(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0041086
(43) 공개일자 2023년03월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) *C07K 16/24* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 39/3955 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7008704(분할)
(22) 출원일자(국제) 2013년09월19일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2022-7006147
원출원일자(국제) 2013년09월19일
심사청구일자 2022년03월25일
(85) 번역문제출일자 2023년03월13일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/069501
(87) 국제공개번호 WO 2014/044768
국제공개일자 2014년03월27일
(30) 우선권주장
12185235.4 2012년09월20일
유럽특허청(EPO)(EP)
61/703,871 2012년09월21일 미국(US)

(71) 출원인
모르포시스 아게
독일 프라네그 디-82152, 제멜바이스스트라쎄 7
(72) 발명자
해르틀레, 슈테판
독일 82152 프라네그 제멜바이스슈트라쎄 7 모르포시스 아게 (내)
레클레르, 슈테파니
독일 82152 프라네그 제멜바이스슈트라쎄 7 모르포시스 아게 (내)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤남

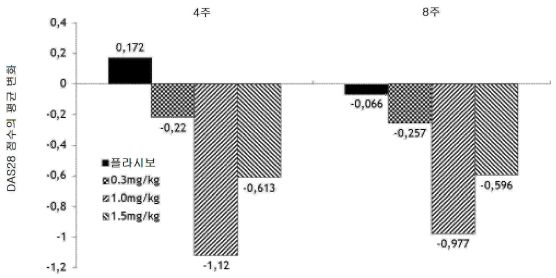
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **류마티스 관절염에 대한 치료**

(57) 요 약

본 발명은 류마티스 관절염의 치료에 사용하기 위한 항-GM-CSF 항체를 제공한다. 항-GM-CSF 항체, 특히 MOR103은 류마티스 관절염으로 고통받는 환자에게 임상적 환경에서 유익한 투여량으로 투여된다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류
A61P 19/02 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
C07K 16/243 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
(72) 발명자
세블, 암가트
독일 82152 프라네그 제멜바이스슈트라쎄 7 모르포시스 아게 (내)
슈타이들, 슈테판
독일 82152 프라네그 제멜바이스슈트라쎄 7 모르포시스 아게 (내)

명 세 서

청구범위

청구항 1

류마티스 관절염으로 고통받는 환자의 치료에 사용하기 위한 항-과립구 매크로파지 콜로니 자극 인자(GM-CSF) 항체로서, 상기 항체가 적어도 4주 동안 매주 투여될 때 적어도 1.0 mg/kg 용량의 상기 항체의 정맥내 투여에 비해 상기 환자의 혈액에서 같거나 더 높은 치료적으로 효과적인 항체 수준을 달성하는 방식으로 상기 환자에게 투여되는, 항-GM-CSF 항체.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 항체가 피하 투여되는 항-GM-CSF 항체.

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 항체가 적어도 2.0 mg/kg의 용량으로 투여되는 항-GM-CSF 항체.

청구항 4

제 3항에 있어서, 상기 항체가 약 2.0 mg/kg, 약 3.0 mg/kg 또는 약 4.0 mg/kg의 용량으로 투여되는 항-GM-CSF 항체.

청구항 5

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 격주, 매월 또는 격월로 투여되는 항-GM-CSF 항체.

청구항 6

제 2항에 있어서, 상기 항체가 약 75 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 300 mg 또는 약 400 mg의 고정 용량으로 투여되는 항-GM-CSF 항체.

청구항 7

제 1항에 있어서, 상기 항체가 정맥내 투여되는 항-GM-CSF 항체.

청구항 8

제 7항에 있어서, 상기 항체가 적어도 1.0 mg/kg의 용량으로 투여되는 항-GM-CSF 항체.

청구항 9

제 8항에 있어서, 상기 항체가 약 1.0 mg/kg 또는 약 1.5 mg/kg의 용량으로 투여되는 항-GM-CSF 항체.

청구항 10

제 7항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 적어도 4주 동안 매주 투여되는 항-GM-CSF 항체.

청구항 11

제 1항 내지 제 10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-GM-CSF 항체가 서열 GFTFSSYWMN (SEQ ID NO.: 2)의 HCDR1 영역, 서열 GIENKYAGGATYYAASVKG (SEQ ID NO.: 3)의 HCDR2 영역, 서열 GFGTDF (SEQ ID NO.: 4)의 HCDR3 영역, 서열 SGDSIGKKYAY (SEQ ID NO.: 5)의 LCDR1 영역, 서열 KKRPS (SEQ ID NO.: 6)의 LCDR2 영역, 및 서열 SAWGDKGM (SEQ ID NO.: 7)의 LCDR3 영역을 포함하는 항체인 항-GM-CSF 항체.

청구항 12

제 1항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-GM-CSF 항체가 질환-변경 항류마티스 약물(DMARD), 예컨

대 메토트렉세이트와 함께 투여되는 항-GM-CSF 항체.

청구항 13

류마티스 관절염으로 고통받는 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이,

(i) 적어도 1.0 mg/kg의 용량, 또는

(ii) 40 mg 내지 400 mg의 고정 용량의 항-GM-CSF 항체를 상기 환자에게 피하 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 14

제 13항에 있어서, 상기 항-GM-CSF 항체가 상기 치료 지속기간 동안 상기 환자에서 적어도 2 μg/ml의 상기 항체의 혈청 농도를 달성하는 방식으로 상기 환자에게 투여되는 방법.

청구항 15

제 13항 또는 제 14항에 있어서, 상기 항체가 적어도 4주 동안 매주 투여될 때 적어도 1.0 mg/kg 용량의 상기 항체의 정맥내 투여에 비해 상기 환자의 혈액에서 같거나 더 높은 치료적으로 효과적인 항체 수준을 달성하는 방식으로 상기 환자에게 투여되는 방법.

청구항 16

제 13항 내지 제 15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 적어도 1.0, 적어도 1.5, 적어도 2.0, 적어도 2.5, 적어도 3.0, 적어도 3.5 또는 적어도 4.0 mg/kg의 용량으로 피하 투여되는 방법.

청구항 17

제 16항에 있어서, 상기 항체가 격주, 매월 또는 격월로 투여되는 방법.

청구항 18

제 13항 내지 제 15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 40 mg의 고정 용량, 75 mg의 고정 용량, 100 mg의 고정 용량, 140 mg의 고정 용량, 150 mg의 고정 용량, 180 mg의 고정 용량, 200 mg의 고정 용량, 280 mg의 고정 용량, 300 mg의 고정 용량 또는 400 mg의 고정 용량으로 투여되는 방법.

청구항 19

제 18항에 있어서, 상기 항체가 매주, 격주, 3주마다, 4주마다 또는 6주마다 투여되는 방법.

청구항 20

제 18항에 있어서, 상기 항체가 매주 투여되는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 류마티스 관절염의 치료에 사용하기 위한 항-GM-CSF 항체, 및 상기 항체를 이용한 류마티스 관절염의 치료 방법을 제공한다. 항-GM-CSF 항체, 특히 MOR103은 류마티스 관절염으로 고통받는 환자에게 임상적 환경에서 유익한 투여량으로 투여된다.

배 경 기 술

[0002] 류마티스 관절염 (RA)은 전세계적으로 성인 인구의 0.5% 내지 1%에 영향을 미치는 만성 전신 염증성 질환이다. RA는 주로 관절에 영향을 미치며, 결국 연골, 골 및 인대의 파괴를 초래하여 관절 변형을 일으킬 수 있는 윤활 조직의 만성 염증을 특징으로 한다. RA는 40 내지 60세에 최대 발병률을 보이며 주로 여성에 영향을 미친다. RA의 원인은 알려져 있지 않다; 그러나, 특정 조직적합성 항원이 좋지 않은 결과와 관련된다. 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAID)은 증상 완화만을 제공한다. 질환의 모든 단계를 통틀어 RA 치료의 초석이 되는 질환-변경 항류마티스 약물 (DMARD)은 신체 기능을 유지하거나 개선시키고 방사선 관절 손상을 지연시킨다. 면역 세포의 활성화 및 증식을 일으키는 종양 괴사 인자-알파 (TNFα), 인터루킨-1, 인터루킨-6 및 과립구 매크로파지 콜로

니 자극 인자 (GM-CSF)와 같은 전염증성 사이토카인은 염증성 관절에서 증가되는 것으로 밝혀졌다.

