



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0062279
(43) 공개일자 2022년05월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/22 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07K 16/22 (2013.01)
A61P 27/02 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2022-7007553
(22) 출원일자(국제) 2020년09월11일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년03월07일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2020/058459
(87) 국제공개번호 WO 2021/048806
국제공개일자 2021년03월18일

(30) 우선권주장
62/899,892 2019년09월13일 미국(US)
62/971,405 2020년02월07일 미국(US)

(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자
마르가론, 필리페 마리아 클로타이레
스위스 4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마 아게
게크키바, 마르가리타
스위스 4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마 아게

(74) 대리인
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 53 항

(54) 발명의 명칭 **안질환의 치료 방법**

(57) 요약

신생혈관 안질환을 갖는 환자를 치료하기 위한 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/54 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/622 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

환자에서 증식성 당뇨병성 망막병증(proliferative diabetic retinopathy: PDR)을 치료하기 위한 방법으로서,

- a) 6주 간격으로 3회 개별 용량의 VEGF 길항제를 환자에게 투여하는 단계; 및
- b) 1회 이상의 추가 용량의 VEGF 길항제를 12주마다 1회(q12w 요법) 환자에게 투여하는 단계로서, 제1 추가 용량은 단계 a)의 제3 개별 용량 후 12주째에 투여되는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, q12w 용량마다 투여하기 전 또는 후에 PDR 질환 활성도에 대하여 환자를 평가하는 단계로 포함하는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 질환 활성도는 최대 교정 시력(BCVA), ETDRS DRSS 스코어, 망막 신생혈관형성 상태, 및 주변 시야를 확인하는 것에 기반하여 평가되는, 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, PDR 질환 활성도의 악화가 q12w 용량 후에 확인되는 경우 환자는 q6w 요법으로 전환되고, 추가 용량은 12주마다 1회 대신에 6주마다 1회로 투여되는, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, PDR 질환 활성도의 악화는 임의의 이전의 평가와 비교하여 새로운 또는 악화된 망막 신생혈관형성, 망막 신생혈관형성의 재관류, ETDRS DRSS 스코어의 증가, 주변 시야 상실, 및/또는 시력에 영향을 미치는 합병증 발생인, 방법.

청구항 6

제2항 또는 제3항에 있어서, 질환 활성도가 이전 질환 활성도 평가에 비해 안정하거나 개선되는 경우 q12w 치료 간격 동안 임의의 시점에 18주(q18w) 또는 24주(q24w)로 연장되는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 인간인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 항-VEGF 길항제는 브롤루시주맙(brolucizumab)인, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, VEGF 길항제는 유리체내 주사에 의해 투여되는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, VEGF 길항제의 투약량은 3 mg 또는 6 mg인, 방법.

청구항 11

당뇨병성 망막병증(diabetic retinopathy: DR) 또는 증식성 당뇨병성 망막병증(PDR)을 치료하기 위한 방법으로서, 환자에게 항-VEGF 항체인 약 3 mg 또는 약 6 mg의 VEGF 길항제의 3회 개별 용량을 부하 단계에서 6주 간격으로 투여한 다음, 항-VEGF 항체인 약 3 mg 또는 약 6 mg의 VEGF 길항제의 추가 용량을 유지 단계에서 12주마다(q12w 요법) 투여하는 단계를 포함하고, 선택적으로 DR 환자는 황반부종(예컨대, 당뇨병성 황반부종)도 갖는,

방법.

청구항 12

제11항에 있어서, q12w 용량마다 투여하기 전 또는 후에 환자의 DR 또는 PDR 질환 활성도를 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 질환 활성도는 최대 교정 시력(BCVA), ETDRS DRSS 스코어, 망막 신생혈관형성 상태, 및 주변 시야를 확인하는 것에 기반하여 평가되는, 방법.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 질환 활성도가 이전 질환 활성도 평가에 비해 개선되거나 안정되는 경우 유지 단계 동안 임의의 시점에 투약 간격은 24주(q24w)로 연장되는, 방법.

청구항 15

제11항 내지 제13항에 있어서, PDR 질환 활성도의 악화가 q12w 용량 후에 확인되는 경우 환자는 q6w 요법으로 전환되고, 추가 용량은 12주마다 1회 대신에 6주마다 1회로 투여되는, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, PDR 질환 활성도의 악화는 임의의 이전의 평가와 비교하여 새로운 또는 악화된 망막 신생혈관형성, 망막 신생혈관형성의 재관류, ETDRS DRSS 스코어의 증가, 주변 시야 상실, 및/또는 시력에 영향을 미치는 합병증 발생인, 방법.

청구항 17

제11항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 인간인, 방법.

청구항 18

제11항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 항-VEGF 길항제는 브롤루시주맙인, 방법.

청구항 19

제11항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, VEGF 길항제는 유리체내 주사에 의해 투여되는, 방법.

청구항 20

환자에서 당뇨병성 망막병증(DR) 또는 증식성 당뇨병성 망막병증(PDR)을 치료하기 위한 방법에서 사용하기 위한 VEGF 길항제로서, VEGF 길항제는

- a) 6주 간격으로 3회 개별 용량; 및
- b) 그 후에 12주마다 1회(q12w 요법) 추가 용량으로 환자에게 투여되는, VEGF 길항제.

청구항 21

제20항에 있어서, 방법은 q12w 용량마다 투여하기 전 또는 후에 DR 또는 PDR 질환 활성도에 대하여 환자를 평가하는 단계를 추가로 포함하는, VEGF 길항제.

청구항 22

제21항에 있어서, 질환 활성도는 최대 교정 시력(BCVA), ETDRS DRSS 스코어, 망막 신생혈관형성 상태, 및 주변 시야를 확인하는 것에 기반하여 평가되는, VEGF 길항제.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 질환 활성도의 악화가 q12w 용량 후에 확인되는 경우 환자는 q6w 요법으로 전환

되고, 추가 용량은 12주마다 1회 대신에 6주마다 1회로 투여되는, VEGF 길항제.

청구항 24

제23항에 있어서, 질환 활성도의 악화는 임의의 이전의 평가와 비교하여 새로운 또는 악화된 망막 신생혈관형성, 망막 신생혈관형성의 재관류, ETDRS DRSS 스코어의 증가(예컨대, 2 단계 이상 증가), 주변 시야 상실, 및/또는 시력에 영향을 미치는 합병증 발생인, VEGF 길항제.

청구항 25

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 활성도가 이전 질환 활성도 평가에 비해 개선되거나 안정되는 경우 유지 단계 동안 임의의 시점에 투약 간격은 24주(q24w)로 연장되는, VEGF 길항제.

청구항 26

제20항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 인간인, VEGF 길항제.

청구항 27

제20항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 항-VEGF 길항제는 브롤루시주맙인, VEGF 길항제.

청구항 28

제20항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, VEGF 길항제는 유리체내 주사에 의해 투여되는, VEGF 길항제.

청구항 29

제20항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, VEGF 길항제의 용량은 약 3 mg 또는 약 6 mg인, VEGF 길항제.

청구항 30

환자에서 당뇨병성 망막병증(DR) 또는 증식성 당뇨병성 망막병증(PDR)을 치료하기 위한 방법에서 사용하기 위한 VEGF 길항제로서, VEGF 길항제는 부하 단계에서 처음 제공되고, 그 동안 환자는 약 3 mg 또는 약 6 mg의 VEGF 길항제의 3회 개별 용량을 6주 간격으로 제공받고, 이어서, VEGF 길항제는 유지 단계에서 제공되고, 그 동안 환자는 VEGF 길항제의 추가적인 약 3 mg 또는 약 6 mg 용량을 12주마다 1회(q12w 요법) 제공받는, VEGF 길항제.

청구항 31

제30항에 있어서, 방법은 q12w 용량마다 투여하기 전 또는 후에 DR 또는 PDR 질환 활성도에 대하여 환자를 평가하는 단계를 추가로 포함하는, VEGF 길항제.

청구항 32

제31항에 있어서, 질환 활성도는 최대 교정 시력(BCVA), ETDRS DRSS 스코어, 망막 신생혈관형성 상태, 및 주변 시야를 확인하는 것에 기반하여 평가되는, VEGF 길항제.

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, 질환 활성도의 악화가 임의의 이전의 평가와 비교하여 새로운 또는 악화된 망막 신생혈관형성, 망막 신생혈관형성의 재관류, ETDRS DRSS 스코어의 증가(예컨대, 2 단계 이상 증가), 주변 시야 상실, 및/또는 시력에 영향을 미치는 합병증 발생인 경우, VEGF 길항제.

청구항 34

제33항에 있어서, PDR 질환 활성도의 악화는 임의의 이전의 평가와 비교하여 새로운 또는 악화된 망막 신생혈관형성, 망막 신생혈관형성의 재관류, ETDRS DRSS 스코어의 증가, 주변 시야 상실, 및/또는 시력에 영향을 미치는 합병증 발생인, VEGF 길항제.

청구항 35

제30항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 활성도가 이전 질환 활성도 평가에 비해 개선되거나 안정되

는 경우 유지 단계 동안 임의의 시점에 투약 간격은 24주(q24w)로 연장되는, VEGF 길항제.

청구항 36

제30항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 인간인, VEGF 길항제.

청구항 37

제30항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 항-VEGF 길항제는 브롤루시주맙인, VEGF 길항제.

청구항 38

제30항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, VEGF 길항제는 유리체내 주사에 의해 투여되는, VEGF 길항제.

청구항 39

a) VEGF 길항제를 포함하는 약물 용기, 및

b) DR 또는 PDR로 진단된 환자를 치료하기 위한 VEGF 길항제의 사용 지침서를 포함하고, VEGF 길항제의 3회 용량이 6주 간격(q6w)으로 투여되고, 그 말미에 VEGF 길항제의 추가 개별 용량이 12주 간격(q12w)으로 뒤따르는, 키트.

청구항 40

제39항에 있어서,

(a) 각 용량이 0.05 mL의 용적을 투여할 때 6 mg 용량을 전달하기에 충분한 브롤루시주맙을 함유하는 일회용 바이알에 또는 6 mg의 브롤루시주맙을 함유하는 사전 충전형 주사기에 제공되는, 1회 이상의 6 mg 용량의 브롤루시주맙, 또는

(b) 각 용량이 0.05 mL의 용적을 투여할 때 3 mg 용량을 전달하기에 충분한 브롤루시주맙을 함유하는 일회용 바이알에 또는 3 mg의 브롤루시주맙을 함유하는 사전 충전형 주사기에 제공되는, 1회 이상의 3 mg 용량의 브롤루시주맙을 포함하는, 키트.

청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서, 지침서는 치료된 눈에서 DR 또는 PDR 질환 활성도가 관찰되는 경우 q12w 투약 간격이 6주마다 1회로 조정된다는 것을 추가로 지시하는, 키트.

청구항 42

제39항 또는 제40항에 있어서, 지침서는 치료된 눈에서 질환 활성도가 관찰되지 않는 경우 q12w 투약 간격이 한번에 6주씩 24주마다 1회로 연장된다는 것을 추가로 지시하는, 키트.

청구항 43

제39항 또는 제40항에 있어서, 지침서는 임의의 q12w 용량 전 또는 후에 질환 활성도를 결정하기 위한 시각적 및/또는 해부학적 결과에 기반하여 VEGF 길항제가 치료 제공자(예를 들어, 의사 또는 다른 자격을 갖춘 의료 전문가)의 재량으로 필요에 따라, 즉, 필요 시(*pro re nata*: PRN) 투여된다는 것을 추가로 지시하는, 키트.

청구항 44

환자에서 증식성 당뇨병성 망막병증(PDR)이 비-증식성 당뇨병성 망막병증(NPDR)으로 진행되는 것을 예방하기 위한 방법으로서,

a) 6주 간격으로 3회 개별 용량의 VEGF 길항제를 환자에게 투여하는 단계; 및

b) 그 후에 VEGF 길항제의 추가 용량을 12주마다 1회(q12w 요법) 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, q12w 용량마다 투여하기 전 또는 후에 질환 활성도에 대하여 환자를 평가하는 단계를 추가로

포함하는, 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 질환 활성도는 최대 교정 시력(BCVA), ETDRS DRSS 스코어, 망막 신생혈관형성 상태, 및 주변 시야를 확인하는 것에 기반하여 평가되는, 방법.

청구항 47

제45항 또는 제46항에 있어서, 질환 활성도의 악화가 q12w 용량 후에 확인되는 경우 환자는 q6w 요법으로 전환되고, 추가 용량은 12주마다 1회 대신에 6주마다 1회로 투여되는, 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 질환 활성도의 악화는 임의의 이전의 평가와 비교하여 새로운 또는 악화된 망막 신생혈관형성, 망막 신생혈관형성의 재관류, ETDRS DRSS 스코어의 증가(예컨대, 2 단계 이상 증가), 주변 시야 상실, 및/또는 시력에 영향을 미치는 합병증 발생인, 방법.

청구항 49

제45항 또는 제46항에 있어서, 제1 용량이 투여된 후 48주차에, q12w 치료 간격은 한 번에 6주씩 최대 24주(q24w)로 연장되는, 방법.

청구항 50

제44항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 인간인, 방법.

청구항 51

제44항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 항-VEGF 길항제는 SEQ ID NO: 3의 서열을 포함하는, 방법.

청구항 52

제44항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, VEGF 길항제는 유리체내 주사에 의해 투여되는, 방법.

