



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0029794
(43) 공개일자 2016년03월15일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
C07K 16/22 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 39/395 (2013.01)
C07K 16/22 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7000239</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2014년07월09일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2016년01월06일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IB2014/062978</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2015/004616
국제공개일자 2015년01월15일</p> <p>(30) 우선권주장
61/845,064 2013년07월11일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35</p> <p>(72) 발명자
악세노브, 세르게이
미국 02139 매사추세츠주 캠프리지 매사추세츠 애
비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼
리서치, 인크. 내
버리안, 가브리엘라
스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파
마 아게 내</p> <p>(74) 대리인
양영준, 이상영</p> |
|---|--|

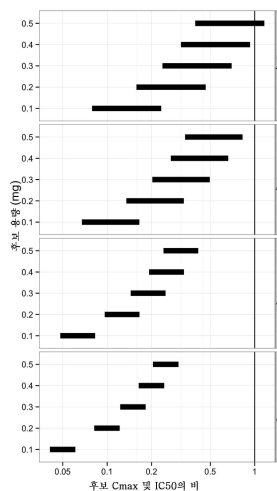
전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 **소아 환자의 맥락망막 신생혈관성 및 투과성 장애의 치료에 있어서 VEGF 길항제의 용도**

(57) 요약

본 발명은 아동의 맥락망막 신생혈관성 또는 투과성 장애의 치료에 있어서 VEGF 길항제의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 CNV 또는 ME를 갖는 아동의 치료 방법에 사용하기 위한 VEGF 길항제를 제공하며, 여기서 상기 방법은 아동의 눈에 체순환에 들어가지 않거나 체순환으로부터 신속하게 클리어되는 VEGF 길항제를 투여하는 것을 포함한다. VEGF 길항제는 예를 들어 주사를 통해 유리체내로 투여되거나, 또는 예를 들어 점안제의 형태로 국소 투여될 수 있다. 본 발명은 맥락망막 신생혈관성 또는 투과성 장애를 갖는 아동의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 VEGF 길항제의 용도를 추가로 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 2039/505 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

맥락망막 신생혈관성 또는 투과성 장애를 갖는 아동의 눈에 상기 아동의 체순환에 들어가지 않거나 체순환으로부터 신속하게 클리어되는 VEGF 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 맥락망막 신생혈관성 또는 투과성 장애를 갖는 아동을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, VEGF 길항제가 라니비주맙인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, VEGF 길항제가 비-항체 VEGF 길항제인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 비-항체 VEGF 길항제가 재조합 인간 가용성 VEGF 수용체 융합 단백질 및 VEGF-A에 결합하는 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 5

제3항에 있어서, 비-항체 VEGF 길항제가 소분자 화합물인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 아동의 연령이 1세 초과 내지 18세 미만인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 아동의 연령이 1세 초과 내지 12세 미만인 방법.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 아동에게 투여되는 VEGF 길항제의 용량이 맥락망막 신생혈관성 또는 투과성 장애의 치료를 받는 성인에게 전형적으로 투여되는 용량과 동일한 것인 방법.

청구항 9

제6항 또는 제7항에 있어서, 아동에게 투여되는 VEGF 길항제의 용량이 맥락망막 신생혈관성 또는 투과성 장애의 치료를 받는 성인에게 전형적으로 투여되는 용량의 60% 이하인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 아동의 연령이 1세 초과 내지 5세 미만인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 아동에게 투여되는 VEGF 길항제의 용량이 맥락망막 신생혈관성 또는 투과성 장애의 치료를 받는 성인에게 전형적으로 투여되는 용량의 40% 이하인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, VEGF 길항제의 제1 용량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 VEGF 길항제의 제2 용량이 필요시에, 그러나 제1 주사 후 적어도 4주에 투여되는 것인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 제2 용량이, 제1 용량의 투여 후에 지속적 또는 재발성 질환 활성이 관찰될 경우에만 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 맥락망막 신생혈관성 장애가 염증을 야기하는 질환에 속발성인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 염증이 감염원의 존재에 의해 야기되는 것인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 감염원이 바이러스, 박테리아, 원충, 진균 및 회충으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 맥락망막 신생혈관성 장애가 맥락막의 외상성 손상에 속발성인 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, 맥락망막 신생혈관성 장애가 망막 이영양증에 속발성인 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 망막 이영양증이 베스트병, 노스 캐롤라이나 황반 이영양증, 스타르가르트병, 맥락막결손 또는 코츠병과 연관된 것인 방법.

청구항 20

제1항에 있어서, 맥락망막 신생혈관성 장애가 신생물성 질환에 속발성인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 신생물성 질환이 맥락막 종양인 방법.

청구항 22

제1항에 있어서, 아동에게 라니비주맙을 투여하는 것을 포함하며, 맥락망막 신생혈관성 장애가 원주각막, 베스트병, 안구 독소카라증 또는 브루크 막의 외상성 과열에 속발성이 아닌 것인 방법.

청구항 23

제1항에 있어서, 투과성 장애가 황반 부종인 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 황반 부종이 인공수정체눈, 포도막염, 폐쇄성 혈관염, 색소성 망막염, 분지 망막 정맥 폐쇄(BRVO), 중심 망막 정맥 폐쇄(CRVO), 안구 허혈성 증후군, 방사선 시신경병증/망막병증, 염증후 맥락막 신생혈관화, 증식성 당뇨병성 망막병증(PDR), 겸상 적혈구 망막병증, 일스병 또는 비동맥성 허혈성 시신경병증에 속발성인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 레이저 광응고 요법(LPT) 또는 광역학 요법(PDT)을 수행하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, LPT 또는 PDT의 개시 및 VEGF 길항제 투여의 개시가 서로 1개월 내에 이루어지는 것인 방법.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, VEGF 길항제 투여의 개시가 LPT 또는 PDT의 개시 전에 이루어지는 것인 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 항염증제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 아동의 망막 장애를 치료하는 분야에 속한다.

배경 기술

[0002] 맥락막 (망막과 공막 사이의 눈의 혈관층)으로부터 시작되어 망막하 색소 상피 또는 망막하 공간으로 들어가는 새로운 혈관의 성장은 "맥락막 신생혈관화" (CNV)로 언급된다. 아동에서 CNV는 다양한 병인을 가질 수 있다. 예를 들어, CNV는 감염원에 의해 촉발될 수 있는 염증 과정에 의해 유발될 수 있다. 그 예는 (추정) 안구 히스토플라스마증 또는 독소플라스마증, 풍진 망막병증, 사르코이드증, 독소카라 카니스, 보그트-코야나기-하라다 증후군 및 만성 포도막염에 속발성인 CNV이다. CNV의 다른 원인은 외상성 맥락막 파열을 포함한다. 또한, CNV는 유전된 유전적 결함과 종종 연관되는 망막 이영양증에서 관찰된다. 그 예는 베스트병, 노스 캐롤라이나 황반 이영양증, 스타르가르트병 및 맥락막결손에 속발성인 CNV이다. 보다 드물지만, 성인에서처럼 아동에서 CNV가 고도 근시, 혈관양 선조 및 맥락막 골종에 속발성인 것으로 관찰되었다. 아동의 CNV는 시신경 유두 드루젠, 시신경 결손, 및 시신경 함몰 및 나팔꽃 증후군과 추가로 연관될 수 있다. 일부 경우에, 아동 CNV의 근본 원인은 알려져 있지 않고, 따라서 특발성 CNV로 언급된다.

[0003] 성인의 CNV에 대한 표준 치료는 레이저 광응고 요법 (LPT), 베르테포르핀 (비수다인(Visudyne)®) 광역학 요법 (vPDT) 및 황반하 수술을 포함한다. 약리학적 치료 옵션도 이용가능하다. 예를 들어, VEGF 길항제, 예컨대 페갑타닙 (마큐젠(Macugen)®), 라니비주맵 (루센티스(Lucentis)®) 및 베바시주맵 (아바스틴(Avastin)®)이 성인의 CNV 치료를 위해 사용되고 있다.

[0004] 아동에서 페갑타닙, 라니비주맵 또는 베바시주맵의 허가외 사용에 대한 보고는 주로 증례서술적이다 (Kohly et al. (2011) Can J Ophthalmol 46(1):46-50). 예를 들어, 페갑타닙의 2회 용량은 치료 후 3주 내에 4기 코츠병을 갖는 2세 소년에서 거의 완전한 망막 재부착을 유도하였다 (Ciulla et al. (2009) Curr Opin Ophthalmol 20(3):166-74). 라니비주맵은 원추각막, 브루크 막의 유두황반간 파열, 안구 독소카라증 및 베스트병에 속발성인 CNV에 걸린 아동에게 투여되었다. 베바시주맵은 코츠병, 근시, 맥락막 골종, 눈에 대한 단기 외상에 의한 감각 망막 박리, 베스트병, 소와 난황상 병변, 맥락막 파열, 독소플라스마증 및 낭포 황반 부종에 속발성인 CNV에 걸린 아동을 치료하기 위해 사용되었다. 일부 예에서, 베바시주맵과 트리암시놀론 아세토나이드 및/또는 LPT 또는 vPDT의 조합 치료가 사용되었다.

[0005] 성인에서 성공적으로 사용된 약물이 소아 집단, 특히 보다 어린 아동 (0-12세)에서 어떻게 거동할지 예측하는 것은 종종 어렵다. 아동의 CNV를 치료하기 위해 항체 VEGF 길항제를 사용할 때 현재까지 보고된 사례에서 유해 사례는 관찰되지 않았다.

[0006] 그러나, 라니비주맵 및 베바시주맵은 대체로 유리체내로 투여되기 때문에, 소량의 항체 VEGF 길항제가 뇌로 들어갈 수 있고 여기서 아동의 정상적인 뇌 발달을 저해할 수 있다는 일부 우려가 표명되었다 (Sivaprasad et al. (2008) Br J Ophthalmol. 92:451-54). 또한, 아동을 치료할 때 항체 VEGF 길항제에 대한 전신 노출에 대한 잠재적인 우려가 제기되었다 (Lyal1 et al. (2010) Eye 24: 1730-31).

[0007] 또한, 유리체내 투여는 대체로 추가의 위험 인자들을 수반하는 전신 마취를 필요로 하기 때문에 보다 어린 아동 (6세 미만)에서 기피되고 있다.

[0008] CNV가 느리게 진행되는 질환, 예컨대 베스트병, 코츠병 또는 고도 근시에 속발성인 것으로 발생할 때, 조기 치료 개시는 망막에 대한 영구적인 손상을 억제하고 지연시킬 때 유리할 수 있고, 따라서 시력 상실을 억제하거나 적어도 실질적으로 지연시킬 수 있다. 유사한 고려사항을 다른 병인의 CNV에 적용할 수 있는데, 그 이유는 시력의 일시적인 감소도 아동의 정상적인 발달에 영향을 줄 수 있기 때문이다.

[0009] 황반 부종 (ME)을 야기하는 혈관 누출은 비가역적인 구조적 손상 및 영구적인 시력 상실을 유발할 수 있다. ME

는 인공수정체성 낭포 황반 부종 (CME), 포도막염-유발 CME, 외상, 겸상 적혈구 망막병증 등과 같은 병태에서 관찰된다. 선천성 눈 장애, 예컨대 코흐병도 생애에서 조기에 ME가 발생할 위험을 증가시킬 수 있다. 아동에서 코흐병의 관리시에 보조약으로서, 베바시주맵을 포함하는 유리체내 VEGF 길항제의 허가의 사용이 보고되었다 ([Kaul et al. (2010) Indian J Ophthalmol. 58(1):76-78], [Cakir et al. (2008) J AAPOS 12(3):309-11]).

[0010] 아동의 ME에 대한 확립된 표준 치료가 존재하지 않는다. ME에 대한 전형적인 치료 옵션은 국소 비-스테로이드 성 항염증 약물 (NSAID), 국소 스테로이드, 공막하 또는 유리체내 스테로이드 치료, 레이저 광응고 및 레이저 요법과 항염증제 치료의 조합을 포함한다.

[0011] 따라서, 본 발명의 목적은 항체 VEGF 길항제를 사용한 아동의 치료에 대한 현재의 우려의 적어도 일부를 해결하는, 아동의 망막 장애에 대한 추가의 개선된 치료를 제공하는 것이다. 특히, 본 발명은 예를 들어 보다 적은 용량을 주사하고/하거나 VEGF 길항제의 보다 적은 주사 빈도를 필요로 함으로써 소아 환자에 보다 적합한 신규한 치료 및 치료 스케줄에 관한 것이다.

발명의 내용

[0012] 본 발명은 아동의 맥락망막 신생혈관성 또는 투과성 장애의 치료에 있어서 VEGF 길항제의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 CNV 또는 ME를 갖는 아동의 치료 방법에 사용하기 위한 VEGF 길항제를 제공하며, 여기서 상기 방법은 아동의 눈에 체순환에 들어가지 않거나 체순환으로부터 신속하게 클리어되는 VEGF 길항제를 투여하는 것을 포함한다. VEGF 길항제는 예를 들어 주사를 통해 유리체내로 투여되거나, 또는 예를 들어 점안제의 형태로 국소 투여될 수 있다. 본 발명은 맥락망막 신생혈관성 또는 투과성 장애를 갖는 아동의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 VEGF 길항제의 용도를 추가로 제공한다.

[0013] **VEGF 길항제**

[0014] VEGF는 혈관신생을 자극하는 잘 확립된 신호 단백질이다. 2개의 항체 VEGF 길항제, 즉, 라니비주맵 (루센티스®) 및 베바시주맵 (아바스틴®)이 인간에 대한 사용을 위해 승인되었다. 라니비주맵 및 베바시주맵은 성인의 다양한 병인의 CNV를 포함한 안구 질환의 치료에서 매우 유망한 것으로 밝혀졌다. 라니비주맵 또는 베바시주맵의 아동에서의 허가의 사용이 이전에 보고된 바 있다 (예를 들어 문헌 [Kohly et al. (2011) Can J Ophthalmol 46(1):46-50] 참조).

[0015] 라니비주맵 및 베바시주맵은 눈으로부터 혈류 내로의 유사한 클리어런스를 갖지만, 라니비주맵은 체순환으로부터 신속하게 배출되는 반면에, 베바시주맵은 수 주 동안 보유되고 전신 VEGF 수준을 억제할 수 있다. 보다 구체적으로, 라니비주맵은 약 2시간의 짧은 전신 반감기를 갖는 반면, 베바시주맵의 전신 반감기는 약 20일이다. 아동과 같이 발달하는 유기체에서, 상기 연장된 전신 VEGF 억제는 정상적인 발달에 대한 원치않는 부작용을 가질 수 있다.

