



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0018906
(43) 공개일자 2021년02월18일

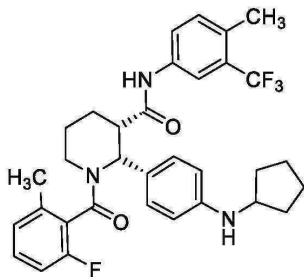
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/445 (2006.01) A61K 31/573 (2021.01)
A61K 31/675 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/445 (2013.01)
A61K 31/573 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7000253
(22) 출원일자(국제) 2021년06월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년01월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/035758
(87) 국제공개번호 WO 2019/236820
국제공개일자 2019년12월12일
(30) 우선권주장
62/682,013 2018년06월07일 미국(US)
- (71) 출원인
케모센트릭스, 인크.
미국, 캘리포니아 94043, 마운틴 뷰, 모드 애버뉴 850
- (72) 발명자
뎡, 준
미국 95014 캘리포니아 쿠퍼티노 클레이 스트리트 20318
베커, 페트루스
미국 94022 캘리포니아 로스 앨토스 코로나도 애비뉴 24
힐슨, 잔
미국 94043 캘리포니아 마운틴 뷰 모드 애버뉴 850
- (74) 대리인
특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 33 항

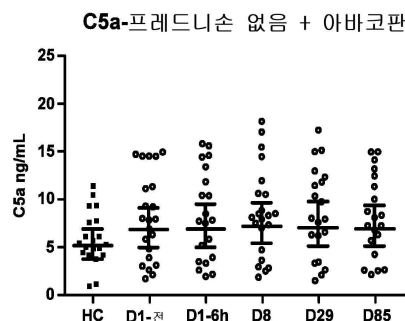
(54) 발명의 명칭 ANCA 연관 혈관염에 대한 C5a 길항제의 투여 및 효과

(57) 요약

본 개시는 ANCA 연관 혈관염의 치료를 필요로 하는 인간에서 ANCA 연관 혈관염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 혈장 보체 인자 Bb, C3a 또는 C5a의 수준이 치료시 인간에서 유의하게 달라지지 않는, 치료 유효량의 아바코판(avacopan) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다:



대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/675 (2013.01)

A61K 9/0053 (2013.01)

A61P 9/00 (2018.01)

C07K 16/2887 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

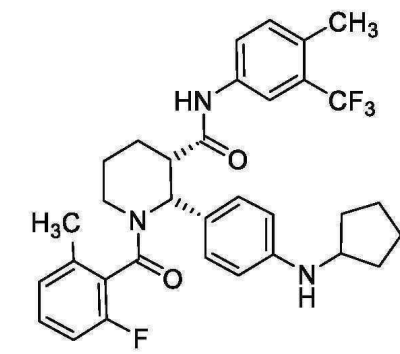
C07K 2317/73 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

ANCA 연관 혈관염의 치료를 필요로 하는 인간에서 ANCA 연관 혈관염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 혈장 보체 인자 Bb, C3a 또는 C5a의 수준이 치료시 인간에서 유의하게 달라지지 않는, 치료 유효량의 아바코판 (avacopan) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는 방법:



청구항 2

제1항에 있어서, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 경구 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 아바코판을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 약 30 mg 아바코판을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 아바코판을 일일 2회 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 아바코판을 적어도 12주 동안 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 보체 인자 Bb의 수준이 유의하게 달라지지 않는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 보체 인자 Bb의 수준이 치료 직전 및 적어도 치료 1주 또는 약 1개월 후에 비교되는 방법.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, 치료 전 및 치료 후 보체 인자 Bb의 수준이 약 0.8 내지 1.4 $\mu\text{g/mL}$ 인 방법.

청구항 10

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 후 보체 인자 Bb의 수준이 치료 전 수준의 약 30%, 약 20%, 또는 약 10% 내인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 보체 인자 C3a의 수준이 유의하게 달라지지 않는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 보체 인자 C3a의 수준이 치료 직전 및 치료 시작 후 약 1 내지 약 6시간에 비교되는 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 보체 인자 C3a의 수준이 치료 직전 및 적어도 치료 1주 또는 약 1개월 후에 비교되는 방법.

청구항 14

제11항 또는 제13항에 있어서, 치료 전 및 후 보체 인자 C3a의 수준이 약 25 내지 100 ng/mL인 방법.

청구항 15

제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 후 보체 인자 C3a의 수준이 치료 전 수준의 약 30%, 약 20%, 또는 약 10% 내인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 보체 인자 C5a의 수준이 유의하게 달라지지 않는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 보체 인자 C5a의 수준이 치료 직전 및 적어도 치료 1주 또는 약 1개월 후에 비교되는 방법.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 치료 전 및 치료 후 보체 인자 C5a의 수준이 약 4 내지 10 ng/mL인 방법.

청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 후 보체 인자 C5a의 수준이 치료 전 수준의 약 30%, 약 20%, 또는 약 10% 내인 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, ANCA 연관 혈관염의 치료를 필요로 하는 인간에서 ANCA 연관 혈관염이 항-MPO ANCA 연관 혈관염인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, ANCA 연관 혈관염의 치료를 필요로 하는 인간에서 ANCA 연관 혈관염이 항-PR3 ANCA 연관 혈관염인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 코르티코스테로이드를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 코르티코스테로이드가 프레드니손인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, CD20 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 25

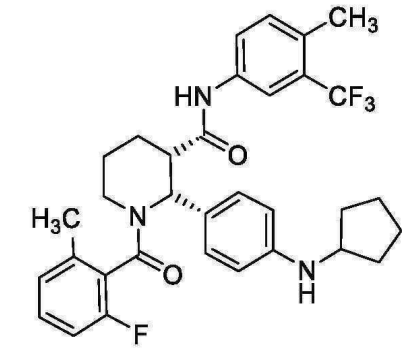
제24항에 있어서, CD20 억제제가 리툭시맙인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 사이클로포스파미드를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 27

C5aR의 억제제를 필요로 하는 인간에서 C5aR을 억제하는 방법으로서, 상기 방법은 혈장 보체 인자 Bb, C3a 또는 C5a의 수준이 C5aR 억제제 인간에서 유의하게 달라지지 않는, 치료 유효량의 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는 방법:



청구항 28

제27항에 있어서, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 경구 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 아바코판을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 약 30 mg 아바코판을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 31

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 아바코판을 일일 2회 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 32

제27항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 아바코판을 적어도 12주 동안 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 33

제27항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 후 보체 인자의 수준이 투여 전 수준의 약 30%, 약 20%, 또는 약 10% 내인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 교차-참조

[0002]

[0001] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2018년 6월 7일에 출원된 미국 가출원 번호 62/682,013호의 우선권을 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0003]

미 연방 정부 후원 연구 및 개발 하에 이루어진 발명에 대한 권리에 관한 진술

[0004]

[0002] 해당사항 없음

[0005]

컴팩트 디스크로 제출된 "서열 목록", 표, 또는 컴퓨터 프로그램 목록 부록에 대한 참조

[0006]

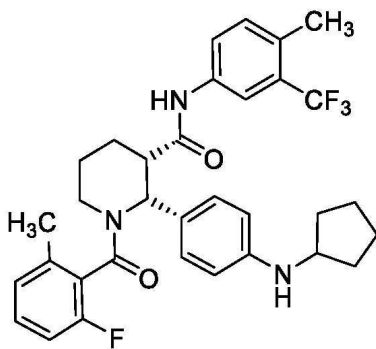
[0003] 해당사항 없음

배경 기술

- [0007] [0004] 항호중구 세포질 항체(Anti-neutrophil cytoplasmic antibody)(ANCA)는 호중구 및 단핵구의 세포질 구성 요소와 반응하는 IgG 유형의 자가항체 군이다. 프라이밍된 호중구와 ANCA 사이의 상호 작용은 대체 보체 경로를 활성화하는 인자를 방출하여 ANCA 연관 혈관염(ANCA-associated vasculitis)(AAV)의 발작 동안 피사성 염증을 유지하는 것으로 여겨지는 증폭 루프(amplification loop)를 시작한다.
- [0008] [0005] 보체 경로의 다양한 성분들을 표적으로 하는 다수의 약물 후보가 개발 중에 있다. 그러나, 개발중인 많은 약물은 바람직하지 않은 부작용을 갖는다. 예를 들어, 보체 성분 C5에 결합하고, C5a 및 C5b의 형성을 억제하는 항체인 에쿨리주맙(eculizumab)은 막공격 복합체의 하류 형성을 차단한다. 이는 감염과 싸우는 개인의 능력에 부정적인 영향을 미치고, FDA가 에쿨리주맙에 대한 블랙 박스 경고(black box warning)를 요구하도록 하였다.
- [0009] [0006] 따라서, 당업계에서는 AAV의 효과를 효과적으로 개선하지만 보체 경로를 크게 변경하지 않는 약물을 개발할 필요가 있다.

발명의 내용

- [0010] 간단한 요약
- [0011] [0007] 본 개시는 특히 ANCA 연관 혈관염(AAV)의 치료를 필요로 하는 인간에서 ANCA 연관 혈관염(AAV)을 치료하는 방법으로서, 방법이 혈장 보체 인자 Bb, C3a 또는 C5a의 수준이 치료시 인간에서 유의하게 달라지지 않는, 치료 유효량의 하기에 나타난 구조를 갖는 아바코판(avacopan) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다:



- [0012]
- [0013] [0008] 본 발명의 다른 목적, 특징 및 이점은 다음의 상세한 설명 및 도면으로부터 당업자에게 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0014] [0009] 도 1은 c5a 및 c5aR이 ANCA 연관 혈관염을 유발한다는 것을 입증하는 ANCA 연관 혈관염의 발병 기전을 설명하는 모델의 개략도를 제공한다.
- [0010] 도 2는 아바코판이 원위 보체 경로를 표적으로 한다는 것을 보여주는 개략도를 제공한다.
- [0011] 도 3a-e는 아바코판으로 치료받은 환자에서 질병 활성의 급격한 감소 및 건강 관련 삶의 질의 현저한 개선을 입증한, CLEAR 시험에서 얻은 결과를 보여준다. (A)는 버밍엄 혈관염 활성화도 점수(Birmingham Vasculitis Activity Score)를 플롯한 것이다. (B)는 크레아틴에 대한 소변 알부민 비율을 플롯한 것이다. (C)는 EuroQOL-5D-5L 시각적 상사 척도(visual analogue scale)를 플롯한 것이다. (D)는 숏 폼-36(Short Form-36) 물리적 기능화 결과를 플롯한 것이고; (E)는 숏 폼-36 감정적 역할 제한 결과를 플롯한 것이다. 고용량 프레드니손을 투여받은 환자는 다이아몬드로 플롯되고; 저용량 프레드니손과 함께 아바코판을 투여받은 환자는 사각형으로 플롯되고; 프레드니손 없이 아바코판을 투여받은 환자는 삼각형으로 플롯된다.
- [0012] 도 4a-e는 건강한 대조군 환자(HC), AAV 환자 전체(AAV-전체), 항-MPO AAV(AAV-MPO) 환자 및 항-PR3 AAV(AAV-PR3) 환자의 Bb(A), C3a(B), C5a(C), sC5b-9(D) 및 프로페르딘(E)의 기준선 수준을 플롯한 것이다. 항-MPO 및 항-PR3 양성 환자의 기준선 보체 수준 간에는 차이가 없다.
- [0013] 도 5a-c는 고용량 프레드니손(A), 저용량 프레드니손과 함께 아바코판(B) 및 프레드니손 없이 아바코판

(C)을 투여받은 환자의 보체 인자 Bb의 수준을 플롯한 것이다. 그래프의 열은 건강한 대조군 환자(HC) 및 치료 전 1일(D1-전), 치료후 6시간(D1-6h), 8일(D8), 29일(D29), 및 85일(D85)의 AAV 환자에 대한 데이터 포인트를 표시한다. 이러한 플롯은 전 용량 프레드니손 군에서 8일 및 29일에 Bb 수준이 감소하고, 프레드니손이 테이퍼링되는(tapered) 85일에 다시 증가하였음을 보여준다. 아바코판으로 치료한 두 군에서 치료 중 Bb 수준의 변화는 관찰되지 않았다. 군내 투여전과 비교하여 *P < 0.05; **P < 0.01.

