(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0097118
(43) 공개일자 2023년06월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 37/02* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2803 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7018007
(22) 출원일자(국제) 2021년10월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년05월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/057443
(87) 국제공개번호 WO 2022/094334
국제공개일자 2022년05월05일
(30) 우선권주장
63/107,182 2020년10월29일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
비엘라 바이오, 인크.
미국 메릴랜드 20878, 게이더스버그, 원 메디뮨 웨이
(72) 발명자
쉬 드웨이
미국 20878 메릴랜드 게이더스버그 원 메디뮨 웨이 비엘라 바이오, 인크. 내
래치포드 존
미국 20878 메릴랜드 게이더스버그 원 메디뮨 웨이 비엘라 바이오, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

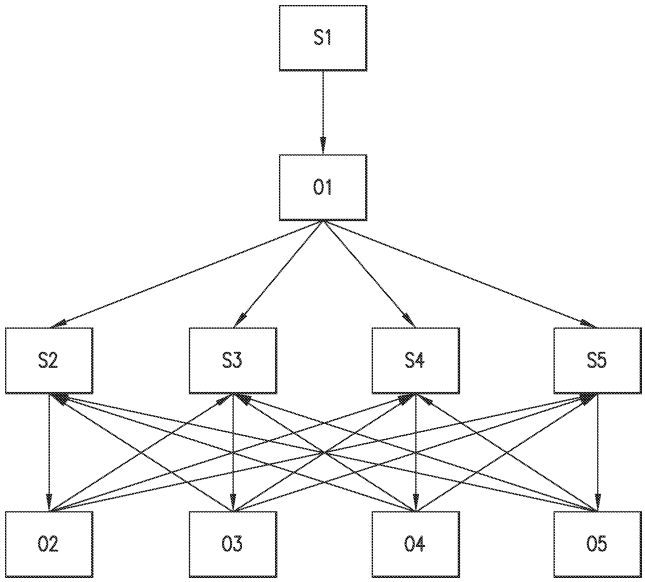
전체 청구항 수 : 총 75 항

(54) 발명의 명칭 **자가면역 질환을 치료하기 위한 항-CD19 항체의 사용**

(57) 요 약

자가면역 질환을 치료하기 위해 항-CD19 항체를 사용하는 방법이 본원에 개시되어 있다. 특히, 시신경 척수염 스펙트럼 장애를 치료하기 위한 인간화된, 친화도-최적화된, 어푸코실화된 IgG1 카파 모노클로날 항체인 VIB551의 사용.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 37/02 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/73 (2013.01)

(72) 발명자
카츠 엘리제르
미국 20878 메릴랜드 게이더스버그 원 메디뮨 웨이 비엘라 바이오, 인크. 내
리스 윌리엄
미국 20878 메릴랜드 게이더스버그 원 메디뮨 웨이 비엘라 바이오, 인크. 내

(30) 우선권주장
63/143,541 2021년01월29일 미국(US)
63/178,286 2021년04월22일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

시신경 척수염 스펙트럼 장애(NMOSD)를 치료하는 방법으로서,

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있는, 방법.

청구항 2

NMOSD를 치료하는 방법으로서,

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량으로 치료받는 동안 또는 이로부터 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 4

NMOSD를 치료하는 방법으로서,

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

환자는 성상세포 수로 아쿠아포린-4(AQP4)-면역글로불린(Ig)G^+ 환자이고,

VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되고,

환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

청구항 5

NMOSD를 치료하는 방법으로서,

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

환자는 AQP4-IgG^+ 환자이고,

VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되고,

환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고; 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

청구항 6

제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

환자는 VIB551의 적어도 1 회의 초기 용량을 제공받는, 방법.

청구항 7

제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

VIB551은 300 mg의 제1 초기 용량, 제1 초기 용량 2 주 후 300 mg의 제2 초기 용량, 및 제1 초기 용량 이후 6 개월 마다 300 mg의 후속 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서,

경구 코르티코스테로이드는 초기 VIB551 용량과 함께 환자에 공동-투여되는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

경구 코르티코스테로이드는 적어도 2 주 동안 매일 투여되는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

항-CD20 항체는 리툭시맙인, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

치료는 환자에서 쿠르츠케 확장된 장애 중증도 척도(EDSS)의 악화의 감소인, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서,

환자에서 EDSS의 악화의 감소는

환자가 0의 기준선 점수를 갖는 경우, EDSS 점수에서 2 포인트 미만의 악화;

환자가 1 내지 5의 기준선 점수를 갖는 경우, 1 포인트 미만의 악화; 또는

환자가 5.5 이상의 기준선 점수를 갖는 경우, 0.5 포인트 미만의 악화

인, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

치료는 활성 자기 공명 영상법(MRI) 병변의 개수의 감소인, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서,

활성 MRI 병변은 확대된 T2 MRI 병변인, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

치료는 새로운 MRI 병변의 개수의 감소인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

치료는 환자에서 변형된 랭킨 점수의 악화의 감소인, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

치료는 NMOSD와 관련된 환자의 원내 입원의 빈도의 감소인, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

치료는 환자의 NMOSD-관련된 발병의 위험의 감소인, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서,

NMOSD-관련된 발병은 NMOSD와 관련된 새로운 증상의 출현 또는 기존 증상의 악화를 특징으로 하는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서,

증상은 눈 증상인, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서,

눈 증상은 눈의 통증, 흐린 시력, 시력의 상실, 또는 MRI에 의해 검출되는 시신경 병변의 출현인, 방법.

청구항 22

제19항에 있어서,

증상은 척수 증상인, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서,

척수 증상은 심부 또는 신경근 통증, 사지 감각이상, 쇠약, 괄약근 기능장애, 레미떼 징후, 또는 MRI에 의해 검출 가능한 척수 병변인, 방법.

청구항 24

제19항에 있어서,

증상은 뇌 또는 뇌간 증상인, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서,

뇌 또는 뇌간 증상은 메스꺼움, 복시, 안구 운동 마비, 현기증, 난치성 구토, 난치성 딸꾹질, 구음장애, 삼킴곤란, 쇠약, 뇌병증, 시상하부 기능장애, 또는 MRI에 의해 검출 가능한 뇌 또는 뇌간 병변인, 방법.

청구항 26

제18항에 있어서,

NMOSD-관련된 발병의 위험의 감소는 60 내지 85%인, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

치료는 시신경염의 감소인, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

치료는 NMOSD-관련된 발병의 중증도의 감소인, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서,

NMOSD-관련된 발병의 중증도의 감소는 주요 등급으로 분류된 NMOSD-관련된 발병의 감소인, 방법.

청구항 30

제28항에 있어서,

NMOSD-관련된 발병의 중증도의 감소는 원내 입원을 필요로 하는 NMOSD 발병의 감소인, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

치료는 환자에서 NMOSD-관련된 통증의 감소인, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서,

NMOSD-관련된 통증의 감소는 환자의 다리에서의 통증을 측정함으로써 결정되는, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

6 개월마다 300 mg의 VIB551을 처음 투여하기 2 주 전에, 300 mg의 초기 VIB551 용량이 대상체에 투여되는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서,

경구 코르티코스테로이드는 300 mg의 초기 VIB551 용량과 함께 환자에 공동-투여되는, 방법.

청구항 35

제1항 또는 제2항에 있어서,

환자는 AQP4-IgG 혈청양성인, 방법.

청구항 36

NMOSD로 진단된 환자에서 활성 MRI 병변을 감소시키는 방법으로서,

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

청구항 37

NMOSD로 진단된 환자에서 활성 MRI 병변을 감소시키는 방법으로서,

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD

발병이 있었던, 방법.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서,

VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 39

NMOSD로 진단된 환자에서 활성 MRI 병변을 감소시키는 방법으로서,

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었고;

VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 40

NMOSD로 진단된 환자에서 활성 MRI 병변을 감소시키는 방법으로서,

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었고;

VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 41

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 AQP4-IgG^+ 환자에서 AQP4-IgG 역가를 감소시키는 방법으로서,

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

청구항 42

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 AQP4-IgG^+ 환자에서 AQP4-IgG 역가를 감소시키는 방법으로서,

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

청구항 43

제41항 또는 제42항에 있어서,

VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 44

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 AQP4-IgG^+ 환자에서 AQP4-IgG 역가를 감소시키는 방법으로서,

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었고;

VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 45

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 AQP4-IgG^{+} 환자에서 AQP4-IgG 역가를 감소시키는 방법으로서,

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었고;

VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서,

투여는 적어도 6 개월 동안 순환하는 CD20+ B 세포의 적어도 90%를 고갈시키는, 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

투여는 환자에서 감염의 위험을 증가시키지 않는, 방법.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서,

VIB551은 투여 이후 8 일 이내에 말초 혈액 CD20^{-} 형질모세포 및 형질 세포를 고갈시키는, 방법.

청구항 49

NMOSD로 진단된 환자에서 NMOSD-관련된 장애를 감소시키는 방법으로서,

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

청구항 50

NMOSD로 진단된 환자에서 NMOSD-관련된 장애를 감소시키는 방법으로서,

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

청구항 51

제49항 또는 제50항에 있어서,

VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 52

NMOSD로 진단된 환자에서 NMOSD-관련된 장애를 감소시키는 방법으로서,

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었고;

VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 53

NMOSD로 진단된 환자에서 NMOSD-관련된 장애를 감소시키는 방법으로서,

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었고;

VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 54

제49항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서,

환자에서의 NMOSD-관련된 장애의 감소는 환자에서의 NMOSD-관련된 장애의 악화율의 감소인, 방법.

청구항 55

제49항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서,

환자에서의 NMOSD-관련된 장애의 감소는 환자에서의 NMOSD-관련된 장애의 약화인, 방법.

청구항 56

제49항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서,

NMOSD-관련된 장애는 신경학적 장애인, 방법.

청구항 57

제49항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,

NMOSD-관련된 장애의 감소는 EDSS를 사용하여 결정되는, 방법.

청구항 58

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에서 NMOSD-관련된 발병을 감소시키는 방법으로서,

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

청구항 59

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에서 NMOSD-관련된 발병을 감소시키는 방법으로서,

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

청구항 60

제58항 또는 제59항에 있어서,

VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 61

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에서 NMOSD-관련된 발병을 감소시키는 방법으로서,

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이

있었고;

VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 62

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에서 NMOSD-관련된 발병을 감소시키는 방법으로서,

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었고;

VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 63

제61항 또는 제62항에 있어서,

환자가 고통받는 NMOSD-관련된 발병은 시신경염, 척수염 또는 뇌간 발병 중 임의의 하나 이상을 포함하는, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서,

환자가 고통받는 NMOSD-관련된 발병은 임상적으로 무증상성인, 방법.

청구항 65

제36항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서,

환자는 VIB551의 적어도 1 회의 초기 용량을 제공받는, 방법.

청구항 66

제65항에 있어서,

VIB551은 300 mg의 제1 초기 용량, 제1 초기 용량 2 주 후 300 mg의 제2 초기 용량, 및 제1 초기 용량 이후 6 개월마다 300 mg의 후속 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 67

제66항에 있어서,

경구 코르티코스테로이드는 300 mg의 초기 VIB551 용량과 함께 환자에 공동-투여되는, 방법.

청구항 68

제67항에 있어서,

경구 코르티코스테로이드는 적어도 2 주 동안 매일 투여되는, 방법.

청구항 69

제36항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서,

항-CD20 항체는 리툭시맙인, 방법.

청구항 70

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서,

VIB551은 SEQ ID NO:1의 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH) 및 SEQ ID NO:2의 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는, 방법.

청구항 71

NMOSD를 치료하는 방법으로서,

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체를 투여하는 단계를 포함하며,

환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

청구항 72

NMOSD를 치료하는 방법으로서,

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체를 투여하는 단계를 포함하며,

환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

청구항 73

NMOSD를 치료하는 방법으로서,

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

환자는 AQP4-IgG^{+} 환자이고,

VIB551은 300 mg의 제1 초기 용량, 제1 초기 용량 2 주 후 300 mg의 제2 초기 용량, 및 제1 초기 용량 이후 6 개월마다 300 mg의 후속 용량으로 정맥내 투여되고,

환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

청구항 74

NMOSD를 치료하는 방법으로서,

NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

환자는 AQP4-IgG^{+} 환자이고,

VIB551은 300 mg의 제1 초기 용량, 제1 초기 용량 2 주 후 300 mg의 제2 초기 용량, 및 제1 초기 용량 이후 6 개월마다 300 mg의 후속 용량으로 정맥내 투여되고,

환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고; 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서,

투여하기 이전에,

사전에 항-CD20 항체로 치료받았던 환자를 식별하는 단계;

환자가

(i) 항-CD20 항체로 치료받는 동안 적어도 1 건의 NMOSD 발병으로 고통받았거나;

(ii) 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 적어도 1 건의 NMOSD 발병으로 고통받은 적이 있는지 결정하는 단계; 및

(i) 또는 (ii)의 결정의 결과로서 항-CD19 항체를 투여할 환자를 선택하는 단계

를 추가로 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 교차-참조

[0002] 본 출원은 2020 년 10 월 29 일에 출원된 미국 가출원 번호 63/107,182, 2021 년 1 월 29 일에 출원된 63/143,541, 및 2021 년 4 월 22 일에 출원된 63/178,286의 우선권을 주장하며, 이의 각각의 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록에 대한 참조

[0004] 본 출원은 2021 년 10 월 27 일에 생성되고 9.50 킬로바이트의 크기를 갖는 "HOPA_030_03WO_SeqList_ST25"라는 제목의 텍스트 파일로서 EFS-Web을 통해 출원과 함께 제출된 서열 목록을 참조로 포함한다.

배 경 기 술

[0005] 시신경 척수염 스펙트럼 장애(NMOSD)는 0·5-4·4/100 000의 유병률을 갖는 중증의, 자가면역, 염증성 중추 신경계 질환이다.(Cree BA, Bennett JL, Sheehan M, et al. Placebo-controlled study in neuromyelitis optica - ethical and design considerations. *Mult Scler* 2016; **22**: 862-72.) NMOSD는 시신경염, 횡단 척수염, 및 덜 통상적으로 간뇌, 뇌간 및 대뇌 반구 발병을 나타낸다.(Cree BA, Bennett JL, Sheehan M, et al. Placebo-controlled study in neuromyelitis optica - ethical and design considerations. *Mult Scler* 2016; **22**: 862-72.) 발병으로부터의 불완전한 회복이 전형적이며, 환자는 호흡 부전으로 사망할 위험이 있다.(Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; **6**: 805-15.)

[0006] 한때 다발성 경화증 변이로 간주되었던 NMOSD는 이제 성상아교세포 손상, 탈수초화 및 유의한 뉴런 손실을 특징으로 하는 별개의 질환으로서 인식되며; 대부분의 손상은 급성 발병 동안에 발생한다(Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; **6**: 805-15; Fujihara K, Misu T, Nakashima I, et al. Neuromyelitis optica should be classified as an astrocytopathic disease rather than a demyelinating disease. *Clin Exp Neuroimmunol* 2012; **3**: 58-73.). 성상세포 수로 아쿠아포린-4(AQP4)-면역글로불린 G(IgG)에 대한 매우 특이적인 혈청 자가항체는 환자의 60 내지 80%에서 검출되며, 병원성일 가능성이 있다(Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* 2006; **59**: 566-9; Bennett JL, Lam C, Kalluri SR, et al. Intrathecal pathogenic anti-aquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2009; **66**: 617-29; Jarius S, Frederikson J, Waters P, et al. Frequency and prognostic impact of antibodies to aquaporin-4 in patients with optic neuritis. *J Neurol Sci* 2010; **298**: 158-62; Saadoun S, Waters P, Bell BA, Vincent A, Verkman AS, Papadopoulos MC. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain* 2010; **133**: 349-61). 보체 또는 염증성 T-세포 반응의 존재 하에, AQP4-IgG는 질환-특이적 중추 신경계 손상을 유발한다.(Bennett JL, Lam C, Kalluri SR, et al. Intrathecal pathogenic anti-aquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2009; **66**: 617-29.) 여러 증거에 따르면 NMOSD는 주로 병리학적 자가항체 생산, 전-염증성 사이토카인 분비 및 B-세포 항원 제시로 인해 발생하는 B-세포-매개된 장애임을 시사한다.(Bennett JL, O'Connor KC, Bar-Or A, et al. B lymphocytes in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; **2**: e104.)

[0007] VIB551은 B-세포 표면 항원 CD19에 결합하는 인간화된, 친화도-최적화된, 어푸코실화된 IgG1 카파 모노클로날 항체이다. (B 림프구 외에) CD20-발현 T 림프구의 서브세트를 인식하고 이를 고갈시키는 항-CD20 모노클로날 항체와 대조적으로(Palanichamy A, Jahn S, Nickles D, et al. Rituximab efficiently depletes increased CD20-expressing T cells in multiple sclerosis patients. *J Immunol* 2014; **193**: 580-6), 항-CD19 항체는 B-세포 계통으로부터 독점적으로 림프구를 인식하고 이를 고갈시킨다.

발명의 내용

[0008] 설명은 시신경 척수염 스펙트럼 장애(NMOSD)를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은

적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었다. 설명은 NMOSD를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었다. 양태에서, VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여된다.

[0009] 설명은 시신경 척수염 스펙트럼 장애(NMOSD)를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD19 항체 VIB551을 투여하기 이전 최대 6 개월 또는 최대 12 개월 동안 항-CD20으로 치료받지 않았으며, 임의로, 여기서 환자는 항-CD20 항체로 치료되는 동안 NMOSD 발병이 있었다. 설명은 NMOSD를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었다. 양태에서, VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여된다.

[0010] 설명은 NMOSD를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 성상세포 수로 아쿠아포린-4(AQP4)-IgG+ 환자이고, 여기서 VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되고, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었다. 설명은 NMOSD를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 AQP4-IgG+ 환자이고, 여기서 VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되고, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있으며; 여기서 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었다.

[0011] 양태에서, 환자는 VIB551의 적어도 1 회의 초기 용량을 제공받는다. 양태에서, VIB551은 300 mg의 제1 초기 용량, 제1 초기 용량 2 주 후 300 mg의 제2 초기 용량, 및 제1 초기 용량 이후 6 개월 마다 300 mg의 후속 용량으로 정맥내 투여된다. 양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 초기 VIB551 용량과 함께 환자에 공동-투여된다. 특정 양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 적어도 2 주 동안 매일 투여된다. 일 양태에서, 항-CD20 항체는 리툭시맙이다.

[0012] 양태에서, 치료는 환자에서 쿠르츠케 확장된 장애 중증도 척도(EDSS)의 악화의 감소이다. 양태에서, 환자에서 EDSS의 악화의 감소는: 환자가 0의 기준선 점수를 갖는 경우, EDSS 점수에서 2 포인트 미만의 악화; 환자가 1 내지 5의 기준선 점수를 갖는 경우, 1 포인트 미만의 악화; 또는 환자가 5.5 이상의 기준선 점수를 갖는 경우, 0.5 포인트 미만의 악화이다.

[0013] 양태에서, 치료는 활성 자기 공명 영상법(MRI) 병변의 개수의 감소이다. 양태에서, 활성 MRI 병변은 확대된 T2 MRI 병변이다. 특정 양태에서, 치료는 새로운 MRI 병변의 개수의 감소이다.

[0014] 양태에서, 치료는 환자에서 변형된 랭킨 점수의 악화의 감소이다. 특정 양태에서, 치료는 NMOSD와 관련된 환자의 원내 입원의 빈도의 감소이다. 양태에서, 치료는 환자의 NMOSD-관련된 발병의 위험의 감소이다. 일 양태에서, NMOSD-관련된 발병은 NMOSD와 관련된 새로운 증상의 출현 또는 기존 증상의 악화를 특징으로 한다. 특정 양태에서, 증상은 눈 증상이다. 양태에서, 눈 증상은 눈의 통증, 흐린 시력, 시력의 상실, 또는 MRI에 의해 검출되는 시신경 병변의 출현이다. 양태에서, 증상은 척수 증상이다. 일 양태에서, 척수 증상은 심부 또는 신경근 통증, 사지 감각이상, 쇠약, 괄약근 기능장애, 레미떼 징후, 또는 MRI에 의해 검출 가능한 척수 병변이다. 양태에서, 증상은 뇌 또는 뇌간 증상이다. 양태에서, 뇌 또는 뇌간 증상은 메스꺼움, 복시, 안구 운동 마비, 현기증, 난치성 구토, 난치성 딸꾹질, 구음장애, 삼킴곤란, 쇠약, 뇌병증, 시상하부 기능장애, 또는 MRI에 의해 검출 가능한 뇌 또는 뇌간 병변이다. 양태에서, NMOSD-관련된 발병의 위험의 감소는 60 내지 85%이다. 일 양태에서, 치료는 시신경염의 감소이다. 특정 양태에서, 치료는 NMOSD-관련된 발병의 중증도의 감소이다. 양태에서, NMOSD-관련된 발병의 중증도의 감소는 주요 등급으로 분류된 NMOSD-관련된 발병의 감소이다. 양태에서, NMOSD-관련된 발병의 중증도의 감소는 원내 입원을 필요로 하는 NMOSD 발병의 감소이다. 특정 양태에서, 치료는 환자에서 NMOSD-관련된 통증의 감소이다. 양태에서, NMOSD-관련된 통증의 감소는 환자의 다리에서의 통증을 측정함으로써 결정된다.

[0015] 양태에서, 6 개월마다 300 mg의 VIB551을 처음 투여하기 2 주 전에, 300 mg의 초기 VIB551 용량이 대상체에 투여된다. 특정 양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 300 mg의 초기 VIB551 용량과 함께 환자에 공동-투여된다. 양태에서, 환자는 AQP4-IgG 혈청양성이다.

[0016] 설명은 NMOSD로 진단된 환자에서 활성 MRI 병변을 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었다. 설명은 NMOSD로 진단된 환자에서 활성 MRI 병변을 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었다. 양태에서, VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여된다.

[0017] 설명은 NMOSD로 진단된 환자에서 활성 MRI 병변을 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었고; 여기서 VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여된다. 설명은 NMOSD로 진단된 환자에서 활성 MRI 병변을 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었고; 여기서 VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여된다.

[0018] 설명은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 AQP4-IgG+ 환자에서 AQP4-IgG 역가를 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었다. 설명은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 AQP4-IgG+ 환자에서 AQP4-IgG 역가를 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었다. 양태에서, VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여된다.

[0019] 설명은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 AQP4-IgG+ 환자에서 AQP4-IgG 역가를 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었고; 여기서 VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여된다. 설명은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 AQP4-IgG+ 환자에서 AQP4-IgG 역가를 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었고; 여기서 VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여된다.

[0020] 양태에서, 투여는 적어도 6 개월 동안 순환하는 CD20+ B 세포의 적어도 90%를 고갈시킨다. 양태에서, 투여는 환자에서 감염의 위험을 증가시키지 않는다. 특정 양태에서, VIB551은 투여 이후 8 일 이내에 말초 혈액 CD20- 형질모세포 및 형질 세포를 고갈시킨다.