[0016] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 아동의 맥락망막 신생혈관성 또는 투과성 장애의 치료에 있어서 VEGF 길항제의 용도에 관한 것이며, 여기서 VEGF 길항제는 아동의 체순환에 들어가지 않거나 체순환으로부터 신속하게 클리어된다. 본 발명에 따르면, VEGF 길항제의 클리어런스는 VEGF 길항제의 전신 반감기가 7일 내지 약 1시간일 때 충분히 신속할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 VEGF 길항제의 전신 반감기는 7일 미만, 보다 바람직하게는 1일 미만, 가장 바람직하게는 3시간 미만이다. 바람직한 항체 VEGF 길항제는 라니비주맵이다.

[0017] 대안으로서, VEGF 길항제는 비-항체 VEGF 길항제이다. 비-항체 길항제는 예를 들어 이뮤노어드헤신을 포함한다. VEGF 길항제 활성을 갖는 하나의 그러한 이뮤노어드헤신은 아플리베르셉트 (아일리아(Eylea)®)이고, 이것은 최근에 인간에 대한 사용이 승인되었고, VEGF-trap으로도 알려져 있다 ([Holash et al. (2002) PNAS USA 99:11393-98]; [Riely & Miller (2007) Clin Cancer Res 13:4623-7s]). 아플리베르셉트는 전신 반감기가 약 5-6일이고, 본 발명에서 사용하기 위한 바람직한 비-항체 VEGF 길항제이다. 아플리베르셉트는 인간 IgG1의 Fc 부분에 융합된 인간 VEGF 수용체 1 및 2 세포외 도메인의 부분들로 이루어진 재조합 인간 가용성 VEGF 수용체 융합 단백질이다. 이것은 단백질 분자량이 97 킬로달톤 (kDa)인 이량체 당단백질이고, 총 분자 질량의 추가의 15%를 차지하여 총 분자량을 115 kDa으로 만드는 글리코실화를 함유한다. 이것은 재조합 CHO K1 세포에서 발현에 의해 당단백질로서 편리하게 생산된다. 각각의 단량체는 다음 아미노산 서열 (서열 1)을 가질 수 있고:

SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVI PCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATY
 KEIGLLTCEATVNGHLYKTNLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVNCTARTELVNVIDFNWEYPS
 SKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDKTHTCPP
 CPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
 YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
 GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALHNHYTQKSL
 SLSPG

[0018]

[0019]

디설피드 다리가 각각의 단량체 내의 잔기 30-79, 124-185, 246-306 및 352-410 사이에, 및 단량체들 사이의 잔기 211-211 및 214-214 사이에 형성될 수 있다.

[0020]

현재 전임상 개발 단계의 또 다른 비-항체 VEGF 길항제 이뮤노어드헤신은 각각 VEGFR2/KDR로부터의 세포외 리간드-결합 도메인 3 및 4, 및 VEGFR1/Flt-1로부터의 도메인 2를 함유하는 VEGF-trap에 유사한 재조합 인간 가용성 VEGF 수용체 융합 단백질이고; 이들 도메인은 인간 IgG Fc 단백질 단편에 융합된다 (Li et al. (2011) Molecular Vision 17:797-803). 이 길항제는 이소형 VEGF-A, VEGF-B 및 VEGF-C에 결합한다. 분자는 최종 단백질 상에 상이한 글리코실화 패턴을 생성하는 2개의 상이한 생산 방법을 사용하여 제조된다. 2개의 글리코형은 KH902 (콘베르셉트) 및 KH906으로 언급된다. 융합 단백질은 다음 아미노산 서열 (서열 2)을 가질 수 있고:

MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVI PCRVTSPNITVTLKKFPLDT
 LIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEK
 LVNCTARTELVNVIDFNWEYPSKHKQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSG
 LMTKKNSTFVRVHEKPFVAFGSGMESLVEATVGERVRLPAKYLGYPPEIKWYKNGI PLESNHTIKAGHVL
 TIMEVSRDGTGNVTILNTPISKEKQSHVVSLSLVVYVPPGPGDKTHTCPLCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDT
 LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
 KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
 ATPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALHNHYTQKSL SLSPGK

[0021]

[0022]

VEGF-trap처럼 이량체로 존재할 수 있다. 이 융합 단백질 및 관련 분자는 EP1767546에서 추가로 특성화되어 있다.

[0023]

다른 비-항체 VEGF 길항제는 VEGF 길항제 활성을 갖는 항체 모방체 (예를 들어 아피바디(Affibody)® 분자, 아필린, 아피틴, 안티칼린, 아비머, 쿠니츠(Kunitz) 도메인 펩티드, 및 모노바디)를 포함한다. 그의 작은 크기 때문에, 항체 모방체는 일반적으로 순환계로부터 신속하게 (수 분 내지 수 시간 내에) 클리어된다. PEG화는 국소 및 전신 반감기를 연장하기 위해 사용되는 한 방법이다.

[0024]

따라서, 용어 "비-항체 VEGF 길항제"는 VEGF-A에 결합하여 이의 VEGFR-2에 대한 결합을 억제하는 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질을 포함한다. 상기 분자의 일례는 DARPin® MP0112이다. 안키린 결합 도메인은 다음 아미노산 서열 (서열 3)을 가질 수 있다:

GSDLGKKLLEAARAGQDDEVRI LMANGADVNTADSTGWTPHLHAVPWGHLEIVEVLLKYGADVNAKDFQGW
 TPLHLAAAIGHQEIIVEVLLKNGADVNAQDKFGKTAFDISIDNGNEDLAEILQKAA

[0025]

[0026]

VEGF-A에 결합하여 이의 VEGFR-2에 대한 결합을 억제하는 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질은 W02010/060748 및 W02011/135067에 보다 상세하게 기재되어 있다. PEG화는 DARPins®의 전신 반감기를 1-3일로 연장한다.

[0027]

VEGF 길항제 활성을 갖는 추가의 특이적인 항체 모방체는 40 kD의 PEG화 안티칼린(Anticalin)® PRS-050 (Mross et al. (2011) Molecular Cancer Therapeutics 10: Supplement 1, Abstract A212) 및 모노바디 페그디네타닙 (안지오셉트(Angiocept) 또는 CT-322로도 언급됨, 문헌 [Dineen et al. (2008) BMC Cancer 8:352] 참조)이다.

[0028]

상기한 비-항체 VEGF 길항제는 그의 약동학적 특성을 추가로 개선하기 위해 변형될 수 있다. 예를 들어, 비-항체 VEGF 길항제는 비-항체 VEGF 길항제의 유리체내 보유를 증가시키고 비-항체 VEGF 길항제에 대한 전신 노출을 감소시키기 위해 화학적으로 변형되거나, 생분해성 중합체와 혼합되거나 또는 미세입자 내에 캡슐화될 수 있다.

[0029]

요구되는 용도를 위해 개선된 특징을 갖는 상기 특정된 VEGF 길항제의 변이체는 아미노산의 부가 또는 결실에

의해 생산될 수 있다. 통상적으로, 이들 아미노산 서열 변이체는 서열 1, 서열 2 또는 서열 3의 아미노산 서열과 적어도 60% 아미노산 서열 동일성, 바람직하게는 적어도 80%, 보다 바람직하게는 적어도 85%, 보다 바람직하게는 적어도 90%, 가장 바람직하게는 적어도 95%, 예를 들어, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 및 100%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 가질 것이다. 상기 서열에 대한 동일성 또는 상동성은 서열을 정렬하고 최대 서열 동일성 %를 달성하기 위해 필요한 경우 갭을 도입한 후 서열 1, 서열 2 또는 서열 3과 동일한, 후보 서열 내의 아미노산 잔기의 백분율로서 본원에서 규정되고, 이때 임의의 보존적 치환은 서열 동일성의 일부로서 고려되지 않는다.

[0030] 서열 동일성은 2개의 폴리펩티드의 아미노산의 위치에서 유사성을 비교하기 위해 통상 사용되는 표준 방법에 의해 결정될 수 있다. 컴퓨터 프로그램, 예컨대 BLAST 또는 FASTA를 사용하여, 2개의 폴리펩티드를 그들의 각각의 아미노산의 최적 일치치를 위해 정렬한다 (하나의 서열 또는 두 서열의 전체 길이를 따라 또는 하나의 서열 또는 두 서열의 미리 결정된 부분을 따라). 프로그램은 디폴트 개방 페널티 및 디폴트 갭 페널티를 제공하고, 표준 채점 매트릭스, 예컨대 PAM 250이 컴퓨터 프로그램과 함께 사용될 수 있다 (문헌 [Dayhoff et al. (1978) Atlas of Protein Sequence and Structure, vol. 5, supp. 3] 참조). 예를 들어, 동일성 %는 동일한 일치치의 총수에 100을 곱한 후, 일치시키는 범위 내의 보다 긴 서열의 길이의 총합 및 두 서열을 정렬하기 위해 더 짧은 서열 내에 도입된 갭의 수로 나누어 계산될 수 있다.

[0031] 비-항체 VEGF 길항제가 본 발명의 실행시에 사용될 경우, 비-항체 VEGF 길항제는 항체의 항원-결합 도메인으로부터 유래되지 않은 하나 이상의 단백질 도메인(들)을 통해 VEGF에 결합한다. 비-항체 VEGF 길항제는 바람직하게는 단백질성이지만, 비-단백질성인 변형 (예를 들어, PEG화, 글리코실화)를 포함할 수 있다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 본 발명의 VEGF 길항제는 바람직하게는 항체의 Fc 부분을 포함하지 않으며, 이는 일부 예에서 Fc 부분의 존재가 VEGF 길항제의 반감기를 증가시키고 VEGF 길항제가 순환계에 존재하는 시간을 연장하기 때문이다.

[0032] **PEG화**

[0033] 그의 작은 크기 때문에, 항체 모방체는 일반적으로 순환계로부터 신속하게 (수 분 내지 수 시간 내에) 클리어된다. 따라서, 특히 VEGF 길항제가 항체 모방체인 본 발명의 일부 실시양태에서, 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 모이어티가 VEGF 길항제 분자 내의 상이한 위치에 부착될 수 있다.

[0034] 상기 부착은 아민, 티올 또는 다른 적합한 반응성 기와의 반응에 의해 달성될 수 있다. 티올 기는 시스테인 잔기에 존재할 수 있고; 아민 기는 예를 들어 폴리펩티드의 N-말단에서 발견되는 1급 아민 또는 아미노산, 예컨대 리신 또는 아르기닌의 측쇄에 존재하는 아민 기일 수 있다.

[0035] 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 모이어티의 부착 (PEG화)은 부위-지정될 수 있다. 예를 들어, 적합한 반응성 기는 PEG화가 우선적으로 발생할 수 있는 부위를 생성하기 위해 VEGF 길항제에 도입될 수 있다. 예를 들어, VEGF 길항제, 예컨대 항체 모방체 (예를 들어 DARPin® MP0112)는 요구되는 위치에 시스테인 잔기를 포함하여, 예를 들어 말레이미드 기능을 보유하는 PEG 유도체와의 반응에 의해 시스테인 에 대한 부위 지정 PEG화를 허용하도록 변형될 수 있다. 대안적으로, 적합한 반응성 기는 이미 VEGF 길항제에 본래 존재할 수 있다.

[0036] PEG 모이어티는 분자량이 크게 상이할 수 있고 (즉, 약 1 kDa 내지 약 100 kDa), 분지쇄 또는 선형일 수 있다. 바람직하게는, PEG 모이어티의 분자량은 약 1 내지 약 50 kDa, 바람직하게는 약 10 내지 약 40 kDa, 훨씬 더 바람직하게는 약 15 내지 약 30 kDa, 가장 바람직하게는 약 20 kDa이다. 예를 들어, 20 kDa의 PEG 모이어티의 부가는 순환계 내의 DARPin®의 반감기를 20시간까지 연장하는 반면, 40 내지 60 kDa인 크기가 더 큰 PEG 모이어티는 순환 반감기를 약 50시간으로 증가시키는 것으로 밝혀졌다.

[0037] **환자**

[0038] 본 발명은 아동의 맥락막막 신생혈관성 또는 투과성 장애의 치료에 있어서 VEGF 길항제의 용도에 관한 것이다. 환자는 만 18세 미만일 경우 아동으로 간주된다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 아동은 1세 초과 내지 18세 미만이다.

[0039] 12세에, 인간 눈은 본질적으로 완전히 발달한 상태이다. 12세 이상의 아동에 대한 VEGF 길항제의 유리체내 투여는 따라서 눈의 정상적인 발달을 저해하지 않을 것으로 예상된다. 데이터의 결여 및 성장 및 발달 (혈관신생, 내피 분화 및 혈액-뇌 장벽의 발달)에 필요한 많은 경로에 관여하는 VEGF의 억제제 투여의 이론적 위험 때문에, VEGF 길항제를 12세 미만의 아동에게 투여하는 것은 위험이 더 높은 것으로 간주된다.

