



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0165267
(43) 공개일자 2022년12월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2896 (2013.01)
A61P 31/04 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7038692
(22) 출원일자(국제) 2021년04월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년11월03일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2021/052793
(87) 국제공개번호 WO 2021/199006
국제공개일자 2021년10월07일
(30) 우선권주장
202041014994 2020년04월04일 인도(IN)
CU-2020-0027 2020년04월17일 쿠바(CU)

(71) 출원인
바이오콘 리미티드
인도 방갈로어 피.오. 560100 일렉트로닉 시티
제20 케이엠 호수르 로드
센트로 데 인뮤놀러지아 모레콜러
쿠바, 라 하바나 11600, 플라야. 아타베이, 칼레
216 이에스큐. 에이 15
(72) 발명자
나일, 프라딕
인도, 방갈로어 560076, 칼나타카, 오프 반넬가파
로오드, 아이크야 아파트, 303
카시미로, 호세 엔리께 몬테로
미국, 캘리포니아 92008, 칼즈배드, 205호, 휘트
먼 웨이 5166
(뒤틀면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 하나

전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 **항-CD6 항체 조성물 및 COVID-19를 포함하는 코로나 바이러스의 부정적인 영향의 치료 및 감소 방법**

(57) 요약

본 발명은 코로나바이러스 또는 박테리아 제제 및 특히 COVID-19 및 이의 변이체의 효과를 치료하기 위한 CD6의 도메인 1에 특이적으로 결합하는 항-CD6 항체의 용도를 제공한다. 본 발명의 항-CD6 항체는 사이토카인의 높은 발현 수준과 같은 과민성 면역 반응을 감소시킴으로써 치료 활성을 나타낸다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 37/02 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/56 (2013.01)

(72) 발명자

마쭌다쇼, 키란

인도, 방갈로어 560099, 칼나타카, 후스쿠르 빌리지 로드, 굴리만갈라, 글렌모어, 58

부가니, 우샤

인도, 방갈로어 560068, 칼나타카, 예레나할리, 에스엔엔 라 세레니티 베걸 코파 메인 로오드 디3-507

아탈리, 샌디프 닐칸스

인도, 방갈로어 560035, 칼나타카, 위프로 게이트, 살자풀 로오드 오피피, 살라르푸리아 세노리타, 이-1902

라마크리산, 메탈코드 수바라만

인도, 방갈로어 560035, 칼나타카, 살자풀 로오드, 드라이브 레이아웃, 4 메인 8 크로스 레인보우 288

크롬벳 라모스, 타니아

쿠바, 라 하바나 10800, 보예로스, 알타하바나, 엔트레 5a 와이 100 칼레 비 넘버. 8302

레온 몬존, 칼렛

쿠바, 라 하바나 17100, 라 리사, 프라가, 이/ 320 와이 322 칼레 31 32009

라모스 수자르트, 마이라

쿠바, 라 하바나 11600, 플라야, 플로레스, 이/ 1 라 이 5타 에디프 비1 아프토 12 칼레 184

명세서

청구범위

청구항 1

사이토카인 폭풍 또는 사이토카인 방출 증후군을 야기하는 감염성 질환을 치료하기 위한 CD6의 도메인 1에 특이적으로 결합하는 비-고갈성(non-depleting) 항-CD6 항체의 용도에 있어서, 상기 비-고갈성 항-CD6 항체는 서열번호 1 및 2의 아미노산을 포함하거나 또는 상기 비-고갈성 항-CD6 항체는 CD6의 도메인 1에 특이적으로 결합하고 서열번호 1 및 2에 대해 98% 동일성을 가지는 것인, 용도.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 감염성 질환이 하기를 포함하는 군으로부터 선택된 병원체에 의해 유발되는 것인 비-고갈성 항-CD6 단클론 항체의 용도: 거대세포바이러스, 코로나바이러스, 엡스타인-바 바이러스, A군 연쇄상구균, 조류 인플루엔자 바이러스, 인플루엔자 바이러스, 천연두 바이러스, 뎅기열 바이러스, 페럼구균.

청구항 3

제1항에 있어서, 사이토카인 폭풍 또는 사이토카인 방출 증후군을 야기하는 코로나바이러스에 의해 유발된 감염성 질환의 치료를 위한 CD6의 도메인 1에 특이적으로 결합하는 비-고갈성 항-CD6 항체의 용도.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 코로나바이러스가 SARS, MERS-CoV 또는 COVID-19 코로나바이러스 및 이들의 변이체인 것인, 용도.

청구항 5

제1항에 있어서, A군 연쇄상구균 및 페럼구균으로부터 선택된 세균에 의해 유발되는 감염성 질환의 치료를 위한 CD6의 도메인 1에 특이적으로 결합하는 비-고갈성 항-CD6 항체의 용도.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 CD6의 도메인 1에 특이적으로 결합하고 서열번호 1 및 2에 대해 98% 서열 동일성을 가지는 비-고갈성 항-CD6 항체는 서열번호 1 및 서열번호 3을 포함하는 것인, 용도.

청구항 7

COVID-19 및 이의 변이체를 치료하기 위한 CD6의 도메인 1에 특이적으로 결합하는 항-CD6 항체의 용도에 있어서, 상기 항-CD6 항체는 사이토카인의 발현을 감소시키고 서열번호 4 및 5의 아미노산 또는 CD6의 도메인 1에 특이적으로 결합하고 서열번호 4 및 5에 대해 98% 서열 동일성을 가지는 것인, 용도.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 CD6의 도메인 1에 특이적으로 결합하고 서열번호 4 및 5에 대해 98% 동일성을 가지는 항-CD6 항체가 서열번호 4 및 서열번호 6을 포함하는 것인, 용도.

청구항 9

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD6 항체는 체중의 0.5 mg/kg 내지 체중의 10 mg/kg 사이의 유효량인 것인, 용도.

청구항 10

서열번호 4 및 5로 제시되는 아미노산 서열 또는 서열번호 4 및 6을 포함하는 이에 98% 이상 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 치료적으로 유효량의 항-CD6 항체로 치료하는 것을 포함하는 코로나바이러스 감염 대상을 치료하는 방법에 있어서, 상기 항-CD6 항체는 사이토카인 폭풍 동안 형성된 사이토카인의 높은 발현 수준

을 감소시키는 것인, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 코로나바이러스는 SARS, MERS-CoV 또는 COVID-19 코로나바이러스인 것인, 방법.

청구항 12

서열번호 4 및 5로서 제시되는 아미노산 서열 또는 서열번호 4 및 6을 포함하는 이에 98% 이상 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 치료적으로 유효량의 항-CD6 항체로 치료하는 것을 포함하는 세균 감염 대상체를 치료하는 방법에 있어서, 상기 항-CD6 항체는 사이토카인 폭풍 동안 형성된 사이토카인의 높은 발현 수준을 감소시키는 것인, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 감염성 질환이 A군 연쇄상구균 및 폐렴구균을 포함하는 군으로부터 선택된 병원체에 의해 유발되는 것인 세균-감염 치료 방법.

청구항 14

제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD6 항체의 치료적으로 유효량이 체중의 0.5 mg/kg 내지 체중의 10 mg/kg 인 것인, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 항-CD6 항체가 대상체에 2회 이상 투여되며, 2회의 연속 투여 사이에 경과된 시간이 24 내지 96 시간인, 방법.

청구항 16

서열번호 4 및 서열번호 5 또는 6을 포함하는 항-CD6 항체를 치료적으로 유효량 포함하고 역전사효소(RT)억제제, 단백질분해효소 억제제, 융합 억제제, 사이토소브, IL6 수용체 길항제 또는 JAK 억제제로부터 선택되는 하나 이상의 활성제를 추가로 포함하는 인간 환자에서 COVID-19 감염의 세포 변성 파괴 효과를 완화하기 위한 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 항-CD6 항체의 치료적으로 유효량이 체중의 0.5 mg/kg 내지 체중의 10 mg/kg 사이인 것인, 조성물.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 항-CD6 항체가 대상체에 2회 이상 투여되며, 2회의 연속 투여 사이에 경과된 시간이 24 내지 96 시간 사이인 것인, 조성물.

청구항 19

COVID-19 및 이의 변이체에 대한 대상체의 치료를 위한 키트에 있어서, 상기 키트는 서열번호 4 및 5로 구성되거나 이에 98% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열로서 서열번호 4 및 6으로 구성되는 항-CD6 항체의 치료적으로 유효량을 포함하는 것인, 키트.

청구항 20

포유동물에서 코로나바이러스 또는 A군 연쇄상구균 및 폐렴구균과 같은 박테리아 감염에 의해 나타나는 사이토카인 폭풍의 치료 또는 예방용 약제 제조에 있어서의 항-CD6 항체의 용도에 있어서, 상기 항-CD6 항체는 서열번호 4 및 서열번호 5 또는 6의 아미노산의 서열을 포함하는 것인, 용도.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 코로나바이러스가 SARS, MERS-CoV 또는 COVID-19 코로나바이러스인 것인, 용도.

청구항 22

서열번호 4 및 6으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 항-CD6 항체의 치료적으로 유효량으로 치료하는 것을 포함하는 코로나바이러스-감염 대상체의 치료 방법에 있어서, C-반응성 단백질 및 페리틴의 농도는 초기 치료 후 48시간 이내에 감소하는 것인, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD6 항체가 인간화 IgG1 단클론 항체인 용도 또는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 항-CD6 항체가 이톨리주맙인 용도 또는 방법.

발명의 설명

기술분야

- [0001] 1. 관련출원
- [0002] 본 출원은 2020년 4월 4일자로 출원된 인도 임시 특허 출원 번호 202041014994호; 및 2020년 4월 17일자로 출원된 쿠바 임시 특허 출원 번호 2020-0027호의 우선권을 주장하며, 이는 그 전체가 참고로 여기에 포함된다.
- [0003] 2. 기술분야
- [0004] 본 발명은 박테리아 및 바이러스 특히 코로나바이러스와 같은 감염원으로 인한 부정적 영향을 치료 및 감소하기 위한 비-고갈성(non-depleting) 항-CD6 항체를 포함하는 항-CD6 항체, 사용 방법 및 조성물에 관한 것으로, 여기서 상기 부정적 영향은 사이토카인 폭풍 또는 사이토카인 방출 증후군을 유발하는 것을 포함한다.

배경 기술

- [0005] 마지막 팬데믹(1918) 이후 100여 년이 더 지난 오늘날 세계는 국제바이러스분류위원회(ICTV)가 '중증급성호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)'라 명명하였고 이로 인한 질병은 COVID-19라 불리는 RNA 바이러스로 인한 또 다른 팬데믹의 한 가운데 있다. 상기 바이러스는 코로나바이러스 패밀리에 속하며 오늘 현재 모든 대륙에 퍼져있는 바 오랜기간 동안 머무를 것으로 예상된다.
- [0006] 오늘 날 전 세계 1억 1500만 명이 넘는 사람들이 전 세계적으로 바이러스에 감염되었다. 비록, 많은 사람들이 회복되었지만, 확인된 사례의 약 15%가 중증 단계로 진행되며, 65세 이상의 환자는 중증 단계로 진행할 가능성이 더 높다. 치사율은 전 세계 데이터에서 약 3%이다.
- [0007] 상기 바이러스는 주로 감염된 환자의 호흡기 비말이 다른 사람의 코, 구강 또는 눈에 침투하여 전염된다. 감염된 환자에서 증상이 나타나기까지 약 2~14일이 소요되며 평균 5일이다. 세가지 코로나바이러스(중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스(SARS-CoV), 중동 호흡기 증후군 코로나 바이러스(MERS-CoV) 및 SARS-CoV-2)는 호흡기 비말을 통해 전염되며 하기도(lower respiratory tract)에서 복제되고 폐렴을 유발할 수 있다.
- [0008] 세계보건기구(WHO)는 사례의 거의 80%가 경증 내지 중등도 감염 (기침 및 발열로 분류되지만 입원이 필요하지 않음)을 앓고 13.8%는 중증 그리고 6.1%가 위독한 질병을 앓는다고 보고하였다. 감염의 평균 잠복기는 증상 시작 전 약 4-5일이며, 증상을 보이는 환자의 97.5%는 11.5일 이내에 증상이 나타난다. 입원 시, COVID-19 환자는 발열, 마른 기침과 때때로 호흡곤란을 나타낸다. SARS-CoV-2 바이러스 부하는 증상 시작 후 5-6일 이내에 피크에 도달하고 심한 사례의 경우 감염은 증상 발병 약 8-9일 후에 급성호흡곤란증후군(ARDS)으로 진행된다.
- [0009] 최근 데이터는 인간 병원성 코로나바이러스(중증급성호흡기증후군 코로나바이러스 [SARS-CoV] 및 SARSCoV-2(COVID-19))는 폐 (타입 II, 폐포 세포), 장, 신장 및 혈관의 상피 세포에 발현된 안지오텐신-전환 효소 2(ACE2)를 통해 표적 세포에 결합한다고 제안했다. ACE2의 발현은 ACE 억제제 및 안지오텐신 II 유형-I 수용체 차단제 (ARB)로 치료되는 제 1형 또는 제 2형 당뇨병 및 고혈압 환자에서 주로 증가된다. 이는 일반적으로 이러한 동반 질환과 관련된 65세 이상의 환자가 이 질병에 더 취약한 이유를 설명할 수 있다. 이 환자들은 발열, 기침, 피로, 숨가쁨, 근육통, 미각 및/또는 후각 상실을 포함하는 경미하고 감기와 유사한 증상과 같은 2002-2003년 SARS(중증 급성 호흡기 증상) 발병과 유사한 증상을 나타낸다. SARS-CoV-2 감염은 IL-6, 섬유아세포 성장인자(FGF), 과립대식세포 집락자극인자(GM-CSF), 종양괴사인자 및 혈관 내피 성장인자를 포함하는 높은 수준의 사

이토카인을 포함하는 일부 환자에서 전염증성 반응을 유발한다. IL-6 수준은 사망률 증가와 직접적인 상관관계가 있고 림프구 수와 반비례적인 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌으며, 이는 사이토카인 방출 증후군이 적응 면역 반응을 방해할 수 있음을 시사한다 (Li, et al. "Coronavirus infections and immune responses" J 322 Med Virol. 2020 Apr; 92(4):42 4 -32).