[0003] 보다 최근에, 종양 괴사 인자 알파 (TNFα), B-세포, 또는 T-세포를 표적화하는 항체와 같은 생물학적 화합물이 RA를 치료하는데 이용되었으나, 여전히 많은 환자는 이러한 요법에 반응하지 않았다. 콜로니-자극 인자 (CSF)는 RA와 같은 염증성 질병에 대한 잠재적인 개입 지점에 대해 제안되었다 (예컨대 문헌[Nat Rev Immunol (2008) 8, 533-44 or Nat Rev Rheumatol (2009) 5, 554-9]에서 검토됨). 그러한 CSF 중 하나가 과립구-매크로파지 콜로니-자극 인자 (GM-CSF)이다.

[0004] MOR103은 완전한 인간 항-GM-CSF 항체이다 (Mol Immunol (2008) 46, 135-44; WO 2006/122797). MOR 103은 또한 다발성 경화증에 대한 임상 Ib기 시험중이다. 본 발명은 MOR103을 포함하는 RA에 대해 임상적으로 효과적인 치료 요법의 개발을 기재한다.

발명의 내용

[0005] **발명의 개요**

[0006] 한 양태에서, 본 발명은 류마티스 관절염으로 고통받는 환자의 치료에 사용하기 위한 항-GM-CSF 항체를 제공하고, 상기 항체는 적어도 4주 동안 매주 투여될 때 적어도 1.0 mg/kg 용량의 상기 항체의 정맥내 투여에 비해 상기 환자의 혈액에서 같거나 더 높은 치료적으로 효과적인 항체 수준을 달성하는 방식으로 상기 환자에게 투여된다.

[0007] 또 다른 양태에서, 본 발명은 또한 류마티스 관절염으로 고통받는 환자를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 적어도 4주 동안 매주 투여될 때 적어도 1.0 mg/kg 용량의 상기 항체의 정맥내 투여에 비해 상기 환자의 혈액에서 같거나 더 높은 치료적으로 효과적인 항체 수준을 달성하는 방식으로 항-GM-CSF 항체를 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0008] 한 구체예에서, 항-GM-CSF 항체는, 임의로 적어도 1.0 mg/kg의 투여량, 또는 약 1.0 mg/kg 또는 약 1.5 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여된다. 한 구체예에서, 항-GM-CSD 항체는 적어도 4주 동안 매주 투여된다.

[0009] 한 구체예에서, 항-GM-CSF 항체는, 임의로 적어도 2.0 mg/kg의 용량, 또는 약 2.0 mg/kg, 약 3.0 mg/kg 또는 약 4.0 mg/kg의 용량으로 피하 투여된다. 한 구체예에서, 항-GM-CSF 항체는 격주로, 매월 또는 격월로 투여된다. 또 다른 구체예에서, 항체는 약 75 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 300 mg 또는 약 400 mg의 고정 용량으로 투여된다. 고정 용량은 매주, 격주, 3주마다, 4주마다 또는 6주마다 투여될 수 있다.

[0010] 한 구체예에서, 상기 환자에게 투여되는 항-GM-CSF 항체의 투여량 및 상기 투여 빈도는 상기 치료 지속기간 동안 상기 환자에서 적어도 2 μg/ml의 상기 항체의 혈청 농도를 제공하고 유지하기에 충분하다.

[0011] 또 다른 양태에서, 본 발명은 항-GM-CSF 항체를 제공하며, 상기 항-GM-CSF 항체는 류마티스 관절염으로 고통받는 환자의 치료에 사용하기 위한 서열 GFTFSSYWMN (SEQ ID NO.: 2)의 HCDR1 영역, 서열 GIENKYAGGATYYAASVKG (SEQ ID NO.: 3)의 HCDR2 영역, 서열 GFGTDF (SEQ ID NO.: 4)의 HCDR3 영역, 서열 SGDSIGKKYAY (SEQ ID NO.: 5)의 LCDR1 영역, 서열 KKRPS (SEQ ID NO.: 6)의 LCDR2 영역, 및 서열 SAWGDKGM (SEQ ID NO.: 7)의 LCDR3 영역을 포함하는 항체이고, 상기 항체는 적어도 4주 동안 매주 투여될 때 적어도 1.0 mg/kg 용량의 상기 항체의 정맥내 투여에 비해 상기 환자의 혈액에서 같거나 더 높은 치료적으로 효과적인 항체 수준을 달성하는 방식으로 상기 환자에게 투여된다.

[0012] 또 다른 양태에서, 본 발명은 항-GM-CSF 항체를 제공하며, 상기 항-GM-CSF 항체는 류마티스 관절염으로 고통받는 환자의 치료에 사용하기 위한 서열 GFTFSSYWMN (SEQ ID NO.: 2)의 HCDR1 영역, 서열 GIENKYAGGATYYAASVKG (SEQ ID NO.: 3)의 HCDR2 영역, 서열 GFGTDF (SEQ ID NO.: 4)의 HCDR3 영역, 서열 SGDSIGKKYAY (SEQ ID NO.: 5)의 LCDR1 영역, 서열 KKRPS (SEQ ID NO.: 6)의 LCDR2 영역, 및 서열 SAWGDKGM (SEQ ID NO.: 7)의 LCDR3 영역을 포함하는 항체이고, 상기 항체는 약 1.0 mg/kg의 용량 또는 약 1.5 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여되고 상기 항체는 적어도 4주 동안 매주 투여된다.

[0013] 또 다른 양태에서, 본 발명은 류마티스 관절염으로 고통받는 환자의 치료에 사용하기 위한 항-GM-CSF 항체를 제공하고, 상기 항체는 적어도 4주 동안 매주 투여될 때 적어도 1.0 mg/kg 또는 적어도 1.5mg/kg 용량의 상기 항체의 정맥내 투여에 비해 상기 환자의 혈액에서 같거나 더 높은 치료적으로 효과적인 항체 수준을 달성하는 방식으로 상기 환자에게 투여되며, 상기 항-GM-CSF 항체는 메토트렉세이트와 같은 DMARD와 함께 투여된다.

[0014] 한 구체예에서, 상기 치료적으로 효과적인 양을 달성하기 위한 상기 항체의 투여는 적어도 0.6, 적어도 0.7, 적

어도 0.8, 적어도 0.9 또는 적어도 1.0 mg/kg 용량의 상기 항체의 정맥내 투여를 포함한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 항체는 약 1.0 mg/kg의 용량 또는 약 1.5 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여된다. 투여는 매월, 격주 (2주마다) 또는 매주 수행될 수 있다.

[0015] 또 다른 양태에서, 본 발명은 류마티스 관절염으로 고통받는 환자의 치료에 사용하기 위한 항-GM-CSF 항체를 제공하고, 상기 항체는 적어도 4주 동안 매주 투여될 때 적어도 1.0 mg/kg 또는 적어도 1.5mg/kg 용량의 상기 항체의 정맥내 투여에 비해 상기 환자의 혈액에서 같거나 더 높은 치료적으로 효과적인 항체 수준을 달성하는 방식으로 상기 환자에게 피하 투여되며, 상기 항-GM-CSF 항체는 메토트렉세이트와 같은 DMARD와 함께 투여된다.

[0016] 한 구체예에서, 상기 치료적으로 효과적인 양을 달성하기 위한 상기 항체의 투여는 적어도 1.0, 적어도 1.5, 적어도 2.0, 적어도 2.5, 적어도 3.0, 적어도 3.5 또는 적어도 4.0 mg/kg 용량의 상기 항체의 피하 투여를 포함한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 항체는 약 2.0 mg/kg의 용량, 약 3.0 mg/kg의 용량 또는 약 4.0 mg/kg의 용량으로 피하 투여된다. 투여는 매월, 격주 (2주마다) 또는 매주 수행될 수 있다.

