



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월22일

(11) 등록번호 10-2720769

(24) 등록일자 2024년10월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 16/00 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)

A61K 47/68 (2017.01) A61K 51/10 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 16/00 (2013.01)

A61K 47/6803 (2023.08)

(21) 출원번호 10-2017-7027256

(22) 출원일자(국제) 2016년03월08일

심사청구일자 2021년03월04일

(85) 번역문제출일자 2017년09월26일

(65) 공개번호 10-2017-0131463

(43) 공개일자 2017년11월29일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2016/000398

(87) 국제공개번호 WO 2016/142782

국제공개일자 2016년09월15일

(30) 우선권주장

62/130,076 2015년03월09일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02013074598 A1

W02006130834 A2

KR1020160111937 A\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

아르제넥스 비브이

벨기에, 주에나르드 9052, 인더스트리파크 7

(72) 발명자

옹주네, 니콜라스, 쥐.에이치.

벨기에, 9050 켄트, 피터 브노알란 126

드라이어, 토르스텐

벨기에, 비-9830 켄트 마르텐스 라테른, 닐레미어 스트랏츠 32

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 31 항

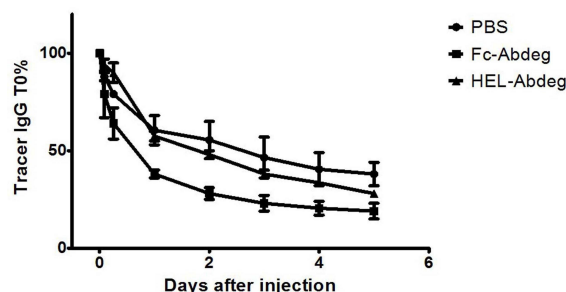
심사관 : 최승희

(54) 발명의 명칭 FcRn 길항제를 사용하여 Fc-함유된 제제의 혈청 수준을 감소시키는 방법

## (57) 요약

본 발명은 개체에서 Fc-함유된 제제(예를 들면, 항체 및 면역접합체)의 혈청 수준을 감소시키는 신규한 방법을 제공한다. 상기 방법은 천연(native) Fc 영역에 비해 증가된 결합력 및 감소된 pH 의존성과 함께 FcRn에 특이적으로 결합하는 분리된 FcRn-길항제의 유효한 양을 개체에 투여하는 것을 일반적으로 포함한다. 공개된 본 방법은 항체-매개된 질환(예를 들면, 자가면역질환)을 치료하는데 특히 유용하다.

## 대표도



(52) CPC특허분류

**A61K 51/10** (2020.05)

**C07K 16/283** (2013.01)

*A61K 2039/505* (2013.01)

*A61K 2039/507* (2013.01)

*A61K 2039/545* (2013.01)

*C07K 2317/41* (2013.01)

*C07K 2317/52* (2013.01)

*C07K 2317/732* (2013.01)

*C07K 2317/76* (2013.01)

(72) 발명자

**울리츠, 피터**

벨기에, 비-9070 테스텔베흐겐, 31, 말페투르싱겔

**데 하드, 요하네스**

뉴질랜드, 엔에이-4436, 오텔란데, 1, 티'즈윈트

---

**블란체토트, 크리스토프**

네덜란드, 2806 알취 하우스, 비진히스 페이트스트  
랏 9

## 명 세 서

### 청구범위

#### 청구항 1

개체에서 자가면역 질환을 치료하기 위한 변이체 IgG Fc 영역으로 이루어진 FcRn-길항제를 포함하는 약학적 조성물로서,

상기 변이체 IgG Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1, 2, 또는 3에 제시된 아미노산 서열로 구성되고,

상기 FcRn-길항제는 2 내지 200 mg/kg의 용량으로 개체에게 투여되고,

상기 FcRn-길항제는 20일에 2회의 빈도로 개체에게 투여되고,

상기 FcRn-길항제는 정맥 투여 또는 피하 투여되는 것인, 자가면역 질환 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 변이체 IgG Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 것인, 자가면역 질환 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,

상기 변이체 IgG Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 것인, 자가면역 질환 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,

상기 변이체 IgG Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 것인, 자가면역 질환 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 FcRn-길항제는 반감기 증량제(extender)와 결합된 것인, 자가면역 질환 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 6

제5항에 있어서,

상기 반감기 증량제는 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol) 또는 인간 혈청 알부민(human serum albumin)인 것인, 자가면역 질환 치료용 약학적 조성물.

## 청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 자가면역 질환은 동종 섬 이식 거부(allogenic islet graft rejection), 원형탈모(alopecia areata), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 휴즈 증후군(antiphospholipid syndrome), 자가면역 애디슨 질병(autoimmune Addison's disease), 알츠하이머 질병(Alzheimer's disease), 항호중구 세포질 자가항체(antineutrophil cytoplasmic autoantibodies, ANCA), 부신(adrenal gland)의 자가면역 질환, 자가면역 용혈빈혈(autoimmune hemolytic anemia), 자가면역 간염(autoimmune hepatitis), 자가면역 심근염(autoimmune myocarditis), 자가면역 호중구감소증(autoimmune neutropenia), 자가면역 난소염(oophoritis) 및 고환염(orchitis), 자가면역 저혈소판증(autoimmune thrombocytopenia), 자가면역 두드러기(autoimmune urticaria), 베체트 질병(Behcet's disease), 수포성 유천포창(bullous pemphigoid), 심근증(cardiomyopathy), 캐슬먼 증후군(Castleman syndrome), 복강-비만 피부염(celiac spruce-dermatitis), 만성 피로 면역 장애 증후군(chronic fatigue immune dysfunction syndrome), CIDP(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy), 처그-스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome), 반흔성 유사천포창(cicatricial pemphigoid), CREST 증후군(CREST syndrome), 저온응집 질병(cold agglutinin disease), 크론 질병(Crohn's disease), 피부근염(dermatomyositis), 확장성 심근병증(dilated cardiomyopathy), 원판성 루푸스(discoid lupus), 후천성 표피수포증(epidermolysis bullosa acquisita), 필수 혼합된 저온글로블린 혈증(essential mixed cryoglobulinemia), 인자 VIII 결핍(factor VIII deficiency), 섬유근육통-섬유근육염(fibromyalgia-fibromyositis), 사구체신염(glomerulonephritis), 그레이브스 질병(Grave's disease), 길랑-바레(Guillain-Barre), 굿패스처 증후군(Goodpasture syndrome), GVHD(graft-versus-host disease), 하시모토 질병(Hashimoto's thyroiditis), A형 혈우병(hemophilia A), 특발성 막성 신경병증(idiopathic membranous neuropathy), 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), ITP(idiopathic thrombocytopenia purpura), IgA 신경병증(IgA neuropathy), IgM 다발성신경병증(IgM polyneuropathies), 면역 매개된 혈소판 감소증(immune mediated thrombocytopenia), 연소성 관절염(juvenile arthritis), 가와사키 질병(Kawasaki's disease), 편평태선(lichen planus), 경화성태선(lichen sclerosus), 홍반성 루푸스(lupus erythematosus), 메니에르 질병(Meniere's disease), 혼합결합 조직병(mixed connective tissue disease), 점막 유천포창(mucous membrane pemphigoid), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 인슐린 의존형 당뇨병(type 1 diabetes mellitus), MMN(multifocal motor neuropathy), 중증 근무력증(myasthenia gravis), 신생물성 수포성 유천포창(paraneoplastic bullous pemphigoid), 유천포창 임신(pemphigoid gestationis), 심상성천포창(pemphigus vulgaris), 낙엽천포창(pemphigus foliaceus), 악성빈혈(pernicious anemia), 결절성 다발성 동맥염(polyarteritis nodosa), 다발성 연골염(polychondritis), 다발성 증후군(polyglandular syndromes), 류마티스성 다발근통(polymyalgia rheumatica), 다발근육염(polymyositis) 및 피부근염(dermatomyositis), 원발성 유암글로블린혈증(primary agammaglobulinemia), 원발성 담즙 간경화증(primary biliary cirrhosis), 건선(psoriasis), 건선성 관절염(psoriatic arthritis), 재발성 다발 연골염(relapsing polychondritis), 레이노 현상(Raynaud's phenomenon), 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 유육종증(sarcoidosis), 경피증(scleroderma), 쇼그렌 증후군(Sjögren's syndrome), 고형장기 이식거부(solid organ transplant rejection), 강직 증후군(stiff-man syndrome), 전신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus), 타카야수 동맥염(Takayasu's arteritis), TEN(toxic epidermal necrolysis), SJS(Stevens-Johnson syndrome), 측두 동맥염(temporal arteritis)/거대세포 동맥염(giant cell arteritis), 혈전성 혈소판 감소증 자반병(thrombotic thrombocytopenia purpura), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 포도막염(uveitis), 피부염 포진 혈관염(dermatitis herpetiformis vasculitis), 항-호중구 세포질 항체-관련된 혈관염(anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides), 백반(vitiligo) 및 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, 자가면역 질환 치료용 약학적 조성물.

