



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0012199
(43) 공개일자 2019년02월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61M 1/34 (2006.01) A61P 21/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61M 1/3496 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7037479
(22) 출원일자(국제) 2017년05월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2018년12월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/032767
(87) 국제공개번호 WO 2017/205101
국제공개일자 2017년11월30일
(30) 우선권주장
62/342,321 2016년05월27일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
알렉시온 파마슈티칼스, 인코포레이티드
미국 코네티컷 06510 뉴 하벤 컬리지 스트리트 100
(72) 발명자
베드로시안 커밀
미국 코네티컷주 06525 우드브릿지 그라운드스 레인 41
오브라이언 패니
미국 메사추세츠주 02061 노웰 릿지 힐 로드 21
왕 징 징
미국 코네티컷주 06525 우드브릿지 매리언 레인 7
(74) 대리인
장훈

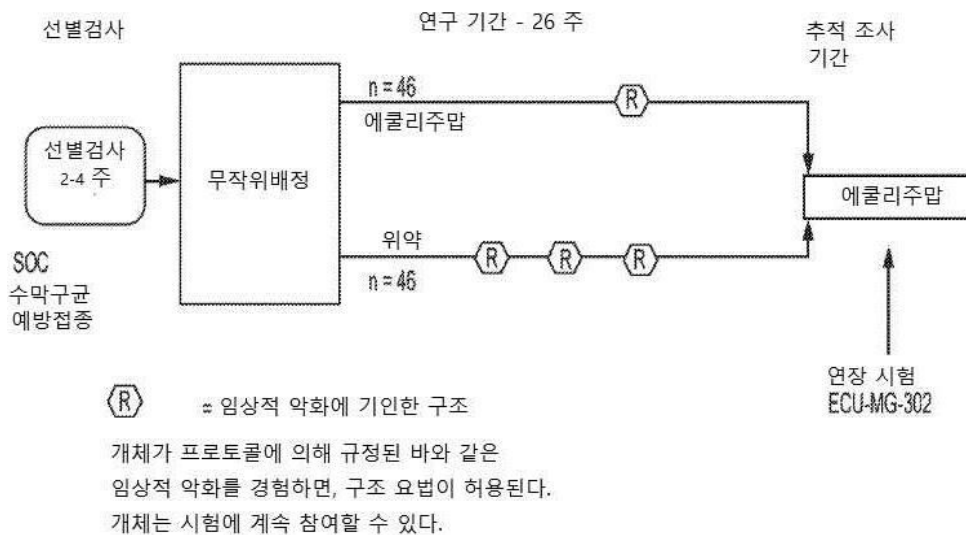
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 난치성 전신 중증 근무력증의 치료를 위한 방법

(57) 요약

본 발명은 보체 성분 5 (C5)에 특이적으로 결합하는 물질을 개체에게 투여함으로써, 치료가 필요한 개체에서 중증 근무력증 (MG)을 치료하는 방법을 제공한다. 일정한 구체예에서, C5에 특이적으로 결합하는 물질은 결합 단백질, 예를 들면, 항-C5 항체이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 21/04 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
A61K 2039/55 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/346,168	2016년06월06일	미국(US)
62/489,240	2017년04월24일	미국(US)
62/500,643	2017년05월03일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

치료가 필요한 환자에서 난치성 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법에 있어서, 상기 방법은 치료 효과량의 에쿨리주맙을 환자에게 투여하는 것을 포함하고,

여기서 상기 환자는 니코틴작용 아세틸콜린 수용체에 결합하는 자가항체 (항-AChR)에 대해 양성이고, 그리고 항콜린에스테라아제 저해제 요법 및 면역억제제 요법 (IST)을 포함하는, 중증 근무력증에 대한 요법을 제공받는 동안 중증 근무력증의 현저한 전신 허약 또는 연수 징후 및 증상을 보여주고, 그리고 임상적 안정성을 유지하기 위해 장기 혈장 교환술 또는 장기 IVIg를 필요로 하고; 그리고

여기서 상기 환자는 최소한 26 주 동안 에쿨리주맙이 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 에쿨리주맙은 1 일자에 에쿨리주맙의 900 mg 유도 용량을 투여하고, 7, 14 및 21 일자에 에쿨리주맙의 900 mg 용량을 투여하고, 28 일자에 다섯 번째 유도 용량으로서 1200 mg의 에쿨리주맙을 투여하는 것을 포함하는 유도 시기를 갖는 단계적인 투약 일정을 이용하여 투여되고; 그리고

여기서 상기 환자는 최소한 26 주 동안 에쿨리주맙이 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 에쿨리주맙 치료의 28 일 유도 시기는 다섯 번째 유도 용량 후 14 일에 1200 mg의 에쿨리주맙을 투여하고, 그 후 14 ± 2 일마다 1200 mg의 에쿨리주맙을 투여하는 것을 포함하는 유지 시기에 의해 이어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

청구항 3에 있어서, 환자에서 혈장분리교환술을 수행하고 300 mg 및 1200 mg 사이의 용량에서 에쿨리주맙을 혈장분리교환술의 완결의 4 시간 이내에 환자에게 투여하는 것을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

청구항 3에 있어서, 환자에서 혈장분리교환술을 수행하고 600 mg 및 900 mg 사이의 용량에서 에쿨리주맙을 혈장분리교환술의 완결의 90 분 이내에 환자에게 투여하는 것을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

청구항 3에 있어서, 환자에서 혈장분리교환술을 수행하고 600 mg의 용량에서 에쿨리주맙을 혈장분리교환술의 완결의 1 시간 이내에 환자에게 투여하는 것을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 환자는 26 주의 치료 후 중증 근무력증 일상 생활 활동 (MG-ADL) 점수에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 경험하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 환자가 경험하는 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 환자의 MG-ADL 점수에서 최소한 3 포인트 감소인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 환자는 26 주의 치료 후 정량적 중증 근무력증 점수 (QMG)에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 경험하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 환자가 경험하는 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 환자의 QMG 점수에서 최소한 4 포인트 감소인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

청구항 1에 있어서, 환자는 26 주의 치료 후 중증 근무력증 복합 (MGC) 점수에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 경험하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 환자가 경험하는 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 환자의 MGC 점수에서 최소한 6 포인트 감소인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

청구항 1에 있어서, 환자는 26 주의 치료 후 중증 근무력증 삶의 질 (MG-QOL-15) 점수에 의해 측정될 때 삶의 질에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 경험하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 환자가 경험하는 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 환자의 MG-QOL-15 점수에서 최소한 6 포인트 감소인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

청구항 1에 있어서, 환자는 26 주의 치료 후 신경-QOL 피로 점수에 의해 측정될 때 신경-피로에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 경험하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

청구항 15에 있어서, 환자가 경험하는 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 환자의 신경-QOL 점수에서 최소한 8 포인트 감소인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

청구항 1에 있어서, 환자는 26 주의 치료 후 EQ-5D 건강 상태 점수에 의해 측정될 때 건강 상태에서 임상적으로 의미 있는 향상 (증가)을 경험하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

치료가 필요한 환자에서 난치성 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법에 있어서, 상기 방법은 에쿨리주맙을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하고;

여기서 상기 환자는 니코틴작용 아세틸콜린 수용체에 결합하는 자가항체 (항-AChR)에 대해 양성이고, 그리고 항콜린에스테라아제 저해제 요법 및 면역억제제 요법 (IST)을 포함하는, 중증 근무력증에 대한 요법을 제공받는 동안 중증 근무력증의 현저한 전신 허약 또는 연수 징후 및 증상을 보여주고, 그리고 임상적 안정성을 유지하기 위해 장기 혈장 교환술 또는 장기 IVIg를 필요로 하고;

여기서 에쿨리주맙은 1 일자에 에쿨리주맙의 900 mg 유도 용량을 투여하고, 7, 14 및 21 일자에 에쿨리주맙의 900 mg 용량을 투여하고, 28 일자에 다섯 번째 유도 용량으로서 1200 mg의 에쿨리주맙을 투여하는 것을 포함하는 유도 시기를 갖는 단계적인 투약 일정을 이용하여 투여되고;

여기서 상기 환자는 최소한 26 주 동안 에쿨리주맙이 투여되고;

여기서 에쿨리주맙 치료의 28 일 유도 시기는 다섯 번째 유도 용량 후 14 일에 1200 mg의 에쿨리주맙을 투여하고, 그 후 14 ± 2 일마다 1200 mg의 에쿨리주맙을 투여하는 것을 포함하는 유지 시기에 의해 이어지고; 그리고

여기서 상기 환자는 MG-ADL, QMG, MGC, MG-QOL 및 신경-QOL로 구성된 군에서 선택되는 전신 중증 근무력증 심각도의 최소한 2가지 치수에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

치료가 필요한 환자에서 난치성 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법에 있어서, 상기 방법은 에쿨리주맵을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하고;

여기서 상기 환자는 니코틴작용 아세틸콜린 수용체에 결합하는 자가항체 (항-AChR)에 대해 양성이고, 그리고 항콜린에스테라아제 저해제 요법 및 면역억제제 요법 (IST)을 포함하는, 중증 근무력증에 대한 요법을 제공받는 동안 중증 근무력증의 현저한 전신 허약 또는 연수 징후 및 증상을 보여주고, 그리고 임상적 안정성을 유지하기 위해 장기 혈장 교환술 또는 장기 IVIg를 필요로 하고;

여기서 에쿨리주맵은 1 일자에 에쿨리주맵의 900 mg 유도 용량을 투여하고, 7, 14 및 21 일자에 에쿨리주맵의 900 mg 용량을 투여하고, 28 일자에 다섯 번째 유도 용량으로서 1200 mg의 에쿨리주맵을 투여하는 것을 포함하는 유도 시기를 갖는 단계적인 투약 일정을 이용하여 투여되고;

여기서 상기 환자는 최소한 26 주 동안 에쿨리주맵이 투여되고;

여기서 에쿨리주맵 치료의 28 일 유도 시기는 다섯 번째 유도 용량 후 14 일에 1200 mg의 에쿨리주맵을 투여하고, 그 후 14 ± 2 일마다 1200 mg의 에쿨리주맵을 투여하는 것을 포함하는 유지 시기에 의해 이어지고; 그리고

여기서 상기 환자는 전신 중증 근무력증 심각도의 5가지 치수에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 갖고, 여기서 전신 중증 근무력증 심각도의 5가지 치수는 MG-ADL에서 최소한 3 포인트의 감소, QMG에서 최소한 4 포인트의 감소, MGC에서 최소한 6 포인트의 감소, MG-QOL에서 최소한 6 포인트의 감소 및 신경-QOL에서 최소한 8 포인트의 감소인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

청구항 19에 있어서, 환자는 전신 중증 근무력증 심각도의 5가지 치수에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 갖고, 여기서 전신 중증 근무력증 심각도의 5가지 치수는 MG-ADL에서 최소한 4 포인트의 감소, QMG에서 최소한 5 포인트의 감소, MGC에서 최소한 10 포인트의 감소, MG-QOL에서 최소한 11 포인트의 감소 및 신경-QOL에서 최소한 16 포인트의 감소인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

청구항 1에 있어서, 에쿨리주맵은 정맥내 주입에 의해 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 22

청구항 1에 있어서, 에쿨리주맵은 피하 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 23

청구항 1에 있어서, 에쿨리주맵은 서열 번호: 10에 따른 중쇄 아미노산 서열 및 서열 번호: 11에 따른 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 24

청구항 1에 있어서, 에쿨리주맵은 서열 번호: 14에 따른 중쇄 아미노산 서열 및 서열 번호: 11에 따른 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 에쿨리주맵 변이체인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

청구항 1에 있어서, 환자는 2가지 또는 그 이상의 IST로 1 년 또는 그 이상에 걸쳐 차례차례로 또는 조합으로 치료에 실패한 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

청구항 1에 있어서, 환자는 최소한 한 가지 IST에 실패하였고, 그리고 증상을 제어하기 위한 장기 혈장 교환술 또는 IVIg를 필요로 하는 것을 특징으로 하는 방법

청구항 27

청구항 1에 있어서, 에콜리주맙의 치료 효과량은 환자의 혈청에서 50-100 $\mu\text{g/mL}$ 사이의 농도에서 유지되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 28

청구항 1에 있어서, 환자는 최소한 26 주의 치료 이후에 한 가지 또는 그 이상의 IST의 투여에서 감소를 경험하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 29

청구항 1에 있어서, 환자는 최소한 26 주의 치료 이후에 IST 투약에서 감소를 경험하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 30

청구항 1에 있어서, 환자는 최소한 26 주의 치료 이후에 한 가지 또는 그 이상의 IST 투약에서 감소 및 한 가지 또는 그 이상의 IST의 투여에서 중단을 경험하는 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 난치성 전신 중증 근무력증의 치료를 위한 방법

배경 기술

[0002] 배경

[0003] 중증 근무력증 (MG)은 신경근 전달의 실패에 의해 유발되는 신경근 이음부 (NMJ)의 드문, 심신쇠약성, 후천성 자가면역 신경학적 장애인데, 이것은 NMJ에서 신호전달에 관련된 단백질에 자가항체 (Abs)의 결합으로부터 발생한다. 이들 단백질은 니코틴 아세틸콜린 수용체 (AChRs), 또는 덜 빈번하지만, AChR 군집화에 관련된 근육-특이적 티로신 키나아제 (MuSK)를 포함한다.

[0004] MG는 U.S.에서 100,000명당 14-20명의 유병률을 갖고, 거의 60,000명의 미국인에게 영향을 준다. 비록 여성에서 발생률이 개시 시점에서 피크 연령이 6십대 또는 7십대인 남성과 비교하여 3십대에 피크에 도달하긴 하지만, 이것은 동등한 비율에서 남성 및 여성에게 영향을 준다. MG로부터 사망률은 주로 호흡 부전으로 인해 거의 4%이다.

[0005] 중증 근무력증은 수의적 골격근의 허약 및 피로성에 의해 임상적으로 특징된다. MG는 눈 MG (oMG)로서 지칭되는, 눈 및 안검 움직임에 영향을 주는 안근 허약이 초기에 나타날 수 있다. 개체 중에서 10 퍼센트는 안근에 한정된 질환을 앓는다. 개체 중에서 90 퍼센트는 전신 MG을 앓는데, 근육 약화가 목, 머리, 척추, 연수, 호흡기, 또는 사지 근육을 수반한다. 연수 허약은 뇌간의 별브-유사 부분으로부터 유래하는 신경에 의해 제어된 근육을 지칭하고, 그리고 말하기, 씹기, 삼키기 및 머리의 제어에서 어려움으로서 현성한다. MG는 근무력증 위기로서 지칭되는 치명적인 호흡 부전을 유발할 수 있다. 개체 중에서 약 15% 내지 20%는 그들의 질환의 코스 동안 근무력증 위기를 경험할 것이고, 75%는 진단 후 2 년 이내에 입원 및 인공호흡기 서포트를 필요로 한다.

[0006] MG에 대한 치료법이 없긴 하지만, 근육 약화를 감소시키고 신경근 기능을 향상시키는 다양한 요법이 있다. 중증 근무력증에 대한 현재 가용한 치료법은 신경근 전달을 조정하거나, 병원성 항체의 생산 또는 효과를 저해하거나, 또는 염증성 사이토킨을 저해하는 것을 목적으로 한다. NMJ 손상의 근원적인 병태생리학: 고전적 경로를 통한 보체 활성화 및 염증, 이로 인한 NMJ의 파괴를 유발하는 항-AChR 항체-AChR 상호작용을 특징적으로 하는 특이적 치료법은 현재 없다. MG에서 자가면역 결합을 교정하는 특이적 치료법은 없다. 콜린에스테라아제 저해제, 코르티코스테로이드 및 면역억제성 약물 (가장 흔히, 아자티오프린 [AZA], 시클로스포린 및 미코페놀레이트 모페틸 [MMF])을 통상적으로 조합하는 현재 관리 기준인 면역억제 요법 (IST)으로, MG를 앓는 대다수의 개체는 그들의 질환이 합리적으로 잘 제어된다. 하지만, IST에 적절하게 반응하지 않거나, 또는 IST를 견뎌낼 수 없는 난치성 개체의 코호트, 그리고 임상적 안정성을 유지하기 위해 혈장 교환술 (PE) 및/또는 정맥 내 면역글로불린 (IVIg)으로 반복된 치료를 필요로 하는 코호트가 있다. 이들 개체의 경우에, 대안 요법이 필요

하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 요약
- [0008] 본 발명은 치료가 필요한 환자에서 난치성 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 항보체 성분 5 (C5) 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료 효과량을 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 환자는 최소한 26 주 동안 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 투여된다.
- [0009] 일정한 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 환자에서 난치성 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료 효과량을 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 에쿨리주맙 또는 에쿨리주맙 변이체이고, 그리고 여기서 상기 환자는 최소한 26 주 동안 에쿨리주맙 또는 에쿨리주맙 변이체가 투여된다.
- [0010] 다른 구체예에서, 본 발명은 에쿨리주맙의 치료 효과량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공하는데, 여기서 상기 환자는 니코틴작용 아세틸콜린 수용체에 결합하는 자가항체 (항-AChR)에 대해 양성이고, 그리고 항콜린에스테라아제 저해제 요법 및 면역억제제 요법 (IST)을 포함하는, 중증 근무력증에 대한 요법을 제공받는 동안 중증 근무력증의 현저한 전신 허약 또는 연수 징후 및 증상을 보여주고, 그리고 임상적 안정성을 유지하기 위해 장기 혈장 교환술 또는 장기 IVIg를 필요로 하고; 그리고 여기서 상기 환자는 최소한 26 주 동안 에쿨리주맙이 투여된다.
- [0011] 한 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 환자에서 난치성 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 에쿨리주맙을 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 환자는 니코틴작용 아세틸콜린 수용체에 결합하는 자가항체 (항-AChR)에 대해 양성이고, 그리고 항콜린에스테라아제 저해제 요법 및 면역억제제 요법 (IST)을 포함하는, 중증 근무력증에 대한 요법을 제공받는 동안 중증 근무력증의 현저한 전신 허약 또는 연수 징후 및 증상을 보여주고, 그리고 이전에 최소한 2가지 면역억제제로 치료에 실패했거나 또는 최소한 하나의 면역억제제 및 필요한 장기 혈장 교환술 또는 IVIg로 치료에 실패했고 연구 엔트리 시점에서 MG-ADL 전체 점수 ≥ 6 을 가졌고; 여기서 에쿨리주맙은 1 일자에 에쿨리주맙의 900 mg 유도 용량을 투여하고, 7, 14 및 21 일자에 에쿨리주맙의 900 mg 용량을 투여하고, 28 일자에 다섯 번째 유도 용량으로서 1200 mg을 투여하는 것을 포함하는 유도 시기를 갖는 단계적인 투약 일정을 이용하여 투여되고, 여기서 상기 환자는 최소한 26 주 동안 에쿨리주맙이 투여되고; 여기서 에쿨리주맙 치료의 28 일 유도 시기는 다섯 번째 유도 용량 후 14 일에 1200 mg의 에쿨리주맙을 투여하고 그 후 14 ± 2 일마다 1200 mg의 에쿨리주맙을 투여하는 것을 포함하는 유지 시기에 의해 이어지고, 그리고 여기서 상기 환자는 MG-ADL, QMG 및 MGC로 구성된 군에서 선택되는 전신 중증 근무력증 심각도의 2가지 치수에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 갖는다.
- [0012] 특정 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 환자에서 난치성 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 상기 환자에게 에쿨리주맙을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 환자는 니코틴작용 아세틸콜린 수용체에 결합하는 자가항체 (항-AChR)에 대해 양성이고, 그리고 항콜린에스테라아제 저해제 요법 및 면역억제제 요법 (IST)을 포함하는, 중증 근무력증에 대한 요법을 제공받는 동안 중증 근무력증의 현저한 전신 허약 또는 연수 징후 및 증상을 보여주거나, 또는 임상적 안정성을 유지하기 위해 장기 혈장 교환술 또는 장기 IVIg를 필요로 하고; 여기서 에쿨리주맙은 1 일자에 에쿨리주맙의 900 mg 유도 용량을 투여하고, 7, 14 및 21 일자에 에쿨리주맙의 900 mg 용량을 투여하고, 28 일자에 다섯 번째 유도 용량으로서 1200 mg의 에쿨리주맙을 투여하는 것을 포함하는 유도 시기를 갖는 단계적인 투약 일정을 이용하여 투여되고, 여기서 상기 환자는 최소한 26 주 동안 에쿨리주맙이 투여된다.
- [0013] 추가 구체예에서, 본 발명은 에쿨리주맙 치료의 28 일 유도 시기가 다섯 번째 유도 용량 후 14 일에 1200 mg의 에쿨리주맙 및 그 후 14 ± 2 일마다 1200 mg의 에쿨리주맙을 투여하는 것을 포함하는 유지 시기에 의해 이어지는 방법을 제공한다.
- [0014] 일정한 구체예에서, 본 발명은 투약 섭생이 세 번째 시기를 더욱 포함하는 방법을 제공하고, 그리고 여기서 세 번째 시기는 환자에서 혈장분리교환술을 수행하고 300 및 1200 mg 사이의 용량에서 에쿨리주맙을 혈장분리교환술의 완결의 4 시간 이내에 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 구체예에서, 세 번째 시기는 환자에서 혈장분리교환술을 수행하고 600 및 900 mg 사이의 용량에서 에쿨리주맙을 혈장분리교환술의 완결의 90 분 이내에 환

자에게 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 세 번째 시기는 환자에서 혈장분리교환술을 수행하고 600 mg의 용량에서 에쿨리주맙을 혈장분리교환술의 완결의 1 시간 이내에 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

- [0015] 한 구체예에서, 본원에서 제공된 방법에 의해 치료되는 환자는 26 주의 치료 후 중증 근무력증 일상 생활 활동 (MG-ADL) 점수에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 경험한다. 특정한 구체예에서, 환자가 경험하는 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 환자의 MG-ADL 점수에서 최소한 3 포인트 감소이다. 다른 구체예에서, 환자가 경험하는 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 환자의 MG-ADL 점수에서 최소한 4 포인트 감소이다.
- [0016] 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 방법에 의해 치료되는 환자는 26 주의 치료 후 정량적 중증 근무력증 점수 (QMG)에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 경험한다. 특정한 구체예에서, 환자가 경험하는 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 환자의 QMG 점수에서 최소한 4 포인트 감소이다. 다른 구체예에서, 환자가 경험하는 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 환자의 QMG 점수에서 5 포인트 감소이다.
- [0017] 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 방법에 의해 치료되는 환자는 26 주의 치료 후 중증 근무력증 복합 (MGC) 점수에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 경험한다. 특정한 구체예에서, 환자가 경험하는 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 환자의 MGC 점수에서 최소한 6 포인트 감소이다. 다른 구체예에서, 환자가 경험하는 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 환자의 MGC 점수에서 최소한 10 포인트 감소이다.
- [0018] 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 방법에 의해 치료되는 환자는 26 주의 치료 후 중증 근무력증 삶의 질 (MG-QOL-15) 점수에 의해 측정될 때 삶의 질에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 경험한다. 특정한 구체예에서, 환자가 경험하는 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 환자의 MG-QOL-15 점수에서 최소한 6 포인트 감소이다. 다른 구체예에서, 환자가 경험하는 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 환자의 MG-QOL-15 점수에서 최소한 11 포인트 감소이다.
- [0019] 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 방법에 의해 치료되는 환자는 26 주의 치료 후 신경-QOL 피로 점수에 의해 측정될 때 신경-피로에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 경험한다. 특정한 구체예에서, 환자가 경험하는 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 환자의 신경-QOL 점수에서 최소한 8 포인트 감소이다. 다른 구체예에서, 환자가 경험하는 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 환자의 신경-QOL에서 최소한 16 포인트 감소이다.
- [0020] 일정한 구체예에서, 본원에서 제공된 방법에 의해 치료되는 환자는 26 주의 치료 후 EQ-5D 건강 상태 점수에 의해 측정될 때 건강 상태에서 임상적으로 의미 있는 향상 (증가)을 경험한다.
- [0021] 특정한 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 환자에서 난치성 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 상기 환자에게 에쿨리주맙을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 환자는 니코틴작용 아세틸콜린 수용체에 결합하는 자가항체 (항-AChR)에 대해 양성이고, 그리고 항콜린에스테라아제 저해제 요법 및 면역억제제 요법 (IST)을 포함하는, 중증 근무력증에 대한 요법을 제공받는 동안 중증 근무력증의 현저한 전신 허약 또는 연수 징후 및 증상을 보여주거나, 또는 임상적 안정성을 유지하기 위해 장기 혈장 교환술 또는 장기 IVIg를 필요로 하고; 여기서 에쿨리주맙은 1 일자에 에쿨리주맙의 900 mg 유도 용량을 투여하고, 7, 14 및 21 일자에 에쿨리주맙의 900 mg 용량을 투여하고, 28 일자에 다섯 번째 용량으로서 1200 mg의 에쿨리주맙을 투여하는 것을 포함하는 단계적인 투약 일정을 이용하여 투여되고, 여기서 상기 환자는 최소한 26 주 동안 에쿨리주맙이 투여되고; 여기서 에쿨리주맙 치료의 28 일 유도 시기는 다섯 번째 유도 용량 후 14 일에 1200 mg의 에쿨리주맙을 투여하고 그 후 14 ± 2 일마다 1200 mg의 에쿨리주맙을 투여하는 것을 포함하는 유지 시기에 의해 이어지고, 그리고 여기서 상기 환자는 MG-ADL, QMG, MGC, MG-QOL 및 신경-QOL로 구성된 군에서 선택되는 전신 중증 근무력증 심각도의 최소한 한 가지 치수에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 갖는다.
- [0022] 다른 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 환자에서 난치성 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 상기 환자에게 에쿨리주맙을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 환자는 니코틴작용 아세틸콜린 수용체에 결합하는 자가항체 (항-AChR)에 대해 양성이고, 그리고 항콜린에스테라아제 저해제 요법 및 면역억제제 요법 (IST)을 포함하는, 중증 근무력증에 대한 요법을 제공받는 동안 중증 근무력증의 현저한 전신 허약 또는 연수 징후 및 증상을 보여주거나, 그리고 임상적 안정성을 유지하기 위해 장기 혈장 교환술 또는 장기 IVIg를 필요로 하고; 여기서 에쿨리주맙은 1 일자에 900 mg 유도 용량을 투여하고, 7, 14 및 21 일자에 에쿨리주맙의 900 mg 용량을 투여하고, 28 일자에 다섯 번째 용량으로서 1200 mg의 에쿨리주맙을 투여하는 것을 포함하는 단계적인 투약 일정을 이용하여 투여되고, 여기서 상기 환자는 최소한 26 주 동안 에쿨리주맙이 투여되

고; 여기서 에쿨리주맵 치료의 28 일 유도 시기는 다섯 번째 유도 용량 후 14 일에 1200 mg의 에쿨리주맵을 투여하고 그 후 14 ± 2 일마다 1200 mg의 에쿨리주맵을 투여하는 것을 포함하는 유지 시기에 의해 이어지고, 그리고 여기서 상기 환자는 MG-ADL, QMG, MGC, MG-QOL 및 신경-QOL로 구성된 군에서 선택되는 전신 중증 근무력증 심각도의 2가지 치수에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 갖는다.

[0023] 다른 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 환자에서 난치성 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 상기 환자에게 에쿨리주맵을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 환자는 니코틴작용 아세틸콜린 수용체에 결합하는 자가항체 (항-AChR)에 대해 양성이고, 그리고 항콜린에스테라아제 저해제 요법 및 면역억제제 요법 (IST)을 포함하는, 중증 근무력증에 대한 요법을 제공받는 동안 중증 근무력증의 현저한 전신 허약 또는 연수 징후 및 증상을 보여주거나, 또는 임상적 안정성을 유지하기 위해 장기 혈장 교환술 또는 장기 IVIg를 필요로 하고; 여기서 에쿨리주맵은 1 일자에 900 mg 유도 용량을 투여하고, 7, 14 및 21 일자에 에쿨리주맵의 900 mg 용량을 투여하고, 28 일자에 다섯 번째 용량으로서 1200 mg의 에쿨리주맵을 투여하는 것을 포함하는 단계적인 투약 일정을 이용하여 투여되고, 여기서 상기 환자는 최소한 26 주 동안 에쿨리주맵이 투여되고; 여기서 에쿨리주맵 치료의 28 일 유도 시기는 다섯 번째 유도 용량 후 14 일에 1200 mg의 에쿨리주맵을 투여하고 그 후 14 ± 2 일마다 1200 mg의 에쿨리주맵을 투여하는 것을 포함하는 유지 시기에 의해 이어지고, 그리고 여기서 상기 환자는 MG-ADL, QMG, MGC, MG-QOL 및 신경-QOL로 구성된 군에서 선택되는 전신 중증 근무력증 심각도의 3가지 치수에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 갖는다. 일정한 구체예에서, 상기 환자는 MG-ADL, QMG, MGC, MG-QOL 및 신경-QOL로 구성된 군에서 선택되는 전신 중증 근무력증 심각도의 4가지 치수에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 갖는다. 다른 구체예에서, 환자는 전신 중증 근무력증 심각도의 5가지 치수에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 갖고, 여기서 전신 중증 근무력증 심각도의 5가지 치수는 MG-ADL, QMG, MGC, MG-QOL 및 신경-QOL이다.

[0024] 다른 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 환자에서 난치성 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 상기 환자에게 에쿨리주맵을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 환자는 니코틴작용 아세틸콜린 수용체에 결합하는 자가항체 (항-AChR)에 대해 양성이고, 그리고 항콜린에스테라아제 저해제 요법 및 면역억제제 요법 (IST)을 포함하는, 중증 근무력증에 대한 요법을 제공받는 동안 중증 근무력증의 현저한 전신 허약 또는 연수 징후 및 증상을 보여주거나, 또는 임상적 안정성을 유지하기 위해 장기 혈장 교환술 또는 장기 IVIg를 필요로 하고; 여기서 에쿨리주맵은 1 일자에 900 mg 유도 용량을 투여하고, 7, 14 및 21 일자에 에쿨리주맵의 900 mg 용량을 투여하고, 28 일자에 다섯 번째 용량으로서 1200 mg의 에쿨리주맵을 투여하는 것을 포함하는 단계적인 투약 일정을 이용하여 투여되고, 여기서 상기 환자는 최소한 26 주 동안 에쿨리주맵이 투여되고; 여기서 에쿨리주맵 치료의 28 일 유도 시기는 다섯 번째 유도 용량 후 14 일에 1200 mg의 에쿨리주맵을 투여하고 그 후 14 ± 2 일마다 1200 mg의 에쿨리주맵을 투여하는 것을 포함하는 유지 시기에 의해 이어지고, 그리고 여기서 상기 환자는 전신 중증 근무력증 심각도의 5가지 치수에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 갖고, 여기서 전신 중증 근무력증 심각도의 5가지 치수는 MG-ADL에서 최소한 3 포인트의 감소, QMG에서 최소한 4 포인트의 감소, MGC에서 최소한 6 포인트의 감소, MG-QOL에서 최소한 6 포인트의 감소 및 신경-QOL에서 최소한 8 포인트의 감소이다. 일정한 구체예에서, 상기 환자는 전신 중증 근무력증 심각도의 5가지 치수에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 갖고, 여기서 전신 중증 근무력증 심각도의 5가지 치수는 MG-ADL에서 최소한 4 포인트의 감소, QMG에서 최소한 5 포인트의 감소, MGC에서 최소한 10 포인트의 감소, MG-QOL에서 최소한 11 포인트의 감소 및 신경-QOL에서 최소한 16 포인트의 감소이다.

[0025] 추가 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 환자에서 난치성 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 에쿨리주맵을 정맥내 주입에 의해 투여하는 것을 포함한다. 다른 구체예에서, 에쿨리주맵은 피하 투여된다. 다른 구체예에서, 에쿨리주맵은 서열 번호: 10에 따른 중쇄 아미노산 서열 및 서열 번호: 11에 따른 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 에쿨리주맵은 서열 번호: 14에 따른 중쇄 아미노산 서열 및 서열 번호: 11에 따른 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 에쿨리주맵 변이체이다. 일정한 구체예에서, 에쿨리주맵은 서열 번호: 12에 따른 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열 번호: 11에 따른 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 에쿨리주맵 변이체이다.

[0026] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 환자에서 난치성 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 27에 따른 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열 번호: 28에 따른 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 또 다른 구체예에서, 항체는 서열 번호: 35에 따른 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열 번호: 36에 따른 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의

항원 결합 단편이다. 또 다른 구체예에서, 항체는 서열 번호: 37에 따른 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열 번호: 38에 따른 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다.

[0027] 한 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 환자에서 난치성 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 환자는 2가지 또는 그 이상의 IST로 1 년 또는 그 이상에 걸쳐 차례차례로 또는 조합으로 치료에 실패하였다.

[0028] 한 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 환자에서 난치성 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 환자는 최소한 한 가지 IST에 실패하였고, 그리고 중증 근무력증의 증상을 제어하기 위한 장기 혈장 교환술 또는 IVIg를 필요로 한다.

[0029] 한 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 환자에서 난치성 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 에쿨리주맙의 치료 효과량을 투여하는 것을 포함하고 환자의 혈청에서 50-100 $\mu\text{g/mL}$ 사이의 농도에서 유지된다.

[0030] 한 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 환자에서 난치성 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 에쿨리주맙의 치료 효과량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 환자는 최소한 26 주의 치료 이후에 한 가지 또는 그 이상의 IST의 투여에서 중단을 경험한다.

[0031] 한 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 환자에서 난치성 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 에쿨리주맙의 치료 효과량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 환자는 최소한 26 주의 치료 이후에 IST 투약에서 감소를 경험한다.

도면의 간단한 설명

[0032] 도면의 간단한 설명

도면 1은 본원에서 개시된 임상 시험의 전반적인 설계의 계통도이다.

도면 2a 및 2b는 본원에서 개시된 임상 시험에서 이용된 건강 상태 설문지의 EUROQOL (EQ-5D) 조사법의 계통도이다.

도면 3은 본원에서 개시된 임상 시험에서 이용된 수막구균 (*N. meningitidis*) 예방접종 일정의 계통도이다.

도면 4는 본원에서 개시된 임상 시험에서 이용된 투약 일정의 계통도이다.

도면 5는 본원에서 개시된 임상 시험에서 이용된 투약, 임상적 평가 및 안전성 추적 조사 일정의 계통도이다.

도면 6은 본원에서 개시된 연장 기간을 또한 포함하는 임상 시험에서 이용된 투약 일정의 계통도이다.

도면 7은 시험의 초기 26 주에 걸쳐 위약 및 에쿨리주맙 군에 대해 획득된 MG-ADL 값에서 기준선으로부터 변화의 그래픽적 묘사이다.

도면 8은 시험의 초기 26 주에 걸쳐 위약 및 에쿨리주맙 군에 대해 획득된 QMG 값에서 기준선으로부터 변화의 그래픽적 묘사이다.

도면 9는 시험의 초기 26 주에 걸쳐 위약 및 에쿨리주맙 군에 대해 획득된 MGC 값에서 기준선으로부터 변화의 그래픽적 묘사이다.

도면 10은 시험의 초기 26 주에 걸쳐 위약 및 에쿨리주맙 군에 대해 획득된 MG-QOL 15 값에서 기준선으로부터 변화의 그래픽적 묘사이다.

도면 11은 시험의 초기 26 주에 걸쳐 QMG 점수에서 5 및 10 포인트 사이의 감소를 달성하는 위약 및 에쿨리주맙 치료군 둘 모두에서 환자의 숫자의 그래픽적 묘사이다.

도면 12는 REGAIN 연구 설계의 계통도이다.

도면 13은 기준선으로부터 26 주차에 전체 점수에서 향상을 갖고 구조 요법이 없는 환자의 비율을 도해하는 반응자 분석 (MG-ADL 및 QMG)의 그래픽적 묘사이다.

도면 14는 기준선으로부터 26 주차까지 시간의 추이에서 MG-ADL 전체 점수에서 ≥ 3 , ≥ 5 또는 ≥ 8 -포인트 감소

를 갖고 구조 요법이 없는 환자의 비율의 그래픽적 묘사이다.

도면 15는 기준선으로부터 26 주차까지 시간의 추이에서 QMG 전체 점수에서 ≥ 5 , ≥ 7 또는 ≥ 10 -포인트 감소를 갖고 구조 요법이 없는 환자의 비율의 그래픽적 묘사이다.

도면 16은 26 주차에 구조 요법이 없는 이중 반응자 (MG-ADL 및 QMG 전체 점수에 의해 사정됨)의 그래픽적 묘사이다.

도면 17은 기준선으로부터 26 주차까지 시간의 추이에서 사정된 MG-ADL 전체 점수에서 최소한 3-포인트 향상 및 QMG 전체 점수에서 ≥ 5 -포인트 향상을 갖고 구조 요법이 없는 환자의 비율의 그래픽적 묘사이다.

도면 18은 MG-ADL 및 QMG에 근거하여 점점 더 엄격한 기준을 동시에 충족하는 환자의 백분율의 그래픽적 묘사이다. 아래쪽 열은 MCID (최소 임상적으로 의미 있는 차이: MG-ADL의 경우에 3 및 QMG의 경우에 5)를 초과하는 양쪽 척도에 대한 역치를 설명한다. 더욱 높은 막대는 증가하는 역치를 나타낸다. 가장 오른쪽 패널은 에쿨리주맙 대 위약 치료된 환자에 대한 각 역치에 부합하기 위한 교차비를 전시한다.

도면 19는 반복 측정 모형을 이용한 연구 ECU-MG-302에서 ECU-MG-302 기준선으로부터 52 주차까지 시간의 추이에서 치료군에 의한 MG-ADL 전체 점수 (LS 평균 및 95% CI)에서 기준선으로부터 변화의 그래픽적 묘사이다.

도면 20은 연구 ECU-MG-302에서 ECU-MG-301 기준선으로부터 52 주차까지 시간의 추이에서 치료군에 의한 MG-ADL 전체 점수 (평균 및 95% CI)에서 기준선으로부터 변화의 그래픽적 묘사이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

상세한 설명

본 발명은 보체 성분 5 (C5)에 특이적으로 결합하는 항체를 투여함으로써, 치료가 필요한 개체 또는 환자에서 중증 근무력증 (MG)을 치료하는 방법을 제공한다. 일정한 구체예에서, C5에 특이적으로 결합하는 항체는 C5가 생체내에서 C5a 및 C5b로 개열되는 속도를 감소시킨다. 다른 구체예에서, C5에 특이적으로 결합하는 항체는 C5a 및/또는 C5b 단편 중에서 어느 하나 또는 둘 모두에 결합한다. 이들 구체예 중에서 한 가지에서, C5에 특이적으로 결합하는 항체는 C5에서 보체 연쇄반응을 차단하고, 따라서 친염증성 매개체, 예를 들면, C5a의 방출 및 C5b-9 막 공격 복합체 (MAC)의 형성을 감소시킨다.

일정한 구체예에서, C5에 특이적으로 결합하는 항체는 에쿨리주맙이다. 더욱 특정한 구체예에서, 에쿨리주맙은 항체 또는 이의 단편이다.

에쿨리주맙 (h5G1.1-mAb)은 뮤린 항인간 C5 항체 m5G1.1로부터 유래된 인간화 단일클론 항체 (mAb)이다. 에쿨리주맙은 말단 보체 단백질 C5에 특이적으로 결합하고, 따라서 보체 활성화 동안 C5a 및 C5b로의 개열을 저해한다. C5에서 보체 연쇄반응의 이러한 전략적 차단은 친염증성 매개체의 방출 및 막 공격 복합체 또는 세포 용해 포어의 형성을 예방하고, 반면 미생물의 흡수인화 및 면역 복합체의 청소에 필수적인 보체 활성화의 초기 성분을 보존한다.

