



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0105403
(43) 공개일자 2024년07월05일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/24 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) C07K 16/18 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07K 16/244 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7017331</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2022년10월27일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년05월24일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2022/078745</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2023/076971
국제공개일자 2023년05월04일</p> <p>(30) 우선권주장
63/273,204 2021년10월29일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
일라이 릴리 앤드 캄파니
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포
레이트 센터</p> <p>(72) 발명자
체디드, 마르시오
미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.
오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
플라이셔, 아담 에스.
미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오.
박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
장덕순, 김영</p> |
|--|--|

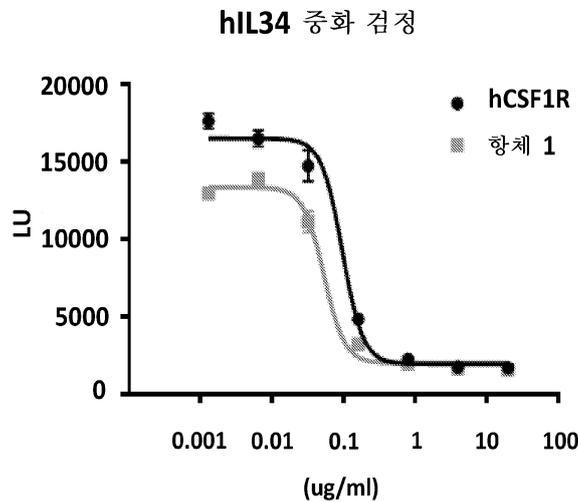
전체 청구항 수 : 총 119 항

(54) 발명의 명칭 인터류킨-34를 표적화하는 화합물 및 방법

(57) 요약

본 개시내용은 IL-34 항체, 그를 포함하는 조성물, 및 면역-매개 질환, 예컨대 신경변성 질환, 예를 들어 알츠하이머병 또는 타우병증 질환을 치료하기 위해 항체 및/또는 그의 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07K 16/18 (2013.01)
G01N 33/6869 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
G01N 2333/54 (2013.01)

(72) 발명자

래넌, 메건 브리타니

미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오.
박스 6288 일라이 킬리 앤드 캠퍼니 내

로, 알버트

미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오.
박스 6288 일라이 킬리 앤드 캠퍼니 내

민턴, 마크

미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오.
박스 6288 일라이 킬리 앤드 캠퍼니 내

오봉구, 빅터 에이치.

미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오.
박스 6288 일라이 킬리 앤드 캠퍼니 내

레인즈, 사라 엘리자베스

미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오.
박스 6288 일라이 킬리 앤드 캠퍼니 내

십즈, 존 랜달 2세

미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오.
박스 6288 일라이 킬리 앤드 캠퍼니 내

스코라, 앤드류 디슨

미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오.
박스 6288 일라이 킬리 앤드 캠퍼니 내

월쉬, 로빈 엘리자베스

미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오.
박스 6288 일라이 킬리 앤드 캠퍼니 내

웨스트, 엘리자베스 앤

미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오.
박스 6288 일라이 킬리 앤드 캠퍼니 내

예, 밍

미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오.
박스 6288 일라이 킬리 앤드 캠퍼니 내

명세서

청구범위

청구항 1

인간 IL-34에 결합하는 항체로서, 여기서 항체는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하고, 여기서 VH는 중쇄 상보성 결정 영역 (HCDR) HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하고, VL은 경쇄 상보성 결정 영역 (LCDR) LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하고, 여기서

HCDR1은 서열식별번호: 5를 포함하고,

HCDR2는 서열식별번호: 6을 포함하고,

HCDR3은 서열식별번호: 7을 포함하고,

LCDR1은 서열식별번호: 8을 포함하고,

LCDR2는 서열식별번호: 9를 포함하고,

LCDR3은 서열식별번호: 10을 포함하는 것인

항체.

청구항 2

제1항에 있어서, VH가 서열식별번호: 3을 포함하고, VL이 서열식별번호: 4를 포함하는 것인 항체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 서열식별번호: 1을 포함하는 중쇄 (HC) 및 서열식별번호: 2를 포함하는 경쇄 (LC)를 포함하는 항체.

청구항 4

서열식별번호: 11 또는 12로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택된 서열식별번호를 코딩하는 서열을 포함하는 핵산.

청구항 5

제4항의 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 6

제5항에 있어서, 서열식별번호: 11을 코딩하는 제1 핵산 서열 및 서열식별번호: 12를 코딩하는 제2 핵산 서열을 포함하는 벡터.

청구항 7

서열식별번호: 11을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 제1 벡터 및 서열식별번호: 12를 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 제2 벡터를 포함하는 조성물.

청구항 8

제5항 또는 제6항의 벡터를 포함하는 세포.

청구항 9

서열식별번호: 11을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 제1 벡터 및 서열식별번호: 12를 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 제2 벡터를 포함하는 세포.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 포유동물 세포인 세포.

청구항 11

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항의 세포를 항체가 발현되도록 하는 조건 하에 배양하고, 발현된 항체를 배양 배지로부터 회수하는 것을 포함하는, 항체를 생산하는 방법.

청구항 12

제11항의 방법에 의해 생산된 항체.

청구항 13

제1항 내지 제3항 및 제12항 중 어느 한 항의 항체 및 제약상 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 14

면역-매개 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 면역-매개 질환을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제3항 및 제12항 중 어느 한 항의 항체 또는 제13항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 면역-매개 질환이 알츠하이머병; 타우병증 질환; 쇼그렌 증후군 (SS); 류마티스 관절염 (RA); 염증성 장 질환 (IBD), 아토피성 피부염, 신장 질환, 폐혈증 및/또는 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD)으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 면역-매개 질환이 알츠하이머병인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제3항 및 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 사용하기 위한 항체.

청구항 18

제1항 내지 제3항, 제12항 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 면역-매개 질환의 치료에 사용하기 위한 항체 또는 제약 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 면역-매개 질환이 알츠하이머병; 타우병증 질환; 쇼그렌 증후군 (SS); 류마티스 관절염 (RA); 염증성 장 질환 (IBD), 아토피성 피부염, 신장 질환, 폐혈증, 근위축성 측삭 경화증 (ALS) 및/또는 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD)으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 항체 또는 제약 조성물.

청구항 20

제18항에 있어서, 면역-매개 질환이 알츠하이머병인 항체 또는 제약 조성물.

청구항 21

면역-매개 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 제1항 내지 제3항 및 제12항 중 어느 한 항의 항체의 용도.

청구항 22

제21항에 있어서, 면역-매개 질환이 알츠하이머병; 타우병증 질환; 쇼그렌 증후군 (SS); 류마티스 관절염 (RA); 염증성 장 질환 (IBD), 아토피성 피부염, 신장 질환, 폐혈증 및/또는 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD)으로 이루어진

어진 군으로부터 선택된 것인 용도.

청구항 23

제21항에 있어서, 면역-매개 질환이 알츠하이머병인 용도.

청구항 24

체액 중 인간 IL-34 수준을 결정하는 방법으로서,

(a) 체액을 서열식별번호: 31에서와 같은 아미노산 서열로 이루어진 인간 IL-34에 특이적으로 결합하는 항-인간 IL-34 진단 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 접촉시키며, 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 각각 아미노산 서열 (서열식별번호: 8), (서열식별번호: 9) 및 (서열식별번호: 10)을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 및 각각 아미노산 서열 (서열식별번호: 5), (서열식별번호: 6) 및 (서열식별번호: 7)을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 것인 단계;

(b) 임의로, 임의의 비-특이적으로 결합된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제거하는 단계; 및

(c) 인간 IL-34에 특이적으로 결합된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 양을 검출 및/또는 정량화하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 체액이 혈액, 혈청 또는 혈장 또는 뇌척수액이고, 상기 접촉이 생체외에서 이루어지는 것인 방법.

청구항 26

인간 대상체의 뇌 내 아밀로이드 베타 (A β) 침착물을 특징으로 하는 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 그를 필요로 하는 인간 대상체에게 유효량의 항-N3pG A β 항체를 유효량의 제1항 내지 제3항 및 제12항 중 어느 한 항의 항체와 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 조합하여 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 항-N3pG A β 항체가 도나네맙이고, 제1항 내지 제3항 및 제12항 중 어느 한 항의 항체가 항체 1인 방법.

청구항 28

제26항에 있어서, 질환이 알츠하이머병인 방법.

청구항 29

제26항에 있어서, 항-N3pG A β 항체가 도나네맙이고, 질환이 알츠하이머병인 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 항체 1이 도나네맙을 사용한 치료 과정 후 순차적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 31

인간 대상체의 뇌 내 아밀로이드 베타 (A β) 침착물을 특징으로 하는 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서,

i) 인간 대상체에게 약 100 mg 내지 약 700 mg의 항-N3pG A β 항체의 1회 이상의 제1 용량을 투여하고, 여기서 각각의 제1 용량을 약 4주마다 1회 투여하는 단계; 및

ii) 1회 이상의 제1 용량을 투여한지 약 4주 후에, 인간 대상체에게 700 mg 초과 내지 약 1400 mg의 항-N3pG A β 항체의 1회 이상의 제2 용량을 투여하고, 여기서 각각의 제2 용량을 약 4주마다 1회 투여하는 단계

를 포함하며, 여기서 항-N3pG A β 항체는 도나네맙이고,

iii) 이와 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 인간 대상체에게 유효량의 항체 1을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 인간 대상체에게 도나네맙의 제1 용량을 1회, 2회 또는 3회 투여한 후에 제2 용량을 투여하는 것인 방법.

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, 인간 대상체에게 약 700 mg의 도나네맙의 제1 용량을 투여하는 것인 방법.

청구항 34

제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg 또는 약 1400 mg의 도나네맙의 1회 이상의 제2 용량을 투여하는 것인 방법.

청구항 35

제31항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 약 1400 mg의 도나네맙의 1회 이상의 제2 용량을 투여하는 것인 방법.

청구항 36

제31항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 72주 이하의 치료 지속기간의 과정 동안 또는 아밀로이드의 정상 수준이 달성될 때까지 항-N3pGlu A β 항체를 투여하는 것인 방법.

청구항 37

제31항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 환자에서의 아밀로이드 플라크 수준이 약 25 센틸로이드 이하일 때까지 항-N3pGlu A β 항체를 투여하는 것인 방법.

청구항 38

제31항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 치료 과정 동안 인간 대상체에서의 아밀로이드 플라크 수준이 임의로 적어도 6개월 간격인 2회의 연속 PET 영상화 스캔에 대해 약 25 센틸로이드 이하일 때까지 또는 1회의 PET 영상화 스캔에 대해 약 11 센틸로이드 이하일 때까지 항-N3pGlu A β 항체를 투여하는 것인 방법.

청구항 39

제31항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 72주 이하의 치료 지속기간의 과정 동안 도나네맙 700 mg의 3회의 제1 용량을 4주마다 1회, 이어서 1400 mg의 제2 용량을 4주마다 1회 투여하는 것인 방법.

청구항 40

제31항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 대상체에서의 아밀로이드 플라크 수준이 약 25 센틸로이드 이하일 때까지 700 mg의 3회의 제1 용량을 4주마다 1회, 이어서 1400 mg의 제2 용량을 4주마다 1회 투여하는 것인 방법.

청구항 41

제31항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 대상체에서의 아밀로이드 플라크 수준이 임의로 적어도 6개월 간격인 2회의 연속 PET 영상화 스캔에 대해 약 25 센틸로이드 이하일 때까지 또는 1회의 PET 영상화 스캔에 대해 약 11 센틸로이드 이하일 때까지 도나네맙 700 mg의 3회의 제1 용량을 4주마다 1회, 이어서 1400 mg의 제2 용량을 4주마다 1회 투여하는 것인 방법.

청구항 42

제31항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 질환을 치료 또는 예방하기에 충분한 치료 지속

기간의 과정 동안 도나네맵의 제2 용량을 투여하는 것인 방법.

청구항 43

제31항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 질환의 치료 또는 예방이 i) 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물의 감소를 유발하고/거나 ii) 인간 대상체에서의 인지 또는 기능 저하를 둔화시키는 것인 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물의 감소가 아밀로이드 PET 뇌 영상화 또는 A β 에 대한 바이오마커를 검출하는 진단에 의해 결정되는 것인 방법.

청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서, 인간 대상체에게 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물의 약 20-100% 감소가 있을 때까지 제2 용량을 투여하는 것인 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물이 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 75% 또는 약 100%만큼 감소되는 것인 방법.

청구항 47

제31항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물이 i) 약 평균 약 25 센틸로이드 내지 약 100 센틸로이드, ii) 약 평균 약 50 센틸로이드 내지 약 100 센틸로이드, iii) 약 100 센틸로이드, 또는 iv) 약 84 센틸로이드만큼 감소될 때까지 도나네맵의 제2 용량을 투여하는 것인 방법.

청구항 48

제31항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물을 특징으로 하는 질환이 전임상 알츠하이머병 (AD), 임상 AD, 전구 AD, 경도 AD, 중등도 AD, 중증 AD, 다운 증후군, 임상 뇌 아밀로이드 혈관병증 또는 전임상 뇌 아밀로이드 혈관병증으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 49

제31항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체가 초기 증후성 AD 환자인 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 인간 대상체가 전구 AD 및 AD로 인한 경도 치매를 갖는 것인 방법.

청구항 51

제26항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체가 i) 매우 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖거나 또는 매우 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었거나, ii) 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖거나 또는 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었거나, iii) 매우 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖거나 또는 매우 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었고 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖거나, iv) 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖거나 또는 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었고 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖거나, 또는 v) APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖는 것인 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 인간 대상체가, i) PET 뇌 영상화에 의해 측정된 바와 같은 타우 부담이 ≤ 1.46 SUVR인 경우에 매우 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖거나 또는 ii) PET 뇌 영상화에 의해 측정된 바와 같은 타우 부담이 1.10 SUVR 내지 1.46 SUVR인 경우에 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖는 것인 방법.

청구항 53

제26항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체가 i) 높은 타우 부담을 갖지 않거나 또는 높은 타우

부담을 갖지 않는 것으로 결정되었거나 또는 ii) APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 보유하고 높은 타우 부담을 갖지 않거나 또는 높은 타우 부담을 갖지 않는 것으로 결정된 것인 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 인간 대상체가, PET 뇌 영상화에 의해 측정된 바와 같은 타우 부담이 1.46 SUVr 초과인 경우에 높은 타우 부담을 갖는 것인 방법.

청구항 55

제51항 또는 제53항에 있어서, 인간 대상체의 타우 부담이 PET 뇌 영상화 또는 타우에 대한 바이오마커를 검출하는 진단을 사용하여 결정되는 것인 방법.

청구항 56

인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물을 특징으로 하는 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의 항체 1과 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 조합되는 항-N3pGlu A β 항체의 용도로서,

여기서 항-N3pGlu A β 항체의 약 100 mg 내지 약 700 mg의 1회 이상의 제1 용량을 투여하고, 여기서 각각의 제1 용량을 약 4주마다 1회 투여하고, 이어서 1회 이상의 제1 용량을 투여한지 4주 후에, 700 mg 초과 내지 약 1400 mg의 1회 이상의 제2 용량을 투여하고, 여기서 항-N3pGlu A β 항체의 각각의 제2 용량을 약 4주마다 1회 투여하며,

여기서 항-N3pGlu A β 항체는 도나네맙인

용도.

청구항 57

제56항에 있어서, 인간 대상체에게 도나네맙의 제1 용량을 1회, 2회 또는 3회 투여한 후에 도나네맙의 제2 용량을 투여하는 것인 용도.

청구항 58

제56항 또는 제57항에 있어서, 인간 대상체에게 약 700 mg의 도나네맙의 3회의 제1 용량을 투여하는 것인 용도.

청구항 59

제56항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg 또는 약 1400 mg의 도나네맙의 1회 이상의 제2 용량을 투여하는 것인 용도.

청구항 60

제56항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 약 1400 mg의 도나네맙의 1회 이상의 제2 용량을 투여하는 것인 용도.

청구항 61

제56항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 72주 이하의 치료 지속기간의 과정 동안 또는 아밀로이드의 정상 수준이 달성될 때까지 항-N3pGlu A β 항체를 투여하는 것인 용도.

청구항 62

제56항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 환자에서의 아밀로이드 플라크 수준이 약 25 센틸로이드 이하일 때까지 항-N3pGlu A β 항체를 투여하는 것인 용도.

청구항 63

제56항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 환자에서의 아밀로이드 플라크 수준이 임의로 적어도 6개월 간격인 2회의 연속 PET 영상화 스캔에 대해 약 25 센틸로이드 이하일 때까지 또는 1회의 PET 영상화 스캔에 대해 약 11 센틸로이드 이하일 때까지 항-N3pGlu A β 항체를 투여하는 것인 용도.

청구항 64

제56항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 72주 이하의 지속기간 동안 700 mg의 도나네맙의 3회의 제1 용량을 4주마다 1회, 이어서 1400 mg의 도나네맙의 제2 용량을 4주마다 1회 투여하는 것인 용도.

청구항 65

제56항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 환자에서의 아밀로이드 플라크 수준이 약 25 센틸로이드 이하일 때까지 700 mg의 도나네맙의 3회의 제1 용량을 4주마다 1회, 이어서 1400 mg의 도나네맙의 제2 용량을 4주마다 1회 투여하는 것인 용도.

청구항 66

제56항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 환자에서의 아밀로이드 플라크 수준이 임의로 적어도 6개월 간격인 2회의 연속 PET 영상화 스캔에 대해 약 25 센틸로이드 이하일 때까지 또는 1회의 PET 영상화 스캔에 대해 약 11 센틸로이드 이하일 때까지 700 mg의 도나네맙의 3회의 제1 용량을 4주마다 1회, 이어서 1400 mg의 도나네맙의 제2 용량을 4주마다 1회 투여하는 것인 용도.

청구항 67

제56항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 질환을 치료 또는 예방하기에 충분한 치료 지속기간의 과정 동안 도나네맙의 제2 용량을 투여하는 것인 용도.

청구항 68

제56항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 질환의 치료 또는 예방이 i) 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물의 감소를 유발하고/거나 ii) 인간 대상체에서의 인지 또는 기능 저하를 둔화시키는 것인 용도.

청구항 69

제68항에 있어서, 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물의 감소가 아밀로이드 PET 뇌 영상화 또는 A β 에 대한 바이오마커를 검출하는 진단에 의해 결정되는 것인 용도.

청구항 70

제68항 또는 제69항에 있어서, 인간 대상체에게 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물의 약 20-100% 감소가 있을 때까지 도나네맙의 제2 용량을 투여하는 것인 용도.

청구항 71

제70항에 있어서, 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물이 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 75% 또는 약 100%만큼 감소되는 것인 용도.

청구항 72

제70항 또는 제71항에 있어서, 환자의 뇌 내 A β 침착물이 100%만큼 감소되는 것인 용도.

청구항 73

제56항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물이 i) 약 평균 약 25 센틸로이드 내지 약 100 센틸로이드, ii) 약 평균 약 50 센틸로이드 내지 약 100 센틸로이드, iii) 약 100 센틸로이드, 또는 iv) 약 84 센틸로이드만큼 감소될 때까지 도나네맙의 제2 용량을 투여하는 것인 용도.

청구항 74

제56항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물을 특징으로 하는 질환이 전임상 알츠하이머병, 임상 AD, 전구 AD, 경도 AD, 중등도 AD, 중증 AD, 다운 증후군, 임상 뇌 아밀로이드 혈관병증 또는 전임상 뇌 아밀로이드 혈관병증으로부터 선택된 것인 용도.

청구항 75

제56항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체가 초기 증후성 AD 환자이거나 또는 인간 대상체가 전구 AD 또는 AD로 인한 경도 치매를 갖는 것인 용도.

청구항 76

제56항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체가 i) 매우 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖거나 또는 매우 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었거나, ii) 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖거나 또는 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었거나, iii) 매우 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖거나 또는 매우 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었고 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖거나, iv) 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖거나 또는 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었고 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖거나, 또는 v) APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖는 것인 용도.

청구항 77

제76항에 있어서, 인간 대상체가, i) PET 뇌 영상화에 의해 측정된 바와 같은 타우 부담이 ≤ 1.46 SUVR인 경우에 매우 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖거나 또는 ii) PET 뇌 영상화에 의해 측정된 바와 같은 타우 부담이 1.10 SUVR 내지 1.46 SUVR인 경우에 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖는 것인 용도.

청구항 78

제56항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체가 i) 높은 타우 부담을 갖지 않거나 또는 높은 타우 부담을 갖지 않는 것으로 결정되었거나 또는 ii) APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 보유하고 높은 타우 부담을 갖지 않거나 또는 높은 타우 부담을 갖지 않는 것으로 결정된 것인 용도.

청구항 79

제78항에 있어서, 인간 대상체가, PET 뇌 영상화에 의해 측정된 바와 같은 타우 부담이 1.46 SUVR 초과인 경우에 높은 타우 부담을 갖는 것인 용도.

청구항 80

제76항 또는 제78항에 있어서, 인간 대상체의 타우 부담이 타우 PET 뇌 영상화 또는 타우에 대한 바이오마커를 검출하는 진단을 사용하여 결정되는 것인 용도.

청구항 81

i) 매우 낮은 내지 중간 타우 부담 또는 낮은 내지 중간 타우 부담 또는 ii) 매우 낮은 내지 중간 타우 부담 또는 낮은 내지 중간 타우 부담 및 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖는 것으로 결정된 인간 대상체의 뇌 내 아밀로이드 베타 (A β) 침착물을 특징으로 하는 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서,

i) 인간 대상체에게 약 100 mg 내지 약 700 mg의 도나네팜의 1회 이상의 제1 용량을 투여하고, 여기서 도나네팜의 각각의 제1 용량을 약 4주마다 1회 투여하는 단계; 및

ii) 1회 이상의 제1 용량을 투여한지 4주 후에, 인간 대상체에게 700 mg 초과 내지 약 1400 mg의 도나네팜의 1회 이상의 제2 용량을 투여하고, 여기서 각각의 제2 용량을 약 4주마다 1회 투여하는 단계

를 포함하며, 이와 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 조합하여 유효량의 항체 1을 투여하는 것인 방법.

청구항 82

인간 대상체의 뇌 내 아밀로이드 베타 (A β) 침착물을 특징으로 하는 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서,

인간 대상체가 뇌의 측두엽, 후두엽, 두정엽 또는 전두엽에 타우 부담을 갖는지 여부를 결정하고, 인간 대상체가 뇌의 측두엽, 후두엽, 두정엽 또는 전두엽에 타우 부담을 갖는 경우에, 이때:

i) 인간 대상체에게 약 100 mg 내지 약 700 mg의 항-N3pGlu A β 항체의 1회 이상의 제1 용량을 투여하고, 여기서 각각의 제1 용량을 약 4주마다 1회 투여하는 단계; 및

ii) 1회 이상의 제1 용량을 투여한지 약 4주 후에, 인간 대상체에게 700 mg 초과 내지 약 1400 mg의 항-N3pGlu

Aβ 항체의 1회 이상의 제2 용량을 투여하고, 여기서 각각의 제2 용량을 약 4주마다 1회 투여하는 단계를 포함하며, 이와 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 조합하여 유효량의 항체 1을 투여하는 것인 방법.

청구항 83

제82항에 있어서, 인간 대상체가 뇌의 후외측 측두엽 또는 측두엽에 타우 부담을 갖는 것인 방법.

청구항 84

제82항에 있어서, 인간 대상체가 뇌의 후두엽에 타우 부담을 갖는 것인 방법.

청구항 85

제82항에 있어서, 인간 대상체가 뇌의 두정엽에 타우 부담을 갖는 것인 방법.

청구항 86

제82항에 있어서, 인간 대상체가 뇌의 전두엽에 타우 부담을 갖는 것인 방법.

청구항 87

제82항에 있어서, 인간 대상체가 뇌의 후외측 측두 (PLT) 및/또는 후두엽에 타우 부담을 갖는 것인 방법.

청구항 88

제82항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체가 뇌의 PLT 또는 후두 영역 내의 타우 부담과 함께 i) 두정 또는 췌기앞부분 영역에 또는 ii) 전두 영역에 타우 부담을 갖는 것인 방법.

청구항 89

제82항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체가 i) 전두엽으로 고립된 타우 부담 또는 ii) 뇌의 후외측 측두 영역 (PLT)을 포함하지 않는 측두엽의 영역에 타우 부담을 갖는 것인 방법.

청구항 90

제82항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체가 뇌의 후외측 측두엽, 후두엽 및 두정엽에 타우 부담을 갖는 것인 방법.

청구항 91

제82항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체가 뇌의 후외측 측두엽, 후두엽, 두정엽 및 전두엽에 타우 부담을 갖는 것인 방법.

청구항 92

제82항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체가 뇌의 후외측 측두엽, 후두엽, 두정엽 및/또는 전두엽에 타우 부담을 갖는 것인 방법.

청구항 93

제82항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 제1 용량을 1회, 2회 또는 3회 투여한 후에 제2 용량을 투여하는 것인 방법.

청구항 94

제82항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 약 700 mg의 제1 용량을 투여하는 것인 방법.

청구항 95

제82항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100

mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg 또는 약 1400 mg의 1회 이상의 제2 용량을 투여하는 것인 방법.

청구항 96

제82항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 약 1400 mg의 1회 이상의 제2 용량을 투여하는 것인 방법.

청구항 97

제82항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 72주 이하의 지속기간 동안 또는 아밀로이드의 정상 수준이 달성될 때까지 항-N3pGlu A β 항체를 투여하는 것인 방법.

청구항 98

제82항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 환자에서의 아밀로이드 플라크 수준이 약 25 센틸로이드 이하일 때까지 항-N3pGlu A β 항체를 투여하는 것인 방법.

청구항 99

제82항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 인간 대상체에서의 아밀로이드 플라크 수준이 임의로 적어도 6개월 간격인 2회의 연속 PET 영상화 스캔에 대해 약 25 센틸로이드 이하일 때까지 또는 1회의 PET 영상화 스캔에 대해 약 11 센틸로이드 이하일 때까지 항-N3pGlu A β 항체를 투여하는 것인 방법.

청구항 100

제82항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 72주 이하의 지속기간 동안 700 mg의 3회의 제1 용량을 4주마다 1회, 이어서 1400 mg의 제2 용량을 4주마다 1회 투여하는 것인 방법.

