



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0096648
(43) 공개일자 2024년06월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/40 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) *C07K 16/40* (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 31/40 (2013.01)
A61K 39/3955 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7018411(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년11월13일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2019-7016872
원출원일자(국제) 2017년11월13일
심사청구일자 2020년11월13일

(85) 번역문제출일자 2024년05월31일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/061346
(87) 국제공개번호 WO 2018/089912
국제공개일자 2018년05월17일
(30) 우선권주장
62/421,685 2016년11월14일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
암젠 인크
미국 캘리포니아 91320-1799, 사우천드 오크, 원
암젠 센터 드라이브
(72) 발명자
소마라트네 란시 무달리나야크
미국, 캘리포니아 94563, 오란다, 19 와일더 로드
스콧 로버트 앤드류 도널드
미국, 일리노이 60035, 하이랜드 파크, 37 맥아더
루프
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

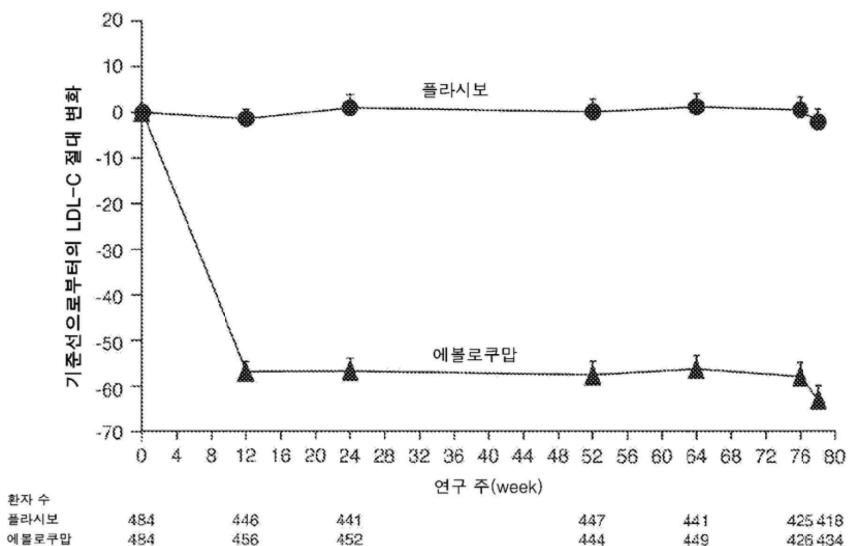
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **죽상경화성 심혈관 질병을 포함하는, 아테롬성 동맥경화증을 위한 조합 요법**

(57) 요약

아테롬성 동맥경화증의, 퇴행(regression)을 포함하는 치료 및/또는 심혈관 결과의 개선을 제공하는 조합 요법이 본원에 제공된다. 일반적으로 이는 제2, PCSK9 저해 요법(예컨대 PCSK9 항체 또는 항-RNA)과 조합된 제1, 비-PCSK9 LDL-C 저하제(예컨대 스타틴 또는 다른 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법)를 포함하는 것으로 기재된다. 대상체의 LDL-C 수준을 적절한 시간 동안 매우 낮은 수준까지 감소시키기 위해 적절하게 상승된 수준에서 이 두 요법을 적용하는 것은 아테롬성 동맥경화증으로부터의 추가 보호의 부가 이득을 제공하고 대상체의 심혈관 결과를 개선하는 것으로 밝혀졌다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)
A61P 9/10 (2018.01)
C07K 16/40 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)
C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자

와세르만 스콧

미국, 캘리포니아 91320, 뉴버리 파크, 5238 비아
피사

하나루푸어 나리몬

미국, 캘리포니아 90272, 퍼시픽 팰리세이즈,
16790 마리퀘즈 애비뉴

니콜스 스티븐

오스트레일리아, 사우스 오스트레일리아 5061, 하
이드 파크, 34 파쇼다 스트리트

(30) 우선권주장

62/471,874	2017년03월15일	미국(US)
62/515,117	2017년06월05일	미국(US)
62/581,244	2017년11월03일	미국(US)
62/584,600	2017년11월10일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법으로서,

- a. 제1 요법을 받고 있는 대상체를 식별하는 단계로서, 여기서 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함하는 단계; 및
- b. 대상체에게 제2 요법을 시행하는 단계로서, 여기서, 제2 요법은 PCSK9 저해 요법을 포함하는 단계를 포함하며, 제1 및 제2 둘 모두요법 둘 모두는, 대상체에서 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 역전시키기에 충분한 양 및 시간으로 대상체에게 시행되고, 제1 요법은 제2 요법과 동일하지 않은 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

본 출원은 2016년 11월 14일에 출원된 미국 가출원 62/421685, 2017년 3월 15일에 출원된 62/471874, 2017년 6월 5일에 출원된 62/515117, 2017년 11월 3일에 출원된 62/581244 및 2017년 11월 10일에 출원된 62/584600에 대해 우선권을 주장하며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 전자적 형식의 서열 목록 및 표

본 출원은 전자적 형식의 서열 목록과 함께 출원중이다. 서열 목록은 파일명 APMOL018WO.TXT로서 제공되고, 2017년 11월 8일에 생성되고 2017년 11월 13일에 마지막으로 저장되었으며, 그 크기는 88,325 바이트이다. 전자적 형식의 서열 목록에서의 정보는 그 전문이 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0005] 기술분야

본 발명은 죽상경화성 심혈관 질병을 포함한 아테롬성 동맥경화증의 치료를 위한 조합 요법(combined therapy)에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 지난 수십 년에 걸쳐 개발되어 온, 콜레스테롤 관리에 이용 가능한 많은 다양한 LDL 저하 요법이 존재한다. 이들 화합물, 및 이들 화합물의 사용 방법은 다양한 대상체에서 LDL-C 수준을 다양한 수준까지 저하시키는 데 효과적인 것으로 확인되어 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 일부 실시형태에서, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 제1 요법을 제공받는 중인 대상체를 식별하는 단계로서, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함하는 단계; 및 b) 대상체에게 제2 요법을 시행하는 단계를 포함한다. 제2 요법은 PCSK9 저해 요법을 포함한다. 제1 및 제2 요법 둘 모두는, 대상체에서 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 역전시키기에 충분한 양 및 시간으로 대상체에게 시행되고, 제1 요법은 제2 요법과 동일하지 않다.

[0009] 일부 실시형태에서, 제1 요법은 비제한적으로 아토르바스타틴(LIPITOR®), 세리바스타틴, 플루바스타틴(레스콜(LESCOL)), 로바스타틴(메바코르(MEVACOR), 알토프레브(ALTOPREV)), 메바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴(프라바콜(PRAVACHOL)), 로수바스타틴, 로수바스타틴 칼슘(크레스토르(CRESTOR)) 및 심바스타틴(조코르(ZOCOR))을 포함한 스타틴; 아드비코르(ADVICOR)(로바스타틴 + 니아신), 카두엣(CADUET)(아토르바스타틴 + 암로피딘); 비제한적으로 에제티미베(제티아(ZETIA))를 포함한 선택적 콜레스테롤 흡수 저해제; 비제한적으로 켐피브

로질(로피드(LOPID)), 페노피브레이트(안타라(ANTARA)), 로피브라(LOFIBRA), 트리코르(TRICOR), 트리글리드(TRIGLIDE) 및 클로피브레이트(아트로미드-S(ATROMID-S))를 포함한 비제한적으로 피브레이트 또는 피브르산 유도체를 포함한 지질 저하 요법(LLT); 비제한적으로 콜레스티라민(퀘스트란(QUESTRAN), 퀘스트란 라이트(QUESTRAN LIGHT), 프레밸리트(PREVALITE), 로코레스트(LOCHOLEST), 로코레스트 라이트(LOCHOLEST LIGHT)), 콜레스티풀(콜레스티드(CHOLESTID)) 및 콜레세벨란 HC1(웰콜(WELCHOL))을 포함한 수지 및/또는 비제한적으로 비토린(VYTORIN)(심바스타틴 + 에제티미베)을 포함한 이들의 조합 중 적어도 하나로부터 선택된다.

[0010] 일부 실시형태에서, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 70 mg/dL 미만의 LDL-C 수준을 갖는 대상체를 식별하는 단계, 및 b) 대상체에게 항-PCSK9 중화 항체를, LDL-C 수준을 60 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0011] 일부 실시형태에서, 대상체에서 아테롬 부피(PAV; percent atheroma volume)를 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 스타틴에 의한 적어도 중간(moderate) 수준의 치료를 받은 대상체를 식별하는 단계, 및 b) 대상체에게 항-PCSK9 중화 항체를, LDL-C 수준을 100 mg/dL 미만, 예를 들어 90 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 투여하여, 이로써 대상체에서 아테롬 부피(PAV)를 감소시키는 단계를 포함한다.

[0012] 일부 실시형태에서, 대상체에서 총 아테롬 부피(TAV; total atheroma volume)를 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 스타틴에 의한 적어도 중간 수준의 치료를 받은 대상체를 식별하는 단계, 및 b) 대상체에게 항-PCSK9 중화 항체를, LDL-C 수준을 100 mg/dL 미만, 예를 들어 90 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 투여하여, 이로써 대상체에서 총 아테롬 부피를 감소시키는 단계를 포함한다.

[0013] 일부 실시형태에서, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 최적 스타틴 치료를 대상체에게 시행하는 단계로서, 여기서, 대상체가 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 갖는 단계, 및 b) 동시에 대상체에게 소정량의 항-PCSK9 중화 항체를 투여하는 단계를 포함한다.

[0014] 일부 실시형태에서, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 스타틴-불관용(intolerant) 대상체를 식별하는 단계, b) 스타틴-불관용 대상체에게 적어도 하나의 저용량 스타틴 치료를 시행하는 단계, 및 c) 대상체에게 소정량의 항-PCSK9 중화 항체를 투여하여, 이로써 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 단계를 포함한다.

[0015] 일부 실시형태에서, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 퇴행을 제공하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 최적화된 수준의 스타틴을 제공받는 중인 대상체를 제공하는 단계, 및 대상체에게 항-PCSK9 중화 항체를, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 퇴행시키기에 적절한 수준으로 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 퇴행은 PAV 또는 TAV에서 0 미만의 임의의 변화이다.

[0016] 일부 실시형태에서, 대상체에서 LDL-C 수준을 80 mg/dL 미만까지 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 대상체에게 항-PCSK9 중화 항체를 투여하는 단계를 포함한다. 대상체는 관상동맥 죽상경화성 질병을 갖고 있다. 대상체는 적어도 1년 동안 최적화된 스타틴 요법을 받는 중이고, 대상체에서 LDL-C 수준은 적어도 1년 동안 80 mg/dL 미만인 평균값까지 감소된다.

[0017] 일부 실시형태에서, 심혈관 사건의 상대 위험을 적어도 10%만큼 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 적어도 하나의 중강도(moderate intensity)의 스타틴을 제공받는 중인 대상체에게 PCSK9 중화 항체를, 대상체의 LDL-C 수준을 약 20 mg/dL만큼 저하시키기에 충분한 양으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0018] 일부 실시형태에서, 대상체에서 죽상경화판의 양을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 죽상경화판을 갖는 대상체에게 인간 PCSK9에 대한 모노클로날 항체를 투여하는 단계를 포함한다. 대상체는 또한 최적화된 스타틴 요법을 받고 있고, 이로써 조합 요법은 대상체에서 죽상경화판의 양을 감소시킨다.

[0019] 일부 실시형태에서, 질병 진행을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 60 mg/dL 이하의 LDL-C 수준을 갖는 대상체를 식별하는 단계, 대상체에게 적어도 하나의 중강도의 스타틴 요법을 시행하는 단계, 및 에볼로쿠맙(evolocumab)을, 대상체의 LDL-C 수준을 30 mg/dL까지 감소시키기에 충분한 수준으로 투여하여, 이로써 질병 진행을 감소시키는 단계를 포함한다.

[0020] 일부 실시형태에서, 양호하게 관용되는(tolerated) 용량에서 더 큰 LDL-C 저하 및 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 퇴행을 생성하기 위해 에볼로쿠맙 및 스타틴 요법을 조합하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 대상체에게 적어도 하나의 중강도의 스타틴 요법을 시행하는 단계, 대상체의 LDL-C 수준이 40 mg/dL 이하까지 하강시키기에

적절한 양의 에볼로쿠맙을 대상체에게 투여하는 단계, 및 대상체의 LDL-C 수준을 40 mg/dL 이하에서 적어도 1년 동안 유지시키는 단계를 포함한다.

- [0021] 일부 실시형태에서, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 70 mg/dL 미만의 LDL-C 수준을 갖는 대상체를 식별하는 단계, 및 b) 대상체에게 PCSK9 저해제를, LDL-C 수준을 60 mg/dL 미만 까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0022] 일부 실시형태에서, 대상체에서 아테롬 부피 페센트(PAV)를 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 비-PCSK9 LDL-C 저해제에 의한 적어도 중간 수준의 치료를 받은 대상체를 식별하는 단계, 및 b) 대상체에게 PCSK9 저해제를, LDL-C 수준을 100 mg/dL 미만, 예를 들어 90 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 투여하여, 이로써 대상체에서 아테롬 부피 페센트(PAV)를 감소시키는 단계를 포함한다.
- [0023] 일부 실시형태에서, 대상체에서 총 아테롬 부피(TAV)를 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 비-PCSK9 LDL-C 저해제에 의한 적어도 중간 수준의 치료를 받은 대상체를 식별하는 단계, 및 b) 대상체에게 PCSK9 저해제를, LDL-C 수준을 100 mg/dL 미만, 예를 들어 90 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 투여하여, 이로써 대상체에서 총 아테롬 부피를 감소시키는 단계를 포함한다.
- [0024] 일부 실시형태에서, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 대상체에게 최적 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 시행하는 단계로서, 여기서, 대상체는 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 갖고 있는 단계, 및 b) 동시에 대상체에게 소정량의 PCSK9 저해제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0025] 일부 실시형태에서, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 스타틴-불관용 대상체를 식별하는 단계, b) 스타틴-불관용 대상체에게 저강도 스타틴 치료를 시행하거나 스타틴 치료를 시행하지 않는 단계, 및 c) 대상체에게 소정량의 PCSK9 저해제를 투여하여, 이로써 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 단계를 포함한다.
- [0026] 일부 실시형태에서, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 퇴행을 제공하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 최적화된 수준의 비-PCSK9 LDL-C 저해제를 제공받는 중인 대상체를 제공하는 단계, 및 대상체에게 PCSK9 저해제를, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 퇴행시키기에 적절한 수준으로 투여하는 단계를 포함한다. 퇴행은 PAV 또는 TAV에서 0 미만의 임의의 변화이다.
- [0027] 일부 실시형태에서, 대상체에서 LDL-C 수준을 80 mg/dL 미만까지 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 대상체에게 PCSK9 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 대상체는 관상동맥 죽상경화성 질병을 갖고 있다. 대상체는 적어도 1년 동안 최적화된 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 받는 중이다. 대상체에서 LDL-C 수준은 적어도 1년 동안 80 mg/dL 미만인 평균값까지 감소된다.
- [0028] 일부 실시형태에서, 대상체에서 죽상경화판의 양을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 죽상경화판을 갖는 대상체에게 PCSK9 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 대상체는 최적화된 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 받고 있고, 이로써 대상체에서 죽상경화판의 양을 감소시킨다.
- [0029] 일부 실시형태에서, 질병 진행을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 60 mg/dL 이하의 LDL-C 수준을 갖는 대상체를 식별하는 단계, 대상체에게 적어도 하나의 중강도의 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 시행하는 단계, 및 대상체의 LDL-C 수준을 30 mg/dL까지 감소시키기에 충분한 수준에서 PCSK9 저해제를 투여하여, 이로써 질병 진행을 감소시키는 단계를 포함한다.
- [0030] 일부 실시형태에서, 양호하게 관용되는 용량에서 더 큰 LDL-C 저하 및 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 퇴행을 생성하기 위해 PCSK9 저해 요법 및 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 조합하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 대상체에게 적어도 하나의 중강도의 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 시행하는 단계, 대상체의 LDL-C 수준이 40 mg/dL 이하까지 하강시키기에 적절한 양의 PCSK9 저해제를 대상체에게 투여하는 단계, 및 대상체의 LDL-C 수준을 40 mg/dL 이하에서 적어도 1년 동안 유지시키는 단계를 포함한다.
- [0031] 일부 실시형태에서, 완전 치료 용량(full therapeutic dose)의 비-PCSK9 LDL-C 저해제를 관용할 수 없는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 상기 대상체를 식별하는 단계, 및 대상체의 LDL 콜레스테롤 수준이 60 mg/dL 미만까지 감소될 때까지 대상체에게 PCSK9 저해제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0032] 일부 실시형태에서, 완전 치료 용량의 스타틴을 관용할 수 없는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 상기 대상체를 식별하는 단계, 및 대상체의 LDL 콜레스테롤 수준이 60 mg/dL 미만까지 감소될 때까지 대상체

에게 PCSK9 저해제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0033] 일부 실시형태에서, 관상동맥 아테로스 성 동맥경화증을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 70 mg/dL 미만의 LDL-C 수준을 갖는 대상체를 식별하는 단계, 및 b) 대상체에게 비-PCSK9 LDL-C 저하제를, LDL-C 수준을 60 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0034] 일부 실시형태에서, 죽상경화성 심혈관 질병을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 제1 요법을 받는 중인 대상체를 식별하는 단계로서, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함하는 단계, 및 b) 대상체에게 제2 요법을 시행하는 단계를 포함한다. 제2 요법은 PCSK9 저해 요법을 포함하며, 여기서, 제1 및 제2 요법 둘 모두 대상체에서 죽상경화성 심혈관 질병의 위험을 감소시키기에 충분한 양 및 시간으로 대상체에게 시행된다. 제1 요법은 제2 요법과 동일하지 않다. 위험은 a) 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통의 복합(composite) 또는 b) 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 복합, 또는 c) 심혈관 사망, 또는 d) 치명적 및/또는 비-치명적 MI, 또는 e) 치명적 및/또는 비-치명적 뇌졸중, 또는 f) 일시적 혀혈성 공격, 또는 g) 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 h) 선택적, 응급, 및/또는 신생(emergent) 관상동맥 재개통이다.

[0035] 일부 실시형태에서, 심혈관 사건의 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 제1 요법을 받는 중인 대상체를 식별하는 단계로서, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함하는 단계, 및 b) 대상체에게 제2 요법을 시행하는 단계를 포함한다. 제2 요법은 PCSK9 저해제를 포함하며, 여기서, 제1 및 제2 요법 둘 모두 대상체에서 심혈관 사건의 위험을 감소시키기에 충분한 양 및 시간으로 대상체에게 시행된다. 제1 요법은 제2 요법과 동일하지 않다. 위험은 a) 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통의 복합 또는 b) 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 복합, 또는 c) 심혈관 사망, 또는 d) 치명적 및/또는 비-치명적 MI, 또는 e) 치명적 및/또는 비-치명적 뇌졸중, 또는 f) 일시적 혀혈성 공격, 또는 g) 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 h) 선택적, 응급, 및/또는 신생 관상동맥 재개통이다.

[0036] 일부 실시형태에서, 응급 관상동맥 재개통의 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 제1 요법을 제공받는 중인 대상체를 식별하는 단계로서, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함하는 단계, 및 b) 대상체에게 제2 요법을 시행하는 단계를 포함한다. 제2 요법은 PCSK9 저해 요법을 포함한다. 제1 및 제2 요법 둘 모두 대상체에서 죽상경화성 심혈관 질병의 위험을 감소시키기에 충분한 양 및 시간으로 대상체에게 시행된다. 제1 요법은 제2 요법과 동일하지 않다.

[0037] 일부 실시형태에서, 심혈관 사건의 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 심혈관 질병을 갖고 있는 대상체를 식별하는 단계, 및 b) 대상체에게 PCSK9 저해제를, 심혈관 사망, 비-치명적 심근 경색, 비-치명적 뇌졸중 또는 일시적 혀혈성 공격(TIA), 관상동맥 재개통, 또는 불안정 협심증에 의한 입원 중 적어도 하나의 위험을 감소시키기에 충분한 양 및 경과 시간으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0038] 일부 실시형태에서, 대상체에서 LDL-C 수준을 저하시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 대상체에게 제1 요법을 시행하는 단계로서, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함하는 단계, 및 b) 대상체에게 제2 요법을 시행하는 단계로서, 여기서, 제2 요법은 PCSK9 저해제를 포함하는 단계를 포함한다. 제1 및 제2 요법 둘 모두는 적어도 5년 동안 대상체에게 시행되며, 제1 요법은 제2 요법과 동일하지 않고, 여기서, 대상체의 LDL-C 수준은 50 mg/dL 미만에서 유지된다.

[0039] 일부 실시형태에서, 심혈관 사건의 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 제1 요법을 받는 중인 대상체를 식별하는 단계를 포함하며, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법이다. 상기 방법은 추가로 b) 대상체에게 제2 요법을 시행하는 단계를 포함한다. 제2 요법은 PCSK9 저해제를 포함한다. 제1 및 제2 요법 둘 모두는 대상체에서 심혈관 사건의 위험을 감소시키기에 충분한 양 및 시간으로 대상체에게 시행된다. 제1 요법은 제2 요법과 동일하지 않다. 위험은 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통 중 적어도 하나이다.

[0040] 일부 실시형태에서, 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 말초 동맥 질병("PAD")을 갖는 대상체를 식별하는 단계, 및 대상체에서 PCSK9 활성의 수준을 감소시키는 단계를 포함한다.

[0041] 일부 실시형태에서, 대상체에서 사지 이상 사건(adverse limb event)의 위험을 감소시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 대상체에서 PCSK9 활성의 수준을 감소시키는 단계를 포함하고, 여기서, 대상체는 PAD를 갖고 있다.

[0042] 일부 실시형태에서, 주요 심혈관 부작용 사건("MACE"; major cardiovascular adverse event)의 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 대상체에게 비-스타틴 LDL-C 저하제를 투여하는 단계 및 대상체에게 스타틴

을 투여하는 단계를 포함한다. 대상체는 PAD를 갖고 있다. 일부 실시형태에서, PAD 및/또는 CAD 및/또는 뇌혈관 질병의 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 대상체에게 비-스타틴 LDL-C 저하제를 투여하는 단계 및 대상체에게 스타틴을 투여하는 단계를 포함한다.

[0043] 일부 실시형태에서, 주요 사지 이상 사건("MALE"; major adverse limb event)의 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 대상체에게 비-스타틴 LDL-C 저하제를 투여하는 단계 및 대상체에게 스타틴을 투여하는 단계를 포함한다. 대상체는 PAD를 갖고 있다.

[0044] 일부 실시형태에서, 심혈관 사건의 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 대상체에게 제1 요법을 제공하는 단계를 포함한다. 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함한다. 상기 방법은 추가로, 대상체에게 제2 요법을 제공하는 단계를 포함한다. 제2 요법은 PCSK9 저해제를 포함한다. 제1 및 제2 요법 둘 모두는 대상체에게 시행되고, 여기서, 대상체는 11.8 mg/dL 내지 50의 Lp(a) 수준을 가진다.

[0045] 일부 실시형태에서, 대상체에서 주요 혈관 사건의 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 1) (a) 최근 MI, (b) 다수의 과거(prior) MI, 또는 (c) 다혈관 질병(multivessel disease) 중 적어도 하나를 갖는 대상체를 식별하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 추가로, 2) 대상체에게 제1 요법을 제공하는 단계를 포함하며, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함한다. 상기 방법은 추가로, 3) 대상체에게 제2 요법을 제공하는 단계를 포함하며, 여기서, 제2 요법은 PCSK9 저해제를 포함하며, 이로써, 대상체가 주요 혈관 사건을 가질 위험을 감소시킨다.

[0046] 일부 실시형태에서, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 70 mg/dL 초과의 LDL-C 수준을 갖는 대상체에게 PCSK9 저해제를, LDL-C 수준을 40 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 심혈관 사건의 위험을 감소시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 70 mg/dL 초과의 LDL-C 수준을 갖는 대상체에게 PCSK9 저해제를, LDL-C 수준을 40 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 투여하는 단계를 포함한다.

과제의 해결 수단

[0047] 스타틴은 임상적으로 명백한 관상동맥 심장 질병을 갖는 환자를 관리하는 데 사용될 수 있다^{23,24}. 그러나, 많은 환자는 최적의 LDL-C 저하를 달성할 수 없거나²⁵ 스타틴 요법에도 불구하고 심혈관 사건을 경험한다.²⁶ 더욱이, 일부 환자는 완전 치료 용량의 스타틴을 관용(tolerate)하는 데 있어서 무능을 보고한다.²⁷ 부적절한 LDL-C 감소 및 높은 잔여 위험(residual risk)은, 보다 효과적인 심혈관 예방을 전달하기 위해 추가의 요법이 필요함을 제안한다. 간 LDL 수용체 발현의 제어에 있어서 PCSK9의 역할의 설명은 치료적 조정에 대한 매력적인 표적을 제공하였다. PCSK9 수준이 스타틴 투여에 반응하여 상승한다는 사실은, 스타틴-치료 환자에서 잔여 심혈관 위험을 감소시키는 데 있어서 PCSK9 저해제의 치료적 잠재력을 추가로 뒷받침한다.²⁸

[0048] 본원에서, 임상 시험(실시예 1에 보고됨)으로부터의 결과가 제공되며, 여기서, 비-PCSK9 LDL-C 저하제(예를 들어 스타틴) 및 PCSK9 저해제(예를 들어 에볼로쿠맙)(또는 일부 경우 PCSK9 저해제 단독)로 치료받은 환자는, 스타틴 치료 단독으로부터의 이득에 추가적인 이득을 LDL-C, 아테롬 부피 및 아테롬 퇴행에 대해 제공받았다.

[0049] 현재 개시된 시험 결과(실시예 1)는 다수의 환경에서 PCSK9 저해제의 영향을 평가하는 기회를 제공하였다. 아테롬 부피에 미치는 PCSK9 저해제의 효과를 연구함으로써, 이는 LDL-C(및/또는 다른 지질, 예컨대 ApoB, Lp(a) 등)를 넘어서 효능 종점에 대한 PCSK9 저해의 제1 평가를 제공하였으며, 이는 LDL-C 저하(및/또는 다른 지질)가 혈관벽 내에서 질병 활성에 영향을 준다는 증거를 제공한다. 흥미롭게도, 이러한 이득은 전형적으로 중강도 또는 고강도 스타틴 단독요법의 연구에서 접하는 것보다 꽤 낮은 LDL-C 수준에서 관찰되었으며, 주로 중강도 또는 고강도 스타틴 요법으로 치료받은 환자에서 효능의 제1 증거를 나타낸다.

[0050] 현재 개시된 연구의 측면에서, 아테롬성 동맥경화증(예를 들어 관상동맥 질병(CAD) 포함)의 치료를 위한 하나 이상의 "조합 요법"이 본원에 제공된다. "조합된 요법" 또는 "조합 요법"은, 적어도 2개의 상이한 요법들을 둘 모두 제공받는 대상체가 아테롬성 동맥경화증(예를 들어 CAD 및/또는 PAD 및/또는 뇌혈관 질병)의 감소된 위험을 갖게 되도록 매우 낮은 LDL-C 수준을 달성하기 위해 이들 요법을 조합한다. 여기에서 보다 상세히 서술된 바와 같이, 조합되는 2가지 유형의 요법이 각각 개별적으로 이전에 공지되긴 하였지만, 매우 낮은 수준의 LDL-C 저하 이득, 즉 결국 아테롬성 동맥경화증의 치료를 제공하는 이들의 조합은 이전에 언급된 적이 없다. 본원에 제공된 "조합된 요법" 접근법을 위해 요법의 여러 가지 가능한 조합들이 존재하긴 하지만, 이러한 용어는, LDL-

C 수준을 저하시키는 임의의 비-PCSK9 관련(directed) 요법(예를 들어 스타틴)일 수 있는 제1 요법, 및 PCSK9 특이적 치료일 수 있는 제2 요법(PCSK9 저해제, 예를 들어 PCSK9에 대한 중화 항체 및/또는 PCSK9에 대한 안티센스 RNA)를 의미한다. 이들 2개의 요법이 조합되는 것 뿐만 아니라, 일부 실시형태에서 요법의 수준은, LDL-C 수준이 콜레스테롤 저하 요법에 대해 시도되는 다른 전형적인 목표(매우 낮은 수준의 LDL-C를 달성하기 위한)보다 꽤 낮게까지 감소되고, 관상동맥 질병을 포함한 아데롬성 동맥경화증을 해결하기에 적절한 기간 동안 유지될 수 있도록 설정된다. 더욱이, 본원에 상술된 바와 같이, 대상체에서 이러한 낮은 수준의 LDL-C 값을 고려하면, 다른 비-조합 요법이 또한 본원에 제공된다. 이러한 단일 요법은 LDL-C 수준을 극히 낮고 고도로 유익한 수준(예컨대 50, 40, 30 또는 20 mg/dL 미만의 LDL-C)까지 저하시키기 위해 제2 작용제의 이용을 필요로 하지 않으며, 에볼로쿠맙과 같은 PCSK9 중화 항체와 같은 단일 작용제를 이용할 수 있다. 이러한 스타틴-무함유 요법은 특히, 대상체가 스타틴에 불관용인 상황에 유용할 수 있다. 다른 실시형태에서, 대상체는 스타틴에 불관용이 아니지만, 이와는 상관없이 단일 요법이 사용된다.

[0051] 흥미롭게도, 본원에 제시된 발견은, LDL-C를 60.8 mg/dL 미만까지 저하시키는 것이 아무런 퇴행 이득을 가져오지 못할 수도 있다고 가정한 이전의 연구, 예컨대 ASTEROID에서 이루어진 결과 및 추정과 모순된다. ASTEROID로부터의 발견과는 대조적으로, 본원에 제시된 결과는 퇴행이 60 mg/dL에서 정체되지 않음을 보여준다. 대신에, 실시예 1의 결과는, 당업자가 LDL-C를 60 mg/dL보다 낮게 저하시킴으로써 아데롬성 동맥경화증의 놀랍게도 유익한 퇴행을 수득할 수 있음을 보여준다. 사실상, 이러한 결과는, LDL-C 수준을 60 mg/dL 미만까지, 25 mg/dL 및 20 mg/dL만큼 낮은 수준까지 달성하는 것으로부터의 이득을 나타낸다.

[0052] 추가로, 본 개시내용은 FOURIER 연구(예를 들어 실시예 17)의 결과 및 발견을 또한 제공한다. 이들 확인은 죽상경화성 심혈관 질병을 갖는 대상체에서 조합 요법(예컨대 비-PCSK9 요법(예컨대 스타틴)과 조합된 경우 심혈관 결과에 미치는 에볼로쿠맙)의 효능을 나타낸다.

[0053] 하기 단락은 본 개시내용에 대한 간단한 정의 세트, 뒤이어 다양한 특정 실시형태 및 양태의 상세한 설명, 및 뒤이어 실시예 세트를 제공한다.

정의 및 실시형태

[0055] 상기 일반적인 설명 및 하기 상세한 설명은 예시적이고 설명적인 것일 뿐이고, 청구된 바와 같은 본 발명을 제한하려는 것이 아님을 이해한다. 본 출원에서, 단수형의 사용은 구체적으로 다르게 언급되지 않는 한, 복수형을 포함한다. 본 출원에서, "또는"의 사용은 다르게 언급되지 않는 한, "및/또는"을 의미한다. 더욱이, 용어 "포함하는", 뿐만 아니라 "포함한다" 및 "포함되는"과 같은 다른 형태의 사용은 제한적이지 않다. 또한, "요소" 또는 "구성성분"과 같은 용어는 구체적으로 다르게 언급되지 않는 한, 1개의 단위를 포함하는 요소와 구성성분, 및 1개 초과의 하위단위를 포함하는 요소와 구성성분 둘 모두를 포괄한다. 또한, 용어 "부분"의 사용은 모이어티의 일부 또는 전체 모이어티를 포함할 수 있다.

[0056] 본원에 사용되는 단락 제목은 구조화를 위한 것일 뿐이고, 기재된 주제를 제한하는 것으로 간주되는 것이 아니다. 비제한적으로 특허, 특히 출원, 기사, 서적 및 논문을 포함하여 본 출원에서 인용된 모든 문헌, 또는 문헌의 일부는 임의의 목적을 위해 그 전문이 원용에 의해 본 명세서에 명확히 포함된다. 본 개시내용에 따라 이용되는 바와 같이, 하기 용어는 다르게 가리키지 않는 한 하기 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다:

[0057] "조합된 요법" 또는 "조합 요법"이라는 용어가 본원에 사용되는 경우, LDL-C 수준을 저하시키는 임의의 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법(예를 들어 스타틴을 사용함)일 수 있는 제1 요법, 및 PCSK9 저해 요법(예를 들어 PCSK9에 대한 중화 항체 및/또는 PCSK9에 대한 안티센스 RNA를 사용함)일 수 있는 제2 요법을 나타내고자 한다. 조합된 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저해제 및 PCSK9 저해제를 이용할 것이다. 조합 요법은 또한, 다른 비-LDL 콜레스테롤 입자를 또한 저하시키는 것으로부터 이득을 가질 수 있다. 이러한 실시형태는 또한, "비-PCSK9 저질 저하 요법"으로서 명시적으로 지칭될 수 있다.

[0058] 용어 "퇴행" 또는 "역전"은, 장애의 증후 및/또는 양태 중 하나 이상이 역전됨을 나타낸다. "퇴행"은 PAV 또는 TAV에서 기준선으로부터의 임의의 감소로서 정의될 수 있다.

[0059] 용어 "매우 낮은 LDL-C 수준"은 40 mg/dL 미만의 LDL-C 수준을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 매우 낮다는 것은 25 mg/dL 이하를 포괄한다.

[0060] "PCSK9 저해제"는, PCSK9 활성을 저해함으로써 LDL-C(및/또는 다른 지질, 예컨대 비-HDL-C, ApoB, Lp(a) 등) 수준을 저하시키는 분자 또는 요법을 나타낸다. 이러한 저해제는 예를 들어, PCSK9에 대한 중화 항체 및 PCSK9

에 대한 안티센스 분자를 포함할 수 있다. PCSK9 저해 요법은 PCSK9 저해제를 사용하는 방법을 나타낸다.

[0061] "비-PCSK9 LDL-C 저하제"는 PCSK9를 통한 것이 아닌 경로를 통해 LDL-C 수준을 저하시키는 분자를 나타낸다. 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하제를 이용하는 방법을 나타낸다. 비-PCSK9 LDL-C 저하제의 예로는, 스타틴(즉, HMG CoA 리덕타제 저해제), 아토르바스타틴(LIPITOR®), 세리바스타틴, 플루바스타틴(레스콜), 로바스타틴(메바코르, 알토프레브), 메바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴(프라바콜), 로수바스타틴, 로수바스타틴 칼슘(크레스토르) 및 심바스타틴(조코르), 아드비코르(로바스타틴 + 니아신), 카두엣(아토르바스타틴 + 암로피딘); 선택적 콜레스테롤 흡수 저해제, 에제티미베(제티아); 겹피브로질(로피드), 폐노피브레이트(안타라, 로피브라, 트리코르, 트리글리드) 및 클로피브레이트(아트로미드-S)를 포함한 지질 저하 요법(LLT) 피브레이트 또는 피브르산 유도체; 수지(즉, 담즙산 격리제 또는 담즙산-결합 약물), 콜레스티란(퀘스트란, 퀘스트란 라이트, 프레발리트, 로코레스트, 로코레스트 라이트), 콜레스티풀(콜레스티드) 및 콜레세벨란 HC1(웰콜) 및/또는 비제한적으로 비토린(심바스타틴 + 에제티미베)을 포함한 이들의 조합이 있다. 용어 "비-PCSK9 LDL-C 저하제"는 LDL-C를 감소시키는 것보다 더 많은 일을 하는 작용제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 "비-PCSK9 LDL-C 저하제"를 수반하는 방법은 대신에, LDL-C를 특이적으로 저하시키지 않으면서 대상체에서 지질을 저하시키는 작용제인 "비-PCSK9 지질 저하제"를 이용하여 시행될 수 있다.

[0062] 용어 "전단백질 컨버타제 서브틸리신 캐신 유형 9" 또는 "PCSK9"는 도 14a, 14ba 내지 14bd에서 SEQ ID NO: 1 및/또는 3에 제시된 바와 같은 폴리펩타이드를 지칭한다. "PCSK9"는 또한, FH3, NARC1, HCHOLA3, 전단백질 컨버타제 서브틸리신/캐신 유형 9, 및 신경 세포자멸사 제어 컨버타제 1로 지칭되어 왔다. PCSK9 유전자는 분비성 서브틸라제(secretory subtilase) 계통(family)의 프로테이나제 K 하위계통에 속하는 전단백질 컨버타제 단백질을 인코딩한다. 용어 "PCSK9"는 전단백질 및 이러한 전단백질의 자가촉매화(autocatalysis) 후에 발생된 생성물을 둘 모두 나타낸다. 자가촉매화된 생성물만 지칭되고 있는 경우(예컨대 절단된 PCSK9에 선택적으로 결합하는 항체에 대해), 단백질은 "성숙," "절단된," "가공된" 또는 "활성" PCSK9로 지칭될 수 있다. 불활성 형태만 지칭되고 있는 경우, 단백질은 "불활성," "전구-형태(pro-form)" 또는 "비가공된" 형태의 PCSK9로 지칭될 수 있다.

[0063] 용어 "PCSK9 활성"은 대상체에서 LDLR의 이용 가능성을 감소시키는 PCSK9의 능력 및/또는 LDL의 양을 증가시키는 PCSK9의 능력을 포함한다.

[0064] 용어 "단리된 단백질"은, 대상체 단백질이 (1) 정상적으로 이것과 함께 확인될 적어도 일부 다른 단백질이 없거나, (2) 동일한 공급원, 예를 들어 동일한 종으로부터의 다른 단백질이 본질적으로 없거나, (3) 상이한 종으로부터의 세포에 의해 발현되거나, (4) 자연상에서 이것과 함께 연관되어 있는 폴리뉴클레오타이드, 지질, 탄수화물 또는 다른 물질 중 적어도 약 50%로부터 분리되었거나, (5) 자연상에서 이것과 함께 연관되어 있지 않은 폴리펩타이드와 (공유 또는 비공유 상호작용에 의해) 작동적으로 연관되어 있거나, (6) 자연상에서 발생하지 않음을 의미한다. 전형적으로, "단리된 단백질"은 주어진 시료의 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 25%, 또는 적어도 약 50%를 구성한다. 합성 기원의 게놈 DNA, cDNA, mRNA 또는 다른 RNA 또는 이들의 임의의 조합은 이러한 단리된 단백질을 인코딩할 수 있다. 바람직하게는, 단리된 단백질은, 이의 천연 환경에서 확인되고 이의 치료적, 진단적, 예방적, 연구적 또는 다른 용도를 방해할 단백질 또는 폴리펩타이드 또는 다른 오염물질이 실질적으로 없다.

[0065] 항체는 해리 상수(K_d)가 10^{-7} M 이하일 때, 이의 표적 항원에 "특이적으로 결합한다"로 일컬어진다. 항체는 K_d 가 5×10^{-9} M 이하일 때 "높은 친화성"으로, K_d 가 5×10^{-10} M 이하일 때 "매우 높은 친화성"으로 항원에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 10^{-9} M 이하의 K_d 를 가진다. 일부 실시형태에서, 오프-레이트(off-rate)는 1×10^{-5} 미만이다. 다른 실시형태에서 항체는 약 10^{-9} M 내지 10^{-13} M의 K_d 로 인간 PCSK9에 결합할 것이고, 또 다른 실시형태에서 항체는 5×10^{-10} 이하의 K_d 로 결합할 것이다. 당업자라면, 일부 실시형태에서 임의의 또는 모든 항체는 PCSK9에 특이적으로 결합할 수 있음을 이해할 것이다.

[0066] 항체는, 이것이 제2 표적에 결합하는 것보다 1개의 표적에 더 밀착하여 결합할 때 "선택적"이다.

[0067] 용어 "항체"는 임의의 이소형의 온전한 면역글로불린을 지칭하고, 예를 들어 키메라, 인간화, 인간 및 이중특이적 항체를 포함한다. 온전한 항체는 일반적으로 적어도 2개의 전장 중쇄 및 2개의 전장 경쇄를 포함할 것이다. 항체 서열은 단일 종으로부터만 유래될 수 있거나, "키메라"일 수 있으며, 즉, 항체의 상이한 부분이 하기에서 추가로 기재되는 바와 같이 2개의 상이한 종으로부터 유래될 수 있다. 다르게 가리키지 않는 한, 용어 "항체"는

또한, 2개의 실질적으로 전장 중쇄 및 2개의 실질적으로 전장 경쇄를 포함하는 항체를 포함하되, 단, 이러한 항체는 2개의 전장 경쇄 및 중쇄로 구성된 항체와 동일하거나 유사한 결합 및/또는 기능을 보유한다. 예를 들어, 중쇄 및/또는 경쇄의 N-말단 및/또는 C-말단에 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 잔기 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 항체는 정의에 포함되되, 단, 이러한 항체는 2개의 전장 중쇄 및 2개의 전장 경쇄를 포함하는 항체와 동일하거나 유사한 결합 및/또는 기능을 보유한다. 더욱이, 명시적으로 배제되지 않는 한, 항체는 예를 들어, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 이중특이적 항체 및 합성 항체를 포함한다. 본 개시내용의 일부 단락에서, 항체의 예는 하이브리도마 주(line) 번호의 측면에서 "숫자/문자/숫자"(예를 들어 21B12)로서 본원에 기재된다. 이들 경우에, 정확한 명칭은 특이적인 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 갖는 특이적인 하이브리도마로부터 유래된 특이적인 모노클로날 항체를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 항체는 도 6 내지 13의 서열 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0068] 전형적인 항체 구조 단위는 사량체를 포함한다. 각각의 이러한 사량체는 전형적으로, 폴리펩타이드 사슬의 2개의 동일한 쌍으로 구성되고, 각각의 쌍은 1개의 전장 "경쇄"(소정의 실시형태에서, 약 25 kDa) 및 1개의 전장 "중쇄"(소정의 실시형태에서, 약 50 내지 70 kDa)를 갖는다. 각각의 사슬의 아미노-말단부는 전형적으로, 항원 인지를 전형적으로 담당하는 약 100 내지 110개 이상의 아미노산의 가변 영역을 포함한다. 각각의 사슬의 카르복시-말단부는 전형적으로, 효과기 기능을 담당할 수 있는 불변 영역을 정의한다. 경쇄는 전형적으로 카파 및 람다 경쇄로서 분류된다. 중쇄는 전형적으로 뮤, 델타, 감마, 알파 또는 입실론으로서 분류되고, 항체의 이소형을 각각 IgM, IgD, IgG, IgA 및 IgE로서 정의한다. IgG는 비제한적으로 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함한 몇몇 하위클래스를 가진다. IgM은 비제한적으로 IgM1 및 IgM2를 포함한 하위클래스를 가진다. IgA는 비제한적으로 IgA1 및 IgA2를 포함한 하위클래스로 유사하게 세분된다. 전장 경쇄 및 중쇄 내에서, 전형적으로 가변 영역 및 불변 영역은 약 12개 이상의 아미노산의 "J" 영역에 의해 접합되고, 이때 중쇄는 또한 약 10개 초과의 아미노산의 "D" 영역을 포함한다. 예를 들어 문헌[Fundamental Immunology, Ch. 7(Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y.(1989))]을 참조한다(그 전문이 모든 목적을 위해 원용에 의해 포함됨). 각각의 경쇄/중쇄 쌍의 가변 영역은 전형적으로 항원 결합 부위를 형성한다.

[0069] 가변 영역은 전형적으로, 상보성 결정 영역 또는 CDR이라고도 하는 3개의 초가변 영역에 의해 접합된 상대적으로 보존된 프레임워크 영역(FR)의 동일한 일반 구조를 나타낸다. 각각의 쌍의 2개 사슬로부터의 CDR은 전형적으로, 프레임워크 영역에 의해 정렬되며, 이러한 CDR은 특이적인 에피토프에의 결합을 가능하게 할 수 있다. N-말단으로부터 C-말단까지, 경쇄 및 중쇄 가변 영역은 둘 다 전형적으로, 도메인 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4를 포함한다. 각각의 도메인에 대한 아미노산의 지정은 전형적으로, 면역학적 관심의 단백질의 Kabat 서열(문헌[National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 and 1991), 또는 Chothia & Lesk, J. Mol. Biol., 196:901-917 (1987); Chothia et al., Nature, 342:878-883 (1989)])의 정의에 따른 것이다.

[0070] 일부 실시형태에서, 전장 항체 대신에, 항체의 "단편" 또는 "항원 결합 단편"이 제공된다. 본원에 사용된 바와 같고 다르게 명시되지 않는 한, "항체 단편"은, PCSK9와 같은 표적 단백질로의 특이적인 항원 결합을 부여하기에 충분한 면역글로불린의 적어도 하나의 CDR을 함유하는 Fab, Fab', F(ab')2 및 Fv 단편을 지칭한다. 항체 단편은 재조합 DNA 기술에 의해, 또는 온전한 항체의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 생성될 수 있다.

[0071] 일부 실시형태에서, 항체 중쇄는 항체 경쇄의 부재 하에 항원에 결합한다. 소정의 실시형태에서, 항체 경쇄는 항체 중쇄의 부재 하에 항원에 결합한다. 소정의 실시형태에서, 항체 결합 영역은 항체 경쇄의 부재 하에 항원에 결합한다. 소정의 실시형태에서, 항체 결합 영역은 항체 중쇄의 부재 하에 항원에 결합한다. 소정의 실시형태에서, 개별 가변 영역은 다른 가변 영역의 부재 하에 항원에 특이적으로 결합한다.

[0072] 소정의 실시형태에서, CDR의 결정적 나열(definitive delineation) 및 항체의 결합 부위를 포함하는 잔기의 식별은 항체의 구조를 해석함으로써 및/또는 항체-리간드 복합체의 구조를 해석함으로써 달성된다. 소정의 실시형태에서, 이는, X-선 결정학과 같이 당업자에게 공지된 여러 가지 기술들 중 임의의 기술에 의해 달성될 수 있다. 소정의 실시형태에서, CDR 영역을 식별하거나 어림잡기 위해 다양한 분석 방법이 이용될 수 있다. 이러한 방법의 예로는, Kabat 정의, Chothia 정의, AbM 정의, AHo 정의 및 컨택트(contact) 정의가 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0073] Kabat 정의는 항체에서 잔기를 넘버링하기 위한 표준이고, 전형적으로 CDR 영역을 식별하는 데 사용된다. 예를 들어 문헌[Johnson & Wu, Nucleic Acids Res., 28: 214-8 (2000)]을 참조한다. Chothia 정의는 Kabat 정의와 유사하지만, Chothia 정의는 소정의 구조적 루프 영역의 위치를 고려한다. 예를 들어 문헌[Chothia et al., J. Mol. Biol., 196: 901-17 (1986); Chothia et al., Nature, 342: 877-83 (1989)]을 참조한다. AbM 정의는 항

체 구조를 모델링하는 옥스포드 분자 그룹에 의해 생성된 컴퓨터 프로그램의 통합 도구(integrated suite)를 사용한다. 예를 들어 문헌[Martin *et al.*, Proc Natl Acad Sci (USA), 86:9268-9272 (1989); "AbMTM", A Computer Program for Modeling Variable Regions of Antibodies," Oxford, UK; Oxford Molecular, Ltd]를 참조한다. AbM 정의는 문헌[Samudrala *et al.*, "Ab Initio Protein Structure Prediction Using a Combined Hierarchical Approach," in PROTEINS, Structure, Function and Genetics Suppl., 3:194-198 (1999)]에 기재된 것들과 같이 지식 데이터베이스와 앱 이니시오(*ab initio*) 방법의 조합을 사용하여 1차 서열로부터 항체의 3차 구조를 모델링한다. AHo 정의는 면역글로불린 도메인의 공지된 3차원 구조의 공간 정렬을 기초로 한 잔기 넘버링 체계이다(예를 들어 문헌[Honegger and Plueckthun, J. Mol. Biol., 309:657-670, (2001) 참조). 컨택트 정의는 이용 가능한 복합체 결정 구조의 분석을 기초로 한다. 예를 들어 문헌[MacCallum *et al.*, J. Mol. Biol., 5:732-45 (1996)]을 참조한다.

- [0074] 관례상, 중쇄 내의 CDR 영역은 전형적으로 H1, H2 및 H3으로 지칭되고, 아미노 말단으로부터 카르복시 말단까지의 방향으로 순차적으로 넘버링된다. 경쇄 내의 CDR 영역은 전형적으로 L1, L2 및 L3으로 지칭되고, 아미노 말단으로부터 카르복시 말단까지의 방향으로 순차적으로 넘버링된다.
- [0075] 용어 "경쇄"는, 결합 특이성을 부여하기 위해 충분한 가변 영역 서열을 갖는 전장 경쇄 및 이의 단편을 포함한다. 전장 경쇄는 가변 영역 도메인, V_L, 및 불변 영역 도메인, C_L을 포함한다. 경쇄의 가변 영역 도메인은 폴리펩타이드의 아미노-말단에 존재한다. 경쇄는 카파 사슬 및 람다 사슬을 포함한다.
- [0076] 용어 "중쇄"는, 결합 특이성을 부여하기 위해 충분한 가변 영역 서열을 갖는 전장 중쇄 및 이의 단편을 포함한다. 전장 중쇄는 가변 영역 도메인, V_H, 및 3개의 불변 영역 도메인, C_H1, C_H2 및 C_H3을 포함한다. V_H 도메인은 폴리펩타이드의 아미노-말단에 존재하고, C_H 도메인은 카르복실-말단에 존재하며, 이때, C_H3이 폴리펩타이드의 카르복시-말단에 가장 가깝다. 중쇄는 IgG(IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 하위유형 포함), IgA(IgA1 및 IgA2 하위유형 포함), IgM 및 IgE를 포함한 임의의 이소형일 수 있다.
- [0077] 이중특이적 또는 이중작용성 항체는 전형적으로, 2개의 상이한 중쇄/경쇄 쌍 및 2개의 상이한 결합 부위를 갖는 인공 하이브리드 항체이다. 이중특이적 항체는 비제한적으로 하이브리도마의 융합 또는 Fab' 단편의 연결을 포함한 여러 가지 방법에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어 문헌[Songsvilai *et al.*, Clin. Exp. Immunol., 79: 315-321 (1990); Kostelnik *et al.*, J. Immunol., 148:1547-1553 (1992)]을 참조한다.
- [0078] 일부 종의 포유류는 또한, 단일 중쇄만 갖는 항체를 생성한다.
- [0079] 각각의 개별 면역글로불린 사슬은 전형적으로 몇몇 "면역글로불린 도메인"으로 구성되며, 각각의 면역글로불린 도메인은 대략 90 내지 110개의 아미노산으로 구성되고 특정적인 폴딩 패턴을 갖는다. 이를 도메인은, 항체 폴리펩타이드가 구성되는 기본 단위이다. 인간에서, IgA 및 IgD 이소형은 4개의 중쇄 및 4개의 경쇄를 함유하며; IgG 및 IgE 이소형은 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 함유하고; IgM 이소형은 5개의 중쇄 및 5개의 경쇄를 함유한다. 중쇄 C 영역은 전형적으로, 효과기 기능을 담당할 수 있는 하나 이상의 도메인을 포함한다. 중쇄 불변 영역 도메인의 수는 이소형에 의존할 것이다. 예를 들어, IgG 중쇄는 C_H1, C_H2 및 C_H3으로 공지된 3개의 C 영역 도메인을 함유한다. 제공되는 항체는 이들 이소형 및 하위유형 중 임의의 것을 가질 수 있다. 본 발명의 소정의 실시형태에서, 항-PCSK9 항체는 IgG1 또는 IgG2 또는 IgG4 하위유형의 항체이다.
- [0080] 용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체의 경쇄 및/또는 중쇄의 일부를 지칭하며, 전형적으로 중쇄에서 대략 아미노-말단 120 내지 130개 아미노산 및 경쇄에서 약 100 내지 110개의 아미노 말단 아미노산을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 상이한 항체의 가변 영역은 심지어 동일한 종의 항체들에서도 아미노산 서열에서 광범위하게 상이하다. 항체의 가변 영역은 전형적으로, 특정 항체의 표적에 대한 이러한 항체의 특이성을 결정한다.
- [0081] "항-PCSK9 중화 항체"에 사용된 바와 같이 용어 "중화 항체"는 표적에 결합하고 해당 표적의 생물학적 활성을 방지하거나 감소시키는 항체를 지칭한다. 이는 예를 들어, 표적 상의 결합 부위를 직접적으로 차단함으로써, 또는 표적에 결합하고 간접 수단(예를 들어 표적에서의 구조적 또는 에너지적 변경)을 통해 표적의 결합 능력을 변경함으로써 수행될 수 있다. 항체 또는 이의 면역학적 기능성 단편의 결합 및/또는 특이성을 평가하는 데 있어서, 과량의 항체가, 리간드에 결합되는 결합 파트너의 양을 (시험관내 경쟁적 결합 검정법에서 측정된 바와 같이) 적어도 약 1 내지 20%, 20 내지 30%, 30 내지 40%, 40 내지 50%, 50 내지 60%, 60 내지 70%, 70 내지 80%, 80 내지 85%, 85 내지 90%, 90 내지 95%, 95 내지 97%, 97 내지 98%, 98 내지 99% 이상 감소시킬 때, 항체 또는 단편은 표적이 이의 결합 파트너에 결합하는 것을 실질적으로 저해할 수 있다. PCSK9 항체의 경우, 이

러한 중화 분자는 LDLR에 결합하는 PCSK9의 능력을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 중화 능력은 경쟁 검정법을 통해 특징화되고/특징화되거나 기재된다. 일부 실시형태에서, 중화 능력은 IC₅₀ 또는 EC₅₀ 값의 측면에서 기재된다. 일부 실시형태에서, 항체는 PCSK9에 결합하고 PCSK9가 LDLR에 결합하는 것을 방지함으로써(또는 PCSK9가 LDLR에 결합하는 능력을 감소시킴으로써) 중화시킨다. 일부 실시형태에서, 항체는 PCSK9에 결합함으로써 중화시키고, PCSK9가 LDLR에 여전히 결합할 수 있게 하는 한편, LDLR의 PCSK9 매개 분해를 방지하거나 감소시킨다. 따라서, 일부 실시형태에서, 중화 항체는 PCSK9/LDLR 결합을 여전히 허용할 수 있으나, LDLR의 후속적인 PCSK9 관여 분해를 방지함(또는 감소시킬) 것이다. 일부 실시형태에서, 중화는 LDL-C(및/또는 다른 지질, 예컨대 비-HDL-C, ApoB, Lp(a) 등)의 저하를 초래한다.

[0082] "항원 결합 단백질"은 항원에 결합하는 항원 결합 단편을 포함하고, 선택적으로, 항원으로의 항원 결합 단백질의 결합을 촉진하는 입체배열(conformation)을 항원 결합 단편이 채택할 수 있게 하는 스캐폴드 또는 프레임워크 부분을 포함하는 단백질이다. 일부 실시형태에서, 항원은 PCSK9 단백질 또는 이의 단편이다. 일부 실시형태에서, 항원 결합 단편은 항원에 결합하는 항체로부터의 적어도 하나의 CDR을 포함하고, 일부 실시형태에서, 항원에 결합하는 항체로부터의 중쇄 CDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원 결합 단편은 항원에 결합하는 항체의 중쇄로부터의, 또는 항원에 결합하는 항체의 경쇄로부터의 3개의 모두 CDR을 포함한다. 또한 일부 실시형태에서, 항원 결합 단편은 항원에 결합하는 항체로부터의 6개의 CDR(3개는 중쇄로부터이고, 3개는 경쇄로부터임)을 모두 포함한다. 소정의 실시형태에서, 항원 결합 단편은 항체 단편이다.

[0083] 동일한 에피토프에 대해 경쟁하는 항체의 맥락에서 사용될 때 용어 "경쟁하다"는, 검정법에 의해 결정된 바와 같이 시험중인 항체가 공통 항원(예를 들어 PCSK9 또는 이의 단편)으로의 참조 항체(예를 들어 리간드 또는 참조 항체)의 특이적인 결합을 방지하거나 저해하는(예를 들어 감소시키는), 항체들 사이의 경쟁을 의미한다. 하나의 항체가 또 다른 항체와 경쟁하는지 결정하기 위해, 예를 들어 다음과 같은 많은 유형의 경쟁적 결합 검정법이 사용될 수 있다: 고체상 직접 또는 간접 방사성면역검정법(RIA), 고체상 직접 또는 간접 효소 면역검정법(EIA), 샌드위치 경쟁 검정법(예를 들어 문헌[Stahli et al., 1983, *Methods in Enzymology* 9:242-253] 참조); 고체상 직접 비오틴-아비딘 EIA(예를 들어 문헌[Kirkland et al., 1986, *J. Immunol.* 137:3614-3619] 참조) 고체상 직접 표지 검정법, 고체상 직접 표지 샌드위치 검정법(예를 들어 문헌[Harlow and Lane, 1988, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press] 참조); I-125 표지를 사용하는 고체상 직접 표지 RIA(예를 들어 문헌[Morel et al., 1988, *Molec. Immunol.* 25:7-15] 참조); 고체상 직접 비오틴-아비딘 EIA(예를 들어 문헌[Cheung, et al., 1990, *Virology* 176:546-552] 참조); 및 직접 표지 RIA(문헌[Moldenhauer et al., 1990, *Scand. J. Immunol.* 32:77-82] 참조). 전형적으로, 이러한 검정법은 이들 비표지 시험 항체 및 표지 참조 항체 중 어느 것을 갖는 고체 표면 또는 세포에 결합된 정제된 항원의 사용을 수반한다. 경쟁적 저해는 시험 항체의 존재 하에 고체 표면 또는 세포에 결합된 표지의 양을 결정함으로써 측정된다. 통상적으로, 시험 항체는 과량으로 존재한다. 경쟁 검정법에 의해 식별되는 항체는 참조 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체, 및 입체 장해가 발생하도록 참조 항체에 의해 결합된 에피토프에 충분히 근접한 인접 에피토프에 결합하는 항체를 포함한다. 경쟁적 결합을 결정하는 방법에 관한 추가의 상세사항은 본원 실시예에 제공된다. 통상적으로, 경쟁 항체가 과량으로 존재하는 경우, 이러한 경쟁 항체는 공통 항원으로의 참조 항체의 특이적인 결합을 적어도 40 내지 45%, 45 내지 50%, 50 내지 55%, 55 내지 60%, 60 내지 65%, 65 내지 70%, 70 내지 75%, 또는 75% 이상 저해할(예를 들어 감소시킬) 것이다. 일부 경우, 결합은 적어도 80 내지 85%, 85 내지 90%, 90 내지 95%, 95 내지 97%, 또는 97% 이상 저해된다.

[0084] 본원에 사용된 바와 같이, "실질적으로 순수한"은, 기재된 종의 분자가 존재하는 주된 종임을, 즉, 몰 기준으로 상기 분자가 동일한 혼합물 내의 임의의 다른 개별 종보다 더 풍부하게 존재함을 의미한다. 소정의 실시형태에서, 실질적으로 순수한 분자는, 목적 종이 존재하는 모든 거대분자 종을 (몰 기준으로) 적어도 50% 포함하는 조성물이다. 다른 실시형태에서, 실질적으로 순수한 조성물은 이러한 조성물에 존재하는 모든 거대분자 종을 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 포함할 것이다. 다른 실시형태에서, 목적 종은 본질적인 균질성까지 정제되며, 여기서, 오염 종은 종래의 검출 방법에 의해서는 조성물 내에서 검출될 수 없고, 따라서, 조성물은 단일 검출 가능한 거대분자 종으로 구성된다.

[0085] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "생물학적 시료"는 살아 있는 것 또는 이전에 살아 있던 것으로부터의 임의의 양의 성분을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다. 이러한 살아 있는 것으로는, 인간, 마우스, 원숭이, 래트, 토끼 및 다른 동물이 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 이러한 성분으로는, 혈액, 혈청, 소변, 세포, 기관, 조직, 뼈, 골수, 림프절 및 피부가 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다.

- [0086] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "약제학적 작용제 조성물"(또는 작용제 또는 약물)은 환자에게 적당하게 투여 시, 요망되는 치료 효과를 유도할 수 있는 화학적 화합물, 조성물, 작용제 또는 약물을 지칭한다. 약제학적 작용제 조성물은 1가지 초과의 유형의 성분을 필수적으로 필요로 하지는 않는다.
- [0087] 용어 "치료적 유효량"은 치료 성분 또는 치료 성분들(예를 들어 PCSK9 저해제; 비-PCSK9 LDL-C 저하제(예컨대 스타틴 또는 다른 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법); 및 PCSK9 저해제 및 비-PCSK9 LDL-C 저하제)의 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 포유류에서 치료 반응을 생성하기에 충분한 양일 것이다. 이러한 치료적 유효량은 당업자에 의해 쉽게 확인된다.
- [0088] 용어 "환자" 및 "대상체"는 상호 교환적으로 사용되고, 인간 및 비-인간 동물 대상체, 뿐만 아니라 공식적으로 진단받은 장애를 가진 대상체, 공식적으로 인지된 장애를 갖지 않는 대상체, 의학적 관심을 받고 있는 대상체, 장애가 발병할 위험이 있는 대상체 등을 포함한다.
- [0089] 용어 "치료하다" 및 "치료"는 치료적 치료, 예방적 치료, 및 대상체가 장애 또는 다른 위험 인자를 발생시킬 위험을 당업자가 감소시키는 적용을 포함한다. 치료는 장애의 완전한 치유를 필요로 하지 않고, 당업자가 증후 또는 기저 위험 인자를 감소시키는 실시형태를 포괄한다. 치료는 퇴행을 포괄한다.
- [0090] 용어 "예방하다"는 사건의 가능성의 100% 퇴치(elimination)를 필요로 하지 않는다. 그보다는, 예방은, 사건의 발생 가능성이 화합물 또는 방법의 존재 하에 감소되었음을 나타낸다.
- [0091] 어구 "아테롬 부피 퍼센트(PAV)"는 하기와 같이 계산될 수 있다:
- $$PAV = \frac{\sum(EEM_{면적} - 내강_{면적})}{\sum EEM_{면적}} \times 100$$
- [0092]
- [0093] $EEM_{면적}$ 은 외부 탄성막의 단면적이고, $내강_{면적}$ 은 내강의 단면적이다. PAV에서의 변화는 임의의 특정 시간에서의 PAV - 기준선에서의 PAV로서 계산될 수 있다.
- [0094] 정규화된(normalized) "총 아테롬 부피"(TAV)는 하기와 같이 계산될 수 있다:
- $$TAV_{정규화} = \frac{\Sigma(EEM_{면적} - 내강_{면적})}{풀백(pullback)에서의 이미지의 수} \times 코호트에서의 이미지의 중앙값 수$$
- [0095]
- [0096] 각각의 이미지에서 평균 경화반 면적에 전체 코호트에서 분석된 이미지의 중앙값 수를 곱하여, 대상체 사이에서의 분절(segment) 길이의 차이를 보상하였다. 정규화된 TAV의 변화는 임의의 특정 시간에서의 TAV - 기준선에서의 TAV로서 계산될 수 있다.
- [0097] 용어 "중강도" 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법(예컨대 스타틴 또는 다른 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법)은 LDL-C를 대략 30% 내지 50% 미만 저하시킴을 나타낸다.
- [0098] 용어 "고강도" 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법(예컨대 스타틴 또는 다른 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법) 요법은 LDL-C를 대략 50% 이상 저하시킴을 나타낸다.
- [0099] 용어 "최적의" 또는 "최적화된" 또는 "최대화된" 또는 "최대" 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법(예컨대 스타틴 또는 다른 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법)은, 대상체가 이를 요법의 LDL-C 저하 목표에 도달할 수 있도록 시행된 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법(예컨대 스타틴 또는 다른 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법)의 용량을 나타낸다. 대상체가 적어도 일부 양의 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법(예컨대 스타틴 또는 다른 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법)을 제공받는 중일 때, 이러한 대상체는 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법(예컨대 스타틴 또는 다른 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법)을 제공받고 있는 대상체로서 기재될 수 있다.
- [0100] 일부 실시형태에서, 실시예 17(보충물 포함)에서 식별된 임의의 수준 또는 장애에 대해 이용된 임의의 정의 또는 분류는 다른 FOURIER 관련 실시형태 또는 비-FOURIER 실시형태에서 이용될 수 있다. 실시예 17의 말미에서 장애 등의 특징화의 배치는, 이들이 FOURIER 연구에 이용된 정의였음을 명확히 하는 것이다. (실시예 17로부터의) 이러한 정의가 모든 시나리오에서 본원에 제공된 모든 실시형태에 적용될 필요가 없긴 하지만, 이러한 정의가 다르게 지정되거나 다른 정의와 불화하지 않는 한 본원에 제공된 임의의 실시형태에 적용될 수 있는 것으로 고려된다. 실시예 17에 적용된 바와 같은 정의가 적용된다고 명시적으로 언급되지 않는 한, 다양한 용어가 임의

의 청구항 내에서 이들의 평이하고 통상적인 의미를 가질 것이다. 재조합 DNA, 올리고뉴클레오파이드 합성, 조직 배양 및 형질변환에 표준 기술(예를 들어 전기천공법, 리포펙션(lipofection))이 사용될 수 있다. 효소 반응 및 정제 기술은 제조업체의 사양에 따라, 또는 당업계에서 보편적으로 달성되는 바와 같이 또는 본원에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. 상기 기술 및 절차는 일반적으로, 당업계에 잘 공지된 종래의 방법에 따라, 및 본 명세서 전체를 통해 인용되고 고찰된 다양한 일반적이고 보다 구체적인 참조문헌에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. 예를 들어 문헌[Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989))]를 참조하며, 이는 임의의 목적을 위해 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 구체적인 정의가 제공되지 않는 한, 본원에 기재된 분석 화학, 합성 유기 화학, 및 의학적 및 약제학적 화학과 관련되어 이용된 명명법, 및 실험적 절차 및 기술은 당업계에 잘 공지되고 보편적으로 사용되는 것이다. 표준 기술은 화학 합성, 화학 분석, 약제학적 제조, 제제화 및 전달, 및 환자의 치료에 사용될 수 있다.

[0101] 심혈관 질병을 갖는 환자에서 아테롬성 동맥경화증의 감소 및 심혈관 결과의 개선을 위한 조합 요법

3-하이드록시-3-메틸글루타릴 조효소 리덕타제의 저해제(스타틴)를 이용한 저밀도 지질단백질 콜레스테롤(LDL-C)의 감소는 아테롬성 동맥경화증 환자의 관리에 보편적이다. 개별 스타틴 시험 내에서 및 메타-분석을 통한 데이터의 분석은, 더 낮은 LDL-C 수준의 달성과 주요 심혈관 이상 사건의 감소 사이에서 가능한 일관된 관계를 제안한다.^{1,2} 병행하여, 혈관내 초음파(IVUS)를 사용한 시험은 관상동맥 아테롬성 동맥경화증에 미치는 스타틴의 효과를 연구하였으며, 달성된 LDL-C 수준과 아테롬 존재량(burden)의 감소 사이의 선형 관계를 나타내었다.³⁻⁶ 그러나, 많은 임상 결과 시험 및 IVUS 연구는 LDL-C 수준의 범위를 분석하였으며, 대략 60 mg/dL의 평균까지만 연장시켰다.^{3,5}

전단백질 컨버타제 서브틸리신 케신 유형-9(PCS9)는 간 표면으로의 LDL 수용체 재순환을 방지하고 이로써 순환으로부터 LDL 입자의 제거를 제한함으로써 LDL-C 대사에서 중추적인 역할을 한다.⁷⁻⁹ PCS9에 대한 모노클로날 항체는 단독으로 또는 스타틴과 조합하여 투여 시, LDL-C뿐만 아니라 다른 지질, 예컨대 비-HDL-C, ApoB 및 Lp(a)를 상당히 저하시킨다.^{10,11} 초기 연구는, 스타틴과 PCS9 저해제의 조합을 사용하여 이전에 연구된 것보다 훨씬 더 낮은 LDL-C 수준을 달성하는 것의 실행 가능성을 나타내었다.^{10,11} 그러나, 현재까지 어떠한 시험도, PCS9 저해제를 이용한 LDL-C 저하가 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 진행 속도를 감소시키는지 조사한 적이 없으며, 조합 요법을 통한 매우 낮은 LDL-C 수준의 달성이 스타틴 단독과 비교하여 질병 진행을 감소시키는 데 있어서 충분 이득(incremental benefit)을 초래하는 어떠한 데이터도 존재하지 않는다.

[0104] 2개의 주요한 과학적 질문, 즉 PCS9 저해가 아테롬성 동맥경화증에 영향을 미치고/미치거나 아테롬성 동맥경화증의 진행을 감소시키는지의 여부, 및 스타틴(비-PCS9 LDL-C 저하 요법을 나타냄)과 PCS9 저해제(예를 들어 에볼로쿠맙)의 조합을 이용한 매우 낮은 LDL-C 수준의 달성이 IVUS에 의해 측정된 바와 같이 관상동맥 질병의 진행을 추가로 감소시키는 데 있어서 충분값을 제공하는지의 여부를 평가한, 혈관내 초음파(GLAGOV) 시험에 의해 측정된 바와 같은 PCS9 항체를 이용한 경화반 퇴행의 전반적인 평가의 결과가 본원에(실시예 1에서) 제시된다.

[0105] 이러한 연구(실시예 1에서)의 결과를 고려하면, 본 출원은 조합 요법을 수반하는 다양한 실시형태를 제공한다. 이는 부분적으로는, 중강도 및/또는 고강도 스타틴 요법(비-PCS9 LDL-C 저하제)을 이용한 저밀도 지질단백질 콜레스테롤(LDL-C)의 감소가 달성된 LDL-C 수준에 비례하여 아테롬성 동맥경화증(예를 들어 관상동맥 아테롬성 동맥경화증)의 진행을 감소시키고, 전단백질 컨버타제 서브틸리신 케신 유형-9(PCS9) 저해제가 스타틴-치료 환자에서 중분적인 LDL-C 저하를 추가로 생성한다는 관찰을 기초로 한다. 하기 실시예 1의 결과는, 스타틴 단독요법(비-PCS9 LDL-C 저하제의 대표적인 예)과 비교하여 에볼로쿠맙과 같은 PCS9 저해제의 첨가가, 양호하게 관용된 용량에서 더 큰 LDL-C 저하 및 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 유의한 퇴행을 생성하였음을 나타낸다. 따라서, PCS9 저해제 및 비-PCS9 LDL-C 저하제를 수반하는 조합 요법이 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 조합 요법은 대상체의 심혈관 결과를 개선하기 위해 즉상경화성 심혈관 질병을 갖는 대상체에 사용될 수 있다.

[0106] 일부 실시형태에서, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 비-PCS9 LDL-C 저하제(예를 들어 지질 저하 치료, 예컨대 스타틴 또는 다른 비-PCS9 LDL-C 저하 요법)을 포함하는 제1 요법을 받는 중인 대상체를 식별하는 단계를 포함할 수 있다. 이러한 방법은 대상체에게 제2 요법을 시행하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 제2 요법은 대상체에게 PCS9 저해제, 예컨대 항-PCS9 중화 항체를 투여하는 단계를

포함한다. 제1 요법 및 제2 요법 둘 모두는, 대상체에서 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 역전시키기에 충분한 양 및 시간으로 (조합되어) 시행된다. PCSK9 저해제는 대상체에서 LDL-C의 수준을 감소시킨다. 제1 요법은 제2 요법과 상이하다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 제1 요법은 항-PCSK9 항체 치료가 아니라, 임의의 다른 LDL-C 저하제(예컨대 스타틴 또는 다른 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법)이다. 일부 실시형태에서, 제1 요법은 항체 치료가 아니다. 일부 실시형태에서, 조합 요법은 대상체의 심혈관 결과를 개선하기 위해 죽상경화성 심혈관 질병을 갖는 대상체에 사용될 수 있다.

[0107] 일부 실시형태에서, 제1 요법은 임의의 비-항체, LDL-C 저하 요법일 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 요법은 에제티미베(제티아) 또는 스타틴 중 적어도 하나로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 제1 요법은 최적화되고/최적화되거나 최대로 관용되는 스타틴 요법이다. 일부 실시형태에서, 대상체의 LDL 수준은 제1 요법으로부터 80 mg/dL 미만의 수준까지 감소되고, 제2 요법으로부터 추가로 감소된다. 일부 실시형태에서, 두 치료는 함께, 적어도 80 mg/dL까지의 LDL-C 수준의 저하를 초래한다.

[0108] 일부 실시형태에서, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 70 mg/dL 미만의 LDL-C 수준을 갖는 대상체를 식별하는 단계, 및 대상체에게 항-PCSK9 중화 항체를, LDL-C 수준을 60 mg/dL 미만 까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 심혈관 질병으로 진단받은 적이 있다.

[0109] 일부 실시형태에서, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 70 mg/dL 미만의 LDL-C 수준을 갖는 대상체를 식별하는 단계, 및 대상체에게 PCSK9 저해제를, LDL-C 수준을 60 mg/dL 미만 까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 심혈관 질병으로 진단받은 적이 있다.

[0110] 일부 실시형태에서, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 80 mg/dL 미만의 LDL-C 수준을 갖는 대상체를 식별하는 단계, 및 대상체에게 PCSK9 저해제(예컨대 항-PCSK9 중화 항체)를, LDL-C 수준을 60 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0111] 일부 실시형태에서, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법(예를 들어 최적화된 스타틴 요법)을 제공받고 있는 대상체에게 PCSK9 저해 요법(예컨대 항-PCSK9 중화 항체)을, LDL-C 수준을 80 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 결과는 스타틴 요법과 항체 요법 둘 모두를 이용한 적어도 1년간의 연속 치료 후 달성된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 추가로, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증 질병으로 진단받거나 관상동맥 아테롬성 동맥경화증 질병이 발병할 위험이 높은 것으로 식별되었다. 일부 실시형태에서, 요법은 대상체의 심혈관 결과를 개선하기 위해 죽상경화성 심혈관 질병을 갖는 대상체에 사용될 수 있다.

[0112] 일부 실시형태에서, 대상체에서 아테롬 부피 퍼센트를 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 1) 비-PCSK9 LDL-C 저해제(예를 들어 스타틴)에 의한 적어도 하나의 중강도 치료를 받은 대상체를 식별하는 단계, 및 2) 대상체에게 PCSK9 저해제(예를 들어 항-PCSK9 중화 항체)를, LDL-C 수준을 100 mg/dL 미만, 예를 들어 90 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 투여하는 단계를 포함한다. 이로써, 이러한 방법은 대상체에서 아테롬 부피 퍼센트(PAV)를 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 충분한 양 및 시간은 LDL-C 수준을 40 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분하다. 일부 실시형태에서, 시간은 적어도 1년이고, 각각의 화합물의 양은 본원에 제공된 바와 같다.

[0113] 일부 실시형태에서, 대상체에서 총 아테롬 부피(TAV)를 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 1) 비-PCSK9 LDL-C 저해제(예를 들어 스타틴)에 의한 적어도 하나의 중간 수준의 치료를 받은 대상체를 식별하는 단계, 및 2) 대상체에게 PCSK9 저해제(예를 들어 항-PCSK9 중화 항체)를, LDL-C 수준을 100 mg/dL 미만, 예를 들어 90 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 투여하는 단계를 포함한다. 이로써, 이러한 방법은 대상체에서 총 아테롬 부피(TAV)를 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 충분한 양 및 시간은 LDL-C 수준을 40 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분하다. 일부 실시형태에서, 시간은 적어도 1년이고, 각각의 화합물의 양은 본원에 제공된 바와 같다. 일부 실시형태에서, 대상체는 심혈관 질병으로 진단받은 적이 있다.

[0114] 일부 실시형태에서, TAV 및 PAV는 둘 모두 대상체에서 감소된다. 일부 실시형태에서, PAV의 감소는 적어도 0.1%이며, 예를 들어, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5%의 PAV 감소가 달성된다. 일부 실시형태에서, TAV의 감소는 적어도 0.1%이며, 예를 들어, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6,

1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6%의 TAV 감소가 달성된다. 일부 실시형태에서, 주지된 감소는 약 3년, 2년, 18개월 또는 1년 이내에 달성된다. 일부 실시형태에서, PAV는 18개월간의 치료 후 적어도 1%만큼 감소된다. 일부 실시형태에서, PAV는 18개월간의 치료 후 적어도 2%만큼 감소된다. 일부 실시형태에서, TAV는 18개월간의 치료 후 적어도 1%만큼 감소된다. 일부 실시형태에서, TAV는 18개월간의 치료 후 적어도 2%만큼 감소된다. 일부 실시형태에서, TAV는 18개월간의 치료 후 적어도 3%만큼 감소된다. 일부 실시형태에서, TAV는 18개월간의 치료 후 적어도 4%만큼 감소된다. 일부 실시형태에서, TAV는 18개월간의 치료 후 적어도 5%만큼 감소된다. 일부 실시형태에서, TAV는 18개월간의 치료 후 적어도 6%만큼 감소된다.

[0115] 일부 실시형태에서, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법은 1) 대상체에게 최적 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법(예를 들어 스타틴 요법)을 시행하는 단계로서, 여기서, 대상체는 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 갖고 있는 단계, 및 2) 동시에 대상체에게 소정량의 PCSK9 저해제(예를 들어 항-PCSK9 중화 항체)를 투여하는 단계를 포함한다. 이를 단계는 순서대로, 동시에(또는 겹치는 시간에), 또는 상이한 순서로 발생할 수 있다.

[0116] 일부 실시형태에서, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법은 1) 스타틴-불관용 대상체를 식별하는 단계, 2) 스타틴-불관용 대상체에게 적어도 하나의 저강도 스타틴 치료를 시행하는 단계, 및 3) 대상체에게 소정량의 항-PCSK9 중화 항체를 투여하여, 이로써 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 단계를 포함한다. 이를 단계는 순서대로, 동시에(또는 겹치는 시간에), 또는 상이한 순서로 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 중간 용량 스타틴 요법이 시행된다. 일부 실시형태에서, 고용량 스타틴 요법이 시행된다.

[0117] 일부 실시형태에서, 조합 요법, 및 단일 요법을 이용하여 LDL-C 수준(및/또는 비-HDL-C 수준)을 매우 낮은 수준 까지 저하시키는 요법을 포함한 본원에 제공된 임의의 방법은 LDL-C를 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180 mg/dL만큼 저하시키는 것, 또는 LDL-C(및/또는 비-HDL-C, 이를 값은 +30만큼 상향 조정됨)의 더 큰 감소를 수반한다.

[0118] 일부 실시형태에서, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 퇴행을 제공하는 방법은 최적화된 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법(예를 들어 최적화된 수준의 스타틴)을 제공받는 중인 대상체를 제공하는 단계, 및 대상체에게 PCSK9 저해제(예를 들어 항-PCSK9 중화 항체)를, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 퇴행시키기에 적절한 수준으로 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 퇴행은 PAV 또는 TAV에서 0 미만의 임의의 변화이다. 이를 단계는 순서대로, 동시에(또는 겹치는 시간에), 또는 상이한 순서로 발생할 수 있다.

[0119] 일부 실시형태에서, 대상체에서 LDL-C 수준을 80 mg/dL 미만까지 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 대상체에게 PCSK9 저해제(예를 들어 항-PCSK9 중화 항체 또는 PCSK9에 대한 RNAi)를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 대상체는 관상동맥 죽상경화성 질병을 갖고 있으며, 대상체는 적어도 1년 동안 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법(예를 들어 최적화된 스타틴 요법)을 받는 중이고, 대상체에서 LDL-C 수준은 적어도 1년 동안 80 mg/dL 미만인 평균값까지 감소된다. 이를 단계는 순서대로, 동시에(또는 겹치는 시간에), 또는 상이한 순서로 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체의 LDL 수준은 적어도 1년 동안 60 mg/dL 미만, 예를 들어 적어도 1년 동안 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20 mg/dL 이하인 평균값까지 감소된다.

[0120] 일부 실시형태에서, 심혈관 사건의 상대 위험을 적어도 10%만큼 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 적어도 하나의 중강도의 비-PCSK9 LDL-C 저해제(예를 들어 스타틴)를 제공받는 중인 대상체에게 PCSK9 저해제(예를 들어 PCSK9 중화 항체)를, 대상체의 LDL-C 수준을 약 20 mg/dL만큼 저하시키기에 충분한 양으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0121] 일부 실시형태에서, 심혈관 사건은 비-치명적 심근 경색, 심근 경색(MI), 뇌졸중/일시적 허혈성 공격(TIA), 협심증, 동맥 혈관재개통, 관상동맥 재개통, 치명적 및 비-치명적 뇌졸중, 울혈성 심부전(CHF)에 의한 입원, 관상동맥 심장 질병(CHD) 사망, 관상동맥 사망의 군으로부터 선택되는 사건이다. 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 아테롬성 동맥경화증을 감소시키고/거나 이의 진행을 늦추며, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 진행을 늦추며, CHD 환자에서 아테롬성 동맥경화증의 진행을 늦추고, CHD 환자에서 아테롬성 동맥경화증의 진행을 늦출 수 있다. 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 죽상경화성 심혈관 질병(ASCVD), CAD/CHD, 심혈관 dz, 및/또는 말초 동맥 질병(PAD)을 감소시키고/감소시키거나 늦출 수 있다. 일부 실시형태에서, 조합 요법에 관하여 본원에 제공된 임의의 방법은 임의의 하나 이상의 이를 사건의 위험을 감소시키는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이를 사건 중 하나의 위험이 있는 임의의 환자 또는 대상체는 조합된 요법을 받을 대상체로서 식별된 대상체이

다.

