(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0016490
(43) 공개일자 2025년02월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61P 7/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2025-7001928(분할)
(22) 출원일자(국제) 2020년01월24일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2021-7024820
원출원일자(국제) 2020년01월24일
심사청구일자 2023년01월18일
(85) 번역문제출일자 2025년01월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/014998
(87) 국제공개번호 WO 2020/154626
국제공개일자 2020년07월30일
(30) 우선권주장
62/796,953 2019년01월25일 미국(US)

(71) 출원인
알렉시온 파마슈티칼스, 인코포레이티드
미국 02210 매사추세츠주 보스턴 시포트 블러바드 121
(72) 발명자
페이톤, 로리
미국 06443 코네티컷주 매디슨 위크포드 플레이스 45
믹스, 크리스찬
미국 02481 매사추세츠주 웰즐리 애트우드 스트리트 24
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

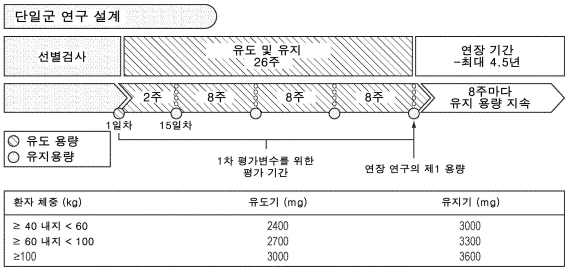
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **비정형 용혈성 요독증후군(AHUS)의 치료를 위한 항-C5 항체의 복용량 및 투여**

(57) 요 약

항-C5 항체, 또는 그것의 항원 결합 절편을 사용한 비정형 용혈성 요독증후군(aHUS)의 임상 치료를 위한 방법이 제공된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
(72) 발명자
프라단, 라젠드라
미국 06510 코네티컷주 뉴 헤이븐 컬리지 스트리트 254 아파트먼트 4비
다모코쉬, 앤드류
미국 06107 코네티컷주 웨스트 하트포드 워터사이드 레인 115
스웬슨, 유진 스콧
미국 06443 코네티컷주 매디슨 양키 페들러 패스 102
가오, 샹
미국 06437 코네티컷주 길포드 프랭클린스 웨이 7

명 세 서

청구범위

청구항 1

항-C5 항체의 용도.

발명의 설명

배 경 기 술

[0001] 보체계는 신체의 다른 면역계와 함께 작용하여 세포성 및 바이러스성 병원균의 침입에 방어한다. 적어도 25개의 보체 단백질이 존재하는데, 이들은 혈장 단백질과 막 공동인자의 복합체 집합체로서 발견된다. 상기 혈장 단백질은 척추동물 혈청 중 글로불린의 약 10%를 차지한다. 보체 성분은 일련의 복잡하지만 정밀한 효소 분해 및 막 결합 사례에서 상호작용함으로써 그들의 면역 방어 기능을 달성한다. 결과로 생성된 보체 캐스캐이드(cascade)는 옵소닌(opsonic), 면역조절, 및 용해 기능을 갖는 생성물의 생산으로 이어진다. 보체 활성화와 연관된 생물학적 활성도에 대한 간결한 요약이, 예를 들어, 머크 설명서(The Merck Manual), 제16판에 제공되었다.

[0002] 적절히 기능하는 보체계가 감염성 미생물에 대한 강력한 방어를 제공하는 반면, 보체 경로의 부적절한 조절 또는 활성화가 다양한 장애, 예컨대 비정형 용혈성 요독증후군(aHUS)의 발병기전(pathogenesis)에 관여되어 왔다. aHUS는 만성 조절되지 않은 보체 활성화에 의해 촉진된 상당히 흔치 않은 장애이다. 이로써 생성된 염증과 세포 손상이 이와 같은 질병의 치명적인 임상적 징후로 이어진다.

[0003] 용혈성 요독 증후군(HUS)은 혈소판 감소증, 미세혈관병증 용혈성 빈혈 및 급성 신부전을 특징으로 한다. HUS는 하기의 두 가지 유형 중 하나로 분류된다: 설사연관성(D+ HUS; 시가(shiga) 독소 생성 대장균(STEC)-HUS 또는 정형 HUS로 불리기도 한다) 및 비-설사 또는 비정형 HUS(aHUS). D+ HUS는 가장 일반적인 형태로, 사례의 90%를 초과하고, 유사-시가 독소 생성 세균, 예컨대 대장균 O157:H7에 의한 앞선 질환에 의해 유발된다.

[0004] aHUS는 유전적이거나, 후천적 또는 특발성일 수 있다. aHUS의 선천적 형태는 수많은 인간 보체 성분, 예컨대, 예를 들어, 보체 인자 H(CFH), 막 공동인자 단백질(MCP), 보체 인자 I(CFI), C4b-결합 단백질(C4BP), 보체 인자 B(CFB) 및 보체 성분 3(C3)의 돌연변이와 연관이 있을 수 있다. 예를 들어, Caprioli 등(2006) *Blood* 108:1267-1279 참고. CD55를 인코딩하는 유전자의 특정 돌연변이가, aHUS에 관여하는 것은 아니지만, aHUS의 중증도와 연관이 있다. 예를 들어, Esparza-Gordillo 등(2005) *Hum Mol Genet* 14:703-712 참고.

[0005] aHUS는 흔치 않은데 사망률이 무려 25%에 달한다. 이 질병을 앓는 수많은 환자가 영구적인 신경학적 또는 신장의 손상을 유지하게 되는데, 예를 들어, aHUS 환자의 적어도 50%가 말기 신부전증(ESRF)으로 진행된다. 예를 들어, Kavanagh 등(2006) *British Medical Bulletin* 77 and 78:5-22 참고. 최근까지, aHUS 환자를 위해 선택하는 치료법은 제한적이었고, 종종 혈장 주입 또는 혈장 교환을 수반하였다. 일부 사례에서, aHUS 환자는 한쪽 또는 양쪽 신장 절제술 또는 신장 이식을 받는다(Artz 등(2003) *Transplantation* 76:821-826 참고). 그런데, 치료받은 환자에게서 상기 질병의 재발이 일반적이다.

[0006] aHUS를 앓는 환자는 실직적인 발병 및 사망의 위험에 처해 있다. 따라서, 본 발명의 목표는 aHUS 환자를 치료하기 위한 개선된 방법을 제공하는 것이다.

발명의 내용

[0007] 환자(*예를 들어*, 18세 이상의 성인 환자) aHUS를 치료하기 위한 조성물 및 방법이 본원에 제공되는데, 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편이 특정 임상 복용 요법에 따라 투여 된다(또는 투여를 위해 존재한다)(즉, 특정 용량으로, 그리고 구체적인 복용 일정에 따라).

[0008] 모든 적합한 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편이 본원에 기술된 방법에 사용될 수 있다. 예시적인 항-C5 항체는 서열번호:14 및 11에 각각 나타낸 염기서열이 있는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 라불리주맙(ravulizumab)(ULTOMIRIS®, ALXN1210 및 항체 BNJ441로도 알려짐), 또는 그것의 항원 결합 절편 및

변이체이다. 다른 구현예에서, 상기 항체는 라불리주맙의 중쇄 및 경쇄 상보성 결정 영역(CDR) 또는 가변부(VR)를 포함한다. 따라서, 일 구현예에서, 상기 항체는 서열번호:12에 나타낸 염기 서열이 있는 라불리주맙의 중쇄 가변부(VH)의 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위와, 서열번호:8에 나타낸 염기서열이 있는 라불리주맙의 경쇄 가변부(VL)의 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 서열번호:19, 18 및 3에 각각 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 염기서열과, 서열번호:4, 5 및 6에 각각 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 염기서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 서열번호:12 및 서열번호:8에 각각 제시된 아미노산 염기서열이 있는 VH부 및 VL 부를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 서열번호:13에 제시된 중쇄 불변부를 포함한다.

[0009] 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합되는 변이 인간 Fc 불변부를 포함하는데, 상기 변이 인간 Fc CH3 불변부는 각각 EU 넘버링에 따라, 천연 인간 IgG Fc 불변부의 메티오닌 428 및 아스파라긴 434에 해당하는 잔기에 Met-429-Leu 및 Asn-435-Ser 치환을 포함한다.

[0010] 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 서열번호:19, 18 및 3에 각각 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 염기서열과, 서열번호:4, 5 및 6에 각각 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 염기서열, 그리고 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합되는 변이 인간 Fc 불변부를 포함하되, 상기 변이 인간 Fc CH3 불변부는 각각 EU 넘버링에 따라 천연 인간 IgG Fc 불변부의 메티오닌 428 및 아스파라긴 434에 해당하는 잔기에 Met-429-Leu 및 Asn-435-Ser 치환을 포함한다.

[0011] 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 pH 7.4 및 25℃에서 0.1 nM 내지 1 nM의 범위의 친화도 해리 상수(K_D)로 인간 C5에 결합된다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 pH 6.0 및 25℃에서 ≥10 nM의 K_D로 인간 C5에 결합된다. 그 밖의 또 다른 구현예에서, [(pH 6.0 및 25℃에서 인간 C5에 대한 항체 또는 그것의 항원-결합 절편의 K_D)/(pH 7.4 및 25℃에서 인간 C5에 대한 항체 또는 그것의 항원-결합 절편의 K_D)]가 25보다 크다.

[0012] 또 다른 예시적 항-C5 항체는 미국 특허 제8,241,628호 및 제8,883,158호에 기술된 7086 항체이다. 일 구현예에서, 상기 항체는 7086 항체(미국 특허 제8,241,628호 및 제8,883,158호 참고)의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변부를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체 또는 그것의 항원 결합 절편은 서열번호: 21, 22 및 23에 각각 제시된 염기서열이 있는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위와, 서열번호: 24, 25 및 26에 각각 제시된 염기서열이 있는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체 또는 그것의 항원 결합 절편은 서열번호:27에 제시된 염기서열이 있는 7086 항체의 VH부와, 서열번호:28에 제시된 염기서열이 있는 7086 항체의 VL부를 포함한다.

[0013] 또 다른 예시적 항-C5 항체는 미국 특허 제8,241,628호 및 제8,883,158호에 또한 기술된 8110 항체이다. 일 구현예에서, 상기 항체는 8110 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변부를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체 또는 그것의 항원 결합 절편은 서열번호: 29, 30 및 31에 각각 제시된 염기서열이 있는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위와, 서열번호: 32, 33 및 34에 각각 제시된 염기서열이 있는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 서열번호: 35에 제시된 염기서열이 있는 8110 항체의 VH부와, 서열번호: 36에 제시된 염기서열이 있는 8110 항체의 VL부를 포함한다.

[0014] 또 다른 예시적 항-C5 항체는 US2016/0176954A1에 기술된 305LO5 항체이다. 일 구현예에서, 상기 항체는 305LO5 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변부를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체 또는 그것의 항원 결합 절편은 서열번호: 37, 38 및 39에 각각 제시된 염기서열이 있는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위와, 서열번호: 40, 41 및 42에 각각 제시된 염기서열이 있는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 서열번호: 43에 제시된 염기서열이 있는 305LO5 항체의 VH부와, 서열번호: 44에 제시된 염기서열이 있는 305LO5 항체의 VL부를 포함한다.

[0015] 또 다른 예시적 항-C5 항체는 Fukuzawa T., 등, Rep. 2017 Apr 24;7(1):1080)에 기술된 SKY59 항체이다. 일 구현예에서, 상기 항체는 SKY59 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변부를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체 또는 그것의 항원 결합 절편은 서열번호: 45를 포함하는 중쇄 및 서열번호: 46을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0016] 또 다른 예시적 항-C5 항체는 US20170355757에 기술된 REGN3918 항체(H4H12166PP로도 알려짐)이다. 일 구현예에서, 상기 항체는 서열번호:47을 포함하는 중쇄 가변부 및 서열번호:48을 포함하는 경쇄 가변부를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 서열번호:49를 포함하는 중쇄 및 서열번호:50을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0017] 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 앞서 거론된 항체(*예를 들어*, 에쿨리주맙, 라불리주맙, 7086 항체, 8110

항체, 305LO5 항체, SKY59 항체 또는 REGN3918 항체)와 동일한 C5 상의 에피토프와의 결합을 위해 경쟁하고, 및/또는 그것에 결합된다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 앞서 거론된 항체와 적어도 약 90%의 가변부 아미노산 염기서열 상동성(*예를 들어,* 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 가변부 상동성)을 갖는다.

[0018] 일 구현예에서, 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 용량은 환자의 체중을 기준으로 한다. 예를 들어, 일 구현예에서, 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편 2400 mg 또는 3000 mg이 체중이 ≥40 내지 < 60 kg인 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편 2700 mg 또는 3300 mg이 체중이 ≥60 내지 < 100 kg인 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편 3000 mg 또는 3600 mg이 체중이 ≥100 kg인 환자에게 투여된다. 특정 구현예에서, 복용 요법이 최적의 원하는 반응(*예를 들어,* 효과적인 반응)을 생성하도록 조절된다.

[0019] 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편이 한 번 이상의 투여 주기 동안 투여된다. 일 구현예에서, 투여 주기는 26주이다. 일 구현예에서, 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편은 상기 투여 주기의 1일차에 1회, 상기 투여 주기의 15일차에 1회, 그리고 이후 8주마다 투여된다. 일 구현예에서, 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편은 상기 투여 주기 이후 최대 2년의 연장 기간 동안 8주마다 투여된다(*예를 들어*, 3000 mg, 3300 mg 또는 3600 mg의 용량으로).

[0020] 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편이 한 번 이상의 투여 주기 동안 투여된다. 일 구현예에서, 투여 주기는 26주이다. 또 다른 구현예에서, 치료가 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11번 주기를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 치료가 환자의 평생동안 계속된다.

[0021] 또 다른 구현예에서, aHUS를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되는데, 상기 방법이 서열번호:19, 18 및 3에 각각 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 염기서열과, 서열번호:4, 5 및 6에 각각 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 염기서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 유효량을 상기 환자에게(*예를 들어*, 투여 주기 동안) 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편이:

[0022] (a) 1일차에 1회, 체중이 ≥40 내지 < 60 kg인 환자에게는 2400 mg, 체중이 ≥60 내지 < 100 kg인 환자에게는 2700 mg, 또는 체중이 ≥100 kg인 환자에게는 3000 mg의 용량으로; 및

[0023] (b) 15일차 및 이후 8주마다, 체중이 ≥40 내지 < 60 kg인 환자에게는 3000 mg, 체중이 ≥60 내지 < 100 kg인 환자에게는 3300 mg, 또는 체중이 ≥100 kg인 환자에게는 3600 mg의 용량으로 투여된다.

[0024] 또 다른 구현예에서, aHUS를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되는데, 상기 방법이 서열번호:19, 18 및 3에 각각 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 염기서열과, 서열번호:4, 5 및 6에 각각 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 염기서열, 그리고 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합되는 변이 인간 Fc 불변부를 포함하는 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 유효량을 상기 환자에게(*예를 들어*, 투여 주기 동안) 투여하는 단계를 포함하되, 상기 변이 인간 Fc CH3 불변부가 각각 EU 넘버링에 따라 천연 인간 IgG Fc 불변부의 메티오닌 428 및 아스파라긴 434에 해당하는 잔기에 Met-429-Leu 및 Asn-435-Ser 치환을 포함하고, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편이:

[0025] (a) 1일차에 1회, 체중이 ≥40 내지 < 60 kg인 환자에게는 2400 mg, 체중이 ≥60 내지 < 100 kg인 환자에게는 2700 mg, 또는 체중이 ≥100 kg인 환자에게는 3000 mg의 용량으로; 및

[0026] (b) 15일차 및 이후 8주마다, 체중이 ≥40 내지 < 60 kg인 환자에게는 3000 mg, 체중이 ≥60 내지 < 100 kg인 환자에게는 3300 mg, 또는 체중이 ≥100 kg인 환자에게는 3600 mg으로 투여된다.

[0027] 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편이 체중이 ≥40 내지 < 60 kg인 환자에게:

[0028] (a) 1일차에 1회, 2400 mg의 용량으로; 및

[0029] (b) 15일차 및 이후 8주마다, 3000 mg의 용량으로 투여된다.

[0030] 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편이 체중이 ≥60 내지 < 100 kg인 환자에게:

[0031] (a) 1일차에 1회, 2700 mg의 용량으로; 및

[0032] (b) 15일차 및 이후 8주마다, 3300 mg의 용량으로 투여된다.

[0033] 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편이 체중이 ≥100 kg인 환자에게:

[0034] (a) 1일차에 1회, 3000 mg의 용량으로; 및

[0035] (b) 15일차 및 이후 8주마다, 3600 mg의 용량으로 투여된다.

[0036] 일부 구현예에서, 상기 환자는 사전에 보체 억제제로 치료받은 바 없다(*예를 들어,* 상기 환자는 보체 억제제 치료 무경험 환자이다).

[0037] 다른 구현예에서, 상기 환자는 한 가지 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편으로 사전에 치료를 받은 바 있고, 치료 과정 중에 또 다른 항-C5 항체로 전환된다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 치료 과정 중에 상이한 항-C5 항체들이 투여된다. 일 구현예에서, 상이한 항-C5 항체가 별도의 치료 중에 그리고 연장 기간 중에 투여된다. 예를 들어, 일 구현예에서, 상기 환자는 치료 기간 동안(*예를 들어,* 26주 동안) 에쿨리주맙으로 치료받고, 이어서 예를 들어, 연장 기간 동안, 또 다른 항-C5 항체(*예를 들어*, 라불리주맙, 7086 항체, 8110 항체, 305LO5 항체, SKY59 항체 또는 REGN3918 항체)로 치료받는다. 또 다른 구현예에서, 유도기(induction phase) 동안 에쿨리주맙이 투여 주기 중 1, 8, 15 및 22일차에 600 mg의 용량으로 환자에게 투여되고, 이이서 투여 주기 중 19일차에 그리고 이후 2주마다(*예를 들어*, 총 26주 동안) 에쿨리주맙이 유지용량인 900 mg 으로 투여되고, 이어서 최대 2년의 연장 기간 동안 라불리주맙으로의 치료가 이루어진다. 또 다른 구현예에서, 상기 환자는 라불리주맙으로 치료받고(*예를 들어,* 26주 동안), 이어서 예를 들어, 연장 기간 동안, 또 다른 항-C5 항체(*예를 들어*, 에쿨리주맙, 7086 항체, 8110 항체, 305LO5 항체, SKY59 항체 또는 REGN3918 항체)로 치료받는다.

[0038] 예시적인 대안적 항-C5 항체에는 비제한적으로(i) 라불리주맙,(ii), 서열번호: 21, 22 및 23을 각각 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위와, 서열번호: 24, 25 및26을 각각 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위를 포함하는 항체 또는 그것의 항원 결합 절편,(iii) 서열번호:27을 포함하는 중쇄 가변부와 서열번호:28을 포함하는 경쇄 가변부를 포함하는 항체 또는 그것의 항원 결합 절편,(iv) 서열번호: 29, 30 및 31을 각각 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위와, 서열번호: 32, 33 및 34을 각각 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위를 포함하는 항체 또는 그것의 항원 결합 절편,(v) 서열번호: 35를 포함하는 중쇄 가변부와 서열번호: 36을 포함하는 경쇄 가변부를 포함하는 항체 또는 그것의 항원 결합 절편,(vi) 서열번호: 37, 38 및 39을 각각 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위와, 서열번호: 40, 41 및 42을 각각 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위를 포함하는 항체 또는 그것의 항원 결합 절편,(vii) 서열번호: 43을 포함하는 중쇄 가변부와, 서열번호: 44를 포함하는 경쇄 가변부를 포함하는 항체 또는 그것의 항원 결합 절편,(viii) 서열번호: 45를 포함하는 중쇄와 서열번호: 46을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 또는 그것의 항원 결합 절편,(ix) 서열번호: 47을 포함하는 중쇄 가변부와 서열번호: 48을 포함하는 경쇄 가변부를 포함하는 항체 또는 그것의 항원 결합 절편, 및 (x) 서열번호: 49를 포함하는 중쇄와 서열번호: 50을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 또는 그것의 항원 결합 절편이 포함된다.

[0039] 일부 구현예에서, 상기 환자는 사전에 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월 또는 적어도 24개월 동안 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편(*예를 들어*, 에쿨리주맙)으로 치료받은 바 있고, 이후 또 다른 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편(*예를 들어*, 라불리주맙)으로 전환한다. 한 특정 구현예에서, 상기 환자는 사전에 적어도 6개월 동안 에쿨리주맙으로 치료받는 바 있다.

[0040] 또 다른 구현예에서, 환자(*예를 들어*, aHUS 환자)가 제1 항-C5 항체로 치료받고, 이어서 제2의 상이한 항-C5 항체로의 치료로 전환한 경우, 특히 상기 제2의 상이한 항-C5 항체가 제1 항-C5 항체와 다른 C5 상의 에피토프에 결합되는 경우, 투여 일정은 제1 항-C5 항체의 반감기를 고려한다. 예를 들어, 제2(상이한) 항-C5 항체가 투여되기 전 상기 환자에게서 제1 항-C5 항체가 청소되도록(*예를 들어*, "말끔히 씻겨나가도록") 하기 위해(*예를 들어*, 응집, 면역 복합체 형성 등과 관련된 문제들을 피하기 위해), 제1 항-C5 항체의 반감기가 고려된다. 일 구현예에서, 제2(상이한) 항-C5 항체는 제1 항-C5 항체의 최종 투여 후 제1 항-C5 항체의 반감기의 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7 또는 7.5배에 해당하는 시간 기간이 지난 후에 투여된다.

[0041] 또 다른 구현예에서, 상기 환자는 사전에 에쿨리주맙으로 치료받은 바 있고, 이어서 제2(상이한) 항-C5 항체(*예를 들어*, 라불리주맙, 7086 항체, 8110 항체, 305LO5 항체, SKY59 항체 또는 REGN3918 항체)로 치료받는다. 일 구현예에서, 에쿨리주맙이 제1 투여 항체인 경우, 제2(상이한) 항-C5 항체는, 예를 들어, 에쿨리주맙의 최종 투여 후 적어도 36, 45, 54, 63, 72, 81, 90, 99, 108, 117 또는 126일이 지난 후에 투여된다.

[0042] 또 다른 구현예에서, 상기 환자는 사전에 라불리주맙으로 치료받은 바 있고, 이어서 상이한 항-C5 항체(*예를 들어*, 에쿨리주맙, 7086 항체, 8110 항체, 305LO5 항체, SKY59 항체 또는 REGN3918 항체)로의 치료로 전환된다.

일 구현예에서, 라불리주맙이 제1 투여 항체인 경우, 제2(상이한) 항-C5 항체는 예를 들어, 라불리주맙의 최종 투여 후 적어도 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 375 또는 400일이 지난 후에 투여된다.

[0043] 추가적으로, 또는 선택적으로, 제2(상이한) 항-C5 항체로의 치료로 전환하기 전에 제1 항-C5 항체를 청소하기 위한 또는 청소를 증진시키기 위한 기법이 사용된다. 예시적인 기법에는, 비제한적으로, 혈장교환술(pheresis) 또는 수혈이 포함된다. 또 다른 구현예에서, 제1 항-C5 항체에 대항하는 항체(*예를 들어*, 항-에쿨리주맙 항체, 항-라불리주맙 항체, 항-7086 항체, 항-8110 항체, 항-305L05 항체, 항-SKY59 항체 또는 항-REGN3918 항체)가 제2(상이한) 항-C5 항체가 투여되기 전에 제1 항-C5 항체를 청소하거나 또는 그것의 청소를 증진하기 위해 투여된다.

[0044] 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편(*예를 들어*, 라불리주맙)이 환자에게 투여되는데, 상기 치료(예를 들어, 투여 주기)는 환자가 에쿨리주맙을 마지막 투여받고 적어도 약 2주 후, 적어도 약 3주 후, 적어도 약 4주 후, 적어도 약 6주 후, 적어도 약 7주 후, 또는 적어도 약 8주 후에 시작한다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편(*예를 들어*, 라불리주맙)이 환자에게 투여되는데, 상기 치료(*예를 들어*, 투여 주기)는 환자가 에쿨리주맙을 마지막 투여받고 적어도 2주 후에 시작한다.

[0045] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법에 따라 치료받은 환자가 치료 전 3년 내에 또는 치료 개시 시점에, 뇌수막염에 대한 예방 접종을 맞은 바 있다. 일 구현예에서, 뇌수막염 백신을 접종한 후 2주 미만에 치료를 받은 환자는 예방접종 후 2주까지 적합한 예방차원의 항생제로 치료를 받는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 방법에 따라 치료 받는 환자는 뇌수막염 혈청형 A, C, Y, W135 및/또는 B에 대한 백신을 접종 맞는다.

[0046] 또 다른 양태에서, 기술된 치료 요법은 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 특정 혈청 최저 농도를 유지하기에 충분하다. 예를 들어, 일 구현예에서, 상기 치료는 치료 중에 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 혈청 최저 농도를 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 280, 290, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 또는 400 μg/ml 이상으로 유지한다. 일 구현예에서, 상기 치료는 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 혈청 최저 농도를 100 μg/ml 이상으로 유지한다. 또 다른 구현예에서, 상기 치료는 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 혈청 최저 농도를 150 μg/ml 이상으로 유지한다. 또 다른 구현예에서, 상기 치료는 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 혈청 최저 농도를 200 μg/ml 이상으로 유지한다. 또 다른 구현예에서, 상기 치료는 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 혈청 최저 농도를 250 μg/ml 이상으로 유지한다. 또 다른 구현예에서, 상기 치료는 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 혈청 최저 농도를 300 μg/ml 이상으로 유지한다. 또 다른 구현예에서, 상기 치료는 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 혈청 최저 농도를 100 μg/ml 내지 200 μg/ml로 유지한다. 또 다른 구현예에서, 상기 치료는 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 혈청 최저 농도를 약 175 μg/ml로 유지한다.

[0047] 또 다른 구현예에서, 효과적인 반응을 수득하기 위해, 상기 항-C5 항체는 환자의 혈액 1 밀리미터당 항체를 적어도 50 μg, 55μg, 60 μg, 65 μg, 70 μg, 75 μg, 80 μg, 85 μg, 90 μg, 95 μg, 100 μg, 105 μg, 110 μg, 115 μg, 120 μg, 125 μg, 130 μg, 135 μg, 140 μg, 145 μg, 150 μg, 155 μg, 160 μg, 165 μg, 170 μg, 175 μg, 180 μg, 185 μg, 190 μg, 195 μg, 200 μg, 205 μg, 210 μg, 215 μg, 220 μg, 225 μg, 230 μg, 235 μg, 240 μg, 245 μg, 250 μg, 255 μg 또는 260 μg로 유지하기 위한 양과 빈도로 상기 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 상기 항-C5 항체는 환자의 혈액 1밀리미터당 항체를 50 μg 내지 250 μg로 유지하기 위한 양과 빈도로 상기 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 상기 항-C5 항체는 환자의 혈액 1밀리미터당 항체를 100 μg 내지 200 μg로 유지하기 위한 양과 빈도로 상기 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 상기 항-C5 항체는 환자의 혈액 1밀리미터당 항체를 약 175 μg로 유지하기 위한 양과 빈도로 상기 환자에게 투여된다.

[0048] 또 다른 구현예에서, 효과적인 반응을 수득하기 위해, 상기 항-C5 항체는 최소한의 유리 C5 농도를 유지하기 위한 양과 빈도로 환자에게 투여된다. 예를 들어, 일 구현예에서, 상기 항-C5 항체는 유리 C5 농도를 0.2 μg/mL, 0.3 μg/mL, 0.4 μg/mL, 0.5 μg/mL 이하로 유지하기 위한 양과 빈도로 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 상기 항-C5 항체는 유리 C5 농도를 0.309 내지 0.5 μg/mL 이하로 유지하기 위한 양과 빈도로 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 치료는 치료 전기간에 걸쳐 유리 C5 농도를 99%보다 크게 감소시킨다. 또 다른 구현예에서, 상기 치료는 치료 전기간에 걸쳐 유리 C5 농도를 99.5%보다 크게 감소시킨다.

[0049] 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원-결합 절편은 모든 적합한 수단으로 환자에게 투여될 수 있다. 일

구현예에서, 상기 항체는 정맥내 투여용으로 제형화된다.

[0050] 본원에 제공된 치료 방법의 효능은 모든 적합한 수단에 의해 평가될 수 있다. 일 구현예에서, aHUS 환자를 위해, 상기 치료는 중증 고혈압, 단백뇨, 요독증, 무기력증/피로도, 자극 과민성, 혈소판 감소증, 미세혈관병증 용혈성 빈혈 및 신장 기능 손상(*예를 들어*, 급성 신부전)의 감소 또는 중단으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료 효과를 가져온다.

[0051] 다른 구현예에서, 상기 치료는 말단 보체 억제를 초래한다.

[0052] 다른 구현예에서, 상기 치료는 유리 헤모글로빈, 합토글로빈, 망상적혈구 수치, PNH 적혈구(RBC) 클론 및 D-이량체로 이루어진 군에서 선택되는 용혈-관련 혈액 생체표지자의 정상적인 수치로의 이동을 가져온다.

[0053] 또 다른 구현예에서, 상기 치료는 환자의 치료전 기준치에서 헤모글로빈 안정화의 증가를 가져온다. 또 다른 구현예에서, 상기 치료는 헤모글로빈의 ≥20 g/L 증가를 초래한다. 또 다른 구현예에서, 상기 치료는 기준일부터 183일까지, 수혈이 없는 상황에, 기준치에서 헤모글로빈 수준의 ≥2 g/dL 감소의 방지를 초래한다.

[0054] 다른 구현예에서, 상기 치료는 혈소판 정상화(≥150 x 10^9/L)를 초래한다. 다른 구현예에서, 상기 치료는 적어도 28일(*예를 들어*, 적어도 28일, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년 또는 2년) 동안 혈소판 정상화(≥150 x 10^9/L)를 초래한다.

[0055] 다른 구현예에서, 상기 치료는 LDH 정상화(≤246 U/L)를 초래한다. 다른 구현예에서, 상기 치료는 적어도 28일(*예를 들어*, 적어도 28일, 1 개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년 또는 2년) 동안 LDH 정상화(≤246 U/L)를 초래한다.

[0056] 다른 구현예에서, 상기 치료는 기준치에서 혈청 크레아티닌의 ≥25% 개선을 초래한다. 다른 구현예에서, 상기 치료는 적어도 28일(*예를 들어*, 적어도 28일, 1 개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년 또는 2년) 동안, 기준치에서 혈청 크레아티닌의 ≥25% 개선을 초래한다.

[0057] 다른 구현예에서, 상기 치료는 완전한 TMA반응(즉, 혈소판 정상화(≥150 x 10^9/L), LDH 정상화(≤246 U/L) 및 기준치에서 혈청 크레아티닌의 ≥25% 개선)을 초래한다. 다른 구현예에서, 상기 치료는 적어도 28일(*예를 들어*, 적어도 28일, 1 개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년 또는 2년)동안 완전한 TMA 반응을 초래한다.

[0058] 다른 구현예에서, 상기 치료는 변형된 완전한 TMA 반응(*i.e.*, 혈소판 정상화(≥150 x 10^9/L), LDH 정상화(≤246 U/L) 및, 기준치에서 투석을 받았거나 또는 기준치에서 투석을 받지 않은 환자의 경우 기준치에서 혈청 크레아티닌의 ≥25% 개선 시 투석을 받았다면, 환자는 투석을 받지 않음)을 초래한다. 다른 구현예에서, 상기 치료는 적어도 28일(*예를 들어*, 적어도 28일, 1 개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년 또는 2년)동안 변형된 완전한 TMA 반응을 초래한다.

[0059] 다른 구현예에서, 상기 치료는 수혈의 필요성의 감소를 가져온다. 또 다른 구현예에서, 상기 치료는 수혈 방지(avoidance)에 70%를 초과하는 증가를 가져온다. 또 다른 구현예에서, 상기 치료는 기준치에서 183일차까지 수혈 방지를 초래한다.

[0060] 다른 구현예에서, 상기 치료는 치료 기간 동안 돌발성(breakthrough) 용혈의 제거를 초래한다. 또 다른 구현예에서, 상기 치료는 돌발성 용혈의 사전 치료 기준치 양과 비교하여, 돌발성 용혈의 감소를 초래한다.

[0061] 다른 구현예에서, 상기 치료는 주요 혈관 이상 반응(MAVE)의 감소를 가져온다.

[0062] 다른 구현예에서, 상기 치료는 만성 질환 치료의 기능적 평가(FACIT)-피로도 척도, 버전 4 및 유럽 암 연구 및 치료 조직, 삶의 질 설문지-핵심 30 척도를 통해 평가된 삶의 질의 기준치에 변화를 가져온다. 일 구현예에서, 상기 치료는 FACIT-피로도 척도를 통해 평가된 삶의 질의 기준치에 1 점 이상(*예를 들어*, 1, 2 또는 3점) 변화를 가져온다. 또 다른 구현예에서, 상기 치료는 치료 개시 후 150일 또는 그 이상(*예를 들어*, 150일, 151일, 152일, 153일, 154일, 155일, 156일, 157일, 158일, 159일, 160일, 161일, 162일, 163일, 164일, 165일, 166일, 167일, 168일, 169일, 170일, 171일, 172일, 173일, 174일, 175일, 176일, 177일, 178일, 179일, 180일, 181일, 182일 183일, 184일, 185일, 186일, 187일, 188일, 189일, 190일, 191일, 192일, 193일, 194일, 195일, 196일, 197일, 198일, 199일, 200일, 205일, 210일, 215일, 220일 또는 225일)에, FACIT-피로도 척도를 통해 평가된 삶의 질의 기준치에 3점 변화를 가져온다.

[0063] 만성 신장 질병(CKD) 병기(stage)가 미 국립 신장 재단의 만성 신장 질병 단계를 근거로 분류된다. CKD의 병기 및 상응하는 예측 사구체 여과율(eGFR) 값은 아래와 같다: 1기: eGFR >=90(정상), 2기: eGFR 60~89, 3A기: eGFR 45~59, 3B기: eGFR 30~44, 4기: eGFR 15~29 및 5기: eGFR <15(투석 포함: 말기). 1기는 최상의 범주로 여겨진다. 5기는 최악의 범주로 여겨진다. eGFR의 개선(*예를 들어*, > 15)은 CKD 병기의 개선(*예를 들어*, 더 낮은 CKD 병기)과 일치한다. 따라서, 다른 구현예에서, 상기 환자의 만성 신장 질병(CKD)이 치료 개시 후 1기 이상 개선된다. 예를 들어, 환자의 CKD는 1, ,2, 3, 4 또는 5기 개선된다). 또 다른 구현예에서, 환자의 CKD는 치료 개시 후 150일 이상(*예를 들어*, 150일, 151일, 152일, 153일, 154일, 155일, 156일, 157일, 158일, 159일, 160일, 161일, 162일, 163일, 164일, 165일, 166일, 167일, 168일, 169일, 170일, 171일, 172일, 173일, 174일, 175일, 176일, 177일, 178일, 179일, 180일, 181일, 182일 183일, 184일, 185일, 186일, 187일, 188일, 189일, 190일, 191일, 192일, 193일, 194일, 195일, 196일, 197일, 198일, 199일, 200일, 205일, 210일, 215일, 220일 또는 225일)에 1기 이상 개선된다.

[0064] 다른 구현예에서, 상기 치료는 기준치과 비교하여 eGFR의 증가를 초래한다. 다른 구현예에서, 상기 치료는 eGFR의 정상 수치(*예를 들어*, ≥90)로의 이동을 초래한다. 다른 구현예에서, 상기 치료는 기준치와 비교하여 eGFR의 증가를 초래하고, 환자의 CKD는 1기 이상 개선된다. 다른 구현예에서, 상기 치료는 기준치와 비교하여 eGFR의 정상 수치(*예를 들어*, ≥90)로의 이동을 초래하고, 환자의 CKD는 1기 이상 개선된다.

[0065] 다른 구현예에서, 상기 치료는 미국의 경우에 설정된 EQ-5D-3L 시간 균형값(US TTO)의 > 0.94를 초래한다.

