



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월10일

(11) 등록번호 10-2703936

(24) 등록일자 2024년09월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G01N 33/68 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)

A61P 31/14 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류

G01N 33/6863 (2013.01)

A61P 11/00 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2022-7037145

(22) 출원일자(국제) 2021년03월31일

심사청구일자 2023년09월21일

(85) 번역문제출일자 2022년10월25일

(65) 공개번호 10-2022-0161387

(43) 공개일자 2022년12월06일

(86) 국제출원번호 PCT/US2021/025068

(87) 국제공개번호 WO 2021/202649

국제공개일자 2021년10월07일

(30) 우선권주장

63/003,826 2020년04월01일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

US08058402 B2

(73) 특허권자

아발로 테라퓨틱스, 인크.

미국 20850 메릴랜드 록빌 게이더 로드 540 스위트 400

(72) 발명자

네일, 개리 에이.

미국 19087 펜실베이니아 체스터브룩 1500 리버티
릿지 드라이브 스위트 321 애비 제노믹 메디신,
엘엘씨 내

자피르-라비, 인발

미국 19087 펜실베이니아 체스터브룩 1500 리버티
릿지 드라이브 스위트 321 애비 제노믹 메디신,
엘엘씨 내

(74) 대리인

양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 10 항

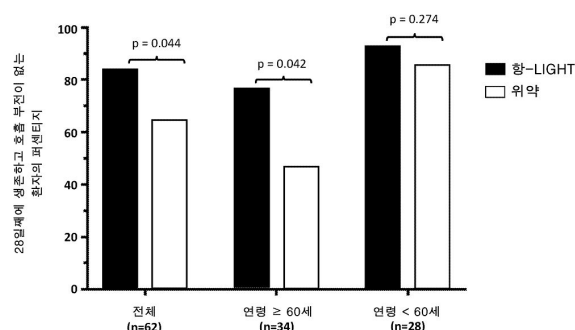
심사관 : 차명훈

(54) 발명의 명칭 과도한 유리형 LIGHT를 포함하는 방법 및 치료

(57) 요약

본 개시는 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태를 진단할 뿐만 아니라 항-LIGHT 요법의 효과를 예측하기 위해 생물학적 샘플에서 유리형(활성형) LIGHT를 검출하는 방법에 관한 것이다. 본 개시는 또한 이러한 병태를 항-LIGHT 항체로 치료하는 것에 관한 것이다. 병태는 급성 폐 손상(ALI) 및 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)을 포함하며, 선택적으로 상기 ALI 및 ARDS는 코로나바이러스 감염을 포함하는 바이러스 감염과 관련된다. 또한, 병태는 크론병 또는 크론병과 관련된 염증성 병태를 포함한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 29/00 (2023.02)
A61P 31/14 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07K 16/2875 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
G01N 2333/525 (2013.01)
G01N 2800/7095 (2013.01)

(30) 우선권주장

63/027,127 2020년05월19일 미국(US)
 63/133,636 2021년01월04일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

COVID-19와 관련된 급성 호흡곤란 증후군(ARDS) 또는 급성 폐 손상(ALI)을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 서열번호 2의 서열을 갖는 CDR-H1, 서열번호 3의 서열을 갖는 CDR-H2, 서열번호 4의 서열을 갖는 CDR-H3, 서열번호 5의 서열을 갖는 CDR-L1, 서열번호 6의 서열을 갖는 CDR-L2, 및 서열번호 7의 서열을 갖는 CDR-L3을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-LIGHT 항체를 포함하는 제약 조성물로서, 상기 방법은 치료를 필요로 하는 인간 대상체에게 유효량의 상기 항-LIGHT 항체를 투여하는 단계를 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 대상체는 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)을 갖는 것인 제약 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 대상체는 급성 폐 손상(ALI)을 갖는 것인 제약 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 대상체는 폐렴을 갖는 것인 제약 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 항-LIGHT 항체의 투여는 대상체에서 혈청 유리형-LIGHT 수준을 감소시키는 것인 제약 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 항-LIGHT 항체의 16 mg/kg의 단일 용량이 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 대상체는 코르티코스테로이드, 하이드록시클로로퀸, 및/또는 램테시비르를 포함하는 항-COVID-19 요법을 받았거나 현재 받고 있는 것인 제약 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 항-LIGHT 항체의 투여는 투여 후 28일에 및/또는 투여 후 60일에 대상체의 사망 위험을 50% 이상 감소시키는 것인 제약 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 대상체는 60세 이상인 제약 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 항-LIGHT 항체의 투여는 대상체의 호흡 부전의 위험을 감소시키는 것인 제약 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호-참조

[0002] 본 출원은 2020년 4월 1일자로 출원된 미국 가출원 번호 제63/003,826호, 2020년 5월 19일에 출원된 미국 가출원 번호 제63/027,127호, 및 2021년 1월 4일에 출원된 미국 가출원 번호 제63/133,636호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이들 각각의 내용은 모든 목적을 위해 참조로 본원에 포함된다.

[0003] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하고, 그 전체가 참조로 여기에 포함된다. 2021년 3월 26일에 생성된, 상기 ASCII 사본의 이름은 01118-0047-00PCT_US_ST25.txt이고, 크기는 27,637바이트이다.

[0004] 발명의 분야

[0005] 본 개시는 크론병(CD) 또는 크론병과 관련된 염증성 병태를 갖는 대상체, 다기관 장기 부전으로 이어질 수 있는 면역 조절장애를 갖는 대상체, 또는 COVID-19를 포함한 코로나바이러스 감염과 관련된 것을 포함하는, 급성 폐손상(ALI) 또는 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)을 갖는 대상체를 포함하는, 상승된 유리형 LIGHT 수준과 관련된 병태를 갖는 대상체를 진단 및 치료하는 방법에 관한 것이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 상기 대상체는 항-

LIGHT 항체로 치료될 수 있다. 본 개시는 또한 유리형 LIGHT를 검출하기 위한 신규 검정법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0006] 2019년 12월, 2019년 신종 코로나바이러스 2019-nCoV(SARS-CoV-2)의 확산이 높은 이환율과 사망률을 모두 유발하는 세계적 비상 사태로 부상하였다. SARS-CoV-2는 중국 우한에서 유래하였지만(Wu, F 등, *Nature* 579, 265-269 (2020)), 전 세계적으로 빠르게 확산되어 세계보건기구(WHO)에 의해 세계적 대유행병으로 지정되었다. 이 바이러스는 전염성이 높으며 세계 인구의 최대 60%가 결국 SARS-CoV-2에 감염될 수 있는 것으로 추정된다. 미국에서만 이것은 1억 8천만 명 이상의 개체를 나타낼 것이다.
- [0007] COVID-19는 SARS-CoV-2에 의해 유발되는 질환이다. COVID-19 감염의 초기 증상은 기침, 숨가쁨, 폐렴을 포함한 호흡기 증상을 동반하거나 동반하지 않는 발열을 포함한다. 대부분의 대상체에서 질병은 경미하고 스스로 제한되지만, 15% 내지 20%는 입원과 산소 요법이 필요한 중증 호흡기 질병을 경험한다.(Huang, C. 등, *Lancet* 395, 497-506 (2020)). 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)의 출현으로 인해 이러한 대상체 중 많은 사람들이 집중 치료와 환기가 필요하며, (*id.*; Graham, R. L., Donaldson, E. F. & Baric, R. S. *Nature reviews. Microbiology* 11, 836-848 (2013)), 이는 다른 바이러스성 호흡기 증후군(즉, SARS, MERS 및 H1N1)의 잘 기술되고 잠재적으로 치명적인 합병증이다. COVID-19의 다른 합병증으로는 부정맥, 쇼크, 급성 신장 손상, 급성 심장 손상, 간 기능장애 및 2차 감염을 포함한다.(Huang C, 등, *Lancet* (2020); Wang, D. 등, *JAMA* (2020)).
- [0008] 축적된 증거는 사망의 주요 원인이 사이토카인 폭풍, 급성 폐 손상, 및 치명적인 호흡 부전을 초래하는 급성 호흡기 질환 증후군(ARDS)을 유발하는 촉발된 면역 반응임을 시사한다. 회복된 대상체에서도 오래 지속되고 쇠약해지는 후유증이 있을 수 있다. COVID-19 관련된 과염증 및 ARDS를 제어할 사이토카인-중화 치료제가 시급히 필요하다.
- [0009] COVID-19 및 기타 인간 코로나 호흡기 바이러스(hCoV) 감염에서, ARDS는 "사이토카인 폭풍"으로 명명된 과도한 전-염증성 사이토카인 및 케모카인의 방출에 의해 나타나는 조절되지 않는 과염증성 반응의 결과인 것으로 보인다. (Channappanavar, R. & Perlman, S. *Seminars in immunopathology* 39, 529-539, (2017); Mehta, P. *The Lancet* (2020)). 사이토카인 및 케모카인은 바이러스 감염 동안 면역 및 면역병리학에서 중요한 역할을 하는 것으로 오랫동안 여겨져 왔다. 신속하고 잘 조정된 선천성 면역 반응은 바이러스 감염에 대한 첫 번째 방어선이지만, 조절되지 않고 과도한 면역 반응은 면역병리를 유발할 수 있다. (Fehr, A. R., Channappanavar, R. & Perlman, S. *Annual review of medicine* 68, 387-399 (2017); Channappanavar, R. 등 *Cell host & microbe* 19, 181-193 (2016)). SARS 및 MERS 기간 동안 폐 병리학에서 전-염증성 사이토카인 및 케모카인의 관련성에 대한 직접적인 증거는 없지만, 중증 질환을 가진 대상체의 상관관계가 있는 증거는 hCoV 발병에서 과염증 반응의 역할을 시사한다. (Channappanavar, *Seminars in immunopathology* 39, 529-539 (2017); Mehta (2020); Sandoval-Montes, C. & Santos-Argumedo, L. *Journal of leukocyte biology* 77, 513-521 (2005); Xu 등, *Microbiol* 6(10):130 (2019)).
- [0010] COVID-19 감염에 있어서 사이토카인 폭풍은 초기의 빠른 바이러스 복제로 인한 것으로 여겨지며, 이는 면역저하된 대상체에서 더 가능성이 높을 수 있다. SARS-CoV 및 MERS-CoV와 같은 병원성 인간 코로나바이러스의 주목할 만한 특징은 두 바이러스 모두 시험관 내 및 생체 내 감염 후 매우 일찍 높은 역가로 복제한다는 것이다. (Gralinski, L. E. & Baric, R. S. *The Journal of pathology* 235, 185-195 (2015)). 이러한 높은 복제는 감염된 상피 세포에 의해 향상된 세포변성 효과 및 더 높은 수준의 전-염증성 사이토카인 및 케모카인 생산으로 이어질 수 있다. (Xiao, F. 등 *Gastroenterology* (2020)). 이러한 사이토카인 및 케모카인은 결국 염증성 세포가 폐로 대량으로 침투하도록 조정한다. (Gralinski, L. E. & Baric, R. S. *The Journal of pathology* 235, 185-195 (2015)). 인간 및 실험 동물에서 hCoV 감염에 대한 연구는 높은 SARS-CoV 및 MERS-CoV 역가와 질병 중증도 사이에 강한 상관관계가 있음을 입증하였다. 감염은 또한 사이토카인(예를 들어, IL4 및 IL10)의 분비를 증가시키는 것으로 보이며, 이는 결국 T 세포 활성화를 증가시킬 수 있다. (Sandoval-Montes (2005); Xu, Z. 등 *The Lancet. Respiratory medicine* (2020)). 따라서, 폐에서 조직 손상 및 혈관 투과성을 유도하는 사이토카인 폭풍은 부분적으로 사이토카인의 증가된 발현과 T 세포 활성화에 의해 매개될 가능성이 있다.
- [0011] 또한, 보고는 ARDS의 결과인 것으로 알려진 폐(허파) 섬유증은 알려진 COVID-19 감염 합병증임을 나타낸다. (Huang, C. 등 *Lancet* 395, 497-506 (2020)).
- [0012] 인간 및 동물 연구 둘 다 hCoV 감염 후 폐에서 염증성 단핵구-대식세포 및 호중구의 축적을 입증한다. 이러한 세포는 인간 및 동물 모델 둘 다에서 관찰되는 hCoV 치명적인 질환과 관련된 사이토카인 및 케모카인의 주된 공

급원이다. (Channappanavar, *Seminars in immunopathology* (2017)).

- [0013] COVID-19 치료의 주요 초점은 적절한 항바이러스 및 백신 접종 접근법의 개발이지만, 현재 COVID-19와 관련된 ARDS의 치료를 위한 확립된 요법은 존재하지 않는다. 사이토카인 폭풍을 표적화하는 제제에는 IL-1 β 및 IL-6 길항제를 포함한 사이토카인-유도 요법이 포함되고; 그러나, 사이토카인 폭풍과 관련된 ALI의 치료 및/또는 예방에 대해 확립된 단일 요법은 없다. COVID-19 관련된 급성 폐 손상(ALI) 및 ARDS에 대한 안전하고 효과적인 요법의 개발은 이러한 세계적 대유행병의 사망률 및 감염 후 이환율을 유의하게 줄이고 의료 시스템에 가해지는 심각한 부담을 완화시킬 수 있다.
- [0014] 또한, 사례 검출을 허용한 COVID-19의 초기 임상 징후는 폐렴이었다(Chan, JF, 등, *Lancet* (2020)). COVID-19 폐렴의 합병증에는 급성 호흡곤란 증후군(ARDS), 부정맥, 쇼크, 급성 신장 손상, 급성 심장 손상, 간 기능장애 및 2차 감염이 포함된다 (Huang C, 등, *Lancet* (2020); Wang, D. 등, *JAMA* (2020)). COVID-19에서 사망의 주요 원인은 사이토카인 폭풍, 급성 폐 손상 및 ARDS를 유발하는 조절되지 않은 과면역 반응인 것으로 보인다. COVID-19 환자의 15 내지 20%는 입원 및 산소 요법이 필요한 중증 호흡기 질병을 경험한다 (Huang C, 등, *Lancet* (2020)). 현재 COVID-19 환자에서 COVID-19 폐렴이 ARDS로 진행되는 것을 예방하기 위한 치료는 없다.
- [0015] 크론병(CD)은 위장관의 특발성, 만성, 염증성 병태로, 이는 합병증에 대한 위험이 높고 외과적 개입이 필요하다. 크론병은 유아기부터 성인 후반까지 거의 언제든지 임상적으로 명백해질 수 있는 평생의 장애이다. (Freeman, Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease, *World J. Gastroenterol.*, 2014;20(1);31-36). 질환을 검출 또는 진단하는 전형적인 연령은 일반적으로 10대 후반과 20대 초반이며, 지난 20 내지 30년 동안 크론병 환자의 80% 이상이 40세 이전에 진단된다. (Freeman 2014).
- [0016] 크론병은 전체 위장관에 영향을 미칠 수 있다. (Shi 및 Ng, The state of the art on treatment of Crohn's disease, *J. Gastroenterol.*, 2018;53;989-998). 대부분의 환자는 진단 후 10년 동안 만성 간헐적 경과를 보인다. 질환은 진행성인 것처럼 보이지만, 약물의 사용 또는 외과적 개입으로 진행 속도가 변경되거나 느려질 수 있다. (Freeman 2014). 일반적인 증상은 설사, 복통, 직장 출혈, 발열, 체중 감소 및 피로를 포함한다. (Veauthier 및 Hornecker, Crohn's Disease: Diagnosis and Management, *Am. Fam. Physician*, 2018;98(11);661-669).
- [0017] 코르티코스테로이드 및 티오피린이 주요 치료제로 남아 있는 반면, 항-TNF 제제는 질환 경과 초기에 점점 더 많이 처방되고 있다. (Shi 및 Ng 2018). 항-TNF 요법은 예후가 좋지 않을 위험이 높은 환자에게 권장된다. (Shi 및 Ng 2018). 그러나, 항-TNF 요법에 대한 1차 무반응 또는 2차 반응 상실은 환자의 많은 비율에서 발생한다. (Shi 및 Ng 2018). 따라서, 새롭고 개선된 요법이 필요하다.
- [0018] TNFSF14(종양 괴사 인자 슈퍼패밀리 구성원 14)라고도 알려진 중요한 면역조절 사이토카인인 LIGHT("림포독신(Lymphotoxin)과 상동성이며, 유도성(Inducible) 발현을 나타내고, T 림프구(T lymphocyte) 상에 발현되는 수용체인 HVEM(헤르페스바이러스 세포내 침투 매개체(herpesvirus entry mediator))에 결합하기 위해 HSV 당단백질(Glycoprotein) D와 경쟁한다."의 약어)는 바이러스 감염 동안 높은 수준으로 분비되며, 이는 ARDS-관련된 폐 섬유증 및 사이토카인 폭풍을 지원한다. (Xu, W. 등 *Frontiers in Microbiology* 10, 130 (2019)). 호중구 및 대식세포는 높은 수준의 LIGHT 및 TNF를 발현하며, 이러한 염증성 사이토카인의 주요 공급원이다. (Kwon, B. S. 등 *The Journal of Biological Chemistry* 272, 14272-14276 (1997)).
- [0019] LIGHT(TNFSF 14)는 종양 괴사 인자 슈퍼패밀리에 속하며, 이는 활성화된 T 세포, 단핵구-대식세포 및 추가적 유형의 항원 제시 세포에 의해 발현된다. LIGHT는 면역 시스템의 "주 조정자(Master Regulators)" 중 하나로 간주되며, 이는 면역 반응을 제어하는 커뮤니케이션 시스템에서 핵심적인 역할을 한다. LIGHT는 이중 작용 메커니즘을 가지며; T 세포 및 B 세포 모두를 활성화시킬 뿐만 아니라 다른 염증성 사이토카인을 상향조절함으로써 그 효과를 발휘한다.
- [0020] LIGHT는 2개의 주요 수용체인 헤르페스바이러스 세포내 침투 매개체(HVEM) 및 림포독신 β 수용체(LT β R)를 활성화시키며, 둘 다 폐 상피 세포 상에서 발현된다. 감염 초기에 호중구 및 대식세포에서 방출된 LIGHT는 세포 수용체에 결합하고, 이는 염증성 세포 침윤을 유발하며, 높은 수준의 TNF 및 추가의 전-염증성 사이토카인을 방출한다. LIGHT는 또한 전염증 및 조직 손상 효과를 유도하는 T 세포 활성화에서 공동-자극 역할을 한다. (Ware, C. F. *Advances in experimental medicine and biology* 647, 146-155 (2009); Ware, C. F. *Immunological reviews* 223, 186-201 (2008)). 따라서, LIGHT는 크론병, IBD, 류마티스 관절염 및 섬유증과 같은 많은 면역-매개 병리학에서 역할을 한다. LIGHT에 대한 추가 수용체는 LIGHT에 결합하고 수용체 결합과 경쟁하여 이의 활

성을 간섭하는 디코이 수용체(DcR3로 명명됨)이다. (Steinberg, M. W. 등, M. *Seminars in immunopathology* 31, 207-221 (2009); Wroblewski, V. J. 등 *Biochemical pharmacology* 65, 657-667 (2003)). 과염증 및 사이토카인 폭풍 병태에서, DcR3는 압도되어 DCR3-유리형(활성) LIGHT를 생성할 가능성이 높다.

[0021] LIGHT는 바이러스성 폐렴에서 중요한 역할을 하는 것으로 나타났다. LIGHT 단백질은 건강한 대조군과 비교하여 이들 대상체에서 상승된 TNF 패밀리와 IL-1 유전자의 패밀리와 동족 단백질의 일부로서, 바이러스 감염에 의해 유발된 중증 폐렴을 나타내는 대상체의 PBMC에서 상승된 것으로 보고되었다. (Xu (2019)). LIGHT 수준은 질환 중증도와 상관관계가 있으며, 질환이 경증에서 중증으로 진행됨에 따라 LIGHT 수준은 상승하였다.

[0022] 폐에서 LIGHT의 높은 수준은 폐 섬유증의 유발인자(driver)일 수 있다. 폐포 및 간질 섬유증은 ARDS의 특징이고, (Marshall, R., Bellington, G. & Laurent, G. *Thorax* 53, 815-817 (1998)) 추가 폐 손상의 원인이며, 지지적인 기계적 환기가 필요하다. 과활성화된 섬유아세포는 폐 섬유증의 주요 원인이다. 감염 후, 섬유아세포는 증식하고, 근섬유아세포로 분화되어 폐포 공기공간(alveolar airspace)으로 이동한다. 과활성화된 근섬유아세포는 세포의 기질을 분비하고, 기저막에 부착물을 형성한다. 결과적으로, 이 과정은 불규칙한 세포의 기질을 가진 폐포 공간의 폐색을 초래한다. (Quesnel, C. 등 *The European respiratory journal* 35, 1312-1321 (2010)). LIGHT는 여러 메커니즘에서 폐 섬유증을 지원한다. 최근에 da Silva 등(da Silva Antunes, R., Mehta, A. K., Madge, L., Tocker, J. & Croft, M. *Front Immunol* 9, 576 (2018))은 폐 섬유증 과정에서 섬유아세포 증식을 촉진하는 수용체 LTβR을 통한 LIGHT의 역할을 기술하였다.

[0023] LIGHT의 유전적 결핍 및 이의 두 수용체에 결합하는 LIGHT 차단은 중증 천식 모델 및 특발성 폐 섬유증 모델에서 알레르겐-챌린지된 마우스의 폐 조직 리모델링 및 섬유증을 강력하게 감소시켰다. (Doherty, T. A. 등 *Nature medicine* 17, 596-603, (2011)). 중화시킨 LIGHT는 감소된 섬유증 표현형을 입증한다. (Da Silva (2018); Herro, R. & Croft, M. *Pharmacol Res* 104, 151-155(2016)). 섬유증에 대한 치료로서 LIGHT를 중화시키는 이러한 전략은 ARDS 유래 섬유증과 관련이 있어야 한다. 높은 LIGHT 수준은 스테로이드-내성 폐 염증을 지원하는 LTβR 및 HVEM(TNFRSF14)을 통해 시험관 내 기관지 및 폐포 상피 세포에 의한 높은 사이토카인 분비를 유도한다. (da Silva Antunes, R., Madge, L., Soroosh, P., Tocker, J. & Croft, M. *Journal of immunology* (Baltimore, Md.: 1950) 195, 2429-2441(2015); Herro, R., Da Silva Antunes, R., Aguilera, A. R., Tamada, K. & Croft, M. *The Journal of allergy and clinical immunology* 136, 757-768 (2015)).

[0024] LIGHT는 점막 염증 및 염증성 장 질환(IBD) 발병에서 중요한 매개체로서 역할을 한다 (Cohavy 등, LIGHT expression by mucosal T cells may regulate IFN-gamma expression in the intestine, *J. Immunol.*, 2004;173(1):251-8; Ware, CF, Network Communications: Lymphotoxins, LIGHT and TNF, *Annual Rev. Immunol.*, 2005: 23:787-819; Cohavy 등, LIGHT is constitutively expressed on T and NK cells in the human gut and can be induced by CD2-mediated signaling, *J. Immunol.*, 2005;174:646-53; Wang 등, The critical role of LIGHT in promoting intestinal inflammation and Crohn's disease, *J. Immunol.*, 2005;174;8173-82). 인간 LIGHT 유전자는 CD의 발병과 관련된 영역인 염색체 19p13.3에 매핑된다 (Granger 등, Genomic characterization of light reveals linkage to an immune response locus on chromosome 19p13.3 and distinct isoforms generated by alternate splicing or proteolysis, *J. Immunol.*, 2001;167:5122-28; Rioux 등, Genome wide search in Canadian families with inflammatory bowel disease reveals two novel susceptibility loci, *Am. J. Hum. Genet.*, 2000;66:1863-70). LIGHT가 세포 면역 반응 동안 중요한 전-염증성 신호를 제공한다는 개념은 IBD 환자에 대한 연구에 의해 강화되었다. LIGHT 메신저 리보핵산(RNA)은 소장염 증성 부위의 생검에서 상향조절된다 (Cohavy 등, LIGHT is constitutively expressed on T and NK cells in the human gut and can be induced by CD2-mediated signaling, *J. Immunol.*, 2005;174:646-53).

[0025] 디코이 수용체 3은 TNF 슈퍼패밀리(TNFRSF6B)에 속한다 (Yu 등, A newly identified member of tumor necrosis factor receptor superfamily (TR6) suppresses LIGHT-mediated apoptosis, *J. Biol. Chem.*, 1999: 274(20):13733-6). 이는 리간드 결합을 위해 사멸 수용체와 경쟁하는 디코이 수용체로서 작용하며, Fas 리간드(FasL)- 및 LIGHT-매개 세포 사멸 및 T 세포 활성화를 억제하는 조절 역할을 할 뿐만 아니라 TNF-유사 리간드 1A(TL1A)의 중화를 통해 혈관신생을 유도하는 것으로 추정된다 (Yu 등 1999). 디코이 수용체 3은 CD 환자의 회장 표본의 상피층에서, 활성 염증성 부위 및 비활성 부위 모두에서 과발현된다. 디코이 수용체 3 혈청 수준은 건강한 대조군과 비교하여 활성 및 비활성 CD 환자에서 유의하게 상승하였다. 장 상피 세포에서 DcR3의 발현은 TNFα에 의해 유도된다. 증가된 DcR3 발현은 핵인자 카파 B(NF-κB)의 활성화와 관련되어 있으며, CD95L-유도된 아포토시스로부터 장 상피 세포 및 고유관 T 세포의 보호를 초래한다 (Funke 등, Functional characterisation of decoy receptor 3 in Crohn's disease. *Gut*, 2009: Apr;58(4):483-91). DcR3의 결합 변이체가 최근 소아 발

병 IBD 환자에서 관찰되었으며(Cardinale 등, Targeted resequencing identifies defective variants of decoy receptor 3 in pediatric-onset inflammatory bowel disease, *Genes Immun.* 2013: Oct;14(7):447-52), 이는 잠재적으로 TNF 및 LIGHT의 효과를 조절함으로써 DcR3에 대한 중요한 보호 역할을 추가로 시사한다.

[0026] 전술된 IBD의 발병에 있어서 LIGHT 및 DcR3의 역할은 DcR3에서 기능 상실 돌연변이의 유무에 관계없이 CD 환자에서 항-LIGHT 단클론성 항체의 연구에 대한 근거를 제공한다.

[0027] 현재 이용가능한 대부분의 검정은 DcR3를 포함하여 이의 수용체에 결합된 LIGHT를 포함하는 총(total) LIGHT만을 측정한다. 총 LIGHT는 유리형, 비결합형 LIGHT일 수 있는, 질환을 유발하는 LIGHT의 수준에 대한 정확한 그림을 제공하지 못할 수 있다. 따라서, 유리형 LIGHT만을 측정하는 개선된 LIGHT 검정이 필요하다.

발명의 내용

[0028] 본 발명의 요약

[0029] 본 개시는 예를 들어 하기 구현에 중 임의의 하나 또는 조합을 포함한다:

[0030] 구현예 1. 대상체의 생물학적 샘플에서 유리형 LIGHT의 존재를 검출하는 방법으로서,

[0031] (a) 생물학적 샘플을 적어도 하나의 항-LIGHT 항체와 접촉시키는 단계;

[0032] (b) 생물학적 샘플을 인큐베이션하여 항-LIGHT 항체를 유리형 LIGHT에 결합시키는 단계; 및

[0033] (c) 생물학적 샘플에서 항-LIGHT 항체와 유리형 LIGHT 사이에 형성된 복합체의 존재를 검출하는 단계;

[0034] 를 포함하는, 방법.

[0035] 구현예 2. 대상체에서 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태를 진단하는 방법으로서,

[0036] (a) 생물학적 샘플을 적어도 하나의 항-LIGHT 항체와 접촉시키는 단계;

[0037] (b) 생물학적 샘플을 인큐베이션하여 항-LIGHT 항체를 유리형 LIGHT에 결합시키는 단계; 및

[0038] (c) 생물학적 샘플에서 항-LIGHT 항체와 유리형 LIGHT 사이에 형성된 복합체의 존재를 검출하는 단계; 및

[0039] (d) 대조군과 비교하여 더 높은 수준의 유리형 LIGHT가 검출되는 경우, 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태를 갖는 것으로 대상체를 진단하는 단계;

[0040] 를 포함하는, 방법.

[0041] 구현예 3. 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태를 치료하는 방법으로서, 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 항-LIGHT 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0042] 구현예 4. 치료를 필요로 하는 대상체에서 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태를 치료하는 방법으로서,

[0043] (a) 대상체로부터 분리된 생물학적 샘플을 제1 항-LIGHT 항체와 접촉시키는 단계;

[0044] (b) 생물학적 샘플을 인큐베이션하여 제1 항-LIGHT 항체를 유리형 LIGHT에 결합시키는 단계;

[0045] (c) 생물학적 샘플에서 제1 항-LIGHT 항체와 유리형 LIGHT 사이에 형성된 복합체의 존재를 검출하는 단계; 및

[0046] (d) 유효량의 제2 항-LIGHT 항체를 대상체에게 투여하는 단계로서, 상기 제1 및 제2 항체는 상이하고, 이에 따라 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태를 치료하는, 단계;

[0047] 를 포함하는, 방법.

[0048] 구현예 5. 구현예 2 내지 4 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태는 하기 중 임의의 하나 이상을 포함하는 것인, 방법:

[0049] (a) 염증으로서, 선택적으로 상기 염증은 과염증인것인, 염증;

[0050] (b) 다기관 장기 부전으로 이어지는 면역 조절장애;

[0051] (c) 급성 폐 손상(ALI)으로서, 선택적으로 상기 ALI는 코로나바이러스 감염을 포함하는 박테리아 또는 바이러스 감염과 관련된 것인, 급성 폐 손상(ALI);

[0052] (d) 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)으로서, 선택적으로 상기 ARDS는 코로나바이러스 감염을 포함하는 박테리아 또

는 바이러스 감염과 관련된 것인, 급성 호흡곤란 증후군(ARDS);

[0053] (e) 조직 손상 및 혈관 투과성을 유발하는 사이토카인 폭풍;

[0054] (f) 감염 후 폐 섬유증; 및

[0055] (g) 폐렴으로서, 선택적으로 상기 폐렴은 코로나바이러스 감염을 포함하는 박테리아 또는 바이러스 감염과 관련된 것인, 폐렴.

[0056] 구현예 6. 구현예 2, 4, 및 5 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 유리형 LIGHT의 검출은 항-LIGHT 항체로 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태의 치료가 효과적인 것임을 나타내는 것인, 방법.

[0057] 구현예 7. 구현예 3 내지 6 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 대상체에게 투여된 항-LIGHT 항체는 T 세포 활성화화를 억제하는 것인, 방법.

[0058] 구현예 8. 구현예 3 내지 7 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 대상체에게 투여된 항-LIGHT 항체는 사이토카인의 증가된 발현을 억제하는 것인, 방법.

[0059] 구현예 9. 구현예 3 내지 8 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 대상체에게 투여된 항-LIGHT 항체는 대상체의 사망 또는 이환의 위험을 감소시키는 것인, 방법.

[0060] 구현예 10. 구현예 3 내지 9 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 대상체에게 투여된 항-LIGHT 항체는 ARDS로의 진행을 방지하는 것인, 방법.

[0061] 구현예 11. 구현예 3 내지 10 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 대상체에게 투여된 항-LIGHT 항체는 대상체의 환기/삽관의 필요성을 방지하는 것인, 방법.

[0062] 구현예 12. 항-LIGHT 항체를 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 중증 COVID-19 폐렴을 치료하는 방법.

[0063] 구현예 13. 항-LIGHT 항체를 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 COVID-19 폐렴과 관련된 급성 염증성 질환을 치료하는 방법.

[0064] 구현예 14. 항-LIGHT 항체를 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 COVID-19 폐렴과 관련된 호흡 부전을 치료하는 방법.

[0065] 구현예 15. 항-LIGHT 항체를 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 사이토카인 폭풍을 치료하는 방법.

[0066] 구현예 16. 항-LIGHT 항체를 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 조절되지 않는 과면역 반응(때때로 "사이토카인 폭풍"으로 지칭됨)을 치료하는 방법.

[0067] 구현예 17. 항-LIGHT 항체를 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 급성 호흡기 질환 증후군(ARDS)을 치료하는 방법.

[0068] 구현예 18. 구현예 1 및 2 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 항-LIGHT 항체는 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 아미노산 서열의 하기 세트 중 하나를 함께 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 것인, 방법:

[0069] (a) 서열번호 10, 11, 12, 13, 14, 및 15;

[0070] (b) 서열번호 16, 17, 18, 19, 20, 및 21;

[0071] (c) 서열번호 22, 23, 24, 25, 26, 및 27;

[0072] (d) 서열번호 28, 29, 30, 31, 32, 및 33;

[0073] (e) 서열번호 34, 35, 36, 37, 38, 및 39;

[0074] (f) 서열번호 40, 41, 42, 43, 44, 및 45;

[0075] (g) 서열번호 46, 47, 48, 49, 50, 및 51; 및

[0076] (h) 서열번호 52, 53, 54, 55, 56, 및 57.

- [0077] 구현예 19. 구현예 4에 있어서, 상기 제1 항-LIGHT 항체는 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 아미노산 서열의 하기 세트:
- [0078] (a) 서열번호 10, 11, 12, 13, 14, 및 15;
- [0079] (b) 서열번호 16, 17, 18, 19, 20, 및 21;
- [0080] (c) 서열번호 22, 23, 24, 25, 26, 및 27;
- [0081] (d) 서열번호 28, 29, 30, 31, 32, 및 33;
- [0082] (e) 서열번호 34, 35, 36, 37, 38, 및 39;
- [0083] (f) 서열번호 40, 41, 42, 43, 44, 및 45;
- [0084] (g) 서열번호 46, 47, 48, 49, 50, 및 51; 및
- [0085] (h) 서열번호 52, 53, 54, 55, 56, 및 57,
- [0086] 중 하나를 함께 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하고;
- [0087] 상기 제2 항-LIGHT 항체는 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3의 상기 (a) 내지 (h) 또는 서열번호 2, 3, 4, 5, 6, 및 7의 세트 중 어느 하나를 함께 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 것인, 방법.
- [0088] 구현예 20. 구현예 3항 및 5 내지 17 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에게 투여되는 항-LIGHT 항체는 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 아미노산 서열의 하기 세트 중 하나를 함께 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 것인, 방법:
- [0089] (a) 서열번호 2, 3, 4, 5, 6, 및 7;
- [0090] (b) 서열번호 10, 11, 12, 13, 14, 및 15;
- [0091] (c) 서열번호 16, 17, 18, 19, 20, 및 21;
- [0092] (d) 서열번호 22, 23, 24, 25, 26, 및 27;
- [0093] (e) 서열번호 28, 29, 30, 31, 32, 및 33;
- [0094] (f) 서열번호 34, 35, 36, 37, 38, 및 39;
- [0095] (g) 서열번호 40, 41, 42, 43, 44, 및 45;
- [0096] (h) 서열번호 46, 47, 48, 49, 50, 및 51; 및
- [0097] (i) 서열번호 52, 53, 54, 55, 56, 및 57.
- [0098] 구현예 21. 구현예 1 내지 20 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 항체는 WO 2015/107331에 기재된 항체 1C02, 13H04, 31A10, 1C06, 98C07, 18E04, 42A02, 29C09, 14B09, 117C06, 114F05, 또는 62C01 중 어느 하나의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 아미노산 서열을 포함하는 것인, 방법.
- [0099] 구현예 22. 구현예 2 내지 21 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태는 코로나 바이러스 감염인 것인, 방법.
- [0100] 구현예 23. 구현예 22에 있어서, 상기 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태는 COVID-19 감염인 것인, 방법.
- [0101] 구현예 24. 구현예 23에 있어서, 상기 코로나바이러스 감염은 MERS-CoV 또는 SARS-CoV 감염인 것인, 방법.
- [0102] 구현예 25. 구현예 2 내지 24 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태는 크론병 또는 크론병과 관련된 염증성 병태인 것인, 방법.
- [0103] 구현예 26. 구현예 1 내지 25 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 투여되는 항-LIGHT 항체는 각각 서열번호 2, 3, 4, 5, 6, 및 7의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 것인, 방법.
- [0104] 구현예 27. 구현예 1 내지 26 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 항-LIGHT 항체의 약 16 mg/kg의 단일 용량이 투여되는 것인, 방법.

- [0105] 구현예 28. 구현예 1 내지 27 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 대상체는 항-COVID-19 요법을 받았거나 현재 받고 있으며, 선택적으로 상기 요법은 코르티코스테로이드, 하이드록시클로로퀸, 및/또는 램데시비르인 것인, 방법.
- [0106] 구현예 29. 구현예 28에 있어서, 상기 코르티코스테로이드의 용량은 고용량으로 간주되는 것인, 방법.
- [0107] 구현예 30. 구현예 1 내지 29 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 대상체는 인간인 것인, 방법.
- [0108] 구현예 31. 구현예 1 내지 30 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 대상체는 선택적으로 코로나바이러스 감염에 의해 유발된 호흡기 질환을 가진 것인, 방법.
- [0109] 구현예 32. 구현예 1 내지 31 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 대상체는 폐렴을 가진 것인, 방법.
- [0110] 구현예 33. 구현예 1 내지 32 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 대상체는 급성 폐 손상(ALI)을 가진 것인, 방법.
- [0111] 구현예 34. 구현예 1 내지 33 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 대상체는 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)을 가진 것인, 방법.
- [0112] 구현예 35. 구현예 1 내지 34 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 대상체는 경증 코로나바이러스 감염을 가진 것인, 방법.
- [0113] 구현예 36. 구현예 1 내지 35 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 대상체는 중등도 코로나바이러스 감염을 가진 것인, 방법.
- [0114] 구현예 37. 구현예 1 내지 36 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 대상체는 중증 코로나바이러스 감염을 가진 것인, 방법.
- [0115] 구현예 38. 구현예 1 내지 37 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 대상체는 코로나바이러스 감염의 초기 감염(I기)에 있는 것인, 방법.
- [0116] 구현예 39. 구현예 1 내지 38 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 대상체는 코로나바이러스 감염의 폐 단계(II기)에 있는 것인, 방법.
- [0117] 구현예 40. 구현예 1 내지 39 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 대상체는 코로나바이러스 감염의 과염증 단계(III기)에 있는 것인, 방법.
- [0118] 구현예 41. 구현예 1 내지 40 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 대상체는 소아 대상체인 것인, 방법.
- [0119] 구현예 42. 구현예 1 내지 41 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 대상체는 성인인 것인, 방법.
- [0120] 구현예 43. 항-LIGHT 항체 및 상기 방법을 수행하기 위한 시약을 포함하는 구현예 1 내지 3, 5 내지 18, 및 20 내지 42 중 어느 한 구현예의 방법에 사용하기 위한 키트.
- [0121] 구현예 44. 제1 항-LIGHT 항체 및 제2-LIGHT 항체, 및 상기 방법을 수행하기 위한 시약을 포함하는 구현예 4 및 19 중 어느 한 구현예의 방법에 사용하기 위한 키트로서, 상기 제1 및 제2 항체는 상이한 것인, 키트.
- [0122] 구현예 45. 구현예 43에 있어서, 상기 항-LIGHT 항체가 부착되는 고체상을 추가로 포함하는 것인, 키트.
- [0123] 구현예 46. 구현예 44에 있어서, 상기 제1 항-LIGHT 항체가 부착되는 고체상을 추가로 포함하는 것인, 키트.
- [0124] 구현예 47. 구현예 43 또는 44에 있어서, 상기 생물학적 샘플로부터 유래된 유리형 LIGHT가 부착되는 고체상을 추가로 포함하는 것인, 키트.
- [0125] 구현예 48. 대상체로부터의 유리형 LIGHT를 함유하는 것으로 의심되는 샘플에서 유리형/비-결합형 종양 괴사 인자 슈퍼패밀리 구성원 14(TFSF14 또는 LIGHT)의 양을 결정하는 방법으로서,
- [0126] (a) 유리형 LIGHT에는 특이적으로 결합하지만 결합형 LIGHT에는 결합하지 않는 유리형 LIGHT에 대한 포획 분자와 샘플을 접촉시키는 단계;
- [0127] (b) 샘플을 인큐베이션하여 포획 분자를 유리형 LIGHT에 결합시키는 단계;
- [0128] (c) 포획 분자에 대한 유리형 LIGHT의 결합을 검출하고, 샘플에서 유리형 LIGHT의 양을 결정하는 단계

- [0129] 를 포함하는, 방법.
- [0130] 구현예 49. 구현예 48에 있어서, 상기 포획 분자는 항체이고, 선택적으로 상기 항체는 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 아미노산 서열의 하기 세트 중 하나를 함께 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항-LIGHT 항체를 포함하는 것인, 방법:
- [0131] (a) 서열번호 10, 11, 12, 13, 14, 및 15;
- [0132] (b) 서열번호 16, 17, 18, 19, 20, 및 21;
- [0133] (c) 서열번호 22, 23, 24, 25, 26, 및 27;
- [0134] (d) 서열번호 28, 29, 30, 31, 32, 및 33;
- [0135] (e) 서열번호 34, 35, 36, 37, 38, 및 39;
- [0136] (f) 서열번호 40, 41, 42, 43, 44, 및 45;
- [0137] (g) 서열번호 46, 47, 48, 49, 50, 및 51; 및
- [0138] (h) 서열번호 52, 53, 54, 55, 56, 및 57.
- [0139] 구현예 50. 구현예 48 내지 49 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 포획 분자는 유리형 LIGHT에는 특이적으로 결합하지만 LIGHT/DcR3 복합체, 또는 LIGHT/HVEM 복합체, 또는 LIGHT/LT β R 복합체에는 결합하지 않는, 방법.
- [0140] 구현예 51. 구현예 48 내지 50 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 포획 분자는 LIGHT가 DcR3에 결합하는 부위에서 또는 LIGHT가 DcR3에 결합하는 부위의 부근에서 유리형 LIGHT에 특이적으로 결합하는 것인, 방법.
- [0141] 구현예 52. 구현예 51에 있어서, 상기 포획 분자는 LIGHT가 DcR3에 결합하는 부위에서 유리형 LIGHT에 특이적으로 결합하는 것인, 방법.
- [0142] 구현예 53. 구현예 48 내지 52 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 검출 분자가 제공되고, 상기 검출 분자는 포획 분자가 결합하는 부위와 상이한 부위에서 LIGHT에 결합하는 것인, 방법.
- [0143] 구현예 54. 구현예 48 내지 53 중 어느 한 구현예에 있어서, 샘플에서 유리형 및 총 LIGHT의 양을 비교하는 단계를 추가로 포함하는 것인, 방법.
- [0144] 구현예 55. 구현예 48 내지 54 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 포획 분자는 항체인 것인, 방법.
- [0145] 구현예 56. 구현예 48 내지 55 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 포획 분자는 단클론성, 다클론성, 키메라, 단일 사슬, 이중 특이성 또는 이중-효능, 유인원화된(simianized), 인간 및 인간화된 항체로부터 선택되는 항체인 것인, 방법.
- [0146] 구현예 57. 구현예 48 내지 56 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 포획 항체는 단클론성 항체인 것인, 방법.
- [0147] 구현예 58. 구현예 48 내지 57 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 포획 항체는 지지체(예를 들어, Simoa 플랫폼 내의 나노입자)에 결합되는 것인, 방법.
- [0148] 구현예 59. 구현예 48 내지 58 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 포획 항체는 Enzo ALX-804-841-C100인 것인, 방법.
- [0149] 구현예 60. 구현예 48 내지 59 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 검출 분자는 항체인 것인, 방법.
- [0150] 구현예 61. 구현예 48 내지 60 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 검출 분자는 단클론성 항체인 것인, 방법.
- [0151] 구현예 62. 구현예 48 내지 61 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 포획 항체는 Enzo ALX-804-841-C100이고, 검출 항체는 ProSci RF16062인 것인, 방법.
- [0152] 구현예 63. 구현예 48 내지 62 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 샘플은 혈청, 혈장, 타액 또는 대변인 것인, 방법.
- [0153] 구현예 64. 구현예 48 내지 63 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 샘플은 혈청 샘플인 것인, 방법.
- [0154] 구현예 65. 항-LIGHT 항체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 크론병 또는 크론병과 관련된 염증성 병태를 치료하는 방법으로서, 상기 항-LIGHT 항체는 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, 및

CDR-L3 아미노산 서열의 하기 세트 중 하나를 함께 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 것인, 방법:

- [0155] (a) 서열번호 2, 3, 4, 5, 6, 및 7;
- [0156] (b) 서열번호 10, 11, 12, 13, 14, 및 15;
- [0157] (c) 서열번호 16, 17, 18, 19, 20, 및 21;
- [0158] (d) 서열번호 22, 23, 24, 25, 26, 및 27;
- [0159] (e) 서열번호 28, 29, 30, 31, 32, 및 33;
- [0160] (f) 서열번호 34, 35, 36, 37, 38, 및 39;
- [0161] (g) 서열번호 40, 41, 42, 43, 44, 및 45;
- [0162] (h) 서열번호 46, 47, 48, 49, 50, 및 51; 및
- [0163] (i) 서열번호 52, 53, 54, 55, 56, 및 57.
- [0164] 구현예 66. 구현예 25 또는 65에 있어서, 상기 항-LIGHT 항체의 1.0 mg/kg의 용량이 14일마다 투여되는 것인, 방법.
- [0165] 구현예 67. 구현예 25 또는 65에 있어서, 상기 항-LIGHT 항체의 3.0 mg/kg의 용량이 14일마다 투여되는 것인, 방법.
- [0166] 구현예 68. 구현예 65 내지 67 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 대상체는 인간인 것인, 방법.
- [0167] 구현예 69. 구현예 65 내지 68 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 대상체는 성인인 것인, 방법.
- [0168] 구현예 70. 구현예 65 내지 69 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 대상체는 초기 반응이 없거나 유도에 대한 초기 반응 후속 반응이 상실됨에 따라 항-TNF α 단클론성 항체 치료의 승인된 치료적 용량으로 치료에 실패한 것인, 방법.
- [0169] 구현예 71. 구현예 65 내지 70 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 항-LIGHT 항체의 투여는 대상체의 CDAI 점수를 감소시키는 것인, 방법.
- [0170] 구현예 72. 구현예 65 내지 71 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 항-LIGHT 항체의 투여는 대상체의 SES-CD 점수를 감소시키는 것인, 방법.
- [0171] 구현예 73. 구현예 65 내지 72 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 항-LIGHT 항체의 투여는 대상체의 IBD-Q 점수를 증가시키는 것인, 방법.
- [0172] 구현예 74. 구현예 3 내지 24 및 26 내지 42 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 항-LIGHT 항체의 투여는 대상체에서 혈청 유리형-LIGHT 수준을 85% 이상 감소시키는 것인, 방법.
- [0173] 구현예 75. 구현예 74에 있어서, 상기 혈청 유리형-LIGHT 수준의 감소는 항-LIGHT 항체 투여 후 5일 미만에 발생하는 것인, 방법.
- [0174] 구현예 76. 구현예 74에 있어서, 상기 혈청 유리형-LIGHT 수준의 감소는 항-LIGHT 항체 투여 후 약 1일에 발생하는 것인, 방법.
- [0175] 구현예 77. 구현예 3 내지 24, 26 내지 42, 및 74 내지 76 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 항-LIGHT 항체의 투여는 투여 후 60일에 대상체의 사망 위험을 50% 이상 감소시키는 것인, 방법.
- [0176] 구현예 78. 구현예 3 내지 24, 26 내지 42, 및 74 내지 76 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-LIGHT 항체의 투여는 투여 후 28일에 대상체의 사망 위험을 50% 이상 감소시키는 것인, 방법.
- [0177] 구현예 79. 구현예 3 내지 24, 26 내지 42, 및 74 내지 78 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 대상체는 60세 이상인 것인, 방법.
- [0178] 구현예 80. 구현예 79에 있어서, 상기 항-LIGHT 항체의 투여는 표준 치료를 받는 대상체와 비교하여 대상체의 입원 기간을 단축시키는 것인, 방법.
- [0179] 구현예 81. 구현예 3 내지 24, 26 내지 42, 및 74 내지 80 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 항-LIGHT 항체의

투여는 대상체의 호흡 부전의 위험을 감소시키는 것인, 방법.