[0122] 일부 실시형태에서, 대상체는 상승된 LDL-C 수준, HoFH, HeFH 및 비-가족성 고콜레스테롤혈증 중 적어도 하나를 갖는 대상체이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 1차 고지질혈증(이형접합성 가족성 및 비-가족성) 또는 혼합 이상지질혈증 또는 동형접합성 가족성 고콜레스테롤혈증을 갖는 대상체이다. 일부 실시형태에서, 심혈관 사건의 위험이 있는 것으로 식별된 대상체는 조합된 요법을 받을 대상체로서 식별된다. 일부 실시형태에서, 조합된 요법을 받을 대상체는 a) 상승된 총-콜레스테롤(t-C), b) 상승된 LDL-C, c) 상승된 Apo B, d) 상승된 Lp(a), 및/또는 e) 상승된 트리글리세라이드(TG), f) 상승된 비-HDL-C 및/또는 g) 낮은 HDL-C 중 적어도 하나 이상을 갖고, 1차 고지질혈증(이형접합성 가족성 및 비-가족성) 및/또는 혼합 이상지질혈증을 갖는 대상체이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 대사 증후군, 당뇨병전증 및/또는 HIV/AIDS 중 하나 이상을 가진다.

[0123] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 조합 요법은 CV 사망, 비-치명적 심근 경색, 비-치명적 뇌졸중 또는 일시적 허혈성 공격(TIA), 관상동맥 재개통, 및 불안정 협심증에 의한 입원 중 적어도 하나 이상의 위험을 감소시키거나 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0124] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 조합 요법은 임상적으로 명백한 죽상경화성 심혈관(CV) 질병(예를 들어 과거 MI, 뇌졸중 또는 증후성 PAD)을 갖는 환자에서, CV 사망, 비-치명적 심근 경색, 비-치명적 뇌졸중 또는 일시적 허혈성 공격(TIA), 관상동맥 재개통, 및 불안정 협심증에 의한 입원 중 하나 이상의 위험을 감소시키는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 조합 요법은 HF(심부전)에 의해 입원한 환자에 사용될 수 있다.

[0125] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 조합 요법은 임상적으로 명백한 죽상경화성 심혈관(CV) 질병을 갖는 환자에서, CV 사망, 비-치명적 심근 경색, 비-치명적 뇌졸중 또는 일시적 허혈성 공격(TIA), 관상동맥 재개통, 및 불안정 협심증에 의한 입원 중 하나 이상의 위험을 감소시키는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 조합 요법은 HF에 의해 입원한 환자에 사용될 수 있다.

[0126] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 조합 요법은 임상적으로 명백한 죽상경화성 심혈관(CV) 질병(예를 들어 과거 MI, 뇌졸중 또는 증후성 PAD + 1 주요 또는 2 부차 추가의 CV 위험 인자)을 갖는 환자에서, CV 사망, 비-치명적 심근 경색, 비-치명적 뇌졸중 또는 일시적 허혈성 공격(TIA), 관상동맥 재개통, 및 불안정 협심증에 의한 입원의 위험을 감소시키는 데 사용될 수 있다.

[0127] 일부 실시형태에서, 조합 요법은 1차 고지질혈증 및/또는 혼합 이상지질혈증(예를 들어 이형접합성 가족성 고콜레스테롤혈증(HeFH), 비-가족성 고콜레스테롤혈증, 혼합 이상지질혈증, 임상 죽상경화성 심혈관 질병(CVD) 또는 ASCVD가 없는 고위험 환자(준임상 ASCVD)), 관상동맥 아테롬성 동맥경화증, 및/또는 심혈관 질병(예를 들어 CV 사망, 비-치명적 심근 경색, 비-치명적 뇌졸중 또는 일시적 허혈성 공격(TIA), 관상동맥 재개통, 및 불안정 협심증에 의한 입원)을 치료하며/예방하며/이의 위험을 감소시키는 데 사용될 수 있다.

[0128] 일부 실시형태에서, 대상체에서 죽상경화판의 양을 감소시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 죽상경화판을 갖는 대상체에게 PCSK9 저해제(예를 들어 모노클로날 항체 PCSK9, 예를 들어 항-PCSK9 중화 항체)를 투여하는 단계를 포함한다. 대상체는 최적화된 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법(예를 들어 최적화된 스타틴 요법)을 받고 있으며, 이로써 대상체에서 죽상경화판의 양을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 이러한 방법은 죽상경화판의 양을 감소시킬 필요가 있는 대상체를 식별하는 단계를 추가로 포함한다. 이를 단계는 순서대로, 동시에(또는 겹치는 시간에), 또는 상이한 순서로 발생할 수 있다.

[0129] 일부 실시형태에서, 질병 진행을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 1) 80 mg/dL 이하의 LDL-C 수준을 갖는 대상체를 식별하는 단계, 2) 대상체에게 적어도 하나의 고강도 및/또는 중강도의 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법(예를 들어 스타틴 요법)을 시행하는 단계, 및 3) 대상체의 LDL-C 수준을 30 mg/dL까지 감소시키기에 충분한 수준에서 PCSK9 저해제(예를 들어 에볼로쿠맙)를 투여하여, 이로써 질병 진행을 감소시키는 단계를 포함한다. 이를 단계는 순서대로, 동시에(또는 겹치는 시간에), 또는 상이한 순서로 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 심장 마비를 겪었었다. 일부 실시형태에서, 대상체는 60 mg/dL 이하의 LDL-C 수준을 가진다.

[0130] 일부 실시형태에서, 질병 진행을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 80 mg/dL 이하의 LDL-C 수준을 갖는 대상체를 식별하는 단계, 대상체에게 적어도 하나의 중강도의 스타틴 요법을 시행하는 단계, 및 대상체의 LDL-C 수준을 30 mg/dL까지 감소시키기에 충분한 수준에서 에볼로쿠맙을 투여하여, 이로써 질병 진행을 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 고강도의 스타틴 요법이 사용된다.

[0131] 일부 실시형태에서, 양호하게 관용되는 용량에서 더 큰 LDL-C 저하 및 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 퇴행을

생성하기 위해 에볼로쿠맙 및 스타틴 요법을 조합하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 대상체에게 적어도 하나의 중강도의 스타틴 요법을 시행하는 단계, 대상체의 LDL-C 수준이 40 mg/dL 이하까지 하강하기에 적절한 양의 에볼로쿠맙을 대상체에게 투여하는 단계, 및 대상체의 LDL-C 수준을 40 mg/dL 이하에서 적어도 1년 동안 유지시키는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 고강도의 스타틴 요법이 사용된다.

[0132] 일부 실시형태에서, 중강도 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법(예컨대 스타틴 또는 다른 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법)은 LDL-C를 대략 30% 내지 50% 미만만큼 저하시킴을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고강도 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법(예컨대 스타틴 또는 다른 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법) 요법은 LDL-C를 대략 50% 이상만큼 저하시킴을 나타낸다.

[0133] 일부 실시형태에서, 양호하게 관용되는 용량에서 더 큰 LDL-C 저하 및 관상동맥 아데롬성 동맥경화증의 퇴행을 생성하기 위해 PCSK9 저해제(예를 들어 에볼로쿠맙) 및 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법(예를 들어 스타틴 요법)을 조합하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 1) 대상체에게 고강도 및/또는 중강도의 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법(예를 들어 고강도 및/또는 중강도의 스타틴 요법)을 시행하는 단계, 2) 대상체의 LDL-C 수준이 40 mg/dL 이하까지 하강하기에 적절한 양의 PCSK9 저해제(예를 들어 에볼로쿠맙)를 대상체에게 투여하는 단계, 및 3) 대상체의 LDL-C 수준을 40 mg/dL 이하에서 적어도 1년 동안 유지시키는 단계를 포함한다. 이를 단계는 순서대로, 동시에(또는 겹치는 시간에), 또는 상이한 순서로 발생할 수 있다.

[0134] 일부 실시형태에서, 완전 치료 용량의 스타틴을 관용할 수 없는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 대상체를 식별하는 단계; 및 대상체의 LDL 콜레스테롤 수준이 60 mg/dL 미만까지 감소될 때까지 대상체에게 PCSK9 저해제(예를 들어 항-PCSK9 중화 항체)를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 방법은 대상체를 식별하는 단계; 및 대상체의 LDL 콜레스테롤 수준이 80 mg/dL 미만까지 감소될 때까지 대상체에게 PCSK9 저해제(예를 들어 항-PCSK9 중화 항체)를 투여하는 단계를 포함한다.

[0135] 일부 실시형태에서, 문맥에 따라, 제1 요법은 비-PCSK9 의존적, LDL-C 저하 요법이다. 즉, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하제의 사용을 수반한다. 특히, 비-PCSK9 LDL-C 저하제가 LDL-C 수준을 저하시킬 것인 한편, 이러한 저하제는 PCSK9를 통해서는 그렇게 작용하지 않는다. 일부 실시형태에서, 제1 요법은 항체 요법이 아니다. 일부 실시형태에서, 제1 요법은 항체 요법일 수 있으며, 여기서, 항체는 PCSK9에 결합하지 않는다. 비-PCSK9 LDL-C 저하제/요법은 PCSK9 중화 항체 치료가 아니다. 일부 실시형태에서, 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법은 대상체에서 LDL-C 수준을 저하시킬 수 있는 저분자 치료이다. 일부 실시형태에서, 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법은 PCSK9-구동지질 저하 요법을 배제하는 지질 저하 요법이다. 일부 실시형태에서, 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법은 니아신; 에제티미베; 또는 스타틴(즉, HMG CoA 리덕타제 저해제), 아토르바스타틴(LIPITOR®), 세리바스타틴, 플루바스타틴(레스콜), 로바스타틴(메바코르, 알토프레브), 메바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴(프라바콜), 로수바스타틴, 로수바스타틴 칼슘(크레스토르) 및 심바스타틴(조코르) 중 하나 이상이다. 스타틴은 또한, 아드비코르(로바스타틴 + 니아신), 카두엣(아토르바스타틴 + 암로피딘); 선택적 콜레스테롤 흡수 저해제, 에제티미베(제티아); 캘피브로질(로피드), 폐노피브레이트(안타라, 로피브라, 트리코르, 트리글리드 및 클로피브레이트(아트로미드-S)를 포함한 지질 저하 요법(LLT) 피브레이트 또는 피브르산 유도체; 비제한적으로 비토린(심바스타틴 + 에제티미베)을 포함한 수지(즉, 담즙산 격리제 또는 담즙산-결합 약물), 콜레스티란(퀘스트란, 퀘스트란 라이트, 프레발리트, 로코레스트, 로코레스트 라이트), 콜레스티풀(콜레스티드 및 콜레세벨란 Hc1(웰콜) 및/또는 이들의 조합을 포함하는 조합 약제에서 확인된다. 일부 실시형태에서, 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법은 중강도 또는 고강도 스타틴 요법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법은 최대로 관용되는 용량의 스타틴을 포함한다. 중강도 요법은 LDL-C를 대략 30% 내지 50% 미만만큼 저하시킴을 나타낸다. 고강도 요법은 LDL-C를 대략 50% 이상만큼 저하시킴을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 제1 요법, 비-PCSK9 의존적 요법은 일반적으로 지질 수준, 구체적으로 비-HDL-C 수준을 저하시킨다. 따라서, 비-PCSK9 의존적 지질 저하 요법이 단지 LDL-C 수준 이상의 것을 변경시킬 수 있고/있거나 LDL-C 수준을 강조하지 않을 수 있더라도, 이러한 요법은 제1 요법으로서 사용될 수 있는 것으로 고려되기도 한다.

[0136] 일부 실시형태에서, 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법(스타틴 치료일 수 있음)은, 매일 20 mg의 아토르바스타틴의 용량 만큼 적어도 효과적인 스타틴의 양, 또는 동등한 양에서 아토르바스타틴에 대한 등가물이다. 일부 실시형태에서, 스타틴의 양은 매일 40 mg의 아토르바스타틴의 용량만큼 적어도 효과적인 스타틴의 양, 또는 동등한 양에서 아토르바스타틴에 대한 등가물이다. 일부 실시형태에서, 스타틴은 아토르바스타틴, 심바스타틴, 로수바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴 및 피타바스타틴 중 적어도 하나이다. 일부 실시형태에서, 스타틴은 20, 40 또는 80 mg의 아토르바스타틴; 40 또는 80 mg의 심바스타틴; 5, 10, 20 또는 40 mg의 로수바스타틴; 80 mg의 프라바스타틴, 80 mg의 로바스타틴, 또는 4 mg의 피타바스타틴 중 적어도 하나이다. 일부 실시형태에서, 대

상체는 적어도 아토르바스타틴 40 또는 80 mg; 로수바스타틴 10, 20 또는 40 mg; 또는 심바스타틴 80 mg을 제공받거나 투여받고 있다. 일부 실시형태에서, 투여되는 스타틴의 양은 스타틴의 최대로 관용되는 양이다. 일부 실시형태에서, 스타틴의 양은 적어도 아토르바스타틴 20 mg/일(day)과 동등하다. 일부 실시형태에서, 스타틴의 양은 적어도 아토르바스타틴 40 mg/일과 동등하다.

[0137] 일부 실시형태에서, 스타틴은 단독요법이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 또한, 추가의 지질 저하 요법을 받는다(그리고 따라서 스타틴, PCSK9 항체, 및 제3 치료를 받을 수 있음). 일부 실시형태에서, 추가의 지질 저하 요법은 니아신, 에제티미비, 또는 니아신과 에제티미비 둘 모두이다. 본 치료는 제1 요법에 대한 옵션일 뿐만 아니라, 당연하게는 본원에 제공되는 지질 저하 요법 및/또는 스타틴 요법에 대한 실시형태이기도 하다. 일부 실시형태에서, 추가의 요법은 ASGR1에 대한 저해제, 예컨대 ASGR1에 대한 항체, 또는 ASGR1 siRNA일 수 있다. 일부 실시형태에서, 추가의 요법은 LDLR에 대한 저해제, 예컨대 LDLR에 대한 항체, 또는 LDLR siRNA일 수 있다. 일부 실시형태에서, 추가의 요법은 Lp(a)에 대한 저해제, 예컨대 Lp(a)에 대한 항체, 또는 Lp(a) siRNA일 수 있다. 일부 실시형태에서, 추가의 요법은 Lp(a) 길항제(예를 들어 웨타이드, mAb 및/또는 siRNA), ANGPTL4 및/또는 ANGPTL3의 항체 또는 저해제, PNPLA3의 저해제(예를 들어 siRNA), ASGR1의 저해제, ASGR2의 저해제(siRNA), ApoC3의 저해제(예를 들어 siRNA), GLP-1 수용체 효능제(agonist) 및/또는 GIPR 길항제 중 하나 이상일 수 있다.

[0138] 일부 실시형태에서, 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법(스타틴 치료일 수 있음)은 혈중 콜레스테롤을 저하시키기에 충분한 임의의 수준에서 시행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법(스타틴 치료 및/또는 LLT일 수 있음)은 혈중 LDL 저하의 최대 수준을 달성하기 위한 양 및 시간으로 시행된다. 일부 실시형태에서, 상기 스타틴 중 임의의 하나 이상이 매일 투여된다.

[0139] 일부 실시형태에서, 제2 요법, PCSK9 LDL-C 저해제, PCSK9 저해제, 비-스타틴 LDL-C 저해제는 PCSK9를 통해 LDL-C 수준을 저하시키는 임의의 요법일 수 있다. 이는 또한, PCSK9 저해제를 수반하는 것으로 기재될 수 있다. 이러한 PCSK9 저해제는 항체 에볼로쿠맙(CAS Reg. No. 1256937-27-5; WHO No. 9643, IND No. 105188)(REPATHA®), 알리로쿠맙(PRALUENT®), 보코시주맙(bococizumab), REGN728, RG7652, LY3015014, LGT209, 1D05(US8,188,234), 1B20(US8,188,233)을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 중화 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PCSK9 중화 항체는 에볼로쿠맙이다. 일부 실시형태에서, 저해제는 도 6 내지 12 중 임의의 하나 이상에서 제시된 항체 구축물로부터의 하나 이상의(6개 모두를 포함) CDR을 함유하는 항-PCSK9 항체이다. 일부 실시형태에서, PCSK9 저해제는 도 6 내지 12의 하나 이상의 아미노산 중쇄 및/또는 경쇄를 함유하는 항-PCSK9 항체이다. 일부 실시형태에서, 본원에 주지된 항체의 임의의 하나 이상의 CDR을 포함하는 항체가 이용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 본원에 제시된 항체에 대해 아미노산 서열에서 적어도 95, 96, 97, 98, 99% 동일하다. 일부 실시형태에서, 항-PCSK9 항체는 US8,062,640(예를 들어 HCVR/LCVR = SEQ ID NO:90/92), US8,501,184(예를 들어 REGN728, HCVR/LCVR = SEQ ID NO:218/226), US8,080,243(예를 들어 보코시주맙, HCVR/LCVR = SEQ ID NO:54/53), US8,188,234(예를 들어 1D05, HCVR/LCVR = SEQ ID NO:11/27), US8,188,233(예를 들어 1B20, HCVR/LCVR = SEQ ID NO:11/27)에서의 항체, US8,710,192, US2011/0142849 및 US2013/0315927에서의 LGT209, 및 US2012/0195910에서의 RG7652, US8,530,414(HCVR/LCVR = SEQ ID NO:7/8)에서의 LY3015014로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, PCSK9 저해제는 (US7,605,251, US8,809,292, US9,260,718 및 US8,273,869로부터의) ALN-PCSsc의 특이적인 이중 가닥 서열을 포함한다. 구체적으로 참조된 PCSK9 저해제의 개시내용을 포함한 이의 각각의 전문은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 이러한 PCSK9 저해제는 또한, RNAi 요법, 예컨대 siRNA 및 ALN-PCSsc를 포함할 수 있다. (LDL-C 이외의) 다른 지질을 저하시킬 수 있는 PCSK9 지질 저해제가 또한, 본원에서 고려된다. 당연하게도, 상기 "제2 요법," "PCSK9 LDL-C 저해제," "PCSK9 저해제," 및/또는 "비-스타틴 LDL-C 저해제"는 LDL-C 뿐만 아니라 다른 지질을 둘 모두 저하시킬 수 있다. 지질을 일반적으로 저하시킬 수 있는 PCSK9 지질 저해제가 추가로 고려된다. 본 단락에 제공된 모든 실시형태는 본원에 제공된 하나 이상의 조합 요법에 이용될 수 있다. 더욱이, 요법의 조합(예컨대 단일 작용제를 통해 LDL-C 또는 비-HDL-c에서 특히 큰 감소를 제공하는 것들)을 필요로 하지 않는 본원에 제공된 실시형태에 대해, 본 요법은 이를 실시형태에도 마찬가지로 사용될 수 있다(해당 문맥에 "제2 요법"이 존재하지 않더라도).

[0140] 시행되는 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법의 양은, 적절한 시간 동안 PCSK9 저해 요법과 조합된 경우, 요망되는 결과를 달성하기에 충분할 수 있다.

[0141] 일부 실시형태에서, 적어도 50, 60, 70, 75, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390,

400, 410, 420, 430, 440, 450 mg의 PCSK9 저해제(예컨대 중화 항체)가 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 에볼로쿠맙은 적어도 140 mg, 예를 들어, 적어도 150 mg, 300 mg, 400 mg 또는 적어도 420 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-PCSK9 중화 항체의 양은 적어도 140 mg, 예를 들어, 적어도 150 mg, 300 mg, 400 mg 또는 적어도 420 mg이다.

[0142] 일부 실시형태에서, PCSK9 저해제(예를 들어 중화 항체, 예를 들어 에볼로쿠맙)는 적어도 1주에 1회, 적어도 1개월에 1회, 적어도 2주마다 1회, 3개월마다 1회, 또는 적어도 1주에 1회의 빈도로 투여된다.

[0143] 일부 실시형태에서, 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법 및/또는 PCSK9 저해 요법은 이들 요법이 LDL-C 저하를 위해 통상적으로 시행되는 것과 같이 시행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이는 대상체에 대해 최대로 관용되는 투여량까지 수행된다. 소정의 실시형태에서, 조합된 요법에서 2개의 성분의 투여 경로는 공지된 방법에 따른 것이며, 예를 들어 경구, 정맥내, 복강내, 뇌내(뇌실질내(intra-parenchymal)), 뇌실내, 근육내, 피하, 안구내, 동맥내, 간문맥내(intraportal) 또는 병변내 경로를 통해; 지효성(sustained release) 시스템에 의해 또는 이식 장치에 의해서이다.

[0144] 일부 실시형태에서, PCSK9 저해제(예를 들어 중화 항체, 예를 들어 에볼로쿠맙)는 적어도 1년 동안 대상체에게 적어도 매달 투여된다. 일부 실시형태에서, 이러한 저해제는 적어도 0.5, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60 개월 이상 동안 투여된다.

[0145] 일부 실시형태에서, 조합된 요법을 받는 대상체의 LDL-C 수준은 적어도 40%, 예를 들어 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85% 이상만큼 감소된다.

[0146] 일부 실시형태에서, 대상체는 적어도 4주 동안 안정한 용량의 비-PCSK9 LDL-C 저하제(예를 들어 스타틴)로 치료를 받아 왔으며, 1개의 주요 및/또는 3개의 부차 심혈관 위험 인자와 함께 80 mg/dL 이상 또는 60 내지 80 mg/dL의 LDL-C를 가진다. 주요 위험 인자는 비-관상동맥 죽상경화성 혈관 질병, 심근 경색, 또는 앞선 2년 이내에 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 2형 진성 당뇨병 중 적어도 하나일 수 있다. 부차 위험 인자는 현재 담배 흡연, 고혈압, 낮은 수준의 고밀도 지질단백질 콜레스테롤(HDL-C), 초기 관상동맥 심장 질병의 가족력, 또는 2 mg/L 이상의 고 민감성 C-반응성 단백질(hs-CRP), 또는 남성에서는 50세 이상 및 여성에서는 55세 이상의 연령 중 적어도 하나일 수 있다.

[0147] 일부 실시형태에서, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 퇴행의 제공은 PAV 및/또는 TAV의 감소를 나타낸다. 일부 실시형태에서, PAV의 감소는 적어도 0.1%이며, 예를 들어, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 또는 2.5%의 PAV 감소가 달성된다. 일부 실시형태에서, TAV의 감소는 적어도 0.1%이며, 예를 들어, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10%의 TAV 감소가 달성된다.

[0148] 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 대상체에 대해 아테롬성 동맥경화증, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증, 죽상경화성 심혈관 질병, 관상동맥 질병(CAD), 심혈관 사건, 비-치명적 심근 경색 관상동맥 재개통, PAD, 및/또는 뇌혈관 질병의 위험의 감소를 제공한다. 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 임의의 원인으로부터의 사망, CHD 사망, 심혈관 사망, 협심증, 심근 경색(MI), 뇌졸중, 치명적 및 비-치명적 뇌졸중 동맥 혈관재개통 시술, 관상동맥 재개통 시술, CHF에 의한 입원, 및/또는 불안정 협심증 중 하나 이상의 발생의 위험의 감소를 제공한다.

[0149] 일부 실시형태에서, 조합 요법은 대상체에서 80 mg/dL 미만, 예를 들어 70, 60, 50, 40, 30, 20 mg/dL 미만까지 감소되는 LDL-C 수준을 제공한다.

[0150] 일부 실시형태에서, 아테롬성 동맥경화증에 관한 임의의 상기 실시형태(또는 본원에 제공된 다른 실시형태)는 죽상경화성 심혈관 질병을 갖는 환자에서 심혈관 결과를 개선하는 데 적용될 수 있다. 이러한 실시형태는, 대상체가 2개의 요법을 제공받을 수 있고, 이러한 요법 중 하나는 예를 들어 비-PCSK9 저해제, 예컨대 스타틴인 한편, 나머지 다른 하나는 예를 들어 PCSK9 저해제, 예컨대 에볼로쿠맙이라는 점에서, 유사한 요법 접근법(예를 들어 조합된 요법)을 이용할 수 있다. 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법은 LDL-C 수준을 저하시킬 것이다.

[0151] 일부 실시형태에서, 심혈관 방법은 스타틴 요법을 제공받고 있는 대상체에서 에볼로쿠맙을 이용한 PCSK9의 저해를 포함할 수 있다. 이러한 방법은 30 mg/dL까지 저하된 LDL 콜레스테롤 및 감소된 심혈관 사건 위험을 초래할

수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 방법은 유의한 안전성 하락 없이 달성된다.

[0152] 일부 실시형태에서, 죽상경화성 심혈관 질병을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 제1 요법을 받는 중인 대상체를 식별하는 단계로서, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함하는 단계를 포함한다. 이러한 방법은 b) 대상체에게 제2 요법을 시행하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 제2 요법은 PCSK9 저해 요법을 포함한다. 제1 및 제2 요법 둘 모두는, 대상체에서 죽상경화성 심혈관 질병의 위험을 감소시키기에 충분한 양 및 시간으로 대상체에게 시행된다. 제1 요법은 제2 요법과 동일하지 않고, 위험은 a) 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통의 복합, 또는 b) 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 복합, 또는 c) 심혈관 사망, 또는 d) 치명적 및/또는 비-치명적 MI, 또는 e) 치명적 및/또는 비-치명적 뇌졸중, 또는 f) 일시적 허혈성 공격, 또는 g) 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 h) 선택적, 응급, 및/또는 신생 관상동맥 재개통이다.

[0153] 일부 실시형태에서, 심혈관 사건의 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 제1 요법을 받는 중인 대상체를 식별하는 단계로서, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함하는 단계를 포함한다. 이러한 방법은 b) 대상체에게 제2 요법을 시행하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 제2 요법은 PCSK9 저해 요법을 포함한다. 제1 및 제2 요법 둘 모두는, 대상체에서 심혈관 사건의 위험을 감소시키기에 충분한 양 및 시간으로 대상체에게 시행된다. 제1 요법은 제2 요법과 동일하지 않다. 위험은 a) 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통의 복합, 또는 b) 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 복합, 또는 c) 심혈관 사망, 또는 d) 치명적 및/또는 비-치명적 MI, 또는 e) 치명적 및/또는 비-치명적 뇌졸중, 또는 f) 일시적 허혈성 공격, 또는 g) 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 h) 선택적, 응급, 및/또는 신생 관상동맥 재개통이다.

[0154] 일부 실시형태에서, 응급 관상동맥 재개통의 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 제1 요법을 받는 중인 대상체를 식별하는 단계를 포함하며, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함한다. 이러한 방법은 b) 대상체에게 제2 요법을 시행하는 단계를 추가로 포함한다. 제2 요법은 PCSK9 저해 요법을 포함한다. 제1 및 제2 요법 둘 모두는, 대상체에서 죽상경화성 심혈관 질병의 위험을 감소시키기에 충분한 양 및 시간으로 대상체에게 시행된다. 제1 요법은 제2 요법과 동일하지 않다.

[0155] 일부 실시형태에서, 심혈관 사건의 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 심혈관 질병을 갖고 있는 대상체를 식별하는 단계, 및 b) 대상체에게 PCSK9 저해제를, 심혈관 사망, 비-치명적 심근 경색, 비-치명적 뇌졸중 또는 일시적 허혈성 공격(TIA), 관상동맥 재개통, 또는 불안정 협심증에 의한 입원 중 적어도 하나의 위험을 감소시키기에 충분한 양 및 경과 시간으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0156] 일부 실시형태에서, 심혈관 사건의 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 제1 요법을 받는 중인 대상체를 식별하는 단계로서, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함하는 단계, 및 b) 대상체에게 제2 요법을 시행하는 단계로서, 여기서, 제2 요법은 PCSK9 저해제를 포함하는 단계를 포함한다. 제1 및 제2 요법 둘 모두는, 대상체에서 심혈관 사건의 위험을 감소시키기에 충분한 양 및 시간으로 대상체에게 시행된다. 제1 요법은 제2 요법과 동일하지 않고, 이러한 위험은 관상동맥 재개통, 심근 경색, 뇌혈관 발작의 복합이다.

[0157] 일부 실시형태에서, 심혈관 사건의 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 제1 요법을 받는 중인 대상체를 식별하는 단계로서, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함하는 단계, 및 b) 대상체에게 제2 요법을 시행하는 단계로서, 여기서, 제2 요법은 PCSK9 저해제를 포함하는 단계를 포함한다. 제1 및 제2 요법 둘 모두는, 대상체에서 심혈관 사건의 위험을 감소시키기에 충분한 양 및 시간으로 대상체에게 시행되며, 제1 요법은 제2 요법과 동일하지 않고, 이러한 위험은 치명적 MI 및/또는 비-치명적 MI 및 치명적 및/또는 비-치명적 관상동맥 재개통의 복합이다.

[0158] 일부 실시형태에서, 위험은 관상동맥 재개통, 심근 경색, 뇌혈관 발작 중 임의의 하나 이상, 조합, 또는 복합이다. 일부 실시형태에서, 위험은 치명적 MI 및/또는 비-치명적 MI 및 치명적 및/또는 비-치명적 관상동맥 재개통 중 임의의 하나 이상, 조합, 또는 복합이다.

[0159] 일부 실시형태에서, 조합된 요법(또는 본원에 제공된 임의의 단독요법)은 6개월 초과 동안, 예를 들어 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84개월 이상 동안 계속되며, 뒤이어 심혈관 사건, 예컨대 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한

입원, 또는 관상동맥 재개통의 위험이 적어도 5, 10, 15, 20, 25% 이상 감소되었다. 일부 실시형태에서, 위험은 이들 장애의 복합(조합된 이들 장애 중 임의의 하나의 최초 발생)이다. 일부 실시형태에서, 위험은 이들 장애의 조합에 대해서이다. 일부 실시형태에서, 위험은 장애 각각에 대해 별도로 존재한다. 일부 실시형태에서, 위험은 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중에 대해서만이다(그러나 복합으로서). 일부 실시형태에서, 이들 모두의 조합된 위험은 적어도 5, 10, 15, 20, 25% 이상, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84개월 이상째에 감소되었다. 일부 실시형태에서, 감소된 비율(rate)은 이들 장애의 복합이다(조합된 이들 장애 중 임의의 하나의 최초 발생). 일부 실시형태에서, 위험은 이들 장애의 조합에 대해서이다. 일부 실시형태에서, 위험은 장애 각각에 대해 별도로 존재한다. 일부 실시형태에서, 위험은 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중에 대해서만이다(그러나 복합으로서). 일부 실시형태에서, 위험은 요법의 첫해 동안 약 16%로부터 요법의 첫해 후에 약 25%까지 감소된다.

[0160]

일부 실시형태에서, 조합된 요법(또는 본원에 제공된 임의의 단독요법)은 6개월 초과 동안, 예를 들어 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84개월 이상 동안 계속되고, 뒤이어, 심혈관 사건, 예컨대 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 위험이 적어도 5, 10, 15, 20, 25% 이상 감소되었다. 일부 실시형태에서, 위험은 이들 장애의 복합이다(조합된 이들 장애 중 임의의 하나의 최초 발생). 일부 실시형태에서, 위험은 이들 장애의 조합에 대해서이다. 일부 실시형태에서, 위험은 장애 각각에 대해 별도로 존재한다. 일부 실시형태에서, 이들 모두의 조합된 위험은 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84개월 이상째에 적어도 5, 10, 15, 20, 25% 이상 감소되었다. 일부 실시형태에서, 감소된 비율은 이들 장애의 복합이다(조합된 이들 장애 중 임의의 하나의 최초 발생). 일부 실시형태에서, 위험은 이들 장애의 조합에 대해서이다. 일부 실시형태에서, 위험은 장애 각각에 대해 별도로 존재한다. 일부 실시형태에서, 위험은 요법의 첫해 동안 약 16%로부터 요법의 첫해 후에 약 25%까지 감소된다.

[0161]

일부 실시형태에서, 위험을 감소시키는 것과 관련하여 본원에 제공된 임의의 방법은 심혈관 사망의 위험을 심근 경색 및 뇌졸중으로부터 분리 시, 12개월 초과 및 36개월 미만에 걸쳐 감소시키는 것은 배제할 수 있다. 일부 실시형태에서, 위험을 감소시키는 것과 관련하여 본원에 제공된 임의의 방법은 심혈관 사망을 12개월 초과에 걸쳐 감소시키는 것은 배제할 수 있다. 일부 실시형태에서, 위험을 감소시키는 것과 관련하여 본원에 제공된 임의의 방법은 심혈관 사망을 36개월 초과에 걸쳐 감소시키는 것은 배제할 수 있다.

[0162]

일부 실시형태에서, 조합 요법(또는 본원에 제공된 임의의 단독요법)은 심혈관 사건의 위험에서 유의한 감소를, 예를 들어 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통의 1차 복합 종점의 위험에서의 15% 감소(a) 개별적으로 또는 b) 복합으로서(이들 중 임의의 하나이지만 조합으로서), 및 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 임상적으로 엄격한 주요 2차 종점의 위험에서의 20% 감소(a) 개별적으로 또는 b) 복합(이들 중 임의의 하나이지만 조합으로서))과 함께 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, 조합 요법은 심근 경색의 위험을 27%만큼, 뇌졸중의 위험을 21%만큼, 및 관상동맥 재개통의 위험을 22%만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 1차 종점은 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 관상동맥 재개통, 또는 불안정 협심증에 의한 입원 중 어느 것이 먼저 발생하든지 간에 그때까지의 시간의 복합이다(예를 들어 조합되어 이들 중 임의의 하나의 최초). 따라서 일부 실시형태에서, 이러한 방법은 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 관상동맥 재개통, 또는 불안정 협심증에 의한 입원 중 어느 것이 먼저 발생하든지 간에 이의 위험을 감소시킬 수(또는 그때까지의 시간을 증가시킬 수) 있게 한다. 일부 실시형태에서, 이러한 방법은 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 관상동맥 재개통, 또는 불안정 협심증에 의한 입원 중 어느 것이 먼저 발생하든지 간에 복합(예를 들어 조합되어 이들 중 임의의 하나의 최초)을 감소시킬 수 있게 한다.

[0163]

일부 실시형태에서, 이러한 방법은 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중 중 어느 것이 먼저 발생하든지 간에 위험을 감소시킬 수(또는 그때까지의 시간을 증가시킬 수) 있게 한다. 일부 실시형태에서, 이러한 방법은 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중 중 어느 것이 먼저 발생하든지 간에 복합(예를 들어 조합되어 이들 중 임의의 하나의 최초)을 감소시킬 수 있게 한다.

- [0164] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법은 LDL 콜레스테롤이 유의한 양만큼 저하되는 것을 초래한다. 일부 실시 형태에서, 감소는 적어도 50%, 예를 들어 92의 중앙값으로부터 30 mg/dL까지 59% (2.4 mmol/L로부터 0.8 mmol/L)이다. 이러한 효과는 감쇠의 증거 없이 3년에 걸쳐 지속될 수 있다.
- [0165] 일부 실시형태에서, 개선된 심혈관 결과를 제공받는 대상체는 (1) 매일 아토르바스타틴 20 mg 이상과 동등한 약효를 갖는 스타틴을 제공받고 있고(예를 들어 표 17.4 참조), (2) 해당 요법에서 70 mg/dL 이상의 LDL-C 또는 100 mg/dL 이상의 비-HDL-C를 가진다. 일부 실시형태에서, 치료받는 대상체는 적어도 LDL-C의 상응하는 수준만큼 높은 비-HDL-c 수준을 가진다. 일부 실시형태에서, 이는 본원에 제공된 임의의 LDL-C 수준, +30 mg/dL(비-HDL-c로부터 LDL-c로의 전환 인자로서)을 의미한다. 비-HDL-C는 당업계에서 인지된 이의 의미를 나타내고, 콜레스테롤 -(마이너스) HDL-C를 나타낸다. 비-HDL-C는 LDL-C, VLDL-C(대략 tg/5로서 결정됨) 및 Lp(a)를 포함한다. 도 55에 제시된 바와 같이, 비-HDL-C를 대략 30 mg/dL까지 저하시키는 것은 사건율(event rate)을 감소시키고, 따라서 대상체가 광범위하게 다양한 사건을 가질 위험을 감소시킨다. 도 55에 제시된 바와 같이, 비-HDL-C를 이러한 매우 낮은 수준(예를 들어 50, 40, 30, 20 미만 등)까지 감소시키는 것은 대상체의 1차, 2차, CVD, MI, 뇌졸중, pevasc 및 불안정 협심증에 의한 입원("HUA")의 사건율을 저하시킨다. 1차 및 2차 종점은 FOURIER에서 정의된 바와 같은 것들이다. 1차 종점은 심혈관 사망, MI, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통이다. 2차 종점은 CV 사망, MI 또는 뇌졸중의 복합이었다. 도 55에 제시된 임의의 적응증(또는 이의 하위파트)의 위험이 있는 대상체는 본원에 제공된 방법으로부터 이득을 얻을 수 있다. 더욱이, 대상체의 LCL-C 수준의 저하로부터 본원에 기재된 이득을 갖는 임의의 적응증은 또한, 비-HDL-C 수준을 모니터링함으로써 추적되는 이들의 진행을 가질 수 있다. 즉, 각각의 LDL-C 저하 방법은 또한, 비-HDL-C의 저하일 수 있는 것으로 고려된다(또는 대안적으로는 이에 초점을 맞춘다). LDL-C가 비-HDL-C의 구성성분이기 때문에, 당업자는 2개의 접근법 사이에서 겹침을 이해할 것이다.
- [0166] 일부 실시형태에서, 대상체는 임상적으로 명백한 죽상경화성 심혈관 질병을 가진다. 일부 실시형태에서, 이는 심근 경색의 이력, 비-출혈성 뇌졸중의 이력, 또는 중후성 말초 동맥 질병, 및 이들을 더 높은 심혈관 위험(예컨대 실시예 17의 보조 단락에서 서술된 것들)에 놓이게 하는 추가의 특징으로서 정의된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 최적화된 안정한 지질-저하 요법, 바람직하게는 고강도 스타틴에서 70 mg/dL 이상의 공복 LDL 콜레스테롤 또는 100 mg/dL 이상의 비-HDL 콜레스테롤을 가졌으나, 에제티미베와 함께 또는 없이, 매일 적어도 아토르바스타틴 20 mg 또는 등가물일 것이다. 일부 실시형태에서, 식별 후, 이러한 대상체는 조합된 요법을 받고 개선된 심혈관 결과를 수득할 수 있다.
- [0167] 일부 실시형태에서, 이러한 방법은 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통의 복합(예를 들어 조합된 경우 이들 중 임의의 하나의 최초)의 위험 또는 발생의 감소를 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, P가 0.05 미만일 때, 위험은 유의하게 감소된다. 일부 실시형태에서, 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통의 복합(예를 들어 조합된 경우 이들 중 임의의 하나의 최초)의 재발의 위험의 감소가 존재한다.
- [0168] 일부 실시형태에서, 이러한 방법은 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 복합(예를 들어 조합된 경우 이들 중 임의의 하나의 최초 발생)의 위험 또는 발생의 감소를 가능하게 한다. "복합"은 사건 그룹 내에 열거된 항목의 최초 발생(예를 들어 그때까지의 시간)을 나타낸다. "복합 위험" 또는 다른 유사한 용어는 목록 내에서 최초 사건까지의 시간에 대한 위험을 나타낸다. 따라서, 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중에 대한 복합 위험은 조합되는 것으로 여겨지는, 이들 3개 중 임의의 하나의 최초 발생의 위험을 기재할 것이다. 일부 실시형태에서, 심혈관 사망, 심근 경색, 불안정 협심증에 의한 입원, 뇌졸중 또는 관상동맥 재개통의 복합의 발생 위험에서 감소가 존재한다. 일부 실시형태에서, 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 복합의 발생의 위험에서 감소가 존재한다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 "복합"은 항목의 목록의 의미가 어떻게 해석되어야 하는지 좌우할 것이다.
- [0169] 일부 실시형태에서, 비-PCSK9 저해제와 PCSK9 저해제의 조합된 사용은 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 관상동맥 재개통, 또는 불안정 협심증에 의한 입원의 비율을 유의하게 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 감소된 비율은 이들 장애의 복합이다(조합된 이들 장애 중 임의의 하나의 최초 발생). 일부 실시형태에서, 위험 감소의 규모는 시간이 경과함에 따라, 예를 들어 첫해에 12%(95% CI 3 내지 20)로부터 첫해 이후에 19%(95% CI 11 내지 27)까지 추가로 증가할 수 있다. FOURIER 결과에 관하여 본원에 기재된 2차 종점에 대해서도 마찬가지로, 위험 감소는 첫해에 16%(95% CI 4 내지 26)로부터 첫해 이후에 25%(95% CI 15 내지 34)까지 증가하였다(도 20 및 실시예 17의 보충 결과를 참조). 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 첫해에 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중(복합으로서)에 대해 0.84(95% CI, 0.74 내지 0.96)의 감소된 비율의 위험비를 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 첫해 이후에 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중(복합으로서)에 대해 0.75(95% CI, 0.66 내지

0.85)의 감소된 비율의 위험비를 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 첫해에 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌출중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통(복합으로서)에 대해 0.88(95% CI, 0.80 내지 0.97)의 감소된 비율의 위험비를 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 첫해 이후에 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌출중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통(복합으로서)에 대해 0.81(95% CI, 0.73 내지 0.89)의 감소된 비율의 위험비를 가능하게 한다.

[0170] 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 본원에 서술된 바와 같이 조합된 요법 방법 이후로부터 표 17.2b에 제시된 바와 같은 위험비를 가능하게 한다.

표 17.2b

결과	위험비(95% CI)	
	첫해	첫해 이후
1차 종점	0.88(0.80–0.97)	0.81(0.73–0.89)
주요 2차 종점	0.84(0.74–0.96)	0.75(0.66–0.85)
심혈관 사망	0.96(0.74–1.25)	1.12(0.88–1.42)
심근 경색	0.80(0.68–0.94)	0.65(0.55–0.77)
불안정 협심증에 의한 입원	0.97(0.77–1.22)	0.99(0.75–1.30)
뇌출중	0.83(0.63–1.08)	0.76(0.60–0.97)
관상동맥 재개통	0.84(0.74–0.96)	0.72(0.63–0.82)
응급	0.84(0.71–1.00)	0.63(0.52–0.75)
선택	0.86(0.72–1.03)	0.81(0.68–0.97)
CTTC 복합 종점	0.87(0.79–0.97)	0.78(0.71–0.86)
관상동맥 심장 사망, MI, 혀혈성 뇌출중, 또는 응급 혈관재개통	0.86(0.76–0.97)	0.76(0.68–0.86)
관상동맥 심장 사망, MI, 또는 뇌출중	0.84(0.73–0.95)	0.73(0.65–0.83)
치명적 또는 비-치명적 MI 또는 뇌출중	0.81(0.70–0.93)	0.67(0.59–0.77)

[0171]

[0172] 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 첫해에 심혈관 사망에 대해 0.96(0.74 내지 1.25)의 위험비를 가능하게 한다.

[0173] 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 첫해에 심근 경색에 대해 0.80(0.68 내지 0.94)의 위험비를 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 첫해 이후에 심근 경색에 대해 0.65(0.55 내지 0.77)의 위험비를 가능하게 한다.

[0174] 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 첫해에 불안정 협심증에 의한 입원에 대해 0.97(0.77 내지 1.22)의 위험비를 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 첫해 이후에 불안정 협심증에 의한 입원에 대해 0.99(0.75 내지 1.30)의 위험비를 가능하게 한다.

[0175] 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 첫해에 뇌출중에 대해 0.83(0.63 내지 1.08)의 위험비를 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 첫해 이후에 뇌출중에 대해 0.76(0.60 내지 0.97)의 위험비를 가능하게 한다.

[0176] 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 첫해에 관상동맥 재개통에 대해 0.84(0.74 내지 0.96)의 위험비를 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 첫해 이후에 관상동맥 재개통에 대해 0.72(0.63 내지 0.82)의 위험비를 가능하게 한다.

[0177] 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 첫해에 응급 관상동맥 재개통에 대해 0.84(0.71 내지 1.00)의 위험비를 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 첫해 이후에 응급 관상동맥 재개통에 대해 0.63(0.52 내지 0.75)의 위험비를 가능하게 한다.

[0178] 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 첫해에 선택 관상동맥 재개통에 대해 0.86(0.72 내지 1.03)의 위험비를 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 첫해 이후에 선택 관상동맥 재개통에 대해 0.81(0.68 내지 0.9

7)의 위험비를 가능하게 한다.

[0179] 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 첫해에 CTTC 복합 종점에 대해 0.87(0.79 내지 0.97)의 위험비를 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 둘째해에 CTTC 복합 종점에 대해 0.78(0.71 내지 0.86)의 위험비를 가능하게 한다.

[0180] 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 첫해에 복합으로서 관상동맥 심장 사망, MI, 허혈성 뇌졸중, 또는 응급 혈관 재개통에 대해 0.86(0.76 내지 0.97)의 위험비를 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 둘째해에 복합으로서 관상동맥 심장 사망, MI, 허혈성 뇌졸중, 또는 응급 혈관재개통에 대해 0.76(0.68 내지 0.86)의 위험비를 가능하게 한다.

[0181] 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 첫해에 관상동맥 심장 사망, MI, 또는 뇌졸중(복합으로서)에 대해 0.84(0.73 내지 0.95)의 위험비를 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 둘째해에 관상동맥 심장 사망, MI, 또는 뇌졸중(복합으로서)에 대해 0.73(0.65 내지 0.83)의 위험비를 가능하게 한다.

[0182] 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 첫해에 치명적 또는 비-치명적 MI 또는 뇌졸중(복합으로서)에 대해 0.81(0.70 내지 0.93)의 위험비를 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 둘째해에 치명적 또는 비-치명적 MI 또는 뇌졸중(복합으로서)에 대해 0.67(0.59 내지 0.77)의 위험비를 가능하게 한다.

[0183] 일부 실시형태에서, "위험을 감소시키는"은 a) 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통(복합으로서 또는 개별적으로 또는 조합하여) 중 임의의 하나의 최초까지의 시간의 양을 증가시키는 것, 또는 b) 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중(복합으로서 또는 개별적으로 또는 조합하여) 중 임의의 하나의 최초까지의 시간의 양을 증가시키는 것 중 적어도 하나를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 위험의 감소는 치료 기간 전체에 걸쳐, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11개월째에, 12개월째에 또는 이를 지나서(복합으로서 또는 개별적으로 또는 조합하여) 달성될 수 있다.

[0184] 일부 실시형태에서, 이러한 방법은 126으로부터의 중앙값 LDL 콜레스테롤로 출발하는 환자에서 주요 2차 종점의 위험에서 17% 감소를 초래할 수 있고, 그 후에 이는 에볼로쿠맙에 의해 43 mg/dL까지 저하되고, 73의 중앙값 LDL 콜레스테롤로 출발하는 환자에서 위험에서 22% 감소를 초래할 수 있고, 그 후에 이는 에볼로쿠맙에 의해 22 mg/dL까지 저하된다.

[0185] 일부 실시형태에서, 심근 경색, 뇌졸중 및 관상동맥 재개통(복합으로서 또는 개별적으로 또는 조합으로서)의 위험에서 21% 내지 27% 감소가 존재한다.

[0186] 일부 실시형태에서, 대상체에서 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 위험에서 17% 감소가 존재하며, 여기서, 대상체는 126 mg/dL의 초기 중앙값 LDL 콜레스테롤을 (복합으로서 또는 개별적으로 또는 조합으로서) 가진다. 일부 실시형태에서, 대상체의 최종 중앙값 LDL 콜레스테롤 수준은 43 mg/dL이다.

[0187] 일부 실시형태에서, 대상체에서 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 위험에서 22% 감소가 존재하며, 여기서, 대상체는 73 mg/dL의 초기 중앙값 LDL 콜레스테롤을 (복합으로서 또는 개별적으로 또는 조합으로서) 가진다. 일부 실시형태에서, 대상체의 최종 중앙값 LDL 콜레스테롤 수준은 22 mg/dL이다.

[0188] 일부 실시형태에서, 본 방법은 확립된 즉상경화성 심혈관 질병(ASCVD)을 갖는 환자에서 심근 경색, 뇌졸중, 또는 심혈관 사망의 복합을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 이러한 방법은 ASCVD를 갖고 표준 백그라운드 요법(예를 들어 조합된 요법을 초래하는 스타틴 포함)을 받는 중인 대상체에게 에볼로쿠맙을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 그 결과는, 대상체의 심근 경색, 허혈성 뇌졸중 및 심혈관 사망을 포함한 심혈관 사건의 위험이 감소된다는 것이다. 일부 실시형태에서, 대상체의 질-조정 수명(QALY; quality-adjusted life-year)이 증가한다. 질-조정 수명(quality-adjusted life year 또는 QALY)이 삶의 질 및 양을 둘 모두 포함하는 질병 존재량의 일반적인 척도이다.

[0189] 일부 실시형태에서, 일생(lifetime) 심혈관 사건율은 표준 백그라운드 요법을 이용하는 100명의 환자 당 약 179 일 수 있으나, (조합된 요법에서) 에볼로쿠맙의 첨가 시 약 135까지 하락될 수 있다. 일부 실시형태에서, 표준 백그라운드 요법이 (조합된 요법에 대해) 항체 요법, 예컨대 에볼로쿠맙과 조합되는 경우, 일생 심혈관 사건율은 100명의 환자 당 약 140 내지 130 내지 120일 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료는 80 mg/dL 이상의 저밀도 지질단백질(LDL) 콜레스테롤을 갖는 환자에게 시행된다. 일부 실시형태에서, 최초 사건(비-치명적 심근 경색, 비-치명적 뇌졸중 또는 심혈관 사망)에 대한 2년 위험은 13.9% 미만이며, 항체 및 표준 백그라운드 요법을 받는 (예를 들어 조합된 요법을 받는) 대상체에 대해서는 예를 들어, 13.9 내지 7%, 13 내지 7%, 12 내지 7%, 11 내

지 7%, 10 내지 7%, 9 내지 7%, 8 내지 7.4%이다.

[0190] 일부 실시형태에서, 개별 비-치명적 심근 경색, 비-치명적 허혈성 뇌졸중 및 관상동맥 재개통 각각의 위험 감소는 조합된 요법을 제공받는 경우 첫해에 21%, 26% 및 16%일 수 있고, 첫해 이후에는 36%, 25% 및 28%일 수 있다.

[0191] 일부 실시형태에서, 일생 QALY는 표준 백그라운드 요법을 이용하는 경우 7.23일 수 있고, (조합된 요법에서) 에볼로쿠맙을 이용하는 경우 7.62까지 증가할 수 있으며, 이때, 건강 효과에서 0.39 QALY의 차이가 존재한다. 일부 실시형태에서, 증가는 (조합된 요법에서) 에볼로쿠맙의 투여 시, 적어도 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6 QALY일 수 있다. 일부 실시형태에서, QALY 자체는 에볼로쿠맙의 투여 시, 7.23 초과, 예를 들어 7.23, 7.25, 7.3, 7.35, 7.4, 7.45, 7.5, 7.55, 7.6, 7.7, 7.8 이상일 수 있다.

[0192] 일부 실시형태에서, 본 방법은 심지어 직접 생존율 이득(direct survival benefit)의 부재 시에, 비-치명적 사건을 감소시킴으로써 후속 사건의 비율, 건강 상태 이용율(수명의 질) 및 심혈관 질병 사건 및 시술 비용의 감소를 제공한다.

[0193] 일부 실시형태에서, 확립된 ASCVD를 갖는 환자에서 고강도 또는 중강도 스타틴 요법을 포함한 표준 백그라운드 요법에 첨가된 경우 에볼로쿠맙은 2.2년의 중앙값 추적 조사에 걸쳐 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통의 복합에서 15% 상대 위험 감소를 제공한다. 일부 실시형태에서, 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 복합에서 20% 위험 감소가 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 에볼로쿠맙을 이용한 치료의 첫해 이후, 더 큰 규모의 임상 이득이 관찰될 수 있다.

[0194] 일부 실시형태에서, 본 방법은 (조합된 요법에서) 에볼로쿠맙의 첨가로 인한 입원의 감소에 상응하는 심혈관 사건, 및 혈관재개통의 증분적인 감소를 제공한다.

[0195] 일부 실시형태에서, 환자는 확립된 ASCVD를 가진다. 또한, 환자는 최대로 관용되는 스타틴을 포함한 다른 현재 이용 가능한 지질-변형 요법을 이용하여, 추가의 LDL 콜레스테롤 저하로부터 이득을 얻을 것이다. 이러한 환자는 대상체에 대해 임상 결과를 용이하게 개선할 수 있는 에볼로쿠맙을 제공받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 조합된 요법은 임상 인자, 공식적인 위험 점수 및/또는 더 높은 LDL 콜레스테롤의 사용을 기초로 한 사건에 대한 위험이 특히 높은 ASCVD 환자에게 시행된다.

[0196] 하기 표는 NHANES로부터 죽상경화성 심혈관 질병 미국 환자 집단의 기준선 특징을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 하기 항목 중 임의의 하나 이상은 죽상경화성 심혈관 질병의 위험이 더 높은 대상체의 식별에 일조하는 데 사용될 수 있다.

	LDL-C \geq 70 mg/dL	LDL-C \geq 100 mg/dL
연령, 세(year), 평균(SD)	66(11)	64(12)
성별, 남성, %	61%	59%
인종, %		
백인	78%	74%
흑인 또는 아프리카 미국인	8%	11%
아시아인 또는 기타	14%	14%
심혈관 위험 인자, %		
고혈압	74%	77%
진성 당뇨병	26%	27%
현재 흡연	26%	20%
혈관 질병의 이력, %		
확립된 심혈관 질병	14%	29%
심근 경색	52%	44%
뇌졸중	34%	27%
에제티미비 사용, %	7%	5%
부모 연구 기준선에서 지질 매개변수		
LDL-C, mg/dL	104(28)	130(27)
LDL 70-99 mg/dL, %	59%	0%
LDL \geq 100 mg/dL, %	41%	100%
HDL-C, mg/dL	50(12)	48(11)
트리글리세라이드, mg/dL	138(74)	164(85)

약어: HDL-C, 고밀도 지질단백질-콜레스테롤; LDL-C, 저밀도 지질단백질-콜레스테롤; SD, 표준 편차.

[0197]

일부 실시형태에서, 조합된 요법은 하기 표에 서술된 바와 같이, 100명의 환자 당 집단 사건율(표준 백그라운드 요법 대 에볼로쿠맙 + 표준 백그라운드 요법)에서 개선(감소)을 가능하게 한다.

	에볼로쿠맙 +	
	SOC	SOC
10-년 시야 (10-year Horizon)		
비-치명적 MI의 비율	18	29
비-치명적 IS의 비율	18	26
CV 사망의 비율	23	25
혈관재개통의 비율	27	38
MI, IS 또는 CV 사망의 비율	58	79
MI, IS 또는 CV 사망의 위험율(%)	44%	55%
일생 시야 (Lifetime Horizon)		
비-치명적 MI의 비율	41	65
비-치명적 IS의 비율	43	58
CV 사망의 비율	51	56
혈관재개통의 비율	58	79
MI, IS 또는 CV 사망의 비율	135	179
MI, IS 또는 CV 사망의 위험율(%)	74%	83%

약어: CV, 심혈관; IS, 허혈성 뇌졸중; MI, 심근 경색; SOC, 관리 기준.

[0199]

일부 실시형태에서, 응급 관상동맥 재개통의 위험을 감소시키는 방법은 a) 제1 요법을 제공받는 중인 대상체를 식별하는 단계로서, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함하는 단계, 및 b) 대상체에게 제2 요법을 시행하는 단계로서, 여기서, 제2 요법은 PCSK9 저해 요법을 포함하는 것인 단계를 포함할 수 있다. 제1 및 제2 요법 둘 모두는, 대상체에서 즉상경화성 심혈관 질병의 위험을 감소시키기에 충분한 양 및 시간으로 대상체

에게 시행되고, 제1 요법은 제2 요법과 동일하지 않다. 일부 실시형태에서, 심근 경색 및 뇌졸중과는 별개로, 위험은 12개월 초과 36개월 미만에 걸쳐 심혈관 사망이 아니다.

[0201] 일부 실시형태에서, 심혈관 사건의 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 심혈관 질병을 갖고 있는 대상체를 식별하는 단계, 및 b) 대상체에게 PCSK9 저해제를, 심혈관 사망, 비-치명적 심근 경색, 비-치명적 뇌졸중 또는 일시적 허혈성 공격(TIA), 관상동맥 재개통, 또는 불안정 협심증에 의한 입원 중 적어도 하나의 위험을 감소시키기에 충분한 양 및 경과 시간으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 심혈관 질병을 갖는 대상체는 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 받는 중이고, 여기서, 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법은 PCSK9 저해제와 동일하 요법이 아니다. 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법 및 PCSK9 저해제는 둘 모두, 대상체에서 심혈관 사건의 위험을 감소시키기에 충분한 양 및 시간으로 대상체에게 시행된다. 일부 실시형태에서, 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법은 스타틴을 포함한다. 일부 실시형태에서, 심근 경색 및 뇌졸중과는 별개로, 위험은 12개월 초과 36개월 미만에 걸쳐 심혈관 사망이 아니다.

[0202] 일부 실시형태에서, 대상체에서 LDL-C 수준을 저하시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 대상체에게 제1 요법을 시행하는 단계로서, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함하는 단계, 및 b) 대상체에게 제2 요법을 시행하는 단계로서, 여기서, 제2 요법은 PCSK9 저해제를 포함하는 단계를 포함한다. 제1 및 제2 요법 둘 모두는 적어도 5년 동안 대상체에게 시행되고, 제1 요법은 제2 요법과 동일하지 않다. 일부 실시형태에서, 대상체의 LDL-C 수준은 50 mg/dL 미만에서 유지된다.

[0203] 일부 실시형태에서, 심혈관 사건의 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 제1 요법을 제공받는 중인 대상체를 식별하는 단계로서, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함하는 단계, 및 b) 대상체에게 제2 요법을 시행하는 단계를 포함한다. 제2 요법은 PCSK9 저해제를 포함한다. 제1 및 제2 요법 둘 모두는, 대상체에서 심혈관 사건의 위험을 감소시키기에 충분한 양 및 시간으로 대상체에게 시행된다. 제1 요법은 제2 요법과 동일하지 않다. 위험은 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통 중 적어도 하나이다.

[0204] 일부 실시형태에서, 개선된 심혈관 결과를 위해 조합된 요법을 받을 대상체는 하기의 적어도 1개의 주요 위험 인자 또는 적어도 2개의 부차 위험 인자를 가진다:

주요 위험 인자:

[0206] o 당뇨병(1형 또는 2형)

[0207] o 무작위화 시 65세 이상(및 고지에 입각한 동의 시 85세 이하)의 연령

[0208] o 6개월의 스크리닝 이내에 MI 또는 비-출혈성 뇌졸중

[0209] o 정성화(qualifying) MI 또는 비-출혈성 뇌졸중을 배제한 심근 경색 또는 비-출혈성 뇌졸중의 추가 진단^a

[0210] o 현재 매일 담배 흡연

[0211] o MI 또는 뇌졸중 이력에 의해 적격이라면, 증후성 PAD의 이력(0.85 미만의 ABI를 갖는 간헐성 과행증, 또는 말초 동맥 혈관재개통 시술, 또는 죽상경화성 질병으로 인한 절단)

부차 위험 인자:

[0213] o 비-MI 관련 관상동맥 재개통의 이력^a

[0214] o 2개 이상의 큰 혈관에서 40% 이상의 협착을 갖는 잔여 관상동맥 질병

[0215] o 무작위화 전, 중앙 실험실에 의해 남성의 경우 40 mg/dL(1.0 mmol/L) 미만 및 여성의 경우 50 mg/dL(1.3 mmol/L) 미만의 가장 최근의 HDL-C

[0216] o 무작위화 전, 중앙 실험실에 의해 2.0 mg/L 초과의 가장 최근의 hsCRP

[0217] o 무작위화 전, 중앙 실험실에 의해 130 mg/dL(3.4 mmol/L) 이상의 가장 최근의 LDL-C 또는 160 mg/dL(4.1 mmol/L) 이상의 비-HDL-C

[0218] o 대사 증후군^b

[0219] 일부 실시형태에서, 개선된 심혈관 결과를 위해 조합된 요법을 받을 대상체는 실시예 17의 고찰에 따라 2주 이상 안정한 지질 저하 요법 이후 70 mg/dL 이상(1.8 mmol/L 이상)의 가장 최근 공복 LDL-C 또는 100 mg/dL 이상(2.6 mmol/L 이상)의 비-HDL-C, 및/또는 무작위화 이전에 중앙 실험실에 의해 400 mg/dL 이하(4.5 mmol/L 이하)의 가장 최근 공복 트리글리세라이드를 가진다.

말초 동맥 질병

[0221] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 다양한 치료 접근법 중 하나 이상은 말초 동맥 질병("PAD")을 갖고 있거나 발병할 위험이 있는 대상체에서 사용될 수 있다. 이러한 대상체에게 조합 요법을 적용하는 것은 실시예 18에 서술되어 있다. 문맥상, 말초 동맥 질병(PAD)의 존재는 특히 다혈관 질병의 환경에서 아테롬성 동맥경화증을 갖는 다른 안정한 집단의 사건율을 초과하는 사건율을 갖는 악성 혈관 표현형의 마커이다(문헌[Suarez C, Zeymer U, Limbourg T, et al. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. *Vasc Med* 2010; **15**(4): 259–65. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015; **116**(9): 1509–26. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; **67**(23): 2719–28]). 따라서, 증후성 PAD를 갖는 환자는 심근 경색, 뇌졸중 and 심혈관 사망을 포함한 주요 심혈관 부작용 사건(MACE)의 위험이 증가되었다(문헌[Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2017; Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2016]). 또한, PAD 환자는 급성 사지 허혈증, 응급 말초 혈관재개통 및 대절단을 포함한 주요 사지 이상 사건(MALE)으로부터 유의한 사망률(morbidity)을 겪고 있다(문헌[Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014; **35**(41): 2864–72; Jones WS, Baumgartner I, Hiatt WR, et al. Ticagrelor Compared With Clopidogrel in Patients with Prior Lower Extremity Revascularization for Peripheral Artery Disease. *Circulation* 2016; Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2{degrees}P-TIMI 50. *Circulation* 2013; **127**(14): 1522–9, 1529e1–6].

[0222] 지질-저하 요법이 관상동맥 심장 질병 또는 아테롬성 동맥경화증 위험 인자를 갖는 안정한 환자에서 MACE를 감소시키는 것과 상관관계가 있어 왔지만, 구체적으로 PAD 환자에서 저밀도 지질단백질 LDL 콜레스테롤(LDL-C) 감소의 역량이 양호하며 유망한 무작위화 시험은 얼마 없었다(문헌[Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **(4)**(4): CD000123]). 더욱이, 이들 시험은 PAD 환자에서 사망률의 중요한 원인인 MALE의 위험을 감소시키는 LDL-C 저하의 능력을 구체적으로 살펴보지 않았다(문헌[Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014; **35**(41): 2864–72; Aronow WS, Nayak D, Woodworth S, Ahn C. Effect of simvastatin versus placebo on treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication in older patients with peripheral arterial disease at six months and at one year after treatment. *Am J Cardiol* 2003; **92**(6): 711–2; Mohler ER, 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2003; **108**(12): 1481–6; Spring S, Simon R, van der Loo B, et al. High-dose atorvastatin in peripheral arterial disease (PAD): effect on endothelial function, intima-media-thickness and local progression of PAD. An open randomized controlled pilot trial. *Thromb Haemost* 2008; **99**(1): 182–9; Schanzer A, Hevelone N, Owens CD, Beckman JA, Belkin M, Conte MS. Statins are independently associated with reduced mortality in patients undergoing infringuinal bypass graft surgery for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2008; **47**(4): 774–81]. 마지막으로, PAD가 종종 단순히 위험 증강 인자로서 사용되어

왔기 때문에, 과거 MI 또는 뇌졸중이 없는 PAD 환자에 대해서는 거의 알려진 바가 없다(문헌[Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2{degrees}P-TIMI 50. *Circulation* 2013; 127(14): 1522-9, 1529e1-6. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4)(4): CD000123; Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med* 2016; Anand S, et al. COMPASS PAD-Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation StrategieS trial: Results in Patients with Peripheral Artery Disease. *European Society of Cardiology Hotline* 2017]).

- [0223] FOURIER는 PCSK9 저해제 에볼로쿠맙(Evolocumab)의 매우 큰 심혈관 결과 시험이었으며, 관상동맥, 심혈관 또는 말초 동맥 베드(bed)에 죽상경화성 질병 환자를 등록하였다. 따라서, FOURIER는 하기 가설을 시험할 수 있게 하였다: (1) PAD 환자는 PAD가 없는 관상동맥 또는 뇌혈관 질병 환자에 비해 MACE의 위험이 더 클 것이다; (2) MACE에서 에볼로쿠맙을 이용한 일관된 상대 위험 감소는 PAD가 없는 환자에 비해 PAD 환자에서 더 큰 절대 위험 감소로 바뀔 것이다; 및 (3) 에볼로쿠맙을 이용한 LDL-C 감소는 매우 낮은 수준의 LDL-C까지 연장되는 이득과 함께 MALE를 유의하게 감소시킬 것이다. 이는 시험되고, 이의 적용은 하기 실시예 18에서 확인되었다.
- [0224] 하기 실시예 18에 상술된 바와 같이, 증후성 하지 PAD 환자는 주요 부작용 심혈관의 증가된 위험 및 사지 위험이다. 스타틴 요법에 첨가되는 에볼로쿠맙과 같은 조합 요법은 심지어 PAD가 있고 과거 MI 또는 뇌졸중은 없는 환자에서 MACE의 위험을 유의하게 그리고 강력하게 감소시켰다. 마찬가지로, 조합 요법, 예컨대 스타틴에의 에볼로쿠맙의 첨가는 주요 사지 이상 사건의 위험을 감소시켰고, 달성된 LDL-C와 사지 사건의 더 낮은 위험 사이의 관계는 LDL의 매우 낮은 달성된 수준까지 연장되었다. 이들 이득에는 어떠한 분명한 안전성 염려도 존재하지 않는다. 따라서, 매우 낮은 수준까지의 LDL-감소는 MI 또는 뇌졸중의 이력과는 상관 없이, PAD 환자에서 MACE 및 MALE의 위험을 감소시키는 데 유용하다.
- [0225] 일부 실시형태에서, 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 말초 동맥 질병을 갖는 대상체를 식별하는 단계 및 대상체에서 PCSK9 활성의 수준을 감소시키는 단계를 포함한다.
- [0226] 일부 실시형태에서, 대상체에서 사지 이상 사건의 위험을 감소시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 대상체에서 PCSK9 활성의 수준을 감소시키는 단계를 포함하고, 여기서, 대상체는 말초 동맥 질병을 갖고 있다.
- [0227] 일부 실시형태에서, 주요 심혈관 부작용 사건("MACE")의 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 대상체에게 비-스타틴 LDL-C 저하제를 투여하는 단계 및 대상체에게 스타틴을 투여하는 단계를 포함한다. 대상체는 PAD를 갖고 있다.
- [0228] 일부 실시형태에서, 주요 사지 이상 사건("MALE")의 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 대상체에게 비-스타틴 LDL-C 저하제를 투여하는 단계 및 대상체에게 스타틴을 투여하는 단계를 포함한다. 대상체는 말초 동맥 질병("PAD")을 갖고 있다.
- [0229] PAD, MACE, MALE 또는 이들의 조합에 관한 이전의 실시형태 중 임의의 실시형태에 대해, 본 출원에 제공된 임의의 조합 요법 및/또는 조성물이 이용될 수 있다.
- [0230] PAD, MACE, MALE 또는 이들의 조합에 관한 이전의 실시형태 중 임의의 실시형태에 대해, 하기 양태들 중 임의의 양태가 또한 고려된다(뿐만 아니라 본 명세서 중 어디에서나 제공된 임의의 적절한 양태).
- [0231] 일부 실시형태에서, 대상체에는 추가로 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법이 시행된다. 일부 실시형태에서, 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법은 스타틴을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 임의의 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법이 이용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 스타틴의 양은 지역 가이드라인에 따라 LDL-C 감소를 달성하도록 적정된 적어도 매일 아토르바스타틴 20 mg 또는 등가물이다. 일부 실시형태에서, 스타틴의 양은 적어도 매일 아토르바스타틴 40 mg과 동등하거나 그보다 높을 수 있다.
- [0232] 일부 실시형태에서, 사지 이상 사건은 급성 사지 혈관증, 대절단 및 응급 말초 혈관재개통 중 적어도 하나로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0233] 일부 실시형태에서, 대상체는 심근 경색 또는 뇌졸중의 이력을 갖지 않는다. 이런 점에도 불구하고, 대상체는 요법으로부터 여전히 이득을 얻는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 심근 경색 및/또는 뇌졸중의 이력을 갖고 있고, 요법으로부터 여전히 이득을 얻을 것이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 과거 MI 또는 뇌졸중을 갖고 있지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 과거 MI 또는 뇌졸중을 갖고 있었다.

- [0234] 일부 실시형태에서, 대상체가 간헐성 과행증(intermittent claudication) 및 0.85 미만의 발목 상완 지수(ankle brachial index)를 가졌거나, 대상체가 과거 말초 시술(하지 혈관재개통 또는 절단)을 받았거나, 대상체가 둘 모두를 가졌던 경우, 대상체는 요법을 제공받는 것으로 식별된다.
- [0235] 일부 실시형태에서, 요법은 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통의 복합의 위험에서 감소를 제공한다.
- [0236] 일부 실시형태에서, 대상체에서 PCSK9 활성의 수준을 감소시키는 것이 PCSK9에 대한 항체를 통해 달성된다. 일부 실시형태에서, 임의의 PCSK9 저해제 또는 PCSK9 LDL-C 저해제 또는 요법이 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공된 임의의 PCSK9 저해제 또는 PCSK9 LDL-C 저해제 또는 요법이 이용될 수 있다. 일부 실시형태에서, PCSK9 LDL-C 저해제는 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, PCSK9 LDL-C 저해제는 에볼로쿠맙을 포함한다. 일부 실시형태에서, 투여되는 PCSK9 LDL-C 저해제의 양은 본 명세서 내에서 서술된 바와 같다. 일부 실시형태에서, PCSK9 LDL-C 저해제의 양은 비-PCSK9-LDL-C 저해제와 조합된 경우 대상체의 LDL-C 수준이 70, 60, 50, 40, 30, 20 또는 10 mg/dL 미만까지 저하되는 정도로 충분할 것이다. 일부 실시형태에서, 투여되는 에볼로쿠맙의 양은 100 내지 840 mg, 예를 들어 120 내지 700 mg, 140 내지 600 mg, 140 내지 500 mg, 140 내지 420 mg, 210 내지 630 mg, 140, 또는 420 mg이다. 일부 실시형태에서, 투여되는 에볼로쿠맙의 양은 140 mg, 2주마다 1회 또는 420 mg 1개월에 1회이다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 바와 같은 조합 요법은 70 mg/dL 초과의 LDL-C 수준을 갖는 대상체에게, 이러한 대상체의 LDL-C 수준을 매우 낮은 수준, 예를 들어 60 미만, 예컨대 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 또는 10 mg/dL 미만 또는 그보다 낮게(이전의 값들 중 임의의 2개 값 사이의 임의의 범위를 포함)까지 감소시키기 위해 시행될 수 있다. 이러한 방법은 비제한적으로, 주요 혈관 사건, 심혈관 사건, 주요 심혈관 부작용 사건, 주요 사지 이상 사건, 사지 이상 사건, PAD, 치명적 MI 및/또는 비-치명적 MI 및 치명적 및/또는 비-치명적 관상동맥 재개통, a) 관상동맥 재개통, b) 심근 경색 및 c) 뇌혈관 발작의 복합, a) 심혈관 사망, b) 심근 경색, c) 뇌졸중, d) 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 e) 관상동맥 재개통의 복합, 응급 관상동맥 재개통, a) 심혈관 사망, b) 심근 경색, c) 뇌졸중, d) 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 e) 관상동맥 재개통, 또는 심혈관 사건 중 적어도 하나의 위험을 적어도 10%만큼 감소시키는 것을 포함하여 본원에 제공된 적응증 및/또는 목표 중 임의의 하나 이상에 적용될 수 있다. 이러한 방법은 또한, 죽상경화성 심혈관 질병의 치료, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 치료, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 퇴행의 제공, 완전 치료 용량의 스타틴을 관용할 수 없는 대상체의 치료, 완전 치료 용량의 비-PCSK9 LDL-C 저해제를 관용할 수 없는 대상체의 치료, 양호하게 관용되는 용량에서 더 큰 LDL-C 저하 및 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 퇴행을 생성하기 위한 PCSK9 저해 요법과 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법의 조합, 질병 진행의 감소, 대상체에서 죽상경화판의 양의 감소, 양호하게 관용되는 용량에서 더 큰 LDL-C 저하 및 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 퇴행을 생성하기 위한 에볼로쿠맙과 스타틴 요법의 조합, 대상체에서 80 mg/dL 미만까지의 LDL-C 수준의 감소, 대상체에서 총 아테롬 부피(TAV)의 감소, 대상체에서 아테롬 부피 퍼센트(PAV)의 감소, LDL-C 수준의 저하, 및 질병 진행의 감소 또는 이들 중 임의의 조합에 적용될 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 임의의 조합 요법은 이들 적용 중 임의의 적용에 대해, 이들 양태 중 하나 이상을 달성하기 위해 적어도 70 mg/dL의 LDL-C 수준을 갖는 대상체에게 이러한 대상체의 LDL-C 수준을 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15 또는 10 미만의 낮은 수준까지 저하시키기에 효과적인 수준으로 이용될 수 있다. 참조된 조합 요법에 관하여, 이는 제1 요법(예를 들어 비-PCSK9 LDL-C 저해제, 스타틴, 최적화된 양의 스타틴)과 제2 요법(예를 들어 PCSK9 LDL-C 저해제, PCSK9 저해제, 비-스타틴 LDL-C 저해제, 항-PCSK9 중화 항체, 에볼로쿠맙)을 포함하여 본원에 기재된 임의의 것일 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 요법은 2주마다 적어도 140 mg 또는 매달 1회 420 mg의 양으로 시행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체의 LDL-C 수준이 70 mg/dL(또는 본원에 제공된 다른 값) 초과인 경우 조합 요법을 받는 대상체 대신에, 이들 대상체는 대안적인 지표(indicator), 예컨대 비-HDL로부터 이를 제공받을 수 있으며, 이러한 지표는 (70 mg/dL에 대해) 100 이상(의 비-HDL)일 수 있다.
- [0237] 일부 실시형태에서, 대상체에게 위험의 감소는 PAD를 갖지 않는 대상체에서보다 PAD를 갖는 대상체에서 더 크다.
- [0238] 일부 실시형태에서, 대상체는 PAD를 갖고 있으며, 요법 후, 대상체는 MACE, MALE, 또는 MACE 및 MALE의 감소된 위험을 가진다.
- [0239] 일부 실시형태에서, MALE는 급성 사지 허혈증(ALI), 대절단(무릎 위, AKA, 또는 앞발 또는 발가락을 배제한 무릎 아래 BKA), 또는 응급 혈관재개통(허혈증에 대한 혈전 용해 또는 응급 혈관 개입)의 복합이다. 일부 실시형태에서, MACE는 CV 사망, MI 또는 뇌졸중의 복합이다.

- [0240] 일부 실시형태에서, 대상체의 LDL-C 수준은 적어도 50 mg/dL, 예를 들어 50, 40, 30, 25, 20, 15 또는 10 mg/dL 미만까지 감소된다. 일부 실시형태에서, 심혈관 위험은 적어도 10% 감소되고, 예를 들어 심혈관 위험이 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50% 감소된다.
- [0241] 일부 실시형태에서, 요법 후 MALE의 위험은 적어도 10% 감소되고, 예를 들어 위험이 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50% 감소된다. 일부 실시형태에서, 요법 후 MACE의 위험은 적어도 10% 감소되고, 예를 들어 위험이 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50% 감소된다. 일부 실시형태에서, MALE 및 MACE의 위험은 적어도 5%, 예를 들어 적어도 5, 10, 15, 20, 25 또는 30% 감소된다.
- [0242] 일부 실시형태에서, 요법을 제공받는 대상체는 MACE, MALE, 또는 MACE 및 MALE의 위험을 갖는 것으로서 식별된 대상체이다. 일부 실시형태에서, 요법을 제공받는 대상체는 PAD의 위험이 있거나 실제로 PAD를 갖는 대상체이다.
- [0243] 일부 실시형태에서, PAD를 갖는 대상체는 이들이 가장 고위험 환자 그룹에 있기 때문에 본원에 제공된 방법 중 하나 이상으로부터 특히 이득을 얻는다. 즉, PAD를 갖는 대상체는 다른 접근법으로 치료하기 어려운 것으로 여겨진다. 따라서, 본 접근법은 다른 덜 효과적인 접근법을 능가하여 특히 유리할 수 있다.
- [0244] 일부 실시형태에서, 대상체는 PAD 및/또는 하나 이상의 또는 최근 심근 경색("MI")을 갖는 대상체이다.
- [0245] 실시예 19에 도시된 바와 같이 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법은 더 적은 수의 이러한 위험 인자를 갖는 대상체에서 더 효과적이다. 예를 들어 일부 실시형태에서, 치료되는 대상체는 3개 미만의 이러한 위험 인자, 예컨대 2, 1 또는 0개의 이들 위험 인자를 가진다. 일부 실시형태에서, 위험 인자는 PAV, HbA1c 및/또는 아포지질단백질 A-I에서의 변화 중 적어도 하나이다. 일부 실시형태에서, 바람직하지 못한 수축기 혈압은 위험 인자일 수 있다. 일부 실시형태에서, 진행중인 경화반 진행에 대해 더 큰 성향과 연관된 인자는 추가의 아테롬 발생 인자(atherogenic factor)의 존재를 포함하였으며, 따라서 일부 실시형태에서, 치료되는 대상체는 너무 많은 추가의 아테롬 발생 인자를 갖지 않는다(예를 들어 3, 2, 1개 미만, 또는 갖지 않음). 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 임의의 조합 요법은 최근 및/또는 다발성 심근 경색을 갖는 대상체에게 도움을 주기 위해 이용될 수 있다. 일부 실시형태에서, MI는 4주 이상 이내이다. 일부 실시형태에서, MI는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24개월 이내이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 1초파의 MI, 예를 들어 2, 3, 4회 이상의 MI를 경험하였다. 일부 실시형태에서, 대상체는 다혈관 질병을 가진다. 일부 실시형태에서, 대상체는 1) 최근 MI(2년 이내), 2) 다수의 MI(1 초파), 및/또는 다혈관 질병의 일부 조합을 가진다. 일부 실시형태에서, 이들 중 하나 이상을 가지며 그 후에 본원에 주지된 바와 같은 요법을 제공받는 대상체는 그 후에, CVD, MI, 및/또는 뇌졸중에서 감소된 위험을 제공받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 추가의 스크리닝 또는 선택 과정은 예를 들어 요약 또는 청구항 내의 것들 중 임의의 조합 요법을 포함하여 본원에 제공된 하나 이상의 조합 요법을 제공받을 대상체를 식별하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 위험은 적어도 1%, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30% 이상만큼 감소된다. 일부 실시형태에서, 최근 또는 다발성 MI를 갖는 대상체는 제1 요법을 시행받으며(또는 계속 받으며), 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함하고, 제2 요법이 또한 대상체에게 시행된다. 제2 요법은 PCSK9 저해 요법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 요법 및 제2 요법 둘 모두는, 대상체에서 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 역전시키기에 충분한 양 및 시간으로 이러한 대상체에게 시행된다.
- [0246] 실시예 20의 결과에 언급된 바와 같이 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 임의의 방법은 11.8 mg/dL 초파의 Lp(a) 수준을 갖는 대상체에게 선택적으로 적용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 11.8 mg/dL 초파의 Lp(a) 수준을 가지며, 따라서, 경화반 퇴행에 대해 훨씬 더 큰 이득을 제공받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 적어도(또는 하기 중 임의의 둘 사이) 11.8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 49 또는 50 mg/dL의 Lp(a) 수준을 가진다. 일부 실시형태에서, Lp(a)는 30 mg/dL 초파이다. 일부 실시형태에서, 이러한 추가의 스크리닝 또는 선택 과정은 예를 들어 요약 또는 청구항 내의 것들 중 임의의 조합 요법을 포함하여 본원에 제공된 하나 이상의 조합 요법을 제공받을 대상체를 식별하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체가 11.8 mg/dL 초파(그러나 선택적으로 30 mg/dL 미만)의 Lp(a) 수준을 갖는 것으로 식별된 후 적용되는 방법은 제1 요법을 제공하는 것(또는 제공을 계속하는 것), 및 제2 요법을 대상체에게 시행하는 것이며, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함한다. 제2 요법은 PCSK9 저해 요법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 요법 및 제2 요법 둘 모두는, 대상체에서 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 역전시키기에 충분한 양 및 시간으로 이러한 대상체에게 시행된다. 일부 실시형태에서, 제1 요법 및 제2 요법 둘 모두는,

경화반 형성을 감소시키기에 충분한 양 및 시간으로 대상체에게 시행된다.