[0010] 일단 폐가 감염되면, 바이러스는 RNA 중합효소를 사용하여 폐포 세포 내에서 복제하고 세포 기구(cellular machinery)를 사용하여 상기 RNA를 단백질로 번역한다. 마지막으로, 많은 바이러스 입자가 생성 및 방출된다. 이는 재감염을 유발하고 상기 바이러스는 또 다른 사람에게 전염될 수 있다.

[0011] 이 새로운 바이러스가 유발하는 COVID19 감염에 대한 표준 치료 옵션은 없다. 그러나, 수 많은 약물들이 상기 바이러스 감염 경로를 기반으로 조합되고 있다. 개발 중이거나 현재 시험 중인 기타 약물은 백신 및 단클론 항체 요법에 중점을 둔 여러 회사가 포함된다. 로슈의 Actemra (항 IL6)는 COVID에 대한 임상 시험 중이며, 이 약물은 자가면역 질환에서 이 적응증으로 용도를 변경하고 있다. 사노피의 Kevzara 역시 IL6를 차단하는 항체이고 임상 시험 중에 있다. 리제네론은 ACE2 수용체와의 상호작용을 예방하기 위해 바이러스 스파이크 단백질에 대한 항체를 개발하고 있다. 다케다는 수동면역을 위해 반응한 환자로부터 고면역글로불린을 개발하고 있다. CytoSorb 치료는 중환자의 과도한 수준의 염증 매개체를 효과적으로 감소시킬 수 있는 체외 혈액 정화 절차를 기반으로 한다.

[0012] COVID19의 부정적인 영향을 치료하기 위한 새롭고 더 효과적인 치료제의 필요성이 계속 증가하고 있으며, 그것은 특히 신중 및 재출현 감염성 질병 및 병원체를 표적으로 한다. 따라서, COVID-19 및 이의 변이체의 부정적인 영향을 감소시키기 위한 새롭고 효과적인 치료법을 제공할 필요가 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본 발명은 코로나바이러스 및 특히 신중 코로나바이러스(COVID-19) 및 이의 변이체의 영향을 치료 및 감소시키기 위해 CD6의 도메인 1에 특이적으로 결합하는 비-고갈성 항-CD6 항체를 포함하는 항-CD6 항체의 용도를 제공한다. 특히, 본 발명의 항-CD6 항체는 사이토카인의 높은 발현 수준과 같은 과민성 면역 반응을 감소시킴으로써 치료 활성을 나타낸다.

[0014] 본 발명은 세균 감염원 및 특히 A군 연쇄상구균 및 폐렴구균의 영향을 치료 및 감소시키기 위해 CD6의 도메인 1에 특이적으로 결합하는 비-고갈성 항-CD6 항체를 포함하는 항 CD6 항체의 용도를 제공한다. 특히, 본 발명의 항-CD6 항체는 사이토카인의 높은 발현 수준과 같은 과민성 면역 반응을 감소시킴으로써 치료 활성을 나타낸다.

[0015] 축적된 증거는 중증 COVID-19를 앓고 있는 일부 환자들이 사이토카인 폭풍 증후군을 경험하고 있다는 것을 암시한다. 사이토카인은 감염과 싸우고 암을 예방하기 위해 존재하는 염증성 면역 단백질이지만 너무 많으면 면역 체계가 마비될 수 있다. 신체 자체의 킬러 면역 세포가 그렇게 증가하면 장기 부전과 사망으로 이어질 수 있다. 현재, 급성호흡관증후군(ARDS)으로 인한 호흡 부전은 COVID-19 환자의 주요 사망 원인이다. 따라서, 본 발명은 인터루킨 IL-1, IL-6 및 IL-2와 인터페론-감마를 포함할 수 있는 염증성 사이토카인 단백질을 감소시키고 COVID-19 및 이의 변이체로 인한 과염증의 합병증이 있는 환자를 치료하기 위한 새로운 접근법을 제공한다.

[0016] 일 측면에서, 본 발명은 또한 본 발명에 따른 서열번호 1 (중쇄 가변영역) 및 2 (경쇄 가변영역)에 제시된 아미노산 서열 또는 이의 98% 이상 동일성을 갖는 아미노산 서열로 서열번호 1 (중쇄 가변영역) 및 3 (경쇄 가변영역)을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 항-CD6 항체의 치료적으로 유효량으로서의 치료를 포함하는 코로나바이러스 감염 세포 또는 유기체 치료 방법을 제공한다.

[0017] 또 다른 측면에서, 본 발명은 또한 본 발명에 따른 서열번호 4 (중쇄) 및 5 (경쇄)에 제시된 아미노산 서열 또는 이의 적어도 98% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 구성하는 치료적으로 유효한 양의 항-CD6 항체를 이용한 치료를 포함하는 코로나바이러스 감염 세포 또는 유기체 치료 방법을 제공한다. 서열번호 4 및 6을 포함하거나 구성하는 항-CD6 항체가 본 발명에 포함된다.

[0018] 항체는 체중의 약 0.5 mg/kg 내지 체중의 약 8 mg/kg 사이 범위의 투여량으로 정맥 주사로 환자에게 투여된다. 1 mg/kg 내지 6 mg/kg 사이 투여량이 바람직하다. 상기 항체는 바람직하게 최대 5개 용량까지 환자에게 적어도 2회 투여된다. 2회 연속 투여 사이에 경과된 시간은 24시간 내지 96시간이 될 것이다. 바람직한 투여 일정은 72 시간 간격으로 2회 내지 3회 투여하는 것이다.

- [0019] 다른 측면에서, 본 발명은 앞서 언급한 환자에게 본 발명에 따른 서열번호 1 (중쇄 가변영역) 및 서열번호 2 (경쇄 가변영역) 또는 서열번호 3 (경쇄 가변영역)을 포함하는 항-CD6 항체의 치료적 유효량을 앞서 언급한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 인간 환자에서 COVID-19 감염 및 이의 변이체의 세포변성 파괴 효과를 완화시키는 방법을 제공한다.
- [0020] 또 다른 측면에서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체로 본 발명에 따른 서열번호 4 (중쇄) 및 5 또는 6 (경쇄)의 아미노산 서열 번호를 포함하는 항-CD6 항체의 치료적 유효량을 포함하는 치료 조성물을 제공한다.
- [0021] 게다가, 하나 이상의 활성제의 사용이 더 나은 치료 조성물을 제공할 수 있고, 이는 서로 다른 약제가 서로 다른 기전에 의해 작용할 때 특히 사실이기 때문에, 이 발명은 또한 본 발명에 따른 서열번호 4 (중쇄) 및 서열번호 5 또는 6 (경쇄)을 포함하는 항-CD6 항체 치료 조성물과 함께 하나 이상의 또 다른 항바이러스제, 예컨대 역전사효소(RT) 억제제 - 바이러스 수명 주기 동안 중요한 단계를 방해하고 바이러스가 스스로 복제하지 못하도록 함; 뉴클레오사이드 유사체 - 치명적인 돌연변이 유발로 인한 코로나바이러스 복제를 억제하는 뉴클레오사이드 유사체; 단백질 분해 효소 억제제 - 바이러스가 감염성 바이러스 입자를 만드는데 사용하는 단백질을 방해함; 융합 억제제 - 바이러스가 신체 세포에 들어가는 것을 차단함; 인터그레이즈 억제제 - 자체 복제에 필요한 효소를 차단할 수 있음; 다중 약물 조합 - 2개 이상의 서로 다른 유형의 약물을 하나로 결합함, 및/또는 약동학적 증강제, 뿐만 아니라 예를 들어 인터페론 (α , β 또는 γ), 인터루킨-2 및 과립구 집락 자극 인자 ("GM-CSF") 등을 포함하는 생물학적 반응 조절제를 포함한다.
- [0022] 본 발명의 조합 조성물은 고용량의 특징인 항바이러스 활성 수준을 유지하는 반면 저용량의 활성 항바이러스제로 구성될 수 있다. 그 결과, 전형적으로 항바이러스제의 투여와 관련된 세포독성은 본 발명의 조합 조성물의 투여에 의해 최소화된다. 따라서, 조합 조성물은 허용가능한 수준의 세포독성을 유지하면서 일반적으로 요구되는 것보다 더 큰 수준의 항바이러스 활성을 달성하기 위해 본 발명의 항-CD6 항체와 조합된 감소된 투여량의 항바이러스 제제로 구성될 수 있다.
- [0023] 또 다른 측면에서, 본 발명은 인터루킨의 발현 증가에 의해 야기되는 면역반응을 조절함으로써 대상체 (예를 들어, 척추동물, 예컨대 인간)를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명에 따른 서열번호 4 및 5 또는 이의 98% 동일성을 갖는 서열로 서열번호 4 및 6을 포함하는 항체를 포함하는 항-CD6 항체의 치료적으로 유효량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다.
- [0024] 계속해서 추가의 측면에서, 본 발명은 COVID-19 및 이의 변이체에 대해 대상체를 치료하기 위한 키트를 제공하며, 상기 키트는 본 발명에 따른 서열번호 4 (중쇄) 및 5 (경쇄)의 아미노산 서열을 포함하거나 또는 구성되거나 이에 98% 동일성을 갖는 아미노산 서열로 서열번호 4 (중쇄) 및 6 (경쇄)을 포함하거나 또는 구성되는 항-CD6 항체의 치료적으로 유효량을 포함한다.
- [0025] 추가의 측면에서, 본 발명은 항-CD6 항체를 포함하는 약제의 제조를 제공하며, 여기서 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 본 발명의 서열번호 1 및 2의 아미노산 서열 또는 이에 98% 이상 동일성을 갖는 서열번호 1 및 3의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0026] 다른 측면에서, 본 발명은 코로나바이러스, SARS 및 MERS-CoV 치료를 위한, 보다 구체적으로 포유동물 또는 인간을 대상으로 하는 COVID-19 코로나바이러스의 감염의 치료를 위하여 본 발명에 따른 서열번호 4 (중쇄) 및 서열번호 5 또는 서열번호 6 (경쇄)의 서열을 포함하거나 이로 이루어진 항-CD6 항체의 용도를 제공한다.
- [0027] 또 다른 측면은 24 내지 96시간 간격을 두고 2명분의 용량을 2회 이상 최대 5회 용량까지 약 체중의 0.5 mg/Kg 내지 체중의 8 mg/Kg 범위의 용량으로 항-CD6 단클론 항체를 정맥 내 투여하는 것을 포함하는 치료를 필요로 하는 대상체에 사용되는 치료 방법을 제공한다
- [0028] 본 발명의 이러한 이점 및 특징은 다음의 바람직한 실시예의 상세한 설명에서 보다 완전하게 설명될 것이다.

과제의 해결 수단

- [0029] COVID-19 및 이의 변이체는 폐에서 예컨대 IL-2, IL-6, IL-7, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, 및 TNF α 증가와 같은 사이토카인 폭풍을 자극할 수 있는 것으로 알려져 있으며, 이는 사망을 유발할 수 있는 부종, 공기 교환 기능장애, 급성 호흡곤란 증후군, 급성 심장 손상 및 2차 감염이 뒤따른다.
- [0030] 사이토카인 폭풍 및 사이토카인 방출 증후군이라는 용어는 전염증성 사이토카인의 과도하고 통제되지 않는 방출인 악화된 면역 반응을 지칭하는데 사용된다. 사이토카인은 림프계 세포, 염증 세포 및 조혈모 세포 사이의 복

잡한 상호작용을 매개함으로써 작용하는 저분자량 단백질 그룹이다. 그것들은 매우 다양한 기능을 가지고 있지만 몇가지 뚜렷한 범주로 분류될 수 있다: 면역계 세포의 분화 및 성숙, 면역계 세포 간의 커뮤니케이션 및 직접적 효과 기능. 사이토카인은 선천성 또는 후천성 면역반응 동안 생성된다. 이들은 세포막의 특정 수용체에 결합하여 기능을 발휘하고, 표적 세포가 특정 생물학적 반응을 생성하도록 유전자 발현 패턴을 변화시키는 세포내 신호전달 캐스케이드를 개시한다.