[0014] 도 6a-c는 고용량 프레드니손(A), 저용량 프레드니손과 함께 아바코판(B) 및 프레드니손 없이 아바코판(C)을 투여받은 환자의 보체 인자 C3a의 수준을 플롯한 것이다. 그래프의 열은 건강한 대조군 환자(HC) 및 치료 전 1일(D1-전), 치료후 6시간(D1-6h), 8일(D8), 29일(D29), 및 85일(D85)의 AAV 환자에 대한 데이터 포인트를 표시한다. 이러한 플롯은 전 용량 프레드니손 군에서 C3a 수준이 6시간과 같이 빨리 감소하고, 8일 및 29일에 추가로 감소하였고, 85일에 다시 증가하고, 프레드니손이 테이퍼링되는 85일에 다시 증가하였음을 보여준다. 프레드니손 없이 아바코판으로 치료한 군에서는 C3a 수준의 변화가 관찰되지 않았다. 군내 기준선과 비교하여 *P < 0.05; **P < 0.01.

[0015] 도 7a-c는 고용량 프레드니손(A), 저용량 프레드니손과 함께 아바코판(B) 및 프레드니손 없이 아바코판(C)을 투여받은 환자의 보체 인자 C5a의 수준을 플롯한 것이다. 그래프의 열은 건강한 대조군 환자(HC) 및 치료 전 1일(D1-전), 치료후 6시간(D1-6h), 8일(D8), 29일(D29), 및 85일(D85)의 AAV 환자에 대한 데이터 포인트를 표시한다. 고용량 프레드니손 군에서, C5a는 8일 및 29일에 감소하고 프레드니손이 테이퍼링되는 85일에 다시 증가하였다. 저용량 프레드니손 또는 프레드니손 없이 아바코판으로 치료한 두 군에서는 C5a 수준의 변화가 관찰되지 않았다. 군내 기준선과 비교하여 *P < 0.05.

[0016] 도 8a-c는 고용량 프레드니손(A), 저용량 프레드니손과 함께 아바코판(B) 및 프레드니손 없이 아바코판(C)을 투여받은 환자의 sC5b-9 수준을 플롯한 것이다. 그래프의 열은 건강한 대조군 환자(HC) 및 치료전 1일(D1-전), 치료후 6시간(D1-6h), 8일(D8), 29일(D29), 및 85일(D85)의 AAV 환자에 대한 데이터 포인트를 표시한다. 임의의 치료군에서 순환하는 sCD5-9 수준의 통계적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

[0017] 도 9a-c는 고용량 프레드니손(A), 저용량 프레드니손과 함께 아바코판(B) 및 프레드니손 없이 아바코판(C)을 투여받은 환자의 프로페르딘 수준을 플롯한 것이다. 그래프의 열은 건강한 대조군 환자(HC) 및 치료전 1일(D1-전), 치료후 6시간(D1-6h), 8일(D8), 29일(D29), 및 85일(D85)의 AAV 환자에 대한 데이터 포인트를 표시한다. 임의의 치료군에서 순환하는 프로페르딘 수준의 통계적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 발명의 상세한 설명

I. 총론

[0018] 본 개시는 아바코판이 치료받는 개인의 혈장 보체 인자의 수준에 영향을 주지 않으면서 AAV를 빠르게 향상시킨다는 놀랍고 예상치 못한 발견을 입증한다. 따라서, 아바코판을 투여받는 개인은 Bb, C3a 또는 C5a와 같은 혈장 보체 인자의 수준에서 유의한 변화를 겪지 않고, 유리하게는 막공격 복합체의 어셈블리(assembly) 또는 상류 보체 활성화에 영향을 미치지 않는다.

II. 정의

[0019] 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 또한, 본원에 기재된 방법 또는 물질과 유사하거나 동등한 임의의 방법 또는 물질이 본 발명의 실시예에 사용될 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 다음 용어가 정의된다.

[0020] 소정 범위의 값이 제공되는 경우, 문맥이 달리 분명하게 명시하지 않는 한, 해당 범위의 상한 및 하한과 해당 언급된 범위의 임의의 다른 언급된 또는 중간 값 사이의 각 중간 값은 하한 단위의 10분의 1까지 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해해야 한다. 이들 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있으며, 또한 언급된 범위에서 임의의 구체적으로 배제된 제한에 따라 본 발명에 포함된다. 언급된 범위가 제한치 중 하나 또는 둘 모두 포함하는 경우, 그러한 포함된 제한치 중 하나 또는 둘 모두를 제외한 범위도 본 발명에 포함된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는

기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0021] 본원에서 사용되는 용어 단수형("a", "an", 또는 "the")은 하나의 구성원을 갖는 양태를 포함할뿐만 아니라 하나 초과와 구성원을 갖는 양태도 포함한다. 예를 들어, 단수 형태는 문맥에서 달리 분명하게 언급하지 않는 한, 복수 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "세포"에 대한 언급은 복수의 이러한 세포를 포함하고, "제제"에 대한 언급은 당업자에게 공지된 하나 이상의 제제에 대한 언급 등을 포함한다.

[0022] 본원에서 사용되는 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 질병-변형 치료 및 증상 치료 둘 모두를 포함하며, 이 중 어느 쪽이든 예방적(즉, 증상의 발생 전, 증상을 예방하거나, 지연시키거나, 이의 중증도를 감소시키기 위함)이거나 치료적(즉, 증상의 발생 후, 증상의 중증도 및/또는 기간을 감소시키기 위함)일 수 있다.

[0023] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본원에 기재된 화합물에서 발견되는 특정 치환기에 따라 비교적 비독성의 산 또는 염기로 제조되는 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물이 비교적 산성 작용기를 함유하는 경우, 염기 부가염은 순수하거나 적합한 비활성 용매 중에서 상기 화합물의 중성 형태와 충분한 양의 요망하는 염기를 접촉시킴으로써 얻을 수 있다. 약학적으로 허용되는 무기 염기로부터 유래되는 염의 예는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 3가 망간, 2가 망간, 포타슘, 소듐, 아연 등을 포함한다. 약학적으로 허용되는 유기 염기로부터 유래되는 염은 일차, 이차 및 삼차 아민의 염을 포함하며, 치환된 아민, 사이클릭 아민, 천연 발생 아민 등, 예를 들어, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페라딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등을 포함한다. 본 발명의 화합물이 비교적 염기성 작용기를 함유하는 경우, 산 부가염은 순수하거나 적합한 비활성 용매 중에서 상기 화합물의 중성 형태와 충분한 양의 요망하는 산을 접촉시킴으로써 얻을 수 있다. 약학적으로 허용되는 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소산, 또는 인산 등과 같은 무기 산으로부터 유래된 염뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산 등과 같은 비교적 비독성의 유기산으로부터 유래된 염을 포함한다. 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락투론산 등과 같은 유기 산의 염이 또한 포함된다(예를 들어, Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19 참조). 본 발명의 특정한 특정 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가염으로 전환되도록 하는 염기성 및 산성 작용기 둘 모두를 함유한다.

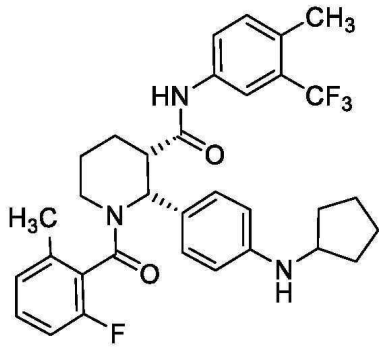
[0024] 중성 형태의 화합물은 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 통상적인 방식으로 모 화합물을 분리함으로써 재생될 수 있다. 화합물의 모 형태는 극성 용매에서의 용해도와 같은 특정 물리적 성질이 여러 염 형태와 다르지만, 그렇지 않으면 염은 본 개시의 목적 상 화합물의 모 형태와 동등하다.

[0025] 하기 구체예에 기재된 화합물은 WO 2010/075257, WO 2011/163640 및 WO 2016/053890에 기재된 방법에 따라 얻을 수 있다.

[0026] III. 구체예의 상세한 설명

[0027] 치료 방법

[0028] 일부 양태에서, 본원에는 ANCA 연관 혈관염의 치료를 필요로 하는 인간에서 ANCA 연관 혈관염을 치료하는 방법으로서, 방법이 혈장 보체 인자 Bb, C3a 또는 C5a의 수준이 치료시 인간에서 유의하게 달라지지 않는, 치료 유효량의 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다:



[0029]

[0030]

[0027] 아바코판은 여러 상이한 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 방법은 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 경구 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 방법은 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 정맥내 투여하는 것을 포함한다.

[0031]

[0028] 아바코판을 투여받는 환자에는 치료적 이점을 제공하는 투여량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 치료적 이점을 제공하는 투여량은 약 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 또는 70 mg의 용량을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 일부 구체예에서, 방법은 약 30 mg의 아바코판을 투여하는 것을 포함한다.

[0032]

[0029] 투여 빈도는 치료받는 환자에게 투여되는 아바코판의 투여량 뿐만 아니라 치료할 질병의 단계를 포함하는 다양한 인자에 좌우된다. 일부 구체예에서, 방법은 아바코판을 일일 2회 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 방법은 아바코판을 일일 1회 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 아바코판의 총 일일 용량은 약 40 mg, 50 mg, 60 mg 또는 70 mg이다. 일부 구체예에서, 아바코판의 총 일일 용량은 약 60 mg이다.

[0033]

[0030] 치료 기간은 일일 투여되는 양, 치료 중인 질병의 단계 및 환자의 반응을 포함하는 다수의 요인에 좌우될 것이다. 일부 구체예에서, 방법은 적어도 4주, 8주, 12주, 16주, 20주, 24주, 28주, 32주, 36주 또는 40주 또는 그 초과 동안 아바코판을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 방법은 적어도 12주 동안 아바코판을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 방법은 만성적으로 아바코판을 투여하는 것을 포함한다.