## 청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 자가면역 질환은 자가면역 이온통로병증(channelopathy)인 것인, 자가면역 질환 치료용 약학적 조성물.

## 청구항 9

제8항에 있어서,

상기 자가면역 이온통로병증은 자가면역 변연계 뇌염(autoimmune limbic encephalitis), 간질(epilepsy), 시속 신경수염(neuromyelitis optica), 람베르트-이튼 근무력 증후군(Lambert-Eaton myasthenic syndrome), 중증 근 무력증(myasthenia gravis), NMDA 수용체 뇌염(anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis), AMPA 수용체 뇌염(anti- $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor encephalitis), 모르반 증후군(Morvan syndrome), 신경근긴장증(neuromyotonia), PANDAS(pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection) 및 글리신 수용체 항체 관련 질환(glycine receptor antibody-associated disorder)으로 구성된 군으로부터 선택되는 것, 또는 상기 자가면역 질환은 고글로불린혈증(hyperglobulinemia)인 것인, 자가면역 질환 치료용 약학적 조성물.

## 청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 FcRn-길항제는 추가의 치료용 제제와 동시에 또는 순차적으로 개체에 투여되는 것인, 자가면역 질환 치료용 약학적 조성물.

## 청구항 11

제10항에 있어서,

상기 추가의 치료용 제제는 항-염증성 제제(anti-inflammatory agent) 또는 류코사이트(leucocyte)를 감소시키는 제제인 것인, 자가면역 질환 치료용 약학적 조성물.

## 청구항 12

제11항에 있어서,

상기 류코사이트를 감소시키는 제제는 B-세포를 감소시키는 제제인, 자가면역 질환 치료용 약학적 조성물.

## 청구항 13

제11항에 있어서,

상기 류코사이트를 감소시키는 제제는 CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD37, CD53, CD70, CD72, CD74, CD75, CD77, CD79a, CD79b, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85, 또는 CD86에 특이적으로 결합하는 항체인 것인, 자가면역 질환 치료용 약학적 조성물.

## 청구항 14

제10항에 있어서,

상기 추가의 치료용 제제는 리툭시맙(rituximab), 다클리주맙(daclizumab), 바실릭시맙(basiliximab), 무로모납-CD3(muromonab-CD3), 인플릭시맙(infliximab), 아달리무맙(adalimumab), 오말리주맙(omalizumab), 에팔리주맙(efalizumab), 나탈리주맙(natalizumab), 토실리주맙(tocilizumab), 에쿨리주맙(eculizumab), 골리무맙(golimab), 카나키누맙(canakinumab), 우스테키누맙(ustekinumab), 벨리무맙(belimumab), 또는 이의 조합인 것인, 자가면역 질환 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 15

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 FcRn-길항제는 7일에 1회의 빈도로 개체에게 투여되는 것인, 자가면역 질환 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 16

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 FcRn-길항제는 정맥 투여되는 것인, 자가면역 질환 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 17

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 FcRn-길항제는 피하 투여되는 것인, 자가면역 질환 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 18

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 FcRn-길항제는 10 mg/kg의 용량으로 개체에게 투여되는 것인, 자가면역 질환 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 19

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 FcRn-길항제는 20 mg/kg의 용량으로 개체에게 투여되는 것인, 자가면역 질환 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 20

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 FcRn-길항제는 25 mg/kg의 용량으로 개체에게 투여되는 것인, 자가면역 질환 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 21

개체에서 Fc-함유된 제제의 혈청 수준을 감소시키기 위한 변이체 IgG Fc 영역으로 이루어진 FcRn-길항제를 포함하는 약학적 조성물로서,

상기 변이체 IgG Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1, 2, 또는 3에 제시된 아미노산 서열로 구성되고,

상기 FcRn-길항제는 2 내지 200 mg/kg의 용량으로 개체에게 투여되고,

상기 FcRn-길항제는 20일에 2회의 빈도로 개체에게 투여되고,

상기 FcRn-길항제는 정맥 투여 또는 피하 투여되는 것인, Fc-함유된 제제의 혈청 수준 저감용 약학적 조성물.

#### 청구항 22

제21항에 있어서,

상기 변이체 IgG Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 것인, Fc-함유된 제제의 혈청 수준 저감용 약학적 조성물.

#### 청구항 23

제21항에 있어서,

상기 변이체 IgG Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 것인, Fc-함유된 제제의 혈청 수준 저감용 약학적 조성물.

#### 청구항 24

제21항에 있어서,

상기 변이체 IgG Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 것인, Fc-함유된 제제의 혈청 수준 저감용 약학적 조성물.

#### 청구항 25

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 FcRn-길항제는 7일에 1회의 빈도로 개체에게 투여되는 것인, Fc-함유된 제제의 혈청 수준 저감용 약학적 조성물.

#### 청구항 26

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 FcRn-길항제는 정맥 투여되는 것인, Fc-함유된 제제의 혈청 수준 저감용 약학적 조성물.

#### 청구항 27

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 FcRn-길항제는 피하 투여되는 것인, Fc-함유된 제제의 혈청 수준 저감용 약학적 조성물.

#### 청구항 28

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 Fc-함유된 제제는 자가항체(autoantibody)인 것인, Fc-함유된 제제의 혈청 수준 저감용 약학적 조성물.

#### 청구항 29

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 FcRn-길항제는 10 mg/kg의 용량으로 개체에게 투여되는 것인, Fc-함유된 제제의 혈청 수준 저감용 약학적 조성물.

**청구항 30**

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 FcRn-길항제는 20 mg/kg의 용량으로 개체에게 투여되는 것인, Fc-함유된 제제의 혈청 수준 저감용 약학적 조성물.

**청구항 31**

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 FcRn-길항제는 25 mg/kg의 용량으로 개체에게 투여되는 것인, Fc-함유된 제제의 혈청 수준 저감용 약학적 조성물.

**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

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 출원은 2015년 3월 9일자로 출원된 미국 가출원번호 62/130,076에 대한 우선권을 주장한다. 상기 출원의 전체 내용은 여기에 참조로 포함된다.

