(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0044543
(43) 공개일자 2024년04월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/17 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 47/24 (2017.01) *A61K 47/26* (2017.01)
A61K 47/28 (2017.01) *A61P 9/10* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/1709 (2020.05)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7010199(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년11월10일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2019-7016627
원출원일자(국제) 2017년11월10일
심사청구일자 2020년11월09일
(85) 번역문제출일자 2024년03월27일
(86) 국제출원번호 PCT/AU2017/051232
(87) 국제공개번호 WO 2018/085890
국제공개일자 2018년05월17일
(30) 우선권주장
62/420,050 2016년11월10일 미국(US)
62/472,240 2017년03월16일 미국(US)

(71) 출원인
시에스엘 리미티드
오스트레일리아 빅토리아 3052 파크빌 포플러 로드 45
(72) 발명자
라이트 사무엘
미국 뉴저지주 07090 웨스트필드 힐사이드 애비뉴 516
쉐어 찰스
미국 펜실베니아주 19426 칼리지빌 헤클러 로드 4086
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

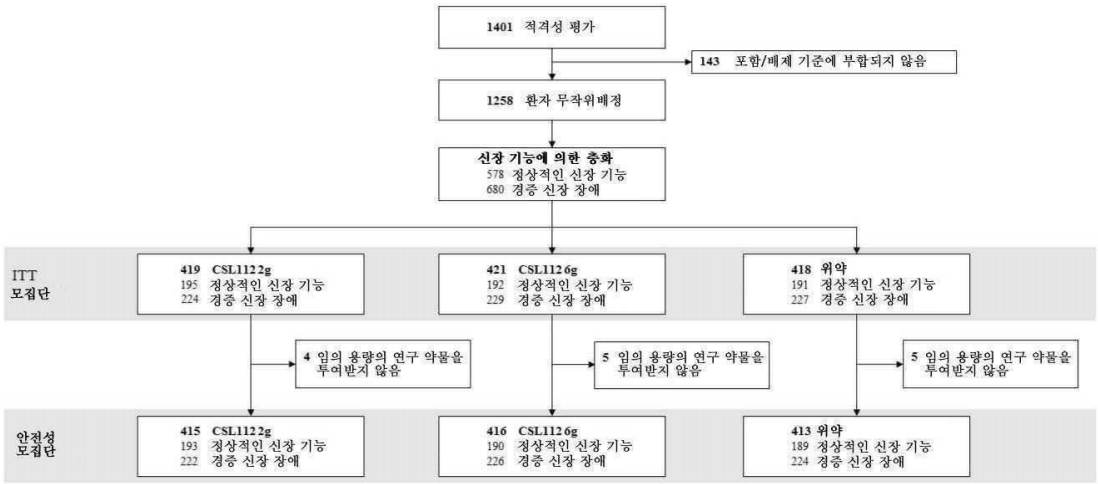
전체 청구항 수 : 총 72 항

(54) 발명의 명칭 **심근경색의 재구성된 고밀도 지질단백질 치료**

(57) 요 약

급성 심근 경색 (MI) 사건 이후의 환자를 치료하기 위한 재구성된 HDL 제제, 이를 포함하는 치료 방법 및 이의 용도가 제공된다. 상기 재구성된 HDL 제제는 아포지질단백질, 지질, 계면활성제 및 안정화제, 예컨대 수크로스를 포함한다. rHDL의 반복 주입을 이용한 MI 환자의 치료는 콜레스테롤 배출 능력을 향상시키며, 간 또는 신장 기능에서의 현저한 변화를 야기하지 않는다. 상기 MI 환자는 정상적인 신장 기능 또는 중등도의 신장 장애가 있을 수 있다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 47/24 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 47/28 (2013.01)
A61P 9/10 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)
(72) 발명자
단드레아 데니스
미국 펜실베니아주 19403 이스트 노리튼 톨 게이트 드라이브 2910
길레 안드레아스
미국 캘리포니아주 91108 산마리노 반다이크 로드 1474
더피 다니엘
미국 펜실베니아주 19063 미디어 트루페니 로드 904

명 세 서

청구범위

청구항 1

인간에 있어서 급성 심근 경색 (MI) 사건 후에 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증가시키는 방법으로서,

상기 급성 MI 사건 발생 후 약 7일 이내에, 아포지질단백질 또는 이의 단편, 지질, 안정화제 및 임의로 계면활성제를 포함하는 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제로서, 상기 아포지질단백질과 지질 간의 비율이 약 1:20 내지 약 1:120 (mol:mol)인 상기 제제를 환자에게 투여하는 단계; 및

후속적으로 상기 rHDL 제제를 바람직하게는 적어도 약 4주간 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함함으로써,

상기 인간의 간 및/또는 신장 기능에 실질적인 변화를 초래하지 않으면서 상기 인간의 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증가시키는 것인, 방법.

청구항 2

인간에 있어서 급성 심근 경색 (MI) 사건을 치료하는 방법으로서,

상기 급성 MI 사건 발생 후 약 7일 이내에, 아포지질단백질 또는 이의 단편, 지질, 안정화제 및 임의로 계면활성제를 포함하는 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제로서, 상기 아포지질단백질과 인지질 간의 비율이 약 1:20 내지 약 1:120 (mol:mol)인 상기 제제를 환자에게 투여하는 단계; 및

후속적으로 상기 rHDL 제제를 바람직하게는 적어도 약 4주간 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함함으로써,

상기 인간의 간 및/또는 신장 기능에 실질적인 변화를 초래하지 않으면서 상기 인간의 급성 심근 경색 (MI) 사건을 치료하는 것인, 방법.

청구항 3

급성 심근 경색 (MI) 사건 후에 인간 환자의 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증가시키는데 사용하기 위한, 아포지질단백질 또는 이의 단편, 지질, 안정화제 및 임의로 계면활성제를 포함하는 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제로서,

상기 아포지질단백질과 지질 간의 비율이 약 1:20 내지 약 1:120 (mol:mol)이고, 상기 rHDL 제제를 상기 급성 MI 사건 발생 후 약 7일 이내에 상기 인간 환자에게 투여한 후, 바람직하게는 적어도 약 4주간 상기 환자에게 후속적으로 투여하는 것인, rHDL 제제.

청구항 4

인간 환자에 있어서 급성 심근 경색 (MI) 사건을 치료하는데 사용하기 위한, 아포지질단백질 또는 이의 단편, 지질, 안정화제 및 임의로 계면활성제를 포함하는 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제로서,

상기 아포지질단백질과 지질 간의 비율이 약 1:20 내지 약 1:120 (mol:mol)이고, 상기 rHDL 제제를 상기 급성 MI 사건 발생 후 약 7일 이내에 상기 인간 환자에게 투여한 후, 바람직하게는 적어도 약 4주간 상기 환자에게 후속적으로 투여하는 것인, rHDL 제제.

청구항 5

제1항 또는 제2항의 방법, 또는 제3항 또는 제4항의 rHDL 제제에 있어서, 상기 rHDL 제제의 후속 투여를 매주 행하는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 6

제2항의 방법 또는 제4항의 rHDL 제제에 있어서, 상기 인간 환자의 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증가시키는 단계를 포함하는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 7

제1항 또는 제6항의 방법, 또는 제4항 또는 제6항의 rHDL 제제에 있어서, 상기 총 CEC에서의 증가 범위가 1.5배 내지 2.5배인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 8

제1항, 제6항 또는 제7항의 방법, 또는 제4항, 제6항 또는 제7항의 rHDL 제제에 있어서, ABCA1 의존성 콜레스테롤 배출 능력에서의 증가가 약 3배 내지 약 5배인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 환자는 상기 급성 MI 사건 발생 후 5일 이내에 상기 rHDL 제제를 처음으로 투여받는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 환자는 상기 급성 MI 사건 발생 후 또는 혈관조영을 위한 조영제의 투여 후 12시간이 지난 후에 상기 rHDL 제제를 처음으로 투여받는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 rHDL 제제를 정맥내 (IV) 주입하는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 주입 속도가 시간당 약 1-3 g의 아포지질단백질인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 간 기능에서의 현저한 변화가 정상 상한치 (ULN)의 3배 이상의 알라닌 아미노트랜스퍼라아제 (ALT) 활성 및/또는 적어도 2×ULN의 총 빌리루빈의 증가인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 신장 기능에서의 현저한 변화가 기저치의 적어도 1.5배의 혈청 크레아티닌 및/또는 신장 대체 요법에 대한 필요로서 측정되는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 신장 기능에서의 현저한 변화가 60mL/분/㎡ 미만 (예컨대, 60mL/분/1.73㎡ 미만)의 추정 사구체 여과율 (eGFR)로 측정되는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 급성 MI 사건 발생 후 5일 이내에 첫 용량을 투여받는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 환자는 급성 MI 사건 발생 후 적어도 12시간이 지난 후 또는 혈관조영을 위한 조영제의 투여 후 12시간이 지난 후에 첫 용량을 투여받는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 rHDL 제제 중의 아포지질단백질의 양이 적어도 2g 또는 적어도 6g인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 아포지질단백질이 Apo-AI 또는 이의 단편인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제가 약 1.0% 내지 6.0% 미만(w/w); 약 1.0 내지 5.9% (w/w); 약 3.0 내지 5.9% (w/w); 약 4.0 내지 5.5% (w/w); 약 4.3 내지 5.3% (w/w); 또는 약 4.6 내지 4.8% (w/w)의 농도로 상기 rHDL 제제 중에 존재하는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아포지질단백질과 안정화제 간의 비율이 약 1:1 (w:w) 내지 약 1:7 (w:w); 약 1:1 (w:w) 내지 약 1:3 (w:w); 약 1:1 (w:w) 내지 약 1:2.4 (w:w); 또는 약 1:1 (w:w) 내지 1:2 미만 (w:w)인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제가 수크로스인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아포지질단백질과 지질 간의 비율이 약 1:20 내지 약 1:100 (mol:mol); 약 1:20 내지 약 1:75 (mol:mol); 또는 약 1:45 내지 1:65 (mol:mol)인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 rHDL 제제가 계면활성제를 포함하는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 계면활성제가 약 0.5-1.5 g/L인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 계면활성제의 수준이 약 0.015-0.030 g/g의 아포지질단백질인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 27

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 계면활성제가 담즙산염 또는 담즙산인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 계면활성제가 콜산나트륨인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지질이 인지질인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 인지질이 포스파티딜콜린인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 31

인간 환자에 있어서 급성 심근 경색 (MI) 사건 이후 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증가시키는 방법으로서,

급성 MI 사건 발생 후 약 7일 이내에, 약 0.5-1.5g/L 및/또는 약 0.010-0.030 g/g의 apoA-I 및 약 1.0% 내지 6.0% 미만(w/w)의 수크로스로 이루어진 군으로부터 선택되는 수준으로 적어도 6g의 apoA-I, 포스파티딜콜린, 안정화제 및 콜산나트륨을 포함하는 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제로서, 상기 apoA-I와 포스파티딜콜린

간의 비율이 약 1:20 내지 약 1:120 (mol:mol)인 제제를 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 후속적으로 상기 rHDL 제제를 적어도 4주간 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함함으로써; 상기 인간의 간 및/또는 신장 기능에 실질적인 변화 [여기서, 간 기능에서의 실질적인 변화는 정상 상한치 (ULN)의 약 2배 또는 3배 이상의 ALT이거나, 또는 ULN의 적어도 1.5 내지 2배의 총 빌리루빈의 증가이고; 신장 기능에서의 실질적인 변화는 기저치의 약 1.2-1.5배 이상의 혈청 크레아티닌 및/또는 실질적으로 90mL/분/㎡ 미만 (예컨대, 90mL/분/1.73㎡ 미만)의 eGFR임]를 초래하지 않으면서 상기 인간의 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증가시키는 것인, 방법.

청구항 32

인간 환자에 있어서 급성 MI 사건 발생 후 약 7일 이내 및 후속적으로 적어도 4주간 상기 인간에게 투여함으로써 상기 인간 환자의 간 및/또는 신장 기능에 실질적인 변화를 초래하지 않으면서 상기 인간 환자의 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증가시키는데 사용하기 위한 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제로서,

상기 rHDL 제제가 약 0.5-1.5g/L 및/또는 약 0.010-0.030 g/g의 apoA-I 및 약 1.0% 내지 6.0% 미만(w/w)의 수크로스로 이루어진 군으로부터 선택되는 수준으로 적어도 6g의 apoA-I, 포스파티딜콜린, 안정화제 및 콜산나트륨을 포함하고, 상기 apoA-I와 포스파티딜콜린 간의 비율이 약 1:20 내지 약 1:120 (mol:mol)이며, 상기 간 기능에서의 실질적인 변화는 정상 상한치 (ULN)의 약 2배 또는 3배 이상의 ALT이거나, 또는 ULN의 적어도 1.5 내지 2배의 총 빌리루빈의 증가이며; 상기 신장 기능에서의 실질적인 변화는 기저치의 약 1.2-1.5배 이상의 혈청 크레아티닌 및/또는 실질적으로 90mL/분/㎡ 미만 (예컨대, 90mL/분/1.73㎡ 미만)의 eGFR인 것인, 제제.

청구항 33

이전에 MI 사건을 경험하지 않았거나, 또는 치료를 시작하기 전 7일 이내에 MI 사건을 경험하지 않았던, 중등도의 신장 장애 (Mod RI)가 있는 인간 환자에서 주요 심혈관 사건 (MACE)의 위험을 감소시키는 방법으로서,

아포지질단백질 또는 이의 단편, 지질, 안정화제 및 임의로 계면활성제를 포함하는 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제로서, 상기 아포지질단백질과 지질 간의 비율이 약 1:20 내지 약 1:120 (mol:mol)인 제제를 상기 환자에게 투여함으로써, 상기 환자에 있어서 MACE의 위험을 감소시키는 단계를 포함하는 것인, 방법.

청구항 34

이전에 MI 사건을 경험하지 않았거나, 또는 치료를 시작하기 전 7일 이내에 MI 사건을 경험하지 않았던, 중등도의 신장 장애 (Mod RI)가 있는 인간 환자에서 CEC의 위험을 감소시키는 방법으로서,

아포지질단백질 또는 이의 단편, 지질, 안정화제 및 임의로 계면활성제를 포함하는 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제로서, 상기 아포지질단백질과 지질 간의 비율이 약 1:20 내지 약 1:120 (mol:mol)인 제제를 상기 환자에게 투여함으로써, 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증가시키는 단계를 포함하는 것인, 방법.

청구항 35

이전에 MI 사건을 경험하지 않았거나, 또는 치료를 시작하기 전 7일 이내에 MI 사건을 경험하지 않았던, 중등도의 신장 장애 (Mod RI)가 있는 인간 환자에 있어서 MACE의 위험을 감소시키는 방법에 사용하기 위한, 아포지질단백질 또는 이의 단편, 지질, 안정화제 및 임의로 계면활성제를 포함하는 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제로서, 상기 아포지질단백질과 지질 간의 비율이 약 1:20 내지 약 1:120 (mol:mol)인 것인, rHDL 제제.

청구항 36

이전에 MI 사건을 경험하지 않았거나, 또는 치료를 시작하기 전 7일 이내에 MI 사건을 경험하지 않았던, 중등도의 신장 장애 (Mod RI)가 있는 인간 환자에 있어서 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증가시키는 방법에 사용하기 위한, 아포지질단백질 또는 이의 단편, 지질, 안정화제 및 임의로 계면활성제를 포함하는 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제로서, 상기 아포지질단백질과 지질 간의 비율이 약 1:20 내지 약 1:120 (mol:mol)인 것인, rHDL 제제.

청구항 37

제33항 또는 제34항의 방법, 또는 제35항 또는 제36항의 rHDL 제제에 있어서, 상기 rHDL 제제를 매주, 바람직하게는 적어도 약 4주간 투여하는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 38

제33항의 방법 또는 제35항의 rHDL 제제에 있어서, 상기 인간 환자의 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증가시키는 단계를 포함하는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 39

제34항 또는 제38항의 방법, 또는 제36항 또는 제38항의 rHDL 제제에 있어서, 상기 총 CEC에서의 증가 범위가 1.5배 내지 2.5배인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 40

제34항, 제38항 또는 제39항의 방법, 또는 제36항, 제38항 또는 제39항의 rHDL 제제에 있어서, ABCA1 의존성 콜레스테롤 배출 능력에서의 증가가 약 3배 내지 약 5배인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 41

제33항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 환자는 혈관조영을 위한 조영제의 투여 후 12시간이 지난 후에 상기 rHDL 제제를 처음으로 투여받는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 42

제33항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 rHDL 제제를 정맥내 (IV) 주입하는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 주입 속도가 시간당 약 1-3 g의 아포지질단백질인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 44

제33항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료가 신장 및/또는 간 기능에서의 실질적인 변화를 초래하지 않는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 45

제33항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 rHDL 제제 중의 아포지질단백질의 양이 적어도 2g 또는 적어도 6g인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 46

제33항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아포지질단백질이 Apo-AI 또는 이의 단편인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 47

제33항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제가 약 1.0% 내지 6.0% 미만(w/w); 약 1.0 내지 5.9% (w/w); 약 3.0 내지 5.9% (w/w); 약 4.0 내지 5.5% (w/w); 약 4.3 내지 5.3% (w/w); 또는 약 4.6 내지 4.8% (w/w)의 농도로 상기 rHDL 제제 중에 존재하는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 48

제33항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아포지질단백질과 안정화제 간의 비율이 약 1:1 (w:w) 내지 약 1:7 (w:w); 약 1:1 (w:w) 내지 약 1:3 (w:w); 약 1:1 (w:w) 내지 약 1:2.4 (w:w); 또는 약 1:1 (w:w) 내지 1:2 미만 (w:w)인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 49

제33항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정화제가 수크로스인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 50

제33항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아포지질단백질과 지질 간의 비율이 약 1:20 내지 약 1:100 (mol:mol); 약 1:20 내지 약 1:75 (mol:mol); 또는 약 1:45 내지 1:65 (mol:mol)인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 51

제33항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 rHDL 제제가 계면활성제를 포함하는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 계면활성제가 약 0.5-1.5 g/L인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 53

제51항 또는 제52항에 있어서, 상기 계면활성제의 수준이 약 0.015-0.030 g/g의 아포지질단백질인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 54

제51항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 계면활성제가 담즙산염 또는 담즙산인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 계면활성제가 콜산나트륨인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 56

제33항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지질이 인지질인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 인지질이 포스파티딜콜린인 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 58

이전에 MI 사건을 경험하지 않았거나, 또는 치료를 시작하기 전 7일 이내에 MI 사건을 경험하지 않았던, Mod RI가 있는 인간 환자에 있어서 MACE의 위험을 감소시키고/감소시키거나 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증가시키는 방법으로서,

약 0.5-1.5g/L 및/또는 약 0.010-0.030 g/g의 apoA-I 및 약 1.0% 내지 6.0% 미만(w/w)의 수크로스로 이루어진 군으로부터 선택되는 수준으로 적어도 6g의 apoA-I, 포스파티딜콜린, 안정화제 및 콜산나트륨을 포함하는 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제로서, 상기 apoA-I와 포스파티딜콜린 간의 비율이 약 1:20 내지 약 1:120 (mol:mol)인 제제를 상기 환자에게 투여함으로써; 상기 인간 환자에 있어서 MACE의 위험을 감소시키고/감소시키거나 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증가시키는 단계를 포함하는 것인, 방법.

청구항 59

이전에 MI 사건을 경험하지 않았거나, 또는 치료를 시작하기 전 7일 이내에 MI 사건을 경험하지 않았던, Mod RI가 있는 인간 환자에 있어서 MACE의 위험을 감소시키고/감소시키거나 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증가시키는 방법에 사용하기 위한, 약 0.5-1.5g/L 및/또는 약 0.010-0.030 g/g의 apoA-I 및 약 1.0% 내지 6.0% 미만(w/w)의 수크로스로 이루어진 군으로부터 선택되는 수준으로 적어도 6g의 apoA-I, 포스파티딜콜린, 안정화제 및 콜산나트륨을 포함하는 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제로서, 상기 apoA-I와 포스파티딜콜린 간의 비율이 약 1:20 내지 약 1:120 (mol:mol)인 것인, rHDL 제제.

청구항 60

제33항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 이전에 MI 사건을 경험하지 않았던 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 환자에 있어서 급성 심근 경색 (MI) 사건 및/또는 MACE의 치료, 예방 또는 그 위험의 감소를 보조 또는 촉진하고/촉진하거나, 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증가시키는 하나 이상의 치료제를 추가로 투여하는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 하나 이상의 치료제가 하나 이상의 지질 개선제; 하나 이상의 콜레스테롤 흡수 억제제; 하나 이상의 항응고제; 하나 이상의 항고혈압제; 및 하나 이상의 담즙산 결합 분자를 포함하는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 하나 이상의 지질 개선제가 HMG-CoA 리덕타아제 억제제, 피브레이트, 전구단백질 전환효소 서브틸리신/켁신 유형 9 (PCSK9) 억제제 및 나이아신을 포함하는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 하나 이상의 HMG-CoA 리덕타아제 억제제가 스타틴을 포함하는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 65

제64항에 있어서, 상기 하나 이상의 스타틴이 로바스타틴, 로수바스타틴, 아토바스타틴, 피타바스타틴 및 심바스타틴을 포함하는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 66

제63항에 있어서, 상기 하나 이상의 피브레이트가 페노피브레이트 및 겜피브로질을 포함하는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 67

제63항에 있어서, 상기 하나 이상의 지질 개선제가 전구단백질 전환효소 서브틸리신/켁신 유형 9 (PCSK9) 억제제를 포함하는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 68

제62항에 있어서, 상기 하나 이상의 콜레스테롤 흡수 억제제가 에제티미브를 포함하는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 69

제62항 또는 제68항에 있어서, 상기 하나 이상의 콜레스테롤 흡수 억제제를 스타틴과 함께 투여하는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 하나 이상의 콜레스테롤 흡수 억제제를 로바스타틴, 로수바스타틴, 아토바스타틴, 피타바스타틴 및 심바스타틴을 포함하는 하나 이상의 스타틴과 함께 투여하는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 71

제62항에 있어서, 상기 하나 이상의 항응고제가 와파린, 비타민 K 길항제, 헤파린 또는 이의 유도체, 인자 Xa 억제제 및 트롬빈 억제제를 포함하는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

청구항 72

제1항 내지 제14항 및 제16항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 환자가 중등도의 신장 장애 (Mod

RI)가 있는 것인, 방법 또는 rHDL 제제.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 급성 심근 경색의 치료에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 급성 심근 경색을 치료하기 위한 특정한 저독성으로 재구성된 고밀도 지질단백질 제제의 용도에 관한 것이다. 또한, 이전에 또는 최근에 급성 심근 경색 (MI) 사건을 경험하지 않았던 환자에 있어서 주요 심혈관 사건 (Major Adverse Cardiovascular Event, MACE)의 위험을 감소시키기 위해, 상기 환자를 치료하기 위한 상기 제제의 용도도 기술된다.

배 경 기 술

[0002] 급성 심근 경색 (MI)에 대한 치료적 전략에서의 진전에도 불구하고, 환자들은 재발성 허혈 사건에 대하여 고위험군에 처해 있으며, 특히나 상기 사건 직후 수주 내지 수개월 이내에 더욱 그러하다 [1]. 재발성 사건은 추가의 죽상경화반 파열 또는 침식으로 인한 경우가 가장 많고, 심각한 이환율 및 사망률과 관련이 있다 [2, 3]. 이들은 초발 MI 혈관의 부위에서 발생할 수 있지만, 관상동맥 관계분지 중에 존재하는 다른 부위에서도 동일하게 발생할 가능성이 있다 [2]. 낮은 수준의 고밀도 지질단백질 콜레스테롤 (HDL-C)이 주요 심혈관 사건 (MACE)에 대한 위험 인자이기는 하지만, HDL-C 수준을 상승시켰던 여러 요법들이 개선된 임상 결과로 이어지지 않았기 때문에 HDL 수준을 상승시키는 것이 MACE를 감소시킬 것인지의 여부는 불명확하다 [13-17]. 이러한 연구들은 환자에 대한 변경 가능한 위험 강화 실패, 표적외 독성, 또는 기능적 HDL 상승 실패에 의해 제한되어 왔을 수 있다. HDL 기능에 대한 *생체외* 척도인 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)은 죽상경화반으로부터 초과의 콜레스테롤을 제거하여 간으로 이동시키는 HDL의 능력을 평가한다. CEC는 HDL-C에 비의존성인 MACE와 상관관계에 있으며, 급성 MI 이후에 신속하게 작용하여 콜레스테롤 배출을 개선하고, 이로써 죽상경화반 부하량을 감소시키고 취약성 죽상경화반을 안정화시키는 약물요법을 확인함으로써 임상 결과를 개선하는데 있어서 HDL 수준만을 상승시키는 요법에 비하여 보다 현실성있는 것일 수 있다 [18-20]. 중요한 점은, 실패에 그쳤던 대다수의 HDL-C 수준을 상승시키려는 시도들이 만성 약물요법을 평가하였고, 콜레스테롤 배출이 크게 제 기능을 못하는 때인 심근 경색 (MI) 직후의 기간 내에 요법을 개시하지 않았다는 것이다 [21-23].

발명의 내용

해결하려는 과제

[0003] 본 발명은 넓게는 급성 심근 경색 (MI) 사건 이후의 환자를 치료하는데 있어서 재구성된 HDL (rHDL) 제제의 용도에 관한 것이다. 특정 형태에 있어서, 본 발명은 콜레스테롤 배출 능력을 향상시키고, 간 또는 신장 기능에서의 현저한 변화를 야기하지 않는, rHDL의 반복 주입을 이용한 MI 환자의 치료를 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 MI 환자는 정상적인 신장 기능을 가진다. 일부 실시양태에서, 상기 MI 환자는 경증 신장 장애를 가진다. 일부 실시양태에서, 상기 MI 환자는 중등도의 신장 장애를 가진다. 또한, 본 발명은 넓게는 이전에 MI 사건을 경험하지 않았거나, 또는 최근에 MI 사건을 경험하지 않았던 환자 (즉, 치료를 시작하기 전 7일 이내에 MI 사건을 경험하지 않은 환자)에 있어서 주요 심혈관 사건 (MACE)의 위험을 감소시키기 위한 rHDL 제제의 용도에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 상기 환자는 중등도의 신장 장애를 가진다. 일부 실시양태에서, 상기 환자는 경증 신장 장애를 가진다. 일부 실시양태에서, 상기 환자는 정상적인 신장 기능을 가진다. 이전에 또는 최근에 MI 사건을 경험하지 않았던 환자의 치료는 rHDL의 반복 주입으로 수행될 수 있고, 콜레스테롤 배출 능력을 강화시킬 수 있으며, 바람직한 실시양태에서 간 또는 신장 기능에서의 실질적인 변화를 야기하지 않는다.

과제의 해결 수단

[0004] 본 발명의 한 양태는, 하기 단계를 포함하는, 인간 환자에 있어서 급성 심근 경색 (MI) 사건 후에 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증가시키는 방법을 제공한다:

[0005] 급성 MI 사건 발생 후 약 7일 이내에, 아포지질단백질 또는 이의 단편, 지질, 안정화제 및 임의로 계면활성제를 포함하는 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제로서, 상기 아포지질단백질과 지질 간의 비율이 약 1:20 내지 약 1:120 (mol:mol)인 상기 제제를 상기 환자에게 투여하는 단계; 및

[0006] 상기 rHDL 제제를 바람직하게는 적어도 약 4주간 상기 환자에게 후속적으로 투여함으로써, 상기 인간의 간 또는 신장 기능에 실질적인 변화를 초래하지 않으면서 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증가시키는 것인, 단계.

[0007] 적절하게는, 급성 MI 사건 발생 후 약 7일 이내에 투여한 용량은, 상기 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제의 초기 용량이다. 후속적으로, 상기 환자는 적어도 3번의 추가분 용량의 상기 rHDL 제제, 바람직하게는 초기 용량을 포함하여 그로부터 적어도 약 4주의 기간 동안 총 4회분 이상의 용량 (초기 용량 포함)을 투여받는다. 치료 기간은 rHDL의 초기 용량의 투여로부터 최종 투여된 용량 후 1주까지의 시간으로 정의될 수 있다.

[0008] 본 발명의 관련 양태는 급성 심근 경색 (MI) 사건 후에 인간 환자의 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증가시키는데 사용하기 위한, 아포지질단백질 또는 이의 단편, 지질, 안정화제 및 임의로 계면활성제를 포함하는 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제로서, 상기 아포지질단백질과 지질 간의 비율이 약 1:20 내지 약 1:120 (mol:mol)이고, 상기 rHDL 제제를 급성 MI 사건 발생 후 약 7일 이내에 상기 인간 환자에게 투여한 후, 바람직하게는 적어도 약 4주간 상기 환자에게 후속적으로 투여하는 것인, rHDL 제제를 제공한다.

[0009] 본 발명의 또 다른 양태는 하기 단계를 포함하는, 인간 환자에 있어서 급성 심근 경색 (MI) 사건을 치료하는 방법을 제공한다:

[0010] 급성 MI 사건 발생 후 약 7일 이내에, 아포지질단백질 또는 이의 단편, 지질, 안정화제 및 임의로 계면활성제를 포함하는 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제로서, 상기 아포지질단백질과 지질 간의 비율이 약 1:20 내지 약 1:120 (mol:mol)인 상기 제제를 상기 환자에게 투여하는 단계; 및

[0011] 상기 rHDL 제제를 바람직하게는 적어도 약 4주간 상기 환자에게 후속적으로 투여하는 단계를 포함함으로써, 상기 환자의 간 또는 신장 기능에 실질적인 변화를 초래하지 않으면서 상기 환자의 급성 심근 경색 (MI) 사건을 치료하는 것인, 단계.

[0012] 적절하게는, 급성 MI 사건 발생 후 약 7일 이내에 투여한 용량은, 상기 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제의 초기 용량이다. 후속적으로, 상기 환자는 적어도 3번의 추가분 용량의 상기 rHDL 제제, 바람직하게는 초기 용량을 포함하여 그로부터 적어도 약 4주의 기간 동안 총 4회분 이상의 용량 (초기 용량 포함)을 투여받는다. 치료 기간은 rHDL의 초기 용량의 투여로부터 최종 투여된 용량 후 1주까지의 시간으로 정의될 수 있다.

[0013] 본 발명의 관련 양태는 인간 환자에 있어서 급성 심근 경색 (MI) 사건을 치료하는데 사용하기 위한, 아포지질단백질 또는 이의 단편, 지질, 안정화제 및 임의로 계면활성제를 포함하는 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제로서, 상기 아포지질단백질과 지질 간의 비율이 약 1:20 내지 약 1:120 (mol:mol)이고, 상기 rHDL 제제를 급성 MI 사건 발생 후 약 7일 이내에 상기 인간 환자에게 투여한 후, 바람직하게는 적어도 약 4주간 상기 환자에게 투여하는 것인, rHDL 제제를 제공한다.

[0014] 본 발명의 또 다른 양태는, 하기의 단계를 포함하는, 이전에 MI 사건을 경험하지 않았거나, 또는 치료를 시작하기 전 7일 이내에 MI 사건을 경험하지 않았던, 인간 환자에 있어서 주요 심혈관 사건 (MACE)의 위험을 감소시키는 방법을 제공한다:

[0015] 아포지질단백질 또는 이의 단편, 지질, 안정화제 및 임의로 계면활성제를 포함하는 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제로서, 상기 아포지질단백질과 지질 간의 비율이 약 1:20 내지 약 1:120 (mol:mol)인 제제를 상기 환자에게 투여함으로써, 상기 환자에서 MACE의 위험을 감소시키고, 일부 실시양태에서 상기 환자의 간 또는 신장 기능에 실질적인 변화를 초래하지 않는 것인, 단계.

[0016] 본 발명의 관련 양태는, 이전에 MI 사건을 경험하지 않았거나, 또는 치료를 시작하기 전 7일 이내에 MI 사건을 경험하지 않았던, 인간 환자에 있어서 MACE의 위험을 감소시키는 방법에 사용하기 위한, 아포지질단백질 또는 이의 단편, 지질, 안정화제 및 임의로 계면활성제를 포함하는 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제로서, 상기 아포지질단백질과 지질 간의 비율이 약 1:20 내지 약 1:120 (mol:mol)이고, 일부 실시양태에서 상기 환자의 간 또는 신장 기능에서 실질적인 변화를 초래하지 않는 것인, rHDL 제제를 제공한다.

[0017] 본 발명의 또 다른 양태는 하기의 단계를 포함하는, 이전에 MI 사건을 경험하지 않았거나, 또는 치료를 시작하기 전 7일 이내에 MI 사건을 경험하지 않았던, 인간 환자에 있어서 CEC를 증가시키는 방법을 제공한다:

[0018] 아포지질단백질 또는 이의 단편, 지질, 안정화제 및 임의로 계면활성제를 포함하는 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제로서, 상기 아포지질단백질과 지질 간의 비율이 약 1:20 내지 약 1:120 (mol:mol)인 제제를 상기 환자에게 투여함으로써, 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)를 증가시키고, 일부 실시양태에서, 상기 인간의 간 또는 신

장 기능에 실질적인 변화를 초래하지 않는 것인, 단계.

[0019] 본 발명의 관련 양태는, 이전에 MI 사건을 경험하지 않았거나, 또는 치료를 시작하기 전 7일 이내에 MI 사건을 경험하지 않았던, 인간 환자에 있어서 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증가시키는 방법에 사용하기 위한, 아포지질단백질 또는 이의 단편, 지질, 안정화제 및 임의로 계면활성제를 포함하는 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제로서, 상기 아포지질단백질과 지질 간의 비율이 약 1:20 내지 약 1:120 (mol:mol)이고, 일부 실시양태에서 상기 인간의 간 또는 신장 기능에서 실질적인 변화를 초래하지 않는 것인, rHDL 제제를 제공한다.

[0020] 상기 환자가 이전에 MI 사건을 경험하지 않았거나, 또는 치료를 시작하기 전 7일 이내에 MI 사건을 경험하지 않았던 실시양태에서, 상기 환자는 정상적인 신장 기능, 중등도의 신장 장애를 가질 수 있거나, 또는 경증 신장 장애를 가질 수도 있다. 특정 실시양태에서, 상기 환자는 실시예 2에서와 같이 중등도의 신장 장애를 가진다.

[0021] 바람직하게는, 본원에 기술된 방법은 인간의 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증대시킨다.

[0022] 상기 언급한 양태들 중 일부 실시양태에서, 총 CEC는 1.5배 내지 2.5배 범위로 증가한다.

[0023] 상기 언급한 양태들 중 일부 실시양태에서, ABCA1 의존성 CEC는 약 3배 내지 약 5배 범위로 증가한다.

[0024] 적절하게는, 상기 언급한 양태들에 따르면, 상기 환자가 최근에 급성 MI 사건을 경험하였던 경우, 상기 환자는 급성 MI 사건 발생 후 5일 이내에 rHDL을 처음으로 투여받는다. 일부 실시양태에서, 상기 인간 환자는 급성 MI 사건 발생 후 또는 혈관조영을 위한 조영제의 투여 후 12시간이 지난 후에 상기 rHDL 제제를 처음으로 투여받는다.

[0025] 바람직하게는, 상기 rHDL 제제의 후속 투여는 매주, 바람직하게는 적어도 4주간 수행한다.

[0026] 상기 환자가 이전에 MI 사건을 경험하지 않았거나, 또는 치료를 시작하기 전 7일 이내에 MI 사건을 경험하지 않았던 경우, 상기 rHDL 제제의 초기 투여는 언제든지 수행할 수 있고, 뒤이어 적절한 시점에, 예컨대 1, 2, 3 또는 4주 또는 그 이상의 기간 동안의 후속 투여를 수행할 수 있다. 바람직하게는, 상기 rHDL 제제의 후속 투여는 매주, 바람직하게는 4주 또는 그 이상 동안 수행한다.

[0027] 적절하게는, 상기 언급한 양태들에 따르면, 상기 rHDL 제제를 정맥내 (IV) 주입한다.

[0028] 적절하게는, 아포지질단백질은 Apo AI이다. 바람직하게는, 상기 rHDL 제제 중의 Apo AI의 양은 적어도 2g 또는 적어도 4g 또는 적어도 6g이다. 특정 실시양태에서, 상기 rHDL 제제 중의 Apo AI의 양은 2g 내지 8g이다. 한 실시양태에서, 상기 rHDL 제제 중의 Apo AI의 양은 6g이다.

[0029] 적절하게는, 안정화제는 수크로스이다. 바람직하게는, 수크로스는 약 1.0% 내지 6.0% 미만(w/w)의 농도로 상기 rHDL 제제 중에 존재한다.

[0030] 특정 실시양태에서, 인간 환자에 있어서 급성 심근 경색 (MI) 사건 이후 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증가시키는 방법이 제공되는데, 상기 방법은 급성 MI 사건 발생 후 약 7일 이내에 약 0.5-1.5g/L 및/또는 약 0.010-0.030 g/g의 apoA-I 및 약 1.0% 내지 6.0% 미만(w/w)의 수크로스로 이루어진 군으로부터 선택되는 수준으로 적어도 6g의 apoA-I, 포스파티딜콜린, 안정화제 및 콜산나트륨을 포함하는 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제를 상기 환자에게 투여하는 단계로서, 상기 apoA-I와 포스파티딜콜린 간의 비율이 약 1:20 내지 약 1:120 (mol:mol)인 것인, 단계; 및 후속적으로 상기 rHDL 제제를 적어도 4주간 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함함으로써; 상기 인간의 간 및/또는 신장 기능에 실질적인 변화 [여기서, 간 기능에서의 실질적인 변화는 정상 상한치 (ULN)의 약 2배 또는 3배 이상의 ALT이거나, 또는 ULN의 적어도 1.5 내지 2배의 총 빌리루빈의 증가이고; 신장 기능에서의 실질적인 변화는 기저치의 약 1.2-1.5배 이상의 혈청 크레아티닌 및/또는 실질적으로 90mL/분/㎡ 미만 (예컨대, 실질적으로 90mL/분/1.73㎡ 미만)의 eGFR임]를 초래하지 않으면서 상기 인간의 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증가시킨다. 예를 들어, 신장 기능에서의 실질적인 변화는 실질적으로 90mL/분/1.73㎡ 미만인 eGFR로 나타낼 수 있다. 추가로 또는 다르게는, 환자는, 아래에서 더욱 상세히 논의되는 바와 같이, rHDL 치료 후 eGFR이 치료 전 eGFR에 대하여 30, 20 또는 10 mL/분/1.73㎡ 이내인 경우에 신장 기능의 실질적인 변화를 가지지 않는 것으로 간주될 수 있다.

[0031] 관련 특정 실시양태에서, 인간 환자에 있어서 급성 MI 사건 발생 후 약 7일 이내에 상기 인간 환자의 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증가시키는데 사용하기 위한, 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제가 제공되는데, 상기 rHDL 제제는 약 0.5-1.5g/L 및/또는 약 0.010-0.030 g/g의 apoA-I 및 약 1.0% 내지 6.0% 미만(w/w)의 수크로스로 이루어진 군으로부터 선택되는 수준으로 적어도 6g의 apoA-I, 포스파티딜콜린, 안정화제 및 콜산나트륨

을 포함하고, 상기 apoA-I와 포스파티딜콜린 간의 비율이 약 1:20 내지 약 1:120 (mol:mol)인 제제로서, 상기 rHDL 제제를 후속적으로 적어도 4주간 상기 인간 환자에게 투여함으로써, 상기 인간 환자의 간 및/또는 신장 기능에 실질적인 변화 [여기서, 상기 간 기능에서의 실질적인 변화는 정상 상한치 (ULN)의 약 2배 또는 3배 이상의 ALT이거나, 또는 ULN의 적어도 1.5 내지 2배의 총 빌리루빈의 증가이며; 상기 신장 기능에서의 실질적인 변화는 기저치의 약 1.2-1.5배 이상의 혈청 크레아티닌 및/또는 실질적으로 90mL/분/㎡ 미만 (예컨대, 90mL/분/1.73㎡ 미만)의 eGFR임]를 초래하지 않으면서 상기 인간 환자의 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증가시킨다. 예를 들어, 신장 기능에서의 실질적인 변화는 실질적으로 90mL/분/1.73㎡ 미만인 eGFR로 나타낼 수 있다. 추가로 또는 다르게는, 환자는, 아래에서 더욱 상세히 논의되는 바와 같이, rHDL 치료 후 eGFR이 치료 전 eGFR에 대하여 30, 20 또는 10 mL/분/1.73㎡ 이내인 경우에 신장 기능의 실질적인 변화를 가지지 않는 것으로 간주될 수 있다.