[0034]

[0031] 일부 구체예에서, 보체 인자 Bb의 수준은 유의하게 달라지지 않는다. 일부 구체예에서, 보체 인자 Bb의 수준은 치료 직전 및 적어도 치료 1주 또는 약 1개월 후 비교된다. 일부 구체예에서, 치료 후 보체 인자 Bb의 수준은 치료 전 수준의 약 30%, 약 20% 또는 약 10% 내이다.

[0035]

[0032] 일부 구체예에서, 치료 전 및 후 보체 인자 Bb의 수준은 약 0.8 내지 1.4 $\mu\text{g/mL}$ 이다. 일부 구체예에서, 치료 전 및 후 보체 인자 Bb의 수준은 약 0.4 내지 2 $\mu\text{g/mL}$ 이다. 일부 구체예에서, 치료 전 및 후 보체 인자 Bb의 수준은 약 0.4 내지 1.4 $\mu\text{g/mL}$ 이다. 일부 구체예에서, 치료 전 및 후 보체 인자 Bb의 수준은 약 0.4 내지 1.2 $\mu\text{g/mL}$ 이다. 일부 구체예에서, 치료 전 및 후 보체 인자 Bb의 수준은 약 0.4 내지 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 이다. 일부 구체예에서, 치료 전 및 후 보체 인자 Bb의 수준은 약 0.4 내지 0.8 $\mu\text{g/mL}$ 이다. 일부 구체예에서, 치료 전 및 후 보체 인자 Bb의 수준은 약 0.6 내지 1.2 $\mu\text{g/mL}$ 이다. 일부 구체예에서, 치료 전 및 후 보체 인자 Bb의 수준은 약 0.8 내지 1.2 $\mu\text{g/mL}$ 이다. 일부 구체예에서, 치료 전 및 후 보체 인자 Bb의 수준은 약 1.0 내지 1.6 $\mu\text{g/mL}$ 이다. 일부 구체예에서, 치료 전 및 후 보체 인자 Bb의 수준은 약 1.0 내지 1.4 $\mu\text{g/mL}$ 이다.

[0036]

[0033] 일부 구체예에서, 보체 인자 C3a의 수준은 유의하게 달라지지 않는다. 일부 구체예에서, 보체 인자 C3a의 수준이 치료 직전 및 치료 시작 후 약 1 내지 약 6 시간에 비교된다. 일부 구체예에서, 보체 인자 C3a의 수준은 치료 직전 및 적어도 치료 1주 또는 약 1개월 후에 비교된다. 일부 구체예에서, 치료 후 보체 인자 C3a의 수준은 치료 전 수준의 약 30%, 약 20%, 또는 약 10% 내이다.

[0037]

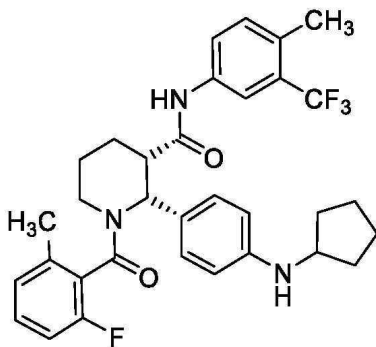
[0034] 일부 구체예에서, 치료 전 및 후 보체 인자 C3a의 수준은 약 25 내지 100 ng/mL이다. 일부 구체예에서, 치료 전 및 후 보체 인자 C3a의 수준은 약 10 내지 180 ng/mL이다. 일부 구체예에서, 치료 전 및 후 보체 인자 C3a의 수준은 약 15 내지 85 ng/mL이다. 일부 구체예에서, 치료 전 및 후 보체 인자 C3a의 수준은 약 25 내지 75 ng/mL이다. 일부 구체예에서, 치료 전 및 후 보체 인자 C3a의 수준은 약 30 내지 75 ng/mL이다. 일부 구체예에서, 치료 전 및 후 보체 인자 C3a의 수준은 약 50 내지 180 ng/mL이다. 일부 구체예에서, 치료 전 및 후 보체 인자 C3a의 수준은 약 60 내지 120 ng/mL이다. 일부 구체예에서, 치료 전 및 후 보체 인자 C3a의 수준은 약 50 내지 150 ng/mL이다.

[0038] [0035] 일부 구체예에서, 보체 인자 C5a의 수준은 유의하게 달라지지 않는다. 일부 구체예에서, 보체 인자 C5a의 수준은 치료 직전 및 적어도 치료 1주 또는 약 1개월 후에 비교된다. 일부 구체예에서, 치료 후 보체 인자 C5a의 수준은 치료 전 수준의 약 30%, 약 20%, 또는 약 10% 내이다.

[0039] [0036] 일부 구체예에서, 치료 전 및 후 보체 인자 C5a의 수준은 약 4 내지 10 ng/mL이다. 일부 구체예에서, 치료 전 및 후 보체 인자 C5a의 수준은 약 2 내지 20 ng/mL이다. 일부 구체예에서, 치료 전 및 후 보체 인자 C5a의 수준은 약 3 내지 15 ng/mL이다. 일부 구체예에서, 치료 전 및 후 보체 인자 C5a의 수준은 약 3 내지 8 ng/mL이다. 일부 구체예에서, 치료 전 및 후 보체 인자 C5a의 수준은 약 6 내지 15 ng/mL이다. 일부 구체예에서, 치료 전 및 후 보체 인자 C5a의 수준은 약 5.5 내지 12.5 ng/mL이다. 일부 구체예에서, 치료 전 및 후 보체 인자 C5a의 수준은 약 7 내지 10 ng/mL이다.

[0040] [0037] ANCA 연관 혈관염은 다양한 항원을 표적으로 하는 자가 항체의 형성에 의해 발생할 수 있다. 일부 구체예에서, ANCA 연관 혈관염은 항-MPO 항체에 의해 발생한다. 일부 구체예에서, ANCA 연관 혈관염은 항-PR3 항체에 의해 발생한다.

[0041] [0038] 일부 양태에서, 본원에는 C5aR 억제제를 필요로 하는 인간에게서 C5aR를 억제하는 방법으로서, 혈장 보체 인자 Bb, C3a 또는 C5a의 수준이 C5aR 억제시 인간에서 유의하게 달라지지 않는, 치료 유효량의 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다:



[0042]

[0043] [0039] 아바코판은 여러 상이한 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 방법은 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 경구 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 방법은 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 정맥내 투여하는 것을 포함한다.

[0044] [0040] 아바코판을 투여받는 환자는 치료적 이점을 제공하는 투여량을 투여받는다. 일부 구체예에서, 치료적 이점을 제공하는 투여량은 약 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 또는 70 mg의 용량을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 일부 구체예에서, 방법은 약 30 mg의 아바코판을 투여하는 것을 포함한다.

[0045] [0041] 투여 빈도는 치료받는 환자에게 투여되는 아바코판의 투여량 뿐만 아니라 치료할 질병의 단계를 포함하는 다양한 인자에 좌우된다. 일부 구체예에서, 방법은 아바코판을 일일 2회 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 방법은 아바코판을 일일 1회 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 아바코판의 총 일일 용량은 약 40 mg, 50 mg, 60 mg 또는 70 mg이다. 일부 구체예에서, 아바코판의 총 일일 용량은 약 60 mg이다.

[0046] [0042] 치료 기간은 일일 투여되는 양, 치료 중인 질병의 단계 및 환자의 반응을 포함하는 다수의 요인에 좌우될 것이다. 일부 구체예에서, 방법은 적어도 4주, 8주, 12주, 16주, 20주, 24주, 28주, 32주, 36주 또는 40주 또는 그 초과 동안 아바코판을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 방법은 적어도 12주 동안 아바코판을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 방법은 만성적으로 아바코판을 투여하는 것을 포함한다.

[0047] [0043] 일부 구체예에서, 투여 후 보체 인자의 수준은 투여 전 수준의 약 30%, 약 20%, 또는 약 10% 내이다.

[0048] [0044] 또한, 병용 요법이 본 개시에서 고려된다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 코르티코스테로이드를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 코르티코스테로이드는 프레드니손, 베타메타손, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손 또는 플루드로코르티손이다. 일부 구체예에서, 코르티코스테로이드는 프레드니손이다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 CD20 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, CD20 억제제는 리툭시맵, 오파투무맵, 오크렐리주맵, 토시투모맵, 오비누투주맵 또는

이브리투모맵이다. 일부 구체예에서, CD20 억제제는 리툭시맵이다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 사이클로포스파미드를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0049] 약학적 조성물

[0050] [0045] 아바코판은 전형적으로 약학적 담체 또는 희석제를 함유하는 조성물로서 투여될 수 있다.

[0051] [0046] 본원에서 사용되는 용어 "조성물"은 특정량의 특정 성분을 포함하는 생성물뿐만 아니라 특정량의 특정 성분의 조합으로부터 직접적 또는 간접적으로 발생하는 임의의 생성물을 포함하도록 의도된다.

[0052] [0047] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 추가 치료제를 추가로 포함한다.

[0053] [0048] 본 발명의 화합물의 투여를 위한 약학적 조성물은 편리하게는 단위 투여 형태로 제공될 수 있으며, 약학 및 약물 전달 분야에 널리 공지된 방법 중 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 모든 방법은 활성 성분을 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 약학적 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미세하게 나누어진 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하고 친밀하게 회합시킨 후, 필요시, 생성물을 요망하는 제형으로 성형시킴으로써 제조된다. 약학적 조성물에서, 활성 대상 화합물은 질병의 과정 또는 상태에 대해 요망하는 효과를 발생시키기에 충분한 양으로 포함된다.

[0054] [0049] 활성 성분을 함유하는 약학적 조성물은 경구 사용에 적합한 형태, 예를 들어, 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전 및 미국 특허 출원 2002-0012680호에 기재된 바와 같은 자가 에멀전화, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽, 엘릭서, 용액, 협착 패치, 경구용 젤, 씹는 감, 씹을 수 있는 정제, 발포성 분말 및 발포성 정제일 수 있다. 경구 사용을 위해 의도된 조성물은 약학적 조성물의 제조를 위한 당 분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있으며, 상기 조성물은 약학적으로 세련되고 풍미가 좋은 제제를 제공하기 위해 감미제, 착향제, 착색제, 향산화제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다. 정제는 활성 성분을 정제의 제조에 적합한 비독성의 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합하여 함유한다. 이들 부형제는, 예를 들어, 비활성 희석제, 예를 들어, 셀룰로스, 실리콘 디옥사이드, 알루미늄 옥사이드, 칼슘 카보네이트, 소듐 카보네이트, 글루코스, 만니톨, 소르비톨, 락토스, 칼슘 포스페이트 또는 소듐 포스페이트; 과립화제 및 봉해제, 예를 들어, 옥수수 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어, PVP, 셀룰로스, PEG, 전분, 젤라틴 또는 아카시아, 및 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 텔크릴 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 이들은 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시킴으로써 더 긴 기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공하기 위한 공지된 기술에 의해 장용성으로 또는 달리 코팅될 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 이용될 수 있다. 이들은 또한 조절 방출을 위한 삼투 치료 정제를 형성시키기 위해 미국 특허 번호 4,256,108호; 4,166,452호; 및 4,265,874호에 기재된 기술에 의해 코팅될 수 있다.