청구항 53

제44항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, VEGF 길항제의 용량은 약 3 mg 또는 약 6 mg인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 서열 목록

[0002] 본 출원은, ASCII 형식으로 전자 제출되고 이의 전문이 본 명세서에 참조로 포함되는 서열 목록을 포함한다. 2020년 7월 28일자로 생성된 상기 ASCII 사본은 파일명이 PAT058689_SEQ_LISTING_ST25.txt이며, 크기가 8 KB이다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 VEGF 길항제를 이용하여 안질환을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 현재 승인된 치료 요법보다 덜 빈번한 투약으로 당뇨병성 망막병증(diabetic retinopathy) 및 증식성 당뇨병성 망막병증(proliferative diabetic retinopathy)과 같은 신생혈관 안질환의 치료에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 진성 당뇨병(DM)은 선진국에서 가장 흔한 내분비 질환이며, 유병률은 전 세계 인구의 2 내지 5% 범위인 것으로 추정된다. 당뇨병성 망막병증(DR) 및 당뇨병성 황반부종(DME)은 당뇨병이 있는 환자에서 통상적인 미세혈관 합병증이며, 시력(VA)을 쇠약하게 만드는 영향을 미치는데, 이는 결국 실명을 야기할 수 있다.

[0006] DR은 당뇨병이 있는 사람들 중에서 시력 상실의 가장 흔한 원인이며, 취업 연령 성인의 시력 손상 및 실명의 주

요 원인이다. DR은 높은 혈당 수치가 망막의 혈관 손상을 일으킬 때 발생한다. 이들 혈관은 부어오르고 누출될 수 있거나, 혈관이 단합으로써 혈액의 통과가 중단될 수 있다. 또한, 때때로 비정상적인 새로운 혈관이 망막에서 성장할 수 있다. 당뇨병성 망막병증은 비-증식성 당뇨병성 망막병증(nPDR)과 질환의 더 진행된 형태인 증식성 당뇨병성 망막병증(PDR) 둘 모두를 포함한다. DME는 DR의 빈번한 징후이고(Riordan-Eva, 2004, Eye (Lond). 2004, 18:1161-8), DR이 있는 환자에서 실명의 주된 원인이다. 당뇨병성 황반부종(DME)은 DR의 어느 병기에서나 발생할 수 있지만, 증증 nPDR 및 PDR 후에 나타날 가능성이 더욱 높다.

[0007] 현재, 의료 제공자는 경증 내지 중등도의 nPDR을 적극적으로 모니터링하고, 증증 nPDR 및 PDR에 대한 치료를 계획한다. LUCENTIS®와 EYLEA® 둘 모두는 최근 미국에서 DR용으로 승인을 받았다. DR 치료를 위해, EYLEA®의 권장 용량은 2 mg(0.05 mL)(4주마다 5회 주사하여 투여된 다음, 8주마다 1회 주사됨)이다. DR 치료를 위해, LUCENTIS®의 권장 용량은 0.3 mg(0.05 mL)(월 1회 투여됨)이다. DR 치료를 위해 두 약물이 승인되었지만, 현재 치료 표준은 범망막광응고술(panretinal photocoagulation: PRP), 즉 레이저이다. 이러한 치료 옵션에도 불구하고, 주사 빈도를 감소시키고, 더 나은 해부학적 반응을 제공하며, 침습적 레이저 요법을 피하는 치료가 여전히 필요하다.

발명의 내용

[0008] 본 발명은 증식성 당뇨병성 망막병증(PDR)을 치료하기 위한 치료적 VEGF 길항제를 투여하기 위한 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 본 발명은 PDR을 치료하기 위한 방법으로서, 부하 단계에서 6주 간격(q6w)으로 VEGF 길항제의 적어도 2회 개별 용량, 다음에 유지 단계에서 추가 용량을 포유류에게 투여하는 단계를 포함하고, 유지 단계에서 적어도 6주 격차를 두어 용량이 투여되는, 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 유지 단계에서 용량은 12주마다 1회(q12w) 이상 투여된다. 특정 양태에서, 투약 빈도는, 예를 들어, 사전에 정의된 시각적 및 해부학적 기준을 이용하여 질환 활성도 평가의 결과에 기반하여 조정된다. 일 양태에서, 유지 단계 동안 임의의 시점에(예를 들어, 제1 치료 용량으로부터 측정된 48주차 후), 치료 간격은 당뇨병 활성도의 평가에 기반하여 치료 제공자의 재량으로 한 번에 6주씩 최대 24주로 연장될 수 있다. 또 다른 양태에서, 유지 단계에서 투약 빈도는 임의의 계획된 치료 방문 시 질환 활성도가 검출되는 경우 투약 간격을 12주마다 1회(q12w)로부터 6주마다 1회(q6w)로 감소시킴으로써 조정될 수 있다.

[0009] 본 발명은 또한 환자에서 안질환, 구체적으로 안구 신생혈관 질환, 보다 구체적으로 당뇨병성 망막병증(DR) 및 증식성 당뇨병성 망막병증(PDR)을 치료하기 위한 방법에서 사용하기 위한 VEGF 길항제로서, VEGF 길항제는 부하 단계에서 처음 제공되고, 그 동안 환자는 VEGF 길항제의 3회 개별 용량을 6주 간격으로 제공받고, 이어서, VEGF 길항제는 유지 단계에서 제공되고, 그 동안 환자는 12주마다 1회(q12w) VEGF 길항제의 추가 용량을 제공받는, VEGF 길항제를 제공한다. 일 양태에서, 투약 빈도는 계획된 치료 방문 시 질환 활성도가 검출되지 않는 경우 투약 간격을 한 번에 6주씩 24주마다 1회(q24w)로 증가시킴으로써 연장될 수 있다. 또 다른 양태에서, 투약 빈도는 계획된 치료 방문 시 질환 활성도가 검출되는 경우 투약 간격을 12주마다 1회(q12w)로부터 6주마다 1회(q6w)로 감소시킴으로써 조정될 수 있다.

[0010] 본 발명은 또한 DR을 치료하기 위한 방법으로서, 부하 단계에서 6주 간격(q6w)으로 VEGF 길항제의 적어도 2회 개별 용량, 다음에 유지 단계에서 추가 용량을 포유류에게 투여하는 단계를 포함하고, 유지 단계에서 적어도 6주 격차를 두어 용량이 투여되는, 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 유지 단계에서 용량은 12주마다 1회(q12w) 이상 투여된다. 특정 양태에서, 투약 빈도는, 예를 들어, 사전에 정의된 시각적 및 해부학적 기준을 이용하여 질환 활성도 평가의 결과에 기반하여 조정된다. 일 양태에서, 유지 단계 동안 임의의 시점에(예를 들어, 제1 치료 용량으로부터 측정된 48주차 후), 치료 간격은 당뇨병 활성도의 평가에 기반하여 치료 제공자의 재량으로 한 번에 6주씩 최대 24주로 연장될 수 있다. 또 다른 양태에서, 유지 단계에서 투약 빈도는 임의의 계획된 치료 방문 시 질환 활성도가 검출되는 경우 투약 간격을 12주마다 1회(q12w)로부터 6주마다 1회(q6w)로 감소시킴으로써 조정될 수 있다. 또 다른 양태에서, 환자는 황반부종(예를 들어, 당뇨병성 황반부종)도 갖는다.

[0011] 본 발명은 추가로 환자에서 증식성 당뇨병성 망막병증(PDR)이 비-증식성 당뇨병성 망막병증(NPDR)으로 진행되는 것을 예방하기 위한 방법으로서, 부하 단계에서 6주 간격(q6w)으로 VEGF 길항제의 적어도 2회 개별 용량, 다음에 유지 단계에서 추가 용량을 포유류에게 투여하는 단계를 포함하고, 유지 단계에서 적어도 6주 격차를 두어 용량이 투여되는, 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 유지 단계에서 용량은 12주마다 1회(q12w) 이상 투여된다. 특정 양태에서, 투약 빈도는, 예를 들어, 사전에 정의된 시각적 및 해부학적 기준을 이용하여 질환 활성도 평가의 결과에 기반하여 조정된다. 일 양태에서, 유지 단계 동안 임의의 시점에(예를 들어, 제1 치료 용량으로부터 측정된 48주차 후), 치료 간격은 당뇨병 활성도의 평가에 기반하여 치료 제공자의 재량으로 한 번에 6주씩 최대

24주로 연장될 수 있다. 또 다른 양태에서, 유지 단계에서 투약 빈도는 임의의 계획된 치료 방문 시 질환 활성도가 검출되는 경우 투약 간격을 12주마다 1회(q12w)로부터 6주마다 1회(q6w)로 감소시킴으로써 조정될 수 있다. 특정 양태에서, 환자는 초기에 NPDR에 대해 치료된다. 다른 양태에서, 환자는 초기에 DR에 대해 치료된다.

- [0012] 본 발명은 또한, VEGF 길항제를 포함하는 약물 용기, 및 DR, NPDR, 또는 PDR로 진단된 환자를 치료하기 위한 VEGF 길항제의 사용 지침서를 포함하고, VEGF 길항제의 3회 용량이 6주 간격(q6w)으로 투여되고, 그 말미에 VEGF 길항제의 추가 개별 용량이 12주 간격(q12w)으로 뒤따르는, 키트를 제공한다. 일 양태에서, 키트는 1회 이상의 6 mg 용량의 브롤루시주맙(brolucizumab)을 포함하며, 각 용량은 0.05 mL의 용적을 투여할 때 6 mg 용량을 전달하기에 충분한 브롤루시주맙을 함유하는 일회용 바이알에 또는 6 mg의 브롤루시주맙을 함유하는 사전 충전형 주사기에 제공된다. 또 다른 양태에서, 지침서는 치료된 눈에서 PDR 질환 활성도가 관찰되는 경우 q12w 투약 간격이 6주마다 1회로 조정된다는 것을 추가로 지시한다. 또 다른 양태에서, 지침서는 치료된 눈에서 PDR 질환 활성도가 관찰되지 않는 경우 q12w 투약 간격이 24주마다 1회로 연장된다는 것을 추가로 지시한다. 추가의 또 다른 양태에서, 지침서는 임의의 q12w 용량 전 또는 후에 질환 활성도를 결정하기 위한 시각적 및/또는 해부학적 결과에 기반하여 VEGF 길항제가 치료 제공자(예를 들어, 의사 또는 다른 자격을 갖춘 의료 전문가)의 재량으로 필요에 따라, 즉, 필요 시(*pro re nata*: PRN) 투여된다는 것을 추가로 지시한다.
- [0013] 특정 양태에서, 본 발명의 방법에서 사용되는 VEGF 길항제는 항-VEGF 항체이다. 특정 양태에서, 항-VEGF 항체는 단일 쇠 항체(scFv) 또는 Fab 단편이다. 특히, 항-VEGF 항체는 브롤루시주맙이다.
- [0014] 본 개시내용의 비제한적 실시형태는 하기 실시형태에서 설명된다:
- [0015] 1. 환자에서 증식성 당뇨병성 망막병증(PDR)을 치료하기 위한 방법으로서,
- [0016] a) 6주 간격으로 3회 개별 용량의 VEGF 길항제를 환자에게 투여하는 단계; 및
- [0017] b) 1회 이상의 추가 용량의 VEGF 길항제를 12주마다 1회(q12w 요법) 환자에게 투여하는 단계로서, 제1 추가 용량은 단계 a)의 제3 개별 용량 후 12주째에 투여되는 단계를 포함하는, 방법.
- [0018] 2. 실시형태 1에 있어서, q12w 용량마다 투여하기 전 또는 후에 PDR 질환 활성도에 대하여 환자를 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0019] 3. 실시형태 2에 있어서, 질환 활성도는 최대 교정 시력(BCVA), ETDRS DRSS 스코어, 망막 신생혈관형성 상태, 및 주변 시야를 확인하는 것에 기반하여 평가되는, 방법.
- [0020] 4. 실시형태 2 또는 3에 있어서, PDR 질환 활성도의 악화가 q12w 용량 후에 확인되는 경우 환자는 q6w 요법으로 전환되고, 추가 용량은 12주마다 1회 대신에 6주마다 1회로 투여되는, 방법.
- [0021] 5. 실시형태 4에 있어서, PDR 질환 활성도의 악화는 임의의 이전의 평가와 비교하여 새로운 또는 악화된 망막 신생혈관형성, 망막 신생혈관형성의 재관류, ETDRS DRSS 스코어의 증가, 주변 시야 상실, 및/또는 시력에 영향을 미치는 합병증 발생인, 방법.
- [0022] 6. 실시형태 2 또는 3에 있어서, 질환 활성도가 이전 질환 활성도 평가에 비해 안정하거나 개선되는 경우 q12w 치료 간격 동안 임의의 시점에 18주(q18w) 또는 24주(q24w)로 연장되는, 방법.
- [0023] 7. 실시형태 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 환자는 인간인, 방법.
- [0024] 8. 실시형태 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 항-VEGF 길항제는 브롤루시주맙인, 방법.
- [0025] 9. 실시형태 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, VEGF 길항제는 유리체내 주사에 의해 투여되는, 방법.
- [0026] 10. 실시형태 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, VEGF 길항제의 투약량은 3 mg 또는 6 mg인, 방법.
- [0027] 11. 당뇨병성 망막병증(DR) 또는 증식성 당뇨병성 망막병증(PDR)을 치료하기 위한 방법으로서, 환자에게 항-VEGF 항체인 약 3 mg 또는 약 6 mg의 VEGF 길항제의 3회 개별 용량을 부하 단계에서 6주 간격으로 투여한 다음, 항-VEGF 항체인 약 3 mg 또는 약 6 mg의 VEGF 길항제의 추가 용량을 유지 단계에서 12주마다(q12w 요법) 투여하는 단계를 포함하고, 선택적으로 DR 환자는 황반부종(예컨대, 당뇨병성 황반부종)도 갖는, 방법.
- [0028] 12. 실시형태 11에 있어서, q12w 용량마다 투여하기 전 또는 후에 환자의 DR 또는 PDR 질환 활성도를 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

