



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0059279  
(43) 공개일자 2020년05월28일

- |   |  |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07K 16/18 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)<br/>A61P 13/12 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>C07K 16/18 (2013.01)<br/>A61P 13/12 (2018.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7012177</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2018년10월02일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2020년04월27일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2018/053976</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2019/070714<br/>국제공개일자 2019년04월11일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>62/568,060 2017년10월04일 미국(US)<br/>62/652,615 2018년04월04일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>알렉시온 파마슈티칼스, 인코포레이티드<br/>미국 02210 매사추세츠주 보스턴 시포트 블러바드 121</p> <p>(72) 발명자<br/>레무치, 주세페<br/>이탈리아 24129 베르가모 비아 폰타나 4<br/>루제네티, 피에로<br/>이탈리아 24128 베르가모 비아 릴로시 11<br/>가오, 시양<br/>미국 06437 길퍼드 프랭클린스 웨이 7</p> <p>(74) 대리인<br/>양영준, 김영</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 발명의 명칭 **막증식성 사구체신염을 갖는 환자의 치료를 위한 항-C5 항체의 투여량 및 투여**

**(57) 요약**

항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 투여하는 것에 의한 막증식성 사구체신염(MPGN)의 임상적 치료를 위한 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

*A61K 2039/505* (2013.01)

*A61K 2039/54* (2013.01)

*A61K 2039/545* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

막증식성 사구체신염 (MPGN)을 갖는 성인 인간 환자를 치료하는 방법으로서, 각각 서열식별번호: 1, 2, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 것을 포함하며,

여기서 환자는 생검-입증된 MPGN, 1.73 m<sup>2</sup>당 20 ml/min 초과인 크레아티닌 청소율, 및/또는 성인에서 3.5 g을 초과하는 24-시간 단백뇨를 갖는 것으로 결정되었고,

여기서 방법은 (a) 유도 단계, 이어서 (b) 유지 단계를 포함하는 투여 사이클을 포함하며, 여기서:

(a) 유도 단계는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 주당 1회 900 mg의 용량으로 투여되는 4주의 기간을 포함하고;

(b) 유지 단계 동안, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 투여 사이클의 제5주에 1200 mg의 용량으로 1회, 이어서 그 후 14 ± 2일마다 1200 mg의 용량으로 투여되는 것인

방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 환자가 적어도 2회의 연속적 평가에서 지속적으로 낮은 C3 수준 및 적어도 2회의 이전의 연속적 평가에서 지속적으로 높은 sC5b9 수준 (>1000 ng/ml)을 갖는 것으로 결정된 것인 방법.

#### 청구항 3

막증식성 사구체신염 (MPGN)을 갖는 소아 인간 환자를 치료하는 방법으로서, 각각 서열식별번호: 1, 2, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 것을 포함하며,

여기서 환자는 생검-입증된 MPGN, 1.73 m<sup>2</sup>당 20 ml/min 초과인 크레아티닌 청소율, 및/또는 40 mg/h/m<sup>2</sup>를 초과하는 24-시간 단백뇨 (또는 일회뇨 샘플에서 2 mg 단백질/mg 크레아티닌을 초과함)를 갖는 것으로 결정되었고,

여기서 방법은 (a) 유도 단계, 이어서 (b) 유지 단계를 포함하는 투여 사이클을 포함하며, 여기서:

(a) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유도 단계 동안

1. ≥ 40 kg 환자에게 4주 동안 주당 1회 900 mg;
2. 30 kg 내지 < 40 kg 환자에게 2주 동안 주당 1회 600 mg;
3. 20 kg 내지 < 30 kg 환자에게 2주 동안 주당 1회 600 mg;
4. 10 kg 내지 < 20 kg 환자에게 1주 동안 주당 1회 600 mg;
5. 5 kg 내지 < 10 kg 환자에게 1주 동안 주당 1회 300 mg

의 용량으로 투여되고;

(b) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유지 단계 동안

1. ≥ 40 kg 환자에게, 투여 사이클의 제5주에 1200 mg, 이어서 그 후 2주마다 1200 mg;
2. 30 kg 내지 < 40 kg 환자에게, 투여 사이클의 제3주에 900 mg, 이어서 그 후 2주마다 900 mg;
3. 20 kg 내지 < 30 kg 환자에게, 투여 사이클의 제3주에 600 mg, 이어서 그 후 2주마다 600 mg;
4. 10 kg 내지 < 20 kg 환자에게, 투여 사이클의 제2주에 300 mg, 이어서 그 후 2주마다 300 mg; 또는

5. 5 kg 내지 < 10 kg 환자에게, 투여 사이클의 제2주에 300 mg, 이어서 그 후 3주마다 300 mg 의 용량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 환자가 적어도 2회의 연속적 평가에서 지속적으로 낮은 C3 수준 및 적어도 2회의 이전의 연속적 평가에서 지속적으로 높은 sC5b9 수준 (>1000 ng/ml)을 갖는 것으로 결정된 것인 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원-결합 단편이 서열식별번호: 7에 제시된 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 8에 제시된 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원-결합 단편이 서열식별번호: 9에 제시된 중쇄 불변 영역을 추가로 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 항체, 또는 그의 항원-결합 단편이 서열식별번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 폴리펩티드 및 서열식별번호: 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 폴리펩티드를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 정맥내 주입에 의해 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 성인 인간 환자에게 25분 내지 45분 기간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 성인 인간 환자에게 2시간을 초과하지 않는 기간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 11

제3항에 있어서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 12세 내지 18세 미만의 소아 인간 환자에게 2시간을 초과하지 않는 기간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 12

제3항에 있어서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 12세 미만의 소아 인간 환자에게 4시간을 초과하지 않는 기간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 13

제3항에 있어서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이

a)  $\geq 40$  kg 환자에게, 유도 단계 동안 4주 동안 주당 1회 900 mg, 유지 단계 동안 투여 사이클의 제5주에 1200 mg, 이어서 그 후 2주마다 1200 mg;

b) 30 kg 내지 < 40 kg 환자에게, 유도 단계 동안 2주 동안 주당 1회 600 mg, 유지 단계 동안 투여 사이클의 제3주에 900 mg, 이어서 그 후 2주마다 900 mg;

- c) 20 kg 내지 < 30 kg 환자에게, 유도 단계 동안 2주 동안 주당 1회 600 mg, 유지 단계 동안 투여 사이클의 제 3주에 600 mg, 이어서 그 후 2주마다 600 mg;
- d) 10 kg 내지 < 20 kg 환자에게, 유도 단계 동안 1주 동안 주당 1회 600 mg, 유지 단계 동안 투여 사이클의 제 2주에 300 mg, 이어서 그 후 2주마다 300 mg;
- e) 5 kg 내지 < 10 kg 환자에게, 유도 단계 동안 1주 동안 주당 1회 300 mg, 유지 단계 동안 투여 사이클의 제 2주에 300 mg, 그 후 3주마다 300 mg

의 용량으로 투여되는 것인

방법.

#### 청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 유지 단계 후에 매월 기준으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 기준선에 비해 제24주에 24시간 단백뇨를 감소시키는 것인 방법.

#### 청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 기준선에 비해 제48주에 24시간 단백뇨를 감소시키는 것인 방법.

#### 청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 MPGN의 완전한 또는 부분적 완화를 초래하는 것인 방법.

#### 청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 뇨 알부민/크레아티닌 비, 혈청 크레아티닌, 크레아티닌 청소율, 혈청 총 단백질, 혈청 알부민, LDL, HDL 콜레스테롤 및 트리글리세리드 수준, 적혈구용적률 및/또는 헤모글로빈 농도의 정상 수준을 향한 이동을 생성하는 것인 방법.

#### 청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 사구체 여과율 (GFR: Glomerular Filtration Rate) (이오헥솔 혈장 청소율 측정에 의해 평가된 바와 같음), 알부민, IgG, 나트륨, 칼륨 분획 청소율, 및 신장 저항성 지수 (초음파 평가에 의해 평가된 바와 같음)로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 신장 기능 파라미터를 개선시키는 것인 방법.

#### 청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, MPGN이 면역-복합체-매개된 MPGN" (IC-매개된 MPGN)인 방법.

#### 청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, MPGN이 C3 사구체병증인 방법.

#### 청구항 22

제21항에 있어서, C3 사구체병증이 고밀도 침착 질환 (DDD) 또는 C3 사구체신염인 방법.

#### 청구항 23

인간 환자에서 MPGN을 치료하기 위한 키트로서, 각각 서열식별번호: 1, 2, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편의 소정의 용량; 및 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 방법에

서 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 사용하는 것에 대한 지침서를 포함하는 키트.

#### 청구항 24

막증식성 사구체신염 (MPGN)을 갖는 성인 인간 환자를 치료하는 방법으로서, 각각 서열식별번호: 19, 18, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 것을 포함하며,

여기서 환자는 생검-입증된 MPGN, 1.73 m<sup>2</sup>당 20 ml/min 초과와 크레아티닌 청소율, 및/또는 3.5 g을 초과하는 24-시간 단백뇨를 갖는 것으로 결정되었고,

여기서 방법은 투여 사이클을 포함하며, 여기서 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은

(a) 투여 사이클의 제1일에 1회, 체중이  $\geq 40$  내지  $< 60$  kg인 환자에게 2400 mg, 체중이  $\geq 60$  내지  $< 100$  kg인 환자에게 2700 mg, 또는 체중이  $\geq 100$  kg인 환자에게 3000 mg의 용량으로; 및

(b) 투여 사이클의 제15일에 및 그 후 8주마다, 체중이  $\geq 40$  내지  $< 60$  kg인 환자에게 3000 mg, 체중이  $\geq 60$  내지  $< 100$  kg인 환자에게 3300 mg, 또는 체중이  $\geq 100$  kg인 환자에게 3600 mg의 용량으로

투여되는 것인

방법.

#### 청구항 25

제24항에 있어서, 환자가 적어도 2회의 연속적 평가에서 지속적으로 낮은 C3 수준 및 적어도 2회의 이전의 연속적 평가에서 지속적으로 높은 sC5b9 수준 ( $>1000$  ng/ml)을 갖는 것으로 결정된 것인 방법.

#### 청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 체중이  $\geq 40$  내지  $< 60$  kg인 환자에게

(a) 투여 사이클의 제1일에 1회 2400 mg의 용량으로; 및

(b) 투여 사이클의 제15일에 및 그 후 8주마다 3000 mg의 용량으로

투여되는 것인 방법.

#### 청구항 27

제24항 또는 제25항에 있어서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 체중이  $\geq 60$  내지  $< 100$  kg인 환자에게

(a) 투여 사이클의 제1일에 1회 2700 mg의 용량으로; 및

(b) 투여 사이클의 제15일에 및 그 후 8주마다 3300 mg의 용량으로

투여되는 것인 방법.

#### 청구항 28

제24항 또는 제25항에 있어서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 체중이  $\geq 100$  kg인 환자에게

(a) 투여 사이클의 제1일에 1회 3000 mg의 용량으로; 및

(b) 투여 사이클의 제15일에 및 그 후 8주마다 3600 mg의 용량으로

투여되는 것인 방법.

#### 청구항 29

제24항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 인간 신생아 Fc 수용체 (FcRn)에 결합하는 변이체 인간 Fc 불변 영역을 포함하며, 여기서 변이체 인간 Fc CH3 불변 영역은 각각 EU 넘버링에서 메티오닌 428 및 아스파라긴 434에 상응하는 잔기에 Met-429-Leu 및 Asn-435-Ser 치환을 포함하는 것

인 방법.

#### 청구항 30

제24항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원-결합 단편이 서열식별번호: 12에 제시된 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 8에 제시된 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 31

제24항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원-결합 단편이 서열식별번호: 13에 제시된 중쇄 불변 영역을 추가로 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 32

제24항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원-결합 단편이 서열식별번호: 9에 제시된 중쇄 불변 영역을 추가로 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 33

제24항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 항체, 또는 그의 항원-결합 단편이 서열식별번호: 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 폴리펩티드 및 서열식별번호: 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 폴리펩티드를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 34

제24항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 항체, 또는 그의 항원-결합 단편이 서열식별번호: 20에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 폴리펩티드 및 서열식별번호: 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 폴리펩티드를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 35

제24항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 정맥내 주입에 의해 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 36

제24항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 성인 인간 환자에게 25분 내지 45분 기간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 37

제24항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 성인 인간 환자에게 2시간을 초과하지 않는 기간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 38

제24항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 유지 단계 후에 매월 기준으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 39

제24항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 기준선에 비해 제24주에 24시간 단백뇨를 감소시키는 것인 방법.

#### 청구항 40

제24항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 기준선에 비해 제48주에 24시간 단백뇨를 감소시키는 것인 방법.

#### 청구항 41

제24항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 MPGN의 완전한 또는 부분적 완화를 초래하는 것인 방법.

#### 청구항 42

제24항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 뇨 알부민/크레아티닌 비, 혈청 크레아티닌, 크레아티닌 청소율, 혈청 총 단백질, 혈청 알부민, LDL, HDL 콜레스테롤 및 트리글리세리드 수준, 적혈구용적률 및/또는 헤모글로빈 농도의 정상 수준을 향한 이동을 생성하는 것인 방법.

#### 청구항 43

제24항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 사구체 여과율 (GFR) (이오핵소 혈장 청소율 측정에 의해 평가된 바와 같음), 알부민, IgG, 나트륨, 칼륨 분획 청소율, 및 신장 저항성 지수 (초음파 평가에 의해 평가된 바와 같음)로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 신장 기능 파라미터를 개선시키는 것인 방법.

#### 청구항 44

제24항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, MPGN이 면역-복합체-매개된 MPGN" (IC-매개된 MPGN)인 방법.

#### 청구항 45

제24항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, MPGN이 C3 사구체병증인 방법.

#### 청구항 46

제45항에 있어서, C3 사구체병증이 고밀도 침착 질환 (DDD) 또는 C3 사구체신염인 방법.

#### 청구항 47

인간 환자에서 MPGN을 치료하기 위한 키트로서, 각각 서열식별번호: 19, 18, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편의 소정의 용량; 및 제25항 내지 제46항 중 어느 한 항의 방법에서 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 사용하는 것에 대한 지침서를 포함하는 키트.

### 발명의 설명

### 기술 분야

#### [0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2018년 4월 4일에 출원된 미국 가출원 번호 62/652,615, 및 2017년 10월 4일에 출원된 미국 가출원 번호 62/568,060에 대한 우선권을 주장한다. 상기 언급된 출원의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

#### [0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출되고, 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 서열 목록을 함유한다. 2018년 9월 27일에 생성된 상기 ASCII 카피는 AXJ-201PC\_SL.txt로 명명되며, 33,104 바이트 크기이다.

### 배경 기술

[0005] 막증식성 사구체신염 ("MPGN"으로도 공지됨)은 임의의 연령에서, 주로 아동 및 젊은 성인에서 발생할 수 있는 만성 신장염의 흔치 않은 원인이다 (예를 들어, 문헌 [Alchi B., *et al.*, *Pediatr. Nephrol.* (2010) 25:1409-1418] 참조). MPGN은 질환의 이종 군에 속발성일 수 있는 사구체-손상 패턴을 기반으로 진단되며, 만성 감염 (C 및 B형 간염, 박테리아, 진균 및 기생충 감염), 자가면역 질환 (LES, 및 때때로 쇼그렌 증후군, 류마티스성 관절염 및 혼합 결합-조직 장애), 악성종양 (모노클로날 감마글로불린병증, B 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병)에 속발성일 수 있거나 또는 원발성일 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Sethi S., *et al.*, *Semin. Nephrol.* 2011; 31:341-8] 참조).

[0006] MPGN은 생검-확증된 사구체신염의 모든 경우의 대략 7 내지 10%를 차지하며, 원발성 사구체신염 중에서 말기 신장 질환 (ESRD)의 제3의 또는 제4의 주된 원인으로서는 랭크된다. 광 현미경검사 상의 MPGN의 전형적인 특색은 혈관사이 세포파다, 모세관내 증식, 및 모세관-벽 재형성 (이중 윤곽의 형성을 가짐)을 포함하며; 이들 모두는



사구체 다발의 소엽성 향진을 초래한다. 이들 변화는 사구체 사이질에서 및 사구체 모세관 벽을 따라 이뮤노글로불린, 보체 인자, 또는 둘 다의 침착으로부터 초래된다 (예를 들어, 문헌 [Sethi S., *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 2012; 366(12):1119-31] 참조).

[0007] 보체계의 과다활성화는 면역 복합체에 의해 활성화되는 고전적 경로를 통해 및 대안적 경로를 통해 MPGN의 발병 기전에서 주요 역할을 한다 (예를 들어, 문헌 [Fakhouri F., *et al.*, *Nat. Rev. Nephrol.*, 2010; 6:494-499] 참조). 대안적 경로의 조절 이상은 사구체 모세관 표면을 비롯한 모든 세포 표면에 무차별적으로 전달되는 C3b 및 말단 보체 인자를 비롯한 활성화된 보체 생성물을 초래하며, 이러한 침착은 MPGN의 후속 발생을 갖는 염증을 촉발시킨다 (예를 들어, 문헌 [Fervenza FC, *et al.*, *Nephrol. Dial Transplant* 2012; 27: 4288-4294] 참조).

[0008] 보체 C3, C4, 또는 둘 다의 지속적으로 감소된 혈청 수준은 MPGN을 갖는 환자에서 통상적으로 나타난다. 낮은 C3 및 낮은 C4 보체 수준은 면역-복합체 매개된 MPGN에서 보다 통상적인 반면, 낮은 C3 및 정상 C4 수준은 대안적-경로 기능 이상에서, 특히 급성 단계에서 보다 통상적이다. 정상 C3 수준은 대안적 경로 기능 이상을 배제하지 않는다 (예를 들어, 문헌 [Sethi S, Fervenza FC., *N. Engl. J. Med.*, 2012; 366(12):1119-31] 참조).

[0009] 유전적 이상이 질환에 대한 소인적 역할을 할 수 있음을 시사하는 모든 유형의 MPGN에 대한 가족성 형태가 보고되어 있다. 원발성 MPGN에서 보체계의 과다활성화와 연관된 후천적 및 유전적 이상은 보체-조절 단백질 [C3 컨버타제 (C3 신장 인자), 인자 H, 인자 I, 인자 B]에 대한 항체, 보체에서 및 보체-조절 단백질에서 돌연변이 (C3, 인자 H, 인자 I, MCP, CFHR 5, CFHR 3-1) (예를 들어, 문헌 [Bomback *et al.*, *Nat. Rev. Nephrol.*, 2012; 8,634-642]; 및 [Servais A, *et al.*, *Kidney Int.*, 2012 82, 454-464] 참조) 및 대립유전자 변이체 (인자 H, C3, MCP) (예를 들어, 문헌 [Sethi S., *et al.*, *Kidney Int.*, 2012 82, 465-473] 참조)를 포함한다.

[0010] 임상적 표현 및 과정은 극도로 가변적이다: 신장 기능의 양성 및 서서히 진행성 내지 급속히 진행성 감소 및 대부분의 환자는 ESRD로의 신증/신증 표현형 진행을 가짐 (예를 들어, 문헌 [Sethi S, Fervenza FC., *N. Engl. J. Med.*, 2012; 366(12):1119-31] 참조). 재발성 질환은 또한 신장 이식을 받은 MPGN 환자에서 통상적인 특색이다 (30-65%) (Lorenz EC, *et al.*, *Kidney Int.*, 2010; 77:721-8).

[0011] 속발성 MPGN을 갖는 환자에서, 치료는 원발성 질환 (감염, 자가면역 질환, 혈액학적 질환)의 완화를 얻는데 목표를 두어야 한다. 정상 신장 기능을 가지며, 활성 노 침전물을 갖지 않고, 비-신증-범위 단백뇨를 갖는 환자는 혈압을 제어하고 단백뇨를 감소시키기 위해 보수적으로 안지오텐신 II 차단으로 치료될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Ruggenenti P, *et al.*, *Lancet* 1999; 354:359-364] 참조).

[0012] 신증-신증 표현형을 갖는 원발성 MPGN을 갖는 사람들에게 대해, 코르티코스테로이드 및 면역억제제 (시클로포스파미드, 미코페놀레이트 모페틸, 시클로스포린, 리툭시맵) 항응고제, 혈전용해제, 혈장분리교환술 및 혈장 교환의 사용을 비롯한 다수의 치료 레지멘이 시도된 바 있다 (예를 들어, 문헌 [Alchi B, Jayne D., *Pediatr. Nephrol.* (2010) 25:1409-1418] 참조). 코르티코스테로이드 요법은 아동에서 유효한 것으로 보이는 반면, 스테로이드가 특발성 MPGN을 갖는 성인에서 질환 진행을 조정하는데 유효하다는 증거는 없다 (예를 들어, 문헌 [Tarshish P, *et al.*, *Pediatr. Nephrol.* 1992;6:123-30] 참조). 인간화 모노클로날 항-CD20 항체 리툭시맵은 C3NeF의 생산을 담당하는 B 세포를 고갈시키려는 시도에서 사용된 바 있지만, 결과는 지금까지는 제한되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Smith R, *et al.*, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007; 18:2247-2456] 참조).

[0013] 다수의 발병기전적 프로세스가 MPGN을 초래한다는 무작위 대조 시험 및 현재의 이해의 결여는 이러한 환자 집단에서, 특히 원발성 형태 및 보다 중증 형태를 갖는 사람들에게 대해 강한 치료 권고안을 제공하는 것을 불가능하게 한다. 따라서, 본 발명의 목적은 MPGN을 갖는 환자를 치료하는 개선된 방법을 제공하는 것이다.

### 발명의 내용

[0014] 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 MPGN을 치료하기 위한 조성물 및 방법이 본원에서 제공된다. 한 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 특정 한 임상적 투여량 레지멘에 따라 (즉, 특정한 용량 양으로 및 구체적인 투약 스케줄에 따라) 투여된다 (또는 투여하기 위한 것이다).

[0015] 한 실시양태에서, MPGN은 "면역-복합체-매개된 MPGN" (IC-매개된 MPGN)이다. 또 다른 실시양태에서, MPGN은 "보체-매개된 MPGN" (예를 들어, "C3 사구체병증" ("C3G"로도 공지됨)이다. 한 실시양태에서, C3 사구체병증은 고밀도 침착 질환 (DDD) 또는 C3 사구체신염이다.

[0016] 예시적인 항-C5 항체는 각각 서열식별번호(SEQ ID NO): 10 및 11에 제시된 서열을 갖는 중쇄 및 경쇄를 포함하

는 에쿨리주맵, 또는 그의 항원 결합 단편 및 변이체이다. 다른 실시양태에서, 항체는 에쿨리주맵의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 7에 제시된 서열을 갖는 에쿨리주맵의 VH 영역의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호: 8에 제시된 서열을 갖는 에쿨리주맵의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 1, 2, 및 3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 서열을 갖는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 7 및 서열식별번호: 8에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 VL 영역을 포함한다.

[0017] 또 다른 예시적인 항-C5 항체는 각각 서열식별번호: 14 및 11에 제시된 서열을 갖는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체 BNJ441 (ALXN1210으로도 공지됨), 또는 그의 항원 결합 단편 및 변이체이다. 다른 실시양태에서, 항체는 항체 BNJ441의 중쇄 및 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR) 또는 가변 영역 (VR)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 12에 제시된 서열을 갖는 항체 BNJ441의 중쇄 가변 (VH) 영역의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호: 8에 제시된 서열을 갖는 항체 BNJ441의 경쇄 가변 (VL) 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 19, 18, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함한다.

[0018] 또 다른 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 12 및 서열식별번호: 8에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 VL 영역을 포함한다.

[0019] 또 다른 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 13에 제시된 바와 같은 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0020] 또 다른 실시양태에서, 항체는 인간 신생아 Fc 수용체 (FcRn)에 결합하는 변이체 인간 Fc 불변 영역을 포함하며, 여기서 변이체 인간 Fc CH3 불변 영역은 각각 EU 넘버링에서 메티오닌 428 및 아스파라긴 434에 상응하는 잔기에 Met-429-Leu 및 Asn-435-Ser 치환을 포함한다.

[0021] 또 다른 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 19, 18, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열 및 인간 신생아 Fc 수용체 (FcRn)에 결합하는 변이체 인간 Fc 불변 영역을 포함하며, 여기서 변이체 인간 Fc CH3 불변 영역은 각각 EU 넘버링에서 메티오닌 428 및 아스파라긴 434에 상응하는 잔기에 Met-429-Leu 및 Asn-435-Ser 치환을 포함한다.

[0022] 또 다른 예시적인 항-C5 항체는 각각 서열식별번호: 20 및 11에 제시된 서열을 갖는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체 BNJ421 (ALXN1211로도 공지됨), 또는 그의 항원 결합 단편 및 변이체이다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 BNJ421의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 12에 제시된 서열을 갖는 BNJ421의 VH 영역의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호: 8에 제시된 서열을 갖는 BNJ421의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 19, 18, 및 3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 서열을 갖는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 12 및 서열식별번호: 8에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 VL 영역을 포함한다.

[0023] 또 다른 실시양태에서, 항체는 상기-언급된 항체와 C5 상의 동일한 에피토프와 결합에 대해 경쟁하고/거나, 그에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 상기-언급된 항체와 적어도 약 90% 가변 영역 아미노산 서열 동일성 (예를 들어, 서열식별번호: 12 및 서열식별번호: 8과 적어도 약 90%, 95% 또는 99% 가변 영역 동일성)을 갖는다.

[0024] 따라서, 한 측면에서, MPGN을 갖는 인간 환자를 치료하는 방법으로서, 유효량의 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 환자는 생검-입증된 MPGN, 1.73 m<sup>2</sup>당 20 ml/min 초과 크레아티닌 청소율, 및/또는 3.5 g을 초과하는 24-시간 단백뇨를 갖는 것으로 결정된 성인 환자이다. 또 다른 실시양태에서, 환자는 생검-입증된 MPGN, 1.73 m<sup>2</sup>당 20 ml/min 초과 크레아티닌 청소율, 및/또는 40 mg/h/m<sup>2</sup>를 초과하는 24-시간 단백뇨 (또는 일회뇨 샘플에서 2 mg 단백질/mg 크레아티닌을 초과함)를 갖는 것으로 결정된 소아 환자이다. 추가의 실시양태에서, 환자 (예를 들어, 소아 또는 성인 환자)는 또한 적어도 2회의 연속적 평가에서 지속적으로 낮은 C3 수준 및/또는 적어도 2회의 이전의 연속적 평가에서 지속적으로 높은 sC5b9 수준 (>1000 ng/ml)을 갖는 것으로 결정되었다.

[0025] 한 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편의 용량은 균일-고정된 용량이다. 예를 들어, 항-C5

항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 300 mg, 600 mg, 900 mg 또는 1,200 mg의 고정된 용량으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 투여량 레지멘은 최적의 바람직한 반응 (예를 들어, 유효 반응)을 제공하도록 조정된다.

- [0026] 한 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, 에쿨리주맵)은 성인 환자에게 (a) 4주 동안 매주 900 mg의 용량으로 및 (b) 그 후  $14 \pm 2$ 일 (예를 들어, 약 2주)마다 1회 1,200 mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, 에쿨리주맵)은 성인 환자에게 (a) 유도 단계, 이어서 (b) 유지 단계를 포함하는 투여 사이클에 따라 투여되며, 여기서: (a) 유도 단계는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 주당 1회 900 mg의 용량으로 투여되는 4주의 기간을 포함하고; (b) 유지 단계 동안, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 투여 사이클의 제5주에 1200 mg의 용량으로 1회, 이어서 그 후  $14 \pm 2$ 일마다 1200 mg의 용량으로 투여된다.
- [0027] 또 다른 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, 에쿨리주맵)은 소아 환자에게 투여 사이클에 따라 투여되며, 여기서 투여 사이클은 (a) 유도 단계, 이어서 (b) 유지 단계를 포함하며, 여기서:
- [0028] (a) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유도 단계 동안
- [0029] 1.  $\geq 40$  kg 환자에게 4주 동안 주당 1회 900 mg;
- [0030] 2. 30 kg 내지  $< 40$  kg 환자에게 2주 동안 주당 1회 600 mg;
- [0031] 3. 20 kg 내지  $< 30$  kg 환자에게 2주 동안 주당 1회 600 mg;
- [0032] 4. 10 kg 내지  $< 20$  kg 환자에게 1주 동안 주당 1회 600 mg;
- [0033] 5. 5 kg 내지  $< 10$  kg 환자에게 1주 동안 주당 1회 300 mg
- [0034] 의 용량으로 투여되고;
- [0035] (b) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유지 단계 동안
- [0036] 1.  $\geq 40$  kg 환자에게, 투여 사이클의 제5주에 1200 mg, 이어서 그 후 2주마다 1200 mg;
- [0037] 2. 30 kg 내지  $< 40$  kg 환자에게, 투여 사이클의 제3주에 900 mg, 이어서 그 후 2주마다 900 mg;
- [0038] 3. 20 kg 내지  $< 30$  kg 환자에게, 투여 사이클의 제3주에 600 mg, 이어서 그 후 2주마다 600 mg;
- [0039] 4. 10 kg 내지  $< 20$  kg 환자에게, 투여 사이클의 제2주에 300 mg, 이어서 그 후 2주마다 300 mg; 또는
- [0040] 5. 5 kg 내지  $< 10$  kg 환자에게, 투여 사이클의 제2주에 300 mg, 이어서 그 후 3주마다 300 mg
- [0041] 의 용량으로 투여된다.
- [0042] 또 다른 실시양태에서, MPGN을 갖는 소아 인간 환자를 치료하는 방법으로서, 각각 서열식별번호: 1, 2, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 방법은 (a) 유도 단계, 이어서 (b) 유지 단계를 포함하는 투여 사이클을 포함하며, 여기서 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은
- [0043] a)  $\geq 40$  kg 환자에게, 유도 단계 동안 4주 동안 주당 1회 900 mg, 유지 단계 동안 투여 사이클의 제5주에 1200 mg, 이어서 그 후 2주마다 1200 mg;
- [0044] b) 30 kg 내지  $< 40$  kg 환자에게, 유도 단계 동안 2주 동안 주당 1회 600 mg, 유지 단계 동안 투여 사이클의 제3주에 900 mg, 이어서 그 후 2주마다 900 mg;
- [0045] c) 20 kg 내지  $< 30$  kg 환자에게, 유도 단계 동안 2주 동안 주당 1회 600 mg, 유지 단계 동안 투여 사이클의 제3주에 600 mg, 이어서 그 후 2주마다 600 mg;
- [0046] d) 10 kg 내지  $< 20$  kg 환자에게, 유도 단계 동안 1주 동안 주당 1회 600 mg, 유지 단계 동안 투여 사이클의 제2주에 300 mg, 이어서 그 후 2주마다 300 mg;
- [0047] e) 5 kg 내지  $< 10$  kg 환자에게, 유도 단계 동안 1주 동안 주당 1회 300 mg, 유지 단계 동안 투여 사이클의 제2주에 300 mg, 그 후 3주마다 300 mg
- [0048] 의 용량으로 투여되는 것인

- [0049] 방법이 제공된다.
- [0050] 또 다른 실시양태에서, MPGN을 갖는  $\geq 40$  kg 소아 인간 환자를 치료하는 방법으로서, 각각 서열식별번호: 1, 2, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 방법은 (a) 유도 단계, 이어서 (b) 유지 단계를 포함하는 투여 사이클을 포함하며, 여기서:
- [0051] (a) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유도 단계 동안 4주 동안 주당 1회 900 mg의 용량으로 투여되고;
- [0052] (b) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유지 단계 동안 투여 사이클의 제5주에 1200 mg, 이어서 그 후 2주마다 1200 mg의 용량으로 투여되는 것인
- [0053] 방법이 제공된다.
- [0054] 또 다른 실시양태에서, MPGN을 갖는 30 kg 내지  $< 40$  kg 소아 인간 환자를 치료하는 방법으로서, 각각 서열식별번호: 1, 2, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 방법은 (a) 유도 단계, 이어서 (b) 유지 단계를 포함하는 투여 사이클을 포함하며, 여기서:
- [0055] (a) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유도 단계 동안 2주 동안 주당 1회 600 mg의 용량으로 투여되고;
- [0056] (b) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유지 단계 동안 투여 사이클의 제3주에 900 mg, 이어서 그 후 2주마다 900 mg의 용량으로 투여되는 것인
- [0057] 방법이 제공된다.
- [0058] 또 다른 실시양태에서, MPGN을 갖는 20 kg 내지  $< 30$  kg 소아 인간 환자를 치료하는 방법으로서, 각각 서열식별번호: 1, 2, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 방법은 (a) 유도 단계, 이어서 (b) 유지 단계를 포함하는 투여 사이클을 포함하며, 여기서:
- [0059] (a) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유도 단계 동안 2주 동안 주당 1회 600 mg의 용량으로 투여되고;
- [0060] (b) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유지 단계 동안 투여 사이클의 제3주에 600 mg, 이어서 그 후 2주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 것인
- [0061] 방법이 제공된다.
- [0062] 또 다른 실시양태에서, MPGN을 갖는 10 kg 내지  $< 20$  kg 소아 인간 환자를 치료하는 방법으로서, 각각 서열식별번호: 1, 2, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 방법은 (a) 유도 단계, 이어서 (b) 유지 단계를 포함하는 투여 사이클을 포함하며, 여기서:
- [0063] (a) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유도 단계 동안 1주 동안 주당 1회 600 mg의 용량으로 투여되고;
- [0064] (b) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유지 단계 동안 투여 사이클의 제2주에 300 mg, 이어서 그 후 2주마다 300 mg의 용량으로 투여되는 것인
- [0065] 방법이 제공된다.
- [0066] 또 다른 실시양태에서, MPGN을 갖는 5 kg 내지  $< 10$  kg 소아 인간 환자를 치료하는 방법으로서, 각각 서열식별번호: 1, 2, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 방법은 (a) 유도 단계, 이어서 (b) 유지 단계를 포함하는 투여 사이클을 포함하며, 여기서:
- [0067] (a) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유도 단계 동안 1주 동안 주당 1회 300 mg의 용량으로 투여되고;



- [0068] (b) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유지 단계 동안 투여 사이클의 제2주에 300 mg, 이어서 그 후 3주마다 300 mg의 용량으로 투여되는 것인
- [0069] 방법이 제공된다.
- [0070] 또 다른 실시양태에서, MPGN을 갖는 성인 인간 환자를 치료하는 방법으로서, 각각 서열식별번호: 1, 2, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 것을 포함하며,
- [0071] 여기서 환자는 생검-입증된 MPGN, 1.73 m<sup>2</sup>당 20 ml/min 초과 크레아티닌 청소율, 및/또는 성인에서 3.5 g을 초과하는 24-시간 단백뇨를 갖는 것으로 결정되었고,
- [0072] 여기서 방법은 (a) 유도 단계, 이어서 (b) 유지 단계를 포함하는 투여 사이클을 포함하며, 여기서:
- [0073] (a) 유도 단계는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 주당 1회 900 mg의 용량으로 투여되는 4주의 기간을 포함하고;
- [0074] (b) 유지 단계 동안, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 투여 사이클의 제5주에 1200 mg의 용량으로 1회, 이어서 그 후 14 ± 2일마다 1200 mg의 용량으로 투여되는 것인
- [0075] 방법이 제공된다.
- [0076] 또 다른 실시양태에서, MPGN을 갖는 소아 인간 환자를 치료하는 방법으로서, 각각 서열식별번호: 1, 2, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 것을 포함하며,
- [0077] 여기서 환자는 생검-입증된 MPGN, 1.73 m<sup>2</sup>당 20 ml/min 초과 크레아티닌 청소율, 및/또는 아동에서 40 mg/h/m<sup>2</sup>를 초과하는 24-시간 단백뇨 (또는 아동 일회뇨 샘플에서 2 mg 단백질/mg 크레아티닌을 초과함)를 갖는 것으로 결정되었고,
- [0078] 여기서 방법은 (a) 유도 단계, 이어서 (b) 유지 단계를 포함하는 투여 사이클을 포함하며, 여기서:
- [0079] a) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유도 단계 동안
- [0080] 1. ≥ 40 kg 환자에게 4주 동안 주당 1회 900 mg;
- [0081] 2. 30 kg 내지 < 40 kg 환자에게 2주 동안 주당 1회 600 mg;
- [0082] 3. 20 kg 내지 < 30 kg 환자에게 2주 동안 주당 1회 600 mg;
- [0083] 4. 10 kg 내지 < 20 kg 환자에게 1주 동안 주당 1회 600 mg;
- [0084] 5. 5 kg 내지 < 10 kg 환자에게 1주 동안 주당 1회 300 mg
- [0085] 의 용량으로 투여되고;
- [0086] (b) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유지 단계 동안
- [0087] 1. ≥ 40 kg 환자에게, 투여 사이클의 제5주에 1200 mg, 이어서 그 후 2주마다 1200 mg;
- [0088] 2. 30 kg 내지 < 40 kg 환자에게, 투여 사이클의 제3주에 900 mg, 이어서 그 후 2주마다 900 mg;
- [0089] 3. 20 kg 내지 < 30 kg 환자에게, 투여 사이클의 제3주에 600 mg, 이어서 그 후 2주마다 600 mg;
- [0090] 4. 10 kg 내지 < 20 kg 환자에게, 투여 사이클의 제2주에 300 mg, 이어서 그 후 2주마다 300 mg; 또는
- [0091] 5. 5 kg 내지 < 10 kg 환자에게, 투여 사이클의 제2주에 300 mg, 이어서 그 후 3주마다 300 mg
- [0092] 의 용량으로 투여되는 것인
- [0093] 방법이 제공된다.
- [0094] 또 다른 실시양태에서, 2400 mg 또는 3000 mg의 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, BNJ441)은 체중이 ≥ 40 내지 < 60 kg인 환자에게 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 2700 mg 또는 3300 mg의 항-C5 항체,

또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, BNJ441)은 체중이  $\geq 60$  내지  $< 100$  kg인 환자에게 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 3000 mg 또는 3600 mg의 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, BNJ441)은 체중이  $\geq 100$  kg인 환자에게 투여된다.

