



공개특허 10-2022-0157516



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0157516  
(43) 공개일자 2022년11월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07K 16/40* (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07K 16/40* (2013.01)  
*A61P 9/00* (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7039740(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2015년03월13일  
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2016-7028383  
원출원일자(국제) 2015년03월13일  
심사청구일자 2020년02월26일
- (85) 번역문제출일자 2022년11월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/020564
- (87) 국제공개번호 WO 2015/142668  
국제공개일자 2015년09월24일
- (30) 우선권주장  
61/954,094 2014년03월17일 미국(US)  
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인  
사노피 바이오테크놀로지  
프랑스 에프-75008 파리 르 라 보에티에 54  
리제너론 파아마슈티컬스, 인크.  
미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소오 밀 리  
버 로드 777
- (72) 발명자  
베삭, 로렌스  
프랑스 에프-75008 파리 르 라 보에티에 54 사노  
피 내  
하노틴, 코린느  
프랑스 에프-75008 파리 르 라 보에티에 54 사노  
피 내  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 1 항

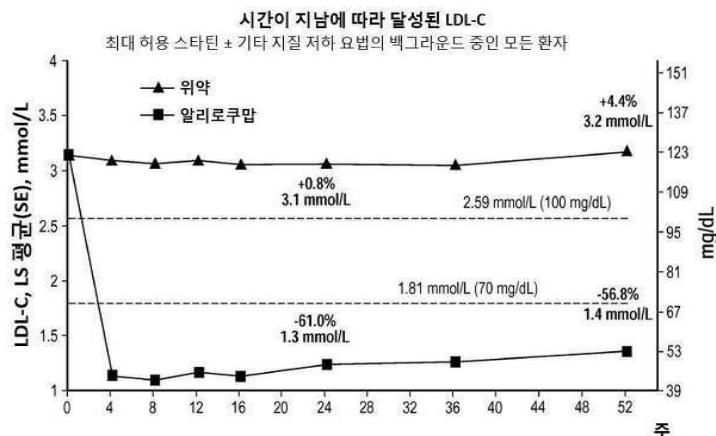
(54) 발명의 명칭 심혈관 위험을 감소시키는 방법

### (57) 요약

본 발명은 높은 수준의 지질 밀 지질단백질과 관련된 질병 및 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 심혈관 위험이 높은 환자에게 PCSK9 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, PCSK9 억제제는 본원에서 mAb316P 또는 알리로쿠맙으로 지칭한 예시적 항체와 같은 항-PCSK9 항체이다. 본 발명의 방법은 최대 허용 용량의 스타틴 요법에 의해 적절히 조절되지 않는 고콜레스테롤혈증 및 높은 수준의 기타 동맥경화 지질단백질을 갖는 심혈관 위험이 높은 환자를 치료하는 데 유용하다. 특히, 본 발명의 방법은 최대 허용 용량의 스타틴 요법에도 불구하고 급성 관상동맥 증후군 사건 후 12개월 이내에 심혈관 위험이 높은 환자의 심혈관 위험을 감소시키고 동맥경화 지질단백질을 낮추는 데 유용하다.

대 표 도 - 도3

알리로쿠맙은 52주에 걸쳐 일관성  
있는 LDL-C 감소를 유지함



(52) CPC특허분류

*A61P 9/10* (2018.01)

*A61K 2039/505* (2013.01)

*C07K 2317/76* (2013.01)

(72) 발명자

**포디, 로버트, 씨.**

미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 소우 밀 리버 로  
드 777 리제너론 파마슈티칼스, 인크. 내

**사시엘라, 윌리엄, 제이.**

미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 소우 밀 리버 로  
드 777 리제너론 파마슈티칼스, 인크. 내

**슈워츠, 그레고리, 지.**

미국 80220 콜로라도주 텐버 클레몬트 스트리트  
(111비) 1055 카디올로지 섹션 바 메디컬 센터 내

**스테그, 필립 가브리엘**

프랑스 에프-75877 파리 세덱스 18 뤼 헨리 후차드  
46 어시스턴스 퍼블리크 - 호피톡스 드 파리 센터  
호스피탈리어 비켓 유니베르시티 파리 디데로 앤  
카르디올로지 디파트먼트

---

(30) 우선권주장

62/025,400 2014년07월16일 미국(US)

62/043,182 2014년08월28일 미국(US)

15305293.1 2015년02월26일

유럽특허청(EPO)(EP)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

항체 또는 그의 항원-결합 단편의 용도.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 높은 수준의 지질 및 지질단백질과 관련된 질병 및 장애의 요법 치료 분야에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 최대 허용 용량의 스타틴 요법에도 불구하고 급성 관상동맥 증후군 이후의 심혈관 위험이 높은 환자에 있어서 심혈관 위험을 감소시키고 동맥경화 지질단백질을 낮추기 위한 PCSK9 억제제의 용도에 관한 것이다.

### 배경기술

[0002] 신속한 관상동맥 재개통, 이중 항혈소판 요법, 및 집중 스타틴 요법을 포함한 현대적 요법에도 불구하고, 급성 관상동맥 증후군(ACS) 이후 심혈관 사건이 매우 자주 발생한다. 등록 데이터에 따르면, 심혈관 사망률은 5년에 13%로 높으며, 거의 대다수가 처음 퇴원 후에 발생한다. 최근의 급성 관상동맥 증후군(ACS) 환자는 단기간에 재발성 관상동맥 사건을 겪을 위험이 매우 높다. ACS 환자의 약 10%는 1년 이내에 심혈관 사망, 재발성 심근경색, 또는 뇌졸중을 겪는다. 대규모 임상 시험 결과에 근거하여, ACS 환자에 대한 치료 권장사항으로서 초기 집중 스타틴 요법이 공식적으로 승인되었다. 역학 시험 및 약물 개입 시험 모두 저밀도 지질단백질 콜레스테롤(LDL-C)과 심혈관(CV) 사건 간의 강한 선형 관계를 보여주었다. 그러나, CV 위험이 높은 많은 환자는 현재 이용 가능한 지질 저하제로 이러한 수준을 달성할 수 없다. 게다가, 위험이 높은 환자의 상당수가 그들의 권장 LDL-C 표적 수준을 달성조차 하지 못하며, 대부분의 CV 사건이 실제 예방되지 않아, 환자에 대한 실질적인 "잔여 위험"을 남긴다. 따라서, 특히, 위험이 높은 ACS 환자의 경우, 관상동맥 심장 질병(CHD)의 예방을 위한 추가의 약리학적 요법은 여전히 필수적이다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0003] 본 발명은 최대 허용 용량의 스타틴 요법에도 불구하고 급성 관상동맥 증후군 이후의 심혈관 위험이 높은 환자에 있어서 심혈관 위험을 감소시키고 동맥경화 지질단백질을 낮추기 위한 방법을 제공한다. 특히, 본 발명의 방법은 심혈관 위험 및/또는 사건을 감소시키는 데 유용하다.

#### 과제의 해결 수단

[0004] 본 발명의 일 구현예는, 심혈관 위험이 높은 환자의 심혈관 위험을 급성 관상동맥 증후군(ASC) 사건 후 12개월 이내에 감소시키는 방법으로서, 1회 이상 용량의 프로단백질 전환효소 서브틸리신/켁신 9형(PCSK9) 억제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, PCSK9 억제제의 부재시 환자는 최대 허용 용량의 스타틴 요법을 이용한 정상 상태 치료에도 불구하고 동맥경화 지질단백질의 부적절한 조절을 나타내는, 방법을 제공한다.

[0005] 본 발명의 일 구현예는, 심혈관 위험이 높은 환자의 심혈관 사건을 급성 관상동맥 증후군(ASC) 사건 후 12개월 이내에 감소시키는 방법으로서, 1회 이상 용량의 프로단백질 전환효소 서브틸리신/켁신 9형(PCSK9) 억제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, PCSK9 억제제의 부재시 환자는 최대 허용 용량의 스타틴 요법을 이용한 정상 상태 치료에도 불구하고 동맥경화 지질단백질의 부적절한 조절을 나타내는, 방법을 제공한다.

[0006] 본 발명의 일 구현예는, 급성 관상동맥 증후군(ACS) 사건 후의 심혈관 위험이 높은 환자의 심혈관 사건을 감소시키는 방법으로서, 1회 이상 용량의 프로단백질 전환효소 서브틸리신/켁신 9형(PCSK9) 억제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

- [0007] 본 발명의 일 구현예는, 급성 관상동맥 증후군(ACS) 사건 후의 심혈관 위험이 높은 환자의 심혈관 위험을 감소시키는 방법으로서, 1회 이상 용량의 프로단백질 전환효소 서브틸리신/켁신 9형(PCS9) 억제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0008] 일 양태에 따르면, 본 발명의 방법은, 최대 허용 용량의 스타틴 요법(즉, PCS9 억제제의 부재시 최대 허용 용량의 스타틴 요법에 의해 적절히 조절되지 않는 높은 지질 및 지질단백질)에도 불구하고 급성 관상동맥 증후군 사건 후 12개월 이내에 환자의 심혈관 위험을 감소시키고 동맥경화 지질단백질을 낮추기 위해 심혈관 위험이 높은 환자에게 1회 이상 용량의 PCS9 억제제를 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 특정 구현예에 따르면, PCS9 억제제는 환자의 기존 스타틴 요법의 추가 요법으로서 심혈관 위험이 높은 환자에게 투여된다.
- [0009] 다른 양태에 따르면, 본 발명의 방법은, 1일 용량(daily dose)의 스타틴(예를 들어, 최대 허용 용량의 스타틴 요법)을 포함하는 치료적 섭생 중인 심혈관 위험이 높은 환자를 선택하는 단계, 및 스타틴 요법과 병용하여(즉, 추가로) 1회 이상 용량의 PCS9 억제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0010] 일 양태에 따르면, 본 발명은, 심혈관 위험이 높은 환자의 심혈관 위험을 급성 관상동맥 증후군(ACS) 사건 후 12개월 이내에 감소시키는 방법으로서, 1회 이상 용량의 프로단백질 전환효소 서브틸리신/켁신 9형(PCS9) 억제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, PCS9 억제제의 부재시 환자는 최대 허용 용량의 스타틴 요법을 이용한 정상 상태 치료에도 불구하고 동맥경화 지질단백질의 부적절한 조절을 나타내는, 방법을 포함한다.
- [0011] 일부 양태에서, 심혈관 위험을 감소시킨다는 용어는 관상동맥 심장 질병 사망, 급성 심근경색, 불안정 협심증으로 인한 입원, 또는 허혈성 뇌졸중이 처음 발생할 때까지의 시간을 감소시키는 것을 의미한다.
- [0012] 일부 양태에서, 용어 ACS 사건은 1) 추정 또는 입증된 폐쇄성 관상동맥 질병으로 인해, 예정되지 않은 입원 후 72시간 내에 휴식 또는 최소 활동 시 발생하는 심근허혈의 불안정한 증상; 및 2) a) 급성 심근경색과 일치하는 높은 심장표지자 및/또는 b) 국소 관류 이미징(imaging) 또는 심실벽 운동 이상, 혈관조영술에 의한 70% 이상의 심외막 관상동맥 협착, 또는 사건과 관련된 관상동맥 재개통의 필요성으로부터의 폐쇄성 관상동맥 질병의 추가 증거와 함께 허혈 또는 경색과 일치하는 휴식 시 ECG 변화에 의해 정의된다.
- [0013] 일부 양태에서, PCS9 억제제는 PCS9에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 일부 양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 1/6 및 11/15로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 가변 영역/경쇄 가변 영역(HCVR/LCVR) 아미노산 서열 쌍의 중쇄 및 경쇄 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 12, 13, 14, 16, 17 및 18을 갖는 중쇄 및 경쇄 CDR 아미노산 서열을 포함한다. 대안적 양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 11의 아미노산 서열을 갖는 HCVR 및 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 2, 3, 4, 7, 8 및 10을 갖는 중쇄 및 경쇄 CDR 아미노산 서열을 포함한다. 대안적 양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 갖는 HCVR 및 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함한다. 다른 양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 12, 13, 14, 16, 17 및 18, 또는 SEQ ID NO: 2, 3, 4, 7, 8 및 10을 갖는 중쇄 및 경쇄 CDR 아미노산 서열을 포함하는 항체와 동일한 PCS9 상의 에피토프에 결합한다. 또 다른 양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 PCS9로의 결합을 위해 SEQ ID NO: 12, 13, 14, 16, 17 및 18, 또는 SEQ ID NO: 2, 3, 4, 7, 8 및 10을 갖는 중쇄 및 경쇄 CDR 아미노산 서열을 포함하는 항체와 경쟁한다.
- [0014] 일부 양태에서, PCS9에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 2주마다 1회의 빈도로 약 75 mg의 용량으로 환자에게 투여된다. 다른 양태에서, 2회 용량 투여 후 측정된 환자의 LDL-C가 50 mg/dL 미만이면, 약 75 mg의 용량이 유지된다. 또 다른 양태에서, 2회 용량 투여 후 측정된 환자의 LDL-C가 50 mg/dL 이상으로 유지되면, 약 75 mg의 용량을 중단한 후에, PCS9에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 2주마다 1회의 빈도로 약 150 mg의 용량으로 환자에게 투여된다. 추가 양태에서, 임의의 2회 연속 측정에 대한 환자의 LDL-C가 25 mg/dL 미만이면, 약 150 mg의 용량을 중단한 후에, PCS9에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 2주마다 1회의 빈도로 약 75 mg의 용량으로 환자에게 투여된다.
- [0015] 일부 양태에서, PCS9 억제제는 최대 허용 용량의 스타틴 요법과 병용하여 환자에게 투여된다. 다른 양태에서, 최대 허용 용량의 스타틴 요법은 1일 용량 약 40 mg 내지 약 80 mg의 아토르바스타틴을 포함한다. 또 다른 양태에서, 최대 허용 용량의 스타틴 요법은 1일 용량 약 20 mg 내지 약 40 mg의 로수바스타틴을 포함한다.
- [0016] 일부 양태에서, PCS9 억제제의 투여 시 또는 그 이전에, 환자는 1) 70 mg/dL 이상의 혈청 저밀도 지질단백질 콜레스테롤(LDL-C) 수준, 2) 100 mg/dL 이상의 비-고밀도 지질단백질 콜레스테롤, 또는 3) 80 mg/dL 이상의 아

포지질단백질 B로 정의되는 동맥경화 지질단백질의 부적절한 조절을 나타낸다.

[0017] 일부 양태에서, 정상 상태 치료는 적어도 2주 동안의 치료이다.

[0018] 본 발명의 다른 구현예는 다음의 상세한 설명의 검토로부터 명백해질 것이다.

### 도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 오디세이 LONG TERM 연구 설계의 그래픽 표현이다.

도 2는 오디세이 LONG TERM 설계의 그래픽 표현이다. 전화 방문은 이탈릭체로 표시되어 있고, 이중 맹검 치료 기간 방문이 끝날 때까지 현장 방문 사이에 4주마다 계속된다.

도 3은 제52주까지 오디세이 LONG TERM 연구의 각 시점에서 위약(placebo) 및 알리로쿠맙(alirocumab)에 대한 LS 평균(SE) 산출 LDL-C를 보여주는 그래프이다. 그래프에 표시된 값들은 기준선으로부터 제24주 및 제52주까지의 LS 평균 % 변화이다.

도 4는 미리 지정된 분석 시 오디세이 LONG TERM 연구에 있어서 처음 판정된 주요 CV 사건까지의 시간에 대한 카플란-마이어 추정치의 그래프이다.

도 5는 오디세이 LONG TERM 연구에서 제24주에서의 위약 및 알리로쿠맙 군에 대한 LS 평균(SE) 산출 비-HDL-C, ApoB 및 Lp(a)를 보여주는 그래프이다.

도 6는 판정된 MACE의 하위군의 사후 분석 그래프로서(오디세이 결과 평가변수(ODYSSEY OUTCOMES endpoint)), TEAE 기간 동안 처음 양성 판정된 CV 사건까지의 시간에 대한 카플란-마이어 추정치를 보여준다.

도 7은 판정된 MACE의 하위군의 사후 분석 그래프로서(오디세이 결과 평가변수), 3 단계 위약-대조 연구 풀에서 TEAE 기간 동안 처음 양성 판정된 CV 사건까지의 시간에 대한 카플란-마이어 추정치를 보여준다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 본 발명을 설명하기 전에, 설명된 특정 방법 및 실험 조건은 변할 수 있으므로, 본 발명은 이러한 특정 방법 및 실험 조건에 한정되지 않음을 이해해야 한다. 또한, 본 발명의 범위는 첨부된 청구범위에 의해서만 제한되므로, 본원에 사용된 용어는 단지 특정 구현예를 설명하기 위한 목적이며, 제한적인 것으로 의도된 것은 아님을 이해해야 한다.

[0021] 달리 정의하지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는, 본 발명이 속한 기술분야의 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 사용된 용어 "약"은, 인용된 특정 수치와 관련하여 사용되는 경우, 인용된 값으로부터 1% 이하만큼 변할 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 본원에 사용된 표현 "약 10 0"은 99와 101 및 그 사이의 모든 값(예를 들어, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4 등)을 포함한다.

[0022] 본원에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실시에 사용될 수 있지만, 이하 바람직한 방법 및 물질을 설명한다. 본원에 언급된 모든 간행물은 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

### 최대 허용 용량의 스타틴 요법에 의해 적절히 조절되지 않는 고콜레스테롤혈증 및 기타 동맥경화 지질단백질

[0024] 본 발명은 일반적으로, 스타틴에 의해 적절히 조절되지 않는 고콜레스테롤혈증, 즉, 1일 최대 허용 용량의 스타틴을 포함하는 치료적 섭생에 의해 적절히 조절되지 않는 고콜레스테롤혈증이 있는 심혈관 위험이 높은 환자를 치료하기 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다. 고콜레스테롤혈증과 관련하여 본원에 사용된 표현 "적절히 조절되지 않는"은, 환자의 혈청 저밀도 지질단백질 콜레스테롤(LDL-C) 농도, 총 콜레스테롤 농도, 및/또는 트리글리세리드 농도가, 안정적인 1일 용량의 스타틴을 포함하는 치료적 섭생을 받고 적어도 4주 후, (관상동맥 심장 질병에 대한 환자의 상대적 위험도를 고려하여) 의학적으로 허용 가능한 인정된 수준으로 감소되지 않음을 의미한다. 예를 들어, "스타틴에 의해 적절히 조절되지 않는 고콜레스테롤혈증이 있는 환자"는, 환자가 적어도 4주 동안 안정적인 매일의 스타틴 섭생을 받은 후 (환자의 근원적 심장 질병 위험도에 따라) 약 70 mg/dL, 100 mg/dL, 130 mg/dL, 140 mg/dL 이상의 혈청 LDL-C 농도를 갖는 환자(들)를 포함한다.

[0025] 특정 구현예에 따르면, 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 심혈관 위험이 높은 환자는 적어도 4주, 5주, 6주 이상 (다른 지질 변형 요법 없이 또는 그와 더불어) 안정적인 1일 용량의 스타틴을 취함에도 불구하고 고콜레스테롤혈증(예를 들어, 70 mg/dL 이상의 혈청 LDL-C 농도)을 갖는다. 특정 구현예에서, 심혈관 위험이 높은 환자의 고콜레스테롤혈증은 최대 허용 용량의 스타틴 요법에 의해 부적절하게 조절된다.

- [0026] 본 발명은 또한 일반적으로, 스타틴에 의해 적절히 조절되지 않는 높은 수준의 동맥경화 지질단백질, 즉, 1일 최대 허용 용량의 스타틴을 포함하는 치료적 섭생에 의해 적절히 조절되지 않는 높은 수준의 동맥경화 지질단백질을 갖는 심혈관 위험이 높은 환자를 치료하기 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다. 동맥경화 지질단백질과 관련하여 본원에 사용된 표현 "적절히 조절되지 않는"은, 환자의 혈청 저밀도 지질단백질 콜레스테롤(LDL-C) 농도, 비-고밀도 지질단백질 콜레스테롤, 및/또는 아포지질단백질 B 농도가, 안정적인 1일 용량의 스타틴을 포함하는 치료적 섭생을 받고 적어도 4주 후, (관상동맥 심장 질병에 대한 환자의 상대적 위험도를 고려하여) 의학적으로 허용 가능한 인정된 수준으로 감소되지 않음을 의미한다. 예를 들어, "스타틴에 의해 적절히 조절되지 않는 높은 수준의 동맥경화 지질단백질을 갖는 환자"는, 환자가 적어도 4주 동안 안정적인 매일의 스타틴 섭생을 받은 후 (환자의 기본적 심장 질병 위험도에 따라) 약 70 mg/dL, 100 mg/dL, 130 mg/dL, 140 mg/dL 이상의 혈청 LDL-C 농도; 약 100 mg/dL 이상의 비-고밀도 지질단백질 콜레스테롤 농도; 또는 약 80 mg/dL 이상의 아포지질단백질 B 농도를 갖는 환자(들)를 포함한다.
- [0027] 특정 구현예에 따르면, 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 심혈관 위험이 높은 환자는 적어도 4주, 5주, 6주 이상 (다른 지질 변형 요법 없이 또는 그와 더불어) 안정적인 1일 용량의 스타틴을 취함에도 불구하고 높은 수준의 동맥경화 지질단백질(예를 들어, 70 mg/dL 이상의 혈청 LDL-C 농도)을 갖는다. 특정 구현예에서, 심혈관 위험이 높은 환자의 높은 수준의 동맥경화 지질단백질은 최대 허용 용량의 스타틴 요법에 의해 부적절하게 조절된다.
- [0028] 본원에 사용된 "최대 허용 용량의 스타틴 요법"은 특정 환자에 대해 최대로 허용되는 1일 용량의 스타틴 투여를 포함하는 치료적 섭생을 의미한다. 최대 허용 용량은 환자에게 허용되지 않는 부작용을 일으키지 않고 환자에게 투여될 수 있는 스타틴의 최고 용량을 의미한다. 최대 허용 용량의 스타틴 요법은, 예를 들어 1일 40 내지 80 mg의 아토르바스타틴, 또는 1일 20 내지 40 mg의 로수바스타틴을 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0029] 본 발명은 또한, 세리바스타틴, 피타바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴 및 프라바스타틴과 같은 다른 스타틴의 매일 투여를 포함하는 최대 허용 용량의 스타틴 요법에 의해 적절히 조절되지 않는 고콜레스테롤증 및 높은 수준의 기타 동맥경화 지질단백질을 갖는 심혈관 위험이 높은 환자를 치료하는 방법을 포함한다.
- [0030] **환자 선택**
- [0031] 본 발명은 1일 최대 허용 용량의 치료적 스타틴 섭생에 의해 적절히 조절되지 않는 고콜레스테롤증 및 높은 수준의 기타 동맥경화 지질단백질을 갖는 심혈관 위험이 높은 환자를 치료하는 데 유용한 방법 및 조성물을 포함한다.
- [0032] 본 발명의 특정 구현예에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 식이(diet) 보조로서 투여된다.
- [0033] 일부 구현예에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 최근의 급성 관상동맥 증후군 환자의 심혈관 사건의 감소를 위해 투여된다.
- [0034] 일부 구현예에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 최근의 급성 관상동맥 증후군 환자의 심혈관 위험의 감소를 위해 투여된다.
- [0035] 일부 구현예에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 스타틴과 병용하여 또는 단일요법으로 스타틴 내성이 없는 환자의 경우를 포함한다.
- [0036] 일부 구현예에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 일회용 예비 충전 펜 또는 일회용 예비 충전 주사기를 사용하여 허벅지, 복부, 또는 상박에 괴하 주사로써 투여된다. 주사 부위는 각 주사에 따라 순환될 수 있다. 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 일광화상, 피부 발진, 염증, 또는 피부 감염과 같은 활성 피부 질병이나 손상 영역에 주사되어서는 안 된다.
- [0037] 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 심혈관 위험이 높은 환자는 추정 또는 입증된 폐쇄성 관상동맥 질병으로 인해, 예정되지 않은 입원 후 72시간 이내에 휴식 또는 최소 활동 시 발생하는 심근허혈의 불안정한 증상에 의해 정의되는 ACS로 입원하였다. 또한, 자격이 있는 ACS 사건은 적어도 다음 기준 중 적어도 하나가 충족될 필요가 있었다: 급성 심근경색과 일치하는 높은 심장표지자, 또는 국소 관류 이미징 또는 심실벽 운동 이상, 혈관조영술에 의한 70% 이상의 심외막 관상동맥 협착, 또는 사건과 관련된 관상동맥 재개통의 필요성으로부터의 폐쇄성 관상동맥 질병의 추가 증거와 함께 허혈 또는 경색과 일치하는 휴식 시 ECG 변화.
- [0038] 자격이 있는 환자는 1일 40 내지 80 mg의 아토르바스타틴, 1일 20 내지 40 mg의 로수바스타틴, 또는 이들 작용제 중 하나의 최대 허용 용량으로 정상 상태(적어도 2주) 치료를 했음에도 불구하고 동맥경화 지질단백질의 부

적절한 조절을 보였어야 했다. 동맥경화 지질단백질의 부적절한 조절은, 70 mg/dL(1.81 mmol/L) 이상의 LDL-C, 100 mg/dL(2.59 mmol/L) 이상의 비-HDL-C, 또는 80 mg/dL(0.8 mmol/L) 이상의 아포지질단백질 B 중 적어도 하나에 의해 정의되었다.