[0021] 설명은 NMOSD로 진단된 환자에서 NMOSD-관련된 장애를 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었다. 설명은 NMOSD로 진단된 환자에서 NMOSD-관련된 장애를 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었다. 양태에서, VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여된다.

[0022] 설명은 NMOSD로 진단된 환자에서 NMOSD-관련된 장애를 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었고; 여기서 VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여된다. 설명은 NMOSD로 진단된 환자에서 NMOSD-관련된 장애를 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었고; 여기서 VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여된다.

[0023] 양태에서, 환자에서의 NMOSD-관련된 장애의 감소는 환자에서의 NMOSD-관련된 장애의 악화율의 감소이다. 양태에서, 환자에서의 NMOSD-관련된 장애의 감소는 환자에서의 NMOSD-관련된 장애의 약화이다. 일 양태에서, NMOSD-관

련된 장애는 신경학적 장애이다. 양태에서, NMOSD-관련된 장애의 감소는 EDSS를 사용하여 결정된다.

[0024] 설명은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에서 NMOSD-관련된 발병을 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었다. 설명은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에서 NMOSD-관련된 발병을 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었다. 양태에서, VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여된다.

[0025] 설명은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에서 NMOSD-관련된 발병을 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었고; 여기서 VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여된다. 설명은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에서 NMOSD-관련된 발병을 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었고; 여기서 VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여된다.

[0026] 양태에서, 환자가 고통받는 NMOSD-관련된 발병은 시신경염, 척수염 또는 뇌간 발병 중 임의의 하나 이상을 포함한다. 일 양태에서, 환자가 고통받은 NMOSD-관련된 발병은 임상적으로 무증상성이다.

[0027] 양태에서, 환자는 VIB551의 적어도 1 회의 초기 용량을 제공받는다. 양태에서, VIB551은 300 mg의 제1 초기 용량, 제1 초기 용량 2 주 후 300 mg의 제2 초기 용량, 및 제1 초기 용량 이후 6 개월마다 300 mg의 후속 용량으로 정맥내 투여된다. 양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 300 mg의 초기 VIB551 용량과 함께 환자에 공동-투여된다. 양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 적어도 2 주 동안 매일 투여된다. 양태에서, 항-CD20 항체는 리툭시맙이다.

[0028] 양태에서, VIB551은 SEQ ID NO:1의 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH) 및 SEQ ID NO:2의 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다.

[0029] 설명은 NMOSD를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었다. 설명은 NMOSD를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었다.

[0030] 설명은 NMOSD를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 AQP4-IgG+ 환자이고, 여기서 VIB551은 300 mg의 제1 초기 용량, 제1 초기 용량 2 주 후 300 mg의 제2 초기 용량, 및 제1 초기 용량 이후 6 개월마다 300 mg의 후속 용량으로 정맥내 투여되고, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었다. 설명은 NMOSD를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 AQP4-IgG+ 환자이고, 여기서 VIB551은 300 mg의 제1 초기 용량, 제1 초기 용량 2 주 후 300 mg의 제2 초기 용량, 및 제1 초기 용량 이후 6 개월마다 300 mg의 후속 용량으로 정맥내 투여되고, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고; 여기서 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었다.

도면의 간단한 설명

[0031] 도 1. N-MOmentum 임상 시험에서 다중도 조정 전략의 흐름도.

도 2. N-MOmentum 임상 시험을 위한 연구 설계 흐름 다이어그램. (AC, 판정 위원회; FU, 후속 조치; i.v., 정맥내; max, 최대; min, 최소; NMO/NMOSD, 시신경 척수염/시신경 척수염 스펙트럼 장애; OLP, 오픈-라벨 기간; RCP, 무작위화된 대조 기간; Q26, 26 (주)마다; SFP, 안전성 후속 조치 기간)

도 3. N-MOmentum 임상 시험 CONSORT 흐름 다이어그램. (*효험 엔드포인트는 참가자가 계획된 개입 이외의 개입을 제공받았는지 여부와 관계없이, 무작위화되고 임의의 조사 제품을 제공받고 이들의 무작위화된 치료 그룹에

따라 분석된 참가자로서 정의된 치료-의향 집단에서 평가되었다. †안전성 엔드포인트는 임의의 조사 제품을 제공받은 참가자로서 정의된 치료에 따른(as-treated) 집단에서 평가되었으나; 모든 위약 용량을 제공받은 VIB551로 무작위화된 참가자는 위약 그룹에 포함되었다. 반대로, VIB551의 적어도 1 회의 용량을 제공받은, 위약에 무작위화된 참가자는 활성 치료 그룹에 포함되었다. ‡기타에는 각각 금지된 의약을 이용한 치료에 대한 필요, 부적격 참가자의 부정확한 무작위화 및 무작위화 당일에 발병의 발생으로 인한 투약 전 철회(VIB551 아암), 및 환자 결정(위약 아암)의 하나의 케이스가 포함된다. CONSORT, 시험 보고의 통합 표준; i.v., 정맥내; RCP, 무작위화된 대조 기간.)

도 4. VIB551 항체의 VH(SEQ ID NO:1) 및 VL(SEQ ID NO:2) 아미노산 서열.

도 5. 이전에 리툭시맙을 사용한 N-MOmentum 참가자에 대한 발병 이력.

도 6. 이전 리툭수맙 사용에 의해 계층화된 무-발병 확률.

도 7. 무작위화된 대조 기간(0 내지 28 주차) 및 오픈-라벨 연장(>28 주차) 동안 이전에 리툭시맙을 사용한 개별 참가자의 절대 CD20+ B-세포 계수. 모든 참가자는 오픈-라벨 연장 동안 이네빌리주맙을 제공받았다.

도 8. 리툭시맙의 이전 사용이 있는 참가자 및 있지 않은 참가자에서 이네빌리주맙 치료를 이용한 IgG 농도 및 기준선에서의 IgG 농도. IgG, 면역글로불린 G.

도 9. VIB551 항체의 중쇄(SEQ ID NO:3) 및 경쇄(SEQ ID NO:4) 아미노산 서열.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] VIB551(MEDI551, Uplizna® 또는 이네빌리주맙으로도 지칭됨)을 사용하여 NMOSD로 진단된 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재되며, 여기서 환자는 사전 항-CD20 항체 치료를 제공받았다. VIB551을 사용하여 NMOSD로 진단된 환자에서 활성 MRI 병변을 감소시키는 방법도 본원에 기재되며, 여기서 환자는 사전 항-CD20 항체 치료를 제공받았다. VIB551을 사용하여 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 AQP4-IgG^{+} 환자에서 AQP4-IgG 역가를 감소시키는 방법이 본원에 추가적으로 기재되며, 여기서 환자는 사전 항-CD20 항체 치료를 제공받았다. VIB551을 사용하여 NMOSD로 진단된 환자에서 NMOSD-관련된 장애를 감소시키는 방법이 본원에 추가로 기재되며, 여기서 환자는 사전 항-CD20 항체 치료를 제공받았다. VIB551을 사용하여 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에서 NMOSD-관련된 발병을 감소시키는 방법도 본원에 기재되며, 여기서 환자는 사전 항-CD20 항체 치료를 제공받았다.

[0033] 양태에서, 본원에 기재된 방법에서, VIB551은 항-CD20 항체로 치료받는 동안 1 회 이상의 NMOSD 발병이 있었던, NMOSD로 진단된 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다. 양태에서, VIB551은 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 1 회 이상의 NMOSD 발병이 있었던, NMOSD로 진단된 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다. 특정 양태에서, 환자는 성상세포 수로 아쿠아포린-4(AQP4)-IgG+ 환자일 수 있다. 양태에서, 항-CD20 항체(환자는 이를 이용하여 사전에 치료받았을 수 있음)는 리툭시맙(그 전체가 본원에 참조로 포함되는 WO94/11026 내의 항체 C2B8)이다. 양태에서, 항-CD20 항체(환자는 이를 이용하여 사전에 치료받았을 수 있음)는 ABP-300(Abpro); B-001(Shanghai Pharmaceuticals Holding); BAT-4306F(Bio-Thera Solutions); BAT-4406F(Bio-Thera Solutions); BCD-132(Biocad Biotechnology); BVX-20(Vaccinex); CYT-202(Cytovia Therapeutics); 엡코리타맙(Genmab); GB-261(Genor Biopharma); GD-CO1620(ManysmarT); 글로피타맙(Roche); HS-006(Zhejiang Hisun Pharmaceutical); IGM-2323(IGM Biosciences); IMM-0306(ImmuneOnco Biopharma); MIL-62(Beijing Mabworks Biotech); 모수네투주맙(Roche); MRG-001(Shanghai Miracogen); 오비누투주맙(Roche); 오크렐리주맙(Roche; Niogen); 오드로넥스타맙(Regeneron); 오파투무맙(Genmab; Novartis); 플라모타맙(Xencor); SM-09(SinoMab BioScience); TRS-005(Zhejiang Teruisi Biopharma); 유블리툭시맙(rEVO Biologics); 또는 YBL-031(Y-Biologics)이다.

[0034] 양태에서, 개시내용은 시신경 척수염 스펙트럼 장애(NMOSD)를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었다. 양태에서, 개시내용은 NMOSD를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었다.

[0035] VIB551이 NMOSD를 치료하기 위해 사용되는 경우, 이는 환자의 쿠르츠케 확장된 장애 중증도 척도(EDSS)의 악화를 감소시킴으로써, 또는 환자에서 활성 자기 공명 영상법(MRI) 병변의 개수를 감소시킴으로써, 또는 환자의 변

형된 랭킨 점수의 악화를 감소시킴으로써, 또는 NMOSD와 관련된 환자의 원내 입원의 빈도를 감소시킴으로써, 또는 환자의 NMOSD-관련된 발병의 위험을 감소시킴으로써, 또는 시신경염을 감소시킴으로써, 또는 환자의 NMOSD-관련된 발병의 중증도를 감소시킴으로써, 또는 환자의 통증을 감소시킴으로써, 또는 환자에서 NMOSD-관련된 손상을 감소시킴으로써, 또는 환자에서의 NMOSD-관련된 발병을 감소시킴으로써 NMOSD를 치료할 수 있다.

[0036] VIB551이 환자의 EDSS 점수의 악화를 감소시킴으로써 환자의 NMOSD를 치료하고, 환자가 0의 기준선 EDSS 점수를 갖는 경우, 환자의 EDSS 점수는 2 포인트 미만만큼 악화되거나, 1 포인트 미만만큼 악화되거나, .5 포인트 미만만큼 악화될 수 있다. 0의 기준선 점수를 갖는 환자에 대한 EDSS 점수의 악화의 이러한 감소는 적어도 6 개월, 9 개월, 1 년, 2 년, 3 년, 4 년, 5 년, 7.5 년, 또는 10 년의 기간에 걸칠 수 있다. VIB551이 환자의 EDSS 점수의 악화를 감소시킴으로써 환자의 NMOSD를 치료하고, 환자가 1 내지 5의 기준선 점수를 갖는 경우, 환자의 EDSS 점수는 1 포인트 미만만큼 악화되거나, .5 포인트 미만만큼 악화될 수 있다. 1 내지 5의 기준선 EDSS 점수를 갖는 환자에 대한 악화의 이러한 감소는 6 개월, 9 개월, 1 년, 2 년, 3 년, 4 년, 5 년, 7.5 년, 또는 10 년 초과의 기간에 걸친 악화의 감소일 수 있다. VIB551이 환자의 EDSS 점수의 악화를 감소시킴으로써 환자의 NMOSD를 치료하고, 환자가 5.5 이상의 기준선 EDSS 점수를 갖는 경우, 환자의 EDSS 점수는 0.5 포인트 미만만큼 악화되거나 .25 포인트 미만만큼 악화될 수 있다. 5.5 이상의 기준선 점수를 갖는 환자에 대한 악화의 이러한 감소는 6 개월, 9 개월, 1 년, 2 년, 3 년, 4 년, 5 년, 7.5 년, 또는 10 년 초과의 기간에 걸친 EDSS 점수의 악화의 감소일 수 있다.

[0037] VIB551이 활성 MRI 병변의 개수를 감소시킴으로써 환자의 NMOSD를 치료하는 경우, 치료는 확대된 T2 MRI 병변의 개수의 감소일 수 있거나 새로운 MRI 병변의 개수의 감소일 수 있거나, 확대된 T2 MRI 병변의 개수 및 새로운 MRI 병변의 개수 둘 모두의 감소일 수 있다. 병변의 감소는 뇌 병변의 감소, 뇌간 병변의 감소, 척추 병변의 감소, 시신경 병변의 감소, 또는 뇌, 뇌간, 척추 및 시신경 중 임의의 2 개 이상의 조합의 병변의 감소일 수 있다. 새로운 MRI 병변은 임상적으로 증상성이 아닐 수 있다.

[0038] VIB551이 환자의 변형된 랭킨 점수의 악화를 감소시킴으로써 환자의 NMOSD를 치료하는 경우, 악화의 감소는 환자의 변형된 랭킨 점수가 적어도 6 개월, 또는 적어도 9 개월, 또는 적어도 1 년, 또는 적어도 2 년, 또는 적어도 3 년, 또는 적어도 4 년, 또는 적어도 5 년, 또는 적어도 7.5 년, 또는 적어도 10 년의 기간에 걸쳐 2 포인트 미만만큼 또는 1 포인트 미만만큼 악화되도록 하는 것일 수 있다.

[0039] VIB551이 NMOSD-관련된 발병의 위험을 감소시킴으로써 환자의 NMOSD를 치료하는 경우, 환자의 발병의 위험은 60% 내지 85%만큼 감소될 수 있거나, 65% 내지 75%만큼 감소될 수 있거나, 70% 내지 80%만큼 감소될 수 있다. 환자의 발병의 위험은 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79% 또는 적어도 80%만큼 감소될 수 있다. 환자의 발병의 위험은 70%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79% 또는 80%만큼 감소될 수 있다.

[0040] VIB551이 NMOSD-관련된 발병의 위험을 감소시킴으로써 환자의 NMOSD를 치료하는 경우, NMOSD-관련된 발병의 위험의 감소의 결과로서, 치료받은 환자가 NMOSD-관련된 발병을 갖지 않을 확률은 VIB551 치료 이후 적어도 6 개월에 걸쳐 70% 초과, 또는 VIB551 치료 이후 적어도 12 개월에 걸쳐 70% 초과, 또는 VIB551 치료 이후 적어도 18 개월에 걸쳐 70% 초과일 수 있다. NMOSD-관련된 발병의 위험의 감소의 결과로서, 치료받은 환자가 NMOSD-관련된 발병을 갖지 않을 확률은 VIB551 치료 이후 적어도 6 개월에 걸쳐 75% 초과, 또는 VIB551 치료 이후 적어도 12 개월에 걸쳐 75% 초과, 또는 VIB551 치료 이후 적어도 18 개월에 걸쳐 75% 초과일 수 있다. 추가로, NMOSD-관련된 발병의 위험의 감소의 결과로서, 치료받은 환자가 NMOSD-관련된 발병을 갖지 않을 확률은 VIB551 치료 이후 적어도 6 개월에 걸쳐 80% 초과, 또는 VIB551 치료 이후 적어도 12 개월에 걸쳐 80% 초과, 또는 VIB551 치료 이후 적어도 18 개월에 걸쳐 80% 초과일 수 있다. 또한, NMOSD-관련된 발병의 위험의 감소의 결과로서, 치료받은 환자가 NMOSD-관련된 발병을 갖지 않을 확률은 VIB551 치료 이후 적어도 6 개월에 걸쳐 85% 초과, 또는 VIB551 치료 이후 적어도 12 개월에 걸쳐 85% 초과, 또는 VIB551 치료 이후 적어도 18 개월에 걸쳐 85% 초과일 수 있다.

[0041] 게다가, VIB551이 NMOSD-관련된 발병의 위험을 감소시킴으로써 환자의 NMOSD를 치료하는 경우, 위험의 감소의 결과로서, 치료받은 환자의 연간 NMOSD-관련된 발병의 위험은 0.18 내지 0.08까지 감소될 수 있거나, 이는 0.15 내지 0.08까지 감소될 수 있거나, 이는 0.14, 또는 0.13, 또는 0.12, 또는 0.11, 또는 0.10, 또는 0.09, 또는 0.08, 또는 0.07까지 감소될 수 있다. NMOSD에 대해 치료 중인 환자가 AQP4-IgG 혈청양성인 경우, 환자의 연간 NMOSD-관련된 발병의 위험은 0.15 내지 0.11까지 감소될 수 있거나 0.14 내지 0.12까지 감소될 수 있거나, 이는 0.14, 0.13, 0.12 또는 0.11까지 감소될 수 있다. NMOSD에 대해 치료 중인 환자가 AQP4-IgG 혈청음성인 경우, 환자의 연간 NMOSD-관련된 발병의 위험은 0.09 내지 0.07까지 감소될 수 있거나, 이는 0.09, 0.08 또는 0.07까

지 감소될 수 있다.

[0042] NMOSD 환자의 치료에서와 같이 그 위험이 감소될 수 있는, NMOSD-관련된 발병은 새로운 NMOSD 증상의 출현 또는 기존 NMOSD 증상의 악화를 특징으로 하는 발병일 수 있다. 새로운 또는 기존 증상은 눈 증상일 수 있다. 새로운 또는 기존 증상이 눈의 증상인 경우, 이는 눈의 통증, 새로운 시신경 병변, 확대된 시신경 병변, 흐린 시력, 시력의 상실 또는 저-대비 Landolt C 파단 고리 차트에서의 5 캐릭터 이상의 하락일 수 있다. 새로운 또는 기존 증상은 척수 증상일 수 있다. 새로운 또는 기존 증상이 척수 증상인 경우, 심부 또는 신경근 통증, 사지 감각이상, 쇠약, 괄약근 기능장애, 레미떼 징후, 새로운 척수 병변 또는 확대된 척수 병변일 수 있다. 새로운 또는 기존 증상은 뇌 또는 뇌간 증상일 수 있다. 새로운 또는 기존 증상이 뇌 또는 뇌간 증상인 경우, 이는 메스꺼움, 복시, 안구 운동마비, 현기증, 난치성 구토, 난치성 딸꾹질, 구음장애, 삼킴곤란, 쇠약, 뇌병증, 시상하부 기능장애, 새로운 뇌 또는 뇌간 병변, 또는 확대된 뇌 또는 뇌간 병변일 수 있다. 새로운 또는 악화되는 증상은 눈, 척수 또는 뇌/뇌간 증상 중 임의의 2 개 이상의 조합일 수 있다. 이는 이들 증상 중 임의의 2 개, 3 개 또는 4 개의 조합일 수 있다.

[0043] VIB551이 시신경염을 감소시킴으로써 환자의 NMOSD를 치료하는 경우, 환자는 감소된 눈의 통증, 감소된 시력 상실, 감소된 시야 상실, 감소된 색각의 상실, 또는 감소된, 눈의 움직임에 따른 빛의 섬광 또는 명멸을 경험할 수 있다. 시신경염의 감소는 개선된 시력, 및/또는 눈의 통증의 경감을 초래할 수 있다.

[0044] VIB551이 환자의 NMOSD-관련된 발병의 중증도를 감소시킴으로써 환자의 NMOSD를 치료하는 경우, 환자가 고통받는 임의의 NMOSD-관련된 발병의 중증도는 중증으로서 등급으로 분류된 것이 아니라 경증 또는 중등도의 등급으로 분류될 수 있다. 경증 발병은 일시적인 발병일 수 있고/있거나, 최소 치료 또는 치료적 개입만을 필요로 하는 발병일 수 있고/있거나, 일상 생활의 일반 활동을 방해하지 않을 수 있는 발병이다. 중등도 발병은 특이적인 추가적인 치료적 개입으로 완화될 수 있는 발병일 수 있다. 임의의 중등도 발병은 일상 생활의 일반 활동을 방해하고/방해하거나 불편을 유발하지만, 환자에 유의하거나 영구적인 유해의 위험을 부여하지 않는 것일 수 있다. 환자의 NMOSD-관련된 발병의 중증도의 감소는 주요 등급으로 분류될 환자가 고통받는 발병의 감소일 수 있다. 이러한 주요 발병은 집중적인 치료적 개입을 필요로 하거나, 일상 생활의 일반 활동을 방해하거나, 환자의 임상 상태에 유의하게 영향을 미치는 발병일 수 있다. 이러한 주요 발병은 원내 입원을 필요로 할 수 있다.

[0045] VIB551이 환자의 통증을 감소시킴으로써 환자의 NMOSD를 치료하는 경우, 감소는 환자의 눈, 다리, 팔, 등 상부, 및/또는 등 하부에서의 통증의 감소에 의해 결정될 수 있다. 통증의 감소는 임의의 1 개, 임의의 2 개, 임의의 3 개, 임의의 4 개, 또는 모든 5 개의 이들 영역에서 일 수 있다. 통증의 감소는 통증 수치 평가 척도(PRS)에 의해 측정될 수 있다. 통증의 감소는 1 내지 10의 척도에 걸쳐 기준선 PRS 수준에 대비하여 모니터링될 수 있다. 통증의 감소는 척도 상에서 적어도 1, 척도 상에서 적어도 2, 척도 상에서 적어도 3, 척도 상에서 적어도 4, 또는 척도 상에서 적어도 5의 통증의 감소일 수 있다. 통증의 감소는 척도 상에서 1 내지 5의 통증의 감소, 또는 척도 상에서 1 내지 3의 통증의 감소, 또는 척도 상에서 1 내지 2의 통증의 감소일 수 있다.

[0046] VIB551이 NMOSD-관련 손상을 감소시킴으로써 환자의 NMOSD를 치료하는 경우, NMOSD-관련 손상은 환자에서 임상적으로 무증상성인 새로운 MRI 병변의 발생일 수 있다. NMOSD-관련 손상이 임상적으로 무증상성인 새로운 MRI 병변의 발생인 경우, 이는 NMOSD-관련된 발병 증상을 경험하지 않은 환자에서 또는 NMOSD-관련된 발병의 증상을 경험한 환자에서 일어날 수 있다.

[0047] 임상적으로 무증상성인 새로운 MRI 병변이 NMOSD-관련된 발병의 증상을 경험하지 않은 환자에서 일어나는 경우, VIB551은 환자의 임의의 하나 이상의 도메인, 예를 들어, 뇌/뇌간, 시신경 또는 척추에서, 새로운 임상적으로 무증상성인 MRI 병변의 발생, 또는 발생의 가능성을 감소시킬 수 있다. 새로운 임상적으로 무증상성인 MRI 병변의 감소된 발생, 또는 발생의 가능성은 새로운 임상적으로 무증상성인 MRI 병변의 발생의 예방일 수 있다. NMOSD-관련된 발병의 증상을 경험하지 않았고, 그 NMOSD-관련 손상이 VIB551에 의해 감소되는 환자는 적어도 3 개월, 적어도 6 개월, 적어도 9 개월, 적어도 12 개월, 적어도 15 개월, 적어도 18 개월, 적어도 21 개월 또는 적어도 24 개월 동안 NMOSD-관련된 발병의 증상을 경험하지 않은 환자일 수 있다. NMOSD-관련된 발병의 증상을 경험하지 않은 환자에 대한 VIB551의 투여는 VIB551을 이용한 환자의 치료의 지속기간 동안 새로운 임상적으로 무증상성인 MRI 병변의 발생, 또는 발생 가능성을 감소시킬 수 있다. NMOSD-관련된 발병의 증상을 경험하지 않은 환자에 대한 VIB551의 투여는 VIB551의 제1 용량의 투여 이후 1 개월 이내, 2 개월 이내, 또는 3 개월 이내에 시작되는 새로운 MRI 병변의 감소된 발생, 또는 발생의 가능성을 초래할 수 있고, VIB551의 제1 용량의 투여 이후 적어도 6 개월, 적어도 12 개월, 적어도 18 개월, 적어도 24 개월, 적어도 30 개월, 적어도 36 개월, 적어도 42 개월, 적어도 적어도 48 개월, 적어도 54 개월 또는 적어도 60 개월 동안 계속될 수 있다.