[0032] 추가의 실시양태에서, 이전에 MI 사건을 경험하지 않았거나, 또는 치료를 시작하기 전 7일 이내에 MI 사건을 경험하지 않았던 인간 환자에 있어서 MACE의 위험을 감소시키고/감소시키거나 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증가시키는 방법이 제공되는데, 상기 방법은 약 0.5-1.5g/L 및/또는 약 0.010-0.030 g/g의 apoA-I 및 약 1.0% 내지 6.0% 미만(w/w)의 수크로스로 이루어진 군으로부터 선택되는 수준으로 적어도 6g의 apoA-I, 포스파티딜콜린, 안정화제 및 콜산나트륨을 포함하는 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제로서, 상기 apoA-I와 포스파티딜콜린 간의 비율이 약 1:20 내지 약 1:120 (mol:mol)인 제제를 인간 환자에게 투여함으로써; 상기 환자에 있어서 MACE의 위험을 감소시키고/감소시키거나 CEC를 증가시키는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 환자에 있어서 이러한 MACE의 위험의 감소 및/또는 CEC의 증가는 상기 인간의 간 및/또는 신장 기능에서의 실질적인 변화를 초래하지 않으면서 일어난다.

[0033] 관련 특정 실시양태에서, 이전에 MI 사건을 경험하지 않았거나, 또는 치료를 시작하기 전 7일 이내에 MI 사건을 경험하지 않았던 인간 환자에 있어서 MACE의 위험을 감소시키고/감소시키거나 CEC를 증가시키는 방법에 사용하기 위한, 약 0.5-1.5g/L 및/또는 약 0.010-0.030 g/g의 apoA-I 및 약 1.0% 내지 6.0% 미만(w/w)의 수크로스로 이루어진 군으로부터 선택되는 수준으로 적어도 6g의 apoA-I, 포스파티딜콜린, 안정화제 및 콜산나트륨을 포함하는 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제로서, 상기 apoA-I와 포스파티딜콜린 간의 비율이 약 1:20 내지 약 1:120 (mol:mol)인 제제가 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 환자에 있어서 이러한 MACE의 위험의 감소 및/또는 CEC의 증가는 상기 인간의 간 및/또는 신장 기능에서의 실질적인 변화를 초래하지 않으면서 일어난다.

[0034] 또한, 본원에 개시된 방법은 하나 이상의 추가의 치료제의 투여를 포함할 수 있다. 마찬가지로, 본원에 개시된 특정 방법에 사용하기 위한 본원에 개시된 상기 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제는 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 사용할 수 있다. 적절하게는, 상기 하나 이상의 추가의 치료제는, 여기에 제한되지는 않지만, 인간 환자에 있어서 급성 심근 경색 (MI) 사건 및/또는 MACE의 치료, 예방 또는 그 위험의 감소를 보조 또는 촉진하고/촉진하거나, 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증대시킬 수 있다.

[0035] 본원에 개시된 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제가 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 본원에 구체화된 특정 방법에서 사용되거나 또는 해당 방법에서 사용하기 위한 것인 경우, 이는 상기 하나 이상의 추가의 치료제 (예컨대, 하나 이상의 지질 개선제; 하나 이상의 콜레스테롤 흡수 억제제; 하나 이상의 항응고제; 하나 이상의 항고혈압제; 및 하나 이상의 담즙산 결합 분자)와 병용하여 그 해당 방법에서 사용하기 위한 본원에 언급된 rHDL 제제로서 기술될 수 있다. 이는 또한 본원에 언급된 rHDL 제제와 병용하여 그 해당 방법에서 사용하기 위한 하나 이상의 지질 개선제; 하나 이상의 콜레스테롤 흡수 억제제; 하나 이상의 항응고제; 하나 이상의 항고혈압제; 및 하나 이상의 담즙산 결합 분자로부터 선택되는 하나 이상의 치료제로서도 기술될 수 있다. 본원에서 구체화된 특정 방법에서 병용 제제로서 사용하기 위한 본원에 언급된 rHDL 제제 및 하나 이상의 추가의 치료제 (예컨대, 하나 이상의 지질 개선제; 하나 이상의 콜레스테롤 흡수 억제제; 하나 이상의 항응고제; 하나 이상의 항고혈압제; 및 하나 이상의 담즙산 결합 분자)도 제공된다. 상기 병용 제제의 약품은 동시적 또는 연속적 사용을 위한 것일 수 있다.

[0036] 상기 하나 이상의 추가의 치료제는 하나 이상의 지질 개선제; 하나 이상의 콜레스테롤 흡수 억제제; 하나 이상의 항응고제; 하나 이상의 항고혈압제; 및 하나 이상의 담즙산 결합 분자를 포함할 수 있다.

[0037] 본 명세서 전반에 걸쳐, 달리 지시하지 않는 한, "*포함하다*" 및 "*포함하는*"는 배타적이기 보다는 포괄적으로 사용되므로, 언급한 정수 또는 정수들의 그룹은 언급하지 않은 하나 이상의 다른 정수 또는 정수들의 그룹을 포함할 수 있다.

[0038] 또한, 부정 관사 ("*a*" 및 "*an*")가 붙은 명사는 단수형으로 읽거나 또는 다르게는 해당 부정 관사가 언급하는 하

나 이상 또는 그 이상의 단일 대상물을 배제하는 것으로 읽어서는 안된다. 예를 들어, "단백질"은 하나의 단백질, 하나 이상의 단백질 또는 복수개의 단백질을 포함한다.

[0039] 본원에서, "*최근에 MI 사건을 경험하지 않았던*" 인간 환자는 치료를 시작하기 전 7일 이내에 MI 사건을 경험하지 않았던 환자를 가리킨다. 즉, 본원에 기술된 rHDL 제제의 첫번째 투여시에, 상기 환자는 MI 사건을 경험한지 8일 이상이 된 것이다. 일부 실시양태에서, 이러한 환자는 치료를 시작하기 전 8, 9 또는 10일, 또는 그 이상, 예컨대 2, 3, 또는 4주, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개월, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 또는 90년 이내에 MI 사건을 경험하지 않았다. 추가로 또는 다르게는, 일부 실시양태에서, 상기 환자는 상기 언급한 기간 중 한 기간 내에 발생했던 MI 사건으로 진단받지 않았다.

[0040] 위에서 언급한 바와 같이, 본원에서 "*간 기능에서의 실질적인 변화*"는 정상 상한치 (ULN)의 약 2배 또는 3배 이상의 ALT; 또는 ULN의 적어도 1.5배 내지 2배의 총 빌리루빈의 증가를 지칭하고, "*간 기능에서의 현저한 변화*"라는 어구와 서로 교환하여 사용한다.

[0041] 위에서 언급한 바와 같이, 본원에서 "*신장 기능에서의 실질적인 변화*"는 기저치의 약 1.2-1.5배 이상의 혈청 크레아티닌 및/또는 실질적으로 90mL/분/㎡ 미만 (예컨대, 실질적으로 90mL/분/1.73㎡ 미만)의 eGFR를 지칭한다. 예를 들어, 신장 기능에서의 실질적인 변화는 실질적으로 90mL/분/1.73㎡ 미만인 eGFR로 나타낼 수 있다. 추가로 또는 다르게는, 환자는, 아래에서 더욱 상세히 논의되는 바와 같이, rHDL 치료 후 eGFR이 치료 전 eGFR에 대하여 30, 20 또는 10 mL/분/1.73㎡ 이내인 경우에 신장 기능의 실질적인 변화를 가지지 않는 것으로 간주될 수 있다. 본원에서 "*신장 기능에서의 실질적인 변화*"는 "*간 기능에서의 현저한 변화*"라는 어구와 서로 교환하여 사용된다.

발명의 효과

[0042] 본 발명은 급성 심근 경색 (MI) 사건 이후의 중등도의 신장 장애를 가진 환자를 치료한다.

도면의 간단한 설명

[0043] 도 1:무작위대조(Consort) 그래프.

도 2:첫 MACE가 발생하기까지의 시간(Time-to-occurrence). CV 사망, 비치명적 MI, 허혈성 뇌졸중, 및 불안정형 협심증으로 인한 입원의 복합변수. 112일에서의 점선은 연구 방문의 최종 종료를 나타낸다.

도 3:첫 탐색 MACE가 발생하기까지의 시간. CV 사망, 비치명적 MI 및 뇌졸중의 복합변수. 112일에서의 점선은 연구 방문의 최종 종료를 나타낸다.

도 4:무작위배정에서 사망까지의 일수.

도 5: 중등도의 신장 장애 (Mod RI) 또는 정상적인 신장 기능 (NRF)을 갖는 대상체에서 CSL112를 주입한 후 ApoA-I 프로파일. 나타낸 수치들은 표준편차와 함께 나타낸 평균 (기저치로 보정됨)이다.

도 6A-6B: 중등도의 신장 장애 (Mod RI) 또는 정상적인 신장 기능 (NRF)을 갖는 대상체에서 CSL112를 주입한 후 콜레스테롤 배출 능력 (CEC) 및 전구-β1-HDL 수준. 나타낸 수치들은 표준편차와 함께 나타낸 평균 (기저치로 보정됨)이다.

도 7A-7B: 중등도의 신장 장애 (Mod RI) 또는 정상적인 신장 기능 (NRF)을 갖는 대상체에서 콜레스테롤 배출 능력 (CEC) 및 전구-β1-HDL 수준에 대한 CSL112의 용량 증가의 효과. 회귀선과 나란히 각 데이터 포인트들을 나타냈다.

도 8: 중등도의 신장 장애 (Mod RI) 및 정상적인 신장 기능 (NRF)을 갖는 대상체에서 CSL112를 주입한 후 비에스테르화 콜레스테롤 (HDL-UC)의 에스테르화 콜레스테롤 (HDL-EC)로의 전환. 나타낸 수치들은 6g의 CSL112에 대한 표준편차와 함께 나타낸 평균 (기저치로 보정됨)이다.

도 9: 대상체 배치. 대상체들은 예정된 모든 연구 방문에서부터 안전성 추적관찰 기간/방문 8까지 완료한 경우 연구를 완료한 것으로 간주되었다.

도 10: 신장 기능, 방문 및 치료에 의한 기저 수치에서부터 AEGIS-I 및 2001의 혈청 크레아티닌 변화 (중앙연구소, Central laboratory)에 대한 전체 상자 그림(Box Plot) (안전성 모집단). eGFR=추정 사구체 여과율. 주: 각 상자의 끝단들은 고사분위 및 저사분위를 나타내고, 중앙값은 해당 상자 내의 수평선으로 표시하는 한편, 원

형 (CSL112)과 정사각형 (위약)은 평균 수치를 나타낸다. 2개의 수직으로 난 수염들은 각각 상기 고사분위 및 저사분위에서부터 최저 및 최고 비이상치 값까지 연장된다. 이상치는 각 수염의 끝단을 넘어서 개별 데이터 포인트로 나타낸다. 동향을 더 잘 파악하기 위해, Y축의 끄트머리들을 잘라낸 결과, 극단값들은 나타나지 않았다. 연구 CSL112-2001 방문 7, 29일 (마지막 주입후 7 내지 10일)은 연구 치료를 중단하거나 또는 일찌감치 연구에서 제외된 대상체에 대한 데이터를 포함한다. 중증 신장 장애 (eGFR <30 mL/분/1.73㎡)가 있는 대상체들은 종합 분석에서 배제시켰다. 예정된 연구일 [X]: AEGIS-I 방문 / 2001 방문 - 2일: 2a/3, 8일: 3/4, 15일: 4/5, 22일: 5/6, 29일: 6/7

도 11. 혈관조영과 첫 투약 사이의 시간, 신장 기능, 방문 및 치료에 의한 기저치에서부터 AEGIS-I 및 2001의 혈청 크레아티닌 변화 (중앙연구소)에 대한 전체 상자 그림 (안전성 모집단). A: 하위군: 12 - < 24시간; B: 하위군: 24 - < 48시간; C: 하위군: >= 48시간. eGFR=추정 사구체 여과율. 주: 각 상자의 끝단들은 고사분위 및 저사분위를 나타내고, 중앙값은 해당 상자 내의 수평선으로 표시하는 한편, 원형 (CSL112)과 정사각형 (위약)은 평균 수치를 나타낸다. 2개의 수직으로 난 수염들은 각각 상기 고사분위 및 저사분위에서부터 최저 및 최고 비이상치 값까지 연장된다. 이상치는 각 수염의 끝단을 넘어서 개별 데이터 포인트로 나타낸다. 동향을 더 잘 파악하기 위해, Y축의 끄트머리들을 잘라낸 결과, 극단값들은 나타나지 않았다. 연구 CSL112_2001 방문 7, 29일 (마지막 주입후 7 내지 10일)은 연구 치료를 중단하거나 또는 일찌감치 연구에서 제외된 대상체에 대한 데이터를 포함한다. 중증 신장 장애 (eGFR <30 mL/분/1.73㎡)가 있는 대상체들은 종합 분석에서 배제시켰다. 예정된 연구일 [X]: AEGIS-I 방문 / 2001 방문 - 2일: 2a/3, 8일: 3/4, 15일: 4/5, 22일: 5/6, 29일: 6/7.

도 12. 신장 기능, 방문 및 치료에 의한 기저 수치에서부터 AEGIS-I 및 2001의 eGFR 변화 (중앙연구소)에 대한 전체 상자 그림 (안전성 모집단). eGFR=추정 사구체 여과율. 주: 각 상자의 끝단들은 고사분위 및 저사분위를 나타내고, 중앙값은 해당 상자 내의 수평선으로 표시하는 한편, 원형 (CSL112)과 정사각형 (위약)은 평균 수치를 나타낸다. 2개의 수직으로 난 수염들은 각각 상기 고사분위 및 저사분위에서부터 최저 및 최고 비이상치 값까지 연장된다. 이상치는 각 수염의 끝단을 넘어서 개별 데이터 포인트로 나타낸다. 연구 CSL112_2001 방문 7, 29일 (마지막 주입후 7 내지 10일)은 연구 치료를 중단하거나 또는 일찌감치 연구에서 제외된 대상체에 대한 데이터를 포함한다. 중증 신장 장애 (eGFR <30 mL/분/1.73㎡)가 있는 대상체들은 종합 분석에서 배제시켰다. 예정된 연구일 [X]: AEGIS-I 방문 / 2001 방문 - 2일: 2a/3, 8일: 3/4, 15일: 4/5, 22일: 5/6, 29일: 6/7.

도 13. 기저치, 방문 2, 3 및 6에서 있어서 CSL112_2001 (실시예 3)의 CSL112 (6g)를 투여받은 환자 모집단 대 AEGIS-I (실시예 1)의 CSL112를 투여받은 환자에서의 총 콜레스테롤 배출 능력, CEC (%)

도 14. 기저치, 방문 2, 3 및 6에서 있어서 CSL112_2001 (실시예 3)의 CSL112 (6g)를 투여받은 환자 모집단 대 AEGIS-I (실시예 1)의 CSL112를 투여받은 환자에서의 콜레스테롤 ABCA1 비의존성 CEC 배출 능력 (%)

도 15. 기저치, 방문 2, 3 및 6에서 있어서 CSL112_2001 (실시예 3)의 CSL112 (6g)를 투여받은 환자 모집단 대 AEGIS-I (실시예 1)의 CSL112를 투여받은 환자에서의 콜레스테롤 ABCA1 의존성 CEC 배출 능력 (%)

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0044] 일부 양태에서, 본 발명은 재구성된 HDL (rHDL) 제제의 투여가 급성 MI 환자를 치료하는데 유용할 수 있다는 발견에 근거한 것이다. 보다 구체적으로, rHDL 제제, 예컨대 CSL112의 주 1회 총 4번의 주입은 효험이 있었고, 내약성이 좋았으며, 간 또는 신장 기능에서의 임의의 현저한 변화 또는 기타 안전성 우려문제와 관련이 없었다. CSL112와 같은 제제들은 환자에게 투여한 후 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 향상시킨다. 상기 효과는 정상적인 신장 기능 및 경증 신장 장애가 있는 급성 MI 환자에서 나타났다 (실시예 1 참조).

[0045] 일부 양태에서, 본 발명은 중등도의 신장 장애 (Mod RI)가 있는 환자에 대한 재구성된 HDL (rHDL) 제제의 투여가 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 향상시킨다는 발견에 관한 것이다. rHDL 제제의 투여 후, CEC에 대한 유사한 효과는 실시예 1에 나타난 결과와 유사한 건강한 환자 및 중등도의 신장 장애 환자에서 관찰되었다. 또한, 전구-β1-HDL의 증가는 정상적인 신장 기능을 갖는 환자들보다는 중등도의 신장 장애 (Mod RI)가 있는 환자들에 있어서 더 컸다 (실시예 2 참조). 이러한 결과들은 치료를 시작하기 전 7일 이내에 MI 사건을 경험하지 않았던 Mod RI 대상체에서 얻어졌다. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 이전에 MI 사건을 경험하지 않았거나 또는 최근에 MI 사건을 경험하지 않았던 환자에 대한 재구성된 HDL (rHDL) 제제의 투여가 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 향상시켜, MACE의 위험을 감소시키는데 유용할 수 있다는 발견에 관한 것이다. 이러한 대상체들은 중등도의 신장 장애, 경증 신장 장애 또는 정상적인 신장 기능을 가질 수 있다. 추가의 실시양태에서, 실시예 3에 제시된 데이터는 Mod RI가 있는 대상체에 대한 rHDL의 투여의 안전성과 효능을 나타내고 있는데, 이러한 환자들은 현저

히 미충족된 의료적 필요성이 있는 MI 환자의 주요 고위험 하위군을 대표한다.

[0046] 어떤 이론에 구속되고자 하는 것은 아니지만, Mod RI 환자에서 달성된 결과에 대한 임상적 유의성은 2가지로 나누어 볼 수 있다. 먼저, 상기 결과는 급성 MI 환자에서 CEC에 대한 rHDL의 효과가 Mod RI 환자에서도 그대로 나타날 수 있음을 확인시켜주고 있다. 또한, 급성 MI 환자가 아니었던 환자에게 rHDL 투여 후 CEC의 증가가 관찰되었다는 사실은, CEC를 증가시키는 rHDL의 능력을 근거로 한, MACE의 위험을 감소시키기 위한 rHDL의 사용을 뒷받침해주고 있다.

[0047] 본원에 개시된 바와 같이, 특정 양태에서, 본 발명은 급성 MI 사건 이후의 인간 환자에 대한 치료를 제공한다. MI는 일반적으로 관상동맥성 심장 질환 (CHD), 또는 관련 질환, 장애 또는 병태, 예컨대 관상동맥 질환, 허혈성 심장 질환, 죽상동맥경화증, 협심증, 심실 부정맥 및/또는 심실 세동의 결과이다. CHD는 잠재적으로 치명적인 심근의 파괴에 해당하는 심근 경색 (MI)을 초래할 수 있는 관상 동맥에서의 콜레스테롤의 점진적인 증가로부터 유발된다.

[0048] 급성 관상동맥 증후군 (ACS)은 ST 분절 상승 심근 경색 (STEMI)에 대한 임상적 양상에서부터 비-ST 분절 상승 심근 경색 (NSTEMI) 또는 불안정형 협심증 (UA)에서 발견되는 양상에 이르는 임상적 양상의 범위를 지칭한다. 이는 대개 죽상경화반의 파열 또는 침식 및 경색과 관련된 동맥의 부분 또는 전체 혈전증과 연관된다.

[0049] 본원에서 일반적으로 사용되는 바와 같이, "주요 심혈관 사건" 또는 "*MACE*"는 심혈관 사망, 치명적 또는 비치명적 MI, UA, 치명적 또는 비치명적 뇌졸중, 혈관재생 수술에 대한 필요, 심부전, 소생된 심정지, 및/또는 허혈에 대한 새로운 객관적인 증거 뿐만 아니라, 각각의 이러한 사건 유형 내에 속하는 사건들의 임의의 모든 하위목록 (예컨대, STEMI 및 NSTEMI, 문서상 기록된 시급한 입원을 요하는 UA)을 포함한다. 특정 실시양태에서, MACE는 심혈관 사망, 치명적 또는 비치명적 MI, UA (시급한 입원을 요하는 UA 포함), 치명적 또는 비치명적 뇌졸중 및/또는 혈관재생의 위험 또는 혈관재생과 관련된 위험이다. 특정 실시양태에서, MACE는 심혈관 사망, 치명적 또는 비치명적 MI 및 허혈성 뇌졸중이다. 특정 실시양태에서, MACE는 심혈관 사망, 치명적 또는 비치명적 MI, 예컨대, MI이다. 특정 실시양태에서, rHDL과 같은 제제를 이용한 관상동맥성 심장 질환의 치료 또는 예방 (또는 관상동맥성 심장 질환의 위험을 감소시키거나, 또는 MACE의 위험에 있는 환자, 예컨대 급성 MI를 겪었던 환자 또는 급성 MI를 겪어보지 않았던 환자, 또는 치료를 시작하기 전 7일 이내에 MI 사건을 경험하지 않았던 환자를 치료하는 것)은 MACE의 발생 가능성을 감소시키고, MACE의 발생을 지연시키고/지연시키거나, MACE의 중증도를 감소시킨다. 상기 각 경우에 있어서, MACE에 대한 효과는 일반적으로 MACE에 대한 효과 (예컨대, 모든 유형의 MACE의 발생 가능성의 감소), 하나 이상의 특정 유형의 MACE에 대한 효과, 예컨대, 사망, 비치명적 MI, 시급한 입원을 요하는 UA, 비치명적 뇌졸중의 가능성의 감소, 또는 혈관재생 수술에 대한 필요 또는 혈관재생 수술과 관련된 위험의 감소 또는 이들의 조합을 지칭할 수 있다.

[0050] 본원에 기술된 일부 양태들에 따르면, 상기 rHDL 제제는 (i) 최근에 MI를 경험했던 환자 (즉, 치료를 시작하기 전 7일 이내에 MI를 경험했던 환자)에 있어서 추가의 MACE의 위험을 감소시키거나, 또는 (ii) MI를 경험하지 않았거나, 또는 최근에 MI 사건을 경험하지 않았던 (즉, 치료를 시작하기 전 7일 이내에 MI 사건을 경험하지 않았던) 환자에 있어서 MACE의 위험을 감소시키는데 사용하기 위한 것이다. 이러한 맥락에서, MACE의 위험을 감소시킨다는 것은 MACE의 발생 가능성을 감소시킴, MACE의 발생을 지연시킴 및/또는 MACE의 중증도를 감소시킴을 의미할 수 있다. 상기 현상은 CEC를 증가시킴으로써 발생할 수 있으므로; 따라서, 바람직한 실시양태에서, MACE 위험 (또는 추가의 MACE에 대한 위험)의 감소는 CEC의 증가, 보다 바람직하게는 ABCA1 의존성 CEC의 증가를 수반한다.

[0051] MACE의 위험에 있는 환자는 MI를 경험했던 환자 및 상기 설명한 바와 같은 관상동맥성 심장 질환 또는 관련 질환이 있는 환자를 포함한다. 이러한 환자들을 특히 본 발명에서 대상체로 간주한다.

[0052] "심근 경색"이라는 용어 (또한 "급성 심근 경색," "급성 MI" 또는 "AMI"로도 불림)는 당업계에 널리 알려져 있으며, 보다 통상적으로 사용되는 "심장 마비"라는 용어와 동의어이다. 급성 MI는 심장의 일부분으로의 혈류가 중지되는 경우에 발생하여 심근에 손상을 초래한다. 급성 MI는 심부전, 불규칙한 심박수 (예컨대, 심각한 유형), 심장성 쇼크 또는 심정지를 초래할 수 있다.

[0053] 급성 MI의 주된 원인은 관상동맥 질환이며, 급성 MI는 죽상경화반의 파열로 야기된 관상동맥의 폐색을 통해 일어나는 경우가 많다. 위험 인자로는 고혈압, 흡연, 당뇨병, 운동 부족, 비만, 높은 혈중 콜레스테롤, 부실한 식단 및 과도한 알콜 섭취를 포함한다.

[0054] 급성 MI는 일반적으로 심전도 [ECG, 해당 급성 MI가 ST 분절 상승 심근 경색 (STEMI)인지 또는 비-ST 분절 상승

심근 경색 (NSTEMI)인지의 여부를 알아볼 수 있음], 혈액 검사 (예컨대, 트로포닌을 검출하기 위한 혈액 검사) 및 관상동맥 혈관촬영에 의해 진단된다. 따라서, 급성 MI 환자는 STEMI 또는 NSTEMI를 경험했을 수 있다. 급성 MI를 판단하는 공인된 기준은 예컨대, 문헌 [Thygesen et al.[30]]에 기술되어 있다.

[0055] 임의의 특정 이론에 구속시키고자 하는 것은 아니지만, (실시예에 보여진) rHDL의 투여로 인한 CEC의 증가는 죽상경화반에서의 콜레스테롤 배출과 그에 따른 MACE의 가능성 감소와 연관이 있는 것으로 생각된다.

[0056] 본원에서, "*치료하는*" 또는 "*치료하다*" 또는 "*치료*"는 적어도 관계자가 해당 질환 또는 병태의 하나 이상의 기존 또는 이전에 확인된 병적 측면 또는 증상을 제거하거나 또는 개선시키는 치료적 개입을 일컫는다. 일부 실시양태에서, 급성 MI 사건 이후의 치료는 추가의 MI 사건의 가능성을 적어도 부분적으로 또는 일시적으로 방지 또는 억제하거나, 또는 감소시킬 수 있다.

[0057] 치료는, 심지어 해당 질환 또는 병태의 일부 증상은 나타나거나 지속되어, 해당 질환, 병태 또는 증상의 완전하거나 완벽한 제거, 개선, 방지 또는 억제를 필요로 하지 않는 경우에도 수행된 것으로 간주될 수 있다.

[0058] 본원에 언급한 임의의 파라미터에 있어서 "*감소*" 또는 "*증가*"는 일반적으로 임의의 양에 의하지만, 바람직하게는 통계적으로 유의한 양에 의하며, 언급한 치료의 부재 하의 해당 파라미터를 기준으로 한 것이다. 예를 들어, MACE의 위험의 감소 (예컨대, 발생 가능성의 감소 또는 MACE의 중증도의 감소)는 본원에 기술한 치료의 부재 하에서의 MACE의 위험 (예컨대, MACE의 발생 가능성 또는 중증도)과 비교한 MACE의 위험의 감소이다. 상기 감소 또는 감퇴는 임의의 양 (예컨대, 5, 10, 15, 20, 25, 50%, 또는 그 이상)일 수 있다. 마찬가지로, 위험의 감소가 MACE의 발생의 지연으로 나타나는 경우, 이러한 지연은 MACE 본원에 기술한 치료의 부재 하에서의 MACE의 발생 시기에 대한 것이고, 임의의 기간 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개월 또는 그 이상, 또는 1, 2, 5, 또는 10년 또는 그 이상, 예컨대, 1개월 내지 10년의 지연)일 수는 있으나, 바람직하게는 통계적으로 유의미한 지연이다.

[0059] 본 발명의 특정 양태에서, 상기 인간 환자는 급성 MI 사건이 발생한 후 7일 이내에 치료된다. 다른 양태에서, 상기 인간 환자는 MI 사건을 경험하지 않았거나, 또는 최근에, 즉 치료를 시작하기 전 7일 이내에 MI 사건을 경험하지 않았다 (즉, 치료를 시작하는 시점에 해당 환자가 MI 사건을 경험한지 7일 이상이 됨). 상기 논의한 바와 같이, MI 진단은 통상적으로 행해진다. 특정 실시양태에서, 상기 인간 환자는 치료를 시작하기 전 8, 9, 또는 10일 또는 그 이상, 또는 치료를 시작하기 전 2, 3, 또는 4주 또는 그 이상의 기간 이내에, 또는 치료를 시작하기 전 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 또는 그 이상의 기간 이내에, 또는 치료를 시작하기 전 1, 2, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90년 또는 그 이상의 기간 이내에 MI 사건을 경험하지 않았다. 다르게는, 상기 환자는 상기 언급한 기간 중 한 기간 내에 발생했던 MI 사건으로 진단받지 않았다.

[0060] 상기 환자는 관상동맥성 심장 질환, 허혈성 심장 질환, 죽상동맥경화증, 협심증, 심실 부정맥 및/또는 심실 세동으로 고생할 수 있거나, 또는 이들이 급성 MI를 경험할 수 있기 때문에 (예컨대, 마지막 7일 이내에 급성 MI를 경험함)와 같은 이유로 MACE의 위험에 처할 수 있다. 다르게는 또는 추가로, 상기 환자는 MACE에 대한 다른 위험 인자를 가질 수 있는데, 예컨대, 이들은:

[0061] · 45세 이상 (예컨대, 적어도 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 또는 85세)일 수 있거나;

[0062] · 흡연할 수 있거나;

[0063] · 고혈압 (140/90mmHg 이상)이 있을 수 있거나;

[0064] · 높은 혈중 콜레스테롤 또는 트리글리세라이드 수준, 예컨대, 높은 저밀도 지질단백질 (LDL) 콜레스테롤 (160 내지 199 mg/dL 또는 4.1 내지 4.9 mmol/L의 공복 LDL-콜레스테롤 수준) 또는 높은 트리글리세라이드 수준을 가질 수 있거나;

[0065] · 당뇨병이 있을 수 있거나;

[0066] · MI의 가족력이 있을 수 있거나;

[0067] · 신체적으로 비활동적일 수 있거나;

[0068] · 비만성 (예컨대, 30 또는 그 이상의 BMI)일 수 있다.

[0069] 치료될 인간 환자는 이들의 신장 기능과 관련하여 임의의 상태를 가질 수 있다. 바람직한 예로는 정상적인 신장 기능, 경증 신장 장애 및 중등도의 신장 장애가 있는 환자를 포함한다. 신장 장애는 급성 관상동맥 증후군에서

동시발생하는 유력한 병태로서, 대상체 중에서 약 30%가 단계 3의 만성 신장 질환을 가진다. 신장 기능은, 신장 기능 상태와 상관관계가 있는 추정 사구체 여과율 (eGFR) 값을 제공하는 (예컨대, 문헌 [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl. 2013; 3: 1-150] 참조) 만성 신장 질환 역학 합동 방정식(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation) (예컨대, 문헌 [Levey, 2009 Ann Intern Med May 5; 150(9): 604-612] 참조)을 사용하여 통상적으로 측정한다. 사구체 여과율 (GFR)은 건강 및 질병에 있어서 신장 기능에 대해 전반적으로 최적의 지수일 것으로 생각된다. 정상적인 신장 기능 (신장 기능 단계 1)은 일반적으로 ≥90mL/분/1.73㎡의 eGFR로 정의된다. 경증 신장 장애 (신장 기능 단계 2)가 있는 환자는 ≥60 내지 <90mL/분/1.73㎡의 eGFR을 가지며, 중등도의 신장 장애가 있는 환자는 ≥30 내지 <60mL/분/1.73㎡의 eGFR을 가진다. 중등도의 신장 장애가 있는 환자는 ≥45 내지 <60mL/분/1.73㎡의 eGFR (신장 기능 단계 3a)을 갖는 환자 및 ≥30 내지 <45mL/분/1.73㎡의 eGFR (신장 기능 단계 3b)을 갖는 환자로 추가로 분류될 수 있다. 중증 신장 장애가 있는 환자는 ≥15 내지 <30mL/분/1.73㎡의 eGFR (신장 기능 단계 4)을 가지는 한편, <15mL/분/1.73㎡의 eGFR (신장 기능 단계 5)을 갖는 환자는 신부전인 것으로 간주된다.

[0070] 다른 곳에서 지적했듯이, 바람직한 실시양태에서, 상기 rHDL 치료는 신장 기능에서의 실질적인 변화를 초래하지 않지만, rHDL 치료를 개시하기 전에 신장 장애, 예컨대 경증 또는 중등도의 신장 장애가 있었던 환자들도 본 발명에 따라 치료될 수 있다.

[0071] 일부 실시양태에서, 급성 심근 경색 사건이 발생한 지 7일 이내에 치료되는 인간 환자들은 정상적인 신장 기능, 경증 신장 장애 또는 중등도의 신장 장애를 가진다.

[0072] 일부 실시양태에서, 이전에 MI 사건을 경험하지 않았거나, 또는 최근에 MI 사건을 경험하지 않았던 인간 환자 (즉, 치료를 시작하기 전 7일 이내에 MI 사건을 경험하지 않은 환자)는 중등도의 신장 장애를 지닌다. 다른 실시양태에서, 상기 환자는 경증 신장 장애가 있다. 다른 실시양태에서, 상기 환자는 정상적인 신장 기능을 가진다. 특정 실시양태에서, 치료는 실시예 2 및 실시예 3에 예시된 바와 같이 중등도의 신장 장애가 있는 환자에 대한 것이다.

[0073] 본 발명의 내용 중에서, "재구성된 HDL(rHDL) 제제"은 혈장에 통상적으로 존재하는 고밀도 지질단백질(HDL)과 기능적으로 유사하거나, 비슷하거나, 상응하거나, 또는 이를 모방하는 임의의 인공적으로 제조된 지질단백질 제제 또는 조성물을 의미한다. rHDL 제제는 그 범위 내에 "HDL 모방체" 및 "합성 HDL 입자"를 포함한다. 상기 rHDL 제제는 적절하게는 아포지질단백질, 지질, 안정화제 및 임의로 계면활성제를 포함한다. rHDL 제제의 특정 실시양태들에 대해서는 이하에서 보다 상세히 논의할 것이다. rHDL 제제의 특히 바람직한 실시양태는 본원에서 "CSL112"로 지칭한다. CSL112 제제에 대한 특정 실시예를 제공하는 국제특허공보 WO2012/000048호, WO2013/090978호 및 WO2014/066943호를 참조한다.

[0074] 적절하게는, 상기 언급한 양태들의 치료 방법 (예컨대, 상기 환자를 급성 심근 경색 사건 발생 후 약 7일 이내에 치료함)은 급성 MI 사건 발생 후 약 7일 이내에 인간 환자에 대한 rHDL 제제의 초기 용량의 투여를 포함한다. 이는 급성 MI 사건 발생 후 수시간 (예컨대, 4, 6, 12 또는 18시간), 또는 급성 MI 사건 발생 후 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7일 (또는 이들 사이의 임의의 시간단위의 기간)째에 초기 투여를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 상기 치료는 급성 MI 사건이 발생한 후 약 5일 이내에 인간 환자에 대한 rHDL 제제의 초기 용량의 투여를 포함한다.

[0075] 급성 MI가 발생한 후 7일 이내에 환자를 치료하지 않는 경우 (예컨대, 상기 환자가 MI를 경험하지 않았었거나, 또는 최근에 MI를 경험하지 않았음을 이유로), 초기 용량은 임의의 적절한 시기에 투여할 수 있다.

[0076] 특정 실시양태에서, 상기 인간 환자는 혈관조영을 위한 조영제를 투여받았을 수도 있었다. 이러한 실시양태에서, rHDL 제제의 초기 투약은 조영제를 투여한 후 12시간이 지난 후에 이루어진다.

[0077] rHDL 제제의 동일하거나 상이한 용량은 후속적으로 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10주 동안 주당 1회 이상 상기 인간 환자에게 투여할 수 있다. 바람직한 형태로, rHDL 제제의 동일한 용량은 후속적으로 약 4주 동안 매주 1회 상기 인간 환자에게 투여한다. 치료 기간은 rHDL의 초기 용량의 투여로부터 최종 주입 후 1주까지의 시간으로 정의될 수 있다. 급성 MI가 발생한 후 7일 이내에 환자를 치료하지 않는 경우 (예컨대, 상기 환자가 MI를 경험하지 않았었거나, 또는 최근에 MI를 경험하지 않았음을 이유로), 상기 치료 기간은 예컨대, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6개월 또는 이 기간까지, 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5년 또는 이 기간까지 지속될 수 있다.

[0078] 바람직하게는, 상기 rHDL 제제는 주입제로서 정맥내로 (IV) 투여할 수 있다. 상기 IV 주입은 약 0.5, 1, 1.5,

2, 2.5, 3, 3.5 또는 4시간 동안 이루어질 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 IV 주입은 약 2시간 동안 수행한다. 일부 실시양태에서, 상기 rHDL 제제 중의 아포지질단백질, 예컨대 Apo-AI의 양은 2g ("저용량"으로 지칭함) 또는 6g ("고용량"으로 지칭함)일 수 있다. 따라서, 상기 실시양태들의 바람직한 주입 속도는 시간당 약 1g 내지 3g의 Apo-AI이다.

[0079] 바람직한 형태로, 상기 rHDL 제제는 연속 4주간 매주 2시간의 정맥내 주입으로 투여한다. 치료 기간은 rHDL의 초기 용량의 투여로부터 최종 주입 후 1주까지의 시간으로 정의될 수 있다. AMI가 발생한 후 7일 이내에 환자를 치료하지 않는 경우 (예컨대, 상기 환자가 MI를 경험하지 않았었거나, 또는 최근에 MI를 경험하지 않았음을 이유로), 상기 치료 기간은 예컨대, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6개월 또는 이 기간까지, 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5년 또는 이 기간까지 지속될 수 있다.

[0080] 본 발명의 특징은, 상기 언급한 양태들의 방법이 예컨대, 급성 MI 사건 이후에 인간 환자에 있어서 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증가시킨다는 것이다. 콜레스테롤 배출 능력은, 죽상경화반으로부터 초과의 콜레스테롤을 제거하여 간으로 이동시키는 HDL의 능력을 평가하는 HDL 기능에 대한 *생체외* 척도이다. CEC는 HDL-C에 비의존성인 MACE와 상관관계가 있지만, CEC를 증가시키거나 개선하는 rHDL 제제는 이로써 죽상경화반 부하량을 감소시키고 취약성 죽상경화반을 안정화시킬 수 있어, HDL만을 상승시키는 것에 비하여 더욱 가치있는 효과일 수 있다.

[0081] 적절하게는, CEC는 바람직하게는 %/4시간으로 측정 또는 나타내는 총 콜레스테롤 배출 능력이다. 한 실시양태에서, CEC는 적어도 약 12의 산술 평균으로 측정된다. 바람직하게는, CEC는 적어도 약 5의 산술 평균을 갖는 ABCA1 의존성 콜레스테롤 배출 능력 (바람직하게는 %/4시간으로 측정되거나 나타냄)을 포함한다. 콜레스테롤 배출 검정은 예컨대, 문헌 [de le Llera-Moya et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2010; 30-796-801]에 기술된 바와 같은 J774 대식세포를 사용하여 apoB-고갈된 혈청 샘플 중에서 수행할 수 있다.

[0082] 적절하게는, 본원에 개시된 방법은 총 콜레스테롤 배출 능력을 적어도 약 1.5배, 약 2.5배까지 증가시킨다. ABCA1 의존성 콜레스테롤 배출 능력의 증가는 적어도 약 3배 및 약 5배까지될 수 있다. 이러한 ABCA1 의존성 콜레스테롤 배출 능력에서의 크나큰 증가 (혈중 Apo-AI 수준에서의 증가와 비교하여도 큰 증가)는, CSL112가 혈중 ApoA-I의 양을 증가시킬뿐만 아니라 ApoA-I 기반한 ABCA1 의존성 배출을 증가시킬 수도 있음을 시사하는 것이다. ABCA1 의존성 콜레스테롤 배출 능력에 대한 혈중 ApoA-I 풀(pool)의 "특이적 활성"은 주입의 종료시 ABCA1 의존성 콜레스테롤 배출 능력/ApoA-I 비율로서 계산될 수 있다. 이에 대한 예로써, CSL112의 주입은, 위약군 (0.02)과 비교하여 2g의 용량군에 대해서는 2.51배 증가된 비율 (0.05) 및 6g의 용량군에 대해서는 1.78배 증가된 비율 (0.035)을 유도하였다. ABCA1 의존성 배출 능력의 상승은 ApoA-I의 상승보다 컸다. 특정 이론에 구속되고자 하는 것은 아니지만, CSL112 주입은 ApoA-I 풀의 양뿐 아니라 그 기능성도 증가시키는 것으로 추정된다. ABCA1 의존성 콜레스테롤 배출 능력/ApoA-I의 비율은 위약과 비교하여 2g 및 6g의 용량의 CSL112 모두에서 증가하였다.

[0083] 적절하게는, CEC를 증가시키는 것은, 인간 환자의 간 또는 신장 기능에서의 실질적인 변화와 관련이 없거나, 또는 이러한 변화를 초래하지 않는다.