- [0095] 또 다른 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, BNJ441)은 하나 이상의 투여 사이클 동안 투여된다. 한 실시양태에서, 투여 사이클은 26주이다. 한 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, BNJ441)은 투여 사이클의 제1일에 1회, 투여 사이클의 제15일에 1회, 및 그 후 8주마다 투여된다.
- [0096] 또 다른 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, BNJ441)은
- [0097] (a) 투여 사이클의 제1일에 1회, 체중이  $\geq 40$  내지  $< 60$  kg인 환자에게 2400 mg, 체중이  $\geq 60$  내지  $< 100$  kg인 환자에게 2700 mg, 또는 체중이  $\geq 100$  kg인 환자에게 3000 mg의 용량으로; 및
- [0098] (b) 투여 사이클의 제15일에 및 그 후 8주마다, 체중이  $\geq 40$  내지  $< 60$  kg인 환자에게 3000 mg, 체중이  $\geq 60$  내지  $< 100$  kg인 환자에게 3300 mg, 또는 체중이  $\geq 100$  kg인 환자에게 3600 mg의 용량으로
- [0099] 투여된다.
- [0100] 또 다른 실시양태에서, MPGN을 갖는 성인 인간 환자를 치료하는 방법으로서, 각각 서열식별번호: 19, 18, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 것을 포함하며,
- [0101] 여기서 환자는 생검-입증된 MPGN, 1.73 m<sup>2</sup>당 20 ml/min 초과 크레아티닌 청소율, 및/또는 3.5 g을 초과하는 24-시간 단백뇨를 갖는 것으로 결정되었고,
- [0102] 여기서 방법은 투여 사이클을 포함하며, 여기서 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은
- [0103] (a) 투여 사이클의 제1일에 1회, 체중이  $\geq 40$  내지  $< 60$  kg인 환자에게 2400 mg, 체중이  $\geq 60$  내지  $< 100$  kg인 환자에게 2700 mg, 또는 체중이  $\geq 100$  kg인 환자에게 3000 mg의 용량으로; 및
- [0104] (b) 투여 사이클의 제15일에 및 그 후 8주마다, 체중이  $\geq 40$  내지  $< 60$  kg인 환자에게 3000 mg, 체중이  $\geq 60$  내지  $< 100$  kg인 환자에게 3300 mg, 또는 체중이  $\geq 100$  kg인 환자에게 3600 mg의 용량으로
- [0105] 투여되는 것인
- [0106] 방법이 제공된다.
- [0107] 또 다른 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 적어도 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 또는 60주 동안 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6년 동안 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 만성적으로 및 연속적으로 투여된다.
- [0108] 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 임의의 적합한 수단에 의해 환자에게 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 항체는 정맥내 투여를 위해 제형화된다. 한 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 성인 인간 환자에게 25분 내지 45분 기간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 성인 인간 환자에게 2시간을 초과하지 않는 기간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 12세 내지 18세 미만의 소아 인간 환자에게 2시간을 초과하지 않는 기간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 12세 미만의 소아 인간 환자에게 4시간을 초과하지 않는 기간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여된다.
- [0109] 또한, 환자는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편의 투여 전에 1종 이상의 적합한 치료제를 투여받을 수 있다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 환자는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편으로의 치료 전에 항수막구균성 백신을 투여받는다. 또 다른 실시양태에서, 환자는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편으로의 치료 전에 1종 이상의 항생제를 투여받는다.
- [0110] 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편으로의 치료 전에, 환자는 "단백뇨" (혈액으로부터 뇨 내로의 단백질의

누출), "혈뇨" (노 중 혈액), 정신 상태의 변화 (예를 들어, 감소된 각성 또는 감소된 집중), 혼탁뇨, 암뇨, 또는 거품뇨, 노 부피의 감소, 보체 C3 또는 C4의 감소된 혈청 수준, sC5b9의 증가된 수준 (예를 들어, >1000 mg/ml), 및/또는 신체의 임의의 부위의 종창을 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 특정한 특징을 나타낼 수 있다.

[0111] 본원에서 제공된 치료 방법의 효능은 임의의 적합한 수단을 사용하여 평가될 수 있다. 본원에 개시된 방법에 따라 치료되는 환자는 바람직하게는 MPGN의 적어도 1종의 징후의 개선을 경험한다. 예를 들어, 치료는 단백뇨 및/또는 혈뇨의 감소 또는 중단, MPGN의 완전한 또는 부분적 완화, 감소된 종창, 개선된 신장 기능 및 신장 혈액역학 파라미터, 및/또는 C3, C4, 및/또는 sC5b9의 기준선 수준으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 치료 효과를 생성할 수 있다.

[0112] 또 다른 실시양태에서, 치료는 기준선에 비해 제4주 (1개월), 제8주 (2개월), 제12주 (3개월), 제16주 (4개월), 제20주 (5개월), 제24주 (6개월), 제28주 (7개월), 제32주 (8개월), 제36주 (9개월), 제40주 (10개월), 제44주 (11개월), 또는 제48주 (12개월)에서 24시간 단백뇨를 감소시킨다. 특정한 실시양태에서, 치료는 기준선에 비해 제24주 (6개월)에서 24시간 단백뇨를 감소시킨다. 또 다른 특정한 실시양태에서, 치료는 기준선에 비해 제48주 (12개월)에서 24시간 단백뇨를 감소시킨다. 한 실시양태에서, 치료는 치료가 없는 것에 비해 단백뇨를 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 그 초과 감소시킨다.

[0113] 또 다른 실시양태에서, 치료는 MPGN의 완전한 또는 부분적 완화를 초래한다. 또 다른 실시양태에서, 치료는 노 알부민/크레아티닌 비, 혈청 크레아티닌, 크레아티닌 청소율, 혈청 총 단백질, 혈청 알부민, LDL, HDL 콜레스테롤 및 트리글리세리드 수준, 적혈구용적률 및/또는 헤모글로빈 농도의 정상 수준을 향한 이동을 생성한다. 또 다른 실시양태에서, 치료는 사구체 여과율 (GFR: Glomerular Filtration Rate) (예를 들어, 이오헥솔 혈장 청소율 측정에 의해 평가된 바와 같음), 알부민, IgG, 나트륨, 칼륨 분획 청소율, 및 신장 저항성 지수 (예를 들어, 초음파 평가에 의해 평가된 바와 같음)로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 신장 기능 파라미터를 개선시킨다.

[0114] 또한, 본원에 기재된 방법에 사용하기 위해 적합화된 치료 유효량으로 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편, 예컨대 에콜리주맵, BNJ441, 또는 BNJ421, 및 제약상 허용되는 담체를 함유하는 제약 조성물을 포함하는 키트가 제공된다.

[0115] 한 실시양태에서, 키트는 각각 서열식별번호: 1, 2, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편의 소정의 용량; 및 본원에 기재된 방법 중 임의의 것에서 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 사용하는 것에 대한 지침서를 포함한다.

[0116] 또 다른 실시양태에서, 키트는 각각 서열식별번호: 19, 18, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편의 소정의 용량; 및 본원에 기재된 방법 중 임의의 것에서 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 사용하는 것에 대한 지침서를 포함한다.

[0117] 또한, 특정한 임상적 투여량 레지멘에 따른 (즉, 특정한 용량 양으로 및 구체적 투약 스케줄에 따른) 투여를 위한 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 제공된다.

## 도면의 간단한 설명

[0118] 도 1은 연구 방문 스케줄을 도시하는 흐름도이다.

도 2는 환자 등록을 도시하는 흐름도이다.

도 3a 및 3b는 치료 (1년), 회복 (3개월), 및 연장 단계 (1년)의 과정에 걸친 sC5b9 수준 (도 3a) 및 24-시간 노 단백질 배출 (도 3b)을 도시한다.

도 4a 및 4b는 치료 (1년), 회복 (3개월), 및 연장 단계 (1년)의 과정에 걸친 혈청 24-시간 노 알부민 배출 수준 (도 4a) 및 사구체 여과율 (도 4b)을 도시한다.

도 5a 및 5b는 걸보기 "비-반응자"에 대한 치료 (1년), 회복 (3개월), 및 연장 단계 (1년)의 과정에 걸친 sC5b9 수준 (도 5a) 및 24-시간 노 단백질 배출 (도 5b)을 도시한다.

도 6a 및 6b는 걸보기 "비-반응자"에 대한 치료 (1년), 회복 (3개월), 및 연장 단계 (1년)의 과정에 걸친 혈청

24-시간 뇨 알부민 배출 수준 (도 6a) 및 사구체 여과율 (도 6b)을 도시한다.

도 7은 기준선에 비해, 에컬리주맙으로의 2회의 치료 기간 (제0a주 내지 제48a주 및 제0b주 내지 제48b주) 및 워시아웃 기간 (제48a주 내지 제0b주) 동안의 임상적 및 실험실 파라미터의 변화를 제시한다.

도 8a 내지 8d는 기준선 (도 8a 및 8b)에서 및 2년 (도 8c 및 8d)에서 겹보기 "비-반응자"의 조직학을 도시한다.

도 9는 에컬리주맙 치료된 환자에 대한 치료 (1년), 회복 (3개월), 및 연장 단계 (1년)의 과정에 걸친 추정된 (eGFR) 및 측정된 사구체 여과율 (mGFR)을 도시한다.

도 10a 내지 10d는 IC-MPGN으로 진단된 2명의 환자로부터의 대표적인 치료전 및 치료후 신장 생검 결과물이다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

### I. 정의

본원에 사용된 바와 같은 용어 "대상체" 또는 "환자"는 인간 환자 (예를 들어, 막증식성 사구체신염을 갖는 소아 또는 성인 환자)이다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "사구체신염"은 사구체 (혈액으로부터 노폐물 및 유체를 여과하여 뇨를 형성하는 것을 돕는 신장의 구조)의 염증을 지칭한다.

본원에 사용된 바와 같은 "막증식성 사구체신염" ("MPGN", "혈관사이질모세관 사구체신염" 또는 "MCGN"으로도 공지됨)은 비정상적 면역 반응에 의해 유발되는 사구체신염의 형태이다. 항체의 침착은 사구체 기저막 (이는 혈액으로부터 노폐물 및 여분의 유체를 여과하는 것을 도움)으로 지칭되는 혈관의 일부에서 축적된다. 이러한 막에 대한 손상은 뇨를 정상적으로 생성하는 신장의 능력에 영향을 미친다. 이는 혈액 및 단백질이 뇨 내로 누출되는 것을 허용할 수 있다. 충분한 단백질이 뇨 내로 누출되는 경우, 유체는 신체 조직 내로 혈관을 누출시켜 부종 (예를 들어, 종창)을 초래할 수 있다. 질소 노폐물 생성물은 또한 혈액에서 축적될 수 있다 ("질소혈"로도 공지됨). 증상은 "단백뇨" (혈액으로부터 뇨 내로의 단백질의 누출), "혈뇨" ( 뇨 중 혈액), 정신 상태의 변화 (예를 들어, 감소된 각성 또는 감소된 집중), 혼탁뇨, 압뇨, 또는 거품뇨, 뇨 부피의 감소, 보체 C3 또는 C4의 감소된 혈청 수준, sC5b9의 증가된 수준 (예를 들어, >1000 mg/ml), 및/또는 신체의 임의의 부위의 종창을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

MPGN은 C형 간염 바이러스 및 다른 감염, 자가면역 질환, 및 악성종양에 대해 원발성이거나 속발성일 수 있는 만성 단백뇨성 신장병증의 흔치 않은 원인이다 (발생은 1년당 100만명의 사람당 ~5명임) (문헌 [Marina Noris, et al., American Journal of Kidney Diseases, Volume 66, Issue 2, August 2015, Pages 359-375] 참조). MPGN의 발병은 아동기 내지 늦은 성인기에서 발생할 수 있다. 임상적 표현은 가변적이며, 무증상적 혈뇨 및 단백뇨로부터 급성 신장염 증후군, 신증 증후군, 만성 신장 질환, 또는 심지어 말기 신장 질환을 초래하는 급속하게 진행성인 사구체신염의 범위이다.

MPGN은 사구체 모세관의 비대 (이중 윤곽의 형성을 가짐), 백혈구 및 혈관사이 세포의 개재, 및 사구체 다발의 소엽성 항진을 초래하는 새로운 GBM의 합성을 갖는 혈관사이 세포파괴 및 매트릭스 확장을 특징으로 한다 (문헌 [Marina Noris, et al., American Journal of Kidney Diseases, Volume 66, Issue 2, August 2015, Pages 359-375] 참조). 이러한 손상의 패턴은 사구체 사이질에서 및 사구체 모세관 벽을 따라 면역 복합체 및/또는 보체 인자의 침착으로부터 초래되며, 광 및 면역형광 현미경검사에 의해 용이하게 인식된다.

전통적으로, 전자 현미경검사 결과물에 기반하여, MPGN은 내피하 전자-고밀도 침착을 갖는 유형 I; 막내 고도 전자-고밀도 침착을 갖는 유형 II ("고밀도 침착 질환" 또는 "DDD"로도 지칭됨); 및 내피하 및 상피하 침착 둘 다를 갖는 유형 III으로서 분류되었다. 그러나, 이들 범주는 그들의 복잡성 및 동일한 샘플에서 1가지 초과 유형을 시사하는 특색의 발생 때문에 제한된 예측 값을 가졌다.

면역형광 현미경검사에 의해 분석된 바와 같은 사구체 침착의 발병기전 및 조성에 기반한 새로운 분류가 제안된 바 있다. 실질적 이유노글로불린 침착과 연관된 MPGN은 "면역-복합체-매개된 MPGN" ("IC-매개된 MPGN")으로 용어화되어 있으며, 통상적으로 만성 감염 또는 자가면역 질환과 연관된다 (문헌 [Marina Noris, et al., American Journal of Kidney Diseases, Volume 66, Issue 2, August 2015, Pages 359-375] 참조). 이들 2차적 형태에서, 침착의 주의깊은 특징규명은 종종 기저의 원인을 확인하는 것을 도울 수 있다. IgM, IgG, C3, 및  $\kappa$  및  $\lambda$  경쇄의 침착은 전형적으로 C형 간염 바이러스 감염과 연관된 MPGN에서 발견된다. 다수의 이유노글로



불린 및 보체 단백질 (IgG, IgM, IgA, C1q, C3, 및  $\kappa$  및  $\lambda$  경쇄)은 또한 자가면역 질환과 연관된 MPGN에서 관찰된다. 그러나,  $\kappa$  및  $\lambda$  경쇄 제한을 갖는 단형 이뮤노글로불린은 모노클로날 감마글로불린병증과 연관된 MPGN에서 관찰된다. 면역-복합체-매개된 MPGN은 보다 오래된 분류에 따라 MPGN 유형 I 및 III의 대부분의 경우를 포함하는 것으로 간주되어 왔으며, 전자 현미경검사는 전형적으로 혈관사이 및 내피하 침착, 및 일부의 경우, 막내 및 상피하 침착을 밝혀내었다.

[0127] 부재하거나 또는 빈약한 이뮤노글로불린을 갖는 명백한 사구체 C3 염색을 나타내는 MPGN 사례는 "보체-매개된 MPGN"으로 간주되며, "C3 사구체병증" ("C3G"로도 공지됨)으로 지칭된다. C3G는 면역-복합체-매개된 MPGN보다 덜 통상적이고, 100만명의 주민당 약 1-2 사례의 유병률을 가지며, 전자 현미경검사 상에서 사구체에서 보여지는 침착의 질에 기반하여 더 나누어진다. DDD는 사구체 기저막 (GBM) 내에서 전형적으로 발견되는 독특한 고도로 전자-고밀도 오스뮴친화성 침착을 갖는 사례에서 진단된다. 이들 침착은 GBM의 중앙 부분을 따라 연장되지만, 또한 내피하 및 상피하 영역을 포함할 수 있다. 구형 침착은 사이질에서 나타나며, DDD를 갖는 환자의 약 절반에서 또한 보우만 주머니 및 관상 기저막에서 나타난다.

[0128] DDD의 전자-고밀도 침착을 결여한 C3G의 사례는 "C3 사구체신염"으로 지칭된다. C3 사구체신염에서, 침착은 MPGN 유형 I 및 III을 닮은 형태적 특징인 내피하 및 때때로 상피하 및 막내 국재화를 갖는다. 따라서, DDD를 제외하고, 전자 현미경검사는 면역-복합체-매개된 MPGN 및 C3G 사이를 구별할 수 없다.

[0129] 그러나, 면역형광 현미경검사는, 이뮤노글로불린이 C3G를 갖는 환자의 사구체에 존재할 수 있기 때문에, 항상 진단을 확증할 수는 없다. 소량의 이뮤노글로불린은 단백뇨성 사구체 질환을 갖는 환자의 경화증의 영역에서 또는 족세포에서 추적될 수 있으며, DDD를 갖는 환자의 약 1/3은 사구체 IgG 염색을 갖는다. 따라서, 최근의 합의 보고에 의해 제안된 C3G의 후속적인 보다 넓은 분류는 모든 사례를 포함하여 임의의 다른 면역 반응물보다 2 자릿수 이상 더 큰 C3의 우세한 면역형광 현미경검사 염색을 가짐 (0-3의 스케일을 사용함)을 시사하였다. 심지어 이러한 보다 넓은 분류로도, DDD를 갖는 환자의 실질적 비율 (20%)은 C3G를 갖는 것으로 분류되지 않을 것이다. 반대로, 면역형광 현미경검사 상의 C3에 대한 분리된 염색은 감염후 사구체신염의 경우에 관찰될 수 있다. 따라서, MPGN 분류의 문제는 아직 완전히 해결되지 않고 있다 (문헌 [Marina Noris, et al., American Journal of Kidney Diseases, Volume 66, Issue 2, August 2015, Pages 359-375] 참조).

[0130] 임상적 표현 및 과정의 높은 가변성은 질환의 발병기전의 차이, 신장에서의 조직학적 병변, 및 임상적 과정에 비해 진단의 시기 (이는 신장 생검에 기반함)에 의해 유발될 가능성이 있다.

## [0131] II. 항-C5 항체

[0132] 본원에 기재된 항-C5 항체는 보체 성분 C5 (예를 들어, 인간 C5)에 결합하며, C5의 단편 C5a 및 C5b으로의 절단을 억제한다. 본 발명에 사용하기에 적합한 항-C5 항체 (또는 그로부터 유래된 VH/VL 도메인)는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 대안적으로, 관련 기술분야에 인식된 항-C5 항체가 사용될 수 있다. C5에의 결합에 대해 이들 관련 기술분야에 인식된 항체 중 임의의 것과 경쟁하는 항체가 사용될 수 있다.

[0133] 용어 "항체"는 적어도 1개의 항체 유래된 항원 결합 부위 (예를 들어, VH/VL 영역 또는 Fv, 또는 CDR)를 포함하는 폴리펩티드를 기재한다. 항체는 공지된 형태의 항체를 포함한다. 예를 들어, 항체는 인간 항체, 인간화 항체, 이중특이적 항체, 또는 키메라 항체일 수 있다. 항체는 또한 Fab, Fab'2, ScFv, SMIP, 아피바디 (Affibody)®, 나노바디, 또는 도메인 항체일 수 있다. 항체는 또한 하기 이소타입 중 임의의 것의 것일 수 있다: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgAsec, IgD, 및 IgE. 항체는 천연 발생 항체일 수 있거나 또는 (예를 들어, 돌연변이, 결실, 치환, 비-항체 모이어티에의 접합에 의해) 변경된 항체일 수 있다. 예를 들어, 항체는 항체의 특성 (예를 들어, 기능적 특성)을 변화시키는 (천연 발생 항체에 비해) 1개 이상의 변이체 아미노산을 포함할 수 있다. 예를 들어, 예를 들어, 환자에서 반감기, 이펙터 기능, 및/또는 항체에 대한 면역 반응에 영향을 미치는 다수의 이러한 변경은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 용어 항체는 또한 적어도 1개의 항체-유래된 항원 결합 부위를 포함하는 인공 폴리펩티드 구축물을 포함한다.

[0134] 예시적인 항-C5 항체는 각각 서열식별번호: 10 및 11에 제시된 서열을 갖는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 에쿨리주맵, 또는 그의 항원 결합 단편 및 변이체이다. 에쿨리주맵 (솔리리스(Soliris)®로도 공지됨)은 미국 특허 번호 6,355,245에 기재되어 있으며, 그의 교시내용은 본원에 참조로 포함된다. 에쿨리주맵은 말단 보체 억제제인 인간화 모노클로날 항체이다.

[0135] 다른 실시양태에서, 항체는 에쿨리주맵의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함한다. 따라서, 한 실시양태

에서, 항체는 서열식별번호: 7에 제시된 서열을 갖는 에콜리주맙의 VH 영역의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호: 8에 제시된 서열을 갖는 에콜리주맙의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 1, 2, 및 3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 서열을 갖는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 7 및 서열식별번호: 8에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 VL 영역을 포함한다.

[0136] 또 다른 예시적인 항-C5 항체는 각각 서열식별번호: 14 및 11에 제시된 서열을 갖는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체 BNJ441, 또는 그의 항원 결합 단편 및 변이체이다. BNJ441 (ALXN1210으로도 공지됨)은 PCT/US2015/019225 및 미국 특허 번호 9,079,949에 기재되어 있으며, 그의 교시내용은 본원에 참조로 포함된다. BNJ441은 에콜리주맙 (솔리리스®)과 구조적으로 관련된 인간화 모노클로날 항체이다. BNJ441은 인간 보체 단백질 C5에 선택적으로 결합하여, 보체 활성화 동안 C5a 및 C5b로의 그의 절단을 억제한다. 이러한 억제는 미생물의 옵소닌화 및 면역 복합체의 청소에 필수적인 보체 활성화의 근위 또는 초기 성분 (예를 들어, C3 및 C3b)을 보존하면서, 염증유발 매개자 C5a의 방출 및 세포용해성 기공-형성 막 공격 복합체 C5b-9의 형성을 방지한다.

[0137] 다른 실시양태에서, 항체는 BNJ441의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함한다. 따라서, 한 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 12에 제시된 서열을 갖는 BNJ441의 VH 영역의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호: 8에 제시된 서열을 갖는 BNJ441의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 19, 18, 및 3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 서열을 갖는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 12 및 서열식별번호: 8에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 VL 영역을 포함한다.

[0138] 또 다른 예시적인 항-C5 항체는 각각 서열식별번호: 20 및 11에 제시된 서열을 갖는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체 BNJ421, 또는 그의 항원 결합 단편 및 변이체이다. BNJ421 (ALXN1211로도 공지됨)은 PCT/US2015/019225 및 미국 특허 번호 9,079,949에 기재되어 있으며, 그의 교시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0139] 다른 실시양태에서, 항체는 BNJ421의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함한다. 따라서, 한 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 12에 제시된 서열을 갖는 BNJ421의 VH 영역의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호: 8에 제시된 서열을 갖는 BNJ421의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 19, 18, 및 3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 서열을 갖는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 12 및 서열식별번호: 8에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 VL 영역을 포함한다.

[0140] CDR의 정확한 경계는 상이한 방법에 따라 상이하게 정의되어 있다. 일부 실시양태에서, 경쇄 또는 중쇄 가변 도메인 내의 CDR 또는 프레임워크 영역의 위치는 문헌 [Kabat *et al.* [(1991) "Sequences of Proteins of Immunological Interest." NIH Publication No. 91-3242, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, MD]]에 의해 정의된 바와 같을 수 있다. 이러한 경우, CDR은 "카바트(Kabat) CDR" (예를 들어, "카바트 LCDR2" 또는 "카바트 HCDR1")로 지칭될 수 있다. 일부 실시양태에서, 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 CDR의 위치는 문헌 [Chothia *et al.* (1989) *Nature* 342:877-883]에 의해 정의된 바와 같을 수 있다. 따라서, 이들 영역은 "코티아(Chothia) CDR" (예를 들어, "코티아 LCDR2" 또는 "코티아 HCDR3")로 지칭될 수 있다. 일부 실시양태에서, 경쇄 및 중쇄 가변 영역의 CDR의 위치는 카바트-코티아 조합된 정의에 의해 정의될 수 있다. 이러한 실시양태에서, 이들 영역은 "조합된 카바트-코티아 CDR"로 지칭될 수 있다. 문헌 [Thomas *et al.* [(1996) *Mol Immunol* 33(17/18):1389-1401]]은 카바트 및 코티아 정의에 따른 CDR 경계의 확인을 예시한다.

[0141] 항체가 단백질 항원에 결합하는지 여부 및/또는 단백질 항원에의 항체에 대한 친화도를 결정하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 단백질 항원에의 항체의 결합은 다양한 기법, 예컨대, 웨스턴 블롯, 도트 블롯, 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 방법 (예를 들어, 비아코어(BIAcore) 시스템; 파마시아 바이오센서 아베 (Pharmacia Biosensor AB), 스웨덴 옅살라 및 미국 뉴저지주 피스캐터웨이), 또는 효소-결합 면역흡착 검정 (ELISA) (그러나 이에 제한되지는 않음)을 사용하여 검출되고/거나 정량화될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Benny K. C. Lo (2004) "Antibody Engineering: Methods and Protocols," Humana Press (ISBN: 1588290921)]; [Johns *et al.* (1993) *J Immunol Meth* 160:191-198]; [Jonsson *et al.* (1993) *Ann Biol Clin* 51:19-26]; 및 [Jonsson *et al.* (1991) *Biotechniques* 11:620-627]을 참조한다.

[0142] 한 실시양태에서, 항체는 본원에 기재된 항체와 C5 상의 동일한 에피토프와 결합에 대해 경쟁하고/거나, 그에 결합한다. 2개 이상의 항체에 관하여 용어 "동일한 에피토프에 결합하다"는 주어진 방법에 의해 결정된 바로, 항체가 아미노산 잔기의 동일한 절편에 결합함을 의미한다. 항체가 본원에 기재된 항체와 "C5 상의 동일한 에피토프"에 결합하는지 여부를 결정하는 기법은, 예를 들어, 에피토프 맵핑 방법, 예컨대, 에피토프의 원자 분해능을 제공하는 항원-항체 복합체의 결정의 x-선 분석 및 수소/중수소 교환 질량 분광법 (HDX-MS)을 포함한다. 다른 방법은 펩티드 항원 단편에의 항체의 결합 또는 항원 서열 내의 아미노산 잔기의 변형으로 인한 결합의 소실이 종종 에피토프 성분의 지시로 간주되는 항원의 돌연변이된 변이를 모니터링한다. 또한, 에피토프 맵핑을 위한 컴퓨터 조합적 방법이 또한 사용될 수 있다. 이들 방법은 조합적 파지 제시 펩티드 라이브러리로부터 특이적 짧은 펩티드를 친화성 단리하는 관심의 항체의 능력에 의존한다. 동일한 VH 및 VL 또는 동일한 CDR1, 2 및 3 서열을 갖는 항체는 동일한 에피토프에 결합할 것으로 예상된다.

[0143] "표적에의 결합에 대해 또 다른 항체와 경쟁하는" 항체는 표적에의 다른 항체의 결합을 (부분적으로 또는 완전히) 억제하는 항체를 지칭한다. 2가지 항체가 표적에의 결합에 대해 서로와 경쟁하는지 여부, 즉, 한 항체가 표적에의 다른 항체의 결합을 억제하는지 여부 및 그 정도는 공지된 경쟁 실험을 사용하여 결정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 항체는 표적에의 또 다른 항체의 결합과 경쟁하고, 이를 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 억제한다. 억제 또는 경쟁의 수준은 어느 항체가 "차단 항체" (즉, 표적과 먼저 인큐베이션된 저온 항체)인지에 따라 상이할 수 있다. 경쟁 항체는 동일한 에피토프, 중첩하는 에피토프에 또는 인접한 에피토프에 결합한다 (예를 들어, 입체 장애에 의해 입증된 바와 같음).

[0144] 본원에 기재된 방법에 사용되는 본원에 기재된 항-C5 항체, 또는 그의 항원-결합 단편은 다양한 관련 기술분야에 인식된 기법을 사용하여 생성될 수 있다. 모노클로날 항체는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 익숙한 다양한 기법에 의해 얻어질 수 있다. 간략하게, 바람직한 항원으로 면역화된 동물로부터의 비장 세포는 통상적으로 골수종 세포와의 융합에 의해 불멸화된다 (문헌 [Kohler & Milstein, Eur. J. Immunol. 6: 511-519 (1976)] 참조). 불멸화의 대안적 방법은 엡스타인 바 바이러스, 종양유전자, 또는 레트로바이러스로의 형질전환, 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 방법을 포함한다. 단일 불멸화된 세포로부터 발생한 콜로니는 항원에 대한 바람직한 특이성 및 친화도의 항체의 생산을 위해 스크리닝되며, 이러한 세포에 의해 생산된 모노클로날 항체의 수율은 척추동물 숙주의 복강 내로의 주사를 비롯한 다양한 기법에 의해 향상될 수 있다. 대안적으로, 문헌 [Huse, *et al.*, Science 246: 1275-1281 (1989)]에 개요된 일반적 프로토콜에 따라 인간 B 세포로부터 DNA 라이브러리를 스크리닝함으로써 모노클로날 항체 또는 그의 결합 단편을 코딩하는 DNA 서열을 단리할 수 있다.

### [0145] III. 조성물

[0146] 또한, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 조성물이 본원에서 제공된다. 한 실시양태에서, 조성물은 서열식별번호: 7에 제시된 서열을 갖는 에쿨리주맙의 VH 영역의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호: 8에 제시된 서열을 갖는 에쿨리주맙의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항체를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 1, 2, 및 3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 서열을 갖는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 7 및 서열식별번호: 8에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 VL 영역을 포함한다.

[0147] 또 다른 실시양태에서, 항체는 BNJ441의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 12에 제시된 서열을 갖는 BNJ441의 VH 영역의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호: 8에 제시된 서열을 갖는 BNJ441의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 19, 18, 및 3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 서열을 갖는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 12 및 서열식별번호: 8에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 VL 영역을 포함한다.

[0148] 또 다른 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 12에 제시된 서열을 갖는 BNJ421의 VH 영역의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호: 8에 제시된 서열을 갖는 BNJ421의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 19, 18, 및 3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 서열을 갖는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 12 및 서열식별번호: 8에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 VL 영역을 포함한다.



- [0149] 조성물은, 예를 들어, 보체-연관된 장애의 치료 또는 예방을 위한 대상체로의 투여를 위해 제약 용액으로서 제형화될 수 있다. 제약 조성물은 일반적으로 제약학상 허용되는 담체를 포함할 것이다. 본원에 사용된 바와 같은 "제약상 허용되는 담체"는 생리학적으로 혼화성인 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제 등을 지칭하며, 이를 포함한다. 조성물은 제약상 허용되는 염, 예를 들어, 산 부가 염 또는 염기 부가 염, 당, 탄수화물, 폴리올 및/또는 긴장성 조정제를 포함할 수 있다.
- [0150] 조성물은 표준 방법에 따라 제형화될 수 있다. 제약 제형은 널리 확립된 기술분야이며, 예를 들어, 문헌 [Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20<sup>th</sup> Edition, Lippincott, Williams & Wilkins (ISBN: 0683306472)]; [Ansel et al. (1999) "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems," 7<sup>th</sup> Edition, Lippincott Williams & Wilkins Publishers (ISBN: 0683305727)]; 및 [Kibbe (2000) "Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association," 3<sup>rd</sup> Edition (ISBN: 091733096X)]에 추가로 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은, 예를 들어, 적합한 농도 및 2-8℃ (예를 들어, 4℃)에서의 저장에 적합한 완충된 용액으로서 제형화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 0℃ 미만의 온도 (예를 들어, -20℃ 또는 -80℃)에서의 저장을 위해 제형화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 2 내지 8℃ (예를 들어, 4℃)에서 2년 이하 (예를 들어, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년, 1½년, 또는 2년) 동안 저장을 위해 제형화될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 2-8℃ (예를 들어, 4℃)에서 적어도 1년 동안의 저장에서 안정하다.
- [0151] 제약 조성물은 다양한 형태일 수 있다. 이들 형태는, 예를 들어, 액체, 반-고체 및 고체 투여 형태, 예컨대 액체 용액 (예를 들어, 주사가능한 및 주입가능한 용액), 분산액 또는 현탁액, 정제, 환제, 분말, 리포솜 및 좌제를 포함한다. 바람직한 형태는 부분적으로 의도되는 투여의 방식 및 치료 적용에 의존한다. 예를 들어, 전신 또는 국부 전달을 위해 의도되는 조성물을 함유하는 조성물은 주사가능한 또는 주입가능한 용액의 형태일 수 있다. 따라서, 조성물은 비경구 방식 (예를 들어, 정맥내, 피하, 복강내, 또는 근육내 주사)에 의한 투여를 위해 제형화될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "비경구 투여", "비경구적으로 투여되는", 및 다른 문법적으로 등가의 어구는 장용 및 국소 투여 이외의, 통상적으로 주사에 의한 투여의 방식을 지칭하며, 제한 없이, 정맥내, 비내, 안구내, 폐, 근육내, 동맥내, 경막내, 관절낭내, 안와내, 심장내, 진피내, 폐내, 복강내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척주내, 경막외, 뇌내, 두개내, 경동맥내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.
- [0152] **IV. 치료 방법**
- [0153] 인간 환자 (예를 들어, 성인 및 소아 인간 환자)에서 MPGN을 치료하는 방법으로서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 특정 임상적 투여량 레지멘에 따라 (즉, 특정한 용량 양으로 및 구체적 투약 스케줄에 따라) 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 제공된다. 한 실시양태에서, MPGN은 "면역-복합체-매개된 MPGN" (IC-매개된 MPGN)이다. 또 다른 실시양태에서, MPGN은 "보체-매개된 MPGN" (예를 들어, "C3 사구체병증" ("C3G"로도 공지됨)이다. 한 실시양태에서, C3 사구체병증은 고밀도 침착 질환 (DDD) 또는 C3 사구체신염이다.
- [0154] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료하다", "치료하는", 및 "치료"는 본원에 기재된 치료 조치를 지칭한다. 치료 방법은 MPGN의 1종 이상의 증상을 치료하거나, 지연시키거나, 그의 중증도를 감소시키거나, 개선시키기 위해, 또는 이러한 치료의 부재 하에서 예상되는 것 초과로 대상체의 생존을 연장시키기 위해 본원에 개시된 조합물을 인간에게 투여하는 것을 채용한다.
- [0155] 본원에 사용된 바와 같은 "유효 치료"는 유익한 효과, 예를 들어, 질환 또는 장애의 적어도 1종의 증상의 개선을 생성하는 치료를 지칭한다. 유익한 효과는 기준선에 비한 개선, 즉, 본 방법에 따른 요법의 개시 전에 이루어진 측정 또는 관찰에 비한 개선의 형태를 취할 수 있다. 유효 치료는 MPGN의 적어도 1종의 증상 (예를 들어, 단백뇨, 혈뇨, 정신 상태의 변화 (예를 들어, 감소된 각성 또는 감소된 집중), 혼탁뇨, 압뇨, 또는 거품뇨, 뇨 부피의 감소, 보체 C3 또는 C4의 감소된 혈청 수준, sC5b9의 증가된 수준, 및/또는 신체의 임의의 부위의 종창)의 경감을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 치료는 단백뇨 및/또는 혈뇨의 감소 또는 중단, MPGN의 완전한 또는 부분적 완화, 감소된 종창, 개선된 신장 기능 및 신장 혈액학 파라미터, 및/또는 C3, C4, 및/또는 sC5b9의 기준선 수준으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 치료 효과를 생성할 수 있다.
- [0156] 용어 "유효량"은 바람직한 생물학적, 치료적, 및/또는 예방적 결과를 제공하는 작용제의 양을 지칭한다. 그 결과는 질환의 징후, 증상, 또는 원인 중 1종 이상의 감소, 개선, 완화, 줄임, 지연, 및/또는 경감, 또는 생물학적 계의 임의의 다른 바람직한 변경일 수 있다. 한 예에서, "유효량"은 MPGN의 적어도 1종의 증상을 경감시키

는 것으로 임상적으로 입증된 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편의 양이다. 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다.