[0039] 특정 구현예에 따르면, 심혈관 위험이 높은 환자는 연령(예를 들어, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 또는 80 세 이상), 인종, 국적, 성별(남성 또는 여성), 운동 습관(예를 들어, 정기적으로 운동하거나 그렇지 않은 사람), 기타 이전의 건강 상태(예를 들어, 2형 당뇨병, 고혈압 등), 및 현재 약물투여 상태(예를 들어, 현재 베타 차단제, 니아신, 에제티미브, 피브레이트, 오메가-3 지방산, 담즙산 수지 등을 취하고 있음)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 추가 위험 인자를 갖는 것에 기초하여 선택될 수 있다.

[0040] 본 발명에 따르면, 심혈관 위험이 높은 환자는 전술한 선택 기준 또는 치료적 특성 중 하나 이상의 조합에 기초하여 선택될 수 있다.

#### 최대 허용 용량의 스타틴 요법의 추가 요법으로서 PCSK9 억제제의 투여

[0042] 본 발명은, PCSK9 억제제의 부재시 안정적인 1일 최대 허용 용량의 치료적 스타틴 섭생에 의해 적절히 조절되지 않는 고콜레스테롤혈증 및 높은 수준의 기타 동맥경화 지질단백질을 갖는 심혈관 위험이 높은 환자에게 특정 투여량 및 빈도에 따라 PCSK9 억제제를 투여하고, 이때 PCSK9 억제제는 환자의 치료적 스타틴 섭생에 추가로 투여되는, 방법을 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에 따르면, 심혈관 위험이 높은 환자가, 예를 들어 40 내지 80 mg의 아토르바스타틴을 포함하는 안정적인 1일 최대 허용 용량의 치료적 스타틴 섭생 중임에도 불구하고 적절히 조절되지 않는 고콜레스테롤혈증 및 높은 수준의 기타 동맥경화 지질단백질을 가질 경우, 심혈관 위험이 높은 환자가 자신의 안정적인 매일의 치료적 스타틴 섭생을 계속하면서, 심혈관 위험이 높은 환자에게 PCSK9 억제제를 특정 양 및 투여 간격으로 투여할 수 있다.

[0043] 본 발명의 방법은, 심혈관 위험이 높은 환자가 PCSK9 억제제를 투여 받기 전과 동일한 안정적인 1일 최대 허용 용량의 치료적 스타틴 섭생(즉, 동일한 투여량의 스타틴)의 추가 요법으로서 PCSK9 억제제가 투여되는 추가적 치료 섭생을 포함한다. 다른 구현예에서, PCSK9 억제제는 환자가 PCSK9 억제제를 투여 받기 전보다 더 많거나 더 적은 용량의 스타틴 양으로 스타틴을 포함하는 1일 최대 허용 용량의 치료적 스타틴 섭생의 추가 요법으로서 투여된다. 예를 들어, 특정 투여 빈도 및 양으로 투여되는 PCSK9 억제제를 포함하는 치료적 섭생을 시작한 후, 환자에게 투여 또는 처방되는 스타틴의 1일 용량은, 환자의 치료적 요구에 따라, PCSK9 억제제 치료 섭생을 시작하기 전 심혈관 위험이 높은 환자가 취한 1일 스타틴 용량과 비교하여 (a) 동일하게 유지, (b) 증가, 또는 (c) 감소(예를 들어, 상향적정 또는 하향적정)될 수 있다.

#### 치료 효능

[0045] 본 발명의 방법은 LDL-C, ApoB100, 비-HDL-C, 총 콜레스테롤, VLDL-C, 트리글리세리드, Lp(a) 및 잔여 콜레스테롤로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지질 성분의 혈청 수준의 감소를 야기할 것이다.

[0046] 예를 들어, 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 안정적인 1일 최대 허용 용량의 치료적 스타틴 섭생에 의해 적절히 조절되지 않는 고콜레스테롤혈증 또는 높은 수준의 기타 동맥경화 지질단백질을 갖는 심혈관 위험이 높은 환자에게 PCSK9 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 투여(예를 들어, 심혈관 위험이 높은 환자의 최대 허용 용량의 스타틴 요법에 추가로 PCSK9 억제제를 투여)하는 것은, 기준선으로부터 적어도 약 25%, 30%, 40%, 50%, 60% 이상의 혈청 저밀도 지질단백질 콜레스테롤(LDL-C)의 감소 평균 백분율; 기준선으로부터 적어도 약 25%, 30%, 40%, 50%, 60% 이상의 비-HDL-C의 감소 평균 백분율; 기준선으로부터 적어도 약 25%, 30%, 40%, 50%, 60% 이상의 ApoB100의 감소 평균 백분율; 기준선으로부터 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% 이상의 총 콜레스테롤의 감소 평균 백분율; 기준선으로부터 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% 이상의 VLDL-C의 감소 평균 백분율; 기준선으로부터 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% 이상의 트리글리세리드의 감소 평균 백분율; 및/또는 기준선으로부터 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25% 이상의 Lp(a)의 감소 평균 백분율을 야기할 것이다.

#### PCSK9 억제제

[0048] 본 발명의 방법은 PCSK9 억제제를 포함하는 치료용 조성물을 심혈관 위험이 높은 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 본원에 사용된 "PCSK9 억제제"는 시험관내 또는 생체내에서 인간 PCSK9에 결합하거나 그와 상호작용하며, PCSK9의 정상적인 생물학적 기능을 억제하는 임의의 작용제이다. PCSK9 억제제의 부류의 비제한적인 예는 소분자 PCSK9 길항제, 펩티드-기반의 PCSK9 길항제(예를 들어, "펩티바디(peptibody)" 분자) 및 인간 PCSK9에

특이적으로 결합하는 항체 또는 항체의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0049] 본원에 사용된 용어 "인간 프로단백질 전환효소 서브틸리신/케신 9형" 또는 "인간 PCSK9" 또는 "hPCSK9"는 SEQ ID NO: 197에 나타낸 핵산 서열 및 SEQ ID NO: 198의 아미노산 서열을 갖는 PCSK9, 또는 그의 생물학적 활성 단편을 의미한다.

[0050] 본원에 사용된 용어 "항체"는 4개의 폴리펩티드 쇄, 이황화 결합에 의해 상호-연결되는 2개의 중(H) 쇄 및 2개의 경(L) 쇄를 포함하는 면역글로불린 분자, 및 그의 다량체(예를 들어, IgM)를 의미한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 HCVR 또는 VH로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, CH1, CH2 및 CH3을 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본원에서 LCVR 또는 VL로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인(CL1)을 포함한다. VH 및 VL 영역은, 프레임워크 영역(FR)으로 명명된 보다 보존된 영역이 산재된, 상보성 결정 영역(CDR)으로 명명된, 초가변성의 영역으로 더 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 아미노-말단으로부터 카복시-말단까지 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4 순서로 배열된, 3개의 CDR 및 4개의 FR로 이루어진다. 본 발명의 다른 구현예에서, 항-PCSK9 항체(또는 그의 항원-결합 부분)의 FR은 인간 생식계 서열과 동일하거나, 천연적으로 또는 인위적으로 변형될 수 있다. 아미노산 공통 서열은 2개 이상의 CDR의 병렬 분석에 기초하여 정의될 수 있다.

[0051] 본원에 사용된 용어 "항체"는 또한 전체 항체 분자의 항원-결합 단편을 포함한다. 본원에 사용된 용어 항체의 "항원-결합 부분", 항체의 "항원-결합 단편" 등은 항원과 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는, 임의의 천연적으로 발생하는, 효소적으로 수득 가능한, 합성, 또는 유전자 조작된 폴리펩티드 또는 당단백질을 포함한다. 항체의 항원-결합 단편은, 예를 들어 항체 가변 도메인 및 선택적으로 불변 도메인을 인코딩하는 DNA의 조작 및 발현을 수반하는 단백질 분해 또는 재조합 유전자 조작 기술과 같은 임의의 적합한 표준 기술을 사용하여 전체 항체 분자로부터 유래될 수 있다. 이러한 DNA는, 예를 들어 상업적 공급처, DNA 라이브러리(예를 들어, 파지-항체 라이브러리를 포함)로부터 알려져 있고/있거나 용이하게 이용 가능하거나, 합성될 수 있다. DNA를 시퀀싱하고, 화학적으로 또는 분자 생물학 기술을 사용하여 조작하여, 예를 들어 하나 이상의 가변 및/또는 불변 도메인을 적합한 배치로 배열하거나 코돈을 도입하거나, 시스테인 잔기를 생성하거나, 아미노산을 변형, 부가 또는 결실시킬 수 있다.

[0052] 항원-결합 단편의 비-제한적인 예는 (i) Fab 단편; (ii) F(ab')2 단편; (iii) Fd 단편; (iv) Fv 단편; (v) 단쇄 Fv(scFv) 분자; (vi) dAb 단편; 및 (vii) 항체의 초가변 영역을 모방하는 아미노산 잔기로 이루어진 최소 인식 단위(예를 들어, CDR3 웨პ티드와 같은 단리된 상보성 결정 영역(CDR)), 또는 구속된 FR3-CDR3-FR4 웨პ티드를 포함한다. 다른 조작된 분자, 예를 들어, 도메인 특이적 항체, 단일 도메인 항체, 도메인-결실 항체, 키메라 항체, CDR-이식 항체, 디아바디(diabody), 트리아바디(triabody), 테트라바디(tetraabody), 미니바디(minibody), 나노바디(nanobody)(예를 들어, 1가 나노바디, 2가 나노바디 등), 소형 모듈 면역약제(SMIP) 및 상어 가변 IgNAR 도메인도 또한 본원에 사용된 표현 "항원-결합 단편" 내에 포함된다.

[0053] 항체의 항원-결합 단편은 일반적으로 적어도 하나의 가변 도메인을 포함할 것이다. 가변 도메인은 임의의 크기 또는 아미노산 조성의 것일 수 있고, 일반적으로 하나 이상의 프레임워크 서열에 인접하거나 그와 프레임 내에 존재하는 적어도 하나의 CDR을 포함할 것이다. VL 도메인과 회합되는 VH 도메인을 가지는 항원-결합 단편에서, VH 및 VL 도메인은 임의의 적합한 배열로 서로에 대해 위치할 수 있다. 예를 들어, 가변 영역은 이량체일 수 있고, VH-VH, VH-VL 또는 VL-VL 이량체를 함유할 수 있다. 대안적으로, 항체의 항원-결합 단편은 단량체 VH 또는 VL 도메인을 함유할 수 있다.

[0054] 특정 구현예에서, 항체의 항원-결합 단편은 적어도 하나의 불변 도메인에 공유 결합된 적어도 하나의 가변 도메인을 함유할 수 있다. 본 발명의 항체의 항원-결합 단편 내에서 발견될 수 있는 가변 및 불변 도메인의 비-제한적인 예시적 배치는 (i) VH-CH1; (ii) VH-CH2; (iii) VH-CH3; (iv) VH-CH1-CH2; (v) VH-CH1-CH2-CH3; (vi) VH-CH2-CH3; (vii) VH-CL; (viii) VL-CH1; (ix) VL-CH2; (x) VL-CH3; (xi) VL-CH1-CH2; (xii) VL-CH1-CH2-CH3; (xiii) VL-CH2-CH3; 및 (xiv) VL-CL을 포함한다. 상기 열거한 임의의 예시적 배치를 포함하는 가변 및 불변 도메인의 임의의 배치에서, 가변 및 불변 도메인은 서로 직접적으로 연결될 수 있거나, 또는 전체 또는 부분 힌지 또는 링커 영역에 의해 연결될 수 있다. 힌지 영역은 단일 폴리펩티드 분자에서 인접한 가변 및/또는 불변 도메인 사이의 유연성 또는 준-유연성 결합을 초래하는 적어도 2개(예를 들어, 5, 10, 15, 20, 40, 60개 이상)의 아미노산으로 이루어질 수 있다. 게다가, 본 발명의 항체의 항원-결합 단편은 (예를 들어, 이황화 결합(들)에 의해) 서로 및/또는 하나 이상의 단량체 VH 또는 VL 도메인과 비-공유 회합된 상기 열거된 임의의 가변 및 불변 도메인 배치의 동종-이량체 또는 이종-이량체(또는 기타 다량체)를 포함할 수 있다.

- [0055] 전체 항체 분자와 같이, 항원-결합 단편은 단일특이적 또는 다중특이적(예를 들어, 이중특이적)일 수 있다. 항체의 다중특이적 항원-결합 단편은 일반적으로 적어도 2개의 상이한 가변 도메인을 포함할 것이며, 각각의 가변 도메인은 개별 항원에 또는 동일한 항원 상의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 본원에 개시된 예시적인 이중특이적 항체 포맷을 포함하는 임의의 다중특이적 항체 포맷은 당업계에서 이용 가능한 통상적인 기술을 사용하여 본 발명의 항체의 항원-결합 단편의 맥락에서 사용하기 위해 구성될 수 있다.
- [0056] 항체의 불변 영역은 보체를 고정하고 세포-의존적 세포독성을 매개하는 항체의 능력이 중요하다. 따라서, 항체의 이소형은 항체가 세포독성을 매개하는 것이 바람직한지 여부에 기초하여 선택될 수 있다.
- [0057] 본원에 사용된 용어 "인간 항체"는 인간 생식계 면역글로불린 서열로부터 유래되는 가변 및 불변 영역을 가지는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 그럼에도 불구하고, 본 발명의 인간 항체는, 예를 들어 CDR 및 특히 CDR3에서 인간 생식계 면역글로불린 서열에 의해 인코딩되지 않는 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관내에서 무작위 또는 위치-지정 돌연변이유발 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입되는 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 용어 "인간 항체"가 마우스와 같은 다른 포유동물 종의 생식계로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열에 이식된 항체를 포함하는 것으로 의도되는 것은 아니다.
- [0058] 본원에 사용된 용어 "재조합 인간 항체"는 재조합 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 또는 단리된 모든 인간 항체, 예를 들어, 숙주 세포에 형질주입된 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현된 항체(하기에서 추가로 설명), 재조합, 조합 인간 항체 라이브리리로부터 단리된 항체(하기에서 추가로 설명), 인간 면역글로불린 유전자에 대해 이식 유전자를 가진 동물(예를 들어, 마우스)로부터 단리된 항체(예를 들어, 문헌[Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295] 참조) 또는 다른 DNA 서열로의 인간 면역글로불린 유전자 서열의 스플라이싱을 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 또는 단리된 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 재조합 인간 항체는 인간 생식계 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는다. 그러나 특정 구현예에서, 이러한 재조합 인간 항체는 시험관내 돌연변이유발(또는, 인간 Ig 서열에 대해 이식 유전자를 가진 동물이 사용되는 경우, 생체내 체세포 돌연변이유발)을 겪고, 이에 따라 재조합 항체의 VH 및 VL 영역의 아미노산 서열은, 인간 생식계 VH 및 VL 서열로부터 유래되고 그와 관련되는 한편, 생체내 인간 항체 생식계 레퍼토리 내에서 천연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다.
- [0059] 인간 항체는 헌지 이질성과 관련된 2가지 형태로 존재할 수 있다. 한 형태에서, 면역글로불린 분자는 이량체가 사슬간 중쇄 이황화 결합에 의해 함께 유지되는 약 150 내지 160 kDa의 안정한 4개의 사슬 작체물을 포함한다. 제2 형태에서, 이량체는 사슬간 이황화 결합을 통해 연결되지 않고, 약 75 내지 80 kDa의 분자는 공유 결합된 경쇄 및 중쇄(절반의 항체)로 이루어지도록 형성된다. 이들 형태는 친화성 정제 후에도 매우 분리하기 어려웠다.
- [0060] 다양한 무손상(intact) IgG 이소형에서 제2 형태의 출현 빈도는, 제한되는 것은 아니지만, 항체의 헌지 영역 이소형과 관련된 구조적 차이에 기인한다. 인간 IgG4 헌지의 헌지 영역에서의 단일의 아미노산 치환은 인간 IgG1 헌지를 사용하여 제2 형태의 출현을 일반적으로 관찰되는 수준으로 상당히 감소시킬 수 있다(문헌[Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30:105]). 본 발명은, 예를 들어 생성 시 원하는 항체 형태의 수율을 개선시키기 위해 바람직할 수 있는 헌지, CH2 또는 CH3 영역에 하나 이상의 돌연변이를 갖는 항체를 포함한다.
- [0061] 본원에 사용된 "단리된 항체"는 그의 천연 환경의 적어도 하나의 구성성분으로부터 확인되고 분리 및/또는 회수된 항체를 의미한다. 예를 들어, 유기체의 적어도 하나의 구성성분으로부터, 또는 항체가 천연적으로 존재하거나 천연적으로 생성된 조직 또는 세포로부터 분리 또는 제거된 항체는 본 발명의 목적을 위한 "단리된 항체"이다. 단리된 항체는 또한 재조합 세포 내의 동소 항체를 포함한다. 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 또는 단리 단계로 처리된 항체이다. 특정 구현예에 따르면, 단리된 항체에는 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없을 수 있다.
- [0062] 용어 "특이적으로 결합하는" 등은 생리적 조건 하에서 상대적으로 안정한 항원과 복합체를 형성하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 의미한다. 항체가 항원에 특이적으로 결합하는지 여부를 결정하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있고, 예를 들어 평형 투석, 표면 플라스몬 공명 등을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 맥락에서 사용되는 PCSK9에 "특이적으로 결합하는" 항체는 표면 플라스몬 공명 검정으로 측정 시 약 1000 nM 미만, 약 500 nM 미만, 약 300 nM 미만, 약 200 nM 미만, 약 100 nM 미만, 약 90 nM 미만, 약 80 nM 미만, 약 70 nM 미만, 약 60 nM 미만, 약 50 nM 미만, 약 40 nM 미만, 약 30 nM 미만, 약 20 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 5 nM 미만, 약 4 nM 미만, 약 3 nM 미만, 약 2 nM 미만, 약 1 nM 미만 또는 약 0.5 nM 미만의 KD로 PCSK9 또는 그의 부분에 결합하는 항체를 포함한다. 그러나, 특정 구현예에서, 인간 PCSK9에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 다른

(비-인간) 종 유래의 PCSK9 분자와 같은 다른 항원과 교차-반응성을 가질 수 있다.

[0063]

본 발명의 방법에 유용한 항-PCSK9 항체는 항체가 유래되는 상응하는 생식계 서열과 비교하여 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내의 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 포함할 수 있다. 이러한 돌연변이는 본원에 개시된 아미노산 서열을, 예를 들어, 공개 항체 서열 데이터베이스로부터 입수 가능한 생식계 서열과 비교함으로써 용이하게 확인될 수 있다. 본 발명은 본원에 개시된 임의의 아미노산 서열로부터 유래된 항체 및 그의 항원-결합 단편의 이용을 수반하는 방법을 포함하며, 하나 이상의 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내의 하나 이상의 아미노산은 항체가 유래되는 생식계 서열의 상응하는 잔기(들) 또는 다른 인간 생식계 서열의 상응하는 잔기(들) 또는 상응하는 생식계 잔기(들)의 보존적 아미노산 치환(이러한 서열 변화는 본원에서 총칭하여 "생식계 돌연변이"라 함)으로 돌연변이된다. 당업자는 본원에 개시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열로 시작하여, 하나 이상의 개별 생식계 돌연변이 또는 이들의 조합을 포함하는 수많은 항체 및 항원-결합 단편을 용이하게 생성할 수 있다. 특정 구현예에서, VH 및/또는 VL 도메인 내의 프레임워크 및/또는 CDR 잔기 모두는 항체가 유래되는 원래의 생식계 서열에서 관찰되는 잔기로 다시 돌연변이된다. 다른 구현예에서, 오직 특정 잔기만이, 예를 들어, FR1의 처음 8개 아미노산 또는 FR4의 마지막 8개 아미노산 내에서 관찰되는 돌연변이된 잔기만이 또는 CDR1, CDR2 또는 CDR3 내에서 관찰되는 돌연변이된 잔기만이 원래의 생식계 서열로 다시 돌연변이된다. 다른 구현예에서, 프레임워크 및/또는 CDR 잔기(들) 중 하나 이상은 상이한 생식계 서열(즉, 항체가 원래 유래되는 생식계 서열과 상이한 생식계 서열)의 상응하는 잔기(들)로 돌연변이된다. 또한, 본 발명의 항체는 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내의 2개 이상의 생식계 돌연변이의 임의의 조합을 함유할 수 있으며, 예를 들어, 여기서, 특정 개별 잔기는 특정 생식계 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이되는 한편, 원래 생식계 서열과 상이한 특정 다른 잔기는 유지되거나, 상이한 생식계 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이된다. 하나 이상의 생식계 돌연변이를 함유하는 항체 및 항원-결합 단편은 일단 수득되면, 하나 이상의 요망되는 특성, 예를 들어, 개선된 결합 특이성, 증가된 결합 친화성, 개선되거나 향상된 길항성 또는 효능성 생물학적 특성(경우에 따라), 감소된 면역원성 등에 대하여 용이하게 검사될 수 있다. 이러한 일반적 방식으로 수득되는 항체 및 항원-결합 단편의 용도는 본 발명에 포함된다.

[0064]

또한, 본 발명은 하나 이상의 보존적 치환을 갖는 본원에 개시된 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 임의의 것의 변이체를 포함하는 항-PCSK9 항체의 이용을 수반하는 방법을 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 본원에 개시된 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 임의의 것에 비하여 예를 들어, 10개 이하, 8개 이하, 6개 이하, 4개 이하 등의 보존적 아미노산 치환을 갖는 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-PCSK9 항체의 용도를 포함한다.

[0065]

본원에 사용된 용어 "표면 플라스몬 공명"은 예를 들어 BIACore™ 시스템(Biacore Life Sciences division of GE Healthcare, Piscataway, NJ)을 사용하여 바이오센서 매트릭스 내의 단백질 농도의 변경의 검출에 의해 실시간 상호작용의 분석을 가능하게 하는 광학 현상을 의미한다.

[0066]

본원에 사용된 용어 "KD"는 특정 항체-항원 상호작용의 평형 해리 상수를 의미한다.

[0067]

용어 "에피토프"는 파라토프로서 알려져 있는 항체 분자의 가변 영역 내의 특정 항원 결합 부위와 상호작용하는 항원 결정기를 의미한다. 단일의 항원은 하나 초과의 에피토프를 가질 수 있다. 따라서, 상이한 항체는 항원의 상이한 영역에 결합할 수 있고, 상이한 생물학적 효과를 가질 수 있다. 에피토프는 입체형태 또는 선형 중 어느 하나일 수 있다. 입체형태 에피토프는 선형 폴리펩티드 사슬의 상이한 세그먼트로부터 공간적으로 병치된 아미노산에 의해 생성된다. 선형 에피토프는 폴리펩티드 사슬 내의 인접 아미노산 잔기에 의해 생성되는 것이다. 특정 상황에서, 에피토프는 항원 상의 당류, 포스포릴기, 또는 술포닐기의 모이어티를 포함할 수 있다.

[0068]

특정 구현예에 따르면, 본 발명의 방법에 사용되는 항-PCSK9 항체는 pH-의존적 결합 특징을 갖는 항체이다. 본원에 사용된 표현 "pH-의존적 결합"은 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 "산성 pH에서 중성 pH에 비하여 감소된 PCSK9로의 결합"을 나타내는 것을 의미한다(본 개시내용의 목적을 위해, 두 표현은 상호교환 가능하게 사용될 수 있다). 예를 들어, "pH-의존적 결합 특징을 갖는" 항체는 산성 pH에서보다 중성 pH에서 더 큰 친화성으로 PCSK9에 결합하는 항체 및 그의 항원-결합 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 항체 및 항원-결합 단편은 산성 pH에서보다 중성 pH에서 적어도 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100배 또는 그 이상 더 큰 친화성으로 PCSK9에 결합한다.