- [0180] 구현예 82. 구현예 3 내지 42, 65 내지 73, 및 77 내지 81 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 항-LIGHT 항체의 투여는 대상체에서 혈청 유리형-LIGHT 수준을 감소시키는 것인, 방법.
- [0181] 구현예 83. 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태를 치료하기 위한 약제의 제조에서 항-LIGHT 항체의 용도.
- [0182] 구현예 84. 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태의 치료에서 약제로서 사용하기 위한 항-LIGHT 항체를 포함하는 조성물.
- [0183] 구현예 85. 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태를 치료하는데 사용하기 위한 항-LIGHT 항체를 포함하는 조성물.
- [0184] 구현예 86. 구현예 81 내지 83 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태는 하기 중 하나 이상인 것인, 용도 또는 용도를 위한 조성물:
- [0185] a. 염증으로서, 선택적으로 상기 염증은 과염증인 것인, 염증;
- [0186] b. 다기관 장기 부전으로 이어지는 면역 조절장애;
- [0187] c. 급성 폐 손상(ALI)으로서, 선택적으로 상기 ALI는 코로나바이러스 감염을 포함하는 박테리아 또는 바이러스 감염과 관련된 것인, 급성 폐 손상(ALI);
- [0188] d. 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)으로서, 선택적으로 상기 ARDS는 코로나바이러스 감염을 포함하는 박테리아 또는 바이러스 감염과 관련된 것인, 급성 호흡곤란 증후군(ARDS);
- [0189] e. 조직 손상 및 혈관 투과성을 유발하는 사이토카인 폭풍;
- [0190] f. 감염 후 폐 섬유증; 및
- [0191] g. 폐렴, 선택적으로 상기 폐렴은 코로나바이러스 감염을 포함하는 박테리아 또는 바이러스 감염과 관련된 것인, 폐렴;
- [0192] h. 크론병 또는 크론병과 관련된 염증성 병태; 또는
- [0193] i. COVID-19 감염.
- [0194] 구현예 87. 구현예 83 내지 86 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 항-LIGHT 항체는 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 아미노산 서열의 하기 세트 중 하나를 함께 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 것인, 용도 또는 용도를 위한 조성물:
- [0195] (a) 서열번호 2, 3, 4, 5, 6, 및 7;
- [0196] (b) 서열번호 10, 11, 12, 13, 14, 및 15;
- [0197] (c) 서열번호 16, 17, 18, 19, 20, 및 21;
- [0198] (d) 서열번호 22, 23, 24, 25, 26, 및 27;
- [0199] (e) 서열번호 28, 29, 30, 31, 32, 및 33;
- [0200] (f) 서열번호 34, 35, 36, 37, 38, 및 39;
- [0201] (g) 서열번호 40, 41, 42, 43, 44, 및 45;
- [0202] (h) 서열번호 46, 47, 48, 49, 50, 및 51; 및
- [0203] (i) 서열번호 52, 53, 54, 55, 56, 및 57.

도면의 간단한 설명

- [0204] 도 1은 1:10, 1:20 및 1:40 희석에서 수행된 선형성을 이용하여, 후보 항체 쌍(포획 항체: Enzo ALX-804-841-C100, 검출 항체: ProSci RF16062, 이러한 항체에 대한 특정 에피토프는 상세하지 않음)과 유리형 LIGHT(즉, DCR-유리형 LIGHT, 활성 LIGHT)의 포획을 나타낸다. Simoa™ 초고감도 검정(Myriad RBM)은 Quanterix의 완전 자동화된 면역검정 플랫폼인 Simoa HD-1 분석기 및 단일 분자 어레이(Simoa) 기술을 사용하여, 고감도로 유리형 LIGHT를 검출하고 측정하는 데 사용되었다. 모든 인큐베이션은 Simoa HD-1 분석기 내부의 실온에서 실시된다.

포획 항체 접합된 상자성(paramagnetic) 비드를 표준물질, 샘플 또는 대조군 및 비오틴화된 검출 항체와 함께 인큐베이션하였다. 이후 비드를 세척하고 스트렙타비딘- β -갈락토시다제(SBG)와 함께 인큐베이션하였다. 최종 세척 후, 비드를 효소 기질인 레소루핀 β -갈락토피라노사이드(RGP)와 함께 Simoa Disc에 로딩하였다. 형광 신호를 표준 곡선과 비교하고 각 샘플에 대해 LIGHT 유리형의 양을 결정하였다. 유리형 LIGHT의 샌드위치 면역 검정-기반 검출을 위해 항-LIGHT 항체를 쌍으로 선별한 후, 하나의 후보 쌍으로 검정을 수행하여 선형성 및 특이성을 테스트하였다.

도 2a-b는 1:10, 1:20, 1:40, 1:80 희석에서 수행된 선형성을 이용하여, 후보 쌍과 유리형 LIGHT의 포획을 나타내며, 도 2a의 표로 그리고 도 2b의 그래프로 나타낸다. 도 1에 기재된 동일한 검정을 상이한 희석으로 수행하였다.

도 3은 유리형 LIGHT 포획의 DcR3 간섭을 유리형 LIGHT 검출 후보 쌍(Enzo ALX-804-841-C100 - ProSci RF16062 (포획 - 검출))에서 테스트하였음을 나타낸다. 혈청 또는 혈장 샘플에서 천연 유리형 LIGHT 대신 유리형 LIGHT를 함유하는 희석을 사용하였다. DcR3 스파이킹된 농도는 10,000 ng/ml 및 11개의 추가의 더 낮은 농도이었다. 신호 억제 값은 Enzo/ProSci 쌍에 대한 신호 감소(MFI)로서 계산하였다.

도 4a-c는 스파이킹된 및 비스파이킹된 샘플에서 유리형 LIGHT 검출 항체 쌍의 DcR3 간섭의 비교를 나타낸다. **도 4a:** 스파이크 및 회복 실험을 수행하여 후보 쌍(Enzo ALX-804-841-C100 - ProSci RF16062 (포획 - 검출))에 대한 DcR3(10 μ g/ml) 간섭을 평가하였다. 혈청 및 혈장 샘플을 150 pg/ml의 (LIGHT 표준 재조합 항원의 형태로) 유리형 LIGHT를 포함(스파이킹된) 및 불포함(비스파이킹된)하여 인큐베이션하였다. 상기 스파이킹된 및 비스파이킹된 샘플을 DcR3와 함께 인큐베이션하였다. % 회복 신호는 MFI를 기반으로 간섭이 없는 대조군과 비교하여 계산하였다. 간섭이 있는 % 회복 신호는 대조군의 신호에 의해 분할된다. 신호 억제 값은 비스파이킹된 혈청 1(가장 유의한 감소를 보임)에 대해 계산하였다. 신호 억제 값은 비스파이킹된 혈청 1(가장 유의한 감소를 보임)에 대해 계산하였다. 78%는 관련된 신호의 감소(100%-%회복)를 나타낸다. 즉, 혈청 1의 DcR3 회복은 22%로, 신호의 78% 감소를 나타내고, 항-LIGHT 항체 회복은 15%로, 이는 신호의 85% 감소이다. 또한, LIGHT(150 pg/ml) 스파이킹된 샘플(하단 패널)의 그룹에서, 샘플 혈청 1은 92% 억제(8% 회복)를 나타낸다. **도 4b:** 상이한 유리형 LIGHT 검출 후보 쌍(ProSci RF16062 - LSBio LS-C133566-100 (포획 - 검출))에 대한 DcR3 간섭을 평가하기 위해 동일한 매개변수를 사용한 또 다른 스파이크 및 회복 실험을 수행하였다. **도 4c:** 천연 유리형 LIGHT 및 스파이킹된 유리형 LIGHT 샘플에서 각 후보 쌍에 대한 회복으로 DcR3 간섭을 특성화하는 그래프. Enzo ALX-804-841-C100 - ProSci RF16062 후보 쌍에 대한 천연 유리형 LIGHT 샘플에서 상대적으로 낮은 % 회복 신호는 쌍이 천연 유리형 LIGHT에 결합함을 나타낸다. 대조적으로, ProSci RF16062 - LSBio LS-C133566-100 후보 쌍에 대한 % 회복 신호와 상대적으로 적은 DcR3 간섭은, 두 후보 쌍이 비천연 LIGHT 표준 재조합 항원에 거의 동일한 정도로 결합하더라도, 쌍이 천연 유리형 LIGHT에 효과적으로 결합하지 않음을 나타낸다.

도 5는 89명의 크론병(CD) 대상체로부터의 혈청 샘플에서 유리형 LIGHT 수준을 선별하고, 질병으로부터의 시간대에 따라 그룹화한 것을 나타낸다. 89명의 대상체 및 10명의 건강한 대조군(성별 및 연령 일치됨)을 후보 항체 쌍을 사용하여 본원에 기재된 유리형-LIGHT 검정을 사용하여 측정하였다. 이상치를 제외한 후, 62개의 샘플과 7개의 대조군을 분석하였다. 크론병 대상체들은 건강한 대조군(40.43 pg/ml; $P < 0.0021$) 보다 유의하게 높은 혈청 유리형 LIGHT 수준(527.93 pg/ml, 질병으로부터 0-1개월의 대상체 평균)을 나타내었다. 유리 LIGHT 혈청 수준은 또한 질환 프로그램과 상관관계가 있다. 이는 유리형 LIGHT가 CD 치료를 위한 잠재적인 표적을 나타내고, 유리형 LIGHT 검정이 항-LIGHT 요법에 대한 동반 진단의 역할을 할 수 있음을 시사한다.

도 6은 입원한 COVID-19 환자 대 건강한 대조군의 혈청 유리형 LIGHT 수준을 나타낸다. 혈청 내 유리형 LIGHT 수준은 크루스칼-왈리스(Kruskal-Wallis) 테스트(비-모수적 일원분산분석)를 사용하여 분석하였다. P-값은 COVID-19 환자 대 대조군에 대한 더 높은 유리형 LIGHT 수준을 나타내는 <0.0001 이었다.

도 7은 비-환기된 및 삽관된 COVID-19 환자 대 건강한 대조군의 혈청 유리형 LIGHT 수준을 나타낸다. 혈청 내 유리형 LIGHT 수준은 비-모수적 크루스칼-왈리스 테스트를 사용하여 분석하였다. 비-환기된 및 삽관된 환자 대 대조군의 비교를 위해 별도의 테스트를 수행하였다. 두 테스트에 대한 P-값은 <0.0001 이었다.

도 8은 크루스칼-왈리스 테스트를 사용하여, 60세 이상의 건강한 대조군(N=14), 결국 회복된 60세 이상의 대상체(N=5), 및 결국 사망한 60세 이상의 대상체(N=23) 간의 혈청 유리형 LIGHT 수준을 비교한 것을 나타낸다.

도 9는 실시예 2 및 3에 기재된 연구에서 대상체의 혈청 유리형 LIGHT 수준을 비교한 것을 나타낸다. 정사각형 박스는 위약(위약)으로 처리된 대상체(n=34)이고, 원은 항-LIGHT 단클론성 항체로 처리된 대상체(n=36)이다. 평

균 유리형 LIGHT 수준은 코호트 전반에 걸쳐 기준선에서 비슷하였다. 평균 유리형 LIGHT 수준은 항-LIGHT 항체로 치료한 후 1일째까지 극적으로 감소하였으나, 위약 처리된 그룹에서는 증가하였다. 평균 유리형 LIGHT 수준은 ≥ 60 세 환자에서 약 100 pg/mL 더 높았다. 약력학적 효과는 환자의 대략 90%가 전신 코르티코스테로이드를 투여받은 표준 치료보다 높았다.

도 10은 실시예 2 및 3에 기재된 연구의 1차 평가변수를 나타낸다: 위약-처리된 그룹과 비교하여 항-LIGHT 단클론성 항체-처리된 그룹에서 28일째에 생존하고 호흡 부전이 없는 환자의 퍼센티지.

도 11은 ARDS 환자로부터의 샘플에 대해 수행되고 건강한 공여자 LIGHT 수준과 비교되는 본원에 기재된 유리형 LIGHT 검정을 사용하여 LIGHT 테스트로부터의 데이터로부터 생성된 박스 플롯을 나타낸다. 79명의 건강한 대조군 데이터 포인트가 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0205] 하기 정의는 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해 제공된다. 이들은 어떤 식으로든 본 발명을 제한하도록 의도되지 않는다.
- [0206] **정의**
- [0207] 본 발명의 목적을 위해, "a" 또는 "an" 실체는 해당 실체 중 하나 이상을 지칭하며; 예를 들어, "a cDNA"는 하나 이상의 cDNA 또는 적어도 하나의 cDNA를 지칭한다. 이와 같이, 용어 "a" 또는 "an", "하나 이상" 및 "적어도 하나"는 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있다. 또한, 용어 "포함하는", "함유하는" 및 "갖는"은 상호교환적으로 사용될 수 있음에 유의한다. 또한, "이루어진 군으로부터 선택되는" 화합물은 2개 이상의 화합물의 혼합물(즉, 조합)을 포함하는, 하기 목록에 있는 하나 이상의 화합물을 지칭한다. 본 발명에 따르면, "분리된" 또는 "생물학적으로 순수한" 분자는 그것의 자연 환경에서 제거된 화합물이다. 이와 같이, 용어 "분리된" 및 "생물학적으로 순수한"은 화합물이 정제된 정도를 반드시 반영하는 것은 아니다. 본 발명의 분리된 화합물은 이의 천연 공급원으로부터 수득될 수 있고, 실험실 합성 기술을 사용하여 생성될 수 있거나 임의의 그러한 화학적 합성 경로에 의해 생성될 수 있다.
- [0208] "코로나바이러스", "코로나 호흡기 바이러스" 또는 "CoV"는 본원에서 코로나바이러스과에 속하는 바이러스를 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 코로나바이러스는 대략 31 Kb의 외피를 가진 양성-센스 RNA 바이러스이고, 이들 바이러스는 가장 큰 RNA 바이러스로 알려져 있다. 코로나바이러스는 인간 및 다른 여러 척추동물들을 포함한 다양한 숙주 종을 감염시킨다. 이들 바이러스는 주로 호흡기 및 장관 감염을 유발하고, 광범위한 임상 증상을 유도한다. 일반적으로, 코로나바이러스는 (인간 CoV(hCoV) 포함하는) 저병원성 CoV와 고병원성 CoV, 예컨대 중증 급성호흡기 증후군 CoV(SARS-CoV) 및 중등 호흡기 증후군 CoV(MERS-CoV)로 분류될 수 있다. 저병원성 hCoV는 상기도를 감염시키고, 건강한 개체에게 계절성 경증 내지 중등도의 감기-유사 호흡기 질병을 유발한다. 이에 반해, 고병원성 hCoV(병원성 hCoV)는 하기도를 감염시켜 중증 폐렴을 유발하며, 이는 때때로 치명적인 급성 폐 손상(ALI) 및 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)으로 이어져 높은 이환율과 사망률을 초래한다. SARS-CoV2는 코로나바이러스의 일종이다. 본원에 사용된 바와 같은 코로나바이러스 감염은 코로나바이러스와 관련된 경우 상기 임의의 것을 포함한다. 본원에 사용된 "COVID-19 감염"은 또한 SARS-CoV2에 의해 유발되는 병태 또는 질환을 지칭할 수 있다.
- [0209] 본원에서 "급성 폐 손상" 또는 "ALI"는 부종의 존재와 일치하는 흉부 방사선 사진에서 양측 폐 침윤이 있고, 좌심방 고혈압; 또는 (측정되는 경우) 18 mmHg 이하의 폐 췌기압의 임상적 증거가 없는 급성 폐 질환을 지칭한다. 또한, 호기말양압(PEEP)의 수준에 관계없이, 동맥 산소의 비율 대 흡기 산소의 분율(PaO₂/FiO₂)은 300 mmHg 이하여야 한다.
- [0210] 본원에서 "급성 호흡곤란 증후군" 또는 "ARDS"는 200 mmHg 이하의 동맥 산소의 비율 대 흡기 산소의 분율로 정의되는, ALI의 가장 심각한 형태를 지칭한다. 용어 ARDS는 종종 비공식적으로 ALI와 상호교환적으로 사용되지만, 엄격한 기준에 따라 ARDS는 가장 심각한 형태의 질환으로 유보되어야 한다.
- [0211] 본원에서 "LIGHT" 또는 "TNFSF 14"는 활성화된 T 세포, 단핵구-대식세포 및 추가 유형의 항원 제시 세포에 의해 발현되는 종양 괴사 인자 슈퍼패밀리의 특정 구성원 단백질을 지칭한다. "LIGHT"는 "림프독소(Lymphotoxin)과 상동성이며, 유도성(Inducible) 발현을 나타내고, T 림프구(T lymphocyte) 상에 발현되는 수용체인 HVEM(헤르페스바이러스 세포내 침투 매개체(herpesvirus entry mediator))에 결합하기 위해 HSV 당단백질(Glycoprotein) D와 경쟁한다."의 약어이다.

- [0212] 본원에서 "유리형 LIGHT" 또는 "유리형(활성) LIGHT"는 LIGHT의 활성 형태인 비-결합된 형태의 LIGHT(예를 들어, DcR3에 결합된 LIGHT)를 지칭한다. 인간에서, 유리형 LIGHT는 TNFR 슈퍼패밀리의 고유한 가용성 구성원인 DcR3에 의해 중화(비활성화)되며, 이는 LIGHT에 고친화도로 결합하고 2개의 TNF 수용체인 HVEM 및 LT β R과의 상호작용을 억제한다. "결합형 LIGHT" 등은 천연 리간드에 결합된 LIGHT를 지칭하며, 선택적으로 상기 천연 리간드는 HVEM, LT β R 또는 DcR3이다. "총 LIGHT" 등은 유리형 LIGHT 및 결합형 LIGHT의 총량을 지칭한다.
- [0213] 본원에서 사용된 바와 같은 "상승된 유리형 LIGHT"는 정상 대조군보다 더 높은, 대상체에서 검출된 유리형 LIGHT의 수준을 지칭한다. 정상 대조군은 특정 상황에 적용할 수 있는 바와 같이 당업자에 의해 결정될 수 있다. 일부 경우에, 정상 대조군은 LIGHT-관련된 병태 없이 개체의 전형적인 수준 또는 수준 범위인 것으로 당업자에 의해 동의된 산업 표준이다. 일부 경우에, 정상 대조군은 한 시점에서 취해진 동일한 개체로부터의 LIGHT의 참조 수준이며, 대상체가 상승된 LIGHT를 갖는지의 여부는 전형적으로 나중에 다른 시점에서 채취한 동일한 개체로부터의 샘플을 기반으로 결정된다.
- [0214] 본원에서 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되며, 이들이 목적인 항원-결합 활성을 나타내는 한 단클론성 항체, 다클론성 항체, 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이성 항체) 및 항체 단편을 포함하나, 이에 제한되지 않는 다양한 항체 구조를 포괄한다. 본원에 사용된 바와 같이, 상기 용어는 중쇄의 적어도 상보성-결정 영역(CDR) 1, CDR2, 및 CDR3 및 경쇄의 적어도 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 분자를 지칭하며, 상기 분자는 항원에 결합할 수 있다. 용어 항체는 항원에 결합할 수 있는 단편, 예를 들어 Fv, 단일쇄 Fv(scFv), Fab, Fab' 및 (Fab')₂를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 용어 항체는 또한 키메라 항체, 인간화된 항체, 인간 항체, 및 마우스, 사이노몰구스 원숭이 등과 같은 다양한 종의 항체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0215] 용어 "중쇄"는 리더 서열이 있거나 없는, 적어도 중쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 일부 구현예에서, 중쇄는 중쇄 불변 영역의 적어도 일부를 포함한다. 용어 "전장 중쇄"는 리더 서열이 있거나 없는, 중쇄 가변 영역 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다.
- [0216] 용어 "중쇄 가변 영역"은 중쇄의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) 1, 프레임워크 영역(FR) 2, CDR2, FR3 및 CDR3을 포함하는 영역을 지칭한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 또한 FR1의 적어도 일부 및/또는 FR4의 적어도 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 CDR1은 카밧(Kabat) 잔기 31 내지 35에 상응하고; 중쇄 CDR2는 카밧 잔기 50 내지 65에 상응하고; 중쇄 CDR3은 카밧 잔기 95 내지 102에 상응한다. 예를 들어, Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest(1987 및 1991, NIH, Bethesda, Md.)를 참조한다.
- [0217] 용어 "경쇄"는 리더 서열이 있거나 없는, 적어도 경쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 일부 구현예에서, 경쇄는 경쇄 불변 영역의 적어도 일부를 포함한다. 용어 "전장 경쇄"는 리더 서열이 있거나 없는, 경쇄 가변 영역 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 용어 "경쇄 가변 영역"은 경쇄 CDR1, FR2, HVR2, FR3, 및 HVR3을 포함하는 영역을 지칭한다. 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 또한 FR1 및/또는 FR4를 포함한다. 일부 구현예에서, 경쇄 CDR1은 카밧 잔기 24 내지 34에 상응하고; 경쇄 CDR2는 카밧 잔기 50 내지 56에 상응하고; 경쇄 CDR3은 카밧 잔기 89 내지 97에 상응한다. 예를 들어, Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest(1987 및 1991, NIH, Bethesda, Md.)를 참조한다.
- [0218] "키메라 항체"는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 공급원 또는 종으로부터 유래된 반면, 중쇄 및/또는 경쇄의 나머지 부분은 다른 공급원 또는 종으로부터 유래된 항체를 지칭한다. 일부 구현예에서, 키메라 항체는 제1 종(예컨대, 마우스, 랫트, 사이노몰구스 원숭이 등)으로부터의 적어도 하나의 가변 영역 및 제2 종(예컨대, 인간, 사이노몰구스 원숭이 등)으로부터의 적어도 하나의 불변 영역을 포함하는 항체를 지칭한다. 일부 구현예에서, 키메라 항체는 적어도 하나의 마우스 가변 영역 및 적어도 하나의 인간 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 항체는 적어도 하나의 사이노몰구스 가변 영역 및 적어도 하나의 인간 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 항체의 모든 가변 영역은 제1 종으로부터 유래하고, 키메라 항체의 모든 불변 영역은 제2 종으로부터 유래한다.
- [0219] "인간화된 항체"는 비-인간 가변 영역의 프레임워크 영역에 있는 적어도 하나의 아미노산이 인간 가변 영역의 상응하는 아미노산으로 대체된 항체를 지칭한다. 일부 구현예에서, 인간화된 항체는 적어도 하나의 인간 불변 영역 또는 이의 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화된 항체는 Fab, scFv, (Fab')₂ 등이다.
- [0220] 본원에 사용된 바와 같은 "인간 항체"는 인간에서 생성된 항체, 인간 면역글로불린 유전자를 포함하는 비-인간 동물에서 생성된 항체, 예컨대 XenoMouse®, 및 시험관내 방법을 사용하여 선택된 항체, 예컨대 파지 디스플레이

이를 지칭하며, 상기 항체 레퍼토리는 인간 면역글로불린 서열을 기반으로 한다.

- [0221] 용어 "리더 서열"은 포유동물 세포로부터 폴리펩티드의 분비를 촉진하는 폴리펩티드의 N 말단에 위치한 아미노산 잔기의 서열을 지칭한다. 리더 서열은 포유동물 세포로부터 폴리펩티드를 내보낼 때 절단되어 성숙한 단백질을 형성할 수 있다. 리더 서열은 천연 또는 합성일 수 있으며, 이들이 부착된 단백질에 대해 이중성 또는 상동성일 수 있다.
- [0222] 펩티드, 폴리펩티드 또는 항체 서열에 대한 "퍼센트(%) 아미노산 서열 동일성" 및 "상동성"은 서열을 정렬하고 갭을 도입한 후, 특정 펩티드 또는 폴리펩티드 서열의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열의 아미노산 잔기의 퍼센티지로 정의되며, 필요한 경우, 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하고, 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존적 치환을 고려하지 않는다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 결정하기 위한 목적으로 정렬은 예를 들어 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 MEGALIGN(MDNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 당업계의 기술 내에 있는 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 당업자는 비교되는 서열의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는 데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여, 정렬을 측정하기 위한 적절한 매개변수를 결정할 수 있다.
- [0223] 용어 "억제" 또는 "억제하다"는 임의의 이벤트(예컨대, 단백질 리간드 결합)의 감소 또는 중지, 또는 임의의 표현형 특성의 감소 또는 중지, 또는 그 특성의 발생, 정도 또는 가능성의 감소 또는 중지를 지칭한다. "감소하다" 또는 "억제하다"는 참조와 비교하여 활성, 기능 및/또는 양을 저하, 감소 또는 저지하는 것이다. 억제 또는 감소가 완전할 필요는 없다. 예를 들어, 특정 구현예에서, "감소하다" 또는 "억제하다"는 20% 이상의 전체 감소를 야기하는 능력을 의미한다. 또 다른 구현예에서, "감소하다" 또는 "억제하다"는 50% 이상의 전체 감소를 야기하는 능력을 의미한다. 또 다른 구현예에서, "감소하다" 또는 "억제하다"는 75%, 85%, 90%, 95% 또는 그 이상의 전체 감소를 야기하는 능력을 의미한다.
- [0224] "샘플" 또는 "대상체 샘플" 또는 "생물학적 샘플"은 일반적으로 특정 분자에 대해 테스트될 수 있는 샘플을 지칭한다. 샘플은 세포, 혈액, 혈청, 혈장, 소변, 타액, 대변, 눈물, 흉수 등을 포함한 체액을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0225] 용어 "작용제" 및 "테스트 화합물"은 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 화학적 화합물, 화학적 화합물의 혼합물, 생물학적 거대분자, 또는 박테리아, 식물, 진균 또는 동물 (특히 포유류) 세포 또는 조직과 같은 생물학적 물질로부터 제조된 추출물을 의미한다. 생물학적 거대분자는 siRNA, shRNA, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 펩티드, 펩티드/DNA 복합체, 및 본원에 기재된 핵산 또는 이들의 암호화된 단백질을 함유하는 SNP의 활성을 조절하는 능력을 나타내는 임의의 핵산 기반 분자를 포함한다. 작용제는 하기에 기재된 선별 검정에 포함시킴으로써 잠재적인 생물학적 활성에 대해 평가된다.
- [0226] "대상체"는 포유동물일 수 있다. 대상체를 포함하는 임의의 구현예에서, 대상체는 인간일 수 있다. 대상체를 포함하는 임의의 구현예에서, 대상체는 소, 돼지, 원숭이, 양, 개, 고양이, 물고기 또는 가금류일 수 있다.
- [0227] 본원에서 "소아" 대상체는 18세 미만의 인간인 반면, "성인" 대상체는 18세 이상이다.
- [0228] "치료" 또는 "치료하다"는 치료적 처치 및 예방적 또는 방지적 조치 둘 다를 지칭한다. 치료가 필요한 자는 이미 장애를 갖고 있는 자 뿐만 아니라 장애를 갖기 쉬운 자 또는 장애가 예방되어야 하는 자를 포함한다. 본 발명의 목적을 위해, 유익하거나 목적인 임상 결과는 검출가능 또는 검출불가능에 관계없이, 증상의 완화, 질환의 정도 감소, 질환의 안정화된(즉, 악화되지 않은) 상태, 질환 진행의 지연 또는 둔화, 질환 상태의 개선 또는 완화, 및 (부분적이든 전체적이든) 관해를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. "치료"는 또한 치료를 받지 않는 경우 예상되는 생존과 비교하여 생존을 연장하는 것을 의미할 수 있다. 치료를 필요로 하는 자는 이미 병태 또는 장애를 갖고 있는 자 뿐만 아니라 병태 또는 장애를 갖기 쉬운 자 또는 병태 또는 장애가 예방되어야 하는 자를 포함한다.
- [0229] 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 대상체에서 질환 또는 장애의 치료를 위한, 예컨대, 하나 이상의 증상을 부분적으로 또는 완전히 완화시키기 위한 효과적인 약물의 양을 지칭한다. 일부 구현예에서, 유효량은 목적인 치료 또는 예방 결과를 달성하기 위해, 필요한 투여량 및 기간 동안의 효과적인 양을 지칭한다.
- [0230] **바이오마커 LIGHT의 식별**
- [0231] LIGHT(TNFSF14)는 코로나바이러스(예를 들어, COVID-19)를 비롯한 바이러스 및 박테리아 감염을 포함하는, 병원체-매개된 감염과 관련된 사이토카인 폭풍 및 폐 부전을 조정하는 데 중요한 인자로 작용하는 중요한 조절 사이

토카인이다.

- [0232] 일부 구현예에서, 인간 대상체에서 유리형(활성) LIGHT를 검출하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 대상체의 생물학적 샘플(예를 들어, 혈청)은 유리형 LIGHT에 대해 분석된다. 일부 구현예에서, 결과는 항-LIGHT 요법이 제공될 수 있고, 효과적일지 여부를 이해하기 위한 근거를 제공한다. 예를 들어, 상승된 수준의 유리형 LIGHT(예를 들어, 정상 대조군을 사용하여 예상된 것보다 높은 유리형 LIGHT의 수준)인 경우, 대상체는 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태로 진단될 수 있고/있거나 항-LIGHT 항체를 사용한 치료에 적합한 후보로 간주될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 LIGHT를 중화하는 항체이다. 일부 구현예에서, 대상체의 생물학적 샘플(예를 들어, 혈청)에서 유리형(활성) LIGHT를 검출하는 방법이 제공되며, 상기 결과는 항-LIGHT 요법이 제공될 수 있고, 효과적일지 여부를 이해하기 위한 근거를 제공한다. 일부 구현예에서, 정상 대조군보다 높은 유리형 LIGHT의 검출은 항-LIGHT 요법이 제공될 수 있고, 효과적일 수 있음을 나타낸다.
- [0233] 일부 구현예에서, 대상체가 진단될 수 있는 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태는 크론병 또는 크론병과 관련된 염증성 병태이다. 일부 구현예에서, 대상체가 진단될 수 있는 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태는 코로나바이러스 감염이다. 일부 구현예에서, 코로나바이러스 감염은 중등도 또는 중증 코로나바이러스 감염이다. 일부 구현예에서, 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태는 선택적으로 염증이 과염증인 것인, 염증, 다기관 장기 부전으로 이어지는 면역 조절장애, 선택적으로 ALI가 코로나바이러스 감염을 포함하는 박테리아 또는 바이러스 감염과 관련된 것인, 급성 폐 손상(ALI), 선택적으로 ARDS가 코로나바이러스 감염을 포함하는 박테리아 또는 바이러스 감염과 관련된 것인, 급성 호흡곤란 증후군(ARDS), 조직 손상 및 혈관 투과성을 유발하는 사이토카인 폭풍, 감염 후 폐 섬유증, 및 선택적으로 폐렴이 코로나바이러스 감염을 포함하는 박테리아 또는 바이러스 감염과 관련된 것인, 폐렴 중 임의의 하나 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태는 경증, 중등도 또는 중증 코로나바이러스 감염이며, 선택적으로 상기 코로나바이러스 감염은 COVID-19 감염이다. 일부 구현예에서, COVID-19 감염은 대상체에서 ALI 또는 ARDS와 관련된다. 일부 구현예에서, COVID-19 감염은 폐의 조직 손상 및 혈관 투과성 및 감염 후 폐 섬유증을 유발하는 사이토카인 폭풍과 관련된다. 일부 구현예에서, 코로나바이러스 감염은 MERS-CoV, SARS-CoV, 또는 SARS-CoV2/COVID-19이다.
- [0234] 일부 구현예에서, 대상체에서 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태를 진단하는 방법이 제공되며, 이때 생물학적 샘플에서 유리형(활성) LIGHT의 수준이 검출된다. 수준이 정상 대조군보다 높은 경우, 대상체는 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태를 갖는 것으로 진단된다. 일부 구현예에서, 검출되는 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태는 크론병 또는 크론병과 관련된 염증성 병태이다. 일부 구현예에서, 검출되는 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태는 바이러스 감염이다. 일부 구현예에서, 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태는 코로나바이러스 감염이다. 일부 구현예에서, 검출되는 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태는 중등도 또는 중증 코로나바이러스 감염이다. 일부 구현예에서, 검출되는 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태는 경증, 중등도 또는 중증 COVID-19 감염이다. 일부 구현예에서, COVID-19 감염은 대상체에서 ALI 또는 ARDS와 관련된다. 일부 구현예에서, 코로나바이러스 감염은 MERS-CoV 또는 SARS-CoV이다.
- [0235] 일부 구현예에서, 대상체로부터의 생물학적 샘플에서 유리형 LIGHT를 검출하기 위한 방법은 혈액, 소변, 혈청, 혈장, 분변 또는 위세척 체액 샘플을 포함하는 생물학적 샘플, 또는 세포 샘플 예컨대 백혈구 또는 단핵구로 수행될 수 있다.
- [0236] 일부 구현예에서, 대상체에서 유리형(활성) LIGHT를 검출하는 방법은 하기에 따라 수행된다:
- [0237] (a) 생물학적 샘플을 적어도 하나의 항-LIGHT 항체와 접촉시키는 단계;
- [0238] (b) 생물학적 샘플을 인큐베이션하여 항-LIGHT 항체를 유리형 LIGHT에 결합시키는 단계; 및
- [0239] (c) 생물학적 샘플에서 항-LIGHT 항체와 유리형 LIGHT 사이에 형성된 복합체의 존재를 검출하는 단계.
- [0240] 이 방법은 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태를 갖는 것으로 대상체를 진단하고/하거나 항-LIGHT 항체를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0241] 특이적 항체-항원 결합을 검출하기 위해 당업계에 공지된 다양한 방법이 사용될 수 있다. 수행될 수 있는 예시적인 면역검정은 형광 편광 면역검정(FPIA), 형광 면역검정(FIA), 효소 면역검정(EIA), 혼탁 억제 면역검정(NIA), 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA) 및 방사선면역검정(RIA), 경쟁 검정, 및 샌드위치 방법을 포함한다.
- [0242] 지시자 모이러티, 또는 표지 그룹은 대상체 항체에 부착될 수 있고, 분석 장비 및 호환가능한 면역검정 절차의 이용가능성에 의해 종종 지시되는 방법의 다양한 용도의 요구를 충족하도록 선택된다. 적절한 표지는 이에 제한

되지는 않으나, 방사성 핵종(예를 들어, 125I, 131I, 35S, 3H, 또는 32P), 효소(예를 들어, 알칼리성 인산분해 효소, 겨자무과산화효소, 루시페라아제 또는 β -갈락토시다제), 형광 모이어티 또는 단백질(예를 들어, 플루오레세인, 로다민, 피코에리트린, GFP 또는 BFP), 또는 발광성 모이어티(예를 들어, Quantum Dot Corporation, Palo Alto, Calif.에서 공급되는 Qdot™ 나노입자)를 포함한다.

[0243] 상기 언급된 다양한 면역검정을 수행하는데 사용되는 일반적인 기술은 당업자에게 공지되어 있다.

[0244] ELISA 검정은 일반적으로 당업자에게 알려져 있으며, 혈청 LIGHT 수준을 결정하도록 설계될 수 있다. 하나의 예시적인 구현예에서, 혈액이 수집되고, 혈청이 분리된다. 키트를 사용할 수 없는 경우, ELISA는 측정되는 것인 LIGHT에 특이적인 포획 항체로 사전-코팅된 플레이트를 사용하여 개발될 수 있다. 다음으로 플레이트를 세척하기 전에 일정 기간 동안 실온에서 인큐베이션한다. 효소-항-LIGHT 항체 접합체를 첨가하고 인큐베이션한다. 결합되지 않은 항체 접합체를 제거하고, 효소와 반응하는 발색 기질 용액을 첨가하기 전에 플레이트를 세척한다. 플레이트는 사용된 효소 및 기질에 특정한 흡광도로 적절한 플레이트 리더기 상에서 판독된다.

[0245] 경쟁 방법은 본 발명의 단클론성 항체에 대한 샘플 내의 항원 및 공지된 양의 표지된 항원의 경쟁적 결합을 비교한다. 경쟁 방법을 기반으로 한 면역학적 검정을 수행하기 위해, 본 발명의 단클론성 항체가 물리적으로 또는 화학적으로 공지된 수단에 의해 코팅된 고체 기질에 미지의 양의 표적 항원을 함유하는 샘플을 첨가하고, 반응이 진행되도록 한다. 동시에, 미리결정된 양의 사전-표지된 표적 항원을 첨가하고, 반응이 진행되도록 한다. 인큐베이션 후, 고체 기질을 세척하고 고체 기질에 결합된 표지체의 활성을 측정한다.

[0246] 샌드위치 방법에서, 고정화된 단클론성 항체와 표지된 단클론성 항체 사이에 샘플 중의 표적 항원을 끼운 후, 표지 기질, 예컨대 효소를 첨가하여 기질의 색 변화를 검출하고, 이에 따라 항원의 존재를 검출한다. 샌드위치 방법을 기반으로 한 면역학적 검정을 수행하기 위해, 예를 들어, 본 발명의 단클론성 항체가 물리적으로 또는 화학적으로 공지된 수단에 의해 코팅된 고체 기질에 미지의 양의 표적 항원을 함유하는 샘플을 첨가하고, 반응이 진행되도록 한다. 이후, 본 발명의 표지된 단클론성 항체를 첨가하고, 반응이 진행되도록 한다. 인큐베이션 후, 고체 기질을 세척하고 고체 기질에 결합된 표지체의 활성을 측정한다.

[0247] 일부 구현예에서, 제1 항체는 진단용으로 사용되고 제2 항체는 치료제로서 사용된다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 항체는 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 항체는 별개의 에피토프에 결합함으로써, 항원에 동시에 둘 다 결합할 수 있다.

[0248] 항-LIGHT 항체로 치료하는 방법

[0249] 본 발명은 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태를 갖는 대상체를 포함하는 상승된 유리형 LIGHT를 갖는 대상체를 항-LIGHT 항체로 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 LIGHT를 중화하는 항체이다. 일부 구현예에서, 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태는 COVID-19를 포함하는 코로나바이러스 감염이다. 일부 구현예에서, 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태는 크론병 또는 크론병과 관련된 염증성 병태이다. 치료는 대상체의 샘플에서 상승된 유리형 LIGHT를 검출하기 위한 진단 테스트의 유무에 관계없이 수행될 수 있다.

[0250] 일부 구현예에서, 대상체로부터의 생물학적 샘플은 대상체가 치료되기 전에 임계 단계에서 유리형 LIGHT의 존재 및 수준에 대해 먼저 테스트된다. 해당 구현예에서, 상기 치료 방법은 대상체로부터의 생물학적 샘플을 적어도 하나의 제1 항-LIGHT 항체와 접촉시키는 단계, 생물학적 샘플을 인큐베이션하여 항-LIGHT 항체를 유리형 LIGHT에 결합시키는 단계, 생물학적 샘플에서 항-LIGHT 항체와 유리형 LIGHT 사이에 형성된 복합체의 존재를 결정하는 단계, 및 마지막으로 검출 단계의 양성 결과 및 상승된 유리형 LIGHT의 확인을 기반으로 하여, 대상체에게 유효량의 제2 항-LIGHT 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 상기 제1 및 제2 항체는 상이하다.

[0251] 일부 구현예에서, 대상체는 임계 테스트 단계 없이 치료된다. 해당 경우에, 대상체가 항-LIGHT 요법의 혜택을 받을 수 있거나, 항-LIGHT 항체가 예방을 위해 투여됨이 미리 결정되었을 수 있다. 해당 구현예에서, 치료 방법은 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태를 갖는 대상체에게 유효량의 항-LIGHT 항체를 투여하는 단계를 포함한다.

[0252] 치료 방법의 일부 구현예에서, 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태는 크론병 또는 크론병과 관련된 염증성 병태이다.

[0253] 치료 방법의 일부 구현예에서, 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태는 코로나바이러스 감염이다. 일부 구현예에서, 코로나바이러스 감염은 COVID-19 감염이다. 일부 구현예에서, 대상체는 선택적으로 바이러스, 박테리아 또는 진균에 의해 유발되는 호흡기 질환을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 코로나바이러스 감염에 의해 유발된

호흡기 질환을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 COVID-19에 의해 유발된 호흡기 질환을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 폐렴을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 급성 폐 손상(ALI)을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)을 갖는다. 일부 구현예에서, 폐렴은 코로나바이러스 감염과 관련된다. 일부 구현예에서, ALI 또는 ARDS는 코로나바이러스 감염과 관련된다. 일부 구현예에서, 폐렴은 COVID-19와 관련된다. 일부 구현예에서, 대상체는 COVID-19와 관련된 급성 폐 손상(ALI)을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 COVID-19와 관련된 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 경증 코로나바이러스 감염을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 중등도의 코로나바이러스 감염을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 중증 코로나바이러스 감염을 갖는다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 중증 COVID-19 폐렴을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, COVID-19 폐렴과 관련된 급성 염증성 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, COVID-19 폐렴과 관련된 호흡 부전을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 사이토카인 폭풍을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 조절되지 않는 과면역 반응(때때로 "사이토카인 폭풍"으로 지칭됨)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 급성 호흡기 질환 증후군(ARDS)을 치료하는 방법이 제공된다.