- [0029] 13. 실시형태 12에 있어서, 질환 활성도는 최대 교정 시력(BCVA), ETDRS DRSS 스코어, 망막 신생혈관형성 상태, 및 주변 시야를 확인하는 것에 기반하여 평가되는, 방법.
- [0030] 14. 실시형태 12 또는 13에 있어서, 질환 활성도가 이전 질환 활성도 평가에 비해 개선되거나 안정되는 경우 유지 단계 동안 임의의 시점에 투약 간격은 24주(q24w)로 연장되는, 방법.
- [0031] 15. 실시형태 11 내지 13에 있어서, PDR 질환 활성도의 악화가 q12w 용량 후에 확인되는 경우 환자는 q6w 요법으로 전환되고, 추가 용량은 12주마다 1회 대신에 6주마다 1회로 투여되는, 방법.
- [0032] 16. 실시형태 15에 있어서, PDR 질환 활성도의 악화는 임의의 이전의 평가와 비교하여 새로운 또는 악화된 망막 신생혈관형성, 망막 신생혈관형성의 재관류, ETDRS DRSS 스코어의 증가, 주변 시야 상실, 및/또는 시력에 영향을 미치는 합병증 발생인, 방법.
- [0033] 17. 실시형태 11 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 환자는 인간인, 방법.
- [0034] 18. 실시형태 11 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 항-VEGF 길항제는 브롤루시주맙인, 방법.
- [0035] 19. 실시형태 11 내지 18 중 어느 하나에 있어서, VEGF 길항제는 유리체내 주사에 의해 투여되는, 방법.
- [0036] 20. 환자에서 당뇨병성 망막병증(DR) 또는 증식성 당뇨병성 망막병증(PDR)을 치료하기 위한 방법에서 사용하기 위한 VEGF 길항제로서, VEGF 길항제는
 - [0037] a) 6주 간격으로 3회 개별 용량; 및
 - [0038] b) 그 후에 12주마다 1회(q12w 요법) 추가 용량으로 환자에게 투여되는, VEGF 길항제.
- [0039] 21. 실시형태 20에 있어서, 방법은 q12w 용량마다 투여하기 전 또는 후에 DR 또는 PDR 질환 활성도에 대하여 환자를 평가하는 단계를 추가로 포함하는, VEGF 길항제.
- [0040] 22. 실시형태 21에 있어서, 질환 활성도는 최대 교정 시력(BCVA), ETDRS DRSS 스코어, 망막 신생혈관형성 상태, 및 주변 시야를 확인하는 것에 기반하여 평가되는, VEGF 길항제.
- [0041] 23. 실시형태 21 또는 22에 있어서, 질환 활성도의 악화가 q12w 용량 후에 확인되는 경우 환자는 q6w 요법으로 전환되고, 추가 용량은 12주마다 1회 대신에 6주마다 1회로 투여되는, VEGF 길항제.
- [0042] 24. 실시형태 23에 있어서, 질환 활성도의 악화는 임의의 이전의 평가와 비교하여 새로운 또는 악화된 망막 신생혈관형성, 망막 신생혈관형성의 재관류, ETDRS DRSS 스코어의 증가(예컨대, 2 단계 이상 증가), 주변 시야 상실, 및/또는 시력에 영향을 미치는 합병증 발생인, VEGF 길항제.
- [0043] 25. 실시형태 20 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 질환 활성도가 이전 질환 활성도 평가에 비해 개선되거나 안정되는 경우 유지 단계 동안 임의의 시점에 투약 간격은 24주(q24w)로 연장되는, VEGF 길항제.
- [0044] 26. 실시형태 20 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 환자는 인간인, VEGF 길항제.
- [0045] 27. 실시형태 20 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 항-VEGF 길항제는 브롤루시주맙인, VEGF 길항제.
- [0046] 28. 실시형태 20 내지 27 중 어느 하나에 있어서, VEGF 길항제는 유리체내 주사에 의해 투여되는, VEGF 길항제.
- [0047] 29. 실시형태 20 내지 28 중 어느 하나에 있어서, VEGF 길항제의 용량은 약 3 mg 또는 약 6 mg인, VEGF 길항제.
- [0048] 30. 환자에서 당뇨병성 망막병증(DR) 또는 증식성 당뇨병성 망막병증(PDR)을 치료하기 위한 방법에서 사용하기 위한 VEGF 길항제로서, VEGF 길항제는 부하 단계에서 처음 제공되고, 그 동안 환자는 약 3 mg 또는 약 6 mg의 VEGF 길항제의 3회 개별 용량을 6주 간격으로 제공받고, 이어서, VEGF 길항제는 유지 단계에서 제공되고, 그 동안 환자는 VEGF 길항제의 추가적인 약 3 mg 또는 약 6 mg 용량을 12주마다 1회(q12w 요법) 제공받는, VEGF 길항제.
- [0049] 31. 실시형태 30에 있어서, 방법은 q12w 용량마다 투여하기 전 또는 후에 DR 또는 PDR 질환 활성도에 대하여 환자를 평가하는 단계를 추가로 포함하는, VEGF 길항제.
- [0050] 32. 실시형태 31에 있어서, 질환 활성도는 최대 교정 시력(BCVA), ETDRS DRSS 스코어, 망막 신생혈관형성 상태, 및 주변 시야를 확인하는 것에 기반하여 평가되는, VEGF 길항제.
- [0051] 33. 실시형태 31 또는 32에 있어서, 질환 활성도의 악화가 임의의 이전의 평가와 비교하여 새로운 또는 악화된

망막 신생혈관형성, 망막 신생혈관형성의 재관류, ETDRS DRSS 스코어의 증가(예컨대, 2 단계 이상 증가), 주변 시야 상실, 및/또는 시력에 영향을 미치는 합병증 발생인 경우, VEGF 길항제.

- [0052] 34. 실시형태 33에 있어서, PDR 질환 활성도의 악화는 임의의 이전의 평가와 비교하여 새로운 또는 악화된 망막 신생혈관형성, 망막 신생혈관형성의 재관류, ETDRS DRSS 스코어의 증가, 주변 시야 상실, 및/또는 시력에 영향을 미치는 합병증 발생인, VEGF 길항제.
- [0053] 35. 실시형태 30 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 질환 활성도가 이전 질환 활성도 평가에 비해 개선되거나 안정되는 경우 유지 단계 동안 임의의 시점에 투약 간격은 24주(q24w)로 연장되는, VEGF 길항제.
- [0054] 36. 실시형태 30 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 환자는 인간인, VEGF 길항제.
- [0055] 37. 실시형태 30 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 항-VEGF 길항제는 브롤루시주맙인, VEGF 길항제.
- [0056] 38. 실시형태 30 내지 37 중 어느 하나에 있어서, VEGF 길항제는 유리체내 주사에 의해 투여되는, VEGF 길항제.
- [0057] 39. a) VEGF 길항제를 포함하는 약물 용기, 및
- [0058] b) DR 또는 PDR로 진단된 환자를 치료하기 위한 VEGF 길항제의 사용 지침서를 포함하고, VEGF 길항제의 3회 용량이 6주 간격(q6w)으로 투여되고, 그 말미에 VEGF 길항제의 추가 개별 용량이 12주 간격(q12w)으로 뒤따르는, 키트.
- [0059] 40. 실시형태 39에 있어서,
- [0060] (a) 각 용량이 0.05 mL의 용적을 투여할 때 6 mg 용량을 전달하기에 충분한 브롤루시주맙을 함유하는 일회용 바이알에 또는 6 mg의 브롤루시주맙을 함유하는 사전 충전형 주사기에 제공되는, 1회 이상의 6 mg 용량의 브롤루시주맙, 또는
- [0061] (b) 각 용량이 0.05 mL의 용적을 투여할 때 3 mg 용량을 전달하기에 충분한 브롤루시주맙을 함유하는 일회용 바이알에 또는 3 mg의 브롤루시주맙을 함유하는 사전 충전형 주사기에 제공되는, 1회 이상의 3 mg 용량의 브롤루시주맙을 포함하는, 키트.
- [0062] 41. 실시형태 39 또는 40에 있어서, 지침서는 치료된 눈에서 DR 또는 PDR 질환 활성도가 관찰되는 경우 q12w 투약 간격이 6주마다 1회로 조정된다는 것을 추가로 지시하는, 키트.
- [0063] 42. 실시형태 39 또는 40에 있어서, 지침서는 치료된 눈에서 질환 활성도가 관찰되지 않는 경우 q12w 투약 간격이 한 번에 6주씩 24주마다 1회로 연장된다는 것을 추가로 지시하는, 키트.
- [0064] 43. 실시형태 39 또는 40에 있어서, 지침서는 임의의 q12w 용량 전 또는 후에 질환 활성도를 결정하기 위한 시각적 및/또는 해부학적 결과에 기반하여 VEGF 길항제가 치료 제공자(예를 들어, 의사 또는 다른 자격을 갖춘 의료 전문가)의 재량으로 필요에 따라, 즉, 필요 시(PRN) 투여된다는 것을 추가로 지시하는, 키트.
- [0065] 44. 환자에서 증식성 당뇨병성 망막병증(PDR)이 비-증식성 당뇨병성 망막병증(NPDR)으로 진행되는 것을 예방하기 위한 방법으로서,
- [0066] a) 6주 간격으로 3회 개별 용량의 VEGF 길항제를 환자에게 투여하는 단계; 및
- [0067] b) 그 후에 VEGF 길항제의 추가 용량을 12주마다 1회(q12w 요법) 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0068] 45. 실시형태 44에 있어서, q12w 용량마다 투여하기 전 또는 후에 질환 활성도에 대하여 환자를 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0069] 46. 실시형태 45에 있어서, 질환 활성도는 최대 교정 시력(BCVA), ETDRS DRSS 스코어, 망막 신생혈관형성 상태, 및 주변 시야를 확인하는 것에 기반하여 평가되는, 방법.
- [0070] 47. 실시형태 45 또는 46에 있어서, 질환 활성도의 악화가 q12w 용량 후에 확인되는 경우 환자는 q6w 요법으로 전환되고, 추가 용량은 12주마다 1회 대신에 6주마다 1회로 투여되는, 방법.
- [0071] 48. 실시형태 47에 있어서, 질환 활성도의 악화는 임의의 이전의 평가와 비교하여 새로운 또는 악화된 망막 신생혈관형성, 망막 신생혈관형성의 재관류, ETDRS DRSS 스코어의 증가(예컨대, 2 단계 이상 증가), 주변 시야 상실, 및/또는 시력에 영향을 미치는 합병증 발생인, 방법.
- [0072] 49. 실시형태 45 또는 46에 있어서, 제1 용량이 투여된 후 48주차에, q12w 치료 간격은 한 번에 6주씩 최대 24

주(q24w)로 연장되는, 방법.

- [0073] 50. 실시형태 44 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 환자는 인간인, 방법.
- [0074] 51. 실시형태 44 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 항-VEGF 길항제는 SEQ ID NO: 3의 서열을 포함하는, 방법.
- [0075] 52. 실시형태 44 내지 51 중 어느 하나에 있어서, VEGF 길항제는 유리체내 주사에 의해 투여되는, 방법.
- [0076] 53. 실시형태 44 내지 52 중 어느 하나에 있어서, VEGF 길항제의 용량은 약 3 mg 또는 약 6 mg인, 방법.
- [0077] 본 발명의 특정 바람직한 실시형태는 특정 바람직한 실시형태의 하기 보다 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0078] 정의

[0079] 다음의 정의 및 설명은, 다음의 실시예에서 명확하게 그리고 분명하게 변형되지 않는 경우 또는 의미의 적용이 임의의 구성을 무의미하게 또는 본질적으로 무의미하게 만들 때, 임의의 장래의 구성에서 조절하고자 하는 것을 의미하거나 조절하고자 하는 의도를 갖고 있다. 용어의 구성을 무의미하게 또는 본질적으로 무의미하게 만들 경우에, 정의는 문헌[Webster's Dictionary, 3rd Edition] 또는 당업자에게 공지되어 있는 사전, 예컨대 문헌 [Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology (Ed. Anthony Smith, Oxford University Press, Oxford, 2004)]으로부터 취하여야 한다.

[0080] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 모든 백분율은 달리 언급되지 않는 한, 중량%이다.

[0081] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 바와 같은 단수의 용어는 "하나", "적어도 하나" 또는 "하나 이상"을 의미하는 것으로 간주된다. 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 단수 용어는 복수를 포함할 것이며, 복수의 용어는 단수를 포함할 것이다.

[0082] 본 명세서 전반에 걸쳐 인용된 임의의 특허, 특허 출원, 및 참고문헌의 내용은 이의 전문이 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0083] 용어 "VEGF"는 자연 발생적 대립형질 및 해당 성장 인자의 가공된 형태와 함께 문헌[Leung *et al.*, Science 246:1306 (1989)], 및 문헌[Houck *et al.*, Mol. Endocrin. 5:1806 (1991)]에 기재된 바와 같은 165-아미노산 혈관 내피 세포 성장 인자, 및 관련된 121-, 189-, 및 206-아미노산 혈관 내피 세포 성장 인자를 지칭한다.

[0084] 용어 "VEGF 수용체" 또는 "VEGFR"은 VEGF에 대한 세포 수용체, 보통 혈관 내피 세포 상에서 발견되는 세포-표면 수용체뿐만 아니라 hVEGF에 결합하는 능력을 보유하는 이의 변이체를 지칭한다. VEGF 수용체의 일례는 티로신 키나제 패밀리에서의 막관통 수용체인 fms-유사 티로신 키나제(flt)이다. 문헌[DeVries *et al.*, Science 255:989 (1992); Shibuya *et al.*, Oncogene 5:519 (1990)]. flt 수용체는 티로신 키나제 활성을 갖는 세포외 도메인, 막관통 도메인, 및 세포내 도메인을 포함한다. 세포외 도메인은 VEGF의 결합에 관여하는 반면, 세포내 도메인은 신호 전달에 관여한다. VEGF 수용체의 또 다른 예는 flk-1 수용체(KDR로도 지칭됨)이다. 문헌 [Matthews *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci. 88:9026 (1991); Terman *et al.*, Oncogene 6:1677 (1991); Terman *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 187:1579 (1992)]. flt 수용체에 대한 VEGF의 결합은 205,000 내지 300,000 달톤의 겔보기 분자량을 갖는 적어도 2개의 고분자량 복합체의 형성을 초래한다. 300,000 달톤 복합체는 VEGF의 단일 분자에 결합된 2개의 수용체 분자를 포함하는 이량체인 것으로 여겨진다.