[0055] [0050] 경구 사용을 위한 제형은 또한 활성 성분이 비활성 고체 희석제, 예를 들어, 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트 또는 카올린, 다양한 평균 크기의 폴리에틸렌 글리콜(PEG)(예를 들어, PEG400, PEG4000) 및 특정 계면활성제, 예컨대 크레모포(cremophor) 또는 솔루톨(solutol)과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어, 땅콩 오일, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로 제공될 수 있다. 추가로, 에멀전은 오일과 같은 비-수 혼화성 성분으로 제조될 수 있고, 모노-디글리세라이드, PEG 에스테르 등과 같은 계면활성제로 안정화될 수 있다.

[0056] [0051] 활성 물질을 (수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와) 혼합하여 함유하는 수성 현탁액이 또한 본 발명에 적합하다. 이러한 부형제는 현탁제, 예를 들어, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시-프로필메틸셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐-피롤리돈, 감 트래거캔스 및 감 아카시아이고; 분산제 또는 습윤제는 천연 발생 포스파티드, 예를 들어, 레시틴, 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시-에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세타놀, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분적 에스테르의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분적 에스테르의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예를 들어, 에틸, 또는 n-프로필, p-하이드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 착향제, 및 하나 이상의 감미제, 예를 들어, 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

[0057] [0052] 유성 현탁액은 활성 성분을 식물성 오일, 예를 들어, 땅콩유, 올리브유, 참기름 또는 코코넛 오일, 또는 미네랄 오일, 예를 들어, 액체 파라핀에 현탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제, 예를 들어,

밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 상기 제시된 것과 같은 감미제, 및 착향제는 풍미가 좋은 경구 제제를 제공하기 위해 첨가될 수 있다. 이들 조성물은 향산화제, 예를 들어, 아스코르브산의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

[0058] [0053] 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 활성 성분을 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와 혼합하여 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제는 상기 이미 언급된 것들로 예시된다. 추가의 부형제, 예를 들어, 감미제, 착향제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0059] [0054] 본 발명의 약학적 조성물은 또한 수중유 에멀전의 형태일 수 있다. 오일상은 식물성 오일, 예를 들어, 올리브유 또는 땅콩유, 또는 미네랄 오일, 예를 들어, 액체 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 천연 발생 겔, 예를 들어, 겔 아카시아 또는 겔 트래거캔스, 천연 발생 포스파티드, 예를 들어, 대두, 레시틴, 및 지방산 및 핵시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분적 에스테르, 예를 들어, 소르비탄 모노올레에이트, 및 상기 부분적 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 에멀전은 또한 감미제 및 착향제를 함유할 수 있다.

[0060] [0055] 시럽 및 엘릭서는 감미제, 예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스와 함께 제형화될 수 있다. 상기 제형은 또한 완화제, 보존제 및 착향제 및 착색제를 함유할 수 있다. 경구 용액은, 예를 들어, 사이클로덱스트린, PEG 및 계면활성제와 조합하여 제조될 수 있다.

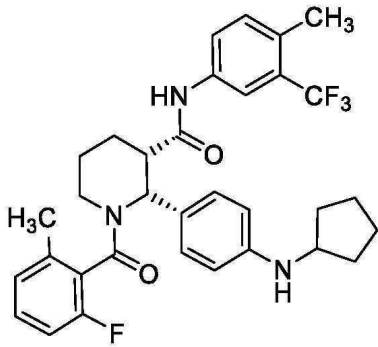
[0061] [0056] 약학적 조성물은 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 상기 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 이용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액, 예를 들어, 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 이용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 소듐 클로라이드 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유가 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 이용된다. 이를 위해, 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 브랜드 고정유가 이용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사제의 제조에서 사용된다.

[0062] [0057] 화합물(아바코판), 또는 이의 조성물은 또한 약물의 직장 투여를 위한 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 약물을 상온에서 고체이나 직장 온도에서 액체이고, 이에 따라 직장에서 용해되어 약물을 방출할 적합한 비-자극성 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 상기 물질은 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 또한, 화합물은 용액 또는 연고에 의한 안구 전달을 통해 투여될 수 있다. 또한 추가로, 본 발명의 화합물의 경피 전달은 이온영동 패치 등에 의해 달성될 수 있다. 국소 사용을 위해, 본 발명의 화합물을 함유하는 크림, 연고, 젤리, 용액 또는 현탁액 등이 이용된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 국소 적용은 또한 구강 세척액 및 가글의 사용을 포함하는 것을 의미한다.

[0063] [0058] 화합물(아바코판) 또는 이의 조성물은 또한 표적화 가능한 약물 담체로서 적합한 폴리머인 담체와 커플링될 수 있다. 상기 폴리머는 폴리비닐피롤리돈, 피란 코폴리머, 폴리하이드록시-프로필-메타크릴아미드-페놀, 폴리하이드록시에틸-아스파르트아미드-페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥사이드-폴리리신을 포함할 수 있다. 또한, 본 개시의 화합물은 약물의 조절된 방출을 달성하는 데 유용한 생분해성 폴리머의 부류인 담체, 예를 들어, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산 및 폴리글리콜산의 코폴리머, 폴리엡실론 카프로락톤, 폴리하이드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디하이드로 피란, 폴리시아노아크릴레이트 및 하이드로겔의 가교된 또는 양친매성 블록 코폴리머에 커플링될 수 있다. 폴리머 및 반투과성 폴리머 매트릭스는 밸브, 스텐트, 관류, 보철 등과 같은 성형품으로 형성될 수 있다. 본 개시의 일 구체예에서, 본 개시의 화합물은 스텐트 또는 스텐트-이식 장치로서 형성되는 폴리머 또는 반투과성 폴리머 매트릭스에 커플링된다.

[0064] IV. 특정 구체예

[0065] [0059] 구체예 1: ANCA 연관 혈관염의 치료를 필요로 하는 인간에서 ANCA 연관 혈관염을 치료하는 방법으로서, 방법이 혈장 보체 인자 Bb, C3a 또는 C5a의 수준이 치료시 인간에서 유의하게 달라지지 않는, 치료 유효량의 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는 방법:



[0066]

[0067]

[0060] 구체예 2: 구체예 1에 있어서, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 경구 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0068]

[0061] 구체예 3: 구체예 1 또는 2에 있어서, 아바코판을 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0069]

[0062] 구체예 4: 구체예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 약 30 mg 아바코판을 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0070]

[0063] 구체예 5: 구체예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 아바코판을 일일 2회 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0071]

[0064] 구체예 6: 구체예 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 아바코판을 적어도 12주 동안 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0072]

[0065] 구체예 7: 구체예 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 보체 인자 Bb의 수준이 유의하게 달라지지 않는 방법.

[0073]

[0066] 구체예 8: 구체예 7에 있어서, 보체 인자 Bb의 수준이 치료 직전 및 적어도 치료 1주 또는 약 1개월 후에 비교되는 방법.

[0074]

[0067] 구체예 9: 구체예 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 보체 인자 C3a의 수준이 유의하게 달라지지 않는 방법.

[0075]

[0068] 구체예 10: 구체예 9에 있어서, 보체 인자 C3a의 수준이 치료 직전 및 치료 시작 후 약 1 내지 약 6시간에 비교되는 방법.

[0076]

[0069] 구체예 11: 구체예 9에 있어서, 보체 인자 C3a의 수준이 치료 직전 및 적어도 치료 1주 또는 약 1개월 후에 비교되는 방법.

[0077]

[0070] 구체예 12: 구체예 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 보체 인자 C5a의 수준이 유의하게 달라지지 않는 방법.

[0078]

[0071] 구체예 13: 구체예 12에 있어서, 보체 인자 C5a의 수준이 치료 직전 및 적어도 치료 1주 또는 약 1개월 후에 비교되는 방법.

[0079]

[0072] 구체예 14: 구체예 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 코르티코스테로이드를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

[0080]

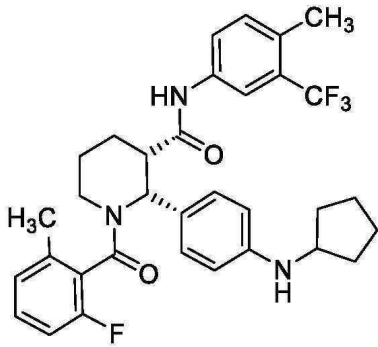
[0073] 구체예 15: 구체예 14에 있어서, 코르티코스테로이드가 프레드니손인 방법.

[0081]

[0074] 구체예 16: 구체예 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 치료 후 보체 인자의 수준이 치료 전 수준의 약 30%, 약 20%, 또는 약 10% 내인 방법.

[0082]

[0075] 구체예 17: C5aR의 억제를 필요로 하는 인간에서 C5aR을 억제하는 방법으로서, 방법이 혈장 보체 인자 Bb, C3a 또는 C5a의 수준이 C5aR 억제시 인간에서 유의하게 달라지지 않는, 치료 유효량의 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는 방법:



- [0083]
- [0084] [0076] 구체예 18: 구체예 17에 있어서, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 경구 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0085] [0077] 구체예 19: 구체예 17 또는 18에 있어서, 아바코판을 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0086] [0078] 구체예 20: 구체예 17 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 약 30 mg 아바코판을 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0087] [0079] 구체예 21: 구체예 17 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 아바코판을 일일 2회 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0088] [0080] 구체예 22: 구체예 17 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 아바코판을 적어도 12주 동안 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0089] [0081] 구체예 23: 구체예 17 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 투여 후 보체 인자의 수준이 투여 전 수준의 약 30%, 약 20%, 또는 약 10% 내인 방법.
- [0090] [0082] 구체예 24: ANCA 연관 혈관염의 치료를 필요로 하는 인간에서 ANCA 연관 혈관염의 치료에 사용하기 위한, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로서, 혈장 보체 인자 Bb, C3a 또는 C5a의 수준이 치료시 인간에서 유의하게 달라지지 않는, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0091] [0083] 구체예 25: 구체예 24에 있어서, 아바코판 또는 약학적으로 허용되는 염이 경구 투여되는, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0092] [0084] 구체예 26: 구체예 24 또는 25에 있어서, 약 30 mg의 아바코판이 투여되는, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0093] [0085] 구체예 27: 구체예 24 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 아바코판이 일일 2회 투여되는, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0094] [0086] 구체예 28: 구체예 24 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 아바코판이 적어도 12주 동안 투여되는, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0095] [0087] 구체예 29: 구체예 24 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 보체 인자 Bb의 수준이 유의하게 달라지지 않는, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0096] [0088] 구체예 30: 구체예 29에 있어서, 보체 인자 Bb의 수준이 치료 직전 및 적어도 치료 1주 또는 약 1개월 후에 비교되는, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0097] [0089] 구체예 31: 구체예 29 또는 30에 있어서, 치료 전 및 후 보체 인자 Bb의 수준이 약 0.8 내지 1.4 $\mu\text{g/mL}$ 인, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0098] [0090] 구체예 32: 구체예 29 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 치료 후 보체 인자 Bb의 수준이 치료 전 수준의 약 30%, 약 20%, 또는 약 10% 내인, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0099] [0091] 구체예 33: 구체예 24 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 보체 인자 C3a의 수준이 유의하게 달라지지 않는, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0100] [0092] 구체예 34: 구체예 33에 있어서, 보체 인자 C3a의 수준이 치료 직전 및 치료 시작 후 약 1 내지 약 6시간