[0069]

본 발명의 이러한 양태에 따르면, pH-의존적 결합 특징을 갖는 항-PCSK9 항체는 모체 항-PCSK9 항체와 비교하여 하나 이상의 아미노산 변이를 가질 수 있다. 예를 들어, pH-의존적 결합 특징을 갖는 항-PCSK9 항체는 예를 들어, 모체 항-PCSK9 항체의 하나 이상의 CDR 내에, 하나 이상의 히스티딘 치환 또는 삽입을 함유할 수 있다. 따

라서, 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 모체 항체의 하나 이상의 CDR의 하나 이상의 아미노산이 히스티딘 잔기로 치환된 것을 제외하고, 모체 항-PCSK9 항체의 CDR 아미노산 서열과 동일한 CDR 아미노산 서열(예를 들어, 중쇄 및 경쇄 CDR)을 포함하는 항-PCSK9 항체를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. pH-의존적 결합을 갖는 항-PCSK9 항체는, 모체 항체의 단일의 CDR 내의, 또는 모체 항-PCSK9 항체의 다수의(예를 들어, 2, 3, 4, 5 또는 6개의) CDR의 도처에 분포된, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 또는 그 이상의 히스티딘 치환을 가질 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 모체 항-PCSK9 항체의 HCDR1 내의 하나 이상의 히스티딘 치환, HCDR2 내의 하나 이상의 히스티딘 치환, HCDR3 내의 하나 이상의 히스티딘 치환, LCDR1 내의 하나 이상의 히스티딘 치환, LCDR2 내의 하나 이상의 히스티딘 치환 및/또는 LCDR3 내의 하나 이상의 히스티딘 치환을 포함하는 pH-의존적 결합을 갖는 항-PCSK9 항체의 용도를 포함한다.

[0070] 본원에 사용된 표현 "산성 pH"는 6.0 이하(예를 들어, 약 6.0 미만, 약 5.5 미만, 약 5.0 미만 등)의 pH를 의미한다. 표현 "산성 pH"는 약 6.0, 5.95, 5.90, 5.85, 5.8, 5.75, 5.7, 5.65, 5.6, 5.55, 5.5, 5.45, 5.4, 5.35, 5.3, 5.25, 5.2, 5.15, 5.1, 5.05, 5.0 또는 그 이하의 pH 값을 포함한다. 본원에 사용된 표현 "중성 pH"는 약 7.0 내지 약 7.4의 pH를 의미한다. 표현 "중성 pH"는 약 7.0, 7.05, 7.1, 7.15, 7.2, 7.25, 7.3, 7.35 및 7.4의 pH 값을 포함한다.

#### [0071] 인간 항체의 제조

[0072] 이식 유전자를 가진 마우스에서 인간 항체를 생성하는 방법은 당업계에 알려져 있다. 임의의 이러한 알려져 있는 방법을 본 발명의 맥락에서 사용하여 인간 PCSK9에 특이적으로 결합하는 인간 항체를 제조할 수 있다.

[0073] VELOCIMMUNE™ 기술(예를 들어, US 6,596,541(Regeneron Pharmaceuticals) 참조) 또는 단일 클론 항체를 생성하기 위한 다른 알려져 있는 임의의 방법을 사용하여, 인간 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 갖는, PCSK9에 대한 고친화성 키메라 항체를 먼저 단리한다. VELOCIMMUNE® 기술은 마우스가 항원 자극에 반응하여 인간 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 포함하는 항체를 생성하게 하는, 내인성 마우스 불변 영역 유전자좌에 작동 가능하게 연결된 인간 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 게놈을 갖는 이식 유전자를 가진 마우스의 생성을 수반한다. 항체의 중쇄 및 경쇄의 가변 영역을 인코딩하는 DNA를 단리하고, 인간 중쇄 및 경쇄 불변 영역을 인코딩하는 DNA에 작동 가능하게 연결한다. 그 다음, DNA를 전체 인간 항체를 발현할 수 있는 세포에서 발현시킨다.

[0074] 일반적으로, VELOCIMMUNE® 마우스를 대상 항원으로 시험 감염시키고, 항체를 발현하는 마우스로부터 림프 세포(예를 들어, B-세포)를 회수한다. 림프 세포를 골수종 세포주와 융합시켜, 불멸화 하이브리도마 세포주를 제조할 수 있으며, 이러한 하이브리도마 세포주를 스크리닝하고, 선택하여, 대상 항원에 특이적인 항체를 생성하는 하이브리도마 세포주를 확인한다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역을 인코딩하는 DNA를 단리하고, 중쇄 및 경쇄의 바람직한 이소형 불변 영역에 연결할 수 있다. 이러한 항체 단백질은 세포, 예를 들어, CHO 세포에서 생성될 수 있다. 대안적으로, 항원-특이적 키메라 항체 또는 경쇄 및 중쇄의 가변 도메인을 인코딩하는 DNA를 항원-특이적 림프구로부터 직접 단리할 수 있다.

[0075] 먼저, 인간 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 갖는 고 친화성 키메라 항체를 단리한다. 항체를 특성화하고, 당업자에게 알려져 있는 표준 절차를 사용하여, 친화성, 선택성, 에피토프 등을 포함하는 바람직한 특징에 대하여 선택한다. 마우스 불변 영역을 요망되는 인간 불변 영역으로 대체하여, 본 발명의 전체 인간 항체, 예를 들어, 야생형 또는 변형된 IgG1 또는 IgG4를 생성한다. 선택된 불변 영역은 특정 용도에 따라 달라질 수 있지만, 고 친화성 항원-결합 및 표적 특이성 특징은 가변 영역에 존재한다.

[0076] 일반적으로, 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 항체는, 고체상에 고정화된 항원 또는 용액 상 중의 항원으로의 결합에 의해 측정 시, 상기 기재된 바와 같이 높은 친화성을 갖는다. 마우스 불변 영역을 요망되는 인간 불변 영역으로 대체하여, 본 발명의 전체 인간 항체를 생성한다. 선택된 불변 영역이 특정 용도에 따라 달라질 수 있지만, 고 친화성 항원-결합 및 표적 특이성 특징은 가변 영역에 존재한다.

[0077] 본 발명의 방법의 맥락에 사용될 수 있는 PCSK9에 특이적으로 결합하는 인간 항체 또는 항체의 항원-결합 단편의 구체적인 예는 SEQ ID NO: 1 및 11로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 중쇄 가변 영역(HCVR) 내에 함유된 3개의 중쇄 CDR(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하는 임의의 항체 또는 항원-결합 단편을 포함한다. 대안적으로, 본 발명의 방법의 맥락에 사용될 수 있는 PCSK9에 특이적으로 결합하는 인간 항체 또는 항체의 항원-결합 단편의 구체적인 예는 SEQ ID NO: 37, 45, 53, 61, 69, 77, 85, 93, 101, 109, 117, 125, 133, 141, 149, 157, 165, 173, 181 및 189로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 또는 적어도 90%, 적어

도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 (HCVR) 내에 함유된 3개의 중쇄 CDR(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하는 임의의 항체 또는 항원-결합 단편을 포함한다. 항체 또는 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 6 및 15로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 경쇄 가변 영역(LCVR) 내에 함유된 3개의 경쇄 CDR(LCVR1, LCVR2, LCVR3)을 포함할 수 있다. 대안적으로, 항체 또는 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 41, 49, 57, 65, 73, 81, 89, 97, 105, 113, 121, 129, 137, 145, 153, 161, 169, 177, 185 및 193으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 경쇄 가변 영역(LCVR) 내에 함유된 3개의 경쇄 CDR(LCVR1, LCVR2, LCVR3)을 포함할 수 있다.

[0078] 본 발명의 특정 구현예에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 1/6 및 11/15로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 쌍(HCVR/LCVR) 유래의 6개의 CDR(HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함한다. 대안적으로, 본 발명의 특정 구현예에서, 항체 또는 항원-결합 단백질은 SEQ ID NO: 37/41, 45/49, 53/57, 61/65, 69/73, 77/81, 85/89, 93/97, 101/105, 109/113, 117/121, 125/129, 133/137, 141/145, 149/153, 157/161, 165/169, 173/177, 181/185 및 189/193으로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 쌍(HCVR/LCVR) 유래의 6개의 CDR(HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함한다.

[0079] 본 발명의 특정 구현예에서, 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 항-PCSK9 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 2/3/4/7/8/10(mAb316P) 및 12/13/14/16/17/18(mAb300N)(미국 특허 출원 공개 제2010/0166768호 참조)로부터 선택되는 HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3 아미노산 서열을 갖는다.

[0080] 본 발명의 특정 구현예에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 1/6 및 11/15로 이루어진 군으로부터 선택되는 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍을 포함한다. 대안적으로, 본 발명의 특정 구현예에서, 항체 또는 항원-결합 단백질은 SEQ ID NO: 37/41, 45/49, 53/57, 61/65, 69/73, 77/81, 85/89, 93/97, 101/105, 109/113, 117/121, 125/129, 133/137, 141/145, 149/153, 157/161, 165/169, 173/177, 181/185 및 189/193으로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 쌍(HCVR/LCVR)을 포함한다.

#### 약제학적 조성물 및 투여 방법

[0082] 본 발명은 약제학적 조성물 내에 함유된 PCSK9 억제제를 심혈관 위험이 높은 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물은 적합한 담체, 부형제 및 적합한 전달, 운반, 내약성 등을 제공하는 다른 작용제와 함께 제형화된다. 다수의 적절한 제형은 모든 약제 화학자에게 알려져 있는 의약품집에서 찾을 수 있다: 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA]. 이들 제형은 예를 들어, 분말, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 오일, 지질, 지질(양이온성 또는 음이온성) 합유 소포(예전대 LIPOFECTINT™), DNA 컨쥬게이트, 무수 흡착 페이스트, 수중유 및 유중수 에멀젼, 에멀젼 카르보왁스(다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 반-고체 젤, 및 카르보왁스를 함유하는 반-고체 혼합물을 포함한다. 또한 문헌 [Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311]을 참조한다.

[0083] 다양한 전달 시스템, 예를 들어, 리포좀, 마이크로캡슐, 돌연변이 바이러스를 발현시킬 수 있는 재조합 세포, 수용체 매개 엔도시토시스(예를 들어, 문헌[Wu et al., 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432] 참조)가 알려져 있고, 본 발명의 약제학적 조성물을 투여하기 위해 사용될 수 있다. 투여 방법은, 제한되는 것은 아니지만, 피내, 근육내, 복막내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외 및 경구 경로를 포함한다. 조성물은 임의의 편리한 경로, 예를 들어 주입 또는 볼루스 주사에 의해, 상피 또는 점막피부 라이닝(예를 들어, 경구 점막, 직장 및 장 점막 등)을 통한 흡착에 의해 투여될 수 있고, 다른 생물학적 활성제와 함께 투여될 수 있다.

[0084] 본 발명의 약제학적 조성물은 표준 주사바늘 및 주사기를 사용하여 피하에 또는 정맥 내로 전달될 수 있다. 또한, 피하 전달에 관하여, 본 발명의 약제학적 조성물을 전달하는 데 있어서 펜형 전달 장치가 용이하게 이용된다. 이러한 펜형 전달 장치는 재사용 가능하거나 또는 일회용일 수 있다. 재사용 가능한 펜형 전달 장치는 일반적으로 약제학적 조성물을 함유하는 교체 가능한 카트리지를 이용한다. 일단 카트리지 내의 모든 약제학적 조성물이 투여되어, 카트리지가 비워지면, 빈 카트리지는 용이하게 폐기될 수 있고, 약제학적 조성물을 함유하는 새로운 카트리지로 교체될 수 있다. 그 다음에 펜형 전달 장치는 재사용될 수 있다. 일회용 펜형 전달 장치에는 교체 가능한 카트리지가 없다. 오히려, 일회용 펜형 전달 장치는 장치 내의 저장소에 보관된 약제학적 조성물로 사전에 채워진다. 일단 저장소의 약제학적 조성물이 비워지면, 전체 장치가 폐기된다.

[0085]

수 많은 재사용 가능한 펜형 및 자기주사기 전달 장치가 본 발명의 약제학적 조성물의 피하 전달에 이용된다. 예는 몇 가지만 말하면, AUTOPEN™(Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK), DISETRONIC™ 펜(Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland), HUMALOG MIX 75/25™ 펜, HUMALOG™ 펜, HUMALIN 70/30™ 펜(Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN), NOVOPEN™ I, II 및 III(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), NOVOPEN JUNIOR™(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), BD™ 펜(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ 및 OPTICLIK™(sanofi-aventis, Frankfurt, Germany)을 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 약제학적 조성물의 피하 전달에 이용되는 일회용 펜형 전달 장치의 예는 몇 가지만 말하면, SOLOSTAR™ 펜(sanofi-aventis), FLEXPEN™(Novo Nordisk) 및 KWIKPEN™(Eli Lilly), SURECLICK™ 자기주사기(Amgen, Thousand Oaks, CA), PENLET™(Haselmeier, Stuttgart, Germany), EPIPEN(Dey, L.P.) 및 HUMIRA™ 펜(Abbott Labs, Abbott Park IL)을 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0086]

특정 상황에서, 약제학적 조성물은 조절 방출 시스템에서 전달될 수 있다. 일 구현예에서, 펌프가 사용될 수 있다(상기 문헌[Langer]; 문헌[Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201] 참조). 다른 구현예에서, 폴리머 물질이 사용될 수 있으며; 문헌[Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida]을 참조한다. 또 다른 구현예에서, 조절 방출 시스템을 조성물의 표적에 인접하게 배치하여, 전신 용량의 오직 소정의 분율만을 필요로 할 수 있다(예를 들어, 문헌[Goodson, 1984, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138] 참조). 다른 조절 방출 시스템은 문헌[Langer, 1990, Science 249:1527-1533]에 논의되어 있다.

[0087]

주사 가능한 제제는 정맥내, 피하, 피내 및 근육내 주사, 점액 주입 등을 위한 투여형을 포함할 수 있다. 이들 주사 가능한 제제는 알려져 있는 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 주사 가능한 제제는 예를 들어, 상기 기재된 항체 또는 그의 염을 주사에 통상적으로 사용되는 멸균 수성 매질 또는 유성 매질에 용해시키거나, 혼탁화시키거나, 유화시킴으로써 제조될 수 있다. 주사용 수성 매질로서, 예를 들어, 생리 식염수, 글루코스를 함유하는 등장성 용액 및 다른 보조제 등이 있으며, 이들은 알코올(예를 들어 에탄올), 폴리알코올(예를 들어 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 비이온성 계면활성제[예를 들어 폴리소르베이트 80, HCO-50(수소화된 피마자유의 폴리옥시에틸렌(50 mol) 부가물)] 등과 같은 적절한 가용화제와 병용하여 사용될 수 있다. 유성 매질로서, 참기름, 대두유 등이 사용될 수 있으며, 이들은 벤질 벤조에이트, 벤질 알코올 등과 같은 가용화제와 병용하여 사용될 수 있다. 이에 따라, 제조된 주사제는 바람직하게는 적절한 앰풀 내에 충전된다.

[0088]

유리하게는, 상기 기재된 경구 또는 비경구 이용을 위한 약제학적 조성물은 활성 성분의 용량을 맞추기에 적합한 단위 용량의 투여형으로 제조된다. 이러한 단위 용량의 투여형은 예를 들어, 정제, 환제, 캡슐제, 주사제(앰풀), 좌제 등을 포함한다.

[0089]

### 투여량

[0090]

본 발명의 방법에 따라 대상체에 투여되는 PCSK9 억제제(예를 들어, 항-PCSK9 항체)의 양은 일반적으로 치료적 유효량이다. 본원에 사용된 어구 "치료적 유효량"은 LDL-C, ApoB100, 비-HDL-C, 총 콜레스테롤, VLDL-C, 트리글리세리드, Lp(a) 및 잔여 콜레스테롤로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 파라미터의 검출 가능한 개선(기준선으로부터 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 이상)을 야기하는 PCSK9 억제제의 용량을 의미한다.

[0091]

항-PCSK9 항체의 경우에, 치료적 유효량은 항-PCSK9 항체 약 0.05 mg 내지 약 600 mg, 예를 들어, 약 0.05 mg, 약 0.1 mg, 약 1.0 mg, 약 1.5 mg, 약 2.0 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 약 400 mg, 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg, 약 500 mg, 약 510 mg, 약 520 mg, 약 530 mg, 약 540 mg, 약 550 mg, 약 560 mg, 약 570 mg, 약 580 mg, 약 590 mg 또는 약 600 mg일 수 있다. 일부 구현예에서, 항-PCSK9 항체의 치료적 유효량은 약 75 mg이다. 다른 구현예에서, 항-PCSK9 항체의 치료적 유효량은 약 150 mg이다.

[0092]

개별 용량에 포함되는 항-PCSK9 항체의 양은 환자 체중 킬로그램당 항체 밀리그램(즉, mg/kg)으로 표현될 수 있다. 예를 들어, 항-PCSK9 항체는 약 0.0001 내지 약 10 mg/kg(환자 체중)의 용량으로 환자에게 투여될 수 있다.

## [0093] 병용 요법

본원의 다른 곳에서 설명한 바와 같이, 본 발명의 방법은 심혈관 위험이 높은 환자에게, 이전에 처방된 안정적인 1일 최대 허용 용량의 치료적 스타틴 섭생과 병용하여, PCSK9 억제제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 본 발명의 특정 구현예에 따르면, PCSK9 억제제와 병용하여 심혈관 위험이 높은 환자에게 스타틴 이외의 추가 치료제가 투여될 수 있다. 이러한 추가 치료제의 예는, 예를 들어, (1) 콜레스테롤 흡수 및/또는 담즙산 재흡수를 억제하는 작용제(예를 들어, 에제티미브); (2) 지질단백질 이화작용을 증가시키는 작용제(예를 들어, 니아신); 및/또는 (3) 22-하이드록시콜레스테롤과 같이 콜레스테롤 제거 역할을 하는 LXR 전사 인자의 활성화제를 포함한다.

## [0095] 투여 섭생

본 발명의 특정 구현예에 따르면, 다중 용량의 PCSK9 억제제(즉, PCSK9 억제제를 포함하는 약제학적 조성물)는 (예를 들어, 매일의 치료적 스타틴 섭생에 추가적으로) 정해진 시간 경과에 걸쳐 심혈관 위험이 높은 대상체에 투여될 수 있다. 본 발명의 이러한 양태에 따른 방법은 다중 용량의 PCSK9 억제제를 대상체에 순차적으로 투여하는 단계를 포함한다. 본원에 사용된 "순차적으로 투여하는"은 PCSK9 억제제의 각 용량이 상이한 시점에 예를 들어, 소정의 간격(예를 들어, 수시간, 수일, 수주 또는 수개월)으로 분리된 상이한 날에 대상체에 투여되는 것을 의미한다. 본 발명은 심혈관 위험이 높은 환자에게 단일의 초기 용량의 PCSK9 억제제, 하나 이상의 제2 용량의 PCSK9 억제제, 및 선택적으로 하나 이상의 제3 용량의 PCSK9 억제제를 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

용어 "초기 용량", "제2 용량" 및 "제3 용량"은 PCSK9 억제제를 포함하는 개별 용량의 약제학적 조성물 투여의 시간적 순서를 의미한다. 따라서, "초기 용량"은 치료 섭생의 시작 시에 투여되는 용량("기준선 용량"으로도 지칭)이며; "제2 용량"은 초기 용량 투여 후에 투여되는 용량이며; "제3 용량"은 제2 용량 투여 후에 투여되는 용량이다. 초기, 제2 및 제3 용량은 모두 동일한 양의 PCSK9 억제제를 함유할 수 있지만, 일반적으로 투여의 빈도의 면에서 서로 상이할 수 있다. 그러나 특정 구현예에서, 초기, 제2 및/또는 제3 용량에 함유되는 PCSK9 억제제의 양은 치료 경과 동안 서로 달라진다(예를 들어, 적절하게 상향 또는 하향 조정). 특정 구현예에서, 둘 이상(예를 들어, 2, 3, 4 또는 5) 용량이 "로딩 용량"으로서 치료 섭생의 시작 시에 투여된 다음, 후속 용량은 덜 빈번한 기준(예를 들어, "유지 용량")으로 투여된다.

본 발명의 예시적인 구현예에 따르면, 각각의 제2 및/또는 제3 용량은 직전 용량 투여 후 1 내지 26주(예를 들어, 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½, 15, 15½, 16, 16½, 17, 17½, 18, 18½, 19, 19½, 20, 20½, 21, 21½, 22, 22½, 23, 23½, 24, 24½, 25, 25½, 26, 26½주 이상)에 투여된다. 본원에 사용된 어구 "직전 용량"은 다수의 투여 순서에서, 개별 용량 없이 순서의 바로 다음 용량의 투여 이전에 환자에게 투여되는 항원-결합 분자의 용량을 의미한다.

본 발명의 이러한 양태에 따른 방법은 임의의 수의 제2 및/또는 제3 용량의 PCSK9 억제제를 심혈관 위험이 높은 환자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 오직 단일의 제2 용량만이 환자에게 투여된다. 다른 구현예에서, 2회 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회 이상)의 제2 용량이 환자에게 투여된다. 마찬가지로, 특정 구현예에서, 오직 단일의 제3 용량만이 환자에게 투여된다. 다른 구현예에서, 2회 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회 이상)의 제3 용량이 환자에게 투여된다.

다수의 제2 용량을 수반하는 구현예에서, 각 제2 용량은 다른 제2 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각 제2 용량은 직전 용량의 1 내지 2, 4, 6, 8주 이상 후에 환자에게 투여될 수 있다. 유사하게, 다수의 제3 용량을 수반하는 구현예에서, 각 제3 용량은 다른 제3 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각 제3 용량은 직전 용량의 1 내지 2, 4, 6, 8주 이상 후에 환자에게 투여될 수 있다. 대안적으로, 제2 및/또는 제3 용량이 환자에게 투여되는 빈도는 치료 섭생의 과정에 걸쳐 달라질 수 있다. 또한, 투여의 빈도는 임상 시험 후에 개별 환자의 요구에 따라 내과의에 의해 치료의 과정 동안 조정될 수 있다.

특정 구현예에서, 항-PCSK9 항체는, 예를 들어 적어도 2회 용량에 대해, 2주마다 약 75 mg의 용량으로 대상체에 투여된다.

특정 구현예에서, 항-PCSK9 항체는, 예를 들어 적어도 2회 용량에 대해, 2주마다 약 150 mg의 용량으로 대상체에 투여된다.