[0066] 또 다른 양태에서, aHUS를 앓는 환자에게 하기와 같이 투여하기 위한, 서열번호:12에 제시된 염기서열이 있는 중쇄 가변부의 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위와, 서열번호:8에 제시된 염기서열이 있는 경쇄 가변부의 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위를 포함하는 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편이 제공된다:

[0067] (a) 1일차에 1회, 체중이 ≥40 내지 < 60 kg인 환자에게는 2400 mg, 체중이 ≥60 내지 < 100 kg인 환자에게는 2700 mg, 또는 체중이 ≥100 kg인 환자에게는 3000 mg의 용량으로; 및

[0068] (b) 15일차 및 이후 8주마다, 체중이 ≥40 내지 < 60 kg인 환자에게는 3000 mg, 체중이 ≥60 내지 < 100 kg인 환자에게는 3300 mg, 또는 체중이 ≥100 kg인 환자에게는 3600 mg의 용량으로 투여.

[0069] 일 구현예에서, 상기 항체는 aHUS 환자에 사용할 경우, 여러 차례 정맥내(IV) 투여 후 안전하고, 내약성이 있고(tolerable), 충분히 비면역원성임이 밝혀졌다.

[0070] 추가로 본원에 기술된 방법에 사용하기 위해 적응된 치료차원의 유효량으로 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편, 예컨대 항체 라불리주맙과, 약제학적으로 허용가능한 운반체를 함유하는 약제학적 조성물을 포함하는 키트가 제공된다. 일 구현예에서, 상기 키트는 하기를 포함한다:

[0071] (a) 서열번호:12에 제시된 염기서열이 있는 중쇄 가변부의 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위와, 서열번호:8에 제시된 염기서열이 있는 경쇄 가변부의 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위를 포함하는 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 1회 투여량; 및

[0072] (b) 본원에 기술된 방법에서 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편을 사용하기 위한 사용 설명서.

[0073] 일 구현예에서, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편 2400 mg 또는 3000 mg이 체중이 ≥40 내지 < 60 kg인 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편 2700 mg 또는 3300 mg이 체중이 ≥60 내지 < 100 kg인 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편 3000 mg 또는 3600 mg이 체중이 ≥100 kg인 환자에게 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0074] **도 1**은 ALXN1210-aHUS-311용 연구 설계를 묘사한다.

도 2는 ALXN1210-aHUS-311에 대한 1차, 2차 및 안전 평가변수를 요약해 나타낸다.

도 3은 ALXN1210-aHUS-311에 대한 선정 및 제외 기준을 요약하여 나타낸다.

도 4는 ALXN1210-aHUS-311에 대한 환자 성향을 나타낸다.

도 5는 확인된 완전한 TMA 반응에 대한 파생 실시예에 대한 데이터를 제시한다.

도 6은 1차 평가 기간 동안 1차 완전한 TMA 반응에 관한 핵심 효능 데이터를 보여주는 벤 다이아그램(Venn

diagram)이다.

도 7은 완전한 TMA 반응까지의 시간을 묘사하는 그래프이다.

도 8은 평균 혈청 농도(μg/mL) 대 시간(선형 척도)을 묘사하는 그래프이다. 체중 기준 투여량이, 예기치 않은 약동학적 결과 없음으로 예측한 바와 같이, 최대한의 안정적 상태와 최저 노출(trough exposures)을 초래하였다.

도 9는 1차 평가 기간 동안 데이터 편집(data-cut)을 통해 1차 완전한 TMA 반응에 관한 핵심 효능 데이터를 묘사하는 일련의 막대 그래프이다. 여러 선들에 의해 각각의 막대의 꼭대기에 95% 신뢰 구간이 표현되었다.

도 10은 초기 26주 평가 기간 동안 전반적인 그리고 하위그룹별 완전한 TMA 반응을 나타낸다.

도 11은 시간경과에 따른 완전한 TMA 반응 상태(빈 동그라미), 예컨대 혈소판 수치 정상화(빈 세모), 혈액 정상화(+),기준치에서 혈청 크레아티닌의 25% 개선(빈 네모) 및 LDH 정상화(X)에 대한 핵심 효능 결과를 묘사한다.

도 12는 시간 경과에 따른 기준치에서 평균 eGFR 변화(mL/min/1.73 m2) 및 95% 신뢰 구간을 나타낸다.

도 13은 기준치에서 183일차까지 만성 신장 질병(CKD) 병기 이동을 나타낸다.

도 14는 시간 경과에 따른 기준치에서 혈소판(10^9/L)의 관찰 및 모형-기반 평균 변화 및 95% 신뢰 구간을 나타낸다.

도 15는 시간 경과에 따른 관찰 평균 혈소판(10^9/L) 및 95% 신뢰 구간을 나타낸다.

도 16은 시간 경과에 따른 기준치에서 LDH(U/L)의 관찰 및 모형-기반 평균 변화 및 95% 신뢰 구간을 나타낸다.

도 17 은 시간 경과에 따른 관찰 평균 LDH(U/L) 및 95% 신뢰 구간을 나타낸다.

도 18은 시간 경과에 따른 기준치에서 헤모글로빈(HGB)(g/L)의 관찰 및 모형-기반 평균 변화 및 95% 신뢰 구간을 나타낸다.

도 19는 시간 경과에 따른 관찰 평균 HGB(g/L) 및 95% 신뢰 구간을 나타낸다.

도 20은 시간 경과에 따른 기준치에서 평균 FACIT 피로도 변화 및 95% 신뢰 구간을 나타낸다. FACIT 점수는 0~52의 범위로 나타내는데, 점수가 높을수록 피로도가 적음을 가리킨다.

도 21은 시간 경과에 따른 기준치에서 평균 EQ-5D-3L 변화 및 95% 신뢰 구간을 나타낸다.

도 22는 기준치에서 183일까지 시간 경과에 따른 혈청 유리 보체 C5 농도(μg/L)를 묘사한다.

도 23은 연구대상인 ALXN1210-aHUS-311와 에쿨리주맙 성인 연구(C10-004) 사이의 연구 집단 및 결과를 비교한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0075] **I. 항-C5 항체**

[0076] 본원에 기술된 항-C5 항체는 보체 성분 C5(*예를 들어,* 인간 C5)에 결합되어 C5의 절편 C5a 및 C5b로의 분해를 억제한다. 앞서 기술된 바와 같이, 이와 같은 항체는 또한, 예를 들어, 치료 목적으로 사용된 기타 항-C5 항체(*예를 들어,* 에쿨리주맙) 대비 약물동태적 특성을 개선한 바 있다.

[0077] 용어 "항체"는 적어도 하나의 항체-유래 항원 결합 부위(*예를 들어,* VH/VL 부위 또는 Fv, 또는 CDR)를 포함하는 폴리펩타이드를 가리킨다. 항체에는 항체의 잘 알려진 형태들이 포함된다. 예를 들어, 항체는 인간 항체, 인간화된 항체, 이중특이성 항체 또는 키메라 항체일 수 있다. 항체는 또한 Fab, Fab'2, ScFv, SMIP, Affibody®, 나노바디, 또는 부위(domain) 항체일 수 있다. 항체는 또한 하기의 동형(isotypes) 중 어떤 것일 수 있다: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgAsec, IgD 및 IgE. 항체는 자연적으로 발생한 항체이거나 또는 단백질 조작 기법(*예를 들어,* 돌연변이, 결실, 치환, 비-항체 모이어티로의 접합)에 의해 변경된 바 있는 항체일 수 있다. 예를 들어, 항체는 (자연적으로 발생한 항체와 비교하여) 상기 항체의 특성(*예를 들어,* 기능적 특성)을 변화시키는 하나 이상의 변이 아미노산을 포함할 수 있다. 예를 들어, 환자에게서 반감기, 효과기 기능 및/또는 상기 항체에 대한 면역 반응에 영향을 미치는 수많은 이와 같은 변형들이 당해기술에 잘 알려져 있다. 용어 항체는 또한 적어도 하나의 항체-유래 항원 결합 부위를 포함하는 인공 또는 조작된 폴리펩타이드 구성체

를 포함한다.

[0078] 본 발명에 사용하기에 적합한 항-C5 항체(또는 그것에서 유래된 VH/VL 부위)는 당해기술에 잘 알려진 기술을 사용하여 생성될 수 있다. 대안적으로, 당해기술에서 인정하는 항-C5 항체가 사용될 수 있다. C5와의 결합에 대해 이와 같은 당해기술에서 인정된 항체들 중 하나와 경쟁하는 항체가 또한 사용될 수 있다.

[0079] 에쿨리주맙(SOLIRIS®라고도 알려짐)은 서열번호: 1, 2 및 3에 각각 제시된 염기서열이 있는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위와, 서열번호: 4, 5 및 6에 각각 제시된 염기서열이 있는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위를 포함하는 항-C5 항체이다. 에쿨리주맙은 서열번호: 7에 제시된 아미노산 염기서열이 있는 중쇄 가변부와, 서열번호: 8에 제시된 아미노산 염기서열이 있는 경쇄 가변부를 포함한다. 에쿨리주맙의 가변부가 PCT/US1995/005688 및 미국 특허 제6,355,245호에 기술되어 있고, 이들의 교시가 본원에 참고로 편입되었다. 에쿨리주맙은 서열번호:10에 제시된 아미노산 염기서열을 포함하는 중쇄와 서열번호:11에 제시된 아미노산 염기서열이 있는 경쇄를 포함한다. 에쿨리주맙의 중쇄 및 경쇄 전체가 PCT/US2007/006606에 기술되었고, 이것의 교시가 본원에 참고로 편입되었다.

[0080] 예시적 항-C5 항체는 서열번호:14 및 11에 각각 나타낸 염기서열이 있는 중쇄와 경쇄를 포함하는 라불리주맙, 또는 그것의 항원 결합 절편 및 변이체이다. 라불리주맙(ULTOMIRIS®, BNJ441 및 ALXN1210으로도 알려짐)이 PCT/US2015/019225 및 미국 특허 제9,079,949호에 기술되었고, 이것의 교시가 본원에 참고로 편입되었다. 용어 라불리주맙, BNJ441 및 ALXN1210은 본 문서 전문에서 상호교환하여 사용될 수 있으나, 모두 동일한 항체를 가리킨다. 라불리주맙은 선택적으로 인간 보체 단백질 C5에 결합됨으로써, 보체 활성화 중에 그것의 C5a 및 C5b로의 분해를 억제한다. 이와 같은 억제가 친염증성 매개자 C5a의 방출 및 세포용해 공극-형성 막 공격 복합체(MAC) C5b-9의 형성을 방지하는 한편, 미생물의 옵소닌화 및 면역 복합체의 청소(clearance)에 필수적인 보체 활성화의 근위(proximal) 또는 조기 성분들(*예를 들어,* C3 및 C3b)을 보존한다.

[0081] 다른 구현예에서, 상기 항체는 라불리주맙의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변부를 포함한다. 예를 들어, 일 구현예에서, 상기 항체는 서열번호:12에 제시된 염기서열이 있는 라불리주맙의 VH 부의 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위와, 서열번호:8에 제시된 염기서열이 있는 라불리주맙의 VL부의 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 서열번호:19, 18 및 3에 각각 제시된 염기서열이 있는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위와, 서열번호:4, 5 및 6에 각각 제시된 염기서열이 있는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 서열번호:12와 서열번호:8에 각각 제시된 아미노산 염기서열이 있는 VH부 및 VL부를 포함한다.

[0082] 또 다른 예시적 항-C5 항체는 서열번호:20 및 11에 각각 나타낸 염기서열이 있는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체 BNJ421 또는 그것의 항원 결합 절편 및 변이체이다. BNJ421(ALXN1211로도 알려짐)이 PCT/US2015/019225 및 미국 특허 제9,079,949호에 기술되었고, 이것의 교시가 본원에 참고로 편입되었다.

[0083] 다른 구현예에서, 상기 항체는 BNJ421의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변부를 포함한다. 따라서, 일 구현예에서, 상기 항체는 서열번호:12에 제시된 염기서열이 있는 BNJ421의 VH부의 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위와, 서열번호:8에 제시된 염기서열이 있는 BNJ421의 VL 부의 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 서열번호:19, 18 및 3에 각각 제시된 염기서열이 있는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위와, 서열번호:4, 5 및 6에 각각 제시된 염기서열이 있는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위를 포함한다.

[0084] CDR들의 정확한 경계가 상이한 방법들에 따라 다르게 정의된 바 있다. 일부 구현예에서, 경쇄 가변부 또는 중쇄 가변부 내에서 CDR 또는 기본틀부(framework regions)의 위치는 Kabat 등 [(1991) "Sequences of Proteins of Immunological Interest." NIH Publication No. 91-3242, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, MD]에 의해 정의된 바와 같을 수 있다. 이와 같은 경우에, CDR는 "Kabat CDR"(*예를 들어,* "Kabat LCDR2" 또는 "Kabat HCDR1")이라고 지칭될 수 있다. 일부 구현예에서, 경쇄 또는 중쇄 가변부의 CDR들의 위치가 Chothia 등(1989) *Nature* 342:877-883에 의해 정의된 바와 같을 수 있다. 따라서, 이와 같은 부위는 "Chothia CDR"(*예를 들어,* "Chothia LCDR2" 또는 "Chothia HCDR3")로 지칭될 수 있다. 일부 구현예에서, 경쇄 및 중쇄 가변부의 CDR의 위치가 Kabat-Chothia 조합된 정의에 의해 정의된 바와 같을 수 있다. 이와 같은 구현예에서, 이들 부위는 "조합된 Kabat-Chothia CDR"로 지칭될 수 있다. Thomas 등 [(1996) *Mol Immunol* 33(17/18):1389-1401]가 Kabat 및 Chothia 정의에 따른 CDR 경계의 식별의 예를 나타낸다.

[0085] 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 서열번호: 12와 서열번호: 8에 각각 제시된 아미노산 염기서열이 있는 VH 및 VL부를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 서열번호:13에 제시된 중쇄 불변부를 포함한다. 또 다른 구

현예에서, 상기 항체는 서열번호:14에 제시된 중쇄 폴리펩타이드와 서열번호:11에 제시된 경쇄 폴리펩타이드를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합되는 변이 인간 Fc 불변부를 포함하되, 상기 변이 인간 Fc CH3 불변부는 EU 넘버링에 따라 각각 천연 인간 IgG Fc 불변부의 메티오닌 428 및 아스파라긴 434에 해당하는 잔기에 Met-429-Leu 및 Asn-435-Ser 치환을 포함한다.

[0086] 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 서열번호:19, 18 및 3에 각각 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 염기서열과, 서열번호:4, 5 및 6에 각각 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 염기서열, 그리고 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합되는 변이 인간 Fc 불변부를 포함하되, 상기 변이 인간 Fc CH3 불변부는 EU 넘버링에 따라 각각 천연 인간 IgG Fc 불변부의 메티오닌 428 및 아스파라긴 434에 해당하는 잔기에 Met-429-Leu 및 Asn-435-Ser 치환을 포함한다.

[0087] 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 항-C5 항체는 하기 아미노산 염기서열을 포함하거나 또는 그것으로 이루어진 중쇄 CDR1을 포함한다: GHIFSNYWIQ(서열번호:19). 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 항-C5 항체는 하기 아미노산 염기서열을 포함하거나 또는 그것으로 이루어진 중쇄 CDR2를 포함한다: EILPGSGHTEYTENFKD(서열번호:18).

[0088] 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 pH 7.4 및 25℃에서 0.1 nM 내지 1 nM의 범위의 친화도 해리 상수(K_D)로 인간 C5에 결합된다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 pH 6.0 및 25℃에서 ≥10 nM의 K_D로 인간 C5에 결합된다. 그 밖의 또 다른 구현예에서, 상기 항체의 [(pH 6.0 및 25℃에서 인간 C5에 대한 항체 또는 그것의 항원-결합 절편의 K_D)/(pH 7.4 및 25℃에서 인간 C5에 대한 항체 또는 그것의 항원-결합 절편의 K_D)]이 25를 초과한다.

[0089] 또 다른 예시적 항-C5 항체는 미국 특허 제8,241,628호 및 제8,883,158에 기술된 7086 항체이다. 일 구현예에서, 상기 항체는 7086 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변부를 포함한다(미국 특허 제8,241,628호 및 제8,883,158호 참고). 또 다른 구현예에서, 상기 항체 또는 그것의 항원 결합 절편은 서열번호: 21, 22 및 23에 각각 제시된 염기서열이 있는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위와, 서열번호: 24, 25 및 26에 각각 제시된 염기서열이 있는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체 또는 그것의 항원 결합 절편은 서열번호:27에 제시된 염기서열이 있는 7086 항체의 VH부와, 서열번호:28에 제시된 염기서열이 있는 7086 항체의 VL부를 포함한다.

[0090] 또 다른 예시적 항-C5 항체는 역시 미국 특허 제8,241,628호 및 제8,883,158호에 기술된 8110 항체이다. 일 구현예에서, 상기 항체는 8110 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변부를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체 또는 그것의 항원 결합 절편은 서열번호: 29, 30 및 31에 각각 제시된 염기서열이 있는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위와, 서열번호: 32, 33 및 34에 각각 제시된 염기서열이 있는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 서열번호: 35에 제시된 염기서열이 있는 8110 항체의 VH부와, 서열번호: 36에 제시된 염기서열이 있는 8110 항체의 VL부를 포함한다.

[0091] 또 다른 예시적 항-C5 항체는 US2016/0176954A1에 기술된 305LO5 항체이다. 일 구현예에서, 상기 항체는 305LO5 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변부를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체 또는 그것의 항원 결합 또는 절편은 서열번호: 37, 38 및 39에 각각 제시된 염기서열이 있는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위와, 서열번호: 40, 41 및 42에 각각 제시된 염기서열이 있는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 서열번호: 43에 제시된 염기서열이 있는 305LO5 항체의 VH부와, 서열번호: 44에 제시된 염기서열이 있는 305LO5 항체의 VL부를 포함한다.

[0092] 또 다른 예시적 항-C5 항체는 Fukuzawa T., 등, Rep. 2017 Apr 24;7(1):1080)에 기술된 SKY59 항체이다. 일 구현예에서, 상기 항체는 SKY59 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변부를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체 또는 그것의 항원 결합 절편은 서열번호: 45를 포함하는 중쇄와 서열번호: 46을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0093] 또 다른 예시적 항-C5 항체는 US20170355757에 기술된 REGN3918 항체(H4H12166PP로도 알려짐)이다. 일 구현예에서, 상기 항체는 서열번호:47를 포함하는 중쇄 가변부와 서열 번호:48을 포함하는 경쇄 가변부를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 서열번호:49를 포함하는 중쇄와 서열번호:50을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0094] 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 앞서 언급된 항체(*예를 들어*, 에쿨리주맙, 라불리주맙, 7086 항체, 8110 항체, 305LO5 항체, SKY59 항체 또는 REGN3918 항체)와 동일한 C5 상의 에피토프와 결합에 대해 경쟁하거나, 및/또는 그것에 결합된다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 앞서 언급된 항체와 적어도 약 90%의 가변부 아미노산 염기서열 상동성(*예를 들어*, 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 가변부

상동성)을 갖는다.

[0095] 본원에 기술된 항-C5 항체는 일부 구현예에서, 변이 인간 Fc 불변부를 포함하는데, 이것은 상기 변이 인간 Fc 불변부가 유래된 천연 인간 Fc 불변부보다 더 큰 친화도로 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합된다. 예를 들어, Fc 불변부는 상기 변이 인간 Fc 불변부가 유래된 천연 인간 Fc 불변부와 비교하여 하나 이상(*예를 들어,* 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개 이상)의 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 상기 치환은 pH 6.0에서 변이 Fc 불변부를 함유한 IgG 항체의 FcRn에 대한 결합 친화도를 증가시키면서, 상호작용의 pH 의존성을 유지시킬 수 있다. 항체의 Fc 불변부에서의 하나 이상의 치환이 pH 6.0에서 FcRn에 대한 Fc 불변부의 친화도를 증가시키는지(상호작용의 pH 의존성을 유지시킴과 동시에) 여부를 검사하는 방법이 당해기술에 알려져 있고, 작업(working) 실시예에 예로 제시되어 있다. *예를 들어*, PCT/US2015/019225 및 미국 특허 제9,079,949호를 참조할 수 있고, 이들 각각의 개시 전체가 본원에 참고로 편입되었다.

[0096] FcRn에 대한 항체 Fc 불변부의 결합 친화도를 증진시키는 치환들이 당해기술에 알려져 있고, 여기에는 *예를 들어,* (1) Dall'Acqua 등(2006) *J Biol Chem* 281: 23514-23524에 기술된 M252Y/S254T/T256E 삼중 치환; (2) Hinton 등(2004) *J Biol Chem* 279:6213-6216 및 Hinton 등(2006) *J Immunol* 176:346-356에 기술된 M428L 또는 T250Q/M428L 치환; 및 (3) Petkova 등(2006) *Int Immunol* 18(12):1759-69에 기술된 N434A 또는 T307/E380A/N434A 치환이 포함된다. 추가적인 치환 짝들인 P257I/Q311I, P257I/N434H 및 D376V/N434H이 *예를 들어,* Datta-Mannan 등(2007) *J Biol Chem* 282(3):1709-1717에 기술되었고, 이것의 개시 전체가 본원에 참고로 편입되었다.

[0097] 일부 구현예에서, 상기 변이 불변부에는 EU 아미노산 잔기 255에 발린을 대신하는 치환이 있다. 일부 구현예에서, 상기 변이 불변부에는 EU 아미노산 잔기 309에 아스파라긴을 대신하는 치환이 있다. 일부 구현예에서, 상기 변이 불변부에는 EU 아미노산 잔기 312에 이소류신을 대신하는 치환이 있다. 일부 구현예에서, 상기 변이 불변부는 EU 아미노산 잔기 386에 치환이 있다.

[0098] 일부 구현예에서, 상기 변이 Fc 불변부는 그것이 유래되었던 천연 불변부에 비해 30 개 이하(*예를 들어,* 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 또는 2개 이하)의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 변이 Fc 불변부는 M252Y, S254T, T256E, N434S, M428L, V259I, T250I 및 V308F으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 변이, 인간 Fc 불변부는, 각각 EU 넘버링에 따라, 위치 428에 메티오닌과 위치 434에 아스파라긴을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 변이 Fc 불변부는 *예를 들어,* 미국 특허 제8.088,376호에 기술된 바와 같이 428L/434S 이중 치환을 포함한다 .

[0099] 일부 구현예에서, 이들 돌연변이의 정확한 위치는 항체 조작으로 인해 천연 인간 Fc 불변부 위치에서 이동될 수 있다. 예를 들어, IgG2/4 키메라 Fc에 사용된 경우 428L/434S 이중 치환은, BNJ441(라불리주맙)에서 발견되었고 미국 특허 제9,079,949호에 기술되었으며, 그 개시 전체가 본원에 참고로 편입된 M429L 및 N435S 변이에서와 같이, 429L 및 435S에 상응할 수 있다.

[0100] 일부 구현예에서, 상기 변이 불변부는 천연 인간 Fc 불변부에 비해 아미노산 위치 237, 238, 239, 248, 250, 252, 254, 255, 256, 257, 258, 265, 270, 286, 289, 297, 298, 303, 305, 307, 308, 309, 311, 312, 314, 315, 317, 325, 332, 334, 360, 376, 380, 382, 384, 385, 386, 387, 389, 424, 428, 433, 434 또는 436(EU 넘버링)에 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 치환은, 모두 EU 넘버링에 따라, 위치 237에서 글라이신 대신 메티오닌; 위치 238에서 프롤린 대신 알라닌; 위치 239에서 세린 대신 라이신; 위치 248에서 라이신 대신 이소류신; 위치 250에서 트레오닌 대신 알라닌, 페닐알라닌, 이소류신, 메티오닌, 글루타민, 세린, 발린, 트립토판 또는 타이로신; 위치 252에서 메티오닌 대신 페닐알라닌, 트립토판 또는 타이로신; 위치 254에서 세린 대신 트레오닌; 위치 255에서 아르기닌 대신 글루탐산; 위치 256에서 트레오닌 대신 아스파르트산, 글루탐산, 또는 글루타민; 위치 257에서 프롤린 대신 알라닌, 글라이신, 이소류신, 류신, 메티오닌, 아스파라긴, 세린, 트레오닌 또는 발린; 위치 258에서 글루탐산 대신 히스티딘; 위치 265에서 아스파르트산 대신 알라닌; 위치 270에서 아스파르트산 대신 페닐알라닌; 위치 286에서 아스파라긴 대신 알라닌 또는 글루탐산; 위치 289에서 트레오닌 대신 히스티딘; 위치 297에서 아스파라긴 대신 알라닌; 위치 298에서 세린 대신 글라이신; 위치 303에서 발린 대신 알라닌; 위치 305에서 발린 대신 알라닌; 위치 307에서 트레오닌 대신 알라닌, 아스파르트산, 페닐알라닌, 글라이신, 히스티딘, 이소류신, 라이신, 류신, 메티오닌, 아스파라긴, 프롤린, 글루타민, 아르기닌, 세린, 발린, 트립토판 또는 타이로신; 위치 308에서 발린 대신 알라닌, 페닐알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 프롤린, 글루타민 또는 트레오닌; 위치 309에서 류신 또는 발린 대신 알라닌, 아스파르트산, 글루탐산, 프롤린 또는

아르기닌; 위치 311에서 글루타민 대신 알라닌, 히스티딘 또는 이소류신; 위치 312에서 아스파르트산 대신 알라닌 또는 히스티딘; 위치 314에서 류신 대신 라이신 또는 아르기닌; 위치 315에서 아스파라긴 대신 알라닌 또는 히스티딘; 위치 317에서 라이신 대신 알라닌; 위치 325에서 아스파라긴 대신 글라이신; 위치 332에서 이소류신 대신 발린; 위치 334에서 라이신 대신 류신; 위치 360에서 라이신 대신 히스티딘; 위치 376에서 아스파르트산 대신 알라닌; 위치 380에서 글루탐산 대신 알라닌; 위치 382에서 글루탐산 대신 알라닌; 위치 384에서 아스파라긴 또는 세린 대신 알라닌; 위치 385에서 글라이신 대신 아스파르트산 또는 히스티딘; 위치 386에서 글루타민 대신 프롤린; 위치 387에서 프롤린 대신 글루탐산; 위치 389에서 아스파라긴 대신 알라닌 또는 세린; 위치 424에서 세린 대신 알라닌; 위치 428에서 메티오닌 대신 알라닌, 아스파르트산, 페닐알라닌, 글라이신, 히스티딘, 이소류신, 라이신, 류신, 아스파라긴, 프롤린, 글루타민, 세린, 트레오닌, 발린, 트립토판 또는 타이로신; 위치 433에서 히스티딘 대신 라이신; 위치 434에서 아스파라긴 대신 알라닌, 페닐알라닌, 히스티딘, 세린, 트립토판 또는 타이로신; 및 위치 436에서 타이로신 또는 페닐알라닌 대신 히스티딘으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0101] 본원에 기술된 방법에 사용하기에 적합한 항-C5 항체는, 일부 구현예에서, 서열번호:14에 기술된 아미노산 염기서열을 포함하는 중쇄 폴리펩타이드 및/또는 서열번호:11에 기술된 아미노산 염기서열을 포함하는 경쇄 폴리펩타이드를 포함한다. 대안적으로, 본원에 기술된 방법에 사용하기 위한 항-C5 항체는, 일부 구현예에서, 서열번호:20에 기술된 아미노산 염기서열을 포함하는 중쇄 폴리펩타이드 및/또는 서열번호:11에 기술된 아미노산 염기서열을 포함하는 경쇄 폴리펩타이드를 포함한다.

[0102] 일 구현예에서, 상기 항체는 pH 7.4 및 25℃에서(그렇지 않을 경우, 생리적 조건 하에서) 적어도 0.1(*예를 들어,* 적어도 0.15, 0.175, 0.2, 0.25, 0.275, 0.3, 0.325, 0.35, 0.375, 0.4, 0.425, 0.45, 0.475, 0.5, 0.525, 0.55, 0.575, 0.6, 0.625, 0.65, 0.675, 0.7, 0.725, 0.75, 0.775, 0.8, 0.825, 0.85, 0.875, 0.9, 0.925, 0.95 또는 0.975) nM의 친화도 해리 상수(K_D)로 C5에 결합된다. 일부 구현예에서, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 K_D는 1 nM 이하(*예를 들어,* 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3 또는 0.2 이하)이다.

[0103] 다른 구현예에서, [(pH 6.0 및 C에서 C5에 대한 항체의 K_D)/(pH 7.4 및 25℃에서 C5에 대한 항체의 K_D)]이 21보다 크다(*예를 들어,* 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500 또는 8000보다 크다).

[0104] 항체가 단백질 항원에 결합되는지 여부를 결정하는 방법 및/또는 단백질 항원에 대한 항체의 친화도가 당해기술에 알려져 있다. 예를 들어, 단백질 항원에 대한 항원의 결합이 다양한 기법, 예컨대, 비제한적으로, 웨스턴 블롯, 닷 블롯, 표면 표면 플라스몬 공명(SPR) 방법(*예를 들어,* BIAcore system; Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden and Piscataway, N.J.) 또는 효소-연결 면역흡착 검정(ELISA)을 사용하여 검출 및/또는 정량화될 수 있다. *예를 들어,* Benny K. C. Lo (2004) "Antibody Engineering: Methods and Protocols," Humana Press (ISBN: 1588290921); Johne 등 (1993) *J Immunol Meth* 160:191-198; Jonsson 등 (1993) *Ann Biol Clin* 51:19-26; 및 Jonsson 등 (1991) *Biotechniques* 11:620-627을 참고. 추가적으로, 친화도(*예를 들어,* 해리 상수 및 결합 상수)를 측정하는 방법이 작업 실시예에 제시되었다.

[0105] 본원에 사용된 용어 "k_a"는 항원에 대한 항체의 결합의 반응 속도상수를 가리킨다. 용어 "k_d"는 항체/항원 복합체에서 항체의 해리의 반응 속도 상수를 가리킨다. 그리고 용어 "K_D"는 항체-항원 상호작용의 평형 해리 상수를 가리킨다. 평형 해리 상수는 운동학적 반응 속도 상수들의 비, $K_D = k_a/k_d$에서 추론된다. 이와 같은 결정은 바람직하게는 25℃ 또는 37℃ 에서 측정된다(잠정적 실시예 참고). 예를 들어, 인간 C5에 대한 항체 결합의 운동학은 항-Fc 포획법을 사용하여 상기 항체를 고정시키는 BIAcore 3000 기기 상에서 표면 플라스몬 공명(SPR)을 통해 pH 8.0, 7.4, 7.0, 6.5 및 6.0에서 결정될 수 있다.

[0106] 일 구현예에서, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편은 C5 단백질(*예를 들어,* 인간 C5 단백질)의 C5a 및/또는 C5b 활성 절편의 생성 또는 활성을 차단한다. 이와 같은 차단 효과를 통해, 상기 항체는 세포의 표면에서, *예를 들어,* C5a의 친염증성 효과 및 C5b-9 막 공격 복합체(MAC)의 생성을 억제한다.

[0107] 본원에 기술된 특정 항체가 C5 분해를 억제하는지 여부를 결정하기 위한 방법이 당해기술에 알려져 있다. 인간 보체 성분 C5의 억제가 개체의 체액에서 보체의 세포 용해 능력을 감소시킬 수 있다. 이와 같이 체액(들) 중에 존재하는 보체의 세포 용해 능력의 감소는 당해기술에 잘 알려진 방법들, 예를 들어, Kabat and Mayer (eds.),

"Experimental Immunochemistry, 2nd Edition," 135-240, Springfield, IL, CC Thomas (1961), pages 135-139에 기술된 용혈 검정과 같은 종래의 용혈 검정에 의해, 또는 *예를 들어,* Hillmen 등(2004) *N Engl J Med* 350(6):552에 기술된 바와 같이 닭 적혈구 용혈법과 같은 검정의 종래의 변형에 의해 측정될 수 있다. 후보 화합물이 인간 C5의 C5a 및 C5b 형태로의 분해를 억제하는지 여부를 결정하기 위한 방법이 당해기술에 알려져 있고, Evans 등(1995) *Mol Immunol* 32(16):1183-95에 기술되었다. 예를 들어, 체액에서 C5a 및 C5b의 농도 및/또는 생리적 활성은 당해기술에 잘 알려진 방법에 의해 측정될 수 있다. C5b의 경우, 용혈 검정 또는 본원에 논의된 바와 같은 용해성 C5b-9에 대한 검정이 사용될 수 있다. 당해기술에 알려진 기타 검정 또한 사용될 수 있다. 이와 같은 또는 다른 적합한 유형의 검정을 사용하면서, 인간 보체 성분 C5를 억제할 수 있는 후보 시약이 선별될 수 있다.

[0108] 면역학적 기법, 예컨대, 비제한적으로, ELISA가, 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 능력, C5의 생물학적 활성 생성물로의 전환을 억제하는 능력을 결정하기 위해서, C5 및/또는 그것의 분해된 생성물들의 단백질 농도를 측정하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, C5a 생성이 측정된다. 일부 구현예에서, 말단 보체의 형성을 검출하기 위해 C5b-9 네오에피토프-특이적 항체가 사용된다.

[0109] 용혈 검정이 보체 활성화에 대한 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 억제 활성을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 체외 혈청 검사 용액에서 전형적인 보체 경로-매개 용혈에 미치는 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 효과를 결정하기 위해, 예를 들어, 용혈소로 코팅된 양의 적혈구 또는 항-닭 적혈구 항체로 민감화된 닭 적혈구가 표적 세포로 사용된다. 100% 용해가 억제제의 부재 하에 발생하는 용해와 동일하다고 간주함으로써 용해의 백분율이 정규화된다. 일부 구현예에서, 전형적인 보체 경로가, 예를 들어, Wieslab® 전형적인 경로 보체 키트(Wieslab® COMPL CP310, Euro-Diagnostica, Sweden)에서 활용되는 바와 같이, 인간 IgM 항체에 의해 활성화된다. 간략하게 말하면, 상기 검사 혈청은 인간 IgM 항체의 존재 하에, 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편과 함께 배양된다. 생성된 C5b-9의 양은 상기 혼합물을 효소 접합된 항-C5b-9 항체와 형광(fluorogenic) 기질과 접촉시켜 적절한 파장에서 흡광도를 측정함으로써 측정된다. 대조군으로서, 상기 검사 혈청이 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 부재 하에 배양된다. 일부 구현예에서, 상기 검사 혈청은 C5 폴리펩타이드로 복원되는(reconstituted) C5-결핍 혈청이다.

[0110] 대체 경로-매개 용혈에 미치는 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 효과를 결정하기 위해, 민감화되지 않은 토끼 또는 기니아피그 적혈구가 표적 세포로 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 혈청 검사 용액은 C5 폴리펩타이드로 복원되는 C5-결핍 혈청이다. 용해의 백분율은 100% 용해가 억제제의 부재 하에 발생한 용해와 동일하다고 간주함으로써 정규화된다. 일부 구현예에서, 상기 대안적 보체 경로는 예를 들어, Wieslab® 대체 경로 보체 키트(Wieslab® COMPL AP330, Euro-Diagnostica, Sweden)에 활용된 바와 같이, 지질다당류 분자에 의해 활성화된다. 간략하게 말하면, 상기 검사 혈청은 지질다당류의 존재 하에 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편과 함께 배양된다. 생성된 C5b-9의 양은 상기 혼합물을 효소 접합 항-C5b-9 항체 및 형광 기질과 접촉시켜 적절한 파장에서 형광을 측정함으로써 측정된다. 대조군으로서, 상기 혈청이 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 부재 하에 배양된다.

[0111] 일부 구현예에서, C5 활성 또는 그것의 억제가 CH50eq 검정을 사용하여 정량화된다. 상기 CH50eq 검정은 혈청에서 전체 전형적인 보체 활성을 측정하기 위한 방법이다. 이와 같은 검사는 용해 검정으로, 50% 용해(CH50)를 수득하는 데 필요한 양을 결정하기 위해, 전형적인 보체 경로의 활성 인자로서 항체에 민감화된 적혈구를 사용하고 다양한 희석도의 검사 혈청을 사용한다. 용혈 백분율은 예를 들어, 분광광도계를 사용하여 결정될 수 있다. 상기 CH50eq 검정은, 말단 보체 복합체(TCC)가 측정되는 용혈에 직접적으로 책임이 있으므로, TCC 형성의 간접적인 표준량(measure)을 제공한다.