에 비교되는, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

- [0101] [0093] 구체예 35: 구체예 33에 있어서, 보체 인자 C3a의 수준이 치료 직전 및 적어도 치료 1주 또는 약 1개월 후에 비교되는, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0102] [0094] 구체예 36: 구체예 33 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 치료 전 및 후 보체 인자 C3a의 수준이 약 25 내지 100 ng/mL인, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0103] [0095] 구체예 37: 구체예 33 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 치료 후 보체 인자 C3a의 수준이 치료 전 수준의 약 30%, 약 20%, 또는 약 10% 내인, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0104] [0096] 구체예 38: 구체예 24 내지 37 중 어느 하나에 있어서, 보체 인자 C5a의 수준이 유의하게 달라지지 않는, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0105] [0097] 구체예 39: 구체예 38에 있어서, 보체 인자 C5a의 수준이 치료 직전 및 적어도 치료 1주 또는 약 1개월 후에 비교되는, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0106] [0098] 구체예 40: 구체예 38 또는 39에 있어서, 치료 전 및 후 보체 인자 C5a의 수준이 약 4 내지 10 ng/mL인, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0107] [0099] 구체예 41: 구체예 38 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 치료 후 보체 인자 C5a의 수준이 치료 전 수준의 약 30%, 약 20%, 또는 약 10% 내인, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0108] [0100] 구체예 42: 구체예 24 내지 41 중 어느 하나에 있어서, ANCA 연관 혈관염의 치료를 필요로 하는 인간에서 ANCA 연관 혈관염이 항-MPO ANCA 연관 혈관염인, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0109] [0101] 구체예 43: 구체예 24 내지 41 중 어느 하나에 있어서, ANCA 연관 혈관염의 치료를 필요로 하는 인간에서 ANCA 연관 혈관염이 항-PR3 ANCA 연관 혈관염인, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0110] [0102] 구체예 44: 구체예 24 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 코르티코스테로이드가 추가로 투여되는, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0111] [0103] 구체예 45: 구체예 44에 있어서, 코르티코스테로이드가 프레드니손인, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0112] [0104] 구체예 46: 구체예 24 내지 45 중 어느 하나에 있어서, CD20 억제제가 추가로 투여되는, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0113] [0105] 구체예 47: 구체예 46에 있어서, CD20 억제제가 리툭시맙인, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0114] [0106] 구체예 48: 구체예 24 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 사이클로포스파미드가 추가로 투여되는, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0115] [0107] 구체예 49: C5aR 억제제를 필요로 하는 인간에서 C5aR 억제제 사용하기 위한, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로서, 혈장 보체 인자 Bb, C3a 또는 C5a의 수준이 C5aR 억제제인 인간에서 유의하게 달라지지 않는, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0116] [0108] 구체예 50: 구체예 49에 있어서, 아바코판 또는 약학적으로 허용되는 염이 경구 투여되는, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0117] [0109] 구체예 51: 구체예 49 또는 50에 있어서, 약 30 mg의 아바코판이 투여되는, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0118] [0110] 구체예 52: 구체예 49 내지 51 중 어느 하나에 있어서, 아바코판이 일일 2회 투여되는, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0119] [0111] 구체예 53: 구체예 49 내지 52 중 어느 하나에 있어서, 아바코판이 적어도 12주 동안 투여되는, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0120] [0112] 구체예 54: 구체예 49 내지 53 중 어느 하나에 있어서, 투여 후 보체 인자의 수준이 투여 전 수준의 약 30%, 약 20%, 또는 약 10% 내인, 아바코판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0121] V. 실시예

[0122] 실시예 1: ANCA 연관 혈관염(AAV)에서의 혈장 보체 수준에 대한 선택적 C5aR 길항제인, 아바코판의 효과
[0123] 방법

[0124] [0113] CLEAR 시험(Jayne DRW, et al. JASN 2017;28:2756)은 67명의 AAV 환자로 3가지 요법을 비교하였다. (1) 프레드니손 전 용량(하루 60 mg, 테이퍼링됨); (2) 아바코판 30 mg 일일 2회 + 저용량 프레드니손(20 mg, 테이퍼링됨); (3) 아바코판 30 mg 일일 2회 + 프레드니손 없음. 또한, 모두 사이클로포스파미드 또는 리톡시마를 투여 받았다. 치료 기간은 12주였고 추적 기간은 12주였다.

[0125] [0114] 치료 중 기준선 및 6시간, 8일, 29일 및 85일에 CLEAR 연구에 참여한 AAV 환자로부터 혈장 샘플을 수집하였다. 연령, 성별 및 민족적 배경이 일치하는 20명의 건강한 대조군으로부터의 얻은 혈장 샘플을 UNC 신장 센터에서 수집하였다.

[0126] [0115] EDTA 전혈은 수집 직후 얼음 위에 보관하고 혈장 제조를 위해 4℃에서 원심분리하였다. 혈장 샘플은 한 번의 해동으로 ELISA에 의한 보체 Bb, C5a, C5a, sC3b-9 및 프로페르딘의 분석이 이루어질 때까지 -80℃ 냉동고에 보관되었다.

[0127] [0116] 군 내 비교에는 페어드 t-테스트(Paired t-test)가 사용되었으며 로그 변환 데이터를 사용한 군 간 비교에는 언페어드 t-테스트(unpaired t-test)가 사용되었다. 다중 비교를 위해 P-값을 수정하였다.

[0128] 결과

[0129] [0117] 치료 전, C3a, C5a, sC5b-9 및 프로페르딘의 수준은 AAV 환자에서 매칭되는 건강한 대조군에 비해 유의하게 상승하였다(기하 평균[95%], C3a, 67.2[57.5-78.7] 대 23.2[16.9-31.9] ng/mL, $p<0.001$; C5a, 7.55[6.50-8.78] 대 5.19[3.87-6.95]ng/mL, $p<0.05$; sC5b-9, 241(222-262) 대 155(136-178)ng/mL, $p<0.001$; 프로페르딘, 18.4[16.9-20.0] 대 13.1[11.4-15.6] μ g/mL, $p<0.001$)(도 4). 전 용량 프레드니손으로 치료 받은 대상자에서, Bb, C3a 및 C5a의 수준은 8일 및 29일에 유의하게 감소하였고, 테이퍼링과 동시에 85일에 다시 상승하였다(도 5a, 도 6a, 도 7a). 대조적으로, 아바코판의 투여는 순환하는 보체 수준에 영향을 미치지 않았다(도 5b-c, 도 6c, 도 7b-c). 임의의 치료군의 평균 혈장 sC5b-9 또는 프로페르딘 수준에서는 기준선으로부터 변화가 없었다(도 8a-c 및 도 9a-c). 결과 요약이 표 1에 제공된다.

[0130] 표 1: 결과 요약

보체 인자	AAV 대 HC	프레드니손	아바코판
Bb	다르지 않음	↓	변화 없음
C3a	↑	↓	변화 없음
C5a	↑	↓	변화 없음
sC5b-9	↑	변화 없음	변화 없음
프로페르딘	↑	변화 없음	변화 없음

[0131]

[0132] [0118] 전반적으로, AAV 환자는 치료 전 건강한 대조군과 비교할 때 보체 활성화 산물의 순환 수준이 높았다. 아바코판은 12주 치료 기간 동안 보체 활성화 산물 수준에 영향을 주지 않고 AAV에서 임상적 이점을 얻었다. 프레드니손은 상류 보체 활성화의 일시적인 감소와 관련이 있었다.

[0133] 결론

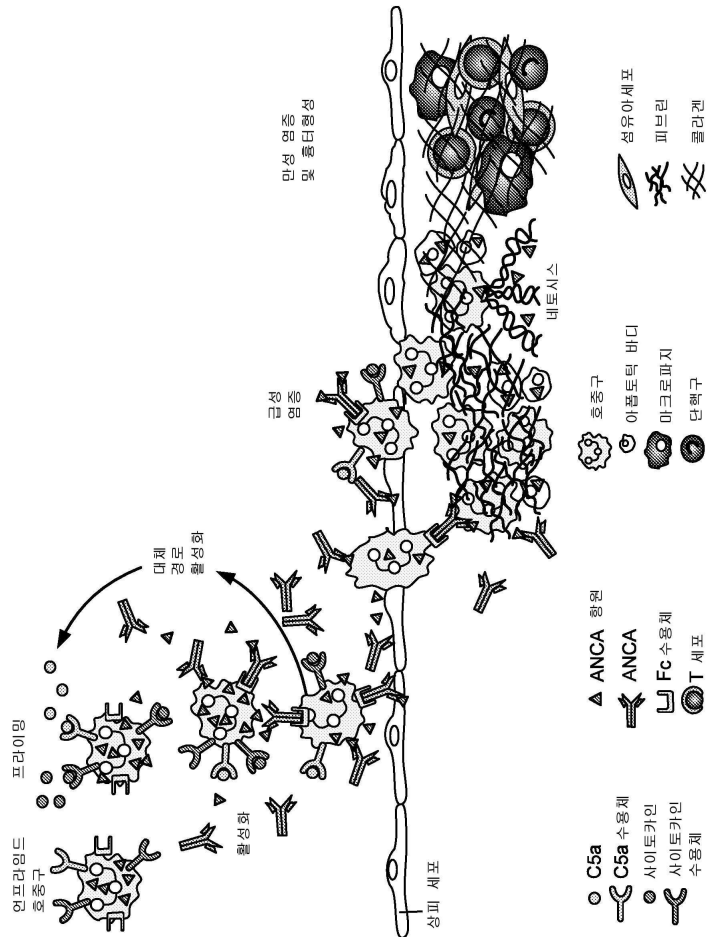
[0134] [0119] 아바코판은 보체 시스템에 대한 명백한 영향없이 AAV의 빠른 개선과 관련이 있었다. 특히, C5b-9(막공격 복합체)의 어셈블리 및 숙주 방어(예를 들어, 세균 감염) 및 조직 복구에 중요한 보체 시스템의 상류 활성화도는 아바코판 투여시 달라지지 않았다. 대조적으로, 글루코코르티코이드는 상류 보체 활성화 산물의 순환 수준의 용량 의존적 감소와 관련이 있었다.