[0247] 일부 실시형태에서, 하기 넘버링된 배열들 중 임의의 배열이 이용될 수 있다.

[0248] 1. 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 치료 방법으로서,

[0249] a. 제1 요법을 받는 중인 대상체를 식별하는 단계로서, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함하는 단계; 및

[0250] b. 대상체에게 제2 요법을 시행하는 단계로서, 여기서, 제2 요법은 PCSK9 저해 요법을 포함하며, 제1 및 제2 요법 둘 모두는, 대상체에서 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 역전시키기에 충분한 양 및 시간으로 대상체에게 시행되고, 제1 요법은 제2 요법과 동일하지 않은 것인 단계

[0251] 를 포함하는, 방법.

[0252] 2. 제1 배열에 있어서, 제1 요법이 비제한적으로 아토르바스타틴(LIPITOR®), 세리바스타틴, 플루바스타틴(레스콜), 로바스타틴(메바코르, 알토프레브), 메바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴(프라바콜), 로수바스타틴, 로수바스타틴 칼슘(크레스토르) 및 심바스타틴(조코르)을 포함한 스타틴; 아드비코르(로바스타틴 + 니아신), 카두엣(아토르바스타틴 + 암로피딘); 비제한적으로 에제티미베(제티아)를 포함한 선택적 콜레스테롤 흡수 저해제; 비제한적으로 쟈피브로질(로피드), 페노피브레이트(안타라, 로피브라, 트리코르, 트리글리드) 및 클로피브레이트(아트로미드-S)를 포함한 비제한적으로 피브레이트 또는 피브르산 유도체를 포함한 지질 저하 요법(LLT); 비제한적으로 비토린(심바스타틴 + 에제티미베)을 포함한 콜레스티란(퀘스트란, 퀘스트란 라이트, 프레발리트, 로코레스트, 로코레스트 라이트), 콜레스티풀(콜레스티드) 및 콜레세멜란 HC1(웰콜) 및/또는 이들의 조합을 포함한 수지 중 적어도 하나로부터 선택되는, 방법.

[0253] 3. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 제1 요법이 최적화된 스타틴 요법인, 방법.

[0254] 4. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 대상체의 LDL 수준이 80 mg/dL 미만의 수준까지 줄어드는, 방법.

[0255] 5. 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법으로서,

[0256] a. 70 mg/dL 미만의 LDL-C 수준을 갖는 대상체를 식별하는 단계; 및

[0257] b. 대상체에게 항-PCSK9 중화 항체를, LDL-C 수준을 60 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 투여하는 단계

[0258] 를 포함하는, 방법.

[0259] 6. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 대상체가 관상동맥 아테롬성 동맥경화증 질병을 진단받음으로써 추가로 식별된 적이 있는, 방법.

[0260] 7. 대상체에서 아테롬 부피 퍼센트(PAV)를 감소시키는 방법으로서,

[0261] a. 스타틴에 의한 적어도 중간(moderate) 수준의 치료를 받은 대상체를 식별하는 단계; 및

[0262] b. 대상체에게 항-PCSK9 중화 항체를, LDL-C 수준을 100 mg/dL 미만, 예를 들어 90 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 투여하여, 이로써 대상체에서 아테롬 부피 퍼센트(PAV)를 감소시키는 단계

[0263] 를 포함하는, 방법.

[0264] 8. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 충분한 양 및 시간이 LDL-C 수준을 40 mg/dL 미만 까지 저하시키기에 충분한 것인, 방법.

[0265] 9. 대상체에서 총 아테롬 부피(TAV)를 감소시키는 방법으로서,

[0266] a. 스타틴에 의한 적어도 중간 수준의 치료를 받은 대상체를 식별하는 단계; 및

[0267] b. 대상체에게 항-PCSK9 중화 항체를, LDL-C 수준을 100 mg/dL 미만, 예를 들어 90 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 투여하여, 이로써 대상체에서 총 아테롬 부피를 감소시키는 단계

[0268] 를 포함하는, 방법.

[0269] 10. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 충분한 양 및 시간이 LDL-C 수준을 40 mg/dL 미

만까지 저하시키기에 충분한 것인, 방법.

[0270] 11. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 대상체에게 항-PCSK9 중화 항체를 투여하는 단계가 대상체에서 아테롬 부피 퍼센트를 감소시키는, 방법.

[0271] 12. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 적어도 0.1%의 감소가 PAV에서 달성되는, 방법.

[0272] 13. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 감소가 18개월 이내에 달성되는, 방법.

[0273] 14. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, PAV가 18개월의 치료 후 적어도 1%만큼 감소되는, 방법.

[0274] 15. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, PAV가 18개월의 치료 후 적어도 2%만큼 감소되는, 방법.

[0275] 16. 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법으로서

[0276] a. 최적 스타틴 치료를 대상체에게 시행하는 단계로서, 여기서, 대상체가 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 갖는 단계; 및

[0277] b. 동시에 대상체에게 소정량의 항-PCSK9 중화 항체를 투여하는 단계

[0278] 를 포함하는, 방법.

[0279] 17. 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법으로서

[0280] a. 스타틴-불관용(intolerant) 대상체를 식별하는 단계;

[0281] b. 스타틴-불관용 대상체에게 적어도 하나의 저용량 스타틴 치료를 시행하는 단계; 및

[0282] c. 대상체에게 소정량의 항-PCSK9 중화 항체를 투여하여, 이로써 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 단계

[0283] 를 포함하는, 방법.

[0284] 18. 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 퇴행을 제공하는(poviding) 방법으로서,

[0285] 최적화된 수준의 스타틴을 제공받는 중인 대상체를 제공하는 단계; 및

[0286] 대상체에게 항-PCSK9 중화 항체를, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 퇴행시키기에 적절한 수준으로 투여하는 단계로서, 여기서, 퇴행은 PAV 또는 TAV에서 0 미만의 임의의 변화인 단계

[0287] 를 포함하는, 방법.

[0288] 19. 대상체에서 LDL-C 수준을 80 mg/dL 미만까지 감소시키는 방법으로서, 대상체에게 항-PCSK9 중화 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 여기서, 대상체는 관상동맥 죽상경화성 질병을 갖고 있으며, 대상체는 적어도 1년 동안 최적화된 스타틴 요법을 받는 중이고, 대상체에서 LDL-C 수준은 적어도 1년 동안 80 mg/dL 미만인 평균값까지 감소되는, 방법.

[0289] 20. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 대상체는 적어도 1년 동안 60 mg/dL 미만인 평균값까지 감소되는, 방법.

[0290] 21. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 대상체는 적어도 1년 동안 40 mg/dL 미만인 평균값까지 감소되는, 방법.

[0291] 22. 심혈관 사건의 상대 위험을 적어도 10%만큼 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 적어도 하나의 증강도의 스타틴을 제공받는 중인 대상체에게 PCSK9 중화 항체를, 대상체의 LDL-C 수준을 약 20 mg/dL만큼 저하시키기에 충분한 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0292] 23. 배열 22에 있어서, 심혈관 사건이 비-치명적 심근 경색, 심근 경색(MI), 뇌졸중/TIA, 협심증, 동맥 혈관재개통, 관상동맥 재개통, 치명적 및 비-치명적 뇌졸중, CHF에 의한 입원, CHD 사망, 관상동맥 사망, 심혈관의 군으로부터 선택되는 군으로부터 선택되는 사건인, 방법.

[0293] 24. 대상체에서 죽상경화판의 양을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 죽상경화판을 갖는 대상체에게 인간 PCSK9에 대한 모노클로날 항체를 투여하여, 이로써 대상체에서 죽상경화판의 양을 감소시키는 단계를 포함하며,

여기서, 대상체는 최적화된 스타틴 요법을 받고 있는, 방법.

[0294] 25. 배열 24에 있어서, 대상체에서 죽상경화판의 양을 감소시킬 필요가 있는 대상체를 식별하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0295] 26. 질병 진행을 감소시키는 방법으로서,

[0296] 60 mg/dL 이하의 LDL-C 수준을 갖는 대상체를 식별하는 단계;

[0297] 대상체에게 적어도 하나의 중강도의 스타틴 요법을 시행하는 단계; 및

[0298] 에볼로쿠맙을, 대상체의 LDL-C 수준을 30 mg/dL까지 감소시키기에 충분한 수준으로 투여하여, 이로써 질병 진행을 감소시키는 단계

[0299] 를 포함하는, 방법.

[0300] 27. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 대상체가 심장 마비를 겪은 적이 있는, 방법.

[0301] 28. 양호하게 관용되는(tolerated) 용량에서 더 큰 LDL-C 저하 및 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 퇴행을 생성하기 위해 에볼로쿠맙 및 스타틴 요법을 조합하는 방법으로서,

[0302] 대상체에게 적어도 하나의 중강도의 스타틴 요법을 시행하는 단계;

[0303] 대상체의 LDL-C 수준이 40 mg/dL 이하까지 하강하기에 적절한 양의 에볼로쿠맙을 대상체에게 투여하는 단계; 및

[0304] 대상체의 LDL-C 수준을 40 mg/dL 이하에서 적어도 1년 동안 유지시키는 단계

[0305] 를 포함하는, 방법.

[0306] 29. 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법으로서,

[0307] a. 70 mg/dL 미만의 LDL-C 수준을 갖는 대상체를 식별하는 단계; 및

[0308] b. 대상체에게 PCSK9 저해제를, LDL-C 수준을 60 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 투여하는 단계

[0309] 를 포함하는, 방법.

[0310] 30. 대상체에서 아테롬 부피 퍼센트(PAV)를 감소시키는 방법으로서,

[0311] a. 비-PCSK9 LDL-C 저하제에 의한 적어도 중간 수준의 치료를 받은 대상체를 식별하는 단계; 및

[0312] b. 대상체에게 PCSK9 저해제를, LDL-C 수준을 100 mg/dL 미만, 예를 들어 90 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 투여하여, 이로써 대상체에서 아테롬 부피 퍼센트(PAV)를 감소시키는 단계

[0313] 를 포함하는, 방법.

[0314] 31. 대상체에서 총 아테롬 부피(TAV)를 감소시키는 방법으로서,

[0315] a. 비-PCSK9 LDL-C 저하제에 의한 적어도 중간 수준의 치료를 받은 대상체를 식별하는 단계; 및

[0316] b. 대상체에게 PCSK9 저해제를, LDL-C 수준을 100 mg/dL 미만, 예를 들어 90 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 투여하여, 이로써 대상체에서 총 아테롬 부피를 감소시키는 단계

[0317] 를 포함하는, 방법.

[0318] 32. 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법으로서,

[0319] a. 대상체에게 최적 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 시행하는 단계로서, 여기서, 대상체는 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 갖고 있는 단계; 및

[0320] b. 동시에 대상체에게 소정량의 PCSK9 저해제를 투여하는 단계

[0321] 를 포함하는, 방법.

[0322] 33. 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법으로서,

[0323] a. 스타틴-불관용 대상체를 식별하는 단계;

- [0324] b. 스타틴-불관용 대상체에게 적어도 하나의 저강도 스타틴 치료를 시행하는 단계; 및
- [0325] c. 대상체에게 소정량의 PCSK9 저해제를 투여하여, 이로써 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 단계
- [0326] 를 포함하는, 방법.
- [0327] 34. 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 퇴행을 제공하는 방법으로서,
- [0328] 최적화된 수준의 비-PCSK9 LDL-C 저하제를 제공받는 중인 대상체를 제공하는 단계; 및
- [0329] 대상체에게 PCSK9 저해제를, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 퇴행시키기에 적절한 수준으로 투여하는 단계로서, 여기서, 퇴행은 PAV 또는 TAV에서 0 미만의 임의의 변화인 단계
- [0330] 를 포함하는, 방법.
- [0331] 35. 대상체에서 LDL-C 수준을 80 mg/dL 미만까지 감소시키는 방법으로서, 대상체에게 PCSK9 저해제를 투여하는 단계를 포함하되, 여기서, 대상체는 관상동맥 죽상경화성 질병을 갖고 있으며, 대상체는 적어도 1년 동안 최적화된 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 받는 중이고, 대상체에서 LDL-C 수준은 적어도 1년 동안 80 mg/dL 미만인 평균값까지 감소되는, 방법.
- [0332] 36. 대상체에서 죽상경화판의 양을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 죽상경화판을 갖는 대상체에게 PCSK9 저해제를 투여하여, 이로써 대상체에서 죽상경화판의 양을 감소시키는 단계를 포함하며, 여기서, 대상체는 최적화된 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 받고 있는, 방법.
- [0333] 37. 질병 진행을 감소시키는 방법으로서,
- [0334] 60 mg/dL 이하의 LDL-C 수준을 갖는 대상체를 식별하는 단계;
- [0335] 대상체에게 적어도 하나의 중강도의 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 시행하는 단계; 및
- [0336] 대상체의 LDL-C 수준을 30 mg/dL까지 감소시키기에 충분한 수준에서 PCSK9 저해제를 투여하여, 이로써 질병 진행을 감소시키는 단계
- [0337] 를 포함하는, 방법.
- [0338] 38. 양호하게 관용되는 용량에서 더 큰 LDL-C 저하 및 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 퇴행을 생성하기 위해 PCSK9 저해 요법 및 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 조합하는 방법으로서,
- [0339] 대상체에게 적어도 하나의 중강도의 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 시행하는 단계;
- [0340] 대상체의 LDL-C 수준이 40 mg/dL 이하까지 하강하기에 적절한 양의 PCSK9 저해제를 대상체에게 투여하는 단계; 및
- [0341] 대상체의 LDL-C 수준을 40 mg/dL 이하에서 적어도 1년 동안 유지시키는 단계
- [0342] 를 포함하는, 방법.
- [0343] 39. 완전 치료 용량의 비-PCSK9 LDL-C 저해제를 관용할 수 없는 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [0344] 상기 대상체를 식별하는 단계; 및
- [0345] 대상체의 LDL 콜레스테롤 수준이 60 mg/dL 미만까지 감소될 때까지 대상체에게 PCSK9 저해제를 투여하는 단계
- [0346] 를 포함하는, 방법.
- [0347] 40. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, PCSK9 저해제가 도 6 내지 12에 도시된 6개의 CDR 서열 중 임의의 CDR 서열을 포함하는, 방법.
- [0348] 41. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 제1 요법이 중강도 또는 고강도 스타틴 요법을 포함하는, 방법.
- [0349] 42. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 매일 적어도 20 mg의 유효 용량의 아토르바스타틴의 수준에서 스타틴, 또는 동등한 양에서 아토르바스타틴에 대한 등가물을 포함하는, 방법.
- [0350] 43. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 스타틴의 양이 매일 적어도 40 mg의 아토르바스

타틴의 적어도 하나의 유효 용량, 또는 동등한 양에서 아토르바스타틴에 대한 등가물인, 방법.

- [0351] 44. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 스타틴이 아토르바스타틴, 심바스타틴, 로수바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴 및 피타바스타틴 중 적어도 하나인, 방법.
- [0352] 45. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 스타틴이 20, 40 또는 80 mg의 아토르바스타틴; 40 또는 80 mg의 심바스타틴; 5, 10, 20 또는 40 mg의 로수바스타틴; 80 mg의 프라바스타틴, 80 mg의 로바스타틴, 또는 4 mg의 피타바스타틴 중 적어도 하나인, 방법.
- [0353] 46. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 대상체가 적어도 아토르바스타틴 40 또는 80 mg; 로수바스타틴 10, 20 또는 40 mg; 또는 심바스타틴 80 mg을 제공받는 중인, 방법.
- [0354] 47. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 스타틴이 스타틴에 대한 단독요법인, 방법.
- [0355] 48. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 대상체가 또한, 추가의 지질 저하 요법을 받는 중인, 방법.
- [0356] 49. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 추가의 지질 저하 요법이 니아신, 에제티미비, 또는 니아신 및 에제티미비 둘 모두인, 방법.
- [0357] 50. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, PCSK9 저해제 또는 항-PCSK9 항체가 에볼로쿠맙이고, 에볼로쿠맙이 적어도 140 mg의 양으로 투여되는, 방법.
- [0358] 51. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 에볼로쿠맙이 적어도 420 mg의 양으로 투여되는, 방법.
- [0359] 52. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, PCSK9 저해제 또는 항-PCSK9 항체가 에볼로쿠맙이고, 에볼로쿠맙이 적어도 1개월에 1회의 빈도로 투여되는, 방법.
- [0360] 53. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 퇴행을 제공하는 단계가 PAV에서 감소를 의미하는, 방법.
- [0361] 54. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 대상체에서 LDL-C 수준이 60 mg/dL 미만으로 감소되는, 방법.
- [0362] 55. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 대상체에서 LDL-C 수준이 50 mg/dL 미만으로 감소되는, 방법.
- [0363] 56. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 대상체에서 LDL-C 수준이 40 mg/dL 미만으로 감소되는, 방법.
- [0364] 57. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 대상체에서 LDL-C 수준이 30 mg/dL 미만으로 감소되는, 방법.
- [0365] 58. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 대상체에서 LDL-C 수준이 20 mg/dL 미만으로 감소되는, 방법.
- [0366] 59. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 대상체에 대한 CV 사망, 비-치명적 심근 경색, 비-치명적 뇌졸중 또는 일시적 허혈성 공격(TIA), 관상동맥 재개통, 및 불안정 협심증에 의한 입원의 위험이 감소되는, 방법.
- [0367] 60. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 항-PCSK9 중화 항체의 양이 적어도 140 mg인, 방법.
- [0368] 61. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 항-PCSK9 중화 항체의 양이 적어도 150 mg인, 방법.
- [0369] 62. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 항-PCSK9 중화 항체의 양이 적어도 300 mg인, 방법.
- [0370] 63. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 항-PCSK9 중화 항체의 양이 적어도 400 mg인, 방법.

- [0371] 64. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 항-PCSK9 중화 항체의 양이 적어도 420 mg인, 방법.
- [0372] 65. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 에볼로쿠맙을 추가로 포함하는, 방법.
- [0373] 66. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 에볼로쿠맙이 피하 투여되는, 방법.
- [0374] 67. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 에볼로쿠맙이 적어도 1년 동안 대상체에게 적어도 매달 투여되는, 방법.
- [0375] 68. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 대상체에서 아테롬 부피 퍼센트(PAV)가 0.1% 내지 2.5%만큼 감소되는, 방법.
- [0376] 69. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 정규화된 총 아테롬 부피가 0.1% 내지 10%만큼 감소되는, 방법.
- [0377] 70. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 대상체의 LDL-C 수준이 적어도 40%만큼 감소되는, 방법.
- [0378] 71. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 대상체의 LDL-C 수준이 적어도 60%만큼 감소되는, 방법.
- [0379] 72. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 대상체가 안정한 스타틴 용량으로 적어도 4주 동안 치료를 받아 왔으며, 1개의 주요 또는 3개의 부차(minor) 심혈관 위험 인자와 함께 80 mg/dL 이상, 또는 60 내지 80 mg/dL의 LDL-C를 갖는, 방법.
- [0380] 73. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 항-PCSK9 중화 항체를 포함하는, 방법.
- [0381] 74. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 항-PCSK9 중화 항체가 에볼로쿠맙인, 방법.
- [0382] 75. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 주요 위험 인자가 비-관상동맥 죽상경화성 혈관 질병, 심근 경색, 또는 2년 전 내에 불안정 협심증에 의한 입원 또는 2형 진성 당뇨병 중 적어도 하나를 포함하는, 방법.
- [0383] 76. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 부차 위험 인자가 현재 담배 흡연, 고혈압, 낮은 수준의 고밀도 지질단백질 콜레스테롤(HDL-C), 조기(premature) 관상동맥 심장 질병의 가족력, 2 mg/L 이상의 고 민감성 C-반응성 단백질(hs-CRP) 또는 남성의 경우 50세 이상 및 여성의 경우 55세 이상 중 적어도 하나를 포함하는, 방법.
- [0384] 77. 완전 치료 용량의 스타틴을 관용할 수 없는 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [0385] 상기 대상체를 식별하는 단계; 및
- [0386] 대상체의 LDL 콜레스테롤 수준이 60 mg/dL 미만까지 감소될 때까지 대상체에게 PCSK9 저해제를 투여하는 단계
- [0387] 를 포함하는, 방법.
- [0388] 78. 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법으로서,
- [0389] a. 70 mg/dL 미만의 LDL-C 수준을 갖는 대상체를 식별하는 단계; 및
- [0390] b. 대상체에게 비-PCSK9 LDL-C 저하제를, LDL-C 수준을 60 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 투여하는 단계
- [0391] 를 포함하는, 방법.
- [0392] 79. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 고강도의 스타틴이 대상체에게 투여되는, 방법.
- [0393] 80. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 사람이 심혈관 질병으로 진단받은 적이 있는, 방법.
- [0394] 81. 이러한 단락에서 넘버링된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 에볼로쿠맙이 2주마다 투여되는, 방법.
- [0395] 82. 죽상경화성 심혈관 질병을 치료하는 방법으로서,

- [0396] a. 제1 요법을 받는 중인 대상체를 식별하는 단계로서, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함하는 단계; 및
- [0397] b. 대상체에게 제2 요법을 시행하는 단계로서, 여기서, 제2 요법은 PCSK9 저해 요법을 포함하며, 제1 및 제2 요법 둘 모두는, 대상체에서 죽상경화성 심혈관 질병의 위험을 감소시키기에 충분한 양 및 시간으로 대상체에게 시행되고, 제1 요법은 제2 요법과 동일하지 않은 것인 단계를 포함하고, 여기서, 위험은 a) 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통의 복합(composite) 또는 b) 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 복합인, 방법.
- [0398] 83. 배열 82에 있어서, 제1 및 제2 요법이 적어도 2년 동안 계속되는, 방법.
- [0399] 84. 배열 83에 있어서, 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통의 복합의 위험이 적어도 15%만큼 감소되는, 방법.
- [0400] 85. 배열 82에 있어서, 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 복합의 위험이 적어도 20%만큼 감소되는, 방법.
- [0401] 86. 심혈관 사건의 위험을 감소시키는 방법으로서,
- [0402] a. 제1 요법을 제공받는 중인 대상체를 식별하는 단계로서, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함하는 단계; 및
- [0403] b. 대상체에게 제2 요법을 시행하는 단계로서, 여기서, 제2 요법은 PCSK9 저해제를 포함하며, 제1 및 제2 요법 둘 모두는, 대상체에서 심혈관 사건의 위험을 감소시키기에 충분한 양 및 시간으로 대상체에게 시행되고, 제1 요법은 제2 요법과 동일하지 않은 것인 단계를 포함하고, 여기서, 위험은 a) 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통의 복합 또는 b) 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 복합인, 방법.
- [0404] 87. 배열 86에 있어서, 심혈관 사건이 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통 중 적어도 하나로부터 선택되고, 제1 및 제2 요법이 적어도 2년 동안 계속되는, 방법.
- [0405] 88. 배열 86에 있어서, 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통의 복합의 위험이 적어도 15%만큼 감소되는, 방법.
- [0406] 89. 배열 86에 있어서, 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 복합의 위험이 적어도 20%만큼 감소되는, 방법.
- [0407] 90. 배열 86에 있어서, 위험을 감소시키는 첫째에 위험비가 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중에 대해 0.84(95% CI, 0.74 내지 0.96)인, 방법.
- [0408] 91. 배열 86에 있어서, 위험을 감소시키는 둘째에 위험비가 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중에 대해 0.75(95% CI, 0.66 내지 0.85)인, 방법.
- [0409] 92. 배열 86에 있어서, 위험을 감소시키는 첫째에 위험비가 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통에 대해 0.88(95% CI, 0.80 내지 0.97)인, 방법.
- [0410] 93. 배열 86에 있어서, 위험을 감소시키는 둘째에 위험비가 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통에 대해 0.81(95% CI, 0.73 내지 0.89)인, 방법.
- [0411] 94. 배열 82 내지 93 중 어느 한 배열에 있어서, 위험을 감소시키는 것이, a) 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통 중 임의의 하나의 최초까지의 시간의 양을 증가시키거나, b) 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중 중 임의의 하나의 최초까지의 시간의 양을 증가시키는 것 중 적어도 하나를 의미하는, 방법.
- [0412] 95. 배열 86에 있어서, 심근 경색, 뇌졸중 및 관상동맥 재개통의 위험에서 21% 내지 27%의 감소가 존재하는, 방법.
- [0413] 96. 배열 86에 있어서, 대상체에서 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 위험에서 17% 감소가 존재하며, 여기서 대상체는 126 mg/dL의 초기 중앙값 LDL 콜레스테롤을 갖는, 방법.
- [0414] 97. 배열 96에 있어서, 대상체의 마지막 중앙값 LDL 콜레스테롤 수준이 43 mg/dL인, 방법.
- [0415] 98. 배열 86에 있어서, 대상체에서 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 위험에서 22% 감소가 존재하며, 여기서 대상체는 126 mg/dL의 초기 중앙값 LDL 콜레스테롤을 갖는, 방법.

서 대상체는 73 mg/dL의 초기 중앙값 LDL 콜레스테롤을 갖는, 방법.

[0416] 99. 배열 98에 있어서, 대상체의 마지막 중앙값 LDL 콜레스테롤 수준이 22 mg/dL인, 방법.

[0417] 100. 응급 관상동맥 재개통의 위험을 감소시키는 방법으로서,

[0418] a. 제1 요법을 받는 중인 대상체를 식별하는 단계로서, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함하는 단계; 및

[0419] b. 대상체에게 제2 요법을 시행하는 단계로서, 여기서, 제2 요법은 PCSK9 저해 요법을 포함하며, 제1 및 제2 요법 둘 모두는, 대상체에서 죽상경화성 심혈관 질병의 위험을 감소시키기에 충분한 양 및 시간으로 대상체에게 시행되고, 제1 요법은 제2 요법과 동일하지 않은 것인 단계를 포함하는, 방법.

[0420] 101. 심혈관 사건의 위험을 감소시키는 방법으로서,

[0421] a. 심혈관 질병을 갖고 있는 대상체를 식별하는 단계;

[0422] b. 대상체에게 PCSK9 저해제를, 심혈관 사망, 비-치명적 심근 경색, 비-치명적 뇌졸중 또는 일시적 허혈성 공격 (TIA), 관상동맥 재개통, 또는 불안정 협심증에 의한 입원 중 적어도 하나의 위험을 감소시키기에 충분한 양 및 경과 시간으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0423] 102. 배열 101에 있어서, 심혈관 질병을 갖고 있는 대상체가 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 받는 중이며, 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법이 PCSK9 저해제와 동일한 요법이 아니며, 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법 및 PCSK9 저해제가 둘 모두, 대상체에서 심혈관 사건의 위험을 감소시키기에 충분한 양 및 시간으로 대상체에게 투여되는, 방법.

[0424] 103. 배열 102에 있어서, 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법이 스타틴을 포함하는, 방법.

[0425] 104. 배열 82 내지 103 중 어느 한 배열에 있어서, 위험이 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 복합에 대한 것인, 방법.

[0426] 105. 배열 82 내지 103 중 어느 한 배열에 있어서, 위험이 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통의 복합에 대한 것인, 방법.

[0427] 106. 대상체에서 LDL-C 수준을 저하시키는 방법으로서,

[0428] a. 대상체에게 제1 요법을 시행하는 단계로서, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함하는 단계; 및

[0429] b. 대상체에게 제2 요법을 시행하는 단계로서, 여기서, 제2 요법은 PCSK9 저해제를 포함하며, 제1 및 제2 요법 둘 모두는 적어도 5년 동안 대상체에게 시행되고, 제1 요법은 제2 요법과 동일하지 않은 것인 단계를 포함하고, 대상체의 LDL-C 수준은 50 mg/dL 미만에서 유지되는, 방법.

[0430] 107. 심혈관 사건의 위험을 감소시키는 방법으로서,

[0431] a. 제1 요법을 제공받는 중인 대상체를 식별하는 단계로서, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함하는 단계; 및

[0432] b. 대상체에게 제2 요법을 시행하는 단계로서, 여기서, 제2 요법은 PCSK9 저해제를 포함하며, 제1 및 제2 요법 둘 모두는, 대상체에서 심혈관 사건의 위험을 감소시키기에 충분한 양 및 시간으로 대상체에게 시행되고, 제1 요법은 제2 요법과 동일하지 않은 것인 단계를 포함하고, 위험은 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통 중 적어도 하나인, 방법.

[0433] 108. 심혈관 사건의 위험을 감소시키는 방법으로서,

[0434] a. 제1 요법을 받는 중인 대상체를 식별하는 단계로서, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함하는 단계; 및

[0435] b. 대상체에게 제2 요법을 시행하는 단계로서, 여기서, 제2 요법은 PCSK9 저해제를 포함하며, 제1 및 제2 요법 둘 모두는, 대상체에서 심혈관 사건의 위험을 감소시키기에 충분한 양 및 시간으로 대상체에게 시행되고, 제1 요법은 제2 요법과 동일하지 않은 것인 단계를 포함하고, 위험은 관상동맥 재개통, 심근 경색, 뇌혈관 벌작 (cerebral vascular accident)의 복합인, 방법.

[0436] 109. 심혈관 사건의 위험을 감소시키는 방법으로서,

- [0437] a. 제1 요법을 받는 중인 대상체를 식별하는 단계로서, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함하는 단계; 및
- [0438] b. 대상체에게 제2 요법을 시행하는 단계로서, 여기서, 제2 요법은 PCSK9 저해제를 포함하며, 제1 및 제2 요법 둘 모두는, 대상체에서 심혈관 사건의 위험을 감소시키기에 충분한 양 및 시간으로 대상체에게 시행되고, 제1 요법은 제2 요법과 동일하지 않은 것인 단계를 포함하고, 위험은 치명적 MI 및/또는 비-치명적 MI 및 치명적 및/또는 비-치명적 관상동맥 재개통의 복합인, 방법.
- [0439] 110. 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [0440] 말초 동맥 질병을 갖는 대상체를 식별하는 단계; 및
- [0441] 대상체에서 PCSK9 활성의 수준을 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.
- [0442] 111. 대상체에서 사지 이상 사건의 위험을 감소시키는 방법으로서, 대상체에서 PCSK9 활성의 수준을 감소시키는 단계를 포함하되, 여기서, 대상체는 말초 동맥 질병을 갖고 있는, 방법.
- [0443] 112. 배열 111에 있어서, 대상체에 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법이 추가로 시행되는, 방법.
- [0444] 113. 배열 112에 있어서, 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법이 스타틴을 포함하는, 방법.
- [0445] 114. 배열 113에 있어서, 사지 이상 사건이 급성 사지 허혈증, 대절단 및 응급 말초 혈관재개통 중 적어도 하나로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0446] 115. 배열 113에 있어서, 대상체가 심근 경색 또는 뇌졸중의 이력을 갖고 있지 않은, 방법.
- [0447] 116. 배열 113에 있어서, 대상체가 간헐성 패행증 및 0.85 미만의 발목 상완 지수를 가졌는지, 대상체가 과거 (prior) 말초 시술(하지 혈관재개통 또는 절단)을 받았는지, 또는 대상체가 둘 모두를 가졌는지 대상체가 식별 되는, 방법.
- [0448] 117. 배열 113에 있어서, 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통의 복합의 위험에서 감소가 존재하는, 방법.
- [0449] 118. 배열 110 내지 117 중 어느 한 배열에 있어서, 대상체에서 PCSK9 활성의 수준을 감소시키는 것이 PCSK9에 대한 항체를 통해 달성되는, 방법.
- [0450] 119. 배열 118에 있어서, 항체가 에볼로쿠맙을 포함하는, 방법.
- [0452] 120. 배열 110 내지 119 중 어느 한 배열에 있어서, 대상체에게 위험의 감소가, PAD를 갖지 않는 대상체에서보다 PAD를 갖는 대상체에서 더 큼, 방법.
- [0453] 121. 배열 110 내지 119 중 어느 한 배열에 있어서, 대상체가 PAD를 가지고, 방법 후, 대상체가 MACE의 감소된 위험을 갖는, 방법.
- [0454] 122. 배열 110 내지 119 중 어느 한 배열에 있어서, 대상체가 과거 MI 또는 뇌졸중을 갖지 않은, 방법.
- [0455] 123. 주요 사지 이상 사건("MALE")의 위험을 감소시키는 방법으로서,
- [0456] 대상체에게 비-스타틴 LDL-C 저하제를 투여하는 단계; 및
- [0457] 대상체에게 스타틴을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 대상체는 말초 동맥 질병("PAD")을 갖는, 방법.
- [0458] 124. 배열 123에 있어서, MALE가 급성 사지 허혈증(ALI), 대절단(무릎 위, AKA, 또는 앞발 또는 발가락을 배제 한 무릎 아래 BKA), 또는 응급 혈관재개통(혈전 용해, 또는 허혈증에 대한 응급 혈관 개입)의 복합인, 방법.
- [0459] 125. 주요 심혈관 부작용 사건("MACE")의 위험을 감소시키는 방법으로서,
- [0460] 대상체에게 비-스타틴 LDL-C 저하제를 투여하는 단계; 및
- [0461] 대상체에게 스타틴을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 대상체는 PAD를 갖는, 방법.
- [0462] 126. 배열 125에 있어서, MACE가 CV 사망, MI 또는 뇌졸중의 복합인, 방법.

- [0463] 127. 배열 110 내지 126 중 어느 한 배열에 있어서, 대상체가 과거 MI 또는 뇌졸중을 갖지 않은, 방법.
- [0464] 128. 배열 110 내지 127 중 어느 한 배열에 있어서, 대상체의 LDL-C 수준이 적어도 50 mg/dL까지 감소되는, 방법.
- [0465] 129. 배열 110 내지 128 중 어느 한 배열에 있어서, 대상체의 LDL-C 수준이 적어도 10 mg/dL까지 감소되는, 방법.
- [0466] 130. 배열 110 내지 129 중 어느 한 배열에 있어서, 심혈관 위험이 적어도 10% 감소되는, 방법.
- [0467] 131. 배열 110 내지 129 중 어느 한 배열에 있어서, 심혈관 위험이 적어도 40% 감소되는, 방법.
- [0468] 132. 배열 111 내지 124 중 어느 한 배열에 있어서, MALE의 위험이 적어도 10% 감소되는, 방법.
- [0469] 133. 배열 111 내지 124 중 어느 한 배열에 있어서, MALE의 위험이 적어도 20% 감소되는, 방법.
- [0470] 134. 배열 110 내지 134 중 어느 한 배열에 있어서, MALE와 MACE의 조합 위험이 적어도 10% 감소되는, 방법.
- [0471] 135. 배열 110 내지 134 중 어느 한 배열에 있어서, MALE와 MACE의 조합 위험이 적어도 20% 감소되는, 방법.
- [0472] 136. 심혈관 사건의 위험을 감소시키는 방법으로서,
- [0473] 제1 요법을 대상체에게 제공하는 단계로서, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함하는 단계; 및
- [0474] 대상체에게 제2 요법을 제공하는 단계로서, 여기서, 제2 요법은 PCSK9 저해제를 포함하며, 제1 및 제2 요법 둘 모두는 대상체에게 시행되고, 대상체는 11.8 mg/dL 내지 50의 Lp(a) 수준을 갖는, 방법.
- [0475] 137. 대상체에서 주요 혈관 사건의 위험을 감소시키는 방법으로서,
- [0476] 1) (a) 최근 MI, (b) 다수의 과거 MI, 또는 (c) 다혈관 질병 중 적어도 하나를 갖는 대상체를 식별하는 단계;
- [0477] 2) 대상체에게 제1 요법을 제공하는 단계로서, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함하는 단계; 및
- [0478] 3) 대상체에게 제2 요법을 제공하는 단계로서, 여기서, 제2 요법은 PCSK9 저해제를 포함하는 단계
- [0479] 를 포함하며, 이로써, 대상체가 주요 혈관 사건을 가질 위험을 감소시키는, 방법.
- [0480] 138. 배열 137에 있어서, 주요 혈관 사건이 CVD, MI 또는 뇌졸중 중 적어도 하나로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0481] 139. 배열 137 또는 138에 있어서, 최근 MI가 2년 이내에 존재한 것인, 방법.
- [0482] 140. 배열 137 내지 139 중 어느 한 배열에 있어서, 다수의 과거 MI가 적어도 2인, 방법.
- [0483] 141. 배열 137 내지 140 중 어느 한 배열에 있어서, 대상체가 (a) 최근 MI, (b) 다수의 과거 MI, 또는 (c) 다혈관 질병 중 적어도 2개를 갖는, 방법.
- [0484] 142. 배열 137 내지 140 중 어느 한 배열에 있어서, 대상체가 (a) 최근 MI, (b) 다수의 과거 MI, 또는 (c) 다혈관 질병 중 3개 모두를 갖는, 방법.
- [0485] 143. 배열 1, 16, 18, 19, 32, 34, 35, 36, 82, 86, 100, 106, 107, 108, 109, 123, 125, 136 또는 137 중 어느 한 배열에 있어서, 제1 요법, 비-PCSK9 LDL-C 저하제 또는 스타틴이 최적화된 양의 스타틴으로 구성되거나 포함하고, 제2 요법, PCSK9 LDL-C 저하제, PCSK9 저해제, 비-스타틴 LDL-C 저하제 또는 항-PCSK9 중화 항체가 에볼로쿠맙, 알리로쿠맙, 또는 에볼로쿠맙이나 알리로쿠맙과 경쟁하는 항체로 구성되거나 포함하는, 방법.
- [0486] 144. 배열 5, 7, 9, 17, 18, 19, 22, 29, 30, 31, 33, 37, 38, 39, 77 또는 101 중 어느 한 배열에 있어서, 제2 요법, PCSK9 LDL-C 저하제, PCSK9 저해제, 비-스타틴 LDL-C 저하제 또는 항-PCSK9 중화 항체가 에볼로쿠맙, 알리로쿠맙, 또는 에볼로쿠맙이나 알리로쿠맙과 경쟁하는 항체로 구성되거나 포함하는, 방법.
- [0487] 145. 배열 143 또는 144에 있어서, 스타틴이 20, 40 또는 80 mg의 아토르바스타틴; 40 또는 80 mg의 심바스타틴; 5, 10, 20 또는 40 mg의 로수바스타틴; 80 mg의 프라바스타틴, 80 mg의 로바스타틴, 또는 4 mg의 피타바스타틴 중 적어도 하나이거나, 제1 요법 또는 비-PCSK9 LDL-C 저하제가 에제티미베인, 방법.
- [0488] 146. 배열 143 또는 144에 있어서, PCSK9 저해제 또는 항-PCSK9 항체가 에볼로쿠맙이고, 에볼로쿠맙이 2주마다

적어도 140 mg의 양으로 투여되는, 방법.

[0489] 147. 배열 143 또는 144에 있어서, 에볼로쿠맙이 매달 1회 적어도 420 mg의 양으로 투여되는, 방법.

[0490] 148. 배열 143 또는 144에 있어서, 항-PCSK9 중화 항체이 양이 적어도 150 mg인, 방법.

[0491] 149. 배열 143 또는 144에 있어서, 항-PCSK9 중화 항체이 양이 적어도 300 mg인, 방법.

[0492] 150. 배열 1, 16, 18, 19, 32, 34, 35, 36, 82, 86, 100, 106, 107, 108, 109, 123, 125, 136 또는 137 중 어느 한 배열에 있어서, 제1 요법, 비-PCSK9 LDL-C 저하제 또는 스타틴이 촉진화된 양의 스타틴으로 구성되거나 포함하며, 제2 요법, PCSK9 LDL-C 저하제, PCSK9 저해제, 비-스타틴 LDL-C 저하제 또는 항-PCSK9 중화 항체가 에볼로쿠맙으로 구성되거나 포함하고, 에볼로쿠맙이 2주마다 적어도 140 mg 또는 매달 1회 420 mg의 양으로 투여되는, 방법.

[0493] 151. 배열 5, 7, 9, 17, 18, 19, 22, 29, 30, 31, 33, 37, 38, 39, 77 또는 101 중 어느 한 배열에 있어서, 제2 요법, PCSK9 LDL-C 저하제, PCSK9 저해제, 비-스타틴 LDL-C 저하제 또는 항-PCSK9 중화 항체가 에볼로쿠맙으로 구성되거나 포함하고, 에볼로쿠맙이 2주마다 적어도 140 mg 또는 매달 1회 420 mg의 양으로 투여되는, 방법.

[0494] 152. 배열 150 또는 151에 있어서, 대상체가 임상적 죽상경화성 심혈관 질병을 갖고 있고, 상기 방법이 심근 경색, 뇌졸중, 및/또는 관상동맥 재개통의 위험을 감소시키는, 방법.

[0495] 153. 배열 150 또는 151에 있어서, 대상체가 1차(이형접합성 가족성(heterozygous familial) 및 비-가족성) 고지질혈증을 갖는, 방법.

[0496] 154. 배열 150 내지 153 중 어느 한 배열에 있어서, 에볼로쿠맙이 예비충전 카트리지를 갖는 자동주사기(autoinjector) 또는 온-바디 주입기(on-body infusor)를 통해 투여되는, 방법.

[0497] 155. 죽상경화성 심혈관 질병 및/또는 1차(이형접합성 가족성 및 비-가족성) 고지질혈증을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료를 대상체에게 제공하는 단계를 포함하고, 치료는 스타틴; 및 에볼로쿠맙을 포함하고, 여기서, 에볼로쿠맙은 2주마다 적어도 140 mg 또는 매달 1회 420 mg의 양으로 제공되는, 방법.

[0498] 156. 죽상경화성 심혈관 질병 및/또는 1차(이형접합성 가족성 및 비-가족성) 고지질혈증을 치료하는 방법으로서, 20, 40 또는 80 mg의 아토르바스타틴; 40 또는 80 mg의 심바스타틴; 5, 10, 20 또는 40 mg의 로수바스타틴; 80 mg의 프라바스타틴, 80 mg의 로바스타틴, 또는 4 mg의 피타바스타틴 중 적어도 하나를 제공받는 단계; 및 에볼로쿠맙을 2주마다 적어도 140 mg 또는 매달 1회 420 mg의 양으로 제공받는 단계를 포함하는, 방법.

[0499] 157. 죽상경화성 심혈관 질병 및/또는 1차(이형접합성 가족성 및 비-가족성) 고지질혈증을 치료하는 방법으로서, 20, 40 또는 80 mg의 아토르바스타틴; 40 또는 80 mg의 심바스타틴; 5, 10, 20 또는 40 mg의 로수바스타틴; 80 mg의 프라바스타틴, 80 mg의 로바스타틴, 또는 4 mg의 피타바스타틴 중 적어도 하나를 제공하거나 투여하는 단계; 및 에볼로쿠맙을 2주마다 적어도 140 mg 또는 매달 1회 420 mg의 양으로 제공하거나 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0500] 158. 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법으로서, 70 mg/dL 초과의 LDL-C 수준을 갖는 대상체를 식별하는 단계; 및 대상체에게 항-PCSK9 중화 항체를, LDL-C 수준을 40 mg/dL 미만, 30 mg/dL 미만 또는 20 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0501] 159. 상기 배열들 중 어느 한 배열에 있어서, LDL-C 수준의 저하 및 질병 진행의 감소 또는 이들의 임의의 조합을 위해, 상기 배열들 중 어느 한 배열에서의 적응증(indication) 및/또는 목표가, A) 주요 혈관 사건, 심혈관 사건, 주요 심혈관 부작용 사건, 주요 사지 이상 사건, 사지 이상 사건, PAD, 치명적 MI 및/또는 비-치명적 MI 및 치명적 및/또는 비-치명적 관상동맥 재개통 중 적어도 하나, a) 관상동맥 재개통, b) 심근 경색 및 c) 뇌혈관 발작의 복합, a) 심혈관 사망, b) 심근 경색, c) 뇌졸중, d) 불안정 협심증에 의한 입원 또는 e) 관상동맥 재개통, 응급 관상동맥 재개통의 복합, a) 심혈관 사망, b) 심근 경색, c) 뇌졸중, d) 불안정 협심증에 의한 입원 또는 e) 관상동맥 재개통 또는 심혈관 사건 중 적어도 하나의 위험을 적어도 10%만큼 감소시키는 것, 또는 B) 죽상경화성 심혈관 질병의 치료, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 치료, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 퇴행의 제공, 완전 치료 용량의 스타틴을 관용할 수 없는 대상체의 치료, 완전 치료 용량의 비-PCSK9 LDL-C 저하제를 관용할 수 없는 대상체의 치료, 양호하게 관용되는 용량에서 더 큰 LDL-C 저하 및 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 퇴행을 생성하기 위한 PCSK9 저해 요법과 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법의 조합, 질병 진행의 감소, 대상

체에서 죽상경화관의 양의 감소, 양호하게 관용되는 용량에서 더 큰 LDL-C 저하 및 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 퇴행을 생성하기 위한 에볼로쿠맙과 스타틴 요법의 조합, 대상체에서 80 mg/dL 미만까지의 LDL-C 수준의 감소, 대상체에서 총 아테롬 부피(TAV)의 감소, 대상체에서 아테롬 부피 퍼센트(PAV)의 감소 중 적어도 하나, 중 적어도 하나의 대신에 적용되는, 방법.

- [0502] 160. 상기 제공된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 조합 요법을 포함하고, 비-PCSK9 저질 저하 요법, 비-PCSK9 LDL-C 저하제 또는 스타틴이 제1 요법으로서 사용되는, 방법.
- [0503] 161. 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 a) 스타틴-불관용 대상체를 식별하는 단계, b) 스타틴-불관용 대상체에게 저용량 또는 무용량(no dose)의 스타틴 치료를 투여하는 단계, 및 c) 대상체에게 소정량의 항-PCSK9 중화 항체를 투여하여, 스타틴 불관용 대상체의 LDL-C 수준을 60 mg/dL 미만, 예컨대 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20 mg/dL 이하까지 저하시켜, 이로써 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0504] 162. 상기 제공된 배열 중 임의의 배열에 있어서, 대상체의 비-HDL-C 수준이 100, 90, 80, 70, 60, 50 또는 40 미만까지 감소되는, 방법.
- [0505] 163. 배열 162에 있어서, 대상체의 1차, 2차, CVD, MI, 뇌졸중, pevasc, 및/또는 불안정 협심증에 의한 입원 ("HUA")의 위험이 감소되는, 방법.
- [0506] 164. 배열 1, 16, 18, 19, 32, 34, 35, 36, 82, 86, 100, 106, 107, 108, 109, 123, 125, 136, 137, 7, 9, 17, 18, 19, 22, 29, 30, 31, 33, 37, 38, 39, 77 또는 101 중 어느 한 배열에 있어서, 제2 요법, PCSK9 LDL-C 저하제, PCSK9 저해제, 비-스타틴 LDL-C 저하제 또는 항-PCSK9 중화 항체가 에볼로쿠맙의 6개의 CDR 중 적어도 1개를 포함하는, 방법.
- [0507] 165. 배열 164에 있어서, 제2 요법, PCSK9 LDL-C 저하제, PCSK9 저해제, 비-스타틴 LDL-C 저하제 또는 항-PCSK9 중화 항체가 에볼로쿠맙의 6개 CDR을 모두 포함하는, 방법.
- [0508] 166. 배열 165에 있어서, 6개의 CDR이 도 8 내지 11에서 21B12로 지정된 구축물의 6개 CDR인, 방법.
- [0509] 167. 배열 164에 있어서, 제2 요법, PCSK9 LDL-C 저하제, PCSK9 저해제, 비-스타틴 LDL-C 저하제 또는 항-PCSK9 중화 항체가 에볼로쿠맙의 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열을 포함하는, 방법.
- [0510] 168. 배열 167에 있어서, 제2 요법, PCSK9 LDL-C 저하제, PCSK9 저해제, 비-스타틴 LDL-C 저하제 또는 항-PCSK9 중화 항체가 도 12에 제시된 바와 같은 에볼로쿠맙 중쇄 및 경쇄를 포함하는, 방법.
- [0511] 일부 실시형태에서, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 a) 스타틴-불관용 대상체를 식별하는 단계, b) 스타틴-불관용 대상체에게 저용량 또는 무(no)용량의 스타틴 치료를 투여하는 단계, 및 c) 스타틴 불관용 대상체의 LDL-C 수준을 60 mg/dL 미만까지 저하시키기 위해 이러한 대상체에게 PCSK9 LDL-C 저하제, PCSK9 저해제, 비-스타틴 LDL-C 저하제, 항-PCSK9 중화 항체, 에볼로쿠맙, 알리로쿠맙, 및/또는 에볼로쿠맙이나 알리로쿠맙과 경쟁하는 항체 중 적어도 하나의 소정량을 투여하여, 이로써 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 이들의 LDL-C를 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20 mg/dL 이하까지 저하시키기에 충분히 오래, 충분한 항-PCSK9 중화 항체로 치료받는다. 일부 실시형태에서, 항체는 에볼로쿠맙이다. 단지 단일 요법만 이용되는 경우, 이러한 요법은 용어가 본원에 사용된 바와 같이 "조합 요법"인 것으로 여겨지지 않는다. 그러나, 조합 요법에 대해 본원에 제공된 임의의 실시형태는 이들이 적절한 변형을 허용하는 한, 본 발명의 매우 낮은 LDL-C 요법에 대해서도 고려된다. 특히, PCSK9 LDL-C 저하제, PCSK9 저해제, a 비-스타틴 LDL-C 저하제, 항-PCSK9 중화 항체, 에볼로쿠맙, 알리로쿠맙, 및/또는 에볼로쿠맙이나 알리로쿠맙과 경쟁하는 항체 중 적어도 하나의 사용은 대상체에서 이례적으로 낮은 LDL-C 수준을 초래할 것이며, 이는 (해당 특정 실시형태에 대해) 주지된 이득을 제공할 것이다.
- [0512] 일부 실시형태에서, 상기 방법 중 임의의 방법을 달성하기 위한 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 제1 요법과 제2 요법의 조합일 수 있다. 일부 실시형태에서, 요법은 개별 구성성분으로서 제공될 수 있고, 각각의 구성성분은 대상체에게 개별적으로 또는 동시에 시행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 2차 요법은 복부, 대퇴부 또는 상완에 시행된다.
- [0513] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법 중 하나 이상은 임상적 죽상경화성 심혈관 질병을 갖는 성인에서 심근 경색, 뇌졸중 및 관상동맥 재개통의 위험을 감소시키는 데 사용될 수 있다.

- [0514] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법 중 하나 이상은 1차(이형접합성 가족성 및 비-가족성) 고지질혈증을 갖는 성인의 치료를 위해 저밀도 지질단백질 콜레스테롤(LDL-C)을 감소시키고자 식이 요법에 대한 부가물로서, 단독으로 또는 다른 지질-저하 요법(예를 들어 스타틴, 에제티미비)과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0515] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법 중 하나 이상은 LDL-C의 추가의 저하를 필요로 하는 동형접합성 가족성 고콜레스테롤혈증 (HoFH)을 갖는 환자에서 식이 요법에 대한 부가물 및 다른 LDL-저하 요법(예를 들어 스타틴, 에제티미비, LDL 성분채집술(apheresis))으로서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 비-PCSK9 지질 저하 요법은 성분채집술과 같은 시술을 포함한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 임의의 조합 요법은 비-PCSK9 지질 저하 치료 및/또는 스타틴 요법 및/또는 PCSK9 요법을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 임의의 조합 요법은 비-PCSK9 지질 저하 치료 및/또는 PCSK9 요법을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 임의의 조합 요법은 비-PCSK9 지질 저하 치료 및/또는 스타틴 요법을 포함할 수 있다.
- [0516] 일부 실시형태에서, 420 mg 용량의 REPATHA가: 9분에 걸쳐 예비충전 카트리지를 갖는 1회용 온-바디 주입기를 사용함으로써, 또는 1회용 예비충전 자동주사기 또는 1회용 예비충전 주사기를 사용하여 30분 이내에 연속적으로 3회 주사를 제공함으로써 투여될 수 있다.
- [0517] 일부 실시형태에서, 경화반 감소를 위해 조합 요법을 받는 대상체의 경우, 이러한 대상체는 위험 인자를 갖지 않거나 상대적으로 적게 가진다(예를 들어 도 39 및 실시예 19에 서술된 바와 같음). 일부 실시형태에서, 대상체는 위험 또는 위험한 수축기 혈압을 가리키는 PAV, HbA1c 및 아포지질단백질 A-I의 변화($p=0.01$)가 결여되어 있다.
- [0518] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 임의의 방법에 의해 치료받는 대상체는 11.8 내지 49 mg/dL의 Lp(a) 수준을 가진다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 조합 요법은 정상 Lp(a) 수준을 갖는 대상체에게 적용될 수 있고, 이러한 대상체는 감소된 아데롬성 동맥경화증 위험과 관련하여, 조합 요법에 의해 제공되는 집중적인 지질 저하 결과로부터 이득을 여전히 제공받을 수 있다. 따라서, 대상체는 70 미만, 60 미만, 50 미만, 40 미만, 또는 예를 들어 30 mg/dL 미만까지 저하된 이들의 LDL-C 수준을 가짐으로써 추가의 이득을 제공받을 수 있다.
- [0519] 일부 실시형태에서, 대상체는 주요 CV 사건에서 더 큰 절대 감소를 제공받는다. 이러한 결론은 예를 들어 실시예 22에서 뒷받침될 수 있다. 일부 실시형태에서, 고위험 대상체는 대상체의 LDL-C 수준을 70 미만, 60 미만, 50 미만, 40 미만 또는 예를 들어 30 mg/dL 미만보다 낮은 수준까지 감소시키기 위해 본원에 제공된 바와 같은 조합 요법(예를 들어 스타틴 및 에볼로ку맙)을 제공받는다. 중간 위험의 대상체에게 위험(즉상경화성 CV 질병의 중간 위험; TRS 2° P 점수=24; 집단의 79%)은 Pbo 단독과 비교하여 EvoMab으로 3년째에 CV 사망, MI 또는 뇌졸중에서 적어도 1.9% 절대 위험 감소(ARR)를 가질 수 있다. 고-위험 대상체에게 위험(즉상경화성 CV 질병의 고위험, 5 이상의 점수; 16%)은 CV 사망, MI 또는 뇌졸중에서 3.6% ARR을 가질 수 있다(예를 들어 도 52 및 실시예 22 참조).
- [0520] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 임의의 방법은 제1 사건의 위험만 아니라, 대상체에서 주요 혈관 사건의 총 수를 감소시키기 위해 이용될 수 있다. 이는 예를 들어 본 발명의 실시예 23에서 뒷받침될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 조합 요법 중 하나를 받는 대상체는 70 미만, 60 미만, 50 미만, 40 미만, 또는 예를 들어 30 mg/dL 미만까지 저하된 이들의 LDL-C 수준을 가질 수 있으며, 이는 결국 단지 제1 주요 심혈관 사건의 위험을 감소시킬 수 있는 것이 아니라, 발생한다면, 임의의 후속 심혈관 사건의 위험을 감소시킬 것이다. 이러한 감소는 2, 4, 6, 8, 10, 12개월, 또는 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2, 2, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3년 이상에 걸쳐 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 후속 MI, 뇌졸중, 또는 관상동맥 재개통의 위험은 대상체에서 이러한 사건의 발생 가능성 및 발생까지의 시간 둘 모두에서 감소된다.
- [0521] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 임의의 방법은 경화반 과열과 관련된 다양한 하위유형의 MI, 더 작고 더 큰 MI, 및 STEMI 및 NSTEMI 둘 모두, 및/또는 유형 1 내지 4에 걸쳐 MI의 위험을 감소시키기 위해 이용될 수 있다. 이는 예를 들어 본 발명의 실시예 24에서 뒷받침될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 조합 요법 중 하나를 받는 대상체는 70 미만, 60 미만, 50 미만, 40 미만, 또는 예를 들어 30 mg/dL 미만까지 저하된 이들의 LDL-C 수준을 가질 수 있으며, 이는 경화반 과열과 관련된 다양한 하위유형의 MI, 더 작고 더 큰 MI, 및/또는 STEMI 및 NSTEMI 둘 모두, 유형 1, 유형 2, 유형 3, 및/또는 유형 4에 걸쳐 MI의 위험의 감소를 허용할 것이다. 일부 실시형태에서, 이는 특히 STEMI, NSTEMI, 유형 1, 및/또는 유형 4 하위유형의 MI에 유용하다. 일부 실시형태에서, 다양한 트로포닌 역치의 MI 또한 위험이 감소될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 임의의 조합 방법은 특히, 상승된 트로포닌을 갖는 대상체에게 유용하다. 하기 실시예에 서술된 바와 같이 일부 실시형태

에서, 당업자는 $10 \times ULN$ 이상의 Tn만큼 큰 대상체에서 MI를 감소시키기 위해 조합 요법을 이용할 수 있다. 따라서, 이러한 방법은 특히, 상승된 트로포닌을 갖는 대상체에서 유리할 수 있고, 이러한 방법은 상기 방법으로부터 추가의 이득을 가질 대상체에 대한 스크린으로서 사용될 수 있다(예를 들어 10배 더 큰 수준의 예를 들어 트로포닌).

[0522] 일부 실시형태에서, 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 대상체에게 제1 요법을 제공하는 단계로서, 여기서 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함하는 단계, 및 대상체에게 제2 요법을 시행하는 단계로서, 여기서 제2 요법은 PCSK9 저해제를 포함하는 단계를 포함한다. 대상체는 뇌졸중 및/또는 당뇨병의 이력을 가진다. 이러한 방법은 본원에 제공된 임의의 다른 조합 실시형태와 조합될 수 있다.

[0523] "뇌졸중"에 관하여 본원에 제공된 실시형태에 대해, "뇌졸중"의 개시내용은 "치명적 뇌졸중", "비-치명적 뇌졸중", 및 "치명적 뇌졸중"과 "비-치명적 뇌졸중" 둘 모두를 포함하여 뇌졸중과 관련된 모든 실시형태를 개시한다. 유사하게는, "치명적 뇌졸중"의 개시내용은 또한, 비-치명적 MI에서 이러한 방법의 사용의 고려, 또는 마찬가지로 둘 모두에 대한 광범위한 사용을 나타낸다.

[0524] "MI"에 관하여 본원에 제공된 실시형태에 대해, "MI"의 개시내용은 "치명적 MI", "비-치명적 MI", 및 "치명적 MI"와 "비-치명적 MI" 둘 모두를 포함하여 MI와 관련된 모든 실시형태를 개시한다. 유사하게는, "치명적 MI"의 개시내용은 또한, 비-치명적 MI에서 이러한 방법의 사용의 고려, 또는 마찬가지로 둘 모두에 대한 광범위한 사용을 나타낸다.

[0525] "관상동맥 재개통"에 관하여 본원에 제공된 실시형태에 대해, "관상동맥 재개통"의 개시내용은 "응급 관상동맥 재개통", "비-응급 관상동맥 재개통", 및 "응급 관상동맥 재개통"과 "비-응급 관상동맥 재개통" 둘 모두를 포함하여 관상동맥 재개통과 관련된 모든 실시형태를 개시한다. 유사하게는, "응급 관상동맥 재개통"의 개시내용은 또한, 관상동맥 재개통에서 이러한 방법의 사용의 고려, 또는 마찬가지로 둘 모두에 대한 광범위한 사용을 나타낸다.

발명의 효과

[0526] 본 발명은 아테롬성 동맥경화증의, 퇴행(regression)을 포함하는 치료 및/또는 심혈관 결과의 개선을 제공하는 조합 요법을 제공한다. 일반적으로 이는 제2, PCSK9 저해 요법(예컨대 PCSK9 항체 또는 항-RNA)과 조합된 제1, 비-PCSK9 LDL-C 저하제(예컨대 스타틴 또는 다른 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법)를 포함하는 것으로 기재된다. 대상체의 LDL-C 수준을 적절한 시간 동안 매우 낮은 수준까지 감소시키기 위해 적절하게 상승된 수준에서 이 두 요법을 적용하는 것은 아테롬성 동맥경화증으로부터의 추가 보호의 부가 이득을 제공하고 대상체의 심혈관 결과를 개선하는 것으로 밝혀졌다.

도면의 간단한 설명

[0527] 도 1은 GLAGOV 연구 동안 환자의 배치(disposition)를 도시한다.

도 2는 연구 동안 플라시보(원형) 및 에볼로쿠맙(삼각형)으로 치료받은 환자에서 LDL-C에서의 평균(土표준 오차) 퍼센트 변화를 도시한다.

도 3은 기준선으로부터 78주 추적 조사까지 1차 종점, 아테롬 부피 퍼센트(PAV)의 변화의 사전명시된 하위그룹 분석을 도시한다. 결과는 최소 제곱 평균土표준 오차로서 표현되고, LDL-C, 저밀도 지질단백질 콜레스테롤; 비-HDL-C, 비-고밀도 지질단백질 콜레스테롤; PCSK9, 전단백질(protein) 컨버타제 서브틸리신 캡신 유형 9; TAV, 총 아테롬 부피이다.

도 4a는 기준선 LDL-C에 따라 계층화된 플라시보(흰색) 및 에볼로쿠맙(검정색) 치료군에서 아테롬 부피 퍼센트의 변화(PAV, 좌측 패널) 및 PAV의 퇴행을 나타내는 환자의 퍼센트(우측 패널)를 도시한다.

도 4b는 기준선 LDL-C에 따라 계층화된 플라시보(흰색) 및 에볼로쿠맙(검정색) 치료군에서 총 아테롬 부피의 변화(TAV, 좌측 패널) 및 TAV의 퇴행을 나타내는 환자의 퍼센트(우측 패널)를 도시한다.

도 4c는 70 mg/dL 미만의 기준선 LDL-C를 갖는 대상체의 탐색 하위그룹으로부터의 데이터를 도시한다.

도 4d는 70 mg/dL 미만의 기준선 LDL-C를 갖는 대상체의 탐색 하위그룹으로부터의 데이터를 도시한다.

도 5는 일련의 IVUS 평가를 받고 있는 모든 환자에서 달성된 LDL-C 수준과 아테롬 부피 퍼센트의 변화 사이의

연관성(95% 신뢰 구간과 함께)을 예시하는 국소 퇴행(LOESS; local regression) 곡선을 도시한다.

도 6은 PCSK9 저해제의 일부 실시형태의 일부 서열 양태를 도시한다. 강조된 영역은 가변 영역을 의미한다.

도 7은 PCSK9 저해제의 일부 실시형태의 일부 서열 양태를 도시한다. 강조된 영역은 가변 영역을 의미한다.

도 8은 PCSK9 저해제의 일부 실시형태의 일부 서열 양태를 도시한다(도 8은 도 10과 관련이 있음).

도 9는 PCSK9 저해제의 일부 실시형태의 일부 서열 양태를 도시한다(도 9는 도 11과 관련이 있음).

도 10은 PCSK9 저해제의 일부 실시형태의 일부 서열 양태를 도시한다(도 10은 도 8과 관련이 있음).

도 11은 PCSK9 저해제의 일부 실시형태의 일부 서열 양태를 도시한다(도 11은 도 9와 관련이 있음).

도 12는 PCSK9 저해제의 일부 실시형태의 일부 서열 양태를 도시한다.

도 13은 PCSK9 저해제의 일부 실시형태의 일부 불변 도메인 서열 양태를 도시한다.

도 14a는 성숙 형태의 PCSK9의 아미노산 서열을 도시하며, 프로-도메인(pro-domain)에는 밑줄이 그어져 있다.

도 14ba 내지 14bd는 PCSK9의 아미노산 및 핵산 서열을 도시하며, 프로-도메인에는 밑줄이 그어져 있고, 신호 서열은 볼드체로 되어 있다.

도 15는 시간 경과에 따른 LDL 콜레스테롤 수준을 도시한 그래프이다.

도 16a 및 16b는 심혈관 사건의 누적 발생률을 도시한 그래프이다. 1차 종점(심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통의 복합; 도 16a) 및 주요 2차 효능 종점(심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 복합; 도 16b)에 대한 누적 사건율이 제시되어 있다.

도 17은 FOURIER에 대한 시험 콘소트 다이어그램(trial consort diagram)이다.

도 18은 시간 경과에 따른 LDL 콜레스테롤 값을 도시한 그래프이다. 데이터는, 120주를 통해 모든 측정을 받았으며, 연구 약물을 중단하지 않았고, 공존(concomitant) 백그라운드 지질 저하 요법을 변화시키지 않은 11077명의 환자의 고정된 코호트에 존재한다. 2개의 암(arm)에 95% 신뢰 구간과 함께 중앙값이 제시된다. 콜레스테롤에 대한 값을 밀리몰/리터로 전환시키기 위해, 0.02586을 곱한다.

도 19는 다양한 지질 매개변수를 나타내는 일련의 그래프이다. 중앙값 변화인 트리글리세라이드 및 Lp(a)를 제외하고 48주째에 평균 변화가 나타나 있다. 오차 막대는 95% CI를 의미한다.

도 20은 1차 종점에 대한 랜드마크 분석을 보여주는 2개의 그래프이다.

도 21은 2차 종점에 대한 랜드마크 분석을 보여주는 2개의 그래프이다.

도 22는 다양한 하위그룹에서의 효능을 도시한다.

도 23은 LDL-C에서 1 mmol/L 당 위험비(95%CI) 감소를 도시한다.

도 24a는 증후성 PAD를 갖는 환자(실선) 및 갖지 않는 환자(파선)에서 치료(진한 것은 에볼로쿠맙이며, 더 밝은 것은 플라시보임)에 의한 1차 복합 종점(심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증, 관상동맥 재개통)을 도시한 그래프이다.

도 24b는 증후성 PAD를 갖는 환자 및 갖지 않는 환자에서 치료(진한 것은 에볼로쿠맙이며, 더 밝은 것은 플라시보임)에 의한 주요 2차 복합 종점(심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중)을 도시한 그래프이다.

도 25a는 모든 무작위화된 환자에서 치료(진한 것은 에볼로쿠맙이며, 더 밝은 것은 플라시보임)에 의한 주요 사지 이상 사건(급성 사지 혀혈증, 대절단 또는 응급 혈관재개통의 복합)을 도시한 그래프이다.

도 25b는 증후성 PAD를 갖는 환자에서 치료(진한 것은 에볼로쿠맙이며, 더 밝은 것은 플라시보임)에 의한 주요 사지 이상 사건(급성 사지 혀혈증, 대절단 또는 응급 혈관재개통의 복합)을 도시한 그래프이다.

도 26은 증후성 PAD를 갖는 환자 및 갖지 않는 환자에서 치료(진한 것은 에볼로쿠맙이며, 더 밝은 것은 플라시보임)에 의한 주요 심혈관 부작용 사건(MACE; 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중) 및 주요 사지 이상 사건(MALE; 급성 사지 혀혈증, 대절단 또는 응급 혈관재개통)의 복합을 도시한 그래프이다.

도 27은 달성된 LDL-C와 주요 사지 이상 사건(MALE; 급성 사지 혀혈증, 대절단 또는 응급 혈관재개통) 사이의

관계를 도시한 그래프이다.

도 28은 플라시보 환자에서 2.5년째에 기준선에서 증후성 PAD에 의한 심혈관 결과를 나타내는 그래프이다.

도 29는 플라시보 환자에서 2.5년째에 질병 상태에 의한 CV 사망, MI 또는 뇌졸중을 도시한 그래프이다.

도 30은 플라시보 환자에서 2.5년째에 기준선에서 증후성 PAD, 및 MI/뇌졸중 없음에 의한 심혈관 결과를 도시한 그래프이다.

도 31은 플라시보 환자에서 2.5년째에 기준선에서 증후성 PAD, 및 MI/뇌졸중 없음에 의한 사지 결과를 도시한 그래프이다.

도 32는 증후성 하지 PAD를 갖는 환자에서 치료군에 의한 LDL 콜레스테롤을 도시한 그래프이다.

도 33a는 PAD를 가지며 MI 또는 뇌졸중은 없는 환자에서 1차 종점을 도시한 그래프이다.

도 33b는 PAD를 가지며 MI 또는 뇌졸중은 없는 환자에서 CV 사망, MI, 또는 뇌졸중을 도시한 그래프이다.

도 33c는 PAD를 가지며 MI 또는 뇌졸중은 없는 환자에서 주요 사지 이상 사건을 도시한 그래프이다.

도 34는 PAD를 가지며 MI 또는 뇌졸중은 없는 환자에서 MACE 또는 MALE를 도시한 그래프이다.

도 35는 PAD를 갖는 환자에서 달성된 LDL-C 및 MACE 또는 MALE를 도시한 그래프이다.

도 36은 PAD를 가지며 MI 또는 뇌졸중은 없는 환자에서 달성된 LDL-C 및 MACE 또는 MALE를 도시한 그래프이다.

도 37은 GLAGOV 시험 도식을 도시한다.

도 38은 아테롬 부피 퍼센트를 결정하기 위한 단면 내강 및 식을 도시한다.

도 39는 경화반 진행 및 아테롬 부피 퍼센트를, 존재하는 위험 인자의 수의 함수로서 보여주는 그래프를 도시한다.

도 40은 FOURIER 시험 설계를 도시한다.

도 41은 플라시보 대 에볼로쿠맙에 대한 FOURIER 시험에 대한 1차 결과를 도시한 그래프를 도시한다.

도 42는 MI로부터의 시간을 기초로 CVD, MI 또는 뇌졸중의 위험을 도시한 그래프이다.

도 43은 과거 MI의 수를 기초로 CVD, MI 또는 뇌졸중의 위험을 도시한 그래프이다.

도 44는 다혈관 질병의 존재를 기초로 CVD, MI 또는 뇌졸중의 위험을 도시한 그래프이다.

도 45는 과거 MI로부터의 시간을 기초로 CVD, MI 또는 뇌졸중의 위험을 도시한 그래프이다.

도 46은 과거 MI로부터의 시간 및 과거 MI의 수를 기초로 CVD, MI 또는 뇌졸중의 위험을 도시한 그래프이다.

도 47은 과거 MI로부터의 시간 및 다혈관 질병의 존재를 기초로 CVD, MI 또는 뇌졸중의 위험을 도시한 그래프이다.

도 48은 위험 특징이 없는 대상체에서 에볼로쿠맙 요법의 이득을 도시한 그래프이다.

도 49는 1 이상의 위험 특징을 갖는 대상체에서 에볼로쿠맙 요법의 이득을 도시한 그래프이다.

도 50은 고-위험 MI 특징을 갖는 대상체에서 (CVD, MI 또는 뇌졸중에 대한) 에볼로쿠맙 요법의 이득을 도시한 그래프이다.

도 51은 고-위험 MI 특징을 갖는 대상체에서 (CVD, MI 또는 뇌졸중에 대한) 에볼로쿠맙 요법의 이득을 도시한 그래프이다.

도 52는 저, 중 또는 고 TIMI 위험 점수에 대한 CV 사망, MI 또는 뇌졸중의 3년 KM 비율을 도시한 그래프이다.

도 53은 예방된 총 1차 종점(a) 및 Wei, Lin Weissfeld 모델을 사용한 1차 종점 사건을 도시한 그래프 세트이다.

도 54a 및 54b는 FOURIER에서 에볼로쿠맙을 이용하여 감소된 MI의 유형 54A 및 크기 54B를 도시한 그래프 세트이다.

도 55는 사건까지의 시간(time-to-event) 종점까지 평균 포스트기준선 비-HDL-C에 의한 조정된 사건율을 도시한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0528] **실시예 1**

[0529] 도입

본 실시예는 혈관내 초음파(GLAGOV) 시험에 의해 측정된 바와 같이 PCSK9 항체를 이용한 경화반 퇴행의 전반적인 평가의 결과를 서술하고 제시한다. 이러한 시험은 하기를 포함한 몇몇 근본적인 과학적 질문을 평가하였다: PCSK9 저해가 아데롬성 동맥경화증의 진행을 감소시키는지, 및 스타틴과 PCSK9 저해제의 조합을 이용하여 매우 낮은 LDL-C 수준을 달성하는 것이 IVUS에 의해 측정된 바와 같이 관상동맥 질병의 진행을 추가로 감소시키는 데 있어서 충분적인 값을 제공하는지. 그 결과는 또한, (매우 낮은 LDL-C 수준을 달성하는) 조합 요법의 결과가 진행을 감소시킬 뿐만 아니라 실제로 장애를 역전시킬 수 있음을 언급하였다.

[0531] **방법**

[0532] **연구 설계**

GLAGOV 시험은 무작위화된, 멀티센터, 이중-맹검이며, 각각의 장소(site)의 기관생명윤리위원회에서 프로토콜을 승인하였고, 환자는 고지에 입각한 동의서를 제출하였다. 프로토콜 및 통계 분석 플랜은 JAMAnetwork.com에서 이용 가능하고, 시험의 설계는 이전에 기재되었다.¹²

18세 이상의 환자는, 이들이 임상적으로-지시된 관상동맥 혈관조영술에서 20% 이상의 적어도 하나의 심외막 관상동맥 협착을 나타내고 50% 이하의 시각적 폐색(visual obstruction)을 갖고 있어서 이미징에 적합한 표적 혈관을 갖고 있다면, 적격이었다. 환자는 안정한 스타틴 용량으로 적어도 4주 동안 치료를 받아 왔고 1개의 주요 또는 3개의 부차 심혈관 위험 인자와 함께 80 mg/dL 이상 또는 60 내지 80 mg/dL의 LDL-C를 가질 필요가 있었다. 주요 위험 인자는 비-관상동맥 죽상경화성 혈관 질병, 앞선 2년 이내에 심근 경색 또는 불안정 협심증에 의한 입원 또는 2형 진성 당뇨병을 포함하였다. 부차 위험 인자는 현재 담배 흡연, 고혈압, 낮은 수준의 고밀도 지질단백질 콜레스테롤(HDL-C), 조기 관상동맥 심장 질병의 가족력, 2 mg/L 이상의 고 민감성 C-반응성 단백질(hs-CRP), 또는 남성의 경우 50세 이상 및 여성의 경우 55세 이상의 연령을 포함하였다. 설계에 의해, 60 내지 80 mg/dL의 입장(entry) LDL-C를 갖는 환자는 총 환자 코호트의 25%까지 제한되었다. 스크리닝 시 현재 지질-변형 요법을 받지 않는 환자에 대해 4주의 지질 안정화 기간을 포함시켰다. 스타틴에 대해 불관용인 환자의 포함은 총 코호트의 10%까지 제한되었다. 환자가 비조절형 당뇨병 또는 고혈압 또는 심부전, 신기능장애 또는 간질병을 갖고 있다면 이러한 환자를 배제시켰다. 공존 치료 및 질병 진행에서 잠재적인 차이를 평가하기 위해, 연구 프로토콜에 의해 결정된 고정된 범주에 따라 인종을 식별하기 위해 환자에게 질문을 하였다.

환자는 76주 동안 피하 주사를 통해 매달 투여되는 에볼로쿠맙 420 mg 또는 플라시보를 이용한 치료에 대해 음성 자동 응답 시스템을 사용하여 4의 블록 크기와 함께 1:1 배정비(allocation ratio)에서 무작위화를 수행하였다. 치료 기간 동안, 환자는 4, 12, 24, 36, 52, 64, 76주째에 내원하였고, 78주째에 IVUS 이미징을 반복하였다. 치료 지정에 맹검인 임상 사건 위원회가 심혈관 사건을 선고하였다. 학교 심장병 전문의가 주도하는 독립적인, 비맹검(unblinded) 데이터 모니터링 위원회가 연구 동안 임상 시험 안전성을 검수하였다.

[0536] 초음파 이미지의 획득 및 분석

관상동맥 혈관조영술 후, 기준선 혈관내 초음파검사를 수행하였다. 이전의 보고서는 이미지 획득 및 분석 방법을 기재하였다.^{3,5,6,13~18} 이미징을 단일 동맥 내에서 수행하고, 중앙 실험실에 의해 스크리닝하였다. 이미지 품질에 대해 사전명시된 요건을 충족하는 환자가 무작위화에 적격이었다. 78주째에, 환자는 동일한 동맥 내에서 제2 초음파검사를 받았다. 디지털화된 이미지를 사용하여, 치료 상태를 알지 못하는 직원이 매칭된 동맥 분절 내에서 이미지의 내강 및 외부 탄성막의 측정을 수행하였다. 측정 직원은 이미징 연구의 순서(기준선 대 추적 조사)에 대해 맹검이었다. 이러한 방법의 정확성 및 재현성은 이전에 보고된 바 있다.^{3,5,6,13~18}

[0538] 1차 효능 척도인 아테롬 부피 퍼센트(PAV)를 하기와 같이 계산하였다:

$$PAV = \frac{\sum(EEM_{면적} - 내강면적)}{\sum EEM_{면적}} \times 100$$

[0539] [0540] 여기서, EEM_{면적}은 외부 탄성막의 단면적이고, 내강면적은 내강의 단면적이다. PAV에서의 변화는 78주째의 PAV - 기준선에서의 PAV로서 계산되었다. 효능의 2차 척도인 정규화된 총 아테롬 부피(TAV)를 하기와 같이 계산하였다:

$$TAV_{정규화} = \frac{\Sigma(EEM_{면적} - 내강면적)}{\text{풀백 (pullback)에서의 이미지의 수}} \times \text{코호트에서의 이미지의 중앙값 수}$$

[0541] [0542] 여기서, 각각의 이미지에서 평균 경화반 면적과, 전체 코호트에서 분석된 이미지의 중앙값 수를 곱하여, 대상체 사이에서 분절 길이의 차이를 보상하였다. 정규화된 PAV에서의 변화는 78주째의 TAV - 기준선에서의 TAV로서 계산하였다. 퇴행은 PAV 또는 TAV에서 기준선으로부터 임의의 감소로서 정의되었다.

효능 종점

[0543] [0544] 1차 효능 종점은 상기 기재된 바와 같이 기준선으로부터 78주째까지의 PAV의 명목상 변화였다. 2차 효능 종점은 시험의 순차적인 순서에서, 상기 기재된 바와 같이 기준선으로부터 78주째까지의 TAV의 명목상 변화, 기준선으로부터의 PAV의 임의의 감소, 및 기준선으로부터의 TAV의 임의의 감소를 포함하였다. 탐색 종점은 선고된 사건 (모든 원인에 의한 사망률(all-cause mortality), 심혈관 사망, 심근 경색, 불안정 협심증에 의한 입원, 관상동맥 재개통, 뇌졸중, 일시적 허혈성 공격[TIA], 및 심부전에 의한 입원)의 발생 및 지질 매개변수의 변화를 포함하였다. 추가의 탐색 사후 분석(post hoc analyse)은 기준선에서 70 mg/dL 미만 또는 초과의 LDL-C를 갖는 환자에서 PAV의 변화 및 PAV의 퇴행을 경험하는 환자의 퍼센트의 비교를 포함하였다. 지역 가중 다항식 퇴행(LOESS) 곡선 접합(curve fitting)을 수행하여, 달성된 LDL-C 수준과 질병 진행 사이의 연관성을 검사하였다.

통계 분석

[0545] [0546] 모든 통계 분석을 SAS 버전 9.4(SAS Inc, Cary NC)를 사용하여 수행하였다. 대략 정규 분포를 갖는 연속형 변수에 대해, 평균 및 표준 편차를 보고한다. 정규 분포되지 않는 변수에 대해, 중앙값 및 사분위수 범위를 보고한다. IVUS 효능 매개변수를 최소 제곱 평균(95% 신뢰 구간[CI])으로서 보고하고, 기준선 값 및 지리학적 영역에 대해 조정된 순위-변환 데이터 상에서 공분산 분석(ANCOVA)을 사용하여 치료군을 비교한다. 치료-중 지질단백질 수준을 시간-가중 평균(95% 신뢰 구간[CI])으로서 보고하고, 치료군 및 지리학적 영역에 대한 조정과 함께 ANCOVA를 사용하여 비교한다. 각각의 측정 사이에서 생성물의 요약 및 총 시간으로 나눈 각각의 방문 사이의 시간 간격에 의해 각각의 실험실 매개변수에 대한 시간-가중 평균을 생성하였다.

[0547] 단계 축소 통계학적 접근법(step down statistical approach)을 적용하여, 1차 종점 및 2차 종점을 조사하였다. 통계 분석 플랜에서 단락 4.1.2에 열거된 바와 같이 순차적인 순서로 우선, 1차 종점을 0.05 유의 성 수준에서 테스트하고, 그 후에 2차 종점을 0.05의 유의성 수준에서 테스트하였다. 다중 대체법(multiple imputation)을 사용한 민감성 분석을 수행하여, 결측(missing) 1차 종점 데이터를 대체하였다. 대체 모델은 공변량으로서 치료군, 백그라운드 스타틴 요법 강도, 영역, 기준선 LDL, 기준선 PAV, 연령 및 성별에 대한 변수를 포함하였다. 1차 종점에 대한 하위그룹 분석을, 통계 분석 플랜의 단락 7.4에 명시된 하위그룹을 사용하여 수행하였다. 치료 상호작용에 의한 하위그룹을 테스트하였다. 70 mg/dL 미만 또는 초과의 기준선 LDL-C를 갖는 환자에서 추가의 탐색 분석을 수행하였다.