[0112] 상기 검정은 잘 알려져 있고, 당해기술의 숙련가에 의해 일반적으로 실행된다. 간략하게 말하면, 전형적인 보체 경로를 활성화하기 위해, 희석되지 않은 혈청 시료(*예를 들어,* 복원된(reconstituted) 인간 혈청 시료)가 항체-민감 적혈구를 함유한 미세검정 웰에 첨가됨으로써, TCC가 생성된다. 이어서, 상기 활성화된 혈청이 미세검정 웰에서 희석되고, 이것이 포획 시약(*예를 들어,* TCC의 하나 이상의 성분에 결합되는 항체)으로 도포된다. 상기 활성화된 시료에 존재하는 TCC는 상기 미세검정 웰의 표면에 도포된 단일클론 항체에 결합된다. 상기 웰은 세척되고, 각 웰에 검출가능하게 표지되어 상기 결합된 TCC를 식별하는 검출 시약이 첨가된다. 상기 검출가능한 표지는, *예를 들어,* 형광 표지 또는 효소 표지일 수 있다. 상기 검정 결과는 밀리미터당 CH50 단위 당량(CH50 U Eq/mL)으로 표현된다.

[0113] 억제는, *예를 들어,* 말단 보체 활성과 관련하여, 동일한 조건 하의 등몰(equimolar) 농도에서, 대조군 항체(또

는 그것의 항원-결합 절편)의 효과와 비교할 때, *예를 들어,* 용혈 검정 또는 CH50eq 검정에서, 말단 보체의 활성의 적어도 5(*예를 들어,* 적어도 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 또는 60)% 감소를 포함한다. 본원에 사용된 실질적인 억제는 주어진 활성(*예를 들어,* 말단 보체 활성)의 적어도 40(*예를 들어,* 적어도 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 또는 95 이상)%의 억제를 가리킨다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항-C5 항체는 에쿨리주맙의 CDR(즉, 서열번호:1~6)에 대한 하나 이상의 아미노산 치환을 함유하지만, 용혈 검정 또는 CH50eq 검정에서 에쿨리주맙의 보체 억제 활성의 적어도 30(*예를 들어,* 적어도 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 또는 95)%를 유지한다.

[0114] 본원에 기술된 항-C5 항체는 인간의 경우 적어도 20(*예를 들어,* 적어도 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54 또는 55)일의 혈청 반감기를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 항-C5 항체는 인간의 경우 적어도 40일의 혈청 반감기를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 항-C5 항체는 인간의 경우 대략 43일의 혈청 반감기를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 항-C5 항체는 인간의 경우 39~48일의 혈청 반감기를 갖는다. 항체의 혈청 반감기를 측정하기 위한 방법이 당해기술에 알려져 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편은, *예를 들어,* 작업 실시예에 기술한 생쥐 모형 시스템 중 하나(*예를 들어,* C5-결핍/NOD/scid 생쥐 또는 hFcRn 형질변환(transgenic) 생쥐 모형 시스템)에서 측정된 바와 같이, 에쿨리주맙의 혈청 반감기보다 적어도 20(*예를 들어,* 적어도 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 400, 500)% 더 큰 혈청 반감기를 갖는다.

[0115] 일 구현예에서, 상기 항체는 본원에 기술된 항체와 동일한 C5 상의 에피토프와의 결합에 대해 경쟁하거나 및/또는 그것에 결합된다. 둘 이상의 항체와 관련하여 용어 "동일한 에피토프에 결합되다"는 상기 항체가 주어진 방법에 의해 결정된 바와 같이, 아미노산 잔기의 동일한 부분에 결합됨을 의미한다. 항체가 본원에 기술된 상기 항체와 "C5 상의 동일한 에피토프"에 결합되는지 여부를 결정하기 위한 기법에는, 예를 들어, 에피토프 맵핑법, 예컨대 에피토프의 원자 해상도를 제공하는 항원:항체 복합체의 결정의 엑스선 분석 및 수소/중수소 교환 질량 분광법(HDX-MS)이 포함된다. 기타 방법들이 펩타이드 항원 절편 또는 항원의 돌연변이 변이체에 대한 항체의 결합을 모니터링하는데, 여기서 항원 염기서열 내의 아미노산 잔기의 변형으로 인한 결합의 손실은 종종 에피토프 성분의 표시로 간주된다. 추가적으로, 에피토프 맵핑을 위한 컴퓨터 조합 방법(computational combinatorial methods)이 또한 사용될 수 있다. 이들 방법은 관심대상 항체가 조합 파지 디스플레이 펩타이드 라이브러리에서 특이적 짧은 펩타이드를 친화 단리할 수 있는 능력에 달려 있다. 동일한 VH 및 VL 또는 동일한 CDR1, 2 및 3 염기서열을 갖는 항체들은 동일한 에피토프에 결합될 것으로 예상된다.

[0116] "표적과의 결합에 대해 다른 항체와 경쟁하는" 항체는 상기 기타 항체의 상기 표적에 결합을 억제(부분적으로 또는 완전히)하는 항체를 가리킨다. 두 가지 항체가 표적과의 결합에 대해 서로 경쟁하는지 여부, 즉, 하나의 항체가 다른 항체의 표적과의 결합을 억제하는지 여부 및 억제 범위가 알려진 경쟁 실험을 사용하여 결정될 수 있다. 특정 구현예에서, 항체는 또 다른 항체와 경쟁하고, 그것의 표적과의 결합을 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 억제한다. 억제 또는 경쟁의 수준은 어떤 항체가 "차단 항체(즉, 상기 표적과 함께 처음 배양된 저온 항체)"인가에 따라 달라질 수 있다. 상호경쟁하는 항체는 동일한 에피토프, 중첩 에피토프 또는 이웃한 에피토프에 결합된다(*예를 들어,* 입체장애에 의해 입증된 바와 같음).

[0117] 본원에 기술된 방법에 사용된, 본원에 기술된 항-C5 항체 또는 그것의 항원-결합 절편은 당해기술에서 인정된 다양한 기법을 사용하여 생성될 수 있다. 단일클론 항체가 당해기술의 숙련가에게 친숙한 다양한 기법에 의해 수득될 수 있다. 간략히 말하면, 원하는 항원으로 면역화된 동물의 비장 세포는 일반적으로 골수종 세포와의 융합에 의해 고정된다(Kohler & Milstein, Eur. J. Immunol. 6: 511-519(1976) 참고). 고정화의 대안적 방법에는 엡스타인 바 바이러스, 종양유전자 또는 레트로바이러스로의 형질전환(transformation) 또는 당해기술에 잘 알려진 기타 방법이 포함된다. 단일 고정화 세포에서 생성된 균총은 상기 항원에 대해 원하는 특이성 및 친화도를 갖는 항체의 생산을 위해 선별되고, 이와 같은 세포에 의해 생성된 단일클론 항체의 수율은 다양한 기법, 예컨대 척추동물 숙주의 복막강에 주입에 의해 증진될 수 있다. 대안적으로, Huse, 등, Science 246: 1275-1281(1989)에서 서술된 일반적 프로토콜에 따라 인간 B 세포에서 DNA 라이브러리를 선별함으로써 단일클론 항체 또는 그것의 결합 절편을 인코딩하는 DNA 염기서열을 단리할 수 있다.

[0118] **II. 조성물**

[0119] 또한 본원에 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편을 포함하는 조성물이 제공된다. 일 구현예에서, 상기 조성

물은 서열번호:12에 제시된 염기서열이 있는 중쇄 가변부 중 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위와, 서열번호:8에 제시된 염기서열이 있는 경쇄 가변부 중 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위를 포함하는 항-C5 항체를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 항-C5 항체는 서열번호:14 및 11에 각각 나타낸 염기서열이 있는 중쇄 및 경쇄를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 항-C5 항체는 서열번호:20 및 11에 각각 나타낸 염기서열이 있는 중쇄 및 경쇄를 포함한다.

[0120] 상기 조성물은 *예를 들어,* 보체 연관 장애, 예컨대 aHUS의 치료 및 예방을 위해 개체 투여용으로, 약제학적으로 용액으로 제형화될 수 있다. 상기 약제학적 조성물은 일반적으로 약제학적으로 허용가능한 운반체를 포함할 것이다. 본원에 사용된 "약제학적으로 허용가능한 운반체"는 생리학적으로 양립될 수 있는 모든 종류의 용매, 분산매, 코팅제, 항균제 및 항진균제, 등장액 및 흡수지연제 등을 가리키고, 이들을 포함한다. 상기 조성물은 약제학적으로 허용가능한 염, *예를 들어,* 산 첨가 염 또는 염기 첨가 염, 설탕, 탄수화물, 폴리올 및/또는 긴장성 조절제를 포함할 수 있다.

[0121] 상기 조성물은 표준 방법에 따라 제형화될 수 있다. 약제학적 제형화는 이미 잘 성립된 기술로, *예를 들어,* Gennaro(2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20th Edition, Lippincott, Williams & Wilkins(ISBN: 0683306472); Ansel 등(1999) "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems," 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins Publishers(ISBN: 0683305727); 및 Kibbe(2000) "Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association," 3rd Edition(ISBN: 091733096X)에 추가로 기술되었다. 일부 구현예에서, 조성물은 예를 들어, 적합한 농도에서 그리고 2~8℃(*예를 들어,* 4℃)에서 보관하기에 적합한 완충용액이 첨가된 용액으로 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 0℃ 아래 온도(*예를 들어,* -20℃ 또는 -80℃)에서 보관하기 위해 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 2~8℃(*예를 들어,* 4℃)에서 최대 2년(*예를 들어,* 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년, 1½년 또는 2년) 동안 보관하기 위해 제형화될 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 기술된 상기 조성물은 2~8℃(*예를 들어,* 4℃)에서 적어도 1년 동안 보관 시 안정적이다.

[0122] 상기 약제학적 조성물은 다양한 형태로 존재할 수 있다. 이러한 형태에는 *예를 들어,* 액체, 반고체 및 고체 제형, 예컨대 용액(*예를 들어,* 주사용 및 주입용 용액), 분산제 또는 현탁액, 정제, 알약, 분말, 리포좀 및 좌약이 포함된다. 바람직한 제형은 부분적으로 투여 및 치료적 적용의 의도된 방식에 따라 다르다. 예를 들어, 전신 또는 국부적 전달용으로 의도된 조성물을 함유한 조성물은 주사용 또는 주입용 용액의 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 상기 조성물은 비경구 방식(*예를 들어,* 정맥내, 피하, 복강내 또는 근육내 주사)에 의한 투여를 위해 제형화될 수 있다. 본원에 사용되는 "비경구 투여", "비경구로 투여된", 및 기타 문법적으로 동등한 어구는 보통 주사에 의한 장관 및 국부 투여 이외의 투여 방식을 가리키고, 비제한적으로, 정맥내, 비강내, 안 내, 폐, 근육내, 동맥내, 척추 강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 폐내, 복강내, 기관지내, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외, 대뇌내, 두개내, 경동맥내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.

[0123] 일 구현예에서, 상기 조성물은 주사용 라불리주맙(ULTOMIRIS®, 항체 BNJ441 또는 ALXN1210으로도 알려짐)을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 주사는 정맥내 주사용 멸균의, 투명 내지 반투명의, 약간 백색의 보존제 없는 용액이다. 또 다른 구현예에서, 각각의 1회분 바이얼은 농도가 10 mg/mL인 pH 7.0의 주사용 라불리주맙 300 mg을 함유한다. 또 다른 구현예에서, 주사용 라불리주맙은 최종 농도가 5 mg/mL이 되도록 희석이 필요하다. 또 다른 구현예에서, 각 mL는 폴리소르베이트 80(0.2 mg)(식물 유래), 염화나트륨(8.77 mg), 제2인산나트륨(1.78 mg), 제1인산나트륨(0.46 mg) 및 주사용 물을 추가로 포함한다.

[0124] ## III. 치료 방법

[0125] 본원에 환자의 aHUS를 치료하기 위한 방법이 제공되는데, 상기 방법은 상기 환자에게 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편은 특정 임상 요법에 따라 (즉, 특정 용량으로 그리고 특정 투여 일정에 따라), 투여된다(또는 투여를 위해 존재한다).

[0126] 본원에 사용된 용어 "유도" 및 "유도기"는 상호교환적으로 사용되는데, 임상실험에서 치료의 제1 단계를 가리킨다.

[0127] 본원에 사용된 용어 "유지" 및 "유지기"는 상호교환적으로 사용되는데, 임상실험에서 치료의 제2 단계를 가리킨다. 특정 구현예에서, 임상적 혜택이 관찰되는 한 또는 관리가 불가능한 독성 또는 질병 진행이 발생할 때까지 치료는 지속된다.

[0128] 본원에 사용된 용어 "개체" 또는 "환자"는 인간 환자(*예를 들어,* 보체 연관 질환을 앓는 환자)이다. 일 구현예

에서, 상기 보체 연관 질환은 비정형 용혈성 요독증후군(aHUS)이다. aHUS를 앓는 환자의 병리학 및 임상적 재현은 또한 말단 보체 활성화에 의해 추진된다. 좀 더 구체적으로는, C5의 활성화 및 보체 활성화의 조절 장애가 혈소판 감소증, 기계적 혈관내 용혈 및 신장 손상이 특징인 내피 손상, 혈소판 소비 및 혈전미세혈관병증(TMA)에 이른다. 중요한 점은 환자의 대략 20%가 또한 질병의 신장외 징후, 예컨대 중추신경계, 심장, 위장관, 사지 말단 및 중증 전신 장기 관여(Loirat, 등 *Orphanet. J. Rare Dis.* 2011;6:60)를 경험한다는 점이다. aHUS의 증상이 희귀병 또는 신장 질병 의학 분야의 숙련가에게 잘 알려져 있으며, *예를 들어*, 중증 고혈압, 단백뇨, 요독증, 무기력증/피로도, 자극 과민성, 혈소판 감소증, 미세혈관병증 용혈성 빈혈 및 신장기능 손상(*예를 들어*, 급성 신부전)을 포함한다.

[0129] aHUS는 선천성, 후천성 또는 특발성일 수 있다. aHUS는 가족 내 구성원 2명 이상(예를 들어, 3, 4, 5 또는 6 명 이상)이 적어도 6개월 간격으로 이 질병에 영향을 받고 일반적인 촉발 원인에 대한 노출이 차단된 경우, 또는 한 개체에서 하나 이상의 aHUS-연관 유전자 돌연변이(예를 들어, CFH, MCP/CD46, CFB 또는 CFI에서 하나 이상의 돌연변이)가 식별된 경우, 선천성으로 간주될 수 있다. 예를 들어, 개체는 CFH-연관 aHUS, CFB-연관 aHUS, CFI-연관 aHUS 또는 MCP-연관 aHUS가 있을 수 있다. 선천성 aHUS 중 최대 30%가 CFH에서의 돌연변이와 관련이 있고, 12%는 MCP에서의 돌연변이, 5~10%는 CFI에서의 돌연변이, 그리고 2% 미만은 CFB에서의 돌연변이와 관련이 있다. 선천적 aHUS는 복합다중(multiplex)(즉, 집안 내력; 병을 앓는 가족 구성원이 둘 이상) 또는 단일(simplex)(즉, 가족 중 단 한 명에게서 발병)일 수 있다. aHUS는 기저 환경 인자(*예를 들어*, 약물, 전신 질병 또는 시가-유사 외독소를 초래하지 않는 바이러스나 세균제제) 또는 촉발인자가 식별될 수 있는 경우, 후천성으로 간주될 수 있다. aHUS는 촉발인자(유전 요인 또는 환경 요인)가 분명하지 않을 경우, 특발성으로 간주될 수 있다..

[0130] 인간 개체에 혈소판 감소증, 미세혈관병증 용혈성 빈혈 또는 급성 신기능부전이 있는지 여부를 결정하기 위해 실험실 검사가 수행될 수 있다. 혈소판 감소증은 전문 의료진에 의해 하기 중 하나 이상으로 진단될 수 있다: (i) 150,000/mm^3미만(예를 들어, 60,000/mm^3 미만)의 혈소판 수치;(ii) 순환 중 증진된 혈소판 파괴를 반영하는, 혈소판 생존 시간의 감소; 및 (iii) 말초 도말 검사에서 관찰된 거대 혈소판으로, 이것은 혈소판신생의 2차 활성화와 일맥상통한다. 미세혈관병증 용혈성 빈혈은 전문 의료진에 의해 하기 중 하나 이상으로 진단될 수 있다: (i) 10 mg/dL 미만(예를 들어, 6.5 mg/dL 미만)의 헤모글로빈 농도; (ii) 증가된 혈청 젖산 탈수소효소(LDH) 농도(>460 U/L); (iii) 고빌리루빈혈증, 망상적혈구 증가증, 순환 유리 헤모글로빈 및 합토글로빈의 저농도 또는 검출불가 농도; 및 (iv) 음성 쿰즈 검사(Coombs test)와 함께 말초 도말 검사에서 무딘톱날 적혈구 또는 헬맷형 적혈구의 전형적 양태로 조각난 적혈구(분열적혈구)의 검출. 예를 들어, Kaplan 등 (1992) "Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura," Informa Health Care (ISBN 0824786637) and Zipfel (2005) "Complement and Kieney Disease," Springer (ISBN 3764371668) 참고. C3 및 C4의 혈액 농도 또한 보체 활성화 또는 조절 장애의 기준치로 사용될 수 있다. 이와 더불어, 개체의 상태는 상기 개체가 aHUS에 연관된 유전자, 예컨대 CFI, CFB, CFH 또는 MCP(위)에 하나 이상의 돌연변이를 품고 있음을 확인함으로써, 추가적으로 특징지을 수 있다. 유전자에 돌연변이를 검출하는 적합한 방법에는, 예를 들어, DNA 시퀀싱 및 핵산 배열 기법이 포함된다. 예를 들어, Breslin 등 (2006) *Clin Am Soc Nephrol* 1:88-99 and Goicoechea de Jorge 등 (2007) *Proc Natl Acad Sci USA* 104:240-245 참고.

[0131] 본원에 사용된 "효과적인 치료"란 이로운 효과, *예를 들어,* 질병 또는 장애의 적어도 하나의 증상의 개선을 가져오는 치료를 가리킨다. 이로운 효과는 기준치 이상의 개선, 즉, 상기 방법에 따라 치료 개시 전에 이루어진 측정치 또는 관찰내용 이상의 개선의 형태를 띨 수 있다. aHUS의 경우에, 예를 들어, 효과적인 치료란 중증 고혈압, 단백뇨, 요독증, 무기력증/피로도, 자극 과민성, 혈소판 감소증, 미세혈관병증 용혈성 빈혈, 및/또는 신장 기능 손상(*예를 들어*, 급성 신부전)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 증상의 완화를 가리킬 수 있다.

[0132] 용어 "유효량"은 원하는 생물학적, 치료적 및/또는 예방적 결과를 제공하는 제제의 양을 가리킨다. 상기 결과는 질병의 징후, 증상 또는 원인 중 하나 이상의 감소, 개선, 일시적 경감, 경감, 지연 및/또는 완화 또는 그밖의 생물학적 시스템의 바람직한 변형일 수 있다. 일 실시예에서, "유효량"은 aHUS의 증상(*예를 들어*, 중증 고혈압, 단백뇨, 요독증, 무기력증/피로도, 자극 과민성, 혈소판 감소증, 미세혈관병증 용혈성 빈혈 및 신장 기능 손상(*예를 들어*, 급성 신부전) 중 적어도 하나를 완화시킴이 임상적으로 증명된 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 양이다. 유효량이 1회 이상의 투여 시 투여될 수 있다.

[0133] 일 구현예에서, 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 용량은 환자의 체중을 기준으로 한다. 예를 들어, 일 구현예에서, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편 2400 mg 또는 3000 mg이 체중이 ≥40 내지 < 60 kg인

환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편 2700 mg 또는 3300 mg이 체중이 ≥60 내지 < 100 kg인 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편 3000 mg 또는 3600 mg이 체중이 ≥100 kg인 환자에게 투여된다. 특정 구현예에서, 복용 요법은 최적의 원하는 반응(*예를 들어,* 효과적인 반응)을 제공하도록 조절된다.

[0134] 또 다른 구현예에서, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편은 1회 이상의 투여 주기 동안 투여된다. 일 구현예에서, 상기 투여 주기는 26주이다. 일 구현예에서, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편은 상기 투여 주기의 1일차에 1회, 상기 투여 주기의 15일차에 1회 및 이후 8주마다 투여된다. 일 구현예에서, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편은 상기 투여 주기 이후 최대 2년의 연장 기간 동안 8주마다 투여된다(*예를 들어*, 3000 mg, 3300 mg 또는 3600 mg의 용량으로).

[0135] 또 다른 구현예에서, aHUS 환자를 치료하는 방법이 제공되는데, 상기 방법은 상기 환자에게 서열번호:19, 18 및 3에 각각 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 염기서열과, 서열번호:4, 5 및6에 각각 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 염기서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 유효량를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편이 하기와 같이 투여된다:

[0136] (a) 1일차에 1회, 체중이 ≥40 내지 < 60 kg인 환자에게는 2400 mg, 체중이 ≥60 내지 < 100 kg인 환자에게는 2700 mg, 또는 체중이 ≥100 kg인 환자에게는 3000 mg의 용량; 및

[0137] (b) 15일차 및 이후 8주마다

[0138] 체중이 ≥40 내지 < 60 kg인 환자에게는 3000 mg, 체중이 ≥60 내지 < 100 kg인 환자에게는 3300 mg 또는 체중이 ≥100 kg인 환자에게는 3600 mg의 용량.

[0139] 또 다른 구현예에서, aHUS 환자를 치료하는 방법이 제공되는데, 상기 방법은 (*예를 들어*, 투여 주기 동안) 환자에게 서열번호:19, 18 및 3에 각각 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 염기서열, 서열번호:4, 5 및 6에 각각 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 염기서열과, 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합되는 변이 인간 Fc 불변부를 포함하는 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 유효량을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 변이 인간 Fc CH3 불변부는 각각 EU 넘버링에 따라 천연 인간 IgG Fc 불변부의 메티오닌 428 및 아스파라긴 434에 해당하는 잔기에 Met-429-Leu 및 Asn-435-Ser 치환을 포함하고, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편이 하기와 같이 투여된다:

[0140] (a) 1일차에 1회 체중이 ≥40 내지 < 60 kg인 환자에게는 2400 mg, 체중이 ≥60 내지 < 100 kg인 환자에게는 2700 mg 또는 체중이 ≥100 kg인 환자에게는 3000 mg의 용량; 및

[0141] (b) 15일차 및 이후 8주마다

[0142] 체중이 ≥40 내지 < 60 kg인 환자에게는 3000 mg, 체중이 ≥60 내지 < 100 kg인 환자에게는 3300 mg 또는 체중이 ≥100 kg인 환자에게는 3600 mg의 용량.

[0143] 또 다른 구현예에서, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편은 체중이 ≥40 내지 < 60 kg인 환자에게 하기와 같이 투여된다:

[0144] (a) 1일차에 1회, 2400 mg의 용량; 및

[0145] (b) 15일차 및 이후 8주마다 3000 mg의 용량.

[0146] 또 다른 구현예에서, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편은 체중이 ≥60 내지 < 100 kg인 환자에게 하기와 같이 투여된다:

[0147] (a) 1일차에 1회, 2700 mg의 용량; 및

[0148] (b) 15일차 및 이후 8주마다 3300 mg의 용량.

[0149] 또 다른 구현예에서, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편은 체중이 ≥100 kg인 환자에게 하기와 같이 투여된다:

[0151] *(a) 1일차에 1회, 3000 mg의 용량; 및

[0152] (b) 15일차 및 이후 8주마다 3600 mg의 용량.

[0153] 일부 구현예에서, 상기 환자는 이전에 보체 억제제로 치료받은 바가 없다(*예를 들어,* 상기 환자는 보체 억제제 치료 무경험 환자이다).

[0154] 다른 구현예에서, 상기 환자는 이전에 한 가지 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편으로 치료받은 바 있고, 치료 기간 중에 또 다른 항-C5 항체로 전환된다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 치료 기간 중에 상이한 항-C5 항체가 투여된다. 일 구현예에서, 별도의 치료 기간 및 연장 기간 동안 상이한 항-C5 항체가 투여된다. 예를 들어, 일 구현예에서, 상기 환자는 치료 기간(*예를 들어,* 26주 동안) 중에 에쿨리주맙으로 치료받고, 이어서 예를 들어, 연장 기간 동안 또 다른 항-C5 항체(*예를 들어*, 라불리주맙, 7086 항체, 8110 항체, 305LO5 항체, SKY59 항체 또는 REGN3918 항체)로 치료받는다. 또 다른 구현예에서, 에쿨리주맙이 유도기 중에 투여 주기 중 1일차, 8일차, 15일차 및 22일차에 600 mg의 용량으로 상기 환자에게 투여되고, 이어서 투여 주기 19일차 및 이후 2주마다(*예를 들어*, 총 26주 동안) 에쿨리주맙이 유지 용량인 900 mg 투여되고, 이어서 최대 2년의 연장 기간 동안 라불리주맙으로 치료가 이어진다. 또 다른 구현예에서, 상기 환자는 라불리주맙으로 치료를 받고(*예를 들어,* 26주 동안), 이어서 예를 들어, 연장 기간 동안 또 다른 항-C5 항체(*예를 들어*, 에쿨리주맙, 7086 항체, 8110 항체, 305LO5 항체, SKY59 항체 또는 REGN3918 항체)로 치료를 받는다.

[0155] 예시적인 대안적 항-C5 항체에는, 비제한적으로, (i) 라불리주맙, (ii) 서열번호: 21, 22 및 23을 각각 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위와, 서열번호: 24, 25 및26을 각각 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위를 포함하는 항체 또는 그것의 항원 결합 절편, (iii) 서열번호:27을 포함하는 중쇄 가변부와 서열번호:28을 포함하는 경쇄 가변부를 포함하는 항체 또는 그것의 항원 결합 절편, (iv) 서열번호: 29, 30 및 31을 각각 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위와, 서열번호: 32, 33 및 34을 각각 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위를 포함하는 항체 또는 그것의 항원 결합 절편, (v) 서열번호: 35를 포함하는 중쇄 가변부와 서열번호: 36을 포함하는 경쇄 가변부를 포함하는 항체 또는 그것의 항원 결합 절편, (vi) 서열번호: 37, 38 및 39을 각각 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위와, 서열번호: 40, 41 및 42을 각각 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위를 포함하는 항체 또는 그것의 항원 결합 절편, (vii) 서열번호: 43을 포함하는 중쇄 가변부와 서열번호: 44를 포함하는 경쇄 가변부를 포함하는 항체 또는 그것의 항원 결합 절편, (viii) 서열번호: 45를 포함하는 중쇄와 서열번호: 46을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 또는 그것의 항원 결합 절편, (ix) 서열번호: 47을 포함하는 중쇄 가변부와 서열번호: 48을 포함하는 경쇄 가변부를 포함하는 항체 또는 그것의 항원 결합 절편 및 (x) 서열번호: 49를 포함하는 중쇄와 서열번호: 50를 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 또는 그것의 항원 결합 절편이 포함된다.

[0156] 일부 구현예에서, 상기 환자는 이전에 적어도 1 개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월 또는 적어도 24개월 동안 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편(*예를 들어*, 에쿨리주맙)으로 치료받은 바 있고, 이후에 또 다른 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편(*예를 들어*, 라불리주맙)으로 전환된다. 특정 구현예에서, 상기 환자는 이전에 적어도 6개월 동안 에쿨리주맙으로 치료받은 바 있다.

[0157] 또 다른 구현예에서, 환자(*예를 들어*, aHUS 환자)가 제1 항-C5 항체로 치료받고, 이어서 제2 상이한 항-C5 항체로의 치료로 전환되는 경우, 특히 상기 제2 상이한 항-C5 항체가 상기 제1 항-C5 항체와 다른 C5 상의 에피토프에 결합되는 경우, 투여 일정에 제1 항-C5 항체의 반감기가 고려된다. 예를 들어, 제2 (상이한) 항-C5 항체가 투여되기 전에 환자에게서 제1 항-C5 항체가 청소되도록(*예를 들어*, "완전히 씻겨 나가도록") 하기 위해(*예를 들어*, 응집, 면역 복합체 형성 등과 연관된 문제를 피하기 위해), 제1 항-C5 항체의 반감기가 고려된다. 일 구현예에서, 상기 제2 (상이한) 항-C5 항체는 제1 항-C5 항체의 최종 투여 후 제1 항-C5 항체의 반감기의 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7 또는 7.5배에 해당하는 시간의 기간이 지난 후 투여된다.

[0158] 또 다른 구현예에서, 상기 환자는 이전에 에쿨리주맙으로 치료받은 바 있고, 이어서 제2(상이한) 항-C5 항체(*예를 들어*, 라불리주맙, 7086 항체, 8110 항체, 305LO5 항체, SKY59 항체 또는 REGN3918 항체)로의 치료로 전환된다. 일 구현예에서, 에쿨리주맙이 제1 투여 항체인 경우, 제2 (상이한) 항-C5 항체는 예를 들어, 에쿨리주맙의 최종 투여 후 적어도 36, 45, 54, 63, 72, 81, 90, 99, 108, 117 또는 126일이 지난 후, 투여된다.

[0159] 또 다른 구현예에서, 상기 환자는 이전에 라불리주맙으로 치료받은 바 있고, 이어서 상이한 항-C5 항체(*예를 들어*, 에쿨리주맙, 7086 항체, 8110 항체, 305LO5 항체, SKY59 항체 또는 REGN3918 항체)로의 치료로 전환된다. 일 구현예에서, 라불리주맙이 제1 투여 항체인 경우, 제2 (상이한) 항-C5 항체는, 예를 들어, 라불리주맙의 최종 투여 후 적어도 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 375 또는 400일이 지난 후, 투여된다.

[0160] 추가적으로 또는 대안적으로, 제2(상이한) 항-C5 항체로의 치료로 전환하기 전에 제1 항-C5 항체를 청소하거나 또는 그것의 청소를 증진하기 위해 기법이 사용된다. 예시적 기법에는, 비제한적으로, 혈장반출술 또는 수혈이

포함된다. 또 다른 구현예에서, 제2 (상이한) 항-C5 항체가 투여되기 전 제1 항-C5 항체를 청소하거나 또는 그것의 청소를 증진시키기 위해 제1 항-C5 항체에 대항하는 항체(*예를 들어*, 항-에쿨리주맙 항체, 항-라불리주맙 항체, 항-7086 항체, 항-8110 항체, 항-305LO5 항체, 항-SKY59 항체 또는 항-REGN3918 항체)가 투여된다.

[0161] 또 다른 구현예에서, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편(*예를 들어*, 라불리주맙)이 환자에게 투여되되, 상기 투여 주기는 환자에게 에쿨리주맙이 마지막 투여되고 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주, 적어도 약 6주, 적어도 약 7주 또는 적어도 약 8주 후 시작된다. 또 다른 구현예에서, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편(*예를 들어*, 라불리주맙)이 환자에게 투여되되, 상기 치료(*예를 들어*, 투여 주기)는 환자에게 에쿨리주맙이 마지막 투여되고 적어도 2주 후에 시작된다.

[0162] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법에 따라 치료받는 환자가 치료를 개시하기 전 3년 이내에 또는 개시 시점에 뇌수막염 감염에 대한 예방접종을 맞은 바 있다. 일 구현예에서, 뇌수막염 백신을 맞은 후 2주 내에 치료를 받는 환자는 또한 예방접종 후 2주까지 적절한 예방차원의 항생제로 치료받는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 방법에 따라 치료 받는 환자가 뇌수막염 혈청형 A, C, Y, W135, 및/또는 B에 대한 예방 접종을 맞는다.

[0163] 본원에 사용된 용어 "혈청 최저 수준"은 상기 제제(*예를 들어*, 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편) 또는 약품이 혈청에 존재하는 최저로 낮은 수준을 가리킨다. 대조적으로, "피크 혈청 수준"은 상기 혈청에서 상기 제제의 최고 높은 수준을 가리킨다. "평균 혈청 수준"은 상기 혈청에서 시간 경과에 따른 상기 제제의 평균 수준을 가리킨다.

[0164] 일 구현예에서, 기술된 치료 요법은 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 특정 혈청 최저 농도를 유지하기에 충분하다. 예를 들어, 일 구현예에서, 상기 치료는 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 혈청 최저 농도를 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 280, 290, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 또는 400 μg/ml 이상으로 유지한다. 일 구현예에서, 상기 치료는 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 혈청 최저 농도를 100 μg/ml 이상으로 유지한다. 또 다른 구현예에서, 상기 치료는 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 혈청 최저 농도를 150 μg/ml 이상으로 유지한다. 또 다른 구현예에서, 상기 치료는 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 혈청 최저 농도를 200 μg/ml 또는 이상으로 유지한다. 또 다른 구현예에서, 상기 치료는 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 혈청 최저 농도를 250 μg/ml 이상으로 유지한다. 또 다른 구현예에서, 상기 치료는 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 혈청 최저 농도를 300 μg/ml 또는 이상으로 유지한다. 또 다른 구현예에서, 상기 치료는 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 혈청 최저 농도를 100 μg/ml 내지 200 μg/ml으로 유지한다. 또 다른 구현예에서, 상기 치료는 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 혈청 최저 농도를 약 175 μg/ml로 유지한다.

[0165] 또 다른 구현예에서, 효과적인 반응을 수득하기 위해, 상기 항-C5 항체가 환자의 혈액 1밀리리터당 적어도 50 μg, 55μg, 60 μg, 65 μg, 70 μg, 75 μg, 80 μg, 85 μg, 90 μg, 95 μg, 100 μg, 105 μg, 110 μg, 115 μg, 120 μg, 125 μg, 130 μg, 135 μg, 140 μg, 145 μg, 150 μg, 155 μg, 160 μg, 165 μg, 170 μg, 175 μg, 180 μg, 185 μg, 190 μg, 195 μg, 200 μg, 205 μg, 210 μg, 215 μg, 220 μg, 225 μg, 230 μg, 235 μg, 240 μg, 245 μg, 250 μg, 255 μg 또는 260 μg의 항체를 유지하는 양과 빈도로 상기 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 상기 항-C5 항체가 상기 환자의 혈액 1밀리리터당 50 μg 내지 250 μg의 항체를 유지하는 양과 빈도로 상기 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 상기 항-C5 항체가 상기 환자의 혈액 1밀리리터당 100 μg 내지 200 μg의 항체를 유지하는 양과 빈도로 상기 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 상기 항-C5 항체가 상기 환자의 혈액 1밀리리터당 약 175 μg의 항체를 유지하는 양과 빈도로 상기 환자에게 투여된다.

[0166] 또 다른 구현예에서, 효과적인 반응을 수득하기 위해, 상기 항-C5 항체가 최소 유리 C5 농도를 유지하는 양과 빈도로 상기 환자에게 투여된다. 예를 들어, 일 구현예에서, 상기 항-C5 항체가 유리 C5 농도를 0.2 μg/mL, 0.3 μg/mL, 0.4 μg/mL, 0.5 μg/mL 이하로 유지하는 양과 빈도로 상기 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 상기 항-C5 항체가 유리 C5 농도를 0.309 내지 0.5 μg/mL 이하로 유지하는 양과 빈도로 상기 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 치료가 치료 전기간에 걸쳐 유리 C5 농도를 99% 보다 크게 감소시킨다. 또 다른 구현예에서, 상기 치료가 치료 전기간에 걸쳐 유리 C5 농도를 99.5%보다 크게 감소시킨다.

[0167] **IV. 결과**

[0168] 본원에 환자에게서 aHUS를 치료하기 위한 방법이 제공되는데, 상기 방법은 환자에게 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편을 투여하는 단계를 포함한다.