[0048] 임상적으로 무증상성인 새로운 MRI 병변이 NMOSD-관련된 발병의 증상을 경험한 환자에서 발생하는 경우, VIB551은 환자가 NMOSD-관련된 발병의 증상을 경험한 도메인 이외의 도메인에서 새로운 임상적으로 무증상성인 MRI 병변의 발생, 또는 발생의 가능성을 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 환자가 척추에서 NMOSD-관련된 발병 증상을 경험한 경우, VIB551은 시신경 또는 뇌/뇌간 또는 둘 모두에서 새로운 MRI 병변의 발생, 또는 발생 가능성을 감소시킬 수 있다. VIB551이 NMOSD-관련된 발병과 연관된 새로운 임상적으로 무증상성인 MRI 병변의 발생을 감소시키거나 그 가능성을 감소시키는 경우, 이는 환자에서 새로운 임상적으로 무증상성인 MRI 병변의 발생을 완전히 감소시킬, 즉, 예방할 수 있다. 더욱이, VIB551은 NMOSD-관련된 발병 증상을 경험하는 환자에서 새로운 임상적으로 무증상성인 MRI 병변을 감소시키거나, 그 가능성을 감소시킬 수 있을 뿐만 아니라, 또한 환자가 NMOSD-관련된 발병 증상을 경험하는 도메인에서 새로운 MRI 병변의 발생을 감소시키거나, 그 가능성을 감소시킬 수 있다.

[0049] VIB551은 NMOSD로 진단된 환자에서 활성 MRI 병변을 감소시키는 방법에도 사용될 수 있다. 양태에서, 개시내용은 NMOSD로 진단된 환자에서 활성 MRI 병변을 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었다. 양태에서, 개시내용은 NMOSD로 진단된 환자에서 활성 MRI 병변을 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었다. VIB551이 환자에서의 활성 MRI 병변을 감소시키는 방법에 사용되는 경우, VIB551은 환자에서 새로운 및 확대된 병변의 누적 총합을 감소시킬 수 있다. VIB551이 NMOSD로 진단된 환자에서의 활성 MRI 병변을 감소시키는 방법에 사용되는 경우, VIB551은 환자에서 새로운 가돌리늄[Gd]-증강된 병변, 새로운 T2 병변 및 확대된 T2 병변의 누적 총합을 감소시킬 수 있다. VIB551이 NMOSD로 진단된 환자에서의 활성 MRI 병변을 감소시키는 방법에 사용되는 경우, VIB551은 환자에서 새로운 T2 병변의 개수 및 환자에서 확대된 T2 병변의 개수를 감소시킬 수 있다. VIB551이 NMOSD로 진단된 환자에서의 활성 MRI 병변을 감소시키는 방법에 사용되는 경우, VIB551은 환자에서 새로운 T2 병변의 개수 또는 환자에서 확대된 T2 병변의 개수를 감소시킬 수 있다. 환자에서 감소된 활성 MRI 병변은 누적된 뇌/뇌간, 척추, 및 시신경에서의 병변일 수 있거나, 뇌/뇌간, 척추 또는 시신경 중 1 개 또는 2 개에서의 병변일 수 있다. 환자에서 감소된 활성 MRI 병변은 임상적으로 증상성이거나 임상적으로 무증상성인 MRI 병변일 수 있다. MRI 병변이 임상적으로 무증상성인 경우, 이들은 NMOSD-관련된 발병 증상을 경험하지 않은 환자에서 일어나는 새로운 MRI 병변일 수 있다. MRI 병변이 임상적으로 무증상성인 경우, 이들은 NMOSD-관련된 발병과 연관된 환자에서 일어나지만, 환자가 NMOSD-관련된 발병 증상을 경험하는 도메인과 동일한 도메인에 있지 않은 새로운 MRI 병변일 수 있다.

[0050] VIB551은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 AQP4-IgG^{+} 환자에서 AQP4-IgG 역가를 감소시키는 방법에도 사용될 수 있다. 양태에서, 개시내용은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 AQP4-IgG+ 환자에서 AQP4-IgG 역가를 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었고; 여기서 VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여된다. 양태에서, 개시내용은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 AQP4-IgG+ 환자에서 AQP4-IgG 역가를 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었고; 여기서 VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여된다. VIB551이 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 AQP4-IgG^{+} 환자에서의 AQP4-IgG 역가를 감소시키는 방법에 사용되는 경우, VIB551은 75% 내지 100%만큼, 또는 75% 내지 90%만큼, 또는 75% 내지 85%만큼, 또는 80% 내지 100%만큼, 또는 85% 내지 100%만큼, 또는 90% 내지 95%만큼, 또는 75%, 80%, 85%, 90%, 95 또는 100%만큼 AQP4-IgG 역가를 감소시킬 수 있다. VIB551은 VIB551 용량의 투여 이후 적어도 2 개월, 적어도 3 개월, 적어도 4 개월, 적어도 5 개월, 적어도 6 개월, 적어도 7 개월, 적어도 8 개월, 적어도 9 개월, 적어도 10 개월, 적어도 11 개월 또는 적어도 12 개월의 지속 기간 동안 AQP4-IgG 역가를 감소시킬 수 있다.

[0051] VIB551은 NMOSD로 진단된 환자에서 NMOSD-관련된 장애를 감소시키는 방법에도 사용될 수 있다. 양태에서, 개시내용은 NMOSD로 진단된 환자에서 NMOSD-관련된 장애를 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었다. 양태에서, 개시내

용은 NMOSD로 진단된 환자에서 NMOSD-관련된 장애를 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었다. 환자에서의 NMOSD-관련된 장애 감소는 환자에서의 NMOSD-관련된 장애의 악화 감소일 수 있거나, 이는 환자에서의 NMOSD-관련된 장애의 약화일 수 있다. NMOSD-관련된 장애는 신경학적 장애이거나 신경학적 장애의 징후일 수 있다. NMOSD-관련된 장애는 눈의 통증, 색각의 상실, 전반적인 시력의 상실, 흐린 시력, 복시, 전반적인 쇠약 또는 마비, 팔 또는 다리에서의 쇠약 또는 마비, 신경근 통증, 제어 불가능한 딸꾹질, 제어 불가능한 메스꺼움 또는 구토, 방광 또는 대장 제어의 상실, 마비 및/또는 피로 중 하나 이상을 특징으로 할 수 있다.

[0052] NMOSD-관련 장애의 감소는 EDSS를 사용하여 결정될 수 있거나, 변형된 랭킨 척도(mRS)를 사용하여 결정될 수 있거나, EDSS 및 mRS를 사용하여 결정될 수 있다. NMOSD-관련 장애의 감소는 VIB551의 용량의 투여 또는 VIB551의 제1 용량의 투여의 6 내지 12 개월 이내, 6 내지 8 개월 이내, 또는 6 내지 7 개월 이내에 검출 가능할 수 있다.

[0053] NMOSD-관련 장애의 감소가 EDSS를 사용하여 결정되는 경우, NMOSD-관련 장애의 감소는 환자의 EDSS 점수의 악화의 감소 또는 환자의 EDSS 점수의 저하일 수 있다

[0054] NMOSD-관련된 장애의 감소가 환자의 EDSS 점수의 악화의 감소이고, 환자가 0의 기준선 EDSS 점수를 갖는 경우, 악화의 감소는, 환자의 EDSS 점수가 악화되는 경우, 일정 기간에 걸쳐 .5의 점수로, 또는 1 이하의 점수로, 또는 1.5 이하의 점수로, 또는 2 이하의 점수로 악화되도록 하는 것일 수 있다. 0의 기준선 점수를 갖는 환자가 .5의 점수로, 1 이하의 점수로, 1.5 이하의 점수로, 또는 2 이하의 점수로 악화되는 기간은 적어도 6 개월, 9 개월, 1 년, 1.5 년, 2 년, 3 년, 4 년, 5 년, 7.5 년, 또는 10 년의 기간일 수 있다. NMOSD-관련된 장애의 감소가 환자의 EDSS 점수의 악화의 감소이고, 환자가 1 내지 5의 기준선 EDSS 점수를 갖는 경우, 악화의 감소는 일정 기간에 걸쳐 .5 포인트만큼, 또는 1 포인트 이하만큼 환자의 EDSS 점수의 악화일 수 있다. 1 내지 5의 기준선 점수를 갖는 환자가 .5 포인트만큼, 또는 1 포인트 이하만큼 악화되는 기간은 적어도 6 개월, 9 개월, 1 년, 1.5 년, 2 년, 3 년, 4 년, 5 년, 7.5 년, 또는 10 년의 기간일 수 있다. NMOSD-관련 장애의 감소가 환자의 EDSS 점수의 악화의 감소이고, 환자가 5.5 이상의 기준선 EDSS 점수를 갖는 경우, 악화의 감소는 .5 포인트 이하만큼의 환자의 EDSS 점수의 악화일 수 있다. 5.5의 기준선 점수를 갖는 환자가 .5 포인트 이하만큼 악화되는 기간은 적어도 6 개월, 9 개월, 1 년, 1.5 년, 2 년, 3 년, 4 년, 5 년, 7.5 년, 또는 10 년의 기간일 수 있다. 환자의 기준선 EDSS 점수는 제1 VIB551 용량의 투여의 대략 1 개월, 2 주, 1 주, 3 일, 2 일, 또는 1 일 이내에 결정될 수 있다. 환자의 기준선 EDSS 점수는 제1 VIB551 용량의 투여와 일치하여 결정될 수 있거나, 이는 제1 VIB551 용량의 투여의 1 일 이내, 2 일 이내, 3 일 이내, 1 주 이내, 2 주 이내, 또는 1 개월 이내에 결정될 수 있다.

[0055] NMOSD-관련 장애의 감소가 환자의 EDSS 점수의 저하인 경우, 환자의 EDSS 점수는 적어도 .5 포인트, 또는 적어도 1 포인트, 또는 적어도 1.5 포인트, 또는 적어도 2 포인트만큼 감소할 수 있다. 적어도 .5, 적어도 1, 적어도 1.5, 또는 적어도 2 포인트만큼의 환자의 EDSS 점수의 저하 또는 감소는 대략 2 주, 대략 1 개월, 대략 2 개월, 대략 3 개월, 대략 4 개월, 대략 5 개월, 대략 6 개월, 대략 9 개월, 대략 12 개월, 또는 대략 18 개월의 기간에 걸쳐 일어날 수 있다. 환자의 EDSS 점수가 저하되거나, 환자의 EDSS 점수가 감소하는 기간은 제1 VIB551 용량의 투여의 1 개월, 2 주, 1 주, 3 일, 2 일, 또는 1 일 이내에 시작될 수 있거나; 이는 제1 VIB551 용량의 투여와 일치할 수 있거나; 이는 제1 VIB551 용량의 투여의 1 일 이내에, 2 일 이내에, 3 일 이내에, 1 주 이내에, 2 주 이내에, 또는 1 개월 이내에 시작될 수 있다. 환자의 EDSS 점수가 저하되거나 감소하는 기간은 NMOSD 발병 시 시작될 수 있거나, NMOSD 발병 시로부터 1 일, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 또는 7 일 이내에 시작될 수 있다.

[0056] NMOSD-관련된 장애가 mRS를 사용하여 결정되는 경우, NMOSD-관련된 장애의 감소는 환자의 mRS 점수의 악화의 감소 또는 환자의 mRS 점수의 저하일 수 있다.

[0057] NMOSD-관련된 장애의 감소가 환자의 mRS 점수의 악화의 감소인 경우, mRS 점수의 악화의 감소는 일정 기간에 걸쳐 .5 포인트 이하만큼 또는 1 포인트 이하만큼, 또는 1.5 포인트 이하만큼, 또는 2 포인트 이하만큼 환자의 기준선 mRS 점수의 악화일 수 있다. 환자의 기준선 mRS 점수가 .5 포인트 이하, 1 포인트 이하, 1.5 포인트 이하, 또는 2 포인트 이하만큼 악화되는 기간은 적어도 6 개월, 9 개월, 1 년, 1.5 년, 2 년, 3 년, 4 년, 5 년, 7.5 년, 또는 10 년의 기간일 수 있다. 그로부터 악화의 감소가 결정되는 환자의 기준선 mRS 점수는 제1 VIB551 용량의 투여 전의 대략 1 개월, 대략 2 주, 대략 1 주, 대략 3 일, 대략 2 일, 또는 대략 1 일째의 환자의 mRS 점

수일 수 있다. 환자의 기준선 mRS 점수는 제1 VIB551 용량의 투여 시 환자의 mRS 점수일 수 있거나, 이는 제1 VIB551 용량의 투여의 1 일 이내, 2 일 이내, 3 일 이내, 1 주 이내, 2 주 이내, 또는 1 개월 이내의 환자의 mRS 점수일 수 있다.

[0058] NMOSD-관련 장애의 감소가 환자의 mRS 점수의 저하인 경우, 환자의 mRS 점수는 적어도 .5 포인트, 또는 적어도 1 포인트, 또는 적어도 1.5, 또는 적어도 2 포인트만큼 저하되거나 감소할 수 있다. 적어도 .5, 적어도 1, 적어도 1.5, 또는 적어도 2 포인트만큼의 환자의 mRS 점수의 저하 또는 감소는 대략 2 주, 대략 1 개월, 대략 2 개월, 대략 3 개월, 대략 4 개월, 대략 5 개월, 대략 6 개월, 대략 9 개월, 대략 12 개월, 또는 대략 18 개월의 기간에 걸쳐 일어나는 저하 또는 감소일 수 있다. 환자의 mRS 점수가 저하되는 기간은 제1 VIB551 용량의 투여의 1 개월, 2 주, 1 주, 3 일, 2 일, 또는 1 일 이내에 시작될 수 있거나; 이는 제1 VIB551 용량의 투여와 일치할 수 있거나; 이는 제1 VIB551 용량의 투여의 1 일 이내, 2 일 이내, 3 일 이내, 1 주 이내, 2 주 이내, 또는 1 개월 이내에 일어날 수 있다. 환자의 mRS 점수가 저하되는 기간은 NMOSD 발병 시 시작될 수 있거나, NMOSD 발병 시로부터 1 일, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 또는 7 일 이내에 시작될 수 있다.

[0059] VIB551은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에서 NMOSD-관련된 발병을 감소시키는 방법에도 사용될 수 있으며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체를 제공받았다. 양태에서, 개시내용은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에서 NMOSD-관련된 발병을 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었다. 양태에서, 개시내용은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에서 NMOSD-관련된 발병을 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 약 300 mg의 용량으로 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있지 않았다. 예를 들어, VIB551 투여 이전에, 환자는 최대 1 개월, 최대 2 개월, 최대 4 개월, 최대 6 개월, 최대 12 개월, 최대 2 년, 최대 3 년, 최대 4 년, 최대 5 년, 최대 6 년 또는 그 이상 동안 항-CD20 항체 요법을 제공받았을 수 있다. 전형적으로, 이전의 항-CD-20 항체는 VIB551을 투여하기 전 적어도 약 12 개월 동안 제공된다. VIB551은 약 300 mg의 VIB551의 용량으로 투여될 수 있으며, 임의로 이후 6 개월마다 300 mg의 VIB551의 1 회 이상의 후속 추가 용량이 뒤따를 수 있다.

[0060] VIB551은 환자에서 NMOSD를 치료하는 방법에도 사용될 수 있다. 양태에서, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 임의로 단일요법으로서 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 적어도 12 개월 및 최대 5 년 동안 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 약 300 mg의 항-CD19 항체 VIB551의 1 회 이상의 용량은 항-CD20 요법의 중지 후에 투여되고, VIB551의 각각의 용량은 약 6 개월 간격으로 투여된다.

[0061] 양태에서, 환자에서 NMOSD를 치료하는 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 임의로 단일요법으로서 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 1, 2 또는 3 회의 NMOSD-관련된 발병 이후 항-CD20 요법은 정지되고, 여기서 약 300 mg의 항-CD19 항체 VIB551의 1 회 이상의 용량은 항-CD20 요법의 중지 후에 투여되고, VIB551의 각각의 용량은 약 6 개월 간격으로 투여된다.

[0062] 양태에서, 개시내용은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에서 NMOSD-관련된 발병을 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었다. 환자에서 NMOSD-관련된 발병의 감소는 제2 기간과 비교하여 제1 기간에서 환자가 고통받는 NMOSD-관련된 발병의 횟수의 감소일 수 있다. 제1 기간은 제1 VIB551 용량의 투여 이후 발생할 수 있고 제2 기간은 제1 VIB551 용량의 투여 전에 발생할 수 있다. 제1 기간은 제1 VIB551 용량의 투여 직후에 시작할 수 있고 제2 기간은 제1 VIB551 용량의 투여 직전에 종료할 수 있다. 제1 및 제2 기간은 동등한 시간의 길이일 수 있다. 예를 들어, 제1 및 제2 기간은 둘 모두 적어도 6 개월, 또는 6 개월, 또는 적어도 12 개월, 또는 12 개월, 또는 적어도 18 개월, 또는 18 개월, 또는 적어도 24 개월, 또는 24 개월, 또는 적어도 30 개월, 또는 30 개월, 또는 적어도 36 개월, 또는 36 개월, 또는 적어도 42 개월, 또는 42 개월, 또는 적어도 48 개월, 또는 48 개월, 또는 적어도 54 개월 또는 54 개월, 또는 적어도 60 개월 또는 60 개월일 수 있다.

[0063] 제2 기간과 비교하여 제1 기간에서 환자가 고통받는 NMOSD-관련된 발병의 횟수의 감소는 환자가 제2 기간과 비교하여 제1 기간에서 적어도 1 회 더 적은 발병, 또는 1 회 더 적은 발병, 또는 적어도 2 회 더 적은 발병, 또

는 2 회 더 적은 발병, 또는 적어도 3 회 더 적은 발병, 또는 3 회 더 적은 발병, 또는 적어도 4 회 더 적은 발병, 또는 4 회 더 적은 발병, 또는 적어도 5 회 더 적은 발병, 또는 5 회 더 적은 발병으로 고통받도록 하는 것일 수 있다. 제1 및/또는 제2 기간에서 환자가 고통받는 NMOSD-관련된 발병은 시신경염 발병, 척수염 발병, 또는 뇌간 발병인 NMOSD-관련된 발병일 수 있다. 환자가 제1 기간에 NMOSD-관련된 발병으로 고통받는 경우, NMOSD-관련된 발병은 제2 기간에 환자가 고통받는 NMOSD-관련된 발병(들)과 동일한 도메인, 예를 들어, 시신경, 척추 또는 뇌/뇌간에 있을 수 있거나 있지 않을 수 있다.

[0064] 환자가 고통받는 NMOSD-관련된 발병은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에서 이의 횟수가 감소될 수 있으며, 새로운 NMOSD 증상의 출현, 또는 기존 NMOSD 증상의 악화, 또는 증상성일 수 있거나 증상성이 아닐 수 있는 새로운 MRI 병변의 출현을 특징으로 하는 NMOSD-관련된 발병일 수 있다.

[0065] NMOSD-관련된 발병이 새로운 증상 또는 기존 증상의 악화를 특징으로 하는 발병인 경우, 새로운 또는 악화 증상은 눈 증상일 수 있다. 새로운 또는 악화 증상이 눈 증상인 경우, 이는 눈의 통증, 새로운 시신경 병변, 확대된 시신경 병변, 흐린 시력, 시력의 상실, 또는 저-대비 Landolt C 파단 고리 차트에서의 5 캐릭터 이상의 하락일 수 있다. 새로운 눈 증상 또는 기존 눈 증상의 악화를 특징으로 하는, NMOSD-관련된 발병은 추가로/대안적으로 다음의 기준 중 임의의 하나 이상을 충족할 수 있다: 사전에 영향받은 눈에서 측정된 바와 같은 가장 최근의 임상 방문으로부터의 고-대비 Landolt C 파단 고리 차트에서의 >15-캐릭터의 하락 및 다른 안과학적 설명의 부재, 사전에 영향받은 눈에서 측정된 바와 같은 가장 최근의 임상 방문으로부터의 CF(손가락 계수)에서 NLP(빛 지각 없음)로의 ≥2 단계의 감소 및 다른 안과학적 설명의 부재, 어느 한 눈에서만(단눈) 측정된 바와 같은 가장 최근의 임상 방문으로부터의 저-대비 Landolt C 파단 고리 차트에서의 ≥7 캐릭터의 감소 및 영향받은 눈에서의 새로운 RAPD(상대적 구심성 동공 결손), 어느 한 눈에서만(단눈) 측정된 바와 같은 가장 최근의 임상 방문으로부터의 저-대비 Landolt C 파단 고리 차트에서의 ≥7 캐릭터의 감소 및 다른 눈에서의 이전에 보고된 RAPD의 상실, 어느 한 눈에서만(단눈) 측정된 바와 같은 가장 최근의 임상 방문으로부터의 고-대비 Landolt C 파단 고리 차트에서의 ≥5 캐릭터의 감소 및 영향받은 눈에서의 새로운 RAPD, 어느 한 눈에서만(단눈) 측정된 바와 같은 가장 최근의 임상 방문으로부터의 고-대비 Landolt C 파단 고리 차트에서의 ≥5 캐릭터의 감소 및 다른 눈에서의 사전에 문서화된 RAPD의 상실, 사전에 영향받은 눈에서 측정된 바와 같은 가장 최근의 임상 방문으로부터의 CF에서 NLP로의 ≥1 단계§의 감소 및 영향받은 눈에서의 새로운 RAPD, 사전에 영향받은 눈에서 측정된 바와 같은 가장 최근의 임상 방문으로부터의 CF에서 NLP로의 ≥1 단계§의 감소 및 다른 눈에서의 사전에 문서화된 RAPD의 상실, 어느 한 눈에서만(단눈) 측정된 바와 같은 가장 최근의 임상 방문으로부터의 저-대비 Landolt C 파단 고리 차트에서의 ≥7 캐릭터의 감소 및 상응하는 시신경에서의 새로운 Gd-증강된 또는 새로운/확대된 T2 MRI 병변, 어느 한 눈에서만(단눈) 측정된 바와 같은 가장 최근의 임상 방문으로부터의 고-대비 Landolt C 파단 고리 차트에서의 ≥5 캐릭터의 감소 및 상응하는 시신경에서의 새로운 Gd-증강된 또는 새로운/확대된 T2 MRI 병변, 사전에 영향받은 눈에서 측정된 바와 같은 가장 최근의 임상 방문으로부터의 CF에서 NLP로의 ≥1 단계§의 감소 및 상응하는 시신경에서의 새로운 Gd-증강된 또는 새로운/확대된 T2 MRI 병변.