[0548] 1차 효능 매개변수인 PAV에서의 변화에 대해, 2.9% 표준 편차를 추정하는 0.71%의 명목상 치료 차이를 검출하기 위해 0.05의 양측 알파에서 90% 파워를 제공하기 위해서는 각각의 치료군에서 356명의 대상체의 시료 크기가 필요하였다. 심혈관 사건을 경험하지 않은 환자로부터 심혈관 사건을 경험하는 환자를 구별하기 위해 0.5%의 차이가 이전에 보고된 바 있다.¹⁹ 25%의 철회율(withdrawal rate)을 추정하면, 950명의 무작위화된 환자가 필요하였다. 모든 보고된 p-값은 양측이다. 0.05 미만의 p-값은 통계학적으로 유의한 것으로 여겨졌다.

결과

대상체 특징

[0551]

연구에 등록된 환자의 배치는 도 1에 예시되어 있다. 2013년 5월 3일부터 2015년 1월 12까지 197개의 센터에서 970명의 환자가 무작위화되었으며, 968명이 연구 약물을 제공받았고, 484명은 에볼로쿠맙 치료군에, 그리고 484명은 플라시보군에 존재하였다. 846명의 환자(87.2%)는 기준선 및 추적 조사 둘 모두에서 평가 가능한 IVUS 이미징을 가졌다. 이들 환자 중에서, 423명은 플라시보군에 존재하였고, 423명은 에볼로쿠맙군에 존재하였다. 연구 약물에의 평균 노출은 17.6개월이었다. 표 1은 무작위화된 환자의 기준선 특징을 보고한다.

표 1. 연구 약물을 제공받은 무작위화된 집단에서 대상체의 기준선 특징(N=968)

매개변수	플라시보(N=484)	에볼로쿠맙(N=484)
연령	59.8±8.8	59.8±9.6
남성 n(%)	350(72.3%)	349(72.1%)
백인 n(%)	452(93.4%)	456(94.2%)
BMI	29.5±5.0	29.4±5.0
고혈압 n(%)	405(83.7%)	398(82.2%)
과거 PCI n(%)	188(38.8%)	189(39.0%)
과거 MI n(%)	171(35.3%)	169(34.9%)
흡연 n(%)	113(23.3%)	124(25.6%)
당뇨병 n(%)	104(21.5%)	98(20.2%)
기준선 스타틴 사용 n(%) †	476(98.3%)	478(98.8%)
고강도 n(%)	290(59.9%)	280(57.9%)
중강도 n(%)	185(38.2%)	196(40.5%)
저강도 n(%)	1(0.2%)	2(0.4%)
기준선 에제티미베 사용 n(%) †	9(2.1%)	9(2.1%)
기준선 약제 n(%) †		
항-혈소판 요법	465(96.1%)	454(93.8%)
베타-차단제	370(76.4%)	362(74.8%)
ACE 저해제	264(54.5%)	260(53.7%)
ARB	92(19.0%)	87(18.0%)

연령 및 BMI는 평균±표준 편차로서 표현됨. † 기준선 스타틴 및 에제티미베 사용은 무작위화 시 지질 안정화 기간의 종결 시 스타틴 또는 에제티미베 요법으로 치료받은 대상체로서 정의됨.

[0552]

표 1(상기)은 기준선 및 추적 조사에서 평가 가능한 이미징을 갖는, 플라시보 또는 에볼로쿠맙으로 치료받은 환자의 임상 특징 및 공존 약제를 서술한다. 결과는 연속형 변수에 대해 평균±표준 편차로서 표현되고, 범주형 변수에 대해 빈도(퍼센트)로서 표현되었다. ACE, 안지오텐신 전환 효소; ARB, 안지오텐신 수용체 차단제; BMI, 체질량 지수; MI, 심근 경색; PCI, 경피적 관상동맥 개입이다.

[0554]

무작위화 시, 58.9%는 고강도 스타틴을 제공받았고, 39.4%는 중강도 스타틴 요법을 받았으며, 이때 1.4%의 환자는 스타틴으로 치료받지 않았다. 기준선에서, 환자는 평균 LDL-C 92.5±27.2 mg/dL 및 1.6(사분위수 범위 0.8, 3.4) mg/L의 중앙값 hsCRP를 가졌다. 평가 가능한 추적 조사 IVUS 이미징을 가진 환자와 그렇지 않은 환자 사이에서, 이들 매개변수에서 어떠한 유의한 차이도 관찰되지 않았다(표 1.1 참조).

표 1.1 평가 가능한 추적 조사 IVUS 이미징과 함께 및 없이, 연구 약물을 제공받은 무작위화된 집단에서 대상체의 기준선 특징(N=968)

매개변수	IVUS 없음(N=122)	IVUS(N=846)
연령	61.0±9.7	59.6±9.1
남성 n(%)	85(69.7)	614(72.6)
백인 n(%)	112(91.8)	796(94.1)
BMI	29.2±4.7	29.4±5.0
당뇨병 n(%)	27(22.1)	175(20.7)
고혈압 n(%)	108(88.5)	695(82.2)
흡연 n(%)	32(26.2)	205(24.2)
과거 MI n(%)	53(43.4)	287(33.9)
과거 PCI n(%)	45(36.9)	332(39.2)
기준선 스타틴 사용 n(%) †	117(95.9)	837(98.9)
고강도 n(%)	62(50.8)	50.8(60.0)
중강도 n(%)	55(45.1)	326(38.5)
저강도 n(%)	0(0)	3(0.4)
기준선 에제티미비 사용 n(%) †	5(4.1)	13(1.5)
기준선 약제 n(%) †		
항-혈소판 요법	115(94.3)	804(95.0)
베타-차단제	88(72.1)	644(76.1)
ACE 저해제	66(54.1)	458(54.1)
ARB	18(14.8)	161(19.0)

연령 및 BMI는 평균±표준 편차로서 표현됨. † 기준선 약제 사용은 무작위화 시 지질 안정화 기간의 종결 시 스타틴 또는 에제티미비 요법으로 치료받은 대상체로서 정의됨

[0555]

생물학적 측정

[0556]

하기 표 2는 추적 조사 IVUS 이미징을 받은 846명의 환자에 대해 기준선 및 치료-중 실험실 값을 요약한 것이다. 78주의 치료 동안, 시간-가중 평균 LDL-C 수준은 플라시보군에서 93.0 mg/dL(기준선으로부터 3.9% 변화로서, 90 mg/dL의 LDL-C를 초래함)이고, 애볼로쿠맙군에서 36.6 mg/dL(기준선으로부터 -59.8% 변화로서, 29 mg/dL의 LDL-C를 초래함)이었으며(P<0.001), 이는 애볼로쿠맙군에서 56.1 mg/dL만큼의 감소와 비교하여 플라시보군에서 0.5 mg/dL만큼의 LDL-C의 증가를 나타내고, 그룹간 차이는 -56.5 mg/dL(95% CI -59.7, -53.4, P<0.001)이었다. (도 2) 애볼로쿠맙-치료 환자는 apoB(-38.8 대 +2.7 mg/dL, 그룹들 사이에서의 차이 -40.6 mg/dL[95% CI -42.9, -38.3], P<0.001), 트리글리세라이드(-9.6 대 +5.6 mg/dL, 그룹들 사이에서의 차이 -19.1 mg/dL[95% CI -27.5, -10.6], P<0.001) 및 Lp(a)(-3.8 대 -0.2 mg/dL, 그룹들 사이에서의 차이 -6.7 mg/dL[95% CI -7.9, -5.5], P<0.001)에서 더 큰 감소, 및 HDL-C 수준에서 더 큰 증가(+4.0 대 +1.2 mg/dL, 그룹들 사이에서의 차이 2.5 mg/dL[95% CI 1.7, 3.4], P<0.001)를 나타내었다. 치료 동안 중앙값 hsCRP 수준은 플라시보군에서 1.4 mg/L(IQR 0.7, 3.0) 및 애볼로쿠맙군에서 1.4 mg/L(IQR 0.7, 3.0)이었으며, P=0.48이다.

표 2

매개변수	기준선			치료-중			절대 변화		
	플라시보(N=484)	에볼로쿠맙(N=484)	P χ^2	플라시보(N=484)	에볼로쿠맙(N=484)	P χ^2	플라시보(N=484)	에볼로쿠맙(N=484)	P χ^2
총 콜레스테롤 (mg/dL)	166.2(34.2)	166.1(34.1)	0.96	169.1(31.5)	108.6(29.8)	<0.001	1.8(-2.0, 5.6)	-59.0(-62.8, -55.2)	<0.001
LDL 콜레스테롤 (mg/dL)*	92.4(26.9)	92.6(27.5)	0.95	93.0(26.8)	36.6(23.5)	<0.001	0.2(-2.9, 3.4)	-56.3(-59.4, -53.1)	<0.001
HDL 콜레스테롤 (mg/dL)	45.4(12.9)	46.7(12.6)	0.13	47.1(12.3)	51.0(13.1)	<0.001	0.7(-0.1, 1.6)	3.3(2.4, 4.1)	<0.001
트리글리세라이드(mg/dL) †	124.5(90.0, 173.0)	117.0(88.0, 155.0)	0.10	130.5(100.3, 560.4)	105.1(82.5, 141.6)	<0.001	8.1(-0.4, 16.6)	-19.1(-27.5, -2.5)	<0.001
비-HDL 콜레스테롤 (mg/dL)	120.8(32.2)	119.4(32.0)	0.51	122.0(30.3)	57.7(28.4)	<0.001	1.1(-2.7, 4.8)	-62.3(-66.0, -58.5)	<0.001
총/HDL 콜레스테롤	3.9(1.1)	3.7(1.1)	0.10	3.8(1.1)	2.3(0.8)	<0.001	-0.1(-0.2, 0.04)	-1.5(--1.6, -1.4)	<0.001
ApoB(mg/dL)	81.9(19.8)	81.1(20.2)	0.55	83.5(18.6)	42.4(17.8)	<0.001	0.3(-2.0, 2.6)	-40.3(-42.6, -38.0)	<0.001
ApoA-I(mg/dL)	139.5(26.0)	140.5(25.3)	0.55	145.4(22.2)	151.6(23.4)	<0.001	3.5(1.5, 5.5)	8.5(6.5, 10.5)	<0.001
ApoB/A-I	0.60(0.17)	0.59(0.18)	0.38	0.59(0.16)	0.29(0.14)	<0.001	-0.02(-0.04, -0.001)	-0.3(-0.33, -0.29)	<0.001
hsCRP(mg/L) ‡	1.6(0.8, 3.4)	1.6(0.8, 3.4)	0.96	1.4(0.7, 3.0)	1.4(0.7, 3.0)	0.26	-0.3(-1.3, 0.6)	-0.4(-1.3, 0.6)	0.35
Lp(a)(mg/dL) #	10.9(3.9, 50.7)	12.1(4.6, 57.1)	0.03	8.9(3.9, 48.1)	7.1(2.5, 46.7)	0.07	-1.0(-2.2, 0.2)	-7.8(-9.0, -6.6)	<0.001
PCSK9(ng/mL)	322.5(99.6)	325.4(95.3)	0.65	307.8(66.6)	146.9(66.8)	<0.001	-7.2(-19.4, 5.0)	-172.8(-184.9, -160.7)	<0.001

[0558]

매개변수	기준선			치료-중			절대 변화		
	플라시보(N=484)	에볼로쿠맙(N=484)	P 값*	플라시보(N=484)	에볼로쿠맙(N=484)	P 값*	플라시보(N=484)	에볼로쿠맙(N=484)	P 값*
글루코스(mg/dL) †¶	107.3(30.3)	104.0(24.1)	0.06	109.4(28.2)	110.1(25.6)	0.72	3.9(1.3, 6.5)	7.8(5.3, 10.4)	0.02
HbA1c(%) ¶	5.9(0.9)	5.8(0.7)	0.44	6.0(0.9)	6.0(0.8)	0.85	0.2(0.1, 0.2)	0.2(0.15, 0.25)	0.09
수축기 BP(mmHg)	129.6(15.5)	131.4(14.9)	0.07	131.9(12.7)	131.5(11.5)	0.55	0.9(-0.7, 2.5)	-1.3(-2.9 0.4)	0.007
이완기 BP(mmHg)	76.7(1.0)	78.0(9.6)	0.03	78.5(7.8)	78.6(7.1)	0.94	2.2(1.0, 3.3)	0.9(-0.2, 1.99)	0.01

* 치료군 사이의 비교에 대한 P 값. 기준선 실험실 변수는 지시되는 경우를 제외하고는, 평균 및 표준 편차를 사용하여 제시된다. † 중앙값 및 사분위수 범위는 비-정규 분포된 매개변수에 대해 제시되고 윌콕슨 순위합 검정(Wilcoxon rank-sum test)을 사용하여 시험된다. ¶ 치료-중 실험실 매개변수는 모든 기준선-후 값의 시간-가중 평균(±표준 오차)이고, 추정치는 치료군 및 영역에 대한 인자와 함께 ANOVA 모델로부터 유래된다. ¶ 최종 측정은 치료-중 값에 대해 사용되고, 절대 변화는 최소 제곱 평균으로서 제시된다(95% 신뢰 구간). *계산된 LDL-C 가 40 mg/dL 미만이거나 트리글리세라이드가 400 mg/dL 초과인 경우, 초원심분리 LDL-C 가 동일한 혈액 시료로부터 결정되었다. # Lp(a) 2.8 로 나누어서 nmol/L로부터 mg/dL로 전환된다. 표 2 는 기준선 및 추적 조사에서 평가 가능한 이미징을 이용한, 플라시보 또는 에볼루맙으로 치료받은 환자의 실험실 측정 및 혈압의 기준선 및 시간-가중 평균 치료-중 값 및 퍼센트 변화를 보여준다. 결과는 기준선에서 평균±표준 편차 및 처리-중 값에 대한 최소 제곱 평균±표준 오차로서 표현된다. Apo, 아포지질단백질; BP, 혈압; HbA1c, 글리코실화된 혜모글로빈; HDL, 고밀도 지질단백질; hsCRP, 고 민감성 C-반응 단백질; LDL, 저밀도 지질단백질; Lp(a), 지질단백질(a); PCSK9, 전단백질(proprotein) 컨버타제 서브틸리신 케신 유형 9.

[0559]

1차 및 2차 IVUS 종점

[0561]

경화반 존재량의 IVUS 측정에서의 변화를 하기 표 3에 요약한다. 표 3은 기준선 및 78-주 추적 조사에서 혈관내 초음파검사 상에서 평가된 바와 같은 1차 및 2차 종점을 기준선으로부터의 변화와 함께 제공한다. 결과를 기준선 및 추적 조사에서 연속형 변수에 대해 평균±SD 및 중앙값(95% 신뢰 구간)로서 표현하고, 범주형 변수에 대해 퍼센트로서 표현하였다. 매개변수에서의 변화를 최소 제곱 평균±표준 오차로서 표현하였다.

표 3. 혈관내 초음파검사 상에서 평가된 바와 같은 1차 및 2차 연구 종점

매개변수	플라시보(N=423)	에볼로쿠맙 (N=423)	그룹들 사이의 차이	P 값
기준선				
아테롬 부피 퍼센트(%)				0.18
평균±SD	37.2±8.5	36.4±8.7	-0.76(-1.9, 0.4)	
중앙값(95%CI)		36.4(35.5, 37.5)		0.63
총 아테롬 부피(mm^3)				
평균±SD	191.4±85.7	187.0±81.8	-4.3(-15.6, 7.0)	0.63
중앙값(95%CI)	175.8(164.0, 187.4)	174.6(164.1, 183.1)		
78 주째 추적 조사				
아테롬 부피 퍼센트(%)				
평균±SD	37.3±8.2	35.6±8.2	-1.7(-2.8, -0.6)	0.002
중앙값(95%CI)	36.8(35.7, 37.8)	35.7(34.8, 36.5)		
총 아테롬 부피(mm^3)				
평균±SD	190.6±84.4	181.5±77.6	-8.9(-19.9, 2.0)	0.23
중앙값(95%CI)	174.4(164.3, 186.6)	169.6(160.9, 180.7)		
기준선으로부터의 변화				
아테롬 부피 퍼센트(%)				그룹들 사이의 P 값†
LS 평균(95% CI)	0.05 (-0.32, 0.42)	-0.95 (-1.33, -0.58)	-1.01 (-1.78, 0.64)	<0.001

기준선으로부터의 변화에 대한 P 값	P=0.78	P<0.001		
총 아테롬 부피(mm^3)				
LS 평균(95% CI)	-0.91(-3.29, 1.47)	-5.80(-8.19, -3.41)	-4.9(-7.3, 2.5)	<0.001
기준선으로부터의 변화에 대한 P 값	P=0.45	P<0.001		
아테롬 부피 퍼센트의 퇴보를 갖는 환자의 퍼센트(%) (95% CI)	47.3(42.5, 52.0)	64.2(59.7, 68.9)	17.0(10.4, 23.6)	<0.001
총 아테롬 부피의 퇴보를 갖는 환자의 퍼센트(%) (95% CI)	48.9(44.2, 53.7)	61.3(56.8, 66.1)	12.5(5.9, 19.2)	<0.001

[0562] † 치료들 사이에서 기준선으로부터의 변화에 대한 비교에 대한 p-값은 공분산 분석으로부터 발생되었음.

[0564] 1차 효능 척도인 PAV는 플라시보군에서 변화하지 않았고(+0.05%, 기준선과 비교하여 P=0.78), 에볼로쿠맙군에서 0.95%만큼 감소하였다(기준선과 비교하여 P<0.001; 그룹들 사이에서의 차이 -1.01%(95% CI -1.78, 0.64)

$P<0.001$). 2차 효능 척도인 TAV는 플라시보군에서 변화하지 않았고(-0.9 mm^3 , 기준선과 비교하여 $P=0.45$), 에볼로쿠맙군에서 5.8 mm^3 만큼 감소하였다(기준선과 비교하여 $P<0.001$; 그룹들 사이에서의 차이 -4.9 mm^3 [95% CI -7.3 , 2.5] $P<0.001$). 더 많은 에볼로쿠맙-치료 환자가 PAV 퇴행을 64.2% 대 47.3% ($P<0.001$)로 나타내었고, TAV 퇴행을 61.3% 대 48.9% 로 나타내었다($P<0.001$). 모든 사전명시된 하위그룹에 대해, 상호작용의 통계학적 증거는 존재하지 않았다(도 3). 구체적으로, 기준선 LDL-C에 따라 계층화된 환자에서 관찰된 치료 효과에서 어떠한 차이도 존재하지 않았다. 추적 조사에서 평가 가능한 IVUS 이미징을 갖지 않은 환자에 대한 대체 모델링은, 플라시보(-0.02%) 및 에볼로쿠맙(-1.05%)에서 PAV의 감소와 함께 유사한 발견을 나타내었으며, 그룹들 사이에서의 차이는 -1.03% (95% CI -1.51 , -0.55), $P<0.001$ 이었다.

탐색 사후 분석

[0565] 70 mg/dL 미만의 기준선 LDL-C를 갖는 144명의 환자에서, 플라시보와 비교하여 에볼로쿠맙 치료는 PAV의 변화에 미치는 선호할 만한 효과와 연관이 있었다(-1.97% 대 -0.35% , 그룹들 사이에서의 차이 -1.62% [95% CI -2.50 , -0.74] , $P<0.001$). 이러한 하위그룹에서, 플라시보와 비교하여 에볼로쿠맙에 대해 PAV의 퇴행을 갖는 환자의 퍼센트는 81.2% 대 48.0% 이었으며, 그룹들 사이에서의 차이는 33.2% [95% CI 18.6 , 47.7] $P<0.001$ 이었다. (도 4a, 검정색 막대는 에볼로쿠맙과 조합된 스타틴을 나타내고, 흰색 막대는 스타틴 단독요법임). 스타틴 단독요법의 경우 PAV의 변화는 0.05% 였으며, 스타틴+에볼로쿠맙의 경우 PAV 변화는 -0.95% 였다(치료받은 모든 그룹에 걸쳐). 유사한 연관성은 TAV 2차 종점에 대해서 관찰되었다. (도 4b 검정색 막대는 에볼로쿠맙과 조합된 스타틴을 나타내고, 흰색 막대는 스타틴 단독요법임). 스타틴 단독요법의 경우 TAV의 변화는 -0.9% 였으며, 스타틴 + 에볼로쿠맙의 경우 TAV 변화는 -5.8% 였다(치료받은 모든 그룹에 걸쳐). 도 4a의 우측 패널은 PAV 퇴행을 갖는 대상체의 %를 도시한 것이다(70 미만과 70 이상의 합계는 단독요법이며: 47.3% 퇴행이자, 52.7% 진행자; 및 스타틴 + 에볼로쿠맙: 64.3% 퇴행이자 및 35.7% 진행자임). 도 4b의 우측 패널은 TAV 퇴행을 갖는 대상체의 %를 도시한 것이다.

[0567] 도 4c는 70 mg/dL 미만의 기준선 LDL-C를 갖는 대상체의 탐색 하위그룹으로부터의 데이터를 도시한 것이다. 평균 LDL-C는 단독요법에 대해 70.6 mg/dL (기준선으로부터 65.5 mg/dL 에서의 종료 시까지 16.4% 변화)이고, 조합요법에 대해 24.0 mg/dL (15.0 mg/dL 에서의 종료 시까지 -58.3% 변화)이었다. 도 4d는 70 mg/dL 미만의 기준선 LDL-C를 갖는 탐색 하위그룹으로부터의 데이터를 도시한 것으로서, 스타틴 단독요법에 대해 -0.35% 및 조합요법에 대해 -1.97% 의 PAV 변화를 보여주며, 48.0% 는 단독요법에서의 퇴행을 보여주고, 81.2% 는 조합요법에서의 퇴행을 보여준다.

[0568] LOESS 도표는 110 mg/dL 로부터 20 mg/dL 만큼 낮은 범위의 LDL-C 수준에 대해 달성된 LDL-C와 PAV 진행 사이의 선형 관계를 보여주었다. (도 5, 도표는 95% 신뢰 한계를 보여줌).

탐색 임상 사건 및 실험실 부작용 사건

[0569] 표 4는 중심적으로 선고된 임상 사건, 임상 부작용 사건, 실험실 이상(abnormalities), 및 연구 중단 이유를 기재한 것이다. 표 4는 안전성 집단에서 임상 및 실험실 부작용, 및 중단 이유를 요약한 것이다. 결과는 빈도(퍼센트)로서 표현되었다. ULN, 정상의 상한.

표 4. 안전성 집단에서 임상적 및 생화학적 부작용 사건 및 중단의 이유

매개변수	플라시보 (N=484)	에볼로쿠맙(N=484)
심혈관 사건 - n(%) ‡		
사망	4(0.8%)	3(0.6%)
비-치명적 심근 경색	14(2.9%)	10(2.1%)
비-치명적 뇌졸중	3(0.6%)	2(0.4%)
불안정 협심증에 의한 입원	4(0.8%)	3(0.6%)
관상동맥 재개통	66(13.6%)	50(10.3%)
제 1 주요 심혈관 부작용 사건	74(15.3%)	59(12.2%)
임상적으로 중요한 부작용 사건 - n(%)		
주사 부위 반응	0(0)	2(0.4%)
근육통	28(5.8%)	34(7.0%)
신경인지 사건*	6(1.2%)	7(1.4%)
신규 진단 진성 당뇨병*	18(3.7%)	17(3.6%)
실험실에서 이상(abnormality)의 합 - n(%) †		
아스파테이트 또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제 >3xULN	2(0.5%)	2(0.5%)
총 빌리루빈 >2xULN	2(0.5%)	1(0.3%)
크레아틴 포스포카나제 >5xULN	3(0.7%)	3(0.7%)
크레아티닌 >ULN	5(1.0%)	3(0.6%)
항-에볼로쿠맙 결합 항체	N/A	1(0.2%)
항-에볼로쿠맙 중화 항체	N/A	0(0)
치료 중단 - n(%)		
환자 수	35(7.2%)	38(7.9%)
중단 이유		
환자의 선호	21(4.3%)	15(3.1%)
부작용 사건	7(1.4%)	15(3.1%)
추적 조사 소실	2(0.4%)	3(0.6%)
의사의 결정	2(0.4%)	3(0.6%)
기타	2(0.4%)	3(0.6%)

† 기준선에서 정상값을 갖는 플라시보 및 에볼로쿠맙 둘 다에 대한 분모(denominator)는 958이다. 누락된 안전성 실험실 데이터를 갖는 총 10명의 대상체가 존재하였다. ‡ 심혈관 사건의 총 수는 마지막 일정 방문과 안전성 평가 기간의 종료 사이의 기간 동안 발생하는 2개 사건을 포함하였다.

*조사자에 의해 부작용 사건으로서 보고된 바와 같은 신경인지 사건 및 신규 진단 진성 당뇨병. N/A: 적용 가능하지 않음.

[0571]

[0572] 이러한 연구가 심혈관 사건에 미치는 효과를 평가하는 데에는 힘을 받지 못하였지만, 탐색 분석은 에볼로쿠맙 대 플라시보군에서 수적으로 더 적은 부작용 심혈관 결과(12.2% 대 15.3%), 비-치명적 심근 경색(2.1% 대 2.9%) 및 관상동맥 재개통(10.3% 대 13.6%)을 드러내었다. 에볼로쿠맙의 투여는 주사 부위 반응(0.4% 대 0%), 근육통(7.0% 대 5.8%) 및 신경인지 사건(1.4% 대 1.2%)의 비율에서 유의한 과잉 없이 양호하게 관용되었다. 실험실 이상 비율은 두 그룹 모두에서 낮았다. 단지 1명의 환자(0.2%)만 항-에볼로쿠맙 항체를 발생시켰고, 그 누구에게 서도 중화 항체가 검출되지 않았다. 글리코실화된 헤모글로빈 수준은 어떠한 치료군에서도 변하지 않았다.

[0573]

실시예 1의 고찰

[0574]

상기 시험은, 중간 또는 집중적인 스타틴 요법(조합 요법)으로 치료받는 환자에서 PCSK9 저해제 에볼로쿠맙의 첨가가 IVUS에 의해 측정된 바와 같이 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 진행에 선호할만한 효과를 가졌음을 나타내었다. 1차 및 2차 IVUS 효능 척도 둘 모두는, 18개월간의 치료 동안 에볼로쿠맙과 스타틴의 조합으로 치료 받은 환자에서 아테롬성 동맥경화증 퇴행, 및 스타틴 단독으로 치료 받은 환자에서 퇴행의 부재를 보여주었다. 기준선과 비교하여, 1차 IVUS 종점인 PAV에 대해, 플라시보 치료군의 환자는 아테롬 존재량에서 감소를 나타내지 않은 반면(+0.05%, P=0.78), 에볼로쿠맙군의 환자는 PAV에서 유의한 감소를 보여주었으며(-0.95%, P<0.001), 그룹간 차이는 -1.01%, P<0.001이었다. 근본적인 2차 종점인 TAV에 대해서도 유사한 결과가 관찰되었다(그룹들 사이에서의 차이 -4.9 mm³, P<0.001). 이를 발견은, PCSK9 저해가 스타틴-치료 환자에서 관상동맥 질

병 진행에 대해 충분 이득을 생성한다는 증거를 제공한다.

- [0575] PAV 또는 TAV에서 0 미만의 임의의 변화로서 정의되는 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 퇴행을 나타내는 환자의 퍼센트를 평가하였다. 이러한 정의를 사용하여, 1차 종점인 PAV에 대해, 스타틴과 PCSK9 저해제의 조합을 제공 받는 치료군 중 67%와 비교하여 플라시보군 환자 중 대략 47%가 퇴행을 경험하였다(그룹들 사이에서의 차이 17.0%, $P<0.001$). TAV에서도 유사한 결과가 관찰되었으며, 이때 조합 요법을 이용하여 퇴행을 달성하는 환자가 더 많았다(그룹들 사이에서의 차이 12.5%, $P<0.001$). 이는 연구에 투입되기 이전에, 중간 또는 집중적인 스타틴 요법으로 치료받은 환자에서 퇴행에 대해 충분적인 효과를 보여주기 위한 제1 임상 시험이다. 이는 또한, 비-스타틴 LDL 저하 요법에 대해 IVUS에 의한 죽상경화성 질병 진행에서의 감소에 대한 최초의 언급이기도 하다.
- [0576] 다수의 큰 결과 시험에서 주요 임상 이득을 나타낸 후¹⁹⁻²², 스타틴은 임상적으로 명백한 관상동맥 심장 질병 환자를 관리하기 위한 전반적인 가이드라인에서 필수적인 것으로 여겨진다^{23,24}. 그러나, 스타틴 요법에도 불구하고, 많은 환자가 최적의 LDL-C 감소를 달성하지 못하거나²⁵, 심혈관 사건을 경험한다.²⁷ 더욱이, 일부 환자는 완전 치료 용량의 스타틴을 관용하지 못하는 불능을 보고하기도 한다.²⁷ 부적절한 LDL-C 감소 및 높은 잔여 위험의 존재는, 추가의 요법이 유용할 수 있을 것임을 제안한다. 간 LDL 수용체 발현의 PCSK9 제어는 특히 PCSK9 수준이 스타틴 투여에 반응하여 상승한다는 관찰과 함께, 스타틴-치료 환자에서 잔여 심혈관 위험을 해결하기 위한 치료 조정에 잠재적으로 유용한 표적을 제공하였다.²⁸ 현재의 시험에서, 거의 모든 환자가 연구 투입 이전에 스타틴으로 치료받았고, PCSK9 저해제, 에볼로쿠맙의 추가는 LDL-C 수준 및 아테롬 부피에서 충분적인 감소를 제공하였다.
- [0577] 근육통의 발생 증가, 간 트랜스아미나제의 상승 또는 신규 발병 당뇨병 없이, 질병 진행에 미치는 선호할 만한 효과는 실시예 1에 요약된 시험에서 관찰되었다. 그러나, 치료받은 환자의 수는 상대적으로 적었다. 피하 주사는 양호하게 관용되었으며, 이때 주사 부위 반응은 단지 2명의 에볼로쿠맙-치료 환자에서만 보고되었고, 항-약물 항체의 검출율은 낮았으며, 중화 항체는 존재하지 않았다. 이들 안전성 발견은, 매우 낮은 LDL-C 수준을 달성하는 스타틴-치료 환자에서 부작용 사건에서 분명한 과잉을 보여주지 않는 과거의 관찰과 일치한다.
- [0578] 하위그룹 분석은 질병 진행에 미치는 PCSK9 저해의 선호할 만한 효과에서 어떠한 불균질성도 보여주지 않았다. 에볼로쿠맙을 이용한 퇴행은 기준선 LDL-C 수준과는 상관없이 관찰되었다. 70 mg/dL의 LDL-C는 콜레스테롤 치료에 대한 임의의 전반적인 가이드라인에 의해 권고된 가장 엄격한 목표 수준을 나타낸다. 24, 25 70 mg/dL 미만의 기준선 LDL-C를 갖는 환자에서, 현재 시험에서 사후 분석은 조합 요법을 이용한 환자 중 80% 초과에서 PAV의 퇴행을 나타내었다. 이러한 관찰은 높은 심혈관 위험의 환자에서 집중적인 지질 저하를 권고하는 현재의 치료 가이드라인을 뒷받침한다.^{23,24} 이들 발견은 안전성 관점으로부터 안심시켜 주고 있다.
- [0579] PCSK9 저해제를 임상적으로 효과적인 치료 전략으로서 지지하는 결정적인 증거는 이들 약물이 심혈관 부작용 사건을 감소시키는 능력에 의존한다. 선행 보고서는, 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 존재량 및 진행 속도 둘 모두와 심혈관 결과 사이의 연관성을 나타내었다.^{30,31} 질병 진행에 미치는 에볼로쿠맙의 효과에 대한 현재의 발견이 유망하긴 하지만, PCSK9 저해제의 진행중인 큰 심혈관 결과 시험의 완료는 이들 약물의 효능 및 안전성의 추가의 입체배열을 제공할 수 있다.
- [0580] 대부분(대략 2/3)의 환자는 에볼로쿠맙을 이용하여 매우 낮은 LDL-C 수준을 달성함에도 불구하고, 아테롬 퇴행을 달성하였다. 그러나, 실시예 1의 시험은 24개월 동안 환자를 치료하는 다른 최근의 고강도 스타틴 치료 연구와 비교하여 상대적으로 짧은 기간인 18개월간 요법을 이용한 치료 후, 환자를 평가하였다. 더 큰 퍼센트의 환자가 더 연장된 치료를 이용하여 이러한 낮은 LDL 수준에서 퇴행을 나타낼 것이라는 것이 여전히 가능하다.
- [0581] 상기 시험은 임상적으로 가리켜진 관상동맥 혈관조영술에 대해 제시하는 환자에서 질병 진행에 미치는 PCSK9 저해의 효과를 검사하였다. 명백한 아테롬성 동맥경화증이 있는 무증후성 환자에서 유사한 효과가 관찰될 것이라고 추정된다. 임의의 연구에서와 같이, 환자 보유(patient retention)(87%)는 이전의 IVUS 연구보다 더 양호하긴 하였지만, 그 결과는 시험을 완료하지 않은 환자에 의해 영향을 받았을 수 있다.
- [0582] 스타틴이 부작용 심혈관 결과를 감소시킨다는 중대한 관찰 후 20여 년 동안, 충분적인 임상 이득을 생성하는 추가의 요법을 식별하기 위해 진행중인 연구가 존재해 왔다. PCSK9 저해제인 에볼로쿠맙은 LDL-C를 매우 낮은 수준까지 감소시켰으며, 이는 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 두드러진 퇴행을 초래하였다. PCSK9 저해제의 대규모 결과 시험이 진행중이긴 하지만, 현재의 발견은, PCSK9 저해제와 스타틴의 조합이 광범위한 기준선 LDL 수준에 걸쳐 질병 진행에서 실질적인 충분적 감소를 제공함을 가리킨다.
- [0583] 실시예 1의 결과를 요약하기 위해, 968명의 치료받은 환자 중에서, (평균 연령, 59.8[9.2]; 269[27.8%] 여성;

LDL-C 92.5 mg/dL[27.2]), 846명은 추적 조사 시 평가 가능한 이미징을 가졌다. 플라시보와 비교하여, 에볼로쿠맙군은 더 낮은 평균, 시간-기준된 LDL-C 수준, 93.0 대 36.6 mg/dL, 차이 -56.5 mg/dL(95% 신뢰 구간[CI] -59.7, -53.4), P<0.001을 달성하였다. 1차 효능 매개변수인 PAV는 플라시보에서 0.05% 증가하였고, 에볼로쿠맙에서 0.95% 감소하였으며, 그 차이는 -1.01%(95% CI -1.78, 0.64), P<0.001였다. 2차 효능 매개변수인 정규화된 TAV는 플라시보에서 0.9 mm³ 감소하였고, 에볼로쿠맙에서 5.8 mm³ 감소하였으며, 그 차이는 -4.9 mm³(95% CI -7.3, 2.5), P<0.001)이었다. 에볼로쿠맙은 플라시보보다 더 큰 퍼센트의 환자에서 경화반 퇴행을 유도하였으며, PAV에 대해, 64.3% 대 47.3%, P<0.001 및 TAV에 대해 61.5% 대 48.9%, P<0.001이었다.

[0584] 스타틴을 이용하여 치료받은 혈관조영 관상동맥 질병 환자 중에서, 플라시보와 비교하여 에볼로쿠맙의 첨가는 78주 후 PAV에서 더 큰 감소를 초래하였으며, 에볼로쿠맙은 실험실 안전성 이상 및 심혈관 사건의 낮은 발생률과 함께 양호하게 관용되었다. 조합된 요법은 질병 진행을 예방했을 뿐만 아니라, PAV 및 TAV의 측면에서 질병 진행을 실제로 역전시켰다.

[0585] 상기 결과는, 에볼로쿠맙 조합된 치료군에서 더 낮은 LDL-C 수준(36.6 대 93.0 mg/dL)이 관찰되었으며, 이는 플라시보(+0.05%)가 아니라 에볼로쿠맙(-0.95%)에서 아테롬 부피 퍼센트의 감소, 및 경화반 퇴행을 나타내는 환자의 더 큰 퍼센트(64.3% 대 47.3%)와 연관이 있었음을 확인시켜 준다. 따라서, PCSK9 저해제인 에볼로쿠맙을 스타틴 요법에 첨가하는 것은, 더 큰 LDL-C 저하 및 아테롬 퇴행을 생성하였다. 더욱이, 데이터는, LDL-C 수준을 20 mg/dL만큼 낮게 달성하는 임의의 치료가 대상체에게 이득을 보여줄 것임을 가리킨다. 또한, 상기 이득은 또한, LDL-C 수준을 전반적인 가이드라인에 의해 현재 권고되는 최저 수준 미만(70 mg/dL 미만)으로 저하시킴으로써 이득이 달성되는 접근법을 지지한다. 시험에서 달성된 36.6 mg/dL의 평균 LDL-C 수준에서 하기를 포함하여 어떠한 안전성 문제도 식별되지 않았다: 신규 발병 당뇨병의 과잉이 없음, 근육통 없음, 및 신경인지 부작용 없음.

[0586] 1. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352(14):1425-1435.

[0587] 2. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-1681.

[0588] 3. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;365(22):2078-2087.

[0589] 4. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA.* 2007;297(5):499-508.

[0590] 5. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006;295(13):1556-1565.

[0591] 6. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(9):1071-1080.

[0592] 7. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature genetics.* 2003;34(2):154-156.

[0593] 8. Maxwell KN, Breslow JL. Adenoviral-mediated expression of Pcsk9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(18):7100-7105.

[0594] 9. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(3):928-933.

[0595] 10. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(18):1870-1882.

[0596] 11. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in

hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1809-1819.

[0597] 12. Puri R, Nissen SE, Somaratne R, et al. Impact of PCSK9 inhibition on coronary atheroma progression: Rationale and design of Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound (GLAGOV). *Am Heart J.* 2016;176:83-92.

[0598] 13. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(13):1561-1573.

[0599] 14. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(13):1547-1560.

[0600] 15. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2007;356(13):1304-1316.

[0601] 16. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(17):2292-2300.

[0602] 17. Nissen SE, Tuzcu EM, Brewer HB, et al. Effect of ACAT inhibition on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(12):1253-1263.

[0603] 18. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292(18):2217-2225.

[0604] 19. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344(8934):1383-1389.

[0605] 20. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339(19):1349-1357.

[0606] 21. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 1996;335(14):1001-1009.

[0607] 22. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(20):1301-1307.

[0608] 23. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2889-2934.

[0609] 24. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016.

[0610] 25. Jones PH, Nair R, Thakker KM. Prevalence of dyslipidemia and lipid goal attainment in statin-treated subjects from 3 data sources: a retrospective analysis. *Journal of the American Heart Association.* 2012;1(6):e001800.

[0611] 26. Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(7):1225-1228.

- [0612] 27. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(15):1580-1590.
- [0613] 28. Mayne J, Dewpura T, Raymond A, et al. Plasma PCSK9 levels are significantly modified by statins and fibrates in humans. *Lipids in health and disease*. 2008;7:22.
- [0614] 29. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1411-1416.
- [0615] 30. Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K, et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(21):2399-2407.
- [0616] 31. Puri R, Nissen SE, Shao M, et al. Coronary atheroma volume and cardiovascular events during maximally intensive statin therapy. *Eur Heart J*. 2013;34(41):3182-3190.

실시예 2

[0618] 아테롬성 동맥경화증의 감소를 위한 PCSK9 항체 및 스타틴의 사용

[0619] 아테롬성 동맥경화증이 발병할 위험이 있는 인간 대상체를 식별한다. 이러한 대상체에게 치료적 유효량의 에볼로쿠맙을 최적화된 수준의 스타틴 투여에서 스타틴과 함께 투여한다. 조합된 요법을 적어도 1년 동안 유지시킨다. 1년 전체 동안에, 대상체의 LDL-C 수준은 90 mg/dL 아래로 감소하고, 이로써 치료를 받지 않는 환자와 비교하여 이들 대상체의 아테롬성 동맥경화증의 위험을 감소시킨다.

실시예 3

[0621] 임상적으로 명백한 죽상경화성 심혈관(CV) 질병을 갖는 환자를 식별한다. 이러한 환자에게 치료적 유효량의 에볼로쿠맙을 40 mg/일의 아토르바스타틴(또는 이의 등가물)과 함께 투여한다. 조합된 요법을 적어도 1년 동안 유지시킨다. 1년 전체 동안에, 대상체의 LDL-C 수준은 90 mg/dL 아래로 감소하고, 이로써 이들 환자의 CV 사망, 비-치명적 심근 경색, 비-치명적 뇌졸중 또는 일시적 허혈성 공격(TIA) 및 관상동맥 재개통의 위험을 감소시킨다.

실시예 4

[0623] 임상적으로 명백한 죽상경화성 심혈관(CV) 질병을 갖는 환자를 식별한다. 이러한 환자에게 420 mg/월(month)의 에볼로쿠맙을 80 mg/일의 아토르바스타틴(또는 이의 등가물)과 함께 투여한다. 조합된 요법을 적어도 1년 동안 유지시킨다. 이로써 조합된 요법은 이들 환자의 CV 사망, 비-치명적 심근 경색, 비-치명적 뇌졸중 또는 일시적 허혈성 공격(TIA), 관상동맥 재개통, 및 불안정 협심증에 의한 입원의 위험을 감소시킨다.

실시예 5

[0625] 죽상경화판을 갖는 환자를 식별한다. 이러한 환자에게 에볼로쿠맙을 40 mg/일과 동등한 양의 스타틴, 또는 대안적으로 80 mg/일의 아토르바스타틴과 함께 투여한다. 조합된 요법을 적어도 1년 동안 유지시킨다. 이로써 조합된 요법은 환자의 PAV를 감소시킨다.

실시예 6

[0627] 죽상경화판을 갖는 환자를 식별한다. 이러한 환자에게 에볼로쿠맙을 40 mg/일과 동등한 양의 스타틴, 또는 대안적으로 80 mg/일의 아토르바스타틴과 함께 투여한다. 조합된 요법을 적어도 1년 동안 유지시킨다. 이로써 조합된 요법은 환자의 TAV를 감소시킨다.

실시예 7

[0629] 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 갖는 환자를 식별한다. 이러한 환자는 비-PCK9 LDL-C 저하 요법(예를 들어 스타틴)을 제공받고 있다. 이러한 환자에게 PCSK9 저해 요법을 시행한다. 비-PCK9 LDL-C 저하 요법의 계속된 적용과 조합되는 PCSK9 저해 요법(예를 들어 항-PCSK9 중화 항체)의 양 및 시간은 대상체에서 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 역전시키기에 충분하다.

실시예 8

[0631] 관상동맥 질병을 갖는 환자를 식별한다. 이러한 환자에게 소정량의 항-PCSK9 중화 항체 및 최대로 관용되는 용량의 스타틴을 투여한다. 조합된 요법을 적어도 1년 동안 유지시킨다. 이로써, 조합된 요법은 환자의 TAV 및 PAV를 감소시킨다.

실시예 9

[0633] 아테롬성 동맥경화증을 갖는 환자를 식별한다. 이러한 환자에게 소정량의 항-PCSK9 중화 항체 및 최대로 관용되는 용량의 스타틴을 투여한다. 환자의 LDL-C 수준이 90 mg/dL 아래에서 유지되도록, 조합된 요법을 적어도 1년 동안 유지시킨다. 이로써, 조합된 요법은 환자의 TAV 및 PAV를 감소시킨다.

실시예 10

[0635] 경화반 및/또는 아테롬성 동맥경화증을 갖는 환자를 식별한다. 이러한 환자에게 소정량의 PCSK9 저해제 및 최대로 관용되는 용량의 스타틴을 투여한다. 환자의 LDL-C 수준이 60 mg/dL 아래에서 유지되도록, 조합된 요법을 적어도 1년 동안 유지시킨다. 이로써, 조합된 요법은 경화반 퇴행 및 아테롬성 동맥경화증 퇴행을 초래한다.

실시예 11

[0637] 아테롬성 동맥경화증을 갖는 환자를 식별한다. 이러한 환자에게 소정량의 PCSK9 저해제 및 최적화된 용량의 스타틴을 투여한다. 환자의 LDL-C 수준이 60 mg/dL 아래에서 유지되도록, 조합된 요법을 적어도 1년 동안 유지시킨다. 이로써, 조합된 요법은 아테롬성 동맥경화증 퇴행을 초래한다.

실시예 12

[0639] 아테롬성 동맥경화증이 발병할 위험이 있는 대상체를 식별한다. 이러한 대상체에게 소정량의 PCSK9 저해제 및 최적화된 용량의 스타틴을 투여한다. 대상체의 LDL-C 수준이 60 mg/dL 아래에서 유지되도록, 조합된 요법을 적어도 1년 동안 유지시킨다. 이로써, 조합된 요법은 대상체에서 아테롬성 동맥경화증이 발병할 위험의 감소를 초래한다.

실시예 13

[0641] 아테롬성 동맥경화증을 갖는 환자를 식별한다. 이러한 환자에게, 환자의 LDL-C 수준이 적어도 1년 동안 60 mg/dL 아래에서 유지되도록 하는 양 및 시간으로 소정량의 PCSK9 저해제를 투여한다. 이로써, 요법은 아테롬성 동맥경화증의 퇴행을 초래한다.

실시예 14

[0643] 죽상경화판을 갖는 환자를 식별한다. 이러한 환자에게, 환자의 LDL-C 수준이 적어도 1년 동안 20 mg/dL 내지 40 mg/dL에서 유지되도록 하는 양 및 시간으로 소정량의 PCSK9 저해제를 투여한다. 이로써, 요법은 죽상경화판의 퇴행을 초래한다.

실시예 15

[0645] 죽상경화판을 갖는 환자를 식별한다. 이러한 환자에게, 환자의 LDL-C 수준이 적어도 1년 동안 20 mg/dL 내지 40 mg/dL에서 유지되도록 하는 양 및 시간으로 소정량의 스타틴을 투여한다. 이로써, 요법은 죽상경화판의 퇴행을 초래한다.

실시예 16

[0647] 죽상경화성 심혈관 질병을 갖는 환자를 식별한다. 이러한 환자에게, 환자의 LDL-C 수준이 적어도 2년 동안 20 mg/dL 내지 50 mg/dL에서 유지되도록 하는 양 및 시간으로 소정량의 스타틴을 투여한다. 이로써, 요법은 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통의 복합의 위험에서 15% 감소, 및 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 위험에서 20% 감소를 초래한다.

실시예 17

[0649] 죽상경화성 심혈관 질병을 갖고 있으며 스타틴 치료 시 70 mg/dL 이상의 LDL 콜레스테롤 또는 100 이상의 비-HDL을 갖는 27,564명의 환자를 수반하는 무작위화된, 이중-맹검, 플라시보-대조 시험을 수행하였다. 에볼로쿠맙 (2주마다 140 mg 또는 매달 420 mg) 또는 매칭되는 플라시보 주사를 피하로 제공받게 하기 위해 환자를 무작위로 나누었다. 1차 효능 종점은 어느 것이 최초로 발생하든지 간에 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통의 복합이었다. 주요 2차 효능 종점은 어느 것이 최초로 발생하든지 간

에 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 복합이었다. 중앙값 추적 조사는 2.2년이었다.

[0650] **결과의 요약:** 에볼로쿠맙은 LDL 콜레스테롤을 92의 중앙값으로부터 30 mg/dL까지 59%만큼 저하시켰다($P<0.001$). 에볼로쿠맙은 1차 종점[1344(9.8%) 대 1563(11.3%) 환자; HR 0.85, 95%CI 0.79 내지 0.92, $P<0.001$] 및 주요 2차 종점[816(5.9%) 대 1013(7.4%) 환자; HR 0.80, 95%CI 0.73 내지 0.88, $P<0.001$]의 위험을 유의하게 감소시켰다. 결과는 기준선 LDL 콜레스테롤의 최저 4분위(중앙값 74 mg/dL)를 포함하여 주요 하위그룹에 걸쳐 일관되었다. 근육-관련, 당뇨병 및 신경인지를 포함한 부작용 사건의 발생률은 2개 암(arm)에서 유사하였다.

[0651] **결론의 요약:** 스타틴 요법의 백그라운드에 미치는 에볼로쿠맙을 이용한 PCSK9의 저해는 주요한 안전성 염려 없이, LDL 콜레스테롤을 30 mg/dL까지 저하시켰고, 심혈관 사건의 위험을 감소시켰다. 이들 발견은, 죽상경화성 심혈관 질병 환자가 LDL 콜레스테롤을 현재의 목표보다 낮게 저하시킴으로써 이득을 얻음을 나타낸다.

[0652] 본 실시예는 "상승된 위험을 갖는 대상체에서 PCSK9 저해를 이용한 추가의 심혈관 결과 연구"라는 명칭의 연구(FOURIER)의 결과를 서술한다. FOURIER는 임상적으로 명백한 죽상경화성 혈관 질병을 갖는 환자에서 고강도 또는 중강도 스타틴 요법에 첨가되었을 때 에볼로쿠맙의 임상 효능 및 안전성을 테스트한 전용 심혈관 결과 시험이었다.

실시예 17의 방법의 상세한 고찰

연구 설계

[0655] 본 실시예("FOURIER 시험")는 49개국에서 1,242 장소에서 환자를 무작위로 나눈 무작위화된, 이중-맹검, 플라시보-대조 다국가 임상 시험이었다.

연구 집단

[0657] 적격인 환자는, 심근 경색, 비-출혈성 뇌졸중, 또는 증후성 말초 동맥 질병의 이력으로서 정의된 임상적으로 명백한 죽상경화성 심혈관 질병, 및 이들 환자를 더 높은 심혈관 위험(보충 부록에서 완전 적격성 기준)에 놓이게 하는 추가의 특징을 갖는 40세 내지 85세였다. 환자는 최적화된 안정한 지질-저하 요법, 바람직하게는 고강도 스타틴을 제공받는 경우 70 mg/dL 이상의 공복 LDL 콜레스테롤 또는 100 mg/dL 이상의 비-HDL 콜레스테롤을 가졌을 것이지만, 에제티미비와 함께 또는 없이, 매일 적어도 아토르바스타틴 20 mg 또는 등가물을 갖고 있었을 것이다.

무작위화 및 연구 치료

[0659] 적격인 환자를, 에볼로쿠맙(환자 선호에 따라 2주마다 140 mg 또는 매달 420 mg) 또는 매칭되는 플라시보 주사를 피하로 제공받게 하기 위해 1:1로 무작위로 나누었다. LDL 콜레스테롤(85 미만 대 85 mg/dL 이상) 및 영역을 최종적으로 스크리닝함으로써 계층화와 함께 중앙 컴퓨터 시스템을 통해 연구 치료의 무작위화된 배정을 수행하였으며, 이중-맹검이었다.

종점

[0661] 1차 효능 종점은 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통의 복합으로서 정의되는 주요 심혈관 사건이었다. 주요 2차 효능 종점은 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 복합이었다. 다른 효능 종점은 실시예 17의 보충 단락에 열거되어 있다. 부작용 사건의 모음 및 중앙 실험실 테스트를 통해 안전성을 평가하였다(실시예 17의 보충 단락 참조). 종점의 설명은 실시예 17의 보충 단락에 있다.

통계 고려사항

[0663] 1차 효능 분석은, 무작위화된 치료 지정으로부터 1차 복합 종점의 임의의 요소의 최초 발생까지의 시간을 기초로 하였다. 1차 종점이 유의하게 감소된 경우($P<0.05$), 계층적 방식에서, 주요 2차 종점 및 그 후에 심혈관 사망을 0.05의 유의성 수준에서 테스트하기로 하였다. 추가의 상세한 사항에 대해서는 실시예 17의 보충 단락을 참조한다. 모든 효능 분석을 치료 의향(intention-to-treat)을 기초로 수행하였다. 안전성 평가는 적어도 하나의 용량의 연구 치료를 받았으며 이들에 대해 투약-후 데이터가 이용 가능한 모든 무작위화된 환자를 포함시켰다. 시험 시료 크기는 주요 2차 종점을 기초로 하였고, 에볼로쿠맙을 이용한 경우 15% 상대 위험 감소를 검출하기 위해 90% 힘을 제공하려면 이러한 종점이 1630개 필요한 것으로 추정되었다.(문헌[Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, et al. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. Am Heart J 2016;173:94-101].) 공변량으로서 계층화 인자와 함께 콕스(Cox) 비례 위험 모델을 사용하여 위험비 및 95% 신뢰 구간을 발생시키고, 시간-대-사건 분석에 대

한 P 값은 로그-순위 검정으로부터이다.

[0664] 실시예 17의 결과

[0665] 환자

총 27,564명의 환자를 2013년 2월과 2015년 6월 사이에 무작위로 나누었다. 2개 암에서 환자의 기준선 특징은 양호하게 매칭되었으며, 표 17.1에 제시된다.

표 17.1. 환자의 기준선 특징

특징	에볼로쿠맙(N=13,784)	플라시보(N=13,780)
연령 - 세	62.5±9.1	62.5±8.9
남성 성별 - 수(%)	10,397(75.4)	10,398(75.5)
백인 인종 - 수(%)†	11,748(85.2)	11,710(85.0)
체중 - kg	85.0±17.3	85.5±17.4
지역		
북아메리카	2,287(16.6)	2,284(16.6)
유럽	8,666	8,669(62.9)
라틴아메리카	913(6.6)	910(6.6)
아시아 태평양 및 남아프리카	1,918(13.9)	1,917(13.9)
아테롬성 동맥경화증의 유형‡		
심근 경색 - 수(%)	11,145(80.9)	11,206(81.3)
가장 최근의 과거 심근 경색으로부터의 중앙값		
시간(IQR) - 세	3.4(1.0-7.4)	3.3(0.9-7.7)
비출혈성 뇌출증	2686(19.5)	2651(19.2)
가장 최근의 과거 뇌출증으로부터의 중앙값		
시간(IQR) - 세	3.2(1.1-7.1)	3.3(1.1-7.3)
말초 동맥 질병 - 수(%)	1,858(13.5)	1,784(12.9)
심혈관 위험 인자		
고혈압 - 수/총 수(%)	11,045/13,784(80.1)	11,039/13,779(80.1)
진성 당뇨병 - 수(%)	5,054(36.7)	5,027(36.5)
현재 흡연 - 수/총 수(%)	3854/13,783(28.0)	3923/13,779(28.5)
스타틴 사용 - 수(%)††		
고강도	9,585(69.5)	9,518(69.1)
중강도	4,161(30.2)	4,231(30.7)
저강도, 미공지된 강도, 또는 데이터 없음	38(0.3)	31(0.2)
에제티미페 - 수(%)	726(5.3)	714(5.2)
기타 심혈관 약제 - 수/총 수(%)		
아스피린, P2Y ₁₂ 저해제, 또는 둘 다	12,766/13,772(92.7)	12,666/13,767(92.0)
베타-차단제	10,441/13,772(75.8)	10,374/13,767(75.4)
ACE 저해제 또는 ARB, 알도스테론 길항제, 또는 둘 다	10,803/13,772(78.4)	10,730/13,767(77.9)
중앙값 지질 측정값(IQR)		
LDL 콜레스테롤 - mg/dl	92(80-109)	92(80-109)

[0667]

특징	에볼로쿠맙(N=13,784)	플라시보(N=13,780)
총 콜레스테롤 - mg/dl	168(151-188)	168(151-189)
HDL 콜레스테롤 - mg/dl	44(37-53)	44(37-53)
트리글리세라이드 - mg/dl	134(101-183)	133(99-181)
지질단백질(a) - nmol/리터	37(13-166)	37(13-164)

*체중(P=0.01) 및 아스피린, P2Y₁₂ 저해제 또는 둘 다의 사용(P=0.03)을 제외하고는, 기준선 특징에서 2 개의 그룹 사이에 명목상 유의한 차이가 존재하지 않았다. 콜레스테롤의 값을 밀리몰/리터로 전환시키기 위해, 0.02586 을 곱한다. 트리글리세라이드의 값을 밀리몰/리터로 전환시키기 위해, 0.01129 를 곱한다. ACE 는 안지오텐신-전환 효소를 의미하고, ARB 는 안티오텐신-수용체 차단제를 의미하며, HDL 고밀도 지질단백질, IQR 사분위수 범위 및 LDL 저밀도 지질단백질이다.

† 인종은 환자에 의해 보고되었다.

‡ 환자는 1 개 초과의 유형의 아테로성 동맥경화증을 가질 수 있을 것이다.

†† 스타틴 강도는 미국 심장학회와 미국 심장협회의 가이드라인에 따라 분류되었다.¹²

[0668]

[0669]

환자의 평균 연령은 63세였으며, 25%는 여성이었고; 81%는 심근 경색, 19%는 과거 비-출혈성 뇌졸중, 및 13%는 중후성 말초 동맥 질병의 이력을 갖고 있었다. 기준선에서 총 69.3%의 환자가 고강도 스타틴 요법(ACC/AHA 가이드라인[Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129:S1-45])에 따라 정의되며, 실시에 17의 보충 단락 참조) 및 30.4%의 환자가 중강도 스타틴 요법을 받았고; 5.2%의 환자가 또한, 에제티미베를 투약받았다. 시험 기간에 걸쳐, 단지 9.8%의 환자만 백그라운드 저질-저하 요법을 변경시켰다(상세한 사항에 대해서는 실시에 17의 보충 단락의 결과 참조). 2차 예방 요법의 사용은 높았으며, 시험 투입 시, 93%의 환자가 항혈소판 요법을 받으며, 76%가 베타-차단제를 투약받고, 78%가 ACE(안지오텐신-전환 효소) 저해제 또는 ARB(안지오텐신 수용체 차단제) 및/또는 알도스테론 길항제를 투약받았다.

[0670]

총 27,525명의 환자(99.9%)가 적어도 하나의 용량의 연구 약물을 제공받았다. 연구 약물의 초기 영구 중단은 12.5%(매년 5.7%)의 환자에서 발생하였으며, 동의의 철회(withdrawal of consent)는 0.7%(매년 0.3%)에서, 그리고 추적 조사의 누락은 0.1% 미만(매년 0.03%)에서 발생하였고, 2개 연구 그룹에서 유사한 비율이었다(도 17). 추적 조사의 중앙값 기간은 26개월(IQR 22 내지 30)이었으며, 추적 조사년도에 59,865명의 환자를 초래하였다. 1차 종점의 확인은 잠재적인 환자-추적 조사년도의 99%에 대해 완료되었다.

[0671]

지질 데이터

[0672]

중앙값 기준선 LDL 콜레스테롤은 92 mg/dL(IQR 80 내지 109 mg/dL)이었다. 플라시보와 비교하여 에볼로쿠맙은 48주째에 LDL 콜레스테롤을 56 mg/dL(95% CI 55 내지 57)의 평균 절대 감소로부터 30 mg/dL(IQR 19 내지 46 mg/dL)의 중앙값까지 59%(95% CI 58 내지 60; P<0.001)의 평균만큼 저하시켰다. LDL 콜레스테롤의 감소는 시간이 경과해도 유지되었다(도 15 및 도 18). 48주째에, LDL 콜레스테롤은 에볼로쿠맙군의 87%에서 70 mg/dL 이하, 67%에서 40 mg/dL 이하, 및 42%에서 25 mg/dL 이하까지 감소되었으며, 이와 비교하여 플라시보군에서는 각각 18%, 0.5%, 및 0.1% 미만이었다(모든 치료 비교에 대해 P<0.001). 에볼로쿠맙은 관련된 아테로스clerosis 발생 지질 측정 값을 유사하게 저하시켰으며, 이때 플라시보-대조 감소는 48주째에 비-HDL 콜레스테롤에서 52% 및 아포지질단백질 B에서 49%였다(둘 모두에 대해 P<0.001). 추가의 상세한 사항에 대해서는 실시에 17의 보충 결과 및 도 19를 참조한다.

[0673]

효능 종점

[0674]

에볼로쿠맙은 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통의 1차 복합 종점의 위험을 유의하게 감소시켰다. 1차 종점은 에볼로쿠맙 암에서는 1344명의 환자(9.8%) 및 플라시보 암에서는 1563명의 환자(11.3%)에서 발생하였다(HR 0.85, 95% CI 0.79 내지 0.92, P<0.001)(표 17.2a 및 도 16a). 도 16a 및 16b에 대해, 1, 2 및 3년째에 1차 종점에 대한 카플란-마이어 비율(Kaplan-Meier rate)은 에볼로쿠맙 암 및 플라시보 암에 대해 각각 5.3%(95% CI 4.9 내지 5.7) 대 6.0%(95% CI 5.6 내지 6.4), 9.1%(95% CI 8.6 내지 9.6) 대 10.7%(95% CI 10.1 내지 11.2), 및 12.6%(95% CI 11.7 내지 13.5) 대 14.6%(95% CI 13.8 내지 15.5)이었다. 1, 2 및 3년째에 주요 2차 종점에 대한 카플란-마이어 비율은 에볼로쿠맙 암 및 플라시보 암에 대해 각각 3.1%(95% CI 2.8 내지 3.4) 대 3.7%(95% CI 3.4 내지 4.0), 5.5%(95% CI 5.1 내지 5.9) 대 6.8%(95%

CI 6.4 내지 7.3), 및 7.9%(95% CI 7.2 내지 8.7) 대 9.9%(95% CI 9.2-10.7)이었다. 로그-순위 검정을 사용하여 P 값을 계산하였다.

표 17.2a

결과	에볼로쿠맙(N=13,784) 플라시보(N=13,780) 위험비(95% CI) P 값*		
	환자 수(%)		
1차 종점: 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통	1344(9.8)	1563(11.3)	0.85(0.79- 0.92) <0.001
주요 2차 종점: 심혈관 사망, 심근 경색, 또는 뇌졸중	816(5.9)	1013(7.4)	0.80(0.73- 0.88) <0.001
기타 종점			
심혈관 사망	251(1.8)	240(1.7)	1.05(0.88- 1.25) 0.62
급성 심근 경색으로 인해	25(0.18)	30(0.22)	0.84(0.49- 1.42)
뇌졸중으로 인해	31(0.22)	33(0.24)	0.94(0.58- 1.54)
기타 심혈관 사망	195(1.4)	177(1.3)	1.10(0.90- 1.35)
임의의 원인으로 인한 사망	444(3.2)	426(3.1)	1.04(0.91- 1.19) 0.54

[0675]

결과	에볼로쿠맙(N=13,784) 플라시보(N=13,780) 위험비(95% CI) P 값*		
심근 경색	468(3.4)	639(4.6)	0.73(0.65- 0.82) <0.001
불안정 협심증에 의한 입원	236(1.7)	239(1.7)	0.99(0.82- 1.18) 0.89
뇌졸중	207(1.5)	262(1.9)	0.79(0.66- 0.95) 0.01
허혈성	171(1.2)	226(1.6)	0.75(0.62- 0.92)
출혈성	29(0.21)	25(0.18)	1.16(0.68- 1.98)
미공지	13(0.09)	14(0.10)	0.93(0.44- 1.97)
관상동맥 재개통	759(5.5)	965(7.0)	0.78(0.71- 0.86) <0.001
응급	403(2.9)	547(4.0)	0.73(0.64- 0.83)
선택	420(3.0)	504(3.7)	0.83(0.73- 0.95)
심부전 악화에 의한 심혈관 사망 또는 입원	402(2.9)	408(3.0)	0.98(0.86- 1.13) 0.82
허혈성 뇌졸중 또는 일시적 허혈성 공격	229(1.7)	295(2.1)	0.77(0.65- 0.92) 0.003
CTTC 복합 종점 †	1271(9.2)	1512(11.0)	0.83(0.77- 0.90) <0.001

*통계학적 시험의 계층적 성질을 고려하면, 1 차 및 주요 2 차 종점에 대한 P 값은 유의하게 여겨져야 하는 반면, 모든 다른 P 값은 탐색적으로 여겨져야 한다.

†콜레스테롤 치료 공동 연구팀(CTTC) 복합 종점은 관상동맥 심장 사망, 비-치명적 MI, 뇌졸중 또는 관상동맥 재개통으로 구성된다.

[0676]

CTTC는 콜레스테롤 치료 공동 연구팀 및 관상동맥 심장 사망, 비-치명적 MI, 뇌졸중, 또는 관상동맥 재개통의 복합 종점을 나타낸다. 통계 테스트의 계층적 성질을 고려하여, 1차 및 주요 2차 종점에 대한 P 값을 통계학적

으로 유의한 것으로 여겨져야 하는 반면, 모든 다른 P 값은 탐색인 것으로 여겨져야 한다.

[0678] 마찬가지로, 에볼로쿠맙은 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 주요 2차 복합 종점의 비율을 유의하게 감소 시켰다. 주요 2차 종점은 에볼로쿠맙 암에서는 816명의 환자(5.9%) 및 플라시보 암에서는 1013명의 환자(7.4%)에서 발생하였다(HR 0.80, 95% CI 0.73 내지 0.88, P<0.001)(표 17.2, 도 16b). 1차 종점에서의 위험 감소 규모는 첫해에 12%(95% CI 3 내지 20)로부터 첫해 이후에 19%(95% CI 11 내지 27)까지 시간이 경과하면서 증가하는 경향이 있었다. 주요 2차 종점에 대해서도 마찬가지로, 위험 감소는 첫해에 16%(95% CI 4 내지 26)로부터 첫해 이후에 25%(95% CI 15 내지 34)까지 진행되었다(도 20, 표 17.2b 및 실시예 17 보충 결과 참조).

표 17.2b

결과	위험비(95% CI)	
	첫해	첫해 이후
1 차 종점	0.88(0.80–0.97)	0.81(0.73–0.89)
주요 2 차 종점	0.84(0.74–0.96)	0.75(0.66–0.85)
심혈관 사망	0.96(0.74–1.25)	1.12(0.88–1.42)
심근 경색	0.80(0.68–0.94)	0.65(0.55–0.77)
불안정 협심증에 의한 입원	0.97(0.77–1.22)	0.99(0.75–1.30)
뇌졸중	0.83(0.63–1.08)	0.76(0.60–0.97)
관상동맥 재개통	0.84(0.74–0.96)	0.72(0.63–0.82)
응급	0.84(0.71–1.00)	0.63(0.52–0.75)
선택	0.86(0.72–1.03)	0.81(0.68–0.97)
CTTC 복합 종점	0.87(0.79–0.97)	0.78(0.71–0.86)
관상동맥 심장 사망, MI, 허혈성 뇌졸중, 또는 응급 혈관재개통	0.86(0.76–0.97)	0.76(0.68–0.86)
관상동맥 심장 사망, MI, 또는 뇌졸중	0.84(0.73–0.95)	0.73(0.65–0.83)
치명적 또는 비-치명적 MI 또는 뇌졸중	0.81(0.70–0.93)	0.67(0.59–0.77)

1 차 종점은 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통으로 구성된다. 주요 2 차 종점은 심혈관 사망, 심근 경색, 또는 뇌졸중으로 구성된다.

[0679] [0680] MI, 뇌졸중 및 관상동맥 재개통의 위험에서 21% 내지 27% 감소가 존재하였으나, 불안정 협심증에 의한 입원, 심부전 악화로 인한 입원, 또는 임의의 원인으로 인한 사망에 대해서는 어떠한 효과도 관찰되지 않았다(표 17.2). 1차 및 주요 2차 복합 종점의 위험에 미치는 에볼로쿠맙의 이득은 연령, 성별, 및 죽상경화성 혈관 질병의 유형을 포함한 주요 하위그룹에 걸쳐 대체로 일관되었다(도 22). 이러한 이득은 또한, 126 mg/dL의 중앙값 LDL 콜레스테롤(IQR 116 내지 143)로부터 출발하는 상위 4분위에서의 환자로부터, 74 mg/dL(IQR 69 내지 77)의 중앙값 LDL 콜레스테롤로부터 출발하는 최저 4분위에서의 환자까지의 범위에서 기준선 LDL 콜레스테롤의 4분위에 걸쳐 일관되었다. 에볼로쿠맙의 이득은 또한, 에제티미베 사용과 상관없이, 그리고 2주마다 140 mg 및 매달 420 mg의 투약 요법 둘 모두에서 스타틴 강도에 걸쳐 일관되었다(도 22).

0681] 안전성

[0682] 통계학적으로 유의한 그룹간 차이는 부작용 사건의 총 비율, 중증 부작용 사건, 또는 연구 약물과 관련이 있는 것으로 생각되고 연구 약물 중단을 초래하는 부작용 사건에서 관찰되지 않았다(표 17.3).

豆 17.3

[0683]

[0684]

마찬가지로, 근육-관련, 백내장, 신경인지 부작용 사건 및 출혈성 뇌출증의 비율은 2개의 암 사이에서 유의하게 상이하지 않았다. 주사 부위 반응은 드물었지만, 에볼로쿠맙을 이용한 경우 더 빈번하였다(2.1% 대 1.6%). 대부분의 반응(각각의 암에서 약 90%)은 경미(mild)한 것으로 분류되었고, 각각의 암에서 단지 0.1%의 환자만 주사 부위 반응때문에 연구 약물을 중단하였다. 선고된 신규 발병 당뇨병의 비율은 2개 암 사이에서 유의하게 상이하지 않았다(HR 1.05, 95% CI 0.94 내지 1.17). 알레르기 반응의 비율 또한, 유의하게 상이하지 않았다(3.1% 대 2.9%). 에볼로쿠맙 암에서, 새로운 결합 항체가 43명의 환자(0.3%)에서 검출되었고, 중화 항체는 어디에서도 검출되지 않았다.

[0685]

실시예 17의 결과의 고찰

[0686]

스타틴 요법에 첨가되었을 때, PCSK9 저해제인 에볼로쿠맙은 LDL 콜레스테롤을 92의 중앙값으로부터 30 mg/dL까지(2.4로부터 0.8 mmol/L까지) 59%만큼 저하시켰다. 이러한 효과는 감쇠의 증거 없이 3년에 걸쳐 지속되었다. 본 결과는, 처음에 전용 심혈관 결과 연구에서, PCSK9 저해제를 스타틴 요법에 첨가하는 것이 심혈관 사건의 위험을 유의하게 감소시키며, 이때 15%의 감소는 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통의 1차 복합 종점의 위험에서이고, 20%의 감소는 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 더 어려운 주요 2차 종점의 위험에서임을 확인시켜 준다. 더욱이, 에볼로쿠맙과 관련해서 주요 안전성 염려가 존재하지 않았다.

[0687]

본 실시예(FOURIER)로부터의 데이터는, LDL 콜레스테롤을 현재까지 전혀 없는 낮은 수준(중앙값으로서)까지 감소시키는 것의 이득에 대한 이해를 제공한다. 이전에, 주요 심혈관 사건에서 유의한 감소는 PROVE-IT TIMI 22 및 TNT 시험에서 관찰되었으며, 여기서, 더 집중적인 스타틴 암이 LDL 콜레스테롤을 대략 100으로부터 70 mg/dL 까지 저하시켰다.(문헌[Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495-504; 및 LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352:1425-35].) 보다 최근, 임프루브-잇(IMPROVE-IT) 시험에서 스타틴 요법에 에제티미베의 첨가는 LDL 콜레스테롤을 70으로부터 54 mg/dL 까지 저하시켰고, 주요 혈관 사건을 유의하게 감소시켰다.(문헌[Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-97].) 본 실시예(FOURIER)에서, 기준선 LDL 콜레스테롤의 범위에 걸쳐 심혈관 사건에서 일관된 감소가 존재하였다. 구체적으로, 기준선 LDL 콜레스테롤의 상위 4분위 환자에서 주요 2차 종점의 위험에서 17% 감소가 존재하였으며, 여기서, 에볼로쿠맙은 중앙값 LDL 콜레스테롤을 126으로부터 43 mg/dL 까지 저하시켰고(임프루브-잇에서 진입(admission) LDL 콜레스테롤 수준의 최저 4분위의 환자에서 에제티미베를 이용하여 달성된 수준과 유사함(문헌[Giugliano RP, Cannon C, Blazing M, et al. Baseline LDL-C and clinical outcomes with addition of ezetimibe to statin in 18,144 patients post ACS. J Am Coll Cardiol 2015;65:A4].)), LDL 콜레스테롤의 최저 4분위 환자에서 위험에서 22% 감소가 존재하였

으며, 여기서, 에볼로쿠맙은 중앙값 LDL 콜레스테롤을 73으로부터 22 mg/dL까지 저하시켰다. 이들 관찰은 GLAGOV 시험으로부터의 관상동맥 죽상경화판 부피에 미치는 에볼로쿠맙의 효과와 양호하게 정렬되고(문헌 [Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;316:2373-84]), 심지어 LDL 콜레스테롤을 현재의 목표보다 더 아래의 수준인 20 내지 25 mg/dL 범위까지 감소시킨 경우에도 계속된 심혈관 이득이 축적될 수 있음을 보여준다.(문헌[Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol 2016;68:92-125; Landmesser U, John Chapman M, Farnier M, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. Eur Heart J 2016; Sabatine MS. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: comparing and contrasting guidance across the Atlantic. Eur Heart J 2017].)

[0688] FOURIER에서, 주요 2차 종점에서 위험 감소의 규모는 시간이 경과함에 따라 첫해에 걸쳐 16%로부터 12개월을 지나 25%까지 커지는 것으로 보였으며, 이는, LDL 콜레스테롤 감소가 심혈관 임상 이득으로 바뀌는 데에는 시간이 필요함을 제안한다. 전반적으로, 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 예방을 위해 치료하는 데 필요한 수는 2년에 걸쳐 74 또는 3년에 걸쳐 50이었다.

[0689] 중강도 스타틴 요법과 비교하여 보다 집중적인 LDL 콜레스테롤 저하 요법의 과거 시험과 일관되게(문헌[Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-97; Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670-81]), 추가의 LDL 콜레스테롤 저하가 심혈관 사망률에 미치는 효과가 관찰되지 않았다. 심혈관 사망률을 저하시키는 증거-기초 심혈관 약물 요법의 사용은 FOURIER에서 매우 높았으며, 여기서, 심혈관 사망률의 비율은 4S 시험에서의 비율의 1/3이었다(문헌 [Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-89]). 상대적으로 짧은 기간의 시험은 심혈관 사망률 이득의 출현을 배제시켰을 수 있다. 써치 (SEARCH) 및 임프루브-잇에서의 발견과 유사하게, 불안정 협심증에 의한 입원에 대해서는 아무런 효과가 없었다. 점점 더 민감한 심장 트로포닌 검정법의 도래(advent)는 근세포 손상의 생화학적 증거 없이 흉통 증후에 의한 입원의 참 원인(true cause)으로서의 심장 협심증에 점점 의문이 들게 만들 가능성이 있다.(문헌 [Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? Circulation 2013;127:2452-7].) 마지막으로, 응급 관상동맥 재개통은 선택 혈관재개통보다 더 변경 가능한 것으로 보였다.

[0690] 이들 경고를 고려하여, 주요 관상동맥 사건, 뇌졸중 및 응급 관상동맥 재개통의 위험을 감소시키기 위한 에볼로쿠맙의 이득의 규모는 mmol/L 기초의 LDL 콜레스테롤 저하에서 스타틴을 이용하여 관찰되는 이득과 대체로 일치 한다(도 23). 이들 관찰은 LDL 콜레스테롤의 단위 감소 당 일관된 임상 이득을 보여주는 상이한 지질-저하 개입의 임상 시험 데이터의 메타-분석으로부터의 데이터와 일치한다(문헌[Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2016;316:1289-97]). 마찬가지로, 이들 관찰은, PCSK9 및 HMGCR에서의 변이체가 단위 저하 LDL 콜레스테롤 당 심혈관 사건의 거의 동일한 저하 위험과 연관이 있는 최근의 멘델리안(Mendelian) 무작위화 연구로부터의 데이터로 뒷받침된다.(문헌[Ference BA, Robinson JG, Brook RD, et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes. N Engl J Med 2016;375:2144-53].)

[0691] 에볼로쿠맙을 이용한 매우 낮은 이들 LDL 콜레스테롤 수준의 달성을 부작용 사건의 비율 또는 연구 약물 중단에서 2개의 연구 그룹 사이에 주지할 만한 차이를 초래하지 않았다. 연구 약물이 원인인 부작용 사건으로 인한 에볼로쿠맙 중단 비율은 플라시보와 유사하였고(0.76%/년 대 0.67%/년), 선호할 만하게는 아토르바스타틴 80 mg/d(1.5%/년) 및 에제티미비(1.1%/년)에 대해 관찰된 비율과 비교된다(문헌[LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352:1425-35 및 Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin

Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-97]). 에볼로쿠맙을 이용하는 경우 신규-발병 당뇨병에서 통계학적으로 유의한 증가가 존재하지 않았지만, 95% 신뢰 구간은 스타틴에서 관찰된 점추정치(point estimate)를 배제하지 않는다.(문헌[Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010;375:735-42; Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA 2011;305:2556-64].) 신경인지 부작용 사건의 증가된 위험에 대한 잠재적인 염려는 이러한 연구에서 실증되지 않았다. 보코시주맙(PCS9에 대한, 인간화이지만 완전인간은 아닌 모노클로날 항체)에 대한 최근의 데이터와 대조적으로(Pfizer Discontinues Global Development of Bococizumab, Its Investigational PCSK9 Inhibitor 2017. (Accessed February 2, 2017, at website [wide web\(pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_discontinues_global_development_of_bococizumab_its_investigational_pcsk9_inhibitor\)](http://web(pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_discontinues_global_development_of_bococizumab_its_investigational_pcsk9_inhibitor))) 에볼로쿠맙에 대해 결합 항체는 드물었으며, 중화 항체는 검출되지 않았고, 전반적인 LDL 콜레스테롤-저하 효과는 감소 없이 계속되었다. 더욱이, 에볼로쿠맙을 이용하여 유사하게 고무적인 발견은 OSLER-1에서 4년에 걸쳐 관찰되었다.(문헌[Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-Term LDL-C Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Chronic Treatment of Hypercholesterolemia: Results up to 4 years from the Open-Label OSLER-1 Extension Study. JAMA Cardiology 2017;in press]).

[0692]

이러한 연구의 하나의 고려사항은 평균적으로 대략 5년을 갖는 다른 지질-저하 시험과 비교하여 상대적으로 짧은 추적 조사 기간이었다(문헌[Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2016;316:1289-97]). FOURIER에서 중앙값 추적 조사가 원래 대략 4년이도록 계획되긴 하였지만, 상정되었던 것보다 대략 50% 더 높은 사건율은 사전명시된 수의 사건을 축적시키기 위해 더 짧은 필요한 추적 조사 기간을 초래하였다. 시간 경과에 따른 분명하게 증가하는 효능을 기초로, 이러한 더 짧은 기간은 FOURIER에서 전반적인 비례적인 사건 감소를 약화시켰다. 상대적으로 짧은 시험 기간은 또한, 지연된 부작용 사건을 검출하는 능력을 제한했을 수 있다. 모두는 아니지만 대부분의 환자는 고강도 스타틴 요법을 받았고, 에제티미베 사용은 드물었다. 그러나, 에볼로쿠맙의 이득은 스타틴 요법의 강도 또는 에제티미베 사용과는 상관없이 일관되었다.

[0693]

결론적으로, 스타틴 요법의 백그라운드와 함께 에볼로쿠맙을 이용한 PCSK9의 저해는 LDL 콜레스테롤을 중앙값 30 mg/dL까지 저하시켰고, 연구된 기간에 걸쳐 상쇄 부작용 사건 없이 심혈관 사건의 위험을 감소시켰다. 이들 발견은, 죽상경화성 심혈관 질병 환자가 LDL 콜레스테롤을 현재의 목표보다 낮게 저하시키는 것으로부터 이득을 얻음을 나타낸다.

[0694]

본 물질에 관한 추가의 정보는 예를 들어 하기 참조문헌에서 찾을 수 있다: Giugliano RP, Sabatine MS. Are PCSK9 Inhibitors the Next Breakthrough in the Cardiovascular Field? J Am Coll Cardiol 2015;65:2638-51; Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. N Engl J Med 2014;370:1809-19; Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. JAMA 2014;311:1870-82; Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol 2014;63:2531-40; Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol 2014;63:2541-8; Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015;385:341-50; Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med 2006;354:1264-72; Kathiresan S. A PCSK9 missense variant associated with a reduced risk of early-onset myocardial infarction. N Engl J Med 2008;358:2299-300; Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015;372:1500-9; Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015;372:1489-99; Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, et al. Rationale and design of the Further cardiovascular OUTcomes

Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. Am Heart J 2016;173:94-101; Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129:S1-45; Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495-504; LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352:1425-35; Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-97; Giugliano RP, Cannon C, Blazing M, et al. Baseline LDL-C and clinical outcomes with addition of ezetimibe to statin in 18,144 patients post ACS. J Am Coll Cardiol 2015;65:A4; Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;316:2373-84; Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol 2016;68:92-125; Landmesser U, John Chapman M, Farnier M, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. Eur Heart J 2016; Sabatine MS. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: comparing and contrasting guidance across the Atlantic. Eur Heart J 2017; Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Lancet 2016;388:2532-61; Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. JAMA 1984;251:351-64; Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. N Engl J Med 1987;317:1237-45; Buchwald H, Varco RL, Matts JP, et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). N Engl J Med 1990;323:946-55; Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670-81; Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-89; Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? Circulation 2013;127:2452-7; Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2016;316:1289-97; Ference BA, Robinson JG, Brook RD, et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes. N Engl J Med 2016;375:2144-53; Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010;375:735-42; Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA 2011;305:2556-64; Pfizer Discontinues Global Development of Bococizumab, Its Investigational PCSK9 Inhibitor 2017. (Accessed February 2, 2017, 2017, at http://worldwide-web.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_discontinues_global_development_of_bococizumab_its_investigational_pcsk9_inhibitor.); Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-Term LDL-C Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Chronic Treatment of Hypercholesterolemia: Results up to 4 years from the Open-Label OSLER-1 Extension Study. JAMA Cardiology 2017;in press.