### 배경 기술

[0002] 면역글로불린 감마(IgG) 항체는 자가면역질환, 염증성 질환, 및 IgG 항체의 과발현에 의한 질환(예를 들면, 고감마글로불린혈증(hypergammaglobulinemia)과 같은 많은 질환의 병리학에서 주요 역할을 한다(Junghans, Immunologic Research 16(1):29 (1997) 참조).

[0003] 혈청 내의 IgG의 반감기는 다른 플라즈마 단백질의 혈청 반감기와 관련되어 연장된다(Roopenian et al., J. Immunology 170:3528 (2003); Junghans and Anderson, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:5512 (1996)). 이런 긴 반감기는 부분적으로 Fc 수용체, FcRn에 대한 IgG의 Fc 영역의 결합에 기인한다. 비록 FcRn이 모체의 IgG를 위한 신생아의 수송 수용체(transport receptor)로서 원래 잘 알려져 있으나, 이는 또한 성인에서 분해로부터 IgG를 보호한다. FcRn은 음작용된(pinocytosed) IgG에 결합하고, 세포외 구간(extracellular compartment)으로 돌리는 리사이클링에 의해 분해 리소솜(lysosome)으로 이동시키는 것으로부터 IgG를 보호한다. 이런 리사이클링은 FcRn에 대한 IgG의 pH 의존적 결합에 의해 촉진되고, IgG/FcRn 상호작용은 세포외 생리적인 pH보다 산성 엔도조말 pH에서 더욱 강하다.

[0004] IgG의 혈청 농도가 이용가능한 FcRn을 초과하는 수준에 도달할 때, 결합되지 않은 IgG는 분해 기전으로부터 보호되지 않고, 따라서 혈청 반감기가 감소된다. 그러므로, FcRn에 결합하는 IgG의 억제제는 IgG의 IgG 엔도조말 리사이클링을 방지하여 IgG의 혈청 반감기를 감소시킨다. 따라서, FcRn에 대한 IgG의 결합에 길항하는 제제는 자가면역질환, 염증성 질환 등과 같은 항체-매개된 질환의 조절, 치료 또는 예방에 유용할 것이다. FcRn에 대한 IgG Fc의 결합을 길항하는 방법의 일 실시예는 FcRn에 대한 차단 항체의 생성을 포함한다(WO2002/43658 참조).

FcRn에 결합하고, 그 기능에 대해 길항하는 펩타이드도 동정되었다(US 6,212,022 및 US 8,101,186 참조). 게다가, IgG에 결합하여 FcRn에 길항하는 FcRn 결합이 증가되고, pH 의존성이 감소된 변종 Fc 수용체를 포함하는 전장의 IgG 항체가 또한 동정되었다(8,163,811 참조). 그러나, 통상의 기술분야에서는 항체-매개된 질환의 치료를 위한 개선된 방법의 필요성이 요구된다.

## 발명의 내용

### 요약

본 공개는 개체에서 Fc-함유된 제제(예를 들면, 항체 및 면역접합체)의 혈청 수준을 감소시키는 신규한 방법을 제공한다. 상기 방법은 천연 Fc 영역에 비해 증가된 결합력 및 감소된 pH 의존성과 함께 FcRn에 특이적으로 결합하는 분리된 FcRn-길항제의 유효한 양을 개체에 투여하는 것을 일반적으로 포함한다. 공개된 본 방법은 항체-매개된 질환(예를 들면, 자가면역질환)을 치료하는데 특히 유용하다.

따라서, 한 측면에서, 본 인스턴트(instant) 공개는 개체에서 Fc-함유된 제제의 혈청 수준을 감소시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 변종 Fc 영역, 또는 이의 FcRn-결합 단편을 포함하는 분리된 FcRn-길항제의 유효한 양을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 상기 변종 Fc 영역의 Fc 도메인은 EU 위치 252, 254, 256, 433, 434, 및 436에 각각 아미노산 Y, T, E, K, F, 및 Y를 포함하며, 상기 FcRn-길항제는 약 0.2 내지 약 200 mg/kg의 투여량으로 개체에 투여된다.

다른 측면에서, 본 인스턴트 공개는 개체에서 Fc-함유된 제제의 혈청 수준을 감소시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 변종 Fc 영역, 또는 이의 FcRn-결합 단편을 포함하는 분리된 FcRn-길항제의 유효한 양을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 상기 변종 Fc 영역의 Fc 도메인은 EU 위치 252, 254, 256, 433, 434, 및 436에 각각 아미노산 Y, T, E, K, F, 및 Y를 포함하며, 상기 FcRn-길항제는 20일 이내에 적어도 2회 개체에 투여된다.

하기의 실시예는 본 인스턴트 공개의 모든 측면에 적용된다.

특정 실시예에서, FcRn-길항제는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일에 1회 빈도로 개체에 투여된다. 특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항제는 4일에 1회 빈도로 개체에 투여된다. 특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항제는 7일에 1회 빈도로 개체에 투여된다. 특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항제는 20일 이내에 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20회 개체에 투여된다.

다른 측면에서, 본 인스턴트 공개는 개체에서 Fc-함유된 제제의 혈청 수준을 감소시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 변종 Fc 영역, 또는 이의 FcRn-결합 단편을 포함하는 분리된 FcRn-길항제의 유효한 양을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 상기 변종 Fc 영역의 Fc 도메인은 EU 위치 252, 254, 256, 433, 434, 및 436에 각각 아미노산 Y, T, E, K, F, 및 Y를 포함하며, 상기 FcRn-길항제는 4주 동안 48시간에 1회 빈도로 개체에 투여된다.

특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항제는 약 0.2 내지 약 200 mg/kg의 투여량으로 개체에 투여된다. 특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항제는 약 0.2, 1, 2, 3, 5, 10, 20, 25, 30, 50, 70, 100, 또는 200 mg/kg의 투여량으로 개체에 투여된다. 특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항제는 약 10 mg/kg의 투여량으로 개체에 투여된다. 특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항제는 약 20 mg/kg의 투여량으로 개체에 투여된다. 특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항제는 약 25 mg/kg의 투여량으로 개체에 투여된다.

다른 측면에서, 본 인스턴트 공개는 개체에서 Fc-함유된 제제의 혈청 수준을 감소시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 변종 Fc 영역, 또는 이의 FcRn-결합 단편을 포함하는 분리된 FcRn-길항제의 유효한 양을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 상기 변종 Fc 영역의 Fc 도메인은 EU 위치 252, 254, 256, 433, 434, 및 436에 각각 아미노산 Y, T, E, K, F, 및 Y를 포함하며, 상기 FcRn-길항제는 4일에 1회 빈도로 약 25 mg/kg의 투여량으로 개체에 투여된다.

다른 측면에서, 본 인스턴트 공개는 개체에서 Fc-함유된 제제의 혈청 수준을 감소시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 변종 Fc 영역, 또는 이의 FcRn-결합 단편을 포함하는 분리된 FcRn-길항제의 유효한 양을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 상기 변종 Fc 영역의 Fc 도메인은 EU 위치 252, 254, 256, 433, 434, 및 436에 각각 아미노산 Y, T, E, K, F, 및 Y를 포함하며, 상기 FcRn-길항제는 7일에 1회 빈도로 약 25 mg/kg의 투여량으로 개체에 투여된다.

특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항제는 정맥으로 투여된다. 특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항제는 피하로 투여된다. 특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항제는 1회 또는 그 이상으로 개체에 투여되고, 상기 첫번째 투여는 개체에

정맥으로 투여되며, 이어지는 1회 또는 그 이상의 투여는 피하로 투여된다.