[0084] 간 기능 지시자에 대한 비제한적인 예로는 알라닌 아미노트랜스퍼라아제 (ALT) 활성, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라아제 (AST) 활성 및/또는 빌리루빈 수준을 포함한다. 이러한 지시자에 대한 측정은 당업계에 널리 공지되어 있으며 (예컨대, 문헌 [Fischbach FT, Dunning MB III, eds. (2009). Manual of Laboratory and Diagnostic Tests, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins] 참조), 임상 실험실에서 통상적으로 수행된다. 이러한 지시자들을 측정하기 위한 키트들은 시판된다. 일반적으로, 간 및/또는 신장 기능은 rHDL 제제를 투여한 후에 측정한다. 이는 예컨대, 기능에서의 변화가 일어났는지의 여부를 판단하기 위해 rHDL 제제를 투여하기 전의 간 및/또는 신장 기능과 비교될 수 있다. 간 및/또는 신장 기능에서의 실질적인 변화를 방지하는 것이 유리하다. 치료 전 관찰된 간 및/또는 신장 기능의 수준을 유지하는 것이 바람직한데, 예컨대, rHDL 치료가 간 및/또는 신장 기능에서의 임의의 변화를 초래하지 않는 것이 바람직하다. 특정 실시양태에서, 간 및/또는 신장 기능의 수준은 개선될 수 있으나 (즉, 치료 부재의 경우보다 더 좋은 간 및/또는 신장 기능에 대한 조짐을 제공함), 어떠한 경우에서든 간 및/또는 신장 기능에서의 실질적인 감소를 방지하는 것이 바람직하다.

[0085] 특정 실시양태에서, 본 방법은 (i) rHDL 제제를 투여한 후 및 또한 임의로 (ii) rHDL 제제를 투여하기 전에 간 및/또는 신장 기능을 측정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. rHDL 제제의 투여 전과 후의 신장 및/또는 간 기능 파라미터를 서로 비교하여 간 및/또는 신장 기능에서의 변화가 일어났는지의 여부를 판단할 수 있다. 이러한 방법은, 특정 실시양태에서, 인간 환자로부터 적절한 샘플 (예컨대, 혈액, 혈청, 혈장)을 수득하는 단계를 추가

로 포함할 수 있다.

[0086] 일부 실시양태에서, 간 기능에서의 실질적인 변화는 정상 상한치 (ULN)의 약 2배 또는 3배 이상의 ALT; 또는 ULN의 적어도 1.5배 내지 2배의 총 빌리루빈의 증가이다. 따라서, 바람직하게는 인간 환자는 rHDL 치료 전 또는 rHDL 치료 후 정상 상한치 (ULN)의 약 2배 또는 3배 이상의 ALT를 가지지 않는다. 추가로 바람직하게는 인간 환자는 rHDL 치료 전 또는 rHDL 치료 후 ULN의 적어도 1.5배 내지 2배의 총 빌리루빈을 가지지 않는다. 바람직한 특정 실시양태에서, 상기 ALT는 치료 전과 후 실질적으로 일정하게 유지된다 (예컨대, 치료 전 값의 10% 또는 20% 이내로 유지됨).

[0087] 신장 독성은 혈청 크레아티닌 수준으로 정의될 수 있다. 일부 실시양태에서, 신장 기능에서의 실질적인 변화는 기저치의 약 1.2-1.5배 이상의 혈청 크레아티닌이다. 따라서, 바람직하게는 인간 환자는 rHDL 치료 전 또는 rHDL 치료 후 기저치의 약 1.2-1.5배 이상의 혈청 크레아티닌 값을 가지지 않는다. 바람직한 특정 실시양태에서, 상기 혈청 크레아티닌 값은 치료 전과 후 실질적으로 일정하게 유지된다 (예컨대, 치료 전 값의 10% 또는 20% 이내로 유지됨).

[0088] 추가로 또는 다르게는, 신장 독성은 사구체 여과율 (eGFR)의 감소로 정의될 수 있다. 인간의 정상적인 사구체 여과율 (eGFR)은 적어도 약 90mL/분/㎡ (예컨대, 적어도 약 90mL/분/1.73㎡) 이다. 이는 CKD-EPI 방정식을 사용하여 계산할 수 있다 (예컨대, 문헌 [Levey, 2009 Ann Intern Med May 5; 150(9): 604-612] 참조). eGFR과 신장 질환 간의 상관관계는 당업계에 충분히 확립되어 표준화되어 있다 (예컨대, 문헌 [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl. 2013; 3: 1-150] 참조). 따라서, 신장 기능에서의 실질적인 변화는 실질적으로 90mL/분/㎡ 미만 (예컨대, 실질적으로 90mL/분/1.73㎡ 미만)의 eGFR로 측정된다. 경증 신장 장애는 일반적으로 약 60mL/분/㎡ 이상 (예컨대, 약 60mL/분/1.73㎡ 이상)의 eGFR에 해당된다.

[0089] 위에서 언급한 바와 같이, 본 발명은 정상적인 신장 기능, 경증 신장 장애 및 중등도의 신장 장애가 있는 환자에 해당된다. 따라서, rHDL 치료 전 90mL/분/1.73㎡ 미만의 eGFR을 갖는 환자 (예컨대, 경증 또는 중등도의 신장 장애가 있는 환자)는 해당 치료에 의해 유도되는 eGFR 수준이 아닌, rHDL 치료 후 90mL/분/1.73㎡ 미만의 eGFR을 가질 수 있다. 따라서, 이러한 경우에, rHDL 치료는 90mL/분/1.73㎡ 미만인 eGFR만을 기준으로 한 본원에 사용된 바와 같은 "신장 기능에서의 변화"를 초래하는 것으로 간주되지 않는다. 따라서, 해당 치료가 신장 기능에서의 변화를 초래하였는지의 여부를 판단하기 위해 치료 전에 환자의 신장 기능을 알아보는 것이 유용할 수 있다.

[0090] 따라서, 예를 들어, 인간 환자가 rHDL 치료 전에 실질적으로 90mL/분/1.73㎡ 미만의 eGFR을 가지지 않는 경우, 상기 환자는 바람직하게는 rHDL 치료 후에 실질적으로 90mL/분/1.73㎡ 미만의 eGFR을 가지지 않는다. 추가로, 인간 환자가 rHDL 치료 전에 실질적으로 60mL/분/1.73㎡ 미만의 eGFR을 가지지 않는 경우, 상기 환자는 바람직하게는 rHDL 치료 후에 실질적으로 60mL/분/1.73㎡ 미만의 eGFR을 가지지 않는다. 마찬가지로, 인간 환자가 rHDL 치료 전에 실질적으로 30mL/분/1.73㎡ 미만의 eGFR을 가지지 않는 경우, 상기 환자는 바람직하게는 rHDL 치료 후에 실질적으로 30mL/분/1.73㎡ 미만의 eGFR을 가지지 않는다. 달리 말하자면, 바람직한 실시양태에서, 상기 rHDL 치료는 환자의 신장 상태에 있어서 문헌 [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl. 2013; 3: 1-150] 및 본원에서 언급한 문헌에 사용된 표준 정의에 따른 변화를 초래하지 않는다.

[0091] 신장 질환 모델이 별개의 특정 범주들로 나뉜 상기 환자군에 대한 것이고, eGFR 값이 연속적인 것을 고려하면, rHDL 치료 전 eGFR과 비교하여 rHDL 치료 후 10 또는 20 또는 30mL/분/1.73㎡ 또는 그 이상의 eGFR에서의 변화 (예컨대, 감소)를 기준으로 신장 기능에서의 실질적인 변화를 측정하는 것은 유용할 수 있다. 이에 대한 예로써, 상기 환자는 바람직하게는 rHDL 치료 전 10, 20 또는 30 mL/분/1.73㎡의 eGFR 이내에서 치료 후 eGFR을 가진다. 예를 들어, 환자는, rHDL 치료 후 eGFR이 치료 전 eGFR에 대하여 30, 20 또는 10 mL/분/1.73㎡ 이내인, 신장 기능의 실질적인 변화를 가지지 않는 것으로 간주된다.

[0092] 다르게는, 신장 독성은 신장 대체 요법에 대한 필요로서 정의될 수 있다.

[0093] 적절하게는, rHDL 제제는 아포지질단백질 또는 이의 단편을 포함한다. 상기 아포지질단백질은 자연 발생적인 HDL 또는 재구성된 고밀도 지질단백질/rHDL의 기능성을 갖는 생물학적 활성 성분인 임의의 아포지질단백질일 수

있다. 일반적으로, 상기 아포지질단백질은 혈장 유래 또는 재조합 아포지질단백질, 예컨대 Apo A-I, Apo A-II, Apo A-V, 전구-Apo A-I 또는 변이체, 예컨대 Apo A-I 밀라노이다. 바람직하게는, 상기 아포지질단백질은 Apo A-I이다. 보다 바람직하게는, 상기 Apo A-I는 야생형 서열 또는 밀라노 서열을 포함하여 재조합적으로 유도되거나, 또는 다르게는 인간 혈장으로부터 정제된다. 상기 아포지질단백질은 아포지질단백질의 생물학적 활성 단편의 형태로 존재할 수 있다. 이러한 단편들은 자연 발생적이거나, 화학적으로 합성되거나 또는 재조합될 수 있다. 이에 대하여 단지 예로써, Apo A-I의 생물학적 활성 단편은 바람직하게는 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 95% 내지 100% 또는 심지어 100% 초과의 Apo A-I의 레시틴-콜레스테롤 아실트랜스퍼라아제 (LCAT) 자극 활성을 가진다.

[0094] 일부 일반적인 실시양태에서, 상기 아포지질단백질은 약 5 내지 약 50 mg/ml의 농도로 존재한다. 상기 농도는 5, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 및 50 mg/ml 및 상기 농도 사이의 임의의 범위를 포함한다. 상기 아포지질단백질은, 바람직하게는, 약 25 내지 45 mg/ml의 농도로 존재한다. 특정 실시양태에서 상기 아포지질단백질은 바람직하게는 약 25 내지 45 mg/ml의 농도의 Apo A-I이다. 다른 실시양태에서, 상기 아포지질단백질은 약 5 내지 20 mg/ml의 농도, 예컨대, 약 8 내지 12 mg/ml로 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 아포지질단백질은 Apo A-I이고, rHDL 제제 중의 그 함량은 약 25 내지 45 mg/mL이다. 다른 실시양태에서, 상기 rHDL은 재구성되는 rHDL 제제 중 Apo A-I 함량이 약 5 내지 50 mg/mL가 되도록 동결건조 후 재구성된다. 동결건조된 rHDL 제제의 재구성 후 Apo A-I 함량은, 바람직하게는, 약 25 내지 45 mg/ml의 농도이다. 특정 실시양태에서, 동결건조된 rHDL 제제의 재구성 후 Apo A-I 함량은 약 30 내지 40 mg/mL이다. 한 실시양태에서, 동결건조된 rHDL 제제의 재구성 후 Apo A-I 함량은 약 30 mg/mL이다.

[0095] 일반적으로, rHDL 제제의 투여 용량은 약 1 내지 약 120 mg/kg(체중)의 범위일 수 있다. 바람직하게는, 상기 용량은 약 5 내지 약 80 mg/kg 범위이고, 8 mg/kg, 10 mg/kg, 12 mg/kg, 20 mg/kg, 30 mg/kg, 40 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg 및 70 mg/kg 용량을 포함한다.

[0096] 대안적인 실시양태에서, rHDL 제제는 "고정 용량" 제제의 형태로 존재할 수 있다. 적절하게는, 상기 고정 용량의 아포지질단백질 제제는 임의의 체중 또는 체중 범위 중 임의의 체중의 인간 환자에게 투여시 치료적으로 유효한 용량으로 존재한다. 따라서, rHDL 제제 용량은 예컨대 일반적으로 "체중 맞춤형 투약"으로 행해지는 것과 같이, 인간의 특정 체중에 따라 계산되거나, 결정되거나 또는 선택되지 않는다.

[0097] 오히려, 상기 고정 용량의 아포지질단백질 제제는, 임의의 체중 또는 체중 범위 내의 임의의 체중의 인간 환자에게 투여시, 아포지질단백질 제제의 아포지질단백질 구성성분에 대한 노출의 측면에서 비교적 감소된 환자간 가변성을 나타내는 용량으로서 결정된다. 비교적 감소된 환자간 가변성은 환자 모집단의 체중 맞춤형 투약에서 관찰되거나 이와 관련된 가변성과 비교된다.

[0098] 노출의 가변성은, 상기 고정 용량의 아포지질단백질 제제를 투여한 후 아포지질단백질에 대한 환자의 노출에서 있어서 변동의 측면으로 나타내거나 또는 측정될 수 있다. 바람직하게는, 상기 가변성은, 고정 용량 환자와 동일한 체중 범위에 대하여 인간 환자에게 투여되는 체중 맞춤형 투약에 대하여 일어날 가변성과 비교한, 상기 고정 용량의 아포지질단백질 제제를 체중 범위에 대하여 인간 환자에 투여시 일어날 가변성이다. 일부 실시양태에서, 아포지질단백질에 대한 노출은 평균 노출 (예컨대, 평균 또는 중앙값 노출), 총 노출 (예컨대, 노출 시간 동안의 전체량) 또는 최대 노출 수준 (예컨대, C_{max})로 측정될 수 있다. 일반적으로, 체중 또는 체중 범위는 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 또는 200 kg, 또는 상기 수치들 사이의 임의의 범위이다. 바람직하게는, 체중 또는 체중 범위는 20-200 kg, 20-60 kg, 40-160 kg, 50-80 kg, 60-140 kg, 70-80 kg, 80-120 kg, 100-180 kg 또는 120-200 kg이다.

[0099] 적절하게는, 상기 가변성은 체중 맞춤형 투약에서 발생하는 가변성의 100% 미만 또는 바람직하게는 99%, 98%, 97%, 96% 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 미만, 85% 또는 80%이다. 가변성은 당업계에 공지된 임의의 통계적 표현, 예컨대 이에 제한되지는 않지만, 변동 계수 (예컨대, %CV), 표준 편차, 표준 오차 등으로 계산하여 나타낼 수 있다.

[0100] 현저하게 서로 다른 체중의 환자들에 대한 고정 용량의 아포지질단백질 제제의 투여에도 불구하고, 환자의 아포지질단백질에 대한 노출은 놀랍게도 균일하다. 따라서, 고정 용량의 아포지질단백질 제제의 치료적 효능은 체중 맞춤형 용량에 비하여 실질적으로 발휘되지 못하거나 감소되지 않을 것으로 제시되고 있다.

[0101] 이에 대한 단지 예로써, 60-120 kg 체중 범위의 환자에 대해 고정 용량의 아포지질단백질 제제 투여시 아포지질단백질에 대한 총 노출에 있어서 차이가 없음이 밝혀진 바 있다. 또한, 아포지질단백질에 대한 C_{max}는 60-120 kg

체중 범위에 대하여 평균 16% 감소된다.

[0102] 비교해 보면, 동일한 아포지질단백질 제제를 사용하는 체중 맞춤형 투약 처방계획에 있어서는, 60 kg에서 120 kg까지의 체중의 배가는 2배 용량의 아포지질단백질과 ApoA-I 노출 증가를 필요로 한다.

[0103] 고정 용량의 아포지질단백질 제제는 임의 적절한 빈도로, 예컨대 매일, 매주 2회, 매주, 격주로 또는 매월 다회분 용량으로 투여할 수 있다. 고정 용량의 아포지질단백질 제제는 당업계에 공지된 임의의 투여 경로, 예컨대 정맥내 투여 (예컨대, 볼루스로서 또는 일정 시간 동안, 예컨대 60, 90, 120 또는 180분 동안의 연속 주입에 의한 투여), 근육내, 복강내, 동맥내, 예컨대 관상 동맥 내로 직접적으로, 뇌척수내, 피하, 관절내, 활막내, 척추강내, 경구, 국소, 또는 흡입 경로에 의해 투여될 수 있다. 일반적으로, 고정 용량의 아포지질단백질 제제는 비경구적으로, 예컨대 정맥내 주입 또는 주사에 의해 투여된다.

[0104] 바람직한 고정 용량으로는 0.1-15g, 0.5-12g, 1-10g, 2-9g, 3-8g, 4-7g 또는 5-6g의 아포지질단백질을 포함한다. 특히 바람직한 고정 용량으로는 1-2g, 3-4g, 5-6g 또는 6-7g의 아포지질단백질을 포함한다. 특효가 있는 고정 용량의 비제한적인 예로는 0.25g, 0.5g, 1g, 1.7g, 2g, 3.4g, 4g, 5.1g, 6g, 6.8g 및 8g의 아포지질단백질을 포함한다. 따라서, 고정 용량 rHDL 제제의 바이알은 바람직하게는 바이알당 0.25g, 0.5g, 1, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 8 또는 10 g의 아포지질단백질 함량을 가진 동결건조된 rHDL 제제를 포함한다. 보다 바람직하게는 상기 아포지질단백질 함량은 바이알당 2, 4, 6, 8 또는 10 g이다. 특히 바람직한 바이알은 6g 또는 그 이상의 rHDL 제제를 포함한다.

[0105] 고정 용량 CSL112 rHDL 제제의 비제한적인 예는 국제특허공보 WO2013/090978호에서 찾아볼 수 있다.

[0106] rHDL 제제 중의 지질은 자연 발생적인 HDL 또는 재구성된 고밀도 지질단백질(rHDL)의 기능성을 갖는 생물학적 활성 성분인 임의의 지질일 수 있다. 이러한 지질로는 인지질, 콜레스테롤, 콜레스테롤-에스테르, 지방산 및/또는 트리글리세라이드를 포함한다. 바람직하게는, 상기 지질은 적어도 하나의 하전된 또는 비하전된 인지질 또는 이들의 혼합물로 존재한다.

[0107] 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 rHDL 제제는 계면활성제와 비하전된 인지질의 조합을 포함한다. 바람직한 대안적인 실시양태에서, 상기 rHDL 제제는 하전된 인지질은 포함하지만 계면활성제는 전혀 포함하지 않는다. 추가의 바람직한 실시양태에서, 상기 rHDL 제제는 하전된 지질 및 비하전된 지질 뿐만 아니라 계면활성제도 포함한다.

[0108] 본원에서, 중성 인지질로도 불리는 "비하전된 인지질"은 생리학적 pH에서 약 0의 순전하를 갖는 인지질이다. 비하전된 인지질은 양성 이온(zwitterion)이지만, 다른 유형의 중성 인지질도 공지되어 있어 사용할 수 있다. "하전된 인지질"은 생리학적 pH에서 순전하를 갖는 인지질이다. 상기 하전된 인지질은 단일 유형의 하전된 인지질, 또는 2종 이상의 서로 다른, 일반적으로 유사 하전된 인지질들의 혼합물을 포함할 수 있다. 일부 예로서, 상기 하전된 인지질은 음으로 하전된 당인지질이다.

[0109] 상기 rHDL 제제는 서로 다른 지질들의 혼합물, 예컨대 수개의 비하전된 지질들의 혼합물 또는 비하전된 지질과 하전된 지질의 혼합물을 포함할 수도 있다. 인지질의 예로는 포스파티딜콜린 (레시틴), 포스파티드산, 포스파티딜에탄올아민 (세팔린), 포스파티딜글리세롤 (PG), 포스파티딜세린 (PS), 포스파티딜이노시톨 (PI) 및 스핑고미엘린 (SM) 또는 이의 천연 또는 합성 유도체를 포함한다. 천연 유도체로는 계란 포스파티딜콜린, 계란 포스파티딜글리세롤, 대두 포스파티딜콜린, 수소화된 대두 포스파티딜콜린, 대두 포스파티딜글리세롤, 뇌 포스파티딜세린, 스핑고지질, 뇌 스핑고마이엘린, 계란 스핑고마이엘린, 갈락토세레브로시드, 강글리오시드, 세레브로시드, 세팔린, 카디오리핀 및 디세틸포스페이트를 포함한다. 합성 유도체로는 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 디데카노일포스파티딜콜린(DDPC), 디에루코일포스파티딜콜린(DEPC), 디미리스토일포스파티딜콜린(DLPC), 팔미토일올레오일포스파티딜콜린(PMPC), 팔미토일스테아로일포스파티딜콜린(PSPC), 디올레오일포스파티딜에탄올아민(DOPE), 디라우로일포스파티딜글리세롤(DLPG), 디스테아로일포스파티딜글리세롤(DSPG), 디올레오일포스파티딜글리세롤(DOPG), 팔미토일올레오일포스파티딜글리세롤(POPG), 디미리스토일포스파티드산(DMPA), 디팔미토일포스파티드 산(DPPA), 디스테아로일포스파티드산(DSPA), 디팔미토일포스파티딜세린(DPPS), 디스테아로일포스파티딜에탄올아민(DSPE), 디올레오일포스파티딜에탄올아민(DOPE), 디올레오일포스파티딜세린(DOPS), 디팔미토일스핑고마이엘린(DPSM) 및 디스테아로일스핑고마이엘린(DSSM)을 포함한다.

[0110] 인지질은 상기 임의의 인지질의 유도체 또는 유사체일 수도 있다. 최적의 결과는 포스파티딜콜린을 사용하여 얻을 수 있다. 또 다른 양태에서, 본 발명에 따른 제제 중의 지질은 스핑고마이엘린 및 포스파티딜글리세롤(예: DPPG)과 같이 음으로 하전된 인지질이다.

[0111] 상기 rHDL 제제는 스핑고마이엘린 및 포스파티딜글리세롤 (특히 DPPG)의 혼합물을 포함할 수도 있다. 이러한 실시양태에서, 스핑고마이엘린 및 포스파티딜글리세롤은 임의의 적절한 비율, 예컨대, 90:10 내지 99:1(w:w), 일반적으로 95:5 내지 98:2, 가장 일반적으로 97:3의 비율로 존재할 수 있다. 다른 실시양태에서, 상기 rHDL 제제는 스핑고마이엘린 및 포스파티딜글리세롤 (특히 DPPG)의 혼합물을 포함하지 않는다.

[0112] 적절하게는, 상기 아포지질단백질:지질의 몰비는 일반적으로 약 1:20 내지 약 1:120, 바람직하게는 약 1:20 내지 약 1:100, 보다 바람직하게는 약 1:20 내지 약 1:75 (mol:mol), 특히 1:45 내지 1:65이다. 상기 범위로는 약 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 1:50, 1:55, 1:60, 1:65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:85, 1:90, 1:95 및 1:100과 같은 몰비를 포함한다. 아포지질단백질:지질의 특히 유리한 비율은 1:40 내지 1:65 (mol:mol)이다. 이러한 비율로 본 발명에 따른 rHDL 제제는 간 독성을 유발하지 않는 수준의 지질을 포함할 수 있게 된다.

[0113] 다른 실시양태에서, 아포지질단백질:지질의 몰비는 약 1:80 내지 약 1:120 범위일 수 있다. 예를 들어, 상기 비율은 1:100 내지 1:115 또는 1:105 내지 1:110일 수 있다. 이러한 실시양태에서, 몰비는 예를 들어 1:80 내지 1:90, 1:90 내지 1:100, 또는 1:100 내지 1:110일 수 있다. 대안적인 실시양태에서, 아포지질단백질:지질의 몰비는 약 1:80 내지 약 1:120 범위가 아니다.

[0114] 적절하게는, 상기 rHDL 제제는 안정화제를 포함한다. 일반적으로, 상기 안정화제는 약 1.0% 내지 약 6.0%, 예컨대 1.0, 1.1, 1.2 또는 1.3% 내지 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9 또는 6.0%, 바람직하게는 약 1.0% 내지 6.0% 미만, 예컨대, 약 1.0% 내지 5.9% (rHDL 제제 중 w/w)의 농도로 존재한다. 바람직하게는 약 3.0% 내지 6.0% 미만, 예컨대, 약 3.0% 내지 5.9%, 바람직하게는 약 4.0 내지 5.9%, 바람직하게는, 약 4.0% 내지 5.5%, 바람직하게는 4.3 내지 5.3%, 바람직하게는 4.3 내지 5.0%, 가장 바람직하게는 4.6 내지 4.8% (w/w)이고, 상기 제제 중에 아포지질단백질과 지질의 비율은 바람직하게는 약 1:20 내지 약 1:75, 보다 바람직하게는 약 1:45 내지 약 1:65 (mol:mol)이다. 동결건조 안정화제는 바람직하게는 당 (예컨대, 수크로스와 같은 이당류)이다.

[0115] 이러한 상대적으로 낮은 양의 안정화제는 신장 독성의 위험을 감소시킬 수 있다. 또한 이것은 급성 관상동맥 증후군 (ACS)을 치료하는 동안 조영제를 투여받는 환자에게 특히 적합한데, 그 이유는 이러한 조영제가 신장에서의 청소율(clearance)에 대하여 안정화제와 경쟁할 수 있기 때문이다.

[0116] 바람직하게는, 상기 안정화제는 동결건조 동안에 단백질을 안정화시키는 물질인 "동결건조 안정화제"이다. 바람직한 동결건조 안정화제로는 당을 포함한다. 예를 들어, 수크로스와 같은 이당류가 동결건조 안정화제로서 사용하기에 특히 적합한 당이다. 사용될 수 있는 다른 이당류로는 프럭토오스, 트레할로오스, 말토오스 및 락토오스를 포함한다. 이당류 이외에, 라피노오스 및 말토트리오스와 같은 삼당류도 사용될 수 있다. 더 큰 올리고당, 예컨대, 말토펜타오스, 말토헥사오스 및 말토헵타오스도 적절할 수 있다. 다르게는, 글루코오스, 만노오스 및 갈락토오스와 같은 단당류도 사용될 수 있다. 이러한 단당류, 이당류, 삼당류 및 보다 큰 올리고당은 단독으로 또는 서로 배합하여 사용할 수 있다.

[0117] 일부 다른 실시양태에서, 동결건조 안정화제는 당 알콜, 아미노산, 또는 당과 당 알콜 및/또는 아미노산의 혼합물이다.

[0118] 특징적인 당 알콜은 만니톨이다. 사용할 수 있는 다른 당 알코올로는 이노시톨, 자일리톨, 갈락티톨 및 소르비톨을 포함한다. 글리세롤과 같은 폴리올도 적합할 수 있다.

[0119] 수크로스와 만니톨의 혼합물도 사용할 수 있다. 당과 당 알코올은 임의의 적절한 비율, 예컨대 약 1:1(w:w) 내지 약 3:1(w:w), 특히 약 2:1(w:w)의 비율로 혼합될 수 있다. 2:1 미만의 비율, 예컨대, 3:2 미만의 비율이 특히 고려된다. 일반적으로, 상기 비율은 1:5 초과, 예컨대, 1:2 (w:w) 초과이다. 일부 실시양태에서, 제제는 4% 미만의 수크로스 및 2%의 만니톨 (rHDL 제제 중 w/w), 예를 들어, 3%의 수크로스 및 2%의 만니톨을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제제는 4%의 수크로스 및 2% 미만의 만니톨을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제제는 4% 미만의 수크로스 및 2% 미만의 만니톨, 예컨대, 약 1.0% 내지 3.9%의 수크로스 및 약 1.0% 내지 1.9%(w/w)의 만니톨을 포함한다.

[0120] 동결건조 안정화제로서 사용될 수 있는 아미노산으로는 프롤린, 글리신, 세린, 알라닌 및 리신을 포함한다. 변형된 아미노산, 예를 들어, 4-하이드록시프롤린, L-세린, 글루타민산나트륨, 사르코신, 및 γ-아미노부티르산도 사용할 수 있다. 프롤린이 동결건조 안정화제로서 사용하기에 특히 적합한 아미노산이다. 일부 실시양태에서, 동결건조 안정화제는 당과 아미노산의 혼합물을 포함한다. 예를 들어, 수크로스와 프롤린의 혼합물을 사용할 수 있다. 당과 아미노산은 임의 적절한 비율, 예컨대, 약 1:1 내지 약 3:1 (w:w), 특히 약 2:1 (w:w)의 비율로 혼합될 수 있다. 2:1 미만의 비율, 예컨대, 3:2 (w:w) 미만의 비율이 특히 고려된다. 일반적으로, 상기 비율은

1:5 초과, 예컨대, 1:2 (w:w) 초과이다. 바람직하게는, 아미노산은 약 1.0 내지 약 2.5%의 농도, 예컨대, 1.0, 1.2 또는 1.3 내지 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4 또는 2.5%(rHDL 제제 중 w/w)의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제제는 1.0%의 수크로스 및 2.2%의 프롤린, 또는 3.0%의 수크로스 및 1.5%의 프롤린, 또는 4%의 수크로스 및 1.2%의 프롤린을 포함한다. 등장성 용액을 유지하기 위해 아미노산을 당에 첨가할 수 있다. 350 mosmol/kg 초과의 삼투질 농도를 갖는 용액은 일반적으로 고장성이고, 250 mosmol/kg 미만의 삼투질 농도를 갖는 용액은 일반적으로 저장성이다. 250 mosmol/kg 내지 350 mosmol/kg의 삼투질 농도를 갖는 용액은 일반적으로 등장성이다.

[0121] 아포지질단백질과 동결건조 안정화제 간의 비율은 약 1:1 내지 약 1:7(w:w)이 되도록 통상 조절된다. 보다 바람직하게는, 상기 비율은 약 1:1 내지 약 1:3, 특히 약 1:1.1 내지 약 1:2이다. 따라서, 특정 실시양태에서, rHDL 제제는 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9 또는 1:2 (w:w)의 비율을 가진다. 그러나, 소량의 단백질(예: <20mg/mL)이 존재하는 특정 양태에 있어서는 아포지질단백질과 동결건조 안정화제의 비율이 약 1:7(w:w) 정도, 예컨대, 약 1:4.5(w:w) 정도까지 증가시키는 것도 고려할 수 있다.

[0122] CSL112 rHDL 제제와 관련하여 동결건조 안정화제에 대한 비제한적인 구체적인 예와 논의를 제공하는 국제특허공보 WO2014/066943호를 참조한다.

[0123] 일부 임의의 실시양태에서, rHDL 제제는 계면활성제를 포함한다. 상기 계면활성제는, 담즙산 및 이의 염을 포함하는, rHDL 제제에 사용하기에 적절한 임의의 이온성(예를 들면, 양이온성, 음이온성, 양성이온성) 계면활성제 또는 비이온성 계면활성제일 수 있다. 이온성 계면활성제로는 담즙산 및 이의 염, 폴리소르베이트(예: PS80), 3-[(3-콜라미도프로필)디메틸암모니오]-1-프로판-설포네이트-(CHAPS), 3-[(3-콜라미도프로필)디메틸암모니오]-2-하이드록시-1-프로판설포네이트(CHAPSO), 세틸 트리메틸-암모늄 브로마이드, 라우로일사르코신, 3급-옥틸 페닐 프로판설폰산 및 4'-아미노-7-벤즈아미도-타우로콜산을 포함할 수 있다.

[0124] 담즙산은 일반적으로 콜산, 데옥시콜산, 케노데옥시콜산 또는 우르소데옥시콜산을 포함하는, 24개의 탄소를 지닌 디하이드록실화되거나 트리하이드록실화된 스테로이드이다. 바람직하게는, 상기 계면활성제는 담즙산염, 예컨대, 콜레이트, 데옥시콜레이트, 케노데옥시콜레이트 또는 우르소데옥시콜레이트 염이다. 특히 바람직한 계면활성제는 콜산나트륨이다. 상기 계면활성제의 농도, 특히 콜산나트륨의 농도는, 바람직하게는 0.3 내지 1.5 mg/mL이다. 본 발명의 일부 실시양태에서, rHDL 제제는 약 0.015-0.030 g/g의 아포지질단백질의 콜레이트 수준을 포함한다. 담즙산 농도는 비색 분석법(colorimetric assay)(예를 들어, 문헌 [Lerch et. al., 1996, Vox Sang. 71:155-164]; [Sharma, 2012, Int. J. Pharm Biomed. 3(2), 28-34]; 및 [Gallsaeuren test kit and Gallsaeuren-Stoppreagens (Trinity Biotech)] 참조)을 비롯한 다양한 방법들을 사용하여 측정할 수 있다. 본 발명의 일부 실시양태에서, rHDL 제제는 비색 분석법에 의해 측정되는 바와 같이 0.5 내지 1.5mg/mL의 콜레이트 수준을 포함한다.

[0125] 바람직한 실시양태에서, 본원에 개시된 rHDL 제제는 6 내지 8의 범위, 바람직하게는 7 내지 8 범위 내의 pH를 가진다. 보다 더 바람직하게는, pH는 7.3 내지 7.7의 범위이다.

[0126] 바람직한 실시양태에서, 상기 rHDL 제제는 동결건조된다. 상기 기술된 동결건조 안정화제, 바람직하게는 아포지질단백질:지질 비율로 배합된 수크로스, 수크로스 및 만니톨, 또는 수크로스의 존재로 인해, 동결건조는 긴 보존 기간을 지니는 안정한 분말을 제공한다. 이러한 분말은 보관하거나, 직접 또는 분말로 보관한 후에 사용하거나, 또는 재구성된 고밀도 지질단백질 제제를 형성하기 위해 재수화 후에 사용할 수 있다.

[0127] 본 발명은 인간 혈장 유래의 ApoA-I를 사용하여 대규모 생산으로 제조된 rHDL을 사용할 수 있다. 동결건조된 생성물은 벌크 제조를 위해 준비될 수 있거나, 또는 다르게는, 동결건조 전에 혼합된 단백질/지질 용액을 더 작은 용기(예를 들어, 단일 용량 단위)에 나누어 담을 수 있으며, 이러한 더 작은 단위들은 멸균 단위 용량 형태로 사용될 수 있다. 동결건조된 제제는 재구성된 고밀도 지질단백질인 단백질-지질 복합체의 용액 또는 현탁액을 수득하기 위하여 재구성될 수 있다. 동결건조된 분말은 수용액을 사용하여 재수화시켜 적절한 부피로 만든다. 바람직한 수용액으로는 주사용수(WFI), 인산염 완충 식염수 또는 생리 식염수이다. 혼합물을 교반시켜 재수화를 촉진시킬 수도 있다. 바람직하게는, 재구성 단계는 실온에서 수행한다.

[0128] WO 2012/000048호에 기술된 바과 같이, 지질 및 아포지질단백질을 포함하는 용액을 수득하는 방법은 당업계의 숙련자에게 널리 공지되어 있다.

[0129] 본 발명의 동결건조된 rHDL 제제는, 이에 제한되지는 않지만, 동결 건조, 즉 아포지질단백질/지질 함유 용액을 동결시킨 후 감압 증발하는 것을 비롯하여, 당업계에 공지된 임의의 동결건조 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

[0130] 여기에 제공된 동결건조된 rHDL 제제는 적어도 2, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 36개월 이상 동안 실질적으로 이들의 본래의 안정성 특성을 보유할 수 있다. 예를 들어, 2-8℃ 또는 25℃에서 보관된 동결건조된 rHDL 제제는, 6개월 이상 보관되는 경우, HPLC-SEC으로 측정된 바와 같이 통상 실질적으로 동일한 분자 크기 분포를 보유할 수 있다. 특정 양태의 rHDL 제제는 2-8℃ 및/또는 실온에서 보관될 경우, 적어도 6개월, 12개월, 18개월, 24개월, 36개월 또는 심지어 더 긴 기간 동안 안정하고 상업적 약제 사용에 적합할 수 있다.

[0131] 또한, 본원에 개시된 방법 및/또는 rHDL 제제는 하나 이상의 추가의 치료제를 포함할 수 있다. 마찬가지로, 본원에 개시된 특정 방법에 사용하기 위한 본원에 개시된 상기 재구성된 고밀도 지질단백질 (rHDL) 제제는 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 사용할 수 있다. 적절하게는, 상기 하나 이상의 추가의 치료제는, 여기에 제한되지는 않지만, 인간 환자에 있어서 급성 심근 경색 (MI) 사건 및/또는 MACE의 치료, 예방 또는 그 위험의 감소를 보조 또는 촉진하고/촉진하거나, 콜레스테롤 배출 능력 (CEC)을 증대시킬 수 있다.

[0132] 상기 하나 이상의 추가의 치료제는 하나 이상의 지질 개선제; 하나 이상의 콜레스테롤 흡수 억제제; 하나 이상의 항응고제; 하나 이상의 항고혈압제; 및 하나 이상의 담즙산 결합 분자를 포함할 수 있다.

[0133] 지질 개선제는 LDL 및/또는 트리글리세라이드를 감소 또는 저하시키고/저하시키거나 HDL을 증가시킬 수 있다. 비제한적인 예로는 HMG-CoA 리덕타아제 억제제, 피브레이트 (예컨대, 페노피브레이트, 겜피브로질), 전구단백질 전환효소 서브틸리신/켁신 유형 9 (PCSK9) 억제제 및 나이아신을 포함한다.

[0134] HMG-CoA 리덕타아제 억제제의 비제한적인 예로는, "스타틴", 예컨대 로바스타틴, 로수바스타틴, 아토바스타틴, 피타바스타틴 및 심바스타틴을 포함하나, 여기에 제한되지는 않는다.

[0135] 콜레스테롤 흡수 억제제의 비제한적인 예로는, 상기 기술한 것과 같이, 단독으로 또는 스타틴과 함께 투여될 수 있는 에제티미브를 포함한다.

[0136] 항응고제의 비제한적인 예로는 와파린, 비타민 K 길항제, 헤파린 또는 이의 유도체, 인자 Xa 억제제 및 트롬빈 억제제를 포함하나, 여기에 제한되지는 않는다.

[0137] 항고혈압제의 비제한적인 예로는 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제 (예컨대, 에날라프릴, 라미프릴, 캅토프릴 등), 안지오텐신 II 수용체 길항제 (예컨대, 이르베사르탄), 레닌 억제제, 아드레날린 작용성 수용체 길항제, 칼슘 채널 차단제, 혈관확장제, 벤조디아제핀 및 이뇨제 (예컨대, 티아지드)를 포함하나, 여기에 제한되지는 않는다.

[0138] 담즙산 결합 분자 또는 "격리제"의 비제한적인 예로는 콜레스티라민, 콜레스티폴 및 콜레세브이람을 포함하나, 여기에 제한되지는 않는다.

[0139] 상기 하나 이상의 추가의 치료제의 적절한 용량은, 해당 치료제들에 대한 기존에 확립된 안전한 용량 처방계획을 참고로 하여 용이하게 결정할 수 있으며, 이는 당업계의 종사자라면 누구나 쉽게 변경 또는 변형을 가할 수 있다.

[0140] 상기 하나 이상의 추가의 치료제는 본원에 개시된 rHDL 제제 자체에 포함될 수 있거나, 또는 본원에 개시된 치료 방법 또는 치료적 용도에 따라 별도로 투여될 수도 있다. 이들은 본원에 개시된 rHDL 제제 투여 전과 투여 후에 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 상기 rHDL 제제를 투여한 후에는 적어도 24, 18, 12, 6, 3, 2 또는 1시간 이내에 투여한다.

[0141] 본 발명의 바람직한 실시양태들을 충분히 이해하여 실시하기 위해, 하기의 비제한적 실시예를 참조한다.

[0142] **실시예**

[0143] **약어**

[0144] ACS: 급성 관상동맥 증후군

[0145] AE: 이상 사례

[0146] AKI: 급성 신장 손상

[0147] AMI: 급성 심근 경색

[0148] ApoA-I: 아포지질단백질 A-I

[0149] AST: 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라아제

[0150] AUC: 곡선 아래 면적

[0151] BARC: 출혈 학술 연구 컨소시엄(Bleeding Academic Research Consortium)

[0152] CAD: 관상동맥 질환

[0153] CEC: 콜레스테롤 배출 능력

[0154] CKD-EPI: 만성 신장 질환 역학 공동연구

[0155] CL: 전신 청소율

[0156] C_{max}: 혈장에서의 최대 농도

[0157] CV: 심혈관

[0158] DSMB: 데이터 안전성 모니터링 위원회

[0159] eGFR: 추정 사구체 여과율

[0160] HAV: A형 간염 바이러스

[0161] HBV: B형 간염 바이러스

[0162] HCV: C형 간염 바이러스

[0163] HDL: 고밀도 지질단백질

[0164] HIV: 인간 면역결핍성 바이러스

[0165] ITT: 초기 배정 치료군 지향(Intention-to-Treat)

[0166] LVEF: 좌심실 박출률

[0167] MACE: 주요 심혈관 사건

[0168] MI: 심근 경색

[0169] Mod RI: 중등도의 신장 장애

[0170] NAT: 핵산 시험

[0171] NRF: 정상적인 신장 기능

[0172] NYHA: 뉴욕 심장 학회

[0173] PC: 포스파티딜콜린

[0174] PCI: 경피 관상동맥 중재술

[0175] PK/PD: 약동학/약역학

[0176] RI: 신장 장애

[0177] SAE: 중증 이상 사례

[0178] $t_{1/2}$: 반감기

[0179] TEAE: 치료 중 발생한 이상 사례

[0180] T_{max}: 혈장에서의 최대 농도에 도달하는데 걸린 시간

[0181] ULN: 정상 상한치

[0182] V_{ss}: 정상 상태에서의 분포 부피

[0183] **실시예 1**

[0184] CSL112는 포스파티딜콜린과 함께 원반형 지질단백질로 재구성되고 수크로스로 안정화된, HDL의 주요 기능적 성분인 혈장 유래의 ApoA-I이다[24]. CSL112에 대한 초기 연구들은 혈장 ApoA-I에서의 유의미한 용량, 및 총 콜레스테롤 배출 능력 및 ABCA1 의존성 콜레스테롤 배출 능력에서의 용량 의존성 증가에 대해 입증한 바 있다[25-27]. 안정성 죽상동맥경화 질환이 있는 환자를 포함하는 현재까지의 임상 프로그램에서 알맞은 안전성 프로파일이 입증된 바 있으나, 급성 MI가 있는 환자에서 있어서는 특성 분석이 되지 않았다[27]. CSL112의 시제품 제제는 포스파티딜콜린 부형제 함량과 연관된 것으로 추정되는 간 효소의 일시적 상승이 나타남으로 인해 그 개발이 중단되었다[28, 29]. 신장 독성의 위험은 고용량의 정맥내 수크로스에 대해 기술된 바 있다. 따라서, 본 발명자들은 MI 환자에서 이러한 더 낮은 용량의 포스파티딜콜린과 낮은 용량의 수크로스를 함유하는 CSL112의 제제를 주입한 후 간 기능과 신장 기능 모두를 평가하였다.