- [0103] 본 발명에는 상향적정(up-titration) 선택(본원에서 "용량 조정"으로도 지칭)을 포함하는 투여 섭생이 포함된다. 본원에 사용된 "상향적정 선택"은 심혈관 위험이 높은 환자가 1회 이상 용량의 PCSK9 억제제를 투여 받은 후 하나 이상의 정해진 치료 파라미터에서 특정 감소를 달성하지 않았다면, 이후에 PCSK9 억제제 용량을 증가시킨다는 의미이다. 예를 들어, 심혈관 위험이 높은 환자에게 2주마다 1회의 빈도로 75 mg 용량의 항-PCSK9 항체를 투여하는 것을 포함하는 치료 섭생의 경우, 4주(즉, 2회 용량) 이후에, 심혈관 위험이 높은 환자가 50 mg/dL 이상의 혈청 LDL-C 농도를 가지면, 이후 항-PCSK9 항체 용량을 2주마다 1회 150 mg으로 증가시켜서 투여 된다.
- [0104] 일부 구현예에서, 항체는 4주 동안 2주마다 약 75 mg의 용량으로 대상체에 투여되고, 제4주에 대상체의 LDL-C 값이 50 mg/dL 미만이면, 용량은 75 mg으로 유지된다.
- [0105] 추가 구현예에서, 150 mg의 용량에 대한 임의의 2회 연속 측정에서 환자의 LDL-C가 25 mg/dL 미만이면, 이후 용량은 75 mg으로 감소된다.
- [0106] **실시예**
- [0107] 하기의 실시예는 본 발명의 방법 및 조성물을 제조하고 이용하는 방법에 대한 완전한 개시내용 및 설명을 당업자에게 제공하기 위해 제시되는 것으로서, 본 발명자들이 자신의 발명으로 간주하는 것의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니다. 사용된 수치(예를 들어 양, 온도, 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위한 노력이 이루어졌으나 일부 실험적 오차 및 편차가 고려되어야만 한다. 달리 표시하지 않은 경우, 부는 중량부이고, 분자량은 중량 평균 분자량이고, 온도는 섭씨 온도이고, 압력은 대기압 또는 그 근처이다.
- [0108] **실시예 1. 인간 PCSK9에 대한 인간 항체의 생성**
- [0109] 인간 항-PCSK9 항체를 미국 특허 제8,062,640호에 기재된 바와 같이 생성하였다. 하기의 실시예에 사용되는 예시적인 PCSK9 억제제는 "알리로쿠맙"으로도 알려져 있는 "mAb316P"로 표기된 인간 항-PCSK9 항체이다. mAb316P는 다음과 같은 아미노산 서열 특징을 갖는다: SEQ ID NO: 1을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR); SEQ ID NO: 6을 포함하는 경쇄 가변 도메인(LCVR); SEQ ID NO: 2를 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1); SEQ ID NO: 3을 포함하는 HCDR2; SEQ ID NO: 4를 포함하는 HCDR3; SEQ ID NO: 7을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1); SEQ ID NO: 8을 포함하는 LCDR2; 및 SEQ ID NO: 10을 포함하는 LCDR3.
- [0110] **실시예 2: 급성 관상동맥 증후군 이후 장기간 심혈관 결과에 미치는 PCSK9에 대한 단일 클론 항체 알리로쿠맙의 영향**
- [0111] **서론**
- [0112] 스타틴은 1987년부터 임상적 사용이 승인되었다. 그 이후로, 어떠한 지질-변형 요법도 스타틴 치료의 백그라운드에 대한 심혈관 결과를 개선하는 것으로 입증되지 않았다. 그러나, 니아신, 페노피브레이트, 에제티미브, 피오그리타론 및 달세트라닙을 포함하여, 지금까지 시험된 치료가 LDL-C에 미치는 효과는 그리 크지 않다. PCSK9의 억제는 LDL-C 및 기타 동맥경화 지질단백질의 실질적인 추가 감소가 스타틴이 제공하는 것 이상으로 심혈관 결과를 더 개선할 수 있는지 여부를 시험할 기회를 제공한다.
- [0113] 본 연구는 PCSK9에 대한 전체 인간 단일 클론 항체, 알리로쿠맙이 최적 스타틴 요법에 추가되는 경우 심혈관 위험을 감소시키는지 여부를 결정할 것이다. 최근의 급성 관상동맥 증후군 환자는 안정된 심혈관 질병을 가진 환자보다 재발 사건 위험이 더 높기 때문에 이들을 연구 모집단으로 선정하여 효과적인 새로운 치료에서 더 큰 절대 이익을 도출할 수도 있다. 이러한 지질단백질의 추가 감소에 의해 잔여 심혈관 위험이 변형될 것 같은 환자들을 대상으로 하기 위해, 동맥경화 지질단백질의 최소 자격 수준에 의해 연구 모집단을 추가로 정의하였다. 본 연구는 또한 PCSK9 억제제의 안전성에 관한 실질적 정보를 제공할 것이다. 연구는 2012년에 시작되어 현재 진행 중이다.
- [0114] **연구 목적**
- [0115] 본 연구는 약 18,000명의 최근의 급성 관상동맥 증후군(ACS) 환자에 있어서 검사관 주도, 국제적, 다기관, 무작위, 이중 맹검, 위약-대조 연구이다. 1차 목적은, 지표 ACS 사건 1 내지 12개월 후에 시작된 알리로쿠맙(2주마다 피하 주사에 의해 75 내지 150 mg)이 관상동맥 심장 질병 사망, 주요 비-치명적 관상동맥 사건(급성 심근경색 또는 불안정 협심증으로 인한 입원), 또는 혀혈성 뇌졸중의 복합 결과의 발생률을 감소시켰는지를 평가하는 것이다.

## [0116] 연구 모집단

주요 포함 기준은, 1) 추정 또는 입증된 폐쇄성 관상동맥 질병으로 인해, 예정되지 않은 입원 후 72시간 이내에 휴식 또는 최소 활동 시 발생하는 불안정한 패턴의 심근허혈 증상 및, a) 높은 심장표지자 및/또는 b) 국소 심실벽 운동 또는 관류 이상, 혈관조영술에 의한 70% 이상의 심외막 관상동맥 협착, 또는 관상동맥 재개통 수술의 필요성으로부터의 폐쇄성 관상동맥 질병의 추가 증거와 함께 허혈 또는 경색과 일치하는 휴식 시 ECG 변화에 의해 정의되는 ACS로 입원; 및 2) a) 70 mg/dL 이상의 LDL-C, b) 100 mg/dL 이상의 비-HDL-C, 또는 c) 80 mg/dL 이상의 아포지질단백질 B 중 적어도 하나에 의해 정의되는, 1일 40 내지 80 mg의 아토르바스타틴 또는 20 내지 40 mg의 로수바스타틴 또는 이를 작용제 중 하나의 최대 허용 용량에 의해 부적절하게 조절되는 지질 수준이다.

주요 배제 기준은, 1) 40세 미만 연령; 2) 무작위화 전 4주 미만 또는 52주 초과 시 자격이 있는 지표 ACS 사건; 3) 무작위화 전 적어도 2주 동안 안정적인 지질-변형 요법 진행 중이 아님; 4) 조절되지 않는 고혈압(무작위화 방문 시 수축기 180 mmHg 초과 및/또는 확장기 110 mmHg 초과); 5) 측정되는 경우 25% 미만의 LVEF 또는 치료에도 불구하고 지속되는 뉴욕 심장 협회 분류 III 또는 IV 울혈성 심부전; 6) 출혈성 뇌졸중 병력; 7) 자격이 있는 검사실 방문 시 400 mg/dL(4.52 mmol/L) 초과의 공복 트리글리세리드; 8) 무작위화 방문 전 2주 이내에 재발하는 ACS 사건; 9) 무작위화 방문 전 2주 이내에 수행되거나 무작위화 후에 예정된 관상동맥 재개통 수술; 10) 정상 상한의 3배를 초과하는 간 트랜스아미나아제; 현재 B형 또는 C형 간염 감염의 검사실 증거; 정상 상한의 3배를 초과하는 크레아틴 키나아제; 30 mL/분/1.73 m<sup>2</sup> 미만의 추정 사구체 여과율; 양성 소변 또는 혈청 임신 검사; 11) 자격이 있는 검사실 방문 1개월 내에 시작된 치료와 함께 갑상선 기능 저하증의 최근 진단; 12) 적절하게 치료된 기저 또는 편평 세포 피부암 또는 동소 자궁경부암을 제외하고, 지난 5년 동안의 암; 13) 임의의 PCSK9 항체를 이용한 이전의 치료; 14) 도입 기간 동안, 폐노피브레이트 또는 폐노피브릭산 이외의 피브레이트 사용; 및 15) 사전 동의를 제공할 수 없거나 연구 요구사항을 준수할 수 없음; 임신, 수유, 또는 효과적인 피임을 사용하지 않은 가임이다.

시험은, 추정 또는 입증된 폐쇄성 관상동맥 질병으로 인해, 예정되지 않은 입원 후 72시간 이내에 휴식 또는 최소 활동 시 발생하는 심근허혈의 불안정한 증상에 의해 정의되는 ACS로 입원한 적어도 40세의 남성 및 여성 환자를 등록한다. 또한, 자격이 있는 ACS 사건은 적어도 다음 기준 중 적어도 하나가 충족될 필요가 있다: 급성 심근경색과 일치하는 높은 심장표지자, 또는 국소 관류 이미징 또는 심실벽 운동 이상, 혈관조영술에 의한 70% 이상의 심외막 관상동맥 협착, 또는 사건과 관련된 관상동맥 재개통의 필요성으로부터의 폐쇄성 관상동맥 질병의 추가 증거와 함께 허혈 또는 경색과 일치하는 휴식 시 ECG 변화.

자격이 있는 환자는 1일 40 내지 80 mg의 아토르바스타틴, 1일 20 내지 40 mg의 로수바스타틴, 또는 이를 작용제 중 하나의 최대 허용 용량으로 정상 상태(적어도 2주) 치료를 했음에도 불구하고 동맥경화 지질단백질의 부적절한 조절을 보였어야 했다. 따라서, 시험에서의 백그라운드 스타틴 치료는 혈중 콜레스테롤의 감소를 위한 미국 심장 협회 및 미국 심장병 학회의 2차 예방 가이드라인과 일치한다(문헌[Stone et al. ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013] 참조). 동맥경화 지질단백질의 부적절한 조절은, 70 mg/dL(1.81 mmol/L) 이상의 LDL-C, 100 mg/dL(2.59 mmol/L) 이상의 비-고밀도 지질단백질 콜레스테롤(비-HDL-C), 또는 80 mg/dL(0.8 mmol/L) 이상의 아포지질단백질 B 중 적어도 하나에 의해 정의되었다.

## [0121] 연구 절차

도 1은 시험의 핵심 단계를 도식화한 것이다. 환자들은 2 내지 16주의 도입 기간에 들어간다. 이 기간 동안, 환자들은 연구 자기-주사기 장치를 사용한 자기-주사 기술 교육을 받는다. 아토르바스타틴(1일 40 내지 80 mg) 또는 로수바스타틴(1일 20 내지 40 mg)이 시작되고/되거나 필요에 따라 최대 허용 용량을 결정하도록 조절된다. 검사관의 재량으로, 도입 기간 동안 기타 배제되지 않은 지질-변형 요법이 시작될 수도 있다. 정상 상태 지질 변형 요법의 적어도 2주 후, 공복 혈액 샘플을 얻어 자격이 있는 지질단백질 기준 중 적어도 하나가 충족되는지를 결정한다.

도입 기간의 종료 시 모든 포함 기준을 충족하고 배제 기준에 해당되지 않는 환자들은 2주마다, 또는 위약에 맞추어, 알리로코맙 75 mg(1 mL 주사 부피)을 피하에 주사하는 초기 치료에 무작위로 할당된다. 추적 방문은 무작위화 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 및 24개월 후에, 그리고 나서 공동 연구 종료일까지 6개월 간격으로 일어난다. 무작위화 시 및 무작위화 후 여러 시점에, 연구 평가변수 및 유해 사건에 대해 환자들을 평가하고, 지질단백질 및 아포지질단백질; 간, 근육, 및 신장 기능 검사를 포함한 혈액학 및 화학 연구; 헤모글로빈 A1c; 고감도 C-반

응성 단백질(hsCRP), 항-알리로쿠맙 항체; 및 가임 여성의 임신 검사를 포함한 측정을 위해 혈액 및 소변 샘플을 수집한다. (TG 값이 400 mg/dL(4.52 mmol/L)를 초과하는 경우뿐만 아니라) 15 mg/dL 미만인 값들은 직접 측정하여 확인한 것을 제외하고는, 프리데발트(Friedewald) 식을 이용하여 LDL-C를 계산한다. 또한, PCSK9 수준, 지질단백질 아분획, 및 염증 및 심혈관 위험의 다른 매개체의 측정을 위해 샘플을 수집한다. 무작위화 시 및 연구 완료 시 심전도를 기록한다. 무작위화 치료 기간 동안, 지질단백질 수준은 환자들과 검사관들이 알지 못하는 상태로 유지되며, 치료 의사들은 평소의 임상 지질단백질 검사를 자체하도록 지시 받는다.

[0124] 본 연구는 생리적 범위의 하부에서 LDL-C 수준을 달성하는 것이 임상 결과를 개선하는지 여부를 결정하고자 하는 것으로서, 지속적인 하위-생리적 LDL-C 수준의 안전성을 조사하기 위해 시험이 설계되지는 않았다. 따라서, 맹검 용량 조절 및 모니터링 절차가 다음과 같이 프로토콜에 통합된다. 알리로쿠맙 치료에 할당된 환자들 중에서, 무작위화 1개월 후(즉, 2주마다 알리로쿠맙 75 mg을 2회 용량 투여 후)에 측정된 LDL-C가 50 mg/dL 이상 유지되면, 알리로쿠맙의 용량은 맹검 방식으로 2주마다 150 mg으로 증가된다. 무작위화 1개월 후에 측정된 LDL-C가 50 mg/dL 미만이면, 알리로쿠맙의 용량은 75 mg으로 유지된다. 알리로쿠맙 150 mg에 대한 임의의 2회 연속 측정에 대해 LDL-C가 25 mg/dL 미만이면, 용량은 75 mg으로 감소된다. 알리로쿠맙 75 mg에 대한 2회 연속 측정에 대해 LDL-C가 25 mg/dL 미만이지만 15 mg/dL 이상이면, 그 용량은 계속되지만, 유해 사건이 치료와 인과 관계가 있는 것으로 데이터가 시사하면 데이터 안전 검토 위원회(DSMB)에 개별 소견 및 집계 소견을 보고하고 치료의 맹검 중단을 권장하는 독립적인 안전 의사에 의해 잠재적인 관련 유해 사건에 대해 환자 상태가 모니터된다. 알리로쿠맙 75 mg으로 치료하는 동안 2회 연속 측정에 대해 LDL-C가 15 mg/dL 미만이면, 다음 연구 방문 시 적극적 치료는 중단되고, 남아 있는 연구 기간 동안 맹검 방식으로 위약 주사로 대체된다. 복합적으로, 이러한 맹검 용량 조절은 LDL-C 15 mg/dL 미만의 지속적인 수준을 지닌 환자 수를 최소화하면서, LDL-C가 50 mg/dL 미만인 알리로쿠맙 군의 환자 수를 최대화하고자 하는 것이다.

#### 연구 결과

[0125] 1차 효능 척도는 관상동맥 심장 질병 사망, 주요 비-치명적 관상동맥 사건(심근경색 또는 불안정 협심증으로 인한 입원), 또는 허혈성 뇌졸중이 처음 발생할 때까지의 시간이다.

[0126] 관상동맥 심장 질병 사망은, 급성 심근경색(MI), 급사, 심부전, 증상에 대해 수행된 관상동맥 재개통 수술의 합병증, 관상동맥 질병의 진행, 또는 사망의 원인이 명확히 수술과 관련된 새로운 심근허혈에 뒤따르는 사망, 관찰되지 않은 예기치 못한 사망, 및 확실히 비혈관 원인에 기인할 수 없는 다른 사망을 포함하여, 근원적 관상동맥 심장 질병과 명확한 관계가 있는 심혈관 사망의 부분 집합으로 정의된다.

[0127] 급성 비-치명적 심근경색은 ACC/AHA/ECS의 심근경색의 보편적인 정의에 따라 정의되었고 하위 분류되었다(문헌 [Thygesen et al. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2012;33(20):2551-2567] 참조). 무증상 심근경색은 1차 평가변수의 일부로 간주되지 않는다.

[0128] [0129] 허혈성 뇌졸중은 다음과 같이 정의된다: 1) a) 정해진 혈관 분포에서 급성, 병소의 뇌, 척추, 또는 망막 허혈 손상의 병리학적, 이미징, 또는 다른 객관적 증거; 또는 b) 다른 병인이 배제된 상태에서 24시간 이상 또는 사망까지 지속되는 급성 뇌, 척추, 또는 망막 허혈 손상의 증상 중 적어도 하나에 의해 정의되는, 경색으로 인한 병소의 뇌, 척추, 또는 망막 장애의 급성 증상발현; 2) 출혈성 경색은 허혈성 뇌졸중으로 간주되나, 뇌내 또는 지주막 출혈로 인한 뇌졸중은 허혈성 뇌졸중으로 간주되지 않음; 또는 3) 달리 하위 분류되지 않은 뇌졸중은 1차 평가변수의 일부로 간주됨.

[0130] 불안정 협심증으로 인한 입원은 다음과 같이 정의된다: 이전 48시간 동안 속도가 빨라지고/지거나 휴식 시 가슴 불편함이 20분 이상이며, 추가로 다음의 두 경우: a) 2 연속 분극(lead)에서 0.5 mm를 초과하는 ST 하강; 현저한 R-파 또는 1 초과의 R/S의 2 연속 분극에서 1 mm를 초과하는 T-파 전위(inversion); 남성의 경우 V2 또는 V3에서 0.2 mV를 초과, 여성의 경우 V2 또는 V3에서 0.15 mV를 초과, 또는 다른 분극에서 0.1 mV를 초과하는, 2 초과 연속 분극에서 ST 상승; 또는 LBBB에 의해 정의되는, 새로운 또는 추정된 새로운 허혈성 ECG 변화; 및 b) 관상동맥 재개통 수술의 필요성 또는 적어도 하나의 70% 이상의 심외막 협착에 의한 관상동맥 폐색의 확실한 동시적 증거를 모두 필요로 하는 심근허혈의 증상으로 병원 또는 응급실에 입원. 이전의 PCI 부위에서의 재협착에만 기인하는 수술 또는 협착은 배제된다.

[0131] 2차 평가변수는 허혈로 인한 관상동맥 재개통 수술, 울혈성 심부전으로 인한 입원, 및 모든 원인의 사망을 포함한다.

[0132] 1차 효능 척도는 관상동맥 심장 질병 사망, 비-치명적 심근경색, 치명적 또는 비-치명적 허혈성 뇌졸중, 또는

입원이 필요한 불안정 협심증이 처음 발생할 때까지의 시간이다.

[0133] 주요 2차 효능 척도는 (계층 순서로) 다음과 같다: 1) 무작위화로부터 주요 관상동맥 심장 질병 사건(관상동맥 심장 질병 사망 또는 비-치명적 심근경색), 입원이 필요한 불안정 협심증, 또는 허혈로 인한 관상동맥 재개통 수술(PCI 또는 CABG, 이전의 PCI 부위에서의 재협착에 대해서만 수행된 수술은 제외함)이 처음 발생할 때까지의 시간. 허혈로 인한 관상동맥 재개통은 a) 급성 허혈(ACS), 또는 b) 새롭거나 점진적인 증상(협심증 또는 통증) 또는 새롭거나 점진적인 기능 검사 이상(예를 들어, 스트레스 검사 또는 이미징) 중 하나에 의해 시술되어야 한다; 2) 무작위화로부터 주요 관상동맥 심장 질병 사건이 처음 발생할 때까지의 시간; 3) 무작위화로부터 임의의 심혈관 사건(임의의 심혈관 사망, 임의의 비-치명적 관상동맥 심장 질병 사건, 또는 비-치명적 허혈성 뇌졸중)이 처음 발생할 때까지의 시간; 4) 무작위화로부터 모든 원인의 사망, 비-치명적 심근경색, 또는 비-치명적 허혈성 뇌졸중이 처음 발생할 때까지의 시간; 및 5) 무작위화로부터 사망(모든 원인의 사망)까지의 시간.

[0134] 다른 2차 효능 척도는 1) 무작위화로부터 관상동맥 심장 질병 사망까지의 시간; 2) 무작위화로부터 비-치명적 심근경색이 처음 발생할 때까지의 시간; 3) 무작위화로부터 허혈성 뇌졸중이 처음 발생할 때까지의 시간; 4) 무작위화로부터 입원이 필요한 불안정 협심증이 처음 발생할 때까지의 시간; 5) 무작위화로부터 허혈로 인한 관상동맥 재개통 수술이 처음 발생할 때까지의 시간; 및 6) 무작위화로부터 입원이 필요한 울혈성 심부전이 처음 발생할 때까지의 시간이다.

[0135] 안전성 척도는 모든 유해 사건, 심박수 및 혈압, 혈액학 및 생화학 평가이다.

[0136] 기타 척도는 1) 연구 내내 평가된 항-알리로쿠맙 항체; 및 2) LDL 콜레스테롤, 아포지질단백질 B, 비-HDL 콜레스테롤, 및 고감도 C-반응성 단백질의 백분율 변화이다.

[0137] 검사실 효능 평가변수는 기준선으로부터, 계산된 LDL-C, 아포지질단백질 B, 비-HDL-C, 및 hsCRP의 변화를 포함한다. 알리로쿠맙 치료의 안전성은 유해 사건 및 검사실 검사의 보고에 의해 평가된다. 본 시험에서 특별히 관심 있는 유해 사건은 알러지 사건, 국소 주사 부위 반응, 간 효소 증가, 및 용혈성 빈혈을 포함한다.

#### 통계적 고려사항

[0139] 위약 군에서 1차 평가변수 사건의 예상 카플란-마이어 발생률은 12개월에 3.8%, 24개월에 6.4%, 36개월에 9.0%, 및 48개월에 11.4%이다. 다른 가정은 환자들 중 1%가 24개월을 통해 추적을 잃는다는 것, 기준선에서 LDL-C 중간값은 90 mg/dL인 것, 알리로쿠맙 치료로 LDL-C는 기준선으로부터 50% 감소하여 15%의 위험 감소를 초래한다는 것을 포함한다. 이러한 가정 및 두 번의 중간 분석을 설명하기 위한 일축 2.49% 유의 수준에서의 로그-순위 검정(log-rank test) 지정에 기초하여, 시험은 40개월에 걸쳐 무작위화된 18,000명 환자의 샘플 사이즈에 해당하는 1613개의 1차 평가변수 사건과 함께 90% 검정력을 가질 것이다. 안전성 및 효능의 철저한 평가를 위한 알리로쿠맙 노출을 충분한 기간 허용하기 위해, 1613개의 1차 평가변수 사건이 발생하고 적어도 2년 동안 모든 평가 가능한 남아 있는 환자가 추적될 때까지 시험은 계속될 것이다. 1차 결과의 경우, 성별, 연령, 인종, 지역, 및 ACS 사건으로부터 무작위화까지의 시간에 따라 분류된 하위군에 걸쳐 치료 효과가 조사될 것이다. 사건까지의 시간 2차 결과는 1차 평가변수의 경우와 동일한 방법을 사용하여 분석될 것이다. 주요 2차 결과의 경우, 전체 1종 오류는 순차적 추론 접근법을 사용하여 제어될 것이다. 비례 위험 회귀 모델은 LDL-C 및 다른 지질 파라미터들의 절대치의 변화를 포함하도록 구축될 것이다. 범주형 연속 변수에 의해 정의된 하위 모집단의 분석이 미리 지정된 통계 분석 계획에 따라 수행될 것이다. 안전성 결과는 형식적 추론 검정 없이 치료 군에 의해 제시될 것이다.

[0140] 3명의 심장 전문의, 1명의 지질 전문가, 및 1명의 통계학자로 이루어진 독립적인 DSMB는 정기적으로 중간 데이터를 검토하여 안전성 및 효능을 평가한다. 사건의 약 50%가 발생했을 때, DSMB는 무익(1.008 초과의 위험률에 해당하는 구속력 없는 경계)에 대한 중간 분석을 실시할 것이다. 사건의 약 75%가 발생했을 때, DSMB는 무익(0.951 초과의 위험률에 해당하는 구속력 없는 경계) 및 압도적 효능(하위군 및 영역에 걸쳐 일관성을 가지고 1차 평가변수에 대해  $p < 0.0001$ 에 해당하는 0.802 미만의 위험률, 모든 원인의 사망을 포함한 2차 평가변수에 대한 긍정적 경향, 및 초과 비-심혈관 사망 없음)에 대한 2차 중간 분석을 실시할 것이다.

[0141] 실시예 3: 지질 변형 요법으로 적절히 조절되지 않는 고콜레스테롤증이 있는 심혈관 위험이 높은 환자에 있어서 알리로쿠맙의 장기간 안전성 및 내약성: 무작위화, 이중-맹검, 위약-대조 연구

#### 서론

[0143] 본 연구는 LDL-C 목표에 도달하지 않은 심혈관 위험이 높은 환자에 있어서 알리로쿠맙의 장기간 안전성 및 내약

성을 평가하기 위해 수행되었다. 최적화된 LMT에 대해 LDL-C 목표에 도달하지 않은 본 모집단은, 그들의 LDL-C 변형 요법에 알리로쿠맙을 추가함으로써 해결될 수 있는 충분히 확인된 충족되지 않은 의약적 필요성이 있는 가장 높은 위험군을 나타낸다. 다음 두 세트의 결과가 보고된다: (1) 모든 환자가 1년의 치료를 받고 환자의 약 25%가 18개월의 치료를 받았을 때 미리 지정된 중간 분석을 수행하였으며; (2) 모든 환자에 대해 연구가 완료되었을 때 안전성 모집단의 최종 분석을 수행하였다.

#### [0144] 연구 목적

1차 연구 목적은 지질 변형 요법으로 적절히 조절되지 않는 고콜레스테롤혈증이 있는 심혈관 위험이 높은 환자에 있어서 알리로쿠맙의 장기간 안전성 및 내약성을 평가하는 것이었다.

2차 연구 목적은, 예를 들어, 저밀도 지질단백질 콜레스테롤(LDL-C), 아포지질단백질 B(Apo B), 비-고밀도 지질 단백질 콜레스테롤(비-HDL-C), 총 콜레스테롤(총-C), 지질단백질 a(Lp [a]), 고밀도 지질단백질 콜레스테롤(HDL-C), 트리글리세리드(TG), 및 아포지질단백질 A-1(Apo A-1) 수준을 포함하여, 고콜레스테롤혈증과 관련된 다양한 지질 성분에 미치는 알리로쿠맙의 영향에 대한 평가를 포함하였다.