[0695] 실시예 17 보충 정보

[0696] 보충 방법

[0697] 스타틴 강도

[0698]

분류는 혈중 콜레스테롤의 치료에 대한 2013 ACC/AHA 가이드라인을 기초로 한다.(문헌[Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. Jun 24 2014;129(25 Suppl 2):S1-45]). 표 17.4는 예시적인 범위를 제시한다.

표 17.4

스타틴	강도		
	고	중	저
아토르바스타틴	≥40 mg	10 내지 <40 mg	<10 mg
로수바스타틴	≥20 mg	5 내지 <20 mg	<5 mg
심바스타틴	80 mg	20 내지 <80 mg	<20 mg
프라바스타틴		≥40 mg	<40 mg
로바스타틴		≥40 mg	<40 mg
플루바스타틴		80 mg	<80 mg
피타바스타틴		≥2 mg	<2 mg

총 일일 용량

종점

추가의 2차 효능 종점을 하기를 포함하였다: 주요 2차 종점의 개별 구성성분; 임의의 원인에 의한 사망; 심혈관 사망 또는 심부전에 의한 입원의 복합; 관상동맥 재개통; 및 허혈성 뇌졸중 또는 일시적 허혈성 공격. 또한, 주요 관상동맥 사건(관상동맥 심장 사망 또는 비-치명적 심근 경색), 뇌졸중, 또는 관상동맥 재개통의 콜레스테롤 치료 공동 연구팀 복합 종점을 검사하였다.(문헌[Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. Nov 13 2010;376(9753):1670-1681]).

관심 부작용 사건은 근육-관련, 백내장, 주사 부위, 알레르기 및 신경인지를 포함한다. 이들 부작용 사건은 더 낮은 수준의 MedDRA 용어에 따라 TIMI 안전성 데스크에 의해 분류되었다. 신규-발병 당뇨병을 중심적으로 선고하였다. 중앙 실험실 테스트는 LDL 콜레스테롤 및 다른 지질 매개변수(이에 대해 조사자 및 대상체는 맹검이었음), 간 기능 테스트, 크레아틴 키나제, 공복 글루코스, HbA1c, 및 항-에볼로쿠맙 항체를 포함하였다. 40 mg/dL 미만인 경우를 제외하고는 LDL 콜레스테롤을 프리드왈드 방정식(Friedewald equation)을 사용하여 계산하였으며, 트리글리세라이드가 400 mg/dL 초과라면, 이러한 경우 LDL 콜레스테롤을 제조 초원심분리에 의해 측정하였다.

통계학적 고려사항

지질 매개변수에서 그룹간 차이를, 기준선으로부터 연구 종료 시까지 모든 측정을 사용하는 반복 측정 선형 혼합 효과 모델을 사용하여 계산되었으며, 최소 제곱 평균으로서 보고한다. 이러한 모델은 치료군, 계층화 인자, 일정 방문, 및 치료와 일정상 방문의 상호작용에 대한 조건을 포함하였다. 진행하는 모델에 대해 데이터가 충분하지 않은 경우(120주 후), 에볼로쿠맙 암 및 플라시보 암에서 기술 평균(descriptive mean) 변화 사이의 차이를 사용하여 평균% 변화를 계산하였다. 트리글리세라이드 및 Lp(a)의 변화를 월목슨 순위합 검정으로부터 중앙값 및 P 값으로서 표현하였다.

계층적 효능 종점 분석의 측면에서, 심혈관 사망이 유의하게 감소되는 경우, 모든 원인에 의한 사망률은 0.04의 유의성 수준에서 분석되는 것이었고, 추가의 2차 종점은 혹버그(Hochberg) 방법을 적용함으로써 0.01의 전반적인 유의성 수준에서 분석되는 것이었다(문헌[Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Statist Soc B*. 1995;57:289-300]). 통계 분석 계획은 NEJM.org에서 이러한 논문의 전문과 함께 이용 가능하다.

연구 약물을 중단한 환자는 결과 사건에 대해 고수하는 환자와 동일한 방식으로 계속해서 이어졌다. 동의를 철회하거나 추적 조사 결측 환자의 경우, 사건에 대해 어떠한 대체도 없었다.

[0707] 쇼엔펠트 잔차(Schoenfeld residual)를 검사하여, 콕스 모델링을 사용할 때 비례 위험 추정이 침해되지 않았음을 보장하였다.

[0708] 환자가 살아 있으며 관심 기간의 출발 시 위험에서 그룹을 형성한 추적 조사에서 랜드마크 분석을 수행하였다. 콜레스테롤 치료 시험 공동연구자(CTTC) 데이터와 비교하기 위해, 48주째에 LDL 콜레스테롤에서 그룹 간 차이를 CTTC의 접근법에 따라 계산하였다(문헌[Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. Oct 8 2005;366(9493):1267-1278]). 플라시보 암에서 CTTC 복합 종점에 대한 매년 발생률(5.34%)을 고려하고, 해당 비율에 5를 곱하고, 첫해 후 CTTC 종점에서 상대 위험 감소(22%)를 적용함으로써, 5년에 걸쳐 CTTC 복합 종점의 1개의 요소를 예방하기 위해 치료하는 데 필요한 수를 계산하였으며(장기간 이득을 정량화하는 CTTC 접근법과 유사함)(문헌[Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. Nov 19 2016;388(10059):2532-2561]), 이는 5.9%의 절대 위험 감소, 또는 17의 치료에 필요한 수를 제공하였다.

포함 및 배제 기준

포함 기준

[0711] 4.1.1 고지에 입각한 동의서에 서명

[0712] 4.1.2 고지에 입각한 동의서에 서명한 40세 이상 내지 85세 이하의 남성 또는 여성

[0713] 4.1.3 하기 중 임의의 것에 의해 입증된 바와 같이 임상적으로 명백한 심혈관 질병의 이력:

[0714] o 심근 경색의 진단

[0715] o 비-출혈성 뇌졸중(TIA는 포함시키기 위한 뇌졸중으로서 정성화되지 않음)의 진단

[0716] o 0.85 미만의 발목 상완 지수(ABI)를 갖는 간헐성 과행증에 의해 입증된 바와 같은 증후성 말초 동맥 질병(PAD), 또는 말초 동맥 혈관재개통 시술, 또는 죽상경화성 질병으로 인한 절단

[0717] 주석: 스크리닝 이전 5년 초과째에 MI 또는 비-출혈성 뇌졸중의 이력을 갖는 대상체의 비율은 스폰서에 의해 결정되는 것이었다

[0718] 4.1.4 하기의 적어도 1개의 주요 위험 인자 또는 적어도 2개의 부차 위험 인자:

주요 위험 인자(1개 필요):

[0720] o 당뇨병(유형 1 또는 유형 2)

[0721] o 무작위화 시 65세 이상(및 고지에 입각한 동의 시 85세 이하)

[0722] o 6개월의 스크리닝 이내에 MI 또는 비-출혈성 뇌졸중

[0723] o 정성화(qualifying) MI 또는 비-출혈성 뇌졸중을 배제한 심근 경색 또는 비-출혈성 뇌졸중의 추가 진단
a

[0724] o 현재 매일 담배 흡연

[0725] o MI 또는 뇌졸중 이력에 의해 적격인 경우, 증후성 PAD(0.85 미만의 ABI를 갖는 간헐성 과행증, 또는 말초 동맥 혈관재개통 시술, 또는 죽상경화성 질병으로 인한 절단)의 이력

부차 위험 인자(2개 필요):

[0727] o 비-MI 관련 관상동맥 재개통의 이력^a

[0728] o 2개 이상의 큰 혈관에서 40% 이상의 협착을 갖는 잔여 관상동맥 질병

[0729] o 무작위화 전 중앙 실험실에 의해 남성의 경우 40 mg/dL(1.0 mmol/L) 미만 및 여성의 경우 50 mg/dL(1.3 mmol/L) 미만의 가장 최근 HDL-C

[0730] o 무작위화 전 중앙 실험실에 의해 2.0 mg/L 초과의 가장 최근의 hsCRP

[0731] o 무작위화 전 중앙 실험실에 의해 130 mg/dL(3.4 mmol/L) 이상의 가장 최근의 LDL-C 또는 160

mg/dL(4.1 mmol/L) 이상의 비-HDL-C

[0732] o 대사 증후군^b

[0733] 4.1.5 하기 고찰에 따라 2주 이상의 안정한 지질 저하 요법 후 스크리닝 동안 중앙 실험실에 의해 70 mg/dL 이상(1.8 mmol/L 이상)의 가장 최근의 공복 LDL-C 또는 100 mg/dL 이상(2.6 mmol/L 이상)의 비-HDL-C

[0734] 4.1.6 무작위화 전 중앙 실험실에 의해 400 mg/dL(4.5 mmol/L) 이하의 가장 최근의 공복 트리글리세라이드

[0735] ^a 주석: 추가의 정성화 의학적 이력에 대한 시간 제한이 없다.

[0736] ^b 정의: 이러한 프로토콜에 대한 대사 증후군은 하기 중 3가지 이상으로서 정의된다(Alberti et al, 2009):

- 남성의 경우 102 cm 초과(40 인치 초과) 및 여성의 경우 88 cm 초과(35 인치 초과)(일본인을 포함한 아시아 남성의 경우 90 cm 초과; 일본인을 제외한 아시아 여성의 경우 80 cm 초과; 일본 여성 90 cm 초과)의 허리둘레

- 최종 스크리닝 시 중앙 실험실에 의해 150 mg/dL(1.7 mmol/L) 이상의 트리글리세라이드

- 최종 스크리닝 시 중앙 실험실에 의해 남성의 경우 40 mg/dL(1.0 mmol/L) 미만 및 여성의 경우 50 mg/dL(1.3 mmol/L) 미만의 HDL-C(주석: HDL-C 수준이 대사 증후군의 진단에 사용된 기준 중 하나인 경우, 이러한 HDL-C 수준은 별개의 위험 인자로서 사용되지 않았음)

- 130 mmHg 이상의 수축기 혈압(SBP) 또는 85 mmHg 이상의 이완기 BP(DBP) 또는 약제로 치료되는 고혈압

- 최종 스크리닝 시 중앙 실험실에 의해 100 mg/dL 이상(5.6 mmol/L 이상)의 공복 글루코스

배제 기준

[0743] 4.2.1 대상체는 이들의 가장 최근의 MI 또는 뇌졸중의 4주 이내에 무작위화되어서는 안 된다

[0744] 4.2.2 NYHA 부류 III 또는 IV, 또는 30% 미만의 마지막으로 공지된 좌심실 박출률

[0745] 4.2.3 임의의 시기에 공지된 출혈성 뇌졸중

[0746] 4.2.4 비제어성 또는 재발성 심실성 빈맥

[0747] 4.2.5 무작위화 후 3개월 이내에 계획된 또는 예상된 심장 수술 또는 혈관재개통

[0748] 4.2.6 180 mmHg 초과의 좌위 수축기 혈압(SBP) 또는 110 mmHg 초과의 이완기 BP(DBP)로서 정의되는 비제어성 고혈압

[0749] 4.2.7 무작위화 전 12개월 이내에 콜레스테릴 에스테르 트랜스퍼 단백질(CETP) 저해 치료, 미포메르센(mipomersen), 또는 로미타피드(lomitapide)의 사용. 폐노피브레이트 요법은 최종 스크리닝 전 적어도 6주 동안, 연구 기간 동안 조사자의 판단 하에 적절한 용량에서 안정해야 한다. 다른 피브레이트 요법(및 유도체)은 금지된다

[0750] 4.2.8 최종 지질 스크리닝 전 12주 미만의 에볼로쿠맙 이외의 PCSK9 저해 치료의 과거 사용 또는 에볼로쿠맙의 사용

[0751] 4.2.9 최종 스크리닝 시, 정상의 하한(LLN) 미만 또는 정상의 상한(ULN)의 1.5배 초과의 갑상선 자극 호르몬(TSH)에 의해 각각 정의된 바와 같은 비치료 또는 부적절하게 치료된 갑상선 기능 항진증 또는 갑상선 기능 저하증, 및 정상 범위를 벗어난 자유 티록신(T4) 수준

[0752] 4.2.10 최종 스크리닝 시 $20 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ 미만의 추정 사구체 여과율(eGFR; estimated glomerular filtration rate)로서 정의된 중증 신기능장애

[0753] 4.2.11 최종 스크리닝 시 중앙 실험실 분석에 의해 결정된 바와 같이 ULN의 3배 초과의 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT)로서 정의되는 활성 간 질병 또는 간 기능장애

[0754] 4.2.12 임의의 주요 기관(예를 들어 폐, 간, 심장, 골수, 신장) 이식의 수여자(recipient)

- [0755] 4.2.13 유전성 근육 장애의 개인력 또는 가족력
- [0756] 4.2.14 무작위화 전 12개월 이내에 LDL 또는 혈장 성분채집술
- [0757] 4.2.15 기대 수명을 3년 미만까지 감소시키는 것으로 예상되는 중증, 공존 비-심혈관 질병
- [0758] 4.2.16 최종 스크리닝 시 ULN의 5배 초과의 CK
- [0759] 4.2.17 공지된 주요 활성 감염 또는 조사자의 판단 하에 주요 혈액학적, 신장, 대사, 위장 또는 내분비 기능장애
- [0760] 4.2.18 최근 10년 이내에 악성물(비-흑색종 피부암, 인-시추 자궁경부암종, 인-시추 유방관 암종(breast ductal carcinoma), 또는 1기 전립선암종)
- [0761] 4.2.19 대상체는, 공지된 무작위화 전 1개월 이내에 백그라운드 스타틴 요법(부록 F 참조)과 공지된 주요 상호 작용을 갖는 전신 경로를 통해 약물을 제공받았거나, 연구 기간 동안 이러한 치료를 필요로 하는 경향이 있다
- [0762] 4.2.20 또 다른 조사 장치 또는 약물 연구에 현재 등록되어 있거나 또 다른 조사 장치 또는 약물 연구(들)의 종료 이후부터 30일 미만, 또는 다른 조사 작용제(들)를 받고 있음
- [0763] 4.2.21 대상체가 불임 시술을 받거나 폐경후가 아닌 한, (1) 스크리닝 전 적어도 1개월 동안 산아 제한의 허용 가능한 방법(들)을 사용하지 않았거나, (2) IP를 이용한 치료 동안 및 IP를 이용한 치료의 종료 후 추가의 15주 동안 이러한 방법을 사용할 의향이 없는 여성 대상체;
- [0764] . 폐경은, 대상체가 양측 난소적출술을 받지 않은 한, 55세 이상의 여성에서 12개월의 자발적 및 연속 무월경, 또는 40 IU/L 초과의 난포-자극 호르몬(FSH)(또는 관여된 실험실에 대한 "폐경후 범위"의 정의에 따라)과 함께 12개월의 자발적 및 연속 무월경으로서 정의된다
- [0765] . 임신의 허용 가능한 예방 방법은 성교를 갖지 않음, 산아 제한 알약, 주사, 이식물 또는 폐치, 자궁내 장치(IUD), 난관 결찰술/폐색, 살정제와 함께 사용되는 정관 절제 수술, 콘돔 또는 폐색 캡(occlusive cap)(다이아프람(diaphragm) 또는 자궁경부/볼트 캡(vault cap))을 가졌던 남성 파트너와의 성생활을 포함한다
- [0766] 4.2.22 대상체는 IP를 이용한 치료 동안 및/또는 IP를 이용한 치료의 종료 후 15주 이내에 임신중이거나 모유 수유중이거나, 임신을 하려고 하거나 모유 수유를 하려고 계획 중이다
- [0767] 4.2.23 투약 동안 투여되는 임의의 활성 성분 또는 이들의 부형제에 대한 공지된 민감성
- [0768] 4.2.24 대상체 및 조사자가 알고 있는 한에서, 대상체는 모든 프로토콜-요구 연구 방문 또는 시술을 완료할 여유가 없을 가능성이 있다
- [0769] 4.2.25 상담을 받은 경우, 조사자 또는 Amgen 의사의 견해에서, 고지에 입각한 동의서를 제출하는 대상체의 능력에 악영향을 줄 수 있거나 대상체의 안전성에 위험을 가하거나 연구 평가, 시술 또는 완료에 방해가 될 만한 상기 서술된 것 이외의 임의의 다른 임상적으로 유의한 장애, 질환 또는 질병의 이력 또는 증거
- [0770] 종점 정의**
- [0771] A. I. 사망**
- [0772] A. 심혈관 사망의 정의**
- [0773] **심혈관 사망**은 급성 심근 경색(MI)으로 인한 사망, 급성 심장사로 인한 사망, 심부전(HF)으로 인한 사망, 뇌졸중으로 인한 사망, 심혈관(CV) 시술로 인한 사망, CV 출혈, 및 다른 CV 원인으로 인한 사망을 포함한다.
- [0774] **급성 심근 경색으로 인한 사망**은 MI의 즉각적인 결과, 예전대 진행성 심부전 또는 저항성(recalcitrant) 부정맥과 관련된 MI 후 30일(30-일 컷-오프는 임의적임) 이내에 임의의 심혈관 기전(예를 들어 부정맥, 급사, 심부전, 뇌졸중, 폐색전, 말초 동맥 질병)으로 인한 사망을 지칭한다. 이 기간 동안 심혈관 사망에 대해 평가 가능한 기전이 있을 수 있으나, 간단하게는, 심혈관 사망이 30일 이하의 심근경색으로 발생한 경우, 이는 심근 경색으로 인한 사망으로 여겨질 것이다.
- [0775] 급성 MI는 급성 MI(심근 경색의 정의 참조)에 대해 서술된 진단 기준에 의해, 또는 최근 MI 또는 최근 관상동맥 혈전증을 보여주는 부검 발견에 의해 가능한 정도까지 입증될 것이다.
- [0776] MI를 치료하기 위한(경피적 관상동맥 개입(PCI), 관상동맥 우회 이식 수술[CABG]), 또는 MI로 인한 합병증을 치

료하기 위한 시술로 인한 사망 또한, 급성 MI로 인한 사망으로 여겨질 것이다.

[0777] 심근 허혈증(즉, 안정한 만성 협심증)을 치료하기 위한 선택 관상동맥 시술로 인한 사망 또는 CV 조사/시술/수술의 직접적인 결과로서 발생하는 MI로 인한 사망은 CV 시술로 인한 사망으로 여겨질 것이다.

[0778] **급성 심장사는** 급성 MI 후가 아니라 예상치 못하게 발생하는 사망을 지칭하고, 하기 사망을 포함한다:

[0779] a. 새로운 또는 악화하는 증후 없이 입증되고 발생하는 사망

[0780] b. 증후가 급성 MI를 제안하지 않는 한, 새로운 또는 악화하는 심장 증후의 발생 60분 이내에 입증된 사망

[0781] c. 식별된(예를 들어 심전도[ECG] 기록 상에 포착되거나, 모니터 상에서 입증되거나, 입증되진 않지만 이식 가능한 심장율동전환기-제세동기 검수(cardioverter-defibrillator review) 상에서 확인되는) 부정맥이 입증되고 이에 기인한 사망

[0782] d. 심정지로부터 성공적이지 못한 소생 후 사망

[0783] e. 심정지로부터 성공적인 소생 후 및 특이적인 심장 또는 비-심장 병인의 식별 없이 사망

[0784] f. 사망한 것으로 발견되기 전 24시간 이하 내에 살아 있었던 것으로 보이고 임상적으로 안정한 대상체에서, 사망의 특이적인 비-심혈관 원인을 지지하는 임의의 증거 없이 입증되지 않은 사망(사망에 앞선 환자의 임상 상태에 관한 정보가 이용 가능하다면 제공되어야 함)

일반적인 고려사항

[0786] 추가의 정보가 사망의 교대하는(alternate) 특이적인 원인(예를 들어 다른 심혈관 원인으로 인한 사망)을 제안하지 않는 한, 환자가 사망한 것으로 발견되기 24시간 이하 내에 살아 있었던 것으로 보인다면, 급성 심장사로 기록될 것이다. 사망 24시간 이내에 살아 있었던 것으로 관찰되지 않은 환자에 대해, 미확인 원인의 사망으로 기록될 것이다(예를 들어 침상에서 사망한 것으로 발견되지만, 수일 동안 가족에 의해 발견되지 않은 대상체)

[0787] 1. **심부전으로 인한 사망**은 HF 병인과 상관 없는 심부전의 증후 및/또는 징후(sign)의 임상적 악화와 연관된 사망을 지칭한다(심부전 사건의 정의 참조). 심부전으로 인한 사망은 단일 또는 재발 심근 경색, 허혈성 또는 비-허혈성 심근병증, 고혈압 또는 심장 판막 질병을 포함한 다양한 병인을 가질 수 있다.

[0788] **뇌졸중으로 인한 사망**은 뇌졸중의 직접적인 결과 또는 뇌졸중의 합병증인 뇌졸중 후의 사망을 지칭한다. 급성 뇌졸중은 뇌졸중에 대해 서술된 진단 기준에 의해 가능한 정도까지 입증될 것이다(일시적 허혈성 공격 및 뇌졸중의 정의 참조).

[0789] **심혈관 시술로 인한 사망**은 심장 시술의 즉각적인 합병증에 의해 유발되는 사망을 지칭한다.

[0790] **심혈관 출혈로 인한 사망**은 비-뇌졸중 두개내 출혈(일시적 허혈성 공격 및 뇌졸중의 정의 참조), 비-시술적 또는 비-외상적 혈관 파열(예를 들어 대동맥류), 또는 심장 놀림증을 유발하는 출혈과 같은 출혈과 관련된 사망을 지칭한다.

[0791] **다른 심혈관 원인으로 인한 사망**은 상기 범주에 포함되지 않지만 특이적인 공지된 원인(예를 들어 폐색전 또는 말초 동맥 질병)을 갖는 CV 사망을 지칭한다.

b. 비-심혈관 사망의 정의

[0793] **비-심혈관 사망**은 심혈관 사망의 정의에 열거된 바와 같은 심혈관인 것으로 사실상 생각되지 않는 특이적인 원인을 갖는 임의의 사망으로서 정의된다. 비-CV 원인의 사망의 분류에 대한 상세한 권고사항은 이 문헌의 범위를 벗어난다. 필요한 상세사항의 수준 및 최적 분류는 연구 집단의 성질 및 비-CV 사망의 예상된 수 및 유형에 의존할 것이다. 임의의 예상되는 특정한 안전성 우려는 별개의 사망 원인으로서 포함되어야 한다. 하기는 비-CV 원인의 사망의 제안된 목록이다:

[0794] · 폐

[0795] · 신장

[0796] · 위장

[0797] · 간담즙

- [0798] · 췌장
- [0799] · 감염(폐혈증 포함)
- [0800] · 염증(예를 들어 전신성 염증 반응 증후군[SIRS] / 면역(자가면역 포함))
- [0801] · 심혈관 출혈 또는 뇌졸중 중 어느 것도 아닌 출혈(심혈관 사망의 정의, 및 일시적 혀혈성 공격 및 뇌졸중의 정의 참조)
- [0802] · 비-CV 시술 또는 수술
- [0803] · 외상
- [0804] · 자살
- [0805] · 비-처방 약물 반응 또는 과다용량
- [0806] · 처방 약물 반응 또는 과다용량
- [0807] · 신경학적(비-심혈관)
- [0808] · 악성물
- [0809] · 사례가 명시하는 다른 비-CV:
- [0810] C. 미확인 원인의 사망의 정의
- [0811] **미확인 원인의 사망은** 상기 범주 중 하나의 CV 사망 또는 비-CV 원인에 기인하지 않는 사망을 지칭한다. 사망 원인을 분류하는 데 있어서 불능은 정보의 결여(예를 들어 유일하게 이용 가능한 정보가 "환자 사망"이라는 것)로 인한 것일 수 있거나 사망 원인을 지정하기 위한 불충분한 지지 정보 또는 상세사항이 존재하는 경우일 수 있다. 일반적으로, 대부분의 사망은 CV 또는 비-CV로서 분류될 수 있을 것이다.
- [0812] **C. II. 심장 혀혈성 사건 급성 관상동맥 증후군**
- [0813] A. 심근 경색의 정의
- [0814] 1. 일반적인 고려사항
- [0815] 심장 혀혈증과 일치하는 임상 환경에서 심근 괴사의 증거가 존재하는 경우, 용어 심근 경색(MI)이 사용되어야 한다.
- [0816] 일반적으로, MI의 진단은 하기의 조합을 필요로 한다:
- [0817] · 심근 괴사의 증거(심장 바이오마커에서의 변화 또는 사후 병리학적 발견); 및
 - [0818] · 임상 제시(clinical presentation), 심전도 변화, 또는 심근 또는 관상동맥 이미징의 결과로부터 유래되는 지지 정보
- [0819] 임상, 심전도 및 심장 바이오마커 정보 전체가, MI가 발생하였는지 또는 아닌지를 결정하기 위해 고려될 것이다. 구체적으로, 심장 바이오마커 및 심전도 정보에서 시기(timing) 및 경향은 주의 깊은 분석을 필요로 한다. MI의 선고(adjudication)는 또한, 사건이 발생하는 임상 환경을 고려해야 한다. MI는 이러한 MI의 특징을 갖지만 바이오마커 또는 심전도 결과가 이용 가능하지 않기 때문에 엄격한 정의를 충족시키지 않는 사건에 대해 선고될 수 있다.
- [0820] 2. 심근 경색에 대한 기준
- [0821] a. 임상 제시
- [0822] 임상 제시는 심근 혀혈증 및 경색의 진단과 일치할 것이다. 다수의 질환이 심장 바이오마커(예를 들어 외상, 수술, 페이싱(pacing), 절제술, 심부전, 비대성 심근병증, 폐색전, 중증 폐 고혈압, 뇌졸중 또는 지주막하 출혈, 심장 근육의 침윤성 및 염증성 장애, 약물 독성, 화상, 중대 병(critical illness), 극심한 활동(extreme exertion) 및 만성 신장 질병)에서의 상승과 연관이 있기 때문에, MI의 진단을 지지할 수 있는 다른 발견이 고려되어야 한다. 지지 정보는 또한, 심근 이미징 및 관상동맥 이미징으로부터 고려될 수 있다. 데이터의 전체는 급성 MI를 백그라운드 질병 과정으로부터 구별하는 것을 도울 수 있다.

[0823] b. 바이오마커 상승

[0824] 심장 바이오마커에 대해, 실험실은 상한 기준(URL)을 보고하였다. 검정법을 수행하는 각각의 실험실로부터의 상한 기준(URL)의 99분위가 이용 가능하지 않다면, 실험실로부터의 심근 괴사에 대한 URL을 사용하였다. URL의 99분위 또는 심근 괴사에 대한 URL이 이용 가능하지 않은 경우, 특정 실험실에 대한 MI 결정 한계를 URL로서 사용하였다. 실험실은 또한, 상한 기준의 99분위 및 MI 결정 한계를 둘 다 보고하였다. 검정법을 수행하는 실험실로부터의 기준 한계는 검정법의 사용 설명서에서 제조업체의 열거된 기준 한계보다 바람직하다. 일반적으로, 트로포닌이 바람직하다. 트로포닌이 이용 가능하지 않은 경우, CK-MB가 사용되고, CK-MB 및 트로포닌의 부재 시 총 CK가 사용될 수 있다.

[0825] 많은 연구, 특히 참여 장소가 아닌 병원에 환자가 급작스럽게 내원하는 연구에서, 단일 바이오마커 또는 검정법의 사용을 규정하는 것은 실용적이지 않고, 국소적으로 이용 가능한 결과를 선고에 대한 기초로서 사용하고자 한다. 그러나, 가능하다면, 동일한 심장 바이오마커 검정법을 사용하고 모든 측정에 대해 바람직하게는 중앙 실험실은 검정법-간 가변성을 감소시킨다.

[0826] 상이한 유형의 심근 경색(예를 들어 시술부위 심근 경색 대 자발적 심근 경색)의 예후적 유의성이 상이할 수 있기 때문에, 사람들은 이들 하위세트의 환자에 대한 결과를 개별적으로 평가하는 것을 고려해야 했다.

[0827] c. 심전도(ECG) 변화

[0828] MI를 지지하거나 확인하기 위해 심전도 변화를 사용할 수 있다. 지지 증거는 허혈성 변화일 수 있고, 확증적 정보는 새로운 Q 파일 수 있다.

[0829] · 급성 심근 허혈증의 ECG 명시(좌심실 비대(LVH) 및 좌각차단(LBBB; left bundle branch block)의 부재 시):

[0830] o ST 상승

[0831] 커트-점을 갖는 2개의 인접한 리드에서 J 지점에서 새로운 ST 상승: 하기 커트-점이 적용되는 리드 V2 내지 V3 이외의 모든 리드에서 0.1 mV 이상: 40세 이상의 남성에서 0.2 mV 이상(40세 미만의 남성에서 0.25 mV 이상) 또는 여성에서 0.15 mV 이상.

[0832] o ST 강하 및 T-파 변화

[0833] 2개의 인접에서 J 지점에서의 0.05 mV 이상의 새로운 수평 또는 하향-경사 ST 강하가 초래되고/초래되거나 2개의 인접에서 0.1 mV 이상의 새로운 T 역전이 초래되고, 이때 주된 R 파 또는 R/S 비는 1 초파이다.

[0834] 상기 ECG 기준은 심근 허혈증과 일치하는 패턴을 예시한다. 비정상적인 바이오마커를 갖는 환자에서, 더 적은 ECG 이상상은 허혈성 반응을 나타낼 수 있고, 비정상적인 ECG 발견의 범주 하에 허용될 수 있는 것으로 인지된다.

[0835] 병리학적 Q-파에 대한 기준

[0836] o 0.02초 이상의 리드 V2-V3에서 임의의 Q-파 또는 리드 V2 및 V3에서 QS 복합체

[0837] o 인접한 리드 그룹핑(I, aVL; V1-V6; II, III 및 aVF)^a 중 임의의 2개 리드에서 리드 I, II, aVL, aVF, 또는 V4-V6에서 0.03초 이상 및 0.1 mV 깊이(deep) 이상의 Q-파 또는 QS 복합체

[0838] 보충 리드 V7-V9, 및 카브레라 프론탈 플레이인 리드 그룹핑(Cabrera frontal plane lead grouping)에 대해 동일한 기준을 사용한다.

[0839] · 과거 심근 경색과 연관된 ECG 변화

[0840] o 상기 정의된 바와 같은 병리학적 Q-파

[0841] o V1-V2에서 0.04초 이상의 R-파 및 전도 결함의 부재 시 조화 양성(concordant positive) T-파를 갖는 1 이상의 R/S

[0842] · 과거 심근 경색에 대한 기준

[0843] 하기 기준들 중 임의의 하나는 과거 MI에 대한 진단을 충족시킨다:

- [0844] o 비-허혈성 원인의 부재 시 증후가 있거나 없는 병리학적 Q파
- [0845] o 비-허혈성 원인의 부재 시, 향아지고 접촉에 실패한 바이어블 심근(viable myocardium)의 소실 영역의 이미징 증거
- [0846] o 과거 심근 경색의 병리학적 발견
- [0847] d. ST-분절 상승 MI 대 비-ST-분절 상승 MI
- [0848] MI*에 대한 기준을 충족시키는 모든 사건을 또한, ST-분절 상승 MI(STEMI), 비-ST-분절 상승 MI(NSTEMI), 또는 미공지로서 분류하였다.
- [0849] · STEMI - STEMI로서 분류되기 위해, 사건은 심근 경색에 대한 모든 상기 기준 및 하기 4개의 기준 중 하나를 충족시켰을 것이다.
- [0850] o 리드 V2-V3에서 남성에서 0.2 mV 이상(40세 미만의 남성에서 0.25 mV 초과) 또는 여성에서 0.15 mV 이상 및/또는 다른 리드에서 0.1 mV 이상으로서 정의되는 2개 이상의 인접한 리드에서 J점에서 새로운 ST 분절 상승. 대상체는 해석 가능한 ECG를 가졌을 것이다(즉, 좌심실 비대 또는 기존의 좌각차단의 증거가 없음), 또는
- [0851] o 새로운 좌각차단
- [0852] · NSTEMI - NSTEMI로서 분류되기 위해, 사건은 심근 경색에 대한 상기 기준 모두를 충족시켰을 것이고, STEM1로서 분류하기 위한 기준은 충족시키지 않았을 것이다. NSTEMI로서 분류되기 위해, 사건과 연관된 적절한 해석 가능한 ECG 문서가 존재했을 것이다.
- [0853] · 미공지 - MI에 대해 상기 명시된 바와 같은 기준을 충족시켰으나 STEMI 또는 NSTEMI에 대한 기준은 충족시키지 않은 사건이다. 급성 사건의 ECG 문서가 결측이거나, 부적절하거나 해석 불가능한 모든 사례가 미공지로서 분류되었다.
- [0854] e. 심근 경색의 보편적인 분류 기준
- [0855] 유형 1: 자발적 심근 경색
- [0856] 자발적 심근 경색은 뒤이은 근세포 괴사와 함께 감소된 심근 혈류 또는 원거리 혈소판 색전을 초래하는 하나 이상의 관상동맥에서 결과적인 내강내 혈전과 함께 죽상경화판 파열, 궤양, 열구(fissuring), 짓무름(erosion), 또는 절개와 관련이 있었다. 환자는 기저 중증 CAD를 가졌을 수 있으나, 경우에 따라 비-폐색성 CAD이거나 CAD가 아니었을 수 있다.
- [0857] 유형 2: 허혈성 불균형에 이차적인 심근 경색
- [0858] CAD 이외의 질환, 예를 들어 관상동맥 내피 기능장애, 관상동맥 연축, 관상동맥 색전증, 빈맥-/서맥-부정맥, 빈혈, 호흡 부전, 저혈압, 및 LHV와 함께 또는 없이 고혈압이 심근 산소 공급 및/또는 수요 사이의 불균형에 기여하는 괴사와 함께 심근 손상의 경우에서이다.
- [0859] 유형 3: 바이오마커 값이 이용 가능하지 않은 경우, 사망을 초래하는 심근 경색
- [0860] 심근 허혈증 및 추정된 새로운 허혈성 ECG 변화 또는 새로운 LBBB를 제안하는 증후를 갖는 심장 사망이지만, 혈액 시료가 수득될 수 있기 전에, 심장 바이오마커가 발생할 수 있기 전에, 또는 드문 사례에는 심장 바이오마커가 수합되지 않았을 때 발생하는 사망은 아니다.
- [0861] 유형 4a: 경피적 관상동맥 개입(PCI)과 관련된 심근 경색
- [0862] PCI와 연관된 심근 경색은, 정상 기준선 값(99분위 URL 이하)을 갖는 환자에서 5 x 99분위 URL 초과의 cTn 값의 상승, 또는 기준선 값이 상승되고 안정하거나 감소한 경우 20% 이상의 cTn 값의 상승에 의해 임의적으로 정의된다. 또한, (i) 심근 허혈증을 제안하는 증후, 또는 (ii) 새로운 허혈성 ECG 변화 또는 새로운 LBBB, 또는 (iii) 주요 관상동맥 또는 결사슬의 개방성(patency)의 혈관조영 소실, 또는 지속적인 느린 유동 또는 무-유동(no-flow) 또는 색전형성, 또는 (iv) 바이어블 심근의 새로운 소실 또는 새로운 지역적인 벽 운동 이상의 이미징 입증이 필요하다.
- [0863] 유형 4b: 스텐트 혈전증과 관련된 심근 경색
- [0864] 스텐트 혈전증과 관련된 심근 경색은 심근 허혈증의 설정에서 관상동맥 혈관조영술 또는 부검에 의해 검출되고,

99분위 URL보다 높은 적어도 하나의 값과 함께 심장 바이오마커 값의 상승 및/또는 감소와 함께 검출된다.

[0865] 유형 4c: 재협착과 관련된 심근 경색

재협착은 99분위 URL 초과의 cTn 값의 상승 및/또는 감소 및 더 큰 중증도의 다른 유의한 폐색성 CAD가 없는 것과 연관된 관상동맥 혈관조영술 또는, (i) 처음에 성공적인 스텐트 전개, 또는 (ii) 풍선 혈관성형술을 이용한 관상동맥 협착의 팽창(50% 미만) 후 복합 병변에서 50% 이상의 협착으로서 정의된다.

[0867] 유형 5: 관상동맥 우회로 이식(CABG)과 관련된 심근 경색

CABG와 연관된 심근 경색은 정상 기준선 cTn 값(99분위 URL 이하)을 갖는 환자에서 10 x 99분위 URL 초과의 심장 바이오마커 값의 상승에 의해 임의적으로 정의된다. 또한, (i) 새로운 병리학적 Q 파 또는 새로운 LBBB, 또는 (ii) 혈관조영 문서화된 새로운 이식 또는 새로운 네이티브 관상동맥 폐색, 또는 (iii) 바이어블 심근의 새로운 소실 또는 새로운 영역의 벽 운동의 이상의 이미징 증거.

주석: 기준 2b에 주지된 바와 같이, 언어가 트로포닌을 언급하더라도, CKMB는 유사한 것 포인트와 함께 사용될 수 있다.

[0870] D. IIB. 관상동맥 재개통

1. 경피적 관상동맥 개입(PCI): 기계적 관상동맥 재개통의 목적을 위해 네이티브 관상동맥 또는 관상동맥 우회로 이식 내로 혈관성형술 가이드 와이어, 풍선 또는 다른 장치(예를 들어 스텐트, 아테롬절제 카테터, 근접치료 전달 장치, 또는 혈전절제 카테터)를 배치하는 것이다. 혈관내 초음파, CFR, 또는 FFR을 이용한 관상동맥 병변의 중증도의 평가에서, 가이드 와이어의 삽입은 PCI인 것으로 여겨지지 않았다.

a. 선택: 시술은 심근 경색(MI) 또는 사망의 유의한 위험 없이 외래환자 기초로 또는 후속적인 입원 동안에 수행될 수 있다. 안정한 입원 환자를 위해, 시술은 환자의 임상적 상황이 퇴원 전의 시술을 요구하기 때문이 아니라 일정의 편의 및 용이성을 위해 이러한 입원 동안 수행되는 것이다.

b. 응급: 시술은 심근 허혈증, MI 및/또는 사망의 유의한 위험이 존재하는 유의한 염려 때문에 외래환자 기초로 또는 퇴원 전에 수행되어야 한다. 심장 카테터삽입이 요청되는 때에 외래환자 또는 응급실에 있는 환자는 이들의 임상 제시를 기초로 입원을 보증할 것이다.

c. 응급: 시술은, 진행중인 심근 허혈증 및/또는 MI가 사망을 초래할 수 있을 실질적인 염려 대문에 가능한 한 빨리 수행되어야 한다. "가능한 한 빨리"는, 근무 시간 동안 다음 이용 가능한 방에서 즉시 이러한 시술을 수행하기 위해 예정된 사례를 취소하거나 근무 외 시간 동안 발생하는 온-콜 팀을 활성화시킬 충분한 예리함(acuity)이 있는 환자를 지칭한다.

d. 구조: 시술은 최후의 수단이다. 환자는 PCI가 시작할 때 심장성 쇼크에 있으며(즉, 기계적 혈관재개통의 목적을 위해 제1 가이드 와이어 또는 관상동맥내 장치가 관상동맥 또는 우회 이식물 내로 도입되는 시간) 또는 사례의 시작 전 마지막 10분 이내에 또는 사례의 진단 부분 동안, 환자는 또한, 흉부 압박을 받았거나, 예상외의 순환 지지(unanticipated circulatory support)(예를 들어 대동맥내 풍선 펌프, 체외막 기계적 산소화(extracorporeal mechanical oxygenation), 또는 심폐 지지(cardiopulmonary support))를 받았다.

[0876] C. 불안정 협심증에 의한 입원의 정의

입원을 필요로 하는 불안정 협심증은 하기로서 정의된다

1. 기간 내에 발생하는 10분 이상의 허혈성 불편(협심증, 또는 동등한 것으로 생각되는 증후):

· 휴식 시, 또는

· 진행적으로 감소된 운동 능력과 연관된 빈번한 에피소드를 갖는 가속화 패턴에서.

및

2. 가장 최근의 증후 24시간 이내에 예정에 없는 입원을 촉발한다. 입원은 입원 유닛으로의 진입, 또는 적어도 24시간 체류를 초래하는 응급실 방문이다(또는 입원 또는 퇴원 시간이 이용 가능하지 않다면 달력일에서의 변화).

및

- [0884] 3. 하기 중 적어도 하나:
- [0885] a) 휴식 ECG에서 새로운 또는 악화하는 ST 또는 T 폐 변화(교란요인, 예컨대 LBBB 또는 LHV의 부재 시)
- [0886] · 일시적 ST 상승(20분 미만의 기간)
- [0887] 커트-점을 갖는 2개의 인접한 리드에서 J 지점에서 새로운 ST 상승: 하기 커트-점이 적용되는 리드 V2 대지 V3 이외의 모든 리드에서 0.1 mV 이상: 40세 이상의 남성에서 0.2 mV 이상(40세 미만의 남성에서 0.25 mV 초과) 또는 여성에서 0.15 mV 이상.
- [0888] · ST 강하 및 T-폐 변화
- [0889] 2개의 인접한 리드에서 0.05 mV 이상의 새로운 수평 또는 하향-경사 ST 강하, 및/또는 주요한 R 폐 또는 1 초파의 R/S 비와 함께 2개의 인접한 리드에서 0.3 mV 이상의 새로운 T 역전.
- [0890] b) 하기에 의해 입증된 바와 같은 유도성 심근 허혈증의 분명한 증거:
- [0891] · 5 mets 전에 ST 상승 또는 2 mm 이상의 ST 강하로서 정의된, 조기 양성 운동 스트레스 테스트
- [0892] 또는
- [0893] · 스트레스 심음파검사(가역적인 심벽 운동 이상) 또는
- [0894] · 심근 섬광조영술(가역적인 관류 결함), 또는
- [0895] · MRI(약물학적 스트레스 하에 심근 관류 결함),
- [0896] 및 심근 허혈성 증후/징후에 책임있는 것으로 여겨진다.
- [0897] c) 심근 허혈성 증후/징후에 책임 있는 것으로 여겨지는 심외막 관상동맥에서 70% 이상의 병변 및/또는 혈전의 새로운 또는 악화의 혈관조영 증거
- [0898] d) 추정된 컬프릿 병변(culprit lesion)(들)에 대한 관상동맥 재개통 시술(PCI 또는 CABG)에 대한 필요성. 중재하는 퇴원 없이 혈관재개통이 예정에 없는 입원 동안, 또는 또 다른 기관으로의 트랜스퍼에 후속적으로 수행된다면, 이러한 기준은 충족될 것이다.
- [0899] 및
- [0900] 4. 음성 심장 바이오마커, 및 급성 MI의 증거 없음
- [0901] 일반적인 고려사항
- [0902] (1) 허혈증에 대한 약물요법, 예컨대 정맥내 니트레이트 또는 증가하는 투약량의 β-차단제에 대한 상승은 불안정 협심증을 지지하지만 진단하는 것으로 여겨져야 한다. 그러나, 범주 3 하에 나열된 임의의 추가의 확인 없이, 약물요법의 상승과 함께 전형적인 제시 및 입원은 불안정 협심증에 의한 입원으로서의 분류를 지지하기에 불충분할 것이다.
- [0903] (2) 대상체가 의심된 불안정 협심증으로 내원되고 후속 테스트가 비-심장 또는 비-허혈성 병인을 드러낸다면, 이러한 사건은 불안정 협심증에 의한 입원으로서 기록되어서는 안 된다. 심근 경색에 대한 기준을 충족시키는 잠재적인 허혈성 사건은 불안정 협심증으로서 선고되지 않아야 한다.
- [0904] (3) 불안정 협심증에 대한 기준을 충족시키지 않는 환자에서 선택 혈관재개통의 수행을 위한 계획된 입원 또는 재입원은 불안정 협심증에 의한 입원인 것으로 여겨지지 않아야 한다. 예를 들어,
- [0905] · 양성 외래환자 스트레스 테스트에 의해 촉발되는 관상동맥 혈관조영술 및 PCI에 대해 안정한 활동성 협심증을 갖는 환자의 입원은 불안정 협심증에 의한 입원으로 여겨져서는 안 된다.
- [0906] · 혈관재개통을 위해 안정화되며, 퇴원되고 후속적으로 재방문된 불안정 협심증에 대한 기준을 충족시키는 환자의 재입원은 제2 불안정 협심증에 의한 입원을 구성하지 않는다.
- [0907] (4) 부수적인 관상동맥 질병이 확인되는 경우 선택 카테터삽입을 받고 후속해서 관상동맥 재개통을 받는 환자는 불안정 협심증에 의한 입원 종점을 충족시키는 것으로 여겨지지 않을 것이다.
- [0908] E. III. 심부전

- [0909] 심부전 사건은 심부전으로 인한 입원을 포함하고, 응급 외래환자 방문을 포함할 수 있다. HF 입원은 응급 방문으로부터 설명된 채로 있어야 한다. 응급 방문이 HF 사건 종점에 포함된다면, 응급 방문의 수는 입원으로부터 개별적으로 명시적으로 제시될 필요가 있다. 심부전 입원은 하기 기준 중 모두를 충족시키는 사건으로서 정의된다:
- [0910] 1. 환자는 HF의 1차 진단으로 인해 입원이 허가된다
- [0911] 2. 환자의 입원 기간은 적어도 24시간 동안 연장된다(또는 입원 및 퇴원 시간이 이용 가능하지 않다면 달력에서의 변화)
- [0912] 3. 환자는 하기 중 적어도 하나를 포함하여 제시 시 HF로 인한 문현화된 새로운 또는 악화하는 증후를 포함한다:
- [0913] a) 호흡 곤란(활동 시 호흡 곤란, 휴식 시 호흡 곤란, 좌위 호흡(orthopnea), 발작 야간 호흡 곤란)
- [0914] b) 감소된 운동 부하
- [0915] c) 피로
- [0916] d) 악화된 말단-기고나 관류 또는 용적 과부하(volume overload)
- [0917] 4. 환자는 하기를 포함하는 적어도 2개의 신체 검사 확인 a) 또는 1개의 신체 검사 확인 및 적어도 하나의 실험실 기준 b)로 구성된 새로운 또는 악화하는 HF의 객관적인 증거를 가진다:
- [0918] a) 새로운 또는 악화되는 것을 포함하여 심부전으로 인한 것으로 여겨지는 신체 검사 확인:
- [0919] 1) 말초 부종
- [0920] 2) 증가하는 복부 팽만 또는 복수(1차 간 질병의 부재 시)
- [0921] 3) 폐 수포음/크래클(cracke)/염발음(crepitation)
- [0922] 4) 증가된 경정맥압 및/또는 간경정맥 역류
- [0923] 5) S₃ 갤립(gallop)
- [0924] 6) 유체 잔류(fluid retention)와 관련된 것으로 생각되는 임상적으로 유의한 또는 신속한 체중 증가
- [0925] b) 제시 24시간 이내에 수득된다면, 하기를 포함하는 새로운 또는 악화하는 HF의 증거:
- [0926] 1) 심부전의 대상부전(decompensation)과 일관된 증가된 B-유형 나트륨이뇨 웹타이드(BNP)/N-말단 프로-BNP(NT-proBNP) 농도(예컨대 500 pg/mL 초과의 BNP 또는 2,000 pg/mL 초과의 NT-proBNP). 만성적으로 상승된 나트륨이뇨 웹타이드를 갖는 환자에서, 유의한 증가는 기준선보다 높은 것으로 주지되어야 한다.
- [0927] 2) 폐울혈의 방사선 증거
- [0928] 3) 임상적으로 유의한 상승된 좌심실 또는 우심실 충압(ventricular filling pressure) 또는 낮은 심박출량의 비-침습적 또는 침습적 진단 증거. 예를 들어, 에코 심박동 기록 기준은: 15 초과의 E/e' 또는 D-우세 폐정맥 유입 폐탄, 흡기(inspiration) 시 최소의 붕괴와 함께 과잉 하대정맥(plethoric inferior vena cava)을 포함할 수 있다.
- [0929] 또는
- [0930] 4) 18 mmHg 이상의 폐 모세혈관 쇄기압(pulmonary capillary wedge pressure)(폐동맥 폐색압(pulmonary artery occlusion pressure)), 12 mmHg 이상의 중심정맥압, 또는 2.2 L/min/m² 미만의 심장 지수(cardiac index)를 보여주는 우심장(right heart) 카테터삽입과 함께 침습적 진단 장치
- [0931] 5. 환자는 하기 중 적어도 하나를 포함하여 특이적으로 HF에 대해 치료의 개시 또는 집중화를 제공받는다:
- [0932] a) 경구 이뇨 요법의 증대
- [0933] b) 정맥내 이뇨제, 수축촉진제(inotrope) 또는 혈관확장제 요법

[0934] c) 하기를 포함한 기계적 또는 수술적 개입

[0935] 1) 기계적 순환 지지(예를 들어 대동맥내 풍선 펌프, 심실 보조 장치)

[0936] 2) 기계적 유체 제거(예를 들어 한외여과, 혈액여과, 투석)

[0937] **응급 심부전 방문은 하기 모두를 충족하는 사건으로서 정의된다:**

[0938] 1) 환자는 HF의 1차 진단에 대해 응급, 예정에 없는 공식/실시 또는 응급의학과 방문을 갖지만, HF 입원 기준은 충족시키지 않는다.

[0939] 2) 모든 징후 및 HF 입원을 위한 징후(즉, 상기 가리켜진 바와 같이 3) 증후, 4) 신체 검사 확인, 및 5) 새로운 또는 악화하는 HF의 실험실 증거)가 충족되어야 한다

[0940] 3) 환자는 경구 이뇨 요법은 예외로 하고 상기 단락에 상술된 바와 같이 특이적으로 HF에 대해 치료의 개시 또는 집중화를 제공받으며, 이는 충분하지 않을 것이다.

F. IV. 심혈관 사건

A. 일시적 허혈성 공격 및 뇌졸중의 정의

[0943] 일시적 허혈성 공격과 허혈성 뇌졸중 사이의 구분은 경색의 존재이다. 증후의 지속은 급성 경색의 허용 가능한 지표이다.

일시적 허혈성 공격

[0945] 일시적 허혈성 공격(TIA)은 급성 경색 없이 뇌, 척수 또는 망막 허혈증에 의해 유발되는 국소 신경학적 기능장애의 일시적 에피소드로서 정의된다.

[0946] **뇌졸중은 출혈 또는 경색의 결과로서 뇌, 척수 또는 망막 혈관 손상에 의해 유발되는 국소 또는 전체 신경학적 기능장애의 급성 에피소드로서 정의된다.**

[0947] 분류:

1. 허혈성 뇌졸중

[0949] 허혈성 뇌졸중은 중추신경계 조직의 경색에 의해 유발되는 국소 대뇌, 척수 또는 망막 기능장애의 급성 에피소드로서 정의된다.

[0950] 출혈은 허혈성 뇌졸중의 결과일 수 있다. 이러한 상황에서, 뇌졸중은 출혈성 형질변환을 갖는 허혈성 뇌졸중이고, 출혈성 뇌졸중이 아니다.

2. 출혈성 뇌졸중

[0952] 출혈성 뇌졸중은 뇌실질내, 뇌실내, 또는 지주막하 출혈에 의해 유발되는 국소 또는 전체 대뇌 또는 척수 기능장애의 급성 에피소드로서 정의된다.

3. 미확인 뇌졸중

[0954] 미확인 뇌졸중은 출혈 또는 경색의 결과로서 추정 뇌, 척수 또는 망막 혈관 손상에 의해 유발되지만 1 또는 2로서 범주화하기에는 불충분한 정보를 갖는 국소 또는 전체 신경학적 기능장애의 급성 에피소드로서 정의된다.

[0955] 불능은 모든 사례에서, 전형적으로 각각의 방문 및 사건 후 90일째에 신뢰할 만하고 타당한 척도에 의해 측정되어야 한다. 예를 들어, 변형된 맹긴 척도는 표 17.5에 서술된 바와 같이 이러한 요건을 해결하는 데 사용될 수 있다:

표 17.5

척도	불능
0	증상이 전혀 없음
1	증상에도 불구하고 유의한 불능이 없음; 모든 통상적인 의무 및 활동을 수행할 수 있음
2	약간의 불능; 모든 이전의 활동을 수행할 수 없으나, 도움 없이 자신의 일을 돌볼 수 있음
3	중등도 불능; 약간의 도움을 필요로 하나, 도움 없이 걸을 수 있음
4	중등도 중증 불능; 도움 없이 걸을 수 없고 도움 없이 자신의 신체적 요구에 참여할 수 없음
5	중증 불능; 누워만 있게 됨, 실금(incontinent) 및 일정한 간호 관리 및 관심을 필요로 함
6	사망
7	결정할 수 없음

[0957] 일반적인 고려사항

미세출혈, 무증상 경색 및 무증상 출혈을 포함한 인지된 신경학적 기능장애가 없는 혈관 중추신경계 손상의 증거는 적절하다면, 이러한 시험을 위한 심혈관 사건으로서 선고되지 않을 것이다.

[0959] 경막하 혈종은 두개내 출혈성 사건이고, 뇌졸중이 아니다.

[0960] 경막외 출혈은 두개내 출혈이고, 뇌졸중이 아니다.

[0961] 참조문헌:

Hicks KA, Hung HMJ, Mahaffey KW, et al. Standardized definitions for cardiovascular and stroke end point events in clinical trials. November 9, 2012.

[0963] a. V. 새로 발병 당뇨병

[0964] 당뇨병 정의

[0965] 대사 장애의 한 그룹인 진성 당뇨병은 인슐린 분비의 결함, 표적 기관 상에서 부적절하고 결핍된 인슐린 작용, 또는 둘 모두로 인한 고혈당 및 비정상적인 단백질, 지방 및 탄수화물 대사를 특징으로 한다. 임상 선고를 위해, 당뇨병은 미국 당뇨병 협회 및 국가 당뇨병 정보 처리 기관² 정의를 기초로 하기 기준에 따라 정의될 것이다.

[0966] 당뇨병

[0967] 2형 당뇨병(성인-발병 당뇨병)은 가장 흔한 형태의 당뇨병이다. 사람들의 임의의 연령에서 2형 당뇨병이 발병할 수 있긴 하지만, 심지어 아동기일 때도 2형 당뇨병은 중간-연령 및 더 나이가 많은 사람에서도 대체로 빈번하게 발병할 수 있다. 연구 과정 동안 당뇨병으로 전환되는 대부분의 대상체에는 2형이 발병할 것으로 예상된다.

[0968] 급성 합병증은 당뇨병성 케톤산증 및 고삼투압성 고혈당성 비케톤성 혼수(HHNC; hyperosmolar hyperglycemic nonketotic coma)를 포함한다. 만성 합병증은 가속화된 혈관 질병을 포함하였고, 미세혈관 또는 거대혈관일 수 있다. 미세혈관 합병증은 신경병증, 신장병증 및 망막병증을 포함한다. 거대혈관 합병증은 심근 경색, 뇌졸중, 관상동맥 심장 질병 및 말초 혈관 질병을 포함한다.

[0969] 진성 당뇨병은 상승된 혈장 글루코스 수준을 기초로 진단된다. 시험 내에서 당뇨병의 진단 기준은 하기 중 임의이다:

[0970] 1. 당뇨병의 증후(예를 들어 다뇨증, 다갈증, 다식증, 설명되지 않는 체중 감소) 및 200 mg/dL(11.1 mmol/L) 이상의 우연/무작위(마지막 식사 이후부터의 시간을 고려하지 않는 하루(day) 중 임의의 시간) 혈장 글루코스 수준.

[0971] 또는

[0972] 2. 적어도 24시간에 의해 분리된 2 경우에 126 mg/dL(7.0 mmol/L) 이상의 공복(적어도 8시간 동안 칼로리 섭취 없음) 혈장 글루코스(FPG) 수준.

[0973]

또는

[0974]

3. 경구 글루코스 관용성 테스트(물에 용해된 75 g 무수 글루코스의 글루코스 부하와 함께 WHO 기준에 따라 수행된 OGTT) 동안 200 mg/dL(11.1 mmol/L) 이상의 2시간 혈장 글루코스 수준.

[0975]

또는

[0976]

4. NGSP³ 인증되고 당뇨병 제어 및 합병증 시험(DCCT) 검정법으로 표준화된 방법을 사용하여 6.5% 이상의 A1c 수준.

[0977]

또는

[0978]

5. 경구 또는 주사된 당뇨병 약제의 사용, 및 의료 보고서 당 진성 당뇨병의 확립된 진단. 당뇨병 예방의 의도로 전-당뇨병에 대한 당뇨병 약제의 사용은 정의를 충족시키지 않음을 주지한다.

[0979]

추가의 가이드:

[0980]

임상적 판단 및 전체 정보를 사용하여, 진단한다. 일반적으로, 명백한 증후/징후가 존재하지 않는 한, 상기 진단 기준 중 1개 초과가 존재할 것으로 예상되었다. 예를 들어, 당뇨병 요법의 개시를 촉발하는 180 mg/dL의 단일 공복 글루코스가 기준을 충족시킬 것이다.

[0981]

1. 2개의 상이한 테스트가 사용된다면, 예를 들어 OGTT 및 A1c 및 둘 모두가 당뇨병을 가리킨다면, 확인된 진단을 고려한다.

[0982]

2. 2개의 상이한 테스트가 불일치한다면, 추가의 정보가 이용 가능하다면 수득되는 것을 요청하는 것이 합리적일 수 있다.

[0983]

2차 진성 당뇨병

[0984]

고혈당은 소정의 질환, 예컨대 체장 수술, 만성 체장염, 만성 간 질병, 또는 다양한 형태의 내분비병증, 예컨대 쿠싱 증후군, 말단 비대증, 크롬 친화성 세포종, 또는 알도스테론증의 결과로서, 또는 약제 사용, 예컨대 만성 글루코코티코이드 요법 또는 많은 상대적으로 흔하지 않은 유전 질환과 연관된 고혈당을 유발하였다. 상승된 혈중 글루코스 수준이 이러한 질환에 의해 정의적으로 유발되는 사건은 신규 발병 당뇨병으로서 간주되지 않아야 하고, 이러한 시험의 목적을 위해 사건이 아닌 것으로 선고되어야 한다.

[0985]

보충 결과

[0986]

에볼로쿠맙에 할당된 총 1,209명(8.8%)의 환자 및 플라시보에 할당된 1,120명(8.1%)의 환자는 덜 점증적인 스타틴 요법으로 전환되거나 FOURIER 동안 스타틴을 중단하였다. 대조적으로, 에볼로쿠맙에 할당된 95명(0.7%)의 환자 및 플라시보에 할당된 141명(1.0%)의 환자는 보다 점증적인 스타틴 요법으로 전환되었다. 에제티미베는 에볼로쿠맙 및 플라시보 암에서 각각 67명(0.5%) 및 145명(1.1%)의 환자에서 시작되었고, 시험 동안, 에볼로쿠맙 암에서 2명의 환자가 이를 중단하였다.

[0987]

12주째에 플라시보-대조 평균 LDL 콜레스테롤 감소는, 매주 2회 투약을 선택한 환자에 대해 61.1%(95% CI 60.5-61.7)였고, 매달 투약을 선택한 환자에 대해 56.9%(95% CI 55.3-58.6)였다.

[0988]

콜레스테롤 치료 공동 연구팀 접근법에 따라 결측값에 대한 대체와 함께 48주째에 LDL 콜레스테롤에서 그룹간 차이는 53.4 mg/dL(1.38 mmol/L)이었다.

[0989]

C-반응성 단백질의 수준은 2개 암 모두에서 기준선에서 1.7 mg/L(IQR 0.9-3.6)이었고, 48주째까지 1.4 mg/L(IQR 0.7-3.1)이었다.

[0990]

실시예 17의 보충 단락에서 상기 정의는 FOURIER 연구에 사용된 바와 같은 용어의 정의를 기재한다. 이러한 정의가 다른 시나리오 및 용도에 적용될 수 있는 실시형태가 존재하긴 하지만, 명시적으로 다르게 지정되지 않는 한, 언급된 용어는 당업자에게 이들의 평이하고 통상적인 의미를 갖는 것으로 이해된다. 일부 실시형태에서, 실시예 17의 보충 단락에 공급된 정의는 본원에 제공된 임의의 다른 실시형태에서 동일한 용어에 대해 사용될 수 있다.

[0991]

실시예 18

[0992]

이러한 FOURIER 분석에서, 에볼로쿠맙의 심혈관 효능 및 안전성, 뿐만 아니라 주요 사지 이상 사건에 대한 에볼

로쿠맙을 이용한 LDL 콜레스테롤 저하의 효과를 말초 동맥 질병(PAD) 환자에서 조사하였다.

[0993] 실시예 18의 방법의 서술:

FOURIER는 2.2년의 중앙값에 대해 따르는 스타틴 요법에 대한, 즉상경화성 질병을 갖는 27,564명의 환자에서 에볼로쿠맙 대 플라시보의 무작위화된 시험이었다. 환자가 간헐성 과행증 및 0.85 미만의 발목 상완 지수를 갖거나 환자가 과거 말초 혈관 시술을 받은 경우, 이러한 환자는 기준선에서 PAD를 갖는 것으로 식별되었다. 1차 종점은 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정한 협심증으로 인한 입원, 또는 관상동맥 재개통의 복합이었다. 주요 2차 종점은 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 복합이었다. 관심있는 추가의 결과는 급성 사지 허혈증(ALI), 허혈증에 대한 대절단 또는 응급 말초 혈관재형성으로서 정의된 주요 사지 이상 사건(MALE)이었다. FOURIER는 임상 시험 "도트(dot)" gov, 번호 NCT01764633으로 등록되어 있다.

[0995] 확인의 서술:

3,642명의 환자(13.2%)는 PAD를 가졌다(1505명은 과거 MI 또는 뇌졸중이 없음). 에볼로쿠맙은 PAD를 갖는 환자 및 갖지 않는 환자에서 일관되게 심혈관 결과를 유의하게 감소시켰다(PEP PAD HR 0.79, 95%CI 0·66 내지 0·94; p=0·0098; PAD 없음 HR 0·86, 95% CI 0·80~0·93; p=0·0003, p-상호작용=0·40). 주요 2차 종점에 대해, HR은 PAD를 갖는 환자에 대해 0·73(0·59 내지 0·91; p=0·0040)이었으며, PAD를 갖지 않는 환자에 대해 0·81(0·73 내지 0·90; p<0·0001)이었다(p상호작용=0·41). 이들 환자의 더 높은 위험으로 인해, PAD를 갖는 환자는 PEP(3.5% PAD, 1.6% PAD 없음) 및 주요 2차 종점(3.5% PAD, 1.4% PAD 없음)에 대해 더 큰 절대 위험 감소를 가졌다. 에볼로쿠맙은 MALE HR 0.58의 위험을 감소시켰다(95% CI 0.38 내지 0.88, p=0.0093). 더 낮게 달성된 LDL-C와 0.25 mmol/L까지 하향 연장된 사지 사건의 더 낮은 위험(P=0.0049) 사이에 단조로운 관계가 있었다. PAD를 갖는 환자는 심혈관 사건의 높은 위험에 있었고, 에볼로쿠맙을 이용한 PCSK9 저해는 큰 절대 위험 감소를 갖는 해당 위험을 유의하게 감소시켰다. 더욱이, 에볼로쿠맙을 이용한 LDL-C의 저하는 주요 사지 이상 사건의 위험을 감소시켰다. 이들 데이터는, PAD 환자에서 LDL-C 저하가 다수의 혈관 베드(bed)에 가로질러 즉상경화성 질병의 임상 합병증을의 감소를 초래할 수 있음을 보여준다.

[0997] 본 실시예의 확인은, 백그라운드 스타틴 요법에 첨가된 에볼로쿠맙을 이용한 PCSK9 저해가 PAD를 갖는 환자 및 갖지 않는 환자에서 LDL 콜레스테롤을 저하시켰고 유사한 효능으로 심혈관 위험을 유의하게 감소시켰으나, PAD 환자에서 더 큰 절대 위험 감소가 있음을 보여준다. 에볼로쿠맙을 이용한 LDL-C 감소는 또한, 급성 사지 허혈증, 대절단 또는 응급 말초 혈관재개통을 포함한 주요 사지 이상 사건을 감소시켰다. PCSK9 저해를 이용하여 주요 사지 이상 사건에서 감소를 보여주는 것이 제1 연구이다.

[0998] 종합하자면, 스타틴을 이용하고 현재로서는 스타틴에 첨가된 PCSK9 저해제 에볼로쿠맙을 이용한 데이터는, PAD 환자에서 점증적인 LDL-C 저하가 다수의 혈관 베드를 가로질러 즉상경화성 질병의 임상 합병증에서 실질적인 감소를 제공함을 보여준다.

[0999] 실시예 18에 사용된 약어

[1000] ALI - 급성 사지 허혈증

[1001] MACE - 주요 심혈관 부작용 사건

[1002] MALE - 주요 사지 이상 사건

[1003] MI - 심근 경색

[1004] PAD - 말초 동맥 질병

[1005] AKA - 무릎 위 절단

[1006] BKA - 무릎 아래 절단

[1007] 방법: 연구 집단

[1008] FOURIER 시험 설계는 문헌[Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, et al. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. Am Heart J 2016; 173: 94-101]에 기재되어 있다. 과거 심근 경색, 과거 허혈성 뇌졸중, 또는 증후성 말초 동맥 질병을 포함한 임상적으로 명백한 즉상경화성 심혈관 질병을 갖는 환자를 에볼로쿠맙 또는 플라시보에 1:1 비율로 무작위로 나누었다. 환자가 간헐성 과행증 및 0.85 미만의 발목 상완 지수(ABI), 말초 동맥 혈관재개통 시술

의 이력, 또는 죽상경화성 질병으로 인한 절단의 이력을 갖는 경우, 이러한 환자는 증후성 말초 동맥 질병을 갖는 것으로 정성화하는 데 적격이었다. 증후성 하지 PAD를 기초로 한 사전명시된 하위그룹 외에도, 사후 탐색 분석의 일부로서 증후성 하지 PAD를 갖지만 MI 또는 뇌졸중의 이력을 갖지 않는 환자로서 정의된 보다 제약된 집단을 또한 검사하였다.

[1009] 종점

FOURIER에서 1차 효능 종점은 심혈관 사망, MI, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통의 복합으로서 정의된 주요 심혈관 사건이었다. 주요 2차 종점은 CV 사망, MI 또는 뇌졸중의 복합이었다. 다른 2차 종점은 1차 종점의 구성성분을 포함하였다. 맹검 임상 사건 위원회(CEC)가 심혈관 사건을 선고하였다. 전용 전자 사례 보고서 형태 페이지 상에서 보고하는 조사자를 통해 및 부작용 사건 형태를 통해 사지 결과를 유망하게 확인하였다. 2명의 맹검 혈관 의학 전문가가 사지 결과를 선고하였다. PAD 환자에서 의학적 요법을 평가하는 다른 최근 시험과 유사하게, MALE는 급성 사지 허혈증(ALI), 대절단(무릎 위, AKA 또는 앞발 또는 발가락을 배제한 무릎 아래 BKA), 또는 응급 혈관재개통(혈전 용해 또는 허혈증에 대한 응급 혈관 개입)의 복합으로서 정의되었다.^{3,8,14,15,17} 급성 사지 허혈증(ALI)은 신체 검사에서의 확인을 포함하여 급성 허혈증과 일관된 임상 제시 및/또는 이미징을 둘 모두 필요로 하였다.¹⁷ 치료 지정에 대해 맹검인 훈련된 혈관 의학 전문가가 급성 사지 허혈증, 및 허혈증에 대한 응급 혈관재개통을 식별하였다.³ 또한, 모든 말초 동맥 혈관재개통 및 절단 시술을 전자 사례 보고서 형태에서 부위에 의해 기록하였다. 다른 시험과 유사하게, MACE와 MALE의 조합된 종점을 검사하였다.^{14,15,18} 1차 분석에서 정의된 바와 같은 사전명시된 안전성 종점을 PAD 하위그룹에 대해 포함시켰다.¹⁹

[1011] 통계학적 고려사항

사전명시된 분석의 일부로서, 환자를 상기 기재된 바와 같이 기준선에서 증후성 하지 PAD를 갖거나 갖지 않는 환자로 계층화하였다. 연속 데이터에 대해 월콕슨 순위합 테스트 및 범주형 데이터에 대해 X² 테스트를 사용하여 하위그룹의 기준선 특징을 비교하였다. 에볼로쿠맙 대 플라시보의 모든 효능 분석을 치료 의향을 기준으로 수행하였다(즉, 무작위로 지정된 모든 환자를 연구 약물 순응도(drug compliance)와 상관 없이 분석하였음). 안전성 분석은, 적어도 하나의 용량의 연구 치료를 제공받았으며 투약-후 데이터가 이용 가능한 모든 무작위로 지정된 환자를 포함하였다. 시간-대-사건 분석에 대한 P 값은 로그-순위 검정으로부터이고; 카플란-마이어 사건율을 2.5년 이하까지 계산하였다. 에볼로쿠맙 대 플라시보의 효과에 대한 위험비(HR) 및 95% CI를 콕스 비례 위험 모델의 사용에 의해 조정 없이(무작위화된 설계때문에), 그러나 영역에 의한 계층화 및 LDL-C 값의 스크리닝에 의해 발생시켰다. 상호작용 단서(term)를 콕스 모델에 혼입함으로써 에볼로쿠맙의 효능에 미치는 PAD에 의한 효과와 변형을 테스트하였다. 플라시보군에서 PAD를 갖는 환자 및 갖지 않는 환자를 비교하는 심혈관 결과의 위험의 분석에 대해, 다중가변-조정된 HR을, 기준선 공변량: 연령, 성별 인종, BMI, 고혈압, 당뇨병, 흡연 상태, 신기능장애, CHF, 과거 MI, CABG 또는 PCI 및 과거 뇌졸중 또는 TIA 후 포함시킨 콕스 모델로부터 수득하였다. 비례 위험 추정은 동요되지 않았다. 반복 측정 선형 혼합 효과 모델을 사용하여, 2개의 치료군 사이에서 LDL-C에서 최소 제곱 평균 퍼센트 및 절대 감소를 수득하였다. 1개월째에 달성된 LDL-C의 관계 및 결과를 평가하는 분석에 대해, 동일한 배제 기준을 적용함으로써 이전에 수행된 바와 같이, 비조정된 콕스 모델을 기초로 각각의 LDL 수준에서 추정된 사건율의 평균에 적용된 매끄러움(smoothing) 기능을 사용하여, 복합 효능 종점과 달성된 LDL 콜레스테롤 사이의 관계를 도표로 만들었다. 0·05 미만의 20개의 P 값은 유의한 것으로 간주되었다. SAS(버전 9.4)를 통계 분석에 사용하였다.

[1013] 결과

[1014] 집단

무작위화된 27,564명의 환자 중에서, 3,642명(13.2%)은 기준선에서 증후성 하지 PAD의 이력을 가졌다. 총 2,067명의 환자(56.8%)는 과거 말초 혈관재개통의 이력을 가졌으며, 126명(3.5%)은 혈관 원인으로 인한 절단의 이력을 가졌고, 2,518 (69.3%)은 0.85 미만의 ABI 및 과행의 증후를 가졌다(일부 환자는 이들 인자 중 1개 초과를 가짐). PAD를 갖는 환자는 더 늙었으며, 더 빈번하게는 여성이고, 고혈압, 현재 흡연, 신기능 부전 및 당뇨병을 포함한 위험 인자의 더 큰 우세성을 가졌다(표 18.1) 기준선에서 89%의 환자는 항혈소판 요법을 시행받고 있었으며, 69%는 고강도 스타틴 요법, 30%는 중강도 스타틴 요법을 시행받고 있었고, 그리고 6.6%는 에제티미베를 투약하고 있었다. PAD 하위그룹 중에서, 1,812명의 환자(49.8%)는 MI의 이력을 가졌으며, 545명(15.0%)은 뇌졸중의 이력을 가졌고; PAD를 갖지만 과거 MI 또는 뇌졸중은 갖지 않는 1,505명(41%)는 PAD를 갖는 환자 및 5%는

총 집단)이 존재하였다.

표 18.1 기준선 특징

	PAD 없음 N=23,922	PAD N=3,642
연령, 중앙값(IQR)	63 (56, 69)	64 (58, 69)
여성 성별, n (%)	5743 (24.0)	1026 (28.2)
체질량 지수, 중앙값(IQR)	29 (26, 32)	29 (26, 32)
백인, n (%)	20156 (84.3)	3302 (90.7)
고혈압 이력, n (%)	18993 (79.4)	3091 (84.9)
현재 흡연자, n (%)	6451 (27.0)	1326 (36.4)
신부전, n (%)	1323 (5.5)	340 (9.3)
심방 세동 이력, n (%)	2022 (8.5)	320 (8.8)
당뇨병 이력, n (%)	8501 (35.5)	1580 (43.4)
뇌졸중/TIA 이력, n (%)	5101 (21.3)	685 (18.8)
심근 경색 이력, n (%)	20539 (85.9)	1812 (49.8)
CHF 이력, n (%)	5625 (23.5)	769 (21.1)
과거 CABG, n (%)	4387 (18.4)	839 (23.0)
PCI 이력, n (%)	14029 (58.7)	1444 (39.7)
말초 동맥 질병 이력		
증후성 말초 동맥 질병, 및 과거 MI 또는 뇌졸중 없음	0	1505 (41.3)
현재 간헐성 패행증 & ABI < 0.85, n (%)	0	2518 (69.3)
과거 말초 혈관재개통, n (%)	0	2067 (56.8)
말초 혈관재개통으로부터의 시간, 년(year), 중앙값(IQR)	0	3.7 (1.3, 7.8)
혈관 원인으로 인한 사지 절단, n (%)	0	126 (3.5)
기준선에서 약제		
기준선에서 고강도 스타틴 사용, n (%)	16579 (69.3)	2524 (69.3)
기준선에서 중강도 스타틴 사용, n (%)	7282 (30.4)	1110 (30.5)
기준선에서 저강도 스타틴 사용, n (%)	51 (0.2)	5 (0.1)
기준선에서 에제티미비 사용, n (%)	1200 (5.0)	240 (6.6)
항혈소판 치료제, n (%)	22216 (92.9)	3246 (89.3)
항응고제 치료제, n (%)	1805 (7.6)	391 (10.8)
기준선에서 ACE-I 또는 ARB 사용, n (%)	18526 (77.5)	2747 (75.6)
심방 세동의 이력(p=0.50) 및 스타틴 사용/강도(p=0.57)를 제외한 모든 p-값은 0.05 미만임 (p=0.57)		
PAD 없는 10명(0.0%) 및 PAD 있는 3명(0.1%)에서 기준선 누락(missing)에서 스타틴 용량		

[1016]

플라시보에 무작위화된 환자에서 말초 동맥 질병 및 위험

[1018]

플라시보 암의 환자 중에서, PAD를 갖지 않는 환자와 비교하여 PAD를 갖는 환자는 1차 종점(2.5년째에 카플란-마이어 비율: 16.8% 대 12.1%, P<0.001) 및 주요 2차 종점(13.0% 대 7.6%, P<0.001)(표 18.2), 도 28 둘 모두의 더 높은 비율을 보여주었다. 기준선 차이를 조정한 후, PAD를 갖는 환자는 1차 종점(Adj. HR 1.57, 95% CI 1.36 내지 1.80, p<0.001) 및 주요 2차 종점(Adj. HR 1.81, 95% CI 1.53 내지 2.14, p<0.001, 표 18.2, 도 28)의 유의하게 더 높은 위험에 머물러 있었다.

표 18.2 PAD 있는 플라시보 환자 VS PAD 없는 플라시보 환자에서 허혈성 사건의 비율 및 조정된 위험율

	증후성 PAD N(2.5 yr KM 비율) n=1,784	비-증후성 PAD N(2.5 yr KM 비율) n=11,996	조정된 HR(95% CI)	P-값
1 차 복합	257(16.80%)	1,306(12.13%)	1.57(1.36- 1.80)	<0.001
주요 2 차	195(13.01%)	818(7.63%)	1.81(1.54- 2.14)	<0.001
심혈관 사망	55(3.78%)	185(1.73%)	2.04(1.48- 2.82)	<0.001
심근 경색	115(7.88%)	524(4.87%)	1.85(1.50- 2.30)	<0.001
뇌졸중	50(3.13%)	212(2.01%)	1.52(1.09- 2.11)	0.013
관상동맥 재개통	142(9.55%)	823(7.67%)	1.45(1.19- 1.75)	<0.001
총 원인 사망률(all cause mortality)	97(6.66%)	329(3.01%)	1.94(1.52- 2.47)	<0.001
MALE	40(2.40%)	19(0.16%)	11.67(6.25- 21.79)	<0.001
ALI 또는 대절단	25(1.47%)	15(0.12%)	7.88(3.67- 16.92)	<0.001
ALI	18(1.06%)	15(0.12%)	5.92(2.59- 13.53)	<0.001
대절단	7(0.41%)	0(0.00%)	-	-
응급 혈관재개통	20(1.25%)	6(0.06%)	22.35(8.26- 60.47)	<0.001

[1019]

	증후성 PAD N(2.5 yr KM 비율) n=1,784	비-증후성 PAD N(2.5 yr KM 비율) n=11,996	조정된 HR(95% CI)	P-값
임의의 말초 혈관재개통	200(12.40%)	93(0.90%)	14.75(11.28- 19.29)	<0.001
DVD, MI, 뇌졸중, 또는 MALE	228(15.03%)	834(7.77%)	2.05(1.75- 2.40)	<0.001

PEP -CV 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원 또는 관상동맥 재개통의 1 차 종점 복합

주요 2 차 -CV 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 복합

MALE -급성 사지 허혈증(ALI), 대절단(AKA 또는 BKA), 또는 허혈증에 대한 응급 말초 혈관재개통의 복합

MI=심근 경색, AKA=무릎위 절단, BKA=무릎아래 절단, ALI=급성 사지 허혈증

연령(65 세 대 65 세 이상), 성별, 인종(백인 대 비-백인), BMI, 당뇨병의 이력, 고혈압의 이력, 흡연 상태(한 번도 해본 적이 없음, 현재 흡연 중, 과거에 흡연하였음), eGFR(60 세 이하 대 60 세 초과), 울혈성 심부전의 이력, 과거의 mi, CABG 또는 PCI의 이력, 및 비-출혈성 뇌졸중 또는 TIA의 이력에 대해 조정됨

주석: 임의의 말초 혈관재개통에 대해, 흡연 상태는 현재의 흡연자 대 현재 비-흡연자로 컬랩스되었으며(collapsed), 연령은 75 세 대 75 세 이상으로 변화되었다.

[1020]

공준 과거 MI 또는 뇌졸중(다혈관 질병)의 이력에 의해 PAD 집단을 계층화할 때, 다혈관 질병을 갖는 집단은 다혈관 질병을 갖지 않는 집단과 비교하여 CV 사망, MI 또는 뇌졸중의 더 높은 비율을 가졌다(14.9% 대 10.3%,

p=0.0028, 도 29). 그러나, PAD를 갖고 과거 MI 또는 뇌졸중은 갖지 않는 환자는 과거 MI 또는 뇌졸중 및 비-증후성 PAD를 갖는 환자보다 CV 사망, MI 또는 뇌졸중의 더 높은 비율을 여전히 가졌다(10.3% 대 7.6%, 조정된 HR 2.07, 95% CI 1.42 내지 3.01, p=0.0001, 도 29). 개별 구성성분을 평가할 때, MI 및 뇌졸중의 비율이 수적으로 더 높긴 하였지만(도 30) CV 사망이 특히 더 높은 것으로 나타났다(4.4% 대 1.9%, p<0.001).

[1022] 증후성 PAD를 갖는 환자는 MALE(2.4% 대 0.2%, 조정된 HR 11.67, 95% CI 6.25 내지 21.79, p<0.001) 및 ALI와 대절단의 복합(1.5% 대 0.1%, 조정된 HR 7.88, 95% CI 3.67 내지 16.92, p<0.001, 표 18.2)을 포함하며 PAD를 갖지 않는 환자에 비해 사지 결과의 더 높은 비율을 가졌다. 확인은 PAD를 갖고 MI 또는 뇌졸중을 갖지 않는 하위그룹 대 PAD 없는 환자에서 일관되었다(도 31).

에볼로쿠맙을 이용한 LDL-콜레스테롤 저하

[1024] 증후성 PAD 그룹 중에서 기준선에서 중앙값 LDL-C 수준은 94 mg/dL(IQR 81 내지 112)이었다. 48주째에, 플라시보에 비해 에볼로쿠맙을 이용한 LDL-C에서 최소 제곱 평균 퍼센트 감소는 59%(95% CI 57 내지 61, p<0.001) 및 57 mg/dL(평균 절대 감소, 95% CI 55 내지 60)로부터 31.0 mg/dL의 중앙값(IQR 19.0 내지 49.0, 도 32)까지였다. LDL 콜레스테롤 수준의 감소는 시간이 경과해도 유지되었다(도 32).