[0085] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "VEGF 길항제"는 생체내 VEGF 활성을 줄이거나 저해할 수 있는 화합물을 지칭한다. VEGF 길항제는 VEGF 수용체(들)에 결합할 수 있거나 VEGF 단백질(들)이 VEGF 수용체(들)에 결합하는 것을 차단할 수 있다. VEGF 길항제는, 예를 들어, 하나 이상의 VEGF 단백질 또는 하나 이상의 VEGF 수용체에 특이적으로 결합할 수 있는 소분자, 항-VEGF 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 융합 단백질(예컨대, 애플리버셉트 또는 다른 이러한 가용성 유인 수용체(decoy receptor)), 앵타머, 안티센스 핵산 분자, 간섭 RNA, 수용체 단백질 등일 수 있다. 몇몇 VEGF 길항제는 WO 2006/047325에 기재되어 있다.

[0086] 바람직한 실시형태에서, VEGF 길항제는 항-VEGF 항체(예컨대, 브롤루시주맙 또는 라니비주맙(ranibizumab) 또는 베바시주맙(bevacizumab) 또는 이중특이적 항체, 예컨대, 파리시맙(faricimab)) 또는 가용성 VEGF 수용체(예컨대 애플리버셉트)이다.

[0087] 본 명세서에서 사용되는 용어 "항체"는 전체 항체 및 임의의 항원 결합 단편(즉, "항원-결합 부분", "항원 결합 폴리펩티드" 또는 "면역결합체") 또는 이의 단일쇄를 포함한다. "항체"는 이황화결합에 의해 상호 연결되는 적어도 2개의 중(H)쇄 및 2개의 경(L)쇄 또는 이의 항원 결합 부분을 포함하는 당단백질을 포함한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본 명세서에서 V_H 로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, 즉, CH1, CH2 및 CH3으로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본 명세서에서 V_L 로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인, 즉, CL로 이루어진다. V_H 및 V_L 영역은 상보성 결정 영역(CDR)으로 칭해지는 초가변성의 영역들로 더 세분될 수 있으며, 이들 사이에 프레임워크 영역(FR)으로 칭해지는 더 보존된 영역들이 배치된다. 각각의 V_H 및 V_L 은 아미노-말단에서 카복시-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: 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 전형적인 보체계의 첫 번째 구성요소(C1q)를 포함하는, 숙주 조직 또는 인자에 대한 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다.

[0088] 용어 "단일쇄 항체", "단일쇄 Fv" 또는 "scFv"는 링커에 의해 연결되는 항체 중쇄 가변 도메인(또는 영역; V_H) 및 항체 경쇄 가변 도메인(또는 영역; V_L)을 포함하는 분자를 지칭하는 것으로 의도된다. 이러한 scFv 분자는 다음의 일반적 구조를 가질 수 있다: NH_2-V_L -링커- V_H -COOH 또는 NH_2-V_H -링커- V_L -COOH.

[0089] 항체의 "항원-결합 부분"(또는 간단히 "항체 부분")이라는 용어는 항원(예를 들어, VEGF)에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 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 포함된 결합 단편의 예는 (i) Fab 단편, V_L , V_H , CL 및 CH1 도메인으로 이루어진 1가 단편; (ii) 힌지 영역에서 이황화 브리지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab')₂ 단편; (iii) V_H 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암의 V_L 및 V_H 도메인으로 이루어진 Fv 단편, (v) V_H 도메인으로 이루어진 단일 도메인 또는 dAb 단편 (Ward *et al.*, (1989) *Nature* 341:544-546); 및 (vi) 단리된 상보성 결정 영역(CDR) 또는 (vii) 선택적으로 합성 링커에 의해 연결될 수 있는 2개 이상의 단리된 CDR의 조합을 포함한다. 나아가, Fv 단편의 두 도메인(V_L 및 V_H)이 별도의 유전자에 의해 암호화될 수 있지만, 이들은, V_L 및 V_H 영역이 짝을 지어 1가 분자를 형성하는 단일 단백질쇄로서 이들이 제조될 수 있게 하는 합성 링커에 의해, 재조합 방법을 이용하여 연결될 수 있다(단일쇄 Fv(scFv)로 알려져 있음; 예를 들어, 문헌[Bird *et al.* (1988) *Science* 242:423-426]; 및 문헌[Huston *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883] 참조). 이러한 단일쇄 항체는 또한 항체의 "항원-결합 부분"이라는 용어에 포함되는 것으로 의도된다. 이들 항체 단편은 당업자에게 공지된 통상적인 기법을 사용하여 얻어지며, 단편은 온전한 항체와 동일한 방식으로 효능을 위해 선별된다. 항원-결합 부분은 재조합 DNA 기법에 의해, 또는 온전한 면역글로불린의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 생성될 수 있다. 항체는 상이한 아이소타입, 예를 들어, IgG(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 아형), IgA1, IgA2, IgD, IgE 또는 IgM 항체를 가질 수 있다.

[0090] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "포유류"는 인간, 가축, 농장 동물 및 반려 동물 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 포유류로서 분류되는 임의의 동물을 포함한다.

[0091] 본 발명의 방법을 이용하여 치료될 수 있는 "안질환" 또는 "신생혈관 안질환"은 비정상적 혈관신생, 맥락막 신생혈관형성(CNV), 망막 혈관 투과성, 망막 부종, 당뇨병성 망막병증(특히 증식성 당뇨병성 망막병증(PDR) 및 비-증식성 당뇨병성 망막병증(NPDR)), 당뇨병성 황반부종(DME), nAMD(신생혈관성 AMD)와 관련된 CNV를 포함하는 신생혈관성(삼출성) 연령-관련 황반 변성(AMD), 망막 허혈과 관련된 후유증, 망막중심 정맥폐쇄(CRVO), 망막분지 정맥폐쇄(BRVO) 및 후안부 신생혈관형성을 포함하지만 이들로 제한되지 않는, 안구 신생혈관형성과 관련된 질병, 질환 또는 장애를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 질환은 PDR이다. 또 다른 바람직한 실시형태에서, 질환은 NPDR이다.

[0092] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체" 또는 "환자"는 영장류, 돼지, 말, 개, 고양이, 양 및 소를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 인간 및 비-인간 포유류를 지칭한다. 바람직하게는, 대상체 또는 환자는 인간이다.

[0093] **치료 요법**

- [0094] 일 양태에서, 본 발명은 당뇨병성 망막병증(DR), 비-증식성 당뇨병성 망막병증(NPDR), 및 증식성 당뇨병성 망막병증(PDR)을 갖는 환자를 치료하기 위한 방법으로서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 부하 단계 및 유지 단계를 포함하는 치료 스케줄로 VEGF 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 특정 실시형태에서, 본 발명은 NPDR이 PDR로 진행하는 것을 예방하기 위한 방법으로서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 부하 단계 및 유지 단계를 포함하는 치료 스케줄로 VEGF 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0095] 특정 실시형태에서, 환자는 적어도 18세이고, 1형 또는 2형 진성 당뇨병(DM), 및 12% 이하의 HbA1c로 진단된 적이 있다. 다른 실시형태에서, 환자는 치료 제공자에 의해 평가된 바와 같은 PDR을 갖고, 34 ETDRS 글자 이상의 BCVA(Sne11en 등가 20/200)를 갖는다. 환자는, 예를 들어, 표준 또는 광시야 컬러 안저사진(CFP), 선택적으로 플루오레세인 혈관조영술(FA)을 사용하여 치료 제공자에 의해 PDR로 진단된다. 다른 실시형태에서, 환자는 범망막광응고술(PRP) 레이저 치료를 받은 적이 없다.
- [0096] 특정 실시형태에서, 부하 단계는 6주 간격(q6w)으로, 예를 들어, 0일차, 6주차 및 12주차에 투여되는 적어도 2개의 개별 용량으로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 유지 단계는 VEGF 길항제가 12주마다 1회(q12w) 투여되는 투약 요법으로 시작하고, 투약 간격은 용량이 투여되기 전에 수행된 질환 활성도 평가에 따라 플러스 또는 마이너스 6주로 조정된다. 일 실시형태에서, q12w 용량을 투여하기 전에 질환 활성도가 관찰되는 경우, 환자는 계획된 대로 q12w 용량을 제공받고, 6주 후에 다음 용량을 제공받을 것이며, 따라서 질환 활성도가 더 이상 관찰되지 않을 때까지 q6w 투약 요법에 있을 것이다. 질환 활성도가 더 이상 관찰되지 않을 때, 투약 요법은 q12w 스케줄로 다시 조정될 것이다. 또 다른 실시형태에서, 유지 단계 동안 임의의 시점에 질환 활성도가 관찰되지 않는 경우, 치료 간격은 6주까지 q18w로, 그리고 이후 추가 6주까지 24주(q24w) 간격으로 연장될 수 있다. q24w 투약 요법 시 환자에서 질환 활성도가 관찰되는 경우, 치료 간격은 q18w 또는 q12w 투약 요법으로 다시 조정될 수 있다.
- [0097] 일 양태에서, 본 발명은 포유류에서 PDR을 포함하여 안구 신생혈관 질환을 치료하기 위한 방법으로서, 다회 용량의 VEGF 길항제(예를 들어, 항-VEGF 항체 또는 이의 단편)를 포유류에게 다양한 간격으로 적어도 2년 동안 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 특정 실시형태에서, 용량은 "부하 단계"에서 6주 간격으로 2회 또는 3회 투여된 다음에 "유지 단계" 동안 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 또는 24주 간격으로 추가 용량이 투여된다. 질환 활성도 평가는 유지 단계 동안 적어도 추가 계획된 투여마다 수행된다. 질환 활성도가 본 명세서에 기재된 바와 같이 확인될 때, 치료 요법은 12주마다로부터 6주마다로(즉, q6w) 변경될 수 있다. 본 발명은 6주 간격이 사용되어야 할 때 그리고 12주 간격이 계속되어야 할 때를 결정하기 위해 질환 활성도 평가에 기반하여 본 발명자에 의해 확립된 구체적 기준을 제공한다. 일부 경우에, 환자는 일정 시간 동안 12주 간격 요법을 지속하고 있을 수 있고, 이어서, 6주 간격으로 전환되고, 이어서, 12주 간격으로 다시 전환될 수 있다. 따라서, 환자는 하나의 간격 요법을 지속하지 않을 수 있고, 본 명세서에 제시된 기준에 따른 평가에 따라 유동적일 수 있다.
- [0098] 일 실시형태에서, 질환 활성도가 다회의 연이은 치료 방문 동안 검출되지 않을 때, 치료 제공자는 치료를 추가로 1 내지 24주 연장할 수 있다. 예를 들어, 환자가 12주마다 치료를 받고 있는 경우, 치료 제공자는 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 또는 24주마다 치료를 연장시킬 수 있거나; 환자가 6주마다 치료를 받고 있는 경우, 치료 제공자는 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12주마다 치료를 연장시킬 수 있다. 질환 활성도가 임의의 치료 방문 시 확인되는 경우 치료 스케줄은 12주 또는 6주 치료 요법으로 다시 조정된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "질환 활성도"는 본 명세서에 제공된 기준에 기반한 안질환의 악화를 지칭한다.
- [0099] 일 실시형태에서, 본 발명은 안질환, 특히 안구 신생혈관 질환, 더 구체적으로는 PDR을 치료하기 위한 방법으로서, VEGF 길항제를 이를 필요로 하는 포유류에게 다음의 스케줄에 따라 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다:
- [0100] 6주(즉, "q6" 또는 "q6w") 간격(예를 들어, 0일차, 6주차, 12주차)으로 투여되는 3회 용량의 "부하 단계", 및
- [0101] 12주(즉, "q12" 또는 "q12w") 간격으로 투여되는 추가 용량의 "유지 단계".
- [0102] 특정 실시형태에서, "유지 단계"는 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 또는 24주 간격의 추가 용량일 수 있고, 본 명세서에 기재된 바와 같은 질환 활성도 평가에 기반하여 본 명세서에 기재된 바와 같이 조정될 수 있다.
- [0103] 특정 실시형태에서, "부하 단계"는 q6w 간격으로 투여되는 2회, 3회, 4회, 5회, 또는 6회 용량일 수 있다. 다른

실시형태에서, "부하 단계"는 4주마다(q4w 간격) 1회 투여되는 2회, 3회, 4회, 5회, 또는 6회 용량일 수 있다.

