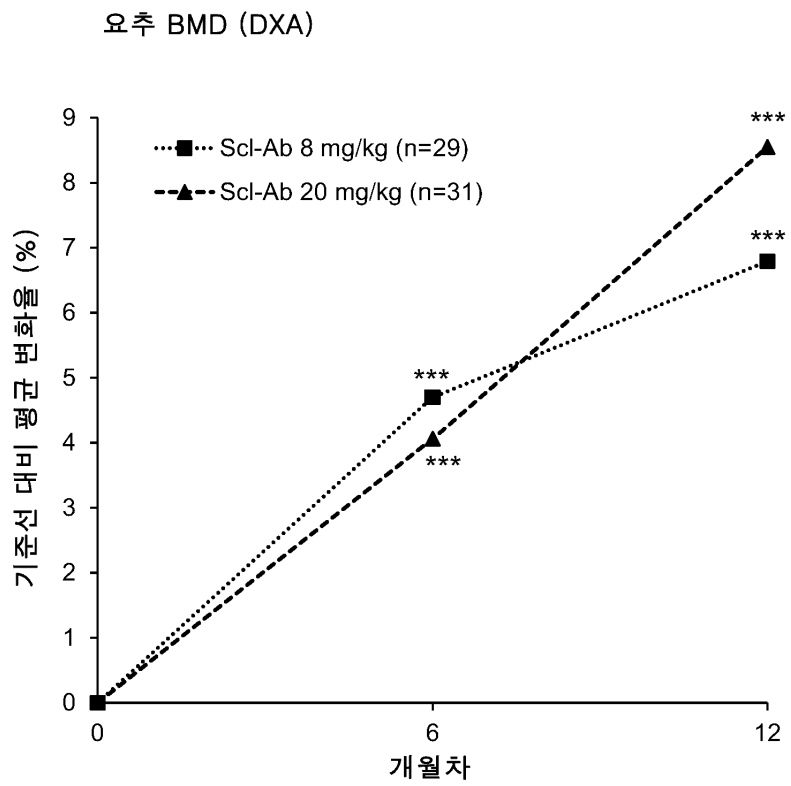
도면1



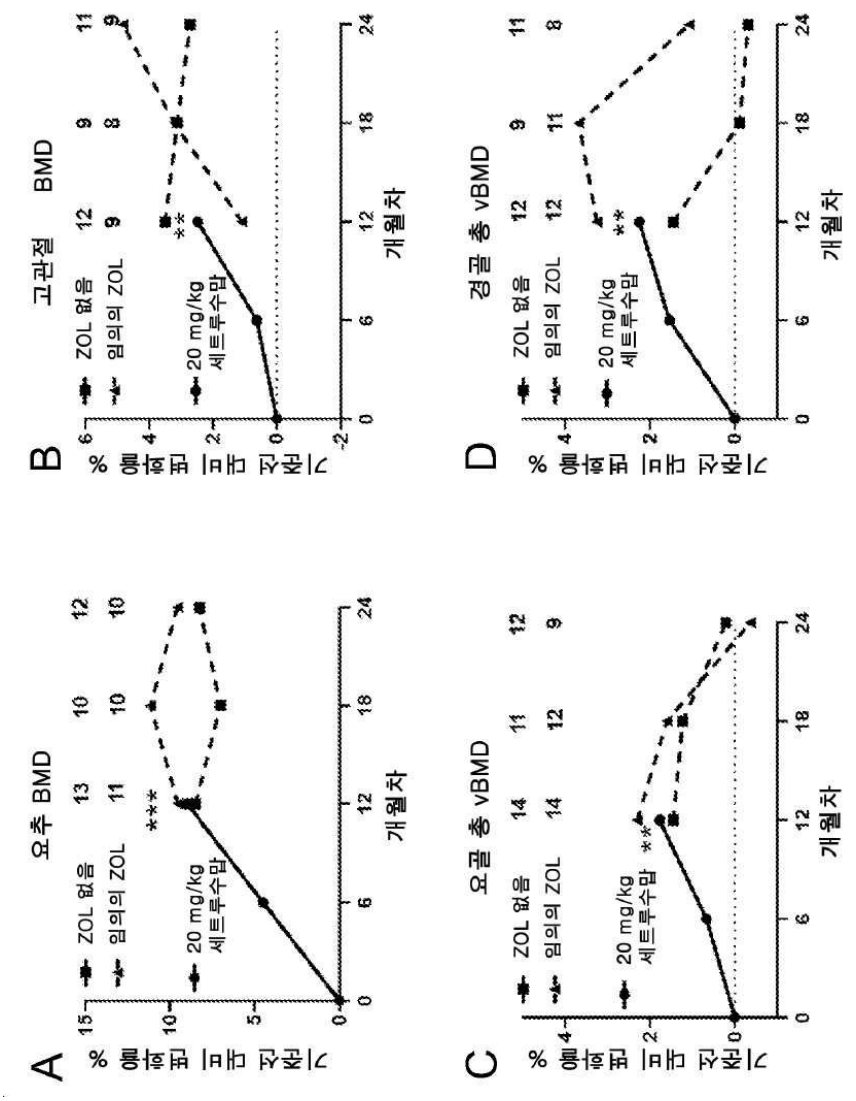
도면2


A
P1NP (골 형성)
기준선 대비 평균 변화율(%)
75
50
25
0
-25
0
3
6
9
12
개월차
***
***
***
**
Scl-Ab 8 mg/kg (n=29)
Scl-Ab 20 mg/kg (n=31)
B
CTX-1 (골 흡수)
기준선 대비 평균 변화율(%)
10
0
-10
-20
-30
0
3
6
9
12
개월차
***
**
***

도면3

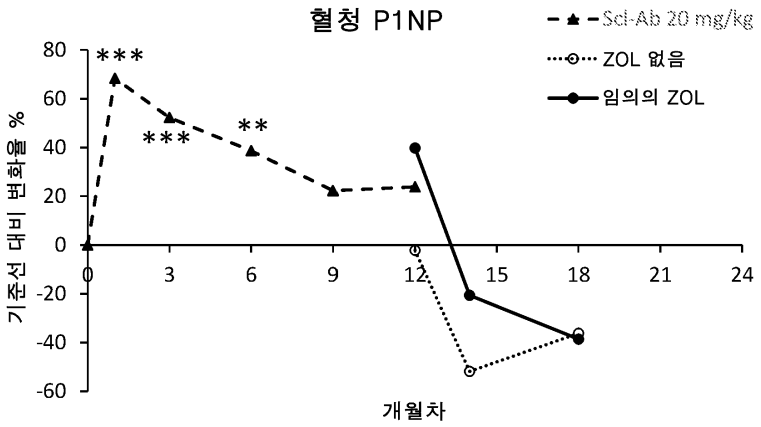

요추 BMD (DXA)
Scl-Ab 8 mg/kg (n=29)
Scl-Ab 20 mg/kg (n=31)
기준선 대비 평균 변화율 (%)
개월차
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
0
6
12
***
***
***
***

도면4

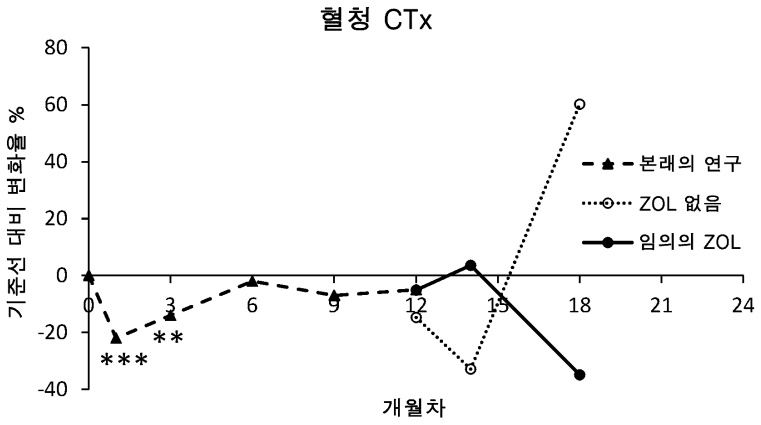

A
요추 BMD
ZOL 없음 13 10 10 12
임의의 ZOL 11 10 10 10
20 mg/kg 세트루수맙
***
기준선 대비 변화율 %
개월차
B
고관절 BMD
ZOL 없음 12 9 9 11
임의의 ZOL 9 8 8 9
20 mg/kg 세트루수맙
**
기준선 대비 변화율 %
개월차
C
요골 총 vBMD
ZOL 없음 14 11 12 12
임의의 ZOL 14 12 12 9
20 mg/kg 세트루수맙
**
기준선 대비 변화율 %
개월차
D
경골 총 vBMD
ZOL 없음 12 9 11 11
임의의 ZOL 12 11 11 8
20 mg/kg 세트루수맙
**
기준선 대비 변화율 %
개월차

도면5

A


혈청 P1NP
Sci-Ab 20 mg/kg
ZOL 없음
임의의 ZOL
기준선 대비 변화율 %
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
0
3
6
9
12
15
18
21
24
***
***
**
개월차

B


혈청 CTx
본래의 연구
ZOL 없음
임의의 ZOL
기준선 대비 변화율 %
80
60
40
20
0
-20
-40
0
3
6
9
12
15
18
21
24
***
**
개월차

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.