[0066] NMOSD-관련된 발병이 새로운 증상 또는 기존 증상의 악화를 특징으로 하는 발병인 경우, 새로운 또는 악화 증상은 척수 증상일 수 있다. 새로운 또는 악화 증상이 척수 증상인 경우, 심부 또는 신경근 통증, 사지 감각이상, 쇠약, 괄약근 기능장애, 레미떼 징후, 새로운 척수 병변 또는 확대된 척수 병변일 수 있다. 새로운 척수 증상 또는 기존 척수 증상의 악화를 특징으로 하는 NMOSD-관련된 발병은 추가로/대안적으로 다음의 기준 중 임의의 하나 이상을 충족할 수 있다: 가장 최근의 임상 방문과 비교하여 적어도 하나의 관련(피라미드형, 방광/대장, 감각) FSS의 ≥2 포인트의 악화, 사전 EDSS 점수가 ≥5·5인 경우, 가장 최근의 임상 방문과 비교하여 EDSS 점수에서 ≥1 포인트의 악화, 가장 최근의 임상 방문 점수가 ≥1이었을 때, 가장 최근의 임상 방문과 비교하여 적어도 2 개의 관련(피라미드형, 방광/대장, 감각) FSS의 ≥1 포인트의 악화 및 척추에서의 새로운 Gd-증강된 또는 새로운/확대된 T2 MRI 병변, 사전 EDSS 점수가 ≥5·5인 경우, 가장 최근의 방문과 비교하여 EDSS 점수에서 ≥0·5 포인트의 악화 및 척추에서의 새로운 Gd-증강된 또는 새로운/확대된 T2 MRI 병변.

[0067] NMOSD-관련된 발병이 새로운 증상 또는 기존 증상의 악화를 특징으로 하는 발병인 경우, 새로운 또는 악화 증상은 뇌 또는 뇌간 증상일 수 있다. 새로운 또는 기존 증상이 뇌 또는 뇌간 증상인 경우, 이는 메스꺼움, 복시, 안구 운동 마비, 현기증, 난치성 구토, 난치성 딸꾹질, 구음장애, 삼킴곤란, 쇠약, 뇌병증, 시상하부 기능장애, 새로운 뇌 또는 뇌간 병변, 또는 확대된 뇌 또는 뇌간 병변일 수 있다. 새로운 뇌/뇌간 증상 또는 기존 뇌/뇌간 증상의 악화를 특징으로 하는 NMOSD-관련된 발병은 추가로/대안적으로 다음의 기준 중 임의의 하나 이상을 충족할 수 있다: >48 시간 지속되는 단독(가장 최근의 임상 방문에 존재하지 않은) 난치성 메스꺼움, 구토 및/또는 딸꾹질 및 뇌간에서 새로운 Gd-증강된 또는 새로운/확대된 T2 MRI 병변, 가장 최근의 임상 방문과 비교하여 적

어도 하나의 관련(뇌간, 소뇌) FSS에서의 ≥2 포인트의 악화 및 뇌간에서의 새로운 Gd-증강된 또는 새로운/확대된 T2 MRI 병변, 또는 가장 최근의 임상 방문과 비교하여 적어도 하나의 관련(대뇌, 감각, 피라미드형) FSS(이번 방문 시 ≥3의 점수를 가짐)에서의 ≥2 포인트의 악화 및 임상 제시와 일치하는 뇌에서의 새로운 Gd 증강된 또는 새로운/확대된 T2 MRI 병변.

[0068] NMOSD-관련된 발병은 눈, 척수 또는 뇌/뇌간 중 임의의 하나, 또는 2 개 이상의 새로운 및/또는 악화 증상의 임의의 조합을 특징으로 하는 발병일 수 있다. NMOSD-관련된 발병은 눈, 척수 또는 뇌/뇌간 중 하나 이상의 임의의 것에 대해 식별된 증상 또는 기타 기준 중 2, 3 또는 4 개의 임의의 조합을 특징으로 하는 발병일 수 있다.

[0069] 게다가, NMOSD-관련된 발병은 환자에서 새로운 MRI 병변의 출현을 특징으로 하는 발병일 수 있다. 새로운 MRI 병변은 증상성일 수 있지만 반드시 그런 것은 아니다.

[0070] 본원에 개시된 방법에서 VIB551이 투여되는 NMOSD 환자는 AQP4-IgG 혈청양성일 수 있거나, 아닐 수 있다. NMOSD 환자는 VIB551 투여 이전에 AQP4-IgG에 대해 스크리닝될 수 있다. 양태에서, VIB551은 본원에 개시된 방법 중 임의의 것에서 기준선 수준보다 혈청 Nf1 수준이 증가한 환자에 투여될 수 있다(그 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 출원 번호 63/052,093 및 63/071,092에 기재된 바와 같음) 양태에서, VIB551은 약 160 pg/mL, 약 165 pg/mL, 약 166 pg/mL, 약 167 pg/mL, 약 168 pg/mL, 약 169 pg/mL, 약 170 pg/mL, 약 171 pg/mL, 약 172 pg/mL 또는 약 173 pg/mL 이상의 sGFAP 농도로 환자에 투여된다.(그 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 가특허 출원 번호 63/046,133에 기재된 바와 같음). VIB551이 약 160 pg/mL, 약 165 pg/mL, 약 166 pg/mL, 약 167 pg/mL, 약 168 pg/mL, 약 169 pg/mL, 약 170 pg/mL, 약 171 pg/mL, 약 172 pg/mL, 또는 약 173 pg/mL 이상의 sGFAP 농도로 환자에 투여되는 경우, 환자의 sGFAP 농도는 투여 이전에 약 160 pg/mL, 약 165 pg/mL, 약 166 pg/mL, 약 167 pg/mL, 약 168 pg/mL, 약 169 pg/mL, 약 170 pg/mL, 약 171 pg/mL, 약 172 pg/mL, 또는 약 173 pg/mL 이상인 것으로 결정될 수 있다.

[0071] 양태에서, VIB551 이외의 항-CD19 항체, 예를 들어, MOR00208(Xmab 5574 또는 타파시타맙으로도 지칭됨; 미국 특허 출원 번호 20170137516에 개시됨)이 본원에 개시된 치료의 방법에 사용될 수 있다. 이들 중 특정 양태에서, 개시내용은 NMOSD를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었다. 양태에서, 개시내용은 NMOSD를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었다. 양태에서, 항-CD20 항체는 리툭시맙(WO94/11026 내의 항체 C2B8)일 수 있다. 양태에서, 항-CD20 항체(환자는 이를 이용하여 사전에 치료받았을 수 있음)는 ABP-300(Abpro); B-001(Shanghai Pharmaceuticals Holding); BAT-4306F(Bio-Thera Solutions); BAT-4406F(Bio-Thera Solutions); BCD-132(Biocad Biotechnology); BVX-20(Vaccinex); CYT-202(Cytovia Therapeutics); 엡코리타맙(Genmab); GB-261(Genor Biopharma); GD-CO1620(ManysmarT); 글로피타맙(Roche); HS-006(Zhejiang Hisun Pharmaceutical); IGM-2323(IGM Biosciences); IMM-0306(ImmuneOnco Biopharma); MIL-62(Beijing Mabworks Biotech); 모수네투주맙(Roche); MRG-001(Shanghai Miracogen); 오비누투주맙(Roche); 오크렐리주맙(Roche; Niogen); 오드로넥스타맙(Regeneron); 오파투무맙(Genmab; Novartis); 플라모타맙(Xencor); SM-09(SinoMab BioScience); TRS-005(Zhejiang Teruisi Biopharma); 유블리툭시맙(rEVO Biologics); 또는 YBL-031(Y-Biologics)이다.

[0072] 양태에서, 환자에 투여된 항-CD19 항체는 VIB551(MEDI551, Uplizna™ 또는 이네빌리주맙으로도 지칭됨; 이들 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 출원 번호 11/852,106 및 국제 출원 번호 PCT/US20/29613에 개시됨) 이외의 것이라면, 예를 들어, MOR00208(Xmab 5574 또는 타파시타맙으로도 지칭됨; 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 출원 번호 20170137516에 개시됨); 블리나투모맙(Amgen; Astellas; MicroMet); 론카스툭시맙 테시린(ADC Therapeutics); GTB-1550/ OXS-1550(Oxis Biotech Inc); 오벡셀리맙/ XmAb5871(Xencor Inc); AFM11(Affimed); 또는 콜툭시맙/라브탄신(ImmunoGen Inc) 중 임의의 것일 수 있다.

[0073] 양태에서, 항-CD19 항체 VIB551이 본원에 개시된 방법 중 임의의 것에서 투여되는 경우, VIB551은 도 4에 나타낸 바와 같은 VH 아미노산 서열 및 VL 아미노산 서열을 가질 수 있다. 양태에서, VIB551은 SEQ ID NO:1의 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH) 및 SEQ ID NO:2의 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함할 수 있다. 방법에서 투여된 VIB551은 도 4에 나타낸 바와 같지만, VIB551 아미노산 서열의 기능을 변경하지 않는 아미노산 잔기에서의 하나 이상의 변화에 대한 VH 아미노산 서열 및 VL 아미노산 서열을 가질 수 있다. 아미노산 변화의 개수는 1 개의 아미노산 잔기 변화, 2 개의 아미노산 잔기 변화, 3 개의 아미노산 잔기 변화, 4 개의 아

미노산 잔기 변화 또는 5 개의 아미노산 잔기 변화일 수 있다. 특정 양태에서, 본원에 개시된 방법에 사용된 VIB551은 도 4에 개시된 VH 및 VL 서열과 적어도 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 동일하다. 방법에서 투여된 VIB551은 도 4 및 서열 표 1에 나타낸 바와 같은 VH 및 VL 서열의 상보성 결정 영역(CDR) 아미노산 서열을 함유할 수 있지만, 도 4 및 표 1에 나타낸 VH 및 VL 도메인 서열의 프레임워크 영역(즉, CDR 잔기 이외의 잔기)에서 하나 이상의 변경을 가질 수 있다. 대안적으로, 본원에 개시된 방법 중 임의의 것에서 투여된 VIB551은 도 9에 나타낸 바와 같은 중쇄 아미노산 서열 및 경쇄 아미노산 서열을 가질 수 있다. 양태에서, VIB551은 SEQ ID NO:3의 아미노산을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO:4의 아미노산을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 방법에서 투여된 VIB551은 도 9에 나타낸 바와 같지만, VIB551 아미노산 서열의 기능을 변경하지 않는 아미노산 잔기에서의 하나 이상의 변화에 대한 중쇄 아미노산 서열 및 경쇄 아미노산 서열을 가질 수 있다. 아미노산 변화의 개수는 1 개의 아미노산 잔기 변화, 2 개의 아미노산 잔기 변화, 3 개의 아미노산 잔기 변화, 4 개의 아미노산 잔기 변화 또는 5 개의 아미노산 잔기 변화일 수 있다. 양태에서, 본원에 개시된 방법에 사용된 VIB551은 도 9에 개시된 중쇄 및 경쇄 서열과 적어도 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 동일하다.

[0074] [표 1]

[0075] VIB551

[0076]

VH 도메인	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3	VL 도메인	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3
SEQ ID NO: 1	SSWMN (SEQ ID NO: 5)	RIYPGDG DTNYNV KFKG (SEQ ID NO: 6)	SGFITTV RDFDY (SEQ ID NO: 7)	SEQ ID NO: 2	RASESV DTFGISF MN (SEQ ID NO: 8)	EASNQGS (SEQ ID NO: 9)	QQSKEV PFT (SEQ ID NO: 10)

[0077] 본원에 개시된 임의의 방법에서, VIB551이 필요한 환자에 투여되는 항-CD19 항체인 경우, VIB551은 약 300 mg의 용량으로 투여될 수 있다. 양태에서, VIB551은 약 250 mg 내지 약 350 mg, 약 275 mg 내지 약 325 mg, 약 290 mg 내지 약 310 mg, 약 205 mg 내지 약 305 mg의 용량으로 투여될 수 있거나, 이는 300 mg의 용량일 수 있다. 양태에서, 환자는 VIB551의 1 회 이상의 초기 용량을 제공받을 수 있다. 일 양태에서, 환자는 1 회, 2 회, 또는 3 회 이상의 초기 용량을 제공받을 수 있다. 특정 양태에서, 초기 용량은 약 300 mg일 수 있다. 양태에서, VIB551은 약 250 mg 내지 약 350 mg, 약 275 mg 내지 약 325 mg, 약 290 mg 내지 약 310 mg, 약 205 mg 내지 약 305 mg의 초기 용량, 또는 300 mg의 초기 용량으로 투여될 수 있다. 특정 양태에서, VIB551은 약 300 mg의 제1 초기 용량, 제1 초기 용량 2 주 후 약 300 mg의 제2 초기 용량, 및 제1 초기 용량 이후 6 개월마다 약 300 mg의 후속 용량으로 정맥내 투여될 수 있다.

[0078] VIB551이 본원에 개시된 방법에서 투여되는 경우, 이는 약 6 개월마다 1 회의 간격으로 투여될 수 있다. 양태에서, VIB551은 정맥내로 투여될 수 있다. 대략 6 개월마다는 6 개월마다, 180 일마다, 170 내지 190 일마다, 175 내지 185 일마다, 175 내지 190 일마다, 또는 170 내지 185 일마다 투여될 수 있다. 대략 6 개월마다는 26 주마다, 25 주마다, 27 주마다, 25 내지 27 주마다, 25 내지 26 주마다, 또는 26 내지 27 주마다의 투여일 수 있다. 방법에서 대략 6 개월마다 VIB551을 투여하기 전에, 초기 VIB551 용량은 NMOSD 환자에 투여될 수 있다. 초기 VIB551 용량은 대략 6 개월마다 VIB551을 투약하기 대략 2 주 전에 투여될 수 있다. 대략 6 개월마다 VIB551을 투약하기 대략 2 주 전에 초기 VIB551 용량을 투여하는 것은 대략 6 개월의 VIB551 투약 12 일, 13 일, 14 일, 15 일 또는 16 일 전에 초기 VIB551 용량을 투여하는 것일 수 있다. 초기 VIB551 용량은 경구 코르티코스테로이드와 공동-투여될 수 있거나, 되지 않을 수 있다.

[0079] 양태에서, 개시내용은 NMOSD를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 AQP4-IgG+ 환자이고, 여기서 VIB551은 300 mg의 제1 초기 용량, 제1 초기 용량 2 주 후 300 mg의 제2 초기 용량, 및 제1 초기 용량 이후 6 개월마다 300 mg의 후속 용량을 정맥내 투여되고, 여기서 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 여기서 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었다. 일 양태에서, 개시내용은 NMOSD를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 AQP4-IgG+ 환자이고, 여기서 VIB551은 300 mg의 제1 초기 용량, 제1 초기 용량 2 주 후 300 mg의 제2 초기 용량, 및 제1 초기 용량 이후 6 개월마다 300 mg의 후속 용량으로 정맥내 투여되고, 여기서 환자는 사전에

항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고; 여기서 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었다. 양태에서, 항-CD20 항체는 리툭시맙(WO94/11026 내의 항체 C2B8)이다.

[0080] 본원은 항-CD19 항체 VIB551을 사용하여 AQP4-IgG 혈청양성 NMOSD를 갖는 소아 환자를 치료하는 방법도 제공한다. 소아 환자에서의 NMOSD는 문헌[Wingerchuk et al. "International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology." 2015;85(2):177-89]의 기준에 따라 결정될 수 있다. 대상체는 전형적으로 AQP4-IgG에 대해 혈청양성이지만, NMOSD를 갖지만 AQP4-IgG에 대해 혈청음성인 대상체도 고려된다. 양태에서, 환자는 치료 전 마지막 1 년 이내에 1 회 이상의 NMOSD 급성 재발 또는 마지막 2 년 이내에 2 회 이상의 NMOSD 급성 재발을 나타낼 것이다. 소아 대상체는 남성 또는 여성일 수 있으며 2 세 내지 < 18 세의 범위; 예를 들어, 2 내지 < 6, 6 내지 < 12, 12 내지 < 18 또는 2 내지 < 12일 수 있다.

[0081] 소아 환자에 투여되는 용량은 체중에 의해 결정된다. 대상체의 체중이 ≤ 37.5 kg인 경우, 8 mg/kg IV이 투여된다. 환자의 체중이 > 37.5 kg인 경우, 대상체는 300 mg IV를 제공받는다. 항-CD19 항체 VIB551 요법을 복용하는 동안 ≤ 37.5 kg으로부터 > 37.5 kg으로 전환되는 대상체는 8 mg/kg으로부터 300 mg으로 양생법을 스위칭할 수 있다. 항-CD19 항체 VIB551은 전형적으로 단일요법으로서 투여된다. 제1 용량 이후, 하나 이상의 후속 용량이 투여될 수 있다. 후속 용량은 약 24 내지 28 주 간격, 약 12 개월 간격, 약 30 개월 간격, 약 36 개월 간격 또는 약 48 개월 간격일 수 있으며, 요법은 필요한 만큼 오랫동안 유지된다. 항-CD19 항체 VIB551은 전형적으로 단일요법으로서 투여되지만, 코르티코스테로이드는 소아 환자의 치료의 초기 단계 동안 공동-투여될 수 있다. 그러나, 코르티코스테로이드 요법은 전형적으로 항체 요법이 개시된 직후; 예를 들어, 제1 용량이 투여된 후 1 주, 2 주, 3 주 또는 4 주째에 테이퍼링된다. 양태에서, 여기서 VIB551은 300 mg의 제1 초기 용량, 제1 초기 용량 2 주 후 300 mg의 제2 초기 용량, 및 제1 초기 용량 이후 6 개월마다 300 mg의 후속 용량으로 정맥내 투여된다.

[0082] 모노클로날 항체 VIB 551은 B형 간염 바이러스 보균자에 투여될 수 있다. 사전에 B 세포의 개수를 감소시키는 항-CD20 모노클로날 항체 요법을 제공받은 B형 간염 바이러스 보균자에서, 치료 동안 또는 치료 후에 전격성 간염, 악화된 간염 또는 간부전으로 인한 사망이 보고되었다. B형 간염 바이러스 재활성화는 이들 환자에서도 보고되었다. 그러나, 이러한 반응은 항-CD 19 모노클로날 항체 VIB 551에서는 보고되지 않았다. 그럼에도 불구하고, 개선된 환자의 자신감과 건강 관리를 제공하기 위해, 환자는 VIB 551 요법을 시작하기 전에 이들의 HBV 상태가 평가되고/평가되거나, 주기적인 간 기능 테스트 및 간염 바이러스 마커 모니터링을 통해 B형 간염 바이러스 재활성화의 징후 및 증상에 대해 모니터링될 수 있다.

[0083] HBV 감염을 갖는, 이미 요법을 복용하고 있는 환자는 ALT(알라닌 아미노트랜스퍼라제)/AST(아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제) 비율의 상승 또는 변동 및 혈청 바이러스 부하 증가와 같은 매개변수를 사용하여 이들의 간 상태를 모니터링할 수 있다. (Villadolid et al., "Hepatitis B reactivation and rituximab in the oncology practice." Oncologist. 2010;15(10):1113-21).

[0084] 항-CD19 항체 VIB551을 투여하기 이전에 환자는 HBV 상태에 대해 테스트될 수 있다. 예를 들어, 다음과 같이 혈액 테스트를 사용한다. 먼저, 환자의 혈액 샘플을 준비하고, 혈청을 수득하고, HBs 항원(이하 HBsAg)을 측정하였다. HBsAg 테스트가 양성인 경우, 환자는 활성 HBV 감염을 갖는 것으로 간주되며 항-CD19 항체 VIB551은 금기된다. HBsAg 테스트가 음성인 경우, HBc 항체(이하 HBcAb) 및/또는 HBs 항체(이하 HBsAb)를 측정하고, 둘 중 하나라도 양성인 경우, VIB551이 투여될 수 있다. HBsAg, HBcAb 및 HBsAb에 대해 음성인 환자는 주기적인 간 기능 테스트 및 간염 바이러스 마커 모니터링이 필요하지 않다.

[0085] HBsAg, HBcAb 또는 HBsAb는 각각의 항체 또는 항원 검출/측정 시약을 사용하여 ELISA 또는 CLIA(균등한 FEIA/ECLIA/CLEIA/BLEIA 포함)에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, HBsAg는 STACIA CLEIA HBs 항원(LSI Medience Corp. Japan) (www.info.pmda.go.jp/downfiles/ivd/PDF/ 750524_21800 AMX10883000_A_01_09.pdf)을 사용하여 CLEIA에 의해 측정될 수 있으며, 1 이상의 컷-오프 지수를 갖는 샘플은 양성으로 간주될 것이다. HBcAb는 ARCHITECT G06277R09(Abbott Japan LLC; www.info.pmda.go.jp/downfiles /ivd/PDF/100159_22100AMX02283000 _A_02_01.pdf)를 사용하여 CLIA에 의해 측정될 수 있으며, 1 이상의 컷-오프 지수를 갖는 샘플은 양성으로 간주될 것이다. 예를 들어, ARCHITECT G06255R03(Abbott Japan LLC.) (www.info.pmda.go.jp/downfiles/ ivd/PDF/100159_21000 AMY00120000_A_01_10.pdf)을 사용하여 CLIA에 의해 측정될 수 있다.

[0086] 본원에 개시된 임의의 방법에서, VIB551은 VIB551의 공칭 10-mL 용액으로 채워진 10-mL 바이알에 패키징될 수 있다. 양태에서, VIB551은 10 mg/mL의 농도로 제형화될 수 있다. 양태에서, VIB551 제형은 20 mM 히스티딘/히스

티딘 하이드로클로라이드, 70 mM NaCl, 106 mM(4%[w/v]) 트레할로스 탈수물, 및 0.01%(w/v) 폴리소르베이트 80, pH 6.0을 포함할 수 있다.

[0087] 일부 구현예에서, 환자에 투여될 VIB551의 용량은 체중에 의해 결정된다. 대상체의 체중이 ≤ 37.5 kg인 경우, 8 mg/kg IV이 투여된다. 환자의 체중이 > 37.5 kg인 경우, 대상체는 300 mg IV를 제공받는다. 항-CD19 항체 VIB551 요법을 복용하는 동안 ≤ 37.5 kg으로부터 > 37.5 kg으로 전환되는 대상체는 8 mg/kg으로부터 300 mg으로 양생법을 스위칭할 수 있다. 항-CD19 항체 VIB551은 전형적으로 단일요법으로서 투여된다.