[0169] aHUS의 증상에는, 비제한적으로, 중증 고혈압, 단백뇨, 요독증, 무기력증/피로도, 자극 과민성, 혈소판 감소증, 미세혈관병증 용혈성 빈혈 및 신장 기능 손상(*예를 들어*, 급성 신부전)이 포함된다. 본원에 개시된 방법에 따라 치료 받는 환자는 바람직하게는 aHUS의 적어도 하나의 징후의 개선을 경험한다.

[0170] 다른 구현예에서, 상기 치료가 말단 보체 억제를 초래한다.

[0171] 다른 구현예에서, 상기 치료가 유리 헤모글로빈, 합토글로빈, 망상적혈구 수치, PNH 적혈구(RBC) 클론 및 D-이량체로 이루어진 군에서 선택되는 용혈-관련 혈액 생체표지자의 정상적인 수준으로의 이동을 가져온다.

[0172] 또 다른 구현예에서, 상기 치료가 상기 환자의 치료 전 기준치에서 헤모글로빈 안정화의 증가를 가져온다. 또 다른 구현예에서, 상기 치료가 헤모글로빈의 ≥20 g/L 증가를 가져온다. 또 다른 구현예에서, 상기 치료는 기준치에서 183일차까지 수혈의 부재 하에 기준치에서 헤모글로빈 수준의 ≥2 g/dL 하락의 방어를 초래한다.

[0173] 다른 구현예에서, 상기 치료가 혈소판 정상화(≥150 x 10^9/L)를 초래한다. 다른 구현예에서, 상기 치료는 적어도 28일(*예를 들어*, 적어도 28일, 1 개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년 또는 2년) 동안 혈소판 정상화(≥150 x 10^9/L)를 초래한다.

[0174] 다른 구현예에서, 상기 치료가 LDH 정상화(≤246 U/L)를 초래한다. 다른 구현예에서, 상기 치료는 적어도 28일(*예를 들어*, 적어도 28일, 1 개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년 또는 2년) 동안 LDH 정상화(≤246 U/L)를 초래한다.

[0175] 다른 구현예에서, 상기 치료가 기준치에서 혈청 크레아티닌의 ≥25% 개선을 초래한다. 다른 구현예에서, 상기 치료가 적어도 28일(*예를 들어*, 적어도 28일, 1 개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년 또는 2년) 동안 기준치에서 혈청 크레아티닌의 ≥25% 개선을 초래한다.

[0176] 다른 구현예에서, 상기 치료가 완전한 TMA 반응(즉, 혈소판 정상화(≥150 x 10^9/L), LDH 정상화(≤246 U/L) 및, 혈청 크레아티닌의 기준치에서 ≥25% 개선)을 초래한다. 다른 구현예에서, 상기 치료가 적어도 28일(*예를 들어*, 적어도 28일, 1 개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년 또는 2년) 동안 완전한 TMA 반응을 초래한다.

[0177] 다른 구현예에서, 상기 치료가 변형된 완전한 TMA 반응(즉, 혈소판 정상화(≥150 x 10^9/L), LDH 정상화(≤246 U/L) 및, 상기 환자가 기준치에서 투석을 한 경우, 또는 기준치에서 투석을 하지 않았던 환자라면 혈청 크레아티닌의 기준치에서 ≥25% 개선 시 투석을 한 경우, 상기 환자는 투석을 하지 않는다). 다른 구현예에서, 상기 치료가 적어도 28일(*예를 들어*, 적어도 28일, 1 개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년 또는 2년) 동안 변형된 완전한 TMA 반응을 초래한다.

[0178] 다른 구현예에서, 상기 치료가 수혈의 필요성의 감소를 가져온다. 또 다른 구현예에서, 상기 치료가 수혈 방지의 70% 초과 증가를 가져온다. 또 다른 구현예에서, 상기 치료가 기준일에서 183일까지 수혈 방지를 초래한다.

[0179] 다른 구현예에서, 상기 치료가 치료 기간 동안 돌발성 용혈의 제거를 초래한다. 또 다른 구현예에서, 상기 치료가 치료전 돌발성 용혈의 기준량과 비교하여 돌발성 용혈의 감소를 초래한다.

[0180] 다른 구현예에서, 상기 치료가 주요 혈관 이상 반응(MAVE)의 감소를 가져온다.

[0181] 다른 구현예에서, 상기 치료가 만성 질환 치료 기능적 평가(FACIT)-피로도 척도, 버전 4 및 유럽 암 연구 및 치료 조직, 삶의 질 설문지 핵심 30 척도를 통해 평가된 바와 같이 기준치에서 삶의 질의 변화를 가져온다. 일 구현예에서, 상기 치료가 FACIT-피로도 척도를 통해 평가된 바와 같이 기준치에서 1점 이상(*예를 들어*, 1, 2 또는 3점) 삶의 질의 변화를 가져온다. 또 다른 구현예에서, 상기 치료가 치료 개시 후 150일 이상(*예를 들어*, 150일, 151일, 152일, 153일, 154일, 155일, 156일, 157일, 158일, 159일, 160일, 161일, 162일, 163일, 164일, 165일, 166일, 167일, 168일, 169일, 170일, 171일, 172일, 173일, 174일, 175일, 176일, 177일, 178일, 179일, 180일, 181일, 182일 183일, 184일, 185일, 186일, 187일, 188일, 189일, 190일, 191일, 192일, 193일, 194일, 195일, 196일, 197일, 198일, 199일, 200일, 205일, 210일, 215일, 220일 또는 225일), FACIT-피로도 척도를 통해 평가된 바와 같이 기준치에서 삶의 질의 변화를 3점 가져온다.

[0182] 만성 신장 질병(CKD) 병기가 국립 신장 재단 만성 신장 질병 단계를 기준으로 구분된다. CKD 병기 및 상응하는 예측 사구체 여과율(eGFR) 값은 아래와 같다: 1기: eGFR >=90(정상), 2기: eGFR 60~89, 3A 기: eGFR 45~59, 3B 기: eGFR 30~44, 4기: eGFR 15~29 및 5기: eGFR <15(투석 포함: 말기). 1기가 최상의 범주로 간주된다. 5기가 최악의 범주로 간주된다. eGFR의 개선(*예를 들어*, > 15)이 CKD 병기의 개선(*예를 들어*, 더 낮은 CKD 병기)에 상응한다. 따라서, 다른 구현예에서, 상기 환자의 만성 신장 질병(CKD)이 치료 개시 후 1기 이상 개선된다. 예를 들어, 상기 환자의 CKD가 1기, 2기, 3기, 4기 또는 5기가 개선된다). 또 다른 구현예에서, 상기 환자의 CKD가 치료 개시 후 150일 이상(*예를 들어*, 150일, 151일, 152일, 153일, 154일, 155일, 156일, 157일, 158일, 159일, 160일, 161일, 162일, 163일, 164일, 165일, 166일, 167일, 168일, 169일, 170일, 171일, 172일, 173일, 174일, 175일, 176일, 177일, 178일, 179일, 180일, 181일, 182일 183일, 184일, 185일, 186일, 187일, 188일, 189일, 190일, 191일, 192일, 193일, 194일, 195일, 196일, 197일, 198일, 199일, 200일, 205일, 210일, 215일, 220일 또는 225일) 1기 이상 개선된다.

[0183] 다른 구현예에서, 상기 치료가 기준치와 비교하여 eGFR의 증가를 초래한다. 다른 구현예에서, 상기 치료가 eGFR의 정상적인 수준(*예를 들어*, ≥90)으로의 이동을 초래한다. 다른 구현예에서, 상기 치료가 기준치와 비교하여 eGFR의 증가를 초래하고, 상기 환자의 CKD가 1기 이상 개선된다. 다른 구현예에서, 상기 치료가 기준치와 비교하여 eGFR의 정상 수준(*예를 들어*, ≥90)으로의 이동을 초래하고 환자의 CKD가 1기 이상 개선된다.

[0184] 다른 구현예에서, 상기 치료가 미국의 경우 설정된 EQ-5D-3L 시간 균형값(US TTO)의 > 0.94를 초래한다.

[0185] **V. 키트 및 단위 제형**

[0186] 본원에 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편, 예컨대 라불리주맙을 함유하는 약제학적 조성물과 약제학적으로 허용가능한 운반체를 본원에 기술된 방법에 사용하기 위해 조정된 치료차원의 유효량만큼 포함하는 키트가 또한 제공된다. 상기 키트는 선택적으로 *예를 들어,* aHUS를 앓는 환자에게 상기 조성물을 투여하기 위해 의료 시행자(*예를 들어,* 내과 의사, 간호사 또는 환자)가 그안에 함유된 조성물을 투여하도록 허용하는 투여 일정을 포함하는 사용설명서를 포함할 수 있다. 상기 키트는 주사기를 포함할 수도 있다.

[0187] 선택적으로, 상기 키트는 앞서 제공된 방법에 따른 단일 투여용으로, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 유효량을 각각 함유한 단일투여 약제학적 조성물의 여러 패키지를 포함한다. 상기 약제학적 조성물(들)을 투여하기 위해 필요한 도구 또는 장비 또한 상기 키트에 포함될 수 있다. 예를 들어, 키트는 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 1회분 양을 함유한 1개 이상의 사전충전 주사기를 제공할 수 있다.

[0188] 일 구현예에서, 본 발명이 환자에게서 aHUS를 치료하기 위한 키트를 제공하는데, 상기 키트는 하기를 포함한다:

[0189] (a) 서열번호:12에 제시된 염기서열이 있는 중쇄 가변부의 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위와, 서열번호:8에 제시된 염기서열이 있는 경쇄 가변부의 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위를 포함하는 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 1회 용량; 및

[0190] (b) 본원에 기술된 모든 방법에 따라, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편을 사용하기 위한 사용 설명서.

[0191] 일 구현예에서, 상기 키트가 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 1회 용량을 포함하되, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편은 체중이 ≥40 내지 < 60 kg인 환자에게 하기와 같이 투여된다:

[0192] (a) 1일차에 1회, 2400 mg의 용량; 및

[0193] (b) 15일차 및 이후 8주마다 3000 mg의 용량.

[0194] 또 다른 구현예에서, 상기 키트가 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 1회 용량을 포함하되, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편은 체중이 ≥60 내지 < 100 kg인 환자에게 하기와 같이 투여된다:

[0195] (a) 1일차에 1회, 2700 mg의 용량; 및

[0196] (b) 15일차 및 이후 8주마다 3300 mg의 용량.

[0197] 또 다른 구현예에서, 상기 키트가 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편의 1회 용량을 포함하되, 상기 항-C5 항체 또는 그것의 항원 결합 절편은 체중이 ≥100 kg인 환자에게 하기와 같이 투여된다:

[0198] (a) 1일차에 1회, 3000 mg의 용량; 및

[0199] (b) 15일차 및 이후 8주마다 3600 mg의 용량.

[0200] 하기 실시예는 단지 예시를 위한 것으로, 당해기술의 숙련가에게는 본 개시를 읽을 때 여러 변형 및 등가물이 명백하기에, 하기 실시예는 어떤 방식으로도 본 개시의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안 된다.

[0201] 본 출원에 언급된 모든 참고문헌, 유전자은행 항목, 특허 및 특허출원 공보의 내용은 명확히 참고로 본원에 편입되었다.

[0202] **실시예**

[0203] **실시예 1: 비정형 용혈성 요독증후군(aHUS)을 앓는 보체 억제제-무경험 성인 환자에서 라불리주맙(ALXN1210)의 3상 단일군 다중심 연구**

[0204] 비정형 용혈성 요독증후군(aHUS)을 앓는 보체 억제제 치료 무경험 성인 및 청소년 환자에게 라불리주맙(ALXN1210-aHUS-311)의 단일군 연구를 시행하였다. 도 1이 본 연구 설계를 묘사한다.

[0205] aHUS는 주로 보체의 대체 경로 (APC)에 관여하는 단백질을 인코딩하는 유전자의 돌연변이에 의해 또는 APC 조절 단백질에 대한 자가항체에 의해 종종 유발되는 혈전성 미세혈관병증(TMA)이다(Noris, 등, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2010;5:1844-59). aHUS 환자는 내피 손상으로 인한 질병의 치명적인 징후, 예컨대 혈소판 감소증, 혈관내 용혈, 급성 신부전 및 신장외 조직 손상의 위험에 처한다. 중요한 점은 환자 중 대략 20%가 질병의 신장외 징후, 예컨대 중추신경계, 심장, 위장관, 사지말단, 및 중증 전신 장기 관여를 경험한다는 점이다(Loirat, 등 *Orphanet J. Rare Dis*. 2011;6:60 and Brodsky, *Blood*. 2015;126:2459-65). 에쿨리주맙의 사용가능성 이전에 aHUS 환자의 사망률은 상기 질병의 급성 진행기 동안 무려 15%에 달했었다(Noris, 등, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2010;5:1844-59) and Sellier-Leclerc, *J. Am. Soc. Nephrol*. 2007;18:2392-2400). 환자의 최대 50%가 종종 발병 1년 내에 말기 신장 질병(ESKD)으로 진행되었고, 삶을 지속하기 위해 투석 또는 신장 이식이 필요했다. 만성, 조절되지 않은 말단 보체활성화, 구체적으로, 보체 성분 5(C5)의 활성화 및 보체 활성의 조절 장애가 aHUS의 병증 및 상기 질병의 치명적인 징후의 핵심이다. 결과적으로, C5a 및 C5b-9의 생성의 선택적 억제와 함께, 표적이 된 C5의 차단이 치료의 중요한 치료 기전을 나타낸다.

[0206] 1.목적

[0207] 본 연구의 1차 목적은 보체 억제제치료-무경험 청소년 및 성인 aHUS 환자에게서 혈소판 감소증, 용혈 및 신장 손상이 특징인 보체-매개 TMA를 억제하는 라불리주맙의 효능을 평가하는 것이다.

[0208] 본 연구의 2차 목적은 (1) 본 환자 군에서 라불리주맙의 안정성 및 내약성(tolerability)의 특징을 규명하고, (2) 추가적 측정(*예를 들어*, 투석 필요 상태, 완전한 TMA 반응까지 시간, 시간 경과에 따른 완전한 TMA 반응 상태, 예측 사구체 여과율(eGFR)의 관찰값 및 기준치에서의 변화, 만성 신장 질병(CKD) 병기(선택 목표일에 평가되어, 기준치와 비교하여, 개선됨, 안정됨(변화 없음) 또는 악화됨으로 분류되는), 혈액 매개변수(혈소판, LDH, 헤모글로빈)의 관찰값 및 기준치에서의 변화, 헤모글로빈의 기준치에서 ≥20 g/L 증가(적어도 4주 간격으로 획득된 적어도 2회 연속 측정 동안 지속됨), 삶의 질(QoL)의 기준치에서 변화(EuroQol 5 차원 3 수준(EQ-5D-3L; 모든 환자), 만성 치료의 기능적 평가(FACIT) 피로도 버전 4(< 18세 환자) 및 소아 FACIT 피로도(< 18세 환자) 설문지에 의해 측정됨))에 의해 라불리주맙의 효능을 평가하고, (3) 시간 경과에 따른 혈청 라불리주맙 농도의 변화 및 시간 경과에 따른 유리 C5 농도의 변화로 라불리주맙의 PK/약력학(PD)의 특징을 규명하고, 그리고 (4) 라불리주맙의 장기 안정성 및 효능을 평가하는 것이다.

[0209] 2.평가변수

[0210] 본 연구의 1차, 2차 및 안전성 평가변수가 도 2에 요약되어 있다. 상기 1차 효능 평가변수는 혈액 매개변수(혈소판 수치 및 LDH)의 정상화와 혈청 크레아티닌의 기준치에서 ≥25% 개선에 의해 입증되고, 적어도 4주 간격으로 획득된 2회 연속 측정에 의해 확인된 바와 같이 26주 최초 평가 기간 동안 완전한 TMA 반응이다.

[0211] 본 연구의 2차 효능 평가변수는 하기와 같다:

[0212] A. 투석 필요 상태;

[0213] B. 완전한 TMA 반응까지 시간;

[0214] C. 시간 경과에 따른 완전한 TMA 반응 상태;

[0215] D. eGFR의 관찰값 및 기준치에서의 변화;

[0216] E. 임상검사자에 의해 선택된 목표일자에 평가되고, 기준치와 비교하여 개선됨, 안정됨(변화 없음) 또는 악화됨으로 분류되는 CKD 병기;

[0217] F. 혈액 매개변수(혈소판, LDH, 헤모글로빈)의 관찰값 및 기준치에서 변화;

[0218] G. 적어도 4주 간격으로 획득된 적어도 2회 연속 측정치 동안 지속된, 헤모글로빈의 기준치에서 ≥20 g/L의 증가;

[0219] H. EQ-5D-3L(모든 환자), FACIT 피로도 버전 4(≥18세 환자) 및 소아 FACIT 피로도(< 18세 환자) 설문지에 의해 평가된 바와 같이, QoL의 기준치에서 변화.

[0220] 본 연구의 약물동태적(PK) 및 약력학적(PD) 평가변수는 시간 경과에 따른 혈청 라불리주맙 농도의 변화 및 시간 경과에 따른 유리 C5 농도의 변화이다.

[0221] 라불리주맙의 안전성 및 내약성이 신체 검사, 생명 징후, 심전도(ECG), 실험실 평가 및, AE 및 SAE의 발생률에 의해 평가된다. 항약물 항체(ADA)가 생긴 환자의 비율 역시 평가된다.

[0222] PD 효과의 탐색적 생체표지자에는, 비제한적으로, 보체 조절 장애의 표지자(*예를 들어*, 인자 Ba)의 수준의 기준치에서 변화, 혈관 염증(*예를 들어*, 용해성 종양 괴사 인자 수용체 1 [sTNFR1]), 내피 활성화/손상(*예를 들어*, 용해성 혈관 유착 분자 1 [sVCAM1], 트롬보모듈린), 응고(*예를 들어*, D-이량체) 및 신장 손상(*예를 들어*, 시스타틴 C)이 포함된다. 추가적인 평가에는 소변에 라불리주맙 배출, 닭 적혈구(cRBC) 용혈, 총 C5, 보체 단백질에 대한 자가항체(*예를 들어*, 항-인자 H) 및 APC 활성도(*예를 들어*, 변형된 햄 검사, 보체 침적 검정)의 측정치가 포함될 수 있다.

[0223] aHUS 와 연관이 있다고 알려진 유전자에서의 유전 변이를 조사하고, 이와 함께, aHUS, 보체 조절 장애 또는 라불리주맙의 대사 또는 효능과 관련된 신규한 유전자 변이를 식별하기 위해 탐색적 유전학이 수행될 수 있다. 환자는 탐색적 유전학을 위한 시료를 제공하는 것에는 관여하지 않으면서, 본 연구에 여전히 참석할 수 있다.

[0224] 3. 연구 설계의 요약

[0225] 연구 ALXN1210-aHUS-311은 청소년(12세 내지 < 18세)과 성인(≥18세) aHUS 환자에게 정맥내(IV) 주사에 의해 투여된 라불리주맙의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 3상 공개(open-label), 단일군, 다중심 연구이다. 본 연구는 라불리주맙을 투여받을 환자 대략 55명을 등록하였다. 도 1은 본 연구의 설계를 묘사한다. 모든 환자는 보체 억제제 치료를 받은 경험이 없고, 적어도 6명 내지 최대 10명의 청소년(선별검사 당시 12세 내지 < 18세) 환자와, 이전에 신장 이식을 받은 적어도 10명 내지 최대 25명의 환자를 포함하였다.

[0226] 본 연구는 최대 7일의 선별검사 기간, 26주의 초기 평가 기간 및 최대 2년의 연장 기간으로 이루어졌다. 투여량은 환자의 마지막으로 기록된 연구방문 체중을 기준으로 하였다(표 5). 환자는, 총 26주의 치료 기간 동안, 1일차에 라불리주맙 IV의 부하 용량(loading dose)(체중이 ≥40 내지 < 60 kg인 환자의 경우에는 2400 mg, 체중이 ≥60 내지 < 100 kg인 환자의 경우에는 2700 mg, 체중이 ≥100 kg인 환자의 경우에는 3000 mg)을 투여 받았고, 이어서 15일차 및 그후 8주마다 1회(q8w)에 라불리주맙 IV의 유지 용량(체중이 ≥40 내지 < 60 kg인 환자의 경우에는 3000 mg, 체중이 ≥60 내지 < 100 kg인 환자의 경우에는 3300 mg, 체중이 ≥100 kg인 환자의 경우에는 3600 mg)을 투여받았다. 초기 평가 기간 후, 환자는 연장 기간에 들어갔고, 상기 의약품이 등록되거나 또는 승인될 때까지(국가별 규제에 맞게) 또는 최대 2년까지, 이것들 중 하나가 먼저 이루어질 때까지, 라불리주맙을 투여받았다. 실험의 종료는 마지막 환자의 마지막 방문으로 규정되었다.

[0227] 이와 같은 3상, 공개(open-label), 단일군 연구는 라불리주맙으로의 치료의 안전성 및 효능을 평가하였다. 본 연구에 대한 공식 비교 분석이 계획되지 않았으나, 라불리주맙으로 치료 받은 환자에게서 획득된 결과는 에쿨리주맙으로 치료받은 환자들로 이루어진 역사적인 대조군에서 관찰된 결과의 맥락에서 평가되었다. 상기 역사적 대조군은 C08-002A/B, C10-003 및 C10-004 전망 등록 연구(prospective registrational studies)에서 에쿨리주맙으로 치료 받았던 aHUS 환자들로 구성되었는데, 이를 위한 연구 설계 및 효과 크기에 영향을 미칠 수 있는 관심대상의 수행 특징들이 현재 연구와 유사하였다. 이와 더불어, 상기 대조군은 현재 연구를 위한 자격 기준과 추가로 맞추기 위해 ≥12세 및 에쿨리주맙 치료 전에 4주 미만 동안 PE/PI를 받은 환자로 제한되었다.

[0228] 선별검사를 위한 평가 및 초기 평가 기간의 일정이 표1에 표시되었다. 연장 기간을 위한 평가 일정이 표2에 표시되었다. 명시된 방문 이외의 추가적인(일정외) 방문이 임상검사자의 재량으로 허용되었다. 절차, 검사 및 평가는 임상검사자의 재량으로 수행하였다. 일정외 방문 시에 수행된 모든 검사, 절차 또는 평가는 전자 사례 보고 양식(electronic Case Report Forms(eCRFs))에 기록하였다. 일정외 방문 검사의 경우 지역 실험실 또는 중

앙 실험실 분석을 사용하였다. 하지만, 지역 실험실 검사를 사용할 경우, 중앙 실험실 분석을 위해 일정외 분석 시 이중 시료를 수집하였다.

표 1

연구 방문 및 평가의 일정: 초기 평가 기간의 종료를 통한 선별검사

기간	선별검사	초기 평가 기간															
연구일자	-7 내지 -1	1	8	15	22	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	183[v] /ET
범위 (일자)	N/A		±2	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±2
정보에 입각한 동의	X																
뇌수막염 예방접종의 확인 또는 투여[a]	X																
병력 및 인구통계 자료	X																
ADAMTS13	X																
HIV 선별검사[b]	X																
연쇄상구균 폐렴 HUS 검사	X																
ST-HUS 선별검사[c]	X																
신장	X																
체중	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
임신 진단 검사[d]	X	X		X					X				X				X
FACIT-피로도 설문지 /소아 FACIT-		X	X			X			X				X				X

[0229]

기간	선별 검사	초기 평가 기간															
연구일자	-7 내지 -1	1	8	15	22	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	183[v] /ET
범위 (일자)	N/A		±2	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±2
피로도 설문지[e,f]																	
EQ-5D-3L 설문지[f]		X	X			X			X				X				X
환자-보고 aHUS 증상 설문지[f]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
자원 활용 환자 설문지[f]		X				X			X				X				X
신체 검사	X																X
약식 신체 검사[g]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
aHUS 의 신장외 징후 또는 증상의 평가	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
생명 징후[h]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
안전성 12 유도 ECG[i]	X							X									X
화학[j]	X[u]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
LDH 아이소자임[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
유리 헤모글로빈 및	X[u]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[0230]

기간	선별검사	초기 평가 기간															
연구일자	-7 내지 -1	1	8	15	22	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	183[v] /ET
범위 (일자)	N/A		±2	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±2
응고를 포함한 혈액학[l]																	
소변검사 및 소변 화학	X	X		X		X		X		X		X		X			X
PK/PD 시료 채취[m]		X[m]		X[m]		X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]
소변 시료[n]		X		X		X			X								
탐색적 APC 활성도[o]		X		X			X		X		X		X		X		X
탐색적 생체표지자[p]		X		X					X				X				X
탐색적 유전자 시료[q]		X															
면역원성 (ADA)[r]		X							X				X				X
안전성 카드 검토		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
병용약물[s]		←지속적인 추적관찰→															
혈장 교환 기록		←지속적인 추적관찰→															
이상 반응		←지속적인 추적관찰→															
ALXN1210 투여[t]		X		X					X				X				

[0231]

[0232] 약어: ADA = 항약물 항체; ADAMTS13 = 트롬보스폰딘 유형 1 모티프를 갖는 A 디스인테그린 및 금속단백분해효소, 멤버 13; aHUS = 비정형 용혈 요독증후군; APC = 보체의 대체 경로; ECG = 심전도; EQ-5D-3L = EuroQol5 차원 3 수준; ET = 조기 종료; FACIT = 만성 질환 치료의 기능적 평가; HUS = 용혈성 요독 증후군; LDH = 젖산 탈수소효소; N/A = 해당사항 없음; PD = 약력학; PK = 약물동태; QoL = 삶의 질; ST-HUS = 시가 독소-관련 용혈성 요독 증후군.

[0233] [a] 모든 환자가 연구 약물 개시 전 3년 이내에 또는 개시 시점에 뇌수막염 감염에 대한 백신을 접종하였다. 뇌수막염 백신을 접종한 후 2주 미만에 연구 약물 치료를 시작한 환자는 예방접종 후 2주까지 적절한 예방차원의 항생제 치료를 받았다. 라불리주맙 치료를 개시하기 전 예방접종을 받지 않은 환자는 뇌수막염 예방접종 전 및 접종 후 적어도 2주 동안 예방차원의 항생제를 투여받았다.

[0234] [b] 인간 면역결핍 바이러스 유형 1 및 인간 면역결핍 바이러스 유형 2 선별검사.

[0235] [c] 시가 독소 효소 면역검정을 위한 대변 시료.

[0236] [d] 가임기 여성 환자의 경우에만. 선별검사 시 및 183일차에 혈청 임신 진단 검사; 그밖의 모든 필요 시점에는 소변 임신 진단 검사. 잠재적 연구 방문 시 가임기 여성 환자에게 연구 약물을 투여하기 전에, 음성 소변 검사 결

과가 요구되었다.

[0237] [e] 선별검사 시 ≥18세의 환자에게 FACIT 피로도 버전 4를 사용하였다. 선별검사 시 < 18세의 환자에게 소아 FACIT 피로도를 사용하였다.

[0238] [f] 투여 당일에, 투여 전에 환자-보고 평가를 수행하였다.

[0239] [g] 약식 신체 검사는 임상검사자(또는 피지정자)의 판단과 환자 증상을 토대로 한 신체 계통 관련 검사로 이루어졌다. 약식 검사를 위해 적어도 하나의 신체 계통을 확인하였다.

[0240] [h] 생명징후 측정은 환자가 적어도 5분 동안 휴식을 취한 후 이루어졌고, 수축기 및 이완기 혈압(수은의 밀리미터[mmHg]), 맥박 산소계측, 심박수(맥박/분), 호흡수(호흡/분) 및 구강 또는 고막 온도(섭씨[℃] 또는 화씨[℉])를 포함하였다. 투여 당일에, 투여 전 생명 징후를 측정하였다.

[0241] [i] 선별검사 시, 그리고 57일차 및 183일차에 약물 투여 전에 단일 12 유도 ECG를 수집하였다. 환자는 ECG 수집 전 대략 5 내지 10분 동안 반듯이 누워 있어야 하고, ECG 수집 중에 깨어 있되 계속 반듯이 누워 있어야 한다.

[0242] [j] 투여 당일에 임상적 안전성 실험 측정값을 투여 전에 수집하였다. 화학 평가에서 자격에 알맞은 LDH를 결정하였다. 폐경후 상태를 확인하기 위해 선별검사 중에만 여포 자극 호르몬 수준을 측정하였다.

[0243] [k] 시료 검사 실행가능성에 따라, 라불리주맙 투여 이전에 임의의 모든 시점에 선택된 장소에서 LDH 아이소자임 검사용 혈청 시료를 수집하기만 하였다.

[0244] [l] 1차 및 2차 평가변수 뿐만 아니라 안전성에 대한 평가.

[0245] [m] 1일차, 15일차, 71일차, 및 127일차에는 투여 전(주사 시작 전 0.5시간 내) 및 주입 종료 시(EOI)(EOI 후 0.5 시간 내)에; 및 29일차, 43일차, 57일차, 85일차, 99일차, 113일차, 141일차, 155일차 및169일차에는 임의의 시간에; 및 183일차에는 투여 전에(연장 기간의 일부로서 183일차에 PK/PD용 추가 시료 note 추가적인 시료를 수집하였음) PK/PD 분석을 위한 혈청 시료를 수집하였다. 주사 종료 시, 환자의 주사 맞지 않은 반대 팔에서 시료를 채취하였다. 모든 수집 시간을 eCRF에 기록하였다.

[0246] [n] 1일차, 15일차 및71일차에는 주사 종료 시(EOI)(EOI 후 0.5시간 이내)에; 및 29일차에는 임의의 시간에 약물 측정을 위한 소변 시료를 수집하였다.

[0247] [o] 투여 당일에는 투여 전에, 그리고 투여가 없는 날에는 낮 중 어느 시간이든 혈청 시료를 수집하였다. 모든 수집 시간은 eCRF에 기록하였다.

[0248] [p] 기준치에서 그리고 라불리주맙 투여 직전, 치료 후 시점에 탐색적 생체표지자 분석을 위한 혈청, 혈장 및 소변의 수집을 수집하였다.

[0249] [q] 유전자 검사에 동의한 환자들의 단일 완전 혈액 수집을 연구 중 어느 때라도 수집할 수 있다.

[0250] [r] ADA 혈청 시료를 1일차, 71일차 및 127일차에 투여 전에 수집하였다. 183일차 수집은 연장 기간 중 제1 투여 전에 이루어졌다. 모든 수집 시간을 eCRF에 기록하였다. 검사의 결과가 양성인 경우, 측정된 역가(titer)와 안전성 평가를 기준으로, 결과가 음성이 되거나 또는 안정될 때까지 3개월마다 상기 검사를 반복하였다.

[0251] [s] 연구 방문 때마다 병용약물을 수집하여 금지된 약물 목록과 대조하였다.

[0252] [t] 라불리주맙의 용량은 환자가 마지막으로 기록한 연구 방문 시 체중을 기준으로 하였다.

[0253] [u] 선별검사에서 자격 여부를 결정하기 위해 지역 실험실 또는 중앙 실험실 분석을 사용할 수 있다. 하지만, 지역 실험실 검사를 사용할 경우, 중앙 실험실 검사를 위해 해당 방문 시 LDH, 혈소판 수치, 헤모글로빈 및 혈청 크레아티닌에 대한 이중 시료를 수집하였다.

[0254] [v] 183일차에 투여 전 1차 효능 평가변수 평가를 수행하였다. 183일차의 투여는 연장 기간의 시작이었다.

표 2

연구 방문 및 평가 일정: 연장 기간

기간	연장 기간													
연구 일자	183[1]	239	295	351	407	463	519	575	631	687	743	799	855	911/ET/EOS
범위(일자)	±2	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7
체중		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
임신 진단 검사[a]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACIT-피로도 설문지/소아 FACIT-피로도 설문지[b,c]				X				X			X			X
EQ-5D-3L 설문지[c]				X				X			X			X

[0255]

기간	연장 기간													
연구 일자	183[l]	239	295	351	407	463	519	575	631	687	743	799	855	911/ET/EOS
범위(일자)	±2	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7
환자-보고 aHUS 증상 설문지[c]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
자원활용 환자 설문지[c]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
신체 검사														X
약식 신체 검사[d]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
aHUS 의 신장외 징후 또는 증상의 평가		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
생명 징후[e]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
안전성 12 유도 ECG[f]														X
화학		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
혈액학 및 응고[g]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
소변검사 및 소변 화학		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PK/PD 시료 채취[h]	X[h]			X[h]				X[h]			X[h]			X[h]
탐색적 생체표지자[i]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
면역원성(ADA)[j]				X[j]				X[j]			X[j]			X[j]
안전성 카드 검토		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
병용약물[k]	←지속적인 추적관찰→													
혈장 교환 기록	←지속적인 추적관찰→													
이상 반응	←지속적인 추적관찰→													
ALXN1210 투여[l]	X[l]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

[0256]

[0257] 약어: ADA = 항약물 항체; aHUS = 비정형 용혈성 요독증후군; ECG = 심전도; EOS = 연구 종료; EQ-5D = EuroQol 5 차원; ET = 조기 종료; FACIT = 만성 질환 치료의 기능적 평가; PD =약력학; PK = 약물동태; QoL = 삶의 질

[0258] [a] 가임기 여성 환자의 경우에만. ET의 경우에만 혈청 임신 진단 검사; 그 밖의 모든 필요 시점에 소변 임신 진단 검사. 지정된 연구 방문 시 가임기 여성 환자에게 라불리주맙을 투여하기 전에 음성 소변 검사 결과가 요구되었다.

[0259] [b] 선별검사에서 ≥18세의 환자의 경우 FACIT 피로도 버전 4를 사용하였다. 선별검사에서 < 18세의 환자에게 소아 FACIT 피로도를 사용하였다.

[0260] [c] 투여 일에, 투여 전 환자-보고 평가를 수행하였다.

[0261] [d] 약식 신체 검사는 임상검사자의 판단과 환자 증상을 기준으로 한 신체 계통 관련 검사로 이루어졌다.

[0262] [e] 생명 징후 측정은 환자가 적어도 5분 동안 휴식을 취한 후 이루어졌고, 수축기 및 이완기 혈압(수은의 밀리미터[mmHg]), 맥박 산소계측, 심박수(맥박/분), 호흡수(호흡/분) 및 구강 또는고막 온도(섭씨[℃] 또는 화씨[℉])를 포함한다. 투여 당일, 투여 전에 생명 징후를 측정하였다.

[0263] [f] 911일차 또는 ET에 단일 12 유도 ECG를 수집하였다. 환자는 환자는 ECG 수집 전 대략 5 내지 10분 동안 반듯이 누워 있어야 하고, ECG 수집 중에 깨어 있되 계속 반듯이 누워 있어야 한다.

[0264] [g] 1차 및 2차 평가변수 뿐만 아니라 안정성에 대한 평가.

[0265] [h] 351일차, 575일차 및743일차에는 투여 전(주사 시작 전 0.5시간 내) 및 주입 종료 시(EOI)(EOI 후 0.5 시간 내)에; 183일차에는 EOI에(EOI 후 0.5 시간 내); 및 911일차 또는 ET에는 임의의 시간에; PK/PD 분석을 위한 혈청 시료를 수집하였다. 주사 종료 시, 환자의 주사 맞지 않은 반대 팔에서 시료를 채취하였다. 모든 수집 시간을 eCRF에 기록하였다.

[0266] [i] 라불리주맙 투여 직전 지정된 시점에 그리고 911일차 또는 ET에는 임의의 시간에 탐색적 생체표지자 분석을 위한 혈청, 혈장 및 소변을 수집하였다. 모든 수집 시간을 eCRF에 기록하였다.

[0267] [j] 351일차, 575일차 및743일차에 투여 전 혈청 시료를 수집하였다. 또한 911일차 또는 ET에는 임의의 시간에 혈청 시료를 수집하였다. 모든 수집 시간을 eCRF에 기록하였다. 검사의 결과가 양성인 경우, 측정된 역가(titer)와 안전성 평가를 기준으로, 결과가 음성이 되거나 또는 안정될 때까지 3개월마다 상기 검사를 반복하였다.