C5 결합 단백질은 U.S. 특허 번호 6,355,245에서 설명되는데, 이것은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다. 일정한 구체예에서, 항-C5 항체는 하이브리드 IgG2/4 아이소타입을 갖는 단일클론 항체이다. 다른 구체예에서, 항-C5 항체는 인간 혈액에서 존재하는 보체의 세포-용해 능력을 감소시키는데 효과적이다. 이들 항체의 이러한 성질은 당해 분야에서 널리 공지된 방법에 의해, 예를 들면, 예로서, U.S. 특허 번호 6,355,245에서 설명된 닭 적혈구 용혈 방법에 의해 결정될 수 있다.

일정한 구체예에서, 항-C5 항체는 C5 또는 이의 단편, 예를 들면, C5a 또는 C5b에 결합한다. 다른 구체예에서, 항-C5 항체는 정제된 인간 보체 성분 C5의 알파 사슬 또는 베타 사슬 상에서 에피토프를 인식하고 이들에 결합하고, 그리고 C5 전환효소에 의한 C5의 C5a 및 C5b로의 전환을 차단할 수 있다. Wurznier *et al*, *Complement. Inflamm.* 8(5-6): 328-40 (1991)을 참조한다.

다른 구체예에서, 항-C5 항체는 정제된 인간 보체 성분 C5의 알파 사슬 내에 에피토프를 인식하고 이들에 결합한다. 이러한 구체예에서, 이들 항체는 C5 전환효소에 의한 C5의 C5a 및 C5b로의 전환을 차단할 수 있다. 이러한 구체예의 한 가지 실행에서, 이들 항체는 용혈능을 차단하는데 필요한 실제적으로 동일한 농도에서 이러한 차단을 제공할 수 있다.

일부 구체예에서, 이들 항체는 알파 사슬 내에 아미노 말단 영역에 특이적으로 결합하지만, 이들은 유리 C5a에

특이적으로 결합하지 않는다. 일정한 구체예에서, C5 항체는 보체 용혈능을 실제로 저해하고, 그리고 C5a를 생산하는 C5의 전환을 실제로 저해할 수 있다. 일부 구체예에서, C5 항체는 3:1 또는 그 이하의 항체 대 항원 (C5)의 몰 비율에서 이용될 때 이들 기능을 제공한다.

[0041] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "항체"는 생체내에서 생산된 면역글로불린뿐만 아니라 하이브리도마에 의해 시험관내에서 생산된 것들 및 이런 면역글로불린의 항원 결합 단편 (가령, Fab' 제조물)뿐만 아니라 면역글로불린, 키메라 면역글로불린, "인간화" 면역글로불린, 이런 면역글로불린의 항원 결합 단편, 단일 사슬 항체, 그리고 면역글로불린으로부터 유래된 항원 결합 도메인을 내포하는 다른 재조합 단백질, 예를 들면, DVD-Ig 및 CODV-Ig를 비롯한 재조합적으로 발현된 항체 또는 항원 결합 단백질을 지칭한다. U.S. 특허 번호 7,161,181 및 9,181,349를 참조한다. "특이성"은 항원의 표면 상에서 종종 발견되는, 에피토프로서 알려져 있는 특정 위치 또는 구조에서 항원을 선별적으로 인식하고 이것에 결합하는 결합 단백질의 능력을 지칭한다.

[0042] 용어 "특이적으로 결합한다"는 결합 단백질 또는 이의 단편이 생리학적 조건 하에 상대적으로 안정되는 항원과 복합체를 형성한다는 것을 의미한다. 특이적 결합은 최소한 약 1×10^{-6} M 또는 더욱 작은 해리 상수에 의해 특징될 수 있다. 다른 구체예에서, 해리 상수는 최소한 약 1×10^{-7} M, 1×10^{-8} M, 1×10^{-9} M, 또는 1×10^{-10} M이다. 두 분자가 특이적으로 결합하는 지를 결정하기 위한 방법은 당해 분야에서 널리 공지되고, 그리고 예로서, 평형 투석, 표면 플라즈몬 공명 등을 포함한다.

[0043] 본원에서 설명된 항-C5 항체는 보체 성분 C5 (가령, 인간 C5)에 결합하고, 그리고 C5의 단편 C5a 및 C5b로의 개열을 저해한다. 본 발명에서 이용에 적합한 항-C5 항체 (또는 그것으로부터 유래된 VH/VL 도메인)는 당해 분야에서 공지된 방법을 이용하여 산출될 수 있다.

[0044] 예시적인 항-C5 항체는 각각 서열 번호: 10 및 11에서 도시된 서열을 갖는 중쇄와 경쇄를 포함하는 에쿨리주맵, 또는 이의 항원 결합 단편 및 변이체이다. 에쿨리주맵 (SOLIRIS[®]로서 또한 알려져 있음)은 U.S. 특허 번호 6,355,245에서 설명된다. 에쿨리주맵은 말단 보체 저해제인 인간화 단일클론 항체이다.

[0045] 다른 구체예에서, 항체는 에쿨리주맵의 중쇄와 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR) 또는 가변 영역을 포함한다. 따라서, 한 구체예에서, 항체는 서열 번호: 7에서 진술된 서열을 갖는 에쿨리주맵의 VH 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 그리고 서열 번호: 8에서 진술된 서열을 갖는 에쿨리주맵의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 다른 구체예에서, 항체는 각각 서열 번호: 1, 2 및 3에서 진술된 서열을 갖는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 그리고 각각 서열 번호: 4, 5 및 6에서 진술된 서열을 갖는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 다른 구체예에서, 항체는 각각 서열 번호: 7 및 서열 번호: 8에서 진술된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 VL 영역을 포함한다.

[0046] 경험적 데이터는 50 μ g/mL보다 크고 최소한 100 μ g/mL에 근접하는 혈청 에쿨리주맵 농도가 유리 C5 농도를 유의미하게 감소시키는데 필요하다는 것을 지시한다. 구체적으로, 유리 C5 농도는 >50 μ g/mL에서 시작하는 증가하는 농도의 에쿨리주맵으로 유의미하게 감소되었고, 그리고 100 μ g/mL를 초과하는 에쿨리주맵 농도에서 체로 수준에 근접하였다. 따라서, 다양한 구체예에서, 상기 방법은 에쿨리주맵의 치료 효과량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 에쿨리주맵의 치료 효과량은 개체의 혈청에서 최소한 50 μ g/mL의 에쿨리주맵의 농도에서 유지된다. 다른 구체예에서, 상기 방법은 에쿨리주맵의 치료 효과량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 에쿨리주맵의 치료 효과량은 개체의 혈청에서 최소한 60 μ g/mL의 에쿨리주맵의 농도에서 유지된다. 한 구체예에서, 상기 방법은 에쿨리주맵의 치료 효과량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 에쿨리주맵의 치료 효과량은 개체의 혈청에서 최소한 70 μ g/mL의 에쿨리주맵의 농도에서 유지된다. 다른 구체예에서, 상기 방법은 에쿨리주맵의 치료 효과량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 에쿨리주맵의 치료 효과량은 개체의 혈청에서 최소한 80 μ g/mL의 에쿨리주맵의 농도에서 유지된다. 다른 구체예에서, 상기 방법은 에쿨리주맵의 치료 효과량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 에쿨리주맵의 치료 효과량은 개체의 혈청에서 최소한 90 μ g/mL의 에쿨리주맵의 농도에서 유지된다. 다른 구체예에서, 상기 방법은 에쿨리주맵의 치료 효과량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 에쿨리주맵의 치료 효과량은 개체의 혈청에서 최소한 100 μ g/mL의 에쿨리주맵의 농도에서 유지된다.

[0047] 다른 예시적인 항-C5 항체는 항체 BNJ441로서 알려져 있고, 그리고 각각 서열 번호: 14 및 11에서 도시된 서열을 갖는 중쇄와 경쇄를 포함하는, 인간에서 더욱 긴 반감기 (T1/2)를 갖도록 가공된 에쿨리주맵 변이체, 또는 이의 항원 결합 단편 및 변이체이다. BNJ441 (ALXN1210으로서 또한 알려져 있음)은 국제 공개 번호 WO 2015/134894 A1 및 U.S. 특허 번호 9,079,949에서 설명되는데, 이들의 교시는 본원에서 참조로서 편입된다.

BNJ441은 에쿨리주맵 (SOLIRIS®)에 구조적으로 관련되는 인간화 단일클론 항체이다. BNJ441은 인간 보체 단백질 C5에 선별적으로 결합하고, 보체 활성화 동안 이의 C5a 및 C5b로의 개열을 저해한다. 이러한 저해는 친염증성 매개체 C5a의 방출 및 세포용해 포어 형성 막 공격 복합체 C5b-9의 형성을 예방하고, 반면 미생물의 흡수닌화 및 면역 복합체의 청소에 필수적인 보체 활성화의 근위 또는 초기 성분 (가령, C3 및 C3b)을 보존한다.

[0048] 다른 구체예에서, 항체는 BNJ441의 중쇄와 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함한다. 따라서, 한 구체예에서, 항체는 서열 번호: 12에서 진술된 서열을 갖는 BNJ441의 VH 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 그리고 서열 번호: 8에서 진술된 서열을 갖는 BNJ441의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 다른 구체예에서, 항체는 각각 서열 번호: 19, 18 및 3에서 진술된 서열을 갖는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 그리고 각각 서열 번호: 4, 5 및 6에서 진술된 서열을 갖는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 다른 구체예에서, 항체는 각각 서열 번호: 12 및 서열 번호: 8에서 진술된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 VL 영역을 포함한다. 다른 구체예에서, 항체는 서열 번호: 13에서 진술된 아미노산 서열을 갖는 BNJ441의 중쇄 불변 영역을 포함할 수 있다.

[0049] 다양한 구체예에서, 에쿨리주맵은 다중시기 투약 섭생에서 투여된다. 가령, 다중시기 투약 섭생은 다양한 구체예에서 첫 번째 시기 및 두 번째 시기를 포함한다. 일정한 구체예에서, 첫 번째 시기는 유도 시기이고, 그리고 1 내지 10 주 동안 900 mg에서 에쿨리주맵을 주 1회 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 유도 시기는 마지막 900 mg 용량 후 1 주에 1200 mg의 첫 번째 유지 시기 용량을 투여함으로써 완결된다.

[0050] 다른 구체예에서, 두 번째 시기는 유지 시기이고, 그리고 2 주, 4 주, 6 주, 8 주, 12 주, 26 주 동안, 또는 중증 근무력증이 존속하는 한, 1000 및 1400 mg 사이에서 에쿨리주맵을 2 주마다 1회 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 구체예에서, 유지 시기는 2 개월, 4 개월, 6 개월, 8 개월, 12 개월, 2 년, 3 년, 4 년, 5 년, 또는 환자의 여생 동안, 1000 및 1400 mg 사이에서 에쿨리주맵을 2 주마다 1회 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 구체예에서, 유지 시기는 일단 유도 시기가 완결되면, 약 1200 mg에서 에쿨리주맵을 월 2회 (격주) 투여하는 것을 포함한다.

[0051] 다른 구체예에서, 상기 방법은 에쿨리주맵 또는 에쿨리주맵 변이체의 치료 효과량을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 에쿨리주맵 또는 에쿨리주맵 변이체의 치료 효과량은 개체의 혈청 내에 50-100 µg/mL 사이, 60-100 µg/mL 사이, 70-100 µg/mL 사이, 80-100 µg/mL 사이, 또는 90-100 µg/mL 사이의 에쿨리주맵의 농도에서 유지된다.

[0052] 다른 예시적인 항-C5 항체는 각각 서열 번호: 20 및 11에서 도시된 서열을 갖는 중쇄와 경쇄를 포함하는 항체 BNJ421, 또는 이의 항원 결합 단편 및 변이체이다. BNJ421 (ALXN1211로서 또한 알려져 있음)은 국제 공개 번호 WO 2015/134894 A1 및 U.S. 특허 번호 9,079,949에서 설명되는데, 이들의 교시는 본원에 참조로서 편입된다.

[0053] 다른 구체예에서, 항체는 BNJ421의 중쇄와 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함한다. 따라서, 한 구체예에서, 항체는 서열 번호: 12에서 진술된 서열을 갖는 BNJ421의 VH 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 그리고 서열 번호: 8에서 진술된 서열을 갖는 BNJ421의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 다른 구체예에서, 항체는 각각 서열 번호: 19, 18 및 3에서 진술된 서열을 갖는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 그리고 각각 서열 번호: 4, 5 및 6에서 진술된 서열을 갖는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 다른 구체예에서, 항체는 각각 서열 번호: 12 및 서열 번호: 8에서 진술된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 VL 영역을 포함한다. 다른 구체예에서, 항체는 서열 번호: 9에서 진술된 아미노산 서열을 갖는 BNJ421의 중쇄 불변 영역을 포함할 수 있다.

[0054] 다른 예시적인 항-C5 항체는 U.S. 특허 번호 8,241,628 및 8,883,158에서 설명된 7086 항체이다. 한 구체예에서, 항체는 7086 항체의 중쇄와 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함할 수 있다. U.S. 특허 번호 8,241,628 및 8,883,158을 참조한다. 다른 구체예에서, 항체 또는 이의 단편은 각각 서열 번호: 21, 22 및 23에서 진술된 서열을 갖는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 그리고 각각 서열 번호: 24, 25 및 26에서 진술된 서열을 갖는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항체 또는 이의 단편은 서열 번호: 27에서 진술된 서열을 갖는 7086 항체의 VH 영역, 그리고 서열 번호: 28에서 진술된 서열을 갖는 7086 항체의 VL 영역을 포함할 수 있다.

[0055] 다른 예시적인 항-C5 항체는 U.S. 특허 번호 8,241,628 및 8,883,158에서 또한 설명된 8110 항체이다. 한 구체예에서, 항체는 8110 항체의 중쇄와 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함할 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 각각 서열 번호: 29, 30 및 31에서 진술된 서열을 갖는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 그리고 각각 서열 번호: 32, 33 및 34에서 진술된 서열을 갖는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항체는 서열 번호: 35에서 진술된 서열을 갖는 8110 항체의 VH 영역, 그리고 서열 번호: 36에서 진술된 서열을 갖

는 8110 항체의 VL 영역을 포함할 수 있다.

- [0056] 다른 예시적인 항-C5 항체는 서열 번호: 37에 따른 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열 번호: 38에 따른 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함한다.
- [0057] 다양한 구체예에서, 에쿨리주맵, 에쿨리주맵 변이체, 예를 들면, BNJ441, 또는 다른 항-C5 항체는 용량에 따라 월 1회, 2 개월마다 1회, 또는 3 개월마다 1회 개체에게 투여된다. 다른 구체예에서, 에쿨리주맵, 에쿨리주맵 변이체, 예를 들면, BNJ441, 또는 다른 항-C5 항체는 2 주마다 1회, 주 1회, 주 2회, 또는 주 3회 투여된다. 다른 구체예에서, 에쿨리주맵, 에쿨리주맵 변이체, 예를 들면, BNJ441, 또는 다른 항-C5 항체는 환자의 필요에 따라 주 1회, 2 주마다 1회, 3 주마다 1회, 4 주마다 1회, 5 주마다 1회, 6 주마다 1회, 또는 8 주마다 1회 투여된다. 일정한 구체예에서, 에쿨리주맵, 에쿨리주맵 변이체, 예를 들면, BNJ441, 또는 다른 항-C5 항체는 정맥내 (IV) 또는 피하 (SubQ) 투여된다.
- [0058] MG를 치료하기 위한, 제약학적으로 허용되는 부형제와 함께 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약학적 조성물 역시 본원에서 제공된다. 한 구체예에서, 조성물은 서열 번호: 7에서 진술된 서열을 갖는 에쿨리주맵의 VH 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 그리고 서열 번호: 8에서 진술된 서열을 갖는 에쿨리주맵의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항체를 포함한다. 다른 구체예에서, 항체는 각각 서열 번호: 1, 2 및 3에서 진술된 서열을 갖는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 그리고 각각 서열 번호: 4, 5 및 6에서 진술된 서열을 갖는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 다른 구체예에서, 항체는 각각 서열 번호: 7 및 서열 번호: 8에서 진술된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 VL 영역을 포함한다.
- [0059] 일부 구체예에서, 항체는 BNJ441의 중쇄와 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함한다. 한 구체예에서, 항체는 서열 번호: 12에서 진술된 서열을 갖는 BNJ441의 VH 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 그리고 서열 번호: 8에서 진술된 서열을 갖는 BNJ441의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 다른 구체예에서, 항체는 각각 서열 번호: 19, 18 및 3에서 진술된 서열을 갖는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 그리고 각각 서열 번호: 4, 5 및 6에서 진술된 서열을 갖는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 다른 구체예에서, 항체는 각각 서열 번호: 12 및 서열 번호: 8에서 진술된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 VL 영역을 포함한다.
- [0060] 일부 구체예에서, 항체는 BNJ421의 중쇄와 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함한다. 한 구체예에서, 항체는 서열 번호: 12에서 진술된 서열을 갖는 BNJ421의 VH 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 그리고 서열 번호: 8에서 진술된 서열을 갖는 BNJ421의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 다른 구체예에서, 항체는 각각 서열 번호: 19, 18 및 3에서 진술된 서열을 갖는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 그리고 각각 서열 번호: 4, 5 및 6에서 진술된 서열을 갖는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 다른 구체예에서, 항체는 각각 서열 번호: 12 및 서열 번호: 8에서 진술된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 VL 영역을 포함한다.
- [0061] **1. 중증 근무력증을 치료하는 방법**
- [0062] 본 발명은 C5에 특이적으로 결합하는 항체를 투여함으로써, 중증 근무력증 (MG)으로 고통받는 개체를 치료하는 방법을 제공한다. 다른 구체예에서, 개체는 포유류 개체이다.
- [0063] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "개체" 및 "환자"는 교체가 가능하다. 일정한 구체예에서, 개체 및/또는 환자는 포유동물이다. 일정한 구체예에 따라서, 영장류는 인간을 포함한다. 따라서, 일정한 구체예에서, 본원에서 설명된 MG로 고통받는 개체 또는 환자는 인간이다.
- [0064] 일정한 구체예에서, MG는 난치성 전신 중증 근무력증을 포함한다. 일부 구체예에서, 난치성 전신 중증 근무력증은 니코틴작용 아세틸콜린 수용체에 결합하는 자가항체 (항-AChR)에 대해 양성인 개체 또는 환자를 포함하는 것으로 특징되는데, 이들은 중증 근무력증에 대한 현재 관리 기준, 예를 들면, 콜린에스테라아제 저해제 요법 및 면역억제제 요법 (IST)을 제공받는 동안 중증 근무력증의 현저한 전신 허약 또는 연수 징후 및 증상을 계속 보여주거나, 또는 임상적 안정성을 유지하기 위해 장기 혈장 교환술 또는 장기 IVIg를 필요로 한다. 다른 구체예에서, 난치성 전신 중증 근무력증은 중증 근무력증에 대한 현재 관리 기준, 예를 들면, 콜린에스테라아제 저해제 요법 및 면역억제제 요법 (IST)을 제공받는 동안 중증 근무력증의 현저한 전신 허약 또는 연수 징후 및 증상을 계속 보여주거나, 또는 임상적 안정성을 유지하기 위해 장기 혈장 교환술 또는 장기 IVIg를 필요로 하는 개체 또는 환자를 포함하는 것으로 특징된다.
- [0065] 다른 구체예에서, MG는 난치성 전신 중증 근무력증을 포함한다. 일부 구체예에서, 난치성 전신 중증 근무력증은 니코틴작용 아세틸콜린 수용체에 결합하는 자가항체 (항-AChR)에 대해 양성인 개체 또는 환자를 포함하는 것으로 특징되는데, 이들은 콜린에스테라아제 저해제 요법 및 면역억제제 요법 (IST)을 제공받는 동안 중증 근무력

증의 현저한 전신 허약 또는 연수 징후 및 증상을 계속 보여주고, 그리고 임상적 안정성을 유지하기 위해 장기 혈장 교환술 또는 장기 IVIg를 필요로 한다. 다른 구체예에서, 난치성 전신 중증 근무력증은 콜린에스테라아제 저해제 요법 및 면역억제제 요법 (IST)을 제공받는 동안 중증 근무력증의 현저한 전신 허약 또는 연수 징후 및 증상을 계속 보여주고, 그리고 임상적 안정성을 유지하기 위해 장기 혈장 교환술 또는 장기 IVIg를 필요로 하는 개체 또는 환자를 포함하는 것으로 특징된다.

[0066] 본원에서 이용된 바와 같이, 임상적 안정성을 유지하기 위해 관용구 "장기 혈장 교환술을 필요로 한다"는 지난 12 개월에 걸쳐 최소한 3 개월마다 근육 약화의 관리를 위해 정기적으로 환자에서 혈장 교환술 요법의 이용을 지칭한다.

[0067] 본원에서 이용된 바와 같이, 임상적 안정성을 유지하기 위해 관용구 "장기 IVIg를 필요로 한다"는 지난 12 개월에 걸쳐 최소한 3 개월마다 근육 약화의 관리를 위해 정기적으로 환자에서 IVIg 요법의 이용을 지칭한다.

[0068] 일정한 구체예에서, MG의 치료는 MG와 연관된 하나 또는 그 이상의 증상의 개선 또는 향상을 포함한다. MG와 연관된 증상은 근육 약화 및 피로성을 포함한다. MG에 의해 일차적으로 영향을 받는 근육은 눈 및 안검 움직임, 안면 표정, 씹기, 말하기, 삼키기, 호흡, 목 움직임, 그리고 사지 움직임을 제어하는 근육을 포함한다.

[0069] 다른 구체예에서, MG의 치료는 MG 진행에 대한 임상적 마커의 향상을 포함한다. 이들 마커는 MG 일상 생활 활동 프로필 (MG-ADL), 질환 심각도에 대한 정량적 중증 근무력증 (QMG) 점수, 중증 근무력증 복합 (MGC), 음압 흡기력 (NIF), 강제 폐활량, MGFA 개입후 상태, 그리고 다른 삶의 질 지수를 포함한다. 일정한 구체예에서, MG-ADL이 MG의 향상을 측정하기 위한 일차적인 점수이다.

[0070] MG-ADL은 MG 개체에서 유관한 증상 및 일상 생활 활동 (ADL)의 기능적 성과에 집중하는 8-항목 설문지이다 (표 1을 참조한다). MG-ADL의 8가지 항목은 MG로부터 효과에 관련된 눈 (2가지 항목), 연수 (3가지 항목), 호흡기 (1가지 항목), 그리고 총체적 운동 또는 사지 (2가지 항목) 장애에 이차적인 장애를 사정하기 위해, 본래 13-항목 QMG의 증상-기초된 성분으로부터 도출되었다. 이러한 기능적 상태 기구에서, 각 반응은 0 (정상) 내지 3 (가장 심각)으로 등급 분류된다. 전체 MG-ADL 점수의 범위는 0 - 24이다. 환자의 MG-ADL에서 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 점수에서 3 포인트 또는 그 이상의 감소일 것이다.

[0071] 현재 QMG 채점 시스템은 13가지 항목: 눈 (2가지 항목), 안면 (1가지 항목), 연수 (2가지 항목), 총체적 운동 (6가지 항목), 축 (1가지 항목) 및 호흡기 (1가지 항목)로 구성된다; 각각은 0 내지 3으로 등급 분류되고, 3이 가장 심각하다 (표 2를 참조한다). 전체 QMG 점수의 범위는 0 - 39이다. QMG 채점 시스템은 MG에 대한 요법의 객관적인 평가인 것으로 고려되고, 그리고 센터별 근육 군의 정량 검사에 근거된다. MGFA 태스크 포스는 QMG 점수가 MG에 대한 요법의 전향 연구에서 이용되어야 한다고 권장하였다. 환자의 QMG에서 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 점수에서 5 포인트 또는 그 이상의 감소일 것이다.

[0072] 표 1: MG 일상 생활 활동 (MG-ADL) 프로필

표 1

항목	등급 0	등급 1	등급 2	등급 3	점수 (0,1,2,3)
1. 말하기	정상	간헐적인 불분명한 발음 또는 비성어	거듭되는 불분명한 발음 또는 비성어, 하지만 이해될 수 있음	언어를 이해하기 어려움	
2. 씹기	정상	고형 식품에서 피로	연한 식품에서 피로	위 관	
3. 삼키기	정상	질식의 드문 에피소드	식사에서 변화를 필요로 하는 빈번한 질식	위 관	
4. 호흡	정상	운동 중에 숨가쁨	안정 중에 숨가쁨	인공호흡기 의존	
5. 양치질하거나 또는 머리를 빗는 능력의 장애	없음	추가 노력, 하지만 휴지기가 필요하지 않음	휴지기가 필요함	이들 기능 중에서 어느 것도 수행할 수 없음	

6. 의자로부터 일어나는 능력의 장애	없음	경등도, 때때로 팔을 이용함	중등도, 항상 팔을 이용함	중증도, 도움을 필요로 함	
7. 복시	없음	발생하긴 하지만, 매일 발생하지는 않음	매일 발생하지만, 일정하지 않음	일정함	
8. 안검 하락	없음	발생하긴 하지만, 매일 발생하지는 않음	매일 발생하지만, 일정하지 않음	일정함	

[0075] 표 2: 질환 심각도에 대한 정량적 MG (QMG) 점수

표 2

[0076]

환자 성명:..... 환자 #:..... 일자:..... MR#:..... DOB:..... 성별:..... 신장(in):..... 체중(kg):..... 평가자:..... 잘 쓰는 손:..... 잘 쓰는 발:..... 시험 일자:..... 항콜린에스테라아제 약제:..... 논평:.....					
검사 항목 허약	없음	경등도	중등도	중증도	점수
등급	0	1	2	3	
복시 (편측 주시) Sec.	60	11-59	1-10	자발적	
하수증 (상향 주시) Sec.	60	11-59	1-10	자발적	
안면 근육	정상적인 폐견	완전, 약함, 일부 저항	완전, 저항 없음	불완전	
삼키기 4 oz. 물 (1/2 컵)	정상	최소 기침 또는 이후 청소	심각한 기침 질식 또는 코 역류	삼킬 수 없음 (시험이 시도되지 않음)	
1부터 50까지 숫자를 큰 소리로 센 이후에 언어 능력 (구음장애의 개시)	#50에서 없음	#30-49에서 구음장애	#10-29에서 구음장애	#9에서 구음장애	
오른쪽 팔 굽혀 펴기 (90°, 앞 자세) Sec.	240	90-239	10-89	0-9	
왼쪽 팔 굽혀 펴기 (90°, 앞 자세) Sec.	240	90-239	10-89	0-9	
강제 폐활량	≥ 80%	65-79%	50-64%	<50%	
오른손잡이: 남성 (Kg): 여성	≥ 45 ≥ 30	15-44 10-29	5-14 5-9	0-4 0-4	
왼손잡이: 남성 (Kg): 여성	≥ 35 ≥ 25	15-34 10-24	5-14 5-9	0-4 0-4	
머리 들어 올림 (45%, 반듯이 누운 자세) Sec.	120	30-119	1-29	0	
오른쪽 다리 굽혀 펴기 (45-50%, 반듯이 누운 자세) Sec.	100	31-99	1-30	0	
왼쪽 다리 굽혀 펴기 (45-50%, 반듯이 누운 자세) Sec.	100	31-99	1-30	0	

[0077] 전체 MG 점수:.....

[0078]

[0079]

MGC는 MG를 앓는 개체의 임상적 상태를 계측하기 위한 검증된 사정 도구이다 (16). MGC는 MG에 의해 가장 빈번하게 영향을 받는 10가지 중요한 기능적 분야를 사정하고, 그리고 이들 척도는 개체-보고된 결과를 통합하는 임상적 유의성을 위해 가중된다. 표 3을 참조한다. MGC는 선별검사, 1 일자, 1-4, 8, 12, 16, 20 및 26 주차, 또는 ET (1-6, 8, 10, 12, 14 및 17차 방문, 또는 ET)에서 시행될 것이다. 환자의 MGC에서 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 점수에서 3 포인트 또는 그 이상의 감소일 것이다.

[0080]

표 3: MG 복합 척도

표 3

[0081]

하수증, 상향 주시 (PE)	>45 초	0	11-45 초	1	1-10 초	2	즉각적	3
편측 주시에서 복시, 왼쪽 또는 오른쪽 (PE)	>45 초	0	11-45 초	1	1-10 초	2	즉각적	4
폐안 (PE)	정상	0	경등도 허약 (간신히 강제로 개방될 수 있음)	0	중등도 허약 (쉽게 강제로 개방될 수 있음)	1	중등도 허약 (폐안을 유지할 수 없음)	2
말하기 (Pt)	정상	0	간헐적인 불분명한 발음 또는 비성어	2	거듭되는 불분명한 발음 또는 비성어, 하지만 이해할 수 있음	4	이해하기 어려움	6
저작 (Pt)	정상	0	고형 식품에서 피로	2	연한 식품에서 피로	4	위 관	5
삼키기 (Pt)	정상	0	드물게 문제 발생 또는 질식	2	빈번한 문제 발생 (식사에서 변화)	5	위 관	6
호흡	정상	0	운동 중에 SOB	2	안정 중에 SOB	4	인공호흡기	9
목 플렉스/ext (가장 약한 PE)	정상	0	경등도	1	중등도 (~50% 약한 +/- 15%)	3	중등도	4
어깨 Abd (PE)	정상	0	경등도	2	중등도 (~50% 약한 +/- 15%)	4	중등도	5
엉덩관절 굽힘	정상	0	경등도	2	중등도 (~50% 약한 +/- 15%)	4	중등도	5
		0		15		33		50

[0082]

15-항목 중증 근무력증 삶의 질 15 척도 (MG-QOL 15)는 MG를 앓는 개체에 특이적인 건강-관련된 삶의 질 평가 기구이다. 표 4를 참조한다. MG-QOL15는 개체의 손상과 장애의 인지, 그리고 질환 현성이 용인되는 정도 및 쉽게 투여되고 이해되는 정도에 관한 정보를 제공하도록 설계되었다. 전체 점수의 범위는 0 내지 60이다. 더욱 높은 점수는 MG 관련된 기능장애에 대한 더욱 큰 정도의 환자 불만족으로 번역된다. MG-QOL 15는 개체에 의해 작성된다. 더욱 높은 점수는 MG-관련된 기능장애에 대한 더욱 큰 정도의 불만족을 지시한다. 환자의 MG-QOL 15에서 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 점수에서 감소일 것이다.

[0083]

표 4: 중증 근무력증 삶의 질 15 척도 (MG-QOL 15)

표 4

[0084]

진술: 지난 4 주 동안 어떠 했나요?	전혀 아님	약간	다소간	상당히	매우
질환으로 인해 좌절함	0	1	2	3	4
눈을 이용하는데 문제가 있음	0	1	2	3	4
식사하는데 문제가 있음	0	1	2	3	4
질환이 사회 생활을 제약함	0	1	2	3	4
질환이 취미/재미를 제약함	0	1	2	3	4
가족의 요구를 충족하는데 문제가 있음	0	1	2	3	4
질환에 관한 계획이 필요함	0	1	2	3	4
직업적 기술/직장이 부정적으로 영향을 받음	0	1	2	3	4
말하는데 문제가 있음	0	1	2	3	4

운전하는데 문제가 있음	0	1	2	3	4
질환으로 인해 우울함	0	1	2	3	4
보행하는데 문제가 있음	0	1	2	3	4
공공 장소에서 돌아다니는데 문제가 있음	0	1	2	3	4
질환에 의해 압도된 느낌	0	1	2	3	4
개인적인 몸치장을 수행하는데 문제가 있음	0	1	2	3	4

[0085] 신경-QOL 피로는 개체에 의해 작성되는, 피로의 신뢰할 만한 검증된 짧은 19-항목 조사법이다. 더욱 높은 점수는 더욱 큰 피로 및 활동에 대한 MG의 더욱 큰 충격을 지시한다 (표 5를 참조한다). 환자의 신경-QOL 피로 점수에서 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 점수에서 감소에서 반영될 것이다.

[0086] 표 5: 신경-QOL 피로

[0087] 열마다 하나의 상자에 표시함으로써 각 문제 또는 진술에 대해 답변해주세요.

표 5

	지난 7 일 동안...	전혀 없음	드물게	때때로	종종	항상
NQFTG13	탈진한 느낌을 받았다	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG11	에너지가 없다는 느낌을 받았다	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG15	피로한 느낌을 받았다	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG06	너무 피곤하여 집안일을 할 수 없었다.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG07	너무 피곤하여 집을 나갈 수가 없었다.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG10	너무 피곤하여 내가 하고 싶은 일을 할 수 없다는 것에 좌절하였다	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG14	피곤한 느낌을 받았다	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG02	피곤으로 인해 사회 활동을 제한해야 했다	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG01	피로로 인해 일상 활동을 수행하는데 도움이 필요하였다	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG03	낮 동안 수면이 필요하였다	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG04	너무 피곤하여 일을 시작하는데 문제가 있었다	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG05	너무 피곤하여 일을 끝마치는데 문제가 있었다	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG08	너무 피곤하여 짧은 거리도 걷을 수 없었다	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG09	너무 피곤하여 식사도 할 수 없었다	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG12	너무 피곤하여 낮 동안 휴식이 필요하였다	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG16	허약함을 느꼈다	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG17	허약으로 인해 일상 활동을 수행하는데 도움이 필요하였다	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
NQFTG18	신체적인 허약으로 인해 사회 활동을 제한해야 했다	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

NQFTG20	신체적으로 너무 허약하여 억지로 일어나서 일을 해야 했다	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
---------	---------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	-------------------------------

- [0089] EUROQOL (EQ-5D)은 개체에 의해 작성되는, 5가지 분야: 이동성, 자가 관리, 일상 활동, 통증/불편, 그리고 불안/우울증에서 건강 상태의 신뢰할 만한 검증된 조사법이다. 각 분야는 3가지 수준을 갖는다: 수준 1 (문제없음), 수준 2 (일부 문제점) 및 수준 3 (극심한 문제점) (도면 2a 및 2b를 참조한다). EQ VAS는 수직의 20 cm 시각 아날로그 척도에서 개체의 자가-평가된 건강을 기록하는데, 여기서 종결점은 "100으로서 표시된 상상할 수 있는 최상의 건강 상태" 및 "0으로서 표시된 상상할 수 있는 최악의 건강 상태"로 표시화된다. EQ-5D는 1 일자, 4, 8, 12, 16, 20 및 26 주차, 또는 ET (2, 6, 8, 10, 12, 14 및 17차 방문, 또는 ET)에서 시행된다. 환자의 EQ-5D에서 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 점수에서 증가로서 반영될 것이다.
- [0090] 점점 더 심각한 MG를 앓는 개체는 심대한 호흡근 약화를 비롯한 잠재적으로 치명적인 호흡기 합병증을 겪을 수 있다. MG 개체에서 호흡 기능은 호흡 부전의 증거에 대해 면밀하게 모니터링되고, 그리고 강제 폐활량 (FVC) 또는 음압 흡기력 (NIF)의 연속 측정에서 일관된 감퇴의 경우에, 상기도 완전성의 상실 (경구 분비물을 처리하거나, 삼키거나, 또는 말하기가 어려움)의 경우에, 또는 부상하는 호흡 부전의 환경에서 인공호흡기 서포트가 권장된다. QMG에서 검사 항목 중에서 한 가지로서 FVC는 QMG가 수행될 때 수행된다. NIF는 NIF 미터를 이용하여 수행되었다.
- [0091] MG 임상적 상태는 MGFA 개입후 상태를 이용하여 사정된다. MG의 향상, 변함없음, 더욱 나빠짐, 악화 및 사망의 상태 범주에서 변화뿐만 아니라 최소 현성 (MM)이 사정될 수 있다.
- [0092] 일정한 구체예에 따라서, 에쿨리주맙이 투여된 환자는 감소된 MG-ADL을 보여준다. 일정한 구체예에서, 개체는 6 포인트보다 큰 초기 MG-ADL 점수를 갖는다. 다른 구체예에서, 개체는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 또는 23 포인트보다 큰 초기 MG-ADL 점수를 갖는다. 일정한 구체예에서, 에쿨리주맙으로 치료의 코스 후, 개체의 MG-ADL 점수는 6 포인트 이하로 감소되었다. 다른 구체예에서, MG-ADL 점수는 에쿨리주맙으로 치료 후 최소한 1 포인트, 최소한 2 포인트, 최소한 3 포인트, 최소한 4 포인트, 최소한 5 포인트, 최소한 6 포인트, 최소한 7 포인트, 최소한 8 포인트, 최소한 9 포인트, 최소한 10 포인트, 최소한 11 포인트, 최소한 12 포인트, 최소한 13 포인트, 최소한 14 포인트, 최소한 15 포인트, 최소한 16 포인트, 최소한 17 포인트, 최소한 18 포인트, 최소한 19 포인트, 최소한 20 포인트, 최소한 21 포인트, 최소한 22 포인트, 최소한 23 포인트, 또는 최소한 24 포인트 감소되었다. 일정한 구체예에서, 환자의 MG-ADL 점수는 에쿨리주맙으로 치료의 코스 후 최소한 1 포인트 감소된다. 다른 구체예에서, 환자의 MG-ADL은 에쿨리주맙으로 치료의 코스 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 또는 24 포인트 감소된다.
- [0093] 일정한 구체예에 따라서, 에쿨리주맙으로 치료의 코스는 26 주 동안 지속된다. 다른 구체예에 따라서, 치료의 코스는 26-52, 26-78, 26-104, 26-130, 26-156, 26-182, 26-208 주, 또는 그 이상 동안 지속된다. 다른 구체예에서, 치료의 코스는 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 78, 104, 130, 156, 또는 182 주보다 많은 기간 동안 지속된다. 다른 구체예에 따라서, 치료의 코스는 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 년, 또는 그 이상보다 많은 기간 동안 지속된다. 일정한 구체예에서, 치료의 코스는 개체의 여생 동안 지속된다.
- [0094] 일정한 구체예에 따라서, 치료의 코스 동안, MG와 연관된 하나 또는 그 이상의 증상 또는 점수가 치료의 코스 동안 향상되고 치료 내내 향상된 수준에서 유지된다. 가령, MG-ADL은 C5에 특이적으로 결합하는 치료 항체로 26 주의 치료 후 향상되고, 그리고 이후, C5에 특이적으로 결합하는 치료 항체로 52 주의 치료인 치료의 지속 기간 동안 향상된 수준에서 머무를 수 있다. C5에 결합하는 치료 항체의 한 가지 실례는 에쿨리주맙이다.
- [0095] 일정한 구체예에서, 향상의 첫 번째 징후는 C5에 특이적으로 결합하는 치료 항체로 26 주의 치료에 의해 발생한다. 다른 구체예에 따라서, 향상의 첫 번째 징후는 C5에 특이적으로 결합하는 치료 항체로 치료의 1-26 주차, 26-52 주차, 52-78 주차, 78-104 주차, 104-130 주차, 130-156 주차, 156-182 주차, 또는 182-208 주차 사이에 일어난다. 다른 구체예에서, 향상의 첫 번째 징후는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 78, 104, 130, 156, 또는 182 주차에서 일어난다.
- [0096] 일정한 구체예에 따라서, 향상의 첫 번째 징후는 C5에 특이적으로 결합하는 결합 단백질, 예를 들면, 에쿨리주

맵 또는 에쿨리주맵 변이체, 예를 들면, BNJ441로 치료 동안 많은 주 동안 유지된다. 일정한 구체예에 따라서, 주 (week)의 이러한 숫자는 최소한 26이다. 다른 구체예에 따라서, 주의 이러한 숫자는 1-26, 26-52, 52-78, 78-104, 104-130, 130-156, 156-182, 또는 182-208이다. 다른 구체예에서, 주의 이러한 숫자는 최소한 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 78, 104, 130, 156, 또는 182이다.