- [0031] 사이토카인은 다양한 세포 유형, 주로 면역계 세포에 의해 생성된다. 선천성 면역계에서 사이토카인을 가장 많이 생산하는 세포 중 하나는 대식세포이지만, 적응 또는 특이적 면역계에서는 헬퍼 T 세포 또는 T CD4+ 세포가 주로 사이토카인을 생산하는 세포이다. 사이토카인 생성은 일반적으로 일시적이며, 자극제 (이것은 면역 반응을 유도하는 외부 인자이다)의 지속 기간으로 제한된다.
- [0032] 환자의 면역계는 바이러스에 대처하기 위해 활성화 된다. Th1 세포는 활성화되어 도 1에 나타난 바와 같이 IL6 및 GM-CSF 사이토카인을 방출하여 대식세포와 호중구를 폐포로 이동시킨다. 이 대식세포는 다른 전염증성 사이토카인 중에서도 IL6, TNF 알파 및 IL1을 보다 많이 방출한다. 이 사이토카인은 시상하부를 표적으로 함으로써 열을 유발하고, 또한 폐를 막음으로써 폐포 부종을 유발한다. 환자는 이 단계에서 호흡 곤란을 경험한다. 폐포 주변 혈관이 새겨 되고 혈관 투과성이 증가하는 것이 관찰된다. 체액의 손실은 순환 스트레스와 저혈압을 유발하며 이는 후에 신부전 및 결국 다기관 부전으로 이어진다.
- [0033] 지금으로서는, 이것이 매우 새로운 바이러스이므로 COVID 감염에 대한 표준 치료 옵션이 없다. 그러나, 위에서 언급한 바이러스 감염 경로를 기반으로 한 다양한 약물의 조합이 시도되고 있다. 도 2는 다양한 임상 시험에서 예상되는 작용 기전과 함께 약물을 보여준다.
- [0034] 본 발명은 앞서 언급한 환자에게 치료적 유효량의 항-CD6 항체를 투여하는 것을 포함하는 SARS-CoV2에 감염된 환자의 이환율을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 특정 실시예에서, 항-CD6 항체는 단클론 항체이다. 일부 실시예에서, 항-CD6 항체는 인간화 단클론 항체인 이톨리주맙이다. 일부 실시예에서, 항-CD6 항체는 Fab 또는 단편이다. 일부 실시예에서, 환자는 박테리아 감염을 갖는다. 일부 실시예에서, SARS-CoV2에 감염된 환자는 동반이환을 갖는다. 일부 실시예에서 SARS-CoV2에 감염된 환자는 2개 이상의 동반이환을 갖는다. 일부 실시예에서 SARS-CoV2에 감염된 환자는 없음, 경증, 또는 중등도 미만의 증상을 나타낸다. 일부 실시예에서, SARS-CoV2에 감염된 환자는 중등도 증상을 나타낸다. 일부 실시예에서, SARS-CoV2에 감염된 환자는 하나 이상의 사이토카인 방출 증후군(CRS) 증상을 나타낸다. 본 발명의 경우에, 이톨리주맙은 COVID-19에 대해 양성으로 판단되고 하나 이상의 이환율을 나타내기 전에 환자에게 투여된다. 본 발명의 일부 실시예에서, 이톨리주맙은 하나 이상의 다른 치료제와 함께 환자에게 투여된다.
- [0035] 본 발명의 항체는 성숙한 말초혈액 림프구에서 우세하게 그리고 그 보다는 적지만 성숙한 B 세포에서 발현되는 당단백질인 백혈구분화항원 CD6에 결합한다. 이는 림프구의 세포 부착, 활성화, 분화 및 생존에 중요한 역할을 한다 (Alonso, R et al. (2008) Hybridoma 27(4):291-301). CD6 분자는 이의 세포의 부분에 3개의 도메인을 포함하고 (Sarrias MR et al. (2004) Crit Rev Immunol. 24:1-37) 이의 리간드인 ALCAM (Activated Leukocyte-Cell Adhesion Molecule) 분자에 대한 결합 부위는 도메인 3에 위치한다 (Bodian DL et al. (1997) Biochemistry 36: 2637-2641).
- [0036] 본 발명의 인간화 단클론 항체 이톨리주맙은 CD6의 스캐빈저 수용체 시스테인-풍부(Scavenger receptor cysteine-rich, SRCR) 도메인 1(D1)을 인식하고 결합하는데 CD6이 이의 리간드인 ALCAM에 결합하는 것을 방해하지 않으므로, 인간화 단클론 항체 이톨리주맙은 동일한 표적에 대해 사용된 다른 단클론 항체에서 보고된 면역억제 효과를 나타내지 않는다.
- [0037] 본 발명에 기재된 바와 같이 비-고갈성 항-CD6 항체를 포함하는 항-CD6 항체의 사용은 치료 받는 환자의 사이토카인 폭풍 또는 사이토카인 방출 증후군과 관련된 증상 및 징후를 신속하게 완화시킨다. 이러한 증상의 감소는 위중증 환자의 실질적인 임상 개선을 야기함으로써 중환자실(ICU) 팀이 환자를 더 잘 관리할 수 있도록 한다. 제안된 치료법의 특별한 이점은 스테로이드 또는 기타 면역억제제를 기반으로 하는 다른 기존 치료법과 달리 환자에게 면역결핍을 유발하지 않는다는 점이다. 치료를 받는 환자의 어느 정도의 면역력 유지는 집중 치료실(intensive care, ICU)에서 매우 흔한 기회감염으로 인한 응급 상황의 가능성을 감소시킨다.
- [0038] 본원에서 사용된 용어 “비-고갈성” 항-CD6 항체는 특이적으로 CD6을 표적으로 하는 항체로서, 결합 시 항체의 존세포독성(ADCC), 보체의존세포독성(CDC)를 유도하지 않거나 그렇지 않으면 CD6을 발현하는 세포의 용해 및 사멸을 촉진하지 않는다.

- [0039] 현재까지, CD6에 대한 단클론 항체의 사용, 특히 면역결핍을 일으키지 않으면서 면역 시스템의 활성화하고 사이토카인의 통제되지 않는 생산을 억제하는 이러한 항체의 능력에 대한 이전의 보고가 없다. 이톨리주맙의 사용은 사이토카인 폭풍으로부터 파생된 독성을 방지하기 위해 싸우는데 큰 가치가 있으며, 신체가 코로나바이러스로 인한 바이러스 감염과 계속해서 싸울 수 있도록 한다.
- [0040] 달리 정의되지 않는 한, 설명, 도면 및 청구항에 사용된 모든 다른 과학 및 기술 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 통상적인 의미를 갖는다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 발명의 시험을 위한 실시예에 사용될 수는 있으나, 바람직한 재료 및 방법이 본 명세서에 기재되어 있다. 본 발명을 설명하고 청구항에 있어 다음과 같은 용어가 사용될 것이다.
- [0041] 또한 본원에서 사용한 용어는 단지 특정한 실시예를 설명하기 위한 것이며, 이를 제한하려는 의도는 아닌 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서 및 첨부된 청구항에 사용된 바와 같이, 단수형 “a”, “an” 및 “the” 는 내용이 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어 “세포” 를 지칭하는 것은 둘 이상의 세포의 조합 등을 포함한다.
- [0042] 본원에서 사용되는 용어 “약” 은 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같이 특정 값에 대한 허용가능한 오차 범위 내에 있는 값을 의미하며, 이는 값을 측정 또는 결정하는 방법, 즉 측정 시스템의 한계에 부분적으로 의존한다. 예를 들어 “약” 은 기술분야의 관행에 따라, 1 또는 1 이상의 표준 편차 내에 있음을 의미할 수 있다. 또한 용어 “약” 은 문제의 양 또는 값이 지정된 값이거나 거의 같은 일부 다른 값을 나타내는데 사용된다. 상기 문구는 유사한 값이 본원에 기재된 결합 파트너, 조성물, 방법 및 용도에 따라 동등한 결과 또는 효과를 촉진한다는 것을 전하기 위한 것이다. 이런 맥락에서, “약” 은 최대 10% 이상 및/또는 이하 범위를 나타낼 수 있다. 용어 “약” 은 일부 실시예에서 특정 값이 최대 5% 이상 및 이하 범위, 예컨대 최대 2%, 최대 1%, 또는 최대 0.5% 이상 또는 이하 범위를 나타낸다.
- [0043] 본원에서 사용되는 용어 “활성”, “생물학적 활성”, “치료적 활성” 또는 “기능적 활성” 은 표준 기술에 따라 생체 내 또는 시험관 내에서 결정된 바와 같이 이톨리주맙에 의해 발휘된 활성을 의미한다.
- [0044] 여기서 사용된 용어 “항-바이러스-유효량” 은 치료, 예방, COVID-19를 포함하는 코로나바이러스 또는 코로나바이러스의 징후의 확산 지연, 타인의 감염 예방 및/또는 환자 상태의 개선을 초래하는 본 발명에 따른 이톨리주맙 화합물의 양을 의미한다.
- [0045] 본원에서 사용되는 용어 “사이토카인” 은 T 및 B 림프구에 의해 생성된 호르몬-유사 매개체 그룹 중 어느 하나를 포함하는 것을 의미한다. 대표적인 사이토카인에는 인터루킨-1(IL-1), IL2, IL3, IL4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-18, 인터페론 감마 (IFN-감마.), 종양 괴사 인자 알파 (TGF-.알파.), 및 전환 성장 인자-베타 (TGF-.베타.)를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0046] 본원에서 사용된 용어 “림프구” 는 당업계에서의 일반적인 의미를 가지는 것으로, 혈액, 림프 및 림프 조직 예를 들어, B 및 T 림프구에서 발견되는 임의의 단핵, 비-식세포 백혈구를 지칭한다.
- [0047] COVID-19 바이러스의 변이체는 바이러스의 스파이크 단백질뿐만 아니라 ORF 단백질 영역에서도 발견되는 아미노산 변화가 포함될 수 있다. 예를 들어, B.1.1.7 변이체는 주목할만한 돌연변이 N501Y를 가지고 있다. A222V, E484K, S477N 및 K417N/T를 포함하는 더 전염성 있는 또 다른 돌연변이가 발견되었다. 바이러스가 확산되고 더 많은 사람들이 감염됨에 따라 추가적인 변이체는 불가피하다.
- [0048] 본원에서 사용되는 용어 “환자” 및 “대상체” 는 상호교환 가능하게 사용되며 인간 환자를 지칭한다.
- [0049] 본원에서 사용된 용어 “치료하는” 또는 “치료” 는 증상의 발병, 합병증, 또는 질병의 생화학적 징후를 예방하거나 지연시키고, 증상을 완화시키거나 또는 질병, 상태 또는 장애 (예를 들어, 암, 전이성 암, 또는 전이성 유방암)의 추가 발달을 막거나 억제하기 위한 본 발명의 항체 조성물, 화합물 또는 제제의 투여를 포함한다. 치료는 예방적(질병의 발병을 예방 또는 지연시키거나 이의 임상적 또는 무증상 증상의 징후를 예방하기 위한) 또는 치료적 억제 또는 질병의 나타남 이후 증상의 완화 일 수 있다.
- [0050] 본원에서 사용되는 용어 “내약성 좋은” 은 치료로 인해 발생하고 치료 결정에 영향을 미칠 수 있는 건강 상태의 불리한 변화의 부재를 지칭한다.
- [0051] 본원에서 사용된 관용구 “면역 반응을 조절하는” 또는 “면역 반응의 조절” 은 본원에 정의된 바와 같이 면역 반응을 하향조절, 억제 또는 감소시키는 것을 포함한다.

[0052] 본원에서 사용된 용어 “항-CD6 항체”는 인간 CD6 (hCD6)의 SRCR 도메인 1 (D1)에 특이적으로 결합하고 CD6에 결합하는 활성화된 백혈구 세포 접착 분자 (ALCAM)를 방해하지 않는 항체이다.

[0053] 본 발명에서 사용되는 CD6 mAb (단클론 항체)는 활성제로서 그리고 정맥으로 들어가는 경로로 투여되기 위한 단클론 항체를 제형화하는데 사용되는 것과 유사한 생리학적 완충제로서 단클론 항체를 포함하는 약제학적 조성물의 일부로서 투여될 수 있다.

[0054] 표 1: 이톨리주맙의 단백질 서열

표 1

서열번호	설명	서열
1	중쇄 가변영역	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFKFSRYAMSWVRQAPGKRLIEWVATISSGGSYIYYPDSVKGRFTISRDNVKNLTYLQMSLRSSEDTAMYYCARRDYDLDFDSWGQGLTVTVSS
2	경쇄 가변영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASRDIRSylTWYQQKPGKAPKTLIYYATSLADGVPSRFSGSGSGQDYSLTISLESDDTATYYCLQHGESPFITLGSGLKLEIKRA
3	경쇄 가변영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASRDIRSylTWYQQKPGKAPKTLIYYATSLADGVPSRFSGSGSGQDYSLTISLESDDTATYYCLQHGESPFITLGSGLKLEIKRA
4	중쇄	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFKFSRYAMSWVRQAPGKRLIEWVATISSGGSYIYYPDSVKGRFTISRDNVKNLTYLQMSLRSSEDTAMYYCARRDYDLDFDSWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLSPGK
5	경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASRDIRSylTWYQQKPGKAPKTLIYYATSLADGVPSRFSGSGSGQDYSLTISLESDDTATYYCLQHGESPFITLGSGLKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALSQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
6	경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASRDIRSylTWYQQKPGKAPKTLIYYATSLADGVPSRFSGSGSGQDYSLTISLESDDTATYYCLQHGESPFITLGSGLKLEIKRARTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0056] 특히, CD6은 주로 이펙터 T 세포(Teff 세포)에서 구성적으로 발현되고 조절 T 세포(Tregs)에서는 거의 발현되지 않는다. CD6은 면역 반응을 자극하고 림프구 활성화 후 과발현된다. CD6은 염증 세포를 병변으로 유도하고, 그리고 간지 ALCAM은 활성화 후 염증 조직에서 상향 조절된다. CD6 및 바이러스: CD6은 항바이러스 반응이 손상된 만성 SIV 감염 동안 T 세포에서 과발현되며 SIV 질병 진행과 관련이 있다. HTLV-1은 ALCAM의 과발현을 유도하여 혈액-뇌 장벽을 통해 감염된 림프구의 이동을 촉진한다. ALCAM은 HIV+ 단핵구 및 항-ALCAM 항체에 의해 증가되고 CCR2/CCR5는 이들의 이동을 감소시킨다.

[0057] 이톨리주맙은 항-CD6 인간화 IgG1 단클론 항체이다. 이톨리주맙은 표적 세포 고갈이 없는 (혈구감소증 없는) 면역 조절 분자이다. 이톨리주맙은 염증이 생긴 병변에 축적된다. 이톨리주맙은 전염증성 사이토카인 IL-6, TNF, IFN γ IL-17 및 IL-1의 생성을 감소시키는 강력한 항염증 효과를 가지고 있다.

[0058] COVID-19 환자에서 이톨리주맙은 Teff 기능 (Th1/Th2/Th17 세포)의 면역 조절에 의해 Treg를 아끼고 항바이러스 반응을 보존하면서 전염증성 사이토카인 폭풍 증후군을 제어하고 염증 부위로 림프구가 이동하는 것을 방지할 수 있음을 보여준다. 이는 사이토카인 방출 증후군과 관련된 COVID-19 양성 환자의 이환율 및 사망률을 감소시킬 것으로 예상된다.

