



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0167019  
(43) 공개일자 2023년12월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 38/26 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 38/26 (2013.01)  
A61P 37/06 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7029222
- (22) 출원일자(국제) 2022년01월28일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년08월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2022/014349
- (87) 국제공개번호 WO 2022/165204  
국제공개일자 2022년08월04일
- (30) 우선권주장  
63/142,905 2021년01월28일 미국(US)  
63/248,074 2021년09월24일 미국(US)

- (71) 출원인  
백티브바이오 에이지  
스위스 4051 바젤 아이센보르슈타트 36
- (72) 발명자  
디미트리아도우 바이오레타  
스위스 4051 바젤 아이센보르슈타트 36 백티브바이오 에이지 내  
유세프 나데르 엔.  
스위스 4051 바젤 아이센보르슈타트 36 백티브바이오 에이지 내
- (74) 대리인  
김태현

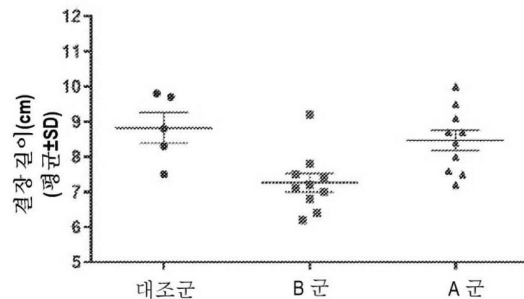
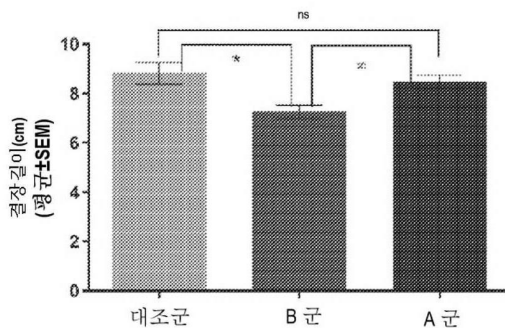
전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 이식편 대 숙주 질환의 치료를 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

본 출원은 아프라글루티드를 사용하여 이식편 대 숙주 질환(GvHD), 구체적으로 급성 GvHD 및 급성 위장 GvHD를 치료하는 방법에 관한 것이다.

대표도



## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

대상체에서 이식편 대 숙주 질환(GvHD)을 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염

#### 청구항 2

대상체에서 GvHD를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, GvHD는 급성 GvHD인, 방법 또는 용도.

#### 청구항 4

제1항 또는 제3항에 있어서, GvHD는 급성 위장 GvHD인, 방법 또는 용도.

#### 청구항 5

제1항 또는 제4항에 있어서, GvHD는 만성 GvHD인, 방법 또는 용도.

#### 청구항 6

제1항 또는 제5항에 있어서, GvHD는 스테로이드 불응성인, 방법 또는 용도.

#### 청구항 7

제1항 또는 제6항에 있어서, GvHD는 스테로이드 미노출인, 방법 또는 용도.

#### 청구항 8

제1항 또는 제7항에 있어서, GvHD는 MAGIC 척도에 따른 II등급 내지 IV등급 GvHD인, 방법 또는 용도.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 아프라글루티드는

(a) 대상체에게 이식이 투여되기 전에 투여되거나;

(b) 이식과 관련하여 대상체에게 방사선 요법, 화학 요법, 또는 방사선유사 요법이 투여되기 전에 투여되는, 방법 또는 용도.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 이전에 이식을 받은 적이 있고, 바람직하게는, 아프라글루티드는 대상체에게 이식이 투여된 후에 대상체에게 투여되는, 방법 또는 용도.

#### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 이식과 관련하여 이전에 방사선 요법, 화학 요법, 방사선 유사 요법, 또는 이들의 임의의 조합을 투여받은 적이 있고, 바람직하게는, 아프라글루티드는 대상체에게 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이들의 임의의 조합이 투여한 후에 대상체에게 투여되는, 방법 또는 용도.

#### 청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 아프라글루티드는 대상체에게 이식과 관련하여 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이들의 임의의 조합이 투여된 후에 및 이식이 대상체에게 투여되기 전에 대상체에게 투여되는, 방법 또는 용도.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 아프라글루티드는

- (a) 이식과 동시에 투여되거나;
- (b) 이식과 관련하여 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이들의 임의의 조합과 동시에 투여되는, 방법 또는 용도.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 아프라글루티드의 투여는

- (a) 이식 후;
- (b) 컨디셔닝 요법 및 이식 후 대상체에서 결장 길이의 감소를 방지 및/또는 약화시키는, 방법 또는 용도.

**청구항 15**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 이식은 골수 유래 조혈 줄기 세포, 말초 혈액 유래 조혈 줄기 세포, 체대혈 유래 조혈 줄기 세포, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하고, 바람직하게는 이식은 T 세포를 포함하고, 바람직하게는

T 세포는 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포인, 방법 또는 용도.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 방사선 요법은 전신 방사선 조사를 포함하는, 방법 또는 용도.

**청구항 17**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 아프라글루티드의 약학적으로 허용 가능한 염은 아프라글루티드의 나트륨 염인, 방법.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 피하 주사에 의해 투여되는, 방법.

**청구항 19**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 1 mg 내지 약 10 mg의 양으로 투여되는, 방법.

**청구항 20**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 아프라글루티드는 약 2.5 mg의 양으로 투여되는, 방법.

**청구항 21**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 아프라글루티드는 약 5 mg의 양으로 투여되는, 방법.

**청구항 22**

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 아프라글루티드는 약 10 mg의 양으로 투여되는, 방법.

**청구항 23**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) 대상체의 체중은 약 50 kg 미만이고, 아프라글루티드는 약 2.5 mg의 양으로 투여되거나;
- (b) 대상체의 체중은 약 50 kg 내지 약 60 kg이고, 아프라글루티드는 약 2.5 mg 또는 약 5 mg의 양으로 투여되거나;
- (c) 대상체의 체중은 약 60 kg 내지 약 80 kg이고, 아프라글루티드는 약 4 mg 또는 약 7.5 mg의 양으로 투여되거나;
- (d) 대상체의 체중은 약 80 kg를 초과하고, 아프라글루티드는 약 5 mg 또는 약 10 mg의 양으로 투여되는, 방법 또는 용도.

**청구항 24**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 이식은:

- (a) 동종이계 이식; 또는
- (b) 자가 이식인, 방법.

**청구항 25**

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 이전에 적어도 하나의 항-GvHD 요법을 투여받은 적이 있고, 바람직하게는, 적어도 하나의 항-GvHD 요법은 스테로이드 요법을 포함하는, 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은, 2021년 1월 28일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/142,905호 및 2021년 9월 24일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/248,074호에 대한 우선권과 이익을 주장한다. 전술한 특허 출원 각각의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 EFS-Web을 통해 ASCII 포맷으로 제출된 서열 목록을 포함하고, 그 전체는 참조로서 본원에 통합된다. 2022년 1월 28일에 생성된 상기 ASCII 사본의 명칭은 "VECT-003\_001WO\_SeqList"이며, 크기는 약 849 바이트이다.

**배경 기술**

[0005] 이식편 대 숙주 질환(GvHD)은 대상체에서 이식 후 발생하는 병태이다. GvHD는 혈액암의 치료를 위한 조혈 줄기 세포 이식(AHCT)을 포함하여, 동종이계 이식의 맥락에서 가장 흔하게 관찰된다. 그러나, 자가 이식의 맥락 내에서도 GvHD가 발생한다는 증거가 늘어나고 있다(Hammami 등의 문헌[Gastenterol Res., 2018, 11(1):52-57]; Cogbill 등의 문헌[Modern Pathology, 2011, 24:117-125]). GvHD는 동종이계 이식에 존재하는 면역 세포가 이식 수용자의 조직을 외래로 인식하여 수용자의 조직을 공격할 때 발생한다. GvHD는 급성 GvHD 또는 만성 GvHD로 나타날 수 있다. 급성 GvHD는 일반적으로 피부, 구강 및 생식기 점막, 눈, 장, 간, 폐, 관절, 및 근육의 염증과 조직 손상을 특징으로 한다. 만성 GvHD는 동일한 유형의 손상을 유도할 수 있지만, 장기간에 걸쳐 외부비염의 결합 조직에 대한 손상, 조직 섬유증 및 관절 운동성 제한, 폐 및 간 섬유증, 면역 조절 장애 및 자가면역을 야기할 수도 있다. 특히, 위장관의 급성 GvHD는 중증 장 염증, 점막의 딱지 형성, 중증 설사, 복통, 오심, 및 구토를 초래할 수 있다. 급성 위장 GvHD의 중증 증상은 이식 후 예후가 좋지 않은 환자에서 종종 관찰된다. 급성 위장 GvHD의 1선 치료는 일반적으로 전신 및/또는 경구 비흡수성 코르티코스테로이드의 사용을 포함한다. 그러나, 많은 수의 환자가 1선 요법에 반응하지 않는다. 따라서, 당업계에는 AHCT를 받은 대상체를 대상으로 하는 것을 포함하여 GvHD, 보다 구체적으로는 급성 위장 GvHD를 치료하고 예방하는 것에 관한 조성물 및 방법에 대한 필요성이 존재한다. 본 개시는 상기 필요성을 다룬다.

**발명의 내용**

[0006] 본 개시는 대상체에서 이식편 대 숙주 질환(GvHD)을 치료하거나 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 아프라

글루티드(apraglutide) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 적어도 1회 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. GvHD는 급성 GvHD일 수 있다. GvHD는 급성 위장 GvHD일 수 있다. GvHD는 만성 GvHD일 수 있다. GvHD는 스테로이드 불응성일 수 있다. GvHD는 스테로이드 미노출성일 수 있다.

- [0007] 일부 양태에서, 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적 유효량은 대상체에게 이식이 투여되기 전에 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0008] 일부 양태에서, 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적 유효량은 대상체에게 이식과 관련하여 방사선 요법, 화학 요법, 또는 방사선유사 요법이 투여되기 전에 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0009] 일부 양태에서, 대상체는 이전에 이식을 받았을 수 있다.
- [0010] 일부 양태에서, 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적 유효량은 대상체에게 이식이 투여된 후에 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0011] 일부 양태에서, 대상체는 이식과 관련하여 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이들의 임의의 조합을 이전에 투여받은 적이 있을 수 있다.
- [0012] 일부 양태에서, 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적 유효량은 대상체에게 이식과 관련하여 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이들의 임의의 조합이 투여된 후에 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0013] 일부 양태에서, 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적 유효량은 대상체에게 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이들의 임의의 조합이 투여된 후에 및 이식이 대상체에게 투여되기 전에 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0014] 일부 양태에서, 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적 유효량은 이식과 동시에 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0015] 일부 양태에서, 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적 유효량은 이식과 관련하여 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이들의 임의의 조합과 동시에 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0016] 일부 양태에서, 아프라글루티드의 투여는 이식 후 대상체에서 결장 길이의 감소를 방지 및/또는 약화시킬 수 있다.
- [0017] 일부 양태에서, 아프라글루티드의 투여는 컨디셔닝 요법(conditioning therapy) 및 이식 후 대상체에서 결장 길이의 감소를 방지 및/또는 약화시킬 수 있다.
- [0018] 일부 양태에서, 이식은 골수 유래 조혈 줄기 세포, 말초 혈액 유래 조혈 줄기 세포, 체대혈 유래 조혈 줄기 세포, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 이식은 T 세포를 포함할 수 있다. T 세포는 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포일 수 있다.
- [0019] 일부 양태에서, 방사선 요법은 전신 방사선 조사(total body irradiation)를 포함할 수 있다.
- [0020] 일부 양태에서, 아프라글루티드의 약학적으로 허용 가능한 염은 아프라글루티드의 나트륨 염일 수 있다.
- [0021] 일부 양태에서, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 피하 주사에 의해 투여될 수 있다.
- [0022] 일부 양태에서, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 1 mg 내지 약 10 mg의 양으로 투여될 수 있다.
- [0023] 일부 양태에서, 아프라글루티드는 약 2.5 mg의 양으로 투여될 수 있다.
- [0024] 일부 양태에서, 아프라글루티드는 약 5 mg의 양으로 투여될 수 있다.
- [0025] 일부 양태에서, 아프라글루티드는 약 10 mg의 양으로 투여될 수 있다.
- [0026] 일부 양태에서, 이식은 동종이계 이식일 수 있다. 일부 양태에서, 이식은 자가 이식일 수 있다.
- [0027] 일부 양태에서, 대상체는 이전에 적어도 하나의 항-GvHD 요법을 투여받았을 수 있다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 항-GvHD 요법은 스테로이드 요법을 포함할 수 있다.
- [0028] 상기 양태 중 어느 하나, 또는 본원에 기술된 임의의 다른 양태는 본원에 기술된 임의의 다른 양태와 조합될 수 있다.
- [0029] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시가 속하는 기술분야의 당업자에

의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서, 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 형태를 또한 포함하며; 예로서, 용어 “단수 표현(a, an, 및 the)”은 단수 또는 복수인 것으로 이해되고, 용어 “또는(or)”은 포괄하는 것으로 이해된다. 예로서, “요소(an element)”는 하나 이상의 요소를 의미한다. 본 명세서 전반에 걸쳐, 단어 “포함하는(comprising)” 또는 이의 변형된 표현(예컨대 comprises, comprising)은 언급된 요소, 정수, 또는 단계, 또는 요소, 정수, 또는 단계의 균을 포함하지만, 임의의 다른 요소, 정수, 또는 단계, 또는 요소, 정수, 또는 단계의 균을 배제하지는 않는 것을 의미한다는 것을 이해될 것이다. 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한, 본원에서 제공된 모든 수치 값은 용어 “약”에 의해 수식된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 문맥으로부터 구체적으로 언급되거나 명백하지 않는 한, 용어 “또는”은 포괄적인 것으로 이해되며 “또는” 및 “및” 둘 다를 포함한다.

[0030] 본원에 기술된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 개시의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적절한 방법 및 물질은 아래에 기술된다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 및 기타 참조 문헌은 그 전체가 참조로서 통합된다. 본원에서 인용된 참조 문헌이 청구된 발명의 종래 기술인 것으로 인정되는 것은 아니다. 상충하는 경우, 정의를 포함하여, 본 명세서가 우선한다. 또한, 물질, 방법, 및 실시예는 단지 예시적인 것이며 한정하는 것으로 의도되지 않는다. 본 개시의 다른 특징 및 장점은 다음의 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

**도면의 간단한 설명**

[0031] 상기 특징 및 추가의 특징은 다음의 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용을 첨부 도면과 함께 고려했을 때 더욱 명확하게 이해될 것이다.

도 1은 아프라글루티드로 치료한 후 급성 GvHD 마우스 모델에서의 결장 길이를 보여주는 일련의 그래프이다.

도 2a 내지 도 2b는 아프라글루티드로 치료한 후 급성 GvHD 마우스 모델의 장에 대한 다양한 조직학적 분석의 결과를 보여주는 일련의 그래프이다.

도 3a 내지 도 3b는 아프라글루티드로 치료한 후 급성 GvHD 마우스 모델에서의 결장 길이 및 소장 길이를 보여주는 일련의 그래프이다. 데이터는 장 결장 길이의 평균 ± SEM으로서 도시되어 있다. N: 5~10마리/군. 각 점은 마우스 한 마리에 대한 데이터를 나타낸다. 데이터는 TBI/BMT 동물의 결장 길이가 비히클 군 또는 아프라글루티드로 치료한 BMT/TBI 군과 비교했을 때 상당히 짧음을 보여준다(Kruskal-Wallis 비모수적 검정 후 다중 비교를 위한 Dunn 검정) (\*p<0.05, \*\*\*<0.001). 아프라글루티드로 치료한 TBI/BMT 동물과 비히클 군 간에 차이는 관찰되지 않았다. BMT=골수 이식; ns=유의하지 않음; SEM=평균의 표준 오차; TBI=전신 방사선 조사.

도 4는 방사선 조사된 NOG 마우스에서 인간 PBMC의 생착에 아프라글루티드가 미치는 영향을 보여주는 일련의 그래프이다.

도 5는 아프라글루티드가 급성 GVHD-유발성 장 손상으로부터 BALB/cJ 마우스를 보호한다는 것을 보여주는 일련의 그래프이다.

도 6은 아프라글루티드가 화학 요법 유발성 소장 손상으로부터 보호한다는 것을 보여주는 일련의 그래프이다.

도 7은 혈장 시트룰린 수준에 의해 표시된 것과 같이, 아프라글루티드와 화학 요법의 조합이 장 질량을 보존한다는 것을 보여주는 일련의 그래프이다.

도 8은 아프라글루티드가 화학 요법 유발성 체중 감소를 감소시킨다는 것을 보여주는 일련의 그래프이다.

도 9는 아프라글루티드와 화학 요법의 조합이 동물 생존을 개선한다는 것을 보여주는 일련의 그래프이다.

도 10a는 아프라글루티드가 화학요법 동안 분변 미생물총의 조성을 유지한다는 것을 보여주는 일련의 그래프이다. F= 피르미쿠테스 및 B= 박테로이데테스. 데이터는 대변/컨디션 중 문(Phylum) 수준에서의 분류군의 상대 풍부도의 백분율(%)로서 제시된다. 도 10b는 아프라글루티드가 화학 요법에 의해 완전히 변형된 장내 미생물총의 다양성을 안정화시킨다는 것을 보여주는 일련의 그래프이다(문 수준에서의 분변 중 분류군의 상대 평균 풍부도).

도 11a는 아프라글루티드가 시타라빈의 항종양 효능을 감소시키지 않는다는 것을 보여주는 일련의 그래프이다.

도 11b는 인간 백혈병 세포가 주입된 마우스의 골수 및 비장에서 비히클 또는 시타라빈 ± 아프라글루티드 치료가 hCD45 양성 세포에 미치는 영향을 보여주는 일련의 그래프이다.

도 12는 시타라빈에 의해 유도된 면역억제 활성화에 아프라글루티드가 미치는 효과를 보여주는 일련의 그래프이다 (평균/군 ± SEM).

도 13은 멜팔란에 의해 유도된 면역억제 활성화에 아프라글루티드가 미치는 효과를 보여주는 일련의 그래프이다 (평균/군 ± SEM).

도 14는 아프라글루티드 치료가 TBI/BMT로 치료한 동물의 동물 생존율을 개선한다는 것을 보여주는 일련의 그래프이다. 카플란-마이어 곡선 - 동물 생존율을 매일 모니터링하였다. 각 치료군 별 시간=0에서 N=10. TBI/BMT 전에 개시한 아프라글루티드로 치료한 동물의 생존율은 로그-순위(Mantel-Cox) 검정에 의해 결정했을 때 TBI/BMT 동물에 비해 유의한 차이를 보였으나(\*p<0.03), 대조군 동물과 비교해 그 차이는 유의하지 않았다(ns). 대조군과 비교했을 때, TBI/BMT의 생존율은 유의하게 상이하였다(### p=0.0007). BMT=골수 이식; TBI=전신 방사선 조사.

도 15a는 급성 GvHD 유도 후 아프라글루티드가 전체 병리학적 점수를 개선한다는 것을 보여주는 일련의 그래프이다. 도 15b는 급성 GvHD 유도 후 아프라글루티드가 병리학적 장 점수를 개선한다는 것을 보여주는 일련의 그래프이다.

도 16a 내지 도 16c는 TBI/BMT로 치료한 동물에서 아프라글루티드가 체중 감소율에 미치는 효과를 보여주는 일련의 그래프이다.

도 17은 시타라빈 치료 후 동물 생존율에 대한 아프라글루티드의 투여량 의존적 효과를 보여주는 일련의 그래프이다.

도 18은 화학 요법 후 동물 체중에 대한 아프라글루티드의 투여량 의존적 효과를 보여주는 일련의 그래프이다.

도 19는 시타라빈으로 치료한 후 혈청 시트룰린 농도에 대한 아프라글루티드의 투여량 의존적 효과를 보여주는 일련의 그래프이다.

도 20은 화학 요법 후 다형핵 세포 계수에 대한 GP-2R 작용제의 투여량 의존적 효과를 보여주는 일련의 그래프이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0032] 본 개시는 대상체에서 GvHD를 치료하거나 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 적어도 1회 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0033] 본 개시는 대상체에서 GvHD를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 적어도 1회 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0034] 본 개시는 대상체에서 GvHD를 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 적어도 1회 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0035] 본 개시는 대상체에서 GvHD를 치료하거나 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0036] 본 개시는 대상체에서 GvHD를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0037] 본 개시는 대상체에서 GvHD를 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0038] 본 개시는 대상체에서 GvHD를 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며, 여기서 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 적어도 1회의 치료적 유효량으로 대상체에게 투여하기 위한 것이다.
- [0039] 본 개시는 대상체에서 GvHD를 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.
- [0040] 본 개시는 대상체에서 GvHD를 치료하는 데 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며, 여기서 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 적어도 1회의 치료적 유효량으로

대상체에게 투여하기 위한 것이다.

- [0041] 본 개시는 대상체에서 GvHD를 치료하는 데 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.
- [0042] 본 개시는 대상체에서 GvHD를 예방하는 데 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며, 여기서 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 적어도 1회의 치료적 유효량으로 대상체에게 투여하기 위한 것이다.
- [0043] 본 개시는 대상체에서 GvHD를 예방하는 데 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.
- [0044] 본 개시는 대상체에서 GvHD를 치료하거나 예방하기 위한 의약의 제조에 있어서 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공하며, 여기서 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 적어도 1회의 치료적 유효량으로 대상체에게 투여하기 위한 것이다.
- [0045] 본 개시는 대상체에서 GvHD를 치료하거나 예방하기 위한 의약의 제조에 있어서 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.
- [0046] 본 개시는 대상체에서 GvHD를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공하며, 여기서 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 적어도 1회의 치료적 유효량으로 대상체에게 투여하기 위한 것이다.
- [0047] 본 개시는 대상체에서 GvHD를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.
- [0048] 본 개시는 대상체에서 GvHD를 예방하기 위한 의약의 제조에 있어서 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공하며, 여기서 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 적어도 1회의 치료적 유효량으로 대상체에게 투여하기 위한 것이다.
- [0049] 본 개시는 대상체에서 GvHD를 예방하기 위한 의약의 제조에 있어서 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.
- [0050] 또한, GvHD의 치료하거나 예방하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 대상체에게 사용되거나 투여될 수 있는 적절한 치료적 유효량이 제공된다. 본 개시는 대상체에서 이전에 GvHD로 진단을 받은 대상체에서 GvHD 유발성 장 손상을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 적어도 1회 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 대상체에서 이전에 GvHD로 진단을 받은 대상체에서 GvHD 유발성 장 손상을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 대상체는 이전에 GvHD로 진단을 받았고, GvHD는 아프라글루티드의 투여 시점에 진행 중이다. 일부 양태에서, 대상체는 이전에 GvHD로 진단을 받았고, GvHD는 아프라글루티드를 투여하기 전에 성공적으로 치료되었다.
- [0051] 본원에 기술된 방법 및 용도의 일부 양태에서, 대상체는 65세 초과이다. 일부 양태에서, 대상체는 18세 내지 64세이다. 일부 양태에서, 대상체는 18세 미만이다.
- [0052] 본원에 기술된 방법 및 용도의 일부 양태에서, 대상체의 체중은 50 kg을 초과한다. 일부 양태에서, 대상체의 체중은 50 kg 내지 40 kg이다. 일부 양태에서, 대상체의 체중은 40 kg 미만이다. 본 개시는 대상체에서 GvHD 유발성 장 손상을 치료하는 데 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며, 여기서 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 적어도 1회의 치료적 유효량으로 대상체에게 투여하기 위한 것이다. 본 개시는 대상체에서 GvHD 유발성 장 손상을 치료하는 데 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 일부 양태에서, 대상체는 이전에 GvHD로 진단을 받았고, GvHD는 아프라글루티드의 투여 시점에 진행 중이다. 일부 양태에서, 대상체는 이전에 GvHD로 진단을 받았고, GvHD는 아프라글루티드를 투여하기 전에 성공적으로 치료되었다.
- [0053] 본 개시는 대상체에서 GvHD 유발성 장 손상을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공하며, 여기서 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 적어도 1회의 치료적 유효량으로 대상체에게 투여하기 위한 것이다. 본 개시는 대상체에서 GvHD 유발성 장 손상을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한

다. 일부 양태에서, 대상체는 이전에 GvHD로 진단을 받았고, GvHD는 아프라글루티드의 투여 시점에 진행 중이다. 일부 양태에서, 대상체는 이전에 GvHD로 진단을 받았고, GvHD는 아프라글루티드를 투여하기 전에 성공적으로 치료되었다.