[0097] 일정한 구체예에 따라서, 에쿨리주맵 또는 다른 항-C5 항체, 예를 들면, BNJ441, BNJ421, 7086 및 8110은 600 및 6000 mg 사이에서 MG로 고통받는 개체에게 투여될 수 있다. 다른 구체예에 따라서, 에쿨리주맵 또는 다른 항-C5 항체, 예를 들면, BNJ441, BNJ421, 7086 및 8110의 유도 용량은 900 및 1500 mg 사이, 900 및 1200 mg 사이, 900 mg, 또는 1200 mg이다. 다른 구체예에 따라서, 에쿨리주맵 또는 다른 항-C5 항체, 예를 들면, BNJ441, BNJ 421, 7086 및 8110의 유지 용량은 약 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2500, 3000, 4000, 5000, 또는 6000 mg이다.

[0098] 이들 용량은 월 1회, 2 주마다 1회, 주 1회, 주 2회, 또는 매일 투여될 수 있다. 일정한 구체예에 따라서, 용량은 2 주마다 1회 또는 주 1회 투여된다. 다른 구체예에 따라서, 에쿨리주맵은 다중시기 투약 섭생에서 MG로 고통받는 개체에게 투여된다. 일정한 구체예에 따라서, 다중시기 투약 섭생은 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10가지, 또는 그 이상의 시기를 갖는다. 일정한 구체예에서, 각 시기는 그 전 시기보다 더욱 높은 용량을 제공한다.

[0099] 일정한 구체예에서, 에쿨리주맵 다중시기 투약 섭생은 2가지 시기를 갖는다. 첫 번째 시기는 유도 시기이다. 이러한 시기는 주당 600, 900, 1200, 1500, 또는 1800 mg의 1회 용량을 제공한다. 일정한 구체예에서, 이러한 시기는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 주 동안 지속된다. 다른 구체예에서, 이러한 시기는 2 및 6 주 사이에서 지속된다. 다른 구체예에서, 이러한 시기는 5 주 동안 지속된다. 일정한 구체예에 따라서, 임의의 주에서 제공된 용량은 그 전 주보다 높다. 다른 구체예에서, 용량은 많은 주 동안 동일하게 남아있고, 그리고 이후 증가된다. 일부 구체예에서, 용량은 첫 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9 주 동안 동일하게 남아있고, 그리고 이후 증가된다. 다른 구체예에서, 용량은 첫 4 주 동안 동일하게 남아있다. 일부 구체예에 따라서, 에쿨리주맵 용량은 많은 주 동안 600 및 1200 mg, 800 및 1500 mg, 900 및 1200 mg, 900 및 1100 mg, 900 및 1000 mg, 800 및 1000 mg, 800 및 1100 mg, 또는 800 및 1200 mg 사이에서 투여되고, 그리고 이후 증가된다. 한 구체예에서, 에쿨리주맵 용량은 1 일자에 약 900 mg에서 투여되고, 그리고 7 일자에 900 mg, 14 일자에 900 mg, 21 일자에 900 mg의 용량에 의해 이어지고, 그리고 이후, 28 일자에 다섯 번째 용량을 위해 1200 mg으로 증가되고, 그리고 그 후 1200 mg이 14 ± 2 일마다 투여된다.

[0100] 특정한 구체예에서, 에쿨리주맵 유도 시기 투약 섭생은 다음의 일정에서 5가지 투여된 용량을 포함하고:

[0101] 1 일자에 900 mg; 7 일자 (1 주차)에 900 mg; 14 일자 (2 주차)에 900 mg, 21 일자 (3 주차)에 900 mg, 및 28 일자 (4 주차)에 1200 mg, 그리고 그 후 1200 mg이 14 ± 2 일마다 투여된다. 각 용량 사이에 실제 일자는 환자의 일정에서 예상치 못한 사건을 수용하기 위해, 유도 동안 1 또는 2 일 정도 변경될 수 있다.

[0102] 이러한 구체예에 따라서, 에쿨리주맵 투약의 두 번째 시기는 유지 시기이다. 에쿨리주맵 투약의 유지 시기는 6 주 및 개체의 평생 사이 동안 지속될 수 있다. 다른 구체예에 따라서, 유지 시기는 26-52, 26-78, 26-104, 26-130, 26-156, 26-182, 26-208 주, 또는 그 이상 동안 지속된다. 다른 구체예에서, 유지 시기는 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 78, 104, 130, 156, 또는 182 주보다 많은 기간 동안 지속된다. 다른 구체예에 따라서, 유지 시기는 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 년, 또는 그 이상보다 많은 기간 동안 지속된다. 일정한 구체예에서, 유지 시기는 개체의 여생 동안 지속된다.

[0103] 일정한 구체예에서, 에쿨리주맵 다중시기 투약 섭생은 세 번째 시기를 포함한다. 이러한 세 번째 시기는 MG 환자가 임상적 안정성을 유지하기 위한 구조 절차를 겪어야 할 때 이용되고, 그리고 혈장 교환술을 시행하고 및/또는 IVIg를 투약하는 것을 포함한다. 이러한 시기에서, 혈장이 교환된 후 1회 용량의 에쿨리주맵이 혈장 교환술 동안 상실된 약물을 대체하기 위해 투여된다. 일정한 구체예에 따라서, 이러한 구조후 에쿨리주맵 용량은 300 및 1200 mg, 400 및 1500 mg, 500 및 1000 mg, 400 및 800 mg, 또는 500 및 700 mg 사이이다. 일정한 구체예에 따라서, 이러한 구조후 에쿨리주맵 용량은 약 600 mg이다. 다른 구체예에서, 이러한 구조후 또는 세 번째 시기에서 600 mg 에쿨리주맵 용량이 혈장분리교환술의 완결 후 1 시간 이내에 투여된다. 다른 구체예에서, 세 번째 시기에서 600 mg 용량이 혈장분리교환술의 완결 후 2 시간 이내에 투여된다. 다른 구체예에서, 세 번째 시기에서 600 mg 용량이 혈장분리교환술의 완결 후 3 시간 이내에 투여된다. 다른 구체예에서, 세 번째 시기에서

600 mg 용량이 혈장분리교환술의 완결 후 4 시간 이내에 투여된다. 다른 구체예에서, 세 번째 시기에서 600 mg 용량이 혈장분리교환술의 완결 후 5 시간 이내에 투여된다. 다른 구체예에서, 세 번째 시기에서 600 mg 용량이 혈장분리교환술의 완결 후 6 시간 이내에 투여된다.

[0104] **2. 제약학적 조성물**

[0105] 단독으로, 또는 예방적 작용제, 치료적 작용제 및/또는 제약학적으로 허용되는 담체와 조합으로 에쿨리주맙을 포함하는 제약학적 조성물이 제공된다. 본원에서 제공된 에쿨리주맙을 포함하는 제약학적 조성물은 장애를 진단하거나, 검출하거나 또는 모니터링하는 용도, 장애 또는 이의 한 가지 또는 그 이상의 증상을 예방하거나, 치료하거나, 관리하거나 또는 개선하는 용도 및/또는 연구에서 이용되지만 이들에 한정되지 않는다. 단독으로, 또는 예방적 작용제, 치료적 작용제 및/또는 제약학적으로 허용되는 담체와 조합으로 제약학적 조성물의 조제는 당업자에게 공지되어 있다.

[0106] 본원에서 제공된 에쿨리주맙 또는 다른 항-C5 항체, 예를 들면, BNJ441, BNJ 421, 7086 및 8110의 치료 또는 예방 효과량에 대한 예시적인, 무제한적 범위는 600-5000 mg, 예를 들면, 900-2000 mg이다. 주목할 만한 것은 용량 값이 경감되는 질환의 유형 및 심각도에 따라서 변할 수 있다는 점이다. 임의의 특정 개체에 대해, 특정한 투약 섭생이 개별 요구 및 조성물을 투여하거나 또는 조성물의 투여를 감독하는 개인의 전문적인 판단에 따라서 시간의 추이에서 조정될 수 있고, 그리고 본원에서 진술된 용량 범위가 단지 예시에 불과하고 청구된 방법의 범위 또는 실시를 한정하는 것으로 의도되지 않는 것으로 더욱 이해된다.

[0107] **3. 복합 요법**

[0108] 본원에서 또한 제공된 항-C5 항체는 또한, MG의 치료에 유용한 하나 또는 그 이상의 추가 약제 또는 치료적 작용제와 함께 투여될 수 있다. 가령, 추가 작용제는 중증 근무력증 또는 본원에서 제공된 항체에 의해 치료되는 질환을 치료하는데 유용한 것으로 당해 분야에서 인정되는 치료적 작용제일 수 있다. 조합은 또한, 하나 이상의 추가 작용제, 예를 들면, 2개 또는 3개의 추가 작용제를 포함할 수 있다.

[0109] 다양한 구체예에서 결합 작용제는 단백질, 펩티드, 탄수화물, 약물, 소형 분자, 또는 유전 물질 (가령, DNA 또는 RNA)인 작용제와 함께 투여된다. 다양한 구체예에서, 작용제는 하나 또는 그 이상의 콜린에스테라아제 저해제, 하나 또는 그 이상의 코르티코스테로이드 및/또는 하나 또는 그 이상의 면역억제성 약물 (가장 흔히 아자티오프린 [AZA], 시클로스포린 및/또는 미코페놀레이트 모페틸 [MMF])이다.

[0110] 본 발명을 제한하지 않으면서, 본 발명의 다수의 구체예가 예시의 목적으로 아래에 설명된다.

[0111] 항목 1: 치료가 필요한 환자에서 난치성 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법, 상기 방법은 항보체 성분 5 (C5) 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료 효과량을 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 환자는 최소한 26 주 동안 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 투여된다.

[0112] 항목 2: 치료가 필요한 환자에서 난치성 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법, 상기 방법은 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료 효과량을 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 에쿨리주맙 또는 에쿨리주맙 변이체이고, 그리고

[0113] 여기서 상기 환자는 최소한 26 주 동안 에쿨리주맙 또는 에쿨리주맙 변이체가 투여된다.

[0114] 항목 3: 항목 1 또는 2의 방법, 여기서 환자는 니코틴작용 아세틸콜린 수용체에 결합하는 자가항체 (항-AChR)에 대해 양성이고, 그리고 항콜린에스테라아제 저해제 요법 및 면역억제제 요법 (IST)을 포함하는, 중증 근무력증에 대한 요법을 제공받는 동안 중증 근무력증의 현저한 전신 허약 또는 연수 징후 및 증상을 보여주고, 그리고 임상적 안정성을 유지하기 위해 장기 혈장 교환술 또는 장기 IVIg를 필요로 하고, 그리고

[0115] 여기서 상기 환자는 최소한 26 주 동안 에쿨리주맙이 투여된다.

[0116] 항목 4: 치료가 필요한 환자에서 난치성 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법, 상기 방법은 에쿨리주맙을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하고:

[0117] 여기서 상기 환자는 니코틴작용 아세틸콜린 수용체에 결합하는 자가항체 (항-AChR)에 대해 양성이고, 그리고 항콜린에스테라아제 저해제 요법 및 면역억제제 요법 (IST)을 포함하는, 중증 근무력증에 대한 요법을 제공받는 동안 중증 근무력증의 현저한 전신 허약 또는 연수 징후 및 증상을 보여주고, 그리고 임상적 안정성을 유지하기 위해 장기 혈장 교환술 또는 장기 IVIg를 필요로 하고;

- [0118] 여기서 에쿨리주맵은 1 일자에 에쿨리주맵의 900 mg 유도 용량을 투여하고, 7, 14 및 21 일자에 에쿨리주맵의 900 mg 용량을 투여하고, 28 일자에 다섯 번째 유도 용량으로서 1200 mg의 에쿨리주맵을 투여하는 것을 포함하는 유도 시기를 갖는 단계적인 투약 일정을 이용하여 투여되고; 그리고
- [0119] 여기서 상기 환자는 최소한 26 주 동안 에쿨리주맵이 투여된다.
- [0120] 항목 5: 항목 1 내지 4 중에서 한 가지의 방법, 여기서 에쿨리주맵 치료의 28 일 유도 시기는 다섯 번째 유도 용량 후 14 일에 1200 mg의 에쿨리주맵을 투여하고, 그 후 14 ± 2 일마다 1200 mg의 에쿨리주맵을 투여하는 것을 포함하는 유지 시기에 의해 이어진다.
- [0121] 항목 6: 항목 1 내지 5 중에서 한 가지의 방법, 여기서 투약 섭생은 세 번째 시기를 더욱 포함한다.
- [0122] 항목 7: 항목 1 내지 6 중에서 한 가지의 방법, 여기서 세 번째 시기는 환자에서 혈장분리교환술을 수행하고 300 mg 및 1200 mg 사이의 용량에서 에쿨리주맵을 혈장분리교환술의 완결의 4 시간 이내에 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0123] 항목 8: 항목 1 내지 7 중에서 한 가지의 방법, 여기서 세 번째 시기는 환자에서 혈장분리교환술을 수행하고 600 mg 및 900 mg 사이의 용량에서 에쿨리주맵을 혈장분리교환술의 완결의 90 분 이내에 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0124] 항목 9: 항목 1 내지 8 중에서 한 가지의 방법, 여기서 세 번째 시기는 환자에서 혈장분리교환술을 수행하고 600 mg의 용량에서 에쿨리주맵을 혈장분리교환술의 완결의 1 시간 이내에 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0125] 항목 10: 항목 1 내지 9 중에서 한 가지의 방법, 여기서 환자는 26 주의 치료 후 중증 근무력증 일상 생활 활동 (MG-ADL) 점수에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 경험한다.
- [0126] 항목 11: 항목 1 내지 10 중에서 한 가지의 방법, 여기서 환자가 경험하는 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 환자의 MG-ADL 점수에서 최소한 3 포인트 감소이다.
- [0127] 항목 12: 항목 1 내지 11 중에서 한 가지의 방법, 여기서 환자가 경험하는 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 환자의 MG-ADL 점수에서 최소한 4 포인트 감소이다.
- [0128] 항목 13: 항목 1 내지 12 중에서 한 가지의 방법, 여기서 환자는 26 주의 치료 후 정량적 중증 근무력증 점수 (QMG)에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 경험한다.
- [0129] 항목 14: 항목 1 내지 13 중에서 한 가지의 방법, 여기서 환자가 경험하는 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 환자의 QMG 점수에서 최소한 4 포인트 감소이다.
- [0130] 항목 15: 항목 1 내지 14 중에서 한 가지의 방법, 여기서 환자가 경험하는 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 환자의 QMG 점수에서 최소한 5 포인트 감소이다.
- [0131] 항목 16: 항목 1 내지 15 중에서 한 가지의 방법, 여기서 환자는 26 주의 치료 후 중증 근무력증 복합 (MGC) 점수에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 경험한다.
- [0132] 항목 17: 항목 1 내지 16 중에서 한 가지의 방법, 여기서 환자가 경험하는 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 환자의 MGC 점수에서 최소한 6 포인트 감소이다.
- [0133] 항목 18: 항목 1 내지 17 중에서 한 가지의 방법, 여기서 환자가 경험하는 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 환자의 MGC 점수에서 최소한 10 포인트 감소이다.
- [0134] 항목 19: 항목 1 내지 18 중에서 한 가지의 방법, 여기서 환자는 26 주의 치료 후 중증 근무력증 삶의 질 (MG-QOL-15) 점수에 의해 예측될 때 삶의 질에서 임상적으로 의미 있는 향상을 경험한다.
- [0135] 항목 20: 항목 1 내지 19 중에서 한 가지의 방법, 여기서 환자가 경험하는 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 환자의 MG-QOL-15 점수에서 최소한 6 포인트 감소이다.
- [0136] 항목 21: 항목 1 내지 20 중에서 한 가지의 방법, 여기서 환자가 경험하는 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 환자의 MG-QOL-15 점수에서 최소한 11 포인트 감소이다.
- [0137] 항목 22: 항목 1 내지 21 중에서 한 가지의 방법, 여기서 환자는 26 주의 치료 후 신경-QOL 피로 점수에 의해 예측될 때 신경-피로에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 경험한다.

- [0138] 항목 23: 항목 1 내지 22 중에서 한 가지의 방법, 여기서 환자가 경험하는 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 환자의 신경-QOL 점수에서 최소한 8 포인트 감소이다.
- [0139] 항목 24: 항목 1 내지 23 중에서 한 가지의 방법, 여기서 환자가 경험하는 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 환자의 신경-QOL 점수에서 최소한 16 포인트 감소이다.
- [0140] 항목 25: 항목 1 내지 24 중에서 한 가지의 방법, 여기서 환자는 26 주의 치료 후 EQ-5D 건강 상태 점수에 의해 측정될 때 건강 상태에서 임상적으로 의미 있는 향상 (증가)을 경험한다.
- [0141] 항목 26: 치료가 필요한 환자에서 난치성 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법, 상기 방법은 에쿨리주맵을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하고:
- [0142] 여기서 상기 환자는 니코틴작용 아세틸콜린 수용체에 결합하는 자가항체 (항-AChR)에 대해 양성이고, 그리고 항콜린에스테라아제 저해제 요법 및 면역억제제 요법 (IST)을 포함하는, 중증 근무력증에 대한 요법을 제공받는 동안 중증 근무력증의 현저한 전신 허약 또는 연수 징후 및 증상을 보여주고, 그리고 임상적 안정성을 유지하기 위해 장기 혈장 교환술 또는 장기 IVIg를 필요로 하고;
- [0143] 여기서 에쿨리주맵은 1 일자에 에쿨리주맵의 900 mg 유도 용량을 투여하고, 7, 14 및 21 일자에 에쿨리주맵의 900 mg 용량을 투여하고, 28 일자에 다섯 번째 용량으로서 1200 mg의 에쿨리주맵을 투여하는 것을 포함하는 단계적인 투약 일정을 이용하여 투여되고;
- [0144] 여기서 상기 환자는 최소한 26 주 동안 에쿨리주맵이 투여되고;
- [0145] 여기서 에쿨리주맵 치료의 28 일 유도 시기는 다섯 번째 유도 용량 후 14 일에 1200 mg의 에쿨리주맵을 투여하고, 그 후 14 ± 2 일마다 1200 mg의 에쿨리주맵을 투여하는 것을 포함하는 유지 시기에 의해 이어지고; 그리고
- [0146] 여기서 상기 환자는 MG-ADL, QMG, MGC, MG-QOL 및 신경-QOL로 구성된 군에서 선택되는 전신 중증 근무력증 심각도의 최소한 2가지 치수에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 갖는다.
- [0147] 항목 27: 치료가 필요한 환자에서 난치성 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법, 상기 방법은 에쿨리주맵을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하고:
- [0148] 여기서 상기 환자는 니코틴작용 아세틸콜린 수용체에 결합하는 자가항체 (항-AChR)에 대해 양성이고, 그리고 항콜린에스테라아제 저해제 요법 및 면역억제제 요법 (IST)을 포함하는, 중증 근무력증에 대한 요법을 제공받는 동안 중증 근무력증의 현저한 전신 허약 또는 연수 징후 및 증상을 보여주고, 그리고 임상적 안정성을 유지하기 위해 장기 혈장 교환술 또는 장기 IVIg를 필요로 하고;
- [0149] 여기서 에쿨리주맵은 1 일자에 에쿨리주맵의 900 mg 유도 용량을 투여하고, 7, 14 및 21 일자에 에쿨리주맵의 900 mg 용량을 투여하고, 28 일자에 다섯 번째 유도 용량으로서 1200 mg의 에쿨리주맵을 투여하는 것을 포함하는 단계적인 투약 일정을 이용하여 투여되고;
- [0150] 여기서 상기 환자는 최소한 26 주 동안 에쿨리주맵이 투여되고;
- [0151] 여기서 에쿨리주맵 치료의 28 일 유도 시기는 다섯 번째 유도 용량 후 14 일에 1200 mg의 에쿨리주맵을 투여하고, 그 후 14 ± 2 일마다 1200 mg의 에쿨리주맵을 투여하는 것을 포함하는 유지 시기에 의해 이어지고; 그리고
- [0152] 여기서 상기 환자는 MG-ADL, QMG, MGC, MG-QOL 및 신경-QOL로 구성된 군에서 선택되는 전신 중증 근무력증 심각도의 최소한 3가지 치수에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 갖는다.
- [0153] 항목 28: 항목 1 내지 27 중에서 한 가지의 방법, 여기서 환자는 MG-ADL, QMG, MGC, MG-QOL 및 신경-QOL로 구성된 군에서 선택되는 전신 중증 근무력증 심각도의 최소한 4가지 치수에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 갖는다.
- [0154] 항목 29: 항목 1 내지 28 중에서 한 가지의 방법, 여기서 환자는 전신 중증 근무력증 심각도의 5가지 치수에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 갖고, 여기서 전신 중증 근무력증 심각도의 5가지 치수는 MG-ADL, QMG, MGC, MG-QOL 및 신경-QOL이다.
- [0155] 항목 30: 치료가 필요한 환자에서 난치성 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법, 상기 방법은 에쿨리주맵을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하고:
- [0156] 여기서 상기 환자는 니코틴작용 아세틸콜린 수용체에 결합하는 자가항체 (항-AChR)에 대해 양성이고, 그리고 항

콜린에스테라아제 저해제 요법 및 면역억제제 요법 (IST)을 포함하는, 중증 근무력증에 대한 요법을 제공받는 동안 중증 근무력증의 현저한 전신 허약 또는 연수 징후 및 증상을 보여주고, 그리고 임상적 안정성을 유지하기 위해 장기 혈장 교환술 또는 장기 IVIg를 필요로 하고;

- [0157] 여기서 에쿨리주맙은 1 일자에 에쿨리주맙의 900 mg 유도 용량을 투여하고, 7, 14 및 21 일자에 에쿨리주맙의 900 mg 용량을 투여하고, 28 일자에 다섯 번째 유도 용량으로서 1200 mg의 에쿨리주맙을 투여하는 것을 포함하는 단계적인 투약 일정을 이용하여 투여되고;
- [0158] 여기서 상기 환자는 최소한 26 주 동안 에쿨리주맙이 투여되고;
- [0159] 여기서 에쿨리주맙 치료의 28 일 유도 시기는 다섯 번째 유도 용량 후 14 일에 1200 mg의 에쿨리주맙을 투여하고, 그 후 14 ± 2 일마다 1200 mg의 에쿨리주맙을 투여하는 것을 포함하는 유지 시기에 의해 이어지고; 그리고
- [0160] 여기서 상기 환자는 전신 중증 근무력증 심각도의 5가지 치수에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 갖고, 여기서 전신 중증 근무력증 심각도의 5가지 치수는 MG-ADL에서 최소한 3 포인트의 감소, QMG에서 최소한 4 포인트의 감소, MGC에서 최소한 6 포인트의 감소, MG-QOL에서 최소한 6 포인트의 감소 및 신경-QOL에서 최소한 8 포인트의 감소이다.
- [0161] 항목 31: 항목 1 내지 30 중에서 한 가지의 방법, 여기서 상기 환자는 전신 중증 근무력증 심각도의 5가지 치수에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 갖고, 여기서 전신 중증 근무력증 심각도의 5가지 치수는 MG-ADL에서 최소한 4 포인트의 감소, QMG에서 최소한 5 포인트의 감소, MGC에서 최소한 10 포인트의 감소, MG-QOL에서 최소한 11 포인트의 감소 및 신경-QOL에서 최소한 16 포인트의 감소이다.
- [0162] 항목 32: 항목 1 내지 31 중에서 한 가지의 방법, 여기서 에쿨리주맙은 정맥내 주입에 의해 투여된다.
- [0163] 항목 33: 항목 1 내지 32 중에서 한 가지의 방법, 여기서 에쿨리주맙은 피하 투여된다.
- [0164] 항목 34: 항목 1 내지 33 중에서 한 가지의 방법, 여기서 에쿨리주맙은 서열 번호: 10에 따른 중쇄 아미노산 서열 및 서열 번호: 11에 따른 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.
- [0165] 항목 35: 항목 1 내지 34 중에서 한 가지의 방법, 여기서 에쿨리주맙은 서열 번호: 14에 따른 중쇄 아미노산 서열 및 서열 번호: 11에 따른 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 에쿨리주맙 변이체이다.
- [0166] 항목 36: 항목 1 내지 35 중에서 한 가지의 방법, 여기서 에쿨리주맙은 서열 번호: 12에 따른 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열 번호: 11에 따른 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 에쿨리주맙 변이체이다.
- [0167] 항목 37: 항목 1 내지 36 중에서 한 가지의 방법, 여기서 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호: 27에 따른 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열 번호: 28에 따른 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함한다.
- [0168] 항목 38: 항목 1 내지 37 중에서 한 가지의 방법, 여기서 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호: 35에 따른 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열 번호: 36에 따른 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함한다.
- [0169] 항목 39: 항목 1 내지 38 중에서 한 가지의 방법, 여기서 환자는 2가지 또는 그 이상의 IST로 1 년 또는 그 이상에 걸쳐 차례차례로 또는 조합으로 치료에 실패하였다.
- [0170] 항목 40: 항목 1 내지 39 중에서 한 가지의 방법, 여기서 상기 환자는 최소한 한 가지 IST에 실패하였고, 그리고 중증 근무력증의 증상을 제어하기 위한 장기 혈장 교환술 또는 IVIg를 필요로 한다.
- [0171] 항목 41: 치료가 필요한 환자에서 난치성 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법, 상기 방법은 에쿨리주맙을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하고;
- [0172] 여기서 상기 환자는 니코틴작용 아세틸콜린 수용체에 결합하는 자가항체 (항-AChR)에 대해 양성이고, 그리고 항콜린에스테라아제 저해제 요법 및 면역억제제 요법 (IST)을 포함하는, 중증 근무력증에 대한 요법을 제공받는 동안 중증 근무력증의 현저한 전신 허약 또는 연수 징후 및 증상을 보여주고, 그리고 여기서 상기 환자는 이전에 최소한 2가지 면역억제제로 치료에 실패했거나 또는 최소한 하나의 면역억제제 및 필요한 장기 혈장 교환술 또는 IVIg로 치료에 실패했고 연구 엔트리 시점에서 MG-ADL 전체 점수 ≥ 6 을 가졌고;
- [0173] 여기서 에쿨리주맙은 1 일자에 에쿨리주맙의 900 mg 유도 용량을 투여하고, 7, 14 및 21 일자에 에쿨리주맙의 900 mg 용량을 투여하고, 28 일자에 다섯 번째 유도 용량으로서 1200 mg의 에쿨리주맙을 투여하는 것을 포함하는 유도 시기를 갖는 단계적인 투약 일정을 이용하여 투여되고;

- [0174] 여기서 상기 환자는 최소한 26 주 동안 에쿨리주맙이 투여되고;
- [0175] 여기서 에쿨리주맙 치료의 28 일 유도 시기는 다섯 번째 유도 용량 후 14 일에 1200 mg의 에쿨리주맙을 투여하고, 그 후 14 ± 2 일마다 1200 mg의 에쿨리주맙을 투여하는 것을 포함하는 유지 시기에 의해 이어지고; 그리고
- [0176] 여기서 상기 환자는 MG-ADL, QMG 및 MGC로 구성된 군에서 선택되는 전신 중증 근무력증 심각도의 최소한 2가지 치수에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 갖는다.
- [0177] 항목 42: 항목 1 내지 41 중에서 한 가지의 방법, 여기서 환자에게 투여되는 에쿨리주맙 또는 에쿨리주맙 변이체의 치료 효과량은 환자의 혈청에서 50-100 $\mu\text{g/mL}$ 사이의 농도에서 유지된다.
- [0178] 항목 43: 항목 1 내지 42 중에서 한 가지의 방법, 여기서 환자는 최소한 26 주의 치료 이후에 한 가지 또는 그 이상의 IST의 투여에서 중단을 경험한다.
- [0179] 항목 44: 항목 1 내지 43 중에서 한 가지의 방법, 여기서 환자는 최소한 26 주의 치료 이후에 IST 투약에서 감소를 경험한다.
- [0180] 항목 45: 항목 1 내지 44 중에서 한 가지의 방법, 여기서 환자는 최소한 26 주의 치료 이후에 한 가지 또는 그 이상의 IST 투약에서 감소 및 한 가지 또는 그 이상의 IST의 투여에서 중단을 경험한다.
- [0181] **실시예**
- [0182] **실시예 1: 인간 개체에서 중증 근무력증을 치료함에 있어서 에쿨리주맙의 유용성**
- [0183] 이러한 시험의 일차 목적은 MG-특이적 일상 생활 활동 프로파일 (MG-ADL)에서 향상에 근거하여 난치성 gMG의 치료에서 위약과 비교하여 에쿨리주맙의 효력을 사정하는 것이다.
- [0184] 이러한 시험의 이차 목적은 다음을 포함한다:
- [0185] · gMG 개체에서 위약과 비교하여 에쿨리주맙의 전반적인 안전성 및 내약성을 특징짓는다
 - [0186] · 다음을 포함하는 추가 효력 척도에 의해 위약과 비교하여 에쿨리주맙의 효력을 사정한다:
 - [0187] · 질환 심각도에 대한 정량적 MG (QMG) 점수
 - [0188] · 중증 근무력증 복합 (MGC)
 - [0189] · 개체에게 임상적으로 가장 의미 있는 일차 증상에서 향상
 - [0190] · 연수, 호흡기, 사지 및 눈에 대한 MG-ADL 하위범주
 - [0191] · 삶의 질 척도에 대한 위약과 비교하여 에쿨리주맙의 효과를 특징짓는다
 - [0192] · gMG 개체에서 에쿨리주맙의 PK 및 PD를 설명한다.
- [0193] **1. 조사 계획**
- [0194] **1.1. 전반적인 시험 설계 및 계획**
- [0195] 난치성 gMG를 앓는 개체에서 치료를 위한 에쿨리주맙의 안전성 및 효력을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 병렬-군, 위약 대조, 다중심 (북아메리카, 남아메리카, 유럽, 아시아 태평양에서 ~100개 장소) 대략 2년 시험이 본원에서 설명된다. 대략 92명의 적격 개체는 1 일자에 1:1 비율에서 2가지 치료군 (1) 에쿨리주맙 주입 또는 (2) 위약 주입 중에서 한 가지에 무작위배정된다. 개체는 안정된 용량/유형의 면역억제 요법 (IST)을 계속 제공받을 수 있지만, 새로운 IST 및 IST 용량에서 증가는 시험 동안 허용되지 않는다. 본 연구에서는 3가지 기간이 있다: 선별검사 기간, 연구 기간 및 추적 조사 기간 (이러한 시험을 포기하거나 또는 연장 시험에 들어가지 않는 개체의 경우에). 도면 1을 참조한다. 개별 개체에 대한 전반적인 시험 지속 기간은 등록 및 추적 조사를 비롯하여 최대 38 주가 소요되는 것으로 추정된다. 개체는 이러한 시험의 완결 후 에쿨리주맙을 제공받는 연장 시험 (별개의 프로토콜)에 참가할 수 있는 기회가 제공될 수 있다. 선별검사, 연구 및 추적 조사 기간 동안 사정의 일정은 표 6에서 제공된다.
- [0196] **1.1.1. 선별검사 기간 (2-4 주)**
- [0197] 선별검사 방문에서, 개체로부터 사전 동의를 받은 후, 이들 개체는 병력 리뷰, 인구학적 데이터 및 실험실 사정을 통해 시험 적격에 대해 선별검사된다. 병력 리뷰는 이러한 프로토콜의 포함 기준에서 규정된 바와 같은 MG

진단의 확증, MG에 대한 이전 치료 / 요법, 예를 들면, 흉선절제술, 코르티코스테로이드를 포함하는 IST, IVIg 및 혈장 교환술의 전력, 각 악화/위기의 지속 기간을 포함하는 MG 악화 또는 위기의 전력, 각 악화/위기의 시점에서 복용된 약제 및 각 악화/ 위기에 대한 치료를 포함한다.

[0198] 모든 포함 기준 및 배제 기준 없음이 충족되면, 개체는 백신 제조업체에 의해 특정된 활성 적용범위의 기간 내에 또는 현재 의료/국가 지침에 따라 미리 예방접종되지 않았다면, 수막구균 (*N. meningitidis*)에 대하여 예방접종된다. 개체는 연구 약제의 첫 번째 용량을 제공받기에 앞서 최소한 14 일에 예방접종되거나, 또는 예방접종되고 예방접종 후 14 일까지 적절한 항생제로 치료를 제공받아야 한다. 도면 3을 참조한다.

[0199] 콜린에스테라아제 저해제 및 지지적 IST의 이용은 일정한 제한 하에 시험 동안 허용된다 (아래의 병용 약제를 참조한다). IVIg에 대한 체외배출 기간은 무작위배정에 앞서 4 주이다. PE에 대한 체외배출 기간 역시 무작위배정에 앞서 4 주이다. 개체가 선별검사 기간 동안 MG 위기를 경험하면, 후원자에게 통지되어야 한다. 후원자와의 논의 이후에, 개체가 시험을 계속할 지, 포기될 지, 그리고 아마도, 추후 일자에서 재선별검사될 지에 관한 결정이 이루어진다.

[0200] 표 6: 시험 설계 및 사정 일정 (연구 기간)

표 6

기간 /시기	선별 검사	유도						유지												치료 후 추적 조사
시험 방문	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17/ ET *			
시험 주	2-4 주	D1	W1	W2	W3	W4	W 6	W 8	W 10	W 12	W 14	W 16	W 18	W 20	W 22	W 24	W 26	^ 임상 적 악화	** UN S 방문	+W 8
사전 동의	X																			
병력	X																			
MG 병력 1	X																			
MGFA 임상적 분류	X																			
체중	X																X			
신장	X																			
활력 징후	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
신체 검사	X																			
12-리드 ECG	X																X			
병용 약제	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
MG 요법 상태	X	X															X			
부작용		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
MG-QOL 15	X	X				X		X		X		X		X			X			X
신경- QOL 피로		X				X		X		X		X		X			X			
EQ-5D		X				X		X		X		X		X			X			
MG-ADL 2	X	X	X	X	X	X		X		X		X		X			X	X		X

[0201]

QMG ³	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X		X	X		X
NIF ³	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X		X	X		X
MGC ³	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X		X	X		X
MGFA PIS ⁴						X			X					X		X
C-SSRS		X							X					X		
AChR Ab	X								X					X	X	
임상 랩 검사 ⁵	X	X				X		X	X	X	X		X	X		
임신 검사 ⁶	X	X												X		
PK/PD, 유리 C5 ⁷		B/P	T/P			T/P		T/ P	T/ P				T/ P	T/ P	X	
HAHA ⁷		B				X			X					X		
의학적으로 지시된 시험															X	

[0202]

기간 /시기	선별 검사	유도					유지													치료 후 추적 조사
시험 방문	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17/ ET *			
시험 주	2-4 주	D1	W1	W2	W3	W4	W 6	W 8	W 10	W 12	W 14	W 16	W 18	W 20	W 22	W 24	W 26	^ 임상 적 악화	** UN S 방문	+W 8
수막구균 (<i>N. meningiti dis</i>) 예방접종 8	X																			
환자 안전성 정보 카드		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
무작위배 정 9		X																		
IP 주입 10		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ¹⁰		

[0203]

[0204]

약어:

[0205]

AChR Ab = 아세틸콜린 수용체 항체; B = 기준선 표본; C5 = 보체 단백질 5; C-SSRS = 콜롬비아-자살 심각도 순

위평가 척도; ECG = 심전도; ICU = 집중치료실; HAHA = 인간 향인간 향체; IP = 조사 산물; MG = 중증 근무력증; MGC = MG 복합 점수; MG-ADL = MG 일상 생활 활동 (MG-ADL) 프로파일; MGFA = 미국 중증 근무력증 재단; MGFA PIS = MGFA 개입후 상태; NIF = 음압 흡기력; P = 피크 표본; PK/PD = 약물동력학/약리학 QMG = 질환 심각도에 대한 정량적 MG (QMG) 점수; QOL = 삶의 질; T = 트로프 표본

1.1.2. 무작위배정

예방접종되고, 그리고 무작위배정 (1 일자)에서 MG-ADL 엔트리 기준, 다시 말하면, MG-ADL 전체 점수 ≥ 6 에 계속 부합하고, 그리고 개별 시험 책임자 (PI)에 의해 무작위배정이 인가된 모든 개체는 1 일자에 1:1 기초에서 에쿨리주맙 군 또는 위약 군에 무작위배정될 것이다. 무작위배정 층화는 다음의 4가지 군화에 따라 선별검사 방문에서 수행된, 미국 중증 근무력증 재단 (MGFA)에 의한 임상적 분류 (표 7을 참조한다)의 사정에 근거된다:

a. MGFA 부류 IIa 및

IIIa

b. MGFA 부류 IVa

c. MGFA 부류 IIb 및 IIIb, 그리고

d. MGFA 부류 IVb

1.1.3. 연구 기간 (26 주)

개체는 아래에 설명된, 조사 산물 및 투여에서 설명된 무작위배정 및 섭생에 따라 IP, 에쿨리주맙 또는 위약을 제공받는다. 각 개체에 대한 치료 지속 기간은 26-주이다. 개체는 MG 위기의 잠재적 징후 및 증상에 관한 통지를 받아야 하고, 그리고 증상의 개시 시점에서 가능한 빨리 시험자에게 연락하도록 지시를 받아야 한다. 개체가 평가되는 임상적 악화를 가능한 빨리, 그리고 증상 개시의 시험자 통지의 48 시간 이내에 보고하도록 최선의 노력이 이루어진다. 평가 방문에서, 시험자 또는 피지명자는 이러한 프로토콜에 의해 특정된 바와 같이 사정을 수행한다. 시험자는 개체가 이러한 프로토콜에 의해 규정된 바와 같은 임상적 악화의 정의에 부합하고, 따라서 상기 개체를 치료할 지를 결정한다.

표 7: MGFA 임상적 분류

표 7

부류	임상적 징후
I	임의의 안근 허약. 폐안의 허약이 있을 수 있다. 모든 다른 근력은 정상적이다.
II	안근 이외에 영향을 주는 경등도 허약. 또한, 임의의 심각도의 안근 허약이 있을 수 있다.
IIa	사지 근육 또는 측근 또는 둘 모두에 지배적으로 영향을 줌. 또한, 구인두근의 더욱 적은 침범이 있을 수 있다.
IIb	구인두근 또는 호흡근 또는 둘 모두에 지배적으로 영향을 줌. 또한, 사지 근육 또는 측근 또는 둘 모두의 더욱 적은 또는 동등한 침범이 있을 수 있다.
III	안근 이외에 영향을 주는 중등도 허약. 또한, 임의의 심각도의 안근 허약이 있을 수 있다.
IIIa	사지 근육 또는 측근 또는 둘 모두에 지배적으로 영향을 줌. 또한, 구인두근의 더욱 적은 침범이 있을 수 있다.
IIIb	구인두근 또는 호흡근 또는 둘 모두에 지배적으로 영향을 줌. 또한, 사지 근육 또는 측근 또는 둘 모두의 더욱 적은 또는 동등한 침범이 있을 수 있다.
IV	안근 이외에 영향을 주는 중증도 허약. 또한, 임의의 심각도의 안근 허약이 있을 수 있다.
IVa	사지 근육 및/또는 측근에 지배적으로 영향을 줌. 또한, 구인두근의 더욱 적은 침범이 있을 수 있다.
IVb	구인두근 또는 호흡근 또는 둘 모두에 지배적으로 영향을 줌. 또한, 사지 근육 또는 측근 또는 둘 모두의 더욱 적은 또는 동등한 침범이 있을 수 있다.
V	일과적인 수술후 관리 동안 이용될 때를 제외하고, 기계적 환기가 있거나 또는 없이, 삽관에 의해 규정됨. 삽관 없이 영양관의 이용은 환자를 부류 IVb에 위치시킨다.