- [0016] 특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항제는 항체 가변영역을 포함하지 않는다. 특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항제는 CH1 도메인을 포함하지 않는다. 특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항제는 자유 시스테인 잔기를 포함하지 않는다. 특정 실시예에서, 상기 변종 Fc 영역은 IgG Fc 영역이다. 특정 실시예에서, 상기 변종 Fc 영역은 IgG1 Fc 영역이다. 특정 실시예에서, 변종 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1, 2 또는 3으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시예에서, 변종 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1로 제시된 아미노산 서열로 구성된다. 특정 실시예에서, FcRn-길항제는 변종 Fc 영역으로 구성되고, 상기 변종 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1, 2 또는 3으로 제시된 아미노산 서열로 구성된다.
- [0017] 특정 실시예에서, 상기 변종 Fc 영역은 Fc 감마 수용체에 대한 야생형의 IgG1 Fc 영역의 결합력에 비해 Fc 감마 수용체에 대해 증가된 결합력을 갖는다. 특정 실시예에서, 상기 변종 Fc 영역은 CD16a에 대해 증가된 결합력을 갖는다. 특정 실시예에서, 상기 변종 Fc 영역의 Fc 도메인은 EU 위치 297에 N-결합된 글리칸(glycan)을 포함하지 않는다. 특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항제는 FcRn-길항제 분자의 복수(plurality)를 포함하고, FcRn-길항제 분자의 복수의 적어도 50%(선택적으로, 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 또는 99%)가 EU 위치 297에 푸코실화된(afucosylated) N-결합된 글리칸을 포함하는 변종 Fc 영역, 또는 이의 FcRn-결합 단편을 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항제는 FcRn-길항제 분자의 복수(plurality)를 포함하고, FcRn-길항제 분자의 복수의 적어도 50%(선택적으로, 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 또는 99%)가 EU 위치 297에 이등분한(bisecting) GlcNAc를 갖는 N-결합된 글리칸을 포함하는 변종 Fc 영역, 또는 이의 FcRn-결합 단편을 포함한다.
- [0018] 특정 실시예에서, 변종 Fc 영역은 반감기 증량제(extender)와 결합된다. 특정 실시예에서, 상기 반감기 증량제는 폴리에틸렌 글리콜 또는 인간 혈청 알부민이다.
- [0019] 특정 실시예에서, 상기 Fc-함유된 제제는 항체 또는 면역접합체이다. 특정 실시예에서, 상기 Fc-함유된 제제는 치료용 제제 또는 진단용 제제이다. 특정 실시예에서, 상기 Fc-함유된 제제는 영상화제(imaging agent)이다. 특정 실시예에서, 상기 Fc-함유된 제제는 항체 약물 컨주게이트(conjugate)이다. 특정 실시예에서, 상기 Fc-함유된 제제는 병원성 항체(pathogenic antibody)이다. 특정 실시예에서, 상기 Fc-함유된 제제는 자가항체(autoantibody)이다.
- [0020] 특정 실시예에서, 개체는 항체-매개된 질병 또는 질환을 갖고, 개체에 FcRn-길항제를 투여하여 상기 질병 또는 질환을 개선한다. 특정 실시예에서, 상기 질병 또는 질환은 정맥으로 주입되는 면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG), 혈장 사혈(plasmapheresis) 및/또는 면역흡착(immunoadsorption)을 사용하여 치료할 수 있다. 특정 실시예에서, 항체-매개된 질병 또는 질환은 자가면역질환이다. 특정 실시예에서, 상기 자가면역질환은 동종 섬 이식 거부(allogenic islet graft rejection), 원형탈모(alopecia areata), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 휴즈 증후군(antiphospholipid syndrome), 자가면역 애디슨 질병(autoimmune Addison's disease), 알츠하이머 질병(Alzheimer's disease), ANCA(antineutrophil cytoplasmic autoantibodies), 부신(adrenal gland)의 자가면역질환, 자가면역 용혈빈혈(autoimmune hemolytic anemia), 자가면역 간염(autoimmune hepatitis), 자가면역 심근염(autoimmune myocarditis), 자가면역 호중구감소증(autoimmune neutropenia), 자가면역 난소염(oophoritis) 및 고환염(orchitis), 자가면역 저혈소판증(autoimmune thrombocytopenia), 자가면역 두드러기(autoimmune urticaria), 베체트 질병(Behcet's disease), 수포성 유천포창(bullous pemphigoid), 심근증(cardiomyopathy), 캐슬만 증후군(Castleman's syndrome), 복강-비만 피부염(celiac spruce-dermatitis), 만성 피로 면역 장애 증후군(chronic fatigue immune dysfunction syndrome), CIDP(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy), 처그-스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome), 반흔성 유사천포창(cicatricial pemphigoid), CREST 증후군(CREST syndrome), 저온응집 질병(cold agglutinin disease), 크론 질병(Crohn's disease), 피부근염(dermatomyositis), 확장성 심근병증(dilated cardiomyopathy), 원판성 루푸스(discoïd lupus), 후천성 표피 수포증(epidermolysis bullosa acquisita), 필수 혼합된 저온글로불린 혈증(essential mixed cryoglobulinemia), 인자 VIII 결핍(factor VIII deficiency), 섬유근육통-섬유근육염(fibromyalgia-fibromyositis), 사구체신염(glomerulonephritis), 그레이브스 질병(Grave's disease), 길랑-바레(Guillain-Barre), 굿패스처 증후군(Goodpasture's syndrome), GVHC(graft-versus-host disease), 하시모토 질병(Hashimoto's thyroiditis), A형 혈우병(hemophilia A), 특발성 막성 신경병증(idiopathic membranous neuropathy), 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), ITP(idiopathic thrombocytopenia purpura), IgA 신경병증(IgA neuropathy), IgM 다발성신경병증(IgM polyneuropathies), 면역 매개된 혈소판 감소증(immune mediated thrombocytopenia), 연소성 관절염(juvenile arthritis), 가와사키 질병(Kawasaki's disease), 편평태선(lichen plantus), 경화성태선(lichen sclerosus),

홍반성 루푸스(lupus erythematosus), 메니에르 질병(Meniere's disease), 혼합결합 조직병(mixed connective tissue disease), 점막 유천포창(mucous membrane pemphigoid), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 인슐린 의존형 당뇨병(type 1 diabetes mellitus), MMN(Multifocal motor neuropathy), 중증 근무력증(myasthenia gravis), 신생물성 수포성 유천포창(paraneoplastic bullous pemphigoid), 유천포창 임신(pemphigoid gestationis), 심상성천포창(pemphigus vulgaris), 낙엽천포창(pemphigus foliaceus), 악성빈혈( pernicious anemia), 결절성 다발성 동맥염(polyarteritis nodosa), 다발성 연골염(polychondritis), 다발성 증후군(polyglandular syndromes), 류마티스성 다발근통(polymyalgia rheumatica), 다발근육염(polymyositis) 및 피부근염(dermatomyositis), 원발성 유암글로불린혈증(primary agammaglobulinemia), 원발성 담즙 간경화증(primary biliary cirrhosis), 건선(psoriasis), 건선성 관절염(psoriatic arthritis), 재발성 다발 연골염(relapsing polychondritis), 레이놀즈 페노메논(Reynauld's phenomenon), 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 유육종증(sarcoidosis), 경피증(scleroderma), 쇼그렌 증후군(Sjorgen's syndrome), 고형장기 이식거부(solid organ transplant rejection), 강직 증후군(stiff-man syndrome), 전신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus), 타카야수 동맥염(takayasu arteritis), TEN(toxic epidermal necrolysis), SJS(Stevens Johnson syndrome), 측두 동맥염(temporal arteritis)/거대 세포 동맥염(giant cell arteritis), 혈전성 혈소판감소증 자반병(thrombotic thrombocytopenia purpura), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 포도막염(uveitis), 피부염 포진 혈관염(dermatitis herpetiformis vasculitis), 항-호중구 세포질 항체-관련된 혈관염(anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides), 백반(vitiligo) 및 베게너 육아종증(Wegner's granulomatosis)으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0021] 특정 실시예에서, 상기 자가면역질병은 자가면역 이온통로병증(channelopathy)이다. 특정 실시예에서, 상기 이온통로병증은 자가면역 변연계 뇌염(autoimmune limbic encephalitis), 간질(epilepsy), 시속신경수염(neuromyelitis optica), 람베르트-이튼 근무력 증후군(Lambert-Eaton myasthenic syndrome), 중증 근무력증(myasthenia gravis), NMDA 수용체 뇌염(anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis), AMPA 수용체 뇌염(anti- $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor encephalitis), 모르반 증후군(Morvan syndrome), 신경근긴장증(neuromyotonia), PANDAS(pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection) 및 글리신 수용체 항체 관련 질환(Glycine receptor antibody-associated disorder)으로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 상기 항체-매개된 질환은 고글로불린 혈증(hyperglobulinemia)이다.