- [0040] 특정한 실시양태에서, 아동은 12세 미만이다. 아동은 5세 이상 내지 12세 미만일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 아동은 1세 초과 (예를 들어 2세 이상) 내지 5세 미만이다. VEGF 길항제를 이를 필요로 하는 보다 어린 아동에게 투여하는 것은, 영구적인 시각 손상 또는 완전한 시력 상실이 치료를 시행하지 않으면 실질적으로 피할 수 없는 경우에, 길항제에 대한 전신 노출의 위험보다 훨씬 더 중요할 수 있다.
- [0041] **적응증**
- [0042] 본 발명은 아동의 맥락망막 신생혈관성 또는 투과성 장애의 치료에 관한 것이다. 아동에서 관찰되는 맥락망막 신생혈관성 또는 투과성 장애는 CNV 및 ME를 포함한다.
- [0043] 본 발명에 의해 치료가능한 CNV는 아동에서 발생하는 다양한 질환 및 질환 과정에 속발성일 수 있다. 예를 들어, 눈 내에 염증을 유발하는 질환은 CNV를 야기할 수 있다. 상기 질환은 안구 히스토플라스마증 또는 독소플라스마증, 풍진 망막병증, 사르코이드증, 독소카라 카니스, 보그트-코야나기-하라다 증후군 및 만성 포도막염을 포함한다. CNV의 후속 발생과 연관된 상기 언급된 감염성 질환, 특히 (추정된) 안구 히스토플라스마증, 독소플라스마증 및 독소카라 카니스의 병력이 있는 소아 환자에서, 본 발명에 따른 VEGF 길항제를 사용한 치료는 망막에 대한 영구적인 손상을 억제하거나 지연시키기 위해 CNV의 최초 징후가 보일 때 개시되어야 한다.
- [0044] CNV의 추가의 원인은 망막 이영양증이다. 망막 이영양증의 조기 발병은 하나 이상의 유전적 결함(들)과 연관된다. 그 예는 베스트병, 노스 캐롤라이나 황반 이영양증, 스타르가르트병 및 맥락막결손이다. 또한, 코즈병도 유전 성분을 가질 수 있고, 마찬가지로 CNV와 연관된다. 본 발명에 따르면, VEGF 길항제를 사용한 CNV의 치료는 베스트병 및/또는 코즈병을 갖는 아동에서 특히 유리할 수 있다. 가족력이 있고 따라서 망막 이영양증 발생 위험이 증가된 소아 환자에서, 본 발명에 따라 VEGF 길항제를 사용한 치료는 망막에 대한 영구적인 손상을 억제하거나 지연시키기 위해 CNV의 최초 징후가 보일 때 개시되어야 한다. 베스트병을 갖는 아동에 대해, 치료는 아동이 10세가 되기 전에, 바람직하게는 6세가 되기 전에 개시될 수 있다. 코즈병을 갖는 아동에 대해, 치료는 조기에, 바람직하게는 단지 모세혈관 확장증을 특징으로 하는 코즈병의 1기에 개시될 수 있다.
- [0045] CNV는 물리적 손상 후의 맥락막에 대한 손상에 속발성으로 발생할 수 있다. 예를 들어, 맥락막 파열은 눈에 대한 외상 때문에 발생할 수 있다.
- [0046] 맥락막 종양이 또한 CNV와 연관될 수 있다. 종양 성장은 장애성 황반 박리 또는 망막하 출혈에 의한 시력의 급격한 저하를 야기할 수 있고, CNV를 포함할 수 있다. 드문 양성 맥락막 종양은 맥락막 골종이다.
- [0047] 따라서, 본 발명에 의해 치료가능한 CNV는 외상후 맥락막병증, 혈관양 신조/탄성섬유 가성황색종, 베스트병, 중심 장애성 맥락막병증, 점상 내층 맥락막병증, 다초점성 맥락막염, 히스토플라스마증 증후군, 맥락막 골종, 독소플라스마증, 포도막염, 가성 뇌종양, 유두주위, 특발성 맥락막염, 병적 근시, 폴립모양 맥락막 혈관병증 및 중심 장애성 맥락막병증을 비롯한 다양한 병태와 연관되거나 이들에 속발성인 CNV를 포함한다.
- [0048] 본 발명에 의해 치료가능한 망막 신생혈관화는 겸상 적혈구 망막병증, 망막 혈관종 증식, ROP 및 코즈병에 속발성인 망막 신생혈관화를 포함한다.
- [0049] 본 발명에 의해 치료가능한 ME는 인공수정체눈, 포도막염, 폐쇄성 혈관염, 색소성 망막염, 분지 망막 정맥 폐쇄 (BRVO), 중심 망막 정맥 폐쇄 (CRVO), 안구 허혈성 증후군, 방사선 시신경병증/망막병증, 염증후 맥락막 신생혈관화, 증식성 당뇨병성 망막병증 (PDR), 겸상 적혈구 망막병증, 일스병 또는 비동맥성 허혈성 시신경병증과 연관되거나 이들에 속발성일 수 있다.
- [0050] 본 발명에 의해 치료가능한 다른 맥락망막 신생혈관성 또는 투과성 장애는 맥락막 전이성 질환, 흑색종 연관 신생혈관화, 대혈관류, 혈관증식성 종양, 유두연접 모세혈관종, 특발성 황반 말초혈관확장증, 헤르페스성 각막 신생혈관화, 반흔성 유천포창 각막 신생혈관화, 후낭 신생혈관화, 안구건조증 연관 각막 신생혈관화, 여과포 복원술, 보조 녹내장 여과 수술, 신생혈관 녹내장 및 특발성 CNV를 추가로 포함한다.
- [0051] **투여**
- [0052] 라니비주맙은 일반적으로 성인에게 50 μ l 부피 중 0.5 mg의 용량으로 유리체내로 투여된다. 아플리베르셉트는 또한 유리체내 주사를 통해 투여된다. 일반적인 성인 용량은 2 mg (10 mM 인산나트륨, 40 mM 염화나트륨, 0.03% 폴리소르베이트 20, 및 5% 수크로스 중 40 mg/ml을 포함하는 0.05 ml 완충제 (pH 6.2) 중에 현탁됨)이다.
- [0053] 적어도 12세인 아동에게 일반적으로 성인에게 투여되는 VEGF 길항제와 동일한 용량을 투여한다. 눈의 성장 및

발달은 12세를 넘어서도 계속되지만, 상기 연령대 군의 아동에서 눈의 크기는 성인의 눈의 평균 크기와 대등하고, 따라서 유리체내로 투여된 VEGF 길항제에 대한 혈청 노출은 성인에서 관찰되는 것보다 훨씬 더 클 것으로는 예상되지 않는다. 또한, 신체는 평균 성인의 신체에 보다 유사한 발달기에 도달하였다.

[0054] 그러나, 정상적인 용량 및/또는 부피는 눈의 감소된 유리체내 부피, 보다 적은 체중 및 전신 VEGF 길항제 노출과 연관된 신체의 정상적인 발달에 대한 위험 증가 때문에 보다 어린 아동 (12세 미만, 특히 5세 미만)의 치료를 위해 감소될 수 있다.

[0055] 한 실시양태에서, 투여되는 부피는 동일하게 유지하면서 VEGF 길항제 용량만 감소된다 (예를 들어 전신 VEGF 길항제 노출을 감소시키기 위해). 용량 감소는 멸균 완충 용액 (이상적으로는, VEGF 길항제가 성인 제제에 제공되는 바와 동일한 완충제)의 첨가를 통해 성인 제제를 희석함으로써 달성할 수 있다. 보다 작은 부피는 때때로 관리하기가 더 어렵고, 환자에게 실제로 투여되는 VEGF 길항제의 양을 더 크게 변동시킬 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, VEGF 길항제의 용량은 VEGF 길항제를 투여하기 위해 사용되는 부피를 감소시키지 않으면서 감소된다. 예를 들어, 용량은 감소될 수 있지만, 부피는 일반적인 성인 부피와 유사하게 유지될 수 있다 (예를 들어, 6 mg/ml 제제를 사용하여 40 μ l 부피 중 0.24 mg 라니비주맙 용량을 제공함으로써).

[0056] 다른 실시양태에서, 동일한 용량을 감소된 부피로 투여한다 (12세 미만의 아동의 눈의 보다 작은 크기를 고려하여).

[0057] 바람직하게는, 용량 및 부피 둘 모두가 감소된다. 일반적으로, 1세 초과 내지 12세 미만의 아동에게 투여되는 용량과 부피 둘 모두는 성인에게 투여되는 VEGF 길항제의 일반적인 용량 및 부피의 60% 이하이다. 용량 및 부피는 성인에서 효능이 있는 것으로 밝혀진 것과 동일한 안구 농도를 유지하기 위해 아동의 연령에 따라 눈의 감소된 유리체내 부피에 비례하여 감소될 수 있다.

[0058] 그러나, 일부 경우에, 아동의 눈의 감소된 유리체내 부피에 비례하여 용량을 감소시키는 것은 성인 집단에서 안전한 것으로 밝혀진 수준을 초과하는 전신 VEGF 길항제 노출 수준을 방지하기에는 충분하지 않을 수 있다. 전신 노출은 대상체의 체중과 연관된다. 따라서, 아동에 대한 투여를 위한 특정 용량을 선택할 때, 참조 성인 유리체 노출에 비해 낮은 노출 가능성 (감소된 효능)은 혈청 노출 증가 (증가된 위험)에 대해 균형잡힐 필요가 있다. 따라서, 본 발명의 일부 실시양태에서, 아동에게 투여되는 용량은 안전한 전신 VEGF 길항제 노출 수준을 유지하기 위해 아동의 눈의 감소된 유리체내 부피에 비례한 감소에 의해 좌우되는 것보다 더 감소된다.

[0059] VEGF 길항제의 존재하는 제제는 감소된 용량 및 부피를 달성하기 위해 사용될 수 있다. 라니비주맙의 10 mg/ml 제제는 상이한 연령 및 환자군에 대해 조정된 용량 및 부피를 제공하기 위해 특히 적합하다 (예를 들어, 각각 50 μ l, 40 μ l, 30 μ l, 25 μ l, 20 μ l, 15 μ l, 10 μ l 및 5 μ l 중 0.5 mg, 0.4 mg, 0.3 mg, 0.25 mg, 0.2 mg, 0.15 mg 0.1 mg 또는 0.05 mg). 이와 유사하게, 라니비주맙의 6 mg/ml 제제는 각각 10 μ l, 20 μ l, 30 μ l 및 40 μ l 중 0.06 mg, 0.12 mg, 0.18 mg 및 0.24 mg을 투여하기 위해 사용될 수 있다.

[0060] 본 발명에 따르면, 5 내지 12세 군의 아동에게 일반적인 성인 부피의 약 60% 중 일반적인 성인 용량의 약 60% (예를 들어 30 μ l 부피 중 0.3 mg 라니비주맙)를 투여할 수 있다. 대안적으로, 용량은 절반으로 감소될 수 있지만, 부피는 단지 약간만 감소될 수 있다 (예를 들어 40 μ l 부피 중 0.24 mg 라니비주맙을 투여함으로써).

[0061] 5세 미만이지만 1세 초과 아동에게는 일반적인 성인 부피의 약 40% 중 일반적인 성인 용량의 약 40%를 투여할 수 있다. 예를 들어, 0.2 mg 라니비주맙은 20 μ l 부피 중으로 투여될 수 있다.

[0062] 일부 경우에, 용량은 효능을 달성하기 위해 증가될 수 있다. 예를 들어, 1세 초과 내지 5세 미만의 아동에서 용량은 성인 용량의 절반 또는 성인 용량의 절반보다 약간 더 많은 양으로 증가될 수 있다 (예를 들어, 25 μ l 중 라니비주맙 0.25 mg 또는 30 μ l 중 0.3 mg). 그러나, 상기 연령군의 아동에서, 용량은 일반적으로 성인에서 안전한 것으로 밝혀진 수준보다 높은 VEGF 길항제의 혈청 수준에 대한 노출을 방지하기 위해 일반적인 성인 용량의 60%를 초과하지 않아야 한다. 바람직하게는, 상기 연령군의 아동에게 투여되는 용량은 일반적인 성인 용량의 50%를 초과하지 않아야 한다.

[0063] 유사하게, 5세 초과 내지 12세 미만의 아동에 대한 용량은 성인 용량의 약 3/4로 증가될 수 있다 (예를 들어, 40 μ l 중 라니비주맙 0.4 mg). 그러나, 상기 연령군의 아동에서, 용량은 일반적으로 성인에서 안전한 것으로 밝혀진 수준보다 높은 VEGF 길항제의 혈청 수준에 대한 노출을 방지하기 위해 일반적인 성인 용량의 80%를 초과하지 않아야 한다. 바람직하게는, 상기 연령군의 아동에게 투여되는 용량은 일반적인 성인 용량의 70%를 초과하지 않아야 한다.

- [0064] **투여**
- [0065] 본 발명의 VEGF 길항제는 일반적으로 환자에게 유리체내 주사를 통해 투여될 것이지만, 다른 투여 경로, 예컨대 지속 방출 데포, 안구 플러그/저장소 또는 점안제도 사용될 수 있다. 수성 형태의 투여가 대체로 사용되고, 일반적인 부피는 5-50 μl , 예를 들어 7.5 μl , 10 μl , 15 μl , 20 μl , 25 μl , 또는 40 μl 이다. 주사는 30-게이지 x 1/2-인치 (12.7 mm) 바늘을 통할 수 있다.
- [0066] 일부 경우에, 유리체내 장치는 VEGF 길항제를 주사에 의한 재충전을 필요로 하지 않고 수 개월에 걸쳐 눈 내로 연속적으로 전달하기 위해 사용될 수 있다. VEGF 길항제가 연속적으로 투여될 때, 용량 및 방출 속도는 본원에서 설명되는 안구 및 전신 노출 모델을 이용하여 조정될 수 있다. 바람직하게는, 유리체내 장치는 처음 1개월에 보다 높은 초기 속도로 VEGF 길항제를 방출하도록 설계된다. 방출 속도는 예를 들어 이식후 처음 1개월에 걸쳐서 초기 속도보다 약 50% 더 작은 속도로 서서히 감소한다. 용기는 약 4 내지 6개월 동안 지속되는 VEGF 길항제의 공급을 유지하기에 충분한 크기를 가질 수 있다. VEGF 길항제의 감소된 용량이 투여가 연속적일 때 효과적인 치료를 위해 충분할 수 있기 때문에, 용기에서의 공급은 1년 이상, 바람직하게는 약 2년, 보다 바람직하게는 약 3년 동안 지속될 수 있다.
- [0067] VEGF 길항제의 연속적인 전달은 눈이 본질적으로 성인의 크기에 도달하기 때문에 12세 이상의 아동에 보다 적합할 수 있다. 유리체내 장치의 이식이 아동의 눈의 정상적인 발달을 저해할 경우, 연속 전달은 적합하지 않을 수 있다. 예를 들어, VEGF 길항제의 연속 전달은 12세 미만의 아동, 특히 5세 미만의 아동, 보다 특히 2세 미만의 아동에 적합하지 않을 수 있다.
- [0068] 다양한 유리체내 전달 시스템이 관련 기술분야에 알려져 있다. 이들 전달 시스템은 능동적 또는 수동적일 수 있다. 예를 들어, W02010/088548은 치료제를 전달하기 위해 수동 확산을 이용하는, 경질 본체를 갖는 전달 시스템을 설명하고 있다. W02002/100318은 압력 차이를 통해 능동 투여를 허용하는 가요성 본체를 갖는 전달 시스템을 개시하고 있다. 대안적으로, 능동 전달은 이식 가능 소형 펌프에 의해 달성될 수 있다. 치료제를 전달하기 위해 소형 펌프를 이용하는 유리체내 전달 시스템에 대한 예는 리플레니쉬, 인크.(Replenish, Inc.)에 의해 시판되는 옉탈믹 마이크로펌프 시스템(Ophthalmic MicroPump System)TM이고, 이것은 설정된 양의 치료제를 미리 결정된 횟수로 전달하도록 프로그래밍될 수 있다.
- [0069] 연속 투여를 위해, VEGF 길항제는 일반적으로 작은 캡슐-유사 용기 (예를 들어 실리콘 엘라스토머 컵) 내에 매입된다. 용기는 대체로 홍채 위에서 눈에 이식된다. 용기는 방출 개구부를 포함한다. VEGF 길항제의 방출은 VEGF 길항제와 개구부 사이에 위치한 막에 의해, 또는 용기에 연결된 소형 펌프에 의해 제어될 수 있다. 대안적으로, VEGF 길항제는 용기로부터 길항제의 신속한 확산을 방지하기 위해 지속 방출 매트릭스에 침적될 수 있다.
- [0070] 유리체내 장치를 통한 연속 투여는 예를 들어 혈관양 선조, 중심 장액성 맥락막병증, 보그트-코야나기-하라다 증후군, 또는 탄성섬유 가성황색종에 속발성인 만성 CNV가 있는 환자에 특히 적합할 수 있다. 항염증제 요법을 사용한 통상적인 치료에 불응성인 CNV가 있는 환자는 또한 연속 투여로부터 도움을 받을 수 있다. 전달 시스템을 이식하기 위해 단지 작은 수술만이 필요하고 유리체내 주사를 피할 수 있기 때문에, 반복적인 유리체내 주사에 따른 환자 순응도 문제를 방지할 수 있다. VEGF 길항제의 유리체내 농도는 감소되고, 따라서 순환계로 도입되는 VEGF 길항제로부터의 잠재적인 부작용의 위험이 감소된다. 유리체내 주사의 회피는 유리체내 주사를 위해 전신 마취를 필요로 할 수 있는 아동에서 특히 유리할 수 있다. 전신적으로 상승된 VEGF 길항제 수준은 아동의 정상적인 성장 및 발달을 저해할 수 있고, 따라서 아동은 VEGF 길항제의 보다 낮은 유리체내 농도로부터 도움을 받을 수 있다.
- [0071] 본 발명의 한 측면에서, VEGF 길항제는 투여를 위해 준비된 사전-충전 멸균 시린지 내에 제공된다. 바람직하게는, 시린지는 낮은 실리콘 함량을 갖는다. 보다 바람직하게는, 시린지에는 실리콘이 존재하지 않는다. 시린지는 유리로 제조될 수 있다. 전달을 위해 사전-충전 시린지를 사용하는 것은 투여 전에 멸균 VEGF 길항제 용액의 임의의 오염을 방지할 수 있다는 이점을 갖는다. 사전-충전 시린지는 또한 안과의사에게 보다 큰 취급 용이성을 제공한다.
- [0072] 본 발명에 따르면, 사전-충전 시린지는 적합한 용량 및 부피의 본 발명의 VEGF 길항제를 함유할 것이다. 일반적으로, 사전-충전 시린지 내의 용량 및 부피는 성인에게 투여되는 VEGF 길항제의 일반적인 용량 및 부피의 60% 이하이다. 사전-충전 시린지 내의 VEGF 길항제의 일반적인 부피는 5-50 μl , 예를 들어 7.5 μl , 10 μl , 15 μl , 20 μl , 25 μl , 또는 40 μl 이다. 예를 들어, 사전-충전 시린지는 10 mg/ml 제제의 라니비주맙을 함유할 수 있다