[0157] 한 실시양태에서, 환자는 생검-입증된 MPGN, 1.73 m<sup>2</sup>당 20 ml/min 초과와 크레아티닌 청소율, 및/또는 3.5 g을 초과하는 24-시간 단백뇨를 갖는 것으로 결정된 성인 환자이다. 또 다른 실시양태에서, 환자는 생검-입증된 MPGN, 1.73 m<sup>2</sup>당 20 ml/min 초과와 크레아티닌 청소율, 및/또는 40 mg/h/m<sup>2</sup>를 초과하는 24-시간 단백뇨 (또는 일회뇨 샘플에서 2 mg 단백질/mg 크레아티닌을 초과함)를 갖는 것으로 결정된 소아 환자이다. 추가의 실시양태에서, 환자 (예를 들어, 소아 또는 성인 환자)는 또한 적어도 2회의 연속적 평가에서 지속적으로 낮은 C3 수준 및/또는 적어도 2회의 이전의 연속적 평가에서 지속적으로 높은 sC5b9 수준 (>1000 ng/ml)을 갖는 것으로 결정되었다.

[0158] 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편으로의 치료 전에, 환자는 "단백뇨" (혈액으로부터 뇨 내로의 단백질의 누출), "혈뇨" (뇨 중 혈액), 정신 상태의 변화 (예를 들어, 감소된 각성 또는 감소된 집중), 혼탁뇨, 압뇨, 또는 거품뇨, 뇨 부피의 감소, 보체 C3 또는 C4의 감소된 혈청 수준, sC5b9의 증가된 수준 (예를 들어, >1000 mg/ml), 및/또는 신체의 임의의 부위의 종창을 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 특정한 특징을 나타낼 수 있다.

[0159] 한 측면에서, MPGN을 갖는 인간 환자를 치료하는 방법으로서, 유효량의 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편의 용량은 균일-고정된 용량이다. 예를 들어, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 300 mg, 600 mg, 900 mg 또는 1,200 mg의 고정된 용량으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 투여량 레지멘은 최적의 바람직한 반응 (예를 들어, 유효 반응)을 제공하도록 조정된다.

[0160] 한 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, 에쿨리주맙)은 성인 환자에게 (a) 매주 4주 동안 900 mg의 용량으로 및 (b) 그 후 14 ± 2일 (예를 들어, 약 2주)마다 1회 1,200 mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, 에쿨리주맙)은 성인 환자에게 (a) 유도 단계, 이어서 (b) 유지 단계를 포함하는 투여 사이클에 따라 투여되며, 여기서: (a) 유도 단계는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 주당 1회 900 mg의 용량으로 투여되는 4주의 기간을 포함하고; (b) 유지 단계 동안, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 투여 사이클의 제5주에 1200 mg의 용량으로 1회, 이어서 그 후 14 ± 2일마다 1200 mg의 용량으로 투여된다.

[0161] 또 다른 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, 에쿨리주맙)은 소아 환자에게 투여 사이클에 따라 투여되며, 투여 사이클은 (a) 유도 단계, 이어서 (b) 유지 단계를 포함하며, 여기서:

[0162] (a) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유도 단계 동안

[0163] 1. ≥ 40 kg 환자에게 4주 동안 주당 1회 900 mg;

[0164] 2. 30 kg 내지 < 40 kg 환자에게 2주 동안 주당 1회 600 mg;

[0165] 3. 20 kg 내지 < 30 kg 환자에게 2주 동안 주당 1회 600 mg;

[0166] 4. 10 kg 내지 < 20 kg 환자에게 1주 동안 주당 1회 600 mg;

[0167] 5. 5 kg 내지 < 10 kg 환자에게 1주 동안 주당 1회 300 mg

[0168] 의 용량으로 투여되고;

[0169] (b) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유지 단계 동안

[0170] 1. ≥ 40 kg 환자에게, 투여 사이클의 제5주에 1200 mg, 이어서 그 후 2주마다 1200 mg;

[0171] 2. 30 kg 내지 < 40 kg 환자에게, 투여 사이클의 제3주에 900 mg, 이어서 그 후 2주마다 900 mg;

[0172] 3. 20 kg 내지 < 30 kg 환자에게, 투여 사이클의 제3주에 600 mg, 이어서 그 후 2주마다 600 mg;

[0173] 4. 10 kg 내지 < 20 kg 환자에게, 투여 사이클의 제2주에 300 mg, 이어서 그 후 2주마다 300 mg; 또는

[0174] 5. 5 kg 내지 < 10 kg 환자에게, 투여 사이클의 제2주에 300 mg, 이어서 그 후 3주마다 300 mg

[0175] 의 용량으로 투여된다.

- [0176] 또 다른 실시양태에서, MPGN을 갖는 소아 인간 환자를 치료하는 방법으로서, 각각 서열식별번호: 1, 2, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 방법은 (a) 유도 단계, 이어서 (b) 유지 단계를 포함하는 투여 사이클을 포함하며, 여기서 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은
- [0177] a)  $\geq 40$  kg 환자에게, 유도 단계 동안 4주 동안 주당 1회 900 mg, 유지 단계 동안 투여 사이클의 제5주에 1200 mg, 이어서 그 후 2주마다 1200 mg;
- [0178] b) 30 kg 내지 < 40 kg 환자에게, 유도 단계 동안 2주 동안 주당 1회 600 mg, 유지 단계 동안 투여 사이클의 제3주에 900 mg, 이어서 그 후 2주마다 900 mg;
- [0179] c) 20 kg 내지 < 30 kg 환자에게, 유도 단계 동안 2주 동안 주당 1회 600 mg, 유지 단계 동안 투여 사이클의 제3주에 600 mg, 이어서 그 후 2주마다 600 mg;
- [0180] d) 10 kg 내지 < 20 kg 환자에게, 유도 단계 동안 1주 동안 주당 1회 600 mg, 유지 단계 동안 투여 사이클의 제2주에 300 mg, 이어서 그 후 2주마다 300 mg;
- [0181] e) 5 kg 내지 < 10 kg 환자에게, 유도 단계 동안 1주 동안 주당 1회 300 mg, 유지 단계 동안 투여 사이클의 제2주에 300 mg, 그 후 3주마다 300 mg
- [0182] 의 용량으로 투여되는 것인
- [0183] 방법이 제공된다.
- [0184] 또 다른 실시양태에서, MPGN을 갖는  $\geq 40$  kg 소아 인간 환자를 치료하는 방법으로서, 각각 서열식별번호: 1, 2, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 방법은 (a) 유도 단계, 이어서 (b) 유지 단계를 포함하는 투여 사이클을 포함하며, 여기서:
- [0185] (a) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유도 단계 동안 4주 동안 주당 1회 900 mg의 용량으로 투여되고;
- [0186] (b) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유지 단계 동안 투여 사이클의 제5주에 1200 mg, 이어서 그 후 2주마다 1200 mg의 용량으로 투여되는 것인
- [0187] 방법이 제공된다.
- [0188] 또 다른 실시양태에서, MPGN을 갖는 30 kg 내지 < 40 kg 소아 인간 환자를 치료하는 방법으로서, 각각 서열식별번호: 1, 2, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 방법은 (a) 유도 단계, 이어서 (b) 유지 단계를 포함하는 투여 사이클을 포함하며, 여기서:
- [0189] (a) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유도 단계 동안 2주 동안 주당 1회 600 mg의 용량으로 투여되고;
- [0190] (b) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유지 단계 동안 투여 사이클의 제3주에 900 mg, 이어서 그 후 2주마다 900 mg의 용량으로 투여되는 것인
- [0191] 방법이 제공된다.
- [0192] 또 다른 실시양태에서, MPGN을 갖는 20 kg 내지 < 30 kg 소아 인간 환자를 치료하는 방법으로서, 각각 서열식별번호: 1, 2, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 방법은 (a) 유도 단계, 이어서 (b) 유지 단계를 포함하는 투여 사이클을 포함하며, 여기서:
- [0193] (a) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유도 단계 동안 2주 동안 주당 1회 600 mg의 용량으로 투여되고;
- [0194] (b) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유지 단계 동안 투여 사이클의 제3주에 600 mg, 이어서 그 후 2주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 것인

- [0195] 방법이 제공된다.
- [0196] 또 다른 실시양태에서, MPGN을 갖는 10 kg 내지 < 20 kg 소아 인간 환자를 치료하는 방법으로서, 각각 서열식별 번호: 1, 2, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 방법은 (a) 유도 단계, 이어서 (b) 유지 단계를 포함하는 투여 사이클을 포함하며, 여기서:
- [0197] (a) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유도 단계 동안 1주 동안 주당 1회 600 mg의 용량으로 투여되고;
- [0198] (b) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유지 단계 동안 투여 사이클의 제2주에 300 mg, 이어서 그 후 2주마다 300 mg의 용량으로 투여되는 것인
- [0199] 방법이 제공된다.
- [0200] 또 다른 실시양태에서, MPGN을 갖는 5 kg 내지 < 10 kg 소아 인간 환자를 치료하는 방법으로서, 각각 서열식별 번호: 1, 2, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 방법은 (a) 유도 단계, 이어서 (b) 유지 단계를 포함하는 투여 사이클을 포함하며, 여기서:
- [0201] (a) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유도 단계 동안 1주 동안 주당 1회 300 mg의 용량으로 투여되고;
- [0202] (b) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유지 단계 동안 투여 사이클의 제2주에 300 mg, 이어서 그 후 3주마다 300 mg의 용량으로 투여되는 것인
- [0203] 방법이 제공된다.
- [0204] 또 다른 실시양태에서, MPGN을 갖는 성인 인간 환자를 치료하는 방법으로서, 각각 서열식별번호: 1, 2, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 것을 포함하며,
- [0205] 여기서 환자는 생검-입증된 MPGN, 1.73 m<sup>2</sup>당 20 ml/min 초과 크레아티닌 청소율, 및/또는 성인에서 3.5 g을 초과하는 24-시간 단백뇨를 갖는 것으로 결정되었고,
- [0206] 여기서 방법은 (a) 유도 단계, 이어서 (b) 유지 단계를 포함하는 투여 사이클을 포함하며, 여기서:
- [0207] (a) 유도 단계는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편이 주당 1회 900 mg의 용량으로 투여되는 4주의 기간을 포함하고;
- [0208] (b) 유지 단계 동안, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 투여 사이클의 제5주에 1200 mg의 용량으로 1회, 이어서 그 후 14 ± 2일마다 1200 mg의 용량으로 투여되는 것인
- [0209] 방법이 제공된다.
- [0210] 또 다른 실시양태에서, MPGN을 갖는 소아 인간 환자를 치료하는 방법으로서, 각각 서열식별번호: 1, 2, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 것을 포함하며,
- [0211] 여기서 환자는 생검-입증된 MPGN, 1.73 m<sup>2</sup>당 20 ml/min 초과 크레아티닌 청소율, 및/또는 아동에서 40 mg/h/m<sup>2</sup>를 초과하는 24-시간 단백뇨 (또는 아동 일회뇨 샘플에서 2 mg 단백질/mg 크레아티닌을 초과함)를 갖는 것으로 결정되었고,
- [0212] 여기서 방법은 (a) 유도 단계, 이어서 (b) 유지 단계를 포함하는 투여 사이클을 포함하며, 여기서:
- [0213] (a) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유도 단계 동안
- [0214] 1. ≥ 40 kg 환자에게 4주 동안 주당 1회 900 mg;
- [0215] 2. 30 kg 내지 < 40 kg 환자에게 2주 동안 주당 1회 600 mg;

- [0216] 3. 20 kg 내지 < 30 kg 환자에게 2주 동안 주당 1회 600 mg;
- [0217] 4. 10 kg 내지 < 20 kg 환자에게 1주 동안 주당 1회 600 mg;
- [0218] 5. 5 kg 내지 < 10 kg 환자에게 1주 동안 주당 1회 300 mg
- [0219] 의 용량으로 투여되고;
- [0220] (b) 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 유지 단계 동안
- [0221] 1.  $\geq 40$  kg 환자에게, 투여 사이클의 제5주에 1200 mg, 이어서 그 후 2주마다 1200 mg;
- [0222] 2. 30 kg 내지 < 40 kg 환자에게, 투여 사이클의 제3주에 900 mg, 이어서 그 후 2주마다 900 mg;
- [0223] 3. 20 kg 내지 < 30 kg 환자에게, 투여 사이클의 제3주에 600 mg, 이어서 그 후 2주마다 600 mg;
- [0224] 4. 10 kg 내지 < 20 kg 환자에게, 투여 사이클의 제2주에 300 mg, 이어서 그 후 2주마다 300 mg; 또는
- [0225] 5. 5 kg 내지 < 10 kg 환자에게, 투여 사이클의 제2주에 300 mg, 이어서 그 후 3주마다 300 mg
- [0226] 의 용량으로 투여되는 것인
- [0227] 방법이 제공된다.
- [0228] 또 다른 실시양태에서, 2400 mg 또는 3000 mg의 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, BNJ441)은 체중이  $\geq 40$  내지 < 60 kg인 환자에게 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 2700 mg 또는 3300 mg의 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, BNJ441)은 체중이  $\geq 60$  내지 < 100 kg인 환자에게 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 3000 mg 또는 3600 mg의 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, BNJ441)은 체중이  $\geq 100$  kg인 환자에게 투여된다.
- [0229] 또 다른 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, BNJ441)은 하나 이상의 투여 사이클 동안 투여된다. 한 실시양태에서, 투여 사이클은 26주이다. 한 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, BNJ441)은 투여 사이클의 제1일에 1회, 투여 사이클의 제15일에 1회, 및 그 후 8주마다 투여된다.
- [0230] 또 다른 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, BNJ441)은
- [0231] (a) 투여 사이클의 제1일에 1회, 체중이  $\geq 40$  내지 < 60 kg인 환자에게 2400 mg, 체중이  $\geq 60$  내지 < 100 kg인 환자에게 2700 mg, 또는 체중이  $\geq 100$  kg인 환자에게 3000 mg의 용량으로; 및
- [0232] (b) 투여 사이클의 제15일에 및 그 후 8주마다, 체중이  $\geq 40$  내지 < 60 kg인 환자에게 3000 mg, 체중이  $\geq 60$  내지 < 100 kg인 환자에게 3300 mg, 또는 체중이  $\geq 100$  kg인 환자에게 3600 mg의 용량으로
- [0233] 투여된다.
- [0234] 또 다른 실시양태에서, MPGN을 갖는 성인 인간 환자를 치료하는 방법으로서, 각각 서열식별번호: 19, 18, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 각각 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 것을 포함하며,
- [0235] 여기서 환자는 생검-입증된 MPGN, 1.73 m<sup>2</sup>당 20 ml/min 초과인 크레아티닌 청소율, 및/또는 3.5 g을 초과하는 24-시간 단백뇨를 갖는 것으로 결정되었고,
- [0236] 여기서 방법은 투여 사이클을 포함하며, 여기서 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은
- [0237] (a) 투여 사이클의 제1일에 1회, 체중이  $\geq 40$  내지 < 60 kg인 환자에게 2400 mg, 체중이  $\geq 60$  내지 < 100 kg인 환자에게 2700 mg, 또는 체중이  $\geq 100$  kg인 환자에게 3000 mg의 용량으로; 및
- [0238] (b) 투여 사이클의 제15일에 및 그 후 8주마다, 체중이  $\geq 40$  내지 < 60 kg인 환자에게 3000 mg, 체중이  $\geq 60$  내지 < 100 kg인 환자에게 3300 mg, 또는 체중이  $\geq 100$  kg인 환자에게 3600 mg의 용량으로
- [0239] 투여되는 것인
- [0240] 방법이 제공된다.



[0241] 또 다른 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 적어도 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 또는 60주 동안 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6년 동안 투여된다.

[0242] 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 임의의 적합한 수단에 의해 환자에게 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 항체는 정맥내 투여를 위해 제형화된다. 한 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 성인 인간 환자에게 25분 내지 45분 기간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 성인 인간 환자에게 2시간을 초과하지 않는 기간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 12세 내지 18세 미만의 소아 인간 환자에게 2시간을 초과하지 않는 기간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편은 12세 미만의 소아 인간 환자에게 4시간을 초과하지 않는 기간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여된다.

[0243] 또한, 환자는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편의 투여 전에 1종 이상의 적합한 치료제를 투여받을 수 있다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 환자는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편으로의 치료 전에 항수막구균성 백신을 투여받는다. 또 다른 실시양태에서, 환자는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편으로의 치료 전에 1종 이상의 항생제를 투여받는다.

## [0244] V. 결과

[0245] 인간 환자에서 MPGN을 치료하는 방법으로서, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 제공된다. MPGN의 증상은 단백뇨, 혈뇨, 정신 상태의 변화 (예를 들어, 감소된 각성 또는 감소된 집중), 혼탁뇨, 암뇨, 또는 거품뇨, 뇨 부피의 감소, 보체 C3 또는 C4의 감소된 혈청 수준, sC5b9의 증가된 수준 (예를 들어, >1000 mg/ml), 및/또는 신체의 임의의 부위의 종창을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0246] 개시된 방법에 따라 치료되는 환자 (예를 들어, 성인 환자)는 생검-입증된 MPGN, 1.73 m<sup>2</sup>당 20 ml/min 초과 크레아티닌 청소율, 및/또는 3.5 g을 초과하는 24-시간 단백뇨를 갖는 것으로 결정되었다. 본원에 개시된 방법에 따라 치료되는 소아 환자는 생검-입증된 MPGN, 1.73 m<sup>2</sup>당 20 ml/min 초과 크레아티닌 청소율, 및/또는 40 mg/h/m<sup>2</sup>를 초과하는 24-시간 단백뇨 (또는 일회뇨 샘플에서 2 mg 단백질/mg 크레아티닌을 초과함)를 갖는 것으로 결정되었다. 한 실시양태에서, 환자 (예를 들어, 소아 또는 성인 환자)는 또한 적어도 2회의 연속적 평가에서 지속적으로 낮은 C3 수준 및/또는 적어도 2회의 이전의 연속적 평가에서 지속적으로 높은 sC5b9 수준 (>1000 ng/ml)을 갖는 것으로 결정되었다.

[0247] 본원에 개시된 방법에 따라 치료되는 환자는 바람직하게는 MPGN의 적어도 1종의 징후의 개선을 경험한다. 예를 들어, 치료는 단백뇨 및/또는 혈뇨의 감소 또는 중단, MPGN의 완전한 또는 부분적 완화, 감소된 종창, 개선된 신장 기능 및 신장 혈액학 파라미터, 및/또는 C3, C4, 및/또는 sC5b9의 기준선 수준으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 치료 효과를 생성할 수 있다.

[0248] 한 실시양태에서, 치료는 기준선에 비해 제4주 (1개월), 제8주 (2개월), 제12주 (3개월), 제16주 (4개월), 제20주 (5개월), 제24주 (6개월), 제28주 (7개월), 제32주 (8개월), 제36주 (9개월), 제40주 (10개월), 제44주 (11개월), 또는 제48주 (12개월)에서 24시간 단백뇨를 감소시킨다. 특정한 실시양태에서, 치료는 기준선에 비해 제24주 (6개월)에서 24시간 단백뇨를 감소시킨다. 또 다른 특정한 실시양태에서, 치료는 기준선에 비해 제48주 (12개월)에서 24시간 단백뇨를 감소시킨다. 또 다른 실시양태에서, 치료는 치료가 없는 것에 비해 단백뇨를 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 그 초과 감소시킨다.

[0249] 또 다른 실시양태에서, 치료는 MPGN의 완전한 또는 부분적 완화를 초래한다. 또 다른 실시양태에서, 치료는 뇨 알부민/크레아티닌 비, 혈청 크레아티닌, 크레아티닌 청소율, 혈청 총 단백질, 혈청 알부민, LDL, HDL 콜레스테롤 및 트리글리세리드 수준, 적혈구용적률 및/또는 헤모글로빈 농도의 정상 수준을 향한 이동을 생성한다. 또 다른 실시양태에서, 치료는 사구체 여과율 (GFR) (예를 들어, 이오헥솔 혈장 청소율 측정에 의해 평가된 바와 같음), 알부민, IgG, 나트륨, 칼륨 분획 청소율, 및 신장 저항성 지수 (예를 들어, 초음파 평가에 의해 평가된 바와 같음)로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 신장 기능 파라미터를 개선시킨다.

## [0250] VI. 키트 및 단위 투여 형태

- [0251] 또한, 선행하는 방법에 사용하기 위해 적합화된 치료 유효량으로, 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편, 예컨대 에쿨리주맙, 및 제약상 허용되는 담체를 함유하는 제약 조성물을 포함하는 키트가 본원에서 제공된다. 키트는 임의로 또한 예를 들어, MPGN을 갖는 환자에게 조성물을 투여하기 위해 실시자 (예를 들어, 의사, 간호사, 또는 환자)가 그 안에 함유된 조성물을 투여하는 것을 허용하는 투여 스케줄을 포함하는 지침서를 포함할 수 있다. 키트는 또한 시린지를 포함할 수 있다.
- [0252] 임의로, 키트는 상기 제공된 방법에 따른 단일 투여를 위한, 각각 유효량의 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 함유하는 단일-용량 제약 조성물의 다수의 패키지를 포함한다. 제약 조성물(들)의 투여에 필요한 기기 또는 디바이스가 또한 키트에 포함될 수 있다. 예를 들어, 키트는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편의 양을 함유하는 1개 이상의 사전-충전된 시린지를 제공할 수 있다.
- [0253] 한 실시양태에서, 키트는 각각 서열식별번호: 1, 2, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편의 소정의 용량; 및 본원에 기재된 방법 중 임의의 것에서 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 사용하는 것에 대한 지침서를 포함한다.
- [0254] 또 다른 실시양태에서, 키트는 각각 서열식별번호: 19, 18, 및 3에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 및 서열식별번호: 4, 5, 및 6에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편의 소정의 용량; 및 본원에 기재된 방법 중 임의의 것에서 항-C5 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 사용하는 것에 대한 지침서를 포함한다.
- [0255] 하기 실시예는 단지 예시적이며, 많은 변형 및 등가물이 본 개시내용을 읽을 때 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백하게 될 것이기 때문에 본 개시내용의 범위를 어떠한 식으로도 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.
- [0256] 본 출원 전반에 걸쳐 인용된 모든 참고문헌, 진뱅크(Genbank) 엔트리, 특허 및 공개된 특허 출원의 내용은 명백하게 본원에 참조로 포함된다.
- [0257] **실시예**
- [0258] **실시예 1: "이글 연구"**
- [0259] II상 시험 ("이글 연구")은 PNH 생검-입증된 MPGN 및 신증 증후군을 갖는 환자에서 에쿨리주맙의 효능을 탐색하기 위해 수행된다.
- [0260] 1. 목적
- [0261] 연구의 1차 목적은 에쿨리주맙 요법이 기준선 대비 6개월 (제24주) 및 12개월 (제48주)에서 연속적 파라미터로서 간주된 24시간 단백뇨를 감소시킬 수 있는지 여부를 평가하는 것이다.
- [0262] 2차 목적은 (1) 에쿨리주맙 요법이 신증 증후군의 지속적인, 완전한 또는 부분적 완화 (각각, 성인에 대해 기준선으로부터 적어도 50% 감소를 갖는 <0.3 그램으로의 또는 <3.5 그램으로의, 또는 아동에 대해 기준선으로부터 적어도 50% 감소를 갖는 <40 mg/h/m<sup>2</sup>로의 24-시간 뇨 단백질 배출 감소로서 정의됨)를 달성할 수 있는지 여부, (2) 완전한 또는 부분적 완화의 기간 후, 성인에 대해 3.5 그램 또는 아동에 대해 >40 mg/h/m<sup>2</sup>로의 24-시간 뇨 단백질 배출의 증가로서 정의되는 신증 증후군의 재발에 대한 에쿨리주맙 요법의 효과, (3) 임상적 (체중, 수축기 및 확장기 혈압) 및 실험실 파라미터 (뇨 알부민/크레아티닌 비, 혈청 크레아티닌, 크레아티닌 청소율, 혈청 총 단백질, 혈청 알부민, LDL, HDL 콜레스테롤 및 트리글리세리드 수준, 적혈구용적률 및 헤모글로빈 농도)에 대한 에쿨리주맙 요법의 효과, (4) 신장 기능 파라미터 (이오핵소 혈장 청소율 측정에 의한 사구체 여과율 (GFR), 알부민, IgG, 나트륨, 칼륨 분획 청소율, 초음파 평가에 의한 신장 저항성 지수)에 대한 에쿨리주맙 요법의 효과, (5) 보체 활성화의 마커 (C3, C4, C3a, C5a, Bb 및 sC5b9)에 대한 에쿨리주맙 요법의 효과, (6) 신증 증후군의 완전한 또는 부분적 완화의 증거를 갖는 환자에서 단백뇨의 완화와 연관된 면역조직화학적 (C3, IgG, C4d, C5b-9), 구조적 및 초미세구조적 변화, (7) 에쿨리주맙 치료의 안전성 프로파일, (8) 연구 치료의 비용/유효성, (9) 및 1차 효능 변수에 대한 유의한 치료 효과의 경우에 테스트되는 평가 바이오마커를 평가하는 것을 포함한다.
- [0263] 2. 환자
- [0264] 포함 기준은 하기와 같다:

- [0265] A. 생검-입증된 원발성 MPGN;
- [0266] B. 크레아티닌 청소율  $1.73\text{m}^2\text{당} > 20 \text{ ml/min}$ ;
- [0267] C. 지속적으로 성인에서  $3.5 \text{ g}$ 을 초과하거나 아동에서  $40 \text{ mg/h/m}^2$ 를 초과하는 24-시간 단백뇨 (또는 아동 일회 뇨 샘플에서  $2 \text{ mg}$  단백질/mg 크레아티닌을 초과함);
- [0268] D. 적어도 2회의 연속적 평가에서 지속적으로 낮은 C3 수준;
- [0269] E. 적어도 2회의 이전의 연속적 평가에서 지속적으로 높은 sC5b9 수준 ( $>1000 \text{ ng/ml}$ ); 및
- [0270] F. 서면 사전 동의서 (미성년자의 경우에는 부모 또는 가정교사에 의해).
- [0271] 배제 기준은 하기와 같다:
- [0272] A. 연령  $\geq 75$ 세
- [0273] B. 속발성 MPGN (혈관염, 전신 질환 및 증식성 장애를 비롯한 감염, 면역학적 질환의 증거);
- [0274] C. 에콜리주맙 요법에 유익을 주지 않을 가능성이 매우 많은 중증 만성 조직학적 변화의 신장 생검 평가에서의 증거;
- [0275] D. 수반 스테로이드 또는 면역억제 요법;
- [0276] E. 임신 또는 수유;
- [0277] F. 유효한 피임이 없는 임신 가능성;
- [0278] G. 연구 참가의 완결에 영향을 미치고/거나 연구 결과에 혼동을 줄 수 있는 임의의 임상적으로 관련된 상태;
- [0279] H. 연구의 잠재적 위험 및 유익을 이해할 수 없음; 및
- [0280] I. 법률상 무능력.
- [0281] 3. 연구 설계
- [0282] 이는 파일럿 병리생리학, 전향적, 순차적, 개방 라벨 연구이다. 원발성 MPGN 및 지속적 신증 범위 단백뇨를 갖는 10명의 환자를 연구에 등록한다. 모든 이들 환자에서, 생화학적 및 유전적 스크리닝을 위한 생물학적 샘플 (항체 내지 보체-조절 단백질, 보체에서의 및 보체-조절 단백질에서의 돌연변이 및 대립유전자 변이체를 포함함)이 수집되어 있다.
- [0283] 신장 생검의 기준선 평가, 24-시간 뇨 수집, 아침 뇨 분석, 통상적인 실험실 테스트 (보체 활성화 테스트의 마커 - C3, C4, C3a, C5a, Bb 및 sC5b9, 신장 기능 프로파일, 단백질 전기영동, 전해질, 간 프로파일, 지질 프로파일, 염증 지수, 헤모크롬 및 완전 혈구 카운트, 혈소판, 페리틴, CPK, LDH, 글루코스), 사구체 여과율 (GFR) 및 IgG, 알부민 및 나트륨 분획 청소율, 조영 증강제로의 초음파 평가 후, 환자는 에콜리주맙의 제1 정맥 내 주입을 받는다.
- [0284] 기준선 평가는 제24주 (신장 생검을 제외함)에 및 제48주에 반복된다. 제48주에, 신장 생검을 단지 신증 증후군의 완전한 또는 부분적 완화의 증거를 갖는 환자에서 수행하여 단백뇨의 완화와 연관된 면역조직화학적 (C3, C4, IgG, C5b-9), 구조적 및 초미세구조적 변화를 평가한다. 유도 단계 (4주) 동안 안전성 파라미터 및 보체 활성화의 마커를 매주 측정한다. 유지 단계 (44주) 동안 안전성 파라미터를 매월 측정한다. 추가의 평가는 특히 안전성 이유로 임상적으로 적절한 것으로 간주될 때마다 허용된다. 추가의 혈장, 혈청, 및 뇨 샘플은 기저에서, 평가를 위해 제2주, 제4주, 제12주, 제24주, 제36주, 및 제48주에서 수집될 것이다.
- [0285] 연구 방문 스케줄은 하기와 같으며, 도 1에 도시된다:
- [0286] 방문 1 (제0주)
- [0287] 제-3일:
- [0288] 기준선 데이터는 서면 사전 동의서, 환자 인구학적 데이터, 신장, 생활 방식, 결혼 상태, 교육, 직업 상태, 임신 가능성, 가족력, 이전의 질환 및 이전의 치료, 네이세리아 메닝기티디스(Neisseria Meningitidis) 백신접종 증명서 (제1 에콜리주맙 주입 전 15일에 수행됨) 및 헤모필루스 인플루엔자(Haemophilus Influenza) 백신접종 증명서 (단지 아동에서)를 포함한다.

- [0289] 혈액 실험실 검사는 크레아티닌, 우레아, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 인, GOT/AST, GPT/ALT, 알칼리성 포스파타제, 감마 GT, 요산, 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, CPK, 글루코스, 트리글리세리드, 고 민감성 C-반응성 단백질, 이뮤노글로불린, 총 단백질, 알부민, 단백질 전기영동, 적혈구, 적혈구용적률, 헤모글로빈, 혈소판, 백혈구, 호중구, 호산구, 호염기구, 림프구 및 단핵구, 페리틴, LDH, PT 및 PTT의 평가를 포함한다.
- [0290] 보체 활성을 C3, C4, C3a, C5a, Bb 및 sC5b9 수준을 통해 평가한다.
- [0291] 베타 Hcg에 대한 임신 테스트를 수행한다.
- [0292] 완전 뇨 분석 및 크레아티닌, 알부민, A/C 및 P/C를 비롯한 뇨분석을 수행한다. 구체적으로, 3회의 24시간 뇨 수집을 수행하여 나트륨, 칼륨, 크레아티닌, 우레아, 글루코스, 인, 총 단백질, 알부민, 크레아티닌 청소율, A/C, P/C, 알부민, IgG, 나트륨 및 칼륨 분획 청소율을 평가한다.
- [0293] 12-리드 ECG를 휴식 시에 수행한다.
- [0294] 이오핵술 청소율을 이오핵술 혈장 청소율 (ml/min)에 의해 평가한다.
- [0295] 출혈 시간을 생검 평가를 위해 평가한다.
- [0296] 포함/배제 기준을 평가한다.
- [0297] 제-2일:
- [0298] 신장 생검을 수행하여 면역조직화학적 (C3, IgG, C4d, C5b-9), 구조적 및 초미세구조적 변화를 평가한다.
- [0299] 제-1일:
- [0300] 초음파 평가를 수행하여 관류 및 저항성 지수를 평가한다.
- [0301] 선택 혈액 실험실 검사는 헤모크롬 및 완전 혈구 카운트, 크레아티닌, 우레아, 나트륨, 칼륨, GOT/AST 및 GPT/ALT의 평가를 포함한다.
- [0302] 제0일:
- [0303] 신체 검사를 수행하고, 체중/활력 징후를 평가한다.
- [0304] 포함/배제 기준을 평가한다.
- [0305] 에쿨리주맙을 투여한다.
- [0306] 제1일:
- [0307] 혈액 실험실 검사는 헤모크롬 및 완전 혈구 카운트, 크레아티닌, 우레아, 나트륨, 칼륨, GOT/AST 및 GPT/ALT의 평가를 포함한다.
- [0308] 방문 2 (제1주) 및 방문 15 (제24주)
- [0309] 신체 검사를 수행하고, 체중/활력 징후를 평가한다.
- [0310] 혈액 실험실 검사는 크레아티닌, 우레아, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 인, GOT/AST, GPT/ALT, 알칼리성 포스파타제, 감마 GT, 요산, 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, CPK, 글루코스, 트리글리세리드, 고 민감성 C-반응성 단백질, 이뮤노글로불린, 총 단백질, 알부민, 단백질 전기영동, 적혈구, 적혈구용적률, 헤모글로빈, 혈소판, 백혈구, 호중구, 호산구, 호염기구, 림프구 및 단핵구, 페리틴, LDH, 시스타틴 C의 평가를 포함한다.
- [0311] 보체 활성을 C3, C4, C3a, C5a, Bb 및 sC5b9 수준에 의해 평가한다.
- [0312] 혈장 및 뇨 바이오마커를 방문 15에 평가한다.
- [0313] 초음파 평가를 수행하여 관류 및 저항성 지수를 평가한다.
- [0314] 완전 뇨 분석 및 크레아티닌, 알부민, A/C 및 P/C의 평가를 비롯한 뇨분석을 수행한다. 구체적으로, 3회의 24시간 뇨 수집을 수행하여 나트륨, 칼륨, 크레아티닌, 우레아, 글루코스, 인, 총 단백질, 알부민, 크레아티닌 청소율, A/C, P/C, 알부민, IgG, 나트륨 및 칼륨 분획 청소율을 평가한다.
- [0315] 이오핵술 청소율을 이오핵술 혈장 청소율 (ml/min)에 의해 평가한다.