청구항 101

제82항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 대상체에서의 아밀로이드 플라크 수준이 약 25 센틸로이드 이하일 때까지 700 mg의 3회의 제1 용량을 4주마다 1회, 이어서 1400 mg의 제2 용량을 4주마다 1회 투여하는 것인 방법.

청구항 102

제82항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 대상체에서의 아밀로이드 플라크 수준이 임의로 적어도 6개월 간격인 2회의 연속 PET 영상화 스캔에 대해 약 25 센틸로이드 이하일 때까지 또는 1회의 PET 영상화 스캔에 대해 약 11 센틸로이드 이하일 때까지 700 mg의 3회의 제1 용량을 4주마다 1회, 이어서 1400 mg의 제2 용량을 4주마다 1회 투여하는 것인 방법.

청구항 103

제82항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 질환을 치료 또는 예방하기에 충분한 지속기간 동안 제2 용량을 투여하는 것인 방법.

청구항 104

제82항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 질환의 치료 또는 예방이 i) 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물의 감소를 유발하고/거나 ii) 인간 대상체에서의 인지 또는 기능 저하를 둔화시키는 것인 방법.

청구항 105

제97항에 있어서, 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물의 감소가 아밀로이드 PET 뇌 영상화 또는 A β 에 대한 바이오마커를 검출하는 진단에 의해 결정되는 것인 방법.

청구항 106

제97항 또는 제98항에 있어서, 인간 대상체에게 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물의 약 20-100% 감소가 있을 때까지 제2 용량을 투여하는 것인 방법.

청구항 107

제106항에 있어서, 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물이 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 75% 또는 약 100%만큼 감소되는 것인 방법.

청구항 108

제82항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물이 i) 약 평균 약 25 센틸로이드 내지 약 100 센틸로이드, ii) 약 평균 약 50 센틸로이드 내지 약 100 센틸로이드, iii) 약 100 센틸로이드, 또는 iv) 약 84 센틸로이드만큼 감소될 때까지 제2 용량을 투여하는 것인 방법.

청구항 109

제82항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물을 특징으로 하는 질환이 전임상 알츠하이머병 (AD), 임상 AD, 전구 AD, 경도 AD, 중등도 AD, 중증 AD, 다운 증후군, 임상 뇌 아밀로이드 혈관병 증 또는 전임상 뇌 아밀로이드 혈관병증으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 110

제82항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체가 초기 증후성 AD 환자인 방법.

청구항 111

제109항에 있어서, 인간 대상체가 전구 AD 및 AD로 인한 경도 치매를 갖는 것인 방법.

청구항 112

제82항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체가 i) 매우 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖거나 또는 매우 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었거나 또는 ii) 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖거나 또는 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖는 것으로 결정된 것인 방법.

청구항 113

제112항에 있어서, 인간 대상체가, i) PET 뇌 영상화에 의해 측정된 바와 같은 타우 부담이 ≤ 1.46 SUVR인 경우에 매우 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖거나 또는 ii) PET 뇌 영상화에 의해 측정된 바와 같은 타우 부담이 1.10 SUVR 내지 1.46 SUVR인 경우에 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖는 것인 방법.

청구항 114

제82항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체가 높은 타우 부담을 갖지 않거나 또는 높은 타우 부담을 갖지 않는 것으로 결정된 것인 방법.

청구항 115

제114항에 있어서, 인간 대상체가, PET 뇌 영상화에 의해 측정된 바와 같은 타우 부담이 1.46 SUVR 초과인 경우에 높은 타우 부담을 갖는 것인 방법.

청구항 116

제114항 또는 제115항에 있어서, 인간 대상체의 타우 부담이 PET 뇌 영상화 또는 타우에 대한 바이오마커를 검출하는 진단을 사용하여 결정되는 것인 방법.

청구항 117

제82항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 항-N3pGlu A β 항체가 도나네맵을 포함하는 것인 방법.

청구항 118

제82항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖는 것인 방법.

청구항 119

인간 뇌의 측두엽, 후두엽, 두정엽 또는 전두엽에서 타우 부담의 추가의 증가를 감소/방지하거나 타우 축적의 속도를 둔화시키는 방법으로서, 인간 대상체에게 항-N3pGlu A β 항체를 유효량의 항체 1과 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 조합하여 투여하는 것을 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시내용은 신경염증 및 급성 또는 만성 염증성 질환의 분야에 유용할 것으로 예상되는, 인간 인터류킨-34 (IL-34)에 대해 지시된 항체를 포함하는 화합물, 제약 조성물 및 방법에 관한 것이다. 특히, 실시양태는 알츠하이머병, 뿐만 아니라 다른 타우병증과 관련된 치료 및/또는 진단 용도에 유용할 것으로 예상된다.

배경 기술

[0002] 치매의 주요 원인인 알츠하이머병 (AD)은 65세 내지 69세의 인구의 1 퍼센트에서 발생하고, 95세 이상에서 40-50%로 증가한다. AD 환자는 인지 장애 및 기억 기능의 결핍을 포함하는 숨길 수 없는 임상 증상을 나타낸다. 이들 환자에서, AD의 존재는 사후 조직병리학적 검사 시에 뇌 피질에서 발견되는 심한 노인성 플라크 부담 및 신경원섬유 엉킴 (NFT)에 의해 확인된다. 성숙 노인성 플라크는 아밀로이드 전구체 단백질의 효소적 프로세싱으로부터 유래된 세포외 β -아밀로이드 펩티드 및 과인산화된 타우 단백질의 필라멘트로부터 유래된 세포내 신경원섬유 엉킴 (NFT)으로 이루어진다. 과인산화된 타우의 응집체, 예컨대 신경원섬유 엉킴은 알츠하이머병에서의 인지 장애의 정도와 연관된다. AD 및 다양한 다른 타우병증에서, 타우 응집체는 질환 위험, 발병 및/또는 진행과 연관된 특정 뇌 영역 및 패턴으로 나타나고, 이들 영역 및 패턴은 통상의 기술자에게 공지되어 있다.

[0003] 시토카인은 정상 항상성 조직 기능을 조절하고, 이들 시토카인 네트워크의 조절 이상은 병리학적 상태와 연관된다. 순환하는 혈액-매개 면역 세포가 거의 없는 중추 신경계 (CNS)는 조절 이상 시토카인 네트워크에 특히 취약한 것으로 보인다. 신경변성 질환에서, CNS-상주 세포는 염증유발 시토카인의 우세한 생산자이고, 조절 이상 시토카인 네트워크 및 신경염증에 기여할 수 있다. CNS에 대한 손상은 상주 소교세포, 말초 유래 단핵구, 대식세포 및 수지상 세포로 이루어진, 선천성 면역 반응을 유발하는 순환 면역 세포의 동원을 수반할 수 있다. 소교세포 및 대식세포의 활성화 상태는 엄격하게 염증유발성 또는 항염증성이 아니며, 대신 광범위한 기능적 상태를 가질 수 있다. 소교세포 및/또는 말초 유래 단핵구 및 대식세포는 항염증성 표현형을 획득할 수 있으며, 여기서 이들은 과편을 제거하고 재생 및 항상성을 촉진한다. 뉴런 기능장애 또는 손상은 또한 소교세포를 활성화시켜 염증유발 시토카인을 생산하고 혈류로부터 백혈구를 동원할 수 있다. 신경변성 상태, 예컨대 알츠하이머병 (AD)에서, 소교세포 활성화는 빈번하게 발견되고, 세포의 베타-아밀로이드 플라크 및 과인산화된 타우 응집체의 축적에 대한 조직 반응을 반영한다. 신경염증은 신경변성 질환의 중요한 성분이고, CNS 세포에 의한 염증유발 시토카인의 상승된 생산을 특징으로 한다 (Becher, B., Spath, S. & Goverman, J. Cytokine networks in neuroinflammation. Nat Rev Immunol 17, 49-59 (2017)). 신경염증 및 소교세포증은 알츠하이머병에서의 플라크 축적, 및 파킨슨병 및 헌팅턴병에서의 뉴런 사멸 및 기능장애와 같은 신경변성 질환의 기저가 되는 메카니즘인 것으로 여겨진다.

[0004] 소교세포증은 염증성 신호에 반응한 소교세포의 비정상적 증식 및/또는 비대를 수반한다. 광범위하게, IL-34는 염증 및 면역 과정의 조절에서 강력하고 다면발현성인 시토카인으로서 작용하고, 정상 조직 항상성에서 CNS-상주 소교세포의 성장을 위한 주요 조절 시토카인이다. IL-34는 피질, 전후각핵 및 해마에서 뉴런에 의해 발현된다. IL-34는 CSF-1에 대해 낮은 서열 상동성을 나타내지만, 유사한 일반 구조를 갖고, 두 시토카인은 공통 수용체 CSF-1R에 결합하여, 수용체 자가인산화 및 이량체화와 후속 다중 신호전달 경로의 활성화를 촉발한다 (A. Freuchet, et al. J Leukoc Biol 2021 Oct; 110(4):771-796). IL-34는 CSF1R에 대한 2종의 활성화 리간드 중 하나로서 작용하는 분비된 동종이량체 시토카인이고, 수용체 자가인산화 및 이량체화와 후속 다중 신호전달 경로의 활성화를 촉발한다 (예를 들어, 문헌 [Structural basis for the dual recognition of helical cytokines IL-34 and CSF-1 by CSF-1R. Structure 20, 676-687, 및 Felix J, De Munck S, Verstraete K, Meuris L, Callewaert N, Elegheert J. et al.] 참조). 인간 IL-34 폴리펩티드는, 예를 들어 미국 특허 번호 9,770,486에 개시되어 있고, 리더 서열을 갖는 242개의 아미노산 및 성숙 형태의 222개의 아미노산 (서열식별번호(SEQ ID NO): 31)으로 이루어진다.

[0005] 항-IL-34 항체는 관련 기술분야에 기재되어 있고, 예를 들어 WO 2016/196679는 다양한 항-IL-34 항체 및 그의 잠재적 용도를 열거한다. 그러나, 지금까지, IL-34를 표적화하는 항체는 치료 용도에 대해 승인되지 않았다.

[0006] 따라서, IL-34를 수반하는 면역-매개 질환 및/또는 항-IL-34 항체로 치료가능한 질환, 예컨대 신경염증성 장애 및/또는 알츠하이머병과 관련된 치료 및/또는 진단 용도를 위한 대안적 및/또는 개선된 항-IL-34 항체, 그의 제약 조성물 및 그의 사용 방법에 대한 미충족 필요가 남아있다. 추가로, 하기로부터의 적어도 하나 이상의 특성을 고려하여, 선행 기술 항-IL-34 항체에 비해 유리한 특성의 조합을 갖는 대안적 및/또는 개선된 항-IL-34 항체에 대한 미충족 필요가 남아있다: 1) 바람직한 회합 및 해리 속도, 2) 항신경염증성 반응 및 생체내 효능을 달성하기 위한 인간 IL-34의 중화에서의 효력, 3) 면역-매개 및/또는 염증성 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 단독요법으로서 충분히 강력함; 4) 지속적인 작용 지속기간; 5) 바람직하지 않은 시토키인 방출의 충분히 제한된 유도; 6) 허용가능하게 낮은 면역원성 (즉, 인간에서 충분히 비-면역원성); 7) 부적절한 면역손상의 회피; 및/또는 8) 바람직한 생체내 안정성, 물리적 및 화학적 안정성, 예컨대 비제한적으로 열 안정성, 용해도, 낮은 자기-회합, 및 염증성 또는 신경염증성 장애, 예를 들어 AD의 치료에서의 개발 및/또는 사용에 허용되는 약동학적 특징.

발명의 내용

[0007] 본 개시내용의 실시양태는 신규 항-인간 IL-34 항체를 제공한다. 일부 실시양태에 따르면, 본 개시내용은 경쇄 가변 영역 (LCVR) 및 중쇄 가변 영역 (HCVR)을 포함하는 항체로서, 여기서 LCVR은 상보성 결정 영역 (CDR)인 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하고, HCVR은 CDR인 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하고, 이들은 표 1에 제공된 CDR 조합의 군으로부터 선택된 것인 항체를 제공한다. 본원에 사용된 서열 식별자는 표 1 및 명세서 전반에 걸쳐 열거되고, 서열은 본원에 제공된 아미노산 및 뉴클레오티드 서열 목록에 제공된다.

[0008] 표 1: 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열	항체 1
HC	SEQ ID NO: 1
LC	SEQ ID NO: 2
HCVR	SEQ ID NO: 3
LCVR	SEQ ID NO: 4
HCDR1	SEQ ID NO: 5
HCDR2	SEQ ID NO: 6
HCDR3	SEQ ID NO: 7
LCDR1	SEQ ID NO: 8
LCDR2	SEQ ID NO: 9
LCDR3	SEQ ID NO: 10
DNA HC	SEQ ID NO: 11
DNA LC	SEQ ID NO: 12

[0009]

[0010] 따라서, 본 개시내용의 실시양태는 인간 IL-34에 결합하는 항체로서, 여기서 항체는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하고, 여기서 VH는 중쇄 상보성 결정 영역 (HCDR)인 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하고, VL은 경쇄 상보성 결정 영역 (LCDR)인 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하고, 여기서 HCDR1은 서열식별번호: 5를 포함하고, HCDR2는 서열식별번호: 6을 포함하고, HCDR3은 서열식별번호: 7을 포함하고, LCDR1은 서열식별번호: 8을 포함하고, LCDR2는 서열식별번호: 9를 포함하고, LCDR3은 서열식별번호: 10을 포함하는 것인 항체를 제공한다.

[0011] 따라서, 본 개시내용의 실시양태는 또한 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 갖는 LCVR 및 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 갖는 HCVR을 포함하는 항체를 제공한다.

[0012] 따라서, 본 개시내용의 실시양태는 서열식별번호: 1을 포함하는 중쇄 (HC) 및 서열식별번호: 2를 포함하는 경쇄 (LC)를 포함하는, 인간 IL-34에 결합하는 항체를 추가로 제공한다.

[0013] 다른 실시양태에 따르면, 본 개시내용은 또한 서열식별번호: 32 및 서열식별번호: 33으로부터 선택된 힌지 영역 및 Fc 영역을 갖는, 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 갖는 LCVR 및 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 갖는 HCVR을 포함하는 항체를 제공한다.

- [0014] 본원에 사용된 "항체 1"은 서열식별번호: 5의 HCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 6의 HCDR2 아미노산 서열, 서열식별번호: 7의 HCDR3 아미노산 서열, 서열식별번호: 8의 LCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 9의 LCDR2 아미노산 서열, 서열식별번호: 10의 LCDR3 아미노산 서열, 서열식별번호: 3의 HCVR 아미노산 서열, 서열식별번호: 4의 LCVR 아미노산 서열, 서열식별번호: 1의 HC 아미노산 서열, 서열식별번호: 2의 LC 아미노산 서열을 갖는 항체를 지칭한다. 항체 1은 서열식별번호: 11의 HC DNA 서열 및 서열식별번호: 12의 LC DNA 서열에 의해 코딩될 수 있다. 각각의 항체 내의 프레임워크 및 CDR 서열 (이에 대한 서열은 본원에 제시됨)은 달리 명시되지 않는 한 문헌 [North, et al. J. Mol. Biol. 2011: 406: 228-256]의 방법에 따른 주석 규칙을 사용하여 주석이 달려 있다.
- [0015] 다른 실시양태에 따르면, 본 개시내용은 또한 서열식별번호: 2에 대해 적어도 95% 서열 상동성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 LC 및 서열식별번호: 1에 대해 적어도 95% 서열 상동성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 HC를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0016] 다른 실시양태에 따르면, 본 개시내용은 또한 본원에서 항체 2로 추가로 지칭되는, 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 갖는 LC 및 서열식별번호: 35의 아미노산 서열을 갖는 HC를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0017] 다른 실시양태에 따르면, 본 개시내용은 또한 본원에서 항체 3으로 추가로 지칭되는, 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 갖는 LC 및 서열식별번호: 36의 아미노산 서열을 갖는 HC를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0018] 다른 실시양태에 따르면, 본 개시내용은 또한 본원에서 항체 4로 추가로 지칭되는, 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 갖는 LC 및 서열식별번호: 37의 아미노산 서열을 갖는 HC를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0019] 각각의 HC의 카르복시-말단 부분은 주로 이펙터 기능을 담당하는 불변 영역을 정의하고, 본 개시내용의 일부 실시양태에서 항체는 각각의 HC의 불변 영역에 이펙터 기능을 감소시키는 1종 이상의 변형을 갖는다. 바람직하게는, 본 개시내용의 실시양태는 IgG4 항체이고, 따라서 IgG4 Fc 영역 또는 인간 IgG4로부터 유래된 Fc 영역, 예를 들어 변형된 IgG4 Fc 영역을 함유한다.
- [0020] 일부 실시양태에 따르면, 이펙터 기능을 감소시키는 두 HC의 불변 영역 내의 변형 및 아미노산 치환이 IgG4 힌지 및 Fc 영역 내로 도입된다. 따라서, 일부 실시양태는 잔기 230 및 231 둘 다에서의 아미노산 알라닌 (각각 항체 1의 HC 및 서열식별번호: 33에 예시됨)을 포함하는, 두 HC의 불변 영역 내의 변형을 갖고, 잔기 224에서의 아미노산 프롤린 (항체 1의 HC 및 예를 들어 서열식별번호: 32에 예시됨) 및 잔기 443에서의 아미노산 리신의 결실 (서열식별번호: 1의 HC에 예시됨)을 포함하는, 안정성을 촉진하는 두 HC의 불변 영역 내의 추가의 변형을 갖는다.
- [0021] 본 개시내용의 항체는 하기 특성 중 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 선행 기술 항-IL-34 항체에 비해 특히 유리한 특성의 조합을 갖는 것으로 여겨진다: 1) 바람직한 회합 및 해리 속도, 2) 항신경염증성 반응 및 생체내 효능을 달성하기 위한 인간 IL-34의 중화에서의 효력, 3) 면역-매개 및/또는 염증성 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 단독요법으로서 충분히 강력함; 4) 지속적인 작용 지속기간; 5) 바람직하지 않은 시토키인 방출의 충분히 제한된 유도; 6) 허용가능하게 낮은 면역원성 (즉, 인간에서 충분히 비-면역원성); 7) 부적절한 면역손상의 회피; 및/또는 8) 바람직한 생체내 안정성, 물리적 및 화학적 안정성, 예컨대 비제한적으로 열 안정성, 용해도, 낮은 자기-회합, 및 염증성 또는 신경염증성 장애, 예를 들어 AD의 치료에서의 개발 및/또는 사용에 허용되는 약동학적 특징.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0022] 본 개시내용의 실시양태는 본원에 기재된 실시양태에 제공된 바와 같은 약리학상 유리한 항-인간 IL-34 항체를 사용하여, IL-34 중화를 통한 염증성 및/또는 신경염증성 관련 장애의 예방, 하향조절 또는 호전에 유용한 조성물 및 방법을 제공함으로써, 선행 기술에 비해 유의한 진보를 제공한다. 본 개시내용의 항-인간 IL-34 항체는 바람직하게는 면역 반응의 선천성 부분의 억제 및/또는 소교세포증 또는 다른 단핵구/대식세포 계통 세포 활성화 및/또는 증식의 제거를 통해 면역 및/또는 염증성 병리상태를 개선시킬 수 있거나 또는 면역 항상성을 회복시킬 수 있고, 이에 의해 기저 질환 병리상태를 직접 변형시킬 수 있다. 이러한 항체의 사용은 임상적으로 치료될 질환(들)의 지속적인 장기기간 개선을 유도할 수 있다.
- [0023] 추가로, 인간 IL-34에 특이적이고, 개선된 결합 친화도를 보유하며, 인간 IL-34 결정에서 증진된 감수성 및 최소 간섭과 넓은 희석 선형성을 유발하는 개선된 효소-연결 면역흡착 검정 (ELISA) 검정 조건을 입증하는 진단 항-인간 IL-34 항체에 대한 필요가 존재한다. 본 개시내용의 일부 측면에 따르면, 서열식별번호: 31로 주어진

인간 IL-34에 결합하는, 인간 IL-34 중화 항체를 포함한 항-인간 IL-34 항체가 제공된다. 인터류킨 34 (IL-34; 또한 비특징화된 단백질 C16orf77로도 공지됨)는 39 kDa 단량체로 이루어진 동중량체로서 분비된다. 이는 공지된 시토카인 패밀리에 속하지 않는다. 인간 IL-34는 20개 아미노산 (AA) 신호 서열을 함유하는 242개 AA 전구체로 합성되어 222개 AA 성숙 체를 생성한다. 본원에 사용된 IL-34는 성숙 체를 지칭한다. 성숙 체는 하나의 잠재적 N-연결된 글리코실화 부위를 함유한다. IL-34는 심장, 뇌, 간, 신장, 비장, 흉선, 고환, 난소, 소장, 전립선 및 결장을 포함한 다양한 조직에서 발견되고, 비장에서 가장 풍부하다. "h IL-34" 또는 "인간 IL-34"는 IL-34 폴리펩티드와 관련하여 본원에 사용된 경우에, 달리 언급되지 않는 한, 야생형 인간 IL-34를 지칭하고, 바람직하게는 리더 서열이 제거된 성숙 IL-34인 서열식별번호: 31에 제시된 아미노산 서열을 갖는다. (예를 들어, 문헌 [Lin et al., Science (2008) Vol. 320, Issue 5877, pp. 807-811] 참조).

[0024] 예시적인 인간 IL-34 (서열식별번호: 31)는 하기 아미노산 서열을 갖는다:

```
NEPLEMWPLTQNEECTVTGFLRDKLQYRSRLQYMKHYFPINYKISVPYEGVFRIA
NVTRLQRAQVSERELRYLWVLSLSATESVQDVLLEGHPSWKYLQEVETLLLN
V
QQGLTDVEVSPKVESVLSLLNAPGNLKLVRPKALLDNCFRVMELLYCSCCKQS
SVLWNWQDCEVSPQSCSPEPSLQYAAATQLYPPPPWSPSPPHSTGSRPVRAQGE
GLLP.
```

[0025]

[0026] 본원에 사용된 "인간 항-IL34 항체" 또는 "항-인간 IL-34 항체"는 인간 IL-34에 결합하는 항체를 지칭한다. 바람직하게는, 시험관내 또는 생체내 투여된 "인간 항-IL34 항체" 또는 "항-인간 IL-34 항체"는 IL-34 활성화-중화 및/또는 차단 반응, 예컨대 적어도 1종의 유의하게 경감된 목적하는 활성, 예를 들어 IL-34 반응성 분자 또는 세포 중점의 변화에 의해 입증된 바와 같은 IL-34 신호전달의 목적하는 감소를 유발한다. 예를 들어, CNS에서의 소교세포 수, 밀도 또는 표현형은 가능한 IL-34 반응성 분자 또는 세포 효과의 예이다. 본원에 사용된 용어 "신호전달" 및 "신호 전달" 및 "IL-34-매개"는, 이들이 IL-34에 관한 것일 때, IL-34의 활성으로부터 유발되는 세포 및/또는 세포간 반응을 지칭한다.

[0027] 본원에 사용된 용어 "항체"는 항원에 결합하는 이뮤노글로불린 분자를 지칭한다. 항체의 실시양태는 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체 또는 접합된 항체를 포함한다. 항체는 임의의 부류 (예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA) 및 임의의 하위부류 (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)일 수 있다. 예시적인 항체는 4개의 폴리펩티드 체: 체간 디설피드 결합을 통해 가교된 2개의 중쇄 (HC) 및 2개의 경쇄 (LC)로 구성된 이뮤노글로불린 G (IgG) 유형 항체이다. LC는 카파 또는 람다로 분류되며, 이는 각각 특정 불변 영역에 의해 특징화된다. 본 개시내용의 실시양태는 IgG1, IgG2 또는 IgG4 항체를 포함할 수 있고, 카파 경쇄 또는 람다 경쇄를 추가로 포함할 수 있다. 바람직하게는, 본 개시내용의 항체는 카파 불변 영역인 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0028] HC는 감마, 뮤, 알파, 델타 또는 엡실론으로 분류되고, 항체의 이소형을 각각 IgG, IgM, IgA, IgD 또는 IgE로 정의한다. 4개의 폴리펩티드 체 각각의 아미노-말단 부분은 주로 항원 인식을 담당하는 약 100-125개 이상의 아미노산의 가변 영역을 포함한다. 4개의 폴리펩티드 체 각각의 카르복실-말단 부분은 주로 이펙터 기능을 담당하는 불변 영역을 함유한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 중쇄의 불변 영역은 CH1, CH2 및 CH3 도메인을 함유한다. CH1은 HCVR 뒤에 있으며; CH1 및 HCVR은 항원(들)에 결합하는 항체의 일부인 항원-결합 (Fab) 단편의 중쇄 부분을 형성한다. CH2는 힌지 영역 뒤 및 CH3 앞에 있다. CH3은 CH2 뒤에 있고, 중쇄의 카르복시-말단 단부에 있다. 경쇄의 불변 영역은 1개의 도메인, CL을 함유한다. CL은 LCVR 뒤에 있으며; CL 및 LCVR은 Fab의 경쇄 부분을 형성한다.

[0029] 본 개시내용의 항체는 하위부류, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4로 추가로 나눌 수 있는 IgG HC를 포함하고, 본 개시내용의 실시양태는, 예를 들어 이펙터 기능을 증진 또는 감소시키는, 각각의 HC의 불변 영역 내의 1종 이상의 변형을 포함할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "Fc 영역"은 항체 중쇄의 CH2 및 CH3 도메인을 포함하는 항체의 영역을 지칭한다. 임의로, Fc 영역은 항체 중쇄의 힌지 영역의 부분 또는 전체 힌지 영역을 포함할 수 있다. IgG1은 항체-의존성 세포 세포독성 (ADCC) 및 보체-의존성 세포독성 (CDC)을 유도하는 것으로 공지되어 있고, 본원에 기재된 Fc 돌연변이는 응집을 감소시키고/거나, ADCC 또는 CDC 활성 (또는 다른 기능)을 감소 또는 증진시키고/거나, 항체의 약동학을 변형시킬 수 있다. 본원에 기재된 항-인간 IL-34 항체의 실시양태는 Fc γ R 및 C1q 수용체에 대한 감소된 결합을 가지며, 이에 의해 야생형 IgG Fc 영역을 갖는 항체에 의해 유도될 수 있는 세포독성을 감소 또는 제거한다. 따라서, 일부 실시양태에 따르면, Fc 영역 내 본원에 기재된 바와 같은 위치에 돌연변이가 도입된다. 환자 안전성은 변형된 Fc 영역을 포함하는 이러한 항-인간 IL-34 항체의 충분히

감소 또는 제거된 이펙터 기능으로 개선될 수 있고, 본원에 기재된 다른 특성과 조합되어, 바람직하지 않은 활성을 회피하면서 유용한 활성의 개선된 프로파일을 갖는 치료제를 제공한다.