본 연구는 또한 심혈관 효과를 평가하였다.

#### [0148] 연구 설계

본 연구는, 다른 지질 변형 요법 없이 또는 그와 더불어, 최대 허용된 1일 등록 용량의 스타틴으로 적절히 조절되지 않은 고콜레스테롤혈증이 있는 심혈관 위험이 높은 환자에 있어서, 알리로쿠맙의 장기간 안전성 및 내약성을 평가하는 무작위화, 이중-맹검, 위약-대조, 불균형(2:1, 알리로쿠맙:위약), 병렬군, 다기관, 다국적 연구이었다. 도 2를 참조. heFH 모집단, MI 또는 혀혈성 뇌졸중의 이전의 병력, 스타틴 치료 및 지역에 따라 환자를 계층화하였다. 심혈관 위험이 높은 환자는, 1) heFH가 있는 환자(CHD/CHD와 동등한 위험이 있거나 없을 수 있음) 또는 2) 이전의 heFH 진단은 없지만 확정된 CHD 또는 CHD와 동등한 위험과 더불어 고콜레스테롤혈증이 있는 환자로 정의되었다. 환자는 고콜레스테롤혈증이 있었어야 하며, 다른 지질 변형 요법 없이 또는 그와 더불어 최대 허용된 1일 등록 용량의 스타틴 요법을 스크리닝 전 적어도 4주(페노피브레이트의 경우 6주) 동안 안정적인 용량으로 했음에도 불구하고 적절히 조절되지 않아야 한다(즉, 70 mg/dL 이상[1.81 mmol/L 이상]의 LDL-C).

#### [0150] 프로토콜의 설명

환자에게 무작위로 2주마다 알리로쿠맙 150 mg을 제공하였다. 본 연구는 스크리닝, 이중-맹검 치료, 및 추적의 세 기간으로 이루어졌다. 스크리닝 기간은 최대 3주의 기간이었다. 이중-맹검 치료 기간은 18개월의 무작위화, 이중-맹검 연구 치료 기간이었다. 추적 기간은 이중-맹검 치료 기간 종료 후 8주의 기간이었다.

#### [0152] 환자의 선택

본 연구는, 약 2100명의 환자를 2:1의 무작위화 비율, 알리로쿠맙: 약 1400명 환자; 위약: 약 700명 환자로 무작위화하도록 설계되었다.

다음의 기준을 충족하는 환자를 연구에 등록하기 위해 고려하였다: 1) 확정된 관상동맥 심장 질병(CHD) 또는 CHD와 동등한 위험 없이 또는 그와 더불어 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(heFH)<sup>\*</sup>이 있는 환자로서, 다른 지질 변형 요법(LMT) 없이 또는 그와 더불어, 스크리닝 방문(제3주) 전 적어도 4주 동안 최대 허용된 안정적인 1일 용량의 스타틴<sup>\*\*</sup>으로 적절히 조절되지 않은 환자; 또는 2) 고콜레스테롤혈증 및 확정된 CHD 또는 CHD와 동등한 위험이 있는 환자(본원/이하 정의 참조)로서, 다른 지질 변형 요법(LMT) 없이 또는 그와 더불어, 스크리닝 방문(제3주) 전 적어도 4주 동안 최대 허용된 안정적인 1일 용량의 스타틴<sup>\*\*</sup>으로 적절히 조절되지 않은 환자.

[0155] <sup>\*</sup>heFH의 진단은 유전형질 분석에 의해 또는 임상 기준에 의해 이루어졌어야 한다. 유전형질 분석이 되지 않은 환자의 경우, 임상 진단은 8점을 초과하는 WHO 기준/네덜란드 지질 임상 네트워크 기준 또는 명확한 FH 기준을 가진 시몬 브룸(Simon Broome) 등록 진단 기준 중 어느 하나를 기초로 했을 수 있다.

[0156] <sup>\*\*</sup>최대 허용 용량의 정의(다음 중 어느 것이나 허용 가능하였음): 1) 1일 20 mg 또는 40 mg의 로수바스타틴; 2) 1일 40 mg 또는 80 mg의 아토르바스타틴; 3) 1일 80 mg의 심바스타틴(1년 넘게 이미 이 용량 투여 중인 경우); 4) 상기 임의의 스타틴 용량을 투여할 수 없는 환자는 검사관의 판단 또는 재량에 따라 환자에게 적절한 것으로 간주되는 1일 용량의 아토르바스타틴, 로수바스타틴 또는 심바스타틴으로 치료되었어야 한다. 더 낮은 용량의 스타틴을 취하는 환자에 대한 허용 이유의 일부 예는 더 높은 용량에 대한 유해한 효과, 고령, 낮은

체질량지수, 지역 관행, 국소적 쳐방 정보, 병용 약물투여, 내당능장애/공복혈당장애와 같은 공통 병적 상태를 포함했으나, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0157] 문서화된 CHD의 병력은 i) 급성 심근경색(MI); ii) 무증상 심근경색; iii) 불안정 협심증; iv) 관상동맥 재개통 수술(예를 들어, 경피 관상동맥 중재술[PCI] 또는 관상동맥 우회술[CABG]); 및/또는 v) 침습적 또는 비-침습적 검사(예를 들어, 관상동맥 조영술, 트레드밀(treadmill)을 사용한 스트레스 검사, 스트레스 심초음파 또는 핵 이미징)에 의해 진단된 임상적으로 유의미한 CHD 중 하나 이상을 포함하였다.

[0158] CHD와 동등한 위험은 다음 4가지 기준 중 하나 이상을 포함하였다: i) 문서화된 말초 동맥 질병(다음의 [a, b, 또는 c] 기준 중 하나를 만족해야 함): 휴식 시 어느 한쪽 다리에서의 0.90 미만의 발목상완지수와 함께 추정되는 죽상경화 원인의 현재 간헐성 과행(재발될 수 있으며 운동에 의해 생기고 휴식에 의해 10분 이내에 완화되는 하지 근육 불편함), 또는 b) 죽상경화증으로 인한 한쪽 또는 양쪽 다리에서의 혈관내 수술 또는 외과적 중재술과 함께 간헐성 과행(재발될 수 있으며 운동에 의해 생기고 휴식에 의해 10분 이내에 완화되는 하지 근육 불편함)의 병력, 또는 c) 죽상경화증으로 인한 한쪽 또는 양쪽 다리에서의 혈전용해술, 혈관내 수술 또는 외과적 중재술과 함께 중증 하지 허혈의 병력; ii) 죽상혈전 원인으로 간주되는, 24시간 넘게 지속된 병소의 허혈성 신경 장애를 갖는 문서화된 이전의 허혈성 뇌졸중. CT 또는 MRI를 수행하여 출혈 및 비-허혈성 신경 질병을 배제하였어야 함; iii) 스크리닝 방문을 포함하여 3개월 이상 동안  $30 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/분}/1.73 \text{ m}^2$ 으로 정의되는 문서화된 중등의 만성 신장 질병(CKD); iv) 당뇨병의 알려져 있는 병력 및 2 이상의 (이하 열거된) 추가 위험 인자: a. (혈압강하 약물투여가 인정된) 고혈압 병력, b. 0.90 이하의 발목상완지수의 문서화된 병력, c. 미세알부민뇨증 또는 다알부민뇨증 또는 스크리닝 방문 시(제3주)에 2+ 초과의 단백질 수치를 갖는 딥스티 요검사의 문서화된 병력, d. 전증식성 또는 증식성 망막병증 또는 망막병증에 대한 레이저 치료의 문서화된 병력, e. 조기 CHD의 알려져 있는 가족력(55세 이전에 부 또는 형제의 CHD; 65세 이전에 모 또는 자매의 CHD).

[0159] 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 대한 시몬 브룸 등록 진단 기준에 따라, 확실한 가족성 고콜레스테롤혈증은 다음과 같이 정의되었다: 16세 미만 아동의 경우  $6.7 \text{ mmol/L}(260 \text{ mg/dL})$  초과의 총-C 또는  $4.0 \text{ mmol/L}(155 \text{ mg/dL})$  초과의 LDL 콜레스테롤, 또는 성인의 경우  $7.5 \text{ mmol/L}(290 \text{ mg/dL})$  초과의 총-C 또는  $4.9 \text{ mmol/L}(190 \text{ mg/dL})$  초과의 LDL 콜레스테롤. (예비 치료 또는 치료 중 최고 수준) 및 환자, 또는 1차 친척(부모, 형제, 자녀), 또는 2차 친척(조부모, 삼촌, 숙모)의 건황색종, 또는 LDL 수용체 돌연변이 또는 가족성 결함 apo B-100의 DNA에 근거한 증거.

표 1

이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 대한 진단 점수			
가족력			
a 알려진 조기(55세 미만 남성, 60세 미만 여성) 관상동맥 및 혈관 질환이 있는 1차 친척	1		
b 연령 및 성별에 대해 95%를 초과하는 알려진 LDL-콜레스테롤이 있는 1차 친척			
및/또는			
a 건황색종 및/또는 arcus cornealis가 있는 1차 친척	2		
b 연령 및 성별에 대해 95%를 초과하는 알려진 LDL-콜레스테롤이 있는 18세 미만 아동			
임상 병력			
a 조기(55세 미만 남성, 60세 미만 여성) 관상동맥 질환이 있는 환자	2		
b 조기(55세 미만 남성, 60세 미만 여성) 뇌 또는 말초 혈관 질환	1		
신체 검사			
a 건황색종	6		
b 45세 미만의 Arcus cornealis	4		
검사실 분석			
mmol/L	mg/dL		
a LDL-콜레스테롤	>8.5	>330	8
b LDL-콜레스테롤	6.5~8.4	250~329	5
c LDL-콜레스테롤	5.0~6.4	190~249	3
d LDL-콜레스테롤	4.0~4.9	155~189	1
(HDL-콜레스테롤 및 트리글리세리드는 정상)			
DNA-분석			
a 기능 돌연변이 저밀도 지질단백질 수용체 유전자 존재	8		
heFH의 진단			
확실	8 점 초과		
개연성 있음	6~8 점		
가능성 있음	3~5 점		

[0160]

[0161] 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 대한 시몬 브룸 등록 진단 기준에 따라, 가능성 있는 가족성 고콜레스테롤 혈증은 다음과 같이 정의되었다: 16세 미만 아동의 경우 6.7 mmol/L(260 mg/dL) 초과의 총-C 또는 4.0 mmol/L(155 mg/dL) 초과의 LDL 콜레스테롤, 또는 성인의 경우 7.5 mmol/L(290 mg/dL) 초과의 총-C 또는 4.9 mmol/L(190 mg/dL) 초과의 LDL 콜레스테롤. (예비 치료 또는 치료 중 최고 수준) 및 다음 중 적어도 하나: 2차 친척에서 50세 미만 또는 1차 친척에서 60세 미만의 심근경색 가족력, 또는 성인 1차 또는 2차 친척에서 7.5 mmol/L(290 mg/dL) 초과 또는 16세 미만의 자녀 또는 형제에서 6.7 mmol/L(260 mg/dL) 초과의 높은 콜레스테롤 가족력.

[0162]

이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(heFH) 진단에 대한 WHO 기준(네덜란드 지질 네트워크 임상 기준)을 표 1에 나타내었다.

[0163]

상기 모든 포함 기준을 충족하는 환자를 다음 배제 기준에 대해 스크리닝하였다.

[0164]

본 연구 방법에 관한 배제 기준은 다음과 같았다: 1) CHD 또는 CHD와 동등한 위험의 확정된 병력이 없거나 유전 형질 분석 또는 임상 기준에 기초한 heFH 진단이 없음; 2) 스크리닝 방문 시(제3주)에 70 mg/dL 미만(1.81

mmol/L 미만)의 LDL-C; 3) 해당되는 경우, 스크리닝 방문(제3주) 전 적어도 4주 동안 LMT(스타틴 포함) 및/또는 적어도 6주 동안 및 스크리닝으로부터 무작위화까지 폐노피브레이트를 안정적인 용량으로 취하고 있지 않음; 4) 심바스타틴, 아토르바스타틴, 또는 로수바스타틴이 아닌 스타틴을 현재 취하고 있음; 5) 심바스타틴, 아토르바스타틴, 또는 로수바스타틴을 매일 취하고 있지 않거나 등록된 용량으로 취하지 않음; 6) 아토르바스타틴 80 mg, 로수바스타틴 40 mg 또는 심바스타틴 40 mg을 초과하는 1일 용량(1년 넘게 심바스타틴 80 mg을 취하고 있는 자격이 있는 환자는 제외); 7) 스크리닝 방문(제3주) 전 6주 이내에 또는 스크리닝과 무작위화 방문 사이에 폐노피브레이트 이외의 피브레이트를 사용; 8) 스크리닝 방문(제3주) 전 적어도 4주 동안 또는 스크리닝과 무작위화 방문 사이에 안정적인 용량이 아니었던, 지질에 영향을 줄 수 있는 기능 식품 또는 일반의약 요법의 사용; 9) 스크리닝 방문(제3주)의 4주 이내에 또는 스크리닝과 무작위화 방문 사이에 홍국 제품 사용; 10) 스크리닝 방문(제3주) 전 2개월 이내에 혈장교환 치료를 받은 환자 또는 혈장교환 치료를 받을 계획이 있는 환자; 11) 최근(스크리닝 방문(제3주) 전 3개월 이내 또는 스크리닝과 무작위화 방문 사이) MI, 입원으로 이어지는 불안정 협심증, 조절되지 않는 심부정맥, CABG, PCI, 경동맥 수술 또는 스텐팅, 뇌혈관 사고, 일과성 허혈 발작(TIA), 말초 혈관 질병에 대한 혈관내 수술 또는 외과적 중재술; 12) 연구 동안 예정된 PCI, CABG, 경동맥 또는 말초 혈관개통을 받을 계획; 13) 지난 12개월 내에 뉴욕 심장 협회(NYHA) 분류 III 또는 IV 심부전의 병력; 14) 스크리닝 방문 또는 무작위화 방문 시 180 mmHg 초과의 수축기 혈압 또는 110 mmHg 초과의 확장기 혈압; 15) 출혈성 뇌졸중의 알려져 있는 병력; 16) 스크리닝 방문 시(제3주)에 18세 또는 법적 성인 연령 중 더 큰 연령 미만의 연령; 17) 활성 시신경 질병의 알려져 있는 병력; 18) 스크리닝 방문(제3주) 전에 콜레스테롤 저하 식이에 대해 미리 지시 받지 않은 환자; 19) 동형접합 FH의 알려져 있는 병력; 20) PCSK9 기능 손실(즉, 유전적 돌연변이 또는 서열 변이)의 알려져 있는 병력; 21) 무작위화 전 적어도 6주 동안 안정적인 섭생과 함께 뇌하수체/부신 질병에 대한 대체 요법으로 사용된 경우 외에, 전신 코르티코스테로이드 사용. 주의: 국소, 관절내, 경비, 흡입형 및 안과용 스테로이드 요법은 '전신'으로 간주되지 않고, 허용됨; 22) 스크리닝 방문(제3주) 전 지난 6주 동안 섭생이 안정적이었고 연구 동안 섭생을 변경할 계획이 없는 경우 외에, 지속적인 호르몬 대체 요법 사용; 23) 적절하게 치료된 기저 세포 피부암, 편평 세포 피부암, 또는 동소 자궁경부암을 제외하고, 지난 5년 이내의 암의 병력; 24) HIV 양성의 알려져 있는 병력; 25) 상태/상황: 예컨대, a) 검사관 또는 임의의 검사 담당자의 판단으로 연구의 안전한 완료를 불가능하게 하거나 평가변수 평가를 제한할, 스크리닝 시 확인된 임의의 임상적으로 유의미한 이상, 예컨대 주요 전신 질병, 기대 수명이 짧은 환자, b) 임의의 이유(예를 들어: i) 예정된 방문과 같은 특정 프로토콜 요건을 충족시킬 수 없다고 여겨지는 자; ii) 환자 또는 검사관에 따라 장기간 주사를 투여할 수 없거나 그에 불내약성인 것으로 여겨지는 자; iii) 프로토콜의 수행에 직접 연루된 검사관 또는 임의의 검사 담당자, 약사, 연구 코디네이터, 기타 연구 스태프 또는 그 관계자 등; iv) 연구 기간 동안 환자의 참여를 제한하거나 한정할 것이라고 검사관이 느끼는 실제의 또는 예상되는 임의의 기타 (예를 들어, 지리적, 사회적 등의) 상태의 존재) 이유로 검사관 또는 임의의 검사 담당자가 본 연구에 부적절하다고 간주하는 환자; 26) 다른 임상 시험에서 적어도 1회 용량의 알리로쿠맙 또는 임의의 다른 항-PCSK9 단일 클론 항체로 이전에 치료를 받은 환자; 27) 1개월 또는 5 반감기 중 더 긴 기간 내에 알리로쿠맙 훈련 위약 키트 이외의 임의의 검사 약물을 취했던 환자; 28) 스크리닝 기간 동안 동의를 중단하는 환자(기꺼이 계속하지 않거나 복귀하지 않는 환자); 29) 스크리닝 기간 동안의 검사 소견(무작위화 검사는 포함하지 않음): A) B형 간염 항원 및/또는 C형 간염 항체에 대한 양성 검사(반사성 검사에 의해 확인); B) 400 mg/dL 초과(4.52 mmol/L 초과)의 트리글리세리드(TG)(1회의 반복 검사가 허용됨); C) 가임 여성에서의 양성 혈청 또는 소변 임신 검사; D) 4-변량 MDRD 식에 따라 30 mL/분/1.73 m<sup>2</sup> 미만의 eGFR; E) 10% 초과의 HbA1c; F) ULN의 3배를 초과하는 ALT 또는 AST(1회 반복 검사가 허용됨); G) ULN의 3배를 초과하는 CPK(1회 반복 검사가 허용됨)

[0165] 활성 비교제 및/또는 필수 백그라운드 요법에 관한 배제 기준은: 30) 백그라운드 요법에 대한 모든 금기 또는 각각의 국가 제품 라벨에 표시된 사용 경고/주의(적절한 경우) 이었다.

[0166] 알리로쿠맙의 현재 정보에 관한 배제 기준은 다음과 같았다: 31) 단일 클론 항체 치료제에 대한 알려져 있는 과민증; 32) 임산부 또는 수유 중인 여성; 33) 산아 제한의 매우 효과적인 방법(들)에 의해 보호되지 않고/않거나 임신 검사를 하려고 하지 않거나 할 수 없는 가임 여성. 주의: 가임 여성은 스크리닝 시 음성 혈청 임신 검사 및 무작위화 방문 시 소변 임신 검사에서 음성으로 확인되었어야 한다. 가임 여성은 연구 내내 효과적인 피임 방법을 사용했어야 하고, 지정된 방문 시 소변 임신 검사의 반복에 동의했어야 한다. 적용된 피임법은 "약제에 대한 인간 임상 시험 수행을 위한 비-임상 안전성 연구에 대한 지침 참고 사항(CPMP/ICH/286/95)"에 따른 매우 효과적인 산아 제한 방법에 대한 기준을 충족시켜야 했다. 폐경후 여성은 적어도 12개월 동안 무월경이었어야 한다.

## [0167] 연구 치료

멸균 알리로쿠맙 약물 제품을 1mL 부피로서 150 mg/mL의 농도로 공급하였다. 이중-맹검 치료 기간 동안, 제0주에서 시작하여 이중 맹검 치료 기간의 종료 2주 전인 마지막 주사(즉, 제76주)까지 계속하여 2주마다 1 mL 주사로서 알리로쿠맙 또는 위약을 피하 투여하였다.

[0169] 다음 분류의 약물은 비-검사 대상 의약품(NIMP)으로 확인되었는데, 이러한 약제는 백그라운드 요법 또는 잠재적 구조 약물이기 때문이다: 스타틴(로수바스타틴, 아토르바스타틴, 심바스타틴); 콜레스테롤 흡수 억제제(에제티미브); 담즙산-결합 격리제(예컨대, 콜레스티라민, 콜레스티풀, 콜레세브이람); 니코틴산; 폐노피브레이트, 오메가-3 지방산(1일 1000 mg 이상).

[0170] 이중-맹검 연구 치료 기간 동안 위약 또는 알리로쿠맙 중 어느 하나를 제공받도록 환자를 무작위화시켰다. 알리로쿠맙:위약의 무작위화 비율은 2:1이었다. hFH 모집단(예, 아니오), 급성 또는 무증상 MI 또는 허혈성 뇌졸중의 이전 병력(예, 아니오), 스타틴 치료(1일 40 내지 80 mg의 아토르바스타틴 또는 1일 20 내지 40 mg의 로수바스타틴, 대 임의의 1일 용량의 심바스타틴, 1일 40 mg 미만의 아토르바스타틴 또는 1일 20 mg 미만의 로수바스타틴) 및 지역(북미, 서유럽, 동유럽 및 나머지 지역)에 의해 무작위화를 계층화하였다.

[0171] 병용 약물투여는 (추적 방문까지) 연구에 수반하여 환자가 받은 임의의 치료였다. 병용 약물투여는 연구 동안 최소로 유지되었어야 한다. 그러나, 병용 약물투여가 환자의 복지에 필요하고 IMP에 지장을 주지 않는 것으로 여겨지면, (가능한 경우) 검사관의 재량으로 안정적인 용량으로 제공되었을 수 있다. 이 단원에 제공된 병용 약물투여에 관한 구체적 정보 외에, 임의의 다른 병용 약물투여(들)가 허용될 것이고 기록되어야 할 것이다. 스크리닝 방문 시(제3주)에 환자가 160 mg/dL(4.14 mmol/L) 이상의 LDL-C를 가지고, 스타틴으로만, 즉 추가 LMT 없이, 치료된 경우, 검사관은 환자가 제2의 LMT를 받지 않는 이유를 보고해야 할 것이다. 지질에 영향을 미칠 수 있는 기능 식품 또는 일반의약 요법은, 이들이 스크리닝 방문 전 적어도 4주 동안 안정적인 용량으로 사용되었고 이중-맹검 치료 기간의 첫 24주 동안 유지된 경우에만 허용되었다. 제24주 방문 후, 이러한 기능 식품 또는 일반의약 요법에 대한 변형이 허용되었지만 일반적으로는 피했어야 한다. 이러한 기능 식품 또는 일반의약 요법의 예는 1000 mg 미만의 오메가-3 지방산, 베네콜, 아마유, 및 차전자에서 발견되는 것과 같은 식물 스타놀을 포함하였다.

[0172] 환자는 연구 동안 다른 지질 변형 요법 없이 또는 그와 더불어 최대 허용된 1일 등록 용량의 스타틴을 투여 받았다. 스크리닝 방문(제3주)으로부터 이중-맹검 치료 기간(24주)의 첫 24주까지, 백그라운드 지질 변형 요법은 변경되지 않았어야 한다. 용량 조절, 중단 또는 다른 스타틴 또는 다른 지질 변형 요법의 개시는, 우선적인 판심사(중앙 연구소에 게시된 트리글리세리드 경고를 포함하나 이에 한정되는 것은 아님)가 검사관의 판단에 따라 이러한 변화를 타당하게 하는 이례적 상황을 제외하고는, 이 기간 동안 발생하지 않았어야 한다.

[0173] 연구 동안(추적 방문까지 스크리닝 기간을 포함) 다음 요법은 허용되지 않았다: 폐노피브레이트 이외의 피브레이트; 홍국 제품; 및 심바스타틴, 아토르바스타틴 또는 로수바스타틴 이외의 스타틴.

## [0174] 안전성 평가

[0175] 다음의 파라미터에 의해 안전성을 평가하였다: 유해 사건(판정된 심혈관 사건 포함)의 기록; 표준 검사실 검사(혈액학, 화학 및 요검사); 간 패널(ALT, AST, 알칼리 포스파타아제[ALP], 및 총 빌리루빈); 크레아틴 포스포카니아제(CPK); C형 간염 항체(양성인 경우, 반사성 검사로 확인), 비타민 E(알파-토코페롤) 및 기타 지용성 비타민; 코르티솔(및 필요에 따라 반사성 ATCH 수준 및 이후 필요에 따라 ACTH 자극 시험); 생식선 호르몬 평가; 심전도(ECG); 활력 징후(수축기 및 확장기 혈압 및 심박수); 신체 검사(신경학적 검사 포함); 색각 검사(필요에 따라, 더 포괄적인 안과 검사를 위해 선별 검사로). 안전성 파라미터(유해 사건[판정된 심혈관 사건 포함], 검사실 데이터, 활력 징후, 및 ECG)는 연구 내내 평가되었다.