[0217]

[0218] 26-주 연구 기간을 완결한 후에, 개체는 개방 표지 에쿨리주맙을 제공받는 연장 시험 (별개의 프로토콜)에 들어갈 수 있는 기회가 제공될 수 있다. 이러한 시험 및 연장 시험 사이에 방문 간격은 마지막 IP 투여 (17차 방문)로부터 2 주이고, 따라서 IP 투약에는 중단이 없다. 연장 시험에 들어가는 개체는 이러한 시험의 맹검 치료 배정을 유지하기 위해, 이러한 시험에서 유도과 유사한 맹검 에쿨리주맙 유도 시기를 겪는다. 개체가 임의의 양의 IP를 제공받은 후 임의의 시점에서 이러한 시험을 포기하거나 또는 이러한 시험의 완결 후 연장 시험에 들어가는 것을 원하지 않으면, 개체는 안전성 조치를 위해 추적 조사 방문을 완결하도록 요구된다.

[0219]

1.1.4. 추적 조사 기간 (치료후 8 주)

[0220]

개체가 임의의 양의 IP를 제공받은 후 임의의 시점에서 이러한 시험을 포기하거나 또는 중단하거나, 또는 이러한 시험의 완결 후 연장 시험에 들어가는 것을 원하지 않으면, 개체는 마지막 IP 용량 투여 후 8 주에 안전성 조치를 위한 추적 조사 방문을 완결하도록 요구될 것이다. 개체가 AE로 인해 중단하면, 사건은 이것이 해결되거나, 또는 PI의 견해에서 의학적으로 안정될 때까지 추적 조사될 것이다.

[0221]

1.2. 표준 프로토콜 정의

[0222]

연구 및 추적 조사 기간에 대한 약어 및 정의는 표 8에서 제공된다.

[0223]

표 8: 약어의 목록 및 용어의 정의

표 8

[0224]

약어 또는 전문가 용어	설명
Ab	항체
AChR	아세틸콜린 수용체
AE	부작용
aHUS	비정형성 용혈성 요독 증후군
ANCOVA	공분산 분석
AZA	아자티오프린
BP	혈압
C5	보체 단백질 5
CMAX	최고 농도
CMIN	최소 농도
eCRF	전자 증례 보고 양식
C-SSRS	콜롬비아-자살 심각도 순위평가 척도
ECG	심전도
EDC	전자 데이터 수집
EIU	자궁내 노출
EOI	관심되는 사건
EOS	연구의 종결
EQ-5D	EuroQoL
ET	조기 종결
EU	유럽 연합
FAS	전향목 분석 세트
FVC	강제 폐활량
GCP	의약품 임상시험 관리기준
gMG	전신 중증 근무력증
HAHA	인간 항인간 항체
HCG	인간 융모생식선자극호르몬
HR	심박수
IB	시험자 브로슈어
ICF	사전 동의서
ICH	국제 의약 조화 회의
ICU	집중치료실
IEC	독립 윤리 위원회
IVIg	정맥내 면역글로불린 G

IP	조사 산물
IRB	기관 감사 위원회
IST	면역억제제 요법
IV	정맥내
IVIg	정맥내 면역글로불린
IXRS	대화식 음성 또는 웹 응답 시스템
mAb	단일클론 항체
MedDRA	국제 의약 용어
MG	중증 근무력증
MG-ADL	MG 일상 생활 활동 프로필
MGC	중증 근무력증 복합
MGFA	미국 중증 근무력증 재단
MM	최소 현성
MMF	미코페놀레이트 모페틸
MMT	맨손 근력 검사
MTX	메토틱렉사트
MuSK	근육-특이적 티로신 키나아제
NIF	음압 흡기력
NMJ	신경근 이음부
oMG	눈 중증 근무력증
PD	약리학
PE	혈장분리교환술 또는 혈장 교환술
PI	시험 책임자
PIS	개입후 상태
PK	약물동력학
PNH	발작성 야간 헤모글로빈뇨
PP	프로토콜별 개체군
QOL	삶의 질
QMG	정량적 중증 근무력증
RR	호흡률
RSI	안전성 정보와 관련한 참고 정보
SAE	심각한 부작용
SAP	통계학적 분석 계획
SFEMG	단일-섬유 근전도검사
SOC	신체 기관계 분류
TEAE	치료 발현성 부작용
TESAE	치료 발현성 SAE
US	미국
VAS	시각 유사 척도
WHODrug	세계 보건 기구 약물 사전

[0225]

[0226] 1.2.1. 임상적 악화

[0227] 이러한 프로토콜의 경우에, 임상적 악화는 다음과 같이 규정된다:

[0228] · 삽관을 필요하게 만들거나 또는 수술 이후에 발관을 지연시킬 만큼 심각한 MG로 인한 허약으로서 규정되는 MG 위기를 경험하는 개체. 호흡 부전은 호흡근의 허약에 기인한다. 심각한 연수 (구인두) 근육 약화는 종종, 호흡근 허약을 동반하거나, 또는 일부 개체에서 유력한 특질일 수 있다; 또는,

[0229] · 3의 점수까지 유의미한 증후성 악화, 또는 복시 또는 안검 처짐 이외에 개체 MG-ADL 항목 중에서 한 가지에서 2-포인트 악화; 또는,

[0230] · 구조 요법이 제공되지 않으면 건강이 위험에 빠질 것이라고 치료 의사가 생각하는 개체 (가령, 응급 상황).

[0231] 1.2.2. 임상적 평가

[0232] 임상적 평가자는 MG-ADL, QMG 및 MGC를 시행하는데 숙련되고 검증된 연구 직원이다. 임상적 평가자는 신경과의

사, 물리치료사, 또는 PI에 의해 위임된 다른 연구 팀 구성원일 수 있다. 이러한 프로토콜에 대한 임상적 평가자 숙련 및 검증은 시험자의 면담에서 또는 후원자의 지정된 온라인 훈련 포털을 통해 이루어질 것이다.

1.2.3. MG 사정에 대한 책무

MG 사정에 대한 책무는 표 9에서 열거된다. 시험 내내, MG 사정은 적절하게 숙련된 평가자, 바람직하게는 동일한 평가자에 의해 거의 동일한 시간에서 수행되어야 한다.

표 9: MG 사정 (책임)

표 9

사정	평가자
MG-ADL	임상적 평가자
FVC를 비롯한 QMG	임상적 평가자
NIF	임상적 평가자
MGC	임상적 평가자
MGC (MMT 성분)	PI 또는 신경과 의사
MGFA-PIS	PI 또는 신경과 의사
MGFA 분류	PI 또는 신경과 의사

약어: FVC = 강제 폐활량; MG-ADL = 중증 근무력증 일상 생활 활동 프로필; MGC = 중증 근무력증 복합; MGFA = 미국 중증 근무력증 재단; MGFA-PIS = 미국 중증 근무력증 재단 개입후 상태; MMT = 맨손 근력 검사; NIF = 음압 흡기력; PI = 시험 책임자; QMG = 정량적 MG

1.4. 시험 방문 절차

1.4.1. 선별검사 방문

(기준선 [2차 방문/1 일자]에 앞서 -28 내지 -14 일자)

서명된 사전 동의서를 받은 후, 이러한 시험에서 참여에 대한 개체 적격을 결정하기 위해 다음의 검사 및 평가가 기준선 방문 (2차 방문/1 일자)에서 무작위배정에 앞서 2-4 주 이내에 수행된다:

- 포함 및 배제 기준을 검토한다; 개체를 IXRS 시스템에 등록하여 연구 동안 개체 식별 번호를 얻고, 그리고 필요하면, 약물 수송을 시발한다; 병력 및 인구 통계를 기록한다; MGFA 임상적 분류를 기록한다

- MG 병력을 기록한다:

- 프로토콜 포함 기준 #2에 의해 규정된 바와 같은 MG 진단을 확증한다

- 초기 MG 임상적 표현 (다시 말하면, oMG 또는 gMG)을 기록한다. 초기 임상적 표현이 oMG이면, gMG의 개시까지의 시간 (일자)을 기록한다

- 가능하면, 진단 이후로 최대 MGFA 분류를 기록한다

- 진단 이후로 개체가 인공호흡기 서포트를 필요로 한 적이 있는 지를 기록한다

- 선별검사에 앞서 최근 2 년 이내에, ICU 체류의 숫자 (일자)를 비롯한 입원의 숫자, 그리고 입원과 연관된 임의의 인공호흡기 서포트를 기록한다

- 적용가능하면, 모든 이전 MG 악화의 횟수 및 지속 기간을 기록하거나, 또는 모든 이전 MG 악화 또는 위기의 횟수 및 지속 기간, 각 악화 또는 위기의 시점에서 복용된 약제 / 요법, 그리고 각 악화 또는 위기의 치료를 위한 약제 / 요법 이용을 기록한다.

- MG 요법 상태를 기록한다 (표 9를 참조한다)

- 체중 및 신장을 측정한다

- 수축기 및 확장기 혈압 (BP), 온도, 호흡률 (RR) 및 심박수 (HR)의 사정을 비롯하여, 활력 징후를 측정한다

- [0254] · 다음의 장기/신체 시스템: 피부, 머리, 귀, 눈, 코, 인후, 목, 림프절, 흉부, 심장, 복부, 사지, 근골격의 사정을 포함하는 종합 신체 검사, 그리고 일반적인 신경학적 검사.
- [0255] · 12-리드 ECG를 수행한다
- [0256] · 진단의 시점으로부터 선별검사까지 MG에 대한 이전 IST, IVIg 및/또는 PE, 그리고 선별검사 방문에 앞서 30일 이내에 모든 다른 병용 약제를 포함하는 병용 약제를 기록한다.
- [0257] · 적절하게 숙련된 평가자에 의해 MG-ADL을 시행한다. 리콜 기간은 선행하는 7 일이다.
- [0258] · 임상적 사정 QMG, NIF 및 MGC를 시행한다; 이들은 적절하게 숙련된 평가자에 의해 거의 동일한 시간에서 수행되어야 한다. 개체가 콜린에스테라아제 저해제를 복용하고 있으면, 투약이 QMG 및 MGC 검사에 앞서 최소한 10 시간 동안 보류되어야 한다.
- [0259] · 삶의 질을 평가하기 위한 MG-QOL15 설문지를 시행한다
- [0260] · AChR Abs 검사를 위한 혈액 표본을 획득한다.
- [0261] · 실험실 검사 (화학 및 혈액학)를 위한 혈액 표본을 획득한다 (표 6을 참조한다)
- [0262] · 임신 가능성이 있는 모든 여성에 대해 임신 검사 (혈청)를 획득한다. 주의: 개체가 피임 약제/장치를 복용하거나/이용하고 있으면, 적절한 전자 증례 보고 양식 (eCRF) 페이지 (병용 약제 또는 절차)에 상기 약제 또는 장치를 기록하도록 부탁드립니다.
- [0263] · 모든 포함 기준 및 배제 기준 없음이 충족되면, 개체는 백신 제조업체에 의해 특정된 활성 적용범위의 기간 내에 또는 현재 의료/국가 지침에 따라 미리 예방접종되지 않았다면, 수막구균 (*N. meningitidis*)에 대하여 예방접종될 것이다. 개체는 연구 약제의 첫 번째 용량을 제공받기에 앞서 최소한 14 일에 예방접종되거나, 또는 예방접종되고 예방접종 후 14 일까지 적절한 항생제로 치료를 제공받아야 한다.
- [0264] · 개체가 선별검사 기간 동안 MG 위기를 경험하면, 후원자에게 통지되어야 한다. 후원자와의 논의 이후에, 개체가 시험을 계속할지, 포기될 지, 그리고 아마도, 추후 일자에서 재선별검사될 지에 관한 결정이 이루어질 것이다.
- [0265] **1.4.2. 연구 기간**
- [0266] 유도 시기 (2, 3, 4, 5 및 6차 방문) 동안 방문 간격은 주 1회 (마지막 방문 후 7 ± 2 일마다)이다. 유지 시기 (7 - 17차 방문) 동안 방문 간격은 2 주마다 (마지막 방문 이후로 14 일 ± 2 일마다)이다. 예정된 방문을 위한 복귀를 하지 않는 개체는 약속을 지키지 못한 이유를 확인하기 위해 현장 연구 직원이 접촉해야 한다. 임상적 악화 또는 AE가 발생한 것으로 의심되면, 개체는 평가를 위해 조사 현장으로 복귀하도록 강하게 권장된다. 개체가 검사를 위해 연구 현장에 올 수 없거나 또는 오지 않는 이례적인 상황에서, 개체는 지역 신경과 의사 또는 의사를 면담하도록 지시를 받을 것이다. 이러한 사건에서, 조사 현장은 지역 의사의 검사로부터 문서화로서 관련한 진료 기록을 획득하고, 그리고 타당하면, 관련한 데이터를 eCRF에 입력한다.
- [0267] 표 9: MGFA MG 요법 상태
- [0268] [표 9]
- [0269] NT 요법 없음
- [0270] SPT 흉선절제술후 상태 (적출의 유형을 기록한다)
- [0271] CH 콜린에스테라아제 저해제
- [0272] PR 프레드니손
- [0273] IM 프레드니손 이외에 면역억제 요법 (규정됨)
- [0274] PE(a) 혈장 교환술 요법, 단기 (악화의 경우 또는 수술 전에)
- [0275] PE(c) 혈장 교환술 요법, 장기 (정기적으로 이용됨)
- [0276] IG(a) IVIg 요법, 단기 (악화의 경우 또는 수술 전에)
- [0277] IG(c) IVIg 요법, 장기 (정기적으로 이용됨)

- [0278] OT 다른 형태의 요법 (규정됨)
- [0279] 지켜지지 않은 약속이 임상적 악화 또는 AE에 기인하지 않았음을 확실하게 하기 위해 임의의 개체의 지켜지지 않은 방문에 관한 정보를 획득하는 것이 중요하기 때문에, 프로토콜-특정된 추적 조사 절차를 착수하기 위한 최선의 노력이 이루어져야 한다 (표 6을 참조한다). 상당한 주의에 의한 추적 조사 문서화는 3회 통화, 그 이후에 개체의 가장 최근 주소로 1회 등기 우편으로 구성된다. 연구 기간은 표 6 및 도면 6에서 요약된다.
- [0280] **1.4.2.1. 유도 시기 (기준선 [2차 방문/1 일자]으로부터 6차 방문 [4 주차] 때까지)**
- [0281] **1.4.2.1.1. 기준선 (2차 방문/1 일자)**
- [0282] 일단 모든 적격 기준이 PI에 의해 확증되면, 개체는 1 일자에 무작위배정된다. 다음의 검사 및 절차가 기준선 방문 (2차 방문/1 일자)에서 완결된다:
- [0283] · 수축기 및 확장기 BP, 온도, RR 및 HR의 사정을 비롯하여, 활력 징후를 계측한다
- [0284] · MG 요법 상태를 기록한다 (표 9를 참조한다)
- [0285] · 임의의 새로운 약제 또는 병용 약제에서 변화를 기록한다
- [0286] · 이전 방문 이후로 AE를 평가하고 기록한다
- [0287] · 삶의 질을 평가하기 위한 설문지 (MG-QOL 15, 신경-QOL 피로 및 EuroQoL [EQ-5D])를 시행한다
- [0288] · 시험 내내 적절하게 숙련된 평가자, 바람직하게는 동일한 평가자에 의해 MG-ADL을 시행한다. 리콜 기간은 선행하는 7 일이다. 마지막 방문 이후로 일수가 <7이면, 리콜 기간은 마지막 방문 이후부터이다.
- [0289] · 임상적 사정 QMG, NIF 및 MGC를 시행한다; 이들은 시험 내내 적절하게 숙련된 평가자, 바람직하게는 동일한 평가자에 의해 거의 동일한 시간에서 수행되어야 한다. 개체가 콜린에스테라아제 저해제를 복용하고 있으면, 투약이 QMG 및 MGC 검사에 앞서 최소한 10 시간 동안 보류되어야 한다.
- [0290] · 콜롬비아-자살 심각도 순위평가 척도 (C-SSRS)를 수행한다
- [0291] · 임상 실험실 검사 (화학 및 혈액학)를 위한 혈액 표본을 획득한다
- [0292] · 임신 가능성이 있는 모든 여성에 대해 임신 검사 (혈청)를 획득한다.
- [0293] · IP의 주입 전 5-90 분에 PK, PD, 유리 C5 및 HAHA 검정을 위한 기준선 혈액 표본을 수집한다.
- [0294] · 개체에게 수막구균 (*N. meningitidis*)의 징후 및 증상에 관해 알려준다. IP의 첫 번째 투약에 앞서, IP를 설명하는 환자 안전성 정보 카드 및 비상 연락처를 개체에게 제공한다.
- [0295] · IXRS를 이용하여 개체를 무작위배정한다.
- [0296] · 섹션 4.5에서 설명된 섭생에 따라 대략 35 분에 걸쳐 IP 주입을 시행하고, 그리고 IP 주입의 종결 후 1 시간 동안 개체를 관찰한다.
- [0297] · IP 주입의 완결 후 최소한 60 분에 PK, PD 및 유리 C5 검정을 위한 피크 혈액 표본을 수집한다.
- [0298] **1.4.2.1.2. 3-5차 방문 (1-3주차)**
- [0299] 다음의 검사 및 절차가 완결된다:
- [0300] · 수축기 및 확장기 BP, 온도, RR 및 HR의 사정을 비롯하여, 활력 징후를 계측한다
- [0301] · 임의의 새로운 약제 또는 병용 약제에서 변화를 기록한다
- [0302] · 이전 방문 이후로 임의의 새로운 AE 또는 AE에서 변화를 평가하고 기록한다
- [0303] · 시험 내내 적절하게 숙련된 평가자, 바람직하게는 동일한 평가자에 의해 MG-ADL을 시행한다. 리콜 기간은 선행하는 7 일이다. 마지막 방문 이후로 일수가 <7이면, 리콜 기간은 마지막 방문 이후부터이다.
- [0304] · 임상적 사정 QMG, NIF 및 MGC를 시행한다; 이들은 시험 내내 적절하게 숙련된 평가자, 바람직하게는 동일한 평가자에 의해 거의 동일한 시간에서 수행되어야 한다. 개체가 콜린에스테라아제 저해제를 복용하고 있으면, 투약이 QMG 및 MGC 검사에 앞서 최소한 10 시간 동안 보류되어야 한다.

- [0305] · 3차 방문 (1 주차)에서만, PK, PD 및 유리 C5 검정을 위한 트로프 (IP 주입 전) 혈액 표본을 수집한다. 트로프 혈액 표본은 IP 주입 전 5-90 분에 채취된다.
- [0306] · 개체가 IP를 설명하는 환자 안전성 정보 카드 및 비상 연락처를 제공받도록 담보한다.
- [0307] · IXRS를 통해 연구 약물 키트 배정을 획득한다.
- [0308] · 섹션 4.5에서 설명된 섭생에 따라 대략 35 분에 걸쳐 IP 주입을 시행하고, 그리고 IP 주입의 종결 후 1 시간 동안 개체를 관찰한다.
- [0309] · 3차 방문 (1 주차)에서만, PK, PD 및 유리 C5 검정을 위한 피크 (IP 주입 후) 혈액 표본을 수집한다. 피크 혈액 표본은 IP 주입의 완결 후 최소한 60 분에 채취된다.
- [0310] **1.4.2.1.3. 6차 방문 (4 주차)**
- [0311] 다음의 검사 및 절차가 이러한 방문에서 완결된다:
- [0312] · 수축기 및 확장기 BP, 온도, RR 및 HR의 사정을 비롯하여, 활력 징후를 계측한다
- [0313] · 임의의 새로운 약제 또는 병용 약제에서 변화를 기록한다
- [0314] · 이전 방문 이후로 임의의 새로운 AE 또는 AE에서 변화를 평가하고 기록한다
- [0315] · 삶의 질을 평가하기 위한 설문지 (MG-QOL 15, 신경-QOL 피로 및 EQ-5D)를 시행한다
- [0316] · 시험 내내 적절하게 숙련된 평가자, 바람직하게는 동일한 평가자에 의해 MG-ADL을 시행한다. 리콜 기간은 선행하는 7 일이다. 마지막 방문 이후로 일수가 <7이면, 리콜 기간은 마지막 방문 이후부터이다.
- [0317] · 임상적 사정 QMG, NIF 및 MGC를 시행한다; 이들은 시험 내내 적절하게 숙련된 평가자, 바람직하게는 동일한 평가자에 의해 거의 동일한 시간에서 수행되어야 한다. 개체가 콜린에스테라아제 저해제를 복용하고 있으면, 투약이 QMG 및 MGC 검사에 앞서 최소한 10 시간 동안 보류되어야 한다.
- [0318] · MGFA 개입후 상태에서 기준선으로부터 변화를 사정한다 (표 10을 참조한다).
- [0319] · 임상 실험실 검사 (화학 및 혈액학)를 위한 혈액 표본을 수집한다
- [0320] · IP의 주입 전 5-90 분에 PK, PD, 유리 C5 및 HAHA 검정을 위한 트로프 혈액 표본을 수집한다.
- [0321] · 개체가 IP를 설명하는 환자 안전성 정보 카드 및 비상 연락처를 제공받도록 담보한다.
- [0322] · IXRS를 통해 연구 약물 키트 배정을 획득한다.
- [0323] · 섹션 4.5에서 설명된 섭생에 따라 대략 35 분에 걸쳐 IP 주입을 시행하고, 그리고 IP 주입의 종결 후 1 시간 동안 개체를 관찰한다.
- [0324] · IP 주입의 완결 후 최소한 60 분에 PK, PD 및 유리 C5 검정을 위한 피크 혈액 표본을 수집한다.
- [0325] **1.4.2.2. 유지 시기 (7차 방문 [6 주차]부터 연구 기간의 종결 17차 방문 [26 주차] 또는 방문의 조기 종결 때까지)**
- [0326] 유지 시기 동안, 개체는 섹션 4.5에서 설명된 섭생에 따라, 2 주마다 (14 ± 2 일) IP의 주입을 위해 복귀한다. 다음의 검사 및 절차가 7차 방문 (6 주차)에서 시작하여 연구의 종결 (EOS), 17차 방문 (26 주차) 또는 조기 종결 (ET) 때까지 계속되는 모든 방문에서 완결된다:
- [0327] · 수축기 및 확장기 BP, 온도, RR 및 HR의 사정을 비롯하여, 활력 징후를 계측한다
- [0328] · 임의의 새로운 약제 또는 병용 약제에서 변화를 기록한다
- [0329] · 이전 방문 이후로 임의의 새로운 AE 또는 AE에서 변화를 평가하고 기록한다
- [0330] · 개체가 IP를 설명하는 환자 안전성 정보 카드 및 비상 연락처를 제공받도록 담보한다.
- [0331] · IP를 투여하고, 그리고 IP 주입의 종결 후 1 시간 동안 개체를 관찰한다. IP는 PK/PD 및 유리 C5 검정을 위한 피크 혈액 표본추출을 제외하고, 다른 검사 및 절차의 완결 후 투여될 것이다.
- [0332] 8차 방문 (8 주차), 10차 방문 (12 주차), 12차 방문 (16 주차), 14차 방문 (20 주차)에서, 그리고 EOS, 17차

방문 (26 주차) 때까지 또는 ET에서, 유지 시기에 대해 열거된 5가지 선행 절차에 더하여 다음의 절차가 또한 완결된다:

- [0333] · 삶의 질을 평가하기 위한 설문지 (MG-QOL 15, 신경-QOL 피로 및 EQ-5D)를 시행한다
- [0334] · 시험 내내 적절하게 숙련된 평가자, 바람직하게는 동일한 평가자에 의해 MG-ADL을 시행한다. 리콜 기간은 선행하는 7 일이다.
- [0335] · 임상적 사정 QMG, NIF 및 MGC를 시행한다; 이들은 시험 내내 적절하게 숙련된 평가자, 바람직하게는 동일한 평가자에 의해 거의 동일한 시간에서 수행되어야 한다. 개체가 콜린에스테라아제 저해제를 복용하고 있으면, 투약이 QMG 및 MGC 검사에 앞서 최소한 10 시간 동안 보류되어야 한다.
- [0336] · 10차 방문 (12 주차) 및 17차 방문 (26 주차)/ET에서만 C-SSRS를 수행한다. HAHA 검정을 위한 혈액 표본은 IP의 주입 전 5-90 분에 수집된다.
- [0337] · 임상 실험실 검사 (화학 및 혈액학)를 위한 혈액 표본을 획득한다
- [0338] · 10차 방문 (12 주차) 및 17차 방문 (26 주차)/ET에서만 AChR Abs 검사 및 HAHA 검정을 위한 혈액 표본을 획득한다.
- [0339] · 8, 10, 14 및 17차 방문/ET (8, 12, 20 및 26 주차)에서만 IP의 주입 전 5-90 분에 PK, PD 및 유리 C5 검정을 위한 트로프 혈액 표본을 수집한다.
- [0340] · 8, 10, 14 및 17차 방문/ET (8, 12, 20 및 26 주차)에서만 IP 주입의 완결 후 최소한 60 분에 PK, PD 및 유리 C5 검정을 위한 피크 혈액 표본을 수집한다.
- [0341] · 17차 방문 (26 주차)/ET에서만 체중을 계측한다.
- [0342] · 17차 방문 (26 주차)/ET에서만 12-리드 ECG를 수행한다.
- [0343] · 17차 방문 (26 주차)/ET에서만 MG 요법 상태를 기록한다 (표 9를 참조한다)
- [0344] · 17차 방문 (26 주차)/ET에서 임신 가능성이 있는 모든 여성에 대해 임신 검사를 획득한다.
- [0345] · 10차 방문 (12 주차) 및 17차 방문 (26 주차)/ET에서만 MGFA 개입후 상태에서 기준선으로부터 변화를 사정한다.
- [0346] **1.4.2.3. MG 위기 또는 임상적 악화에 대한 방문**
- [0347] MG 위기 또는 임상적 악화에 대한 평가 방문은 증상 개시에 관한 시험자 통지의 48 시간 이내에, 가능한 빨리 수행되어야 한다. 추가 평가 방문은 시험자 재량으로 지정될 수 있다. 다음의 검사 및 절차가 이러한 방문에서 완결된다:
- [0348] · 수축기 및 확장기 BP, 온도, RR 및 HR의 사정을 비롯하여, 활력 징후를 계측한다
- [0349] · MG에 대한 모든 치료를 비롯하여, 임의의 새로운 약제 또는 병용 약제에서 변화를 기록한다
- [0350] · 이전 방문 이후로 임의의 새로운 AE 또는 AE에서 변화를 평가하고 기록한다
- [0351] · 시험 내내 적절하게 숙련된 평가자, 바람직하게는 동일한 평가자에 의해 MG-ADL을 시행한다. 리콜 기간은 선행하는 7 일이거나 또는 마지막 방문으로부터이다 (어느 쪽이든 먼저 발생하는 것).
- [0352] · 임상적 사정 QMG, NIF 및 MGC를 시행한다; 이들은 시험 내내 적절하게 숙련된 평가자, 바람직하게는 동일한 평가자에 의해 거의 동일한 시간에서 수행되어야 한다.
- [0353] · AChR Abs 검사를 위한 혈액 표본을 수집한다.
- [0354] · 임상 실험실 검사 (화학 및 혈액학)를 위한 혈액 표본을 수집한다
- [0355] · 임상적 악화의 평가를 위해 의학적으로 시사되면, 추가 검사가 시험자의 재량으로 수행될 수 있다.
- [0356] · 위기 또는 악화 방문에서 또는 방문 동안 PK, PD 표본추출:
- [0357] · IP가 투여되지 않으면, PK, PD 및 유리 C5 검정을 위한 하나의 혈액 표본을 수집한다.
- [0358] · IP가 MG 위기 평가 방문에서 또는 임상적 악화에 대한 방문에서 투여되면, 프로토콜 일정에 따라, [1] IP

주입 전 5-90 분 및 [2] IP 주입의 완결 후 최소한 60 분에서 2가지 혈액 표본, 트로프 및 피크를 수집한다.

· 개체가 위기 또는 임상적 악화의 시점에서 PE를 제공받으면, IP의 보충 용량이 투여될 것이다. [1] PE 전 5-90 분, [2] PE 후 60 분 및 IP 주입 전, 그리고 [3] IP 주입의 완결 후 최소한 60 분에서 PK, PD 및 유리 C5 에 대한 3가지 혈액 표본을 수집한다.

· IP 투여:

· 개체는 프로토콜 특정된 IP 투여 일정에 따라서 IP 투여를 계속할 것이다.

· 위기 또는 임상적 악화 방문이 프로토콜에 따른 정기적인 방문과 일치하면, 개체는 프로토콜 일정에 따른 정기적인 예정된 IP 투여를 제공받을 것이다.

· 개체가 PE를 겪으면, 보충 용량 (2 바이알 IP)이 각 PE 세션 후 60 분 이내에 투여되어야 한다. 개체가 PE 세션의 일자에 프로토콜-예정된 용량을 제공받도록 지정되면, 예정된 용량은 PE의 종결 후 60 분 이내에 투여되어야 한다.

1.4.2.4 예정에 없던 방문

특정된 방문 이외에 추가 (예정에 없던) 방문은 시험자의 재량으로 허용된다. 절차, 검사 및 사정은 시험자의 재량으로 수행된다. 예정에 없던 방문이 수행되면, 예정에 없던 방문에서 수행된 임의의 검사, 절차 또는 사정이 eCRF에서 기록되어야 한다.

1.4.3. 안전성 추적 조사 기간 (치료후 +4 주차) 안전성 추적 조사 기간 (치료후 +8 주차)

개체가 임의의 양의 IP (에쿨리주맙 또는 위약)를 제공받은 후 연구 기간 동안 임의의 시점에서 시험을 포기하거나 또는 이러한 시험의 완결 후 연장 시험에 들어가는 것을 원하지 않으면, 안전성 사정을 위한 추적 조사 방문이 IP의 최종 투약 후 4 주에서 요구된다. 다음의 시험 및 절차가 안전성 추적 조사 방문에서 완결될 것이다:

· 수축기 및 확장기 BP, 온도, RR 및 HR의 사정을 비롯하여, 활력 징후를 계속한다

· 임의의 새로운 약제 또는 병용 약제에서 변화를 기록한다

· 이전 방문 이후로 임의의 새로운 AE 또는 AE에서 변화를 평가하고 기록한다

· MG-QOL15를 시행한다

· 시험 내내 적절하게 숙련된 평가자, 바람직하게는 동일한 평가자에 의해 MG-ADL을 시행한다. 리콜 기간은 선행하는 7 일이다.

· 임상적 사정 QMG, NIF 및 MGC를 시행한다; 이들은 시험 내내 적절하게 숙련된 평가자, 바람직하게는 동일한 평가자에 의해 거의 동일한 시간에서 수행되어야 한다. 개체가 콜린에스테라아제 저해제를 복용하고 있으면, 투약이 QMG 및 MGC 검사에 앞서 최소한 10 시간 동안 보류되어야 한다.

· MGFA 개입후 상태에서 기준선으로부터 변화를 사정한다 (표 10을 참조한다).

표 10: MGFA 개입후 상태

표 10

완전한 안정된 관해 (CSR)	환자는 최소한 1 년 동안 MG의 어떤 증상 또는 징후도 없었고, 그리고 상기 시간 동안 MG에 대한 어떤 요법도 제공받지 않았다. 신경근육 질환의 평가에서 숙련자에 의한 세심한 검사에서 어떤 근육의 허약도 없다. 안검 폐쇄의 고립된 허약은 용인된다.
제약학적 관해 (PR)	환자가 MG에 대한 일부 형태의 요법을 계속 받는다는 점을 제외하고, CSR에서와 동일한 기준. 콜린에스테라아제 저해제를 복용하는 환자는 이러한 범주로부터 배제되는데, 그 이유는 이들의 이용이 허약의 존재를 암시하기 때문이다.
최소 현성 (MM)	환자는 MG로부터 기능 제한의 증상을 앓진 않지만, 일부 근육의 검사에서 약간의 허약을 앓는다. 이러한 부류는 만약 그렇지 않으면 CSR 또는 PR의 정의에 부합하는 일부 환자가 세심한 검사에 의해서만 검출가능한 허약을 앓는다는 것을 인식한다.
MM-0	환자는 최소한 1 년 동안 어떤 MG 치료도 제공받지 않았다.
MM-1	환자는 일부 형태의 면역억제제를 계속 제공받지만, 콜린에스테라아제 저해제 또는 다른 대증 요법을 제공받지는 않았다.

MM-2	환자는 단지 저용량 콜린에스테라아제 저해제 (<120 mg 피리도스티그민 /일)만을 최소한 1 년 동안 제공받았다.
MM-3	환자는 콜린에스테라아제 저해제 또는 다른 대증 요법 및 일부 형태의 면역억제를 지난 1년 동안 제공받았다.
상태에서 변화	
향상됨 (I)	프로토콜에서 규정된 바와 같은 치료전 임상적 현성에서 실제적인 감소 또는 MG 약제에서 지속된 실제적인 감소. 전향 연구에서, 이것은 QMG 점수에서 특정한 감소로서 규정되어야 한다.
변함없음 (U)	프로토콜에서 규정된 바와 같은 치료전 임상적 현성에서 실제적인 변화 없음 또는 MG 약제에서 감소 없음. 전향 연구에서, 이것은 QMG 점수에서 최대 변화의 면에서 규정되어야 한다.
더욱 나쁨 (W)	프로토콜에서 규정된 바와 같은 치료전 임상적 현성에서 실제적인 증가 또는 MG 약제에서 지속된 증가. 전향 연구에서, 이것은 QMG 점수에서 특정한 증가로서 규정되어야 한다.
악화 (E)	CSR, PR 또는 MM의 기준을 충족하지만, 이들 기준에 의해 허용된 것보다 큰 임상 소견이 차후에 발생한 환자.
MG로 사망 (MG로 D)	MG로, MG 요법의 합병증으로, 또는 흉선절제술 후 30 일 이내에 사망한 환자. 원인을 열거한다 (이환 및 사망 일자를 참조한다).

[0377]

[0378] 개체가 AE로 인해 중단하면, AE는 이것이 해결되거나 또는 PI의 견해에서, 의학적으로 안정된 것으로 결정될 때까지 추적 조사될 것이다.

[0379]

1.5. 개체의 숫자

[0380]

난치성 gMG를 앓는 대략 92명 개체가 대략 100개 센터에서 1:1 (에쿨리주맙: 위약) 비율에서 무작위배정된다. 무작위배정은 센터 전체에서 진행되고, 그리고 MGFA 임상적 분류 (부류 a 대 부류 b, 그리고 부류 II와 III 대 부류 IV)에 근거하여 층화된다 (표 7을 참조한다).

[0381]

1.6. 치료 배정

[0382]

난치성 gMG를 앓는 대략 92명 개체가 무작위배정되었는데, 46명 개체는 에쿨리주맙에 무작위배정되고 46명 개체는 위약에 무작위배정되었다. 모든 환자는 EOS/ET 방문 때까지, 배정된 이중 맹검 치료가 유지될 것이다. 연구 치료의 개시 후 중단한 무작위배정된 개체는 대체되지 않는다. 배정은 각 방문 시에 IXRS를 통해 수행될 것이다.

[0383]

2. 개체의 선별 및 포기

[0384]

2.1. 개체 포함 기준

[0385]

1. 남성 또는 여성 개체 ≥ 18 세

[0386]

2. MG의 진단이 다음의 검사에 의해 이루어져야 한다:

[0387]

· 선별검사서에서 확증된, 항-AChR Abs에 대한 양성 혈청학적 검사, 그리고

[0388]

· 다음 중에서 한 가지:

[0389]

a. 단일-섬유 근전도검사 (SFEMG) 또는 반복성 신경 자극에 의해 증명된 비정상적인 신경근 전달 검사의 전력, 또는

[0390]

b. 양성 항콜린에스테라아제 검사, 예를 들면, 염화에드로포늄 검사의 전력,

[0391]

또는 c. 치료 의사에 의해 사정될 때, 개체가 경구 콜린에스테라아제 저해제 복용 시에 MG 징후에서 향상을 보였다.

[0392]

3. 선별검사서에서 MGFA 임상적 분류 부류 II 내지 IV.

[0393]

4. MG-ADL 전체 점수가 선별검사 및 무작위배정 (1 일자)에서 ≥ 6 이어야 한다

[0394]

5. 다음의 개체:

- [0395] a. 2가지 또는 그 이상의 IST* (조합으로 또는 단일 요법으로서)로 1 년 또는 그 이상에 걸친 치료에 실패한 개체, 다시 말하면, IST에도 불구하고 장애 ADL (지속적인 허약, 위기 경험, 또는 견뎌낼 수 없는 IST)를 계속 않는 개체. 또는,
- [0396] b. 최소한 한 가지 IST에 실패하고, 그리고 증상을 제어하기 위한 장기 혈장 교환술 또는 IVIg를 필요로 하는 개체, 다시 말하면, 지난 12 개월에 걸쳐 최소한 3 개월마다 근육 약화의 관리를 위해 PE 또는 IVIg를 정기적으로 필요로 하는 개체.
- [0397] *면역억제제는 코르티코스테로이드 AZA, MMF, 메토틱렉사트 (MTX), 시클로스포린, 타크롤리무스, 또는 시클로포스파미드를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0398] 6. 연구에 들어가는 개체가 AZA를 제공받고 있고 있으면, 이들은 ≥ 6 개월 동안 AZA를 복용 중에 있고, 그리고 선별검사에 앞서 ≥ 2 개월 동안 안정된 용량에 있었어야 한다.
- [0399] 7. 연구에 들어가는 개체가 다른 IST, 다시 말하면, MMF, MTX, 시클로스포린, 타크롤리무스 또는 시클로포스파미드를 제공받고 있으면, 이들은 ≥ 3 개월 동안 IST를 복용 중에 있고, 그리고 선별검사에 앞서 ≥ 1 개월 동안 안정된 용량에 있었어야 한다.
- [0400] 8. 연구에 들어가는 개체가 경구 코르티코스테로이드를 제공받고 있으면, 이들은 선별검사에 앞서 ≥ 4 주 (28 일) 동안 안정된 용량에 있었어야 한다.
- [0401] 9. 연구에 들어가는 개체가 콜린에스테라아제 저해제를 제공받고 있으면, 이들은 선별검사에 앞서 ≥ 2 주 동안 안정된 용량에 있었어야 한다.
- [0402] 10. 임신 가능성이 있는 여성 개체는 임신 검사 (혈청 인간 융모생식선자극호르몬 [HCG])에서 음성이어야 한다. 모든 개체는 연구 동안 및 치료의 중단 이후에 최대 5 개월 동안 효과적이고, 신뢰할 만하고, 의학적으로 승인된 피임 섭생을 실시해야 한다.
- [0403] 11. 개체는 서면 동의를 제공해야 한다.
- [0404] 12. 개체는 연구 절차를 준수할 수 있고 준수할 용의가 있어야 한다.
- [0405] **2.2. 개체 배제 기준**
- [0406] 1. 홍선종 또는 홍선의 다른 신생물의 병력.
- [0407] 2. 선별검사에 앞서 12 개월 이내에 홍선절제술의 전력.
- [0408] 3. 눈 또는 눈주위 근육에만 영향을 주는 허약 (MGFA 부류 I).
- [0409] 4. 선별검사에서 MG 위기 (MGFA 부류 V)
- [0410] 5. 임신 또는 젖분비.
- [0411] 6. 임의의 전신성 세균 또는 다른 감염, 이것은 시험자의 견해에서, 임상적으로 유의미하고 적절한 항생제로 치료되지 않았다
- [0412] 7. 미해결된 수막구균 감염.
- [0413] 8. 무작위배정 (1 일자)에 앞서 4 주 이내에 IVIg의 이용.
- [0414] 9. 무작위배정 (1 일자)에 앞서 4 주 이내에 PE의 이용.
- [0415] 10. 선별검사에 앞서 6 개월 이내에 리록시마스의 이용.
- [0416] 11. 임의의 다른 조사 약물 시험에서 참여, 또는 선별검사에 앞서 30 일 이내에 다른 치료 시험약, 장치 또는 절차에 노출.
- [0417] 12. 에쿨리주마프로 이전 치료를 제공받았던 개체.
- [0418] 13. 뮤린 단백질, 또는 에쿨리주마프의 부형제 중에서 한 가지에 대한 과민성.
- [0419] 14. 시험자의 견해에서, 개체의 연구 참여를 간섭할 수 있거나, 개체에게 임의의 부가된 위험을 가하거나, 또는 개체의 사정을 혼란스럽게 만드는 임의의 의학적 상태.