[0022] 특정 실시예에서, 상기 FcRn 길항제는 추가의 치료용 제제와 동시에 또는 순차적으로 개체에 투여된다. 특정 실시예에서, 상기 추가의 치료용 제제는 항-염증성 제제이다. 특정 실시예에서, 상기 추가의 치료용 제제는 류코사이트(leucocyte)를 감소시키는 제제이다. 특정 실시예에서, 상기 류코사이트를 감소시키는 제제는 B-세포를 감소시키는 제제이다. 특정 실시예에서, 상기 B-세포를 감소시키는 제제는 CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD37, CD53, CD70, CD72, CD74, CD75, CD77, CD79a, CD79b, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85, 또는 CD86에 특이적으로 결합하는 항체이다. 특정 실시예에서, 상기 추가의 치료용 제제는 리툭시맵(rituximab), 다클리주맵(daclizumab), 바실릭시맵(basiliximab), 무로노맵-CD3(muronomab-CD3), 인플릭시맵(infliximab), 아달리무맵(adalimumab), 오말리주맵(omalizumab), 에팔리주맵(efalizumab), 나탈리주맵(natalizumab), 토실리주맵(tocilizumab), 에쿨리주맵(eculizumab), 골리무맵(golimumab), 카나키누맵(canakinumab), 우스테키누맵(ustekinumab), 벨리무맵(belimumab), 또는 이의 조합이다.

[0023] 특정 실시예에서, 상기 개체는 인간 또는 시노물구스 원숭이(cynomologus monkey)이다.

### 도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 시노물구스 원숭이에서 추적자(tracer) 항체(FR70-hIgG1)의 혈청 수준에 대한 Fc-Abdeg 및 HEL-Abdeg의 영향을 확인하는 실험의 결과를 나타낸다.

도 2는 시노물구스 원숭이에서 전체 IgG 혈청 수준에 대한 Fc-Abdeg 및 HEL-Abdeg의 영향을 확인하는 실험의 결과를 나타낸다.

도 3은 시노물구스 원숭이에서 알부민 수준에 대한 Fc-Abdeg 및 HEL-Abdeg의 영향을 확인하는 실험의 결과를 나타낸다.

도 4는 시노물구스 원숭이에서 추적자 항체(FR70-hIgG1)의 혈청 수준에 대한 Fc-Abdeg 및 IVIG의 영향을 확인하

는 실험의 결과를 나타낸다.

도 5는 인간 CD16a에 대한 Fc-Abdeg, Fc-Abdeg-POT 및 Fc-Abdeg-S239D/I332E의 결합력을 비교하는 ELISA 분석의 결과를 나타낸다.

도 6은 쥐(murine) CD16-2에 대한 Fc-Abdeg, Fc-Abdeg-POT 및 Fc-Abdeg-S239D/I332E의 결합력을 비교하는 ELISA 분석의 결과를 나타낸다.

도 7은 프로메가(Promega)사의 라지-기반의(Raji-based) ADCC 수용체 바이오분석(bioassay)을 사용하여 항-CD20-유도된 ADCC-신호에 대한 Fc-Abdeg, Fc-Abdeg-POT 및 Fc-Abdeg-S239D/I332E의 영향을 확인하는 실험의 결과를 나타낸다.

도 8은 시험관 내에서 CD70+ U266 세포의 항-CD70-유도된 용해에 대한 Fc-Abdeg 및 Fc-Abdeg-POT의 영향을 확인하는 실험의 결과를 나타낸다.

도 9는 면역 저혈소판증을 위한 급성 쥐 모델에서 혈소판에 대한 Fc-Abdeg, Fc-Abdeg-POT, Fc-Abdeg-S239D/I332E 및 IVIG의 영향을 확인하는 실험의 결과를 나타낸다.

도 10은 Fc-Abdeg의 예시적인 겔 여과 정제의 결과를 나타낸다.

도 11은 시노몰구스 원숭이에서 추적자 항체(FR70-hIgG1)의 혈청 수준에 대한 Fc-Abdeg의 다양한 1회 투여량의 영향을 측정한 용량증가 요법(dose-escalation)의 결과를 나타낸다.

도 12는 시노몰구스 원숭이에서 추적자 항체(FR70-hIgG1)의 혈청 수준에 대한 Fc-Abdeg의 다양한 1회 투여량의 영향을 측정한 용량증가 요법의 결과를 나타낸다.

도 13은 시노몰구스 원숭이에서 cIgA 수준에 대한 200 mg/kg의 Fc-Abdeg의 영향을 확인하는 실험의 결과를 나타낸다.

도 14는 시노몰구스 원숭이에서 cIgM 수준에 대한 200 mg/kg의 Fc-Abdeg의 영향을 확인하는 실험의 결과를 나타낸다.

도 15는 시노몰구스 원숭이에서 Fc-Abdeg의 다양한 1회 투여량의 약동학 프로파일을 나타낸다.

도 16은 시노몰구스 원숭이에서 cIgG 수준에 대한 200 mg/kg의 Fc-Abdeg의 반복적인 다중 투여량의 영향을 확인하는 실험의 결과를 나타낸다.

도 17은 20 mg/kg의 Fc-Abdeg를 반복적으로 다중 복용한 시노몰구스 원숭이에서 Fc-Abdeg의 약동학 프로파일을 나타낸다.

도 18은 시노몰구스 원숭이에서 내생의(endogenous) IgG 수준의 혈청 수준에 대한 Fc-Abdeg의 다양한 1회 투여량의 영향을 측정한 용량증가 요법의 결과를 나타낸다.

도 19는 시노몰구스 원숭이에서 Fc-Abdeg의 다양한 1회 투여량의 약동학 프로파일을 나타낸다.

도 20은 시노몰구스 원숭이에서 내생의 IgG 수준의 혈청 수준에 대한 Fc-Abdeg의 반복적인 다중 투여량의 영향을 측정한 반복투여 연구(repetitive dosing study)의 결과를 나타낸다.

도 21은 시노몰구스 원숭이에서 Fc-Abdeg의 다양한 반복적인 투여량의 약동학 프로파일을 나타낸다.

도 22는 시노몰구스 원숭이에서 내생의 IgG 수준의 혈청 수준에 대한 다양한 투여량의 영향을 측정한 연속투여 연구(continuous dosing study)의 결과를 나타낸다.