[0030] 특정 생물학적 시스템에서 발현되는 경우에, 항체는 Fc 영역에서 글리코실화된다. 전형적으로, 글리코실화는 항체의 Fc 영역 내 고도로 보존된 N-글리코실화 부위에서 발생한다. N-글리칸은 전형적으로 아스파라긴에 부착된다. 항체는 또한 다른 위치에서 글리코실화될 수 있다. 본 개시내용의 항체는 모노클로날 항체이다. 모노클로날 항체는, 예를 들어 임의의 진핵, 원핵 또는 파지 클론을 포함한 단일 카피 또는 클론으로부터 유래된 항체이며, 이를 생산하는 방법에 의해 정의되지 않는다. 모노클로날 항체는, 예를 들어 하이브리도마 기술, 재조합 기술, 파지 디스플레이 기술, 합성 기술, 예를 들어 CDR-그래프팅, 또는 이러한 기술 또는 관련 기술분야에 공지된 다른 기술의 조합에 의해 생산될 수 있다. 본 개시내용은 본 개시내용의 항체가 인간 또는 인간화 항체인 것을 고려한다. 모노클로날 항체와 관련하여, 용어 "인간" 및 "인간화"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다 (Weiner LJ, J. Immunother. 2006; 29: 1-9; Mallbris L, et al., J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2016; 9: 13-15). 본 개시내용의 항체의 예시적인 실시양태는 또한 항원과 특이적으로 상호작용하는 능력을 보유하는 항체의 적어도 한 부분을 포함하는 항체 단편 또는 항원-결합 단편, 예컨대 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv 단편, scFv 항체 단편, 디숄피드-연결된 Fv (sdFv), Fd 단편 및 선형 항체를 포함한다.

[0031] 각각의 LC 및 HC의 아미노 말단 부분은 그 안에 함유된 CDR을 통해 항원 인식을 주로 담당하는 약 100-120개 아미노산의 가변 영역을 포함한다. VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역 (FR)으로 불리는 보다 보존된 영역이 산재되어 있는, 상보성 결정 영역 (CDR)으로 불리는 추가변성 영역으로 추가로 세분될 수 있다. CDR은 단백질의 표면 상에 노출되고, 항원 결합 특이성을 위한 항체의 중요한 영역이다. 각각의 VH 및 VL은 아미노-말단에서 카르복실-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 본원에서, 중쇄의 3개의 CDR은 "HCDR1, HCDR2 및 HCDR3"으로 지칭되고, 경쇄의 3개의 CDR은 "LCDR1, LCDR2 및 LCDR3"으로 지칭된다. CDR은 항원과 특이적 상호작용을 형성하는 대부분의 잔기를 함유한다. 특이적 항원에 결합하는 항체의 기능적 능력은 6개의 CDR에 의해 크게 영향을 받는다. CDR에 대한 아미노산 잔기의 배정은 카바트(Kabat) (문헌 [Kabat et al., "Sequences of Proteins of Immunological Interest," National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)]), 코티아(Chothia) (문헌 [Chothia et al., "Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins", Journal of Molecular Biology, 196, 901-917 (1987); Al-Lazikani et al., "Standard conformations for the canonical structures of immunoglobulins", Journal of Molecular Biology, 273, 927-948 (1997)]), 노쓰(North) (문헌 [North et al., "A New Clustering of Antibody CDR Loop Conformations", Journal of Molecular Biology, 406, 228-256 (2011)]) 또는 IMGT (www.imgt.org에서 이용가능한 국제 이뮤노제네틱스(ImmunoGeneTics) 데이터베이스; 문헌 [Lefranc et al., Nucleic Acids Res. 1999; 27:209-212] 참조)에 기재된 것을 포함한 널리 공지된 스킴에 따라 수행될 수 있다.

[0032] 본 개시내용의 목적을 위해 및 달리 명시된 경우를 제외하고, 노쓰 CDR 정의가 본원에 기재된 항-IL-34 항체 및 LCVR 및 HCVR 영역 내의 CDR 도메인에 대한 아미노산의 배정에 사용된다. 하기 표 2는 벤치링 인포매틱스 (Benchling informatics) 소프트웨어를 사용하여 생성된, 각각 노쓰, 카바트, 코티아 및/또는 IMGT의 규정에 기초한 본 개시내용의 항체 1 및/또는 항체에 대한 CDR 서열을 제공한다.

[0033] 표 2:

항체 1 (또는 본 개시내용의 항체)의 예시적인 CDR						
	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
노쓰	AASGFAF SNYAMS (SEQ ID NO: 5)	AISASGGKT Y (SEQ ID NO: 6)	AKRGYLW HAFDH (SEQ ID NO: 7)	RASQSVYSS YLA (SEQ ID NO: 8)	YGASSRAT (SEQ ID NO: 9)	QVVGSSP PFT (SEQ ID NO: 10)
카바트	NYAMS (SEQ ID NO: 13)	AISASGGK TYYADSVK G (SEQ ID NO: 14)	RGYLVWA FDH (SEQ ID NO: 15)	RASQSVYS SYLA (SEQ ID NO: 16)	GASSRAT (SEQ ID NO: 17)	QVVGSS PPFT (SEQ ID NO: 18)
코티아	GFAFSN Y (SEQ ID NO: 19)	SASGGK (SEQ ID NO: 20)	RGYLVWA FDH (SEQ ID NO: 21)	RASQSVYS SYLA (SEQ ID NO: 22)	GASSRAT (SEQ ID NO: 23)	QVVGSS PPFT (SEQ ID NO: 24)
IMGT	GFAFSN YA (SEQ ID NO: 25)	ISASGGKT (SEQ ID NO: 26)	AKRGYLW HAFDH (SEQ ID NO: 27)	QSVYSSY (SEQ ID NO: 28)	GAS (SEQ ID NO: 29)	QVVGSS PPFT (SEQ ID NO: 30)

[0034]

[0035]

본 개시내용의 항체 실시양태는 약리학상 유용하고 중요한 활성 및 특성의 조합을 보유하고, 한 측면에서 인간 IL-34에 높은 친화도 및 높은 특이성으로 결합할 수 있을 뿐만 아니라 다른 유용한 특성을 갖는다. 본원에 사용된 용어 "결합하다" 및 "결합한다"는 달리 나타내지 않는 한, 한 단백질 또는 분자가 또 다른 단백질 또는 분자와 인력의 상호작용을 형성할 수 있는 능력으로서, 그 결과 관련 기술분야에 공지된 통상의 방법에 의해 결정 시 두 단백질 또는 분자가 근접하게 되는 것을 의미하는 것으로 의도된다. 인간 IL-34에 대한 항-IL-34 항체의 친화도와 관련하여 본원에 사용된 어구 "특이적으로 결합한다"는 달리 나타내지 않는 한, 본질적으로 본원에 기재된 바와 같은 SPR (표면 플라즈몬 공명) 바이오센서 및/또는 MSD (메소 스케일 디스커버리(Meso Scale Discovery)) 기기에 의해 측정된 용액 평형 적정 (SET)의 사용을 비롯하여, 관련 기술분야에 공지된 통상의 방법에 의해 결정 시, 바람직하게는 약 1×10^{-10} M 미만, 보다 더 바람직하게는 약 1×10^{-10} M 내지 약 1×10^{-12} M의 KD를 갖는 것을 의미하는 것으로 의도된다. 어구 "특이적으로 결합한다"는 또한 다른 항원과 비교하여 인간 IL-34에 대한 항-IL-34 항체의 상대 친화도를 나타내며, 여기서 인간 IL-34에 대한 친화도는 인간 IL-34의 특이적 인식을 유발한다.

[0036]

본 개시내용의 항체 실시양태는 본 실시양태의 서열을 포함하는 구축물로부터 관련 기술분야에 공지된 다양한 기술에 의해 발현 및 생산될 수 있다. 본원에서 상호교환가능하게 사용된 용어 "핵산" 또는 "폴리뉴클레오티드"는 천연, 변형된 뉴클레오티드 및/또는 그의 유사체가 혼입된 단일-가닥 및/또는 이중-가닥 뉴클레오티드-함유 분자, 예컨대 DNA, cDNA 및 RNA 분자를 포함한 뉴클레오티드의 중합체를 지칭한다. 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 또한, 예를 들어 DNA 또는 RNA 폴리머라제 또는 합성 반응에 의해 그 안에 혼입된 기질을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 DNA 분자는 본 개시내용의 항체 내의 폴리펩티드 (예를 들어, 중쇄, 경쇄, 가변 중쇄 및 가변 경쇄) 중 적어도 하나의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 코딩하는 비-자연 발생 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 DNA 분자이다.

[0037]

HCVR 또는 LCVR 영역을 코딩하는 단리된 DNA는 각각의 HCVR 또는 LCVR-코딩 DNA를 중쇄 또는 경쇄 불변 영역을 코딩하는 또 다른 DNA 분자에 작동가능하게 연결하여 각각 중쇄 또는 경쇄를 형성함으로써 전장 중쇄 유전자로 전환될 수 있다. 인간, 뿐만 아니라 다른 포유동물의 중쇄 불변 영역 유전자의 서열은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 이들 영역을 포괄하는 DNA 단편은, 예를 들어 표준 PCR 증폭에 의해 수득될 수 있다.

[0038]

본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 그 서열이 발현 제어 서열에 작동가능하게 연결된 후에 숙주 세포에서 발현될 수 있다. 발현 벡터는 전형적으로 숙주 유기체에서 에피솜으로서 또는 숙주 염색체 DNA의 통합 부분으로서 복제가능하다. 통상적으로, 발현 벡터는 목적하는 DNA 서열로 형질전환된 세포의 검출을 허용하는 선택 마커, 예를 들어 테트라시클린, 네오마이신 및 디히드로폴레이트 리덕타제를 함유할 것이다. 관심 폴리뉴클레오티드 서열 (예를 들어, 항체의 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 및 발현 제어 서열)을 함유하는 벡터는 세포 숙주의 유형에 따라 달라지는 널리 공지된 방법에 의해 숙주 세포 내로 전달될 수 있다.

- [0039] 본 개시내용의 항체는 포유동물 세포에서 용이하게 생산될 수 있으며, 이의 비제한적 예는 CHO, NS0, HEK293 또는 COS 세포를 포함한다. 숙주 세포는 관련 기술분야에 널리 공지된 기술을 사용하여 배양된다. 항체의 포유동물 발현은 전형적으로 글리코실화를 유발한다. 항체의 글리코실화는 전형적으로 N-연결 또는 O-연결된다. N-연결된 글리코실화는 탄수화물 모이어티가 아스파라긴 잔기의 측쇄에 부착되는 것을 지칭한다. O-연결된 글리코실화는 당, 예를 들어 N-아세틸갈락토사민, 갈락토스 또는 크실로스가 히드록시아미노산에 부착되는 것을 지칭한다. 전형적으로, 글리코실화는 항체의 Fc 영역 내 고도로 보존된 N-글리코실화 부위 (예를 들어, IMGT 또는 EU 인덱스 넘버링에 따른 IgG1 내의 위치 297)에서 발생한다. 글리코실화 부위를 변형시켜 글리코실화를 변경시킬 수 있다 (예를 들어, 글리코실화를 차단 또는 감소시키거나 또는 아미노산 서열을 변형시켜 추가의 또는 다양한 글리코실화를 생성함).
- [0040] IgG 하위부류로부터의 항체의 포유동물 발현은 하나 또는 둘 다의 중쇄로부터의 C-말단 아미노산의 클리핑을 유발할 수 있으며; 예를 들어, IgG1 항체의 경우, 1 또는 2개의 C-말단 아미노산이 제거될 수 있다. IgG1 항체의 경우, C-말단 리신이 존재한다면, 이는 발현 동안 중쇄로부터 말단절단 또는 클리핑될 수 있다. 추가적으로, 끝에서 두 번째 글리신도 또한 중쇄로부터 말단절단 또는 클리핑될 수 있다.
- [0041] 항체의 포유동물 발현은 또한 N-말단 아미노산의 변형을 유발할 수 있다. 예를 들어, 중쇄 또는 경쇄의 가장 N-말단의 아미노산이 글루타민인 경우에, 이는 피로-글루탐산으로 변형될 수 있다.
- [0042] 본 개시내용의 항체 또는 그를 포함하는 제약 조성물은 비경구 경로에 의해 투여될 수 있으며, 이의 비제한적 예는 피하 투여 및 정맥내 투여이다. 본 개시내용의 항체는 단일 또는 다중 용량으로 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 환자에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 제약 조성물은 관련 기술분야에 널리 공지된 방법 (예를 들어, 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd ed. (2012), A. Loyd et al., Pharmaceutical Press])에 의해 제조될 수 있고, 본원에 개시된 바와 같은 항체 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함할 수 있다.
- [0043] 본 발명의 항체 실시양태의 용도:
- [0044] 일부 실시양태에 따르면, 본 개시내용의 항-IL-34 항체는 면역-매개 질환의 치료에 유용하다. 본원에 사용된 용어 "면역-매개 질환" 또는 "염증성 질환 또는 장애"는 상호교환가능하게 사용되고, IL-34 억제로 인해 항상성이 보다 증가하고 병리학적 반응이 보다 덜해지는 부적절하거나 과도한 면역 반응으로부터 일어나는 바람직하지 않은 상태를 지칭한다. 용어 "면역-매개 질환" 또는 "염증성 장애"는 이들이 소교세포 또는 대식세포의 세포성 면역 반응에 의해 매개되든지 또는 유사한 조직-상주 세포 유형, 예컨대 조직구, 쿠퍼 세포, 폐포 대식세포, 장 대식세포, 대식세포-유사 활막세포 또는 랑게르한스 세포의 것에 의해 매개되든지, 이러한 상태를 포함하는 것으로 의도된다. 본원에 기재된 본 개시내용의 항체에 의해 치료되는 것으로 고려되는 예시적인 질환은 알츠하이머병; 타우병증 질환; 쇼그렌 증후군 (SS); 류마티스 관절염 (RA); 염증성 장 질환 (IBD), 아토피성 피부염, 신장 질환, 폐혈증, 폐혈증, 근위축성 측삭 경화증 (ALS) 및/또는 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD)을 포함한다.
- [0045] 일부 보다 구체적인 실시양태에서, 면역-매개 질환은 알츠하이머병 (AD)이다. 본 개시내용의 다른 실시양태에 따르면, 항-IL-34 항체는 면역-매개 질환에 대한 진단 용도에 유용하다. 일부 실시양태에서, 면역-매개 질환은 AD; 쇼그렌 증후군 (SS); 류마티스 관절염 (RA); 염증성 장 질환 (IBD), 아토피성 피부염, 신장 질환, 폐혈증 및/또는 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD) 중 적어도 하나이다.
- [0046] 본 개시내용은 본 개시내용의 항-IL-34 항체 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 추가로 제공한다. 추가로, 본 개시내용은 면역-매개 질환, 예컨대 AD; 쇼그렌 증후군 (SS); 류마티스 관절염 (RA); 염증성 장 질환 (IBD), 아토피성 피부염, 신장 질환, 폐혈증 및/또는 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD)의 치료를 필요로 하는 환자에게 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0047] 추가로, 본 개시내용은 면역-매개 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 보다 특히, 본 개시내용은 AD; 쇼그렌 증후군 (SS); 류마티스 관절염 (RA); 염증성 장 질환 (IBD), 아토피성 피부염, 신장 질환, 폐혈증 및/또는 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD)을 포함한 면역-매개 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 본 개시내용의 항-IL-34 항체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0048] 본 개시내용은 또한 요법에 사용하기 위한 본 개시내용의 항-IL-34 항체를 제공한다. 보다 특히, 본 개시내용은 AD; 쇼그렌 증후군 (SS); 류마티스 관절염 (RA); 염증성 장 질환 (IBD), 아토피성 피부염, 신장 질환, 폐혈증 및/또는 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD)을 포함한 면역-매개 질환의 치료에 사용하기 위한 본 개시내용의 항

-IL-34 항체를 제공한다.

[0049] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 AD; 쇼그렌 증후군 (SS); 류마티스 관절염 (RA); 염증성 장 질환 (IBD), 아토피성 피부염, 신장 질환, 폐혈증 및/또는 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD)을 포함한 1종 이상의 면역-매개 질환의 치료를 위한 의학의 제조에서의 본 개시내용의 항-IL-34 항체의 용도를 제공한다.

[0050] 본 개시내용의 항체는 IL-34가 장애의 병인발생기전에 원인이 될 수 있는 면역-매개 장애의 확인에 유용하다. 추가 실시양태에서, 본 개시내용은 환자에서 면역-매개 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 환자 샘플을 항-IL-34 항체와 접촉시키는 단계 및 환자 샘플 중 인간 IL-34와 항체 사이의 결합을 검출하는 단계; 및 환자 샘플 중 IL-34의 존재가 비-이환 개체에서 관찰된 참조 값을 초과하여 검출되는 경우에, 환자를 면역-매개 질환을 갖는 것으로; 그의 위험이 있는 것으로; 그에 대한 치료를 필요로 하는 것으로; 및/또는 그와 관련된 증상의 위험이 있는 것으로 진단하는 단계를 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Xie, H.H., et al. Elevated Serum Interleukin-34 Level in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Is Associated with Disease Activity. Sci Rep 8, 3462 (2018)] 참조). 본원에 제공된 치료 방법의 일부 보다 구체적인 실시양태에 따르면, 이러한 방법은 대조군 표준을 환자 샘플과 접촉시키는 데 사용된 것과 동일한 IL-34의 제1 에피토프 영역에 결합하는 제1 항체와 접촉시키는 단계; 대조군 표준을, 환자 샘플과 접촉시키는 데 사용된 것과 동일한 IL-34의 제2 에피토프 영역에 결합하고 검출가능한 표지를 갖는 제2 항체와 접촉시키는 단계; 및 검출가능한 신호에 의해 제공된 신호를 검출하는 단계를 추가로 포함하는, 참조 값을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구체적인 실시양태에서, 항-IL-34 항체는 표 1에 제공된 LC 및 HC CDR의 조합을 포함한다. 추가 실시양태에서, 제2 항체는 표 1에 제공된 LCVR 및 HCVR의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에 따르면, 참조 값은, 예를 들어 CNS 조직 용해물로부터 대략 10-30 pg/mL이다. 특정 실시양태에서, 면역-매개 질환은 AD; 쇼그렌 증후군 (SS); 류마티스 관절염 (RA); 염증성 장 질환 (IBD), 아토피성 피부염, 신장 질환, 폐혈증 및/또는 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD) 중 하나이다. 일부 실시양태에서, 환자 샘플은 CSF, 혈액, 혈청, 조직 용해물 또는 혈장 중 하나이다. 일부 실시양태에 따르면, 방법은 환자 샘플을, IL-34의 제2 에피토프 영역에 결합하고 검출가능한 표지를 갖는 제2 항-IL-34 항체와 접촉시키는 단계 및 검출가능한 신호에 의해 제공되는 신호를 검출하는 단계를 추가로 포함한다. 추가 실시양태에서, 제2 항체는 표 1에 제공된 LC 및 HC CDR의 조합을 포함한다. 추가 실시양태에서, 제2 항체는 표 1에 제공된 LCVR 및 HCVR의 조합을 포함한다. 특정 실시양태에 따르면, 제1 및 제2 항-IL-34 항체는 함께 비닝되지 않는다.

[0051] 일부 실시양태에 따르면, 본 개시내용은 환자 샘플을 IL-34의 제1 에피토프 영역에 결합하는 제1 항체와 접촉시키는 단계; 환자 샘플을, IL-34의 제2 에피토프 영역에 결합하고 검출가능한 표지를 갖는 제2 항체와 접촉시키는 단계; 및 상기 검출가능한 표지에 의해 제공된 신호를 검출하는 단계를 포함하는, 환자 샘플 중 IL-34를 검출하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 환자 샘플은 혈액, 혈청, 조직 용해물 또는 혈장 중 하나이다. 일부 보다 구체적인 실시양태에 따르면, IL-34의 제1 에피토프 영역은 IL-34의 제2 에피토프 영역과 부분적으로 중첩된다. 추가로, 일부 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 항체와 접촉시키는 단계는 동시에 일어난다. 일부 구체적인 실시양태에서, 제1 항체는 표 1에 제공된 LC 및 HC CDR의 조합을 포함한다. 추가 실시양태에서, 제1 항체는 표 1에 제공된 LCVR 및 HCVR의 조합을 포함한다.

[0052] 본 개시내용의 일부 실시양태에 따르면, 환자 샘플 중 IL-34를 정량화하는 방법이 제공된다. 이러한 방법은 환자 샘플을 IL-34의 제1 에피토프 영역에 결합하는 제1 항체와 접촉시키는 단계; 환자 샘플을, IL-34의 제2 에피토프 영역에 결합하고 상기 검출가능한 표지를 갖는 제2 항체와 접촉시키는 단계; 및 상기 검출가능한 표지에 의해 제공된 신호를 검출하는 단계; 대조군 표준을 (환자 샘플과 접촉시키는 데 사용된 것과) 동일한 IL-34의 제1 에피토프 영역에 결합하는 제1 항체와 접촉시키는 단계; 대조군 표준을, (환자 샘플과 접촉시키는 데 사용된 것과) 동일한 IL-34의 제2 에피토프 영역에 결합하고 검출가능한 표지를 갖는 제2 항체와 접촉시키는 단계; 및 상기 검출가능한 신호에 의해 제공된 신호를 검출하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 환자 샘플은 혈액, 혈청 또는 혈장 또는 조직 용해물 중 하나이다. 일부 보다 구체적인 실시양태에 따르면, IL-34의 제1 에피토프 영역은 IL-34의 제2 에피토프 영역과 부분적으로 중첩된다. 추가로, 일부 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 항체와 접촉시키는 단계는 동시에 일어난다. 일부 구체적인 실시양태에서, 제1 항체는 표 1에 제공된 LC 및 HC CDR의 조합을 포함한다. 추가 실시양태에서, 제1 항체는 표 1에 제공된 LCVR 및 HCVR의 조합을 포함한다. 일부 구체적인 실시양태에서, 제2 항체는 표 1 또는 본원에 제공된 LC 및 HC CDR의 조합을 포함한다. 추가 실시양태에서, 제2 항체는 표 1에 제공된 LCVR 및 HCVR의 조합을 포함한다.

[0053] 일부 실시양태에 따르면, 면역-매개 질환을 진단하는 방법이 제공된다. 이러한 방법은 환자 샘플을 항-IL-34 항체와 접촉시키는 단계 및 환자 샘플 중 IL-34와 항체 사이의 결합을 검출하는 단계를 포함한다. 일부 구체적

실시양태에 따르면, 진단 방법은 환자 샘플 중 IL-34의 존재가 참조 값을 초과하는 것으로 검출되는 경우에, 환자를 면역-매개 질환을 갖는 것으로; 그의 위험이 있는 것으로; 그에 대한 치료를 필요로 하는 것으로; 및/또는 그와 관련된 증상의 위험이 있는 것으로 진단하는 단계를 포함한다. 일부 보다 구체적인 실시양태에 따르면, 이러한 방법은 대조군 표준을 환자 샘플과 접촉시키는 데 사용된 것과 동일한 IL-34의 제1 에피토프 영역에 결합하는 제1 항체와 접촉시키는 단계; 대조군 표준을, 환자 샘플과 접촉시키는 데 사용된 것과 동일한 IL-34의 제2 에피토프 영역에 결합하고 검출가능한 표지를 갖는 제2 항체와 접촉시키는 단계; 및 검출가능한 신호에 의해 제공된 신호를 검출하는 단계를 포함하는, 참조 값을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 항체는 표 1에 제공된 LC 및 HC CDR의 조합을 포함한다. 본원에 제공된 면역-매개 질환을 진단하는 방법의 일부 실시양태는 환자 샘플을, IL-34의 제2 에피토프 영역에 결합하고 검출가능한 표지를 갖는 제2 항-IL-34 항체와 접촉시키는 단계; 및 검출가능한 표지에 의해 제공된 신호를 검출하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구체적 실시양태에서, 항-IL-34 항체는 표 1에 제공된 LC 및 HC CDR의 조합을 포함한다. 추가 실시양태에서, 항체는 표 1에 제공된 LCVR 및 HCVR의 조합을 포함한다. 구체적 실시양태에 따르면, IL-34의 제1 에피토프 영역은 IL-34의 제2 에피토프 영역과 부분적으로 중첩된다. 특정 실시양태에 따르면, 제1 및 제2 항체는 함께 비닝되지 않는다. 추가 실시양태에 따르면, 참조 값은 CNS 조직 용해물로부터 대략 10-30 pg/mL의 범위이고/거나 적절한 참조 군 및 샘플 공급원에 대해 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같다. 추가 실시양태에서, 면역-매개 질환은 AD; 타우병증; 쇼그렌 증후군 (SS); 류마티스 관절염 (RA); 염증성 장 질환 (IBD), 아토피성 피부염, 신장 질환, 패혈증 및/또는 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD) 중 하나이다.

[0054] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 체액 중 인간 IL-34 수준을 결정하는 방법으로서, 체액을 서열식별번호: 31에서와 같은 아미노산 서열로 이루어진 인간 IL-34에 특이적으로 결합하는 항-인간 IL-34 진단 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 접촉시키며, 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 (a) 각각 아미노산 서열 (서열식별번호: 8), (서열식별번호: 9) 및 (서열식별번호: 10)을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 및 각각 아미노산 서열 (서열식별번호: 5), (서열식별번호: 6) 및 (서열식별번호: 7)을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 것인 단계; (b) 임의로, 임의의 비-특이적으로 결합된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제거하는 단계; 및 (c) 인간 IL-34에 특이적으로 결합된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 양을 검출 및/또는 정량화하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 바람직하게는, 상기 체액은 혈액, 혈청 또는 혈장 또는 뇌척수액이고, 상기 접촉은 생체외에서 일어난다.