- [0316] 에쿨리주맵을 수여한다.
- [0317] 방문 3 (제2주), 방문 4 (제3주)
- [0318] 신체 검사를 수행하고, 체중/활력 징후를 평가한다.
- [0319] 혈액 실험실 검사는 헤모크롬 및 완전 혈구 카운트, 크레아티닌, 우레아, 나트륨, 칼륨, GOT/AST 및 GPT/ALT의 평가를 포함한다.
- [0320] 보체 활성을 C3, C4, C3a, C5a, Bb 및 sC5b9 수준에 의해 평가한다.
- [0321] 바이오마커를 방문 3에 평가한다.
- [0322] 완전 뇨 분석 및 크레아티닌, 알부민, A/C 및 P/C의 평가를 비롯한 뇨분석을 수행한다.
- [0323] 에쿨리주맵을 수여한다.
- [0324] 방문 5 (제4주), 방문 7 (제8주), 방문 11 (제16주), 방문 13 (제20주), 방문 17 (제28주), 방문 19 (제32주), 방문 23 (제40주), 방문 25 (제44주)
- [0325] 신체 검사를 수행하고, 체중/활력 징후를 평가한다.
- [0326] 혈액 실험실 검사는 크레아티닌, 우레아, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 인, GOT/AST, GPT/ALT, 알칼리성 포스파타제, 감마 GT, 요산, 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, CPK, 글루코스, 트리글리세리드, 고 민감성 C-반응성 단백질, 이뮤노글로불린, 총 단백질, 알부민, 단백질 전기영동, 적혈구, 적혈구용적률, 헤모글로빈, 혈소판, 백혈구, 호중구, 호산구, 호염기구, 림프구 및 단핵구, 페리틴, 및 LDH의 평가를 포함한다.
- [0327] 바이오마커를 방문 5에 평가한다.
- [0328] 뇨분석이 수행되며, 완전 뇨 분석 및 크레아티닌, 알부민, A/C 및 P/C의 평가를 포함한다.
- [0329] 에쿨리주맵을 수여한다.
- [0330] 보체 활성을 단지 방문 5 (제4주)에 대해 C3, C4, C3a, C5a, Bb 및 sC5b9 수준에 의해 평가한다.
- [0331] 방문 6 (제6주), 방문 8 (제10주), 방문 10 (제14주), 방문 12 (제18주), 방문 14 (제22주), 방문 16 (제26주), 방문 18 (제30주), 방문 20 (제34주), 방문 22 (제38주), 방문 24 (제42주), 방문 26(제46주)
- [0332] 신체 검사를 수행하고, 체중/활력 징후를 평가한다.
- [0333] 에쿨리주맵을 수여한다.
- [0334] 방문 9 (제12주), 방문 21 (제36주)
- [0335] 신체 검사를 수행하고, 체중/활력 징후를 평가한다.
- [0336] 혈액 실험실 검사는 크레아티닌, 우레아, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 인, GOT/AST, GPT/ALT, 알칼리성 포스파타제, 감마 GT, 요산, 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, CPK, 글루코스, 트리글리세리드, 고 민감성 C-반응성 단백질, 이뮤노글로불린, 총 단백질, 알부민, 단백질 전기영동, 적혈구, 적혈구용적률, 헤모글로빈, 혈소판, 백혈구, 호중구, 호산구, 호염기구, 림프구 및 단핵구, 페리틴, 및 LDH의 평가를 포함한다.
- [0337] 보체 활성을 C3, C4, C3a, C5a, Bb 및 sC5b9 수준에 의해 평가한다.
- [0338] 바이오마커를 평가한다.
- [0339] 뇨분석이 수행되며, 완전 뇨 분석 및 크레아티닌, 알부민, A/C 및 P/C의 평가를 포함한다. 구체적으로, 3회의 24시간 뇨 수집을 수행하여 나트륨, 칼륨, 크레아티닌, 우레아, 글루코스, 인, 총 단백질, 알부민, 크레아티닌 청소율, A/C, 및 P/C를 평가한다.
- [0340] 에쿨리주맵을 수여한다.
- [0341] 방문 27 (제48주)
- [0342] 제1일:
- [0343] 신체 검사를 수행하고, 체중/활력 징후를 평가한다.



- [0344] 혈액 실험실 검사는 크레아티닌, 우레아, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 인, GOT/AST, GPT/ALT, 알칼리성 포스파타제, 감마 GT, 요산, 총 콜레스테롤, HDL콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, CPK, 글루코스, 트리글리세리드, 고 민감성 C-반응성 단백질, 이뮤노글로불린, 총 단백질, 알부민, 단백질 전기영동, 적혈구, 적혈구용적률, 헤모글로빈, 혈소판, 백혈구, 호중구, 호산구, 호염기구, 림프구 및 단핵구, 페리틴, LDH, PT, PTT, 및 시스타틴 C의 평가를 포함한다.
- [0345] 보체 활성을 C3, C4, C3a, C5a, Bb 및 sC5b9 수준에 의해 평가한다.
- [0346] 뇨분석이 수행되며, 크레아티닌, 알부민, A/C 및 P/C의 평가를 포함한다. 구체적으로, 3회의 24시간 뇨 수집을 수행하여 나트륨, 칼륨, 크레아티닌, 우레아, 글루코스, 인, 총 단백질, 알부민, 크레아티닌 청소율, A/C, P/C, 알부민, IgG, 나트륨 및 칼륨 분획 청소율을 평가한다.
- [0347] 이오핵술 청소율을 이오핵술 혈장 청소율 (ml/min)에 의해 평가한다.
- [0348] 출혈 시간을 생검 평가를 위해 평가한다.
- [0349] 제2일:
- [0350] 신장 생검을 수행하여 면역조직화학적 (C3, IgG, C4d, C5b-9), 구조적 및 초미세구조적 변화를 평가한다 (단기 신증 증후군의 완전한 또는 부분적 완화의 증거를 갖는 환자에서).
- [0351] 초음파 평가를 수행하여 관류 및 저항성 지수를 평가한다.
- [0352] 제1 년의 종료 시에 환자를 6개월마다 추적한다. 검사는 하기를 포함한다:
- [0353] - 신체 검사/체중/활력 징후;
- [0354] - 혈액 실험실 검사: 크레아티닌, 우레아, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 인, GOT/AST, GPT/ALT, 알칼리성 포스파타제, 감마 GT, 요산, 총 콜레스테롤, HDL콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, CPK, 글루코스, 트리글리세리드, 고 민감성 C-반응성 단백질, 이뮤노글로불린, 총 단백질, 알부민, 단백질 전기영동, 적혈구, 적혈구용적률, 헤모글로빈, 혈소판, 백혈구, 호중구, 호산구, 호염기구, 림프구 및 단핵구, 페리틴, LDH, PT 및 PTT;
- [0355] - 보체 활성의 평가: C3, C4, C3a, C5a, Bb 및 sC5b9 수준;
- [0356] - 뇨분석: 완전 뇨 분석 및 크레아티닌, 알부민, A/C 및 P/C;
- [0357] - 3회의 24시간 뇨 수집: 나트륨, 칼륨, 크레아티닌, 우레아, 글루코스, 인, 총 단백질, 알부민, 크레아티닌 청소율, A/C, P/C, 알부민, IgG, 나트륨 및 칼륨 분획 청소율;
- [0358] - 이오핵술 청소율: 이오핵술 혈장 청소율 (ml/min);
- [0359] - 초음파 평가: 관류 및 저항성 지수의 평가.
- [0360] 4. 결과 변수
- [0361] 1차 효능 변수는 24시간 단백뇨의 감소이다. 2차 효능 변수는 (1) 신증 증후군의 완전한 또는 부분적 완화 및 재발, (2) sC5b-9 혈장 수준의 경우에 정상화 (<303 ng/ml로의 감소), (3) C3, C4, C3a, C5a, 및 Bb를 비롯한 보체계의 다른 성분의 혈장 수준의 정상화, (4) 측정된 및 추정된 사구체 여과율 (GFR); 알부민, IgG, 나트륨 및 칼륨 분획 청소율; 신장 저항성 지수를 비롯한 신장 기능/관류 파라미터의 개선 (5) 신증 증후군의 완전한 또는 부분적 완화를 달성하는 환자에서 신장 면역조직화학적 (C3, C5b-9, IgG, IgA, IgM, C4d, C1q, 카파 경쇄, 람다 경쇄, CD21, C5aR), 구조적 및 초미세구조적 변화의 개선, 및 (6) 혈청 알부민, 지질 및 다른 임상적 및 실험실 파라미터의 변화를 포함한다.
- [0362] 안전성 결과는 에콜리주맙 주입 동안의 급성 반응, 감염성 삽화 (수막뇌염을 포함함)를 비롯한 심각한 및 비 심각한 유해 사건을 포함한다. 결과 데이터 및 치료 비용은 비용/유효성 분석에 사용된다.
- [0363] 5. 방법
- [0364] 혈장에서의 sC5b-9의 결정
- [0365] 혈액을 EDTA 상에서 수집하고, 2000xg에서 20분 동안 4℃에서 원심분리한다. 혈장을 -20℃ (샘플링 후 6개월까지)에서 또는 -80℃에서 저장한다. sC5b-9 수준을 퀴델(Quidel) (마이크로뷰 SC5b-9 플러스(MicroVue SC5b-9 Plus))로부터 시판되는 효소-결합 면역검정에 의해 재평가한다.

- [0366] IgG, C3, 및 C5b9에 대한 면역형광 염색
- [0367] 동결된 섹션을 4 °C에서 10분 동안 아세톤에서 고정시킨다. 비특이적 결합의 부위를 PBS1X/BSA3%로 차단한다. 그 후, 섹션을 하기 특이적 항체와 함께 인큐베이션한다: 플루오레세인 이소티오시아네이트 (FITC)-접합된 토끼 항-인간 C3 (1:25, 데이코(Dako)), FITC-접합된 토끼 항-인간 IgG (1:25, 데이코), 및 토끼 항-인간 C5b9 (1:200, 칼바이오켄(Calbiochem)). C5b9 염색을 위해, 섹션을 Cy3-접합된 2차 항체 염소 항-토끼 IgG (1:100, 잭슨 면역노리서치 래보러토리즈(Jackson ImmunoResearch Laboratories))와 함께 인큐베이션한다. 음성 대조군은 1차 항체를 생략함으로써 얻는다. 평가를 2명의 맹검된 조사자에 의해 수행한다. 각각의 섹션에 대해 적어도 10개의 사구체를 분석하고, 신호 강도를 0-3의 스케일로 등급화한다 (0 = 염색 없음; 1 = 약한 염색; 2 = 중간 강도의 염색; 3 = 강한 염색).
- [0368] C4d에 대한 면역노퍼옥시다제 염색
- [0369] 두보스크-브라질-고정된 및 파라핀 포매된 섹션을 항원 회수를 위해 시트레이트 완충제 (10 mM 시트르산, pH6) 및 프로테아제 K (37°C에서 10분, 20 µg/ml)로 처리한다. 비-특이적 결합의 부위를 PBS1X/BSA1%/ 5% 염소 혈청으로 차단한다. 그 후, 섹션을 1차 항체 (C4d, 1:50, 팬텍-바이오메디카(Pantec-Biomedica))와 함께, 및 비오틴화된 2차 항체 염소 항-토끼 IgG (1:150, 벡터 래보러토리즈(Vector Laboratories))와 함께 인큐베이션한다. 신호를 3,3'-디아미노벤지딘 (DAB, 벡터 래보러토리즈)으로 재전개하고, 섹션을 헤마톡실린-에오신으로 반대염색한다. 음성 대조군은 1차 항체를 생략함으로써 얻는다.
- [0370] 각각의 섹션에 대해 적어도 10-20개의 비 중첩하는 필드를 2명의 맹검된 조사자에 의해 검사하고, 신호 강도를 0-3의 스케일로 등급화한다 (0 = 염색 없음; 1 = 약한 염색; 2 = 중간 강도의 염색; 3 = 강한 염색).
- [0371] 사구체 여과율
- [0372] GFR을 이오헥솔 혈장 청소율 기법을 사용하여 중심적으로 결정한다. 신장 기능 평가의 아침에, 5 ml의 이오헥솔 용액 (오미파크(Omnipaque) 300, 지이 헬스케어(GE Healthcare), 이탈리아 밀라노)을 2분에 걸쳐 정맥내로 주사한다. 다수의 혈액 샘플을 상이한 시간에 취하고, 혈액 이오헥솔 혈장 수준을 고-성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정한다. 이오헥솔의 청소율을 식:  $CL1 = \text{용량} / \text{AUC}$  (상기 식에서, AUC는 혈장 농도-시간 곡선 하 면적임)에 의해 1-구획 모델 (CL1)에 따라 계산한다. 그 후, 혈장 청소율을 식  $CL = (0.9907786CL11) - (0.0012186CL12)$ 을 사용함으로써 보정하고, GFR 값을 체표면적 (BSA)의 1.73 m<sup>2</sup>에 대해 정규화한다. 이러한 절차는 거의 말기 신부전, 정상 GFR 또는 심지어 과여과를 갖는 대상체에서 반복된 측정에서 관찰된 낮은 평균 개체간 변이 계수 (5.59%) 및 양호한 재현성 지수 (6.28%)에 의해 문서화된 바와 같은 폭넓은 범위의 신장 기능에 걸쳐 현저한 정확성을 갖는다.
- [0373] 6. 임상시험용 의약품 (IMP)
- [0374] IMP의 명칭은 주입용 용액을 위한 솔리리스® 300 mg 농축물이다. 솔리리스® (에쿨리주맙)는 재조합 DNA 기술에 의해 NS0 세포주에서 생산된 인간화 모노클로날 (IgG2/4) 항체이다. 30 ml의 1개의 바이알은 300 mg의 에쿨리주맙 (10 mg/ml)을 함유한다. 희석 후, 주입된 용액의 최종 농도는 5 mg/ml이다.
- [0375] 공지된 효과를 갖는 부형제: 나트륨 (바이알당 5 mmol). 부형제는 인산나트륨 (1염기성), 인산나트륨 (2염기성), 염화나트륨, 폴리소르베이트 80, 및 주사용수를 포함한다.
- [0376] 에쿨리주맙을 냉장고 (2°C - 8°C)에 저장하고, 동결시키지 않는다. 이를 광으로부터 보호하기 위해 원래 패키지에 저장한다. 원래 패키지 중의 에쿨리주맙 바이알은 3일 이하 중 단지 1일의 단일 기간 동안 냉장된 저장으로부터 제거될 수 있다. 이러한 기간의 종료 시에 제품을 냉장고에 다시 넣는다. 희석 후, 의약품을 즉시 사용한다. 그러나, 화학적 및 물리적 안정성은 2°C - 8°C에서 24시간 동안 입증되어 있다.
- [0377] 감염의 위험을 감소시키기 위해, 모든 환자를 에쿨리주맙을 받기 전 적어도 2주에 백신접종한다. 수막구균 백신을 받은 후 2주 미만에 에쿨리주맙으로 치료되는 환자는 백신접종 후 2주까지 적절한 예방적 항생제로 치료를 받는다. 환자를 백신접종 사용을 위한 현재 의학적 지침에 따라 재-백신접종한다. 혈청형 A, C, Y 및 W135에 대한 4가 백신, 바람직하게는 접합된 것이 강하게 권고된다. 백신접종이 금기되는 환자는 모든 치료 기간 동안 적절한 예방적 항생제로 치료를 받는다.
- [0378] 18세 미만의 환자는 헤모필루스 인플루엔자에 및 폐렴구균 감염에 대해 백신접종하며, 각각의 연령 군에 대해 국가적 백신접종 권고사항을 엄격하게 고수한다.

[0379] 에쿨리주맵을 건강관리 전문가에 의해 및 혈액학적 및/또는 신장 장애를 갖는 환자의 관리에 경험있는 의사의 감독 하에 투여한다. 제1 투여를 위해, 중환자 전문 치료사는 치료의 시작에 참가하고, 주입의 전체 기간 전반에 걸쳐 대기한다. 모든 다른 투여를 위해, 중환자 전문 치료사는 대기한다.

[0380] 성인 환자 (≥18세)에 대한 투약 레지멘은 표 1에 제시된 바와 같이 4주 초기 단계, 이어서 유지 단계로 이루어진다:

[0381] 표 1: 성인에 대한 투약 레지멘

초기 단계	최초 4주 동안 매주 25 - 45분 정맥내 주입을 통해 900 mg의 에쿨리주맵
유지 단계	제5주 동안 25 - 45분 정맥내 주입을 통해 투여된 1200 mg의 에쿨리주맵, 이어서 14 ± 2일마다 25 - 45분 정맥내 주입을 통해 투여된 1200 mg의 에쿨리주맵

[0382]

[0383] 소아 환자 (18세 미만)에서, 에쿨리주맵 투약 레지멘은 표 2에 제시된 바와 같다:

[0384] 표 2: 소아 환자에 대한 투약 레지멘

환자 체중	초기 단계	유지 단계
≥40 kg	900 mg 매주 x 4	제5주에 1200 mg; 그 후 2주마다 1200 mg
30 - <40 kg	600 mg 매주 x 2	제3주에 900 mg; 그 후 2주마다 900 mg
20 - <30 kg	600 mg 매주 x 2	제3주에 600 mg; 그 후 2주마다 600 mg
10 - <20 kg	600 mg 매주 x 1	제2주에 300 mg; 그 후 2주마다 300 mg
5 - <10 kg	300 mg 매주 x 1	제2주에 300 mg; 그 후 3주마다 300 mg

[0385]

[0386] 에쿨리주맵은 정맥내 푸시 또는 볼루스 주사로서 투여되지 않는다. 에쿨리주맵은 하기 기재된 바와 같이 단지 정맥내 주입을 통해 투여된다. 투여 전에, 에쿨리주맵 용액을 미립자 물질 및 변색에 대해 육안으로 검사한다. 재구성 및 회석을 특히 무균의 관점에서 우수 관행 규칙에 따라 수행한다. 에쿨리주맵의 총량을 멸균 시린지를 사용하여 바이알(들)로부터 뽑아낸다. 권고된 용량을 주입 백에 옮긴다. 에쿨리주맵을 주사용 염화나트륨 9 mg/ml (0.9%) 용액, 주사용 염화나트륨 4.5 mg/ml (0.45%) 용액, 또는 회석제로서 물 중 5% 텍스트로스를 사용한 주입 백에의 첨가에 의해 5 mg/ml의 최종 농도로 회석한다. 5 mg/ml 회석된 용액의 최종 부피는 300 mg 용량에 대해 60 ml, 600 mg 용량에 대해 120 ml, 900 mg 용량에 대해 180 ml 및 1200 mg 용량에 대해 240 ml이다. 용액은 투명하며, 무색이다. 회석된 용액을 함유하는 주입 백을 제품 및 회석액의 철저한 혼합을 보장하도록 부드럽게 교반한다. 회석된 용액을 주위 공기에의 노출에 의해 투여 전에 실온으로 가온한다. 제품이 보존제를 함유하지 않기 때문에, 바이알에 남겨진 임의의 비사용된 부분을 버린다. 임의의 비사용된 의약품 또는 폐기물은 현지 요건에 따라 처리한다.

[0387] 에쿨리주맵의 회석된 용액을 중력 공급, 시린지-유형 펌프, 또는 주입 펌프를 통해 25 - 45분에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여한다. 환자에의 투여 동안 에쿨리주맵의 회석된 용액을 광으로부터 보호할 필요는 없다. 환자를 주입 후 1시간 동안 모니터링한다. 유해 사건이 에쿨리주맵의 투여 동안 발생하는 경우, 의사의 재량에 따라 주입을 감속시키거나 중단한다. 주입이 감속되는 경우, 총 주입 시간은 성인 및 청소년 (12세 내지 18세 미만)에서 2시간 및 12세 미만의 아동에서 4시간을 초과하지 않는다. 모든 환자를 마지막 에쿨리주맵 투여 후 6개월까지 능동적 추적으로 유지한다. 치료의 1년 후에 신증 증후군의 완전한 또는 부분적 완화의 증거를 갖는 환자에 대해, 에쿨리주맵 요법이 동정적 사용으로서 계속된다. 약물 투약중지 (부작용, 예컨대 심각한 감염 및 백혈구감소증, 환자의 불응)의 경우, 환자는 연구의 시작으로부터 1년 이하 그의 레퍼런스 센터에서 보수적 요법 및 임상적 모니터링을 계속한다.

[0388] 스테로이드 및 면역억제 약물은 에쿨리주맵 투여 전 6개월 투약중지된다.

[0389] 연구 약물은 알렉시온 파마슈티칼스, 인코포레이티드(Alexion Pharmaceuticals, Inc.)에 의해 제조된다. IMP의



재-표지화는 공인된 회사에게 위탁된다. 병은 "떼어낼 수 있는" 표지로 재-표지화된다. 연구 의약을 투여하는 경우, 조사자는 각각의 박스로부터 표지의 각각의 부분을 박리시키고, 이들을 제공된 장소에 적절한 형태로 고정시킨다.

[0390] 7. 통계적 방법

[0391] 하기 기재된 분석을 상세화하는 통계적 분석 계획 (SAP: Statistical Analysis Plan)을 데이터베이스 잠금 전에 개발한다. 분석을 SAS (버전 9.1) 또는 보다 높은 및 스타타(Stata) (버전 12) 소프트웨어 이상 또는 다른 입증된 소프트웨어를 사용하여 재수행한다. 1차 및 2차 종점에 사용되는 방법을 상세히 기재하는 SAP는 모든 통계적 분석의 최종 결정권자로서 기능한다.

[0392] 샘플 크기 추정

[0393] 이는 참가자의 수가 고려된 결과 변수의 예상된 변화에 대해 계산된 샘플 크기 대신, 이용가능한 환자에 기반한 것인 탐색적 목적을 갖는 임상적 파일럿 연구이다.

[0394] 통계적 분석

[0395] 모든 연속적 결과 변수를 사전-정의된 기준선 공변량을 포함할 선형 혼합-효과 모델에 의해 평가한다. 상기 모델은 동일한 환자에 대한 상관된 관찰을 처리하기 위해 무작위 효과 (비구조화된 공분산 행렬을 가짐)를 혼입한다. 카플란-마이어 방법을 생존 데이터에 사용한다. 생존 시간을 제1 치료의 시작부터 관심의 사건까지 결정한다. 다변수 맥락에서, 콕스 회귀 모델을 수행한다. 단백뇨, 트리글리세리드, 및 지속적 단백뇨의 기간은 경사선 분포를 나타내고, 그 후 통계적 분석 전에 로그-변형될 것으로 예상된다. GFR 감소의 속도를 기준선을 포함하여 적어도 3개의 GFR 값을 사용함으로써 단일 선형 모델에 의해 평가한다. 추적 시의 단백뇨 감소 및 에컬리주맙 투여 후의 GFR 감소 사이의 상관을 스피어만 순위 상관 검정을 사용함으로써 평가한다. 기준선 특징의 데이터를 적절하게 수 및 백분율, 평균 및 SD, 또는 중앙값 및 사분위수 범위 (IQR)로 제시한다. 군 사이의 비교를 적절하게 1원 ANOVA, 크루스칼-윌리스 검정, 카이-제곱 검정, 또는 경향에 대한 코크란-아미티지 검정을 사용하여 수행한다. 다중 비교 문제는 본페로니 조정에 의해 다룬다. 추적 데이터는 중앙값 및 범위 또는 IQR로서 표현한다. 연속적 변수에 대한 정규성은 Q-Q 플롯에 의해 평가한다. 모든 P 값은 양측이다.

[0396] 8. 환자의 탈퇴

[0397] 환자는 (1) 이유를 제공하지 않고 그들 자신의 요청에서, (2) 조사자의 재량에서, 또는 (3) 연구 의약의 계속을 불가능하게 하는 유해 사건 (병발성 질병을 포함함)이 발생하는 경우에 탈퇴된다.

[0398] 탈퇴에 대한 이유는 사례 리포트 형태로 및 환자의 의학적 기록으로 문서화된다. 실현가능할 때마다, 연구 치료를 조기에 중단할 환자는 계획된-관찰 기간의 완결까지 능동적 추적으로 유지된다.

[0399] 9. 연구의 조기 중단

[0400] 조사자는 합리적인 의학적 및/또는 행정적 이유로 어느 때에도 연구를 중단할 권리를 갖는다. 중단에 대한 이유는 적절하게 문서화되고, 정보는 현지 요건에 따라 (예를 들어, 윤리 위원회/ 당국에 따라) 발행된다.

[0401] 10. 유해 사건

[0402] "유해 사건"은 제약 제품을 투여받는 환자 또는 임상적 조사 환자에서의, 및 반드시 이러한 치료와 인과 관계를 가질 필요는 없는 임의의 뜻밖의 의학적 발생이다. 따라서, 유해 사건 (AE)은 의약품과 관련되는 것으로 간주되든 그렇지 않든, 의약품의 사용과 일시적으로 연관된 임의의 비바람직하고 비의도된 징후 (예를 들어, 비정상적 실험실 결과물을 포함함), 증상, 또는 질환일 수 있다.

[0403] "유해 반응"은 투여된 임의의 용량과 관련된 IMP에 대한 임의의 뜻밖의 및 비의도된 반응이다. 의약품에 대한 반응은 유해 사건 및 IMP 중 1종 사이의 인과 관계가 적어도 합리적인 가능성인 경우에 주어진다.

[0404] "심각한 유해 사건"은 임의의 용량에서 사망을 초래하거나, 즉시 생명을 위협하거나, 입원환자 입원 또는 기준의 입원의 연장을 요구하거나, 지속적 또는 유의한 장애/불능을 초래하거나, 선천적 기형/선천적 결손, 또는 임의의 다른 의학적으로 중요한 상태인 임의의 뜻밖의 의학적 발생이다.

[0405] 상기 정의를 충족시키지 않는 사건은 "심각하지 않은" 것으로 간주된다.

[0406] "의심되는 비예상된 심각한 유해 반응" (SAE)은 그의 성질 또는 중증도가 적용가능한 제품 정보와 일치하지 않

는 반응이다.

#### [0407] 실시예 2: "이글 연구" 중간 결과

[0408] 실질적으로 실시예 1에서 상기 기재된 프로토콜에 따라 PNH 생검-입증된 MPGN 및 신증 증후군을 갖는 환자에서 에콜리주마의 효능을 탐색하기 위한 II상 시험을 수행하였다.

#### [0409] 1. 데이터

[0410] 2015년 6월 24일까지, 10명의 포함된 환자는 12주의 추적에서 분석을 위해 이용가능한 데이터의 완전한 세트를 가졌다 (코호트 1). 이들 10명의 환자 중 8명은 또한 24주에서 분석을 위해 이용가능한 데이터의 완전한 세트를 가졌다 (코호트 2). 기준선 환자 특징을 표 3에 제시한다.

[0411] 표 3: 기준선 환자 특징

성별	남성 / 여성	6/4
연령	세 - 중앙값 (범위)	18 (13-33)
조직학 패턴	C3GN/IC-MPGN	4/6
순환 C3 Nef	Y/N	4/6
확인된 보체 돌연변이	Y/N	2/8
sC3b9	mg/dl - 중앙값 (IQR)	2420 (1916-3331)
혈청 크레아티닌	mg/dl	1.18 ± 0.9
혈청 알부민	g/dl	2.29 ± 0.5
GFR	ml/min	69.7 ± 4.3
단백뇨	g/2-h	7.61 ± 4.3
ACE 억제 요법	Y/N	10/0

[0412] 데이터는 상이하게 언급되지 않는 경우, 평균 ± SD이다.

[0414] 혈청 C5b9 수준의 분석의 결과를 둘 다의 코호트에 대해 마지막 이용가능한 추적 (각각 12 및 24주)까지 1차 효능 변수 (24-시간 뇨 단백질 배출) 및 혈청 24-시간 뇨 알부민 배출, 측정된 사구체 여과율 (GER), 알부민 및 IgG 분획 청소율, 혈청 크레아티닌, 알부민, 총 단백질, 총, LDL 및 HDL 콜레스테롤, 및 트리글리세리드 수준, 및 수축기 및 확장기 혈압을 비롯한 다른 핵심적 효능 변수에 대한 데이터와 함께 보고한다. 이오핵술 혈장 청소율은 알리지의 보고된 병력 때문에 1명의 환자에서는 측정하지 않았다. 또 다른 환자에서, 데이터는 여전히 본 보고 시에 분석에 이용가능하지 않았다. 따라서, GER 및 GER-관련된 파라미터, 예컨대 알부민 및 IgG 분획 청소율에 대한 데이터는 코호트 1에서 8명의 환자 및 코호트 2에서 6명의 환자에 대해 이용가능하였다.

[0415] 각각의 고려된 변수에 대해 데이터를 포함 (기준선)에서 및 추적 시의 각각의 이용가능한 시점 (기준선 후 주로 서 표현됨)에서 평균, 표준 편차 (SD), 평균의 표준 오차 (SEM), 중앙값, 사분위수 범위 (IQR), 최소값 (Min) 및 최대값 (Max)으로서 보고하였다. 환자내 비교는 기준선 대비 각각의 시점 사이에서였다. 각각의 비교의 유의성의 수준은 각각의 표의 하단에 보고한다. 통계적 명목상 유의성을 달성하는데 실패한 수준 ( $p \leq 0.05$ )은 제시되지 않는다.

#### [0416] 혈청 C5b9 수준

[0417] 모든 환자에서 혈청 C5b9 수준은 포함에서 정상 범위의 상한을 크게 초과하였으며, 전체 관찰 기간 전반에 걸쳐 정상화되었다. 혈청 수준 감소는 모든 환자에서 한 자릿수를 초과하였으며, 기준선에 비해 각각의 시점에서 매우 유의하였다 (표 4).

표 4: 혈청 sC5b9 (ng/mL)

코호트 1 (n=10)								
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max	
기준선	3099.25	2072.40	655.35	2420.20	1915.70 내지 3330.00	988.00	8130.00	
제1주	186.85*	82.46	26.08	176.61	114.00 내지 206.60	86.20	348.00	
제2주	162.65*	60.10	22.72	186.55	104.30 내지 220.00	82.40	233.32	
제3주	236.06*	197.24	74.55	178.00	146.26 내지 232.70	86.20	671.64	
제4주	351.05*	253.16	95.68	328.42	137.03 내지 622.38	93.10	748.30	
제12주	291.45*	95.61	42.76	315.20	262.94 내지 364.50	140.00	374.60	
코호트 2 (n=8)								
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max	
기준선	3273.81	2311.31	817.17	2553.20	1804.53 내지 4178.50	988.00	8130.00	
제1주	186.48*	93.05	32.90	172.50	107.50 내지 248.80	86.20	348.00	
제2주	162.65*	60.10	22.72	186.55	104.30 내지 220.00	82.40	233.32	
제3주	236.06*	197.24	74.55	178.00	146.26 내지 232.70	86.20	671.64	
제4주	351.05*	253.16	95.68	328.42	137.03 내지 622.38	93.10	748.30	
제12주	291.45*	95.61	42.76	315.20	262.94 내지 364.50	140.00	374.60	
제1주	279.17*	92.05	32.54	247.05	214.00 내지 348.60	174.08	440.00	

\*p<0.0005 vs 기준선

24-시간 뇨 단백질 및 알부민 배출

연구의 1차 효능 변수인 24-시간 뇨 단백질 배출, 및 뇨 알부민 배출은, 기준선에 비해 각각의 고려된 시점에서 둘 다의 파라미터의 주목할 만한 변화를 나타내지 않은 1명의 단일 환자를 제외하고는 추적 기간 동안 모든 환자에서 감소하였다. 뇨 단백질 배출은 둘 다의 코호트에서 각각의 시점에서 유의하게 감소하였으며, 감소는 마지막 이용가능한 추적까지 시간 경과에 따라 점진적이었다 (표 5). 뇨 알부민 배출의 감소는 또한 시간 경과에 따라 점진적이었으며, 둘 다의 코호트에서 제1주에 및 코호트 2에서 제24주에 명목상 유의성을 달성하였다 (표 6). 둘 다의 코호트에서 제12주에 명목상 유의성을 달성하는 것의 실패는 주로 기준선 대비 관찰된 변화의 큰 가변성에 의해 설명되었다.

표 5: 24-h 뇨 단백질 배출 (그램)

코호트 1 (n=10)								
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max	
기준선	7.61	4.31	1.36	6.03	4.84 내지 12.41	3.28	14.82	
제 1 주	6.55*	4.68	1.48	4.47	3.61 내지 11.86	1.68	14.80	
제 12 주	4.65*	1.69	0.53	4.83	3.63 내지 5.36	2.25	8.02	
코호트 2 (n=8)								
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max	
기준선	8.50	4.38	1.55	6.13	5.48 내지 13.07	3.83	14.82	
제 1 주	7.24*	5.05	1.78	5.05	3.41 내지 12.26	1.68	14.80	
제 12 주	4.97*	1.68	0.59	4.88	4.21 내지 5.66	2.25	8.02	
제 24 주	4.05°	1.92	0.68	3.74	3.27 내지 4.72	1.12	7.85	

\*p=0.02, ° p<0.01 vs 기준선

표 6: 24-h 뇨 알부민 배출 (mg)

코호트 1 (n=10)								
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max	
기준선	3726.63	1950.08	616.67	3133.67	2433.00 내지 6069.00	1339.33	6781.00	
제1주	3216.63*	2106.02	665.98	2512.33	1716.67 내지 5484.33	904.00	6953.33	
제12주	2693.68	826.30	275.43	2831.67	2024.33 내지 3225.69	1274.33	3853.70	
코호트 2 (n=8)								
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max	
기준선	4186.75	1895.82	670.27	3382.67	2872.00 내지 6180.17	1843.33	6781.00	
제1주	3552.79°	2247.21	794.51	2630.83	1945.67 내지 5706.00	904.00	6953.33	
제12주	2992.06	629.33	237.86	3019.44	2561.33 내지 3509.26	1943.33	3853.70	
제24주	1985.44°	838.67	296.52	2005.50	1612.00 내지 2271.83	568.33	3536.50	

\*p=0.05, ° p=0.02, ° ° p<0.01 vs. 기준선

사구체 여과율

GFR은 둘 다의 코호트의 모든 환자에서 점진적으로 증가하였다. 증가는 둘 다의 코호트에서 치료 후 제1주에 이미 명백하였고, 코호트 2에서 제24주에 명목상 유의성을 달성하였다. 코호트 2에서 GFR는 시간 경과에 따라 점진적이었다 (표 7).

표 7: 사구체 여과율 (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)

코호트 1 (n=8)								
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max	
기준선	67.08	36.65	12.96	68.83	30.24 내지 93.94	27.29	123.38	
제1주	71.63	37.56	13.28	78.08	32.25 내지 101.38	26.90	122.76	
코호트 2 (n=6)								
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max	
기준선	71.23	38.71	15.80	68.83	30.73 내지 105.87	29.74	123.38	
제1주	75.93	38.48	15.71	78.08	32.68 내지 112.16	31.81	122.76	
제24주	82.00*	42.10	17.19	81.86	37.67 내지 123.26	33.58	133.74	

\*p=0.003 vs. 기준선

알부민 및 IgG 분획 청소율

알부민 및 IgG 분획 청소율은 둘 다의 코호트의 모든 환자에서 개선되었다. 둘 다의 파라미터의 감소는 제1주에 둘 다의 코호트에서 및 또한 제24주에 코호트 2에서 유의하였다. 코호트 2에서 알부민 및 IgG 분획 청소율의 감소는 시간 경과에 따라 점진적이었다 (표 8 및 9).

[0436] 표 8: 알부민 분획 청소율

코호트 1 (n=8)									
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max		
기준선	418.12	367.74	130.02	317.21	109.72 내지 653.54	72.32	1111.69		
제1주	301.42*	259.42	91.72	230.57	87.10 내지 500.06	38.94	737.01		
코호트 2 (n=6)									
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max		
기준선	438.52	409.16	167.04	317.21	85.67 내지 727.01	72.32	1111.69		
제1주	308.97*	290.82	118.73	217.87	73.85 내지 568.26	38.94	737.01		
제24주	144.58°	108.31	48.44	117.93	81.33 내지 229.62	14.78	279.23		

[0437]

[0438] \*p=0.02, ° p<0.01 vs. 기준선

[0439] 표 9: IgG 분획 청소율

코호트 1 (n=8)									
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max		
기준선	153.54	171.99	60.81	79.51	19.32 내지 292.42	10.33	435.49		
제1주	94.43*	99.14	35.05	52.54	15.11 내지 182.87	3.93	250.46		
코호트 2 (n=6)									
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max		
기준선	167.79	193.77	79.10	79.51	12.92 내지 389.00	10.33	435.49		
제1주	97.70*	110.78	45.22	49.84	10.94 내지 221.20	3.93	250.46		
제24주	23.73°	18.06	7.37	21.12	12.67 내지 28.40	3.95	55.09		

[0440]

[0441] \*p=0.01, ° p<0.05 vs. 기준선

[0442] 혈청 크레아티닌

[0443] 혈청 크레아티닌 수준은 둘 다의 코호트에서 전체 연구 기간 전반에 걸쳐 주목할 만하게 변화하지 않았다 (표 10).