- [0054] 일부 양태에서, GvHD 유발성 장 손상은 흡수장애, 설사, 복통, 점막염, 점막 궤양, 오심, 결장의 단축, 소장  
의 단축, 및 당엽계에 공지된 임의의 다른 GvHD 유발성 위장 합병증을 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0055] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, GvHD는 급성 GvHD일 수 있다. 일부 양태에서, 급성 GvHD는 후기 급성  
GvHD일 수 있다. 일부 양태에서, 급성 GvHD는 급성 위장 GvHD이다.
- [0056] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, GvHD는 스테로이드 불응성 GvHD일 수 있다. 본 개시의 방법 및 용도  
의 일부 양태에서, GvHD는 스테로이드 미노출 GvHD일 수 있다.
- [0057] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, GvHD는 스테로이드 불응성 급성 GvHD일 수 있다. 본 개시의 방법 및  
용도의 일부 양태에서, GvHD는 스테로이드 미노출 급성 GvHD일 수 있다.
- [0058] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, GvHD는 스테로이드 불응성 급성 위장 GvHD일 수 있다. 본 개시의 방  
법 및 용도의 일부 양태에서, GvHD는 스테로이드 미노출 급성 위장 GvHD일 수 있다.
- [0059] 본 개시에서, GvHD는 급성 GvHD, 예컨대 후기 급성 GvHD일 수 있다. 급성 GvHD는 스테로이드 미노출 급성 GvHD  
일 수 있다. 대안적으로, 급성 GvHD는 스테로이드 불응성 급성 GvHD일 수 있다. 급성 GvHD는 스테로이드 불응성  
급성 위장 GvHD와 같은 급성 위장 GvHD일 수 있다. 예를 들어, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능  
한 염은 대상체에서 급성 GvHD, 예컨대 위장 GvHD를 예방하는 데 사용하기 위한 것일 수 있다. 예를 들어, 아프  
라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 대상체에서 스테로이드 불응성 급성 GvHD, 예컨대 스테로이  
드 불응성 위장 GvHD를 치료하는 데 사용하기 위한 것일 수 있다.
- [0060] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, GvHD는 만성 GvHD일 수 있다.
- [0061] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 만성 GvHD는 만성 위장 GvHD일 수 있다. 본 개시의 방법 및 용도의  
일부 양태에서, GvHD는 스테로이드 불응성 만성 위장 GvHD일 수 있다. 본 개시의 방법 및 용도의 일부  
양태에서, GvHD는 스테로이드 미노출 만성 위장 GvHD일 수 있다.
- [0062] 본 개시에서, GvHD는 만성 GvHD, 예컨대 후기 만성 GvHD일 수 있다. 만성 GvHD는 스테로이드 미노출 만성 GvHD  
일 수 있다. 대안적으로, 만성 GvHD는 스테로이드 불응성 만성 GvHD일 수 있다. 만성 GvHD는 스테로이드 불응성  
만성 위장 GvHD와 같은 만성 위장 GvHD일 수 있다. 예를 들어, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능  
한 염은 대상체에서 만성 GvHD, 예컨대 위장 GvHD를 예방하는 데 사용하기 위한 것일 수 있다. 예를 들어, 아프  
라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 대상체에서 스테로이드 불응성 만성 GvHD, 예컨대 스테로이  
드 불응성 만성 위장 GvHD를 치료하는 데 사용하기 위한 것일 수 있다.
- [0063] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, GvHD는 중복 증후군(Overlap Syndrome)일 수 있다.
- [0064] 본 개시에서, GvHD는 중복 증후군일 수 있다.
- [0065] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 대상체는 MAGIC 척도에 따라 II~IV등급 GvHD를 갖는다. 일부 양태에  
서, 대상체는 MAGIC 척도에 따라 III~IV등급 GvHD를 갖는다. 일부 양태에서, 대상체는 MAGIC 척도에 따라  
II~III등급 GvHD를 갖는다. 일부 양태에서, 대상체는 MAGIC 척도에 따라 II, III, 또는 IV등급 GvHD를 갖는다.
- [0066] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, GvHD는 상부 소화관 이식편 대 숙주 질환이다.
- [0067] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, GvHD는 중하부 소화관 이식편 대 숙주 질환이다.
- [0068] 본 개시에서, GvHD는 간 GvHD일 수 있다. 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, GvHD는 간 GvHD이다. 예를  
들어, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 대상체에서 간 GvHD를 예방하거나 치료하는 데  
사용하기 위한 것일 수 있다.
- [0069] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 대상체는 암으로 진단될 수 있다. 일부 양태에서, 암은 혈액암이다.  
일부 양태에서, 암은 급성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군, 여포성 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 급  
성 림프모구성 백혈병, 다발성 골수종, 호지킨 림프종, 만성 골수성 백혈병, T 세포 비호지킨 림프종, 림프모구  
성 B 세포 비호지킨 림프종(비-버킷), 버킷 림프종, 역형성 대세포 림프종, 생식 세포 종양, 유잉 육종, 연조직  
육종, 신경아세포종, 빌름스 종양, 골육종, 수모세포종, 급성 전골수성 백혈병, 외투세포 림프종, T 세포 림프

중, 림프형질세포성 림프종, 피부 T 세포 림프종, 형질모구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 유방암, 및 신장암 중 적어도 하나이다.

[0070] 본 개시에서, 대상체는 암으로 진단될 수 있다. 암은 혈액암일 수 있다. 암은 급성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군, 여포성 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 급성 림프모구성 백혈병, 다발성 골수종, 호지킨 림프종, 만성 골수성 백혈병, T 세포 비호지킨 림프종, 림프모구성 B 세포 비호지킨 림프종(비-버킷), 버킷 림프종, 역형성 대세포 림프종, 생식 세포 종양, 유잉 육종, 연조직 육종, 신경아세포종, 빌름스 종양, 골육종, 수모세포종, 급성 전골수성 백혈병, 외투세포 림프종, T 세포 림프종, 림프형질세포성 림프종, 피부 T 세포 림프종, 형질모구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 유방암, 및 신장암 중 적어도 하나일 수 있다. 예를 들어, 대상체는 암으로 진단될 수 있고 동종이계 이식을 받도록 지정될 수 있다. 대안적으로, 대상체는 암으로 진단될 수 있고 이전에 자가 이식을 받은 적이 있다. 대안적으로, 대상체는 암으로 진단될 수 있고 이전에 동종이계 이식을 받은 적이 있다. 대안적으로, 대상체는 암으로 진단될 수 있고 이전에 자가 이식을 받은 적이 있다. 일부 양태에서, 이식은, 예를 들어 골수섬유증을 가진 대상체에서의 이식이다. 일부 양태에서, 이식은 다발성 골수종을 가진 대상체에서의 자가 이식이다.

[0071] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 대상체는 질환 또는 장애로 진단될 수 있다. 일부 양태에서, 질환 또는 장애는 혈색소병증, 선천성 혈색소병증, 중증성  $\beta$ -지중해 빈혈(TM), 겸상 적혈구병(SCD), 중증 재생불량성 빈혈, 판코니 빈혈, 선천성 이상각화증, 블랙팬-다이아몬드 빈혈, 지중해 빈혈, 선천성 무거핵구성 혈소판 감소증, 중증 합병성 면역결핍증, T 세포 면역결핍증, T 세포 면역결핍-SCID 변이체, 비스코트-올드리치 증후군, 혈구탐식성 장애, 림프구증식성 장애, 중증 선천성 호중구감소증, 만성 육아종 질환, 식세포 장애, IPEX 증후군, 청소년 류마티스 관절염, 전신 경화증, 자가면역 질환, 면역 조절이상 장애, 점액다당류증, MPS-I, MPS-VI, 골화석증, 대사 질환, 사구체 세포 백질 이영양증(크라베), 이염성 백색이영양증, 대뇌 X-연관 부신백질이영양증, 골수섬유증 질환, 골수증식성 질환, 형질 세포 장애, 비만 세포 질환, 공통 가변형 면역결핍증, 만성 육아종 질환, 다발성 경화증, 전신 경화증, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 크론병, 및 다발근육염-피부근육염 중 적어도 하나일 수 있다.

[0072] 본 개시에서, 대상체는 질환 또는 장애로 진단될 수 있다. 질환 또는 장애는 혈색소병증, 선천성 혈색소병증, 중증성  $\beta$ -지중해 빈혈(TM), 겸상 적혈구병(SCD), 중증 재생불량성 빈혈, 판코니 빈혈, 선천성 이상각화증, 블랙팬-다이아몬드 빈혈, 지중해 빈혈, 선천성 무거핵구성 혈소판 감소증, 중증 합병성 면역결핍증, T 세포 면역결핍증, T 세포 면역결핍-SCID 변이체, 비스코트-올드리치 증후군, 혈구탐식성 장애, 림프구증식성 장애, 중증 선천성 호중구감소증, 만성 육아종 질환, 식세포 장애, IPEX 증후군, 청소년 류마티스 관절염, 전신 경화증, 자가면역 질환, 면역 조절이상 장애, 점액다당류증, MPS-I, MPS-VI, 골화석증, 대사 질환, 사구체 세포 백질 이영양증(크라베), 이염성 백색이영양증, 대뇌 X-연관 부신백질이영양증, 골수섬유증 질환, 골수증식성 질환, 형질 세포 장애, 비만 세포 질환, 공통 가변형 면역결핍증, 만성 육아종 질환, 다발성 경화증, 전신 경화증, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 크론병, 및 다발근육염-피부근육염 중 적어도 하나일 수 있다. 예를 들어, 대상체는 질환 또는 장애로 진단될 수 있고 동종이계 이식을 받도록 지정될 수 있다. 예를 들어, 대상체는 질환 또는 장애로 진단될 수 있고 자가 이식을 받도록 지정될 수 있다. 대안적으로, 대상체는 질환 또는 장애로 진단될 수 있고 이전에 동종이계 이식을 받은 적이 있다. 대안적으로, 대상체는 질환 또는 장애로 진단될 수 있고 이전에 자가 이식을 받은 적이 있다.

[0073] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 대상체는 암으로 진단될 수 있고 암을 치료하기 위해 이식을 받도록 지정될 수 있다. 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 대상체는 암으로 진단될 수 있고 암을 치료하기 위해 이전에 이식을 받은 적이 있다.

[0074] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 대상체는 암으로 진단될 수 있고 암을 치료하기 위해 동종이계 이식을 받도록 지정될 수 있다. 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 대상체는 암으로 진단될 수 있고 암을 치료하기 위해 이전에 동종이계 이식을 받은 적이 있다.

[0075] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 대상체는 암으로 진단될 수 있고 암을 치료하기 위해 자가 이식을 받도록 지정될 수 있다. 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 대상체는 암으로 진단될 수 있고 암을 치료하기 위해 이전에 자가 이식을 받은 적이 있다.

[0076] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 대상체는 질환 또는 장애로 진단될 수 있고 질환 또는 장애를 치료하기 위해 이식을 받도록 지정될 수 있다. 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 대상체는 질환 또는 장애로 진단될 수 있고 질환 또는 장애를 치료하기 위해 이전에 이식을 받은 적이 있다.

- [0077] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 대상체는 질환 또는 장애로 진단될 수 있고 질환 또는 장애를 치료하기 위해 동종이계 이식을 받도록 지정될 수 있다. 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 대상체는 질환 또는 장애로 진단될 수 있고 질환 또는 장애를 치료하기 위해 이전에 동종이계 이식을 받은 적이 있다.
- [0078] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 대상체는 질환 또는 장애로 진단될 수 있고 질환 또는 장애를 치료하기 위해 자가 이식을 받도록 지정될 수 있다. 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 대상체는 질환 또는 장애로 진단될 수 있고 질환 또는 장애를 치료하기 위해 이전에 자가 이식을 받은 적이 있다.
- [0079] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 대상체는 이전에 이식을 투여받았을 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적 유효량은 대상체에게 이식이 투여된 후에 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0080] 본 개시에서, 대상체는 이전에 이식을 투여받았을 수 있다. 따라서, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 대상체에게 이식이 투여된 후에 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0081] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 대상체는 이전에 동종이계 이식을 투여받았을 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적 유효량은 대상체에게 동종이계 이식이 투여된 후에 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0082] 본 개시에서, 대상체는 이전에 동종이계 이식을 투여받았을 수 있다. 따라서, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 대상체에게 동종이계 이식이 투여된 후에 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0083] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 대상체는 이전에 자가 이식을 투여받았을 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적 유효량은 대상체에게 자가 이식이 투여된 후에 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0084] 본 개시에서, 대상체는 이전에 자가 이식을 투여받았을 수 있다. 따라서, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 대상체에게 자가 이식이 투여된 후에 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0085] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 대상체는 이식과 관련하여 이전에 컨디셔닝 요법을 투여받았을 수 있다. 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 대상체는 동종이계 이식과 관련하여 이전에 컨디셔닝 요법을 투여받았을 수 있다. 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 대상체는 자가 이식과 관련하여 이전에 컨디셔닝 요법을 투여받았을 수 있다. 일부 양태에서, 컨디셔닝 요법은 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이들의 임의의 조합을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 방사선 요법은 전신 방사선 조사를 포함할 수 있다.
- [0086] 컨디셔닝 요법은 동종이계 이식과 관련하여 투여될 수 있다. 컨디셔닝 요법은 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이들의 임의의 조합을 투여하는 것을 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 방사선 요법은 전신 방사선 조사를 포함할 수 있다.
- [0087] 따라서, 일부 양태에서, 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적 유효량은 대상체에게 이식과 관련하여 컨디셔닝 요법이 투여된 후에 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적 유효량은 대상체에게 동종이계 이식과 관련하여 컨디셔닝 요법이 투여된 후에 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적 유효량은 대상체에게 자가 이식과 관련하여 컨디셔닝 요법이 투여된 후에 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적 유효량은 대상체에게 이식과 관련하여 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이들의 임의의 조합이 투여된 후에 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0088] 따라서, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 대상체에게 이식과 관련하여 컨디셔닝 요법이 투여된 후에 대상체에게 투여될 수 있다. 따라서, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 대상체에게 동종이계 이식과 관련하여 컨디셔닝 요법이 투여된 후에 대상체에게 투여될 수 있다. 따라서, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 대상체에게 자가 이식과 관련하여 컨디셔닝 요법이 투여된 후에 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0089] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적 유효량은 대상체에게 이식이 투여되기 전에 대상체에게 투여될 수 있다. 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적 유효량은 대상체에게 이식과 관련하여 방사선 요법, 화학 요법, 또는 방사선유사 요법이 투여되기 전에 대상체에게 투여될 수 있다. 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적



의 적어도 1회 치료적 유효량은 자가 이식과 동시에 대상체에게 투여될 수 있다.

- [0099] 본 개시에서, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 이식과 동시에 대상체에게 투여될 수 있다. 본 개시에서, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 동종이계 이식과 동시에 대상체에게 투여될 수 있다. 본 개시에서, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 자가 이식과 동시에 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0100] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적 유효량은 컨디셔닝 요법과 동시에 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적 유효량은 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적 유효량은 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이들의 임의의 조합과 동시에 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0101] 본 개시에서, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 컨디셔닝 요법, 예컨대 위에서 정의된 것과 같은 컨디셔닝 요법과 동시에 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0102] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 대상체는 이전에 GvHD로 진단되어 예비 GvHD 치료를 받았을 수 있다. 일부 양태에서, 예비 GvHD 치료는 항-GvHD 치료를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 항-GvHD 치료는 스테로이드 요법을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 따라서, 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 대상체는 이전에 스테로이드 요법을 투여받았을 수 있다. 당업자가 이해할 수 있듯이, 스테로이드 요법은 적어도 하나의 코르티코스테로이드를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 당업자가 이해할 수 있듯이, 스테로이드 요법은 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 베클로메타손, 부데소니드, 또는 이들의 임의의 조합을 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0103] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 아프라글루티드의 투여는 동종이계 이식 후 대상체에서 결장 길이의 감소를 방지 및/또는 약화시킬 수 있다. 일부 양태에서, 아프라글루티드의 투여는 컨디셔닝 요법 및 이식 후 대상체에서 결장 길이의 감소를 방지 및/또는 약화시킨다. 일부 양태에서, 아프라글루티드의 투여는 컨디셔닝 요법 및 동종이계 이식 후 대상체에서 결장 길이의 감소를 방지 및/또는 약화시킨다. 일부 양태에서, 아프라글루티드의 투여는 컨디셔닝 요법 및 자가 이식 후 대상체에서 결장 길이의 감소를 방지 및/또는 약화시킨다.
- [0104] 본 개시에 따른 아프라글루티드의 투여는 이식 후 대상체에서 결장 길이의 감소를 방지 및/또는 약화시킬 수 있다. 아프라글루티드의 투여는 컨디셔닝 요법 및 동종이계 이식 후 대상체에서 결장 길이의 감소를 방지 및/또는 약화시킬 수 있다. 본 개시에 따른 아프라글루티드의 투여는 동종이계 이식 후 대상체에서 결장 길이의 감소를 방지 및/또는 약화시킬 수 있다. 아프라글루티드의 투여는 컨디셔닝 요법 및 자가 이식 후 대상체에서 결장 길이의 감소를 방지 및/또는 약화시킬 수 있다.
- [0105] 본 개시에 따른 아프라글루티드의 투여는, 본원의 실시예에 기술된 바와 같이 장내 미생물총을 안정화시킬 수 있다.
- [0106] 본 개시는 대상체에서 이전에 GvHD로 진단을 받은 대상체에서 GvHD 유발성 장 손상을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 적어도 1회 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 대상체는 이전에 GvHD로 진단을 받았고, GvHD는 아프라글루티드의 투여 시점에 진행 중이다. 일부 양태에서, 대상체는 이전에 GvHD로 진단을 받았고, GvHD는 아프라글루티드를 투여하기 전에 성공적으로 치료되었다. 일부 양태에서, 본 개시는 대상체에서 GvHD 유발성 장 손상을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 면역억제 요법의 치료적 유효량을 투여하기 전, 이와 동시에, 또는 투여 후에 아프라글루티드의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시의 일부 양태에서, 면역억제 요법은, 예를 들어 톡소리티닙, 전신 코르티코스테로이드이다. 일부 양태에서, 본 개시는 대상체에서 GvHD 유발성 장 손상을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 칼시뉴린(calcineurin) 억제제의 치료적 유효량을 투여하기 전, 이와 동시에, 또는 투여 후에 아프라글루티드의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0107] 본 개시는 대상체에서 이전에 GvHD로 진단을 받은 대상체에서 GvHD 유발성 장 손상을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 대상체는 이전에 GvHD로 진단을 받았고, GvHD는 아프라글루티드의 투여 시점에 진행 중이다. 일부 양태에서, 대상체는 이전에 GvHD로 진단을 받았고, GvHD는 아프라글루티드를 투여하기 전에 성공적으로 치료되었다. 일부 양태에서, 본 개시는 대상체에서 GvHD 유발성 장 손상을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 면역억제 요법의 치료적 유효량을 투여하기 전, 이와 동시에, 또는 투여 후에 아프라글루티드를 대상

체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시의 일부 양태에서, 면역억제 요법은, 예를 들어 톡소리티닙, 전신 코르티코스테로이드이다. 일부 양태에서, 본 개시는 대상체에서 GvHD 유발성 장 손상을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 칼시뉴린 억제제의 치료적 유효량을 투여하기 전, 이와 동시에, 또는 투여 후에 아프라글루티드를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

- [0108] 본 개시는 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 적어도 하나의 화학 요법의 조합을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0109] 일부 양태에서, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여는 대상체에서 화학 요법 유발성 장 손상을 치료할 수 있다. 따라서, 본 개시는 화학 요법 유발성 장 손상의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 적어도 1회 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 화학 요법 유발성 장 손상의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 대상체에서 화학 요법 유발성 장 손상을 치료하는 데 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.
- [0110] 본 개시는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 컨디셔닝 요법의 치료적 유효량을 투여하기 전, 이와 동시에, 또는 투여 후에 아프라글루티드의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 컨디셔닝 요법의 치료적 유효량을 투여하기 전, 이와 동시에, 또는 투여 후에 아프라글루티드를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시의 일부 양태에서, 컨디셔닝 요법은, 예를 들어 화학 요법이다. 일부 양태에서, 화학 요법은 병용 요법을 포함한다.
- [0111] 본 개시는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 아프라글루티드의 치료적 유효량; 및 b) 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 컨디셔닝 요법의 치료적 유효량; b) 아프라글루티드의 치료적 유효량; 및 c) 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이의 임의의 조합의 치료적 유효량; b) 아프라글루티드의 치료적 유효량; 및 c) 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0112] 본 개시는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 아프라글루티드; 및 b) 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 컨디셔닝 요법; b) 아프라글루티드; 및 c) 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이의 임의의 조합; b) 아프라글루티드; 및 c) 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0113] 본 개시는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 아프라글루티드의 치료적 유효량; 및 b) 동종이계 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 컨디셔닝 요법의 치료적 유효량; b) 아프라글루티드의 치료적 유효량; 및 c) 동종이계 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이의 임의의 조합의 치료적 유효량; b) 아프라글루티드의 치료적 유효량; 및 c) 동종이계 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0114] 본 개시는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 아프라글루티드; 및 b) 동종이계 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 컨디셔닝 요법; b) 아프라글루티드; 및 c) 동종이계 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이의 임의의 조합; b) 아프라글루티드; 및 c) 동종이계 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0115] 본 개시는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 아프라글루티드의 치료적 유효량; 및 b) 자가 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 컨디셔닝 요법의 치료적 유효량; b) 아프라글루티드의 치료적 유효량; 및 c) 자가 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이의 임의의 조합의 치료적 유효량; b) 아프라글루티드의 치료적 유효량; 및 c) 자가 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0116] 본 개시는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 아프라글루티드; 및 b) 자가 이식을 대

상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 컨디셔닝 요법; b) 아프라글루티드; 및 c) 자가 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이의 임의의 조합; b) 아프라글루티드; 및 c) 자가 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0117] GvHD에 대한 아프라글루티드의 현재 개시된 효과는 항암 요법의 맥락에서 유용할 수 있다. 이러한 맥락에서 발생하는 GvHD는 또한 항암 요법 관련 GvHD로서 지칭될 수 있다. 현재 개시된 아프라글루티드의 효과로부터 이익을 얻을 수 있는 전형적인 항암 요법은 동종이계 또는 자가 이식을 대상체에게 투여하는 것, 예컨대 컨디셔닝 요법을 투여하고 이어서 동종이계 또는 자가 이식을 투여하는 것을 포함한다. 이러한 맥락에서, 아프라글루티드를 추가로 투여하는 것이 유리할 수 있다. 예를 들어, 아프라글루티드는 동종이계 또는 자가 이식을 투여하기 전에, 예컨대 대상체에게 컨디셔닝 요법을 투여하는 것과 동종이계 또는 자가 이식을 투여하는 것 사이에 투여될 수 있다.