[0055] 타우병증 질환은 알츠하이머병 (AD), 픽병 (PiD), 진행성 핵상 마비 (PSP), 피질기저 변성 (CBD), 은친화성 입자 질환, 다운 증후군, 만성 외상성 뇌병증 (CTE), 외상성 뇌 손상 (TBI), 염색체 17과 연관된 파킨슨증을 동반한 전두측두엽 치매 (FTDP-17), 광형 파킨슨-치매 복합증, 니만-픽병 C형, 근긴장성 이영양증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다 (문헌 [Li, C., Goetz, J. Tau-based therapies in neurodegeneration: opportunities and challenges. Nat Rev Drug Discov 16, 863-883 (2017)] 참조).

[0056] 본 개시내용의 실시양태에서, 환자는 본원에 기재된 항체를 사용한 치료를 필요로 하는, 의학적 위험, 상태 또는 장애, 예컨대 본원에 기재된 질환 또는 장애 중 하나를 갖는 것으로 진단된 인간이다. 본 개시내용의 방법에 의해 치료될 수 있는 장애가 확립되고 허용되는 분류에 의해, 예컨대 알츠하이머병; 타우병증 질환; 쇼그렌 증후군 (SS); 류마티스 관절염 (RA); 염증성 장 질환 (IBD), 아토피성 피부염, 신장 질환, 패혈증 및/또는 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD)으로 공지된 경우에, 그의 분류는 다양한 널리 공지된 의학 교재에서 찾아볼 수 있다. 예를 들어, 현재, 정신 장애의 진단 및 통계 매뉴얼의 제5판 (the 5th edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5)은 본원에 기재된 특정 장애를 확인하기 위한 진단 도구를 제공한다. 또한, 국제 질환 분류, 제10 개정판 (the International Classification of Diseases, Tenth Revision: ICD-10)은 본원에 기재된 특정 장애에 대한 분류를 제공한다. 통상의 기술자는 DSM-5 및 ICD-10에 기재된 바와 같은 것을 비롯하여, 본원에 기재된 질환 및 장애에 대한 대안적 명명법, 질병분류학 및 분류 시스템이 존재하고, 용어 및 분류 시스템이 의학 과학적 진전과 함께 진화한다는 것을 인식할 것이다.

[0057] 용어 "치료하는" (또는 "치료하다" 또는 "치료")은 대상체에서 기존 증상, 장애, 상태 또는 질환의 진행 또는 중증도를 둔화, 중단, 정지, 완화, 중지, 감소 또는 역전시키는 것을 지칭한다. 용어 "대상체"는 인간을 지칭한다. 용어 "인간 대상체" 및 "환자"는 본 개시내용에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0058] 본원에 사용된 "치료 방법"은 본원에 기재된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 조성물의 용도 및/또는 본원에 기재된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의학의 제조에 사용하기 위한 조성물 및/또는 용도에 동등하게 적용가능하다.

- [0059] 용어 "예방하는" 또는 "예방"은 무증상 대상체 또는 전임상 알츠하이머병을 갖는 대상체에게 본 발명의 항체를 예방적으로 투여하여 질환의 발병 또는 진행을 예방하는 것을 의미한다.
- [0060] 본원에 사용된 용어 "의 진행을 지연시키는"은 대상체에서 질환 또는 그의 증상의 진행을 지연 또는 저지시키는 것을 의미한다.
- [0061] 용어 "A β 의 침착을 특징으로 하는 질환" 또는 "A β 침착물을 특징으로 하는 질환"은 상호교환가능하게 사용되고, 병리학적으로 뇌 내 또는 뇌 혈관계 내 A β 침착물을 특징으로 하는 질환을 지칭한다. 이는 알츠하이머병, 다운 증후군 및 뇌 아밀로이드 혈관병증과 같은 질환을 포함한다. 알츠하이머병의 임상 진단, 병기결정 또는 진행은 관련 기술분야의 통상의 기술자로서 담당 진단자 또는 건강 관리 전문가에 의해, 공지된 기술을 사용함으로써 및 결과를 관찰함으로써 용이하게 결정될 수 있다. 이는 일반적으로 뇌 플라크 영상화, 정신 또는 인지 평가 (예를 들어, 임상 치매 등급 - 박스 합계 (CDR-SB), 간이-정신 상태 검사 (MMSE) 또는 알츠하이머병 평가 척도-인지 (ADAS-Cog)) 또는 기능 평가 (예를 들어, 알츠하이머병 협력 연구-일상 생활 활동 (ADCS-ADL))를 포함한다. 인지 및 기능 평가는 환자의 인지에서의 변화 (예를 들어, 인지 저하) 및 기능에서의 변화 (예를 들어, 기능 저하)를 결정하는 데 사용될 수 있다. 따라서, 대상체는 본원에 기재된 바와 같은 기술에 따라 "느리게 진행되는" 인지 저하를 갖는 것으로 결정될 수 있다. 예시적인 실시양태에서, "느리게 진행되는" 인지 저하는 iADRS에 의해 확인될 수 있으며, 여기서 대상체의 iADRS는, 예를 들어 주어진 기간 (예를 들어, 6, 12, 18 또는 24개월)에 걸쳐 약 20 미만만큼 감소하였다. 또 다른 예시적인 실시양태에서, "느리게 진행되는" 인지 저하는 APOE-4 유전자형결정에 의해 확인될 수 있으며, 여기서 대상체는 APOE-4 동형접합 음성 또는 APOE-4 이형접합이다. 또 다른 예시적인 실시양태에서, "느리게 진행되는" 인지 저하는 MMSE에 의해 확인될 수 있으며, 여기서 대상체는 주어진 기간 (예를 들어, 6, 12, 18 또는 24개월)에 걸쳐 약 27의 MMSE를 갖거나 또는 약 3 미만의 MMSE 감소를 갖는 것으로 결정되었다. 본원에 사용된 "임상 알츠하이머병"은 진단 단계의 알츠하이머병이다. 이는 전구 알츠하이머병, 경도 알츠하이머병, 중등도 알츠하이머병 및 중증 알츠하이머병으로 진단된 상태를 포함한다. 용어 "전임상 알츠하이머병"은 임상 알츠하이머병을 선행하는 단계이며, 여기서 바이오마커 (예컨대 CSF A β 42 수준 또는 아밀로이드 PET에 의한 침착된 뇌 플라크)의 측정가능한 변화는 임상 알츠하이머병으로 진행되는, 알츠하이머의 병리상태를 갖는 환자의 가장 초기 징후를 나타낸다. 이는 통상적으로 기억 상실 및 혼란과 같은 증상이 두드러지기 전이다. 전임상 알츠하이머병은 또한 전구증상 상염색체 우성 보인자, 뿐만 아니라 1 또는 2개의 APOE e4 대립유전자를 보유하는 것에 의해 AD가 발생할 위험이 보다 높은 환자를 포함한다.
- [0062] 인지 저하의 감소 또는 둔화는 인지 평가, 예컨대 임상 치매 등급 - 박스 합계, 간이-정신 상태 검사 또는 알츠하이머병 평가 척도-인지에 의해 측정될 수 있다. 기능 저하의 감소 또는 둔화는 기능 평가, 예컨대 ADCS-ADL에 의해 측정될 수 있다.
- [0063] 본원에 사용된 "mg/kg"은 킬로그램 단위의 체중을 기준으로 대상체에게 투여되는 항체 또는 약물의 밀리그램 단위의 양을 의미한다. 용량은 한 번에 제공된다. 예를 들어, 70 kg 체중의 대상체에 대한 항체의 10 mg/kg 용량은 단일 투여로 제공되는 경우 항체의 단일 700 mg 용량일 것이다. 유사하게, 70 kg 체중의 대상체에 대한 항체의 20 mg/kg 용량은 단일 투여로 제공되는 경우 항체의 1400 mg 용량일 것이다.
- [0064] 본원에 사용된 인간 대상체는 ¹⁸F-플로르타우시피르 기반 정량적 분석을 사용하여 타우 부담이 1.10 SUVr 미만 (<1.10 SUVr)인 경우에 "매우 낮은 타우" 부담을 가지며, 여기서 정량적 분석은 SUVr의 계산을 지칭하고, SUVr은 참조 영역 (참조 신호 강도의 파라미터 추정치 또는 PERSI, 문헌 [Southekal et al., "Flortaucipir F 18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity," J. Nucl. Med. 59:944-951 (2018)] 참조)과 비교하였을 때 뇌의 특이적 관심 표적 영역 내 카운트 (다중블록 무게중심 관별 분석 또는 MUBADA, 문헌 [Devous et al., "Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18," J. Nucl. Med. 59:937-943 (2018)] 참조)를 나타낸다. 본원에 사용된 인간 대상체는 ¹⁸F-플로르타우시피르 기반 정량적 분석을 사용하여 타우 부담이 1.46 SUVr 이하 (즉, ≤ 1.46 SUVr)인 경우에 "매우 낮은 타우 내지 중간 타우" 부담을 가지며, 여기서 정량적 분석은 SUVr의 계산을 지칭하고, SUVr은 참조 영역 (PERSI, 문헌 [Southekal et al., "Flortaucipir F 18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity," J. Nucl. Med. 59:944-951 (2018)] 참조)과 비교하였을 때 뇌의 특이적 관심 표적 영역 내 카운트 (MUBADA, 문헌 [Devous et al., "Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18," J. Nucl. Med. 59:937-943 (2018)] 참조)를 나타낸다.

- [0065] 본원에 사용된 인간 대상체는 ¹⁸F-플로르타우시피르 기반 정량적 분석을 사용하여 타우 부담이 1.10 이상 내지 1.46 이하 (즉, ≤1.10 SUVr 내지 ≤1.46 SUVr)인 경우에 "낮은 타우 내지 중간 타우" 부담을 가지며, 여기서 정량적 분석은 SUVr의 계산을 지칭하고, SUVr은 참조 영역 (PERSI, 문헌 [Southekal et al., "Flortaucipir F 18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity," J. Nucl. Med. 59:944-951 (2018)] 참조)과 비교하였을 때 뇌의 특이적 관심 표적 영역 내 카운트 (MUBADA, 문헌 [Devous et al., "Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18," J. Nucl. Med. 59:937-943 (2018)] 참조)를 나타낸다. "낮은 타우 내지 중간 타우" 부담을 갖는 인간 대상체는 또한 "중간 정도의" 타우 부담을 갖는 것으로 지칭될 수 있다.
- [0066] 본원에 사용된 인간 대상체는 ¹⁸F-플로르타우시피르 기반 정량적 분석을 사용하여 타우 부담이 1.46 SUVr 초과 (즉, >1.46 SUVr)인 경우에 "높은 타우" 부담을 가지며, 여기서 정량적 분석은 SUVr의 계산을 지칭하고, SUVr은 참조 영역 (PERSI, 문헌 [Southekal et al., "Flortaucipir F 18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity," J. Nucl. Med. 59:944-951 (2018)] 참조)과 비교하였을 때 뇌의 특이적 관심 표적 영역 내 카운트 (MUBADA, 문헌 [Devous et al., "Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18," J. Nucl. Med. 59:937-943 (2018)] 참조)를 나타낸다.
- [0067] 본원에 사용된 용어 "약"은 ±10% 이하를 의미한다.
- [0068] 본원에 사용된 용어 "선천성 면역"은 면역 반응의 적응 부문과 대조적으로, 적응 면역 반응 (항체 및 T 세포 반응)을 개시 및 유지하는 데 요구되는 면역 반응의 부문을 포함한다.
- [0069] "유효량"은 치료하는 건강 전문가에 의해 추구되는, 조직, 시스템 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응 또는 그에 대한 목적하는 치료 효과를 도출할, 본 개시내용의 항-인간 IL-34 항체 또는 이러한 항체를 포함하는 제약 조성물의 양을 의미한다. 본원에 사용된 용어 환자의 "유효 반응" 또는 환자의 치료에 대한 반응성은 본 개시내용의 항체의 투여 시 환자에게 부여되는 임상 또는 치료 이익을 지칭한다. 항체의 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중, 및 개체에서 목적하는 반응을 도출하는 항체의 능력과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 유효량은 또한 치료상 유의한 효과가 항체의 임의의 독성 또는 유해한 효과를 능가하는 것이다. 이러한 이익은 하기 중 어느 하나 이상을 포함한다: 감소된 수준의 염증 또는 면역 활성화, 안정화된 면역-매개 질환 또는 장애; 또는 면역-매개 장애의 징후 또는 증상의 개선. 대안적으로, 이러한 이익은 하기 중 어느 하나 이상을 포함한다: 이식된 기관의 증가된 면역 관용; 안정화된 자가면역 질환 또는 장애; 또는 자가면역 장애의 징후 또는 증상의 개선.
- [0070] 본원에 개시된 방법의 잠재적 이점은 허용되는 내약성, 독성 및/또는 유해 사건을 포함한 허용되는 안전성 프로파일로 면역-매개 장애 또는 신경염증성 장애를 앓고 있는 환자에서 현저한 및/또는 장기간 완화를 가져와 환자가 치료 방법으로부터 전반적으로 이익을 얻게 할 가능성이 있다는 것이다. 본 개시내용의 치료 효능은 다양한 면역-매개 장애에 대한 치료를 평가하는 데 통상적으로 사용되는 다양한 종점에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 면역 세포 활성화 마커, 염증의 측정, 세포-주기 의존성 바이오마커 측정 및 가시화 및/또는 다양한 염증 또는 면역 또는 조직 특이적 바이오마커 평가를 통한 반응의 측정을 포함한, 본 개시내용의 임의의 특정한 요법의 효능을 결정하기 위한 다른 접근법이 임의로 사용될 수 있다.
- [0071] 유효량은 공지된 기술을 사용하여 및 유사한 상황 하에 수득된 결과를 관찰함으로써 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 유효량의 본 개시내용의 항-인간 IL-34 항체는 단일 용량으로 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 게다가, 유효량의 본 개시내용의 항체는 1회 초과로 투여되지 않는 경우에 유효량 미만인 양의 다중 용량으로 투여될 수 있다. 환자에 대한 유효량을 결정하는 데 있어서, 환자의 크기 (예를 들어, 체중 또는 질량), 체표면적, 연령 및 전반적 건강; 침범된 구체적 질환 또는 장애; 질환 또는 장애의 정도 또는 침범도 또는 중증도; 개별 환자의 반응; 투여되는 특정한 화합물; 투여 방식; 투여되는 체계의 생체이용률 특징; 선택된 용량 요법; 병용 의약의 사용; 및 의료 진료의에게 공지된 다른 관련 상황을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다수의 인자가 담당 의료 진료의에 의해 고려된다.
- [0072] 매주, 2주마다, 매월 또는 분기마다 비경구 (피하, 근육내 및/또는 정맥내를 포함하나 이에 제한되지는 않음) 용량은 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg일 수 있다. 본원에 사용된 용어 '개월' 또는 그의 파생어는 연속 28 내지 31일을 포함하는 기간을 지칭한다.
- [0073] 본원에 개시된 방법의 잠재적 이점은 허용되는 내약성, 독성 및/또는 유해 사건을 포함한 허용되는 안전성 프로파일로 면역-매개 장애 또는 신경염증성 장애를 앓고 있는 환자에서 현저한 및/또는 장기간 완화를 가져와 환자

가 치료 방법으로부터 전반적으로 이익을 얻게 할 가능성이 있다는 것이고, 보다 특히 본 개시내용의 항체는 임상적으로 바람직하지 않은 면역억제 및/또는 면역 연관 유해 사건, 예컨대 "시토카인 폭풍" 또는 유의한 시토카인 방출을 피하면서 유효 치료를 제공할 것이다. 본 개시내용의 항체는 시토카인 폭풍 또는 달리 유해한 시토카인 방출의 치료에 유용할 수 있다. 본원에 사용된 "유의한 시토카인 방출"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 검출될 수 있는 측정가능한 시토카인의 유의한 증가를 지칭한다. 예를 들어, 유의한 시토카인 방출은 ELISA에 의해 인간 혈액 샘플에서 검출될 수 있으며, 여기서 비자극된 혈액으로부터의 시토카인 수준은 항체와 함께 인큐베이션된 혈액에서의 시토카인 수준과 비교된다. 일부 이러한 연구에서, 예를 들어 IL-6 또는 IL-8 또는 IFN- γ 의 수준이 비자극된 혈액에서의 수준과 비교하여 항체와 함께 인큐베이션된 혈액에서 적어도 3배 더 높은 경우에 유의한 시토카인 방출이 검출될 수 있다. 바람직하게는, 본원의 실시양태에 기재된 바와 같은 면역-매개 장애의 치료는 환자가 유의한 시토카인 방출을 경험하지 않을 경우에 이루어질 것이다.

[0074] 항체 1의 조합 용도:

[0075] 본 개시내용은 본 개시내용의 항체, 특히 항체 1 및 항-N3pGlu A β 항체의 동시, 개별 또는 순차적 조합, 및 아밀로이드 베타 (A β)의 침착을 특징으로 하는 질환, 예컨대 AD를 치료하기 위해 조합을 사용하는 방법을 추가로 제공한다. 본 발명의 조합에 유용한 일부 공지된 항-A β 항체는 도나네맵, 바피뉴주맵, 간테네루맵, 아두카누맵, GSK933776, 솔라네주맵, 크레네주맵, 포네주맵 및 레카네맵 (BAN2401)을 포함한다. 본 개시내용은 항체 1 및 도나네맵 (CAS 번호 1931944-80-7, 서열식별번호: 38 및 39)의 동시, 개별 또는 순차적 조합, 및 아밀로이드 베타 (A β)의 침착을 특징으로 하는 질환, 예컨대 AD를 치료하기 위해 조합을 사용하는 방법을 추가로 제공한다 (초기 알츠하이머병에서의 도나네맵, 문헌 [Mintun, M.A. et al., New England Journal of Medicine (2021), 384(18), 1691-1704]). 바람직하게는, 조합은 도나네맵을 사용한 치료 과정 후 순차적으로 항체 1의 사용을 제공한다.

[0076] 본원에 사용된 "항-N3pGlu A β 항체", "항-N3pG 항체" 또는 "항-N3pE 항체"는 상호교환가능하게 사용되며, A β 1-40 또는 A β 1-42보다 N3pGlu A β 에 우선적으로 결합하는 항체를 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 "항-N3pGlu A β 항체" 및 "hE8L", "B12L" 및 "R17L"을 포함한 여러 특이적 항체가 (이러한 항체의 제조 및 사용 방법과 함께) 미국 특허 번호 8,679,498 B2 (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에서 확인되고 개시된다는 것을 인지하고 인식할 것이다. 예를 들어, 미국 특허 번호 8,679,498 B2의 표 1을 참조한다. "hE8L", "B12L" 및 "R17L" 항체를 포함한, 미국 특허 번호 8,679,498 B2에 개시된 각각의 항체는 본 발명의 항-N3pGlu A β 항체로서 또는 본 발명의 다양한 측면에 기재된 항-N3pGlu A β 항체 대신에 사용될 수 있다. 본 조합 방법의 항-N3pGlu A β 항체는 각각 서열식별번호: 40 및 41의 HC 및 LC를 포함하는 항체이다. 항-N3pGlu A β 항체의 다른 대표적인 종은 미국 특허 번호 8,961,972; 미국 특허 번호 10,647,759; 미국 특허 번호 9,944,696; WO 2010/009987A2; WO 2011/151076A2; WO 2012/136552A1 및 예를 들어 35 U.S.C 112(f) 하의 그에 대한 대응특허에 개시된 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0077] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 "항-N3pGlu A β 항체" 및 여러 특이적 항체가 (이러한 항체의 제조 및 사용 방법과 함께) 미국 특허 번호 8,961,972 (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨); 미국 특허 번호 10,647,759 (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨); 및 미국 특허 번호 9,944,696 (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에서 확인되고 개시된다는 것을 인지하고 인식할 것이다. 미국 특허 번호 8,961,972; 9,944,696; 및 10,647,759에 개시된 임의의 항-N3pGlu A β 항체는 본 발명의 항-N3pGlu A β 항체로서 또는 본 발명의 다양한 측면에 기재된 항-N3pGlu A β 항체 대신에 사용될 수 있다.

[0078] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 "항-N3pGlu A β 항체" 및 "항체 VI", "항체 VII", "항체 VIII" 및 "항체 IX"를 포함한 여러 특이적 항체가 (이러한 항체의 제조 및 사용 방법과 함께) WO2010/009987A2 (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에서 확인되고 개시된다는 것을 인지하고 인식할 것이다. 각각의 이들 4종의 항체 (예를 들어, "항체 VI", "항체 VII", "항체 VIII" 및 "항체 IX")는 본 발명의 항-N3pGlu A β 항체로서 또는 본 발명의 다양한 측면에 기재된 항-N3pGlu A β 항체 대신에 사용될 수 있다.

[0079] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 "항-N3pGlu A β 항체" 및 "항체 X" 및 "항체 XI"를 포함한 여러 특이적 항체가 (이러한 항체의 제조 및 사용 방법과 함께) WO 2011/151076A2 (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에서 확인되고 개시된다는 것을 인지하고 인식할 것이다. 각각의 이들 2종의 항체 (예를 들어, "항체 X" 및 "항체 XI")는 본 발명의 항-N3pGlu A β 항체로서 또는 본 발명의 다양한 측면에 기재된 항-N3pGlu A β 항체 대신에 사용될 수 있다.

- [0080] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 "항-N3pGlu A β 항체" 및 "항체 XII" 및 "항체 XIII"을 포함한 여러 특이적 항체가 (상기 항체의 제조 및 사용 방법과 함께) WO 2012/136552A1 (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에서 확인되고 개시된다는 것을 인지하고 인식할 것이다. 각각의 이들 2종의 항체 (예를 들어, "항체 XII" 및 "항체 XIII")는 본 발명의 항-N3pGlu A β 항체로서 또는 본 개시내용의 다양한 측면에 기재된 항-N3pGlu A β 항체 대신에 사용될 수 있다.
- [0081] 본 개시내용의 측면은 대상체에서 A β 의 침착을 특징으로 하는 질환을 치료하는 방법을 위한 본 개시내용의 항체, 특히 항체 1 및 항-N3pGlu A β 항체, 특히 도나네맵의 조합의 용도를 제공하며, 여기서 대상체는 i) 전체 뇌 내 그의 타우 수준/부담 (전반적 타우), ii) 뇌의 영역 내 (예를 들어, 뇌의 상이한 엽 내) 그의 타우 수준/부담, 및/또는 대상체의 게놈 내 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자의 존재에 기초하여 선택된다. 본원에 개시된 조합 방법을 사용하여 치료 또는 예방될 수 있는 질환은, 예를 들어 알츠하이머병 (AD), 다운 증후군 및 뇌 아밀로이드 혈관병증 (CAA)을 포함한다. 본 개시내용은 또한 중간 정도의 뇌 타우 부담의 존재 하의 초기 증후성 알츠하이머병 (AD)을 갖는 대상체에서 질환 진행을 둔화시키기 위한 본원에 제공된 조합의 용도에 관한 것이다.
- [0082] N3pGlu A β 에 대한 항체는 관련 기술분야에 공지되어 있고 본원에 기재되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 8,679,498 (그 안에 개시된 항-N3pGlu A β 항체를 비롯하여, 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)은 항-N3pGlu A β 항체 및 질환, 예컨대 알츠하이머병을 이러한 항체로 치료하는 방법을 개시한다. 침착물에서 발견되는 N3pGlu A β 를 포함한 A β 에 대한 항체의 장기간 만성 투여에 의한 수동 면역화는 다양한 동물 모델의 뇌에서 A β 응집체를 파괴하고 플라크의 클리어런스를 촉진하는 것으로 나타났다. 도나네맵 (미국 특허 번호 8,679,498에 개시됨, 또한 CAS 번호 1931944-80-7 참조)은 단지 뇌 아밀로이드 플라크에만 존재하는 아밀로이드 베타 (N3pGlu A β) 에피토프의 제3 아미노산의 피로글루타메이트 변형에 지시된 항체이다. 도나네맵의 작용 메카니즘은 AD의 주요 병리학적 특징인 기존 아밀로이드 플라크의 표적화 및 제거이다. AD의 제2 신경병리학적 특징은 과인산화된 타우 단백질을 함유하는 세포내 신경원섬유 엉킴의 존재이다. A β 는 타우 병리상태를 촉발할 가능성이 있으며, A β 와 타우 사이의 보다 복잡하고 상승작용적인 상호작용은 후기 단계에서 나타나고 질환 진행을 유도한다 (Busche et al., "Synergy Between Amyloid- β and Tau in Alzheimer's disease," Nature Neuroscience 23:1183-93 (2020)).
- [0083] A β 항체의 투여는 인간에서의 유해 사건, 예컨대 아밀로이드-관련 영상화 이상 (ARIA), 혈관성 부종 및 고량 삼출액을 시사하는 이상 (ARIA-E), 미세출혈 및 헤모시테린 침착물을 시사하는 이상 (ARIA-H), 주입 부위 반응 및 면역원성의 위험으로 이어졌다. 예를 들어, 문헌 [Piazza and Winblad, "Amyloid-Related Imaging Abnormalities (ARIA) in Immunotherapy Trials for Alzheimer's Disease: Need for Prognostic Biomarkers?" Journal of Alzheimer's Disease, 52:417-420 (2016); Sperling, et al., "Amyloid-related Imaging Abnormalities in Patients with Alzheimer's Disease Treated with Bapineuzumab: A Retrospective Analysis," The Lancet Neurology 11.3: 241-249 (2012); Brashear et al., "Clinical Evaluation of Amyloid-related Imaging Abnormalities in Bapineuzumab Phase III Studies," J. of Alzheimer's Disease 66.4:1409-1424 (2018); Budd et al., "Clinical Development of Aducanumab, an Anti-A β Human Monoclonal Antibody Being Investigated for the Treatment of Early Alzheimer's Disease," The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease 4.4: 255 (2017)]을 참조한다.
- [0084] 도나네맵 및 항체 1에 대한 본 개시내용의 조합 치료 전략은 기존 뇌 아밀로이드 부하를 갖는 초기 증후성 AD 환자의 집단에서 아밀로이드 플라크에 특이적인 N3pGlu A β 를 표적화하는 것 및 이들 환자에서 신경염증을 표적화하는 것을 포함한다. 이 근거는 A β 의 생산 및 침착이 AD의 발병기전에서 초기 및 필수적 사건이라는 것을 언급하는 AD의 아밀로이드 가설에 기초한다. 예를 들어, 문헌 [Selkoe, "The Origins of Alzheimer Disease: A is for Amyloid," JAMA 283:1615-1617 (2000)]을 참조한다. 이러한 가설에 대한 임상 지지는 실질 A β 수준이 AD의 증상의 출현 전에 상승되고 뇌 A β 를 과다생산하는 AD의 유전자 변이체 및 A β 생산을 막는 유전자 변이체에 의해 지지된다는 입증으로부터 유래한다. 예를 들어, 문헌 [Jonsson et al., "A Mutation in APP Protects Against Alzheimer's Disease and Age-related Cognitive Decline," Nature 488 (7409):96-99 (2012) 및 Fleisher et al., "Associations Between Biomarkers and Age in the Presenilin 1 E280A Autosomal Dominant Alzheimer Disease Kindred: A Cross-sectional Study," JAMA Neurol. 72:316-24 (2015)]을 참조한다. 따라서, 문체성 유해 사건을 유발하거나 증가시키지 않으면서 대상체를 치료하기 위한 작용제의 개선된 조합에 대한 필요가 존재한다. 신경염증은 신경변성 질환의 중요한 성분이고, CNS 세포에 의한 염증 유발 시토카인의 상승된 생산을 특징으로 한다. 신경염증 및 소교세포증은 알츠하이머병 및/또는 뉴런 세포 사

별 및 기능장애의 기저가 되는 메카니즘인 것으로 여겨진다. 소교세포증은 염증성 신호에 반응한 소교세포의 비정상적 증식 및/또는 비대를 수반한다. IL-34는 염증 및 면역 과정의 조절에서 강력하고 다면발현성인 시토카인으로서 작용하며, 피질, 전후각핵 및 해마에서 뉴런에 의해 발현된다. N3pGlu A β 항체, 특히 도나네맙을 사용한 치료와 동시에, 개별적으로 또는 바람직하게는 그 후 순차적으로 항체 1을 사용한 치료는 AD 발병기전에 대한 신경염증 및/또는 소교세포증의 기여를 호전시키고 이들 환자에서 신경변성 과정의 진행을 둔화시키거나 예방하는 것으로 생각된다.