[0185] 허혈성 증후군의 Apo-I 사건 감소 I (Apo-I Event Reduction in Ischemic Syndromes I, AEGIS-I) 시험은 다기관, 무작위배정, 위약 대조, 용량 범위 후기 제2상 임상 시험이었으며, 주된 목적은 안전성과 내약성을 평가하는 것이고, 2차적인 탐색 목적은 MACE의 첫 발생까지의 시간, 뿐만 아니라 급성 MI 및 정상적인 신장 기능 또는 경증 신장 장애가 있는 환자들에 있어서 위약과 비교한, 2회분 용량의 CSL112의 주1회 총 4회 투여에 대한 약동학 및 약역학을 포함한다 (ClinicalTrials.gov: NCT02108262).

[0186] **방법**

[0187] ***연구 개관***

[0188] AEGIS-I는 연구 후원자 (CSL Behring)와 집행 및 운영 위원회의 구성원들이 공동으로 설계한 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조, 용량 범위, 후기 제2상 시험이었다. 통계 분석은 SDTM 데이터세트를 사용하여 PERFUSE 연구 그룹에 의해 독립적으로 수행되었다. 상기 집행위원회가 원고의 모든 버전에 대한 초안을 작성하였으며 최종 버전의 내용을 합의하였다. 상기 후원자는 해당 원고의 최종안에 대하여 검토 및 첨언할 기회를 가지고 있었으나 편집 권한은 없었다. 연구 설계는 1964년 헬싱키 선언 및 이의 이후의 수정본에 따랐으며, 적절한 국가 및 기관 규제 당국 및 윤리 위원회에 의해 승인되었다. 독립적인 데이터 및 안전성 모니터링 위원회 (DSMB)가 해당 시험을 모니터링하고 공개(unblinded) 데이터를 검토하였다.

[0189] ***연구 모집단***

[0190] 지난 7일 이내에 I형 (자발적) MI와 일치하는 임상 소견을 보이며 정상적인 신장 기능 또는 경증 신장 장애가 있는 18세 이상의 남성과 여성이 참가하였다. MI에 대한 기준은 MI의 제3 세계 정의를 기초로 하였다[30]. 정상적인 신장 기능은 eGFR ≥ 90 mL/분/1.73㎡으로 정의되어 있고, 경증 신장 장애는 eGFR < 90 mL/분/1.73㎡ 및 ≥ 60 mL/분/1.73㎡으로 정의되어 있다.

[0191] 주요 제외 기준으로는 현재 간담도 질환의 흔적, 기저치, 중등도 또는 중증 만성 신장 질환, 조영제 유발성 급성 신장 손상의 이력, 또는 진행 중인 혈류역학적 불안정성을 포함시켰다. 혈관조영술을 받고 조영제를 투여받은 대상체들 중에서, 연구 등록을 위해서는 조영제 투여 후 적어도 12시간의 안정한 신장 기능 (즉, 조영제 이전의 값에서부터 ≥ 0.3 mg/dL의 혈청 크레아티닌에서의 증가)이 요구되었다. 해당 연구는 기관 검토 위원회에 의해 승인을 받았으며, 모든 대상체들은 등록 전에 서면 사전 동의서를 제공받았다.

[0192] ***연구 프로토콜***

[0193] 첫 9명의 환자가 등록한 후, 미국식품의약국은 DSMB에게 신장 및 간 안전성의 검토를 위임하고, DSMB 승인 후, 주요 연구에서의 등록을 개시하였다. 적격인 환자들을 먼저 신장 기능 (정상적인 신장 기능 또는 경증 신장 장애)에 따라 계층화한 후, 세 치료군: 저용량 CSL112 (2g ApoA-I/용량), 고용량 CSL112 (6g ApoA-I/용량), 또는 위약 중 하나에 1:1:1 비율로 무작위로 할당하였다. 상기 연구 약물은 연속 4주 동안 (연구 1, 8, 15 및 22일) 매주 2시간의 정맥내 주입으로 투여하였다. 적극 치료 기간은 연구 약물의 첫 용량의 투여 (연구 1일)로부터 마지막 주입 (연구 29일) 후 1주까지의 시간으로 규정하였다.

[0194] 환자들을 선별에서부터 추적관찰 방문시까지 사전에 결정된 간격을 두어 통상적으로 평가하였다. 평가는 신체검사, 혈청 크레아티닌, 총 빌리루빈, 알카리 포스파타아제, ALT, AST, BUN, Cr, 글루코스, 신진대사, 심혈관, 및 지질 바이오마커, 면역원성에 대한 마커, 및 주입 부위, 출혈 및 이상 반응에 대한 평가를 포함시켰다. 무작위배정 후 1년까지의 시간 동안 또는 마지막 무작위배정된 대상체가 112일 방문으로 연구를 완료할 때까지 모든

대상체에 대해 주요 심혈관 사건 (MACE)의 발생도 모니터링하였다.

[0195] apoA-I의 혈장 농도 및 생체외 콜레스테롤 배출을 여러 시점에서 측정하였다. 또한, 약동학/약역학 (PK/PD) 하위연구도 63명의 환자들 중에서 수행하였다. 하위연구에 포함시킨 대상체들도 신장 기능에 의해 동일하게 계층화시키고, 위약, 저용량 CSL112 (2g apoA-I/용량) 또는 고용량 CSL112 (6g apoA-I/용량)로 각각 2:3:3의 비율로 무작위로 할당하였다. 배양된 J774 세포로부터 콜레스테롤 배출을 매개하는 혈장의 능력을 이전에 기술된 바와 같이 측정하였다[26]. 이러한 검정들은 총 콜레스테롤 배출 능력 뿐만 아니라 ABCA1 수송체에 기인한 것일 수도 있는 배출까지도 모두 측정한다. 양 배출 측정값들은 모두 세포성 콜레스테롤 함량의 퍼센트로서 나타낸다. 상기 AEGIS-I 시험 설계에 대한 추가의 상세한 설명은 이전에 공개된 바 있다[31].

[0196] ***공동 1차 안전성 평가지수***

[0197] 공동 1차 안전성 평가지수는 간독성 및 신장 독성의 비율이었다. 간독성은 반복 측정으로 확인된 > 3x 정상 상한치 (ULN)의 ALT 또는 > 2×ULN의 총 빌리루빈의 범위로서 정의하였다. 신장 독성은 반복 측정으로 확인된 ≥ 1.5x 기저치의 혈청 크레아티닌 또는 신장 대체 요법에 대한 신규 발병 요건으로 정의하였다. 기저치 (첫번째 주입 전)에서부터 적극 치료 기간의 종료시 (연구 29일)까지 간 및 신장 안전성 평가지수를 모두 평가하였다. 공동 1차 안전성 평가지수에 대한 모든 측정값들은 중앙연구소의 수치들을 기준으로 하였다.

[0198] ***2차 및 탐색 평가지수***

[0199] 2차 및 탐색 유효성 평가지수는 초기 배정 치료군 지향 (ITT) 모집단 (연구 약물을 투여받지 않았던 환자들을 비롯하여 무작위배정된 모든 환자들)에서 평가하였고, 무작위배정으로부터 마지막 치료된 대상체가 112일로 연구를 완료했을 때까지 심혈관 사망, 비치명적 MI, 허혈성 뇌졸중, 또는 불안정형 협심증으로 인한 입원의 복합 변수로 정의하였던 MACE의 첫 발생까지의 시간을 포함시켰다. 모든 MACE는 해당 치료 배정에 대하여 알지 못하는 독립적인 임상 사건 위원회에 의해 판단되었다.

[0200] 대다수의 대상체가 MI 이후 2중 항혈소판 요법으로 치료될 것으로 예상되기 때문에, 출혈을 2차 안전성 평가지수로서 평가하였다. 측정하여 기저치로 보정한 혈장 apoA-I 농도, CSL112의 약역학적 특성에 대한 분석, 예컨대 총 콜레스테롤 배출 및 ABCA1 의존성 콜레스테롤 배출 측정치 (생체외)에서의 변화, 뿐만 아니라 지질, 신진대사 및 심혈관 바이오마커를 평가하였다. 사전에 계획한 추가의 평가지수들도 이전에 기술된 바 있다[31].

[0201] **통계 분석**

[0202] SAS® 버전 9.4를 사용하여 통계 분석을 수행하였다. 모든 안전성 평가지수에 대해서는, 상기 연구 약물의 적어도 하나의 일부 용량을 투여받은 무작위배정 대상체들로 이루어진 안전성 모집단에서 평가하였다. 상기 안전성 모집단에서, 대상체들은 이들이 받는 실제 치료 및 이들의 진정한 신장 계층에 따라 분류하였다. 유효성 평가지수에서 대해서는, 모든 무작위배정 대상체들로 이루어진 ITT 모집단에서 평가하였다. 상기 ITT 모집단에서, 대상체들은 실제 치료 및 진정한 신장 계층에 상관없이, 이들이 무작위배정되어 받는 치료 및 이들의 무작위배정된 진정한 신장 계층에 따라 분류하였다. 추가의 모집단, 예컨대 PK 분석 모집단, PK/PD 분석 모집단 및 바이오마커 분석 모집단을 연구 프로토콜에서 사전에 규정하였다.

[0203] 뉴콤-윌슨 스코어법(Newcombe-Wilson score method)을 사용하여 상기 공동 1차 안전성 평가지수에 대한 평가에서의 차이(CSL112 - 위약)의 양측 95% 신뢰 구간을 계산하였다. 상기 양측 95% 신뢰 구간의 상계를 공동 1차 유효성 평가지수를 시험하기 위해 특정하여, 비열등성 평가를 위한 간 및 신장 평가지수에 대한 특정 임계값과 비교하였다. 이는 간 및 신장 평가지수 각각에 대한 단측 2.5% 1종 오류를 제공하며, 모든 1종 오류를 5%로 제어하기 위한 본페로니법(Bonferroni method)의 적용을 기초로 하였다. 비열등성 기준을 사전에 특정하여 95% 신뢰 구간의 상계가 쌍별 치료군 비교에서 간 결과에서 ≤ 4%이고 신장 결과에서 ≤ 5%이었던 경우 비율 차이를 충족하도록 하였다. 출혈 비율을 세 그룹에서 비교하였다.

[0204] MACE에서의 차이를 탐지하기에 유력하지는 않지만, 콕스의 비례 위험 모형(Cox proportional hazards model)과 공변량으로서 치료 배정 및 기저치 신장 기능 계층을 사용하여 치료군들 간의 첫 MACE까지의 시간에서 차이를 계산하여 2차 및 탐색 MACE 결과를 평가하였다. 양측 로그 순위 검정 p-값을 신장 기능에 의한 층화와 함께 각 CSL112 용량 대 위약에 대하여 계산하였다. MACE에 대한 어떠한 형식적인 가설 검정도 의도하지 않았다.

[0205] **결과**

[0206] 2015년 1월부터 2015년 11월까지, 16개 나라의 총 1,258명의 환자들을 무작위로 배정하였고, 이들 중 1244명 (99.6%)은 적어도 하나의 용량의 연구 약물을 투여받았고, 1147명 (91.2%)은 모두 4번의 주입을 받았다. 총 680명 (54.1%)의 환자들을 정상적인 신장 기능 계층으로 층화 분류되었고, 578명 (45.9%)은 경증 신장 장애 계층으로 층화 분류되었다 (도 1). 초발 사례에서는, 61.6%의 환자들이 STEMI를 경험하였고, 38.4%가 NSTEMI를 경험하였다. 초발 사례에서부터 무작위배정까지 중앙값 지속은 4일이었던 반면, 치료군당 24명 내지 34명의 환자들을 1년간 추적관찰하였는데, 추적관찰의 중앙값 지속은 7.5 (IQR 5.8, 9.7)개월이었다. 기저치 특성은 세 치료군들 사이에 균형을 잘 이루고 있었다 (표 1).

[0207] ***공동 1차 유효성 평가지수 결과***

[0208] 적극 치료 기간 동안, 간 장애의 공동 1차 안전성 평가지수는 위약군에서 0명 (0.0%)의 환자, 2g의 용량군에서 4/415명 (1.0%)의 환자 (p=0.12 vs 위약), 6g의 용량군에서 2/416명 (0.5%)의 환자 (p=0.50 vs 위약)로 나타났다. 위약에 대한 두 용량 비교 모두 유의적으로 차이가 있지 않았으며, 사전에 특정했던 ≤4%의 허용범위 이내였다 (표 2). 해당 시험에서는 Hy의 법칙의 사례 (즉, ALT/AST 및 빌리루빈이 동시에 상승하였지만 그 조합을 설명할 다른 이유가 없음)는 없었다. 증가된 기저치 빌리루빈 및 확정값에 관계없이 증가된 모든 값들을 지니는 환자를 포함하는, 사전에 계획한 민감도 분석의 결과들은 1차 안전성 분석의 결과와 일치하였다 (표 7).

[0209] 신장 장애의 공동 1차 안전성 평가지수는 위약군에서 1/413명 (0.2%)의 환자, 2g의 용량군에서 0/415명 (0.0%)의 환자 (p=0.50 vs 위약), 6g의 용량군에서 3/416명 (0.7%)의 환자 (p=0.62 vs 위약)로 나타났다. 위약에 대한 두 용량 비교 모두 유의적으로 차이가 있지 않았으며, 사전에 특정했던 ≤5%의 허용범위 이내였다 (표 2). 사전에 계획한 추가의 연구 안전성 분석 및 사후 분석에 대해서는 표 8과 9에 나타내었다.

[0210] ***2차 및 탐색 평가지수 결과***

[0211] 12개월의 추적관찰 내내, 위약과 비교한 CSL112 요법에서의 MACE 복합 2차 평가지수 (CV 사망, 비치명적 MI, 허혈성 뇌졸중 및 불안정형 협심증으로 인한 입원)의 위험도는 유사하였다 (저용량 [2g] (27/419, 6.4%) vs. 위약 (23/418, 5.5%): 위험비, 1.18; 95%의 CI, 0.67 내지 2.05; p=0.72) 및 고용량 [6g]: (24/421, 5.7%, 위험비, 1.02; 95%의 CI, 0.57 내지 1.80; p=0.52) (도 2). 탐색 MACE 복합 평가지수에 대한 치료군들 간의 유사한 위험도는 예컨대 통상적인 심혈관 사망, 비치명적 MI 및 뇌졸중의 3상 평가지수에서 관찰되었다 (도 3). 2차 MACE 복합 평가지수에 있어서는, 대다수의 추가의 탐색 MACE 평가지수들은 치료군들 간에 유사하였다. CSL112 6g apoA-I (n=4, 1.0%; p=0.0477)와 위약 (n=0, 0.0%)을 비교한 경우 심혈관 관련 사망자수에서는 차이가 있었지만, 이러한 차이는 CSL112 2g apoA-I (n=2, 0.5%; p=0.32)와 위약을 비교한 경우에서는 나타나지 않았다. 그러나, 심혈관 관련 사망으로 이어진 환자수는 적었다 (표 3). 이와 유사하게, CSL112 6g apoA-I (n=4, 1.0%; p=0.2525)와 위약 (n=1, 0.2%) 및 CSL112 2g apoA-I (n=5, 1.2%; p=0.1205)와 위약을 비교한 경우 심부전 사건의 수에서 차이가 관찰되었다. 심부전을 경험한 환자수는 적었다 (표 3).

[0212] 세 군들 간에 모든 BARC 출혈 등급의 비율은 낮았으며 유사하였다 (표 4). 약물 과민 반응 및 주입 부위 반응은 그룹들 간에 균형이 잘 잡혀있었다. 전반적으로, 약물 중단을 초래하는 중증 및 생명을 위협하는 이상 사례와 중증 이상 사례의 비율은 비교적 적었고 모든 그룹들에서 유사하였다 (표 10 및 11).

[0213] apoA-I의 기저치 혈장 농도, 콜레스테롤 배출 능력 뿐만 아니라 지질 및 심혈관 바이오마커도 세 치료군에서 유사하였다 (표 5). CSL112의 주입은 apoA-I 및 콜레스테롤 배출 능력 모두에서 용량 의존적 증가를 유도하였다 (표 6). 2g의 용량은 apoA-I를 1.29배, 총 콜레스테롤 배출 능력을 1.87배 상승시켰던 반면, 6g의 용량은 apoA-I를 2.06배, 총 콜레스테롤 배출 능력을 2.45배 상승시켰다. 이전의 연구결과와 일관되게, ABCA1 의존성 콜레스테롤 배출 능력의 상승 (2g의 용량에서 3.67배, 6g의 용량에서 4.30배)은 apoA-I 또는 총 콜레스테롤 배출 능력의 상승보다 실질적으로 큰 셈인데, 이는 CSL112가 혈중 apoA-I의 양 뿐만 아니라 apoA-I를 기반으로 한 ABCA1 의존성 배출에 대한 활성도 증가시킬 수 있음을 시사하는 것이다 [26]. 본 발명자들은 주입 종료시 ABCA1 의존성 콜레스테롤 배출 능력/ApoA-I 비율을 계산하여, ABCA1 의존성 콜레스테롤 배출 능력에 대한 혈중 ApoA-I 풀의 이러한 "특이적 활성"에 대하여 평가하였다. CSL112의 주입은, 위약군 (0.02)과 비교하여 2g의 용량군에 대해서는 2.51배 증가된 비율 (0.05) 및 6g의 용량군에 대해서는 1.78배 증가된 비율 (0.035)을 유도하였다 [26]. ABCA1 의존성 배출 능력의 상승은 ApoA-I의 상승보다 컸다. 상기 비율이 유효 측정치는 아니지만, 상기 주입이 ApoA-I 풀의 양뿐 아니라 그 기능성도 증가시키는 것이라고 추정할 수 있다. 실제로, ABCA1 의존성 콜레스테롤 배출 능력/apoA-I의 비율은 위약과 비교했을 때 두 용량 모두의 CSL112에서 상승하였다 (표 9).

[0214] **논의**

[0215] 저용량 [2g] 및 고용량 [6g] 모두를 사용한 급성 MI 발생 후 7일 이내로부터 시작하여 주1회 총 4회의 주입으로 투여된, 재구성된 혈장 유래의 apoA-I인 CSL112의 주입은, 간 또는 신장 기능에서의 변화와 관련이 있지 않았다. 이것은 CSL112를 급성 MI 환자에게 투여했던 첫번째 연구였고, 및 이를 급성 MI 치료 기준에 첨가한 것은 이번이 처음이었다. 대규모 3상 임상 연구의 시작 전에 급성 MI 환경에서 안전성 및 타당성을 확립하는 것은 중요하였다. AEGIS-I의 결과는 시제품 제제와 비교하였을 때 본 CSL112 제제는 간 안전성 우려에 대해서는 입증하지 못했음을 시사하고 있다. 또한, MI 환자에서 조영제 로딩 직후 CSL112의 주입은 신장 독성과도 관련이 없었는데, 이는 정상적인 신장 기능 또는 경증 신장 장애가 있는 MI 환자에게 혈관조영 직후 CSL112를 투여하는 것도 타당함을 입증하는 것이다. 중등도의 신장 장애가 있는 MI 환자에서의 연구는 진행 중에 있다.

[0216] MACE 사건의 수는 1년 내내 완벽한 추적관찰 대상체의 수 (89/1258)에서와 같이 전반적으로 적었다 (n=74). 2차 MACE 평가지수를 평가하는 통계적 검증력은 매우 낮은 약 8.4%였다 (표 13). MACE 비율은 그룹들간에 일반적으로 유사하였지만, 심혈관 치사율은 위약에 비해 6g의 그룹에서 높았다 (4 vs 0명 사망, p=0.0477). 상기 계산된 p-값은 다양한 32번의 유효성 비교에 대하여 조정하지 않았다. CSL112 주입에 근접한 사망의 군집화는 없었다 (표 12 및 도 4). 사망의 불확정적 요인도 심혈관 사망으로 포함시켰음을 주지해야 한다. 치사율에서의 유일한 차이는 MACE 비율에서의 전반적인 유사성과는 불일치하였다.

[0217] 위약과 비교하여, CSL112도 콜레스테롤 배출 능력의 측정치에서의 개선과 관련이 있었다. HDL 농도보다는 오히려 HDL 기능에서의 개선이 죽상경화반 병변의 안정화 및 CV 사건의 감소에 있어서 더욱 중요할 수 있다고 가정하였다. 댈러스 심장 연구(Dallas Heart Study)에서, 효과적인 콜레스테롤 역수송에 대한 마커인 높은 콜레스테롤 배출 능력은, HDL 농도와는 독립적인 관계인 낮은 콜레스테롤 배출 능력과 비교하였을 때 67% 더 낮은 MACE의 위험도와 관련이 있었다 [18]. 현재까지, HDL-상승 요법이 실제로 HDL 농도를 증가시키기는 하였으나, 이들의 콜레스테롤 배출에 대한 영향력은 미미하거나 아예 없었으며, 연구 결과 과거 HDL-상승 요법이 왜 MACE 결과를 감소시키는데 실패하였는지에 대한 이유를 적어도 부분적으로 설명할 수 있었다 [32-38]. 이와는 대조적으로, 콜레스테롤 배출 능력은 CSL112 주입 직후 크게 증가하였다. 특히, 경화반 중의 콜레스테롤이 가득한 세포와 특히 관련이 있는 경로인 ABCA1 의존성 배출은 CSL112의 주입 후 3-4배 이상 증가하였다. ABCA1 의존성 배출 능력에서의 증가가 apoA-I의 상승보다 컸다는 점을 주목할 만한데, 이는 주입이 ApoA-I 풀의 양 뿐만 아니라 기능성까지도 증대시킨다는 사실을 시사하고 있는 것이다. 실제로, ABCA1 의존성 콜레스테롤 배출 능력/apoA-I의 비율은 위약과 비교했을 때 두 용량 모두의 CSL112에서 상승하였다 (표 6). 이전의 기계론적 연구들 [39]은 유사한 기능적 변화들을 밝혀내어 CSL112가 내인성 HDL을 리모델링하여 ABCA1와 상호작용하는 높은 역량을 갖는 더 소형이며 더 기능성인 HDL 종을 형성함으로써 ABCA1 의존성 배출을 증가시킨다고 판단하였다.

[0218] CSL112로 유도된 콜레스테롤 배출의 증가는 일시적인 것이어서 ApoA-I가 제거됨에 따라 기저치로 떨어지는 것으로 밝혀졌다 [26]. 댈러스 심장 연구에서 평가된 콜레스테롤 배출의 일관되거나 장기간의 측정치와 비교했을 때, 급성 MI 직후 콜레스테롤 배출 능력의 일시적 향상이 어떻게 임상 결과에 영향을 미칠지에 대해서는 알려지지 않았다 [18]. MACE 사건이 AEGIS-I에서 감소되지는 않았음에도, 이러한 후기 제2상 연구를 안전성 시험으로서 설계하였으나 유효성을 평가하기에는 충분히 유력하지 않았다 (표 13). 다른 2상 안전성 연구와 일관되게, 주요 심혈관 AEGIS-I에서 이상반응 (MACE)을 탐색해 해당 사건들의 시기와 빈도를 평가하고 해당 사건의 높은 위험에 처한 환자들의 하위군을 확인하여, 적절히 검정력이 있는 3상 연구를 계획해 유효성을 명확하게 평가할 수 있었다. 이러한 분석들이 탐색적인 성격임에도, 3상 계획용 분석에 초점을 맞추기 위해 이들을 사전에 계획하였다.

[0219] 공동 1차 안전성 평가지수는 비열등성 분석에서 예상된 것보다 빈도가 덜하였으나, 이러한 사건들의 매우 낮은 빈도는 임상적으로 관련된 간 또는 신장 안전성 신호가 존재하지 않는다는 것을 시사하는 것이다. 여러가지 지질 및 지질단백질 분석을 수행하였지만, Lp(a) 및 apoE는 주입 후에 평가하지 않았다.

[0220] 이는 유효성을 평가하기에는 충분치 않고 유효성에 대한 규제 승인을 얻고자 설계되지 않은 2상 안전성 연구였다. 2차 MACE 평가지수에 있어서, 검정력은 8.4%로서 가령 위약 사건 비율이 5.5%라면 임상적으로 관련된 15%의 위험 감소를 감지하였다 (표 13). 많은 2상 연구와 마찬가지로, 본 시험은 안전성을 평가하기 위해 주로 수행되었지만, MACE의 빈도 및 시기를 평가하고 해당 사건의 위험에 처한 환자들을 확인하여, 적절히 검정력이 있는 3상 시험을 수행해 유효성을 평가할 수도 있었다.

[0221] 결론적으로, 저용량 [2g] 및 고용량 [6g] 모두를 사용한 급성 MI 발생 후 7일 이내로부터 시작하여 조영제 투여

시기에 근접한, 주1회 총 4회의 CSL112 주입은, 재구성된 혈장 유래의 apoA-I인 CSL112의 주입은, 간 또는 신장 기능에서의 변화 및 기타 현저한 안전성 우려와는 관련이 있지 않았으며, 콜레스테롤 배출 능력에서의 단시간의 향상과 연관이 있었다. 급성 MI 이후 조기 재발성 심혈관 사건의 감소에 대한 CSL112의 임상적 유효성의 추가의 평가는 적절히 검정력이 있는, 다기관, 무작위배정 3상 시험으로 요구된다.

[0222] **실시예 2**

[0223] **서론**

[0224] 본 실시예는 중등도의 신장 장애가 있는 환자에서 CSL112의 임상 연구 데이터 및 대식세포로부터 콜레스테롤을 배출하는 이의 능력에 대하여 기술한다.

[0225] CSL112를 사용한 이전의 임상 연구들은 건강한 대상체, 안정성 죽상동맥경화 질환이 있는 환자 및 정상적인 신장 기능 (NRF) 또는 경증 신장 장애가 있는 급성 MI 환자에 있어서 유리한 안전성, 약동학 (PK) 및 약역학 반응을 입증한 바 있다[26,27]. 신장 장애는 급성 관상동맥 증후군에서 동시발생하는 유력한 병태로서, 대상체 중에서 약 30%가 3단계의 만성 신장 질환(CKD)을 가진다. 본 연구의 목적은 중등도의 신장 장애 (Mod RI)가 있는 대상체에서 CEC 및 지질단백질 바이오마커에 대한 CSL112 주입의 영향력을 평가하고자 하였다.

[0226] ***콜레스테롤 역수송***

[0227] 콜레스테롤 역수송에서, 유리 콜레스테롤 (FC)은 죽상동맥경화 병변 내의 경화반 대식세포 상에 풍부하게 나타나는 ABCA1 수송체를 통해 세포에서 전구-β1-HDL로 이동한다. 이후, HDL 입자 내의 FC는 레시틴-콜레스테롤 아실트랜스퍼라아제 (LCAT)에 의해 에스테르화되어 더 큰 HDL 입자 (HDL3 및 HDL2)를 형성한다. 또한, FC는 ABCG1 및 SR-B1 수송체를 통해 HDL3으로도 이동한다. 이후, 에스테르화된 HDL 콜레스테롤은 분비 또는 재사용을 위해 간으로 이동한다.

[0228] CSL112의 주입은 전구-β1-HDL의 형성을 증가시키는데, 이는 결과적으로 대개 ABCA1 수송체를 통해 CEC를 증가시키고, 궁극적으로 LCAT 활성 및 FC의 에스테르화를 증가시킨다.

[0229] **방법**

[0230] ***연구 설계***

[0231] 1상, 이중 맹검, 단일 용량 상승 연구 (NCT02427035)를 수행하여 Mod RI가 있는 성인에 있어서 CSL112의 PK, 안전성 및 바이오마커를 평가하였다. eGFR가 ≥30 및 <60 mL/분/1.73㎡인 경우 신장 장애를 중등도로 분류하였다. 이를 eGFR이 ≥90 mL/분/1.73㎡인 NRF와 비교하였다.

[0232] NRF가 있는 16명과 Mod RI가 있는 16명를 포함하여 총 32명의 대상체가 존재하였다. 대상체들을 신장 기능군으로 무작위배정하여, 2g (군당 n=6) 또는 6g (군당 n=6)의 CSL112 또는 위약 (n=4 [CSL112 용량군당 n=2])을 투여하였다.

[0233] 본 연구는 28일의 선별 기간, 이후 의무적으로 집에 머무르는 것을 포함하는 16일의 적극 치료 기간(이 기간 동안 CSL112를 단회 2시간 정맥내 (IV) 주입으로 투여하였음), 여러번의 외래환자 방문, 및 76일의 안전성 추적관찰 기간으로 이루어졌다.

[0234] ***바이오마커 평가***

[0235] 13개의 서로 다른 기저치 콜레스테롤 배출 및 지질단백질 파라미터를 각 신장 기능 그룹에서 측정하였다. 혈장 apoA-I, 아포지질단백질 B (apoB) 및 고민감도 C-반응성 단백질 (hsCRP)을 면역비탁법(immunoturbidimetric method)에 의해 측정하였다. ABCA1를 발현하지 않거나 또는 사이클릭 AMP에 의해 ABCA1의 발현이 유도되는, 방사성표지된 콜레스테롤을 미리 로딩시킨 대식세포와 함께 시험관내 혈청의 항온배양 후 CEC (총 및 ABCA1 비의존성)를 측정하였다 (예컨대, 문헌 [de le Llera-Moya et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2010; 30-796-801] 참조). 총 CEC에서 ABCA1 비의존성 CEC를 차감하여 ABCA1 의존성 CEC를 계산하였다. 전구-β1-HDL는 전구-β1-HDL 내에서 apoA-I에 대한 구조 특이적 항체를 이용하는 샌드위치 ELISA를 사용하여 측정하였다. 다른 지질 파라미터들은 표준 효소적 방법에 의해 평가하였다.

[0236] ***통계 분석***

[0237] 평행표본 t-검정을 사용하여 Mod RI 및 NRF가 있는 환자들간의 기저치 콜레스테롤 배출 및 지질단백질 파라미터

를 비교하였다. CSL112 용량에 대한 바이오마커 노출은 ANOVA에 의해 신장 기능 그룹들 간에 비교하였다.

[0238] **결과**

[0239] *기저치 특성*

[0240] 총 32명의 대상체 (n=16 NRF 및 n=16 Mod RI)들에게 CSL112의 단회 IV 주입 또는 위약을 투여하였다. 상기 환자군들 각각의 기저치 특성을 표 14에 나타내었다.

[0241] 기저치 수준에서, 총 및 ABCA1 의존성 CEC는 NRF이 있는 대상체에 비해 Mod RI 대상체에서 각각 1.3배 및 1.8배 더 높았으나, ABCA1 비의존성 CEC에서 유의미한 차이는 없었다. 이것과 일관되게, NRF 군과 비교하였을 때 Mod RI 군에서 기저치 전구-β1-HDL에서 1.4배의 현저한 증가된 결과를 확인하였다. 다른 모든 지질 및 지질단백질 수준과 hsCRP는 기저치의 신장 기능 그룹들 간에는 유사하였다 (표 15). (문헌 [Meier *et al.*, Life Sci 2015; 136:1-6] 참조, 성인 CKD 환자에서 더 낮은 eGFR에서 더 높은 CEC가 이전에 관찰됨).

[0242] 다른 모든 지질 및 지질단백질 수준과 hsCRP는 기저치의 신장 기능 그룹들 간에는 유사하였다 (표 15). CSL112의 주입은, 신장 기능 그룹 어디에서도 죽상동맥경화 유발성 지질 apoB, 비-HD 콜레스테롤 또는 트리글리세라이드의 수준을 기저치 수준에서부터 크게 변화시키지 않았다 (데이터는 나타내지 않음).

[0243] *CSL112 주입시 콜레스테롤 배출 및 지질단백질 파라미터*

[0244] CSL112의 주입 후, ApoA-I는 증가된 용량 의존적 방식으로 신속하게 증가하여, 주입 기간의 종료시에 정점에 도달하고 (2 h), 주입 후 72시간째에는 기저치 수준을 상회하는 수준으로 잔존하였다. 시간의 경과에 따른 혈장 ApoA-I 농도는 각각의 CSL112 용량군 내의 신장 기능 그룹들 간에서는 유사하였다 (도 5).

[0245] 총, ABCA1 의존성 및 ABCA1 비의존성 CEC에서의 신속한 용량 의존성 증가는 CSL112 주입 후 관찰되었다. 총 및 ABCA1 비의존성 CEC에 대한 CSL112의 주입의 영향은 신장 기능 그룹들 간에서 유사하였다. 두 신장 기능 그룹 모두에서, CSL112는 전구-β1-HDL 수준을 용량 의존적으로 증가시켰다 (도 6A-B).

[0246] 두 신장 기능 그룹 모두에서, CSL112 용량은 총 CEC, ABCA1 비의존성 CEC, ABCA1 의존성 CEC 및 전구-β1-HDL 수준을 용량 의존적으로 증가시켰다. 전구-β1-HDL에 있어서, 이러한 용량 의존성 증가는 NRF이 있는 대상체에 비해 Mod RI가 있는 대상체에서 더 컸다 (도 7A-B).

[0247] 임의의 특정 이론에 구속시키고자 하는 것은 아니지만, 이러한 결과에 대해 가능한 설명은, Mod RI가 있는 대상체에서 말초성 세포에 대한 ABCA1 발현의 하향조절이, 전구-β1-HDL을 HDL3으로 대사화시키는 능력의 감소로 인하여 전구-β1-HDL에서의 증가를 유도하게 된다는 것이다. 이 경우, CSL112 주입은 NRF이 있는 대상체에 비해 Mod RI 대상체에서 전구-β1-HDL에서 보다 견실한 증가를 유도할 것이다. 이는 전구-β1-HDL에서의 기저치 차이와 일치한다 (표 14).

[0248] CSL112의 주입 후, HDL-비에스테르화 콜레스테롤 (HDL-UC) 수준에서 일시적인 용량 의존성 증가가 있었는데, 이는 주입 종료시 (2 h)에 정점에 달한 후 감소하였다 (도 8). 이후에는, HDL-에스테르화 콜레스테롤 (HDL-EC)에서의 증가가 있었는데, 이는 주입 후 24시간째에 정점에 도달하여 HDL-UC의 수준을 초과하였다. HDL-UC 및 HDL-EC 수준 모두 주입 후 144시간째에 기저치 수준을 상회하여 유지되었다. 2g 용량의 CSL112에서 유사한 결과가 나타났다. 상기 결과는 비에스테르화 콜레스테롤의 HDL로의 연속 이동 및 LCAT에 의한 신속한 에스테르화와 일치하는 것이다. LCAT 활성은 본 연구에서 직접적으로 측정하지는 않았으나, 에스테르화의 폭증이 이전에 CSL112가 주입된 래빗의 혈장에서 관찰되었었다. 용량군들 내에서, CSL112는 두 신장 기능 그룹 모두에서 HDL-UC 및 HDL-EC의 수준에 대해 유사한 영향력을 가졌다. (도 8)

[0249] CSL112의 주입은, 신장 기능 그룹 어디에서도 죽상동맥경화 유발성 지질 apoB, 비-HD 콜레스테롤 또는 트리글리세라이드의 수준을 기저치 수준에서부터 크게 변화시키지 않았다.

[0250] **결론**

[0251] Mod RI 및 NRF가 있는 대상체에서 CSL112의 주입은 apoA-I 및 CEC에서 유사한 즉각적이고, 견실한, 용량 의존적 증가를 유도하였다. Mod RI 대상체는 전구-β1-HDL을 HDL3으로 대사화시키는 능력의 감소를 반영하는 것일 수 있는 전구-β1-HDL에서의 보다 큰 증가를 나타냈다 (p=0.003). 유리 콜레스테롤 대 에스테르화 콜레스테롤 비율의 시간 의존적 변화로 나타낸 LCAT 활성은 Mod RI 및 NRF 대상체에서 유사한 것으로 나타났다. 어떤 그룹에서도 apoB, 비-HDL 콜레스테롤 또는 트리글리세라이드 농도에 있어서 CSL112와 관련된 기저치에서부터의 변화는 관찰되지 않았다.

[0252] 본 연구 데이터는 Mod RI 및 NRF가 있는 대상체에서와 유사하게 콜레스테롤 역수송의 바이오마커를 강화시킨다는 것을 보여주고 있다. 본 연구는 CSL112가 급성 심근 경색 이후 Mod RI가 있거나 없는 환자에 있어서 죽상동맥경화증에 근심을 신속하게 덜어주고 재발성 심혈관 사건의 위험을 감소시키는 신규한 요법을 제공할 수 있음을 시사하고 있다.

[0253] 이러한 결과들은 치료를 시작하기 전 7일 이내에 MI 사건을 경험하지 않았던 Mod RI 대상체에서 얻어졌다.

[0254] **실시예 3**

[0255] **서론**

[0256] ACS 및 RI가 있는 환자에서는, CV 사건 및 치사율의 위험이 추정 사구체 여과율 (eGFR)에 반비례하기 때문에, 단기 및 장기적 예후가 모두 정상적인 신장 기능을 환자에 비해 좋지 않다 [Nabais et al, 2008; Bhandari and Jain, 2012]. 중등도의 RI가 있는 대상체가 ACS 모집단 중 큰 부분을 차지하기 때문에 (즉, 30% 이하 [Gibson et al, 2004; Fox et al, 2010]), CSL112 3상 프로그램에 상기 하위모집단을 포함시키는 것이 중요하다.

[0257] AMI 및 중등도의 RI가 있는 대상체에서 6g의 CSL112의 다회분 용량 투여에 대한 신장 및 기타 안전성을 평가하기 위해, 연구 CSL112_2001, 2상, 다기관, 이중 맹검, 무작위배정, 위약 대조, 병행군, 연구를 수행하였다.

[0258] ***연구 설계***

[0259] 연구 CSL112_2001은 AMI를 경험한지 5 내지 7일 이내에 선별한 중등도의 RI가 있는 대상체를 등록하였다. 약 81명의 대상체들이 등록하기로 되어 있어 이들을 6g의 CSL112 (~54명의 대상체) 대 위약 (~27명의 대상체)을 주1회 총 4회 주입을 투여받도록 무작위로 할당하여 신장 및 기타 안전성 파라미터를 평가하였다. 상기 연구 모집단의 적어도 3분의 1이 만성 신장 질환 (CKD) 단계 3b 범위 (eGFR 30 내지 <45 mL/분/1.73㎡) 내의 eGFR을 가지도록 하기 위해, 연구 모집단의 3분 2 미만 (즉, 54명의 대상체)이 CKD 단계 3a 범위 (45 내지 <60 mL/분/1.73㎡) 내의 eGFR을 가지도록 하였다. 무작위배정을 만성 신장 질환 역학 (CKD-EPI) 방정식 [Levey et al, 2009; Stevens et al, 2010]에 의해 계산된 eGFR (30 내지 <45 mL/분/1.73㎡ 또는 45 내지 <60 mL/분/1.73 ㎡) 및 현재 약물요법을 사용한 당뇨병의 병력에 의해 층화하였다. 대상체들은 약 60일 동안 준수하기로 하였다.

[0260] ***연구 목적 및 평가지수***

[0261] 연구 CSL112_2001의 주요 목적은 중등도의 RI 및 AMI가 있는 대상체에서 CSL112의 신장 안전성을 평가하는 것이었다. 공동 1차 유효성 평가지수는 신장 SAE 및 AKI 사건의 발생률이었다. 발생률은 해당 사건에 대해 적어도 1번 발병한 대상체수를 기준으로 하였다.

[0262] · 신장 SAE는 급성 신부전 정밀 표준 MedDRA 질의 (SMQ)에 포함되어 있는 국제의약용어 (MedDRA) 우선순위 용어 (PT), 즉 신장 요세관 괴사, 신장 피질 괴사, 신장 괴사 또는 신장 유두 괴사의 PT로 정의되어 있다.