[0088] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자를 치료하는 방법에 사용될 수 있는 VIB551의 용량은 적어도 6 개월 동안 순환하는 CD20+ B 세포의 적어도 90%를 고갈시키고 환자에서 감염의 위험을 증가시키지 않는 VIB551 용량일 수 있다. 이는 약 250 mg 내지 약 350 mg, 약 275 mg 내지 약 325 mg, 약 290 mg 내지 약 310 mg, 약 205 mg 내지 약 305 mg의 용량일 수 있거나, 이는 300 mg의 용량일 수 있다. 양태에서, 환자는 VIB551의 1 회 이상의 초기 용량을 제공받을 수 있다. 일 양태에서, 환자는 1 회, 2 회, 또는 3 회 이상의 초기 용량을 제공받을 수 있다. 특정 양태에서, 초기 용량은 약 300 mg일 수 있다. 양태에서, VIB551은 약 250 mg 내지 약 350 mg, 약 275 mg 내지 약 325 mg, 약 290 mg 내지 약 310 mg, 약 205 mg 내지 약 305 mg의 초기 용량, 또는 300 mg의 초기 용량으로 투여될 수 있다. 특정 양태에서, VIB551은 약 300 mg의 제1 초기 용량, 제1 초기 용량 2 주 후 약 300 mg의 제2 초기 용량, 및 제1 초기 용량 이후 6 개월마다 약 300 mg의 후속 용량으로 정맥내 투여될 수 있다.

[0089] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자를 치료하는 방법에 사용될 수 있는 VIB551의 용량으로서, 적어도 6 개월 동안 순환하는 CD20+ B 세포의 적어도 90%를 고갈시키며, 환자에서 감염의 위험을 증가시키지 않는 VIB551 용량은, 약 6 개월마다 1 회, 약 7 개월마다 1 회, 약 8 개월마다 1 회, 약 9 개월마다 1 회, 약 10 개월마다 1 회, 약 11 개월마다 1 회, 또는 약 년 1 회의 간격으로 정맥내 투여되는 용량일 수 있다.

[0090] VIB551은 VIB551이 (i) 적어도 6 개월 동안 순환하는 CD20+ B 세포의 적어도 90%를 고갈시키며, (ii) 환자에서 감염의 위험을 증가시키지 않는 용량으로 투여되는, NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자를 치료하는 방법에 사용될 수도 있다. 적어도 6 개월 동안 순환하는 CD20+ B 세포의 적어도 90%를 고갈시키는 용량은 말초 혈액 $CD20^-$ 형질모세포 및 형질 세포를 고갈시킬 수도 있다. 적어도 6 개월 동안 순환하는 CD20+ B 세포의 적어도 90%를 고갈시키는 용량은 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자의 형질 세포 유전자 특징부를 제거할 수도 있거나, 이는 NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자의 형질 세포 유전자 특징부를 절제할 수 있다. 순환하는 CD20+ B 세포의 적어도 90%를 고갈시키는 용량은 6 개월 초과 동안 순환하는 CD20+ B 세포를 고갈시킬 수 있다. 이는 적어도 9 개월 또는 적어도 1 년 동안 순환하는 CD20+ B 세포의 적어도 90%를 고갈시킬 수 있다.

[0091] 치료의 방법에서 적어도 6 개월 동안 순환하는 CD20+ B 세포의 적어도 90%를 고갈시키는 VIB551의 용량은 NMOSD 환자에서 감염의 위험을 증가시키지도 않는다. 감염의 위험은 VIB551의 투여 이전의 환자의 감염의 위험에 비해 NMOSD 환자에서 증가되지 않을 수 있다. 감염의 위험은 VIB551로 치료받지 않은 NMOSD 환자에 비해 NMOSD 환자에서 증가되지 않을 수 있다. 감염의 위험은 전형적 폐렴, 베타 용혈성 스트렙토코커스 감염, 기관지염, 결막염, 바이러스성 결막염, 진균성 피부 감염, 바이러스성 위장염, 위장관 감염, 치은염, 방광염, 헤르페스 조스터, 인플루엔자, 후두염, 바이러스성 수막염, 근육 농양, 구강 헤르페스, 외이도염, 치주염, 폐렴, 비염, 망막염, 신우방광염, 망막염, 부비동염, 요로 감염, 완선, 패혈성 쇼크 또는 상기도 감염에 의한 또는 이를 초래하는 감염의 위험일 수 있다.

[0092] 본원에 제공된 방법 중 임의의 것은 항-CD19 항체, 예를 들어, VIB551을 투여하기 전에 하기 단계를 추가로 포함할 수 있다: (i) 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 환자를 식별하는 단계, (ii) 환자가 항-CD20 항체로 치료받는 동안 적어도 1 건의 NMOSD 발병으로 고통받았거나 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 적어도 1 건의 NMOSD 발병으로 고통받은 적이 있는지 결정하는 단계, 및 (iii) 결정의 결과로서 항-CD19 항체를 투여할 환자를 선택하는 단계.

[0093] 당업자는 단지 일상적인 실험을 사용하여 본원에 기재된 구체적인 양태에 대한 많은 균등부를 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등부는 첨부된 청구범위에 포함되도록 의도된다.

[0094] 본 명세서에 언급된 모든 공개물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 공개물, 특허 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 본원에 참조로 포함되는 것으로 표시된 것과 동일한 정도로 명세서에 참조로 포함된다.

[0095] 본 발명의 넘버링된 구현예

[0096] 첨부된 청구범위에도 불구하고, 개시내용은 다음의 넘버링된 구현예를 제시한다:

[0097] 구현예 1. 시신경 척수염 스펙트럼 장애(NMOSD)를 치료하는 방법으로서,

[0098] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

[0099] 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

[0100] 구현예 2. NMOSD를 치료하는 방법으로서,

[0101] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

[0102] 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

[0103] 구현예 3. 구현예 1 또는 구현예 2에 있어서,

[0104] VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

[0105] 구현예 4. NMOSD를 치료하는 방법으로서,

[0106] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

[0107] 환자는 성상세포 수로 아쿠아포린-4(AQP4)-면역글로불린(Ig)G^+ 환자이고,

[0108] VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되고,

[0109] 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

[0110] 구현예 5. NMOSD를 치료하는 방법으로서,

[0111] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

[0112] 환자는 AQP4-IgG^+ 환자이고,

[0113] VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되고,

[0114] 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고; 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

[0115] 구현예 6. 구현예 3 내지 5 중 어느 하나에 있어서,

[0116] 환자는 VIB551의 적어도 1 회의 초기 용량을 제공받는, 방법.

[0117] 구현예 7. 구현예 3 내지 6 중 어느 하나에 있어서,

[0118] VIB551은 300 mg의 제1 초기 용량, 제1 초기 용량 2 주 후 300 mg의 제2 초기 용량, 및 제1 초기 용량 이후 6 개월 마다 300 mg의 후속 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

[0119] 구현예 8. 구현예 6 또는 구현예 7에 있어서,

[0120] 경구 코르티코스테로이드는 초기 VIB551 용량과 함께 환자에 공동-투여되는, 방법.

[0121] 구현예 9. 구현예 8에 있어서,

[0122] 경구 코르티코스테로이드는 적어도 2 주 동안 매일 투여되는, 방법.

[0123] 구현예 10. 구현예 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서,

[0124] 항-CD20 항체는 리툭시맙인, 방법.

[0125] 구현예 11. 구현예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서,

[0126] 치료는 환자에서 쿠르츠케 확장된 장애 중증도 척도(EDSS)의 악화의 감소인, 방법.

[0127] 구현예 12. 구현예 11에 있어서,

[0128] 환자에서 EDSS의 악화의 감소는

[0129] 환자가 0의 기준선 점수를 갖는 경우, EDSS 점수에서 2 포인트 미만의 악화;

[0130] 환자가 1 내지 5의 기준선 점수를 갖는 경우, 1 포인트 미만의 악화; 또는

[0131] 환자가 5.5 이상의 기준선 점수를 갖는 경우, 0.5 포인트 미만의 악화

[0132] 인, 방법.

[0133] 구현예 13. 구현예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서,

[0134] 치료는 활성 자기 공명 영상법(MRI) 병변의 개수의 감소인, 방법.

[0135] 구현예 14. 구현예 13에 있어서,

[0136] 활성 MRI 병변은 확대된 T2 MRI 병변인, 방법.

[0137] 구현예 15. 구현예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서,

[0138] 치료는 새로운 MRI 병변의 개수의 감소인, 방법.

[0139] 구현예 16. 구현예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서,

[0140] 치료는 환자에서 변형된 랭킨 점수의 악화의 감소인, 방법.

[0141] 구현예 17. 구현예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서,

[0142] 치료는 NMOSD와 관련된 환자의 원내 입원의 빈도의 감소인, 방법.

[0143] 구현예 18. 구현예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서,

[0144] 치료는 환자의 NMOSD-관련된 발병의 위험의 감소인, 방법.

[0145] 구현예 19. 구현예 18에 있어서,

[0146] NMOSD-관련된 발병은 NMOSD와 관련된 새로운 증상의 출현 또는 기존 증상의 악화를 특징으로 하는, 방법.

[0147] 구현예 20. 구현예 19에 있어서,

[0148] 증상은 눈 증상인, 방법.

[0149] 구현예 21. 구현예 20에 있어서,

[0150] 눈 증상은 눈의 통증, 흐린 시력, 시력의 상실, 또는 MRI에 의해 검출되는 시신경 병변의 출현인, 방법.

[0151] 구현예 22. 구현예 19에 있어서,

[0152] 증상은 척수 증상인, 방법.

[0153] 구현예 23. 구현예 22에 있어서,

[0154] 척수 증상은 심부 또는 신경근 통증, 사지 감각이상, 쇠약, 괄약근 기능장애, 레미떼 징후, 또는 MRI에 의해 검출 가능한 척수 병변인, 방법.

[0155] 구현예 24. 구현예 19에 있어서,

[0156] 증상은 뇌 또는 뇌간 증상인, 방법.

[0157] 구현예 25. 구현예 24에 있어서,

[0158] 뇌 또는 뇌간 증상은 메스꺼움, 복시, 안구 운동 마비, 현기증, 난치성 구토, 난치성 딸꾹질, 구음장애, 삼킴곤란, 쇠약, 뇌병증, 시상하부 기능장애, 또는 MRI에 의해 검출 가능한 뇌 또는 뇌간 병변인, 방법.

[0159] 구현예 26. 구현예 18에 있어서,

[0160] NMOSD-관련된 발병의 위험의 감소는 60% 내지 85%인, 방법.

[0161] 구현예 27. 구현예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서,

[0162] 치료는 시신경염의 감소인, 방법.

[0163] 구현예 28. 구현예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서,

[0164] 치료는 NMOSD-관련된 발병의 중증도의 감소인, 방법.

[0165] 구현예 29. 구현예 28에 있어서,

[0166] NMOSD-관련된 발병의 중증도의 감소는 주요 등급으로 분류된 NMOSD-관련된 발병의 감소인, 방법.

[0167] 구현예 30. 구현예 28에 있어서,

[0168] NMOSD-관련된 발병의 중증도의 감소는 원내 입원을 필요로 하는 NMOSD 발병의 감소인, 방법.

[0169] 구현예 31. 구현예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서,

[0170] 치료는 환자에서 NMOSD-관련된 통증의 감소인, 방법.

[0171] 구현예 32. 구현예 31에 있어서,

[0172] NMOSD-관련된 통증의 감소는 환자의 다리에서의 통증을 측정함으로써 결정되는, 방법.

[0173] 구현예 33. 구현예 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서,

[0174] 6 개월마다 300 mg의 VIB551을 처음 투여하기 2 주 전에, 300 mg의 초기 VIB551 용량이 대상체에 투여되는, 방법.

[0175] 구현예 34. 구현예 33에 있어서,

[0176] 경구 코르티코스테로이드는 300 mg의 초기 VIB551 용량과 함께 환자에 공동-투여되는, 방법.

[0177] 구현예 35. 구현예 1 또는 구현예 2에 있어서,

[0178] 환자는 AQP4-IgG 혈청양성인, 방법.

[0179] 구현예 36. NMOSD로 진단된 환자에서 활성 MRI 병변을 감소시키는 방법으로서,

[0180] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

[0181] 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

[0182] 구현예 37. NMOSD로 진단된 환자에서 활성 MRI 병변을 감소시키는 방법으로서,

[0183] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

[0184] 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

[0185] 구현예 38. 구현예 36 또는 37에 있어서,

[0186] VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

[0187] 구현예 39. NMOSD로 진단된 환자에서 활성 MRI 병변을 감소시키는 방법으로서,

[0188] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

[0189] 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었고;

[0190] VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

[0191] 구현예 40. NMOSD로 진단된 환자에서 활성 MRI 병변을 감소시키는 방법으로서,

[0192] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

[0193] 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었고;

[0194] VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

[0195] 구현예 41. NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 AQP4-IgG^{+} 환자에서 AQP4-IgG 역가를 감소시키는 방법으로서,

[0196] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

[0197] 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

[0198] 구현예 42. NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 AQP4-IgG^{+} 환자에서 AQP4-IgG 역가를 감소시키는 방법으로서,

[0199] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

[0200] 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

[0201] 구현예 43. 구현예 41 또는 42에 있어서,

[0202] VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

[0203] 구현예 44. NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 AQP4-IgG^{+} 환자에서 AQP4-IgG 역가를 감소시키는 방법으로서,

[0204] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

[0205] 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었고;

[0206] VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

[0207] 구현예 45. NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 AQP4-IgG^{+} 환자에서 AQP4-IgG 역가를 감소시키는 방법으로서,

[0208] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

[0209] 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었고;

[0210] VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

[0211] 구현예 46. 구현예 1 내지 45 중 어느 하나에 있어서,

[0212] 투여는 적어도 6 개월 동안 순환하는 CD20+ B 세포의 적어도 90%를 고갈시키는, 방법.

[0213] 구현예 47. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서,

[0214] 투여는 환자에서 감염의 위험을 증가시키지 않는, 방법.

[0215] 구현예 48. 구현예 1 내지 47 중 어느 하나에 있어서,

[0216] VIB551은 투여 이후 8 일 이내에 말초 혈액 CD20^{-} 형질모세포 및 형질 세포를 고갈시키는, 방법.

[0217] 구현예 49. NMOSD로 진단된 환자에서 NMOSD-관련된 장애를 감소시키는 방법으로서,

[0218] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

[0219] 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

[0220] 구현예 50. NMOSD로 진단된 환자에서 NMOSD-관련된 장애를 감소시키는 방법으로서,

[0221] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

[0222] 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

[0223] 구현예 51. 구현예 49 또는 50에 있어서,

[0224] VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

[0225] 구현예 52. NMOSD로 진단된 환자에서 NMOSD-관련된 장애를 감소시키는 방법으로서,

[0226] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

[0227] 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었고;

[0228] VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

[0229] 구현예 53. NMOSD로 진단된 환자에서 NMOSD-관련된 장애를 감소시키는 방법으로서,

[0230] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

[0231] 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었고;

[0232] VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

[0233] 구현예 54. 구현예 49 내지 53 중 어느 하나에 있어서,

[0234] 환자에서의 NMOSD-관련된 장애의 감소는 환자에서의 NMOSD-관련된 장애의 악화율의 감소인, 방법.

[0235] 구현예 55. 구현예 49 내지 54 중 어느 하나에 있어서,

[0236] 환자에서의 NMOSD-관련된 장애의 감소는 환자에서의 NMOSD-관련된 장애의 약화인, 방법.

[0237] 구현예 56. 구현예 49 내지 55 중 어느 하나에 있어서,

[0238] NMOSD-관련된 장애는 신경학적 장애인, 방법.

[0239] 구현예 57. 구현예 49 내지 56 중 어느 하나에 있어서,

[0240] NMOSD-관련된 장애의 감소는 EDSS를 사용하여 결정되는, 방법.

[0241] 구현예 58. NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에서 NMOSD-관련된 발병을 감소시키는 방법으로서,

[0242] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

[0243] 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

[0244] 구현예 59. NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에서 NMOSD-관련된 발병을 감소시키는 방법으로서,

[0245] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

[0246] 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

[0247] 구현예 60. 구현예 58 또는 59에 있어서,

[0248] VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

[0249] 구현예 61. NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에서 NMOSD-관련된 발병을 감소시키는 방법으로서,

[0250] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

[0251] 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었고;

[0252] VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

[0253] 구현예 62. NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에서 NMOSD-관련된 발병을 감소시키는 방법으로서,

[0254] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

[0255] 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었고;

[0256] VIB551은 6 개월마다 300 mg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

[0257] 구현예 63. 구현예 61 또는 구현예 62에 있어서,

[0258] 환자가 고통받는 NMOSD-관련된 발병은 시신경염, 척수염 또는 뇌간 발병 중 임의의 하나 이상을 포함하는, 방법.

[0259] 구현예 64. 구현예 63에 있어서,

[0260] 환자가 고통받는 NMOSD-관련된 발병은 임상적으로 무증상성인, 방법.

[0261] 구현예 65. 구현예 36 내지 64 중 어느 하나에 있어서,

[0262] 환자는 VIB551의 적어도 1 회의 초기 용량을 제공받는, 방법.

[0263] 구현예 66. 구현예 65에 있어서,

[0264] VIB551은 300 mg의 제1 초기 용량, 제1 초기 용량 2 주 후 300 mg의 제2 초기 용량, 및 제1 초기 용량 이후 6 개월마다 300 mg의 후속 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

[0265] 구현예 67. 구현예 66에 있어서,

[0266] 경구 코르티코스테로이드는 300 mg의 초기 VIB551 용량과 함께 환자에 공동-투여되는, 방법.

[0267] 구현예 68. 구현예 67에 있어서,

[0268] 경구 코르티코스테로이드는 적어도 2 주 동안 매일 투여되는, 방법.

[0269] 구현예 69. 구현예 36 내지 68 중 어느 하나에 있어서,

[0270] 항-CD20 항체는 리툭시맙인, 방법.

[0271] 구현예 70. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서,

[0272] VIB551은 SEQ ID NO:1의 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH) 및 SEQ ID NO:2의 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는, 방법.

[0273] 구현예 71. NMOSD를 치료하는 방법으로서,

[0274] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체를 투여하는 단계를 포함하며,

[0275] 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

[0276] 구현예 72. NMOSD를 치료하는 방법으로서,

[0277] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체를 투여하는 단계를 포함하며,

[0278] 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

[0279] 구현예 73. NMOSD를 치료하는 방법으로서,

[0280] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

[0281] 환자는 AQP4-IgG^{+} 환자이고,

[0282] VIB551은 300 mg의 제1 초기 용량, 제1 초기 용량 2 주 후 300 mg의 제2 초기 용량, 및 제1 초기 용량 이후 6 개월마다 300 mg의 후속 용량으로 정맥내 투여되고,

[0283] 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

[0284] 구현예 74. NMOSD를 치료하는 방법으로서,

[0285] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

[0286] 환자는 AQP4-IgG^{+} 환자이고,

[0287] VIB551은 300 mg의 제1 초기 용량, 제1 초기 용량 2 주 후 300 mg의 제2 초기 용량, 및 제1 초기 용량 이후 6 개월마다 300 mg의 후속 용량으로 정맥내 투여되고,

[0288] 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고; 환자는 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

[0289] 구현예 75. 구현예 1 내지 74 중 어느 하나에 있어서,

[0290] 투여하기 이전에,

[0291] 사전에 항-CD20 항체로 치료받았던 환자를 식별하는 단계;

[0292] 환자가

[0293] (i) 항-CD20 항체로 치료받는 동안 적어도 1 건의 NMOSD 발병으로 고통받았거나;

[0294] (ii) 항-CD20 항체의 마지막 용량의 6 개월 이내에 적어도 1 건의 NMOSD 발병으로 고통받은 적이 있는지 결정하는 단계; 및

[0295] (i) 또는 (ii)의 결정의 결과로서 항-CD19 항체를 투여할 환자를 선택하는 단계

[0296] 를 추가로 포함하는, 방법.

[0297] 구현예 76. 시신경 척수염 스펙트럼 장애(NMOSD)를 치료하는 방법으로서,

[0298] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

[0299] 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있고, 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었고,

[0300] 항-CD19 항체 VIB551의 투여 전에 환자로부터 혈액 샘플을 수득하는 단계, 샘플 내의 HBs 항원, HBc 항체 및 HBs 항체의 존재에 대해 테스트하는 단계, 및 HBs 항원 테스트가 음성이고 HBc 항체 또는 HBs 항체 또는 둘 모두가 양성인 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계, 및 임의로, 항-CD19 항체 VIB551로 치료하는 동안 및 그 후 주기적인 간 기능 테스트 및 간염 바이러스 마커 모니터링에 대해 모니터링하는 단계를 포함하는, 방법.

[0301] 구현예 77. 시신경 척수염 스펙트럼 장애(NMOSD)를 치료하는 방법으로서,

[0302] NMOSD에 대한 치료를 필요로 하는 환자에 항-CD19 항체 VIB551을 투여하는 단계를 포함하며,

[0303] 환자는 HBs 항원-음성이고, HBs 항체-양성, HBc 항체 양성 중 하나 또는 둘 모두인, 방법.

[0304] 구현예 78. 구현예 77에 있어서,

[0305] 환자는 사전에 항-CD20 항체로 치료받은 적이 있는, 방법.

[0306] 구현예 79. 구현예 78에 있어서,

[0307] 환자는 항-CD20 항체로 치료받는 동안 NMOSD 발병이 있었던, 방법.

[0308] 실시예

[0309] 실시예 1 - 임상 시험 설계의 요소에 대한 근거

[0310] *개요*. 24 개국에서 99 개의 현장으로부터 모집된, NMOSD를 갖는 환자에서, 항-CD19, B-세포 고갈 항체인 VIB551(VIB551 또는 MedI551로도 지칭됨)의 효험 및 안전성을 평가하기 위해, NMOSD 임상 시험인 N-MOmentum을 오픈-라벨 연장 기간을 갖는 무작위화된, 위약-대조된, 이중-맹검, 197 일, 2/3상 연구로서 설계하였다. 참가자를 1 일차 및 15 일차에 투여되는, 정맥내 VIB551 300 mg 또는 위약 각각에 대해, 대화식 음성 응답 시스템/대화식 웹 응답 시스템을 사용하여 무작위화(3:1)하였다. 효험 엔드포인트를 치료-의향 집단에서 평가하고, 안전성 엔드포인트를 치료에 따른 집단에서 평가하였다. 일차 엔드포인트는 제1 판정된 발병까지의 시간이었으며; 이차 엔드포인트는 장애 악화, 자기 공명 영상법(MRI) 병변 활성, 및 입원을 포함하였다. N-Momentum 임상 시험에 대한 보다 상세한 설명은 문헌[Cree *et al.*, *Lancet* 394: 1352-1363 (2019)], 및 국제 출원 번호

PCT/US20/29613에서 찾아볼 수 있으며, 이는 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.

[0311] *아암 선택.* 시신경 척수염 스펙트럼 장애의 치료를 위해 현재 승인된 의약이 존재하지 않으므로 위약-비교인자 치료 아암을 선택하였다. 위약 아암의 사용은 VIB551의 명확하고 강력한 평가를 가능하게 하여, 다른 치료의 혼동 효과를 배제하였고, 효험을 검출하기 위한 최고 민감도 및 강건성을 제공하였으며, 본 연구의 임상적으로 의미있는 결과의 전달을 도왔다.