[0176] 본 시험에서 평가된 안전성 평가변수는 다음과 같았다: 심혈관 사건, 알러지 사건, 주사 부위에서의 국소 내약성; (용혈성 빈혈을 포함한) 기타 유해 사건; 검사실 검사; 요검사; 혈액학(감별 혈구 계수에 의한 적혈구 수, 적혈구 분포폭(RDW), 망상적혈구 수, 헤모글로빈, 적혈구 용적률, 혈소판, 백혈구 수), 표준 화학물질(나트륨, 칼륨, 염화물, 중탄산염, 칼슘, 인, 요소 질소, 크레아티닌, 요산, 총 단백질, 알부민, LDH, γ 글루타밀 전이효소[γGT]), 비타민 E(알파 토코페롤) 및 기타 지용성 비타민, 코르티솔(및 필요에 따라 반사성 ATCH 수준 및 이후 필요에 따라 ACTH 자극 시험), 생식선 호르몬 평가, C형 간염 항체, 간 패널(ALT, AST, ALP, 및 총 빌리루빈), 및 CPK; 심박수 및 혈압을 포함한 활력 징후; 및 12-분극 ECG.

[0177] 결과 I - 미리 지정된 분석

[0178] 모집단 특성 요약:

[0179] 모든 환자가 1년의 치료를 받고 환자의 약 25%가 18개월의 치료를 받았을 때 미리 지정된 중간 분석을 수행하였다. 본 연구에서 총 2341명의 환자를 무작위화하였다(알리로쿠맙 1553명 대 위약 군 788명). 이 미리 지정된 분석에서 환자 모집단의 기준선 특성을 표 2에 나타내었다. 환자의 17.7%가 확정된 CHD 또는 CHD와 동등한 위험 없이 또는 그와 더불어 heFH를 가졌다. 환자의 82.3%가 확정된 CHD 또는 CHD와 동등한 위험을 가진 비-가족성 고콜레스테롤혈증으로 등록되었다. 무작위화된 모집단의 대다수(90.6%)가 관상동맥 심장 질병(CHD) 또는 CHD와 동등한 위험의 병력을 가졌다. 환자의 68.6%에 대해 CHD가 보고되었다(표 2 참조).

[0180] 인구 통계학적 특성, 기준선에서의 질병 특성 및 지질 파라미터는 위약 군과 비교하여 알리로쿠맙 군에서 비슷하였다. 평균(SD) 기준선 계산 LDL-C는 122.4 (42.2) mg/dL (3.171 (1.092) mmol/L)이었다. 백그라운드 지질 변형 요법에 관하여, 1032명(44.1%)의 환자가 무작위화 시 고강도 스타틴(즉, 1일 40 내지 80 mg의 아토르바스타틴 또는 20 내지 40 mg의 로수바스타틴)을 취하였고, 334명(14.3%)이 스타틴과 더불어 에제티미브를 제공받았다(표 2 참조).

## 표 2

### 기준선 특성

특성	알리로쿠맙 (n=1553)	위약 (n=788)
연령, 년, 평균 (SD)	60.4 (10.4)	60.6 (10.4)
남성	63.3% (983)	60.2% (474)
인종, 백인	92.8% (1441)	92.6% (730)
BMI, kg/m <sup>2</sup> , 평균 (SD)	30.2 (5.7)	30.5 (5.5)
HeFH	17.8% (276)	17.6% (139)
CHD 병력	67.9% (1055)	70.1% (552)
CHD와 동등한 위험 <sup>†</sup>	41.1% (639)	41.2% (325)
2형 당뇨병	34.9% (542)	33.9% (267)
임의의 스타틴 <sup>‡</sup> , % (n)	99.9% (1552)	99.9% (787)
고강도 스타틴 <sup>‡</sup>	44.4% (690)	43.4% (342)
스타틴 이외의 임의의 LLT, % (n)	28.1% (437)	27.9% (220)
에제티미브, % (n)	13.9% (216)	15.0% (118)
LDL-C (계산치)	3.2 (1.1)	3.2 (1.1)
평균 (SD), mmol/L [mg/dL]	122.7 (42.6)	121.9 (41.4)
비-HDL-C, 평균 (SD), mmol/L [mg/dL]	4.0 (1.2) [152.6 (46.6)]	3.9 (1.2) [152.0 (45.8)]
Apo B, 평균 (SD), mg/dL	101.9 (27.7)	101.4 (27.3)
Lp(a), mg/dL, 중간값 (IQR)	22.2 (7.6:66.5)	20.9 (6.5:66.8)
달리 언급이 없으면 환자의 % (n). 최대 허용 스타틴±기타 지질 저하 요법의 백그라운드 중인 모든 환자. <sup>†</sup> 환자는 1일 20 내지 40 mg의 로수바스타틴, 40 내지 80 mg의 아토르바스타틴, 또는 불내약성이 아닌 한 1일 80 mg 및/또는 검사관의 판단에 따라 제공된 적절한 다른 용량의 심바스타틴 중 어느 하나를 제공받아야 한다. <sup>‡</sup> 고강도 스타틴: 1일 40 내지 80 mg의 아토르바스타틴 또는 20 내지 40 mg의 로수바스타틴.		

[0181]

[0182] 주사 노출은 평균 68주의 노출로 치료 군에 걸쳐 유사했다. 2 단계 면회 상담의 종료 시 보건 당국과 합의된 바와 같이, 미리 지정된 분석의 마감일에, 알리로쿠맙 군의 적어도 400명의 환자를 포함하여, 607명(25.9%)의 환자가 18개월의 이중-맹검 치료 기간을 완료했다(즉, 적어도 76주의 노출 및 78주의 방문 완료): 알리로쿠맙 군에서 405명(26.1%)의 환자 및 위약 군에서 202명(25.6%)의 환자.

[0183] 연구 배치, 노출 및 안전성 분석은 연구 공통 마감일까지 모든 데이터를 이용하여 평가되었으므로 52주를 넘어

78주까지 또는 추적 방문까지 데이터를 포함한다. 본 제1 단계 분석에서는 (제24주의) 1차 효능 평가변수에 대한 최종 결과 및 (제52주까지 평가된) 주요 2차 효능 평가변수가 제공된다.

[0184] 마감일까지 연구 치료 기간을 완료한 무작위화된 환자는 총 525명(22.4%)이었다. 즉, 마지막 IMP 주사를 받고 (제76주), 마지막 IMP 주사 후 21일 및 무작위화 후 적어도 525일 내에 치료 방문의 종료(제78주)를 수행하였다.

[0185] 알리로쿠맙 군에서, 1553명 중 1550명이 실제로 알리로쿠맙을 제공받았다. 이 환자들 중 23%(n=349)가 78주를 완료했고, 20%(n=311)가 치료를 중단했으며, 57%(n=890)는 아직 치료를 받고 있다. 알리로쿠맙 군에 대한 ITT 안전성 모집단은 각각 1530명 및 1550명의 환자였다. 위약 군에서, 788명 모두 위약을 제공받았다. 이 환자들 중 22%(n=176)가 78주를 완료했고, 19%(n=146)가 치료를 중단했으며, 59%(n=466)는 아직 치료를 받고 있다. 알리로쿠맙 군에 대한 ITT 안전성 모집단은 각각 780명 및 788명의 환자였다.

### 1차 효능 평가변수

[0187] 치료 의향(ITT) 분석은 제52주까지 치료 중 및 비-치료 중에 수집된 모든 LDL-C 값을 포함한다. 1차 평가변수 (기준선으로부터 제24주까지의 계산된 LDL-C의 백분율 변화) 분석은 제24주의 LS 평균 추정치를 이용하여 ITT 모집단에 대한 MMRM 모델을 기초로 제공된다. 알리로쿠맙 군의 146명(9.5%)의 환자 및 위약 군의 72명(9.2%)의 환자는 제24주에 계산된 LDL-C 값을 갖지 않았다. 이 누락된 값들은 MMRM 모델에 의해 설명되었다.

[0188] 위약 군(N=780; LS 평균 대 기준선 0.8%)과 비교하여, 알리로쿠맙 군(N=1530; LS 평균 대 기준선 -61.0%)에서, 기준선으로부터 제24주까지의 LDL-C의 백분율 변화에서 통계적으로 중요한 감소가 관찰되었다(위약 대비 LS 평균 차이는 -61.9%, p<0.0001).

[0189] 알리로쿠맙 군에서, 제4주부터 제52주까지 기준선으로부터 일관성 있는 LDL-C 감소가 관찰되었다(도 3 참조). 70 mg/dL 미만의 계산된 LDL-C에 도달한 심혈관 위험이 매우 높은 환자 또는 100 mg/dL 미만의 계산된 LDL-C에 도달한 심혈관 위험이 높은 환자의 비율은 알리로쿠맙 군에서 80.7%였고, 위약 군에서 8.5%였다(p<0.001). 위험도와 무관하게, 70 mg/dL 미만의 계산된 LDL-C에 도달한 환자의 비율은 알리로쿠맙 군에서 79.3%였고, 위약 군에서 8.0%였다(p<0.001).

[0190] 알리로쿠맙 군은 또한 제24주에 위약에 비해 비-HDL-C, ApoB 및 Lp(a) 수준의 상당한 감소를 나타내었다(도 5 참조).

### 안전성 결과 요약:

[0192] 미리 지정된 분석 시, 치료 후 발생한 유해 사건(TEAE), 중대한 TEAE 및 치료 중단에 이르는 TEAE를 경험한 환자의 백분율은 치료 군 간에 비슷하였다.

[0193] 양쪽 치료 군에서 가장 흔히 보고된 SOC(10% 이상)는 "감염 및 침투"(알리로쿠맙 군에서 45.5% 대 위약 군에서 46.1%), "근골격 및 연결 조직 장애"(알리로쿠맙 군에서 27.2% 대 위약 군에서 28.6%), "위장 장애"(알리로쿠맙 군에서 18.6% 대 위약 군에서 18.8%), "신경계 장애"(알리로쿠맙 군에서 17.0% 대 위약 군에서 17.8%), "전신 장애 및 투여 부위 질환"(알리로쿠맙 군에서 15.4% 대 위약 군에서 17%), "손상, 중독 및 수술 합병증"(알리로쿠맙 군에서 13.4% 대 위약 군에서 14.2%), 및 "호흡, 흉부 및 종격 장애"(알리로쿠맙 군에서 11.0% 대 위약 군에서 10.9%).

[0194] TEAE의 빈도에 대해 뚜렷한 불균형은 관찰되지 않았다(표 3). 다음의 TEAE들이 임의의 치료 군에서 가장 흔히 보고되었다(임의의 군에서 5% 이상): 인두염(알리로쿠맙 군에서 12.6% 대 위약 군에서 12.7%), 상기도 감염(알리로쿠맙 군에서 7.0% 대 위약 군에서 8.0%), 주사 부위 반응(알리로쿠맙 군에서 5.7% 대 위약 군에서 4.3%), 인플루엔자(알리로쿠맙 군에서 5.4% 대 위약 군에서 5.5%), 설사(알리로쿠맙 군에서 5.3% 대 위약 군에서 5.1%), 요로 감염(알리로쿠맙 군에서 5.2% 대 위약 군에서 6.2%), 기관지염(알리로쿠맙 군에서 5.2% 대 위약 군에서 4.7%), 및 두통(알리로쿠맙 군에서 4.8% 대 위약 군에서 5.6%).

## 표 3

## 유해 사건 프로파일의 개요: 치료 후 발생한 유해 사건 – 안전성 모집단(미리 지정된 분석 시)

n(%)	위약 (N=788)	알리로쿠맙 150 Q2W (N=1550)
임의의 TEAE 환자	635 (80.6%)	1218 (78.6%)
임의의 중대한 TEAE 환자	139 (17.6%)	255 (16.5%)
사망에 이르는 임의의 TEAE 환자	8 (1.0%)	7 (0.5%)
영구 치료 중단에 이르는 임의의 TEAE 환자	43 (5.5%)	96 (6.2%)

n (%) = 적어도 하나의 TEAE이 있는 환자의 수 및 백분율

[0195]

[0196] 연구 동안 19건의 사망이 보고되었다(알리로쿠맙 군에서 11건(0.7%) 대 위약 군에서 8건(1.0%)). 사망에 이르는 TEAE에 초점을 맞추면, 위약 군에서 8건(1.0%) 대비 알리로쿠맙 군에서 7건(0.5%)의 사망이 보고되었다. 판정에 따르면, 양쪽 치료 군에서 1차 사망 원인은 심혈관이었다(TEAE 기간 동안, 알리로쿠맙 군에서 5건(0.3%)의 심혈관 사망 대 위약 군에서 5건(0.6%)).

[0197] 치료 후 발생한 심혈관 사건을 가진 94명의 환자는 양성 판정을 받았다(알리로쿠맙에서 4.0% 및 위약 군에서 4.1%). 표 4는 판정에 따른 임의의 심혈관 TEAE에 대한 요약이다. 표 5는 CVOT(오디세이 결과) 연구의 1차 평가 변수를 사용하여 판정된 심혈관 TEAE(즉, CHD 사망, 비-치명적 MI, 치명적 및 비-치명적 협혈성 뇌졸중, 입원이 필요한 불안정 협심증)에 대한 요약이다.

[0198] 참고로, 데이터베이스 잠금 시, 판정 과정은 여전히 진행되었다.

## 표 4

## 판정에 따른 심혈관 TEAE 요약 - 안전성 모집단(미리 지정된 분석 시)

판정 분류 n(%)	위약 (N=788)	알리로쿠맙 150 Q2W (N=1550)
판정에 의해 확인된 치료 후 발생한 심혈관 사건이 있는 임의의 환자	32 (4.1%)	62 (4.0%)
CHD 사망 (확인되지 않은 원인 포함)	5 (0.6%)	3 (0.2%)
비-치명적 MI	16 (2.0%)	10 (0.6%)
치명적 및 비-치명적 협혈성 뇌졸중 (달리 명시하지 않은 뇌졸중 포함)	2 (0.3%)	8 (0.5%)
입원이 필요한 불안정 협심증	1 (0.1%)	0
입원이 필요한 울혈성 심부전	3 (0.4%)	9 (0.6%)
허혈로 인한 관상동맥 재개통 수술	19 (2.4%)	39 (2.5%)

[0199]

표 5

## 판정에 따른 심혈관 TEAE(CVOT 연구 1차 평가변수) 요약 - 안전성 모집단(미리 지정된 분석 시)

판정 분류 n(%)	위약	알리로쿠맙
	(N=788)	150 Q2W (N=1550)
판정에 의해 확인된 치료 후 발생한 심혈관 사건이 있는 임의의 환자 (CVOT 1차 평가변수)	24 (3.0%)	22 (1.4%)
CHD 사망 (확인되지 않은 원인 포함) 비-치명적 MI	6 (0.8%) 17 (2.2%)	3 (0.2%) 11 (0.7%)
치명적 및 비-치명적 허혈성 뇌졸중 (달리 명시하지 않은 뇌졸중 포함) 입원이 필요한 불안정 협심증	2 (0.3%) 1 (0.1%)	8 (0.5%) 0

Cox 모델 사후 분석에서, 판정된 주요 심혈관 사건율(심장사, 심근경색, 허혈성 뇌졸중, 및 입원이 필요한 불안정 협심증)은 위약에 대해 3.0%인 것 대비 알리로쿠맙 군에서 1.4%였음 (노미널 P= 0.0089), 위험률 (HR) =0.46 (95% CI: 0.26 내지 0.82) (도 4 참조).

[0200]

[0201] 종합하면, 본 연구로부터의 중간 안전성 분석은 위약에 비해 알리로쿠맙 군에서 더 적은 수의 판정된 주요 심혈관 사건을 나타냈다. 특히, 판정된 주요 CV 사건(심장사, 심근경색, 뇌졸중, 및 입원이 필요한 불안정 협심증) 비율은 위약에 비해 알리로쿠맙 군에서 약 50% 더 낮았다(3.0 퍼센트 대비 1.4 퍼센트, p<0.01)(표 5 참조).

[0202]

본 발명의 범위는 본원에 기재된 특정 구현예에 의해 한정되지 않는다. 실제로, 본원에 기재된 발명뿐만 아니라 발명의 다양한 변형은 전술한 설명 및 첨부 도면으로부터 당업자에게 명백해질 것이다. 이러한 변형은 첨부된 청구범위의 범위 내에 속한다.

[0203]

## 미리 지정된 분석의 전체 요약

[0204]

본원에 기재된 오디세이 LONG TERM 연구는 PCSK9 억제제의 최대의 최장기간 이중-맹검 연구이다. 현재 분석은 알리로쿠맙 150 mg Q2W에 약 1900 환자-년의 이중-맹검 환자 노출을 제공한다. 최대 허용 스타틴 ± 기타 지질 저하 요법에 대해 CV 위험이 높은 환자에 있어서 다음 사항들이 관찰되었다: 1) 자기-투여 알리로쿠맙 치료는 제24주에 위약 대비 상당히 더 큰 LDL-C 감소를 초래하였다(LS 평균 차이 -61.9%); 2) 알리로쿠맙 환자의 79%가 위험도와 무관하게, 제24주에 0.81 mmol/L(70 mg/dL) 미만의 LDL-C 목표를 달성하였고; 위험이 높은 환자 및 위험이 매우 높은 환자의 81%가 그들의 LDL-C 목표(각각 100 mg/dL 미만 및 70 mg/dL 미만)를 달성하였다; 3) 평균은 알리로쿠맙으로 제52주에 1.4 mmol/L(53.1 mg/dL)의 LDL-C 수준을 달성하였다; 4) 사후 분석에서 위약 대비 알리로쿠맙 군에서 관찰된 더 낮은 비율의 판정된 주요 CV 사건; 5) 알리로쿠맙 및 위약 군에서 유사한 빈도로 발생한 TEAE; 6) 치료 후 발생한 심혈관(CV) 사건은 알리로쿠맙 환자의 4.0%와 위약 환자의 4.4%에서 양성 판정을 받았다; 7) 사후 분석에서 위약 대비 알리로쿠맙 군에서 더 낮은 비율의 판정된 주요 CV 사건이 관찰되었다(HR=0.46, P<0.01).

[0205]

## 결과 II - 최종 안전성 분석

[0206]

모든 1차 및 2차 효능 평가변수는 미리 지정된 중간 분석 시 완료되었지만, 완료 때까지 연구를 계속하여 완전한 안전성 모집단의 분석을 할 수 있도록 하였다.

[0207]

## 안전성 모집단 특성 요약:

[0208]

안전성 분석에 포함된 2338명의 환자(알리로쿠맙에서 1550명 및 위약 군에서 788명)에 있어서 평균 연구-약물 노출은 70주였고, 2주마다 알리로쿠맙 150 mg에 대한 2061 환자-년의 노출을 제공하였다. 본 치료에 대한 전체 평균 처방준수(즉, 계획된 투여 일정에 따라 환자가 주사를 취한 날짜의 비율)은 알리로쿠맙 군에서 98.0%였고 위약 군에서 97.6%였다. 안전성 모집단에서 (치료 처방준수와 무관하게) 추적의 평균 기간은 알리로쿠맙의 경우 80.9주, 위약의 경우 80.1주였다. 연구 치료 중단율은 알리로쿠맙의 경우 28%, 위약의 경우 25%였다.

[0209]

## 안전성

[0210]

양쪽 치료 군에서 유사한 비율의 환자가 치료 후 발생한 유해 사건을 경험하였다(알리로쿠맙으로 81% 대 위약으

로 83%)(표 6). 알리로쿠맙 환자의 7.2%, 위약 환자의 5.8%에서 연구-약물 중단에 이르는 치료 후 발생한 유해 사건이 발생하였다. 특정 유해 사건과 관련하여, 알리로쿠맙 군과 위약 군 사이에 주사 부위 반응 (각각 5.9% 대 4.2%), 근육통(각각 5.4% 대 2.9%), 신경인지 사건(각각 1.2% 대 0.5%), 및 안과 사건(각각 2.9% 대 1.9%; 표 6) 비율의 차이가 있었다.

[0211] 알리로쿠맙 환자 중, 575명(전체의 38%)은 25 mg/dL 미만의 2회 연속 계산된 LDL 콜레스테롤 수준을 가졌다. 이 환자들 중 치료 후 발생한 유해 사건의 비율은 전체 알리로쿠맙 군 중 치료 후 발생한 유해 사건과 대등하였다.

#### [0212] 심혈관 사건

[0213] 알리로쿠맙 환자의 4.6%와 위약 환자의 5.1%에서, 양성 판정된 심혈관 치료 후 발생한 유해 사건이 발생하였다 (표 6). 진행 중인 오디세이 결과 시험(관상동맥 심장 질병 사망, 심근경색, 혀혈성 뇌졸중, 또는 입원이 필요한 불안정 협심증)에서 미리 지정된 1차 평가변수를 사용한 사후 분석에서, 위약 군(788명의 환자 중 26명, 3.3%; 위험률 0.52; 95% CI, 0.31 내지 0.90; 노미널  $P<0.01$ ) 대비 알리로쿠맙 군(1550명의 환자 중 27명, 1.7%)에서 더 낮은 비율의 판정된 주요 유해 심장 사건이 관찰되었다(표 3). 누적 발생률 곡선은 시간이 지남에 따라 점진적으로 발생하였다. 모든 판정된 심혈관 사건이 포함된 경우(입원이 필요한 울혈성 심부전 및 혀혈로 인한 관상동맥 재개통 포함), 군 사이의 차이는 크지 않았다(표 6).

표 6

## 관심 있는 AE 및 안전성 검사실 값(안전성 분석)

환자의 수 최대 허용 스타틴 ± 기타 LLT 중인 환자	알리로쿠맙 (N=1550)	위약 (N=788)	P-값
<b>TEAE* 요약</b>			
TEAE	1255 (81.0)	650 (82.5)	0.3983
치료 후 발생한 SAE	290 (18.7)	154 (19.5)	0.6555
사망에 이르는 TEAE	8 (0.5)	10 (1.3)	0.0760
중단에 이르는 TEAE	111 (7.2)	46 (5.8)	0.2559
<b>관심 있는 심혈관 AE</b>			
미지의 원인을 포함한 CHD 사망	4 (0.3)	7 (0.9)	0.2559
비-치명적 MI	14 (0.9)	18 (2.3)	0.0129
치명적 및 비-치명적 허혈성 뇌졸중	9 (0.6)	2 (0.3)	0.3528
입원이 필요한 불안정 협심증	0	1 (0.1)	0.337
입원이 필요한 율혈성 심부전	9 (0.6)	3 (0.4)	0.761
허혈로 인한 관상동맥 재개통 수술	48 (3.1)	24 (3.0)	1
양성으로 판정된 심혈관 사건 (상기 열거된 모든 심혈관 AE 포함)	72 (4.6)	40 (5.1)	0.682
판정된 MACE <sup>†</sup> 의 하위군에 대한 사후 분석	27 (1.7)	26 (3.3)	0.0116
<b>관심 있는 기타 AE</b>			
일반적인 알러지 반응 사건	156 (10.1)	75 (9.5)	0.7142
국부 주사 부위 반응	91 (5.9)	33 (4.2)	0.0968
근육통	84 (5.4)	23 (2.9)	0.0063
신경계 사건 <sup>‡</sup>	65 (4.2)	35 (4.4)	0.8289
신경인지 장애 <sup>§</sup>	18 (1.2)	4 (0.5)	0.1727
기억 상실증	5 (0.3)	0	0.1747
기억 장애	4 (0.3)	1 (0.1)	0.6686
차관	4 (0.3)	1 (0.1)	0.6686
안과 사건 <sup>¶</sup>	35 (2.9)	15 (1.9)	0.6516
용혈성 빈혈	0	0	NC
당뇨병 병력이 없는 환자의 당뇨병, n/N (%) <sup>  </sup>	18/994 (1.8)	10/509 (2.0)	0.8419
당뇨병 병력이 있는 환자의 당뇨병 악화, n/N (%) <sup>  </sup>	72/556 (12.9)	38/279 (13.6)	0.8284
<b>관심 있는 검사실 값</b>			
ULN의 3배를 초과하는 알라닌 아미노전이효소, n/N (%)	28/1533 (1.8)	16/779 (2.1)	0.748
ULN의 3배를 초과하는 아스파르테이트 아미노전이효소, n/N (%)	22/1533 (1.4)	18/779 (2.3)	0.1316
ULN의 3배를 초과하는 크레아틴 키나아제, n/N (%)	56/1507 (3.7)	38/771 (4.9)	0.1819

P-값은 Fisher 정확 검정을 이용하여 계산되었고 다중도에 대해 조정되지 않았음. 단지 설명의 목적을 위해 제공됨

[0214]

## 전체 요약

[0215]

제24주에, 기준선으로부터의 계산된 LDL 콜레스테롤 백분율 변화 평균에 있어서 알리로쿠맙 군과 위약 군 간의 차이는 -62%(P<0.0001)였고; 위약 대비 알리로쿠맙에 대한 LDL-C에 있어서 기준선으로부터 56 감소(p<0.001)와 함께 치료 효과는 78주에 걸쳐 일관성 있게 유지되었다. 알리로쿠맙 군과 위약 군 사이에 주사 부위 반응 (각각 5.9% 대 4.2%), 근육통(각각 5.4% 대 2.9%), 신경인지 사건(각각 1.2% 대 0.5%), 및 안과 사건(각각 2.9% 대 1.9%) 비율의 차이가 있었다. 사후 안전성 분석에서, 관상동맥 심장 질병 사망, 심근경색, 허혈성 뇌졸중, 또는 입원이 필요한 불안정 협심증의 복합 평가변수를 사용하여, 2341명의 환자에서 추적의 80주에 걸쳐 주요 심혈관 사건의 위험에 있어서 48%의 감소와 함께, 심혈관 사건에 있어서 상당한 감소가 관찰되었다.

