(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0120622
(43) 공개일자 2017년10월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2839 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7025412
(22) 출원일자(국제) 2016년03월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년09월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/020819
(87) 국제공개번호 WO 2016/144720
국제공개일자 2016년09월15일
(30) 우선권주장
62/129,698 2015년03월06일 미국(US)

(71) 출원인
밀레니엄 파머슈티컬스 인코퍼레이티드
미합중국 메사추세츠 02139 캠브리지 랜즈다운 스트리트 40
(72) 발명자
아비얀카르, 브리하드
영국 더블유디173비와이 왓퍼드 허트포드셔 우드랜드 드라이브 53
(74) 대리인
특허법인 남앤드남

전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 **원발 경화성 담관염의 치료 방법**

(57) 요 약

원발 경화성 담관염을 가지는 대상체에게 알파4베타7 인테그린에 대하여 결합 특이성을 가지는 유효량의 인간화 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 원발 경화성 담관염을 가지는 대상체를 치료하는 방법이 개시되어 있다.

(52) CPC특허분류
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

원발 경화성 담관염(PSC)을 앓고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법으로서,

PSC를 앓고 있는 대상체에게 유효량의 항-α4β7 항체를 투여하는 단계를 포함하되,

상기 항-α4β7 항체는 α4β7 복합체에 대하여 결합 특이성을 가지고, 항원-결합 영역은 다음과 같은 CDR을 포함하는, 방법:

경쇄: CDR1 서열번호 11,

CDR2 서열번호 12,

CDR3 서열번호 13,

중쇄: CDR1 서열번호 8,

CDR2 서열번호 9, 및

CDR3 서열번호 10.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 유효량은 상기 대상체의 혈청 알칼리 포스파타제(ALP)를 정상화시키는 데 충분한 양인, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 유효량은 상기 대상체의 혈청 알칼리 포스파타제(ALP)를 적어도 35%만큼 감소시키는 데 충분한 양인, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량은 이삭(Ishak) 괴사염증 평점 등급 점수를 적어도 1점만큼 개선시키는 데 충분한 양인, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-α4β7 항체는 다음과 같은 투약 요법에 따라서 대상체에게 투여되는, 방법:

a. 정맥내 주입으로서 300㎎의 항-α4β7 항체의 초기 투약;

b. 그 다음, 초기 투약 후 약 2주째에 정맥 주입으로서 300㎎의 항-α4β7 항체의 제2 후속 투약;

c. 그 다음, 초기 투약 후 약 6주째에 정맥 주입으로서 300㎎의 항-α4β7 항체의 제3 후속 투약;

d. 그 다음, 필요에 따라 항-α4β7 항체의 제3 후속 투약 후 4주마다 또는 8주마다 정맥 주입으로서 300㎎의 항-α4β7 항체의 제4 및 후속 투약.

청구항 6

제1항 내제 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 PSC의 후속 진단이 있는 만성 담즙 울체성 간 질환을 가지는, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 PSC의 후속 진단은 PSC와 일치하는 간내 및/또는 간외 담관의 불규칙성의 담관조영법 결과에 기초한, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 IBD의 진단을 추가로 받은, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 IBD의 진단은 임상 및 내시경 증거를 기반으로 하고, 조직병리학적 보고에 의해 확증되는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 IBD의 진단을 받지 않은, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 초기 치료시 정상 상한 기준치(upper limit of normal: ULN)의 적어도 1.6배까지 알칼리 포스파타제(ALP) 상승을 가지는, 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 대상체의 이삭 섬유증 단계화 점수는 개선, 유지 또는 정상화되는, 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 대상체의 암스테르담 담즙 울체성 통증(ACCS)은 개선, 유지 또는 정상화되고, 5-D 가려움증 척도는 개선 유지 또는 정상화되거나, 상기 대상체는 탄성초음파영상(Transient Elastrography)에 의해 평가되었을 때 간 경직도 TE 점수가 14.3 kPa 이하인, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-α4β7 항체는 상기 대상체에서 정맥 내 또는 피하로 투여되는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 간경변, 간부전, 사망 및 간 이식으로의 진행으로 이루어진 군으로부터 선택되는 PSC-관련 결과는 지연되거나 예방되는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 복수, 간성뇌증, 정맥류의 발생, 황달, 정맥류 출혈, 담관암, 간세포암종, 간경변의 증거, 및 대장암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 PSC-관련 합병증은 지연되거나 예방되는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 간독성, PML, 담관암, 문맥압 항진으로 인한 하나 이상의 합병증, 백혈구 감소증, 림프구감소증, 대장암, 주입-관련 반응, 감염, 급성 호흡 부전, 급성 호흡곤란 증후군, 심장박동 이상, 심실세동, 심실빈맥, 악성고혈압, 경련발작, 무과립구증, 재생불량성 빈혈, 독성 표피 괴사융해, 스티븐스-존슨 증후군, 간괴사, 급성 간부전, 과민성쇼크, 급성 신부전, 폐고혈압, 폐섬유증, 확인된 또는 의심되는 내독성 쇼크, 의료 제품에 의한 감염원의 확인된 또는 의심되는 전염, 악성 신경이완 증후군, 악성 고체온증, 자연 유산, 사산, 및 태아사망으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유해 사례를 야기하지 않는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-α4β7 항체는 인간화된, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-α4β7 항체는 베돌리주맙인, 방법.

청구항 20

원발 경화성 담관염을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서 인간 α4β7 인테그린에 대한 결합 특이성을 가지는 항체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 21

원발 경화성 담관염의 치료에서의 사용을 위한 인간 α4β7 인테그린에 대한 결합 특이성을 가지는 항체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 동결건조 제조물로서 제형화되는, 약제학적 조성물.

청구항 23

제20항 또는 제21항에 있어서, 액체 제조물로서 제형화되는, 약제학적 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 피하 투여용 장치로 제형화되는, 약제학적 조성물.

청구항 25

PSC의 치료 또는 예방이 필요한 개체에서 PSC의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 치료적 유효량의 항-α4β7 항체.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 항-α4β7 항체는 서열번호 2의 아미노산 잔기 20 내지 140번을 포함하는 중쇄 가변 영역 서열, 및 서열 번호 4의 아미노산 20 내지 131번 또는 서열번호 5의 아미노산 21 내지 132번을 포함하는 경쇄 가변 영역을 가지는, 항-α4β7 항체.

청구항 27

PSC의 치료 또는 예방이 필요한 개체에서 PSC의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의 치료적 유효량의 항-α4β7 항체의 용도.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 항-α4β7 항체는 서열번호 2의 아미노산 잔기 20 내지 140번을 포함하는 중쇄 가변 영역 서열, 및 서열 번호 4의 아미노산 20 내지 131번 또는 서열번호 5의 아미노산 21 내지 132번을 포함하는 경쇄 가변 영역을 가지는, 용도.

청구항 29

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-α4β7 항체는 서열번호 2의 아미노산 잔기 20 내지 140번을 포함하는 중쇄 가변 영역 서열, 및 서열 번호 4의 아미노산 20 내지 131번 또는 서열번호 5의 아미노산 21 내지 132번을 포함하는 경쇄 가변 영역을 가지는, 방법.

청구항 30

제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 인간화된, 약제학적 조성물.

청구항 31

제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-α4β7 항체는 서열번호 2의 아미노산 잔기 20 내지 140번을 포함하는 중쇄 가변 영역 서열, 및 서열 번호 4의 아미노산 20 내지 131번 또는 서열번호 5의 아미노산 21 내지 132번을 포함하는 경쇄 가변 영역을 가지는, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2015년 3월 6일에 출원한 미국 가출원 번호 62/129,698의 이익을 주장한다. 상기 출원의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] α4 인테그린뿐만 아니라, TNF 억제제에 결합하는 베돌리주맙 및 다른 작용제는 염증성 장 질환을 치료하는 데 사용되어 왔으나, 이들 작용제는 간의 경화성 질환, 예컨대 원발 경화성 담관염(primary sclerosing cholangitis: PSC)을 치료하는 데에는 사용되지 않았다.

[0004] PSC는 담즙성 간경변증, 문맥압 항진, 및 최종적으로 간부전으로 이어지는 간내 및 간외 담관의 염증 및 진행성 섬유증을 특징으로 하는 만성 담즙 울체성 간담도 질환이다. 많은 만성 간 질환과 마찬가지로, PSC는 심지어 무증상 환자에서도 모르는 사이에 진행된다. 현재 효과적인 치료가 없으며, 치료법 선택 사항은 합병증, 예를 들어 담관암의 조기 진단 및 지배적인 협착의 확장을 관리하는 것으로 한정되어 있다. 정위 간 이식은 현재 간부전으로 진행되는 환자에 있어서 유일한 생명-연장 치료법이다.

[0005] PSC는 진단 시의 중위 연령이 40세인, 상대적으로 젊은 사람의 질환이다. PSC는 환자에게 엄청난 영향을 미치며, 간 이식 또는 사망하기 전까지 상당한 오랜 기간의 이환율을 동반한다. 전반적인 PSC는 비교적 드물지만(연간 발생률 1:100,000), 그러나 질환의 자연사 및 평균 생존율(진단으로부터 약 12년)은 질환 유병률이 100,000명 중 8 내지 14명에 근접하는 것을 보장한다.

[0006] PSC는 병인이 공지되어 있지 않지만, 하나의 가설은 PSC가 면역-매개성이어서, 담낭 상피에 대하여 잘못된 만성 염증 반응을 일으킨다는 것을 제안한다. PSC 환자 중 약 70% 내지 80%는 또한 염증성 장 질환(IBD), 예컨대 궤양성 대장염(UC), 크론병(CD), 및 비분류 IBD(IBDU)를 앓고 있다. PSC와 IBD를 둘 다 앓고 있는 환자는 다수의 다른 소수 PSC 아형, 예를 들어 면역글로불린 G4(IgG4)-양성 경화성 담관염; 자가면역성 간염이 있는 PSC; 소관(small-duct) 연관 PSC와 구별되는 것으로 간주된다.

[0007] PSC는, 다양한 작용제를 이용한 수 많은 연구에도 불구하고(Karlsen *et al.*, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 39:282-301 (2014)) 질환 진행을 예방하는 것으로 나타난 치료법이 없는, 매우 높은 충족되지 않은 의학적 필요성이 있는 질환을 대표한다. 치료 선택 사항은 진행중인 증상과 합병증을 관리하기 위해 시도하는 것으로 한정된다. 이로 인해 PSC 환자에게는 간부전 및 궁극적으로 사망 위험이 있으며, 가능성이 있는 선택 사항으로서 단지 간 이식만이 있게 된다. 따라서, 원발 경화성 담관염에 대한 개선된 치료 접근법에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0008] 제1 양태에서, 본 발명은 원발 경화성 담관염(PSC)을 앓고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법에 관한 것으로서, PSC를 앓고 있는 대상체에게 유효량의 항-α4β7 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-α4β7 항체는 α4β7 복합체에 대하여 결합 특이성을 가지고, 항원-결합 영역은 다음과 같은 CDR을 포함한다: 경쇄: CDR1 서열번호 11, CDR2 서열번호 12, CDR3 서열번호 13; 중쇄: CDR1 서열번호 8, CDR2 서열번호 9, 및 CDR3 서열번호 10.

[0009] 일부 실시형태에서, 유효량은 대상체의 혈청 알칼리 포스파타제(ALP)를 정상화시키는 데 충분한 양이다. 일부 실시형태에서, 유효량은 대상체의 혈청 알칼리 포스파타제를 적어도 35%만큼 감소시키는 데 충분한 양이다. 일부 실시형태에서, 유효량은 이삭(Ishak) 괴사염증 평점 등급 점수를 적어도 1점만큼 개선시키는 데 충분한 양이다.

[0010] 일부 실시형태에서, 항-α4β7 항체는 다음과 같은 투약 요법에 따라서 대상체에게 투여될 수 있다: (a) 정맥내 주입으로서 300㎎의 항-α4β7 항체의 초기 투약; (b) 그 다음, 초기 투약 후 약 2주째에 정맥 주입으로서 300㎎의 항-α4β7 항체의 제2 후속 투약; (c) 그 다음, 초기 투약 후 약 6주째에 정맥 주입으로서 300㎎의 항-α4β7 항체의 제3 후속 투약; (d) 그 다음, 필요에 따라 항-α4β7 항체의 제3 후속 투약 후 4주마다 또는 8주마다 정맥 주입으로서 300㎎의 항-α4β7 항체의 제4 및 후속 투약.

[0011] 일부 실시형태에서, 대상체는 PSC와 일치하는 간내 및/또는 간외 담관의 불규칙성의 담관조영법 결과에 기초한

PSC의 후속 진단이 있는 만성 담즙 울체성 간 질환을 가진다.

[0012] 일부 실시형태에서, 대상체는 임상 및 내시경 증거에 의해 IBD의 진단을 추가로 받고, 조직병리학적 보고에 의해 확증된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 IBD의 진단을 받지 않는다.

[0013] 일부 실시형태에서, 대상체는 초기 치료시 정상 상한 기준치(upper limit of normal; ULN)의 적어도 1.6배까지 알칼리 포스파타제(ALP) 상승을 가진다.

[0014] 일부 실시형태에서, 대상체의 이삭 섬유증 단계화 점수는 개선, 유지 또는 정상화된다.

[0015] 일부 실시형태에서, 대상체의 암스테르담 담즙 울체성 통증(ACCS)은 개선, 유지 또는 정상화되고, 5-D 가려움증 척도는 개선 유지 또는 정상화되거나, 대상체는 진동제어과도 탄성초음파영상(Vibration Controlled Transient Elastrography)에 의해 평가되었을 때 간 경직도 TE 점수가 14.3 kPa 이하이다.

[0016] 일부 실시형태에서, 항-α4β7 항체는 대상체에게 정맥 내로 투여된다. 다른 실시형태에서, 항-α4β7 항체는 피하로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-α4β7 항체는 치료 요법의 일부 동안에는 정맥 내로 투여되고, 치료 요법의 일부 동안에는 피하로 투여된다.

[0017] 일부 실시형태에서, 간경변, 간부전, 사망 및 간 이식으로의 진행으로 이루어진 군으로부터 선택되는 PSC-관련 결과는 지연되거나 예방된다. 일부 실시형태에서, 복수, 간성뇌증, 정맥류의 발생, 황달, 정맥류 출혈, 담관암, 간세포암종, 간경변의 증거, 및 대장암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 PSC-관련 합병증은 지연되거나 예방된다.

[0018] 일부 실시형태에서, 치료는 간독성, PML, 담관암, 문맥압 항진으로 인한 하나 이상의 합병증, 백혈구 감소증, 림프구감소증, 대장암, 주입-관련 반응, 감염, 급성 호흡 부전, 급성 호흡곤란 증후군, 심장박동 이상, 심실세동, 심실빈맥, 악성고혈압, 경련발작, 무과립구증, 재생불량성 빈혈, 독성 표피 괴사융해, 스티븐스-존슨 증후군, 간괴사, 급성 간부전, 과민성쇼크, 급성 신부전, 폐고혈압, 폐섬유증, 확인된 또는 의심되는 내독성 쇼크, 의료 제품에 의한 감염원의 확인된 또는 의심되는 전염, 악성 신경이완 증후군, 악성 고체온증, 자연 유산, 사산, 및 태아사망으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유해 사례를 야기하지 않는다.

[0019] 일부 실시양태에서, 항-α4β7 항체는 서열번호 2의 아미노산 잔기 20 내지 140번을 포함하는 중쇄 가변 영역 서열, 및 서열번호 4의 아미노산 20 내지 131번 또는 서열번호 5의 아미노산 21 내지 132번을 포함하는 경쇄 가변 영역을 가진다. 일부 실시형태에서, 항-α4β7 항체는 베돌리주맙이다.

[0020] 다른 양태에서, 본 발명은 원발 경화성 담관염을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서 인간 α4β7 인테그린에 대한 결합 특이성을 가지는 항체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0021] 다른 양태에서, 본 발명은 원발 경화성 담관염의 치료에서의 사용을 위한 인간 α4β7 인테그린에 대한 결합 특이성을 가지는 항체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0022] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 동결건조 제조물로서 제형화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제약은 액체 제조물로서 제형화될 수 있다.