[0268] [k] 연구 방문 때마다 병용약물을 수집하여 금지된 약물 목록과 대조하였다.

[0269] [l] 연장 기간은 183일차 투여의 시작에서 출발하였다. 라불리주맙의 용량은 환자가 마지막으로 기록한 연구 방문 시 체중을 기준으로 하였다.

[0270] 4. 연구 참여집단

[0271] aHUS 진단 기록이 있는 대략 총 55명의 환자를 등록하여 전세계적으로 대략 200개 연구 현장에서 라불리주맙으로의 치료를 배정하였다. 상기 연구는 적어도 6 내지 최대 10명의 청소년(선별검사 시 12 내지 < 18세) 환자 및 사전에 신장 이식을 받은 적어도 10명 내지 최대 25명 환자를 명부에 올렸다.

[0272] 본 연구에 참가를 위한 자격을 충족시키지 못한 개인(선별검사에서 불합격)은 재차 선별검사를 받을 수 있었다. 환자는 최대 2회까지 재검사를 받을 수 있었다. 프로토콜 포기 또는 면제라고도 알려진, 모집 및 등록 기준에 대한 프로토콜 편차의 향후 승인은 허락되지 않았다.

[0273] 선정 기준 및 제외 기준의 요약이 도 3에 제시되었다. 환자는 하기 기준을 모두 충족시키고 제외 기준 중 어느 하나에도 해당되지 않는 경우, 본 연구에 등록될 자격이 주어졌다:

[0274] 동의 시점에 ≥12세이고 체중이 ≥40 kg인 남성 또는 여성 환자.

[0275] · 하기 선별검사 방문 실험실 결과를 기준으로 한 혈소판 감소증, 용혈의 증거 및 신부전을 포함하는 TMA의 증거: 마이크로리터(μL)당 < 150,000의 혈소판 수치 및 ≥1.5 X 정상 상한치(ULN)의 LDH 및, 연령 및 성별에 따른 ≤정상 하한치(LLN)의 헤모글로빈 및, 성인(≥18세)의 경우, ≥ULN의 혈청 크레아티닌 수준 또는 선별검사에서 청소년의 경우(12 내지 < 18세) 연령에 따라 ≥97.5th의 백분위 등급(급성 신장 손상으로 투석이 필요한 환자 역시 자격이 있음).

[0276] ·신장 이식을 받은 환자들 중: 현재 신장 이식 전에 aHUS의 병력이 알려진 경우 또는 aHUS의 병력이 알려지지 않은 경우, 및 칼시뉴린 억제제([CNI]; *예를 들어*, 사이클로스포린, 타크로리무스)의 투여 유예 후 또는 라파마이신 억제제([mTORi]; *예를 들어*, 시롤리무스, 에베로리무스)의 포유류 표적 후 최소 4일 및 최대 7일 동안 지속적인 TMA의 증거.

[0277] ·산후에 TMA이 시작된 환자 중에서, 출산일로부터 > 3일 동안 TMA의 지속적인 증거.

[0278] · 수막구균(*Neisseria meningitidis*)의 위험을 줄이기 위해, 모든 환자에게 연구 약물의 개시 전 3년 내에 또는 개시 시기에 뇌수막염 감염에 대한 백신을 접종시켰다. 라불리주맙 치료를 개시하기 전 2주 내에 뇌수막염 백신을 접종한 환자는 예방접종 후 2주까지 적절한 예방차원의 항생제로 치료를 받았다. 라불리주맙 치료 개시

전에 예방접종을 받은 바 없는 환자는 뇌수막염 예방접종 전 및 접종 후 적어도 2주 동안 예방차원의 항생제를 투여받았다.

[0279] ·< 18세의 환자는 국가 및 지역 예방접종 일정 지침에 따라 *b형 헤모필루스 인플루엔자*(Hib) 및 *폐렴 연쇄상 구균*에 대한 백신을 반드시 접종했어야 한다.

[0280] ·가임기 여성 환자 및 가임기 여성 파트너가 있는 남성 환자는 치료 중에 그리고 연구 약물의 마지막 투여 후 8개월 동안 임신을 피하기 위해 프로토콜에 명시된 안내를 따라야 했다.

[0281] ·정보에 입각한 동의서를 제출하고 연구 방문 일정에 따를 의사가 있고 그럴 능력이 있는 경우. < 18세의 환자의 경우, 환자의 법정 후견인이 정보에 입각한 동의서를 제출할 의사가 있고 그럴 능력이 있어야 하며, 상기 환자는 정보에 입각한 승인서를 제출할 의사가 있어야 한다.

[0282] 선별검사 시 수집한 시료는 지역 또는 중앙 실험실 중 어느 한 곳에서 검사할 수 있다. LDH, 혈소판 수치, 헤모글로빈 및 혈청 크레아티닌에 대해 지역 실험실 검사를 사용할 경우, 중앙 실험실에서 기준치 및 분석을 위한 기준치-이후 측정값을 결과로 얻기 위해, 중앙 실험실 검사용 이중 시료를 수집하였다. 자격 평가를 신속하게 하기 위해 지역 실험실 결과를 사용할 수 있지만, 선정 기준의 최종 결정은 중앙 실험실 결과를 근거로 하였다.

[0283] 하기 기준 중 임의의 것에 부합하는 환자는 연구 등록에서 제외시켰다:

[0284] A. 알려진 '트롬보스폰딘 유형 1 모티프를 갖는 A 디스인테그린 및 금속단백분해효소, 멤버 13'(ADAMTS13) 결핍(활성도 < 5%).

[0285] B. 시가 독소-관련 용혈성 요독 증후군(ST-HUS).

[0286] C. 양성 직접 쿰스 검사 및 *연쇄상 구균 폐렴*에 의한 감염(예를 들어, 배양액, 항원 검사)에 의해 증명된, *연쇄상 구균 폐렴*-관련 용혈성 요독 증후군(HUS).

[0287] D. 알려진 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염.

[0288] E. 해결되지 않은(Unresolved) 전신 뇌수막염 질병.

[0289] F. 선별검사 시작 전 7일 내에 양성 혈액 배양액으로 규정된 현재 진행 중인 패혈증의 진단이 확인되었으나, 항생제로 치료를 받지 않은 환자.

[0290] G. 임상검사자의 견해에 따르면, aHUS의 정확한 진단을 어렵게 하거나 또는 상기 aHUS 질병의 관리 능력을 방해하는 활성 및 미치료 전신 세균 감염의 존재 또는 그것의 의심.

[0291] H. 임신 또는 모유수유.

[0292] I. 심장, 폐, 소장 또는 간 이식.

[0293] J. 신장 이식을 받은 환자 중, 하기 중 어느 하나에 해당하는 사람:

[0295] * a. Banff 2013 기준에 따른 급성 항체-매개거부(AMR)의 진단과 일치하는, 이식 후 4주 내의 급성 신부전증.

[0296] b. 이식 후 4주 내 급성 신부전증 및, 급성 AMR의 임상적 진단과 일치하는 상승하는 공여자-특이적 항체(DSA).

[0297] c. 다낭성 신장 질병의 병력.

[0298] K. 수축기 혈압(SBP)이 ≥170 mmHg로 나타난 ≥18세의 환자 또는 고혈압의 임상 진단을 받은 12 내지 < 18세의 환자 중에서, 하기 중 어느 하나에 해당하는 사람:

[0300] * a. ≤140 mmHg로 혈압(BP) 감소 후 4일 미만 동안 TMA(선정 기준 2번)의 지속적인 증거.

[0301] b. 알려진 좌심실 비대.

[0302] c. 초음파 상에서 알려진 작은 고-에코(hyperechoic) 신장.

[0303] L. 확인된 약물 노출 관련 HUS.

[0304] M. 선별검사 시작 전에 28일 이상 현재 TMA를 위해 PE/PI를 받음.

[0305] N. 선별검사 후 5년 내에 악성 종양 병력- 단 치료를 받았고 재발의 증거가 없는 비흑색종 피부암 또는 자궁 경부 상피내암은 제외.

[0306] O. 선별검사 시작 전 지난 90일 내의 골수이식(BMT)/조혈모세포 이식(HSCT).

[0307] P. 비타민 B12 결핍과 관련된 HUS.

[0308] Q. 알려진 전신 경화증(피부경화증), 전신 홍반성 낭창(SLE) 또는 항인지질 항체 양성 또는 증후군.

[0309] R. 만성 투석(ESKD를 위한 신장교체 요법으로 정기적인 투석으로 정의됨).

[0310] S. 선별검사 시작 전 8주 내에, 관련없는 질환(예를 들어, 저감마글로부민혈증)을 위한 것이 아닌 경우, 만성 정맥내 면역글로불린(IVIg)을 투여받았거나; 또는 선별검사 시작 전 12주 내에 만성 리툭시맙 요법을 받은 환자.

[0311] T. 기타 면역억제 요법, 예컨대 스테로이드, mTORi(*예를 들어*, 시롤리무스, 에베로리무스), CNI(예를 들어, 사이클로스포린 또는 타크로리무스)를 투여받은 환자는: a) 기성립된 이식 후 항거부반응 요법의 일환이거나 또는 b) 환자가 면역억제 요법을 필요로 하는 확인된 항-보체 인자 항체를 갖고 있는 경우 또는 c) 스테로이드가 aHUS 이외의 질환(*예를 들어*, 천식)에 사용 중인 경우가 아니라면, 제외시켰다.

[0312] U. 또 다른 개입형 치료 연구에 참여 또는 본 연구의 1일차에 연구 약물의 개시 전 30일 내에 또는 임상검사용 의약품의 5 반감기 내에, 어느 쪽이든 더 큰 기간 내에, 임의의 실험적 요법의 사용.

[0313] V. 에쿨리주맙 또는 기타 보체 억제제의 사전 사용.

[0314] W. 쥣과 단백질 또는 부형제 중 하나에 대한 과민감성.

[0315] X. 임상검사자의 견해에 따르면, 본 연구에 참여함으로써 환자에게 위험이 증가될 수 있고 본 연구의 결과를 혼란스럽게 할 수 있는 임의의 의학적 또는 정신적 상태.

[0316] Y. 선별검사 시작 전 1년 내에 약물 또는 알코올 남용 또는 의존성의 이력이 알려졌거나 의심되는 경우.

[0317] 제외 기준 1번에 대한 실험실 결과는 제1 투여 전에 입수되지 못할 수도 있다. 제외 기준 A번에 대한 나중 결과는 환자의 중단 및 대체로 이어질 수 있다.

[0318] 환자는 어느 때든 본 연구를 포기할 권리가 있다. 환자가 동의를 포기하는 경우, 조기 종료(ET) 방문의 경우 명시된 평가를 수행하였다. 본 연구에서 포기한 환자는 대체하지 않았다. 환자는 임상검사자 또는 후원자가 치료를 멈추는 것이 환자에게 최선이라고 믿을 만한 이유가 있는 경우, 연구 약물의 투여를 중단할 수 있다.

[0319] AMR(C4d 양성 신장생검)이 생긴 사전 신장 이식을 받았고 리툭시맙이 적절한 치료법으로 간주되는 환자는 본 연구를 포기하고 표준 치료법을 제공받아야 한다. 이와 같은 중단의 주요 이유 및 그 밖의 기타 이유(들)은 eCRF에 기록하였다.

[0320] 환자가 진행 중인 AE로 인해 또는 유의미하게도 참조 범위 밖에 있고 임상적으로 유의미한 해결되지 않은(unresolved) 실험실 결과로 인해 본 연구를 중단한 경우, 임상검사자는 상기 실험실 결과 또는 이상 반응의 만족할 만한 임상적 해결책이 달성될 때까지 추가 조치를 제공하기 위해 시도하였다.

[0321] 후원자 또는 책임 기관은 합당한 이유로 본 연구를 종료시킬 수 있다. 본 연구의 종료를 타당하게 하는 조건에는, 비제한적으로 하기가 포함되었다: (1) 본 연구에 등록된 환자에게서 예상 밖의 심각한 또는 수용불가한 위험의 발견,(2) 상기 임상검사용 의약품의 검사, 평가 또는 개발을 유보 또는 중단하기로 한 후원자의 결정,(3) 임상검사자의 승인된 프로토콜, 적절한 지침 및/또는 규제 준수 실패 및 (4) 후원자 및/또는 규제 기관에 임상검사자의 고의의 거짓 정보의 제출.

[0322] 어느 시점에서든 연구 제품의 적어도 1회 용량을 투여받은 후 환자의 선별검사 데이터가 하기의 선정/배제 기준(선정 기준 2번 또는 제외 기준 1번) 중 하나 이상을 충족시키지 못한다고 판단되면(*예를 들어*, 환자 자격 기준을 확인하기 위해 사용한 지역 실험실 데이터가 추후에 중앙 실험실에 의해 더 이상 자격 기준을 충족시키지 못한다고 판단된 경우), 상기 환자는 본 연구에서 중단시키고 대체할 수 있다. 조기 종료된 환자에 대해 조기 종료 절차를 수행하였고, 모든 AE는 환자에게 연구 약물의 마지막 투여 후 60일까지 수집하였다.

[0323] 연구의 종료는 연장 기간에 환자의 마지막 방문의 일자로 규정하였다.

[0324] 5. 연구 치료

[0325] 448 아미노산 중쇄 2개와 214 아미노산 경쇄 2개로 구성된 인간화된 항-C5 단일클론 항체인 라불리주맙은 인간 불변부와, 인간 기본틀 경쇄 및 중쇄 가변부에 접합된 쥣과 상보성-결정부로 이루어진 IgG2/4 kappa 면역글로불린이다. 라불리주맙과 에쿨리주맙은 주요 아미노산 염기서열 동일성을 99% 초과 공유하고, 아주 유사한 약리학을 갖는다.

[0326] 라불리주맙 약물 제품은 1회 사용 바이알에 멸균, 무보존제 10-mg/mL 용액으로 임상연구용으로 제공하였고, IV 주사를 통한 투여를 위해 상용화된 식염수(0.9% 염화나트륨 주입; 국가별 약전)에 희석하여 주사하도록 설계하였다. 표 3과 현재 IB가 추가적인 정보를 제공한다.

표 3

연구 약물

[0327]

제품명	라불리주맙
제형	주사를 위한 농축액(10 mg/mL)
투여 경로	정맥내 주사
물리적 설명	투명 내지 반투명, 희뿌연 색, 실제로 입자 없음
제조사	Alexion Pharmaceuticals, Inc. 또는 Contracted Manufacturing Organization

[0328] 라불리주맙은, 알루미늄 오버씰(overseal)과 플립오프(flip-off) 뚜껑이 있는 부틸고무 마개로 덮힌, 미국약전(USP)/ 유럽연합 약전(EP) 유형 1 붕규산 유리 바이얼에 포장하였다. 연구 약물은 키트로 제공하였다. 라불리주맙은 적용 규칙을 기준으로 한 모든 필수 중요 문서들을 수령하자마자 매 현장에서 방출시켰다.

[0329] 상기 연구 약물 키트가 연구 현장에 도착하자 마자, 약사(또는 전문 피지정자)는 신속하게 배송 냉각기에서 연구 약물 키트를 꺼내 2℃ 내지 8℃(35°F 내지 47°F)의 냉장 조건 하의 원래 상자에 보관하였고, 빛으로부터 보호하였다. 라불리주맙은 냉동하지 않았다. 연구 약물은 안심할 만하고 접근이 제한된 보관 구역에 보관하고 온도는 매일 감시하였다.

[0330] 상기 약물 제품은 투여 전에 실온에 두었다. 상기 물질은 주변 공기 온도 이외의 것으로 (*예를 들어*, 전자 레인지 또는 기타 열원에 의해) 가열하지 않았다.

[0331] 라불리주맙은 IV 푸시(push) 또는 볼루스 주사로 투여하지 않았다. 무균성 기법을 사용하여 연구 약물의 주입을 준비하였다. 환자에게 필요한 라불리주맙의 용량을 표 4에 명시된 부피로 상용화된 식염수(0.9% 염화나트륨; 국가별 약전)에 추가로 희석시켰다. 희석액 중 라불리주맙 용액을 주입기를 통해 IV 관 투여 세트를 사용하여 환자에게 투여하였다. 주입을 위한 직렬 필터의 사용이 필요하였다.

표 4

라불리주맙 용량 준비를 위한 투여 참조 차트

용량 유형	체중(kg)[a]	용량 (mg)	ALXN 1210 부피 (mL)	식염수 부피 (mL)	총 부피 (mL)	최소 주입 기간 분(시간)	최대 주입속도 (mL/시간)
부하	≥ 40 내지 < 60	2400	240	240	480	114(1.9)	253
	≥ 60 내지 < 100	2700	270	270	540	102(1.7)	333
	≥ 100	3000	300	300	600	108(1.8)	333
유지	≥ 40 내지 < 60	3000	300	300	600	138(2.3)	267
	≥ 60 내지 < 100	3300	330	330	660	120(2.0)	333
	≥ 100	3600	360	360	720	132(2.2)	333

추가적인 용량 준비 설명은 약물 설명서(Pharmacy Manual)를 참조할 수 있다.

[a] 마지막 연구 방문 시 기록된 체중.

[0332]

[0333] 약사 또는 의학적 자격을 갖춘 연구원만이 연구 약물의 용량을 준비하고 제공하였다. 임상검사용 의약품은 본 연구에 참여할 자격이 확인된 등록 환자에게만 제공하였다. 일단 환자용 연구 약물을 준비하면, 해당 환자에게만 투여하였다. 연구 약물의 바이얼은 오직 1회용이라서, 바이얼에 남은 약물 제품은 일절 또 다른 환자을 위해 사용하지 않았다. 약물주입관 또는 약물주입백에 남은 약물은 일절 또 다른 환자를 위해 사용하지 않았다.

[0334] 모든 임상 연구 물질을 안심 장소에 보관하였고, 적절히 훈련된 전문가에 의해서만 배분 및 제공하였다. 수용, 제공 및 폐기된 연구 제품의 양에 대한 상세한 기록을 유지하였다. 달리 통보되지 않는 한, 빈 바이얼과 잔여물이 있는 바이얼을 폐기하기 전에 연구 감시장치에 의해 검사 및 책임(inspection and accountability)을 위해 보관하였고, 임상 연구 약물에 대한 지역 약물 표준 운영절차(SOPs)에 따라 취급하였다. 약물 책임(drug accountability)과 관련하여 규제요건에 부합하기 위해, 연구 종료 시, 라불리주맙 재고를 대조하고 폐기하거나, 해당 규제에 따라 Alexion에 반환하였다.

[0335] 환자는 26주 동안 라불리주맙을 투여받았다. 라불리주맙은 대략 2시간 넘게 느린 IV 주입으로 투여하였다. 라불리주맙은 IV 푸시 또는 볼루스 주사로 투여하지 않았다.

[0336] 초기 평가 기간 동안 라불리주맙의 투여 요법은 환자의 마지막으로 기록된 연구방문 체중을 기준으로 하였다(표 5). 환자는 1일차에 라불리주맙의 부하 용량을 IV로 투여받았고, 이어서 15일차 및 이후 8주마다 라불리주맙의 유지 용량을 투여받았다.

표 5

부하 및 유지 치료 투여요법

체중[a]	부하 용량(1 일차)	유지 용량(15, 71 및 127 일차)
≥ 40 내지 < 60 kg	2400 mg	3000 mg
≥ 60 내지 < 100 kg	2700 mg	3300 mg
≥ 100 kg	3000 mg	3600 mg

[a] 마지막 연구 방문 시 기록한 체중.

[0337]

[0338] 초기 평가 기간 이후, 모든 환자는 최대 2년의 연장 기간으로 넘어갔는데, 그 기간 동안 8주마다 모든 환자는 라불리주맙을 투여받았다. 모든 용량 투여의 실제 시간을 환자의 eCRF에 기록하였다.

[0339] 이것은 공개 연구였다. 등록을 위한 모든 기준을 충족시킨 환자는 기준치 방문(1일차) 시 라불리주맙으로의 연구 치료에 배정하였다. 라불리주맙 함유 바이얼을 각각의 환자에게 배당하기 위해 쌍방향 음성- 또는 웹-반응

시스템(IxRS)을 사용하였다.

[0340] 다른 단일클론 항체의 주입이, 전형적으로 주입 중에 또는 주입 완료 직후에 시작되면서, 주입 반응과 연관이 있었다.

[0341] 선별검사의 시작 전 28일(또는 문서기록된 뇌수막염 예방접종의 경우 3년) 이내부터 라불리주맙의 제1 투여 시점까지 환자가 복용한 사전 약품(비타민 및 생약 제제 포함－제외 기준에서 논의된 것들) 포함 또는 환자가 받은 시술(procedure)(임의의 치료차원의 개입, 예컨대 수술/생검 또는 물리치료)을 환자의 eCRF에 기록하였다.

[0342] 분석을 목적으로, 제1 라불리주맙 투여 직후 14일 기간 중 임의의 투석은 "새로운 투석"으로 간주하지 않았다.

[0343] 본 연구 중에 사용된 모든 약품 및 시행된 모든 시술은 환자의 원문서/의료차트 및 eCRF에 기록하였다. 본 기록에는 모든 처방약, 생약, 비타민, 무기질, 일반 의약품 및 현 의약품이 포함되었다. 연구 약물의 첫번째 주입 시점부터 환자의 마지막 연구 약물 투여 후 56일까지 병용약물을 기록하였다. 병용약물의 모든 변화 역시 환자의 원문서/의료차트 및 eCRF에 기록하였다. 하기에 기술된 허용 의약품과 함께, 본 연구 동안 환자의 표준 돌봄을 위해 또는 임의의 AE의 치료를 위해 필요하다고 간주되는 임의의 병용 약물은 임상검사자의 재량으로 제공하였다. 하지만 모든 의약품과 관련한 상세내용이 반드시 환자의 원문서/의료차트 및 eCRF에 빠짐없이 기록되도록 하는 것은 임상검사자의 책임이다.

[0344] 환자가 연구 약물의 제1 투여 후 어느 때라도 하기의 의약품 및 시술 중 어느 하나라도 받는 것을 금지하였다: 에쿨리주맙 또는 기타 보체 억제제, 임상실험의 일환으로서 임의의 기타 임상검사용 약물 또는 장치의 사용, IVIg(무관한 의료 요구, *예를 들어*, 저감마글로부민혈증의 경우는 예외), 리툭시맙, 첫번째 투여 후 PE/PI 및 라불리주맙의 제1 투여 후 처음 48시간의 기간 중 새로운 투석- 단, (1) 이뇨제에 반응하지 않는 과다혈량(hypervolemia),(2) 내화 전해액 불균형 또는 (3) 신규발병 요독성 뇌병증에 의해 평가된 시급한 의료 요구가 있는 경우는 제외하였다. 예외사항은 후원자에 의해 사례별로 투석의 시행 전에 승인되어야 한다.

[0345] 하기의 병용약물 및 시술은 특정 상황 하에 하기의 제한에 따라 허용하였다: 선별검사 이전에 또는 본 연구 중에 기타 면역억제 치료법(예컨대 스테로이드, mTORi[*예를 들어*, 시롤리무스, 에베로리무스], CNI[*예를 들어*, 사이클로스포린 또는 타크로리무스])의 사용은 하기의 경우에만 허용하였다: a) 기존에 성립된 이식 후 항거부반응 치료법의 일환 또는 b) 환자가 면역억제 치료법을 요구하는 확인된 항-보체 인자 항체 항체를 지닌 경우 또는 c) 스테로이드가 aHUS 이외의 질환(*예를 들어*, 천식)을 위해 사용중인 경우.

[0346] 연구 약물의 제1 투여 후 기타 보체 억제제(예컨대 에쿨리주맙)를 투여받거나 또는 PE/PI를 받은 모든 환자는 본 연구에서 탈락시켰다.

[0347] 라불리주맙의 사용은 그것의 작용기전 때문에, 환자의 감염 민감성을 증가시킨다. 감염의 위험을 감소시키기 위해, 모든 환자는 수막구균, Hib 및 *폐렴 연쇄상구균*에 대한 백신을 접종시켰다.

[0348] 환자는 라불리주맙의 제1 투여 전 3년 내에 또는 투여 시점에 *수막구균*에 대한 백신을 접종하였다. 뇌수막염 백신을 접종한 후 2주 내에 약물로 치료받은 환자는 예방접종 후 2주까지 적절한 예방차원의 항생제로의 치료를 받았다. 일반적인 병원성 뇌수막염 혈청형을 예방하기 위해, 가능한 경우, 혈청형 A, C, Y, W135 및 B에 대한 백신을 권장하였다. 보체 억제제(*예를 들어*, 에쿨리주맙)로의 예방접종 사용을 위해 현 국립 예방접종 지침 및 지역 관행에 따라 환자는 백신을 접종하거나 또는 재접종하였다.

[0349] 공인된 바에 따르면, 라불리주맙의 제1 용량을 투여받기 전 3년 이내에 *수막구균*에 대한 백신을 접종하지 않은 일부 환자는 제1 용량 투여 시 예방접종을 받을 수 없을 수도 있다. 라불리주맙 치료를 개시하기 전에 백신접종을 하지 않은 환자는 뇌수막염 예방접종 이전 및 접종 후 적어도 2주 동안 예방차원의 항생제를 투여받았다.

[0350] 예방접종은 뇌수막염 감염을 예방하는 데 충분하지 않을 수 있다. 항균제의 적절한 사용에 대한 공식 안내 및 지역 관행에 따라 고려되어야 한다. 모든 환자를 대상으로 뇌수막염 감염의 조기 징후에 대해 모니터링하였고, 감염이 의심되는 경우 즉시 평가하여, 필요한 경우, 적절한 항생제로 치료하였다. 본 연구의 과정 중에 환자가 경험한 감염의 모든 잠재적 징후 또는 증상의 위험 인지를 높이고 빠른 공시를 촉진하기 위해, 항상 소지하고 다닐 안전성 카드를 환자에게 제공하였다. 잠재적인 위험, 징후 및 증상의 추가적인 논의 및 설명이 평가 일정(표 1 및 표 2)에 기술된 바와 같이 환자 안전성 카드의 검토의 일환으로, 그리고 본 연구의 전 구간에 걸쳐 특정 시점에 이루어졌다.

[0351] 환자는 라불리주맙의 제1 투여 전 또는 투여 시점에, 국립 및 지역 예방접종 일정 지침에 따라 *b형 헤모필루스*

인플루엔자 b(Hib) 및 *폐렴 연쇄상구균*에 대한 백신을 접종하였다. *수막구균*, *Hib* 및 *폐렴 연쇄상구균*에 대한 예방접종을 환자의 eCRF에 기록하였다.

[0352] 환자는 임상검사자 또는 피지정인의 감독 하에 통제된 환경에서 연구약물을 투여받음으로써, 연구 약물 투여의 규정준수를 보장하였다. 임상검사자 또는 피지정인은 연구 프로토콜의 규정 준수를 위해 필요한 구체적인 투여 요법에 대해 충분히 정보를 제공받도록 하였으며, 환자가 본 연구 동안 지정된 시점에 적절한 용량을 투여받고 주입 동안 충분히 안전한 모니터링이 이루어지도록 하였다.

[0353] 연구 약물 투여 전, 스스로 폐경이 되었다고 생각하는 여성 환자는 적어도 1년 동안의 무월경과 혈청 여포-자극 호르몬(FSH) 수준(> 30 IU/L)의 증가(*예를 들어*, 호르몬 대체요법, 식이성 파이토에스트로겐의 부재 하에)의 조합을 기준으로 폐경의 증거를 제공해야만 했다.

[0354] 가임기 여성 환자는 상당히 효과적인 피임법(하기의 규정된 바와 같음)을 사용하였는데, 선별검사 시 시작하여 연구 약물의 마지막 투여 후 적어도 8개월 동안 지속하였다. 상당히 효과적인 피임법*에는 하기가 포함된다: 배란의 억제와 연관된 호르몬 피임, 자궁내 장치, 자궁내 호르몬-방출 시스템, 양측난관 폐쇄, 정관절제술을 받은 파트너(단 상대방이 환자의 유일한 성적 파트너일 경우), 성적 금욕(연구 약물 치료와 연관된 전체 위험 기간 중에 이성애적 성교를 삼가하는 것으로 규정됨; 임상 연구의 기간 및 환자의 선호하는 및 일상의 생활양식에 대하여 성적 금욕의 신뢰성이 평가되어야 한다), 살정자제를 함유한 캡, 격막 또는 스펀지 중 하나와 남성 콘돔의 조합(이중 장벽법). 가임기 여성 배우자/파트너 또는 임신한 또는 모유수유 중인 배우자 또는 파트너가 있는 남성 환자는 치료 중 및 연구 약물의 마지막 투여 후 적어도 8개월 동안 이중 장벽 피임(남성 콘돔과 더불어 여성 파트너를 위한 적절한 장벽 법)을 사용하는 데 동의하였다. 이중 장벽 피임은 외과적인 정관절제 수술의 성공의 문서화된 의학적 평가가 있다고 해도 필요하였다.

[0355] 남성 환자는 치료 중 및 연구 약물의 마지막 투여 후 적어도 8개월 동안 정자를 기증하지 않았다.

[0356] 6.<u>효능 평가</u>

[0357] 1차 효능 평가는 26주 초기 평가 기간 동안 완전한 TMA 반응이다. 완전한 TMA 반응에 대한 기준은 (1) 혈소판 수치의 정상화,(2) LDH의 정상화 및 (3) 혈청 크레아티닌의 기준치에서 ≥25% 개선이다.

[0358] 적어도 4주 간격으로 수득한 2회 연속 측정으로 확인된, 모든 완전한 TMA 반응 기준을 충족시킨 환자는 1차 효능 평가변수를 충족시켜온 것으로 분류하였다.

[0359] 하기 2차 효능 평가는 연구 중에 측정하였다:

[0360] A. 투석 필요 상태

[0361] B. 완전한 TMA 반응까지 시간

[0362] C. 시간 경과에 따른 완전한 TMA 반응 상태

[0363] D. eGFR의 관찰값 및 기준치에서의 변화

[0364] E. 임상검사자에 의해 선택된 목표일에 평가되고, 개선됨, 안정됨(변화 없음) 또는 악화됨으로 분류되는, CKD 병기

[0365] F. 혈액 매개변수(혈소판, LDH, 헤모글로빈)의 관찰값 및 기준치에서 변화

[0366] G. 적어도 4주 간격으로 획득한 적어도 2회 연속 측정 동안 지속된, 헤모글로빈의 기준치에서 ≥20 g/L의 증가

[0367] H. EQ-5D-3L(모든 환자), FACIT 피로도 버전 4(≥18세 환자) 및 소아 FACIT 피로도(< 18세 환자) 설문지에 의해 측정된, QoL의 기준치에서 변화.

[0368] 7. <u>안전성 평가</u>

[0369] 임상검사자 또는 그의 피지정자는 환자를 만나 라불리주맙의 잠재된 안전성 관련 위험을 논의하고, 임상검사자에게 본 연구에 대한 환자의 임의의 안전성 관련 우려를 다룰 기회를 제공하였다.

[0370] AE의 수집은 정보에 입각한 동의를 획득한 시간부터 연구 완료 시기까지 모니터링하였다. 임상검사자는 결론(해결책 또는 안정화)에 도달할 때까지 임의의 AE를 추적하였다. 본 연구에서 환자가 포기한 경우에, AE 모니터링은 가능한 경우 마지막 환자의 마지막 연구 방문까지 지속하였다. 평가 일정(표 1 및 2)에 따라 임상 및 실험실 평가의 시기 선택을 수행하였다. 해결 또는 안정화까지 임상적으로 유의미한 비정상적 결과를 추적하였다.

[0371] 인구통계학적 매개변수, 예컨대 연령, 성별, 인종 및 민족성의 검토를 수행하였다. 완전한 병력을 수집하여 문서화하였다. 체중 및 신장을 기록하였다. 신장은 선별검사 시에만 측정하였다.

[0372] 환자의 aHUS 병력, 예컨대 aHUS의 첫 증상 시작 및 진단 일자를 선별검사 방문 시 문서화하였다.

[0373] 선별검사 방문 시 환자의 병력, 예컨대 이전 및 수반된 질환/장애를 기록하였다. 선별검사 시작 전 28일(또는 뇌수막염 예방접종의 문서화의 경우 3년) 넘게 사용한 의약품 역시 뇌수막염 예방접종과 더불어 기록하였다.

[0374] 신체 검사는 하기 평가를 포함하였다: 전신외관; 피부; 머리, 귀, 눈, 코 및 목구멍; 목; 림프절; 흉부; 심장; 복강; 사지; 중추신경계; 및 근골격계. 약식 신체 검사는 임상검사자 판단 및 환자 증상을 기준으로 한 전신계 관련 검사로 이루어졌다. 생명 징후 측정은 환자가 적어도 5 분 동안 휴식을 취한 후 이루어졌고, 수축기 및 이완기 혈압(수은의 밀리미터 [mmHg]), 맥박 산소계측, 심박수(맥박/분), 호흡수(호흡/분) 및 구강 또는 고막 온도(섭씨[℃] 또는 화씨[℉])를 포함하였다.

[0375] 혈청 임신, 혈액학, 화학, 응고 및 소변검사용 시료를 평가 일정(표 1 및 2)에 명시된 시기에 수행하였다. 실험실 평가를 위한 시료를 각 연구 약물 투여 전에 수집하였다.

[0376] 선별검사 시 수집한 시료는 지역 또는 중앙 실험실 중 어느 한 곳에서 검사할 수 있다. LDH, 혈소판 수치, 헤모글로빈 및 혈청 크레아티닌에 대한 지역 실험실 검사를 사용하는 경우, 기준치와 분석을 위한 기준치 이후의 측정값이 상기 중앙 실험실에서 생성되도록 하기 위해, 중앙 실험실 검사용 이중 시료를 수집하였다. 지역 및 중앙 실험실에서 유래된 이중 시료의 경우, 분석을 위해 중앙 실험실 결과를 사용하였다.

[0377] 일부 실험실 값들은 기저 질환으로 인해 정상적인 값 범위를 벗어날 수 있음이 예상되었다. 임상검사자는 이들 값의 임상적 유의성을 평가할 때 의료적 판단을 사용해야 한다. 임상적 유의성이란 실험실 측정치에서 임의의 변형으로 정의되는데, 이것은 의학적 타당성을 가지며 의료 돌봄의 변화를 초래한다. 기준치 값에서 임상적으로 유의미한 실험실 변화가 주목되는 경우, 상기 변화는 AE eCRF 상에 AE로 기록하였다. 임상검사자는 임상적으로 유의미한 모든 범위 밖의 값들에 대해 연구 치료와의 관련성을 평가하였다. 임상검사자는 (1) 값이 정상 범위 또는 기준치 수준으로 되돌아올 때까지 또는 (2) 임상검사자가 정상 범위 밖에 있는 값들이 연구 약물의 투여 또는 기타 프로토콜-특이적 시술과 관련이 없다고 판단할 때까지, 추가적인 실험실 평가를 통해 환자를 지속적으로 모니터링하였다.

[0378] 가임기 여성의 경우, 평가 일정(표 1 및 2)에 따라 혈청 또는 소변 임신 진단 검사(즉, 베타-인간 융모성 생식선 자극호르몬[β-hCG])를 수행하였다. 혈액학 매개변수와 관련하여, 혈액 시료를 분석하였다.

[0379] 혈청 화학 매개변수와 관련하여, 혈액 시료를 분석하였다. 전체 및 직접 빌리루빈 값에서 간접 빌리루빈을 계산하였고; 따라서, 직접 빌리루빈이 정량화의 한계 미만인 경우, 간접 빌리루빈 결과를 구하지 못했다. 폐경후여성 환자의 경우 그들의 폐경후 상태를 확인하기 위해 선별검사 중에 혈청 FSH 수준을 측정하였다.

[0380] 평가 일정 표 1 및 2)에 명시된 시점에 화학 평가를 수행하였다. 모든 방문에 대해 eGFR를 계산하였고, 상기 방문 시 ≥18세 환자의 경우 신장질환의 식이 변형 공식을, < 18세 환자의 경우 신장질환의 식이 변형 슈와츠 공식을 사용하여 혈청 화학반응을 수집하였다.