[0118] 따라서, 본 개시는 대상체에서 항암 요법 관련 GvHD를 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0119] 본 개시는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 아프라글루티드의 치료적 유효량; 및 b) 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 컨디셔닝 요법의 치료적 유효량; b) 아프라글루티드의 치료적 유효량; 및 c) 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이의 임의의 조합의 치료적 유효량; b) 아프라글루티드의 치료적 유효량; 및 c) 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0120] 본 개시는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 아프라글루티드; 및 b) 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 컨디셔닝 요법; b) 아프라글루티드; 및 c) 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이의 임의의 조합; b) 아프라글루티드; 및 c) 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0121] 본 개시는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 아프라글루티드의 치료적 유효량; 및 b) 동종이계 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 컨디셔닝 요법의 치료적 유효량; b) 아프라글루티드의 치료적 유효량; 및 c) 동종이계 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이의 임의의 조합의 치료적 유효량; b) 아프라글루티드의 치료적 유효량; 및 c) 동종이계 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0122] 본 개시는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 아프라글루티드; 및 b) 동종이계 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 아프라글루티드; b) 컨디셔닝 요법; 및 c) 동종이계 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이의 임의의 조합; b) 아프라글루티드; 및 c) 동종이계 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0123] 본 개시는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 아프라글루티드의 치료적 유효량; 및 b) 자가 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 컨디셔닝 요법의 치료적 유효량; b) 아프라글루티드의 치료적 유효량; 및 c) 자가 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이의 임의의 조합의 치료적 유효량; b) 아프라글루티드의 치료적 유효량; 및 c) 자가 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0124] 본 개시는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 아프라글루티드; 및 b) 자가 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 아프라글루티드; b) 컨디셔닝 요법; 및 c) 자가 이식을 대상체에게 투여하는 단계를

포함한다. 본 개시는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이의 임의의 조합; b) 아프라글루티드; 및 c) 자가 이식을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

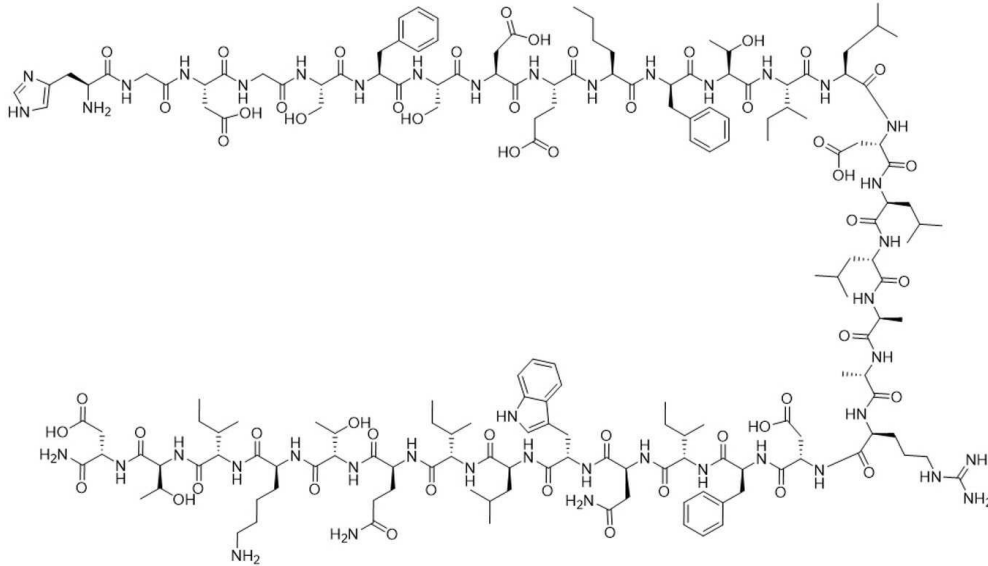
- [0125] 본원에 기술된 사용 방법 중 어느 하나에 있어서, 아프라글루티드를 지칭하는 것은 아프라글루티드의 약학적으로 허용 가능한 염도 포함한다.
- [0126] 본원에 기술된 방법 또는 용도의 일부 양태에서, 대상체는 아프라글루티드를 투여받기 전에 룩소리티닙을 이전에 투여 받았을 수 있다.
- [0127] 본원에 기술된 방법 또는 용도 중 어느 하나에 있어서, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 적어도 하나의 제2 활성제와 병용으로 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 제2 활성제는 룩소리티닙일 수 있다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 제2 활성제는 칼시뉴린 억제제일 수 있다.
- [0128] 본원에 기술된 방법 및 용도의 일부 양태에서, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 본원에 기술된 다른 치료적 중재(예: 이식, 컨디셔닝 요법, 화학 요법, 제2 활성제 등)와 시간적으로 근접하여 투여될 수 있다.
- [0129] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 이식은 조혈 줄기 세포를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 조혈 줄기 세포는 골수, 말초 혈액, 제대혈, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 유래될 수 있다. 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 이식은 동종이계 이식 또는 자가 이식일 수 있다.
- [0130] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 동종이계 이식은 동종이계 조혈 줄기 세포를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 동종이계 조혈 줄기 세포는 골수, 말초 혈액, 제대혈, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 유래될 수 있다.
- [0131] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 자가 이식은 자가 조혈 줄기 세포를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 자가 조혈 줄기 세포는 골수, 말초 혈액, 제대혈, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 유래될 수 있다.
- [0132] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 이식은 T 세포를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, T 세포는 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포일 수 있다.
- [0133] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 동종이계 이식은 동종이계 T 세포를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 동종이계 T 세포는 동종이계 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포일 수 있다. 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 자가 이식은 자가 T 세포를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 자가 T 세포는 자가 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포일 수 있다.
- [0134] 본 개시에서, 동종이계 이식은 동종이계 조혈 줄기 세포의 이식을 포함할 수 있다. 동종이계 조혈 줄기 세포는 골수, 말초 혈액, 제대혈, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 유래될 수 있다.
- [0135] 본 개시에서, 동종이계 이식은 동종이계 T 세포의 이식을 포함할 수 있다. 동종이계 T 세포는 동종이계 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포일 수 있다.
- [0136] 본 개시에서, 자가 이식은 자가 조혈 줄기 세포의 이식을 포함할 수 있다. 자가 조혈 줄기 세포는 골수, 말초 혈액, 제대혈, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 유래될 수 있다.
- [0137] 본 개시에서, 자가 이식은 자가 조혈 T 세포의 이식을 포함할 수 있다. 자가 T 세포는 동종이계 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포일 수 있다.
- [0138] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 아프라글루티드의 약학적으로 허용 가능한 염은 아프라글루티드의 나트륨 염일 수 있다.
- [0139] 일부 양태에서, 아프라글루티드의 약학적으로 허용 가능한 염은 염기 부가염, 예컨대 아프라글루티드의 나트륨 염일 수 있다.
- [0140] 본 개시의 방법 및 용도의 일부 양태에서, 아프라글루티드는 약학적 조성물의 일부로서 투여될 수 있다. 아프라글루티드의 약학적 조성물은 임의의 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제의 비제한적인 예는 만니톨, 글리신, L-히스티딘, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0141] 따라서, 본원에 기술된 방법 및 용도의 일부 양태에서, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은

약학적 조성물의 일부로서 투여되며, 여기서 약학적 조성물은 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 만니톨, 글리신, 및 L-히스티딘을 포함한다.

[0142] 본 개시에서, 아프라글루티드는 약학적 조성물의 일부일 수 있다. 약학적 조성물은 임의의 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제의 비제한적인 예는 만니톨, 글리신, L-히스티딘, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0143] 정의

[0144] 달리 명시되지 않는 한, 용어 “아프라글루티드(apraglutide)”는 다음의 구조를 갖는 화합물을 지칭한다:



[0145] 당업자가 이해할 수 있듯이, 아프라글루티드는 His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp(서열번호 1)의 아미노산 서열을 갖는 GLP-2 작용제이며, 여기서 Nle는 노르류신이고 D-Phe는 D-아미노산 페닐알라닌이다.

[0147] 아프라글루티드 및 이의 제조는 PCT 출원 공개 제W02011/050174호, 미국 특허 제8,580,918호, 미국 특허 공개 제2022-0000985 A1호, 및 PCT 출원 공개 제W02021/252659호에 개시되어 있다. 이들 간행물은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0148] 명시적으로 달리 표시되지 않는 한, 용어 “대략” 및 “약”은 동의어이다. 일부 양태에서, “대략” 및 “약”은 인용된 양, 값, 또는 지속 시간  $\pm 5\%$ ,  $\pm 4.5\%$ ,  $\pm 4\%$ ,  $\pm 3.5\%$ ,  $\pm 3\%$ ,  $\pm 2.5\%$ ,  $\pm 2\%$ ,  $\pm 1.75\%$ ,  $\pm 1.5\%$ ,  $\pm 1.25\%$ ,  $\pm 1\%$ ,  $\pm 0.9\%$ ,  $\pm 0.8\%$ ,  $\pm 0.7\%$ ,  $\pm 0.6\%$ ,  $\pm 0.5\%$ ,  $\pm 0.4\%$ ,  $\pm 0.3\%$ ,  $\pm 0.2\%$ ,  $\pm 0.1\%$ ,  $\pm 0.09\%$ ,  $\pm 0.08\%$ ,  $\pm 0.07\%$ ,  $\pm 0.06\%$ ,  $\pm 0.05\%$ ,  $\pm 0.04\%$ ,  $\pm 0.03\%$ ,  $\pm 0.02\%$ , 또는  $\pm 0.01\%$ 를 지칭한다. 일부 양태에서, “대략” 및 “약”은 열거된 양, 값, 또는 지속 시간  $\pm 2.5\%$ ,  $\pm 2\%$ ,  $\pm 1.75\%$ ,  $\pm 1.5\%$ ,  $\pm 1.25\%$ ,  $\pm 1\%$ ,  $\pm 0.9\%$ ,  $\pm 0.8\%$ ,  $\pm 0.7\%$ ,  $\pm 0.6\%$ ,  $\pm 0.5\%$ 를 지칭한다. 일부 양태에서, “대략” 및 “약”은 열거된 양, 값, 또는 지속 시간  $\pm 1\%$ 를 지칭한다. 일부 양태에서, “대략” 및 “약”은 열거된 양, 값, 또는 지속 시간  $\pm 0.5\%$ 를 지칭한다. 일부 양태에서, “대략” 및 “약”은 열거된 양, 값, 또는 지속 시간  $\pm 0.1\%$ 를 지칭한다.

[0149] 당업자가 이해할 수 있듯이, 용어 “이식편 대 숙주 질환(Graft versus Host Disease)” 또는 “GvHD”는 동종 이식 또는 자가이식(예: HSCT) 후에 대상체에서 발생하는 병태로서, 동종이계 이식 또는 자가 이식 물질(“이식편”으로서 지칭됨)에 제시된 면역 세포가 이식 수용자의 자기 조직을 공격하는 병태를 지칭한다. 당업자가 이해할 수 있듯이, GvHD는 [Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(1):4-10]에 기술된 것과 같이 MAGIC 등급 척도를 사용하여 분류될 수 있다.

[0150] 당업자가 이해할 수 있듯이, 용어 “급성 이식편 대 숙주 질환”, “급성 GvHD”, “고전적인 급성 이식편 대 숙주 질환”, 및 “고전적인 급성 GvHD”는 이식 후 약 100일 이내에 이식 수용자에게서 발생하고 일반적으로 다음을 포함하되 이에 한정되지 않는 급성 이식편 대 숙주 질환과 연관된 임상적 특징을 나타내는 이식편 대 숙주 질환을 지칭한다: 피부, 구강 및 생식기 점막, 눈, 장, 간, 폐, 관절, 및 근육에서의 염증 및 조직 손상.

[0151] 당업자가 이해할 수 있듯이, 용어 “후기 급성 이식편 대 숙주 질환” 또는 “후기 급성 GvHD”는 급성 이식편

대 숙주 질환의 임상적 특징을 나타내지만 이러한 증상이 이식 후 100일을 초과하여 나타나는 이식편 대 숙주 질환의 형태인, 지속성 급성 이식편 대 숙주 질환, 재발성 급성 이식편 대 숙주 질환, 및/또는 신규 발병 급성 이식편 대 숙주 질환의 병태를 지칭한다.

- [0152] 당업자가 이해할 수 있듯이, 용어 “급성 위장 이식편 대 숙주 질환” 및 “급성 위장 GvHD”는 대상체에서 설사, 복통, 점막염, 점막 궤양, 오심, 결장 단축, 소장 단축을 포함하나 이에 한정되지 않는 위장 증상 및/또는 손상을 나타내는 전술한 급성 GvHD의 임의의 형태를 지칭한다.
- [0153] 당업자가 이해할 수 있듯이, 용어 “스테로이드 불응성”, “스테로이드 불응성 GvHD”, 및 “SR-GvHD”는 이전에 스테로이드 요법을 사용하여 치료되었지만 스테로이드 요법에 반응하지 않게 된 GvHD를 지칭한다. 따라서, 비제한적인 예에서, 스테로이드 불응성 급성 위장 GvHD는 이전에 스테로이드 요법을 사용하여 치료되었지만 스테로이드 요법에 반응하지 않게 된 급성 위장 GvHD를 지칭한다. 일부 양태에서, 스테로이드 불응성 GvHD를 가진 대상체에게 특소리티닙을 포함하는 약학적 조성물이 투여된다. 일부 양태에서, 스테로이드 불응성 GvHD를 가진 대상체에게 아프라글루티드를 포함하는 약학적 조성물이 투여된다. 일부 양태에서, 스테로이드-불응성 GvHD를 가진 대상체에게 면역억제 요법의 치료적 유효량의 투여 전, 투여와 동시에, 또는 투여 후에 아프라글루티드의 치료적 유효량이 투여된다. 일부 양태에서, 스테로이드-불응성 GvHD를 가진 대상체에게 특소리티닙 및/또는 전신 스테로이드의 치료적 유효량의 투여 전, 투여와 동시에, 또는 투여 후에 아프라글루티드의 치료적 유효량이 투여된다.
- [0154] 당업자가 이해할 수 있듯이, 용어 “스테로이드 미노출”은 스테로이드 요법을 사용하여 이전에 치료된 적이 없는 GvHD를 지칭한다. 따라서, 비제한적인 예에서, 스테로이드 미노출 급성 위장 GvHD는 이전에 스테로이드 요법을 사용하여 치료된 적이 없는 급성 위장 GvHD를 지칭한다.
- [0155] 당업자가 이해할 수 있듯이, 용어 “만성 이식편 대 숙주 질환” 또는 “만성 GvHD”는 이식 후 100일 초과하여 발생하고 일반적으로 다음을 포함하되 이에 한정되지 않는 만성 이식편 대 숙주 질환과 연관된 임상적 특징을 나타내는 이식편 대 숙주 질환을 지칭한다: 외분비샘의 결합 조직에 대한 손상, 조직 섬유증 및 관절 운동성의 제한, 폐 및 간의 섬유증, 면역 조절 장애, 및 자가면역.
- [0156] 당업자가 이해할 수 있듯이, 용어 “만성 위장 이식편 대 숙주 질환” 및 “만성 위장 GvHD”는 대상체에서 설사, 복통, 점막염, 점막 궤양, 오심, 결장 단축, 소장 단축을 포함하나 이에 한정되지 않는 위장 증상 및/또는 손상을 나타내는 전술한 만성 GvHD의 임의의 형태를 지칭한다.
- [0157] 당업자가 이해할 수 있듯이, 용어 “중복 증후군”은 이식 후 언제든지 나타날 수 있고 급성 이식편 대 숙주 질환 및 만성 이식편 대 숙주 질환 둘 다의 임상적 특징을 나타내는 이식편 대 숙주 질환을 지칭한다.
- [0158] 당업자가 이해할 수 있듯이, 용어 “상부 소화관 이식편 대 숙주 질환”, “상부 소화관 GvHD”, “상부 소화관 GvHD 표현형”, 및 “상부 소화관 GvHD 표현형”은 지속적인 식욕 상실, 포만감, 오심, 구토, 및 다양한 양의 설사를 동반하는 체중 감소를 나타내는 이식편 대 숙주 질환을 지칭한다. 나타나는 증상은 무통성일 수 있고, 1 mg/kg/일의 투여량의 프레드니손 + 국소 경구 코르티코스테로이드를 이용한 치료가 효과적이다. 일부 양태에서, 상부 소화관 GvHD 표현형은 중하부 소화관 GvHD 표현형으로 진행되지는 않는다. 일부 양태에서, 상부 소화관 GvHD 표현형은 GvHD I등급으로 제한된다.
- [0159] 당업자가 이해할 수 있듯이, 용어 “중하부 소화관 이식편 대 숙주 질환”, “중하부 소화관 GvHD”, “중하부 소화관 GvHD 표현형” 및 “중하부 소화관 표현형”은 분비성, 단백질일 풍부한 담즙산염 설사 및 소화관 팽만으로 인한 복통을 나타내는 이식편 대 숙주 질환을 지칭한다. 일부 양태에서, 중하부 소화관 GvHD는 중증이며, 여기서 대상체는 전체 소장과 결장에서 더 많은 설사량 및 점막 궤양과 출혈의 증거를 동반하는 부종과 염증을 나타낸다. 일부 양태에서, 중증 중하부 소화관 GvHD를 가진 대상체는 완전한 비경구 영양 및 통증 조절을 포함하는 지지 요법(supportive care)을 위해 장기간 입원할 필요가 있다. 일부 양태에서, 중증 중하부 소화관 GvHD를 가진 대상체는 프레드니손을 포함하고 다른 면역 억제 요법을 포함하거나 포함하지 않는 표준 초기 요법이 필요하다.
- [0160] 당업자가 이해할 수 있듯이, 용어 “GI-aGVHD 반응”은 배정된 아프라글루티드 치료의 중단, 새로운 전신 요법의 개시, 또는 사망의 병발 이벤트 없이 GI-aGVHD의 징후 및 증상에서 1 단계 감소하는 것을 지칭한다. 일부 양태에서, 완전한 GI-aGVHD 반응은 배정된 아프라글루티드 치료의 중단, 새로운 전신 요법의 개시, 또는 사망의 병발 이벤트 없이 모든 GI-aGVHD 징후 및 증상 GvHD가 해결되는 것을 지칭한다. 일부 양태에서, 부분 반응은 aGVHD의 조기 진행, 혼합 반응, 또는 비반응에 대한 추가 전신 요법을 투여하지 않고도 다른 기관 또는 부위에

서의 진행 없이 aGVHD 징후 또는 증상에 연루된 하나 이상의 기관에서 1 단계가 개선되는 것을 지칭한다. 일부 양태에서, GI-aGVHD 발작은 GI-aGVHD의 징후 또는 증상의 임의의 증가를 지칭하는데, 이는 초기 반응 후 24시간을 초과하여 지속되고 면역억제 요법(예: 코르티코스테로이드, 칼시뉴린 억제제, 및/또는 톡소리티닙 투여)의 재증량을 필요로 한다.

[0161] 용어 “대상체”는 GvHD를 가졌거나 GvHD가 발생할 위험이 있는 임의의 살아있는 유기체를 포함한다. 일부 양태에서, 용어 “대상체”는 GvHD를 가졌거나 GvHD가 발생할 위험이 있는 포유동물을 지칭한다. 일부 양태에서, 용어 대상체는 GvHD를 가졌거나 GvHD가 발생할 위험이 있는 인간을 지칭한다. GvHD가 발생할 위험이 있는 인간은 이식(동종이계 또는 자가 이식)을 받을 예정이거나, 현재 받고 있거나, 이전에 받은 적이 있는 인간일 수 있다. GvHD가 발생할 위험이 있는 인간은 HSCT와 관련하여 컨디셔닝 요법을 받을 예정이거나, 현재 받고 있거나, 이전에 받은 적이 있는 인간일 수 있다.

[0162] 용어 “환자”는 “대상체”와 동의어를 의미하며, 달리 명시되지 않는 한 이와 상호 교환적으로 사용될 수 있다.

[0163] 용어 “동종이계”는 공여자로부터 단리되어 수용자에게 이식될 생물학적 물질을 지칭하며, 여기서 공여자와 수용자는 2개의 상이한 대상체이다.

[0164] 용어 “자가”는 공여자로부터 단리되어 수용자에게 이식될 생물학적 물질을 지칭하며, 여기서 공여자와 수용자는 동일한 대상체이다.

[0165] 용어 “컨디셔닝 요법”은 일반적으로 HSCT 전에 대상체에게 투여되는 전신 방사선 조사, 화학 요법, 또는 방사선유사 요법과 같은 방사선 요법을 사용하는 것을 지칭한다. 당업자가 이해할 수 있듯이, 컨디셔닝 요법의 목적은 다음을 포함한다: a) HSCT에 의해 치료될 기저 질환(예: 암, 혈액암)의 제거; b) 골수 내에 생착될 공여자 줄기 세포를 위한 공간의 생성; 및 c) 숙주 세포에 의한 공여자 세포의 거부반응 위험을 감소시키기 위한 면역억제. 본원에서 사용되는 바와 같이, 컨디셔닝 요법은, 전신 방사선 조사를 포함하지만 이에 한정되지 않는 당업계에 공지된 임의의 컨디셔닝 요법을 지칭할 수 있다. 용어 “방사선유사 요법”은 방사선의 효과를 모방하는 당업계에 공지된 임의의 약물, 화합물, 또는 치료를 지칭한다. 당업자가 이해할 수 있듯이, 화학 요법은 적어도 하나의 화학 요법제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 화학 요법제는 악티노마이신, 울-트랜스 레티노산, 아자시티딘, 아자티오프린, 블레오마이신, 보르테오미신, 카르보플라틴, 카페시타빈, 시스플라틴, 클로람부실, 시클로포스파미드, 시타라빈, 다우노루비신, 도세탁셀, 독시플루리딘, 독소루비신, 에피루비신, 에포틸론, 에토포시드, 플루오로우라실, 젠시타빈, 하이드록시우레아, 이다루비신, 이마티닙, 이리노테칸, 메클로레타민, 멜팔란, 메르캅토프린, 메토트렉세이트, 미톡산트론, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페메트렉시드, 테니포시드, 티오구아닌, 토폠테칸, 발루비신, 베무라페닙, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신을 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 화학 요법제는 시타라빈을 포함한다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 화학 요법제는 멜팔란을 포함한다.

[0166] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “치료(treating 또는 treat)”는 질환, 병태, 또는 장애의 퇴치를 목적으로 대상체를 관리하고 돌보는 것을 기술하며, 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 다형체, 또는 용매화물의 투여하여 질환, 병태, 또는 장애의 증상 또는 합병증을 완화시키거나 질환, 병태, 또는 장애를 제거하는 것을 포함한다. 용어 “치료”는 시험관 내 세포 또는 동물 모델의 치료를 포함할 수도 있다.

[0167] “치료(treating 또는 treatment)”를 언급하는 것은 병태의 확립된 증상을 완화시키는 것을 포함한다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 상태, 장애, 또는 병태의 “치료(treating 또는 treatment)”는 다음을 포함한다: (1) 상태, 장애, 또는 병태에 걸렸거나 걸리기 쉬울 수 있지만 상태, 장애, 또는 병태의 임상적 또는 준임상적 증상을 아직 경험하지 않거나 나타내지 않는 인간에서 발생하는 상태, 장애, 또는 병태의 임상적 증상의 출현을 지연시키는 것; (2) 상태, 장애, 또는 병태를 억제하는 것, 즉 질환의 발생 또는 이의 재발(유지 치료의 경우) 또는 이의 적어도 하나의 임상적 또는 준임상적 증상을 정지, 감소, 또는 지연시키는 것, 또는 (3) 질환을 완화시키거나 약화시키는 것, 즉 상태, 장애, 또는 병태 또는 이의 임상적 또는 준임상적 증상 중 적어도 하나의 퇴행을 유발하는 것.

[0168] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “예방(preventing, prevent)” 또는 “보호(protecting against)”는 이러한 질환, 병태, 또는 장애의 증상 또는 합병증의 발병을 감소시키거나 제거하는 것을 기술한다.

[0169] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “치료적 유효량”은 식별된 질환 또는 병태, 예를 들어 GvHD를 치료 또는 예방하거나, 검출 가능한 치료 효과 또는 억제 효과를 나타내기 위한 약학적 제제, 예를 들어 아프라글루티드의

양을 지칭한다. 효과는 당업계에 공지된 임의의 검정 방법에 의해 검출될 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 체중, 신장, 및 건강; 병태의 성질 및 정도; 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합에 따라 달라질 것이다. 주어진 상황에 맞는 치료적 유효량은 임상학의 기술 및 판단에 속하는 일상적인 실험에 의해 결정될 수 있다.

[0170] 임의의 화합물의 경우, 치료적 유효량은 동물 모델, 일반적으로 랫트, 마우스, 토끼, 개, 또는 돼지에서 추정될 수 있다. 동물 모델은 적절한 농도 범위 및 투여 경로를 결정하는 데 사용될 수도 있다. 그런 다음, 이러한 정보를 사용하여 인간에게 유용한 투여량 및 투여 경로를 결정할 수 있다. 치료적/예방적 효능 및 독성은 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 약학적 절차에 의해, 예를 들어 ED<sub>50</sub>(모집단의 50%에게 치료적으로 효과적인 투여량) 및 LD<sub>50</sub>(모집단의 50%에게 치명적인 투여량)에 의해 결정될 수 있다. 독성 효과 및 치료 효과 사이의 투여 비율은 치료 지수이며, 이는 LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>의 비율로서 표현될 수 있다. 투여량은 사용된 투여 형태 및 대상체의 민감도에 따라 이 범위 내에서 달라질 수 있다.

[0171] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “투여(administer, administering, administration 등)”는 바람직한 생물학적 작용 부위에 조성물을 전달할 수 있게 하는 데 사용될 수 있는 방법을 지칭한다. 이들 방법은 관절내(관절 내), 정맥내, 근육내, 종양내, 피내, 복강내, 피하, 경구, 국소, 경막내, 흡입, 경피, 직장 등을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 본원에 기술된 제제 및 방법과 함께 사용될 수 있는 투여 기술은 예를 들어 Goodman 및 Gilman의 *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; 및 Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa.에서 확인할 수 있다.