[0023] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 피하 투여용 장치로 제형화될 수 있다.

[0024] 일부 양태에서, 본 발명은 PSC의 치료 또는 예방이 필요한 개체에서 PSC의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 치료적 유효량의 항-α4β7 항체에 관한 것이다.

[0025] 다른 양태에서, 본 발명은 PSC의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 PSC의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서 치료적 유효량의 항-α4β7 항체의 용도에 관한 것이다.

[0026] 일부 실시형태에서, 항-α4β7 항체는 인간화된 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 본 발명은 항-α4β7 항체를 투여함으로써 원발 경화성 담관염(PSC)을 치료하는 방법에 관한 것이다. PSC는 이차 경화성 담관염(secondary sclerosing cholangitis; SSC)과 구별된다. PSC를 앓고 있는 환자는 처음에는 신체적 이상이 없는 무증상일 수 있지만, 시간 경과에 따라 환자가 간 이식을 받지 않는다면, 암 또는 간부전으로 사망에 이른다. PSC를 앓고 있는 환자는 추가적으로 IBD를 앓고 있을 수 있다. "기저 IBD가 있는 PSC"는 병태 둘 다를 포함하는 진단을 나타내지만, IBD를 PSC의 원인으로 또는 IBD를 PSC와 필연적인 연관성으로 나타내는

것은 아닌 용어이다. 항-α4β7 항체를 이용한 치료와 관련된 방법 및 조성물은 PSC 환자에 대하여 결과를 개선시킬 수 있다.

[0028] 정의

[0029] 용어 "약제학적 제형"은 항체의 생물학적 활성이 효과적이도록 하는 형태로 항-α4β7 항체를 함유하고, 제형이 투여될 대상체에게 허용 가능하지 않은 독성인 추가적인 성분을 함유하지 않는 제조물을 말한다.

[0030] 세포 표면 분자인 "α4β7 인테그린" 또는 "α4β7"은 α_4의 사슬(CD49D, ITGA4)과 β_7 사슬(ITGB7)의 헤테로다이머이다. 각각의 사슬은 대안적인 인테그린 사슬을 가지는 헤테로다이머를 형성하여, $\alpha_4\beta_1$ 또는 $\alpha_E\beta_7$을 형성할 수 있다. 인간 α_4 및 β_7 유전자(젠뱅크(GenBank)(미국 국립생물공학정보센터(National Center for Biotechnology Information), 미국 메릴랜드주 베세스다 소재) 참조서열(RefSeq) 수탁 번호 각각 NM_000885 및 NM_000889)는 B 및 T 림프구, 특히 기억 CD4+ 림프구에 의해 발현된다. 다수의 인테그린 중 전형적인 α4β7은 휴지 또는 활성화 상태로 존재할 수 있다. α4β7에 대한 리간드는 혈관 세포 부착 분자(vascular cell adhesion molecule; VCAM), 피브로넥틴 및 점막 단백질(mucosal addressin)(MAdCAM(예를 들어, MAdCAM-1))을 포함한다.

[0031] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "α4β7 복합체에 대한 결합 특이성"을 가지는 인간 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 α4β7에 결합하지만, α4β1 또는 αEβ7에는 결합하지 않는다.

[0032] 본 명세서에서 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되며, 구체적으로는, 인간, 인간화 및 비인간 종으로부터의 항체 및 재조합 항원 결합 형태, 예컨대 모노바디 및 다이아바디를 포함하여, 전장 단클론성 항체, 면역글로불린, 다클론성 항체, 예를 들어 각각 상이한 항원 또는 에피토프에 대한 적어도 2개의 전장 항체로부터 형성된 다중특이성 항체(예를 들어, 이중특이성 항체), 및 개별 항원 결합 단편(dAb, scFv, Fab, $F(ab)'_2$, Fab'를 포함함)을 포괄한다.

[0033] 용어 "인간 항체"는 인간의 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 서열을 가지는 항체, 예컨대 인간 면역글로불린 유전자를 갖는 유전자이식 마우스(예를 들어, 유전적으로 조작된 마우스인 제노마우스(XENOMOUSE)(앱제닉스(Abgenix) 사, 미국 캘리포니아주 프리몬트 소재), 휴맙-마우스(HUMAB-MOUSE)(등록상표), 기린 티씨 마우스(KIRIN TC MOUSE)(상표명) 염색체이식 마우스, 케이엠마우스(KMMOUSE)(등록상표)(메다렉스(MEDAREX) 사, 미국 뉴저지주 프린스턴 소재)), 인간 파지 디스플레이 라이브러리, 인간 골수종 세포, 또는 인간 B 세포로부터 유래된 항체를 포함한다.

[0034] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "단클론성 항체"는 실질적으로 동종 항체의 집단으로부터 수득된 항체를 말하며, 즉 상기 집단을 포함하는 개별 항체는, 단클론성 항체의 생성 동안 일어날 수 있는 가능한 변이체를 제외하고, 동일하고/동일하거나 동일한 에피토프에 결합하며, 이와 같은 변이체는 일반적으로 소량으로 존재한다. 전형적으로 상이한 결정기(에피토프)에 대하여 유도된 상이한 항체를 포함하는 다클론성 항체 제조물에 반해서, 각각의 단클론성 항체는 항원 상에서 단일 결정기에 대하여 유도된다. 수식어 "단클론성"은 실질적으로 동종의 항체 집단으로부터 수득된 바와 같은 항체의 특징을 나타내며, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생성을 요구하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 예를 들어, 본 발명에 따라서 사용될 단클론성 항체는 문헌[Kohler *et al., Nature, 256*:495 (1975)]에 최초로 기재된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나, 재조합 DNA 방법(예를 들어, 미국 특허 번호 4,816,567 참조)에 의해 제조될 수 있다. "단클론성 항체"는 또한, 예를 들어 문헌[Clackson *et al., Nature, 352*:624-628 (1991)] 및 [Marks *et al., J. Mol. Biol., 222*:581-597 (1991)]에 기재된 기법을 사용하여 파지 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다.

[0035] 본 명세서에서 단클론성 항체는 구체적으로, 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 종으로부터 유래된 항체 중 상응하는 서열과 동일하거나 상기 상응하는 서열과 상동성이거나 특정 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 반면, 사슬(들)의 나머지는 또 다른 종으로부터 유래된 항체 중 상응하는 서열과 동일하거나 상기 상응하는 서열과 상동성이거나 또 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 "키메라" 항체뿐만 아니라, 이와 같은 항체의 단편이 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 상기 항체의 단편도 포함한다(미국 특허 번호 4,816,567; 문헌[Morrison *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)]). 본 명세서에서 관심이 있는 키메라 항체는 비인간 영장류(예를 들어, 구대륙원숭이(Old World Monkey), 유인원 등)로부터 유래된 가변 도메인 항원 결합 서열 및 인간 불변 영역 서열을 포함하는 "영장류화" 항체를 포함한다.

[0036] 본 발명의 제형, 용도 및/또는 방법으로 제조된, 예를 들어 인간화 항체의 "항원 결합 단편"은 적어도 항-α4β

7 항체의 중쇄 및/또는 경쇄의 가변 영역을 포함한다. 예를 들어, 베돌리주맙의 항원 결합 단편은 서열번호 4의 인간화 경쇄 서열의 아미노산 잔기 20 내지 131번을 포함한다. 이와 같은 항원 결합 단편의 예는 당업계에 공지된 항체의 Fab 단편, Fab' 단편, scFv 및 $F(ab')_2$ 단편을 포함한다. 본 발명의 항-α4β7 항체의 항원 결합 단편은 효소 절단에 의해 또는 재조합 기법에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 파파인 또는 펩신 절단은 각각 Fab 또는 $F(ab')_2$ 단편을 생성하는 데 사용될 수 있다. 항체는 또한 하나 이상의 종결 코돈이 자연 정지 부위의 상류에 도입된 항체 유전자를 사용하여 다양한 절단 형태로 생성될 수 있다. 예를 들어, $F(ab')_2$ 단편의 중쇄를 암호화하는 재조합 구조물은 CH_I 도메인 및 중쇄의 힌지 영역을 암호화하는 DNA 서열을 포함하도록 설계될 수 있다. 일 양태에서, 항원 결합 단편은 이의 하나 이상의 리간드(예를 들어, 점막 단백질 MAdCAM(예를 들어, MAdCAM-1), 피브로넥틴)에 대한 α4β7 인테그린의 결합을 억제한다.

[0037] 항체의 파파인 분해는, "Fab" 단편이라 불리고, 각각 단일 항원 결합 부위를 가지는 2개의 동일한 항원 결합 단편, 및 잔여 "Fc"단편을 생성하며, 이들의 명칭은 용이하게 결정화되는 능력을 반영한다. 파파인 처리는 2개의 항원 결합 부위를 가지고, 여전히 항원을 교차결합시킬 수 있는 $F(ab')_2$ 단편을 생성한다.

[0038] "Fv"는 비공유 결합으로 하나의 중쇄 가변 도메인과 하나의 경쇄 가변 도메인의 다이머로 이루어진 항체 단편이다.

[0039] Fab 단편은 또한 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 제1 불변 도메인(CH1)을 포함한다. Fab' 단편은 항체 힌지 영역 유래의 하나 이상의 시스테인을 포함하는 중쇄 CH1 도메인의 카복시 말단에서 몇 개의 잔기를 첨가함으로써 Fab 단편과 상이하다. Fab'-SH는 본 명세서에서 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)가 적어도 하나의 자유 티올기를 보유하는 Fab'에 대한 명칭이다. $F(ab')_2$ 항체 단편은 원래 이들 사이에 힌지 시스테인을 갖는 Fab' 단편의 쌍으로서 생성되었다. 항체 단편의 다른 화학적 커플링 또한 공지되어 있다.

[0040] "단일쇄 Fv" 또는 "scFv" 항체 단편은 항체의 V_H 및 V_L 도메인을 포함하되, 이들 도메인은 단일 폴리펩타이드 사슬에 존재한다. 일 양태에서, Fv 폴리펩타이드는 scFv가 항원 결합을 위하여 원하는 구조를 형성할 수 있게 하는 V_H 및 V_L 도메인 사이의 폴리펩타이드 링커를 추가로 포함한다. scFv에 대한 검토는 문헌[Pluckthun in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)]을 참조한다.

[0041] 용어 "다이아바디"는 2개의 항원 결합 부위를 가지는 작은 항체 단편으로서, 단편이 동일한 폴리펩타이드 사슬(V_H-V_L) 내 가변 경쇄 도메인(V_L)과 연결된 가변 중쇄 도메인(V_H)을 포함하는 것을 말한다. 동일한 사슬 상에서 2개의 도메인 간에 쌍을 만들 수 있게 하기에는 너무 짧은 링커를 사용함으로써, 도메인이 또 다른 사슬의 상보적인 도메인과 강제적으로 쌍을 이루게 하여, 2개의 항원 결합 부위를 형성한다. 다이아바디는, 예를 들어 EP 404,097; WO 93/11161; 및 문헌[Hollinger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993)]에 보다 충분하게 기재되어 있다.

[0042] "전장 항체"는 항원 결합 가변 영역뿐만 아니라, 경쇄 불변 도메인(C_L) 및 중쇄 불변 도메인 C_{H1}, C_{H2} 및 C_{H3}을 포함하는 것이다. 불변 도메인은 천연 서열 불변 도메인(예를 들어, 인간 천연 서열 불변 도메인) 또는 이의 아미노산 서열 변이체일 수 있다. 일 양태에서, 전장 항체는 하나 이상의 이펙터(effector) 작용을 가진다.

[0043] 본 명세서에서 "아미노산 서열 변이체" 항체는 주요 종 항체와 상이한 아미노산 서열을 가지는 항체이다. 보통, 아미노산 서열 변이체는 주요 종 항체와 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%의 상동성을 가질 것이다. 아미노산 서열 변이체는 주요 종 항체의 아미노산 서열 내 또는 인접한 특정 위치에서 치환, 결실, 및/또는 부가를 가지지만, 항원 결합 활성을 보유한다. 항체의 불변 영역의 서열에서의 변이는 가변 영역에서의 변이보다 항원 결합 활성에 대하여 영향을 덜 미칠 것이다. 가변 영역에서, 아미노산 서열 변이체는 주요 종 항체와 적어도 약 90%의 상동성, 적어도 약 95%의 상동성, 적어도 약 97%의 상동성, 적어도 약 98%의 상동성, 또는 적어도 약 99%의 상동성일 것이다.

[0044] "상동성"은, 최대 상동성 백분율을 달성하기 위하여, 필요하다면 서열을 정렬하고 갭을 도입한 후에 동일한, 아미노산 서열 변이체에서 잔기의 백분율로서 정의된다. 정렬을 위한 방법 및 컴퓨터 프로그램은 당업계에 잘 공지되어 있다.

[0045] "치료적 단클론성 항체"는 인간 대상체의 치료를 위해 사용되는 항체이다. 본 명세서에 개시된 치료적 단클론성

항체는 항-α4β7 항체를 포함한다.

[0046] 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 전장 항체는 상이한 "부류"로 할당될 수 있다. 전장 항체의 5가지 주요 부류, 즉 IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM이 있으며, 이들 중 몇몇은 "하위부류"(아이소타입), 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, 및 IgA2로 추가로 나뉘어질 수 있다. 항체의 상이한 부류에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 α, δ, ε, γ, 및 μ로 불린다. 면역글로불린의 상이한 부류의 서브유닛 구조 및 3차원 배치가 잘 공지되어 있다.

[0047] 임의의 척추동물 종 유래의 항체의 "경쇄"는 이들의 불변 도메인의 아미노산 서열을 기반으로 하여, 카파(κ) 및 람다(λ)로 불리는 2가지 명확하게 구분되는 유형 중 하나로 할당될 수 있다.

[0048] 용어 "Fc 수용체" 또는 "FcR"은 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 기재하는 데 사용된다. 일 양태에서, FcR은 천연 서열 인간 FcR이다. 또 다른 양태에서, FcR은, 대립유전자 변이체 및 이들 수용체의 선택적으로 스플라이싱된 형태를 포함하여, IgG 항체(감마 수용체)와 결합하고 FcγRI, FcγRII, 및 FcγRIII 하위부류의 수용체를 포함하는 것이다. FcγRII 수용체는 FcγRIIA("활성화 수용체") 및 FcγRIIB("억제 수용체")를 포함하며, 이들 수용체는 주로 이의 세포질 도메인에서 상이한 유사한 아미노산 서열을 가진다. 활성화 수용체 FcγRIIA는 이의 세포질 도메인에서 면역수용체 타이로신-기반 활성화 모티프(immunoreceptor tyrosine-based activation motif; ITAM)를 포함한다. 억제 수용체 FcγRIIB는 세포질 도메인에서 면역수용체 타이로신-기반 억제 모티프(immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif; ITIM)를 포함한다. (문헌[M. Daeron, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234 (1997)]의 검토 참조). FcR은 문헌[Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991)]; [Capel *et al.*, *Immunomethods* 4:25-34 (1994)]; 및 [de Haas *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.* 126:33-41 (1995)]에서 검토되어 있다. 장래에 확인될 것을 포함하여 다른 FcR은 본 명세서에서 용어 "FcR"에 의해 포함된다. 상기 용어는 또한 신생아 수용체인 FcRn을 포함하며, 이는 태아에게 모체 IgG의 전달([Guyer *et al.*, *J. Immunol.* 117:587 (1976)] 및 [Kim *et al.*, *J. Immunol.* 24:249 (1994)]) 및 혈청 중 면역글로불린 G(IgG) 및 알부민의 지속성을 조절하는 것(문헌[Rath *et al.*, *J. Clin. Immunol.* 33 Suppl 1:S9-17 (2013)]에 의해 검토됨)을 담당한다.