[0085] 본 개시내용의 한 측면은 낮은 또는 중간 타우를 갖거나, 매우 낮은 내지 중간 타우를 갖거나 또는 높은 타우를 갖지 않는 알츠하이머 환자가 항-N3pGlu A β 항체, 예컨대 도나네맙 및 본 개시내용의 항체, 예컨대 항체 1을 사용한 조합 치료에 대해 반응성이라는 개념에 기초한다. 본 개시내용의 또 다른 측면은 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖는 알츠하이머 환자가 항-N3pGlu A β 항체를 사용한 치료에 대해 반응성이라는 개념에 기초한다. 본 개시내용의 또 다른 측면은 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖고 낮은 또는 중간 타우를 갖거나, 매우 낮은 내지 중간 타우를 갖거나 또는 높은 타우를 갖지 않는 알츠하이머 환자가 항-N3pGlu A β 항체, 예컨대 도나네맙 및 본 개시내용의 항체, 예컨대 항체 1을 사용한 조합 치료에 대해 반응성이라는 개념에 기초한다. 본 개시내용의 일부 측면은 환자의 뇌 병리상태에 기초하여 환자를 진단 및 치료하는 것에 관한 것이다. 환자의 뇌 병리상태에 기초하여 환자를 선택하는 것은 임상 시험에서 보다 동종인 집단을 제공할 뿐만 아니라 AD의 단계 및 그의 진행의 적절한 확인을 보장한다. AD의 단계의 적절한 확인은 또한, 예를 들어 기억 클리닉에 대한 적시의 의뢰, 정확한 초기 AD 진단, 대중적 치료의 개시, 향후 계획, 및 항-N3pGlu A β 항체, 예컨대 도나네맙 및 본 개시내용의 항체, 예컨대 항체 1의 조합 치료 방법을 사용한 질환-조절 치료의 개시를 가능하게 한다.

[0086] 본 개시내용의 일부 측면은 뇌 내 A β 침착물을 특징으로 하는 질환을 앓고 있는 인간 대상체를 치료하기 위한 조합 실시양태를 제공하며, 여기서 대상체에게 먼저 항-N3pGlu A β 항체, 예컨대 도나네맙을 2 단계로, 본 개시내용의 항체, 예컨대 항체 1과의 동시, 개별 또는 순차적 치료와 조합하여 투여한다. 제1 단계에서, 인간 대상체에게 약 100 mg 내지 약 700 mg의 항-N3pGlu A β 항체의 1회 이상의 제1 용량을 투여하고, 여기서 각각의 제1 용량을 약 4주마다 1회 투여한다. 1회 이상의 제1 용량을 투여한지 약 4주 후에, 제2 단계에서 인간 대상체에게 700 mg 초과 내지 약 1400 mg의 1회 이상의 제2 용량을 투여하고, 여기서 각각의 제2 용량을 4주마다 1회 투여한다. 바람직하게는 항-N3pGlu A β 항체는 도나네맙이다. 항체1은 도나네맙을 사용한 치료 과정과 동시에, 개별적으로 또는 그 후 순차적으로 투여한다. 바람직하게는 항체1은 도나네맙을 사용한 치료 과정 후 순차적으로 투여한다.

[0087] 조합 치료 방법의 일부 측면은 i) 인간 대상체의 뇌 내 전반적 또는 전체 타우 부담 또는 ii) 대상체의 뇌 또는 그의 영역 또는 부분 내 타우의 확산에 기초하여 환자에서 AD의 단계/진행을 확인하는 것에 관한 것이다.

[0088] 일부 실시양태에서, 환자는 대상체의 뇌 (예를 들어, 전체 뇌 또는 뇌의 부분)에 존재하는 타우의 양에 기초하여 계층화/확인/선택/치료될 수 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 대상체의 뇌 (예를 들어, 전체 뇌 또는 뇌의 부분)에 존재하는 타우의 양 및 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자의 존재에 기초하여 계층화/확인/선택/치료될 수 있다.

[0089] 다른 실시양태에서, 환자는 AD 진행의 단계에 기초하여 (예를 들어, 뇌 내 타우의 확산에 기초하여) 계층화/확인/선택/치료된다. 예를 들어, 일부 단계 동안, AD 환자에서의 타우 부담이 전두엽 또는 후외측 측두 영역 (PLT)을 포함하지 않는 측두엽의 영역으로 고립된다. AD의 또 다른 단계는 AD 환자에서의 타우 부담이 후외측 측두 (PLT) 또는 후두 영역으로 제한되는 경우이다. AD의 또 다른 단계는 AD 환자에서의 타우 부담이 PLT 또는 후두 영역 내의 타우 부담과 함께 두정 또는 췌기앞부분 영역에 또는 전두 영역에 존재하는 경우이다. 일부 실시양태에서, 환자는 AD 진행의 단계 (예를 들어, 뇌 내 타우의 확산에 기초함) 및 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자의 존재에 기초하여 계층화/확인/선택/치료될 수 있다.

[0090] 뇌 내 타우의 양, 뇌의 부분 내 AD 진행 및/또는 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자의 존재에 기초한 환자의 계층화는, 예를 들어 환자가 항-N3pGlu A β 항체, 예컨대 도나네맙 및 본 개시내용의 항체, 예컨대 항체 1을 사용한 조합 치료에 반응할 것인지 여부를 결정하는 데 사용될 수 있다. 뇌 내 타우의 양, 뇌의 부분 내 AD 진행 및/또는 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자의 존재에 기초한 환자 집단의 계층화/선택은 또한 치료에 추가로 임상 시험의 설계 및 수행 동안 직면한 환자 이종성 및 반복가능성 문제를 해결하는 데 도움이 된다.

[0091] 본 개시내용의 다른 측면은 인간 대상체의 뇌 내 아밀로이드 베타 (A β) 침착물을 특징으로 하는 질환을 위한 항-N3pGlu A β 항체, 예컨대 도나네맙 및 본 개시내용의 항체, 예컨대 항체 1을 사용한 조합 치료 또는 예방에

대해 반응성인 인간 대상체를 제공한다. 본 개시내용의 이러한 측면의 일부 실시양태에서, 반응성 인간 대상체는 낮은 내지 중간 타우 부담, 매우 낮은 내지 중간 타우 부담 및/또는 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖는 인간 대상체를 포함한다. 본 개시내용의 이러한 측면의 일부 실시양태에서, 반응성 인간 대상체는 높은 타우 부담을 갖는 인간 대상체를 배제한다. 본 개시내용의 이러한 측면의 일부 실시양태에서, 반응성 인간 대상체는 높은 타우 부담 및/또는 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖는 인간 대상체를 배제한다. 일부 실시양태에서, 항-N3pGlu A β 항체, 예컨대 도나네맙 및 본 개시내용의 항체, 예컨대 항체 1의 조합은 인간 대상체의 뇌 내 아밀로이드 베타 (A β) 침착물을 특징으로 하는 질환의 치료 또는 예방을 위해 반응성 인간 대상체에게 투여된다.

[0092] 한 측면에서, 본 개시내용은 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물을 특징으로 하는 질환을 위한 항-N3pGlu A β 항체, 특히 도나네맙 및 본 개시내용의 항체, 특히 항체 1을 사용한 동시, 개별 또는 순차적 조합 치료 또는 예방에 관한 것이며, i) 인간 대상체에게 약 100 mg 내지 약 700 mg의 항-N3pGlu A β 항체의 1회 이상의 제1 용량을 투여하고, 여기서 각각의 제1 용량을 약 4주마다 1회 투여하는 단계 및 ii) 1회 이상의 제1 용량을 투여한지 약 4주 후에, 인간 대상체에게 700 mg 초과 내지 약 1400 mg의 항-N3pGlu A β 항체의 1회 이상의 제2 용량을 투여하고, 여기서 각각의 제2 용량을 약 4주마다 1회 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 항-N3pGlu A β 항체는 도나네맙을 포함하고, 인간 대상체에게 본 개시내용의 항체, 특히 항체 1을 투여하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 항체1은 도나네맙을 사용한 치료 과정 후 순차적으로 투여한다.

[0093] 지금까지, 도나네맙을 사용한 치료에 대한 임상적 초점은 기존 뇌 아밀로이드 부하를 갖는 초기 증후성 AD 환자에 대해 특이적이었다. 그러나, AD의 제2 신경병리학적 특징은 과인산화된 타우 단백질을 함유하는 세포내 신경원섬유 엉킴의 존재이다. 현행 질환 모델은 A β 가 타우 병리상태를 촉발하며, A β 와 타우 사이의 보다 복잡하고 상승작용적인 상호작용이 후기 단계에서 나타나고 질환 진행을 유도한다는 것을 시사한다 (Busche et al., "Synergy Between Amyloid- β and Tau in Alzheimer's disease," Nature Neuroscience 23:1183-93 (2020)).

[0094] AD에 대한 질환-조절 치료는 현재 존재하지 않는다. 따라서, 인간 대상체에서 A β 의 침착을 특징으로 하는 AD를 포함한 질환을 치료하는 개선된 방법에 대한 필요가 존재한다. 이러한 방법은 이러한 환자가 이러한 치료로부터 치료 이익을 가질 가능성이 있는지 여부에 기초하여 환자를 확인하는 데 도움이 되어야 한다. 이러한 치료 및 방법은 추가로 증가된 세포독성 또는 다른 공지된 유해 사건이 있을 때에는 수반되어서는 안된다. 본 발명은 이들 필요 중 하나 이상을 충족시킨다.

[0095] 문헌 [Doody et al., "Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease," NEJM, 370; 4, 311-321 (2014)]은 "효능 척도에 대한 명확한 차등 치료 효과가 APOE ϵ 4 보인자와 비보인자 사이에서 관찰되지 않았다는 것"을 나타낸다. APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖는 인간 대상체 (예를 들어, APOE e4의 보인자)에게 본 개시내용의 항체와 조합하여 항-N3pGlu A β 항체를 투여하는 것은 이들 대립유전자 중 1개 이상의 비-보인자와 비교하였을 때 예상외의 효능을 제공하는 것으로 생각된다. 따라서, 본 실시양태는 1 또는 2개의 APOE e4 대립유전자를 갖는 환자에게 이들 환자의 인지 저하를 둔화시키는 수단으로서 본 개시내용의 항체, 특히 항체 1과 조합한 항-N3pGlu A β 항체, 특히 도나네맙의 동시, 개별 또는 순차적 용량을 투여하는 것을 포함한다.

[0096] 특정한 실시양태에 따르면, 본 발명은 높은 신경계 타우 부담을 갖는 것으로 결정된 인간 대상체의 뇌 내 아밀로이드 베타 (A β) 침착물을 특징으로 하는 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료 유효량의 항-A β 항체, 특히 도나네맙 및 치료 유효량의 본 개시내용의 항체, 특히 항체 1의 동시, 개별 또는 순차적 용량을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 추가적으로, 특정한 실시양태에 따르면, 본 발명은 후외측 측두엽 타우 부담을 갖는 것으로 결정된 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물을 특징으로 하는 질환을 치료 또는 예방하는 조합 방법으로서, 치료 유효량의 항-A β 항체, 특히 도나네맙 및 치료 유효량의 본 개시내용의 항체, 특히 항체 1의 동시, 개별 또는 순차적 용량을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0097] 특정한 실시양태에 따르면, 본 발명은 높은 신경계 타우 부담을 갖고 아포지단백질 E의 엠실론-4 대립유전자 (본원에서 APOE e4 또는 APOE4로 지칭됨)의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖는 것으로 결정된 인간 대상체의 뇌 내 아밀로이드 베타 (A β) 침착물을 특징으로 하는 질환을 치료 또는 예방하는 조합 방법으로서, 치료 유효량의 항-A β 항체, 특히 도나네맙 및 치료 유효량의 본 개시내용의 항체, 특히 항체 1의 동시, 개별 또는 순차적 용량을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 추가적으로, 특정한 실시양태에 따르면, 본 발명은 후외측 측두엽 타우 부담을 갖는 것으로 결정된 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물을 특징으로 하는 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료 유효량의 항-A β 항체, 특히 도나네맙 및 치료 유효량의 본 개시내용의 항체, 특히 항체

1의 동시, 개별 또는 순차적 용량을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

- [0098] 일부 실시양태에 따르면, 본 발명은 치료 유효량의 항-A β 항체, 특히 도나네맙 및 치료 유효량의 본 개시내용의 항체, 특히 항체 1의 동시, 개별 또는 순차적 용량을 투여하는 것을 포함하는, 높은 신경계 타우 부담을 갖는 것으로 결정된 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물을 특징으로 하는 질환의 치료 또는 예방을 위한, 본 개시내용의 항체, 특히 항체 1과의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 항-A β 항체, 특히 도나네맙을 제공한다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 높은 신경계 타우 부담을 가질 뿐만 아니라 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖는 것으로 결정되었다.
- [0099] 일부 실시양태에서, 본 발명은 후외측 측두엽 타우 부담을 갖는 것으로 결정된 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물을 특징으로 하는 질환의 치료 또는 예방을 위한, 본 개시내용의 항체, 특히 항체 1과의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 항-A β 항체, 특히 도나네맙을 제공한다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 후외측 측두엽 타우 부담을 가질 뿐만 아니라 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖는 것으로 결정되었다.
- [0100] 추가적으로, 일부 실시양태에서, 본 발명은 알츠하이머병 (AD)을 치료하거나, 예방하거나 또는 그의 진행을 지연시키기 위한, 본 개시내용의 항체, 특히 항체 1과의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 항-A β 항체, 특히 도나네맙을 제공한다. 추가적으로, 일부 실시양태에서, 본 발명은 느리게 진행되는 알츠하이머병 (AD) 인지 저하를 갖는 것으로 결정된 인간 대상체에서 AD를 치료하거나, 예방하거나 또는 그의 진행을 지연시키기 위한, 본 개시내용의 항체, 특히 항체 1과의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 항-A β 항체, 특히 도나네맙을 제공한다. 본 발명의 일부 실시양태는 느리게 진행되는 알츠하이머병 (AD) 인지 저하 및 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖는 것으로 결정된 인간 대상체에서 AD를 치료하거나, 예방하거나 또는 그의 진행을 지연시키기 위한, 본 개시내용의 항체, 특히 항체 1과의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 항-A β 항체, 특히 도나네맙을 제공한다.
- [0101] 추가로, 일부 실시양태에 따르면, 본 개시내용은 알츠하이머병의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 항체, 특히 항체 1과 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 조합되는 항-A β 항체, 특히 도나네맙의 용도를 제공한다. 추가로, 일부 실시양태에 따르면, 본 개시내용은 i) 높은 신경계 타우 부담 또는 ii) 높은 신경계 타우 부담 및 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖는 것으로 결정된 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물을 특징으로 하는 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 항체, 특히 항체 1과 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 조합되는 항-A β 항체, 특히 도나네맙의 용도를 제공한다.
- [0102] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 i) 후외측 측두엽 타우 부담 또는 ii) 후외측 측두엽 타우 부담 및 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖는 것으로 결정된 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물을 특징으로 하는 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 항체, 특히 항체 1과 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 조합되는 항-A β 항체, 특히 도나네맙의 용도를 제공한다. 그리고 추가 실시양태에서, 본 발명은 i) 느리게 진행되는 알츠하이머병 (AD) 인지 저하 또는 ii) APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자 및 느리게 진행되는 AD 인지 저하를 갖는 것으로 결정된 인간 대상체에서 AD를 치료하거나, 예방하거나 또는 그의 진행을 지연시키기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 항체, 특히 항체 1과 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 조합되는 항-A β 항체, 특히 도나네맙의 용도를 제공한다.
- [0103] 본원에 제공된 실시양태 중 일부에 따르면, 인간 대상체는 후외측 측두엽 및 후두엽 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 후외측 측두엽, 후두엽 및 두정엽 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 후외측 측두엽, 후두엽, 두정엽 및 전두엽 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 신경계 PET 영상화에 의해 후외측 측두엽, 후두엽, 두정엽 및/또는 전두엽 타우 부담 중 1개 이상을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 후외측 측두엽, 후두엽, 두정엽 및/또는 전두엽 타우 부담 중 1개 이상은 1.46 SUVr 초과인 신경계 타우 부담에 상응한다.
- [0104] 본원에 제공된 실시양태 중 일부에 따르면, 인간 대상체는 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자 및 후외측 측두엽 및 후두엽 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자 및 후외측 측두엽, 후두엽 및 두정엽 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자 및 후외측 측두엽, 후두엽, 두정엽 및 전두엽 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 신경계 PET 영상화에 의해 후외측 측두엽, 후두엽, 두정엽 및/또는 전두엽 타우 부담 중 1개 이상 및 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 후외측 측두엽, 후두엽, 두정엽 및/또는 전두엽 타우 부담 중 1개 이상은 1.46 SUVr 초과인 신경계 타우 부담에 상응한다.

[0105] 추가의 실시양태에 따르면, 본 발명은 느리게 진행되는 알츠하이머병 (AD) 인지 저하를 갖는 것으로 결정된 인간 대상체에서 AD를 치료하거나, 예방하거나 또는 그의 진행을 지연시키는 방법으로서, 치료 유효량의 항-A β 항체, 특히 도나네맙 및 치료 유효량의 본 개시내용의 항체, 특히 항체 1의 동시, 개별 또는 순차적 용량을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에 따르면, 인간 대상체는 높은 신경계 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에 따르면, 인간 대상체는 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 후외측 측두엽 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 후외측 측두엽 및 후두엽 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 후외측 측두엽, 후두엽 및 두정엽 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 후외측 측두엽, 후두엽, 두정엽 및 전두엽 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 후외측 측두엽 타우 부담 및 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자 및 후외측 측두엽 및 후두엽 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자 및 후외측 측두엽, 후두엽 및 두정엽 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자 및 후외측 측두엽, 후두엽, 두정엽 및 전두엽 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었다.

[0106] 본원에 제공된 본 발명의 실시양태에 따르면, 인간 대상체는 ADAS-Cog, iADL, CDR-SB, MMSE, APOE-4 유전자형 결정 및/또는 iADRS 중 하나 이상에 의해 느리게 진행되는 AD 인지 저하를 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 iADRS에 의해 느리게 진행되는 AD 인지 저하를 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, iADRS는 20 미만만큼 감소하였다. 일부 실시양태에서, iADRS는 6개월 기간에 걸쳐 20 미만만큼 감소하였다. 일부 실시양태에서, iADRS는 12개월 기간에 걸쳐 20 미만만큼 감소하였다. 일부 실시양태에서, iADRS는 18개월 기간에 걸쳐 20 미만만큼 감소하였다. 일부 실시양태에서, iADRS는 24개월 기간에 걸쳐 20 미만만큼 감소하였다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 APOE-4 유전자형결정에 의해 느리게 진행되는 AD 인지 저하를 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 APOE-4 이형접합인 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 APOE-4 동형접합 음성인 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 MMSE에 의해 느리게 진행되는 AD 인지 저하를 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 27 초과의 MMSE를 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, MMSE는 3 미만만큼 감소하였다. 일부 실시양태에서, MMSE는 6개월 기간에 걸쳐 3 미만만큼 감소하였다. 일부 실시양태에서, MMSE는 12개월 기간에 걸쳐 3 미만만큼 감소하였다. 일부 실시양태에서, MMSE는 18개월 기간에 걸쳐 3 미만만큼 감소하였다. 일부 실시양태에서, MMSE는 24개월 기간에 걸쳐 3 미만만큼 감소하였다.

[0107] 본원에 제공된 본 발명의 실시양태에 따르면, 인간 대상체는 신경계 PET 영상화에 의해 높은 신경계 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 신경계 PET 영상화에 의해 1.46 SUVR 초과인 높은 신경계 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 잔기 217의 트레오닌에서 인산화된 인간 타우 ("hTau-pT217")의 정량화에 의해 높은 신경계 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, hTau-pT217은 인간 대상체의 생물학적 샘플에서 정량화된다. 일부 실시양태에서, 생물학적 샘플은 뇌척수액이다. 일부 실시양태에서, 생물학적 샘플은 혈액, 혈장 또는 혈청 중 하나이다.

[0108] 본 발명의 목적을 위해, 인간 대상체의 타우 수준 또는 부담 (본원에서 상호교환가능하게 사용됨)은, 예를 들어 i) 신경계 또는 뇌 타우 침착, ii) 혈액, 혈청 및/또는 혈장 중 타우 또는 iii) 뇌척수액 중 타우를 검출 또는 정량화하는 기술 또는 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 신경계 타우 부담 (PET를 통해 결정되든지 또는 혈액, 혈청, 혈장 또는 뇌척수액 검정을 통해 결정되든지)은 신경계 타우 부담 (예를 들어, 낮은, 중간 또는 높은 신경계 타우 부담)에 기초하여 대상체를 계층화하는 데 사용될 수 있다.

[0109] 신경계 타우 부담은 PET 리간드인 [^{18}F]-플로르타우시피르를 포함한 방사성표지된 PET 화합물을 사용한 타우 영상화와 같은 방법을 사용하여 결정될 수 있다 (문헌 [Leuzy et al., "Diagnostic Performance of R0948 F18 Tau Positron Emission Tomography in the Differentiation of Alzheimer Disease from Other Neurodegenerative Disorders," JAMA Neurology 77.8:955-965 (2020); Ossenkoppele et al., "Discriminative Accuracy of [^{18}F]-flortaucipir Positron Emission Tomography for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders," JAMA 320, 1151-1162, doi:10.1001/jama.2018.12917 (2018)], 이는 그 전문가 본원에 참조로 포함됨). PET 타우 영상은, 예를 들어 공개된 방법에 의해 SUVR (표준화된 흡수 값 비)을 추정하기 위해 정량적으로 평가될 수 있고/거나 (문헌 [Pontecorvo et al., "A Multicentre Longitudinal Study of

Flortaucipir (18F) in Normal Ageing, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Dementia," *Brain* 142:1723-35 (2019); Devous et al., "Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18," *Journal of Nuclear Medicine* 59:937-43 (2018); Southekal et al., "Flortaucipir F18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity," *J. Nucl. Med.* 59:944-51 (2018)], 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨), 예를 들어 환자가 AD 패턴을 갖는지 여부를 결정하기 위해 환자를 시각적으로 평가하는 데 사용될 수 있다 (문헌 [Fleisher et al., "Positron Emission Tomography Imaging With [¹⁸F]-flortaucipir and Postmortem Assessment of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes," *JAMA Neurology* 77:829-39 (2020)], 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 보다 낮은 SUVR 값은 보다 적은 타우 부담을 나타내는 반면 보다 높은 SUVR 값은 보다 높은 타우 부담을 나타낸다. 한 실시양태에서, 플로르타우시피르 스캔에 의한 정량적 평가는 문헌 [Southekal et al., "Flortaucipir F18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity," *J. Nucl. Med.* 59:944-951 (2018)] (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같은 자동화 영상 처리 파이프라인을 통해 달성된다. 일부 실시양태에서, 뇌에서의 특이적 관심 표적 영역 내 카운트 (예를 들어, 다중블록 무게중심 판별 분석 또는 MUBADA, 문헌 [Devous et al., "Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18," *J. Nucl. Med.* 59:937-943 (2018)] 참조, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)는 참조 영역과 비교되며, 여기서 참조 영역은, 예를 들어 전체 소뇌 (wholeCere), 소뇌 GM (cereCruS), 아틀라스-기반 백질 (atlasWM), 대상체-특이적 WM (ssWM, 예를 들어 참조 신호 강도의 파라미터 추정치 (PERSI)를 사용함, 문헌 [Southekal et al., "Flortaucipir F18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity," *J. Nucl. Med.* 59:944-951 (2018)] 참조, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)이다. 타우 부담을 결정하는 예시적인 방법은 참조 영역 (예를 들어, PERSI를 사용함)과 비교하였을 때 뇌의 특이적 관심 표적 영역 내 카운트 (예를 들어, MUBADA)를 나타내는 표준화된 흡수 값 비 (SUVR)로서 보고된 정량적 분석이다.