에볼로쿠맙을 이용한 심혈관 효능

[1025] 과거 PAD를 갖는 환자에서, 에볼로쿠맙은 1차 종점은 21%만큼(2.5년 KM 비율 13.3% 대 16.8%, HR 0.79, 95% CI 0.66 내지 0.94, p=0.0089, 표 18.3, 도 24a), 및 CV 사망, MI 또는 뇌졸중의 복합을 27%만큼(9.5% 대 13.0%, HR 0.73, 95% CI 0.59 내지 0.91, p=0.0040, 표 18.3, 도 24b) 유의하게 감소시켰다. 두 종점 모두에 대한 상대 위험 감소는 PAD를 갖는 환자 및 갖지 않는 환자에서 일관되었으나(p-상호작용 각각 0.40 및 0.41), PAD 환자에서 더 높은 절대 위험으로 인해, 두 종점 모두에 대한 절대 위험 감소는 PAD를 갖지 않는 환자에 비해 갖는 환자에서 더 컸다[PAD에서 1차 종점에 대한 절대 위험 감소(ARR) 3.5%(95% CI 0.8% 내지 6.2%); PAD 없는 경우 1.6%(95% CI 0.7% 내지 2.5%); PAD에서 CV 사망, MI 또는 뇌졸중에 대한 ARR 3.5%(95% CI 1.0% 내지 6.0%); PAD 없는 경우 1.4%(95% CI 0.7% 내지 2.1%)]. 상대 및 절대 위험 감소는 PAD를 갖고 과거 MI 또는 뇌졸중이 없는 환자 집단에서, 1차 종점에서 4.9% ARR(95% CI 1.0% 내지 8.8%) 및 CV 사망, MI 또는 뇌졸중의 복합에서 4.8% ARR(95% CI 1.2% 내지 8.4%)을 포함하여 일관되었으며, 이는 각각에 대해 21의 NNT2.5y로 바뀌었다(표 18.3, 도 33a 및 도 33b).

표 18.3. 말초 동맥 질병을 갖는 환자에서 에볼로쿠맙의 효능

표 2. 말초 동맥 질병을 갖는 환자에서 에볼로쿠맙의 효능

효능 결과 결과, n, 2.5 yr KM 레이지(range)(%)	증후성 PAD				과거의 MI 또는 뇌졸중이 없는 증후성 PAD			
	플라시보 N=1,784	에볼로쿠맙 N=1,858	위험비 (95% CI)	p-값	플라시 보 N=757	에볼로쿠맙 N=748	위험비 (95% CI)	p-값
1차 종점	257, 16.8%	217, 13.3%	0.79 (0.66-0.94)	0.0098	74, 12.6%	51, 7.7%	0.67 (0.47-0.96)	0.0283
CV 사망, MI, 뇌졸중(MACE)	195, 13.0%	152, 9.5%	0.73 (0.59-0.91)	0.0040	58, 10.3%	34, 5.5%	0.57 (0.38-0.88)	0.0095
CVD	55, 3.8%	58, 4.0%	1.02 (0.71-1.48)		18, 4.4%	14, 2.9%	0.78 (0.39-1.57)	
MI	115, 7.9%	84, 5.2%	0.69 (0.52-0.91)		32, 5.7%	21, 2.9%	0.66 (0.38-1.14)	
뇌졸중	50, 3.1%	31, 1.8%	0.59 (0.38-0.92)		16, 2.5%	5, 0.7%	0.30 (0.11-0.82)	
허혈성 뇌졸중	47, 2.9%	28, 1.7%	0.57 (0.35-0.90)		15, 2.4%	4, 0.5%	0.25 (0.08-0.77)	
관상동맥 재개통	142, 9.6%	119, 7.0%	0.79 (0.62-1.01)		42, 6.9%	30, 4.0%	0.70 (0.44-1.13)	

[1027]

총 사망	97, 6.7%	93, 6.2%	0.92 (0.69- 1.23)	0.58	31, 6.4%	27, 4.9%	0.86 (0.51- 1.45)	0.58
MALE	40, 2.4%	27, 1.5%	0.63 (0.39- 1.03)	0.063	18, 2.60%	8, 1.3%	0.43 (0.19- 0.99)	0.042
ALI 또는 대절단	25, 1.5%	16, 0.9%	0.60 (0.32- 1.13)		12, 1.8%	4, 0.6%	0.33 (0.10- 1.01)	
ALI	18, 1.1%	14, 0.8%	0.73 (0.37- 1.48)		8, 1.2%	4, 0.6%	0.48 (0.15- 1.61)	
대절단	7, 0.4%	3, 0.2%	0.41 (0.11- 1.57)		4, 0.58%	1, 0.1%	0.26 (0.03- 2.32)	
응급 혈관재개통	20, 1.2%	16, 0.9%	0.75 (0.39- 1.45)		8, 1.2%	6, 0.9%	0.72 (0.25- 2.08)	
임의의 말초 혈관재개통	200, 12.4%	215, 13.2%	1.01 (0.84- 1.23)	0.88	81, 12.1%	95, 14.9%	1.17 (0.87- 1.57)	0.30
CV 사망, MI, 뇌졸중, ALI, 대절단 또는 응급 혈관재개통	228, 15.0%	177, 10.9%	0.73 (0.60- 0.88)	0.0014	75, 12.8%	40, 6.5%	0.52 (0.35- 0.76)	0.0006

MALE - 급성 사지 허혈증(ALI), 대절단(AKA 또는 BKA), 또는 허혈증에 대한 응급 말초 혈관재개통의 복합

MI=심근 경색, AKA=무릎위 절단, BKA=무릎아래 절단, ALI=급성 사지 허혈증

[1028]

에볼로쿠맙을 이용한 주요 사지 이상 사건 감소

[1030]

전반적인 에볼로쿠맙은 MALE의 위험을 42%(0.45% 대 0.26%, HR 0.58, 95% CI 0.38 내지 0.88, p=0.0093, 표 18.4, 도 25a)만큼 감소시켰고, 효능의 패턴은 MALE의 모든 구성성분에 걸쳐 일관되었다(표 18.4). PAD를 갖는 3642명의 환자에서, MALE에 대한 효능의 패턴은 일관되었으나(HR 0.63, 95% 0.39 내지 1.03), 비율은 더 높았으며, 이는 PAD를 갖고 과거 MI 또는 뇌졸중 없는 환자에서의 유사한 확인과 함께(도 33c) 더 큰 절대 위험 감소로 바뀌었다(표 18.3, 도 25b).

[1031]

전반적인 에볼로쿠맙은 MALE의 위험을 42%(0.45% 대 0.26%, HR 0.58, 95% CI 0.38 내지 0.88, p=0.0093, 표 18.4, 도 25a)만큼 감소시켰고, 효능의 패턴은 MALE의 모든 구성성분에 걸쳐 일관되었다(표 18.4). PAD를 갖는 3642명의 환자에서, MALE에 대한 효능의 패턴은 일관되었으나(HR 0.63, 95% 0.39 내지 1.03), 비율은 더 높았고, 이는 PAD를 갖고 과거 MI 또는 뇌졸중이 없는 환자에서의 유사한 발견(표 18.3, 도 33c)과 함께 더 큰 절대 위험 감소로 바뀐다(표 18.3, 도 25b).

표 18.4 에볼로쿠맙을 이용한 경우 주요 사지 이상 결과

<u>효능 결과</u>				p-값
결과	플라시보 N=13,780 n, 2.5yr KM 비율(%)	에볼로쿠맙 N=13,784 n, 2.5yr KM 비율(%)	위험비 (95% CI)	
<u>사지 결과</u>				
MALE	59, 0.45%	34, 0.27%	0.58 (0.38-0.88)	0.0093
ALI 또는 대절단	40, 0.29%	21, 0.17%	0.52 (0.31-0.89)	
ALI	33, 0.24%	18, 0.15%	0.55 (0.31-0.97)	
대절단	7, 0.05%	4, 0.03%	0.57 (0.17-1.95)	
응급 혈관재개통	26, 0.21%	18, 0.13%	0.69 (0.38-1.26)	
임의의 말초 혈관재개통	293, 2.37%	317, 2.59%	1.08 (0.92-1.27)	0.33
<u>MACE + MALE 의 복합</u>				
CV 사망, MI, 뇌졸중, MALE	1062, 8.70%	847, 6.91%	0.79 (0.72-0.87)	<0.001
MALE - 급성 사지 허혈증(ALI), 대절단(AKA 또는 BKA), 또는 허혈증에 대한 응급 말초 혈관재개통의 복합				
MI=심근 경색, AKA=무릎위 절단, BKA=무릎아래 절단, ALI=급성 사지 허혈증				

[1032]

PAD 환자에서 복합 결과

[1034]

전반적인 에볼로쿠맙은 MACE(CV 사망, MI 또는 뇌졸중) 또는 MALE(ALI, 대절단 또는 응급 혈관재개통)의 복합을 21%(8.70% 대 6.91%, HR 0.79, 95% CI 0.72 내지 0.87, p<0.001)만큼 감소시켰다. 상대 위험 감소는 PAD를 갖는 환자 및 갖지 않는 환자에서 유사하였으나(p-상호작용 0.39), 이를 환자의 더 높은 절대 위험으로 인해(플라시보 비율은 PAD 있는 환자에서 150% 대 PAD 없는 환자에서 10.9%), PAD 없는 환자(ARR 1.5%, 95% CI 0.7 내지 2.2, 도 26)에 비해 PAD 있는 환자(ARR 4.1%, 95% CI 2.5 내지 6.7, 도 26)에서 2.5년째에 수적으로 더 큰 절대 위험 감소가 존재하였다. 유사하게는, PAD를 갖고 과거 MI 또는 뇌졸중이 없는 환자에서, MACE 또는 MALE의 복합에서 유의한 감소가 존재하였다(6.5% 대 12.8%, HR 0.52, 95% CI 0.35 내지 0.76, p=0.0006; ARR 6.3%, NNT 16, 도 34).

[1035]

PAD가 있는 환자에서 에볼로쿠맙의 안전성

[1036]

PAD 있는 환자에서 플라시보에 비해 에볼로쿠맙을 이용한 부작용 사건 또는 중증 부작용의 발생률에서 유의한 차이가 존재하였다(표 18.5). 치료 중단을 초래하는 과잉 부작용 사건이 존재하지 않았다(1.3% 에볼로쿠맙 대 1.5% 플라시보, p=0.57).

표 18.5. 말초 동맥 질병을 갖는 환자에서 에볼로쿠맙의 안전성

부작용 사건, n(%)	플라시보 n=1,780		에볼로쿠맙 n=1,856	
	N	%	N	%
임의의	1,408(79.1)	1780	1,481(79.8)	1856
증증	624(35.1%)	1780	601(32.4%)	1856
연구 작용제와 관련이 있고 연구 요법의 중단을 초래하는 것으로 생각됨	27(1.5%)	1780	24(1.3%)	1856
주사-부위 반응	32(1.8%)	1780	26(1.4%)	1856
알레르기 반응	47(2.6%)	1780	54(2.9%)	1856
근육-관련 사건	79(4.4%)	1780	94(5.1%)	1856
횡문근용해	1(0.1%)	1780	2(0.1%)	1856
백내장	43(2.4%)	1780	24(1.3%)	1856
신규-발병 당뇨병의 선고된 사례	67(6.7%)	996	80(8.3%)	963
신경인지 사건	31(1.7%)	1780	28(1.5%)	1856
실험실 결과, n(%)				
정상 범위의 상한치의 3 배를 초과하는 아미노트랜스퍼라제 수준	31(1.8%)	1747	27(1.5%)	1812
정상 범위의 상한치의 5 배를 초과하는 크레아틴 키나제 수준	15(0.9%)	1747	5(0.3%)	1812

주석: P-값은 카이-제곱 검정에 의해 계산되었다
백내장에 대해 공정 p=0.0119 및 5 초과의 CK에 대해 p=0.0201 인 점을 제외하고는, 모든 p-값은 0.05 초과이다.

[1037]

달성된 LDL-콜레스테롤 및 MACE와 MALE의 위험의 연관성

[1038]

전반적인 더 낮은 달성된 LDL-C는 MALE의 유의하게 더 낮은 위험과 연관이 있었으며, 이때, 10 mg/dL의 LDL-C까지 대략의 선형 관계가 존재하였다(p=0.0049 기울기에 대해 도 27). LDL-C와 결과 사이의 관계에 어떠한 분명한 변곡(inflexion) 또는 정체가 존재하지 않았다. 이러한 패턴은 전반적인 MACE 또는 MALE의 더 광범위한 복합 결과에 대해, 및 PAD를 갖는 환자(도 35) 및 PAD를 갖고 과거 MI 또는 뇌졸중이 없는 환자(도 36)에 대해 일관되었다.

[1039]

결과의 고찰

[1040]

이러한 연구는, 증후성 하지 PAD를 갖는 환자가 과거 MI 또는 뇌졸중이 있고 PAD가 없는 환자에 비해 MACE 및 MALE 둘 모두의 더 높은 위험에 있음을 나타낸다. 에볼로쿠맙은 과거 MI 또는 뇌졸중이 없는 환자를 포함하여 증후성 PAD를 갖는 환자에서 MACE의 위험을 유의하게 감소시켰으며, PAD 환자에서 더 높은 위험은 더 큰 절대 위험 감소로 바뀌었다. 더욱이, 에볼로쿠맙을 이용한 LDL-C 저하는 ALI 및 대절단을 포함한 MALE의 위험을 감소시켰다. 따라서, MACE 및 MALE 둘 모두를 고려할 때, PAD를 갖는 환자에서 LDL-C 저하를 이용한 절대 위험 감소는 꽤 강력하였으며, 2.5년에 걸쳐 NNT는 단지 25이었다. 마지막으로, MACE에 대해 관찰된 것과 유사하게, 10 mg/dL 미만까지 달성된 LDL-C의 더 낮은 수준과 함께 MALE의 단조로운 더 낮은 위험이 존재하였다.

[1041]

증후성 PAD를 갖지 않는 환자에 비해 갖는 환자에서 더 높은 혈관 질병 위험이 인지되었다.^{14,21,22} 그러나, 이러한 관찰은 PAD가 있는 환자의 광범위한 집단 내의 위험에서 불균질성이 존재하기 때문에 복잡하다. 다혈관 질병이라고 하는 다발성 증후성 영역(예를 들어 PAD 및 과거 MI 또는 과거 뇌졸중)을 갖는 환자는 명확하게 강조된 위험에 있고, 보다 점증적인 항혈전 요법으로부터 MACE 위험에서 강력한 감소를 이끌어내는 것으로 보인다.^{3,23} 증후성 PAD를 갖고 과거 MI 또는 뇌졸중이 없는 환자에 대해, MACE 감소에 대한 점증적인 항혈전 요법의 이득은 중성 결과 또는 중간 효능을 보여주는 연구에서 덜 호소적이다.^{14,24} 이러한 구분은 의사 및 가이드라인 둘 모두에 대해 실제적인 연루(implication)를 가지며, 여기서, 과거 MI 또는 뇌졸중을 갖는 환자로부터 PAD를 갖고 MI 또는 뇌졸중의 이력이 없는 환자에서 위험 및 이득을 구분하는 것은 권고사항 및 치료 결정을 가이드하고 개인화 치료 선택에 일조할 수 있다.^{4,5}

[1042]

현재의 실시예에서, 다혈관 질병을 갖는 것을 포함한 광범위한 집단뿐만 아니라 급성 죽상혈전증 사건(MI 또는 뇌졸중)을 경험한 적이 없는 제한된 집단인 2개의 증후성 PAD 집단이 나타나 있다. 그러나, 점증적인 항혈전 요법과는 대조적으로, 에볼로쿠맙을 이용한 점증적인 지질 저하의 이득은 두 집단 모두에서 일관되었다. 따라서, 이들 확인은 별개의 집단을 강조하고, 여기서 지질 저하는 강력한 이득을 제공하고, 이러한 집단에서 MACE 위험의 생물학이 LDL-C 저하에 반응성이라는 가설을 지지한다.

[1043]

PAD에서 임상 결과에 미치는 LDL-C 저하의 효과에 대한 제한된 과거 무작위화된, 제어 데이터가 존재한다. 심장

보호 연구는 적어도 3.5 mmol/L의 총 콜레스테롤을 갖는 혈관 질병을 갖는 20,536명의 환자를 매일 심바스타틴 40 mg 또는 플라시보로 무작위로 나누었으며, PAD를 갖는 6,748명의 환자를 포함하였다.²⁵ 5년의 추적 조사에 걸쳐, 심바스타틴은 PAD를 갖는 환자 및 갖지 않는 환자에서 일관된 상대 위험 감소와 함께 플라시보에 비해 주요 혈관 사건을 감소시켰다.²⁶ 비-관상동맥 혈관 개입(관상동맥 개입 포함)의 탐색 결과는 또한, 심바스타틴을 이용하여 저하되었다.²⁶ 심바스타틴 대 플라시보를 이용한 절단의 위험에서는 차이가 없었다. 이들 관찰을 넘어서서, 더 낮은 LDL-C의 달성이 또는 스타틴에 비-스타틴 작용제의 사용이 PAD에서 유익함을 보여주는 양호하게 힘을 얻는 무작위화된 연구는 없었다. 이러한 데이터의 결여는, 상이한 지질-저하제의 상대 효능에 대한 추가의 증거가 이용 가능할 때까지, PAD 환자에서 스타틴의 사용이 ASCVD를 갖는 대부분의 다른 환자에서보다 훨씬 더 높은 역치인 3.5 mmol/L 이상의 총 콜레스테롤 수준을 갖는 환자로 제한되어야 한다고 일부가 결론내릴 수 있도록 하였다.⁹

[1045] 현재 실시예는 이제, 고강도 또는 중강도 스타틴 요법에 첨가된 비-스타틴을 이용한 더 낮은 LDL-C의 달성이 과거 MI 또는 뇌졸중이 없는 환자를 포함하여 중후성 하지 PAD를 갖는 환자에서 유익하다는 양호하게 힘을 받는 무작위화된 시험으로부터 데이터를 추가한다.⁹

[1046] MACE에 대한 강력한 이득 외에도, 현재의 실시예는 MALE 위험에 대한 점증적인 LDL-C 저하에 대한 이득을 나타내기 위한 제1 무작위화된 시험이다. 심장 보호 연구는 비-관상동맥 재개통 시술의 결과에서 감소를 주지하였으나; 이는 병인에 특이적이지 않았고, 관상동맥 재개통과 같은 하지를 넘어선 시술을 포함하였다.²⁶ 주요 사지 이상 사건은 보고되지 않았고, 절단에 차이가 없었다.²⁶ 과거 소규모 연구는 스타틴 요법을 이용한 잠재적인 중후성 이득을 기재하였으나, MALE에 대해 힘을 얻지는 않았다.^{10,11,27} 대규모 레지스트로부터의 분석은 더 낮은 절단 비율과 스타틴 요법 사이의 연관성을 관찰하였으나; 잔여 논박(residual confounding)에 대한 잠재성은 머물러 있었고, 스타틴 요법의 강도 또는 달성된 LDL-C는 보고되지 않았다.^{6,29,30} 현재의 실시예는, 스타틴에 첨가된 비-스타틴 LDL-C 저하가 MALE를 감소시키고, 이득이 매우 낮은 달성된 LDL-C까지 연장됨을 나타낸다.

[1047] 에볼로쿠맙을 이용한 MALE에서의 감소는 모든 구성성분에 대해 일관되었으며, 이는 이제, 보다 점증적인 항혈전 요법의 3개의 무작위화 시험에서 변형 가능한 사지 종점, 및 PAD 환자를 포함한 시험에서 1차 또는 주요 2차 종점의 요소로서 채택된 종점으로서 확립되었다.^{3,8,14,15,31} 실로스타졸(cilostazol) 및 보라팍사르(vorapaxar)를 포함한 다른 요법에 대해 기재된 바와 같이 과행에 대한 선택 시술을 포함한 말초 혈관재개통을 감소시키기 위한 분명한 이득은 존재하지 않았다.⁸ 이러한 광범위한 종점에 대한 이득의 결여에 대한 가능한 설명은, 지질 저하가 증후를 개선하지 않거나 대안적으로, 지질 저하가 증후를 개선하지만 더 긴 노출 기간에 걸쳐 그러하고, 따라서 현재 연구에서 상대적으로 짧은 추적 조사 기간(중앙값 2.2년)에서 보이지 않았음을 포함한다. 후자를 지지하는 것은, 보라팍사르를 이용한 말초 혈관재개통 및 증후에 대한 이득이 대략 2년의 노출까지는 분명하지 않았고 3년까지는 유의하지 않았다는 관찰이다.

[1048] PAD 환자에서 예방적 요법의 전반적인 이득의 평가 시, 최근 및 진행중인 시험은 심혈관 및 사지 결과 둘 모두를 포함하는 복합 종점을 이용하였다.^{15,31} 이러한 복합은 PAD 환자에서 이득의 전체적인 그림을 제공하며, 이러한 환자에 대해 유해 및 비용이 가중될 수 있다. 현재의 실시예에서, PAD를 갖는 환자에서, MACE 및 MALE 둘 모두에서 강력한 감소는 2.5년째에 4.1%의 절대 위험 감소 및 21의 NNT를 초래하였다. 지질 저하 요법에 대해 전형적으로 수행된 바와 같이 이러한 관찰을 5년까지 연장하는 것은 대략 11의 NTT로 변역된다. 항-혈전용해 요법과는 대조적으로, 이러한 이득은 출혈 또는 다른 부작용 사건의 측면에서 안전성 거래(tradeoff) 없이 초래된다. 이를 고려사항은 요법의 환자에 대한 개인화 점증 요법에서 의사에게 중요할 수 있다.

1049] 분석

[1050] 하위그룹 분석을 일반적으로 이용하여, 전반적인 시험과의 발견의 일관성에 대해 평가하였으며, 따라서 효능 및 안전성 결과에 대해 힘을 덜 받을 수 있다. 현재의 분석에서, PAD 하위그룹은 1차 종점 및 주요 2차에 대한 통계학적으로 유의한 이득을 나타내기 위해 적절하게 힘을 받았다. 안전성 사건에서 차이를 검출하는 힘은 보다 제한되어 왔을 수 있으나, 안전성의 패턴은 전반적인 시험과 일관되었고, PAD의 존재에 의해 변형되는 것으로 예상되지 않는다. 사지 결과를 말초 결과에 대한 광범위한 eCRF 페이지 상에서 수합하였고, 특이적으로 ALI에 초점을 맞추지 않았다. 이는, ALI 결과의 확인 하에서 초래되었을 수 있으나, 편향(bias) 치료 효과는 아닐 것

이다. 마지막으로, 달성된 LDL-C와 결과 사이의 관계는 무작위화되었고, 혼동자(교란요인)에 대해 조정된 한편 잔여 논박에 대한 잠재성은 머물러 있고 인지되어야 한다.

[1051] 결론

증후성 하지 PAD 환자는 주요 부작용 심혈관의 강조된 위험 및 사지 위험의 강조된 위험에 있다. 스타틴 요법에 첨가된 에볼로쿠맙은 심지어 PAD를 갖고 과거 MI 또는 뇌졸중이 없는 환자에서 MACE의 위험을 유의하고 강력하게 감소시킨다. 마찬가지로, 스타틴에 에볼로쿠맙의 첨가는 주요 사지 이상 사건(MALE)의 위험을 감소시켰고, 달성된 LDL-C와 사지 사건의 더 낮은 위험 사이의 관계는 LDL의 매우 낮은 달성 수준(예를 들어 10 mg/dL)까지 하향 연장되었다. 이들 이득은 어떠한 분명한 안전성 염려도 초래하지 않는다. 따라서, 매우 낮은 수준까지의 LDL-C 감소는 PAD 환자에서, MI 또는 뇌졸중의 이력과는 상관 없이, MACE 및 MALE의 위험을 감소시키는 데 유용하다.

[1053] 실시예 18에 대한 참조문헌

- [1054] Suarez C, Zeymer U, Limbourg T, Baumgartner I, Cacoub P, Poldermans D, Rother J, Bhatt DL, Steg PG, REACH Registry Investigators. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. *Vasc Med.* 2010; 15: 259–265.
- [1055] Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res.* 2015; 116: 1509–1526.
- [1056] Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J, Goodrich E, Nicolau JC, Parkhomenko A, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Dalby A, Spinar J, Aylward P, Corbalan R, Abola MT, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 2719–2728.
- [1057] Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Rother J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteriesEndorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2017; .
- [1058] Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barsnes NR, Corriere MA, Drachman DE, Fleisher LA, Fowkes FG, Hamburg NM, Kinlay S, Lookstein R, Misra S, Mureebe L, Olin JW, Patel RA, Regensteiner JG, Schanzer A, Shishehbor MH, Stewart KJ, Treat-Jacobson D, Walsh ME. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2016; .
- [1059] Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC,Jr, Goto S, Ohman EM, Elbez Y, Sritara P, Baumgartner I, Banerjee S, Creager MA, Bhatt DL, REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J.* 2014; 35: 2864–2872.
- [1060] Jones WS, Baumgartner I, Hiatt WR, Heizer G, Conte MS, White CJ, Berger JS, Held P, Katona BG, Mahaffey KW, Norgren L, Blomster J, Millegard M, Reist C, Patel MR, Fowkes GR, International Steering Committee and Investigators of the EUCLID Trial (Examining Use of ticagrelor In paD). Ticagrelor Compared With Clopidogrel in Patients with Prior Lower Extremity Revascularization for Peripheral Artery Disease. *Circulation.* 2016; .
- [1061] Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, Olin J, Bounnameaux H, Dellborg M, Lamp JM, Murphy SA, Braunwald E, Morrow DA. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2{degrees}P-TIMI 50. *Circulation.* 2013; 127: 1522–9, 1529e1–6.

- [1062] 9. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (4): CD000123.
- [1063] 10. Aronow WS, Nayak D, Woodworth S, Ahn C. Effect of simvastatin versus placebo on treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication in older patients with peripheral arterial disease at six months and at one year after treatment. *Am J Cardiol.* 2003; 92: 711-712.
- [1064] 11. Mohler ER, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation.* 2003; 108: 1481-1486.
- [1065] 12. Spring S, Simon R, van der Loo B, Kovacevic T, Brockes C, Rousson V, Amann-Vesti B, Koppensteiner R. High-dose atorvastatin in peripheral arterial disease (PAD): effect on endothelial function, intima-media-thickness and local progression of PAD. An open randomized controlled pilot trial. *Thromb Haemost.* 2008; 99: 182-189.
- [1066] 13. Schanzer A, Hevelone N, Owens CD, Beckman JA, Belkin M, Conte MS. Statins are independently associated with reduced mortality in patients undergoing infringuinal bypass graft surgery for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2008; 47: 774-781.
- [1067] 14. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, Katona BG, Mahaffey KW, Norgren L, Jones WS, Blomster J, Millegard M, Reist C, Patel MR, EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med.* 2016; .
- [1068] 15. Anand S. et al. COMPASS PAD- Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation StrategieS trial: Results in Patients with Peripheral Artery Disease. *European Society of Cardiology Hotline.* 2017; .
- [1069] 16. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, Honarpour N, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Scott R, Sever PS, Pedersen TR. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. *Am Heart J.* 2016; 173: 94-101.
- [1070] 17. Bonaca MP, Gutierrez JA, Creager MA, Scirica BM, Olin J, Murphy SA, Braunwald E, Morrow DA. Acute Limb Ischemia and Outcomes With Vorapaxar in Patients With Peripheral Artery Disease: Results From the Trial to Assess the Effects of Vorapaxar in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Atherosclerosis-Thrombolysis in Myocardial Infarction 50 (TRIA2 degrees P-TIMI 50). *Circulation.* 2016; 133: 997-1005.
- [1071] 18. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KR, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogosova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusoff K, Steg PG, Metsarinne KP, Cook Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S, COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1319-1330.
- [1072] 19. Sabatine MS, Giugliano RP, Pedersen TR. Evolocumab in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 377: 787-788.
- [1073] 20. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, Toth K, Gouni-Berthold I, Lopez-Miranda J, Schiele F, Mach F, Ott BR, Kaneovsky E, Pineda AL, Somaratne R, Wasserman SM, Keech AC, Sever PS, Sabatine MS, FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet.* 2017; .
- [1074] 21. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA, CHARISMA Investigators. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J.* 2009; 30: 192-201.

- [1075] 22. Bhatt DL, Peterson ED, Harrington RA, Ou FS, Cannon CP, Gibson CM, Kleiman NS, Brindis RG, Peacock WF, Brener SJ, Menon V, Smith SC, Jr, Pollack CV, Jr, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, CRUSADE Investigators. Prior polyvascular disease: risk factor for adverse ischaemic outcomes in acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2009; 30: 1195-1202.
- [1076] 23. Franzone A, Piccolo R, Gargiulo G, Ariotti S, Marino M, Santucci A, Baldo A, Magnani G, Moschovitis A, Windecker S, Valgimigli M. Prolonged vs Short Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With or Without Peripheral Arterial Disease: A Subgroup Analysis of the PRODIGY Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2016; .
- [1077] 24. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators, Anand S, Yusuf S, Xie C, Pogue J, Eikelboom J, Budaj A, Sussex B, Liu L, Guzman R, Cina C, Crowell R, Keltai M, Gosselin G. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 2007; 357: 217-227.
- [1078] 25. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet.* 2004; 363: 757-767.
- [1079] 26. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg.* 2007; 45: 645-654; discussion 653-4.
- [1080] 27. Giri J, McDermott MM, Greenland P, Guralnik JM, Criqui MH, Liu K, Ferrucci L, Green D, Schneider JR, Tian L. Statin use and functional decline in patients with and without peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 998-1004.
- [1081] 28. Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, Laakso M, Baker JR, Keech AC, FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 373: 1780-1788.
- [1082] 29. Dosluoglu HH, Davari-Farid S, Pourafkari L, Harris LM, Nader ND. Statin use is associated with improved overall survival without affecting patency and limb salvage rates following open or endovascular revascularization. *Vasc Med.* 2014; 19: 86-93.
- [1083] 30. Feringa HH, Karagiannis SE, van Waning VH, Boersma E, Schouten O, Bax JJ, Poldermans D. The effect of intensified lipid-lowering therapy on long-term prognosis in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2007; 45: 936-943.
- [1084] 31. **Bayer.**
Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Major Thrombotic Vascular Events in Subjects With Symptomatic Peripheral Artery Disease Undergoing Peripheral Revascularization Procedures of the Lower Extremities (VOYAGER PAD) - NCT02504216
 . Available at: world wide web "dot" clinicaltrials "dot" gov.
- [1085] 실시예 19
- [1086] 본 실시예는 PCSK9 저해제, 에볼로ку맙을 이용하여 낮은 수준의 LDL-C를 달성함에도 불구하고, 잔여 경화반 진행의 예측자를 검사한다. 혈관내 초음파(IVUS) 시험은, 스타틴이 LDL-C 감소의 규모에 비례하여 관상동맥 질병의 진행을 늦추거나 퇴행을 유도함을 보여주었다. 스타틴 외에, 비-스타틴 LDL-C 저해제, 예컨대 전단백질 컨버타제 서브틸리신/첵신 유형 9(PCSK9) 항체가 LDL-C 수준을 효과적으로 저하시키는 새로운 부류의 약물로서 출현하였다. 예를 들어 GLAGOV 시험에서, 에볼로쿠맙은 LDL-C 수준으로 93으로부터 37 mg/dL까지 감소시켰고, 스타틴-치료 환자에서 플라시보보다 큰 경화반 퇴행을 유도하였다(-0.95% 대 +0.05%, P<0.0001). 도 37은 이러한 연구의 맥락에 대한 GLAGOV 시험 도식을 도시한다. 에볼로쿠맙이 더 큰 퍼센트의 환자에서 퇴행을 유도하긴 하였지만(64% 대 36%, P<0.0001); 에볼로쿠맙으로 치료받은 대상체 중 1/3 초과가 매우 낮은 LDL-C 수준에도 불구하고 일부 경화반 진행을 여전히 나타내었다. 본 실시예는 에볼로쿠맙 치료의 설정에서 진행중인 질병 진행과 연

관된 인자를 검사한다. 대상체 및 연구의 매개변수는 표 19.1 내지 19.5에 서술되어 있다. 표 38은 아테롬 부피 퍼센트를 결정하기 위한 단면 내강 및 식을 도시한다. 0 초파의 PAV를 갖는 대상체는 "진행자"인 한편, 0 미만의 PAV를 갖는 대상체는 퇴행자였다.

표 19.1

환자 인적사항

	진행자(n=151)	퇴보자(n=272)	P 값
연령, 세(yr)	59.5	59.4	0.94
여성, %	29.8	26.5	0.46
BMI, kg/m ²	28.7	28.4	0.19
고혈압, %	79.5	82.0	0.53
진성 당뇨병, %	21.9	20.2	0.69
과거 MI, %	34.4	33.1	0.78
현재 흡연자, %	24.5	26.8	0.60
기준선 스타틴 사용, %	98.0	99.3	0.35
고강도, %	59.6	59.9	
중강도, %	37.7	39.0	0.60
저강도, %	0.7	0.4	
β-차단제, %	78.8	72.8	0.17
ACE 저해제, %	52.3	54.0	0.73

[1087]

[1088] 경화반 진행을 예볼로쿠맙-치료 환자 중 151 (35.7%)에서 관찰하였다. 진행자와 퇴행이자 사이에서 임상 인구통계(clinical demographics)에서 어떠한 차이도 관찰되지 않았다(표 19.1).

표 19.2

위험 인자 대조군(1)			
	진행자(n=151)	퇴보자(n=272)	P 값
LDL 콜레스테롤, mg/dL			
기준선	94.4	91.2	0.24
치료-중	37.8	34.3	0.14
변화	-58.3	-57.9	0.89
HDL 콜레스테롤, mg/dL			
기준선	46.6	46.6	0.99
치료-중	49.6	51.4	0.16
변화	2.0	3.8	0.008
트리글리세라이드, mg/dL			
기준선	121.0	117.5	0.66
치료-중	107.5	104.3	0.13
변화	-11.4	-9.8	0.87
비-HDL 콜레스테롤, mg/dL			
기준선	122.4	117.8	0.17
치료-중	59.4	55.3	0.15
변화	-65.0	-62.9	0.50

[1089]

표 19.3

위험 인자 대조군(2)			
	진행자(n=151)	퇴보자(n=272)	P 값
아포지질단백질 B, mg/dL			
기준선	83.7	79.9	0.07
치료-중	43.7	40.6	0.08
변화	-42.7	-41.2	0.44
아포지질단백질 A-1, mg/dL			
기준선	142.8	140.1	0.28
치료-중	150.0	152.6	0.26
변화	5.5	10.7	<0.001
아포지질단백질 B/A- 1 비			
기준선	0.60	0.58	0.28
치료-중	0.30	0.27	0.03
변화	-0.32	-0.33	0.80
지질단백질(a), mg/dL			
기준선	8.9	14.6	0.09
치료-중	5.1	8.2	0.22
변화	-3.1	-4.3	0.08

[1090]

표 19.4a

위험 인자 대조군(3)			
	진행자(n=151)	퇴보자(n=272)	P 값
HbA1c, %			
기준선	6.0	5.8	0.03
치료-중	6.1	6.0	0.20
변화	0.2	0.2	0.09
글루코스, mg/dL			
기준선	106.2	103.1	0.22
치료-중	110.8	110.5	0.90
변화	6.6	9.3	0.22
hs-CRP, mg/L			
기준선	1.7	1.5	0.60
치료-중	1.8	1.4	0.09
변화	0.3	-0.5	0.32
수축기 혈압, mmHg			
기준선	132.8	130.5	0.12
치료-중	132.0	130.9	0.34
변화	-2.7	-1.4	0.32

[1091]

표 19.4(b)

	<u>진행자(n=151)</u>	<u>퇴보자(n=272)</u>	<u>P值</u>
<u>LDL 콜레스테롤, 평균(95% CI), mg/dL</u>			
<u>기준선</u>	<u>94.4(90.0, 98.9)</u>	<u>91.2(87.9, 94.4)</u>	<u>0.24</u>
<u>치료-호</u>	<u>37.8(33.7, 41.8)</u>	<u>34.3(31.8, 36.9)</u>	<u>0.14</u>
<u>변화</u>	<u>-58.3(-63.8, -52.7)</u>	<u>-57.9(-62.6, -53.1)</u>	<u>0.89</u>
<u>HDL 콜레스테롤, 평균(95% CI), mg/dL</u>			
<u>기준선</u>	<u>46.6(44.6, 48.7)</u>	<u>46.6(45.1, 48.2)</u>	<u>0.99</u>
<u>치료-호</u>	<u>49.6(47.6, 51.6)</u>	<u>51.4(49.9, 52.9)</u>	<u>0.16</u>
<u>변화</u>	<u>2.0(0.6, 3.4)</u>	<u>3.8(2.6, 5.0)</u>	<u>0.008</u>
<u>트리글리세라이드, 중앙값(IQR), mg/dL</u>			
<u>기준선</u>	<u>121.0(91.0, 171.0)</u>	<u>117.5(92.0, 152.0)</u>	<u>0.66</u>
<u>치료-호</u>	<u>107.5(90.8, 146.0)</u>	<u>104.3(82.3, 139.1)</u>	<u>0.13</u>

[1092]

<u>변화</u>	-11.4(-37.0, 14.0)	-9.8(-37.8, 10.8)	0.87
<u>HDL 콜레스테롤, 평균(95%CI), mg/dL</u>			
<u>기준선</u>	122.4(117.1, 127.7)	117.8(113.9, 121.7)	0.17
<u>치료-군</u>	59.4(54.6, 64.1)	55.3 52.1, 58.5)	0.15
<u>변화</u>	-65.0(-71.5, -58.4)	-62.9(-68.4, -57.3)	0.50
<u>아포지질단백질 B, 평균(95%CI), mg/dL</u>			
<u>기준선</u>	83.7(80.3, 87.0)	79.9(77.4, 82.3)	0.07
<u>치료-군</u>	43.7(40.7, 46.8)	40.6(38.7, 42.6)	0.08
<u>변화</u>	-42.7(-46.8, -38.5)	-41.2(-44.7, -37.7)	0.44
<u>아포지질단백질 A-1, 평균(95%CI), mg/dL</u>			
<u>기준선</u>	142.8(139.0, 146.6)	140.1(137.1, 143.1)	0.28
<u>치료-군</u>	150.0(146.3, 153.8)	152.6(149.9, 155.3)	0.26
<u>변화</u>	5.5(2.3, 8.8)	10.7(8.0, 13.4)	<0.001

[1093]

<u>아포지질단백질 B/A-I 비, 평균(95%CI),</u>			
<u>기준선</u>	0.60(0.57, 0.63)	0.58(0.56, 0.60)	<u>0.28</u>
<u>치료-총</u>	<u>0.30(0.28, 0.33)</u>	<u>0.27(0.26, 0.29)</u>	<u>0.03</u>
<u>변화</u>	-0.32(-0.35, -0.29)	-0.33(-0.35, -0.30)	<u>0.80</u>
<u>지질단백질(a), 중앙값(IQR), mg/dL</u>			
<u>기준선</u>	8.9(4.3, 48.4)	14.6(4.6, 62.1)	<u>0.09</u>
<u>치료-총</u>	5.1(2.4, 40.8)	<u>8.2(2.4, 50.7)</u>	<u>0.22</u>
<u>변화</u>	-3.1(-9.6, -0.6)	-4.3(-12.3, -0.9)	<u>0.08</u>
<u>글루코스, 평균(95%CI), mg/dL †</u>			
<u>기준선</u>	<u>106.2(101.4, 111.0)</u>	<u>103.1(100.5, 105.6)</u>	<u>0.22</u>
<u>치료-총</u>	<u>110.8(106.3, 115.4)</u>	<u>110.5(107.5, 113.5)</u>	<u>0.90</u>
<u>변화</u>	<u>6.6(2.0, 11.2)</u>	<u>9.3(5.4, 13.2)</u>	<u>0.22</u>
<u>해모글로빈 A1c, 평균(95%CI), % †</u>			

[1094]

<u>기준선</u>	<u>6.0(5.8, 6.1)</u>	<u>5.8(5.7, 5.9)</u>	<u>0.03</u>
<u>치료-중</u>	<u>6.1(5.9, 6.2)</u>	<u>6.0(5.9, 6.0)</u>	<u>0.20</u>
<u>변화</u>	<u>0.2(0.1, 0.3)</u>	<u>0.2(0.2, 0.3)</u>	<u>0.09</u>
<i>hs-CRP, 중앙값(IQR), mg/L †</i>			
<u>기준선</u>	<u>1.7(0.8, 3.3)</u>	<u>1.5(0.8, 3.2)</u>	<u>0.60</u>
<u>치료-중</u>	<u>1.8(0.9, 3.2)</u>	<u>1.4(0.7, 2.8)</u>	<u>0.09</u>
<u>변화</u>	<u>0.3(-1.3, 1.9)</u>	<u>-0.5(-1.8, 0.9)</u>	<u>0.32</u>
<i>수축기 혈압, 평균(95%CI), mmHg</i>			
<u>기준선</u>	<u>132.8(130.4, 135.2)</u>	<u>130.5(128.7, 132.2)</u>	<u>0.12</u>
<u>치료-중</u>	<u>132.0(130.1, 133.9)</u>	<u>130.9(129.6, 132.2)</u>	<u>0.34</u>
<u>변화</u>	<u>-2.7(-5.3, -0.1)</u>	<u>-1.4(-3.6, 0.9)</u>	<u>0.28</u>

[1095]

[1096] 같은 표 19.4 내지 19.4(b)에 제시된다. LDL-C(-58.3 ± 2.82 mg/dL 대 -57.9 ± 2.41 mg/dL, $P=0.89$), 아포지질단백질 B(-42.7 ± 2.1 mg/dL 대 -41.2 ± 1.8 mg/dL, $P=0.44$) 및 hsCRP(0.29 대 -0.46 mg/L, $P=0.32$) 수준의 변화는 그룹들 사이에 상이하지 않았다. 질병 진행자는 에볼로쿠맙을 이용하여 경화반 퇴행을 경험중인 환자와 비교하여 더 높은 수준의 기준선 HbA1c($6.0 \pm 0.8\%$ 대 $5.8 \pm 0.6\%$, $P=0.03$), 치료-중 수준의 아포지질단백질 B/A-I 비(0.30 ± 0.15 대 0.27 ± 0.12 , $P=0.03$), 및 HDL-C(2.0 ± 0.72 mg/dL 대 3.8 ± 0.61 mg/dL, $P=0.008$) 및 아포지질단백질 A-I 수준의 더 작은 증가(5.5 ± 1.63 mg/dL 대 10.7 ± 1.39 mg/dL, $P<0.001$)를 나타내었다. 결과는 기준선에서의 평균(95% CI) 및 치료-중 값에 대한 최소 제곱 평균(95% CI)으로서 표현된다. 절대 변화는 최소 제곱 평균(95% CI)으로서 제시된다.

표 19.5

	IVUS 매개변수		
	진행자(n=151)	퇴보자(n=272)	P 값
기준선			
아테롬 부피 퍼센트, %	33.1	38.3	<0.001
총 아테롬 부피, mm ³	167.2	197.9	<0.001
78 주째의 추적 조사			
아테롬 부피 퍼센트, %	35.2	35.9	0.40
총 아테롬 부피, mm ³	173.7	185.9	0.05
기준선으로부터의 변화			
아테롬 부피 퍼센트, %	1.91	-2.33	<0.001
총 아테롬 부피, mm ³	4.54	-12.11	<0.001

[1097] 표 19.5에 제시된 바와 같이, 진행자는 퇴행자보다 기준선에서 더 낮은 아테롬 부피 퍼센트(33.1% 대 38.3%, P<0.001)를 가졌다.

표 19.6

경화반 진행의 결정 요인			
	OR	95% CI	P 값
기준선 아테롬 부피 퍼센트(%)	0.93	0.90-0.95	<0.001
기준선 HbA1c(%)	1.48	1.10-2.00	0.01
아포지질단백질 A-1에서의 변화(%)	0.98	0.97-0.99	0.01
기준선 수축기 BP(mmHg)	1.01	0.99-1.03	0.06

[1098] 표 19.5에 제시된 바와 같이, 진행자는 퇴행자보다 기준선에서 더 낮은 아테롬 부피 퍼센트(33.1% 대 38.3%, P<0.001)를 가졌다.

[1099] 표 19.6에 제시된 바와 같이, 경화반 진행의 결정 요인은 기준선 아테롬 부피 퍼센트(OR 0.93, 95% CI 0.90-0.95, P <0.001), 기준선 HbA1c(OR 1.48, 95% CI 1.10-2.00, P = 0.01), 아포지질단백질 A-1에서의 변화(OR 0.98, 95% CI 0.97-0.99, P = 0.01), 기준선 수축기 BP(OR 1.01, 95% CI 0.99-1.03, P = 0.06)였다.

[1100] 극도로 낮은 LDL-C 수준을 달성함에도 불구하고, 에볼로쿠맙을 이용한 환자 중 36%는 여전히 경화반 진행을 나타내었다. 진행자와 퇴행이자 사이에서 LDL-C 수준의 유의한 차이는 존재하지 않았다.

[1101] 도 39는 상기 표에서 서술된 분석 결과를 도시한다. 도 39의 그래프는, 경화반 진행 및 아테롬 부피 퍼센트를 존재하는 위험 인자의 수의 함수로서 보여준다. 위험 인자 수의 증가는 경화반 진행의 위험의 증가를 초래하며, 이때, 3개 이상의 위험 인자를 가진 대상체에서 위험의 가장 큰 증가가 발생한다.

[1102] 상기 표 19.6은 다양한 위험 인자를 요약한 것이다. 진행중인 진행과 독립적으로 연관된 인자는 PAV(p<0.001), HbA1c(p=0.01) 및 아포지질단백질 A-I에서의 변화(p=0.01)인 한편, 수축기 혈압은 미미하게 유의하였다(p=0.06). 더 큰 수의 추가의 아테롬 발생 위험 인자는 진행중인 경화반 진행 및 약화된 아테롬 퇴행으로의 더 큰 성향과 연관이 있었다.

[1103] 에볼로쿠맙 치료에도 불구하고, 진행중인 경화반 진행으로의 더 큰 성향과 연관된 인자는 추가의 아테롬 발생 인자의 존재를 포함하였다. 이를 발견은 관상동맥 질병 환자에서 죽상경화성 진행을 예방하기 위해 심지어 매우 낮은 LDL-C 수준의 설정에서도 다인자 위험 변형 값을 강조하고 있다.

실시예 20

[1104] 더 큰 Lp(a) 수준을 갖는 환자에서 PCSK9 저해제, 에볼로쿠맙을 이용한 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 퇴행

[1105] [1106] Lp(a) 수준은 심혈관 위험을 예측할 수 있다. 전단백질 컨버타제 서브틸리신 케신 유형 9(PCSK9) 저해제는 Lp(a)를 21 내지 30%만큼 감소시킬 수 있다. 본 연구는 상이한 Lp(a) 수준에서 경화반에 미치는 PCSK9 저해의 영향에 대한 추가의 이해를 제공한다. GLAGOV 연구는 관상동맥 질병을 가진 스타틴-치료 환자에서 관상동맥 아테롬성 동맥경화증이 진행에 미치는 78주 동안의 PCSK9 저해제, 에볼로쿠맙 및 플라시보의 효과를 비교하였다. 경화반 진행에 미치는 에볼로쿠맙의 영향은 기준선 Lp(a) 수준에 따라 계층화된 환자에서 관찰되었다.

[1107] 에볼로쿠맙은 중앙값 기준선 Lp(a) 수준(11.8 mg/dL)보다 낮고 높은 Lp(a) 수준을 가진 환자에서 각각 아테롬 부피 퍼센트(PAV)를 0.8%(기준선과 비교하여 0.001 미만의 P) 및 1.2%(기준선과 비교하여 0.001 미만의 P)만큼, 그리고 총 아테롬 부피(TAV)를 5.3 mm³(기준선과 비교하여 0.001 미만의 P) 및 7.7 mm³(기준선과 비교하여

0.001 미만의 P)만큼 감소시켰다.

[1108] 더 높은 Lp(a) 수준을 갖는 환자는 PAV 퇴행을 나타내는 가능성이 더 커졌다(70.6% 대 58.7%, P=0.01). 추가의 분석은 11.8 mg/dL(P=0.04) 초과의 증가하는 기준선 Lp(a) 수준을 갖는 환자에서 에볼로쿠맙을 이용한 증가하는 경화반 퇴행을 나타낸 한편, 에볼로쿠맙을 이용한 유사한 정도의 퇴행은 11.8 mg/dL(P=0.35) 미만의 Lp(a) 수준과는 상관없이 관찰되었다. 11.8 mg/dL 초과의 더 높은 Lp(a) 수준세이의 이러한 더 큰 이득은 기준선 경화반 존재량(P=0.09)에 대한 조정 후 통계학적 유의성을 충족시키는 데 실패하였다.

[1109] 11.8 mg/dL 초과의 기준선 Lp(a)를 갖는 에볼로쿠맙 치료 환자는 당뇨병(16.1% 대 25.5%, P=0.02), 고혈압(75.4% 대 86.5%, P=0.001)을 가질 가능성이 더 적었으며, 더 낮은 기준선 CRP 수준(1.3 대 1.77 mg/L, P=0.02) 및 더 높은 치료-중 LDL-C 수준(33.9 대 32.6 mg/dL, P=0.02)을 가진다. 임상 및 생화학적 위험 인자에 대한 조정 후, 11.8 mg/dL 초과의 증가하는 Lp(a) 수준이 에볼로쿠맙 치료(P=0.07)를 이용하여 더 큰 경화반 퇴행을 향하는 경향을 나타내긴 했지만, 이는 통계학적 유의성을 충족시키는 데 실패하였다.

[1110] 에볼로쿠맙이 모든 Lp(a) 수준에서 스타틴-치료 환자에서 경화반 퇴행을 생성하긴 하였지만, 심지어 정상 범위 내에서 더 큰 기준선 값은 더 큰 정도의 퇴행을 이끌어낼 가능성이 있는 환자를 식별하였다. 이는 심지어 정상 범위 내에서 Lp(a)가 점증적인 지질 저하를 이용한 치료에 대해 더 변형 가능한 형태의 아테롬성 동맥경화증을 갖는 환자를 식별할 수 있음을 제안한다.

실시예 21

[1112] 본 실시예는, PCSK9에 대한 항체(예를 들어 에볼로쿠맙)의 장기간 사용이 다수의 사건 이력을 갖는 환자에서 심장 마비 유형에 걸쳐 재발성 심혈관 사건의 위험을 감소시키는 데 사용될 수 있음을 나타낸다. 추가의 분석은, 가장 최근의 심장 마비에 더 근접한 환자가 항체(예를 들어 에볼로쿠맙)를 이용한 실질적인 위험 감소를 경험하였음을 확인하였다. 또한, PCSK9 항체(예컨대 에볼로쿠맙)를 이용한 LDL-C의 감소는 말초 동맥 질병 환자에서 심혈관 사건의 위험을 유의하고 안전하게 감소시키는 것으로 나타났다. 등록 2년 이내에 MI 이력을 갖는 환자는 절대 위험 감소(ARR; 2.9%)를 가졌다.

[1113] 에볼로쿠맙(스타틴 요법과 조합됨)의 효능을 상이한 심근 경색(MI) 하위그룹에서 평가하였다. MI 이력을 가진 환자(N=22,351)를 이들의 가장 최근의 MI 사건으로부터의 시간, 과거 MI의 수, 및 다혈관 관상동맥 질병(CAD)의 존재에 따라 특징화하였다. 에볼로쿠맙을 이용한 치료는 각각 가장 최근의 MI의 2년 이내의 환자(N=8,402)에서 2.9%, 다수의 과거 MI를 갖는 환자(N=5,282)에서 2.6% 및 다혈관 CAD의 이력을 갖는 환자(N=5618)에서 3.4%의 절대 위험 감소를 초래하였다. 연구 설계는 도 40에 도시되어 있고, 도 41은 1차 결과를 도시한다.

[1114] 분석은 과거 MI를 갖는 22,351명의 환자(Pt)로만 제한되었다. 이들 환자를 3개 인자를 기초로 하위그룹으로 나누었다: 1) 정성화 과거 MI로부터의 시간(1개 프로토콜 당 최소 4주), 2) 과거 MI의 수, 및 3) 잔여 다혈관 질병(2주 이상 내에 40% 이상의 협착)의 존재. 관심 결과는: CV 사망, MI 또는 뇌졸중이었다. 분석은 상이한 하위 그룹에서 플라시보 암에서 CV 사건의 위험 및 상이한 하위그룹에서 레파타(Repatha)의 효능을 고려하였다.

[1115]

대상체의 기준선 특징을 표 21.0 및 도 42에 나타낸다.

표 21.0

특징	과거의 MI <2 y 전 N=8402 (38%)	과거의 MI ≥ 2 y 전 N=13,918
연령, 평균(SD)	60(9)	63(9)
남성(%)	77	79
고혈압(%)	75	81
진성 당뇨병(%)	31	38
현재 흡연자(%)	28	28
고강도 스타틴(%)	76	69
LDL-C, mg/dL(IQR)	90 (79-106)	93 (80-110)
48 주째에 달성된 LDL-C, mg/dL(IQR)		

[1116]

[1117] 대상체의 특징을 도 43에 도시된 과거 MI의 수와 관련지어 표 21.1에 나타낸다.

표 21.1

특징	≥ 2 과거의 MIs N=5285 (24%)	1 과거의 MI N=17,047
연령, 평균(SD)	62(9)	62(9)
남성(%)	82	77
고혈압(%)	81	78
진성 당뇨병(%)	36	35
현재 흡연자(%)	26	28
고강도 스타틴(%)	75	70
LDL-C, mg/dL(IQR)	92 (81-105)	92 (80-108)
48 주째에 달성된 LDL-C, mg/dL(IQR)		

[1118]

[1119] 대상체의 특징을 도 44에 도시된 다혈관 CAD와 관련지어 표 21.2에 나타낸다.

표 21.2

특징	≥ 2 과거의 MIs N=5285 (24%)	1 과거의 MI N=17,047
연령, 평균(SD)	62(9)	62(9)
남성(%)	82	77
고혈압(%)	81	78
진성 당뇨병(%)	36	35
현재 흡연자(%)	26	28
고강도 스타틴(%)	75	70
LDL-C, mg/dL(IQR)	92 (81-105)	92 (80-108)
48 주째에 달성된 LDL-C, mg/dL(IQR)		

[1120]

[1121] 3년 동안 치료받은 모든 1,000명의 환자에 대해, 에볼로쿠맙은 22개의 최초 1차 종점 사건 및 52개의 총 1차 종점 사건을 예방하였다. 연구 기간 동안 모든 1차 종점 사건의 평가는, 스타틴 요법에 에볼로쿠맙의 첨가가 MI, 뇌졸중 및 관상동맥 재개통에서의 감소에 의해 구동되는 총 1차 종점 사건에서의 유의한 감소와 함께 임상 결과를 개선하였음을 드러내었다. 에볼로쿠맙은 총 1차 종점 사건을 18%만큼 감소시켰다(발생률비 0.82, 95% CI 0.75 내지 0.90, p<0.001).

[1122]

PCSK9에 대한 항체(예를 들어 에볼로쿠맙)를 이용한 LDL-C의 저하는 MI의 위험을 감소시키는 것으로 나타났고 (27%), 새로운 분석은 다수의 하위유형의 MI에 걸쳐 강력한 이득을 드러내었다. 에볼로쿠맙은 또한, 크기(트로포닌 수준에서의 배수(fold) 상승과는 상관없이 관찰된 유의한 감소) 및 중증도와는 상관 없이 MI(STEMI 또는 비-STEMI)에 대한 위험을 감소시키는 데 있어서 효과적이었다. 에볼로쿠맙을 이용한 치료는 STEMI에 대한 위험에서 36% 감소와 연관이 있었으며, 이는 연구 집단에서 MI의 1/5을 설명하였다.

[1123]

도 42 내지 51은 이러한 연구의 결과를 도시한다. 도 42 내지 44에 제시된 바와 같이, 최근 MI(2년 미만, 도 42, 45 및 47), 2 이상의 MI(도 43 및 46), 또는 다혈관 질병(도 44 및 47)을 갖는 대상체는 본원에 제공된 조합 요법으로부터 증가된 이득을 가졌다. 사실상, 도 48 내지 51에 제시된 바와 같이, (하나 이상의) 다양한 고위험 MI 특징의 존재는 조합 요법(이러한 실시예에서, 스타틴 및 에볼로쿠맙)으로부터 이득을 얻을 대상체의 식별을 허용하였다.

[1124]

(1) 가장 최근의 MI에 더 근접하거나, (2) 다수의 과거 MI를 갖거나, (3) 다혈관 질병을 갖는 환자는 주요 혈관 사건에 대해 증가된 위험에 존재한다. 이들 환자는 에볼로쿠맙을 이용하여 점증적인 LDL-C 저하와 함께 실질적인 상태 및 절대 위험 감소를 경험한다. 이들 쉽게 확인 가능한 임상적 특징은 이들 대상체에 대해 증가된 이득을 갖는 특정 대상체에게 요법을 맞추는 접근법을 제공한다.

[1125]

본 실시예(에볼로쿠맙 심혈관 결과 연구)의 참가자는 레파타를 이용한 치료 후 임상 이득에 대한 가장 큰 잠재성을 갖는 참가자를 식별하기 위해, 2차적인 예방에 대한 심근 경색(TIMI) 위험 점수에서 참가자들의 혈전 용해에 따라 유망하게 계층화되었다. 이전의 결과와 일관되게, 더 높은 위험은 더 큰 절대 위험 감소와 연관이 있었다.

[1126] 실시예 22

[1127] 죽상혈전증 위험 계층화 및 FOURIER에서 에볼로쿠맙의 이득 규모

도입: 에볼로쿠맙(EvoMab)은 죽상경화성 CV 질병을 갖는 환자에서 심혈관(CV) 사망, MI 또는 뇌졸중의 상대 위험을 20%(3년째에 절대 위험 감소 2%)만큼 유의하게 감소시켰다. 그러나, 이러한 환자는 CV 사건에 대한 이들 환자의 위험에서는 다양하다.

가설: 이차적인 예방(TRS 2° P)에 대한 TIMI 위험 점수를 이용한 위험 계층화는 EvoMab으로부터의 이득에 대한 가장 큰 잠재성을 갖는 환자를 식별할 것이다.

방법: 죽상경화성 CV 질병을 갖는 27,564명의 환자에게 TRS 2° P를 유망하게 적용하였으며, 70 mg/dL 이상의 LDLC를 갖는 대상체를 FOURIER에서 EvoMab 또는 플라시보(Pbo)로 무작위화하였다. 기준선 위험, 뿐만 아니라 EvoMab을 이용한 경우 CV 사망, MI 또는 뇌졸중에서 상대 및 절대 위험 감소를 TRS 2° P 계층에 의해 계산하였다.

결과: 10점 정수-기초 체계는 CV 사망, MI 또는 뇌졸중의 비율 및 개별 구성성분(모두에 대해 $p\text{trend} < 0.0001$)과 강한 등급 관계를 보여주었다. 중간 위험 환자(TRS 2° P 점수=24; 집단의 79%)는 Pbo 단독과 비교하여 EvoMab을 이용한 경우 3년째에 CV 사망, MI 또는 뇌졸중에서 1.9% 절대 위험 감소(ARR)를 가졌으며, 고-위험 환자(5 이상의 점수; 16%)는 3.6% ARR을 가졌고, 이는 3년 동안 치료에 필요한 수를 각각 53 및 28로 바뀌었다(도 52).

결론: TRS 2° P는 주요 CV 사건에서 EvoMab을 이용하여 더 큰 절대 위험 감소 패턴을 나타내는 죽상경화성 CV 질병을 갖는 고-위험 환자를 식별한다.

[1133] 실시예 23

[1134] FOURIER 시험에서 심혈관 질병을 갖는 환자에서 PCSK9 저해제 에볼로쿠맙을 이용한 총 심혈관 사건의 감소

도입: 에볼로쿠맙(EvoMab)을 이용한 점증적인 LDL-C 저하는 FOURIER 시험에서 백그라운드 스타틴 요법으로 치료 받은 안정한 죽상경화성 질병을 갖는 환자에서 주요 혈관 사건의 위험을 유의하게 감소시켰다. 전형적인 생존율 분석은 최초 사건까지의 시간에 초점을 맞추고 있지만, 환자의 관점에서 모든 사건이 중요하다.

가설: EvoMab은 제1 사건 후의 것들을 포함하여 총 주요 혈관 사건을 유의하게 감소시킬 것이다.

방법: 모든 PEP 사건(CV 사망, MI, 뇌졸중, 불안정 협심증 또는 관상동맥 재개통의 복합)을 FOURIER에서 중앙값 2.2년의 추적 조사 동안 평가하였다. 음성 이항식(binomial) 퇴행 및 다른 민감성 모델을 사용하였다.

결과: 27,564명의 환자에서 2,907개의 최초 PEP 사건 및 4,906개의 총 사건 PEP 사건(41%의 후속 사건)이 존재하였으며, 이때, 평균적으로 1.7 ± 1.0 (범위 1.11) 사건은 사건을 가진 환자에서였다. EvoMab은 최초 사건(HR 0.85[0.79-0.92], $p < 0.001$) 및 후속 사건(RR 0.74[0.65 내지 0.85], $p < 0.001$; 도 53, 패널 A)을 둘 모두 포함하여 총 PEP 사건을 18%(발생률비[RR] 0.82, 95% CI 0.75 내지 0.90, $p < 0.001$)만큼 감소시켰다. 사건까지의 시간 모델은 유사한 감소를 보여주었다(도 53, 패널 B). 3년 동안 치료를 받은 모든 1,000명의 환자에 대해, EvoMab은 22개의 최초 PEP 사건 및 52개의 총 PEP 사건을 예방하였다. 총 사건의 감소는 더 적은 수의 총 MI(RR 0.74, $p < 0.001$), 뇌졸중(RR 0.77, $p = 0.007$) 및 관상동맥 재개통(RR 0.78, $p < 0.001$)에 의해 유도되었다(driven).

결론: 스타틴 요법에 에볼로쿠맙을 추가하는 것은 MI, 뇌졸중 및 관상동맥 재개통의 감소에 의해 유도된 총 PEP 사건에서 유의한 감소와 함께 임상 결과를 개선하였으며, 이는 단지 최초 사건의 분석과 비교하여 예방된 사건의 수가 2배 초과임을 드러내었다. 이들 데이터는 재발성 CV 사건을 예방하기 위한 에볼로쿠맙의 장기간 사용을 가리킨다.

[1140] 실시예 24

[1141] FOURIER에서 에볼로쿠맙을 이용하여 감소된 심근 경색의 유형 및 크기의 특징화

도입: 본원에 기재된 FOURIER 시험은 PCSk9 저해제 에볼로쿠맙이 안정한 죽상경화성 CV 질병을 갖는 환자에서 플라시보와 비교하여, 심근 경색(MI)을 27% 감소시킨 것을 포함하여 주요 혈관 사건을 감소시켰음을 보여주었다. 본 실시예는 FOURIER에서 MI의 유형 및 크기를 검수한다.

- [1143] **가설:** 에볼로쿠맙은 크기 및 유형(NSTEMI 또는 STEMI)과는 상관 없이 자발적 MI를 감소시킨다.
- [1144] **방법:** 27,564명의 환자를 에볼로쿠맙 또는 플라시보로 무작위화하고, 26개월의 중앙값을 따랐다. 치료 지정에 대해 알지 못하는 TIMI 임상 사건 위원회가 임상 종점을 평가하였다. MI를 제3 유니버셜 MI 정의를 기초로 정의하였고, MI 유형(유니버셜 MI 하위클래스, STEMI 대 NSTEMI) 및 MI 크기(피크 바이오마커)에 따라 추가로 분류하였다. 제시된 비율은 3년 KM 추정치이다.
- [1145] **결과:** 총 1,107명의 대상체가 1,288개의 MI를 가졌다. 대부분(68%)의 MI는 즉상혈전증(유형 1)이었으며, 15%는 공급/수요 미스매치 MI(유형 2)였고, 15%는 PCI-관련(유형 4)이었다. 급사 MI(유형 3) 및 CABG-관련 MI(유형 5)는 총 21개(2% 미만)의 MI를 차지하였다. 도 54a를 참조한다. 에볼로쿠맙은 최초 MI의 위험을 27%(4.4 대 6.3%, P<0.001)만큼, 유형 1 MI의 위험을 32%만큼 및 유형 4 MI의 위험을 35%만큼 유의하게 감소시켰으며, 이때, 유형 2 MI에 대해서는 아무런 효과가 없었다(도 54a). 트로포닌 검은 1151개의 MI에 대해 이용 가능하였다. Tn의 배수 상승을 사용하여, 대부분의 MI(689, 60%)는 10× ULN 이상의 Tn을 가져서 컸다. 1/5의 MI(238, 18%)는 STEMI였다. 에볼로쿠맙의 이득은 MI의 크기와는 상관없이 고도로 유의하였고 일관되었으며, 이때 34% 감소는 10× ULN 초과의 Tn을 갖는 MI에서였고, 36% 감소는 STEMI에서였다(도 54b).
- [1146] **결론:** 에볼로쿠맙을 이용한 LDL-C 저하는 심근 경색의 위험을 감소시키는 데 있어서 고도로 효과적이었다. 이러한 감소는 경화반 과열과 관련된 다수의 하위유형의 MI, 더 작고 더 큰 MI, 및 STEMI와 NSTEMI 둘 모두에 걸쳐 강력한 이득을 포함하였다.
- [1147] **실시예 25**
- [1148] 본 실시예는 뇌혈관 질병 환자에서 스타틴 치료와 조합된 PCSK9-저해제 에볼로쿠맙을 이용한 점증적인 LDL-콜레스테롤 저하 효능을 검사한다.
- [1149] 에볼로쿠맙은 대규모 무작위화된 시험에서 임상적으로 명백한 심혈관 질병을 갖는 환자에서 전단백질 친버타제 서브틸리신-케신 유형 9(PCSK9)를 저해하며, 저밀도 지질단백질(LDL) 콜레스테롤 수준을 대략 60%만큼 저하시키고, 주요 혈관 사건을 감소시키는 모노클로날 항체이다. 본 실시예는 허혈성 뇌졸중 이력을 갖는 환자에서 특이적인 효과를 상술하는 것에 일조한다.
- [1150] **방법**
- [1151] FOURIER는 스타틴 요법 시 과거의 심근 경색, 과거의 비-출혈성 뇌졸중 또는 중후성 말초 동맥 질병, 추가의 즉상경화성 위험 인자, 및 70 mg/dL 이상의 LDL 콜레스테롤 수준 또는 100 mg/dL 이상의 비-HDL 콜레스테롤을 갖는 무작위화된, 이중-맹검, 플라시보-대조 시험 등록 27,564명의 환자였다. 환자를 격주마다 에볼로쿠맙 140 mg 또는 매달 420 mg의 에볼로쿠맙 또는 매칭되는 플라시보의 피하 주사를 이용한 추가의 치료로 할당하였다. 1차 종점은 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통의 복합이었다.
- [1152] **결과**
- [1153] 시험은 허혈성 뇌졸중 이력을 갖는 5,337명의 환자를 등록시켰으며, 이는 모든 무작위화된 대상체 중 19%를 나타낸다. 허혈성 (비-출혈성) 뇌졸중 이력을 갖는 이들 환자에서, 평균 연령은 64세였고, 66%는 남성이었다. 48 주째에, 플라시보와 비교하여, 에볼로쿠맙을 이용한 LDL 콜레스테롤 수준에서의 평균 감소는 91 mg/dL로부터 29 mg/dL까지 59%였다. 에볼로쿠맙 치료는 플라시보에 비해 1차 종점을 유의하게 감소시켰다(n=259, [9.6%] 대 n=300, [11.3%], 위험비 0.85(95% CI 0.72 내지 1.00); p=0.047).
- [1154] 심혈관 사망, 심근 경색 및 허혈성 또는 출혈성 뇌졸중 단독의 주요 2차 종점의 감소; 및 조합된 허혈성 뇌졸중과 일시적 허혈성 공격의 감소에 대해 이득의 불균질성의 증거는 존재하지 않았다. 출혈성 뇌졸중 및 신경인지 부작용 사건은 증가되지 않았다.
- [1155] **결론**
- [1156] 허혈성 뇌졸중 이력을 갖는 환자에서 스타틴 요법의 백그라운드에 대한 에볼로쿠맙을 이용한 PCSK9의 저해는 LDL-콜레스테롤 수준을 29 mg/dL의 중앙값까지 저하시켰고, 심혈관 사건의 위험을 감소시켰다. 이들 확인은, 허혈성 뇌졸중 환자가 LDL 콜레스테롤 수준을 현재의 목표 미만까지 저하시키는 것으로 이득을 얻음을 가리킨다.
- [1157] **도입**
- [1158] 허혈성 뇌졸중을 경험한 환자는 향후 허혈성 대뇌, 심장 및 말초 사건을 앓을 높은 위험에 있다. 스타틴을 이용

하고 스타틴과 에제티미베의 조합을 이용하여 LDL-콜레스테롤을 저하시키기 위한 1, I, ii 치료는 죽상경화성 심혈관 질병의 위험에 있는 환자에서 비-출혈성 뇌졸중의 위험을 감소시키는 것으로 나타났다.²⁻³ LDL-콜레스테롤의 혈장 수준을 감소시키기 위한 보다 점증적인 요법은 스타틴과, 전단백질 컨버타제 서브틸리신-캡신 유형 9(PCS9)를 저해하는 모노클로날 항체인 에볼로쿠맙의 조합을 이용하여 달성될 수 있다.⁴

[1159] 본 개시내용은 과거 심근 경색, 과거 비-출혈성 뇌졸중 또는 증후성 말초 동맥 질병, 추가의 죽상경화성 위험 인자, 및 고강도 내지 중강도 스타틴 요법을 받고 있는 동안 70 mg/dL 이상의 LDL-콜레스테롤 수준의 결과를 갖는 27,564명의 환자를 이용한 무작위화된 임상 시험의 결과를 포함하고, 여기서, 모든 환자는 100 mg/dL 이상의 비-HDL 콜레스테롤을 갖는 경우 부가(add-on) 에볼로쿠맙 또는 플라시보로 이중-맹검 방식에서 치료를 받았다⁵⁻⁶. 상승된 위험(FOURIER) 시험을 이용하여 대상체에서 PCSK9 저해와 함께 추가의 심혈관 결과 연구는, 에볼로쿠맙이 중앙값 LDL 콜레스테롤 수준을 30 mg/dL의 중앙값(인터 4분위 범위 19 내지 46 mg/dL)까지 감소시킨 한편, 스타틴 단독으로 치료받은 환자는 90 mg/dL의 중앙값 수준(인터 4분위 범위 80 - 109 mg/dL)에 머물러 있었다.⁶ 전체 코호트에 대한 2.2년의 중앙값 추적 조사 후, 플라시보군과 비교하여 에볼로쿠맙으로 치료받은 그룹에서 심혈관 사건에서 유의한 감소가 존재하였다. 이러한 보고서에서, 과거 비-출혈성 뇌졸중을 가진 연구에 등록된 환자의 하위그룹 중에서 이의 효과를 검사한다.

방법

[1161] 유럽, 아시아, 오스트레일리아, 북아메리카, 남아메리카 및 남아프리카 공화국을 포함한 49개국 1242 장소에서 환자를 동원하였다. 정성화를 위해, 환자는 40세 내지 85세의 연령을 갖고 있어야 했고, 임상적으로 명백한 심혈관 질병: 과거 심근 경색, 과거 비-출혈성 뇌졸중, 또는 증후성 말초 동맥 질병을 가진다. 더욱이, 환자는 적어도 하나의 추가의 주요 또는 적어도 하나의 추가의 부차 죽상경화성 위험 인자를 가져야 할 필요가 있었다. 주요 위험 인자는: 1. 당뇨병, 2. 65세 이상의 연령, 3. 스크리닝 전 6개월 미만에서 MI 또는 뇌졸중, 4. 정성화 사건을 배제한 심근 경색 또는 비-출혈성 뇌졸중의 추가 진단, 5. 현재 매일 담배 흡연, 6. 심근 경색 또는 뇌졸중에 의해 적격인 경우 증후성 말초 동맥 질병의 이력이었다. 부차 위험 인자는: 1. 비-심근 경색 관련 관상동맥 재개통의 이력, 2. 2개 이상의 큰 혈관에서 40% 이상의 협착을 갖는 잔여 관상동맥 질병, 3. 남성의 경우 40 mg/dL 미만 및 여성의 경우 50 mg/dL 미만의 가장 최근의 HDL-콜레스테롤, 4. 2.0 mg/L 초과의 가장 최근의 고-민감성 C-반응성 단백질(hsCRP), 5. 130 mg/dL 이상의 가장 최근의 LDL-콜레스테롤 또는 160 mg/dL 이상의 비-HDL 콜레스테롤. 2주 이상의 안정한 스타틴 요법 후, LDL 콜레스테롤은 70 mg/dL 이상이어야 했거나 비-HDL 콜레스테롤은 100 mg/dL 이상이어야 했다. 더욱이, 공복 트리글리세라이드는 400 mg/dL 이하여야 했으며, 모든 지질 측정은 중앙 실험실에서 수행되어야 했다.

[1162] 선두(leading) 배제 기준은 4주 이내에 발생하는 정성화 사건, 이전의 출혈성 뇌졸중, 중증 심부전, 중증 신부전, 지난 10년 이내에 악성물, 활성 간 질병 또는 간 기능장애, 비치료 또는 부적절하게 치료된 갑상선 기능항진증 또는 갑상선 기능 저하증, 및 중증 공존 비-심혈관 질병이었다.

[1163] 환자를 피하 에볼로쿠맙(환자 선호도에 따라 2주마다 140 mg 또는 매달 420 mg) 또는 매칭되는 플라시보로 무작위로 할당하였다(1:1). 연구 방문은 2, 4 및 12주째, 및 이후 12주마다로 일정이 잡혀 있었다.

[1164] 1차 연구 종점은 심혈관 사망, 심근 경색, 허혈성 또는 출혈성 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통의 복합이었다. 주요 2차 종점은 심혈관 사망, 심근 경색, 또는 허혈성 또는 출혈성 뇌졸중의 복합이었다. 치료 배정 및 치료-종 지질 수준에 맹검인 독립적인 종점 위원회가 모든 사건을 선고하였다. 뇌졸중을 앓고 있는 환자에서 사건 후 30일 이상째에, 변형된 랭킨(Rankin) 점수를 결정하였다. 뇌졸중 집단에서 수득된 결과의 하위그룹 분석을 통계 분석 계획에서 예정하였다.

결과

[1166] 2013년 2월부터 2015년 6월 사이에 무작위화된 27,564명의 환자 중에서, 19%(n=5337)는 비-출혈성 뇌졸중의 이력을 가졌다. 가장 최근의 허혈성 뇌졸중으로부터 무작위화까지의 중앙값 시간은 3.2년이었고, 이들 환자 중 27%는 뇌졸중 후 1년 미만에서 무작위화되었다. 허혈성 뇌졸중의 이력을 갖는 무작위화된 환자 중에서, 에볼로쿠맙 및 플라시보군 내의 각각 30.1% 및 31.3%의 환자가 심근 경색 이력을 가졌다. 허혈성 뇌졸중 이력을 갖는 환자에서 주요 기준선 특징은 표 25.1에 제시되어 있다. 허혈성 뇌졸중 이력을 갖는 환자 중에는, 2개 치료군 사이에 주요한 차이가 없었다. 과거 허혈성 뇌졸중이 없는 등록 환자와 비교하여, 과거 허혈성 뇌졸중을 갖는 환자가 더 늙었으며, 더 자주 여성이었고, 더 빈번하게 고혈압, 당뇨병, 심방 세동 및 일시적 허혈성 공격의 이

력을 가졌고, 덜 빈번하게 백인이고 더 빈번하게 아시아인이었으며, 덜 빈번하게 현재 흡연자였다(표 25.3).

[1167] 무작위화 시, 중앙값 LDL-콜레스테롤 수준은 에볼로쿠맙군에서 91 mg/dL(사분위수 범위 79.0 내지 108.5) 및 플라시보군에서 92 mg/dL(사분위수 범위 80 내지 110)였다. 4주 후, 중앙값 LDL-콜레스테롤 수준은 에볼로쿠맙군에서 31 mg/dL(사분위수 범위 21 내지 46 mg/dL)까지 하강하였다. 에볼로쿠맙군에서, 20%의 환자가 4주째에 19 mg/dL 미만의 LDL 콜레스테롤 수준에 도달하였다. 48주째에, 에볼로쿠맙에서 중앙값 수준은 29 mg/dL(사분위수 범위 18 내지 48 mg/dL)인 한편, 플라시보군에서 중앙값 LDL 수준은 89 mg/dL(사분위수 범위 74 내지 110)이었다. HDL 콜레스테롤 수준은 시험 동안 상대적으로 안정하게 머물러 있었으며, 이때 두 치료군 모두에서 중앙값 수준은 기준선에서 46 mg/dL(사분위수 범위 38 내지 55 mg/dL)이고, 48주째에 에볼로쿠맙군에서 49 mg/dL까지, 및 플라시보군에서 46 mg/dL까지 상승되었다. 지질 측정을 위해 다시 내원하는 환자에서, LDL-콜레스테롤에 미치는 효과는 2개 그룹에서 안정하게 머물러 있었으며, 48주째에 플라시보군과 비교하여 에볼로쿠맙군에서 56%의 평균 감소가 존재하였다.

효능

[1169] 비-출혈성 뇌졸중의 이력을 갖는 것으로 등록된 환자 중에서, 에볼로쿠맙은 심혈관 사망, 심근 경색, 허혈성 및 출혈성 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통의 1차 복합 종점을 유의하게 감소시켰다. 이러한 종점은 에볼로쿠맙군에서 259명의 환자 및 플라시보군에서 300명의 환자에서 발생하였다(위험비 0.85, 95% 신뢰 구간 0.72 내지 1.00, (p=0.047). 그 결과는 전체 연구 집단에 대해 관찰된 결과와 유사하다. 2차 종점은 전체 시험 코호트에서 관찰된 것과 방향 및 규모 면에서 일관되었다. 특히, 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 복합의 주요 2차 종점은 0.80(95% 신뢰 구간 0.73 내지 0.88, (p<0.00001))의 위험비를 가졌으며; 심근 경색에 대해(위험비 0.74, (95 % CI 0.55 내지 1.19); 및 허혈성 또는 출혈성 뇌졸중에 대해, 0.90(95% CI 0.68 내지 1.19)의 위험비를 가졌다.

[1170] 하위유형의 심혈관 결과 사건을 고려하면, 위험비는 대뇌 출혈성 사건에 대해서보다 재발성 대뇌 허혈성 사건에 대해 명목상으로 더 낮았다.

[1171] 1차 및 주요 2차 복합 종점의 위험에 관한 에볼로쿠맙의 이득은 연령, 성별 및 진입 LDL 수준을 기초로 한 것을 포함하여 과거 허혈성 뇌졸중을 갖는 환자의 주요 하위그룹에 걸쳐 대체로 일관되었다.

[1172] 시험의 경과에 걸쳐 누적되는 1차 종점 사건의 유형은 허혈성 뇌졸중 이력을 갖는 것으로 등록된 환자와 갖지 않는 것으로 등록된 환자 사이에서 상이하였다. 대조군 암에서, 허혈성 뇌졸중의 이력을 갖는 환자 대 갖지 않는 환자는 재발성 허혈성 및 출혈성 뇌졸중의 실질적으로 더 높은 비율, 심혈관 사망의 더 높은 비율, 및 심근 경색의 더 낮은 비율을 가졌다.

안전성

[1174] 연구 치료는 허혈성 뇌졸중의 이력을 갖는 것으로 등록된 환자 중에서 양호하게 관용되었고, 치료군 사이에서 임의의 특이적인 부작용 사건 범주에 대해 차이가 없었다(표 25.2). 부작용 사건 패턴은 뇌졸중의 이력을 갖지 않는 연구에서와 같이 이력을 갖는 연구에 대해 정성화하는 환자에 대해 유사하였다. 신경인지 부작용 사건은 에볼로쿠맙 대 플라시보 환자(2.0% 대 2.1%) 중에서 증가되지 않았고, 또한 매우 낮은 수준(30 mg/dL 미만)의 LDL 콜레스테롤을 달성하는 환자 중에서 하위세트에서 증가되지 않았다.

고찰

[1176] 허혈성 뇌졸중 이력을 갖는 환자 중에서, 스타틴 요법에 에볼로쿠맙의 첨가에 의한 LDL 콜레스테롤의 추가의 저하는 심혈관 사건의 위험을 유의하게 감소시켰으며, 이때, 심혈관 사망, 심근 경색, 허혈성 및 출혈성 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 혈관화의 1차 복합 종점의 위험에서 15% 감소가 존재하였다. 이들 효과, 및 모든 2차 종점에 대한 것들은 전체 연구 집단 중에서의 효과와 일치하였으며, 이는, 과거 허혈성 뇌졸중을 갖는 환자가 다른 유형의 죽상경화성 심혈관 질병을 갖는 환자와 동일하게 에볼로쿠맙으로부터 이득을 얻었음을 가리킨다. 에볼로쿠맙에 할당된 허혈성 뇌졸중 환자는 전례 없는 낮은 수준의 LDL 콜레스테롤에 도달하였으며, 이때, 1/5의 환자가 무작위화 1개월 이내에 19 mg/dL 미만의 LDL 콜레스테롤 수준을 가졌다.