[0263] · 급성 신장 손상은 적극 치료 기간 동안의 ≥ 0.3 mg/dL (26.5 μmol/L)의 기저치로부터의 혈청 크레아티닌의 절대값 증가로서 정의되어 있으며, 이는 중앙연구소에 의한 반복 측정시 값이 증가된 이후 24시간 이상 유지되었다. (예를 들어, 추적관찰의 실패 또는 프로토콜 위배로 인해) 반복 값이 수득되지 않았던 경우, 적극 치료 기간 동안 기저치로부터 ≥ 0.3 mg/dL (26.5 μmol/L) 증가되었던 하나의 혈청 크레아티닌 값도 AKI의 정의를 충족할 것이다. AKI의 측정에 있어서의 기저치는 연구 1일째의 주입 전 중앙연구소 혈청 크레아티닌 수준으로 정의되어 있다.

[0264] 연구의 2차 목적은 1) 중등도의 RI 및 AMI가 있는 대상체에서 CSL112의 안전성 및 내약성의 특성을 추가로 분석하고, 2) 중등도의 RI 및 AMI가 있는 대상체에서 복수의 용량 투여 후 CSL112의 PK에 대하여 특성 분석하였다.

[0265] 이러한 목적에 부합하는 평가지수로는 하기를 포함한다:

[0266] · TEAE 및 이상 약물 반응 (ADR) 또는 의심되는 ADR의 발생률

[0267] · 치료 중 발생한 출혈 사건의 발생률

[0268] · 신장 (혈청 크레아티닌, eGFR) 및 간 기능 (알라닌 아미노트랜스퍼라아제 [ALT], 총 빌리루빈) 검정에서 기저치로부터의 변화

[0269] · 임상 시험실 검정 결과 (혈청 생화학, 혈액학 및 소변검사), 신체 검사 결과, 체중, 심전도 (ECG) 및 활력 징

후에서의 임상적으로 유의미한 변화

[0270] · CSL112 또는 apoA-I에 대한 항체의 발생

[0271] · apoA-I 및 PC에 있어서 기저치 및 주입 종료에서의 혈장 농도

[0272] · apoA-I 및 PC에 대한 축적 비율 (R)

[0273] 상기 연구의 탐색 목적은 1) 콜레스테롤 배출 및 CSL112의 활성의 기타 지질 및 CV 바이오마커를 평가함으로써 CSL112의 약역학적 특징을 특성 분석하고, 2) 신장 안전성 바이오마커에 대한 CSL112의 효과를 평가하는 것이었다.

[0274] **결과**

[0275] ***대상체 배치***

[0276] 총 102명의 대상체는 서면 사전 동의서를 제출하였고 연구 CSL112_2001에 포함시킬지를 선별하였다 (도 9). 상기 대상체들 중에서, 19명은 선별에 실패되었고, 나머지 83명 (81.4%)의 적격 대상체들은 2:1로 활성약물 대 위약으로 무작위 배정하여 6g의 CSL112 (55명의 대상체, 53.9%) 또는 위약 (28명의 대상체, 27.5%)을 각각 투여하였다. CSL112로 무작위 배정되었던 3명의 대상체들은 치료를 받지 않았다. 69명 (83.1%)의 무작위배정된 대상체들은 연구를 완료하였는데, 46명 (83.6%)의 대상체들은 CSL112군에서 완료하였고 23명 (82.1%)의 대상체들은 위약군에서 완료하였다.

[0277] 14명 (16.9%)의 대상체들은 연구를 완료하지 못하였는데, CSL112 및 위약군에서 각각 9/55명 (16.4%) 및 5/28명 (17.9%)이었다. 연구를 완료하지 못한 대상체에 대한 이유로는 AE (1.8% CSL112; 0 위약), 사망 (3.6% CSL112; 7.1% 위약), 프로토콜 위배 (1.8% CSL112; 0 위약), 대상체의 결정 (9.1% CSL112; 7.1% 위약) 및 기타 (0 CSL112; 3.6% 위약)를 포함하였다.

[0278] ***기저치 특성***

[0279] 대상체의 평균 연령은 71.1세이었으며, 81.9%의 대상체들은 적어도 65세였고, 평균 BMI가 29.5 kg/㎡였다. 치료군들은 연령과 성별에서 균형을 잘 이루었다 (표 16).

[0280] 선별시 대상체의 평균 eGFR은 중앙연구소에 의해 측정했을 때 46.32 mL/분/1.73㎡이었다. 중앙값 eGFR 실험 수치는 만성 신장 질환 (CKD) 단계 3a/ 3b 컷 포인트 (즉, 45 mL/분/1.73㎡)에 근접하였다. 무작위배정시, 47.0% 및 53.0%의 대상체들은 지역연구소 평가를 기준으로 각각 CKD 단계 3b (30 내지 <45 mL/분/1.73㎡) 또는 단계 3a (45 내지 <60 mL/분/1.73㎡)인 것으로 분류하였고, 중앙연구소 데이터는 39.8%의 대상체를 CKD 단계 3b인 것으로 44.6%를 CKD 단계 3a인 것으로 분류하였다. 중앙연구소와 지역연구소 간의 검정에서의 변동은 무작위배정에 사용되었던 지역연구소 결과보다는 중앙연구소 결과를 기준으로 한 대상체들의 재분류의 원인이 되었을 수 있다.

[0281] 대상체들은 아스피린 (95.2%), 기타 항혈소판제 (91.6%), 스타틴 (89.2% 전체; 59.0% 고농도), 기타 지질 개선제 (6.0%), 베타 차단제 (79.5%), 안지오텐신 I 전환 효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제 (74.7%) 및 경구 항혈전제 (26.5%)를 투여받았다.

[0282] 전반적으로, 치료군들은 인구통계학적 및 기저치 특성에 있어서 균형이 잘 이루어져 있었다.

[0283] ***안전성 분석***

[0284] *연구 약물 노출*

[0285] 상기 안전성 모집단 중 총 80명 (100%)의 대상체가 적어도 1번의 연구 약물의 주입을 완료하였고; 대부분의 대상체 (81.3%)들은 3번 또는 4번의 연구 약물의 주입을 투여받아 완료하였다.

[0286] 상기 안전성 모집단 중 총 55/80명 (68.8%)의 대상체들은 4번의 주입을 모두 완료하였다. 4번의 주입을 모두 완료하지 못한 대상체들에 대한 요인으로는 AE (19.2% CSL112; 14.3% 위약), 대상체의 결정 (5.8% CSL112; 10.7% 위약), 사망 (1.9% CSL112; 3.6% 위약), 주요 신장 수치 (0 CSL112; 3.6% 위약), 의사의 결정 (1.9% CSL112; 0 위약) 및 기타 (1.9% CSL112; 0 위약)를 포함한다.

[0287] 연구조사 제품은 CSL112 6g 및 위약군에서 각각 3명 (3.8%) 및 1명 (3.4%)의 대상체, 총 4명의 대상체에서 신장 관련 이상 사례로 인해 중단하였다. CSL112 6g 군에서, 모든 사건들은 연구자에 의해 연관이 없는 것으로 평

가되었다. 2명의 대상체 중 2개의 사건은 심각하지 않아서 각 대상체는 3회분 용량의 CSL112를 투여받았다. 3번째 대상체는 1회분 용량의 CSL112를 투여받은 후 연구 2일째에 독성 신장병증의 SAE가 있었다. 위약군에서, 1명의 대상체는 연구 12일째에 신부전의 SAE가 있었고 2회분 용량의 위약을 투여받았다. 상기 사건은 연구자에 의해 IP와 관련이 있는 것으로 평가되었다. CSL112 군 중 1명의 대상체는 "증가된 혈액 크레아티닌"으로 인해 주입을 건너뛰었고, 위약군 중 2명 대상체가 주입을 건너뛰었는데, 1명은 "급성 신장 손상"으로 인한 것이었고, 1명은 개별 대상체 용량 지연으로 규정한 주요 신장 실험 수치에 해당되어 규칙을 중단한 것 때문이었는데 이는 이상 사례로서 평가되지는 않았다.

[0288] CSL112 군 중 2명의 대상체는 연구 약물의 중단에 대한 프로토콜 기준에 맞는 간 AE (ALT 증가, 총 빌리루빈 증가; 두 경우 모두 경증 및 일시적 현상)가 있었으며, 위약군의 대상체는 간에 관련된 이유로 인해 중단한 사례는 없었다.

[0289] *연구 약물의 첫 주입까지의 시간*

[0290] 혈관조영과 연구 약물의 첫 주입 사이에 경과된 평균 시간은 65.2시간 (2.7일)이었는데, 상기 경과 시간은 위약 (71.79 h [2.99일]) 치료군에 비해 CSL112 6g (61.83 h [2.57일]) 그룹에서 약간 더 짧았다. 혈관조영과 연구 약물의 첫 주입 사이에 경과된 평균 시간은 STEMI로 분류된 MI가 있는 대상체에서 59.47시간 (2.48일)이었고, NSTEMI로 분류된 대상체에 있어서는 67.2시간 (2.8일)이었다. 유사한 비율의 STEMI (40.0%) 및 NSTEMI (38.6%) 대상체들에게 조영제 투여 후 48시간 미만 이내에 연구 약물을 투약하였다. 낮은 비율의 소수의 대상체 (5/77, 6.5%)는 혈관조영 후 12 내지 < 24시간 이내에 첫 주입을 투여받았다 (표 17).

[0291] *공동 1차 유효성 평가지수*

[0292] 치료 중 발생한 신장 SAE 및 AKI 사건의 요약을 표 18에 나타내었다.

[0293] 치료 중 발생한 신장 SAE는 위약군에서 4/28명 (14.3%)의 대상체와 비교할 때 CSL112 6g 치료군에서는 1/52명 (1.9%)의 대상체가 있었던 것으로 보고되었다. 1차 분석을 기준으로, 상기 치료군들 간의 발병률의 차이 (95% 신뢰 구간)는 -0.124 (-0.296, -0.005)이었다. 신장 SAE가 있는 대상체들은, 위약군 중에서 2번의 사건을 경험한 1명의 대상체를 제외하고는, 모두 1번의 사건을 경험하였다.

[0294] 치료 중 발생한 AKI 사건은 위약군에서 4/28명 (14.3%)의 대상체와 비교할 때 CSL112 6g 치료군에서는 2/50명 (4.0%)의 대상체가 있었던 것으로 보고되었다. 1차 분석을 기준으로, 상기 치료군들 간의 발병률의 차이 (95% 신뢰 구간)는 -0.103 (-0.277, 0.025)이었다. 1번 초과의 AKI 사건이 있었던 대상체는 없었다. AKI 사건이 있었던 6명의 대상체에서, 이러한 사건들은 연구 완료시에도 진행 중이었다. 조영제와 혈청 크레아티닌 측정 사이의 시간을 기준으로 한 대상체의 양 그룹 내에서, 관찰된 AKI 비율은 위약군에 비해 CSL112 군에서 숫자상으로 더 적었다 (표 18).

[0295] 치료 중 발생한 신장 SAE 사건에 대해 독립적으로 판단한 결과 및 치료 중 발생한 AKI 사건에 대한 지역연구소 데이터를 이용한 공동 1차 유효성 평가지수의 민감도 분석은 1차 분석의 결과를 뒷받침한다.

[0296] CKD 단계 3a 또는 3b 하위군 내의 대상체 또는 당뇨병이 있는 대상체에 있어서, 신장 SAE 또는 AKI 사건의 비율이 위약에 비하여 CSL112 군에서 더 높았던 조짐은 없었다. 상기 하위군 내에서, 더 높은 비율의 신장 SAE 및 AKI 사건은 위약군에서 관찰되었다 (표 19). 당뇨병의 이력이 없는 대상체에 있어서는 CSL112 군에서 AKI 사건의 비율이 더 높았다.

[0297] *결정된 신장 중증 사건*

[0298] 연구자가 확인한 신장 중증 사건들은 임상 사건 위원회에 의해 결정되었는데, 연구자가 보고한 6건의 사건들 가운데 5건이 긍정적으로 판단되었다: CSL112 군에서 1/2 및 위약군에서 4/4. CSL112 군에서 1건의 사건은 중증이 아니었기 때문에 해당 사건이 아닌 것으로 판단되었다.

[0299] 모든 사건들은 비폐색성 (즉, 신장 또는 수뇨관에서의 물리적 폐색, 예컨대 신장 결석으로 인한 것이 아님)인 것으로 분류되었으며, 사건에 대한 인과성은 CSL112 군에서는 1건의 사건에 대해 가능함(possible)이었고, 위약군에서는 3건 및 2건의 사건에 대해 각각 가능함 또는 가능성 적음(unlikely)이었다. 진단시 모든 사건들은 단계 1이었다. 단계 2로의 진행은 CSL112 군에서 긍정적으로 판단된 하나의 사건에서 AKI 사건 개시 후 7일 이내에 발생하였으며; 위약군에서는, 2건이 사건이 이 기간 내에 각각 단계 2 (25%) 및 단계 3 (25%)으로 진행되었다.

[0300] *이상 사례*

[0301] 달리 언급하지 않는 한, 본 섹션에 기술한 모든 AE는 TEAE를 가리킨다.

[0302] *전반적인 요약*

[0303] 본원에서 거론한 TEAE에 대한 전반적인 요약을 표 20에 나타냈다.

[0304] *치료 중 발생한 이상 사례*

[0305] CSL112 및 위약군 내에서 유사한 비율의 대상체에서 치료 중 발생한 AE (TEAE)가 보고되었다: CSL112 6g 군에서 38명 (73.1%)의 대상체 및 위약군에서 20명 (71.4%)의 대상체. 위약과 비교하여 CSL112 군에서 더 높은 비율로 빈번한 (≥10%) TEAE가 있는 신체 기관계별 분류로는 하기를 포함하였다: 심장 장애, 조사, 호흡기, 흉부 및 종격 장애, 위장관 장애 및 신경계 장애.

[0306] 전반적으로, CTCAE 중증도 등급 3, 4 및 5의 TEAE가 유사한 비율로 CSL112 군 (각각 17.3%, 7.7% 및 3.8%) 및 위약군 (각각 35.7%, 3.6% 및 7.1%)에서 보고되었다. 등급 3, 4 또는 5의 TEAE를 경험한 대상체들은, 위약군에서 13/28명 (46.4%)이었던 것에 비해 CSL112 군에서는 15/52명 (28.8%)이었다. 등급 5의 사건은 CSL112 군 (2/52명, 3.8%)에 비해 위약군 (2/28명, 7.1%)에서 더 높은 빈도로 발생하였다. CSL112 군에서만 발생한 빈번한 (대상체 중 ≥10% 또는 그 이상) TEAE에는 혈액 크레아티닌 증가, 심부전 및 심방 세동이 포함되었다.

[0307] *중증 이상 사례*

[0308] 총 22/80명 (27.5%)의 대상체가 중증 TEAE를 경험하였는데, CSL112 6g 군 및 위약군에서 각각 12/52명 [23.1%] 및 10/28명 [35.7%]이었다 (표 21). 중증 TEAE는 하기의 SOC 중에서 보고되었다: 심장 장애 (12.5%), 비뇨기 및 신장 장애 (6.3%), 감염 및 침습 (3.8%), 위장관 장애, 전반적인 장애 및 투여 부위 병태, 손상, 중독 및 시술 합병증, 신경계 장애, 및 호흡기, 흉부 및 종격 장애 (각 2.5%), 혈액 및 림프계 장애, 귀 및 내이 장애, 눈 장애 및 혈관 장애 (각 1.3%).

[0309] CSL112 군의 2명 이상의 대상체에 대해 보고된 중증 TEAE로는 (우선순위 용어에 의해) 심방 세동 (3/52명, 5.8%) 및 심부전 (3/52명, 5.8%)이 포함되었다. 위약군의 대상체에서는, 2명 이상의 대상체에 대해 보고된 중증 TEAE로서 심부전 울혈성 (2/28명, 7.1%) 및 AKI (2/28명, 7.1%)가 포함되었다.

[0310] *심부전 및 모든 관심대상 신장 사건들*

[0311] 보다 상세하게 평가된 이상 사례로는 심부전 및 모든 신장 사건을 포함한다.

[0312] 보고된 심부전의 치료 중 발생한 이상 사례는 우선순위 용어에 의해 하기를 포함하였다: 심부전, 심부전 울혈성 및 급성 심부전. 위약군 (2/28명, 7.1%)보다는 CSL112 군 (7/52명, 13.5%)에서 더 높은 비율의 대상체가 심부전의 TEAE가 있었다. 심부전의 치료 중 발생한 SAE는 CSL112 군 (4/52명, 7.6%) 및 위약군 (2/28명, 7.1%)에서 유사한 빈도로 발생하였다. CSL112 군 및 위약군에서 각각 1명의 대상체가 심부전의 사건으로 사망하였다.

[0313] 치료 중 발생한 신장 사건으로는 우선순위 용어에 의해 하기를 포함하였다: 신부전, 독성 신장병증, AKI, 신장 장애 및 혈액 크레아티닌 증가. 이러한 사건들은 CSL112 군 (17.3%) 및 위약군 (14.3%)의 대상체에서 유사한 비율로 발생하였다. 앞서 언급한대로 (공동 1차 유효성 평가지수 맞조), 치료 중 발생한 신장 SAE는 위약군 (14.3%)보다는 CSL112 군 (1.9%)의 대상체에서 낮은 비율로 발생하였다.

[0314] *치료 중 발생한 출혈 사건*

[0315] 치료 중 발생한 출혈 사건은 연구자들에 의해 보고되어 출혈 학술 연구 컨소시엄 (BARC) 기준을 바탕으로 임상 사건 위원회가 판단하였다. 각 치료군에서 유사한 비율 및 중증도의 출혈 사건이 관찰되었다. 출혈 사건을 경험한 대상체들에서, 모두 BARC 등급 3 이하였다. 위약군에서 1/28명 (3.6%)과 비교하여 CSL112 6g 군 중에서는 총 3/52명 (5.8%)의 대상체가 BARC 등급 유형 3 출혈을 경험하였다. 어떤 치료군의 대상체도 BARC 등급 유형 4 또는 5 사건을 경험하지는 않았다. 출혈 사건과 관련한 사망은 없었으며 중추신경계 출혈도 없었다.

[0316] *이상 약물 반응 또는 의심되는 이상 약물 반응*

[0317] FDA 정의를 기준으로 ADR 또는 의심되는 ADR로 분류된 치료 중 발생한 AE는 위약군 (14.3%)보다는 CSL112 군에서 (57.7%) 빈도가 더 높았다.

[0318] CSL112 군에서 ADR로 의심되는 대부분의 TEAE는 더 작은 표본 크기를 사용한 연구에 4부 FDA 정의를 적용하였기

때문이다. 4번째 기준에 따르면, 적극 치료군에서 1명의 대상체와 위약군에서 0명의 대상체가 사건을 경험하는 경우, 해당 사건은 의심되는 ADR로 분류될 것이다. 더 작은 표본 크기를 고려했을 때, 연구에서 보고되었던 모든 TEAE가 ADR인지 (즉, CSL112와 인과관계가 있는지)의 여부를 판단하기에는 부적합한 데이터들이 있었다.

[0319] ***임상 시험실 검정 결과***

[0320] *신장 기능에서의 변화 검정*

[0321] 신장 SAE의 단계에 대한 임상 사건 위원회 평가 이외에, 문헌 [Kidney Disease: Improving Global Outcomes definitions of AKI (KIDGO, 2012)]에 부합되는 상승에 대해 실험 수치를 분석하였다. CSL112 군 또는 위약군의 어떤 대상체도 중앙 또는 지역연구소 혈청 크레아티닌 값을 기준으로 한 단계 3의 AKI 사건 (≥ 3×기저치 또는 ≥ 4.0 mg/dL [353.6 μmol/L]의 혈청 크레아티닌)을 경험하지 않았다 (표 22). 2명의 대상체는 중앙연구소 혈청 크레아티닌 기저치가 결측되었다. 대부분의 혈청 크레아티닌 증가 (67.3% CSL112 6g; 64.3% 위약)는 기저치로부터 >0 내지 <0.3 mg/dL 범위로 증가하였다. 상기 각 범주에 있어서, 절대값은 기저치로부터 ≥ 0.3 또는 ≤ 0.5 mg/dL 범위로 증가하고, 기저치로부터 >0.5 mg/dL의 혈청 크레아티닌이 증가하였으며, 위약군보다는 CSL112 6g 군에서 대상체의 비율이 낮았다. CSL112 군에서 1명 (1.9%) 및 위약군에서 4명 (14.3%)의 대상체가 혈청 크레아티닌에서 기저치로부터 ≥ 0.3 또는 ≤ 0.5 mg/dL 범위의 증가가 있었으며, 이는 ≥ 24시간 동안 유지되었다. CSL112 6g 군에서 1명 (1.9%)의 대상체의 혈청 크레아티닌 수준은 > 0.5 mg/dL이었으며, 이는 ≥ 24시간 당안 지속되었다. 기저치 값의 ≥ 2배의 혈청 크레아티닌 값을 갖는 대상체는 없었다.

[0322] *간 기능에서의 변화 검정*

[0323] 알라닌 아미노트랜스퍼라아제 (ALT), 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라아제 (AST), 알카리 포스파타아제 (ALP), 및 총 및 직접 빌리루빈에 대한 기저치에서의 평균값은 위약군과 CSL112 6g 군에서 모두 유사하였다. 이러한 파라미터들은 CSL112의 주입 후 상승하지 않았다.

[0324] ALT 또는 총 빌리루빈에 대해 결측치를 가졌던 위약군 또는 CSL112 6g 군에서의 대상체의 비율은 낮았다. 방문 기간 동안, 결측치를 갖는 대상체의 최대 비율은 ALT 및 총 빌리루빈 모두의 경우에서 7.5%였다.

[0325] CSL112 6g 군 또는 위약군의 어떠한 대상체도 적극 치료 기간 동안에 2×ULN을 초과하는 총 또는 직접 빌리루빈 및 3×ULN을 초과하는 ALT 또는 AST에서의 동시적인 상승을 나타내지 않았다 (표 22). 적극 치료 기간 동안에 > 3×ULN의 ALT에서의 증가를 나타내는 대상체들은 없었다. CSL112 군에서 1명 (1.9%)의 대상체가 방문 3에서 AST에서 > 5×ULN의 유일한 상승을 나타냈으며 이는 방문 4로서 해결되었다. 적극 치료 기간 동안에, CSL112 군에서 3명 (5.8%)의 대상체는 방문 3에서 총 빌리루빈 (또는 길버트 증후군이 있는 대상체에서는 직접 빌리루빈)에서의 > 1.5×ULN의 일시적인 증가(방문 4에서는 더이상 존재하지 않았음)가 주입 개시후 24 내지 48시간에 나타났던 반면, 위약군의 대상체에서는 나타나지 않았다.

[0326] *기타 혈청 생화학*

[0327] 치료군들 사이에 기타 혈청 생화학 파라미터에서의 임상적으로 유의미한 차이는 나타나지 않았으며, 임상적으로 유의미한 경향도 전반적으로 관찰되지 않았다.

[0328] *혈액학*

[0329] 치료군들 사이에 혈청학 파라미터에서의 임상적으로 유의미한 차이는 나타나지 않았으며, 임상적으로 유의미한 경향도 전반적으로 관찰되지 않았다.

[0330] 총 9/80명 (11.3%)의 대상체는 연구 기간 동안 기저치로부터 ≥ 2g/L의 헤모글로빈에서의 감소가 있었는데, 위약군 (2/28명, 7.1%)에 비해 CSL112 6g 군 (7/52명, 13.5%)에서 대상체의 비율이 높았다.

[0331] *소변검사*

[0332] 치료군들 사이에 소변검사 파라미터에서의 임상적으로 유의미한 차이는 나타나지 않았으며, 임상적으로 유의미한 경향도 전반적으로 관찰되지 않았다. 소변에서의 헤모글로빈 및 정성적 총 단백질량에 대한 기저치로부터의 변동은 그 수가 매우 적었으며, 발생했던 변동에 있어서도 변동은 1 카테고리가 채 되지 않았다. 수시 요단백 (Spot urine protein)/크레아티닌 및 요 시스타틴 C/크레아티닌 비율은 CSL112의 첫 주입 후 24 내지 48시간에 중앙값에서 약간의 일시적인 증가를 나타내었는데, 데이터에서 변동은 컸다.

[0333] *연구소 검사수치 이상*

[0334] 대상체들은 헤모글로빈, 혈청 크레아티닌, eGFR, 글루코스 (혈청 또는 소변), ALT, AST, ALP 또는 빌리루빈 (직접, 간접 또는 총)에서 4등급의 연구소 검사수치 이상이 없었다. 3등급의 연구소 검사수치 이상은 양 치료군 모두의 대상체에서 eGFR (3.8% CSL112; 7.4% 위약) 및 글루코스 (13.5% CSL112; 22.2% 위약)에 대하여 나타났다. AST에서 하나의 3등급의 연구소 검사수치 이상이 CSL112 6g 군에서 발견되었다 (간 기능 변화 검정 섹션 참조).

[0335] *면역원성*

[0336] 기저치에서, 모든 대상체는 음수로 간주되는 항체 역가의 역수를 지녔다 (10 또는 11). CSL112 6g 군 또는 위약군에서 어떠한 대상체도 적극 치료 기간의 종료시 (방문 7) 또는 연구 완료시 (방문 8)에 항-CSL112 또는 항-apoA-I 항체 역가의 역수에서 기저치로부터의 변화가 없었다.

[0337] *약동학의 분석*

[0338] 기저치 및 위약군에 비해, apoA-I 및 PC 모두에 있어서 평균 혈장 농도는 CSL112 군에서 증가되었으며, 최대 평균값은 주입 1 (방문 2) 및 주입 4 (방문 6)의 종료 시점에 관찰되었다.

[0339] apoA-I 및 PC의 혈장 농도에서의 유사한 증가는, 각각의 신장 기능 하위군 중 CSL112로 치료된 대상체에서 주입 1 (방문 2) 및 주입 4 (방문 6)의 종료 시점에 관찰되었다.

[0340] apoA-I 및 PC에 대하여 평균 기저치로 보정된 관찰된 최대 혈장 농도 (C_{max}) 값은, 제1 및 제4 주입 후에 위약보다는 CSL112 6g 군에서 증가되었다 (표 24). apoA-I 및 PC에 있어서 제1 주입에 대한 제4 주입 후 수득된 C_{max} 값의 축적 비율은 각각 1.20 (20%) 및 1.00 (0%)였다. 두 CSL112 분석물 모두에 있어서, 혈장 축적은 낮았다.

[0341] 총 CEC는 AEGIS-I 환자 모집단에 비해 2001 환자에 있어 기저치에서 13% 더 높았다 (P <0.001) (실시예 1). 특히, 총 CEC%는 CSL112_2001에서 9.8 ± 2.7 (n=78)인 반면, AEGIS-I에서 8.7 ± 2.7 (n=1204)이었다. 이와 유사하게, ABCA1 의존성 CEC는 AEGIS-I 환자에 비해 2001 환자에 있어 기저치에서 35% 더 높았다 (P <0.001). ABCA1 의존성 CEC%는 CSL112_2001에서 3.6 ± 2.0 (n=78)인 반면, AEGIS-I에서 2.6 ± 1.8 (n=1204)이었다. ABCA1 비의존성 CEC에서도 차이가 없었는데, ABCA1 비의존성 CEC%는 CSL112_2001에서 6.2 ± 1.7 (n=78)인 한편, AEGIS-I에서 6.0 ± 1.5 (n=1204)이었다. 이러한 관찰은 중등도의 RI와 정상적인 신장 기능을 갖는 대상체에서 관찰된 CEC 패턴과 일치하는 것이다 (실시예 2).

[0342] ***전체 신장 파라미터 데이터: AEGIS I 및 CSL112_2001***

[0343] AEGIS-I (연구 CSLCT-HDL-12-77) 및 CSL112_2001 연구에 있어서, 혈청 크레아티닌 및 eGFR에서 기저치로부터의 변화에 대한 전체 데이터 분석을 여기에 제공한다. 본 데이터 분석의 목적은, 다양한 정도의 신장 장애가 있는 대상체에서, 신장 기능에 대한 전반적인 영향 및 혈관조영에 대한 CSL112 주입의 시기와 관련한 영향을 알아보고자 한 것이었다. AEGIS-I는 정상적인 신장 기능 또는 경증 RI가 있는 MI 대상체에서 CSL112를 평가하였다. 연구 CSL112_2001은 중등도의 RI가 있는 AMI 대상체를 평가하였다. 상기 데이터에 대한 전반적인 분석으로 3상 표적 모집단들 중에서 예상되는 신장 기능의 범주 전반에 대한 평가가 가능하다. 두 연구 모두에 있어서, 등록된 대상체들은 연령, 성, 병발성 의학적 병태 (예컨대, 당뇨병, 고혈압) 및 만성 병용 약물 (예컨대, 2중 항혈소판 요법 스타틴)에서 있어서 표적 3상 모집단을 대표하고 있다.

[0344] *혈청 크레아티닌*

[0345] 전체 분석 (도 10)은, CSL112 또는 위약으로 치료한 대상체 (eGFR ≥60 mL/분/1.73㎡) 뿐만 아니라 eGFR이 45-60 mL/분/1.73㎡인 대상체에 있어서, 적극 치료 기간 동안 및 마지막 주입 후 7 내지 10일까지, 평균 혈청 크레아티닌 수준에 있어서 기저치로부터의 변화가 거의 없음을 보여주었다. eGFR이 30-<45 mL/분/1.73㎡인 대상체에 있어서, 평균 혈청 크레아티닌 수준에서 기저치로부터의 감소는 양 치료군 모두에서 연구 15일째부터 시작되는 것으로 관찰되었다. CSL112 군 및 위약군의 대상체에서도 평균 혈청 크레아티닌 수준에서 비교적 유사한 감소가 관찰되었다.

[0346] 혈청 크레아티닌에서의 기저치 (중앙연구소)로부터의 변화에 대한 신장 계층 및 혈관조영과 첫 투약 사이의 시간에 의한 분석은, 30 내지 <45 mL/분/1.73㎡ 범위의 eGFR을 갖는 대상체에 있어서, 24 내지 <48시간의 시간대 및 ≥ 48시간의 시간대 모두의 경우에서 기저치로부터의 감소를 보여주었다 (도 11). 24 내지 <48시간의 시간대에서 투약한 45 내지 <60mL/분/1.73㎡의 eGFR을 갖는 대상체에서, 대부분의 대상체들의 크레아티닌 변화는 기저치로부터 0.3 mg/dL 미만으로 증가하였다. 데이터는 혈관조영 후 <24시간에 투약한 대상체에 대해 결론을 내리기에는 불충분하였다.

[0347] *추정 사구체 여과율*

[0348] 전체 분석 (도 12)은, eGFR이 ≥60 mL/분/1.73㎡인 대상체 뿐만 아니라 eGFR이 45-<60 mL/분/1.73㎡인 대상체에 있어서, 적극 치료 기간 동안 및 마지막 주입 후 7 내지 10일까지, eGFR에 있어서 기저치로부터의 변화가 거의 없음을 보여주었다. eGFR이 30-<45 mL/분/1.73㎡인 대상체에 있어서, eGFR의 기저치로부터의 평균 변화에서의 약간의 증가가 연구 15일째부터 시작하여 CSL112 및 위약으로 치료한 대상체 모두에서 관찰되었다. eGFR 값에 대한 전체 데이터를 요약한 표를 도 10-12에 나타냈다.

[0349] **결과**

[0350] ***공동 1차 유효성 평가지수***

[0351] 신장 관련 중증 및 비중증 이상 사례의 비율은 치료군들 간에는 유사하였다 (표 19). 중앙 또는 지역연구소 분석에 의하면, 위약에서보다 CSL112 치료에서 크레아티닌 상승 비율이 더 높았다는 증거는 없었다. 대부분의 기저치로부터의 크레아티닌 상승은 미미하면서 일시적이었다.

[0352] ***이상 사례의 분석***

[0353] 치료 중 발생한 AE는 CSL112 군 (73.1%) 및 위약군 (71.4%)의 대상체에서 유사한 비율로 발생하였다. 치료군들 간에 SOC 내의 사건에서 눈의 띄는 불균형은 없었으며, 가장 빈번한 AE는 급성 MI 및 중등도의 RI의 환자 모집단을 기준으로 예측되었다. CSL112 군에서 4가지의 관련 TEAE (ALT 증가, 혈액 빌리루빈 증가, 주입 부위 부어오름 및 과호흡)는 그 빈도수가 낮았으며; 위약군에서 1건의 신부전의 SUSAR이 있었다. 용혈 사건은 발생하지 않았으며, 두 치료군 모두에서 유사한 출혈 비율과 중증도가 관찰되었다. 연구 기간 동안에 치명적 출혈 또는 중추신경계 출혈은 발생하지 않았다.

[0354] ***간 및 기타 실험실 결과***

[0355] 간의 연구결과와 관련하여, 양 치료군의 대상체에서 ALT > 3×ULN 및 총 빌리루빈 > 2×ULN의 동시적 상승이 관찰되지 않았기 때문에, 어떤 대상체도 약물로 유발된 간 손상에 대한 Hy의 법칙에 부합하지 못하였다. 길버트 증후군이 있는 대상체에서 총 빌리루빈 또는 직접 빌리루빈에서의 미미한 일시적인 증가가, CSL112를 투여받은 대상체 중 적은 비율 (5.8%)의 대상체에서 CSL112의 주입 1 개시 후 24 내지 48시간 내에 관찰되었다. 직접 빌리루빈에서의 이러한 일시적인 증가는 해당 프로그램에서 이전에 나타난 바 있어서, 임상적으로 유의미한 것으로 간주되지 않으며, 이들이 간 기능에서의 변화와 관련이 있지도 않다.

[0356] 기타 실험실 결과와 관련하여, 혈액학 또는 생화학 파라미터에 있어서 치료군들 사이에 어떠한 임상적으로 유의미한 차이도 관찰되지 않았다. 총 요단백과 관련한 안정성 결과, 또는 수시 요단백/크레아티닌 비율에서 치료군들 사이에 임상적으로 유의미한 변화 또는 차이가 없었다. 혈청 시스타틴 C에 있어서 치료군들 사이에 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았다. CSL112 또는 apoA-I에 대한 항체는 검출되지 않았다.

[0357] ***약동학***

[0358] 약동학적 평가는 급성 MI 및 중등도의 RI가 있는 대상체에서 CSL112 치료(제1 주입에 비해 제4 주입)에 대한 apoA-I 또는 PC의 축적이 없음을 입증하였는데, 이는 상기 모집단에서 사용하기 위한 CSL112 6g 용량의 허용가능성을 확인시켜주는 것이다. CKD 단계 3a (eGFR = 45 - < 60 mL/분/1.73㎡) 및 3b (eGFR = 30 - < 45 mL/분/1.73 ㎡)인 CSL112로 치료된 대상체에서 apoA-I의 기저치에 대한 유사한 상승이 관찰되었다.

[0359] 본 연구는 약동학적 관점에서 6g의 용량이 중등도의 RI가 있는 급성 MI 환자에 적절하다는 것을 입증하였다. CSL112 6g의 용량은 AEGIS-I 연구에서의 대상체보다는 CSL112_2001 대상체에서 CEC를 유사한 정도까지 상승시켰다 (실시예 1). 주입 종료 시점에, CEC의 상대적인 증가는 두 연구 모두에서 유사하였다 (도 13-15). ABCA1 의존성 CEC는 CSL112_2001 대상체에서 오랜 시간 상승하였는데, 이는 CSL112-1001 연구에서 CSL112를 투여받은 MRI 환자에서 관찰된 것과 일치하는 것이다 (실시예 2).

[0360] ***전체 실험실 분석***

[0361] 연구 AEGIS-I 및 CSL112_2001의 전체 실험실 데이터 분석은 혈청 크레아티닌 및 eGFR에서 기저치로부터의 변화를 조사하여, 경증 RI 또는 정상적인 신장 기능과 비교하였을 때 중등도의 RI가 있는 대상체의 하위군에서 상기 신장 기능 파라미터들에 대한 CSL112 주입의 부정적인 영향이 없었음을 보여주었다. 혈청 크레아티닌에서 기저치로부터의 변화는, 조영제 투여에 대한 CSL112의 첫 용량의 투여의 시기에 관계없이, 신장 기능군 전반에 걸쳐

유사하였다.

[0362] **결론**

[0363] 급성 MI 및 중등도의 RI가 있는 대상체에 대한 CSL112_2001 연구는 상기 모집단에서 위약에 비해 CSL112 6g의 주당 1회 총 4회의 투여에 있어서의 신장 안전성을 뒷받침하고 있다. 전반적인 안전성 프로파일은 적절하였고, 정상적인 신장 기능 또는 경증 RI가 있는 대상체과 비교하여 중등도의 RI가 있는 대상체에 대한 특별한 모니터링을 해야만할 어떠한 새로운 안전성 신호도 확인되지 않았다.

[0364] 본 명세서 전반에 걸쳐, 본 발명을 임의의 한 실시양태 또는 구체적인 특징들의 집합으로 한정하지 않으면서 본 발명의 바람직한 실시양태를 기술하고자 하였다. 본 발명을 벗어나지 않으면서 여기에 기술 및 예시된 실시양태들에 다양한 변화 및 변경을 가할 수 있다.