[0444] 표 10: 혈청 크레아티닌 (mg/dl)

코호트 1 (n=10)								
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max	
기준선	1.18	0.94	0.30	0.68	0.50 내지 1.95	0.39	3.18	
제1주	1.13	0.89	0.28	0.73	0.49 내지 1.69	0.25	2.84	
제2주	1.03	0.80	0.25	0.69	0.38 내지 1.57	0.27	2.40	
제3주	1.02	0.74	0.23	0.72	0.37 내지 1.71	0.35	2.15	
제4주	1.07	0.72	0.23	0.69	0.36 내지 1.69	0.31	2.10	
제8주	1.01	0.73	0.23	0.72	0.34 내지 1.71	0.30	2.20	
제12주	1.11	0.81	0.26	0.68	0.41 내지 1.88	0.31	2.40	
코호트 2 (n=8)								
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max	
기준선	1.35	0.99	0.35	1.14	0.49 내지 1.97	0.39	3.18	
제1주	1.31	0.91	0.32	1.21	0.54 내지 1.95	0.25	2.84	
제2주	1.19	0.82	0.29	1.04	0.48 내지 1.89	0.27	2.40	
제3주	1.18	0.75	0.26	1.11	0.46 내지 1.91	0.35	2.15	
제4주	1.27	0.72	0.26	1.04	0.48 내지 1.84	0.31	2.10	
제8주	1.16	0.74	0.26	1.10	0.49 내지 1.82	0.30	2.20	
제12주	1.19	0.82	0.29	0.97	0.55 내지 2.05	0.41	2.40	
제16주	1.22	0.80	0.28	1.07	0.50 내지 1.95	0.34	2.40	
제20주	1.27	0.92	0.33	1.05	0.42 내지 2.09	0.36	2.70	
제24주	1.23	0.87	0.31	1.03	0.46 내지 1.98	0.32	2.63	

[0445]

[0446] 혈청 알부민 및 총 단백질

[0447] 알부민 및 총 단백질 수준은 1명의 환자를 제외하고는 둘 다의 코호트의 모든 환자에서 증가하였다. 증가는 둘 다의 코호트에서 둘 다의 변수에 대해 시간 경과에 따라 점진적이었다. 둘 다의 코호트에서 혈청 알부민 및 총 단백질 수준의 증가는 기준선에 비해 제8주에서 명목상 유의성을 달성하였으며, 증가는 마지막 이용가능한 추적까지 모든 후속 방문에서 지속적으로 유의하였다 (표 11 및 12).

[0448] 표 11: 혈청 알부민 (g/dl)

코호트 1 (n=10)								
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max	
기준선	2.29	0.53	0.17	2.36	2.20 내지 2.65	1.00	2.83	
제1주	2.39	0.57	0.18	2.44	2.23 내지 2.80	1.00	3.00	
제4주	2.53	0.37	0.12	2.50	2.30 내지 2.80	1.91	3.00	
제8주	2.78*	0.33	0.10	2.91	2.57 내지 3.02	2.20	3.10	
제12주	2.81*	0.54	0.20	2.90	2.20 내지 3.19	2.04	3.60	
코호트 2 (n=8)								
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max	
기준선	2.26	0.55	0.19	2.36	2.25 내지 2.55	1.00	2.80	
제1주	2.37	0.65	0.23	2.49	2.17 내지 2.84	1.00	3.00	
제4주	2.50	0.38	0.14	2.50	2.20 내지 2.84	1.91	3.00	
제8주	2.79°	0.36	0.13	2.95	2.50 내지 3.06	2.20	3.10	
제12주	2.81*	0.54	0.20	2.90	2.20 내지 3.19	2.04	3.60	
제16주	3.03°	0.35	0.12	3.15	2.79 내지 3.20	2.44	3.50	
제20주	3.04°	0.39	0.14	3.20	2.73 내지 3.31	2.36	3.50	
제24주	2.75°	0.35	0.12	2.89	2.52 내지 2.99	2.07	3.13	

[0449]

[0450] \*p=0.05, ° p<0.01 vs. 기준선

[0451] 표 12: 혈청 단백질 (g/dl)

코호트 1 (n=10)								
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max	
기준선	4.56	0.77	0.24	4.65	4.40 내지 5.20	2.80	5.40	
제1주	4.87	0.76	0.24	4.95	4.60 내지 5.20	3.00	5.90	
제4주	4.90	0.39	0.12	4.95	4.60 내지 5.20	4.30	5.40	
제8주	5.13*	0.41	0.13	5.15	4.90 내지 5.20	4.40	5.90	
제12주	5.23°	0.47	0.15	5.20	4.90 내지 5.80	4.50	5.90	
코호트 2 (n=8)								
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max	
기준선	4.56	0.80	0.28	4.65	4.45 내지 5.05	2.80	5.40	
제1주	4.90	0.86	0.30	5.10	4.75 내지 5.30	3.00	5.90	
제4주	4.84	0.42	0.15	4.75	4.50 내지 5.25	4.30	5.40	
제8주	5.13*	0.47	0.17	5.10	4.85 내지 5.40	4.40	5.90	
제12주	5.28°	0.52	0.18	5.25	4.85 내지 5.80	4.50	5.90	
제16주	5.41*	0.50	0.18	5.50	4.95 내지 5.85	4.70	6.00	
제20주	5.53°	0.55	0.19	5.75	5.00 내지 5.95	4.70	6.10	
제24주	5.24°	0.48	0.17	5.35	5.00 내지 5.55	4.30	5.80	

[0452]

[0453] \*p=0.05, ° p<0.01 vs. 기준선

[0454] 혈청 지질

[0455] 총 및 LDL 콜레스테롤은 전체 연구 기간 전반에 걸쳐 둘 다의 코호트에서 점진적으로 감소하였다. 총 및 LDL 콜레스테롤 수준의 감소는 기준선에 비해 코호트 1에서 제8주에 및 코호트 2에서 제12주에 명목상 유의성을 달성하였다. 감소는 마지막 이용가능한 추적까지 모든 후속 방문에서 지속적으로 유의하였다 (표 13 및 14).

[0456] 표 13: 총 콜레스테롤 (mg/dl)

코호트 1 (n=10)							
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max
기준선	228.40	29.75	9.41	234.00	198.00 내지 241.00	191.00	280.00
제1주	231.90	55.85	17.66	236.00	190.00 내지 246.00	150.00	357.00
제4주	217.50	48.39	15.30	214.00	194.00 내지 251.00	136.00	310.00
제8주	199.70*	40.80	12.90	189.00	165.00 내지 239.00	152.00	272.00
제12주	204.00°	33.47	10.58	194.50	177.00 내지 236.00	160.00	257.00

코호트 2 (n=8)							
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max
기준선	231.00	32.63	11.54	239.50	197.50 내지 251.50	191.00	280.00
제1주	235.38	60.98	21.56	236.00	201.50 내지 250.50	150.00	357.00
제4주	214.00	53.00	18.74	211.50	180.50 내지 241.00	136.00	310.00
제8주	204.00	45.10	15.95	194.50	164.00 내지 245.50	152.00	272.00
제12주	209.50*	35.50	12.55	214.50	178.00 내지 237.00	160.00	257.00
기준선	195.38*	42.22	14.93	195.50	159.50 내지 228.00	143.00	254.00
제1주	191.38*	31.46	11.12	204.00	170.50 내지 213.50	131.00	224.00
제4주	190.88*	44.68	15.80	187.00	155.00 내지 214.50	138.00	276.00

[0457]

[0458] \*p<0.01 vs. 기준선

[0459] 표 14: LDL 콜레스테롤 (mg/dl)

코호트 1 (n=10)							
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max
기준선	148.60	38.68	12.23	132.50	113.00 내지 179.00	111.00	219.00
제1주	148.00	60.51	19.14	136.00	105.00 내지 193.00	54.00	251.00
제4주	133.86	43.94	16.61	118.00	104.00 내지 158.00	84.00	217.00
제8주	122.63°	39.22	13.87	111.00	98.00 내지 135.00	85.00	208.00
제12주	121.11°	38.05	12.68	116.00	95.00 내지 150.00	65.00	185.00

코호트 2 (n=8)							
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max
기준선	157.75	38.01	13.44	148.50	128.50 내지 188.50	112.00	219.00
제1주	153.25	66.42	23.48	150.00	107.00 내지 203.50	54.00	251.00
제4주	135.00	50.26	22.48	118.00	114.00 내지 142.00	84.00	217.00
제8주	130.83	42.21	17.23	121.00	111.00 내지 139.00	85.00	208.00
제12주	127.00°	41.29	15.61	116.00	95.00 내지 162.00	65.00	185.00
제16주	114.29**	37.53	14.18	107.00	84.00 내지 130.00	70.00	186.00
제20주	116.43**	38.50	14.55	120.00	79.00 내지 141.00	69.00	183.00
제24주	119.00*	52.18	18.45	109.00	79.50 내지 148.00	64.00	215.00

[0460]

[0461] ° p<0.05, \*p=0.01, \*\*p<0.01 vs 기준선

[0462] HDL 혈청 수준은 전체 관찰 기간 전반에 걸쳐 둘 다의 코호트에서 증가하는 경향이 있었다. 그러나, 증가는 기준선에 비해 각각의 고려된 시점에서 명목상 수준을 달성하는데 실패하였다 (표 15).



[0463] 표 15: HDL 콜레스테롤 (mg/dl)

코호트 1 (n=10)								
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max	
기준선	47.50	12.94	4.09	44.00	41.00 내지 54.00	24.00	68.00	
제1주	55.20	34.11	10.79	45.00	39.00 내지 51.00	32.00	149.00	
제4주	55.50	21.59	6.83	46.00	42.00 내지 67.00	32.00	105.00	
제8주	55.40	19.51	6.17	51.00	41.00 내지 68.00	30.00	99.00	
제12주	54.50	19.78	6.26	51.00	44.00 내지 63.00	27.00	101.00	

코호트 2 (n = 8)								
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max	
기준선	45.88	12.01	4.24	44.00	41.50 내지 53.50	24.00	65.00	
제1주	56.13	38.04	13.45	45.00	39.50 내지 49.50	32.00	149.00	
제4주	54.75	22.76	8.05	46.00	43.00 내지 61.50	32.00	105.00	
제8주	55.38	20.72	7.33	51.00	44.50 내지 61.50	30.00	99.00	
제12주	55.38	21.39	7.56	51.00	46.00 내지 60.50	27.00	101.00	
제16주	54.75	22.00	7.78	51.50	43.00 내지 63.50	24.00	98.00	
제20주	49.63	22.54	7.97	43.50	39.50 내지 53.00	25.00	100.00	
제24주	48.38	12.94	4.57	46.50	39.50 내지 56.00	31.00	72.00	

[0464]

[0465] 혈청 트리글리세리드 수준은 전체 관찰 기간 전반에 걸쳐 주목할 만하게 변화하지 않았다 (표 16).

[0466] 표 16: 트리글리세리드 (mg/dl)

코호트 1 (n=10)								
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max	
기준선	136.20	84.57	26.74	103.00	77.00 내지 231.00	45.00	283.00	
제1주	122.80	61.61	19.48	107.00	89.00 내지 153.00	48.00	265.00	
제4주	123.70	49.84	15.76	130.00	78.00 내지 156.00	54.00	215.00	
제8주	122.70	44.17	13.97	119.50	102.00 내지 147.00	49.00	204.00	
제12주	121.20	43.96	13.90	112.00	101.00 내지 156.00	42.00	195.00	

코호트 2 (n = 8)								
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max	
기준선	128.38	86.63	30.63	98.50	63.00 내지 188.00	45.00	283.00	
제1주	124.75	64.37	22.76	107.00	94.00 내지 141.50	48.00	265.00	
제4주	119.88	55.03	19.45	116.50	74.00 내지 154.50	54.00	215.00	
제8주	125.63	45.71	16.16	119.50	104.00 내지 152.50	49.00	204.00	
제12주	123.63	46.55	16.46	112.00	105.50 내지 158.50	42.00	195.00	
제16주	100.38	37.39	13.22	94.50	78.00 내지 123.50	44.00	167.00	
제20주	109.38	51.22	18.11	114.00	66.00 내지 146.00	38.00	185.00	
제24주	117.13	66.64	23.56	112.50	51.50 내지 168.50	51.00	221.00	

[0467]

[0468] 수축기 및 확장기 혈압

[0469] 수축기 및 확장기 혈압은 전체 연구 기간 전반에 걸쳐 둘 다의 코호트에서 주목할 만하게 변화하지 않았다 (표 17 및 18).

[0470]

표 17: 수축기 혈압 (mmHg)

코호트 1 ( $n=10$ )									
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max		
기준선	120.87	13.58	4.29	124.33	112.00 내지 131.67	98.00	138.00		
제1주	115.83	13.27	4.20	115.17	108.00 내지 126.00	91.67	136.00		
제2주	120.25	14.35	4.54	124.67	104.33 내지 133.33	98.50	134.33		
제3주	114.63	14.69	4.65	109.33	101.67 내지 130.00	98.33	136.67		
제4주	116.17	17.07	5.40	115.50	105.00 내지 131.67	93.00	139.33		
제6주	113.43	15.37	4.86	115.17	101.00 내지 125.00	89.67	136.67		
제8주	119.97	13.68	4.33	123.17	106.67 내지 128.33	98.00	142.33		
제10주	115.42	13.49	4.77	118.17	108.17 내지 120.50	93.00	136.67		
제12주	119.00	17.98	6.36	115.67	108.00 내지 129.83	94.33	150.67		

코호트 2 ( $n=8$ )									
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max		
기준선	122.83	14.65	5.18	128.67	112.17 내지 132.50	98.00	138.00		
제1주	116.71	14.72	5.21	117.17	107.33 내지 128.50	91.67	136.00		
제2주	122.85	14.74	5.21	131.17	110.50 내지 133.33	98.50	134.33		
제3주	117.08	15.46	5.47	118.33	102.17 내지 130.33	98.33	136.67		
제4주	118.67	18.40	6.51	124.17	100.17 내지 134.17	93.00	139.33		
제6주	115.46	16.58	5.86	121.50	100.83 내지 126.33	89.67	136.67		
제8주	120.04	15.25	5.39	123.17	106.17 내지 130.67	98.00	142.33		
제10주	115.42	13.49	4.77	118.17	108.17 내지 120.50	93.00	136.67		
제12주	119.00	17.98	6.36	115.67	108.00 내지 129.83	94.33	150.67		
제14주	118.71	15.46	5.47	122.67	103.50 내지 129.50	98.00	140.33		
제16주	120.46	17.30	6.12	121.17	104.50 내지 133.33	99.00	146.67		
제18주	113.25	13.59	4.81	113.33	105.67 내지 124.83	88.33	130.00		
제20주	116.81	18.51	6.55	115.83	105.50 내지 128.50	88.33	146.50		
제22주	116.00	14.51	5.13	109.67	107.50 내지 129.50	96.67	138.00		
제24주	118.19	21.05	7.96	116.00	103.00 내지 138.33	87.67	142.67		

[0471]

표 18: 확장기 혈압 (mmHg)

코호트 1 (n=10)								
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max	
기준선	74.87	12.77	4.04	75.67	61.33 내지 84.33	55.33	92.33	
제1주	73.70	11.75	3.72	75.17	64.33 내지 80.67	54.67	91.67	
제2주	77.43	13.63	4.31	78.17	65.00 내지 90.00	56.00	94.33	
제3주	70.13	17.53	5.54	70.33	59.00 내지 86.33	35.33	91.67	
제4주	72.53	14.76	4.67	75.50	57.33 내지 87.33	55.00	92.00	
제6주	73.07	13.00	4.11	75.50	65.67 내지 80.67	49.33	93.33	
제8주	75.37	11.42	3.61	74.00	66.67 내지 83.33	55.00	95.00	
제10주	74.29	15.90	5.62	77.17	72.17 내지 82.83	38.33	91.67	
제12주	76.65	14.12	4.99	75.92	64.83 내지 83.83	60.67	103.33	

코호트 2 (n=8)								
방문	평균	SD	SEM	중앙값	IQR	Min	Max	
기준선	77.83	11.94	4.22	78.83	68.33 내지 87.50	61.00	92.33	
제1주	75.96	10.95	3.87	77.50	67.50 내지 83.50	59.00	91.67	
제2주	80.58	13.50	4.77	84.17	71.33 내지 91.67	56.00	94.33	
제3주	76.21	12.35	4.37	76.17	66.17 내지 87.17	59.00	91.67	
제4주	76.62	13.57	4.80	79.67	64.50 내지 87.83	57.00	92.00	
제6주	74.79	14.14	5.00	78.83	66.33 내지 82.67	49.33	93.33	
제8주	76.54	12.46	4.40	78.00	69.17 내지 84.00	55.00	95.00	
제10주	74.29	15.90	5.62	77.17	72.17 내지 82.83	38.33	91.67	
제12주	76.65	14.12	4.99	75.92	64.83 내지 83.83	60.67	103.33	
제14주	78.38	10.02	3.54	79.67	75.50 내지 86.17	56.67	87.67	
제16주	74.54	13.79	4.87	76.50	67.67 내지 80.50	50.33	96.67	
제18주	75.88	9.44	3.34	75.33	68.33 내지 83.50	63.00	89.67	
제20주	74.65	12.18	4.30	75.83	66.83 내지 79.67	56.00	96.50	
제22주	75.92	11.21	3.96	75.33	66.33 내지 84.33	63.00	92.33	
제24주	75.90	11.44	4.32	73.00	64.67 내지 86.67	60.00	89.33	

## 2. 중점으로서의 진행

본 보고 시에, 2명의 환자는 부분적 완화를 달성하였다 (기준선에 비해 적어도 50% 감소를 갖는 24-h 뇨 단백질 배출 <3.5그램). 중점은 제12주에 달성되었다. 3명의 추가의 환자는, 그들의 24-시간 단백뇨가 3.5 그램 미만으로 감소하였지만, 감소가 기준선에 비해 여전히 50% 미만이었기 때문에, 제6개월에 중점에 근사하였다.

## 3. 안전성

치료는 일반적으로 우수한 내약성이었다. 어느 경우에서도 치료는 중단될 필요가 없었으며, 모든 환자는 연구 프로토콜 지침에 따른 모든 계획된 주입을 완결하였다. 2시간에 걸쳐 완전히 회복된 일과성 관자 반맹의 한 삽화가 1명의 환자에서 1회의 단일 주입 동안 관찰되었으며, 반두통 삽화의 임상적 소견으로서 해석되었다. 삽화는 치료-관련된 것으로 간주되었으며, 환자 입원을 요구하였다. 일과성 두통의 한 삽화는 첫번째 2회 주입을 데이팅하는 1명의 다른 환자에서 보고되었다. 둘 다의 삽화는 비-심각한 것으로 간주되었으며, 자발적으로 완전히 회복되었다. 다음의 치료 투여 동안 약물 주입의 속도는 가장 느렸으며, 사건은 더 이상 재발하지 않았다.

## 4. 논의

치료는 모든 환자에서 보체 활성화를 정상화시켰으며, 안전하였다. 보체 억제제는 연구에 포함된 10명의 환자 중 9명에서 단백뇨, 알부민뇨, 사구체 여과 및 체질 기능, 혈청 알부민 및 이상지질혈증 (혈액 중의 지질 (예를 들어, 트리글리세리드, 콜레스테롤 및/또는 지방 인지질)의 양의 이상)의 유의하고 임상적으로 관련된 개선과 연관되었다. 치료 효과가 모든 고려된 파라미터에 대해 시간 경과에 따라 지속되었으며, 관찰된 변화가 명목상 유의성을 달성하였다는 (상대적으로 적은 수의 환자에도 불구하고) 사실은 연구 결과물의 강건성의 설득력 있는

증거를 제공한다. 이는 2명의 환자가 치료의 12주에 신증 증후군의 부분적 완화를 이미 달성하였으며, 2명의 추가의 환자가 제24주에 이러한 중점에 근사하였다는 발견에 의해 추가로 확증된다. 혈청 알부민 (및 총 단백 질) 수준의 변화가 혈청 총 및 LDL 콜레스테롤 수준에서 관찰된 변화를 반영한다는 발견은 이상지질혈증의 개선 이 저알부민혈증의 개선에 의해 매개되었고, 이는 다시 개선된 신장 체질 기능 및 단백뇨에 의해 지속되었다는 것을 강하게 시사한다.

[0480] 부수적이지만 흥미로운 발견은 GFR의 증가가 포함 후 제1주에 이미 명백하였다는 것이었다. 변화는 통계적 유의성을 달성하는데 실패하였지만, 이는 모든 포함된 환자에 걸쳐 일관되게 관찰되었다. 한편, 유의한 GFR 증가에도 불구하고, 혈청 크레아티닌 수준의 유의한 변화는 전체 연구 기간 전반에 걸쳐 관찰되지 않았다. 이들 발견은 혈청 크레아티닌이 신장 기능의 극도로 빈약한 마커이며, 임상적으로 관련된 효과는 신장 기능이 특히 상대적으로 적은 수의 환자에서의 병리생리학 연구에서, 혈청 크레아티닌 수준 (또는 크레아티닌-기반 GFR 추정식)에 의해 모니터링되는 경우에 소실될 수 있음을 확증한다.

[0481] 중요하게는, 9명의 반응성 환자에서, 기준선 혈청 C5b9 수준은 포함에 대한 한계 (1000 ng/ml)를 크게 초과한 반면 (2 내지 5배), 혈청 C5b9 수준 (998 ng/ml)은 단지 치료로부터 주목할 만하게 유익을 얻은 것으로 나타나지 않은 단일 환자에서 이러한 한계에 근사하였다. 상기 발견의 타당한 해석은 에컬리주맙 요법에 반응성인 환자에서, 단백뇨 및 다른 질환 소견이 강한 보체 활성화에 의해 크게 지속된 반면, (겔보기에) 비-반응성 환자에서, 이들은 만성 (잔류-신장-유사) 메커니즘에 의해 두드러지게 설명되었다는 것이다. 그러나, 상기 데이터는 원발성 막증식성 사구체신염이 특히 질환이 지속적 신증 증후군과 연관된 경우, 시간 경과에 따른 빠른 신장 기능 열화와 연관되기 때문에 신중하게 해석되어야 한다. "비-반응성" 환자에서, GFR 및 질환의 다른 임상적 소견은 12-개월 관찰 기간 전반에 걸쳐 주목할 만하게 변화하지 않았다는 발견은 일부 치료 유익의 증거일 수 있다.

[0482] 총괄하여, 연구 결과물은 원발성 막증식성 사구체신염, 신증 증후군, 및 보체 활성화를 갖는 환자에서 에컬리주맙 요법의 강하고 임상적으로 관련된 유익의 설득력 있는 증거를 제공한다. 장기적으로, 이들 효과는 말기 단계 신장 질환으로의 진행을 감속시키고, 희망적으로 중단시키고, 신증 증후군의 합병증의 위험을 감소시키거나 예방할 것으로 예상된다.

### [0483] 실시예 3: "이글 연구" 연장

[0484] 실시예 1에 기재된 연구의 중간 분석 (실시예 2에서 논의된 데이터 및 결과를 포함함)은 에컬리주맙 치료가 모든 환자에서 보체 활성화를 정상화시켰으며, 안전하였음을 일관되게 밝혀내었다. 보체 억제제는 연구에 포함된 10명의 환자 중 9명에서 단백뇨, 알부민뇨, 사구체 여과 및 체질 기능, 혈청 알부민 및 이상지질혈증의 유의하고 임상적으로 관련된 개선과 연관되었다. 따라서, 실시예 1에 기재된 연구의 이러한 연장된 추적에서, 제1 1-년 치료 기간 및 3-개월 회복 기간을 완결한 환자는 제2 1-년 치료 기간 (연장된 에컬리주맙 치료), 이어서 제2 3-개월 회복 기간에 들어간다.

#### [0485] 1. 목적

[0486] 이러한 연장 연구의 1차 목적은 에컬리주맙 요법의 재-도입이 회복 값에 비해 이글 연장의 6개월 (제24주) 및 12개월 (제48주)에서, 연속적 변수로서 간주된 24-시간 단백뇨를 감소시킬 수 있는지 여부를 평가하는 것이다.

[0487] 공동-1차 목적은 12-개월 에컬리주맙 요법으로부터 3-개월 위시-아웃 (이글 연구로부터의 회복: 회복 기간 1)에 걸쳐 및 연장된 1-년 에컬리주맙 치료 기간으로부터 3-개월 위시-아웃 (회복 기간 1)에 걸쳐 24-시간 뇨 단백질 배출이 기준선, 치료-전 수준을 향해 증가하는지 여부를 평가하는 것이다.

[0488] 2차 목적은 하기를 포함한다:

[0489] i. 에컬리주맙 요법의 재-도입이 신증 증후군의 지속적인, 완전한 (성인에 대해  $<0.3$  그램 및 아동에 대해  $<4\text{mg/h/m}^2$ 로 24-시간 뇨 단백질 배출 감소로서 정의됨) 또는 부분적 (성인에 대해 기준선으로부터 적어도 50% 감소를 갖는  $<3.5$ 그램 또는 아동에 대해 기준선으로부터 적어도 50% 감소를 갖는  $<40\text{mg/h/m}^2$ 로 24시간 뇨 단백질 배출 감소로서 정의됨) 완화를 다시 달성할 수 있는지 여부를 평가하는 것;

[0490] ii. 완전한 또는 부분적 완화의 기간 후 성인에 대해  $>3.5$  그램 또는 아동에 대해  $>40\text{mg/h/m}^2$ 로 24-시간 뇨 단백질 배출의 증가로서 정의되는 신증 증후군의 재발에 대한 에컬리주맙 요법의 효과를 평가하는 것;

[0491] iii. 임상적 (체중, 수축기 및 확장기 혈압) 및 실험실 파라미터 (뇨 알부민/크레아티닌 비, 혈청 크레아티닌, 크레아티닌 청소율, 혈청 총 단백질, 혈청 알부민, LDL, HDL 콜레스테롤 및 트리글리세리드 수준, 적혈구용적률

및 헤모글로빈 농도)에 대한 에쿨리주맙 요법의 효과를 평가하는 것;

[0492] iv. 신장 기능 파라미터 (이오핵술 혈장 청소율 기법에 의해 직접적으로 측정되고, 크레아티닌 및 시스타틴 C 기제 추정 식에 의해 추정된 사구체 여과율 (GFR), 알부민, IgG, 나트륨, 칼륨 분획 청소율, 초음파 평가에 의한 신장 저항성 지수)에 대한 에쿨리주맙 요법의 효과를 평가하는 것;

[0493] v. 보체 활성화의 마커 (C3, C4, C3a, C5a, Bb 및 sC5b9)에 대한 에쿨리주맙 요법의 효과를 평가하는 것;

[0494] vi. 에쿨리주맙 치료의 안전성 프로파일을 평가하는 것;

[0495] vii. 연구 치료의 비용/유효성을 평가하는 것;

[0496] viii. 1차 효능 변수에 대한 유의한 치료 효과의 경우에 테스트되는 바이오마커를 평가하는 것.

[0497] 2. 환자

[0498] 배제 기준은 이글 연구의 그것들을 반영한다 (실시예 1 참조). 포함 기준은 하기와 같다:

[0499] A. 이글 연구의 완결 (실시예 1 참조);

[0500] B. 연장된 에쿨리주맙 치료에 대한 서면 사전 동의서 (미성년자의 경우에는 부모 또는 가정교사에 의해).

[0501] 3. 연구 설계

[0502] 이러한 이글 연장 연구는 이글 연구의 완결 후 3-개월 회복 단계 (회복 1), 이어서 제2 1-년 연장된 에쿨리주맙 치료 기간 및 제2 3-개월 회복 단계 (회복 2)에서 조직화된다. 이글 연구를 완결한 10명의 환자는 본 연장 연구에 들어간다.

[0503] 회복 단계 1

[0504] 이글 연구의 완결 후, 이글 연구의 최종 방문에서 평가된 파라미터를 에쿨리주맙 투약중지 후 1, 2 및 3개월 (회복 기간)에 재-평가한다. GFR, 알부민, Ig 및 나트륨 분획 청소율은 단지 회복 기간의 종료 시 (제3개월)에 평가한다. 회복 기간의 완결 후, 환자는 에쿨리주맙의 제1 정맥내 주입을 받고, 제2 1-년 에쿨리주맙 치료 기간에 들어간다. 그러나, 조사자는 생각할 수 있는 바로는 연구 환자에게 해로울 수 있는 에쿨리주맙 투약중지와 관련된 사건의 경우에 3-개월 회복 기간의 완결 전에 에쿨리주맙 투여를 예상할 가능성을 가질 것이다. 이들 사건은 1-년 치료 기간의 종료 시에 달성한 수준에 비해 완전한 완화 및/또는 50%를 초과하는 증가를 이전에 달성한 환자에서 신증 범위로 24-시간 뇨 단백질 배출의 증가를 포함할 수 있다. 예상된 에쿨리주맙 투여를 지시할 수 있는 다른 변화는 치료 기간의 종료 시에 관찰된 혈청 크레아티닌 수준의 20% 초과만큼 초과하는 혈청 크레아티닌 증가 (적어도 2회의 연속적 측정에서 확증됨) 또는 조사자 판단에서 환자에 대해 해로울 수 있는 신증 증후군의 성분의 다른 변화를 포함할 수 있다.

[0505] 연장된 1-년 에쿨리주맙 치료 기간

[0506] 연장된 1-년 치료 기간 동안, 환자를 이글 연구에 대해 정확히 기재된 바와 같이 치료한다. 회복 기간의 종료 시에 수행된 평가를 제24주 및 제48주에 반복한다. 유도 단계 (4주) 동안 안전성 파라미터 및 보체 활성화의 마커를 매주 측정한다. 유지 단계 (44주) 동안 안전성 파라미터를 매월 측정한다. 추가의 평가는 특히 안전성 이유로 임상적으로 적절한 것으로 간주될 때마다 허용된다.

[0507] 추가의 혈장, 혈청 및 뇨 샘플을 표 19에 상세화된 평가를 위해, 제1 에쿨리주맙 투여 전, 제2주, 제4주, 제12주, 제24주, 제36주 및 제48주에 수집한다. 샘플을 저장하고, 연구 결과물에 기반하여, 1차 또는 2차 효능 변수에 대한 에쿨리주맙의 예상된 효과의 메커니즘을 탐색한다.

[0508] 표 19: 바이오마커 평가

목적	바이오마커	매트릭스	시점
PD	C3/C4	혈청	D-3, Wk 1, 2, 3, 4, 12, 24, 36, 48 및 EC의 중단 후 3회의 매월 시점에
PD	C5	혈장 BP100	“
PD	C5a	혈장 BP100	“
PD	sC5b-9	혈장 BP100	“
탐색적 PD 대안적 경로	Ba, Bb	혈장 BP100	D-3, Wk 2, 4, 12, 24, 36, 48 및 EC의 중단 후 3회의 매월 시점에
탐색적 PD 국부 vs. 전신	C5a	뇨/프로테아제 억제제	“
탐색적 PD 국부 vs. 전신	C5b-9	뇨/프로테아제 억제제	“
탐색적 PD 대안적 경로 국부 vs. 전신	Ba	뇨/프로테아제 억제제	“
정상화	뇨 크레아티닌	뇨/프로테아제 억제제	“
탐색적 PD	케모카인 또는 시토카인을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는 염증/혈소판 또는 내피 활성화의 마커	혈청 뇨/프로테아제 억제제 혈장 BP100	“
탐색적 PD	케모카인, 시토카인, 신장 손상 분자-1, 오스테오펀틴, 시스타틴 C, 알부민, 베타-2-마이크로글로불린을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는 염증/신장 손상의 마커	뇨/프로테아제 억제제	“
PD	C3	IHC	D-2, Wk 48
PD	C4d	IHC	“
PD	sC5b-9	IHC	“
PD	IgG	IHC	“
탐색적 PD	CD21, C5aR을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는 다른 염증 마커	IHC	“

[0509]

[0510] 회복 단계 2

[0511] 1-년 연장된 에쿨리주맙 치료 기간의 완결 후, 연장된 치료 기간의 최종 방문에서 평가된 파라미터를 에쿨리주맙 투약중지 후 1, 2 및 3개월 (회복 기간 2)에 재-평가한다. GFR, 알부민, Ig 및 나트륨 분획 청소율은 단지 회복 기간의 종료 시 (제3개월)에 평가한다.

[0512] 4. 결과 변수

[0513] 1차 효능 변수는 회복 값에 비해 이글 연장의 6개월 (제24주) 및 12개월 (제48주)에서 연속적 변수로서 간주된 24시간 단백뇨의 변화를 포함한다.

[0514] 공동-1차 효능 변수는 제1 및 제2 회복 기간 동안 연속적 변수로서 간주된 24시간 단백뇨의 변화를 포함한다.

[0515] 2차 효능 변수는 (1) 신증 증후군의 완전한 또는 부분적 완화, (2) sC5b-9 혈장 수준의 정상화 (<303 ng/ml로의 감소), (3) C3, C4, C3a, C5a, 및 Bb를 비롯한 보체계의 다른 성분의 혈장 수준의 정상화, (4) 측정된 및 추정된 사구체 여과율 (GFR); 알부민, IgG, 나트륨 및 칼륨 분획 청소율 및 신장 저항성 지수를 비롯한 신장 기능/관류 파라미터의 개선; (5) 혈청 알부민, 지질 및 다른 임상적 및 실험실 파라미터의 변화를 포함한다.

[0516] 안전성 결과는 에쿨리주맙 주입 동안의 급성 반응, 감염성 삽화 (수막뇌염을 포함함)를 비롯한 심각한 및 비 심각한 유해 사건을 포함한다. 결과 데이터 및 치료 비용은 비용/유효성 분석에 사용될 것이다.

[0517] 5. 방법



[0518] 이글 연장 연구를 위한 방법은 이글 연구에 사용된 것들을 반영한다 (실시에 1 참조).

[0519] 6. 임상시험용 의약품 (IMP)

[0520] 이글 연장 연구를 위한 IMP 및 투여 프로토콜은 이글 연구에 사용된 것들을 반영한다 (실시에 1 참조).

[0521] 성인 환자 ( $\geq 18$ 세)에 대한 투약 레지멘은 4주 초기 단계 (최초 4주 동안 매주 25 - 45분 정맥내 주입을 통한 900 mg의 에쿨리주맙), 이어서 유지 단계 (제5주 동안 25 - 45분 정맥내 주입을 통해 투여된 1200 mg의 에쿨리주맙, 이어서 14  $\pm$  2일마다 25 - 45분 정맥내 주입을 통해 투여된 1200 mg의 에쿨리주맙)로 이루어진다.

[0522] 소아 환자 (18세 미만)에서, 에쿨리주맙 투약 레지멘은 하기로 이루어진다:

[0523] 표 20: 소아 투약 레지멘

환자 체중	초기 단계	유지 단계
$\geq 40$ kg	900 mg 매주 x 4	제5주에 1200 mg; 그 후 2주마다 1200 mg
30 - <40 kg	600 mg 매주 x 2	제3주에 900 mg; 그 후 2주마다 900 mg
20 - <30 kg	600 mg 매주 x 2	제3주에 600 mg; 그 후 2주마다 600 mg
10 - <20 kg	600 mg 매주 x 1	제2주에 300 mg; 그 후 2주마다 300 mg
5 - <10 kg	300 mg 매주 x 1	제2주에 300 mg; 그 후 3주마다 300 mg

[0524]

[0525] 7. 통계적 방법

[0526] 이글 연장 연구에 대한 통계적 방법은 이글 연구에 사용된 것들을 반영한다 (실시에 1 참조).

[0527] 8. 환자의 탈퇴

[0528] 이글 연장 연구에 대한 탈퇴 프로토콜은 이글 연구에 기재된 프로토콜을 반영한다 (실시에 1 참조).

[0529] 9. 연구의 조기 중단

[0530] 이글 연장 연구에 대한 조기 중단 프로토콜은 이글 연구에 기재된 프로토콜을 반영한다 (실시에 1 참조).

[0531] 10. 유해 사건

[0532] 이글 연장 연구에 대한 유해 사건 기준은 이글 연구에 기재된 기준을 반영한다 (실시에 1 참조).

[0533] 실시예 4: "이글 연구" 연장의 결과

[0534] 연장 연구를 실질적으로 실시예 3에 상기 기재된 프로토콜에 따라 수행하였다.