[0381] 응고 매개변수와 관련하여, 혈액 시료를 분석하였다.

[0382] 소변 시료를 분석하였다. 육안 분석의 결과가 비정상적일 경우, 소변의 현미경 검사를 수행하였다. 또한 소변 총 단백질:크레아티닌 비율을 계산하기 위해 소변 시료를 분석하여 단백질과 크레아티닌을 측정하였다.

[0383] 각 환자에 대해, 평가 일정(표 1 및 2)에 따라, 단일 12-유도 디지털 ECG를 수집하였다. 환자는 ECG 수집 전 대략 5~10분 동안 반듯이 누워 있어야 하고, ECG 수집 동안 계속 반듯이 누워 있되 깨어 있어야 한다. 임상검사자 또는 피지정자는 ECG를 검토하여 ECG가 정상적 한계치 내에 있는지 여부를 평가하고 상기 결과의 임상적 유의성을 결정하는 책임이 있다. 이와 같은 평가는 CRF에 표시하여다.

[0384] 평가 일정(표 1 및 2 참고)에 표시된 바와 같이, 연구 약물 투여 전 혈청 중 라불리주맙에 대한 ADA의 존재 여부 및 역가에 대해 검사하기 위해 혈액 시료를 수집하였다. 상기 검사의 결과가 양성인 경우, 측정된 역가 및 안전성 평가를 기준으로 결과가 음성이 되거나 또는 안정될 때까지 3개월마다 상기 검사를 반복할 수 있다. 타당한 경우, 항체 반응, 예컨대 결합 및 중화 항체, PK/PD, 안전성, 및 라불리주맙의 활성도의 추가적인 특징 규명을 수행할 수 있다.

[0385] AE는 약제학적 의약품을 투여한 환자에게서 발생한 임의의 뜻밖의 의학적 상황이고, 반드시 본 치료와 인과 관

계가 성립되지는 않는다. 따라서, AE는 의약품과 관련이 있다고 간주되든 아니든, 일시적으로 의약품의 사용과 연관된 임의의 부정적인 또는 의도치 않은 징후(*예를 들어*, 비정상적인 실험실 결과), 증상 또는 질병일 수 있다.

[0386] 뜻밖의 의료적인 발생상황이 일어나지 않았거나(예를 들면, 본 연구의 시작 전에 계획된 경우, 선택적 수술을 위한 병원 입원, 사회적인 이유 또는 편의를 위한 입원), 본 연구의 시작 시 존재했거나 또는 검진된 기존의 질병(들) 또는 질환(들)의 예상되는 일일 변동이 악화되지 않은 상황은 AE가 아니다.

[0387] 약물 효과의 부족은, 임상 연구의 목적이 약물 효과를 수집하는 것이기 때문에, 임상 연구에서 AE는 아니다.

[0388] 투여 오류(예컨대 의약품의 의도된 오용, 남용 및 과용) 또는 프로토콜에 정의된 것 이외의 사용은, 투여 오류의 결과로서 뜻밖의 의료적 발생상황이 나타나지 않는 한 AE로 간주되지 않는다.

[0389] 임상검사용 의약품에 부계 및 모계 노출 기간 동안 발생한 임신 사례는 임상검사자/현장 인지 24시간 내에 보고되어야 한다. 태아의 결과 및 모유수유에 대한 데이터를 규제 보고 및 안전성 평가를 위해 수집하였다.

[0390] 이상 반응은 동의서에 서명한 시점부터 기록하였다. 정보에 입각한 동의 후, 그러나 연구 약물 투여 전에 보고된 AE는 치료전 AE로 간주하였다.

[0391] 하기 반응은 본 연구에서 중요하게 식별된 위험이다: 뇌수막염 감염.

[0392] 이상 반응에 대한 일반 용어 기준(CTCAE) 버전 4.03 이상을 사용하여 AE의 중증도의 등급을 매겼다. 각 AE 용어에 등급(중증도) 척도가 제공된다. 각 CTCAE 용어는 국제의학용어(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA®)에 따른 최하위 용어(LLT)이다. 각 LLT는 MedDRA 바람직한 용어로 부호처리된다. 등급은 AE의 중증도를 가리킨다. CTCAE는 각 AE에 대한 중증도의 고유한 임상적 설명과 함께 1등급부터 5등급까지 등급을 정한다(표 6).

표 6

이상 반응 중증도 등급 척도

[0393]

등급	내용
1 등급	경증; 무증상 또는 경증 증상; 임상적 또는 진단적 관찰만; 개입은 지시되지 않음
2 등급	중등도; 최소, 국부 또는 비침습 개입이 지시됨; 연령에 적합한 중요한 일상생활 동작(ADL)[a]을 제한함
3 등급	중증 또는 의학적으로 유의미하지만 당장 치명적이지 않음; 입원 또는 입원의 연장이 지시됨; 장애 초래; 자기돌봄 ADL[b]을 제한
4 등급	치명적인 결과; 긴급한 개입 지시됨.
5 등급	AE 관련 사망.

약어: ADL = 일상생활 동작; AE = 이상 반응

[0394] [a] 중요한 ADL이란 식사 준비, 식료품 및 의류 장보기, 전화 사용, 돈 관리 등을 가리킨다.

[0395] [b] 자기 돌봄 ADL이란 목욕, 옷갈아입기, 식사하기, 변기 사용, 약물 복용 및 자리보전 아님을 가리킨다.

[0396] eCRF 완성 지침의 구체적인 지침을 기반으로 AE의 중증도의 모든 변화를 문서화하였다. 중증도와 심각성은 차별화하였다: 중증도는 AE의 강도를 묘사하는 한편, 심각성이란 용어는 심각한 이상 반응(SAE)에 대한 구체적인 기준을 충족시킨 AE를 가리킨다.

[0397] 임상검사자는 임상검사자의 의료적 판단 및 이상 반응과 관련된 관찰된 증상을 기반으로(표 7), 모든 AE(심각한 반응 및 심각하지 않은 반응 모두)에 대해 인과관계 평가(관련 없음, 가능성 희박함, 가능성 있음, 가능성 높음 또는 분명함)를 제공해야 한다. 본 평가는 eCRF및 임의의 추가적인 적당한 양식에 기록하였다.

표 7

인과관계 평가 내용

평가	내용
관련 없음/무관련	임상검사용 의약품과 보고된 반응 사이에 인과관계가 없음을 시사
관련 가능성 희박함	임상적 그림은 임상검사용 의약품 이외의 원인과 상당히 일치하지만, 절대적인 확실성으로 원인을 밝힐 수 없고, 임상검사용 의약품과 AE의 관계를 완전한 신뢰도로 배제할 수 없음을 시사
관련 가능성 있음	임상검사용 의약품으로의 치료가 AE를 유발했을 수 있다거나 또는 원인이 될 수 있었음(즉, 상기 반응이 약물 투여의 시점부터 합당한 시기적 순서를 따르고, 및/또는 임상검사용 의약품에 대해 알려진 반응 양식을 따르고 있지만, 다른 인자들에 의해 나타난 것일 수도 있음)을 시사).
관련 가능성 높음	임상검사용 의약품 투여와 함께 상기 반응의 합리적인 시간적 순서가 존재함과 상기 반응과 임상검사용 의약품의 인과관계의 가능성을 시사. 이것은 임상검사용 의약품의 알려진 약리작용, 임상검사용 의약품 또는 약물 부류에 대한 알려진 또는 사전에 보고된 부정적 반응 또는 임상검사자의 임상 경험을 기반으로 한 판단을 기반으로 한다.
관련이 있음이 분명함	시간과 임상검사용 의약품, 기타 조건(수반되는 질병, 수반되는 의약품 반응 또는 질병 상태의 진행/발현)의 관계가 상기 반응을 설명하는 것처럼 보이지 않으나, 알려진 약제학적 프로파일, 투여 중단 시 개선, 재도전 시 재발과 상응한다.

[0398]

[0399] 심각한 이상 반응(SAE)은 하기와 같은 임의의 뜻밖의 의료적 발생상황이다:

[0400] · 사망을 초래함

[0401] · 치명적임(즉, 환자가 상기 반응이 일어났을 시 사망의 위험에 처했음)

[0402] · 입원환자의 병원입원 및 기존 입원의 연장을 요구함

[0403] · 지속적인 또는 유의미한 장애/정상생활 불능상태를 초래함

[0404] · 선천적 이상/기형출생임

[0405] 사망을 초래하지 않으며, 즉시 치명적이거나 또는 입원을 요구하지 않는 중요한 의료적 반응은, 적절한 의료적 판단을 기준으로, 이것이 환자를 위험하게 할 수도 있고 또는 앞서 목록의 결과들 중 하나를 예방하기 위해 개입을 요구할 수 있을 경우, 심각한 이상 반응으로 간주될 수 있다.

[0406] 의심되는 예기치않은 심각한 부정적 반응(SUSAR)은 IB에 나열되지 않았으나 임상검사자가 임상검사용 의약품 또는 시술과 관련된 것으로 식별하는 심각한 반응이다. 미국 제21호 연방 규제 법규(CFR) 312.32 및 유럽연합 임상실험 지침 2001/20/EC 및 참여 국가 내 연관 상세 지침 또는 국가 규제 요건은 SUSAR의 보고를 요구한다.

[0407] ICF의 서명 시점부터, ET의 환자의 경우 연구 약물의 마지막 투여 후 60일까지, 또는 본 연구를 완료한 환자의 경우 연구 약물의 마지막 투여 후 56일까지 모든 AE(심각한 것 및 심각하지 않은 것)를 수집하였다. 임상검사자 또는 그의 직원들이 이상 반응 발생을 인지하자마자, 임의의 AE를 eCRF에 기록하였다.

[0408] 모든 SAE는 임상검사자의 인과 관계 평가와 상관없이 기록하였다. 연구 약물과 인과 관계가 있다고 생각되는 SAE를 기록하는 데는 시간 제한이 존재하지 않았다. 임상검사자는 어느 때든지 인과성에 개의치 않고 SAE를 보

고할 자유가 있다.

[0409] 모든 SAE에 대해, 임상검사자는 하기를 제공해야 한다: 적절한 그리고 요청받은 사후 정보, SAE(들)의 인과성, SAE(들)에 대한 치료/개입, SAE(들)의 결과 및 지원하는 의학 기록들 및 실험실/진단 정보.

[0410] 본 연구 중에 모든 환자 및 남성 환자의 여성 배우자/파트너에 대한 임신 데이터를 수집하였다. 임신 중 노출(태내 노출이라고도 칭함)은 모계 노출의 결과이거나 또는, 부계 노출 후 정자를 통한 의약품의 전달일 수 있다. 임신은 임상검사용 의약품이 피임약의 효과를 방해했을지 모른다는 의심이 존재하는 것이 아닌 한, 그 자체로 AE로 간주하지 않았다. 하지만, 임신의 합병증 및 임신의 비정상적인 결과는 AE이고, SAE(예를 들어, 자궁외 임신, 자연 유산, 자궁내 태아 사망, 신생아 사망 또는 선천적 이상)에 대한 기준을 충족시킬 수 있다. 합병증 없는 선택적 유산은 AE로 보고되지 않는 편이 낫다.

[0411] 8. 약물동태학 및 약력학 평가

[0412] 평가 일정(표 1 및 2)에 명시된 시점에 연구 약물의 투여 전후의 혈청 약물 농도의 결정 및 PD 평가를 위한 혈액 시료를 수집하였다. 각 시료 채취의 실제 일자 및 시간(24시간 시계 시간)을 기록하였다. 임의의 주어진 환자에 대한 PK 시료 채취 시점의 개수는 본 연구에 계획된 시점의 수를 초과하지 않았다.

[0413] 약물 주입을 위해 사용한 팔의 반대 편 팔에서 PK 및 PD 평가를 위한 혈액 시료를 수집하였다. PK/PD에 대한 평가는 하기와 같았다:(1) 시간 경과에 따른 혈청 라불리주맙 농도의 변화 및 (2) 유리 C5 농도의 변화.

[0414] 9. 탐색적 평가

[0415] 탐색적 생체표지자 분석을 위해, 실질적 변화 및 기준치에서의 변화율에 대한 간략한 통계를 제공하였다.

[0416] 라불리주맙 농도와 탐색적 생체표지자 사이의 관계 또는 임상적 혜택과 주요 탐색적 생체표지자 사이의 상관관계는 도식 표시(graphical display)에 의해 평가할 수 있다. 탐색적 분석 및 임상적 결과, PK/PD, 유전자 프로파일 및 생체표지자 수준 사이의 잠재적 관계 또한 수행할 수 있다. APC 활성도 및 자가항체 결과를 평가한 경우 요약하였다.

[0417] aHUS와 연관된 새로운 유전자 변이, 보체 조절 장애 또는 라불리주맙의 대사 또는 효능을 식별할 뿐만 아니라, aHUS와 연관된 것으로 알려진 유전자에서 유전자 변이를 검사하기 위해 탐색적 유전학을 수행할 수 있다.

[0418] aHUS과 임상적 관련성이 있다고 알려진 유전 돌연변이를 임상검사자가 적절한 유전자 상담과 함께 환자 또는 환자의 후견인에게 전달하였다. 알려지지 않은 임상적 유의성의 유전자 변이는 환자 또는 그의 임상검사자에게 전달하지 않았다.

[0419] aHUS의 추가적인 징후 또는 증상을 자원활용 환자 설문지와 환자-보고 aHUS 증상 설문지를 사용하여 평가하였다.

[0420] 생명 징후 및 임상적 실험실을 비롯한 aHUS의 신장외 징후 또는 증상은 기준치에서, 그리고 기준치 이후 시점에, 그리고 기준치에서의 변화에 대해 묘사적으로 요약될 수 있다. 환자에 의한 목록이 제공될 수 있다.

[0421] 징후, 징후학 및 자원활용에 대한 분석에는, 반복적인 측정치의 존재 또는 부재 하에, 단정적 결과에 대한 표준 접근법들이 포함될 수 있다.

[0422] 1일차 평가가 누락된 경우, 선별검사 평가를 기준치 평가로 사용하였다.

[0423] 26주 초기 평가 기간 동안 완전한 TMA 반응의 평가(1차 평가변수)를 위해, 여전히 연구에 참여 중이면서 완전한 TMA 반응의 정의의 일부인 효능 평가를 누락한 환자는 각자의 이전 관찰치 적용 분석법(last observation carried forward(LOCF)을 가졌다. 26주차 이전에 본 연구를 중단한 환자의 경우, 완전한 TMA 반응을 평가하기 위해 중단 시기까지의 그들의 데이터를 사용하였다.

[0424] QoL 기기에 대한 누락된 데이터는 각 기기용 사용설명서에 명시된 바와 같이 취급하였다.

[0425] 모든 환자가 26주 초기 평가 기간을 완료하거나 또는 포기한 후, 26주 초기 평가 기간의 종료 시 본 연구에 대한 잠정적 분석을 계획하였다. 추가적으로, 장기적 효능, 안전성 및 PK 매개변수를 요약하기 위한 제2 분석을 2년 연장 기간의 종료 시 수행하였다.

[0426] **실시예 2: 비정형 용혈성 요독증후군(aHUS)을 앓는 보체 억제제-무경험 성인 환자에서 라불리주맙(ALXN1210)의 3상, 단일군, 다중심 연구에 대한 데이터**

[0427] 하기는 실질적으로 실시예 1에서 앞서 기술된 프로토콜에 따라 수행한, 비정형 용혈성 요독증후군(aHUS)을 앓는 보체 억제제 치료-무경험 환자에서 라불리주맙(ALXN1210-aHUS-311)의 단일군 연구의 데이터의 요약본이다. 초기 평가 기간은 26주였고, 이어서 연장 기간은 최대 2년이었다. 본 연구 설계를 도 1에 나타내었다.

[0428] 본 연구의 목적은 혈소판 감소증, 용혈 및 신장 손상을 특징으로 하는 보체-매개 혈전성 미세혈관병증(TMA)을 억제하는, aHUS를 앓는 보체 억제제치료-무경험 성인 환자에서 라불리주맙의 효능을 평가하는 것이었다. 1차 평가변수는 초기 26주 평가 기간 내에 완전한 TMA 반응이었다. 본 연구에 대한 1차, 2차 및 안전성 평가변수를 도 2에 요약하였다. 선정 기준 및 제외 기준의 요약을 도 3에 명시하였다.

[0429] 등록 요건은 중앙 실험실 결과를 기준으로 1일차에 TMA 실험실 기준을 충족시킨 (1) 적어도 청소년 6명(ALXN1210-aHUS-312로 유예됨),(2) 사전에 신장 이식을 받은 환자 적어도 10명(8명 등록됨) 및 (3) 적어도 환자 30명이었다(32명 등록됨).

[0430] 데이터 편집(data-cut)에는 모든 환자에 대한 초기 평가 기간의 데이터와 더불어 2019년 10월까지의 모든 확보 가능한 연장 기간 데이터가 포함된다.

[0431] 오십팔(58)명 개체를 등록시켰고, 이들은 적어도 1회 용량(안전성 세트에 포함됨)을 투여받았고, 개체 2명은 등록 후 교체시켰고(제1 투여 후 부적격으로 판단되어 프로토콜에 사전 명시된 바와 같이 중단시켰음), 오십육(56) 명 개체는 온전한 분석 세트에 포함되었고, 열한(11) 명 개체는 치료를 중단하였고, 아홉(9) 명 개체는 본 연구에서 탈락되었다. 환자 성향의 도식을 도 4에 명시하였다. 치료 순응(Treatment compliance)은 100%였다. 기준치 인구통계자료는 표 8에 명시하였고, 기준치 질병 특징은 표 9에 명시하였으며, 기준치 실험실 값들은 표 10에 명시하였다.

표 8

기준치 인구통계자료

[0432]

변수	통계	합계 (N=56)
최초 주입 시 연령(세)	평균(SD)	40.1(19.5-76.6)
범주	n(%)	
18 내지 < 30 세		11(19.6)
30 내지 < 40 세		17(30.4)
40 내지 < 50 세		15(26.8)
50 내지 < 60 세		5(8.9)
>= 60 세		8(14.3)
성별: 남성	n(%)	19(33.9)
민족성, 히스패닉 또는 라티노 아님	n(%)	41(73.2)
인종	n(%)	
아시아계		15(26.8)
백인		29(51.8)
모름		8(14.3)
기타		4(7.1)
최초 주입 시 체중(kg)	평균(SD)	72.9(17.6)

표 9

기준치 질병 특징

변수	통계	합계 (N=56)
첫 번째 aHUS 증상의 시점에 연령(세)	평균(SD)	41.5(15.8)
aHUS 의 치료 전 신장외 징후 또는 증상	n(%)	52(92.9)
연구 도입 전 신장 이식	n(%)	8(14.3)
기준치에서 CKD 병기	n(%)	
1		0(0.0)
2		3(5.4)
3a		1(1.8)
3b		2(3.6)
4		9(16.1)
5		40(71.4)
누락		1(1.8)
최초 투여 후 5 일 이내 투석	n(%)	29(51.8)

[0433]

표 10

기준치 실험실 값들

변수	통계	합계 (N=56)
기준치 혈소판(x 10^9/L)	평균 (SD)	118.5(86.44)
	최소, 최대	18, 473
기준치 LDH(U/L)	평균(SD)	702.4(557.96)
	최소, 최대	229.5, 3249
기준치 크레아티닌(umol/L)	평균(SD)	362.5(240.26)
	최소, 최대	51, 1027
기준치 eGFR(mL/최소/1.73m^2)	평균(SD)	15.9(14.8)
	최소, 최대	4, 80
기준치 HGB(g/L)	평균(SD)	86.3(14.87)
	최소, 최대	60.5, 140
1 일차에 TMA 기준(중앙 실험실) 충족시킴	n(%)	32(57.1)

TMA 기준: < 150 x 109/L 의 혈소판 수치, ≥ 1.5 × 정상치 상한치(ULN)의 LDH, ≤ 정상치의 하한치(LLN)의 헤모글로빈 및 ≥ ULN 의 혈청 크레아티닌 수준.

[0434]

[0435] TMA 반응의 정의를 표 11에 명시하였다. 모든 기준들을 동시에 충족시켰을 때 반응이 달성되었고, 각 기준은 적어도 28일 동안 충족되었다. 혈소판의 수혈 당일부터 수혈 후 3일에 걸쳐 획득한 혈소판 값을 모든 분석에서 제외시켰다. 모든 환자가 투석을 받는 동안 획득한 모든 혈청 크레아티닌 값을 모든 분석에서 제외시켰다. 환자가 기준치에서 투석을 받은 경우, 기준치 값으로 사용한 제1 유효한 크레아티닌 값은 투석 후 ≥6일에 첫 번째 평

가였다. 환자가 전체 26주 초기 평가 기간 중에 투석을 받은 경우, 기준치 크레아티닌을 계산하지 않았다.

표 11

완전한 TMA 반응 정의

반응 평가변수	혈소판 기준	LDH 기준	신장 기능 기준
완전한 TMA 반응 (1 차)	정상화 ($\geq 150 \times 10^9$/L)	정상화 ($\leq$246 U/L)	기준치에서 혈청 크레아티닌의 $\geq$25% 개선
변형된 완전한 TMA 반응 (2 차)	정상화	정상화	기준치에서 투석을 받지 않은 환자: 기준치에서 혈청 크레아티닌의 $\geq$25% 개선 기준치에서 투석을 받은 환자: 투석 없음
혈액 정상화 및 신장 기능 보존(AJKD 에 보고된, C10-004 에서 1 차 평가변수)	정상화	정상화	크레아티닌의 감소 또는 기준치에서 25% 미만의 증가

[0436]

[0437] 핵심 효능 결과를 표 12~14에 명시하였다. 도 5는 57일차에 확인된 완전한 TMA 반응의 결과, 예컨대 112일 동안의 혈소판 정상화, 35일 동안의 LDH 정상화 및 70일 동안의 크레아티닌 ≥25% 개선을 보여주는 파생 실시예이다.

[0438] 모든 기준이 동시에 충족된 경우, 완전한 TMA 반응에 대한 기준이 충족되었고, 각 기준은 적어도 28일 동안 충족되었다. 기타 2차 효능 평가변수 뿐만 아니라 완전한 TMA 반응의 성분들이 치료에 대한 일관된 반응을 보였다. 도 9에 표시된 바와 같이, 환자의 53.6%(30/56)가 초기 평가 기간 동안 완전한 TMA 반응을 달성하였다. 환자의 33.9%(19/56)가 부분적 반응을 보였다.

[0439] 혈액 정상화에는 혈소판 수치의 동시발생 정상화와 LDH의 정상화가 포함된다. 각 기준이 적어도 28일 동안 충족되었다. 개체의 73.2%(41/56)가 초기 평가 기간 동안 혈액 정상화를 달성하였다(표 12 참고). 개체의 83.9%(47/56)가 초기 평가 기간 동안 혈소판 수치 정상화를 달성하였다(표 12, 도 10, 도 14 및 도 15 참고).

[0440] 개체의 76.8%(43/56)이 초기 평가 기간 동안 LDH 정상화를 달성하였다(표 12, 도 10, 도 16 및 도 17 참고).

표 12

핵심 효능 결과: 1차 평가 기간 동안 1차 완전한 TMA 반응

		반응자	
	합계	N	비율(95% CI)
완전한 TMA 반응	56	30	0.536(0.396, 0.675)
혈소판 수치 정상화	56	47	0.839(0.734, 0.944)
LDH 정상화	56	43	0.768(0.648, 0.887)
기준치에서 혈청 크레아티닌의 25% 개선	56	33	0.589(0.452, 0.727)
혈액 정상화	56	41	0.732(0.607, 0.857)

[0441]

[0442] 도 6에 나타낸 바와 같이, 삼십(30)명의 완전한 TMA 반응자가 있었다. 오십육(56) 명 중 사십(40) 명의 개체(71.4%)가 헤모글로빈(HGB) 반응(≥20 g/L 증가)을 달성하였다. 삼십(30) 명의 완전한 TMA 반응자 중 네(4) 명은 헤모글로빈(HGB) 반응을 보이지 않았다. 도 10은 26주 초기 평가 기간 동안 하위그룹에 의해 분류된 완전한 TMA 반응 합계를 나타낸다.

[0443] 도 7은 완전한 TMA 반응까지 시간을 나타낸다. 평균 완전한 TMA 반응까지 시간은 86일이었다. 이와 같은 반응을 보이지 않은 환자는 마지막 방문 일자에 검열되거나 또는 연구 중단 대상이 되었다.

[0444] 도 11은 시간 경과에 따른 완전한 TMA 상태(빈 동그라미), 예컨대 혈소판 수치 정상화(빈 세모), 혈액 정상화(+), 기준치에서 혈청 크레아티닌의 25% 개선(빈 네모) 및 LDH 정상화(X)를 나타낸다.

[0445] 일곱(7) 명의 비-반응자가 있었다. 상기 비-반응자에 대한 데이터가 표 13에 명시되었다.

표 13

핵심 효능 결과: 1차 평가 기간 동안 비-반응자(0/3 성분)

인구통계학	빈도(N=7)	비고
아시아계	5	
남성	4	
기준치에서 CKD	• 6: 5기 • 1: 4기	
연령(세)	76, 74, 73, 67, 57, 57, 46	분포도 상의 연령이 더 높은 부분
사전 신장 이식	2	
중단	6 • 사망 2 • AE 2 • 전문의 결정 1 • 프로토콜 위반 1	0044-602, 0747-601 0573-602, 0738-602 044-603 044-604
투석		
기준치	5	
FUP의 종료	6	1 명이 받지 않음(044-604). 22, 85 및 99 일차에 정상 PTLS 보임. LDH 이 감소하였으나 정상 아님. SCR 이 감소하였으나, <25% 였음. PV는 신선한 혈장을 받았기 때문임.

[0446]

[0447] 표 14에 나타낸 바와 같이, 58.6%(17/29) 기준치에서 투석을 받은 환자는 마지막 가능한 추적 연구에 의해 탈락되었다. 기준치에서 투석을 받지 않은 27명 환자들 중 21(78%)명이 마지막 추적 조사에서 여전히 투석을 받지 않았다.

표 14

핵심 효능 결과: 시간 경과에 따른 투석 상태

		마지막 FUP에서 투석 상태		합계
		받음	받지 않음	
기준치에서 투석 상태	받음	12	17	29
	받지 않음	6	21	27
합계		18	38	56

[0448]

[0449] 약물동태학/약력학과 관련하여, 초기 평가 기간을 통해 제1 투여 후 획득한 모든 유리 C5 결과 중 99.53%가 말단 보체 억제에 대한 규정된 한계점인 ≤0.5 mg/mL이었다(도 22 참고). 체중 기반 투여량은, 예기치 않은 약물동태적 결과가 존재하지 않음으로 예측된 바와 같이, 최대 안정 상태 및 최저 노출을 초래하였다(도 8 참고).

[0450] 핵심 안전성 결과의 개요를 표 15에 명시하였다. 안전성에 대한 평가를 받은 환자에는 연구 약물 ≥1회 용량을 투여받은 모든 환자가 포함되었다(N=58). 이들 환자 중 2명이 부적격성(STEC-HUS의 식별)으로 인해 프로토콜에

따라 효능 분석에서 제외되었다.

표 15

핵심 안전성 결과: 핵심 안전성의 개요

	합계 (N=58)	
이상 반응 범주	n(%)	반응
각종 이상 반응(AE) -치료와 관련된 -치료와 관련이 없는	58(100.0) 20(34.5) 58(100.0)	818 58 760
각종 심각한 이상 반응(SAE)	30(51.7)	71
치명적 TEAE(1)	3(5.2)	3
사망, 치료전	1(1.7)	1
약물 d/c 를 초래한 TEAE	3(5.2)	3
약물 d/c 를 초래한 TESAE	3(5.2)	3
연구 d/c 를 초래한 TEAE	3(5.2)	3
연구 d/c 를 초래한 TESAE	3(5.2)	3
연구 약물 주입 중에 TEAE	4 6.9)	6
During 약물 주입 중 TESAE	0(0.0)	0
뇌수막염 감염	0(0.0)	0
관련된 AE	20(34.5)	58
관련된 SAE	2(3.4)	2

(1) 전반적으로, 4 명 사망 관찰됨: 치료전 AE(뇌동맥 혈전증)로 1 명, 관련 없는 치료로 나타난 AE 로 3 명- 2 명은 패혈성 쇼크였고 1 명은 두개내 출혈)

[0451]

[0452] 4명이 사망하였다: 1명은 치료전 이상 반응(뇌동맥 혈전증)으로 3명은 관련 없는 치료로 나타난 이상 반응(2명은 패혈성 쇼크, 1명은 두개내 출혈). 최소한 라불리주맙 1회 용량을 투여받은 환자 중 사망자에 대한 요약이 표 16에 명시되었다.

표 16

최소한 라불리주맙 1회 용량을 투여받은 환자들 중 사망의 요약

사망 원인	연령	치료 중 시점	핵심 시점
뇌동맥 혈전증	77	환자는 1 회용량을 투여받았으나 양성 시고(Shigo) 독소 검사로 인해 효능 분석에서 제외되었음	제 1 투여 전: 뇌동맥 혈전증 및 발작으로 ICU 에 입원. 제 1 투여 당일: 기계호흡 받음. 대략 10 일 후 발작 및 피질 경색, 지지요법(supportive care) 중단됨. 사망: 15 일차
패혈성 쇼크	76	환자는 연구 약물 2 회 용량을 투여받았음	제 1 투여 전: 최근 쇼크(패혈성 또는 혈액량 감소). ARD 및 다중 감염. 환자는 항생제, 심혈관계 의약품, 인슐린, 시롤리무스, 프레드니솔론 및 이노트롭 복용 중이었음. 제 1 투여 당일: 기계 호흡 받음. 6 일차: 카테터에 코리네박테리움과 칸디도 루시타니애 때문에 새로운 패혈성 쇼크(제 1 투여 전 배양을 위해 끝부분 채취함). 사망: 25 일차
패혈성 쇼크	73	환자는 1 회 용량을 투여받았음	제 1 투여 전: 최근 허혈성 뇌졸중, 뇌증, 호흡기 부전, 및 감염으로 인한 다수 항생제 복용 중. 제 1 투여 당일: 기계 호흡 받음, 폐흡인에서 슈도모나스균. 패혈성 쇼크의 시작: 2 일차 사망: 3 일차

[0453]

뇌동맥 혈전증	46	환자는 연구 약물의 3 회 용량을 투여받았음	제 1 투여 전: 조절되지 않은 고혈압; CKD 5 기, 연구 약물의 개시 시점에 투석 필요; 혈소판 감소증, 빈혈증 및 고칼슘혈증. 93 일차: 환자가 의식상실로 입원함. 우심실내 출혈 및 두개내 출혈이 확인됨. 추후 수술, 고혈압 및 의식 상실 지속됨 및 지지요법 중단됨. 사망: 107 일차

[0454]

[0455] 표 17에 나타낸 바와 같이, 가장 빈번한 이상 반응은 두통(N=21), 설사(N=18), 구토(N=15), 메스꺼움(N=13) 및 고혈압(N=13)이었다. 표 18에 나타낸 바와 같이, 가장 일반적인 심각한 이상 반응은 폐렴(N=3)이었다. 개체 3명이 이상 반응으로 인해 연구를 중단하였다. 뇌수막염 사례는 없었다.

표 17

핵심 안전성 결과: 핵심 안전성의 개요[적어도 환자 4 명에서 나타난 AE]

	합계 (N=58)	
바람직한 용어	n(%)	E
각종 AE	58(100.0)	818
설사	18(31.0)	24
구토	15(25.9)	18
메스꺼움	13(22.4)	16
변비	8(13.8)	10
복통	7(12.1)	10
소화불량	4(6.9)	4
두통	21(36.2)	28
어지럼증	4(6.9)	4
요로 감염	10(17.2)	21
비인두염	8(13.8)	12
폐렴	4(6.9)	5
발열	10(17.2)	11
말초부종(Oedema peripheral)	9(15.5)	13

[0456]

피로도	7(12.1)	8
통증	4(6.9)	5
기침	10(17.2)	10
호흡곤란	10(17.2)	13
저칼륨혈증	9(15.5)	18
고칼륨혈증	4(6.9)	8
비타민 D 결핍	4(6.9)	4
탈모	6(10.3)	6
건조한 피부	6(10.3)	6
발진	5(8.6)	5
고혈압	13(22.4)	20
저혈압	4(6.9)	4
관절통	10(17.2)	12
등의 통증	6(10.3)	6
근육 경련	5(8.6)	5
사지통	5(8.6)	6
알라닌 아미노전이효소 증가함	5(8.6)	7
아스파르트산 아미노전이효소 증가함	4(6.9)	4
빈혈	8(13.8)	8
혈소판 감소증	4(6.9)	4
불안증	8(13.8)	12
불면증	4(6.9)	4
시야 흐림	4(6.9)	4

[0457]

표 18

핵심 안전성 결과: 핵심 안전성의 개요[적어도 환자 2 명에게 존재하는 SAE]

	합계 (N=58)	
바람직한 용어	n(%)	E
각종 SAE	30(51.7)	71
폐렴	3(5.2)	3
패혈성 쇼크	2(3.4)	2
요로 감염	2(3.4)	4
비정형 용혈성 요독증후군	2(3.4)	2
고혈압	3(5.2)	5
악성 고혈압	2(3.4)	5

[0458]

[0459] 개체의 71.4%(40/56)가 초기 평가 기간 동안 헤모글로빈(HGB) 반응을 달성하였다(표 19 및 도 6 참고). 도 18은 기준치에서 HGB의 관찰값 및 모형 기준 평균 변화를, 그리고 시간 경과에 따른 95% 신뢰 구간을 나타낸다. 도 19는 관측된 평균 HGB 및 시간 경과에 따른 95% 신뢰 구간을 나타낸다.

표 19

핵심 효능 결과: HGB 반응(확실한 결과로 기준치에서 HGB의 ≥ 증가)

	N 비율(95%CI)
HGB 반응; 26 주차	40 0.714(0.587, 0.842)
HGB 반응; 데이터 편집(data-cut)-없음 또는 EOS	43
	0.768(0.648, 0.887)

[0460]

[0461] 만성 신장 질병(CKD) 병기는 국립 신장 재단 만성 신장 질병 병기를 기준으로 분류하였다. CKD의 병기 및 상응하는 예측 사구체 여과율(eGFR) 값은 하기와 같다: 1기: eGFR >=90(정상), 2기: eGFR 60~89, 3A기: eGFR 45~59, 3B기: eGFR 30~44, 4기: eGFR 15~29 및 5기: eGFR <15(예컨대 투석: 말기). 1기가 최상의 간주된다. 5기가 최악의 범주로 간주된다. eGFR의 개선(*예를 들어*, > 15)은 CKD 병기의 개선과 상응한다(*예를 들어*, 더 낮은 CKD 병기).

[0462] 도 12는 기준치에서 평균 eGFR과 95% 신뢰 구간을 나타낸다. 도 13은 기준치에서 183일차까지 CKD / eGFR 범주의 이동을 나타낸다. 데이터는 n(%)로 제시되었다. eGFR 범주는 mL/min/1.73m^{2}으로 나타내었다. 기준치는 치료 시작 전 마지막으로 확보가능한 eGFR를 기준으로 유도되었다. 하부 세모(각이 진 검은 선으로 표현됨)는 기준치에서 183일차까지 개선을 나타내고, 상부 세모(점으로 표현됨)는 악화를 나타내고, 흰색 셀은 변화 없음을 나타낸다.

[0463] 더 나아가, 표 20과 도 13에 명시된 바와 같이, 사십칠(47) 명 중 삼십이(32) 명의 개체는 기준치에서 183일차까지 CKD 병기 변화가 개선되었다(6명 5기 변화, 7명 4기 변화, 5명 3기 변화, 4명 2기 변화 및 10명 1기 변화). 사십칠(47) 명 중 십삼(13) 명의 개체는 동일하게 머물렀다. 열세(3) 명 중 두(2) 명은 악화되었다.