(예를 들어, 각각 40 μ l, 30 μ l, 20 μ l 및 10 μ l 중 0.4 mg, 0.3 mg, 0.2 mg 또는 0.1 mg을 포함). 대안적으로, 사전-충전 시린지는 6 mg/ml 제제의 라니비주맙을 함유할 수 있다 (예를 들어, 각각 10 μ l, 20 μ l, 30 μ l 및 40 μ l 중 0.06 mg, 0.12 mg, 0.18 mg 및 0.24 mg을 포함).

[0073] 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 사전-충전 저-용량 시린지는 0.2 ml의 명목상 최대 충전 부피를 갖고, 50 μ l 미만의 부피를 정확하게 분배하도록 명확하게 조정된다.

[0074] 본 발명의 또 다른 측면에서, VEGF 길항제는 키트의 일부로서 제공된다. VEGF 길항제를 포함하는 용기에 추가로, 키트는 시린지를 추가로 포함할 것이다. 시린지는 VEGF 길항제의 유리체내 투여를 위해 사용된다. 바람직하게는, 시린지는 저-용량 시린지, 즉, 높은 정확도로 작은 부피를 측정하는 시린지이다. 일부 실시양태에서, 용기는 1회 초과 용량의 VEGF 길항제 및 VEGF 길항제의 다중 투여를 위한 키트의 사용을 허용하는 하나 초과 시린지를 포함할 것이다.

[0075] **지속 방출 제제**

[0076] VEGF 길항제는 지속 방출 제제로서 제공될 수 있다. 지속 방출 제제는 일반적으로 치료제를 생분해성 중합체와 혼합하거나 또는 미세입자 내로 캡슐화함으로써 얻어진다. 중합체-기반 전달 조성물의 제조 조건을 변경함으로써, 생성되는 조성물의 방출 동역학을 조정할 수 있다. 중합체 담체의 첨가는 또한 임의의 유리체내 투여된 VEGF 길항제가 순환계로 들어가거나 아동의 발달하는 뇌에 도달할 가능성을 감소시킨다.

[0077] 본 발명에 따른 지속 방출 제제는 일반적으로 VEGF 길항제, 중합체 담체, 및 중합체 담체로부터 VEGF 길항제의 방출 속도를 조절하기 위한 방출 조절제를 포함한다. 중합체 담체는 대체로 하나 이상의 생분해성 중합체 또는 이들의 공중합체 또는 조합을 포함한다. 예를 들어, 중합체 담체는 폴리-락트산 (PLA), 폴리-글리콜산 (PGA), 폴리-락티드-코-글리콜리드 (PLGA), 폴리에스테르, 폴리(오르토에스테르), 폴리(포스포진), 폴리(포스페이트 에스테르), 폴리카프로락톤, 또는 이들의 조합로부터 선택될 수 있다. 바람직한 중합체 담체는 PLGA이다. 방출 조절제는 일반적으로 바람직하게는 10 내지 40개의 탄소 원자를 포함하는 장쇄 지방 알콜이다. 통상적으로 사용되는 방출 조절제는 카프릴 알콜, 펠라르곤산 알콜, 카프르산 알콜, 라우릴 알콜, 미리스틸 알콜, 세틸 알콜, 팔미톨레일 알콜, 스테아릴 알콜, 이소스테아릴 알콜, 엘라이드 알콜, 올레일 알콜, 리놀레일 알콜, 다중불포화 엘라이도리놀레일 알콜, 다중불포화 리놀레닐 알콜, 엘라이도리놀레닐 알콜, 다중불포화 리신올레일 알콜, 아라키딜 알콜, 베헤닐 알콜, 에루실 알콜, 리그노세틸 알콜, 세틸 알콜, 몬타닐 알콜, 클루이틸 알콜, 미리실 알콜, 펠리실 알콜, 및 게딜 알콜을 포함한다.

[0078] 특정한 실시양태에서, VEGF 길항제는 미세구-기반 지속 방출 조성물 내로 포함된다. 미세구는 바람직하게는 PLGA로부터 제조된다. 미세구 내에 포함된 VEGF 길항제의 양 및 VEGF 길항제의 방출 속도는 미세구를 제조하기 위해 사용된 조건을 변화시킴으로써 제어할 수 있다. 그러한 지속 방출 제제의 생산 방법은 US 2005/0281861 및 US 2008/0107694에 기재되어 있다.

[0079] 아동에게 투여하기 적합한 지속 방출 제제의 용량 및 방출-속도 조정에 대한 필요성 및 정도는 본원에 설명된 안구 및 전신 노출 모델을 이용하여 평가할 수 있다.

[0080] **치료 요법**

[0081] 본 발명에 따르면, VEGF 길항제는 초기에 1회 이상 투여된 후, 초기 치료 과정의 효과에 따라 "필요시" 재투여된다. 일부 실시양태에서, 초기 치료는 VEGF 길항제의 단일 유리체내 주사로 제한된다.

[0082] "필요시" 기준에 따라 추가의 주사를 수행함으로써, 초기 치료 후 VEGF 길항제의 투여 사이의 간격은 질환 활성의 징후가 치료 의사에 의해 관찰될 수 있을 때에만 제2 또는 추가의 용량의 VEGF 길항제를 투여하기 때문에 증가될 수 있다. 높은 혈청 수준의 VEGF 길항제에 대한 노출은 따라서 더욱 감소된다. 또한, 필요한 총 주사 횟수의 감소는 예를 들어 보다 어린 아동에 대한 길항제의 안전한 투여를 위해 필요할 수 있는 전신 마취에 의한 다른 잠재적인 유해 사례의 위험을 감소시킨다. 또한, 보다 적은 빈도로 유리체내 주사를 수행하면 환자 순응도가 증가하고, 이것은 치료를 전체적으로 보다 효과적으로 만든다. 이것은 시력을 개선하거나 시력 상실을 방지하기 위해 연장된 기간에 걸친 다중 주사를 필요로 할 수 있는 느리게 진행되는 망막 변성 질환, 예컨대 스타르가르트병 또는 베스트병에 속발성인 CNV에 걸린 환자에서 특히 유익하다. 또한, 총 투여 횟수의 감소 덕분에, 요법을 보다 비용 효과적으로 수행할 수 있다.

[0083] 일부 경우에, 본 발명에 따른 VEGF 길항제의 단일 주사가 수년 동안 질환을 개선하거나 질환 진행을 억제하기 위해 충분할 수 있다. 다른 경우에, 1, 2 또는 3회 주사 (각각 적어도 1개월 간격의)가 환자에게 실시되고, 임

의의 후속 주사는 바람직하게는 "필요시" 기준에 따라 덜 빈번하게 수행된다. 일부 실시양태에서, 주사는 적어도 6주, 바람직하게는 8주, 보다 바람직하게는 10주 간격으로 시행된다.

[0084] 치료는 최대 시력이 달성될 때 중단될 수 있다. 예를 들어, 치료는 시력이 적어도 3개월 동안 안정적일 때 (즉, 시력의 증가 또는 감소가 상기 기간 동안 관찰되지 않을 경우에) 중단될 수 있다.

[0085] 개별화된 "필요시" 요법에서의 투여는 질환 활성에 대한 치료 의사의 판단을 기초로 한다. 질환 활성은 제1월에 시작하여 VEGF 길항제 제1 투여 후 제12월까지의 기간에 걸쳐 기준선 (즉, VEGF 길항제의 초기 용량으로부터)으로부터 최고 교정 시력 (BCVA)의 변화를 관찰함으로써 평가할 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 질환 활성의 변화는 치료에 반응하여 임상 및 해부학적 징후의 변화를 관찰함으로써 평가한다.

[0086] 예를 들어, VEGF 길항제는 맥락망막 신생혈관성 또는 투과성 장애 (예를 들어 CNV 또는 ME)의 초기 진단이 내려진 후 (일반적으로 환자의 시각 손상의 결과로서 또는 상기 장애가 발생할 소인이 있는 환자의 일상적 검사 동안) 처음 환자에게 투여된다. 진단은 세극등 평가, 생체현미경 안저 검사, 검안경, 광간섭 단층촬영 (OCT), 형광 안저 촬영 (FFA) 및/또는 컬러 안저 사진촬영 (CFP)의 조합에 의해 눈 검사 동안 이루어질 수 있다.

[0087] 추적 검사의 간격은 일반적으로 치료 의사의 판단에 따라 결정된다. 예를 들어, 추적 검사는 VEGF 길항제의 초기 투여 후 4주 또는 그 초과 기간마다 (예를 들어 매월 또는 격월) 실시될 수 있다. 예를 들어, 추적 검사는 4-6주마다, 6-8주마다, 8-10주마다 실시될 수 있다.

[0088] VEGF 길항제의 제2, 제3 또는 추가의 투여는 눈 검사가 추적 검사 동안 지속적 또는 재발성 맥락망막 신생혈관성 또는 투과성 장애의 징후를 보이는 경우에만 수행된다. 주사 사이의 간격은 1개월보다 더 짧지 않아야 한다. 추적 검사 동안, CNV 및 ME 병변 활성 파라미터 (예컨대, 활성 혈관신생, 삼출 및 혈관 누출 특징)는 OCT, FFA, CFP 등의 영상화 결과 및/또는 임상 평가 (BCVA 포함)에 기반하여 평가할 수 있다. 이들 파라미터의 변화는 일반적으로 제1월에 시작하여 VEGF 길항제의 초기 용량 투여 후 제12월까지의 기간에 걸쳐 기록된다.

[0089] CNV 및 ME 병변의 핵심 해부학적 파라미터의 변화 (예를 들어 감소된 망막 두께 또는 유체 누출)는 질환 활성의 감소를 나타낸다. 기준선에 비해 제6월 및 제12월에서의 ≥ 5 , ≥ 10 , 또는 ≥ 15 글자의 BCVA 개선도 치료 성공을 나타낸다. 이들의 경우에, VEGF 길항제의 추가의 투여는 필요하지 않을 수 있다. 기준선으로부터 ≥ 5 , ≥ 10 , 또는 ≥ 15 글자의 BCVA의 상실 또는 지속된 질환 활성 (예를 들어 망막 두께의 감소 부재, 유체의 존재에 의해 표시되는 누출의 지속)은 VEGF 길항제의 1회 이상의 추가의 주사의 필요성을 나타낸다.

[0090] **조합 요법**

[0091] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 추가의 치료제(들)과 조합하여 투여될 수 있다.

[0092] 본 발명의 한 측면에서, 본 발명의 VEGF 길항제를 사용한 치료는 LPT 또는 vPDT와 조합하여 사용될 수 있다.

[0093] LPT는 망막의 제어된 손상을 유발하여 유의한 치료 효과를 생성하기 위해 레이저 광을 이용한다. 레이저 광의 작은 버스트는 누출 혈관을 밀봉하거나, 비정상적인 혈관을 파괴하거나, 망막 과열을 밀봉하거나, 또는 눈의 뒤에서 비정상적인 조직을 파괴할 수 있다. 이것은 신속하고, 대체로 마취 점안제 이외의 다른 마취를 요구한다. LPT 기술 및 장치는 안과 의사가 쉽게 이용가능하다 (문헌 [Lock et al. (2010) Med J Malaysia 65:88-94] 참조).

[0094] LPT 기술은 그의 용도에 따라 국소, 범망막성 (또는 스캐터), 또는 그리드로서 분류될 수 있다. 국소 LPT는 국소 누출 (즉, 미세동맥류)의 특정 지점에 작은 크기의 화상을 인가한다. 범망막성 LPT 스캐터는 주변 망막 전체에 걸쳐 화상을 입힌다. 그리드 LPT는 확산성 모세관 누출 또는 비-관류와 함께 망막의 영역에 일정 패턴의 화상을 인가하고, 각각의 화상은 일반적으로 2개의 가시적인 화상 폭만큼 이격된다. 환자에게 하나 초과의 종류의 LPT (예를 들어 국소 및 범망막성 LPT의 조합)를 시행할 수 있고, 이들은 하나의 시행 후 즉시 다른 하나를 실시하거나, 또는 일정 시간을 두고 실시될 수 있다. 일반적인 치료적 범망막성 LPT는 1200-1600개의 화상의 인가를 수반한다.