[0535] 1. 연구 참가자

[0536] 연구 참가자는 이탈리아의 IRCCS-이스티투토 디 리세르체 파르마콜로지헤 마리오 네그리 오브 베가모(IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri of Bergamo)의 희귀 질환에 대한 임상 연구 센터(CRC)의 MPGN의 이탈리아 레지스트리 "알도 에 셀레 다코(Aldo e Cele Dacco)"에 의뢰된 환자 중에서 확인되었다.

1.73m<sup>2</sup> 당 >20 ml/min의 크레아티닌 청소율, 성인에서 3.5 g/24-시간 또는 아동에서 40 mg/h/m<sup>2</sup> (또는 일회뇨 샘플에서 2 mg/mg 단백질/크레아티닌 비)를 지속적으로 초과하는 단백뇨, 정상 범위의 하한 미만의 혈청 C3 수준, 및 1000 ng/ml를 초과하는 혈청 sC5b9 수준 (본 발명자들의 건강한 대조군에서의 값의 평균 + 10 SD를 초과하는 수준)을 갖는 생검-입증된 MPGN을 가진 대상체는 적어도 2회의 연속적 측정에 포함되었다.  $\geq 75$ 세의 환자, 속발성 MPGN의 증거, 연구 치료에 의해 영향을 받은 것으로 예상되지 않은 너무 중증 만성 신장 조직학적 변화, 지난 6개월에 걸쳐 스테로이드 또는 면역억제 요법, 또는 연구의 완결에 영향을 미치거나 연구 결과에 혼동을 줄 것으로 예상되는 임의의 임상적 상태를 갖는 환자는 배제되었다. 배제 기준은 연구의 잠재적 위험 및 유익을 이해하지 못함 및 환자 또는 그들의 부모 또는 가정교사의 법률상 무능력을 포함하였다. 임신 또는 수유 여성 또는 유효한 피임 없는 수태가능한 여성은 포함되지 않았다. 포함된 환자는 혈청형 A, C, Y 및 W135에 대한 접합된 4가 수막구균 백신 및 혈청형 B에 대한 1가 백신을 제1 에쿨리주맙 주입 전 적어도 2주에 받았다.

[0537] 2014년 3월 4일부터 2015년 1월 7일까지, 10명의 환자 (6명의 남성 및 4명의 여성)는 도 2에 제시된 바와 같이

6개의 센터로부터 포함되었다. 6명의 환자는 IC-MPGN을 가졌고, 4명은 C3GN을 가졌다. C3 유전자에서 하나의 p.D1625H 이형접합성 돌연변이 및 CFH에서 하나의 p.R78G 동형접합성 돌연변이가 C3GN을 갖는 2명의 환자에서 각각 확인되었다. C3 신염 인자는 6명의 환자에서 관찰되었다: 3명은 IC-MPGN을 갖고, 3명은 C3GN을 가짐. 포함에서의 연령은 13세 내지 33세 범위였으며, 5명의 환자는 미성년자였다. IC-MPGN 및 C3GN을 갖는 환자의 기준선 특징은 표 21에 제시된 바와 같이 유사하였다. 면역억제 치료 중인 환자는 없었다.

**표 21: 전체 (전체적)로서 간주된 및 조직학적 진단에 따른 (C3GN 또는 IC-MPGN) 연구 환자의 기준선 특징.**

	전체 (n=10)	C3GN (n=4)	IC-MPGN (n=6)
<b>인구학 및 임상적 특징</b>			
연령 (세)	20.0 ± 6.9	21.7 ± 8.6	18.8 ± 6.1
성별 (M/F)	6/4	2/2	4/2
체중 (Kg)	59.1 ± 14.6	62.3 ± 18.2	56.9 ± 13.1
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	21.5 ± 3.3	23.3 ± 3.1	20.3 ± 3.0
수축기 혈압 (mmHg)	120.8 ± 13.6	127.9 ± 11.2	116.1 ± 13.7
확장기 혈압 (mmHg)	74.8 ± 12.8	83.9 ± 9.8	68.8 ± 11.3
맥박 (bpm)	71.4 ± 10.7	71.8 ± 11.4	71.2 ± 11.3
<b>실험실 파라미터</b>			
Sc5b9 (ng/ml)	2420 [1915 내지 3330]	3069 [2534 내지 5731]	2107 [1693 내지 2542]
총 콜레스테롤 (mg/dL)	228.4 ± 29.7	236.3 ± 34.2	223.2 ± 28.4
HDL 콜레스테롤 (mg/dL)	47.5 ± 12.9	50.0 ± 11.5	45.8 ± 14.6
LDL 콜레스테롤 (mg/dL)	148.6 ± 38.7	145.0 ± 50.6	151.0 ± 33.8
트리카글리세리드 (mg/dL)	103.0 [77.0 내지 231.0]	160.5 [67.5 내지 233.5]	103.0 [77.0 내지 145.0]
혈액 글루코스 (mg/dL)	88.3 ± 10.8	88.8 ± 4.8	88.0 ± 14.0
헤모글로빈 (g/dL)	11.3 ± 1.7	10.4 ± 0.6	11.8 ± 1.9
혈청 칼슘 (mg/dL)	8.3 ± 0.4	8.1 ± 0.4	8.5 ± 0.3
혈청 포스페이트 (mg/dL)	5.5 ± 0.7	5.2 ± 0.7	5.6 ± 0.7
혈청 칼륨 (mEq/dL)	4.7 ± 0.7	4.8 ± 1.1	4.7 ± 0.5
혈청 크레아티닌 (mg/dL)	0.75 [0.44 내지 1.76]	1.38 [0.75 내지 2.41]	0.47 [0.41 내지 1.60]
혈청 알부민 (g/dL)	2.4 ± 0.5	2.1 ± 0.7	2.6 ± 0.3
혈청 단백질 (g/dL)	4.6 ± 0.8	4.2 ± 1.0	4.9 ± 0.5
<b>신장 기능 파라미터</b>			
측정된 GFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )*	78.0 [30.7 내지 91.5]	44.8 [29.0 내지 70.4]	91.5 [78.0 내지 105.9]
추정된 GFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )°	139.0 [35.2 내지 263.9]	68.7 [31.4 내지 142.4]	219.9 [57.5 내지 279.9]
뇨 크레아티닌 (mg/24h)	1130.7 [903 내지 1644]	1197.1 [769 내지 1962]	1130.7 [1040 내지 1645]

	전체 (n=10)	C3GN (n=4)	IC-MPGN (n=6)
노 단백질 (g/24h)	6.1 [4.8 내지 11.6]	9.9 [4.7 내지 14.3]	5.5 [4.8 내지 6.2]
노 알부민 ( $\mu\text{g}/\text{min}$ )	3199 [2302 내지 5660]	4625 [2218 내지 6408]	2854 [2302 내지 3334]
노 나트륨 (mEq/24h)	107.4 [92.5 내지 171.5]	107.4 [94.4 내지 217.6]	125.6 [67.6 내지 171.5]
알부민 분획 청소율	237.7 [116.5 내지 580.1]	653.5 [356.9 내지 919.3]	116.5 [85.7 내지 237.7]
IgG 분획 청소율	42.3 [22.6 내지 195.8]	292.4 [110.8 내지 412.2]	22.6 [12.9 내지 42.3]
<b>항고혈압제</b>			
- 이뇨제	9 (90%)	4 (100%)	5 (83%)
- 칼슘-채널 차단제	6 (60%)	3 (75%)	3 (50%)
- 베타 차단제	3 (30%)	1 (25%)	2 (33%)
- ACE 억제제 또는 ARB	10 (100%)	4 (100%)	6 (100%)
<b>지질-저하제:</b>			
- 임의의 것	7 (70%)	3 (75%)	4 (67%)
- 스타틴	7 (70%)	3 (75%)	4 (67%)
- 오메가-3 지방산	1 (10%)	1 (25%)	0
- 에제티미브	1 (10%)	0	1 (17%)

[0540]

[0541]

이오핵술 혈장 청소율 기법에 의해; ° CKD-EPI 방정식에 의해. 데이터는 평균  $\pm$  SD, 중앙값 [IQR] 또는 카운트이다.

[0542]

## 2. 연구 설계

[0543]

이러한 파일럿, 2상, 단일 부문, 전향적, 개방, 종적 연구는 오프-온-오프-온(OFF-ON-OFF-ON) 설계의 맥락에서 12-주 위시-아웃 기간에 의해 나누어진 에쿨리주맙으로의 2회의 48-주 치료 기간에서 조직화되었다 (예를 들어, 문헌 [van der Lee JH, *et al.*, *J. Clin. Epidemiol.* 2008;61:324-30] 및 [Gupta S, *et al.*, *J. Clin. Epidemiol.* 2011;64:1085-94] 참조). 임의적, 자발적 신장 생검은 포함 및 연구 종료에서 조사자 판단으로 절차에 금기를 갖지 않은 환자에 대해 제안되었다. 모든 기준선 임상적 및 실험실 측정은 CRC에 집중되었다. 3회의 연속적 24-시간 노 수집을 제출하여 단백질, 알부민, 나트륨, 우레아 및 포스페이트 배출을 측정하였다. 3회의 측정의 중앙값을 기록하였다. sC5b-9 혈장, C3 및 C4 혈청 수준 및 통상적인 실험실 파라미터를 밤샘 절차 후 아침에 측정하였다. 사구체 여과율 (GFR)을 이오핵술 혈장 청소율 기법에 의해 직접적으로 측정하고 (예를 들어, 문헌 [Gaspari F, *et al.*, *J. Am. Soc. Nephrol.* 1995;6:257-63] 참조), 혈청-크레아티닌-기반 만성 신장 질환-역학 (CKD-Epi: Chronic Kidney Disease-Epidemiology) 방정식으로 추정하였다. IgG 및 알부민 분획 청소율을 표준 식에 의해 계산하였다. 그 후, 환자를 버가모의 아지엔다 소시오 사니타리아 토리토리알레 (ASST) 오스페달레 파파 지오바니 XXIII(Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Ospedale Papa Giovanni XXIII)의 신장학 유닛으로 옮겼으며, 여기서 이들은 에쿨리주맙의 제1 정맥내 주입을 받았다. 성인 및 체중이 40 kg 이상인 미성년자 환자는 4주 (유도 기간) 동안 매주 900 mg의 에쿨리주맙, 제5주에 1200 mg 및 그 후 치료의 48주의 완결까지  $14 \pm 2$ 일마다 1200 mg (유지 기간)을 받았다. 체중이 5 내지 40 kg 미만인 아동에서 약물의 투약 레지멘을 표 2에 제시된다. 제2 동일한 48-주 치료 과정을 12-주 에쿨리주맙 투약중지 ("위시아웃 기간") 후에 시작하였다. 기준선에서 평가된 임상적 및 실험실 파라미터를 제1 치료 기간의 제1주, 제24주 및 제48주, 치료 투약중지 후 12주에, 및 제2 치료 기간의 제24주 및 제48주에 중심으로 재-평가하였다. GFR 및 알부민 및 IgG 분획 청소율을 제외하고 동일한 파라미터를 각각의 레퍼런스 센터에서 둘 다의 치료 기간의 제12주 및 제36주에 평가하였다. sC5b-9 혈장 및 C3 및 C4 혈청 수준을 각각의 연구 방문에서 중심으로 평가하였다. 신장 생검을 수행하고, 평가하였다. 식이 또는 수반 의학의 조직적 변화는 연구 동안 허용되지 않았다.

[0544] 3. 샘플 크기 추정 및 통계적 분석

[0545] 이는 매우 희귀 질환에서의 파일럿, 탐색적 연구였으며, 샘플 크기는 대략 1년의 사전-한정된 모집 기간 동안 잠재적으로 이용가능한 환자의 수에 기반하여 계산하였다. 연속적 결과 변수를 적절하게 대응표본 t 검정, 윌콕슨 부호 순위 검정, 반복 척도 ANOVA 또는 사전-정의된 기준선 공변량을 포함한 선형 혼합-효과 모델로 평가하였다. 맥네마 검정 또는 카이-제곱 검정 또는 피셔 정확 검정을 범주적 변수에 사용하였다. 기준선 특징은 수 및 백분율, 평균 및 SD, 또는 중앙값 및 사분위수 범위 (IQR)로서 제시하였다. 다중 비교 문제는 본페로니 조정에 의해 다루었다. 연속적 변수에 대한 정규화는 Q-Q 플롯 및 샤피로-윌크 검정에 의해 평가하였다. 모든 p 값은 양측이었다.

[0546] 4. 안전성

[0547] 모든 환자는 계획된 주입을 완결하였다. ESRD로 진행하는 환자는 제1 투석 기간에서 에쿨리주맵을 중단하였다. 전체적으로, 69개 에쿨리주맵 주입 중 8개 동안 급성 반응이 있었다 (11.6%). 모든 경우, 증상은 자발적으로 및 후유증 없이 회복되었다. 급성 흉통 및 오심이 제1 주입 동안 1명의 환자에서 발생하였다. 환자는 입원을 요구하지 않았으며, 사건은 비-심각한 것으로 간주되었다. 몽롱 및 일과성 관자 반맹을 갖는 두통이 제1 치료 기간의 제20주에 동일한 환자에서 발생하였다. 환자는 1일 동안 입원하였으며, 사건은 심각한 것으로 범주화되었다. 두통의 5개의 다른 삽화, 몽롱을 갖는 하나, 및 고혈압의 하나의 사례가 에쿨리주맵 주입 동안 관찰되었다. 모든 사건은 비-심각하였다. 위시아웃 기간 동안 1명의 환자는 신장 기능의 일시적 악화와 연관된 폐렴균 균 폐렴 때문에 입원하였다. 사건은 심각하고, 치료-관련된 것으로 간주되었다. 그는 항미생물 요법으로 완전히 회복되었다.

[0548] 위시아웃 동안, 단백뇨는 모든 환자에서 증가하였다. 사전-정의된 프로토콜-지침에 따라 에쿨리주맵으로의 치료는 3명의 환자에서 신장 기능의 악화 때문에 예상되었다.

[0549] 5. 결과/결과

[0550] 1차 효능 결과는 제1 치료 기간의 24 및 48주에서 24-시간 뇨 단백질 배출이었다. sC5b-9 혈장 수준을 측정하여 말단 보체 경로 활성을 모니터링하였다. GFR 및 알부민 및 IgG 분획 청소율 및 신증 증후군의 완전한 (24-시간 단백뇨 <0.3 그램) 또는 부분적 (기준선으로부터 >50% 감소를 갖는 24-시간 단백뇨 <3.5 그램) 완화로의 진행은 2차 결과 중에서도였다.

[0551] 도 7은 기준선에 비해, 에쿨리주맵으로의 2회의 치료 기간 (제0a주 내지 제48a주 및 제0b주 내지 제48b주) 및 위시아웃 기간 (제48a주 내지 제0b주) 동안의 임상적 및 실험실 파라미터의 변화를 제시한다. 혈청 C5b9 수준의 분석의 결과를 또한 1차 효능 변수, 24-시간 뇨 단백질 배출 (표 23-25 및 도 3b 참조) 및 혈청 24-시간 뇨 알부민 배출 (표 26-27 및 도 4a), 측정된 사구체 여과율 (GFR) (표 28-29 및 도 4b), 알부민 및 IgG 분획 청소율 (표 30-31), 혈청 크레아티닌 (표 32), 알부민 (표 33), 총 단백질 (표 34), 총, LDL 및 HDL 콜레스테롤 (표 35-37), 트리글리세리드 수준 (표 38), 및 수축기 및 확장기 혈압 (표 39-40)을 비롯한 다른 핵심적 효능 변수에 대한 데이터와 함께 표 22 및 도 3a에 보고한다.

[0552] 1명의 걸보기 "비-반응자"에 대한 혈청 C5b9 수준, 24-시간 뇨 단백질 배출, 혈청 24-시간 뇨 알부민 배출, 및 측정된 사구체 여과율을 각각 도 5a, 5b, 6a, 및 6b에 제시된다. "비-반응자"에 대한 조직학을 도 8a 내지 8d에 제시된다.

[0553] 도 9는 에쿨리주맵 치료된 환자에 대한 치료 (1년), 회복 (3개월), 및 연장 단계 (1년)의 과정에 걸친 추정된 (eGFR) 및 측정된 사구체 여과율 (mGFR)을 도시한다.

[0554] 표 22: 혈청 sC5b9 (ng/mL)

방문	기간	N	평균	SD	SE	중앙값	IQR	Min	Max
V01	기준선 1Y	10	3099.4	2072.6	655.4	2420.2	1915.7 내지 3330.6	987.9	8130.5
V02	1주	10	186.9	82.4	26.0	176.7**	114.4 내지 206.6	86.2	347.9
V09	12주	10	423.5	347.7	110.0	345.2**	264.4 내지 395.6	139.9	1387.0
V15	24주	10	304.3	102.4	32.4	289.4**	224.9 내지 377.5	174.1	474.7
V21	36주	10	268.5	165.1	52.2	206.2**	132.3 내지 418.3	108.9	527.5
V27	48주 - R	10	213.9	106.1	33.5	188.1**	147.0 내지 262.3	106.2	469.9
V31	R - 기준선 2Y	9	2423.0	1628.0	542.7	1938.4 <sup>°</sup>	1722.8 내지 2423.5	1034.4	6441.4
V35	2주	9	233.5	122.9	41.0	217.2**	130.8 내지 318.2	103.4	415.4
V39	12주	9	415.7	638.3	212.8	221.4**	161.5 내지 237.5	135.4	2110.5
V45	24주	10	188.8	114.9	36.3	141.9**	118.8 내지 251.8	88.9	454.3

[0555]

[0556] T-스튜던트: \*p < 0.05 \*\*p< 0.01 vs. 기준선; ° p < 0.05 ° ° p< 0.01 vs. 회복 시작

[0557] 표 23: 24-h 뇨 단백질 배출 (그램), 개별적 환자

환자 번호, 진단, NeF*	0a	1a	12a	24a	36a	48a	0b	12b	24b	36b	48b
A, IC-MPGN, Pos	3.83	2.96	4.78	4.06	2.23	3.09	5.83	4.22	3.40	3.77	3.81
B, C3GN, Pos	14.82	14.80	5.36	4.40	5.42	5.38	8.57	7.80	6.44	7.39	8.86
C, IC-MPGN, Neg	6.19	3.85	4.90	3.43	3.25	5.58	13.65	5.46	8.23	9.93	16.24
D, IC-MPGN, Pos	4.95	1.68	2.25	1.12	1.21	0.92	3.98	2.38	2.07	0.62	1.80
E, C3GN, Pos	13.72	11.86	8.02	7.85	5.64	8.54	9.49	6.83	13.41	-	-
F, IC-MPGN, Pos	12.41	12.66	5.96	5.04	5.51	8.03	8.22	7.88	8.10	6.43	8.43
G, IC-MPGN, Neg	6.00	4.93	3.63	3.17	5.05	5.75	10.67	7.24	7.25	6.89	7.79
H, C3GN, Neg	6.06	5.17	4.87	3.36	3.10	3.94	4.04	2.05	1.85	2.18	1.32
I, C3GN, Pos	3.28	4.00	4.29	4.35	3.53	4.73	5.42	5.75	5.51	10.13	8.14
J, IC-MPGN, Neg	4.84	3.61	2.41	2.77	3.34	2.13	4.26	1.89	5.67	5.61	2.12
평균 ± SD	7.61 ± 4.31	6.55 ± 4.68	4.65 ± 1.69	3.95 ± 1.74	3.83 ± 1.52	4.81 ± 2.41	7.41 ± 3.26	5.15 ± 2.38	6.19 ± 3.42	5.88 ± 3.24	6.50 ± 4.80
P (t-스튜던트)	-	0.0464*	0.0223*	0.0051**	0.0003**	0.0256*	0.4579	0.1602	0.5280	0.8615	0.8040
중앙값 [IQR]	6.03 [9;10.9]	4.47 [3.6;11.9]	4.83 [3.8; 5.3]	3.74 [3.2; 4.4]	3.44 [3.1; 5.3]	5.06 [3.3; 5.7]	7.02 [4.6; 9.3]	5.60 [2.8; 7.1]	6.06 [3.9; 7.9]	6.43 [3.8; 7.4]	7.79 [2.1; 8.4]
P (부호 순위)	-	0.0488*	0.0371*	0.0098**	0.0039**	0.0371*	0.5566	0.1934	0.5566	0.8203	0.7344

[0558]

[0559] 주

[0560] Nef=신염 인자. Pos=양성; Neg= 음성

[0561] 표 24: 24-h 뇨 단백질 배출 (그램)

방문	기간	N	평균	SD	SE	중앙값	IQR	Min	Max
V01	기준선 1Y	10	7.61	4.31	1.36	6.03	4.84 내지 12.41	3.28	14.82
V02	1주	10	6.55*	4.68	1.48	4.47	3.61 내지 11.86	1.68	14.80
V09	12주	10	4.65*	1.69	0.53	4.83	3.63 내지 5.36	2.25	8.02
V15	24주	10	3.95**	1.74	0.55	3.74	3.17 내지 4.40	1.12	7.85
V21	36주	10	3.83**	1.52	0.48	3.44	3.10 내지 5.42	1.21	5.64
V27	48주 - R	10	4.81*	2.41	0.76	5.06	3.09 내지 5.75	0.92	8.54
V31	R - 기준선 2Y	10	7.41 <sup>°</sup>	3.26	1.03	7.02	4.26 내지 9.49	3.98	13.65
V35	2주	10	5.51	3.12	0.99	6.03	2.43 내지 6.93	1.61	12.08
V39	12주	10	5.15*	2.38	0.75	5.60	2.38 내지 7.24	1.89	7.88
V45	24주	10	6.19	3.42	1.08	6.06	3.40 내지 8.10	1.85	13.41

[0562]

[0563] T-스튜던트: \*p < 0.05 \*\*p< 0.01 vs. 기준선; ° p < 0.05 ° ° p< 0.01 vs. 회복 시작

[0564] 표 25: 24-h 뇨 단백질 배출 (그램)

방문	기간	N	평균	SD	SE	중앙값	IQR	Min	Max
V01	기준선 1Y	10	7.52	4.07	1.29	6.12	4.84 내지 11.63	3.30	14.55
V02	1주	10	6.59	4.77	1.51	4.51	3.43 내지 11.41	1.98	16.08
V09	12주	10	4.54*	1.78	0.56	4.52	2.96 내지 5.36	2.27	8.02
V15	24주	10	3.77**	1.79	0.56	3.66	2.73 내지 4.40	1.01	7.85
V21	36주	10	3.87**	1.52	0.48	3.72	3.36 내지 5.40	1.00	5.64
V27	48주 - R	10	4.93*	2.48	0.79	4.93	3.16 내지 6.06	1.18	9.03
V31	R - 기준선 2Y	10	7.48°	3.33	1.05	6.71	4.31 내지 9.49	4.02	13.82
V35	2주	10	5.70	3.14	0.99	6.15	2.54 내지 6.93	1.58	12.08
V39	12주	10	5.03*	2.41	0.76	5.89	2.38 내지 6.83	1.89	7.88
V45	24주	10	6.31	3.60	1.14	6.80	3.12 내지 8.03	1.34	13.29

[0565]

[0566] T-스튜던트: \*p < 0.05 \*\*p< 0.01 vs. 기준선; ° p < 0.05 ° ° p< 0.01 vs. 회복 시작

[0567] 표 26: 24-h 뇨 알부민 배출 (mg)

방문	기간	N	평균	SD	SE	중앙값	IQR	Min	Max
V01	기준선 1Y	10	3726.6	1950.1	616.7	3133.7	2433.0 내지 6069.0	1339.3	6781.0
V02	1주	10	3216.6	2106.0	666.0	2512.3*	1716.7 내지 5494.3	904.0	6953.3
V09	12주	9	2851.4	1046.6	348.9	2831.7	2024.3 내지 3509.3	1274.3	4645.0
V15	24주	10	1952.2	749.4	237.0	1996.2**	1611.7 내지 2115.3	568.3	3536.5
V21	36주	8	1833.0	779.7	275.7	1820.8*	1401.0 내지 2349.6	499.5	3021.5
V27	48주 - R	10	2490.1	1202.3	380.2	2683.0*	1575.3 내지 3461.3	469.0	4117.7
V31	R - 기준선 2Y	8	3429.3	1731.9	612.3	3218.0°	1833.8 내지 4520.5	1700.0	6589.7
V35	2주	8	2699.8	1668.2	589.8	2501.8	1371.8 내지 3814.8	630.6	5591.0
V39	12주	7	2068.0	1031.8	390.0	1972.0*	915.5 내지 2843.8	899.7	3592.7
V45	24주	9	3011.3	1481.7	493.9	3266.7*	1707.3 내지 3705.0	819.3	5594.3

[0568]

[0569] T-스튜던트: \*p < 0.05 \*\*p< 0.01 vs. 기준선; ° p < 0.05 ° ° p< 0.01 vs. 회복 시작

[0570] 표 27: 24-h 뇨 알부민 배출 (mg)

방문	기간	N	평균	SD	SE	중앙값	IQR	Min	Max
V01	기준선 1Y	10	3623.7	1877.7	593.8	3199.0	2302.0 내지 5660.0	1238.0	6765.0
V02	1주	10	3279.5	2135.8	675.4	2609.0	1710.0 내지 5005.0	1086.0	7505.0
V09	12주	9	2968.8	1180.4	393.5	2961.0	1993.0 내지 3770.8	1127.0	4645.0
V15	24주	10	1861.0	753.9	238.4	1919.5**	1386.0 내지 2020.0	622.0	3536.5
V21	36주	8	1855.1	780.1	275.8	1920.5*	1406.5 내지 2332.7	499.5	3021.5
V27	48주 - R	10	2553.9	1223.5	386.9	2684.5*	1707.0 내지 3773.0	592.0	4129.0
V31	R - 기준선 2Y	8	3357.1	1739.4	615.0	2838.5°	1890.5 내지 4491.0	1745.0	6672.0
V35	2주	8	2833.6	1704.5	602.6	2730.0	1411.5 내지 4087.9	618.8	5591.0
V39	12주	7	2002.4	1065.3	402.6	1512.8*	915.5 내지 3081.0	906.0	3213.0
V45	24주	9	3066.6	1477.9	492.6	3391.0	1903.0 내지 3969.0	778.0	5440.0

[0571]

[0572] T-스튜던트: \*p < 0.05 \*\*p< 0.01 vs. 기준선; ° p < 0.05 ° ° p< 0.01 vs. 회복 시작

[0573] 표 28: 사구체 여과율 (ml/min/1.73 m)

방문	기간	N	평균	SD	SE	중앙값	IQR	Min	Max
V01	기준선 1Y	9	62.7	30.1	10.0	65.3	34.8 내지 79.8	23.8	119.1
V02	1주	9	68.0	30.4	10.1	78.0	36.5 내지 89.5	23.3	108.3
V15	24주	9	76.0*	37.8	12.6	74.5	42.2 내지 97.6	22.0	133.7
V27	48주 - R	9	79.9	47.8	15.9	82.4	29.5 내지 109.8	21.1	150.9
V31	R - 기준선 2Y	8	70.5°	38.2	13.5	71.3	38.8 내지 104.8	17.6	116.9
V45	24주	8	68.1	44.4	15.7	69.6	25.9 내지 98.1	17.1	140.5

[0574]

[0575] T-스튜던트: \*p < 0.05 \*\*p< 0.01 vs. 기준선; ° p < 0.05 ° ° p< 0.01 vs. 회복 시작



[0576] 표 29: 사구체 여과율 ( $ml/min/1.73 m^2$ ) norm

방문	기간	N	평균	SD	SE	중앙값	IQR	Min	Max
V01	기준선 1Y	9	69.7	35.2	11.7	78.0	30.7 내지 91.5	27.3	123.4
V02	1주	9	76.5	38.2	12.7	83.1	32.7 내지 112.2	26.9	122.8
V15	24주	9	83.3*	43.9	14.6	90.1	37.7 내지 123.3	25.3	137.9
V27	48주 - R	9	87.4	55.1	18.4	80.1	29.2 내지 137.7	24.2	164.4
V31	R - 기준선 2Y	8	75.8°	42.7	15.1	75.8	38.5 내지 110.2	20.1	137.5
V45	24주	8	71.2	48.6	17.2	69.9	24.4 내지 102.9	19.7	155.8

[0577]

[0578] T-스튜던트: \*p < 0.05 \*\*p< 0.01 vs. 기준선; ° p < 0.05 ° ° p< 0.01 vs. 회복 시작

[0579] 표 30: 알부민 분획 청소율

방문	기간	N	평균	SD	SE	중앙값	IQR	Min	Max
V01	기준선 1Y	9	384.6	358.4	119.5	237.7	116.5 내지 580.1	72.3	1111.7
V02	1주	9	276.4	254.0	84.7	125.7**	75.8 내지 431.9	38.9	737.0
V15	24주	9	116.4	87.2	29.1	84.5**	60.3 내지 139.9	14.8	279.2
V27	48주 - R	8	183.9	176.0	62.2	170.7*	25.4 내지 264.1	18.3	532.5
V31	R - 기준선 2Y	7	309.3	295.7	111.8	243.3°	92.6 내지 435.8	62.2	901.7
V45	24주	7	328.0	272.7	103.1	252.3	60.7 내지 448.5	59.0	851.4

[0580]

[0581] T-스튜던트: \*p < 0.05 \*\*p< 0.01 vs. 기준선; ° p < 0.05 ° ° p< 0.01 vs. 회복 시작

[0582] 표 31: IgG 분획 청소율

방문	기간	N	평균	SD	SE	중앙값	IQR	Min	Max
V01	기준선 1Y	9	139.0	166.7	55.6	42.3	22.6 내지 195.8	10.3	435.5
V02	1주	9	85.4	96.6	32.2	24.7**	13.4 내지 144.5	3.9	250.5
V15	24주	9	31.7	36.7	12.2	14.6**	12.7 내지 28.4	4.0	120.6
V27	48주 - R	8	51.1	64.6	22.9	32.0	4.9 내지 68.1	3.0	196.0
V31	R - 기준선 2Y	7	111.0	150.7	57.0	50.3°	16.9 내지 148.5	8.7	433.0
V45	24주	7	131.4	198.5	75.0	59.1	12.4 내지 137.7	7.0	570.6

[0583]

[0584] T-스튜던트: \*p < 0.05 \*\*p< 0.01 vs. 기준선; ° p < 0.05 ° ° p< 0.01 vs. 회복 시작

[0585] 표 32: 혈청 크레아티닌 (mg/dl)

방문	기간	N	평균	SD	SE	중앙값	IQR	Min	Max
V01	기준선 1Y	10	1.21	0.97	0.31	0.75	0.44 내지 1.76	0.36	3.05
V02	1주	10	1.13	0.89	0.28	0.73	0.44 내지 1.69	0.25	2.84
V09	12주	10	1.06	0.81	0.26	0.68	0.41 내지 1.88	0.31	2.40
V15	24주	10	1.07	0.84	0.26	0.69	0.43 내지 1.88	0.32	2.63
V21	36주	10	1.12	1.02	0.32	0.61	0.38 내지 1.99	0.31	3.20
V27	48주 - R	10	1.21	1.09	0.34	0.68	0.44 내지 1.95	0.38	3.72
V31	R - 기준선 2Y	10	1.68	1.79	0.57	0.92	0.53 내지 2.11	0.38	5.90
V35	2주	10	1.35	1.20	0.38	0.75	0.48 내지 2.10	0.39	4.00
V39	12주	10	1.45	1.20	0.38	1.20	0.43 내지 2.03	0.38	4.10
V45	24주	10	1.54	1.66	0.53	0.79	0.50 내지 2.22	0.37	5.75

[0586]

[0587] T-스튜던트: \*p < 0.05 \*\*p< 0.01 vs. 기준선; ° p < 0.05 ° ° p< 0.01 vs. 회복 시작

[0588] 표 33: 혈청 알부민 (g/dl)

방문	기간	N	평균	SD	SE	중앙값	IQR	Min	Max
V01	기준선 1Y	10	2.29	0.53	0.17	2.36	2.20 내지 2.65	1.00	2.83
V02	1주	10	2.39	0.57	0.18	2.44	2.23 내지 2.80	1.00	3.00
V09	12주	9	2.85**	0.51	0.17	2.90	2.58 내지 3.19	2.04	3.60
V15	24주	10	2.72**	0.32	0.10	2.79	2.54 내지 2.95	2.07	3.13
V21	36주	10	2.83*	0.47	0.15	2.71	2.47 내지 3.30	2.15	3.50
V27	48주 - R	10	2.61	0.49	0.15	2.70	2.26 내지 3.05	1.70	3.20
V31	R - 기준선 2Y	10	2.48	0.63	0.20	2.38	1.91 내지 3.00	1.77	3.70
V35	2주	10	2.70*	0.60	0.19	2.52	2.19 내지 3.10	2.05	3.66
V39	12주	10	2.71*	0.61	0.19	2.78	2.23 내지 3.11	1.68	3.60
V45	24주	10	2.53	0.62	0.20	2.35	1.99 내지 2.90	1.94	3.72

[0589]

[0590] T-스튜던트: \*p < 0.05 \*\*p< 0.01 vs. 기준선; ° p < 0.05 ° ° p< 0.01 vs. 회복 시작

[0591] 표 34: 혈청 단백질 (g/dl)

방문	기간	N	평균	SD	SE	중앙값	IQR	Min	Max
V01	기준선 1Y	10	4.56	0.77	0.24	4.65	4.40 내지 5.20	2.80	5.40
V02	1주	10	4.87	0.76	0.24	4.95	4.60 내지 5.20	3.00	5.90
V09	12주	10	5.33**	0.54	0.17	5.25	4.90 내지 5.80	4.50	6.10
V15	24주	10	5.18**	0.44	0.14	5.15	4.90 내지 5.50	4.30	5.80
V21	36주	10	5.22*	0.63	0.20	5.30	4.70 내지 5.70	4.30	6.10
V27	48주 - R	10	4.91	0.62	0.20	5.05	4.40 내지 5.30	3.80	5.90
V31	R - 기준선 2Y	10	4.64	0.86	0.27	4.45	4.00 내지 5.40	3.60	6.10
V35	2주	10	5.22**	0.85	0.27	5.20	4.40 내지 5.90	3.90	6.30
V39	12주	10	5.13*	0.67	0.21	5.25	4.30 내지 5.70	4.30	6.10
V45	24주	10	4.90	0.88	0.28	4.70	4.10 내지 5.70	4.00	6.50

[0592]

[0593] T-스튜던트: \*p < 0.05 \*\*p< 0.01 vs. 기준선; ° p < 0.05 ° ° p< 0.01 vs. 회복 시작

[0594] 표 35: 총 콜레스테롤 (mg/dl)

방문	기간	N	평균	SD	SE	중앙값	IQR	Min	Max
V01	기준선 1Y	10	228.4	29.7	9.4	234.0	198.0 내지 241.0	191.0	280.0
V02	1주	10	231.9	55.9	17.7	236.0	190.0 내지 246.0	150.0	357.0
V09	12주	10	204.0**	33.5	10.6	194.5	177.0 내지 236.0	160.0	257.0
V15	24주	10	184.0**	43.0	13.6	179.0	150.0 내지 207.0	137.0	276.0
V21	36주	10	183.4**	26.9	8.5	179.5	164.0 내지 215.0	138.0	216.0
V27	48주 - R	10	215.1	83.3	26.3	184.0	164.0 내지 245.0	144.0	429.0
V31	R - 기준선 2Y	10	241.7	51.2	16.2	229.5	211.0 내지 285.0	170.0	327.0
V35	2주	10	259.3	95.5	30.2	241.5	195.0 내지 301.0	154.0	490.0
V39	12주	10	238.2	59.3	18.8	237.0	191.0 내지 275.0	146.0	326.0
V45	24주	10	221.2	62.5	19.8	217.5	176.0 내지 261.0	125.0	341.0

[0595]

[0596] T-스튜던트: \*p < 0.05 \*\*p< 0.01 vs. 기준선; ° p < 0.05 ° ° p< 0.01 vs. 회복 시작

[0597] 표 36: HDL 콜레스테롤 (mg/dl)