[0312] *무작위화.* 본 연구에 사용된 3:1 무작위화 비는 위약 아암에서 요구되는 사례수 또는 환자수를 최소의 허용 가능한 수준으로 유지하면서 VIB551에 대해 농축된 안전성 데이터베이스를 구축하기 위한 효과적이고 효율적인 접근법이었다. 이 무작위화 비는 소정 정도까지, 위약 아암으로의 환자의 등록에 관한 조사자 및 환자의 윤리적 우려도 해결하였다. 위약을 제공받은 환자의 수를 제한하는 것 외에도, 연구는 최대 197 일 또는 발병의 개시까지의 시간 중 더 빠른 때까지 위약 노출의 실제 지속기간을 제한하도록 설계되었으며, 그 후 모든 환자는 오픈-라벨 기간에 진입하고 VIB551을 제공받는 옵션을 가졌다.

[0313] 무작위화 이전에, 환자를 AQP4-IgG 혈청상태(스크리닝 시 결정됨) 및 지역(일본 대 비-일본)에 기반하여 계층화하였다. 각각의 계층 내에서, 환자를 치료 그룹 및 맹검된 조사 제품 키트 번호의 할당에 대해 순열된 블록 무작위화 방식을 갖는 대화식 음성 응답 시스템/대화식 웹 응답 시스템(IVRS/IWRS)을 사용하여 3:1 비로 무작위화하였다. 조사자는 환자가 적격성 기준을 충족하였음을 IVRS/IWRS에 통지하고 IVRS/IWRS는 환자에 대해 마스킹된 조사 제품 키트 번호의 할당을 제공하였을 때, 환자가 연구 내로 무작위화된 것으로 간주되었다.

[0314] *맹검.* 이는 이중-맹검 연구였다. VIB551 및 위약은 동일하게 표지되었고, 외관 상 구별이 불가능하였으며; 둘 모두는 투명 내지 유백색, 무색 내지 황색 액체로서 공급되었으며, 입자가 없거나 실질적으로 없었다. VIB551 및 위약 용량은 용량 제조, 취급 및 주입 동안 구별이 불가능하였다.

[0315] 환자/법적 대리인도 또는 환자의 치료 또는 임상 평가에 연루된 조사자 또는 후원사 직원 중 어느 누구도 제공받은 치료를 알지 못했다. 환자에 대한 치료 배정이 알려진 경우, 후원사에 즉시 통지하였다.

[0316] 사전에 위약에 대해 무작위화된 환자에 VIB551 600 mg i.v.의 부하 용량을 정확히 투여하기 위해, 또는 사전에 VIB551에 대해 무작위화된 환자가 여분의 치료 용량을 제공받지 않았음을 확실히 하기 위해, 오픈-라벨 기간 15 일차에 VIB551 또는 위약의 맹검된 용량의 투여가 필요하였다. 이 맹검 기전은 무작위화된 치료의 상세사항이 현장에 드러나지 않도록 보장하기 위해, IVRS를 통해 구현되었다.

[0317] VIB551은 CD19+ B 세포를 고갈시키는 것으로 알려져 있으며; 따라서, B 세포를 계수하기 위한 유세포 측정법의 결과는 잠재적으로 맹검되지 않았다. 이들 데이터는 나머지 연구 전반에 걸쳐 무작위화 후 조사 현장에서 이용할 수 없었다.

[0318] VIB551을 제공받은 비-종양 환자 집단에서 초기 단계 개발로부터의 데이터는 투여가 개별 환자에서 총 면역글로불린의 잠재적인 불특정 약간의 감소와 연관될 수 있음을 시사하였다. 이들 데이터는 감소가 잠재적으로 맹검되지 않았을 수 있으므로, 나머지 연구 전반에 걸쳐 무작위화 후 조사 현장에서 이용할 수 없었다.

[0319] 실시예 2 - 임상 시험 대상체 등록 요건 및 기준

[0320] *개요.* 핵심 포함 기준은 하기와 같았다: NMOSD의 진단(Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; **6**: 805-15; Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; **66**: 1485-9) 및 EDSS 점수 ≤8·0, 및 스크리닝 전 1 년 이내에 구제 요법(정맥내 코르티코스테로이드, 정맥내 면역글로불린, 및/또는 혈장 교환)을 필요로 하는 적어도 1 건의 발병 또는 스크리닝 전 2 년 내에 구제 요법을 필요로 하는 적어도 2 건의 발병 둘 중 하나의 이력을 갖는 성인. AQP4-IgG 혈청양성 및 혈청음성 환자는 적격이었으며; 혈청음성 참가자는 Wingerchuk 2006 기준을 충족해야 했다. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; **66**: 1485-9. AQP4-IgG 혈청상태에 관한 사전-계획된 모집 표적은 존재하지 않았다. 모집은 대략 80% 혈청양성, 20% 혈청음성의 환자 집단의 알려진 인구통계를 반영할 것으로 가정되었다. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; **66**: 1485-9. 모든 참가자는 서면 동의서를 제공하였다.

[0321] *샘플 크기.* 원래 샘플 크기 계산은 요구되는 67 건의 발병을 관찰하기 위해 212 명의 환자가 모집되어야 할 것으로 결론내렸다. 이 환자의 수는 혈청양성 그룹 및 혈청음성 그룹 각각에 대한 위약 아암에서의 발병에 대해

연간 1·5 및 연간 1·0의 위험률을 가정함으로써 계산되었다. 이들 위험률은 4 개의 오픈-라벨 코호트 연구에서 관찰된 관찰 발병률에 기반하였다(Bedi, et al. Impact of rituximab on relapse rate and disability in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2011; **17**: 1225-30.; Costanzi, et al. Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology* 2011; **77**: 659-66; Jacob, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Muscle Nerve* 2008; **39**: 87-90; Kim, et al. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. *Arch Neurol* 2011; **68**: 1412-20; Pittock, et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol* 2013; **12**: 554-62).

[0322] 유형 1 오차 제어를 확립하기 위해 일차 엔드포인트 및 4 개의 이차 엔드포인트를 고려하였다.

[0323] 일차 엔드포인트: 1 일차로부터 197 일차에 또는 그 전에 판정 위원회-결정된 시신경 척수염 스펙트럼 장애 발병의 개시까지의 시간(일). 발병의 정의는 시신경 척수염 스펙트럼 장애 발병에 대한 프로토콜-정의 기준 중 적어도 하나를 충족한 시신경 척수염에 관련된 새로운 증상(들) 또는 기존 증상(들)의 악화의 존재였다.

[0324] 4 개의 핵심 이차 엔드포인트: 1. 무작위화된, 대조 기간 동안 마지막 방문 시의 EDSS 점수에서의 기준선으로부터의 악화. 연구에서의 EDSS 평가를 바젤 대학 및 Neurostatus GmBH에 의해 개발된, 전자 데이터 포착 시스템을 사용하여 각각의 현장에서 독립적인 그리고 맹검된 평가자가 수행하였고, 이는 EDSS 평가에서의 불일치에 대해 평가자에 피드백을 제공하는 내부 알고리즘을 함유하였음; 2. 무작위화된 대조 기간 동안 마지막 방문 시의 저-대비 Landolt C 파단 고리 차트에 의해 측정된 저-대비 시력 양안 점수에서의 기준선으로부터의 변화; 3. 무작위화된 대조 기간 동안 활성 MRI 병변(새로운 가돌리늄-증강된 또는 새로운/확대된 T2 병변)의 총 누적수; 4. 하룻밤 초과 체류로서 정의되는 원내 입원을 포함하는, 시신경 척수염-관련된 원내 입원의 횟수.

[0325] 실시예 3 - 임상 시험 프로토콜

[0326] *스크리닝 기간.* NMO/NMOSD의 진단을 받은 대상체를, 포함 및 제외 기준에 기반하여 연구에 참여하기 위한 이들의 적격성을 확립하기 위해 28 일 기간에 걸쳐 스크리닝하였다. 적격성 기준에 부합한 모든 대상체를 연구 내로 무작위화하였다.

[0327] *무작위화.* 대상체를 표 2에 기재된 바와 같이 VIB551(30 mg) 또는 위약을 정맥내로 제공받도록 3:1의 비로 연구 내로 무작위화하였다. 무작위화는 1 일차에 일어났으며, AQP4-IgG 혈청상태별로(각각 대략 80:20의 혈청양성 및 혈청음성 대상체의 비로) 및 지역별로(일본 대 비-일본) 계층화하였다.

[0328] [표 2]

[0329] 무작위화된-대조 기간의 치료 양생법

[0330]

치료 아암	치료 양생법
1	1 일차 및 15 일차에 300 mg 의 정맥내 MEDI-551
2	1 일차 및 15 일차에 정맥내 위약

[0331] *무작위화된-대조 기간(1 일차 내지 197 일차).* 1 일차에 무작위화한 이후, 대상체를 1 일차 및 15 일차에 VIB551 또는 위약으로 치료하였다. 경구 코르티코스테로이드 과정을 1 일차에 개시하였고(프레드니손 20 mg/일 또는 등가의 경구 글루코코르티코이드), 14 일차까지 계속하였다. 경구 코르티코스테로이드의 테이퍼링은 15 일차로부터 21 일차까지 일어났다(프레드니손의 경우: 15 일차에 15 mg 프레드니손, 16 일차에 10 mg 프레드니손, 17 일차에 7.5 mg 프레드니손, 18 일차 및 19 일차에 5 mg 프레드니손, 및 20 일차 및 21 일차에 2.5 mg 프레드니손). 21 일차에, 테이퍼링을 완료하였다. 처음 14 일(1 주 테이퍼링 포함) 동안 경구 코르티코스테로이드(프레드니손 20 mg/일 또는 등가의 경구 글루코코르티코이드)의 사용에 대한 근거는 VIB551의 약력학 효과가 예상되지 않은 기간 동안 시신경 척수염 스펙트럼 장애 발병에 대한 예방을 제공하는 것이었으며; 최대 B-세포 고갈이 일어나기 위해 대략 2 내지 4 주의 기간이 요구된다.

[0332] 무작위화된 대조 기간 동안, 대상체를 예정된 연구 방문 시에 그리고 전화 인터뷰에 의해 추적하였다. 각각의 대상체에 대한 무작위화된 대조 기간의 지속기간은 197 일인 것으로 계획되었다. NMO/NMOSD 발병을 경험하지 않고 무작위화된 대조 기간을 완료한 모든 대상체에 오픈-라벨 기간에 진입하는 옵션을 제공하였다.

[0333] *오픈-라벨 기간.* 대상체가 (1) 197 일의 무작위화된 대조 기간을 완료했거나; (2) 무작위화된 대조 기간 동안

판정 위원회-결정된 NMO/NMOSD 발병을 경험했거나; (3) 67 건의 판정 위원회-결정된 NMO/NMOSD 발병이 일어났을 때에 무작위화된 대조 기간에 있었거나; (4) 등록이 효험 및 안전성의 증거에 기반한 DMC의 권고에 의해 중단되었을 때 무작위화된 대조 기간에 있었던 경우 이들에게 오픈 라벨 기간에 진입하는 옵션을 제공하였다.

[0334] 판정된 발병 또는 67 건의 판정된 발병의 발생 이외의 이유로 인해 무작위화된 대조 기간을 중단한 환자는 오픈-라벨 기간에 대해 적격이 아니었다. 오픈-라벨 기간에 진입하지 않은 환자에 대한 이유를 포착하였다. 이어서, 이들 환자를 안전성 후속 조치 기간 내에 안전성에 대해 후속 조치하였다.

[0335] 위의 개략된 4 개의 이유 중 하나에 대한 오픈-라벨 기간에 진입 시, 환자는 26 주마다 VIB551 300 mg을 제공받았으나; 무작위화된 대조 기간 동안 위약에 대해 무작위화된 환자는 오픈-라벨 기간의 15 일차에 추가 300 mg 용량을 제공받아, 600 mg의 총 초기 용량을 유지하였다. 표 3은 오픈-라벨 기간의 치료 양생법을 제공한다.

[0336] [표 3]

[0337] 오픈-라벨 기간의 치료 양생법

[0338]

RCP 에서의 치료 아암	치료 양생법
1	OLP 1 일차에 300 mg 의 IV MEDI-551, OLP 15 일차에 마스킹된 IV 위약, 그런 다음 이후 [a] 300 mg 의 IV MEDI-551 Q26W
2	OLP 1 일차에 300 mg 의 IV MEDI-551, OLP 15 일차에 마스킹된 300 mg 의 IV MEDI-551, 그런 다음 이후 [a] 300 mg 의 IV MEDI-551 Q26W

[0339] IV = 정맥내; OLP = 오픈-라벨 기간; Q26W = 26 주마다; RCP = 무작위화된-대조 기간; SFP = 안전성 후속 조치 기간.

[0340] [a] OLP는 마지막 대상체가 진입한 후 최소 1 년 및 (마지막 대상체가 진입한 후) 최대 3 년 동안, 또는 참여국에서 MEDI-551에 대한 규제 승인 시까지, 또는 후원사가 본 적응증에서 MED1-551의 개발을 중단할 때까지 중 더 빠른 때까지 계속될 것이다. 대상체는 대안적인 치료 옵션의 추구를 포함하여, 임의의 시간에 임의의 이유에 대해 OLP를 종료하기로 선택할 수 있고, 이 시점에서 이들은 (동의를 철회하지 않는 한) SFP로 진입할 것이다.

[0341] 오픈-라벨 기간 동안, 환자는 예정된 연구 방문 시 후속 조치되었고, (마지막 환자가 진입한 후) 최대 3 년 동안, 각각의 참여국에서 VIB551에 대한 규제 승인 시까지, 또는 후원사가 본 적응증에서 VIB551의 개발을 중단할 때까지 중 더 빠른 때까지 VIB551 요법을 계속하여 제공받았다. 환자는 무작위화된, 대조 기간에서와 동일한 방식으로 발병에 대해 후속 조치되었으며, 사례는 중앙에서 판정되었다.

[0342] 환자는 대안적인 치료 옵션의 추구를 포함하여, 임의의 시간에 임의의 이유에 대해 오픈-라벨 기간을 종료하기로 선택할 수 있었고, 이 시점에서 이들은 (동의를 철회하지 않은 한) 안전성 후속 조치 기간에 진입하였다.

[0343] *안전성 후속 조치 기간.* 안전성 후속 조치 기간은 환자가 무작위화된 대조 기간 또는 오픈-라벨 기간으로부터 조기 중단되었을 때 시작되었다. 안전성 후속 조치 기간의 길이는 마지막 용량의 시간으로부터 조기 중단의 시간까지 경과된 시간에 의해 결정되어, 총 52 주를 완료하였다. 안전성 후속 조치 기간 동안, 환자를 이상/심각한 이상 사례, B-세포 수준, 항-약물 항체, 및 면역글로불린 수준에 대해 모니터링하였다. 환자는 조사자의 재량에 따라, 이들의 상태에 대한 표준 치료를 제공받을 수 있었다.

[0344] 전체 연구 설계 흐름 다이어그램은 도 2에 제공되어 있다.

[0345] 실시예 4 - 연구된 결과의 요약

[0346] *일차 엔드포인트.* 1 일차로부터 197 일차에 또는 그 전에 판정 위원회-결정된 시신경 척수염 스펙트럼 장애 발병의 개시까지의 시간(일). 발병의 정의는 시신경 척수염 스펙트럼 장애 발병에 대한 프로토콜-정의된 기준 중 적어도 하나를 충족한 시신경 척수염에 관련된 새로운 증상(들) 또는 기존 증상(들)의 악화의 존재였다.

[0347] *이차 엔드포인트.* 하기 4 개의 핵심 이차 엔드포인트를 연구-방식 유형 1 오차 제어에 대해 고려하였다: (1) 무작위화된, 대조 기간 동안 마지막 방문 시의 EDSS 점수에서의 기준선으로부터의 악화. 연구에서의 EDSS 평가를 바젤 대학 및 Neurostatus GmBH에 의해 개발된, 전자 데이터 포착 시스템을 사용하여 각각의 현장에서 독립적인 그리고 맹검된 평가자가 수행하였고, 이는 EDSS 평가에서의 불일치에 대해 평가자에 피드백을 제공하는 내부 알고리즘을 함유하였음; (2) 무작위화된 대조 기간 동안 마지막 방문 시의 저-대비 Landolt C 파단 고리 차트에 의해 측정된 저-대비 시력 양안 점수에서의 기준선으로부터의 변화; (3) 무작위화된 대조 기간 동안 활성 MRI

병변(새로운 가돌리늄-증강된 또는 새로운/확대된 T2 병변)의 총 누적수; (4) 하룻밤 초과 체류로서 정의되는 원내 입원을 포함하는, 시신경 척수염-관련된 원내 입원의 횟수.

[0348] *나머지 이차 엔드포인트.* (1) VIB551에 대한 임의의 노출 동안의 연간 발병률(인년에 의해 정규화된, 판정된 발병의 총 횟수); (2) 치료 이후 발생한 심각한 이상 사례를 포함하는, 치료 이후 발생한 이상 사례; (3) 실험실 측정치뿐만 아니라 시간 경과 따른 기준선으로부터의 이들의 변화 또는 이동; (4) VIB551의 약동학 프로파일; (5) 각각의 환자에 대해 투약-전 및 투약-후 둘 모두의, 연구의 지속기간 동안 VIB551에 대해 지시된 항-약물 항체의 발생률.

[0349] *탐색적 엔드포인트.* (1) 무작위화된, 대조 기간 동안 마지막 방문 시의 4 주 회상 36 항목 약식 건강 설문조사, 버전 2, 신체 구성요소 점수 및 정신 구성요소 점수에서의 기준선으로부터의 변화; (2) 무작위화된 대조 기간 동안 마지막 방문 시의 5 개의 위치에서의 통증 수치 평가 척도에서의 기준선으로부터의 변화; (3) B-세포 계수(전체 및 서브세트); (4) 형질 세포 유전자 특징부에서의 기준선으로부터의 변화; (5) 혈청 AQP4-IgG 역가.

[0350] 실시예 5 - 시험 참가자 특징규명

[0351] 2015 년 1 월부터 2018 년 10 월까지, 24 개국 99 개의 참여 현장에서 467 명의 참가자를 스크리닝하였다. 이들 중, 231 명이 등록하였고, 175 명을 VIB551에 대해(AQP4-IgG 혈청양성, n=161) 그리고 56 명을 위약에 대해(AQP4-IgG 혈청음성, n=52; 도 1) 무작위화하였다. 2018 년 9 월 7 일에, 데이터-모니터링 위원회는 252 명의 참가자/67 건의 판정된 발병의 표적이 충족되기 전에, 99%를 초과하는 효험 및 조건별 권한의 명확한 입증으로 인해, 등록 중단을 권고하였다. 후원사는 데이터베이스 잠금 전에 그리고 치료 할당에 대해 맹검을 유지하면서 2018 년 9 월 21 일에 등록을 중단하였다.

[0352] VIB551에 할당된 이들 중, 174 명(99·4%)이 분석 집단에 포함되었으며(1 명의 참가자[0·6%]는 연구 약물을 제공받지 않았음); 169 명(97·1%)의 참가자가 무작위화된, 대조 기간을 완료하였고, 6 명이 이상 사례(n=2), 동의 철회(n=1), 또는 '기타'(n=3)로 인해 중단하였다. 위약에 할당된 모든 56 명의 참가자는 개입을 제공받았고, 분석에 포함되었으며, 54 명(96·4%)이 무작위화된, 대조 기간을 완료하였으며; 2 명의 참가자가 중단하였다(n=1 동의 철회 및 n=1 '기타'; 도 3). 대부분의 참가자는 여성이었고(n=209, 90·9%; 표 4) 백인이었다(n=120, 52·2%, 표 4). 참가자 인구통계는 전체 및 AQP4-IgG 혈청양성 집단에서 치료 그룹 간에 널리 유사하였다(표 4). 오픈-라벨 기간은 진행 중이며, 213 명의 참가자가 VIB551을 제공받았다(원래 무작위화: VIB551, n=162; 위약, n=51).