[0420] **2.3. 개체 포기 기준**

[0421] **2.3.1. 시험으로부터 개체의 포기**

[0422] 개체는 임의의 시점에서 동의를 철회하는 것이 허용된다. 개체가 선별검사 절차를 수행하기에 앞서 시험 참여를 준수할 용의가 있다는 것, 그리고 개체가 시험 동안 병용 약제의 변경에 관련된 제한에 관한 충분한 통지를 받을 것이라는 것을 담보하기 위한 최선의 노력이 이루어져야 한다. 시험자는 AE뿐만 아니라 개체의 안전성 또는 행복의 관점에서 프로토콜에 대한 순응도를 방해하는 장애 또는 질병의 사유로, 개체의 치료를 중단하는 것을 선택할 수 있다. 연구 직원은 모든 시험 포기를 후원자 및 그들의 현장 모니터 요원에게 가능한 빨리 통지해야 한다.

[0423] 에쿨리주맙으로 생식 및 발달 연구는 수행되지 않았다; 이런 이유로, 에쿨리주맙은 임신 여성에게 투여되지 않아야 한다. 최종 추적 조사 방문의 시점에서, 임신 가능성이 있는 모든 개체는 에쿨리주맙 치료의 중단 이후에 최대 5 개월 동안 적절한 피임법을 계속 이용해야 한다. 개체가 임신하게 되면, IP는 즉시 중단되어야 하고, 그리고 후원자에게 통지되어야 한다. 각 임신은 출산 때까지 추적 조사될 것이고, 그리고 후원자는 결과에 관한 통지를 받게 될 것이다.

[0424] **2.3.2. 포기의 처리**

[0425] 개체가 시험을 포기하거나 또는 시험으로부터 포기될 때, 시험자는 포기 이유(들)를 기록해야 한다. 가능할 때는 언제든지, 시험을 정상보다 이르게 포기하는 모든 개체는 사정의 일정에 따라, ET 방문에서 안전성에 대한 모든 사정을 받게 될 것이다 (표 6). 안전성 사정을 위한 추적 조사 방문은 IP 투여의 최종 투약 후 8 주에서 요구된다 (표 6).

[0426] 개체가 AE로 인해 중단하면, 사건은 이것이 해결되거나 또는 PI의 견해에서, 개체가 의학적으로 안정된 것으로 결정될 때까지 추적될 것이다. 프로토콜-특정된 안전성 추적 조사 절차를 착수하기 위한 최선의 노력이 이루어져야 될 것이다.

[0427] 최종 사정을 위한 복귀를 하지 않는 개체는 이들이 프로토콜을 준수하도록 하기 위한 시도로, 현장 연구 직원이 접촉할 것이다. AE 또는 SAE 때문에 포기한 임의의 개체에 대한 추적 조사 데이터를 획득하는 것이 중요하기 때문에, 상당한 주의에 의한 추적 조사 문서화는 3회 통화, 그 이후에 개체의 가장 최근 주소로 1회 등기 우편으로 구성된다. 어떤 경우든, 프로토콜-특정된 안전성 추적 조사 절차를 착수하기 위한 최선의 노력이 이루어져야 한다.

[0428] **2.3.3. 후원자의 시험 종결**

[0429] Alexion Pharmaceuticals, Inc. 또는 규제 당국은 예로서, 임상적 이유 또는 관리상 이유를 비롯한 어떤 이유로 든 임의의 시점에서 시험을 중단할 수 있다.

[0430] **2.3.4. 시험 종결의 정의**

[0431] 시험 종결은 마지막 환자에 의해 완결된 마지막 방문으로서 규정된다.

[0432] **3. 개체의 치료**

[0433] **3.1. 조사 산물의 설명**

[0434] 에쿨리주맙 (600 mg, 900 mg 또는 1200 mg) 또는 정합 위약이 표 11에서 도시된 섭생에 따라 대략 35 분에 걸쳐 정맥내 투여된다.

[0435] 표 11: 시험 투약 섭생

표 11

투약 기간	조사 산물 투여의 빈도	방문	바이알의 #	동등한 에쿨리주맙 용량
유도 시기	주 1회 (7 ± 2 일마다)	2-5	3	900 mg
		6	4	1200 mg
유지 시기	다섯 번째 용량으로부터 앞으로 2 주마다 (14 ± 2 일)	7 - 17	4	1200 mg

보충 용량*	PE가 임상적 악화로 인해 제공되면, 아래에 설명된 바와 같이 각 PE 세션의 종결 후 60 분 이내에 투여된다*.		2	600 mg
--------	--	--	---	--------

[0437] 유도 시기

[0438] 에쿨리주맙 또는 위약: 4 주 동안 주 1회 (7 일 ± 2 일마다) 3 바이알의 IP (900 mg의 에쿨리주맙과 동등), 그 이후에 다섯 번째 용량 (6차 방문/4 주차)을 위해 1 주 후 4 바이알의 IP (1200 mg의 에쿨리주맙과 동등).

[0439] 유지 시기

[0440] 에쿨리주맙 또는 위약: 2 주마다 (14 일 ± 2 일) 4 바이알의 IP (1200 mg의 에쿨리주맙과 동등)

[0441] *보충 용량

[0442] PE가 임상적 악화 (이러한 프로토콜에 의해 규정된 바와 같은)로 인해 투여되면, 보충 IP (2 바이알, 600 mg의 에쿨리주맙 또는 정합 위약과 동등)가 각 PE 세션의 종결 후 60 분 이내에 투여될 것이다. PE가 정기적으로 예정된 IP 투여의 일자에서 투여되면, 개체는 각 PE 세션 후 60 분 이내에 정기적으로 예정된 숫자의 바이알 (2 - 4차 방문에서 3 바이알; 모든 다른 방문에서 4 바이알)을 제공받을 것이다.

[0443] 3.2. 병용 약제

[0444] 3.2.1. 허용된 약제

[0445] 3.2.1.1. 완화적 및 지지적 관리

[0446] 완화적 및 지지적 관리는 기저 질환에 대한 시험의 코스 동안 허용된다.

[0447] 다음의 약제가 일정한 환경 및 제한 하에 허용된다.

[0448] 3.2.1.2. 콜린에스테라아제 저해제

[0449] · 선별검사에 앞서 최소한 2 주 동안 콜린에스테라아제 저해제를 제공받는 시험에 들어가는 개체의 경우에, 그들의 콜린에스테라아제 저해제의 용량 및 일정은 부득이한 의료 요구가 있지 않으면, 전체 연구 기간 내내 안정되게 유지된다. 병발성 질병 또는 악화의 다른 의학적 원인의 결과로서 요구되는 콜린에스테라아제 요법에서 증가가 허용되긴 하지만, 용량은 가능한 빨리 시험 엔트리 시점에서 용량 수준으로 복귀되어야 하고, 그리고 이러한 변경이 시험 후원자에게 통지되어야 한다.

[0450] · 콜린에스테라아제 저해제 치료는 QMG 및 MGC 검사에 앞서 최소한 10 시간 동안 보류되어야 한다.

[0451] · 콜린에스테라아제 저해제에서 감소가 임상적 평가에 근거하여 고려되면, 개체가 연구에 계속 참여하도록 하기 위해 용량에서 변경에 앞서 후원자 승인을 받아야 한다. 병발성 질병 또는 다른 의학적 원인의 결과로서 용량 증가가 허용되긴 하지만, 용량은 가능한 빨리 시험 엔트리 시점에서 용량 수준으로 복귀되어야 하고, 그리고 시험 후원자에게 통지되어야 한다.

[0452] 3.2.1.3. 면역억제제

[0453] 다음의 면역억제제가 시험 동안 허용된다: 코르티코스테로이드, AZA, MMF, MTX, 타크롤리무스, 시클로스포린, 또는 시클로포스파미드. 상기 면역억제제(들) 및 개별 개체에 대해 이용되는 이의 적절한 용량 수준은 치료 의사의 재량에 달려 있다.

[0454] · 코르티코스테로이드 - 경구 코르티코스테로이드, 예를 들면, 프레드니손을 제공받는 시험에 들어가는 개체의 경우에, 용량/일정은 시험에 앞서 4 주 동안 안정되었어야 하고, 그리고 전체 이중 맹검 연구 기간 동안 변경될 수 없을 수도 있다. 스테로이드 용량에서 감소 또는 점감이 임상적 평가에 근거하여 연구 기간 동안 고려되면, 개체가 시험에 계속 참여하도록 하기 위해, 변경에 앞서 후원자 승인을 받아야 한다. 용량 수준이 차후에 증가되어야 한다면, 용량 수준 증가는 기준선에서 (무작위배정된 치료의 시작에서) 보고된 용량 수준을 초과할 수 없다.

[0455] · 고용량 스테로이드는 이러한 프로토콜에 의해 규정된 바와 같은 임상적 악화를 경험하는 개체를 위해 예비되어야 한다. 개체가 임상적 악화에 대한 구조 요법을 필요로 하면, 투여의 24 시간 이내에 후원자에게 통지하기

위한 최선의 노력이 이루어져야 한다.

[0456] · AZA, MMF, MTX, 타크롤리무스, 시클로스포린 또는 시클로포스파미드 - 전술한 면역억제제를 제공받는 시험에 들어가는 개체의 경우에, 상기 면역억제제의 투약 섭생은 전체 이중 맹검 연구 기간 동안 변경될 수 없을 수도 있다. 투약 섭생에서 변경이 소정의 면역억제제와 연관된 공지된 독성 또는 부작용에 기인한 것으로 고려되면, 개체가 시험에 계속 참여하도록 하기 위해, 용량 변경에 앞서 후원자 승인을 받아야 한다. 상이한 면역억제제가 26-주 이중 맹검 연구 기간 동안 추가되거나 또는 대체될 수 없다.

[0457] **3.2.1.4. 혈장 교환술 / 혈장분리교환술 (PE) / IVIg**

[0458] 이러한 프로토콜에 의해 규정된 바와 같은 임상적 악화를 경험하는 개체의 경우에, PE 또는 IVIg의 이용이 허용될 것이다. 특정 개체에 대해 이용되는 구조 요법은 치료 의사의 재량에 달려 있다. 개체가 구조 요법을 필요로 하면, 24 시간 이내에 후원자에게 통지하기 위한 최선의 노력이 이루어져야 한다.

[0459] PE가 구조 요법으로서 투여되면, 보충 IP (2 바이알)가 각 PE 세션의 종결 후 60 분 이내에 투여된다. 일과적인 (프로토콜 일정에 따른) IP 투여는 개체에 대한 특정된 용량-투여 일정에 따라 지속된다. 개체가 PE 세션의 일자에 프로토콜-예정된 용량을 제공받도록 지정되면, 예정된 용량은 PE 세션의 종결 후 60 분 이내에 투여된다.

[0460] **3.2.2. 불허되는 약제**

[0461] 다음의 동시 약물요법은 시험 동안 금지된다:

[0462] · 리튬시럽의 이용

[0463] **3.3. 치료 순응도**

[0464] 개체 내로 IP의 주입은 개체가 시험 동안 적절한 시점에서 적절한 용량을 제공받도록 담보하기 위해, PI/시험 담당자 또는 그들의 피지명자의 감독 하에 이루어진다.

[0465] 용인된 간격 내에 예정된 방문을 위한 복귀를 하지 않는 개체는 지켜지지 않은 약속에 대한 이유를 확인하기 위해 현장 연구 직원이 접촉해야 한다. 지켜지지 않은 방문의 처리를 위한 지시 사항은 섹션 1.4.2 에서 제공된다.

[0466] **3.4. 무작위배정 및 맹검**

[0467] **3.4.1. 무작위배정**

[0468] 개체는 시험자가 이들 개체가 적격이라는 것을 확인한 후 1 일자에 무작위배정된다. 개체는 에쿨리주맙 주입 대 위약 주입의 1:1 비율에서 무작위배정된다. 무작위배정은 IXRS를 이용하여 전체 센터에서 진행될 것이다. 무작위배정 층화는 다음의 4가지 군화에 따라 선별검사 방문에서 사정된 MGFA 임상적 분류에 근거될 것이다:

[0469] a. MGFA 부류 IIa 및 IIIa

[0470] b. MGFA 부류 IVa

[0471] c. MGFA 부류 IIb 및 IIIb, 그리고

[0472] d. MGFA 부류 IVb

[0473] MGFA 임상적 분류는 표 7에서 설명된다.

[0474] **3.4.2. 맹검 및 맹검해제**

[0475] 모든 시험 개체, 조사 현장 인원, 후원자 직원, 후원자 피지명자, 그리고 시험의 수행과 직접적으로 연관된 모든 직원은 개체 치료 배정에 맹검이다. 이중 맹검은 에쿨리주맙 및 위약에 대한 동일한 IP 키트 및 표지를 이용함으로써 유지된다. 위약은 에쿨리주맙의 외관과 동일한 외관을 갖는다. 무작위 코드가 Almac Clinical Services에 의해 유지된다. 에쿨리주맙의 효과를 반전시키는 해독제는 없다.

[0476] 이런 이유로, 맹검해제는 소정의 사건에 대한 환자 치료의 계획에서 유익하지 않을 것이다. 맹검해제는 개체의 안전성에 유익한 경우에만 고려되어야 한다. 맹검해제가 시험자에 의해 필요한 것으로 간주되면, 시험자는 IXRS를 이용하여 환자의 치료 배정을 맹검해제할 수 있다. 시험자는 맹검해제의 일자, 시간 및 이유를 기록해야 한다.

[0477] 시험자는 메디컬 모니터 요원에게 환자가 맹검해제되었다는 것을 통지해야 하지만, 메디컬 모니터 요원에게 환

자의 치료 배정을 노출할 필요는 없다.

[0478] AE가 예상치 못한 관련된 심각한 AE일 때, 맹검은 특정한 개체에 대해서만 후원자에 의해 해제될 것이다. 맹검은 진행 중인 연구의 수행을 책임지는 인원들 (가령, 관리인, 모니터 요원, 시험자 등), 그리고 연구의 종료 시에 데이터 분석 및 결과의 해석을 책임지는 인원들, 예를 들면, 생물측정학 인원들에게는 유지될 것이다. 맹검 해제된 정보는 보건 당국, 윤리 위원회 및/또는 IRBs에 대한 안전성 보고에 관여하는 사람들에게만 접근이 허용될 것이다.

[0479] 맹검해제된 정보가 안전성의 이유로 반드시 필요하다고 판단되는 경우가 아니라면, 시험자는 맹검 정보만을 제공할 것이다.

[0480] 4. 조사 산물 재료 및 관리

[0481] 4.1. 조사 산물

[0482] IP의 각 바이알은 IV 투여를 위한 에쿨리주맙 300 mg 또는 정합 위약을 내포한다.

[0483] 4.2. 조사 산물 포장 및 표지화

[0484] 활성 IP, 에쿨리주맙은 10 mg/ml의 용액 농도로서 단일 30 mL 바이알에서 Alexion에 의해 제조되고 공급된다. 비교측정기 산물은 동일한 30 mL 바이알에서, 동일한 완충액 성분을 갖지만 활성 성분이 없는 정합 무균, 투명한, 무색 용액으로서 Alexion Pharmaceuticals, Inc.에 의해 제조된다. 표 12를 참조한다.

[0485] 모든 연구 약제는 바이알에서 제조되고, 키트에서 포장되고, 동일한 방식으로 표지화된다.

[0486] IP 바이알은 키트 내로 개별적으로 포장될 것이다. 바이알 및 키트 둘 모두 프로토콜 및 지역 규제 요건에 따라서 표지화될 것이다. 각 키트는 내용물 및 약사가 개체 번호와 이니셜을 기록하는 위치를 설명하는 표지를 가질 것이다.

[0487] 연구 약제는 연방, 주 및 지역 규정에 근거하여 모든 필요한 필수적인 문서의 수령 시에 각각의 참가하는 시험 센터로 발송되고 배포된다 (표 12).

[0488] 표 12: 조사 산물

표 12

	조사	
산물 명칭:	에쿨리주맙	위약
복용 형태:	주입용 용액을 위한 농축물	주입용 용액
단위 용량:	300 mg	0 mg
투여 루트:	정맥내 주입	정맥내 주입
외형적 기술:	30 mL 바이알	30 mL 바이알
제조업체:	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	Alexion Pharmaceuticals, Inc.

[0490]

[0491] 4.3. 조사 산물 보관

[0492] IP는 연방, 주 및 지역 규정에 근거하여 모든 필요한 필수적인 문서의 수령 시에 현장으로 배포된다. 표 12를 참조한다.

[0493] 센터에서 도착 시에, IP는 지체 없이 선적 냉각기로부터 이전되고 2 내지 8℃에서 냉장된 조건에서 보관된다. 약사는 IP의 접수를 즉시 기록하고, 그리고 바이알이 손상되는 지 및/또는 온도 일탈이 운송 동안 일어났는 지를 유통업체에게 통지하여야 한다. IP는 안정된, 접근 제한 보관 구역에서 보관되어야 하고, 그리고 온도가 매일 모니터링되어야 한다.

[0494] IP의 희석된 용액은 투여에 앞서 최대 24 시간 동안 2 내지 8℃ (36-46°F)에서 보관될 수 있다. IP가 개체의 방문보다 4 시간 이상 앞서 제조되면, 희석된 물질은 2 내지 8℃에서 보관되어야 한다. 상기 용액은 투여에 앞서 실온으로 가온되도록 허용되어야 한다. 상기 물질은 주위 공기 온도에 의한 것을 제외하고 가열 (가령, 전자레인지 또는 다른 열 공급원을 이용함으로써)되지 않아야 한다.

[0495] **4.4. 조사 산물 제조**

[0496] IP의 주입액은 무균 기술을 이용하여 제조된다. IP의 각 바이알은 30 mL의 산물 용액에서 300 mg의 활성 성분 또는 정합 위약을 내포한다.

[0497] 바이알로부터 필요한 양의 IP를 빼낸다. 권장된 용량을 주입 가방 내로 이전한다. 주입 가방에 적절한 양 (동등한 용적)의 0.9% 염화나트륨 주사, USP; 0.45% 염화나트륨 주사, USP; 물에서 5% 텍스트로스 주사, USP; 또는 링거액 주사, USP의 첨가에 의해, IP를 5 mg/mL의 최종 농도로 희석한다. 5 mg/mL 희석된 IP 용액의 최종 용적은 표 13에서 보여 지는 바와 같이, 600 mg 용량 (2 바이알)의 경우 120 mL, 900 mg 용량 (3 바이알)의 경우 180 mL 및 1200 mg 용량 (4 바이알)의 경우 240 mL이다.

[0498] 표 13: 조사 산물 재구성

표 13

[0499]

조사 산물	IP의 용적	희석제의 용적 ^a	투여의 총 용적
600 mg (2 바이알)	60 mL	60 mL	120
900 mg (3 바이알)	90 mL	90 mL	180
1200 mg (4 바이알)	120 mL	120 mL	240

[0500] ^a 다음의 희석제 중에서 한 가지를 선택한다: a. 0.9% 염화나트륨; b. 0.45% 염화나트륨; c. 물에서 5% 텍스트로스; d. 링거액

[0501] 산물 및 희석제의 철저한 혼합을 담보하기 위해, 희석된 IP 용액을 내포하는 주입 가방을 온건하게 뒤집는다. 바이알 내에 남아있는 임의의 이용되지 않은 분량을 폐기하는데, 그 이유는 상기 산물이 보존제를 내포하지 않기 때문이다. 희석된 용액은 투여에 앞서 주위 공기에 노출에 의해 실온으로 가온되도록 허용되어야 한다.

[0502] **4.5. 투여**

[0503] **IV 푸시 또는 일시 주사로서 투여하지 않는다**

[0504] IP는 IV 주입을 통해서만 투여되고, 그리고 투여에 앞서 5 mg/mL의 최종 농도로 희석되어야 한다. 투여에 앞서, 희석된 용액이 냉장되면, 이것은 주위 공기에 노출에 의해 실온으로 가온되도록 허용된다. 희석된 용액은 전자기 레인지에서 또는 주위 공기 온도 이외에 임의의 열 공급원으로 가열되지 않아야 한다. 비경구 약물 산물은 투여에 앞서 미립자 물질 및 탈색화에 대해 시각적으로 검사된다.

[0505] 희석된 IP는 35 분 (25 내지 45 분 범위)에 걸쳐 정맥내 투여된다. IP가 개체에게 투여되는 동안, 주입 가방을 광으로부터 보호하는 것이 필요하지 않다. 현장의 재량으로, 희석된 IP는 중력 피드, 주입기-유형 펌프, 또는 주입 펌프를 통해 투여될 수 있다. 개체는 주입 이후에 1 시간 동안 모니터링된다.

[0506] AE가 IP의 투여 동안 발생하면, 주입은 사건의 성격 및 심각도에 따라, 시험자의 재량으로 늦춰지거나 또는 중지될 수 있다. 주입의 전체 시간은 2 시간을 초과하지 않아야 한다. AE는 개체의 소스 문서 및 CRF에서 수집되어야 한다.

[0507] **5. 효력의 사정**

[0508] 치료의 지속 기간은 IP (에쿨리주맙 또는 위약)의 첫 번째 주입으로 시작된다. 26-주 연구 기간은 연구 종결점의 사정을 위한 기간을 규정한다 (표 6에서 특정됨, 사정의 일정). 효력은 에쿨리주맙 결과를 위약 결과에 비교하여 사정될 것이다. 효력 종결점의 통계학적 분석은 아래에 요약되고 통계학적 분석 계획에서 더욱 상세하게 설명된다. EQ 시각 유사 척도 (VAS) 및 미국 중증 근무력증 재단 (MGFA) 개입후 상태 (PIS)를 제외하고 아래에 언급된 모든 척도의 경우에, 점수가 더욱 높을수록 장애가 더욱 크다.

[0509] **5.1. MG 일상 생활 활동 프로파일 (MG- ADL)**

[0510] MG-ADL은 MG 개체에서 유관한 증상 및 일상 생활 활동 (ADL)의 기능적 성과에 집중하는 8-항목 설문지이다 (표 1을 참조한다). MG-ADL의 8가지 항목은 MG로부터 효과에 관련된 눈 (2가지 항목), 연수 (3가지 항목), 호흡기 (1가지 항목), 그리고 총체적 운동 또는 사지 (2가지 항목) 장애에 이차적인 장애를 사정하기 위해, 본래 13-항목 QMG의 증상-기초된 성분으로부터 도출되었다. 이러한 기능적 상태 기구에서, 각 반응은 0 (정상) 내지 3 (가

장 심각)으로 등급 분류된다. 전체 MG-ADL 점수의 범위는 0 - 24이다. 환자의 MG-ADL에서 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 점수에서 3 포인트 또는 그 이상의 감소일 것이다. MG-ADL에 대한 리콜 기간은 선행하는 7 일이다. MG-ADL은 연구 내내 적절하게 숙련된 평가자, 바람직하게는 동일한 평가자에 의해 선별검사, 1 일자, 1-4, 8, 10, 12, 16, 20 및 26 주차, 또는 ET (2-6, 8, 10, 12, 14 및 17차 방문, 또는 ET)에서 수행될 것이다.

5.2. QMG 채점 시스템

현재 QMG 채점 시스템은 13가지 항목: 눈 (2가지 항목), 안면 (1가지 항목), 연수 (2가지 항목), 총체적 운동 (6가지 항목), 축 (1가지 항목) 및 호흡기 (1가지 항목)로 구성된다; 각각은 0 내지 3으로 등급 분류되고, 3이 가장 심각하다 (표 2를 참조한다). 전체 QMG 점수의 범위는 0 - 39이다. QMG 채점 시스템은 MG에 대한 요법의 객관적인 평가인 것으로 고려되고, 그리고 센티넬 근육 군의 정량 검사에 근거된다. MGFA 태스크 포스는 QMG 점수가 MG에 대한 요법의 전향 연구에서 이용되어야 한다고 권장하였다 (15). 환자의 QMG에서 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 점수에서 4 포인트 또는 그 이상의 감소일 것이다. QMG는 선별검사, 1 일자, 1-4, 8, 12, 16, 20 및 26 주차, 또는 ET (1-6, 8, 10, 12, 14 및 17차 방문, 또는 ET)에서 시행될 것이다.

5.3. MGC 점수

MGC는 MG를 앓는 개체의 임상적 상태를 계측하기 위한 검증된 사정 도구이다 (16). MGC는 MG에 의해 가장 빈번하게 영향을 받는 10가지 중요한 기능적 분야를 사정하고, 그리고 이들 척도는 개체-보고된 결과를 통합하는 임상적 유의성을 위해 가중된다 (표 3을 참조한다). 환자의 MGC에서 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 점수에서 3 포인트 또는 그 이상의 감소일 것이다. MGC는 선별검사, 1 일자, 1-4, 8, 12, 16, 20 및 26 주차, 또는 ET (1-6, 8, 10, 12, 14 및 17차 방문, 또는 ET)에서 시행될 것이다.

5.4. 삶의 질 사정

5.4.1. MG-QOL 15

15-항목 중증 근무력증 삶의 질 척도 (MG-QOL 15) (도 1을 참조한다)는 MG를 앓는 개체에 특이적인 건강-관련된 삶의 질 평가 기구이다. MG-QOL15는 개체의 손상과 장애의 인지, 그리고 질환 현상이 용인되는 정도 및 쉽게 투여되고 이해되는 정도에 관한 정보를 제공하도록 설계되었다 (17). MG-QOL 15는 개체에 의해 작성된다. 더욱 높은 점수는 MG 관련된 기능장애에 대한 더욱 큰 정도의 환자 불만족을 지시한다. 환자의 MG-QOL 15에서 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 점수에서 증가일 것이다. MG-QOL 15는 선별검사, 1 일자, 4, 8, 12, 16, 20 및 26 주차, 또는 ET (1-2, 6, 8, 10, 12, 14 및 17차 방문, 또는 ET)에서 시행된다.

5.4.2. 신경-QOL 피로

신경-QOL 피로는 개체에 의해 작성되는, 피로의 신뢰할 만한 검증된 짧은 19-항목 조사법이다 (18). 더욱 높은 점수는 더욱 큰 피로 및 활동에 대한 MG의 더욱 큰 충격을 지시한다 (표 5를 참조한다). 환자의 신경-QOL 피로 점수에서 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 점수에서 감소에서 반영될 것이다. 신경-QOL 피로는 1 일자, 4, 8, 12, 16, 20 및 26 주차, 또는 ET (2, 6, 8, 10, 12, 14 및 17차 방문, 또는 ET)에서 시행된다.

5.4.3. EUROQOL (EQ-5D)

EUROQOL (EQ-5D)은 개체에 의해 작성되는, 5가지 분야: 이동성, 자가 관리, 일상 활동, 통증/불편, 그리고 불안/우울증에서 건강 상태의 신뢰할 만한 검증된 조사법이다 (19). 각 분야는 3가지 수준을 갖는다: 수준 1 (문제 없음), 수준 2 (일부 문제점) 및 수준 3 (극심한 문제점) (도면 2a 및 2b를 참조한다). EQ VAS는 수직의 20 cm 시각 아날로그 척도에서 개체의 자가-평가된 건강을 기록하는데, 여기서 종결점은 "100으로서 표시된 상상할 수 있는 최상의 건강 상태" 및 "0으로서 표시된 상상할 수 있는 최악의 건강 상태"로 표시화된다. 환자의 EQ-5D에서 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 점수에서 증가로서 반영될 것이다. EQ-5D는 1 일자, 4, 8, 12, 16, 20 및 26 주차, 또는 ET (2, 6, 8, 10, 12, 14 및 17차 방문, 또는 ET)에서 시행된다.

5.5. 다른 효력 사정

5.5.1. 음압 흡기력 NIF 및 강제 폐활량

점점 더 심각한 MG를 앓는 개체는 심대한 호흡근 약화를 비롯한 잠재적으로 치명적인 호흡기 합병증을 겪을 수 있다. MG 개체에서 호흡 기능은 호흡 부전의 증거에 대해 면밀하게 모니터링되고, 그리고 강제 폐활량 (FVC) 또는 음압 흡기력 (NIF)의 연속 계측에서 일관된 감퇴의 경우에, 상기도 완전성의 상실 (경구 분비물을 처리하기

나, 삼키거나, 또는 말하기가 어려움)의 경우에, 또는 부상하는 호흡 부전의 환경에서 인공호흡기 서포트가 권장된다. QMG에서 검사 항목 중에서 한 가지로서 FVC는 QMG가 수행될 때 수행된다. NIF는 NIF 미터를 이용하여 수행되었다. 이것은 선별검사, 1 일자, 1-4, 8, 12, 16, 20 및 26 주차, 또는 ET (1-6, 8, 10, 12, 14 및 17차 방문, 또는 ET)에서 측정된다.

5.5.2. MGFA 개입후 상태

MG 임상적 상태는 MGFA 개입후 상태를 이용하여 사정된다. 표 10을 참조한다. 향상됨, 변함없음, 더욱 나쁨, 악화 및 MG로 사망뿐만 아니라 최소 현성 (MM)의 상태 범주에서 변화가 시험 내내 MG 개체의 평가에 숙련된 PI 또는 동일한 신경과의사에 의해 4, 12 및 26 주차, 또는 ET (6, 10 및 17차 방문, 또는 ET)에서 사정되고 기록된다. MM의 항목별 점수, 다시 말하면, MM-0, MM-1 및 MM-3은 이러한 프로토콜에서 이용되지 않을 것이다.

6.2. 표본 크기의 결정

연구 설계는 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대조 설계이다. 개체는 에쿨리주맙 또는 위약에 1:1로 무작위로 배정될 것이다. 무작위배정 층화 변수는 다음의 4가지 군화 (부류 IIa 및 IIIa, 부류 IVa, 부류 IIb 및 IIIb, 그리고 부류 IVb)에 따라 미국 중증 근무력증 재단 (MGFA)에 의한 MG 임상적 분류에 근거될 것이다.

표본 크기 및 파워 계산 가정은 다음과 같다:

- 1:1 무작위배정 (에쿨리주맙: 위약)
- 일차 및 첫 번째 이차 종결점 둘 모두에 대한 파워 90%
- 양측 5% 유의 수준
- 탈락률 15%
- MG-ADL에 대한 기준선으로부터 평균 변화는 3.25의 표준 편차에서 에쿨리주맙의 경우 4 및 위약의 경우 1.5인 것으로 가정되고, QMG 전체 점수에서 평균 변화는 6의 표준 편차에서 에쿨리주맙의 경우 7 및 위약의 경우 3인 것으로 가정되고, 그리고 치료군 사이에 평균 순위차는 양쪽 종결점에 대해 4의 표준 편차에서 3인 것으로 가정된다. t 검중에 근거된 표본 크기 계산.

이들 가정으로, 대략 92명 개체 (46명 에쿨리주맙 및 46명 위약)의 표본 크기는 26 주차에서 치료 차이를 검출하는 90% 파워를 제공한다.

6.3. 분석 세트

분석은 에쿨리주맙 군을 위약군과 비교하기 위해 이중 맹검 연구 기간 동안 산출된다. 이들 분석은 효력, 안전성 및 PK/PD 분석을 포함한다.

6.3.1. 전항목 분석 세트

전항목 분석 세트 (FAS)는 일차, 이차 및 삼차 효력 분석이 수행되는 개체군이고, 그리고 IP에 무작위배정되고, 최소한 1회 용량의 IP (에쿨리주맙 또는 위약 치료)를 제공받았고, 그리고 IP 주입후 최소한 한 가지 효력 사정을 받는 모든 개체로 구성된다. 개체는 그들이 실질적으로 제공받았던 치료와 상관없이, 그들이 제공받도록 무작위배정된 치료에 따라 효력에 대해 비교된다.

6.3.2. 프로토콜별 세트

프로토콜별 (PP) 세트는 주요 프로토콜 편차를 갖는 개체를 배제한, 전항목 분석 세트 (FAS) 개체군의 부분집합이다. 주요 프로토콜 편차의 가능한 범주는 통계학적 분석 계획에서 규정된다. 프로토콜별 개체군은 다음과 같은 모든 개체를 포함할 것이다:

- 효력에 잠재적으로 영향을 줄지도 모르는 주요 프로토콜 편차 또는 포함/배제 기준 편차를 갖지 않는 개체,
- 필요 용량의 최소한 80%를 복용하고 26 주 동안 시험에서 등록된 상태로 남아있던 개체, 또는 임상적 악화 (가령, MG 위기/악화)로 인해 중단되는 시점까지 필요 용량의 최소한 80%를 복용한 개체.

PP 개체군은 통계학적 분석 계획에서 충분히 설명될 것이고, 그리고 개체가 데이터베이스 잠금에 앞서 확인될 것이다. 효력 분석이 또한, PP 데이터 세트에서 수행될 것이다.

6.7. 효력 분석

- [0546] 주의: 연구 기간 동안, 기준선은 치료군과 상관없이, 모든 개체에 대한 치료에 앞서 마지막 가용한 사정으로서 규정된다.
- [0547] **6.7.1. 일차 효력 종결점**
- [0548] 일차 효력 종결점은 연구 기간의 26 주차에서 MG-ADL 전체 점수에서 기준선으로부터 변화이다. 일차 효력 분석은 모든 개체에 대한 연구 기간으로부터 가용한 26 주 데이터에서 수행된다. 시험은 에콜리주맙 치료군 및 위약군 사이에 통계학적으로 유의한 차이 ($p \leq 0.05$)가 26 주차에서 MG-ADL 전체 점수에서 기준선으로부터 변화에 대해 관찰되면, 일차 효력 목적을 충족시키는 것으로 간주된다. 신뢰 구간 및 p-값이 제공될 것이다. 26 주차에서 MG-ADL 전체 점수에서 기준선으로부터 변화에 관련된 일차 분석을 위해, 치료군은 치료에 대한 효과로 최악-순위 점수 분석 (다시 말하면, 순위를 통한 공분산 분석 [ANCOVA] 분석)을 이용하여 비교된다. 기준선 MG-ADL 전체 점수 및 무작위배정 층화 변수 또한 상기 모형에서 공변량이다. 이러한 분석에서, 기준선으로부터 실제 변화는 구조 요법을 필요로 하지 않았던 모든 개체를 교차하여 최고 순위 (MG-ADL 점수에서 최고 향상)로부터 최하 순위 (MG-ADL 점수에서 최소 향상 / 가장 악화)까지 순위매겨진다. 이후, 구조 요법을 필요로 했던 임의의 개체는 더욱 낮은 순위가 제공될 것이다. 이들 더욱 낮은 순위는 조사 산물의 시작 (1 일차)으로부터 구조 요법까지의 시간에 근거된다. 구조 요법까지 최단 시간을 갖는 개체는 분석에서 절대적인 최하 순위를 가질 것이고, 그리고 구조 요법까지 최장 시간을 갖는 개체는 구조 요법이 없는 가장 낮게 순위매겨진 개체보다 낮은 순위를 가질 것이다. 구조 요법을 필요로 하지 않았던 26 주차를 생략하는 환자에 대한 26 주차에서 기준선으로부터 변화를 생략하기 위해, 차기에 이월된 마지막 관찰이 이용된다.
- [0549] 26 주차에서 MG-ADL 전체 점수에서 기준선으로부터 실제 변화에 대한 민감도 분석이 또한 수행된다. 치료군은 치료에 대한 효과로 26 주차에서 MG-ADL 전체 점수에서 기준선으로부터 실제 변화를 이용한 ANCOVA 분석을 이용하여 비교된다. 기준선 MG-ADL 전체 점수 및 무작위배정 층화 변수 또한 상기 모형에서 공변량이다. 차기에 이월된 마지막 관찰이 26 주차에서 기준선으로부터 변화를 생략하는데 이용된다.
- [0550] 26 주차에서 MG-ADL 전체 점수에서 기준선으로부터 실제 변화에 대한 민감도 분석이 또한 수행된다. 민감도 분석에서, 치료군은 치료에 대한 효과 및 방문으로 반복 측정 모형을 이용하여 비교된다. 기준선 MG-ADL 전체 점수, 무작위배정 층화 변수, 그리고 개체의 IST 치료 상태에 대한 지표 또한 상기 모형에서 공변량이다. 개체는 개체가 제공받는 IST 치료에 근거하여 규정된 IST 치료 상태 변수를 갖는다.
- [0551] 이에 더하여, 26 주차에서 MG-ADL 전체 점수에서 기준선으로부터 변화의 요약이 IST에 실패한 개체에 대한 치료군에 의해 만들어진다.
- [0552] • 2가지 또는 그 이상의 IST로 1 년 또는 그 이상에 걸쳐 차례차례로 또는 조합으로 치료에 실패한 개체.
- [0553] • 최소한 한 가지 IST에 실패하였고, 그리고 증상을 제어하기 위한 장기 혈장 교환술 또는 IVIg를 필요로 하는 개체.
- [0554] **6.7.2. 이차 효력 분석**
- [0555] 달리 명시되지 않으면, 두 번째 효력 분석은 연구 기간으로부터 가용한 26-주 데이터를 이용한다. 두 번째 효력 분석을 위해 에콜리주맙 치료를 위약 치료와 비교하는 가설 검증이 다음의 등급 순위에서 단힌 검사 절차를 이용하여 수행된다:
- [0556] 1. 26 주차에서 QMG 전체 점수에서 기준선으로부터 변화
- [0557] 2. 기준선으로부터 26 주까지 MG-ADL 전체 점수에서 최소한 3-포인트 감소를 갖고 구조 요법이 없는 개체의 비율
- [0558] 3. 기준선으로부터 26 주까지 QMG 전체 점수에서 최소한 5-포인트 감소를 갖고 구조 요법이 없는 개체의 비율
- [0559] 4. 26 주차에서 MGC 점수에서 기준선으로부터 변화
- [0560] 5. 26 주차에서 MG-QOL15 점수에서 기준선으로부터 변화
- [0561] 가설 검증은 MG-QOL-15에서 26 주차에서 QMG 전체 점수에서 기준선으로부터 가장 높은 순위 (#1) 변화로부터 기준선으로부터 (#5) 변화까지 진행될 것이고, 그리고 통계학적 유의성이 종결점에서 달성되지 않으면 ($p \leq 0.05$), 더욱 낮은 순위의 종결점은 통계학적으로 유의한 것으로 간주되지 않는다. 신뢰 구간 및 p-값이 단힌 검사 절차의 결과와 상관없이, 서술적 목적으로 모든 이차 효력 종결점에 대해 제시된다.