[0110] 일부 실시양태에서, 인산화된 타우 (P-타우; 트레오닌 181 또는 217에서 인산화된 것 또는 그의 조합)는 본 발명의 목적을 위해 타우 부하/부담을 측정하는 데 사용될 수 있다 (문헌 [Barthelemy et al., "Cerebrospinal Fluid Phospho-tau T217 Outperforms T181 as a Biomarker for the Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease and PET Amyloid-positive Patient Identification," *Alzheimer's Res. Ther.* 12, 26, doi:10.1186/s13195-020-00596-4 (2020); Mattsson et al., "A β Deposition is Associated with Increases in Soluble and Phosphorylated Tau that Precede a Positive Tau PET in Alzheimer's Disease," *Science Advances* 6, eaaz2387 (2020)], 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 특정한 실시양태에서, 잔기 217의 트레오닌에서 인산화된 인간 타우에 대해 지시된 항체는 대상체에서 타우 부하/부담을 측정하는 데 사용될 수 있다 (국제 특허 출원 공개 번호 WO 2020/242963 참조, 이는 그 전문이 참조로 포함됨). 본 개시내용은, 일부 실시양태에서, 대상체에서 타우 부하/부담을 측정하기 위한 WO 2020/242963에 개시된 항-타우 항체의 용도를 포함한다. WO 2020/242963에 개시된 항-타우 항체는 CNS에서 발현되는 인간 타우의 이소형에 대해 지시된다 (예를 들어, CNS에서 발현되는 이소형을 인식하고, 오로지 CNS 외부에서만 발현되는 인간 타우의 이소형은 인식하지 않음).

[0111] 대상체는 방사성표지된 PET 화합물을 사용한 아밀로이드 영상화와 같은 방법에 의해 또는 A β 또는 A β 에 대한 바이오마커를 검출하는 진단을 사용하여 아밀로이드가 뇌에서 검출되는 경우에 아밀로이드 침착물에 대해 양성이다. 뇌 아밀로이드 부하/부담을 측정하기 위해 사용될 수 있는 예시적인 방법은, 예를 들어 플로르베타피르 (문헌 [Carpenter, et al., "The Use of the Exploratory IND in the Evaluation and Development of ¹⁸F-PET Radiopharmaceuticals for Amyloid Imaging in the Brain: A Review of One Company's Experience," *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 53.4:387 (2009)], 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨); 플로르베타벤 (문헌 [Syed et al., "[¹⁸F]Florbetaben: A Review in β -Amyloid PET Imaging in Cognitive Impairment," *CNS Drugs* 29, 605-613 (2015)], 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨); 및 플루테메타몰 (문헌 [Heurling et al., "Imaging β -amyloid Using [¹⁸F] Flutemetamol Positron Emission Tomography: From Dosimetry to Clinical Diagnosis," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 43.2: 362-373 (2016)], 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)을 포함한다. [¹⁸F]-플로르베타피르는 전구 AD 또는 경도 AD 치매를 갖는 환자를 포함한 환자에서 뇌 플라크 부하의 정성적 및 정량적 측정을 제공할 수 있고, 또한 뇌로부터의 아밀로이드 플라크 감소를 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0112] 추가적으로, β -아밀로이드의 뇌척수액 또는 혈장-기반 분석이 또한 아밀로이드 부하/부담을 측정하는 데 사용

될 수 있다. 예를 들어, Aβ42가 뇌 아밀로이드를 측정하는 데 사용될 수 있다 (문헌 [Palmqvist, S. et al., "Accuracy of Brain Amyloid Detection in Clinical Practice Using Cerebrospinal Fluid Beta-amyloid 42: a Cross-validation Study Against Amyloid Positron Emission Tomography. JAMA Neurol 71, 1282-1289 (2014)], 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 일부 실시양태에서, Aβ42/Aβ40 또는 Aβ42/Aβ38의 비가 아밀로이드 베타에 대한 바이오마커로서 사용될 수 있다 (문헌 [Janelidze et al., "CSF Abeta42/Abeta40 and Abeta42/Abeta38 Ratios: Better Diagnostic Markers of Alzheimer Disease," Ann Clin Transl Neurol 3, 154-165 (2016)], 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 일부 실시양태에서, CSF 또는 혈장 중 침착된 뇌 아밀로이드 플라크 또는 Aβ는 아밀로이드 부하/부담에 기초하여 대상체를 군으로 계층화하는 데 사용될 수 있다.

[0113] 본 개시내용의 항체의 조합 용도 및 사용 방법의 추가의 실시양태가 하기 제공된다. 조합 실시양태가 항체 1을 언급할 수 있지만, 실시양태는 본원에 기재된 바와 같은 본 개시내용의 항체에 대한 본원에 기재된 유사한 방법, 용도 및 모든 제한을 추가로 포함한다. 조합 실시양태가 "항-N3pG Aβ 항체"를 언급할 수 있으며, 이는 본원에 기재된 각각의 항-N3pG Aβ 항체를 지칭하지만, 명확성을 위해 이들 실시양태는 개별적으로 각각의 항-N3pG Aβ 항체에 대한 몇 예를 들어 바람직하게는 도나네맙의 조합 용도에 대한 본원에 기재된 유사한 방법, 용도 및 모든 제한을 추가로 포함한다. 넘버링되고, 다른 넘버링된 실시양태에 대한 내부 언급을 포함하는 본 개시내용의 추가의 실시양태가 하기 제공된다. 명확성을 위해, 이들 실시양태는 이들이 언급하는 넘버링된 실시양태와 함께, 개별적으로 및/또는 집합적으로 읽혀져야 한다. 하기 기재된 실시양태는 번호 26에서 시작한다. 용어 "치료 과정"은 특정 환자 또는 대상체, 열거된 항체, 열거된 용량, 인용된 빈도 및/또는 지속기간, 열거된 순서 및 임의의 다른 제한을 각각의 경우에 기재된 정도로 언급한다.

[0114] 본 개시내용의 추가 조합 실시양태는 하기를 포함한다:

[0115] 26. 인간 대상체의 뇌 내 아밀로이드 베타 (Aβ) 침착물을 특징으로 하는 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 그를 필요로 하는 인간 대상체에게 유효량의 항-N3pG Aβ 항체를 유효량의 항체 1과 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 조합하여 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0116] 27. 실시양태 26에 있어서, 항-N3pG Aβ 항체가 도나네맙인 방법.

[0117] 28. 실시양태 26에 있어서, 질환이 알츠하이머병인 방법.

[0118] 29. 실시양태 26에 있어서, 항-N3pG Aβ 항체가 도나네맙이고, 질환이 알츠하이머병인 방법.

[0119] 30. 실시양태 29에 있어서, 항체 1이 도나네맙을 사용한 치료 과정 후 순차적으로 투여되는 것인 방법.

[0120] 31. 인간 대상체의 뇌 내 아밀로이드 베타 (Aβ) 침착물을 특징으로 하는 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서,

[0121] i) 인간 대상체에게 약 100 mg 내지 약 700 mg의 항-N3pG Aβ 항체의 1회 이상의 제1 용량을 투여하고, 여기서 각각의 제1 용량을 약 4주마다 1회 투여하는 단계; 및

[0122] ii) 1회 이상의 제1 용량을 투여한지 약 4주 후에, 인간 대상체에게 700 mg 초과 내지 약 1400 mg의 항-N3pG Aβ 항체의 1회 이상의 제2 용량을 투여하고, 여기서 각각의 제2 용량을 약 4주마다 1회 투여하는 단계

[0123] 를 포함하며, 여기서 항-N3pG Aβ 항체는 도나네맙이고,

[0124] iii) 이와 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 인간 대상체에게 유효량의 항체 1을 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0126] 32. 실시양태 31에 있어서, 인간 대상체에게 도나네맙의 제1 용량을 1회, 2회 또는 3회 투여한 후에 제2 용량을 투여하는 것인 방법.

[0127] 33. 실시양태 31 또는 32에 있어서, 인간 대상체에게 약 700 mg의 도나네맙의 제1 용량을 투여하는 것인 방법.

[0128] 34. 실시양태 31 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg 또는 약 1400 mg의 도나네맙의 1회 이상의 제2 용량을 투여하는 것인 방법.

[0129] 35. 실시양태 31 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 약 1400 mg의 도나네맙의 1회 이상의 제2 용량을 투여하는 것인 방법.

[0130] 36. 실시양태 31 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 72주 이하의 치료 지속기간의 과정 동안 또

는 아밀로이드의 정상 수준이 달성될 때까지 항-N3pGlu A β 항체를 투여하는 것인 방법.

- [0131] 37. 실시양태 31 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 환자에서의 아밀로이드 플라크 수준이 약 25 센틸로이드 이하일 때까지 항-N3pGlu A β 항체를 투여하는 것인 방법.
- [0132] 38. 실시양태 31 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 치료 과정 동안 인간 대상체에서의 아밀로이드 플라크 수준이 임의로 적어도 6개월 간격인 2회의 연속 PET 영상화 스캔에 대해 약 25 센틸로이드 이하일 때까지 또는 1회의 PET 영상화 스캔에 대해 약 11 센틸로이드 이하일 때까지 항-N3pGlu A β 항체를 투여하는 것인 방법.
- [0133] 39. 실시양태 31 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 72주 이하의 치료 지속기간의 과정 동안 도나네맵 700 mg의 3회의 제1 용량을 4주마다 1회, 이어서 1400 mg의 제2 용량을 4주마다 1회 투여하는 것인 방법.
- [0134] 40. 실시양태 31 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 대상체에서의 아밀로이드 플라크 수준이 약 25 센틸로이드 이하일 때까지 700 mg의 3회의 제1 용량을 4주마다 1회, 이어서 1400 mg의 제2 용량을 4주마다 1회 투여하는 것인 방법.
- [0135] 41. 실시양태 31 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 대상체에서의 아밀로이드 플라크 수준이 임의로 적어도 6개월 간격인 2회의 연속 PET 영상화 스캔에 대해 약 25 센틸로이드 이하일 때까지 또는 1회의 PET 영상화 스캔에 대해 약 11 센틸로이드 이하일 때까지 도나네맵 700 mg의 3회의 제1 용량을 4주마다 1회, 이어서 1400 mg의 제2 용량을 4주마다 1회 투여하는 것인 방법.
- [0136] 42. 실시양태 31 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 질환을 치료 또는 예방하기에 충분한 치료 지속기간의 과정 동안 도나네맵의 제2 용량을 투여하는 것인 방법.
- [0137] 43. 실시양태 31 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 질환의 치료 또는 예방이 i) 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물의 감소를 유발하고/거나 ii) 인간 대상체에서의 인지 또는 기능 저하를 둔화시키는 것인 방법.
- [0138] 44. 실시양태 43에 있어서, 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물의 감소가 아밀로이드 PET 뇌 영상화 또는 A β 에 대한 바이오마커를 검출하는 진단에 의해 결정되는 것인 방법.
- [0139] 45. 실시양태 43 또는 44에 있어서, 인간 대상체에게 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물의 약 20-100% 감소가 있을 때까지 제2 용량을 투여하는 것인 방법.
- [0140] 46. 실시양태 45에 있어서, 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물이 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 75% 또는 약 100%만큼 감소되는 것인 방법.
- [0141] 47. 실시양태 31 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물이 i) 약 평균 약 25 센틸로이드 내지 약 100 센틸로이드, ii) 약 평균 약 50 센틸로이드 내지 약 100 센틸로이드, iii) 약 100 센틸로이드, 또는 iv) 약 84 센틸로이드만큼 감소될 때까지 도나네맵의 제2 용량을 투여하는 것인 방법.
- [0142] 48. 실시양태 31 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물을 특징으로 하는 질환이 전 임상 알츠하이머병 (AD), 임상 AD, 전구 AD, 경도 AD, 중등도 AD, 중증 AD, 다운 증후군, 임상 뇌 아밀로이드 혈관병증 또는 전임상 뇌 아밀로이드 혈관병증으로부터 선택된 것인 방법.
- [0143] 49. 실시양태 31 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체가 초기 증후성 AD 환자인 방법.
- [0144] 50. 실시양태 49에 있어서, 인간 대상체가 전구 AD 및 AD로 인한 경도 치매를 갖는 것인 방법.
- [0145] 51. 실시양태 26 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체가 i) 매우 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖거나 또는 매우 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었거나, ii) 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖거나 또는 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었거나, iii) 매우 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖거나 또는 매우 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었고 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖거나, iv) 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖거나 또는 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었고 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖거나, 또는 v) APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖는 것인 방법.
- [0146] 52. 실시양태 51에 있어서, 인간 대상체가, i) PET 뇌 영상화에 의해 측정된 바와 같은 타우 부담이 ≤ 1.46 SUVr인 경우에 매우 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖거나 또는 ii) PET 뇌 영상화에 의해 측정된 바와 같은 타우 부담이 1.10 SUVr 내지 1.46 SUVr인 경우에 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖는 것인 방법.

- [0147] 53. 실시양태 26 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체가 i) 높은 타우 부담을 갖지 않거나 또는 높은 타우 부담을 갖지 않는 것으로 결정되었거나 또는 ii) APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 보유하고 높은 타우 부담을 갖지 않거나 또는 높은 타우 부담을 갖지 않는 것으로 결정된 것인 방법.
- [0148] 54. 실시양태 53에 있어서, 인간 대상체가, PET 뇌 영상화에 의해 측정된 바와 같은 타우 부담이 1.46 SUVR 초과인 경우에 높은 타우 부담을 갖는 것인 방법.
- [0149] 55. 실시양태 51 또는 53에 있어서, 인간 대상체의 타우 부담이 PET 뇌 영상화 또는 타우에 대한 바이오마커를 검출하는 진단을 사용하여 결정되는 것인 방법.
- [0150] 56. 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물을 특징으로 하는 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의 항체 1과 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 조합되는 항-N3pGlu A β 항체의 용도로서,
- [0151] 여기서 항-N3pGlu A β 항체의 약 100 mg 내지 약 700 mg의 1회 이상의 제1 용량을 투여하고, 여기서 각각의 제1 용량을 약 4주마다 1회 투여하고, 이어서 1회 이상의 제1 용량을 투여한지 4주 후에, 700 mg 초과 내지 약 1400 mg의 1회 이상의 제2 용량을 투여하고, 여기서 항-N3pGlu A β 항체의 각각의 제2 용량을 약 4주마다 1회 투여하며,
- [0152] 여기서 항-N3pGlu A β 항체는 도나네맙인
- [0153] 용도.
- [0154] 57. 실시양태 56에 있어서, 인간 대상체에게 도나네맙의 제1 용량을 1회, 2회 또는 3회 투여한 후에 도나네맙의 제2 용량을 투여하는 것인 용도.
- [0155] 58. 실시양태 56 또는 57에 있어서, 인간 대상체에게 약 700 mg의 도나네맙의 3회의 제1 용량을 투여하는 것인 용도.
- [0156] 59. 실시양태 56 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg 또는 약 1400 mg의 도나네맙의 1회 이상의 제2 용량을 투여하는 것인 용도.
- [0157] 60. 실시양태 56 내지 59 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 약 1400 mg의 도나네맙의 1회 이상의 제2 용량을 투여하는 것인 용도.
- [0158] 61. 실시양태 56 내지 60 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 72주 이하의 치료 지속기간의 과정 동안 또는 아밀로이드의 정상 수준이 달성될 때까지 항-N3pGlu A β 항체를 투여하는 것인 용도.
- [0159] 62. 실시양태 56 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 환자에서의 아밀로이드 플라크 수준이 약 25 센틸로이드 이하일 때까지 항-N3pGlu A β 항체를 투여하는 것인 용도.
- [0160] 63. 실시양태 56 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 환자에서의 아밀로이드 플라크 수준이 임의로 적어도 6개월 간격인 2회의 연속 PET 영상화 스캔에 대해 약 25 센틸로이드 이하일 때까지 또는 1회의 PET 영상화 스캔에 대해 약 11 센틸로이드 이하일 때까지 항-N3pGlu A β 항체를 투여하는 것인 용도.
- [0161] 64. 실시양태 56 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 72주 이하의 지속기간 동안 700 mg의 도나네맙의 3회의 제1 용량을 4주마다 1회, 이어서 1400 mg의 도나네맙의 제2 용량을 4주마다 1회 투여하는 것인 용도.
- [0162] 65. 실시양태 56 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 환자에서의 아밀로이드 플라크 수준이 약 25 센틸로이드 이하일 때까지 700 mg의 도나네맙의 3회의 제1 용량을 4주마다 1회, 이어서 1400 mg의 도나네맙의 제2 용량을 4주마다 1회 투여하는 것인 용도.
- [0163] 66. 실시양태 56 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 환자에서의 아밀로이드 플라크 수준이 임의로 적어도 6개월 간격인 2회의 연속 PET 영상화 스캔에 대해 약 25 센틸로이드 이하일 때까지 또는 1회의 PET 영상화 스캔에 대해 약 11 센틸로이드 이하일 때까지 700 mg의 도나네맙의 3회의 제1 용량을 4주마다 1회, 이어서 1400 mg의 도나네맙의 제2 용량을 4주마다 1회 투여하는 것인 용도.
- [0164] 67. 실시양태 56 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 질환을 치료 또는 예방하기에 충분한 치료 지속기간의 과정 동안 도나네맙의 제2 용량을 투여하는 것인 용도.
- [0165] 68. 실시양태 56 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 질환의 치료 또는 예방이 i) 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착

물의 감소를 유발하고/거나 ii) 인간 대상체에서의 인지 또는 기능 저하를 둔화시키는 것인 용도.

- [0166] 69. 실시양태 68에 있어서, 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물의 감소가 아밀로이드 PET 뇌 영상화 또는 A β 에 대한 바이오마커를 검출하는 진단에 의해 결정되는 것인 용도.
- [0167] 70. 실시양태 68 또는 69에 있어서, 인간 대상체에게 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물의 약 20-100% 감소가 있을 때까지 도나네맙의 제2 용량을 투여하는 것인 용도.
- [0168] 71. 실시양태 70에 있어서, 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물이 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 75% 또는 약 100%만큼 감소되는 것인 용도.
- [0169] 72. 실시양태 70 또는 71에 있어서, 환자의 뇌 내 A β 침착물이 100%만큼 감소되는 것인 용도.
- [0170] 73. 실시양태 56 내지 72 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물이 i) 약 평균 약 25 센틸로이드 내지 약 100 센틸로이드, ii) 약 평균 약 50 센틸로이드 내지 약 100 센틸로이드, iii) 약 100 센틸로이드, 또는 iv) 약 84 센틸로이드만큼 감소될 때까지 도나네맙의 제2 용량을 투여하는 것인 용도.
- [0171] 74. 실시양태 56 내지 73 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물을 특징으로 하는 질환이 전 임상 알츠하이머병, 임상 AD, 전구 AD, 경도 AD, 중등도 AD, 중증 AD, 다운 증후군, 임상 뇌 아밀로이드 혈관병증 또는 전임상 뇌 아밀로이드 혈관병증으로부터 선택된 것인 용도.
- [0172] 75. 실시양태 56 내지 74 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체가 초기 증후성 AD 환자이거나 또는 인간 대상체가 전구 AD 또는 AD로 인한 경도 치매를 갖는 것인 용도.
- [0173] 76. 실시양태 56 내지 75 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체가 i) 매우 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖거나 또는 매우 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었거나, ii) 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖거나 또는 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었거나, iii) 매우 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖거나 또는 매우 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었고 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖거나, iv) 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖거나 또는 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었고 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖거나, 또는 v) APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖는 것인 용도.
- [0174] 77. 실시양태 76에 있어서, 인간 대상체가, i) PET 뇌 영상화에 의해 측정된 바와 같은 타우 부담이 ≤ 1.46 SUVr인 경우에 매우 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖거나 또는 ii) PET 뇌 영상화에 의해 측정된 바와 같은 타우 부담이 1.10 SUVr 내지 1.46 SUVr인 경우에 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖는 것인 용도.
- [0175] 78. 실시양태 56 내지 75 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체가 i) 높은 타우 부담을 갖지 않거나 또는 높은 타우 부담을 갖지 않는 것으로 결정되었거나 또는 ii) APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 보유하고 높은 타우 부담을 갖지 않거나 또는 높은 타우 부담을 갖지 않는 것으로 결정된 것인 용도.
- [0176] 79. 실시양태 78에 있어서, 인간 대상체가, PET 뇌 영상화에 의해 측정된 바와 같은 타우 부담이 1.46 SUVr 초과인 경우에 높은 타우 부담을 갖는 것인 용도.
- [0177] 80. 실시양태 76 또는 78에 있어서, 인간 대상체의 타우 부담이 타우 PET 뇌 영상화 또는 타우에 대한 바이오마커를 검출하는 진단을 사용하여 결정되는 것인 용도.
- [0178] 81. i) 매우 낮은 내지 중간 타우 부담 또는 낮은 내지 중간 타우 부담 또는 ii) 매우 낮은 내지 중간 타우 부담 또는 낮은 내지 중간 타우 부담 및 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖는 것으로 결정된 인간 대상체의 뇌 내 아밀로이드 베타 (A β) 침착물을 특징으로 하는 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서,
- [0179] i) 인간 대상체에게 약 100 mg 내지 약 700 mg의 도나네맙의 1회 이상의 제1 용량을 투여하고, 여기서 도나네맙의 각각의 제1 용량을 약 4주마다 1회 투여하는 단계; 및
- [0180] ii) 1회 이상의 제1 용량을 투여한지 4주 후에, 인간 대상체에게 700 mg 초과 내지 약 1400 mg의 도나네맙의 1회 이상의 제2 용량을 투여하고, 여기서 각각의 제2 용량을 약 4주마다 1회 투여하는 단계
- [0181] 를 포함하며, 이와 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 조합하여 유효량의 항체 1을 투여하는 것인
- [0182] 방법.
- [0183] 82. 인간 대상체의 뇌 내 아밀로이드 베타 (A β) 침착물을 특징으로 하는 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서,

- [0184] 인간 대상체가 뇌의 측두엽, 후두엽, 두정엽 또는 전두엽에 타우 부담을 갖는지 여부를 결정하고, 인간 대상체가 뇌의 측두엽, 후두엽, 두정엽 또는 전두엽에 타우 부담을 갖는 경우에, 이때:
- [0185] i) 인간 대상체에게 약 100 mg 내지 약 700 mg의 항-N3pGlu A β 항체의 1회 이상의 제1 용량을 투여하고, 여기서 각각의 제1 용량을 약 4주마다 1회 투여하는 단계; 및
- [0186] ii) 1회 이상의 제1 용량을 투여한지 약 4주 후에, 인간 대상체에게 700 mg 초과 내지 약 1400 mg의 항-N3pGlu A β 항체의 1회 이상의 제2 용량을 투여하고, 여기서 각각의 제2 용량을 약 4주마다 1회 투여하는 단계를 포함하며, 이와 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 조합하여 유효량의 항체 1을 투여하는 것인
- [0187] 방법.
- [0188] 83. 실시양태 82에 있어서, 인간 대상체가 뇌의 후외측 측두엽 또는 측두엽에 타우 부담을 갖는 것인 방법.
- [0189] 84. 실시양태 82에 있어서, 인간 대상체가 뇌의 후두엽에 타우 부담을 갖는 것인 방법.
- [0190] 85. 실시양태 82에 있어서, 인간 대상체가 뇌의 두정엽에 타우 부담을 갖는 것인 방법.
- [0191] 86. 실시양태 82에 있어서, 인간 대상체가 뇌의 전두엽에 타우 부담을 갖는 것인 방법.
- [0192] 87. 실시양태 82에 있어서, 인간 대상체가 뇌의 후외측 측두 (PLT) 및/또는 후두엽에 타우 부담을 갖는 것인 방법.
- [0193] 88. 실시양태 82 내지 87 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체가 뇌의 PLT 또는 후두 영역 내의 타우 부담과 함께 i) 두정 또는 췌기앞부분 영역에 또는 ii) 전두 영역에 타우 부담을 갖는 것인 방법.
- [0194] 89. 실시양태 82 내지 86 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체가 i) 전두엽으로 고립된 타우 부담 또는 ii) 뇌의 후외측 측두 영역 (PLT)을 포함하지 않는 측두엽의 영역에 타우 부담을 갖는 것인 방법.
- [0195] 90. 실시양태 82 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체가 뇌의 후외측 측두엽, 후두엽 및 두정엽에 타우 부담을 갖는 것인 방법.
- [0196] 91. 실시양태 82 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체가 뇌의 후외측 측두엽, 후두엽, 두정엽 및 전두엽에 타우 부담을 갖는 것인 방법.
- [0197] 92. 실시양태 82 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체가 뇌의 후외측 측두엽, 후두엽, 두정엽 및/또는 전두엽에 타우 부담을 갖는 것인 방법.
- [0198] 93. 실시양태 82 내지 92 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 제1 용량을 1회, 2회 또는 3회 투여한 후에 제2 용량을 투여하는 것인 방법.
- [0199] 94. 실시양태 82 내지 93 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 약 700 mg의 제1 용량을 투여하는 것인 방법.
- [0200] 95. 실시양태 82 내지 94 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg 또는 약 1400 mg의 1회 이상의 제2 용량을 투여하는 것인 방법.
- [0201] 96. 실시양태 82 내지 95 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 약 1400 mg의 1회 이상의 제2 용량을 투여하는 것인 방법.
- [0202] 97. 실시양태 82 내지 96 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 72주 이하의 지속기간 동안 또는 아밀로이드의 정상 수준이 달성될 때까지 항-N3pGlu A β 항체를 투여하는 것인 방법.
- [0203] 98. 실시양태 82 내지 97 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 환자에서의 아밀로이드 플라크 수준이 약 25 센틸로이드 이하일 때까지 항-N3pGlu A β 항체를 투여하는 것인 방법.
- [0204] 99. 실시양태 82 내지 98 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 인간 대상체에서의 아밀로이드 플라크 수준이 임의로 적어도 6개월 간격인 2회의 연속 PET 영상화 스캔에 대해 약 25 센틸로이드 이하일 때까지 또는 1회의 PET 영상화 스캔에 대해 약 11 센틸로이드 이하일 때까지 항-N3pGlu A β 항체를 투여하는 것인 방법.
- [0205] 100. 실시양태 82 내지 99 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 72주 이하의 지속기간 동안 700 mg의 3회의 제1 용량을 4주마다 1회, 이어서 1400 mg의 제2 용량을 4주마다 1회 투여하는 것인 방법.