방문	기간	N	평균	SD	SE	중앙값	IQR	Min	Max
V01	기준선 1Y	10	47.5	12.9	4.1	44.0	41.0 내지 54.0	24.0	68.0
V02	1주	10	55.2	34.1	10.8	45.0	39.0 내지 51.0	32.0	149.0
V09	12주	10	54.5	19.8	6.3	51.0	44.0 내지 63.0	27.0	101.0
V15	24주	10	49.0	12.9	4.1	46.5	39.0 내지 59.0	31.0	72.0
V21	36주	10	53.3	22.8	7.2	49.5	42.0 내지 63.0	26.0	109.0
V27	48주 - R	10	48.4	15.7	4.9	49.0	35.0 내지 52.0	28.0	76.0
V31	R - 기준선 2Y	10	48.3	19.1	6.0	48.0	29.0 내지 62.0	25.0	84.0
V35	2주	10	53.3	24.4	7.7	51.5	37.8 내지 62.0	17.0	109.0
V39	12주	10	51.1	24.3	7.7	49.0	32.8 내지 59.0	23.0	106.0
V45	24주	10	42.8	16.1	5.1	39.5	30.0 내지 53.0	22.0	78.0

[0598]

[0599] T-스튜던트: \*p < 0.05 \*\*p< 0.01 vs. 기준선; ° p < 0.05 ° ° p< 0.01 vs. 회복 시작

[0600] 표 37: LDL 콜레스테롤 (mg/dl)

방문	기간	N	평균	SD	SE	중앙값	IQR	Min	Max
V01	기준선 1Y	10	148.6	38.7	12.2	132.5	113.0 내지 179.0	111.0	219.0
V02	1주	10	148.0	60.5	19.1	136.0	105.0 내지 193.0	54.0	251.0
V09	12주	9	121.1*	38.1	12.7	116.0	95.0 내지 150.0	65.0	185.0
V15	24주	10	111.9**	49.7	15.7	101.5	66.0 내지 125.0	59.0	215.0
V21	36주	7	102.4*	31.1	11.8	112.0	72.0 내지 134.0	59.0	135.0
V27	48주 - R	10	135.6	76.4	24.1	113.5	86.0 내지 160.0	64.0	324.0
V31	R - 기준선 2Y	9	146.7	47.6	15.9	164.0	112.0 내지 175.0	64.0	216.0
V35	2주	9	155.2	62.5	20.8	133.0	112.0 내지 177.0	88.0	280.0
V39	12주	9	151.3	59.0	19.6	128.0	106.0 내지 189.0	77.8	251.0
V45	24주	10	140.7	51.8	16.4	142.0	91.0 내지 174.0	79.0	218.0

[0601]

[0602] T-스튜던트: \*p < 0.05 \*\*p< 0.01 vs. 기준선; ° p < 0.05 ° ° p< 0.01 vs. 회복 시작

[0603] 표 38: 트리글리세리드 (mg/dl)

방문	기간	N	평균	SD	SE	중앙값	IQR	Min	Max
V01	기준선 1Y	10	136.2	84.6	26.7	103.0	77.0 내지 231.0	45.0	283.0
V02	1주	10	122.8	61.6	19.5	107.0	89.0 내지 153.0	48.0	265.0
V09	12주	10	121.2	44.0	13.9	112.0	101.0 내지 156.0	42.0	195.0
V15	24주	10	114.7	61.5	19.5	112.5	52.0 내지 142.0	51.0	221.0
V21	36주	10	113.3	68.8	21.7	118.0	51.0 내지 154.0	32.0	238.0
V27	48주 - R	10	117.9	70.3	22.2	109.0	58.0 내지 158.0	37.0	256.0
V31	R - 기준선 2Y	10	134.2	102.8	32.5	112.5	69.0 내지 158.0	27.0	393.0
V35	2주	10	182.8	103.2	32.6	159.5	84.0 내지 296.0	74.0	342.0
V39	12주	10	151.4	88.0	27.8	114.0	91.0 내지 215.0	45.0	296.0
V45	24주	10	118.0	51.2	16.2	117.5	80.0 내지 156.0	41.0	206.0

[0604]

[0605] T-스튜던트: \*p < 0.05 \*\*p< 0.01 vs. 기준선; ° p < 0.05 ° ° p< 0.01 vs. 회복 시작

[0606] 표 39: 수축기 혈압 (mmHg)

방문	기간	N	평균	SD	SE	중앙값	IQR	Min	Max
V01	기준선 1Y	10	120.8	13.6	4.3	124.0	112.0 내지 131.7	98.0	138.0
V02	1주	10	115.8*	13.3	4.2	115.2	108.0 내지 126.0	91.7	136.0
V09	12주	10	116.8	16.6	5.3	111.2	106.7 내지 123.0	94.3	150.7
V15	24주	10	115.9	16.5	5.2	116.2	104.3 내지 134.0	87.7	138.3
V21	36주	10	114.3*	12.1	3.8	114.3	105.3 내지 121.3	95.0	136.0
V27	48주 - R	10	118.4	13.2	4.2	116.5	106.7 내지 126.7	102.7	143.0
V31	R - 기준선 2Y	9	125.0	16.5	5.5	120.0	115.0 내지 135.0	103.0	149.0
V35	2주	10	116.5	8.9	2.8	115.5	113.0 내지 120.0	100.0	132.0
V39	12주	10	119.2	12.8	4.0	120.0	107.0 내지 131.0	97.0	133.0
V45	24주	10	118.7	10.9	3.5	118.0	115.0 내지 122.0	98.0	143.0

[0607]

[0608] T-스튜던트: \*p < 0.05 \*\*p< 0.01 vs. 기준선; ° p < 0.05 ° ° p< 0.01 vs. 회복 시작

[0609] 표 40: 확장기 혈압 (mmHg)

방문	기간	N	평균	SD	SE	중앙값	IQR	Min	Max
V01	기준선 1Y	10	74.8	12.8	4.0	75.5	61.0 내지 84.3	55.3	92.3
V02	1주	10	73.7	11.8	3.7	75.2	64.3 내지 80.7	54.7	91.7
V09	12주	10	73.7	13.9	4.4	70.9	63.3 내지 79.3	59.7	103.3
V15	24주	10	72.4	10.4	3.3	72.7	63.0 내지 79.0	60.0	89.3
V21	36주	10	70.6	9.0	2.8	72.0	63.7 내지 76.7	56.3	84.7
V27	48주 - R	10	74.5	15.5	4.9	74.7	66.7 내지 86.7	43.7	97.0
V31	R - 기준선 2Y	9	77.5	17.2	5.7	75.0	69.0 내지 89.0	46.0	102.0
V35	2주	10	69.4*	15.8	5.0	75.2	58.0 내지 83.0	42.7	89.0
V39	12주	10	73.4	11.7	3.7	72.0	70.0 내지 83.0	47.0	87.0
V45	24주	10	75.4	8.7	2.7	77.0	69.0 내지 78.0	62.0	94.0

[0610]

[0611] T-스튜던트: \*p < 0.05 \*\*p< 0.01 vs. 기준선; ° p < 0.05 ° ° p< 0.01 vs. 회복 시작

[0612] 체중, BMI 및 혈압은 연구 전반에 걸쳐 상대적으로 안정하였다. 포함에서 극도로 상승되었던 sC5b-9 혈장 수준은 제1 48-주 치료 기간 동안 급속하게 및 지속적으로 정상화되었고, 위시아웃 기간의 종료 시에 기준선 값으로 회복되었으며, 연구 종료까지 제2 48-주 치료 기간 동안 다시 정상화되었다 (도 3a 및 도 7). 위시아웃 기간의 종료 시에 일시적 증가에도 불구하고, C3 혈청 수준은 전체 연구 기간 전반에 걸쳐 지속적으로 감소되었다. C4 혈청 수준은 안정하였으며, 항상 정상 범위에 있었다.

[0613] 단백뇨는 제1 치료 기간 동안 유의하게 감소하였고, 위시아웃 기간의 종료 시에 기준선 값을 향해 급격하게 증가하였다. 이러한 증가에의 경향은 제2 치료 기간 동안 중단되고, 회귀되었지만, 단백뇨 감소는 연구 종료까지 결코 명목상 유의성을 달성하지 않았다 (도 3a, 도 7, 및 표 23). 2명의 환자는 둘 다의 치료 기간의 완결 시에 신증 증후군의 부분적 완화를 달성하였고, 1명의 추가의 환자는 제2 치료 기간의 완결 시에 중점을 달성하였다 (표 23 참조). 알부민뇨 및 알부민 및 IgG 분획 청소율의 변화는 단백뇨의 변화와 평행하였다 (도 7 참조). 일관되게, 제1 치료 기간 동안 증가된 혈청 알부민 및 총 단백질은 위시아웃 기간 동안 약간 감소하였으며, 제2 치료 기간 동안 기준선으로부터 유의하게 상이하지 않았다 (도 4 및 7). 총, LDL 및 LDL/HDL 콜레스테롤은 제1 치료 기간 동안 유의하게 감소하였고, 위시아웃 기간 동안 기준선을 향해 회복되었으며, 제2 치료 기간 동안 기준선으로부터 결코 상이하지 않았다. 혈청 트리글리세리드 수준 뿐만 아니라 24-시간 뇨 나트륨, 우레아 및 포

스페이트 배출은 연구 전반에 걸쳐 안정하였다.

- [0614] 측정된 GFR은 제1 치료 기간의 제24주에 일시적으로 증가하였고, 워시아웃 기간 후에 기준선 값을 향해 감소하였으며, 제2 치료 기간 전반에 걸쳐 기준선으로부터 주목할 만하게 상이지 않았다. 추정된 GFR은 유사한 경향을 나타내었지만, 진정한 GFR을 크게 과대평가하였다.
- [0615] 자발적 신장 생검은 IC-MPGN을 갖는 2명의 환자로부터 포함 시에 및 연구 종료 시에 이용가능하였다. 둘 다의 경우, 기준선 신장 생검은 중간 혈관사이 증식을 갖는 초기 사구체 분엽화 및 호중구 침윤을 갖는 초점성 중증 모세관내 증식을 비롯한 삼출성 특색을 나타내었다 (도 10a, 10b, 10c, 및 10d).
- [0616] "사례 A"에 대해, 기준선 신장 생검은 초기 사구체 분엽화, GBM의 분절성 증복, 중간 혈관사이 증식 및 호중구 침윤을 갖는 초점성 중증 모세관내 증식을 비롯한 삼출성 특색을 나타내었다 (도 10a-전). 또한, 하나의 사구체는 연관된 분절성 경화증을 갖는 다발-대-주머니 부착을 나타내었다. 희박한 염증성 침윤물은 사이질에서 관찰되었다. 면역형광 평가는 사구체 벽측 IgM, IgG 및 C1q (2+) 및 보다 덜 강한 카파 및 람다 경쇄 (1+)와 함께, 유사한 패턴 및 분포를 갖는 현저한 C3 및 C5b-9 사구체 벽측 침착 (3+) (도 10b-전)을 나타내었다. 전자 현미경검사는 빈번한 막내 및 초점 내피하 전자 고밀도 침착을 검출하였다. 사이질은 산란된 전자 고밀도 침착, 증가된 세포질, 및 매트릭스의 축적으로 인해 확장되었다 (도 10a-전). 반복 생검 시, 감소된 혈관사이 및 모세관내 증식, 그러나 증가된 혈관사이 매트릭스, 보다 항진된 사구체 분엽화, 보우만 주머니에의 다수의 부착 및 기준선에서 6%로부터 30%까지 분절성 사구체 경화증의 증가와 함께 염증 특색은 개선되었다. 제1 생검에서 관찰된 희박한 사이질 염증성 침윤물은 초점성 사이질 섬유증 및 관상 위축에 의해 대체되었다 (도 10a-후). C3에 대한 면역형광 염색의 강도는 반복 생검에서 주목할 만하게 변화하지 않았다. 반대로 C5b-9에 대한 중앙값 (IQR) 염색은 기준선에서 15.8% (15.2 내지 16.5%)로부터 치료 생검 후에 10.7% (8.5 내지 15.0%)로 유의하게 ( $p=0.019$ ) 감소하였다 (도 10b-후). C1q 침착은 거의 사라졌다. 반복 생검 시 막내 및 내피하 침착은 기준선 평가에서보다 더 전자-고밀도였으며, GBM은 광범위하게 증복되었고, 분리된 분말성 내피하 침착은 데 노보 나타났다 (도 10b-후). 혈관사이 침착의 수의 약간의 증가가 있었다.
- [0617] "사례 B"에 대해, 치료전 생검은 경도 혈관사이 증식 및 현저한 호중구 침윤을 갖는 광범위 모세관내 증식을 나타내었으며, 이는 사구체에 희미하게 소엽화된 외관을 부여하였다. 또한, 초점성 중간 관상사이질 염증이 있었다 (도 10c-전). 면역형광은 경도 강도 (1+)의 사구체 벽측 IgM 염색과 함께, 유사한 패턴 및 분포를 갖는 광범위 C3 및 C5b-9 사구체 침착 (3+)을 나타내었다 (도 8d-전). 전자 현미경검사는 GBM의 초점성 증복 및 가끔의 막내 밴드-유사 전자 고밀도 침착에 의해 수반된 빈번한 내피하 전자 고밀도 침착을 검출하였다. 사이질은 산란된 전자 고밀도 침착, 증가된 세포질, 및 매트릭스의 축적으로 인해 확장되었다 (도 10c-전). 상기 언급된 IC-MPGN 사례에서 관찰된 바와 같이, 치료 후 반복-생검은 감소된 혈관사이 및 모세관내 증식, 그러나 증가된 혈관사이 매트릭스, 보다 항진된 사구체 분엽화, 기준선에서 15%로부터 40%로의 분절성 사구체 경화증의 증가를 갖는 보우만 주머니에의 부착을 갖는 염증성 특색의 개선을 나타내었다 (도 8c-후). 관상사이질 손상은 기준선에 비해 주목할 만하게 변화하지 않았다. 또한, C3 및 IgM에 대한 면역형광 염색의 패턴 및 강도는 2가지 생검 사이에 유사하였다. 반대로, C5b-9에 대한 염색은 기준선에서 23.6% (22.7 내지 24.9%)로부터 치료후 생검에서 18.22% (14.8 내지 20.6 %)로 유의하게 ( $p=0.021$ ) 감소하였다 (도 10d-후). 치료후 생검은 또한 혈관사이 침착의 경도 감소와 함께, 사구체 모세관에서 분절성 IgG 및 카파 경쇄의 침착 (1+) 및 보다 많은 전자-고밀도 내피하 및 막내 침착에 대해 주목할 만하였다. 일부 내피하 침착은 상기 언급된 IC-MPGN 사례에 기재된 것들과 유사한 단속적 분말성 텍스처를 가졌다. 또한, 가끔의 산란된 전자 고밀도 침착은 사구체 상피하 위치에서, 관상 기저막 및 보우만 주머니에서 확인되었다 (도 10c-후).
- [0618] 6. 논의
- [0619] 상기 기재된 데이터에 의해 입증된 바와 같이, 에쿨리주맵은 2-년 추적에 걸쳐 유체 상 보체 활성을 완전히 억제하고, 단백뇨를 감소시키고, 혈청 알부민 수준을 개선시키고, GFR을 안정화시켰다. 그러나, 치료 효과는 3-개월 치료 투약중지 (회복 기간) 동안 완전히 고갈되었다. 또한, 회복 기간 후의 에쿨리주맵에의 재-노출은 초기 치료만큼 유효한 것으로 나타나지 않았다.
- [0620] 유체 상 보체 활성의 변화가 모든 고려된 임상적 파라미터의 변화와 평행하였다는 사실은 에쿨리주맵-유도된 보체 억제 및 치료 효과 사이의 인과 관계의 설득력 있는 증거를 제공하였다. 생각할 수 있는 바로는, 유체 상 보체 활성화의 정도는 질환 활성을 반영하며, 에쿨리주맵 요법에 대한 반응을 예측하는 것을 도울 수 있다.
- [0621] 구체적으로, 말단 보체 경로의 강한 활성화 및 신증 범위 단백뇨를 갖는 10명의 환자에서, sC5b-9 혈장 수준은

제1 에쿨리주맵 치료 기간 동안 급속하게 및 완전히 정상화되었고, 에쿨리주맵 투약중지 후에 기준선을 향해 회복되었으며, 다시, 제2 치료 기간 동안 급속하게 및 지속적으로 정상화되었다. C3 혈청 수준은 지속적으로 감소된 반면, C4 수준은 전체 연구 기간 동안 정상 범위에 있었다. 24-시간 뇨 단백질 배출 (연구의 1차 효능 변수)은 제1 치료 기간 전반에 걸쳐 유의하게 및 지속적으로 감소하였고, 에쿨리주맵 투약중지 후에 기준선을 향해 급격하게 증가하였다. 제2 치료 기간 동안, 에쿨리주맵의 제1 투여는 중단되었고, 위시아웃 기간 동안 관찰된 증가에의 단백질의 경향은 사실상 반전되었다. 그러나, 후속 방문에서, 단백질은 기준선에서보다 수적으로, 및 비-유의하게 더 낮았다. 특히, 2명의 환자는 제1 치료 기간의 종료 시에 신증 증후군의 부분적 완화를 달성하였으며, 에쿨리주맵 투약중지 후의 질환 재발에도 불구하고, 다시 제2 기간 동안 부분적 완화를 달성하였다. 1명의 추가의 환자는 제2 치료 기간의 종료 시에 종점을 달성하였다. 알부민 및 IgG 분획 청소를 둘 다 제1 치료 기간 동안 유의하게 감소하였고, 에쿨리주맵 투약중지 후에 기준선을 향해 회복되었다는 발견은 에쿨리주맵의 항단백뇨성 효과가 혈장 거대분자에 대한 사구체 장벽의 개선된 민감도에 의해 적어도 부분적으로 매개되었다는 설득력 있는 증거를 제공하였다 (예를 들어, 문헌 [Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Mechanisms and treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1917-28] 참조).

[0622] 제1 치료 기간 동안 관찰된 단백질의 감소는 혈청 알부민 및 총 단백질 수준의 증가 및 혈청 총 및 저 밀도 지질단백질 (LDL) 콜레스테롤 수준의 유의하고 임상적으로 관련된 감소와 연관되었다. 다시, 이들 효과는 치료 투약중지 후에 끊어졌다. 체중 및 체질량 지수, 혈압 및 24-시간 뇨 나트륨, 포스페이트 및 우레아 배출, 뿐만 아니라 RAS 억제제 또는 스타틴으로의 수반 치료는 연구 전반에 걸쳐 변화하지 않았다. 따라서, 제1 치료 기간 동안 단백질 및 신증 증후군의 징후의 개선은 식이 또는 수반 치료의 변화에 의해 혼동될 가능성이 적었던 에쿨리주맵 요법의 진정한 효과를 반영하는 것으로 나타났다.

[0623] 따라서, sC5b-9 혈장 수준에 기반한 계층화는 C5 컨버타제의 차단제, 예컨대 에쿨리주맵으로의 치료로부터 이익을 얻을 수 있는 말단 보체 경로의 활성화를 갖는 환자를 확인하는 것을 허용하였다. 명시적 신증 증후군을 갖는 환자에서의 효과의 증거는, 이들이 ESRD로의 가속화된 진행의 가장 높은 위험에 있는 환자이기 때문에, 임상적 관련성을 가질 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Riedl *et al.*, *Pediatr. Nephrol.* 2017;32:43-57] 및 [Appel GB, *et al.*, *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005;16:1392-403] 참조). 이상단백혈증 및 이상지질혈증의 개선은 또한 여일하게 신증 증후군과 연관되는 심혈관 사건의 과도한 위험의 감소로 해석될 수 있다 (문헌 [Vaziri ND, *et al.*, *Kidney Int.* 2016;90:41-52] 참조). 한편, 치료 위시아웃 동안 단백질 및 sC5b-9 혈장 수준의 급격한 증가 및 신증 증후군의 마커의 수반 악화는 2명의 환자에서 제2 치료 기간의 예상된 개시를 요구한, 질환의 반등과 일치한다. 에쿨리주맵의 항단백뇨성 효과가 이러한 반등 후에 악화되었다는 발견은 치료가 적어도 초기 임상적 이익의 증거를 갖는 환자에서 중단되지 않아야 함을 시사한다.

[0624] 항단백뇨성 효과가 왜 제1 치료 기간에 제한되었는지에 대한 질문이 남아 있다. sC5b-9 혈장 수준이 둘 다의 치료 기간 동안 정상화되었다는 발견은 말단 보체 경로에 대한 에쿨리주맵의 억제 효과가 연구 동안 점진적으로 고갈되었을 가능성을 함의적으로 배제한다. 이러한 가설은 자발적 치료전 및 치료후 신장 생검에 동의한 둘 다의 환자에서, C5b-9에 대한 사구체 염색이 기준선에 비해 반복 생검에서 유의하게 감소하였다는 발견과 일치하였다. 특히, 감소된 C5b-9 침착은 만성 변화에 의해 대체되는 경향이 있었던 사구체 염증성 병변의 개선과 연관되었다. 불행하게도, sC5b-9 혈장 수준 및 단백질의 증가가 sC5B9 침착 및 사구체 염증의 반등과 연관되었는지 여부를 평가하기 위한 위시아웃 기간의 종료 시의 조직학 데이터는 없다. 따라서, 에쿨리주맵 투약중지 후의 질환의 재발성화가 에쿨리주맵 요법의 제2 과정 동안 회복하는데 실패한 추가의 조직학 손상으로 해석되었다는 가설은 생각될 수 있지만, 입증되지 않는다.

[0625] 에쿨리주맵 위시아웃 동안 일시적 질환 재발성화에도 불구하고, 신장 기능은 적어도 2년 동안 안정하였다. 이러한 발견은 이것이 본 연구에서 관찰된 바와 같이, 특히 신증 증후군을 갖는 환자에서, GFR의 신뢰성 있는 추정치를 제공하는데 실패하는 혈청 크레아티닌-기반 GFR 예측 방정식에 기반하기보다는 직접적 GFR 측정에 기반하였기 때문에 강건하다 (문헌 [Hofstra JM, *et al.*, *Nephrol. Dial Transplant* 2011;26:550-6] 참조). 따라서, 대조군의 결여가 에쿨리주맵 요법 및 관찰된 결과 사이의 직접적 원인-및-효과 관계에 대해 분명히 결론내리는 것을 허용하지 않음에도 불구하고, 데이터는 환자가 MPGN 및 신증 증후군을 갖는 환자를 특징구명하는 가속화된 신장 기능 소실로부터 보호되었음을 시사한다 (문헌 [Riedl M, *et al.*, *Pediatr. Nephrol.* 2017;32:43-57] 참조).

[0626] 연구의 또 다른 흥미로운 발견은 sC5b-9 혈장 수준 및 사구체 침착이 에쿨리주맵에 의해 감소된 반면, C3 혈청 수준 및 사구체 염색은 그렇지 않았다는 것이다. 이들 데이터는 MPGN이 표적화된 C5 억제에 의해 직접적으로 영향을 받을 수 없는 가속화된 C3 소비 및 C3 활성화 단편의 사구체 침착을 초래하는 대안적 보체 경로의 C3 컨



버타제의 조절이상에 의해 유도된다는 가설과 일치한다 (문헌 [Herlitz LC, *et al.*, *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012;23:1229-37] 참조). 이는 본 연구에 기재된 것들을 비롯한 보고된 사례에서, 에쿨리주맙이 왜 질환의 완전한 완화를 결코 달성하지 않았는지를 설명할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Daina E, *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 2012;366:1161-3], [Vivarelli M, Pasini A *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 2012;366:1163-5], [Radhakrishnan *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 2012;366:1165-6], [Bomback AS, *et al.*, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012;7:748-56], 및 [Le Quintrec M, *et al.*, *Am. J. Kidney Dis.* 2018] 참조). 생각할 수 있는 바로는, 임상적 개발 하의 새로운 분자, 예컨대 대안적 보체 경로의 C3 컨버타제를 표적화하는 인자 D 또는 인자 B 억제제는 C5 길항제보다 더 신장보호적인 것으로 입증될 수 있으며, MPGN을 갖는 대부분의 환자에 대한 치료 패러다임을 희망적으로 변화시킬 수 있다 (문헌 [Ricklin D, *et al.*, *Semin. Immunol.* 2016;28:208-22] 참조).

[0627]

결론적으로, 에쿨리주맙은, 에쿨리주맙으로의 치료가 가능하게는 사구체 염증을 개선시킴으로써 질환의 진행을 감속시키거나 심지어 예방하는 것을 도울 수 있는 것으로 보이기 때문에, IC-MPGN 또는 C3GN 및 말단 보체 활성화를 갖는 환자의 치료에 역할을 가질 수 있다. 그러나, 치료 투약중지는 지속적 C5 차단 가능한 장기 유익을 상쇄할 수 있는 질환의 반등과 연관된다. sC5b-9 혈장 수준, 및 가능하게는, 신장 조직에서의 C5b-9 침착에 기반한 계층화는 에쿨리주맙 요법의 가장 많은 유익을 얻을 수 있는 환자를 확인하기 위한 합리적인 접근법일 수 있다. 더욱이, 심지어 일시적 치료 투약중지가 치료 재-노출 후에 완전히 회복되는 것으로 보이지 않는 질환 활성의 반등과 연관되기 때문에, 연속적, 만성 요법이 필요하다.

서열 요약
<b>SEQ ID NO:1</b> 에쿨리주맙의 중쇄 CDR1의 아미노산 서열 (조합된 카바트-코티아 정의 하에 정의된 바와 같음)  GYIFSNIWQ
<b>SEQ ID NO:2</b> 에쿨리주맙의 중쇄 CDR2의 아미노산 서열 (카바트 정의 하에 정의된 바와 같음)  EILPGSGSTEYTFENFKD
<b>SEQ ID NO:3</b> 에쿨리주맙의 중쇄 CDR3의 아미노산 서열 (조합된 카바트 정의 하에 정의된 바와 같음).  YFFGSSPNWYFDV
<b>SEQ ID NO:4</b> 에쿨리주맙의 경쇄 CDR1의 아미노산 서열 (카바트 정의 하에 정의된 바와 같음)  GASENIYGALN
<b>SEQ ID NO:5</b> 에쿨리주맙의 경쇄 CDR2의 아미노산 서열 (카바트 정의 하에 정의된 바와 같음)  GATNLAD
<b>SEQ ID NO:6</b> 에쿨리주맙의 경쇄 CDR3의 아미노산 서열 (카바트 정의 하에 정의된 바와 같음)  QNVLNTPLT
<b>SEQ ID NO:7</b> 에쿨리주맙의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열  QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYIFSNIWQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTFENFKDRVTMTTRDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARY FFGSSPNWYFDVWGQGTLLTVSS
<b>SEQ ID NO:8</b> 에쿨리주맙, BNJ441 항체, 및 BNJ421 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열  DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNHWYQQKPGKAPKLLIYGATNLADGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQNVLTPLTFGQGTKVEIK
<b>SEQ ID NO:9</b>

[0628]



서열 요약
<p>에콜리주맵 및 BNJ421 항체의 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열</p> <p>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKRCVVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH<sup>1</sup>EALHNHYTQKSLSL<sup>2</sup>SLGK</p>
<p><b>SEQ ID NO:10</b></p> <p>에콜리주맵의 전체 중쇄의 아미노산 서열</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR<sup>3</sup>YFFGSSPNWYFDVWGQGT<sup>4</sup>LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKRCVVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH<sup>1</sup>EALHNHYTQKSLSL<sup>2</sup>SLGK</p>
<p><b>SEQ ID NO:11</b></p> <p>에콜리주맵, BNJ441 항체, 및 BNJ421 항체의 전체 경쇄의 아미노산 서열</p> <p>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWIYQQKPGKAPKLLIYGATNLAADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTP<sup>5</sup>LTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC<sup>6</sup>LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p>
<p><b>SEQ ID NO:12</b></p> <p>BNJ441 항체 및 BNJ421 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG<sup>7</sup>HIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSG<sup>8</sup>HTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR<sup>3</sup>YFFGSSPNWYFDVWGQGT<sup>4</sup>LVTVSS</p>
<p><b>SEQ ID NO:13</b></p> <p>BNJ441 항체의 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열</p> <p>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKRCVVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVL<sup>9</sup>HEALH<sup>10</sup>SHYTQKSLSL<sup>2</sup>SLGK</p>
<p><b>SEQ ID NO:14</b></p>

[0629]

서열 요약
<p>BNJ441 항체의 전체 중쇄의 아미노산 서열</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG<u>H</u>IFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM          GEILPGSG<u>H</u>TEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR          YFFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSS <i>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL</i>  <i>VKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQIYT</i>  <i>CNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR</i>  <i>TPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLT</i>  <i>VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT</i>  <i>KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV</i>  <i>DKSRWQEGNVFSCSV</i><u>L</u><u>H</u>EALH<u>S</u>HYTQKSLSLGK</p> <p><b>SEQ ID NO:15</b>          YTE 치환을 포함하는 IgG2 중쇄 불변 영역 변이체의 아미노산 서열</p> <p>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVH          TFAVLQSSGLYSLSSVTVTSSNFGTQYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKC          CVECPCPPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL<u>Y</u><u>I</u><u>T</u><u>R</u><u>E</u>PEVTCVVDVSHEDPEVQF          NWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV          SNKGLPAIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP          SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF          SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p><b>SEQ ID NO:16</b>          SEQ ID NO:15 (상기)에 제시된 중쇄 불변 영역을 포함하는 에쿨리주맙          변이체의 전체 중쇄의 아미노산 서열</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM          GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR          YFFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG          CLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTSSNF          GTQYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPCPPAPPVAGPSVFLFPPKP          KDTL<u>Y</u><u>I</u><u>T</u><u>R</u><u>E</u>PEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQ          FNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAIEKTISKTKGQPRE          PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP          PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL          PGK</p> <p><b>SEQ ID NO:17</b>          SEQ ID NO:4에 비해 위치 8에 글리신의 히스티딘으로의 치환을 갖는          에쿨리주맙의 경쇄 CDR1의 아미노산 서열 (카바트 정의 하에 정의된 바와          같음)</p> <p>GASENIY<u>H</u>ALN</p> <p><b>SEQ ID NO:18</b>          SEQ ID NO:2에 비해 위치 8에서 세린이 히스티딘으로 치환된 에쿨리주맙의          중쇄 CDR2의 아미노산 서열을 제시함</p> <p>EILPGSG<u>H</u>TEYTENFKD</p>

[0630]

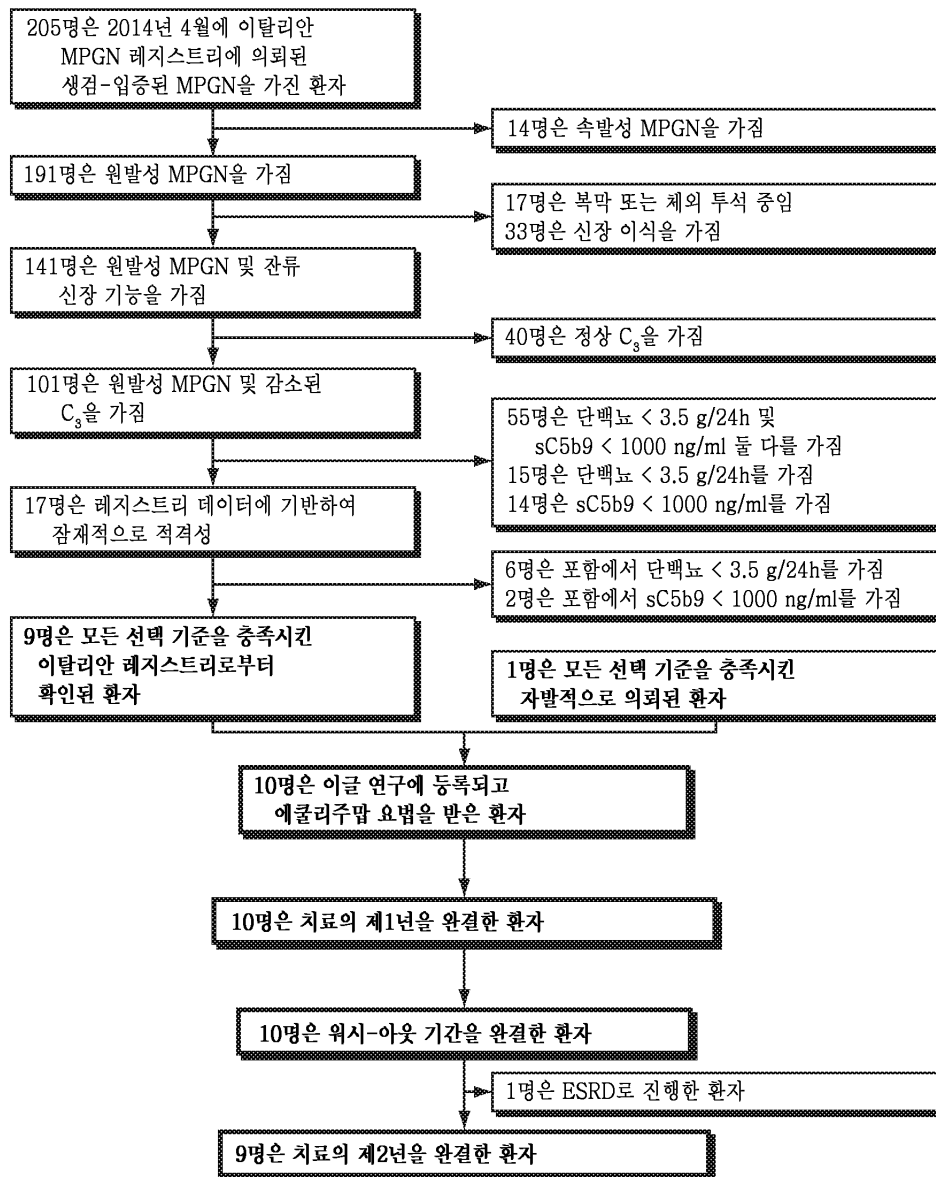
서열 요약
<p><b>SEQ ID NO:19</b>          위치 2 (SEQ ID NO:1에 비해)에서의 티로신이 히스티딘으로 치환된          에쿨리주맙의 중쇄 CDR1의 아미노산 서열</p> <p>GHIFSNYWIQ</p> <p><b>SEQ ID NO:20</b>          BNJ421 항체의 전체 중쇄의 아미노산 서열</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG<u>H</u>IFSNYWIQWVRQAPGQGLEW          MGEILPGSG<u>H</u>TEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC          ARYFFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG          CLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQ          YTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPCPPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS          RTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVL          TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT          KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV          DKSRWQEGNVFSCSV<u>M</u><u>H</u>EALH<u>N</u>HYTQKSLSLGK</p>

[0631]

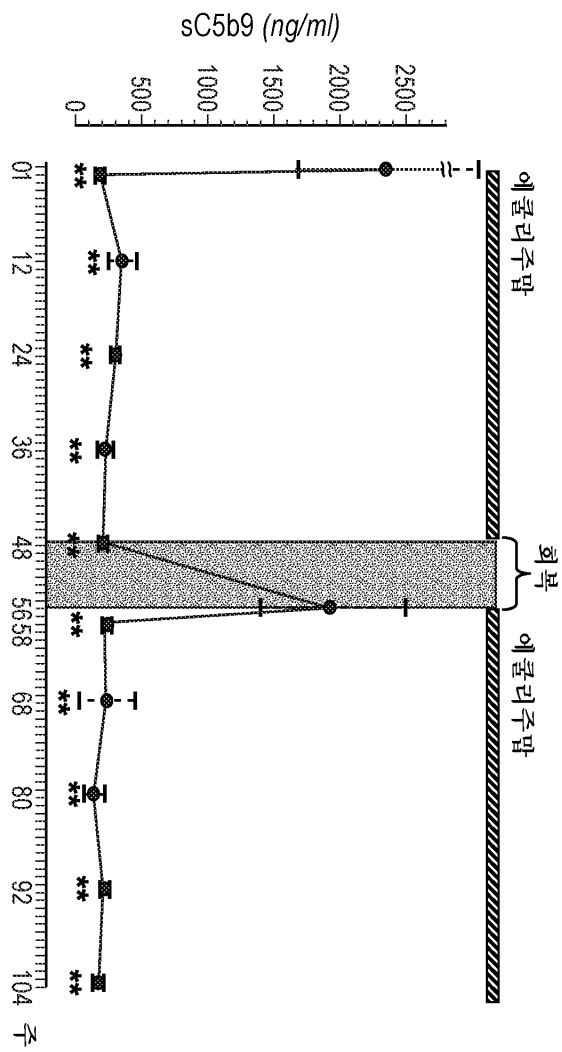
[illegible]