표 20

핵심 안전성 결과: 2 차, CKD 이동

방문	상태[a]	통계	합계
183 일차	개선됨[b]	n/m	32/47
		비율(95% CI)[d]	0.681(0.529, 0.809)
	악화됨[c]	n/m	2/13
		비율(95% CI)[d]	0.154(0.019, 0.454)
	동일하게 유지됨	n/m	13/47
		비율(95% CI)[d]	0.277(0.156, 0.426)

(a) 기준치에서의 CKD 병기와 비교하여.
(b) 기준치에서 1 기인 사람들은 개선될 수 없기 때문에 제외시켰다.
(c) 기준치에서 5 기인 사람들은 악화될 수 없기 때문에 제외시켰다.
(d) 비율에 대한 95% 신뢰 구간(95% CI)은 클로퍼-피어슨(Clopper-Pearson)법을 사용하여 정확한 신뢰 한계를 기반으로 하였다.

[0464]

[0465] 표 21과 도 20은 시간 경과에 따른 피로도의 변화를 나타낸다. 도 20의 데이터는 평균으로 나타내었다(오차막대, 95% CI). 피로도의 빠른 개선이 관측되었는데, 즉, 8일차에 중간(median) 9점 개선이 관측되었다. 임상적으로 의미있는 피로도의 개선(≥3점)이 183일차에 84.1 %(37/44)의 환자에게서 관측되었다. 중간 증가는 기준치에서 183일차까지 20점이었다.

표 21

핵심 안전성 결과: FACIT - 기준치에서 3 점 개선

방문	통계	합계 (N=56)
8 일차	n/m	31/49
	비율(95%CI)	0.633(0.483, 0.766)
29 일차	n/m	37/48
	비율(95%CI)	0.771(0.627, 0.880)
71 일차	n/m	38/47
	비율(95%CI)	0.809(0.667, 0.909)
127 일차	n/m	37/45
	비율(95%CI)	0.822(0.679, 0.920)
183 일차	n/m	37/44
	비율(95%CI)	0.841(0.699, 0.934)

[0466]

[0467] EQ-5D-3L는 시각 통증 척도(Visual Analogue Scale, VAS) 질문에 대한 응답과 더불어 미국의 경우 설정된 시간 균형값(US TTO)에 따라 점수를 매긴 지표를 사용하여 평가되었다. US TTO > 0.94는 완전한 건강을 가리킨다. 기준치는 1일차 값이다. 도 21은 평균 EQ-5D-3L와 95% 신뢰 구간을 나타낸다. 면역원성과 관련하여, 항약물 항체(ADA)에 대해 치료 신생(treatment emergent) 양성 결과를 갖는 환자 1명이 관찰되었고, 중화 항체는 없고, 약물동태학/약력학에 대한 명확한 영향은 없었다(표 22 참고).

표 22

핵심 안전성 결과: 안전성의 개요: 면역원성 항약물 항체

	합계 (N=58)		
방문	m	양성 n(%)	음성 n(%)
기준치	57	18(31.6)	39(68.4)
71 일차	52	2(3.8)	50(96.2)
127 일차	49	0(0.0)	49(100.0)
183 일차	47	0(0.0)	47(100.0)
351 일차	17	0(0.0)	17(100.0)
183 일차까지	54	2(3.7)	52(96.3)
전체 추적조사	54	2(3.7)	52(96.3)

[0468]

[0469] 도 22는 시간 경과에 따른 혈청 유리 보체 C5 농도를 묘사한다(반대수 척도). 대시 기호로 이루어진 수평선은 0.5 μg/mL의 혈청 유리 C5 농도를 가리키는데, 말단 보체의 완전한 억제는 혈청 유리 C5 농도 ≤ 0.5 μg/mL로 정의된다. 하기와 같은 1일차의 유리 C5 시료는, 이것이 생물학적으로 믿기 어렵기 때문에 배제하였다. 이와 같은 배제는 PK와 유리 C5 시료가 동일한 혈액 채취에서 수집되기 때문에 쌍을 이룬 PK 데이터로 확증되었다. [N=2, 1일차 투여전 시료 / N=1, 1일차 시료 주입 종료]. 도 22에 의해 입증된 바와 같이, 라불리주맙은 8주라는 투여 간격에 걸쳐 즉시, 완전하게 그리고 지속적으로 말단 보체 억제를 나타내었다.

[0470] 마지막으로, 라불리주맙(ALXN1210-aHUS-311)으로의 현 연구와 에쿨리주맙 성인 연구(C10-004) 사이의 연구 집단은 183일차에 유사하였다. 하지만, 도 23에 나타낸 바와 같이, 라불리주맙은 하기의 2차 임상 매개변수와 관련하여 에쿨리주맙과 비교하여 개선된 판독을 초래하였다: a) eGFR 범주/ 만성 신장 질병(CKD) 병기 및 (b) 예측 사구체 여과율(eGFR) 증가. 구체적으로, 본 연구에서 라불리주맙으로 치료받은 환자 중에 68%는 eGFR 범주/CKD 병기에서 적어도 1기의 개선을 달성하였고, eGFR의 평균 증가가 35 ± 35였다. 대조적으로, 연구 C10-004에서 에쿨리주맙으로 치료 받은 환자 중에 63%만이 eGFR 범주/ CKD 병기에서 적어도 1기의 개선을 달성하였고, eGFR의 평균 증가는 29 ± 24였다. 본 연구에서 "완전한 TMA 반응"은 C10-004에서의 "변형된 완전한 TMA 반응"와 동등하다.

[0471] 요약하면, 라불리주맙은 즉각적이며 완전한 C5의 억제를 제공하였고, 이것은 8주간 투여 간격을 걸쳐 지속되었다. 환자의 54%에서 완전한 TMA 반응이 달성되었는데, 이것은 에쿨리주맙(연구 C10-004에서 56%)에 대한 데이터와 유사하다. 혈소판 수치의 급속한 개선이 있었다. 게다가, 신장 기능이 실질적으로 개선되었다. 실질적으로, 기준치에서 투석 중인 환자의 58.6%가 본 연구의 종료 시 투석을 필요로 하지 않았다. 더불어, 예기치 않은 안전성에 대한 우려가 확인되지 않았다. 따라서, 본 연구의 결과는 보체-매개 TMA가 있는 성인 환자에서 8주 투여 간격으로의 라불리주맙의 사용을 뒷받침한다.

염기서열 요약

서열 번호:1 GYIFSNYWIQ
서열 번호:2 EILPGSGSTEYTENFKD
서열 번호:3 YFFGSSPNWYFDV
서열 번호:4 GASENIYGALN
서열 번호:5 GATNLAD
서열 번호:6 QNVLNTPLT
서열 번호:7 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARY FFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS
서열 번호:8 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGA TNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTK VEIK
서열 번호:9 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKC CVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
서열 번호:10 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT

[0472]

VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
서열 번호:11 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYG ATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
서열 번호:12 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEW MGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS
서열 번호:13 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK
서열 번호:14 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK
서열 번호:15 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKC CVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQF NWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0473]

서열 번호:16 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNF GTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKP KDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQ FNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
서열 번호:17 GASENIYHALN
서열 번호:18 EILPGSGHTEYTENFKD
서열 번호:19 GHIFSNYWIQ
서열 번호:20 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEW MGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQT YTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
서열 번호:21 SYAIS
서열 번호:22 GIGPFFGTANYAQKFQG
서열 번호:23 DTPYFDY
서열 번호:24 SGDSIPNYYVY
서열 번호:25 DDSNRPS

[0474]

서열 번호:26 QSFDSSLNAEV
서열 번호:27 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISVWRQAPGQGLEWMGGIGPF FGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFD YWGQGTLVTVSS
서열 번호:28 DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSG IPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSFDSSLNAEVFGGGTK LTVL
서열 번호:29 NYIS
서열 번호:30 IIDPDDSYTEYSPSFQG
서열 번호:31 YEYGGFDI
서열 번호:32 SGDNIGNSYVH
서열 번호:33 KDNDRPS
서열 번호:34 GTYDIESYV
서열 번호:35 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDS YTEYSPSFQGQVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDI WGQGTLVTVSS
서열 번호:36 SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTISGTQAEDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTV L
서열 번호:37 SSYYVA
서열 번호:38 AIYTGSGATYKASWAKG

[0475]

서열 번호:39 DGGYDYPTHAMHY
서열 번호:40 QASQNIGSSLA
서열 번호:41 GASKTHS
서열 번호:42 QSTKVGSSYGNH
서열 번호:43 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSHSSYYVAWVRQAPGKGLEWVGAIYT GSGATYKASWAKGRFTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCASDGGYDYPT HAMHYWGQGTLVTVSS
서열 번호:44 DVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIGSSLAWYQQKPGQAPRLLIYGASKTH SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQSTKVGSSYGNHFGGGTKVEIK
서열 번호:45 QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQAPGKGLEWVGAIF TGSGAEYKAEWAKGRVTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCASDAGYDYP THAMHYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELRRGPKVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHE ALHAHYTRKELSLSP
서열 번호:46 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSSLAWYQQKPGKAPKLLIYGASETES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNTKVGSSYGNTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
서열 번호:47 QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGS SNYNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWG QGTLVTVSS
서열 번호:48 AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS GVPSRFAGRGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIK

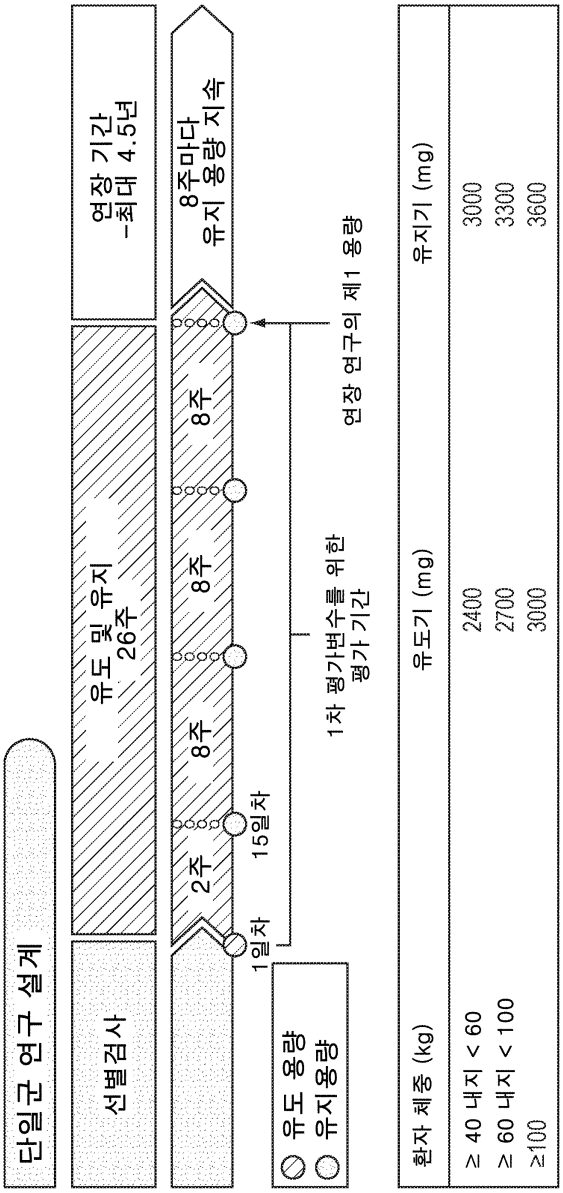
[0476]

서열 번호:49 QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGS SNYNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLGK
서열 번호:50 AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS GVPSRFAGRGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0477]

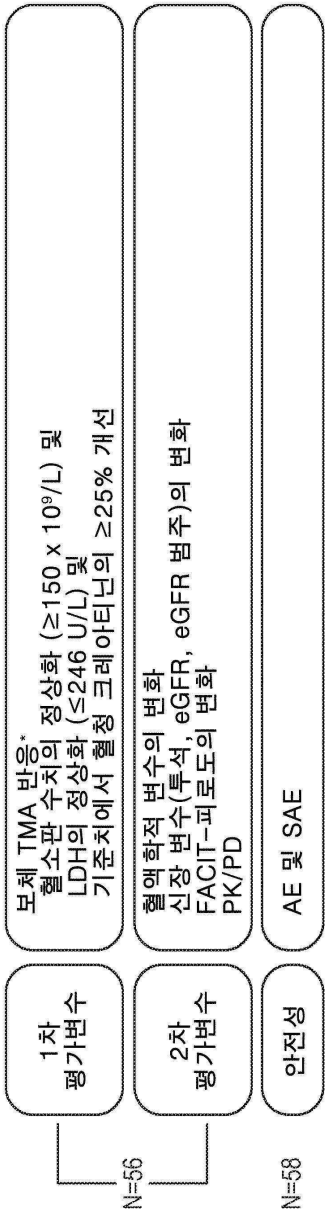
도면

도면1

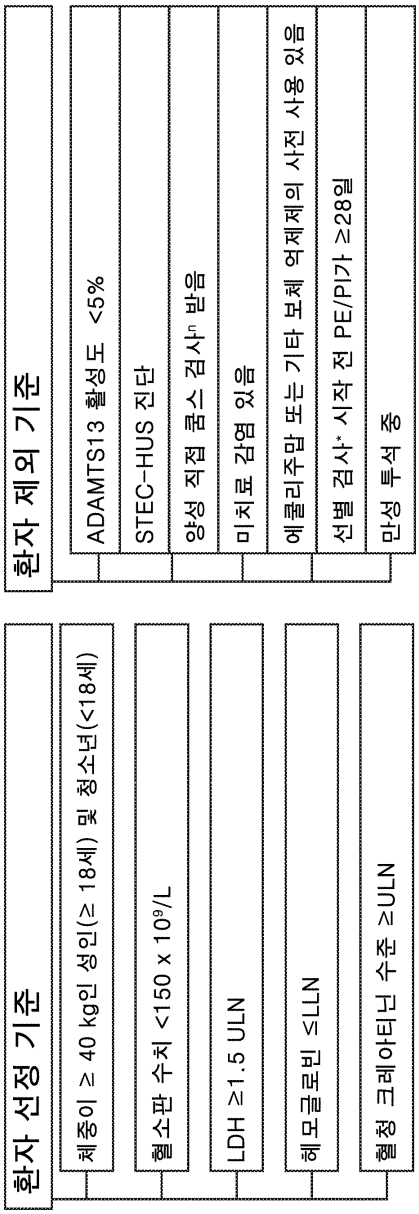


환자 체중 (kg)	유도기 (mg)	유지기 (mg)
≥ 40 내지 < 60	2400	3000
≥ 60 내지 < 100	2700	3300
≥100	3000	3600

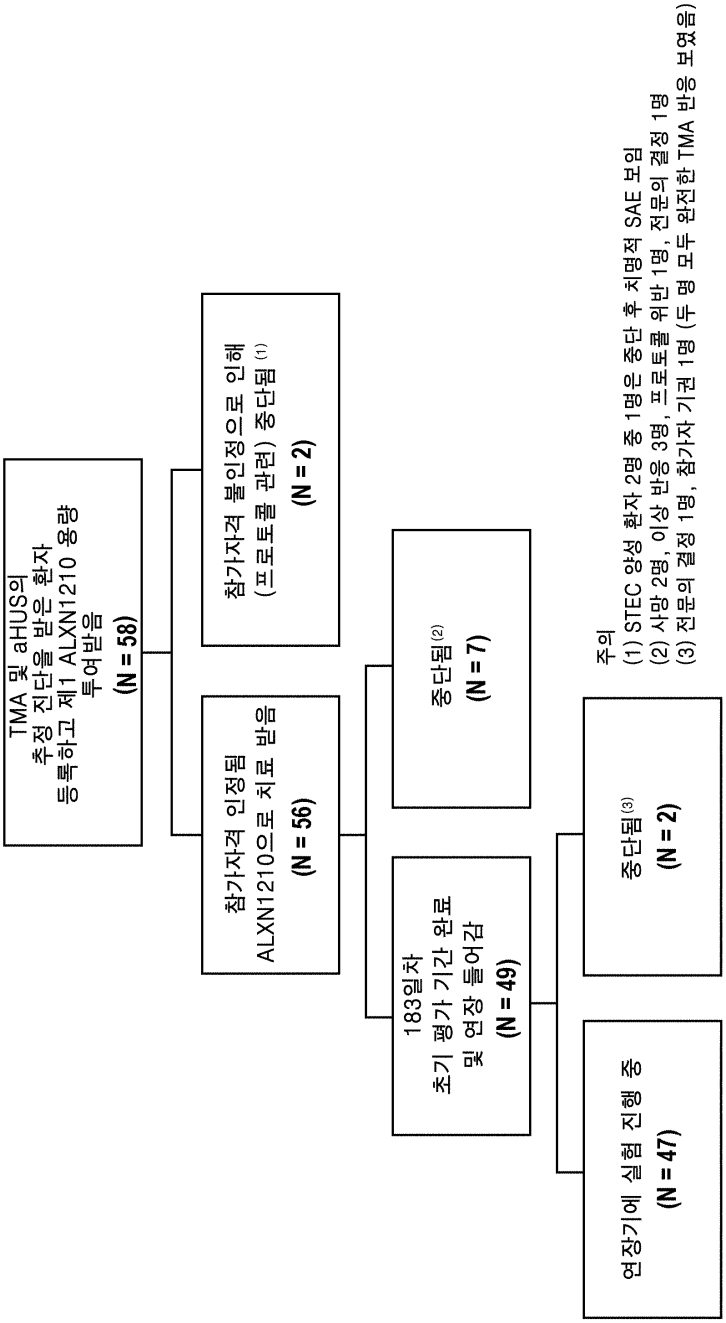
도면2


1차
평가변수
2차
평가변수
안전성
N=56
N=58
보체 TMA 반응*
혈소판 수치의 정상화 (≥150 x 10⁹/L) 및
LDH의 정상화 (≤246 U/L) 및
기준치에서 혈청 크레아티닌의 ≥25% 개선
혈액학적 변수의 변화
신장 변수(투석, eGFR, eGFR 범주)의 변화
FACIT-피로도의 변화
PK/PD
AE 및 SAE

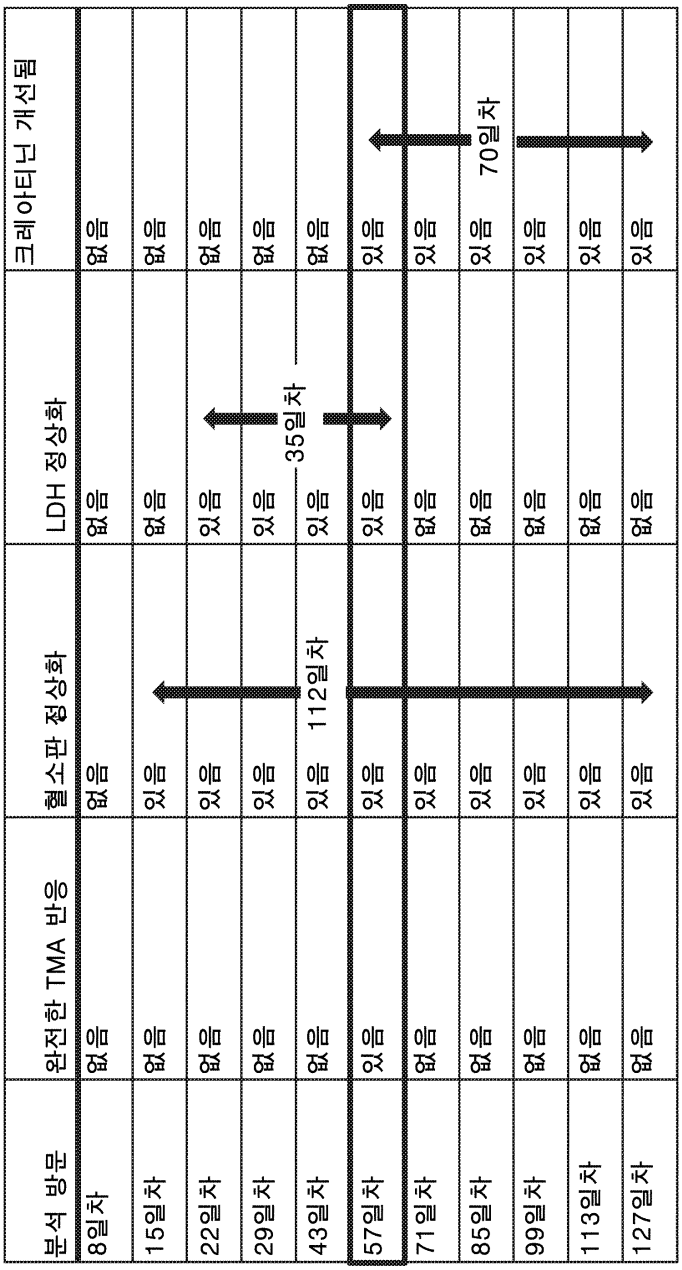
도면3


환자 선정 기준
체중이 ≥ 40 kg인 성인(≥ 18세) 및 청소년(<18세)
혈소판 수치 <150 x 10⁹/L
LDH ≥1.5 ULN
헤모글로빈 ≤LLN
혈청 크레아티닌 수준 ≥ULN
환자 제외 기준
ADAMTS13 활성도 <5%
STEC-HUS 진단
양성 직접 쿰스 검사[n] 받음
미치료 감염 있음
에쿨리주맙 또는 기타 보체 억제제의 사전 사용 있음
선별 검사* 시작 전 PE/PI가 ≥28일
만성 투석 중

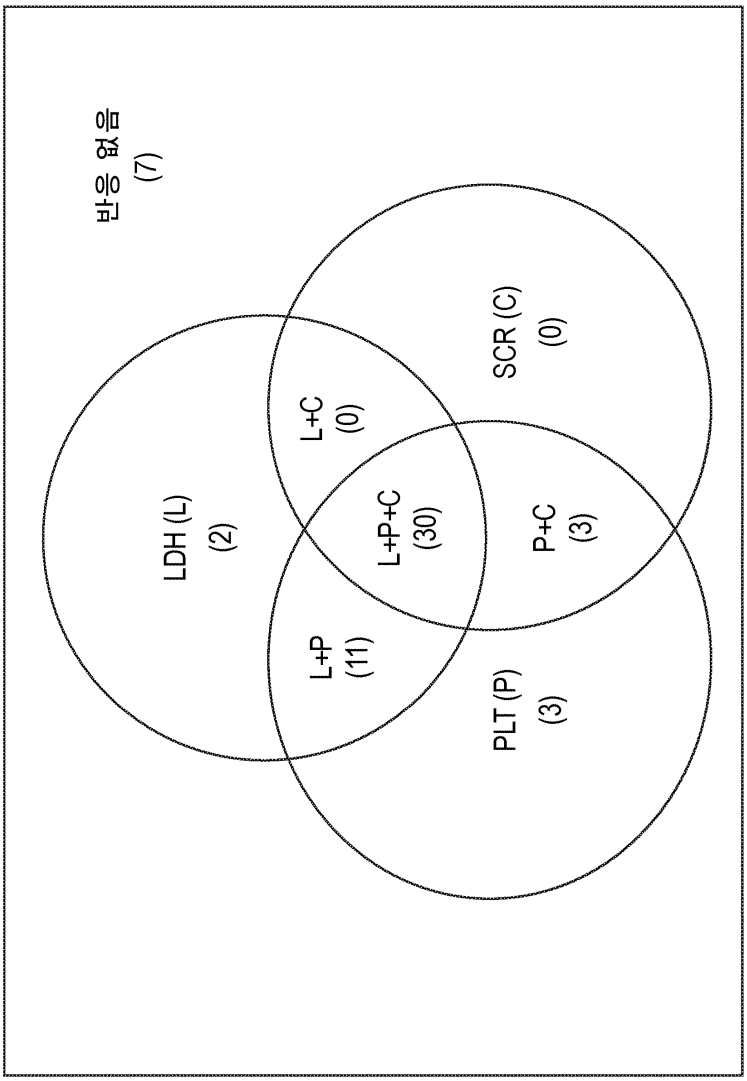
도면4


TMA 및 aHUS의
추정 진단을 받은 환자
등록하고 제1 ALXN1210 용량
투여받음
(N = 58)
참가자격 불인정으로 인해
(프로토콜 관련) 중단됨 (1)
(N = 2)
참가자격 인정됨
ALXN1210으로 치료 받음
(N = 56)
중단됨(2)
(N = 7)
183일차
초기 평가 기간 완료
및 연장 들어감
(N = 49)
중단됨(3)
(N = 2)
연장기에 실험 진행 중
(N = 47)
주의
(1) STEC 양성 환자 2명 중 1명은 중단 후 치명적 SAE 보임
(2) 사망 2명, 이상 반응 3명, 프로토콜 위반 1명, 전문의 결정 1명
(3) 전문의 결정 1명, 참가자 기권 1명 (두 명 모두 완전한 TMA 반응 보였음)

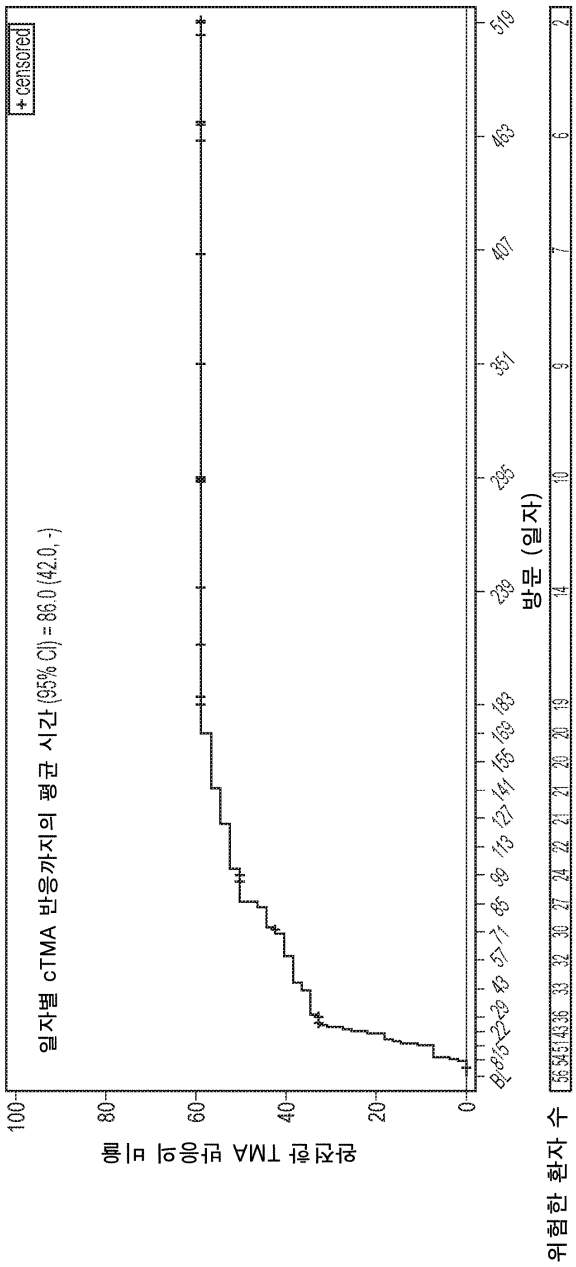
도면5


분석 방문
완전한 TMA 반응
혈소판 정상화
LDH 정상화
크레아티닌 개선됨
8일차
없음
없음
없음
없음
15일차
없음
있음
없음
없음
22일차
없음
있음
있음
있음
29일차
없음
있음
있음
있음
43일차
없음
있음
있음
없음
57일차
있음
있음
있음
있음
71일차
없음
있음
없음
있음
85일차
없음
있음
없음
있음
99일차
없음
있음
없음
있음
113일차
없음
있음
없음
있음
127일차
없음
있음
없음
있음
112일차
35일차
70일차

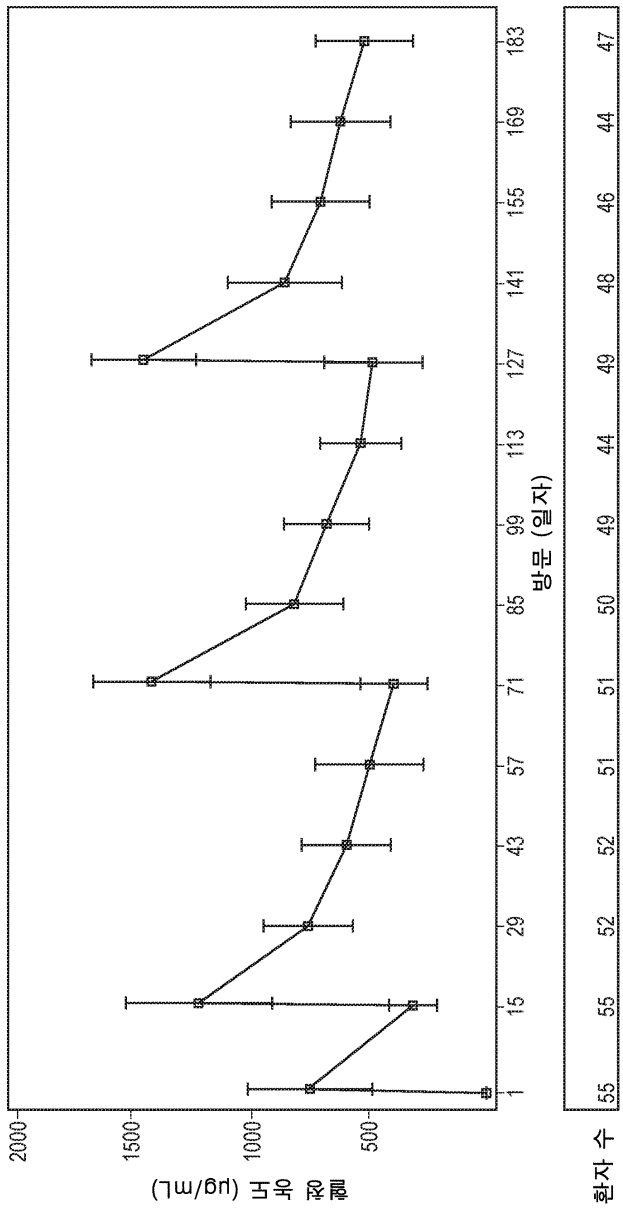
도면6



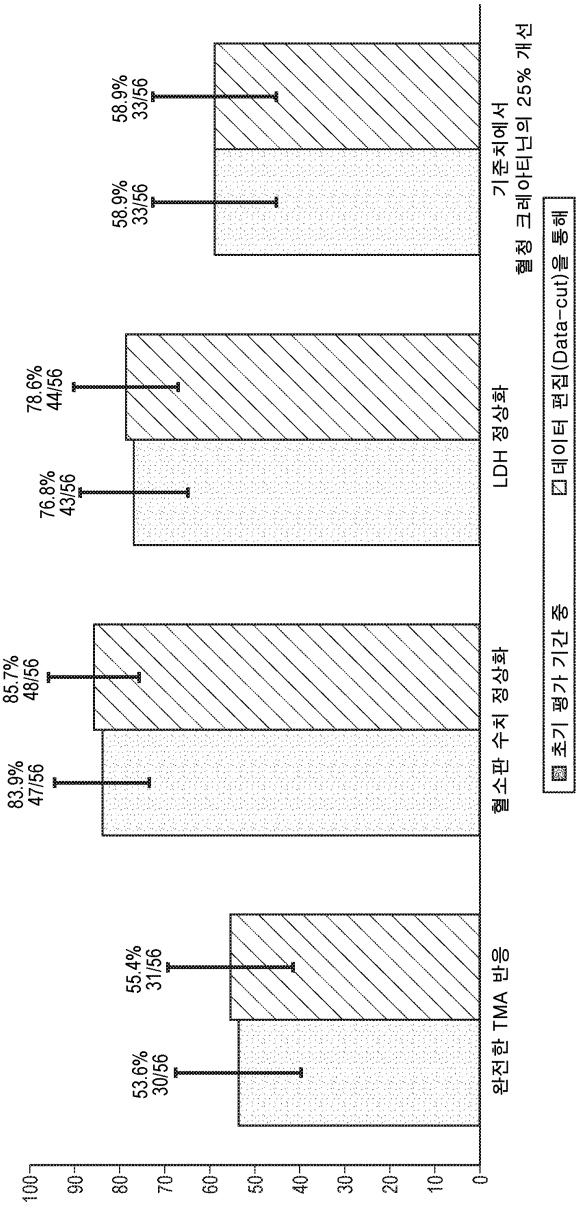
도면7


censored
일자별 cTMA 반응까지의 평균 시간 (95% CI) = 86.0 (42.0, -)
완전한 cTMA 반응의 비율
100
80
60
40
20
0
방문 (일자)
위험한 환자 수
65 54 51 43 36 33 32 30 27 24 22 21 21 20 20 19 14 10 9 7 6 2
519
483
407
351
295
238
183
155
141
127
113
99
85
71
57
43
29
15
1

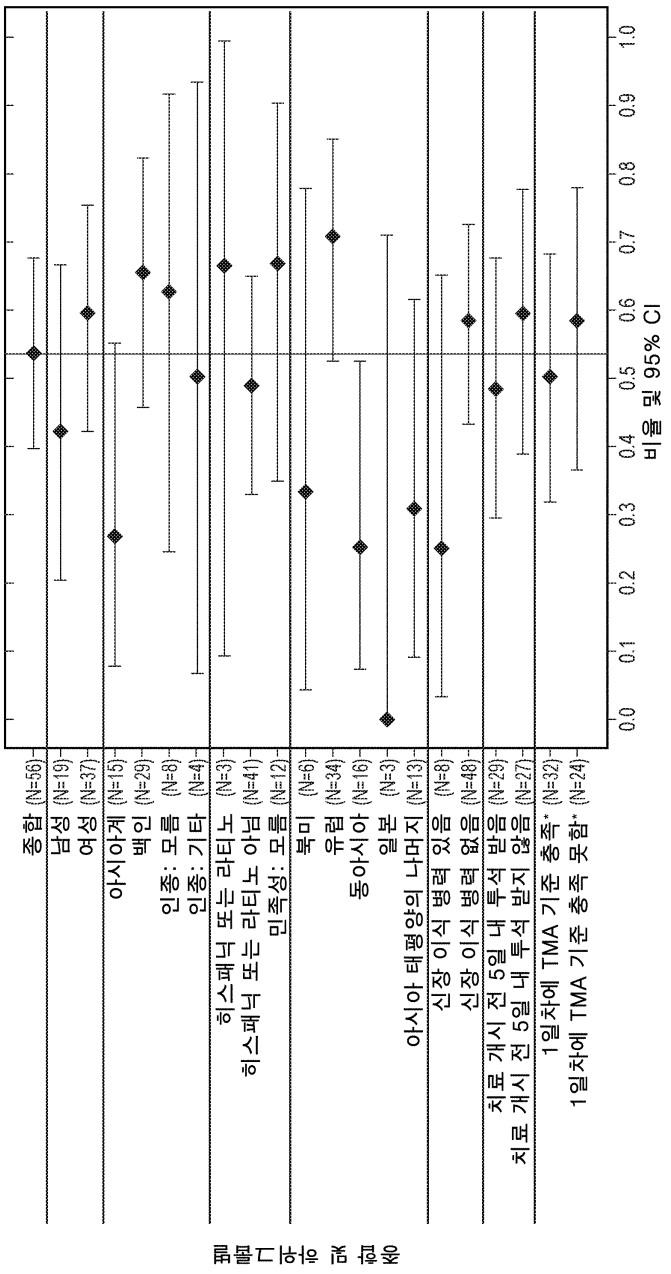
도면8


혈중 농도 (μg/mL)
2000
1500
1000
500
1
15
29
43
57
71
85
99
113
127
141
155
169
183
방문 (일자)
환자 수
55
55
52
52
51
51
50
49
49
44
49
48
46
44
47