[0254] 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체의 투여는 T 세포 활성화를 억제한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체의 투여는 사이토카인의 증가된 발현(예를 들어, 사이토카인 폭풍)을 억제한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체의 투여는 바이러스 및/또는 박테리아 감염, 예를 들어 코로나바이러스 감염에 의해 유발되는 사이토카인(예를 들어, 사이토카인 폭풍)의 증가된 발현을 억제한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체의 투여는 바이러스 및/또는 박테리아 감염, 예컨대 코로나바이러스 감염에 의해 유발되는 사이토카인 폭풍을 예방하거나 치료한다. 일부 구현예에서, 사이토카인 폭풍은 폐에서 조직 손상 및 혈관 투과성을 유발할 수 있다. 사이토카인 폭풍은 코로나바이러스(예를 들어, COVID-19) 감염과 관련된 ARDS 및 ALI로 이어질 수 있다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체의 투여는 선택적으로 코로나바이러스 감염과 관련된 감염 후 폐 섬유증을 예방하거나 치료한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체의 투여는 대상체의 사망 또는 이환의 위험을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체의 투여는 코로나바이러스 감염(예를 들어, COVID-19 감염)과 관련된 폐렴이 있는 대상체에서 ARDS로의 진행을 예방한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체의 투여는 (예를 들어, COVID-19 감염)을 포함하는, 코로나바이러스 감염과 관련된 ALI의 ARDS로의 진행을 예방한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체의 투여는 ARDS를 예방하거나 치료한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체의 투여는 대상체의 환기/삽관의 필요성을 방지한다.

[0255] 본 발명에서 치료하는 방법은 경구, 협측, 설하, 안구, 국소, 비경구, 직장, 뇌수조내, 질내, 복강내, 방광내, 국부(예를 들어, 분말, 연고 또는 점적제) 또는 비강 경로를 포함하나, 이에 제한되지 않는 통상적인 투여 경로를 통해 수행될 수 있다. 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내 또는 주입을 포함한다. 특정 구현예에서, 제제를 연속 주입 또는 피하 주사로 매일, 이틀 또는 며칠에 한 번, 또는 일주일에 한 번, 또는 몇 주에 한 번, 또는 한 달에 한 번, 또는 수개월에 한 번, 또는 전술한 간격 중 임의의 2개에 의해 정의된 범위 내에서 시간 간격으로 투여하는 것이 적절할 수 있다.

[0256] 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 이미 다른 요법을 받고 있는 대상체에게 투여된다. COVID-19에 걸린 대상체의 경우, 다른 요법은 COVID-19의 증상을 치료하거나 개선하기 위해 승인되었거나 테스트 중인 요법일 수 있다. 해당 요법은 이에 제한되지는 않으나, 램데시비르, 코르티코스테로이드, 및 하이드록시클로로퀸을 포함한다. 일부 구현예에서, 다른 요법은 항-LIGHT 항체를 사용한 치료 동안 (이의 정상적인 과정으로) 지속된다. 일부 구현예에서, 다른 요법은 항-LIGHT 항체를 사용한 치료 동안 중단된다. 일부 구현예에서, 대상체는 COVID-19를 갖고 고용량의 코르티코스테로이드 및 항-LIGHT 항체를 받고 있다. 일부 구현예에서, 고용량 코르티코스테로이드 및 항-LIGHT 항체 조합을 투여받는 대상체는 조합을 투여받지 않은 대상체보다 더 나은 결과를 갖는다.

[0257] 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체의 용량은 1,200 mg의 최대 용량을 갖는 약 16 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 용량은 단일 투여이다. 일부 구현예에서, 용량은 단일 투여 이상이다.

[0258] 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체의 투여는, 예를 들어, 항-LIGHT 항체의 투여 이전의 대상체에서의 유리형-LIGHT 수준과 비교하여 또는 항-LIGHT 항체가 투여되지 않은 대상체와 비교하여, 대상체에서 혈청 유리형-LIGHT 수준을 85% 이상 감소시킨다. 일부 구현예에서, 대상체에서 85% 이상의 혈청 유리형-LIGHT 수준의 감소는 항-LIGHT 항체의 투여 후 5일 미만 또는 1일 미만에 발생한다. 일부 구현예에서, 대상체에게 투여된 항-LIGHT 항체는 투여 후 60일에 대상체의 사망 위험을 50% 이상 감소시킨다. 일부 구현예에서, 대상체에게 투여된 항-LIGHT

항체는 투여 후 28일에 대상체의 사망 위험을 50% 이상 감소시킨다. 일부 구현예에서, 대상체는 60세 이상이다. 일부 구현예에서, 대상체에게 투여된 항-LIGHT 항체는 표준 치료를 받는 대상체와 비교하여 대상체의 입원 기간을 단축시킨다. 일부 구현예에서, 대상체에게 투여된 항-LIGHT 항체는 대상체의 호흡 부전의 위험을 감소시킨다.

[0259] 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 약 1.0 mg/kg 내지 약 3.0 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 약 1.0, 약 1.1, 약 1.2, 약 1.3, 약 1.4, 약 1.5, 약 1.6, 약 1.7, 약 1.8, 약 1.9, 약 2.0, 약 2.1, 약 2.2, 약 2.3, 약 2.4, 약 2.5, 약 2.6, 약 2.7, 약 2.8, 약 2.9, 또는 약 3.0 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 매일, 2일마다, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다, 매주, 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 투여된다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 14일마다 약 1.0 mg/kg 내지 약 3.0 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 14일마다 1.0 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 14일마다 3.0 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0260] 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 초기 반응이 없거나 유도에 대한 초기 반응 이후 반응이 상실됨에 따라 항-TNF α 단클론성 항체 치료의 승인된 치료적 용량으로 치료에 실패한 대상체에게 투여된다.

[0261] 크론병 치료

[0262] CD 치료를 위한 주요 임상 표적은 증상의 해소이다.(Shi 및 Ng, The state of the art on treatment of Crohn's disease, J. Gastroenterol., 2018:53:989-998). 증상을 평가하기 위한 표준 지수는 8가지 변수를 포함하는, 크론병 활성 지수(CDAI)이다: 액체 변의 수, 복통의 정도, 전반적인 건강 상태, 장외 증상의 발생, 지사제의 필요성, 복부 덩어리의 존재, 헤마토크릿 및 체중. (Shi 및 Ng 2018). 증상의 조절은 질환의 자연적 경과를 크게 바꾸지 않는 것으로 보인다. (Shi 및 Ng 2018).

[0263] 점막 치유는 임상 실습에서 또 다른 표적이 되고 있다. 크론병에 대한 단순 내시경 점수(SES-CD)는 CD에 대한 가장 일반적인 내시경 점수 시스템 중 하나이다. SES-CD는 동일한 5개 세그먼트에서 4개의 내시경 변수(궤양의 존재 및 크기, 궤양성 표면의 범위, 환부의 범위, 협착의 존재 및 유형)를 기반으로 채점된다. 2 미만의 SES-CD 점수는 내시경 관해로 간주된다. SES-CD 점수에서 적어도 50%의 기준선으로부터의 감소는 내시경 반응에 대한 정의로서 사용되었다. 현재 점막 치유에 대한 보편적인 정의는 정해져 있지 않지만, 대장 내시경 검사(ileocolonoscopy)에서 궤양의 부재가 CD에 대한 내시경 평가변수로서 채택되었다. (Shi 및 Ng 2018).

[0264] 환자 보고된 결과는 이들의 건강 상태의 임의의 측면에 대해 환자로부터 직접 유도된 측정이며, CD에 대한 치료 평가변수가 될 가능성을 갖는다. 염증성 장 질환 설문지(IBD-Q)를 포함한, 질환에 대한 환자의 관점을 평가하기 위해 여러 척도가 사용되었다. (Shi 및 Ng 2018).

[0265] 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체의 투여는 예를 들어, 항-LIGHT 항체의 투여 전 대상체의 CDAI 점수와 비교하여 또는 항-LIGHT 항체가 투여되지 않은 대상체와 비교하여 대상체의 CDAI 점수를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체의 투여는 예를 들어, 항-LIGHT 항체의 투여 전 대상체의 SES-CD 점수와 비교하여 또는 항-LIGHT 항체가 투여되지 않은 대상체와 비교하여 대상체의 SES-CD 점수를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체의 투여는 2 미만의 대상체의 SES-CD 점수를 초래한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체의 투여는 예를 들어, 항-LIGHT 항체의 투여 전 대상체의 IBD-Q 점수와 비교하여 또는 항-LIGHT 항체가 투여되지 않은 대상체와 비교하여 대상체의 IBD-Q 점수를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체의 투여는 170 이상의 대상체의 IBD-Q 점수를 초래한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체의 투여는 적어도 16점의 대상체의 IBD-Q 점수의 증가를 초래한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체의 투여는 적어도 32점의 대상체의 IBD-Q 점수의 증가를 초래한다.

[0266] COVID-19 질환 진행 단계

[0267] COVID-19 질환 진행의 단계는 문헌[Siddiqi, H.K. 등 COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant 39(5), 405-407 (2020)]의 도 1에 나타내었다. 질환은 대략적으로 3단계로 나눌 수 있다: 초기 감염, 폐 단계, 및 과염증 단계. I기는 바이러스 반응 단계, III기는 숙주 염증성 반응 단계, II기는 이 둘의 조합이다. 환자가 초기 감염(I기)에서 폐 증상이 나타나는 폐 단계(II기)로 진행함에 따라, 숙주 염증성 반응이 나타난다. 이 시점에 일부 환자에서 염증성 반응의 조절장애가 발생한다. 염증성 반응의 이러한 조절장애는 생물학적 체액, 예컨대 혈청 내 상승된 유리형 LIGHT 수준을 동반할 수 있다. 이 단계인 폐 단계는 항-LIGHT 항체를 투여하여 이러한 조절장애를 교정하고, 사이토카인 폭풍 및 과염증 단계(III기)에서 발생하는 ARDS로의 진행을 방지하는 최적의 단계이다.

[0268] COVID-19의 I기 환자는 경증 질환을 갖는 것으로 간주된다. COVID-19의 II기 환자는 경증 내지 중등도의 질환을

갖는 것으로 간주된다. COVID-19의 III기 환자는 중증 질환을 갖는 것으로 간주된다.

[0269] 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 경증 코로나바이러스(예를 들어, COVID-19)에 걸린 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 코로나바이러스의 초기 감염기 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 코로나바이러스의 I기 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 이를 필요로 하는 대상체가 경증의 전신적인 증상, 99.6>°F의 발열, 마른 기침, 설사 또는 두통을 갖는 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체는 림프구감소증, 증가된 프로트롬빈 시간, 증가된 D-이량체 및 LDH(경증)를 갖는다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체의 투여는 코로나바이러스의 I기를 치료한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체의 투여는 코로나바이러스가 II기로의 진행을 방지한다. 병기판정(staging)은 Siddiqi, H.K. 등(2020)의 도 1을 참조하고, 이는 그 전체가 본원에 포함된다.

[0270] 일부 구현예에서, 방법의 항-LIGHT 항체는 중증도의 코로나바이러스(예를 들어, COVID-19)에 걸린 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 코로나바이러스의 폐 단계 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 코로나바이러스의 II기 동안 투여된다. 본 발명의 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 코로나바이러스의 IIA기 또는 IIB기 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 이를 필요로 하는 대상체가 숨가쁨 또는 저산소증을 나타내는 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 이를 필요로 하는 대상체가 ALI에 대한 임상 기준을 충족하는 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체는 비정상적인 흉부 영상화, 아미노전이염, 또는 저-정상 프로칼시토닌을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 환기/삽관되지 않는다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체의 투여는 코로나바이러스의 II기를 치료한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체의 투여는 코로나바이러스가 III기로의 진행을 방지한다.

[0271] 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 중증 코로나바이러스(예를 들어, COVID-19)에 걸린 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 코로나바이러스의 과염증 단계 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 코로나바이러스의 III기 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 이를 필요로 하는 대상체가 ARDS, 전신 염증성 반응 증후군(SIRS)/쇼크, 또는 심부전을 갖는 동안 투여된다. SIRS는 신체 내 광범위한 염증을 특징으로 하는 손상에 대한 복합 면역 반응이다. SIRS의 감염성 및 비-감염성 원인이 모두 확인되었다. 일부 구현예에서, 환자는 환기/삽관된다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체의 투여는 코로나바이러스의 III기를 치료한다.

[0272] 항-LIGHT 항체

[0273] 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 검출/진단 및 치료 목적, 뿐만 아니라 본원에 기재된 검정 모두에 활용된다. 검출 또는 진단 목적으로 사용되는 항-LIGHT 항체는 (동일한 대상체라도) 치료 목적으로 사용되는 항체와 상이하다.

[0274] 치료 목적에 유용한 항-LIGHT 항체는 WO 2008/027338 및 US 8,058,402 B2, US 8,461,307 B2, 및 US 8,974,787 B2에 제공된, E1, E13, E63, F19, 또는 F23 항체의 CDR 서열을 포함할 수 있으며, 이들 각각은 본원에 참조로 포함된다. 검출/진단 목적으로 유용한 항-LIGHT 항체는 치료 목적으로 사용되는 것과 동일하지 않다.

[0275] 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 각각의 서열번호 2, 3, 및 4를 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 각각의 서열번호 5, 6 및 7을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 각각의 서열번호 2, 3, 및 4를 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하고, 경쇄는 각각의 서열번호 5, 6, 및 7을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함한다.

[0276] 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 서열번호 8을 포함하거나, 서열번호 8과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 중쇄 가변 영역 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 서열번호 9를 포함하거나, 서열번호 9와 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 서열번호 8을 포함하거나, 서열번호 8과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 서열번호 9를 포함하거나, 서열번호 9와 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 서열번호 8을 포함하거나, 서열번호 8과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 중쇄 및 서열번호 9를 포함하거나, 서열번호 9와 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 경쇄 둘 다를 포함한다.

- [0277] 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 각각의 서열번호 10, 11, 및 12를 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 각각의 서열번호 13, 14, 및 15를 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 각각의 서열번호 10, 11, 및 12를 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하고, 경쇄는 각각의 서열번호 13, 14, 및 15를 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함한다.
- [0278] 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 각각의 서열번호 16, 17, 및 18을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 각각의 서열번호 19, 20, 및 21을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 각각의 서열번호 16, 17, 및 18을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하고, 경쇄는 각각의 서열번호 19, 20, 및 21을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함한다.
- [0279] 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 각각의 서열번호 22, 23, 및 24를 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 각각의 서열번호 25, 26, 및 27을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 각각의 서열번호 22, 23, 및 24를 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하고, 경쇄는 각각의 서열번호 25, 26, 및 27을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함한다.
- [0280] 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 각각의 서열번호 28, 29, 및 30을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 각각의 서열번호 31, 32, 및 33을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 각각의 서열번호 28, 29, 및 30을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하고, 경쇄는 각각의 서열번호 31, 32, 및 33을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함한다.
- [0281] 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 각각의 서열번호 34, 35, 및 36을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 각각의 서열번호 37, 38, 및 39를 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 각각의 서열번호 34, 35, 및 36을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하고, 경쇄는 각각의 서열번호 37, 38, 및 39를 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함한다.
- [0282] 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 각각의 서열번호 40, 41, 및 42를 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 각각의 서열번호 43, 44, 및 45를 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 각각의 서열번호 40, 41, 및 42를 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하고, 경쇄는 각각의 서열번호 43, 44, 및 45를 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함한다.
- [0283] 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 각각의 서열번호 46, 47, 및 48을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 각각의 서열번호 49, 50, 및 51을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 각각의 서열번호 46, 47, 및 48을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하고, 경쇄는 각각의 서열번호 49, 50, 및 51을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함한다.
- [0284] 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 본원에 참조로 포함되는 US2013/0323240 및 US 8,524,869 B2에 기재된 항체의 CDR 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 각각의 서열번호 52, 53, 및 54를 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 각각의 서열번호 55, 56, 및 57을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 각각의 서열번호 52, 53, 및 54를 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하고, 경쇄는 각각의 서열번호 55, 56, 및 57을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함한다.
- [0285] 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 서열번호 58을 포함하거나, 서열번호 58과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 중쇄 가변 영역 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 서열번호 59를 포함하거나, 서열번호 59와 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 서열번호 58을 포함하거나, 서열번호 58과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 서열번호 59를 포함하거나, 서열번호 59와 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적

어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 서열번호 58을 포함하거나, 서열번호 58과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 중쇄 및 서열번호 59를 포함하거나, 서열번호 59와 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 경쇄 둘 다를 포함한다.

[0286] 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 US2013/0323240의 서열 목록에 기재된 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 서열의 하기 세트 중 하나를 함께 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함할 수 있다: US2013/0323240의 서열번호 18, 19, 20 및 서열번호 38, 41, 42; US2013/0323240의 서열번호 18, 19, 21 및 서열번호 39, 41, 42; US2013/0323240의 서열번호 18, 19, 22 및 서열번호 40, 41, 42; US2013/0323240의 서열번호 23, 24, 25 및 서열번호 43, 44, 45; US2013/0323240의 서열번호 26, 27, 28 및 서열번호 46, 47, 48; US2013/0323240의 서열번호 29, 30, 31 및 서열번호 49, 50, 51; US2013/0323240의 서열번호 32, 33, 34 및 서열번호 52, 53, 54; 및 US2013/0323240의 서열번호 35, 36, 37 및 서열번호 55, 50, 51.

[0287] 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 WO 2015/107331에 기재된 18E04, 98C07, 1C02, 1C06, 13H04, 31A10, 98C07, 42A02, 29C02, 14B09, 117C06, 114F05, 및 62C01 항체의 CDR 서열을 포함하고, 이는 또한 본원에 참조로 포함된다.

[0288] 예를 들어, 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 각각의 서열번호 60, 61, 및 62를 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 각각의 서열번호 63, 64, 및 65를 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 각각의 서열번호 60, 61, 및 62를 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하고, 경쇄는 각각의 서열번호 63, 64, 및 65를 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함한다.

[0289] 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 각각의 서열번호 66, 67, 및 68를 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 각각의 서열번호 69, 70, 및 71을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 각각의 서열번호 66, 67, 및 68를 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하고, 경쇄는 각각의 서열번호 69, 70, 및 71을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함한다.

[0290] 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 각각의 서열번호 72, 73, 및 74를 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 각각의 서열번호 75, 76, 및 77을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 각각의 서열번호 72, 73, 및 74를 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하고, 경쇄는 각각의 서열번호 75, 76, 및 77을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함한다.

[0291] 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 각각의 서열번호 78, 79, 및 80을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-LIGHT 항체는 각각의 서열번호 81, 82, 및 83을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 각각의 서열번호 78, 79, 및 80을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함하고, 경쇄는 각각의 서열번호 81, 82, 및 83을 포함하는 3개의 CDR 서열을 각각 포함한다.

[0292] 키트 및 제조 방법

[0293] 임의의 전술한 방법은 유리형 LIGHT의 검출 및/또는 COVID-19를 포함한 코로나바이러스와 같은 바이러스 및/또는 박테리아 감염을 포함하는 상승된 유리형 LIGHT와 관련된 병태의 진단 및/또는 치료를 위한 키트를 통해 구현될 수 있다. 키트는 항체, 하나 이상의 비-천연적으로 발생하는 검출가능한 표지, 마커 또는 리포터, 약학적으로 허용가능한 담체, 생리학적으로 허용가능한 담체, 사용 지침서, 용기, 투여용 용기, 검정 기질 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0294] 일부 구현예에서, 상기 키트는 (총 또는 결합형 LIGHT와 대조적으로) 생물학적 샘플에서 유리형 LIGHT를 검출하는 방법에 사용하기 위한 것이다.

[0295] 일부 구현예에서, 상기 키트는 코로나바이러스 감염, ALI, ARDS 또는 폐 섬유증을 갖거나, 갖는 것으로 의심되는 대상체로부터의 생물학적 샘플에서 유리형 LIGHT를 검출하는 방법에 사용하기 위한 것이다.

[0296] 일부 구현예에서, 상기 키트는 크론병 또는 크론병과 관련된 염증성 병태를 갖거나, 갖는 것으로 의심되는 대상체로부터의 생물학적 샘플에서 유리형 LIGHT를 검출하는 방법에 사용하기 위한 것이다.

- [0297] 일부 구현예에서, 키트는 선택적으로 대상체가 코로나바이러스 감염을 갖는 것으로 의심되는 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플에서 상승된 유리형 LIGHT를 검출하고, 또한 유효량의 항-LIGHT 항체를 투여함으로써 진단 후 대상체를 치료하기 위한 방법에 사용하기 위한 것이다.
- [0298] 일부 구현예에서, 상기 방법 중 하나에 사용하기 위한 키트는 경증, 중등도 또는 중증 크론병, 또는 크론병과 관련된 경증, 중등도 또는 중증 염증성 병태를 갖는 대상체에서 사용하기에 적합하다.
- [0299] 일부 구현예에서, 상기 방법 중 하나에 사용하기 위한 키트는 경증, 중등도 또는 중증 코로나바이러스 감염이 있는 대상체에 적합하다. 일부 구현예에서, 경증, 중등도 또는 중증 코로나바이러스 감염은 COVID-19 감염이다. 일부 구현예에서, (COVID-19를 포함하는) 코로나바이러스 감염은 호흡기 질환과 관련된다. 일부 구현예에서, (COVID-19를 포함하는) 코로나바이러스 감염은 ALI 또는 ARDS와 관련된다.
- [0300] 일부 구현예에서, 검출 및/또는 치료 방법에 사용하기 위한 키트는 항-LIGHT 항체 시약이 부착된 고체상을 포함한다. 일부 구현예에서, 검출 및/또는 치료 방법에 사용하기 위한 키트는 생물학적 샘플로부터 유래된 유리형 LIGHT가 부착된 고체상을 포함한다.
- [0301] 본 발명의 키트에 사용되는 고체상은 이에 제한되지는 않으나, 마이크로플레이트, 자성 입자, 면역크로마토그래피용 여과지, 중합체 예컨대 폴리스티렌, 유리 비드, 유리 필터 및 기타 불용성 담체를 포함한다. 일 구현예에서, 많은 구획 또는 영역을 함유하는 고체 기질은 본 발명의 항체로 코팅된 적어도 하나의 구획을 갖는다.
- [0302] 본 발명의 키트는 또한 진단제, 항-LIGHT 항체에 대한 추가 성분을 포함할 수 있다. 추가 성분은 이에 제한되지는 않으나, 표지용 효소, 이의 기질, 방사성 동위원소, 광-반사 물질, 형광 물질, 착색 물질, 완충 용액 및 플레이트, 및 전술된 것들을 포함할 수 있다.
- [0303] **유리형 LIGHT 검출 검정**
- [0304] 대상체로부터 유리형 LIGHT를 함유하는 것으로 의심되는 샘플에서 유리형 LIGHT를 검출하고 측정하는 방법인 검정이 개시된다. 이러한 방법은 샘플로부터의 유리형 LIGHT가 포획 항체 코팅, 예를 들어, 상아성 비드에 의해 포획되고, 검출 항체가 포획된 유리형 LIGHT에 추가로 결합하는 샌드위치 면역검정을 위한 항체 쌍을 사용할 수 있다. 이후, 표지 효소 접합체 예컨대, 스트렙타아비딘-β-갈락토시다제(SBG)가 추가되고, 검출 항체에 결합한다. 마지막으로, 효소 기질을 첨가하여 샘플에서 유리형 LIGHT의 존재 및 양과 상관관계가 있을 수 있는 형광 강도를 산출한다.
- [0305] 일부 구현예에서, 유리형 LIGHT를 함유하는 것으로 의심되는 샘플은 결합형 LIGHT에는 아니나, 유리형 LIGHT에 특이적으로 결합하는 유리형 LIGHT에 대한 포획 분자와 접촉시키고, 이를 인큐베이션하여 포획 분자를 유리형 LIGHT에 결합하도록 한다. 이러한 구현예는 포획 분자에 대한 유리형 LIGHT의 결합을 검출하고, 샘플에서 유리형 LIGHT의 양을 결정하는 것을 추가로 수반한다. 포획 분자는 항체일 수 있지만, 그럴 필요는 없다. 일부 구현예에서, 결합형 LIGHT는 복합체에 결합된 LIGHT를 지칭한다. 일부 구현예에서, 결합형 LIGHT는 DcR3을 갖는 복합체에 결합된 LIGHT이다. 일부 구현예에서, 결합형 LIGHT는 DcR3에 의해 중화되거나 불활성화된 LIGHT이다. 일부 구현예에서, 결합형 LIGHT는 이의 TNF 수용체, HVEM 및 LTβR 중 하나에 결합된 LIGHT이다. 일부 구현예에서, 복합체에 결합된 LIGHT는 DcR3 또는 항-LIGHT 항체에 결합된 LIGHT를 포함한다.
- [0306] 일부 구현예에서, 포획 분자는 LIGHT/DcR3 복합체에는 아니나, 유리형 LIGHT에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 포획 분자는 예를 들어, LIGHT가 포획 분자 및 DcR3에 동시에 결합할 수 없도록, 유리형 LIGHT가 DcR3에 결합하는 부위에서 또는 유리형 LIGHT가 DcR3에 결합하는 부위의 부근에서 유리형 LIGHT에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 포획 분자는 LIGHT가 DcR3에 결합하는 부위에서 유리형 LIGHT에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 포획 분자는 유리형 LIGHT가 이의 TNF 수용체, HVEM 및 LTβR 중 하나에 결합하는 부위에서 또는 부위의 부근에서 유리형 LIGHT에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 포획 분자는 유리형 LIGHT가 이의 TNF 수용체, HVEM 및 LTβR 중 하나에 결합하는 부위에서 유리형 LIGHT에 특이적으로 결합한다.
- [0307] 대상체로부터 유리형 LIGHT를 함유하는 것으로 의심되는 샘플에서 유리형 LIGHT를 검출하고 측정하는 방법의 일부 구현예에서, 상기 샘플은 포획 분자 뿐만 아니라 검출 분자와도 접촉된다. 이러한 구현예는 상기 포획 분자 및 검출 분자가 유리형 LIGHT에 결합하도록 샘플을 인큐베이션하는 것을 추가로 수반한다. 이러한 구현예는 포획 분자에 대한 유리형 LIGHT의 결합을 검출하고, 샘플에서 유리형 LIGHT의 양을 결정하는 것을 추가로 수반한다. 일부 구현예에서, 검출 분자에 대한 유리형 LIGHT의 결합이 또한 검출된다. 일부 구현예에서, 검출 분자는 포획 분자와 상이한 자유 LIGHT 부위에 결합한다. 일부 구현예에서, 검출 분자는 포획 분자와는 상이한 유리형

LIGHT의 부위에 결합한다.

[0308] 대상체로부터 유리형 LIGHT를 함유하는 것으로 의심되는 샘플에서 유리형 LIGHT를 검출하고 측정하는 방법의 일부 구현예에서, 상기 방법은 샘플에서 유리형 LIGHT의 양과 총 LIGHT의 양을 비교하는 것을 추가로 수반한다.

[0309] 일부 구현예에서, 포획 분자는 항체이다. 일부 구현예에서, 포획 분자는 단클론성, 다클론성, 키메라, 단일 사슬, 이중 특이성 또는 이중-효능, 유인원화된(simianized), 인간 및 인간화된 항체로부터 선택되는 항체이다. 일부 구현예에서, 포획 항체는 단클론성 항체이다. 일부 구현예에서, 포획 항체는 지지체(예를 들어, Simoa 플랫폼 내의 나노입자)에 결합된다. 일부 구현예에서, 포획 항체는 ProSci RF16062이다.

[0310] 일부 구현예에서, 검출 분자는 항체이다. 일부 구현예에서, 검출 분자는 단클론성 항체이다. 일부 구현예에서, 포획 항체는 ProSci RF16062이다. 일부 구현예에서, 포획 항체는 Enzo ALX-804-841-C100이다. 일부 구현예에서, 검출 항체는 DCABH-13797이다. 일부 구현예에서, 검출 항체는 ProSci RF16062이다. 일부 구현예에서, 포획 항체는 ProSci RF16062이고, 검출 항체는 DCABH-13797이다. 일부 구현예에서, 포획 항체는 Enzo ALX-804-841-C100이고, 검출 항체는 ProSci RF16062이다.

[0311] 일부 구현예에서, 샘플은 혈청, 혈장, 타액, 또는 대변이다. 일부 구현예에서, 샘플은 혈청 샘플이다.

[0312] 실시예 1

[0313] 급성 COVID-19 감염 대상체로부터의 혈청을 검사하여 질병의 급성 단계 동안 유리형 LIGHT 및 기타 사이토카인/염증성 마커의 수준을 결정하는 연구를 수행하였다. 건강한 대조군 대 ALI/ARDS가 있는 경증 내지 중증 질환을 가진 대상체에서의 LIGHT 수준 및 기타 염증성 마커에 차이가 있는지의 여부를 결정하였다. 중증 COVID-19 감염 대상체는 건강한 대조군, 또는 ARDS가 없는 경증 또는 중증도의 코로나바이러스 감염 대상체와 비교하여 더 높은 수준의 혈청 유리형 LIGHT 및 기타 염증성 마커를 가질 것으로 예상되었으며, 더욱이 이러한 마커는 항-LIGHT 요법으로 혜택을 받을 수 있는 대상체를 식별하는 데 유용할 수 있을 것으로 예상되었다. 면역 반응을 매개하는 LIGHT의 역할, 특히 염증성 세포 침윤 및 T 세포 활성화에서의 이의 역할을 고려해 볼 때, 이러한 대상체들은 항-LIGHT 항체 요법의 혜택을 받을 것으로 예상되었다. 따라서, 검정 결과는 임상 의에게 어떤 치료제가 적절한지에 대한 지침을 제공할 것으로 예상되었다.

[0314] 본 연구에는 30명의 건강한 대조군, 삽관되고 중증의 COVID-19 감염을 가진 28명의 대상체, 환기가 되지 않고 경증 내지 중증도의 COVID-19 감염을 가진 20명의 대상체가 포함되었다. 단일 시점에서 대상체로부터 혈액을 채취하였다. 본원의 실시예 4에 기재된 유리형 LIGHT 검정을 사용하여, 혈액 혈청 내 유리형(활성) LIGHT의 존재 및 수준을 결정하였고; 삽관 환자에 대한 삽관 시 결정이 이루어졌다.

[0315] 유리형 LIGHT는 건강한 대조군(N=30)과 비교하여 COVID-19 대상체(N=47)에서 유의하게($p<0.0001$) 상승하였다. 도 6을 참조한다.

[0316] 유리형 LIGHT는 또한 건강한 대조군(N=30)과 비교하여 환기되지 않은 COVID-19 환자(N=20) 및 삽관된 COVID-19 환자(N=27)의 혈청에서 유의하게($p<0.0001$) 상승하였다. 도 7을 참조한다.

[0317] 추가 증거는 인공호흡기 지원이 필요한 환자, 특히 60세 이상의 환자에서 가장 높은 유리형 LIGHT 수준이 발견되었음을 시사하고, 상승된 유리형 LIGHT 수준은 이러한 환자의 치명적인 결과와 관련이 있으며, 60세 이상의 환자에서 더 높은 혈청 LIGHT 수준과 사망 사이에는 통계적으로 유의한 연관성이 있음을 시사한다($p=0.0209$). 도 8을 참조한다. 관찰된 사망률은 <60세 환자(32%)와 비교하여 60세 이상 환자(82%)에서 더 높았다.

[0318] 실시예 2

[0319] COVID-19 폐렴 및 급성 폐 손상이 있는 성인에서 항-LIGHT 항체의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 무작위화, 이중-맹검(double-blind), 위약-대조, 다기관, 2상 임상 시험을 실시예 2에 기재된 방법에 따라 수행하였다. 항-LIGHT 항체는 서열번호 8의 VH, 및 서열번호 9의 VL을 갖는다.

[0320] 실시예 2.1 - 연구 목적 및 평가변수

[0321] 본 연구의 1차 목적은 COVID-19 폐렴 및 급성 폐 손상이 있는 성인의 ARDS 예방에 대한 표준 치료에 추가하여 위약과 비교한 항-LIGHT 단클론성 항체의 효과를 평가하는 것이다. 투여되는 인간 항-LIGHT 단클론성 항체는 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 아미노산 서열을 함께 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다: 서열번호 2, 3, 4, 5, 6, 및 7.

- [0322] 본 연구의 2차 목적은 COVID-19 폐렴 및 급성 폐 손상이 있는 성인에서 표준 치료에 추가하여 위약과 비교한 항-LIGHT 단클론성 항체의 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 것이고; COVID-19 폐렴 및 급성 폐 손상이 있는 성인의 사망에 대한 표준 치료에 추가하여 위약과 비교한 항-LIGHT 단클론성 항체의 효과를 평가하기 위한 것이다.
- [0323] 탐구 목적은 COVID-19 폐렴 및 급성 폐 손상이 있는 성인의 바이러스 부하에 대한 표준 치료에 추가하여 위약과 비교한 항-LIGHT 단클론성 항체의 효과를 평가하기 위한 것이고; COVID-19 폐렴 및 급성 폐 손상이 있는 성인에서 항-LIGHT 단클론성 항체의 PK, 약력학(PD) 및 면역원성을 평가하기 위한 것이다.
- [0324] 본 연구의 1차 평가변수는 28일에 걸쳐 생존하고 호흡 부전이 없는 대상체의 비율이다. 호흡 부전은 하기 중 하나를 포함한 자원 활용도를 기반으로 정의된다: 기관내 삽관 및 기계적 환기; 고유량 비강 캐놀러에 의해 전달된 산소(전달되는 산소 분율 ≥ 0.5 를 가지면서 유속 $>20\text{L}/\text{분}$ 으로 보강된 비강 캐놀러를 통해 전달되는 가온, 가습된 산소); 비침습적 양압 환기; 또는 체외막 산소화(ECMO).
- [0325] 본 연구의 2차 평가변수는 28일/조기 종료(ET)에 생존한 대상체의 비율로 정의된 1개월 사망률; 동맥 산소 분압/흡기 산소의 퍼센티지($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 비율; 침습적 환기 시간; 환기 지원 기간; 집중 치료실(ICU) 연구 기간; 입원 기간; 안정 중 맥박 산소농도계 $>93\%$ 로 실내 공기(room air) 복귀 시간; 최고조 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 비율; 산소 분압(PO_2); 순차적 장기 부전 평가(SOFA) 점수의 변화; 체온의 변화; 및 이상 반응(AE) 모니터링 및 안전성 실험실 결정이다.
- [0326] 본 연구의 탐구 평가변수는 비인두 흡인물의 바이러스 부하, LIGHT 수준 및 염증성 바이오마커 패턴(염증MAP), 시간 경과에 따른 항-LIGHT 단클론성 항체의 혈장 농도, 및 항-약물 항체(ADA)의 측정이다.
- [0327] **실시예 2.2 - 연구 설계**
- [0328] 본 연구는 COVID-19 폐렴 및 급성 폐 손상이 있는 대상체에서 SC 투여된 표준 치료에 추가하여 위약과 비교하여 항-LIGHT 단클론성 항체의 효능 및 안전성을 결정하기 위해 설계되었다. 본 연구의 1차 목적은 COVID-19 폐렴 및 급성 폐 손상이 있는 성인의 ARDS 예방에 대한 항-LIGHT 단클론성 항체의 효과를 평가하기 위한 것이다. 항-LIGHT 단클론성 항체의 효능은 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 측정; 생존하되, 호흡 부전 일자, 생존하며 인공호흡기가 없는 일자; ICU 및 입원 기간; 실내 공기 또는 기준선 산소 요구량으로의 복귀; SOFA 점수; 체온; 비인두 흡인물의 바이러스 부하; 침습적 환기 시간; 및 환기 지원 기간에 의해 결정된다. 이들은 호흡기 기능을 평가하기 위해 정례적으로 사용되며 용인된 방법이다. 본 연구는 또한 다른 매개변수와 별도로 1개월 사망률을 평가한다.
- [0329] 본 연구는 미국의 대략 10개의 연구 현장에서 수행된다.
- [0330] 83명의 환자가 본 연구에 등록되었다. 연구 후보자의 선별 로그는 각 연구 현장에서 유지된다.
- [0331] **포함 기준**
- [0332] 대상체는 본 연구에 무작위화되기 위해 하기 요건을 충족한다:
- [0333] 1. 대상체/법적 권한이 부여된 대리인(LAR)은 본 연구 참여에 대한 서면 동의 및 동의(해당되는 경우)를 이해하고 제공할 수 있다.
- [0334] 2. 대상체는 사전 동의 및 동의 당시 ≥ 18 세이다(해당되는 경우).
- [0335] 3. 대상체는 남성 또는 비-임신, 비-수유 여성이며, 가임기인 경우 본 연구를 완료하기 전에 병원에서 퇴원하는 경우 적용가능한 피임 요건을 준수하는 데 동의한다.
- [0336] 4. 대상체는 승인된 테스트 방법을 통해 COVID-19 감염 진단을 받는다.
- [0337] 5. 대상체는 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 >100$ 및 <300 과 확산성 양측 방사선학적 침윤으로 정의되는 급성 폐 손상을 동반한 폐렴의 임상 진단으로 인해 입원한다.
- [0338] 6. 가능한 경우, 주변 공기에서 안정 시 대상체의 산소 포화도는 $<93\%$ 이다.
- [0339] **배제 기준**
- [0340] 하기 기준 중 임의의 것의 존재는 본 연구로부터의 대상체를 배제한다:
- [0341] 1. 대상체가 삽관된다.

- [0342] 2. 대상체는 면역조절제 또는 항-거부반응체를 복용하고 있다. 임상적으로 지시되고, 의료용 모니터(Medical Monitor)와 논의되는 경우, 중증의 COVID-19 환자에 대한 표준 치료 조치의 일부로서 코르티코스테로이드의 사용이 허용된다.
- [0343] 3. 대상체는 기준선의 60일 이내에 면역조절 생물학적 약물을 투여받았다.
- [0344] 4. 대상체는 적절한 체적 소생술에도 불구하고 65 mmHg 이상의 평균 동맥압(MAP) 및 2 mmol/L(18 mg/dL) 이상의 혈청 젖산 수준을 유지하기 위해 승압제가 필요한 지속적인 저혈압으로 정의되는 패혈성 쇼크이다.
- [0345] 5. 대상체는 ALT/AST $>5 \times$ ULN 또는 크레아티닌 >2.5 mg/dl을 갖는다.
- [0346] 6. 대상체는 호중구 $<500/\text{mm}^3$ 을 갖는다.
- [0347] 7. 대상체는 혈소판 $<50,000/\text{mm}^3$ 을 갖는다.
- [0348] 8. 대상체는 항-LIGHT 단클론성 항체의 임의의 성분에 대해 과민증인 것으로 알려져 있다.
- [0349] 9. 대상체는 기준선 방문 전 3개월 이내에 수두-대상포진, 경구 소아마비 또는 풍진과 같은 임의의 약독화 생백신을 맞았다.
- [0350] **선별 실패**
- [0351] 포함 및/또는 배제 기준에 실패한 대상체는 본 연구를 위해 재선별되지 않는다.
- [0352] **조기 대상체 철회**
- [0353] 모든 대상체는 이들이 언제든지, 임의의 이유로, 그리고 편견 없이 본 연구의 참여로부터 자유롭게 철회할 수 있음이 권고된다. 조사관은 본 연구에서 대상체를 유지하기 위해 모든 합리적인 시도를 하도록 지시받는다; 그러나, 대상체가 참여 동의를 철회하는 경우 본 연구에서 철회해야 한다.
- [0354] 임상시험의뢰자(sponsor)는 프로토콜 위반 또는 기타 이유로 인해 대상체의 철회를 요청할 권리를 보유한다.
- [0355] 조사관은 또한 임의의 이유로 언제든지 본 연구로부터의 대상체를 철회할 권리를 갖는다. 연구를 완료하기 전에 대상체가 철회된 경우, 대상체는 평가 일정(표 1)에 지시된 바와 같이 추적 관찰하기로 되어 있다. 철회를 위한 이유는 조사관에 의해 결정되어야 하며, 대상체의 의무 기록 및 사례 보고서 양식(CRF) 상에 기록되어야 한다. 대상체가 1개 이상의 이유로 철회하는 경우, 각각의 이유는 원본 문서에 기록되어야 하며, 가장 임상적으로 관련 있는 이유는 CRF 상에 입력되어야 한다.
- [0356] 중단에 대한 가능한 이유는 이에 제한되지는 않으나, 하기를 포함한다:
- [0357] · 이상 반응
- [0358] · 주요 프로토콜 위반
- [0359] · 연구 평가로부터 대상체에 의한 철회
- [0360] · 연구 약물로부터 대상체에 의한 철회
- [0361] · 추적 관찰에 대한 실패
- [0362] · 기타. 기타를 선택한 경우, 조사관은 CRF 상에 이유를 명시하도록 요구됨.
- [0363] **대상체 교체 기준**
- [0364] 상기 연구로부터 철회되거나 중단된 대상체는 교체되도록 허용된다.

[0365] 표 1: 평가 일정

절차	기준선 (1 일차)	2 일차	5 일차	8 일차	9 일차	14 일차	28 일차 /ET ¹	안전 성 추적 관찰 전화 통화일 60 ²
사전동의 및 동의 (해당되는 경우)	X							
무작위화	X							
병용 약물 ³	X	X	X	X	X	X	X	X
이상 반응 ⁴	X	X	X	X	X	X	X	X
비인두 흡인물에서 바이러스 부하 ⁹	X		X					
ECG ⁷	X	X	X	X	X	X	X	
임신 테스트 ¹⁰	X							
PK		X ⁶		X		X	X	
LIGHT 및 염증MAP	X ⁵	X ⁶	X	X	X	X	X	
ADA ⁸				X		X	X	
임상시험용 의약품 투여	X							

[0366]

[0367]

약어: ADA = 항약물 항체; EC = 심전도; ET = 조기 종료; 염증MAP = 염증성 바이오마커 패턴; LIGHT = 림프독신-유사성이며, 유도성 발현을 나타내고, T 림프구에 의해 발현되는 수용체인 헤르페스바이러스 세포내 침투 매개체에 대해 헤르페스 바이러스 당단백질 D와 경쟁한다; PK = 약동학.

[0368]

1. 28일째는 연구에서 중단된 대상체 및 28일째 방문 이전에 퇴원한 대상체에 대한 추적 관찰로 수행된다. 추가적으로, 대상체가 28일 이전에 연구에서 중단되거나 병원에서 퇴원한 경우, 28일/ET 방문 절차가 수행되어야 한다. 28일째 및 60일째 추적 관찰 전화를 제외하고는 추가 방문이 수행될 필요가 없다.

[0369]

2. 임상시험용 의약품(investigational product) 투여 후 대략 59일(±7일)에 안전성 추적 관찰을 수행한다.

[0370]

3. 병용 약물은 연구 기간 동안 수집된다.

[0371]

4. 이상 반응은 연구 기간 동안 수집된다.

[0372]

5. 임상시험용 의약품 투여 전에 샘플을 수집한다.

[0373]

6. 샘플은 1일째 투여 후 24시간(± 2시간)에 수집된다.

[0374]

7. 대상체가 심장 모니터링에 의해 평가되지 않는 경우, ECG를 매일 수집한다.

[0375]

8. ADA 샘플은 8일, 14일, 28일/ET에 수집된다. 추가적으로, 샘플은 면역학적으로 관련된 이상 반응이 보고되는 경우 수집된다(예를 들어, 피부 반응, 루푸스-유사 증후군, 이유가 밝혀지지 않은 혈소판 감소증).

[0376]

9. 현장에서 바이러스 부하량을 얻기 위한 정량적 테스트를 수행할 수 없는 경우, 1일차 및 5일차에 수집되는 바이러스 부하 샘플은 수집될 필요가 없다.

[0377]

10. 가임 여성의 경우. 대상체는 이들이 폐경 후(연속 12개월 동안의 자발성 무월경 및 ≥51세, 및/또는 외과적으로 불임(하기 수술 행위 중 하나의 수술을 받음: 자궁적출술, 양측 난관 결찰술, 양측 난소 절제술 또는 양측 난관 절제술)이고, 불임 후 적어도 6주인 경우 가임기로 간주되지 않는다.

[0378] 표 2: 표준 치료 절차

절차
ABG
흉부 CT/CXR
글라스고우 코마 척도
CBC, 화학 및 요검사를 포함한 실험실 절차
CRP
신체검사
맥박 산소 측정
SOFA
온도
활력 징후

[0379]

[0380] 약어: ABG = 동맥혈 가스; CBC = 전체 혈구 수; CRP = C 반응성 단백질; CT = 컴퓨터 단층 촬영; CXR = 흉부 x-레이; SOFA = 순차적 장기 부전 평가.

[0381] 이러한 절차는 달리 정의되지 않는 한, 현장의 관행에 따라 수행된다.