[0172] 또한, 아프라글루티드는 다른 치료제와 공동 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “공동 투여(co-administration)”, “병용 투여(administered in combination with)”, 및 이들과 문법적으로 동등한 표현은 2개 이상의 치료제를 하나의 대상체에게 투여하는 것을 포함하도록 의도되고, 제제가 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 투여되거나 동일하거나 상이한 시간에 투여되는 치료 요법을 포함하도록 의도된다. 일부 양태에서, 아프라글루티드는 다른 제제와 공동 투여될 것이다. 이들 용어는 2개 이상의 제제 및/또는 이들의 대사물질이 동시에 대상체에 존재하도록 이들 제제를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 여기에는 별도의 조성물로 동시 투여하는 것, 별도의 조성물로 상이한 시간에 투여하는 것, 및/또는 두 제제가 존재하는 조성물(즉 공동 제형)로 투여하는 것이 포함된다. 따라서, 본원에 기술된 화합물 및 다른 제제(들)는 단일 조성물로 투여될 수 있다.

[0173] 특정 투여 방법 및 투여 요법은 증례의 특정 사항(예: 대상체, 질환, 관련된 질환 상태, 특정 치료)을 감안하여 담당 임상학에 의해 선택될 것이다. 치료는 수일 내지 수개월, 또는 심지어 수년의 기간에 걸쳐 매일 또는 매일 여러 번 또는 매일보다 적은 빈도로(예를 들어 매주 또는 매월 등) 투여하는 것을 포함할 수 있다. 그러나, 당업자는 단장 증후군(short bowel syndrome)을 포함하되 이에 한정되지 않는 다른 질환 및 병태의 치료에 사용된 아프라글루티드의 투여량을 감안하여 적절한 및/또는 동등한 투여량을 즉시 인식할 것이다.

[0174] 투여량은 일반적으로 약 1주 내지 약 100주의 기간 동안 주당 약 1 mg 내지 약 10 mg의 범위이다. 일부 양태에서, 매주 투여량은 약 1 mg 내지 10 mg이다. 일부 양태에서, 대상체에게 약 1주 내지 약 100주, 약 1주 내지 약 80주, 약 1주 내지 약 60주, 약 1주 내지 약 48주, 약 1주 내지 약 26주, 약 1주 내지 약 13주, 약 1주 내지 약 8주, 약 2주 내지 약 24주, 약 2주 내지 약 20주, 또는 약 2주 내지 약 16주 동안 투여된다. 일부 양태에서, 대상체에게 약 1 mg 내지 약 30 mg 범위의 매주 투여량이 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 대상체에게 약 1 mg 내지 약 28.4 mg 범위의 매주 투여량이 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 대상체에게 약 10 mg이 주 1회 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 대상체에게 약 5 mg이 주 1회 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 대상체에게 약 2.5 mg이 주 1회 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 대상체에게 약 1 mg이 주 1회 투여될 수 있다. 예를 들어, 대상체에게 투여량이 주 약 1회 투여될 수 있다. 대상체에게 투여량이 2주마다 약 1회 또는 1달에 약 2회 투여될 수 있다. 2주에 약 1회 또는 1달에 약 2회. 체중이 50 kg 미만인 환자에게는 아프라글루티드를 2.5 mg의 양으로 투여하여 높은 노출을 방지할 수 있다. 일부 양태에서, 체중이 50 kg 이상인 환자에게는 아프라글루티드를 5 mg 이상의 양으로 투여할 수 있다.

[0175] 일부 양태에서, 체중이 50 kg 내지 60 kg인 대상체에게는 아프라글루티드를 약 2.5 mg 내지 약 5 mg의 양으로 투여할 수 있다. 일부 양태에서, 체중이 50 kg 내지 60 kg인 대상체에게는 아프라글루티드를 약 2.5 mg의 양으로 투여할 수 있다. 일부 양태에서, 체중이 50 kg 내지 60 kg인 대상체에게는 아프라글루티드를 약 5 mg의 양으로 투여할 수 있다.

- [0176] 일부 양태에서, 체중이 50 kg 내지 60 kg인 대상체에게는 아프라글루티드를 매주 약 2.5 mg 내지 약 5 mg의 양으로 투여할 수 있다. 일부 양태에서, 체중이 50 kg 내지 60 kg인 대상체에게는 아프라글루티드를 매주 약 2.5 mg의 양으로 투여할 수 있다. 일부 양태에서, 체중이 50 kg 내지 60 kg인 대상체에게는 아프라글루티드를 매주 약 5 mg의 양으로 투여할 수 있다.
- [0177] 일부 양태에서, 체중이 60 kg 내지 80 kg인 대상체에게는 아프라글루티드를 약 3.75 mg 내지 약 7.5 mg의 양으로 투여할 수 있다. 일부 양태에서, 체중이 60 kg 내지 80 kg인 대상체에게는 아프라글루티드를 약 4 mg 내지 약 7.5 mg의 양으로 투여할 수 있다. 일부 양태에서, 체중이 60 kg 내지 80 kg인 대상체에게는 아프라글루티드를 약 3.75 mg의 양으로 투여할 수 있다. 일부 양태에서, 체중이 60 kg 내지 80 kg인 대상체에게는 아프라글루티드를 약 4 mg의 양으로 투여할 수 있다. 일부 양태에서, 체중이 60 kg 내지 80 kg인 대상체에게는 아프라글루티드를 약 7.5 mg의 양으로 투여할 수 있다.
- [0178] 일부 양태에서, 체중이 60 kg 내지 80 kg인 대상체에게는 아프라글루티드를 매주 약 3.75 mg 내지 약 7.5 mg의 양으로 투여할 수 있다. 일부 양태에서, 체중이 60 kg 내지 80 kg인 대상체에게는 아프라글루티드를 매주 약 4 mg 내지 약 7.5 mg의 양으로 투여할 수 있다. 일부 양태에서, 체중이 60 kg 내지 80 kg인 대상체에게는 아프라글루티드를 약 3.75 mg의 양으로 투여할 수 있다. 일부 양태에서, 체중이 60 kg 내지 80 kg인 대상체에게는 아프라글루티드를 매주 약 4 mg의 양으로 투여할 수 있다. 일부 양태에서, 체중이 60 kg 내지 80 kg인 대상체에게는 아프라글루티드를 매주 약 7.5 mg의 양으로 투여할 수 있다.
- [0179] 일부 양태에서, 체중이 80 kg 이상인 대상체에게는 아프라글루티드를 약 5 mg 내지 약 10 mg의 양으로 투여할 수 있다. 일부 양태에서, 체중이 80 kg 이상인 대상체에게는 아프라글루티드를 약 5 mg의 양으로 투여할 수 있다. 일부 양태에서, 체중이 80 kg 이상인 대상체에게는 아프라글루티드를 약 10 mg의 양으로 투여할 수 있다.
- [0180] 일부 양태에서, 체중이 80 kg 이상인 대상체에게는 아프라글루티드를 매주 약 5 mg 내지 약 10 mg의 양으로 투여할 수 있다. 일부 양태에서, 체중이 80 kg 이상인 대상체에게는 아프라글루티드를 매주 약 5 mg의 양으로 투여할 수 있다. 일부 양태에서, 체중이 80 kg 이상인 대상체에게는 아프라글루티드를 매주 약 10 mg의 양으로 투여할 수 있다.
- [0181] 일부 양태에서, 대상체에게 약 1 mg 내지 약 60 mg 범위의 1회 투여량이 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 대상체에게 약 1 mg 내지 약 56.9 mg 범위의 1회 투여량이 투여될 수 있다.
- [0182] 일부 양태에서, 아프라글루티드는 적어도 약 0.5, 또는 적어도 약 1 mg, 또는 적어도 약 1.5 mg, 또는 적어도 약 2 mg, 또는 적어도 약 2.5 mg, 또는 적어도 약 3 mg, 또는 적어도 약 3.5 mg, 또는 적어도 약 4 mg, 또는 적어도 약 4.5 mg, 또는 적어도 약 5 mg, 또는 적어도 약 5.5 mg, 또는 적어도 약 6 mg, 또는 적어도 약 6.5 mg, 또는 적어도 약 7 mg, 또는 적어도 약 7.5 mg, 또는 적어도 약 8 mg, 또는 적어도 약 8.5 mg, 또는 적어도 약 9 mg, 또는 적어도 약 9.5 mg, 또는 적어도 약 10 mg, 또는 적어도 약 10.5 mg, 또는 적어도 약 11 mg, 또는 적어도 약 11.5 mg, 또는 적어도 약 12 mg, 또는 적어도 약 12.5 mg, 또는 적어도 약 13 mg, 또는 적어도 약 13.5 mg, 또는 적어도 약 14 mg, 또는 적어도 약 14.5 mg, 또는 적어도 약 15 mg, 또는 적어도 약 15.5 mg, 또는 적어도 약 16 mg, 또는 적어도 약 16.5 mg, 또는 적어도 약 17 mg, 또는 적어도 약 17.5 mg, 또는 적어도 약 18 mg, 또는 적어도 약 18.5 mg, 또는 적어도 약 19 mg, 또는 적어도 약 19.5 mg, 또는 적어도 약 20 mg의 양으로 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0183] 일부 양태에서, 아프라글루티드는 약 0.5, 또는 약 1 mg, 또는 약 1.5 mg, 또는 약 2 mg, 또는 약 2.5 mg, 또는 약 3 mg, 또는 약 3.5 mg, 또는 약 4 mg, 또는 약 4.5 mg, 또는 약 5 mg, 또는 약 5.5 mg, 또는 약 6 mg, 또는 약 6.5 mg, 또는 약 7 mg, 또는 약 7.5 mg, 또는 약 8 mg, 또는 약 8.5 mg, 또는 약 9 mg, 또는 약 9.5 mg, 또는 약 10 mg, 또는 약 10.5 mg, 또는 약 11 mg, 또는 약 11.5 mg, 또는 약 12 mg, 또는 약 12.5 mg, 또는 약 13 mg, 또는 약 13.5 mg, 또는 약 14 mg, 또는 약 14.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 15.5 mg, 또는 약 16 mg, 또는 적어도 약 16.5 mg, 또는 약 17 mg, 또는 약 17.5 mg, 또는 약 18 mg, 또는 약 18.5 mg, 또는 약 19 mg, 또는 약 19.5 mg, 또는 약 20 mg의 양으로 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0184] 일부 양태에서, 아프라글루티드는 매일 1회, 매일 2회, 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 6일마다 1회, 7일마다 1회(주 1회), 8일마다 1회, 9일마다 1회, 10일마다 1회, 11일마다 1회, 12일마다 1회, 13일마다 1회, 14일마다 1회(2주마다 1회), 15일마다 1회, 16일마다 1회, 17일마다 1회, 18일마다 1회, 19일마다 1회, 20일마다 1회, 21일마다 1회(3주마다 1회), 22일마다 1회, 23일마다 1회, 24일마다 1회, 25일마다 1회, 26일마다 1회, 27일마다 1회, 28일마다 1회(4주마다 1회), 또는 월 1회 대상체에게 투여될 수 있다.

- [0185] 아프라글루티드 및/또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체는 약학적으로 허용 가능한 비히클 및 약학적으로 허용 가능한 부형제로부터 선택된다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체는 약학적으로 허용 가능한 필러, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 운할제로부터 선택된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체”는 원하는 특정 투여 형태에 적합한 임의의 및 모든 용매, 희석제, 기타 액체 비히클, 분산 보조제, 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장성 제제, 증점제, 유화제, 보존제, 고형 결합제, 및 운할제를 포함한다. 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia], 및 문헌[Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick 및 J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York]은 약학적 조성물을 제형화하는 데 사용된 다양한 담체 및 약학적 조성물의 제조를 위한 알려진 기술들을 개시하고 있다. 임의의 종래의 담체가, 예컨대 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 생성하거나 달리 약학적 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용함으로써, 아프라글루티드와 양립할 수 없는 경우를 제외하고, 이러한 담체의 용도는 본 개시의 범위에 포함되는 것으로 고려된다. 적절한 약학적으로 허용 가능한 담체의 비제한적인 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 이온 교환기, 알루미나, 스테아린산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질(예컨대 인간 혈청 알부민), 완충 물질(예컨대 인산염, 글리신, 소르브산, 및 소르브산칼륨), 포화 식물성 지방산, 물, 염, 및 전해질의 부분 글리세리드 혼합물(예컨대 황산프로타민, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 및 아연염), 콜로이드성 실리카, 트리실산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 올 지방, 당류(예컨대 락토오스, 포도당, 및 수크로오스), 전분(예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분), 셀룰로오스 및 이의 유도체(예컨대 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨, 에틸 셀룰로오스, 및 아세트산 셀룰로오스), 분말화된 트라카간스, 맥아, 젤라틴, 탈크, 부형제(예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스), 오일(예컨대 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 및 대두유), 글리콜(예컨대 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜), 에스테르(예컨대 올레산 에틸 및 라우린산 에틸), 한천, 완충제(예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄), 알긴산, 발열원이 없는 물, 등장성 식염수, 링거 용액, 에틸 알코올, 인산염 완충액, 호환 가능한 비독성 운할제(예컨대 라우릴 황산 나트륨 및 스테아린산 마그네슘), 착색제, 방출제, 코팅제, 감미제, 향미제, 방향제, 보존제, 산화방지제. 일부 양태에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체는 글리신, L-히스티딘, 만니톨, 및 수산화나트륨으로부터 선택된다.
- [0186] 본원에서 교시된 화합물 또는 상응하는 약학적 조성물은, 당업자가 이해할 수 있듯이, 선택된 투여 경로에 따라 다양한 형태로 환자에게 투여될 수 있다. 본 교시의 화합물은, 예를 들어 경구, 비경구, 구강, 설하, 비강, 직장, 패치, 펌프, 또는 경피 투여에 의해 투여될 수 있고 이에 따라 제형화된 약학적 조성물에 의해 투여될 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 복강내, 피하, 근육내, 상피내, 비강, 폐내, 경막내, 직장, 및 국소 투여 방식을 포함한다. 비경구 투여는 선택된 기간에 걸쳐 연속 주입에 의해 이루어질 수 있다.
- [0187] 본 출원의 약학적 조성물은 의도된 투여 경로와 양립할 수 있도록 제형화된다. 조성물은 일상적인 절차에 따라 인간에게 정맥내, 피하, 근육내, 경구, 비강, 또는 국소 투여하기에 적합한 약학적 조성물로서 제형화될 수 있다. 바람직한 양태에서, 약학적 조성물은 정맥내 투여에 맞게 제형화된다.
- [0188] 경구 치료제 투여는 부형제와 함께 혼입될 수 있고, 섭취 가능한 정제, 구강내 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서, 현탁액, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다.
- [0189] 비경구 투여는 일반적으로 물에서 하이드록시프로필셀룰로오스와 같은 계면활성제와 적절히 혼합되어 제조될 수 있다. 분산액은 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, DMSO, 및 이들의 혼합물에서 알코올이 첨가되거나 첨가되지 않은 상태로 제조될 수도 있고, 오일에서 제조될 수도 있다. 일반적인 보관 및 사용 조건 하에서, 이들 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위한 보존제를 함유한다.
- [0190] 주사식 투여는 멸균 수용액 또는 이의 분산액으로서 제조될 수 있고, 멸균 주사식 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위해서는 아프라글루티드의 멸균 분말이 적합하다.
- [0191] 아프라글루티드는 피하 주사를 통해 투여될 수 있다. 예를 들어, 아프라글루티드는 1회 투여량의 볼루스 피하 주사를 통해 투여될 수 있다.
- [0192] 아프라글루티드는 2-챔버 주사기 또는 이중 카트리지 주입기를 통해 투여될 수 있다. 이러한 주사기의 일 예는 PCT/EP2012/000787에 기술되어 있으며, 동 문헌의 내용은 참조로서 본원에 통합된다.

- [0193] GLP-2 작용제, 예를 들어 아프라글루티드는 예를 들어 주사에 의해 비경구 투여될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 제형은 항산화제, 완충액, 정균제, 및 제형을 의도된 수용자의 혈액과 등장화시키는 용질을 함유할 수 있는 수성 또는 비수성 등장성 멸균 주사 용액; 및 현탁제, 가용화제, 증점제, 안정화제, 및 보존제를 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다. 주사식 용액을 위한 액체 담체는 예를 들어 물, 염수, 수성 텍스트로오스, 및 글리콜을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0194] 아프라글루티드는 약학적 조성물의 일부로서 투여될 수 있다. 아프라글루티드의 약학적 조성물은 임의의 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제를 포함할 수 있다. 아프라글루티드의 약학적 조성물은 글리신, L-히스티딘, 만니톨, 및 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.
- [0195] 용어 “암(cancer 및 cancerous)”은 조절되지 않는 세포 성장을 일반적인 특징으로 하는 포유동물에서의 생리학적인 병태를 지칭하거나 기술한다. 이 정의에는 양성 및 악성 암이 포함된다. 암의 예는 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 백혈병, 및 생식 세포 종양을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 이러한 암의 보다 구체적인 예는 부신피질 암종, 방광 요로상피암종, 유방 침습적 암종, 자궁경부 편평 세포 암종, 자궁경내 선암종, 담관암종, 결장 선암종, 림프성 신생물 미만성 거대 B-세포 림프종, 식도 암종, 다형성 교아종, 두경부 편평 세포 암종, 혈액색소성 신세포암, 신장 투명 세포 신세포 암종, 신장 유두상 신세포 암종, 급성 골수성 백혈병, 뇌 저등급 교종, 간 간세포 암종, 폐 선암종, 폐 편평 세포 암종, 중피종, 난소 장액성 낭선암종, 췌장 선암종, 크롬친화 세포종, 부신경절종, 전립선 선암종, 직장 선암종, 육종, 피부 흑색종, 위 선암종, 고환 생식 세포 종양, 갑상선 암종, 흉선종, 자궁 암육종, 포도막 흑색종을 포함한다. 다른 예는 유방암, 폐암, 림프종, 흑색종, 간암, 대장암, 난소암, 방광암, 신장암, 또는 위암을 포함한다. 암의 추가 예는 신경내분비암, 비소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암, 갑상선암, 자궁내막암, 담도암, 식도암, 항문암, 침샘암, 외음부암, 자궁경부암, 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 부신 종양, 항문암, 담관암, 방광암, 골암, 장암, 뇌 종양, 유방암, 원발부위 불명 암(CUP), 뼈로 확산된 암, 뇌로 확산된 암, 간으로 확산된 암, 폐로 확산된 암, 유암종, 자궁경부암, 소아암, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 결장직장암, 귀암, 자궁내막암, 안암, 여포성 수지상 세포 육종, 담낭암, 위암, 위 식도 접합부암, 생식 세포 종양, 임신 영양막병(GIT), 모양 세포 백혈병, 두경부암, 호지킨 림프종, 카포시 육종, 신장암, 후두암, 백혈병, 위의 증식성 위벽염, 간암, 폐암, 림프종, 악성 신경집종, 종격동 생식 세포 종양, 흑색종 피부암, 남성 암, 메르켈 세포 피부암, 중피종, 기대 임신, 구강 및 구강인두암, 골수종, 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경아세포종, 신경내분비 종양, 비호지킨 림프종(NHL), 식도암, 난소암, 췌장암, 음경암, 지속적인 영양막 질환 및 용모막 암종, 크롬친화세포종, 전립선암, 복막가점액종, 직장암, 망막아종, 침샘암, 이차 암, 인환세포암, 피부암, 소장암, 연조직 육종, 위암, T 세포 유년기 비호지킨 림프종(NHL), 고환암, 흉선암, 갑상선암, 설암, 편도암, 부신 종양, 자궁암(uterine cancer), 질암, 외음부암, 빌름스 종양, 자궁암(womb cancer), 및 부인과 암을 포함한다. 암의 예는 또한 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 혈액암, 림프종, 피부 T-세포 림프종, 말초 T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 크롬 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군, 골수섬유화증, 담관암, 간세포암, 결장직장암, 유방암, 폐암, 비소세포 폐암, 난소암, 갑상선 암종, 신세포 암종, 췌장암, 방광암, 피부암, 악성 흑색종, 메르켈 세포 암종, 포도막 흑색종, 또는 다형성 교아종.
- [0196] 일부 양태에서, 암은 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 백혈병, 뇌암, 유방암, 혈액암, 골암, 폐암, 피부암, 간암, 난소암, 방광암, 신암, 신장암, 위암, 갑상선암, 췌장암, 식도암, 전립선암, 자궁경부암, 자궁암, 위암, 연조직암, 후두암, 소장암, 고환암, 항문암, 외음부암, 관절암, 구강암, 인두암, 또는 결장직장암이다.
- [0197] 일부 양태에서, 암은 혈액암이다.
- [0198] 일부 양태에서, 암은 급성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군, 여포성 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 급성 림프모구성 백혈병, 다발성 골수종, 호지킨 림프종, 만성 골수성 백혈병, T 세포 비호지킨 림프종, 림프모구성 B 세포 비호지킨 림프종(비-버킷), 버킷 림프종, 역형성 대세포 림프종, 생식 세포 종양, 유잉 육종, 연조직 육종, 신경아세포종, 빌름스 종양, 골육종, 수모세포종, 급성 전골수성 백혈병, 외투세포 림프종, T 세포 림프종, 림프형질세포성 림프종, 피부 T 세포 림프종, 형질모구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 유방암, 및 신장암이다.
- [0199] 일부 양태에서, 질환 또는 장애는 혈액색소병증, 선천성 혈액색소병증, 중증성  $\beta$ -지중해 빈혈(TM), 겸상 적혈구병(SCD), 중증 재생불량성 빈혈, 판코니 빈혈, 선천성 이상각화증, 블랙팬-다이아몬드 빈혈, 지중해 빈혈, 선천성 무거핵구성 혈소판 감소증, 중증 합병성 면역결핍증, T 세포 면역결핍증, T 세포 면역결핍-SCID 변이체, 비스코

트-올드리치 증후군, 혈구탐식성 장애, 림프구증식성 장애, 중증 선천성 호중구감소증, 만성 육아종 질환, 식세포 장애, IPEX 증후군, 청소년 류마티스 관절염, 전신 경화증, 자가면역 질환, 면역 조절이상 장애, 점액다당류증, MPS-I, MPS-VI, 골화석증, 대사 질환, 사구체 세포 백질 이영양증(크라베), 이염성 백색이영양증, 대뇌 X-연관 부신백질이영양증, 골수섬유증 질환, 골수증식성 질환, 형질 세포 장애, 비만 세포 질환, 공통 가변형 면역결핍증, 만성 육아종 질환, 다발성 경화증, 전신 경화증, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 크론병, 또는 다발근육염-피부근육염이다.

[0200] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “시간적으로 근접한(temporal proximity)”은 하나의 치료제의 치료 효과가 다른 하나의 치료제의 치료 효과와 중첩되도록, 하나의 치료 조성물(예: 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염)의 투여가 다른 치료 조성물(예: 이식, 컨디셔닝 요법, 제2 활성제)의 투여 전 또는 후 일정 기간 내에 이루어지는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 하나의 치료제의 치료 효과는 다른 하나의 치료제의 치료 효과와 완전히 중첩된다. 일부 구현예에서, “시간적으로 근접한”은 하나의 치료제와 다른 하나의 치료제 사이에 상승 효과가 생기도록, 하나의 치료제의 투여가 다른 치료제의 투여 전 또는 투여 후 일정 기간 내에 이루어지는 것을 의미한다. “시간적으로 근접한”은 다음을 포함하되 이에 한정되지 않는 다양한 요인에 따라 달라질 수 있다: 나이, 성별, 체중, 유전적 배경, 의학적 상태, 질환 이력, 및 치료제가 투여될 대상체의 치료 이력; 치료 또는 완화 대상 질환 또는 병태; 달성하고자 하는 치료 결과; 치료제의 투여량, 투여 빈도, 및 투여 지속시간; 치료제의 약동학 및 약력학; 및 치료제가 투여되는 경로(들). 일부 구현예에서, “시간적으로 근접한”은 15분 이내, 30분 이내, 2시간 이내, 4시간 이내, 6시간 이내, 8시간 이내, 12시간 이내, 18시간 이내, 24시간 이내, 36시간 이내, 2일 이내, 3일 이내, 4일 이내, 5일 이내, 6일 이내, 1주 이내, 2주 이내, 3주 이내, 4주 이내, 6주 이내, 또는 8주 이내를 의미한다. 일부 구현예에서, 하나의 치료제의 다회 투여가 다른 치료제의 단일 투여에 시간적으로 근접하게 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, 시간적으로 근접한은 치료 사이클 동안 또는 투여 요법 내에서 변경될 수 있다.