[0365] 본 명세서에서 언급되는 각 특허 및 과학 문헌, 컴퓨터 프로그램 및 알고리즘에 대해 개시내용은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0366] 참조문헌

1. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: Prospective multinational observational study (grace). *BMJ*. 2006;333:1091-1091
2. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW, Investigators P. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:226-235
3. Shotan A, Blondheim DS, Gottlieb S, Kazatsker M, Frimerman A, Shochat M, Garty M, Boyko V, Behar S, Meisel SR, Working Group on Intensive Cardiac C, Israel Heart S, Acute Coronary Syndrome Israeli Survey I. Comparison of outcome of recurrent versus first st-segment elevation myocardial infarction (from national israel surveys 1998 to 2006). *The American journal of cardiology*. 2011;107:1730-1737
4. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J*. 1991;121:293-298
5. Wallis EJ, Ramsay LE, Ul Haq I, Ghahramani P, Jackson PR, Rowland-Yeo K, Yeo WW. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: Validation of a new sheffield table in the 1995 scottish health survey population. *Bmj*. 2000;320:671-676
6. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83:356-362
7. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J, 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The framingham study. *Ann Intern Med*. 1961;55:33-50
8. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular munster (procam) study. *Circulation*. 2002;105:310-315
9. Ferrario M, Chiodini P, Chambless LE, Cesana G, Vanuzzo D, Panico S, Sega R, Pilotto L, Palmieri L, Giampaoli S. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the cuore cohort study prediction equation. *International journal of epidemiology*. 2005;34:413-421
10. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in europe: The score project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003
11. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: The assign score from the scottish heart health extended cohort (shhec). *Heart*. 2007;93:172-176

[0367]

12. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of qrisk, a new cardiovascular disease risk score for the united kingdom: Prospective open cohort study. *Bmj*. 2007;335:136
13. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, Wallendszus K, Craig M, Jiang L, Collins R, Armitage J. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371:203-212
14. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJP, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif J-C, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *New England Journal of Medicine*. 2007;357:2109-2122
15. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low hdl cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255-2267
16. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundl H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS, dal OI. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367:2089-2099
17. Tardif JC, Ballantyne CM, Barter P, Dasseux JL, Fayad ZA, Guertin MC, Kastelein JJ, Keyserling C, Klepp H, Koenig W, L'Allier PL, Lesperance J, Luscher TF, Paolini JF, Tawakol A, Waters DD. Effects of the high-density lipoprotein mimetic agent cer-001 on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: A randomized trial. *Eur Heart J*. 2014;35:3277-3286
18. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, Givens EG, Ayers CR, Wedin KE, Neeland IJ, Yuhanna IS, Rader DR, de Lemos JA, Shaul PW. Hdl cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014;371:2383-2393
19. Saleheen D, Scott R, Javad S, Zhao W, Rodrigues A, Picataggi A, Lukmanova D, Mucksavage ML, Luben R, Billheimer J, Kastelein JJ, Boekholdt SM, Khaw KT, Wareham N, Rader DJ. Association of hdl cholesterol efflux capacity with incident coronary heart disease events: A prospective case-control study. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 2015;3:507-513
20. Siddiqi HK, Kiss D, Rader D. Hdl-cholesterol and cardiovascular disease: Rethinking our approach. *Current opinion in cardiology*. 2015;30:536-542
21. Ray KK, Ditmarsch M, Kallend D, Niesor EJ, Suchankova G, Upmanyu R, Anzures-Cabrera J, Lehnert V, Pauly-Evers M, Holme I, Stasek J, van Hessen MW, Jones P, dal AI. The effect of cholesteryl ester transfer protein inhibition on lipids, lipoproteins, and markers of hdl function after an acute coronary syndrome: The dal-acute randomized trial. *Eur Heart J*. 2014;35:1792-1800
22. Bounafaa A, Berrougui H, Ikhlef S, Essamadi A, Nasser B, Bennis A, Yamoul N, Ghalim N, Khalil A. Alteration of hdl functionality and pon1 activities in acute coronary syndrome patients. *Clin Biochem*. 2014;47:318-325
23. Shao B, Tang C, Sinha A, Mayer PS, Davenport GD, Brot N, Oda MN, Zhao XQ, Heinecke JW. Humans with atherosclerosis have impaired abca1 cholesterol efflux and enhanced high-density lipoprotein oxidation by myeloperoxidase. *Circ Res*. 2014;114:1733-1742

[0368]

24. Diditchenko S, Gille A, Pragst I, Stadler D, Waelchli M, Hamilton R, Leis A, Wright SD. Novel formulation of a reconstituted high-density lipoprotein (csl112) dramatically enhances abca1-dependent cholesterol efflux. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:2202-2211
25. Easton R, Gille A, D'Andrea D, Davis R, Wright SD, Shear C. A multiple ascending dose study of csl112, an infused formulation of apoa-i. *Journal of clinical pharmacology*. 2014;54:301-310
26. Gille A, Easton R, D'Andrea D, Wright SD, Shear CL. Csl112 enhances biomarkers of reverse cholesterol transport after single and multiple infusions in healthy subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:2106-2114
27. Tricoci P, D'Andrea DM, Gurbel PA, Yao Z, Cuchel M, Winston B, Schott R, Weiss R, Blazing MA, Cannon L, Bailey A, Angiolillo DJ, Gille A, Shear CL, Wright SD, Alexander JH. Infusion of reconstituted high-density lipoprotein, csl112, in patients with atherosclerosis: Safety and pharmacokinetic results from a phase 2a randomized clinical trial. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4:e002171
28. Herzog E, Pragst I, Waelchli M, Gille A, Schenk S, Mueller-Cohrs J, Diditchenko S, Zanoni P, Cuchel M, Seubert A, Rader DJ, Wright SD. Reconstituted high-density lipoprotein can elevate plasma alanine aminotransferase by transient depletion of hepatic cholesterol: Role of the phospholipid component. *J Appl Toxicol*. 2016;36:1038-1047
29. Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL, Ibrahim R, Lesperance J, Heinonen TM, Kouz S, Berry C, Basser R, Lavoie MA, Guertin MC, Rodes-Cabau J, Effect of r HDLoA-S, Efficacy I. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297:1675-1682
30. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BR, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand J-P, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon J-L, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Third universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60:1581-1598
31. Gibson CM, Korjian S, Tricoci P, Daaboul Y, Alexander JH, Steg PG, Lincoff AM, Kastelein JJP, Mehran R, D'Andrea D, Merkely B, Zarebinski M, Ophius TO, Harrington RA. Rationale and design of apo-i event reduction in ischemic syndromes i (aegis-i): A phase 2b, randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial to investigate the safety and tolerability of csl112, a reconstituted, infusible, human apoa-i, after acute myocardial infarction. *American Heart Journal*. 2016;180:22-28
32. Nicholls SJ. Accelerate: Evacetrapib does not reduce major cv events in high-risk patients. 2016, http://www.thecardiologyadvisor.com/acc-meeting-

[0369]

highlights/evacetrapib-did-not-reduce-cv-events-in-high-risk-patients/article/487228

33. Chapman MJ, Le Goff W, Guerin M, Kontush A. Cholesteryl ester transfer protein: At the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates, niacin, and cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Eur Heart J*. 2010;31:149-164
34. Investigators TA-H. Niacin in patients with low hdl cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *New England Journal of Medicine*. 2011;365:2255-2267
35. Bays HE, Shah A, Lin J, Sisk CM, Dong Q, Maccubbin D. Consistency of extended-release niacin/laropiprant effects on lp(a), apob, non-hdl-c, apo a1, and apob/apoa1 ratio across patient subgroups. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions*. 2012;12:197-206
36. Maccubbin D, Bays HE, Olsson AG, Elinoff V, Elis A, Mitchel Y, Sirah W, Betteridge A, Reyes R, Yu Q, Kuznetsova O, Sisk CM, Pasternak RC, Paolini JF. Lipid-modifying efficacy and tolerability of extended-release niacin/laropiprant in patients with primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. *International journal of clinical practice*. 2008;62:1959-1970
37. Fayad ZA, Mani V, Woodward M, Kallend D, Abt M, Burgess T, Fuster V, Ballantyne CM, Stein EA, Tardif JC, Rudd JH, Farkouh ME, Tawakol A. Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-plaque): A randomised clinical trial. *Lancet*. 2011;378:1547-1559
38. Nicholls SJ, Ruotolo G, Brewer HB, Kane JP, Wang MD, Krueger KA, Adelman SJ, Nissen SE, Rader DJ. Cholesterol efflux capacity and pre-beta-1 hdl concentrations are increased in dyslipidemic patients treated with evacetrapib. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66:2201-2210
39. Didichenko SA, Navdaev AV, Cukier AM, Gille A, Schuetz P, Spycher MO, Therond P, Chapman MJ, Kontush A, Wright SD. Enhanced hdl functionality in small hdl species produced upon remodeling of hdl by reconstituted hdl, csl112: Effects on cholesterol efflux, anti-inflammatory and antioxidative activity. *Circ Res*. 2016;119:751-763
40. Anderson WAD, Bethea WR. Renal lesions following administration of hypertonic solutions of sucrose. Report of six Cases. JAMA. 1940; 114(20):1983-7.
41. Bhandari S, Jain P. Management of acute coronary syndrome in chronic kidney disease. J Assoc Physicians India. 2012;60:48–51.
42. Epstein JS, Zoon KC. Important drug warning: Immune globulin intravenous (human) (IGIV) products. Neonatal Netw. 2000;19(2):60-2.
43. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). BMJ. 2006;333: 1091-4.
44. Fox CS, Muntner P, Chen AY, et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non–ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease:

[0370]

A report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry. Circulation. 2010;121:357–65.

45. Gibson CM, Dumaine RL, Gelfand EV, et al. Associated of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; observations in 13307 patients in five TIMI trials. Eur Heart J 2004; 25:1998-2005

46. Guidance for Industry: Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. July 2009 http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM174090.pdf Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Kidney Int Suppl 2012; 2:1.

47. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604–12.

48. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials. A consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation. 2011;123:2736–47.

49. Nabais S, Rocha S, João C, et al. Prognostic impact of moderate renal dysfunction in acute coronary syndrome. Rev Port Cardiol. 2008;27(3):303–12.

50. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. Transfus Med Rev 2003; 17 (4): 241-51.

51. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Comparative performance of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) and the modification of diet in renal disease (MDRD) study equations for estimating GFR levels above 60 mL/minute/1.73 m^2. American Journal of Kidney Diseases. 2010;56(3):486–95.

[0371]

표 1: 기저치 특성

특성	CSL112 2g (N=419)	CSL112 6g (N=421)	위약 (N=418)	삼원 p-값
연령, 세 - 평균 ± SD	57.7 ± 10.1	59.2 ± 9.9	58.1 ± 10.6	0.08
남성 - 수 (%)	337 (80.4%)	323 (76.7%)	341 (81.6%)	0.19
인종 - 수 (%)				0.57
백인	404 (96.7%)	406 (96.7%)	409 (97.9%)	
흑인	9 (2.2%)	5 (1.2%)	4 (1.0%)	
아시아인	1 (0.2%)	4 (1.0%)	1 (0.2%)	
기타	4 (1.0%)	5 (1.2%)	4 (1.0%)	
BMI, kg/m^2 - 평균 ± SD	29.2 ± 6.3	28.5 ± 5.0	28.6 ± 5.2	0.15
eGFR, ml/분 - 평균 ± SD	86.1 ± 16.1	86.6 ± 14.9	87.4 ± 15.7	0.49
신장 기능 - 수 (%)				0.70
정상적인 신장 기능	194 (46.4%)	183 (43.5%)	188 (45.0%)	
경증 신장 장애	200 (47.9%)	219 (52.0%)	212 (50.7%)	
중등도/중증 신장 장애	24 (5.7%)	19 (4.5%)	18 (4.3%)	
초발 사례 - 수 (%)				0.20
STEMI	250 (59.7%)	274 (65.1%)	251 (60.1%)	
NSTEMI	169 (40.3%)	147 (34.9%)	167 (40.0%)	
초발 중재 시술 - 수 (%)				0.55
PCI	386 (92.1%)	397 (94.3%)	390 (93.3%)	
CABG	2 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	
의학 요법	31 (7.4%)	24 (5.7%)	27 (6.5%)	
병력 - 수 (%)				
이전의 MI	65 (15.5%)	58 (13.8%)	71 (17.0%)	0.44
안정성 협심증	65 (15.5%)	63 (15.0%)	58 (13.9%)	0.79
울혈성 심부전	24 (5.7%)	11 (2.6%)	18 (4.3%)	0.08
말초성 동맥 질환	15 (3.6%)	14 (3.3%)	25 (6.0%)	0.11
뇌혈관 질환	20 (4.8%)	21 (5.0%)	17 (4.1%)	0.80
고혈압	269 (64.2%)	257 (61.1%)	240 (57.4%)	0.13
이상지질혈증	222 (53.0%)	220 (52.3%)	222 (53.1%)	0.96
치료를 요하는 진성 당뇨병	104 (24.8%)	81 (19.2%)	95 (22.7%)	0.15
흡연/담배 소비	299 (71.4%)	292 (69.4%)	312 (74.6%)	0.23
혈관조영에서 첫 주입까지의 시간 - 수 (%)				
12h 내지 < 24h	9 (2.2%)	6 (1.5%)	9 (2.2%)	0.35
24h 내지 < 48h	55 (13.5%)	76 (18.5%)	66 (16.2%)	
≥ 48h	344 (84.3%)	329 (80.1%)	332 (81.6%)	
첫 의료적 접촉으로부터 첫 주입까지의 시간, hrs - 중앙값 (IQR)	103 (72.5-133.3)	95.5 (65.3-133.5)	98.5 (70.3-135.5)	0.20

[0372]

특성	CSL112 2g (N=419)	CSL112 6g (N=421)	위약 (N=418)	삼원 p-값
병용 약물* - 수 (%)				
스타틴	391 (94.2%)	375 (90.1%)	387 (93.7%)	0.05
고농도 또는 고용량	144 (34.7%)	132 (31.7%)	138 (33.4%)	0.66
저농도 또는 저용량	247 (59.5%)	243 (58.4%)	249 (60.3%)	0.86
기타 지질 저하제†	14 (3.4%)	11 (2.6%)	13 (3.2%)	0.82
ACE 억제제 또는 ARB	323 (77.8%)	325 (78.1%)	322 (78.0%)	0.99
베타 차단제	333 (80.2%)	319 (76.7%)	321 (77.7%)	0.44
아스피린	406 (97.8%)	394 (94.7%)	400 (96.9%)	0.05
항혈소판제	385 (92.8%)	395 (95.0%)	392 (94.9%)	0.31
항응고제	34 (8.2%)	37 (8.9%)	42 (10.2%)	0.60

기저치 특성은 무작위배정시의 환자에 대해서 계산하였다.
범주형 변수에 대해서는 카이제곱 검정을 사용하여 p 값을 계산하였고, 모수적 연속형 변수에 대해서는 ANOVA 검정 및 크루스칼-왈리스 검정을 사용하였다.
만성 신장 질환 역학 합동 방정식 (2009)을 사용하여 eGFR을 계산하였다. 요약한 eGFR 값들은 선별시에 중앙연구소 혈청 크레아티닌 값들로부터 유도한 값들이다. 중앙연구소 값을 이용할 수 없는 경우, 지역연구소 데이터를 사용하였다.
무작위배정으로부터 첫 주입까지의 시간에 대해서는, 복수의 쌍별 비교를 수행하였다: (6g v. 위약=0.002) 및 (2g v. 위약=0.1059) 및 (6g v. 2g=0.3462).
† 에제티미브 또는 PCSK9 억제제
ACE: 안지오텐신 전환 호르몬, ARB: 안지오텐신 수용체 차단제, BMI: 체질량 지수, CABG: 관상동맥 우회술, eGFR: 추정 사구체 여과율, MI: 심근 경색, NSTEMI: 비-ST 분절 상승 심근 경색, PCI: 경피 관상동맥 중재술, SD: 표준 편차 및 STEMI: ST 분절 상승 심근 경색.

[0373]

표 2: 공동 1차 안전성 평가지수

공동 1차 안전성 평가지수	n (%)	비율 차이 (CSL112 - 위약)	95% CI [a]	95% CI 의 상계 [b]	p-값 [c]
간				≤ 4%	
CSL112 2g (N=415)	4 (1.0%)	1.0	(-0.1, 2.5)	Yes	0.12
CSL112 6g (N=416)	2 (0.5%)	0.5	(-0.5, 1.7)	Yes	0.50
위약 (N=413)	0 (0.0%)				
신장				< 5%	
CSL112 2g (N=415)	0 (0.0%)	-0.2	(-1.4, 0.7)	Yes	0.50
CSL112 6g (N=416)	3 (0.7%)	0.5	(-0.7, 1.9)	Yes	0.62
위약 (N=413)	1 (0.2%)				

CI=신뢰 구간.
[a] 대상체 발병률에서의 차이의 95% 신뢰 구간은 뉴콤-윌슨 스코어법을 이용하여 계산하였다.
[b] Yes 는 비열등성 기준이 충족됨을 의미한다.
[c] P 값은 피셔의 정확 검정(Fisher' s exact test)을 사용하여 계산하였다.
상기 양측 95% 신뢰 구간의 상계를 공동 1 차 유효성 평가지수를 시험하기 위해 특정하여, 비열등성 평가를 위한 간 및 신장 평가지수에 대한 특정 임계값과 비교하였다. 이는 간 및 신장 평가지수 각각에 대한 단측 2.5% 1 종 오류를 제공하며, 모든 1 종 오류를 5%로 제어하기 위한 본페로니법의 적용을 기반으로 하였다.
퍼센트는 데이터를 갖는 대상체수를 기준으로 하였다.
관심대상 간 평가지수는 하기의 두 결과 중 하나를 나타내는 임의의 대상체로 정의된다: ALT > 3×ULN, 총 빌리루빈 > 2×ULN, (본래 검정의 적어도 24 시간 후, 그러나 1주일 이내에 연속된 반복 검정에 의해 확인함)
신장 사건은 ≥ 1.5×기저치의 혈청 크레아티닌 증가 또는 신장 대체 요법에 대한 필요로서 정의됨 (상기 수치는 적어도 24 시간 후, 그러나 1 주일 이내에 연속된 반복 검정에 의해 확인함)

[0374]

표 3: ITT 모집단에서의 MACE 평가지수

MACE 평가지수	2g (419)	6g (421)	위약 (418)	HR (2g v. 위약)	p-값 (2g v P)	HR (6g v. 위약)	p-값 (6g v P)
복합 2° 평가지수	27 (6.4%)	24 (5.7%)	23 (5.5%)	1.18 (0.67, 2.05)	0.5733	1.02 (0.57, 1.80)	0.9717
복합 1	16 (3.8%)	20 (4.8%)	17 (4.1%)	0.93 (0.47, 1.84)	0.8391	1.15 (0.60, 2.20)	0.6664
복합 2	16 (3.8%)	20 (4.8%)	17 (4.1%)	0.93 (0.47, 1.85)	0.8393	1.15 (0.60, 2.20)	0.6660
복합 3	18 (4.3%)	20 (4.8%)	18 (4.3%)	0.99 (0.51, 1.90)	0.9705	1.09 (0.57, 2.05)	0.7992
복합 4	34 (8.1%)	29 (6.9%)	31 (7.4%)	1.10 (0.67, 1.78)	0.7107	0.91 (0.55, 1.51)	0.7008
CV 사망	2 (0.5%)	4 (1.0%)	0 (0.0%)	-	0.3146	-	0.0477
비치명적 MI	14 (3.3%)	13 (3.1%)	14 (3.3%)	0.99 (0.47, 2.09)	0.9828	0.91 (0.43, 1.93)	0.7944
허혈성 뇌졸중	0 (0.0%)	3 (0.7%)	3 (0.7%)	-	0.1297	0.99 (0.20, 4.91)	0.9918
불안정형 협심증으로 인한 입원	13 (3.1%)	6 (1.4%)	7 (1.7%)	1.87 (0.75, 4.69)	0.1460	0.84 (0.28, 2.51)	0.7766
모든 원인에 의한 사망률	5 (1.2%)	4 (1.0%)	1 (0.2%)	4.95 (0.58, 42.37)	0.1253	3.94 (0.44, 35.21)	0.2526
비-CV 사망	3 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	2.92 (0.30, 28.09)	0.2341	-	0.5319
출혈성 뇌졸중	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	-	0.9914	-	0.2217
뇌졸중 - 불확정	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	-
임의의 뇌졸중	0 (0.0%)	4 (1.0%)	3 (0.7%)	-	0.1597	1.32 (0.30, 5.90)	0.6515
심부전	5 (1.2%)	4 (1.0%)	1 (0.2%)	5.02 (0.59, 43.01)	0.1205	3.96 (0.44, 35.41)	0.2525
관상동맥 혈관재생	26 (6.2%)	17 (4.0%)	25 (6.0%)	1.05 (0.60, 1.81)	0.8669	0.66 (0.36, 1.22)	0.1934

모든 수는 ITT 모집단에서의 첫 MACE 까지의 시간 분석을 기준으로 하였다.
퍼센트는 데이터를 갖는 대상체수를 기준으로 하였다.
모든 사건들은 CEC 로 판단하였다.
위험비는 치료군 및 신장 기능에 대한 인자를 이용한 비례 위험 모형을 기준으로 하였다.
< 1 의 위험비가 CSL112 에 유리하다.
층화 로그 순위 p-값 < 0.05 라는 것은 CSL112 군에서 첫 MACE 까지의 시간이 위약과 비교했을 때 현저히 차이가 있음을 의미한다.
MACE 복합 2 차 평가지수는 CV 사망, 비치명적 MI, 허혈성 뇌졸중 및 불안정형 협심증으로 인한 입원으로 이루어진다.
연구 MACE 복합 평가지수 1 은 CV 사망, 비치명적 MI 및 허혈성 뇌졸중으로 이루어진다.
연구 MACE 복합 평가지수 2 는 CV 사망, 비치명적 MI 및 임의의 뇌졸중으로 이루어진다.
연구 MACE 복합 평가지수 3 은 비치명적 MI, 모든 원인에 의한 치사율 및 임의의 뇌졸중으로 이루어진다.
연구 MACE 복합 평가지수 4 는 불안정형 협심증으로 인한 입원, 모든 원인에 의한 치사율, 임의의 뇌졸중, 심부전 및 관상동맥 혈관재생으로 이루어진다.

[0375]

표 4: 최악의 출혈 사건에 대한 BARC 평가 등급 (안전성 모집단)

출혈 사건	CSL112 2g (415)	CSL112 6g (416)	위약 (413)
유형 0	377 (90.8%)	378 (90.9%)	362 (87.7%)
유형 1	19 (4.6%)	17 (4.1%)	30 (7.3%)
유형 2	16 (3.9%)	17 (4.1%)	15 (3.6%)
유형 3	2 (0.5%)	3 (0.7%)	6 (1.5%)
유형 3a	0	0	2
유형 3b	2	3	3
유형 3c	0	0	1
유형 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
유형 5	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
유형 5a	0	0	0
유형 5b	1	1	0

유형 0 은 출혈 사건이 없었던 것으로 판단한 대상체를 포함한다.
환자가 1 번 이상의 출혈 사건이 있었던 경우, 가장 심각한 출혈을 계수하였다.
출혈 사건은 무작위배정으로부터 계수하였다.

[0376]

표 5: 기저치 지질 및 심혈관 바이오마커

바이오마커	CSL112 2g	CSL112 6g	위약	p-값
혈장 바이오마커				
ApoA-I mg/dL - 평균 ± SD	124.6 ± 24.6	127.7 ± 25.2	126.1 ± 24.7	0.2155
포스파티딜콜린 mg/dL - 평균 ± SD	185.9 ± 36.6	190.1 ± 39.2	187.3 ± 37.7	0.2835
지질 바이오마커				
아포지질단백질 B mg/dL - 평균 ± SD	90.8 ± 24.3	92.8 ± 25.3	91.9 ± 25.4	0.5308
총 콜레스테롤 mg/dL - 평균 ± SD	164.7 ± 39.3	169.3 ± 41.0	166.5 ± 41.6	0.2735
HDL 콜레스테롤 mg/dL - 평균 ± SD	40.2 ± 11.0	41.6 ± 10.7	40.8 ± 11.0	0.1606
비-HDL 콜레스테롤 mg/dL - 평균 ± SD	124.2 ± 38.9	127.6 ± 40.4	125.8 ± 40.9	0.4780
LDL 콜레스테롤 mg/dL - 평균 ± SD	92.1 ± 35.0	94.7 ± 34.9	92.1 ± 34.4	0.4966
트리글리세라이드 mg/dL - 평균 ± SD	168.8 ± 99.5	168.0 ± 91.3	170.2 ± 95.1	0.9450
콜레스테롤 배출 능력				
총 배출 %/4h - 평균 ± SD	8.4 ± 2.3	8.8 ± 2.9	8.8 ± 2.7	0.1299
ABCA1 배출 %/4h - 평균 ± SD	2.6 ± 1.7	2.6 ± 1.9	2.8 ± 1.9	0.2097
비-ABCA1 배출 %/4h - 평균 ± SD	5.9 ± 1.4	6.2 ± 1.6	6.0 ± 1.5	0.0305
총 EC/ ApoA-I 비율 %/4h/mg/dL - 평균 + SD	0.068 ± 0.017	0.069 ± 0.020	0.070 ± 0.021	0.3304
ABCA1 EC/ ApoA-I 비율 %/4h/mg/dL - 평균 + SD	0.021 ± 0.013	0.021 ± 0.014	0.022 ± 0.015	0.1401
심혈관 바이오마커				
트로포닌 I ng/mL - 평균 ± SD	53.9 ± 400.2	48.2 ± 187.9	67.8 ± 361.6	0.8618
피브리노겐 mg/dL - 평균 ± SD	481.7 ± 122.0	482.2 ± 125.0	476.3 ± 125.6	0.7588
hsCRP mg/L - 평균 ± SD	18.9 ± 28.9	18.7 ± 23.7	18.4 ± 27.5	0.9677
IL-6 pg/mL - 평균 ± SD	9.2 ± 45.8	8.3 ± 21.5	7.4 ± 9.8	0.6754

모든 분석은 이용가능한 데이터를 갖는 환자를 기준으로 하였다.
CEC=콜레스테롤 배출 능력, CI=신뢰 구간
ABCA1: ATP-결합 카세트 A1, HDL: 고밀도 지질단백질, hsCRP: 고민감도 c-반응성 단백질, IL-6: 인터루킨-6, LDL: 저밀도 지질단백질, NT-proBNP: 뇌나트륨이뇨펩타이드의 N-말단 프로호르몬, 및
SD: 표준 편차.
[a] 치료 비교는 치료군에 대한 항을 이용하는 ANOVA를 기반으로 함.

[0377]

표 6: CSL112의 주입 직후 콜레스테롤 배출, HDL-콜레스테롤 및 apoA-I 값

파라미터	산술 평균 ± SD	증가 배수
총 콜레스테롤 배출 능력 (%/4h)		
CSL112 2g (N = 394)	15.8 ± 3.8	1.87#
CSL112 6g (N = 404)	20.8 ± 3.8	2.45#
위약 (N = 403)	8.3 ± 2.7	0.94#
ABCA1 의존성 콜레스테롤 배출 능력 (%/4h)		
CSL112 2g (N = 394)	7.9 ± 2.6	3.67#
CSL112 6g (N = 404)	8.9 ± 2.4	4.30#
위약 (N = 403)	2.4 ± 1.8	0.82#
ApoA-I (mg/dl)		
CSL112 2g (N = 402)	161 ± 33.4	1.29#
CSL112 6g (N = 406)	263 ± 58.2	2.06#
위약 (N = 405)	121 ± 25.7	0.96#
HDL-콜레스테롤 mg/dL		
CSL112 2g (N = 404)	43.9 ± 11.8	1.09#
CSL112 6g (N = 407)	52.5 ± 12.1	1.27#
위약 (N = 405)	39.3 ± 10.9	0.97#

모든 분석은 이용가능한 데이터를 갖는 환자를 기준으로 하였다.
기저치와 비교한 # 증가 배수는 각 환자 비율의 기하 평균으로 계산하였다.

[0378]

표 7: 공동 1차 안전성 평가지수의 민감도 분석

공동 1차 안전성 평가지수	n (%)	비율 차이 (CSL112 - 위약)	95% CI [a]	95% CI 의 상계 [b]	p-값 [c]
간 - 확증적 결과 없음				≤ 4%	
CSL112 2g (N=415)	9 (2.2%)	-0.5	(-2.8, 1.7)	Yes	0.64
CSL112 6g (N=416)	5 (1.2%)	-1.5	(-3.6, 0.5)	Yes	0.13
위약 (N=413)	11 (2.7%)				
신장 - 확증적 결과 없음				< 5%	
CSL112 2g (N=415)	4 (1.0%)	-0.5	(-2.3, 1.2)	Yes	0.55
CSL112 6g (N=416)	7 (1.7%)	0.2	(-1.7, 2.1)	Yes	0.79
위약 (N=413)	6 (1.5%)				

CI=신뢰 구간.

[a] 대상체 발병률에서의 차이의 95% 신뢰 구간은 뉴콤-윌슨 스코어법을 이용하여 계산하였다.

[b] Yes 는 비열등성 기준이 충족됨을 의미한다.

[c] *P 값은 예상된 세포 개수가 < 5 이었던 경우 카이제곱 검정 또는 피셔의 정확 검정을 이용하여 계산하였다.

* 퍼센트는 데이터를 갖는 대상체수를 기준으로 하였다.

* 본 민감도 분석에서, 관심대상인 간 평가지수는 하기의 두 결과 중 하나를 나타내는 임의의 대상체로 정의된다: ALT > 3×ULN, 총 빌리루빈 > 2×ULN (본래 검정의 적어도 24 시간 후, 그러나 1 주일 이내에 연속된 반복 검정을 이용한 확인 없음)

* 본 민감도 분석에서, 신장 사건은 ≥1.5×기저치의 혈청 크레아티닌 증가로 정의되거나, 또는 신장 대체 요법에 대한 필요로서 정의됨 (상기 수치는 본래 검정의 적어도 24 시간 후, 그러나 1 주일 이내에 연속된 반복 검정을 이용한 확인 없음)

[0379]

표 8: 복수의 치료 비교를 위한 본페로니 보정을 이용한 공동 1차 안전성 평가지수의 사후 민감도 분석

공동 1차 안전성 평가지수	n (%)	비율 차이 (CSL112 - 위약)	97.5% CI [a]	97.5% CI 의 상계 [b]	p-값 [c]
간				≤ 4%	
CSL112 2g (N=415)	4 (1.0%)	1.0	(-0.4, 2.8)	있음	0.12
CSL112 6g (N=416)	2 (0.5%)	0.5	(-0.8, 2.0)	있음	0.50
위약 (N=413)	0 (0.0%)				
신장				< 5%	
CSL112 2g (N=415)	0 (0.0%)	-0.2	(-1.7, 1.0)	있음	0.50
CSL112 6g (N=416)	3 (0.7%)	0.5	(-1.0, 2.2)	있음	0.62
위약 (N=413)	1 (0.2%)				

CI=신뢰 구간.

[a] 상기 양측 95% 신뢰 구간의 상계를 공동 1 차 유효성 평가지수를 시험하기 위해 특정하여, 비열등성 평가를 위한 간 및 신장 평가지수에 대한 특정 임계값과 비교하였다. 이는 간 및 신장 평가지수 각각에 대한 단측 2.5% 1 종 오류를 제공하며, 모든 1 종 오류를 5%로 제어하기 위한 본페로니법의 적용을 기반으로 하였다. 다중성 보정(Multiplicity adjustment)은 각각의 공동 1 차 유효성 평가지수 내에서 두 쌍별 치료군 비교에서는 적용하지 않았다. 상기 표는 양측 97.5% 신뢰 구간을 이용한 보다 보수적인 평가를 나타내는데, 이는 추가로 치료군 비교에 사후 본페로니 보정을 적용하여 각각의 치료군 비교에 있어서 개별 단측 1.25% 1 종 오류를 달성한다.

[b] Yes 는 비열등성 기준이 충족됨을 의미한다.

[c] P 값은 피셔의 정확 검정을 사용하여 계산하였다.

퍼센트는 데이터를 갖는 대상체수를 기준으로 하였다.

관심대상 간 평가지수는 하기의 두 결과 중 하나를 나타내는 임의의 대상체로 정의된다: ALT > 3×ULN, 총 빌리루빈 > 2×ULN (본래 검정의 적어도 24 시간 후, 그러나 1주일 이내에 연속된 반복 검정에 의해 확인함)

신장 사건은 ≥ 1.5×기저치의 혈청 크레아티닌 증가 또는 신장 대체 요법에 대한 필요로서 정의됨 (상기 수치는 적어도 24 시간 후, 그러나 1 주일 이내에 연속된 반복 검정에 의해 확인함)

[0380]

표 9: CSL112 의 주입 직후 콜레스테롤 배출 및 apoA-I 비율

파라미터	산술 평균 ± SD	증가 배수
총 콜레스테롤 배출 능력/ApoA-I 비율 (%/4 hr/mg/dL)		
CSL112 2g (N = 394)	0.099 ± 0.023	1.44@
CSL112 6g (N = 404)	0.082 ± 0.019	1.18@
위약 (N = 403)	0.069 ± 0.019	-
ABCA1 콜레스테롤 배출 능력/ApoA-I 비율 (%/4 hr/mg/dL)		
CSL112 2g (N = 394)	0.050 ± 0.017	2.51@
CSL112 6g (N = 404)	0.035 ± 0.013	1.78@
위약 (N = 403)	0.020 ± 0.014	-

모든 분석은 이용가능한 데이터를 갖는 환자를 기반으로 하였다.

위약과 비교한 @ 증가 배수는 치료 산술 평균으로서 계산하였다.

[0381]

표 10: 치료 중 발생한 이상 사례, 사례의 빈도 (안전성 모집단)

이상 사례 (신체 기관계별 분류)	CSL112 2g (N=696)	CSL112 6g (N=620)	위약 (N=639)
혈액 & 림프	11 (1.6%)	2 (0.3%)	5 (0.8%)
심장	74 (10.6%)	61 (9.8%)	61 (9.6%)
선천성, 가족성 & 유전성	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
귀 & 내이	2 (0.3%)	7 (1.1%)	6 (0.9%)
내분비	1 (0.1%)	1 (0.2%)	5 (0.8%)
눈	3 (0.4%)	10 (1.6%)	6 (0.9%)
위장관	61 (8.8%)	67 (10.8%)	68 (10.6%)
전반적인 장애 & 투여 부위 병태	122 (17.5%)	92 (14.8%)	92 (14.4%)
간담도	7 (1.0%)	0 (0.0%)	6 (0.9%)
면역계	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0 (0.0%)
감염 & 침습	61 (8.8%)	49 (7.9%)	42 (6.6%)
손상, 중독 & 시술 합병증	25 (3.6%)	30 (4.8%)	27 (4.2%)
실험적 검사치	39 (5.6%)	54 (8.7%)	57 (8.9%)
대사 & 영양	24 (3.5%)	10 (1.6%)	21 (3.3%)
근골격계 & 결합 조직	46 (6.6%)	42 (6.8%)	33 (5.2%)
신생물 양성, 악성 & 상세불명 (낭종 & 용종 포함)	0 (0.0%)	6 (1.0%)	7 (1.1%)
신경계	66 (9.5%)	52 (8.4%)	53 (8.3%)
제품 문제	2 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
정신	14 (2.0%)	9 (1.5%)	10 (1.6%)
신장 & 비뇨기	16 (2.3%)	6 (1.0%)	15 (2.4%)
생식계 & 유방	5 (0.7%)	6 (1.0%)	4 (0.6%)
호흡기, 흉부 & 종격	63 (9.1%)	52 (8.4%)	58 (9.1%)
피부 & 피하 조직	17 (2.4)	24 (3.9%)	17 (2.7%)
혈관	35 (5.0%)	37 (6.0%)	45 (7.0%)
기타			
연구 약물과 관련된 이상 사례	44 (6.3%)	50 (8.1%)	34 (5.3%)
연구 절차와 관련된 이상 사례	27 (3.9%)	43 (6.9%)	15 (2.4%)
사망을 초래하는 이상 사례	3 (0.4%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
연구 약물의 영구적 중단을 초래하는 이상 사례	11 (1.6%)	8 (1.3%)	9 (1.4%)
이상 사례의 중증도*			
등급 1	409 (58.8%)	374 (60.3%)	388 (60.7%)
등급 2	151 (21.7%)	165 (26.6%)	147 (23.0%)
등급 3	114 (16.4%)	76 (12.3%)	92 (14.4%)
등급 4	18 (2.6%)	3 (0.5%)	11 (1.7%)
등급 5	4 (0.6%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
중증 이상 사례	109 (15.7%)	77 (12.4%)	78 (12.2%)
중증 연관 이상 사례	1 (0.8%)	0 (0.0%)	2 (5.9%)

N은 각 치료군에서의 이상 사례의 총수를 나타낸다.

[0382]

표 11: 치료 중 발생한 이상 사례, 환자의 비율 (안전성 모집단)

이상 사례 (신체 기관계별 분류)	CSL112 2g (N=415)	CSL112 6g (N=416)	위약 (N=413)
혈액 & 림프	10 (2.4%)	2 (0.5%)	4 (1.0%)
심장	51 (12.3%)	48 (11.5%)	40 (9.7%)
선천성, 가족성 & 유전성	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
귀 & 내이	2 (0.5%)	7 (1.7%)	5 (1.2%)
내분비	1 (0.2%)	1 (0.2%)	4 (1.0%)
눈	3 (0.7%)	6 (1.4%)	4 (1.0%)
위장관	42 (10.1%)	42 (10.1%)	46 (11.1%)
전반적인 장애 & 투여 부위 병태	84 (20.2%)	62 (14.9%)	62 (15.0%)
간담도	6 (1.5%)	0 (0.0%)	5 (1.2%)
면역계	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)
감염 & 침습	47 (11.3%)	39 (9.4%)	38 (9.2%)
손상, 중독 & 시술 합병증	18 (4.3%)	17 (4.1%)	24 (5.8%)
실험적 검사치	31 (7.5%)	37 (8.9%)	41 (9.9%)
대사 & 영양	19 (4.6%)	10 (2.4%)	18 (4.4%)
근골격계 & 결합 조직	35 (8.4%)	35 (8.4%)	24 (5.8%)
신생물 양성, 악성 & 상세불명 (낭종 & 용종 포함)	0 (0.0%)	6 (1.4%)	7 (1.7%)
신경계	47 (11.3%)	45 (10.8%)	30 (7.3%)
제품 문제	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
정신	13 (3.1%)	8 (1.9%)	9 (2.2%)
신장 & 비뇨기	16 (3.9%)	6 (1.4%)	14 (3.4%)
생식계 & 유방	4 (1.0%)	6 (1.4%)	4 (1.0%)
호흡기, 흉부 & 종격	43 (10.4%)	42 (10.1%)	42 (10.2%)
피부 & 피하 조직	14 (3.4%)	22 (5.3%)	17 (4.1%)
혈관	30 (7.2%)	32 (7.7%)	38 (9.2%)
기타			
연구 약물 관련 이상 사례	33 (8.0%)	33 (7.9%)	26 (6.3%)
사망을 초래하는 이상 사례	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)
연구 약물의 영구적 중단을 초래하는 이상 사례	11 (2.7%)	8 (1.9%)	9 (2.2%)
이상 사례의 중증도*			
등급 1	73 (17.6%)	91 (21.9%)	88 (21.3%)
등급 2	60 (14.5%)	69 (16.6%)	52 (12.6%)
등급 3	69 (16.6%)	50 (12.0%)	56 (13.6%)
등급 4	5 (1.2%)	2 (0.5%)	8 (1.9%)
등급 5	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)
중증 이상 사례	66 (15.9%)	53 (12.7%)	54 (13.1%)
중증 연관 이상 사례	1 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)

N은 치료군에서 이상 사례를 경험했던 환자의 비율을 나타낸다.
* 환자가 1번 이상의 이상 사례를 경험하였던 경우, 가장 심각한 것을 이상 사례의 중증도에 나타내었다.

[0383]

표 12: 연구 기간에 의한 치명적 결과의 요약

치료 기간	2g	6g	위약
주요 연구 (N=10)	5	4	1
적극 치료 기간 (SD 1-29)	1	2	0
안전성 추적관찰 기간 (SD 30-112)	2	0	1
MACE 추적관찰 기간 (SD 113-387)	2	2	0
안전성 도입부 (N=1)	1	0	0
적극 치료 기간 (SD 1-29)	0	0	0
안전성 추적관찰 기간 (SD 30-90)	1	0	0

[0384]

표 13: 0.05의 양측 유의성 수준으로 ≥ 15% 위험 감소를 탐지하는데 필요한 MACE 평가지수에 대한 표본 크기 및 검정력 계산

MACE 평가지수	위약 사건 비율	군당 90% 검정력에 필요한 수	군당 420명의 대상체에 대한 검정력
복합 2° 평가지수	5.5%	14,907	8.4%
복합 1	4.1%	20,271	7.5%
복합 2	4.1%	20,271	7.5%
복합 3	4.3%	19,291	7.7%
복합 4	7.4%	10,874	9.8%
CV 사망	0.0%	-	-
비치명적 MI	3.3%	25,379	7.0%
허혈성 뇌졸중	0.7%	122,620	5.4%
불안정형 협심증으로 인한 입원	1.7%	50,019	6.0%
모든 원인에 의한 사망률	0.2%	431,171	5.1%
비-CV 사망	0.2%	431,171	5.1%
출혈성 뇌졸중	0.0%	-	-
뇌졸중 - 불확정	0.0%	-	-
임의의 뇌졸중	0.7%	122,620	5.4%
심부전	0.2%	431,171	5.1%
관상동맥 혈관재생	6.0%	13,598	8.8%

[0385] 표본 크기 및 검정력은 피어슨의 카이제곱 검정을 사용하여 위약군에서 관찰된 사건 비율을 기준으로 계산하였다.
상기 검정력 계산을 위해, 치료 및 위약군들을 420 명의 환자로 표준화하였다.