- [0104] 특정 실시형태에서, 질환 활성화도 평가("DAA")는 모든 계획된 치료 방문 시 수행된다. 일 실시형태에서, 환자는 치료 제공자에 의해 결정하는 경우 질환 활성화도의 존재, 예를 들어, 임의의 이전의 평가와 비교하여 새로운 또는 악화된 망막 신생혈관형성, 망막 신생혈관형성의 재관류, ETDRS DRSS 스코어의 증가(예컨대, DR 질환 활성화도의 경우 2 단계 이상 증가), 주변 시야 상실, 및/또는 시력에 영향을 미치는 합병증 발생에 기반하여 q6w 또는 q12w 투약 요법으로 재배정된다.
- [0105] 평가 주체에, 환자는 현재, 예를 들어, 6주 또는 12주 또는 24주 간격 요법을 지속하고 있을 수 있다. 따라서, 평가는 환자가 현재 간격을 지속할지, 또는 다른 간격으로 전환할지를 결정할 수 있다.
- [0106] 특정 실시형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는 VEGF 길항제는 브롤루시주맙이고, 유리체내 주사로서 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg 또는 6 mg(예를 들어, 6 mg/0.05 mL)의 용량으로 투여된다.
- [0107] 본 명세서에 기재된 바와 같은 평가는 바람직하게는 시기능, 망막 구조 및 누출에 대한 VEGF 길항제(예를 들어, 브롤루시주맙)의 활성을 평가하기 위한 하기 시험 중 하나 이상을 포함한다:
 - [0108] ● 4 미터에서 ETDRS-유사 차트를 이용하는 최대 교정 시력
 - [0109] ● 7-계 스테레오(7-field stereo) 컬러 안저촬영(CFP)에 기반한 ETDRS DRSS 스코어
 - [0110] ● 광 간섭 단층촬영(OCT), 표준 또는 광시야 플루오레세인 혈관조영술(FA), OCT 혈관조영술, 및/또는 광시야 CFP/FA에 의한 해부학적 망막 평가
 - [0111] ● 시야측정법에 의해 평가된 주변 시야
 - [0112] ● 대비 감도
- [0113] 시력은 프로토폴 굴절로부터 결정된 최대 교정을 이용하여(BCVA) 평가될 수 있다. BCVA 측정은, 예를 들어, ETDRS-유사 시력 검사 차트를 이용하여 앉은 자세에서 측정될 수 있다.
- [0114] 광 간섭 단층촬영(OCT), 컬러 안저촬영 및 플루오레세인 혈관조영술은 당업자에게 공지된 방법에 따라 평가될 수 있다.
- [0115] 질환 활성화도를 평가하기 위한 추가적인 기준은 중심 황반 두께(central subfield thickness: CST)의 변화를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. CST는 망막 색소상피(RPE)부터 내경계막(ILM)까지(망막 색소상피의 내경계막을 포함) 측정된 중심와를 중심으로 하는 원형의 1 mm 영역의 평균 두께이다. CST는, 예를 들어, 스펙트럼 영역 광 간섭 단층촬영(spectral domain Optical Coherence Tomography: SD-OCT)을 이용하여 측정될 수 있다.
- [0116] 상기 검사를 수행하는 수단은 잘 이해되며, 당업자에 의해 통상적으로 사용된다.
- [0117] 질환 활성화도는 BCVA의 임상 관련 개선, 중심 황반 두께(CST)의 감소, 유체 축적(예를 들어, 망막 유체)의 감소 및/또는 당뇨병성 망막병증의 감소된 중증도에 대해 평가된다. 질환 활성화도가 악화되는 경우(예를 들어, 환자에 대한 기준선 판독치와 비교하여 또는 임의의 이전의 평가와 비교하여 BCVA에 의해 측정되는 글자의 상실, CST의 증가, 증가된 유체 축적, 및/또는 당뇨병성 망막병증의 증가된 중증도), 차후로는 더 빈번한 투약 간격이 처방된다. 질환 활성화도의 개선이 관찰되는 경우에, 덜 빈번한 투약 간격이 처방된다. 질환 활성화도의 악화도 개선도 없는 경우(즉, 환자의 질환이 안정함), 투약 간격은 유지되거나 연장된다(덜 빈번함). 눈에서 측정된 유체는 망막내 및/또는 망막하 유체일 수 있다.
- [0118] 질환 활성화도의 상태를 평가하는 것은, 예를 들어, 검안경검사법, 표준 또는 광시야 컬러 안저촬영 및/또는 표준 또는 광시야 플루오레세인 혈관조영술(FA) 및/또는 OCT 혈관조영술, 7-계 스테레오 컬러 안저촬영(CFP)에 기반한 BCVA, ETDRS DRSS 스코어, 광 간섭 단층촬영(OCT)에 의한 해부학적 망막 평가, 시야측정법에 의해 평가된 주변 시야 및/또는 대비 감도에 기반한 당뇨병성 망막병증 중증도(예를 들어, 망막 신생혈관형성)의 역학적 변화(예를 들어, 이전의 평가, 예컨대, 기준선 평가와 비교하여 감소된 측정치)을 기반으로 할 수 있다. 이후에, 가 이드는, 예를 들어, 이전의 평가와 비교되는 질환 활성화도로 인한 BCVA 감소에 기반할 수 있다. 치료 임상(treating clinician)은 시력 기준 초과를 포함할 수 있는 임상적 판단에 기반하여 결정할 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 질환 활성화도 평가는 시력과 해부학적 기준 둘 모두를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 질환 활성화도는, 임의의 이전의 평가와 비교하여 새로운 또는 악화된 망막 신생혈관형성, 망막 신생혈관형성의 재관류, ETDRS DRSS 스코어의 증가(예컨대, DR 질환 활성화도의 경우 2 단계 이상 증가), 주변 시야 상실, 및/또

는 시력에 영향을 미치는 합병증 발생이 관찰될 때 평가된다.

[0119] 일 실시형태에서, 환자의 질환 상태를 확립하기 위한 질환 활성도의 평가는 기준선(0주차; 첫 치료)에 발생한다. 치료 요법 동안 질환 활성도(DAA)의 평가는 평가를 하는 사람(예를 들어, 치료 제공자)의 재량에 따라 이루어지며, (0주차에) 환자의 기준선 질환 상태를 참조하여 시각적 및 해부학적 및 형태학적 및 임상적 파라미터의 변화에 기반한다.

[0120] 특정의 다른 실시형태에서, 유지 단계 동안, 질환 활성도를 결정하기 위한 시각적 및/또는 해부학적 결과에 기반하여 VEGF 길항제가 치료 제공자(예를 들어, 의사 또는 다른 자격을 갖춘 의료 전문가)의 재량으로 필요에 따라, 즉, 필요 시(PRN) 투여된다.

[0121] **항-VEGF 길항제**

[0122] 특정 실시형태에서, 본 발명의 방법에서 사용되는 VEGF 길항제는 항-VEGF 항체, 특히 WO 2009/155724에 기재된 항-VEGF 항체이며, 이의 전문은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0123] 일 실시형태에서, 본 발명에 사용되는 항-VEGF 항체는 SEQ ID NO: 1에 제시된 서열을 갖는 가변 중쇄 및 SEQ ID NO: 2에 제시된 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함한다.

VH: SEQ ID NO. 1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLTDYYYMTWVRQAPGKGLEWVGFIDPDDDPYYATWAKGRFT
ISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAGGDHNSGWGLDIWGQGLTVTVSS

VL: SEQ ID NO. 2

EIVMTQSPSTLSASVGRV IITCQASEI IHSWLAWYQQKPKGKAPKLLIYLASTLASGVPSRFGSGSGGA
EFTLT ISSLQ PDDFATYYCQNVYLASTNGANFGQGTKLTVLG

[0124]

다른 실시형태에서, 본 발명의 방법에서 사용되는 항-VEGF 항체는 SEQ ID NO: 3에 제시된 서열을 포함한다.

EIVMTQSPSTLSASVGRV IITCQASEI IHSWLAWYQQKPKGKAPKLLIYLASTLASGVPSRFGSGSGGA
EFTLT ISSLQ PDDFATYYCQNVYLASTNGANFGQGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES
GGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLTDYYYMTWVRQAPGKGLEWVGFIDPDDDPYYATWAKGRFTISRDN SK
NTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAGGDHNSGWGLDIWGQGLTVTVSS

[0126]

[0127] 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 방법(예를 들어, DR 또는 PDR을 치료하거나 nPDR이 PDR로 진행되는 것을 예방하는 방법)에 사용되는 항-VEGF 항체는 브롤루시주맙(SEQ ID NO: 3의 서열을 포함함)이다. 브롤루시주맙의 서열은 SEQ ID NO: 4에 제시된다. 발현 벡터에서 개시 코돈으로부터 유래된 메티오닌은 다음과 같이 번역 후에 절단되지 않은 경우에 최종 단백질에 존재한다.

MEIVMTQSPS TLSASVGRV IITCQASEI I HSWLAWYQQK PGKAPKLLIY LASTLASGVP
SRFGSGSGGA EFTLT ISSLQ PDDFATYYCQ NVYLASTNGA NFGQGTKLTV LGGGGGSGGG
GSGGGGSGGG GSEVQLVESG GGLVQPGGSL RLSCTASGFS LTDYYYMTWV RQAPGKLEW
VGFIDPDDDP YYATWAKGRF TISRDN SKNT LYLQMN SLRA EDTAVYYCAG GDHNSGWGLD

[0128] IWGQGLTVTV SS (SEQ ID NO: 4)

[0129] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는 항-VEGF 항체는 하기와 같이 3개의 경쇄 CDR(CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3) 및 3개의 중쇄 CDR(CDRH1, CDRH2, CDRH3)을 포함한다:

CDRL1	QASEI IHSWLA	SEQ ID NO: 5
CDRL2	LASTLAS	SEQ ID NO: 6
CDRL3	QNVYLASTNGAN	SEQ ID NO: 7
CDRH1	GFSLTDYYYMT	SEQ ID NO: 8
CDRH2	FIDPDDDPYYATWAKG	SEQ ID NO: 9
CDRH3	GDHNSGWGLDI	SEQ ID NO: 10

[0130]

[0131] 브롤루시주맙은 분자량이 약 26 kDa인 VEGF의 인간화된 단일-쇄 Fv(scFv) 항체 단편 저해제이다. 이는 VEGF-A의 저해제이며, VEGF-A 분자의 수용체 결합 부위에 결합함으로써 작동하여 내피 세포의 표면 상에서 VEGF-A와 이의 수용체 VEGFR1 및 VEGFR2의 상호작용을 방지한다. VEGF 경로를 통한 신호전달의 증가된 수준은 병리학적인 눈의 혈관신생 및 망막 부종과 연관된다. VEGF 경로의 저해는 신생혈관 병변의 성장을 저해하고 nAMD가 있는 환자의 망막 부종을 해결하는 것으로 나타났다.

[0132] **약제학적 제제**

[0133] 일 양태에서, 본 발명의 방법은 항-VEGF 항체를 포함하는 약제학적 제형의 사용을 포함한다. 용어 "약제학적 제형"은 항체 또는 항체 유도체의 생물학적 활성이 명백히 효과적일 수 있도록 하기 위한 형태이며, 제형을 투여 받을 대상체에게 독성인 추가적인 성분을 함유하지 않는 제제를 지칭한다. "약제학적으로 허용 가능한" 부형제 (비히클, 첨가제)는 사용되는 활성 성분의 유효 용량을 제공하기 위해 대상 포유류에게 합리적으로 투여될 수 있는 것이다.

[0134] "안정한" 제형은 치료제, 예를 들어, 항-VEGF 항체 또는 이의 항체 유도체가 저장 시 이의 물리적 안정성 및/또는 화학적 안정성 및/또는 생물학적 활성을 본질적으로 보유하는 것이다. 단백질 안정성을 측정하기 위한 다양한 분석 기법은 당업계에서 이용 가능하며, 예를 들어, 문헌[Peptide and Protein Drug Delivery, 247-301, Vincent Lee Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Pubs. (1991)] 및 문헌[Jones, A. Adv. Drug Delivery Rev. 10: 29-90 (1993)]에서 검토된다. 안정성은 선택된 시간 기간 동안에 선택된 온도에서 측정될 수 있다. 바람직하게는, 제형은 실온(약 30°C)에서 또는 40°C에서 적어도 1주 동안 안정하고/하거나 약 2 내지 8°C에서 적어도 3개월 내지 2년 동안 안정하다. 나아가, 제형은 바람직하게는 제형의 냉동(예를 들어, -70°C까지) 및 해동 후에 안정하다.

[0135] 항체 또는 항체 유도체는, 색 및/또는 투명함의 시각적 검사 시 응집, 분해, 침전 및/또는 변성에 대해, 또는 UV 광 산란에 의해 또는 크기 배제 크로마토그래피 또는 당업계에서 인식되는 다른 적합한 방법에 의해 측정될 때, 정의된 방출 사양을 충족시키는 경우, 약제학적 제형에서 "그의 물리적 안정성을 보유한다".

[0136] 항체 또는 항체 유도체는, 주어진 시간에 화학적 안정성이, 단백질이 이하에 정의된 바와 같은 그의 생물학적 활성을 여전히 보유하는 것으로 간주되는 경우, 약제학적 제형에서 "그의 화학적 안정성을 보유한다". 화학적 안정성은 단백질의 화학적으로 변경된 형태를 검출하고 정량화함으로써 평가될 수 있다. 화학적 변경은, 예를 들어, 크기 배제 크로마토그래피, SDS-PAGE 및/또는 기질-보조 레이저 탈착 이온화/비행 시간 질량 분석법 (matrix-assisted laser desorption ionization/time-of-flight mass spectrometry: MALDI/TOF MS)을 이용하여 평가될 수 있는 크기 변형(예를 들어, 클리핑)을 수반할 수 있다. 화학적 변경의 다른 유형은, 예를 들어, 이온-배제 크로마토그래피에 의해 평가될 수 있는 전하 변경(예를 들어, 탈아미드화의 결과로서 발생됨)을 포함한다.

[0137] 항체 또는 항체 유도체는, 주어진 시간에 항체의 생물학적 활성이, 예를 들어, 항원 결합 분석에서 결정되는 바와 같이 약제학적 제형이 제조된 때에 나타난 생물학적 활성의 약 10% 이내(분석 오차 이내)라면, 약제학적 제형에서 "그의 생물학적 활성을 보유한다". 항체에 대한 다른 "생물학적 활성" 분석은 본 명세서에서 이하에 상술한다.

[0138] "등장성"은 관심 제형이 인간 혈액과 본질적으로 동일한 삼투압을 가진다는 것을 의미한다. 등장성 제형은 일반적으로 약 250 내지 350 mOsm의 삼투압을 가질 것이다. 등장성은, 예를 들어, 증기압 또는 얼음-냉동형 삼투압 측정기를 이용하여 측정될 수 있다.