[0095] 50-500 μm 의 레이저 스팟 크기 (스팟 직경)가 일반적이고 (보다 작은 스팟 크기는 국소 LPT에, 보다 큰 크기는 범망막성에 보다 일반적임), 녹색 내지 황색 파장을 사용하여, 예를 들어 아르곤 가스 (514.5 nm) 레이저, 크립톤 황색 레이저 (568.2 nm), 또는 조정가능 색소 레이저 (가변 파장)를 사용하여 50-200 ms 동안 (연속적으로, 또는 마이크로펄스를 통해) 인가된다. 일부 경우에, 녹색 또는 황색 레이저가 배제될 경우 (예를 들어 유리체 출혈이 존재하는 경우에), 적색 레이저가 사용될 수 있다.

- [0096] 마이크로펄스 레이저 요법 (MLP)은 레이저 광의 불연속 빔을 이환 조직으로 유도하기 위해 810 nm 또는 577 nm 레이저를 이용한다 (Kiire et al. (2011) *Retina Today*, 67-70). 이것은 레이저 광응고에서 광열 효과에 대한 보다 큰 제어도를 제시한다. 통상적인 LPT의 일정한 연속과 방출은 짧은 레이저 펄스의 형태로 전달된다. 각각의 펄스는 일반적으로 길이가 100-300 μ s이고, 각각의 펄스 사이의 간격은 1700 내지 1900 μ s이다. 각각의 펄스의 "폭" ("ON" 시간) 및 펄스 사이의 간격 ("OFF" 시간)은 외과의에 의해 조정가능하다. 보다 짧은 마이크로펄스 "폭"은 레이저-유도 열이 인접 조직으로 퍼지기 위한 시간을 제한한다. 펄스 사이의 보다 긴 간격은 다음 펄스가 전달되기 전에 냉각되는 것을 허용한다. 따라서, 망막내 손상은 최소화될 수 있다. 따라서, MLP는 "역치하 레이저 치료" 또는 "조직 보존 레이저 요법"으로도 불린다. 10-25%의 마이크로펄스 파워는 망막 색소 상피에 한정되고 감각신경 망막에 영향을 주지 않는 일관된 광열 효과를 보이기에 충분하다.
- [0097] 본 발명에 따르면, 환자에게 LPT 및 VEGF 길항제 둘 모두를 투여할 수 있다. LPT 및 VEGF 길항제의 투여는 동시에 시행되지 않아야 하고, 어느 하나가 다른 하나보다 선행할 것이다. LPT 및 VEGF 길항제 투여의 개시는 서로 6개월 내에 이루어지고, 이상적으로는 서로 1개월 내에 (예를 들어 10일 내에) 이루어진다.
- [0098] 일반적으로, VEGF 길항제 요법은 LPT 전에 시행된다. LPT는 VEGF 길항제 투여 후 즉각적으로 (예를 들어 2-20일 내에, 일반적으로 10-14일 내에) 실시할 수 있거나, 또는 보다 긴 지연 시간 후에 (예를 들어, 적어도 4주 후, 적어도 8주 후, 적어도 12주 후, 또는 적어도 24주 후에) 실시할 수 있다. 주사된 VEGF 길항제는 유의한 유리체내 VEGF-결합 활성을 10-12주 동안 유지할 것으로 예상된다 (Stewart & Rosenfeld (2008) *Br J Ophthalmol* 92:667-8). 다른 실시양태에서, VEGF 길항제 요법은 LPT 후에 시행된다.
- [0099] 일부 실시양태는 LPT 및/또는 VEGF 길항제의 1회 초과 투여를 수반한다. 예를 들어, 하나의 유용한 실시양태에서, 환자는 연속적으로 (i) VEGF 길항제, (ii) LPT의 적어도 1회의 실시, (iii) VEGF 길항제를 투여받는다. 예를 들어, 환자는 VEGF 길항제의 초기 유리체내 주사를 투여받고, 이어서 VEGF 길항제 투여 10-14일 내에 국소 LPT를 실시한 후, 초기 주사 후 적어도 4주 또는 1개월에 VEGF 길항제의 제2 주사를 투여한다. 대안적으로, VEGF 길항제의 투여 10-14일 내에, 환자는 범망막성 LPT의 적어도 1회 (예를 들어 3회까지) 투여받은 후; 초기 주사 후 4주 또는 1개월에, 환자에게 VEGF 길항제의 제2 주사를 투여한다. 상기 요법은 추가 용량의 VEGF 길항제를, 예를 들어 1 또는 2개월마다 또는 필요시 사용하여 지속될 수 있다. LPT가 초기 주사 14일 내에 개시되도록 보장함으로써, 길항제는 눈에 계속 존재할 것이다.
- [0100] VEGF 길항제 요법과 LPT의 조합은 성인에서 사용되는 것과 유사한 기술이 적용될 수 있기 때문에 십대 및 보다 나이 든 협조적인 아동 (예를 들어 6세 이상)에서 중심와외 및 중심와결 CNV의 치료를 위해 특히 유용하다. LPT에 의한 CNV의 중심와결 치료는 의도하지 않은 중심와 화상의 높은 위험 때문에 보다 어린 아동 (6세 미만)에는 권장되지 않는다.
- [0101] vPDT는 신생혈관 내피에 국지적인 손상을 야기하여 혈관 폐색을 유발하는 광 활성화되는 분자를 사용한다. 광은 적합한 안과용 확대 렌즈를 사용하여 광섬유 케이블 및 세극등을 통해 단일 원형 스팟으로서 망막에 전달된다 ("냉" 레이저 광 적용). 광 활성화되는 화합물 - 베르테포르핀 (비수다인®)은 레이저 광 적용 전에 순환계 내로 주사되고, 손상은 CNV에 의해 피해를 본 영역에서 화합물의 광활성화에 의해 가해진다. 베르테포르핀은 주로 지단백질에 의해 혈장 내에 수송된다. 베르테포르핀이 산소의 존재 하에 광에 의해 활성화되면, 고 반응성의 짧은 수명의 일중항 산소 및 반응성 산소 라디칼이 생성되어, 혈관을 둘러싸는 내피를 손상시킨다. 손상된 내피는 리포-옥시게나제 (류코트리엔) 및 시클로옥시게나제 (에이코사노이드, 예컨대 트롬복산) 경로를 통해 응혈촉진성 및 혈관활성 인자를 방출하여 혈소판 응집, 섬유성 응괴 형성 및 혈관 수축을 유도하는 것으로 알려져 있다. 베르테포르핀은 신생혈관에서 다수 우선적으로 축적되는 것으로 보인다. 광 활성화되는 화합물의 광활성화를 위해 사용된 레이저의 파장은 사용된 특정 광 활성화되는 화합물에 따라 상이할 수 있다. 예를 들어, 베르테포르핀의 10분 주입의 시작 15분 후에 환자에게 689 nm 파장 레이저 광을 전달하는 것이 사용될 수 있다. 광 활성화는 전달되는 총 광 선량에 의해 제어된다. CNV의 치료에 vPDT를 사용할 때, 권장되는 광 선량은 83초에 걸쳐 600 mW/cm^2 의 강도로 투여되는 50 J/cm^2 (신생혈관 병변)이다. 광 선량, 광 강도, 안과용 렌즈 배율 인자 및 줌 렌즈 설정이 vPDT 동안 미리 결정된 치료 스팟에 대한 광의 적절한 전달을 위해 중요한 파라미터이고, 요법을 위해 사용되는 레이저 시스템에 따라 조정될 필요가 있을 수 있다.
- [0102] VEGF 길항제의 투여는 vPDT 전 또는 후에 수행된다. 일반적으로, VEGF 길항제 및 vPDT의 투여는 동일한 날에 수행될 것이다. 일반적으로, VEGF 길항제의 유리체내 주사는 주사 후 눈의 치료를 최소화하기 위해 마지막에 수행된다. 대안적으로, VEGF 길항제를 사용한 치료는 vPDT보다 적어도 1주, 2주, 3주, 4주, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월 또는 6개월 전에 개시된다. VEGF 길항제는 4주마다, 6주마다, 또는 8주마다 투여될 수 있다. 치료

는 vPDT 후에 동일한 간격 또는 연장된 간격으로 연속될 수 있다. 간격이 연장되는 경우에, VEGF 길항제의 투여 사이의 간격은 50% 또는 100% 증가될 수 있다. 예를 들어, 초기 간격이 4주이면, 간격은 6 또는 8주로 연장될 수 있다. 대안적으로, VEGF 길항제 투여는 예를 들어 유리체내 전달 시스템이 사용될 경우 연속적일 수 있다. 유리체내 장치는 vPDT 전에 이식될 수 있다. 대안적으로, vPDT 직전 또는 직후에 비-항체 VEGF 길항제의 단일 투여는 요구되는 효과를 달성하기에 충분할 수 있다. 예를 들어, VEGF 길항제의 단일 용량은 vPDT 당일에 제공될 수 있다.

[0103] vPDT는 바람직하게는 단지 1회 투여되지만 필요시 반복될 수 있다. 일반적으로, vPDT는 매 3개월보다 더 빈번하게 제공되지 않는다. vPDT는 3개월마다 반복될 수 있다. 대안적으로, vPDT는 특히 VEGF 길항제 치료를 vPDT 후에 지속하는 경우에 덜 빈번하게 반복될 수 있다. 대개, vPDT는 "필요시" 기준으로 투여된다. 이상적으로, vPDT 이후 VEGF 길항제 치료를 사용한 지속적인 치료가 CNV의 재발을 방지한다.

[0104] vPDT는 아동에서 단독요법으로서 또는 항염증제와 조합하여 사용되었고, 대체로 시력을 개선하기 위해 단지 하나의 기간만을 요구한다. 그러나, 다수의 사례에서 망막 색소 상피의 현저한 변경이 보고되었다. 한 실시양태에서, vPDT는 아동에서 CNV의 치료를 위해 VEGF 길항제와의 조합 요법의 일부로서 덜 바람직하다. vPDT와 트리암시놀론의 조합은 안구내압 증가를 일으킬 수 있다. 따라서, VEGF 요법을 vPDT 및 트리암시놀론과 조합하는 것은 피해야 한다.

[0105] 본 발명의 추가의 측면에서, 치료 시간 및 환자 순응도는 VEGF 길항제를 항염증제와 조합하여 사용함으로써 개선된다. 항염증제와 조합하여 VEGF 길항제를 투여하는 것은 CNV의 근본 원인에 따라 상승작용적 효과를 가질 수 있다. 항염증제의 첨가는 염증성 질환 또는 병태에 속발성인 CNV에 특히 유익하다. 항염증제는 스테로이드 및 NSAID를 포함한다. 안구 질환의 치료에 사용되는 NSAID는 케토폴락, 네과페낙 및 디클로페낙을 포함한다. 일부 경우에, 디클로페낙의 사용이 바람직하다. 안구 질환의 치료에 사용되는 코르티코스테로이드는 덱사메타손, 프레드니솔론, 플루오로메틸론 및 플루오시놀론을 포함한다. VEGF 길항제 치료와 조합하여 사용할 수 있는 다른 스테로이드 또는 그의 유도체는 혈관생성억제 효과를 갖지만 본 발명에 따른 VEGF 길항제와는 상이한 메카니즘에 의해 작용하는 아네코르타브를 포함한다. 바람직한 항염증제는 트리암시놀론이다. 항염증제는 또한 TNF- α 길항제일 수 있다. 예를 들어, TNF- α 항체는 비-항체 VEGF 길항제와 조합으로 투여될 수 있다. TNF- α 항체, 예를 들어 상표명 휴미라(Humira)[®], 레미케이드(Remicade)[®], 심포니(Simponi)[®] 및 심지아(Cimzia)[®]로 시판되는 것이 관련 기술분야에 잘 알려져 있다. 대안적으로, TNF- α 비-항체 길항제, 예컨대 엔브렐(Enbrel)[®]이 VEGF 길항제와 조합으로 투여될 수 있다.

[0106] 항염증제가 VEGF 길항제와 동시에 투여될 수 있다. 항염증제는 전신 또는 국소 투여될 수 있다. 예를 들어, 항염증제는 경구, 국소 또는 바람직하게는 유리체내로 투여될 수 있다. 구체적인 실시양태에서, 트리암시놀론이 본 발명의 VEGF 길항제와 동시에 유리체내로 투여된다.

[0107] 본 발명의 또 다른 측면에서, VEGF 길항제는 항미생물제의 투여 후에 투여된다. 예를 들어, 항미생물제는 가티플록사신, 시프로플록사신, 오플록사신, 노르플록사신, 폴리믹신 B + 클로람페니콜, 클로람페니콜, 겐타미신, 플루코나졸, 술파세타미드, 토브라마이신, 네오마이신 + 폴리믹신 B, 및 네틸미신 중에서 선택될 수 있다. 대안적으로, 항미생물제는 피리메타민, 숄파디아진 및 폴린산 또는 이들의 조합 중에서 선택될 수 있다. 피리메타민과의 조합은 특소플라스마증과 연관된 CNV가 있는 환자를 치료하는데 특히 유익할 수 있다.

[0108] **일반사항**

[0109] 용어 "포함하는"은 "포괄하는" 및 "이루어지는"을 포함하고, 예를 들어 X를 "포함하는" 조성물은 X로 독점적으로 이루어질 수 있거나, 추가의 성분, 예를 들어 X + Y를 포함할 수 있다.

[0110] 수치 값 x와 관련하여 용어 "약"은 선택적이고, 예를 들어 $x \pm 10\%$ 를 의미한다.

도면의 간단한 설명

[0111] 도 1: 참조 시험관내 IC₅₀ = 11 ng/ml에 비해 0.1 - 0.5 mg의 단일 양측 유리체내 라니비주맙 용량을 투여받은 아동에서 라니비주맙의 최대 혈청 농도 (C_{max})의 예측된 노출비. 예측된 노출 범위는 모델 가정에서 불확실성을 나타낸다.