표 14: 기저치 특성

	NRF n=16	Mod RI n=16
연령, 세	55 ± 7	69 ± 9
성, n (%) 남성	11 (68.8)	11 (68.8)
체중, kg	78 ± 10.8	80.5 ± 16.6
BMI, kg/m²	26.23 ± 2.89	27.88 ± 4.64
eGFR, mL/분/1.73m²	100.5 ± 6.0	49.1 ± 7.7

[0386] BMI, 체질량 지수; 평균 ± 표준 편차로 나타냄

표 15: 신장 기능군에 의한 기저치 콜레스테롤 배출 및 지질단백질 파라미터

	NRF n=16	Mod RI n=16	비교용 p-값
ApoA-I, mg/dL	141 ± 19.0	143 ± 21.3	0.8
총 CEC, % 배출/4h	9.03 ± 1.75	11.50 ± 2.49	0.003
ABCA1 비의존성 CEC, % 배출/4h	7.02 ± 1.29	7.85 ± 1.56	0.1
ABCA1 의존성 CEC, % 배출/4h	2.01 ± 1.22	3.65 ± 1.68	0.004
전구-β1-HDL, μg/mL	16.1 ± 3.2	22.8 ± 9.8	0.01
콜레스테롤, mg/dL	191 ± 36	188 ± 34	0.8
HDL-콜레스테롤, mg/dL	52 ± 8	53 ± 12	0.7
HDL-비에스테르화 콜레스테롤, mg/dL	15 ± 3	15 ± 3	1.0
HDL-에스테르화 콜레스테롤, mg/dL	37 ± 6	38 ± 9	0.7
비-HDL-콜레스테롤, mg/dL	140 ± 37	136 ± 31	0.7
아포지질단백질 B, mg/dL	91 ± 24	89 ± 18	0.8
트리글리세라이드, mg/dL	132 ± 57	141 ± 63	0.7
C-반응성 단백질, mg/L	1.7 ± 3.5	2.3 ± 3.9	0.6

[0387] 평균 ± 표준 편차로 나타냄

[0388]

표 16: 연구 모집단 특성

특징	CSL112 6g (N=55)	위약 (N=28)	합계 (N=83)
연령 (세)			
N	55	28	83
평균 (SD)	70.6 (10.95)	71.9 (10.12)	71.1 (10.63)
중앙값	73.0	74.0	73.0
제 1 사분위수, 제 3 사분위수	65.0, 79.0	69.0, 78.0	66.0, 78.0
Min, Max	36, 86	44, 89	36, 89
연령대 (세), n (%)			
≥ 18 - < 65	11 (20.0)	4 (14.3)	15 (18.1)
≥ 65 - < 75	20 (36.4)	11 (39.3)	31 (37.3)
≥ 75 - < 85	22 (40.0)	12 (42.9)	34 (41.0)
≥ 85	2 (3.6)	1 (3.6)	3 (3.6)
성 n (%)			
남성	37 (67.3)	18 (64.3)	55 (66.3)
여성	18 (32.7)	10 (35.7)	28 (33.7)
인종, n (%)			
히스패닉 또는 라틴아메리카계	0	2 (7.1)	2 (2.4)
히스패닉 또는 라틴아메리카계 아님	53 (96.4)	26 (92.9)	79 (95.2)
모름	2 (3.6)	0	2 (2.4)
인종 n, (%)			
아시아인	1 (1.8)	0	1 (1.2)
흑인 또는 아프리카계 미국인	2 (3.6)	0	2 (2.4)
백인	52 (94.5)	28 (100)	80 (96.4)

공개특허 10-2024-0044543

[0389]

특징	CSL112 6g (N=55)	위약 (N=28)	합계 (N=83)
국가, n (%)			
독일	12 (21.8)	4 (14.3)	16 (19.3)
헝가리	20 (36.4)	8 (28.6)	28 (33.7)
이스라엘	5 (9.1)	5 (17.9)	10 (12.0)
네덜란드	8 (14.5)	2 (7.1)	10 (12.0)
미합중국	10 (18.2)	9 (32.1)	19 (22.9)
BMI (kg/m^2)			
N	55	28	83
평균 (SD)	30.0 (5.30)	28.5 (4.68)	29.5 (5.12)
중앙값	29.4	28.4	29.1
제 1 사분위수, 제 3 사분위수	26.5, 32.2	25.0, 31.1	25.9, 31.6
Min, Max	19.8, 46.1	21.3, 43.1	19.8, 46.1
신장 기능 (무작위배정)[a], n (%)			
eGFR 30-<45 mL/분/1.73 m^2	26 (47.3)	13 (46.4)	39 (47.0)
eGFR 45-<60 mL/분/1.73 m^2	29 (52.7)	15 (53.6)	44 (53.0)
신장 기능 (중앙연구소) [b], n (%)			
eGFR <30 mL/분/1.73 m^2	3 (5.5)	1 (3.6)	4 (4.8)
eGFR 30-<45 mL/분/1.73 m^2	18 (32.7)	15 (53.6)	33 (39.8)
eGFR 45-<60 mL/분/1.73 m^2	26 (47.3)	11 (39.3)	37 (44.6)
eGFR ≥60 mL/분/1.73 m^2	4 (7.3)	1 (3.6)	5 (6.0)
무작위배정에서의 eGFR (IRT)[c], mL/분/1.73 m^2			
N	55	28	83
평균 (SD)	46.15 (7.165)	46.41 (7.785)	46.24 (7.334)
중앙값	45.91	45.16	45.61

공개특허 10-2024-0044543

특징	CSL112 6g (N=55)	위약 (N=28)	합계 (N=83)
제 1 사분위수, 제 3 사분위수	40.71, 52.92	39.59, 53.36	40.33, 52.92
Min, Max	30.2, 57.8	33.5, 59.2	30.2, 59.2
무작위배정에서의 eGFR (중앙)[d], mL/분/1.73 m^2			
N	51	28	79
평균 (SD)	46.82 (9.697)	45.40 (9.988)	46.32 (9.761)
중앙값	48.99	42.50	45.44
제 1 사분위수, 제 3 사분위수	38.53, 55.10	37.71, 53.91	38.10, 55.10
Min, Max	27.3, 64.4	29.8, 70.9	27.3, 70.9
임의의 항당뇨병 약물로 현재 치료를 요하는 당뇨병[e], n (%)			
있음	23 (41.8)	12 (42.9)	35 (42.2)
없음	32 (58.2)	16 (57.1)	48 (57.8)
초발 MI 의 유형, n (%)			
STEMI	16 (29.1)	6 (21.4)	22 (26.5)
NSTEMI	39 (70.9)	22 (78.6)	61 (73.5)

BMI = 체질량 지수, eCRF = 전자 증례기록서, eGFR = 추정 사구체 여과율, IRT = 대화식 응답 기법, ITT = 원배정 치료군 지향, Max = 최대, MI = 심근 경색, Min = 최소, NSTEMI = 비-ST 분절 상승 심근 경색, SD = 표준 편차, STEMI = ST 분절 상승 심근 경색

[a]방문 2에서 수득한 대상체의 연령, 성, 인종 및 혈청 크레아티닌 값을 기반으로 한 eGFR의 IRT 시스템 초기 계산으로부터 대상체가 할당된 계층 (연구 1일).

[b]만성 신장 질환-역학 합동 방정식 및 방문 2에서 수득한 중앙연구소 혈청 크레아티닌 값을 사용한 eGFR의 계산을 기반으로 한 대상체가 속하는 계층 (연구 1일).

[c]IRT 시스템 내에 기록된 eGFR 값

[d]요약된 eGFR 값들은 방문 2 에서 중앙연구소로부터 유도된 혈청 크레아티닌 값을 이용한 만성 신장 질환-역학 합동 방정식을 사용하여 계산하였다 (연구 1일).

[e]eCRF 상에 기록된 당뇨병의 병역.

주: 퍼센트는 각 치료군 내에 무작위배정된 대상체들의 수를 기준으로 하였다. 연령은 생년월일 및 사전 동의서 날짜로부터 자동적으로 계산되었다. 연구소 데이터가 아닌 것들의 기저치는 첫 연구 치료 이전 또는 첫 연구 치료 용량 당일의 가장 최근의 사전 주입, 비결측치로 정의하였다.

공개특허 10-2024-0044543

[0391]

표 17: 첫 주입까지의 시간에 대한 요약 (ITT 모집단)

시간 특성	기술 통계	전체			STEMI			NSTEMI		
		CSL112 6g (N=55)	위약 (N=28)	합계 (N=83)	CSL112 6g (N=55)	위약 (N=28)	합계 (N=83)	CSL112 6g (N=55)	위약 (N=28)	합계 (N=83)
초발 MI 와 혈관조영 사이의 시간 (h)										
	N	54	26	80	16	5	21	38	21	59
	평균 (SD)	16.64 (17.347)	20.47 (20.242)	17.89 (18.298)	4.54 (6.718)	2.58 (2.627)	4.07 (5.997)	21.74 (17.966)	24.73 (20.290)	22.80 (18.707)
혈관조영과 무작위배정 사이의 시간 (h)										
	N	54	26	80	16	5	21	38	21	59
	평균 (SD)	57.95 (28.724)	70.36 (42.897)	61.98 (34.207)	53.81 (26.074)	63.58 (30.071)	56.14 (26.625)	59.69 (29.929)	71.98 (45.881)	64.07 (36.504)
혈관조영과 첫 주입 사이의 시간 (h) [a]										
	N	51	26	77	15	5	20	36	21	57
	평균 (SD)	61.83 (28.187)	71.79 (42.621)	65.20 (33.804)	57.70 (25.561)	64.78 (29.772)	59.47 (26.037)	63.55 (29.383)	73.46 (45.587)	67.20 (36.125)
12 - < 24	n (%)	3 (5.9)	2 (7.7)	5 (6.5)	1 (6.7)	0	1 (5.0)	2 (5.6)	2 (9.5)	4 (7.0)
24 - < 48	n (%)	18 (35.3)	7 (26.9)	25 (32.5)	6 (40.0)	1 (20.0)	7 (35.0)	12 (33.3)	6 (28.6)	18 (31.6)
≥ 48	n (%)	30 (58.8)	17 (65.4)	47 (61.0)	8 (53.3)	4 (80.0)	12 (60.0)	22 (61.1)	13 (61.9)	35 (61.4)
무작위배정과 첫 주입 사이의 시간 (h)										
	N	52	28	80	15	6	21	37	22	59
	평균 (SD)	1.76 (0.841)	1.40 (0.717)	1.63 (0.813)	1.65 (0.727)	1.28 (0.625)	1.55 (0.705)	1.80 (0.888)	1.44 (0.750)	1.66 (0.851)
초발 MI 와 첫 주입 사이의 시간 (h)										
	N	52	28	80	15	6	21	37	22	59

공개특허 10-2024-0044543

	평균 (SD)	78.75 (29.916)	90.00 (41.008)	82.69 (34.375)	62.23 (25.245)	66.00 (25.936)	63.31 (24.846)	85.44 (29.331)	96.55 (42.339)	89.58 (34.819)			
혈관조영 및 지역 연구소 적격성 사이의 시간 (h) [a]	N	54	26	80	16	5	21	38	21	59			
	평균 (SD)	51.78 (28.516)	62.87 (42.894)	55.38 (33.987)	47.99 (27.115)	54.94 (30.684)	49.64 (27.366)	53.38 (29.290)	64.76 (45.739)	57.43 (36.040)			
12 - < 24	n (%)	14 (25.9)	6 (23.1)	20 (25.0)	4 (25.0)	0	4 (19.0)	10 (26.3)	6 (28.6)	16 (27.1)			
24 - < 48	n (%)	15 (27.8)	9 (34.6)	24 (30.0)	6 (37.5)	4 (80.0)	10 (47.6)	9 (23.7)	5 (23.8)	14 (23.7)			
≥ 48	n (%)	25 (46.3)	11 (42.3)	36 (45.0)	6 (37.5)	1 (20.0)	7 (33.3)	19 (50.0)	10 (47.6)	29 (49.2)			

ITT=원배정 치료군 지향, MI=심근 경색, NSTEMI=비-ST-상승 심근 경색, SD=표준 편차, STEMI=ST-상승 심근 경색

[a] 퍼센트는 상위 범주 내의 대상체수를 기준으로 하였다.

[0392]

표 18: 치료 중 발생한 신장 중증 이상 사례 및 급성 신장 손상 사건에 대한 공동 1차 유효성 평가지수의 요약 (안전성 모집단)

공동 1차 유효성 평가지수			치료군 간의 비율 차이	
치료	대상체수, n	사건 대상체수 n(%), n'	비율 차이	95% CI[a]
신장 SAE				
CSL112 6g (N=52)	52	1 (1.9) 1	-0.124	(-0.296, -0.005)
위약 (N=28)	28	4 (14.3) 5	NA	NA
AKI 사건				
CSL112 6g (N=52)	50	2 (4.0) 2	-0.103	(-0.277, 0.025)
위약 (N=28)	28	4 (14.3) 4	NA	NA

AKI=급성 신장 손상, CI=신뢰 구간, NA=해당사항 없음, n(%)=사건을 경험한 대상체수와 퍼센트 계수, n'=경우의 수 계수, SAE=중증 이상 사례

[a] 대상체 발병률 차이의 95% CI 는, 적어도 1 번의 사건이 발생하는 경우에는 뉴콤-윌슨 스코어법 간격을 이용하거나, 그렇지 않으면 각 치료군들에서 발병률에 대해서는 정확한, 단측, 상계 97.5% 신뢰 구간을 이용하여 계산하였다.

[0393]

표 19: 하위군에 의한, 신장 안전성 평가지수의 공동 1차 연구 요약 (안전성 모집단)

공동 1차 유효성 평가지수	신장 SAE		AKI 사건	
하위군[a] 치료	데이터가 있는 대상체수, n	사건 대상체수 n(%), n'	데이터가 있는 대상체수, n	사건 대상체수 n(%), n'
eGFR <30 mL/분/1.73 m²				
CSL112 6g (N=52)	3	0	3	0
위약 (N=28)	1	0	1	0
eGFR 30-<45 mL/분/1.73 m²				
CSL112 6g (N=52)	18	0	18	0
위약 (N=28)	15	3 (20.0) 4	15	1 (6.7) 1
eGFR 45-<60 mL/분/1.73 m²				
CSL112 6g (N=52)	25	1 (4.0) 1	25	2 (8.0) 2
위약 (N=28)	11	1 (9.1) 1	11	2 (18.2) 2
eGFR >=60 mL/분/1.73 m²				
CSL112 6g (N=52)	4	0	4	0
위약 (N=28)	1	0	1	1 (100) 1
임의의 항당뇨병 약물로 현재 치료를 요하는 당뇨병의 병력 있음				
CSL112 6g (N=52)	22	0	22	0
위약 (N=28)	12	3 (25.0) 4	12	4 (33.3) 4
임의의 항당뇨병 약물로 현재 치료를 요하는 당뇨병의 병력 없음				
CSL112 6g (N=52)	30	1 (3.3) 1	28	2 (7.1) 2
위약 (N=28)	16	1 (6.3) 1	16	0

AKI=급성 신장 손상, CKD-EPI=만성 신장 질환 역학 공동연구, eGFR=추정 사구체 여과율, MedDRA=국제의약용어, PT=우선순위 용어, SAE=중증 이상 사례, SMQ=표준 MedDRA 질의.
퍼센트는 데이터를 갖는 대상체수를 기준으로 하였다.
n (%)은 사건을 경험한 대상체수와 퍼센트를 계수한 것이다. n': 경우의 수 계수.
[a] 신장 기능은 CKD-EPI 방정식을 사용하여 중앙연구소 데이터에 기록된, 계산된 eGFR 측정치를 기준으로 한다.
주: 발생률은 데이터를 갖는 대상체수를 기반으로 한 분모를 사용하여 계산하였다. 치료 중 발생이라는 것은 첫 주입 개시일에 또는 그 후에 발생한 것으로 정의하였다.

[0394]

표 20: 이상 사례의 전체적 요약 (안전성 모집단)

	대상체수 (%)		
	CSL112 6g (N=52)	위약 (N=28)	합계 (N=80)
임의의 TEAE가 있는 대상체	38 (73.1)	20 (71.4)	58 (72.5)
임의의 연구-치료 관련 TEAE	4 (7.7)	1 (3.6)	5 (6.3)
임의의 중증 TEAE가 있는 대상체	12 (23.1)	10 (35.7)	22 (27.5)
임의의 연구-치료 관련 중증 TEAE	0	1 (3.6)	1 (1.3)
임의의 치명적 TEAE[a]	2 (3.8)	2 (7.1)	4 (5.0)
임의의 연구-치료 관련 치명적 TEAE	0	0	0
CTCAE 등급 ≥ 3의 임의의 TEAE	13 (25.0)	10 (35.7)	23 (28.8)
임의의 치료 중 발생한 잠재적 용혈 사건	0	0	0
임의의 치료 중 발생한 출혈 사건	7 (13.5)	5 (17.9)	12 (15.0)
의심되는 임의의 이상 약물 반응	30 (57.7)	4 (14.3)	34 (42.5)

CTCAE = 이상 사례에 대한 표준 용어 기준, TEAE = 치료 중 발생한 이상 사례
[a] 각 치료군에 있어서, 원인불명으로 1명 사망; 심부전으로 1명 사망.
주: 퍼센트는 각 치료군에 대한 안전성 모집단 내의 대상체수를 기준으로 한다.

[0395]

표 21: 우선순위 용어에 의한, 치료 중 발생한 연구 치료 관련 이상 사례 (안전성 모집단)

우선순위 용어	대상체수 (%)		
	CSL112 6g (N=52)	위약 (N=28)	합계 (N=80)
임의의 연구 치료 관련 TEAE가 있는 대상체	4 (7.7)	1 (3.6)	5 (6.3)
증가된 알라닌 아미노트랜스퍼라아제	1 (1.9)	0	1 (1.3)
증가된 혈액 빌리루빈	1 (1.9)	0	1 (1.3)
과호흡	1 (1.9)	0	1 (1.3)
주입 부위 부어오름	1 (1.9)	0	1 (1.3)
신부전	0	1 (3.6)	1 (1.3)

MedDRA=국제의약용어, TEAE=치료 중 발생한 이상 사례.

주: 이상 사례들은 MedDRA 버전 20.0 을 사용하여 신체 기관계별 분류 및 우선순위 용어로 부호화시켰다. 대상체들은 하나 이상의 우선순위 용어를 제공할 수 있으나, 한 우선순위 용어 내에서 단 한번만 가능하다. 퍼센트는 각 치료군에 대한 안전성 모집단 내의 대상체수를 기준으로 한다.

[0396]

표 22: 적극 치료 기간 동안 비정상적인 혈청 크레아티닌 값 (중앙연구소)의 요약 (안전성 모집단)

		대상체수 (%)					
		중앙연구소 평가			지역연구소 평가		
		CSL112 6g (N=52)	위약 (N=28)	합계 (N=80)	CSL112 6g (N=52)	위약 (N=28)	합계 (N=80)
임의의 단계 3 AKI (중앙연구소) [a]	n (%)	0	0	0	0	0	0
혈청 크레아티닌 증가 ≥ 3×기저치	n (%)	0	0	0	0	0	0
혈청 크레아티닌 ≥ 4.0 mg/dL (353.6 μmol/L)	n (%)	0	0	0	0	0	0
기저치로부터의 절대값 증가, 최악의 사례 n (%)	≤ 기저치 값	9 (17.3)	3 (10.7)	12 (15.0)	14 (26.9)	5 (17.9)	19 (23.8)
	>0 내지 <0.3 mg/dL	35 (67.3)	18 (64.3)	53 (66.3)	30 (57.7)	13 (46.4)	43 (53.8)
	≥ 0.3 내지 ≤ 0.5 mg/dL	4 (7.7)	4 (14.3)	8 (10.0)	5 (9.6)	6 (21.4)	11 (13.8)
	>0.5 mg/dL	2 (3.8)	2 (7.1)	4 (5.0)	3 (5.8)	3 (10.7)	6 (7.5)
≥ 24h 동안 유지된 기저치로부터의 절대값 증가, 최악의 사례 n (%)	≥ 0.3 내지 ≤ 0.5 mg/dL	1 (1.9)	4 (14.3)	5 (6.3)	2 (3.8)	3 (10.7)	5 (6.3)
	>0.5 mg/dL	1 (1.9)	0	1 (1.3)	2 (3.8)	0	2 (2.5)
기저치로부터의 증가, 최악의 사례 n (%)	≥ 1.5×기저치	1 (1.9)	1 (3.6)	2 (2.5)	2 (3.8)	2 (7.1)	4 (5.0)
	≥ 2× 기저치	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.3)
	≥ 3× 기저치	0	0	0	0	0	0
	≥ 4.0 mg/dL (353.6 μmol/L)	0	0	0	0	0	0
≥ 24h 동안 유지된 증가, 최악의 사례 n (%)	≥ 1.5×기저치	1 (1.9)	0	1 (1.3)	1 (1.9)	0	1 (1.3)
	≥ 2× 기저치	0	0	0	0	0	0
	≥ 3× 기저치	0	0	0	0	0	0
	≥ 4.0 mg/dL (353.6 μmol/L)	0	0	0	0	0	0

[0397]

[0398]

기저치로부터 ≥ 25%까지 eGFR 감소 (중앙) [b]	n (%)	5 (9.6)	4 (14.3)	9 (11.3)	NA	NA	NA
최종 방문 (방문 8)시에 유지된, 기저치로부터 ≥ 25%까지 eGFR 감소 (중앙) [b]	n (%)	1 (1.9)	1 (3.6)	2 (2.5)	NA	NA	NA
최종 방문 (방문 8)시 eGFR (중앙) < 30 mL/분/1.73 m^2	n (%)	0	0	0	NA	NA	NA

AKI=급성 신장 손상, eGFR=추정 사구체 여과율.

[a] 적극 치료 기간 동안 ≥ 3×기저치까지의 혈청 크레아티닌 증가 또는 ≥ 4.0 mg/dL 의 혈청 크레아티닌으로 정의됨 (중앙연구소 데이터를 사용한 반복 평가로 확인됨).

[b] 적극 치료 기간 동안 시작된 적어도 25%의 감소로 정의됨.

주: 적극 치료 기간은 대상체의 첫 주입시부터 시작하여 방문 7 의 완료시까지임. 방문 7 평가가 없을 때에는, 적극 치료 기간의 종료는 연구 약물의 대상체의 마지막 투여일 + 10 일이었다. 기저치 평가는 연구조사 제품의 첫 주입 시작일/시간 이전에 수행한 마지막 평가를 가리킨다.

공개특허 10-2024-0044543

표 23: 적극 치료 기간 동안 비정상적인 간 기능 파라미터 값 (확인 무관) (중앙연구소)의 요약 (안전성 모집단)

연구소 평가	대상체수, n	증가	대상체수 (%)		
			CSL112 6g (N=52)	위약 (N=28)	합계 (N=80)
적극 치료 기간 최악의 사례 [a]					
총 또는 직접 빌리루빈 [c]	79	> 1.5×ULN	3 (5.8)	0	3 (3.8)
	79	> 2×ULN	0	0	0
총 빌리루빈	79	> 1.5×ULN	4 (7.7)	1 (3.7)	5 (6.3)
	79	> 2×ULN	1 (1.9)	0	1 (1.3)
직접 빌리루빈	79	> 1.5×ULN	2 (3.8)	0	2 (2.5)
	79	> 2×ULN	0	0	0
ALT [b]	79	> 3×ULN	0	0	0
	79	> 5×ULN	0	0	0
	79	> 10×ULN	0	0	0
AST [b]	79	> 3×ULN	1 (1.9)	0	1 (1.3)
	79	> 5×ULN	1 (1.9)	0	1 (1.3)
	79	> 10×ULN	0	0	0
동시적 상승 [c]	79	총 또는 직접 빌리루빈 > 2×, ALT > 3×	0	0	0
	79	총 또는 직접 빌리루빈 > 2×, AST > 3×	0	0	0
동시적 상승	79	총 빌리루빈 > 2×, ALT > 3×	0	0	0
	79	총 빌리루빈 > 2×, AST > 3×	0	0	0
동시적 상승	79	직접 빌리루빈 > 2×, ALT > 3×	0	0	0
	79	직접 빌리루빈 > 2×, AST > 3×	0	0	0

[0399]

표 24: 기저치로 보정된 약동학 파라미터의 요약 (PK 모집단)

파라미터	치료군	주입	n	평균	SD	중앙값	Q1, Q3	Min, Max
ApoA-I								
C_{max} (mg/dL)	CSL112 6g (N=52)	1	52	124.6	25.38	127.0	112.0, 142.5	49, 188
		4	38	141.5	41.11	147.5	127.0, 171.0	-14, 213
	위약 (N=28)	1	28	-4.5	9.46	-2.0	-9.5, 1.5	-32, 9
		4	21	1.4	23.57	0.0	-12.0, 9.0	-43, 66
PC								
C_{max} (mg/dL)	CSL112 6g (N=52)	1	52	198.4	43.56	202.0	171.0, 229.0	80, 295
		4	38	200.0	71.78	217.5	157.0, 248.0	-34, 337
	위약 (N=28)	1	28	-4.9	15.04	-7.0	-12.5, 4.5	-43, 26
		4	21	-13.2	27.96	-14.0	-33.0, -3.0	-66, 45

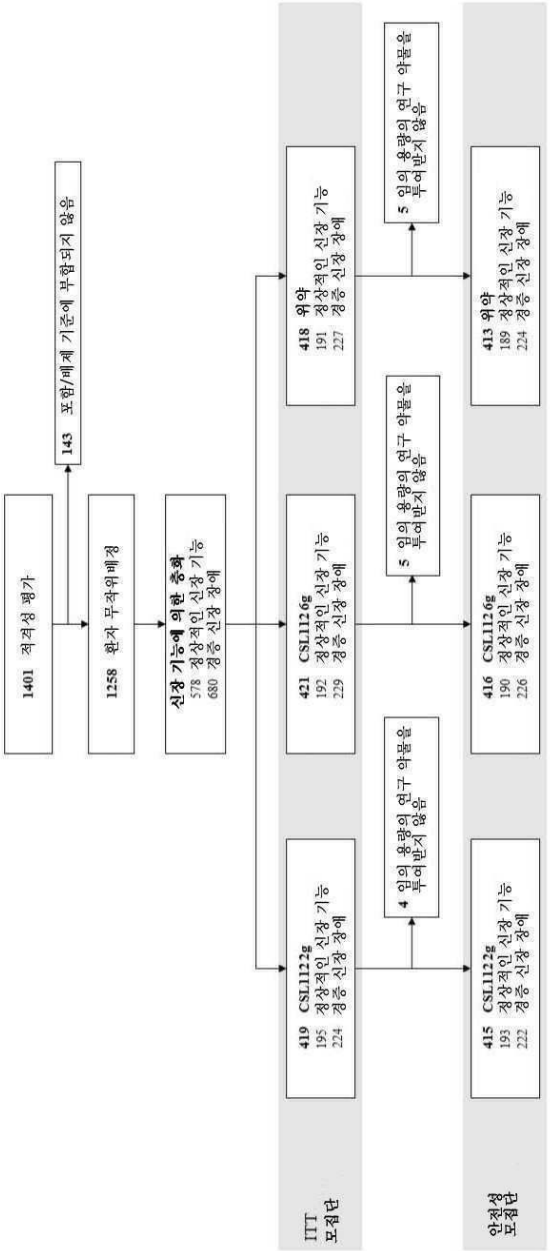
ApoA-I=아포지질단백질 A-I, C_{max}=최대 농도, PC=포스파티딜콜린, PK=약동학, Q1=제 1 사분위수, Q3=제 3 사분위수, SD=표준 편차.

주: 기저치로 보정된 값은 (방문 값 - 기저치 값)으로 계산하였다. 기저치 평가는 연구조사 제품의 첫 주입 시작일/시간 이전에 수행한 마지막 평가를 가리킨다.

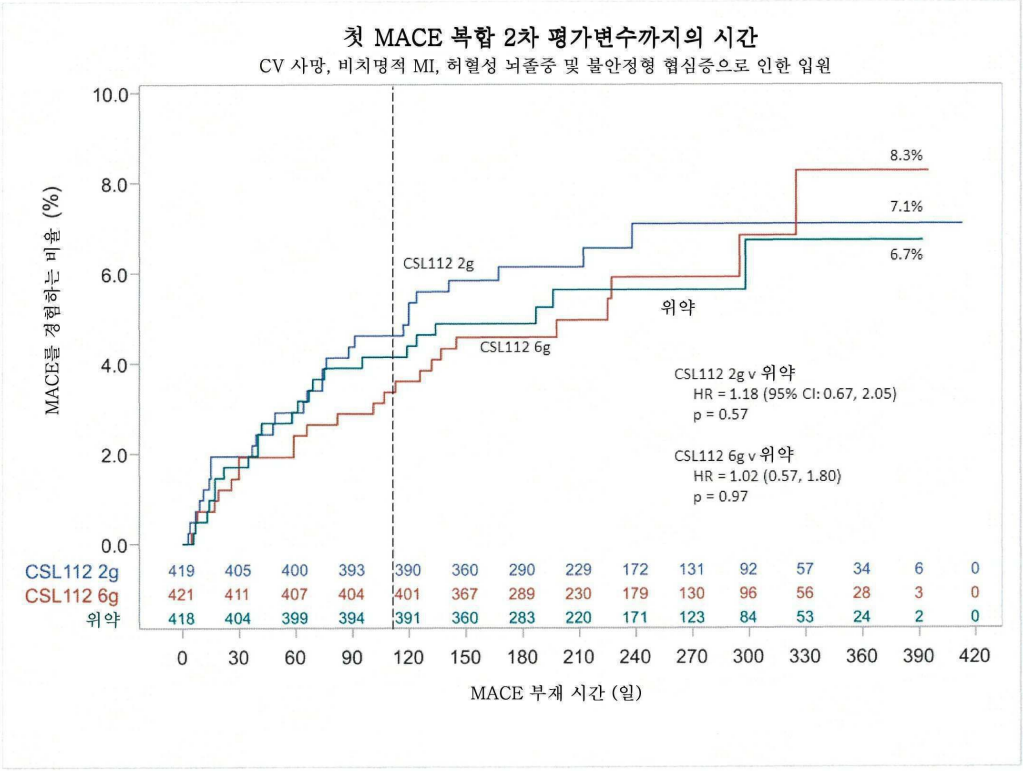
[0400]

도면

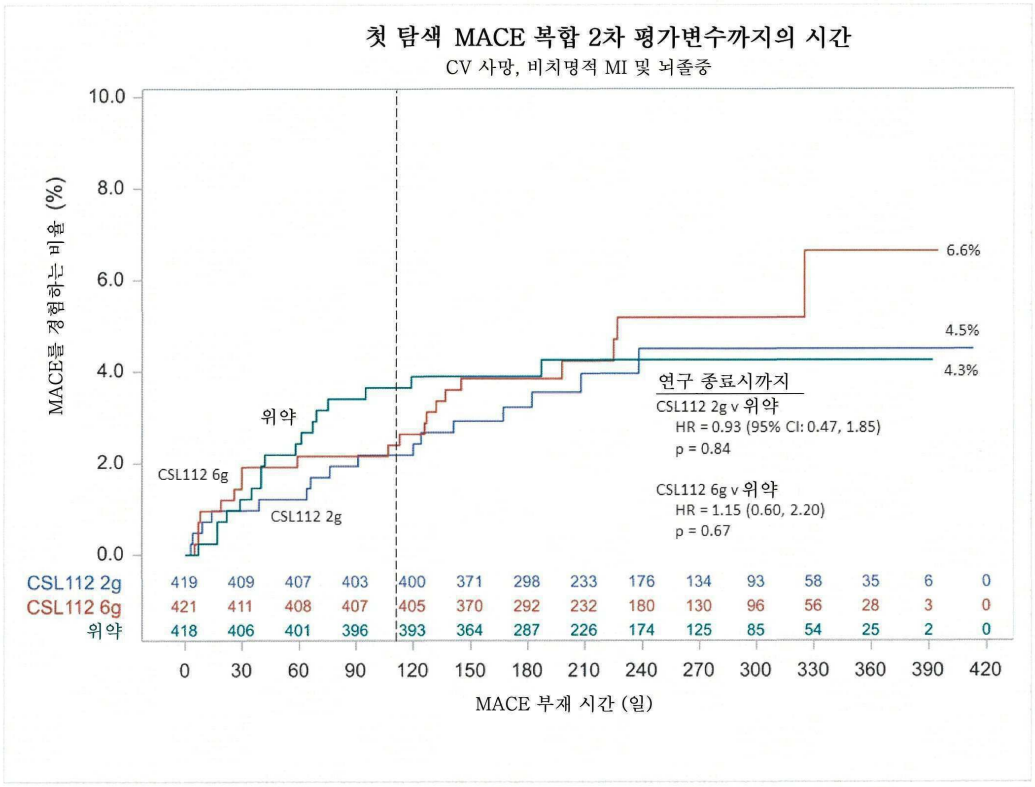
도면1


1401 적격성 평가
143 포함/배제 기준에 부합되지 않음
1258 환자 무작위배정
신장 기능에 의한 층화
578 정상적인 신장 기능
680 경증 신장 장애
421 CSL1126g
192 정상적인 신장 기능
229 경증 신장 장애
418 위약
191 정상적인 신장 기능
227 경증 신장 장애
419 CSL1122g
195 정상적인 신장 기능
224 경증 신장 장애
415 CSL1122g
193 정상적인 신장 기능
222 경증 신장 장애
416 CSL1126g
190 정상적인 신장 기능
226 경증 신장 장애
413 위약
189 정상적인 신장 기능
224 경증 신장 장애
5 임의 용량의 연구 약물을 투여받지 않음
5 임의 용량의 연구 약물을 투여받지 않음
4 임의 용량의 연구 약물을 투여받지 않음
ITT 모집단
안전성 모집단

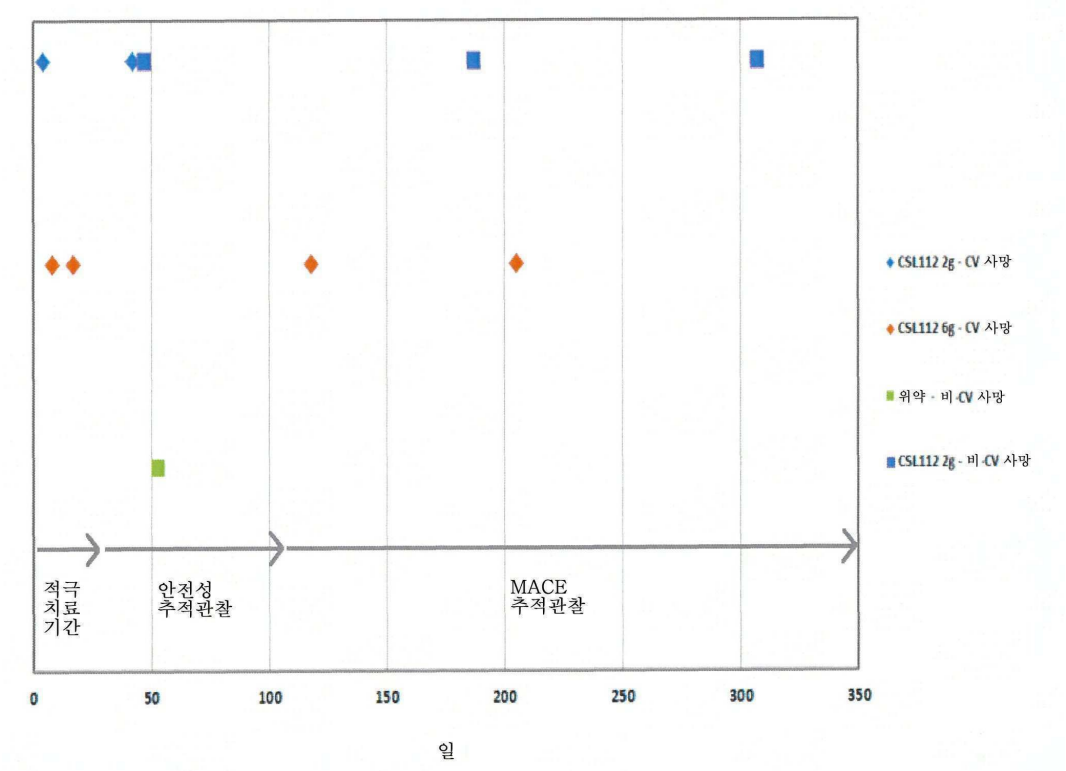
도면2


첫 MACE 복합 2차 평가변수까지의 시간
CV 사망, 비치명적 MI, 허혈성 뇌졸중 및 불안정형 협심증으로 인한 입원
MACE를 경험하는 비율 (%)
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
8.3%
7.1%
6.7%
CSL112 2g
위약
CSL112 6g
CSL112 2g v 위약
HR = 1.18 (95% CI: 0.67, 2.05)
p = 0.57
CSL112 6g v 위약
HR = 1.02 (0.57, 1.80)
p = 0.97
CSL112 2g 419 405 400 393 390 360 290 229 172 131 92 57 34 6 0
CSL112 6g 421 411 407 404 401 367 289 230 179 130 96 56 28 3 0
위약 418 404 399 394 391 360 283 220 171 123 84 53 24 2 0
0 30 60 90 120 150 180 210 240 270 300 330 360 390 420
MACE 부재 시간 (일)

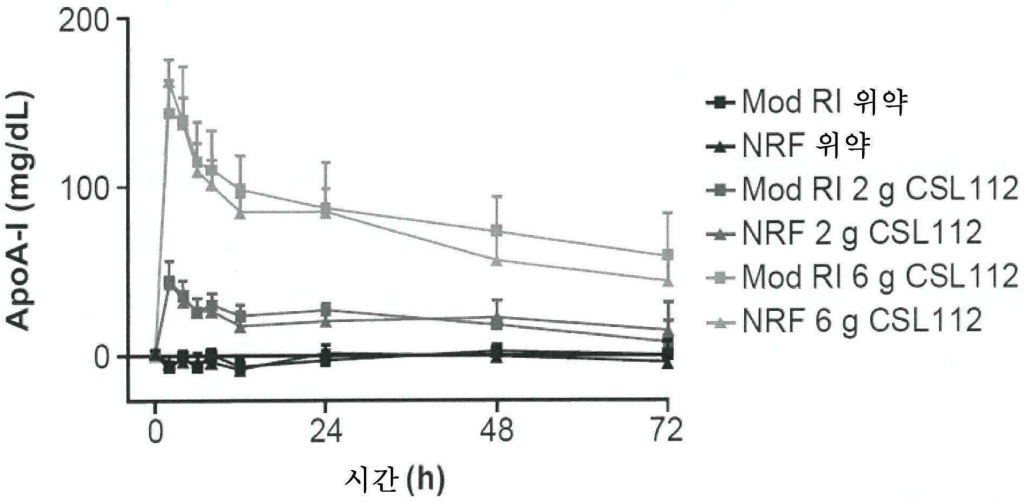
도면3


첫 탐색 MACE 복합 2차 평가변수까지의 시간
CV 사망, 비치명적 MI 및 뇌졸중
MACE를 경험하는 비율 (%)
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
6.6%
4.5%
4.3%
위약
CSL112 6g
CSL112 2g
연구 종료시까지
CSL112 2g v 위약
HR = 0.93 (95% CI: 0.47, 1.85)
p = 0.84
CSL112 6g v 위약
HR = 1.15 (0.60, 2.20)
p = 0.67
CSL112 2g 419 409 407 403 400 371 298 233 176 134 93 58 35 6 0
CSL112 6g 421 411 408 407 405 370 292 232 180 130 96 56 28 3 0
위약 418 406 401 396 393 364 287 226 174 125 85 54 25 2 0
0 30 60 90 120 150 180 210 240 270 300 330 360 390 420
MACE 부재 시간 (일)

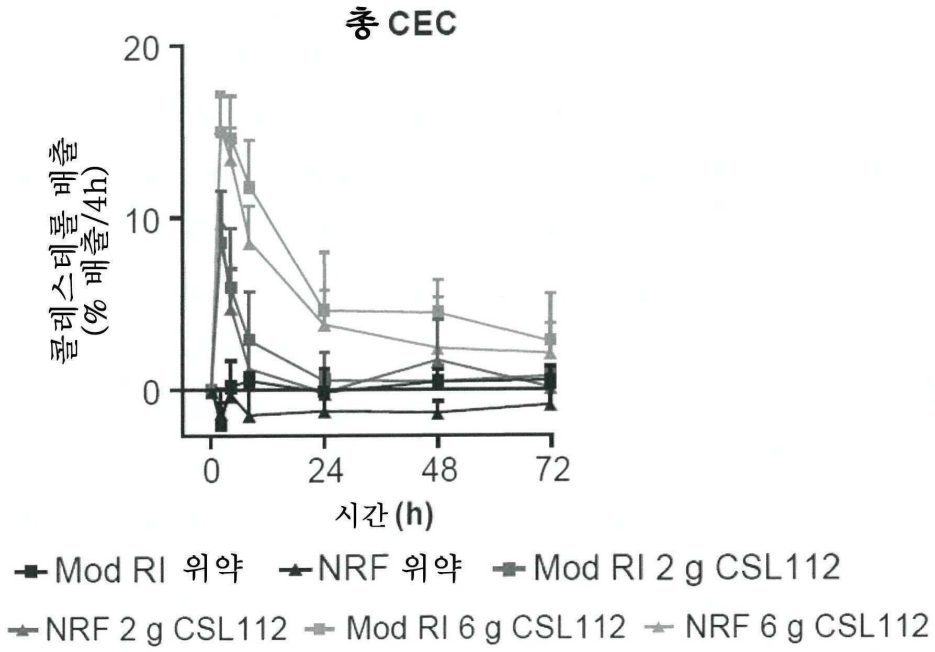
도면4

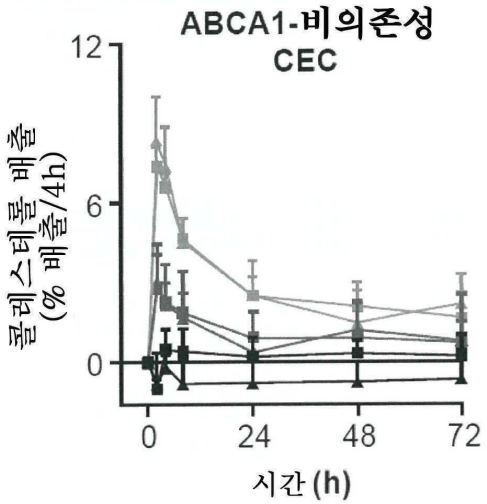

CSL112 2g - CV 사망
CSL112 6g - CV 사망
위약 - 비-CV 사망
CSL112 2g - 비-CV 사망
적극
치료
기간
안전성
추적관찰
MACE
추적관찰
0
50
100
150
200
250
300
350
일