[0017] 한 구체예에서, 상기 치료적으로 효과적인 양을 달성하기 위한 상기 항체의 투여는 약 40 mg의 고정 용량, 75 mg의 고정 용량, 100 mg의 고정 용량, 140 mg의 고정 용량, 150 mg의 고정 용량, 180 mg의 고정 용량, 200 mg의 고정 용량, 280 mg의 고정 용량, 300 mg의 고정 용량 또는 400 mg의 고정 용량의 상기 항체의 피하 투여를 포함한다. 고정 용량은 매주, 격주, 3주마다, 4주마다 또는 6주마다 투여될 수 있다.

[0018] 또 다른 양태에서, 본 발명은 류마티스 관절염으로 고통받는 환자를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은,

[0019] (i) 적어도 1.0 mg/kg의 용량, 또는

[0020] (ii) 40 mg 내지 400 mg의 고정 용량의 항-GM-CSF 항체를 상기 환자에게 피하 투여하는 것을 포함한다.

[0021] 항-GM-CSF 항체는 상기 치료 지속기간 동안 상기 환자에서 적어도 2 μg/ml의 상기 항체의 혈청 농도를 달성하는 방식으로 상기 환자에게 투여될 수 있다. 항체는 적어도 4주 동안 매주 투여될 때 적어도 1.0 mg/kg 용량의 상기 항체의 정맥내 투여에 비해 상기 환자의 혈액에서 같거나 더 높은 치료적으로 효과적인 항체 수준을 달성하는 방식으로 상기 환자에게 투여될 수 있다.

[0022] 또 다른 양태에서, 본 발명은 적어도 4주 동안 매주 투여될 때 적어도 1.0 mg/kg 용량의 상기 항체의 정맥내 투여에 비해 상기 환자의 혈액에서 같거나 더 높은 치료적으로 효과적인 항체 수준을 달성하는 방식으로 상기 항체를 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 류마티스 관절염 환자에서 구조적 관절 손상의 진행을 억제하기 위한 항-GM-CSF 항체를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0023] **도 1**은 MOR04357의 아미노산 서열 및 DNA 서열을 도시한다.

도 2는 4주 후 (좌측 패널) 및 8주 후 (우측 패널)의 치료를 비교한 DAS28 점수의 평균 변화를 도시한다. DAS28 점수 변화는 기준선 수준, 즉 치료 전 질병 상태와 비교된다.

도 3은 4주 후 모든 치료 아암의 평균 ACR20 점수를 도시한다. ACR20 점수의 증가는 질병의 중증도의 개선에 상응한다.

도 4는 8주 후 모든 치료 아암의 평균 ACR20 점수를 도시한다. ACR20 점수의 증가는 질병의 중증도의 개선에 상응한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] **설명**

[0025] 용어 "GM-CSF" 및 "GMCSF"는 하기 동의어: 콜로니-자극 인자 2, CSF2, GMCSF, GM-CSF, 과립구-매크로파지 콜로니-자극 인자, MGC131935, MGC138897, 몰그라모스틴(Molgramostin), 사르그라모스팀(Sargramostim)을 갖는, GM-CSF 또는 과립구-매크로파지 콜로니-자극 인자로서 공지된 단백질을 지칭한다. 인간 GM-CSF는 다음의 아미노산 서열 (UniProt P04141)을 갖는다:

[0026] MWLQSLLLLGTVACSISAPARSPSPSTQPWEHVNAIQEARRLLNLSRDTAAEMNET
VEVISEMFDLQEPTCLQTRLELYKQGLRGSLTKLKGPLTMMASHYKQHCPPTPETS
CATQIITFESFKENLKDFLLVIPFDCWEPVQE (SEQ ID NO.: 1)

[0027] "MOR103"은 항-GM-CSF 항체이며, 이의 아미노산 서열 및 DNA 서열은 도 1에 제공된다. "MOR103" 및 "MOR04357" 및 "MOR4357"은 도 1에 도시된 항체를 나타내기 위한 동의어로서 이용된다. MOR04357은 서열 GFTFSSYWMN (SEQ ID NO.: 2)의 HCDR1 영역, 서열 GIENKYAGGATYYAASVKG (SEQ ID NO.: 3)의 HCDR2 영역, 서열 GFGTDF (SEQ ID NO.: 4)의 HCDR3 영역, 서열 SGDSIGKKYAY (SEQ ID NO.: 5)의 LCDR1 영역, 서열 KKRPS (SEQ ID NO.: 6)의 LCDR2 영역, 및 서열 SAWGDKGM (SEQ ID NO.: 7)의 LCDR3 영역을 포함한다. MOR04357은 서열

[0028] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVSGIENKYAGGA
TYYAASVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGFGTDFWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO.: 8)

[0029] 의 가변 중쇄 및 서열

[0030] DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIGKKYAYWYQQKPGQAPVLVIYKKRPSGIPERFSGS
NSGNTATLTISGTQAEDEADYYCSAWGDKGMVFGGGTKLTVLGQ (SEQ ID NO.: 9) 의 가변 경쇄를 포함한다.

[0031] 특정 구체예에서, 본 발명에서 사용되는 항체는 GM-CSF에 특이적인 항체이다. 다른 구체예에서, 본 발명에서 사용되는 항체는 SEQ ID NO.: 1을 포함하는 아미노산 서열을 엔코딩하는 폴리펩티드에 특이적인 항체이다.

[0032] 본원에서 사용되는 "~에 특이적으로" 또는 "~에 특이적으로 결합하는"은 GM-CSF에 선택적으로 또는 우선적으로 결합하는 항체를 지칭한다. 바람직하게는, 항원에 대한 결합 친화성은 10^{-9} mol/l 또는 그 미만 (예컨대, 10^{-10} mol/l)의 Kd 값, 바람직하게는 10^{-10} mol/l 또는 그 미만 (예컨대 10^{-12} mol/l)의 Kd 값을 지닌다. 결합 친화성은 표면 플라즈몬 공명 기법 (BIACORE®)과 같은 표준 결합 검정으로 결정된다.

[0033] 특정 구체예에서, 본 발명에서 사용되는 항체는 MOR103이다. 다른 구체예에서, 본 발명에서 사용되는 항체는 서열 GFTFSSYWMN (SEQ ID NO.: 2)의 HCDR1 영역, 서열 GIENKYAGGATYYAASVKG (SEQ ID NO.: 3)의 HCDR2 영역, 서열 GFGTDF (SEQ ID NO.: 4)의 HCDR3 영역, 서열 SGDSIGKKYAY (SEQ ID NO.: 5)의 LCDR1 영역, 서열 KKRPS (SEQ ID NO.: 6)의 LCDR2 영역, 및 서열 SAWGDKGM (SEQ ID NO.: 7)의 LCDR3 영역을 포함하는 항체이다. 다른 구체예에서, 본 발명에서 사용되는 항체는 서열

[0034] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVSGIENKYAGGA
TYYAASVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGFGTDFWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO.: 8) 의 가변 중쇄 및 서열

[0035] DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIGKKYAYWYQQKPGQAPVLVIYKKRPSGIPERFSGS
NSGNTATLTISGTQAEDEADYYCSAWGDKGMVFGGGTKLTVLGQ (SEQ ID NO.: 9) 의 가변 경쇄를 포함하는 항체이다. 다른 구체예에서, 본 발명에서 사용되는 항체는 서열 GFTFSSYWMN (SEQ ID NO.: 2)의 HCDR1 영역, 서열 GIENKYAGGATYYAASVKG (SEQ ID NO.: 3)의 HCDR2 영역, 서열 GFGTDF (SEQ ID NO.: 4)의 HCDR3 영역, 서열 SGDSIGKKYAY (SEQ ID NO.: 5)의 LCDR1 영역, 서열 KKRPS (SEQ ID NO.: 6)의 LCDR2 영역, 및 서열 SAWGDKGM (SEQ ID NO.: 7)의 LCDR3 영역을 포함하는 항체와 교차-경쟁하는 항체이다. 다른 구체예에서, 본 발명에서 사용되는 항체는 서열 GFTFSSYWMN (SEQ ID NO.: 2)의 HCDR1 영역, 서열 GIENKYAGGATYYAASVKG (SEQ ID NO.: 3)의 HCDR2 영역, 서열 GFGTDF (SEQ ID NO.: 4)의 HCDR3 영역, 서열 SGDSIGKKYAY (SEQ ID NO.: 5)의 LCDR1 영역, 서열 KKRPS (SEQ ID NO.: 6)의 LCDR2 영역, 및 서열 SAWGDKGM (SEQ ID NO.: 7)의 LCDR3 영역을 포함하는 GM-CSF에 특이적인 항체와 같이 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

[0036] 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 이용되며 구체적으로 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 적어도 2개의 무손상 항체로부터 형성된 다중특이적 항체 (예컨대, 이중특이적 항체), 및 항체 단편을 포함하고, 단, 이들은 요망되는 생물학적 활성을 나타낸다.