[0139] "폴리올"은 다수의 히드록실기를 갖는 물질이며, 당(환원당 및 비환원당), 당 알코올 및 당산을 포함한다. 본 명세서의 바람직한 폴리올은 약 600 kD 미만(예를 들어, 약 120 내지 약 400 kD의 범위)의 분자량을 가진다. "환원당"은 금속 이온을 환원시키거나 단백질에서 리신 및 다른 아미노기와 공유적으로 반응할 수 있는 헤미아세탈기를 함유하는 것이며 "비환원당"은 환원당의 이들 특성을 갖지 않는 것이다. 환원당의 예는 프룩토스, 만노스, 말토스, 락토스, 아라비노스, 자일로스, 리보스, 람노스, 갈락토스 및 글루코스이다. 비환원당은 수크로스, 트레할로스, 소르보스, 멜레지토스 및 라피노스를 포함한다. 만니톨, 자일리톨, 에리트리톨, 트레이톨, 소르비톨 및 글리세롤은 당 알코올의 예이다. 당산에 대해, 이들은 L-글루코네이트 및 이의 금속염을 포함한다. 제형이 냉동-해동 안정성일 것이 요망되는 경우에, 폴리올은 바람직하게는 제형 내 항체를 탈안정화시키도록 냉동 온도(예를 들어, -20°C)에서 결정화되지 않는 것이다. 비환원당, 예컨대 수크로스 및 트레할로스는 본 명세서의 바람직한 폴리올이며, 트레할로스의 우수한 용액 안정성 때문에 트레할로스가 수크로스보다 더 바람직하다.

[0140] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "완충제"는 그의 산-염기 접합 성분의 작용에 의해 pH 변화에 저항하는 완충 용액을 지칭한다. 본 발명의 완충제는 약 4.5 내지 약 8.0; 바람직하게는 약 5.5 내지 약 7 범위의 pH를 가진다. 이 범위의 pH를 조절할 완충제의 예는 아세트산염(예를 들어, 아세트산나트륨), 숙신산염(예컨대 숙신산나트륨), 글루코네이트, 히스티딘, 시트르산염 및 기타 유기산 완충제를 포함한다. 냉동-해동 안정성 제형이 요망되는 경우에, 완충제는 바람직하게는 인산염이 아니다.

- [0141] 약학적 의미에서, 본 발명의 문맥에서 치료제, 예를 들어, 항-VEGF 항체 또는 항체 유도체의 "치료적 유효량"은 항체 또는 항체 유도체가 효과적인 치료를 위한 장애의 예방 또는 치료에서 효과적인 양을 지칭한다. 이는 포유류를 당해 장애에 취약하게 만드는 해당 병리학적 질병을 포함하는 만성 및 급성 장애 또는 질환을 포함한다.
- [0142] "보존제"는, 예를 들어 제형에 포함되어 그 안의 박테리아 작용을 본질적으로 감소시킴으로써, 다회-사용 제형의 생산을 용이하게 할 수 있는 화합물이다. 잠재적 보존제의 예는 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드, 헥사메토늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드(알킬기가 장쇄 화합물인 알킬벤질디메틸암모늄 클로라이드의 혼합물), 및 벤제토늄 클로라이드를 포함한다. 다른 유형의 보존제는 방향족 알코올, 예컨대 페놀, 부틸 및 벤질 알코올, 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤, 카테콜, 레조르시놀, 사이클로헥산올, 3-펜탄올, 및 m-크레졸을 포함한다. 본 명세서의 가장 바람직한 보존제는 벤질 알코올이다.
- [0143] 본 발명에서 사용되는 약제학적 조성물은 VEGF 길항제, 바람직하게는 항-VEGF 항체(예를 들어, SEQ ID NO: 1의 가변 경쇄 서열 및 SEQ ID NO: 2의 가변 중쇄 서열을 포함하는 항-VEGF 항체, 예컨대 브롤루시주맵)를 적어도 1종의 생리학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제와 함께 포함한다. 약제학적 조성물은, 예를 들어, 물, 완충제(예를 들어, 중성 완충 식염수, 또는 인산염 완충 식염수), 에탄올, 광유, 식물성 오일, 디메틸설폭사이드, 탄수화물(예를 들어, 글루코스, 만노스, 수크로스 또는 텍스트란), 만니톨, 단백질, 아주반트, 폴리펩티드 또는 아미노산, 예컨대 글리신, 향산화제, 킬레이트제, 예컨대 EDTA 또는 글루타티온 및/또는 보존제 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 상기 언급한 바와 같이, 다른 활성 성분은 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물에 포함될 수 있다(그러나 포함될 필요가 있는 것은 아니다).
- [0144] 담체는 환자에 대한 투여 전에, 대개 화합물의 안정성 또는 생체이용률을 조절하기 위한 항체 또는 항체 유도체와 연관될 수 있는 물질이다. 이러한 제형 내에서 사용하기 위한 담체는 일반적으로 생체에 적합하며, 또한 생분해성일 수 있다. 담체는, 예를 들어, 1가 또는 다가 분자, 예컨대 혈청 알부민(예를 들어, 인간 또는 소), 난백 알부민, 펩티드, 폴리리신 및 다당류, 예컨대 아미노텍스트란 및 폴리아미도아민을 포함한다. 담체는 또한 고체 지지체 물질, 예컨대 비드 및, 예를 들어, 폴리락테이트 폴리글리콜레이트, 폴리(락티드-코-글리콜라이드), 폴리아크릴레이트, 라텍스, 전분, 셀룰로스 또는 텍스트란을 포함하는 마이크로입자를 포함한다. 담체는(직접 또는 링커기를 통한) 공유 결합, 비공유 상호작용 또는 혼합을 비롯한 다양한 방법으로 화합물을 보유할 수 있다.
- [0145] 약제학적 조성물은, 예를 들어, 국소, 안구내, 경구, 비강, 직장 또는 비경구 투여를 포함하는 임의의 적절한 투여 방식을 위해 제형화될 수 있다. 특정 실시형태에서, 안구내 주사, 예컨대 유리체내 주사에 적합한 형태의 조성물이 바람직하다. 다른 형태는, 예를 들어, 알약, 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀션, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르를 포함한다. 또 다른 실시형태 내에서, 본 명세서에 제공된 조성물은 동결건조물로서 제형화될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 비경구라는 용어는 피하, 진피내, 혈관내(예를 들어, 정맥내), 근육내, 척추, 두개내, 척추강내 및 복강내 주사뿐만 아니라 임의의 유사한 주사 또는 주입 기법을 포함한다.
- [0146] 약제학적 조성물은 사용된 비히클 및 농도에 따라 활성제(즉, VEGF 길항제)가 비히클에서 현탁되거나 용해된 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액으로서 제조될 수 있다. 이러한 조성물은 적합한 분산제, 습윤제 및/또는 현탁제, 예컨대 상기 언급한 것을 이용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 1,3-부탄디올, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 멸균 지방유는 용매 또는 현탁 매질로서 사용될 수 있다. 이 목적을 위해, 합성 모노-글리세라이드 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 원하성 지방유가 사용될 수 있다. 추가로, 올레산과 같은 지방산은 주사용 조성물의 제조에서 사용될 수 있고, 아주반트, 예컨대 국소 마취제, 보존제 및/또는 완충제는 비히클에 용해될 수 있다.
- [0147] **투약량**
- [0148] 본 발명의 방법에서 사용되는 용량은 치료 중인 특정 질환 또는 질병에 기반한다. 용어 "치료적 유효 용량"은 요망되는 효과를 달성하거나 적어도 부분적으로 달성하기에 충분한 양으로 정의된다(예를 들어, 망막 신생혈관 형성의 부분적 또는 완전 관해, 1 글자 초과, 2 글자 초과, 3 글자 초과, 4 글자 초과 또는 5 글자 초과)의 BCVA의 변화, 또는 61 미만의 DRSS 스코어). 치료적 유효 용량은 질환과 연관된 증상 또는 질병의 점증적 변화라도 만들어낼 수 있는 경우에 충분하다. 치료적 유효 용량이 질환을 완전히 치유하거나 또는 증상을 완전히 제거하여야만 하는 것은 아니다. 바람직하게는, 치료적 유효 용량은 질환을 이미 앓고 있는 환자에서 질환 및 이의 합병증을 적어도 부분적으로 저지할 수 있다. 이 용도에 효과적인 양은 치료 중인 장애의 중증도, 및 환자 자신의

면역계의 일반적 상태에 좌우될 것이다.

- [0149] 용량은 질환 또는 질병 치료에서 보통의 기술을 갖는 의사에 의해 공지된 투약량 조정 기법을 이용하여 용이하게 결정될 수 있다. 본 발명의 방법에서 사용되는 VEGF 길항제의 치료적 유효량은, 예를 들어, 요망되는 용량 용적(dose volume) 및 투여 방식(들)을 고려함으로써 결정된다. 전형적으로, 치료적으로 유효한 조성물은 용량 당 0.001 mg/ml 내지 약 200 mg/ml 범위의 투약량으로 투여된다. 바람직하게는, 본 발명의 방법에서 사용되는 투약량은 약 60 mg/ml 내지 약 120 mg/ml이다(예를 들어, 투약량은 60, 70, 80, 90, 100, 110 또는 120 mg/ml 임). 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 방법(예를 들어, DR 또는 PDR을 치료하거나 nPDR이 PDR로 진행되는 것을 예방하는 방법)에 사용되는 항-VEGF 항체의 투약량은 60 mg/ml 또는 120 mg/ml이다.
- [0150] 특정 실시형태에서, 용량은 환자의 눈에 직접적으로 투여된다. 일 실시형태에서, 눈 당 용량은 적어도 약 0.5 mg 내지 약 6 mg 이하이다. 눈 당 바람직한 용량은 약 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1.0 mg, 1.2 mg, 1.4 mg, 1.6 mg, 1.8 mg, 2.0 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 3.5 mg, 4.0 mg, 4.5 mg, 5.0 mg, 5.5 mg, 및 6.0 mg 을 포함한다. 일 실시형태에서, 눈 당 용량은 적어도 약 3 mg 내지 약 6 mg 이하, 특히 약 3 mg 또는 약 6 mg 이다. 용량은 안과 투여에 적합한 다양한 용적, 예를 들어, 3 mg/50 μ l 또는 6 mg/50 μ l를 포함하여, 예컨대, 50 μ l 또는 100 μ l로 투여될 수 있다. 20 μ l 이하, 예를 들어 약 20 μ l, 약 10 μ l, 또는 약 8.0 μ l를 포함하는 더 적은 용적도 사용될 수 있다. 특정 실시형태에서, 2.4 mg/20 μ l, 1.2 mg/10 μ l 또는 1 mg/8.0 μ l(예를 들어, 1 mg/8.3 μ l)의 용량은 상기 기재된 질환 및 장애 중 하나 이상을 치료하거나 개선하기 위해 환자의 눈에 전달된다. 전달은, 예를 들어, 유리체내 주사에 의해 이루어질 수 있다.
- [0151] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약"은 값 또는 파라미터 그 자체를 포함하고 설명한다. 예를 들어, "약 x"는 "x" 그 자체를 포함하고 설명한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약"은 측정과 관련하여 사용될 때 또는 값, 단위, 상수 또는 값의 범위를 변형하기 위해 사용될 때, 값 또는 파라미터 그 자체를 포함하는 것에 추가하여 ± 1 내지 10%의 변형을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 용어 "약"은 측정과 관련하여 사용될 때, 또는 값, 단위, 상수 또는 값의 범위를 변형하기 위해 사용될 때, ± 1 , ± 2 , ± 3 , ± 4 , ± 5 , ± 6 , ± 7 , ± 8 , ± 9 또는 $\pm 10\%$ 의 변형을 지칭한다.
- [0152] 본 발명의 방법에서 사용되는 항-VEGF 항체의 수성 제형은 pH-완충 용액에서 제조된다. 바람직하게는, 이러한 수성 제형의 완충제는 pH가 약 4.5 내지 약 8.0, 바람직하게는 약 5.5 내지 약 7.0, 가장 바람직하게는 약 6.75 범위이다. 일 실시형태에서, 본 발명의 수성 약제학적 조성물의 pH는 약 7.0 내지 7.5, 또는 약 7.0 내지 7.4, 약 7.0 내지 7.3, 약 7.0 내지 7.2, 약 7.1 내지 7.6, 약 7.2 내지 7.6, 약 7.3 내지 7.6 또는 약 7.4 내지 7.6이다. 일 실시형태에서, 본 발명의 수성 약제학적 조성물은 pH가 약 7.0, 약 7.1, 약 7.2, 약 7.3, 약 7.4, 약 7.5 또는 약 7.6이다. 바람직한 실시형태에서, 수성 약제학적 조성물은 pH가 7.0이다. 바람직한 실시형태에서, 수성 약제학적 조성물은 pH가 약 7.2이다. 다른 바람직한 실시형태에서, 수성 약제학적 조성물은 pH가 약 7.4이다. 다른 바람직한 실시형태에서, 수성 약제학적 조성물은 pH가 약 7.6이다. 이 범위 내의 pH를 조절할 완충제의 예는 아세트산염(예를 들어, 아세트산나트륨), 숙신산염(예컨대 숙신산나트륨), 글루코네이트, 히스티딘, 시트르산염 및 기타 유기산 완충제를 포함한다. 완충제 농도는, 예를 들어, 완충제 및 제형의 요망되는 등장성에 따라 약 1 mM 내지 약 50 mM, 바람직하게는 약 5 mM 내지 약 30 mM일 수 있다.
- [0153] 긴장제로서 작용하는 폴리올은 수성 제형에서 항체를 안정화시키는 데 사용될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 폴리올은 비환원당, 예컨대 수크로스 또는 트레할로스이다. 원하는 경우, 폴리올은 제형의 요망되는 등장성에 따라 달라질 수 있는 양으로 제형에 첨가된다. 바람직하게는 수성 제형은, 제형 중의 폴리올의 적합한 농도가, 예를 들어, 약 1% 내지 약 15% w/v의 범위, 바람직하게는 약 2% 내지 약 10% w/v의 범위에 있는 경우에 등장성이다. 그러나, 고장성 또는 저장성 제형도 적합할 수 있다. 첨가되는 폴리올의 양은 또한 폴리올의 분자량에 따라 변경될 수 있다. 예를 들어, 이당류(예컨대 트레할로스)에 비해 더 적은 양의 단당류(예를 들어, 만니톨)가 첨가될 수 있다.
- [0154] 계면활성제도 수성 항체 제형에 첨가된다. 예시적인 계면활성제는 비이온성 계면활성제, 예컨대 폴리소르베이트(예를 들어, 폴리소르베이트 20, 80 등) 또는 폴록사머(예를 들어, 폴록사머 188)를 포함한다. 첨가된 계면활성제의 양은 제형화된 항체/항체 유도체의 응집을 감소시키고/시키거나 제형 내 미립자의 형성을 최소화하고/하거나 흡수를 감소시키는 양이다. 예를 들어, 계면활성제는 약 0.001% 내지 약 0.5%, 바람직하게는 약 0.005% 내지 약 0.2% 및 가장 바람직하게는 약 0.01% 내지 약 0.1%의 양으로 제형에 존재할 수 있다.
- [0155] 일 실시형태에서, 본 발명의 방법에서 사용되는 수성 항체 제형에는 1종 이상의 보존제, 예컨대 벤질 알코올, 페놀, m-크레졸, 클로로부탄올 및 벤제토늄 Cl이 본질적으로 없다. 다른 실시형태에서, 보존제는, 특히 제형이

다회 용량 제형인 경우에 제형에 포함될 수 있다. 보존제의 농도는 약 0.1% 내지 약 2%, 가장 바람직하게는 약 0.5% 내지 약 1% 범위일 수 있다. 1종 이상의 다른 약제학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 안정제, 예컨대 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences 21st edition, Osol, A. Ed. (2006)]에 기재된 것들이 제형에 포함될 수 있다(단, 이들은 제형의 요망되는 특징에 유해하게 영향을 미치지 않음). 허용 가능한 담체, 부형제 또는 안정제는 사용되는 투약량 및 농도에서 수용자에 대해 비독성이고, 하기를 포함한다: 추가적인 완충제, 공용매, 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제, 킬레이트제, 예컨대, EDTA, 금속 복합체(예를 들어, Zn-단백질 복합체), 생분해성 폴리머, 예컨대 폴리에스테르 및/또는 염-형성 반대이온, 예컨대, 나트륨.