[1177] 이들 결과는 허혈성 뇌졸중 및 죽상경화성 위험 인자를 갖는 환자 중에서 LDL 콜레스테롤 수준의 중간 및 점증적인 감소의 이득에 관한 이해를 연장시킨다. FOURIER에서, LDL 콜레스테롤 수준이 29 mg/dL의 중앙값까지 추가로 저하되었을 때, 허혈성 뇌졸중을 갖는 환자 중에서 심혈관 사건율에서 추가의 감소가 확인되었다. 이들 관찰은 PCSK9 유전자 다양성 및 LDL 콜레스테롤의 혈장 수준과 관상동맥 내중막 두께 및 아테롬성 동맥경화증.viii,

ix, x의 발달 및 진행과의 연관성을 나타내는 관찰 연구와 양호하게 일치하였다.

[1178] 에볼로쿠맙을 이용한 매우 낮은 LDL-콜레스테롤 수준의 달성을 플라시보군과 비교하여 허혈성 뇌졸중 환자 중에서 부작용의 증가와 연관이 있지 않았다. 특히, 지난 허혈성 뇌졸중 및 정의에 의해 손상된 대뇌 혈관을 갖는 시험에 들어가는 환자의 이러한 하위그룹 중에서도 극도로 낮은 수준의 LDL-콜레스테롤과 연관된 출혈성 뇌졸중의 증가된 비율의 경향은 존재하지 않았다. 이러한 확인은, 낮은 LDL-콜레스테롤 수준이 출혈성 뇌졸중의 증가된 위험과 연관이 있을 것이라는 염려를 상승시킨 다른 LDL-콜레스테롤 저하 요법의 관찰 연구 및 무작위화된 시험으로부터의 신호를 고려하면 고무적이다. 메타-분석에서, 스타틴 요법은 21개의 1차 및 2차 예방 시험(RR 1.15, 95% CI 0.87 내지 1.51)⁷에 걸쳐, 및 구체적으로 과거 중후성 뇌혈관 질병(RR 1.71, 95% CI 1.19 내지 2.50).XI을 갖는 환자에서 2차 예방의 2차 시험에 걸쳐 출혈성 뇌졸중의 유의하지 않은 증가된 위험과 연관이 있었다. 유사하게는, 대규모의 콜레스테롤 흡수 저해제 에제티미베 시험에서, 출혈성 뇌졸중의 증가된 위험에 대한 유의하지 않은 경향이 존재하였다(HR 1.38, 95% ci 0.89 내지 2.04).³ 출혈성 뇌졸중과 현재 시험에서 LDL-콜레스테롤의 보다 극도의 저하 사이의 연관성의 결여는, 당업계에 따른 콜레스테롤-저하가 출혈성 뇌졸중 위험을 증가시킬 수 없고, 스타틴 및 에제티미베의 임의의 출혈성 성향이 다른 기전, 예컨대 작용제의 공지된다면 발현성, 표적-외(off-target), 항혈소판 및 항혈전 효과에 의해 매개될 수 있으며, 이는 PCSK9 저해제.xii, xiii, xiv의 다면 발현성 항혈전 프로파일로부터 정량적으로 및 정성적으로 상이할 수 있음을 제안한다.

[1179] FOURIER 시험은 모든 적격인 환자를 기초로 힘을 얻었으며, 따라서, 허혈성 뇌졸중을 갖는 것으로 특이적으로 정성화하는 환자의 시료 크기는 중간 정도였으며, 허혈성 뇌졸중을 갖는 것으로 등록된 환자 중에서 하위그룹 효과를 알아보기 위한 힘은 중간 정도였다. FOURIER 시험에서 추적 조사 기간은, 평균적으로 5년이라는 기간인 대부분의 스타틴 시험과 비교하여 상대적으로 짧았다. 이러한 시험은 원래 대략 4년인 것으로 계획되었으나, 대조군에서의 사건율은 프로젝트된 것보다 대략 50% 더 높았으며, 따라서, 사전명시된 수의 사건은 보다 빠르게 축적되었다. 큰 동맥 아테로ーム 동맥경화증, 작은 동맥 아테로ーム 동맥경화증, 심장 색전증 및 다른 것들과 같은 기계론적 하위유형의 허혈성 뇌졸중에 관한 정보는 수합되지 않았다. 그러나, 죽상경화성 위험 인자의 존재 및 출혈성 뇌졸중 이외의 허혈성에 대한 요건은 죽상경화성 기원의 허혈성 뇌졸중을 갖는 환자를 강하게 선택할 것이다.

[1180] 결론적으로, 과거 허혈성 뇌졸중 및 추가의 죽상경화성 위험 인자를 갖는 환자 중에서, 스타틴 요법의 백그라운드에 대한 에볼로쿠맙을 이용한 PCSK9의 저해는 LDL 콜레스테롤 수준을 29 mg/dL의 중앙값까지 저하시켰으며, 안전하였고, 뇌졸중을 포함한 추가의 심혈관 사건의 위험을 감소시켰다. 이를 확인은, 허혈성 뇌졸중 및 추가의 죽상경화성 위험 인자를 갖는 환자가 LDL 콜레스테롤 수준을 현재의 목표보다 낮게 저하시키는 것으로부터 이득을 얻음을 가리킨다.

실시예 25에 대한 참조문헌

- [1182] 1. Kernan WN, Ovbiagle B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014;45:2160–236.
- [1183] 2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomized trials. Lancet 2015;385:1397–405.
- [1184] 3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387–97.
- [1186] 4. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015;372:1500–09.
- [1187] 5. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, Honarpour N, Wang H, Liu T, et al. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. Am heart J 2016;173:94–101.

- [1188] 6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SM, et al. Evolcumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722.
- [1189] 7. Giugliano RP, Pedersen TR, Park J-G, De Ferrari GM, Giacintog ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0).
- [1190] 8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
- [1191] 추가 참조문헌
- [1192]¹ Dhamoon MS, Sciacca RR, Rundek T, Sacco RL, Elkind MS: Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology* 2006;66:641-646.
- [1193] II Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Rother J, Liau CS, Hirsch AT, Mas JL, Ikeda Y, Pencina MJ, Goto S: One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197-1206
- [1194] III Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006 Aug 10;355(6):549-59.
- [1195] IV Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet.* 2004 Mar 6;363(9411):757-67.
- [1196] V The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-1357
- [1197] VI Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 336: 1001-09.
- [1198] VII Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-97.
- [1199] VIII Norata GD1, Garlaschelli K, Grigore L, Raselli S, Tramontana S, Meneghetti F, Artali R, Noto D, Cefalù AB, Buccianti G, Averna M, Catapano AL. Effects of PCSK9 variants on common carotid artery intima media thickness and relation to ApoE alleles. *Atherosclerosis.* 2010 Jan;208(1):177-82.
- [1200] IX Chan DC, Pang J, McQuillan BM, Hung J, Beilby JP, Barrett PH, Watts GF. Plasma Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 as a Predictor of Carotid Atherosclerosis in Asymptomatic Adults. *Heart Lung Circ.* 2016 May;25(5):520-5.
- [1201] X Xie W, Liu J, Wang W, Wang M, Qi Y, Zhao F, Sun J, Liu J, Li Y, Zhao D. Association between plasma PCSK9 levels and 10-year progression of carotid atherosclerosis beyond LDL-C: A cohort study. *Int J Cardiol.* 2016 Jul 15;215:293-8.
- [1202] XI Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurology* 2009;8:453-463.
- [1203] XII Oesterle A, Laufs U, Liao JK, Mitsios JV, Papathanasiou AI, Goudevenos JA, Tselepis AD. The antiplatelet and antithrombotic actions of statins. *Pleiotropic Effects of Statins on the*

Cardiovascular System. Circ Res. 2017 Jan 6;120(1):229-24.

[1204] XIII Pesaro AE, Serrano CV Jr, Fernandes JL, et al. Pleiotropic effects of ezetimibe/simvastatin vs. high dose simvastatin. Int J Cardiol 2012;158:400-404

[1205] XIV Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ, Tantry US, O'Connor C, Gurbel PA. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Monoclonal Antibodies for Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review. Ann Intern Med. 2016 May 3;164(9):600-7.

표 25.1: 혀혈성 뇌졸중의 이력을 갖는 환자의 기준선 특징

특징	에볼로쿠맙 N=2686 평균(SD)	플라시보 N=2651 평균(SD)
연령(세)	64.0(8.9)	64.1(8.7)
체중(kg)	83.2(18.2)	83.9(18.3)
인종, n(%)		
가장 최근의 뇌졸중으로부터의 시간(년)	5.1(5.6)	5.3(5.8)
심근 경색의 이력(n)	809(30.1)	830(30.3)
가장 최근의 MI로부터의 시간(년)	7.3(7.3)	7.4(7.5)
수축기 BP(mmHg)	134.6(16.1)	134.6(15.6)
스타틴 사용		
고강도	1684 [62.7%]	1646 [62.1%]
중강도	991 [36.9%]	1000 [37.7%]
지질 측정		
LDL 콜레스테롤(mg/dl)	97.0(29.7)	98.0 (26.9)
HDL 콜레스테롤(mg/dl)	47.8(13.4)	47.8(13.6)
트리글리세라이드(mg/dl)	145.9(66.4)	147.2(71.4)
총 콜레스테롤(mg/dl)	173.9(33.9)	175.0(32.3)
고 민감성 CRP(mg/L)	3.7(6.1)	3.8(7.7)

표 25.2 부작용 사건

결과	에볼로쿠맙 (N=2686) 수(%)	플라시보 (N=2651) 수(%)
임의의 치료 - 신생(emergent) 부작용 사건	2103(78.4)	2059(77.8)
증증 치료 - 신생 부작용 사건	741(27.6)	738(27.9)
연구 약물의 종단을 초래하는 부작용 사건	159(5.9)	131(5.0)
주사 부위 반응	54(2.0)	46(1.7)
알레르기 반응	89(3.3)	81(3.1)
신경인지 사건	54(2.0)	55(2.1)
두통	93(3.5)	115(4.3)
피로	65(2.4)	52(2.0)
신규 발병 당뇨병	114(7.6)	106(7.2)
근육-관련 사건	112(4.2)	110(4.2)
횡문근용해	1	5(0.2)

[1207]

표 25.3 1차 및 2차 종점.

결과	에볼로쿠맙 (N= 2686) 수(%)	플라시보 (N= 2651) 수(%)	위험비* (95% CI)
1 차 종점: 심혈관 사망, 심근 경색, 뇌졸중, 불안정 협심증에 의한 입원, 또는 관상동맥 재개통	259(9.6)	300(11.3)	0.85(0.72 - 1.00)
주요 2 차 종점: 심혈관 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중	202(7.5)	224(8.4)	0.89(0.74 - 1.08)
심혈관 사망	73(2.7)	65(2.5)	1.11(0.80 - 1.56)
급성 심근 경색	75(2.8)	100(3.8)	0.74(0.55 - 1.00)
뇌졸중(허혈성 및 출혈성)	95(3.5)	105(4.0)	0.90(0.68 - 1.19)
관상동맥 재개통	89(3.3)	128(4.8)	0.68(0.52 - 0.90)
총-원인 사망	120(4.5)	111(4.2)	1.07(x.xx - y.yy)

*허혈성 뇌졸중 하위그룹에서 이들 효과는 모든 종점에 대한 전반적인 시도에서의 것들과 동질이었다(모두에 대해 코크란즈 Q 이질성(Cochran's Q heterogeneity) p 값은 0.10 초과임).

[1208]

실시예 26

[1210]

본 실시예는 심혈관 사건의 상대 위험을 적어도 10%만큼 감소시키는 방법을 제공한다. 적어도 하나의 중강도의 스타틴 요법을 받는 대상체는 이러한 대상체의 LDL-C 수준을 약 20 mg/dL만큼 저하시키기에 충분한 양의 PCSK9 중화 항체를 제공받는다. 이는 이러한 대상체에서 심혈관 사건의 상대 위험을 적어도 10%만큼 감소시킨다.

[1211]

실시예 27

[1212]

본 실시예는 아테롬 부피 퍼센트(PAV)를 감소시키는 방법을 제공한다. 적어도 중간 수준의 비-PCSK9 LDL-C 저하제에 의한 치료를 받은 대상체가 식별된다. 그 후에, 이러한 대상체는 에볼로쿠맙을, LDL-C 수준을 100 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 제공받으며, 이로써 이러한 대상체에서 아테롬 부피 퍼센트(PAV)를 감소시킨다.

[1213]

실시예 28

[1214]

본 실시예는 총 아테롬 부피(TAV)를 감소시키는 방법을 제공한다. 적어도 중간 수준의 비-PCSK9 LDL-C 저하제에 의한 치료를 받은 대상체가 식별된다. 그 후에, 이러한 대상체는 에볼로쿠맙을, LDL-C 수준을 100 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 제공받으며, 이로써 이러한 대상체에서 총 아테롬 부피(TAV)를 감소시킨다.

[1215]

실시예 29

[1216]

본 실시예는 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법을 제공한다. 당업자는 우선, 스타틴-불관용 대상체를 식별한다. 그 후에, 당업자는 이러한 스타틴-불관용 대상체에게 적어도 하나의 저강도 스타틴 치료를 시행한다. 그 후에, 당업자는 이러한 대상체에게 유효량의 에볼로쿠맙을 투여한다. 이를 계속하여, 이로써 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료한다.

[1217]

실시예 30

[1218]

본 실시예는 양호하게 관용되는 용량에서 더 큰 LDL-C 저하 및 관상동맥 아테롬성 동맥경화증의 퇴행을 생성하기 위해 PCSK9 저해 요법 및 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 조합하는 방법을 제공한다. 당업자는 우선, 대상체에게 적어도 하나의 중강도의 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 시행한다. 그 후에, 당업자는 대상체의 LDL-C 수준이 40 mg/dL 이하까지 하강시키기에 적절한 양의 에볼로쿠맙을 대상체에게 투여한다. 그 후에, 당업자는 대상체의 LDL-C 수준을 40 mg/dL 이하에서 적어도 1년 동안 유지시켜, 주지된 결과를 제공하는 단계를 포함한다.

[1219] 실시예 31

본 실시예는 완전 치료 용량의 비-PCSK9 LDL-C 저하제를 관용할 수 없는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 당업자는 대상체를 식별하는 단계, 및 대상체의 LDL 콜레스테롤 수준이 60 mg/dL 미만까지 감소될 때까지 대상체에게 PCSK9 저해제를 투여한다.

[1220] 실시예 32

본 실시예는 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법을 제공한다. 당업자는 70 mg/dL 미만의 LDL-C 수준을 갖는 대상체를 식별하고, 대상체에게 비-PCSK9 LDL-C 저하제를, LDL-C 수준을 60 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 투여한다.

[1221] 실시예 33

본 실시예는 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법을 제공한다. 당업자는 70 mg/dL 미만의 LDL-C 수준을 갖는 대상체를 식별하고, 대상체에게 PCSK9 LDL-C 저하제를, LDL-C 수준을 40 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 투여한다.

[1222] 실시예 34

본 실시예는 대상체에서 LDL-C 수준을 저하시키는 방법을 제공한다. 당업자는 대상체에게 제1 요법을 시행한다. 제1 요법은 스타틴을 포함한다. 그 후에, 당업자는 대상체에게 제2 요법을 시행한다. 제2 요법은 PCSK9 저해제를 포함한다. 제1 및 제2 요법 둘 모두는 대상체에게 적어도 5년 동안 시행되고, 대상체의 LDL-C 수준은 50 mg/dL 아래에서 유지된다. 이로써, 이러한 방법은 대상체의 LDL-C를 감소시킨다.

[1223] 실시예 35

본 실시예는 대상체에서 비-HDL-C 수준을 저하시키는 방법을 제공한다. 당업자는 대상체에게 제1 요법을 시행한다. 제1 요법은 스타틴을 포함한다. 그 후에, 당업자는 대상체에게 제2 요법을 시행한다. 제2 요법은 PCSK9 저해제를 포함한다. 제1 및 제2 요법 둘 모두는 대상체에게 적어도 5년 동안 시행되고, 대상체의 비-HDL-C 수준은 80 mg/dL 아래에서 유지된다. 이로써, 이러한 방법은 대상체의 비-HDL-C를 감소시킨다.

[1224] 실시예 36

본 실시예는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 당업자는 우선, 말초 동맥 질병을 갖는 대상체를 식별하고, 그 후에 위험 또는 PAD를 감소시키기에 적절한 양 및 기간으로 에볼로쿠맙을 사용함으로써 대상체에서 PCSK9 활성의 수준을 감소시킨다.

[1225] 실시예 37

본 실시예는 대상체에서 사지 이상 사건의 위험을 감소시키는 방법을 제공한다. 당업자는 대상체에게 에볼로쿠맙을 투여함으로써 대상체에서 PCSK9 활성의 수준을 감소시킨다. 대상체는 말초 동맥 질병을 갖고 있다. 요법 후, 대상체는 사지 이상 사건의 감소된 위험을 가질 것이다.

[1226] 실시예 38

본 실시예는 주요 사지 이상 사건("MALE")의 위험을 감소시키는 방법을 제공한다. 당업자는 대상체에게 비-스타틴 LDL-C 저하제를 투여하고, 그 후에 대상체에게 스타틴을 투여한다. 대상체는 말초 동맥 질병("PAD")을 갖고 있다. 요법 후, 대상체는 MALE의 감소된 위험을 가질 것이다.

[1227] 실시예 39

본 실시예는 주요 심혈관 부작용 사건("MACE")의 위험을 감소시키는 방법을 제공한다. 당업자는 우선, 대상체에게 비-스타틴 LDL-C 저하제를 투여하고, 그 후에 대상체에게 스타틴을 투여한다. 대상체는 PAD를 갖고 있다. 요법 후, 대상체는 MACE의 감소된 위험을 가질 것이다.

[1228] 실시예 40

본 실시예는 심혈관 사건의 위험을 감소시키는 방법을 제공한다. 당업자는 우선, 대상체에게 제1 요법을 제공하며, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함한다. 당업자는 또한, 대상체에게 제2 요법을 제공하며, 여기서, 제2 요법은 PCSK9 저해제를 포함한다. 대상체는 11.8 mg/dL 내지 40까지의 Lp(a) 수준을 가진다.

[1239] **실시예 41**

[1240] 본 실시예는 대상체에서 주요 혈관 사건의 위험을 감소시키는 방법을 제공한다. 당업자는 (a) 최근 MI, (b) 다수의 과거 MI, 또는 (c) 다혈관 질병 중 적어도 하나를 갖는 대상체를 식별한다. 그 후에, 당업자는 대상체에게 제1 요법을 제공하며, 여기서, 제1 요법은 비-PCSK9 LDL-C 저하 요법을 포함한다. 그 후에, 당업자는 대상체에게 제2 요법을 제공하며, 여기서, 제2 요법은 PCSK9 저해제를 포함한다. 이는 대상체가 주요 혈관 사건을 가질 위험을 감소시킨다.

[1241] **실시예 42**

[1242] 본 실시예는 관상동맥 아테롬성 동맥경화증을 치료하는 방법을 제공한다. 당업자는 70 mg/dL 초과의 LDL-C 수준을 갖는 대상체를 식별한다. 당업자는 이러한 대상체에 항-PCSK9 중화 항체를, LDL-C 수준을 40 mg/dL 미만, 또는 대안적으로 30 미만 또는 대안적으로 20 mg/dL 미만까지 저하시키기에 충분한 양 및 충분한 시간으로 투여한다.

[1243] **원용에 의한 포함**

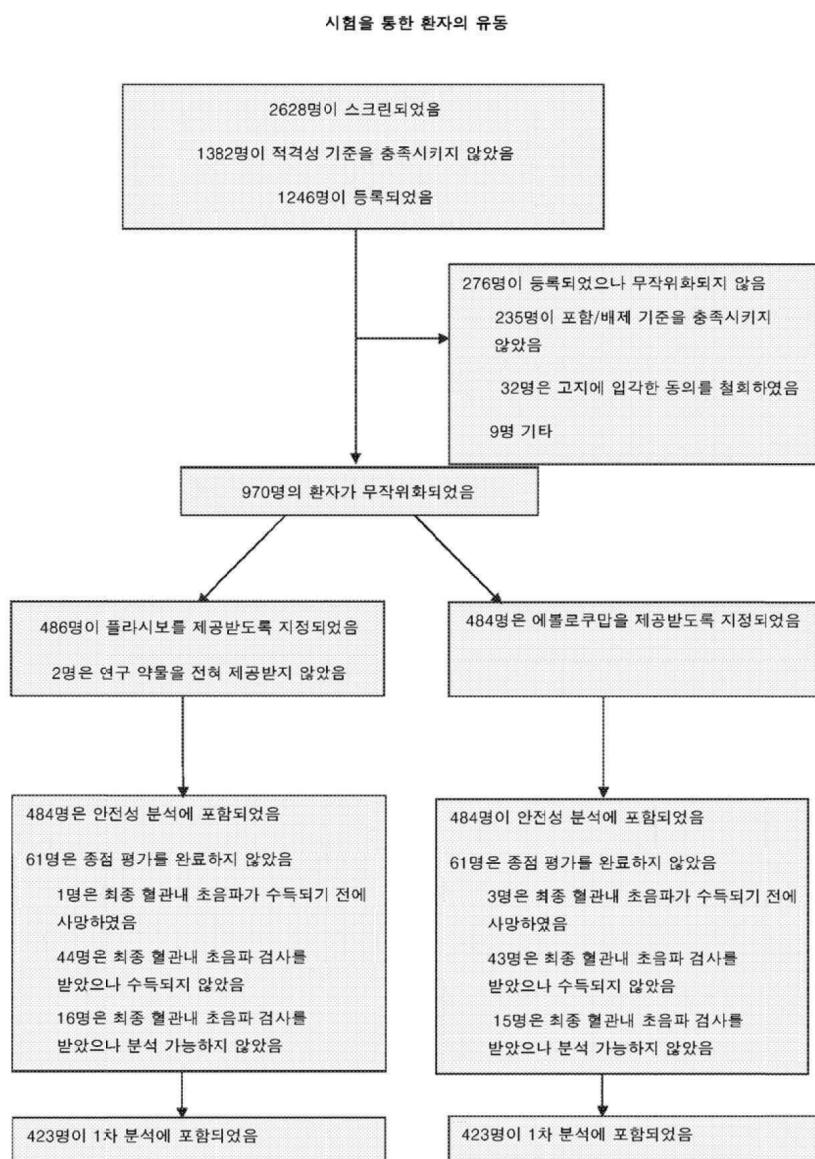
[1244] 특히, 특히 출원, 논문, 교재 등 및 이들에서 인용된 참조문헌을 포함하여 본원에서 인용된 모든 참조문헌은 이들이 이미 존재하지 않는 정도까지, 그 전문이 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 원용에 의해 포함된 참조문헌에서 제공된 임의의 정의 또는 용어가 본원에 제공된 용어 및 고찰과 상이한 경우, 본 용어 및 정의가 좌우한다.

[1245] **등가물**

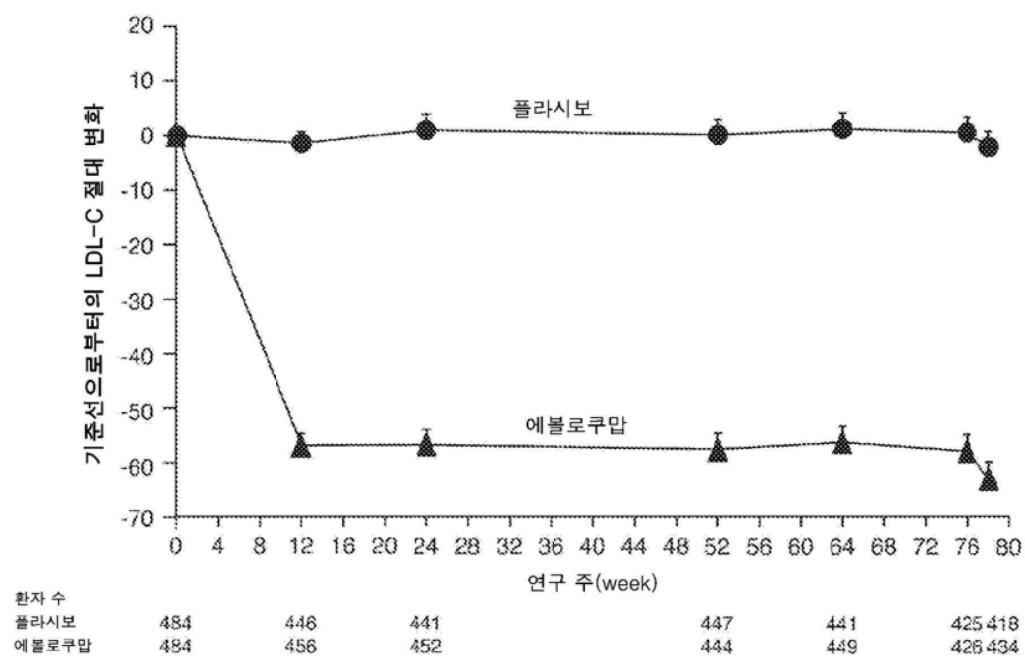
[1246] 상기 작성된 명세서는 당업자가 본 발명을 실시할 수 있게 하기에 충분한 것으로 여겨진다. 상기 상세한 설명 및 실시예는 본 발명의 소정의 바람직한 실시형태를 상술하고 있고, 본 발명자들에 의해 고려되는 최상의 방식을 기재하고 있다. 그러나, 상기의 내용이 문맥에서 얼마나 상세히 기재되어 나타날 수 있는지와는 상관없이, 본 발명은 많은 방식으로 실시될 수 있고, 본 발명은 첨부된 청구항 및 이의 임의의 등가물에 따라 구성되어야 하는 것으로 이해될 것이다.

도면

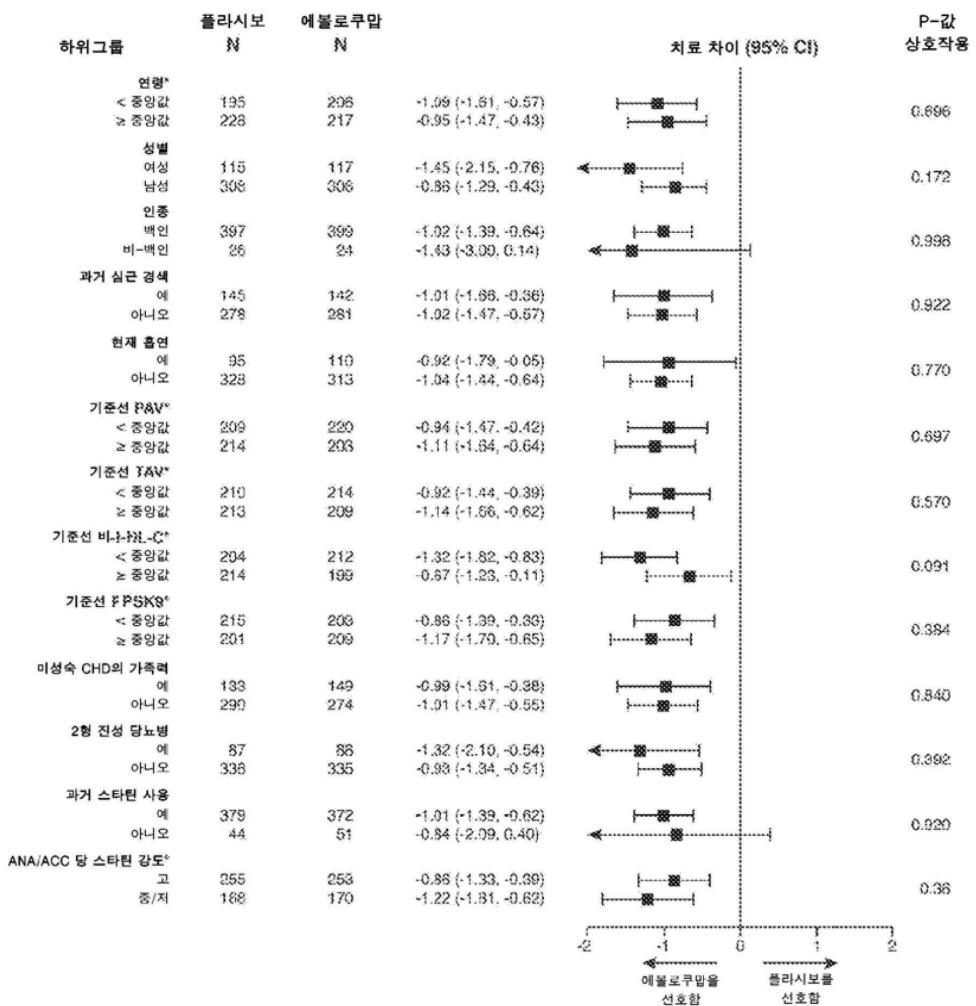
도면1



도면2

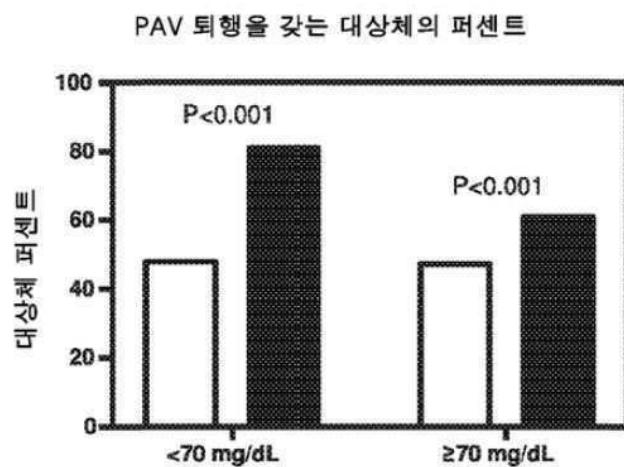
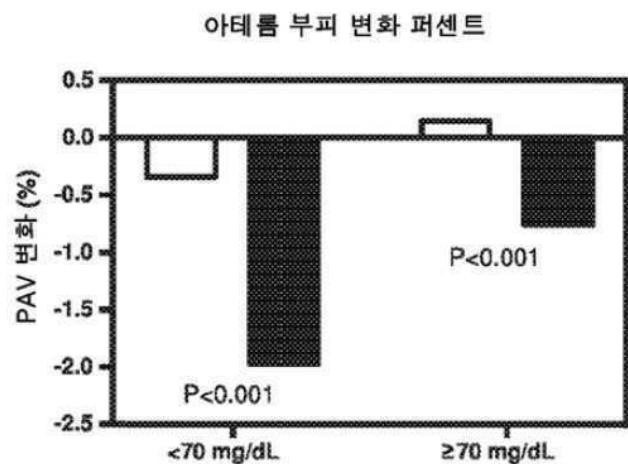


도면3

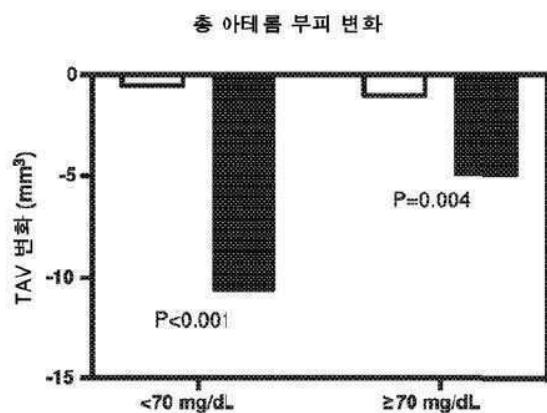


*중앙값:
연령: 60세
PAV: 36.88
TAV: 175.08
비-HDL: 115
PCSK9: 315

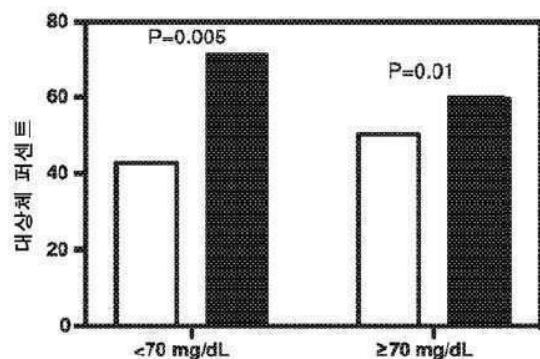
도면4a



도면4b

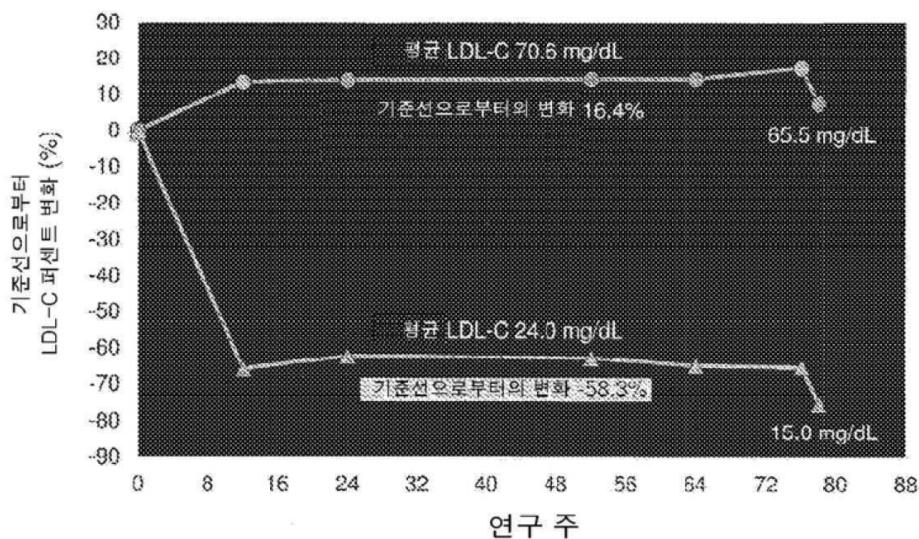


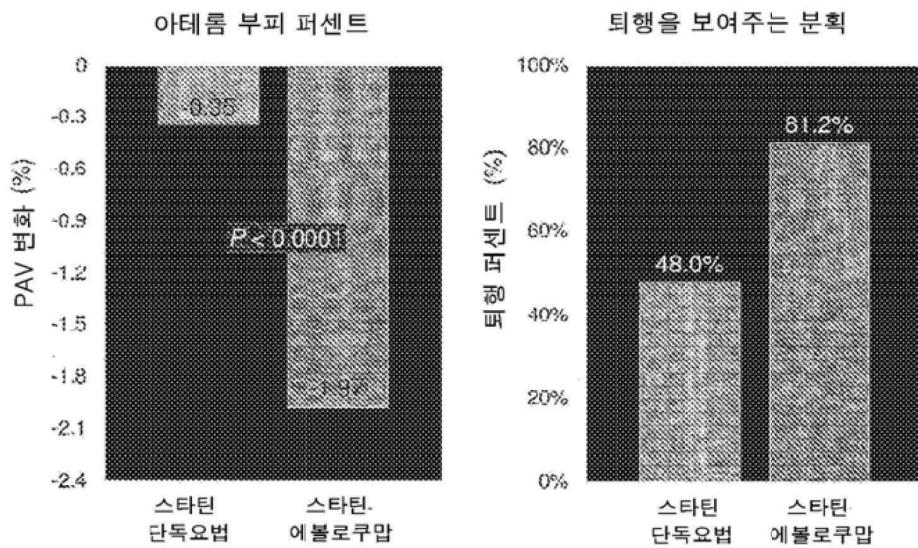
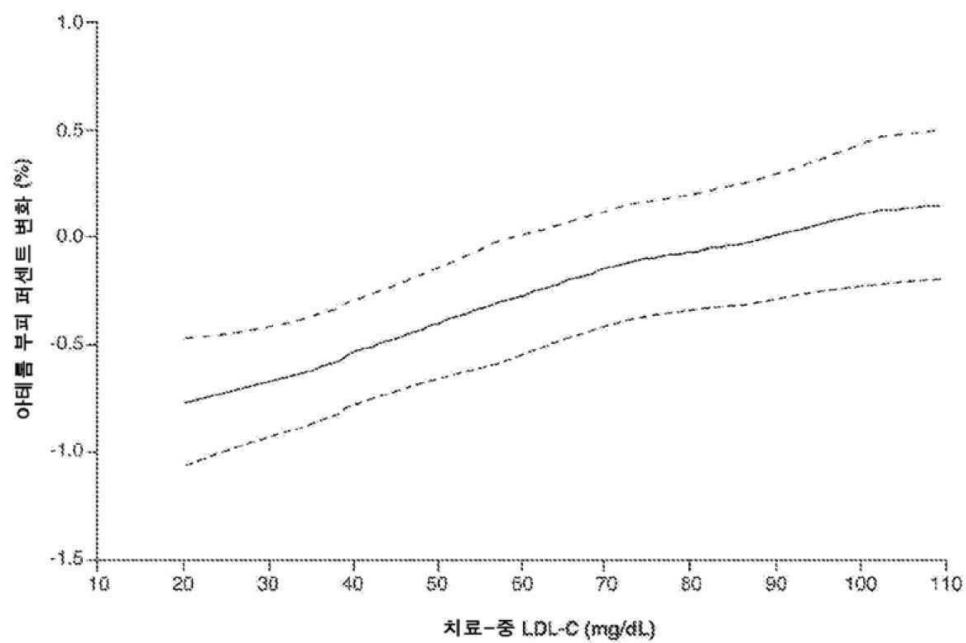
TAV 퇴행을 갖는 대상체의 퍼센트



도면4c

탐색 하위그룹: 기준선 LDL-C <70 mg/dL



도면4d**탐색 하위그룹: 기준선 LDL-C <70 mg/dL****도면5**

도면6

일리로쿠암

종쇠

EVQLVESGGG LVQPGGSFL SCAASGFTFN NYAMNWVRQA PGKGLDWVST 50
ISGSGGTTNY ADSVKGRFII SRDSSKHTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDS 100
NWGNFDLWGR GTLTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKKVEPIK CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLPPPKPD 250
TLMISRTPV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGOPEN NYKTPPVLD 400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPG 447 (SEQ ID NO: 4)

경쇠

DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSVL YRSNNRNFLG WYQQKPGQPP 50
NLIYWASTR ESGVPDRFSG SGSGTDFLT ISSLOAEADVA VVYCOQQYYT 100
PYTFGQGTKL EIKRTVAAPS VFIFPPSDEFQ IKGTA5VVC LIINNFYPREA 150
KVQWKVDNAL QSGNSQEVT EQDSKDSTYS LSSTTLSKA DYEKHKVYAC 200
EVTHQGLSSP VTKSFRNRGEC 220 (SEQ ID NO: 5)

도면7

보코시주맙

증쇄 :

QVQLVQSGAE VKKPGASVVRV SCKASGYTFT SYYMHWVROA PGQGLEWMGE 50
ISPFGGRTNY NEKFKSRVTM TRDTSTSTVY VIELSSLRSED TAVYYCARER 100
PLYASDLWGQ GTTVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSNFGTQTYT 200
CNVDHKPSNT KVDKTVERKC CVECPPCPAP PVAGPSVFLF PPKPKDTLMI 250
SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV QFNWVVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTFRVV 300
SVLTVVHQDW LNGKEYKCRV SNKGLPSSIE KTISKTKGQP REPQVYTLPP 350
SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPMLDSDG5 400
FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSI SPGK 444 (SEQ ID NO: 6)

경쇄 :

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SALAWYQQKP GKAPKLLIYS 50
ASYRYTGVPs RFSGSGSGTC FFTTISSLQP EDIATYYCCQ RYSLWRTFGQ 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLNNFY PREAKVQWKV 150
DNAIQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYFHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEc 214 (SEQ ID NO: 7)

도면8

Sect ID No.	주 No.	V	B	3	FRI 0VOLVZSAEVEKPGASVKSCMAS	CIRI GTFPSXMAS	FR2 W7RQAEQGLEMMS
8					38668	3FTPSXMAS	
9	20D10	VH1~18			38668	3FTPSXMAS	
10	26B10	VH1~18			38668	3FTPSXMAS	
11	21B12	VH1~18			38668	3FTPSXMAS	
12	23G1	VH1~18			38668	3FTPSXMAS	
13	26HS	VH1~18			38668	3FTPSXMAS	
14	27HS	VH1~18			38668	3FTPSXMAS	
15	31D1	VH1~18			38668	3FTPSXMAS	
16	27E7	VH1~18			38668	3FTPSXMAS	
17	30B3	VH1~18			38668	3FTPSXMAS	
18	19B9	VH1~18			38668	3FTPSXMAS	
19	17C2	VH1~18			38668	3FTPSXMAS	
20	25A7	VH1~18			38668	3FTPSXMAS	
21	3B6	VH1~18			38668	3FTPSXMAS	
22							
23	9H6	VH3~?	07~27	38338	EVOLVE SS3331NQPGSLRISCMAS	3FTPSXMAS	W7RQAEQGLEMMS
24							
25	9CS	VH3~?	D7~27	38338	EMOIVHESS331NQPGSLRISCMAS	3FTPSXMAS	W7RQAEQGLEMMS
26	1A12	VH3~?	07~27	38338	EVOLVE SS3331NQPGSLRISCMAS	3FTPSXMAS	W7RQAEQGLEMMS
27							
28	31E4	VH3~21	D3~2	38338	EVOLVE SS3331NQPGSLRISCMAS	3FTPSXMAS	W7RQAEQGLEMMS
29							
30	13BS	VH3~23	38338	EVOLVE SS3331NQPGSLRISCMAS	3FTPSXMAS	W7RQAEQGLEMMS	
31							

도면9

도면10

Seq ID No.	주 #	CDR2	FRT	CDR3	FR4
8		WISAYMHNHYAQKQG	RPTIQTIDISTPAMELRSRLEDITAVYCAK	W32GTVVSS	
9	20010				YQDGV
10	26E10				G-AAG
11	21B12				G-AAG
12	23G1				G-AAG
13	26H5				G-AAG
14	27H5				G-AAG
15	31D1				G-AAG
16	27E7				G-AAG
17	30B9				G-AAG
18	19H9				G-AAG
19	17C2				G-AAG
20	25A7				G-V-
21		WISAYMHNHYAQKQG	RPTIQTIDISTPAMELRSRLEDITAVYCAK	W32GTVVSS	
22	3B6				SY-DX
23		WISAYMHNHYAQKQG	RPTIQTIDISTPAMELRSRLEDITAVYCAK	W32GTVVSS	
24	3B6				HIG-AFTN
25		WISAYMHNHYAQKQG	RPTIQTIDISTPAMELRSRLEDITAVYCAK	W32GTVVSS	
26	9C9				MEG-AFTN
27	1A12				ES-5-T-
28		WISAYMHNHYAQKQG	RPTIQTIDISTPAMELRSRLEDITAVYCAK	W32GTVVSS	
29	31H4				EVV3P-H-D-
30		WISAYMHNHYAQKQG	RPTIQTIDISTPAMELRSRLEDITAVYCAK	W32GTVVSS	
31	13B5				EVV3P-FD-

도면11

Seq ID No.	ア ア	CDR2	FR3	CDR3	FR4
32	23B5	VISGSESTVYADSVKQ	RFTI SRSNSKNTLYVLSLSSVTAEDTAVYCK	YVAMVVA KF-----PG-----	WQGTTTVYVSS
33	25G4	YI-----H-----	-----	-----	-----
34	30A4	VIWYKCSMKYVADSYKG	RFTI SRSNSKNTLYVLSLSSVTAEDTAVYCK	YVGMKD KF-----PG-----	WQGTTTVYVSS
35	36	YI-----H-----	-----	-----	-----
36	30A4	VIWYKCSMKYVADSYKG	RFTI SRSNSKNTLYVLSLSSVTAEDTAVYCK	YVGMKD KF-----PG-----	WQGTTTVYVSS
37	27A6	L-----S-----D-----	-----	-----	-----
38	28B12	L-----M-----	-----	-----	-----
39	28D6	L-----N-----	-----	-----	-----
40	16F12	L-----S-----D-----	-----	-----	-----
41	22E2	L-----N-----	-----	-----	-----
42	22E2v1	L-----N-----	-----	-----	-----
43	31B12	L-----	-----	-----	-----
44	31B12v1	L-----	-----	-----	-----
45	31B12v1	L-----	-----	-----	-----
46	31G11	YI-----H-----V-----	RFTI SRSNSKNTLYVLSLSSVTAEDTAVYCK	YI-----PG-----	WQGTTTVYVSS
47	48	YI-----H-----V-----	-----	-----	-----
48	3C4	YI-----V-----V-----	RFTI SRSNSKNTLYVLSLSSVTAEDTAVYCK	YI-----PG-----	WQGTTTVYVSS
49	50	YI-----V-----V-----	-----	-----	-----
50	27B2	-----M-----	RFTI SRSNSKNTLYVLSLSSVTAEDTAVYCK	YI-----FDY-----P-----	WQGTTTVYVSS
51	52	-----M-----	-----	-----	-----
52	53	-----K-----N-----	RFTI SRSNSKNTLYVLSLSSVTAEDTAVYCK	GOV-----P-----	WQGTTTVYVSS
53	54	-----K-----N-----	-----	-----	-----
54	13H1	-----K-----S-----	RFTI NDSRNGFSZQANVTPEDTAVYCK	-----P-----FDY-----	WQGTTTVYVSS
55			-----	-----	-----

도면12**구조식**

종래

EVOLVQSGAB	VEKPGASVKV	SCKASGYTILT	SYGIEIWNVRQA	PQGGLERNMGW	30
VSVFVNGPNTNY	AQKLQGBGTM	TIDPSTSTAN	MRLRSLRSDD	TAVVYDARGY	30
GMDVWNGQCTT	VTIVSSASTRG	PSVTFSLAPCS	ESTSESTAAL	GCLVKDYTFPE	30
PTVTVSNKNQGA	LITSGVHTFFA	VLOSGSLYSL	SSVTTVPSGN	FGTQEVTVNIV	30
DHENTNTKVD	KIWERKCCVZ	CFCGEAEPVVA	GDSVTELFPEPK	SEDTLMISRT	30
PEVTCVVVVDV	SHEDPEVQFN	WYTDGVEVHN	AKTRKPPPEBQF	NSYTRUVVSVL	30
TVVHQDWLNG	KEVKGCFVSNK	GLPASIEKNI	SKTKGQFRP	QVTELPGDRH	30
ENTENQVSLT	OLVNGFYPAD	IAYENESNGQ	PENNYKTTPE	MLDSDGSFFL	400
YQQGNFTVSKR	WQQGNFTVSKR	VMHEALRNHY	TQRSLSLSPG	X	441 (SEQ ID NO: 56)

경새

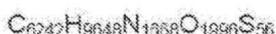
BSALTQPAVY	SQSPGCGSITI	SUTGTSISIWG	GYNSVSWYQQ	RPGKAKPLMI	30
EVNSNRPSSV	SNRP3GSKSG	NTASITLIGSL	GADEADLYIC	NSYTRUVVSVL	30
GGGTYKLTVLG	QFMARASSVTL	FPFSSZEELQR	NKATLVCILIS	DFYFGMVTVA	30
WRADDESPVKA	QVETTTTPSKQ	SNNEHYAAEZY	LSLTPEQWKKS	HRHSYSQCNTH	30
EGSTVEKTVA	PTECG			X	442 (SEQ ID NO: 57)

이항화 가교

22°-90°	22°-90°	21-96	22°-90°	120-214°	120°-214°
137°-186°	137°-186°	140-198	142°-188°	217-217°	218-218°
221-221°	224-224°	255-315	255°-315°	361-419	361°-419°

글리코실화 부위 (X)

Asn-291 Asn-291'

분자식

에볼루루맙

도면13**불변 도메인**

인간 IgG2:

ASTKGPSVFPPLAPC3RSTSESTAALGCLVKDYFPPEPVTVSWNSQALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVVT	
VPSSNPGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCOVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC	
VVVDVSHEDPPEVQFNWYVDCVEVHNAAKTKPREEQFMSTFRVSVLVTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLF	
APIEKTIKTKGQPREGPOVYTLPSSREEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPPMLO	
SDGSFFFLYSLTVDKSRWQQGNVFSCSVVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ ID NO: 58)

인간 IgG4:

ASTKGPSVFPPLAPC3RSTSESTAALGCLVKDYFPPEPVTVSWNSQALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVVT	
VPSSNPGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCOVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC	
VVVDVSHEDPPEVQFNWYVDCVEVHNAAKTKPREEQFMSTFRVSVLVTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLF	
PSSIEKTISKAKGQPREGPOVYTLPSSREEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPPMLO	
SDGSFFFLYSLTVDKSRWQQGNVFSCSVVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ ID NO: 59)

인간 람다 :

DPKAAPSVTLFPPSSEELQNNKATLVC3ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTIPSQSNNNKYAASSY	
LSLTPEQWKHRHSYSQCVTHEGSTVEKTVAPTECS	(SEQ ID NO: 60)

인간 카파 :

TVAAAPSVFIFPPSDEQLK93TASVVCLLNPFYPREAKVQWVQDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSS	
TTLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(SEQ ID NO: 61)

도면14a

QEDEDGDDYEELVLALRSEEDGLAFAAPEHGTATPHRCAKDPWRLPGTYYVVLKEETHL
SOSERTARRLOAQAAARRGYLTKLHYTHIGLLPGFLVKMSGDLPLALKPLHYDYIEEDS
SVEAQSIWPNLERITPPRYRADEYQPPDCGSLEVYVLLDTSIQSDFHREIBGRVMVTDFEN
VPEEDGTRFHRQASKCDSHGTHLAGVVSGRDAQVAKGASMRSLRVLNCQGRGTVSQT
LIGLEFIRKSQQLVQPVGPLVLLPLAGGYSRVLNAACQRLLARAGVVLVTAAGNFRDDAC
LYSPASAPEVITVQATNAQDQPVTLGLTGTNPGRCVDLFAPGEDIIGASSDCSTCPVSQS
GTSQAAAHVAGIAAMMLSAPPELTLAELRQRLLHPSAKDVINEAWFPEDORVLTPLNVA
ALPPSTHGAGWQLFCRTVWSAHSGPTRMATAIARCAPDEELI.SCSSFSRSRGKRRGERME
AQGGKLVCRHNAFGGEQGVYAIAROCLLPQANCVHTAPPAEASMGTRVHCHQQGHV
LTGCSHWEVEDLGLTHKPPVLRPRGQPNQCYGHREASIHASCCCHAPGLECKVKEHGIPA
PQGQVTVACEEGWTLTGCSALPGTSHVLGAYAVDNTCVRSRDVSTTGSTSEEAVTAV
AICCRSRHLAQASQELQ

SEQ ID NO:1

도면 14ba

도면 14bb

580 580 570 580 590 600
 쿼리 : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100
 프레임 1 : L W T S I Q D R K R I M G R V
 610 620 630 640 650
 쿼리 : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100
 프레임 1 : N V T D F E R V F E K D C I R P H
 660 670 680 690 700
 쿼리 : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100
 프레임 1 : A Q A S K E C O S I G I T R I A G Y V
 710 720 730 740 750 760
 쿼리 : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100
 프레임 1 : S Q S D A S G V A S V A S I L
 770 780 790 790 800 810
 쿼리 : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100
 프레임 1 : S V Z R C Q G K U T V A S I L I G
 820 830 840 850 860
 쿼리 : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100
 프레임 1 : L S P T K Z G Q K V Q P V A R I V
 870 880 890 890 900 910
 쿼리 : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100
 프레임 1 : X L L P L A G D Y S A V I N A A
 920 930 940 950 960
 쿼리 : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100
 프레임 1 : C Q B S R A G V V L V T A A S N
 970 980 980 980 990 1000
 쿼리 : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100
 프레임 1 : E R H D A C I Y S P B M A N V D
 1010 1020 1030 1040 1050
 쿼리 : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100
 프레임 1 : S V G A T S A Q D Q R V M V G Y
 1060 1070 1080 1090 1100
 쿼리 : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100
 프레임 1 : S C N T C R Q V D L P A S G D

도면 14bc

100 1110 1120 1130 1140 1150
 쿼리 : 1 1 G A R S S C S T C F V S C S S
 프레임 1 : 1 1 G A R S S C S T C F V S C S S

130 1360 1370 1380 1390 1400
 쿼리 : 3 3 G A A S R V A G I A A M S L
 프레임 1 : 3 3 G A A S R V A G I A A M S L

930 1310 1320 1330 1340 1350
 쿼리 : 3 3 S E S S S T L A S U A O S C I R
 프레임 1 : 3 3 S E S S S T L A S U A O S C I R

250 1260 1270 1280 1290 1300
 쿼리 : 2 2 C A S S P V I N S A W P V E D Q X
 프레임 1 : 2 2 C A S S P V I N S A W P V E D Q X

330 1310 1320 1330 1340 1350
 쿼리 : 3 3 S L T P N L V A S L P S S K H G
 프레임 1 : 3 3 S L T P N L V A S L P S S K H G

350 1350 1360 1370 1380 1390 1400
 쿼리 : 3 3 S S Q S B C S V V A S A K A G P
 프레임 1 : 3 3 S S Q S B C S V V A S A K A G P

430 1410 1420 1430 1440 1450
 쿼리 : 4 4 S K M A T S I A S C A P D S K K L
 프레임 1 : 4 4 S K M A T S I A S C A P D S K K L

450 1450 1460 1470 1480 1490 1500
 쿼리 : 4 4 S D S S S S B S K K S E O K K M
 프레임 1 : 4 4 S D S S S S B S K K S E O K K M

530 1510 1520 1530 1540 1550
 쿼리 : 5 5 S K Q S S S L V C R A H S A V G S
 프레임 1 : 5 5 S K Q S S S L V C R A H S A V G S

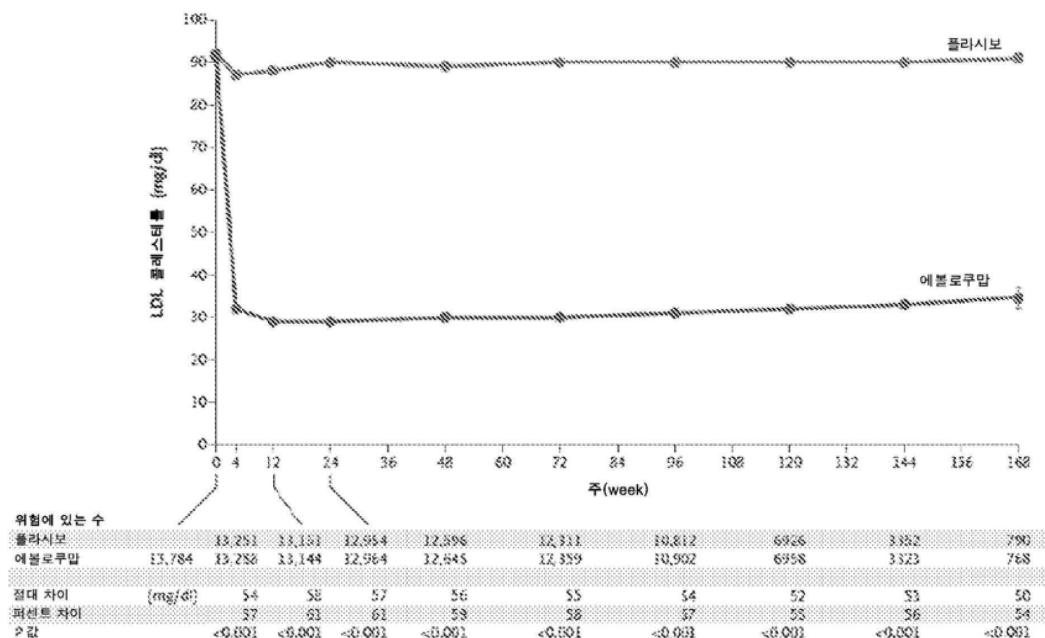
550 1550 1560 1570 1580 1590 1600
 쿼리 : 5 5 S C V Y A T A S C C S L P Q A S C
 프레임 1 : 5 5 S C V Y A T A S C C S L P Q A S C

630 1610 1620 1630 1640 1650
 쿼리 : 6 6 S V S S T A P R A X A S X S C V V
 프레임 1 : 6 6 S V S S T A P R A X A S X S C V V

도면 14bd

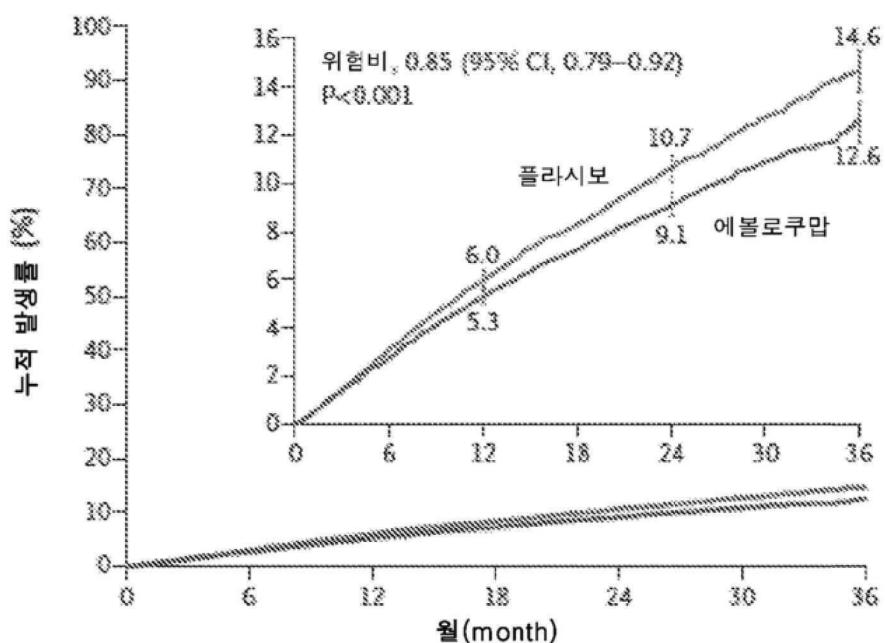
850 1660 1670 1680 1690 1700
 쿼리 : <select><select><select><select><select><select>
 프레임 1 : <option value="A">A</option><option value="B">B</option><option value="C">C</option>
 760 1710 1720 1730 1740 1750
 쿼리 : <option value="A">A</option><option value="B">B</option><option value="C">C</option>
 프레임 1 : <option value="A">A</option><option value="B">B</option><option value="C">C</option>
 780 1760 1770 1780 1790 1800
 쿼리 : <option value="A">A</option><option value="B">B</option><option value="C">C</option>
 프레임 1 : <option value="A">A</option><option value="B">B</option><option value="C">C</option>
 800 1810 1820 1830 1840 1850
 쿼리 : <option value="A">A</option><option value="B">B</option><option value="C">C</option>
 프레임 1 : <option value="A">A</option><option value="B">B</option><option value="C">C</option>
 820 1860 1870 1880 1890 1900
 쿼리 : <option value="A">A</option><option value="B">B</option><option value="C">C</option>
 프레임 1 : <option value="A">A</option><option value="B">B</option><option value="C">C</option>
 840 1910 1920 1930 1940 1950
 쿼리 : <option value="A">A</option><option value="B">B</option><option value="C">C</option>
 프레임 1 : <option value="A">A</option><option value="B">B</option><option value="C">C</option>
 860 1960 1970 1980 1990 2000
 쿼리 : <option value="A">A</option><option value="B">B</option><option value="C">C</option>
 프레임 1 : <option value="A">A</option><option value="B">B</option><option value="C">C</option>
 880 2010 2020 2030 2040 2050
 쿼리 : <option value="A">A</option><option value="B">B</option><option value="C">C</option>
 프레임 1 : <option value="A">A</option><option value="B">B</option><option value="C">C</option>

도면15



도면16a

1차 효능 종점

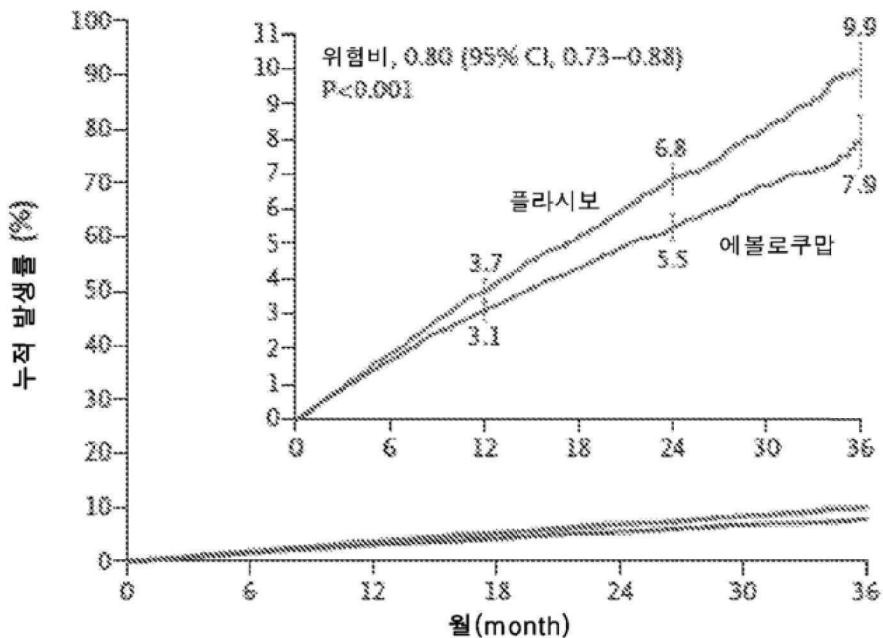


위험에 있는 수

플라시보	13,780	13,278	12,825	11,871	7,610	3,690	686
에볼로쿠맙	13,784	13,351	12,939	12,070	7,771	3,746	689

도면16b

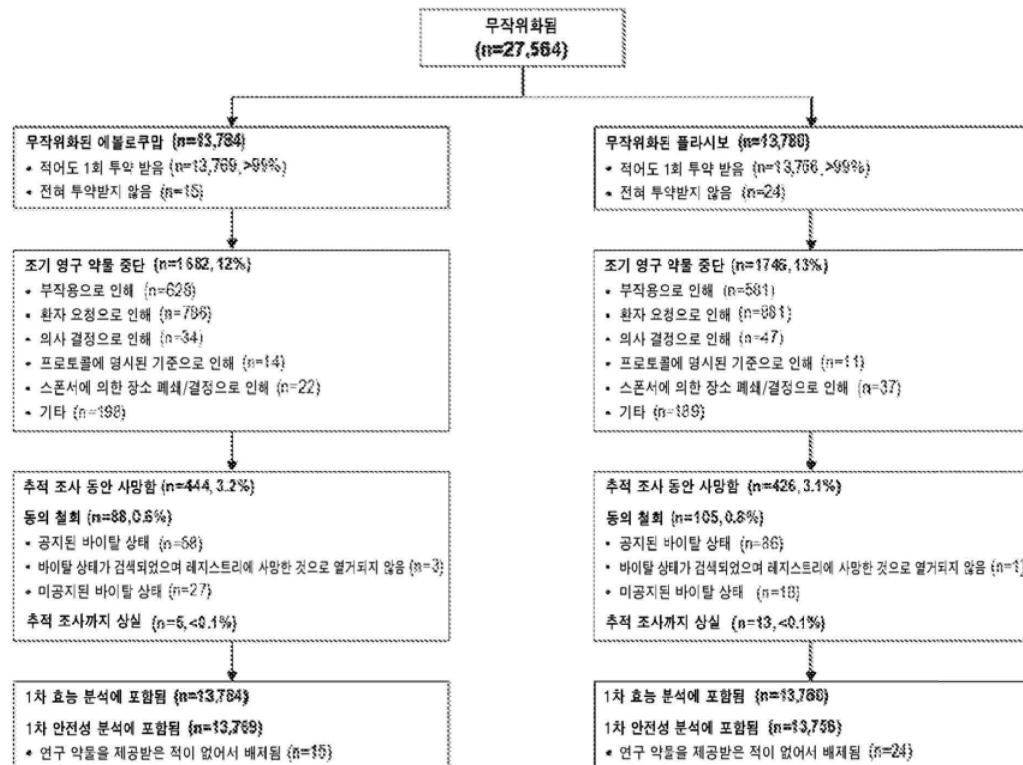
주요 2차 효능 종점



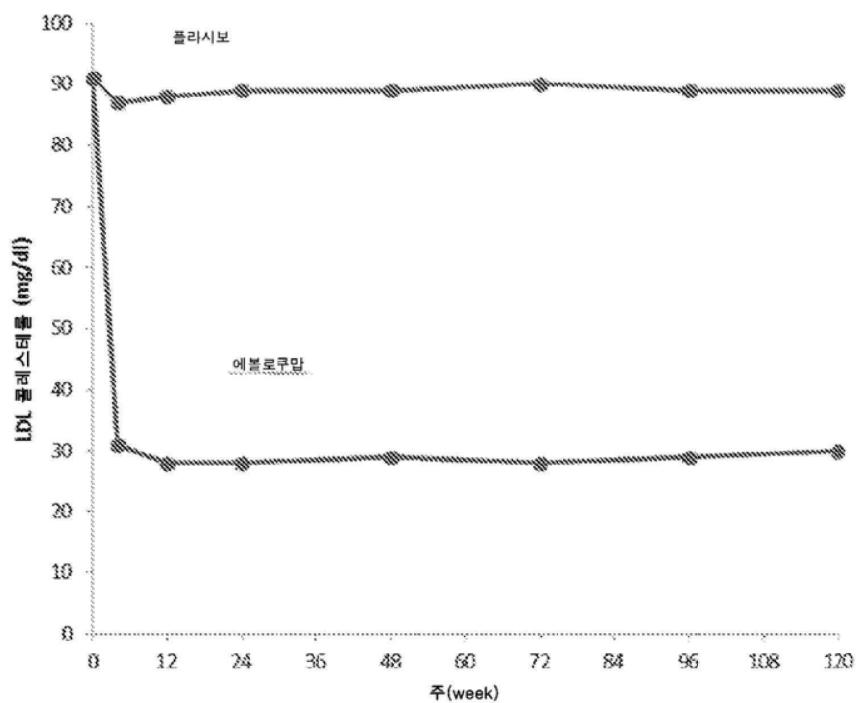
위험에 있는 수

플라시보	13,780	13,449	13,142	12,288	7944	3893	731
에볼로쿠맙	13,784	13,501	13,241	12,456	8094	3935	724

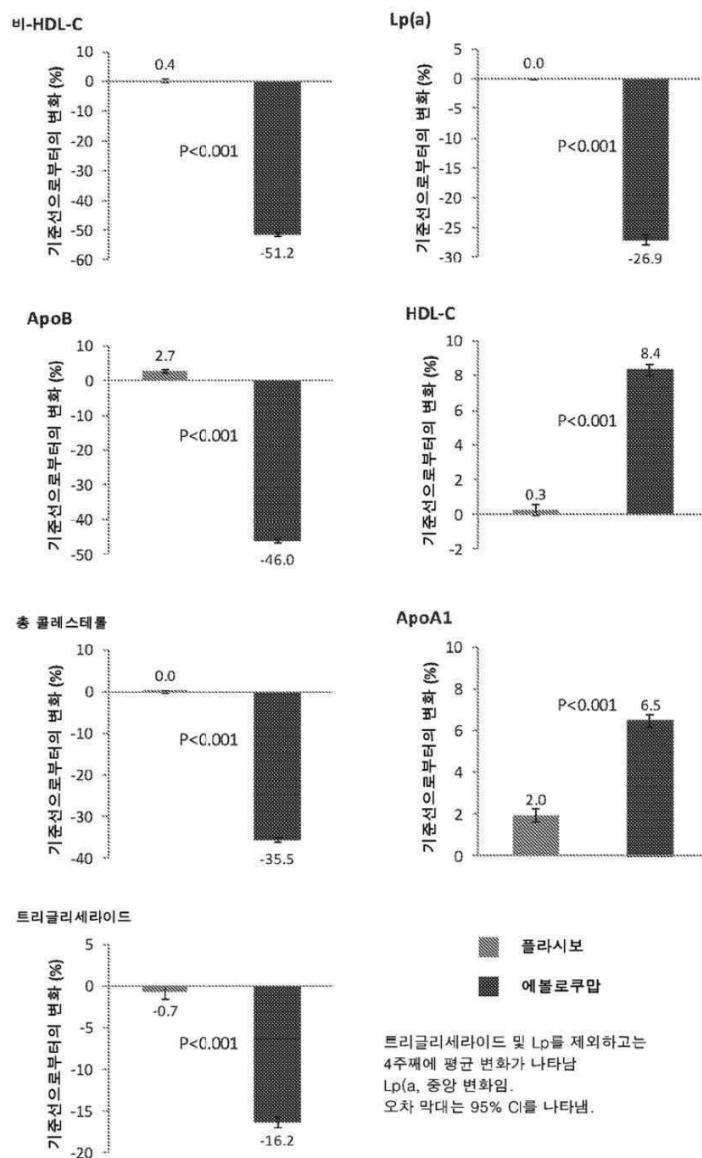
도면17



도면18

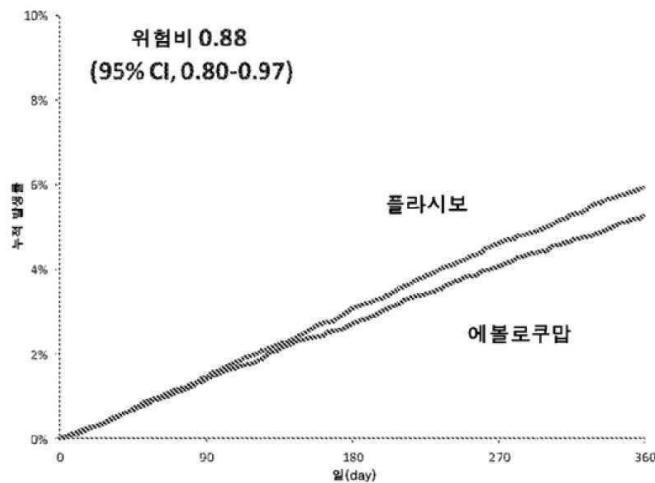


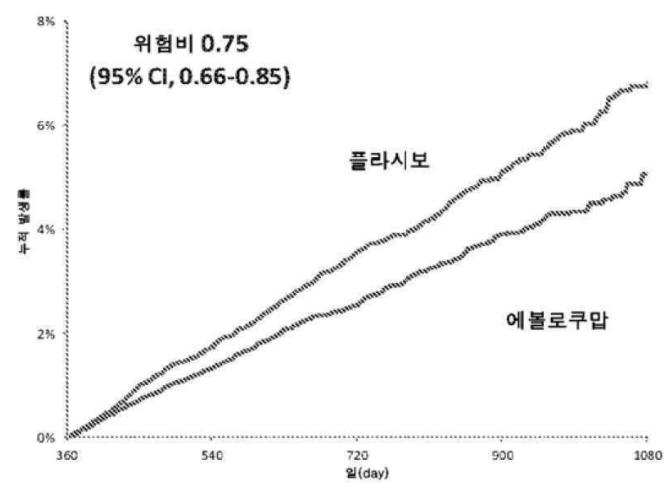
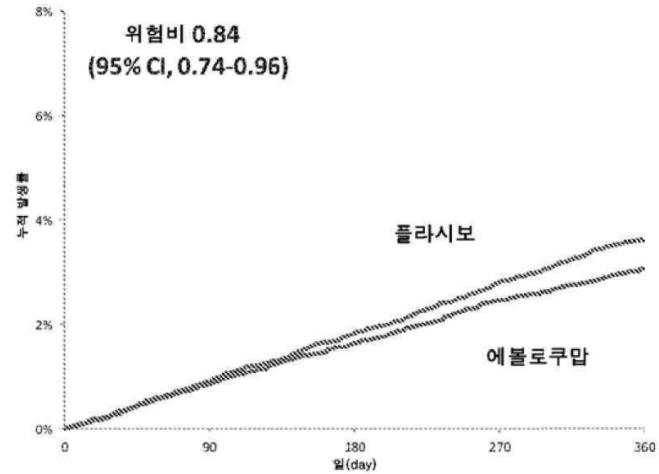
도면19



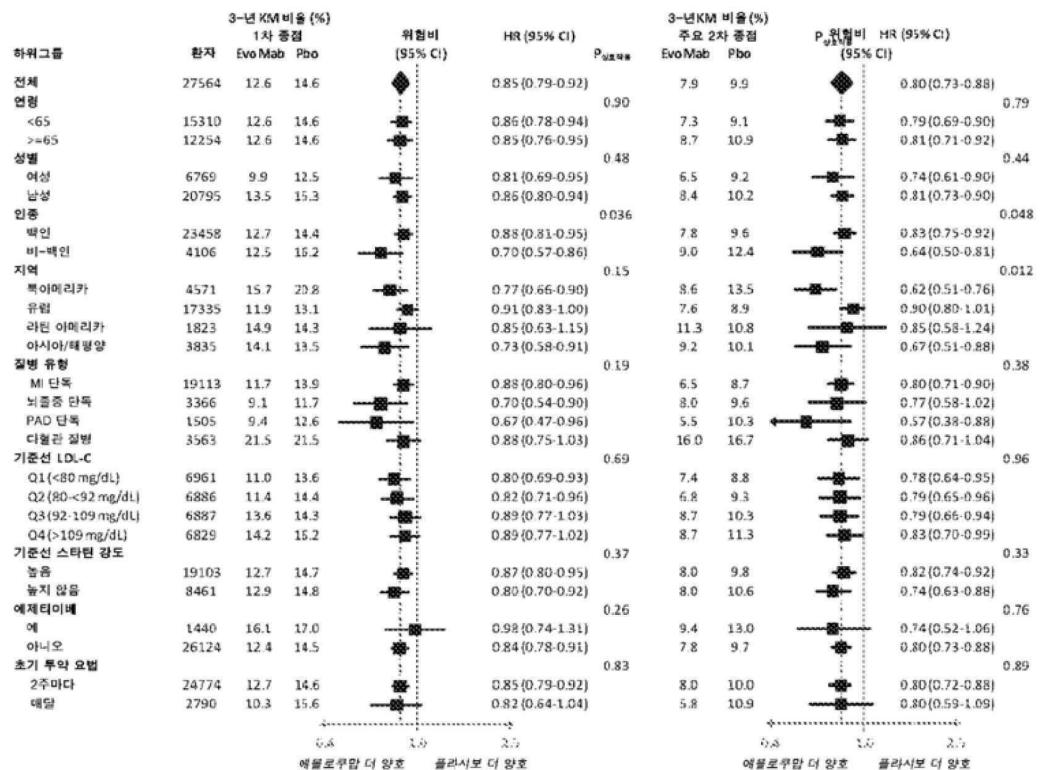
도면20

A. 1차 종점

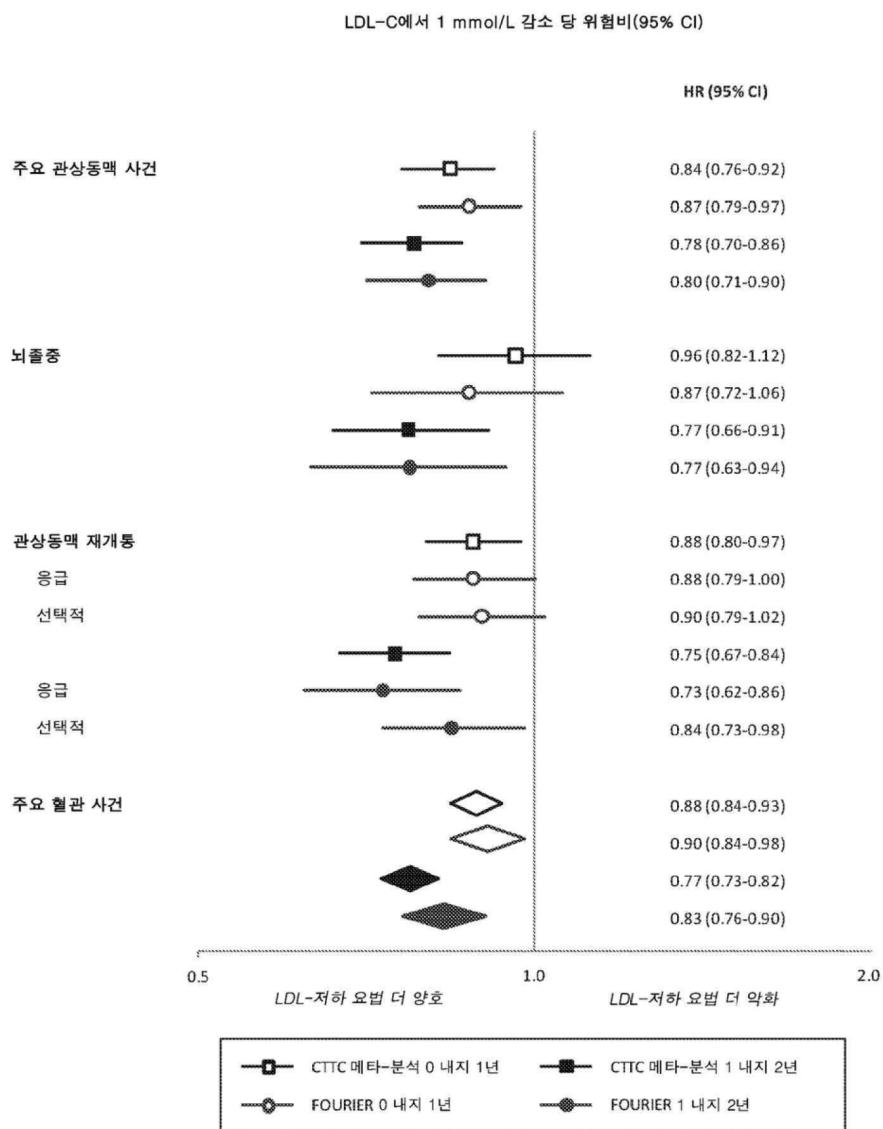


도면21**B. 주요 2차 종점**

도면22



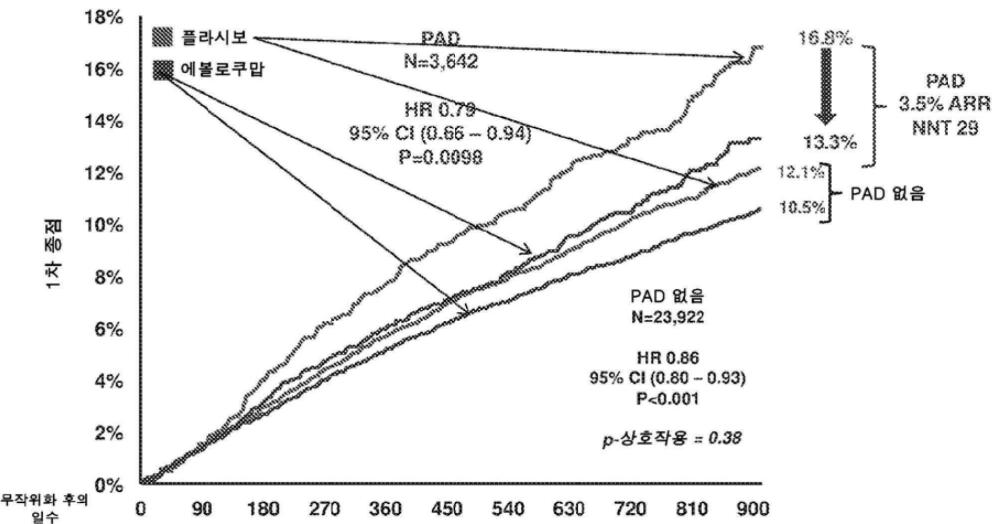
도면23



콜레스테롤 치료 공동 연구팀(CTTC)으로부터의 데이터 (출처: *Lancet* 2010;376:1670-81)

도면24a

PAD에 의한 1차 종점

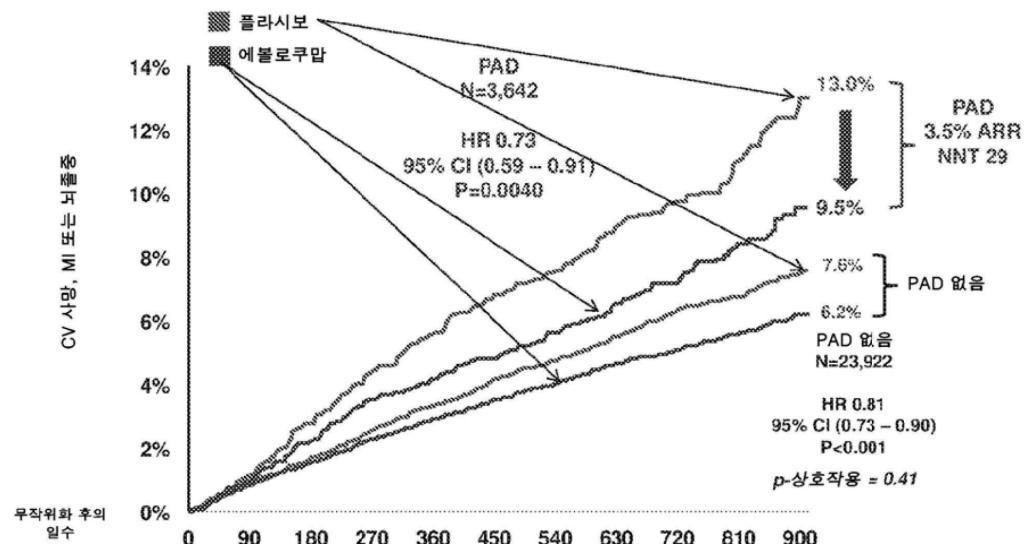


위험에 있는 수

	1784	1749	1700	1654	1617	1588	1536	1281	973	695	432
플라시보 PAD	1784	1749	1700	1654	1617	1588	1536	1281	973	695	432
에볼로쿠맙 PAD	1858	1827	1790	1753	1726	1701	1651	1378	1050	749	460
플라시보 PAD 없음	11926	11793	11568	11384	11224	11081	10486	8807	6972	5242	3476