[0049] 본 명세서에서 사용되는 경우 용어 "초가변 영역"은 항원 결합을 담당하고 각각의 사슬의 "가변 도메인"에서 발견되는 항체의 아미노산 잔기를 말한다. 초가변 영역은 일반적으로 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"(예를 들어, 경쇄 가변 도메인에서 잔기 24 내지 34번(L1), 50 내지 56번(L2) 및 89 내지 97번(L3) 및 중쇄 가변 도메인에서 31 내지 35번(H1), 50 내지 65번(H2) 및 95 내지 102번(H3); 문헌[Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)]) 유래의 아미노산 잔기 및/또는 "초가변 루프" 유래의 잔기(예를 들어, 경쇄 가변 도메인에서 잔기 26 내지 32번(L1), 50 내지 52번(L2) 및 91 내지 96번(L3) 및 중쇄 가변 도메인에서 26 내지 32번(H1), 53 내지 55번(H2) 및 96 내지 101번(H3); 문헌[Chothia and Lesk *J. Mol. Biol. 196*:901-917 (1987)])를 포함한다. "프레임워크 영역" 또는 "FR" 잔기는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 초가변 영역 잔기 이외의 가변 도메인 잔기이다. 초가변 영역 또는 이의 CDR은 하나의 항체 사슬에서 또 다른 사슬 또는 또 다른 단백질로 전달되어 생성된 (복합) 항체 또는 결합 단백질에 항원 결합 특이성을 부여할 수 있다.

[0050] 비인간(예를 들어, 설치류) 항체의 "인간화" 형태는 비인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 포함하는 키메라 항체이다. 대부분의 경우, 인간화 항체는 수용체의 초가변 영역 유래의 잔기가 원하는 특이성, 친화도 및 용량을 가지는 비인간 종(공여체 항체), 예컨대 마우스, 래트, 토끼 또는 비인간 영장류의 초가변 영역 유래의 잔기로 대체되는 인간 면역글로불린(수용체 항체)이다. 일부 예에서, 인간 면역글로불린의 프레임워크 영역(FR) 잔기는 상응하는 비인간 잔기로 대체된다. 게다가, 인간화 항체는 수용체 항체 또는 공여체 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 개질은 항체 성능을 추가로 개선하기 위해 이루어진다. 일반적으로, 인간화 항체는 적어도 하나, 전형적으로는 2개의 가변 도메인의 실질적으로 전부를 포함할 것이고, 여기서 초가변 루프의 전부 또는 실질적으로 전부는 비인간 면역글로불린의 것에 상응하며, FR의 전부 또는 실질적으로 전부는 인간 면역글로불린 서열의 것이다. 인간화 항체는 선택적으로 또한 면역글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일부, 전형적으로는 인간 면역글로불린의 적어도 일부를 포함할 것이다. 보다 상세한 내용에 대하여는, 문헌[Jones *et al.*, *Nature* 321:522-525 (1986)]; [Riechmann *et al.*, *Nature* 332:323-329 (1988)]; 및 [Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992)]을 참조한다.

[0051] "친화도 성숙" 항체는, 변형(들)을 가지지 않는 모 항체에 비하여, 항원에 대한 항체의 친화도를 개선시키는, 하나 이상의 초가변 영역에서 하나 이상의 변형을 갖는 항체이다. 일 양태에서, 친화도 성숙 항체는 표적 항원

에 대하여 나노몰 또는 심지어 피코몰 친화도를 가질 것이다. 친화도 성숙 항체는 당업계에 공지된 절차에 의해 생성된다. 문헌[Marks *et al. Bio/Technology* 10:779-783 (1992)]은 VH 및 VL 도메인 셔플링에 의한 친화도 성숙을 기재한다. CDR 및/또는 프레임워크 잔류의 임의돌연변이유발은 문헌[Barbas *et al. Proc Nat. Acad. Sci, USA* 91:3809-3813 (1994)]; [Schier *et al. Gene* 169:147-155 (1995)]; [Yelton *et al. J. Immunol.* 155:1994-2004 (1995)]; [Jackson *et al., J. Immunol.* 154(7):3310-9 (1995)]; 및 [Hawkins *et al., J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992)]에 의해 기재되어 있다.

[0052] "단리된" 항체는 이의 천연 환경의 구성요소로부터 확인 및 분리 및/또는 회수된 것이다. 특정 실시형태에서, 항체는 (1) 로리(Lowry) 방법에 의해 결정되었을 때 단백질의 95중량% 초과, 대안적으로는 99중량% 초과로, (2) 스피닝 컵 서열결정기의 사용에 의해 N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 적어도 15개의 잔기를 수득하기에 충분한 정도로, 또는 (3) 쿠마시 블루 또는 은 염색을 사용하여 환원 또는 비환원 조건 하에서 SDS-PAGE에 의한 균질성으로 정제될 것이다. 항체의 천연 환경의 적어도 하나의 구성요소는 존재하지 않을 것이므로, 단리된 항체는 재조합 세포 내에서 동일계내(*in situ*) 항체를 포함한다. 그러나, 보통 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 제조될 것이다.

[0053] "치료"는 치료 및 예방적 또는 방지 조치를 모두 말한다. 치료는 대상체 또는 환자의 병태에서의(예를 들어, 하나 이상의 증상에서의) 개선을 포함하여, 질환으로 고통받는 대상체 또는 환자에게 이익을 주는 임의의 유형의 조치를 말한다. 치료는 임의의 약물, 약물 제품, 방법, 절차, 생활습관 변화, 또는 대상체의 건강의 특정 양태에서 변화를 주기 위한 시도에서 도입된(즉, 특정 질환, 장애 또는 병태로 유도되는) 다른 조정을 포함할 수 있다. 치료를 필요로 하는 자는 이미 질환에 결린 자들뿐만 아니라, 질환 또는 이의 재발이 예방되어야 하는 자들을 포함한다. 따라서, 본 명세서에서 치료될 환자는 질환을 가지고 있는 것으로 진단되었을 수 있거나, 질환에 취약하거나 걸리기 쉬울 수 있다. 용어 "환자", "개체" 및 "대상체"는 본 명세서에서 상호교환 가능하게 사용된다.

[0054] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 상기 정의된 바와 같은 대상체의 치료에 영향을 줄 치료제를 포함하는 조성물의 양을 의미한다. 일부 실시형태에서, 치료적 유효량은 병태를 개선시키거나 심각한 부작용 또는 유해 사례를 야기하지 않으면서 대상체의 병태의 개시 또는 진행을 지연시킨다.

[0055] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "건강한 대상체"는 PSC로 진단되지 않았고/않았거나 PSC와 연관된 임의의 검출가능한 증상을 나타내지 않는 대상체를 의미한다.

[0056] 제형화된 항체는 실질적으로 순수하고 바람직하게는 실질적으로 균일하다(즉, 오염 단백질 등이 없다). "실질적으로 순수한" 항체는 조성물 중 단백질의 총 중량을 기준으로 적어도 약 90중량%의 항체, 적어도 약 95중량% 또는 97중량%의 항체를 포함하는 조성물을 의미한다. "실질적으로 균일한" 항체는 단백질의 총 중량을 기준으로 적어도 약 99중량%의 단백질이 특이적 항체, 예를 들어 항-α4β7 항체인 단백질을 포함하는 조성물을 의미한다.

[0057] **항-α4β7 항체를 이용한 PSC의 치료**

[0058] 일 양태에서, 본 발명은, 예를 들어 인간에서 PSC를 치료하는 데 효과적인 양으로 본 명세서에 기재된 항-α4β7 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 PSC를 치료하는 방법에 관한 것이다. 인간 대상체는 성인(예를 들어, 18세 이상), 청소년 또는 어린이일 수 있다. 항-α4β7 인테그린 항체 치료법으로 이익을 받을 수 있는 PSC를 앓고 있는 환자는 비정상적인 간 기능 검사 결과를 가질 수 있다. 예를 들어, 환자는 비정상적인 알칼리 포스파타제 검사 결과를 가질 수 있다. 항-α4β7 인테그린 항체 치료법으로 이익을 받을 수 있는 PSC 환자에서, 알칼리 포스파타제 수준은 정상 상한 기준치(ULN)를 초과할 수 있으며, 예를 들어 ULN 1.5배, ULN 1.6배, ULN 2배, ULN 2.5배, ULN 3배, ULN 4배, 또는 ULN 1.5 내지 10배의 범위 또는 ULN 3 내지 12배의 범위일 수 있다. PSC를 앓고 있는 환자가 나타낼 수 있는 다른 비정상적인 간 기능 검사는 알라닌 아미노기전이효소, γ-글루타밀 펩타이드전이효소, 아스파테이트 아미노기전이효소, 및 총 빌리루빈으로 이루어진 군으로부터 선택되는 검사를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은, 환자가 비정상적인 간 기능 검사 결과를 가지는 경우, 항-α4β7 인테그린 항체를 이용하여 PSC 환자를 치료하는 것에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 환자가 비정상적인 알칼리 포스파타제 검사 결과를 가지는 경우, 항-α4β7 인테그린 항체를 이용하여 PSC 환자를 치료하는 것에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 환자는 간 또는 간이 아닌 원인에 기인하지 않는 상승된 ALP를 가진다. 추가 실시형태에서, PSC 환자는 간 섬유증 또는 IBD를 가질 수 있다. IBD는 궤양성 대장염, 크론병 또는 불확정, 미분화 또는 비분류 IBD(IBDU)일 수 있다. 항-α4β7 인테그린 항체 치료법으로 이익을 받을 수 있는 PSC를 앓고 있는 환자는 비정상적인 간 경직도를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방

법은, 환자가 20 kPa 이하, 18 kPa 이하, 16 kPa 이하, 15 kPa 이하, 14 kPa 이하, 13 kPa 이하의 간 경직도 TE 점수를 가지는 경우, 항-α4β7 인테그린 항체를 이용하여 PSC 환자를 치료하는 것에 관한 것이다. 일 실시형태에서, PSC 환자는, 간 경직도 TE 점수가 14.3 kPa 이하일 경우, 항-α4β7 항체를 이용하여 치료된다. 일부 실시형태에서, 환자는, 예를 들어 ULN의 적어도 2배의 상승된 혈청 IgG4를 가지지 않거나, IgG4/IgG1 비는 0.24 초과이다.

[0059] 항-α4β7 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 PSC를 앓고 있는 대상체에서 PSC를 치료하기 위하여 본 명세서에서 기재된 바와 같이 사용될 수 있다. 전형적인 PSC 관련 임상 결과는, 예를 들어 간경변으로의 진행, 간부전, 사망 및 간 이식을 포함한다. PSC 관련 임상 합병증은, 예를 들어 복수, 간성뇌증, 정맥류의 발생, 황달, 정맥류 출혈, 담관암, 간세포암종, 간경변의 증거, 및 대장암을 포함한다. 본 명세서에 기재된 방법 및 약제학적 조성물은 PSC의 임상 결과 및/또는 임상 합병증을 개선시킬 수 있다.

[0060] 본 발명의 항-α4β7 항체의 유효량은, PSC를 치료하기 위하여 이를 필요로 하는 개체, 예를 들어 대상체(예를 들어, 포유동물, 예컨대 인간 또는 다른 영장류)에게 투여된다. 항-α4β7 항체의 유효량은 PSC-관련 임상 합병증, 간부전 및/또는 사망의 진행을 감소, 지연 또는 예방하는 데 충분한 양일 수 있다. 예를 들어, 항-α4β7 항체의 유효량은 임상 질환 평가 점수를 유지(예를 들어, 악화를 방지), 개선 또는 정상화시키거나, 또는 개체에서 간 기능 및/또는 병적 측면의 마커의 수준을 유지, 감소 또는 정상화시키는 데 충분한 양일 수 있다. 일부 양태에서, 투여되는 항-α4β7 항체의 양은 이삭 섬유증 단계화 점수를 유지, 개선시키는 데 충분한 양, 혈청 알칼리 포스파타제(ALP)를 유지, 감소 또는 정상화시키는 데 충분한 양, 이삭 괴사염증 평점 등급 점수를 유지, 개선시키는 데 충분한 양, 암스테르담 담즙 울체성 통증 점수(ACCS)를 유지, 개선 또는 정상화시키는 데 충분한 양, 5-D 가려움증 척도를 유지, 개선 또는 정상화시키는 데 충분한 양, 피브로스캔(FibroScan)(등록상표)을 사용하여 평가되는 순간탄성측정법(transient elastography; TE)에 의한 간경변으로의 진행까지의 시간을 유지, 개선 또는 정상화시키는 데 충분한 양, PSC-관련 임상 결과 또는 임상 합병증까지의 시간을 유지, 개선 또는 정상화시키는 데 충분한 양, 대상체의 콜라겐 비례 면적(collagen proportional area; CPA, 예를 들어 조직학에 의해 평가된 바와 같음)을 유지, 개선 또는 정상화시키는 데 충분한 양, 향상된 간 섬유증(Enhanced Liver Fibrosis; ELF) 점수(예를 들어, 프로콜라겐-III 아미노말단 프로펩타이드, 기질 금속단백분해효소-1(matrix metalloproteinase-1)의 조직 억제제 및 히알루론산의 혈청 농도에 대한 검사를 사용하는 알고리즘에 의해 평가된 바와 같음)를 유지, 개선 또는 정상화시키는 데 충분한 양, 순간탄성측정법에 의한 간 경직도 점수를 유지, 개선 또는 정상화시키는 데 충분한 양, 자기 공명 탄성 초음파 영상(Magnetic Resonance Elastography; MRE)에 의한 간 경직도 점수를 유지, 개선 또는 정상화시키는 데 충분한 양, 마요(Mayo) PSC 위험 점수를 유지, 개선 또는 정상화시키는 데 충분한 양, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0061] 특정 마커는 항-α4β7 항체의 유효량을 투여하기 위한 지표로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 양태에서 대상체의 혈청 알라닌 아미노기전이효소(ALT), 아스파테이트 아미노기전이효소(AST), 감마-글루타밀 펩타이드전이효소(GGT), 빌리루빈, 혈관 부착 단백질-1(VAP-1), 또는 이들의 임의의 조합을 유지, 감소 또는 정상화시키는 데 충분한 항-α4β7 항체의 양이 투여된다. 대안적으로 또는 추가적으로, 항-α4β7 항체의 유효량은 대상체의 혈소판 비율 지수(APRI) 또는 섬유증 4(FIB-4) 점수를 유지, 개선 또는 정상화시키는 데 충분한 양일 수 있다.

[0062] 일 실시형태에서, 본 발명은 혈청 알칼리 포스파타제(ALP)를 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 또는 적어도 약 45%만큼 감소시키는 데 효과적인 양으로 본 명세서에 기재된 항-α4β7 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 PSC를 치료하는 방법에 관한 것이다. 항-α4β7 항체의 유효량은 대상체에서 혈청 ALP를 정상화시키는 데 충분한 양일 수 있다. 항-α4β7 항체의 유효량은 대상체에서 혈청 ALP를 정상 상한 기준치(ULN) 미만으로 감소시키는 데 충분한 양일 수 있다. 인간 성인에서 기준 범위는 40 내지 125 IU/L(비트로스(VITROS)(등록상표) 어낼라이저피(AnalyzerP), 오르쏘 클리니컬 다이아그노스틱스(Ortho Clinical Diagnostics) 사, 미국 뉴욕주 로체스터 소재) 또는 약 40 내지 약 150 IU/L(다른 방법)이다. ULN 미만은 200 IU/L 미만, 175 IU/L 미만, 150 IU/L 미만, 145 IU/L 미만, 140 IU/L 미만, 135 IU/L 미만, 130 IU/L 미만 또는 125 IU/L 미만일 것이다.

[0063] 일 실시형태에서, 본 발명은 대상체의 이삭 괴사염증 평점 등급 점수를 적어도 1점 또는 그 이상의 점수(예를 들어, 1, 2, 3, 4점)만큼 개선시키는 데 효과적인 양으로 본 명세서에 기재된 항-α4β7 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 PSC를 치료하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 대상체의 이삭 괴사염증 평점 등급 점수의 악화를 방지하는 데 효과적인 양으로 본 명세서에 기재된 항-α4β7 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 PSC를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0064] 다른 실시형태에서, 항-α4β7 항체의 유효량은 대상체에서 5-D 가려움증 척도 또는 암스테르담 담즙 울체성 통증 점수(ACCS)를 개선시키는 데 충분한 양일 수 있다.