[0382] 실시예 2.3 - 처리

[0383] 임상시험용 의약품(들), 용량 및 투여 방식의 식별

[0384] 항-LIGHT 단클론성 항체는 본 연구에서 사용되는 임상시험용 의약품이다. 바이알로 공급된다. 위약은 국소적으로 공급되며, 주입을 위해 부피-일치된 일반 식염수로 제공된다. 항-LIGHT 단클론성 항체 또는 위약은 사용된 주사기의 수를 기반으로 하여 주사 부위를 회전시켜 배꼽으로부터 4 내지 10 cm 영역의 복부에 SC 주사로 투여된다. 항-LIGHT 단클론성 항체 또는 위약은 기준선(1일차)에 투여된다. 항-LIGHT 단클론성 항체는 16 mg/kg 용량(1200 mg의 최대 용량)으로 투여된다.

[0385] 라벨링 및 패키징

[0386] 모든 패키징 및 라벨링 작업은 우수 의약품 제조 관리 기준(Good Manufacturing Practice) 및 우수 임상시험 관리 기준(Good Clinical Practice, GCP) 규칙에 따라 임상시험의뢰자 또는 피지명인에 의해 수행된다. 임상시험용 의약품은 임상시험의뢰자 또는 피지명인에 의해 연구 현장으로 보내진다. 라벨링은 현지 언어로 되어 있으며, 현지 규정에 따른다.

[0387] 투여된 치료

[0388] 적격 대상체는 표준 치료에 추가하여 1일차에 항-LIGHT 단클론성 항체 또는 위약을 받는다. 표준 치료는 연구 전반에 걸쳐 유지되어야 하며, COVID-19를 치료하는 데 사용되는 다른 약물, 장치 또는 중재에 대한 오프-라벨 사용을 포함하도록 허용된다.

[0389] 분배 및 보관

[0390] 임상시험의뢰자에 의해 공급되는 항-LIGHT 단클론성 항체는 프로토콜의 지침에 따라 본 임상 연구에서 독점적으로 사용된다. 위약은 국소적으로 공급되며, 일반 식염수의 부피 일치된 주입으로 제공된다. 조사관은 투여 계획에 따라 임상시험용 의약품을 분배하고, 임상시험용 의약품의 적절한 보관을 보장하기 위해 책임이 있다.

[0391] 비맹검 약사는 자신의 서명으로 임상시험용 의약품의 영수증을 확인해야 한다. 이 영수증의 사본은 비맹검 약사에 의해 보관될 것이며, 다른 사본은 임상시험의뢰자 및/또는 피지명인에게 보관된다. 임상시험용 의약품이 대상체에게 분배될 때까지, 2°C 내지 8°C(35.6°F 내지 46.4°F)에 보관되고 빛으로부터 보호된다. 조사관 또는 기타 권한이 있는 사람(예를 들어, 약사)은 현지 규정, 라벨링 사양, 기관 정책 및 절차에 따라 임상시험의뢰자에 의해 제공된 임상시험용 의약품을 보안이 철저하고 안전한 장소에 보관하기 위해 책임이 있다.

- [0392] 임상시험의뢰자에 의해 제공된 임상시험용 의약품에 대한 보관 조건의 제어, 특히, 온도의 제어(예를 들어, 냉장 보관) 및 일일 온도 모니터링, 및 사용 중 안정성에 대한 정보 및 임상시험용 의약품 취급에 대한 지침은 임상시험의뢰자에 의해 제공된 규칙에 따라 관리되어야 한다.
- [0393] **맹검 및 맹검해제 치료 배정**
- [0394] 이것은 이중-맹검 연구이다. 데이터 관리를 포함하여, 연구 수행에 관련된 모든 대상체, 조사관 및 연구 인력은 다음 개체를 제외하고 치료 배정에 대해 맹검화된다: 무작위화 코드에 접근성을 갖는 임상시험수탁기관(Contract Research Organization, CRO)으로부터의 특정 비맹검 통계학자; 및 임상시험용 의약품을 준비하기 위해 무작위화 코드에 접근성을 갖는 병원으로부터의 특정 비맹검 약사(들).
- [0395] 비맹검 약사(들) 및 비맹검 통계학자는 본 연구의 맹검해제 전에 연구 또는 데이터 분석에 달리 참여하지 않는다.
- [0396] 치료 배정에 대한 지식이 의료 위급 상황의 계획된 관리를 실질적으로 변경하지 않는 경우, 치료 맹검해제는 권장되지 않는다. 맹검해제는 대상체의 치료 배정에 대한 즉각적인 지식을 요구하는 의료 위급 상황에서 허용된다. 가능하면 맹검해제는 임상시험의뢰자 의료용 모니터와 논의해야 한다. 위급 상황시 맹검해제의 경우, 조사관은 비맹검 약사(들)에게 연락해야 한다. 조사관이 사전에 맹검해제 치료에 대해 논의할 수 없는 경우, 이들은 대상체의 치료 배정을 공개하지 않고 맹검해제 사건에 대해 가능한 한 빨리 임상시험의뢰자 의료용 모니터에게 통지해야 한다. 조사관 또는 피지명인은 해당 대상체에 대한 적절한 eCRF에 연구 중단 날짜 및 이유를 기록해야 한다. 응급 상황이 아닌 모든 경우에, 조사관은 대상체의 치료 배정을 맹검해제하기 전에 임상시험의뢰자 의료용 모니터와 이벤트를 논의해야 한다.
- [0397] 치료 배정이 개별 대상체에 대해 맹검해제되는 경우, 조사관은 연구의 나머지 대상체에 대한 치료 배정을 맹검해제하지 않고 해당 대상체의 치료 배정에 대해 통지를 받아야 한다. 조사관은 임상시험의뢰자 의료용 모니터와 상의한 후 결정을 내려야 한다.
- [0398] **본 연구에서 용량의 선택**
- [0399] 16 mg/kg의 용량(1200 mg의 최대 용량)은 환자의 안전성을 보장하면서 LIGHT의 차단을 달성하는 능력을 최대화하기 위한 노력으로 선택된다. 강력한 독성학 프로그램에서 항-LIGHT 단클론성 항체는 원숭이에게 100 mg/kg 만큼 높은 용량을 투여했으며, NOAEL이 60 mg/kg인 것으로 결정되는 동안 내약성이 우수하였다. 인간에서의 투여에 있어서, 항-LIGHT 단클론성 항체는 건강한 지원자에서 최대 1200 mg까지 단일 상승 용량에서 안전하고 내약성이 우수하였다. 임상적으로 의미있는 치료-창발적 이상 반응이나 ECG 매개변수 또는 실험실 값의 변화는 없었다. 안전성 검토 위원회는 개별 대상체로부터 그리고 일일 방식으로 치료된 모든 대상체로부터의 데이터를 분석하여 투약에 따른 임의의 안전성 신호를 평가하였다.
- [0400] **용량 조정 기준**
- [0401] 용량 조정은 허용되지 않는다.
- [0402] **약물 책임**
- [0403] 각 대상체에게 투여된 날짜, 로트 식별자, 용량, 부피를 포함하는 임상시험용 의약품의 영수증, 분배 또는 기타 배치를 보여주는 기록, 및 임상시험용 의약품을 받는 대상체의 식별(대상체 번호 및 이니셜)은 비맹검 약사에 의해 유지된다. 조사관은 미국 식품의약품안전청(FDA) 양식 FDA 1572 상에 하위 조사관으로 지명된 자와 지정된 연구 인력, 및 본 연구의 대상체를 제외하고 임의의 자에게 임상시험용 의약품을 공급하지 않는다. 조사관은 양식 FDA 1572 상에 나열된 장소 이외의 임의의 연구 장소로부터 임상시험용 의약품을 분배하지 않는다. 임의의 임상시험용 의약품이 분배되지 않았거나, 분실되었거나, 도난되었거나, 쏟아져 나왔거나, 사용할 수 없거나, 손상된 용기에 담긴 경우, 해당 정보를 문서화하고 필요에 따라 임상시험의뢰자 및 적절한 규제 기관에 보고해야 한다.
- [0404] 연구의 완료 시, 사용하지 않은 임상시험용 의약품은 임상시험의뢰자에 의해 또는 현장의 표준 관행에 따라 최종 배치를 위해 원래 패키징에 남겨질 수 있다. 임의의 부분적으로 사용된 임상시험용 의약품과 모든 빈 패키징(예를 들어, 바이알)은 임상시험의뢰자에 의한 최종 배치를 위해 보관되거나, 폐기를 위해 임상시험의뢰자의 지정인에게 반환되거나, 현장의 표준 관행에 따라 반환될 수 있다.
- [0405] **허용 및 금지된 요법**

- [0406] 기준선 전 7일 이내에 그리고 연구 종료까지 받은 비처방 및 비약물 치료를 포함하나 이에 제한되지 않는 모든 비-연구 요법은 적절한 전자 사례 보고서 양식(eCRF) 페이지에 기록된다.
- [0407] **이전 치료법**
- [0408] 이전 치료는 임상시험용 의약품의 첫 번째 투여일로부터 7일 이내에 받은 모든 치료를 포함한다. 이전 치료 정보는 적절한 eCRF 페이지에 기록된다.
- [0409] **병용 요법**
- [0410] 병용 요법은 임상시험용 의약품의 첫 번째 투여 일자와 추적 관찰 기간 종료일 사이에 취해진 모든 요법을 지칭한다. 병용 치료 정보는 적절한 CRF 페이지에 기록된다.
- [0411] **허용된 요법**
- [0412] 대상체의 복지에 필요한 것으로 간주되는 약제는 조사관의 재량에 따라 투여된다. 임상시험의뢰자 의료용 모니터는 현상이 더 명확성이 필요한 상황에 있는 경우에 연락될 수 있다.
- [0413] 허용가능한 피임 방법은 임플란트, 주사제, 복합 경구 피임제, 자궁내 장치, 성적인 금욕 또는 정관 절제된 파트너이다.
- [0414] **금지된 요법**
- [0415] 대상체는 기준선 방문 전 60일 이내에 면역조절 생물학적 약물을 투여받지 않았거나, 기준선 방문 전 3개월 이내에 수두-대상포진, 경구 소아마비 또는 풍진과 같은 임의의 약독화 생백신을 맞았다. 연구 동안, 임상적으로 지시되고, 의료용 모니터와 논의되는 경우, 중증의 COVID-19 환자에 대한 표준 치료 조치의 일부로서 투여되도록 허용되는 코르티코스테로이드를 제외하고 조사 화합물의 새로운 개시가 금지될 수 있다. 면역조절제 또는 항-거부반응제의 사용은 금지될 수 있다.
- [0416] **연구 종료 후 치료**
- [0417] 대상체는 연구 전반에 걸쳐 표준 임상 관행에 따라 치료된다.
- [0418] **실시예 2.4 - 연구 절차**
- [0419] 대상체/LAR은 연구-관련 절차가 개시되기 전에 서면 동의서 및 동의(해당되는 경우)를 제공한다.
- [0420] 연구 전반에 걸친 평가 및 절차의 시점에 대해 이벤트 일정을 참조한다(표 1 및 표 2). 표 2에 나열된 절차는 표준 치료로 간주되며, 달리 정의되지 않는 한 현장의 관행에 따라 수행된다. 연구 전반에 걸쳐, 각 대상체에 대한 이벤트 일정에서 평가 및 절차의 시점을 따르기 위해 연구 인력에 의해 모든 합리적인 노력이 이루어진다.
- [0421] **연구 지속 기간**
- [0422] 항-LIGHT 단클론성 항체 및 위약 치료는 1일차에 투여되고, 연구 기간의 지속 기간은 60일이었다.
- [0423] **효능 평가**
- [0424] 효능 반응은 평가 일정(표 1 및 표 2)에 언급된 시점에서 하기 절차에 의해 평가된다: PaO₂/FiO₂를 측정하기 위한 동맥혈 가스(ABG) 테스트; 맥박 산소 측정; SOFA 점수 측정(SOFA 점수는 하기 6개 장기 시스템에서 장기 기능장애의 수 및 중증도를 모두 계산하기 위한 간단하고 객관적인 도구임: 호흡, 응집, 간, 심혈관, 신장 및 신경계 [표 3], 및 점수는 개별 또는 전체 장기 기능장애를 측정할 수 있음(문헌 Vincent JL, Moreno R, Takala J 등. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996;22(7):707-710)); 체온; 비인두 흡인물의 바이러스 부하. 이러한 테스트 외에도, 침습적 환기까지의 시간 및 환기 지원의 지속 기간도 기록된다.

표 3: 순차적 장기 부전 평가(SOFA) 점수

SOFA 점수	1	2	3	4
호흡				
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	<400	<300	<200 (호흡기계 보조 포함)	<100 (호흡기계 보조 포함)
응집				
혈소판 ×10 ³ /mm ³	<150	<100	<50	<20
간				
빌리루빈 (mg/dL)	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
심혈관^a				
저혈압	MAP <70 mmHg	도파민 ≤5 또는 도부타민 (임의의 용량)	도파민 >5 또는 에피네프린 ≤0.1 또는 노르에피네프린 ≤0.1	도파민 >15 또는 에피네프린 >0.1 또는 노르에피네프린 >0.1
중추 신경계				
글라스고우 코마 점수	13-14	10-12	6-9	<6
신장				
크레아티닌 (mg/dL) 또는 소변량 (mL/일차)	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 or <500	>5.0 또는 <200

MAP: 평균 동맥압; PaO₂/FiO₂: 동맥 산소 분압/흡기 산소 퍼센티지. ^a 적어도 1시간 동안 투여된 아드레날린제 (주어진 용량은 µg/kg-분임).

참조: Vincent JL, Moreno R, Takala J 등. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996;22(7):707-710.

안전성 평가

안전성 및 내약성 평가는 AE의 빈도 및 중증도 뿐만 아니라 임상 실험실 값, 활력 징후, ECG 기록 및 신체 검사 결과의 변화에 대한 평가를 포함한다.

수행하고자 하는 임상 실험실 테스트

C-반응성 단백질에 대한 샘플은 평가 일정(표 1)에 명시된 시점에 수집된다. PK, LIGHT 및 염증MAP 샘플을 제외하고, 다른 모든 실험실 샘플은 표준 치료로 간주되며 현장 관행에 따라 수행될 수 있다.

실험실 표본은 이들의 수집 및 처리 요구사항에 따라 병원 실험실에서 분석된다.

샘플링된 혈액 부피

본 연구에 대한 샘플링된 혈액 부피는 표 4에 나타내었다.

표 4: 대상체 당 샘플링된 혈액 부피

평가	샘플 부피(mL)	샘플 수	총 부피(mL)
항-LIGHT 단클론성 항체 농도 및 PK 분석	2.0	4	8.0
항-약물 항체	2.0	3	6.0
LIGHT / 염증MAP	2.5	7	17.5
총 mL	--	--	27.5

염증MAP = 염증성 바이오마커 패턴; LIGHT = 림프톡신-유사성이며, 유도성 발현을 나타내고, T 림프구에 의해 발현되는 수용체인 헤르페스바이러스 세포내 침투 매개체에 대해 헤르페스 바이러스 당단백질 D와 경쟁한다.

항-LIGHT 단클론성 항체 농도, 약동학 및 항-약물 항체 평가

약동학 및 ADA 평가는 항-LIGHT 단클론성 항체의 혈장 농도로부터 계산된다.

표본 취급 요구사항

감염성 제제의 전달은 오염된 바늘 및 혈액 또는 혈액 제품과의 접촉을 통해 발생할 수 있다. 결과적으로, 적절한 혈액 및 체액 예방 조치는 클리닉 및 실험실 환경 모두에서 혈액의 수집 및 표본의 취급에 관련된 모든 연구 인력에 의해 적용될 수 있다. 적절한 당국의 현재 권장사항을 참조한다.

대상체 샘플의 적절한 취급 외에도, 생물학적/병인학적 샘플의 배송에 관한 특정 규정이 존재한다. 감염성 샘플의 패키징 및 운송에 대한 절차 및 규정은 현장 및/또는 연구 실험실 매뉴얼에 요약되어 있다. 조사관은 다른 위치로 운반되는 모든 연구 샘플이 해당되는 규정에 따라 적절하게 패키징되고 배송되도록 보장하기 위해 책임이 있다.

실험실 값의 평가

본 연구에서 실험실 평가에 대한 값의 정상 범위는 각 병원의 지역 실험실에 의해 제공된다. 이들은 특정 현장에 대한 결정이 이루어지는 참조 범위로 간주된다.

실험실 값이 참조 범위를 벗어난 경우, 반드시 임상적으로 관련이 있는 것은 아니다. 조사관은 범위 외 값을 평가하고, 대상체의 원본 문서에서 임상적 관련성에 대한 자신의 평가를 기록할 수 있다.

조사관의 의견에서, 치료 종료 동안 또는 이후에 임상적으로 관련이 있거나 병리학적인 변화를 나타내는 모든 실험실 값은 필요에 따라 의료용 모니터와 논의되어야 하며, AE로 보고되고 추적되어야 한다.

본 섹션에 기재된 모든 측정은 인정된 표준 방법이다.

임상 검사: 혈압, 맥박수, 호흡률, 체온, 키, 및 체중

혈압, 맥박수, 호흡수, 체온, 키 및 체중은 치료의 표준으로 간주되며, 현장의 관행에 따라 수행된다. 대상체의 안전성에 대한 적절한 모니터링과 활력 징후 측정의 정확한 기록을 보장하기 위해, 조사관에 의해 결정된 바와 같이 추가 혈압 및 맥박수 측정이 수행되도록 한다. 조사관에 의해 임상적으로 유의한 것으로 간주되는 기준선으로부터의 임의의 변화는 AE로서 기록된다.

임상 검사: 심전도

표준 12-리드 ECG는 치료의 표준으로 간주되며, 심장 모니터에 의해 평가되지 않는 자를 위해 매일 수행된다. 이들은 표 2에 달리 정의되지 않는 한 현장의 관행에 따라 수행된다. 모든 ECG 기록은 대상체 번호, 대상체 이니셜, 기록 날짜 및 시간으로 식별되며, 사본은 대상체의 원본 문서에 포함된다. 모든 ECG는 조사 현장에서 공급되는 장비를 사용하여 수행될 수 있다.

전자 ECG 추적은 현장의 관행에 따라 분석된다. 또한, 정상 또는 비정상적으로 ECG 추적에 대한 조사관의 평가가 문서화되고, 비정상적인 경우, 비정상이 임상적으로 유의한지 여부에 대한 자신의 결정을 추적에 문서화될 수 있다.

- [0454] 조사관의 의견에서, 치료 종료 동안 또는 이후에 임상적으로 관련이 있거나 병리학적인 변화를 나타내는 모든 ECG 값은 임상시험의뢰자 의료용 모니터와 논의될 수 있고, AE로 보고되고 추적될 수 있다.
- [0455] **임상 검사: 신체 검사**
- [0456] 완전한 신체 검사는 치료의 표준으로 간주되며, 표 2에 달리 정의되지 않는 한 현장의 관행에 따라 수행된다. 임의의 임상적으로 유의한 신체 검사 결과는 AE로 보고되고 추적된다.
- [0457] **임상 검사: 이상 반응**
- [0458] 조사관은 이전에 기재된 AE 또는 SAE의 기준 및 정의를 충족하는 이벤트의 검출 및 문서화를 위해 책임이 있다. 입원 기간 동안 이루어진 임의의 임상적으로 관련된 관찰은 AE로 간주된다.
- [0459] **약동학 및 면역원성 분석**
- [0460] PK 분석을 위한 혈액 샘플은 24시간(± 2 시간) 투여 후 2일째에 그리고 8일째, 14일째 및 28일째 임의의 시간에 수집된다. ADA 분석을 위한 혈액 샘플은 8일째, 14일째 및 28일째 임의의 시간에 수집된다. 추가적으로, 면역학적으로 관련된 이상 반응이 보고되는 경우, 샘플을 수집한다. 샘플은 혈장으로 처리된다. PK 샘플의 시간은 eCRF에 기록된다. 각 대상체로부터 PK 및 ADA 샘플 당 총 1.0 mL의 혈장을 수집하여 항-LIGHT 단클론성 항체 및 ADA의 혈장 농도를 측정한다. 약동학 및 ADA 샘플은 실험실 매뉴얼(들) 및 안내(들)에 제시된 방법 및 지침에 따라 처리되어야 한다. 약동학 및 ADA 혈장 샘플 분석은 검증된 효소-결합 면역흡착 검정(ELISA)을 사용하여 이들의 표준 작동 절차(SOP)에 따라, 실험실 매뉴얼(들) 및 안내(들)에 정의된 실험실에서 수행된다. 검정 및 분석 세부사항은 방법 검증 및 생물 분석 정보에 기재된다.
- [0461] **약리학**
- [0462] 혈액 샘플은 탐색적 분석을 위해 수집된다. 탐색적 분석은 표 1에 명시된 바와 같이 LIGHT 수준 및 염증MAP를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 탐색적 바이오마커 분석은 실험실 매뉴얼(들) 및 안내(들)에 명시된 실험실에서 수행된다.
- [0463] **실시예 2.5 - 이상 반응**
- [0464] **이상 반응 수집**
- [0465] AE는 제품과 반드시 인과 관계를 가지는 것은 아닌 의약품을 투여받은 환자 또는 임상 조사 대상체에서 임의의 부적절한 의학적 발생으로 정의된다. 따라서 AE는 제품과 관련된 여부에 관계없이 제품과 일시적으로 관련된 임의의 바람직하지 않고 의도하지 않은 징후(새로운 임상적으로 유의한 비정상적 실험실 결과를 포함함), 증상 또는 질환일 수 있다. AE는 임상시험용 의약품의 첫 번째 투여 후, 그리고 대상체의 임상시험용 의약품의 마지막 투여 후 30일 이내에 발생한 경우 치료-응급 상황으로 간주된다.
- [0466] 모든 AE는 사전 동의가 서명된 시간부터 연구 종료(60일차)까지 수집된다. 이것은 임상시험용 의약품의 투여 여부와 관계없이 발생하는 이벤트를 포함한다. 가능한 경우, 증상의 목록이 아닌 진단이 기록된다. 진단이 아직 이루어지지 않은 경우, 각 증상이 개별적으로 나열된다. 모든 AE는 eCRF 및 원본 문서의 적절한 AE 페이지 상에 파일화된다. 또한, 부적절한 AE에 대해, 임상시험용 의약품 적응증 이외의 예기치 않은 이점이 원본 문서 및 AE eCRF에 파일화된다.
- [0467] 대상체가 여전히 연구에 참여하고 있었는지 여부에 관계없이, 모든 AE는 종료(대상체의 건강이 자신의 기준선 상태로 회복되었거나, 모든 변수가 정상으로 회복되었음) 될 때까지 추적된다. 종료는 결과에 도달했거나, 안정화가 달성되었거나(조사관은 이벤트의 임의의 추가의 개선 또는 악화를 기대하지 않음), 이벤트가 달리 설명되었음을 나타낸다. 적절한 경우, 이벤트(들)의 해결을 문서화할 수 있도록 의학적 테스트 및 검사가 수행된다.
- [0468] **이상 반응의 중증도**
- [0469] AE의 중증도는 중증도의 각 변화에 대한 시작일 및 중지일을 포함하는 이벤트 과정 동안 기록된다. 중증도가 변화되는 이벤트는 새 이벤트로 파일화된다. 임상시험용 의약품의 개시 후, 전처리 사건의 악화는 새로운 AE로 기록된다. 예를 들어, 대상체가 임상시험용 의약품을 투여하기 전에 경증의 간헐적인 두통을 경험하는 경우; 그러나, 임상시험용 의약품의 첫 번째 투여 후 두통 강도가 중등도로 증가하고, 중증도의 간헐적 두통의 새로운 AE가 원본 문서 및 eCRF에 기록된다.
- [0470] AE의 임상적 중증도의 의학적 평가는 이상 반응에 대한 공통 용어 기준(Common Terminology Criteria for

Adverse Events, CTCAE), 버전 5.0(미국 보건 복지부, 국립 보건원, 국립 암 연구소에서 2017년 11월 27일 발행됨)에 요약된 정의를 사용하여 결정된다. 등급 1은 경증; 무증상 또는 경미한 증상; 또는 임상적 또는 진단적 관찰만; 또는 개입이 지시되지 않은 것으로 정의된다. 등급 2는 중증도; 또는 최소의 국소적 또는 비-침습적 개입이 지시되거나; 또는 연령에 적합한 일상생활 수행능력(activities of daily living, ADL)을 제한하는 것으로 정의된다. 등급 3은 심각하거나 의학적으로 유의미하지만 즉시 생명을 위협하지는 않거나; 또는 입원 또는 장기 입원이 지시되거나; 또는 장애; 또는 자가-치유 ADL을 제한하는 것으로 정의된다. 등급 4는 생명을 위협하는 결과; 또는 긴급한 개입이 지시되는 것으로 정의된다. 등급 5는 AE와 관련된 사망으로 정의된다.

[0471] 상기-언급된 CTCAE 문서는 CTCAE 용어 및 도구 및 자가-관리 ADL의 전체 설명을 위해 참조될 수 있다. 중증도는 강도의 분류인 반면 SAE는 심각한 기준을 충족시키는 AE이다.

[0472] **관계 범주화**

[0473] 임상의 연구자는 각각의 AE에 대한 임상시험용 의약품과의 관계를 평가한다. 연구자는 자신의 의학적 판단에 따라, 이벤트가 임상시험용 의약품에 의해 유발되었을 수 있는 합리적인 가능성이 있는지의 여부를 결정한다. 만약 약 관계를 제안하는 타당한 이유가 없는 경우, AE는 "관련 없음"으로 분류될 수 있다.

[0474] 이외에, AE는 하기 지침에 따라 범주화된다. 인과관계 평가는 원본 문서 및 eCRF(표 5)에 문서화될 수 있다.

[0475] **표 5: 임상시험용 의약품과의 관계 평가**

관계	설명
관련 없음	임상시험용 의약품에 대한 노출이 발생하지 않음. 또는 임상시험용 의약품의 투여 및 AE의 발생은 시간상 합리적으로 관련이 없음. 또는 AE는 임상시험용 의약품의 사용 이외의 병인과 관련될 가능성이 있는 것으로 간주되며, 즉, 임상시험용 의약품에 대한 인과 관계를 제안하는 사실/증거 또는 주장이 없음.
관련 가능성 있음	임상시험용 의약품의 투여 및 AE의 발생은 시간상 합리적으로 관련되어 있음. 및 AE는 임상시험용 의약품에 대한 노출 이외의 요인 또는 원인에 의해 동등하게 잘 설명될 수 없음.
상당히 관련 있음	임상시험용 의약품의 투여 및 AE의 발생은 시간상 합리적으로 관련되어 있음. 및 AE는 다른 요인 또는 원인보다 임상시험용 의약품에 대한 노출로 설명될 가능성이 더 높음.

[0476]

[0477] **마지막 관찰 시점의 결과**

[0478] 마지막 관찰 시점의 결과는 하기와 같이 분류된다: 회복됨/해결됨; 후유증을 포함하여 회복됨/해결됨; 회복중/해결중; 회복되지 않음/해결되지 않음; 치명적임; 또는 알 수 없음.

[0479] **심각한 이상 반응의 보고**

[0480] 초기 및 후속 관찰 SAE 보고서는 조사관 또는 피지명인에 의해 완료되고, SAE에 대해 처음 인지한 후 24시간 이내에 CRO로 전송된다. 조사관 또는 피지명인은 적절한 SAE 양식을 완료하고, 서명하고 날짜를 기입하고, 상응하는 원본 문서에 대한 정보의 정확성을 확인한다. 이 정보는 CRO 약물감시 부서로 전송된다.

[0481] **심각한 이상 반응의 정의**

[0482] SAE는 임상시험용 의약품과 관련된 것으로 간주되는 여부와 상관없이, 임의의 용량에서 임의의 부적절한 의학적 발생으로 정의된다: 사망을 초래하고; 생명을 위협하고; 입원환자의 입원 또는 기존 입원의 연장이 요구되고; 지속적이거나 유의한 장애/불능 상태를 초래하고; 선천성 기형이며; 또는 중요한 의학적 이벤트이다.

- [0483] "심각한"의 정의에서 용어 "생명을 위협하는"은 대상체가 이벤트 당시에 사망할 위험이 있는 이벤트를 지칭함에 유의한다; 이는 더 심각한 경우, 가설적으로 사망을 유발하였을 수도 있는 이벤트를 지칭하지 않는다.
- [0484] 용어 "입원환자 입원"은 병원에서 24시간 또는 밤새 머무는 것으로 정의됨에 유의한다. 테스트 약물에 노출되기 전에 존재하는 병태를 치료하기 위한 선택적인 병원 입원 또는 AE의 진단 평가를 위한 병원 입원은 병태 또는 이벤트를 SAE로 자격을 부여하지 않는다. 또한, 교통, 준비 또는 숙소 문제로 인해 그리고 의료 환경 없이 병원 에서 밤새 지내는 것은 SAE로 간주될 필요가 없다.
- [0485] 용어 "선천성 기형"은 임신 중에 임상시험용 의약품에 노출된 산모에게서 태어난 유아를 SAE라고 지칭함에 유의 한다. 그러나, 임상시험용 의약품을 받은 대상체에서 새로 진단된 임신은 임상시험용 의약품(들)이 피임 방법과 상호작용하여 임신을 유도한 것으로 의심되지 않는 한 SAE로 간주되지 않는다.
- [0486] 즉시 생명을 위협하지 않거나 사망이나 입원을 초래하지 않지만 대상체를 위태롭게 할 수 있거나 상기 정의에 나열된 다른 결과 중 하나를 방지하기 위해 개입이 필요할 수 있는 중요한 의학적 이벤트와 같은 다른 상황을 심각하게 고려하는 것이 적절한지 여부를 결정할 때 의학적 및 과학적 판단이 행사될 수 있음을 유의한다. 이러한 이벤트의 예로는 알레르기성 기관지 경련, 입원을 초래하지 않는 혈액 장애 또는 경련, 또는 약물 의존 또는 약물 남용의 발달에 대한 응급실 또는 집에서의 집중 치료가 있다.
- [0487] **심각한 이상 반응 수집 시간 프레임**
- [0488] 연구와의 관계에 상관없이, 모든 SAE는 대상체/LAR이 사전 동의 및 동의에 서명한 시간부터 [해당되는 경우] 대 상체의 마지막 접촉까지 수집된다. 조사관 또는 피지명인은 이벤트를 처음 알게 된 후 24시간 이내에 모든 SAE 를 즉시 CRO에 보고하였다.
- [0489] 연구와의 관계에 상관없이, 연구가 완료된 후 임의의 간격으로 조사관에 의해 발견된 임의의 SAE(들)은 이벤트를 처음 알게 된 후 24시간 이내에 CRO에 보고된다.
- [0490] **심각한 이상 반응 발병 및 해결 날짜**
- [0491] SAE의 발병 날짜는 이벤트가 심각한 기준을 충족하는 날짜로 정의된다. 해결 날짜는 이벤트가 더 이상 심각한 기준을 충족하지 않는 날짜, 증상이 해결되는 날짜, 또는 이벤트가 만성으로 간주되는 날짜이다. 입원의 경우, 입원일과 퇴원일은 각각 SAE의 발병 날짜와 해결 날짜를 고려한다.
- [0492] 대상체가 사전 동의서 및 동의서(해당되는 경우)에 서명한 후, 또는 SAE의 발병 날짜에 이르기까지 또는 SAE의 해결 날짜 이후에 경험한 임의의 징후 또는 증상은 AE로서 기록된다.
- [0493] **치명적인 결과**
- [0494] 치명적은 AE가 사망을 초래하는 경우에만 결과로서 선택된다. 1개 이상의 AE가 대상체의 사망과 관련될 가능성 이 있는 경우, 사망 결과는 그러한 각 AE에 대해 지시되어야 한다.
- [0495] 대상체의 죽음을 초래하는 임의의 AE는 사망 날짜가 해결 날짜로 기록된 결과로 치명적인 것으로 확인되었다. 사망을 초래하는 AE는 이미 이와 같이 보고되지 않은 경우, SAE로서 24시간 이내에 보고되어야 할 필요가 있었다. 대상체가 사망한 경우, 치료 철회 후 사망이 발생했는지 여부와 사망한 경우, 치료 철회 이유에 대한 데이 터가 수집되어야 한다.
- [0496] 대상체의 사망에 기여하지 않은 사망 시점에 진행 중인 다른 AE의 경우, 결과는 기록된 해결 날짜 없이 해결되 지 않은 것으로 간주되어야 한다.
- [0497] **특별한 관심의 이상 반응**
- [0498] 특별한 관심의 AE로서 자격이 부여되는 현재까지 연구로부터의 이벤트가 없다.
- [0499] 항-LIGHT 단클론성 항체 전임상 관찰에서 관찰된 약물 부작용은 주사 부위 반응을 포함한다.
- [0500] 다른 생물학적 제제와의 반응에 대한 관찰은 다음을 포함한다: 증가된 감염 가능성(결핵과 같은 기회 감염 포함); 과민성 반응(아나필락시스 포함); 면역원성; 악성종양; 및 면역 장애.
- [0501] 감염원(즉, 바이러스 또는 비-바이러스)에 관계없이, 연구에서 발생한 임의의 새로운 감염을 포착하여야 했다. 추가적으로, 감염 부위 및 배양 공급원(기관지폐포 세척, 기관 흡인물, 객담, 혈액, 소변 등)을 포착하여야 했 다.

[0502] 임신

[0503] 본 연구에 참여하는 모든 가임기 여성은 적절한 피임법을 시행할 필요성과 연구 참여 동안 임신을 피하는 것의 중요성에 대해 상담을 받는다. 여성은 임신이 발생했거나 의심되는 경우 즉시 조사관 또는 연구 직원에게 연락하도록 지시받는다.

[0504] 임신 테스트는 기준선에서 가임기 여성에 대해 수행된다. 기준선에서 임신한 것으로 밝혀진 임의의 여성은 연구에서 배제되며, 선별 실패로 간주된다. 투여 후 임신한 것으로 밝혀진 임의의 여성은 연구를 중단해야 할 필요가 있으며, 임신을 알게 된 후 가능한 한 빨리 연구 종료 방문 평가를 수행해야 한다.

[0505] 조사관은 임상시험용 의약품 처리 동안 또는 무작위 배정되어 임상시험용 의약품을 받은 후 60일 이내에 임신한 임의의 여성(연구 참가자 또는 남성 연구 참가자의 여성 파트너)의 임신을 보고한다. 임신은 SAE 보고와 동일한 팩스 및 이메일 주소를 통해 임신 데이터 수집 양식을 사용하여 CRO에 임신 사실을 알게 된 후 24시간 이내에 보고된다. 조사관은 SAE 통지를 받은 지정된 개체(들)에게 연락하고, 임상시험의뢰자 또는 이의 지명인에 의해 제공된 자궁 내 노출 양식/기타 지정된 양식 상에 임신과 관련된 정보를 기록한다.

[0506] 조사관은 또한 분만 또는 종료까지 임신을 추적 관찰할 책임이 있다. 이러한 결과는 임신 데이터 수집 양식 상에 보고되고, 지정된 개체(들)에게 전달된다. 이벤트는 자연 유산 또는 선천성 기형을 초래하는 경우에만 SAE 기준을 충족한다.

[0507] 아나필락시스

[0508] 아나필락시스 반응을 나타내는 임의의 AE는 Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL 등에 제공된 정의를 사용하여 분류된다. 아나필락시스의 정의와 관리에 관한 두 번째 심포지엄: 요약 보고서-제2회 국립 알레르기 및 감염성 질환 연구소/식품 알레르기 및 아나필락시스 네트워크 심포지엄. J Allergy Clin Immunol 2006;117(2):391-97, 및 표 6에 나타내었다.

[0509] 표 6: 아나필락시스 진단을 위한 임상 기준

하기 3 가지 기준 중 임의의 하나가 충족되는 경우 아나필락시스가 발생할 가능성이 높다:
<p>1. 피부, 점막 조직, 또는 둘 모두를 침범하는 질병(예를 들어, 일반 두드러기, 가려움증 또는 홍조, 부어오른 입술-혀-목젖)의 급성 발병(분에서 몇 시간)</p> <p>및 하기 중 적어도 하나</p> <p>a. 호흡곤란(예를 들어, 호흡장애, 천명-기관지경련, 협착음, 감소된 PEF, 저산소혈증)</p> <p>b. 감소된 BP 또는 말단-기관 기능장애의 관련된 증상(예를 들어, 저혈압증[허탈], 실신, 요실금)</p>
<p>2. 하기 중 두 가지 이상이 해당 환자에 대해 알레르기 유발 가능성이 있는 항원에 노출 후 빠르게 발생함(분에서 몇 시간):</p> <p>a. 피부-점막 조직의 침범(예를 들어, 일반 두드러기, 가려움-홍조, 부어오른 입술-혀-목젖)</p> <p>b. 호흡곤란(예를 들어, 호흡장애, 천명-기관지경련, 협착음, 감소된 PEF, 저산소혈증)</p> <p>c. 감소된 BP 또는 관련된 증상(예를 들어, 저혈압증[허탈], 실신, 요실금)</p>
<p>3. 해당 환자에 대해 알려진 알레르겐에 노출 후 감소된 BP(분에서 몇 시간):</p> <p>a. 영유아: 낮은 수축기 BP (연령 특이적) 또는 수축기 BP의 30% 이상 감소*</p> <p>b. 성인: 수축기 BP가 90 mmHg 미만이거나, 해당 개인의 기준선에서 30% 이상 감소</p>

[0510]

[0511] * 소아의 저수축기 혈압은 1개월에서 1세까지는 70 mmHg 미만, 1세에서 10세까지는 (70 mmHg + [2 x 연령]) 미만, 및 11세에서 17세까지는 90 mmHg 미만으로 정의된다.

[0512] 약어: 최대 호기 유량(Peak expiratory flow); BP = 혈압

[0513] 참조: Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL 등. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary Report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. J Allergy Clin Immunol 2006;117(2):391-97).

[0514] 실시예 2.6 - 통제

- [0515] **샘플 크기 결정**
- [0516] 총 83명의 대상체가 1:1 비율로 2개의 치료 그룹(표준 치료에 추가하여 항-LIGHT 단클론성 항체 또는 위약) 중 하나에 무작위 배정된다. 1명의 대상체가 철회하여 82명의 대상체가 남았다. 82명 대상체의 표본 크기는 0.05의 단측 유의 수준에서 카이-제곱 정확 검정을 사용하여 생존하고 호흡 부전이 없는 대상체의 비율에서 0.25(25%)의 차이를 검출하기 위해 80% 이상의 검정력을 제공한다. 이 계산은 생존하고 호흡 부전이 없는 비율이 위약 그룹에서 0.60이고 항-LIGHT 단클론성 항체 그룹에서 0.85라고 가정한다.
- [0517] **분석 집단**
- [0518] 본 연구에는 관심 있는 여러 집단을 갖는다. 무작위화 분석 세트는 연구에서 무작위화된 모든 대상체를 포함한다. 대상체는 무작위 처리 그룹에 따라 분류된다. 무작위화 분석 세트는 모든 배치, 프로토콜 위반, 및 인구 통계학적 및 기타 기준선 특성 분석에 사용된다. 안전성 분석 세트는 본 연구에서 무작위화되고 임상시험용 의약품의 적어도 하나의 용량을 받은 모든 대상체를 포함한다. 대상체는 이들의 실제 처리 그룹에 따라 분류된다. 안전성 분석 세트는 모든 노출 및 안전성 분석에 사용된다. 전체 분석 세트는 임상시험용 의약품의 적어도 하나의 용량을 받고, 기준선 및 적어도 하나의 기준선 후 효능 평가를 갖는 모든 대상체를 포함한다. 대상체는 무작위 처리 그룹에 따라 분류된다. 전체 분석 세트는 모든 효능 및 약력학적 분석에 사용된다. PK 분석 세트는 적어도 하나의 용량의 임상시험용 의약품을 받고 적어도 하나의 용량 후 측정 가능한 혈장 샘플을 갖는 모든 대상체를 포함한다. 대상체는 이들의 실제 처리 그룹에 따라 분류된다. PK 분석 세트는 모든 PK 분석에 사용된다.
- [0519] **통계적 분석**
- [0520] 모든 효능 및 안전성 변수는 기술 통계를 사용하여 요약된다. 연속 데이터에 대한 기술 통계는 대상체 수(n), 평균, 표준 편차(SD), 중앙값, 최소값 및 최대값을 포함한다. 기준선 변수로부터의 변화 요약은 기준선 값과 관심 시점에서 상응하는 값을 모두 가진 대상체만 포함한다. 범주형 데이터에 대한 기술 통계는 빈도와 퍼센티지를 포함한다.
- [0521] 수집된 모든 연구 데이터에 대한 목록이 제공된다.
- [0522] 본 연구에서 무작위화된 모든 대상체의 배치는 처리 그룹 및 완료/중단 상태에 의해 요약된다. 연구를 조기에 중단한 대상체는 처리 그룹 및 중단 이유별로 요약된다. 각 분석 세트의 대상체 수를 처리 그룹별로 요약하였다.
- [0523] 프로토콜 위반의 발생에 대해 모든 대상체 데이터를 검토한다. 데이터베이스 잠금 이전에 모든 프로토콜 위반을 검토하고, 실험 결과에 영향을 미칠 가능성과 관련하여 분류된다. 프로토콜 위반은 처리 그룹별로 요약된다.
- [0524] 인구통계학적 및 기타 기준선 특성은 기술 통계를 사용하여 처리 그룹에 의해 요약된다.
- [0525] 모든 이전 및 병용 약물은 WHO 약물 사전을 사용하여 코딩된다. 이전 및 병용 약물은 기술 통계를 사용하여 처리 그룹별로 요약된다.
- [0526] 임상시험용 의약품에 대한 노출은 기술 통계를 사용하여 처리 그룹에 의해 요약된다.
- [0527] 안전성 분석은 안전성 분석 세트의 데이터를 사용하여 수행된다. 안전성 변수는 TEAE, 임상 실험실 값, 활력 징후 및 ECG 결과를 포함하였다. 달리 명시되지 않는 한 임의의 안전성 변수에 대해 공식적인 추론 분석은 수행되지 않는다.
- [0528] 이상 반응 축어 용어는 규제 활동을 위한 의학 사전(MedDRA)을 사용하여 코딩된다. 적어도 하나의 AE를 갖는 대상체의 전체 발생률은 처리 그룹에 의해 요약된다. TEAE의 발생률은 처리 그룹, 시스템 기관 클래스(system organ class, SOC) 및 선호 용어(preferred term, PT)로 요약된다. 각 대상체는 SOC 및 선호 용어당 한 번만 카운트된다. AE는 임상시험용 의약품의 첫 번째 투여 후, 그리고 대상체의 임상시험용 의약품의 마지막 투여 후 30일 이내에 발생한 경우 치료-응급 상황으로 간주되었다.
- [0529] 모든 연속 실험실 테스트 변수에 대해, 보고된 모든 값 및 기준선 값으로부터의 변화에 대한 기술 통계는 처리 그룹 및 시점에 의해 요약된다.
- [0530] 모든 연속적인 활력 징후 및 ECG 변수에 대해, 보고된 모든 값 및 기준선 값으로부터의 변화에 대한 기술 통계는 처리 그룹 및 시점에 의해 요약된다. 또한, 비정상적인 ECG 소견이 있는 대상체의 빈도 및 퍼센티지가 요약된다.

[0531] 90% 신뢰 구간으로 생존하고 호흡 부전이 없는 대상체의 비율이 이제 제시된다. 또한, 항-LIGHT 단클론성 항체 그룹에서 생존하고 호흡 부전이 없는 대상체의 비율은 카이-제곱 검정 또는 유사한 방법을 사용하여 위약 그룹과 비교하였다. 다른 이분법적 효능 변수도 유사하게 분석된다. 모든 효능 변수는 기술 통계를 사용하여 요약되었다.

[0532] 모든 PK 변수에 대해, 기술 통계는 PK 분석 세트를 사용하여 수집 시점(해당되는 경우)에 의해 제시된다. 혈장 농도에 대한 기술 통계는 n, 정량화 수준 미만(BLQ)의 농도를 갖는 대상체의 수, 평균, SD, 변동 계수, 중앙값, 최소값 및 최대값을 포함한다. 기술적인 요약을 위해, BLQ로 보고된 혈장 농도는 0으로 설정된다.

[0533] 모든 PD 변수에 대해, 기술 통계는 처리 그룹 및 시점별로 제시된다.

[0534] 모든 면역원성 변수에 대해, 기술 통계는 처리 그룹 및 시점별로 제시된다.

[0535] **실시예 3**

[0536] 실시예 2에 기재된 바와 같은 방법에 따라 수행된 연구의 특정 결과가 본원의 실시예 3에 제시된다.