[0216]

## 실시예 4: 5개의 위약-대조 3 단계 임상 시험의 풀(pooled) 분석에서 알리로쿠맙의 장기간 안전성 및 내약성

[0217]

오디세이 시험은 충족되지 않은 높은 필요성이 있는 하나 이상의 환자 군에서 피하 알리로쿠맙의 가능성을 평가하였다. 이러한 하나의 모집단은 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HeFH), 유전된 형태의 고콜레스테롤이 있는 환자이며; 오디세이 FH I, FH II 및 HIGH FH는 이 군의 환자에게만 집중되었다. HeFH는 사람이 높은 LDL-C 및

조기의 심각한 심혈관 질병(CVD)에 걸리기 쉽게 하는 지질 대사의 유전된 장애이다. 제2의 모집단은 심혈관(CV) 위험이 높거나 매우 높은 환자이며; 오디세이 COMBO I, COMBO II, OPTIONS I, OPTIONS II 및 LONG TERM은 이 환자들에게 집중되었다. 제3 모집단은 스타틴-불내약성의 병력이 있는 환자이며; 오디세이 대안은 스타틴에 불내약성인 병력 및 중등 내지 매우 높은 CV 위험을 가진 환자를 포함하였다.

[0219] (임의의 기타 지질-변형 요법 부재 하에 알리로쿠맙의 효과를 다루는) 오디세이 단일 시험과 더불어, 9개의 오디세이 시험은 24 내지 104주 동안 이중-맹검 시험에서 연구된 5,000명이 넘는 환자를 포함한다. 시험은 두 가지 별개의 투여 섭생을 평가하였다: 2주마다 150 밀리그램(mg) 또는 프로토콜-지정 LDL-C 표적에 이를 필요가 있는 경우 150 mg으로 증가시키며 2주마다 75 mg, 75 mg 및 150 mg 용량은 단일의 자기-주사 1 밀리리터(mL) 주사로 공급되었다. 이 시험들 각각에서, 알리로쿠맙은 위약 또는 에제티미브 중 어느 하나와 비교되었다; 따라서, 시험은 위약-대조 및 에제티미브-대조 시험으로 분류될 수 있다.

#### 판정된 심혈관 사건

[0221] 3 단계 연구 모두에서, 무작위화 시로부터 추적 방문까지 발생한 의심스러운 CV 사건 및 모든 사망을 임상 사건 위원회가 판정하였다. 5개의 위약-대조 시험으로부터 모인 데이터에 대해, 판정된 사건의 분석을 수행하였다. 풀(pooled) 위약-대조 연구에서 얻은 데이터의 이러한 분석을 주로 MACE 사건(CHD 사망, 비치명적 MI, 치명적 또는 비치명적 허혈성 뇌졸중, 및 입원이 필요한 불안정 협심증)에 초점을 맞추어 이하 제시한다. MACE 복합 평가변수는 일반적으로 심혈관 결과를 평가하기에 가장 적절하고 엄격한 것으로 여겨지며, 결과 연구의 1차 평가변수이다(실시예 2).

[0222] 3 단계 위약-대조 풀은 오디세이 프로그램: LTS11717, FH I, FH II, HIGH FH, COMBO I으로부터 5개 시험을 조합하였다. LTS11717은 상기 실시예 3에 상세히 설명되어 있다. FHI, FHII, 및 HIGH FH의 설계 및 이론적 근거는 문헌[Kastelein et al., Cardiovasc Drugs Ther. 2014; 28(3): 281-289]에 상세히 설명되어 있다. Combo I의 설계 및 이론적 근거는 문헌[Colhoun et al., BMC Cardiovasc Disord. 2014; 14: 121]에 상세히 설명되어 있다. 이 간행물들은 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0223] 3 단계 위약-대조 풀에서, 판정된 복합 MACE 평가변수는 알리로쿠맙 군(N=2318)에서 35명(1.5%)의 환자 및 위약 군(N=1174)에서 27명(2.3%)의 환자에서 발생하였다. (100 환자-년 당) 발생률은 0.65(0.40 내지 1.08)의 위험률 HR(95% CI)로 알리로쿠맙 군에서 1.3이었고, 위약 군에서 1.9였다.

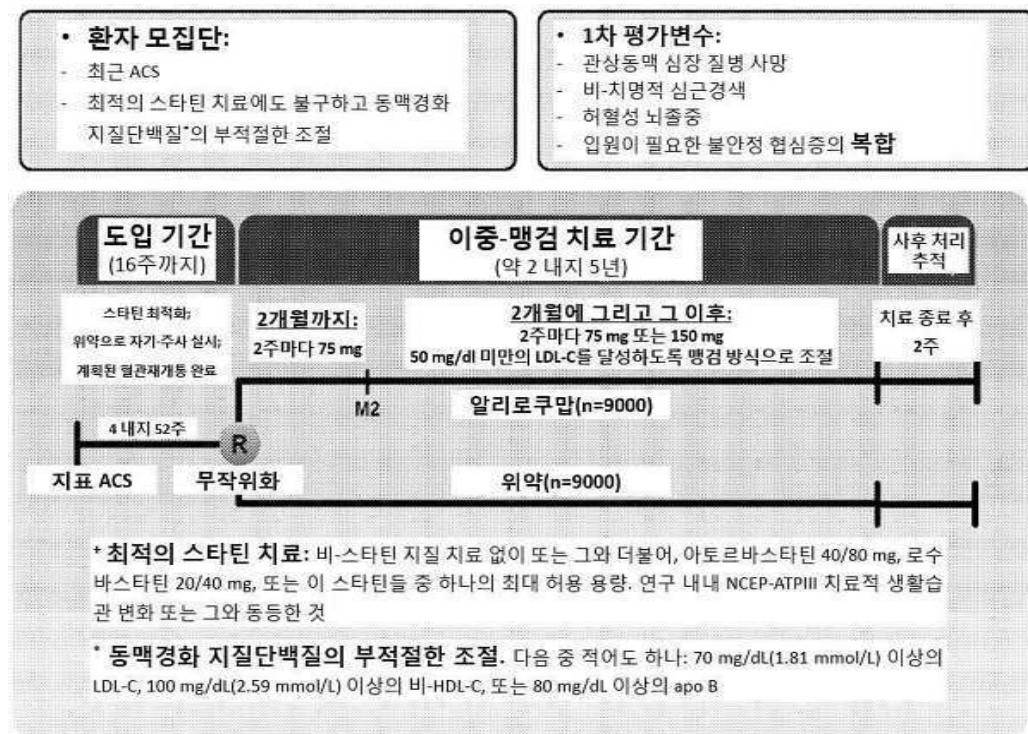
[0224] 최대의 위약-대조 연구 LONG TERM(LTS11717)에 있어서, 판정된 MACE 복합 사건은 알리로쿠맙 군(N=2318)에서 22명(1.4%)의 환자 및 위약 군에서 24명(3.0%)의 환자에서 발생하였다(HR: 0.46[0.26 내지 0.82])(또한 실시예 3 참조). 다른 위약-대조 연구에 걸쳐, HR의 가변 추정치를 초래하며 적은 수의 MACE 사건이 관찰되었다. 첫 MACE 평가변수까지의 시간에 대한 카플란-마이어 추정치를 도 7에 나타내었다(데이터는 TEAE 기간에 대해 검열; 연구 치료의 마지막 주사 + 70일)

#### 요약

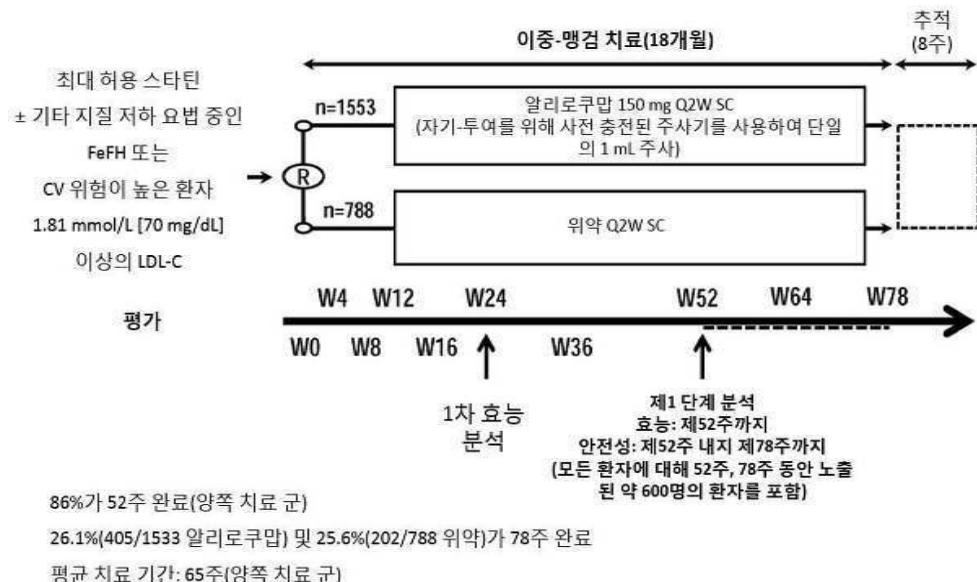
[0226] 전반적으로, 3 단계 연구의 위약-대조 풀에서, 위약과 비교할 때 알리로쿠맙 군에서 0.65의 HR(95% CI: 0.40 내지 1.08)로, 특히 최대(n=2338)의 최장(18개월까지) 단일 연구 LONG TERM에서는 0.46의 HR(95% CI: 0.26 내지 0.82)로, MACE 사건의 감소 경향이 관찰되었다. 판정되고 확인된 CV 사건의 대부분은 혈관재개통이었으며 MACE 평가변수에 포함되지 않는다. 혈관재개통에 대한 임상 기준은 전 세계에 걸쳐 다르며, 이러한 경우의 대부분은 임상 연구의 맥락에서 이전의 질병에 대해 더 큰 관심을 반영하는 것으로 보인다.

## 도면

## 도면1

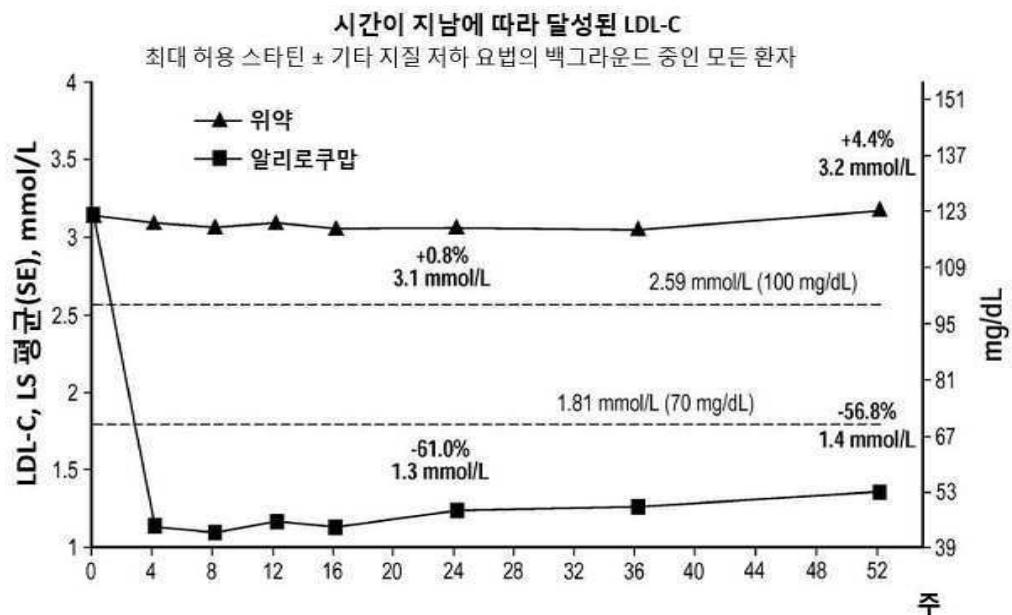


## 도면2



## 도면3

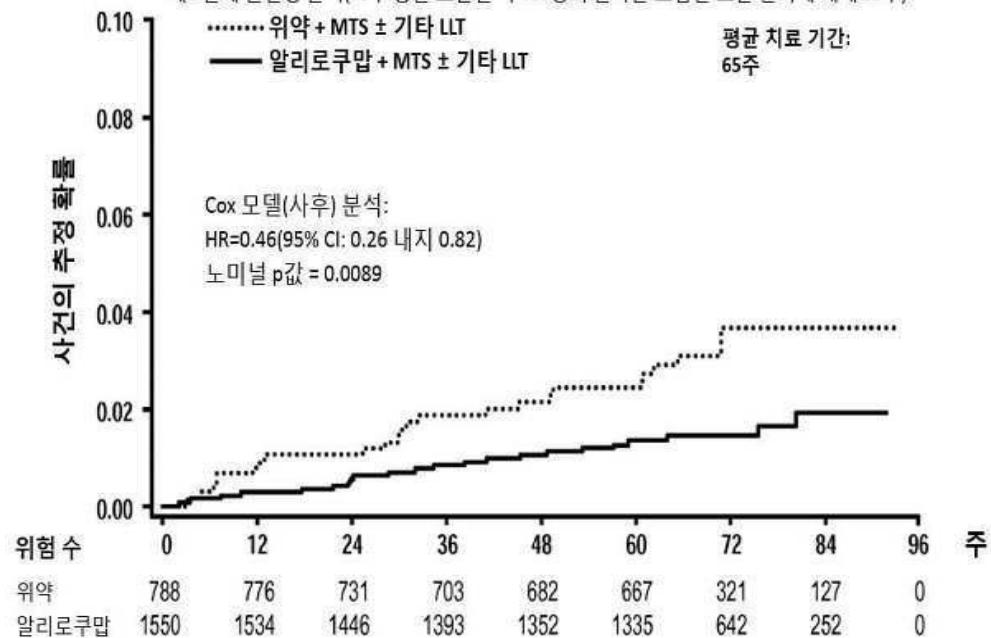
**알리로쿠맙은 52주에 걸쳐 일관성  
있는 LDL-C 감소를 유지함**



## 도면4

**첫 판정된 주요 CV 사건까지의 시간에 대한 카플란-마이어  
추정치(미리 지정된 분석)**

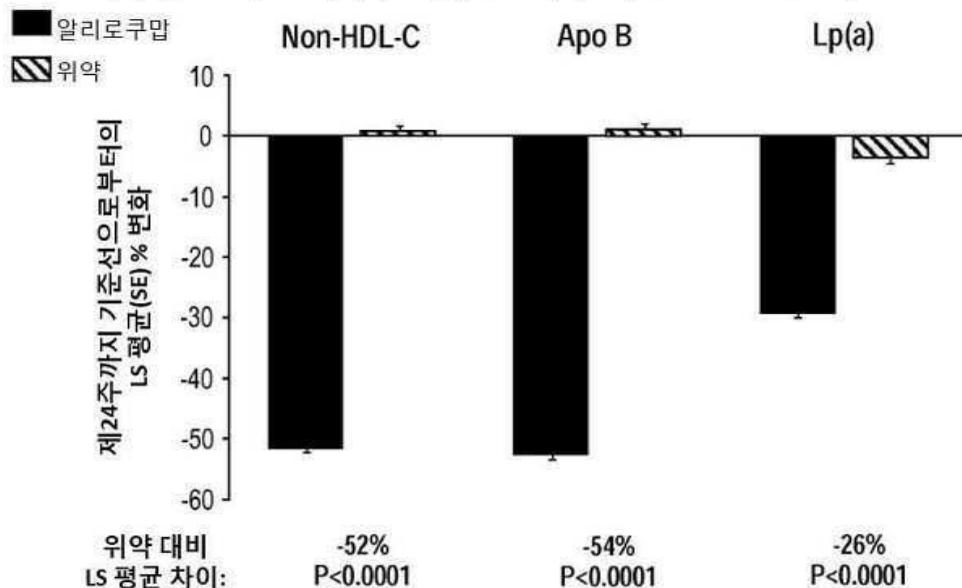
제1 단계 안전성 분석(78주 동안 노출된 약 600명의 환자를 포함한 모든 환자에 대해 52주)



## 도면5

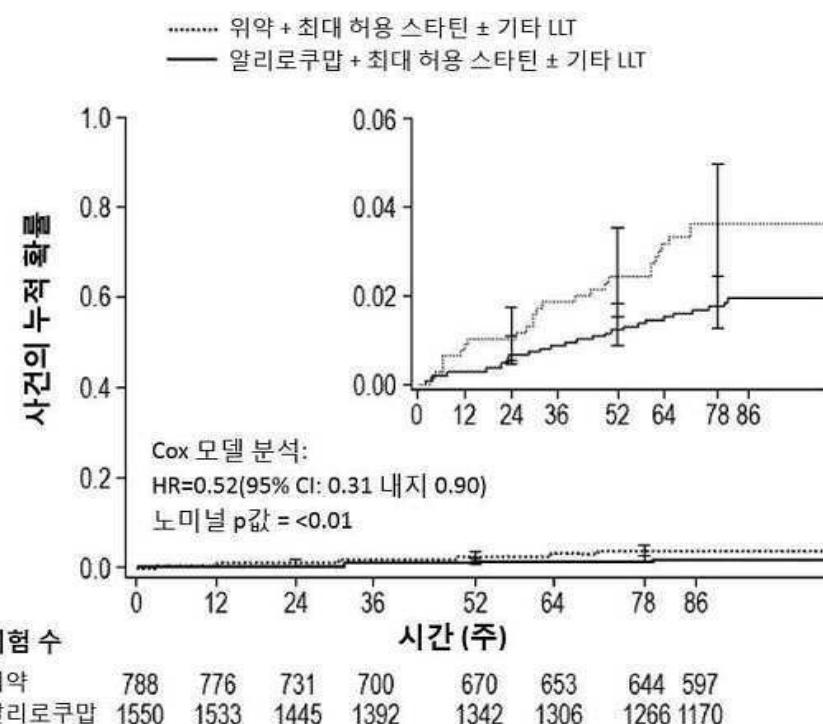
## 제24주에 2차 지질 파라미터의 상당한 감소

최대 허용 스타틴 ± 기타 지질 저하 요법의 백그라운드 중인 모든 환자



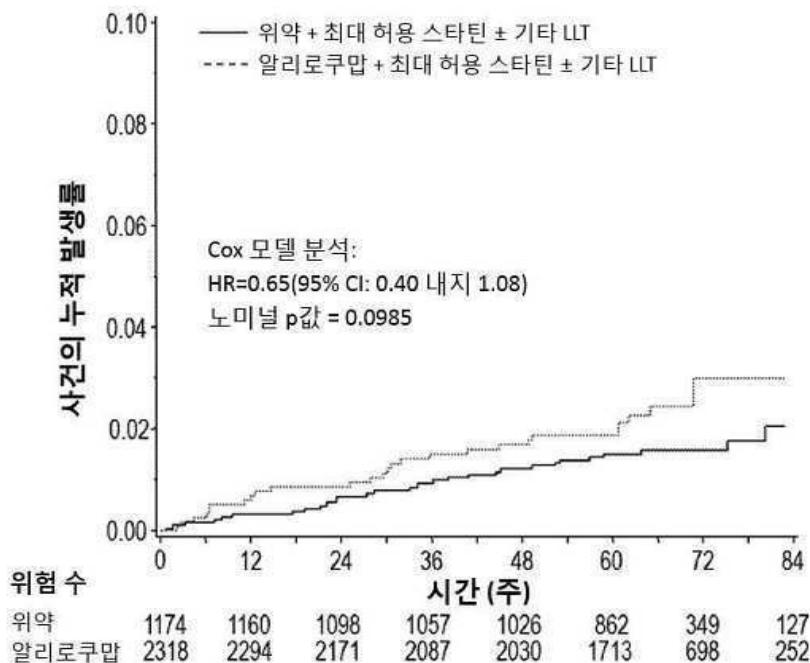
Lp(a)에 대해 나타낸 조절된 평균(SE)

## 도면6

첫 판정된 주요 CV 사건까지의 시간에 대한 카플란-마이어 추정치  
(최종 분석)

## 도면7

첫 판정된 주요 CV 사건까지의 시간에 대한 카플란-마이어 추정치  
3 단계 위약-대조 풀(pooled) 분석



## 서 열 목록

## SEQUENCE LISTING

&lt;110&gt; BESSAC, Laurence

HANOTIN, Corinne

PORDY, Robert C.

SASIELA, William J.

SCHWARTZ, Gregory G.