[0065] 섬유증을 악화시키지 않는 것과 같은 종점은, 구조적 및 구성적 변화의 척도로서 이삭 섬유증 단계화와 함께 조직학을 이용한다. 회고적 및 전향적 PSC 연구 둘 다는, 약 50%의 PSC 환자가 2년에 걸쳐 섬유증의 진행을 경험할 것임을 나타낸다. 지금까지, 간 생검을 통한 조직학은 다양한 간 질환의 진행을 평가하기 위해 사용되었고, 새로운 치료제의 효능을 평가하는 임상 시험에 포함되었다. 이삭에 의해 제안된 점수 체계는 간 손상(염증 및 섬유증)의 발병에 관련된 개념을 통합하고, 광범위한 가능한 평가 점수를 제공하며, 또한 장기적인 임상 결과에 대한 예후 가치를 가지는 것으로 나타난 몇몇 조직학 점수 체계 중 하나이기 때문에, 가장 많은 주목을 받았다.

[0066] ALP 수준의 감소 또는 정상화는 PSC에서 예후 인자로서 입증되었으며, 이는 전체 생존 시간의 증가, 무-간 이식 생존의 증가, 및 또한 담관암의 위험의 감소와 연관된다.

[0067] 간 경직도는 간에서 섬유증의 정도를 나타낼 수 있다. 건강한 간은 부드럽고 탄력이 있는 반면, 섬유증 간 또는 연조직, 예컨대 간에서의 암은 경직되어 있다. 비침습적 영상화 기법은 연조직, 예컨대 간의 탄력성을 측정할 수 있다. 초음파 및 자기 공명은 연조직의 탄성을 측정하기 위한 2가지 양상이다. 예를 들어 피브로스캔(등록상표) 진동 제어 순간탄성측정법(에코센스(echosens) 사에 의함, 프랑스 소재)을 사용하는 순간탄성측정법은 초음파 방법으로서, 간 경직도 진행이 PSC에서의 임상 결과와 연관되어 있음을 나타내었다. 따라서, 피브로스캔(등록상표)에 의해 평가된 바와 같이 '간경변으로의 진행'은 유효량을 결정하기 위한 또 다른 대안적인 평가이다. 자기 공명 탄성 초음파 영상(MRE)은 염증 및 섬유증에 대한 항-α4β7 항체의 영향을 평가하기 위해 간 경직도를 평가하는 데 대상체에서 사용될 수 있는 비침습적 영상화 기법이다. 다른 양상은 변형률 영상화, 음파 전단파 영상화 및 초음파 전단 영상화를 포함한다.

[0068] 일 실시형태에서, 간 섬유증의 정도의 평가는 순간탄성측정법을 사용하여 측정된다. 또 다른 실시형태에서, 간 섬유증의 정도의 평가는 자기 공명 탄성 초음파 영상을 사용하여 측정된다. 항-α4β7 항체의 유효량은 간의 탄성을 유지, 개선 또는 정상화시키는 데 충분한 양일 수 있다. 일부 실시형태에서 항-α4β7 항체의 유효량은 치료 전 경직도의 양으로부터 또는 항-α4β7 항체의 이전 용량 이후로부터 간 경직도를 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50% 또는 적어도 60% 감소시킨다.

[0069] 다른 실시형태에서, 항-α4β7 항체의 유효량은 PSC의 이환율 또는 사망률을 감소시키는 데 충분한 양일 수 있다. 예를 들어, 항-α4β7 항체의 유효량은 다음의 효과 중 하나 이상을 제공하는 데 충분한 양일 수 있다: "담관염의 에피소드의 수의 감소 또는 제한, 담관염의 에피소드 사이의 시간의 증가, 협착의 수의 감소, 고혈압으로 인한 문맥압 항진 또는 합병증의 발생 가능성의 감소, 간성 골이영양증의 유지, 예컨대 골밀도의 유지, 및/또는 소양감의 개선. 일부 실시형태에서, 항-α4β7 항체의 유효량은, 예를 들어 자기 공명 담도췌관 조영술 상에서 측정된 바와 같은 담낭 질환 부담을 감소시키는 데 충분한 양일 수 있다.

[0070] 치료를 위하여, 항-α4β7 항체의 유효량은 원하는 치료적 효과(예방적 효과를 포함함)를 달성하기에 충분할 것(예컨대, α4β7 인테그린-매개 결합 및/또는 신호전달을 감소 또는 방지함으로써, 백혈구 부착 및 침윤 및/또는 간 및/또는 담관에서 연관 세포 반응을 억제하는 데 충분한 양)이다. 항-α4β7 항체의 유효량, 예를 들어 α4β7 인테크린의 포화, 예를 들어 중화를 유지하는 데 충분한 유효 역가로 PSC를 치료할 수 있다.

[0071] 유효 용량은 단위 용량 또는 다회 용량으로 투여될 수 있다. 투약량은 당업계에 공지된 방법에 의해 결정될 수 있으며, 예를 들어 개체의 연령, 민감도, 내성 및 전반적인 웰빙에 따라 다를 수 있다. 통상의 기술을 가진 임상의 또는 약사는 본 명세서에 제공된 지침 및 통상적인 방법을 사용하여 적절한 투약을 결정할 수 있다. 예를 들어, 치료되는 개체에서의 마커(예를 들어, ALP) 수준이 측정될 수 있고, 투약은 마커 수준의 원하는 감소 또는 정상화를 달성하도록 투약이 조정될 수 있다. 투여 방식의 예는 국소 경로(예컨대, 비강 또는 흡입 또는 경피 투여), 장관 경로(예컨대, 영양보급관 또는 좌제를 통함), 및 비경구 경로(예컨대, 정맥내, 근육내, 피하, 동맥내, 복강내, 또는 유리체내 투여)를 포함한다. 항체에 적합한 투약량은 치료 당 약 0.1㎎/체중 ㎏ 내지 약 10.0㎎/ 체중 ㎏, 예를 들어 약 2㎎/㎏ 내지 약 7㎎/㎏, 약 3㎎/㎏ 내지 약 6㎎/㎏, 또는 약 3.5 내지 약 5㎎/㎏일 수 있다. 특정 실시형태에서, 투여되는 용량은 약 0.3㎎/㎏, 약 0.5㎎/㎏, 약 1㎎/㎏, 약 2㎎/㎏, 약 3㎎/㎏, 약 4㎎/㎏, 약 5㎎/㎏, 약 6㎎/㎏, 약 7㎎/㎏, 약 8㎎/㎏, 약 9㎎/㎏, 또는 약 10㎎/㎏이다. 항-α4β7 항체의 용량은 280 내지 320㎎ 범위 또는 항체이거나 300㎎의 항체로 이루어질 수 있다. 항-α4β7 항체의 용량은 45 내지 60㎎의 항체의 범위이거나 54㎎의 항체로 이루어질 수 있다. 항-α4β7 항체의 용량은 95 내지 115㎎의 항체의 범위이거나 108㎎의 항체로 이루어질 수 있다. 항-α4β7 항체의 용량은 150 내지 175㎎의 항체의 범위이거나 160 또는 165㎎의 항체로 이루어질 수 있다. 항-α4β7 항체의 용량은 2회 용량, 예를 들어 600㎎, 480

mg 또는 216mg의 항체로 이루어질 수 있다.

[0072] 일부 실시형태에서, 항-α4β7 항체를 포함하는 제형 또는 조성물은 비환원당, 예를 들어 수크로스의 혼합물, 항-α4β7 항체 및 적어도 하나의 유리 아미노산을 포함할 수 있고, 비환원당 대 항-α4β7 항체의 몰 비(몰:몰)는 600:1 초과이며, 유리 아미노산 대 항-α4β7 항체의 비(몰:몰)는 250:1 초과이다. 액체 형태에서, 액체 제형 또는 조성물은 적어도 약 40mg/mℓ 내지 약 80mg/mℓ의 항-α4β7 항체, 적어도 약 50 내지 175 mM의 하나 이상의 아미노산, 및 적어도 약 6% 내지 적어도 약 10%(w/v)의 당을 포함할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 제형 또는 조성물은 비환원당, 항-α4β7 항체, 히스티딘, 아르기닌 및 폴리솔베이트 80을 포함하는 동결 건조 제형이되, 상기 제형 중 비환원당 대 항-α4β7 항체의 몰 비(몰:몰)는 600:1 초과이고, 상기 제형 중 아르기닌 대 항-α4β7 항체의 몰 비(몰:몰)는 250:1 초과이다. 액체 형태, 예를 들어 해동된 형태에서, 동결 건조 전 또는 건조 상태로부터 재구성된 후, 제형은 60mg/mℓ의 항-α4β7 항체, 50 mM의 히스티딘, 125의 mM 아르기닌, 10%의 수크로스, 0.06%의 폴리솔베이트 80(pH 6.3)을 포함할 수 있다.

[0073] 다른 실시형태에서, 항-α4β7 항체를 포함하는 액체 제형 또는 조성물은 항-α4β7 항체, 시트레이트, 히스티딘, 아르기닌 및 폴리솔베이트 80의 혼합물을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 치료에서 사용하기 위한 안정적인 액체 약제학적 제형은 항-α4β7 항체, 시트레이트, 히스티딘, 아르기닌 및 폴리솔베이트 80을 포함할 수 있다. 항-α4β7 항체의 액체 제형 또는 조성물은 100mg/mℓ 초과, 예컨대 120 내지 180mg/mℓ, 150 내지 175 mg/mℓ 또는 약 160mg/mℓ(+/- 5%)의 항-α4β7 항체 농도를 가질 수 있다. 일 실시형태에서, 제형 또는 조성물은 적어도 약 140mg/mℓ 또는 약 150mg/mℓ 내지 약 170mg/mℓ, 예를 들어 약 160mg/mℓ의 항-α4β7 항체, 완충제(예를 들어, 히스티딘), 적어도 약 5 mM의 시트레이트 내지 30 mM 이하의 시트레이트 및 유리 아미노산(예를 들어, 아르기닌)을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 제형 또는 조성물은 적어도 약 160mg/mℓ의 항-α4β7 항체, 완충제(예를 들어, 히스티딘), 적어도 약 5 mM의 시트레이트, 폴리솔베이트 80(예를 들어, 0.2% PS80), 및 유리 아미노산(예를 들어, 아르기닌)을 포함한다. 일 실시형태에서, 액체 제형 또는 조성물은 160mg/mℓ의 항-α4β7 항체, 125 mM의 아르기닌, 50 mM의 히스티딘, 25 mM의 시트레이트, 및 0.2%의 PS80(단백질 몰 비 1.5)을 포함할 수 있다. 항-α4β7 항체의 제형은 PCT 공개 WO2012151248 및 WO2012151247에 기재되어 있으며, 이들의 전체 내용은 참조로 포함된다.

[0074] 예를 들어, 항-α4β7 항체의 희석 후, 예를 들어 항-α4β7 항체의 동결 건조된 제형으로부터 재구성된 후(예를 들어, 이어서 식염수, 링거액 또는 5% 덱스트로스 주입 시스템 중에서 희석된 후) 최종 투약형은 투여를 위해 약 0.5mg/mℓ 내지 약 5mg/mℓ일 수 있다. 최종 투약형은 약 1.0mg/mℓ 내지 약 1.4mg/mℓ, 약 1.0mg/mℓ 내지 약 1.3mg/mℓ, 약 1.0mg/mℓ 내지 약 1.2mg/mℓ, 약 1.0 내지 약 1.1mg/mℓ, 약 1.1mg/mℓ 내지 약 1.4mg/mℓ, 약 1.1mg/mℓ 내지 약 1.3mg/mℓ, 약 1.1mg/mℓ 내지 약 1.2mg/mℓ, 약 1.2mg/mℓ 내지 약 1.4mg/mℓ, 약 1.2mg/mℓ 내지 약 1.3mg/mℓ, 또는 약 1.3mg/mℓ 내지 약 1.4mg/mℓ의 농도일 수 있다. 최종 투약형은 약 0.6mg/mℓ, 0.8mg/mℓ, 1.0mg/mℓ, 1.1mg/mℓ, 약 1.2mg/mℓ, 약 1.3mg/mℓ, 약 1.4mg/mℓ, 약 1.5mg/mℓ, 약 1.6mg/mℓ, 약 1.8mg/mℓ 또는 약 2.0 mg/mℓ의 농도일 수 있다. 일 실시형태에서, 총 용량은 180mg이다. 또 다른 실시형태에서, 총 용량은 300mg이다. 300mg의 항-α4β7 항체 용량은 투여, 예를 들어 정맥내 투여를 위해, 더 큰 부피, 예를 들어 250 mℓ의 식염수, 링거액 또는 5% 덱스트로스 용액으로 희석될 수 있다.

[0075] 일부 양태에서, 투약 요법은 2 단계, 즉 유도 단계 및 유지 단계를 가진다. 유도 단계에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 특정 목적, 예컨대 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대한 면역 내성을 유도하는 데 또는 임상 반응을 유도하고 원발 경화성 담관염 증상을 개선시키는 데 적합한 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 유효량을 신속하게 제공하는 방식으로 투여된다. 환자는 먼저 항-α4β7 항체에 의해 치료될 때, 항-α4β7 항체 치료법 이후 오랫 동안, 예를 들어 3개월 초과, 4개월 초과, 6개월 초과, 9개월 초과, 1년 초과, 18개월 초과 또는 2년 초과 동안 치료의 부재 후 치료될 때 유도 단계 치료로 또는 원발 경화성 담관염 증상의 복귀, 예를 들어 질환의 관해로부터의 재발, 예를 들어 ALP 측정에서의 증가(예를 들어, ULN 초과, 예를 들어 125 IU/L 초과, 130 IU/L 초과, 135 IU/L 초과, 140 IU/L 초과 또는 145 IU/L 초과) 또는 ALP 측정이 적어도 ULN의 1.6배인 경우 항-α4β7 항체 치료법의 유지 단계 동안 투여받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 유도 단계 요법은 더 높은 평균 트로프(trough) 혈청 농도, 예를 들어 다음 용량 직전의 농도를 유지 요법 동안 유지되는 평균 정상 상태 트로프 혈청 농도보다, 더 높은 평균 트로프 혈청 농도를 초래한다.

[0076] 유지 단계에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 안정적인 수준으로 유도 치료법에 의해 달성되는 반응을 계속하는 방식으로 투여된다. 유지 요법은 원발 경화성 담관염의 증상의 복귀 또는 재발을 예방할 수 있다. 유지 요법은 환자에게 편의를 제공할 수 있는데, 예를 들어 간단한 투약 요법일 수 있거나 치료를 위한 드문 이동을 필요로 한다. 일부 실시형태에서, 유지 요법은, 예를 들어 본 명세서에 기재된

제형, 조성물, 용도 및/또는 치료 방법에서, 저용량, 드문 투여, 자가 투여 및 전술한 것들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 전략에 의해, 항-α4β7 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여를 포함할 수 있다.

[0077] 일 실시형태에서, 예를 들어 치료법의 유도 단계 동안, 투약 요법은 인간 환자에서 원발 경화성 담관염의 관해를 유도하기 위해 본 명세서에 기재된 제형, 조성물, 용도 및/또는 치료 방법에서 항-α4β7 항체 또는 항원-결합 단편의 유효량을 제공한다. 일부 실시형태에서, 항-α4β7 항체의 유효량은 유도 단계의 종료시 약 5 ㎍/㎖ 내지 약 60 ㎍/㎖, 약 10 ㎍/㎖ 내지 약 75 ㎍/㎖, 약 15 ㎍/㎖ 내지 약 45 ㎍/㎖, 약 20 ㎍/㎖ 내지 약 30 ㎍/㎖, 또는 약 25 ㎍/㎖ 내지 약 35 ㎍/㎖의 항-α4β7 항체의 평균 트로프 혈청 농도를 달성하기에 충분하다. 예를 들어 환자가 항-α4β7 항체로 치료를 시작할 때 또는 이전 치료 이후 (예를 들어, 오랜 경과 시간, 예컨대 6개월 내지 2년 후에) 혈액 순환 중에 항-α4β7 항체를 가지지 않는 때, 유도 단계의 지속 기간은 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주, 약 8주, 약 10주 또는 약 2 내지 8주의 치료일 수 있다. 일부 실시형태에서, 유도 요법은, 예를 들어 본 명세서에 기재된 제형 또는 조성물 중, 항-α4β7 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 고용량, 빈번한 투여, 및 항-α4β7 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 고용량과 빈번한 투여의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 전략을 이용할 수 있다. 유도 투약은 1회, 또는 1회 초과 복수회의 용량, 예를 들어 적어도 2회 용량일 수 있다. 유도 단계 동안, 용량은 1일에 1회, 2일에 1회, 1주일에 2회, 1주일에 1회, 10일에 1회, 2주일에 1회 또는 3주일에 1회 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 유도 용량은 항-α4β7 항체를 이용한 치료법의 처음 2주 내에 투여된다. 일 실시형태에서, 유도 투약은 치료의 개시시(제0일) 1회 및 치료의 개시 후 약 2주째에 1회일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 유도 단계 지속 기간은 6주이다. 또 다른 실시형태에서, 유도 단계 지속 기간은 6주이고, 복수의 유도 용량은 처음 2주 동안 투여된다.