- [0562] 기준선으로부터 변화를 수반하는 이차 종결점은 특정 이차 종결점에 대한 일차 분석으로서 일차 효력 종결점에 대해 설명된 바와 유사한 최악-사례 순위매겨진 공분산 분석 (ANCOVA)을 이용하여 분석된다. 순위매겨진 ANCOVA는 치료, 특정 종결점에 대한 기준선, 그리고 무작위배정 층화 변수에 대한 효과를 가질 것이다.
- [0563] 26 주차에서 QMG에서 기준선으로부터 변화에 대한 민감도 분석은 치료군을 비교하기 위해 치료, 방문 및 기준선 QMG 점수에 대한 효과로 반복 측정 모형을 이용하여 분석된다. 무작위배정 층화 변수 또한 상기 모형에서 공변량이다. 26 주차에서 QMG 점수에서 기준선으로부터 실제 변화에 대한 민감도 분석이 또한 수행될 것이다. 치료군은 치료에 대한 효과로 26 주차에서 QMG 점수에서 기준선으로부터 실제 변화를 이용한 ANCOVA 분석을 이용하여 비교된다. 기준선 QMG 점수 및 무작위배정 층화 변수 또한 상기 모형에서 공변량이다. 차기에 이월된 마지막 관찰이 26 주차에서 기준선으로부터 변화를 생략하는데 이용될 것이다.
- [0564] 26 주차에서 MGC에서 기준선으로부터 변화에 대한 민감도 분석은 치료군을 비교하기 위해 치료, 방문 및 기준선 MGC 점수에 대한 효과로 반복 측정 모형을 이용하여 분석된다. 무작위배정 층화 변수 또한 상기 모형에서 공변량이다.
- [0565] 26 주차에서 MG-QOL-15에서 기준선으로부터 변화에 대한 민감도 분석은 치료군을 비교하기 위해 치료, 방문 및 기준선 MG-QOL-15 점수에 대한 효과로 반복 측정 모형을 이용하여 분석된다. 무작위배정 층화 변수 또한 상기 모형에서 공변량이다.
- [0566] 구조 요법 없이 기준선으로부터 26 주차까지 MG-ADL 전체 점수에서 최소한 3 포인트 감소를 갖는 개체의 비율은 에컬리주맙 대 위약을 비교하기 위해 무작위배정 층화 변수에 의해 층화된 코크란-멘텔-헨젤 검증에 의해 분석된다.
- [0567] 구조 요법 없이 기준선으로부터 26 주차까지 QMG 전체 점수에서 최소한 5 포인트 감소를 갖는 개체의 비율은 에컬리주맙 대 위약을 비교하기 위해 무작위배정 층화 변수에 의해 층화된 코크란-멘텔-헨젤 검증에 의해 분석된다.
- [0568] 다양한 이차 종결점에서 IST 치료 상태의 층격을 사정하기 위해 추가 민감도 분석이 수행된다. 26 주차에서 이차 종결점 (다시 말하면, QMG, MGC 및 MG-QOL-15)에서 기준선으로부터 변화에 대한 민감도 분석은 치료군을 비교하기 위해 치료, 방문 및 기준선 점수에 대한 효과로 반복 측정 모형을 이용하여 분석된다. 무작위배정 층화 변수, 그리고 개체의 IST 치료 상태에 대한 지표 또한 상기 모형에서 공변량이다. 개체는 개체가 제공받는 IST 치료에 근거하여 규정된 IST 치료 상태 변수를 가질 것이다.
- [0569] 이에 더하여, 26 주차에서 QMG, MGC 및 MG-QOL-15에서 기준선으로부터 변화의 요약이 IST에 실패한 개체에 대한 치료군에 의해 만들어진다.
- [0570] · 2가지 또는 그 이상의 IST로 1 년 또는 그 이상에 걸쳐 차례차례로 또는 조합으로 치료에 실패한 개체.
- [0571] · 최소한 한 가지 IST에 실패하였고, 그리고 증상을 제어하기 위한 장기 혈장 교환술 또는 IVIg를 필요로 하는 개체.
- [0572] **6.7.3. 삼차 효력 종결점**
- [0573] 연구 기간 동안 삼차 효력 분석은 다음을 포함한다:
- [0574] 1. MG-ADL 전체 점수에서 감소 (기준선으로부터 3-포인트 감소)에 의해 계측될 때 반응까지 시간
- [0575] 2. 26 주차에서 신경-QOL 피로 점수에서 기준선으로부터 변화
- [0576] 3. 26 주차에서 EQ-5D에서 기준선으로부터 변화
- [0577] 4. 기준선에서 비정상적인 NIF를 갖는 개체에서 26 주차에서 NIF에서 기준선으로부터 변화
- [0578] 5. 기준선에서 비정상적인 FVC를 갖는 개체에서 26 주차에서 FVC에서 기준선으로부터 변화
- [0579] 6. 특정 항목 또는 하위범주에 대한 비정상적인 기준선 점수를 갖는 개체에서 26 주차에서 연수 (항목 1, 2 및 3), 호흡기 (항목 4), 사지 (항목 5 및 6) 및 눈 (항목 7 및 8)에 대한 MG-ADL 개별 항목에서 기준선으로부터 변화 및 MG-ADL 하위범주에서 기준선으로부터 변화
- [0580] 7. 26 주차에서 MGFA 개입후 상태에서 기준선으로부터 변화.
- [0581] MG-ADL 전체 점수 (MG-ADL에서 기준선으로부터 3-포인트 감소)에서 반응까지 시간의 경우에, 치료군은 로버스트

분산 추정으로 Cox PH 회귀를 이용하여 비교된다. 무작위배정 층화 변수 또한 상기 모형에서 공변량이다. 추론은 로그 위험 비율의 왈드 검증에 근거된다.

[0582] 삶의 질은 삶의 질 기구에 타당하면 요약되고, 그리고 치료군 비교는 통계학적 분석 계획 (SAP)에서 특정된 바와 같이 수행된다.

[0583] 기준선으로부터 변화를 수반하는 삼차 종결점은 특정 삼차 종결점에 대한 일차 분석으로서 일차 효력 종결점에 대해 설명된 바와 유사한 최악-사례 순위매겨진 ANCOVA를 이용하여 분석된다. 순위매겨진 ANCOVA는 치료, 특정 종결점에 대한 기준선, 그리고 무작위배정 층화 변수에 대한 효과를 갖는다.

[0584] 기준선에서 비정상적인 NIF를 갖는 개체에 대한 26 주차에서 NIF에서 기준선으로부터 변화에 대한 민감도 분석은 치료군을 비교하기 위해 치료, 방문 및 기준선 NIF에 대한 효과로 반복 측정 모형을 이용하여 분석된다. 무작위배정 층화 변수 또한 상기 모형에서 공변량이다.

[0585] FVC에서 기준선으로부터 변화에 대한 민감도 분석은 치료군을 비교하기 위해 치료, 방문 및 기준선 FVC에 대한 효과로 반복 측정 모형을 이용하여 분석된다. 무작위배정 층화 변수 또한 상기 모형에서 공변량이다.

[0586] 기준선에서 비정상적인 개체에서 26 주차에서 MG-ADL 개별 항목 및 하위범주에서 기준선으로부터 변화에 대한 민감도 분석은 치료군을 비교하기 위해, 분석에 적용가능하면, 치료, 방문 및 기준선 MG-ADL 개별 항목 및 하위범주에 대한 효과로 반복 측정 모형을 이용하여 분석된다. 무작위배정 층화 변수 또한 상기 모형에서 공변량이다. 이에 더하여, 모든 전항목 분석 세트 (FAS) 및 모든 PP 개체의 경우에, 26 주차에서 MG-ADL 개별 항목 및 하위범주에서 기준선으로부터 변화에 대한 민감도 분석은 치료군을 비교하기 위해, 분석에 적용가능하면, 치료, 방문 및 기준선 MG-ADL 개별 항목 및 하위범주에 대한 효과로 반복 측정 모형을 이용하여 수행된다. 무작위배정 층화 변수 또한 상기 모형에서 공변량이다. 최종적으로, MG-ADL 개별 항목 및 하위범주에서 기준선에서 정상적이고 기준선 후 비정상적으로 되었던 개체의 부분집합에서 유사한 민감도 분석 및/또는 요약이 만들어진다 (개체의 숫자에 따라).

[0587] NIF 및 FVC에 대해 정상에서 비정상이 되는 개체의 요약이 제시된다. 특정 MG-ADL 개별 항목 및 하위범주에 대해 정상에서 비정상이 되는 개체의 요약이 만들어진다.

[0588] 6.11. 다른 통계학적 문제

[0589] 6.11.1. 유의성 수준

[0590] 모든 분석의 경우에, 에컬리주맙 치료군은 위약군과 비교되고, 그리고 모든 가설 검증은 달리 명시되지 않으면, 양측이고 0.05 유의 수준에서 수행된다. 효력 파라미터에 대한 치료 효과의 추정은 효과 크기에 대한 양측 95% 신뢰 구간을 동반한다.

[0591] 6.11.2. 결측 또는 무효한 데이터

[0592] 효력 및 안전성 분석의 경우에, 결측 기준선후 효력 및 안전성 데이터는 SAP에서 설명된 분석에서 지시되지 않으면 귀속되지 않는다.

[0593] 6.11.3. 중간 분석

[0594] 이러한 시험을 위해 계획된 중간 분석은 없다.

[0595] 실시예 2: 연장 시험

[0596] 난치성 gMG를 앓는 개체에서 에컬리주맙의 장기간 안전성을 평가하기 위해 수행된 연장 시험이 본원에서 설명된다. 다른 이차 목적은 다음을 포함한다:

- [0597] • MG-ADL에 의해 예측될 때 장기간 효력의 평가
- [0598] • 다음을 포함하는 추가 효력 척도에 의한 장기간 효력의 평가:
 - [0599] • QMG, MGC,
 - [0600] • MG-ADL 개별 항목 및 하위범주
 - [0601] • 삶의 질
 - [0602] • 난치성 gMG 환자에서 에컬리주맙의 PK 및 PD에 관한 설명.

- [0603] 연장 시험은 4 년 동안 지속된다 (FPFV 내지 LPLV). 첫 번째 방문은 앞서 설명된 시험에서 17차 방문 (26 주 차)의 2 주 이내에 일어난다. 이전 시험의 맹검을 유지하기 위해, 모든 개체는 맹검 유도 시기, 그 이후에 개방 표지 유지 시기를 겪는다. 이것은 도면 6 및 7에서 요약된다. 선별된 방문에서 "재택 주입"은 규정에 따라서 시험 책임자의 허락을 받고 수행된다. 사정, 치료, 수반성/금지된 약제는 앞서 설명된 연구에서처럼 수행되었다.
- [0604] 연장 시험에 대한 포함 기준은 이전 시험의 완결이었다. 배제 기준은 이전 시험의 포기 및 임신 또는 임신하려는 의사이었다. IST 치료는 치료 의사의 재량으로 변경될 수 있었지만, 리튬시럽은 금지되었다.
- [0605] 효력은 MG-ADL, QMG, MGC, NIF, FVC, QOL, G-QOL15, 신경-QOL 피로, EQ-5D 및 MGFA 개입후 상태에 의해 측정되었다.
- [0606] **실시예 3: ECU-MG-301 26 주 (301) 시험 및 ECU-MG-302 연장 (302) 시험을 포함하는 REGAIN 연구로부터 결과**
- [0607] REGAIN 연구는 난치성 gMG를 앓는 환자에서 에쿨리주맙의 안전성 및 효력을 평가하는 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대조, 다중심 시험이다. 본 연구는 북아메리카, 남아메리카, 유럽 및 아시아에 걸쳐 125명의 성인 환자를 등록하고 치료하였다. 환자들은 항-AChR 항체에 대한 양성 혈청학적 검사로 확진된 MG 진단을 받았다. 모든 환자는 이전에 최소한 2가지 면역억제제로 치료에 실패했거나 또는 최소한 하나의 면역억제제 및 필요한 장기 혈장 교환술 또는 IVIg로 치료에 실패했고 연구 엔트리 시점에서 MG-ADL 전체 점수 ≥ 6 을 가졌다.
- [0608] 앞서 논의된 바와 같이, 환자는 초기에, 표 7에서 도시된 MGFA 임상적 분류에 따라서 다음의 4가지 군으로 무작위배정되었다:
- [0609] MGFA IIa/IIa
- [0610] MGFA IIb/IIIB
- [0611] MGFA IVa
- [0612] MGFA IVb
- [0613] 선별검사에서 MGFA 분류의 분석은 다음과 같았다: 부류 IIa 25명 전체 환자; 부류 IIb 22명 전체 환자; 부류 IIIa 36명 전체 환자; 부류 IIIb 30명 전체 환자; 부류 IVa 6명 전체 환자; 및 부류 IVb 6명 전체 환자.
- [0614] 환자는 아래와 같이 위약군에 배정되었다: 부류 IIa 15명 (23.8%) 전체 환자; 부류 IIb 14명 (22.2%) 전체 환자; 부류 IIIa 16명 (25.4%) 전체 환자; 부류 IIIb 13명 (20.6%) 전체 환자; 부류 IVa 2명 (3.2%) 전체 환자; 및 부류 IVb 3명 (4.8%) 전체 환자.
- [0615] 환자는 아래와 같이 에쿨리주맙 군에 배정되었다: 부류 IIa 10명 (16.1%) 전체 환자; 부류 IIb 8명 (12.9%) 전체 환자; 부류 IIIa 20명 (32.3%) 전체 환자; 부류 IIIb 17명 (27.4%) 전체 환자; 부류 IVa 4명 (6.5%) 전체 환자; 및 부류 IVb 3명 (4.8%) 전체 환자.
- [0616] 301 시험을 완결하고 302 시험에 들어가는 환자의 성향은 아래의 표 14에서 도시된다.
- [0617] 표 14: 301 및 302 시험에서 환자 성향

표 14

상태	위약 n (%)	에쿨리주맙 n (%)	전체 n (%)
무작위배정	63 (100.0)	63 (100.0)	126 (100.0)
치료됨	63 (100.0)	62 (98.4)	125 (99.2)
연구를 완결	61 (96.8)	57 (90.5)	118 (93.7)
중단	2 (3.2)	6(9.5)	8 (6.3)
부작용	0 (0.0)	4 (6.3)	4 (3.2)
사망	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
개체에 의한 포기	2(3.2)	1(1.6)	3(2.4)
기타	0(0.0)	1(1.6)	1(0.8)
개방 표지에서 등록	61 (96.8)	56 (88.9)	117 (92.9)
연장 연구			

[0619]

[0620]

이런 이유로, 위약 환자 중에서 96.8 % 및 에쿨리주맙 환자 중에서 88.9%가 연장 시험에 들어갔다.

[0621]

301 시험 참가자의 인구 통계는 아래의 표 15에서 나타나 있는 바와 같았다.

[0622]

표 15: 301 임상 시험 참가자의 인구 통계

표 15

[0623]

변수	통계	위약 (N=63)	에쿨리주맙 (N=62)	총합 (N=125)
첫 번째 IP 용량에서 연령 (년) (1)	n	63	62	125
	평균	46.9 (17.98)	47.5 (15.66)	47.2 (16.80)
	(SD)			
	중앙	48.0	44.5	46.0
	최소, 최대	19, 79	19, 74	19, 79
성별				
남성	n (%)	22 (34.9)	21 (33.9)	43 (34.4)
여성	n (%)	41 (65.1)	41 (66.1)	82 (65.6)
인종				
아시아인	n (%)	16 (25.4)	3 (4.8)	19 (15.2)
미국 흑인 또는 아프리카계 미국인	n (%)	3 (4.8)	0 (0.0)	3 (2.4)
백인	n (%)	42 (66.7)	53 (85.5)	95 (76.0)
기타	n (%)	2 (3.2)	6 (9.7)	8 (6.4)
일본계 입니까?				
예	n (%)	9 (14.3)	3 (4.8)	12 (9.6)
아니오	n (%)	54 (85.7)	59 (95.2)	113 (90.4)

[0624]

프로토콜은 임상적 악화를 다음 중에서 한 가지를 갖는 개체로서 규정한다:

[0625]

1. MG 위기

[0626]

2. 눈을 제외한 MG-ADL 개별 항목 (다시 말하면, 말하기, 씹기, 삼키기, 호흡, 상지와 하지 허약) 중에서 한 가지에서 악화로써 규정된 유의미한 증후성 악화:

[0627]

- 등급 3으로, 또는

[0628]

- MG-ADL에서 2-포인트 악화

[0629]

3. 치료 의사가 구조 요법이 투여되지 않으면, 개체의 건강이 위험에 빠질 것으로 생각한다.

[0630]

구조 요법은 프로토콜에서 아래와 같이 규정된다: PE 또는 IVIg의 이용이 이러한 프로토콜에 의해 규정된 바와 같은 임상적 악화를 경험하는 개체에 대해 허용될 것이다. 특정 개체에 대해 이용되는 구조 요법은 치료 의사의 재량에 달려 있다.

[0631]

PE가 구조 요법으로서 투여되면, 보충 IP (2 바이알)가 각 PE 세션의 종결 후 60 분 이내에 투여된다. 일과적인 (프로토콜 일정에 따른) IP 투여는 개체에 대한 특정된 용량-투여 일정에 따라 지속된다. 개체가 PE 세션의 일자에 프로토콜-예정된 용량을 제공받도록 지정되면, 예정된 용량은 PE 세션의 종결 후 60 분 이내에 투여된다.

[0632]

프로토콜 동안 임상적 악화를 경험한 환자의 총수는 아래의 표 16에서 나타나 있는 바와 같았다.

[0633]

표 16: 301 동안 임상적 악화

표 16

[0634]

변수	통계	위약 (N=63)	에쿨리주맙 (N=62)
임상적 악화를 보고하는 개체의 총수	n (%)	15 (23.8)	6 (9.7)
프로토콜 기준에 따른 임상적 악화를 경험하는 개체의 총수	n (%)	11 (17.5)	6 (9.7)

다음의 사건을 경험하는 개체의 총수:			
MG 위기	n (%)	0 (0.0)	1 (1.6)
유의미한 증후성 악화	n (%)	9 (14.3)	4 (6.5)
개체의 건강이 위협에 빠진다	n (%)	3 (4.8)	2 (3.2)
기타	n (%)	4 (6.3)	0 (0.0)
임상적 악화 사건의 총수:	n	27	13
MG 위기	n	0	1
유의미한 증후성 악화	n	14	4
개체의 건강이 위협에 빠진다	n	7	8
기타	n	6	0

[0635] 구조 요법을 필요로 하는 임상적 악화는 아래의 표 17에서 도시된다:

[0636] 표 17: 301 동안 구조 요법을 필요로 하는 임상적 악화

표 17

변수	통계	위약 (N=63)	에콜리주 맵 (N=62)
구조 요법을 필요로 하는 개체의 총수:	n (%)	12 (19.0)	6 (9.7)
고용량 코르티코스테로이드를 필요로 하는 개체의 총수	n (%)	5 (7.9)	0 (0.0)
혈장분리교환술/혈장 교환술을 필요로 하는 개체의 총수	n (%)	4 (6.3)	3 (4.8)
IVIg를 필요로 하는 개체의 총수	n (%)	6 (9.5)	4 (6.5)
다른 구조 요법을 필요로 하는 개체의 총수	n (%)	2 (3.2)	1 (1.6)
구조 요법을 필요로 하는 임상적 악화 사건의 총수	n	24	13
고용량 코르티코스테로이드를 필요로 하는 임상적 악화 사건의 총수	n	8	0
혈장분리교환술/혈장 교환술을 필요로 하는 임상적 악화 사건의 총수:	n	10	4
IVIg를 필요로 하는 임상적 악화 사건의 총수:	n	13	10
다른 구조 요법을 필요로 하는 임상적 악화 사건의 총수	n	2	2

[0638] 앞서 설명된 바와 같은 일차와 이차 종결점이 아래에 도시된 바와 같이 이용되었다:

[0639] ■ 일차 종결점:

[0640] - 26 주차에서 MG-ADL 전체 점수에서 기준선으로부터 변화

[0641] ■ 이차 종결점 (계층):

[0642] - 26 주차에서 QMG 전체 점수에서 기준선으로부터 변화

[0643] - 기준선으로부터 26 주까지 MG-ADL 전체 점수에서 ≥ 3 -포인트 감소를 갖고 구조 요법이 없는 개체의 비율

[0644] - 기준선으로부터 26 주까지 QMG 전체 점수에서 ≥ 5 -포인트 감소를 갖고 구조 요법이 없는 개체의 비율

[0645] - 26 주차에서 중증 근무력증 복합 (MGC) 전체 점수에서 기준선으로부터 변화

[0646] - 26 주차에서 MG-QoL15 점수에서 기준선으로부터 변화

[0647] 26 주차에서 MG-ADL 점수에서 한 가지 일차 종결점. 점수는 0-24의 범위에서 변하고, 그리고 3가지 연수 항목, 1가지 호흡기 항목, 2가지 총체적 운동 또는 사지 항목, 그리고 2가지 눈 항목을 내포한다. MG-ADL에서 임상적으로 의미 있는 향상은 3 포인트 또는 그 이상의 감소로서 규정된다. 표 1을 참조한다.

[0648] 표 18: MG-ADL 최악 순위 분석: 프로토콜 세트에 따른 SAP3

표 18

변수	통계	위약 (N=56)	에쿨리주맵 (N=54)	LS 평균 및 95% CI에서 차이	p-값
기준선으로부터 최악 순위 변화	순위매겨진 점수 LS 평균 (SEM) LS 평균에 대한 95% CI	61.3 (4.10) (53.15, 69.39)	48.4 (4.20) (40.11, 56.74)	-12.8 (-24.46, -1.24)	0.0305
구조 요법을 필 요로 하지 않거 나 또는 연구에 서 탈락하는 환 자에 대한 기준 선 MG-ADL 전체 점수	n	48	49		
	평균 (SD) 중앙 최소, 최대	9.8 (2.70) 9.0 5, 18	10.1 (3.07) 10.0 5, 18		
구조 요법을 필 요로 하지 않거 나 또는 연구에 서 탈락하는 환 자에 대한 26 주차 MG-ADL 전 체 점수 (LOCF)	n	48	49		
	평균 (SD) 중앙 최소, 최대	7.0 (3.37) 6.0 2, 16	5.5 (4.04) 5.0 0, 15		
구조 요법을 필 요로 하지 않거 나 또는 연구에 서 탈락하는 환 자에 대한 MG-ADL 전체 점 수에서 기준선 으로부터 26 주 까지 변화	n	48	49		
	평균 (SD) 중앙 최소, 최대	-2.8 (3.05) -2.0 -8, 7	-4.7 (4.35) -4.0 -15, 4		

[0650] 전체 프로토콜을 완결한 환자로부터 결과는 표 18에서 도시된다. 이런 이유로, 표 20에서 보여 지는 바와 같이, 에쿨리주맵 군에 대한 중앙값은 MG-ADL에서 -4 감소를 보여주었다. 이러한 결과는 에쿨리주맵이 MG-ADL 점수에 의해 계측될 때 MG 환자에서 임상적으로 의미 있는 향상을 산출했다는 것을 증명한다.

[0651] 데이터는 표 18, 19, 20 및 21에서 보여 지는 바와 같이 통계학적 목적을 위해 복수 방식으로 분석되었지만, 각 경우에 에쿨리주맵 군은 MG-ADL에서 임상적으로 의미 있는 향상을 산출하였고, 그리고 위약군은 MG-ADL에서 임상적으로 의미 있는 향상을 산출하는데 실패하였다. 표 18-21을 참조한다.

[0652] 표 19: MG-ADL 최악 순위 분석: SAP3 전항목 분석 세트

표 19

변수	통계	위약 (N=63)	에쿨리주맵 (N=62)	LS 평균 및 95% CI에서 차이	p-값
기준선으로부터 최악 순위 변화	순위매겨진 점수 LS 평균 (SEM) LS 평균에 대한 95% CI	68.3 (4.49) (59.43, 77.20)	56.6 (4.53) (47.66, 65.61)	-11.7 (-24.33, 0.96)	0.0698

구조 요법을 필요로 하지 않거나 또는 연구에서 탈락하는 환자에 대한 기준선 MG-ADL 전체 점수	n	51	52		
	평균 (SD) 중앙 최소, 최대	9.9 (2.64) 9.0 5, 18	10.1 (3.00) 10.0 5, 18		
구조 요법을 필요로 하지 않거나 또는 연구에서 탈락하는 환자에 대한 26 주차 MG-ADL 전체 점수 (LOCF)	n	51	52		
	평균 (SD) 중앙 최소, 최대	7.0 (3.36) 6.0 2, 16	5.4 (4.05) 5.0 0, 15		
구조 요법을 필요로 하지 않거나 또는 연구에서 탈락하는 환자에 대한 MG-ADL 전체 점수에서 기준선으로부터 26 주차 변화	n	51	52		
	평균 (SD) 중앙 최소, 최대	-2.8 (3.07) -2.0 -8, 7	-4.7 (4.32) -4.5 -15, 4		

[0654]

[0655] 난치성 gMG는 MG - 심신쇠약성, 보체 매개된 신경근육 질환 - 의 매우 희귀한 부분인데, 여기서 환자는 거의 탈진하게 만드는 전통적인 요법을 받고 신체 전반에서 심대한 근육 약화를 계속 겪기 때문에, 불분명한 발음, 손상된 삼키기 및 질식, 복시, 상지와 하지 허약, 불능화 피로, 호흡근 허약에 기인한 숨가쁨, 그리고 호흡 부전의 에피소드가 유발된다. 본 연구에서, 26 주차에서 환자-보고된 사정인 중증 근무력증 - 일상 생활 활동 프로필 (MG-ADL) 전체 점수에서 기준선으로부터 변화의 일차 효력 종결점은 최악-순위 분석에 의해 계측될 때 통계학적 유의성 ($p=0.0698$)에 도달하지 못하였다.

[0656] 표 20: MG-ADL ANCOVA 실제 변화 전향목 분석 세트

표 20

[0657]

변수	통계	위약 (N=63)	에쿨리주맙 (N=62)	LS 평균 및 95% CI에서 차이	p-값
기준선으로부터 변화	LS 평균 (SEM) LS 평균에 대한 95% CI	-2.6 (0.48) (-3.52, -1.63)	-4.0 (0.48) (-4.96, -3.04)	-1.4 (-2.77, -0.07)	0.0390
기준선 MG-ADL 전체 점수	n	63	62		
	평균 (SD) 중앙 최소, 최대	9.9 (2.58) 9.0 5, 18	10.5 (3.06) 10.0 5, 18		
26 주차 MG-ADL 전체 점수 (LOCF)	n	63	62		

	평균 (SD) 중앙 최소, 최대	7.4 (3.50) 7.0 0, 16	6.4 (4.76) 6.0 0, 17		
기준선으로부터 변화	n	63	62		
	평균 (SD) 중앙 최소, 최대	-2.4 (3.32) -2.0 -8, 7	-4.1 (4.48) -4.0 -15, 4		

표 21: 프로토콜 세트에 따른 MG-ADL ANCOVA 실제 변화

표 21

변수	통계	위약 (N=56)	에쿨리주맵 (N=54)	LS 평균 및 95% CI에서 차 이	p-값
기준선으로부터 변화	LS 평균 (SEM) LS 평균에 대한 95% CI	-2.6 (0.48) (-3.54, -1.63)	-4.3 (0.49) (-5.25, -3.30)	-1.7 (-3.05, -0.33)	0.0153
기준선 MG-ADL 전체 점수	n	56	54		
	평균 (SD) 중앙 최소, 최대	9.9 (2.63) 9.0 5, 18	10.3 (3.04) 10.0 5, 18		
26 주차 MG-ADL 전체 점수 (LOCF)	n	56	54		
	평균 (SD) 중앙 최소, 최대	7.4 (3.39) 7.0 2, 16	6.0 (4.36) 6.0 0, 17		
기준선으로부터 변화	n	56	54		
	평균 (SD) 중앙 최소, 최대	-2.4 (3.16) -2.0 -8, 7	-4.3 (4.47) -4.0 -15, 4		

그 다음, QMG 점수가 모든 연구 참가자에 대해 평가되었다. 현재 QMG 채점 시스템은 13가지 항목: 눈 (2가지 항목), 안면 (1가지 항목), 연수 (2가지 항목), 총체적 운동 (6가지 항목), 축 (1가지 항목) 및 호흡기 (1가지 항목)로 구성된다; 각각은 0 내지 3으로 등급 분류되고, 3이 가장 심각하다 (표 2를 참조한다). 전체 QMG 점수의 범위는 0 - 39이다. QMG 채점 시스템은 MG에 대한 요법의 객관적인 평가인 것으로 고려되고, 그리고 센티넬 근육 군의 정량 검사에 근거된다. MGFA 태스크 포스는 QMG 점수가 MG에 대한 요법의 전향 연구에서 이용되어야 한다고 권장하였다. 환자의 QMG에서 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 점수에서 5 포인트 또는 그 이상의 감소일 것이다.

전체 데이터 세트에 대한 QMG 점수는 에쿨리주맵 치료군에서 -5이었고, 그리고 이런 이유로, 구조를 필요로 하지 않거나 또는 연구에서 탈락하는 모든 환자에 대한 임상적으로 유의미한 향상을 유발하였다. 결과에 대해 아래의 표 22 및 도면 11을 참조한다.

표 22: QMG 최악 순위 분석: SAP3 전항목 분석 세트

표 22

변수	통계	위약 (N=63)	에쿨리주맵 (N=62)	LS 평균 및 95% CI에서 차 이	p-값
기준선으로부터 최악 순위 변화	순위매겨진 점수 LS 평균 (SEM) LS 평균에 대한 95% CI	70.7 (4.46) (61.85, 79.51)	54.7 (4.50) (45.82, 63.64)	-16.0 (-28.48, -3.43)	0.0129

구조 요법을 필요로 하지 않거나 또는 연구에서 탈락하는 환자에 대한 기준선 QMG 전체 점수	n	51	52		
	평균 (SD) 중앙 최소, 최대	16.4 (5.76) 15.0 8, 34	17.1 (4.96) 17.0 6, 31		
구조 요법을 필요로 하지 않거나 또는 연구에서 탈락하는 환자에 대한 26주차 QMG 전체 점수 (LOCF)	n	51	52		
	평균 (SD) 중앙 최소, 최대	14.1 (5.40) 13.0 5, 32	11.7 (5.83) 12.0 1, 27		
구조 요법을 필요로 하지 않거나 또는 연구에서 탈락하는 환자에 대한 QMG 전체 점수에서 기준선으로부터 26 주까지 변화	n	51	52		
	평균 (SD) 중앙 최소, 최대	-2.4 (3.70) -3.0 -11, 8	-5.4 (4.80) -5.0 -16, 2		

[0664]

[0665]

그 다음, MGC 점수가 시간의 추이에서 모든 연구 참가자에 대해 평가되었다. MGC는 MG를 앓는 개체의 임상적 상태를 계측하기 위한 검증된 사정 도구이다 (16). MGC는 MG에 의해 가장 빈번하게 영향을 받는 10가지 중요한 기능적 분야를 사정하고, 그리고 이들 척도는 개체-보고된 결과를 통합하는 임상적 유의성을 위해 가중된다 (표 3을 참조한다). MGC는 선별검사, 1 일자, 1-4, 8, 12, 16, 20 및 26 주차, 또는 ET (1-6, 8, 10, 12, 14 및 17 차 방문, 또는 ET)에서 시행될 것이다. 전체 점수는 0-50의 범위에서 변한다. 환자의 MGC에서 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 점수에서 3 포인트 또는 그 이상의 감소일 것이다.

[0666]

표 23: MG 복합 최악 순위 분석: SAP3 전항목 분석 세트

표 23

[0667]

변수	통계	위약 (N=63)	에쿨리주맵 (N=62)	LS 평균 및 95% CI에서 차이	p-값
기준선으로부터 최악 순위 변화	순위매겨진 점수 LS 평균 (SEM) LS 평균에 대한 95% CI	67.7 (4.47) (58.89, 76.57)	57.3 (4.52) (48.32, 66.21)	-10.5 (-23.07, 2.13)	0.1026
구조 요법을 필요로 하지 않거나 또는 연구에서 탈락하는 환자에 대한 기준선 MGC 전체 점수	n	51	52		
	평균 (SD) 중앙 최소, 최대	19.0 (6.19) 19.0 7, 40	19.4 (5.97) 20.0 7, 35		

구조 요법을 필요로 하지 않거나 또는 연구에서 탈락하는 환자에 대한 26주차 MGC 전체 점수 (LOCF)	n	51	52		
	평균 (SD)	13.0 (6.96)	10.3 (7.00)		
	중앙	12.0	9.5		
	최소, 최대	3, 37	0, 28		
구조 요법을 필요로 하지 않거나 또는 연구에서 탈락하는 환자에 대한 MGC 전체 점수에서 기준선으로부터 26 주까지 변화	n	51	52		
	평균 (SD)	-6.0 (6.19)	-9.2 (8.08)		
	중앙	-6.0	-10.0		
	최소, 최대	-21, 13	-24, 17		

[0668] 전체 데이터 세트에 대한 MGC 점수는 에컬리주맵 치료군에서 (-10)이었고, 그리고 이런 이유로, 구조를 필요로 하지 않거나 또는 연구에서 탈락하는 모든 환자에 대한 임상적으로 유의미한 향상을 유발하였다. 결과에 대해 상기 표 23을 참조한다.

[0669] 15-항목 중증 근무력증 삶의 질 척도 (MG-QOL 15)는 MG를 앓는 개체에 특이적인 건강-관련된 삶의 질 평가 기구이다. 표 4를 참조한다. MG-QOL15는 개체의 손상과 장애의 인지, 그리고 질환 현성이 용인되는 정도 및 쉽게 투여되고 이해되는 정도에 관한 정보를 제공하도록 설계되었다. MG-QOL 15는 개체에 의해 작성된다. 전체 점수는 0 내지 60의 범위에서 변하고, 그리고 더욱 높은 점수는 MG 관련된 기능장애에 대한 더욱 큰 정도의 환자 불만을 지시한다. 환자의 MGQOL에서 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 점수에서 감소일 것이다.

[0670] 전체 데이터 세트에 대한 MG-QOL15 중앙 점수는 에컬리주맵 치료군에서 (-11.5)이었고, 그리고 이런 이유로, 구조를 필요로 하지 않거나 또는 연구에서 탈락하는 모든 환자에 대한 임상적으로 유의미한 향상을 유발하였다. 결과에 대해 아래의 표 24를 참조한다.

[0671] 표 24: MG-QOL15 최악 순위 분석 전항목 분석 세트

표 24

변수	통계	위약 (N=63)	에컬리주맵 (N=62)	LS 평균 및 95% CI에서 차이	p-값
기준선으로부터 최악 순위 변화	순위매겨진 점수 LS 평균 (SEM) LS 평균에 대한 95% CI	69.7 (4.51) (60.79, 78.66)	55.5 (4.55) (46.43, 64.47)	-14.3 (-26.98, -1.56)	0.0281
구조 요법을 필요로 하지 않거나 또는 연구에서 탈락하는 환자에 대한 기준선 MG-QOL15 전체 점수	n	51	52		
	평균 (SD)	30.2 (13.10)	31.5 (11.82)		
	중앙	30.0	32.0		
	최소, 최대	6, 60	6, 59		

구조 요법을 필요로 하지 않거나 또는 연구에서 탈락하는 환자에 대한 26주차 MG-QOL15 전체 점수 (LOCF)	n	51	52		
	평균 (SD) 중앙 최소, 최대	23.7 (13.38) 20.0 3, 58	18.0 (14.37) 16.0 0, 59		
구조 요법을 필요로 하지 않거나 또는 연구에서 탈락하는 환자에 대한 MG-QOL15 전체 점수에서 기준선으로부터 26주까지 변화	n	51	52		
	평균 (SD) 중앙 최소, 최대	-6.5 (9.40) -6.0 -30, 16	-13.5 (14.07) -11.5 -44, 19		

[0673] 신경-QOL 피로는 개체에 의해 작성되는, 피로의 신뢰할 만한 검증된 짧은 19-항목 조사법이다. 더욱 높은 점수는 더욱 큰 피로 및 활동에 대한 MG의 더욱 큰 충격을 지시한다 (표 5를 참조한다). 환자의 신경-QOL 피로 점수에서 임상적으로 의미 있는 향상은 26 주의 치료 후 점수에서 감소에서 반영될 것이다.

[0674] 아래의 표 25에서 보여 지는 바와 같이, 에쿨리주맙 치료군은 26 주의 치료 후 그들의 신경-QOL 피로 점수에서 임상적으로 의미 있는 향상 (감소)을 실현하였다.

[0675] 표 25: 신경 피로 QOL 최악 순위 분석 전항목 분석 세트

표 25

[0676]	변수	통계	위약 (N=63)	에쿨리주맙 (N=62)	LS 평균 및 95% CI에서 차이	p-값
	기준선으로부터 최악 순위 변화	순위매겨진 점수 LS 평균 (SEM) LS 평균에 대한 95% CI	74.1 (6.26) (61.73, 86.53)	58.5 (6.06) (46.49, 70.48)	-15.6 (-28.13, -3.15)	0.0145
	구조 요법을 필요로 하지 않거나 또는 연구에서 탈락하는 환자에 대한 기준선 신경-QOL 피로 전체 점수	n	49	51		
		평균 (SD) 중앙 최소, 최대	61.7 (15.36) 65.0 29, 88	61.8 (13.57) 62.0 36, 92		
	구조 요법을 필요로 하지 않거나 또는 연구에서 탈락하는 환자에 대한 26주차 신경-QOL 피로 전체 점수 (LOCF)	n	49	51		

	평균 (SD) 중앙 최소, 최대	52.6 (18.66) 55.0 21, 85	43.6 (19.44) 38.0 19, 95		
구조 요법을 필요로 하지 않거나 또는 연구에서 탈락하는 환자 신경-QOL 피로 전체 점수에서 기준선으로부터 26 주까지 변화	n	49	51		
	평균 (SD) 중앙 최소, 최대	-9.1 (14.58) -8.0 -51, 20	-18.2 (19.60) -16.0 -59, 30		

[0677] REGAIN 연구의 유의성의 논의

[0678] 26 주차에서 에쿨리주맵 치료를 위약과 비교하는, MG 임상적 심각도의 의사-시행된 사정인 정량적 중증 근무력 증 (QMG) 전체 점수에서 기준선으로부터 변화의 첫 번째 전향적으로 규정된 이차 효력 종결점은 최악-순위 분석에 의해 계측될 때 0.0129의 p-값을 달성하였다. 이에 더하여, MG-ADL 및 QMG에서 반응자 상태의 두 번째와 세 번째 전향적으로 규정된 이차 효력 종결점은 <0.05의 p-값을 달성하였다: 위약에 비하여 에쿨리주맵 치료로 기준선으로부터 26 주까지 MG-ADL 전체 점수에서 최소한 3-포인트 감소를 갖고 구조 요법이 없는 환자의 비율은 0.0229의 p-값을 달성하였고, 그리고 위약에 비하여 에쿨리주맵 치료로 기준선으로부터 26 주까지 QMG 전체 점수에서 최소한 5-포인트 감소를 갖고 구조 요법이 없는 환자의 비율은 0.0018의 p-값을 달성하였다.

[0679] REGAIN 연구에서 위약에 비하여 에쿨리주맵으로 치료된 환자에서 MG-ADL 및 QMG 척도에서 임상적으로 의미 있는 향상이 달성되었다는 것은 고무적이다. 이러한 대규모, 전향적 등록 시험에서 관찰된 QMG에 대한 효과의 크기는 난치성 MG 환자에 관한 지난 30여년의 임상적 조사에서 전례가 없는 것이다. 걷기, 말하기, 삼키기 및 심지어 호흡을 비롯한 단순한 일상 활동을 정상적으로 수행하는 것을 어렵게 만들거나 또는 불가능하게 만드는 심각한 보체 매개된 근육 약화를 계속 경험하는 난치성 gMG를 앓는 환자의 삶을 극적으로 향상시킬 수 있는 잠재력을 갖는 요법이 MG 공동체에서 절실히 요구된다.