[0059] 특히, COVID-19 환자의 말초혈액에는 CD14+CD16+ 염증성 단핵구가 더 높은 비율로 존재한다. CD14+CD16+ 단핵구의 비율은 ARDS를 나타내는 환자에서 훨씬 더 높다. 더욱이, IL-6의 훨씬 더 높은 발현은 특히 ARDS 환자의 이러한 염증성 단핵구로부터 분비된다. IL-6+ 단핵구의 이러한 증가는 폐 영역으로 이동할 수 있는 단핵구에 의해 유발된 사이토카인 폭풍과 관련이 있는 것으로 이론화된다. 따라서, COVID-19 환자에서 이러한 활성화된 면역 세포는 다량으로 폐 순환에 들어가 ARDS에서 면역을 손상시키는 역할을 나타낼 수 있다. 따라서, 본 발명은 인터루킨 IL-1, IL-6 및 IL-2, 및 인터페론-감마를 포함할 수 있는 염증성 사이토카인 단백질을 감소시키고 COVID-19 및 이의 변이체로 인한 과-염증의 합병증이 있는 환자를 치료하기 위한 새로운 접근법을 제공한다.

[0060] 특정 실시예에서, 본 발명의 방법은 COVID 환자의 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)를 예방하는 것을 포함하며 여기서 상기 방법은 치료적 유효량의 항-CD6 항체로 환자를 치료하는 것으로 구성된다. 일부 실시예에서, 본 발명의 방법은 COVID-19 환자의 ARDS 사망률을 감소시킨다. 특정 실시예에서, 본 발명은 SARS-CoV-2에 감염된 환자의

입원을 감소시키는 방법을 제공하며, 언급한 방법은 치료적 유효량의 항-CD6 항체를 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 본 발명의 방법은 COVID-19 환자의 심근염을 예방한다. 일부 실시예에서, 본 발명의 방법은 COVID-19 환자의 ICU 환자의 사망 교차비를 낮추기 위해 사용된다.

[0061] 특정 실시예에서, 본 발명의 방법은 환자에서 박테리아 제제에 의해 유발된 감염성 질환을 예방하는 것을 포함하며 여기서 상기 방법은 치료적 유효량의 항-CD6 항체로 환자를 치료하는 것으로 구성된다. 이러한 박테리아 작용제는 A군 연쇄상구균 및 폐렴구균을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0062] 본 발명의 일부 실시예에서, 이톨리주맙은 하나 이상의 다른 치료제에 더하여 환자에게 투여된다. 특정 실시예에서, 추가 치료제는 백신, 항바이러스제, 항체, 면역요법, 면역조절제, 사이토카인 억제제, 항응고제, 보체억제제, 미생물군집 조절제, 및 항말라리아제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 일부 실시예에서, 추가 제제는 백신이다. 일부 실시예에서 백신은 BNT-162b2, ChAdOx1 nCoV-19, 또는 mRNA-1273으로 구성된 목록으로부터 선택된다. 본 발명의 일부 실시예에서, 추가 제제는 항바이러스제이다. 특정 실시예에서, 항바이러스제는 특정 실시예에서, 항바이러스제는 바이러스 뉴라미니다아제 억제제 (예를 들어 오셀타미비르 또는 자나미비르), 바이러스 중합효소 억제제 (예를 들어, 리마비린) 또는 M2 이온-채널 차단제 (예를 들어, 아만타딘 또는 리만타딘), 렘데시비르, 바이오메디비르, 파비피라비르 또는 나노메디비르로 구성된 목록으로부터 선택된다. 본 발명의 일부 실시예에서, 추가 치료제는 II 상 억제제 예컨대 T-705 Toyama Chemical Co. (구강 중합효소 억제제), Peramivir™BioCryst (IV/IM 뉴라미니다아제 억제제), 또는 I 상 억제제 예컨대 CS-8958, Biota/Daiichi Sankyo (흡입형 뉴라미니다아제 억제제)이다. 본 발명의 일부 실시예에서 추가 제제는 항체이다. 본 발명의 일부 실시예에서 추가 제제는 항체이다. 특정 실시예에서, 추가 제제는 중화 항체이다. 일부 실시예에서, 중화 항체는 LY-CoV555 또는 REGN-COV2이다. 본 발명의 일부 실시예에서 추가 제제는 면역치료제이다. 본 발명의 특정 실시예에서, 회복기 혈장은 추가 제제이다. 본 발명의 일부 실시예에서, 추가 제제는 면역조절제이다. 특정 실시예에서, 면역조절제는 글루코코르티코이드이다. 일부 실시예에서, 면역조절제는 키나제 억제제이다. 일부 실시예에서, 추가 제제는 시클레소니드이다. 특정 실시예에서 추가 제제는 바리시티닙이다. 본 발명의 일부 실시예에서 추가 제제는 톡소티닙이다. 본 발명의 일부 실시예에서, 추가 제제는 사이토카인 억제제이다. 일부 실시예에서, 사이토카인 억제제는 토실리주맙, 사릴루맙, 카나키누맙, 렌질루맙으로 구성된 목록으로부터 선택된다. 본 발명의 일부 실시예에서, 추가 제제는 줄기 세포 요법제이다. 일부 실시예에서, 줄기 세포 요법은 레메스텝 셀-L 또는 에미플라셀이다. 본 발명의 일부 실시예에서, 추가 제제는 항응고제이다. 특정 실시예에서, 추가 제제는 항혈전제이다. 일부 실시예에서, 본 발명의 방법은 리바록사반, 설로텍시드, 아픽사반, 헤파린, 및 아스피린을 포함하는 목록으로부터 선택된 추가 제제와 함께 사용된다. 본 발명의 일부 실시예에서, 추가 제제는 보체 억제제이다. 일부 실시예에서, 보체억제제는 에콜리주맙, 라블리주맙으로부터 선택된다. 본 발명의 일부 실시예에서, 추가 제제는 미생물군집 조절제이다. 특정 실시예에서, 추가 제제는 EDP-1815 이다. 본 발명의 일부 실시예에서, 추가 제제는 항말라리아제이다. 특정 실시예에서, 항말라리아제는 클로로퀸 및 히드록시클로로퀸으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 본 발명은 또한 하나 이상의 다른 항바이러스제, 예컨대 역전사효소(RT) 억제제, 뉴클레오사이드 유사체, 융합 억제제 및/또는 인테그레이즈 억제제와 함께 투여되는 본 발명에 따른 항-CD6 항체를 포함하는 항바이러스 조성물을 포함한다. 본 발명의 특정 실시예에서, 역전사효소 억제제는 클레부딘, 텔비부딘, 테노포비르, 디포복실, 간시클로버, 로부카비르, 팜시클로비르 및 펜시클로비르를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시예에서, 뉴클레오사이드 유사체는 아바카비르 (ABC), 아데포비르 (bis-POM PME), 암독소비르, 아프리시타빈 (AVX754), 센사부딘, 디다노신 (DDI), 엘부시타빈, 엠트리시타빈(FTC), 엔테카비르 (ETV), 라미부딘 (3TC), 라시비르, 스탬피딘, 스타부딘 (d4T), 테노포비르 디소프록실 (TDF), 테노포비르 알라페나미드(GS-7340), 잘시타빈 (ddC), 지도부딘 (ZDV)/아지도티미딘 (AZT), 이의 유도체, 선택적으로 알킬화된 이의 유도체, 추가적으로 선택적으로 트리-메톡시-3TC, 이의 제약상 허용되는 염, 및 그의 조합을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 특정 실시예에서, 융합 억제제는 엔푸버타이드 ("Fuzeon"), T-20, PRO 140, 비크리비록, 및 마라비록을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 다른 실시예에서, 인테그레이즈 억제제는 글로보이드난 A, L-000870812, S/GSK1349572, S/GSK1265744, 랄테그라비르, 및 엘비테그라비르를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0063] 증상을 보이는 또는 무증상의 COVID-19 감염 대상체를 포함하여 COVID-19에 감염된 환자에 대한 이톨리주맙의 치료 옵션이 표 2에 언급되어 있다.

[0064] 표 2: 모든 옵션에는 아지트로마이신 및 항-레트로바이러스 복제 약물 (항-RNA 중합효소) 또한 포함될 수 있다

표 2

[0065]

일련 번호(S r. No.)	화합물 또는 조합(Compound or Combination)	이론적 근거(Rationale)
1.	이톨리주맙 단독	이톨리주맙은 전염증성 사이토카인 IL-6, TNF, IFN γ , IL-17, IL-2 및 IL-1의 생성을 감소시키는 강력한 항염증 효과가 있다. IL-6의 상당히 높은 발현은 특히 ARDS 환자의 염증성 단핵구에서 분비된다. IL-6 + 단핵구의 이러한 증가는 폐 영역으로 이동할 수 있는 단핵구에 의해 유발된 사이토카인 폭풍과 관련될 수 있다. 따라서 COVID-19 환자에서 이러한 활성화된 면역 세포는 다량으로 폐 순환에 들어가 ARDS에서 면역 손상 역할을 나타낼 수 있다.
2.	이톨리주맙+사이토소브	사이토소브는 다양한 전염증성 사이토카인을 전신적으로 제거한다. 폐혈증 치료에 광범위하게 사용되었으며 사이토카인 방출 증후군이 있는 몇 가지 COVID 양성 사례에서 시도되었다.
3.	이톨리주맙+ 하이드록시클로로퀸	하이드록시클로로퀸 매개 자가포식 억제제는 다양한 세포 유형의 면역 활성화를 방지하여 사이토카인 생성을 억제한다. 또한 ACE2의 말단 글리코실화 억제와도 관련이 있다. 사이토카인 방출 증후군이 있는 COVID 양성 사례에서 다른 약물과 함께 시도되었다.
4.	이톨리주맙+ IL6 수용체 길항제	복잡한 COVID 19 사례에서 IL6의 매우 높은 수준을 고려할 때 IL6 수용체 길항제는 IL6 매개 신호를 즉시 차단하고 이톨리주맙은 이펙터 T 세포의 추가 활성화 및 증식을 방지하여 추가 면역 활성화를 억제한다. 항 IL6는 사이토카인 방출 증후군이 있는 COVID 양성 사례에서 다른 약물과 함께 사용되었다.
5.	이톨리주맙+ JAK 억제제	JAK 억제제는 즉각적인 단계로 사이토카인 수용체를 통한 신호 전달을 차단할 수 있으므로 이는 항염증제이다. 또한, AAK1의 높은 친화도를 갖는 JAK 억제제는 클라트린 매개 엔도사이토시스의 중추 조절인자이다.

[0066]

본 발명의 범위는 이톨리주맙을 예방적으로 투여하는 것이다. 본 발명의 이톨리주맙의 투여는 바이러스가 예방되거나 대안적으로 진행이 지연되도록 COVID-19 바이러스의 증상이 나타나기 전에 발생할 수 있다. 본 발명의 예방 방법은 투여량 및 치료 방법이 다를 수 있지만, 본원에 기재된 치료 방법과 유사한 방식으로 수행될 수 있다. 따라서, 바이러스의 증거가 없는 대상체에게 예방적으로 투여하는 것이 유익한 것으로 여겨진다. 본 발명은 증상 또는 무증상 COVID-19 감염을 갖는 대상체를 포함하는 COVID-19에 감염된 환자의 치료 또는 요법을 포함한다.

[0067]

본 발명의 이톨리주맙 단클론 항체는 투여 제형과 잘 어울리는 방식으로 그리고 치료적으로 유효할 수 있는 양으로 투여된다. 투여되는 양은 치료될 대상체, 세포 면역 반응을 생성하는 대상체의 면역 시스템 능력, 및 원하는 보호 정도에 따라 다르다. 활성 성분의 정확한 투여량은 의사의 판단에 따라 다르며 개인마다 다르다. 그러나, 이톨리주맙은 체중/주의 약 0.1 내지 25mg/Kg, 보다 바람직하게는 체중 당 약 0.5mg/Kg 내지 10mg/Kg으로, 그리고 가장 바람직하게는 정맥내(IV) 투여로 전달되는 주 당 체중 당 약 1 내지 3 mg/Kg으로부터의 유효량으로 전달될 수 있다.

[0068]

본 발명의 일 실시예에서, 환자는 동반 질환에 대해 스크리닝되고 단일 용량의 이톨리주맙으로 치료된다. 일 실시예에서, 동반 질환을 갖는 COVID-19 환자는 3.2 mg/kg의 용량의 200mg 이톨리주맙으로 치료된다. 일 실시예에서, 치료는 1일 및 14일 후 사이에 반복된다.

[0069]

본 발명의 조합 조성물은 고용량 특유의 항바이러스 활성 수준을 유지하면서 저용량의 활성 항바이러스제를 포함할 수 있다. 그 결과, 항바이러스제 투여와 관련된 전형적인 세포독성은 본 발명의 조합 조성물의 투여에 의해 최소화된다. 조합 조성물은 허용 가능한 수준의 세포 독성을 유지하면서 일반적으로 요구되는 것 보다 큰 항바이러스 활성 수준을 달성하기 위해 본 발명의 이톨리주맙과 조합하여 감소된 투여량의 항바이러스제를 포함할 수 있다.

[0070]

본 발명의 일부 방법은 우선 환자를 COVID-19에 대해 테스트하고 COVID-19에 대해 양성인 환자에 치료 용량의 항-CD6 항체를 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 일부 방법은 치료 용량의 이톨리주맙으로 치료할 COVID-19 환자를 결정하기 위한 선택 기준을 제공한다. 본 발명의 일부 방법은 COVID-19 테스트를 시행하고 폐 침범이 악화되고 있는 환자를 평가하여 COVID-19 양성 판정을 받고 폐 침범이 악화된 환자에게 항-CD6 항체를 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 일부 방법에서 폐 침범이 악화되고 있는 지를 결정하는 것은 환자를 평가하여 다음 중 적어도 하나를 발견하는 것을 포함한다: a) 산소 포화도 악화; b) PaO₂의 감소; c) FiO₂ 증가를 필요로 함;

d) 불안정한 SO₂; e) 인공호흡기 도움의 필요성 증가; f) 인공호흡기 도움에 대한 새로운 필요성; f) 경화된 폐 영역의 수 및/또는 범위 증가. 일부 방법에서, 산소포화도가 1% 포인트 이상으로 악화된다. 본 발명의 일부 방법에서, 환자의 산소 포화도는 >3% 포인트 악화된다. 일부 실시예에서 PaO₂ 감소는 >10% 이다.