[0078] 일부 실시형태에서, 예를 들어 중증의 원발 경화성 담관염이 있는 환자의 치료를 시작할 때, 유도 단계는 경도 또는 중등도 질환이 있는 환자에 대한 것보다 지속 기간이 더 길 필요가 있다. 일부 실시형태에서, 중증 질환이 있는 환자에 대한 유도 기간은 지속 기간이 적어도 6주, 적어도 8주, 적어도 10주, 적어도 12주 또는 적어도 14주일 수 있다. 일 실시형태에서, 중증 질환이 있는 환자에 대한 유도 투약 요법은 0주째(치료 개시시) 용량, 2주째 용량 및 6주째 용량을 포함할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 중증 질환이 있는 환자에 대한 유도 투약 요법은 4주 기간 동안 매주의 용량, 또는 0주째(치료 개시시) 용량, 2주째 용량 및 4주째 용량을 포함할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 중증 질환이 있는 환자에 대한 유도 투약 요법은 0주째(치료 개시시) 용량, 2주째 용량, 6주째 용량 및 10주째 용량을 포함할 수 있다.

[0079] 일 실시형태에서, 예를 들어 치료법의 유지 단계 동안, 투약 요법은 평균 정상 상태 트로프 혈청 농도, 예를 들어 다음 용량 직전에, 약 5 내지 약 25 ㎍/㎖, 약 7 내지 약 20 ㎍/㎖, 약 5 내지 약 10 ㎍/㎖, 약 10 내지 약 20 ㎍/㎖, 약 15 내지 약 25 ㎍/㎖, 약 15 내지 약 40 ㎍/㎖, 약 20 내지 약 45 ㎍/㎖ 또는 약 9 내지 약 13 ㎍/㎖의 항-α4β7 항체의 안정 상태의 농도를 유지한다. 또 다른 실시형태에서, 예를 들어 치료법의 유지 단계 동안, 투약 요법은 약 10 내지 약 50 ㎍/㎖, 약 20 내지 약 30 ㎍/㎖, 약 20 내지 약 55 ㎍/㎖, 약 30 내지 약 45 ㎍/㎖, 약 45 내지 약 55 ㎍/㎖ 또는 약 35 내지 약 40 ㎍/㎖의 항-α4β7 항체의 평균 정상 상태 트로프 혈청 농도를 유지한다. 일부 실시형태에서, 항-α4β7 항체의 유효량을 이용한 치료는 항-α4β7 항체의 평균 혈청 트로프 농도를 20 내지 100 ㎍/㎖, 25 내지 75 ㎍/㎖ 또는 30 내지 60 ㎍/㎖의 범위로 유지한다. 항-α4β7 항체의 양은 항체를 특이적으로 검출하는 작용제를 사용하여 측정될 수 있다. 예를 들어, 항-α4β7 항체로부터 생성된 항-이디오타입 항체가 분석, 예컨대 ELISA 분석에서 혈청 중 항-α4β7 항체의 양을 검출하고 측정하기 위해 사용될 수 있다.

[0080] 용량은 1주일에 2회, 1주일에 1회, 10일에 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 4주일에 1회, 1개월에 1회, 6주일에 1회, 8주일에 1회, 10주일에 1회 또는 4 내지 12주일에 1회 투여될 수 있다. 더 높거나 더 빈번한 용량, 예를 들어 1주일에 1회 또는 2회, 2주일에 1회, 3주일에 1회 또는 4주일에 1회가 활성 질환의 관해를 유도하거나 새로운 환자를 치료하는 데, 예를 들어 항-α4β7 항체에 대한 내성을 유도하는 데 유용할 수 있다. 덜 빈번한 용량, 예를 들어 4주일에 1회, 5주일에 1회, 6주일에 1회, 8주일에 1회, 10주일에 1회 또는 4 내지 12주일에 1회는 예방 치료법, 예를 들어 만성 질환이 있는 환자의 관해를 유지하기 위한 예방 치료법에 유용할 수 있다. 일 양태에서, 치료 요법은 제0일, 약 제2주, 약 제6주째 및 그 후 4주 또는 8주마다의 치료이다. 일 실시형태에서, 유지 요법은 4주마다 항-α4β7 항체의 용량을 포함한다. 일 실시형태에서, 유지 요법은 8주마다 항-α4β7 항체의 용량을 포함한다. 일 실시형태에서, 8주마다 1회 용량의 유지 요법을 받는 환자가 하나 이상의 질환 증상의 복귀를 경험하는, 예를 들어 재발이 있는 경우, 투약 빈도는, 예를 들어 4주일에 1회로 증가될 수 있다.

[0081] 용량은 약 20분, 약 25분, 약 30분, 약 35분, 또는 약 40분 내에, 예를 들어 연속 주입으로서, 예를 들어 정맥

내로 환자에게 투여될 수 있다. 용량은, 예를 들어 피하 주사와 같은 자가 주사에 의해, 자가 투여될 수 있다.

[0082] 투약 요법은 환자의 원발 경화성 담관염에서 임상 반응 및 임상 관해를 유도하기 위해 최적화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 투약 요법은 치료를 받는 환자의 뇌척수액 중 CD4 대 CD8의 비를 변경시키지 않는다.

[0083] 일부 양태에서, 지속적인 임상 관해, 예를 들어 치료 시작 후 6개월 또는 1년의 기간 내에 관리 의사의 적어도 2회, 적어도 3회, 적어도 4회 방문을 통해 유지되는 임상 관해는 최적화된 투약 요법으로 달성될 수 있다.

[0084] 일부 양태에서, 지속적인 임상 반응, 예를 들어 치료 시작 후 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 1년, 적어도 18개월 동안 유지되는 임상 반응은 최적화된 투약 요법으로 달성될 수 있다.

[0085] 일부 실시형태에서, 항-α4β7 항체 치료법을 위한 투약 요법은 100 내지 900㎎, 150 내지 500㎎ 또는 250 내지 350㎎의 항-α4β7 항체의 초기 용량, 초기 용량 후, 및 이후 약 1 내지 10주 내에 약 1 내지 3주 간격으로 100 내지 900㎎, 150 내지 600㎎ 또는 200 내지 350㎎의 1 내지 4회 후속 용량(예를 들어, 유도 후, 초기의 더 높은 용량), 예를 들어 유지 단계 요법에서 약 2 내지 12주 간격으로 40 내지 500㎎ 또는 50 내지 350㎎의 추가 후속 용량을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-α4β7 항체는 베돌리주맙이다. 일부 실시형태에서, 모든 용량은 정맥내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 모든 용량은 피하로 투여된다. 일부 실시형태에서, 초기의 더 높은 용량(즉, 유도 단계)은 정맥내로 투여되고, 후속적인 더 낮은 긴 간격의 용량(즉, 유지 단계)은 피하로 투여된다. 일부 실시형태에서, 각각의 투여에 대한 용량은 일 제조 물품, 예를 들어 단일 바이알 또는 시린지로 제공된다. 다른 실시형태에서, 용량은 하나 초과의 제조 물품, 예를 들어 2개 또는 3개의 바이알 또는 시린지로 제공된다.

[0086] 일 실시형태에서, 투약 요법은 300㎎의 초기 용량, 초기 용량의 약 2주 후에 300㎎의 제2 후속 용량, 초기 용량의 약 6주 후에 300㎎의 제3 후속 용량, 그 다음 제3 후속 용량의 4주 또는 8주마다 300㎎의 제4 그리고 후속 용량을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-α4β7 항체는 베돌리주맙이다. 일부 실시형태에서, 모든 용량은 정맥내로 투여된다.

[0087] 일 실시형태에서, 항-α4β7 항체 치료법에 대한 투약 요법은 300㎎의 항-α4β7 항체의 초기 용량, 초기 용량의 약 2주 후 300㎎의 제2 후속 용량, 초기 용량 후 약 6주째 108㎎의 제3 후속 용량, 그 다음 제3 후속 용량 후 1주마다, 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 108㎎의 제4 및 후속 용량을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-α4β7 항체는 베돌리주맙이다. 일부 실시형태에서, 유도 용량은 정맥내로 투여되고, 유지 용량은 피하로 투여된다.

[0088] 일 실시형태에 있어서, 항-α4β7 항체 요법에 대한 투약 요법은 160㎎의 항-α4β7 항체의 초기 용량, 초기 용량의 약 1주 후 160㎎의 제2 후속 용량, 초기 용량 후 약 2주째 160㎎의 제3 후속 용량, 초기 용량 후 약 4주째 108㎎의 제4 후속 용량, 그 다음 제3 후속 용량의 1주, 2주, 3주, 또는 4주 마다 108㎎의 제5 및 후속 용량을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-α4β7 항체는 베돌리주맙이다. 일부 실시형태에서, 모든 용량은 피하로 투여된다.

[0089] 일부 실시형태에서, 치료 방법, 용량 또는 투약 요법은 환자가 항-α4β7 항체에 대한 HAHA 반응을 일으킬 가능성을 감소시킨다. 예를 들어 항-α4β7 항체, 예를 들어 환자 혈청 샘플 중 항체에 대하여 반응하는 항체에 의해 측정되었을 때, HAHA의 발생은 항-α4β7 항체의 클리어런스를 증가시킬 수 있는데, 예를 들어 항-α4β7 항체의 혈청 농도를 감소시켜, 예를 들어 α4β7 인테그린에 결합된 항-α4β7 항체의 수를 저하시키고, 이에 의해 치료가 덜 효과적이 되도록 할 수 있다. 일부 실시형태에서, HAHA를 방지하기 위하여, 환자는 유도 요법, 그 다음 유지 요법으로 치료될 수 있다. 일부 실시형태에서, 유도 요법과 유지 요법 사이에 중단이 없다. 일부 실시형태에서, 유도 요법은 복수 용량의 항-α4β7 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. HAHA를 방지하기 위하여, 환자는, 항-α4β7 항체를 이용한 치료법을 개시한 때, 높은 초기 용량, 예를 들어 표준 용량의 적어도 1.5㎎/㎏, 적어도 2㎎/㎏, 적어도 2.5㎎/㎏, 적어도 3㎎/㎏, 적어도 5㎎/㎏, 적어도 8㎎/㎏, 적어도 10㎎/㎏ 또는 약 2 내지 약 6㎎/㎏, 또는 빈번한 초기 투여로, 예를 들어 약 1주일에 1회, 약 2주일에 1회 또는 약 3주일에 1회 치료될 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료 방법은 환자의 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%를 HAHA-음성으로 유지시킨다. 다른 실시형태에서, 치료 방법은 적어도 6주, 적어도 10주, 적어도 15주, 적어도 6개월, 적어도 1년, 적어도 2년, 또는 치료법 지속 기간 동안 환자를 HAHA-음성으로 유지시킨다. 일부 실시형태에서, 환자, 또는 HAHA가 발생한 환자의 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50% 또는 적어도 60%는 항-α4β7 항체의 낮은 역가, 예를 들어 125 이하를 유지한다. 일 실시형태에서, 치료 방법은 항-α4β7 항체를 이용한 치료법을 시작한 후 적어도 12주 동안 환자의 적어도

70%를 HAHA-음성으로 유지시킨다. 일 실시형태에서, 치료 방법은 항-α4β7 항체를 이용한 치료법을 시작한 후 HAHA-양성을 시험하는 2회 이하의 연속 샘플, 예를 들어 2회의 연속 방문으로부터의 샘플과 같이 환자의 적어도 80%를 유지시킨다.

[0090] 제형, 조성물 또는 용량은 단독으로 또는 또 다른 작용제와 함께 개체(예를 들어, 인간)에게 투여될 수 있다. 본 발명의 제형, 조성물 또는 용량은 추가적인 작용제의 투여 전, 투여와 함께 또는 투여 이후에 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, α4β7 인테그린의 이의 리간드에의 결합을 억제하는 하나 초과의 제형 또는 치료제가 투여된다. 이와 같은 실시형태에서, 작용제, 예를 들어 단클론성 항체, 예컨대 항-MAdCAM(예를 들어, 항-MAdCAM-1) 또는 항-VCAM-1 단클론성 항체가 투여될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 추가적인 작용제는 α4β7 경로와 상이한 경로에서 내피 리간드에의 백혈구의 결합을 억제한다. 이와 같은 작용제는, 예를 들어 흉선 발현 케모카인(TECK 또는 CCL25) 또는 세포간 부착 분자(ICAM)에의 LFA-1의 결합을 방지하는 작용제에의 케모카인(C-C 모티프) 수용체 9(CCR9)-발현 림프구의 결합을 억제할 수 있다. 예를 들어, 항-TECK 또는 항-CCR9 항체 또는 소분자 CCR9 억제제, 예컨대 PCT 공개 WO03/099773 또는 WO04/046092에 개시된 억제제, 또는 ICAM의 발현을 방지하는 항-ICAM-1 항체 또는 올리고뉴클레오타이드가 본 발명의 제형, 용량 또는 조성물에 추가적으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 추가적인 활성 성분(예를 들어, 항-염증 화합물, 예컨대 설파살라진, 아자싸이오프린, 6-머캅토퓨린, 5-아미노살리실산 함유 항-염증제, 또 다른 비스테로이드 항-염증 화합물, 스테로이드 항-염증 화합물, 또는 IBD의 제어를 위해 일반적으로 투여되는 항생제(예를 들어, 시프로플록사신, 메트로니다졸), 또는 또 다른 생물학적 작용제(예를 들어, TNF 알파 길항제)가 본 발명의 제형, 조성물 또는 용량과 함께 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 담즙 유사체, 예를 들어 우르소데옥시콜산은 항-α4β7 항체의 제형, 조성물 또는 용량과 함께 투여될 수 있다.

[0091] 일 실시형태에서, 공동 투여 약제의 용량은 항-α4β7 항체를 포함하는 제형, 조성물 또는 용량에 의한 치료 기간 동안 시간 경과에 따라 감소될 수 있다. 예를 들어, 항-α4β7 항체 제형, 조성물 또는 용량으로 치료를 시작하거나, 치료하기 전에 스테로이드(예를 들어, 프레드니손, 프레드니솔론)로 치료받는 환자는 항-α4β7 항체 제형을 이용한 치료 6주째에 시작한 스테로이드의 용량을 감소시키는 요법을 받게 될 것이다. 스테로이드 용량은 항-α4β7 항체 제형, 조성물 또는 용량을 이용한 치료 동안 개시 테이퍼링(tapering)의 4 내지 8주 이내에 약 25%만큼, 테이퍼링의 약 8 내지 12주째에 50% 그리고 dir 12 내지 16주째에 75%만큼 감소될 것이다. 일 양태에서, 항-α4β7 항체 제형, 조성물 또는 용량을 이용한 치료 약 16 내지 24주까지, 스테로이드 용량이 제거될 수 있다. 또 다른 예에서, 항-α4β7 항체 제형, 조성물 또는 용량으로 치료를 시작하거나, 치료하기 전에 항-염증 화합물, 예컨대 6-머캅토퓨린으로 치료받는 환자는 상기 언급한 스테로이드 투약에 대한 테이퍼링 요법과 유사한, 항-염증성 화합물의 용량을 감소시키는 요법을 받게 될 것이다.