[0156] 생체내 투여를 위해 사용될 제형은 멸균이어야 한다. 이는 제형의 제조 전에 또는 후에 멸균 여과막을 통해 여과에 의해 용이하게 달성된다.

[0157] 일 실시형태에서, VEGF 길항제는 눈 전달을 위한 공지된 방법에 따라 치료를 필요로 하는 포유류의 눈에 투여된다. 바람직하게는, 포유류는 인간이며, VEGF 길항제는 항-VEGF 항체(바람직하게는, 브롤루시주맵)이고, 항체는 눈에 직접적으로 투여된다. 환자에 대한 투여는, 예를 들어, 유리체내 주사에 의해 달성될 수 있다.

[0158] 본 발명의 방법에서의 VEGF 길항제는 유일한 치료로서 또는 당해 질병을 치료하는 데 유용한 다른 약물 또는 요법과 함께 투여될 수 있다.

[0159] 유리체내 주사를 위한 브롤루시주맵에 대한 바람직한 제형은 약 4.5% 내지 11%(w/v) 수크로스, 5 내지 20 mM 시트르산나트륨, 및 0.001% 내지 0.05%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함하며, 여기서 제형의 pH는 약 7.0 내지 약 7.4이다. 하나의 이러한 제형은 5.9%(w/v) 수크로스, 10 mM 시트르산나트륨, 0.02%(w/v) 폴리소르베이트 80, pH 7.2, 및 6 mg의 브롤루시주맵을 포함한다. 다른 이러한 제형은 6.4%(w/v) 또는 5.8% 수크로스, 12 mM 또는 10 mM 시트르산나트륨, 0.02%(w/v) 폴리소르베이트 80, pH 7.2, 및 3 mg의 브롤루시주맵을 포함한다. 브롤루시주맵의 바람직한 농도는 약 120 mg/ml 내지 약 60 mg/ml이다. 용량은, 예를 들어, 6 mg/50 μ L 및 3 mg/50 μ L 농도로서 전달될 수 있다.

[0160] **키트**

[0161] 본 발명은 또한 VEGF 길항제 약물(예를 들어, 브롤루시주맵)을 포함하는 약물 용기(예를 들어, 바이알 또는 사전 충전형 주사기), 및 PDR로 진단된 환자를 치료하기 위한 약물의 사용 지침서를 포함하는, 키트를 제공한다. 일 실시형태에서, 지침서는 약물이 이를 필요로 하는 환자의 눈에 다음과 같이 투여되어야 한다는 것을 지시한다: 3회 용량의 약 6 mg의 VEGF 길항제를 6주 간격으로 투여하고, 이어서 12주마다 추가적인 약 6 mg 용량의 VEGF 길항제를 투여한다. 특정 실시형태에서, 지침서는 처음 3회 용량이 "부하 단계"에 투여되고, 추가 용량이 "유지 단계" 동안 투여된다는 것을 지시한다.

[0162] 일 실시형태에서, 키트는 1회 이상의 6 mg 용량의 브롤루시주맵을 포함하며, 각 용량은 0.05 mL의 용적을 투여할 때 6 mg 용량을 전달하기에 충분한 브롤루시주맵을 함유하는 일회용 바이알에 또는 6 mg의 브롤루시주맵을 함유하는 사전 충전형 주사기에 제공된다.

[0163] 일 실시형태에서, 지침서는 치료 제공자(예를 들어, 의사 또는 다른 자격을 갖춘 의료 전문가)가 치료된 눈에서 질환 활성도가 관찰되는 경우 유지 단계 동안 12주마다 1회에서 6주마다 1회로 투약 간격을 조정할 수 있다는 것을 추가로 지시한다.

[0164] 또 다른 실시형태에서, 지침서는 치료 제공자(예를 들어, 의사 또는 다른 자격을 갖춘 의료 전문가)가 치료된 눈에서 질환 활성도가 관찰되지 않는 경우 유지 단계 동안 한 번에 6주씩 12주마다 1회에서 24주마다 1회로 투약 간격을 연장할 수 있다는 것을 추가로 지시한다.

[0165] 추가의 또 다른 실시형태에서, 지침서는 유지 단계 동안 질환 활성도를 결정하기 위한 시각적 및/또는 해부학적 결과에 기반하여 VEGF 길항제가 치료 제공자(예를 들어, 의사 또는 다른 자격을 갖춘 의료 전문가)의 재량으로 필요에 따라, 즉, 필요 시(PRN) 투여된다는 것을 추가로 지시한다.

[0166] 본 발명의 바람직한 실시형태를 입증하기 위해 다음의 실시예를 포함한다. 다음의 실시예에 개시되는 기법은 본 발명의 실행에서 제대로 기능하는 본 발명자에 의해 발견된 기법을 나타내고, 따라서 이의 실행을 위한 바람직한 방식을 구성하는 것으로 간주될 수 있다는 것이 당업자에 의해 인식되어야 한다. 그러나, 당업자는 본 개시 내용에 비추어, 본 발명의 정신 및 범주로부터 벗어나는 일 없이, 개시된 구체적 실시형태에서 다수의 변화가 이루어지고, 비슷하거나 유사한 결과를 여전히 얻을 수 있다는 것을 인식한다.

- [0167] **실시에**
- [0168] 임상 연구는 증식성 당뇨병성 망막병증(PDR)이 있는 환자에서 특히 범망막광응고술(PRP)과 비교하여 브롤루시주맙의 효능 및 안전성을 평가하도록 설계되었다.
- [0169] 본 연구는 증식성 당뇨병성 망막병증(PDR)이 있는 환자에서의 96주, 2-아암, 무작위, 단일-마스크, 다기관, 능동-대조, 비열등성 연구이다.
- [0170] 동의한 환자들은 특정 포함 및 배제 기준에 기반하여 이들의 적격성을 평가하기 위해 선별 평가를 받게 될 것이다. 모든 포함 기준을 충족하고 어떠한 배제 기준도 충족하지 않는 대상체는 1:1로 무작위화될 것이다:
- [0171] ● 브롤루시주맙 6 mg: 3 x q6w 부하 후 90주차까지 q12w 유지, 48주차 이후부터 치료 간격을 한 번에 6주씩 최대 24주로 연장하는 옵션.
- [0172] ● PRP: 최대 12주차까지 1 내지 3 세션으로 초기 치료, 이어서 필요에 따라 최대 90주차까지 추가 PRP 치료.
- [0173] 치료 여부에 관계없이 연구 기간 내내 6주마다 방문이 이루어질 것이다.
- [0174] 브롤루시주맙 아암:
- [0175] 부하 단계에서, 브롤루시주맙을 이용한 치료는 삼(3)회 연속 주사(0일차(기준선), 6주차 및 12주차) 동안 6주마다 이루어진다.
- [0176] 유지 단계 동안의 치료 간격은 다음과 같다:
- [0177] ● 환자는 치료 첫 해에 유지 단계에서 q12w 주사, 즉, 24주차, 36주차 및 48주차에 주사를 제공받는다.
- [0178] ● 유지 단계 동안, 추가 방문(예를 들어, 30주차)은 치료 시행이 아닌 질환 모니터링을 위해 계획된다. 그러나, 질환이 악화되는 경우에만, 예를 들어, 이전 방문과 비교하여 새로운 또는 팽창된 망막 신생혈관형성이 있는 경우에만 치료 제공자의 재량으로 이들 방문 시 추가 주사가 시행될 수 있다. 망막 신생혈관형성이 안정된 경우 주사를 시행하지 않아야 한다.
- [0179] ● 48주차 이후부터,
- [0180] ○ 치료 간격은 치료 제공자의 질환 활성화도 평가에 기반하여, 질환 안정성 또는 관해가 있는 경우, 예를 들어, 이전 주사 방문으로부터 관해되거나 안정된 망막 신생혈관형성이 있는 경우, 치료 제공자의 재량으로 한 번에 6주씩 최대 24주로 연장될 수 있다.
- [0181] ○ 따라서, 48주차에, 치료 제공자는, 질환이 36주차와 48주차 사이에 악화되지 않았고 42주차에 주사가 없었던 경우 12주로부터 18주로 치료 간격을 연장하고 66주차에 연구 눈을 치료하는 것을 선택할 수 있다. 66주차에, 치료 제공자는, 질환이 48주차와 66주차 사이에 악화되지 않았고 54주 및 60주차에 주사가 없었던 경우 18주로부터 24주로 치료 간격을 추가로 연장하고 90주차에 연구 눈을 치료하는 것을 선택할 수 있다.
- [0182] ● 치료 제공자는 질환 활성화도 평가에 기초한 치료 제공자의 의견에서 환자에게 더 빈번한 치료가 필요한 경우 q12w 주사로 되돌리는 것을 선택할 수 있다.
- [0183] 브롤루시주맙은 0.05 mL의 용적을 투여할 때 6 mg 용량을 전달하기에 충분한 브롤루시주맙을 함유하는 일회용 멸균 유리 바이알에 또는 사전 충전형 주사기(PFS)에 제공될 것이다.
- [0184] 브롤루시주맙은 0일차(기준선)에 질환이 있는 눈에 투여된다. 평가 및 치료가 동일한 날에 수행되는 경우, 후술되는 효능 평가가 완료된 후 치료가 이루어져야 한다.
- [0185] PRP 아암:
- [0186] PRP 아암에서 환자는 기준선에서 초기 치료를 받게 될 것이다. 치료는 국소 임상 실습에 따라 최대 12주차까지 2 내지 3 세션으로 분할될 수 있다. 국소 실습에 따라, 질환이 악화되는 경우 연구원의 재량으로 연구 눈에서 추가 PRP가 수행될 수 있다.
- [0187] **포함 기준**
- [0188] 이 연구에 포함되기에 적격한 대상체는 하기 기준 모두를 충족해야 한다:
- [0189] 1. 연구 참여 전에, 서명된 사전 동의서를 받아야 한다.

- [0190] 2. 선별 시 18세 이상의 환자.
- [0191] 3. 적절한 안저사진 및 망막 이미지를 위해 충분한 참가자 협력.
- [0192] 4. 선별 시 1형 또는 2형 진성 당뇨병(DM), 및 12% 이하의 HbA1c로 진단된 환자.
- [0193] 5. DM 약을 복용 중일 경우, 당뇨병 관리를 위한 약은 무작위화 전 3개월 이내에 안정적이어야 하며, 연구 과정 동안 의학적으로 허용 가능한 정도로 안정적으로 유지될 것으로 예상된다.
- [0194] 연구 눈
- [0195] 6. 이전 PRP의 증거 없이 표준 또는 광시야 CFP, FA를 사용하여 연구원이 평가한 경우 PDR이 연구원의 의견에 따라 항-VEGF 또는 PRP을 이용한 치료를 요함.
- [0196] 7. 34 ETDRS 글자 이상의 BCVA(Sne11en 등가 20/200).
- [0197] **배제 기준**
- [0198] 임의의 다음 기준을 충족하는 대상체는 본 연구에 포함시키기에 적격하지 않다.
- [0199] **안구 조건**
- [0200] 1. 연구원의 의견에 따라 선별 시 또는 기준선에서 연구 눈에 동반된 질병 또는 안구 장애가
 - [0201] a. 치료 연구에 대한 기능적 또는 구조적 반응을 막을 수 있거나,
 - [0202] b. 연구 결과의 해석을 혼동하게 할 수 있거나,
 - [0203] c. 시력을 손상시킬 수 있거나,
 - [0204] d. 처음 54주 연구 기간 동안 계획된 의학적 또는 외과적 개입을 요함.
- [0205] 2. 연구원에 의해 평가된 경우, 선별 시 또는 기준선에서 연구 눈에 중심부 당뇨병성 황반부종(center-involved diabetic macular edema)의 존재.
- [0206] 3. 선별 시 또는 기준선에서 연구 눈에서의 임의의 활성 안구내 또는 안구주위 감염 또는 활성 안구내 염증(예를 들어, 감염성 결막염, 각막염, 공막염, 감염성 안검염, 포도막염).
- [0207] 4. 선별 시 또는 기준선에서 연구원의 판단에 따라 또는 투약 시 25 mmHg 초과외 안압(IOP)으로 규정된 연구 눈에서 비조절성 녹내장.
- [0208] 5. 황반 및/또는 시신경 유두의 명확한 가시화를 막거나 기준선에서 연구 눈에서의 PRP 치료를 막는 중간 또는 조밀한 망막얇 또는 유리체 출혈.
- [0209] 6. 연구 눈의 후극부에서 섬유혈관 증식 또는 건인 망막 박리.
- [0210] 7. 연구 눈에서 홍채 또는 전방각 신생혈관형성, 또는 신생혈관 녹내장.
- [0211] 8. 선별 시 BCVA가 20/200 미만인 타안에 약시, 흑내장 또는 안구 장애의 존재(수술이 VA를 개선할 수 있는 질병, 예를 들어, 백내장으로 인한 경우 제외).
- [0212] **연구 눈의 안구 치료**
- [0213] 9. 기준선 전 임의의 시점의 PRP.
- [0214] 10. 기준선 전 6개월 이내에 유리체내 항-VEGF 치료.
- [0215] 11. 기준선 전 임의의 시점에 유리체 수술 또는 향후 12개월 이내에 유리체 수술이 필요할 것으로 예상됨.
- [0216] 12. 기준선 전 3개월 이내에 황반의 레이저 치료.
- [0217] 13. 기준선 전 임의의 시점에 플루오시놀론 아세토나이드 유리체내 임플란트(예를 들어, ILUVIEN® 또는 RETISERT®)를 이용한 치료. 기준선 전 6개월 이내에 다른 안구내 코르티코스테로이드 치료.
- [0218] 14. 후낭이 없는 무수정체.
- [0219] 15. 기준선 전 3개월 이내에 안구내 수술 또는 향후 12개월 이내에 백내장 적출이 필요할 것으로 예상됨.