[0680] 일차 및 첫 번째 이차 종결점에 대한 결과를 검증하기 위해, 미리 특정된 민감도 분석이 전향적으로 규정되었다. -2.3의 26 주차에서 위약으로 평균 변화와 대비하여 -4.2의 26 주차에서 에쿨리주맵 치료로 평균 변화를 보여주고 0.0058의 p-값을 달성하는, 반복 측정을 이용한 MG-ADL에서 기준선으로부터 변화에 대한 일차 종결점 주변에서 민감도 분석을 비롯하여, 4가지 전향적으로 규정된 MG-ADL 민감도 분석 중에서 3가지가 p-값 <0.05를 달성하였다. 추가적으로, -1.6의 26 주차에서 위약으로 평균 변화와 대비하여 -4.6의 26 주차에서 에쿨리주맵 치료로 평균 변화를 보여주고 0.0006의 p-값을 달성하는, 반복 측정을 이용한 QMG에서 기준선으로부터 변화에 대한 첫 번째 이차 종결점 주변에서 민감도 분석을 비롯하여, 4가지 전향적으로 규정된 QMG 민감도 분석 모두 p-값 <0.05를 달성하였다.

[0681] 본 연구로부터 이들 조사 결과는 난치성 gMG의 근원적인 병태생리를 다루는데 있어서 보체 저해의 중추적인 역할을 강조한다. 중요하게는, 첫 번째 3가지 이차 종결점 및 일련의 전향적으로 규정된 민감도 분석을 비롯한 전체 데이터는 위약에 비하여 에쿨리주맵으로 치료된 환자에 대한 26 주에 걸쳐 빠르고 지속된 실제적인 향상을 증명한다.

[0682] 실시예 4: 난치성 중증 근무력증을 치료하는데 이용을 위한 항-C5 항체

[0683] 아래의 표 27은 난치성 MG를 치료하는데 이용될 수 있는 항보체 단백질 C5 특정한 인간화 항체의 서열을 내포한다. 항체는 항-C5 항체, 예를 들면, CDR의 Kabat 정의를 이용하여 표 27에서 서열 번호: 1에서 중쇄 CDR1, 서열 번호: 2에서 중쇄 CDR2 및 서열 번호: 3에서 중쇄 CDR3으로서 진술된 바와 같은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 갖는 에쿨리주맵이다. 에쿨리주맵 경쇄 CDR은 서열 번호: 4에서 경쇄 CDR1, 서열 번호: 5에서 경쇄 CDR2 및 서열 번호: 6에서 경쇄 CDR3으로서 아래에 진술된다. 에쿨리주맵의 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 7에서 진술되고, 그리고 에쿨리주맵의 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 8에서 진술된다. 에쿨리주맵의 완전한 중쇄는 서

열 번호: 10으로서 아래에 진술되고, 그리고 경쇄는 서열 번호: 11로서 아래에 진술된다.

- [0684] 항체는 BNJ441로서 알려져 있고, 그리고 환자에서 항체의 T1/2를 증가시키기 위해 Fc 영역에서 돌연변이와 조합된 CDR 영역에서 선별된 돌연변이를 갖는 에쿨리주맙 변이체일 수 있다. BNJ441 항체는 서열 번호: 12에서 진술된 바와 같은 중쇄 가변 영역을 갖고, 그리고 BNJ441의 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 8에서 진술된다. BNJ441의 완전한 중쇄는 서열 번호: 14로서 아래에 진술되고, 그리고 경쇄는 서열 번호: 11로서 아래에 진술된다.
- [0685] 항체는 에쿨리주맙에 관련 없는 항-C5 항체, 예를 들면, CDR의 Kabat 정의를 이용하여 표 27에서 서열 번호: 21에서 중쇄 CDR1, 서열 번호: 22에서 중쇄 CDR2 및 서열 번호: 23에서 중쇄 CDR3으로서 진술된 바와 같은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 갖는 7086 항체일 수 있다. 7086 항체 경쇄 CDR은 서열 번호: 24에서 경쇄 CDR1, 서열 번호: 25에서 경쇄 CDR2 및 서열 번호: 26에서 경쇄 CDR3으로서 아래에 진술된다. 7086의 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 27에서 진술되고, 그리고 7086의 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 28에서 진술된다.
- [0686] 항체는 에쿨리주맙에 관련 없는 항-C5 항체, 예를 들면, CDR의 Kabat 정의를 이용하여 표 27에서 서열 번호: 29에서 중쇄 CDR1, 서열 번호: 30에서 중쇄 CDR2 및 서열 번호: 31에서 중쇄 CDR3으로서 진술된 바와 같은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 갖는 8110 항체일 수 있다. 7086 항체 경쇄 CDR은 서열 번호: 32에서 경쇄 CDR1, 서열 번호: 33에서 경쇄 CDR2 및 서열 번호: 34에서 경쇄 CDR3으로서 아래에 진술된다. 8110의 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 35에서 진술되고, 그리고 8110의 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 36에서 진술된다.
- [0687] 항체는 서열 번호: 37에 따른 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열 번호: 38에 따른 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편일 수 있다.
- [0688] **실시예 5: 난치성 전신 중증 근무력증 (gMG) 환자에서 근력 및 일상 생활 활동 둘 모두의 이중 반응자 분석, 에쿨리주맙 대 위약: REGAIN 연구로부터 결과**
- [0689] 본 실시예의 목적은 에쿨리주맙에 대한 임상적으로 의미 있는 반응을 보인 환자에서 반응의 시간 코스, 그리고 MG-ADL 및 QMG 둘 모두에서 임상적으로 의미 있는 유관한 반응을 갖는 환자의 비율을 사정하는 것이었다. 난치성 gMG를 앓는 환자는 연구 내내 안정된 용량의 IST (코르티코스테로이드 포함)를 계속 제공받았다; 환자는 4 주 동안 주 1회 맹검된 에쿨리주맙 900 mg, 다섯 번째 주에서 1200 mg, 그리고 그 후 2 주마다 1200 mg (n = 62) 또는 맹검된 위약 (n = 63)을 제공받도록 무작위배정되었다 (도면 12).
- [0690] 중증 근무력증 일상 생활 활동 (MG-ADL)은 MG-특이적 ADLs에 관련된 증상 심각도의 의사-감독된, 환자-보고된 척도이고 (Muppidi, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1274: 114-19 (2012)), 그리고 정량적 중증 근무력증 (QMG) 도구는 근력의 임상적-보고된 척도이다 (Barohn *et al.*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 841: 769-72 (1998)). 미리 특정된 반응자 분석은 MG-ADL 전체 점수에서 ≥ 3 -포인트 향상으로 반응하고 구조 요법이 없는 환자의 비율; 및 QMG 전체 점수에서 ≥ 5 -포인트 향상을 갖고 구조 요법이 없는 환자의 비율을 포함하였다. 즉석 이중 반응자 분석에서, 반응은 구조 요법 없이, MG-ADL 전체 점수에서 기준선으로부터 ≥ 3 포인트의 향상 및 QMG 전체 점수에서 기준선으로부터 ≥ 5 포인트의 향상으로서 규정되었다. 미리 특정된 반응자 역치 (다시 말하면, MG-ADL의 경우 ≥ 3 -포인트 향상 및 QMG의 경우 ≥ 5 -포인트 향상)에 더하여, MG-ADL의 경우 $\geq 4, 5, 6, 7, 8$ 의 역치 및 QMG의 경우 $\geq 6, 7, 8, 9, 10$ 의 역치 또한 조사되었다. 코크란-멘텔-헨젤 (CMH) 검증으로부터 P 값이 해석을 보조하기 위한 더욱 엄격한 기준을 위해 제공되었다.
- [0691] 위약을 제공받는 환자들보다 에쿨리주맙을 제공받는 더욱 많은 환자가 상기 규정된 바와 같은 임상적으로 의미 있는 반응을 경험하였고, 그리고 또한, MG-ADL 및 QMG 전체 점수 둘 모두에 대한 더욱 엄격한 역치에 근거하여 임상적으로 의미 있는 유관한 반응을 경험하였다 (도면 13). 26-주 연구에 걸쳐 각 사정 일자에서 수행된 MG-ADL 반응자 분석은 도면 14에서 도시된다 (MG-ADL에서 $\geq 3, 5$ 또는 8 포인트 변화를 갖는 환자의 비율). 26-주 연구에 걸쳐 각 사정 일자에서 수행된 QMG 반응자 분석은 도면 15에서 도시된다 (QMG에서 5, 7 또는 10 포인트 보다 큰 변화를 갖는 환자의 비율). MG-ADL 전체 점수 및 QMG 전체 점수 둘 모두에서 임상적으로 의미 있는 반응을 달성하는 환자의 실제적인 겹침이 있었다 (도면 16). 반응의 범주 역치 각각에 대해, 위약군에서 환자와 비교하여 에쿨리주맙 군에서 향상된 환자의 비율에서 >3 -배 증가가 목격되었다 (도면 16). MG-ADL 및 QMG 점수 둘 모두에서 위약과 대비하여 에쿨리주맙을 제공받는 더욱 많은 환자가 26 주차에서 임상적으로 의미 있는 반응을 달성하였다 (26 주차: 에쿨리주맙 40% 대 위약 13%; 명목 $P < 0.001$) (도면 16). 에쿨리주맙 치료의 유익성은 첫 2 주 이내에 명백하였고 (2 주차: 에쿨리주맙 19% 대 위약 6%가 이중 반응자이었다; 명목 $P = 0.0297$), 그리고 26 주차까지 지속되었다 (모든 $P \leq 0.05$) (도면 17).
- [0692] 위약군에 비하여 에쿨리주맙으로 치료되는 난치성 gMG를 앓는 3배 많은 환자가 근력 및 ADLs 둘 모두에서 26 주

차까지 임상적으로 의미 있는 향상을 경험하였다. 증가된 비율의 개별 사정 반응자 (MG-ADL 및 QMG 둘 모두에서)뿐만 아니라 이중 반응자가 위약군에 비하여 에쿨리주맙-치료된 환자 군에서 일어났는데, 이것은 초기에 관찰되고 연구의 코스에 걸쳐 전반적으로 유지되었다.

[0693] 도면 18에서 보여 지는 바와 같이, 반응률이 위약-치료된 환자 (12.7%)에서보다 에쿨리주맙-치료된 환자 (40.3%)에서 훨씬 높았는데, 이것은 에쿨리주맙으로 치료된 환자에서 환자- 및 의사-사정된 결과 척도 둘 모두에 의한 임상적으로 유의미한 반응을 증명한다. 반응 기준이 점점 더 엄격해짐에 따라서, 위약에 비하여 에쿨리주맙에 대한 반응의 우월성이 더욱 확연해지는데, 교차비가 10을 초과한다.

[0694] 실시예 6: 에쿨리주맙의 효력은 AChR+ 난치성 전신 중증 근무력증 (gMG)을 앓는 환자에서 26 주를 뛰어넘어 유지된다

[0695] REGAIN을 완결한 환자는 ECU-MG-302으로서 알려져 있는 개방 표지 연장 연구까지 계속하도록 허용되었다. 연장 시험에서 등록된 각 환자는 개방 표지 에쿨리주맙 유지 치료 (2 주마다 1200 mg)를 제공받기 전, 초기 4-주 맹검된 유도를 겪었다. MG-ADL, QMG, MGC 및 MG-QOL15 점수 및 안전성이 사정되었다.

[0696] 환자가 26-주 연구 기간 내내 안정된 MG 요법을 유지해야 했던 연구 ECU-MG-301과 대조적으로, 코르티코스테로이드 및 아세틸콜린에스테라아제 저해제 (AChI)를 비롯한 배경 면역억제제 요법 (IST)의 조정이 연구 ECU-MG-302에서 허용되었다. 시험자는 기존 IST/AChI의 투약을 변경하거나, 기존 IST/AChI를 중단하거나, 또는 새로운 IST/AChI를 추가할 수 있었다.

[0697] 에쿨리주맙/에쿨리주맙 환자 (n=56)에서 MG-ADL 전체 점수는 52 주차까지 개방 표지 기준선으로부터 변화가 없었다. 위약/에쿨리주맙 환자 (n=60)에서, 개방 표지 기준선으로부터 MG-ADL 전체 점수에서 신속한 향상은 빠르면 1 주차에서 관찰된 MG-ADL 전체 점수에서 ECU-MG-302 기준선으로부터 변화에 의해 증명되었다 (-1.6 [-2.28, -0.89]; p<0.0001). 대다수의 전반적인 치료 효과는 맹검 유도 시기 동안 4 주차까지 달성되었고 (-2.4 [-3.19, -1.71]; p<0.0001), 그리고 52 주차까지 지속되었다 (-2.7 [-3.73, -1.63]; p<0.0001). QMG, MGC 및 MG-QOL15 전체 점수에서 변화는 MG-ADL의 패턴과 유사한 패턴을 추종하였다 (52 주차에서 QMG: -4.6; P<.0001; MGC: -5.1; P<.0001; 및 MG-QOL15: -5.7; P= .005). 유사한 반응 패턴이 호흡기, 연수, 사지 및 눈 MG-ADL 도메인에서 목격되었다. 에쿨리주맙의 안전성 프로파일은 개방 표지 연장 연구 내내 변화가 없었고 공지된 프로파일과 일치하였다.

[0698] 전체적으로, 65명 (55.6%) 환자가 연구 동안 그들의 IST 용법에서 변화를 보고하였다. 용량 증가를 갖거나 또는 ≥1 IST를 시작한 환자보다 더욱 높은 비율의 환자가 용량 감소를 갖거나 또는 ≥1 IST를 중지하였다 (표 26). 55명 (47.0%) 환자는 1 IST의 일일 용량이 감소하였고, 그리고 2명 (1.7%) 환자는 >1 IST의 일일 용량이 감소하였고; 29명 (24.8%) 환자는 1 IST의 일일 용량이 증가하였고, 그리고 >1 IST의 용량이 증가한 환자는 없었다. 19명 (16.2%) 환자는 기존 IST를 중지하였고; 5명 (4.3%) 환자는 새로운 IST를 시작하였다. IST 요법에서 변경의 가장 흔한 이유는 MG 증상에서 향상이었는데, 42명 (35.9%) 환자가 IST 요법을 변경하는 이유로서 MG 증상에서 향상을 꼽았다. 대조적으로, 21명 (17.9%) 환자는 IST 요법을 변경하는 주요 원인으로 MG 증상의 악화를 꼽았다. 13명 (11.1%) 환자에서 부작용/IST에 대한 불내성이 IST 요법에서 변경의 이유로서 보고되었다.

[0699] 표 26: 면역억제제 요법 상태에서 변화의 요약 - 연장 안전성 세트

표 26

[0700]

	위약/에쿨리주맙		에쿨리주맙/에쿨리주맙		모든 환자	
	(N = 61)		(N = 56)		(N = 117)	
	IST 변경	환자,	IST 변경	환자,	IST 변경	환자,
파라미터	사건, n	n (%)	사건, n	n (%)	사건, n	n (%)
IST 변경 사건 및 IST 변경을 갖는 환자	148	36 (59.0)	157	29 (51.8)	305	65 (55.6)
IST 상태에서 만들어진 변화						
새로운 IST의 시작	2	2 (3.3)	5	3 (5.4)	7	5 (4.3)
기존 IST의 중단	9	7 (11.5)	13	12 (21.4)	22	19 (16.2)
한 가지 IST의 일일 용량 증가	33	16 (26.2)	37	13 (23.2)	70	29 (24.8)

한 가지 IST의 일일 용량 감소	102	30 (49.2)	102	25 (44.6)	204	55 (47.0)
한 가지 이상의 IST의 일일 용량 증가	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
한 가지 이상의 IST의 일일 용량 감소	2	2 (3.3)	0	0 (0.0)	2	2(1.7)
IST 상태에서 변화의 주요 원인						
향상된 MG 증상	88	26 (42.6)	70	16 (28.6)	158	42 (35.9)
악화된 MG 증상	22	11 (18.0)	19	10 (17.9)	41	21 (17.9)
부작용-기존 IST에 불내성	12	6 (9.8)	15	7 (12.5)	27	13 (11.1)
IST 용법에 대한 MG 이외에 새로운 처방	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
기타	26	11 (18.0)	51	12 (21.4)	77	23 (19.7)

[0701] 약어: IST = 면역억제제 요법; MG = 중증 근무력증

[0702]

[0703] 전체적으로, 본 연장 연구는 연구 ECU-MG-301에서 에쿨리주맙을 제공받았던 환자가 연구 ECU-MG-302에서 52 주
의 추가 에쿨리주맙 치료까지 그들의 향상을 지속한다는 것을 증명하였다. 연구 ECU-MG-301에서 위약을 제공받
았던 환자의 경우에, 에쿨리주맙 치료를 시작한 후 향상이 신속하게 일어났고, 그리고 연구 ECU-MG-301에서 에
쿨리주맙-치료된 환자에서 관찰된 효과와 유사하게, 연구 ECU-MG-302의 52 주까지 유지되었다.

[0704]

[0705] 표 27: 서열 요약

표 27

서열 요약

서열 번호: 1
GYIFSNYWIQ
서열 번호: 2
EILPGSGSTEYTENFKD
서열 번호: 3
YFFGSSPNWYFDV
서열 번호: 4
GASENIYGALN
서열 번호: 5
GATNLAD
서열 번호: 6
QNVLNTPLT
서열 번호: 7
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNIWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGSTEYTENFK DRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDТАVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSS
서열 번호: 8
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCGASENIYGALNWIYQQKPGKAPKLLIYGATNLADGVPSRFGSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTKVEIK
서열 번호: 9
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG K
서열 번호: 10
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNIWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGSTEYTENFK DRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDТАVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV

[0706]

TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK
서열 번호: 11 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWKYQKPKAPKLLIYGATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
서열 번호: 12 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDATVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLLTVVSS
서열 번호: 13 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLGLK
서열 번호: 14 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDATVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLLTVVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLGLK
서열 번호: 15 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열 번호: 16 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDATVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLLTVVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열 번호: 17 GASENIYHALN

[0707]

서열 번호: 18
EILPGSGHTEYTENFKD
서열 번호: 19
GHIFSNIWQ
서열 번호: 20
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNIWQVWRQAPGQGLEWMGEILPGSGHTEYTENFK DRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVSFCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
서열 번호: 21
SYAIS
서열 번호: 22
GIGPFFGTANYAQKFQ
서열 번호: 23
DTPYFDY
서열 번호: 24
SGDSIPNYYVY
서열 번호: 25
DDSNRPS
서열 번호: 26
QSFDSLNAEV
서열 번호: 27
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISVWRQAPGQGLEWMGGIGPFFGTANYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFDYWGQGLTVTVSS
서열 번호: 28
DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYVYQKPGQAPVLIYDDSNRPSGIPERFSGSN SGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSFDSLNAEVFGGKLTVL
서열 번호: 29
NYIS
서열 번호: 30
IIDPDDSYTEYSPSFQ
서열 번호: 31
YEYGGFDI

[0708]

서열 번호: 32
SGDNIGNSYVH
서열 번호: 33
KDNDRPS
서열 번호: 34
GTYDIESYV
서열 번호: 35
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTEYSPSFQG QVTISADKSIISTAYLQWSSSLKASDTAMYICARYEYGGFDIWGQGTTLTVSS
서열 번호: 36
SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVPLVIYKDNDRPSGIPERFSGSN SGNTATLTISGTQAEDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTVL
서열 번호: 37
QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQAPGKGLEWVGAIFTGSGAEYKAEWA KGRVTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCASDAGYDYPHAMHYWGQGTTLTVSS
서열 번호: 38
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSSLAWYQQKPGKAPKLLIYGASETESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNTKVGSSYGNTFGGGTKVEIK
서열 번호: 39
QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQAPGKGLEWVGAIFTGSGAEY KAEWAKGRVTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCASDAGYDYPHAMHYWGQGTTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL RRGPKVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVQLHQLDNLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVLHEALHAHYTRKELSLSP

[0709]

[0710] 인용된 참고문헌:

[0711] 다음의 참고문헌은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다:

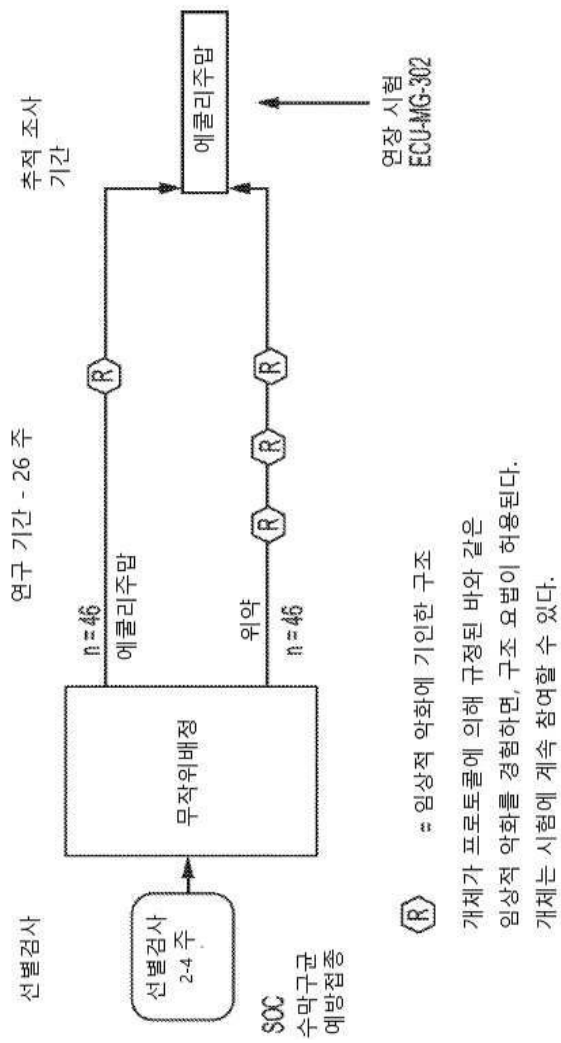
- [0712] (1) Conti-Fine *et al.*, "Myasthenia gravis: past, present, and future," *J. Clin. Invest.* 116(11): 2843-54 (2006).
- [0713] (2) Howard J.F., "Clinical Overview of MG," Myasthenia Gravis Foundation of America, Inc. 2006.
- [0714] (3) Phillips, "The epidemiology of myasthenia gravis," *Semin. Neurol.* 24(1): 17-20 (2004).
- [0715] (4) Kim *et al.*, "Treatment of myasthenia gravis based on its immunopathogenesis," *J. Clin. Neurol.* 7(4): 173-83 (2011).
- [0716] (5) Vincent *et al.*, "Myasthenia gravis," *Adv. Neurol.* 88: 159-88 (2002).
- [0717] (6) Sahashi *et al.*, "Ultrastructural localization of immune complexes (IgG and C3) at the end-plate in experimental autoimmune myasthenia gravis," *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 37(2): 212-23 (1978).
- [0718] (7) Dalakas, "Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases," *JAMA* 291(19): 2367-75 (2004).
- [0719] (8) Engel *et al.*, "Immune complexes (IgG and C3) at the motor end-plate in myasthenia gravis: ultrastructural and light microscopic localization and electrophysiologic correlations," *Mayo Clin. Proc.* 52(5): 267-80 (1977).
- [0720] (9) Nastuk *et al.*, "Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis," *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 105: 177-84 (1960).
- [0721] (10) Peng *et al.*, "Role of C5 in the development of airway inflammation, airway hyperresponsiveness,

and ongoing airway response," *J. Clin. Invest.* 115(6): 1590-600 (2005).

- [0722] (11) Vakeva *et al.*, "Myocardial infarction and apoptosis after myocardial ischemia and reperfusion: role of the terminal complement components and inhibition by anti-C5 therapy," *Circulation* 97(22): 2259-67 (1998).
- [0723] (12) Wang *et al.*, "Complement inhibition with an anti-C5 monoclonal antibody prevents hyperacute rejection in a xenograft heart transplantation model," *Transplantation* 68(11): 1643-51 (1999).
- [0724] (13) Howard *et al.*, "A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis," *Muscle Nerve* 48(1): 76-84 (2013).
- [0725] (14) Muppidi *et al.*, "MG-ADL: still a relevant outcome measure," *Muscle Nerve* 44(5): 727-31 (2011).
- [0726] (15) Benatar *et al.*, "Recommendations for myasthenia gravis clinical trials," *Muscle Nerve* 45(6): 909-17 (2012).
- [0727] (16) Burns *et al.*, "The MG Composite: A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis," *Neurology* 74(18): 1434-40 (2010).
- [0728] (17) Burns *et al.*, "The MG-QOL15 for following the health-related quality of life of patients with myasthenia gravis," *Muscle Nerve* 43(1): 14-8 (2011).
- [0729] (18) Cella D., *Measuring Quality of Life in Neurological Disorders; Final Report of the Neuro-QOL Study* September 2010. 2010.
- [0730] (19) Szende A. and Williams A., *"Measuring Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D, (2004)"*
- [0731] <http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Books/Measuring_Self-Reported_Population_Health_-_An_International_Perspective_based_on_EQ-5D.pdf>.
- [0732] (20) Posner *et al.*, "The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults," *Am. J. Psychiatry* 168(12): 1266-77 (2011).
- [0734] (21) Nilsson *et al.*, *"Columbia-Suicide Severity Rating Scale Scoring and Data Analysis Guide, (2013)"* <<http://cssrs.columbia.edu/wp-content/uploads/ScoringandDataAnalysisGuide-for-Clinical-Trials.pdf>>.

도면

도면1



도면2a

EUROQOL (EQ-5D) 건강 설문지

아래에 각 군에서 하나의 상자에 체크 표시를 함으로써,
어떤 진술이 당신의 오늘 건강 상태를 최적으로 설명하는 지를 표시하세요

이동성

- 걸어 다니는데 문제가 없다 ☐
- 걸어 다니는데 약간의 문제가 있다 ☐
- 병상에 한정된다 ☐

자가 관리

- 자가 관리에 문제가 없다 ☐
- 혼자서 씻거나 옷을 입는데 약간의 문제가 있다 ☐
- 혼자서 씻거나 옷을 입을 수 없다 ☐

일상 활동 (가정, 작업, 연구, 집안일, 가족 활동 또는 여가 활동)

- 일상 활동을 수행하는데 문제가 없다 ☐
- 일상 활동을 수행하는데 약간의 문제가 있다 ☐
- 일상 활동을 수행할 수 없다 ☐

통증/불편

- 통증 또는 불편이 없다 ☐
- 보통 수준의 통증 또는 불편이 있다 ☐
- 극심한 통증 또는 불편이 있다 ☐

불안/우울증

- 불안하거나 또는 우울하지 않다 ☐
- 보통 수준으로 불안하거나 또는 우울하다 ☐
- 극히 불안하거나 또는 우울하다 ☐

도면2b

여러 분이 건강 상태가 얼마나 좋은 지 또는 나쁜 지를 말하는데 도움을 주기 위해, 여러 분이 상상할 수 있는 최고 상태는 100으로 표시되고 여러 분이 상상할 수 있는 최악 상태는 0으로 표시되는 눈금자 (온도계와 상당히 유사함)를 작성하였습니다.

이러한 눈금자 위에 여러 분이 느끼기에 여러 분의 오늘 건강이 얼마나 좋은 지 또는 나쁜 지를 표시하세요.

여러 분의 오늘 건강 상태가 얼마나 좋은 지 또는 나쁜 지를 표시하는 눈금자 위에서 지점까지 아래의 상자로부터 선을 그으시면 됩니다.

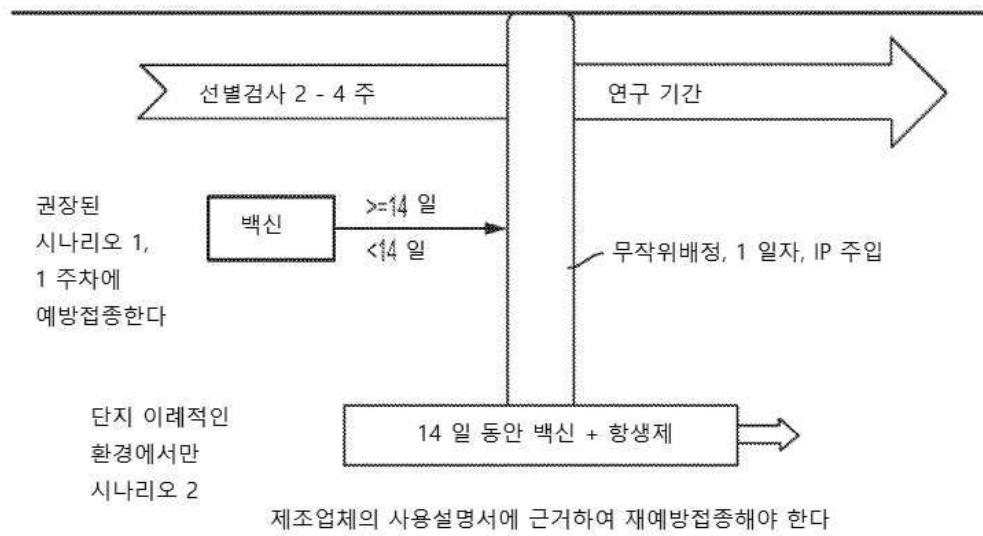
당신의
오늘 건강 상태

상상할 수 있는
최상의 건강 상태



상상할 수 있는
최악의 건강 상태

도면3

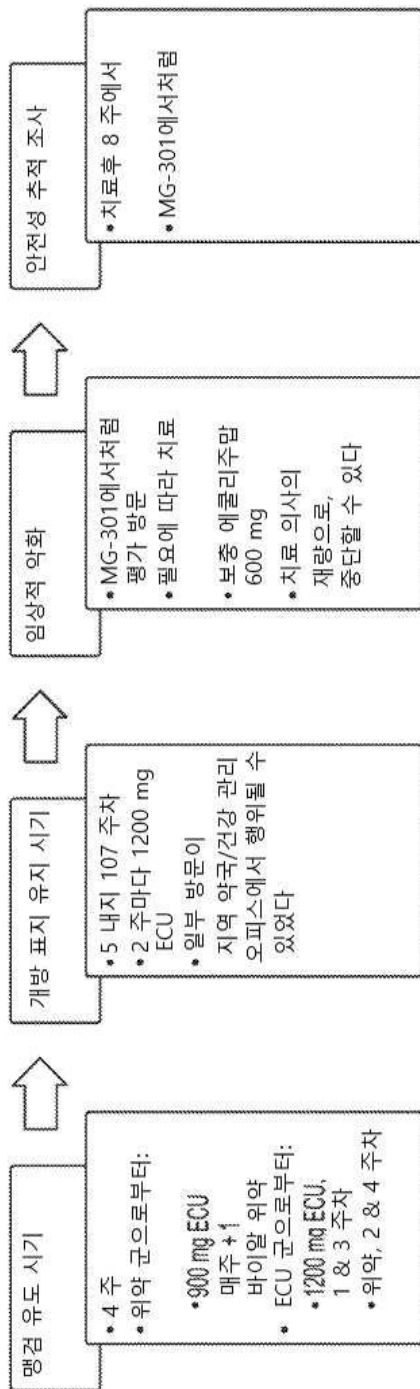


도면4

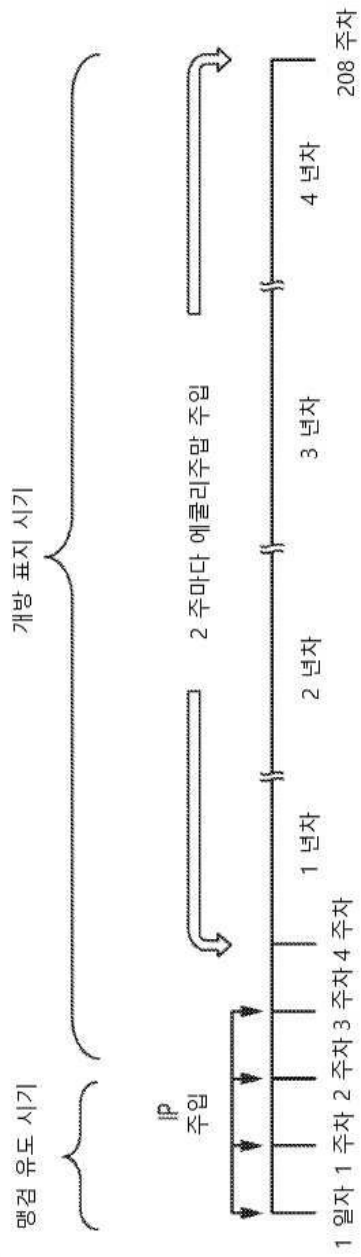
- ~ 35 분에 걸쳐 에쿨리주맙 또는 위약 IV 주입

유도 시기	<ul style="list-style-type: none"> • 주1회 x 4 900 mg (V2-V5) • 4 주차에 1200 mg (V6, 5차 용량)
유지 시기	<ul style="list-style-type: none"> • 2 주마다 1200 mg • 6 주차 (V7) 내지 26 주차 (V17)
보충 용량	<ul style="list-style-type: none"> • 혈장 교환술이면: • 60 분/주기 이내에 600 mg

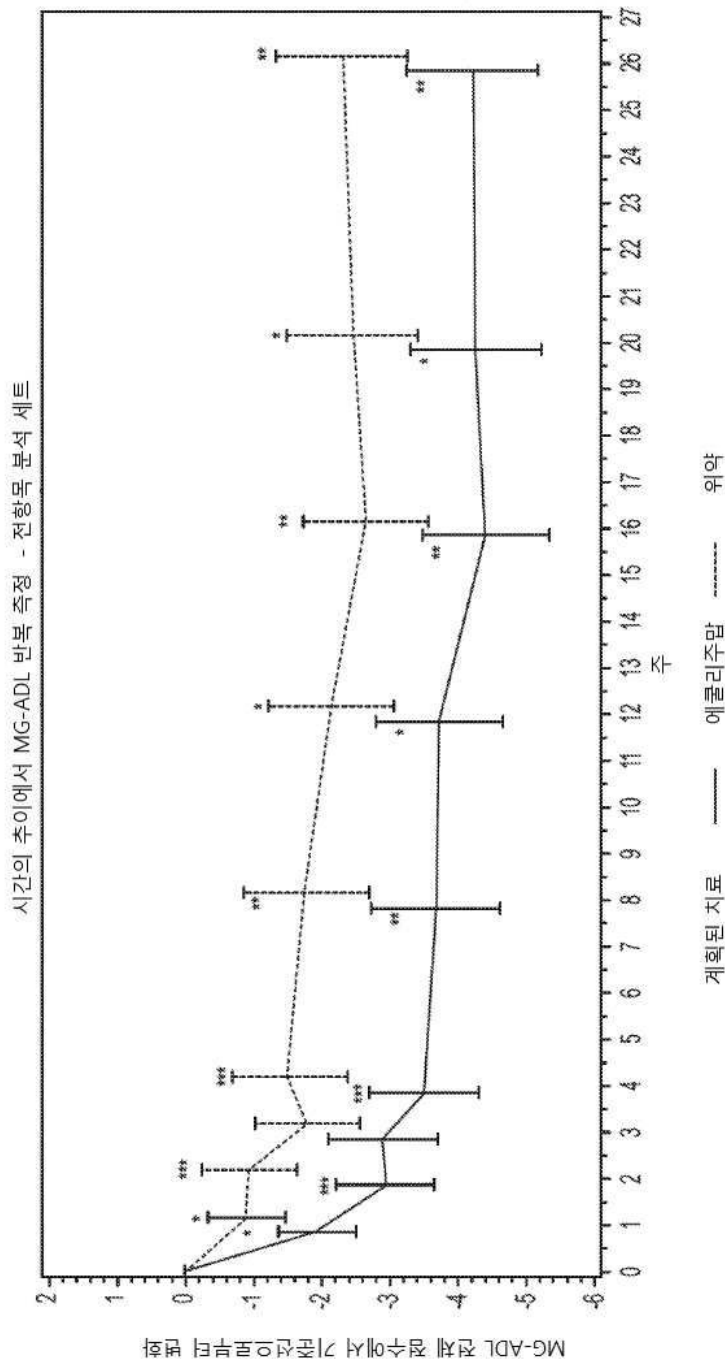
도면5



도면6



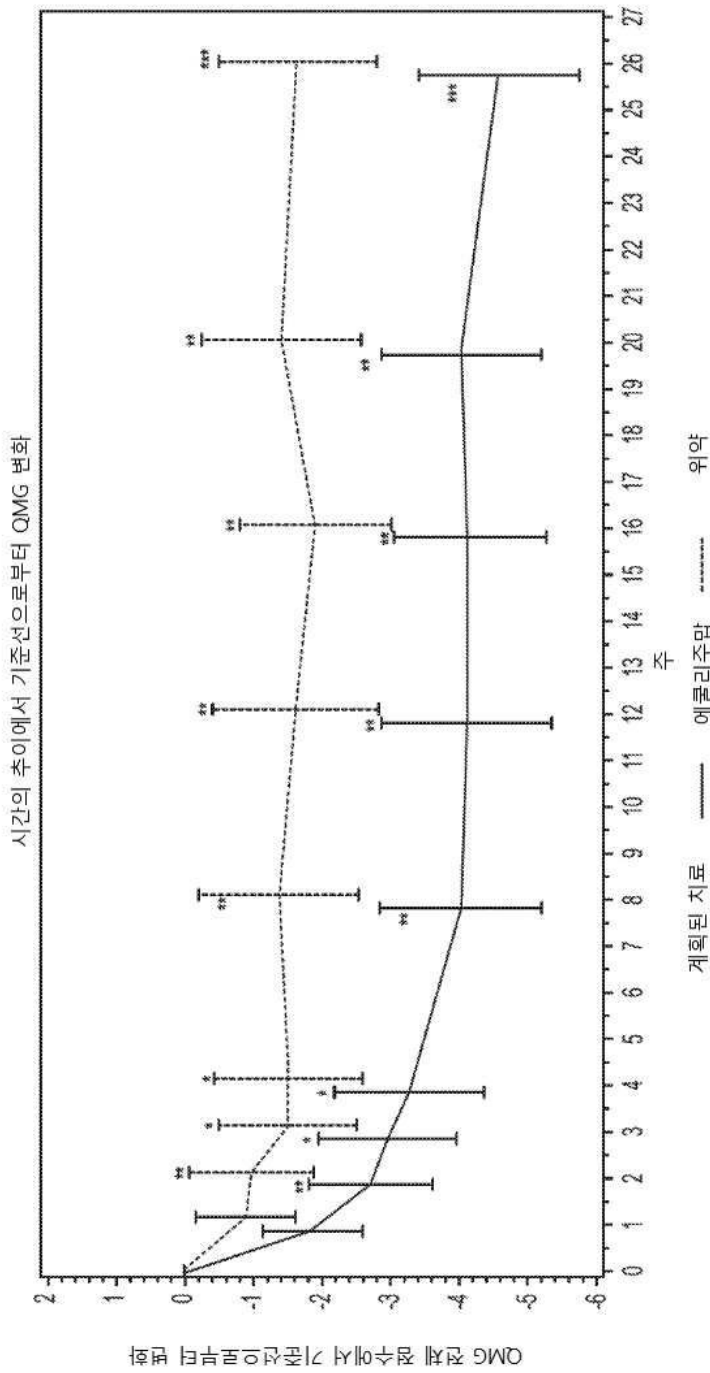
도면7



상기 모형은 다음의 항을 포함하였다: 치료, 방문, 방문 상호작용항에 의한 치료, 모아진 MGFA 무작위배정 증화 변수, 그리고 기준선에서 MG-ADL 전제 점수. 결국 MG-ADL 전제 점수 값은 귀속되지 않았다.

*, ** 및 ***은 각각, 0.05, 0.01 및 0.001의 양측 알파 수준에서 통계학적 유의성을 나타낸다.