[0037] 본원에서 "항체 단편"은 항원에 결합하는 능력을 보유한 무손상 항체의 부분을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')2, 및 Fv 단편; 디아바디(diabodies); 선형 항체; 단일쇄 항체 분자; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다.

[0038] 본원에서 사용되는 용어 "모노클로날 항체"는 실질적으로 동종인 항체, 즉 집단을 구성하는 개별적인 항체가 동일하고/거나 동일한 에피토프에 결합하는 항체의 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하고, 단, 모노클로날 항체의 생산 동안 발생할 수 있는 가능한 변이체는 제외되는데, 이러한 변이체는 일반적으로 소량으로 존재한다. 상이한 결정인자 (에피토프)에 대해 유도된 상이한 항체를 전형적으로 포함하는 폴리클로날 항체 제조물과 대조적으로, 각각의 모노클로날 항체는 항원 상의 단일한 결정인자에 대해 유도된다. 모노클로날 항체는 이들의 특이성에 추가하여, 이들이 다른 면역글로불린에 의해 오염되지 않는다는 점에 있어서 유리하다.

[0039] 본원에서 모노클로날 항체는 구체적으로 중쇄 및/또는 경쇄의 부분이 특정 종으로부터 유래되거나 특정 항체 부류 또는 아부류에 속하는 항체에서의 상응하는 서열과 동일하거나 동종이면서, 사슬(들)의 나머지가 또 다른 종으로부터 유래되거나 또 다른 항체 부류 또는 아부류에 속하는 항체에서의 상응하는 서열과 동일하거나 동종인 "키메라" 항체 (면역글로불린), 뿐만 아니라 그러한 항체의 단편을 포함하며, 단, 이들은 요망하는 생물학적 활성을 나타낸다.

[0040] 비-인간 (예컨대, 뮤린) 항체의 "인간화" 형태는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 항체이다. 대부분의 경우, 인간화 항체는 수용체의 과가변 영역으로부터의 잔기가 요망되는 특이성, 친화성, 및 능력을 갖는 마우스, 래트, 토끼 또는 비인간 영장류와 같은 비-인간 종 (공여체 항체)의 과가변 영역으로부터의 잔기로 대체된 인간 면역글로불린 (수용체 항체)이다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 프레임워크 영역 (FR) 잔기는 상응하는 비-인간 잔기로 대체된다. 더욱이, 인간화 항체는 수용체 항체 또는 공여체 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이러한 변형은 항체 성능을 추가로 개선하도록 이루어진다. 일반적으로, 인간화 항체는 적어도 하나, 및 전형적으로 2개의 가변 도메인의 전부를 실질적으로 포함할 것이고, 여기서 과가변 영역의 전부 또는 실질적인 전부는 비-인간 면역글로불린의 것들에 상응하며 FR의 전부 또는 실질적인 전부는 상기 지시된 FR 치환(들)을 제외하고, 인간 면역글로불린 서열의 FR이다. 인간화 항체는 또한 면역글로불린 불변 영역의 적어도 일부, 전형적으로 인간 면역글로불린의 불변 영역을 임의로 포함할 것이다.

[0041] 본원에서 "인간 항체"는 인간 B-세포로부터 수득가능한 항체의 아미노산 서열 구조에 상응하는 아미노산 서열 구조를 포함하는 것이고, 인간 항체의 항원-결합 단편을 포함한다. 그러한 항체는 면역화시에, 내인성 면역글로불린의 부재하에 인간 항체를 생성할 수 있는 유전자이식 동물 (예컨대, 마우스)의 생성; 인간 항체들 또는 인간 항체를 발현하는 파지 디스플레이 라이브러리로부터의 선별; 시험관내 활성화 B를 통한 생성; 및 인간 항체 생성 하이브리도마로부터의 분리를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는 다양한 기법에 의해 확인되거나 제조될 수 있다.

[0042] 특정 구체예에서, 본 발명에서 사용되는 항체는 모노클로날 항체이다.

[0043] 다른 구체예에서, 본 발명에서 사용되는 항체는 키메라, 인간화 또는 인간 항체이다. 바람직한 구체예에서, 본 발명에서 사용되는 항체는 인간 항체이다.

[0044] 특정 구체예에서, 본 발명에서 사용되는 항체는 RA를 치료하는 추가 약물과 함께 투여된다.

[0045] 추가 약물은 하나 이상의 약제일 수 있고, 예를 들어, 면역억제제, 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAID), 질환-변경 항-류마티스 약물 (DMARD), 예컨대 메토트렉세이트 (MTX), 항-B-세포 표면 마커 항체, 예컨대 항-CD20 항체 (예컨대, 리툭시맙), TNF-알파-억제제, 코르티코스테로이드, 및 공동-자극 변형제, 또는 이들의 임의의 조합물을 포함한다. 임의로, 제 2 또는 추가 약물은 비생물학적 DMARD, NSAID, 및 코르티코스테로이드로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0046] 이러한 추가 약물은 일반적으로 동일한 투여량으로 상기 및 하기에 이용된 바와 같은 투여 경로로 사용된다. 그러한 추가 약물을 모두 사용할 경우, 바람직하게는, 이들은 특히 제 1 약제의 초기 투여 이후 후속 투여에서, 제 1 약제가 존재하지 않는 경우보다 더 적은 양으로 사용되어, 그로 인해 발생하는 부작용을 제거하거나 감소시킨다. 추가 약물의 조합 투여는 분리된 제형 또는 단일한 약학적 제형을 이용한 공동-투여 (동시 투여), 및 어떠한 순서의 연속 투여를 포함하고, 바람직하게는 둘 모두의 (또는 모든) 활성제 (약제)가 동시에 이들의 생물학적 활성을 발휘하는 시기가 존재한다.

[0047] 용어 "DMARD"는 "질환-변경 항-류마티스 약물(Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs)"을 지칭하고 특히 하이드록시클로로퀸, 설파살라진, 메토트렉세이트, 레플루노미드, 아자티오프린, D-페니실라민, 골드 염(경구), 골드 염(근내), 미노사이클린, 사이클로스포린, 예컨대 사이클로스포린 A 및 국소 사이클로스포린, 및 TNF-억제제, 및 이들의 염, 변이체, 및 유도체를 포함한다. 본원에서 예시적인 DMARD는 비생물학적, 즉 고전적 DMARD, 예컨대 아자티오프린, 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸, 레플루노미드, 메토트렉세이트 및 설파살라진이다.

[0048] 메토트렉세이트는 본 발명의 특히 바람직한 DMARD이다. 따라서, 특정 구체예에서, 본 발명에서 사용되는 항체는 DMARD와 함께 투여된다. 다른 구체예에서, 본 발명에서 사용되는 항체는 메토트렉세이트와 함께 투여된다.

[0049] 본원에서 사용되는 "TNF-억제제"는 TNF-알파의 생물학적 기능을 일반적으로 TNF-알파 및/또는 이의 수용체와의 결합을 통해 어느 정도로 억제하여 이의 활성을 중화시키는 작용제를 지칭한다. TNF 억제제의 예는 에타너셉트 (ENBREL®), 인플릭시맙 (REMICADE®), 아달리무맙 (HUMIRA®), 세르톨리주맙 페골 (CIMZIA®), 및 골리무맙 (SIMPONI®)을 포함한다.