도 23은 시노몰구스 원숭이 개체에서 20 mg/kg의 Fc-Abdeg의 투여량을 정맥으로 투여하고, 이어서 24시간 후에 3 mg/kg의 Fc-Abdeg를 28일 동안 매일 피하로 투여한 뒤, 32일 동안 후속 치료를 하지 않은 것에 대한 영향을 측정한 연속투여 연구의 결과를 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 공개는 개체에서 Fc-함유된 제제(예를 들면, 항체 및 면역접합체)의 혈청 수준을 감소시키는 신규한 방법을 제공한다. 상기 방법은 천연(native) Fc 영역에 비해 증가된 결합력 및 감소된 pH 의존성과 함께 FcRn에 특이적으로 결합하는 분리된 FcRn-길항제의 유효한 양을 개체에 투여하는 것을 일반적으로 포함한다. 공개된 본 방법

[0025]



은 항체-매개된 질환(예를 들면, 자가면역질환)을 치료하는데 특히 유용하다.

[0026] **I. 정의**

[0027] 본 명세서에서 달리 정의되지 않는 한, 본 발명과 관련하여 사용된 과학적 및 기술적 용어는 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 의미를 가져야 한다. 상기 용어의 의미 및 범위는 명확해야 하지만, 잠정적으로 모호성이 있는 경우 여기에 제공된 정의가 사전 또는 외부의 정의보다 우선시된다. 또한, 문맥에 의해 달리 요구되지 않는 한, 단수의 용어는 복수를 포함하고 복수의 용어는 단수를 포함해야 한다. 일반적으로, 본 명세서에 기재된 세포 및 조직배양의 기술, 분자 생물학, 면역학, 미생물학, 유전학 및 단백질 및 핵산 화학 및 혼성화와 관련하여 사용된 명명법은 통상의 기술분야에서 잘 알려져있고, 통상적으로 사용된다.

[0028] 본 발명이 보다 쉽게 이해될 수 있도록, 특정 용어가 먼저 정의된다.

[0029] 본 명세서에 사용된 용어, "FcRn 길항제(FcRn antagonist)"는 Fc 영역을 통해 FcRn에 특이적으로 결합하고, FcRn에 대한 면역글로불린의 결합을 억제하나, 상기 제제는 전장의 IgG 항체가 아닌 Fc 영역(예를 들면, 본 명세서에 공개된 변종 Fc 영역)을 포함하는 어떤 제제를 의미한다.

[0030] 본 명세서에서 사용된 용어, "Fc 영역(Fc region)"은 천연 면역글로불린의 두 중쇄의 Fc 도메인에 의해 형성되는 천연 면역글로불린의 부분을 의미한다.

[0031] 본 명세서에서 사용된 용어, "변종 Fc 영역(variant Fc region)"은 천연 Fc 영역에 비해 하나 또는 그 이상이 변형된 Fc 영역을 의미한다. 변형은 아미노산 치환, 삽입 및/또는 삭제, 추가 부분의 결합, 및/또는 천연 글리칸의 변형을 포함할 수 있다. 상기 용어는 이형이량체(heterodimer) Fc 영역을 고려하고, Fc 영역 구성성분의 각각은 다르다. 이와 같은 이형이량체 Fc 영역의 예는 예를 들면, 이의 전체가 본 명세서에 참조로 삽입된 US 8,216,805에 서술된 바와 같은 "손잡이(knobs) 및 구멍(holes)" 기술을 사용하여 제조된 Fc 영역을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 상기 용어는 예를 들면, 이의 전체가 본 명세서에 참조로 삽입된 US 2009/0252729 A1 및 US 2011/0081345 A1에 서술된 바와 같은 링커 모이어티(linker moiety)에 의해 함께 결합된 Fc 도메인 구성성분인 단쇄 Fc 영역을 또한 고려한다.

[0032] 본 명세서에서 사용된 용어, "Fc 도메인(Fc domain)"은 과파인 절단 위치의 바로 업스트림(upstream)의 힌지 영역(hinge region)에서 시작되고, 항체의 C-말단에서 끝나는 단일 면역글로불린 중쇄의 부분을 의미한다. 따라서, 완전한 Fc 도메인은 힌지(예를 들면, 상부, 중간, 및/또는 하부 힌지 영역) 도메인, CH2 도메인, 및 CH3 도메인의 적어도 한 부분을 포함한다.

[0033] 본 명세서에 사용된 용어, "FcRn 결합 단편(FcRn binding fragment)"는 FcRn 결합을 허용하기에 충분한 Fc 영역의 부분을 의미한다.

[0034] 본 명세서에서 사용된 용어, "EU 위치(EU position)"는 Edelman, G.M. et al., Proc. Natl. Acad. USA, 63, 78-85 (1969)와 Kabat et al., "Sequences of Proteins of Immunological Interest", U.S. Dept. Health 및 Human Services, 5th edition, 1991에서 서술된 Fc 영역을 위한 EU 번호지정 규칙(EU numbering convention)에서 아미노산의 위치를 의미한다.

[0035] 본 명세서에서 사용된 용어, "CH1 도메인(CH1 domain)"은 약 EU 위치 118-215로부터 확장된 면역글로불린 중쇄의 첫번째(가장 아미노 말단) 불변영역 도메인을 의미한다. 상기 CH1 도메인은 면역글로불린 중쇄 분자의 힌지 영역에 VH 도메인 및 아미노 말단이 인접하고, 면역글로불린 중쇄의 Fc 영역의 부분을 형성하지 않는다.

[0036] 본 명세서에서 사용된 용어, "힌지 영역(hinge region)"은 CH2 도메인에 대해 연결된 CH1 도메인의 중쇄 분자의 부분을 의미한다. 상기 힌지 영역은 약 25개 잔기를 포함하고 유연하며, 그러므로, 2개의 N-말단 항원 결합 영역이 독립적으로 움직일 수 있게 허용한다. 힌지 영역은 3개의 뚜렷한 도메인으로 세분화될 수 있다: 상부, 중간, 및 하부 힌지 도메인(Roux et al. J. Immunol. 161: 4083 (1998)). 본 인스턴트 공개의 FcRn 길항제는 힌지 영역의 전부 또는 부분을 포함할 수 있다.

[0037] 본 명세서에서 사용된 용어, "CH2 도메인(CH2 domain)"은 약 EU 위치 231-340로부터 확장된 중쇄 면역글로불린 분자의 부분을 의미한다.

[0038] 본 명세서에서 사용된 용어, "CH3 도메인(CH3 domain)"은 CH2 도메인의 N-말단으로부터 약 110개 잔기가 확장된 중쇄 면역글로불린 분자의 부분, 예를 들면, 약 EU 위치 341-446(EU 번호지정 시스템)을 포함한다.

[0039] 본 명세서에서 사용된 용어, "FcRn"은 신생의(neonatal) Fc 수용체를 의미한다.