[0092] 일 실시형태에서, 상기 방법은 항-α4β7 항체의 약제학적 조성물의 유효량을 환자, 예를 들어 PSC를 앓고 있는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 약제학적 조성물은 환자가 급식 또는 금식 상태에 있을 때 투여될 수 있다. 약제학적 조성물이 고체, 예를 들어 건조 상태인 경우, 투여 과정은 약제학적 조성물을 액체 상태로 전환시키는 단계를 포함할 수 있다. 일 양태에서, 건조 약제학적 조성물은, 주사, 예를 들어 정맥내, 근육내 또는 피하 주사로의 사용을 위하여, 예를 들어 액체, 예컨대 물, 등장 식염수 또는 링거액에 의해 재구성될 수 있다. 일 실시형태에서, 약제학적 조성물이 액체로서 공급되는 경우, 투여는, 예를 들어 주사, 예를 들어 정맥내, 근육내 또는 피하 주사로의 사용을 위하여, 직접 진행될 수 있다. 또 다른 양태에서, 고체 또는 건조 약제학적 조성물은, 예를 들어 패치, 크림, 에어로졸 또는 좌제로, 국소적으로 투여될 수 있다.

[0093] 또 다른 양태에서, 항-α4β7 항체의 약제학적 조성물은, 예를 들어 바이알, 카트리지, 프리필드 시린지 또는 자기 주사기 내에 항-α4β7 항체를 포함하는 용액으로서, 안정적인 액체 제형 또는 조성물이다. 안정적인 액체 제형은 항-α4β7 항체의 고농도, 예컨대 적어도 60㎎/㎖, 적어도 90㎎/㎖, 적어도 120㎎/㎖, 적어도 150㎎/㎖, 적어도 155㎎/㎖, 적어도 160㎎/㎖, 적어도 165㎎/㎖, 130㎎/㎖ 내지 180㎎/㎖, 50 내지 180㎎/㎖, 60 내지 70㎎/㎖, 100 내지 200㎎/㎖, 145 내지 175㎎/㎖, 또는 약 160㎎/㎖를 포함할 수 있다. 항-α4β7 항체를 포함하는 안정적인 액체 제형 또는 조성물은 피하, 정맥내, 또는 근육내로 투여될 수 있다. 항-α4β7 항체를 포함하는 안정적인 액체 제형은 자가-투여될 수 있다.

[0094] 일부 실시형태에서, 항-α4β7 항체를 이용한 치료는 CD4:CD8 림프구의 비를 변경시키지 않는다. CD4:CD8 비는 혈액, 림프절 흡입, 및 뇌척수액(CSF)에서 측정될 수 있다. 건강한 개체에서 CSF CD4+:CD8+ 림프구 비는 전형적으로 약 1 이상이다. (Svenningsson et al., *J. Neuroimmunol.* 1995;63:39-46; Svenningsson et al., *Ann Neurol.* 1993; 34:155-161). 면역조절제는 CD4:CD8 비를 1 미만으로 변경시킬 수 있다.

[0095] 일부 실시형태에서, 항-α4β7 항체를 이용한 치료는 사망, 간부전, 간 이식, 복수, 간성뇌증, 정맥류의 발생, 황달, 정맥류 출혈, 담관암, 간세포암종, 간경변의 증거, 및 대장암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 PSC-관련 결과 또는 합병증으로의 시간을 길게 한다. 일 실시형태에서, 치료는 간경변으로의 진행 가능성을 감소시킨다.

[0096] 일 양태에서, 본 발명은 유효량의 항-α4β7 항체를 이용하여 대상체에서 PSC를 치료하는 방법에 관한 것이되, 상기 치료는, 예를 들어 간독성, 진행성 다병소성 백질뇌증(progressive multifocal leukoencephalopathy; PML), 담관암, 문맥압 항진의 합병증(예컨대, 복수, 간성뇌증, 정맥류의 발생, 또는 황달), 주입-관련 반응, 감염, 백혈구 감소증, 림프구감소증, 대장암, 급성 호흡 부전, 급성 호흡곤란 증후군, 심장박동 이상, 심실세동, 심실빈맥, 악성고혈압, 경련발작, 무과립구증, 재생불량성 빈혈, 독성 표피 괴사융해, 스티븐스-존슨 증후군, 간괴사, 급성 간부전, 과민성쇼크, 급성 신부전, 폐고혈압, 폐섬유증, 확인된 또는 의심되는 내독성 쇼크, 의료 제품에 의한 감염원의 확인된 또는 의심되는 전염, 악성 신경이완 증후군, 악성 고체온증, 자연 유산, 사산, 및 태아사망과 같은 유해 사례를 야기하지 않는다. 일부 실시형태에서, 유효량의 항-α4β7 항체를 이용하여 대상체에서 PSC를 치료하는 방법은, 예를 들어 2회의 연속 측정에서 ULN의 5배 초과 또는 치료 전 기준치의 5배 초과로 ALT 또는 AST 상승과 같은 유해 사례를 야기하지 않는다. 일부 실시형태에서, 유효량의 항-α4β7 항체를 이용하여 대상체에서 PSC를 치료하는 방법은, ULN의 3배 초과 또는 치료 전 기준치의 3배 초과로 ALT 또는 AST 상승과 같은 유해 사례를 야기하지 않으며, 총 빌리루빈은 ULN의 2배 초과 또는 치료 전 기준치의 2배 초과이다.

[0097] **α4β7 항체**

[0098] 제형, 조성물, 용도, 방법 및/또는 용량에서 사용하기에 적합한 항-α4β7 항체(항-α4β7 인테그린 항체)는 원하는 공급원 유래의 항체, 예컨대 완전 인간 항체, 뮤린 항체, 토끼 항체 등, 및 임의의 원하는 조작된 항체, 예컨대 키메라 항체, 인간화 항체 등을 포함한다. 이러한 유형의 항체의 임의의 것의 항원-결합 단편, 예컨대 Fab, Fv, scFv, Fab' 및 $F(ab')_2$ 단편은 또한 제형, 조성물, 용도, 방법 및/또는 용량에서 사용하기에 적합하다.

[0099] 항-α4β7 항체는 α4 사슬 상의 에피토프(예를 들어, 인간화 MAb 21.6(Bendig *et al.*, 미국 특허 번호 5,840,299), β7 사슬 상의 에피토프(예를 들어, FIB504 또는 인간화 유도체(예를 들어, Fong *et al.*, 미국 특허 번호 7,528,236)), 또는 α4 사슬과 β7 사슬의 회합에 의해 형성된 결합 에피토프에 결합할 수 있다. 일 양태에서, 항체는 α4β7 복합체 상의 결합 에피토프에 결합하지만, 사슬이 서로 회합되어 있지 않는 경우 α4 사슬 또는 β7 사슬 상의 에피토프에 결합하지 않는다. α4 인테그린과 β7 인테그린의 회합은, 예를 들어 에피토프를 함께 포함하는 양쪽 사슬 상에 존재하는 인접 잔기로 이동시킴으로써, 또는 하나의 사슬, 예를 들어 α4 인테그린 또는 β7 인테그린 사슬 상에서, 적절한 인테그린 파트너의 부재 하에 또는 인테그린 활성화의 부재 하에 항체 결합에 접근할 수 없는 에피토프 결합 부위를 형태적으로 노출시킴으로써 형성될 수 있다. 또 다른 양태에서, 항-α4β7 항체는 α4 인테그린 사슬 및 β7 인테그린 사슬 둘 다에 결합하고, 따라서 α4β7 인테그린 복합체에 대하여 특이적이다. 이와 같은 항체는 α4β7에 결합할 수 있지만, 예를 들어 α4β1에는 결합할 수 없고/없거나, $\alpha_E\beta7$에는 결합할 수 없다. 또 다른 양태에서, 항-α4β7 항체는 Act-1 항체와 동일하거나 실질적으로 동일한 에피토프에 결합한다(Lazarovits, A. I. *et al., J. Immunol., 133*(4): 1857-1862 (1984), Schweighoffer *et al., J. Immunol.*, 151(2): 717-729, 1993; Bednarczyk *et al., J. Biol. Chem.*, 269(11): 8348-8354, 1994). 뮤린 Act-1 단클론성 항체를 생성하는 뮤린 Act-1 하이브리도마 세포주는 밀레니엄 파마슈티컬스 인코포레이티드(Millennium Pharmaceuticals, Inc.; 미국 메사추세츠주 02139, 케임브리지, 랜드스도운 스트리트 40 소재)를 대신하여, 미국 균주은행(American Type Culture Collection; 미국 버지니아주 20110-2209, 매너서스, 유니버시티 블루바드 10801 소재)에서 수탁 번호 PTA-3663으로 2001년 8월 22일에 부다페스트 조약의 규정에 따라 기탁되었다. 또 다른 양태에서, 항-α4β7 항체는 미국 특허출원 공개 번호 2010/0254975에서 제공되는 CDR을 사용하는 α4β7 결합 단백질 또는 인간 항체이다.

[0100] 일 양태에서, 항-α4β7 항체는 리간드(예를 들어, 점막 단백질, 예를 들어 MAdCAM(예를 들어, MAdCAM-1), 피브로넥틴, 및/또는 혈관 주소 단백질(VCAM)) 중 하나 이상에 α4β7의 결합을 억제한다. 영장류 MAdCAM은 PCT 공개 WO 96/24673에 기재되어 있으며, 이의 전체 교시 내용은 본 명세서에 참조로 포함되어 있다. 또 다른 양태에서, 항-α4β7 항체는, VCAM의 결합을 억제하지 않으면서, MAdCAM(예를 들어, MAdCAM-1) 및/또는 피브로넥틴에의 α4β7의 결합을 억제한다.

[0101] 일 양태에서, 본 명세서에 기재된 제형, 조성물, 용도, 용량 및/또는 치료 방법에서 사용하기 위한 항-α4β7

항체는 마우스 Act-1 항체의 인간화 형태이다. 인간화 항체를 제조하기 위한 적합한 방법은 당업계에 잘 공지되어 있다. 일반적으로, 인간화 항-α4β7 항체는 마우스 Act-1 항체의 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR, CDR1, 서열번호 8, CDR2, 서열번호 9 및 CDR3, 서열번호 10) 및 적합한 인간 중쇄 프레임워크 영역을 포함하는 중쇄를 포함할 것이고; 또한 마우스 Act-1 항체 의 3개의 경쇄 CDR(CDR1, 서열번호 11, CDR2, 서열번호 12 및 CDR3, 서열번호 13) 및 적합한 인간 경쇄 프레임워크 영역을 포함하는 경쇄를 포함할 것이다. 인간화 Act-1 항체는 아미노산 치환이 있거나 없는 임의의 적합한 인간 프레임워크 영역, 예를 들어 컨센서스 프레임워크 영역을 포함할 수 있다. 예를 들어, 프레임워크 아미노산 중 하나 이상은 또 다른 아미노산, 예컨대 마우스 Act-1 항체에서 상응하는 위치의 아미노산으로 대체될 수 있다. 존재하는 경우, 인간 불변 영역 또는 이의 일부는, 대립유전자 변이체를 포함하여 인간 항체의 κ 또는 λ 경쇄, 및/또는 γ(예를 들어, γ1, γ2, γ3, γ4), μ, α(예를 들어, α1, α2), δ 또는 ε 중쇄로부터 유래될 수 있다. 특정한 불변 영역(예를 들어, IgG1), 이의 변이체 또는 일부는 이펙터 작용을 맞추기 위해 선택될 수 있다. 예를 들어, 돌연변이된 불변 영역(변이체)은 융합 단백질 내로 혼입되어 Fc 수용체에의 결합 및/또는 보체를 고정시키는 능력을 최소화할 수 있다(예를 들어, Winter *et al.*, GB 2,209,757 B; Morrison *et al.*, WO 89/07142; Morgan *et al.*, WO 94/29351(1994년 12월 22일) 참조). Act-1 항체의 인간화 형태는 PCT 공개 번호 WO98/06248 및 WO07/61679에 기재되어 있으며, 이들 각각의 전체 교시 내용은 본 명세서에 참조로 포함되어 있다.

[0102] 또 다른 양태에서, 제형, 조성물, 용도, 용량 및/또는 치료 방법에서 사용하기 위한 인간화 항-α4β7 항체는 서열번호 2의 아미노산 20 내지 140번을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 4의 아미노산 20 내지 131번 또는 서열번호 5의 아미노산 21 내지 132번을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 원한다면, 적합한 인간 불변 영역(들)이 존재할 수 있다. 예를 들어, 인간화 항-α4β7 항체는 서열번호 2의 아미노산 20 내지 470번을 포함하는 중쇄, 및 서열번호 5의 아미노산 21 내지 239번을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 인간화 항-α4β7 항체는 서열번호 2의 아미노산 20 내지 470번을 포함하는 중쇄, 및 서열번호 4의 아미노산 20 내지 238번을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 인간화 항-α4β7 항체는 서열번호 1의 중쇄 핵산 서열, 및 서열번호 3의 경쇄 핵산 서열에 의해 암호화될 수 있다. 2개의 마우스 잔기가 인간 잔기로 전환된 베돌리주맙(예를 들어, 화학 초록 서비스(Chemical Abstract Service(CAS), 미국 화학 학회(American Chemical Society)) 등록번호 943609-66-3)의 인간화 경쇄는 LDP-02의 경쇄보다 더 인간화되어 있다. 추가적으로, LDP-02는, 베돌리주맙에서 약간 친수성인 하이드록실-함유 트레오닌 114번 및 소수성이면서 잠재적으로 안쪽으로 향하는 발린 115번 잔기가 대체된 다소 소수성이면서 유연한 알라닌 114번과 친수성 부위(아스파테이트 115번)를 가진다.

[0103] 인간화 항-α4β7 항체 서열에 대한 추가 치환은, 예를 들어 중쇄 및 경쇄 프레임워크 영역으로의 돌연변이, 예컨대 서열번호 14의 잔기 2번 상의 아이소류신의 발린으로의 돌연변이; 서열번호 14의 잔기 4 상에서 메티오닌의 발린으로의 돌연변이; 서열번호 15의 잔기 24 상에서 알라닌의 글리신으로의 돌연변이; 서열번호 15의 잔기 38에서 아르기닌의 라이신으로의 돌연변이; 서열번호 15의 잔기 40에서 알라닌의 아르기닌으로의 돌연변이; 서열번호 15의 잔기 48 상에서 메티오닌의 아이소류신으로의 돌연변이; 서열번호 15의 잔기 69 상에서 아이소류신의 류신으로의 돌연변이; 서열번호 15의 잔기 71 상에서 아르기닌의 발린으로의 돌연변이; 서열번호 15의 잔기 73 상에서 트레오닌의 아이소류신으로의 돌연변이; 또는 이들의 임의의 조합; 및 중쇄 CDR의, 마우스 Act-1 항체의 CDR(CDR1, 서열번호 8, CDR2, 서열번호 9 및 CDR3, 서열번호 10)으로의 대체; 및 경쇄 CDR의, 마우스 Act-1 항체의 경쇄 CDR(CDR1, 서열번호 11, CDR2, 서열번호 12 및 CDR3, 서열번호 13)으로의 대체일 수 있다.

[0104] 일부 실시형태에서, 제형, 조성물, 용도, 용량 및/또는 치료 방법에서 사용하기 위한 항-α4β7 항체, 예를 들어 인간화 항-α4β7 항체는 서열번호 2의 아미노산 20 내지 140번과 약 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 4의 아미노산 20 내지 131번 또는 서열번호 5의 아미노산 21 내지 132번과 약 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 아미노산 서열 동일성은 디폴트 매개변수를 사용하는, 적합한 서열 정렬 알고리즘, 예컨대 레이저진(Lasergene) 시스템(디엔에이스타 인코포레이티드(DNASTAR, Inc.). 미국 위스콘신주 매디슨 소재)을 사용하여 결정될 수 있다. 일 실시형태에서, 제형, 조성물, 용도, 방법 및/또는 용량에서 사용하기 위한 항-α4β7 항체는 베돌리주맙(CAS, 미국 화학 학회, 등록 번호 943609-66-3)이다.

[0105] 다른 α4β7 항체가 또한 본 명세서에 기재된 제형, 조성물, 용도, 방법 및/또는 투약 요법에서 사용될 수 있다. 예를 들어, US 2010/0254975(암젠 인코포레이티드(Amgen, Inc.))에 기재된 α4β7 항체 또는 WO2006026759(제넨텍 인코포레이티드(Genentech, Inc.))에 기재된 β7 항체(이들 출원은 전문이 본 명세서에 참조로 포함되어 있음)가 개체에서 원발 경화성 담관염을 치료하는 제형, 조성물, 용도, 용량 및/또는 방법에서 사용하기에 적합하다.