[0353] [표 4]

[0354] 환자 인구통계 및 기준선 특징규명

인구통계/특징규명	AQP4-IgG 혈청양성; n=213		전체 ITT 집단; n=230	
	위약 n=52	VIB551 n=161	위약 n=56	VIB551 n=174
연령				
평균 (SD), 세	42·4 (14·3)	43·2 (11·6)	42·6 (13·9)	43·0 (11·6)
성별				
여성	49 (94·2)	151 (93·8)	50 (89·3)	159 (91·4)
인종				
아메리칸 인디언 또는 알래스카	5 (9·6)	11 (6·8)	5 (8·9)	14 (8·0)
원주민				
아시아인	8 (15·4)	37 (23·0)	8 (14·3)	39 (22·4)
흑인 또는 아프리카계 미국인	5 (9·6)	14 (8·7)	5 (8·9)	15 (8·6)
백인	24 (46·2)	86 (53·4)	28 (50·0)	92 (52·9)
기타	10 (19·2)	12 (7·5)	10 (17·9)	13 (7·5)
다중 카테고리에 체크됨	0	1 (0·6)	0	1 (0·6)
민족				
히스패닉계 또는 라틴계	15 (28·8)	25 (15·5)	15 (26·8)	28 (16·1)
질환 지속기간, 년				
평균(SD)	2·92 (3·54)	2·49 (3·39)	2·77 (3·45)	2·41 (3·30)
지속기간 ≥5 년	10 (19·2)	29 (18·0)	10 (17·9)	30 (17·2)
최초 재발 이후 시간, 년				
평균(SD)	5·19 (5·69)	5·19 (5·90)	4·88 (5·59)	5·12 (5·79)
이전 재발의 횟수				
≥2 회의 재발	39 (75·0)	137 (85·1)	42 (75·0)	149 (85·6)
가장 최근의 발병의 유형				
시신경염	19 (36·5)	77 (47·8)	21 (37·5)	85 (48·9)
척수염	32 (61·5)	94 (58·4)	34 (60·7)	99 (56·9)
뇌/뇌간	8 (15·4)	6 (3·7)	10 (17·9)	8 (4·6)
기준선 AAR				
평균(SD)	1·46 (1·36)	1·68 (1·49)	1·57 (1·46)	1·73 (1·53)
이전 치료				
임의의 요법*	51 (98·1)	159 (98·8)	55 (98·2)	172 (98·9)
혈장분리교환술	26 (50·0)	58 (36·0)	27 (48·2)	67 (38·5)
정맥내 면역글로불린	3 (5·8)	8 (5·0)	3 (5·4)	8 (4·6)
임의의 이전 유지 요법	36 (69·2)	108 (67·1)	38 (67·9)	114 (65·5)
코르티코스테로이드	21 (40·4)	74 (46·0)	23 (41·1)	79 (45·4)
비-생물학적 면역억압†	25 (48·1)	77 (47·8)	26 (46·4)	79 (45·4)
아자티오프린	21 (40·4)	62 (38·5)	22 (39·3)	63 (36·2)
미코페놀레이트 모페틸	7 (13 5)	25 (15·5)	7 (12·5)	26 (14·9)
메토트렉세이트	0	2 (1·2)	0	2 (1·1)
생물학적 제제	5 (9·6)	23 (14·3)	5 (8·9)	25 (14·4)
리툭시맙	4 (7·7)	12 (7·5)	4 (7·1)	13 (7·5)
인터페론 베타	1 (1·9)	6(3·7)	1 (1·8)	7 (4·0)
나탈리주맙	0	2 (1·2)	0	2 (1·1)
글라티라머 아세테이트	0	2 (1·2)	0	2 (1·1)
이전 유지 요법 없음	16 (30·8)	53 (32·9)	18 (32·1)	60 (34·5)
기준선 Gd-증강된 병변				
평균(SD)	0·8 (0·9)	1·2 (1·2)	0·9 (0·9)	1·2 (1·2)
중앙값(범위)	1·0 (0·0–4·0)	1·0 (0·0–5·0)	1·0 (0·0–4·0)	1·0 (0·0–5·0)
기준선 EDSS 점수				
평균(SD)	4·35 (1·63)	3·81 (1·77)	4·19 (1·68)	3·81 (1·81)
중앙값(범위)	4·0 (1·0–8·0)	3·5 (0·0–8·0)	4·0 (1·0–8·0)	3·5 (0·0–8·0)
체중, kg	n=52	n=160	n=56	n=173
평균(SD)	71·79 (19·97)	68·16 (17·55)	71·61 (19·26)	68·37 (17·42)

[0355]

인구통계/특징규명	AQP4-IgG 혈청양성; n=213		전체 ITT 집단; n=230	
	위약 n=52	VIB551 n=161	위약 n=56	VIB551 n=174
신장, cm	n=52	n=159	n=56	n=172
평균(SD)	161·81 (7·25)	163·86 (7·73)	162·55 (7·73)	164·30 (7·97)
BMI, kg/m^2	n=52	n=159	n=56	n=172
평균(SD)	27·30 (6·90)	25·29 (5·64)	27·02 (6·73)	25·22 (5·51)
BMI 카테고리	n=52	n=159	n=56	n=172
저체중(<18·5 kg/m^2)	1 (1·9)	10 (6·3)	1 (1·8)	10 (5·8)
정상(18·5–<25·0 kg/m^2)	25 (48·1)	79 (49·7)	28 (50·0)	85 (49·4)
과체중(25·0–<30·0 kg/m^2)	10 (19·2)	45 (28·3)	11 (19·6)	52 (30·2)

[0356]

[0357] [표 5]

[0358] 회복 등급, 무작위화된 대조 기간별 AC-결정된 NMOSD 발병(치료-의향 집단)

	AQP4-1gG sero+ N = 213		AQP4-IgG sero- N = 17		총 N = 230	
	위약 N = 52	이네빌리주맙 N = 161	위약 N = 4	이네빌리주맙 N = 13	위약 N = 56	이네빌리주맙 N = 174
AC-결정된 발병	22 (42.3%)	18 (11.2%)	0	3 (23.1%)	22 (39.3%)	21 (12.1%)
발병 회복 등급						
주요	2 (9.1%)	2 (11.1%)	0	0	2 (9.1%) [a]	2 (9.5%) [b]
경미한(minor)	6 (27.3%)	5 (27.8%)	0	0	6 (27.3%) [a]	5 (23.8%) [b]
회복 없음	9 (40.9%)	4 (22.%)	0	2 (66.7%)	9 (40.9%) [a]	6 (28.6%) [b]

[0359]

[0360] AC = 판정 위원회; AQP4-IgG = 아쿠아포린-4에 대한 자가항체; ITT = 치료-의향; NMOSD =시신경 척수염 스펙트럼 장애; ON = 시신경염; RCP = 무작위화된-대조 기간; sero+ = 혈청양성; sero- = 혈청음성.

[0361] a 위약 그룹에서, 회복 데이터가 수집된 대상체의 수는 17 명이었음. 이를 백분율을 계산하기 위한 분모로서 사용하여 다음을 산출함: 주요, 11.8%; 경미한, 35.5%; 회복 없음, 52.9%.

[0362] b 이네빌리주맙 그룹에서, 회복 데이터가 수집된 대상체의 수는 13 명이었음. 이를 백분율을 계산하기 위한 분모로서 사용하여 다음을 산출함: 주요, 15.4%; 경미한, 38.5%; 회복 없음, 46.2%.

[0363] VIB551에 대한 임의의 노출 동안 연간 발병률(인년에 의해 정규화된, AC-결정된 NMOSD 발병의 총 횟수)도 결정하였다. 주목할 것은, 대상체가 AC-판정된 발병 후 연구의 위약-대조 부분으로부터 제거되었으므로, 위약 치료 기간에 대한 연간 발병률도 계산할 수 없었다. 따라서, 위약 기간에서 임의의 이러한 계산은 편향되었을 것이며, 발병률을 잠재적으로 과다추정하였을 것이다. 그러나, VIB551 치료 그룹 내의 대상체는 발병 이후 VIB551을 제공받는 연구에 남아있었고, 이에 따라, 연간 발병률의 추정치를 대상체가 VIB551로 치료되는 기간 동안 계산할 수 있었다.

[0364] VIB551로 치료된 임의의 대상체에서의 연간 AC-결정된 NMOSD 발병률은 0.126으로, 낮았다. 표 6 참고. AQP4-IgG 혈청양성 및 AQP4-IgG 혈청음성 대상체에 대해 별도로 계산한 경우, 연간 발병률은 각각 0.13 및 0.088이었다.

[0365] [표 6]

[0366] 연간 판정 위원회-결정된 NMOSD 발병률(임의의 VIB551 집단)

	AQP4-IgG sero+ N=208	**AQP4-IgG sero- N=17**	**총 N=225**
AC-결정된 발병의 횟수	42	3	45
총 인년[a]	323.595	34.152	357.747
연간 발병률 [b]	013	0.088	0.126

[0367]

[0368] AC = 판정 위원회; AQP4-IgG = 아쿠아포린-4에 대한 자가항체; SFP = 안전성 후속 조치 기간; sero- = 혈청음성; sero+ = 혈청양성.

[0369] a 총 인년은 개별 대상체에 대한 인년의 합으로서 계산될 것임. 개별 대상체에 대한 인년은 (SFP 전 최종일의 날짜 - 1 번째 이네빌리주맙 투약 날짜 +1)/365.25로서 정의됨.

[0370] b 연간 발병률은 총 인년으로 나눈 AC-결정된 발병의 총 횟수로서 정의됨.

[0371] 효험의 명확한 입증으로 인해, 연구를 독립적인 데이터-모니터링 위원회의 권고로 조기에 정지하였다.

[0372] [표 7]

[0373] 핵심 이차 결과

이차 엔드포인트	AQP4-IgG 혈청양성; n=213			전체 ITT 집단; n=230		
	위약 n=52	VIB551 n=161	p 값*	위약 n=56	VIB551 n=174	p 값*
마지막 방문 시 EDSS 점수에서의 기준선으로부터의 악화†	n=52	n=161		n=56	n=174	
n (%)	18 (34·6)	25 (15·5)		19 (33·9)	27 (15·5)	
OR (95% CI)	0·371 (0·181–0·763)		0·021	0·370 (0·185–0·739)		0·021
LCVAB 점수에서의 기준선으로부터의 변화‡	n=52	n=158		n=56	n=171	
LSM(SE)	0·600 (0·999)	0·562 (0·572)		1·442 (1·217)	1·576 (0·935)	
LSM 차이(95% CI)	−0·038 (−2·312–2·236)		0·974	0·134 (−2·025–2·294)		0·974
활성 MRI 병변의 누적수§	n=31	n=74		n=32	n=79	
평균(SD)	2·3 (1·3)	1·7 (1·0)		2·3 (1·3)	1·6 (1·0)	
RR(95% CI)¶	0·568 (0·385–0·836)		0·017	0·566 (0·387–0·828)		0·017
원내 입원의 누적수‖	n=7	n=8		n=8	n=10	
평균(SD)	1·4 (0·8)	1·0 (0·0)		1·4 (0·7)	1·0 (0·0)	
RR(95% CI)¶	0·258 (0·090–0·738)		0·023	0·286 (0·111–0·741)		0·023

[0374]

[0375] *제시된 p 값은 다중 비교 테스트에 대해 조정됨; p<0·05인 경우 차이는 유의한 것으로 간주되었음.

[0376] †탐색적 변수로서 치료, 혈청상태 및 기준선 점수 및 비-반응자 귀속을 이용하는 로지스틱 회귀 모델을 사용하여 계산된 OR을 갖는, 기준선으로부터의 EDSS 점수의 악화를 갖는 참가자의 비율(누락 값은 악화로서 간주됨).

[0377] ‡탐색적 변수로서 치료, 혈청상태 및 기준선 Landolt C 파단 고리 차트 양안 점수 및 최종 비-누락 저-대비 시력 점수를 이용하는 공분산 모델의 분석을 사용하여 LCVAB 점수의 변화에서의 LSM 차이를 평가하였음.

[0378] §탐색적 변수로서 치료 및 혈청상태를 이용하는, 음성 이항 회귀를 사용하여 평가된 RR을 갖는, 기준선으로부터의 활성 MRI 병변의 누적수(가돌리늄-증강된 또는 새로운/확대된 T2 병변을 포함함)

[0379] ¶RR 분석은 사례를 가졌던 집단뿐만 아니라 전체 집단을 기반으로 함.

[0380] ‖탐색적 변수로서 치료 및 혈청상태를 이용하는, 음성 이항 회귀를 사용하여 평가된 RR를 갖는, 기준선으로부터의 시신경 척수염-관련된 원내 입원의 누적수.

[0381] AQP4-IgG, 161 아쿠아포린-4-면역글로불린 G; CI, 신뢰도 구간; EDSS, 확장된 장애 상태 척도; ITT, 치료-의향; LCVAB, 저-대비 시력 양안; LSM, 최소-제곱 평균; MRI, 자기 공명 영상법; OR, 승산비; RR, 비율비; SD, 표준 편차; SE, 표준 오차.

[0382] 실시예 6: 사전에 리툭시맙 노출을 갖는 사람들에서의 VIB551의 안전성 및 효험

[0383] N-MOmentum에 등록된 17 명의 대상체(7.4%)는 사전에 리툭시맙 치료를 가졌다. 이전 리툭시맙 사용이 있는 N-MOmentum 내의 참가자의 인구통계 및 기준선 특징규명은 마지막 리툭시맙 사용과 무작위화 사이의 시간 중앙값이 1.5 년이었던 것을 포함하여 표 8에 나타나 있다. 리툭시맙의 이전 사용이 있는 참가자의 기준선 특징규명은 리툭시맙을 이용한 이전 경험이 없는 참가자와 유사하였다(n=208).

[0384] [표 8]

[0385] 이전 리툭시맙 사용이 있는 N-MOmentum 내의 참가자의 특징규명

	무작위화된 대조군 그룹		
매개변수	이네빌리주맙 (n=13)	위약 (n=4)	전체 (n-17)
연령, 중앙값(IQR), 세	47 (32-50)	38 (29-46)	46 (31-49)
여성, n (%)	13 (100)	3 (75)	16 (94)
백인 또는 아시아인, n (%)	4 (31)	1 (25)	5 (29)
AQP-IgG 혈청양성	12 (92)	4 (100)	16 (94)
B 세포 계수 (IPR)	342.6 (181.2-319.3)	198.9 (67.8-330.1)	308.7 (171.8-319.3)
마지막 리툭시맙 용량과 제 1 용량의 이네빌리주맙 사이의 시간, 중앙값(범위), 년	1.5 (0.8-4.4)	1.3 (0.9-3.1)	1.5 (0.8-4.4)
리툭시맙 용량, 중앙값(범위), n	1 (1-11)	1 (1-2)	1 (1-11)
리툭시맙을 복용하는 동안 발병, n (%)	5 (38)	2 (50)	7 (41)
이네빌리주맙의 제 1 용량 전 AAR (범위)	0.728 (0.342-1.886)	0.924 (0.401-1.875)	0.779 (0.342-1.886)

[0386]

[0387] AQP4, 아쿠아포린-4; AAR, 연간 발병률, IgG, 면역글로불린 G; IQR, 사분위간 범위

[0388] 이전 리툭수맙 사용이 있는 17 명의 N-MOmentum 참여자 각각에 대한 발병 이력의 요약이 도 5에 제시되어 있다. 17 명의 참가자 중 3 명은 이네빌리주맙에 대한 노출 이후 발병이 있었다. 3 건의 발병 중, 1 건은 이네빌리주맙 그룹 내로 무작위화된 참가자의 RCP 동안 발생하였고, 2 건은 위약 그룹 내로 무작위화된 참가자의 OLP 동안 발생하였다. 이네빌리주맙 투여 전후의 연간 발병률(AAR)은 각각 0.78(중앙값: 1.08) 및 0.11(95% CI 0.02 - 0.33)이었으며; 이전 리툭시맙 노출이 있는 참가자 및 없는 참가자에 대한 AAR은 각각 .083 및 .102였다. 이네빌리주맙을 복용하는 동안 발병이 있었던 3 명의 리툭시맙-경험 참가자는 연구 내의 이들의 시간 동안 각각 1 건의 발병이 있었다(이네빌리주맙에 대해 무작위화된 참가자의 경우 1.54 년; 위약에 대해 무작위화된 참가자의 경우 0.51 년 및 2.74 년). 3 건의 발병은 모두 척수염이었고, 그 중 1 건은 시신경척수형 장해(opticospinal impairment) 척도에 의해 경증으로서 등급으로 분류되었다.

[0389] 17 명의 환자 중 7 명은 리툭시맙의 마지막 용량을 복용하는 동안(또는 6 개월 이내에) NMOSD 발병이 있는 것으로서 정의된 리툭시맙 '실패'로서 연구에 진입하였다. 7 건의 실패 중 어느 것도 이네빌리주맙을 제공받은 후 판정된 발병이 없었다(평균 추적 기간 2.6 년).

[0390] 이전의 리툭시맙 사용에 의해 계층화된 무-발병 확률이 도 6에 제공되어 있다. 제1 이네빌리주맙 투여 후, 리툭시맙-경험 참가자의 AAR은 이전 리툭시맙 사용이 없는 참가자와 유사하였다(각각 0.083 및 0.102 발병/인년). EDSS 점수에서의 기준선으로부터의 변화, MRI에서 활성 병변의 개수, 및 NMOSD-관련된 병원 체류의 횟수와 같은 이차 엔드포인트도 평가하였다. 표 9 참고. 무작위화된 대조 기간 동안 이네빌리주맙을 제공받은, 리툭시맙의 이전 사용이 있는 13 명의 참가자 중에서, 2 명(15%)은 EDSS 점수의 악화를 경험하였고, 6 명(46%)은 MRI에서 활성 병변이 있었고, 1 명(8%)은 NMOSD와 관련된 병원 체류가 있었다. 2 건의 케이스의 EDSS 점수 악화 및 입원 중 1 건은 무작위화된 대조 기간 동안 발생한 발병과 관련이 있었다. 이네빌리주맙 그룹에서의 이차 결과는 이전 리툭시맙 사용과 관계없이 일반적으로 유사하였다.

[0391] [표 9]

[0392] 리툭시맙의 이전 사용에 의한, 무작위화된 대조 기간 동안의 이차 엔드포인트

	이네빌리주맙에 대해 무작위화됨		
엔드포인트	**이전 리툭시맙 사용(n=13)**	**리툭시맙의 이전 사용 없음(n=161)**	**위약 (n=56)[a]**
EDSS, 기준선으로부터의 악화, n (%)	2 (15)	37 (21)	19 (34)
MRI 병변,[b] n (%)	6 (46)	73 (45)	32 (57)
참가자당 병변,[c] 평균(SD)	2.2 (1.6)	1.6 (1.0)	2.3 (1.3)
NMOSD 와 관련된 병원 체류,[d] n (%)	1 (8)	9 (6)	8 (14)
참가자당 체류 [e] 평균(SD)	1	1	1.4 (0.7)

[0393]

[0394] EDSS, 확장된 장애 상태 척도; MRI, 자기 공명 영상법; NMOSD, 시신경 척수염 스펙트럼 장애; SD, 표준편차. [a] 이전 리툭시맙 사용 여부와 관계없이 위약 그룹에 대해 무작위화된 모든 참가자를 포함함. [b]시신경, 뇌, 뇌간 및 척수에 걸쳐 측정된 가돌리늄-증강된 또는 새로운 또는 확대된 T2 병변.[11] [c]MRI에서 병변이 있는 참가자 중. [d]하룻밤 병원 체류 기간보다 김.[11] [e]병원 체류를 갖는 참가자 중.

[0395] 사전에 리툭시맙으로 치료받은 참여자에서의 B-세포 고갈 동역학도 조사하였고, 일반적인 이네빌리주맙-치료된 연구 집단의 동역학과 유사하였다. 도 7 참고. 이네빌리주맙 치료 후, 이전 리툭시맙 사용이 있는 참가자 및 없는 참가자는 기준선으로부터 각각 42.3 mg/dL/년 및 49.5 mg/dL/년의 IgG 수준의 연간 감소를 경험하였다 (P=0.6687). 이들이 이네빌리주맙을 제공받는 동안, 이전 리툭시맙 사용이 있는 참가자 6 명(35%)과 이전 리툭시맙 사용이 없는 참가자 30 명(15%)이 <500 mg/dL의 IgG 수준을 경험하였다(도 8). N-MOmentum 연구의 사전 분석에서 IgG 수준과 감염 사이의 상관관계는 관찰되지 않았다. 독성 등급에 따른 일반적으로 유사한 림프구 및 호중구 계수는 이전 리툭시맙 경험과 관계없이 이네빌리주맙 치료 그룹에서 관찰되었으며, 대부분 두 그룹 모두에서 0/1 등급으로서 보고되었다.

[0396] 이 그룹에서 관심 이상 사례는 주입 반응(2), 감염(16) 및 혈구감소증(1)을 포함하였다. 표 10은 이전에 리툭시맙을 사용한 적이 있는 대상체 대 이전에 사용한 적이 없는 대상체의 치료 이후 발생한 이상 사례의 요약을 제공한다.

[0397] 이전 리툭시맙 사용이 있는 참가자 17 명 중 9 명(53%)과 이전 리툭시맙 사용이 없는 208 명 중 79 명(38%)이 이네빌리주맙과 연관된 TEAE를 경험하였다(표 10). 두 그룹 모두에서 이네빌리주맙과 관련된 심각한 TEAE의 낮은 비율이 관찰되었다. 이네빌리주맙과 관련된 심각한 TEAE는 이전 리툭시맙 사용이 있는 참가자 2 명(12%)에서 보고되었으며, 요로 감염 및 봉와직염을 포함하였다. 이네빌리주맙을 제공받는 동안 주입-관련된 반응을 경험한 참가자의 비율은 이전 리툭시맙 사용과 관계없이 유사하였다. 이전 리툭시맙 경험이 있는 또는 없는 대부분의 참가자(각각 94% 및 70%)는 이네빌리주맙을 제공받는 동안 ≥1 건의 감염이 있었다. 이전 리툭시맙 경험이 있는 참여자 중 3 명(18%)과 이전 리툭시맙 경험이 없는 참여자 중 20 명(10%)에서 심각한 및 등급 ≥3의 감염이 발생하였다. 이전 리툭시맙 사용이 있는 참가자에서, 심각한 및/또는 등급 ≥3의 감염은 비인두염(등급 3), 요로 감염(심각한 및 등급 3), 봉와직염(심각한 및 등급 3) 및 천공성 맹장염(심각한 및 등급 4)을 포함하였으며, 모두 1 명의 참가자 각각에서 발생한다. 리툭시맙-경험한 17 명의 참가자 중 사망, 기회 감염 또는 B-세포-고갈 요법의 합병증으로 인식된 진행성 다초점 백질뇌병증의 케이스는 보고되지 않았다. 이전 리툭시맙 사용이 있는 참가자에서 가장 흔한 AE는 요로 감염 및 인플루엔자였다.