- [0040] 예시적인 FcRn 분자는 RefSeq NM\_004107에 제시된 바와 같은 FCGRT 유전자에 의해 암호화된 인간 FcRn을 포함한다.
- [0041] 본 명세서에서 사용된 용어, "CD16"은 ADCC(Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity)에 요구되는 Fc  $\gamma$  RIII Fc 수용체를 의미한다. 예시적인 CD16 분자는 RefSeq NM\_000569에 제시된 바와 같은 인간 CD16a를 포함한다.
- [0042] 본 명세서에서 사용된 용어, "자유 시스테인(free cysteine)"은 성숙한 FcRn 길항제에서 상당히 감소된 형태로 존재하는 천연 또는 조작된 시스테인 아미노산 잔기를 의미한다.
- [0043] 본 명세서에서 사용된 용어, "항체(antibody)"는 2개의 중쇄(H) 및 2개의 경쇄(L)가 이황화결합에 의해 상호연결된 4개의 폴리펩타이드 쇠(chain)뿐만 아니라, 이의 다량체(예를 들면, IgM)를 포함하는 면역글로불린 분자를 의미한다. 각 중쇄는 중쇄 가변영역(VH로 축약됨) 및 중쇄 불변영역을 포함한다. 상기 중쇄 불변영역은 CH1, CH2 및 CH3의 3개 도메인을 포함한다. 각 경쇄는 경쇄 가변영역(VL로 축약됨) 및 경쇄 불변영역을 포함한다. 상기 경쇄 불변영역은 하나의 도메인(CL)을 포함한다. 상기 VH 및 VL 영역은 CDR(complementarity determining regions)로 불리는 초가변성(hypervariability) 영역, FR(framework regions)로 불리는 더욱 보존된 영역이 배치된 영역으로 더욱 세분화될 수 있다.
- [0044] 본 명세서에서 사용된 용어, "N-결합된 글리칸(N-linked glycan)"은 Fc 영역의 CH2 도메인에 존재하는 시퀀(sequon)에서 아스파라긴의 측쇄에 질소(N)가 부착된(즉, Asn-X-Ser 또는 Asn-X-Thr, 여기서 X는 프롤린을 제외한 어떤 아미노산이다) N-결합된 글리칸을 의미한다. 이와같은 N-글리칸은 예를 들면, 이의 전체가 본 명세서에 참조로 삽입된 K, Taylor ME (2006) Introduction to Glycobiology, 2nd ed.에 전체적으로 서술되어 있다.
- [0045] 본 명세서에서 사용된 용어, "푸코실화된(afucosylated)"은 이의 전체가 본 명세서에 참조로 삽입된 내용인 US 8,067,232에 서술된 바와 같은 중심 푸코스(core fucose) 분자가 결합된 N-결합된 글리칸을 의미한다.
- [0046] 본 명세서에서 사용된 용어, "이등분한 GlcNac(bisecting GlcNac)"은 이의 전체가 본 명세서에 참조로 삽입된 내용인 US 8,021,856에 서술된 바와 같은 중심 만노오스(core mannose) 분자에 결합된 N-아세틸글루코사민(N-acetylglucosamine, GlcNac)을 갖는 N-결합된 글리칸을 의미한다.
- [0047] 본 명세서에서 사용된 용어, "항체-매개된 질환(antibody-mediated disorder)"은 개체에 항체의 존재에 의해 유발 또는 악화되는 어떤 질병 또는 질환을 의미한다.
- [0048] 본 명세서에서 사용된 용어, "Fc-함유된 제제(Fc-containing agent)"는 Fc 영역을 포함하는 어떤 분자를 의미한다.
- [0049] 본 명세서에서 사용된 용어, "류코사이트를 감소시키는 제제(leucocyte depleting agent)"는 투여를 기반으로 개체에서 류코사이트의 수를 감소시키는 제제를 의미한다.
- [0050] 본 명세서에서 사용된 용어, "B-세포를 감소시키는 제제(B-cell depleting agent)"는 투여를 기반으로 개체에서 B-세포의 수를 감소시키는 제제를 의미한다.
- [0051] 본 명세서에서 사용된 용어, "T-세포를 감소시키는 제제(T-cell depleting agent)"는 투여를 기반으로 개체에서 T-세포의 수를 감소시키는 제제를 의미한다.
- [0052] 본 명세서에서 사용된 용어, "자가면역 이온통로병(autoimmune channelopathy)"은 이온 채널 서브유닛(subunit)에 대한 자가항체 또는 채널을 조절하는 분자에 의해 유발되는 질병을 의미한다.
- [0053] 본 명세서에서 사용된 용어, "치료하다(treat)", "치료하는(treating)" 및 "치료(treatment)"는 본 명세서에서 서술된 치료적 또는 예방적 측정을 의미한다. 상기 "치료"의 방법은 개체에, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 예를 들면, IL-6-연관된 질병 또는 질환(예를 들면, 염증 및 암) 또는 이와 같은 질병 또는 질환을 갖는 성향이 있는 환자에 투여하는 것을 이용하고, 개체에서 예방, 치유(cure), 지연(delay), 심각도의 감소, 또는 질병 또는 질환, 또는 질병 또는 질환의 재발의 하나 또는 그 이상의 증상을 개선하기 위해, 또는 이와 같은 치료가 없어도 개체가 예상보다 오래 생존할 수 있도록 하기 위해 이용된다.
- [0054] 본 명세서에서 사용된 용어, "면역접합체(immunoadhesin)"는 Fc 영역과 함께 결합 단백질(예를 들면, 수용체, 리간드 또는 세포-부착 분자)의 기능적 도메인을 포함하는 항원-유사 분자를 의미한다.
- [0055] **II. Fc-함유된 제제의 혈청 수준을 감소시키는 방법**