[0135] [0120] 전술한 발명이 이해의 명료함을 위해 예시 및 예를 통해 일부 상세하게 설명되었지만, 당업자는 특정 변경 및 수정이 첨부된 청구 범위 내에서 실행될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 본원에 제공된 각 참고 문헌은 각 참고 문헌이 개별적으로 참고 문헌으로 포함된 것과 동일한 정도로 그 전문이 참고 문헌으로 포함된다. 본

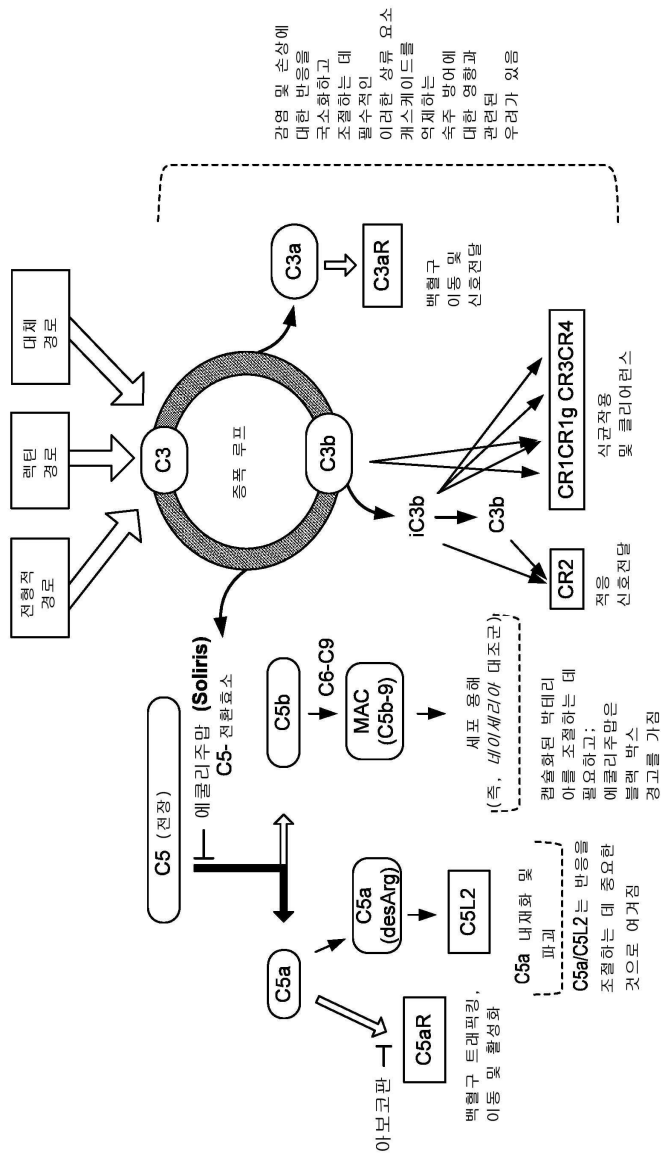
출원과 본원에 제공된 참조 문헌 간에 분쟁이 있을 경우, 본 출원이 우세할 것이다.