도 2: 0.5 mg의 단일 단측 유리체내 라니비주맙 용량을 투여받은 성인의 혈청 내의 라니비주맙의 참조 AUC에 비해 0.1 - 0.5 mg의 단일 양측 유리체내 라니비주맙 용량을 투여받은 아동에서 혈청 (흑색) 및 유리체 (회색) 내의 라니비주맙의 곡선하 면적 (AUC)에 대한 예측된 노출비. 예측된 노출 범위는 모델 가정에서 불확실성을 나

타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 발명의 실시 양상

비교예 1

13세 남아가 흐린 시력의 5일 병력과 연관된 우안의 부유물의 4주 병력을 겪었다. 시력은 손가락 세기였다. 눈 검사는 가벼운 전실 반응 및 유리체염을 보여주었다. 안저 검사는 오목부 및 유두주위 영역을 수반한 둘러싸는 장액성 상승이 있는 시신경원반에 하측두에 맥락망막염의 창백한 영역을 보여주었다. 좌안 검사는 정상이었다. 추가의 조사에서는 4주 앞서 손을 씻지 않고 사탕을 먹기 전에 환자가 애완견과 놀았음을 밝혀냈다. 톱소카라 맥락망막염의 진단이 이루어졌다. 환자를 프레드니솔론 60 mg으로 치료하였다. 시력은 초기에 0.0으로 개선되었다 (LogMAR). 그러나, 용량을 테이퍼링한 후에, 시력은 0.5로 악화되었다. 안저 검사는 중심와결 망막하 출혈을 보여주었다. CNV는 형광 안저촬영에 의해 진단되었다.

라니비주맙의 유리체내 주사를 환자에게 투여하였다. 1개월에, 그의 시력은 0.0으로 개선되었다. 지속적인 소면적의 누출이 추적조사 방문 동안 관찰되었다. 각각의 1개월 간격의 추가의 2회 주사 후에, 형광 안저촬영 및 광간섭 단층촬영에 의해 막으로부터 추가의 누출 및 망막하액의 해소는 관찰되지 않았다. 환자의 시력은 12개월 추적조사시에 -0.2에서 안정하게 유지되었다.

비교예 2

상기 비-무작위화, 후향적 사례군을, 미숙아 망막병증 (ROP) 이외의 소아 망막 및 맥락막 질환의 치료를 위한 허가의 유리체내 베바시주맙 (IVB)의 장기간 안전성 및 효능을 조사하기 위해 설계하였다. 2005년 1월 1일 내지 2013년 1월 1일 사이에 IVB로 치료한 18세 미만의 어린 환자를 연구에 포함시켰다. 배제 기준은 6개월 미만의 추적조사, ROP의 병력, 및 광 인지 또는 시력 악화를 나타내는 눈을 포함하였다.

소아 망막 및 맥락막 질환에 대해 IVB로 치료한 104개의 눈으로부터, 77명의 환자의 81개의 눈을 본 연구에 포함시켰다. 평균 연령은 9.1세 (범위: 8개월 내지 17세)이고, 45/77 (58%) 환자가 남성이었다. 환자는 4.1회 주사 (범위 1-17)의 평균 수의 치료를 받았고, 평균 추적조사는 788일이었다. IVB로 치료한 환자의 1차 진단은 코츠병 (n=30), 맥락막 신생혈관 막 (n=27), 가족성 삼출성 유리체망막병증 (FEVR, n=13), 낭포 황반 부종 (n=5), 및 기타 (n=6)를 포함하였다. 제시 시에 평균 스넬렌 등가 시력은 20/228이고, 6개월에서 20/123 (p=0.017) 및 12개월 추적조사에서 20/108 (p=0.002)로 개선되었다. 평균 중심와 두께는 제시 시에 439 마이크로미터로부터 6개월에서 351 마이크로미터 (p=0.005) 및 12개월에서 340 마이크로미터 (p<0.001)로 개선되었다. 12개월에 통계상 유의한 시력 회복이 맥락막 신생혈관 막이 있는 환자에서 나타났지만 (p=0.013), 낭포 황반 부종 (p=0.06), 코츠병 (p=0.14) 또는 FEVR (p=0.54)에 대해 시력 회복은 통계학적 유의성에 도달하지 않았다. 본 연구에서 확인된 유일한 전신 유해 사례는 FEVR이 있는 비만한 16세 여성에서 특별성 두개내 고혈압의 발생이었다. 유해한 안구 부작용은 7명의 환자의 8개의 눈에서 국소 치료를 필요로 하는 안구 고혈압 (IOP>30)을 포함하였고, 그 중 5개의 눈은 병용 국소 또는 외용 코르티코스테로이드 요법을 수반하였다. 전인성 망막 박리의 악화가 FEVR이 있는 2개의 눈에서 나타났다.

ROP 이외의 소아 망막 및 맥락막 질환의 치료를 위해 IVB를 투여받은 환자는 유의한 시력 회복 및 중심 황반 두께의 감소를 경험하였다. IVB는 788일의 평균 추적조사에서 최소의 부작용이 인지되어 잘 견뎌졌다.

실시예 1

아동에서 유리체내 투여된 라니비주맙에 대한 안구 및 전신 노출을 예측하기 위한 약동학적 모델

아동에서 라니비주맙에 대한 안구 및 전신 노출을 모델링하기 위해, 2가지 핵심 관계가 공개된 데이터에 기반하여 확립되었다:

1. 안구 클리어런스율 및 유리체 농도를 예측하기 위해 아동의 연령 및 유리체방 깊이와 유리체질의 밀도 사이의 관계;
2. 전신 농도를 예측하기 위해 아동의 연령 및 체중, 및 전신 배치의 PK 파라미터 사이의 관계 (알로메트릭 스케일링).

라니비주맙의 유리체 농도는 유리체의 부피를 이용하여 계산되었다. 이것은 그의 높이가 유리체방 깊이 (VCD)

와 동일하고 그의 직경이 눈의 축 길이 (AL)와 동일한 부분 구체의 부피로서 계산되었다. 아동 및 성인의 VCD는 구간적 선형 회귀 모델, 및 3세까지의 아동 (Fledelius & Christensen (1996) Br J Ophthalmol 80(10):918-921); 보다 나이 든 아동 (Twelker et al. (2009) Optom Vis Sci 86(8):918-935); 및 성인 (Neelam et al. (2006) Vision Res 46(13):2149-2156)에 대해 공개된 데이터를 이용하여 연령과 상호관련되었다. 각각의 연령군에서 눈의 AL은 상기 인용된 간행물로부터 얻어진 평균 AL 및 VCD 값의 비와 동일한 중형비를 이용하여 계산되었다.

[0126] 인간 눈에서 라니비주맙의 안구 클리어런스율은 다공성 매질 내의 확산 및 대류의 1-차원 모델을 이용하여 계산하였다 ([Zhao & Nehorai (2006) IEEE Trans Signal Process 54(6):2213-2225]; [Dechadilok & Deen (2006) Ind Eng Chem Res 45(21):6953-6959]). 상기 모델에서, 눈은 그의 대칭축이 눈의 전방-후방 축과 일치하는 원통으로서 표현된다. 원통의 전면부는 전실 다음의 유리체막이고, 원통의 후면부는 망막이다. 원통 길이는 VCD와 동일하다. VCD에 추가로, 상기 모델에서 안구 클리어런스율은 유리체질의 밀도에 의해 결정된다. 유리체 밀도 및 안구 클리어런스율 사이의 관계는 공개된 데이터를 이용하여 확립되었다 (Tan et al. (2011) Invest Ophthalmol Vis Sci, 52(2): 1111-1118). 연령 및 유리체 밀도 사이의 관계는 공개된 정보에 기반하였다 (Oyster (1999) The Human Eye, Sinauer Associates Incorporated, pp. 530-544). 모델은 유리체내 투여된 라니비주맙에 대한 성인에서 확립된 안구 운동학을 매칭시키기 위해 추가로 교정되었다 (라니비주맙의 노파르티스 (Novartis) 집단 PK 모델).

[0127] 라니비주맙의 전신 배치는 집단 PK 모델 (라니비주맙의 노파르티스 집단 PK 모델)을 이용하여 설명되었다. 체중 및 전신 클리어런스 사이의 관계는 표준 알로메트릭 스케일링 원칙을 이용하여 모델링하였다 (Anderson, & Holford (2008) Annu Rev Pharmacol Toxicol 48(1):303-332). 아동 및 성인의 체중은 연령 및 체중 분포의 파라미터 사이의 확립된 관계를 이용하여 계산하였다 (Portier et al. (2007) Risk Anal 27(1):11-26).

[0128] 모델 시뮬레이션을 대표적인 환자에 대해 수행하였고 예상된 평균 노출을 제공하였다. 대표적인 아동은 2, 5, 12 또는 18세인 것으로 모델링하였다. 대표적인 성인은 70세인 것으로 모델링하였다.

[0129] 노출을 예측된 노출에 최대로 영향을 미치는 것으로 예상되는 핵심 모델 파라미터의 범위에 대해 시뮬레이션하였다. 전신 클리어런스 및 분포 부피 및 체중 사이의 알로메트릭 스케일링 관계의 지수는 0.37 - 0.75 (클리어런스) 및 0.41 - 1 (부피)로 변화하였다. 어린 아동에서 미성숙 안구 막의 잠재적으로 더 큰 투과성은 안구 클리어런스율을 성인 값에 비해 50% 증가시킴으로써 포획되었다.

[0130] **실시예 2**

[0131] 맥락망막 신생혈관성 및 투과성 장애가 있는 아동을 치료하기 위한 라니비주맙 용량 결정

[0132] 실시예 1에 설명된 약동학적 모델을 이용하여, 유리체내 투여된 라니비주맙을 투여받은 아동에서 예측된 안구 및 전신 노출을 0.5 mg 라니비주맙의 유리체내 주사 이후 성인에서의 노출에 비교하였으며, 이것은 상기 용량 수준 및 투여 방식에서 성인에 대한 효능 및 안전성 프로파일이 공지되어 있기 때문이다.

[0133] 라니비주맙에 대한 노출비를 다음 3가지 상이한 파라미터에 대해 계산하였다: (i) 혈청 내 최대 농도 (Cmax) (이것은 급성 독성의 척도를 제공한다), (ii) 혈청 내 곡선하 면적 (AUC) (이것은 전신 VEGF의 연속적인 억제와 연관된 잠재적인 장기 독성의 척도를 제공한다), 및 (iii) 유리체내 AUC (이것은 눈에서 VEGF의 연속적인 억제와 연관된 효능의 척도를 제공한다).

[0134] 성인에서의 노출에 대한 아동에서 예측된 노출의 비는 안구 및 전신 독성의 가능성의 척도를 나타내고, 소아 용량의 상대적 이익/위험 비를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 1 미만의 전신 노출비를 갖는 용량은 허용되는 안전성 프로파일을 갖는 것으로 간주된다. 혈청 농도는 또한 11 - 27 ng/ml 범위의 라니비주맙에 대한 시험관내 IC₅₀보다 더 낮아야 한다. 1에 가까운 유리체 노출비를 갖는 용량은 허용되는 효능 프로파일을 갖는 것으로 간주된다.

[0135] 시험관내 IC₅₀에 비해 혈청 내 Cmax의 노출비는 모든 연령군에서 유리체내 투여된 라니비주맙의 모든 용량에서 1 미만이므로 결정되었다 (도 1 참조). 아동에 투여하기 위한 구체적인 용량을 선택할 때, 참조 성인 유리체 노출에 비해 과소노출 (감소된 효능)의 가능성은 증가된 혈청 노출 (증가된 위험)에 대해 균형을 이룰 필요가 있다. 2-4세 아동에 대해 0.2 mg, 5-11세 아동에 대해 0.3 mg, 및 12-17세 아동에 대해 0.5 mg의 연령-조정된 용량은 실시예 1에 기재된 모델을 이용하여, 혈청에서 유사한 과다노출 (AUC의 비 > 1) 및 유리체에서 유사한 과소노출 (AUC의 비 < 1)을 달성하였다 (도 2 참조). 이것은 이들 용량이 예측된 노출비의 임상적 해석에 기초

하여 적절한 이익-위험 프로파일을 가질 수 있음을 제안한다.

[0136] 아동의 치료를 위한 라니비주맵 이외의 VEGF 길항제에 대한 용량 조정은 본원에 기재된 라니비주맵의 예측된 안구 및 전신 노출 데이터를 이용하여 결정할 수 있다.

[0137] **실시예 3**

[0138] 맥락막 신생혈관화 (CNV)가 있는 39명의 소아 환자의 45개의 눈을 항혈관신생제의 유리체내 주사 (1.25 mg/0.05 ml 베바시주맵 [40개의 눈] 또는 0.5 mg/0.05 ml 라니비주맵 [5개의 눈])로 치료하였다. 다양한 원인으로 인한 맥락막 신생혈관화는 임상학적으로 진단되고, 영상화 연구로 확인되었다.

[0139] 군 중간 연령이 13세 (범위 3-17세)인 24명의 여성 및 15명의 남성이 존재하였다. 평균 추적조사 기간은 12.8개월 (범위 3-60개월)이었다. CNV의 병인은 특발성, 포도막염, 근시 CNV, 및 다양한 황반 이영양증과 연관된 CNV를 포함하였다. 제시 및 마지막 추적조사시에 중간 logMAR 시력은 각각 0.87 (스넬렌 등가 20/150) 및 0.7 (스넬렌 등가 20/100)이고, 이것은 통계상 유의하였다 (p=0.0003). 추적조사 기간에 걸쳐 투여받은 주사의 평균 및 중간 수는 각각 2.2 및 1이었다. 마지막 추적조사시에, 상기 군의 22개의 눈 (48%)은 3개 라인 초과 시력을 회복하였고, 27개의 눈 (60%)은 최종 시력 20/50 또는 그 초과를 가졌다. 9개의 눈 (20%)은 개선되지 않고 심각한 시력 상실 (20/200 또는 그 미만)이 있었다.

[0140] 소아 환자에서 CNV에 대한 유리체내 항혈관신생제 요법은 대부분의 이환된 눈에서 일시적으로 안전하고 효과적인 것으로 보인다.

[0141] **실시예 5**

[0142] 13세 여아가 좌안의 시력 감소를 겪었고, 두 눈에서 B-scan 초음파 검사에 의해 시신경 드루젠이 확인되었다. 형광 안저촬영 및 광간섭 단층촬영에서는 좌안에서 맥락막 신생혈관화의 존재를 밝혔다. 환자의 최고 교정 시력은 좌안에서 20/50 및 우안에서 20/25이었다. 환자는 두 눈에서 +8.5 Dsph 원시 및 +0.5 Dcyl 난시를 나타냈다.

[0143] 환자를 라니비주맵의 단일 주사 (전신 마취 하에)로 치료하고, 임상 검사, 광간섭 단층촬영 및 형광 안저촬영에 의해 모니터링하였다.

[0144] 주사 1개월 후에, 시력은 20/50에서 20/25으로 개선되고, 중심 황반 두께는 감소하고, 망막하액 및 망막내액은 부분적으로 재흡수되었으며, 이것은 OCT에 의해 확인되었다. 주사 2개월 후에, 시력은 20/20으로 개선되었다. 검안경 및 OCT는 망막하액 및 황반 부종의 완전 해소를 보여주었다. 시신경 유두와 황반 사이에 위치한 섬유상 조직은 형광 안저촬영에서 가시적이고, 여기서 CNV의 활성 및 재발의 징후는 없었다. 주사 30개월 후에, 환자의 시력은 20/20에서 안정하게 유지되었고, 황반 외관은 망막하액의 재발 없이 안정하였다.