- [0207] 101. 실시양태 82 내지 100 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 대상체에서의 아밀로이드 플라크 수준이 약 25 센틸로이드 이하일 때까지 700 mg의 3회의 제1 용량을 4주마다 1회, 이어서 1400 mg의 제2 용량을 4주마다 1회 투여하는 것인 방법.
- [0208] 102. 실시양태 82 내지 101 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 대상체에서의 아밀로이드 플라크 수준이 임의로 적어도 6개월 간격인 2회의 연속 PET 영상화 스캔에 대해 약 25 센틸로이드 이하일 때까지 또는 1회의 PET 영상화 스캔에 대해 약 11 센틸로이드 이하일 때까지 700 mg의 3회의 제1 용량을 4주마다 1회, 이어서 1400 mg의 제2 용량을 4주마다 1회 투여하는 것인 방법.
- [0209] 103. 실시양태 82 내지 102 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 질환을 치료 또는 예방하기에 충분한 지속기간 동안 제2 용량을 투여하는 것인 방법.
- [0210] 104. 실시양태 82 내지 103 중 어느 하나에 있어서, 질환의 치료 또는 예방이 i) 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물의 감소를 유발하고/거나 ii) 인간 대상체에서의 인지 또는 기능 저하를 둔화시키는 것인 방법.
- [0211] 105. 실시양태 97에 있어서, 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물의 감소가 아밀로이드 PET 뇌 영상화 또는 A β 에 대한 바이오마커를 검출하는 진단에 의해 결정되는 것인 방법.
- [0212] 106. 실시양태 97 또는 98에 있어서, 인간 대상체에게 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물의 약 20-100% 감소가 있을 때까지 제2 용량을 투여하는 것인 방법.
- [0213] 107. 실시양태 106에 있어서, 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물이 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 75% 또는 약 100%만큼 감소되는 것인 방법.
- [0214] 108. 실시양태 82 내지 107 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체에게 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물이 i) 약 평균 약 25 센틸로이드 내지 약 100 센틸로이드, ii) 약 평균 약 50 센틸로이드 내지 약 100 센틸로이드, iii) 약 100 센틸로이드, 또는 iv) 약 84 센틸로이드만큼 감소될 때까지 제2 용량을 투여하는 것인 방법.
- [0215] 109. 실시양태 82 내지 108 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체의 뇌 내 A β 침착물을 특징으로 하는 질환이 전임상 알츠하이머병 (AD), 임상 AD, 전구 AD, 경도 AD, 중등도 AD, 중증 AD, 다운 증후군, 임상 뇌 아밀로이드 혈관병증 또는 전임상 뇌 아밀로이드 혈관병증으로부터 선택된 것인 방법.
- [0216] 110. 실시양태 82 내지 109 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체가 초기 증후성 AD 환자인 방법.
- [0217] 111. 실시양태 109에 있어서, 인간 대상체가 전구 AD 및 AD로 인한 경도 치매를 갖는 것인 방법.
- [0218] 112. 실시양태 82 내지 111 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체가 i) 매우 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖거나 또는 매우 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖는 것으로 결정되었거나 또는 ii) 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖거나 또는 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖는 것으로 결정된 것인 방법.
- [0219] 113. 실시양태 112에 있어서, 인간 대상체가, i) PET 뇌 영상화에 의해 측정된 바와 같은 타우 부담이 ≤ 1.46 SUVr인 경우에 매우 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖거나 또는 ii) PET 뇌 영상화에 의해 측정된 바와 같은 타우 부담이 1.10 SUVr 내지 1.46 SUVr인 경우에 낮은 내지 중간 타우 부담을 갖는 것인 방법.
- [0220] 114. 실시양태 82 내지 113 중 어느 하나에 있어서, 인간 대상체가 높은 타우 부담을 갖지 않거나 또는 높은 타우 부담을 갖지 않는 것으로 결정된 것인 방법.
- [0221] 115. 실시양태 114에 있어서, 인간 대상체가, PET 뇌 영상화에 의해 측정된 바와 같은 타우 부담이 1.46 SUVr 초과인 경우에 높은 타우 부담을 갖는 것인 방법.
- [0222] 116. 실시양태 114 또는 115에 있어서, 인간 대상체의 타우 부담이 PET 뇌 영상화 또는 타우에 대한 바이오마커를 검출하는 진단을 사용하여 결정되는 것인 방법.
- [0223] 117. 실시양태 82 내지 116 중 어느 하나에 있어서, 항-N3pGlu A β 항체가 도나네맴을 포함하는 것인 방법.
- [0224] 118. 실시양태 82 내지 117 중 어느 하나에 있어서, 환자가 APOE e4의 1 또는 2개의 대립유전자를 갖는 것인 방법.
- [0225] 119. 인간 뇌의 측두엽, 후두엽, 두정엽 또는 전두엽에서 타우 부담의 추가의 증가를 감소/방지하거나 타우 축적의 속도를 둔화시키는 방법으로서, 인간 대상체에게 항-N3pGlu A β 항체를 유효량의 항체 1과 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 조합하여 투여하는 것을 포함하는 방법.

- [0226] [도면의 간단한 설명]
- [0227] 도 1은 hCSF1R 발현 293 SRE 세포에서의 인간 IL-34 유도된 루시페라제 리포터 활성의 항체 1 중화를 보여준다.
- [0228] 실시예
- [0229] 하기 실시예는 청구된 발명을 예시하기 위해 제공되지만, 이를 제한하지는 않는다. 하기 검정의 결과는 본 개시내용의 예시된 모노클로날 항체, 예컨대 항체 1이 IL-34에 결합하고/거나 이를 중화시키고, 따라서 본원에 기재된 면역-매개 및 염증성 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다는 것을 입증한다.
- [0230] 실시예 1: 항체 생성, 발현 및 정제
- [0231] 인간 항-IL-34 항체의 패널을 완전 인간 효모 디스플레이 라이브러리를 사용하여 획득하고, 효과적인 인간 IL-34 중화 항체일 수 있는 시약을 확인하기 위해 스크리닝한다. 돌연변이를 각각의 항체의 개별 상보성 결정 영역 (CDR) 내로 체계적으로 도입하고, 생성된 라이브러리를 감소하는 항원 농도 및/또는 증가하는 해리 기간으로 다수회 라운드의 선택에 적용하여 개선된 친화도를 갖는 클론을 단리한다. 개별 변이체의 서열을 결정하고, 이를 사용하여 조합 라이브러리를 구축하고, 이를 증가된 엄격도로 추가의 라운드의 선택에 적용하여 개별 CDR 영역 사이의 상가적 또는 상승작용적 돌연변이 쌍형성을 확인한다. 개별 조합 클론을 서열분석하고, 결합 특징을 결정한다. IL-34에 대한 친화도를 추가로 증가시키기 위해, 이들 조합 클론을 추가의 라운드의 단일 및 조합 돌연변이유발에 적용할 수 있다. 이러한 스크리닝을 선택된 종에 대한 친화도를 증가시키기 위해 인간 또는 시노 IL-34에 대해 수행할 수 있다. 선택된 항체를 또한, IL-34에 대한 결합 친화도를 보유하면서 이성질체화와 같은 번역후 변형을 고정시키도록 돌연변이유발시킬 수 있다. 추가적으로, 잠재적 면역원성 위험을 감소시키기 위해 서열을 그의 배선 상태로 복귀시키도록 항체에 대해 프레임워크 (FW) 또는 CDR 치환을 만들 수 있다.
- [0232] 예를 들어 본원에서 항체 1로 지칭되는 조작된 및/또는 최적화된 항-IL-34 항체는 하기 "아미노산 및 뉴클레오티드 서열의 목록" 표제의 색션에 열거된 바와 같이, 중쇄 및 경쇄의 가변 영역의 아미노산 서열 및 완전한 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열 및 그를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 갖는 것으로 획득된다. 이들 서열뿐만 아니라 경쇄 및 중쇄 CDR 아미노산 서열에 상응하는 서열식별번호가 표 1에 제시된다.
- [0233] 본 개시내용의 예시된 항-IL-34 항체를 본질적으로 하기와 같이 발현 및 정제할 수 있다. 적절한 숙주 세포, 예컨대 HEK 293, NSO 또는 CHO를, 최적의 미리 결정된 HC:LC 백터 비 (예컨대 1:3 또는 1:2 또는 1:1) 또는 HC 및 LC 둘 다를 코딩하는 단일 백터 시스템을 사용하여 항체를 분비하기 위한 발현 시스템으로 일시적으로 또는 안정하게 형질감염시킬 수 있다.
- [0234] 발현 플라스미드는, 예를 들어 항체 1의 LC 및 HC를 코딩하는 DNA (예시된 항체 1의 HC를 코딩하는 서열식별번호: 11의 DNA 서열 및 예시된 항체 1의 LC 아미노산 서열을 코딩하는 서열식별번호: 12의 DNA 서열)를 함유하고; 이러한 목적을 위해 통상적으로 사용되는 적합한 구축물로부터 발현된다. 클론-유래 세포주를 확장시키고, 항체 1 생산에 대해 스크리닝하고, 클론-유래 세포주를 선택 및 확립한다. 이러한 세포주는 어떠한 동물 성분-함유 물질도 없이 생성되며, 이를 생산에 사용한다.
- [0235] 항체가 분비된 정화 배지를 통상적인 기술, 예컨대 이온-교환 및 소수성 상호작용 크로마토그래피의 혼합-모드 방법에 의해 정제할 수 있다. 예를 들어, 배지를 통상적인 방법을 사용하여 단백질 A 또는 G 칼럼에 적용하고 그로부터 용리시킬 수 있으며; 이온-교환 및 소수성 상호작용 크로마토그래피의 혼합-모드 방법을 또한 사용할 수 있다. 가용성 응집체 및 다량체를 크기 배제, 소수성 상호작용, 이온 교환 또는 히드록시아파타이트 크로마토그래피를 포함한 통상의 기술에 의해 효과적으로 제거할 수 있다. 본 개시내용의 예시된 항-IL-34 항체를 통상의 기술을 사용하여 농축 및/또는 멸균 여과한다. 이들 크로마토그래피 단계 후에 예시된 항체의 순도는 95% 초과이다. 본 개시내용의 예시된 항-IL-34 항체를 -70°C에서 즉시 동결시키거나 또는 4°C에서 수개월 동안 저장할 수 있다.
- [0236] 실시예 2: 항-IL-34 항체의 특징화
- [0237] 인간 및 시노물구스 원숭이 IL-34에 대한 결합 친화도
- [0238] 인간 및/또는 시노물구스 원숭이 (시노) IL-34에 대한 본 개시내용의 항-IL-34 모노클로날 항체의 결합 친화도를 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 결정할 수 있다. 간략하게, 항체의 결합 친화도 및 동역학을 37°C에서 비아코어(BIAcore)TM 8K (시티바(Cytiva))를 사용하여 표면 플라즈몬 공명에 의해 평가한다. 항-IL-34 항체를 비아코어TM 센서 칩 단백질 A (시티바) 상에 고정화시키고, 인간 또는 시노 IL-34를 HBS-EP+ 완충제 (테크노바 (Teknova)) 중 25 nM 또는 12.5 nM로부터 시작하여 2배 연속 희석으로 유동시킴으로써 결합 친화도를 측정한다.

각각의 주기에 대해, 200 μ L IL-34를 고정화된 항체 위에 100 μ L/분으로 유동시킨 다음, 20분 동안 헤리시킨다. 칩 표면을 pH 1.5의 글리신 완충제 50 μ L로 100 μ L/분의 유량으로 재생시킨다. 데이터를 1:1 랭뮤어 결합 모드에 피팅하여 k_{on} , k_{off} 를 유도하고 KD를 계산한다. 표 3은 예시된 항체 1의 인간 및 시노 IL-34에 대한 적어도 3회의 실험의 평균을 제시한다.

[0239] 표 3: 37°C에서의 항체-인간 및 시노 IL-34 복합체의 결합 친화도 (K_D)

결합 친화도 및 동역학				
항체	항원	K_{on} (1/Ms)	K_{off} (1/s)	K_D (pM)
예시된 항체 1	인간	$5.6E+06 \pm 4.4E+05$	$1.9E-04 \pm 1.4E-05$	33.8 ± 0.44
예시된 항체 1	시노	$8.1E+06 \pm 1.9E+06$	$3.1E-04 \pm 6.5E-05$	39.0 ± 6.9

[0240] 실시예 3: 항-인간 IL-34 항체의 시험관내 기능적 특징화

[0242] 본 개시내용의 항체를 IL-34 결합 및/또는 활성을 중화시키는 능력에 대해 시험한다. 본 개시내용의 항체에 의한 IL-34 결합 및/또는 활성의 중화를, 예를 들어 하기 기재된 바와 같이, 1종 이상의 IL-34/CSF1R 수용체 결합 검정 포맷, 뿐만 아니라 IL-34 세포-기반 활성 검정에 의해 평가할 수 있다.

[0243] CSF1R로부터 IL-34를 대체시키는 항체 1의 능력

[0244] IL-34/CSF1R 결합의 중화 항체에 대한 검정을 효소적 검정을 사용하여 수행할 수 있다. 이러한 검정은 IL-34에 결합할 수 있는 재조합적으로 발현된 CSF1R 세포의 도메인 단백질을 사용할 수 있다. 이들 단백질을 ELISA 플레이트에 결합시켜 가용성 IL-34를 포획할 수 있다. 이어서, IL-34를 항원의 비오틴화 및 스트렙타비딘/뉴트라비딘 접합된 퍼옥시다제를 통한 검출 또는 포스파타제 효소를 통해 검출할 수 있다. 이러한 중화 검정은 평가될 항체를 결합 검정에의 첨가 전 (예를 들어, 1시간 동안) 표지된 IL-34와 함께 사전-인큐베이션하는 것 (뿐만 아니라 IL-34를 표적화하는 항체가 수반되지 않은 대조군 샘플)을 수반한다.

[0245] CSF1R 세포의 도메인 단백질 (R&D Cat# 329-MR로부터 상업적으로 입수가 가능한 hCSF1R_Fc, 시노몰구스 CSF1R ECD-Fc (AAA는 CSF1R 세포의 도메인과 Fc 사이의 링커임) (서열식별번호: 34))을, 가용성 비오틴화된 IL-34를 포획하기 위해 30 nM의 농도로 ELISA 플레이트에 결합시키고, 1시간 동안 결합하게 할 수 있다. 플레이트를 세척하고 차단한 후, 비오틴화된 IL-34를 첨가한 다음, 스트렙타비딘 접합된 퍼옥시다제를 통해 검출할 수 있다. 80% 결합 수준에 가까운 표지된 IL-34의 농도 (EC_{80}) (3.7nM)를 소정 범위의 항체 농도 (0-100 nM)와 함께 사용하여 CSF1R로부터 IL-34를 대체시키는 데 요구되는 항체의 농도를 결정할 수 있다. 1시간 인큐베이션 후, CSF1R에 결합된 IL-34를 스트렙타비딘 접합된 퍼옥시다제를 통해 검출한다. 항체를 검정하고 (n=2), 각각의 농도에서 평균 및 표준 편차를 계산한다. CSF1R로부터 IL-34를 대체시키는 항체의 효력은 표 4 및 표 5에 계산된 신뢰 구간 (CI)과 함께 IC_{50} (nM)으로서 보고된다.

[0246] 표 4: 인간 CSF1R로부터의 인간 IL-34의 대체

항체 1	인간 CSF1R에 결합된 인간 IL-34	
nM	평균	표준편차
100	0.1507	0.004
33	0.1241	0.002
11.1	0.1272	0.010
3.7	0.1328	0.003
1.2	0.1534	0.002
0.4	0.2087	0.008
0.14	0.4483	0.026
0.05	1.7521	0.051
0.02	2.1489	0.126
0.005	2.1760	0.009
0.002	2.4909	0.005
0.001	2.5926	0.058
IC ₅₀ (nM)	0.06567	
신뢰 구간	0.05071 내지 0.08505	

[0247]

[0248] 표 5: 시노 CSF1R로부터의 시노 IL-34의 대체

항체 1	시노 CSF1R에 결합된 시노 IL-34	
nM	평균	표준편차
100	0.1532	0.003676955
33	0.21495	0.018596908
11.1	0.3408	0.076650375
3.7	0.4614	0.095459415
1.2	0.68495	0.132723943
0.4	1.013	0.259083925
0.14	1.20765	0.217859599
0.05	1.0646	0.28680251
0.02	1.2352	0.20647518
0.005	1.1143	0.140572828
0.002	1.27125	0.110945054
0.001	1.42755	0.207394419
IC ₅₀ (nM)	1.405	
신뢰 구간	0.5374 내지 3.672	

[0249]

[0250] IL-34는 대략 50-100 pM 친화도로 인간 CSF1R에 결합하므로, CNS에서의 이러한 시토카인의 효과적인 중화를 위해서는 고친화도 항체가 필요하다. 표 4의 결과는 항체 1이 인간 IL-34에 대해 높은 친화도를 보유하고, 0.06567 nM의 IC₅₀으로 인간 CSF1R로부터 IL-34를 대체시킬 수 있다는 것을 보여준다. 표 4의 결과는 항체 1이 인간 IL-34에 대해 높은 친화도를 보유하고, 특히 항체 1이 hCSF1R과 대등한 인간 IL-34에 대한 친화도를 나타내고, 따라서 이들이 생체내에서 IL-34를 효과적으로 중화시킬 수 있는 결합 특성을 보유한다는 것을 보여준다. IL-34를 차단하는 것은 일부 기존의 면역조정 요법과 연관된 안전성 우려를 피하면서 질환 조절을 위한 유용한

수단을 제공하는 것으로 여겨진다. 따라서, 중화 IL-34-매개 신호전달은 신경염증, 소교세포증 및 신경변성 질환, 예컨대 알츠하이머병 및 다른 타우병증 및 염증성 질환의 관리를 위한 치료 접근법을 나타낸다. (예를 들어, 문헌 [Lelios, I. et al. Emerging roles of IL-34 in health and disease, J Exp Med (2020) 217 (3): e20190290] 참조).

[0251] 시험관내 IL-34 유도된 반응의 억제

[0252] 본 개시내용의 항체에 의한 IL-34 활성의 중화를, 예를 들어 하기 기재된 바와 같은 1종 이상의 IL-34 세포-기반 검정에 의해 평가할 수 있다.

[0253] 인간 IL-34 유도된 루시페라제 리포터 활성을 중화시키는 본 개시내용의 항체의 능력을 인간 CSF1R을 발현하도록 cDNA로 형질감염된 293 hCSF1R SRE 세포에서 평가할 수 있다 (수탁번호: NP_001275634.1). 예를 들어, 인간 CSF1R (hCSF1R)을 안정하게 과다발현하는 293/SRE 세포를 0.05% 트립신-PBS 중에서 해리시키고, 조직 배양물-처리된 96 웰 플레이트에 100ul당 70,000개 세포로 플레이팅한다. 다음 날, 성장 배지를 제거하고, 세포를 열-불활성화된 1% FBS (태아 소 혈청)로 보충된 DMEM-F12 (둘베코 변형 이글 배지: 영양소 혼합물 F-12)로 기아시킨다. 기아 24시간 후, 세포를 100ng/ml 인간 IL-34 및 다중 농도의 hCSF1R-Fc 또는 항체 1로 6시간 동안 처리한다. 인큐베이션 후, 세포를 완전한 교반 하에 5분 동안 50ul 프로메가(Promega)TM 글로(Glo)TM 용해 완충제 (프로메가TM E266A)로 용해시킨다. 50ml의 브라이트글로(BrightGlo)TM 발광 시약 (프로메가TM E2620)을 첨가하고, 용해된 세포 상에서 2분 동안 인큐베이션한다. 발광을 퍼킨 엘머 왈락 1420 빅터2(Perkin Elmer Wallac 1420 Victor2)TM 마이크로플레이트 판독기 상에서 판독한다. 표 7 및 도 1에 제시된 상대 형광 단위 (RFU)의 감소는 인간 IL-34 유도된 루시페라제 활성을 중화시키는 항체 1의 능력을 반영한다. 항체 1에 대한 반수-최대 억제 농도 (IC₅₀) 값은 hIL-34의 중화에 대해 0.05326 ug/ml이다. 인간 CSF1R-Fc를 이 검정에서 양성 대조군으로서 사용하며, 이는 루시페라제 활성을 0.09603 ug/ml의 IC₅₀으로 억제한다.

[0254] 표 7: hCSF1R 발현 293 SRE 세포에서의 인간 IL-34 유도된 루시페라제 리포터 활성의 중화

농도 [ug/ml]	hCSF1R		항체 1	
	평균 LU	표준 편차	평균 LU	표준 편차
20	1691	77.782	1583	9.899
4.000	1737	180.312	1658.5	19.092
0.800	2244	154.856	1968.5	130.815
0.160	4819	53.033	3195	103.238
0.032	14728.5	1003.385	11103.5	688.015
0.006	16495	544.472	13843	401.637
0.001	17608.5	478.711	12939.5	21.920
IC₅₀ (ug/ml)	0.09603		0.05326	
CI (ug/ml)	0.06301 내지 0.1464		0.03737 내지 0.07592	
양성 대조군 (+) IL34	16903.33	2169.549		
음성 대조군 (-) IL34	3502	344.114		

[0255]

[0256] 유동 세포측정법에 의한 인간 단핵구에서의 IL-34 유도된 CD163 발현을 억제하는 항-IL34 항체의 능력:

[0257] 유동 세포측정법에 의해 IL-34로의 처리 후 인간 단핵구에서의 세포 표면 항원 CD163의 발현을 측정함으로써 IL-34 중화를 또한 평가할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Boulakirba, S., et al. IL-34 and CSF-1 display an equivalent macrophage differentiation ability but a different polarization potential. Sci Rep 8, 256 (2018)] 참조). CD14-양성 단핵구를 IL-34로 6일 동안 처리하고, CD163 발현을 CD163에 대한 항체로 염색한

후 유동 세포측정법에 의해 평가한다. 실험에서 CD163을 발현하는 세포의 수의 변화는 IL-34 처리가 단핵구에서 이 항원의 발현을 증가시킨다는 것을 나타낸다. CD163 발현의 증가는 항체 1의 첨가에 의해 억제된다. 이 소형 매칭된 IgG4 항체를 이 실험에서 음성 대조군으로서 사용한다.

[0258] CD14+ 인간 단핵구는 IL-34 (100ng/ml)의 첨가에 의해 대식세포로 분화할 수 있다. 대식세포 마커 CD163을 사용하여 분화 정도를 모니터링할 수 있다. 이러한 대식세포로의 분화는 항-IL-34 항체의 첨가에 의해 억제될 수 있다. CD14+ 인간 단핵구를 IL-34의 존재 또는 부재 하에 6 웰 플레이트에 플레이팅한다. 세포를 총 6일 동안 15ug/ml의 항-IL-34 항체, 예를 들어 항체 1 또는 IgG4 PAA로 처리하고, 제3일에 처리를 새로 공급한다. 제6일에 세포를 비-효소적 세포 해리 완충제에 의해 플레이트로부터 제거하고, 수집하고, FACS 완충제 (PBS + 2% FBS + 0.1% 아지드화나트륨 + 2% EDTA) 중에서 세척한다. 세포를 트루스테인(TruStain) FcX (Cat #422302)로 제조업체의 권장사항에 따라 30분 동안 차단한다. 차단 후에, 세포를 FACS 완충제 중에서 세척하고, 항-CD163-PE 또는 IgGk 이소형 대조군-PE로 4°C에서 1시간 동안 염색한다. 인큐베이션 종료 시에, 세포를 세척하고, 최소 10,000 사건을 사용하여 아큐리(Accuri) 상에서 유동 분석을 수행한다. 중앙값-PE-A 수준을 각각의 처리에 대해 수집한다. 결과가 표 10에 제시된다.

[0259] 표 10: 유동 세포측정법에 의한 인간 단핵구에서의 IL-34 유도된 CD163 발현의 억제

처리	IgG 염색 (평균 PE-A)	CD163 염색 (평균 PE-A)
(-) IL-34	7,750.56	130,783.14
(+) IL-34	5,204.62	1,245,847.72
(+)IL-34 및 항체 1 (15ug/ml)	5,693.60	43,307.07
(+)IL-34 및 IgG4 PAA (15ug/ml)	6,011.43	715,201.30
비염색 세포	2,622.87	

[0260]

[0261] IL-34에 반응하여 인간 단핵구에서 유도된 CD163 발현의 항체 1에 의한 억제는 단핵구/대식세포 수 및/또는 IL-34에 대한 표현형 분화 반응을 조정하는 본 개시내용의 항체의 능력을 입증하고, 면역-매개 질환, 예컨대 신경염증 및 다른 염증성 상태를 치료하는 본 발명의 항체의 용도를 지지한다 (예를 들어, 문헌 [Lelios, I. et al. Emerging roles of IL-34 in health and disease, J Exp Med (2020) 217 (3): e20190290] 참조).

[0262] 실시예 4: 항체 1 면역원성 잠재력의 특징화

[0263] 수지상 세포 (DC) 내재화 검정

[0264] 단핵구-유래 DC 배양 (MDDC)

[0265] CD14+ 단핵구를 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)로부터 분리하고, 배양하고, 표준 프로토콜에 따라 DC로 분화시킨다. 간략하게, 피콜(Ficoll) (#17-1440-02, 지이 헬스케어(GE Healthcare)) 및 셉메이트(Sepmate) 50 (#15450, 스템셀 테크놀로지스(STEMCELL Technologies))를 사용한 밀도-구배 원심분리를 사용하여 LRS-WBC로부터 PBMC를 분리한다. CD14+ 단핵구를 CD14+ 마이크로비드 키트 (#130-050-201, 밀테니 바이오테크(Miltenyi Biotec))를 사용한 양성 선택을 사용하여 제조업체의 매뉴얼에 따라 분리한다. 이어서, 10% FBS, 1 mM 피루브산나트륨, 1x 페니실린-스트렙토마이신, 1x 비-필수 아미노산 및 55 μM 2-메르캅토에탄올로 보충된 L-글루타민 및 25 mM HEPES를 함유한 RPMI 배지 (이하 완전 RPMI 배지 또는 배지로 지칭됨, 라이프 테크놀로지스(Life Technologies)로부터 구입함) 중에서 세포를 1백만개/ml로 1000 유닛/ml GM-CSF 및 600 유닛/ml IL-4와 함께 6

일 동안 배양하여 미성숙 수지상 세포 (MDDC)로 유도한다. 배지를 제2일 및 제5일에 2회 교체한다. 제6일에, 세포를 세포 스크래퍼로 조심스럽게 수집하고, 실험에 사용한다. MDDC를 현미경에 의해 수지상 형태에 대해 및 유동 세포측정법에 의해 CD14, CD11c 및 HLA-DR의 발현에 대해 시각적으로 특징화한다. LPS 치료에 반응하는 그의 능력을 유동 세포측정법을 사용하여 CD80, CD83 및 CD86의 상향조절을 측정함으로써 확인한다.