도면

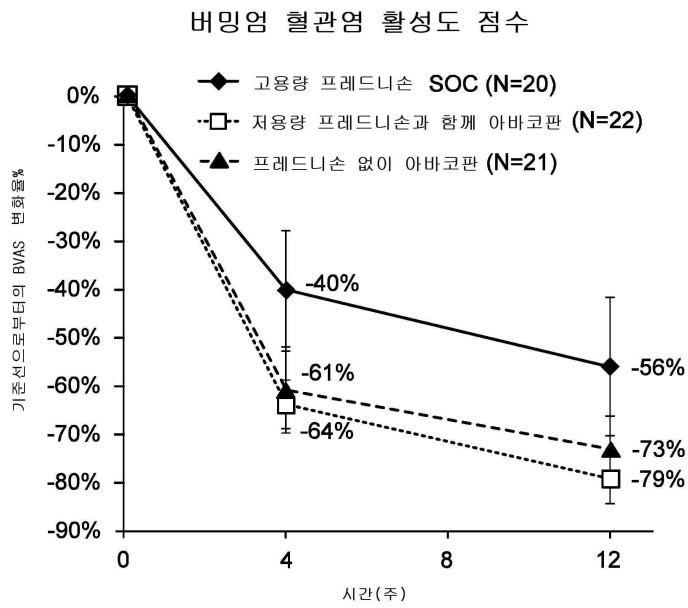
도면1



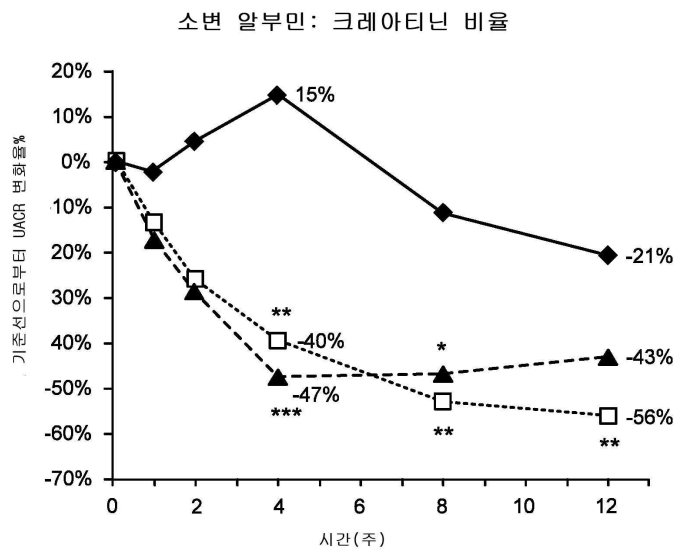
도면2



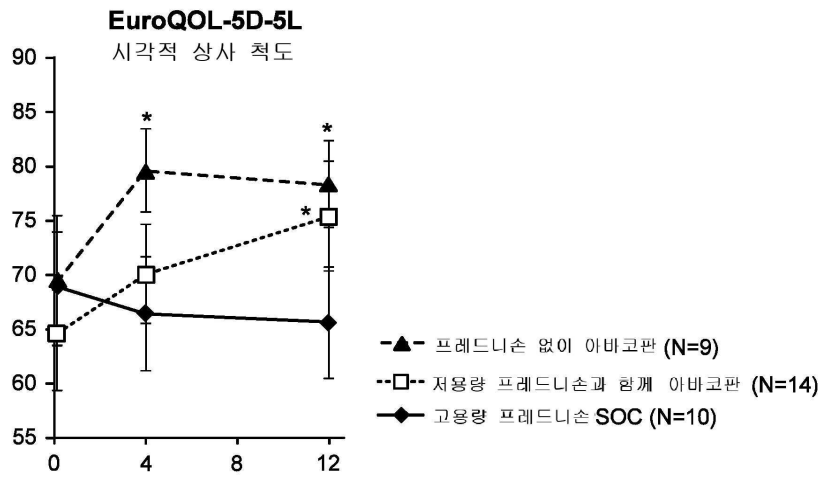
도면3a



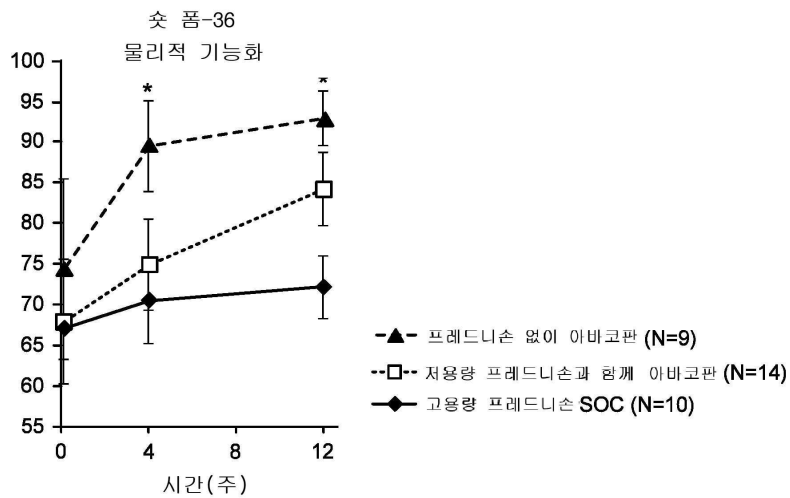
도면3b



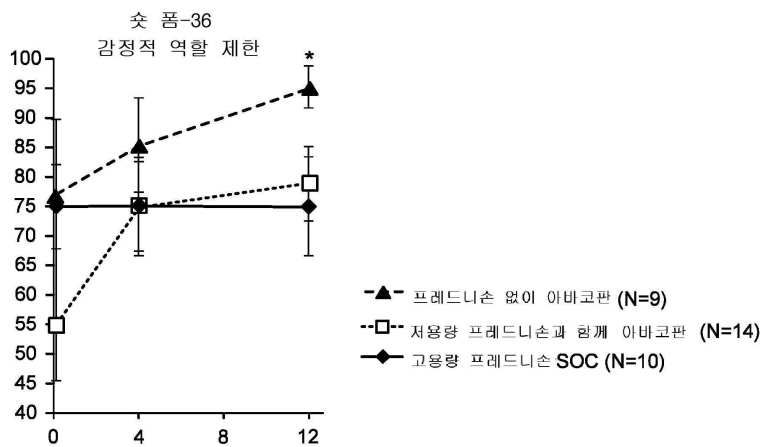
도면3c



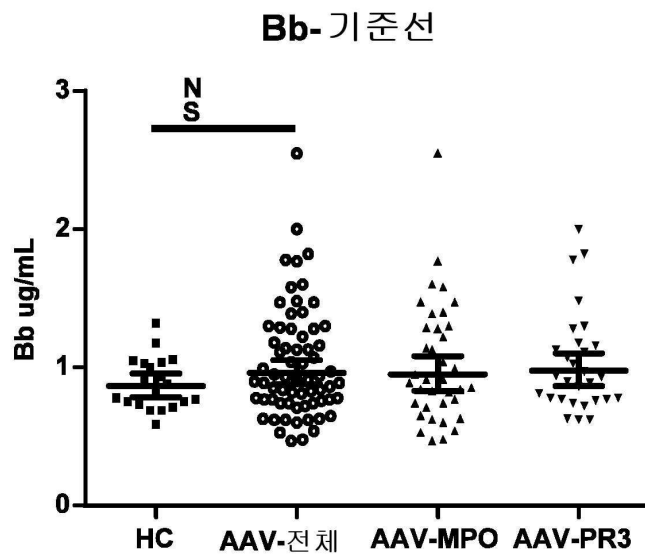
도면3d



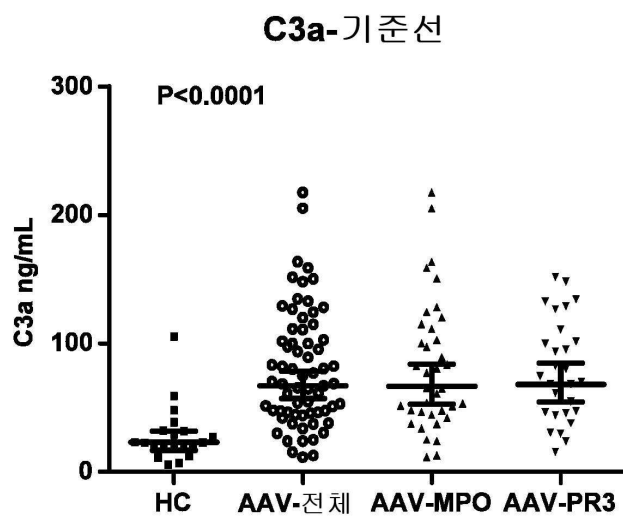
도면3e



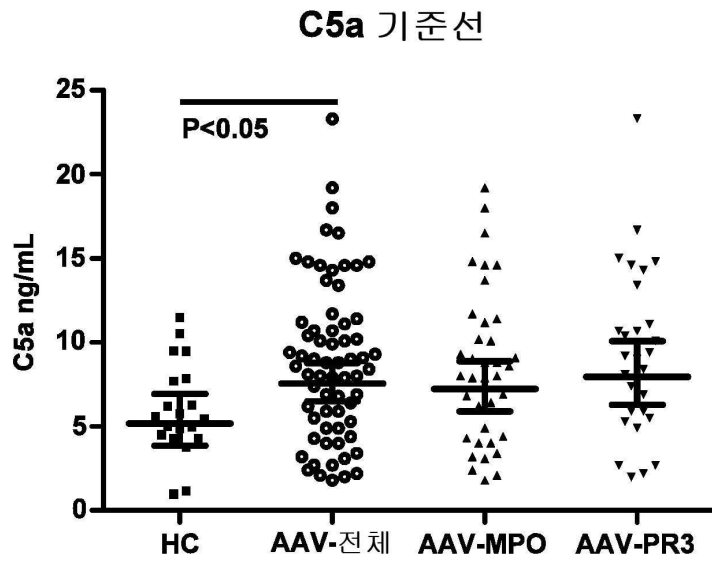
도면4a



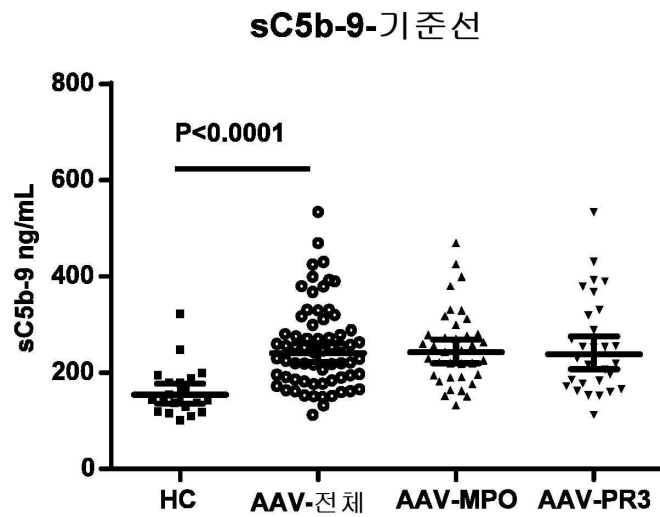
도면4b



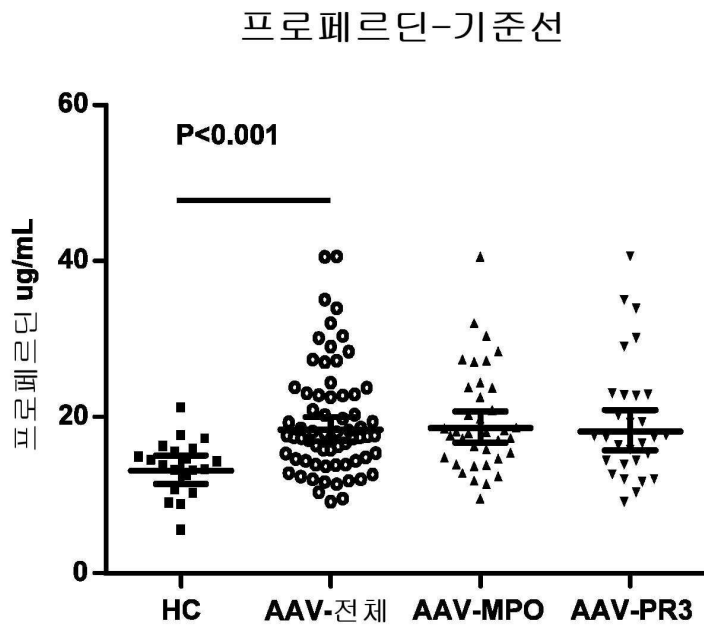
도면4c



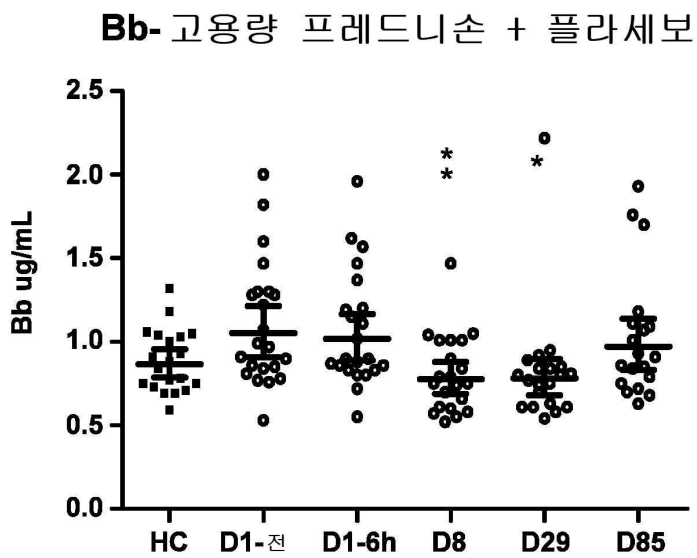
도면4d



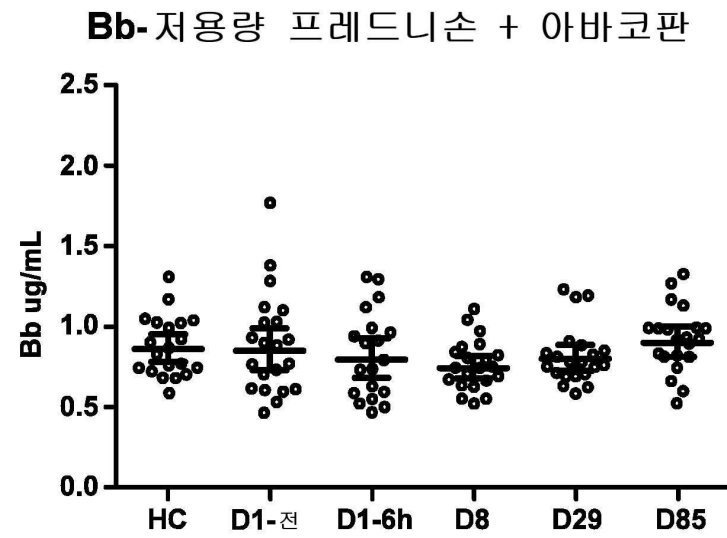
도면4e



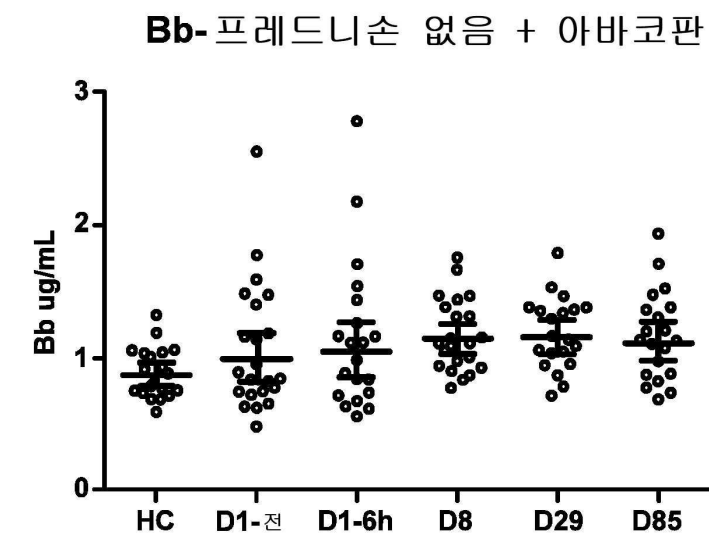