[0145] 시신경 드루젠은 아동에서 유두주위 맥락막 신생혈관화의 가능한 원인으로서 고려하고 주의깊게 관찰해야 한다. 라니비주맵은 시신경 드루젠과 연관된 맥락막 신생혈관화에 걸린 아동에서 성공적인 허가의 치료일 수 있다.

[0146] **실시예 6**

[0147] 소아 환자에서 특발성 맥락막 신생혈관화 (CNV)의 2가지 사례를 유리체내 라니비주맵 주사 (IVR)로 치료하였다.

[0148] 사례 1

[0149] 9세 여아를 수개월에 걸쳐 좌안의 감소된 시력의 평가에 대해 조회하였다. 최고 교정 시력 (BCVA)은 20/20 (OD) 및 20/100 (OS)이었다. 과거 의료력 및 안과 병력은 평범하였고, 안구내압 (IOP)은 양측이 15 mmHg이었다. 세극등 검사는 정상 한계 내에 있었다. 안저 검사 OD는 평범하였다. 좌측 안저는 중심와하 출혈이 의심되는 황색 황반 상승을 보였다. FAG는 맥락막 문합을 포함한, 염료의 후기 누출을 갖는 맥락막 신생혈관화 막 (CNVM)에 상응하는 비교적 잘 규정된 과대형광 영역을 나타냈고, 이것은 고전적 CNVM의 후기를 시사하였다. OCT는 높은 반사율을 갖는 중심와하 CNVM뿐만 아니라, 고전적 CNVM과 일치하는 감각신경 박리를 밝혔다.

[0150] 국소 마취 하에, 라니비주맵 (0.05 cc - 0.5 mg/0.05 mL)을 각막윤의 3.5 mm 전방에 측두상부에 주사하였다. IVR의 1개월 후에, FAG의 후기상 동안 최소의 누출이 의심되었지만 누출은 감소되었다. 제2 주사의 1개월 후에, OCT는 망막하액의 감소를 밝혔다. 제2 IVR의 2개월 후에, BCVA는 20/30으로 개선되었고, CNVM은 FAG 상에 누출 없이 염색되었다. 제2 IVR의 14개월 후에 진행의 임의의 징후 또는 유해 사례 없이 시력 및 병변은 안

정화되었다. 풍진 IgG 및 단순 포진 IgG에 대한 혈청학적 시험은 양성이고; 다른 모든 혈청학적 시험은 음성이지만, 양성 혈청학적 결과는 환자에서 CNV와 관련되지 않았다.

[0151] 사례 2

[0152] 10세 여아가 우안에서 흐린 시력의 1개월 병력을 겪었다. BCVA는 20/50 (OD) 및 20/20 (OS)이었다. 의료력 및 안과 병력은 평범하였다. 세극등 검사 및 IOP는 정상 한계 내에 있었다. 확장 안저검사에서, OS는 정상이었지만; 그러나, OD는 고전적 CNV와 일치하는 망막 출혈 및 망막하액이 있는 잘 규정된 황색 망막하 삼출액이 있었고, 후속적으로 OCT 및 FAG에 의해 확인하였다. 10세 여아는 우안의 시력 감소 (20/50)를 겪었다. OCT 및 FAG는 고전적 CNV를 보여주었다. 1회 IVR 후에, 시력은 20/40으로 개선되었고, 중심와 두께는 감소하였다. 추적 조사 동안 시력, FAG, ICG, OCT, 혈청학적 시험, 및 안구 또는 전신 유해 사례의 발생을 평가하였다.

[0153] 국소 마취 하에, 라니비주맵 (0.05 cc - 0.5 mg/0.05 mL)을 각막윤의 3.5 mm 전방에 측두상부에 주사하였다. 제1 IVR의 2개월 후에, FAG는 병변이 누출 없이 염료에 의해 염색되었음을 밝혔고, 황반 두께가 감소하면서 BCVA는 20/40으로 개선되었다. BCVA는 안정화되고, 12개월의 추적조사 동안 심각한 안구 또는 전신 유해 사례는 기록되지 않았다. 풍진 IgG, 독소플라스마 IgG, 및 단순 포진 IgG에 대한 혈청학적 시험은 양성이고; 독소플라스마 IgM을 포함한 다른 혈청학적 시험은 모두 음성이었다. 그러나, 양성 혈청학적 결과는 환자에서 CNV에 관련되지 않았다.

[0154] 결론

[0155] 각각 사례 1 및 2에 대한 14개월 및 12개월의 추적조사 동안, 재발 또는 유해 사례의 증거는 인지되지 않았다. 현재 사례는 IVR이 특발성 CNV가 있는 아동에서 효과적인 수 있음을 제안한다.

[0156] 실시예 7

[0157] 6주 동안 우안 (RE)에서 시력 감소를 호소하는 13세 여아를 참여시켰다. 최고 교정 시력 (BCVA)은 RE에서 20/80 및 좌안 (LE)에서 20/20이었다. 안구 및 전신 병력은 평범하였다. 전안부 검사 및 안구내압 측정은 두 눈에서 정상이었다. 확장 안저 검사에서는 두 눈에서 흐린 가장자리를 갖는 상승된 시신경 유두를 밝혔다. 또한, 시신경 머리로부터 황반을 향하여 뺀 상승된 황색 병변이 RE에서 관찰되었다. 안저 자가형광 영상화는 두 눈에서 시신경 머리의 표면 상에 시신경 유두 드루젠 (ONHD)에 상응하는 밝은 결절형 자가형광을 나타냈다. RE에서, CNV 및/또는 망막하액/섬유소성 삼출액으로 인한 뚜렷한 과소자가형광에 의해 둘러싸인 상대적인 과소자가형광의 중심 영역이 시신경 머리의 측두면에 위치하였다. 형광 안저촬영 스캔의 후기상은 RE에서 망막하액/섬유소성 삼출액으로부터 차단된 형광에 의해 둘러싸인 CNV에 상응하는 과대형광의 중심 영역을 보여주었다. 스펙트럼 도메인 광간섭 단층촬영 (SD-OCT) 영상화는 두 눈에서 시신경 머리의 영역 위에 불규칙적인 돌출을 보여주었다. 황반의 단면 SD-OCT 스캔은 RE에서 시신경 머리로부터 황반으로 뺀 망막하액 및 높은 반사율을 갖는 유두결 CNV를 보여주었다.

[0158] 이어서, 0.5 mg/0.05 mL 유리체내 라니비주맵 주사를 전신 마취 하에 제공하였다. 주사 1개월 후에, BCVA는 20/25로 증가하였다. 제1월, 제3월 및 제9월에 SD-OCT의 연속 스캔은 망막하액이 없음을 보여주었다. BCVA는 동일한 수준 (20/25)으로 유지되었고, 주사와 관련된 합병증은 관찰되지 않았다.

[0159] 실시예 8

[0160] 12세 이상의 남성 및 여성 환자를 VEGF-유래 황반 부종으로 인한 시각 장애가 있는 환자에서 0.5 mg 라니비주맵 유리체내 주사의 효능 및 안전성을 평가하는 12개월의 무작위화 이중 맹검, 모의 대조, 다기관 연구에 등록하였다.

[0161] 임의의 원인 (성인 환자에 대해: DME 및 RVO 제외)에 속발성인 활성 ME로 진단받은 환자를 연구에 포함시켰다. 환자는 나이브였다 (연구 하에 ME 병변에 대한 임의의 선행 의약/치료를 받지 않았다). BCVA는 ETDRS-유사 시력표를 사용하여 4미터 출발 거리에서 시험한 ≥ 24 내지 ≤ 83 글자이어야 한다. 시각 상실은 오직, 안구 임상, 및 FA 및 OCT 결과에 기반한 임의의 적격한 종류의 ME의 존재 때문이어야 한다.

[0162] 생리학상 임신할 수 있는 모든 여성으로서 정의된 가임기 여성은 연구 치료제의 투여 동안 효과적인 피임 방법을 이용하지 않으면 연구로부터 배제한다. 또한, 다음이 있는 환자를 배제한다: (i) 지난 5년 내에 임의의 기관계의 악성종양의 병력; (ii) 스크리닝에 앞서 6개월 내에 졸중의 병력; (iii) 스크리닝시에, ME의 근본 원인 질환에 직접 관련된 활성 전신 염증 또는 감염; (iv) 스크리닝시에, 활성 당뇨병성 망막병증, 활성 안구/안구주위 감염성 질환 또는 활성 안구내 염증; (v) 스크리닝시에, 임의의 이유로 인한 확인된 안구내압 (IOP) ≥ 25

mmHg; (vi) 스크리닝시에, 홍채의 신생혈관화 또는 신생혈관 녹내장; (vii) DME 또는 RVO에 속발성인 ME (성인 환자에 대해서만); (viii) 기준선 전 6개월 내에 임의의 전신 항-VEGF 약물의 사용; (ix) 임의의 시간에 ME를 치료하기 위해 투여된 황반 영역을 수반한 국소/그리드 레이저 광응고의 이력; (x) 임의의 시간에 임의의 항혈관신생 약물 (임의의 항-VEGF제 포함) 또는 베르테포르핀 광역학 요법 (vPDT)을 사용한 안구내 치료의 이력; (xi) 임의의 시간에 코르티코스테로이드를 사용한 유리체내 치료의 이력; (xii) 임의의 시간에 유리체망막 수술의 이력.

[0163] 환자를 2개의 치료군에 무작위로 배정한다:

[0164] (1) 모의 대조군 내의 환자는 활성 약물을 투여받지 않는다. 모의 바이알은 활성 약물을 함유하지 않는다 (빈 멸균 바이알). 모의 주사는 눈에 닿는 바늘이 없는 주사 시린지를 사용하는 유리체내 주사의 모방이다. 모의는 가려진 평가 조사자에 의해 이루어진 치료 결정에 기초하여, 연구 장소에서 가려지지 않은 치료 조사자에 의해 환자에게 투여된다. 모의 주사를 기준선에서 제공한 후, 조사자가 판단하고 평가할 때 각각의 개별 방문에서 평가된 질환 활성의 증거에 기반한 개별화된 치료 요법을 제공한다. 제2월에, 모의 아암에 무작위 배정된 모든 성인 환자는 라니비주맙을 사용하는 개방-표지 치료로 전환될 것이고, 여기서 개별화된 치료는 질환 활성의 증거에 기반하여 지속한다.

[0165] (2) 라니비주맙 치료군 내의 환자는 가려진 평가 조사자에 의해 이루어진 치료 결정에 기초하여, 연구 장소에서 가려지지 않은 치료 조사자에 의해 투여된, 라니비주맙의 유리체내 주사를 투여받는다. 라니비주맙 0.5 mg/0.5 mL 유리체내 주사를 조사 치료로서 제공한다 (0.5 mg 용량 수준에 상응하는 10 mg/mL 농도의 유리체내 주사 바이알을 위한 라니비주맙). 0.5 mg 라니비주맙 유리체내 주사를 기준선에서 연구 눈에 제공한 후, 임상 조사자가 판단할 때 각각의 개별 방문에서 평가된 질환 활성의 증거에 기반하여 추적조사 연구 방문시에 필요한 경우에 라니비주맙의 추가의 투여를 제공한다.

[0166] 연구의 1차 중점은 연구 눈에서 기준선으로부터 제2월까지 최고 교정 시력 (BCVA) 변화의 평가일 것이다. 2차 결과 척도는 다음과 같다: (i) 연구 눈에서 제2월까지 방문에 의해 기준선으로부터 BCVA 변화 (모의 치료에 비해 라니비주맙); (ii) 기준선으로부터 제2월까지 시간 경과에 따라 연구 눈에서 중심 오목하 두께 (CSFT) 및 중심 오목하 부피 (CSFV)의 변화 (광간섭 단층촬영 (OCT)에 의해 평가됨); (iii) 제2월에 연구 눈에서 망막내액/망막하액의 존재 (OCT 영상에 의해 평가됨); (iv) 제2월에 형광 안저촬영 (FA)에 의해 평가된 활성 ME 누출의 존재 (사진 영상화에 의해 평가됨); (v) 제1월에 구조 치료에 대한 요구; (vi) 기준선으로부터 제1월 내지 제12월까지 연구 눈에서 평균 BCVA 변화 (기준선, 제1월, 제6월, 제12월에 평가됨; 모든 매월 BCVA 결과를 기준선에서 BCVA에 비교함); (vii) 방문에 의해 연구 눈에서 CSFT 및 CSFV의 기준선으로부터 변화 (기준선, 제1월, 제2월, 제3월, 제4월, 제5월, 제6월, 제7월, 제8월, 제9월, 제10월, 제11월, 제12월에 OCT에 의해 평가됨); (viii) 기준선에 비해 제2월, 제6월, 및 제12월에 연구 눈에서 망막내액/망막하액의 존재 (OCT에 의해 평가됨); (ix) 기준선에 비해 제2월, 제6월, 및 제12월에 연구 눈에서 활성 ME 누출의 존재 (OCT에 의해 평가됨); (x) 기준선에 비해 제2월, 제6월, 및 제12월에 연구 눈에서 활성 ME 누출의 존재 (사진 영상 (즉, 형광 안저촬영)에 의해 평가됨); (xi) 제2월, 제6월 및 제12월에 ≥ 1 , ≥ 5 , ≥ 10 및 ≥ 15 글자 회복 또는 84 글자에 도달하는 환자의 비율 (상기 결과 척도는 상이한 수준의 BCVA 회복의 비율을 나타낸다); (xii) 제2월, 제6월 및 제12월에 >1 , >5 , >10 및 >15 글자 상실이 있는 환자의 비율 (상기 결과 척도는 상이한 수준의 BCVA 상실의 비율을 나타낸다); (xiii) 제2월, 제6월, 제12월까지 연구 눈에 대한 라니비주맙 치료 및 재-치료의 수 (주사의 총 수 및 방문에 의해 연구 눈에 제공된 주사의 수); (xiv) 제2월까지, 제6월까지 및 제12월까지 연구 눈에서 안구 및 비-안구 유해 사례의 종류, 빈도 및 중증도.