STEG, Philippe Gabriel

&lt;120&gt; METHODS FOR REDUCING CARDIOVASCULAR RISK

&lt;130&gt; US2014-026\_SA9-150PC\_566418

&lt;140&gt;&lt;141&gt;&lt;160&gt; 198

&lt;170&gt; PatentIn version 3.5

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 118

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

&lt;400&gt; 1

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys His Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 8

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 2

Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Ala

1 5

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 8

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 3

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr

1 5

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

&lt;400&gt; 4

Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu

1 5 10

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 447

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
REGN727 heavy chain polypeptide

&lt;400&gt; 5

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys His Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr

100	105	110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro		
115	120	125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly		
130	135	140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn		
145	150	155
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln		
165	170	175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser		
180	185	190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser		
195	200	205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr		
210	215	220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro Ser		
225	230	235
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 His Glu Asp Pro		
260	265	270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
275	280	285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
290	295	300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Glu Tyr		
305	310	315
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg Asp Glu Leu 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 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

435 440 445

<210> 6

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 6

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Arg

20 25 30

Ser Asn Asn Arg Asn Phe Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
 100 105 110  
 Lys

<210> 7

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 7

Gln Ser Val Leu Tyr Arg Ser Asn Asn Arg Asn Phe

1 5 10

<210> 8

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 8

Trp Ala Ser

1

<210> 9

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

REGN727 light chain polypeptide

<400> 9

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Arg

20 25 30

Ser Asn Asn Arg Asn Phe Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

180 185 190

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

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 10

Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 11

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 11

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 12

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 12

Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Trp

1 5  
 <210> 13  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 13  
 Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys

1 5

<210> 14

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 14

Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 15

<211> 112

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 15

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35

40

45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50

55

60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Thr

85

90

95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

110

&lt;210&gt; 16

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 16

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr

1

5

10

&lt;210&gt; 17

&lt;211&gt; 3

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 17

Leu Gly Ser

1

&lt;210&gt; 18

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 18

Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1 5

&lt;210&gt; 19

&lt;211&gt; 8

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 19

Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Trp

1 5

&lt;210&gt; 20

&lt;211&gt; 8

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 20

Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys

1 5

&lt;210&gt; 21

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 21

Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

&lt;210&gt; 22

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 22

Gln Ser Leu His His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr

1 5 10

<210> 23

<211>

3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 23

Leu Gly Ser

1

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 24

Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 25

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 25

Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Trp

1 5

<210> 26

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 26

Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys

1 5

<210> 27

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 27

Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr His Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 28

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 28

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr

1 5 10

<210> 29

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 29

Leu Gly Ser

1

<210> 30

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 30

Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 31

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 31

Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Trp

1 5

<210> 32

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 32

Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys

1 5

&lt;210&gt; 33

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

&lt;400&gt; 33

Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr His Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

&lt;210&gt; 34

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 34

Gln Ser Leu His His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr

1 5 10

&lt;210&gt; 35

&lt;211&gt; 3

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 35

Leu Gly Ser

1

&lt;210&gt; 36

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 36

Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 37

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

VH; m2CX1D05 polypeptide

<400> 37

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 Asn Ser His

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ile Leu Gly Ile 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 His Tyr Glu Ile Gln Ile Gly Arg Tyr Gly Met Asn Val Tyr

100 105 110

Tyr Leu Met Tyr Arg Phe Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 38

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

VH CDR1; m2CX1D05 peptide

<400> 38

Gly Gly Thr Phe Asn Ser His Ala Ile Ser

1 5 10

<210> 39

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

VH CDR2; m2CX1D05 peptide

<400> 39

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

1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly

20

<210> 40

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

VH CDR3; m2CX1D05 peptide

<400> 40

His Tyr Glu Ile Gln Ile Gly Arg Tyr Gly Met Asn Val Tyr Tyr Leu

1 5 10 15

Met Tyr Arg Phe Ala Ser

20

<210> 41

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

LC; m2CX1D05 polypeptide

&lt;400&gt; 41

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 Arg Ser Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr

115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Ala

210

&lt;210&gt; 42

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
VL CDR 1; m2CX1D05 peptide

&lt;400&gt; 42

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Ala Leu Asn

1 5 10

&lt;210&gt; 43

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

VL CDR2; m2CX1D05 peptide

&lt;400&gt; 43

Leu Leu Ile Tyr Asn Gly Ser Thr Leu Gln Ser

1 5 10

&lt;210&gt; 44

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

VL CDR3; m2CX1D05 peptide

&lt;400&gt; 44

Gln Gln Phe Asp Gly Asp Pro

1 5

&lt;210&gt; 45

&lt;211&gt; 119

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

VH; 1B20 polypeptide

&lt;400&gt; 45

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

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

100 105 110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 46  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 VH CDR1; 1B20 peptide

<400> 46  
 Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Trp Ile Ser

1 5 10

<210> 47  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 VH CDR2; 1B20 peptide

<400> 47  
 Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro

1 5 10 15

Ser Phe Gln Gly

20

<210> 48

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

VH CDR3; 1B20 peptide

<400> 48

Asp Tyr Trp Tyr Lys Pro Leu Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 49

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

LC; 1B20 polypeptide

<400> 49

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser

20

25

30

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

35

40

45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50

55

60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85

90

95

Tyr Ser Ser Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100

105

110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

180 185 190

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

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Ala

210 215 220

<210> 50

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

VL CDR1; 1B20 peptide

<400> 50

Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 51

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

VL CDR2; 1B20 peptide

<400> 51

Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5 10

<210> 52

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

VL CDR3; 1B20 peptide

<400> 52

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Ile

1 5

<210> 53

<211>

> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

variable heavy antibody region polypeptide

<400> 53

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Gly Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Arg Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120

<210> 54

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX132 heavy chain CDR1 antibody region peptide

<400> 54

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Tyr Trp Val Arg

1 5 10 15

<210> 55

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX132 heavy chain CDR2 antibody region peptide

<400> 55

Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Gly Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu

1 5 10 15

Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr

20

<210> 56

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX132 heavy chain CDR3 antibody region peptide

<400> 56

Cys Ala Arg Glu Arg Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

1 5 10 15

<210> 57

<211> 108

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
variable light antibody region polypeptide

&lt;400&gt; 57

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
1 5 10 15Glu Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Val Gly Ser Tyr  
20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

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

100 105

&lt;210&gt; 58

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX213 and AX132 light chain CDR1 antibody region peptide

&lt;400&gt; 58

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Val Gly Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr

1 5 10 15  
Gln

&lt;210&gt; 59

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX213 and AX132 light chain CDR2 antibody region peptide

<400> 59

Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro

1 5 10

<210> 60

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX132 & AX213 light chain CDR3 antibody region peptide

<400> 60

Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Pro Pro Val Val Phe Gly Gly

1 5 10 15

<210> 61

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

variable heavy antibody region polypeptide

<400> 61

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Tyr

20 25 30

Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Gly Asn Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Asn Asp Gly Tyr Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120

<210> 62

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX213 heavy chain CDR1 antibody region peptide

<400> 62

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Tyr Gly Ile Asn Trp Val Arg

1 5 10 15

<210> 63

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX213 heavy chain CDR2 antibody region peptide

<400> 63

Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Gly Asn Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Glu

1 5 10 15

Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr

20

<210> 64

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX213 heavy chain CDR3 antibody region peptide

<400> 64

Cys Ala Arg Ala Asn Asp Gly Tyr Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

1 5 10 15

<210> 65

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

variable light antibody region polypeptide

<400> 65

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Pro Pro

85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 66

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX213 and AX132 light chain CDR1 antibody region peptide

<400> 66

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Val Gly Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr

1 5 10 15

Gln

&lt;210&gt; 67

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt;

&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX213 and AX132 light chain CDR2 antibody region peptide

&lt;400&gt; 67

Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro

1 5 10

&lt;210&gt; 68

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX132 &amp; AX213 light chain CDR3 antibody region peptide

&lt;400&gt; 68

Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Pro Pro Val Val Phe Gly Gly

1 5 10 15

&lt;210&gt; 69

&lt;211&gt; 119

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX1 VH antibody sequence polypeptide

&lt;400&gt; 69

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

&lt;210&gt; 70

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX1 VH CDR1 antibody sequence peptide

&lt;400&gt; 70

Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg

1 5 10 15

&lt;210&gt; 71

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX1 VH CDR2 antibody sequence peptide

&lt;400&gt; 71

Trp Ile Gly Arg Ile Asn Pro Asp Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu

1 5 10 15

Lys Phe Lys Gly Arg Ala Thr

20

&lt;210&gt; 72

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX1 VH CDR3 antibody sequence peptide

&lt;400&gt; 72

Cys Ala Arg Gly Gly Arg Leu Ser Trp Asp Phe Asp Val Trp Gly Gln

1 5 10 15

&lt;210&gt; 73

&lt;211&gt; 109

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX1 VL antibody sequence polypeptide

&lt;400&gt; 73

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 Asp Ile Ser Arg Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe 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 Ala Ala Tyr Asp Tyr Ser Leu Gly

85 90 95

Gly Tyr Val Phe Gly Asp Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

&lt;210&gt;

74

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX1 VL CDR1 antibody sequence peptide

<400> 74

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Arg Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 75

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX1 AX9 AX189 VL CDR2 antibody sequence peptide

<400> 75

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 76

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX1 VL CDR3 antibody sequence peptide

<400> 76

Ala Ala Tyr Asp Tyr Ser Leu Gly Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 77

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX9 AX189 VH antibody sequence polypeptide

<400> 77

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Lys Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Tyr Gly Tyr Tyr Leu Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120  
 <210> 78  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX9 AX189 VH CDR1 antibody sequence peptide  
 <400> 78  
 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met His Trp Val Arg  
 1 5 10 15  
 <210> 79  
 <211> 23  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX9 AX189 VH CDR2 antibody sequence peptide  
 <400> 79  
 Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu  
 1 5 10 15

Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr

20

<210> 80

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX9 AX189 VH CDR3 antibody sequence peptide

<400> 80

Cys Ala Arg Tyr Gly Tyr Tyr Leu Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

1 5 10 15

Gly Gln

<210> 81

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX189 VL antibody sequence polypeptide

<400> 81

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 Asp Val Ser Arg Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe 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 Ala Tyr Asp Tyr Ser Leu Ser

85 90 95

Gly Tyr Val Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 82

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX189 VL CDR1 antibody sequence peptide

<400> 82

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Arg Tyr Leu Thr

1 5 10

<210> 83

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX1 AX9 AX189 VL CDR2 antibody sequence peptide

<400> 83

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 84

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

AX189 VL CDR3 antibody sequence peptide

<400> 84

Gln Ala Tyr Asp Tyr Ser Leu Ser Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 85

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 85

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 Thr Leu Thr Ser Tyr  
 20 25 30

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

Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser  
 115

&lt;210&gt; 86

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 86

Ser Tyr Gly Ile Ser

1 5

&lt;210&gt; 87

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 87

Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln  
 1 5 10 15  
 Gly

&lt;210&gt; 88

&lt;211&gt; 6

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 88

Gly Tyr Gly Met Asp Val

1 5

&lt;210&gt; 89

&lt;211&gt; 109

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 89

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Tyr Thr Ser Thr

85 90 95

Ser Met Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

&lt;210&gt;

90

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 90

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser

1 5 10

&lt;210&gt; 91

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 91

Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

&lt;210&gt; 92

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 92

Asn Ser Tyr Thr Ser Thr Ser Met Val

1 5

&lt;210&gt; 93

&lt;211&gt; 123

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 93

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Ala Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 94

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 94

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn

1 5 10

<210> 95

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 96

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 96

Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Ala Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10

<210> 97

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 97

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

1 5 10 15

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

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

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

&lt;210&gt; 98

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 98

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His

1 5 10

&lt;210&gt; 99

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 99

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

&lt;210&gt; 100

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 100

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Ser Val

1 5 10

&lt;210&gt; 101

&lt;211&gt; 114

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 101

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

1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr			
20	25	30	
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ala Val Ile Tyr Tyr Asp Gly Ile Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val			
50	55	60	
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg Asp Arg Gly Leu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val			
100	105	110	
Ser Ser			

&lt;210&gt; 102

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 102

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His

1	5	10
---	---	----

&lt;210&gt; 103

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 103

Val Ile Tyr Tyr Asp Gly Ile Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 104

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

Asp Arg Gly Leu Asp

1 5

<210> 105

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser

20 25 30

Ser Asn Ser Lys Asn Tyr Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 106

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 106

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Ser Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Val

&lt;210&gt; 107

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 107

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

&lt;210&gt; 108

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 108

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Trp Thr

1 5

&lt;210&gt; 109

&lt;211&gt; 118

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

anti-PCSK9 monoclonal antibody pJG04 (clones LGT-209 and

LGT-210) Vh heavy chain variable region (FR1-FR4)

polypeptide

&lt;400&gt; 109

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 Thr Phe Ser Thr Met  
 20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Glu His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Tyr Tyr Tyr Asn Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 110

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

anti-PCSK9 monoclonal antibody clones LGT-209,

LGT-210 and LGT-211 heavy chain CDR1 peptide

<400> 110

Thr Met Tyr Met Ser

1 5

<210> 111

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

anti-PCSK9 monoclonal antibody clones LGT-209,

LGT-210 and LGT-211 heavy chain CDR2 peptide

<400> 111

Arg Ile Asp Pro Ala Asn Glu His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15  
Gly

<210> 112

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
anti-PCSK9 monoclonal antibody pJG04(clones  
LGT-209 and LGT-210) Vh heavy chain complementarity  
determining region 3 (CDR3) peptide

<400> 112

Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Asn Met Asp Tyr

1 5

<210> 113

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
anti-PCSK9 monoclonal antibody pJG10(clones  
LGT-209 and LGT-211) Vk light chain variable  
region (FR1-FR4) polypeptide

<400> 113

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Phe Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

&lt;210&gt; 114

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 anti-PCSK9 monoclonal antibody clones LGT-209,  
 LGT-210 and LGT-211 light chain CDR1 peptide

&lt;400&gt; 114

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met His

1 5 10

&lt;210&gt; 115

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 anti-PCSK9 monoclonal antibody clones LGT-209,  
 LGT-210 and LGT-211 light chain CDR1 peptide

&lt;400&gt; 115

Gly Val Phe Arg Arg Ala Thr

1 5

&lt;210&gt; 116

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 mouse anti-PCSK9 monoclonal antibody LFU720 and  
 anti-PCSK9 monoclonal antibody clones LGT-209,

## LGT-210 and LGT-211 light chain CDR3 peptide

&lt;400&gt; 116

Leu Gln Trp Ser Ser Asp Pro Pro Thr

1 5

&lt;210&gt; 117

&lt;211&gt; 118

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt;

117

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 Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Lys Ser 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 Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Ser Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

&lt;210&gt; 118

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 118

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 119

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 119

Ser Pro Phe Gly Gly Arg

1 5

<210> 120

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

variable heavy chain CDR peptide

<

400> 120

Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Ser Asp Leu

1 5

<210> 121

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

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 Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

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

&lt;210&gt; 122

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

variable light chain CDR peptide

&lt;400&gt; 122

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala

1 5 10

&lt;210&gt; 123

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

variable light chain CDR peptide

&lt;400&gt; 123

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr

1 5

&lt;210&gt; 124

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

variable light chain CDR peptide

&lt;400&gt; 124

Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg Thr

1 5

<210> 125

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 125

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 Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Lys Ser 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 Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 126

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 126

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His

1 5 10

<210> 127

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 127

Glu Ile His Pro Ser Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys  
 1 5 10 15

Ser

&lt;210&gt; 128

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 128

Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5

&lt;210&gt; 129

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 129

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 Lys Ala Ser Gln Asp Val His Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

&lt;210&gt; 130

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 130

Lys Ala Ser Gln Asp Val His Thr Ala Val Ala

1 5 10

&lt;210&gt; 131

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 131

His Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr

1 5

&lt;210&gt; 132

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 132

Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg Thr

1 5

&lt;210&gt; 133

&lt;211&gt; 118

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 133

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 Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Lys Ser 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 Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Ser Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 134

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 134

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His

1 5 10

<210> 135

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 135

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

1 5 10 15

Ser

<210> 136

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 136

Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Ser Asp Leu

1 5

<210> 137

<211> 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 137

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 Lys Ala Ser Gln Asp Val His Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

&lt;210&gt; 138

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 138

Lys Ala Ser Gln Asp Val His Thr Ala Val Ala

1 5 10

&lt;210&gt; 139

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 139

His Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr

1 5

&lt;210&gt; 140

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 140

Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg Thr

1 5

&lt;210&gt; 141

&lt;211&gt; 118

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 141

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser

115

&lt;210&gt; 142

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 142

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 143

<211> 6

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 143

Asn Pro Ser Asn Gly Arg

1 5

<210> 144

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 144

Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5

<

210> 145

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 145

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Ser Thr Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105  
 <210> 146  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 146  
 Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10  
 <210> 147  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 variable light chain CDR peptide  
 <400> 147

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr

1 5  
 <210> 148  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 148

Gln Gln Arg Tyr Ser Thr Pro Arg Thr

1 5 10 15  
 <210> 149  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 149  
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Tyr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Trp Leu Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ala  
 115  
 <210> 150  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 150  
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 1 5  
 <210> 151  
 <211> 6  
 <212  
 > PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 151  
 Asn Pro Asn Asn Gly Gly  
 1 5  
 <210> 152  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 152  
 Trp Leu Leu Phe Ala Tyr  
 1 5

&lt;210&gt; 153

&lt;211&gt; 108

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 153

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Leu Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

&lt;210&gt; 154

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 154

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala

1 5 10

&lt;210&gt; 155

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 155

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser

1 5

<210> 156  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 156

Gln Gln Phe Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 157  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 157

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

1 5 10 15

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

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60  
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95  
 Ala Gly Gly Gly Ile Tyr Tyr Arg Tyr Asp Arg Asn Tyr Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 158  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

&lt;400&gt; 158

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

1 5

&lt;210&gt; 159

&lt;211&gt; 6

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 159

Asn Pro Asn Asn Gly Gly

1 5

&lt;210&gt; 160

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 160

Gly Gly Ile Tyr Tyr Arg Tyr Asp Arg Asn Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

&lt;210&gt; 161

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 161

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Phe

85	90	95
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100	105	
<210> 162		
<211> 11		
<212> PRT		
<213> Mus musculus		
<400> 162		
Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Asn		
1	5	10
<210> 163		
<211> 7		
<212> PRT		
<213> Mus musculus		
<400		
> 163		
Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser		
1	5	
<210> 164		
<211> 9		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide		
<400> 164		
Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Phe Thr		
1	5	
<210> 165		
<211> 117		
<212> PRT		
<213> Mus musculus		
<400> 165		
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Glu Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Ser		
1	5	10
		15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Asn Ile Asn Tyr Asp Gly Ser Asn Thr Ser Tyr Leu Asp Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ile Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Lys Phe Ala Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 166

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 166

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

1 5

<210> 167

<211> 6

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 167

Asn Tyr Asp Gly Ser Asn

1 5

<210> 168

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

&lt;400&gt; 168

Glu Lys Phe Ala Ala Met Asp Tyr

1 5

&lt;210&gt; 169

&lt;211&gt; 108

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 169

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Phe Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly His Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

&lt;210&gt; 170

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 170

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Asn Ala Leu Ala

1 5 10

&lt;210&gt; 171

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
variable light chain CDR peptide

<400> 171

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr

1 5

<210> 172

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 172

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr

1 5

<210> 173

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 173

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Trp Ile Gly Ser Arg Glu Leu Tyr Ile Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 174

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 174

Gly Phe Thr Phe Thr Arg His Thr Ile His

1 5 10

<210> 175

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 175

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

1 5 10 15

Gly

<210> 176

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 176

Trp Ile Gly Ser Arg Glu Leu Tyr Ile Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 177

<211> 108

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

&lt;400&gt; 177

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 Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr 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 Gln Ser Tyr Arg Ile Gln Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

&lt;210&gt; 178

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 178

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

&lt;210&gt; 179

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 179

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 180

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 180

Gln Gln Ser Tyr Arg Ile Gln Pro Thr

1 5

<210> 181

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 181

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Trp Ile Gly Ser Arg Glu Leu Tyr Ile Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 182

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 182

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Thr Ala Ile His

1 5 10

<210> 183

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 183

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

1 5 10 15

Gly

<210> 184

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 184

Trp Ile Gly Ser Arg Glu Leu Tyr Ile Met Asp Tyr

1 5 10

&lt;210&gt; 185

&lt;211&gt; 108

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

&lt;400&gt; 185

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 Asp Val Ser Thr Ala  
20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr 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 Gln Ser Tyr Pro Ala Leu His  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

&lt;210&gt; 186

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

&lt;400&gt; 186

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

&lt;210&gt; 187

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

&lt;400&gt; 187

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

&lt;210&gt; 188

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

&lt;400&gt; 188

Gln Gln Ser Tyr Pro Ala Leu His Thr

1 5

&lt;210&gt; 189

&lt;211&gt; 125

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

&lt;400&gt; 189

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	85	90	95
Ala Arg Glu Gly Ile Ser Phe Gln Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Val Met	100	105	110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	115	120	125
<210> 190			

<211> 10  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptides

<400> 190  
Gly Phe Pro Phe Ser Lys Leu Gly Met Val  
1 5 10

<210> 191  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide  
<400> 191  
Thr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys  
1 5 10 15  
Gly

<210> 192  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide  
<400> 192

Glu Gly Ile Ser Phe Gln Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Val Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 193

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 193

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Arg

20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Ser Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Asn

85 90 95

Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 194

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 194

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Arg Asn Gly Ile Thr Tyr Ser Tyr

1 5 10 15

&lt;210&gt; 195

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

&lt;400&gt; 195

Gln Leu Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

&lt;210&gt; 196

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

&lt;400&gt; 196

Tyr Gln Asn Leu Glu Leu Pro Leu Thr

1 5

&lt;210&gt; 197

&lt;211&gt; 2076

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 197

atgggcaccc tcagtcctccag gcggtcctgg tggccgtgc cactgctgtc gctgctgtc 60

ctgctcctgg gtcccgccgg cgcccggtgcg caggaggacg aggacggcga ctacgaggag 120

ctgggtctag ccttgcgttc cgaggaggac ggcctggccg aagcacccga gcacggaaacc 180

acagccacct tccaccgctg cgccaaaggat ccgtggaggt tgcctggcac ctacgtggtg 240

gtgctgaagg aggagaccca cctctcgacag tcagagcgca ctgcccggc cctgcaggcc 300

caggctgccc gccgggata cctcaccaag atcctgcatg tcttccatgg ccttcttc 360

ggcttcctgg tgaagatgag tggcgacccg ctggagctgg ccttgaagtt gccccatgtc 420

gactacatcg aggaggactc ctctgtcttt gcccagagca tcccgtggaa cctggagcgg 480

attaccctc cacggtaaccg ggccggatgaa taccagcccc ccgacggagg cagcctggtg 540

gagggtgtatc tccttagacac cagcatacag agtgaccacc gggaaatcga gggcagggtc 600

atggtcacgg acttcgagaa tgtgcccgg gaggacggga cccgcttcca cagacaggcc	660
agcaagtgtg acagtcatgg caccacacgt gcaggggtgg tcagcggccg gcatgcccgc	720
gtggccaagg gtgccagcat gcgcagcctg cgcgtgctca actgccaagg gaagggcacg	780
gttagcgca ccccatagg cctggagttt attcgaaaa gccagctggt ccagccgtg	840
ggccactgg tggtgctgct gcccctggcg ggtgggtaca gccgcgtctt caacggcc	900
tgccagcgcc tggcgagggc tggggtcgtg ctggtcacgg ctggccggca cttccggac	960
gatgcctgcc tctactcccc agcctcagct cccgaggta tcacagttgg ggccaccaat	1020
gccccaaagacc agccgggtgac cctggggact ttggggacca actttggccg ctgtgtggac	1080
ctcttigccc caggggagga catcattgtt gcctccagcg actgcagcac ctgttgttg	1140
tcacagagtg ggacatcaca ggctgctgcc cacgtggctg gcattgcagc catgtgtcg	1200
tctggccgagc cgagagtcac cctggccggag ttgaggcaga gactgtatcca cttcttgcc	1260
aaagatgtca tcaatgagggc ctggttccctt gaggaccaggc gggtactgac ccccaacctg	1320
gtggccgccc tgccccccag cacccatgg gcaggttggc agctgttttg caggactgta	1380
tggtcagcac actcggggcc tacacggatg gccacagccg tcgcccgtg cgccccagat	1440
gaggagctgc ttagctgctc cagttctcc aggagtggga agcggccggg cgagcgcata	1500
gaggcccaag gggcaagct ggtctgcccgg gcccacaacg cttttgggg tgagggtgtc	1560
tacccatttgc ccaggtgctg cctgtatccc caggccaaact gcagcttcca cacagcttcca	1620
ccagctgagg ccagcatggg gaccctgttc cactgttacc aacaggccca cgtccctaca	1680
ggctgcagct cccactggga ggtggaggac cttggcaccc acaagccgccc tgtgtgagg	1740
ccacgaggc agcccaacca gtgcgtggc cacaggagg ccagcatcca cgcttcgtc	1800
tgccatgccc caggtctgga atgcaaagtc aaggagcatg gaatccggc ccctcaggag	1860
caggtgaccg tggcctgcga ggagggtgg accctgactg gctgcagtgc cctccctgg	1920
acctccccacg tccctggggc ctacggccgtt gacaacacgt gtgttagtgc gagccggac	1980
gtcagcacta caggcagcac cagcgaagg ggcgtgacag ccgttgcctt ctgtgtccgg	2040
agccggcacc tggcgccaggc ctccctggagg ctccctgg	2076
<210> 198	
<211> 692	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	

&lt;400&gt; 198

Met Gly Thr Val Ser Ser Arg Arg Ser Trp Trp Pro Leu Pro Leu Leu

1	5	10	15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala Gln Glu			
20	25	30	
Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg Ser Glu			
35	40	45	
Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala Thr Phe			
50	55	60	
His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr Val Val			
65	70	75	80
Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr Ala Arg			
85	90	95	
Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys Ile Leu			
100	105	110	
His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met Ser Gly			
115	120	125	
Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr Ile Glu			
130	135	140	
Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu Glu Arg			
145	150	155	160
Ile Thr Pro Pro Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro Asp Gly			
165	170	175	
Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln Ser Asp			
180	185	190	
His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu Asn Val			
195	200	205	
Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys Cys Asp			
210	215	220	
Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp Ala Gly			
225	230	235	240
Val Ala Lys Gly Ala Ser Met Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln			
245	250	255	

Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg  
 260 265 270  
 Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro  
 275 280 285  
 Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Leu Asn Ala Ala Cys Gln Arg Leu  
 290 295 300  
 Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp  
 305 310 315 320  
  
 Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val  
 325 330 335  
 Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly  
 340 345 350  
 Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ile  
 355 360 365  
 Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Gln Ser Gly  
 370 375 380  
  
 Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met Met Leu  
 385 390 395 400  
 Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile  
 405 410 415  
 His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro Glu Asp  
 420 425 430  
 Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro Ser Thr  
 435 440 445  
  
 His Gly Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His  
 450 455 460  
 Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Val Ala Arg Cys Ala Pro Asp  
 465 470 475 480  
 Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Arg Arg  
 485 490 495  
 Gly Glu Arg Met Glu Ala Gln Gly Lys Leu Val Cys Arg Ala His

500	505	510
Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys Cys Leu		
515	520	525
Leu Pro Gln Ala Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala Glu Ala		
530	535	540
Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val Leu Thr		
545	550	555
560		
Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His Lys Pro		
565	570	575
Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly His Arg		
580	585	590
Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys		
595	600	605
Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val Thr Val		
610	615	620
Ala Cys Glu Glu Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu Pro Gly		
625	630	635
640		
Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val		
645	650	655
Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Gly Ala Val		
660	665	670
Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln Ala Ser		
675	680	685
Gln Glu Leu Gln		
690		