[0266] Fab-TAMRA-QSY7의 집합

[0267] F(ab')₂ 단편 염소 항-인간 IgG (잭슨 이뮤노리서치(Jackson ImmunoResearch))를 QSY7-NHS 및 TAMRA-SE (몰레큘라 프로브스(Molecular Probes))로 이중-표지하여 시험 물질 내재화를 추적하기 위한 범용 프로브로서 사용되는 Fab-TAMRA-QSY7을 수득한다. 각각의 F(ab')₂ 바이알 (대략 1 ml, 1.3 mg/ml)을 아미코 울트라(Amico Ultra)-0.5 원심분리 필터 장치 (#UFC501096, 밀리포어(Millipore))를 사용하여 14,000 rcf로 2분 동안 원심분리함으로써 약 2 mg/ml로 농축시킨다. 10% (v/v) 1 M 중탄산나트륨을 사용하여 pH를 염기성 (> pH 8)으로 조정하고, DMSO 중 10 mM의 QSY-NHS 원액 6.8 μl를 첨가하고, 혼합한다. 반응 바이알을 실온에서 암흑 하에 30분 동안 유지한다. 중간체 생성물인 Fab-QSY7을 제바 스피ن(Zeba Spin) 탈염 칼럼 (#89890, 써모 사이언티픽(Thermo Scientific))을 사용하여 1000 상대 원심력 (RCF)으로 2분 동안 원심분리함으로써 정제한다. 농도 및 표지 정도 (DOL)를 나노드롭(NanoDrop) (써모피셔(ThermoFisher)) 상에서 280 nm 및 560 nm에서의 흡광도를 측정함으로써 계산한다. 이어서, Fab-QSY7을 다시 아미코 울트라-0.5 원심분리 필터 장치를 사용하여 14,000 rcf으로 2분 동안 원심분리함으로써 약 2 mg/ml로 농축시킨다. 10% (v/v) 1 M 중탄산나트륨을 사용하여 pH를 조정 한 후, DMSO 중 15 mM TAMRA-SE 원액 4.3 μl를 첨가하고, 혼합한다. 실온에서 암흑 하에 30분 후, 최종 생성물 Fab-TAMRA-QSY7을 정제하고, 제바 스피น 탈염 칼럼을 사용하여 1000 rcf로 2분 동안 원심분리함으로써 수집한다. 농도 및 DOL을 나노드롭 분광광도계 상에서 280 nm, 555 nm 및 560 nm에서의 흡광도를 판독함으로써 다시 정량화한다. 이 프로토콜을 사용하여, F(ab')₂당 대략 2개의 QSY7 및 2개의 TAMRA를 갖는 약 1.5 mg/ml의 Fab-TAMRA-QSY7 약 300 μl를 수득한다.

[0268] FACS에 의한 표준화된 내재화 연구

[0269] 개별 시험 분자를 PBS에 의해 1 mg/ml로 정규화한 다음, 완전 RPMI 배지 중에 8 μg/ml로 추가로 희석한다. Fab-TAMRA-QSY7을 완전 RPMI 배지 중에 5.33 μg/ml로 희석한다. 항체 및 Fab-TAMRA-QSY7을 동등 부피로 혼합하고, 복합체 형성을 위해 4°C에서 암흑 하에 30분 동안 인큐베이션한다. MDDC를 완전 RPMI 배지 중에 4백만개/ml로 재현탁시키고, 96-웰 둥근 바닥 플레이트에 웰당 50 μl로 시딩하고, 여기에 항체/프로브 복합체 50 μl를 첨가한다. 세포를 CO₂ 인큐베이터에서 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션한다. 세포를 2% FBS PBS로 세척하고, 시토크스 그린(Cytox Green) 라이브/데드 염료를 함유한 100 μl 2% FBS PBS 중에 재현탁시킨다. 데이터를 BD LSR 포르테사(BD LSR Fortessa) X-20 상에서 수집하고, 플로우조(FlowJo)로 분석한다. 생존 단일 세포를 게이팅하고, TAMRA 형광 양성 세포의 퍼센트를 판독치로서 기록한다.

[0270] 데이터 제시 및 통계적 분석

[0271] 분자를 3명 이상의 공여자에 대해 이중으로 또는 삼중으로 시험한다. 각각의 공여자에 대해 TAMRA-양성 집단의 퍼센트를 고려한다. 분자를 상이한 공여자로부터 생성된 데이터와 비교하기 위해, 정규화된 내재화 지수 (NII)를 사용한다. 내재화 신호를 하기 식을 사용하여 IgG1 이소형 (NII = 0) 및 내부 양성 대조군 PC (NII = 100)에 대해 정규화한다:

$$100 \times \frac{X_{TAMRA} - IgG1 \text{ 이소형 } TAMRA}{PC_{TAMRA} - IgG1 \text{ 이소형 } TAMRA}$$

[0273] 여기서 X_{TAMRA}, IgG1 이소형_{TAMRA} 및 PC_{TAMRA}는 각각 시험 분자 X, IgG1 이소형 및 PC에 대한 TAMRA-양성 집단의 퍼센트이다. 데이터를 JMP® 14.1.0 또는 그래프패드 프리즘 8.1.2로 분석한다. TAMRA-양성 집단의 퍼센트 및 NII의 평균을 계산하고, 보고한다. DC와 같은 항원 제시 세포에서의 증가된 내재화는 증가된 면역원성 위험과 연관된다. 항체 1에 대한 이중 실험에 대한 기하 평균이 표 11에 제시된다.

[0274] 표 11. DC 내재화 결과

시험 항체	정규화된 내재화 지수
항체 1	64.7

[0275]

[0276] (예를 들어, 문헌 [Wen, Y., Cahya, S., Zeng, W. et al. Development of a FRET-Based Assay for Analysis of mAbs Internalization and Processing by Dendritic Cells in Preclinical Immunogenicity Risk Assessment. AAPS J 22, 68 (2020)] 참조).

[0277] MAPP 검정 (MHC-연관 펩티드 프로테오믹스) 방법:

[0278] 10명의 정상 인간 공여자로부터 얻은 1차 인간 수지상 세포를 백혈구 연층으로부터 CD-14 양성 세포의 단리에 의해 준비하고, 문헌 [Knierman et al., "The Human Leukocyte Antigen Class II Immunopeptidome of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein", Cell Reports, 33, 108454 (2020)]에 기재된 바와 같이 37°C 및 5% CO₂에서 3일 동안 5% 혈청 대체물 (썬모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific), cat#A2596101)을 함유하는 완전 RPMI 배지 중에서 20 ng/ml IL-4 및 40 ng/ml GM-CSF와 함께 인큐베이션함으로써 미성숙 수지상 세포로 분화시킨다. 3 마이크로몰의 시험 항체를 제4일에 대략 5x10⁶개 세포에 첨가하고, 세포를 성숙 수지상 세포로 형질전환시키기 위해 5 µg/ml의 LPS를 함유하는 신선한 배지를 5시간 인큐베이션 후에 교체한다. 다음 날 성숙한 세포를 프로테아제 억제제 및 DNase를 함유하는 RIPA 완충제 1ml 중에 용해시킨다. 용해물을 샘플 분석 시까지 -80°C에서 저장한다.

[0279] 자동화 액체 취급 시스템을 사용하여, 비오틴화된 항-범 HLA 부류 II 항체 (클론 Tu39)를 사용하여 해동된 용해물로부터 HLA-II 분자를 단리한다. 결합된 수용체-펩티드 복합체를 5% 아세트산, 0.1% TFA로 용리시킨다. 용리된 MHC-II 펩티드를 사전세척된 10k MWCO 필터 상에 통과시켜 고분자량 단백질을 제거한다. 단리된 MHC-II 펩티드를 썬모 루모스(Thermo LUMOS) 질량 분광계가 장착된 썬모 이지(Thermo easy) 1200 nLC-HPLC 시스템을 사용하여 나노 LC/MS에 의해 분석한다. 분리는 75 µm x 7 cm YMC-ODS C18 칼럼을 65분 구배 동안 250 nL/분 유량으로 사용하고 A 용매로서 물 중 0.1% 포름산 및 B 용매로서 0.1% 포름산을 함유한 80% 아세토니트릴을 사용하였다. 질량 분광측정법은 240,000 해상도를 갖는 풀 스캔 모드, 이어서 HCD 및 EThcD 단편화를 갖는 이온 트랩 급속 스캔으로 구성된 3초 데이터 의존성 MS/MS 주기로 실행된다.

[0280] 펩티드 확인은 시험 항체 서열을 함유하는 소/인간 데이터베이스에 대해 효소 검색 파라미터 없이 다중 검색 알고리즘을 사용하여 내부 프로테오믹스 파이프라인에 의해 생성된다 (Higgs et al., "Label-free LC-MS method for the identification of biomarkers", Methods in Molecular Biology, 428, 209-230 (2008)). KNIME 워크플로우를 사용하여 샘플에 대한 확인 파일을 프로세싱한다. 시험 물질로부터 확인된 펩티드를 모 서열에 대해 정렬한다. 비-배선 잔기를 디스플레이하는 공여자의 퍼센트, 비-배선 잔기를 갖는 펩티드를 디스플레이하는 상이한 영역의 수 및 비-배선 잔기를 갖는 각각의 영역 내의 펩티드 디스플레이의 깊이에 주석을 달은 모든 공여자에 대한 요약이 생성된다. 비-배선 펩티드의 디스플레이 정도의 증가는 면역원성에 대한 증가된 위험과 연관된다. 항체 1에 대한 결과가 표 12에 제시된다.

[0281] 표 12: MAPP 결과

시험 항체	비-배선 클러스터(들)를 갖는 % 공여자	비-배선 잔기(들)를 갖는 # 클러스터
항체 1	68% (13/19)	3

[0282]

[0283] T 세포 증식 검정

[0284] 이 검정은 문헌 [Walsh et al., "Post-hoc assessment of the immunogenicity of three antibodies reveals distinct immune stimulatory mechanisms", mAbs, 12, 1764829 (2020)]에 기재된 바와 같이 세포 증식을 유도함으로써 CD4+ T 세포를 활성화시키는 시험 후보 또는 시험 후보의 MAPP-유래 펩티드 클러스터의 능력을 평가한다. 10명의 건강한 공여자로부터 동결보존된 PBMC를 사용하고, PBMC로부터 CD8+ T 세포를 고갈시키고, 1 µM 카르복시플루오레세인 디아세테이트 숙신이미딜 에스테르 (CFSE)로 표지하였다. PBMC를 5% CTS™ 면역 세포 SR (길코(Gibco), cat# A2596101)을 함유하는 AIM-V 배지 (라이프 테크놀로지스, cat# 12055-083) 중에 4 x 10⁶개 세포/ml/웰로 시딩하고, 상이한 시험 물질, DMSO 대조군, 배지 대조군 및 키홀 림펫 헤모시아닌 (KLH; 양성 대조군)을 함유하는 2.0 mL 중에서 삼중으로 시험하였다. 세포를 배양하고, 37°C에서 5% CO₂ 하에 7일 동안 인큐베이션하였다. 제7일에, 고처리량 샘플러 (HTS)가 장착된 BD LSR포르테사™를 사용하는 유동 세포측정법에 의

한 생존을 검출을 위해 하기 세포 표면 마커: 항-CD3, 항-CD4, 항-CD14, 항-CD19 및 DAPI로 샘플을 염색하였다. 플로우조® 소프트웨어 (플로우조, 엘엘씨(FlowJo, LLC), 트리스타(TreeStar))를 사용하여 데이터를 분석하고, 세포 분열 지수 (CDI)를 계산하였다. 간략하게, 자극된 웰 내의 증식성 CFSE^{dim} CD4+ T 세포의 퍼센트를 비자극된 웰 내의 증식성 CFSE^{dim} CD4+ T 세포의 퍼센트로 나눔으로써 각각의 시험 분자에 대한 CDI를 계산하였다. ≥ 2.5의 CDI는 양성 반응을 나타내는 것으로 간주하였다. 모든 공여자에 걸친 퍼센트 공여자 빈도를 평가하였다. 항체 1에 대한 결과가 표 13에 제시된다.

[0285] 표 13. CD4+ T 세포 반응의 빈도

시험된 분자	% 양성 공여자	중앙 CDI (양성 공여자)	중앙 CDI (모든 공여자)	범위		공여자의 수
				고	저	
항체 1	30	2.8	1.6	4.4	0.4	3/10

[0286]

[0287] 실시예 5: 시노물구스 원숭이에서의 항체 약동학

[0288] 시노물구스 원숭이에게 1 mL/kg의 부피로 PBS (pH 7.4) 중 항체 1의 단일 3 mg/kg 정맥내 (IV) 용량을 투여한다. 약동학적 특징화를 위해, 투여 후 1, 3, 6, 24, 48, 72, 96, 120, 168, 240, 336, 408, 504 및 672 시간에 2마리 동물/시점으로부터 혈액을 수집하고, 혈청으로 프로세싱한다. 항체 1의 혈청 농도를 검증된 면역친화성 액체 크로마토그래피 질량-분광측정 방법에 의해 결정한다. 항체 1 및 인간 항체 내부 표준 (안정한 동위원소 표지된 인간 IgG)을 비오틴화된 염소 항-인간 IgG 항체를 사용하여 100% 시노물구스 원숭이 혈청으로부터 추출하고, 이어서 Q-이그잭티브(Q-Exactive)TM 오비트랩(Orbitrap)[®] 질량 분광계를 사용하여 트립신 대용 펩티드를 정량화한다. 약동학적 파라미터를 각각의 동물 (N=2)에 대해 비-구획 분석 (NCA)을 사용하여 계산하고, 파라미터를 평균 값으로 요약한다. NCA 및 요약 통계 계산은 피닉스(Phoenix)를 사용하여 수행한다. 표 14에 제시된 바와 같이, 항체 1은 시노물구스 원숭이에서 확장된 약동학적 프로파일을 입증한다.

[0289] 표 14: 시노물구스 원숭이에게 단일 3 mg/kg IV 투여 후 항체 1에 대한 혈장 약동학적 파라미터.

경로	용량 (mg/kg)	C ₀ (µg/mL)	AUC _{0-inf} (hr*µg/mL)	CL (mL/hr/kg)	V _{ss} (mL/kg)	t _{1/2} (hr)
IV	3	108	20400	0.148	52.2	262

[0290]

[0291]

아미노산 및 뉴클레오티드 서열의 목록

항체 1의 중쇄 (SEQ ID NO: 1)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISAS
GGKTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRGYLWHAFD
HWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRV
ESKYGPPCPPAPEAAGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPETVTCVVVDVSDPEVQ
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHY
TQKLSLSLGLG

항체 1의 경쇄; 항체 2의 LC (SEQ ID NO: 2)

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVYSSYLAWYQKPGQAPRLLIYGASSRA
TGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQVVGSSPPFTFGGGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

항체 1의 HCVR (SEQ ID NO: 3)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISAS
GGKTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRGYLWHAFD
H

항체 1의 LCVR; 항체 2의 LCVR (SEQ ID NO: 4)

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVYSSYLAWYQKPGQAPRLLIYGASSRA
TGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQVVGSSPPFT

항체 1의 HCDR1 (SEQ ID NO: 5)

AASGFAFSNYAMS

항체 1의 HCDR2 (SEQ ID NO: 6)

AISASGGKTY

[0292]

항체 1 의 HCDR3 (SEQ ID NO: 7)

AKRGYLWHAFDH

항체 1 및 항체 2 의 LCDR1 (SEQ ID NO: 8)

RASQSVYSSYLA

항체 1 및 항체 2 의 LCDR2 (SEQ ID NO: 9)

YGASSRAT

항체 1 및 항체 2 의 LCDR3 (SEQ ID NO: 10)

QVVGSSPPFT

항체 1 의 중쇄를 코딩하는 DNA (SEQ ID NO: 11)

gaagtcagtgctggaatctggcggcgggtctcgttcagccagggggcagcttgcgtcttagtftgagcagcatccgggttgcctt
ttccaattacgctatgtcatggtaaggcaagccccagcgaaggactcgaatgggttccgccattagtcctcaggaggcaag
acatactatgccgattctgtaaaggcagattactataatctcgggacaattctaaaaatacactctatcttcagatgaatagccttag
agctgaagataccgctgtctactactgtccaacgtggctacctttggcacgcctttgatcactggggtcggggtactctcgtaac
tgtaaagctccgcctccaccaaggggccatcgggtctcccgctagcgcctgctccaggagcacctccgagagcacagccgcc
tgggctgcctggtcaaggactactccccgaaccggtgacggtgctgctggaactcaggcgcctgaccagcgcgtgacacac
ttccgggtgctcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgcctccagcagcttgggcacgaagacct
acacctgcaacgtatgacacaagcccagcaaccaagggtggacaagagagttgagtcctcaaatatggtccccatgccaccc
tgccagcacctgagggccgggggaccatcagcttctctgttcccccaaaaccaagacactctcatgatctccggacc
cctgaggtcacgtgctggtggtggcagtgagccaggaagccccagggtccagttcaactggtacgtggatggcgtggaggt
gcataatgccaagacaaaagccgggagggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccag
gactggctgaacggcaaggagtacaaggtcaaggtctcaacaaggcctccgctcctcgcgagaaaacctctccaaagc
caaggggcagccccgagaccacaggtgtacacctcccccatccagggagatgaccaagaaccaggtcagcctgac
ctgcctggtcaaaagcttctacccagcgcacatcgccgtggagtgaggaaagcaatgggcagccggagaacaactacaagacc
acgcctcccgtgctgactccgacgctccttctctctacagcaggtcaaccgtggacaagagcaggtggcaggaggggaa
tgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacagaagagcctctcctctctctgggt

[0293]

항체 1 의 경쇄를 코딩하는 DNA (SEQ ID NO: 12)

gaaattgtattgactcaaaagtctgggactttgtctttagtccaggggagcgggcaacccttctgtagggccagtcaatctgttt
attcaagttatttggcatggatcagcaaaagcctgggtcaagccccacgtctctgatatacggagcaagtagccgcgctacagg
gattccagaccgcttttctgggtcaggggtccggfactgattcacctgacaatcagccgttggagcctgaagacttggcgtctatt
actgccaggtgtcgggtcaagccccatttacctcggaggtggcaccagggtggagattaaaagaactgtggcggcgccat
ctgtcttcatcttcccgcatctgatgagcagttgaaatccggaactgcctctgftgtgctgctgaataacttctatcccagagag
gccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagaggtgcacagagcaggacagcaaggac
agcacctacagcctcagcagcacctgacgctgagcaagcagactacgagaaacaaaagtctacgctgcgaagtcaccc
atcagggcctgagctcggcctcacaagagcttcaacaggggagagtg

항체 1 의 HCDR1 (카바트) (SEQ ID NO: 13)

NYAMS

항체 1 의 HCDR2 (카바트) (SEQ ID NO: 14)

AISASGGKTYYADSVKG

항체 1 의 HCDR3 (카바트) (SEQ ID NO: 15)

RGYLWHAFDH

항체 1 의 LCDR1 (카바트) (SEQ ID NO: 16)

RASQSVYSSYLA

항체 1 의 LCDR2 (카바트) (SEQ ID NO: 17)

GASSRAT

항체 1 의 LCDR3 (카바트) (SEQ ID NO: 18)

QVVGSSPPFT

항체 1 의 HCDR1 (코티아) (SEQ ID NO: 19)

GFAFSNY

[0294]

항체 1 의 HCDR2 (코티아) (SEQ ID NO: 20)
SASGGK

항체 1 의 HCDR3 (코티아) (SEQ ID NO: 21)
RGYLWHAFDH

항체 1 의 LCDR1 (코티아) (SEQ ID NO: 22)
RASQSVYSSYLA

항체 1 의 LCDR2 (코티아) (SEQ ID NO: 23)
GASSRAT

항체 1 의 LCDR3 (코티아) (SEQ ID NO: 24)
QVVGSSPPFT

항체 1 의 HCDR1 (IMGT) (SEQ ID NO: 25)
GFAFSNYA

항체 1 의 HCDR2 (IMGT) (SEQ ID NO: 26)
ISASGGKT

항체 1 의 HCDR3 (IMGT) (SEQ ID NO: 27)
AKRGYLWHAFDH

항체 1 의 LCDR1 (IMGT) (SEQ ID NO: 28)
QSVYSSY

항체 1 의 LCDR2 (IMGT) (SEQ ID NO: 29)
GAS

[0295]

항체 1 의 LCDR3 (IMGT) (SEQ ID NO: 30)

QVVGSSPPFT

인간 IL-34 (SEQ ID NO: 31)

NEPLEMWPLTQNEECTVTGFLRDKLQYRSRLQYMKHYFPINYKISVPYEGVFRIA
NVTRLQRAQVSERELRYLWVLVSLSATSVQDVLLEGHPSWKYLQEVETLLLN
QQGLTDVEVSPKVESVLSLLNAPGNLKLVRPKALLDNCFRVMELLYCSCCKQS
SVLNWQDCEVPSQSCSPEPSLQYAATQLYPPPPWSPSPPHSTGSRPVRAQGEG
LLP

IgG4PAA 힌지 영역 (SEQ ID NO: 32)

ESKYGPPCPPCP

IgG4PAA Fc 영역 (SEQ ID NO: 33)

APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSQQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG

시노볼구스 CSF1R ECD-Fc 의 서열 (SEQ ID NO: 34)

IPVIEPSGPELVVKPGETVTLRCVGNLSVEWDGPISPHWTLYSDGPSSVLTTNNAT
FQNTRTYRCTEPGDPLGGSAAIHLVYKDPARPWNVLAKEVVVFEDQDALLPCLL
TDPVLEAGVSLVRLRGRPLLRHTNYSFSPWHGFIHRAKFIQQDYQCSALMGGR
KVMSISIRLKVQKVIPGPPALTLVPAELVRIRGEAAQIVCSASNIDVDFDVFLQHNT
TKLAIPQRSDFHDNRYQKVLTLVSLGQVDFQHAGNYSVAVSNVQGKHSTSMFFRV
VESAYLDLSSEQNLIQEVTVGEGNLKVMVEAYPGLQGFNWTYLGPFSDHQPEP
KLANATTKDITYRHTFTLSLPRPKPSEAGRYSFLARNPGGWRALTFELTLRYPPEV
SVIWTsingstllcaasgyqpnvtwlqcaghtdrcdeaqvlqvwdphpevl
sqepfqkvtvqsltaetlehnqtyecrahnsvgsgswafipisagarthppdea
AAEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSD
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
KVSNAKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI

[0296]

AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSP

항체 2 의 중쇄 (SEQ ID NO: 35)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISAS
GGKTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRGYLWHAFD
HWGRGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV
EPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

항체 3 의 중쇄 (SEQ ID NO: 36)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISAS
GGKTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRGYLWHAFD
HWGRGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
EPKSCDKTHTCPPCPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPG

항체 4 의 중쇄 (SEQ ID NO: 37)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISAS
GGKTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRGYLWHAFD
HWGRGTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVNHDHPSNTKVDKTV
ERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKG

[0297]

LPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPG

도나네맙의 중쇄 (SEQ ID NO: 38)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYDFTRYINWVRQAPGQGLEWMGWINP
GSGNTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGITVYWGQ
GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKS
CDKTHTCPPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
NWyVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPG

도나네맙의 경쇄 (SEQ ID NO: 39)

DIVMTQTPLSLVTPGQPASISCKSSQLLSRGGKTYLNWLLQKPGQSPQLLIYAV
SKLD SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPTFGQGTKLEI
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

항-N3pG 항체의 중쇄 (SEQ ID NO: 40)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS
GGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGSGSYYN
GFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
KKVEPKSCDKTHTCPPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG

[0298]

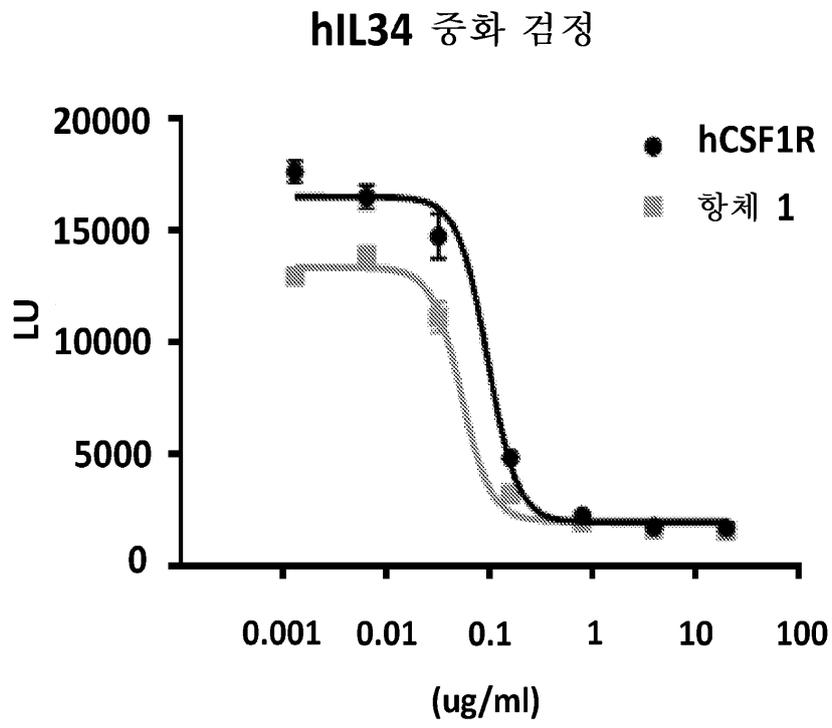
항-N3pG 항체의 경쇄 (SEQ ID NO: 41)

DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASQSLGNWLAWYQQKPGKAPKLLIYQASTLE
SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQHYKGSFWTFGQGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0299]

도면

도면1



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.