1. 시간: "단"은 "w"를 뜻하며 "개일"이다.
2. 기준선 데이터: 서면 사전 동의서, 환자 인구학적 데이터, 신장, 생활 방식, 결혼 상태, 교육, 직업 상태, 임신 가능성, 가족력, 이전의 질환 및 이전의 치료, 데이터에 대한 기타 임상적 관심 사항 등 (제1에 열거된 주만 수집 전 15일에 수행된) 및 해도필드스 인물로부터 백신접종 증명서 (단기 이동에서)를 포함한다.
3. 할당 장소: 최고 혈압을 갖는 팔을 제1 방에서 결정할 것이고, 혈압은 연구 전반에 걸쳐 이 팔에서 측정되어야 한다. 혈압은 아침에 및 오후에 위치에서 5분 휴식 후 팔 도막에 측정될 것이다. 3회의 측정은 같은 간격으로 수행되어야 한다.
4. 혈액 채취 및 검사: A: 크레아티닌, 우레아, 나트륨, 칼륨, 인, GOT/AST, GPT/ALT, 알칼리성 포스파타제, 감마 GT, 요산, 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, CPK, 글루코스, 트리글리세리드, 고 밀도 lipoprotein C-반응성 단백질, 이무노글로불린, 총 단백질, 알부민, 단백질 전기영동, 적혈구, 적혈구 용적률, 헤모글로빈, 혈소판, 백혈구, 호중구, 호산구, 호염기구, 림프구 및 단핵구, 헤마리드, LDH, "제0일"에 PT 및 PTT
5. 해도필드스 및 안전 평가 카운트: 크레아티닌, 우레아, 나트륨, 칼륨, GOT/AST 및 GPT/ALT
5. 보체 활성: C3, C4, C3a, C5a, Bb 및 SC5b9 수준
6. 분석: 완전 노 분석: 나트륨, 칼륨, 크레아티닌, 우레아, 글루코스, 인, 총 단백질, 알부민 및 크레아티닌 청소율, A/C 및 P/C. w0, w1, w24 및 w48에, IgG, 알부민, 칼륨 및 나트륨 분석: 청소율

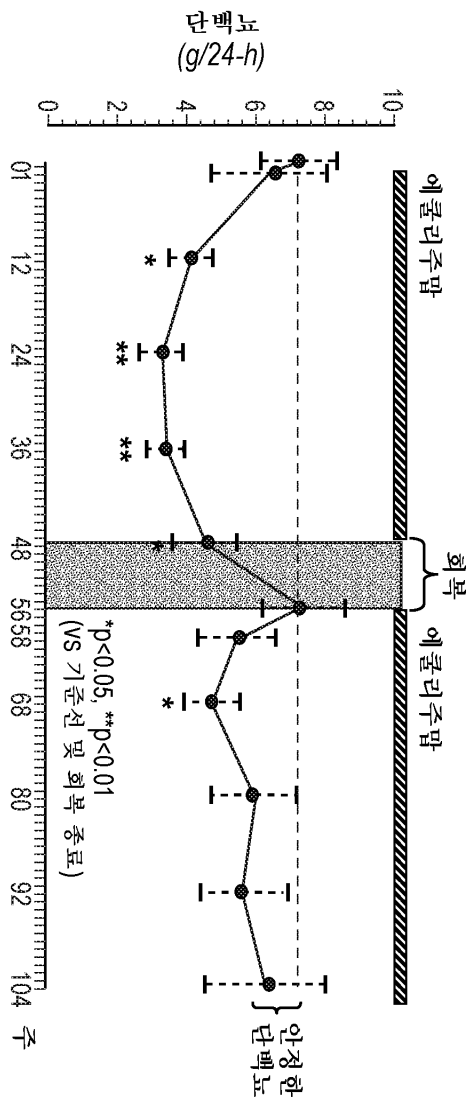
도면2



도면3a

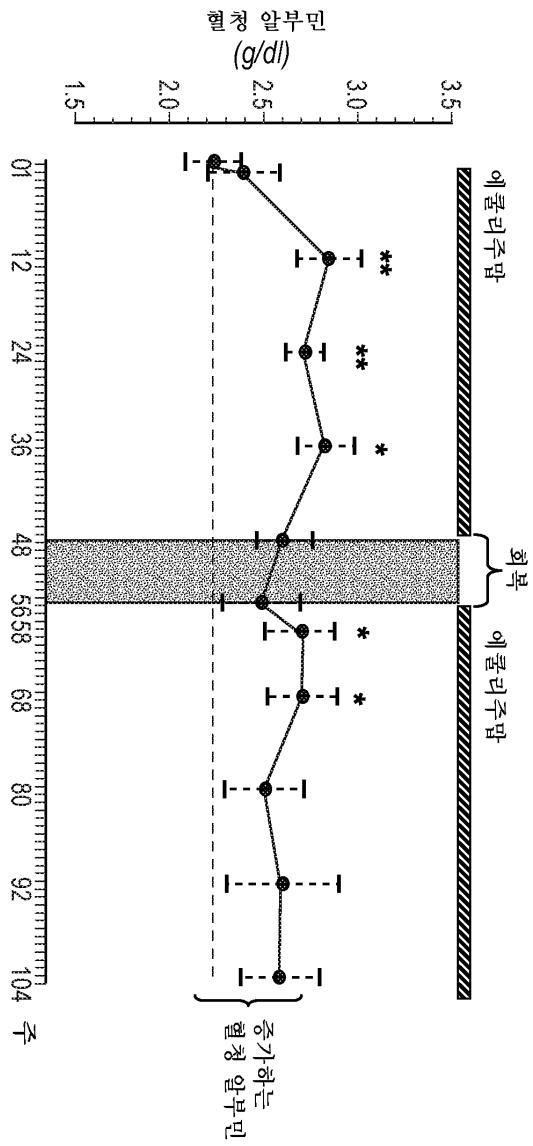


도면3b

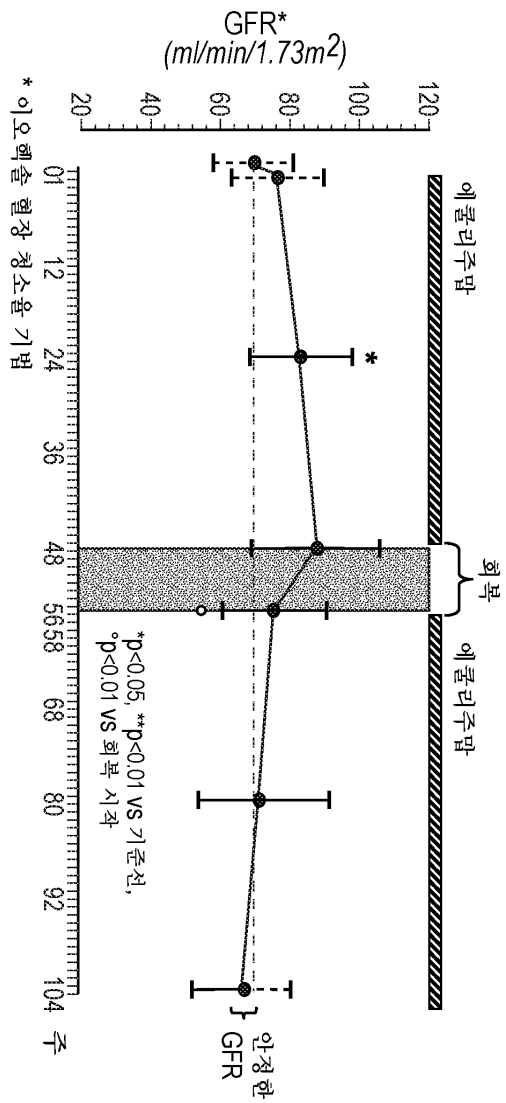




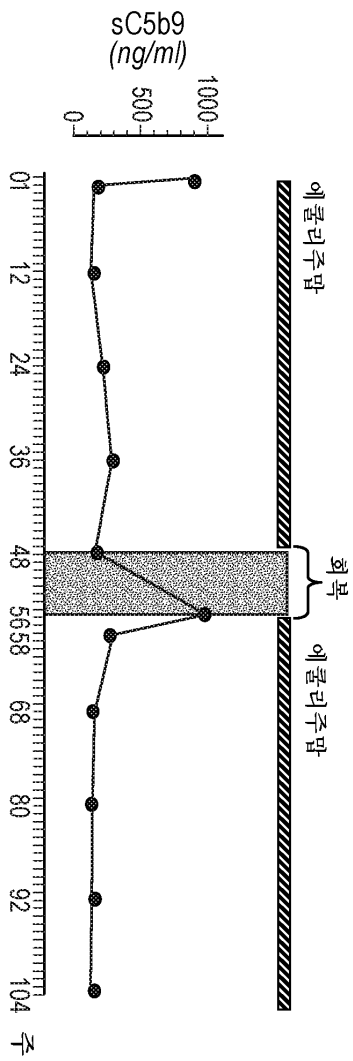
도면4a



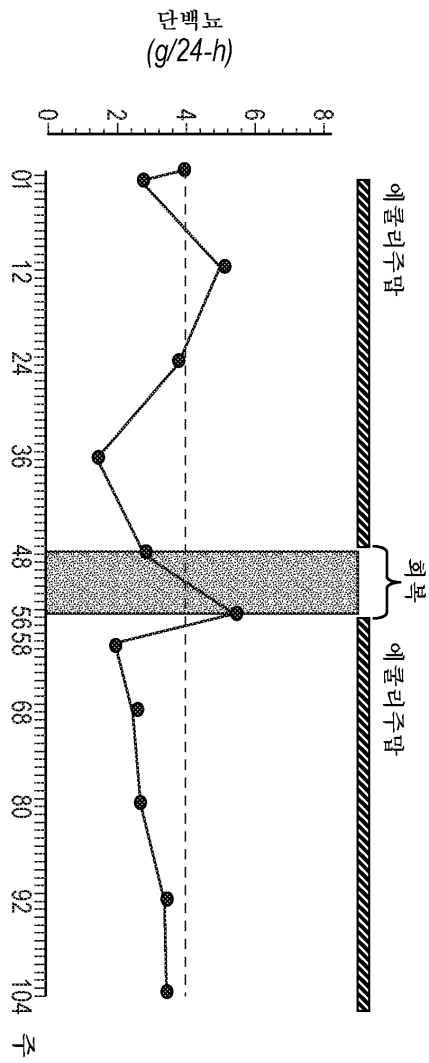
도면4b



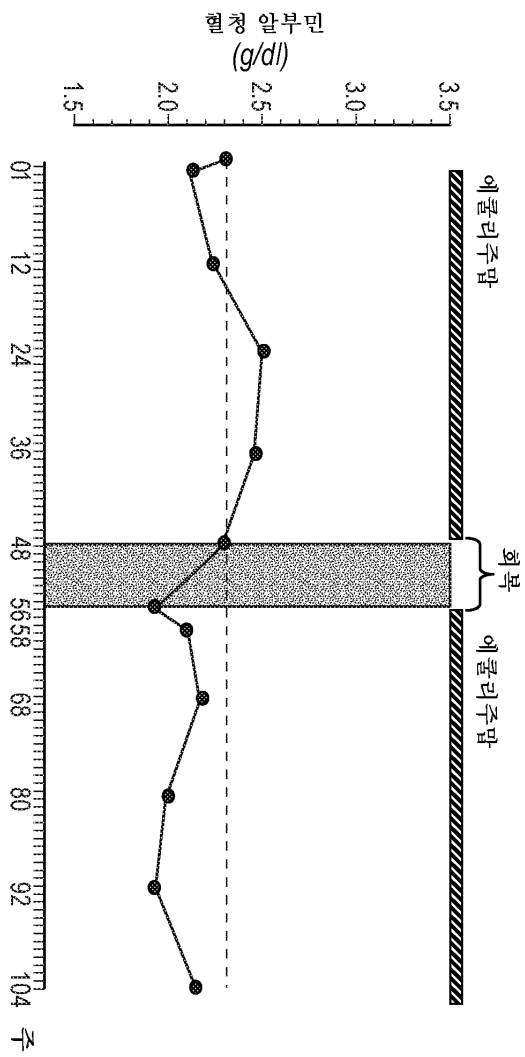
도면5a



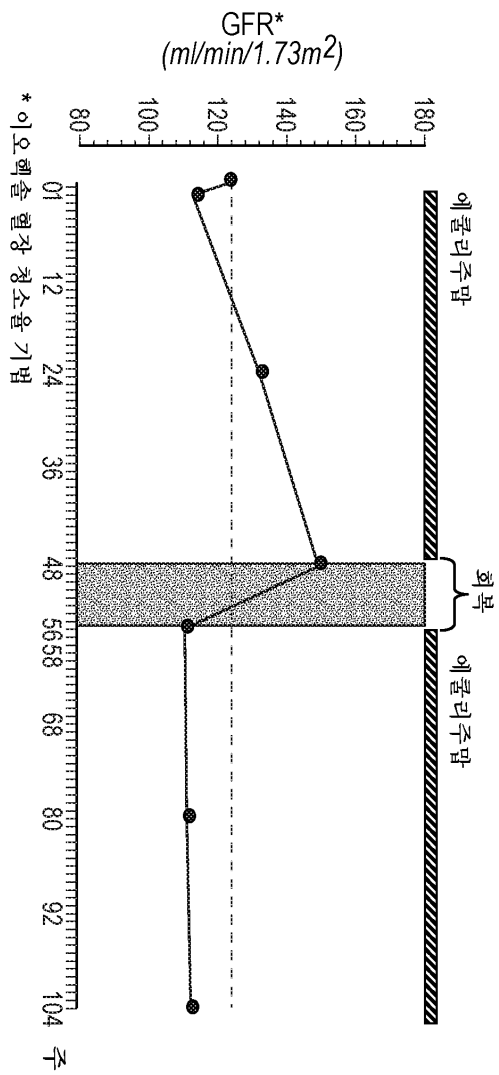
도면5b



도면6a



도면6b





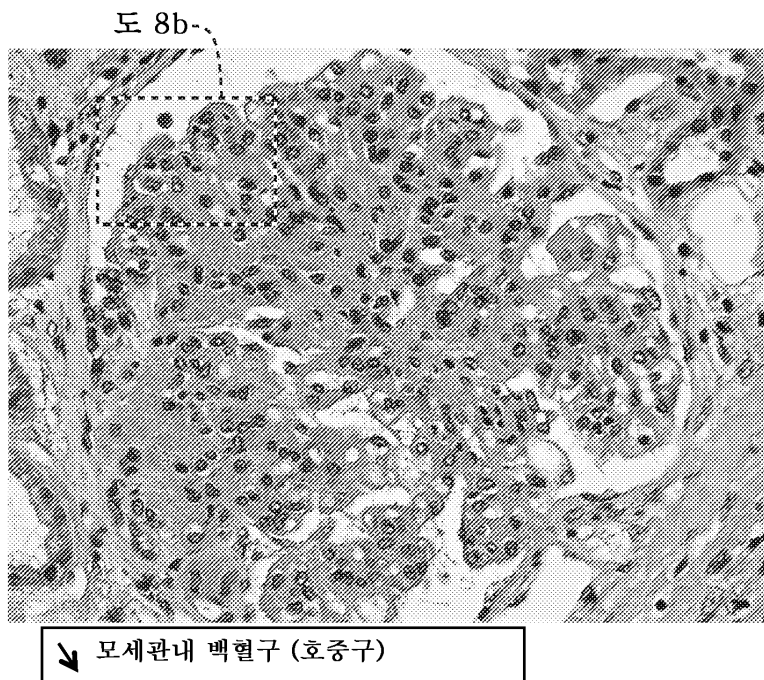
도면17

주	기준선에 비해 에플리주면으로의 2회의 치료 기간 (제0a주 내지 제48a주 및 제0b주 내지 제48b주) 및 위시아웃 기간 (제48a주 내지 제0b주) 동안의 임상적 및 실험실 파라미터의 변화											
	0a	1	1a	12a	24a	36a	48a	0b	12b	24b	36b	48b
모체 무게	2420 [191-339]	177 [114-207]**	345 [264-399]**	289 [225-377]**	206 [132-248]**	188 [147-262]**	218 [173-265]	221 [161-238]**	142 [119-262]**	203 [139-312]**	149 [128-194]**	149 [128-194]**
SGR <sub>max</sub> [mg/kg]	14.5 [10.3-24.4]	13.5 [9.18-3]	13.8 [9.8-15.9]*	13.1 [8.8-18.1]	11.1 [9.8-15.1]	13.8 [11.3-16.4]	20.6 [11.7-31.2]*	13.4 [11.9-22.3]	13.5 [12.0-16.9]	12.5 [11.2-19.1]	11.1 [9.6-16.9]	11.1 [9.6-16.9]
C <sub>max</sub> [mg/L]	15.0 [10.3-28.4]	19.6 [12.5-26.9]*	15.2 [14.2-26.6]	19.8 [14.6-26.4]	17.5 [12.1-23.2]	17.0 [12.9-22.2]	18.5 [14.3-26.4]	19.0 [15.0-27.5]	18.4 [13.6-27.5]	18.5 [12.8-27.1]	15.8 [11.3-17.9]	15.8 [11.3-17.9]
임상적 파라미터												
체중 [kg]	59.1 ± 15	58.3 ± 14	58.2 ± 12	58.1 ± 12	60.7 ± 11	59.6 ± 11	63.0 ± 10	60.8 ± 10	61.2 ± 10	60.9 ± 9	61.1 ± 9	61.1 ± 9
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	21.5 ± 3.3	21.2 ± 3.1	21.2 ± 2.7	20.9 ± 2.8	21.5 ± 2.7	21.3 ± 2.8	22.1 ± 2.8	21.5 ± 2.7	21.6 ± 2.5	21.5 ± 2.5	21.8 ± 2.6	21.8 ± 2.6
수축기 BP [mmHg]	120.8 ± 14	115.8 ± 13*	116.8 ± 17	115.9 ± 16	114.3 ± 12*	118.4 ± 13	120.0 ± 16	119.2 ± 13	118.6 ± 11	120.2 ± 24	115.2 ± 14	115.2 ± 14
확장기 BP [mmHg]	74.8 ± 13	73.7 ± 12	73.7 ± 14	72.4 ± 10	70.5 ± 9	74.5 ± 15	77.5 ± 17	73.4 ± 12	75.4 ± 9	75.9 ± 16	71.4 ± 9	71.4 ± 9
실험실 파라미터												
총 bilirubin [mg/dL]	22.84 ± 30	231.9 ± 56	204.0 ± 33**	184.0 ± 43**	183.4 ± 27**	215.1 ± 83	241.7 ± 51	238.2 ± 59	221.2 ± 53	212.4 ± 55	214.3 ± 55	214.3 ± 55
LDL [mg/dL]	148.6 ± 39	148.0 ± 61	121.1 ± 38*	111.9 ± 50*	102.4 ± 31*	155.0 ± 76	146.7 ± 46	151.3 ± 59	140.7 ± 52	134.6 ± 52	134.4 ± 58	134.4 ± 58
HDL [mg/dL]	47.5 ± 13	55.2 ± 34	54.5 ± 20*	49.0 ± 13	53.3 ± 23	48.4 ± 16	48.3 ± 19	51.1 ± 24	42.8 ± 16	48.1 ± 26	48.7 ± 21	48.7 ± 21
LDL/HDL ratio	3.45 ± 1.6	3.36 ± 1.7	2.56 ± 1.1*	2.53 ± 1.4*	2.40 ± 1.4*	3.26 ± 2.4	3.91 ± 2.3	3.76 ± 2.6	3.81 ± 2.0	3.29 ± 1.5	3.35 ± 2.0	3.35 ± 2.0
혈청 트리글리세리드 [mg/dL]	103 [77-231]	107 [89-153]	112 [103-156]	113 [82-142]	118 [81-154]	109 [88-150]	113 [89-159]	114 [81-151]	118 [80-159]	111 [85-181]	85 [59-145]	85 [59-145]
혈청 콜레스테롤 [mg/dL]	88.3 ± 10	74.4 ± 10*	79.6 ± 17	93.5 ± 17	82.1 ± 19*	87.7 ± 19	90.5 ± 7.2	79.8 ± 17	86.5 ± 9.1	78.0 ± 11.3	86.6 ± 6.4	86.6 ± 6.4
혈청 콜레스테롤/HDL	8.34 ± 0.4	9.54 ± 0.5	7.94 ± 0.5	8.52 ± 0.3	7.77 ± 0.1	8.52 ± 0.3	8.26 ± 0.4	7.56 ± 0.2	8.31 ± 0.4	7.61 ± 0.2	8.28 ± 0.4	8.28 ± 0.4
혈청 포스페이트 [mg/dL]	5.46 ± 0.7	5.52 ± 0.5	4.86 ± 0.7	4.84 ± 0.5	4.42 ± 1.2*	5.05 ± 0.7	5.43 ± 0.9	4.23 ± 1.2*	5.08 ± 0.8	4.26 ± 1.2*	4.92 ± 0.6	4.92 ± 0.6
혈청 칼슘 [mg/dL]	4.71 ± 0.7	4.73 ± 0.5	4.86 ± 0.7	4.51 ± 0.4	4.83 ± 0.4	4.46 ± 0.3	4.83 ± 0.5	4.76 ± 0.5	4.50 ± 0.6	4.80 ± 0.5	4.56 ± 0.8	4.56 ± 0.8
혈청 단백질 [g/dL]	4.64 ± 0.8	4.93 ± 0.8	5.33 ± 0.5*	5.18 ± 0.4*	5.22 ± 0.6*	4.92 ± 0.6	4.64 ± 0.9	5.13 ± 0.7*	4.83 ± 0.9	5.20 ± 1.0	4.71 ± 0.9	4.71 ± 0.9
혈청 알부민 [g/dL]	2.44 ± 0.5	2.47 ± 0.5	2.87 ± 0.6*	2.72 ± 0.3*	2.83 ± 0.5*	2.65 ± 0.4	2.49 ± 0.6	2.71 ± 0.6	2.55 ± 0.6	2.76 ± 0.7	2.49 ± 0.6	2.49 ± 0.6
혈청 크레아티닌 [mg/dL]	1.21 ± 1.0	1.13 ± 0.9	1.06 ± 0.8	1.07 ± 0.8	1.12 ± 1.0	1.21 ± 1.1	1.08 ± 1.0*	1.45 ± 1.2	1.54 ± 1.7	1.81 ± 2.3	1.17 ± 0.8*	1.17 ± 0.8*
신장 기능 파라미터												
측정된 GFR [mL/min/1.73m <sup>2</sup> ]	78.0 [30.7-91.5]	83.1 [32.7-112.2]	-	90.1 [37.2-123.3]**	-	80.1 [29.2-137.7]	75.8 [38.5-110.2]	-	69.9 [24.4-102.9]	-	70.2 [40.3-114.1]	70.2 [40.3-114.1]
추정된 GFR [mL/min/1.73m <sup>2</sup> ]	125.9 [37.3-162.8]	130.2 [52.1-162.1]	-	133.8 [41.1-154.8]	-	133.1 [44.4-155.9]	110.1 [30.0-155.9]*	-	123.1 [34.3-155.9]	-	90.4 [57.4-152.4]*	90.4 [57.4-152.4]*
단백뇨 [g/24h]	6.03 [4.84-12.4]	4.5 [3.6-11.9]*	4.8 [3.6-5.36]*	3.7 [3.1-7.44]**	3.4 [3.1-10.42]**	5.36 [3.09-5.79]*	7.02 [4.26-9.49]	-	6.06 [3.40-8.10]	-	6.43 [3.77-9.9]	7.79 [2.11-8.43]
알부민뇨 [mg/mg]	3.98 [2.02-56.8]	26.0 [1.70-53.6]	29.6 [1.83-37.1]	19.0 [1.86-20.0]*	19.2 [1.67-23.3]	26.6 [1.70-37.3]	28.9 [1.88-44.9]	-	15.1 [9.6-30.8]	-	33.9 [1.93-39.9]	34.1 [9.8-32.1]
인산염뇨 [mg/24시간]	107 [93-171]	136 [103-167]	152 [113-167]	138 [124-162]	126 [110-180]	140 [109-164]	163 [132-173]	117 [101-142]	166 [95-197]	126 [115-169]	119 [99-152]	119 [99-152]
나트륨뇨 [mg/24시간]	617 [407-663]	651 [447-739]	535 [459-591]	572 [450-780]	572 [450-591]	580 [428-761]	608 [439-625]	553 [420-576]	544 [479-591]	561 [470-570]	570 [505-633]	570 [505-633]
노 우레아 [mg/24시간]	18.2 [13.6-22.2]	19.1 [16.2-22.0]	16.6 [14.0-18.5]	17.3 [15.1-22.9]	17.1 [11.5-20.5]	15.4 [14.0-20.5]	16.5 [16.2-17.3]	17.4 [14.7-19.4]	15.8 [14.2-19.2]	15.7 [15.6-17.6]	15.2 [14.4-17.1]	15.2 [14.4-17.1]
알부민 분획 계수	238 [117-580]	126 [76-422]**	-	14.6 [12.7-28.4]**	-	171 [25 to 284]	243 [89 to 438]	-	252 [61 to 449]	-	392 [42 to 683]	392 [42 to 683]
γG 분획 계수	42.3 [22.6-95.8]	24.7 [3.4-44.5]**	-	14.6 [12.7-28.4]**	-	32.1 [4.9-81.7]	50.3 [15.9-148.5]	-	59.2 [12.4-137.7]	-	121.6 [8.4-320.6]	121.6 [8.4-320.6]

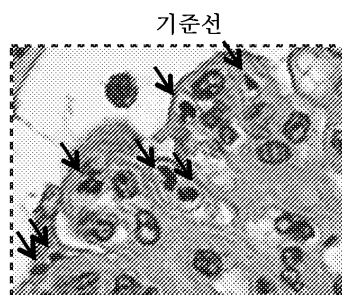
이러한 결과는 평균 ± SD 또는 중앙값 [IQR], T-검정 또는 부호 순위 검정 vs 기준선 (0a): \*p<0.05, \*\*p<0.01.

데이터는 평균 ± SD 또는 중앙값 [IQR]. \*스튜던트 또는 부호 순위 검정 vs 기준선 (0a), \*\*p<0.05, \*\*\*p<0.01.

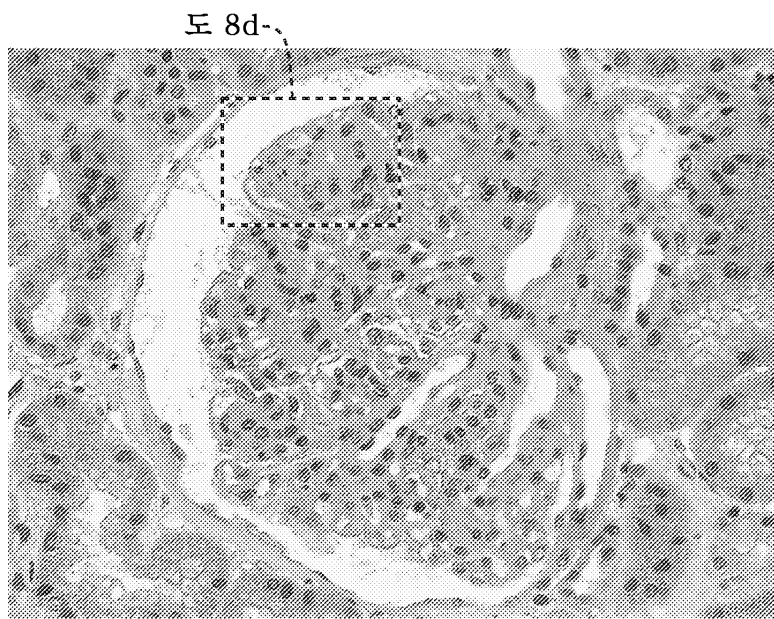
도면8a



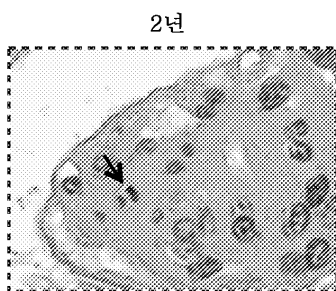
도면8b



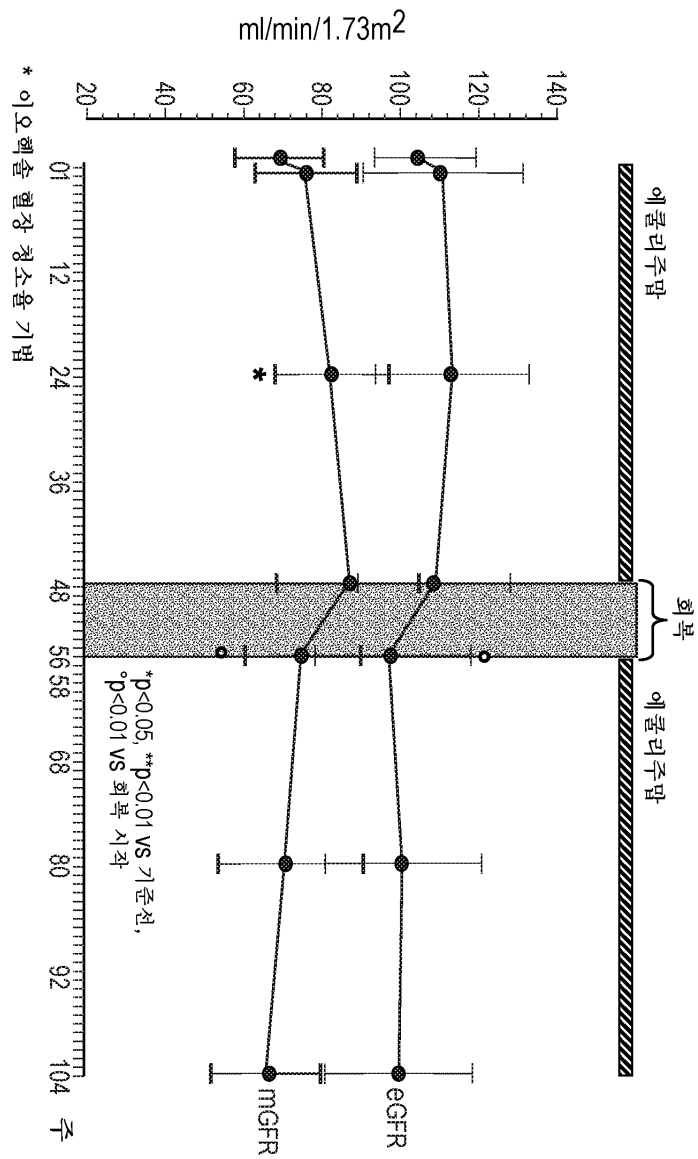
도면8c



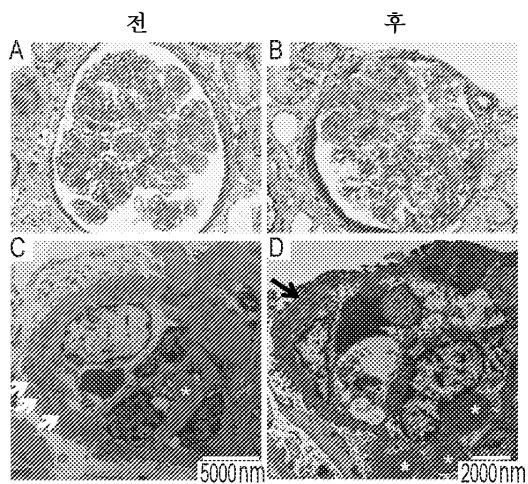
도면8d



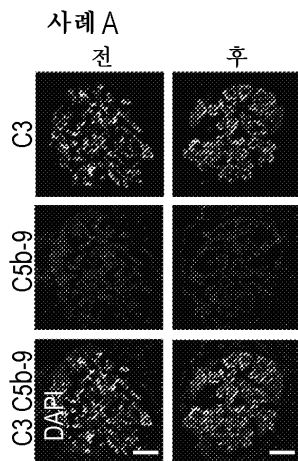
도면9



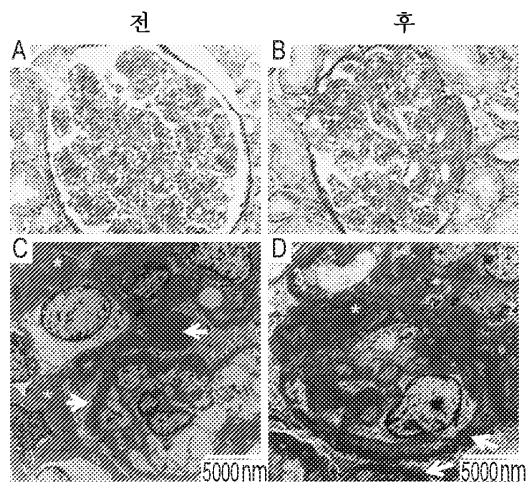
도면10a



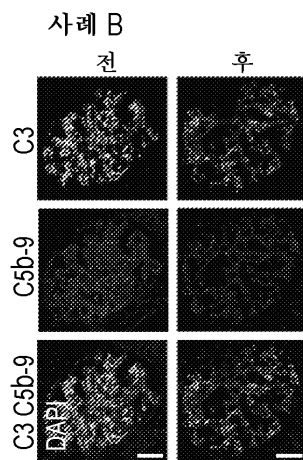
### 도면10b



### 도면10c



### 도면10d



### 서열 목록

#### SEQUENCE LISTING

<110> ALEXION PHARMACEUTICALS, INC.



<120> DOSAGE AND ADMINISTRATION OF ANTI-C5 ANTIBODIES FOR TREATMENT OF  
PATIENTS WITH MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS

<130> AXJ-201PC

<140><141><150> 62/652,615

<151> 2018-04-04

<150> 62/568,060

<151> 2017-10-04

<160> 20

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1

Gly Tyr Ile Phe Ser Asn Tyr Trp Ile Gln

1 5 10

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 2

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

1 5 10 15

Asp

<210> 3

<211> 13

<212> PRT



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 3

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

1 5 10

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 4

Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala Leu Asn

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 5

Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 6

Gln Asn Val Leu Asn Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 7

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 8

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 8

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 9

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60  
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95  
 Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 100 105 110  
  
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
 115 120 125  
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 130 135 140  
 Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 145 150 155 160  
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn  
 165 170 175  
  
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 180 185 190  
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro  
 195 200 205  
 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 210 215 220  
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn  
 225 230 235 240  
  
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
 245 250 255  
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 260 265 270  
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg  
 275 280 285  
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300

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

305 310 315 320

Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 10

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr

325 330 335

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

340 345 350

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp



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

405 410 415

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

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

435                      440                      445

<210> 11

<211> 214

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 11

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

1                    5                    10                    15  
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

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

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115                      120                      125

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

130

135

140

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

145

150

155

160

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

165

170

175

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

180

185

190

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

195

200

205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 12

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 12

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 13

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 13

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

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

115

120

125

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

130

135

140

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
145 150 155 160  
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn  
165 170 175  
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
180 185 190  
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro  
195 200 205  
  
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
210 215 220  
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn  
225 230 235 240  
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
245 250 255  
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
260 265 270  
  
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg  
275 280 285  
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys  
290 295 300  
Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
305 310 315 320  
Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
325

<210> 14

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 14

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

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

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

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

435 440 445  
 <210> 15  
 <211> 326  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"



<400> 15

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

290 295 300  
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 305 310 315 320  
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 325

<210> 16

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 16

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg  
245 250 255

Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro  
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Met Glu Val His Asn Ala  
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val  
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr  
305 310 315 320

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

Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

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

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

<210> 17

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 17

Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr His Ala Leu Asn

1 5 10

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 18

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

1 5 10 15

Asp

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 19

Gly His Ile Phe Ser Asn Tyr Trp Ile Gln

1 5 10

<210> 20

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Phe Phe Gly Ser Ser Pro Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp  
100 105 110  
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
115 120 125  
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
130 135 140  
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
145 150 155 160  
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
165 170 175  
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
180 185 190  
Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
195 200 205  
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys  
210 215 220  
Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser  
225 230 235 240  
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg  
245 250 255  
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro  
260 265 270  
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
275 280 285  
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val  
290 295 300  
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr  
305 310 315 320  
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr  
325 330 335  
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340	345	350	
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys			
355	360	365	
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser			
370	375	380	
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp			
385	390	395	400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser			
405	410	415	
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala			
420	425	430	
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys			
435	440	445	