[0106] 항-α4β7 항체는 살아있는 세포, 예를 들어 배양 세포 중에서 각각의 사슬을 암호화하는 핵산 서열의 발현에 의해 생성될 수 있다. 다양한 숙주-발현 벡터 시스템이 본 발명의 항체 분자를 발현시키기 위해 이용될 수 있다. 이와 같은 숙주-발현 시스템은 관심이 있는 암호화 서열이 생성되고 후속적으로 정제될 수 있는 운반체를 나타내지만, 또한 적절한 뉴클레오타이드 암호화 서열로 형질전환 또는 형질감염될 때, 동일계내에서 항-α4β7 항체를 발현할 수 있는 세포를 나타낸다. 이들은 미생물, 예컨대 항체 암호화 서열을 포함하는 재조합 박테리오파지 DNA, 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA 발현 벡터로 형질전환된 박테리아(예를 들어, 이. 콜라이(*E. coli*), 비. 서브틸리스(*B. subtilis*)); 항체 암호화 서열을 포함하는 재조합 효모 발현 벡터로 형질전환된 효모(예를 들어, 사카로마이세스(*Saccharomyces*), 피치아(*Pichia*)); 항체 암호화 서열을 포함하는 재조합 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 배큘로바이러스)로 감염된 곤충 세포계; 재조합 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 꽃양배추 모자이크 바이러스(CaMV); 담배 모자이크 바이러스(TMV))로 감염되거나 항체 암호화 서열을 포함하는 재조합 플라스미드 발현 벡터(예를 들어, Ti 플라스미드)로 형질전환된 식물 세포계; 또는 포유동물 세포의 게놈으로부터 유래된 프로모터(예를 들어, 메탈로티오네인 프로모터) 또는 포유동물 바이러스로부터 유래된 프로모터(예를 들어, 아데노바이러스 후기 프로모터; 백시니아바이러스 7.5K 프로모터)를 포함하는 재조합 발현 구조물을 포함하는 포유동물 세포계(예를 들어, COS, CHO, BHK, 293, 3T3, NS0 세포)를 포함하지만, 이로 한정되지 않는다. 예를 들어, 인간 거대세포바이러스 유래의 주요 중간체 초기 유전자 프로모터 요소와 같은 벡터와 함께, 포유동물 세포, 예컨대 중국 햄스터 난소 세포(CHO)는 항체에 대한 효과적인 발현 시스템이다(Foecking *et al.*, *Gene* 45:101 (1986); Cockett *et al.*, *Bio/Technology* 8:2 (1990)).

[0107] 박테리아계에서, 다수의 발현 벡터는 유리하게는 발현될 항체 분자에 대하여 의도된 용도에 따라서 선택될 수 있다. 예를 들어, 다량의 이와 같은 단백질이 생성되어야 할 때, 항체 분자의 약제학적 조성물의 생성을 위하여, 용이하게 정제되는 고수준의 융합 단백질 생성물의 발현을 유도하는 벡터가 바람직할 수 있다. 이와 같은 벡터는, 이 콜라이 발현 벡터 pUR278(Ruther *et al.*, *EMBO J.* 2:1791 (1983))(여기서, 항체 암호화 서열은, lac Z 암호화 영역이 있는 프레임 내의 벡터 내로 개별적으로 결찰될 수 있어서, 융합 단백질이 생성됨); pIN 벡터(Inouye & Inouye, *Nucleic Acids Res.* 13:3101-3109 (1985); Van Heeke & Schuster, *J. Biol. Chem.* 24:5503-5509 (1989)) 등을 포함하지만, 이로 한정되지 않는다. pGEX 벡터는 또한 글루타티온 S-전달효소(GST)를 가지는 융합 단백질로서 외래 폴리펩타이드를 발현시키기 위해 사용될 수 있다. 일반적으로, 이와 같은 융합 단백질은 가용성이며, 매트릭스 글루타티온-아가로스 비드에의 흡착 및 결합 이후 유리 글루타티온의 존재 하에 용리에 의해 용해된 세포로부터 용이하게 정제될 수 있다. pGEX 벡터는 트롬빈 또는 Xa 인자 프로테아제 절단 부위를 포함하도록 설계되어 클로닝된 표적 유전자 생성물이 GST 모이어티로부터 유리될 수 있다.

[0108] 곤충계에서, 아우토그라파 칼리포르니카 핵다면체형성 바이러스(*Autographa californica* nuclear polyhedrosis virus; AcNPV)는 외래 유전자를 발현시키는 벡터로서 사용된다. 상기 바이러스는 스포돕테라 프루기페르다(Spodoptera frugiperda) 세포에서 성장한다. 항체 암호화 서열은 바이러스의 비필수 영역(예를 들어, 폴리헤드린 유전자) 내로 개별적으로 클로닝되고 AcNPV 프로모터(예를 들어, 폴리헤드린 프로모터)의 제어 하에 놓일 수 있다.

[0109] 포유동물 숙주 세포에서, 다수의 바이러스계 발현계가 이용될 수 있다. 아데노바이러스가 발현 벡터로서 사용되는 경우, 관심이 있는 항체 암호화 서열은 아데노바이러스 전사/번역 제어 복합체, 예를 들어 후기 프로모터 및 3부로 된 리더 서열과 결찰될 수 있다. 그 다음, 이러한 키메라 유전자는 시험관내 또는 생체내 재조합에 의해 아데노바이러스 게놈에 삽입될 수 있다. 바이러스 게놈의 비필수 영역(예를 들어, E1 또는 E3 영역)에서의 삽입으로, 감염된 숙주에서 항체 분자를 발현할 수 있고 생존 가능한 재조합 바이러스가 생성될 것이다(예를 들어, 문헌[Logan & Shenk, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:355-359 (1984)] 참조). 특정 개시 신호가 또한 삽입된 항체 암호화 서열의 효율적인 번역을 위하여 요구될 수 있다. 이러한 신호는 ATG 개시 코돈 및 인접 서열을 포함한다. 게다가, 개시 코돈은 전체 삽입물의 번역을 보장하기 위해 원하는 암호화 서열의 리딩 프레임과 일치하여야 한다. 이러한 외인성 번역 제어 신호 및 개시 코돈은 천연 및 합성 둘 다의 다양한 기원을 가질 수 있다. 발현 효율은 적절한 전사 인핸서 요소, 전사 종결 인자 등을 포함시킴으로써 향상될 수 있다(문헌[Bittner *et al.*, *Methods in Enzymol.* 153:51-544 (1987)] 참조).

[0110] 추가적으로, 삽입된 서열의 발현을 조절하거나, 원하는 특정 방식으로 유전자 산물을 개질 및 가공하는 숙주 세포주가 선택될 수 있다. 이와 같은 단백질 산물의 개질(예를 들어, 글리코실화) 및 가공(예를 들어, 절단)은 단백질의 작용을 위해 중요할 수 있다. 상이한 숙주 세포는 단백질 및 유전자 산물의 번역후 가공 및 개질에 대하여 특징적이고 특이적인 메커니즘을 가진다. 적절한 세포주 또는 숙주 시스템은 발현된 외래 단백질의 정확한 개질 및 가공을 보장하도록 선택될 수 있다. 이를 위해, 유전자 산물의 일차 전사물의 적절한 가공,

글리코실화, 및 인산화를 위한 세포 기구를 보유하는 진핵 숙주 세포가 사용될 수 있다. 이와 같은 포유동물 숙주 세포는 중국 햄스터 난소(CHO), NS0, HeLa, VERY, 새끼 햄스터 신장(BHK), 원숭이 신장(COS), MDCK, 293, 3T3, WI38, 인간 간세포암종 세포(예를 들어, Hep G2), 예를 들어 BT483, Hs578T, HTB2, BT20 및 T47D와 같은 유방암 세포주, 및 예를 들어 CRL7030 및 Hs578Bst와 같은 정상 유선 세포주를 포함하지만, 이로 한정되지 않는다.

[0111] 상이한 세포 유형의 글리코실화 기구는 또 다른 세포 유형에서와 상이한 글리코실화 조성을 가지는, 또는 박테리아 세포와 같이 글리코실화가 없는 항체를 생성할 수 있다. 일 양태에서, 항-α4β7 항체의 생성을 위한 세포 유형은 포유동물 세포, 예컨대 NS0 또는 CHO 세포이다. 일 양태에서, 포유동물 세포는 세포 대사에 관여하는 효소의 결실을 포함할 수 있고, 관심이 있는 외인성 유전자는, 예를 들어 형질전환 또는 형질감염에 의해, 예를 들어 세포 내로의 도입을 위한 구조물 또는 벡터에서, 대체 효소에 작동가능하게 연결될 수 있다. 외인성 유전자를 가지는 구조물 또는 벡터는 외인성 유전자에 의해 암호화되는 폴리펩타이드의 생성을 장려하도록 선택상의 이점을, 구조물 또는 벡터를 관리하는 세포에 부여한다. 일 실시형태에서, CHO 세포는 다이하이드로엽산 환원효소 유전자의 결실 또는 불활성화를 포함하는 DG44 세포(Chasin and Urlaub (1980) *PNAS USA* 77:4216)이다. 또 다른 실시형태에서, CHO 세포는 글루타민 생성효소 유전자의 결실 또는 불활성화를 포함하는 CHO K1 세포이다(예를 들어, 미국 특허 번호 5,122,464 또는 5,827,739 참조).

[0112] 일 양태에서, 항-α4β7 항체는 베돌리주맙이다. 베돌리주맙 IV(또한, MLN0002, 엔티비오(ENTYVIO)(상표명) 또는 킨텔레스(KYNTELES)(상표명)로도 불림)는 인간 림프구 인테그린 α4β7에 대하여 유도된 인간화 면역글로불린(Ig) G1 mAb이다. α4β7 인테그린은, 장관막림프절 및 GI 점막의 내피 상에서 발현되는, 점막 단백질 세포 부착 분자-1(MAdCAM-1)과의 접착 상호작용을 통해 GI 점막 및 장관 연관 림프 조직(gut-associated lymphoid tissue; GALT)으로의 림프구 수송을 매개한다. 베돌리주맙은 α4β7 인테그린과 결합하여, MAdCAM-1 및 그와 같은 것에 상기 인테그린의 부착에 대한 길항작용을 하며, GI 점막으로 내장 회귀(gut homing) 백혈구의 이동을 악화시킨다. 이론에 의해 구속받고자 하지 않지만, 베돌리주맙은 순환 림프구에서 발현되는 α4β7 인테그린에의 결합에 의해 진행 중인 염증 과정 및 T-세포 보충을 차단함으로서 PSC에 대한 치료제로서 사용될 수 있는 것으로 여겨진다.

[0113] 약제학적 조성물

[0114] 항-α4β7 항체는 원발 경화성 담관염(PSC)의 치료를 위한 약제학적 또는 생리학적 조성물의 일부로서 개체에게 투여될 수 있다. 이와 같은 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 α4β7 인테그린에 대한 결합 특이성을 가지는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 약제학적으로 또는 생리학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 병용치료를 위한 약제학적 또는 생리학적 조성물은 α4β7 인테그린에 대하여 결합 특이성을 가지는 항체 또는 항원-결합 단편 및 하나 이상의 추가적인 치료제를 포함할 수 있다. α4β7 인테그린 작용에 대한 결합 특이성을 가지는 항체 또는 항원-결합 단편 및 추가적인 치료제는 투여 전에 함께 혼합되거나 별도로 투여될 수 있는 별도 조성물의 성분일 수 있다. 제형 또는 조성물(예를 들어, 용액, 에멀젼, 캡슐)은 선택된 투여 경로에 따라 다양할 것이다. 적합한 담체는 항체 또는 항원-결합 단편 및/또는 추가적인 치료제와 상호작용하지 않는 불활성 성분을 함유할 수 있다. 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa]에 기재된 것과 같은 표준 약제학적 제형 기법이 이용될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 담체는, 예를 들어 멸균수, 생리 식염수, 정균 식염수(약 0.9%mg/mℓ의 벤질 알코올을 함유하는 식염수), 인산염 완충 식염수, 행크 용액(Hank's solution), 링거-락테이트 등을 포함한다. 조성물을 (예컨대, 경질 젤라틴 또는 사이클로덱스트란의 코팅 중에) 캡슐화하기 위한 방법은 당업계에 공지되어 있다(Baker, et al., "Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley and Sons, 1986). 흡입을 위하여, 작용제는 가용화되어 투여를 위한 적합한 디스펜서(예를 들어, 애토마이저, 네뷸라이저 또는 가압 에어로졸 디스펜서) 내에 적재될 수 있다.

[0115] 예를 들어, 약제학적 조성물은 비환원당, 항-α4β7 항체 및 적어도 하나의 유리 아미노산의 혼합물을 포함할 수 있으며, 비환원당 대 항-α4β7 항체의 몰 비(몰:몰)는 600:1 초과이다. 약제학적 조성물은 액체 제형 또는 건조 제형(예를 들어, 동결건조된 상태)일 수 있다. 약제학적 조성물은 또한 완충제를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 비환원당은 만니톨, 솔비톨, 수크로스, 트레할로스, 또는 이들의 임의의 조합물이다. 약제학적 조성물 중 유리 아미노산은 히스티딘, 알라닌, 아르기닌, 글리신, 글루탐산, 또는 이들의 임의의 조합물일 수 있다. 약제학적 조성물은 약 50 mM 내지 약 175 mM의 유리 아미노산을 포함할 수 있다. 약제학적 조성물은 약 100 mM 내지 약 175 mM의 유리 아미노산을 포함할 수 있다. 유리 아미노산 대 항체 몰 비의 비는 적어도 250:1일 수 있다. 약제학적 조성물은 또한 계면활성제를 함유할 수 있다. 계면활성제는 폴리솔베이트 20, 폴리솔베이트 80,

폴록사머, 또는 이들의 임의의 조합물일 수 있다.

[0116] 본 발명은 이제 다음의 실시예에 의해 설명될 것이며, 실시예는 어떠한 방식으로도 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0117] **예시**

[0118] 실시예 1. 원발 경화성 담관염의 치료를 위한 베돌리주맙 IV의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 무작위의 전체 이중맹검 플라세포-제어된 평행 그룹 연구

[0119] 염증성 장 질환(IBD) 또한 가지는 말기가 아닌 PSC 대상체에서 106주 치료 기간에 걸쳐 베돌리주맙 300㎎ IV 주입의 안전성 및 효능을 평가하기 위해 3 단계의 무작위의 전체 이중맹검 평행 그룹 다중심 연구를 수행할 것이다. 연구는 4주의 스크리닝 기간, 106주의 치료 기간, 및 102주째에 시작하는 18주의 후속 조치 기간 또는 조기 기권 대상체에 대한 연구 약물의 최종 용량을 포함할 것이다. 추가적으로, 대상체는 120주째에 최종 안전성 방문 및 102주째에 용량을 받은 후 6, 12, 18 및 24개월째에 후속 안전성 설문조사에 참여할 것이다. 연구로부터 조기에 기권한 대상체는 간 생검(간 생검은 12개월 이상의 치료를 완료한 경우에만 요청될 것임)을 포함하여, 치료 종료(end-of-treatment; EOT) 평가를 받을 것을 요청받을 것이며, 최종 투약일로부터 시작하여 24개월의 후속 안정성 설문조사를 시작할 것이다.

[0120] 말기가 아닌 PSC 및 기저 IBD가 있는 대략 228명의 대상체를 연구에 등록할 것이다. 대상체를 2:1의 비로 2개 치료 그룹 중 하나로 무작위로 분류할 것이며, 기준선에서 우르소데옥시콜산(UDCA)을 함께 사용하고 자기 공명 탄성 초음파 영상(MRE) 하위연구에 참여함으로써 계층화될 것이다. UDCA에 대한 대상체의 총 백분율은 대략 25%로 한정될 것이며, 이들 대상체는 스크리닝 방문 전 8주 동안 20㎎/㎏ 이하 UDCA의 안정적인 용량에 있을 것이 요구될 것이다. 대상체가 연구에 참가하기 전에 UDCA 용량을 중단하거나 변경할 필요가 있는 경우, 이는 스크리닝 8주 전에 일어나야 한다.