도면24b

PAD에 의한 CV 사망, MI 또는 뇌졸중

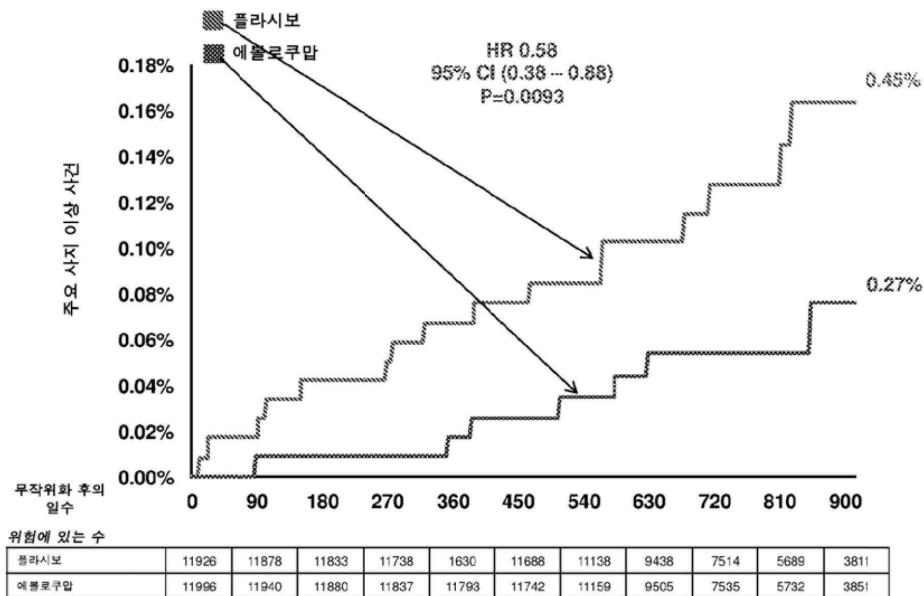


위험에 있는 수

	1784	1756	1721	1685	1654	1632	1587	1332	1014	729	452
플라시보 PAD	1784	1756	1721	1685	1654	1632	1587	1332	1014	729	452
에볼로쿠맙 PAD	1858	1834	1806	1774	1758	1740	1692	1427	1091	779	480
플라시보 PAD 없음	11926	11802	11699	11583	11490	11397	10828	9138	7258	5474	3649

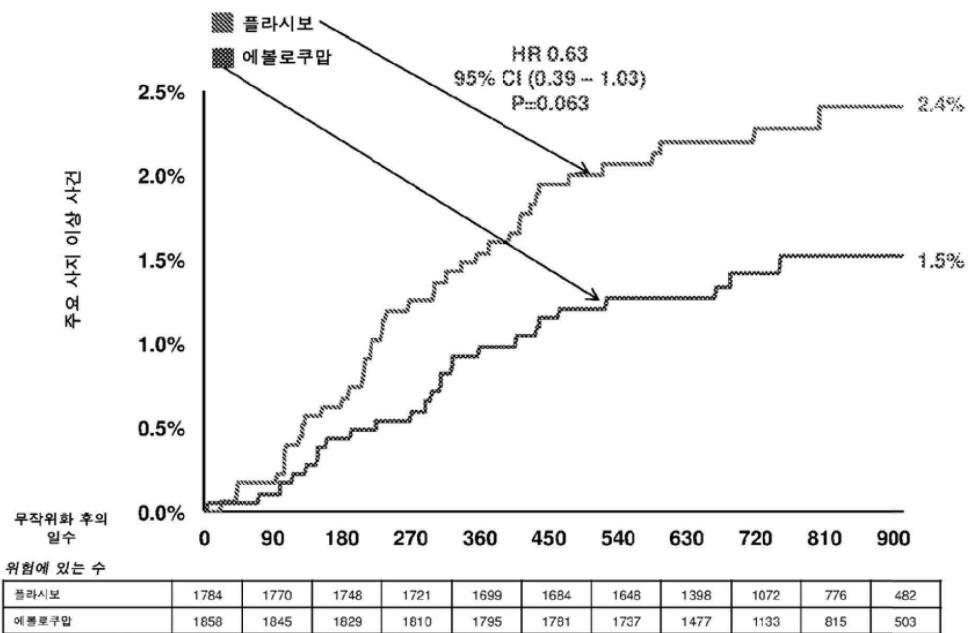
도면25a

주요 사지 이상 사건 – 모든 환자

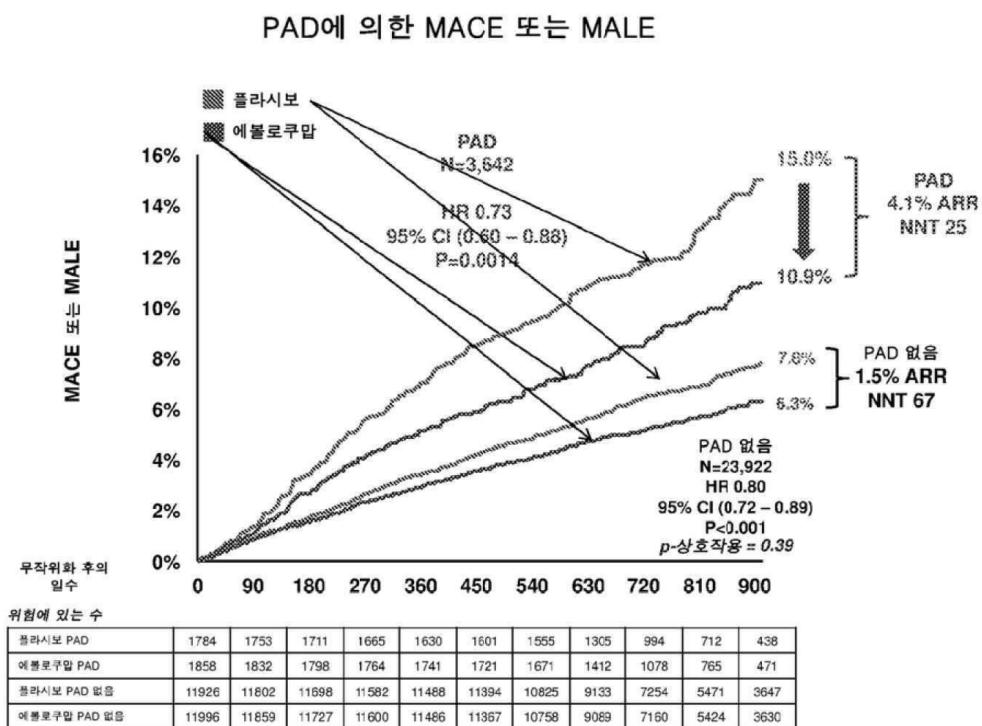


도면25b

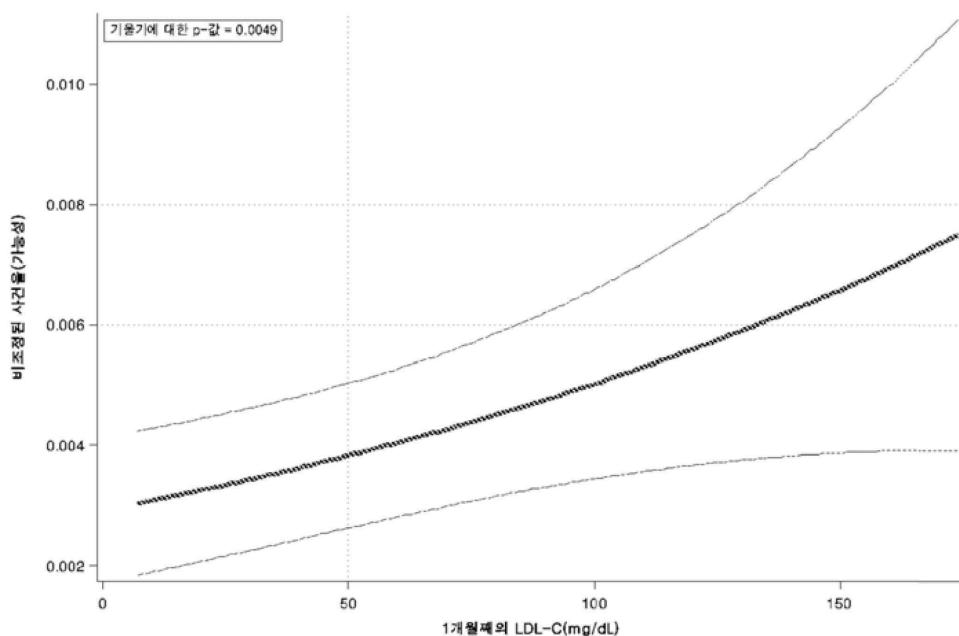
주요 사지 이상 사건 – PAD 있는 환자



도면26

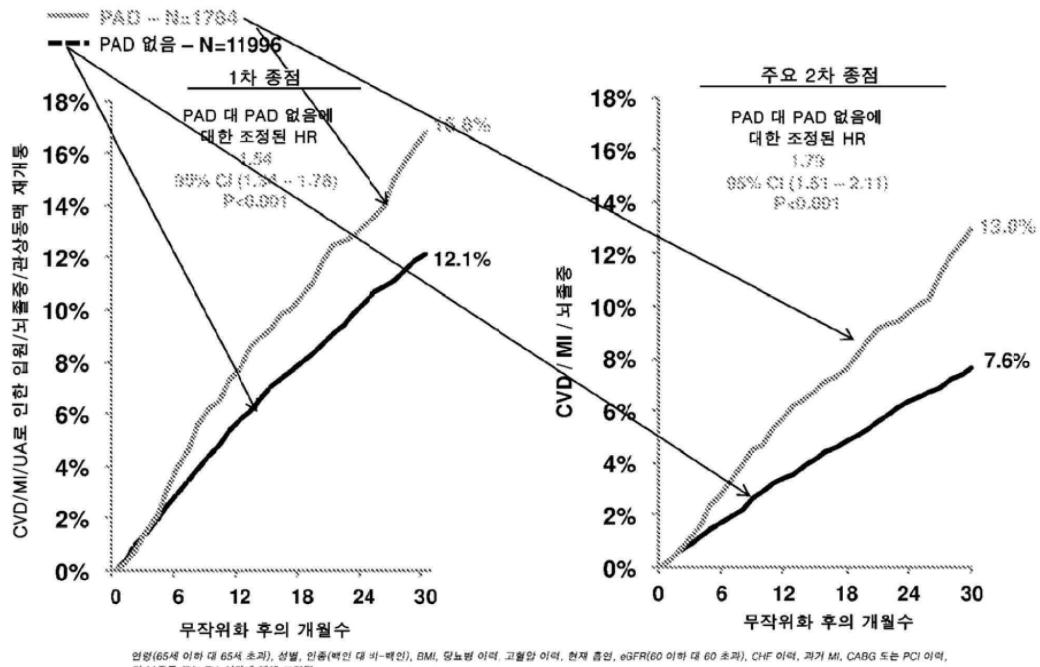


도면27

달성된 LDL-C 및 주요 사지 이상 사건

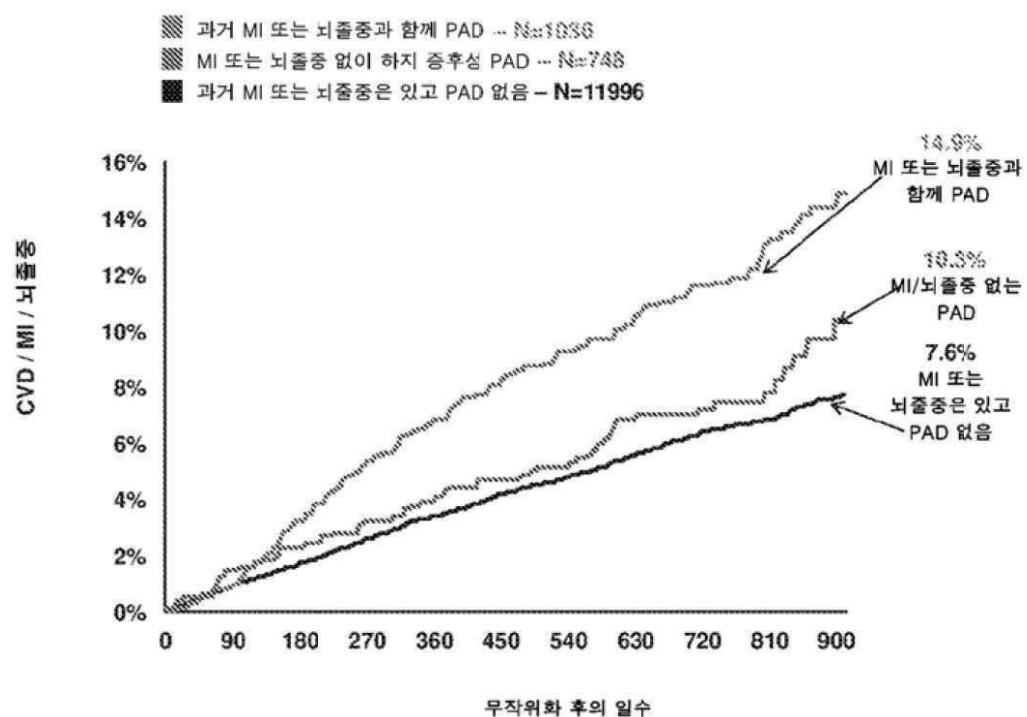
도면28

기준선에서 증후성 PAD에 의한 플라시보 환자에서
2.5년째의 심혈관 결과



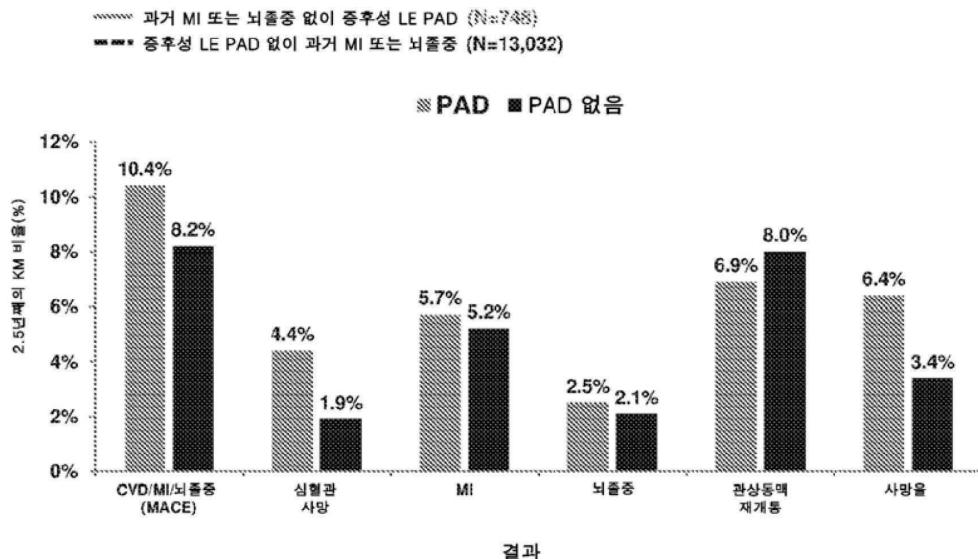
도면29

질병 상태에 의한
플라시보 환자에서 2.5년째에 CV 사망, MI 또는 뇌출증



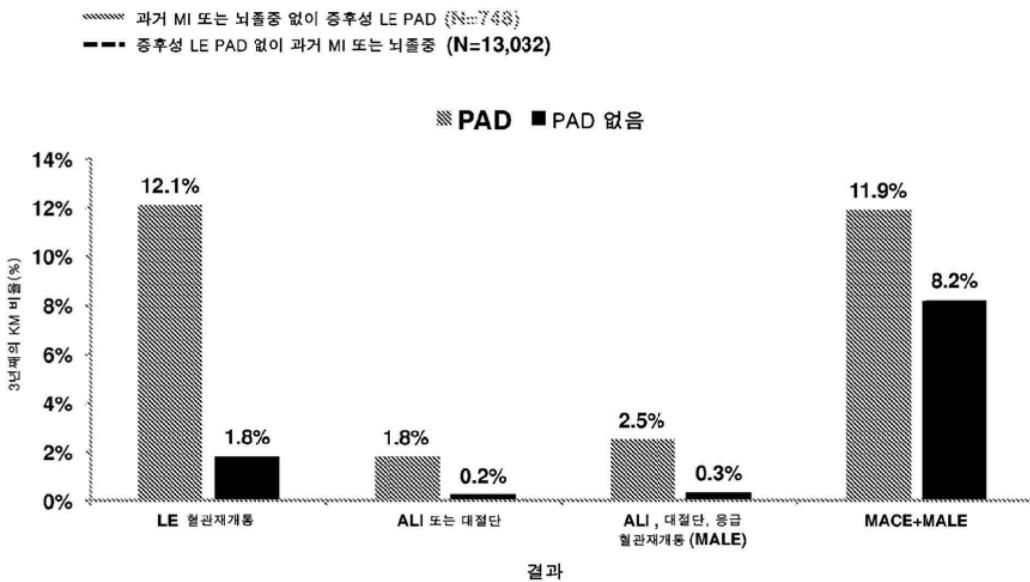
도면30

기준선에서 증후성 PAD 있고 MI/뇌졸중 없는
플라시보 환자에서 2.5년째의 심혈관 결과



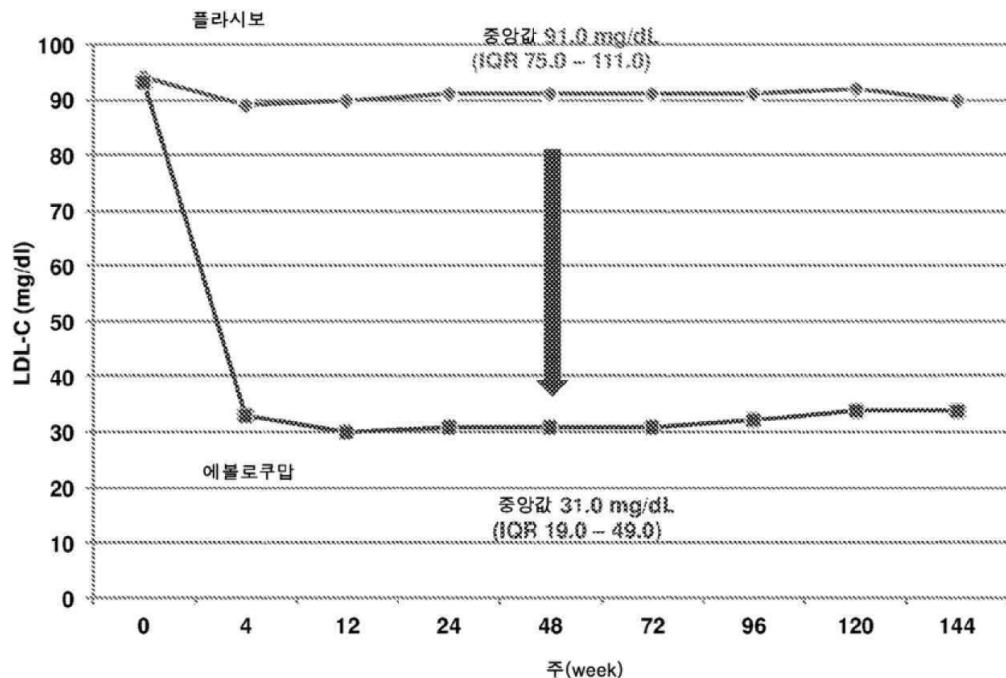
도면31

기준선에서 증후성 PAD 있고 MI 또는 뇌졸중 없는
플라시보 환자에서 3년째의 사지 결과



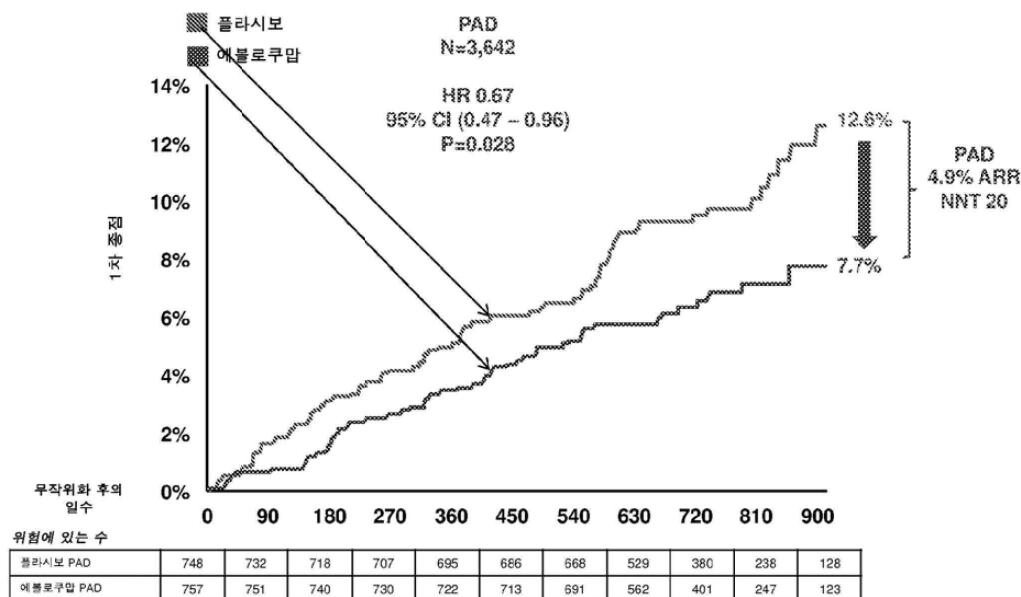
도면32

증후성 지 PAD 환자에서 치료군에 의한
LDL 콜레스테롤



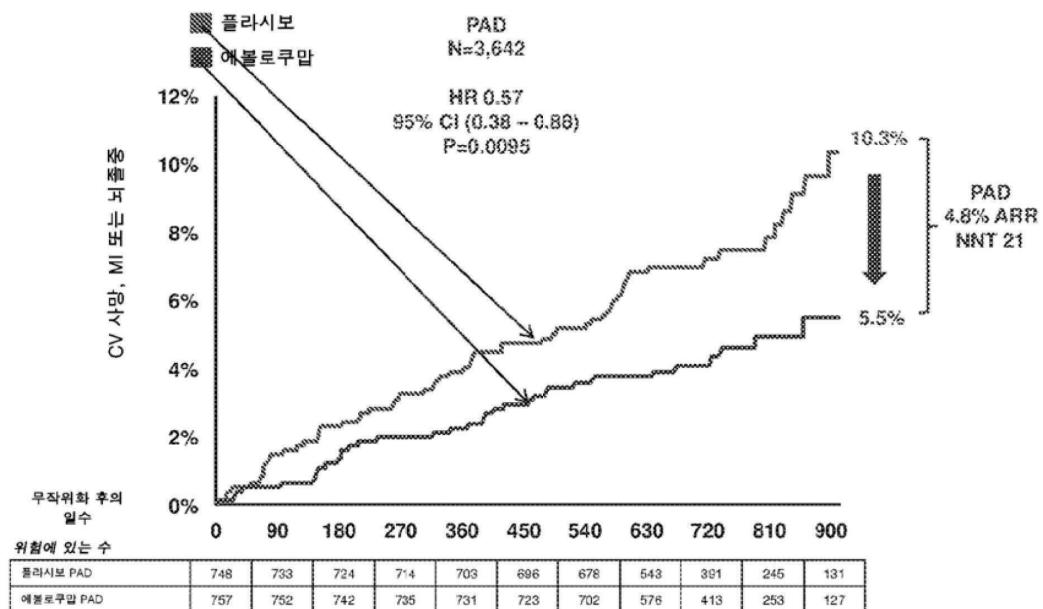
도면33a

PAD 있고 MI 또는 뇌졸중 없는 환자에서 1차 종점



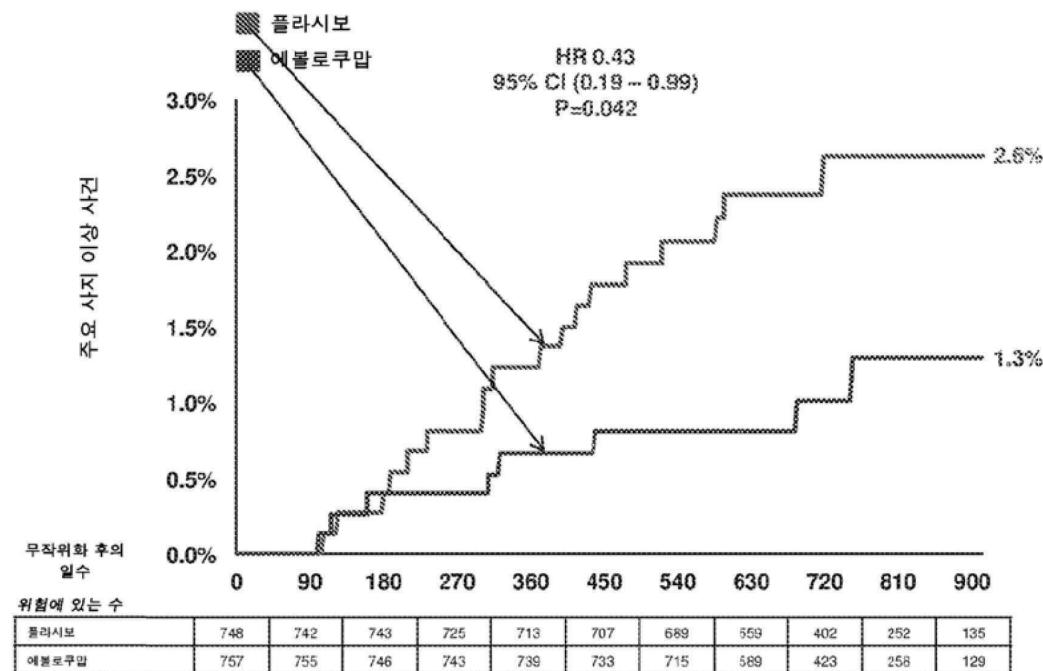
도면33b

PAD 있고 MI 또는 뇌졸중 없는 환자에서 CV 사망, MI 또는 뇌졸중



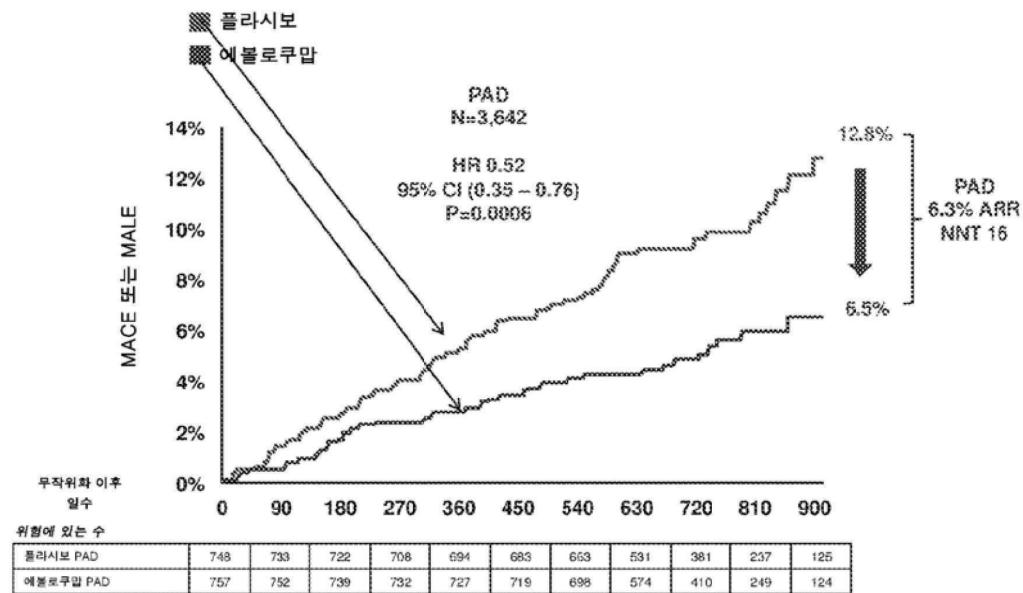
도면33c

주요 사지 이상 사건 – PAD 있고 MI 또는 뇌졸중 없는 환자



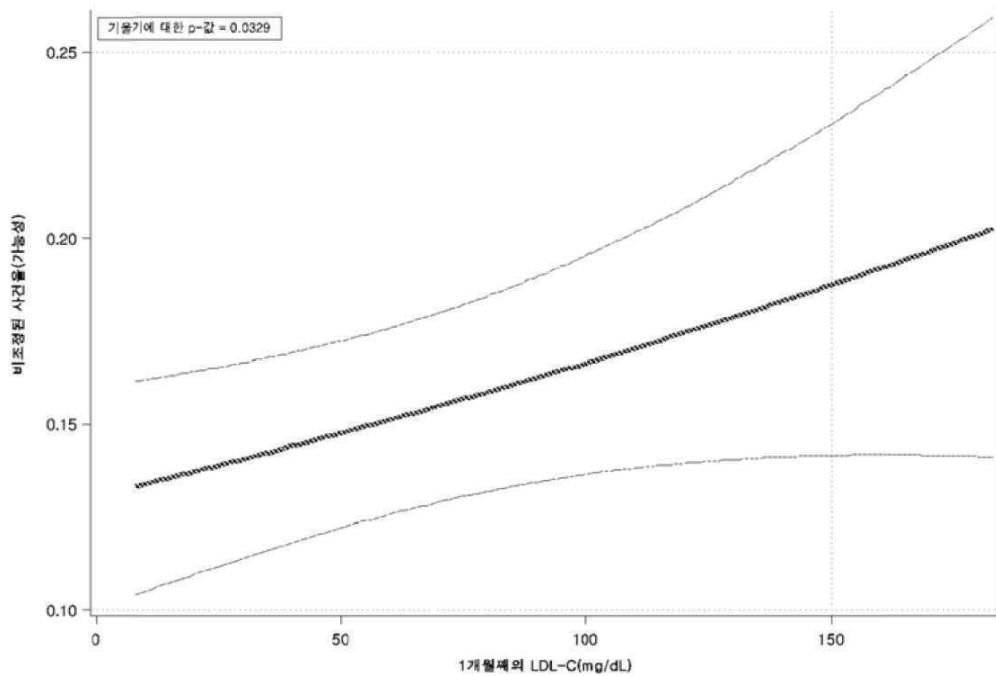
도면34

PAD 있고 MI 또는 뇌졸중 없는 환자에서 MACE 또는 MALE



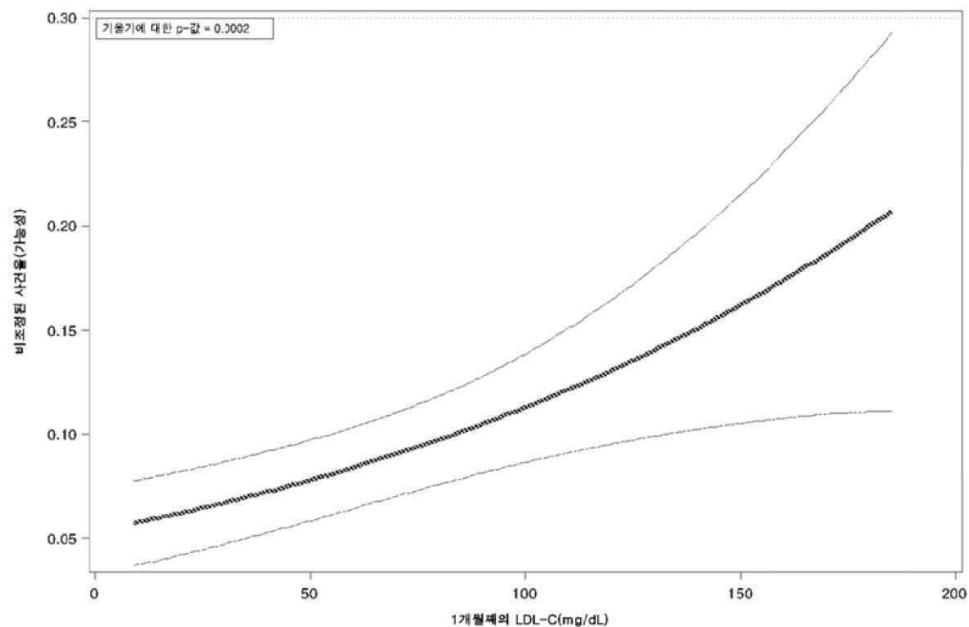
도면35

PAD 있는 환자에서 달성된 LDL-C 및 MACE 또는 MALE

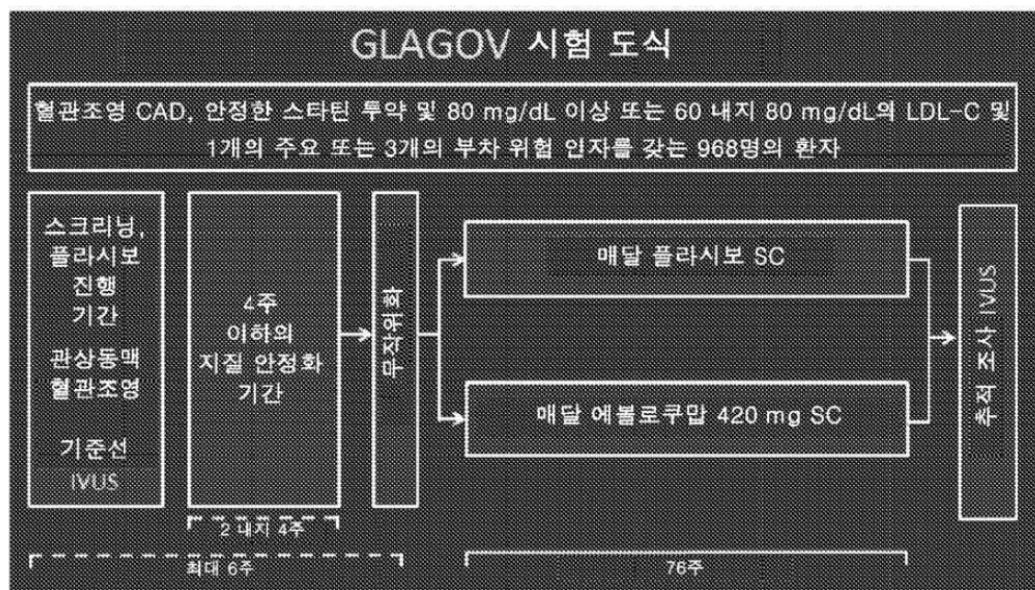


도면36

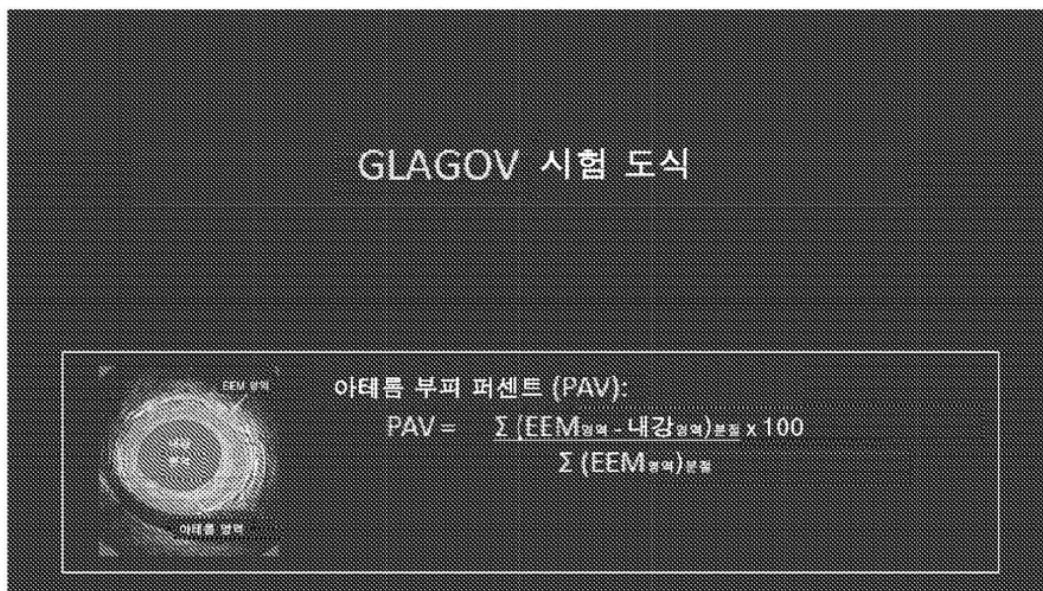
PAD 있고 MI 또는 뇌졸중 없는 환자에서 달성된 LDL-C 및 MACE 또는 MALE



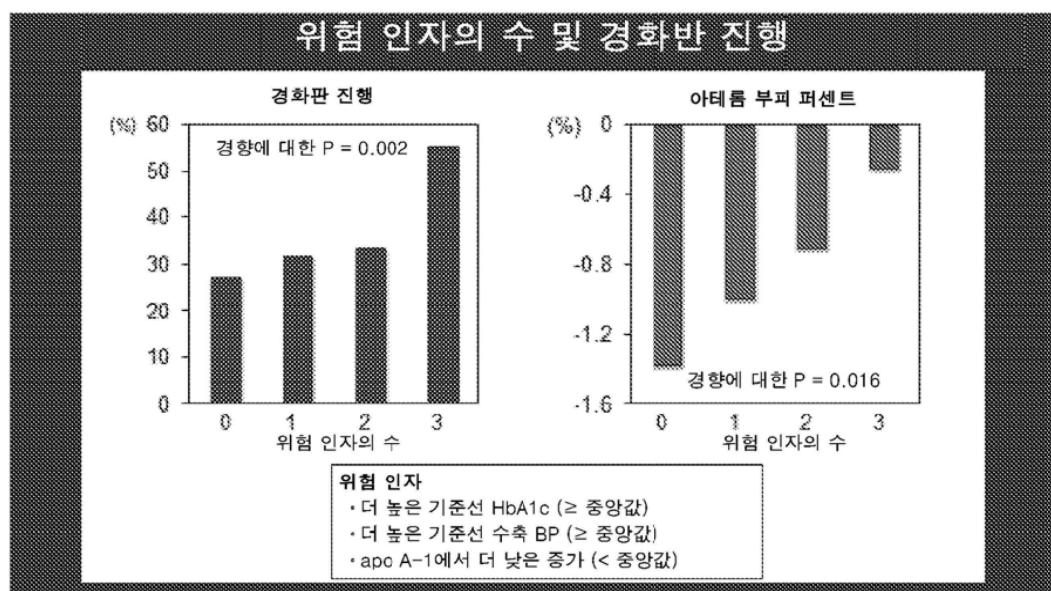
도면37



도면38

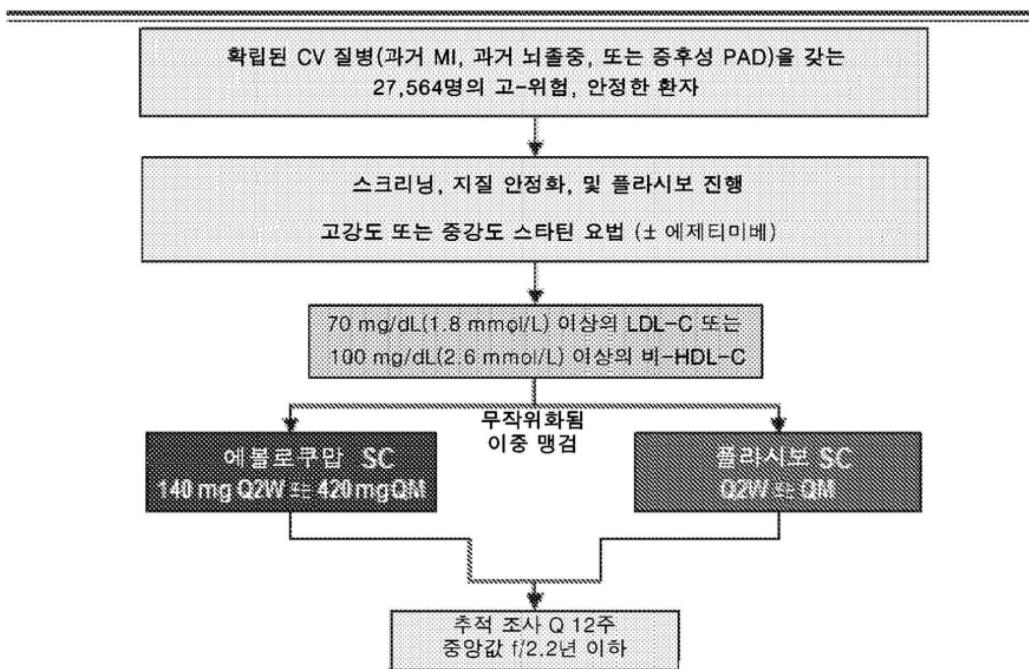


도면39



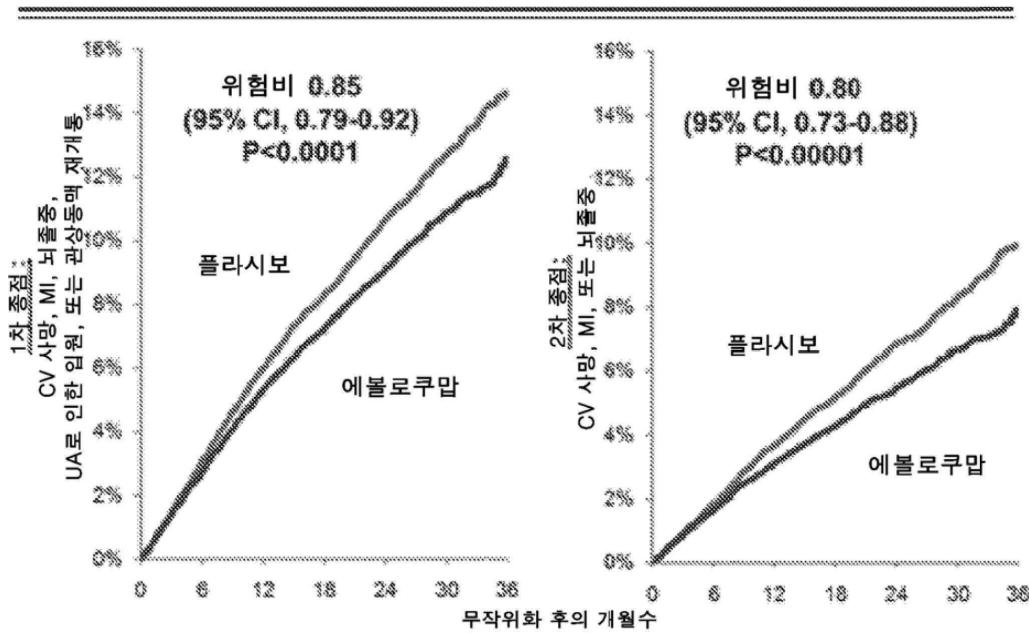
도면40

시험 설계

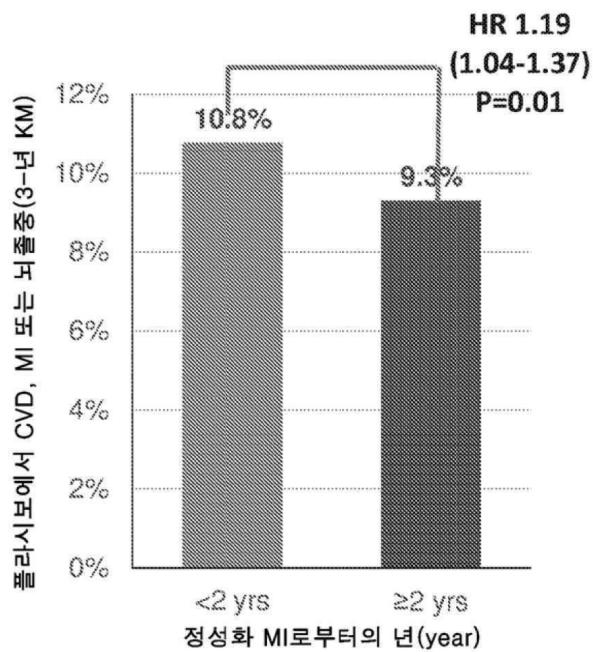


도면41

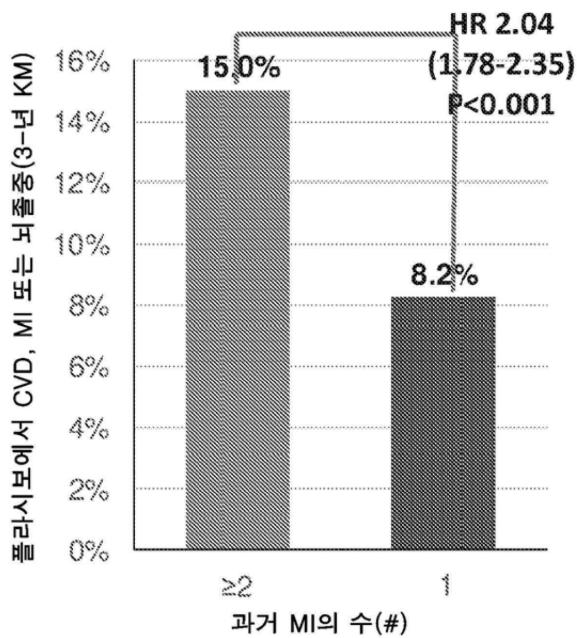
1차 결과



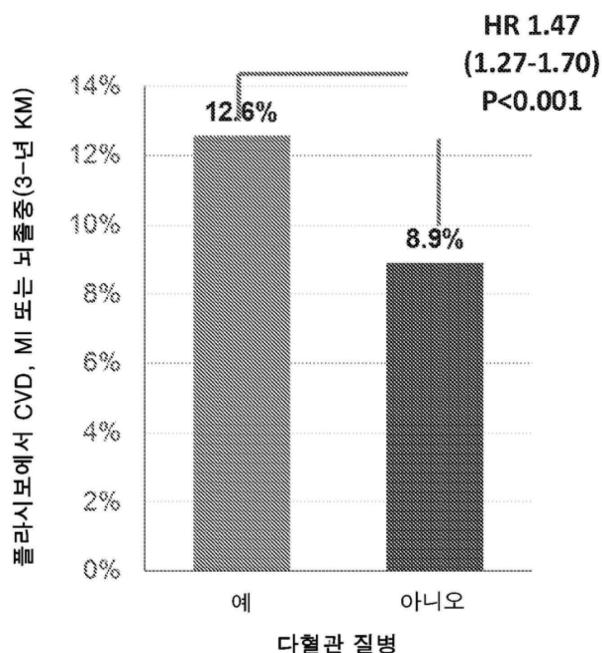
도면42



도면43

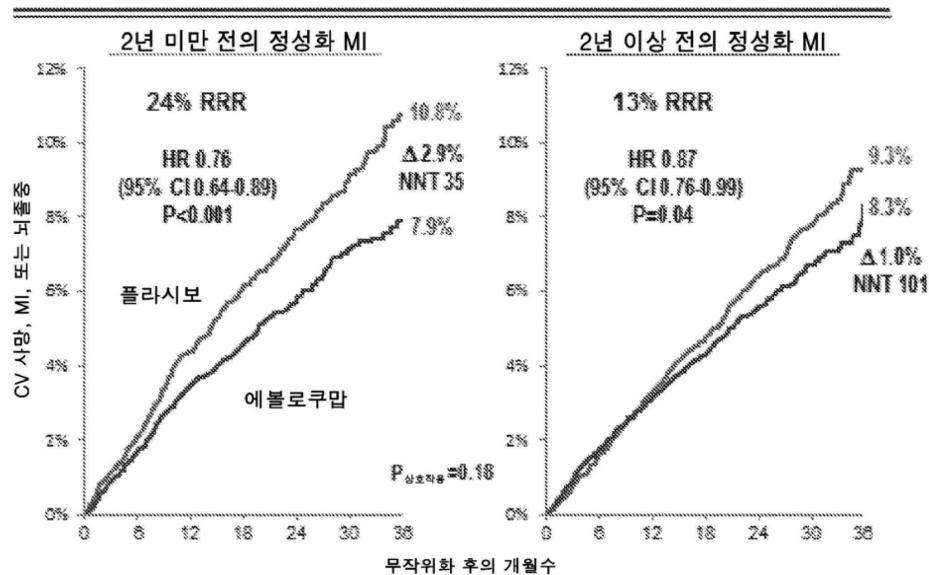


도면44



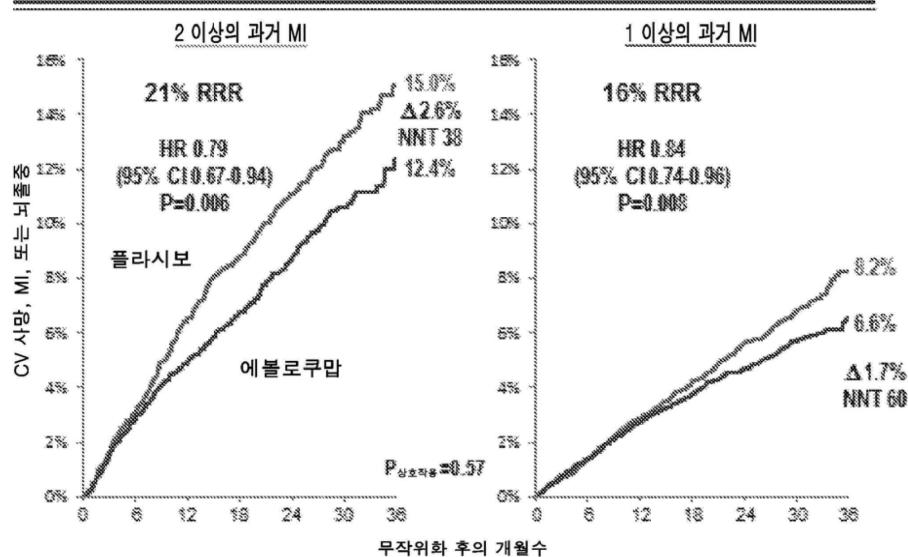
도면45

과거 MI로부터의 시간을 기초로 에볼로쿠맙의 이득



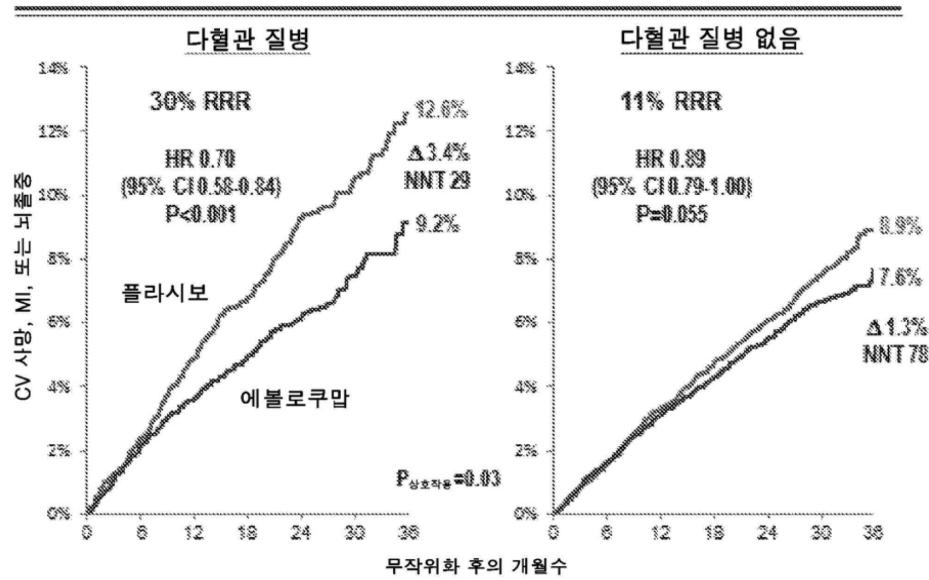
도면46

과거 MI의 수를 기초로 에볼로ку맙의 이득



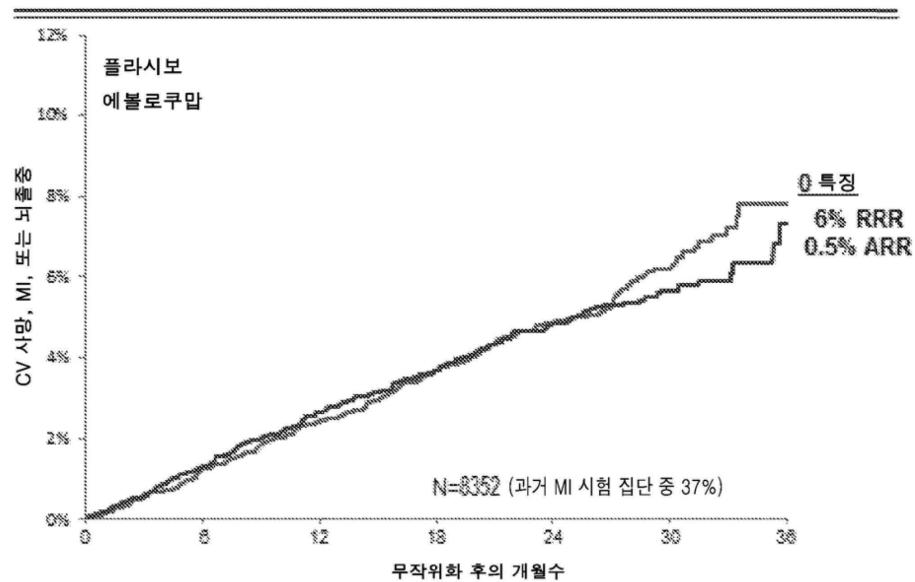
도면47

과거 MI로부터의 시간을 기초로 에볼로쿠맙의 이득



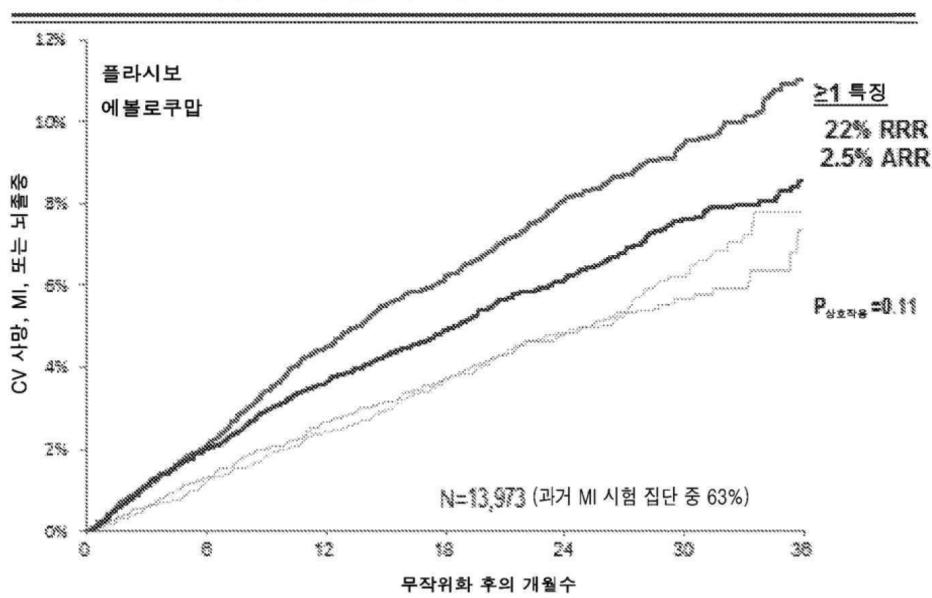
도면48

고-위험 MI 특징의 수를 기초로 에볼로쿠맙의 이득



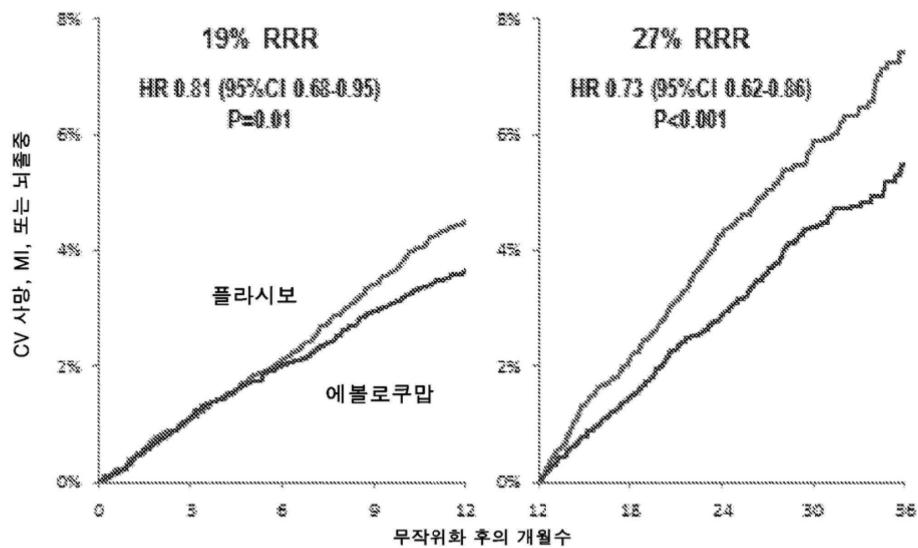
도면49

고-위험 MI 특징의 수를 기초로 에볼로쿠맙의 이득



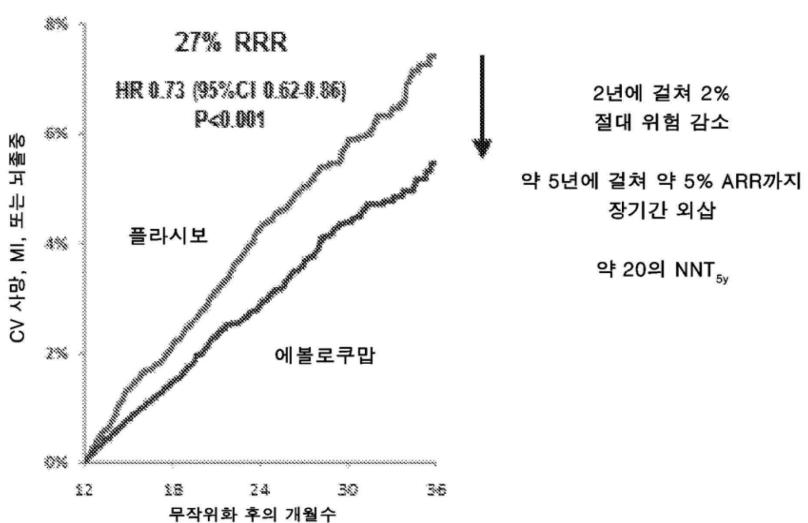
도면50

고-위험 MI 특징 환자에서 랜드마크 분석

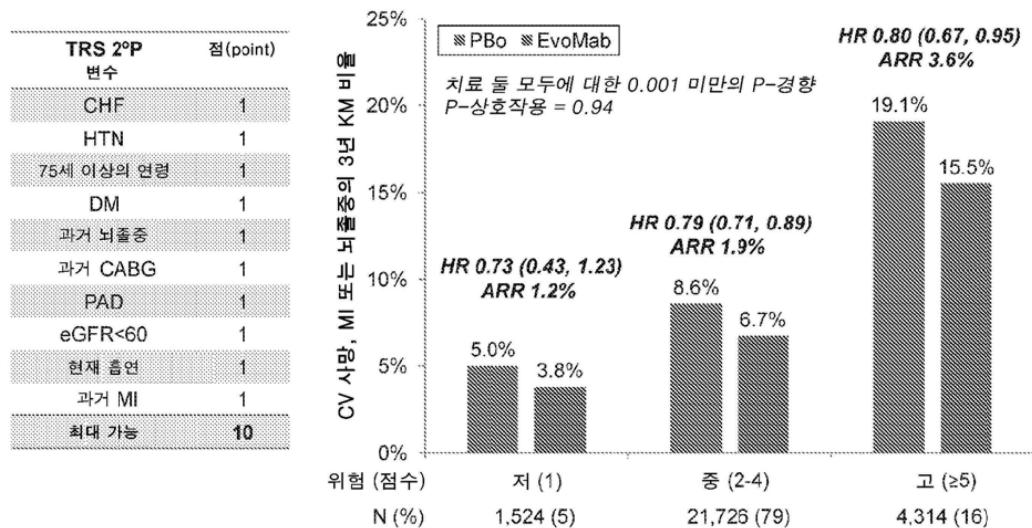


도면51

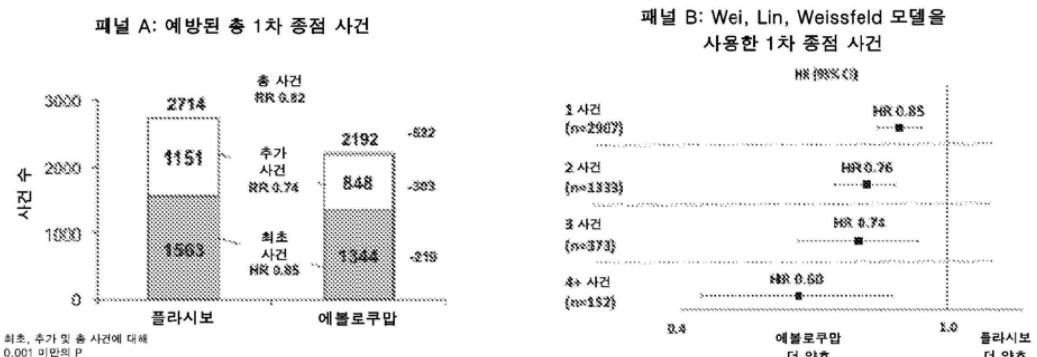
고-위험 MI 특징 환자에서 랜드마크 분석



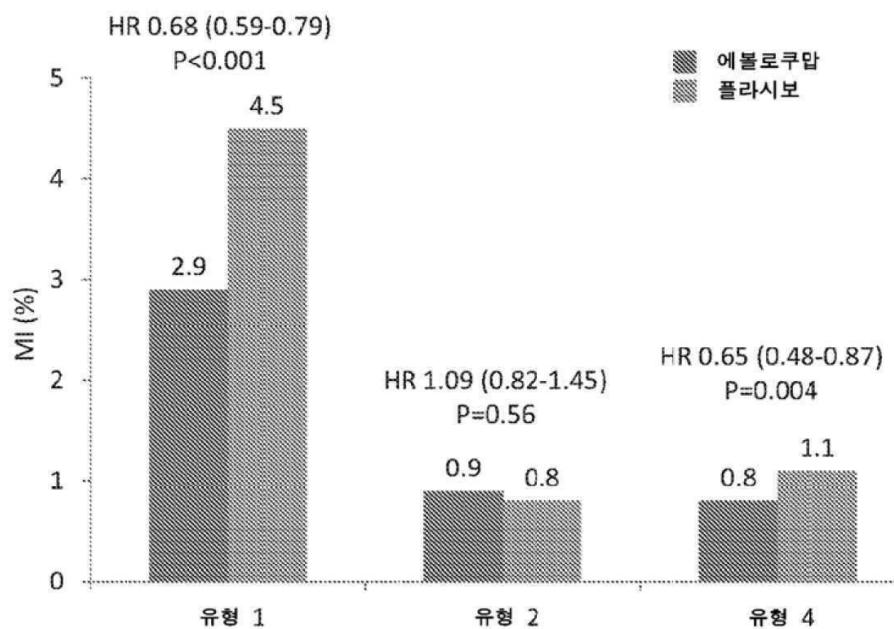
도면52



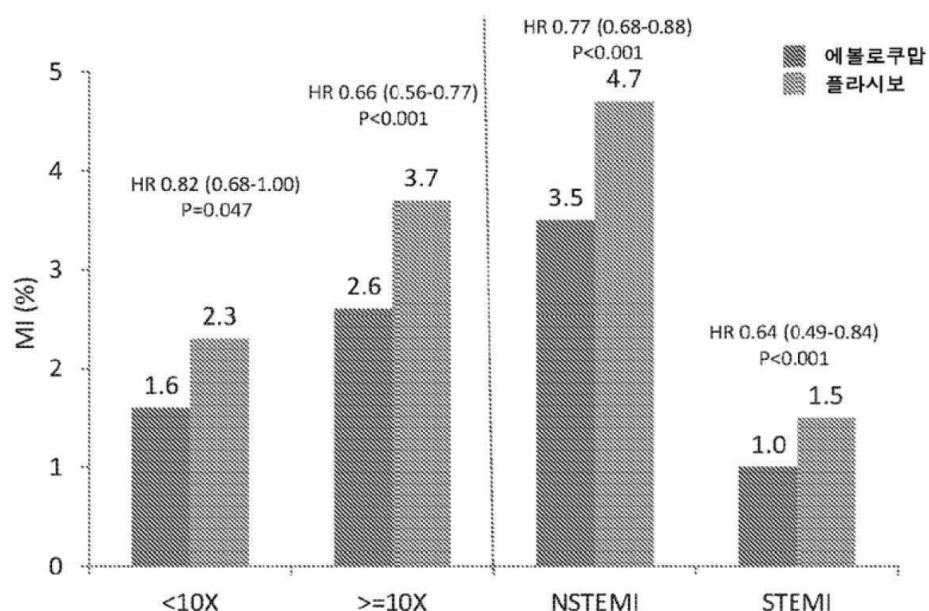
도면53



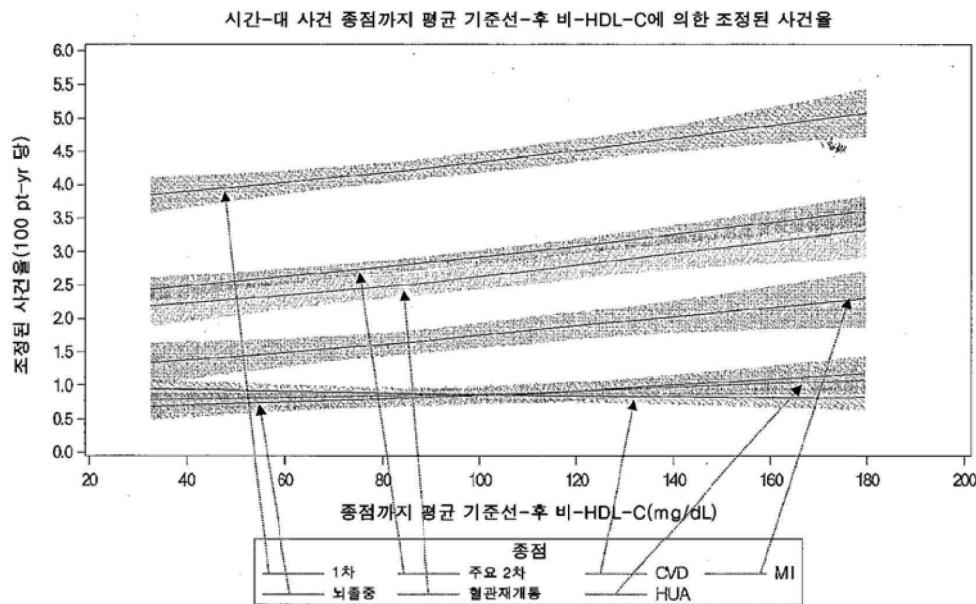
도면54a



도면54b



도면55



서 열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> AMGEN Inc.

<120> COMBINED THERAPIES FOR ATHEROSCLEROSIS, INCLUDING ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE

<130> IPA190562-US-D1-1

<150> US 62/421,685

<151> 2016-11-14

<150> US 62/471,874

<151> 2017-03-15

<150> US 62/515,117

<151> 2017-06-05

<150> US 62/581,244

<151> 2017-11-03

<150> US 62/584,600

<151> 2017-11-10

<160> 61

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 662

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Gln Glu Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg

1 5 10 15

Ser Glu Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala

20 25 30

Thr Phe His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr

35 40 45

Val Val Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr

50 55 60

Ala Arg Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys

65 70 75 80

Ile Leu His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met

85 90 95

Ser Gly Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr

100 105 110

Ile Glu Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu

115 120 125

Glu Arg Ile Thr Pro Pro Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro

130 135 140

Asp Gly Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln

145 150 155 160

Ser Asp His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu

165 170 175

Asn Val Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys

180 185 190

Cys Asp Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp

195 200 205

Ala Gly Val Ala Lys Gly Ala Ser Met Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn

210 215 220

Cys Gln Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe

225 230 235 240

Ile Arg Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu

245 250 255

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

260 265 270

Arg Leu Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe

275 280 285

Arg Asp Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile

290 295 300

Thr Val Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr

305 310 315 320

Leu Gly Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu

325 330 335

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

340 345 350

Ser Gly Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met

355 360 365

Met Leu Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg

370 375 380

Leu Ile His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro

385 390 395 400

Glu Asp Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro

405 410 415

Ser Thr His Gly Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser

420 425 430

Ala His Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Ile Ala Arg Cys Ala

435 440 445

Pro Asp Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys

450 455 460

Arg Arg Gly Glu Arg Met Glu Ala Gln Gly Gly Lys Leu Val Cys Arg

465 470 475 480

Ala His Asn Ala Phe Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys

485	490	495
Cys Leu Leu Pro Gln Ala Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala		
500	505	510
Glu Ala Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val		

515	520	525	
Leu Thr Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His			
530	535	540	
Lys Pro Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly			
545	550	555	560
His Arg Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu			
565	570	575	
Glu Cys Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Gly Gln Val			

580	585	590	
Thr Val Ala Cys Glu Glu Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu			
595	600	605	
Pro Gly Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys			
610	615	620	
Val Val Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Glu			
625	630	635	640
Ala Val Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln			

645	650	655
Ala Ser Gln Glu Leu Gln		

660

<210> 2

<211> 2076

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

```

atggcaccg tcagctccag gcggtcctgg tggccgtgc cactgctgtc gctgctgtc 60
ctgctctgg gtcccgccgg cgcccggtcg caggaggacg aggacggcga ctacgaggag 120
ctggtgctag cttgcgttc cgaggaggac ggcctggccg aagcacccga gcacggaaacc 180
acagccacct tccaccgctg cgccaaggat ccgtggaggt tgccctggcac ctacgtggtg 240

```

gtgctgaagg aggagaccca cctctcgag tcagagcga ctgcccggc cctgcaggcc 300

caggctgccg gccgggata cctcaccaag atcctgcatt tcttccatgg ctttccttct 360
 ggcttcctgg taaagatgag tggcgaccgg ctggagctgg cttgaagtt gccccatgtc 420
 gactacatcg aggaggactc ctctgtctt gcccagagca tccctggaa cctggagcgg 480
 attaccctc cgccgttaccg ggcggatgaa taccagcccc ccgacggagg cagcctggtg 540
 gaggtgtatc tccttagacac cagcatacag agtggaccacc gggaaatcga gggcagggtc 600
 atggtcaccg acttcgagaa tgtgcccgg gaggacggg cccgcttcca cagacaggcc 660
 agcaagtgtg acagtcatgg cacccacctg gcaggggtgg tcagcggccg gatgccgc 720
 gtggccaagg gtgccagcat ggcgcacccg cgcgtgctca actgccaagg gaagggcaccg 780

gttagcggca ccctcatagg cctggagtt attcgaaaa gccagctggg ccagcctgtg 840
 gggccactgg tggctgtct gcccctggcg ggtgggtaca gccgcgtctt caacgccc 900
 tgccagcgc tggcgaggc tgggtcggt ctggcaccg ctggcgccaa cttccggac 960
 gatgcctgcc tctactcccc agcctcaget cccgaggtca tcacagttgg gcccaccaat 1020
 gcccaggacc agccgggtac cctggggact ttggggacca actttggccg ctgtgtggac 1080
 ctcttgcctt caggggagga catcattggt gcctccagcg actgcagcac ctgcattgtg 1140
 tcacagagtg ggacatcaca ggctgctgcc cacgtggctg gcattgcage catgatgctg 1200
 tctgccgagc cggagctcac cctggccgag ttgaggcaga gactgatcca cttctctgcc 1260

aaagatgtca tcaatgagggc ctggttccctt gaggaccacg gggtaactgac ccccaacctg 1320
 gtggccccc tggcccccag cacccatggg gcaggtggc agctgtttt caggactgtg 1380
 tggtcagcac actcggggcc tacacggatg gcccacagccaa tcgcccgtg cggcccat 1440
 gagggactgc tgagctgctc cagttctcc aggagtggg agcgggggg cgagcgtatg 1500
 gagggcccaag gggcaagct ggtctgccc gcccacaacg ctttgggg tgagggtgtc 1560
 tacccatttgc ctaggtgtc cctgcttaccc caggccaaact gcagcgttcca cacagcttcca 1620
 ccagctgagg ccagcatggg gaccgtgtc cactgcccacc aacagggcca cgtccctaca 1680
 ggctgcagct cccactggg ggtggaggac ctggcaccc acaagccgac tggctgagg 1740

ccacgaggc agcccaacca gtgcgtggc cacagggagg ccagcatcca cgcttctgc 1800
 tgccatgcc caggctgtgg atgcaaagtc aaggagcatg gaatccggc ccctcagggg 1860
 cagggtgaccg tggctgtcgaa ggagggctgg accctgactg gctgcagcgc cttccctgg 1920
 acctccccacg tcctggggc ctacgcccgtaa gacaacacgt gtgttagtcag gagccggac 1980
 gtcagcacta caggcagcac cagcgtgacag ggcgttccat ctgtgtgg 2040
 agccggcacc tggcgagcc ctccaggag ctccag 2076

<210> 3

<211> 692

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

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

1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala Gln Glu

20 25 30

Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg Ser Glu

35 40 45

Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala Thr Phe

50 55 60

His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr Val Val

65 70 75 80

Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr Ala Arg

85 90 95

Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys Ile Leu

100 105 110

His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met Ser Gly

115 120 125

Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr Ile Glu

130 135 140

Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu Glu Arg

145 150 155 160

Ile Thr Pro Pro Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro Asp Gly

165 170 175

Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln Ser Asp

180 185 190

His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu Asn Val

195 200 205

Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys Cys Asp
 210 215 220
 Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp Ala Gly
 225 230 235 240
 Val Ala Lys Gly Ala Ser Met Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln
 245 250 255
 Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg
 260 265 270
 Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro
 275 280 285
 Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Leu Asn Ala Ala Cys Gln Arg Leu
 290 295 300
 Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp
 305 310 315 320
 Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val
 325 330 335
 Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly
 340 345 350
 Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ile
 355 360 365
 Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Gln Ser Gly
 370 375 380
 Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met Met Leu
 385 390 395 400
 Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile
 405 410 415
 His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro Glu Asp
 420 425 430
 Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro Ser Thr
 435 440 445
 His Gly Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His

450	455	460
Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Ile Ala Arg Cys Ala Pro Asp		
465	470	475
Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys Arg Arg		
485	490	495
Gly Glu Arg Met Glu Ala Gln Gly Gly Lys Leu Val Cys Arg Ala His		
500	505	510
Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys Cys Leu		
515	520	525
Leu Pro Gln Ala Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala Glu Ala		
530	535	540
Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val Leu Thr		
545	550	555
Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His Lys Pro		
565	570	575
Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly His Arg		
580	585	590
Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys		
595	600	605
Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Gly Gln Val Thr Val		
610	615	620
Ala Cys Glu Glu Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu Pro Gly		
625	630	635
Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val		
645	650	655
Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Glu Ala Val		
660	665	670
Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln Ala Ser		
675	680	685
Gln Glu Leu Gln		
690		
<210> 4		

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Alirocumab heavy chain

<400> 4

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

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

195	200	205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr		
210	215	220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser		
225	230	235
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg		
245	250	255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro		
260	265	270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
275	280	285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
290	295	300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
305	310	315
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr		
325	330	335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
340	345	350
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
355	360	365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
370	375	380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp		
385	390	395
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser		
405	410	415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala		
420	425	430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
435	440	445
<210> 5		

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Alirocumab light chain

<400> 5

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

<210> 6

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Bococizumab heavy chain

<400> 6

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

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

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys

210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420	425	430
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
435	440	
<210> 7		
<211> 214		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> Bococizumab light chain		
<400> 7		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala		
20	25	30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
35	40	45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
65	70	75
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg		
85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
100	105	110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
115	120	125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
130	135	140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
145	150	155
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
165	170	175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 8

<211> 114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 9

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

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

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

Val Ser Ser

115

<210> 10

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

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

Gly Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Gly Thr Met Thr Thr Asp Pro Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85	90	95
Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr		
100	105	110
Val Ser Ser		
115		
<210> 11		
<211> 115		

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 11

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

Gln Gly Arg Gly Thr Met Thr Thr Asp Pro Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr		
100	105	110

Val Ser Ser
 115
 <210> 12
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 12

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

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

<210> 13

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

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

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

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

Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 14

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Val Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 15

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 16

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100	105	110
Val Ser Ser		
115		
<210> 17		
<211> 115		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 17		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
1	5	10
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro Leu Thr Ser Tyr		
20	25	30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr		
100	105	110
Val Ser Ser		
115		
<210> 18		
<211> 115		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 18		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
1	5	10
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Leu Thr Ser Tyr		
20	25	30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 19

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 20

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Glu Lys Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 21

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser

<210> 22

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 23

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 24

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 25
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 25
 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 Tyr
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 26

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Ser Asn Trp Gly Phe Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 27

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 28

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

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

100	105	110
-----	-----	-----

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115	120
-----	-----

<210> 29

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 30

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

<210> 31

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

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

50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Glu Val Gly Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210

> 32

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Val Leu Met Val Tyr Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210
 > 33
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 33

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

85	90	95
Ala Lys Lys Phe Val Leu Met Val Tyr Ala Met Leu Asp Tyr Trp Gly		
100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
115	120	

<210> 34

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

Ala Lys Lys Phe Val Leu Met Val Tyr Ala Met Leu Asp Tyr Trp Gly

100	105	110
-----	-----	-----

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115	120
-----	-----

<210> 35

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

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

1	5	10	15												
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
20	25	30													
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
35	40	45													
Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
50	55	60													
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65	70	75	80												
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85	90	95													
Ala	Arg	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	
100	105	110													
Thr	Val	Ser	Ser												
115															
<210>	36														

<211> 123															
<212> PRT															
<213> Homo sapiens															
<400> 36															
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg															
1	5	10	15												
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
20	25	30													
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
35	40	45													
Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asp	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
50	55	60													

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

Ala Arg Glu Thr Gly Pro Leu Lys Leu Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 37

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

<210> 38

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

<210> 39

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

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

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

100 105 110

Gly His Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 40
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 40

Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

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

Ala Leu Ile Trp Asn Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Ile Ala Ala Leu Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly His Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 41
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 41

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala Ile Ala Ala Leu Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 42
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 42
 Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Phe
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Leu Ile Trp Ser Asp Gly Ser Asp Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

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

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 43

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Leu Ile Trp Asn Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 44

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

<210> 45

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

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

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

115

120

<210> 46

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Gly Ile Ala Val Ala Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

100

105

110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 47

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Ile Ala Val Ala Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 48

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210>

> 49

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Leu Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Gly Gly Val Thr Thr Tyr Tyr Ala Met Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 50

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50	55	60	
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe			
65	70	75	80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr			
85	90	95	
Cys Ala Arg Glu Asp Thr Ala Met Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln			
100	105	110	
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
115	120		

<210> 51

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

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

50	55	60	
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe			
65	70	75	80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr			
85	90	95	
Cys Ala Arg Glu Asp Thr Ala Met Val Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly			
100	105	110	
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
115	120		

<210> 52

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 53

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Arg Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50	55	60	
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Lys Gln Phe Ser Leu			
65	70	75	80
Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala			
85	90	95	
Arg Gly Gln Leu Val Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val			
100	105	110	
Thr Val Ser Ser			
115			
<210> 54			
<211> 115			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 54			
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln			
1	5	10	15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn			
20	25	30	
Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu			
35	40	45	
Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala			
50	55	60	
Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn			
65	70	75	80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val			
85	90	95	
Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
100	105	110	
Val Ser Ser			
115			
<210> 55			
<211> 121			

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 55

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Lys Asn Tyr Ser

50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Pro Thr Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 56

<211> 441

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

50 55 60

Gln Gly Arg Gly Thr Met Thr Thr Asp Pro Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

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

115 120 125

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

275 280 285

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His

290 295 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

385 390 395 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

405 410 415

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

420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440

<210> 57

<211> 215

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

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

100	105	110
-----	-----	-----

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

115	120	125
-----	-----	-----

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

130	135	140
-----	-----	-----

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

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

165	170	175
-----	-----	-----

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg

180	185	190
-----	-----	-----

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

195	200	205
-----	-----	-----

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210	215
-----	-----

<210> 58

<211> 326

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr		
65	70	75
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
85	90	95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
100	105	110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		
115	120	125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		
130	135	140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly		
145	150	155
160		
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn		
165	170	175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp		
180	185	190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro		
195	200	205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu		
210	215	220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn		
225	230	235
240		
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile		
245	250	255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr		
260	265	270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys		
275	280	285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys		
290	295	300

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 59

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

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

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

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

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

180	185	190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu		
195	200	205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
210	215	220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys		
225	230	235
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
245	250	255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
260	265	270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
275	280	285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser		
290	295	300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
305	310	315
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
325		
<210> 60		
<211> 105		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 60		
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu		
1	5	10
15		
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe		
20	25	30
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val		
35	40	45
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys		
50	55	60

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
 65 70 75 80

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
 85 90 95
 Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 100 105

<210> 61

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105