[0201] 예시적인 구현예

[0202] 구현예 1. 대상체에서 이식편 대 숙주 질환(GvHD)을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 아프라글루티드(apraglutide) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 적어도 1회 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0203] 구현예 2. 구현예 1에 있어서, GvHD는 급성 GvHD인, 방법.

[0204] 구현예 3. 구현예 1 또는 구현예 2에 있어서, GvHD는 급성 위장 GvHD인, 방법.

[0205] 구현예 4. 구현예 1에 있어서, GvHD는 만성 GvHD인, 방법.

[0206] 구현예 5. 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, GvHD는 스테로이드-불응성인, 방법.

[0207] 구현예 6. 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, GvHD는 스테로이드-미노출성인, 방법.

[0208] 구현예 7. 구현예 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적 유효량은 대상체에게 이식이 투여되기 전에 대상체에게 투여되는, 방법.

[0209] 구현예 8. 구현예 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적 유효량은 대상체에게 이식과 관련하여 방사선 요법, 화학 요법, 또는 방사선유사 요법이 투여되기 전에 대상체에게 투여되는, 방법.

[0210] 구현예 9. 구현예 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 이전에 이식을 받은, 방법.

[0211] 구현예 10. 구현예 9에 있어서, 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적 유효량은 대상체에게 이식이 투여된 후에 대상체에게 투여되는, 방법.

[0212] 구현예 11. 구현예 1 내지 6 및 9 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 이식과 관련하여 방사선 요법, 화학요법, 방사선유사 요법, 또는 이들의 임의의 조합을 이전에 투여받은 적이 있는, 방법.

[0213] 구현예 12. 구현예 11에 있어서, 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적 유효량은 대상체에게 이식과 관련하여 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이들의 임의의 조합이 투여된 후에 대상체에게 투여되는, 방법.

[0214] 구현예 13. 구현예 11에 있어서, 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적 유효량은 대상체에게 이식과 관련하여 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이들의 임의의 조합이 투여된 후에 및 이식이 대상체에게 투여되기 전에 대상체에게 투여되는, 방법.

- [0215] 구현예 14. 구현예 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적 유효량은 이식과 동시에 대상체에게 투여되는, 방법.
- [0216] 구현예 15. 구현예 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 아프라글루티드의 적어도 1회 치료적 유효량은 이식과 관련하여 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이들의 임의의 조합과 동시에 대상체에게 투여되는, 방법.
- [0217] 구현예 16. 구현예 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 아프라글루티드의 투여는 이식 후 대상체에서 결장 길이의 감소를 방지 및/또는 약화시키는, 방법.
- [0218] 구현예 17. 구현예 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 아프라글루티드의 투여는 컨디셔닝 요법 및 이식 후 대상체에서 결장 길이의 감소를 방지 및/또는 약화시키는, 방법.
- [0219] 구현예 18. 구현예 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 이식은 골수 유래 조혈 줄기 세포, 말초 혈액 유래 조혈 줄기 세포, 제대혈 유래 조혈 줄기 세포, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 방법.
- [0220] 구현예 19. 구현예 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 이식은 T 세포를 포함하는, 방법.
- [0221] 구현예 20. 구현예 19에 있어서, T 세포는 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포인, 방법.
- [0222] 구현예 21. 구현예 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 방사선 요법은 전신 방사선 조사를 포함하는, 방법.
- [0223] 구현예 22. 구현예 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 아프라글루티드의 약학적으로 허용 가능한 염은 아프라글루티드의 나트륨 염인, 방법.
- [0224] 구현예 23. 구현예 1 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 피하 주사에 의해 투여되는, 방법.
- [0225] 구현예 24. 구현예 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 1 mg 내지 약 10 mg의 양으로 투여되는, 방법.
- [0226] 구현예 25. 구현예 1 내지 24 중 어느 하나에 있어서, 아프라글루티드는 약 2.5 mg의 양으로 투여되는, 방법.
- [0227] 구현예 26. 구현예 1 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 아프라글루티드는 약 5 mg의 양으로 투여되는, 방법.
- [0228] 구현예 27. 구현예 1 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 아프라글루티드는 약 10 mg의 양으로 투여되는, 방법.
- [0229] 구현예 28. 구현예 1 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 이식은 동종이계 이식인, 방법.
- [0230] 구현예 29. 구현예 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 이식은 자가 이식인, 방법.
- [0231] 구현예 30. 구현예 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 적어도 하나의 항-GvHD 요법을 이전에 투여받은 적이 있는, 방법.
- [0232] 구현예 31. 구현예 30에 있어서, 적어도 하나의 항-GvHD 요법은 스테로이드 요법을 포함하는, 방법.
- [0233] 구현예 32. 대상체에서 이식편 대 숙주 질환(GvHD)의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0234] 구현예 33. 구현예 32에 따라 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 사용하는 것은 GvHD를 예방하기 위한 것인, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0235] 구현예 34. 구현예 32 또는 33에 따라 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, GvHD는 급성 GvHD인, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0236] 구현예 35. 구현예 34에 따라 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, GvHD는 급성 위장 GvHD인, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0237] 구현예 36. 구현예 35에 따라 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 사용하는 것은 치료하기 위한 것이고 GvHD는 스테로이드-불응성 급성 위장 GvHD인, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0238] 구현예 37. 동종이계 이식이 후속하여 투여되도록 지정된 대상체에게 구현예 33 내지 36 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

- [0239] 구현예 38. 동종이계 이식과 관련하여 방사선 요법, 화학 요법, 또는 방사선유사 요법이 후속하여 투여되도록 계획된 대상체에게 구현예 6에 따라 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0240] 구현예 39. 이전에 동종이계 이식이 투여된 적이 있는 대상체에게 구현예 32 내지 36 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0241] 구현예 40. 구현예 32 내지 35 및 38 내지 39 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 대상체는 동종이식과 관련하여 이전에 방사선 요법, 화학요법, 방사성유사 요법, 또는 이들의 임의의 조합을 투여받은 적이 있는, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0242] 구현예 41. 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이들의 임의의 조합을 투여받은 적이 있고, 동종이계 이식이 후속하여 투여되도록 계획된 대상체에게 구현예 40에 따라 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0243] 구현예 42. 동종이계 이식이 동시에 투여되도록 계획된 대상체에게 구현예 32 내지 36 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0244] 구현예 43. 동종이계 이식과 관련하여 방사선 요법, 화학 요법, 방사선유사 요법, 또는 이들의 임의의 조합이 동시에 투여되도록 계획된 대상체에게 구현예 32 내지 36 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0245] 구현예 44. 구현예 1 내지 구현예 43 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, GvHD를 치료 또는 예방하는 것은 동종이계 이식이 후속하여 투여되도록 계획되었거나 동종이계 이식이 이미 투여된 대상체에서 결장 길이의 감소를 방지 및/또는 약화시키는 것을 포함하는, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0246] 구현예 45. 구현예 1 내지 구현예 44 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, GvHD를 치료 또는 예방하는 것은 컨디셔닝 요법 및 동종이계 이식이 후속하여 투여되도록 계획되었거나 컨디셔닝 요법 및 동종이계 이식이 이미 투여된 대상체에서 결장 길이의 감소를 방지 및/또는 약화시키는 것을 포함하는, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0247] 구현예 46. 구현예 37 내지 45 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 동종이계 이식은 골수, 말초 혈액, 제대혈, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 유래된 동종이계 조혈 줄기 세포의 이식을 포함하는, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0248] 구현예 47. 구현예 37 내지 45 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 동종이계 이식은 동종이계 T 세포의 이식을 포함하는, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0249] 구현예 48. 구현예 47에 따라 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 동종이계 T 세포는 동종이계 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포인, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0250] 구현예 49. 구현예 38 내지 48 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 방사선 요법은 전신 방사선 조사를 포함하는, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0251] 구현예 50. 구현예 1 내지 49 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 아프라글루티드의 약학적으로 허용 가능한 염은 아프라글루티드의 나트륨 염인, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0252] 구현예 51. 구현예 1 내지 50 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 피하 주사에 의해 투여되는, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0253] 구현예 52. 구현예 1 내지 51 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 1 mg 내지 약 10 mg의 양으로 투여되는, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

- [0254] 구현예 53. 구현예 1 내지 52 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 아프라글루티드는 약 2.5 mg의 양으로 투여되는, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0255] 구현예 54. 구현예 1 내지 53 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 아프라글루티드는 약 5 mg의 양으로 투여되는, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0256] 구현예 55. 구현예 1 내지 54 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 아프라글루티드는 약 10 mg의 양으로 투여되는, 아프라글루티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0257] 실시예
- [0258] 다음의 비제한적인 실시예는, 인간 대상체에서 AHCT 전에 일반적으로 사용되는 컨디셔닝 요법을 시뮬레이션하기 위한 마우스의 전신 방사선 조사에 의해 장 손상을 유도한 마우스 모델에서 급성 위장 GvHD의 예방 및/또는 치료를 위한 아프라글루티드의 용도를 시험하는 것에 관한 실험을 기술한다.
- [0259] 실시예 1
- [0260] 제1 실험에서, BALB/cJ 수컷 마우스를 2개의 군, 즉 A군과 B군으로 분리하였다. 각각의 군은 10마리의 마우스로 구성하였다.
- [0261] A군의 마우스에게는 -9일차에서 +7일차까지 2일마다(-9, -7, -5, -3, -1, +1, +3, +5, +7일차) 아프라글루티드를 3 mg/kg/마우스의 양으로 피하 주사하였다(300  $\mu$ l의 비히클로 투여함).
- [0262] B군의 마우스에게는 -9일차에서 +7일차까지 2일마다(-9, -7, -5, -3, -1, +1, +3,+5,+7일차) 300  $\mu$ l의 비히클 대조군을 피하 주사하였다.
- [0263] 실험의 -1일차에, A군과 B군의 모든 마우스에게 선형가속기 x-선 소스를 사용하여 8.5 Gy로 방사선을 조사하였다.
- [0264] 실험의 0일차에, C57BL/6J 마우스로부터 골수 및 T 세포를 수집하고, 준비하고, A군 및 B군의 마우스에 이식하였다. A군 및 B군의 마우스에 C57BL/6J 마우스의 대퇴골로부터 추출한 1천만 개의 골수 세포 및 C57BL/6J 마우스로부터 추출한 250만 개의 비장 세포를 정맥내 주사하였다. 마우스 #3(A군), #13(B군), 및 #20(B군)에게는 정맥내 주사보다는 피하 주사로 세포를 투여하였다. 마우스 #5(B군) 및 #10(B군)에게는 세포의 절반을 정맥내 주사에 의해 투여하고 나머지 절반은 피하 주사에 의해 투여하였다.
- [0265] A군 및 B군의 마우스를 대상으로 이환율, 사망률, 체중, 임상 징후(설사, 외관, 및 행동), 장 분절의 길이, 및 장, 피부, 비장, 및 간의 조직병리학을 모니터링하였다. 늦게는 +14일차에 모든 마우스를 희생시켰다.
- [0266] 체중 감소 및 조직학 분석, 특히 림프구 침윤에 의해 입증된 것과 같이, A군 및 B군의 마우스에서 이식 후 급성 GvHD의 유도가 관찰되었다.
- [0267] 마우스를 희생시킨 후, A군 및 B군 마우스를 비롯하여 BALB/c 마우스의 대조군(미치료)의 결장 길이를 측정하였다. 이러한 분석의 결과는 도 1에 도시되어 있다. 도 1에 도시된 바와 같이, 아프라글루티드로 치료한 마우스는 대조군 마우스와 거의 동일한 결장 길이의 증가를 나타냈기 때문에, B군과 비교했을 때 A군의 결장 길이에는 명백한 차이가 있었다. 따라서, 아프라글루티드를 이용한 치료는, 일반적으로 급성 위장 GvHD에 의해 야기된 염증에 기인하는 결장 길이의 감소로부터 A군 마우스를 보호하였다.
- [0268] 단일 세포 괴사 수준, 모든 음와의 괴사, 용모의 단축, 음와 과형성(재생성), 세포 침윤물, 및 음와 농양을 포함하여, 공장(jejunum)의 다양한 조직학적 파라미터도 측정하였다. 이들 조직학적 파라미터를 표준 조직학적 등급 분류 체계(1 내지 3)를 사용해 등급화하였다. 조직학적 분석의 결과는 도 2a 내지 도 2c에 도시되어 있다. 아프라글루티드로 치료한 마우스에서, 점막 퇴행성/염증성 변화의 전체 평균 중증도 점수(용모의 단축[용모 위축], 고유관/음와 내 상피의 단핵[림프조직구성]/호중성 세포 침윤물, 음와 수의 감소, 및 음와 농양)는 비히클로 치료한 동물과 비교했을 때 공장에서 약간 감소하였다. 또한, 재생성 음와 과형성의 평균 중증도 점수는 비히클로 치료한 동물과 비교했을 때 약간 증가하였다. 이는 아프라글루티드의 투여가 방사선 조사 및 GvHD에 의해 유도된 공장 점막 손상에 대한 보호 효과를 갖는다는 것을 나타낸다.

- [0269] 두 번째 실험에서, BALB/cJ 수컷 마우스를 3개의 군, 즉 A군, B군, 및 C군으로 분리하였다. A군 및 B군은 10마리의 마우스로 구성되었고, C군은 5마리의 마우스로 구성되었다.
- [0270] A군의 마우스에게는 -9일차에서 +7일차까지 2일마다(-9, -7, -5, -3, -1, +1, +3, +5, +7일차) 아프라글루티드를 3 mg/kg/마우스의 양으로 피하 주사하였다(300  $\mu$ l의 비히클로 투여함).
- [0271] B군의 마우스에게는 -9일차에서 +7일차까지 2일마다(-9, -7, -5, -3, -1, +1, +3,+5,+7일차) 300  $\mu$ l의 비히클 대조군을 피하 주사하였다.
- [0272] C군의 마우스에게는 -9일차에서 +7일차까지 2일마다(-9, -7, -5, -3, -1, +1, +3,+5,+7일차) 300  $\mu$ l의 비히클 대조군을 피하 주사하였다.
- [0273] 실험의 -1일차에, A군과 B군의 모든 마우스에게 선형가속기 x-선 소스를 사용하여 7.0 Gy로 방사선을 조사하였다. C군에게는 방사선을 조사하지 않고 비히클만을 주입하였다.
- [0274] 실험의 0일차에, C57BL/6J 마우스로부터 골수 및 T 세포를 수집하고, 준비하고, A군 및 B군의 마우스에 이식하였다. A군 및 B군의 각각의 마우스에 C57BL/6J 마우스의 대퇴골로부터 추출한 1천만 개의 골수 세포 및 C57BL/6J 마우스로부터 추출한 250만 개의 비장 세포를 정맥내 주사하였다.
- [0275] 아프라글루티드로 치료하고 방사선을 조사한 A군의 마우스는 방사선을 조사한 B군의 미치료 마우스와 비교했을 때 향상된 생존율을 나타냈다. A군의 생존율 중앙값은 9일이었고, B군의 생존율 중앙값은 8.5일이었다. 또한, 아프라글루티드로 치료한 마우스의 40%는 실험 9일차 이후에도 생존하였다. C군 마우스에게는 비히클만 투여받았고 생존할 것으로 예상하였다. 도 14
- [0276] A군, B군, 및 C군의 마우스를 대상으로 이환율, 사망률, 체중, 임상 징후(설사, 외관, 및 행동), 장 분절의 길이, 및 장, 피부, 비장, 및 간의 조직병리학을 모니터링하였다. 늦게는 +14일차에 모든 마우스를 희생시켰다.
- [0277] 마우스의 설사, 외관, 및 거동을 병리학적 점수로 코드화하였다(가장 낮은 중증도 0 내지 가장 높은 중증도 4) (도 15a). 육안적으로, B군에서는 한 마리의 마우스만이 0의 장 병리학적 점수를 나타낸 것과 비교해 A군에서는 마우스 10마리 중 4마리가 0의 장 병리학적 점수를 나타냈다(도 15b).
- [0278] 체중 감소는 3개의 군 모두에서 모니터링하였다. A군과 B군 간에는 체중 감소에 있어서 유의한 차이가 관찰되지 않았다. A군에서, 9일차 이후에 생존한 마우스는 체중이 다시 늘어난 반면, C군의 마우스는 체중이 증가하지 않았다(도 16a 내지 도 16c).
- [0279] 마우스를 희생시킨 후, A군, B군, 및 C군에서 마우스의 결장 길이 및 소장 길이를 측정하였다. 이러한 분석의 결과는 도 3에 도시되어 있다. 도 3에 도시된 바와 같이, 아프라글루티드로 치료한 마우스는 C군의 마우스와 거의 동일한 결장 길이를 증가를 나타냈기 때문에, B군과 비교했을 때 A군의 결장 길이에는 명백한 차이가 있었다. 따라서, 아프라글루티드를 이용한 치료는, 일반적으로 급성 위장 GvHD에 의해 야기된 염증에 기인하는 결장 길이의 감소로부터 A군 마우스를 보호하였다. 이론에 구속되고자 하는 것은 아니지만, 전술한 실험의 결과는 아프라글루티드가 급성 위장 GvHD를 치료하는 데 사용될 수 있음을 입증한다. 도 3에 도시된 바와 같이, 3개 군 중 어느 하나에서도 소장 길이의 차이는 관찰되지 않았다. 이론에 구속되고자 하는 것은 아니지만, 전술한 실험의 결과는 아프라글루티드가 급성 위장 GvHD를 치료하는 데 사용될 수 있음을 입증한다. 구체적으로, 아프라글루티드는 방사선 조사 및 동종이계 이식에 의해 유도된 급성 위장 GvHD의 맥락에서 소화관 병변 및 결장 길이의 감소를 방지한다.
- [0280] 실시예 2
- [0281] 제1 실험에서, 전신 조사된(TBI)(1.44 Gy) 면역결핍(NOG) 마우스(0일차)에게 인간 말초 혈액 단핵 세포(hPBMC;  $3 \times 10^7$ ; 2일차)를 주입하고, -6일차 내지 18일차에 걸쳐 아프라글루티드 3.3 mg/kg 또는 비히클로 치료하였다. 생착률은 혈액, 골수, 및 비장에서의 CD45 발현을 통해 결정하였다.
- [0282] 제2 실험에서, TBI-유도 장 손상 BALB/cJ 마우스에게 동종이계 이식을 투여하고, -9, -7, -5, -3 -1, +1, +3, +5, +7일차에 아프라글루티드(3.3 mg/kg) 또는 비히클로 치료하였다. GvHD를 나타내는 장 손상(조직학적 변화, 길이, 출혈, 염증), 체중, 및 생존율을 평가하였다.
- [0283] 제1 실험에서, hPBMC는 성공적으로 생착되었다. 혈액, 비장, 및 골수에서의 생착률은 아프라글루티드에 의해 영향을 받지 않았다(20일차에 혈액에서 22.2~47.6% 범위). hCD45+ 세포 침윤이 장벽에서 관찰되었는데, 이는 아프

라글루티드와 비히클 간에 차이가 없었다(도 4).

[0284] 제2 실험에서, 아프라글루티드 치료 마우스와 비히클 치료 마우스 모두에서 림프구 생착이 성공적으로 달성되었다. 체중 감소 및 생존율 중앙값은 두 군 모두에서 유사하였지만, +9일차에 아프라글루티드 치료 마우스는 비히클 대비 유의하게 더 높은 전체 생존율을 달성하였다(각각 40% 대 0%;  $p=0.0134$ ). 검시 조직학적 검사를 통해 비히클 대비 아프라글루티드 치료 마우스에서 점막 퇴행성/염증성 변화(용모 위축, 고유관/음와 내 상피에서 단핵/호중성 세포 침윤, 음와 괴사)가 더 적다는 것이 밝혀졌다. 아프라글루티드 군에서의 평균 결장 길이( $8.6 \pm 0.35$  cm)는 방사선 조사 또는 이식을 거치지 않은 마우스와 유사한 반면( $9.6 \pm 0.33$  cm), 비히클 군( $7.19 \pm 0.10$  cm;  $p < 0.05$ )에서는 유의한 감소가 명백하였다(도 5).

[0285] 이론에 구속되고자 하는 것은 아니지만, 전술한 실험의 결과는 면역 결핍 마우스에서 동종이계 이식 전의 아프라글루티드 치료가 성공적인 생착에 영향을 미치지 않았고 생착 속도에도 영향을 미치지 않았음을 입증한다. 또한, 아프라글루티드는 TBI-유발성 GvHD 및 동종이계 이식-유발성 GvHD에서 용모 위축의 감소, 결장 단축의 최소화, 장 손상의 중증도 감소와 더불어 유의한 보호 효과를 나타냈고, 유리한 생존율을 나타냈다. 이들 소견은 GI 손상을 감소시키고 GvHD로 인한 사망률을 제한함에 있어서 아프라글루티드의 유의한 역할을 뒷받침한다. 이론에 구속되고자 하는 것은 아니지만, 전술한 실험의 결과는, 아프라글루티드가 생착에 영향을 미치지 않으면서 동종이계 이식 후 급성 위장 이식편 대 숙주 질환(GI-GvHD)으로 인한 장 손상의 중증도를 감소시킨다는 것을 뒷받침한다.

[0286] 실시예 3

[0287] 제1 실험에서, Balb/c 마우스의 4개 군: (A) 비히클 단독; (B) 5~9일차에 시타라빈 투여, 아프라글루티드 비투여; (C) 5~9일차에 시타라빈 투여, 5~18일차에 아프라글루티드 병용 투여; (D) 5~9일차에 시타라빈 투여; 1, 3일차에 아프라글루티드로 전치료하고, 5, 8, 11, 14, 17일차에 병용 치료로서 계속 투여. 치료군에게 30 mg/kg 시타라빈 및/또는 3.3 mg/kg 아프라글루티드를 투여하였다.

[0288] 제2 실험에서, Balb/c 마우스의 3개의 치료군: (A) 비히클 단독; (B) 9일차에 멜팔란 투여; 아프라글루티드 비투여; (C) 9일차에 멜팔란 투여; 1, 3, 5, 7일차에 아프라글루티드로 전치료하고 9, 11, 및 13일차에 병용 치료로서 계속 투여.

[0289] 두 모델 모두에서, 치료 없이 비히클을 투여한 마우스는 대조군 역할을 하였다. 총 점막 질량 및 장 성장의 마커인 장 조직의 조직학, 체중, 생존율, 및 혈장 시트룰린을 두 모델 모두에서 평가하였다.

[0290] 조직학적 검사는, 시타라빈 또는 멜팔란에 의해 야기된 퇴행성 장 변화(용모 및 음와 위축)가 아프라글루티드의 공동 투여에 의해 감소하였음을 보여주었다(도 6). 이는 비히클 치료 마우스와 아프라글루티드 치료 마우스 간의 조직 형태의 유사성에 의해 입증되었다. 또한, 십이지장, 회장, 및 공장은 아프라글루티드로 인해 중량이 증가하였다. 아프라글루티드의 장 보호 효과는 혈장 시트룰린(장 질량을 나타냄)의 보존에 의해 추가로 뒷받침되었는데, 아프라글루티드 치료 마우스의 수준은 비히클 치료 마우스의 수준과 유사하였다(도 7). 아프라글루티드는 화학 요법으로 유발된 체중 감소를 약화시켰고(도 8), 비히클 단독군 또는 화학 요법 단독군에 비해 전체 생존율을 개선하였다(도 9). 아프라글루티드의 효과는 아프라글루티드가 화학 요법 전에 전치료로서 투여되었을 때 최적이었다.

[0291] 이론에 구속되고자 하는 것은 아니지만, 현미경 검사 결과는 아프라글루티드가 화학 요법 유발성 손상으로부터 GI 상피 구조를 보호하였고, 생존율을 개선하였으며, 화학 요법을 받고 있는 마우스에서 심각한 체중 감소를 방지했음을 보여주었다. 또한, 아프라글루티드는, 화학 요법을 받지 않은 마우스와 비슷한 혈장 시트룰린 수준을 유지함으로써 입증된 바와 같이, 장 질량을 보존하였다.