[0121] 치료 그룹은 다음과 같을 것이다:

[0122] A: 제1일(제0주) 및 제2주 베돌리주맙 IV 300㎎; 그 다음 제6주부터 시작하여 4주마다(Q4W) 베돌리주맙 IV 300㎎(제6주, 제10주, 제14주, 제18주, 제22주, 제26주, 제30주, 제34주, 제38주, 제42주, 제46주, 제50주, 제54주, 제58주, 제62주, 제66주, 제70주, 제74주, 제78주, 제82주, 제86주, 제90주, 제94주, 제98주, 및 제102주).

[0123] B: 제1일(제0주) 및 제2주 플라세보 IV; 그 다음 제6주부터 시작하여 플라세보 Q4W(제6주, 제10주, 제14주, 제18주, 제22주, 제26주, 제30주, 제34주, 제38주, 제42주, 제46주, 제50주, 제54주, 제58주, 제62주, 제66주, 제70주, 제74주, 제78주, 제82주, 제86주, 제90주, 제94주, 제98주, 및 제102주).

[0124] MRE 하위연구는 최대 114명의 대상체 중에서 선택된 자격이 있는 장소에서 수행될 것이다. 이 하위연구는 MRE에 의해 간 경직도를 평가함으로써 섬유증에 대한 베돌리주맙의 영향을 평가할 것이다. 사전 선택된 장소로부터의 대상체만 이 연구에 포함될 것이며; 이들 대상체는, 절차에 대하여 사용 금지 사유를 가지지 않는 한, 제54주 및 제106주에 스크리닝 또는 조기 종료(ET) 방문 시 MRE 평가를 받을 것이다. 모든 MRE 결과는 독립적인 중앙 검토자에 의해 평가될 것이다.

[0125] 중간 분석은 대상체(두 그룹에 걸쳐 114명)의 최대 수의 50%가 106주 치료 기간을 완료하거나 연구로부터 기권하였을 때 수행될 것이다.

[0126] 약물 유전체 분석은 약물 반응, 예를 들어 효능 및 안전성에 대한 유전 분산의 기여를 조사하기 위해 수행될 수 있다.

[0127] 제안된 연구는 또한 기저 IBD가 있는 말기가 아닌 PSC 대상체에서 염증, 증상, 생화학적 마커, 및 다른 질환 관련 임상 종점에 대한 베돌리주맙의 영향을 평가할 것이다. 말기가 아닌 PSC가 있는 대상체에서 베돌리주맙의 약물동력학(PK), 약력학(PD), 및 면역원성이 평가될 것이다.

[0128] 환자가 보고한 결과에 대한 베돌리주맙의 영향은, 만성 간 질환 설문(Chronic Liver Disease Questionnaire; CLDQ) 및 EuroQOL(EQ-5D-3L)을 사용하는 건강-관련 삶의 질(health-related quality of life; HRQOL), 및 말기가 아닌 PSC 대상체에서 업무 생산성 및 활동 장애에 관한 설문(work productivity and activity impairment questionnaire; WPAI)을 수량화하는 것을 포함한다.

[0129] 통계 분석을 위해, 전체 분석 세트(Full Analysis Set; FAS)는 적어도 1회 용량의 연구 약물을 받은 모든 무작

위 대상체를 포함할 것이다. 이 세트에서 대상체는 대상체가 무작위로 받은 치료에 따라서 분석될 것이다.

[0130] 안전성 분석 세트는 적어도 1회 용량의 연구 약물을 받은 모든 대상체를 포함할 것이다. 이 세트에서 대상체는 대상체가 실제 받은 치료에 따라서 분석될 것이다.

[0131] PK 및 PD 평가가능 집단은 적어도 1회 용량의 연구 약물을 받고, PK 및 PD 평가가 가능하도록 충분한 혈액 샘플링이 있은 모든 피험체로 한정된다.

[0132] 사건 종점까지의 시간은 인자로서 치료 그룹과 함께 Cox 비례 위험 모델을 사용하여 분석되고 무작위 층에 의해 계층화될 것이다.

[0133] 실시예 2. PSC를 앓고 있는 환자의 확인

[0134] **배경:** 희귀한 담즙 울체성 간 질환으로 종종 염증성 장 질환(IBD)을 수반하는, 원발 경화성 담관염(PSC)은 판독 코드 기반이 아닌 데이터베이스(non-Read code-based database), 예를 들어 영국 임상진료연구 데이터(UK Clinical Practice Research Datalink; CPRD GOLD)에 광범위하게 코딩되어 있다. CPRD 내에서, PSC 및 담관염의 다른 형태에 대한 판독 코드가 이용 가능하다. 이러한 병태가 CPRD에 적절하게 기록되어 있는지는 공지되어 있지 않다.

[0135] **목표:** CPRD에서 PRC 진단을 받은 환자의 정보 평가

[0136] **방법:** 1988 내지 2013년에 PSC에 대한 판독 코드를 가지지만 언제든 이차 경화 담관염 진단을 받지 않은 환자는 자격이 있었다. 본 발명자들은 첫 진단 전후 적어도 1년의 데이터로 그 중에서도 PSC 진단 전 환자 특징을 분석하였다.

[0137] **결과:** 371명의 환자(평균 연령 54 ± 18세, 남성 58.2%)는 PSC로 확인되었고, 이들 중 9.7%, 3.2%, 및 0.5%는 또한 각각 담관염, 경화성 담관염, 및 다른 담관염 진단에 대한 판독 코드를 가졌다. 222명(59.8%) 환자는 적어도 하나의 간 기능 검사가 기록되어 있었다. 시험된 환자의 수 및 비정상적인 결과를 가지는 환자의 백분율은 다음과 같았다: 알칼리 포스파타제(217명, 87.1%), 알라닌 아미노기전이효소(178명, 55.6%), γ-글루타밀 펩타이드전이효소(156명, 87.2%), 아스파테이트 아미노기전이효소(69명, 42.0%), 및 총 빌리루빈(208명, 15.9%). IBD(43.7%, 대부분 궤양성 대장염 37.2%)는 가장 공통된 병력이었으며, 그 다음은 양성 신생물(12.9%), 암(5.9%, 고형 5.1%), 담즙성 간경변(2.2%), 및 간 이식(1.4%)이었다.

[0138] **결론:** 다양한 지표들은 CPRD GOLD에서 PSC 진단을 반영하였다. PSC의 잠재적인 오독(miscoding)을 평가하고 PSC 코딩 알고리즘을 개발하는 연구가 진행 중에 있다.

[0139] 이전의 기재는 당업자가 본 명세서에 기재된 다양한 양태들을 실시할 수 있도록 제공된다. 이전의 기재는 주제 기술의 다양한 예를 제공하며, 주제 기술은 이들 실시예로 한정되지 않는다. 이들 양태에 대한 다양한 변형은 당업자에게 용이하게 명백할 것이며, 본 명세서에 정의된 일반 원리는 다른 양태에 적용될 수 있다. 따라서, 청구범위는 본 명세서에 나타낸 양태로 한정되는 것으로 의도되지 않지만, 단수의 요소에 대한 언급이 구체적으로 그렇게 진술되어 있지 않다면 "하나 및 오직 하나"를 의미하는 것으로 의도되지 않으며 오히려 "하나 이상"을 의미하는 것으로 의도되는 청구항 표현과 일치하는 전체 범주로 부여되어야 한다. 구체적으로 다르게 진술되어 있지 않다면, 용어 "일부"는 하나 이상을 말한다. 표제 및 부제가 있는 경우, 이들은 단지 편의를 위해 사용되는 것이며 본 발명을 한정하지 않는다.

[0140] **서열 목록**

서열번호 1

gaattctcga gatcgatctc accatgggat ggagctgtat catcctcttc ttggtagcaa 60

cagctacagg tgtccactcc caggtgcaat tggtgcagtc tggggctgag gttaagaagc 120

ctggggcttc agtgaaggtg tcctgcaagg gttctggcta cacattcacc agctactgga 180

tgcattgggt gaggcaggcg cctggccaac gtctagagtg gatcggagag attgatcctt 240

ctgagagtaa tactaactac aatcaaaaat tcaagggacg cgtcacattg actgtagaca 300

tttccgctag cacagcctac atggagctct ccagcctgag atctgaggac actgcggtct 360

actattgtgc aagaggggggt tacgacggat gggactatgc tattgactac tggggtcaag 420

gcaccctggt caccgtcagc tcagcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac 480

cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact 540

tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct 600

tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct 660

ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca 720

aggtggacaa gaaagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc 780

cagcacctga actcgcgggg gcaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca 840

cctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag 900

[0141]

accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa 960

agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc 1020

accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag 1080

ccccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca 1140

ccctgccccc atcccgggat gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca 1200

aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca 1260

actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc 1320

tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg 1380

aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaataatcta 1440

gagca 1445

서열번호 2

```
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1               5                  10                  15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
            20                  25                  30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe
        35                  40                  45
```

[0142]

```
Thr Ser Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu
    50                  55                  60

Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asp Pro Ser Glu Ser Asn Thr Asn Tyr Asn
65                  70                  75                  80

Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Ile Ser Ala Ser
                85                  90                  95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
            100                 105                 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Trp Asp Tyr Ala Ile Asp
        115                 120                 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
    130                 135                 140

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
                165                 170                 175

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
            180                 185                 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
```

[0143]

```
        195                 200                 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
    210                 215                 220

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
225                 230                 235                 240

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
                245                 250                 255

Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
            260                 265                 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
        275                 280                 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
    290                 295                 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
305                 310                 315                 320

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
                325                 330                 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
            340                 345                 350
```

[0144]

```
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
        355                 360                 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
    370                 375                 380

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
385                 390                 395                 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
                405                 410                 415

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
            420                 425                 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
        435                 440                 445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
    450                 455                 460

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465                 470
```

서열번호 3

gaattctcga gatcgatctc accatgggat ggagctgtat catcctcttc ttggtagcaa 60

[0145]

cagctacagg tgtccactcc gatgtagtga tgactcaaag tccactctcc ctgcctgtca 120

cccctggaga accagcttct atctcttgca ggtctagtca gagtcttgca aagagttatg 180

ggaacaccta tttgtcttgg tacctgcaga agcctggcca gtctccacag ctcctcatct 240

atgggatttc caacagattt tctggggtgc cagacaggtt cagtggcagt ggttcaggga 300

cagatttcac actcaagatc tcgcgagtag aggctgagga cgtgggagtg tattactgct 360

tacaaggtac acatcagccg tacacgttcg gacaggggac caaggtggag atcaagcgta 420

cggtggctgc accatctgtc ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa 480

ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga 540

aggtggataa cgccctccaa tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca 600

aggacagcac ctacagcctc agcagcaccc tgaccctgag caaagcagac tacgagaaac 660

acaaagtcta cgcctgcgaa gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct 720

tcaacagggg agagtgttag tctagagcag c 751

서열번호 4

```
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1               5                  10                  15

Val His Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
```

[0146]

```
            20                  25                  30

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu
        35                  40                  45

Ala Lys Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
    50                  55                  60

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser
65                  70                  75                  80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
                85                  90                  95

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
            100                 105                 110

Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
        115                 120                 125

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
145                 150                 155                 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
                165                 170                 175
```

[0147]

```
Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
            180                 185                 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
        195                 200                 205

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
    210                 215                 220

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225                 230                 235
```

서열번호 5

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ala Lys Ser
            20                  25                  30

Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

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

[0148]

```
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly
                85                  90                  95

Thr His Gln Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

서열번호 6

[0149]

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                  10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

서열번호 7

```
Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
1               5                  10                  15

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30
```

[0150]

```
Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
        35                  40                  45

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
                85                  90                  95

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
            100                 105
```

서열번호 8

```
Ser Tyr Trp Met His

1               5
```

서열번호 9

```
Glu Ile Asp Pro Ser Glu Ser Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1               5                   10                  15

Gly
```

서열번호 10

```
Gly Gly Tyr Asp Gly Trp Asp Tyr Ala Ile Asp Tyr
```

[0151]

```
1               5                   10
```

서열번호 11

```
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ala Lys Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Ser
1               5                   10                  15
```

서열번호 12

```
Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser
1               5
```

서열번호 13

```
Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Tyr Thr
1               5
```

서열번호 14

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
```

[0152]

```
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

Leu Gln Thr Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

서열번호 15

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
```

[0153]

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

Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Asn Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

[0154]

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.

<120> METHOD OF TREATING PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS

<130> 079259-0760

<140> PCT/US2016/020819

<141> 2016-03-04

<150> 62/129,698

<151> 2015-03-06

<160> 15

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1445

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 1

gaattctcga gatcgatctc accatgggat ggagctgtat catcctcttc ttggtagcaa 60

cagctacagg tgtccactcc caggtgcaat tggtgcagtc tggggctgag gttaagaagc 120

ctggggcttc agtgaaggtg tcctgcaagg gttctggcta caccttcacc agctactgga 180

tgcattgggt gaggcaggcg cctggccaac gtctagagtg gatcggagag attgatcctt 240

ctgagagtaa tactaactac aatcaaaaat tcaagggacg cgtcacattg actgtagaca 300

tttccgctag cacagcctac atggagctct ccagcctgag atctgaggac actgcggtct 360

actattgtgc aagagggggt tacgacggat gggactatgc tattgactac tggggtcaag 420

gcaccctggt caccgtcagc tcagcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac 480

cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact 540

tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct 600

tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct 660

ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca 720

aggtggacaa gaaagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc 780

cagcacctga actcgcgggg gcaccgtcag tcttcctctt cccccccaaaa cccaaggaca 840

ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag 900

accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa 960
agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc 1020
accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag 1080
cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca 1140
ccctgccccc atcccgggat gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca 1200
aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca 1260
actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc 1320

tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg 1380
aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaataatcta 1440
gagca 1445

<210> 2
<211> 470
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 2

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45
Thr Ser Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asp Pro Ser Glu Ser Asn Thr Asn Tyr Asn
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Ile Ser Ala Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Trp Asp Tyr Ala Ile Asp
115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
130 135 140

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
145 150 155 160

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
165 170 175

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
210 215 220

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
225 230 235 240

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
245 250 255

Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
305 310 315 320

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

355 360 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn

370 375 380

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

405 410 415

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

420 425 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

435 440 445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

450 455 460

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470

<210> 3

<211> 751

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3

gaattctcga gatcgatctc accatgggat ggagctgtat catcctcttc ttggtagcaa 60

cagctacagg tgtccactcc gatgtagtga tgactcaaag tccactctcc ctgcctgtca 120

cccctggaga accagcttct atctcttgca ggtctagtca gagtcttgca aagagttatg 180

ggaacaccta tttgtcttgg tacctgcaga agcctggcca gtctccacag ctcctcatct 240

atgggatttc caacagattt tctggggtgc cagacaggtt cagtggcagt ggttcaggga 300

cagatttcac actcaagatc tcgcgagtag aggctgagga cgtgggagtg tattactgct 360

tacaaggtac acatcagccg tacacgttcg gacaggggac caaggtggag atcaagcgta 420

cggtggctgc accatctgtc ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa 480

ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga 540

aggtggataa cgccctccaa tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca 600

aggacagcac ctacagcctc agcagcaccc tgaccctgag caaagcagac tacgagaaac 660

acaaagtcta cgcctgcgaa gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct 720

tcaacagggg agagtgttag tctagagcag c 751

<210> 4

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 4

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
20 25 30

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu
35 40 45

Ala Lys Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
100 105 110

Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
115 120 125

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
130 135 140

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu

145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn

165 170 175

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser

180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala

195 200 205

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly

210 215 220

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230 235

<210> 5

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 5

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ala Lys Ser

20 25 30

Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly

85 90 95

Thr His Gln Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 6

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 6

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 7

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 7

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
35 40 45

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
65 70 75 80

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
85 90 95

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
100 105

<210> 8

<211> 5

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 8

Ser Tyr Trp Met His
1 5

<210> 9

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 9

Glu Ile Asp Pro Ser Glu Ser Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 10

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 10

Gly Gly Tyr Asp Gly Trp Asp Tyr Ala Ile Asp Tyr
1 5 10

<210> 11

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 11

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ala Lys Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15

<210> 12

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 12

Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 13

Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Tyr Thr
1 5

<210> 14

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 14

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 15
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 15
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Asn Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115