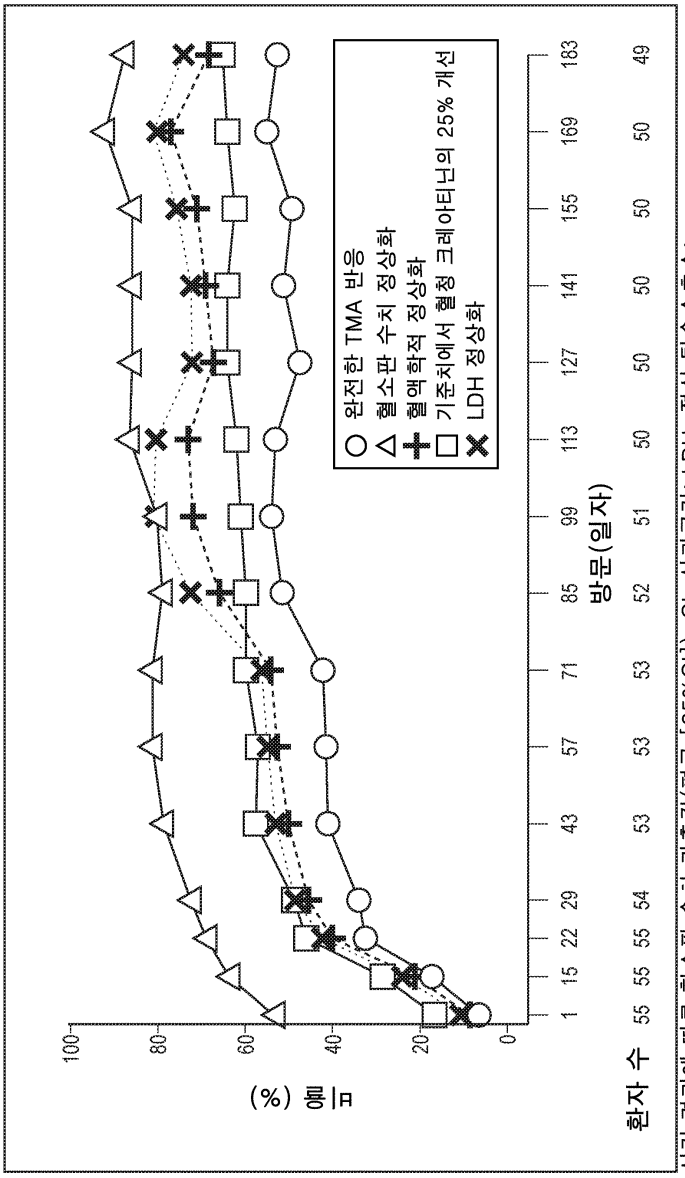
도면9


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
53.6%
30/56
55.4%
31/56
83.9%
47/56
85.7%
48/56
76.8%
43/56
78.6%
44/56
58.9%
33/56
58.9%
33/56
완전한 TMA 반응
혈소판 수치 정상화
LDH 정상화
기준치에서
혈청 크레아티닌의 25% 개선
초기 평가 기간 중
데이터 편집(Data-cut)을 통해

도면10

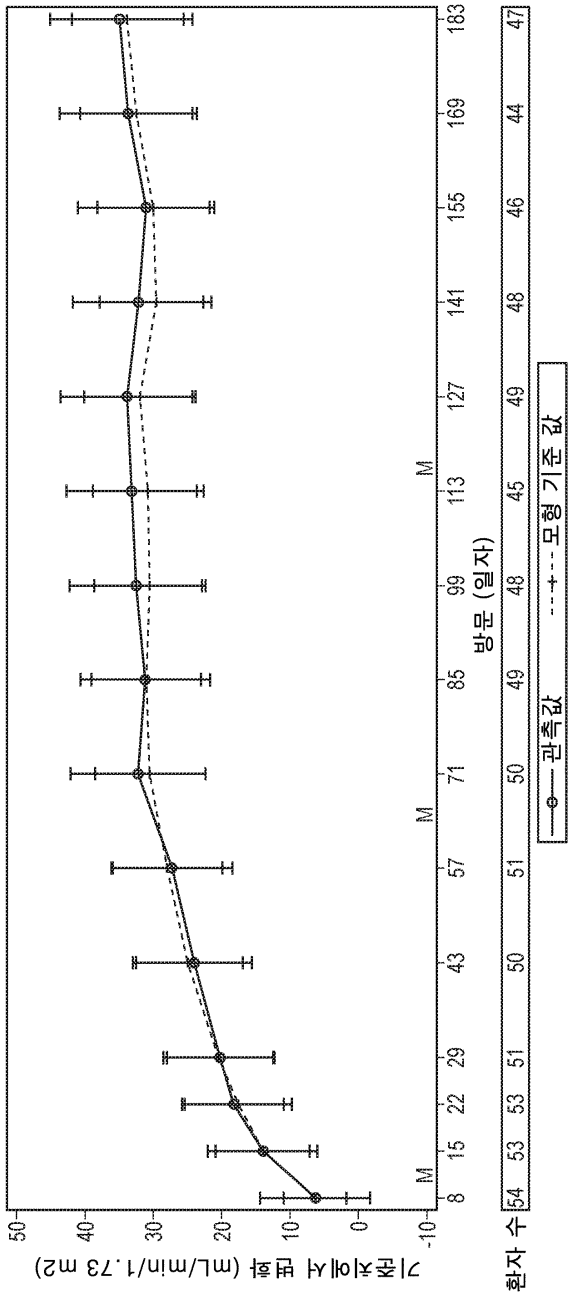

종합 (N=56)
남성 (N=19)
여성 (N=37)
아시아계 (N=15)
백인 (N=29)
인종: 모름 (N=8)
인종: 기타 (N=4)
히스패닉 또는 라티노 (N=3)
히스패닉 또는 라티노 아님 (N=41)
민족성: 모름 (N=12)
북미 (N=6)
유럽 (N=34)
동아시아 (N=16)
일본 (N=3)
아시아 태평양의 나머지 (N=13)
신장 이식 병력 있음 (N=8)
신장 이식 병력 없음 (N=48)
치료 개시 전 5일 내 투석 받음 (N=29)
치료 개시 전 5일 내 투석 받지 않음 (N=27)
1일차에 TMA 기준 충족* (N=32)
1일차에 TMA 기준 충족 못함* (N=24)
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1.0
비율 및 95% CI
중합 및 하위그룹별

도면11



시간 경과에 따른 혈소판 수치 관측값(평균 [25%CI]). CI, 신뢰구간; LDH, 젖산 탈수소효소; TMA, 혈전성 미세혈관병증.

도면12

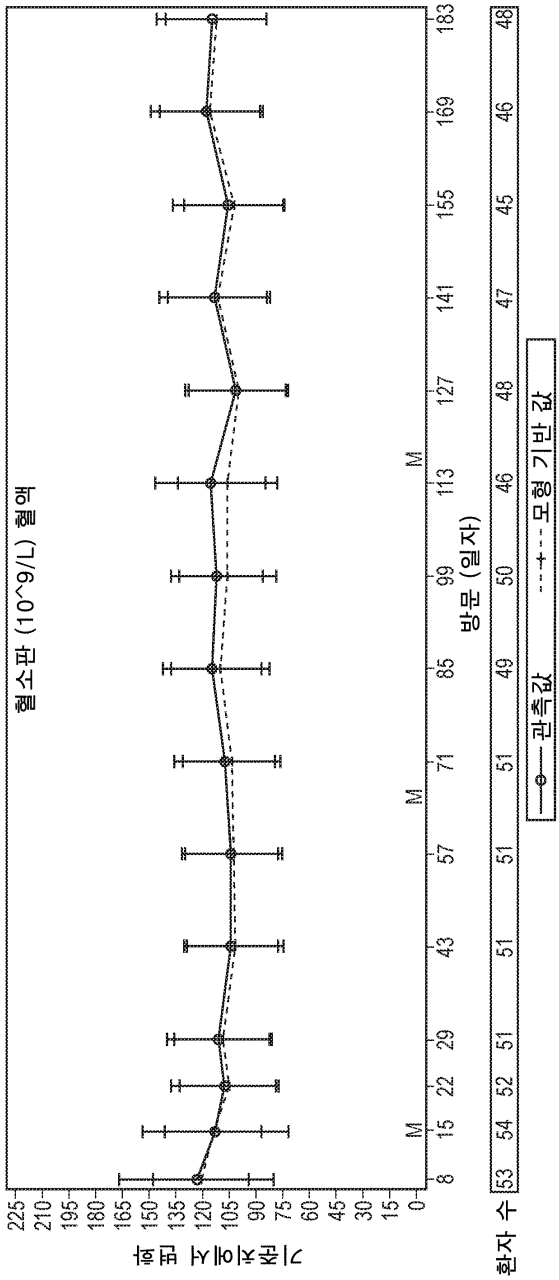

기준치에서 변화 (mL/min/1.73 m2)
50
40
30
20
10
0
-10
M
M
M
방문 (일자)
8
15
22
29
43
57
71
85
99
113
127
141
155
169
183
환자 수
64
53
53
51
50
51
50
49
48
45
49
48
46
44
47
관측값
모형 기준 값

도면13

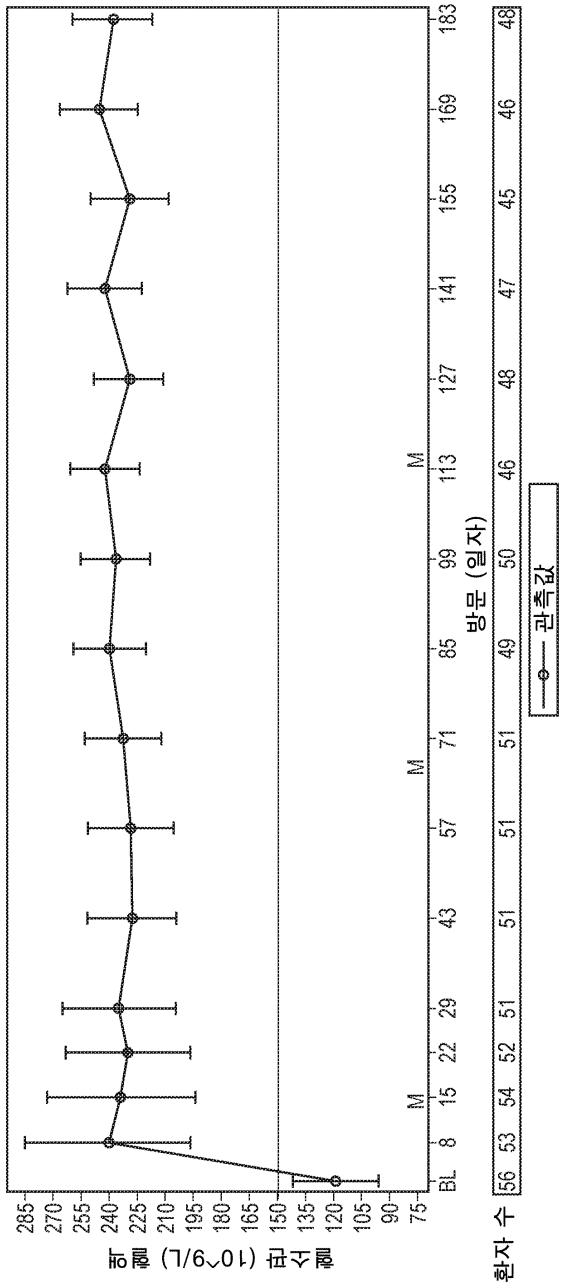
기준치에서 eGFR 범주 (N=47)		183일차에 eGFR 범주					
		1 (≥90)	2 (60-89)	3a (45-59)	3b (30-44)	4 (15-29)	5 (<15)
1 (≥90)	0 (0.0)						
2 (60-89)	3 (6.4)	2 (4.3)	1 (2.1)				
3a (45-59)	1 (2.1)	1 (2.1)					
3b (30-44)	2 (4.3)	2 (4.3)					
4 (15-29)	7 (14.9)	1 (2.1)			3 (6.4)	1 (2.1)	2 (4.3)
5 (<15)	34 (72.3)	6 (12.8)	6 (12.8)	3 (6.4)	3 (6.4)	5 (10.6)	11 (23.4)

데이터는 n(%)로 제시됨. eGFR은 mL/분/1.73m^{2}로 나타냄. ▨칸은 183일차까지 기준치에서의 개선을 나타내고, ▩칸은 악화를 나타내며, 흰 칸은 변화 없음을 나타냄. eGFR, 예상 사구체 여과율.

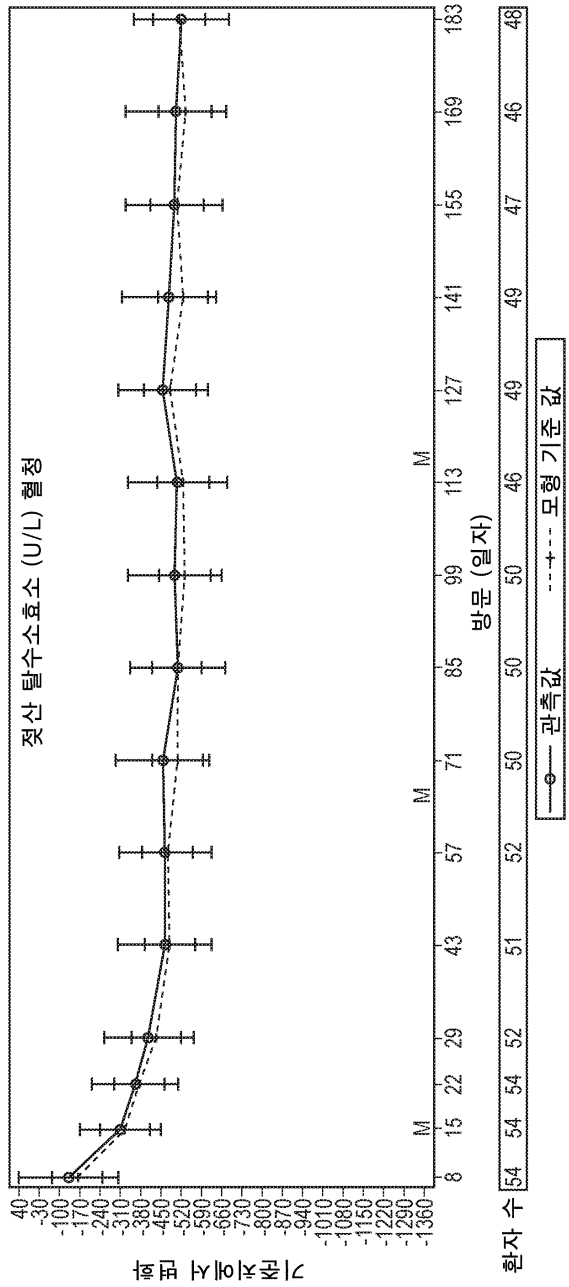
도면14


혈소판 (10^9/L) 혈액
기준치에서 변화
225
210
195
180
165
150
135
120
105
90
75
60
45
30
15
0
M
M
M
8
15
22
29
43
57
71
85
99
113
127
141
155
169
183
방문 (일자)
환자 수
53
54
52
51
51
51
51
49
50
46
48
47
45
46
48
관측값
모형 기반 값

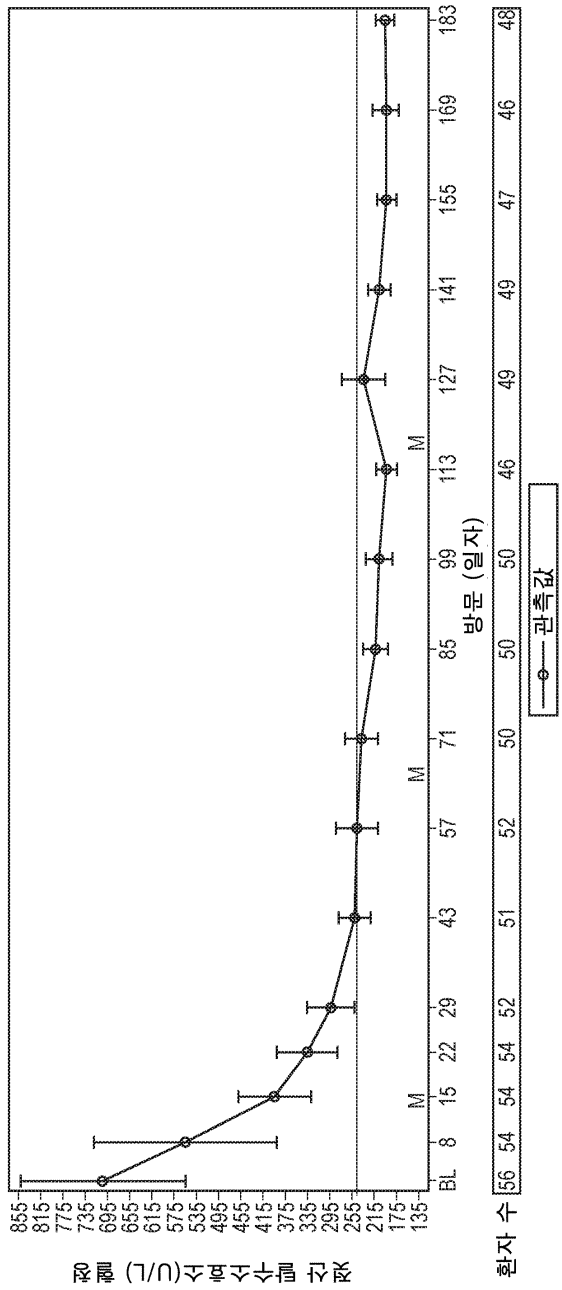
도면15


혈소판 (10^9/L) 중앙값
285
270
255
240
225
210
195
180
165
150
135
120
105
90
75
BL
8
15
22
29
43
57
71
85
99
113
127
141
155
169
183
M
M
M
방문 (일자)
환자 수
56
53
54
52
51
51
51
51
49
50
46
48
47
45
46
48
관측값

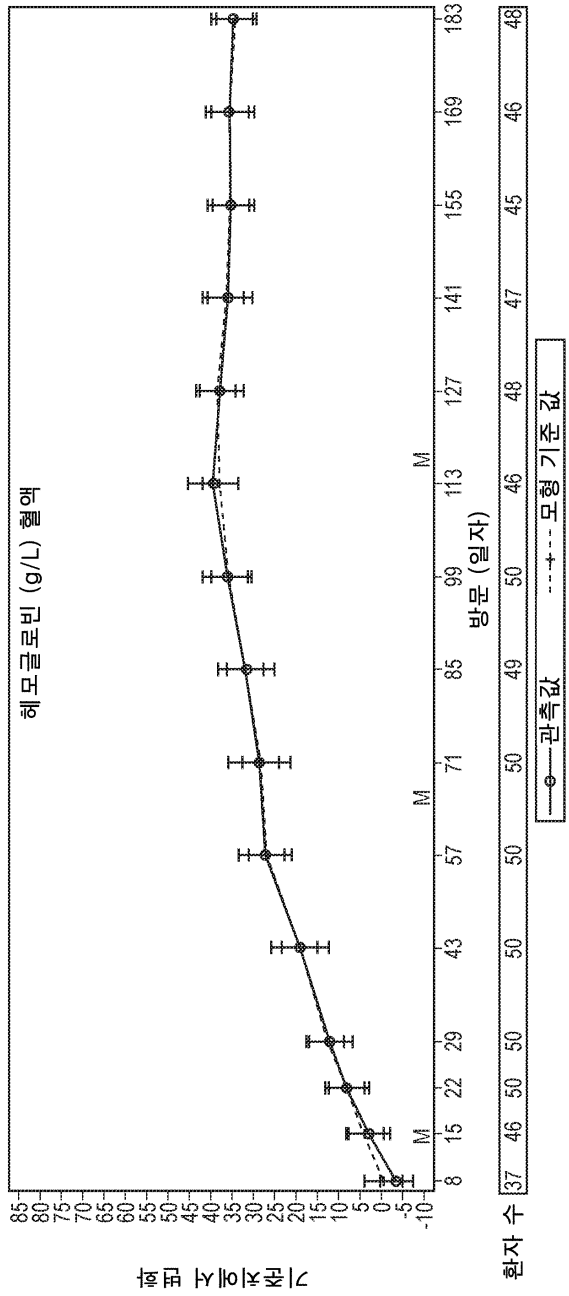
도면16


젖산 탈수소효소 (U/L) 혈청
기준치에서 변화
40
-30
-100
-170
-240
-310
-380
-450
-520
-590
-660
-730
-800
-870
-940
-1010
-1080
-1150
-1220
-1290
-1360
M
M
M
8
15
22
29
43
57
71
85
99
113
127
141
155
169
183
방문 (일자)
환자 수
54
54
54
52
51
52
50
50
50
46
49
49
47
46
48
관측값
모형 기준 값

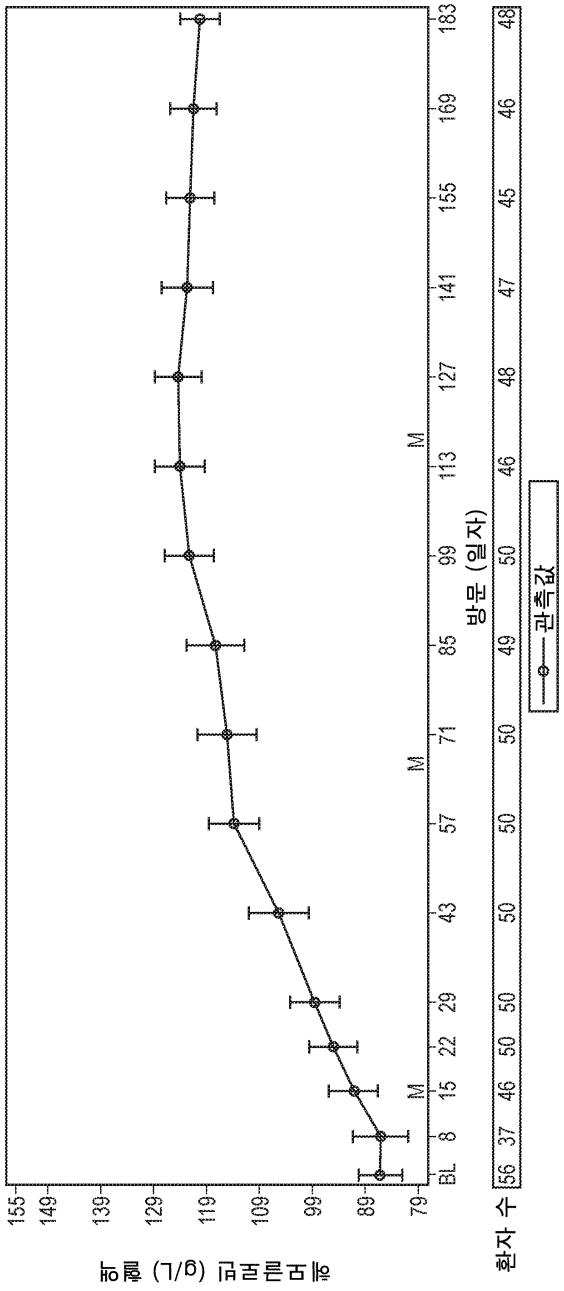
도면17


855
815
775
735
695
655
615
575
535
495
455
415
375
335
295
255
215
175
135
평균 혈청 알부민 농도(U/L) 변화
BL
8
15
22
29
43
57
71
85
99
113
127
141
155
169
183
방문 (일자)
M
M
M
환자 수
56
54
54
54
52
51
52
50
50
50
46
49
49
47
46
48
관측값

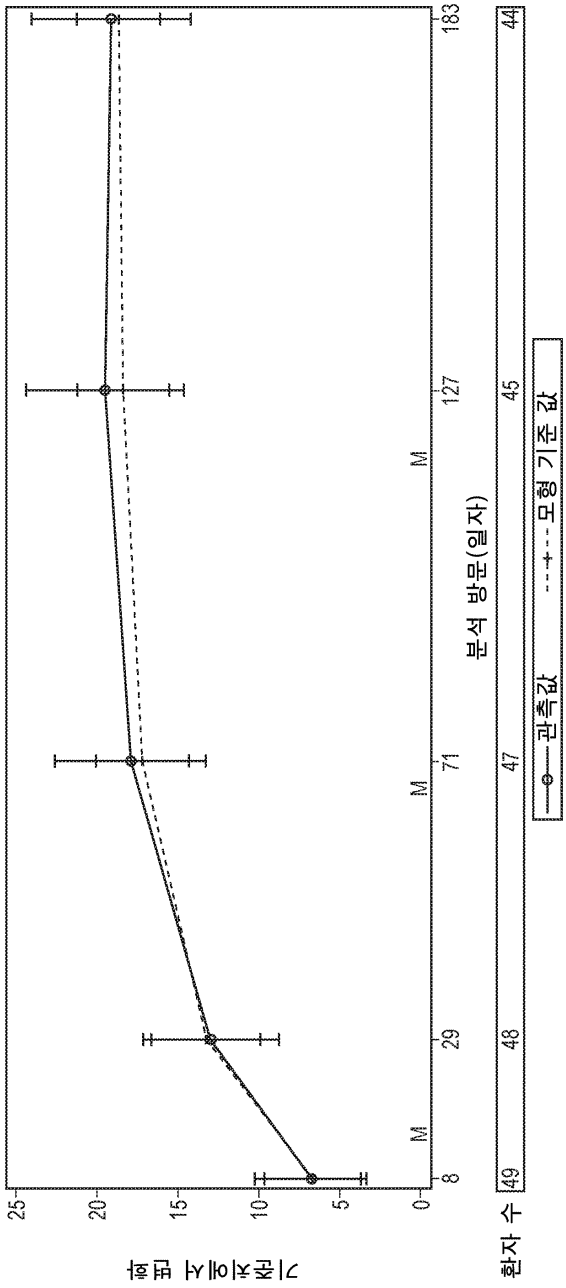
도면18


헤모글로빈 (g/L) 혈액
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
-5
-10
M
8
15
22
29
43
57
71
85
99
113
127
141
155
169
183
방문 (일자)
기준치에서 변화
환자 수
37
46
50
50
50
50
50
50
49
50
46
48
47
45
46
48
관측값
모형 기준 값

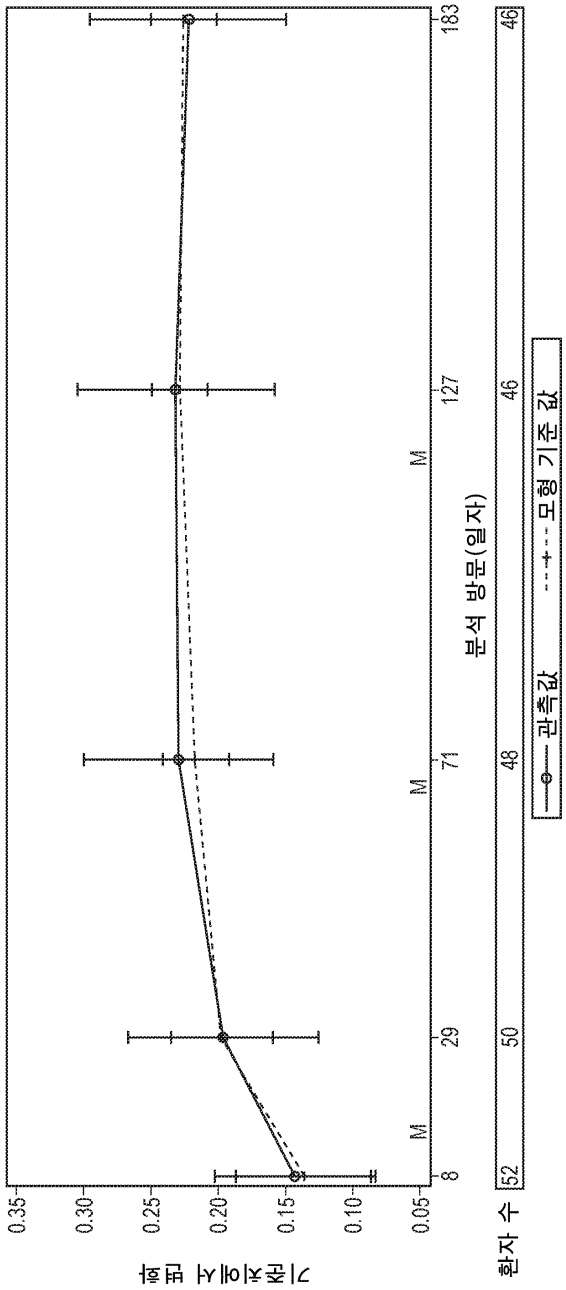
도면19


헤모글로빈 (g/L) 혈액
155
149
139
129
119
109
99
89
79
BL
8
15
22
29
43
57
71
85
99
113
127
141
155
169
183
M
M
M
방문 (일자)
환자 수
56
37
46
50
50
50
50
50
49
50
46
48
47
45
46
48
관측값

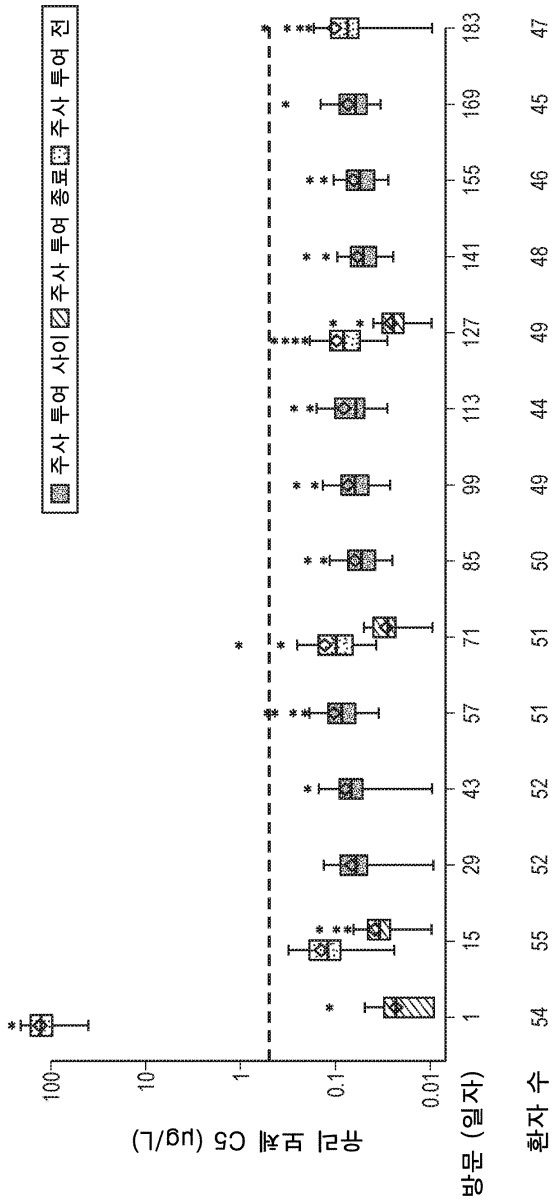
도면20


기준치에서 변화
25
20
15
10
5
0
M
M
M
8
29
71
127
183
분석 방문(일자)
환자 수
49
48
47
45
44
관측값
모형 기준 값

도면21


0.35
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
기준치에서 변화
M
M
M
8
29
71
127
183
분석 방문(일자)
52
50
48
46
46
환자 수
관측값
모형 기준 값

도면22


주사 투여 사이
주사 투여 종료
주사 투여 전
유리 보체 C5 (μg/L)
100
10
1
0.1
0.01
방문 (일자)
환자 수
1
15
29
43
57
71
85
99
113
127
141
155
169
183
54
55
52
52
51
51
50
49
44
49
48
46
45
47

도면23

	현재 연구: 311 (NCT02949128)	C10-004 (NCT01194973)[6]
연구 약물	라불리주맙	에쿨리주맙
환자 합계	56	41
완전한 TMA 반응, * n (%) 95% CI	30 (54) 40-68	23 (56) 40-72
혈액학적 정상화, n (%)	41 (73)	36 (88)
혈소판 수치 정상화, n (%)	47 (84)	40 (98)
LDH 정상화, n (%)	43 (77)	37 (90)
eGFR 증가, 평균 추가 단위	35 ± 35	29 ± 24
eGFR 범주에서 적어도 1기의 개선, n (%)	32 (68)	26 (63)

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> ALEXION PHARMACEUTICALS, INC.

<120> DOSAGE AND ADMINISTRATION OF ANTI-C5 ANTIBODIES FOR TREATMENT OF ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME (AHUS)

<130> AXJ-257PC

<140> PCT/US2020/014998

<141> 2020-01-24

<160> 50

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 1

Gly Tyr Ile Phe Ser Asn Tyr Trp Ile Gln

1 5 10

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 2

Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Glu Tyr Thr Glu Asn Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 3

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 3

Tyr Phe Phe Gly Ser Ser Pro Asn Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400>

4

Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala Leu Asn

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 5

Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 6

Gln Asn Val Leu Asn Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 7

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 7

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Glu Tyr Thr Glu Asn Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Phe Phe Gly Ser Ser Pro Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 8

<211> 107

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 8

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Asn Thr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 9

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 9

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140
Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 10
<211> 448
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 10

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190
Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys
210 215 220
Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 11

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 11

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala
20 25 30

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

Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Asn Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 12

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 12

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly His Ile Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly His Thr Glu Tyr Thr Glu Asn Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Phe Phe Gly Ser Ser Pro Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 13

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400

> 13

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140
Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 14

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 14

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly His Ile Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly His Thr Glu Tyr Thr Glu Asn Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Phe Phe Gly Ser Ser Pro Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190
Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys
210 215 220
Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala
420 425 430

Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 15
<211> 326
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 15
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Met Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 16

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 16

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Glu Tyr Thr Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Phe Phe Gly Ser Ser Pro Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys
210 215 220

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

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

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

405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 17
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 17

Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr His Ala Leu Asn

1 5 10

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 18

Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly His Thr Glu Tyr Thr Glu Asn Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 19

Gly His Ile Phe Ser Asn Tyr Trp Ile Gln

1 5 10

<210> 20

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 20

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly His Ile Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly His Thr Glu Tyr Thr Glu Asn Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Phe Phe Gly Ser Ser Pro Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys

210 215 220

Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser

225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro

260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 21
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 21
Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5
<210> 22
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 22

Gly Ile Gly Pro Phe Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 23

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 23

Asp Thr Pro Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 24

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 24

Ser Gly Asp Ser Ile Pro Asn Tyr Tyr Val Tyr

1 5 10

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 25

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 26

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 26

Gln Ser Phe Asp Ser Ser Leu Asn Ala Glu Val

1 5 10

<210> 27

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 27

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 28

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 28

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

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

<210> 29

<

211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 29

Asn Tyr Ile Ser
1

<210> 30

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 30

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

<210> 31

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 31

Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile

1 5

<210> 32

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 32

Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val His

1 5 10

<210> 33

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 33

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser

1 5

<210> 34

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 34

Gly Thr Tyr Asp Ile Glu Ser Tyr Val

1 5

<210> 35

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 35

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
35 40 45

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
50 55 60

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 36

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 36

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

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

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

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Tyr Asp Ile Glu Ser Tyr Val

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 37

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 37

Ser Ser Tyr Tyr Val Ala

1 5

<210> 38

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 38

Ala Ile Tyr Thr Gly Ser Gly Ala Thr Tyr Lys Ala Ser Trp Ala Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 39

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 39

Asp Gly Gly Tyr Asp Tyr Pro Thr His Ala Met His Tyr

1 5 10

<

210> 40

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 40

Gln Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 41

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 41

Gly Ala Ser Lys Thr His Ser

1 5

<210> 42

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 42

Gln Ser Thr Lys Val Gly Ser Ser Tyr Gly Asn His

1 5 10

<210> 43

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 43

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ser His Ser Ser

20 25 30

Tyr Tyr Val Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Val Gly Ala Ile Tyr Thr Gly Ser Gly Ala Thr Tyr Lys Ala Ser Trp

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Ser Asp Gly Gly Tyr Asp Tyr Pro Thr His Ala Met His Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 44

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 44

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Ser

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Lys Thr His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

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

<210> 45

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 45

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val His Ser Ser
20 25 30

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

Val Gly Ala Ile Phe Thr Gly Ser Gly Ala Glu Tyr Lys Ala Glu Trp
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ser Asp Ala Gly Tyr Asp Tyr Pro Thr His Ala Met His Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

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

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Arg Arg Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro
450

<210> 46
<211> 217
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 46

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

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

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr

165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 47
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 47
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Gly Asn Val Asp Thr Thr Met Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 48
<211> 107
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 48

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Phe Asn Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 49

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 49

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ser Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Glu Gly Asn Val Asp Thr Thr Met Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

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

405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 50
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 50

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ala Gly
50 55 60
Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Phe Asn Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210