[0071] 본 발명의 일부 실시예에서, 방법은 COVID-19 이며 대식세포 활성 증후군으로 의심되는 환자를 선택하고 치료 용량의 이틀리주맵을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, COVID-19 양성 판정을 받고 산소 요법이 필요한 환자에게 치료 용량의 이틀리주맵이 투여된다. 일부 실시예에서, 본 발명은 다발성 간질성 폐렴이 확진된 COVID-19 환자에게 치료 용량의 이틀리주맵을 투여하는 것으로 구성된다. 일부 실시예에서, O₂>93%의 포화도를 유지하기 위해 산소요법 또한 필요로 하는 COVID-19 양성 환자에게 치료 용량의 항-CD6 항체가 투여된다. 일부 실시예에서, 본 발명의 방법은 COVID-19에 대해 양성 판정을 받고 다음 중 하나 이상을 갖는 환자를 치료하는데 사용된다: a) 천명 또는 불규칙한 말; b) 분당 22회 숨 이상의 호흡 빈도; c) PO₂: 부분 동맥 산소 압력 <65 mm Hg; d) 악화되는 방사선 이미지; e) 발열 $\geq 38^{\circ}\text{C}$; f) 헤모글로빈, 혈소판 또는 호중구의 초기 값 감소; g) Hb < 90 g/L; h) 혈소판 <100 x10⁹/L; i) 호중구 <1 x10⁹/L; 백혈구 < 4 x10⁹/L; PCR과의 불일치에서 감소된 적혈구 침강 (낮은 적혈구 침강 및 PCR이 증가하거나 변하지 않음); 트리글리세라이드의 증가된 초기 값 또는 3 mmol/L 보다 큰 트리글리세라이드; m) 500ng/ml에서 증가된 초기 페리틴 값 또는 절대 페리틴 값 $\geq 2000\text{ng/ml}$; n) 간세포 효소 아스파르테이트-아미노전이효소(transaminase aspartate-aminotransferase) ≥ 30 IU/L; o) 이량체 D의 증가; p) 피브리노겐 < 2.5 g/L; q) 신경학적 징후의 발병. 일부 실시예에서, 본 발명의 방법은 배제 기준을 사용하여 항-CD6 항체로 치료할 환자를 선택하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 배제 기준은 다음 중 하나 이상을 포함한다: 임신, 수유, 및 하나 이상의 이상 반응.

[0072] 본 발명의 일부 실시예는 다음을 포함하는 목록으로부터 선택된 하나 이상의 1차 결과 측정 결과를 평가함으로써 환자를 치료할 기간 및 용량을 결정하는 것을 포함한다: 폐 기능의 감소 또는 악화, SO₂를 안정적으로 유지하기 위해 FiO₂를 증가시킬 필요가 없고 삽관 할 필요가 없는 환자의 비율; 호기 종료 시 양압 값을 감소시키는 환자의 비율 (PPFE). 일부 실시예에서 이러한 결과의 측정 시간은 1일 및 7일 사이이다. 본 발명의 일부 실시예는 다음을 포함하는 목록으로부터 선택된 하나 이상의 2차 결과를 평가함으로써 환자를 치료할 기간 및 용량을 결정하는 것을 포함한다: 1. 기관 내 삽관의 필요성; 2) 호흡 부전이 발생할 때 비-침습성 또는 침습성 기계적 인공호흡 비율의 증가; 3) 비침습성 기계적 인공호흡 실패; 4) 기계적 인공호흡 지속시간 또는 기계적 인공호흡 종료시까지의 시간; 5) 환자의 사망률; 6) IL1, IL6 및 TNF 알파의 환자 혈청 농도; 7) HSH 점수 매개변수 (온도, 내장 비대, 혈구감소증, 트리글리세라이드, 피브리노겐, 페리틴, AAT (GOT)); 8) C-반응성 단백질 및 절대 림프구 수 (양성 또는 음성).

[0073] 본 발명의 일부 방법은 중증도의 COVID-19 환자에게 치료 용량의 항-CD6 항체를 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 일부 방법은 노령의 COVID-19 환자에게 치료 용량의 항-CD6 항체를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서 상기 환자는 64세 이상이다. 일부 실시예에서, 항-CD6 항체는 이틀리주맵이다. 본 발명의 일부 실시예에서, COVID-19에 대해 양성인 입원 환자는 항바이러스 요법과 조합된 이틀리주맵으로 치료되고 이틀리주맵 없이 표준 요법의 항바이러스 치료를 받은 대조군과 비교된다. 본 발명의 일부 실시예에서, 환자는 실시간 전사효소 증합효소 연쇄반응 (RT-PCR)에 의해 COVID-19에 대해 평가받았다.

[0074] 치료의 통계적 유의성은 평균과 표준 편차 또는 중앙값과 사분위수 범위(각 변수의 분포에 따라 다름)를 통해 결정된다. 윌콕슨 순위 합 검정(Wilcoxon rank sum test)을 연속형 변수에 적용하고, 카이제곱(chi-square) 또는 Fisher 정확도 검정 (Fisher's exact test)을 범주형 변수에 사용하였다. 일부 실시예에서, 본 발명은 면역 조절 요법을 받지 않은 COVID-19 환자의 동일한 입원 환자군으로부터의 대조군 선택을 제공한다. 대조군은 로피나비르/리토나비르, 클로로퀸, 인터페론 $\alpha 2\text{B}$ 및 LMWH로 치료된다. 대조군 대상체는 연령, 동반 질환 및 질병의 중증도와 관련하여 잘 일치한다. 질병의 진행 및 사망률에 대한 승산비는 이틀리주맵 vs 대조군에 대해 추정된다. 동반 질환에는 고혈압, 치매, 영양실조, 심장병, 당뇨병, 만성폐쇄성폐질환 등이 있다.

[0075] 각 5mL 바이알에는 iv 주입용 용액, 무색 투명한 용액이 있는 이틀리주맵 25mg (r-DNA origin)이 들어있다. 이틀리주맵은 클로로부틸 고무 마개로 폐쇄되고 플립-오프 셸로 밀봉된 6R 투명 유리 바이알 (USP 유형 1)에 채워졌다. 이틀리주맵 주사는 IV 주입을 위해 일회용 바이알에 제공되는, 방부제가 없는 용액이다. 사용하기 전에 바이알 내 용액을 육안으로 검사하여 입자상 물질과 변색을 확인하였다. 눈에 보이는 불투명 입자, 변색 또는 기타 이물질이 관찰되면 바이알을 폐기하고 용액을 환자에게 투여하지 않아야 한다. 250mL 생리식염수에 적절한 부피의 이틀리주맵 주사를 첨가하고 부드럽게 섞었다. 이 희석된 주입액은 실온에서 보관하거나 또는 빛을 차

단한 2℃내지 8℃에서 냉장 보관할 수 있으며, 이는 실온에서 최대 10시간 동안 안정하다. 주입 용액은 환자에게 투여하기 전 실온에 도달하도록 하였다. 이틀리주맵 주입은 인-라인, 멸균, 비-발열성, 저단백질-결합 필터(공극 크기 1.2 μm 이하)의 주입 세트를 사용하여 120분 이상의 기간에 걸쳐 투여되었다. 처음 1시간 동안 약 50mL의 주입 용액을 투여하고, 뒤이어 다음 시간에 나머지 용액(약 200mL)을 투여하였다. 주입 기간은 의학적 이유로 최대 8시간까지 연장될 수 있다. 이틀리주맵은 다른 약제와 동일한 IV 라인에 동시에 주입할 수 없다. 주입 용액의 임의의 사용하지 않은 부분은 재사용을 위해 보관하지 않는다.

[0076] 최적의 원하는 반응(예를 들어, 치료적 반응)을 제공하도록 투여 요법을 조정한다. 예를 들어, 단일 bolus가 투여될 수 있고, 오랜시간에 걸쳐 여러 분할된 용량이 투여될 수 있거나 또는 치료적 상황의 긴급성에 따라 용량이 비례적으로 감소 또는 증가될 수 있다. 본 발명에서 사용되는 항-CD6 단클론 항체의 효율적인 투여량 및 투여 요법은 COVID-19 질병 및 이의 변이체의 중증도에 따르고 의료 종사자에 의해 결정될 수 있다. 일 실시예에서, 항-CD6 단클론 항체는 주간 투여량으로 주입에 의해 투여된다. 이러한 투여는 예를 들어 1 내지 8회, 예컨대 2 내지 4회, 또는 3 내지 5회 반복될 수 있다. 대안적으로, 투여는 2 내지 24시간, 예컨대 2 내지 12시간에 걸쳐 연속 주입에 의해 수행될 수 있다.

[0077] 예시적으로, 본 발명에 사용된 항-CD6 단클론 항체의 치료적으로 유효량에 대한 비제한적인 범위는 대상체 체중당 약 0.01-100 mg/Kg, 예컨대 약 0.01-50 mg/Kg, 예를 들어 약 0.01-25 mg/Kg이다. 일부 실시예에서, 환자의 키에 대한 이상적인 체중이 투여량을 결정하는 데 사용된다. 일부 실시예에서, 1회 용량 이상이 대상체에게 제공된다. 일부 실시예에서, 더 큰 초기 용량이 환자에게 제공된다. 일부 실시예에서, 2차 용량은 1주일 후에 투여된다. 일부 실시예에서, 2차 용량은 2주 후에 투여된다. 일부 실시예에서, 2차 용량은 1차 용량과 동일한 세기이다. 일부 실시예에서, 2차 용량은 초기 용량의 3/4 이하이다. 일부 실시예에서, 2차 용량은 초기 용량의 절반이다. 일부 실시예에서, 3차 치료제가 투여된다. 일부 실시예에서, 치료적으로 유효량의 항-CD6 단클론 항체는 환자가 회복 중이거나 병원에서 퇴원하는 것으로 결정될 때까지 2주마다 투여된다. 일부 실시예에서, 용량은 0.8 mg/kg 이거나 1.6 mg/kg 이다. 일 실시예에서, 투여되는 용량은 1.6 mg/kg 및 0.8 mg/kg 이다. 예시적으로, 본 발명에 사용된 항-CD6 단클론 항체의 치료적으로 유효량에 대한 비제한적인 용량은 1.6 mg/kg 및 0.8 mg/kg 이다. 당해 분야에 통상의 기술을 가진 의료인은 필요한 약학적 조성물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사는 원하는 치료 효과를 달성하기 위해 필요한 것보다 낮은 수준에서 항-CD6 단클론 항체의 용량을 시작하고 원하는 효과가 달성될 때까지 용량을 점진적으로 늘릴 수 있다.

[0078] 일 실시예에서, 항-CD6 단클론 항체는 대상체 체중당 0.1 내지 50 mg/Kg, 예컨대 0.5 내지 3 mg/Kg으로부터의 주간 투여량으로 주입에 의해 투여되었다. 이러한 투여는 예를 들어, 1 내지 8회, 예컨대 2 내지 4회, 또는 3 내지 5회 반복될 수 있다. 대안적으로, 투여는 2 내지 24시간, 예컨대 2 내지 12시간의 기간에 걸쳐 연속 주입에 의해 수행될 수 있다. 일 실시예에서, 항-CD6 단클론 항체는 주간 투여량으로 투여된다. 이들 실시예의 일부에서 50mg 내지 350mg의 이틀리주맵의 투여량은 7회 이상 예컨대 2 내지 4회 투여된다. 투여는 2 내지 24시간, 예컨대 2 내지 12시간에 걸쳐 연속 주입에 의해 수행될 수 있다. 이러한 요법은 예를 들어 1주 후 또는 2주 후와 같이 필요에 따라 1회 이상 반복될 수 있다.

[0079] 대부분의 평가 및 연구 절차는 참여 연구 센터에서 수립한 표준 치료 프로토콜 및 ICMR의 COVID-19 질병 관리 지침에 따라 이루어졌다. TEAE(Treatment Emergent Adverse Events)는 치료 중 및 첫번째 치료 용량 후 최대 30일 까지 common terminology criteria for Adverse Events (CTCAE) 기준 (v5.0)에 따라 등급이 매겨졌다.

도면의 간단한 설명

[0080] 도 1은 COVID-19 질병 (SARS-CoV-2)의 서로 다른 단계를 보여주며, 첫번째로 검출 가능한 바이러스가 있거나 없는 무증상 단계, 2단계: 바이러스가 존재하는 심각한지 않은 무증상 기간 그리고 마지막 3단계: 바이러스 부하가 크고 폐부종이 있는 심각한 증상 단계

도 2는 (a) 램테시비르; (b) 갈리테시비르; (c) 카모스타트; (d) 핀골리모드; (e) 과비피라비어; 다루나비르/코비시스타트 및 도 2 계속해서 (g) 클로로퀸; (h) 바리시티닙; (i) 탈리도마이드; (j) 하이드록시클로로퀸; (k) 룩소리티닙; (l) 우미페노비르는 예측된 작용 기전으로 다양한 임상 시험에서 선행 기술 약물을 보여준다.

도 3은 두 실험군에서 비교 가능한 IL-6의 평균 기준선 값을 보여주며, 도 3A는 A군을 보여주고 도 3B는 B군을 보여준다. 첫번째 주입 후 평균 IL-6 수준에서의 상당한 감소가 실험군 A에서 나타났다.

도 4는 두 실험군에서 비교 가능한 TNF α의 평균 기준선 값을 보여주며, 도 4A는 A군 그리고 도 4B는 B군을 보

여준다. 첫번째 주입 후 평균 IL-6 수준의 상당한 감소가 실험군 A에서 나타났다.

도 5는 이틀리주맙 치료 전 COVID-19 환자의 혈청 내 IL-6 농도를 나타낸 것이다.

도 6은 세균 감염에 의한 폐렴 환자의 방사선 이미지를 나타낸다. 도 6A) 이틀리주맙 치료 전 및 도 6B) 치료 후.

도 7은 이틀리주맙의 첫번째 투여 후 C-반응성 단백질(CRP) 농도 배지의 감소를 나타낸다. COVID 환자의 높은 CRP 수준은 더 심각한 질병과 관련이 있다. (예를 들어, Liu et al. J Clin Virol. 2020 Jun; 127:104370 참조).