[0167] **실시예 9**

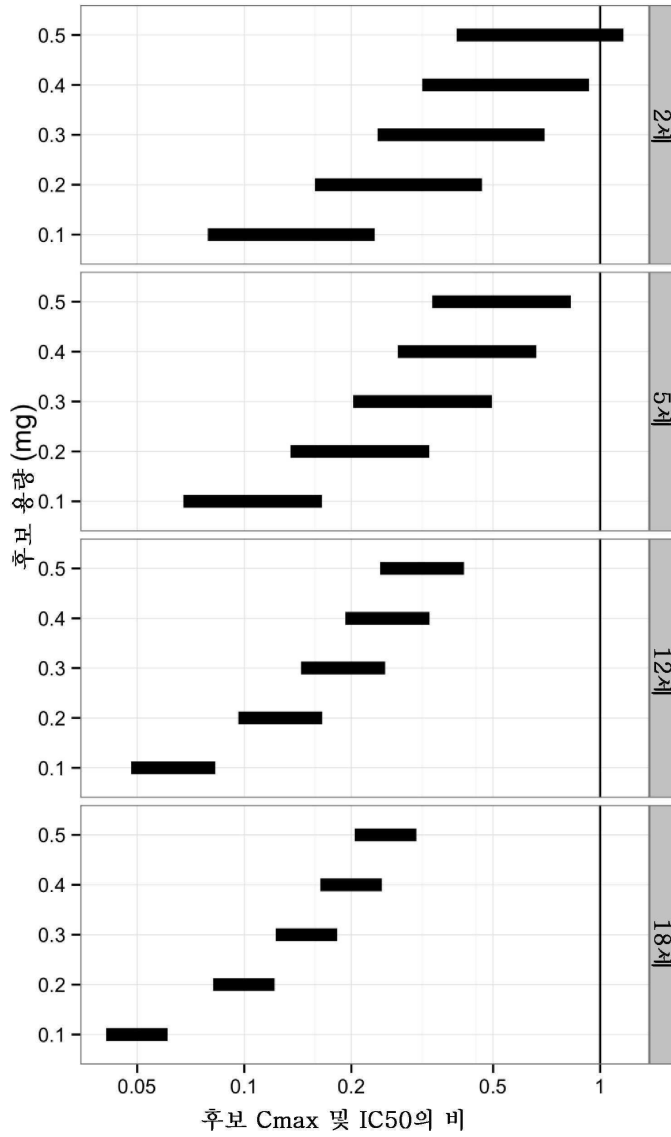
[0168] 12세 이상의 남성 및 여성 환자를 VEGF-유래 맥락막 신생혈관화로 인한 시각 장애가 있는 환자에서 0.5 mg 라니비주맙 유리체내 주사의 효능 및 안전성을 평가하는 12개월의 무작위화 이중 맹검 모의 대조 다기관 연구에 등록하였다.

[0169] 성인에서 wAMD 및 PM을 제외한, 임의의 원인에 속발성인 활성 CNV으로 진단된 환자를 연구에 포함시켰다. 모든 종류의 CNV 병변이 연구 눈에 존재하였다. 환자는 나이브였다 (연구 하에 CNV 병변에 대한 임의의 선행 의학/치료를 받지 않았다). BCVA는 ETDRS-유사 시력표를 사용하여 4미터 출발 거리에서 시험한 ≥ 24 내지 ≤ 83 글자이어야 한다. 시각 상실은 오직, 안구 임상, 및 FA에 기반한 임의의 적절한 종류의 CNV의 존재 때문이어야 한다.

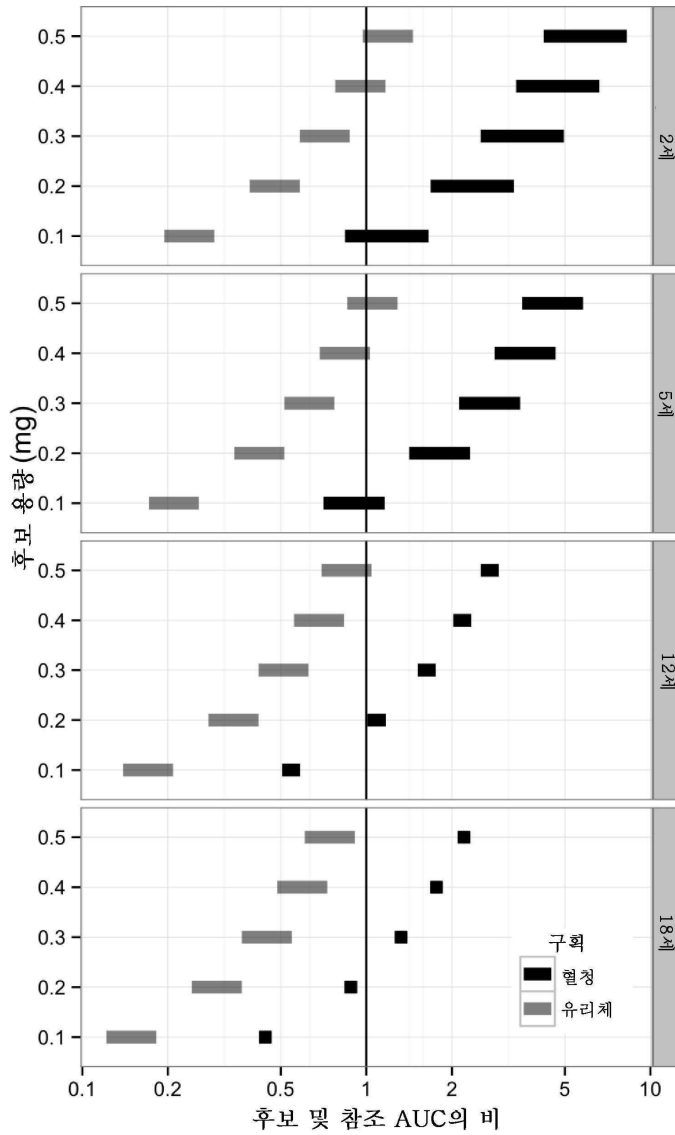
- [0170] 생리학상 임신할 수 있는 모든 여성으로서 정의된 가임기 여성은 연구 치료제의 투여 동안 효과적인 피임 방법을 이용하지 않으면 연구로부터 배제한다. 또한, 다음이 있는 환자를 배제한다: (i) 지난 5년 내에 임의의 기관계의 악성종양의 병력; (ii) 스크리닝에 앞서 6개월 내에 졸중의 병력; (iii) 스크리닝시에, CNV의 근본 원인 질환에 직접 관련된 활성 전신 염증 또는 감염; (iv) 스크리닝시에, 활성 당뇨병성 망막병증, 활성 안구/안구주위 감염성 질환 또는 활성 안구내 염증; (v) 스크리닝시에, 임의의 이유로 인한 확인된 안구내압 ≥ 25 mmHg; (vi) 스크리닝시에, 홍채의 신생혈관화 또는 신생혈관 녹내장; (vii) PM 또는 wAMD에 속발성인 CNV; (viii) 기준선 전 6개월 내에 임의의 전신 항-VEGF 약물의 사용; (ix) 임의의 시간에 CNV를 치료하기 위해 투여된 황반영역을 수반한 국소 레이저 광응고의 이력; (x) 임의의 시간에 임의의 항혈관신생 약물 또는 베르테포르핀 광역학 요법을 사용한 안구내 치료의 이력; (xi) 임의의 시간에 코르티코스테로이드를 사용한 유리체내 치료의 이력; (xii) 임의의 시간에 유리체망막 수술의 이력. 추가로, 다른 프로토콜-규정 포함/배제 기준을 적용할 수 있다.
- [0171] 환자를 2개의 치료군에 무작위 배정한다:
- [0172] (1) 모의 대조군 내의 환자는 활성 약물을 투여받지 않는다. 모의 바이알은 활성 약물을 함유하지 않는다 (빈 멸균 바이알). 모의 주사는 눈에 닿는 바늘이 없는 주사 시린지를 사용하는 유리체내 주사의 모방이다. 모의는 가려진 평가 조사자에 의해 이루어진 치료 결정에 기초하여, 연구 장소에서 가려지지 않은 치료 조사자에 의해 환자에게 투여된다. 모의 주사를 기준선에서 제공한 후, 조사자가 판단하고 평가할 때 각각의 개별 방문에서 평가된 질환 활성의 증거에 기반한 개별화된 치료 요법을 제공한다. 제2월에, 모의 아암에 무작위 배정된 모든 성인 환자는 라니비주맙을 사용하는 개방-표지 치료로 전환될 것이고, 여기서 개별화된 치료는 질환 활성의 증거에 기반하여 지속한다.
- [0173] (2) 라니비주맙 치료군 내의 환자는 가려진 평가 조사자에 의해 이루어진 치료 결정에 기초하여, 연구 장소에서 가려지지 않은 치료 조사자에 의해 투여된, 라니비주맙의 유리체내 주사를 투여받는다. 라니비주맙 0.5 mg 유리체내 주사를 조사 치료로서 제공한다 (0.5 mg 용량 수준에 상응하는 10 mg/mL 농도의 유리체내 주사 바이알을 위한 라니비주맙). 0.5 mg 라니비주맙 유리체내 주사를 기준선에서 연구 눈에 제공한 후, 임상 조사자가 판단할 때 각각의 개별 방문에서 평가된 질환 활성의 증거에 기반하여 추적조사 연구 방문시에 필요한 경우에 라니비주맙의 추가의 투여를 제공한다.
- [0174] 연구의 1차 종점은 연구 눈에서 기준선으로부터 제2월까지 최고 교정 시력 (BCVA) 변화의 평가일 것이다. 2차 결과 척도는 다음과 같다: (i) 연구 눈에서 제2월까지 방문에 의해 기준선으로부터 BCVA 변화 (모의 치료에 비해 라니비주맙); (ii) 기준선으로부터 제2월까지 시간 경과에 따라 연구 눈에서 중심 오목하 두께 (CSFT) 및 중심 오목하 부피 (CSFV)의 변화 (광간섭 단층촬영 (OCT)에 의해 평가됨); (iii) 제2월에 연구 눈에서 망막내액/망막하액의 존재 (OCT 영상에 의해 평가됨); (iv) 제2월에 형광 안저촬영 (FA)에 의해 평가된 활성 맥락망막 누출의 존재 (사진 영상화에 의해 평가됨); (v) 기준선으로부터 제1월 내지 제12월까지 연구 눈에서 평균 BCVA 변화 (기준선, 제1월, 제6월, 제12월에 평가됨; 모든 매월 BCVA 결과를 기준선에서 BCVA에 비교함); (vi) 방문에 의해 연구 눈에서 CSFT 및 CSFV의 기준선으로부터 변화 (기준선, 제1월, 제2월, 제3월, 제4월, 제5월, 제6월, 제7월, 제8월, 제9월, 제10월, 제11월, 제12월에 OCT에 의해 평가됨); (vii) 기준선에 비해 제2월, 제6월, 및 제12월에 연구 눈에서 망막내액/망막하액의 존재 (OCT에 의해 평가됨); (viii) 기준선에 비해 제2월, 제6월, 및 제12월에 연구 눈에서 활성 맥락망막 누출의 존재 (FA에 의해 평가됨); (ix) 제2월, 제6월 및 제12월에 ≥ 1 , ≥ 5 , ≥ 10 및 ≥ 15 글자 회복 또는 84 글자에 도달하는 환자의 비율 (상기 결과 척도는 상이한 수준의 BCVA 회복의 비율을 나타낸다); (x) 제2월, 제6월 및 제12월에 >1 , >5 , >10 및 >15 글자 상실이 있는 환자의 비율 (상기 결과 척도는 상이한 수준의 BCVA 상실의 비율을 나타낸다); (xi) 제2월, 제6월, 제12월까지 연구 눈에 대한 라니비주맙 치료 및 재-치료의 수 (주사의 총 수 및 방문에 의해 연구 눈에 제공된 주사의 수); (xii) 제2월까지, 제6월까지 및 제12월까지 연구 눈에서 안구 및 비-안구 유해 사례의 종류, 빈도 및 중증도; (xiii) 제1월에 구조 치료에 대한 요구.
- [0175] 본 발명은 단지 실시예에 의해 설명되었고, 본 발명의 범위 및 취지 내에 있으면서 변형이 이루어질 수 있음이 이해될 것이다.

도면

도면1



도면2



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Novartis AG

<120> USE OF A VEGF ANTAGONIST IN TREATING CHORIORETINAL NEOVASCULAR AND PERMEABILITY DISORDERS IN PAEDIATRIC PATIENTS

<130> PAT054928-PCT

<150> US 61/845064

<151> 2013-07-11

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
 <211> 431
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> aflibercept
 <400> 1
 Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu
 1 5 10 15

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

 Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg
 85 90 95
 Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile
 100 105 110
 Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr
 115 120 125
 Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys
 130 135 140

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

195	200	205
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser		
210	215	220
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg		
225	230	235
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro		
	245	250
		255
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
260	265	270
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
275	280	285
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
290	295	300
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr		
305	310	315
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
	325	330
		335
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
340	345	350
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
355	360	365
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp		
370	375	380
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser		
385	390	395
		400
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala		
	405	410
		415
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
	420	425
		430
<210> 2		
<211> 552		

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> conbercept

<400> 2

Met Val Ser Tyr Trp Asp Thr Gly Val Leu Leu Cys Ala Leu Leu Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu

35 40 45

Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu

85 90 95

Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys

100 105 110

Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val

115 120 125

Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val

130 135 140

Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn

145 150 155 160

Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg

165 170 175

Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr

180 185 190

Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys

195 200 205

Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg

210 215 220
 Val His Glu Lys Pro Phe Val Ala Phe Gly Ser Gly Met Glu Ser Leu
 225 230 235 240
 Val Glu Ala Thr Val Gly Glu Arg Val Arg Leu Pro Ala Lys Tyr Leu
 245 250 255
 Gly Tyr Pro Pro Pro Glu Ile Lys Trp Tyr Lys Asn Gly Ile Pro Leu
 260 265 270
 Glu Ser Asn His Thr Ile Lys Ala Gly His Val Leu Thr Ile Met Glu

 275 280 285
 Val Ser Glu Arg Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Val Ile Leu Thr Asn Pro
 290 295 300
 Ile Ser Lys Glu Lys Gln Ser His Val Val Ser Leu Val Val Tyr Val
 305 310 315 320
 Pro Pro Gly Pro Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Leu Cys Pro Ala
 325 330 335
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

 340 345 350
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 355 360 365
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 370 375 380
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 385 390 395 400
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

 405 410 415
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 420 425 430
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 435 440 445
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 450 455 460

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

465 470 475 480

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

 485 490 495

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

 500 505 510

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

 515 520 525

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

 530 535 540

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

545 550

<210> 3

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> DARPin MP0112

<400> 3

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Thr

 20 25 30

Ala Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Val Pro Trp Gly

 35 40 45

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn

 50 55 60

Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ile

65 70 75 80

Gly His Gln Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asp Val

 85 90 95

Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp

100 105 110
Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala
115 120 125