[0537] 선별검사는 COVID-19 관련 폐렴 및 경증 내지 중등도의 ARD를 갖는 환자를 식별하는 것을 수반하였다. 이후, 이러한 기준을 충족하는 환자(n=83)를 1:1로 무작위 배정하여 표준 치료와 항-LIGHT 단클론성 항체, 또는 표준 치료와 위약을 투여받았다. 83명의 환자 중 1명은 사전동의를 철회하였다. 총 82명의 환자에게 표준 치료와 항-LIGHT 단클론성 항체 또는 표준 치료와 위약을 투여하였다. 이러한 환자들에 대한 2차 평가변수 및 안전성에 대한 전체 분석을 완료하였다. 1차 평가변수에 대한 ITT 분석은 고유량 02 또는 양압 02가 없는 62명의 환자 그룹에서 28일 추적 관찰함에 따라 완료하였다.

[0538] 연구에서 90% 이상의 환자가 코르티코스테로이드를 투여받았고, 60% 이상의 렘데시비르를 투여받았다. 환자 인구통계는 표 7에서 하기와 같았다.

[0539] **표 7 - 환자 인구통계**

특성	항-LIGHT 단클론성 항체 (n=41)	위약 (n=42)
연령, 연(years) 평균 (SD)	59.2 (14.5)	58.1 (14.2)
연령대 <60 세 (n, %) ≥60 세 (n, %)	20 (48.8%) 21 (51.2%)	21 (50.0%) 21 (50.0%)
성별 남성 여성	25 (61%) 16 (39%)	32 (76.2%) 10 (23.8%)
인종 백인 흑인 또는 아프리카계 미국인 아시아인 기타	31 (75.1%) 7 (17.1%) 2 (4.9%) 1 (2.4%)	37 (88.1%) 3 (7.1%) 0 (0%) 2 (4.8%)
기준선에서 유리형 LIGHT 수준 평균 (범위) pg/mL	348 (63 - 1050)	273 (37 - 843)
기준선*에서 병용 약물 사용 전신성 코르티코스테로이드 렘데시비르	38 (95.0%) 26 (65.0%)	37 (88.1%) 28 (66.7%)

[0540]

[0541] * 투여된 환자로부터 계산됨(항-LIGHT 단클론성 항체의 경우 n=40, 위약의 경우 n=42).

[0542] 본 연구는 도 10에 나타난 바와 같이, 16 mg/kg (최대 1,200 mg) (n=62)의 단일 용량의 항-LIGHT 단클론성 항체로 처리된 ARDS를 갖는 COVID-19 환자에서 위약과 비교하여 1차 평가변수(28일 연구 기간 동안 생존하고 호흡 부전이 없는 환자의 비율)에서 강력한 개선을 입증하였다. 미리 지정된 60세 이상의 환자 하위집단은 1차 평가변수(n=34)에서 유사한 개선을 보였으며; 효능은 COVID-19 감염으로 심각한 합병증 및 사망에 가장 취약한 집단인, 이 하위집단에서 가장 높았다. 이 하위집단에서 항-LIGHT 단클론성 항체로 처리된 환자는 위약 처리된 환자

와 비교하여 입원 기간도 더 짧았다.

[0543] 추가로, 환자가 무작위화 전에 고유량 산소를 받을 수 있도록 허용하는 프로토콜로 인해, 62명의 환자가 1차 평가변수의 치료 의향(intention-to-treat, ITT) 분석에 포함되었다. 데이터 검색 날짜를 기준으로 활성 약물로 사망한 4명의 환자 및 위약으로 사망한 9명의 환자를 포함하여 항-LIGHT 단클론성 항체를 선호하는 수치적 사망률 이점이 있었다.

[0544] 항-LIGHT 단클론성 항체의 단일 용량 감소된 사망률은 본 연구에서 ~50%였으며, 28일 및 60일 시점 둘 다에서 관찰되었다. 28일 사망률은 항-LIGHT 단클론성 항체(3명의 환자) 위약(6명의 환자)으로 처리된 환자에서 상당히 감소하였다. 28일 사망률은 항-LIGHT 단클론성 항체로 처리된 환자에서 7.7%이었고, 위약으로 처리된 환자에서 14.3%였다. 60일 사망률은 항-LIGHT 단클론성 항체로 처리된 환자에서 10.8%이었고, 위약으로 처리된 환자에서 22.5%였다.

[0545] 본 연구에서 환자의 >90%가 코르티코스테로이드를 받았고, >65%가 램데시비르를 받았다. 따라서, 항-LIGHT 단클론성 항체는 COVID-19 ARDS에서 코르티코스테로이드 및 표준 치료 외에 통계적으로 유의한 효능을 보여주었다.

[0546] 항-LIGHT 단클론성 항체는 이들 환자에서 혈청 유리형 LIGHT 수준을 극적이고 빠르게 감소시켰다(하루에 유리형 LIGHT의 약 85% 감소). 도 9를 참조하고, 여기서 사각형 박스는 위약으로 처리된 대상체이고, 원은 항-LIGHT 단클론성 항체로 처리된 대상체이다. 표 8은 위약을 받은 연구의 환자에 대한 시간 경과에 따른 LIGHT 수준을 나타내고(n, 평균, SD, 최소 및 최대), 표 9는 항-LIGHT 단클론성 항체를 받은 연구의 환자에 대한 시간 경과에 따른 LIGHT 수준을 나타낸다(n, 평균, SD, 최소 및 최대).

[0547] 표 8 - 위약으로 처리된 환자에 대한 LIGHT 수준

일차	n	평균	SD	최소	최대
1	39	276.025641	204.181741	37	843
2	38	303.421053	195.424366	73	760
5	22	349.045455	187.021129	130	897
8	12	427.25	285.03688	98	932
9	13	459.307692	346.335672	86	1240
14	8	685.625	1131.91884	95	3420
28	19	408.157895	309.366425	71	1160

[0548]

[0549] 표 9 - 항-LIGHT Mab로 처리된 환자에 대한 LIGHT 수준

일차	n	평균	SD	최소	최대
1	40	329.425	241.33271931	22	1050
2	39	51.728205128	59.143349267	5.7	360
5	31	42.64516129	51.900898121	5	251
8	15	57.2	60.74678122	13	239
9	10	51.9	34.326698388	12	123
14	4	59.75	23.514180119	27	80
28	25	24.988	13.674255617	5.3	63

[0550]

[0551] 표 10은 위약을 투여받은 연구의 환자에 대한 시간 경과에 따른 IL-6 수준을 나타내고(n, 평균, SD, 최소 및 최대), 표 11은 항-LIGHT 단클론성 항체를 투여받은 연구의 환자에 대한 시간 경과에 따른 IL-6 수준을 나타낸다(n, 평균, SD, 최소 및 최대).

[0552] 표 10 - 위약으로 처리된 환자에 대한 IL-6 수준

일차	n	평균	SD	최소	최대
1	39	18.015384615	40.223090308	2.85	190
2	38	10.071052632	15.096422664	2.85	64
5	22	17.904545455	26.750664919	2.85	110
8	12	28.508333333	36.723827002	2.85	100
9	13	59.473076923	152.07703313	2.85	557
14	8	35.8	42.056042542	2.85	106
28	19	26.507894737	54.277297953	2.85	187

[0553]

[0554] 표 11 - 항-LIGHT Mab로 처리된 환자에 대한 IL-6 수준

일차	n	평균	SD	최소	최대
1	40	11.855	19.83956097	2.85	117
2	39	9.341025641	17.152109245	2.85	84
5	31	12.191935484	21.311671672	2.85	93
8	15	11.123333333	10.204968444	2.85	36
9	10	12.84	9.7115852923	2.85	29
14	4	358.225	707.85297026	2.85	1420
28	25	4.992	4.6357011336	2.85	24

[0555]

[0556] 항-LIGHT 단클론성 항체는 항-LIGHT 단클론성 항체와 위약 사이에 면역억제 또는 다른 SAE에서 주목할 만한 차이 없이 안전하고 내약성이 우수하였다. 구체적으로, 항-LIGHT 단클론성 항체는 16 mg/kg의 단일 용량에서 내약성이 우수하였으며; 항-LIGHT 단클론성 항체로 기인한 심각한 이상 반응(adverse event)이 없었고; 대부분의 AE는 경증 또는 중등도로 판단되었으며; 면역억제와 관련된 증가된 감염 또는 이상 반응의 증거는 없었다(하기 표 12 참조).

[0557] 표 12 - 이상 반응

	항-LIGHT 단클론성 항체 (n=40)	위약 (n=42)
≥1 AE (%)를 갖는 대상체	16 (40%)	21 (50%)
≥1 약물-관련된 AE를 갖는 대상체	8 (20%)	6 (14.3%)
AE > 5%	6 (15%)	4 (9.5%)
백혈구 증가증	4 (10%)	3 (7.1%)
빈혈	4 (10%)	2 (4.8%)
간 효소 증가	3 (7.5%)	2 (4.8%)
급성 신장 손상	3 (7.5%)	3 (7.1%)
호흡 부전		

[0558]

[0559] 실시예 4

[0560] 유리형 LIGHT 검출 검정

[0561] 후보 쌍을 이용한 유리형 LIGHT의 포획

[0562] Simoa™ 초고감도 검정(Myriad RBM)은 Quanterix의 완전 자동화된 면역검정 플랫폼인 Simoa HD-1 분석기 및 단일 분자 어레이(Simoa) 기술을 사용하여, 고감도로 유리형 LIGHT를 검출하고 측정하는 데 사용되었다. 모든 인

큐베이션은 Simoa HD-1 분석기 내부의 실온에서 실시된다. 포획 항체 접합된 상자성 비드를 표준물질, 샘플 또는 대조군 및 비오틴화된 검출 항체와 함께 인큐베이션하였다. 이후 비드를 세척하고 스트렙타아비딘- β -갈락토시다제(SBG)와 함께 인큐베이션하였다. 최종 세척 후, 비드를 효소 기질인 레소루핀 β -갈락토포리다노사이드(RGP)와 함께 Simoa Disc에 로딩하였다. 형광 신호를 표준 곡선과 비교하고 각 샘플에 대해 LIGHT 유리형의 양을 결정하였다. 샌드위치 면역검정을 위해 항-LIGHT 항체를 쌍으로 선별한 후, 하나의 후보 쌍(포획 항체: Enzo ALX-804-841-C100, 검출 항체: ProSci RF16062, 이러한 항체에 대한 특정 에피토프는 상세하지 않음)으로 검정을 수행하여 선형성 및 특이성을 테스트하였다.

[0563] 선형성은 분석물이 허용가능한 샘플 희석의 척도이며, 이는 연속 희석된 경우 샘플에서 분석물 농도에 비례하는 결과를 획득하는 능력에 의해 측정된다. 2배, 4배, 5배, 10배, 20배, 40배, 80배로 희석된 샘플은 선형성을 유지하는 것으로 나타났다. 1:10, 1:20 및 1:40에서 수행된 선형성을 도 1에 나타내었다. 1:10, 1:20, 1:40, 1:80에서 수행된 선형성을 도 2에 나타내었다.

[0564] **유리형 LIGHT 검출 항체 쌍, DCR3 간섭**

[0565] Dcr3 간섭은 후보 쌍 Enzo ALX-804-841-C100 - ProSci RF16062(포획 - 검출)에서 테스트하였다. 혈청 또는 혈장 샘플에서 천연 유리형 LIGHT 대신 유리형 LIGHT를 함유하는 희석을 사용하였다. Dcr3 스파이킹된 농도는 10,000 ng/ml 및 11개의 추가의 더 낮은 농도이었다. 신호 억제 값은 도 3에 나타난 바와 같이, Enzo/ProSci 쌍에 대한 신호 감소(평균 형광 강도(MFI))로서 계산하였다. Dcr3은 후보 쌍에 대해 96.3%의 신호 억제(=(9938-361)/9938)를 나타낸다. 이는 조사된 쌍에 대한 유리형 LIGHT의 에피토프가 Dcr3에 대한 유리형 LIGHT의 에피토프와 중첩한다는 것을 입증하였다. 따라서 후보 쌍이 유리형 LIGHT에 결합하는 것을 나타낸다.

[0566] **유리형 LIGHT 검출 항체 쌍, Dcr3 간섭 비교**

[0567] 스파이크 및 회복 실험을 수행하여 후보 쌍 Enzo ALX-804-841-C100 - ProSci RF16062 (포획 - 검출)에 대한 Dcr3(10 μ g/ml) 간섭을 평가하였다. 천연 유리형 LIGHT를 함유하는 혈청 및 혈장 샘플을 150 μ g/ml의 (LIGHT 표준 재조합 항원) 유리형 LIGHT를 포함(스파이킹된) 및 불포함(비스파이킹된)하여 인큐베이션하였다. 상기 스파이킹된 및 비스파이킹된 샘플을 Dcr3와 함께 인큐베이션하였다.

[0568] % 회복 신호는 도 4a에 나타난 바와 같이, MFI 데이터를 기반으로 간섭이 없는 대조군과 비교하여 계산하였다. 간섭이 있는 % 회복 신호는 대조군의 신호에 의해 분할된다. 신호 억제 값은 비스파이킹된 혈청 1(가장 유의한 감소를 보임)에 대해 계산하였다. 도 4a에 나타난 세트에서, 78%는 관련된 신호의 감소(100%-%회복)를 나타낸다. (100%-% 회복). 즉, 혈청 1의 Dcr3 회복은 22%로, 신호의 78% 감소를 나타낸다. 또한, LIGHT(150 μ g/ml) 스파이킹된 샘플(하단 패널)의 그룹에서, 샘플 혈청 1은 92% 억제(8% 회복)를 나타낸다.

[0569] 동일한 실험에 대한 다른 데이터 세트이지만, ProSci RF16062 - LSBio LS-C133566-100(포획 - 검출)을 사용한 것을 도 4b에 나타내었다.

[0570] 천연 유리형 LIGHT 및 스파이킹된 유리형 LIGHT 샘플에서 각 후보 쌍에 대한 회복으로 Dcr3 간섭을 특성화하는 그래프를 도 4c에 나타내었다. 후보 쌍 Enzo ALX-804-841-C100 - ProSci RF16062 (포획 - 검출)는 Dcr3 및 항-LIGHT 항체와 60% 이상의 경쟁 범위로 경쟁하기 때문에 천연 유리형 LIGHT 결합제로 확인되었다. 이 쌍의 경우, 혈청은 혈장과 비교하여 유리형 LIGHT를 검출하는 데 바람직한 샘플이었다. 감도는 아직 완전히 특성화되지 않았지만, 샘플 희석이 10배가 될 수 있음을 암시하며, 이는 백그라운드를 감소시킨다. 대조적으로, ProSci RF16062 - LSBio LS-C133566-100(포획 - 검출) 후보 쌍에 대한 % 회복 신호와 상대적으로 적은 Dcr3 간섭은, 두 후보 쌍이 비천연 LIGHT 표준 재조합 항원에 거의 동일한 정도로 결합하더라도, 쌍이 천연 유리형 LIGHT에 효과적으로 결합하지 않음을 나타낸다.

[0571] **검정 검증**

[0572] 유리형 LIGHT 결합제 쌍을 사용한 유리형 LIGHT 검정은 최소 검출가능한 용량, 정량화의 하한, 정량화의 상한, 동적 범위, 정밀도, 스파이크 회복, 선형성, 매트릭스 간섭, 동결-해동 안정성 및 단기 분석물 안정성의 검정 검증 매개변수에 대해 테스트되었으며, 상기 나열된 매개변수에 대한 허용 기준을 충족시키고 혈청/혈장 샘플에서 유리형 LIGHT 수준을 재현가능하게 정량화한다.

[0573] 임의의 비특이적 결합이 발생했는지 평가하기 위해 항체 경쟁을 수행하였다. Quanterix HD-1 기기 상에서 분석하기 전에 혈청 및 혈장 샘플을 실온에서 35분 동안 50 μ g/ml의 포획 항체를 포함 및 불포함하여 인큐베이션하였다. 회복 퍼센트는 포획 항체 처리된 (경쟁) 샘플 대 비-처리된(대조군) 샘플 농도로 계산되었다. % 회복은

모두 0%였으며, $\leq 20\%$ 의 허용 기준 내에 있었다.

[0574] 실시예 5

[0575] 크론병 샘플에서의 유리형 LIGHT 수준

[0576] 도 5는 89명의 크론병(CD) 대상체로부터의 혈청 샘플에서 유리형 LIGHT 수준을 선별하고, 질병으로부터의 시간에 따라 그룹화한 것을 나타낸다. 89명의 대상체 및 10명의 건강한 대조군(성별 및 연령 일치됨)을 후보 항체 쌍을 사용하여 본원에 기재된 유리형-LIGHT 검정을 사용하여 측정하였다. 이상치를 제외한 후, 62개의 샘플과 7개의 대조군을 분석하였다. 크론병 대상체들은 건강한 대조군(40.43 pg/ml ; $P < 0.0021$) 보다 유의하게 높은 혈청 유리형 LIGHT 수준(527.93 pg/ml , 질병으로부터 0-1개월의 대상체 평균)을 나타내었다. 유리 LIGHT 혈청 수준은 또한 질환 프로그램과 상관관계가 있다. 이는 유리형 LIGHT가 CD 치료를 위한 잠재적인 표적을 나타내고, 유리형 LIGHT 검정이 항-LIGHT 요법에 대한 동반 진단의 역할을 할 수 있음을 시사한다.

[0577] 실시예 6

[0578] 본 연구는 디코이 수용체 3(DcR3)에서 기능 상실 돌연변이의 유무에 관계없이, 항-TNF α 제제를 사용한 이전 치료에 실패한 중등도 내지 중증의 활성 크론병을 가진 성인에서 항-LIGHT 단클론성 항체의 효능, 내약성 및 단기 효능을 평가하기 위한 증량 용량, 공개(open-label), 신호-발견 연구이다. 항-LIGHT 항체는 서열번호 8의 VH, 및 서열번호 9의 VL을 갖는다.

[0579] 실시예 6.1 - 연구 목적 및 평가변수

[0580] 본 연구의 1차 목적은 항-중양 괴사 인자 알파(항-TNF α) 제제를 사용한 이전 치료에 실패한 중등도 내지 중증의 활성 CD를 가진 성인에게 SQ 주사로 투여된 항-LIGHT 단클론성 항체의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이다.

[0581] 본 연구의 2차 목적은 중등도 내지 중증의 활성 CD를 가진 성인에게 SQ 주사로 투여된 항-LIGHT 단클론성 항체의 혈장 농도를 추정하기 위한 것이고; 중등도 내지 중증의 활성 CD를 가진 성인에게 SQ 주사로 투여된 항-LIGHT 단클론성 항체를 사용한 치료에 대한 반응을 평가하기 위한 것이다.

[0582] 실시예 6.2 - 연구 설계

[0583] 이는 이전에 항-TNF α 치료에 실패한 중등도 내지 중증의 활성 CD를 가진 성인에서 항-LIGHT 단클론성 항체의 안전성, 내약성, PK 및 단기 효능을 평가하기 위한 1b상, 다기관(multi-center), 공개(open-label), 용량-증량, 신호-발견 연구이다.

[0584] 모든 적격성 기준을 충족하는 크론병을 가진 4명의 대상체가 2개의 용량 코호트 각각에 등록된다. 첫 번째 코호트는 14일(q14)마다 항-LIGHT 단클론성 항체 1.0 mg/kg SQ를 투여받는다.

[0585] 용량 증량은 데이터 모니터링 위원회에 의한 누적 안전성, 내약성, 약동학 및 효능 데이터의 검토를 기반으로 하는 첫 번째 코호트 완료 후 그리고 두 번째 코호트로 진행하기로 결정된 후에 진행된다. 두 번째 코호트에 대한 추정된 용량 증량은 안전성 데이터 검토에 의해 허용되는 경우, 3.0 mg/kg SQ q14일이다.

[0586] 각 대상체의 참여에는 선별 기간이 포함되며, 이는 필요한 경우 생물학적 제제 치료를 받거나 선별 방문의 12주 이내에 생물학적 제제 치료를 받은 대상체에 대한 12주의 휴약 기간이 포함된다. 휴약이 필요한 대상체의 경우, 필요에 따라 선별 방문과 휴약 기간의 시작 사이에 1 내지 14일의 기간이 선택적으로 존재한다. 생물학적 제제 세트리주맵 페골(심지아)의 휴약이 필요한 대상체를 제외하고, 휴약 8주 후에 검출가능한 생물학적 제제 수준이 없는 해당 대상체만이 검출불가능한 수준의 확인 후 연구에 참여할 수 있으며; (세트리주맵 페골[심지아]을 투여받은 자를 포함하는) 다른 모든 대상체는 전체 12주의 휴약 기간을 완료해야 한다. 휴약 기간은 선별 방문 이전에 투여받은 마지막 용량으로부터의 기간을 포함한다. 생물학적 제제 휴약 기간이 필요하지 않은 대상체는 검토 및 선별시 적격성 확인 후 연구에 참여하도록 한다. 선별은 8주간의 공개 치료 기간과, 마지막 용량 후 대략 4주간의 안전성 추적 관찰이 뒤따른다. 최대 연구 지속기간은 26주이다.

[0587] 연구 방문은 선별시에 그리고 0, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 및 56일에 발생한다. 안전성 추적 관찰은 84일에 발생한다. 평가 일정은 표 13에 나타내었다.

[0588] 표 13 평가 일정

평가 또는 절차	선별 기간				공개 치료 기간										안전 성 추적 관찰
	방문 1 -14 내지 - 12주	초기 전화 연락 ^a	이전 생물학 적제제 테스트 를 위한 방문 (필요한 경우)	휴약 전화 연락 ^b	방문 2 ^c		방문 3 7 일차	방문 4 14 일차	방문 5 21 일차	방문 6 28 일차	방문 7 35 일차	방문 8 42 일차	방문 9 49 일차	방문 10 / ET 방문 56 일차	
					투여- 전 0일차	투여 및 투여- 후 0 일차									
사전동의	X														
기준 검토 포함/제외	X	X			X										
이전 생물학적 제제에 대한 테스트			X ^g												
DcR3 유전자에 대한 유전자형 분석	X														
인구통계 / 병력 ^d	X														

[0589]

신체 검사, 체중 포함 ^e	X				X		X		X		X		X		
활력 징후(BP, 맥박, RR, T) ^f	X				X	X	X		X		X		X		
TB 테스트 ^g	X														
12-리드 ECG	X								X					X	
임상 실험실 평가 ^h	X				X		X		X		X		X		

[0590]

PK 혈액 샘플링 ⁱ					X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
탐색적 분석을 위한 채혈 ^j					X				X					X	
항-약물 항체 평가					X		X		X					X	X
요검사	X				X				X					X	
임신 테스트 (가임기 여성) ^k	X				X				X					X	
소변 약물 선별검사 ^l	X														
대변 샘플 ^m	X								X					X	

[0591]

CDAI	X				X			X		X		X		X	
IBD-Q	X				X									X	
생검 및 조직학을 이용한 내시경 ^a	X													X	
이상 반응 모니터링 ^a	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[0592]

평가 또는 절차	선별 기간				공개 치료 기간										안전성 추적 관찰
	방문 1 -14 내지 - 12주	초기 전화 연락 ^a	이전 생물학 적제제 테스트 를 위한 방문 (필요한 경우)	휴약 전화 연락 ^b	방문 2 ^c		방문 3 7 일차	방문 4 14 일차	방문 5 21 일차	방문 6 28 일차	방문 7 35 일차	방문 8 42 일차	방문 9 49 일차	방문 10 / ET 방문 56 일차	방문 11 84 일차 또는 ET 방문 후 28 일차
					투여- 전 0일차	투여 및 투여- 후 0 일차									
비용 약물	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
대상체 일지에 대한 접근성 제공/재-확인 (US 사이트)	X				X		X	X	X	X	X	X	X	X	
일지 제공 (US 외 사이트)	X				X		X	X	X	X	X	X	X	X	
완벽성을 위해 검토된 대상체					X		X	X	X	X	X	X	X	X	

[0593]

일지															
개별 대상체 중단 기준 평가						X	X	X	X	X	X	X	X	X	
항-LIGHT 단클론성 항체 투여(현장) ^d						X		X		X		X			

[0594]

^a 전화 방문은 적격성 확인을 위해 수행되며, 필요에 따라 현재 항-TNF α 치료의 휴약을 시작한다. 대상체가 생물학적 치료를 받고 있지 않은 경우, 이들은 대상체 일지를 기입하기 시작하고, 초기 전화 연락 후 >7일로 예정된 방문 2회를 갖는다. 일지는 방문시까지 기입한다.

^b 실험실 결과의 접수 및 검토 후 추가적인 휴약 시간이 필요한지 확인을 위해 전화 방문이 수행된다. 농도 수준을 검출할 수 없는 경우, 대상체는 대상체 일지를 기입하기 시작하고, 휴약 전화 연락 후 >7일로 예정된 방문 2회를 갖는다. 농도 수준이 검출될 수 있는 경우, 대상체는 전체 12주 위약을 완료한다. 휴약 기간의 완료 시, 대상체는 일지를 기입하기 시작하고, 휴약 종료 후 >7일로 예정된 방문 방문 2회를 갖는다. 일지는 방문시까지 기입한다.

^c 0일(2차 방문) 후, 항-LIGHT 단클론성 항체를 투여하는 방문은 14 ± 3일마다 발생한다. 이러한 방문은 기준선 방문인 0일(2차 방문)에 대해 예정된다.

^d 병력에는 모든 CD-관련된 수술 절차 및 입원에 대한 세부사항이 포함된다.

^e 방문 1, 2, 6 및 10/ET에서 완전한 신체 검사가 수행된다. 간단한 신체 검사는 방문 4 및 8에서 수행된다. 키는 V2에서만 측정된다.

- [0600] ^f 활력(vital)은 방문 2, 4, 6 및 8에서 투여 전후에 취한다. 투여 후 활력은 퇴원 직전, 투여 후 적어도 60분에 취한다.
- [0601] ^g TB 테스트에는 QuantiFERON-TB Gold(QFT) 혈액 테스트 또는 PPD 피부 테스트가 포함된다. 대상체의 PPD 타인(tine) 피부 테스트가 ≥ 5 mm인 경우, 흉부 x-레이도 TB 평가에 적용된다.
- [0602] ^h 방문 1, 6 및 10/ET에서의 임상 실험실 평가는 분화성이 있는 CBC, 혈액학, 혈청 알부민, CRP, 간 패널, GGT를 포함한다. 항-약물 항체는 방문 2, 6 및 10에서 측정된다. 방문 2, 4 및 8에서의 임상 실험실 평가에는 혈액학 및 혈청 알부민이 포함된다.
- [0603] ⁱ 투여 전 PK 혈액 샘플은 방문 2, 4, 6 및 8에서 투여 전 60분 이내에 획득된다.
- [0604] ^j 탐색적 분석은 LIGHT, 사이토카인, RNA 시퀀싱 및 유세포 분석을 조사하였다.
- [0605] ^k 혈청 β -hCG는 방문 1에서 수행되고, 소변 β -hCG 테스트는 방문 2, 6 및 10에서 수행된다.
- [0606] ^l 보충된 바와 같은 암페타민, 바르비투르산염, 벤조디아제핀, 코카인, 아편류, 펜시클리딘, 칸나비노이드, 프로폭시펜 및 메타돈에 대한 선별.
- [0607] ^m 대변 샘플은 방문 1, 6 및 10/ET에서 획득된다. C.디피실 테스트는 방문 1에서만 수행된다. 분변 칼프로텍틴은 지정된 모든 방문에서 측정된다.
- [0608] ⁿ 질환의 조직학적 확인은 방문 1에서만 수행된다. 확인을 위해 문서가 현장에 제공된다. 탐색적 바이오마커 조직학은 연구 중앙 실험실 제공자에게 제공된 샘플에 대해 완료된다.
- [0609] ^o 이상 반응 모니터링은 사전 동의서에 서명한 시점에 시작된다.
- [0610] ^p 대상체는 이상 반응 모니터링을 위해 항-LIGHT 단클론성 항체 투여 후 적어도 60분 동안 클리닉에 남아 있어야 한다.
- [0611] ^q 휴약이 필요한 대상체는 휴약 기간 시작 후 8주에 혈액 테스트를 수행하여 이전 생물학적 요법이 검출불가능함을 확인한다. 이전 생물학적 요법이 검출되지 않는 경우, 대상체는 방문 2를 지속하고, 전체 12주 휴약을 완료할 필요가 없다. 이전 생물학적 요법의 검출가능한 수준이 있는 경우, 대상체는 방문 2로 진행하기 전에 전체 12주 휴약을 완료한다. 세토리주맵 폐골(심지아)을 투여받는 대상체의 경우 12주간의 휴약이 필요하다.
- [0612] BP = 혈압; CBC = 전체 혈구 수; CDAI = 크론병 활성 지수; CRP = C-반응성 단백질; DcR3 = 디코이 수용체 3; GGT = 감마-글루타밀 전이효소; ECG = 심전도; ET = 조기 종료; hCG = 인간 융모성 생식선 자극호르몬; LIGHT = 림포톡신-유사성이며, 유도성 발현을 나타내고, T 림프구에 의해 발현되는 수용체인 헤르페스바이러스 세포내 침투 매개체에 대해 헤르페스 바이러스 당단백질 D와 경쟁한다; PK = 약동학; PPD = 정제된 단백질 유도체; RR = 호흡률; T = 온도; TB = 결핵; TNF α = 종양 괴사 인자 알파
- [0613] **연구 기간**
- [0614] 연구는 선별 기간, 공개 치료 기간 및 안전성 추적 관찰 방문을 포함한다. 1.0 mg/kg 용량 코호트는 하기에 기재된 연구 기간을 완료한다. 안전성 데이터를 검토한 후 결정이 이루어진다.
- [0615] **선별 기간**
- [0616] 선별 기간(-14주 내지 0일) 동안, 모든 대상체는 연구에 참여하기 위한 이들의 적격성에 대해 평가된다. 방문 1에서, 대상체는 임의의 연구-관련 절차 또는 평가가 수행되기 전에 사전 동의서에 서명한다.
- [0617] 인구통계적 정보는 CD 진단 정보, CD-관련된 절차/수술 및 약물 사용 이력을 포함하는, 병력과 함께 획득된다. 선별 방문 시 보고된 임의의 기존 병태는 전자 사례 보고서 양식(eCRF)에 기록되고; 현재 약물도 eCRF에 기록된다. 이전 CD 요법(평생 소환)은 이전 사용을 반영하는 날짜와 함께 eCRF에 기록된다. 신체 검사(체중 측정 포함), 활력 징후(혈압, 맥박, 호흡률 및 체온), 12-리드 ECG, 임상 실험실 테스트, 대변 샘플 및 요검사를 포함한 모든 안전성 평가가 수행된다. 소변 약물 선별 테스트(보충된 경우) 및 결핵(TB) 테스트는 정제된 단백질

유도체(PPD) 피부 반응 테스트 또는 QuantiFERON-TB Gold(QFT) 혈액 테스트로 정의되며, 프로토콜에 의해 요구되는 경우, 흉부 x-레이가 모든 대상체에게 시행된다. 혈청 β -인간 융모 생식선 자극호르몬(β -hCG) 테스트는 가임 여성에게 시행되어야 한다. CDAI 및 염증성 장 질환 설문지(IGD-Q)가 시행된다. 대상체는 선별 기간 동안 생검 및 조직학을 포함한 내시경 검사를 받는다. 대상체는 웰빙(well-being), 복통 및 무른 변 및 묽은 변을 포함하는 배변 빈도에 대한 이들의 일일 평가를 기록하기 위한 연구 일지(전자 또는 하드 카피)에 대한 접근성이 제공된다. 일지는 표 13에 기재된 바와 같이 공개 치료를 시작하기 직전 최소 7일 동안 기입된다. 대상체는 무른 변 또는 묽은 변의 빈도를 기록하고 매일 전반적인 복통을 평가한다. 마지막으로, 이상 반응(AE)이 모니터링된다.

[0618] 생물학적 제제 치료를 받고 있거나 선별 방문의 12주 이내에 생물학적 제제 치료를 받았으나, 모든 선별 평가 및 결과의 검토에 기초하여 연구 참여에 적절한 대상체는 이러한 약물에 대한 휴약 기간을 시작한다. 생물학적 제제 세트리주맙 폐골(심지아)의 휴약이 필요한 대상체를 제외하고, 혈액 테스트는 임의의 이전 생물학적 제제 치료의 혈청 수준이 검출 수준 미만인지 확인하기 위해 생물학적 제제 치료의 마지막 투여 후 8주 휴약을 겪은 대상체에게 시행된다. 이전 생물학적 제제 치료 수준이 검출불가능한 것으로 확인된 경우, 이후 대상체는 방문 2로 진행한다. 테스트 결과가 이전의 생물학적 제제 치료가 검출가능함을 나타내는 경우, 대상체는 방문 2를 진행하기 전에 완전한 12주의 휴약 기간을 완료해야 한다. 생물학적 제제 세트리주맙 폐골(심지아)을 투여받는 대상체의 경우, 12주 휴약이 필요하다.

[0619] 공개(Open-label) 처리 기간

[0620] 적절한 대상체는 8주 공개 치료 기간의 0일차인 방문 2의 선별 기간 (및 휴약 기간, 해당되는 경우) 후에 클리닉으로 복귀한다. 체중 및 활력 징후 평가, 임상 실험실 테스트, 요검사 및 CDAI를 포함한 신체 검사가 수행된다. 가임 여성에게 소변 β -hCG 테스트를 시행한다. 임의의 AE 및 병용 약물이 기록된다. PK, ADA 및 탐색적 분석(LIGHT, 사이토카인, RNA 시퀀싱 및 유세포 분석 포함)을 위해 채혈한다. 대상체는 이들의 연구 일지에 웰빙, 복통 및 무른 변 및 묽은 변을 포함한 배변 빈도에 대한 일일 평가를 기록한다. 일지 데이터는 방문할 때마다 정확성을 위해 검토된다. 대상체는 모든 포함 기준을 충족하고 배제 기준을 충족하지 않는지 여부를 결정하기 위해 재-평가된다.

[0621] 이후, 적격 대상체를 연구에 등록하고 클리닉에서 항-LIGHT 단클론성 항체의 첫 번째 용량을 받는다. 대상체는 각각의 후속 용량과 함께 주사 부위를 회전시켜 배꼽으로부터 4 내지 10 cm 영역의 복부에 SQ 주사로 항-LIGHT 단클론성 항체를 받는다. 항-LIGHT 단클론성 항체의 용량은 8주 동안 14일(± 3 일)마다 투여된다. 각 용량의 투여 동안 및 투여 후 60분 동안 AE에 대해 대상체를 모니터링하였다.

[0622] 코호트 내 대상체 등록은 지연된 이상 반응을 평가하기 위해, 적어도 하루에 걸쳐 시차를 둔다.

[0623] 표 13에 나타난 바와 같이, 대상체는 안전성, PK 및 효능의 평가를 위해 첫 번째 항-LIGHT 단클론성 항체 용량 후 14(± 3)일 (방문 4, 6, 8, 및 10)마다 클리닉으로 복귀한 다음, 용량의 임상시험용 의약품을 받는다. 투여 방문(방문 3, 5, 7 및 9) 사이에 추가적인 주간 방문이 발생하며, 이때 PK 분석을 위해 채혈하고, 대상체는 일지 데이터 수집을 위해 연구 일지(전자 또는 하드 카피)에 대한 접근성을 제공받고, AE 및 병용 약물 사용을 기록한다.

[0624] 두 번째 용량 코호트에 대상체를 등록하기 전에, 첫 번째 코호트의 모든 대상체는 연구 참여를 완료하고, 해당 대상체의 안전성 데이터는 데이터 모니터링 위원회에 의해 검토된다. 권장사항은 DMC에 의해 제공받고, 대상체가 다음 용량 코호트에 등록할 수 있는지 여부에 대해 임상시험의뢰자에 의해 결정이 이루어진다.

[0625] 안전성 추적 관찰 방문

[0626] 최종 투여 후 대략 28일차에, 대상체는 안전성 추적 관찰 방문을 갖는다. 안전성 추적 관찰 방문은 대상체와 함께 클리닉에서 수행된다. 대상체의 마지막 항-LIGHT 단클론성 항체 투여 이후 시간에 발생한 임의의 AE는 병용 약물 사용과 함께 기록된다.

[0627] 안전성 데이터 검토

[0628] 각 조사는 매주 자신의 현장에서 수집된 모든 이용가능한 안전성 데이터를 검토하고, 임의의 안전성 문제를 임상시험의뢰자 의료용 모니터에 전달한다. 임상시험의뢰자 의료용 모니터는 필요에 따라 조정 수석 연구관 및 DMC와 함께 모든 관련된 안전성 결과를 검토한다.

[0629] 항-LIGHT 단클론성 항체 전임상 연구에서 관찰된 약물 이상 반응 뿐만 아니라 전임상 관찰 동안 항-LIGHT 단클

론성 항체에 대한 주사 부위 반응을 포함하는 다른 생물학적 제제 치료에서 관찰된 기타 일반적인 이상 반응에 특별한 주의를 기울인다. 다른 생물학적 제제 치료에서 관찰된 이상 반응에 특별한 주의를 기울이고, 이는 하기를 포함한다: 기회 감염(예컨대, 결핵)을 포함한 증가된 감염 가능성; 과민성 반응(아나필락시스 포함); 면역원성; 악성종양; 면역 장애; 및 CD 악화.

[0630] 데이터 모니터링 위원회

[0631] 의사, 과학자 및 생물통계학자로 구성된 외부의 독립적인 데이터 모니터링 위원회(DMC)는 이상 반응에 대한 공통 용어 기준(CTCAE) 등급 3 이상을 충족하는 크론병의 개별 악화를 평가하기 위해 각 코호트 및 임시 회의 완료 후 회의를 포함하는 연구 기간 동안 정기적인 간격으로 연구 데이터를 검토한다. DMC의 역할은 누적된 안전성, 내약성, 약동학 및 효능 데이터를 검토하여 연구에 참여하는 대상체와 아직 연구에 참여해야 하는 대상체의 이익을 보호하는 것이다. DMC의 회의 일정은 DMC의 권장 사항, 증분 안전성 데이터의 양 및 기타 실질적인 고려 사항에 기초하여 조정될 수 있다. DMC에 제공된 데이터는 모니터링되지 않을 수 있으며, 연구 완료 시 데이터베이스가 잠길 때까지 "깨끗한" 것으로 간주되지 않는다.

[0632] DMC 검토의 가능한 결과에는 하기 권장사항 중 하나가 포함될 수 있다: 연구를 계속할 수 있고; 연구는 수정을 계속할 수 있고; 연구는 종료된다.

[0633] 데이터 모니터링 위원회 권장사항은 회의록에 문서화되어 있으며, 이는 최소한 하기를 포함한다: 회의 참가자 목록; 회의 중 고려된 데이터 요약; 및 임의의 제기된 우려사항을 포함한 추가 용량 코호트에 관한 DMC 권장사항 요약.

[0634] 임상시험의뢰자는 연구를 계속하거나, 수정하거나, 종료하기로 한 결정에 책임이 있다. DMC 회의 권장사항 및 임상시험의뢰자 결정의 사본은 완료 시 그리고 다음 대상체 용량의 투여 또는 다음 코호트의 시작 전에 연구 장소로 전송된다.

[0635] 개별 대상체 정지 기준

[0636] 하기 개별 대상체 정지 기준이 연구 동안 사용되며, 이는 방문 2에서 투여 후 시작하여 평가된다. 대상체가 하기 중 CTCAE 등급 3 이상으로 발전하는 경우 개별 대상체는 연구로부터 중단된다: 주사 부위 반응; 기회 감염(즉, 결핵); 과민성 반응(예를 들어, 알레르기 반응, 아나필락시스 또는 사이토카인 방출 증후군); 악성종양; 감소된 백혈구 수; 감소된 호중구 수; 감소된 혈소판; 결장 또는 회장 출혈; 결장, 회장 또는 소장 폐쇄; 결장, 회장 또는 소장 천공; 및 결장, 회장 또는 소장 협착증.

[0637] 간 효소가 하기인 경우 대상체도 중지되어야 한다: ALT 또는 AST $>8x$ ULN; 연속 2주 이상 동안 ALT 또는 AST $>5x$ ULN 또는; 피로, 메스꺼움, 구토, 우상복부 통증 또는 압통, 발열, 발진 및/또는 호산구 증가증($>5\%$)과 더불어 나타나는 단일 대상체의 ALT 또는 AST $>3x$ ULN. 상기 증상이 나타나지 않고 ALT 또는 AST $>3x$ ULN을 나타내는 대상체는 비정상을 확인하고 원래 값에서 방향(증가 또는 감소)을 결정하기 위해 48-72시간 이내에 반복 테스트를 받아야 함을 유의한다. Hy의 법칙이 검출되면 대상체는 중지된다 (즉, ALT 또는 AST $>3x$ ULN 및 총 빌리루빈 $>2x$ ULN 및 증가된 AT와 TBL, 예컨대 A, B, 또는 C형 간염 바이러스의 조합을 설명하는 다른 이유를 찾을 수 없음; 기존 또는 급성 간 질환; 또는 관측된 손상을 유발할 수 있는 다른 약물).

[0638] 연구 정지 기준

[0639] 하기 연구 중지 기준이 연구 동안 사용된다. 2명 이상의 대상체가 동일한 CTCAE 등급 3으로 발전하거나, 한 대상체가 하기 중 CTCAE 등급 4로 발전하는 경우 연구는 중지된다: 주사 부위 반응; 기회 감염(즉, 결핵); 과민성 반응(예를 들어, 알레르기 반응, 아나필락시스 또는 사이토카인 방출 증후군); 악성종양; 감소된 백혈구 수; 감소된 호중구 수; 감소된 혈소판. 2명의 개별 대상체가 하기 간 독성 중 임의의 것이 발생하는 경우 연구를 중지한다: ALT 또는 AST $>8x$ ULN; 연속 2주 이상 동안 ALT 또는 AST $>5x$ ULN; 또는 피로, 메스꺼움, 구토, 우상복부 통증 또는 압통, 발열, 발진 및/또는 호산구 증가증($>5\%$)과 더불어 나타나는 ALT 또는 AST $>3x$ ULN.

[0640] Hy의 법칙을 충족하는 하나의 대상체가 검출되면 연구가 중지된다 (즉, ALT 또는 AST $>3x$ ULN 및 총 빌리루빈 $>2x$ ULN 및 증가된 AT와 TBL, 예컨대 A, B, 또는 C형 간염 바이러스의 조합을 설명하는 다른 이유를 찾을 수 없음; 기존 또는 급성 간 질환; 또는 관측된 손상을 유발할 수 있는 다른 약물).

[0641] 크론병 CTCAE 3등급 이상의 악화에 대한 개별 보고, 예컨대: 결장 또는 회장 출혈; 결장, 회장 또는 소장 폐쇄; 결장, 회장 또는 소장 천공; 또는 결장, 회장 또는 소장 협착증은 보고 후 첫 번째 이용가능한 날짜에 DMC에 의

해 검토되어 연구를 수정하거나 연구를 중지하는 것이 권장되는지 여부를 결정한다.

[0642] **연구 설계 근거**

[0643] 이는 항-LIGHT 단클론성 항체가 인간 대상체에게 투여되는 두 번째 연구이며, 치료 내성 CD를 가진 대상체에 대한 첫 번째 연구이다. 본 연구는 표적 개체군에서 2가지 상이한 용량의 항-LIGHT 단클론성 항체(1.0 mg/kg 및 3.0 mg/kg)의 안전성과 내약성을 특성화하기 위해 용량-증량 설계를 사용하는 파일럿 연구이다. 용량 증량 설계는 다음 용량 수준으로 진행하기 전에 소수의 대상체에서 안전성과 내약성을 평가할 수 있다. 등록된 모든 대상체에 대한 항-LIGHT 단클론성 항체의 공개 투여는 연구 절차에 노출된 대상체의 수를 최소화한다. PK 채혈 및 효능 평가의 포함은 각각 혈장 수준 및 효능의 예비 평가를 허용하였다.

[0644] 본 예비 연구에서는 특정 가설이 테스트되지 않았다. 모든 데이터는 적절한 기술 통계를 사용하여 요약되어야 한다.

[0645] **대상체의 수**

[0646] 4명의 대상체는 최대 8명의 연구 대상체에 대해 2개의 계획된 용량 코호트 각각에 등록된다. 세 번째 용량 이전에 조기에 연구를 철회한 대상체는 교체가 허용된다.

[0647] **치료 배정**

[0648] 대상체의 첫 번째 코호트는 항-LIGHT 단클론성 항체의 1.0 mg/kg 용량에 배정된다. 대상체는 첫 번째 코호트의 안전성 데이터에 대한 DMC 검토 후, 두 번째 용량 코호트에 배정되며 연구 중단 기준이 충족되지 않는다.