도 8은 이틀리주맙의 첫번째 투여 후 페리틴 농도 배지의 감소를 나타낸다. 페리틴은 면역 조절 장애의 주요 매개체로; 이것은 사이토카인 폭풍에 기여하고, COVID-19의 심각성에 영향을 미치는 잠재적인 요인을 나타낸다 (예를 들어, Vargas-Vargas M and Cortes-Rojo C. Ferritin levels and COVID-19. Rev Panam Salud Publica. 2020;44:e72 참조).

도 9는 이틀리주맙으로 치료를 받는 환자의 회복률을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0081] 다음의 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위해 제시되지만 어떤 식으로든 본 발명의 범위를 제한하도록 의도되거나 해석되어서는 안된다. 실시예는 분석 절차에 사용된 통상적인 방법에 대한 상세한 설명을 포함하지 않는다. 이러한 방법은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 예를 포함하여 다수의 간행물에 기술되어 있다.

[0082] 실시예 1

[0083] 인도의 다양한 센터로부터 SARS-CoV2 감염의 바이러스학적 진단 (RT-PCR)에 대해 양성 반응을 보인 환자를 등록을 위해 무작위 배정하였다.

[0084] 환자의 주요 선정 기준은 다음을 포함한다:

[0085] SARS-CoV2 감염 바이러스 진단 확인 (RT-PCR)

[0086] COVID-19 감염의 임상 악화로 인한 입원

[0087] 휴식시 대기 중 산소포화도 $\leq 94\%$

[0088] 중등도 내지 PaO₂/Fio₂(산소 분압/흡입 산소 분율) 비율이 < 200 또는 직전 값에서 25%이상 악화된 환자로 정의되는 중증 ARDS 환자.

[0089] 알려진 경우, 기준선 혈청 페리틴 수치 ≥ 400 ng/mL 또는 ULN의 4배 보다 더 큰 IL-6 수치

[0090] 환자의 주요 배제 기준은 다음을 포함한다:

[0091] 단클론 항체에 대한 알려진 심각한 알레르기 반응

[0092] 활동성 결핵(TB) 감염; 치료가 불충분한 결핵 또는 잠복결핵의 병력

[0093] 침습적 기계식 인공호흡기의 서포트를 받고 있는 환자

[0094] 지난 6개월 이내에 경구용 항-거부제 또는 면역억제제를 투여받은 자

[0095] 토실리주맙과 같은 항IL-6 요법을 사용하는 것과 같은 기타 약물 임상 시험에 참여한 자 (스폰서의 승인을 받은 경우 COVID-19 항바이러스 시험에 참여가 허용될 수 있음)

[0096] 지지 요법의 일부로 항-IL-6 치료 또는 혈장 요법을 받고 있는 환자

[0097] 임신 또는 모유 수유 중이거나 투여 전 검사에서 임신 테스트 양성인 자

[0098] B형 간염, C형 간염 또는 HIV의 히스토리가 알려진 환자

[0099] 절대 호중구 수 (ANC) <1000 / mm³; 혈소판 수 <50,000 / mm³; 절대 림프구수 (ALC): <500/mm³

[0100] 6주 동안 약 36명의 환자를 두 실험군으로 하여 치료 연구를 수행하였다.

[0101] **치료 실험군 A:** 최선의 지지요법+이틀리주맙 (서열번호 4 및 5); 여기서; 기관의 프로토콜에 따라 받는 최선의

지지요법(예컨대 항바이러스제/ 항생제/ 하이드록시클로로퀸, 산소 요법 등)이 이틀리주맙과 함께 투여되었다. 하이드로코르티손 100mg i.v (또는 이에 상응하는 속효성 글루코코르티코이드) 및 페니라민 30mg i.v의 각 예비 투약되는 약이 주입 전 실험군 A 환자에 약 30 ± 10 분씩 투여되었다.

- [0102] **치료 실험군 B:** 최선의 지지요법; 여기서; 기관의 프로토콜에 따라 받는 최선의 지지요법 (예컨대 항바이러스제 / 항생제/ 하이드록시클로로퀸; 산소 요법 등)이 이틀리주맙 없이 투여되었다.
- [0103] 연구에 참여하는 모든 적격 환자는 각각 치료 A (최선의 지지요법+이틀리주맙) 또는 치료 B (최선의 지지요법) 를 받기 위해 2:1 비율로 무작위 배정되었다. 컴퓨터에서 비롯된 무작위 일정은 치료군을 할당하기 위해 적절한 시스템 예를 들어 SAS를 사용하여 생성되었다. 무작위 배정은 중앙 및 원격 전화였으며 컴퓨터기반 이메일 시스템을 사용하여 무작위 배정 일정을 현장에서 배포하였다. 만약 환자가 실험군 A로 무작위 배정되었고, 이틀리주맙을 시작하지 않았거나 전체 주입을 한 번 투여하지 않은 경우 환자는 무작위로 배정된 것으로 간주되지 않았다. 해당 특정 위치의 후속 환자에 대해 동일한 무작위화 코드가 사용되었다.
- [0104] 산소 요법, 해파린, 항바이러스제, 항생제, 단기 스테로이드 및 비타민을 포함하는 지지 요법이 허용되었다. 경구용 항-거부 반응제 또는 면역억제제 (지난 6개월 동안 지속적으로/정기적으로), 토실리주맙과 같은 IL-6 요법, 회복기 혈장의 사전 및 병용 치료는 허용되지 않는다.
- [0105] 이틀리주맙 주사는 무방부제 용액으로, IV 주입용 일회용 바이알에 제공되었다. 사용하기 전에, 상기 바이알 내용액에 입자상 물질과 변색이 있는지 육안으로 검사하였다. 만약 눈에 보이는 불투명한 입자, 변색, 또는 다른 이물질이 관찰되면 바이알을 폐기하고 용액을 환자에게 투여하지 않았다. 적절한 부피의 이틀리주맙 주사에 생리 식염수 250 mL을 첨가하고 부드럽게 혼합하였다. 이 희석된 주입 백은 실온에서 보관하거나 빛을 차단한 2°C 내지 8°C에서 냉장 보관할 수 있으며, 이는 실온에서 최대 10시간 동안 안정하다. 주입 용액은 환자에게 투여하기 전에 실온에 도달하도록 하였다.
- [0106] 이틀리주맙 주입은 인라인, 무균, 비발열성, 저단백질-결합 필터 (1.2 μm 이하의 공극 크기)가 있는 주입 세트를 사용하여 120분 이상의 기간에 걸쳐 투여되었다. 대략 50 mL의 주입 용액이 처음 한시간 동안 투여되었고, 이어서 나머지 용액 (대략 200mL)을 투여하였다. 주입 기간은 의학적 이유로 최대 8시간까지 연장될 수 있다. 이틀리주맙은 임의의 다른 제제와 함께 동일한 IV 라인으로 동시에 주입할 수 없다. 주입 용액에서 사용하지 않은 어떤 부분도 재사용을 위해 보관하지 않았다.
- [0107] 대부분의 평가 및 연구 절차는 참여 연구 센터에서 수립한 표준 치료 프로토콜 및 ICMR의 COVID-19 질병 관리 지침에 따라 이루어졌다. 치료 기간 동안 및 첫번째 치료 용량 후 최대 30일 까지의 이상반응에 대한 일반적인 용어 기준 (common terminology criteria for Adverse Events, CTCAE) 기준 (v5.0)에 따라 투약 후 발생한 이상사례(Treatment Emergent Adverse Events, TEAEs) 등급이 매겨졌다.
- [0108] 위에서 언급한 바와 같이, 총 36명의 환자가 스크리닝되었으며, 그 중 4명의 환자는 스크리닝 실패로 간주되었다. 포함 기준을 충족했거나 제외 기준을 충족하지 못한 32명의 환자 중, 이틀리주맙 치료를 위해 목적된 2명의 환자는 첫 번째 투여가 완료되기 전에 중단되었고 프로토콜에 따라 교체되었다. 실험군 A 환자의 평균 연령은 50.5세이고 실험군 B는 49.5세였다. 두 치료군 모두에서 그들 대부분은 남성이었고 모든 환자는 아시아인이었다. 실험군 A 내 모든 환자 및 실험군 B 내 대부분의 환자 (살아 있던 모든 환자)가 연구를 완료하였으며; 여기에는 조기 퇴원한 실험군 A 및 B 환자가 각각 16명 (80%) 및 6명 (60%)이 포함되었다. 실험군 B에서 연구를 중단한 가장 흔한 이유는 사망이었다 (n=3). 실험군 A에서는 사망자가 없었다. 실험군 A 환자는 2주당 1.6 mg/kg투여량의 이틀리주맙과 함께 최선의 지지 요법을 받았으며; 여기서 실험군 B 환자는 최선의 지지 요법을 받았다.
- [0109] 이틀리주맙 치료는 1개월 사망률 감소를 통해 환자의 생존이 눈에 띄게 개선되었다. 실험군 A 및 실험군 B 치료 사이에 1개월 사망률에서 통계적으로 유의한 차이 (p=0.0098)가 관찰되었다. 이틀리주맙을 투여받은 모든 환자는 지속적으로 폐 기능 매개변수의 개선을 입증하였다:
- [0110] FiO2 증가 없이 산소 포화도 (SpO2) 및 PaO2 가 상당히 안정적/향상되었다.
- [0111] 투여 후 O2 요구량이 감소하였다.
- [0112] 모든 환자에서 PaO2/FiO2 비율이 일관되게 개선되었다.
- [0113] 전반적으로, 실험군 A에서 더 높은 비율의 환자가 FiO2 증가 없이 SpO2가 안정적/개선되었다. 전반적으로, 실험군 A에서 더 높은 비율의 환자가 기준선 이후 평가 방문에서 FiO2 증가 없이 안정적인 PaO2를 가졌다. 21일 이

후부터 두 치료 실험군 사이에서 두 매개변수에 대한 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다.

- [0114] PFR (PaO₂/FiO₂ 비율)은 실험군 A 와 B에서 시간이 지남에 따라 점진적으로 증가한다. 21일 동안 평균 PER은 실험군 A에서 350.25, 실험군 B에서 398.33 였다.
- [0115] 바이오마커 예컨대 IL-6, IL-17A 및 TNF-α는 이틀리주맙 치료 후 감소를 보여주었다. 환자들은 대조군 실험군에 비해 기준선 수준으로부터 평균 변화가 더 크게 감소한 것을 보여주었다.
- [0116] IL-6는 전염증성 사이토카인이다. 도 3에서 볼 수 있듯이 IL-6의 평균 기준선 값은 두 실험군에서 비슷하였다; 실험군 A에서 159.1 pg/mL 및 실험군 B에서 162.2 pg/mL. 첫 번째 주입 후 평균 IL-6 수준의 유의한 감소 (p=0.0269)는 실험군 B (212 pg/mL)와 비교하여 실험군 A (43 pg/mL)에서 나타났다. Wilcoxon 일치 쌍 부호 순위 검정 (Wilcoxon matched-pairs signed rank test)를 사용하여 p-값을 추정하였다.
- [0117] TNF-α는 전염증성 사이토카인이다. 도 4에서 볼 수 있듯이 TNF-α의 평균 기준선 값은 실험군 B (11 pg/mL) 보다 실험군 A (44 pg/mL)에서 더 높았다. 첫 번째 주입 후 평균 TNF-α 수준의 유의한 감소 (p=0.0253)는 실험군 B에서의 증가와 비교하여 실험군 A (9 pg/mL)에서 나타났다. 2차 접종 전 TNF-α 수준은 실험군 A 및 B에서 각각 68 pg/mL 및 108 pg/mL 였다. 2차 접종 후, TNF-α 수준의 감소는 또한 실험군 B (185 pg/mL)의 증가에 비해 실험군 A (50 pg/mL)에서 보여주었다. Wilcoxon 일치 쌍 부호 순위 검정 (Wilcoxon matched-pairs signed rank test)를 사용하여 p-값을 추정하였다. IL-17A는 전염증성 사이토카인이다. IL-17A의 평균 기준선 값은 두 군에서 비슷했다; 실험군 A에서 10.36 pg/mL 및 실험군 B에서 9.83 pg/mL. 1차 접종 후 평균 IL-17A 수준의 현저한 감소는 증가(14.75 pg/mL) 되었던 실험군 B와 달리 실험군 A(6.75 pg/mL)에서 나타났다. IL-17A 수준의 약간의 감소는 실험군 B에서 증가한 것과 대조적으로 실험군 B에서 2차 투여 후 관찰되었다.
- [0118] LDH (Lactate Dehydrogenase) 및 D-Dimer와 같은 장기 기능 장애 및 응고 장애의 다른 중요한 마커도 대조군에 비해 A군에서 평균 감소가 더 큰 것으로 나타났다.
- [0119] 사망률의 1차 종료점은 이틀리주맙 투여군에 유리하게 통계적으로 매우 유의미하였다; p 값 =0.0098. 이틀리주맙은 지속적으로 폐 기능 매개 변수의 개선 및 염증성 바이오마커 수준의 감소를 나타냈다. 이틀리주맙은 COVID-19 환자에게 안전하였다. 주입 반응은 느린 주입 속도를 통해 관리 가능하였다. 이틀리주맙은 COVID-19 바이러스에 대하여 면역 체계의 과활성화를 효과적으로 제어하고 사이토카인 폭풍과 관련된 이환율 및 사망률을 감소시켰다.
- [0120] 전반적으로, 이틀리주맙 치료는 BSC (최선의 지지 요법)와 함께 COVID-19 환자에게 투여하였을 때 내약성이 좋았으며 상기 요법 때문에 새로운 안전성 문제가 발생하지 않았다.
- [0121] **실시예 2. 이틀리주맙 (서열번호 4 및 6)의 사용은 위중증 환자의 사망률을 감소시켰다.**
- [0122] SARS-CoV-2 진단을 받았거나 COVID-19 폐렴의 임상적 의심이 높고 사이토카인 방출 증후군의 임상적, 방사선학적 또는 실험적 증거가 있는 48명의 환자에게 200 mg 용량의 단클론 항체 이틀리주맙을 정맥 내 투여하였다. 이 중에서, 22명의 환자 (위독한 14명 및 중증 8명)는 72시간 후에 항체의 2차 투여를 받았고 3명의 중환자는 호흡 부전 또는 대식세포 활성화 증후군의 지속적인 징후가 있어 3차 투여를 받았다. 연구에서 제품 사용의 영향을 평가하기 위하여, 중증/위독한 COVID-19 결과 (고혈압, 허혈성 심장질환, 당뇨병, 암, 만성신장질환, 비만, 영양실조 또는 COPD)에 대한 위험 요소로 간주되는 하나 이상의 동반 질환 이력과 함께 공중 보건부에 보고된 회복 또는 사망에 대한 정보가 있는 모든 COVID-19 양성 환자 또는 해당 국가의 ICU에 입원했으며 현재 진행중인 COVID-19에 대한 임상 시험에 포함되지 않은 환자를 대조군으로 선택하였다. 데이터의 통계 처리를 위해 χ² 테스트가 사용되었다.
- [0123] 표 3에서 알 수 있는 바와 같이 이틀리주맙을 투여한 환자의 사망률은 대조군에 비해 15% 낮았다. 더욱이, 이틀리주맙으로 치료한 중증 환자의 사망률은 대조군의 중증 환자 사망률에 비해 유의하게 낮았다.
- [0124] 표 3: 위중증 환자의 사망률

표 3

임상 기준에 따른 환자 분류		대조군	이틀리주맙	P 값 χ ² 시험
위독한 환자	환자 수	25	26	
	사망자	22	21	
	사망률 (%)	88%	80.8%	0.48

중환자	환자수	26	22	
	사망자	12	4	
	사망률 (%)	46.2%	18.2%	0.04
위중증 환자	총 사망률	66.6%	52.08%	-

[0126] 실시예 3: 이틀리주맙의 사용은 위중증이 될 높은 위험을 가진 질환의 환자의 사망률을 감소시켰다.