도면5

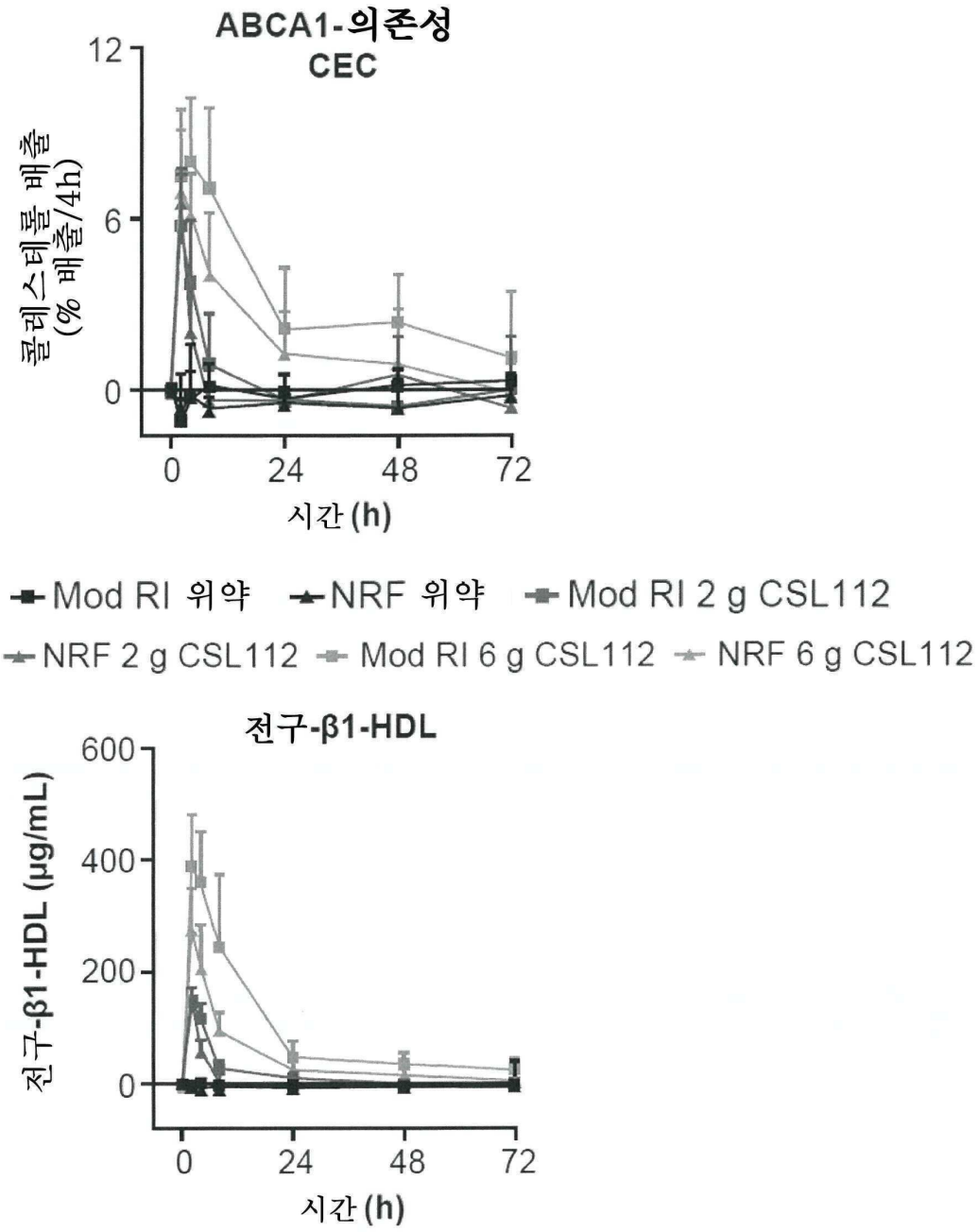

200
100
0
ApoA-I (mg/dL)
0
24
48
72
시간 (h)
Mod RI 위약
NRF 위약
Mod RI 2 g CSL112
NRF 2 g CSL112
Mod RI 6 g CSL112
NRF 6 g CSL112

도면6a

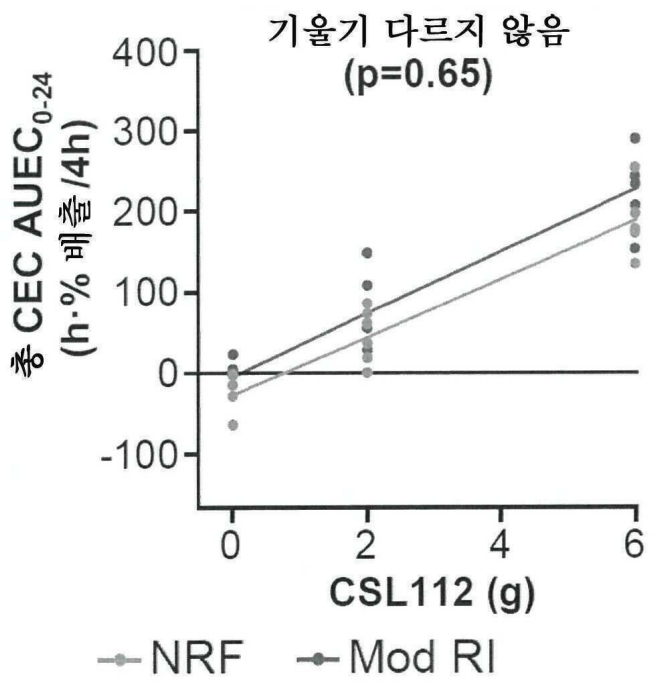

총 CEC
콜레스테롤 배출 (% 배출/4h)
20
10
0
0
24
48
72
시간 (h)
Mod RI 위약
NRF 위약
Mod RI 2 g CSL112
NRF 2 g CSL112
Mod RI 6 g CSL112
NRF 6 g CSL112

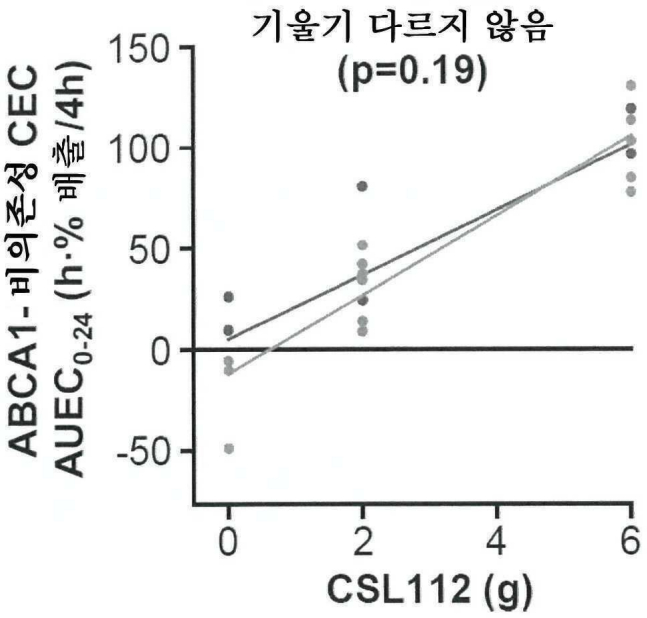

ABCA1-비의존성 CEC
콜레스테롤 배출 (% 배출/4h)
12
6
0
0
24
48
72
시간 (h)

도면6b

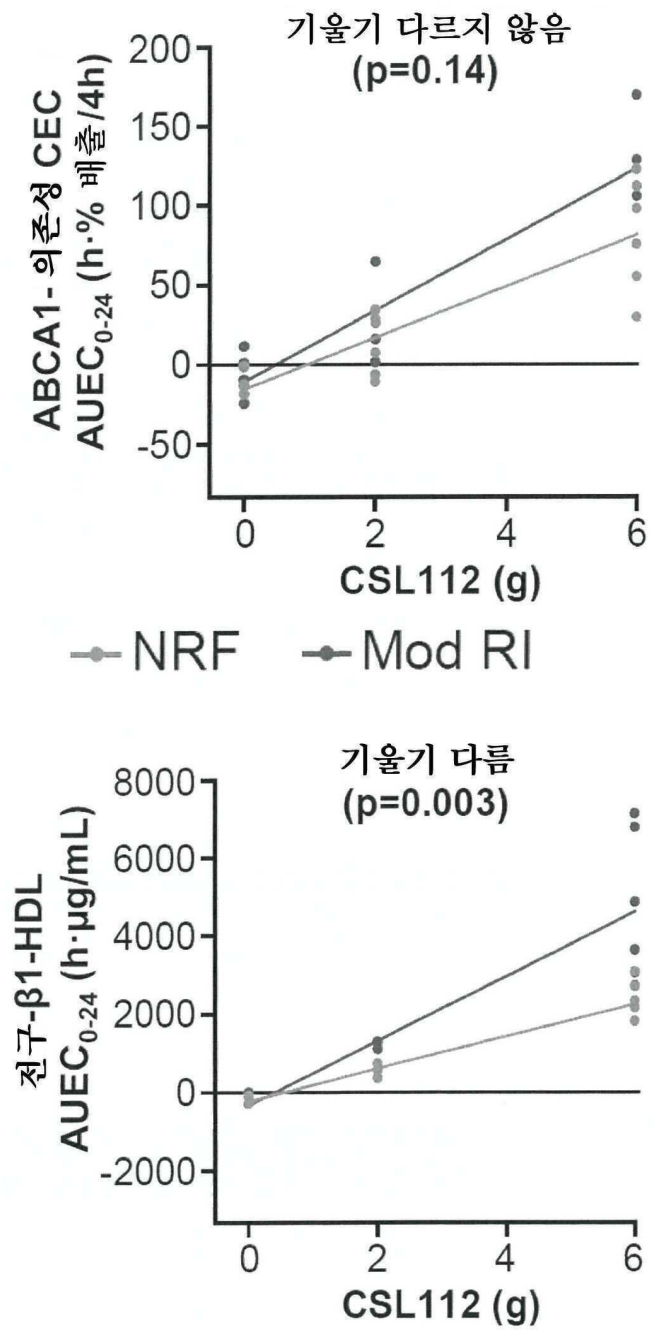

ABCA1-의존성
CEC
콜레스테롤 배출
(% 배출/4h)
12
6
0
0
24
48
72
시간 (h)
Mod RI 위약
NRF 위약
Mod RI 2 g CSL112
NRF 2 g CSL112
Mod RI 6 g CSL112
NRF 6 g CSL112
전구-β1-HDL
전구-β1-HDL (μg/mL)
600
400
200
0
0
24
48
72
시간 (h)

도면7a

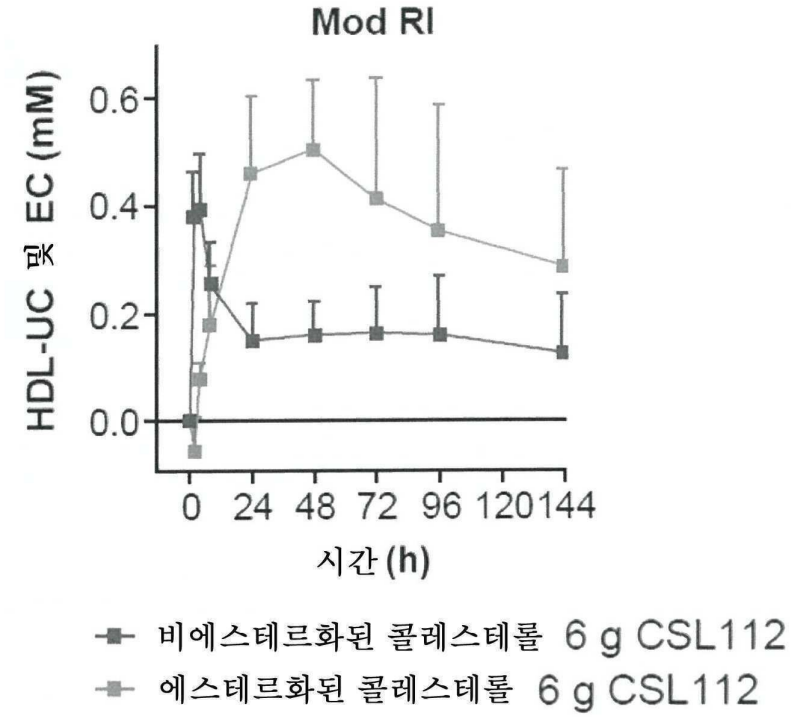

기울기 다르지 않음
(p=0.65)
총 CEC AUEC0-24
(h·% 배출/4h)
400
300
200
100
0
-100
0
2
4
6
CSL112 (g)
NRF
Mod RI

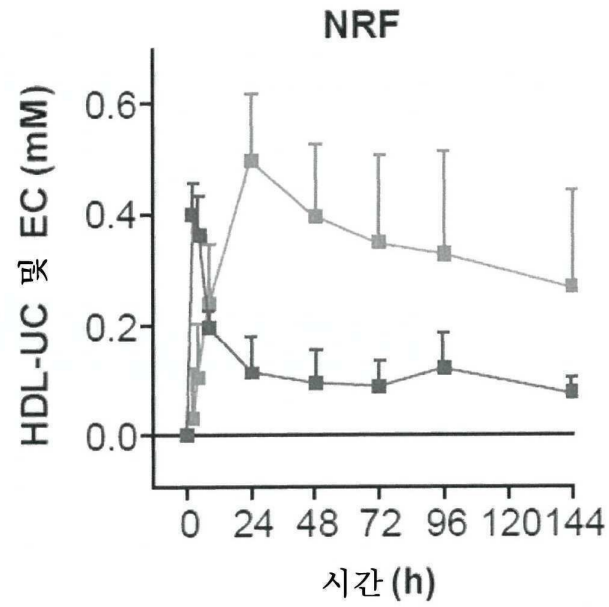

기울기 다르지 않음
(p=0.19)
ABCA1-비의존성 CEC
AUEC0-24 (h·% 배출/4h)
150
100
50
0
-50
0
2
4
6
CSL112 (g)

도면7b

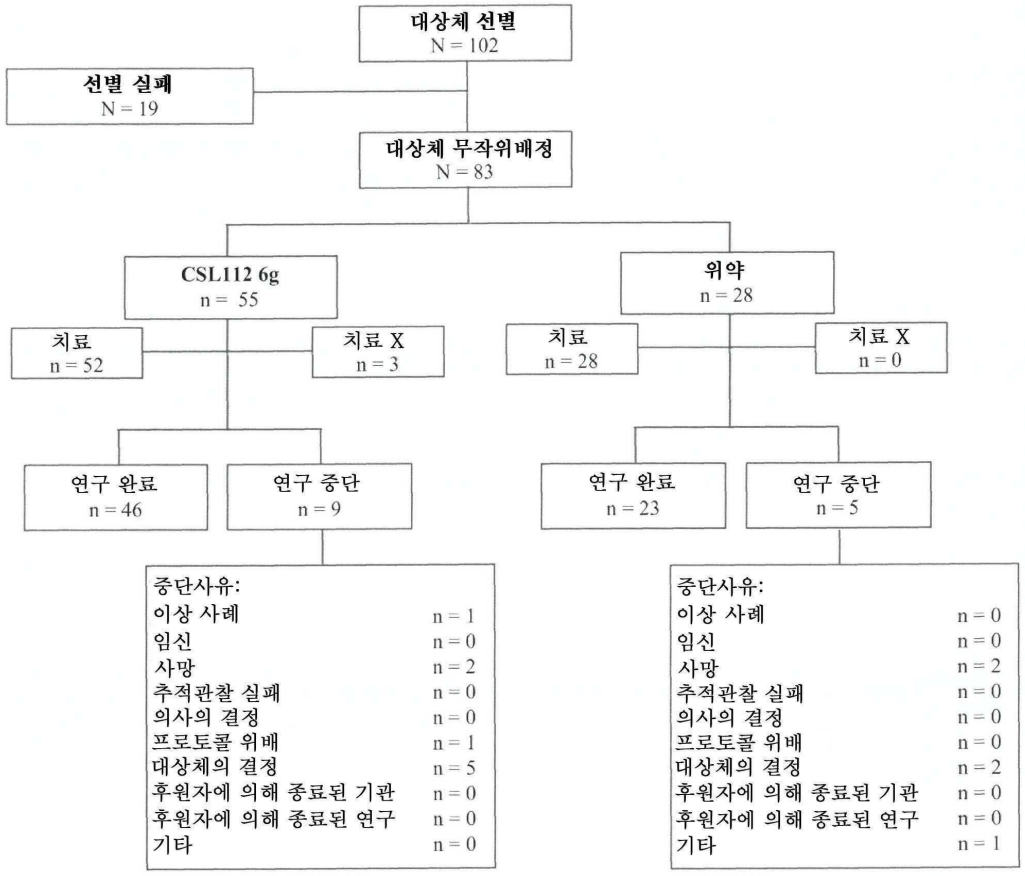

기울기 다르지 않음
(p=0.14)
ABCA1- 의존성 CEC
AUEC0-24 (h·% 배출/4h)
200
150
100
50
0
-50
0
2
4
6
CSL112 (g)
NRF
Mod RI
기울기 다름
(p=0.003)
전구-β1-HDL
AUEC0-24 (h·μg/mL)
8000
6000
4000
2000
0
-2000
0
2
4
6
CSL112 (g)

도면8

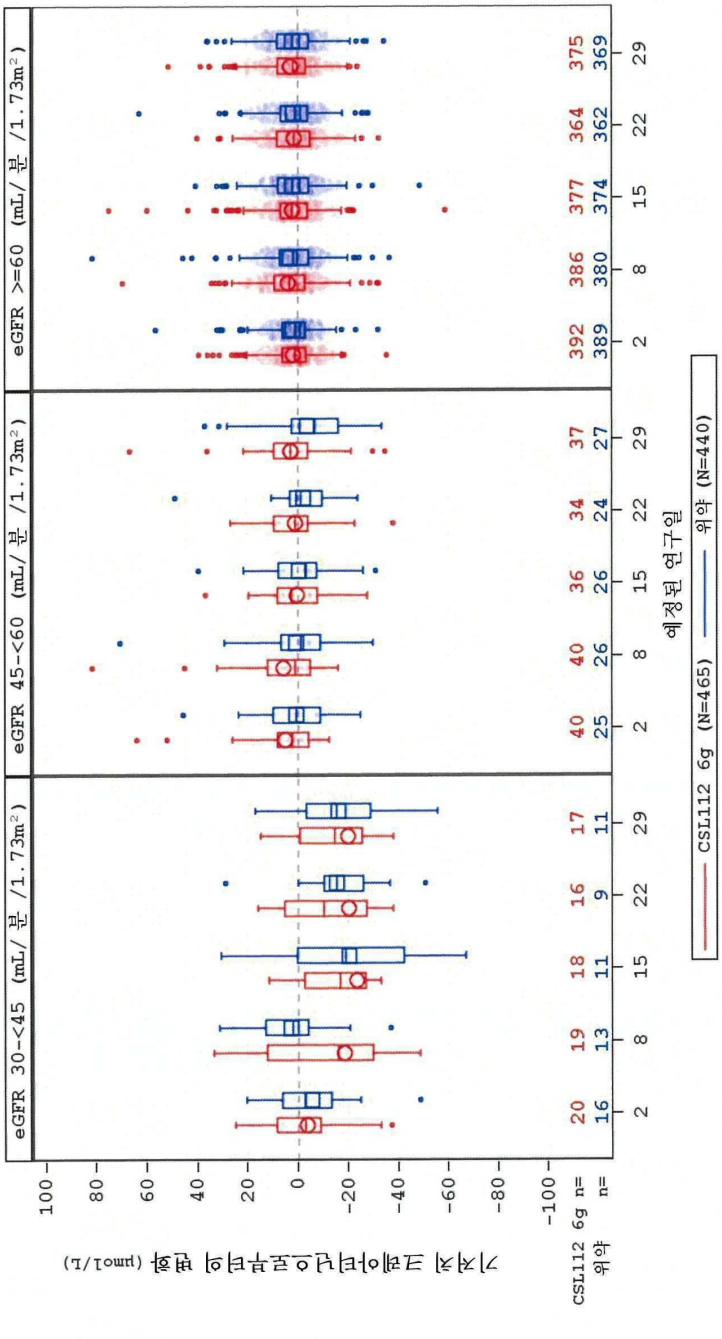

Mod RI
HDL-UC 및 EC (mM)
0.6
0.4
0.2
0.0
0 24 48 72 96 120144
시간 (h)
비에스테르화된 콜레스테롤 6 g CSL112
에스테르화된 콜레스테롤 6 g CSL112


NRF
HDL-UC 및 EC (mM)
0.6
0.4
0.2
0.0
0 24 48 72 96 120144
시간 (h)

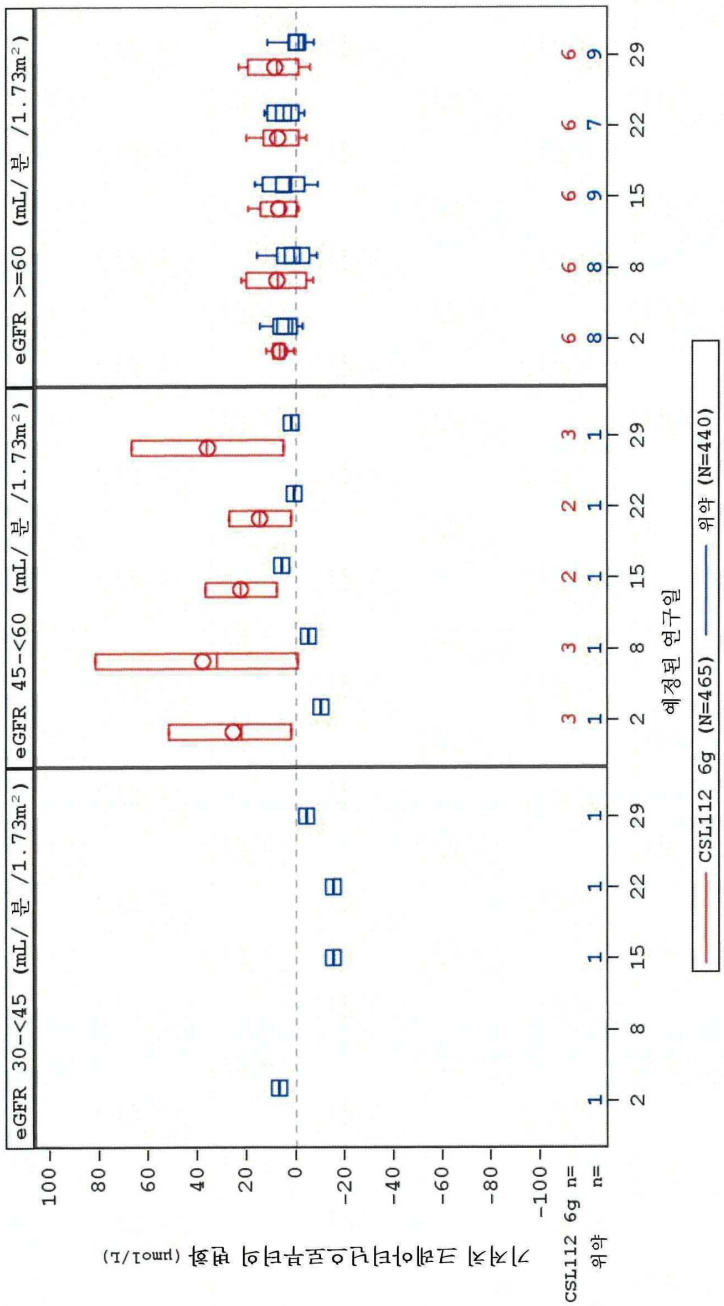
도면9


대상체 선별
N = 102
선별 실패
N = 19
대상체 무작위배정
N = 83
CSL112 6g
n = 55
위약
n = 28
치료
n = 52
치료 X
n = 3
치료
n = 28
치료 X
n = 0
연구 완료
n = 46
연구 중단
n = 9
연구 완료
n = 23
연구 중단
n = 5
중단사유:
이상 사례 n = 1
임신 n = 0
사망 n = 2
추적관찰 실패 n = 0
의사의 결정 n = 0
프로토콜 위배 n = 1
대상체의 결정 n = 5
후원자에 의해 종료된 기관 n = 0
후원자에 의해 종료된 연구 n = 0
기타 n = 0
중단사유:
이상 사례 n = 0
임신 n = 0
사망 n = 2
추적관찰 실패 n = 0
의사의 결정 n = 0
프로토콜 위배 n = 0
대상체의 결정 n = 2
후원자에 의해 종료된 기관 n = 0
후원자에 의해 종료된 연구 n = 0
기타 n = 1

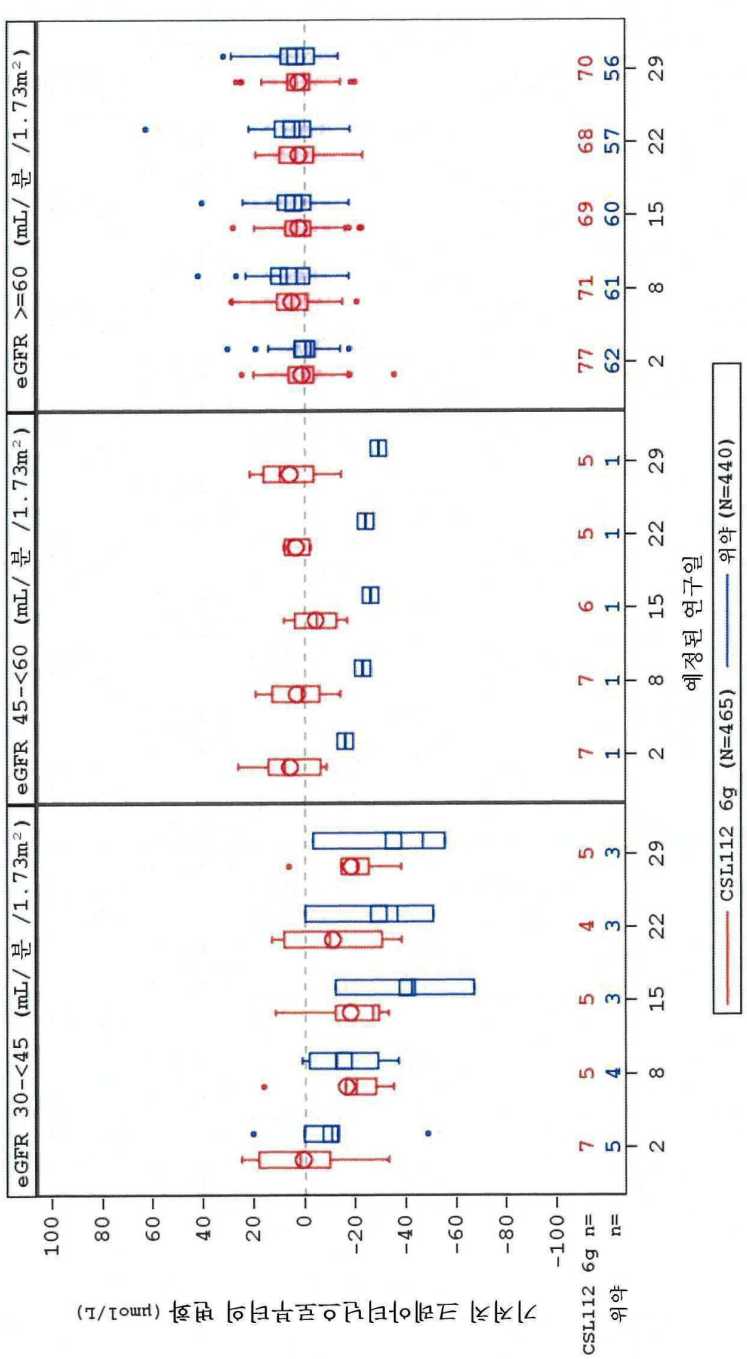
도면10


eGFR 30-<45 (mL/분 /1.73m²)
eGFR 45-<60 (mL/분 /1.73m²)
eGFR >=60 (mL/분 /1.73m²)
기저치 크레아티닌으로부터의 변화 (μmol/L)
CSL112 6g n=
위약 n=
예정된 연구일
CSL112 6g (N=465)
위약 (N=440)

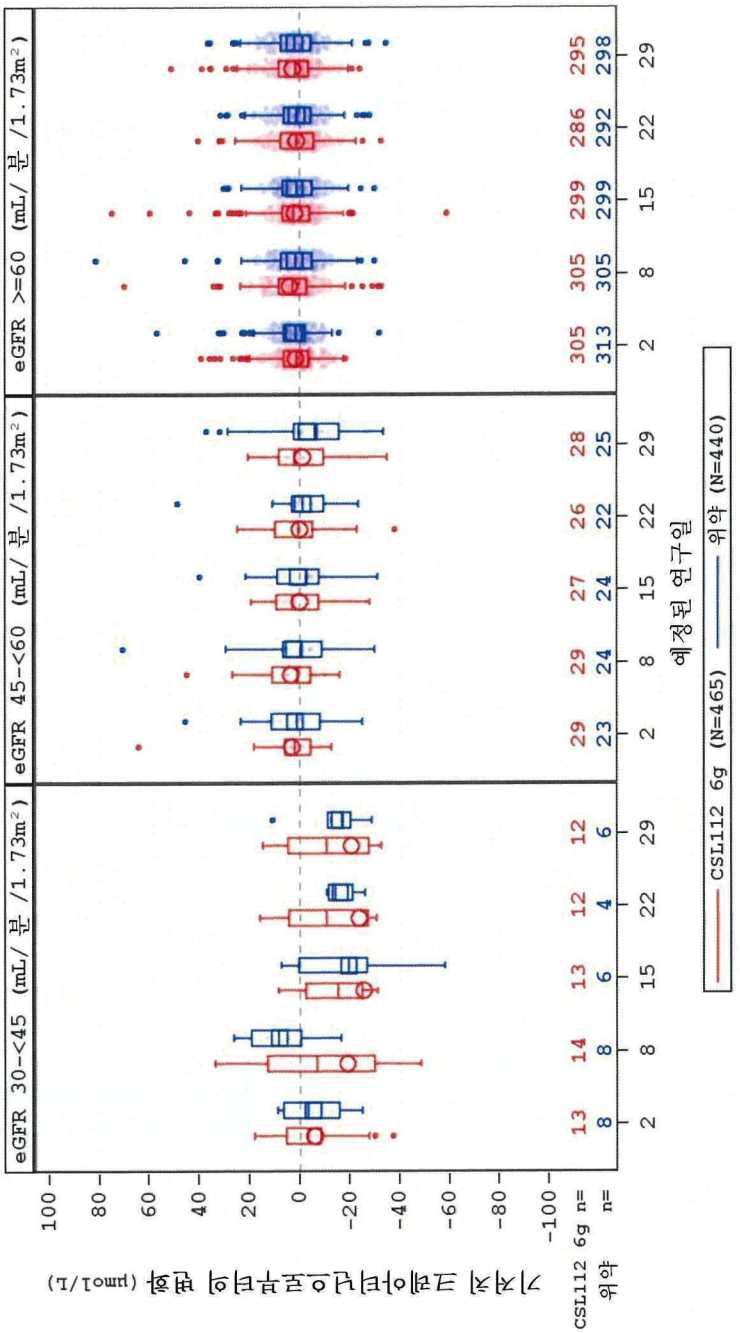
도면11a


eGFR 30-<45 (mL/ 분 /1.73m²)
eGFR 45-<60 (mL/ 분 /1.73m²)
eGFR >=60 (mL/ 분 /1.73m²)
기저치 크레아티닌으로부터의 변화 (μmol/L)
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
CSL112 6g n=
위약 n=
2 8 15 22 29 2 8 15 22 29 2 8 15 22 29
1 1 1 1 1 3 3 2 2 2 3 1 1 6 6 6 6 6 6
예정된 연구일
CSL112 6g (N=465)
위약 (N=440)

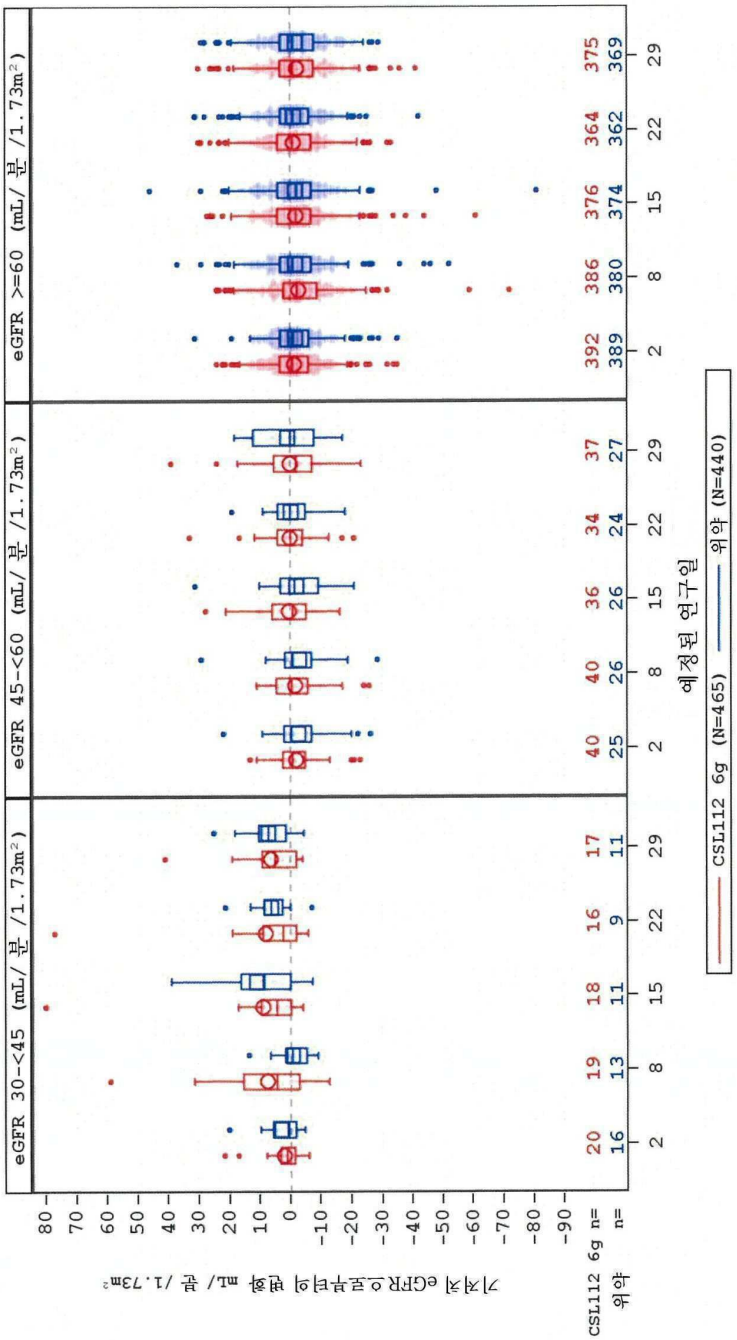
도면11b


eGFR 30-<45 (mL/분/1.73m²)
eGFR 45-<60 (mL/분/1.73m²)
eGFR >=60 (mL/분/1.73m²)
기저치 크레아티닌으로부터의 변화 (μmol/L)
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
CSL112 6g n=
위약 n=
7 5 5 5 4 5
5 4 3 3 3 3
7 7 6 5 5 5
1 1 1 1 1 1
77 71 69 68 70
62 61 60 57 56
2 8 15 22 29
예정된 연구일
CSL112 6g (N=465)
위약 (N=440)

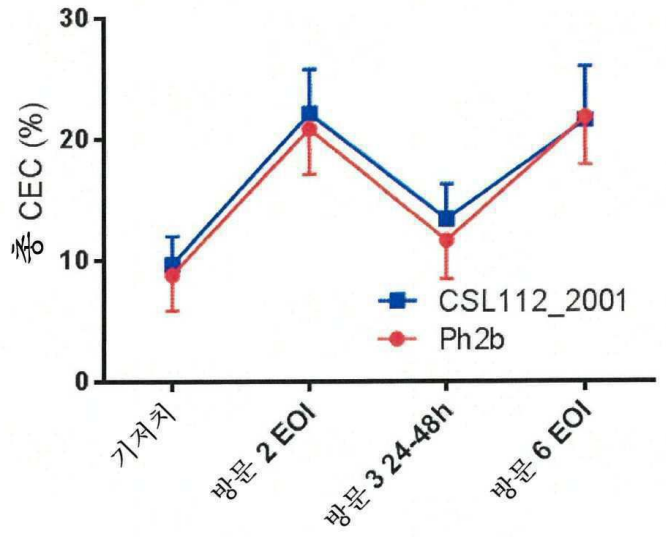
도면11c


eGFR 30-<45 (mL/ 분 /1.73m²)
eGFR 45-<60 (mL/ 분 /1.73m²)
eGFR >=60 (mL/ 분 /1.73m²)
기저치 크레아티닌으로부터의 변화 (μmol/L)
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
CSL112 6g n=
위약 n=
13 14 13 12 12
8 8 6 4 6
29 29 27 26 28
23 24 24 22 25
305 305 299 299 295
313 305 299 292 298
2 8 15 22 29
예정된 연구일
CSL112 6g (N=465)
위약 (N=440)

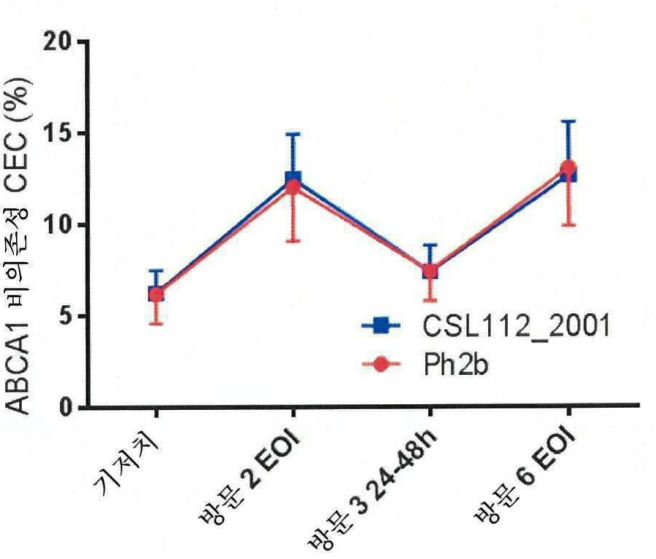
도면12


eGFR 30-<45 (mL/ 분 /1.73m²)
eGFR 45-<60 (mL/ 분 /1.73m²)
eGFR >=60 (mL/ 분 /1.73m²)
기저치 eGFR 으로부터의 변화 mL/ 분 /1.73m²
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
-80
-90
CSL112 6g n=
위약 n=
20 19 18 16 17
16 13 11 9 11
40 40 36 34 37
25 26 26 24 27
392 386 376 364 375
389 380 374 362 369
2 8 15 22 29
예정된 연구일
CSL112 6g (N=465)
위약 (N=440)

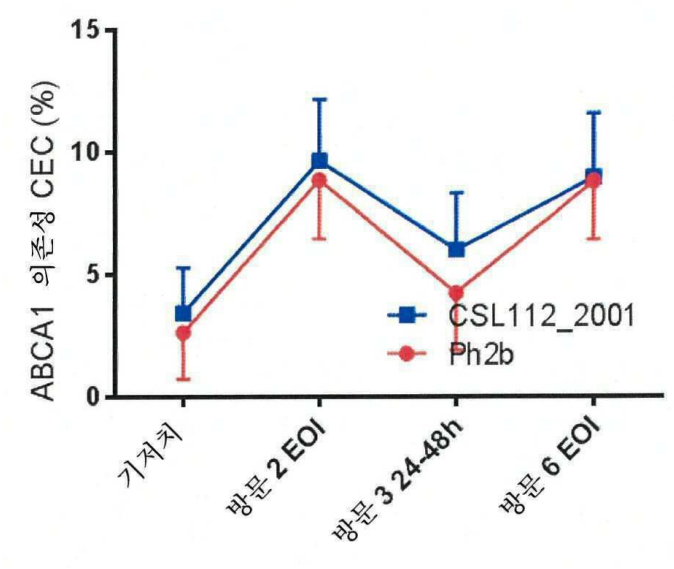
도면13


30
20
10
0
총 CEC (%)
CSL112_2001
Ph2b
기저치
방문 2 EOI
방문 3 24-48h
방문 6 EOI

도면14


20
15
10
5
0
ABCA1 비의존성 CEC (%)
CSL112_2001
Ph2b
기저치
방문 2 EOI
방문 3 24-48h
방문 6 EOI

도면15


15
10
5
0
ABCA1 의존성 CEC (%)
CSL112_2001
Ph2b
기저치
방문 2 EOI
방문 3 24-48h
방문 6 EOI