도면5a



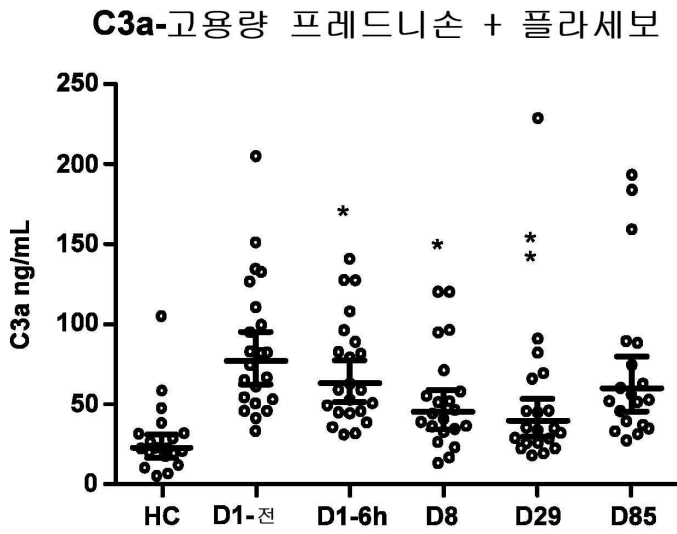
도면5b



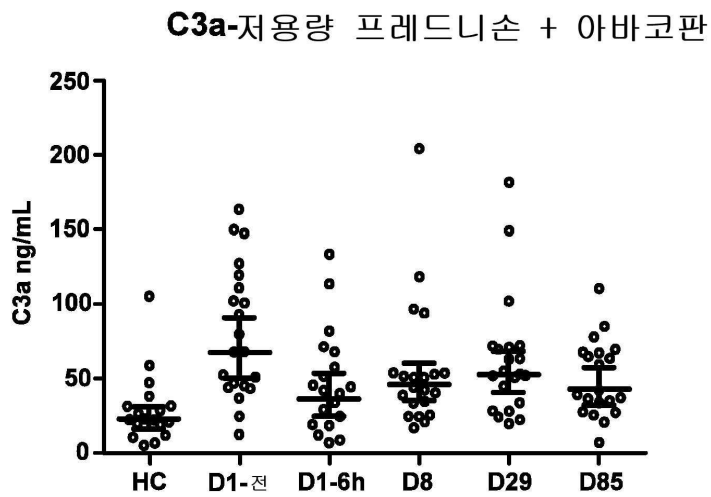
도면5c



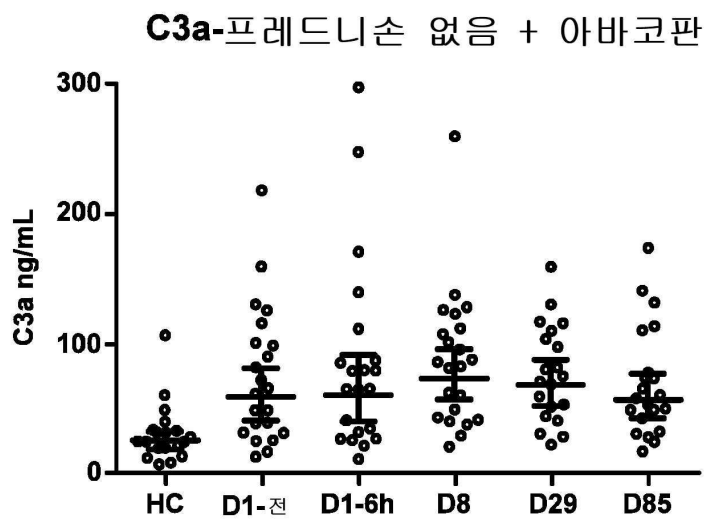
도면6a



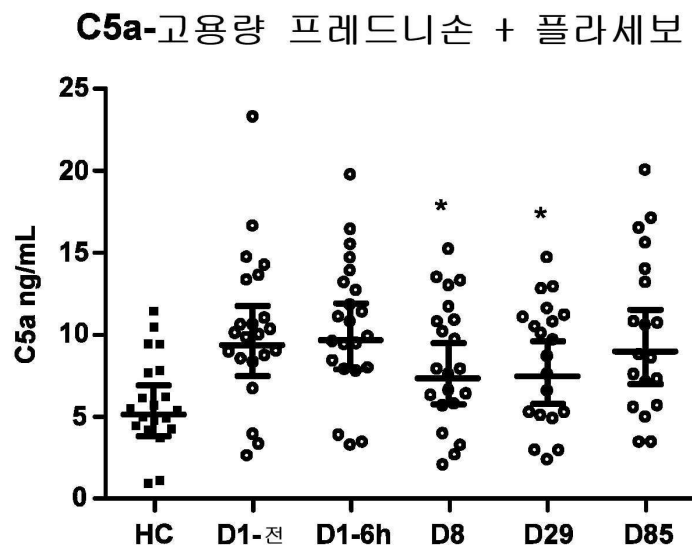
도면6b



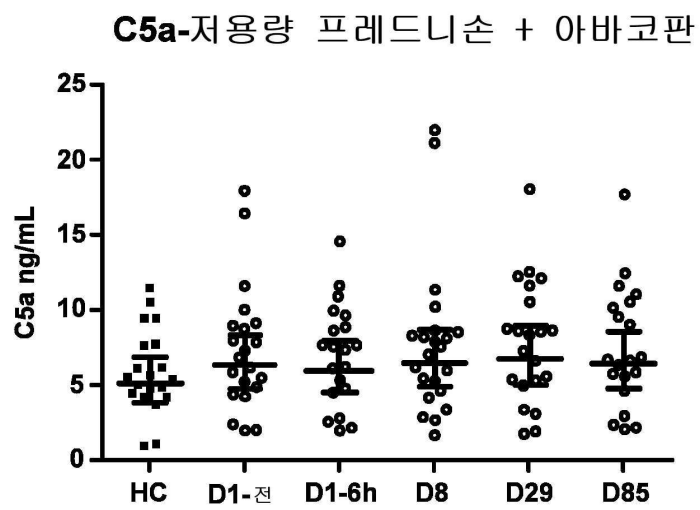
도면6c



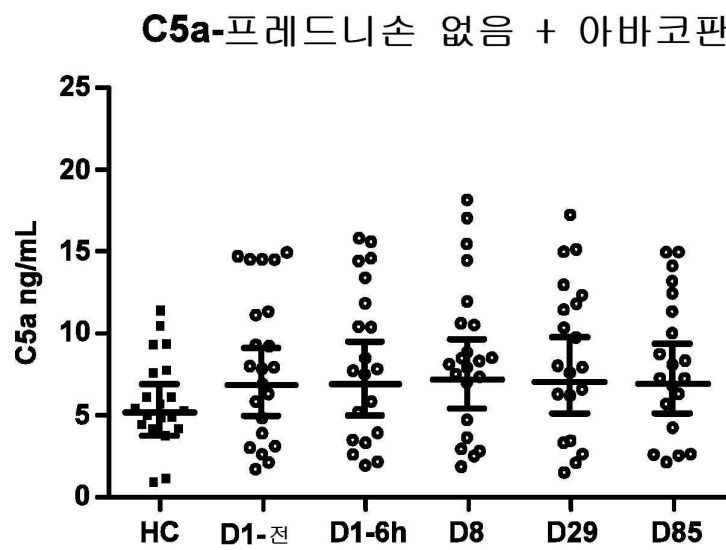
도면7a



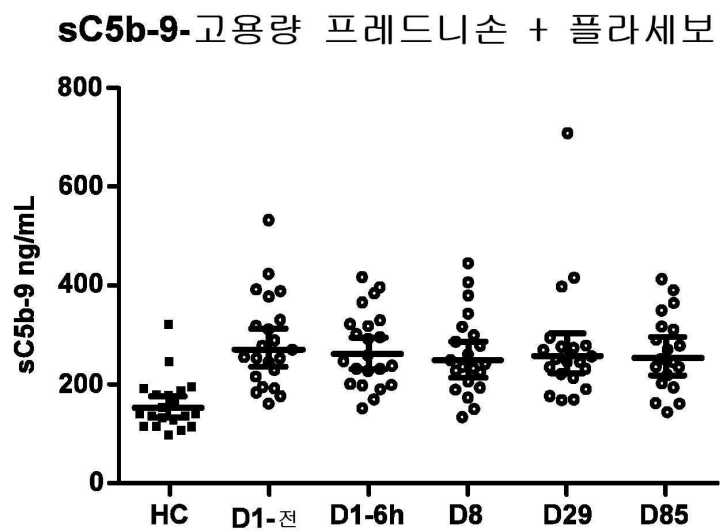
도면7b



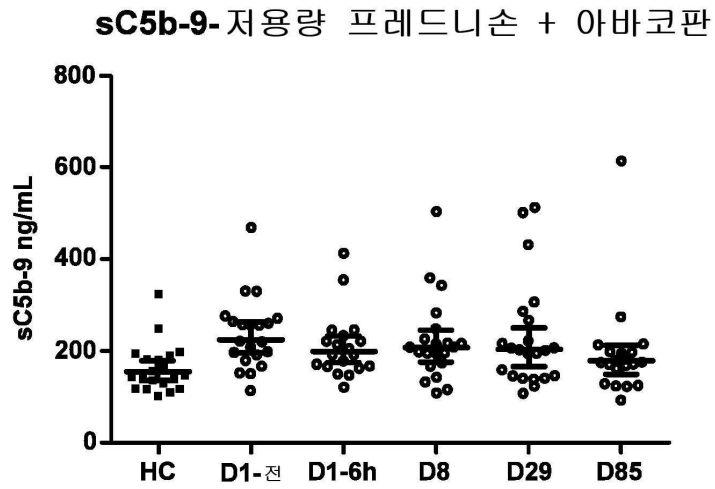
도면7c



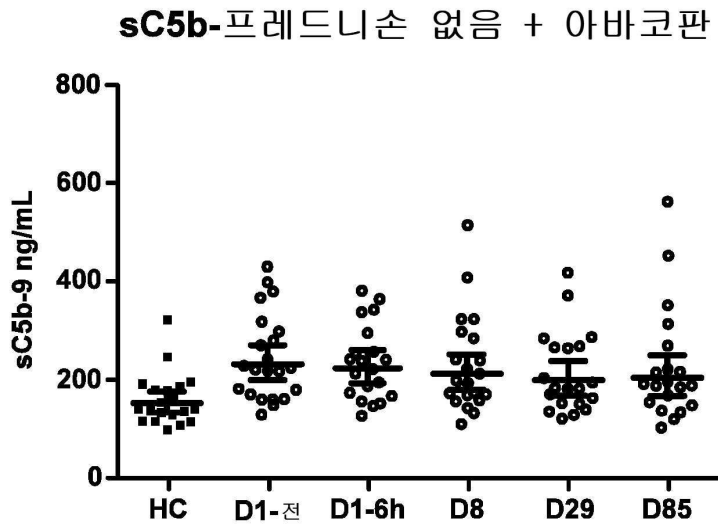
도면8a



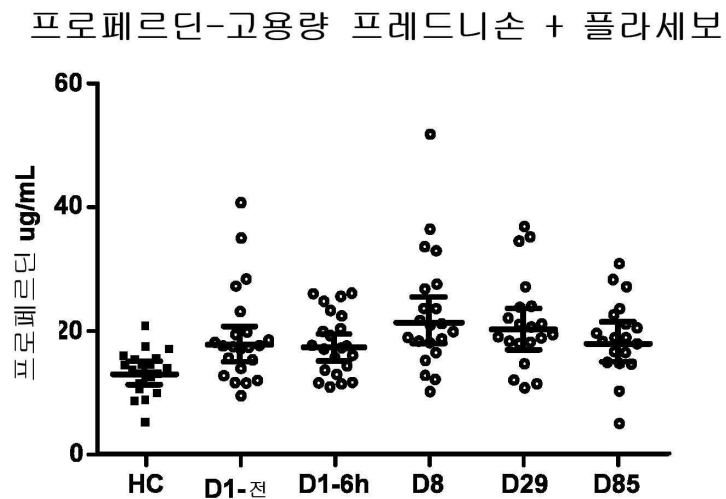
도면8b



도면8c

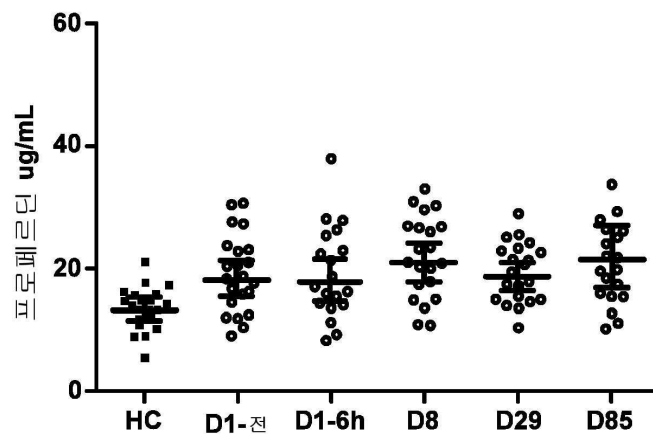


도면9a



도면9b

프로페르딘- 저용량 프레드니손 + 아보코판



도면9c

프로페르딘- 프레드니손 없음 + 아보코판