[0398] [표 10]

[0399] 이네빌리주맙을 제공받은 후 TEAE, 심각한 TEAE 및 특별한 관심의 TEAE

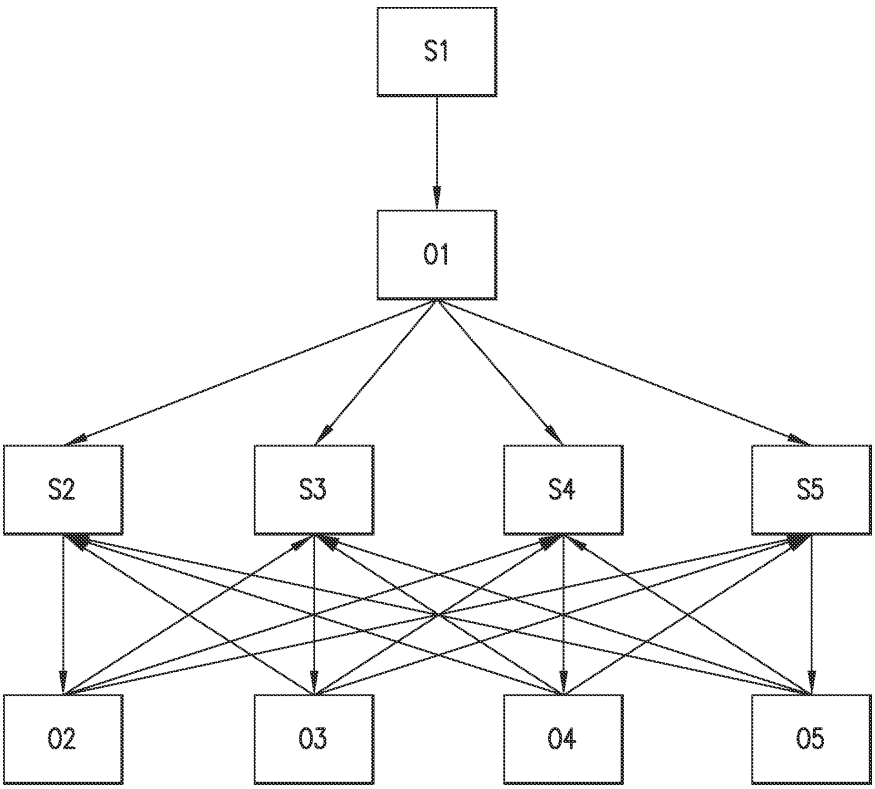
사례 n (%)	이전 리툭시맙 사용 (n=17)	리툭시맙의 이전 사용 없음(n=208)
TEAE		
임의의	17 (100)	190 (91)
이네빌리주맙과 관련된	9 (53)	79 (38)
치료 중단으로 이어짐	1 (6)	6 (3)
등급 ≥3	5 (29)	46 (22)
심각한	6 (35)	38 (18)
심각한 및 이네빌리주맙과 관련된	2 (12)	9 (4)
사망	0	2 (1)
특이적 관심의 TEAE		
임의의	16 (94)	157 (76)
주입-관련된 반응	2 (12)	25 (12)
아나필락시스 반응	0	0
과민증	1 (6)	2 (1)
감염 심각한 등급 1 등급 2 등급 3 등급 4 등급 5	16 (94) 3 (18) 9 (53) 12 (71) 2 (12) 1 (6) 0	146 (70) 20 (10) 115 (55) 75 (36) 17 (8) 4 (2) 1 (<1)
간 기능 이상	1 (6)	14 (7)
혈구감소증	1 (6)	12 (6)
기회 감염	0	2 (1)
확인된 PML	0	0

[0400]

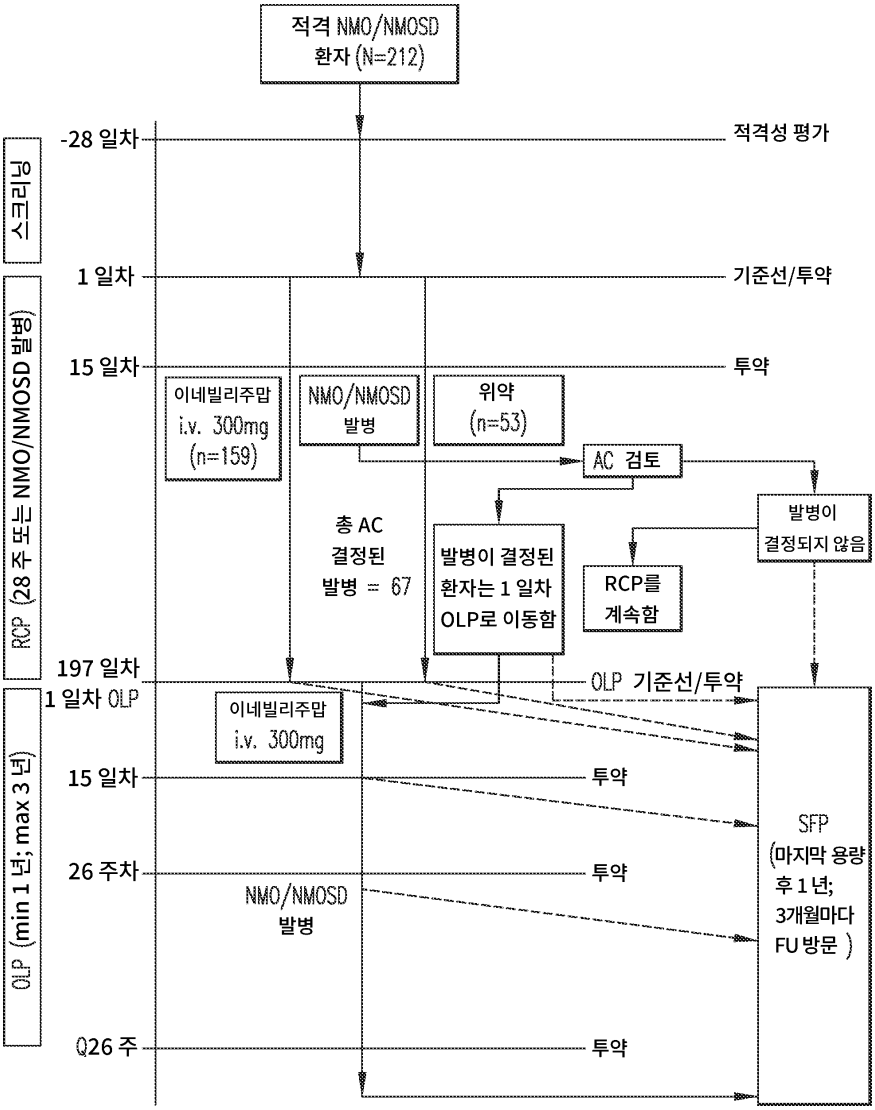
[0401] PML, 진행성 다초점 백질뇌병증; TEAE, 치료 이후 발생한 이상 사례.

도면

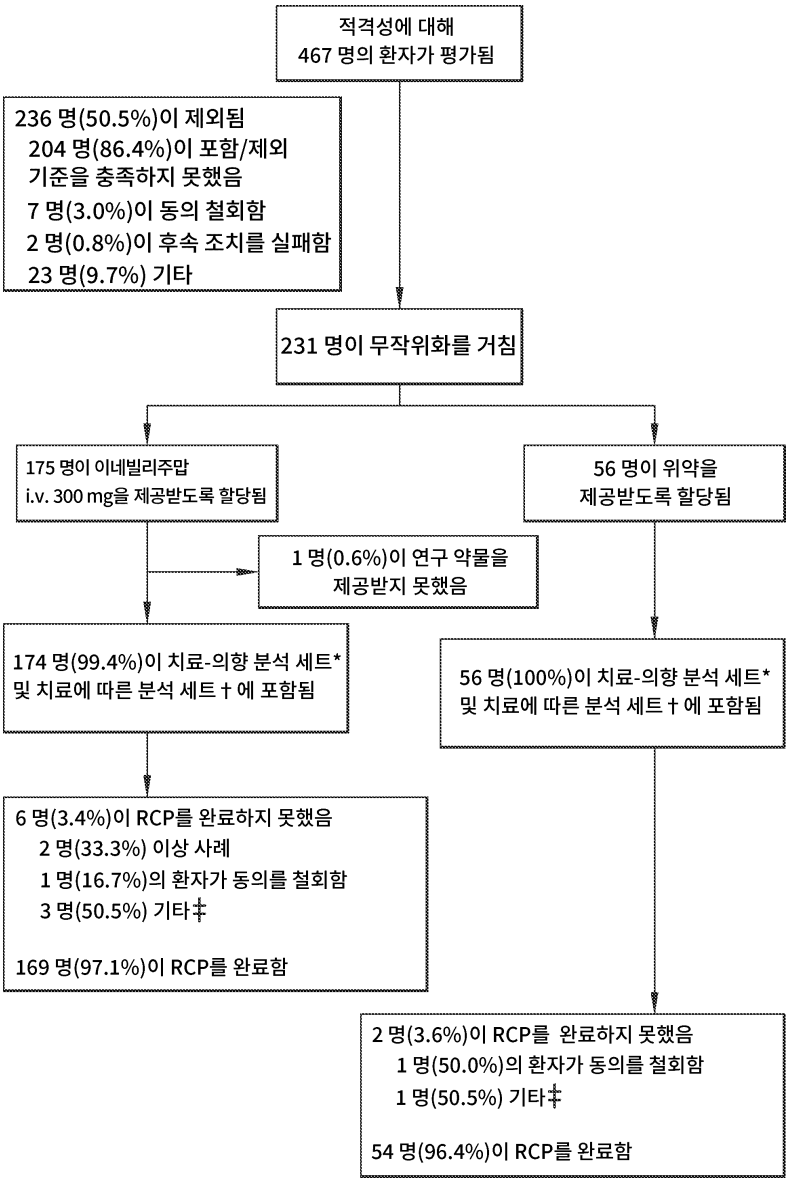
도면1



도면2


적격 NMO/NMOSD
환자 (N=212)
스크리닝
-28 일차
적격성 평가
RCP (28 주 또는 NMO/NMOSD 발병)
1 일차
기준선/투약
15 일차
투약
이네빌리주맙
i.v. 300mg
(n=159)
NMO/NMOSD
발병
위약
(n=53)
AC 검토
총 AC
결정된
발병 = 67
발병이 결정된
환자는 1 일차
OLP로 이동함
RCP를
계속함
발병이
결정되지 않음
197 일차
OLP 기준선/투약
OLP (min 1 년; max 3 년)
1 일차 OLP
이네빌리주맙
i.v. 300mg
15 일차
투약
26 주차
투약
NMO/NMOSD
발병
SFP
(마지막 용량
후 1 년;
3개월마다
FU 방문)
Q26 주
투약

도면3


적격성에 대해
467 명의 환자가 평가됨
236 명(50.5%)이 제외됨
204 명(86.4%)이 포함/제외 기준을 충족하지 못했음
7 명(3.0%)이 동의 철회함
2 명(0.8%)이 후속 조치를 실패함
23 명(9.7%) 기타
231 명이 무작위화를 거침
175 명이 이네빌리주맙 i.v. 300 mg을 제공받도록 할당됨
56 명이 위약을 제공받도록 할당됨
1 명(0.6%)이 연구 약물을 제공받지 못했음
174 명(99.4%)이 치료-의향 분석 세트* 및 치료에 따른 분석 세트 † 에 포함됨
56 명(100%)이 치료-의향 분석 세트* 및 치료에 따른 분석 세트 † 에 포함됨
6 명(3.4%)이 RCP를 완료하지 못했음
2 명(33.3%) 이상 사례
1 명(16.7%)의 환자가 동의를 철회함
3 명(50.5%) 기타‡
169 명(97.1%)이 RCP를 완료함
2 명(3.6%)이 RCP를 완료하지 못했음
1 명(50.0%)의 환자가 동의를 철회함
1 명(50.5%) 기타‡
54 명(96.4%)이 RCP를 완료함

도면4

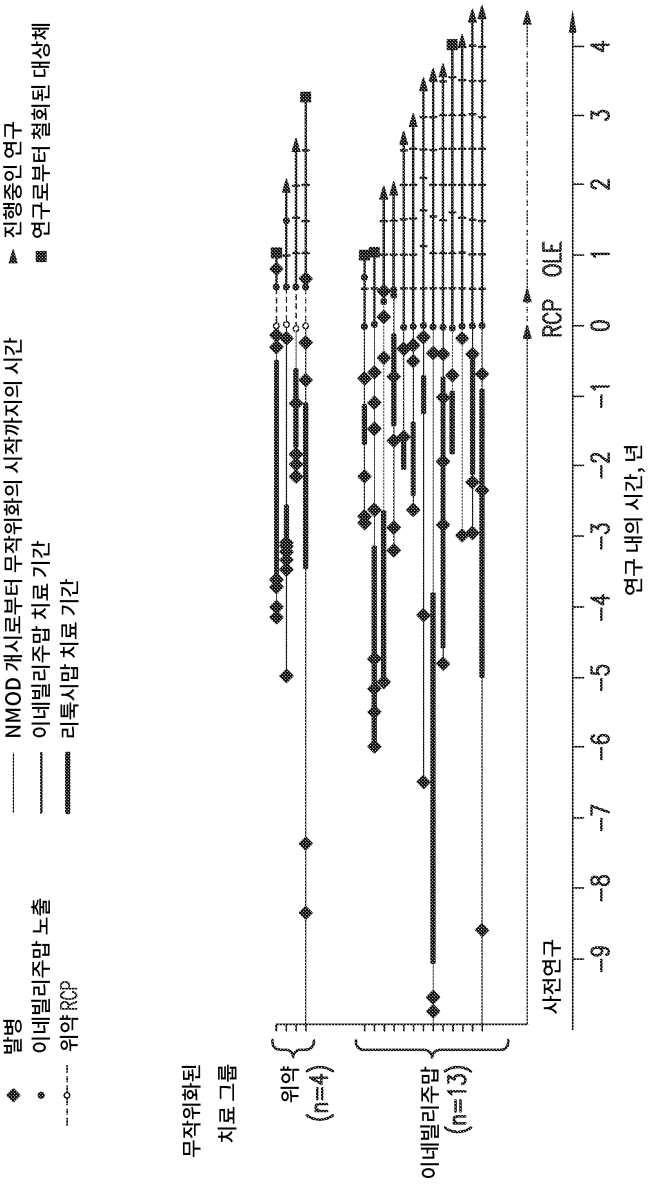
VIB551 VH:

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Val Lys Phe
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Ser Gly Phe Ile Thr Thr Val Arg Asp Phe Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115                 120
```

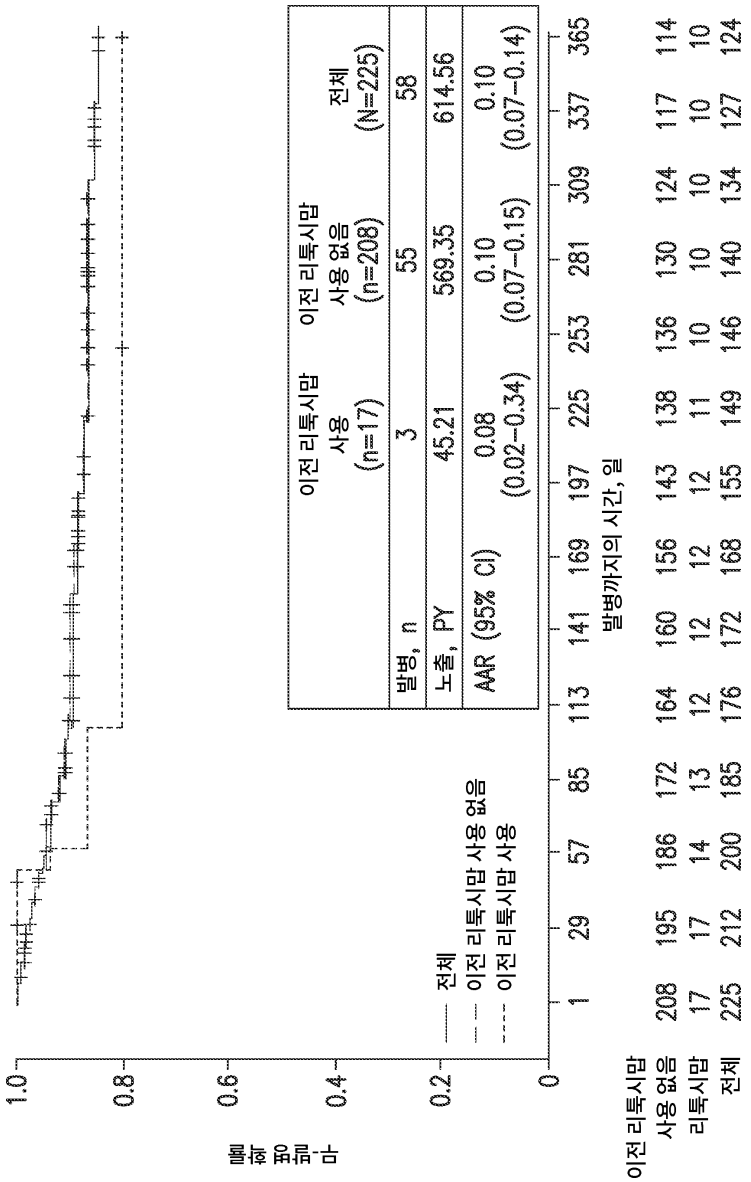
VIB551 VL:

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

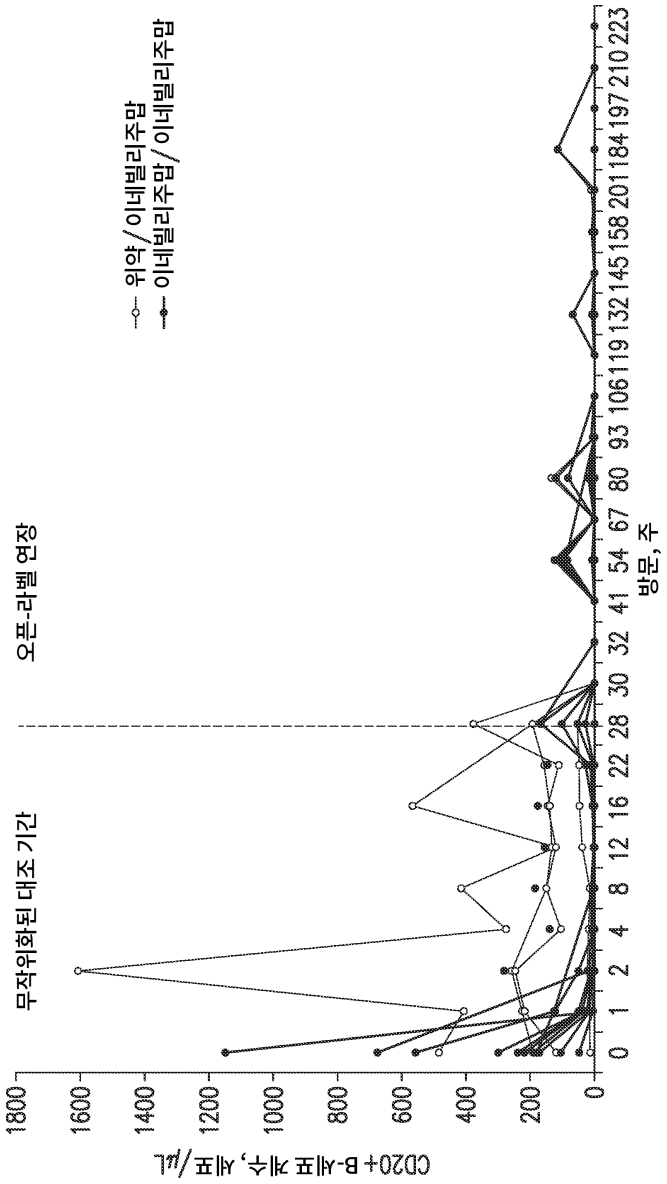
도면5


◆ 발병
● 이네빌리주맙 노출
위약 RCP
NMOD 개시로부터 무작위화의 시작까지의 시간
이네빌리주맙 치료 기간
리툭시맙 치료 기간
진행중인 연구
연구로부터 철회된 대상체
무작위화된
치료 그룹
위약
(n=4)
이네빌리주맙
(n=13)
사전연구
RCP
OLE
-9
-8
-7
-6
-5
-4
-3
-2
-1
0
1
2
3
4
연구 내의 시간, 년

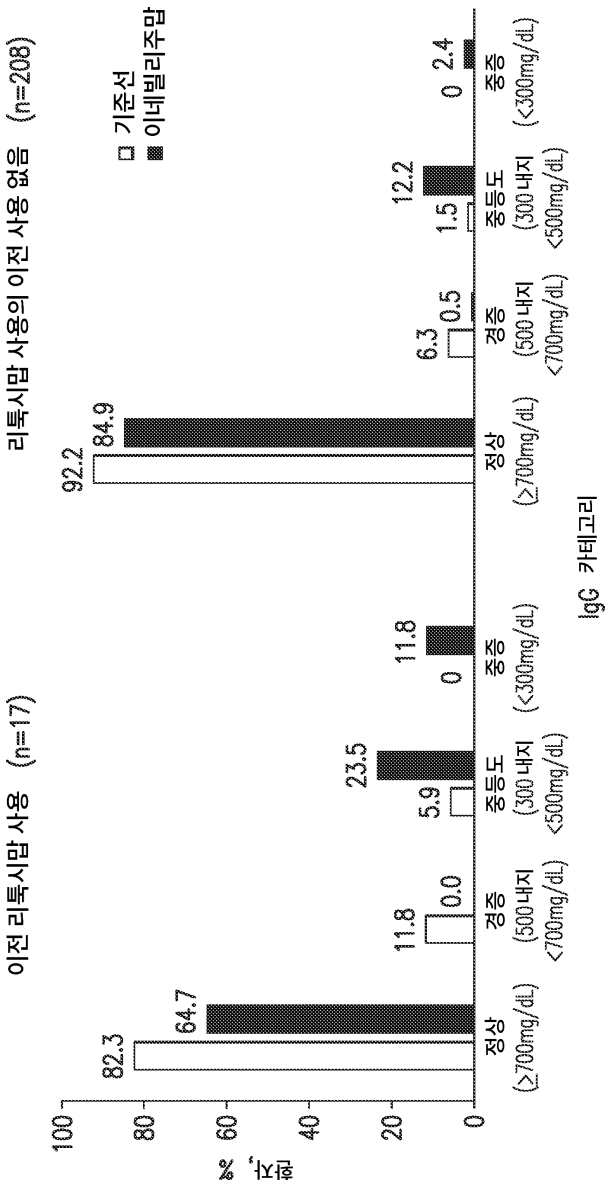
도면6


누-발병 확률
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
전체
이전 리툭시맙 사용 없음
이전 리툭시맙 사용
이전 리툭시맙 사용 (n=17) 이전 리툭시맙 사용 없음 (n=208) 전체 (N=225)
발병, n 3 55 58
노출, PY 45.21 569.35 614.56
AAR (95% CI) 0.08 (0.02–0.34) 0.10 (0.07–0.15) 0.10 (0.07–0.14)
1 29 57 85 113 141 169 197 225 253 281 309 337 365
발병까지의 시간, 일
이전 리툭시맙
사용 없음 208 195 186 172 164 160 156 143 138 136 130 124 117 114
리툭시맙 17 17 14 13 12 12 12 12 11 10 10 10 10 10
전체 225 212 200 185 176 172 168 155 149 146 140 134 127 124

도면7


위약/이네빌리주맙
이네빌리주맙/이네빌리주맙
무작위화된 대조 기간
오픈-라벨 연장
CD20+ B-세포 계수, 세포/μL
방문, 주
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
0 1 2 4 8 12 16 22 28 30 32 41 54 67 80 93 106 119 132 145 158 184 197 210 223

도면8


이전 리툭시맙 사용 (n=17)
리툭시맙 사용의 이전 사용 없음 (n=208)
□ 기준선
■ 이네빌리주맙
환자, %
100
80
60
40
20
0
82.3
64.7
11.8
0.0
23.5
5.9
11.8
0
92.2
84.9
6.3
0.5
12.2
1.5
0
2.4
정상 (≥700mg/dL)
경증 (500 내지 <700mg/dL)
중등도 (300 내지 <500mg/dL)
중증 (<300mg/dL)
IgG 카테고리

도면9

경쇄(SEQ ID NO:4)

EIVLTQSPDF QSVTPKEKVT ITCRASESVD TFGISFMNWF QQKPDQSPKL 50

LIHEASNQGS GVPSRFSGSG SGTDFTLTIN SLEAEDAATY YCQQSKEVPF 100

TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150

QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200

THQGLSSPVT KSFNRGEC 218

중쇄(SEQ ID NO:3)

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SSWMNWVRQA PGKGLEWVGR 50

IYPGDGDTNY NVKFKGRFTI SRDDSKNSLY LQMNSLKTED TAVYYCARSG 100

FITTVRDFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV 150

KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ 200

TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK 250

PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300

NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP 350

QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP 400

VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG 450

K 451

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> VIELA BIO, INC.

<120> USE OF AN ANTI-CD19 ANTIBODY TO TREAT AUTOIMMUNE DISEASE

<130> HOPA-030/03WO 308248-2477

<150> US 63/178,286

<151> 2021-04-22

<150> US 63/143,541

<151> 2021-01-29

<150> US 63/107,182

<151> 2020-10-29

<160> 10

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> recombinant peptide

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Phe Ile Thr Thr Val Arg Asp Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 2

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> recombinant peptide

<400> 2

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Phe

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile His Glu Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 3

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> recombinant peptide

<400> 3

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Phe Ile Thr Thr Val Arg Asp Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

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

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

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

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

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 4
<211> 218
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> recombinant peptide

<400> 4
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Phe
20 25 30
Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile His Glu Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

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

115 120 125

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

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

<210> 5
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> recombinant peptide
<400> 5
Ser Ser Trp Met Asn
1 5

<210> 6
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> recombinant peptide
<400> 6
Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Val Lys Phe Lys

1 5 10 15
Gly

<210> 7

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> recombinant peptide

<400> 7

Ser Gly Phe Ile Thr Thr Val Arg Asp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 8

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> recombinant peptide

<400> 8

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Phe Gly Ile Ser Phe Met Asn

1 5 10 15

<210> 9

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> recombinant peptide

<400> 9

Glu Ala Ser Asn Gln Gly Ser

1 5

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> recombinant peptide

<400> 10

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Phe Thr

1 5