[0050] 환자 또는 피검체의 "치료"는 치료적 처리 및 예방적 또는 방지적 척도 둘 모두를 지칭한다. 용어 "유효량" 또는 "치료적으로 효과적인"은 류마티스 관절염을 치료하는데 효과적인 항체의 양을 지칭한다. 그러한 유효량은 RA의 징후 또는 증상을 감소시키거나 (예컨대, 달성 ACR20), 질병 활성을 감소시키거나 (예컨대, 질병 활성 점수, DAS20), 구조적 관절 손상의 진행을 늦추거나 물리적 기능을 개선시키는 것 중 어떠한 하나 이상을 발생시킬 수 있다. 한 구체예에서, 그러한 임상적 반응은 정맥내 투여되는 항-GM-CSF 항체로 달성되는 반응과 유사하다.

[0051] 본 발명의 항체는 상이한 적합한 형태로 투여될 수 있다. 잠재적인 투여 형태는 전신 투여 (피하, 정맥내, 근내), 경구 투여, 흡입, 경피 투여, 국소 적용 (예컨대 국소 크림 또는 연고 등) 또는 당 분야에 공지된 다른 방법에 의한 것을 포함한다. 본 발명에 명시된 용량 (mg/kg)은 환자의 체중 킬로그램 당 항체의 밀리그램을 지칭한다. 시험관내 세포 기반 검정은 항-GM-CSF 항체 (MOR103)가 여러 GM-CSF 매개 반응을 억제할 수 있음을 나타내었다. 평가된 반응은 TF-1 세포 증식, STAT5 포스포릴화, 다형핵 호중구 (PMN) 이동, CD11b의 PMN 상향-조절, MHC II의 단핵구 상향-조절, 및 호산구 생존율을 포함한다. 완전한 억제 효과는 일반적으로 약 0.2 μg/ml의 항-GM-CSF 항체 농도에서 도달되었다. 1 ng/ml 이하의 GM-CSF 농도가 이러한 연구에 이용되었다. 참조로, RA 환자의 윤활액에서 GM-CSF 수준은 <500 pg/ml으로 보고되었다. 이러한 시험관내 연구에 이용된 유사한 GM-CSF 농도가 RA 환자의 감염된 조직에 존재한다고 고려하는 것이 합리적이다.

[0052] RA를 효과적으로 치료하기 위해 항-GM-CSF 항체는 윤활막을 투과하는 것이 중요할 수 있다. 모노클로날 항체는 피하 또는 정맥내 투여될 때 윤활막으로 분배될 수 있음을 제안하는 증거가 있다. 30%의 예측된 투과율, 연속적인 GM-CSF 생산에 기반하고, 환자의 이질성을 고려하여, RA 환자에서의 최소 또는 차선 임상 효과는 약 2 μg/ml 항체의 혈청 농도에 있을 것으로 예상된다 (이에 따라, 시험관내 연구로부터 유래된 억제 농도보다 약 10배 더 높음).

[0053] 특수한 항-GM-CSF 항체 (MOR103)는 0.3, 1, 및 1.5 mg/kg의 매주 4회 정맥내 용량을 수용한 활성 류마티스 관절염을 갖는 환자에게 투여되었다. 항-GM-CSF 항체는 1 및 1.5 mg/kg을 1주일에 1회 투여한 후에 플라시보에 비해 DAS28, EULAR, ACR20, ACR50, ACR70 및 압통 관절 계수에 대해 현저한 임상 효능을 나타내었다.

[0054] 특정 구체예에서, 본 발명의 항체는 정맥내 투여된다. 다른 구체예에서, 본 발명의 항체는 피하 투여된다.

[0055] 다른 치료 항체로부터, 정맥내 투여될 때 혈액에서 항체의 특정 수준을 발생시키는 농도는 동일한 항체 농도가 피하 투여될 때에는 달성된 혈액 농도의 약 50-76%에 상당한다고 알려져 있다 (Meibohm, B.: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biotech Drugs, Wiley-VCH, 2006). MOR103의 경우 이러한 비율은 52%인 것으로 확인되었고, 즉, 피하 투여되는 주어진 농도는 동일한 주어진 농도가 정맥내 투여될 때의 혈액 농도의 약 52%에 상당하는 혈액 농도를 발생시킨다. 따라서, 피하 제형의 농도는 정맥내 제형에 비해 동일한 약물 혈액 수준을 달성하기 위해 약 2배 더 높아야 한다.

[0056] 특정 구체예에서 환자에서 달성되는 혈액 수준은 적어도 4주 동안 매주 투여될 때 적어도 1.0 mg/kg의 용량의 본 발명의 항체의 정맥내 투여로 달성되는 혈액 농도에 비해 같거나 더 높다.

[0057] 대안적인 구체예에서, 달성되는 상기 혈액 농도는 적어도 4주 동안 매주 투여될 때 적어도 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8 또는 0.9 mg/kg의 용량의 본 발명의 항체의 정맥내 투여로 달성되는 혈액 농도에 비해 같거나 더 높다. 대안적인 구체예에서, 환자에서 달성되는 혈액 농도는 적어도 2주 또는 적어도 3주 동안 매주 투여될 때 적어도 1.0 mg/kg의 용량의 본 발명의 항체의 정맥내 투여로 달성되는 혈액 농도에 비해 같거나 더 높다. 대안적인 구체예에서, 환자에서 달성되는 혈액 농도는 적어도 2주 또는 적어도 4주 동안 격주로 투여될 때 적어도 1.0 mg/kg의 용량의 본 발명의 항체의 정맥내 투여로 달성되는 혈액 농도에 비해 같거나 더 높다.

[0058] 특정 구체예에서, 본 발명의 항체는 정맥내 투여된다. 다른 구체예에서, 본 발명의 항체는 적어도 0.6, 적어도 0.7, 적어도 0.8, 적어도 0.9 또는 적어도 1.0 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여된다. 다른 구체예에서, 본 발명

의 항체는 약 1.0 mg/kg의 용량 또는 약 1.5 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여된다.

[0059] 특정 구체예에서, 본 발명의 항체는 피하 투여된다. RA에서 효능있는 용량인 1 mg/kg iv 후에 수득된 것과 유사한 혈장 농도를 생성하기 위해 MOR103의 피하 전달을 이용한 다양한 용량 섭생을 시뮬레이션하였다. 대부분의 시뮬레이션은 항-GM-CSF 항체의 상황에서 효능을 생성하는데 필요한 최소 혈액 농도인 것으로 여겨지는 값인 2 ug/mL 초과의 최저 농도 값을 생성한다. 이러한 연구는 1, 2, 3 및 4 mg/kg의 피하 용량이 복용 빈도에 따라 1 mg/kg, IV와 유사한 혈장 농도를 생성할 수 있음을 나타낸다.

[0060] 다른 구체예에서, 본 발명의 항체는 적어도 1.0, 적어도 1.5, 적어도 2.0, 적어도 2.5, 적어도 3.0, 적어도 3.5 또는 적어도 4.0 mg/kg의 용량으로 피하 투여된다. 다른 구체예에서, 본 발명의 항체는 약 2.0 mg/kg의 용량, 약 3.0 mg/kg의 용량 또는 약 4.0 mg/kg의 용량으로 피하 투여된다. 특정 구체예에서, 본 발명의 항체는 격주, 매월 또는 격월로 피하 투여된다.

[0061] 다른 구체예에서, 본 발명의 항체는 고정 용량으로 피하 투여된다. 이러한 "고정 용량" 치료에서 항체는, 즉, 환자의 체중을 고려하지 않고, 특정한 고정 농도로 투여된다. 특정 구체예에서, 본 발명의 항체는 40 mg 내지 400 mg의 고정 용량, 임의로 75 mg의 고정 용량, 100 mg의 고정 용량, 140 mg의 고정 용량, 150 mg의 고정 용량, 180 mg의 고정 용량, 200 mg의 고정 용량, 280 mg의 고정 용량, 300 mg의 고정 용량 또는 400 mg의 고정 용량으로 투여된다. 고정 용량은 매주, 격주, 3주마다, 4주마다 또는 6주마다 투여될 수 있다. 전형적으로, 항체는 고정 용량으로 매주 투여될 것이다.

[0062] 한 구체예에서, 항체는 40, 56, 70, 75, 100, 140, 150, 180, 200, 210, 또는 280 mg의 고정 피하 용량으로 매주 투여될 것이다.