도면8

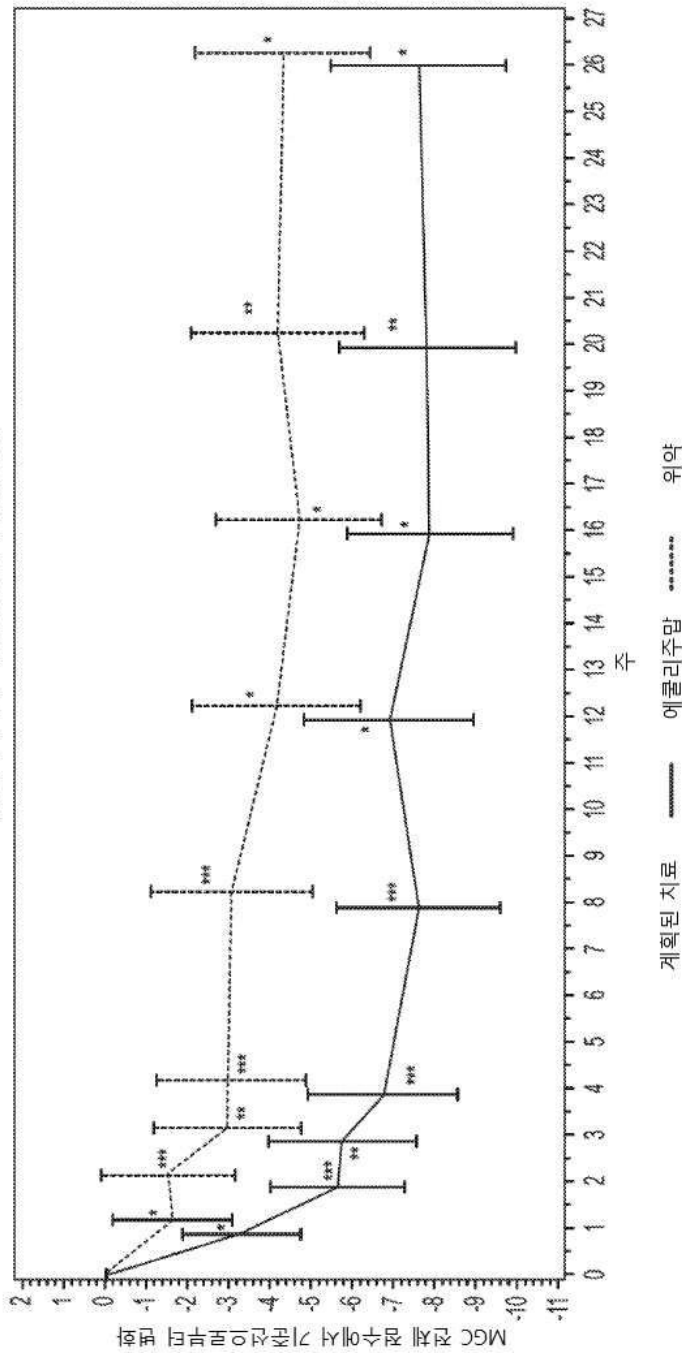


상기 모형은 다음의 항을 포함하였다: 치료, 방문, 방문 상호작용항에 의한 치료, 모아진 MGFA 무작위배정 증화 변수, 그리고 기준선에서 QMG 전체 점수. 결국 QMG 전체 점수 값은 귀속되지 않았다.

*, **, 및 ***은 각각, 0.05, 0.01 및 0.001의 양측 알파 수준에서 통계학적 유의성을 나타낸다.

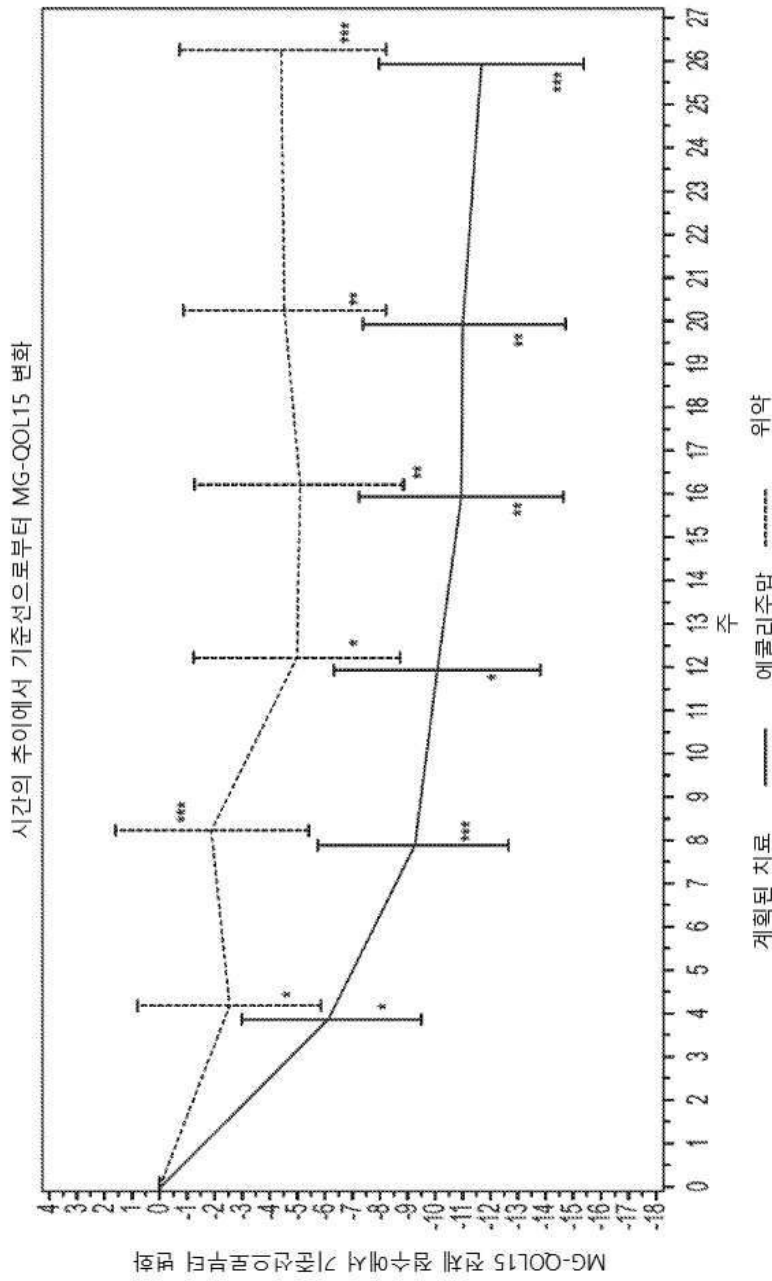
도면9

시간의 추이에서 기준선으로부터 MGC 변화



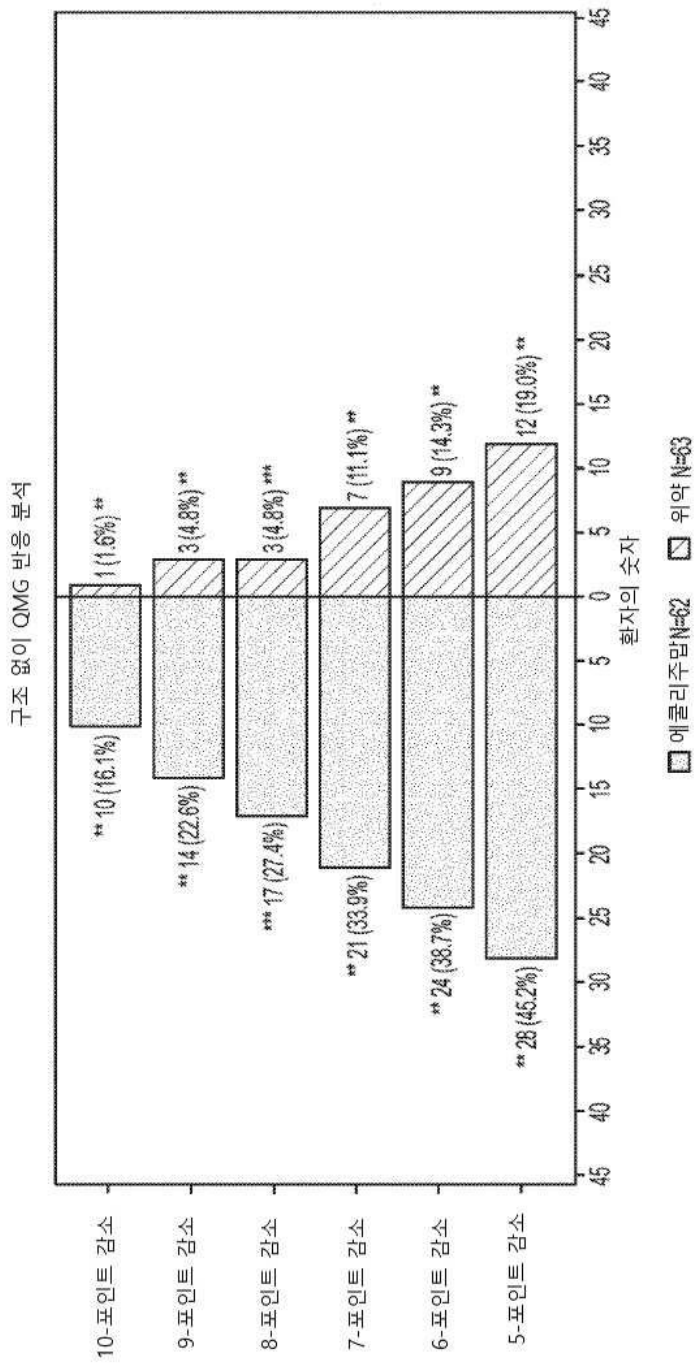
상기 모형은 다음의 항을 포함하였다: 치료, 방문, 방문 상호작용항에 의한 치료, 모아진 MGFA 무작위배정 증화 변수, 그리고 기준선에서 MGC 전제 점수. 결국 MGC 전제 점수 값은 귀속되지 않았다.
*, **, 및 ***은 각각, 0.05, 0.01 및 0.001의 양측 알파 수준에서 통계학적 유의성을 나타낸다.

도면10



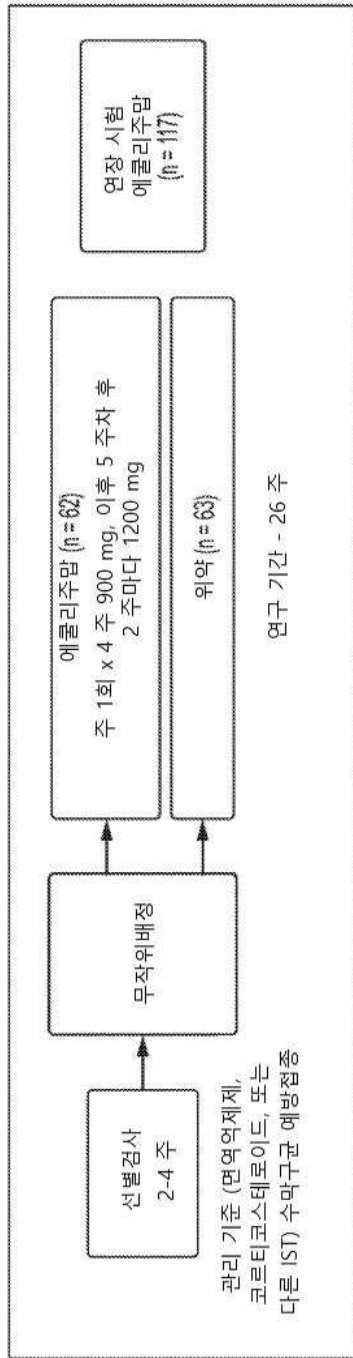
상기 모형은 다음의 항목을 포함하였다: 치료, 방문, 방문 상호작용항에 의한 치료, MGFA 무작위배정 총화 변수, 그리고 기준선에서 MG-QOL15 전체 점수. 결국 MG-QOL15 전체 점수 값은 귀속되지 않았다. *, ** 및 ***은 각각, 0.05, 0.01 및 0.001의 양측 알파 수준에서 통계학적 유의성을 나타낸다.

도면11

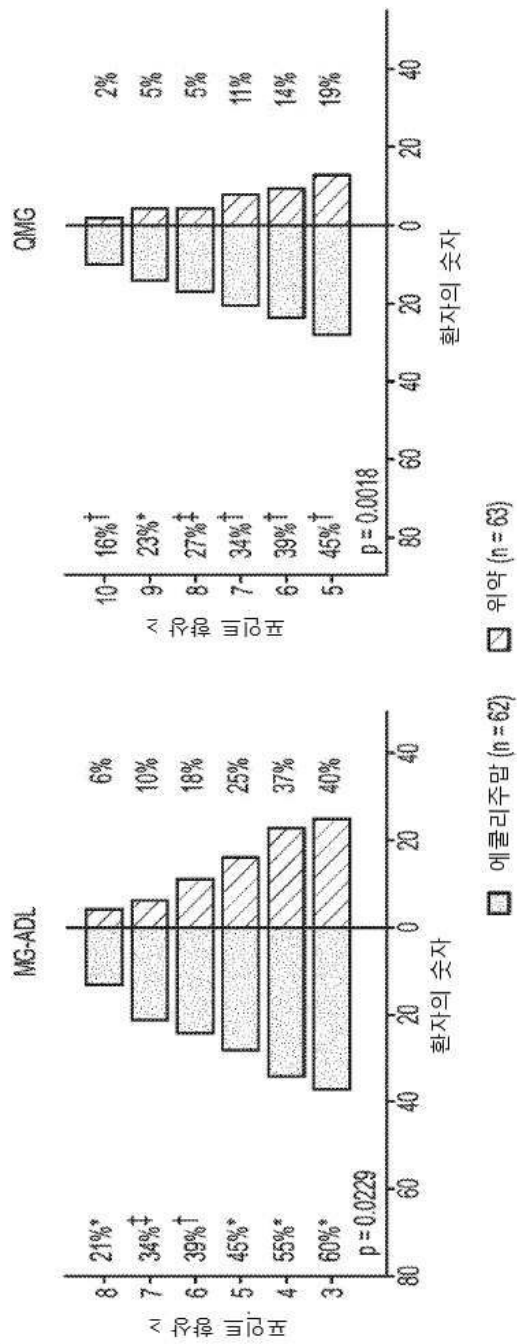


*, **, 및 *** 은 각각, 0.05, 0.01 및 0.001의 양측 알파 수준에서 통계학적 유의성을 나타낸다.

도면12

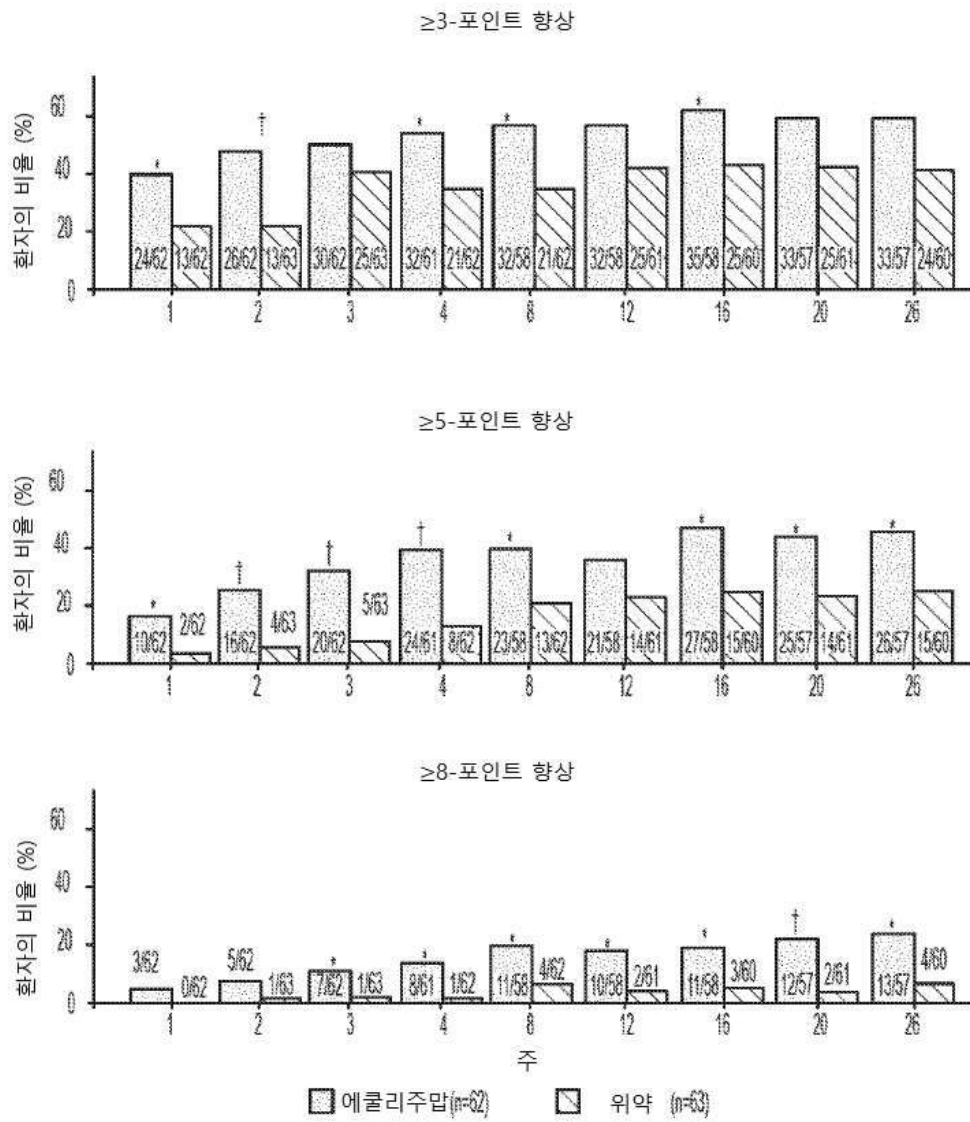


도면13

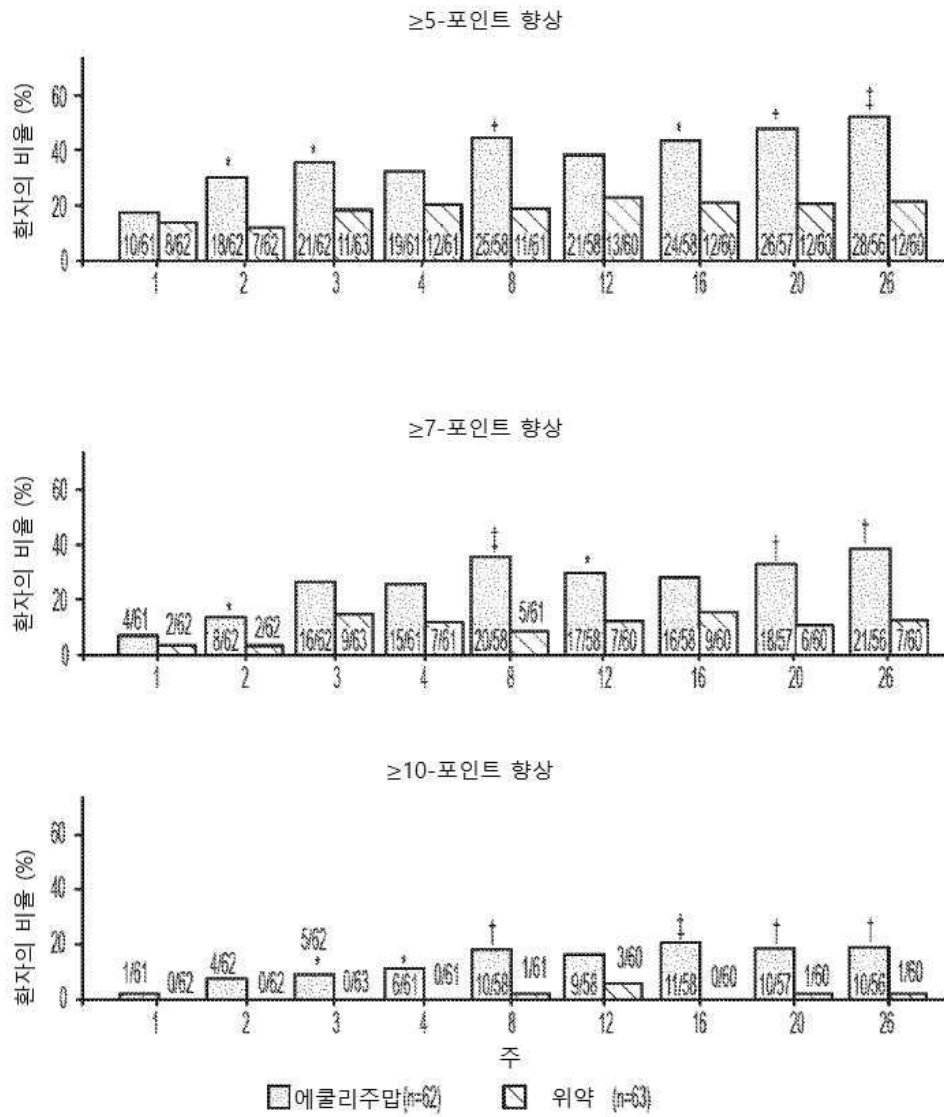


*p ≤ 0.05; †p ≤ 0.01; ‡p ≤ 0.001
 MG-ADL, 중증 근무력증 일상 생활 활동;
 QMG, 정량적 중증 근무력증

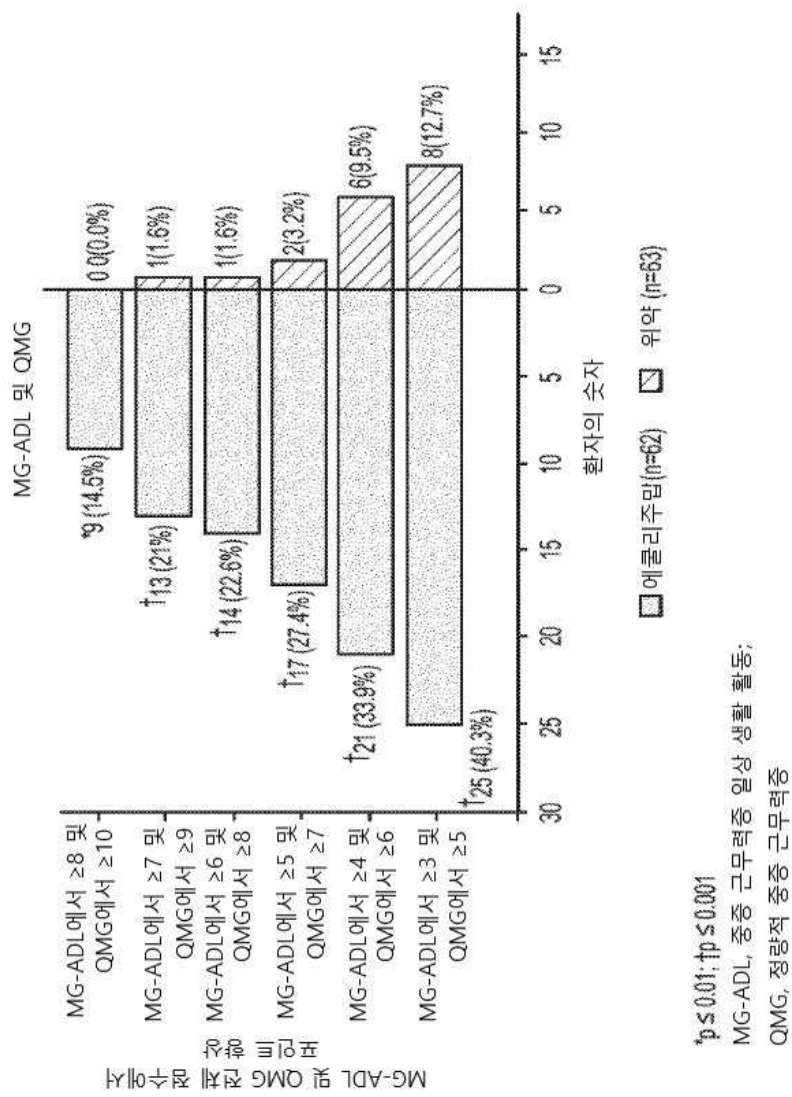
도면14



도면15

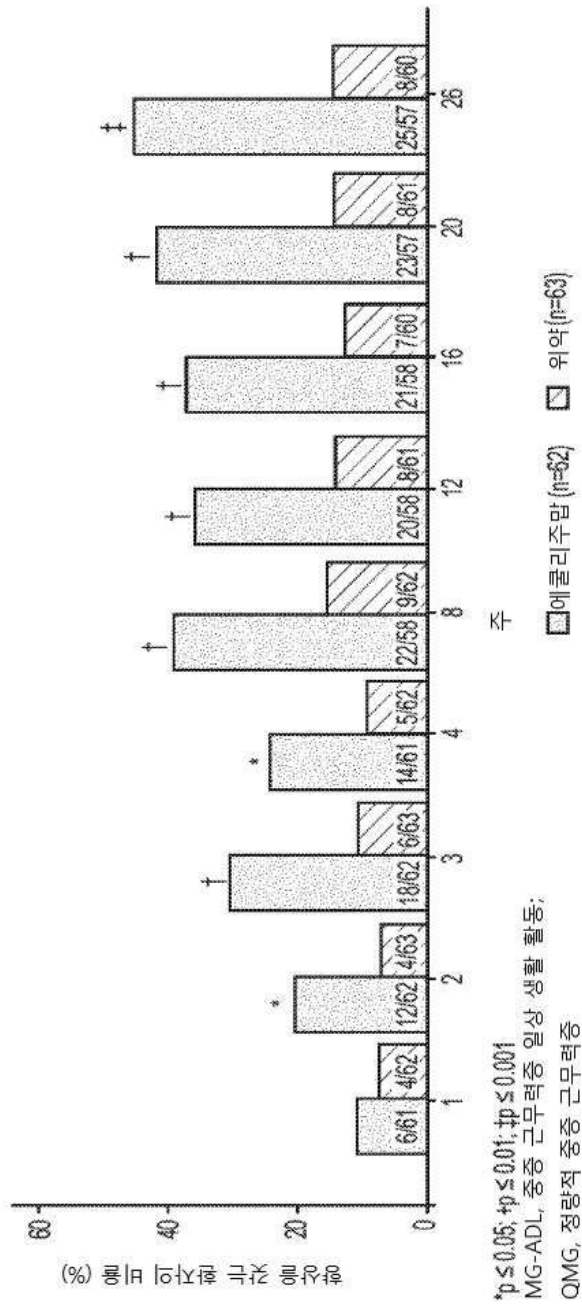


도면16

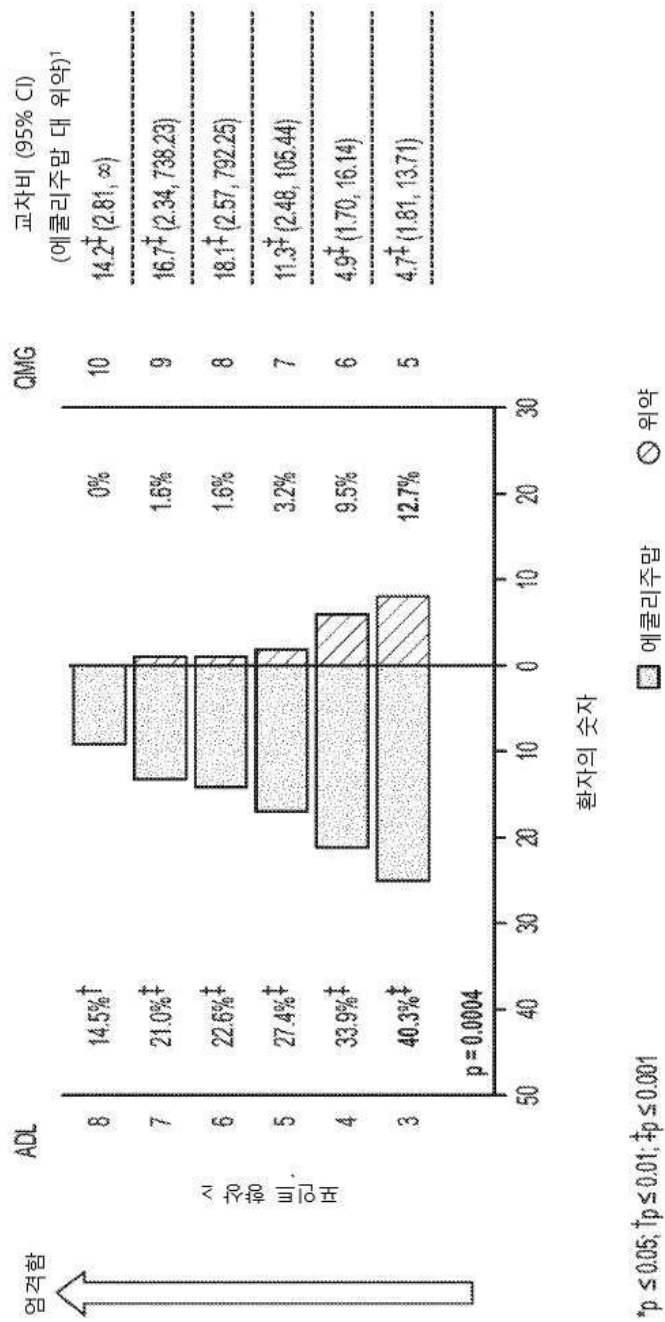


도면17

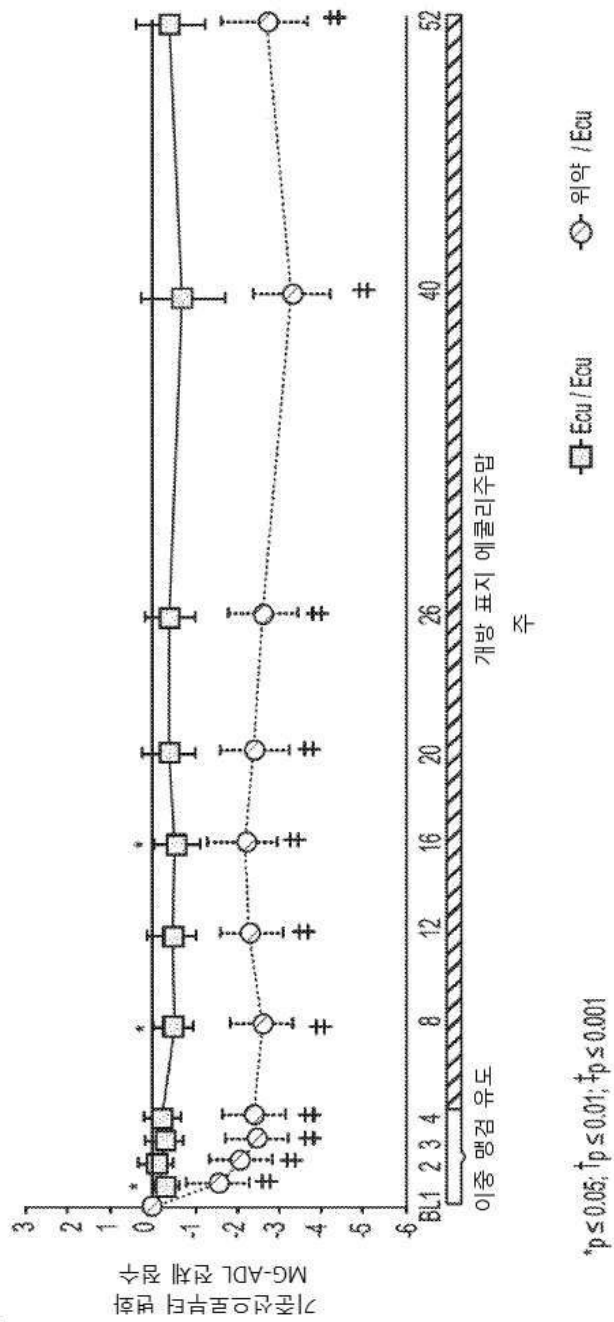
MG-ADL 전체 점수에서 ≥3 포인트 및 QMG 전체 점수에서 ≥5 포인트 향상



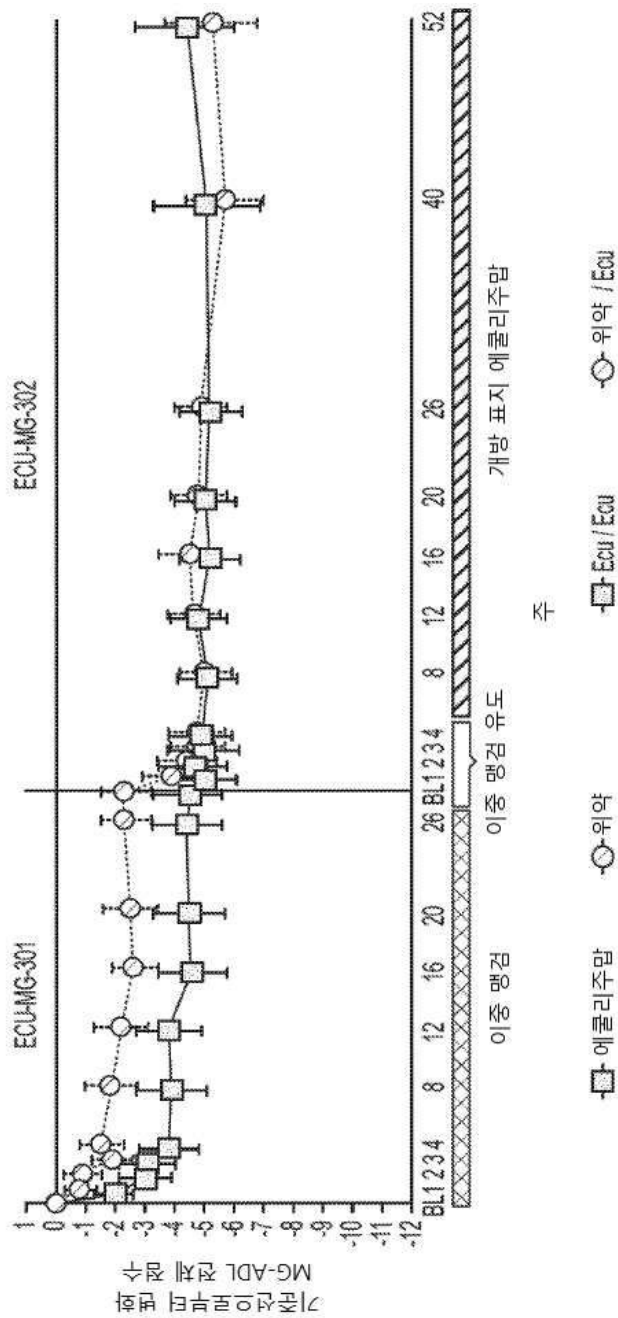
도면18



도면19



도면20



서열 목록

<110> Alexion Pharmaceuticals Inc.

<120> Method of Treating Refractory Generalized Myasthenia Gravis

<130> ALXN0421

<160> 39

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy Chain Complementarity Determining Sequence 1

<400> 1

Gly Tyr Ile Phe Ser Asn Tyr Trp Ile Gln

1 5 10

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy Chain Complementarity Determining Sequence two

<400> 2

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

1 5 10 15

Asp

<210> 3

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy Chain Complementarity Determining Sequence 3

<400> 3

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

1 5 10

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain Complementarity Determining Sequence 1

<400> 4

Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala Leu Asn

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain Complementarity Determining Sequence 2

<400> 5

Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain Complementarity Determining Sequence 3

<400> 6

Gln Asn Val Leu Asn Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 7

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized heavy chain variable region sequence

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain variable region sequence

<400> 8

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

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

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

35 40 45

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

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

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

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

<210> 9

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Engineered Heavy Chain Constant Region IgG2/4

<400> 9

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

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

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

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 10

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized entire antibody heavy chain sequence

<400> 10

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Ser Asn Tyr

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

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

130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys

 210 215 220
 Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro

 260 265 270
 Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

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

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

 340 345 350
 Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

 370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445
 <210> 11
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Humanized entire light chain sequence
 <400> 11
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Asn Thr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

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

 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 12
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Humanized and modified heavy chain variable region sequence
 <400> 12
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly His Ile Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

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

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

115 120

<210> 13

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized and modified heavy chain constant region sequence

<400> 13

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

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

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

<210> 14

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Entire humanized and modified antibody heavy chain sequence

<400> 14

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

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

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

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

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

305						310						315					320
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr		
				325					330					335			
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu		
			340					345					350				
Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys		
		355						360				365					
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser		
370						375						380					

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

<210> 15

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain constant region modified IgG2/4

<400> 15

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

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

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

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

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

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

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

305						310						315					320
Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys												
						325											
<210>	16																
<211>	448																
<212>	PRT																
<213>	Artificial Sequence																
<220><223>	Modified and humanized entire antibody heavy chain																
<400>	16																
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala		
1				5					10					15			
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ile	Phe	Ser	Asn	Tyr		
				20				25					30				
Trp	Ile	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met		
				35				40					45				
Gly	Glu	Ile	Leu	Pro	Gly	Ser	Gly	Ser	Thr	Glu	Tyr	Thr	Glu	Asn	Phe		
				50			55				60						
Lys	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr		
65					70					75					80		
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
				85					90					95			
Ala	Arg	Tyr	Phe	Phe	Gly	Ser	Ser	Pro	Asn	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp		
				100				105					110				
Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro		
				115				120				125					
Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr		
				130			135				140						
Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr		
145					150					155					160		
Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro		
					165					170				175			
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr		

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

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

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

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

 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435

440

445

<210> 17

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified CDR sequence

<400> 17

Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr His Ala Leu Asn

1

5

10

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified Heavy Chain CDR 2 sequence

<400> 18

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

1

5

10

15

Asp

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified heavy chain CDR1 sequence

<400> 19

Gly His Ile Phe Ser Asn Tyr Trp Ile Gln

1

5

10

<210> 20

<211> 448

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified and humanized entire human heavy chain sequence

<400> 20

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser
225 230 235 240

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

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

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

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

<210> 21

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR1 sequence

<400> 21

Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 22

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence

<400> 22

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

1 5 10 15

Gly

<210> 23

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> heavy chain CDR3 sequence

<400> 23

Asp Thr Pro Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 24

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain CDR1 sequence

<400> 24

Ser Gly Asp Ser Ile Pro Asn Tyr Tyr Val Tyr

1 5 10

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence

<400> 25

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 26

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence

<400> 26

Gln Ser Phe Asp Ser Ser Leu Asn Ala Glu Val

1 5 10

<210> 27

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain variable region sequence

<400> 27

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 28

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain variable region sequence

<400> 28

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Phe Asp Ser Ser Leu Asn Ala

85 90 95

Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 29

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR1 sequence

<400> 29

Asn Tyr Ile Ser

1

<210> 30

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2 sequence

<400> 30

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 31

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3 sequence

<400> 31

Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile

1 5

<210> 32

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR1 sequence

<400> 32

Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val His

1 5 10

<210> 33

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2 sequence

<400> 33

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser

1 5

<210> 34

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3 sequence

<400> 34

Gly Thr Tyr Asp Ile Glu Ser Tyr Val

1 5

<210> 35

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain variable region sequence

<400> 35

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

50 55 60

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 36

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain variable region sequence

<400> 36

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

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

65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Tyr Asp Ile Glu Ser Tyr Val
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 37

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable heavy chain

<400> 37

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

1 5 10 15

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

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

85 90 95
Cys Ala Ser Asp Ala Gly Tyr Asp Tyr Pro Thr His Ala Met His Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 38

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable light chain

<400> 38

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

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Glu Thr Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Thr Lys Val Gly Ser Ser
85 90 95

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

<210> 39

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain

<400> 39

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

1 5 10 15

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

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

 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205

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

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

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

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

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

Leu Ser Pro
450