[0292] 이론에 구속되고자 하는 것은 아니지만, 전술한 실험의 결과는, 아프라글루티드 치료가 마우스에서 화학 요법 유발성 위장(GI) 손상을 감소시키고, 화학 요법 동안 세포 온전성을 보존한다는 것을 뒷받침한다.

[0293] 실시예 4

[0294] 제1 실험에서, Balb/c 마우스에게 5~9일차에 30 mg/kg의 시타라빈을 투여하고, 1~18일차에 3.3 mg/kg의 아프라글루티드를 투여하였다. 대조군 마우스에게는 1~18일차에 비히클을 투여하였다. 전치료 동안 및 예정된 종료 전날에 약 24시간에 걸쳐 박테리아 표현형을 분석하기 위해 분변 샘플을 채취하고, 죽은 채로 발견된 동물 또는 종료 전에 안락사시킨 동물들에 대해 분변 샘플을 채취하였다. 미생물총 조성은 16S 분류학적 메타-시퀀싱에 의해 결정하였다. 박테로이데테스(Bacteroidetes) 및 피르미쿠테스(Firmicutes)는 식별된 2개의 주요 박테리아 문

이었다(도 10a 및 도 10b). 시타라빈을 사용한 화학 요법은 박테리아 종의 구성에 유의한 변화를 일으켜, 박테로이데테스 집단을 증가시키고 피르미쿠테스 박테리아의 비율을 감소시켰다. 0일차부터 18일차까지 박테로이데테스 및 피르미쿠테스 박테리아 수준의 변화는 비히클에 비해 시타라빈 단독 마우스와 시타라빈 + 아프라글루티드 마우스 모두에서 유의하게 더 컸다(표 1a 및 표 1b). 그러나, 이러한 효과는 아프라글루티드 공동 투여에 의해 감소되었다. 시타라빈 단독 치료군과 시타라빈 + 아프라글루티드 치료군 간의 변화 차이는 박테로이데테스 (0.2486;  $p < 0.0001$ ) 및 피르미쿠테스(0.2037;  $p < 0.0001$ ) 모두에서 통계적 유의성에 도달하였다. 또한, 존재하는 박테로이데테스 대 피르미쿠테스 박테리아의 비는 시타라빈 단독군에서보다 시타라빈 + 아프라글루티드 군에서 더 일정하게 유지되었다.

[0295] [표 1a]

아프라글루티드 치료는 화학 요법에 의해 유발된 분변의 세균 조성 변화를 감소시킨다

	문 수준에서 분류군의 평균 백분율 (%)					
	박테로이데테스			피르미쿠테스		
	0 일차	18 일차	변경에 대한 P-값 0 일차~18 일차	0 일차	18 일차	변경에 대한 P-값 0 일차~18 일차
군 1(비히클 단독)	15.2	10.5	0.01723	82.6	88.2	0.1374
군 2(시타라빈 단독)	16.3	48.7	<0.0001	78.7	49.5	<0.0001
군 3(시타라빈 + 아프라글루티드)	12.2	24.0	0.0057	85.3	73.7	0.0107

각 분류군에 대해, 통계 모델에서 치료, 일, 및 일별 치료 상호작용을 고정 인자로서 포함하는 반복 측정(반복된 ANOVA)에 대한 분산 분석을 수행하였다. 다중 검정을 위한 투키 조정을 사용하여, 0 일차(치료 전) 및 18 일차(치료 후)에 치료군의 쌍별 비교를 수행하기 위해 사후 검정을 수행하였다.

[0296]

[0297] [표 1b]

아프라글루티드 치료는 화학 요법에 의해 유발된 장내 미생물총의 다양성 변화를 안정화시킨다

문	일	군 1	군 2	군 3	군 1 대군 2 (p-값)		군 1 대군 3 (p-값)		군 2 대군 3 (p-값)	군 효과 (조정 없음) (p-값)	군 효과 (FDR 조정) (p-값)
박테로이데테스	0 (평균 (SD))	15.2(7.34)	18.3(3.75)	12.2(7.25)	0.6684	0.6568	0.2486	<0.0001	<0.0001		
	18 (평균 (SD))	10.5(3.84)	48.7(5.03)	24.0(5.90)	<0.0001	0.0048	<0.0001				
	0 대 18 (p-값)	0.1723	<0.0001	0.0057							
피르미쿠테스	0 (평균 (SD))	82.6(7.47)	78.7(3.12)	85.3(7.47)	0.5280	0.7157	0.2037	<0.0001	<0.0001		
	18 (평균 (SD))	88.2(3.62)	49.5(4.65)	73.7(6.82)	<0.0001	0.0031	<0.0001				
	0 대 18 (p-값)	0.1374	<0.0001	0.0107							
미분류	0 (평균 (SD))	1.0(0.44)	1.3(0.52)	1.0(0.57)	0.6682	0.9958	0.7399	0.0392	0.0785		
	18 (평균 (SD))	0.5(0.23)	1.2(0.61)	1.4(0.97)	0.1698	0.0463	0.7556				
	0 대 18 (p-값)	0.2022	0.7265	0.3843							

\* $p < 0.005$  대조군 대비, \*\* $p < 0.001$  시타라빈 단독 대비; B, 박테로이드스 중 (Gram<sup>-ve</sup>, 기회감염성 병원성 균주를 포함하는 혐기성 박테리아); F, 피르미쿠테스 중 (Gram<sup>+ve</sup>, 호기성 및 혐기성 박테리아); RX, 치료

[0298]

[0299]

화학 요법을 사용한 마우스의 치료는 장 내 박테리아 항상성에 상당한 영향을 미쳤으며, 기회감염성 병원성 박테리아 집단이 눈에 띄게 증가하였다. 아프라글루티드를 화학 요법과 병용 투여했을 때, 분변 내 상이한 박테리아 문의 비율은 정상에 더 가깝게 유지되는 경향이 있었다. 이 때문에 구속되고자 하는 것은 아니지만, 전술한 실험의 결과는, 아프라글루티드를 사용한 치료가 장 미생물총의 전체적인 항상성 환경을 보존시켰음을 입증하는데, 아프라글루티드가 화학 요법제와 병용 투여될 때 관찰된 개선된 임상 결과(감소된 체중 감소, 생존율 증가)는 이에 기인하는 것일 수 있다. 또한, 당업자가 이해할 수 있듯이, 장내 미생물총에서의 불균형은 GvHD 발병기전의 동인인 것으로 알려져 있다(Fredricks의 문헌[J. Clin. Invest. 2019, 129(5): 1808-1817] 참조). 따라서, 장내 미생물총을 안정화하는 아프라글루티드의 능력은 GvHD를 효과적으로 치료하고 예방하는 데 아프라글루티드를 사용할 수 있음을 나타낸다.

[0300] 실시예 5

[0301] 제1 실험에서, 시타라빈의 항종양 효과를 백혈병 NOD/SCID 마우스에서 평가하였다(도 11a). 아프라글루티드 또는 비히클을 -4일차 내지 4일차에 투여하였다. 시타라빈 또는 비히클을 0일차 내지 4일차에 투여하였다. 7일차에 골수와 비장 샘플을 채취하고 hCD45+ 세포의 백분율을 결정하였다. 치료 후, 시타라빈 + 비히클 치료군과 시타라빈 + 아프라글루티드 치료군의 골수 또는 비장 샘플에서 검출된 hCD45 세포 백분율(%)에는 유의한 차이가 없었다(도 11b).

[0302] 제2 실험에서, 면역억제를 유도하는 시타라빈의 능력에 아프라글루티드가 미치는 효과를 평가하였다. 실험에는 Balb/c 마우스의 3개의 군을 포함시켰다: (A) 비히클 투여군; (B) 5-9일차에 시타라빈 투여군; (C) 5-9일차에 시타라빈 투여, 및 5-18일차에 아프라글루티드 병용 투여군. RBC, 혈소판, WBC, NEU, 및 LYMPH를 평가하였다. 아프라글루티드가 면역억제 회복에 미치는 효과를 평가하기 위해 하나의 코호트를 4주 동안 생존시켰다(도 12).

[0303] 제3 실험에서, 멜팔란-유도 면역억제에 아프라글루티드가 미치는 효과를 평가하였다(도 13). Balb/c 마우스의 3개의 군을 포함시켰다: (A) 비히클 투여군; (B) 9일차에 멜팔란 투여군; (C) 9일차에 멜팔란 투여하고, 1, 3, 5, 7일차에 아프라글루티드로 전치료하고 9, 11, 및 13일차에 병용 치료로서 계속 투여한 군. WBC, NEU, 및 LYMPH를 평가하였다.

[0304] 제1 실험에서, 인간 백혈병 세포의 감소는 시타라빈 단독군과 시타라빈 + 아프라글루티드군 간에 유의하게 다르지 않았으며, 비히클 투여군보다 유의하게 더 컸다. 화학 요법 후 골수에서 hCD45의 백분율은 시타라빈 단독의 경우  $35.5 \pm 4.4$ 였고, 시타라빈 + 아프라글루티드의 경우  $33.9 \pm 4.2$ 였다.

[0305] 제2 실험의 치료 기간 종료 후 백혈구의 극적인 감소는, 시타라빈 유도 면역억제가 아프라글루티드의 공동 투여에 의해 훼손되지 않았음을 나타냈다(시타라빈 + 아프라글루티드 투여 및 시타라빈 단독 투여 모두에서 91%의 림프구 감소)(표 2). 치료 종료로부터 4주 후에, 아프라글루티드는 혈액학적 파라미터의 회복에 영향을 미치지 않았다.

**표 2**

아프라글루티드는 시타라빈의 면역억제에 영향을 미치지 않는다.

혈구 수	대조군과의 차이 백분율		
	시타라빈 단독 투여 종료 후	시타라빈 + 아프라글루티드 3.3 mg/kg <sup>a</sup> 치료 종료 후	시타라빈 + 아프라글루티드 3.3 mg/kg <sup>a</sup> 4주 회복 후
적혈구	-23	-8	-5
혈소판	-68	45	0
백혈구	-89	-87	-29
림프구	-91	-91	-42
호중구	-82	-64	30

<sup>a</sup> 시타라빈 치료를 시작하기 4일 전부터 시타라빈 치료 종료 후 9일까지 투여됨

[0306]

[0307] 제3 실험은 멜팔란이 백혈구 감소로 입증된 것과 같이 면역억제를 유도했음을 보여주었다. 아프라글루티드를 사용하거나 사용하지 않고 멜팔란으로 치료한 마우스에서는 WBC 및 LYMPH가 비히클에 비해 심각하게 감소하였다.

[0308] 이론에 구속되고자 하는 것은 아니지만, 전술한 실험의 결과는 아프라글루티드의 사전 투여 및 병용 투여가, 생체 내에서 인간 백혈병 세포를 파괴하는 데 있어서 시타라빈의 효능을 손상시키지 않았음을 입증한다. 또한, 아프라글루티드와의 병용은 시타라빈 유도성 또는 멜팔란 유도성 면역억제에 부정적인 영향을 미치지 않았다. 아프라글루티드의 이러한 약리학적 효과는 장 특이적이었으며, 시타라빈 또는 멜팔란의 항종양 효과 또는 면역억제 효과에는 영향을 미치지 않았다. 아프라글루티드는 마우스에서 컨디셔닝 화학 요법의 항종양 및 면역억제 효능에 영향을 미치지 않는다.

[0309] 실시예 6

[0310] 제1 실험에서, 피하 투여된 아프라글루티드(0.11, 0.3, 및 1.1 mg/kg)의 투여량 증가의 약리학적 효과를 평가하

기 위한 투여량-반응 연구를 위해 BALB/cJ 암컷 마우스를 6개의 군으로 분리하였다. 시타라빈을 5일 동안(0일차 내지 +4일차) 30 mg/kg으로 1일 2회 복강내 투여하였다. 아프라글루티드를 화학 요법 투여 전 4일 및 투여 도중 5일의 총 9일 동안 매일 투여하였다(-4일차 내지 +4일차). -4일차에서 +4일차까지 1일 2회 0.60 mg/kg의 명목 투여량으로 및 시타라빈과 병용 투여된 미변형 hGLP-2와 아프라글루티드 효과를 비교하였다. 동물 생존율에 대한 결과는 시타라빈 단독과 비교하여 동물 생존율이 유의하게 개선되었음을 보여주었다(도 17).

[0311] 아프라글루티드의 투여량을 증가시켰을 때 동물 생존율은 0.11 mg/kg에서 11/16, 0.33 mg/kg에서 14/16, 1.1 mg/kg에서 16/16이었다. 동물 생존율의 개선은 모든 아프라글루티드 치료군에 대해 통계적으로 유의하였다. 0.11 mg/kg의 아프라글루티드 또는 hGLP-2와 시타라빈의 병용 치료는 초기 체중 감소를 감소시키지는 않았지만, 시타라빈 치료로부터 회복 중인 이러한 동물에서 체중 및 생존 증가 추세가 관찰되었다(도 18).

[0312] 아프라글루티드의 장 보호 효과는, 시타라빈 단독 치료 동물과 비교해 시타라빈을 아프라글루티드와 공동 투여했을 때(0.33 mg/kg 및 1.1 mg/kg) 시트룰린 농도의 개선과 더불어 혈장 시트룰린(장 질량을 나타냄)이 보존되는 것에 의해 뒷받침되었다(도 19).

[0313] 시타라빈의 면역억제 효과에 아프라글루티드가 미치는 투여량 의존적 효과를 평가하였다. 다형핵(PMN) 세포 수에 시타라빈 치료가 미치는 효과를 결정하였다(도 20). 시타라빈 단독 치료 동물은, hGLP-2 또는 아프라글루티드 병용 요법에 의해 역전되지 않은, 고갈된 PMN 수를 나타냈는데, 이는 동물 생존율과 체중의 개선이 호중성 과립구 수가 개선되어서가 아니라 오히려 GI 온전성이 유지된 결과임을 시사한다. 시타라빈 이전에 개시한 별도의 연구에서(-4일차 내지 +12일차), 시타라빈 단독으로 치료하거나 아프라글루티드와 병용해 치료한 동물은 4주 동안 추가로 생존할 수 있었다.

[0314] 실시예 7

[0315] 제1 실험에서, 이용 가능한 최상의 치료를 받고 있는 II등급 내지 IV등급(MAGIC) 스테로이드 불응성 위장(GI) 급성 이식편 대 숙주 질환을 가진 대상체를 대상으로 한 아프라글루티드의 안전성 및 효능을 무작위 배정, 이중 맹검 임상시험에서 평가하게 된다.

[0316] 아프라글루티드의 무작위 배정, 이중 맹검 제2상 임상시험의 선정 기준:

[0317] 1. 동의 시점에 12세 이상이고 체중이 최소 40 kg인 참여자;

[0318] 2. 골수, 말초 혈액 줄기 세포, 또는 제대혈을 사용하여 임의의 공여자 소스(일치하는 비혈연 공여자, 형제, 홀배수동종) 유래의 alloSCT를 투여 중인 참여자로서, 비-골수제거성, 골수제거성, 및 강도가 감소된 컨디션닝을 투여 중인 수용자는 적격함;

[0319] 3. 명백한 골수 및 혈소판 생착을 가진 참여자(임상시험약 투여 전에 확인됨): a) 절대 호중구 수  $>1000/mm^3$ ; 및 b) 혈소판  $\geq 20,000/mm^3$ ;

[0320] 4. 성장 인자 보충제(과립구-콜로니 자극 인자 및 과립구-대식세포-콜로니 자극 인자)를 사용하는 참여자, 및 수혈 중인 참여자도 허용됨;

[0321] 5. SS를 단독으로 또는 칼시뉴린 억제제(CNI)와 병용으로 투여한 대상체로서 정의되는, 스크리닝 시점에 GI-aGVHD로서 조직학적으로 진단된(록소리티닙 투여 후 및 아프라글루티드 투여 개시 전에 SR GI-aGVHD로 임상적으로 확인된) 참여자로서, 다음 중 하나에 해당되는 참여자:

[0322] a) 2 mg/kg +/- CNI의 메틸프레드니솔론(MP)을 3일 동안 전신 투여한 후의 기관 평가를 기준으로 질환이 진행 중임; 또는

[0323] b) MP 2mg/kg/일과 동등한 양으로 7일 치료 후 개선되지 않음; 또는

[0324] c) 피부 및 상부 GI-aGVHD에 대해 MP 2 mg/kg/일과 동등한 양으로 치료한 후 새로운 기관으로 진행됨; 또는

[0325] d) 스테로이드 테이퍼링 도중 또는 후에 재발함.

[0326] 모든 대상체는 등록 시점에 1~4기의 하부 GI-aGVHD를 가지고 있어야 한다.

[0327] 6. 참여자는 전신 스테로이드(SS) + 록소리티닙(RUX)으로 치료받을 수 있다(0~3일 동안 1일 2회의 권장 투여량의 RUX). 필요 시, 칼시뉴린 억제제는 병용 약물로서 허용된다.

[0328] 체중이  $\geq 50.0$  kg인 참여자는 2개의 치료군(3개의 체중 밴드 내에서 저 투여량 또는 고 투여량) 중 하나에 무작위 배정된다. 매 방문 시 투여되는 정확한 투여량은 이들이 속하는 체중 밴드에 따라 달라진다(표 3). 체중이 40.0~49.9 kg인 참여자는 아프라글루티드 2.5 mg을 투여받는다. 아프라글루티드는 8~13주 동안 매주 1회 피하 투여된다. 대상체가 아프라글루티드를 계속 투여함으로써 이익을 얻을 경우, 최대 26주 동안 이를 투여받을 수 있다.

**표 3**

치료군 및 체중에 기초한 임상시험용 의약품의 투여량

치료군	체중 대역 (베이스라인 체중 기준)			
	40.0~<50.0 kg	50.0~<60.0 kg	60.0~80.0 kg	>80.0 kg
저 투여량 (mg)	2.5	2.5	4	5
고 투여량 (mg)		5	7.5	10

[0329]

[0330] 처음에, 참여자는 14일의 스크리닝 기간 동안 스크리닝 평가를 받고 시험대상자 동의서를 제출한다. 스크리닝 평가는 활력 징후, 신장 및 체중, 대장내시경검사, 장 생검, 병력 등의 분석을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

[0331] 본 연구는 BAT를 복용 중인 II등급 내지 IV등급 SR GI-aGVHD 대상체에서 아프라글루티드의 안전성과 효능을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 맹검, 반복 투여, 임상시험이다. SS의 배경 하에 0~3일 동안 RUX를 복용해 온 34명의 대상체는 8주 또는 13주 동안 주 1회 아프라글루티드 SC 투여량을 투여받게 될 것이다. (세 개의 체중 밴드를 기준으로) 8주 또는 13주 동안 주 1회 저 투여량 또는 고 투여량의 아프라글루티드를 SC 투여 받도록 무작위 배정된 N=30 대상체에 추가하여, 체중이 40.0~49.9 kg인 최대 4명의 대상체로 이루어진 별도의 비무작위 배정 코호트가 아프라글루티드 2.5 mg을 투여 받도록 배정될 것이다. 모든 대상체는 임상시험 약물의 첫 번째 투여 후 17주차(120(±7)일)에 안전성 추적관찰 방문을 완료한다. 안전성 및 효능 추적관찰 평가는 아프라글루티드의 첫 번째 투여 후 2년 동안(104주차) 계속 수행될 것이다.

[0332] 일차 목적은 SS 및 RUX로 0~3일 동안 치료한 중하부 GI관의 SR GI-aGVHD 대상체에서 아프라글루티드의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이다. 일차 유효성 평가변수는 SS 및 RUX 단독 치료와 비교하여 아프라글루티드, SS, 및 RUX로 치료한 GI-aGVHD 대상체에서 56일차에 위장-aGVHD 반응을 평가하는 것이다.

[0333] 진술한 논의는 본 개시의 단지 예시적인 구현예를 개시하고 기술한다. 당업자는 이러한 논의와 첨부 도면 및 청구범위로부터, 다음의 청구범위에서 정의된 것과 같은 본 개시의 사상 및 범위를 벗어나지 않고도 다양한 변경, 수정, 및 변경이 이루어질 수 있음을 쉽게 인식할 것이다.

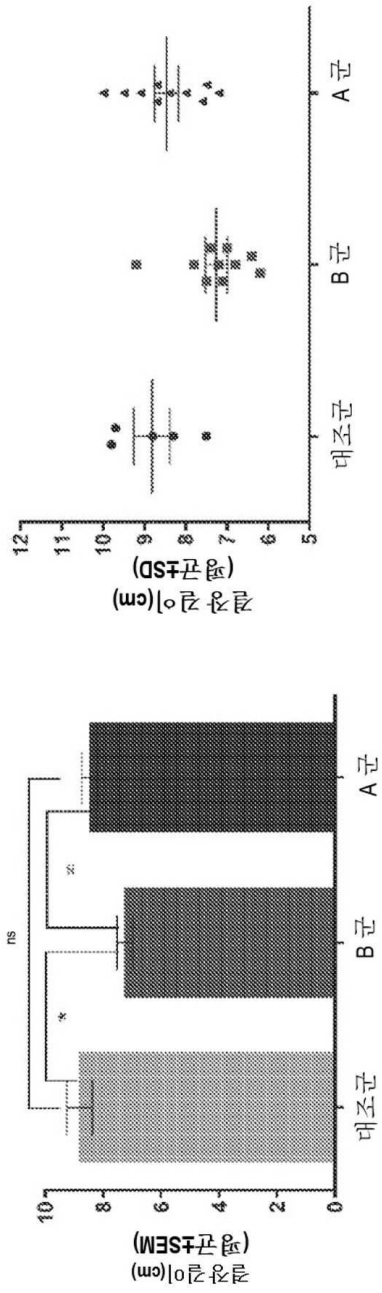
[0334] **서열 목록**

[0335] 본 개시의 하나 이상의 구현예의 세부 사항은 상기 첨부된 설명에 제시되어 있다. 본원에 기술된 것들과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 개시의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질이 이제 아래에 기술된다. 본 개시의 다른 특징, 목적, 및 장점은 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용으로부터 및 청구범위로부터 명백해질 것이다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 문맥상 달리 명시되지 않는 한 단수 형태는 복수의 지시 대상을 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시가 속하는 기술분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 간행물은 참조로서 통합된다.

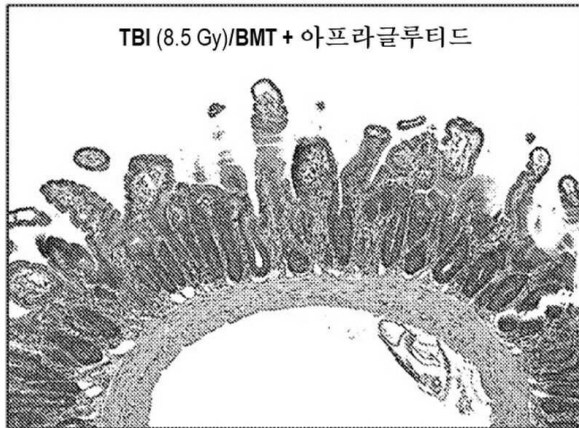
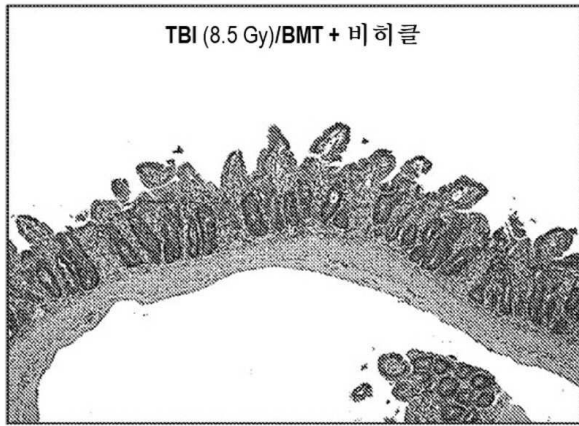
[0336] 진술한 설명은 단지 예시의 목적으로 제시되었으며, 개시된 정확한 형태로 본 개시를 제한하는 것이 아니라, 본원에 첨부된 청구범위에 의해 제한하도록 의도된다.