[0063] 한 구체예에서, 항체는 70, 75, 100, 140, 150, 180, 200, 210, 280 또는 300 mg의 고정 피하 용량으로 격주로 투여될 것이다.

[0064] 한 구체예에서, 항체는 100, 140, 150, 180, 200, 210, 280, 300, 320, 350. 360 또는 400 mg의 고정 피하 용량으로 매월 투여될 것이다.

[0065] 한 구체예에서, 항체는 항체의 최저 농도를 적어도 2 ug/mL로 유지하기에 충분한 용량으로 투여된다. 항체의 최저 농도는 치료의 경과 동안 2.0 ug/mL, 2.5 ug/mL, 3.0 ug/mL, 3.5 ug/mL, 4.0 ug/mL, 4.5 ug/mL 또는 5.0 ug/mL로 유지될 수 있다.

[0066] 대안적인 구체예에서, 항체는 28 또는 35 mg의 고정 피하 용량으로 매주 투여될 것이다.

[0067] 특정 구체예에서, 본 발명은 류마티스 관절염으로 고통받는 환자의 치료에 사용하기 위한 항-GM-CSF 항체를 제공하고, 상기 항체는 적어도 4주 동안 매주 투여될 때 적어도 1.0 mg/kg 용량의 상기 항체의 정맥내 투여에 비해 상기 환자의 혈액에서 같거나 더 높은 치료적으로 효과적인 항체 수준을 달성하는 방식으로 상기 환자에게 투여된다.

[0068] 특정 구체예에서, 본 발명은 류마티스 관절염으로 고통받는 환자를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 적어도 4주 동안 매주 투여될 때 적어도 1.0 mg/kg 용량의 상기 항체의 정맥내 투여에 비해 상기 환자의 혈액에서 같거나 더 높은 치료적으로 효과적인 항체 수준을 달성하는 방식으로 항-GM-CSF 항체를 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0069] 특정 구체예에서, 본 발명은 적어도 4주 동안 매주 투여될 때 적어도 1.0 mg/kg 용량의 상기 항체의 정맥내 투여에 비해 상기 환자의 혈액에서 같거나 더 높은 치료적으로 효과적인 항체 수준을 달성하는 방식으로 상기 항체를 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 류마티스 관절염 환자에서 구조적 관절 손상의 진행을 억제하기 위한 항-GM-CSF 항체를 제공한다.

[0070] 용어 "약물" 및 "약제"는 류마티스 관절염 또는 RA와 관련된 관절 손상 또는 징후 또는 부작용을 치료하기 위한 활성 약물을 지칭한다. 용어 "약학적 제형"은 제형이 투여되는 피검체에 허용될 수 없을 정도로 독성인 추가 구성요소를 함유하지 않고, 활성 성분 또는 성분들, 즉 본 발명의 항체의 생물학적 활성이 유효하도록 허용하는 그러한 형태의 제조물을 지칭한다. 상기 제형은 살균성이다.

[0071] 본원에서 항체는 바람직하게는 항체의 중쇄 및 경쇄를 엔코딩하는 핵산 서열로 형질전환된 숙주 세포 (예컨대, 숙주 세포가 그 안에 핵산을 갖는 하나 이상의 벡터로 형질전환되었다)에서 재조합에 의해 생성된다. 바람직한 숙주 세포는 포유동물 세포, 가장 바람직하게는 PER.C6 세포이다.

[0072] 본 발명의 항체의 치료 제형은 저장을 위해 요망되는 순도를 갖는 항체를 동결건조된 제형 또는 수용액 형태의 임의의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제와 혼합시킴에 의해 제조된다. 허용되는 담체, 부형제, 또는 안정화제는 이용되는 투여량 및 농도에서 수용체에 무독성이고, 포스페이트, 시트레이트, 히스티딘 및 기타 유기산과 같은 완충제; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제 (예컨대 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레솔); 저분자량 (약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 또는 리신; 단당류, 이당류, 및 기타 탄수화물, 예를 들어 글루코스, 만노스, 또는 덱스트린; 킬레이트화제, 예컨대 EDTA; 당, 예컨대 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 소듐과 같은 염-형성 반대이온; 금속 착물 (예컨대, Zn-단백질 착물); 및/또는 비이온성 계면활성제, 예컨대 TWEEN™ (예컨대, Tween-80), PLURONICS™ 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함한다.

[0073] 특정 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 항체 및 본 발명에서 제공된 임의의 방법에 사용하기 위한 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 특정 구체예에서, 본 발명의 항체용 제형은 30 mM 히스티딘, pH 6.0, 200 mM 소르비톨 및 0.02% Tween-80으로 구성된다. 다른 구체예에서, 본 발명의 항체용 제형은 PBS, pH 6.2 (0.2 g/l KCl, 0.96 g/l KH_2PO_4, 0.66 g/l Na_2HPO_4 x $7H_20$, 8 g/l NaCl)로 구성된다.

[0074] **실시예**

[0075] 실시예 1: 임상 Ib기/IIa기 시험의 설계 및 개념

[0076] 활성 류마티스 관절염을 갖는 환자에 정맥내 투여되는 다회 용량의 MOR103의 안전성, 예비 임상 활성 및 면역원성을 평가하기 위해 다-기관, 무작위, 이중-맹검, 플라시보-대조 연구를 수행하였다.

[0077] 일차 결과 척도는 부작용율 및 안전성 프로파일이었다. 이차 결과 척도는 DAS28 점수, ACR 점수 및 EULAR28 반응 기준을 포함하였다.

[0078] 임상 시험은 3개의 치료 아암으로 구성되었다. 각 치료 아암에서 환자는 플라시보 또는 MOR103을 수용하였다. MOR103 용량은 치료 아암 1의 경우 0.3 mg/체중 kg, 치료 아암 2의 경우 1.0 mg/체중 kg 및 치료 아암 3의 경우 1.5 mg/체중 kg이었다. MOR103 및 플라시보는 총 4회 용량으로 매주 정맥내 투여되었다.

[0079] 치료 아암의 개요:

아암	할당된 개입
실험: 그룹 1 MOR103, 실험 생물학: MOR103 0.3 mg/kg 또는 플라시보	약물: MOR103 MOR103 0.3 mg/kg 또는 플라시보 iv x 4회 용량
실험: 그룹 2 MOR103, 실험 생물학: MOR103 1.0 mg/kg 또는 플라시보	약물: MOR103 MOR103 1.0 mg/kg 또는 플라시보 iv x 4회 용량
실험: 그룹 3 MOR103, 실험 생물학: MOR103 1.5 mg/kg 또는 플라시보	약물: MOR103 MOR103 1.5 mg/kg 또는 플라시보 iv x 4회 용량

[0080]

[0081] 연구 참여 자격은 어떠한 성별 (남성 및 여성)의 18세 이상의 환자들이었다. 건강한 지원자는 받지 않았다.

[0082] 포함 기준은 다음과 같았다:

[0083] · 개정된 1987년 ACR 기준에 의한 류마티스 관절염 (RA)

[0084] · 활성 RA: PIP 관절을 제외하고, 손에 적어도 1개의 종창성 관절과 함께 ≥3개 종창성 및 3개 압통 관절

[0085] · CRP > 5.0 mg/L (RF 및 항-CCP 혈청음성); CRP >2 mg/l (RF 및/또는 항- CCP 혈청양성)

[0086] · DAS28 ≤ 5.1

[0087] · 동시 RA 요법의 안정한 섭생 (NSAID, 스테로이드, 비-생물학적 DMARD)

[0088] · 음성 PPD 투베르쿨린 피부 검사

[0089] 제외 기준은 다음과 같았다:

[0090] · 리툭시맙 (예컨대 Campath) 이외의 B 또는 T 세포 고갈제를 이용한 이전의 요법. 리툭시맙, TNF-억제제, 다른 생물학제 (예컨대, 항-IL-1 요법) 및 전신 면역억제제를 이용한 이전의 요법은 워시아웃 기간과 함께 허용된다.