[0649] **대상체 포함 기준**

[0650] 하기 포함 기준 모두를 충족하는 대상체는 연구에 등록할 자격이 있다:

- [0651] 1. 대상체는 영어를 유창하게 말할 수 있고, 본 연구에 대해 서면 동의서를 제공하였다.
- [0652] 2. 대상체는 ≥ 18 내지 ≤ 75 세의 남성 또는 여성이다.
- [0653] 3. 대상체는 내시경/대장내시경 및 조직학적 확인을 통해 CD의 문서화된 진단을 받았다.
- [0654] 4. 대상체는 ≥ 7 의 크론병에 대한 단순 내시경 점수(SIS-CD) 및 조직학적 확인에 의해 입증된 바와 같이 중등도 내지 중증의 활성 CD를 갖는다.
- [0655] 5. 대상체는 하기 정의된 바와 같이, 초기 반응이 없거나(1차 무반응자), 유도에 대한 초기 반응 이후 반응이 상실됨(2차 무반응자)에 따라 항-TNF α 단클론성 항체 치료의 승인된 치료적 용량으로 치료에 실패하였다.
- [0656] 6. 대상체는 경구 코르티코스테로이드, 및/또는 아자티오프린 또는 6-메르캅토피리딘(6-MP) 또는 메토트렉세이트(MTX)로 동시 치료를 받는 것이 허용된다.
- [0657] 7. 대상체는 DcR3 유전자좌에서 유전자형 분석에 동의한다.

[0658] 1차 무반응자는 인플릭시맵, 아달리무맵 또는 세토리주맵 폐골을 사용한 치료가 부적절한 초기 반응을 생성한 대상체로 정의된다. 부적절한 초기 반응 증상 세부사항은 유도 요법의 마지막 투여 후 ≥ 2 주 후에 발생한다. 부적절한 초기 반응을 정의하는 알고리즘은 하기에 나타난다. 1차 무반응자로 분류된 대상체는 알고리즘의 두 부분을 모두 충족한다. 필요한 문서에는 실패한 유도 요법의 날짜와 용량, 치료하는 임상사가 기록한 질환 활성에 대한 반응 세부사항 부족이 포함된다.

[0659] 하기 알고리즘은 인플릭시맵, 아달리무맵, 또는 세토리주맵 폐골을 사용한 현재 또는 이전 요법에 대한 부적절한 초기 반응에 사용된다. 대상체는 인플릭시맵(≥ 5 mg/kg의 2 또는 3회 투여), 아달리무맵(160 mg의 용량에 이어 ≥ 80 mg의 용량, 또는 80 mg의 용량에 이어 ≥ 40 mg의 용량) 또는 세토리주맵 폐골(≥ 400 mg의 2 또는 3회 투여)의 유도 용량을 받았고; 대상체는 크론병 활성과 관련된 하기 징후 또는 증상 중 적어도 1개의 존재에 의해 문서화된 바와 같이 이러한 유도 용량에 초기에 반응하지 않았다: 대변 빈도의 개선 부족 또는 악화; 일일 복통의 개선 부족 또는 악화; 크론병과 관련된 발열의 발생, 개선 부족 또는 악화; 이전에 비-배액 누공으로부터 반복적인 배액 또는 새로운 배액 누공의 발생; 직장 출혈의 개선 부족 또는 악화; 또는 지사제의 시작 또는 증가.

[0660] 2차 무반응자는 인플릭시맵, 아달리무맵 또는 세토리주맵 폐골을 사용한 치료가 초기 반응에 이어 반응 상실을 일으킨 대상체로 정의된다. 반응 세부사항의 손실은 유지 요법의 마지막 투여 후 > 2 주 후에 발생한다. 반응 손

실을 정의하는 알고리즘은 하기에 기재된다. 2차 무반응자로 분류된 대상체는 알고리즘의 두 부분을 모두 충족한다. 필요한 문서에는 치료 임상치가 기록한 질환 활성에 대한 세부사항을 포함하여 유도 및 유지의 날짜 및 용량, 초기 반응 및 후속 반응 상실 포함된다. 하기는 인플릭시맙, 아달리무맙, 또는 세토리주맙 폐결을 사용한 이전 요법에 대한 반응 상실에 대한 알고리즘이다. 대상체는 전술된 용량으로 유도 요법에 반응하였으며, 하기 중 적어도 2개의 유지 용량을 받았다: 인플릭시맙(> 5 mg/kg), 아달리무맙(> 40mg의 용량 또는 실패한 경우 > 20 mg의 소아 용량으로), 또는 세토리주맙 폐결(> 400 mg); 그리고 대상체는 크론병 활성과 관련된 하기 징후 또는 증상 중 적어도 1개의 존재에 의해 문서화된 바와 같이 이러한 유지 용량에 반응하지 않았다: 대변 빈도의 악화; 일일 복통의 악화; 크론병과 관련된 열의 발생 또는 악화; 이전에 비-배액 누공으로부터 반복적인 배액 또는 새로운 배액 누공의 발생; 직장 출혈의 악화; 또는 지사제의 시작 또는 증가.

[0661] 대상체 배제 기준

[0662] 하기 배제 기준 중 임의의 것을 충족하는 대상체는 연구에 등록할 자격이 없다:

- [0663] 1. 대상체는 궤양성 대장염(UC) 또는 불확실한 대장염 진단을 받았다.
- [0664] 2. 대상체는 연구 동안 내시경 및 생검을 포함한 연구 절차를 견딜 수 없거나 하기를 원하지 않는다.
- [0665] 3. 대상체는 폐색을 지지하는 소장 이미징과 더불어 장 폐색의 징후 또는 증상을 보인다.
- [0666] 4. 대상체는 조사관에 의해 결정된 바와 같이 단장 증후군이 있다.
- [0667] 5. 대상체는 현재 기능적 결장루 또는 회장루를 가지고 있다.
- [0668] 6. 대상체는 선별 전 지난 6개월 이내에 외과적 장 절제술을 받았거나 연구 기간 동안 임의의 절제술을 계획하고 있다.
- [0669] 7. 조사관의 의견에서, 복부 내 농양의 임상적 의심이 존재한다.
- [0670] 8. 대상체는 선별 전 5년 동안 장 이형성증이 동시에 발생하거나 장 이형성증의 병력이 있다.
- [0671] 9. 대상체는 C. 디피실 감염에 대해 알려진 활성 및/또는 양성 테스트를 받았다.
- [0672] 10. 대상체는 외과적 절제에 의해 치유된 암(예를 들어, 비흑색종 피부암)을 제외한 임의의 암의 병력 또는 현재 진단을 받았다.
- [0673] 11. 대상체는 림프종을 포함한 림프증식성 장애의 병력이 있거나, 언제든지 림프증식성 질환을 암시하는 징후 및 증상이 있다.
- [0674] 12. 대상체는 선별 시 활성 TB 감염 또는 양성 TB 테스트 이력이 있다.
- [0675] 13. 대상체는 동시 바이러스 감염, 또는 후천성 면역 결핍 증후군(AIDS) 또는 알려진 인간 면역 결핍 바이러스(HIV) 감염이 있는 것으로 알려져 있다.
- [0676] 14. 대상체는 나탈리주맙(TYSABRI®)으로 치료를 받았다.
- [0677] 15. 대상체는 면역이 혈액 역가로 문서화되지 않는 한 1차 백신접종 시리즈(특히 B형 간염, 수두, 홍역/유행성 이하선염/풍진)를 완료하지 않았다.
- [0678] 16. 대상체는 기준선 방문 전 3개월 이내에 수두-대상포진, 경구 소아마비 또는 풍진과 같은 임의의 생약독화 백신을 받았다.
- [0679] 17. 대상체는 하기 비정상 선별 실험실 테스트 결과 중 임의의 것을 갖는다: 임상적으로 유의한 ECG 이상; 아스파르테이트 아미노전이효소(AST), 알라닌 아미노전이효소(ALT) 또는 총 빌리루빈 > ULN; 헤모글로빈 < 10g/dL; 절대 호중구 수 <1500 세포/mm³, 또는; 추정된 사구체 여과율 <60 mL/분/1.73 m².
- [0680] 18. 대상체는 선별 동안(방문 1) 또는 기준선 방문(방문 2)에 등록하기 전에 비정상적인 활력 징후를 갖는다.
- [0681] 19. 대상체는 임신 중이거나 수유부이다.
- [0682] 20. 대상체는 성적으로 활동적이며 효과적인 피임을 하지 않는다.
- [0683] 21. 대상체는 임상 연구 참여를 저해할 수 있는 약물 남용 이력이 있다.

- [0684] 22. 대상체는 상당히 심각한 신장, 간, 혈액학, 위장(CD 또는 상기 요약된 병태 이외), 내분비, 폐, 심장 또는 신경계 질환의 현재 또는 최근 병력(선별 전 6개월 이내)이 있다.
- [0685] 23. 대상체는 조사관의 의견에서, 연구 결과를 혼란스럽게 하거나, 대상체의 참여로 인해 대상체에게 추가적인 위험을 초래하거나, 대상체가 연구를 완료하는 것을 방해하거나 저해할 수 있는 기타 임상적으로 유의한 정신적 또는 신체적 질병 또는 감염이 있다.
- [0686] 24. 대상체의 연구 참여에 대해 대상체의 안전성, 순응성 또는 적합성과 관련하여 조사관 측에서 임의의 우려사항이 있다.
- [0687] **선별 실패**
- [0688] 포함 및/또는 배제 기준에 실패한 대상체는 임상시험의뢰자의 의료용 모니터의 사전 승인을 받아 연구를 위해 재선별되도록 허용된다. 재선별의 이벤트에서, 첫 번째 선별 방문은 선별 방문(방문 1)으로 eCRF에 입력되고, 반복 평가는 예정되지 않은 방문으로 eCRF에 입력된다.
- [0689] **대상체 철회 기준**
- [0690] 모든 대상체는 이들이 언제든지, 임의의 이유로, 그리고 편견 없이 본 연구의 참여로부터 자유롭게 철회할 수 있음이 권고된다. 조사관은 본 연구에서 대상체를 유지하기 위해 모든 합리적인 시도를 한다; 그러나, 대상체가 참여 동의를 철회하는 경우 본 연구에서 철회한다. 예정된 방문에 불참한 대상체의 경우, 조사관은 AE가 철회의 원인이 될 가능성을 배제하기 위해 전화나 다른 수단으로 그들에게 연락을 시도한다. 그것이 원인인 경우, AE를 문서화하고, 보고하고, 추적한다.
- [0691] 임상시험의뢰자는 프로토콜 위반 또는 기타 이유로 인해 대상체의 철회를 요청할 권리를 보유한다.
- [0692] 조사관은 또한 대상체가 참을 수 없거나 허용할 수 없는 치료 효과의 결여, 참을 수 없거나 허용할 수 없는 AE의 경우, 병발성 질병, 개별 대상체 정지 기준을 충족하는 경우, 연구 절차의 비준수, 행정상의 이유, 또는 조사관의 의견에 따라, 대상체의 최선의 이익을 보호하기 위해, 언제든지 연구로부터 대상체를 철회할 권리가 있다.
- [0693] 연구를 완료하기 전에 대상체가 철회된 경우, 철회 사유 및 중단 날짜가 적절한 eCRF에 기록된다. 가능하고 합리적일 때마다, 공개 치료 기간(즉, 방문 10)의 완료 시 수행되는 평가는 조기 종료 시점에 수행된다.
- [0694] 연구 약물의 3차 용량을 받기 전에 철회한 대상체는, 만약에 있다면, 대체되도록 허용된다.
- [0695] 모든 샘플은 해당 규칙 및 규정에 따라 보관된다. 혈액 및 생검 샘플은 저장되고, 본 연구와 관련된 추가 분석에 사용된다. 타액 샘플은 본 연구와 관련된 목적으로 사용되도록 허용된다. 샘플에는 대상체의 이름을 지정하는 정보가 포함되지 않은 고유 코드가 제공된다. 나머지 임의의 DNA 샘플은 향후 바이오마커 연구를 위해 보관된다.
- [0696] **실시예 6.3 - 대상체 처리**
- [0697] **임상시험용 의약품에 대한 설명**
- [0698] 각각의 용량 코호트의 대상체는 각각의 후속 용량과 함께 주사 부위를 회전시켜 배꼽으로부터 4 내지 10 cm 영역의 복부에 단일 SQ 주사로 임상시험용 의약품을 받는다. 항-LIGHT 단클론성 항체의 용량은 0, 14, 28 및 42일에 투여된다. 0일 후, 예정된 14일 간격의 $\pm$ 3일 이내에 주입이 발생한다.
- [0699] 제1 용량 코호트의 대상체는 전체 8주의 공개 처리 기간 동안 항-LIGHT 단클론성 항체 1.0 mg/kg을 받는다. 이 코호트로부터의 데이터는 모든 대상체가 처리 기간 및 이의 관련된 평가를 완료한 후 그리고 두 번째 코호트가 등록되기 전에 검토된다. 대상체의 마지막 방문과 누적 안전성, 내약성, 약동학 및 효능 데이터의 검토 사이에 최소 2주가 있을 것으로 예상된다.
- [0700] 제2 용량 코호트의 적격 대상체는 전체 8주의 공개 처리 기간 동안 항-LIGHT 단클론성 항체 3.0 mg/kg을 받는다. 두 번째 코호트로부터의 데이터는 모든 대상체가 처리 기간 및 이의 관련된 평가를 완료한 후 검토된다.
- [0701] 임상시험의뢰자에 의해 제공된 임상시험용 의약품의 수령 또는 사용과 관련하여 공지된 임의의 품질 문제(상태, 패키징, 외관, 관련 서류, 라벨링, 유효기간 등의 결함)는 조사하는 임상시험의뢰자에게 즉시 전달된다.

- [0702] 임상시험의뢰자에 의해 제공된 임상시험용 의약품의 품질에 있어서 잠재적인 결함은 임상시험의뢰자의해 회수 절차를 시작할 수 있다. 이 경우, 조서관은 임상시험용 의약품을 회수하고 잠재적인 위험을 제거하기 위해, 임상시험의뢰자에 의해 이루어진 임의의 요청을 즉시 처리할 책임이 있다.
- [0703] **허용 및 금지 요법**
- [0704] 모든 이전 평생 CD 요법 및 사용된 병용 약물(일반의약품 및 허브 보조제 포함)은 원시 문서 및 적절한 eCRF에 기록된다.
- [0705] **허용된 요법**
- [0706] 대상체는 경구 코르티코스테로이드 및/또는 아자티오프린, 6-MP 또는 MTX를 사용한 동시 치료를 받는 것이 허용된다. 대상체는 연구 동안 이들 약물의 용량을 증가시키는 것이 허용되지 않는다. 허용된 병용 요법의 용량 증가가 필요한 경우, 대상체는 조기 종료 방문 절차를 사용하여 연구에서 중단된다. 경구 코르티코스테로이드, 및/또는 아자티오프린, 6-MP 또는 MTX를 사용한 동시 치료는 하기와 같이 정의된다: 경구 코르티코스테로이드 - 프레드니손은 40 mg/일(day)를 초과하지 않는 용량과 기준선 이전 적어도 2주 동안 안정적인 용량; 아자티오프린 또는 6-MP - 사용가능한 정제 제형으로 근접하게 반올림된, 적어도 2 mg/kg/day의 아자티오프린 용량 또는 1 내지 1.5 mg/kg/day의 6-MP 용량, 또는 조서관의 의견으로 기준선 이전 적어도 8주 동안 대상체에 대해 가장 높은 내약성인 용량과 기준선 이전 적어도 4주 동안 안정적인 용량; 또는 MTX는 기준선 이전 적어도 8주 동안 SQ, 근육내 또는 경구로, 연구 동안 25 mg/주(week)의 용량과, 기준선 이전 적어도 4주 동안 안정적인 용량.
- [0707] 이러한 요법의 용량은 연구 동안 감소되도록 허용된다; 그러나, 모든 용량은 상기 명시된 조합 및 용량 범위 내에 있다. 이러한 변경은 병용 약물 eCRF 상에 기록된다.
- [0708] 연구 등록 시 코르티코스테로이드를 받는 대상체의 경우, 연구 중 이유식은 하기 규칙에 따라 수행된다: >20 mg의 코르티코스테로이드 용량 및 10 mg의 주당 최대 완만도(taper rate); 10 내지 <20 mg 및 5 mg의 주당 최대 완만도; 또는 <10 mg 및 2.5 mg의 주당 최대 완만도. 허용된 병용 요법 조합, 용량 범위 또는 이유식 일정으로부터의 이탈이 필요한 경우, 대상체는 연구 참여에서 철회된다.
- [0709] **금지된 요법**
- [0710] 아나킨라(KINERET®, Amgen), 아바타셉트(ORENCIA®, Bristol-Myers Squibb) 또는 토실리주맵(ACTEMRA®, Genentech)의 사용을 포함하여 연구 동안 생물학적 제제 처리의 동시 사용은 금지된다. 연구 등록(방문 2) 이전 및 선별 방문 12주 이내에 받은 모든 생물학적 제제 처리에 대해 방문 1에서 수행된 선별 절차로부터 적격성 확인 후 최대 12주의 휴약 기간이 필요하다. 나탈리주맵(TYSABRI®, Biogen)을 사용한 사전 처리는 참여로부터 대상체를 배제한다.
- [0711] 선별 3개월 전과 연구 동안 언제든지 생약독화 바이러스를 이용한 백신 접종은 금지된다.
- [0712] **피임 방법**
- [0713] 성적으로 활발한 연구 참가자는 연구 중 및 연구 방문 종료 후 지정된 기간 동안 효과적인 피임 방법의 사용에 동의한다. 승인된 방법에는 하기 알고리즘에 따라 이중 장벽이 필요하다: 콘돔과 자궁 내 장치 또는 콘돔과 호르몬 피임약. 임의의 대상체가 멸균되어야 하는 경우, 멸균 절차는 연구 선별 방문 전에 3개월 이상 완료되어야 한다.
- [0714] 성적으로 활발한 남성 참가자는 연구 기간 동안 그리고 연구 종료 방문 후 3개월 동안 전술된 이중 장벽 피임 방법 중 하나를 사용해야 한다. 성적으로 활발한 여성 참가자는 연구 기간 동안과 연구 종료 방문 후 1개월 동안 전술된 이중 장벽 피임 방법 중 하나를 사용해야 한다.
- [0715] 남성 대상체는 또한 연구 기간 동안 및 연구 종료 방문 후 최대 3개월 동안 정자를 기증하지 않기로 동의한다.
- [0716] 연구 시작 시점에 금욕을 하는 연구 참가자는 연구 중에 성적으로 활발해지면 이 섹션에 설명된 승인된 방법을 사용하는 데 동의한다.
- [0717] **치료 순응도**
- [0718] 항-LIGHT 단클론성 항체를 사용한 치료는 직접적인 의료 감독 하에 연구 센터 인력에 의해 투여되고, 조서관 또는 자신의 대리인에 의해 원시 데이터에 적절한 기록이 이루어진다. 조서관 또는 피지명인은 적절한 eCRF 페이지 상에 투약 정보를 기록한다. 임상시험용 의약품의 투여에 대한 정확한 기록이 유지되도록 보장하는 것이 조

사관의 책임이다.

[0719] **무작위화 및 맹검**

[0720] 모든 대상체는 공개 방식으로 항-LIGHT 단클론성 항체를 받는다.

[0721] **연구 종료 후 처리**

[0722] 성공적인 등록 및 연구의 후속 완료 또는 조기 종료 후, 각 대상체는 표준 임상 관행에 따라 처리된다. 임상 연구에서 대상체의 전환을 지원하기 위해, 공동 부담금 및 본인 부담 의료/치료 관련 비용과 같은 사후 관리 의료 비용은 총 \$5,000.00로 보장되며, 이는 연구 종료 후 총 6개월까지 사용할 수 있다. 사후 관리 지불은 임상시험 의뢰자에 의해 계약된 제3자 공급업체에 의해 관리된다.

[0723] **실시예 6.4 - 임상시험용 의약품 재료 및 관리**

[0724] **임상시험용 의약품**

[0725] 항-LIGHT 단클론성 항체는 본 연구에서 사용된 임상시험용 의약품이다. 투여 형태 150 mg/mL 용액으로 투여된다. 단위 용량은 1.0 mg/kg 또는 3.0 mg/kg이다. 투여 경로는 각각의 후속 용량과 함께 주사 부위를 회전시켜 배꼽으로부터 4 내지 10 cm 영역의 복부에 SQ 주사이다. 이는 무색 내지 약간 황갈색의 용액이다. 사노피-아벤티스 그룹에 의해 제조된다.

[0726] **패키징**

[0727] 모든 패키징 및 라벨링 작업은 우수 의약품 제조 관리 기준 및 우수 임상시험 관리 기준(GCP) 규칙에 따라 임상시험의뢰자 또는 피지명인에 의해 수행된다. 임상시험용 의약품은 임상시험의뢰자 또는 피지명인에 의해 연구 현장으로 보내진다. 라벨링은 현지 언어로 되어 있으며, 현지 규정에 따른다.

[0728] **라벨링**

[0729] 바이알과 상자에는 해당 규제 요건을 충족하는 라벨이 부착되어 있다.

[0730] 조사관은 현지(콜롬비아 및 이스라엘 현지)에서 또는 임상시험의뢰자(US 현지)에 의해 최종 배치를 위해 모든 미사용 또는 부분적으로 사용된 약물 바이알 및 모든 빈 패키징을 보관한다. 투여에 사용된 주사기는 생물학적 폐기물로 처리되어 적절하게 배치된다.

[0731] **보관**

[0732] 모든 임상시험용 의약품은 2°C 내지 8°C에 보관되고 빛으로부터 보호된다. 조사관 또는 기타 권한이 있는 사람(예를 들어, 약사)은 현지 규정, 라벨링 사양, 기관 정책 및 절차에 따라 임상시험의뢰자에 의해 제공된 임상시험용 의약품을 보안이 철저하고 안전한 장소에 보관하기 위해 책임이 있다.

[0733] 임상시험의뢰자에 의해 제공된 임상시험용 의약품을 위한 보관 조건의 제어, 특히, 온도의 제어(예를 들어, 냉장 보관) 및 일일 온도 모니터링, 및 사용 중 안정성에 대한 정보 및 임상시험용 의약품 취급에 대한 지침은 임상시험의뢰자에 의해 제공된 규칙에 따라 관리되어야 한다.

[0734] **투여**

[0735] 항-LIGHT 단클론성 항체는 각각의 후속 용량과 함께 주사 부위를 회전시켜 배꼽으로부터 4 내지 10 cm 영역의 복부에 SQ 주사로 투여된다.

[0736] **책임**

[0737] 조사관은 날짜, 로트 식별자, 투여량, 각 대상체에게 투여된 부피, 임상시험용 의약품을 받은 대상체의 식별(대상체 번호 및 이니셜)을 포함하여 임상시험용 의약품의 수령, 투여 또는 기타 처분을 보여주는 적절한 기록을 유지한다. 조사관은 양식 FDA 1572에 하위-조사관으로 지명된 자, 지정된 연구 인력 및 본 연구의 대상체를 제외하고 임의의 다른 장소 또는 사람에게 임상시험용 의약품을 공급하도록 허용되지 않는다. 조사관은 Form FDA 1572에 나열된 곳 이외의 임의의 연구 장소에서 임상시험용 의약품을 분배하도록 허용되지 않는다. 임의의 임상시험용 의약품이 분배되지 않았거나, 분실되었거나, 도난되었거나, 쏟아져 나왔거나, 사용할 수 없거나, 손상된 용기에 담긴 경우, 해당 정보를 문서화하고 필요에 따라 임상시험의뢰자 및 적절한 규제 기관에 보고된다.

[0738] 연구 완료 시, 미사용된 임상시험용 의약품은 최종 배치를 위해 현지(콜롬비아 및 이스라엘 현지)에서 또는 임

상시시험의뢰자(US 현지)에 의해 원래 패키징에 남겨둔다. 임의의 부분적으로 사용된 임상시험용 의약품 및 모든 빈 패키징(예를 들어, 바이알)은 최종 배치를 위해 현지(콜롬비아 및 이스라엘 현지)에서 또는 임상시험의뢰자(US 현지)에 의해 보관되고, 폐기를 위해 임상시험의뢰자의 피지명인에게 반환된다.

[0739] **취급 및 폐기**

[0740] 임상시험용 의약품 조정은 치료 로그 양식을 사용하여 조사관 및 모니터링 팀에 의해 현장에서 수행되고, 조사관과 모니터링 팀이 연대 서명한 현장의 임상시험용 의약품 재고목록에 문서화된다.

[0741] 임상시험의뢰자에 의한 조정 권한 부여 후, 모든 사용, 부분 사용 및 미사용 바이알과 모든 원래 패키징은 현지(콜롬비아 및 이스라엘 현지)에서 또는 임상시험의뢰자(US 현지)가 폐기한다. 이 과정은 임상시험의뢰자의 피지명인에 의해 현장에 제공된다.

[0742] **실시예 6.5 - 연구 절차 및 평가**

[0743] 대상체는 금지된 병용 요법의 중단을 포함하여 연구-관련된 절차가 시작되기 전에 서면 동의서를 제공한다.

[0744] 연구 전반에 걸친 평가 및 절차의 시기에 대해, 평가 일정을 참조한다(표 13 참조). 연구 전반에 걸쳐, 연구 인력은 각 대상체에 대한 이벤트의 일정에서 평가 및 절차의 시기를 따르기 위해 모든 합당한 노력이 이루어진다. 방문 2 기준선 방문 이후에 수행된 방문은 56일의 공개 치료 및 투여를 유지(14일 $\pm$ 3일마다)하기 위해 방문 2와 관련하여 예정된다. 대상체가 임의의 이유로 연구 방문을 놓친 경우, 방문은 가능한 한 빨리 일정이 재변경된다. 방문 2 이후의 각 연구 방문 윈도우는 $\pm$ 3일이다. 방문 절차는 표시된 순서대로 수행되지만, 현장별 요구 사항을 수용하기 위해 조정이 이루어질 수 있도록 허용된다.

[0745] **연구 기간 및 방문: 선별(방문 1, -14주 내지 0일)**

[0746] 대상체는 연구에 등록하기 전 14주 이내에 선별된다. 선별 시 하기 절차가 수행된다:

- [0747] 1. 서면 동의서를 수득함
- [0748] 2. 포함/제외 기준을 검토함
- [0749] 3. DcR3 유전자에 대한 유전자형 분석을 수행함
- [0750] 4. 인구통계학적 정보를 수집함
- [0751] 5. 병력 및 투약 이력을 기록함
- [0752] 6. 체중 측정을 포함한 완전한 신체 검사를 수행함
- [0753] 7. 수축기압 및 이완기압, 맥박, 호흡률 및 체온을 포함한 활력 징후를 수집함
- [0754] 8. 12-리드 ECG를 수행함
- [0755] 9. 임상 실험실 테스트를 위한 혈액 샘플을 수집함
- [0756] 10. QuantiFERON-TB Gold(QFT) 혈액 테스트 또는 PPD 결핵 피부 테스트를 수행함. 대상체의 PPD 타인 피부 테스트가 ≥ 5 mm인 경우, 확진적 흉부 x-레이가 필요함.
- [0757] 11. 소변 β -hCG 테스트를 위한 소변 샘플을 수집함(가임 여성만 해당)
- [0758] 12. C. 디피실 및 분변 칼프로텍틴 분석을 위한 대변 샘플을 수집함
- [0759] 13. 요검사를 위해 소변 샘플을 수집함
- [0760] 14. 보충된 바와 같이 약물 테스트를 위해 소변 샘플을 수집함
- [0761] 15. CDAI를 관리함
- [0762] 16. IBD-Q 설문지를 관리함
- [0763] 17. 생검을 포함한 내시경을 수행함
- [0764] 18. 임의의 AE 및 병용 약물을 평가하고 기록함
- [0765] 19. 환자 일지(전자 또는 하드카피)에 대한 액세스를 제공하여 복통, 전반적인 웰빙, 무른 변 또는 묽은 변을

포함한 대변의 수(예를 들어, 브리스톨 대변 형태 척도에서 6 또는 7) 및 일일 복통 중증도(0 내지 10의 척도)에 대한 일일 평가를 기록함

[0766] 대변 샘플은 방문 동안 언제든지 수득되도록 허용된다는 점에 유의한다. 임상 실험실 진입 요건을 충족하지 못한 대상체는 선별 기간의 일부로 1회 재-테스트가 허용된다. 임상 실험실 재-테스트 시간 프레임(생검을 포함하는 내시경 검사 제외)을 수용하기 위한 선별 윈도우의 확장은 허용되지만, 내시경 검사 및 휴약을 포함한 총 선별 시간은 16주를 초과하지 않는다.

[0767] **연구 기간 및 방문: 적격성 확인/휴약 기간(-12주 내지 0일)**

[0768] 각 대상체는 늦어도 -12주(즉, 치료 개시 예정일 12주 전)까지 전화를 받는다. 이 통화는 계속되는 대상체 적격성을 확인한다. 이 통화 동안 검토 및 적합성 확인 후 휴약 기간이 필요하지 않은 대상체의 경우, 대상체는 방문 2 직전 최소 7일 동안 일일 복통 등급, 일반적인 웰빙 평가 및 무른 변, 묶은 변 빈도를 포함하는 대변 빈도를 일지에 기록하기 시작하도록 지시받는다. 완료되면 대상체는 방문 2에 대한 초기 전화 통화로부터 >7일에 복귀한다. 병용 약물 사용의 임의의 변화 및 마지막 평가 이후 새로 발생한 임의의 AE가 기록된다.

[0769] 휴약이 필요한 대상체의 경우, 적격한 경우 대상체는 필요에 따라 현재 임의의 생물학적 제제 처리의 휴약을 시작하도록 요청받는다. 생물학적 제제 세토리주맙 페골(심지아)의 휴약이 필요한 대상체를 제외하고, 혈액 테스트는 임의의 이전 생물학적 제제 치료의 혈청 수준이 검출 수준 미만인지 확인하기 위해 생물학적 제제 치료의 마지막 투여 후 8주 휴약을 겪은 대상체에게 시행된다. 이전 생물학적 제제 치료 수준이 검출불가능한 것으로 확인된 경우, 이후 대상체는 투여 직전 최소 7일 동안 일일 복통 등급, 일반적인 웰빙 평가 및 무른 변, 묶은 변 빈도를 포함하는 대변 빈도를 일지에 기록하기 시작하도록 지시받는다. 완료되면 대상체는 방문 2에 대한 휴약 전화 통화로부터 >7일에 복귀한다. 테스트 결과가 이전의 생물학적 제제 치료가 검출가능함을 나타내는 경우, 대상체는 완전한 12주의 휴약 기간을 완료해야 한다. 생물학적 제제 세토리주맙 페골(심지아)을 투여받는 대상체의 경우 12주 휴약이 필요하다. 휴약 기간의 완료 시, 대상체는 일지 작성을 시작하고 휴약 종료로부터 >7일로 예정된 방문 2를 갖는다. 일지는 방문시까지 작성된다. 병용 약물 사용의 임의의 변화 및 마지막 평가 이후 새로 발생한 임의의 AE가 기록된다.

[0770] 대상체가 적격하지 않은 경우, 대상체는 병용 약물 사용의 임의의 변경 및 마지막 평가 이후 새로 발생한 임의의 AE가 기록되고 선별에서 제외될 수 있다.

[0771] **연구 기간 및 방문: 공개 처리 기간, 기준선 방문(방문 2, 0일)**

[0772] 0일에 임상시험용 의약품의 첫 번째 용량을 투여하기 전에, 하기 절차가 수행된다:

[0773] 1. 포함/제외 기준을 검토하여 지속적인 적격성 또는 선별 실패 상태를 확인함.

[0774] 대상체가 여전히 연구에 적격한 경우, 후속 절차가 수행된다. 대상체가 적격하지 않은 경우, 병용 약물 사용의 임의의 변경 및 마지막 평가 이후 새로 발생한 임의의 AE가 기록되고 대상은 선별에서 제거됨.

[0775] 2. 키 및 체중의 측정을 포함한 완전한 신체 검사를 수행함

[0776] 3. 수축기압 및 이완기압, 맥박, 호흡률 및 체온을 포함한 활력 징후를 수집함

[0777] 4. 임상 실험실 테스트를 위한 혈액 샘플을 수집함

[0778] 5. 혈장 항-LIGHT 단클론성 항체 농도 및 PK 분석을 위한 혈액 샘플을 수집함

[0779] 6. 혈장 ADA 분석을 위한 혈액 샘플을 수집함

[0780] 7. 표 13에 정의된 바와 같이 탐색적 분석을 위해 혈액 샘플을 수집함

[0781] 8. 요검사를 위해 소변 샘플을 수집함

[0782] 9. 소변 β -hCG 테스트를 위한 소변 샘플을 수집함(가임 여성만 해당)

[0783] 10. CDAI 및 IBD-Q를 관리함

[0784] 11. 일지 작성을 검토함

[0785] 12. 병용 약물 및 마지막 평가 이후 새로 발생한 AE를 평가하고 기록함

[0786] 또한, 이전 방문으로부터 진행 중인 AE가 평가되고, 이들 상태의 임의의 변화가 기록된다.

- [0787] 이러한 평가를 완료한 후, 대상체는 각각의 후속 용량과 함께 주사 부위를 회전시켜 배꼽으로부터 4 내지 10 cm 영역의 복부에 SQ 주사로 항-LIGHT 단클론성 항체를 받는다. 활력 징후 평가는 투여 후 60분 이내에 수행된다.
- [0788] 대상체는 임상시험용 의약품이 투여된 후 60분 동안 클리닉에 남아 있다. 이 시간 동안, 하기 세부사항이 기록된다:
- [0789] 1. 투여 후 발생하는 임의의 AE
- [0790] 2. 투여 후 투여된 임의의 병용 약물
- [0791] 3. 대상체 반응 및 사용가능한 결과를 개별 정지 규칙 기준에 대해 평가함
- [0792] 투여 후 평가를 완료한 후, 대상체는 클리닉을 떠나도록 허용된다.
- [0793] **연구 기간 및 방문: 공개 처리 기간, 방문 3(7일차 [± 3일])**
- [0794] 대상체는 7일차(±3일)에 클리닉으로 복귀하고, 이때 하기 절차가 수행된다:
- [0795] 1. 혈장 항-LIGHT 단클론성 항체 농도 및 PK 분석을 위한 혈액 샘플을 수집함
- [0796] 2. 임의의 AE 및 병용 약물을 평가하고 기록함
- [0797] 3. 일지 작성을 검토함
- [0798] 4. 대상체 반응 및 사용가능한 결과를 개별 정지 규칙 기준에 대해 평가함. 또한, 이전 방문으로부터 진행 중인 임의의 AE가 평가되고, 이들 상태의 임의의 변화가 기록되어야 함.
- [0799] **연구 기간 및 방문: 방문 4(14일차 [± 3일])**
- [0800] 대상체는 14일차(±3일)에 클리닉으로 복귀하고, 이때 투여 전에 하기 절차가 수행된다:
- [0801] 1. 체중 측정을 포함한 간단한 신체 검사를 수행함
- [0802] 2. 수축기압 및 이완기압, 맥박, 호흡률 및 체온을 포함한 활력 징후를 수집함
- [0803] 3. 임상 실험실 테스트를 위한 혈액 샘플을 수집함
- [0804] 4. 혈장 항-LIGHT 단클론성 항체 농도, PK 및 ADA 분석을 위한 혈액 샘플을 수집함
- [0805] 5. CDAI를 관리함
- [0806] 6. 일지 작성을 검토함
- [0807] 7. 병용 약물 사용 및 마지막 평가 이후 새로 발생한 임의의 AE를 평가하고 기록함
- [0808] 또한, 이전 방문으로부터 진행 중인 AE가 평가되고, 이들 상태의 임의의 변화가 기록된다.
- [0809] 이러한 평가를 완료한 후, 대상체는 각각의 후속 용량과 함께 주사 부위를 회전시켜 배꼽으로부터 4 내지 10 cm 영역의 복부에 SQ 주사로 항-LIGHT 단클론성 항체를 받는다. 활력 징후 평가는 투여 후 60분 이내에 수행된다.
- [0810] 대상체는 임상시험용 의약품이 투여된 후 60분 동안 클리닉에 남아 있다. 이 시간 동안, 하기 세부사항이 기록된다:
- [0811] 1. 투여 후 발생하는 임의의 AE
- [0812] 2. 투여 후 투여된 임의의 병용 약물
- [0813] 투여 후 평가를 완료한 후, 대상체는 클리닉을 떠나도록 허용된다.
- [0814] **연구 기간 및 방문: 방문 5(21일차 [± 3일])**
- [0815] 대상체는 21일차(±3일)에 클리닉으로 복귀하고, 이때 하기 절차가 수행된다:
- [0816] 1. 혈장 항-LIGHT 단클론성 항체 농도 및 PK 분석을 위한 혈액 샘플을 수집함
- [0817] 2. 임의의 AE 및 병용 약물을 평가하고 기록함
- [0818] 3. 일지 작성을 검토함

- [0819] 4. 대상체 반응 및 사용가능한 결과를 개별 정지 규칙 기준에 대해 평가함
- [0820] 또한, 이전 방문으로부터 진행 중인 임의의 AE가 평가되고, 이들 상태의 임의의 변화가 기록된다.
- [0821] **연구 기간 및 방문: 방문 6(28일차 [± 3일])**
- [0822] 대상체는 28일차(±3일)에 클리닉으로 복귀하고, 이때 투여 전에 하기 절차가 수행된다:
- [0823] 1. 활력 징후 평가 및 체중 측정을 포함한 완전한 신체 검사를 수행함
- [0824] 2. 수축기압 및 이완기압, 맥박, 호흡률 및 체온을 포함한 활력 징후를 수집함
- [0825] 3. 12-리드 ECG를 수행함
- [0826] 4. 임상 실험실 테스트를 위한 혈액 샘플을 수집함
- [0827] 5. 혈장 항-LIGHT 단클론성 항체 농도, PK 및 ADA 분석을 위한 혈액 샘플을 수집함
- [0828] 6. 표 13에 정의된 바와 같이 탐색적 분석을 위해 혈액 샘플을 수집함
- [0829] 7. 분변 칼프로텍틴 분석을 위해 대변을 수집함
- [0830] 8. 요검사를 위해 소변 샘플을 수집함
- [0831] 9. 소변 β -hCG 테스트를 위한 소변 샘플을 수집함(가임 여성만 해당)
- [0832] 10. CDAI를 관리함
- [0833] 11. 일지 작성을 검토함
- [0834] 12. 병용 약물 사용 및 마지막 평가 이후 새로 발생한 임의의 AE를 평가하고 기록함
- [0835] 또한, 이전 방문으로부터 진행 중인 임의의 AE가 평가되고, 이들 상태의 임의의 변화가 기록된다.
- [0836] 이러한 평가를 완료한 후, 대상체는 각각의 후속 용량과 함께 주사 부위를 회전시켜 배꼽으로부터 4 내지 10 cm 영역의 복부에 SQ 주사로 항-LIGHT 단클론성 항체를 받는다. 활력 징후 평가는 투여 후 60분 이내에 수행된다.
- [0837] 대상체는 임상시험용 의약품이 투여된 후 60분 동안 클리닉에 남아 있다. 이 시간 동안, 하기 세부사항이 기록된다:
- [0838] 1. 투여 후 발생하는 임의의 AE
- [0839] 2. 투여 후 투여된 임의의 병용 약물. 비교: 대변 샘플은 방문 동안 언제든지 수득될 수 있음
- [0840] 3. 대상체 반응 및 사용가능한 결과를 개별 정지 규칙 기준에 대해 평가함
- [0841] 투여 후 평가를 완료한 후, 대상체는 클리닉을 떠나도록 허용된다.
- [0842] **연구 기간 및 방문: 방문 7(35일차 [± 3일])**
- [0843] 대상체는 35일차(±3일)에 클리닉으로 복귀하고, 이때 하기 절차가 수행된다:
- [0844] 1. 약동학 분석을 위해 혈액 샘플을 수집함
- [0845] 2. 임의의 AE 및 병용 약물을 평가하고 기록함
- [0846] 3. 일지 작성을 검토함
- [0847] 4. 대상체 반응 및 사용가능한 결과를 개별 정지 규칙 기준에 대해 평가함
- [0848] 또한, 이전 방문으로부터 진행 중인 임의의 AE가 평가되고, 이들 상태의 임의의 변화가 기록된다.
- [0849] **연구 기간 및 방문: 방문 8(42일차 [± 3일])**
- [0850] 대상체는 42일차(±3일)에 클리닉으로 복귀하고, 이때 투여 전에 하기 절차가 수행된다:
- [0851] 1. 체중 측정을 포함한 간단한 신체 검사를 수행함
- [0852] 2. 수축기압 및 이완기압, 맥박, 호흡률 및 체온을 포함한 활력 징후를 수집함

- [0853] 3. 임상 실험실 테스트를 위한 혈액 샘플을 수집함
- [0854] 4. 혈장 항-LIGHT 단클론성 항체 농도 및 PK 분석을 위한 혈액 샘플을 수집함
- [0855] 5. CDAI를 관리함
- [0856] 6. 일지 작성을 검토함
- [0857] 7. 임의의 AE 및 병용 약물을 평가하고 기록함
- [0858] 또한, 이전 방문으로부터 진행 중인 임의의 AE가 평가되고, 이들 상태의 임의의 변화가 기록된다.
- [0859] 이러한 평가를 완료한 후, 대상체는 각각의 후속 용량과 함께 주사 부위를 회전시켜 배꼽으로부터 4 내지 10 cm 영역의 복부에 SQ 주사로 항-LIGHT 단클론성 항체를 받는다. 활력 징후 평가는 투여 후 60분 이내에 수행된다.
- [0860] 대상체는 임상시험용 의약품이 투여된 후 60분 동안 클리닉에 남아 있다. 이 시간 동안, 하기 세부사항이 기록된다:
- [0861] 1. 투여 후 발생하는 임의의 AE
- [0862] 2. 투여 후 투여된 임의의 병용 약물.
- [0863] 3. 대상체 반응 및 사용가능한 결과를 개별 정지 규칙 기준에 대해 평가함
- [0864] 투여 후 평가를 완료한 후, 대상체는 클리닉을 떠나도록 허용된다.
- [0865] **연구 기간 및 방문: 방문 9(42일차 [± 3일])**
- [0866] 대상체는 49일차(±3일)에 클리닉으로 복귀하고, 이때 하기 절차가 수행된다:
- [0867] 1. 혈장 항-LIGHT 단클론성 항체 농도 및 PK 분석을 위한 혈액 샘플을 수집함
- [0868] 2. 임의의 AE 및 병용 약물을 평가하고 기록함
- [0869] 3. 일지 작성을 검토함
- [0870] 또한, 이전 방문으로부터 진행 중인 임의의 AE가 평가되고, 이들 상태의 임의의 변화가 기록된다.
- [0871] **연구 기간 및 방문: 방문 10(56일차 [± 3일])**
- [0872] 대상체는 56일차(±3일)에 클리닉으로 복귀하고, 이때 하기 절차가 수행된다:
- [0873] 1. 체중 측정을 포함한 완전한 신체 검사를 수행함
- [0874] 2. 수축기압 및 이완기압, 맥박, 호흡률 및 체온을 포함한 활력 징후를 수집함
- [0875] 3. 12-리드 ECG를 수행함
- [0876] 4. 임상 실험실 테스트를 위한 혈액 샘플을 수집함
- [0877] 5. 혈장 항-LIGHT 단클론성 항체 농도, PK 및 ADA 분석을 위한 혈액 샘플을 수집함
- [0878] 6. 표 13에 정의된 바와 같이 탐색적 분석을 위해 혈액 샘플을 수집함
- [0879] 7. 분변 칼프로텍틴 분석을 위해 대변을 수집함
- [0880] 8. 요검사를 위해 소변 샘플을 수집함
- [0881] 9. 소변 β-hCG 테스트를 위한 소변 샘플을 수집함(가임 여성만 해당)
- [0882] 10. CDAI를 관리함
- [0883] 11. 일지 작성을 검토함
- [0884] 12. IBD-Q 설문지를 관리함
- [0885] 13. 내시경 및 생검을 실시함
- [0886] 14. 임의의 AE 및 병용 약물을 평가하고 기록함