도면

도면1

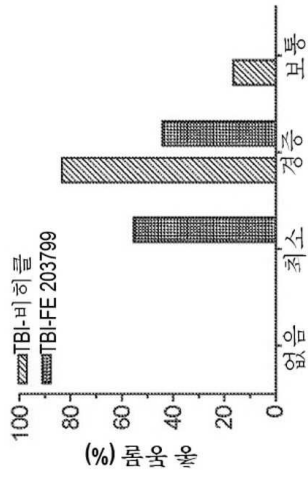


도면2a

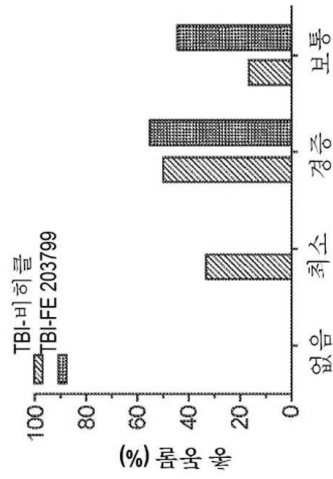


도면2b

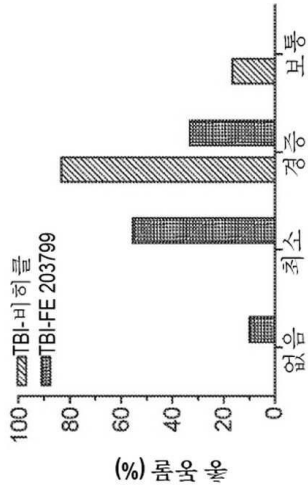
음와·수감소



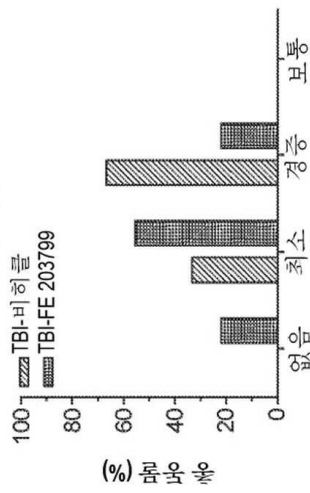
음와·비후



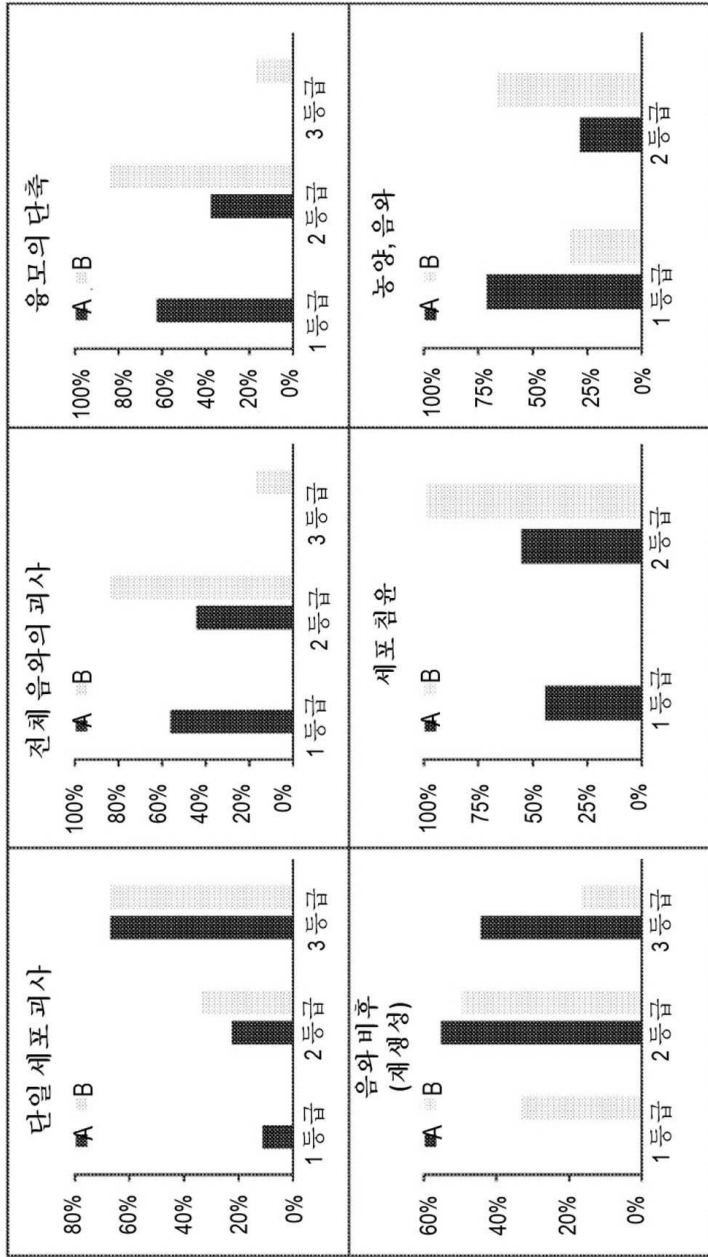
음모·단축



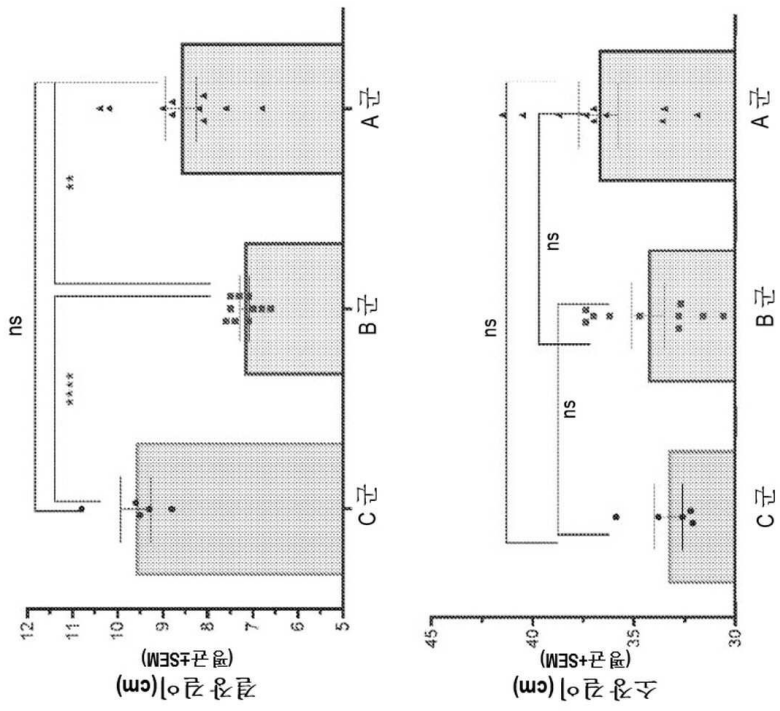
음와 농양



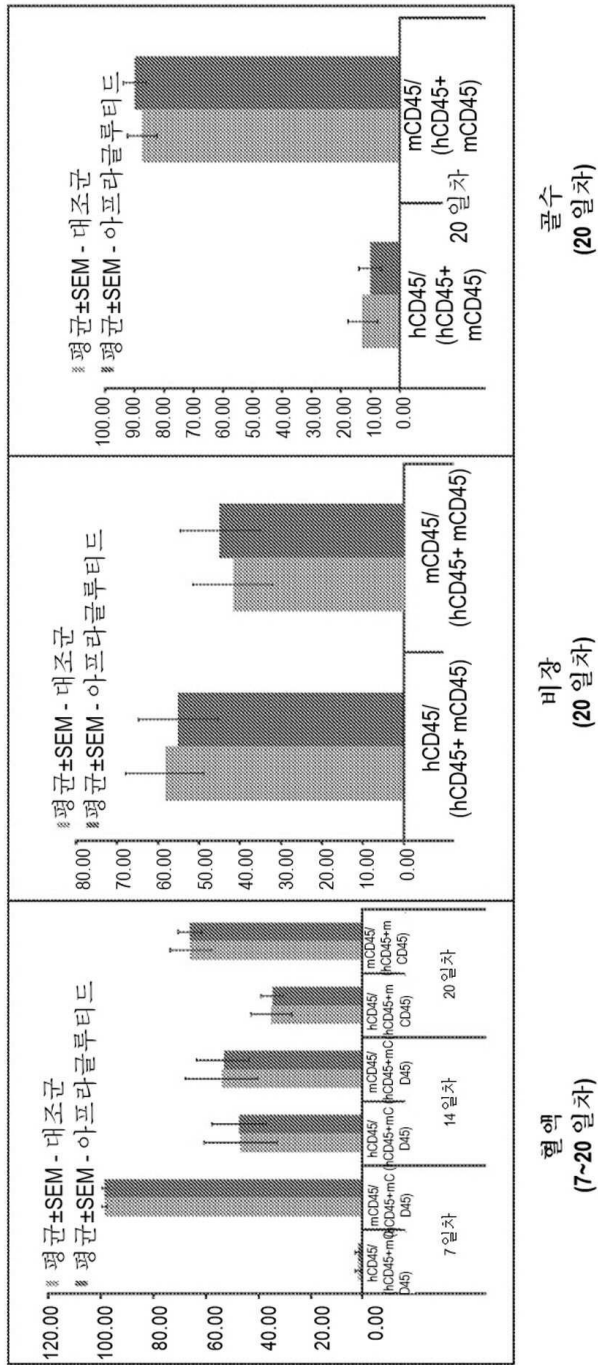
도면2c



도면3



도면4

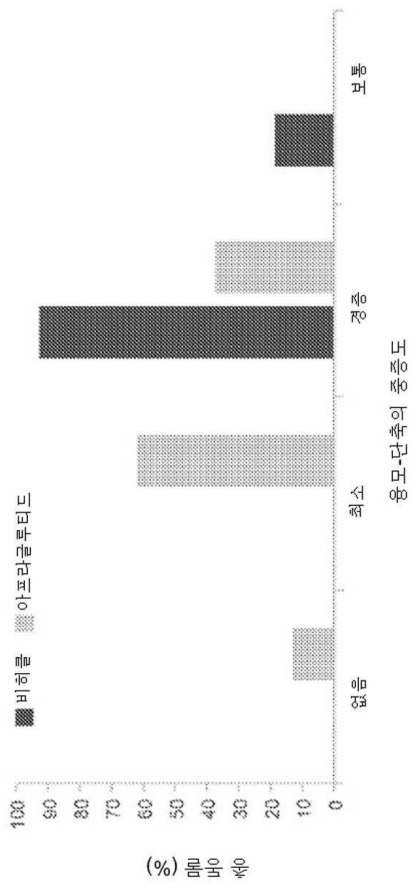


혈액  
(7~20 일차)

비장  
(20 일차)

골수  
(20 일차)

도면5

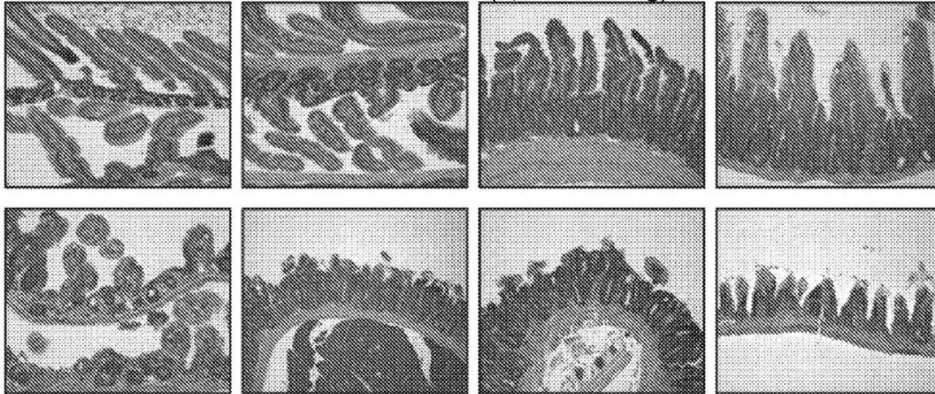


도면6

**A: 시타라빈 모델**

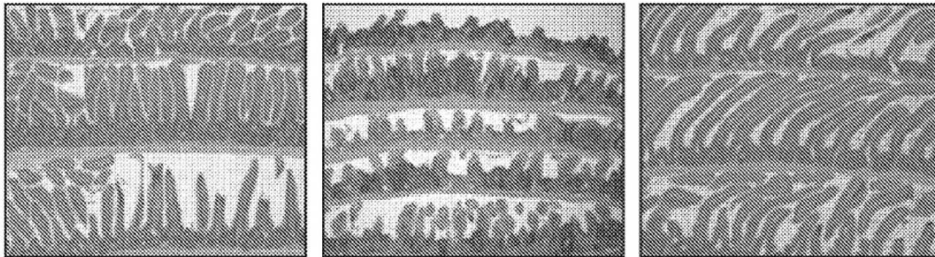
대조군/비히클

시타라빈 (30 mg/kg)/아프라글루티드  
(1,000 nmol/kg)



시타라빈  
(30 mg/kg)/비히클

**B: 멜팔란 모델**

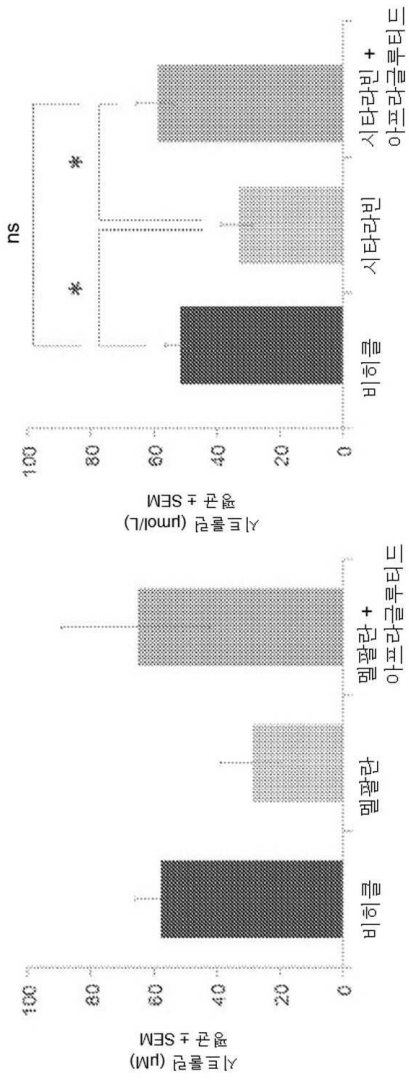


비히클

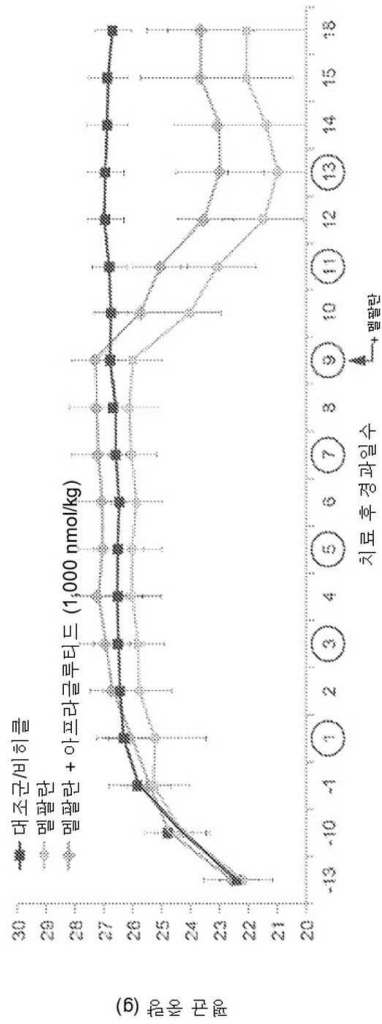
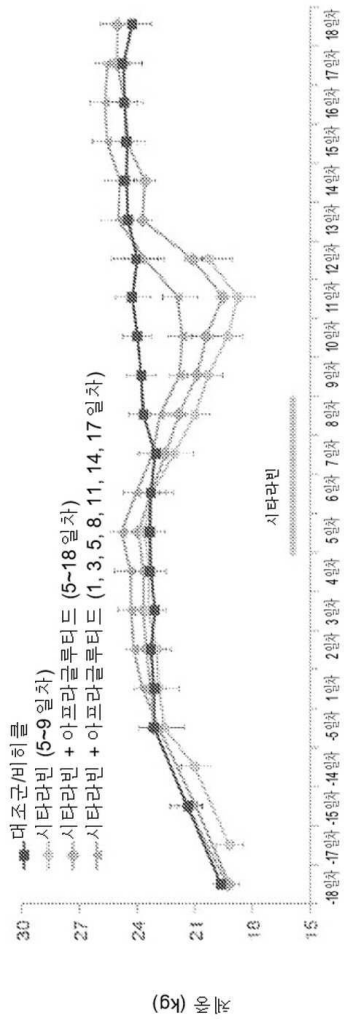
멜팔란

멜팔란 + FE 203799

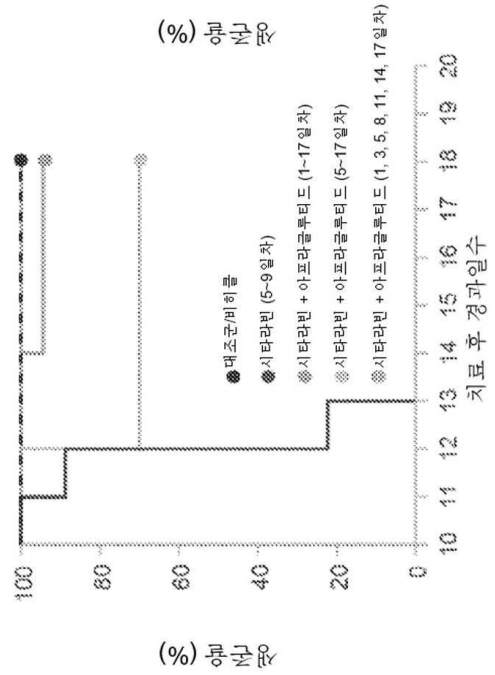
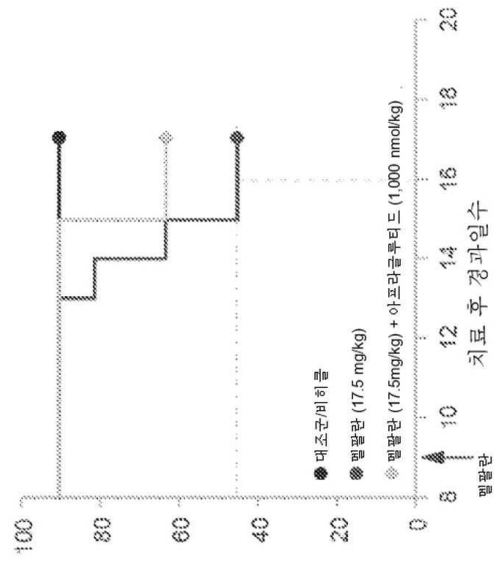
도면7