[0127] 사망을 예측할 수 있는 2가지 이상의 동반 질환을 가진 중등 질환 환자 14명의 샘플에 단클론 항체 이틀리주맙 (서열번호 4 및 6) 200 mg [3.2 mg/kg 체중]을 정맥 내 투여하였다. 중환자실에 있는 동안 진단되지 않았고 2개 이상의 동반질환이 있는 환자를 치료하지 않는 대조군으로 선택하였다. 데이터의 통계 처리를 위해 χ^2 의 테스트가 사용되었다.

[0128] 표 4에서 볼 수 있듯이 위중증 환자가 될 고위험군 환자의 사망률은 27% 감소하였다.

[0129] 표 4: 중등도 환자의 사망률

표 4

	대조군	이틀리주맙	P 값 χ^2 시험
총 환자 수	52	14	0.07
ICU 입원	29	4	
빈도 (%)	55.8	28.6	

[0130]

[0131] 실시예 4. 이틀리주맙 치료는 위중증 COVID-19 양성 환자에서 IL-6 혈청 농도를 감소시켰고 중등도 질환 환자에서 이러한 수준을 안정화시켰다.

[0132] 단클론 항체 이틀리주맙 (서열번호 4 및 6)으로 치료받은 COVID-19 양성 환자 21명을 대상으로 치료 시작 전과 투여 48 시간 후에 IL-6 혈청 농도를 ELISA (Quantikine)로 측정하였다. 상기 환자는 다음과 같이 분류되었다: 중등도 질환: n = 12; 심각한 질환: n = 4 및 중증 질환: n = 5

[0133] 도 5에서 볼 수 있듯이, 이틀리주맙 치료를 시작하기 전 환자의 IL-6 수준은 질병 진행에 따라 증가하였다. 중환자의 혈청 농도는 중등도 환자보다 유의하게 높았다 (Kruskal-Wallis test; p=0.0015). 기준선의 IL-6 수준은 ROC 곡선을 적용함으로써 질병의 중증도와 관련되었으며, IL-6 혈청 농도의 선택된 컷-오프 값은 27.4 pg/ml이었다.

[0134] 이틀리주맙을 투여받은 16명 환자군에서, 첫 투여 전 및 48시간 후의 IL-6 혈청 농도를 평가하였다. 표 5는 설정된 컷-오프 값의 함수로 48시간 때 IL-6 값의 변화를 보여준다.

[0135] IL-6 순환 수치가 27.4 pg/ml 보다 큰 모든 환자는 이틀리주맙의 1회 투여로 투여 후 24시간에서 48시간 사이에 측정된 값이 감소하였다. 컷-오프 초과 농도를 가진 환자에서 IL-6 농도 변화의 크기는 50.9 pg/ml의 중앙값 감소를 보였다. 그러나, 기준치가 27.4 pg/ml 이하인 환자에서 IL-6 농도의 중앙값 변화는 1.5 pg/ml였다.

[0136] 표 5: 질병 중증도를 구별하는 역치의 함수로서 48시간에서의 IL-6 값의 변화

표 5

		IL-6 ini > 27.4	IL-6 ini ≤ 27.4
치료 전	환자 수	9	7
	중앙값 ± ri (최소; 최대)	127.4 ± 285.2 (30.0; 623.1)	19.1 ± 16.5 (4.4; 24.9)
치료 48시간 후	중앙값 ± ri (최소; 최대)	78.8 ± 149.0 (11.5; 372.9)	24.2 ± 75.8 (5.9; 156.4)
	48시간-초기 값	중앙값 ± ri (최소; 최대)	중앙값 ± ri (최소; 최대)
		-50.9 ± 152.0 (-262.8; -10.2)	1.5 ± 59.3 (-4.8; 137.3)
P (윌콕슨)		0.008	0.116

[0137]

[0138] 실시예 5. 박테리아 기원의 호흡기 감염에 의해 유발된 사이토카인 폭풍이 있는 심각한 환자의 임상 개선을 위

한 이톨리주맙 치료

- [0139] 신중한 예후 및 기관지 천식을 앓고 있는 고질적인 흡연자 이력이 있는 추가 입원성 기관지 폐렴 진단을 받은 여성환자 (도 6A)에게 단클론 항체 이톨리주맙 (서열번호 4 및 6) 약 200 mg를 정맥 주사하였다. 입원 당시 그녀의 바이탈 매개변수는: 체온 38.2⁰C, 호흡수 120 및 심박수 89, 혈압 90/60, 산소포화도 98, PO₂ 88.6, 크레아티닌 50, 적혈구용적률 0.32, 백혈구상 16.5 x 10⁹, 림프구 0.24 및 단핵구 0.02, 혈소판 350x10⁹이고, 매개변수는 환자가 사이토카인 폭풍을 경험하고 있음을 나타낸다. 단클론 항체에 추가하여, 그녀는 메로페넴 및 반코마이신, 젠타마이신, 오셀타미비르, 오메프라졸, 플라시헤파린, 모르핀, 미다졸람, 비타민 요법, 클로로헥시딘 구강 세척제 0.1%의 수반되는 치료를 받았다.
- [0140] 48시간에 방사선학적 개선이 관찰되었을 뿐만 아니라 바이탈 매개변수에서도 상당한 개선이 관찰되었다(도 6B). 항체 투여 후 시행한 컴퓨터축단층촬영에서 간질성 폐렴 징후는 보이지 않았고, 폐 기저부에 석회화된 결절만 보였는데 이는 이 환자와 같은 고질적 흡연자에게서 흔히 볼 수 있다. 또한, 항체 투여와 관련된 부작용은 보고되지 않았다. 후속 감염은 없었다. 입원 14일 후, 환자는 의학적으로 퇴원하였다.
- [0141] **실시예 6. 이톨리주맙 치료는 PCR로 확인되지 않는 COVID-19 의심 환자에서 높은 회복률을 보였다.**
- [0142] COVID-19 폐렴의 임상적 의심(PCR에 의해 확인되지 않음)으로 Roberto Rodriguez Hospital (Moron, Ciego de Avila)에 입원한 총 22명의 환자에게 200 mg 용량의 이톨리주맙 (서열번호: 4 및 6) 및 그 중 한 경우에 이러한 항체의 2회 용량을 정맥 주사하도록 하였다. 병원에 입원했을 때 환자는 위독, 중증 또는 중등도 상태였다. 염증 매개변수의 농도는 항체 투여 전과 48시간 후에 측정하였다. C-반응성 단백질 농도 (도 7) 및 페리틴 농도 (도 8)의 배지 값은 치료 48시간 후 감소하였으며, 이는 이톨리주맙 치료가 심각한 COVID 질병 및/또는 사이토카인 폭풍과 관련된 마커의 감소를 유발하였음을 입증한다. 도 9는 항체 투여 전에 관찰된 높은 수준의 염증에도 불구하고 모든 중등도 및 중증환자 그리고 모든 치료된 환자의 86%에서 회복이 있었음을 보여준다.
- [0143] **실시예 7. 입원이 필요한 COVID-19 환자의 치료**
- [0144] 이 시험은 RT-PCR로 SARS-CoV-2 감염의 바이러스학적 진단이 확인 되었고 휴식시 대기 중 산소포화도 ≤94%인 COVID-19 감염의 임상적 악화로 인해 입원이 필요한 18세 이상의 성인 남성 또는 여성이 포함되었다. PaO₂/FiO₂ 비율이 < 200, 또는 직전 수치 보다 25% 이상 악화된 중등도에서 중증 ARDS 환자 및 기준선 혈청 페리틴 수치 ≥400ng/mL 또는 IL-6 수치가 정상상한치(UNL)의 4배 보다 큰 환자가 포함되었다.
- [0145] 이톨리주맙 (서열번호 4 및 6)의 첫번째 용량은 1.6 mg/kg으로 투여되었다. 시험관 내 CD6 수용체 점유가 평가되었고 상기 1.6 mg/kg 용량은 99% 수용체 점유를 나타내었다. 일부 환자 중, 필요한 경우 추가적 용량 0.8 mg/kg을 1주일 후에 투여하였다. 환자가 서로 다른 정도의 숙주 염증 반응을 경험했기 때문에, 모든 환자에서 차후 주 1회 용량은 필요하지 않다. 상기 결정은 임상 상태와 염증 마커를 기반으로 한 조사자의 재량에 맡겼다. 연구에서 매주 최대 4개의 용량이 허용되었다.
- [0146] **실시예 8. 사이토카인 폭풍 증상 전 COVID-19 환자의 치료**
- [0147] 이톨리주맙 (서열번호 4 및 6)의 첫번째 용량은 1.6 mg/kg으로 투여되었다. 1.6 mg/kg의 이 로딩 용량은 만성 관상형 건선 환자에 승인된 용량이고 1.6 mg/kg까지의 용량이 정맥 내 주입으로서 여러 임상 2 및 3상 시험에서 어떠한 용량 제한 독성의 증거 없이 투입되었다. 이톨리주맙은 항-CD6 항체로서, 시험관 내 CD6 수용체 점유율을 평가 하였고 1.6 mg/kg 용량이 99% 수용체 점유율을 보여 첫 번째 용량으로 선택하였다. 일부 환자 중 필요한 경우 1주일 후에 0.8 mg/kg 용량을 추가로 투여하였다. 환자가 서로 다른 정도의 숙주 염증 반응을 경험했기 때문에 모든 환자에서 후속 주간 용량이 필요하지는 않았다. 상기 결정은 임상 상태와 염증 마커를 기반으로 한 조사자의 재량에 맡겼다. 연구에서 매주 최대 4개의 용량이 허용되었다.
- [0148] **실시예 9. 이톨리주맙으로 입원한 COVID-19 환자의 치료**
- [0149] 표준 치료 요법을 받고 있는 20명의 COVID-19 대상체에게 이톨리주맙(서열번호 4 및 6)의 초기 1.6 mg/kg 정맥 내 주입이 투여된다. 초기 용량으로부터 이상 증상이 없거나 경미한 대상체에서 COVID-19 증상이 계속되는 대상체는 2주마다 1.6 mg/kg을 추가적으로 투여하였다. 6명의 대상체가 1.6 mg/kg 이톨리주맙 1회 용량을 투여받았으며; 7명의 대상체는 치료 사이에 2주 동안 1.6 mg/kg 2회 용량을 투여받았으며; 3명의 대상체는 1.6 mg/kg 용량 이톨리주맙을 1회 투여받았고 1주일 후에 0.8 mg/kg을 투여 받았으며 이후 다른 주에 0.8 mg/kg 이톨리주맙의 마지막 치료를 받았으며; 4명의 대상체는 1.6 mg/kg 용량 이톨리주맙을 1회 투여 받았고 총 4회의 치료에 대

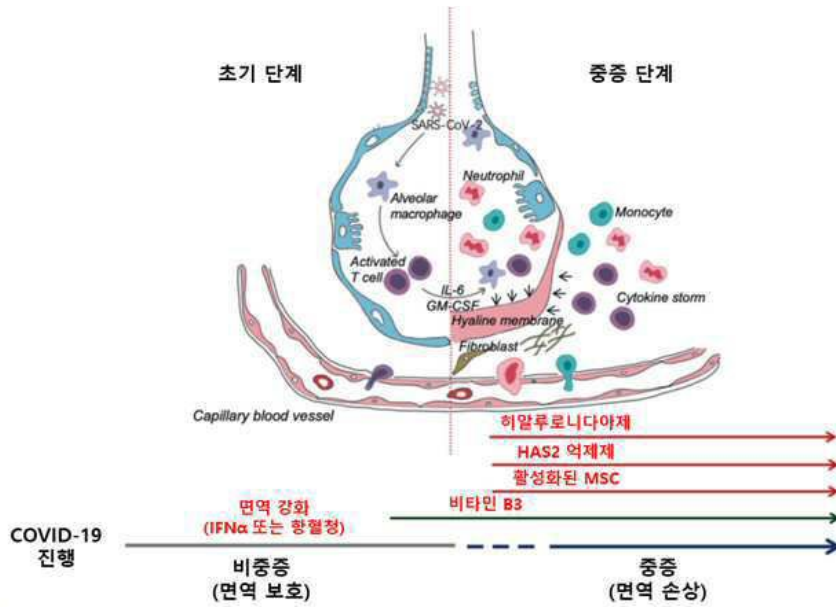
해 각 투여량 사이에 1주의 시간 경과를 가지며 이후 3주 동안 그들은 0.8 mg/Kg으로 3회의 추가 용량을 투여 받았다.