- [0887] 15. 대상체 반응 및 사용가능한 결과를 개별 정지 규칙 기준에 대해 평가함
- [0888] 또한, 이전 방문으로부터 진행 중인 임의의 AE가 평가되고, 이들 상태의 임의의 변화가 기록된다.
- [0889] 대변 샘플은 방문 동안 언제든지 수득되도록 허용된다는 점에 유의한다.
- [0890] **조기 종료**
- [0891] 대상체가 임의의 이유로 연구에서 철회되는 경우, 모든 56일차(방문 10) 절차 및 평가를 수행하기 위해 모든 노력이 이루어진다.
- [0892] **연구 기간 및 방문: 안전성 추적 관찰, 방문 11(84일차 $\pm$ 3일))**
- [0893] 대상체는 방문 10 또는 적절한 경우 안전성 추적 관찰 방문을 위한 조기 종료 방문 후 28일($\pm$ 3일)에 클리닉으로 복귀한다. 대상체는 혈장 항-LIGHT 단클론성 항체 농도, PK 및 ADA 분석을 위해 수집된 혈액을 가지고 있다. 임의의 병용 약물 및 마지막 방문 이후 새로 발생한 AE가 기록된다. 또한, 이전 방문에서 진행 중인 AE를 평가하고, 이들 상태의 임의의 변화를 기록한다.
- [0894] **연구 지속 기간**
- [0895] 전체 연구 기간은 대략 26주(최대 14주간의 선별[해당되는 경우, 최대 12주간의 휴약 포함], 56일의 공개 치료, 및 임상시험용 의약품의 최종 용량 후 대략 28일의 추적-관찰 방문 포함)이다.
- [0896] 연구 기간의 계획된 순서 및 최대 지속 기간은 하기와 같다:
- [0897] 1. 선별 기간: 대략 14주
- [0898] 2. 휴약 기간, 해당되는 경우: 대상체의 마지막 생물학적 처리 용량으로부터 최대 12주
- [0899] 3. 공개 치료 기간: 56일(0일에 시작하여 q14일 투여된 용량)
- [0900] 4. 추적 관찰: 임상시험용 의약품의 마지막 투여 후 28일. 각 대상체의 최대 연구 기간은 대략 26주이다.
- [0901] 각 대상체에 대한 최대 치료 기간은 대략 56일이며, SQ 주사는 0일에 시작하여 42일까지 14($\pm$ 3)일마다 계속된다.
- [0902] 비고: 임상 실험실 재-테스트 시간 프레임(생검을 포함하는 내시경 검사 제외)을 수용하기 위한 선별 윈도우의 확장은 허용되지만, 16주의 총 선별 시간을 초과하도록 허용되지 않는다.
- [0903] **안전성 평가**
- [0904] 안전성 평가는 AE 모니터링, 임상 실험실 테스트, 활력 징후 측정, 신체 검사(체중 측정 포함) 및 12-리드 ECG 매개변수를 포함한다. 인구통계학적 정보와 병력 및 투약 이력은 선별 방문 시 수득된다.
- [0905] 모든 안전성 평가는 적절한 eCRF 상에 기록된다.
- [0906] **인구통계/병력**
- [0907] 인구통계학적 정보, 완전한 병력(수술 이력 포함) 및 투약 이력은 PI가 위임한 적절한 현장 직원이 선별 방문 시 수집하고, 자격을 갖춘 면허가 있는 의사, 의사보조인력 또는 전담 간호사에 의해 검토되고 검증된다. 하기를 포함하여 병력을 검토하고 기록한다:
- [0908] · 생년월일
- [0909] · 성별
- [0910] · 인종 및 민족
- [0911] · 최근 약물 사용(비-크론증 관련된 적응증 및 모든 크론증 관련된 약물에 대한 평생 소환 등록 30일 전)
- [0912] · CD 과거 및 진행 중인 치료(작년 소환)
- [0913] · CD-관련된 수술 절차 및 입원
- [0914] · 호흡기 질환, 심혈관 질환, 신장 질환, 위장 질환, 간 질환, 내분비 질환, 혈액 질환, 신경 질환, 정신 질환 및 기타 질환의 병력; 수술 절차 이력

- [0915] **활력 징후**
- [0916] 수축기 및 확장기 혈압, 맥박 및 호흡률을 포함하는, 활력 징후는 평가 일정(표 13 참조)에 나타난 바와 같이 수집된다. 활력 징후는 선별(방문 1) 동안 및 방문 2에 등록하기 전에 하기 나열된 범위 내에 있다:
- [0917] · 혈압: 80/50 내지 140/90 mm/Hg
- [0918] · 호흡률: 분당 8-20회 호흡
- [0919] · 맥박: 분당 50-120회
- [0920] · 체온: 97.8°F 내지 99.1°F(36.5°C 내지 37.3°C)/평균 98.6°F(37°C)
- [0921] 활력 징후는 방문 2, 4, 6 및 8에서 투여 전 및 투여 후에 측정한다. 투여 전 활력 징후는 투여 전 60분 이내에 측정한다. 투여 후 활력 징후는 투여 후, 적어도 60분에 퇴원 전에 측정한다. 추가 혈압 및 맥박 측정은 대상체의 안전성에 대한 적절한 모니터링과 활력 징후 측정의 정확한 기록을 보장하기 위해, 조사관에 의해 결정된 바와 같이 선택적으로 수행된다. 조사관에 의해 임상적으로 유의한 것으로 간주되는 기준선으로부터의 임의의 변화는 AE로서 기록된다.
- [0922] 동일한 혈압 측정 방법(청진 또는 오실로메트릭)이 모든 대상체에 대해 연구 전반에 걸쳐 사용되고 문서화된다. 또한, 활력 징후 측정의 조건은 관독값의 변동성을 최소화하기 위해 제어되고 가능한 한 일관된다. 동일한 팔의 동일한 위치에 배치된 동일한 (적절한 크기의) 커프를 사용하여, 백그라운드 소음이 거의 없는 편안한 실내 온도에서 측정값을 수집할 수 있다. 커프는 80%의 방광 길이 및 적어도 40%의 팔 둘레 너비 (2:1의 길이 대 너비 비율)를 갖는다.
- [0923] 대상체는 커프 위치를 커버하는 모든 옷을 벗도록 요청받는다. 대상체는 수집 30분 이내에 운동을 하거나 카페인, 알코올 또는 니코틴을 섭취하지 않았을 수 있다. 대상체는 다리를 꼬지 않고 발을 바닥에 평평하게 하고, 등과 팔을 지지하여 상완 커프의 중앙이 우심방(흉골의 중간 지점) 수준에 있도록 편안하게 앉을 수 있다. 대상체는 수집 전 적어도 5분 동안 가능한 한 많이 이완하도록 지시한다. 대상체는 이 시간과 측정 내내 조용히 있을 수 있다.
- [0924] 방광은 적어도 5분 휴식 후 2-3 mmHg/sec의 속도 (및 수축기압 및 이완기압으로 기록된 처음 및 마지막 가청 소리)로 수축된다(오실로메트릭 방법 또는 청진 방법에 의해 수동으로 보정됨).
- [0925] 맥박을 측정하기 위한 자동화 장치의 사용은 허용가능한 것으로 간주되지만, 수동으로 수행하는 경우, 맥박은 적어도 30초 동안 상완/요골 동맥에서 측정될 수 있다. 이러한 측정 시간이 채혈과 일치하는 경우, 혈압 및 맥박은 명목상 채혈 시간 이전에 취득될 수 있다.
- [0926] **신체 검사**
- [0927] 체중 측정을 포함한 완전한 신체 검사는 선별 방문 및 방문 2(0일차), 방문 6(28일차) 및 방문 10(56일차)에서 자격을 갖춘 면허가 있는 의사, 의사보조인력, 전담 간호사에 의해 수행된다. 체중 측정을 포함한 간단한 신체 검사는 방문 4(14일차) 및 방문 8(42일차)에서 수행된다(표 13 참조).
- [0928] 완전한 신체 검사는 하기 신체 시스템에 대한 검토를 포함한다:
- [0929] · 일반적인 외관
- [0930] · 피부
- [0931] · 머리, 눈, 귀, 코, 및 목
- [0932] · 척추/목/갑상선
- [0933] · 근육격계
- [0934] · 호흡기계
- [0935] · 심혈관계
- [0936] · 신경계
- [0937] · 복부(간 및 신장 포함)

- [0938] 신체 시스템의 검토 동안 언급된 기준선으로부터의 임의의 이상 또는 강도의 변화는 상기 의료 기록에 문서화되고 적절한 eCRF 상에 보고될 수 있다. 기준선 검사 후에 새로운 임상적으로 유의한 비정상적 발견이 보고되는 경우, 이를 AE로 포착하고, 적절한 AE eCRF 상에 문서화할 필요가 있다. 또한, 연구 중 임의의 비정상적인 발견의 해결은 임상적으로 유의한 경우 의료 기록 및 eCRF 상에 기입된다.
- [0939] 간단한 신체 검사는 최소한 일반적인 외관, 피부, 머리, 눈, 귀, 코, 및 목, 복부, 관절 및 항문주위 영역에 대한 검토가 포함되어야 하며, 다른 시스템은 의학적으로 필요한 경우 검토해야 한다. 체중 측정도 수집된다.
- [0940] 대상체는 체중(kg)을 측정하기 전에 신발을 벗는다.
- [0941] **심전도**
- [0942] 표준 12-리드 ECG는 PI에 의해 위임된 적절한 현장 직원에 의해 수행되고, 결과는 평가 일정(표 13 참조)에 나타난 바와 같이 PI 또는 PI에 의해 위임된 자격을 갖춘 면허가 있는 의사에 의해 검토되고 검증된다.
- [0943] 12-리드 ECG는 대상체가 대략 5분 동안 반듯이 누운 후에 수행된다. 모든 ECG 기록은 대상체 번호, 대상 이니셜, 기록 날짜 및 시간으로 식별되며, 대상체의 연구 파일에 포함된다.
- [0944] 대상체는 리드 배치 위치를 커버하는 모든 옷을 벗도록 요청받는다. 대상체는 수집 전 30분 이내에 운동을 하거나 카페인, 알코올 또는 니코틴을 섭취하지 않았을 수 있다.
- [0945] 일부 경우에, ECG 이상에 기여하는 부적절한 리드 배치를 배제하기 위해 비정상적인 ECG를 반복하는 것이 적절할 수 있다. 정확한 ECG 기록을 달성하기 위해, 리드는 매번 동일한 위치에 배치된다. 각 시점에서 10초 리듬 스트립을 포함하는, 하나의 완전한 기록이 취해질 수 있다. 유효한 기록으로 즉시 평가될 수 있으며, 유효하지 않은 경우 반복될 수 있다. 수집된 모든 ECG는 eCRF에 입력된다.
- [0946] 모든 ECG는 현장에서 공급되는 장비를 사용하여 수행된다. ECG 기록을 수집하고, 사본을 임상시험의뢰자에게 제공한다.
- [0947] 하기 매개변수는 적절한 eCRF 상에 기록된다: 심박수, PR, 호흡률(RR), QRS 및 QT 간격; Bazett(QTcB) 및 Fridericia(QTcF) 공식을 모두 사용하여 보정된 QT 간격도 기록된다. ECG 추적이 정상인지 비정상인지에 대한 조사관의 평가는 문서화되어야 하며, 비정상인 경우, 비정상이 임상적으로 유의한지 여부를 결정하여 추적에 대해 문서화하고 eCRF에 기록한다.
- [0948] 조사관의 의견에서, 임상시험용 의약품의 종료 동안 또는 이후에 임상적으로 관련이 있거나 병리학적인 변화를 나타내는 모든 ECG 값은 의료용 모니터와 논의되고, AE로 보고되고 추적된다.
- [0949] **임상 실험실 테스트**
- [0950] 하기 임상 실험실 테스트를 위한 샘플은 평가 일정에 명시된 시점에 수집된다(표 13 참조).

[0951] 표 14 - 임상 실험실 테스트

테스트 유형	설명
혈액학	헤모글로빈, 헤마토크릿, 적혈구 수, 적혈구 지수, 평균 적혈구 혈색소, 평균 적혈구 혈색소 농도, 평균 적혈구 용적, 혈소판 수 (또는 추정치), 및 감별을 포함한 백혈구 수
혈청 화학	알부민, 총 빌리루빈, 총 단백질, 칼슘, 알칼리성 인산분해효소, 알라닌 아미노전이효소, 아스파르테이트 아미노전이효소, 감마-글루타밀 전이효소, 혈액 요소 질소, 크레아티닌, 크레아틴 키나아제, 글루코스, 나트륨, 칼륨, 염화물, 중탄산염, 젖산탈수소효소, 요산, eGFR, 및 C-반응성 단백질
기타	ADA; LIGHT, 사이토카인 (예를 들어, IL-1 베타, IL-6, IL-8, 및 TNF-알파, 및 기타 탐색적 사이토카인), 말초혈액 백혈구의 유세포 분석기 분석 및 RNA 시퀀싱
분변 화학	분변 칼프로텍틴, C. 디피실
요검사	pH, 비중, 헤모글로빈, 백혈구, 적혈구, 글루코스, 원주(casts), 단백질, 케톤, 상피세포, 결정체, 점액사, 박테리아, 효모, 색, 및 외관
혈청 & 소변 β -hCG 테스트	가임기 여성 전용
소변 약물 선별검사 (보증된 경우에만 선별 방문)	암페타민, 바르비투르산염, 벤조디아제핀, 코카인, 아편제, 펜시클리딘, 칸나비노이드, 프로폭시펜 및 메타돈
(휴약이 필요한 대상체를 위한) 이전 생물학적제제에 대한 테스트	4 가지 일반 생물학적 약물 및 바이오시밀러(인플릭시맙 [레미케이드], 인플릭시마드-아드바 [렌플렉시스], 인플릭시맙-dyyb [인플렉트라], 아달리무맙 [Humira], 아달리무맙-adbm [실테조], 아달리무맙-atto [암제비타] 베돌리주맙

[0952]

	[엔티비오] 및 우스테키누맙 [스텔라라])의 혈청 농도를 검출하기 위한 상업적 테스트. 비교: 혈청 농도를 결정하기 위한 상업적으로 이용가능한 테스트가 없기 때문에 세토리주맙 폐골(심지아)에 대한 테스트는 필요하지 않음.
--	---

[0953]

[0954] 샘플링된 혈액 부피

[0955] 각 대상체로부터 채취한 샘플링된 혈액 부피를 표 15에 나타내었다.

[0956] 표 15 각 대상체로부터 채취한 혈액 샘플

평가		샘플 부피 (mL)	샘플 수	총 부피 (mL)
안전성	혈액학	2.0	6	12.0
	임상화학	3.5	6	21.0
항-LIGHT 단클론성 항체 농도 및 PK 분석(투여-전 0일차)		2.0	2	4.0
항-LIGHT 단클론성 항체 농도 및 PK 분석		2.0	9	18.0
항-약물 항체 (ADA)		2.0	5	10.0
유세포 분석		3.0	3	9.0
RNA 시퀀싱		2.5	3	7.5
사이토카인		3.5	3	10.5
LIGHT		2.0	3	6.0
이전 생물학적제제에 대한 테스트		6.0	1	6.0
총 mL		--	--	104.0

[0957]

[0958] 결핵(TB) 테스트

[0959] 선별 시, QuantiFERON-TB Gold(QFT) 혈액 테스트 또는 투베르쿨린 피부 반응 테스트(PPD 피부 테스트)를 사용하여 결핵에 대해 모든 대상체를 선별하였다. 대상체의 PPD 타인 피부 테스트가 ≥ 5 mm인 경우, 활성 또는 잠복성 폐 결핵(TB) 감염을 배제하기 위해 흉부 x-레이를 수행한다. 대상체는 하기 중 임의의 것에 의해 입증된 바와 같이 이들이 활성 또는 잠복성 TB를 갖는 경우 연구에서 배제된다:

- [0960] · 양성 QFT 테스트 결과 또는 양성 PPD 피부 테스트 반응 ≥ 10 mm.
- [0961] · 활성 또는 잠복성 폐 결핵을 배제할 수 없는 흉부 x-레이.

[0962] 디코이 수용체 3에 대한 유전자형 분석

[0963] 유전자형 분석을 위해 2 mL의 타액을 제조업체의 지침에 따라 지정된 수집 q비히클에 수집한다.

[0964] 각 연구 대상체의 타액 샘플에서 데옥시리보핵산(DNA)을 분리하고, 이후 단백질 DcR3을 인코딩하는 TNFRSF6B의 유전적 변경 또는 적어도 하나의 DcR3 네트워크 유전자의 변경에 대해 평가한다. 모든 유전자형 분석은 실험실 매뉴얼(들) 및 안내(들)에 지정된 CLIA 인증된 실험실에서 수행된다. 임의의 남아있는 DNA 샘플은 향후 바이오마커 연구를 위해 보관된다.

[0965] LIGHT, 사이토카인, RNA 시퀀싱 및 유세포 분석 탐색적 분석

[0966] 탐색적 분석을 위해 혈액 샘플을 수집한다. 탐색적 분석은 이에 제한되지는 않으나, LIGHT 바이오마커, 사이토카인(예를 들어, IL-1 베타, IL-6, IL-8, TNF-알파 및 기타 탐색적 사이토카인), 리보핵산(RNA) 시퀀싱; 표 13에 명시된 방문 시 말초 혈액 백혈구의 유세포 분석을 포함한다.

[0967] 이전 생물학적 제제에 대한 테스트

[0968] 다른 생물학적 제제의 사전 사용 후 항-LIGHT 단클론성 항체의 투여와 관련된 효과를 교란시킬 가능성을 피하기 위해 적절한 휴약 기간이 필요하다. 더 짧은 휴약 기간을 허용하기 위해, 생물학적 제제의 혈청 농도를 식별하는 데 사용할 수 있는 상업적 테스트가 활용된다. 심지아를 제외하고, 혈액 테스트는 임의의 이전 생물학적 제제 치료의 혈청 수준이 검출 수준 미만인지 확인하기 위해 생물학적 제제 치료의 마지막 투여 후 8주 휴약을 겪은 대상체에게 시행된다. 생물학적 제제 치료의 혈청 농도가 각각의 CLIA-검증된 상업 테스트에 따라 검출 불가능한 경우(즉, 정량화 수준 미만), 이후 대상체는 휴약 기간을 완료한 것으로 간주되고 방문 2로 진행되는 것이 허용된다. 생물학적 제제 처리가 검출되는 경우, 대상체는 방문 2를 진행하기 전에 전체 12주의 휴약 기간을 완료한다. 생물학적 제제 세토리주맙 페골(심지아)을 투여받는 대상체의 경우 12주간의 휴약이 필요하다.

[0969] 표본 취급 요구사항

- [0970] 감염성 제제의 전달은 오염된 바늘, 혈액 또는 혈액 제품 및/또는 실험실 표본과의 접촉을 통해 발생할 수 있다. 결과적으로, 적절한 혈액, 체액 및 표본 예방 조치는 클리닉 및 실험실 환경 모두에서 표본의 수집 및 취급에 관련된 모든 연구 인력에 의해 적용될 수 있다. 적절한 당국의 현재 권장사항을 참조한다.
- [0971] 대상체 샘플의 적절한 취급 외에도, 생물학적 샘플의 배송에 관한 특정 규정이 존재한다. 감염성 샘플의 패키징 및 운송에 대한 절차 및 규정은 연구 실험실 매뉴얼(들)에 요약되어 있다. 조사관은 다른 위치로 운반되는 모든 연구 샘플이 해당되는 규정에 따라 적절하게 패키징되고 배송되도록 보장하기 위해 책임이 있다.
- [0972] **실험실 값의 평가**
- [0973] 임상 안전성 실험실 평가에 대한 값의 정상 범위는 담당 실험실에서 제공하고, 연구 시작 전에 임상시험의뢰자에게 제출한다. 이들은 임상적 결정이 이루어지는 기준 범위로 간주된다.
- [0974] 실험실 값이 참조 범위를 벗어난 경우, 일부 예외를 제외하고는 반드시 임상적으로 관련이 있는 것은 아니다. 조사관은 범위를 벗어난 값을 평가하고, 적절한 eCRF에 이들의 임상적 관련성에 대한 자신의 평가를 기록해야 한다.
- [0975] 조사관의 의견에서, 치료 종료 동안 또는 이후에 임상적으로 관련이 있거나 병리학적 변화를 나타내는 모든 실험실 값은 의료용 모니터와 논의되고, AE로 보고되고 추적 관찰된다.
- [0976] **실시예 6.6 - 이상 반응**
- [0977] **이상 반응 수집**
- [0978] 조사관은 하기에 기재된 AE 또는 SAE의 기준 및 정의를 충족하는 이벤트의 검출 및 문서화에 대한 책임이 있다. 각 방문에서, 대상체는 마지막 방문 또는 평가 이후의 임의의 문제를 자발적으로 보고할 시간이 허용된다. 각 방문에서, 조사관은 유도되지 않는 질문을 사용하여 임의의 AE를 모니터링, 질문 및/또는 평가한다, 예컨대:
- [0979] · "기분이 어때요?"
- [0980] · "마지막 방문 이후 임의의 문제를 경험하셨습니까?"
- [0981] · "마지막 방문 이후 새로운 약을 복용한 적이 있습니까?"
- [0982] 각 방문 동안 이루어진 임의의 임상적으로 관련된 관찰은 또한 AE로 간주된다.
- [0983] **이상 반응의 정의, 이상 반응의 관찰 및 기록 기간**
- [0984] AE는 제품과 반드시 인과 관계를 가지는 것은 아닌 의약품을 투여받은 임상 조사 대상체에서 임의의 부적절한 의학적 발생으로 정의된다. 따라서 AE는 제품과 관련된 여부에 관계없이 제품과 일시적으로 관련된 임의의 바람직하지 않고 의도하지 않은 징후(새로운 임상적으로 유의한 비정상적 실험실 결과를 포함함), 증상 또는 질환일 수 있다.
- [0985] 모든 AE는 사전 동의가 서명된 시점부터 최종 안전성 추적 관찰 방문까지 수집된다. 이것은 임상시험용 의약품의 투여 여부와 관계없이 연구의 선별 단계 동안 발생하는 이벤트를 포함한다. 가능한 경우, 증상의 목록이 아닌 진단이 기록된다. 진단이 이루어지지 않은 경우, 각 증상이 개별적으로 나열된다. 모든 AE는 적절한 AE eCRF 및 원본 문서 상에 파일화된다. AE 외에도, 임상시험용 의약품 적응증 이외의 예기치 않은 이점도 원본 문서 및 AE eCRF에 파일화된다.
- [0986] 대상체가 여전히 연구에 참여하고 있었는지 여부에 관계없이, 모든 AE는 종료(대상체의 건강이 자신의 기준선 상태로 회복되었거나, 모든 변수가 정상으로 회복되었음) 될 때까지 추적된다. 종료는 결과에 도달했거나, 안정화가 달성되었거나(조사관은 이벤트의 임의의 추가의 개선 또는 악화를 기대하지 않음), 이벤트가 달리 설명되었음을 나타낸다. 적절한 경우, 이벤트(들)의 해결을 문서화할 수 있도록 의학적 테스트 및 검사가 수행된다.
- [0987] **이상 반응의 중증도**
- [0988] AE의 중증도는 중증도의 각 변화에 대한 시작일 및 중지일을 포함하는 이벤트 과정 동안 기록된다. 중증도가 변화되는 이벤트는 새 이벤트로 파일화된다. 임상시험용 의약품의 개시 후, 전처리 사건의 악화는 새로운 AE로 기록된다. 예를 들어, 대상체가 임상시험용 의약품을 투여하기 전에 경증의 간헐적인 두통을 경험하고, 임상시험용 의약품의 첫 번째 투여 후 두통 강도가 중증도로 증가하는 경우, 중증도의 간헐적 두통의 새로운 AE가 원본 문서 및 eCRF에 기록된다.

[0989] AE의 임상적 중증도의 의학적 평가는 이상 반응에 대한 공통 용어 기준(CTCAE), 버전 4.0(미국 보건 복지부, 국립 보건원, 국립 암 연구소에서 2010년 6월 14일 버전 4.0.3으로 2009년 5월 28일 발행됨)에 요약된 정의를 사용하여 결정된다. 등급 1은 경증; 무증상 또는 경미한 증상; 또는 임상적 또는 진단적 관찰만; 또는 개입이 지시되지 않은 것으로 정의된다. 등급 2는 중증도; 또는 최소의 국소적 또는 비-침습적 개입이 지시되거나; 또는 연령에 적합한 일상생활 수행능력(ADL)을 제한하는 것으로 정의된다. 등급 3은 심각하거나 의학적으로 유의미하지만 즉시 생명을 위협하지는 않거나; 또는 입원 또는 장기 입원이 지시되거나; 또는 장애; 또는 자가-치유 ADL을 제한하는 것으로 정의된다. 등급 4는 생명을 위협하는 결과; 또는 긴급한 개입이 지시되는 것으로 정의된다. 등급 5는 AE와 관련된 사망이다.

[0990] 중증도는 강도의 분류인 반면 SAE는 심각한 기준을 충족시키는 AE이다. 상기-언급된 CTCAE 문서는 CTCAE 용어 및 도구 및 자가-관리 ADL의 전체 설명을 위해 참조될 수 있다.

[0991] **관계 범주화**

[0992] 임상/연구자는 각각의 AE에 대한 임상시험용 의약품과의 관계를 평가한다. 연구자는 자신의 의학적 판단에 따라, 이벤트가 임상시험용 의약품에 의해 유발되었을 수 있는 합리적인 가능성이 있는지의 여부를 결정한다. 만약 관계를 제안하는 타당한 이유가 없는 경우, AE는 "관련 없음"으로 분류될 수 있다. 이외에, AE는 하기 지침에 따라 범주화된다. 인과관계 평가는 근거 문서 및 eCRF에 문서화된다(표 16).

[0993] **표 16: 임상시험용 의약품과의 관계 평가**

관계	설명
관련 없음	임상시험용 의약품(IP)에 대한 노출이 발생하지 않음. 또는 IP의 투여 및 AE의 발생은 시간상 합리적으로 관련이 없음. 또는 AE는 IP의 사용 이외의 병인과 관련될 가능성이 있는 것으로 간주되며, 즉, IP에 대한 인과 관계를 제안하는 사실/증거 또는 주장이 없음.
관련 가능성 있음	IP의 투여 및 AE의 발생은 시간상 합리적으로 관련되어 있음. 및 AE는 IP에 대한 노출 이외의 요인 또는 원인에 의해 동등하게 잘 설명될 수 없음.
상당히 관련 있음	IP의 투여 및 AE의 발생은 시간상 합리적으로 관련되어 있음. 및 AE는 다른 요인 또는 원인보다 IP에 대한 노출로 설명될 가능성이 더 높음.

[0994]

[0995] **마지막 관찰 시점의 결과**

[0996] 마지막 관찰 시점의 AE 결과는 하기와 같이 분류된다: 회복됨/해결됨; 후유증을 포함하여 회복됨/해결됨; 회복 중/해결 중; 회복되지 않음/해결되지 않음; 치명적임; 또는 알 수 없음.

[0997] **심각한 이상 반응의 보고**

[0998] 초기 및 후속 관찰 SAE 보고서는 조사관에 의해 완료되고, SAE에 대해 처음 인지한 후 24시간 이내에 CRO로 보낼 수 있다. 조사관은 적절한 SAE 양식을 완료하고, 서명하고 날짜를 기입하고, 상응하는 원본 문서에 대한 정보의 정확성을 확인한다. 원본 문서는 SAE 양식으로 전송되지 않는다. 이 SAE 정보(양식)는 이메일 또는 팩스로 임상시험의뢰자의 의료용 모니터에 사본과 함께 CRO 약물감시 부서로 전송된다.

[0999] **심각한 이상 반응의 정의**

[1000] SAE는 임상시험용 의약품과 관련된 것으로 간주되는 여부와 상관없이, 임의의 용량에서 임의의 부적절한 의학적 발생이다: 사망을 초래하고; 생명을 위협하고; 입원환자의 입원 또는 기존 입원의 연장이 요구되고; 지속적이거나

나 유의한 장애/불능 상태를 초래하고; 선천성 기형이며; 또는 중요한 의학적 이벤트이다.

- [1001] "심각한"의 정의에서 용어 "생명을 위협하는"은 대상체가 이벤트 당시에 사망할 위험이 있는 이벤트를 지칭함에 유의한다; 이는 더 심각한 경우, 가설적으로 사망을 유발하였을 수도 있는 이벤트를 지칭하지 않는다.
- [1002] "입원환자 입원"은 병원에서 24시간 또는 밤새 머무는 것으로 정의됨에 유의한다. 테스트 약물에 노출되기 전에 존재하는 병태를 치료하기 위한 선택적인 병원 입원 또는 AE의 진단 평가를 위한 병원 입원은 병태 또는 이벤트를 SAE로 자격을 부여하지 않는다. 또한, 교통, 준비 또는 숙소 문제로 인해 그리고 의료 환경 없이 병원에서 밤새 지내는 것은 SAE로 간주될 필요가 없다.
- [1003] 임신 중에 임상시험용 의약품에 노출된 산모에게서 태어난 유아의 선천성 기형이 SAE임에 유의한다. 그러나, 임상시험용 의품을 받은 대상체에서 새로 진단된 임신은 임상시험용 의약품이 피임 방법과 상호작용하여 임신을 유도한 것으로 의심되지 않는 한 SAE로 간주되지 않는다.
- [1004] 즉시 생명을 위협하지 않거나 사망이나 입원을 초래하지 않지만 대상체를 위태롭게 할 수 있거나 상기 정의에 나열된 다른 결과 중 하나를 방지하기 위해 개입이 필요할 수 있는 중요한 의학적 이벤트와 같은 다른 상황을 심각하게 고려하는 것이 적절한지 여부를 결정할 때 의학적 및 과학적 판단이 행사될 수 있음을 유의한다. 이러한 이벤트의 예로는 알레르기성 기관지 경련, 입원을 초래하지 않는 혈액 장애 또는 경련, 또는 약물 의존 또는 약물 남용의 발달에 대한 응급실 또는 집에서의 집중 치료가 있다.
- [1005] **심각한 이상 반응 수집 시간 프레임**
- [1006] 연구와의 관계에 상관없이, 모든 SAE는 대상체가 사전 동의에 서명한 시간부터 대상체의 마지막 방문(사무실 또는 전화 연락)까지 수집된다. 조사관 또는 피지명인은 이벤트를 처음 알게 된 후 24시간 이내에 모든 SAE를 즉시 CRO 및 임상시험의뢰자의 의료용 모니터에 보고한다.
- [1007] IP와의 관계에 상관없이, 연구가 완료된 후 임의의 간격으로 조사관에 의해 발견된 임의의 SAE(들)은 이벤트를 처음 알게 된 후 24시간 이내에 CRO 및 임상시험의뢰자의 의료용 모니터에 보고된다.
- [1008] **심각한 이상 반응 발병 및 해결 날짜**
- [1009] SAE의 발병 날짜는 이벤트가 심각한 기준을 충족하는 날짜로 정의된다. 해결 날짜는 이벤트가 더 이상 심각한 기준을 충족하지 않는 날짜, 증상이 해결되는 날짜, 또는 이벤트가 만성으로 간주되는 날짜이다. 입원의 경우, 입원일과 퇴원일은 각각 SAE의 발병 날짜와 해결 날짜를 고려한다.
- [1010] 대상체가 사전 동의서에 서명한 후, 또는 SAE의 발병 날짜에 이르기까지 또는 SAE의 해결 날짜 이후에 경험한 임의의 징후 또는 증상은 AE로서 기록된다.
- [1011] **치명적인 결과**
- [1012] "치명적"의 결과는 AE가 사망을 초래하는 경우에만 선택될 수 있다. 1개 이상의 AE가 대상체의 사망과 관련될 가능성이 있는 경우, 이러한 각 AE에 대해 "치명적" 결과가 지시된다.
- [1013] 대상체의 죽음을 초래하는 임의의 AE는 사망 날짜가 해결 날짜로 기록된 결과로 "치명적"으로 확인되어야 할 필요가 있었다. 사망을 초래하는 이상 반응은 이미 이와 같이 보고되지 않은 경우, SAE로서 24시간 이내에 보고될 수 있다.
- [1014] 대상체의 사망에 기여하지 않은 사망 시점에 진행 중인 다른 AE의 경우, 결과는 기록된 해결 날짜 없이 "해결되지 않은" 것으로 간주된다.
- [1015] **특별한 관심의 이상 반응 및 약물 이상 반응**
- [1016] 현재까지 연구에서 특별한 관심의 이상 반응으로 인정되는 이벤트는 없다. 항-LIGHT 단클론성 항체 전임상 연구에서 관찰된 약물 이상 반응은 주사 부위 반응을 포함한다.
- [1017] 다른 생물학적 제제와의 약물 이상 반응은 하기를 포함한다: 증가된 감염 가능성(결핵과 같은 기회 감염 포함); 과민성 반응(아나필락시스 포함); 면역원성; 악성종양; 및 면역 장애; 또는 CD 악화.
- [1018] **임신**
- [1019] 본 연구에 참여하는 모든 가임기 여성은 적절한 피임법을 시행할 필요성과 연구 참여 동안 임신을 피하는 것의 중요성에 대해 상담을 받는다. 연구 참가자는 임신이 발생했거나 의심되는 경우 즉시 조사관 또는 연구 직원에

게 연락하도록 지시받는다.

[1020] 임신 테스트는 또한 모든 가임기 여성에 대해 임상시험용 의약품의 투여 전에 수행된다. 선별 방문에서 임신한 것으로 밝혀진 임의의 여성은 연구에서 배제되며, 선별 실패로 간주된다.

[1021] 조사관은 임상시험용 의약품 처리 동안 또는 임상시험용 의약품 중단 후 7일 이내에 임신한 임의의 여성(연구 참가자 또는 남성 연구 참가자의 여성 파트너)의 임신을 보고한다. 임신은 CRO에 임신 사실을 알게 된 후 24시간 이내에 보고된다. 조사관은 SAE 통지를 받은 지정된 개체(들)에게 연락하고, 임상시험의뢰자 또는 이의 지명인에 의해 제공된 지정된 양식 상에 임신과 관련된 정보를 기록한다.

[1022] 조기 종료 방문 평가는 임신을 알게 된 후 가능한 한 빨리 수행된다. 조사관은 또한 분만 또는 종료까지 임신을 추적 관찰할 책임이 있다. 이러한 결과는 자궁 내 노출 양식/기타 지정된 양식 상에 보고되고, 지정된 개체(들)에게 전달된다. 이벤트는 자연 유산 또는 선천성 기형을 초래하는 경우에만 SAE 기준을 충족한다.

[1023] **실시예 6.7 - 남용, 오용, 과다복용, 및 투약 오류**

[1024] 하기에 정의된 바와 같이, 임상시험용 의약품과 관련된 남용, 오용, 과다복용 또는 투약 오류는 이들이 AE 또는 SAE를 초래하는지 여부에 관계없이 SAE 보고 절차를 사용하여 임상시험의뢰자에게 보고된다. 남용, 오용, 과다복용 또는 투약 오류 이벤트로 SAE가 초래되지 않는 한, 최초 인지 시점부터 24시간 보고 기간은 남용, 오용, 과다복용 또는 투약 오류 이벤트(들)에는 적용되지 않는다.

[1025] **표 17 - 남용, 오용, 과다복용, 및 투약 오류의 정의**

범주	정의
남용	개인 및/또는 사회에 해가 되는 방식으로 비-의료적 목적(예를 들어, 흥분하기 위해, 잠재적인 향정신성 효과를 위해)으로 사용되는 경우, IP를 지속적으로 또는 산발적으로 의도적인 복용
오용	임의의 용량에서 지시되거나 지시된 것 이외의 의도적인 IP의 사용. 이는 IP가 프로토콜에 규정된 용량으로 지시된 바와 같이 사용되지 않는 경우가 포함된다.
과다복용	연구의 일부로 대상체에게 처방된 용량을 초과하는 IP 용량의 의도적인 또는 비의도적인 복용.
투약 오류	IP의 처방, 투여조제, 투여 및/또는 사용에 오류가 있음. 투약 오류는 다음과 관련된 경우 임상시험의뢰자 또는 이의 피지명인에게 보고될 수 있음: 할당되지 않은 치료의 투여 및/또는 사용(예를 들어, 부정확한 IP 키트가 대상체에 의해 사용됨). 만료된 IP의 투여 및/또는 사용.

[1026]

[1027] IP = 임상시험용 의약품

[1027]

[1028] 남용, 오용, 과다복용 또는 투약 오류 이벤트는 1개 이상의 범주를 충족할 수 있다는 점에 유의한다. 누락된 용량은 투약 오류 이벤트들로 간주되지 않으며, 보고될 필요가 없다.

[1028]

[1029] **실시예 6.8 - 항-LIGHT 단클론성 항체 농도, 약동학 및 항-약물 항체 평가**

[1029]

[1030] 약동학은 항-LIGHT 단클론성 항체의 혈장 농도로부터 계산된다.

[1030]

[1031] **혈액 샘플 수집 및 분석**

[1031]

[1032] 혈액 샘플은 0일, 14일, 28일 및 42일째(각각 방문 2, 4, 6, 및 8)에 항-LIGHT 단클론성 항체의 투여 전 60분 이내에, 그리고 7일, 21일, 35일, 49일, 56일 및 84일째(방문 3, 5, 7, 9, 10, 및 11) 임의의 시간에 수집되고, 혈장으로 처리된다. PK 샘플의 시간은 전자 CRF에 기록된다. 총 1.0 mL의 혈장(PK 및 ADA 샘플 당 0.5 mL)은 각 대상체로부터 수집되어 항-LIGHT 단클론성 항체 또는 ADA 샘플의 혈장 농도를 측정한다. 약동학 및 ADA 샘플은 실험실 매뉴얼(들) 및 안내(들)에 명시된 방법 및 지침에 따라 처리된다.

[1032]

[1033] 약동학 및 ADA 혈장 샘플 분석은 검증된 효소-결합 면역흡착 검정(ELISA)을 사용하여 이들의 SOP에 따라 지정된

[1033]

실험실에서 수행된다.

[1034] **실시예 6.9 - 효능 평가**

[1035] **크론병 활성 지수**

[1036] CDAI는 평가 일정(표 13 참조)에 나타난 시점에 자격을 갖춘 면허가 있는 의사, 의사보조인력 또는 전담 간호사에 의해 완료된다. CDAI를 수행하는 현장 인력은 하기와 같이 계산된 표준 가중치를 사용하여 개체 및 총 점수를 도출한다: 남성의 표준 체중 = (키 (m))² x 22.1; 여성의 표준 체중 = (키 (m))² x 20.8.

[1037] 복통 및 무른 변 및 묽은 변의 빈도에 대한 정보는 대상체 일지 정보로부터 취한다. 가능한 한, 동일한 개체가 연구 전반에 걸쳐 주어진 대상체에 대한 CDAI를 작성한다.

[1038] CDAI는 국립 협동조합 크론병 연구 그룹에 의해 개발되었고, 질환 활성을 가장 잘 예측하는 변수를 결정하기 위해 Best 등 (1976) (Best 등, Development of a Crohn's disease activity index, National Cooperative Crohn's Disease Study, Gastroenterol., 1976;70:439-44)에 의해 공개되었다. 총 8개 항목(복통, 액체 변의 수, 전반적인 건강 상태, 장외 합병증, 지사제의 사용, 복부 덩어리, 헤마토크릿, 및 체중)이 확인되었다. 각 항목은 개별 매개변수 기준에 따라 점수가 매겨진다. 총 CDAI의 점수는 더 활성 질환을 나타내는 더 높은 점수를 갖는 0 내지 대략 600의 범위일 수 있다. CDAI는 CD의 개입 연구를 위해 가장 빈번하게 사용되는 효능 척도였다 (Sostegni 등, Review: Crohn's disease: monitoring disease activity, *Aliment Pharmacolo Ther.*, 2003;17 (Suppl. 2) 11-17).

[1039] **생물학 및 조직학이 포함된 내시경 검사**

[1040] 본 연구에 등록한 모든 대상체는 선별 시에 그리고 56일째(방문 10) 다시 또는 조기 종료 시에 생검으로 내시경 검사를 받는다. 선별 내시경 검사는 이 프로토콜의 목적을 위한 독립형 내시경 검사 또는 임상적으로 필요한 내시경 검사로 선택적으로 수행되며, 단 본 연구에 대한 동의 절차가 내시경 검사 전에 완료되어야 한다.

[1041] 내시경 검사 평가는 SES-CD를 사용한다. SES-CD는 CD를 위해 특별히 개발된 간단하고 사용하기 쉬운 내시경 채점 시스템이다. 이는 4개의 변수를 평가한다: 궤양의 크기, 궤양성 표면의 퍼센티지, 환부의 퍼센티지, 및 0 내지 3의 척도에서 변수당 4개의 범주에 걸친 협착의 존재 (Daperno M, D'Haens G, Van Assche G 등, Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004 Oct; 60(4):505-12). 선별 시 취한 생검은 질환의 조직학적 확인을 위해 평가된다. 각 대상체는 연구 완료 후 선택적으로 발생할 수 있는 탐색적 매개변수(DcR3, LIGHT, HVEM 및 LTβR을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않음)의 평가를 위해 선별 및 방문 10/ET 생검 샘플을 보유한다.

[1042] **웰빙, 복통 및 배변 빈도의 환자-보고된 평가**

[1043] 연구에 등록한 모든 대상체는 일지(전자 또는 하드 카피)를 통해 무른 변 및/또는 묽은 변을 포함한 웰빙, 복통 및 배변 빈도에 대한 이들의 일일 평가를 보고한다. 복통은 0 내지 3의 척도로 평가되며, 값이 높을수록 통증의 중증도가 높음을 나타낸다. 브리스톨 대변 척도(Bristol Stool Scale)에서 6 또는 7의 점수에 해당하는, 일(day) 당 무른 변 및/또는 묽은 변의 수를 포함한 대변 빈도가 기록된다.

[1044] 무른 변은 가장자리가 고르지 못한 폭신한 조각, 흐물흐물한 변으로 설명된다. 묽은 변은 묽고 단단한 조각이 없는 것으로 설명된다 (O'Donnell 등, Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate, *Br. Med. J.* 1990; 300:439-40).

[1045] **삶의 질 평가 - 염증성 장 질환 설문지**

[1046] IBD-Q는 크론병의 삶의 질을 측정하기 위해 검증된 32개 항목의 설문지이다. IBD-Q는 장 기능, 감정 상태, 전신 증상 및 사회적 기능의 차원을 평가한다 (Guyatt 등, A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease, *Gastroenterol.*, 1989;96:804-10). IBD-Q는 선별 시(방문 1), 투여 전(방문 2), 공개 처리 기간 종료 또는 조기 종료(방문 10/ET) 시 모든 대상체에 의해 완료된다(표 13 참조).

[1047] **실시예 6.10 - 통계**

[1048] 약동학, 효능 및 삶의 질 데이터는 전통적인 기술 통계로 요약된다. 연속 변수는 N, 평균, 표준 편차 및 범위로 요약된다. 범주형 변수는 빈도 및 퍼센티지로 요약된다.

[1049] 공식적인 추론 분석은 계획되어 있지 않다.