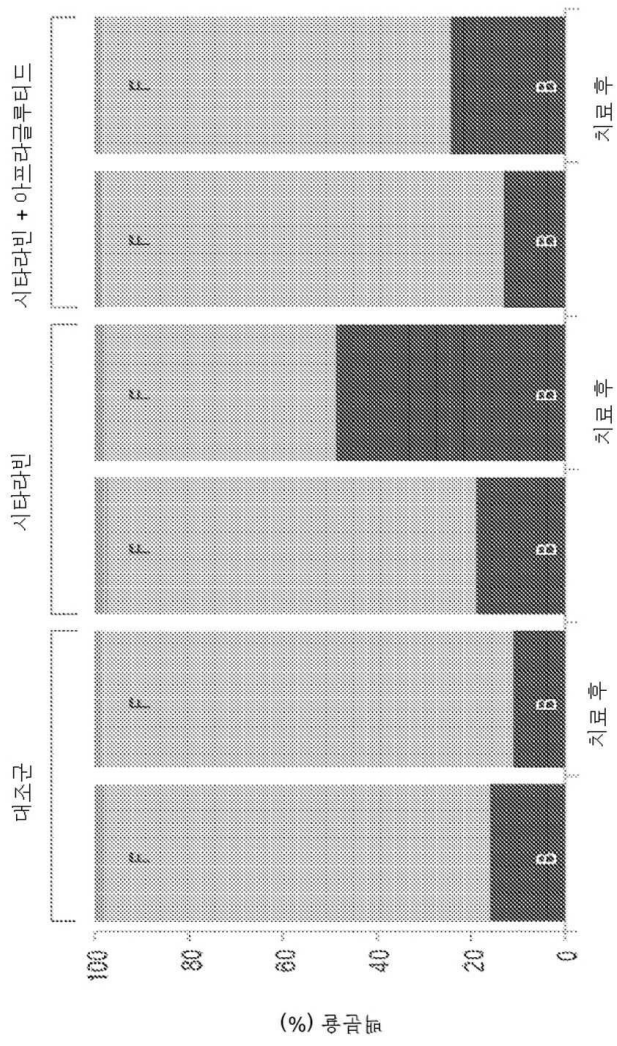
도면8



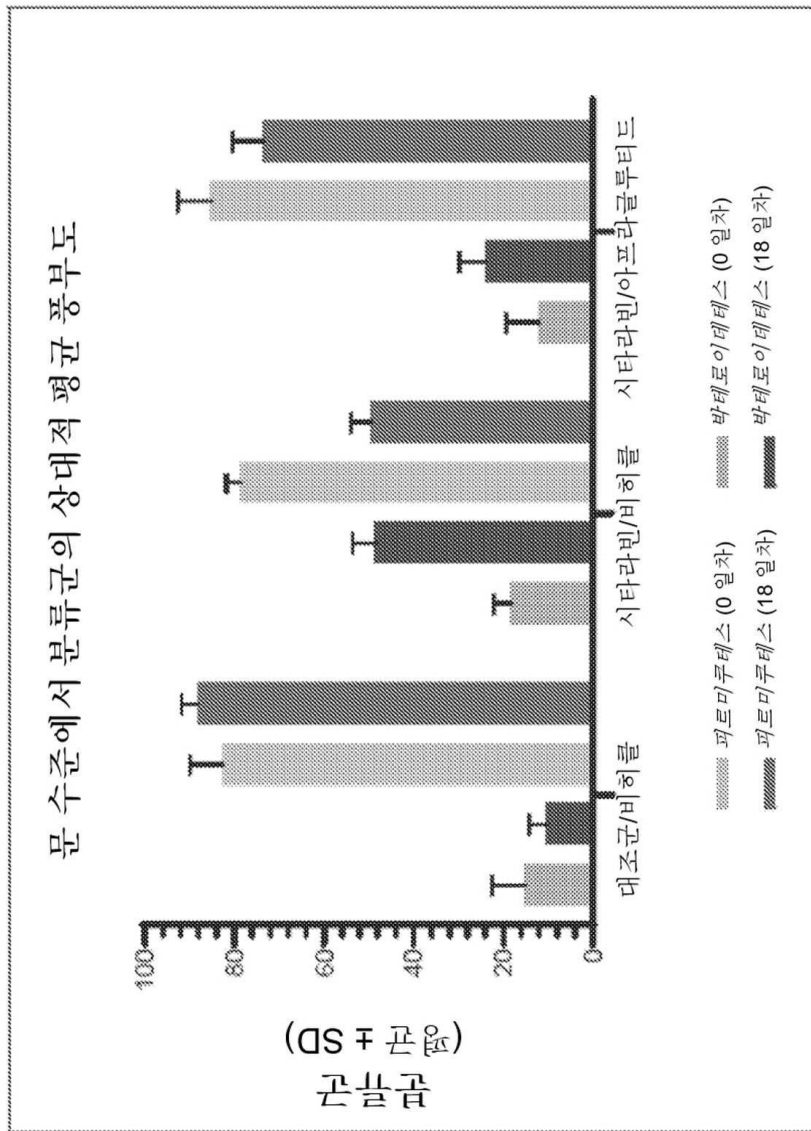
도면9



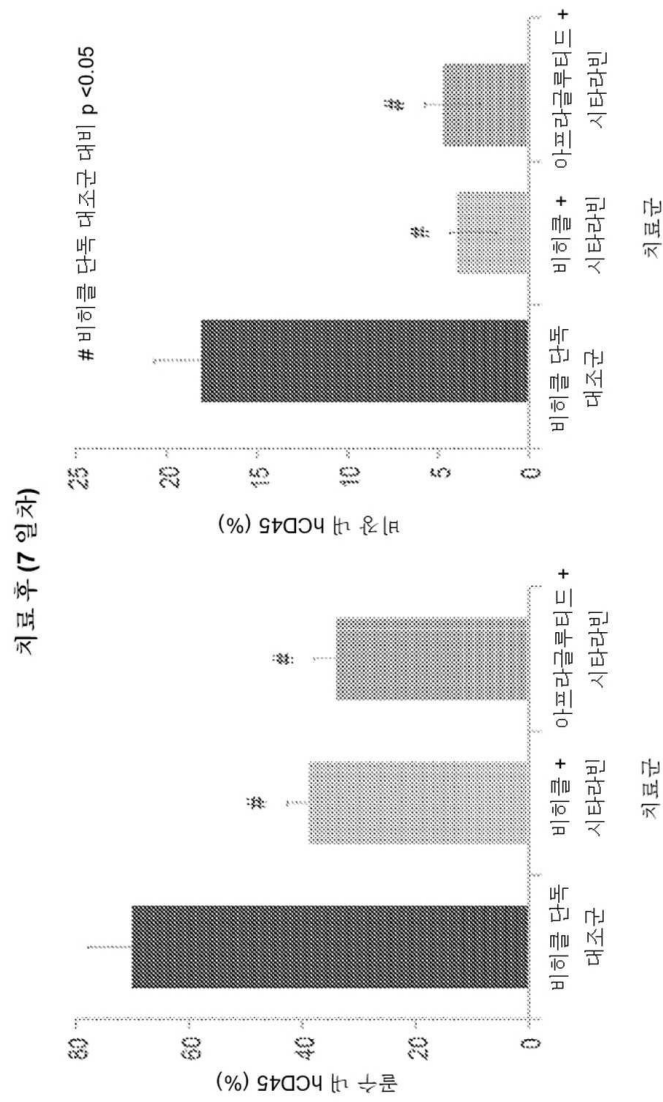
도면10a



도면10b

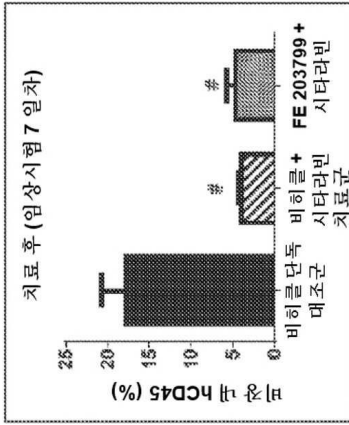


도면11a

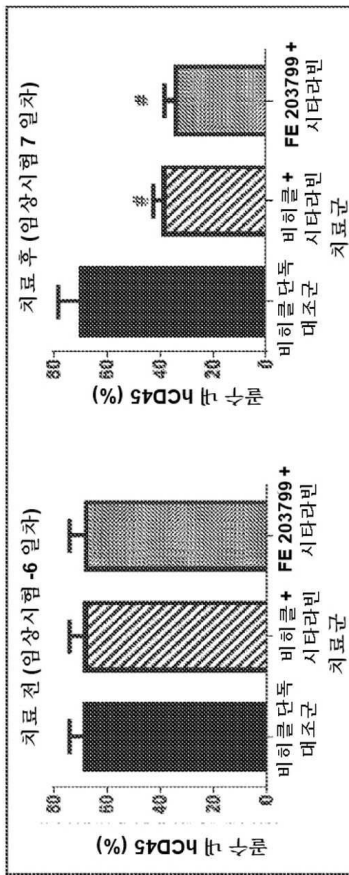


도면11b

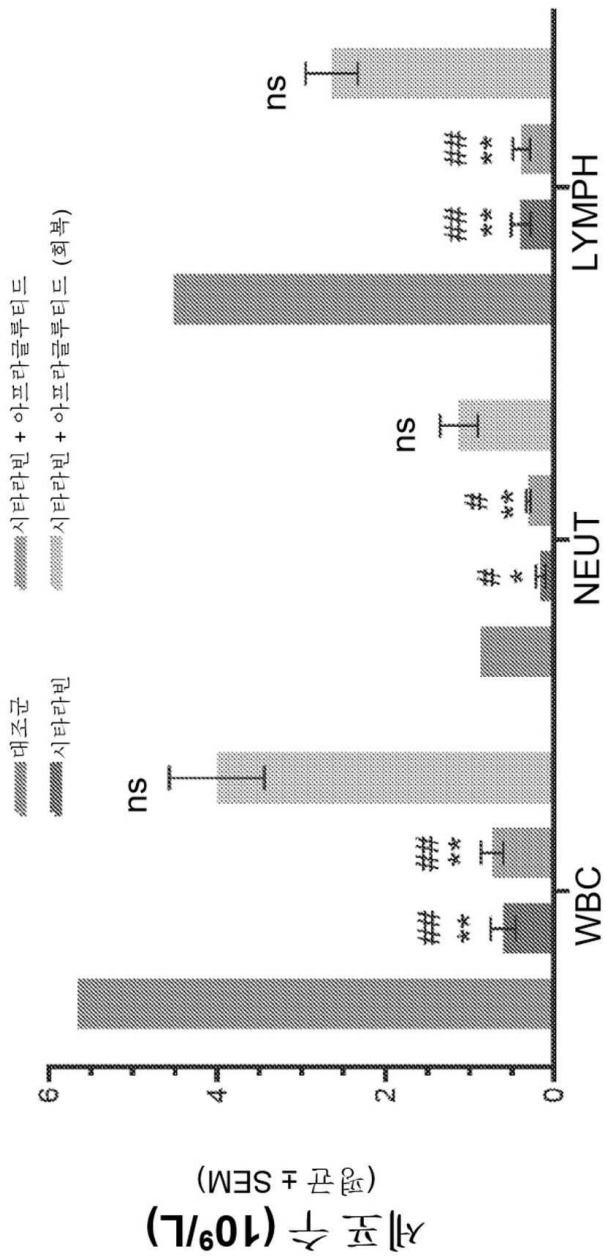
비장



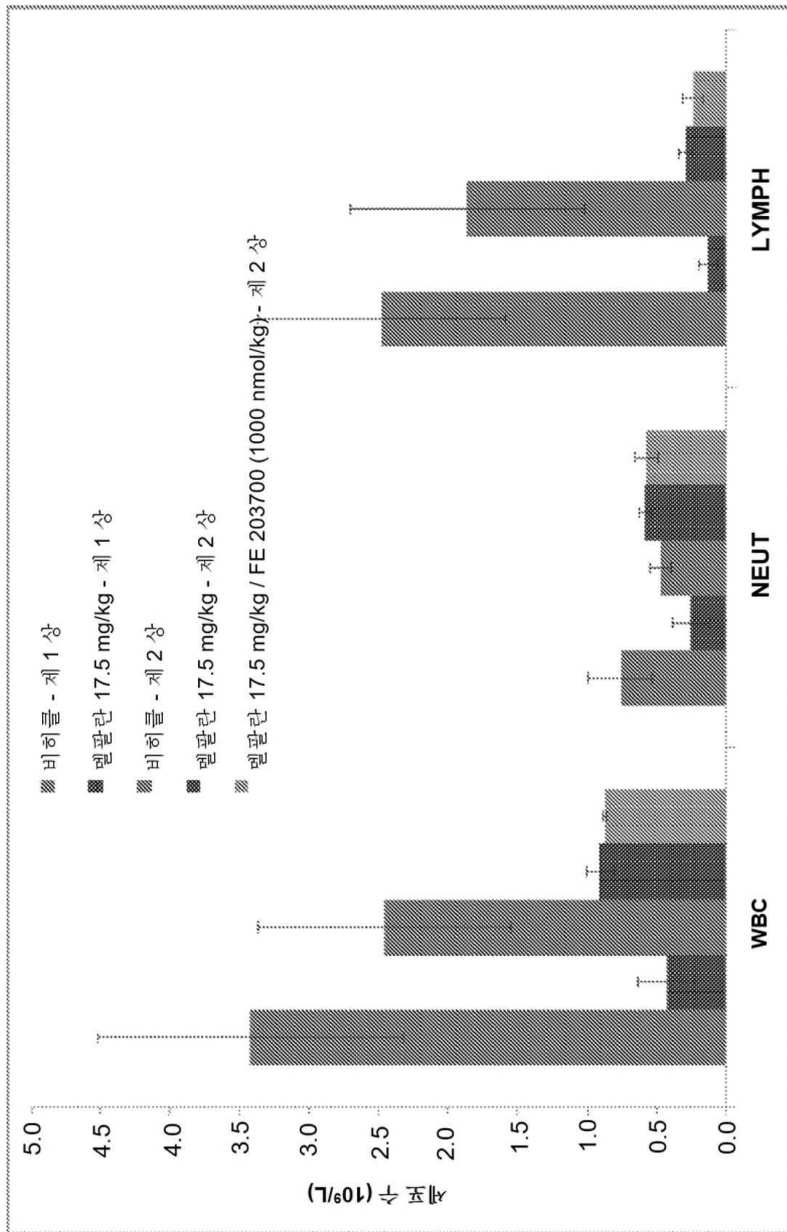
골수



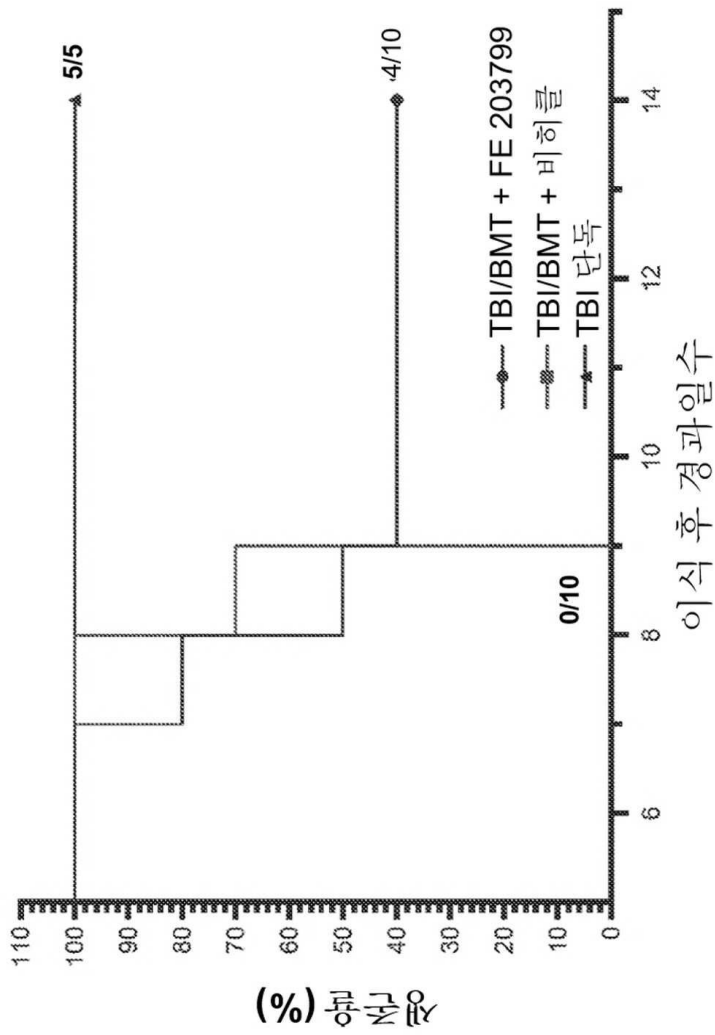
도면12



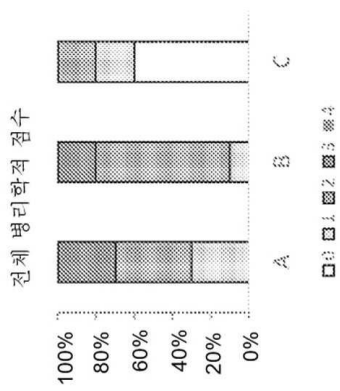
도면13



도면14

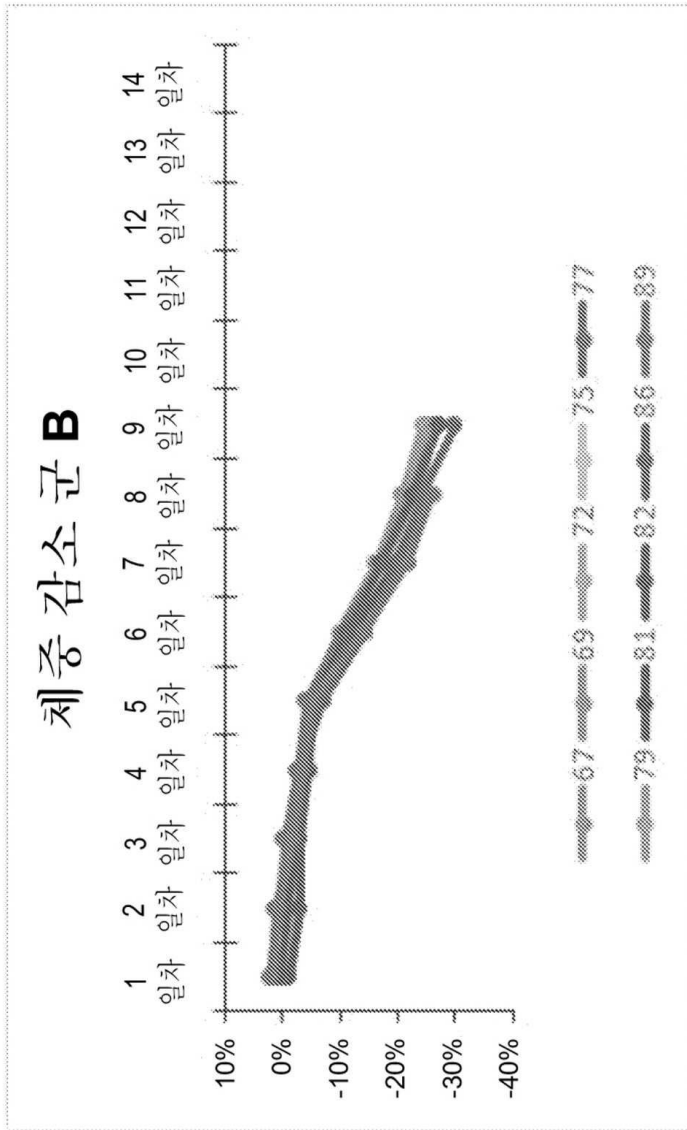


도면15a

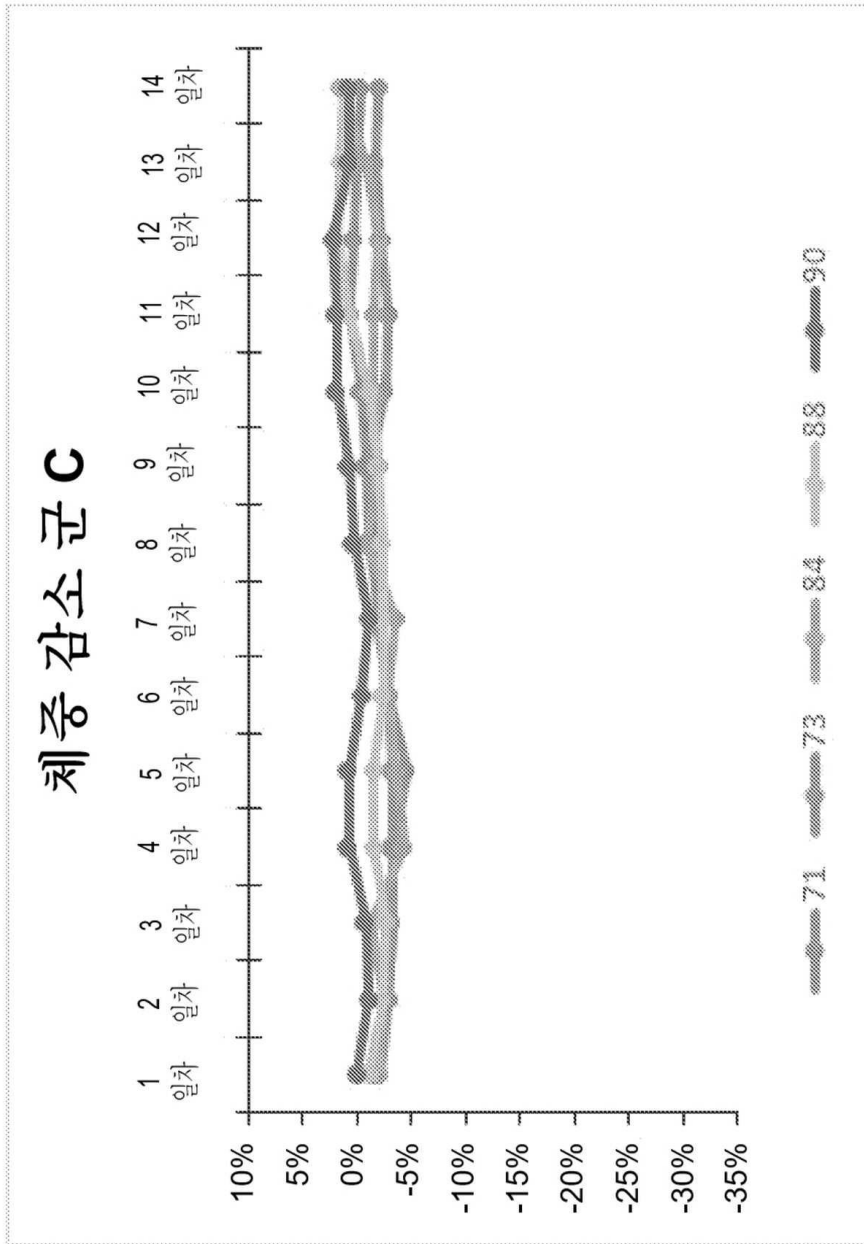




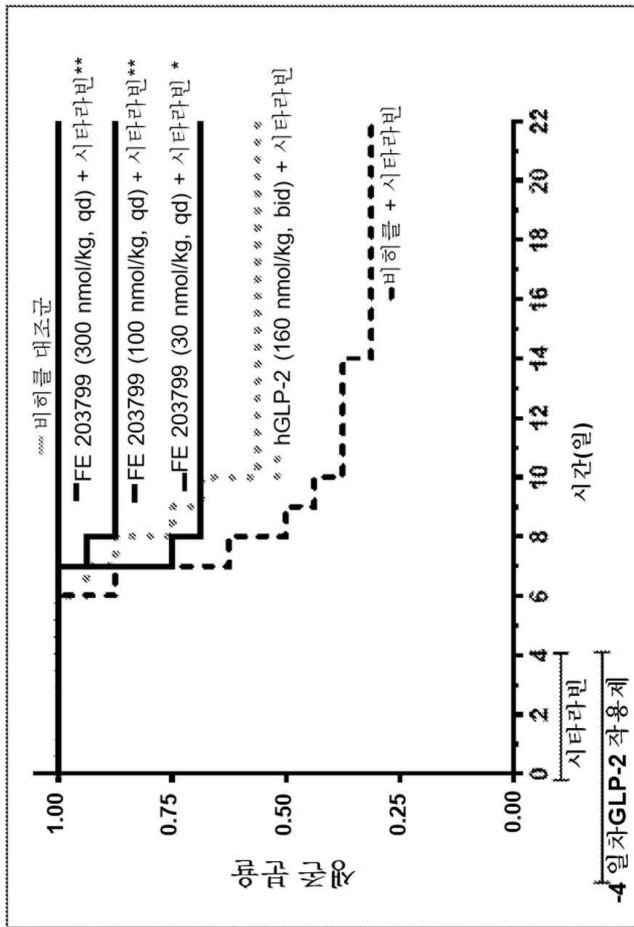
도면16b



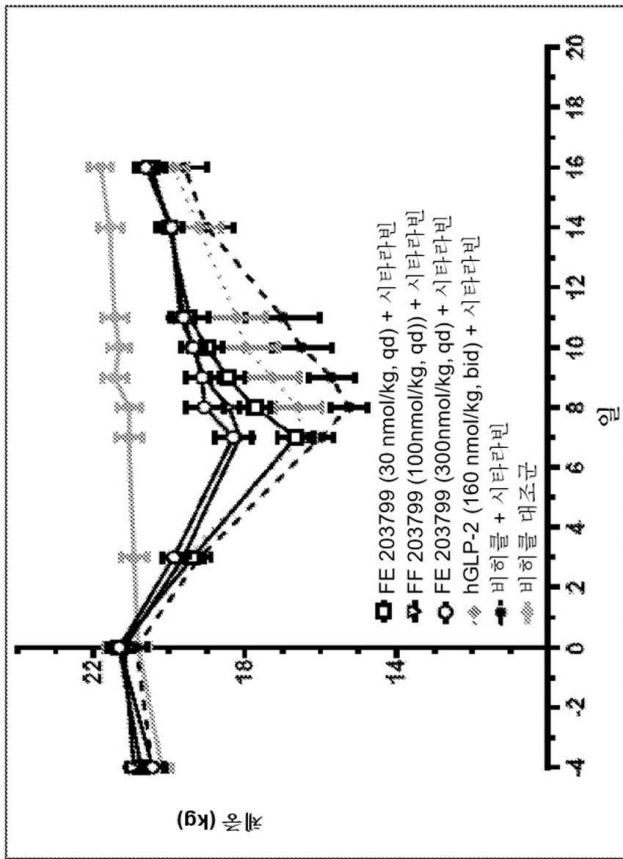
도면16c



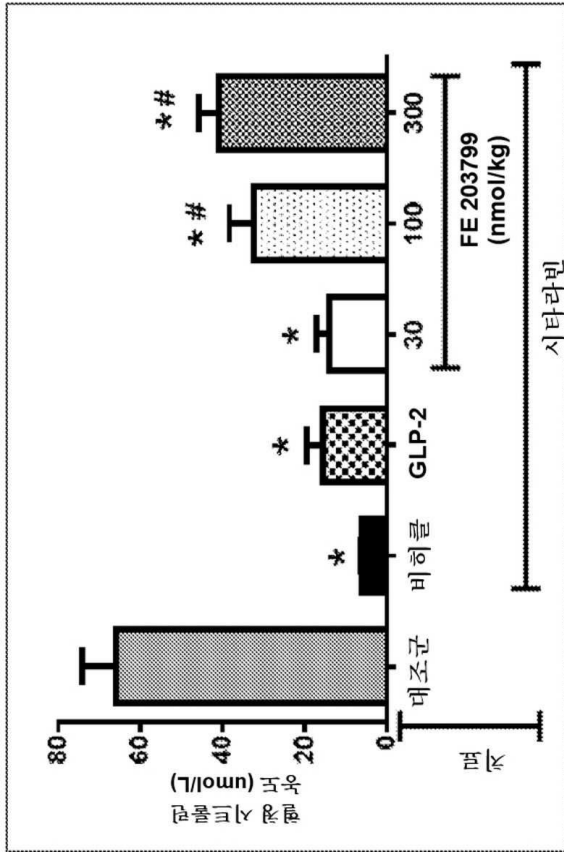
도면17



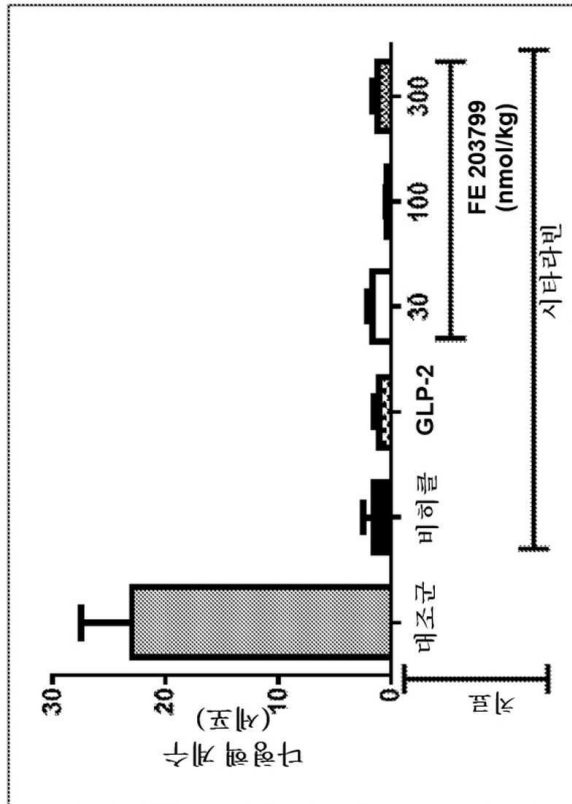
도면18



도면19



도면20



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> VectivBio AG

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF GRAFT VERSUS HOST  
DISEASE

<130> VECT-003/001WO 338004-2016

<150> US 63/142,905

<151> 2021-01-28

<150> US 63/248,074

<151> 2021-09-24

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> APRAGLUTIDE

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Nle

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> D-Phe

<400> 1

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Phe Thr Ile Leu Asp Leu

1                    5                    10                    15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr

20                    25                    30

Asp