[0091] · 진행중이거나, 현저하거나 재발성 감염의 임의의 병력

[0092] · RA 이외의 임의의 활성 염증성 질환

[0093] · 스크리닝하기 전 6개월 내에 전신 시험용 약물로의 치료

[0094] · 안정한 용량의 메토트렉세이트 또는 레플루노미드를 수용하지 않는 한, 임신가능성이 있는 여성

[0095] · 현저한 심장 또는 폐 질환 (메토트렉세이트- 관련 폐 독성 포함)

[0096] · 간 또는 신부전

[0097] 실시예 2: 환자 모집 및 환자 집단

[0098] 환자 모집, 스크리닝 및 치료를 위한 임상 장소는 불가리아, 독일, 네덜란드, 폴란드 및 우크라이나에 위치하였다.

[0099] 96명의 환자가 임상에 참여하였다. 27명의 환자는 플라시보를 수용하였고, 24명의 환자는 0.3 mg/kg 용량의 MOR103을 수용하였으며, 22명의 환자는 1.0 mg/kg 용량의 MOR103을 수용하였고, 23명의 환자는 1.5 mg/kg 용량의 MOR103을 수용하였다. 평균 연령 및 평균 체질량 지수(BMI)는 모든 치료 그룹에서 대략 동일하였다. 중요한 특징을 하기 표에 요약한다:

[0100]

특징	플라시보	MOR 103 활성 치료 그룹			
		0.3 mg/kg	1.0 mg/kg	1.5 mg/kg	총 활성
	N=27	N=24	N=22	N=23	N=69
연령	53.8	57.4	49	53	53.3
BMI	26.3	26.3	26.1	25.7	26.0
성별-여성	19 (70%)	21 (88%)	17 (77%)	18 (78%)	56 (81%)
백인	27	24	22	23	69

[0101] 연구의 모든 환자의 90%는 이전에 DMARD로 치료되었다. 가장 일반적으로 이용되는 DMARD는 메토트렉세이트였다 (모든 환자의 75%). DMARD을 이용한 이전의 치료 비율은 모든 환자 아암에서 유사하였다.

[0102] MOR103 또는 플라시보를 투여하기 전에 모든 환자의 질병 활성을 승인 지침에 따라 DAS28 점수, 28-관절 질병 활성 점수 (예컨대, 문헌[Ann Rheum Dis (2009) 68, 954-60]을 참조하라)를 계산함에 의해 측정하였다. DAS28 점수는 RA 환자의 질병 상태를 정량하기 위해 일반적으로 이용되는 검증된 도구이다. 평균 DAS28 점수는 모든 치료 아암에서 유사하였다.

[0103] 실시예 3: 안전성 프로파일

[0104] 이용가능한 관찰된 안전성 데이터에 기반하여, MOR103은 검사된 모든 용량에서 유리한 안전성 프로파일을 나타내었다. 중요한 관찰은 다음과 같다:

[0105] · 시험을 수행하는 동안 사망은 관찰되지 않았다

[0106] · 어떠한 주입 관련 반응도 관찰되지 않았다

[0107] · 2가지 심각한 부작용 (SAE)이 관찰되었다:

[0108] - 플라시보 그룹의 한 환자에서 손발톱주위염이 발생하였다

[0109] - 0.3 mg/kg 치료 아암의 한 환자에서 늑막염이 발생하였다

[0110] · 더 많은 치료-긴급 부작용 (TEAE)이 활성 그룹(14.5%)보다 플라시보 그룹(25.9%)에서 관찰되었다

[0111] · 대부분의 TEAE는 경미하였다

[0112] · 활성 그룹에서 심각한 TEAE는 관찰되지 않았다

[0113] 요약해 보면, 검사된 모든 용량의 MOR103을 이용한 치료는 안전한 것으로 결론내릴 수 있다. 2가지 심각한 부작용이 관찰되었고, 둘 모두는 임상적 효능을 나타낸 치료 아암에 있지 않았다 (하기 참조). 본 연구의 정맥내 적용과 동등한 환자의 혈중 항체 약물 수준을 발생시키는 용량의 MOR103의 피하 투여는 유사한 안전성 프로파일을 나타낼 것으로 예상된다.

[0114] 실시예 4: 효능 - DAS28

[0115] MOR103 (또는 플라시보)을 처음 투여한 지 4주 및 8주 후에 모든 환자의 DAS28 점수를 결정하였다. DAS28 점수의 감소는 질환 중증도의 감소와 관련이 있다. 결과는 기준선, 즉 치료 전 질병 상태와 비교한 평균 변화로서 도 2에 도시된다.

[0116] 플라시보 그룹만이 미미한 변화를 나타낸다. 0.3 mg/kg의 MOR103으로 치료된 환자는 DAS28 점수에서 약간의 감소를 나타내었는데, 이는 약간 덜한 질환의 중증도를 나타낸다. 대조적으로 1.0 mg/kg 또는 1.5 mg/kg의 MOR103으로 치료된 환자는 DAS28 점수에서 현저한 감소를 나타내었고, 이는 이러한 용량의 MOR103의 높은 효능을 나타낸다.

[0117] 실시예 5: 효능 - ACR20

[0118] 또 다른 효능 척도로서 ACR20 기준을 이용하였다. ACR 기준은 압통 또는 종창성 관절 수에서의 개선 및 특정한 다른 파라메터에서의 개선을 측정한다. ACR 점수를 측정하기 위한 절차는 매우 표준화되어 있다. 본 발명의 임상 시험은 개별적인 관련 규정을 이용하였다. 결과는 도 3 및 4에 도시된다. 보다 높은 점수는 질환의 중증도에서의 개선에 해당한다.

[0119] DAS28 점수의 결과(실시예 4 참조)에 부합하여, ACR 점수가 또한 1.0 mg/kg의 MOR103 또는 1.5 mg/kg의 MOR103으로 치료시에 환자 상태의 강력한 임상적 개선을 나타낸다. 4주 후의 개선은 1.0 mg/kg 그룹의 경우에 매우 현저하다 ($p<0.0001$). 취합해 보면, ACR20 점수는 MOR103의 효능이 이미 동등하게 적은 수 또는 각 치료 아암의 환자 및 동등하게 짧은 치료 기간으로 나타날 수 있다는 놀라운 결과를 확인시켜 준다.

[0120] 실시예 6: 추가 용량의 MOR103을 이용한 임상 시험

[0121] 상기 본원에서 설정된 임상 시험을 추가 용량의 MOR103으로 반복하였다. MOR103은 0.5 mg/kg (치료 아암 1) 및 0.75 mg/kg (치료 아암 2)의 용량으로 환자에게 정맥내 투여된다. 모든 다른 파라메터는 실시예 1과 동일하다.

[0122] 두 치료 아암 모두는 DAS28 점수 및 ACR20 점수에 의해 측정된 바와 같이 유리한 안전성 프로파일을 나타내고 임상 효능을 입증한다.

[0123] 실시예 7: MOR103의 피하 제형을 이용한 임상 시험

[0124] 상기 본원에서 설정된 임상 시험을 MOR103의 피하 제형으로 반복하였다. 정맥내 치료에서 관찰된 것과 유사한 환자의 혈중 MOR103의 수준을 달성하기 위해, MOR103의 피하 용량은 증가된다.

[0125] 상이한 치료 아암에서 MOR103은 1.5 mg/kg, 2.0 mg/kg, 3.0 mg/kg 및 4.0 mg/kg으로 환자에게 투여된다. 약물은 격주, 매월 또는 격월로 피하 투여된다. 모든 다른 파라메터는 실시예 1과 동일하다.

[0126] 모든 치료 아암은 DAS28 점수 및 ACR20 점수에 의해 측정된 바와 같이 유리한 안전성 프로파일을 나타내고 임상 효능을 입증한다.

[0127] 실시예 8: 고정 용량의 MOR103의 피하 제형을 이용한 임상 시험

[0128] 실시예 7을 고정 용량의 MOR103을 이용하여 반복한다. 상이한 치료 아암에서 MOR103을 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg 및 400 mg의 고정 용량으로 환자에게 투여한다. 약물은 매주, 격주, 4주마다 또는 6주마다

피하 투여된다. 모든 다른 파라메터는 상기 본원에 기재된 실시예와 동일하다.