- [1050] 안전성 개체군은 연구에 등록하고 임의의 양의 임상시험용 의약품을 받은 모든 대상체를 포함한다. 약동학 개체군은 항-LIGHT 단클론성 항체의 배정된 용량을 받고, 항-LIGHT 단클론성 항체 혈장 농도 데이터를 이용가능한 모든 대상체를 포함한다. 효능 개체군은 기준선 및 적어도 1개의 기준선 후 효능 점수를 갖는 모든 대상체를 포함한다.
- [1051] 효능 분석은 효능 개체군에 초점을 맞춘다. 평가변수(예를 들어, CDAI, SES-CD, 복통 및 무른 변/똥은 변 빈도, 및 IBD-Q)의 결과는 원점수 및 기준선 값으로부터의 변화 모두로서, 각 코호트에 대한 방문에 의해 요약된다. CDAI 개체 및 총 점수는 환자 일지, CDAI 질문에 대한 응답, 실험실 테스트 및 신체 검사 결과의 기록된 데이터를 사용하여 프로그램적으로 도출된다.
- [1052] 정량적 내시경 검사 및 생검 결과도 기준선 및 연구 방문 종료 모두에 대해 요약된다.
- [1053] 안전성 데이터의 분석은 안전성 개체군에 초점을 맞춘다.
- [1054] 안전성 변수는 치료-응급 상황 AE(TEAE), 임상 실험실 결과, 활력 징후 측정, ECG 결과 및 신체 검사 결과를 포함한다.
- [1055] 이상 반응은 규제 활동을 위한 의학 사전(MedDRA) 버전 20을 사용하여 코딩된다. TEAE는 IP의 첫 번째 투여 후 처음 발병하거나 심각성이 악화되는 임의의 AE로 정의된다. TEAE는 시스템 기관 클래스(SOC) 및 선호 용어에 따라 분류되고, 각 코호트 및 전체에 대해 각 이벤트를 보고하는 대상체의 수로 요약된다. SAE, 중단으로 이어지는 AE, 임상시험용 의약품과 적어도 가능한 관계가 있는 AE에 대해 유사한 요약이 생성된다. AE의 강도 및 임상시험용 의약품과의 관계도 각 SOC 및 선호 용어에 대해 요약된다.
- [1056] 임상 실험실테스트의 경우, 실제(절대) 값 및 기준선 값으로부터의 변화에 대한 기술적 요약이 각 연구 방문에 대해 코호트에 의해 제시된다. 각 연구 방문에서 정상 범위 미만, 이내 또는 초과인 임상 실험실 값을 갖는 대상체의 수는 코호트별로 각 임상 실험실 테스트에 대해 표로 작성된다(교대 표).
- [1057] 활력 징후(수축기 및 확장기 혈압, 맥박 및 호흡률) 및 ECG 결과는 적절한 기술 통계를 사용하여 방문 및 코호트에 의해 요약된다. 비정상 ECG 결과를 갖는 대상체의 수 및 퍼센티지는 각 연구 방문에 대한 코호트에 의해 요약된다.
- [1058] 본 공개 연구의 데이터는 지속적으로 모니터링된다.
- [1059] 이는 항-TNF α 단클론성 항체에 내성이 있는 CD 환자의 의도된 개체군에서 항-LIGHT 단클론성 항체의 첫 번째 사용이다. 연구의 표본 크기는 타당성을 기반으로 하였다.
- [1060] **실시예 7**
- [1061] 본원에서 실시예 7에는 실시예 6에 기재된 바와 같은 방법에 따라 수행된 연구의 특정 결과가 제시된다.
- [1062] 3개의 시점 혈청 샘플은 실시예 6에 기재된 연구에서 항-LIGHT 항체 처리를 완료한 2명의 환자로부터 수득하였다. 건강한 성인 기증자(n=30 대조군)는 202 pg/mL의 평균 전-처리 유리형 LIGHT 수준을 가졌다. 첫 번째 환자는 455 pg/mL의 상승된 혈장 전-처리 유리형 LIGHT 수준을 가졌다. 매(q) 2주마다 항-LIGHT 항체(서열번호 8의 VH 및 서열번호 9의 VL을 가짐)를 피하(SQ)로 처리한 후, 대상체의 혈장 유리형 LIGHT 수준은 정상 범위에 있는 것으로 밝혀졌으며; 유리형-LIGHT 수준은 28일과 56일에 각각 15 및 24 pg/mL였다. 두 번째 환자는 193 pg/mL의 상승된 혈장 전-처리 유리형 LIGHT 수준을 가졌다. 매(q) 2주마다 항-LIGHT 항체를 피하(SQ)로 처리한 후, 대상체의 혈장 유리형 LIGHT 수준은 정상 범위에 있는 것으로 밝혀졌으며; 유리형-LIGHT 수준은 28일과 56일에 각각 42 및 29 pg/mL였다. 이러한 데이터는 외래 환자 환경에서 상대적으로 낮은 용량의 항-LIGHT 항체라도 혈장 유리형 LIGHT 수준을 감소시킬 수 있고, 유리형 LIGHT 수준은 감소된 상태로 유지될 수 있음을 나타낸다.
- [1063] 더욱이, 첫 번째 환자의 임상적 개선은 이러한 감소와 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 크론병에 대한 단순 내시경 점수(SES-CD) 첫 번째 환자의 점수는 처리와 함께 감소하였다. SES-CD 점수가 0-2는 관해를 의미하고; 3-6은 경증을 의미하고; 7-15는 중증도를 의미하고; >15는 중증을 의미한다. 첫 번째 환자의 SES-CD 점수는 선별 시 11이었고, 56일째에 4였다.
- [1064] **실시예 8**
- [1065] 본원에 기재된 유리형 LIGHT 검정을 사용한 LIGHT 테스트는 ARDS 환자로부터의 샘플에 대해 수행되고, 건강한 기증자 LIGHT 수준과 비교되었다. 예비 데이터는 건강한 기증자 수준과 비교하여 ARDS 개체군에서 상승된 LIGHT

수준을 나타내었다. 이 데이터에 대해 생성된 박스 플롯은 도 11에 나타내었다.

하기 표 18은 본 출원에서 언급된 서열을 제공한다.

표 18 - 서열 표

서열번호	설명	서열
1	인간 DcR3 아미노산 서열	MRALEGPGLS LLCLVLALPA LLPVPAVRGV AETPTYPPWRD AETGERLVCA QCPPGTFVQR PCRRDSPTTC GPCPPRHYTQ FWNYLERCY CNVLCGEREE EARACHATHN RACRCRTGFF AHAGFCLEHA SCPPGAGVIA PGTPSQNTQC QCPPPGTFS SSSSEQCQP HRNCTALGLA LNVPGSSSHD TLCTSGTGFP LSTRVPGAEE CERAVIDFVA FQDISIKRLQ RLLQALEAPE GWGPTPRAGR AALQLKLRRL LTELLGAQDG ALLVRLQAL RVARMPGLER SVRERFLPVH
2	중쇄 (HC) CDR1 항체 F19	GYNWH
3	HC CDR2 항체 F19	EITHSGSTNYPNLSKS
4	HC CDR3 항체 F19	EIAVAGTGYGMDV
5	LC CDR1 항체 F19	RASQGINSABA
6	LC CDR2 항체 F19	DASSLES
7	LC CDR3 항체 F19	QQFNSYPLT
8	중쇄 가변 영역 항체 F19	QVQLQQWGAG LLKPSETLSL TCAVYGGSF GYNWHWIRQP PGKGLEWIGE ITHSGSTNYP NLSKSRVTIS VDTSKNQFSL KLSVTAADT AVYYCVREIA VAGTGYGMD VWGQGTITV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SASTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT KTYTCNVDPH PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFEGGP SVFLFPPKPK DTLNISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPVV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ

서열번호	설명	서열
		EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLG
9	경쇄 가변 영역 항체 F19	AIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIN SAFAWYQQKP GKAPKLLIYD ASSLESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FNSYPLTEGG GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC
10	대안적인 LC CDR1 항체 F19	RASRGINSIFA
11	대안적인 LC CDR2 항체 F19	DASSLES
12	대안적인 LC CDR3 항체 F19	QQFNSYPLT
13	대안적인 LC CDR1 항체 F19	RVSQGISSYLN
14	대안적인 LC CDR2 항체 F19	SASNLQS
15	대안적인 LC CDR3 항체 F19	ARTNAPPT
16	대안적인 LC CDR1 항체 F19	RMSQGISSYLA
17	대안적인 LC CDR2 항체 F19	AASTLQS
18	대안적인 LC CDR3 항체 F19	QQYYSEPYT

[1069]

서열번호	설명	서열
19	대안적인 LC CDR1 항체 F19	RASQGVSSYLA
20	대안적인 LC CDR2 항체 F19	DASNRAT
21	대안적인 LC CDR3 항체 F19	QQRSNWHP
22	HC CDR1 항체 E1	RFNMN
23	HC CDR2 항체 E1	YISSSYTIYYADSVKG
24	HC CDR3 항체 E1	SIAAFDY
25	LC CDR1 항체 E1	RASQGISSALA
26	LC CDR2 항체 E1	DASSLES
27	LC CDR3 항체 E1	QQFNSYRT
28	대안적인 LC CDR1 항체 E1	RASQSVSSSYLT
29	대안적인 LC CDR2 항체 E1	GASSRAT
30	대안적인 LC CDR3 항체 E1	QQYGSSMYT
31	대안적인 LC CDR1 항체 E1	RASQSVSSSYLA

[1070]

서열번호	설명	서열
32	대안적인 LC CDR2 항체 E1	GASNRAT
33	대안적인 LC CDR3 항체 E1	QQYGSSPWT
34	HC CDR1 항체 E13	NAWMS
35	HC CDR2 항체 E13	RIKSKIDGGTTDYAAPVKG
36	HC CDR3 항체 E13	AMAGAFGF
37	LC CDR1 항체 E13	RASQSVSSSYLA
38	LC CDR2 항체 E13	GASSRAT
39	LC CDR3 항체 E13	QQYGSSPMYT
40	HC CDR1 항체 E63	SGGYYS
41	HC CDR2 항체 E63	YIYYSGSTNYPNPSLKS
42	HC CDR3 항체 E63	WITMFRGVGFDP
43	LC CDR1 항체 E63	RASQSIGSSLH
44	LC CDR2 항체 E63	YASQSFS
45	LC CDR3 항체 E63	RQSSSLPLT
46	HC CDR1 항체 F23	GYWYN

[1071]

서열번호	설명	서열
47	HC CDR2 항체 F23	EINQYNPSLKS
48	HC CDR3 항체 F23	EIAIADKGYGLDV
49	LC CDR1 항체 F23	RASQGISSALA
50	LC CDR2 항체 F23	DASSLES
51	LC CDR3 항체 F23	QQFNSYPLT
52	HC CDR1	SYIIH
53	HC CDR2	PGSDITKYNEKFKG
54	HC CDR3	GISTYSAMDF
55	LC CDR1	KASQDVGTAVA
56	LC CDR2	WASTRHT
57	LC CDR3	QQYSSYPLT
58	HC 가변 영역	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYIIHWVRQA PGQRLEWMGW IFPGSDITKY NEKFKGRVTI TRDTSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARED YGISTYSAMD FWGQGTLVTV SS
59	LC 가변 영역	DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCKASQDVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIW ASTRHTGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YSSYPLTFGQ GTKVEIKR
60	18E04 의 HC CDR1	HFDIN
61	18E04 의 HC CDR2	WMNPDSNDTDYAQEFQG
62	18E04 의 HC CDR3	GGTTLDY
63	18E04 의 LC CDR1	SGDALPKKYAY
64	18E04 의 LC CDR2	EDSKRPS

[1072]

서열번호	설명	서열
65	18E04 의 LC CDR3	YSTDSSDNHVI
66	98C07 의 HC CDR1	DYYMS
67	98C07 의 HC CDR2	YISRSSFIIYSESVKG
68	98C07 의 HC CDR3	WELSPFDY
69	98C07 의 LC CDR1	RASQGISNYLA
70	98C07 의 LC CDR2	AASSLQS
71	98C07 의 LC CDR3	QQYNTYPFT
72	1C02 의 HC CDR1	YYGIS
73	1C02 의 HC CDR2	WISANSGNTNYAQKFQG
74	1C02 의 HC CDR3	GGVAVLEY
75	1C02 의 LC CDR1	WASQGISSYLA
76	1C02 의 LC CDR2	VASTLQS
77	1C02 의 LC CDR3	QQLKIYPLT
78	1C06 의 HC CDR1	DYYMN
79	1C06 의 HC CDR2	DISSRDNTIYYADSVKG
80	1C06 의 HC CDR3	ARERGFGDYFGMDV

서열번호	설명	서열
81	1C06 의 LC CDR1	RASQDISSALA
82	1C06 의 LC CDR2	DASSLES
83	1C06 의 LC CDR3	QQFNTYPLT

도면

도면1

표준 항원	R & D 시스템 - 664-LI-025							
포획 Ab 비드	Enzo ALX-804-841-C100							
검출 Ab	ProSci RF16062							
1:5 샘플 희석에서 시작하는 선형성								
샘플 ID	혈청 1	혈청 2	혈청 3	혈청 4	혈청 5	혈청 6	혈청 7	혈청 8
1:10	103%	124%	104%	119%	130%	103%	140%	106%
1:20	112%	135%	111%	122%	121%	111%	152%	109%
1:40	109%	138%	113%	115%	115%	101%	153%	111%
1:10 샘플 희석에서 시작하는 선형성								
샘플 ID	혈청 1	혈청 2	혈청 3	혈청 4	혈청 5	혈청 6	혈청 7	혈청 8
1:20	109%	110%	106%	103%	94%	108%	108%	103%
1:40	106%	111%	108%	96%	89%	98%	109%	105%

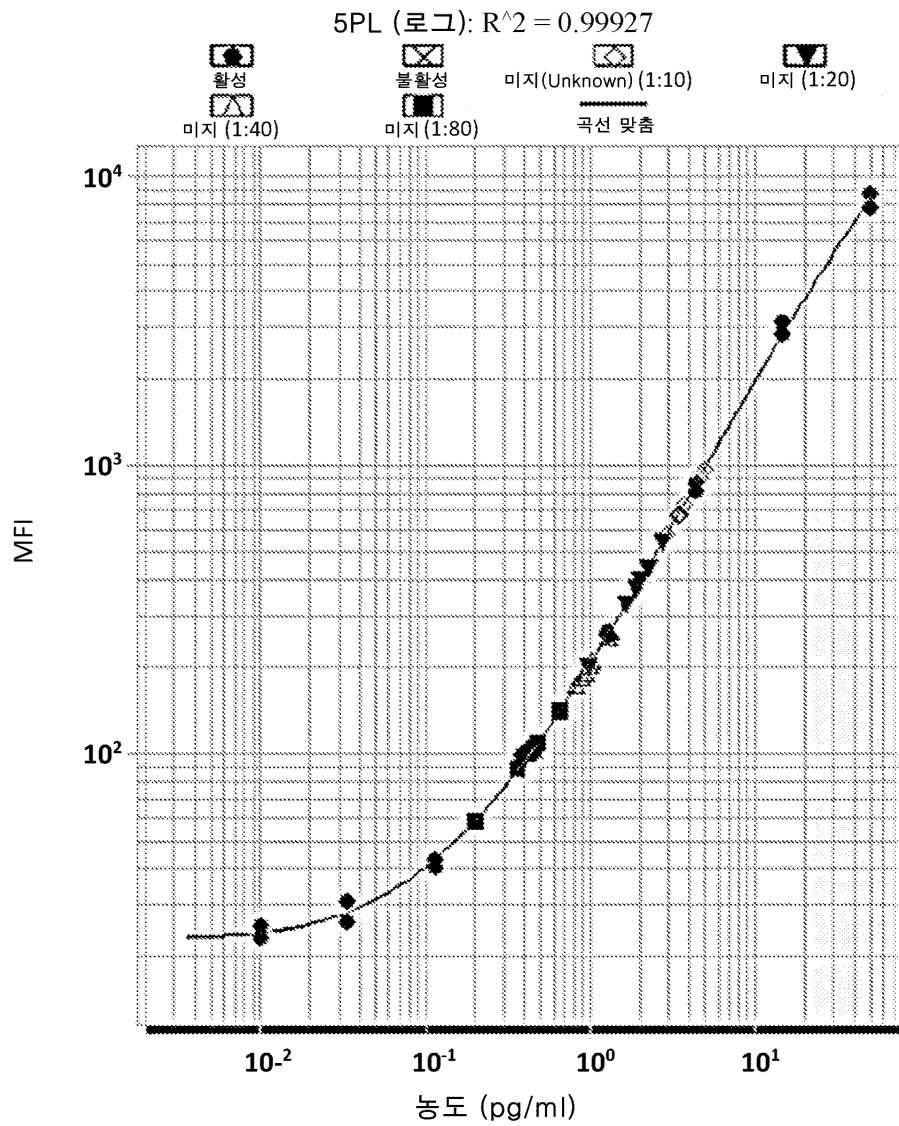
도면2a

Enzo/ProSci 선형성

희석	샘플 ID	MFI	결과 (pg/mL)	선형성
1:10	혈장 1	910	46	
	혈장 2	397	20	
	혈장 3	971	49	
	혈장 4	735	37	
	혈청 1	577	29	
	혈청 2	934	47	
	혈청 3	682	34	
	혈청 4	676	34	
1:20	혈장 1	445	22	98%
	혈장 2	201	9.8	98%
	혈장 3	545	28	112%
	혈장 4	399	20	108%
	혈청 1	-	-	-
	혈청 2	-	-	-
	혈청 3	333	17	97%
	혈청 4	377	19	111%
1:40	혈장 1	210	10	89%
	혈장 2	104	4.5	91%
	혈장 3	257	13	104%
	혈장 4	203	9.9	106%
	혈청 1	173	8.3	113%
	혈청 2	267	13	112%
	혈청 3	186	9.0	104%
	혈청 4	193	9.3	109%
1:80	혈장 1	109	4.8	84%
	혈장 2	59	2.0	81%
	혈장 3	142	6.6	107%
	혈장 4	101	4.3	94%
	혈청 1	89	3.7	101%
	혈청 2	140	6.5	110%
	혈청 3	104	4.5	106%
	혈청 4	99	4.2	99%

도면2b

LIGHT - Enzo/ProSci16062 선형성



도면3

포획 Ab	Enzo ALX-804-841-C100		
검출 Ab	ProSci RF16062		
높은 표준 농도	명칭	평균 MFI	
50 pg/mL LIGHT	10,000 ng/mL DcR3	361	
	2,500 ng/mL DcR3	339	
	625 ng/mL DcR3	322	
	156 ng/mL DcR3	359	
	39 ng/mL DcR3	1721	
	10 ng/mL DcR3	6342	
	2.4 ng/mL DcR3	8344	
	0.61 ng/mL DcR3	8921	
	0.15 ng/mL DcR3	10880	
	0.038 ng/mL DcR3	9110	
	0.0095 ng/mL DcR3	9499	
	0 ng/mL DcR3	9938	

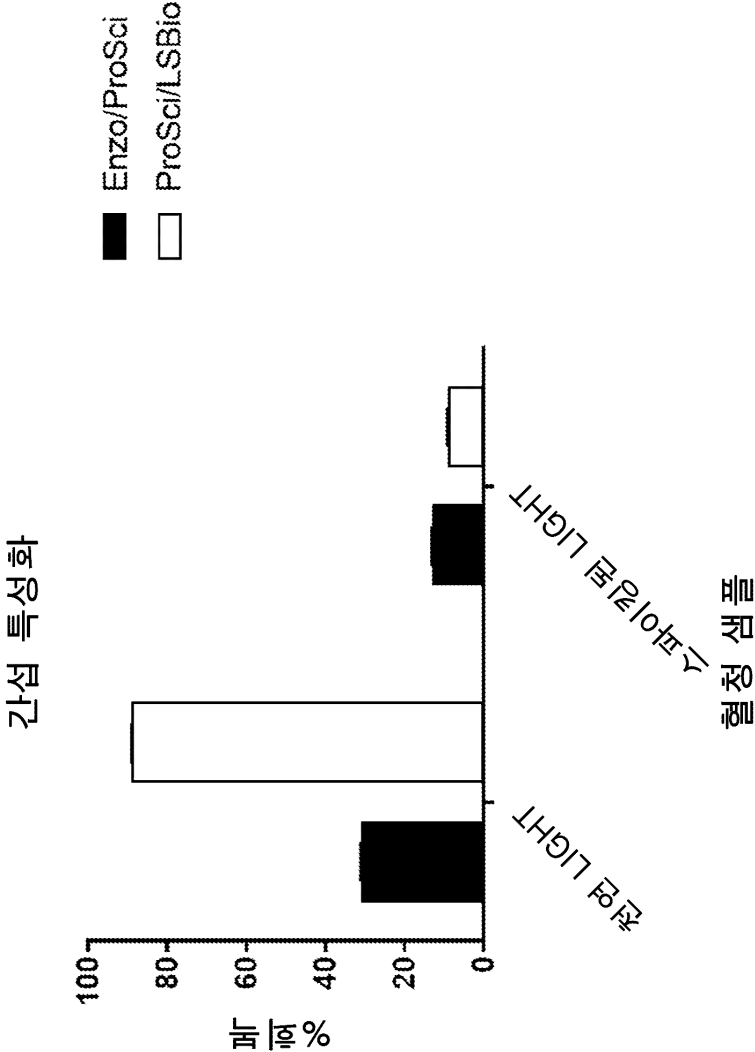
도면4a

포획 Ab	Enzo ALX-804-841-C100			
검출 Ab	ProSci RF16062			
비스파이킹된 샘플 MFI	DcR3 (10 µg/mL) 간섭	참조 샘플 (대조군)	회복 퍼센트 - DcR3	
혈장 1 (1:10)	625	832	75%	
혈장 2 (1:10)	156	318	49%	
혈장 3 (1:10)	412	837	49%	
혈장 4 (1:10)	342	543	63%	
혈청 1 (1:10)	114	513	22%	
혈청 2 (1:10)	313	834	38%	
혈청 3 (1:10)	182	560	32%	
혈청 4 (1:10)	191	604	32%	
스파이킹된 샘플 (40 pg/mL LIGHT) MFI	DcR3 (10 µg/mL) 간섭	참조 샘플 (대조군)	회복 퍼센트 - DcR3	
혈장 1 (1:10)	536	1563	34%	
혈장 2 (1:10)	178	1065	17%	
혈장 3 (1:10)	338	1521	22%	
혈장 4 (1:10)	297	1437	21%	
혈청 1 (1:10)	108	1358	8%	
혈청 2 (1:10)	289	1467	20%	
혈청 3 (1:10)	165	1522	11%	
혈청 4 (1:10)	200	1627	12%	

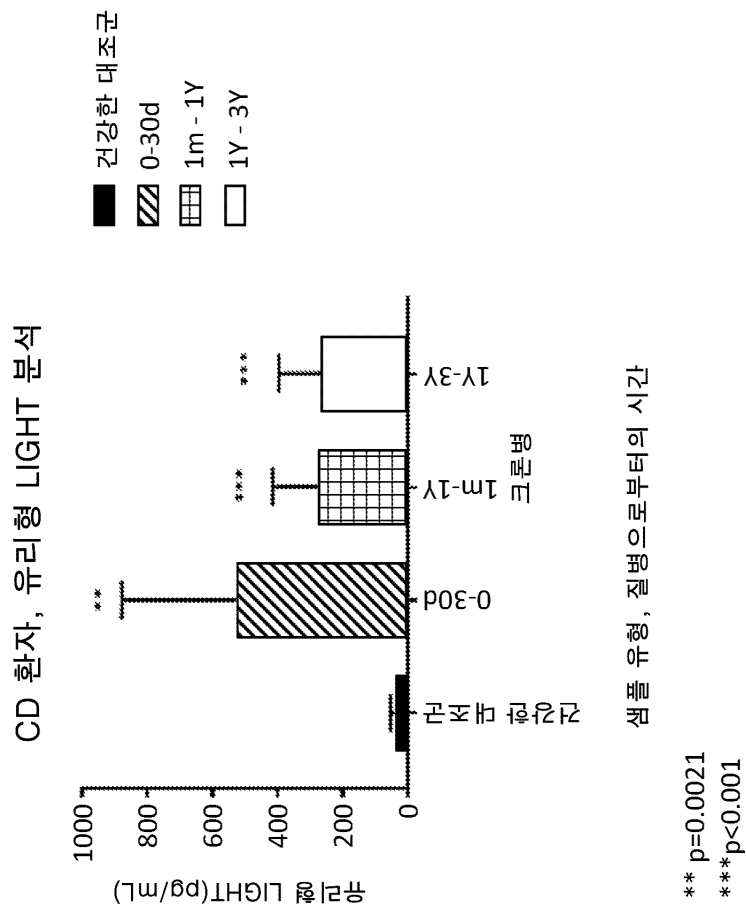
도면4b

포획 Ab	ProSci RF16062		
검출 Ab	LSBio LS-C133566-100		
비스파이킹된 샘플 MFI	DcR3 (10 µg/mL) 간섭	참조 샘플 (대조군)	회복 퍼센트 - DcR3
	혈장 1 (1:4)	421	86%
	혈장 2 (1:4)	103	89%
	혈장 3 (1:4)	277	82%
	혈장 4 (1:4)	208	91%
	혈청 1 (1:4)	88	92%
	혈청 2 (1:4)	219	83%
	혈청 3 (1:4)	149	86%
	혈청 4 (1:4)	154	95%
	DcR3 (10 µg/mL) 간섭	참조 샘플 (대조군)	회복 퍼센트 - DcR3
스파이킹된 샘플 (150 pg/mL LIGHT) MFI	DcR3 (10 µg/mL) 간섭	참조 샘플 (대조군)	회복 퍼센트 - DcR3
	혈장 1 (1:4)	1170	26%
	혈장 2 (1:4)	1508	6%
	혈장 3 (1:4)	1400	14%
	혈장 4 (1:4)	1284	13%
	혈청 1 (1:4)	1139	6%
	혈청 2 (1:4)	1183	12%
	혈청 3 (1:4)	1484	8%
	혈청 4 (1:4)	1371	10%
	DcR3 (10 µg/mL) 간섭	참조 샘플 (대조군)	회복 퍼센트 - DcR3

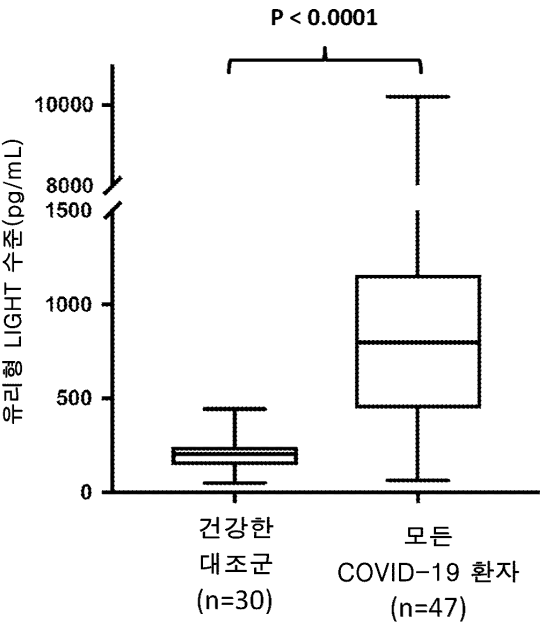
도면4c



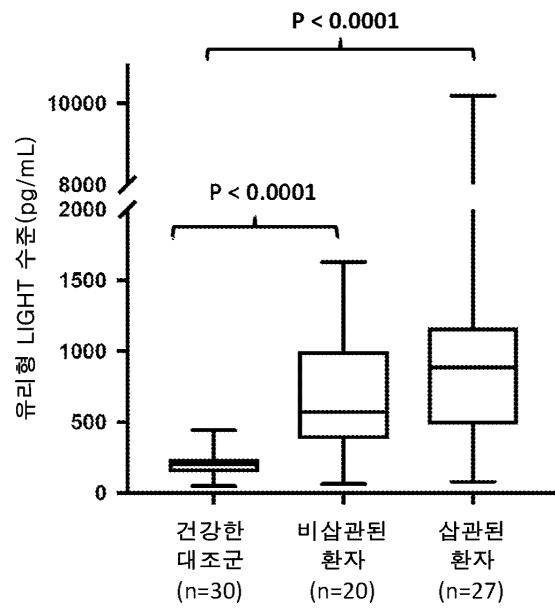
도면5



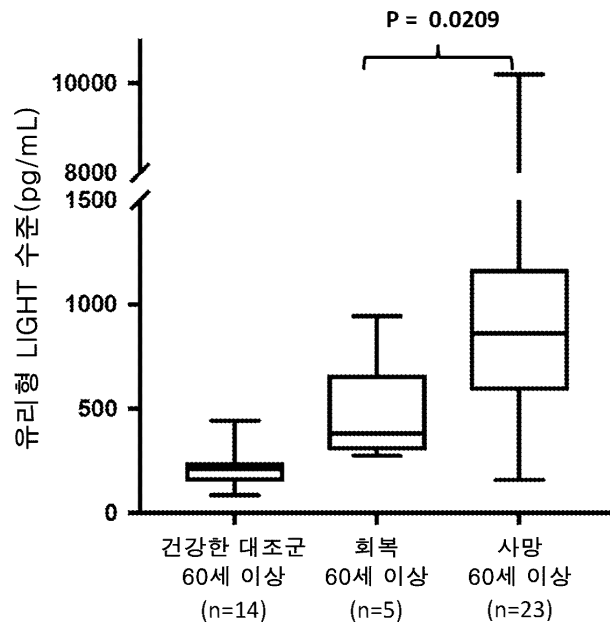
도면6



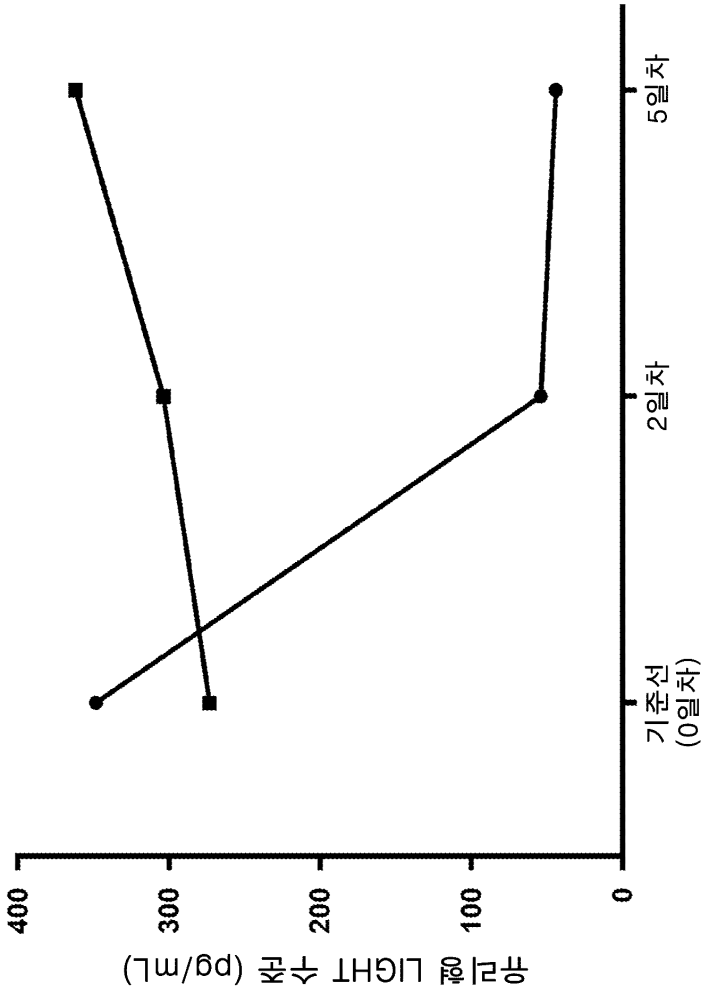
도면7



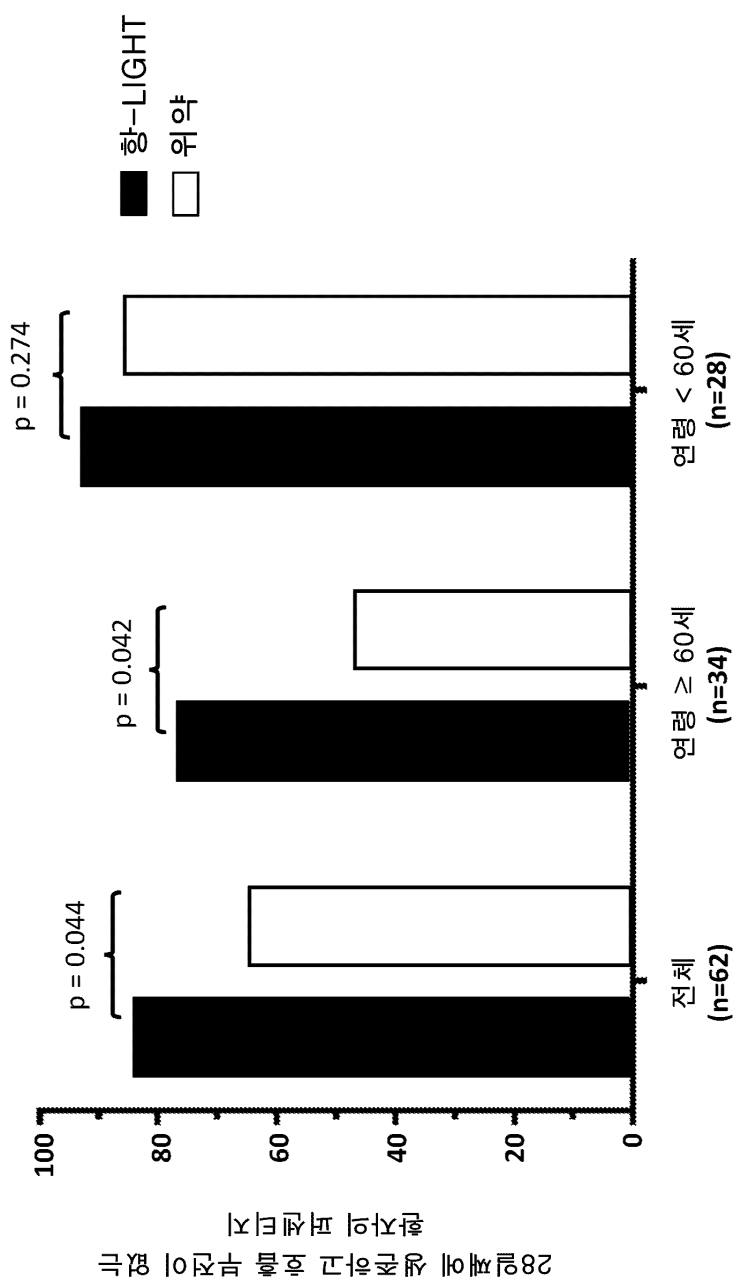
도면8



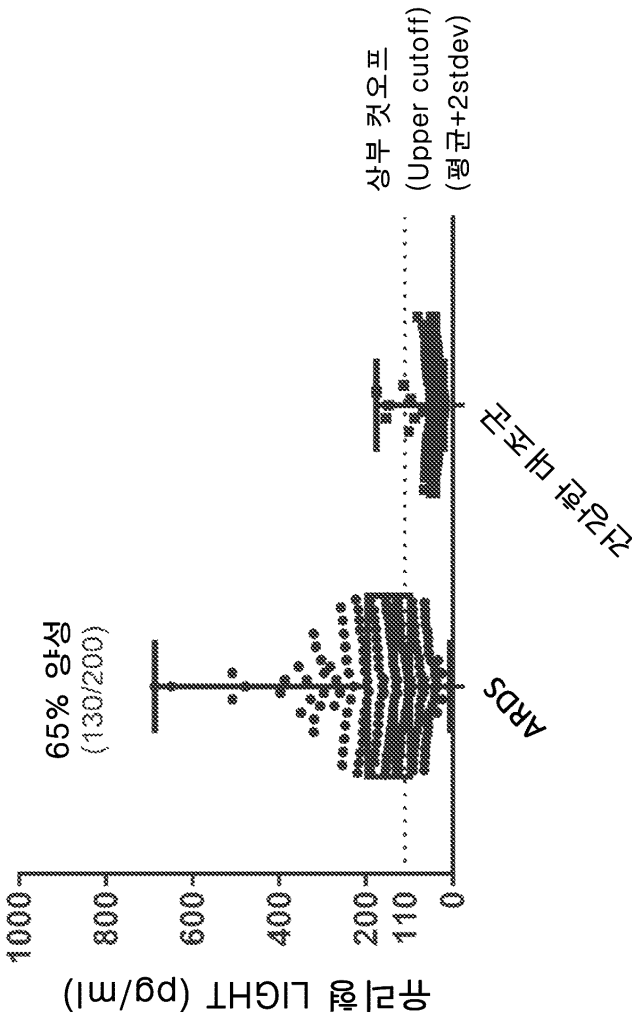
도면9



도면10



도면11



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> AEVI GENOMIC MEDICINE, LLC
- <120> METHODS AND TREATMENT INVOLVING EXCESS FREE LIGHT
- <130> 01118-0047-00PCT
- <150> US 63/003,826
- <151> 2020-04-01
- <150> US 63/027,127
- <151> 2020-05-19
- <150> US 63/133,636
- <151> 2021-01-04
- <160> 83
- <170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 300

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> Human DcR3 amino acid sequence

<400> 1

Met Arg Ala Leu Glu Gly Pro Gly Leu Ser Leu Leu Cys Leu Val Leu

1 5 10 15
Ala Leu Pro Ala Leu Leu Pro Val Pro Ala Val Arg Gly Val Ala Glu

20 25 30
Thr Pro Thr Tyr Pro Trp Arg Asp Ala Glu Thr Gly Glu Arg Leu Val

35 40 45
Cys Ala Gln Cys Pro Pro Gly Thr Phe Val Gln Arg Pro Cys Arg Arg

50 55 60
Asp Ser Pro Thr Thr Cys Gly Pro Cys Pro Pro Arg His Tyr Thr Gln

65 70 75 80
Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val Leu Cys Gly

85 90 95
Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His Asn Arg Ala

100 105 110
Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe Cys Leu Glu

115 120 125
His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro Gly Thr Pro

130 135 140
Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Pro Gly Thr Phe Ser Ala

145 150 155 160
Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gln Cys Gln Pro His Arg Asn Cys Thr Ala

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

180 185 190

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

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

260 265 270
 Leu Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu
 275 280 285
 Glu Arg Ser Val Arg Glu Arg Phe Leu Pro Val His
 290 295 300

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Heavy Chain (HC) CDR1 antibody F19

<400> 2

Gly Tyr Asn Trp His

1 5

<210> 3

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HC CDR2 antibody F19

<400> 3

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

1 5 10 15

<210> 4

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HC CDR3 antibody F19

<400> 4

Glu Ile Ala Val Ala Gly Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 5

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LC CDR1 antibody F19

<400> 5

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser Ala Phe Ala

1 5 10

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LC CDR2 antibody F19

<400> 6

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LC CDR3 antibody F19

<400> 7

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 8

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Heavy chain variable region antibody F19

<400> 8

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

Asn Trp His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Thr 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 Val

85 90 95

Arg Glu Ile Ala Val Ala Gly Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

195 200 205

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

210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 9

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Light chain variable region antibody F19

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative LC CDR1 antibody F19

<400> 10

Arg Ala Ser Arg Gly Ile Asn Ser Ala Phe Ala

1 5 10

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative LC CDR2 antibody F19

<400> 11

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative LC CDR3 antibody F19

<400> 12

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 13

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative LC CDR1 antibody F19

<400> 13

Arg Val Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 14

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative LC CDR2 antibody F19

<400> 14

Ser Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 15

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative LC CDR3 antibody F19

<400> 15

Ala Arg Thr Asn Ala Pro Pro Thr

1 5

<210> 16

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative LC CDR1 antibody F19

<400> 16

Arg Met Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 17

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative LC CDR2 antibody F19

<400> 17

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 18

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative LC CDR3 antibody F19

<400> 18

Gln Gln Tyr Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 19

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative LC CDR1 antibody F19

<400> 19

Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 20

<211> 7

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative LC CDR2 antibody F19

<400> 20

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 21

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative LC CDR3 antibody F19

<400> 21

Gln Gln Arg Ser Asn Trp His Pro

1 5

<210> 22

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HC CDR1 antibody E1

<400> 22

Arg Phe Asn Met Asn

1 5

<210> 23

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HC CDR2 antibody E1

<400> 23

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

1 5 10 15

Gly

<210> 24

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HC CDR3 antibody E1

<400> 24

Ser Ile Ala Ala Phe Asp Tyr

1 5

<210> 25

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LC CDR1 antibody E1

<400> 25

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala

1 5 10

<210> 26

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LC CDR2 antibody E1

<400> 26

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 27

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LC CDR3 antibody E1

<400> 27

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Arg Thr

1 5

<210> 28

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative LC CDR1 antibody E1

<400> 28

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Thr

1 5 10

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative LC CDR2 antibody E1

<400> 29

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 30

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative LC CDR3 antibody E1

<400> 30

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Met Tyr Thr

1 5

<210> 31

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative LC CDR1 antibody E1

<400> 31

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 32

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative LC CDR2 antibody E1

<400> 32

Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 33

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative LC CDR3 antibody E1

<400> 33

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 34

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HC CDR1 antibody E13

<400> 34

Asn Ala Trp Met Ser

1 5

<210> 35

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HC CDR2 antibody E13

<400> 35

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

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HC CDR3 antibody E13

<400> 36

Ala Met Ala Gly Ala Phe Gly Phe

1 5

<210> 37

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LC CDR1 antibody E13

<400> 37

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 38

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LC CDR2 antibody E13

<400> 38

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5
 <210> 39
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: LC CDR3 antibody E13
 <400> 39

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Met Tyr Thr

1 5 10
 <210> 40
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: HC CDR1 antibody E63
 <400> 40

Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5
 <210> 41
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: HC CDR2 antibody E63
 <400> 41

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

1 5 10 15
 <210> 42
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: HC CDR3 antibody E63
 <400> 42

Trp Ile Thr Met Phe Arg Gly Val Gly Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 43
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: LC CDR1 antibody E63
 <400> 43
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser Leu His
 1 5 10
 <210> 44
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: LC CDR2 antibody E63
 <400> 44
 Tyr Ala Ser Gln Ser Phe Ser
 1 5
 <210> 45
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: LC CDR3 antibody E63
 <
 <400> 45
 Arg Gln Ser Ser Ser Leu Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 46
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: HC CDR1 antibody F23
 <400> 46
 Gly Tyr Tyr Trp Asn
 1 5
 <210> 47
 <211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HC CDR2 antibody F23

<400> 47

Glu Ile Asn Gln Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10

<210> 48

<211> 14

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HC CDR3 antibody F23

<400> 48

Glu Ile Ala Ile Ala Asp Lys Gly Tyr Tyr Gly Leu Asp Val

1 5 10

<210> 49

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LC CDR1 antibody F23

<400> 49

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala

1 5 10

<210> 50

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LC CDR2 antibody F23

<400> 50

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 51

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LC CDR3 antibody F23

<400> 51

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 52

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HC CDR1

<400> 52

Ser Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 53

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HC CDR2

<400> 53

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

1 5 10

<210> 54

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HC CDR3

<400> 54

Gly Ile Ser Thr Tyr Ser Ala Met Asp Phe

1 5 10

<210> 55

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LC CDR1

<400> 55

Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 56

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LC CDR2

<400> 56

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr

1 5

<210> 57

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LC CDR3

<400> 57

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 58

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HC variable region

<400> 58

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Asp Tyr Gly Ile Ser Thr Tyr Ser Ala Met Asp Phe Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 59

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LC variable region

<400> 59

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 60

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HC CDR1 of 18E04

<400> 60

His Phe Asp Ile Asn

1 5

<210> 61

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HC CDR2 of 18E04

<400> 61

Trp Met Asn Pro Asp Ser Asp Asn Thr Asp Tyr Ala Gln Glu Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 62

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HC CDR3 of 18E04

<400> 62

Gly Gly Thr Thr Leu Asp Tyr

1 5

<210> 63

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

<220><223> Synthetic: LC CDR1 of 18E04

<400> 63

Ser Gly Asp Ala Leu Pro Lys Lys Tyr Ala Tyr

1 5 10

<210> 64

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LC CDR2 of 18E04

<400> 64

Glu Asp Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 65

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LC CDR3 of 18E04

<400> 65

Tyr Ser Thr Asp Ser Ser Asp Asn His Val Ile

1 5 10

<210> 66

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HC CDR1 of 98C07

<400> 66

Asp Tyr Tyr Met Ser

1 5

<210> 67

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HC CDR2 of 98C07

<400> 67

Tyr Ile Ser Arg Ser Ser Phe Ile Tyr Tyr Ser Glu Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 68

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HC CDR3 of 98C07

<400> 68

Trp Glu Leu Ser Pro Phe Asp Tyr

1 5

<210> 69

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LC CDR1 of 98C07

<400> 69

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 70

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LC CDR2 of 98C07

<400> 70

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 71

<211> 9

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LC CDR3 of 98C07

<400> 71

Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 72

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HC CDR1 of 1C02

<400> 72

Tyr Tyr Gly Ile Ser

1 5

<210> 73

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HC CDR2 of 1C02

<400> 73

Trp Ile Ser Ala Asn Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 74

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HC CDR3 of 1C02

<400> 74

Gly Gly Val Ala Val Leu Glu Tyr

1 5

<210> 75

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LC CDR1 of 1C02

<400> 75

Trp Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 76

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LC CDR2 of 1C02

<400> 76

Val Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 77

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LC CDR3 of 1C02

<400> 77

Gln Gln Leu Lys Ile Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 78

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HC CDR1 of 1C06

<400> 78

Asp Tyr Tyr Met Asn

1 5

<210> 79

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HC CDR2 of 1C06

<400> 79

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

1 5 10 15

Gly

<210> 80

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HC CDR3 of 1C06

<400> 80

Ala Arg Glu Arg Gly Phe Gly Asp Tyr Phe Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 81

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LC CDR1 of 1C06

<400> 81

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Ala Leu Ala

1 5 10

<210> 82

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LC CDR2 of 1C06

<400> 82

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 83

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LC CDR3 of 1C06

<400> 83

Gln Gln Phe Asn Thr Tyr Pro Leu Thr

1 5