[0150] 실시예 10. 표준 치료 요법에 추가하여 이틀리주맙 또는 위약을 사용한 COVID-19 환자의 치료

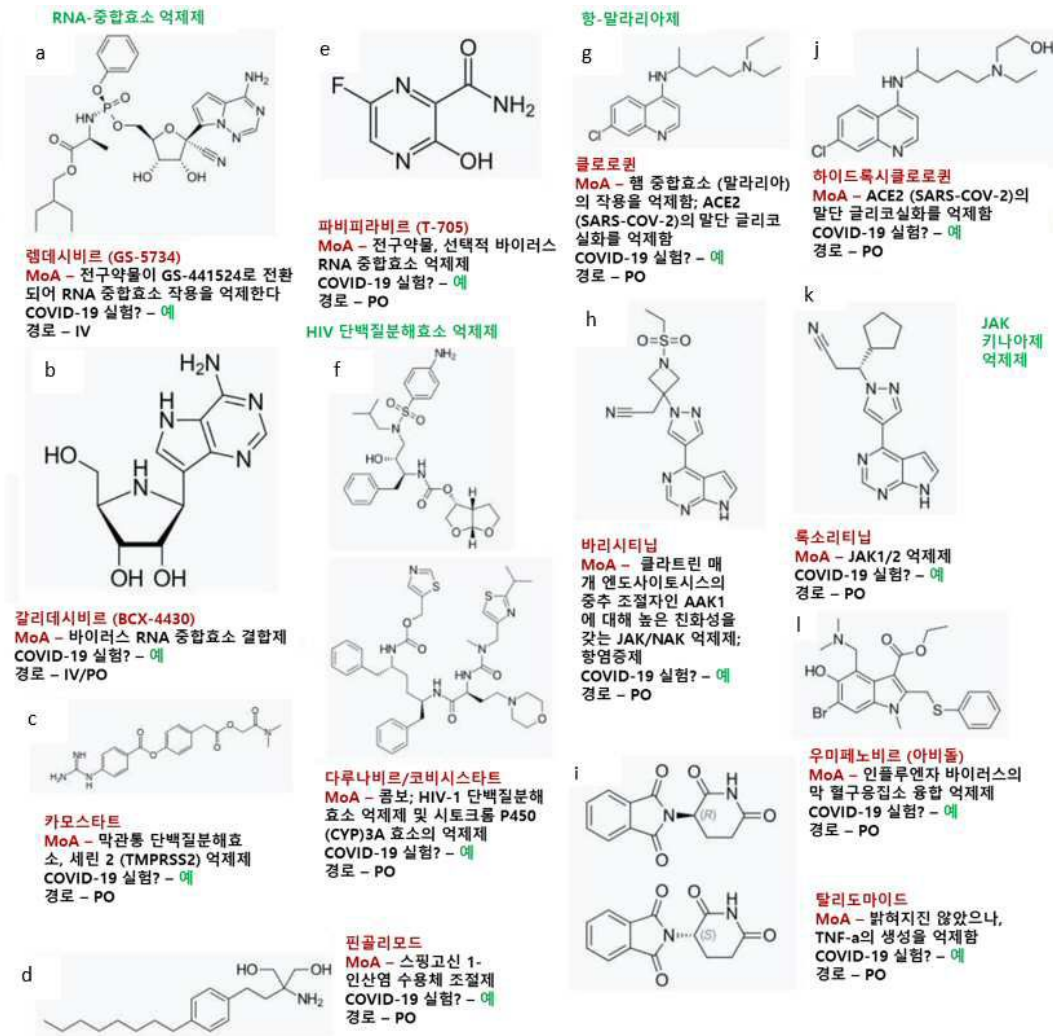
[0151] COVID-19 환자는 표준 치료 요법에 더하여 위약을 받는 그룹과 표준 치료 요법에 더하여 이틀리주맙의 초기 1.6 mg/kg(이상적인 체중 기준) 정맥 주입을 받는 그룹의 두 그룹으로 나뉜다. 8일째에 치료 그룹의 환자는 만약 다음과 같은 경우에 추가로 0.8 mg/kg을 받는다: a) 병원에서 퇴원하지 않는 경우; b) 병원에서 회복되지 않는 경우; c) 첫 번째 용량으로 아나필락시스가 없는 경우; d) ALC 0.5가 없는 경우; 및 d) 활동성 결핵 진단을 받지 않는 경우

도면

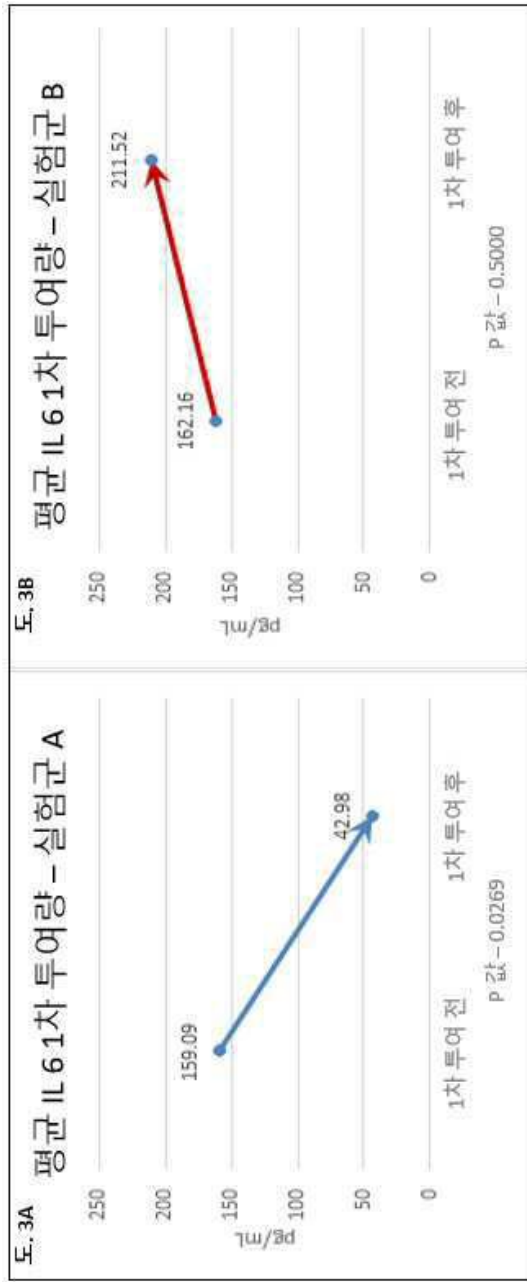
도면1



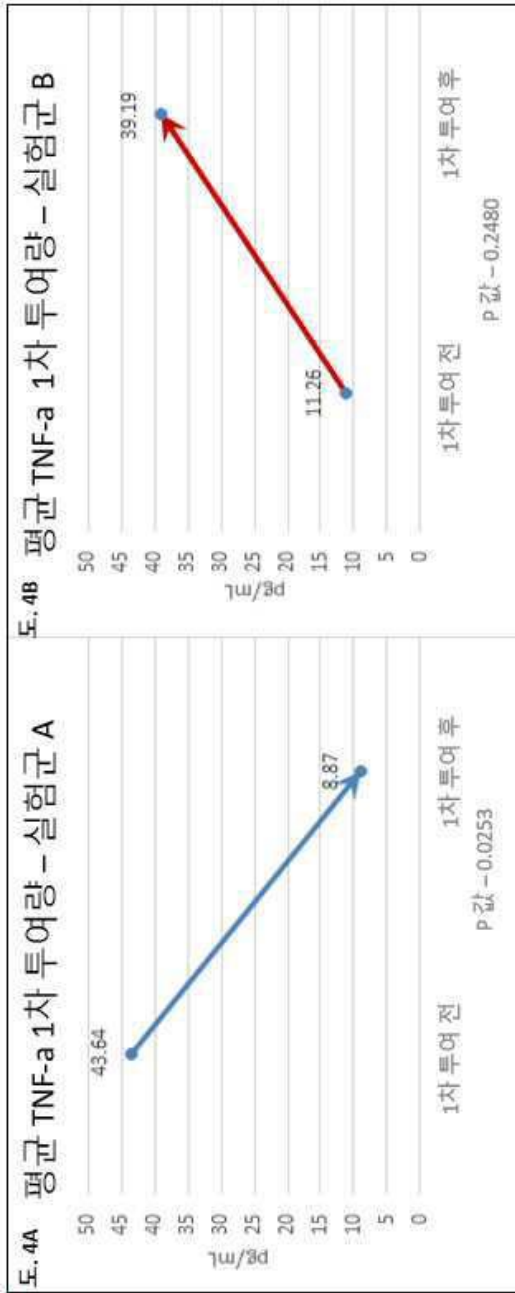
도면2



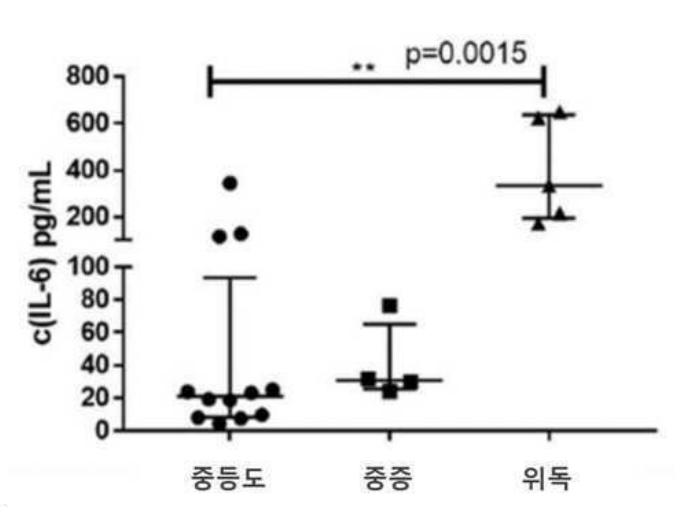
도면3



도면4



도면5



도면6

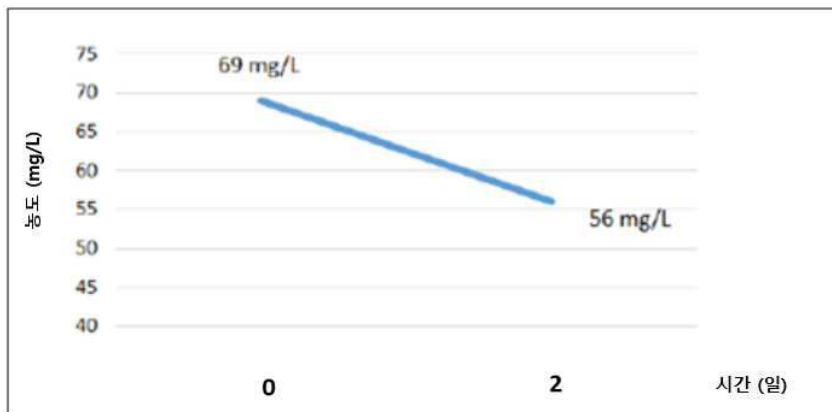
도. 6A



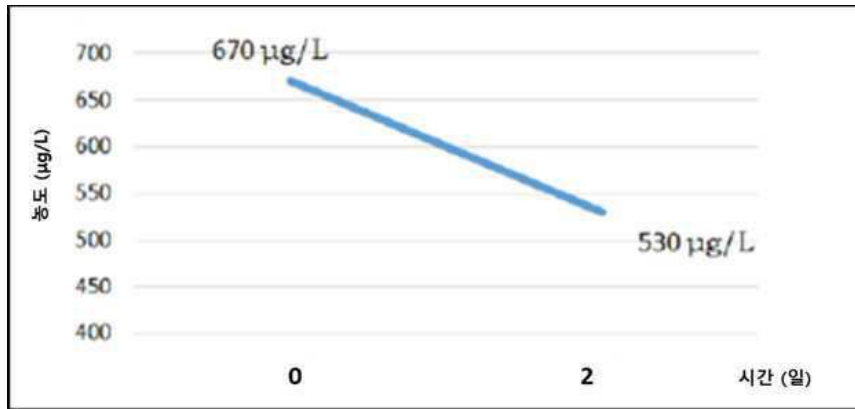
도. 6B



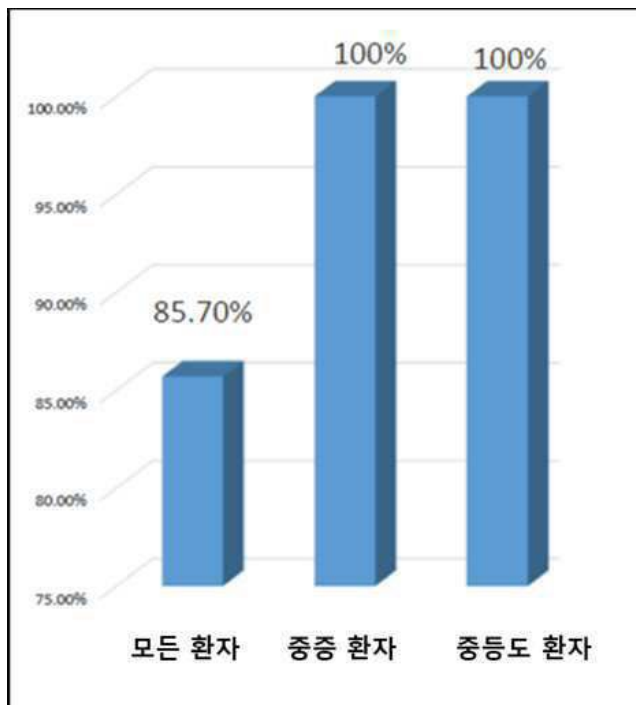
도면7



도면8



도면9



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.