[0129] 모든 치료 아암은 DAS28 점수 및 ACR20 점수에 의해 측정된 바와 같이 유리한 안전성 프로파일을 나타내고 임상 효능을 입증한다.

도면

도면1

MOR103:

가변 중쇄 펩티드 (CDR은 굵게 밑줄로 표시한다):

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYWMN**WVRQAPGKGLEWVS**GIENKYAGG**
ATYYAASVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**GFGTDF**WGQGTLVTVSS

가변 중쇄 DNA:

CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAG
ACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACTGGATGAACTGGGTGAGG
CAGGCCCCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGTCCGGCATCGAGAACAAGTATGCCGGC
GGAGCCACCTACTACGCCGCCAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACAAC
AGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTG
TACTACTGTGCCAGGGGCTTCGGCACCGATTTCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACA
GTCAGCTCA

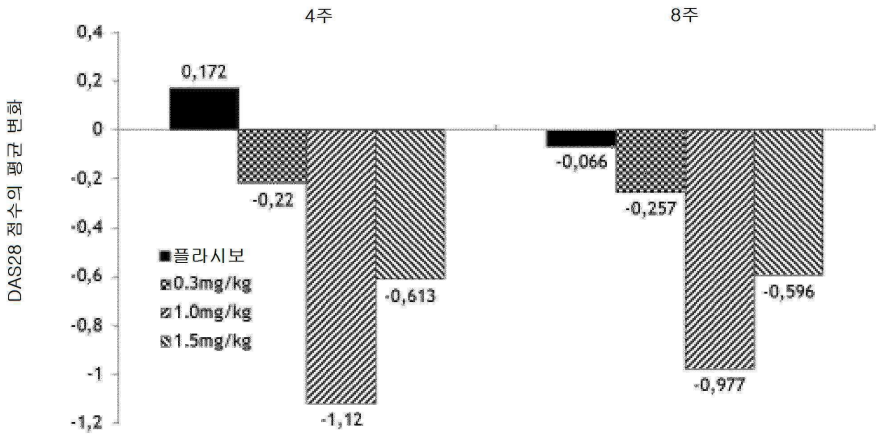
가변 경쇄 펩티드 (CDR은 굵게 밑줄로 표시한다):

DIELTQPPSVSVAPGQTARISC**SGDSIGKKYAY**WYQQKPGQAPVLVIY**KKRPS**GIPERFSG
SNSGNTATLTISGTQAEDEADYYC**SAWGDKGM**VFGGGTKLTVLGQ

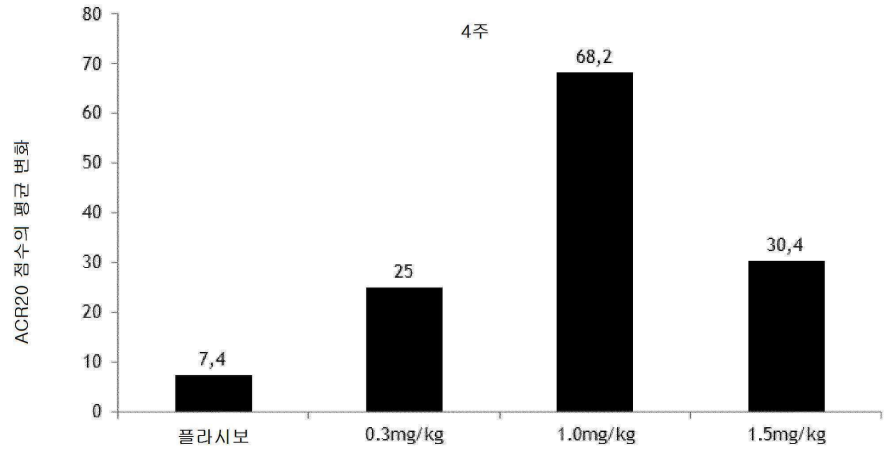
가변 중쇄 DNA:

GACATCGAGCTGACCCAGCCCCCCAGCGTGTCTGTGGCCCCTGGCCAGACCGCCCGG
ATCAGCTGCTCCGGCGACAGCATCGGCAAGAAGTACGCCTACTGGTATCAGCAGAAGC
CCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATCTACAAGAAGCGGCCCAGCGGCATCCCCGAGC
GGTTCAGCGGCAGCAACAGCGGCAACACCGCCACCCTGACCATCAGCGGCACCCAGG
CCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCTCCGCCTGGGGCGACAAGGGCATGGTGTTTG
GCGGCGGAACAAAGTTAACCGTGCTGGGGCAG

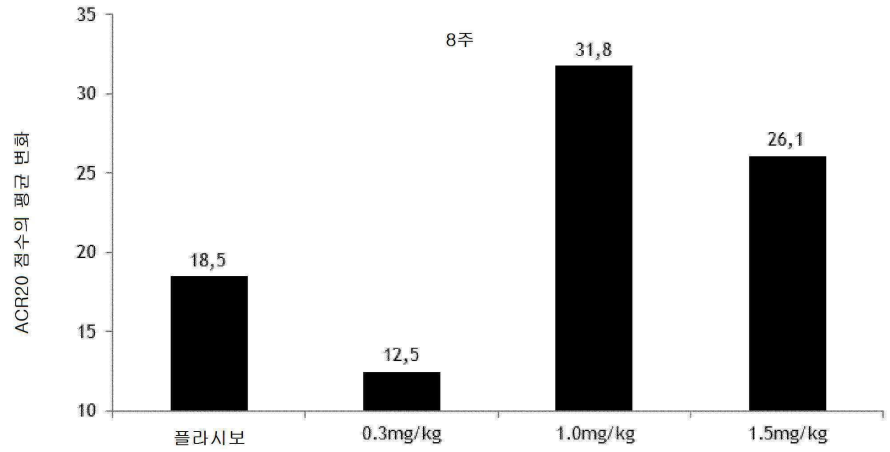
도면2



도면3



도면4



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Morphosys AG

Shebl, Amgad

Haertle, Stefan

Steidl, Stefan

Leclair, Stephane

<120> TREATMENT FOR RHEUMATOID ARTHRITIS

<130> AGS/LU65485

<140> 12185235.4

<141> 2012-09-20

<150> 61/703871

<151> 2012-09-21

<160> 9

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 144

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 1

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

Ser Ala Pro Ala Arg Ser Pro Ser Pro Ser Thr Gln Pro Trp Glu His
20 25 30

Val Asn Ala Ile Gln Glu Ala Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser Arg Asp
35 40 45

Thr Ala Ala Glu Met Asn Glu Thr Val Glu Val Ile Ser Glu Met Phe
50 55 60

Asp Leu Gln Glu Pro Thr Cys Leu Gln Thr Arg Leu Glu Leu Tyr Lys
65 70 75 80

Gln Gly Leu Arg Gly Ser Leu Thr Lys Leu Lys Gly Pro Leu Thr Met
85 90 95

Met Ala Ser His Tyr Lys Gln His Cys Pro Pro Thr Pro Glu Thr Ser

100 105 110

Cys Ala Thr Gln Ile Ile Thr Phe Glu Ser Phe Lys Glu Asn Leu Lys

115 120 125

Asp Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Glu

130 135 140

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> polypeptide

<400> 2

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Asn

1 5 10

<210> 3

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> polypeptide

<400> 3

Gly Ile Glu Asn Lys Tyr Ala Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 4

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> polypeptide

<400> 4

Gly Phe Gly Thr Asp Phe

1 5

<210> 5

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> polypeptide

<400> 5

Ser Gly Asp Ser Ile Gly Lys Lys Tyr Ala Tyr

1 5 10

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> polypeptide

<400> 6

Lys Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 7

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> polypeptide

<400

> 7

Ser Ala Trp Gly Asp Lys Gly Met

1 5

<210> 8

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> polypeptide

<400> 8

Gln 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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Glu Asn Lys Tyr Ala Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Gly Phe Gly Thr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 9

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> polypeptide

<400> 9

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Ile Gly Lys Lys Tyr Ala
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Lys Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala Trp Gly Asp Lys Gly Met Val Phe Gly

85 90 95

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

100 105