- [0220] 전신 질병 및 치료
- [0221] 16. 기준선 전 6개월 기간 동안의 뇌졸중 또는 심근경색.
- [0222] 17. 투석 또는 신장 이식이 필요한 말기 신장 질환.
- [0223] 18. 선별 시 또는 기준선에서 180 mmHg 이상의 수축기 값 또는 100 mmHg 이상의 이완기 값으로 규정되는 비조절성 혈압. (높은 혈압 측정치가 있는 경우 20분 후에 반복되어야 함. 반복 측정치가 상승하면, 환자는 연구에 등록하기에 적격하지 않음).
- [0224] 19. 임의의 시점에 전신 항-VEGF 요법.
- [0225] 20. 기준선 전 6개월 기간 동안 수정체, 망막 또는 시신경에 독성이 있는 것으로 알려진 전신 약물(예를 들어, 테페록사민, 클로로퀸/하이드록시클로로퀸, 타목시펜, 페노티아진 및 에탐부톨) 사용.
- [0226] 21. 연구원에 의해 평가된 경우, 임의의 연구 약물 또는 이의 부형제 또는 유사한 부류의 약물에 대한 과민성, 또는 플루오레세인 염료에 대한 임상적으로 관련된 민감성의 이력.
- [0227] 22. 국소 재발 또는 전이의 증거가 있는지와 관계없이, 지난 5년 이내에, 치료 또는 비치료된, (피부의 국소화된 기저 세포 암종 또는 제자리 자궁경부암 이외의) 임의의 기관계의 악성 종양 이력.
- [0228] 23. 연구원의 판단으로, 계획된 연구 방문, 연구 완료, 또는 연구 제품의 안전한 투여를 불가능하게 할 의학적 질병(예를 들어, 1형 또는 2형 진성 당뇨병을 제외한 대사 기능장애 질환, 신체 검사 소견, 또는 임상 실험실 소견)의 이력.
- [0229] 24. 기준선의 5 반감기 이내, 또는 30일 이내/예상된 약력학적 효과가 기준선으로 돌아올 때까지 중에서 더 긴 기간으로 전신 연구 약물의 사용; 또는 국소 조절에서 요구되는 경우 더 긴 기간(의약품 비타민, 보충제, 또는 식이요법만을 포함하는 관찰 임상 연구가 배제되지 않음).
- [0230] *기타*
- [0231] 25. 임신 중 또는 수유 중(젖분비) 여성(여기서, 임신은 양성 인간 융모성 고나도트로핀(hCG) 임신 검사에 의해 확인되는 수정 후 및 재태 기간 종료까지의 여성의 상태로 규정됨).
- [0232] 26. 임신 가능성이 있는 여성(연구 약물 투여 중 및 연구 약 중단 후 22일 동안 매우 효과적인 피임 방법을 사용하고 있지 않는 한, 생리학적으로 임신할 수 있는 모든 여성으로 규정됨).
- [0233] **효능(질환 활성도 평가)**
- [0234] 브롤루시주마피 시기능, 당뇨병성 망막병증 상태, 망막 및 혈관 구조에 미치는 영향을 평가하기 위해 하기 평가가 수행될 것이다:
- [0235] ● 4 미터에서 ETDRS-유사 차트를 이용하는 최대 교정 시력
- [0236] ● 7-계 스테레오 컬러 안저촬영(CFP)에 기반한 ETDRS DRSS 스코어
- [0237] ● SD-OCT, FA, OCT 혈관조영술, 광시야 CFP/FA에 의한 해부학적 망막 평가
- [0238] ● 시야측정법에 의해 평가된 주변 시야
- [0239] 모든 효능 평가는 임의의 치료를 시행하기 전에 수행된다.
- [0240] **시력**
- [0241] 시력(VA)은 프로토콜 굴절로부터 결정된 최대 교정을 이용하여(BCVA), 모든 연구 방문 시 연구 눈, 및 선별, 54 주차 및 96주차/EOS 방문 시 타안에서 평가될 것이다. BCVA 측정은 4 미터의 초기 시험 거리에서, ETDRS-유사 시력 검사 차트를 이용하여 앉은 자세에서 이루어질 것이다. 굴절 기법 및 VA 검사에 대한 세부 사항, 뿐만 아니라 훈련 자료는 적용 가능한 매뉴얼에 제공된다. 평가 절차 및 평가자의 인증은 연구 대상체의 임의의 평가 전에 이루어질 것이다.
- [0242] **컬러 안저촬영 및 플루오레세인 혈관조영술**
- [0243] 7-계 스테레오 컬러 안저촬영(CFP)은 기준선, 54주차, 및 96주차에 양눈에서, 그리고 18주차 및 72주차에 치료된 눈에서 수행될 것이다.

- [0244] 적용 가능한 장비가 구비된 현장에서, 선택적 광시야(적어도 100도) 컬러 안저촬영(WFCFP)이 기준선, 54주차, 및 96주차에 양눈에서, 그리고 18주차 및 72주차에 치료된 눈에서 수행되어야 한다. WFCFP 이미지가 기준선에서 촬영되지 않은 경우, 이들은 추후 방문 시 도입되지 않아야 한다. WFCFP 이미지는 7-계 CFP 이미지를 대체하지 않을 것이다.
- [0245] 표준 또는 광시야 플루오레세인 혈관조영술(FA)은 기준선, 54주차, 96주차 방문 시 치료된 눈에서 그리고 기준선 방문 시 타안에서 수행될 것이다. FA는 치료 제공자의 재량으로 다른 방문 시 수행될 수 있다. 개별 대상체에 사용되는 FA 카메라 모델은 치료 기간 동안 변경되지 않아야 한다.
- [0246] 선별을 위해, FA가 기준선 방문의 3일 이내에 수행되는 한, 이전의 일상적인 평가로부터의 FA 이미지가 사용될 수 있다.
- [0247] 치료 제공자는 이들의 임상 실습의 표준에 따라 이미지를 평가할 것이고, 임의의 CFP, WFCFP 및 FA 이미징 결과를 이용하여 이들의 치료 결정을 알릴 수 있다.
- [0248] **광 간섭 단층촬영**
- [0249] 스펙트럼 영역 광 간섭 단층촬영(SD-OCT) 이미지는 기준선, 54주차 및 96주차 방문 시 양눈에서, 그리고 모든 다른 방문 시 치료된 눈에서 얻어지고 평가될 것이다.
- [0250] 이들 평가는 훈련된 기술자 또는 치료 제공자에 의해 현장에서 수행될 것이고, BCVA 평가 후 및 임의의 치료 전에 수행되어야 한다. 치료 제공자는 황반부종의 상태를 평가하기 위해 SD-OCT 이미지를 평가할 것이다.
- [0251] SD-OCT 기계만이 사용될 수 있다(즉, 시간-도메인이나 스위프-소스(swept-source) OCT 없음). 개별 대상체에 사용되는 SD-OCT 모델은 치료 기간 동안 변경되지 않아야 한다.
- [0252] 중심 황반 두께(CSFT)는 SD-OCT에 의해 측정될 것이다. 평가된 CSFT는 중심와 중심 주위에 1 mm 직경 이내의 원형 영역의 평균 망막 두께를 나타낸다.
- [0253] 표준 SD-OCT 평가 이외에, 가능한 경우, 치료된 눈에서 각 방문 시 광시야 또는 표준 OCT 혈관조영술이 수행될 수 있다. 기준선에서 OCT 혈관조영술이 평가되지 않은 경우, 이는 추후 방문 시 도입되지 않아야 한다. OCT 혈관조영술은 질환 활성도 평가의 일부로서 망막 신생혈관형성의 평가를 보완하기 위해 치료 제공자에 의해 사용될 수 있다.
- [0254] 치료 제공자들은 이들의 임상 실습에 따라 OCT 이미지를 평가할 것이다.
- [0255] **주변 시야**
- [0256] 치료된 눈에서의 시야 검사는 자동 시야측정법을 이용하여 기준선, 18주차, 54주차, 72주차 및 96주차에 수행될 것이다. 방문 시 치료가 이루어지는 경우, 치료 전에 시야 검사가 수행되어야 한다. 허용되는 시험 방법은 전체 임계값 및 SITA(Swedish Interactive Thresholding Algorithm) 표준 전략을 이용한 Humphrey 24-2, 30-2 및 60-4이다.
- [0257] 본 발명 및 이의 실시형태가 상세히 설명되었다. 그러나, 본 발명의 범주는 본 명세서에 기재된 임의의 공정, 제조, 물질 조성, 화합물, 수단, 방법 및/또는 단계의 특정 실시형태로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명의 정신 및/또는 본질적인 특징을 벗어나지 않으면서, 다양한 변경, 대체 및 변형이, 개시된 물질에 적용될 수 있다. 따라서, 당업자는 본 명세서에서 기재된 실시형태와 실질적으로 동일한 기능을 수행하거나, 실질적으로 동일한 결과를 달성하는 이후의 변경, 대체 및/또는 변형이 본 발명의 그러한 관련 실시형태에 따라 이용될 수 있음을 본 개시내용으로부터 용이하게 인지할 것이다. 따라서, 이하의 청구범위는 본 명세서에 개시된 공정, 제조, 물질 조성, 화합물, 수단, 방법 및/또는 단계의 변경, 대체 및 변형을 그의 범위 내에 포함하는 것으로 의도된다. 청구범위는 해당 효과에 대해 언급되지 않는 한, 설명된 순서 또는 요소에 제한되는 것으로 이해해서는 안 된다. 첨부된 청구범위의 범주를 벗어나지 않으면서 형태 및 세부사항의 다양한 변경이 이루어질 수 있음을 이해하여야 한다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Novartis AG

Margaron , Philippe Maria Clotaire

Gekkieva , Margarita

<120> METHODS FOR TREATING OCULAR DISEASES

<130> PAT058689

<150> US 62/899,892

<151> 2019-09-13

<150> US 62/971,405

<151> 2020-02-06

<160> 10

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic heavy chain variable domain

<400> 1

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
 20 25 30

Tyr Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

Val Gly Phe Ile Asp Pro Asp Asp Asp Pro Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Gly Gly Asp His Asn Ser Gly Trp Gly Leu Asp Ile Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 2

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic light chain variable domain

<400> 2

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

1	5	10	15
Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Ile Ile His Ser Trp			
	20	25	30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
	35	40	45
Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
	50	55	60
Ser Gly Ser Gly Ala Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
65	70	75	80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Tyr Leu Ala Ser Thr			
	85	90	95
Asn Gly Ala Asn Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly			
	100	105	110

<210> 3

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic single-chain antibody

<400> 3

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Ala Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

 65 70 75 80
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Tyr Leu Ala Ser Thr
 85 90 95
 Asn Gly Ala Asn Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly
 100 105 110
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

 130 135 140
 Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu
 145 150 155 160
 Thr Asp Tyr Tyr Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 165 170 175
 Leu Glu Trp Val Gly Phe Ile Asp Pro Asp Asp Asp Pro Tyr Tyr Ala
 180 185 190
 Thr Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn

 195 200 205
 Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 210 215 220
 Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Asp His Asn Ser Gly Trp Gly Leu Asp Ile
 225 230 235 240
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

 <210> 4
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic single-chain antibody

<400> 4

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

 Gly Ser Gly Ser Gly Ala Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80
 Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Tyr Leu Ala Ser
 85 90 95
 Thr Asn Gly Ala Asn Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125

 Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
 130 135 140
 Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser
 145 150 155 160
 Leu Thr Asp Tyr Tyr Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
 165 170 175
 Gly Leu Glu Trp Val Gly Phe Ile Asp Pro Asp Asp Asp Pro Tyr Tyr
 180 185 190

 Ala Thr Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
 195 200 205
 Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
 210 215 220
 Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Asp His Asn Ser Gly Trp Gly Leu Asp
 225 230 235 240
 Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 5

<211

> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL1

<400> 5

Gln Ala Ser Glu Ile Ile His Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL2

<400> 6

Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 7

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL3

<400> 7

Gln Asn Val Tyr Leu Ala Ser Thr Asn Gly Ala Asn

1 5 10

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH1

<400> 8

Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr Tyr Tyr Met Thr

1 5 10

<210> 9

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH2

<400> 9

Phe Ile Asp Pro Asp Asp Asp Pro Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH3

<400> 10

Gly Asp His Asn Ser Gly Trp Gly Leu Asp Ile

1 5 10