- [0056] 한 측면에서, 본 인스턴트 공개는 개체에서 Fc-함유된 제제(예를 들면, 항체 및 면역접합체)의 혈청 수준을 감소시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 개체에 천연 Fc 영역에 비해 증가된 결합력 및 감소된 pH 의존성과 함께 FcRn에 특이적으로 결합하는 분리된 FcRn-길항체(예를 들면, 본 명세서에 공개된 FcRn-길항체)의 유효한 양을 투여하는 것을 포함한다.
- [0057] 본 명세서에 보여지는 바와 같이, 약 0.2 내지 약 200 mg/kg의 투여량으로 개체에 FcRn-길항체를 투여하는 것은 예상치 못한 효과이다. 따라서, 특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항체는 약 0.2 내지 약 200 mg/kg(예를 들면, 0.2 내지 200 mg/kg 사이)의 투여량으로 개체에 투여된다. 특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항체는 약 0.2, 2, 20, 70, 또는 200 mg/kg(예를 들면, 0.2, 2, 20, 70, 또는 200 mg/kg)의 투여량으로 개체에 투여된다. 특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항체는 약 20 mg/kg(예를 들면, 20 mg/kg)의 투여량으로 개체에 투여된다.
- [0058] 본 명세서에 보여지는 바와 같이, 다중, 반복된 투여 방법은 1회 투여에 비해 예상치 못하게 효과적이다. 따라서, 특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항체는 20일 이내에 적어도 2회 개체에 투여된다. 특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항체는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일에 1회 빈도로 개체에 투여된다. 특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항체는 20일 이내에 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20회 개체에 투여된다. 특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항체는 4일에 1회 빈도로 개체에 투여된다. 특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항체는 13일 동안 4일마다(즉, 1, 5, 9 및 13번째 날) 개체에 투여된다. 특정 실시예에서, 20 mg/kg의 FcRn-길항체는 13일 동안 4일마다(즉, 1, 5, 9 및 13번째 날) 개체에 투여된다.
- [0059] 상기 FcRn-길항체는 개체에 어떤 방법으로도 투여될 수 있다. 투여 방법은 피내, 근육 내, 복강 내, 정맥 내, 피하, 비내, 경막 및 구강 경로를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 상기 조성물은 예를 들면, 주입(infusion) 또는 볼루스(bolus) 주사에 의해 투여될 것이다. 특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항체는 정맥 주입으로 투여된다.
- [0060] 본 명세서에서 공개된 방법은 어떤 Fc-함유된 제제의 혈청 수준을 감소시킬 수 있다. 특정 실시예에서, 상기 Fc-함유된 제제는 항체 또는 면역접합체이다. 특정 실시예에서, 상기 Fc-함유된 제제는 치료용 제제 또는 진단용 제제이다. 특정 실시예에서, 상기 Fc-함유된 제제는 영상화제이다. 특정 실시예에서, 상기 Fc-함유된 제제는 항체 약물 컨쥬게이트이다. 특정 실시예에서, 상기 Fc-함유된 제제는 병원성 항체, 예를 들면 자가항체이다. 특정 실시예에서, 상기 개체는 항체-매개된 질병 또는 질환을 갖는다. 특정 실시예에서, 항체-매개된 질환 또는 질병은 자가항체와 관련된다.
- [0061] 상기 Fc-함유된 제제(예를 들면, 항체 및 면역접합체)의 혈청 수준의 감소는 항체-매개된 질환(예를 들면, 자가면역질환)의 치료에 특히 적용할 수 있다. 따라서, 본 인스턴트 공개의 한 측면은 항체-매개된 질환(예를 들면, 자가면역질환)을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 명세서에 공개된 FcRn 길항체 조성물의 유효한 양을 개체에 투여하는 것을 포함한다.
- [0062] 어떠한 항체-매개된 질환이 본 명세서에 공개된 방법을 사용하여 치료될 수 있다. 특정 실시예에서, 상기 항체-매개된 질환은 IVIG에 의한 치료를 잘 받아들이는 것이다. 특정 실시예에서, 상기 항체-매개된 질환은 자가면역질환이다. 비-제한적인 자가면역질환은 동종 섬 이식 거부, 원형탈모, 강직성 척추염, 휴즈 증후군, 자가면역 애디슨 질병, 알츠하이머 질병, ANCA, 부신의 자가면역질환, 자가면역 용혈빈혈, 자가면역 간염, 자가면역 심근염, 자가면역 호중구감소증, 자가면역 난소염 및 고환염, 자가면역 저혈소판증, 자가면역 두드러기, 베체트 질병, 수포성 유천포창, 심근증, 케슬맨 증후군, 복강-비만 피부염, 만성 피로 면역 장애 증후군, CIDP, 처그-스트라우스 증후군, 반흔성 유사천포창, CREST 증후군, 저온응집 질환, 크론 질환, 피부근염, 확장성 심근병증, 원판성 루푸스, 후천성 표피 수포증, 필수 혼합된 저온글로불린 혈증, 인자 VIII 결핍, 섬유근육통-섬유근육염, 사구체신염, 그레이브스 질환, 길랑-바레, 굿페스처 증후군, GVHC, 하시모토 질환, A형 혈우병, 특발성 막성 신경병증, 특발성 폐섬유증, ITP, IgA 신경병증, IgM 다발성신경병증, 면역 매개된 혈소판 감소증, 연소성 관절염, 가와사키 질환, 편평태선, 경화성태선, 홍반성 루푸스, 메니에르 질환, 혼합결합 조직병, 점막 유천포창, 다발성 경화증, 인슐린 의존형 당뇨병, MMN, 중증 근무력증, 신생물성 수포성 유천포창, 유천포창 임신, 심상천포창, 낙엽천포창, 악성빈혈, 결절성 다발성 동맥염, 다발성 연골염, 다발성 증후군, 류마티스성 다발근통, 다발근육염 및 피부근염, 원발성 유암글로불린혈증, 원발성 담즙 간경화증, 건선, 건선성 관절염, 재발성 다발 연골염, 레이놀즈 페노메논, 라이트 증후군(, 류마티스성 관절염, 유육종증, 경피증, 쇼그렌 증후군, 고형 장기 이식거부, 강직 증후군, 전신성 홍반성 루푸스, 타카야수 동맥염, TEN, SJS, 측두 동맥염/거대세포 동맥염, 혈전성 혈소판감소증 자반병, 케양성 대장염, 포도막염, 피부염 포진 혈관염, 항-호중구 세포질 항체-관련된 혈관염, 백반 및 베게너 육아종증을 포함한다.



- [0063] 특정 실시예에서, 상기 자가면역질병은 자가면역 이온통로병증이다. 특정 실시예에서, 비-제한적인 이온통로병 증은 자가면역 변연계 뇌염, 간질, 시속신경수염, 람베르트-이튼 근무력 증후군, 중증 근무력증, NMDA 수용체 뇌염, AMPA 수용체 뇌염, 모르반 증후군, 신경근긴장증, PANDAS 및 글리신 수용체 항체 관련 질환을 포함한다.
- [0064] 본 인스턴트 공개의 방법은 혈청 면역글로불린의 과생성에 의해 특징지어지는 항체-매개된 질환의 치료에 특히 적합하다. 따라서, 특정 실시예에서, 상기 FcRn 길항제 조성물은 고감마글로불린혈증 (hypergammaglobulinemia)dml 치료에 사용된다.
- [0065] 본 인스턴트 공개의 방법은 또한 하나 또는 그 이상의 추가의 치료용 제제와 조합으로 사용될 수 있다. 특정 실시예에서, 상기 추가의 치료용 제제는 항-염증 제제이다. 어떤 염증 제제가 본 명세서에 공개된 조성물과 조합으로 사용될 수 있다. 특정 실시예에서, 상기 치료용 제제는 리톡시맙, 다클리주맙, 바실릭시맙, 무로노맙-CD3, 인플릭시맙, 아달리무맙, 오말리주맙, 에팔리주맙, 나탈리주맙, 토실리주맙, 에쿨리주맙, 골리무맙, 카나키누맙, 우스테키누맙, 벨리무맙이다. 특정 실시예에서, 상기 추가의 치료용 제제는 류코사이트를 감소시키는 제제(예를 들면, B-세포 또는 T-세포를 감소시키는 제제)이다. 어떤 류코사이트를 감소시키는 제제가 본 명세서에서 공개된 FcRn 길항제 조성물과 조합으로 사용될 수 있다. 특정 실시예에서, 상기 류코사이트를 감소시키는 제제는 B-세포를 감소시키는 제제이다. 특정 실시예에서, 상기 류코사이트를 감소시키는 제제는 세포 표면 마커에 대한 항체이다. 적절한 세포 표면 마커는 CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD37, CD53, CD70, CD72, CD74, CD75, CD77, CD79a, CD79b, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85, 또는 CD86를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 상기 FcRn 길항제 및 추가의 치료용 제제는 같거나 다른 투여 경로를 통해 동시에 또는 순차적으로 개체에 투여될 수 있다.
- [0066] 본 인스턴스 공개의 방법은 또한 개체에서 Fc-함유된 제제의 혈청 수준을 빠르게 감소시키는데 매우 적절하다. 이와 같은 빠른 청소(clearance)는 약물에 대한 개체의 노출을 감소시킨다는 점에서 Fc-함유된 제제가 독성이 있는 경우(예를 들면, 항체-약물 컨쥬게이트 또는 면역성 제제)에 유리하다. 빠른 청소는 또한 Fc-함유된 제제가 영상화제인 경우 영상을 촉진하기 위해 제제의 낮은 혈청 수준이 요구된다는 점에서 유리하다. 따라서, 특정 실시예에서, 상기 FcRn 길항제 조성물은 Fc-함유된 제제가 투여된 개체에서 Fc-함유된 제제(예를 들면, 영상화제)의 혈청 수준을 감소시키기 위해 사용된다. 어떤 Fc-함유된 제제(예를 들면, 치료용 제제 또는 진단용 제제)의 혈청 수준은 본 명세서에서 공개된 FcRn 길항제 조성물의 사용으로 감소될 수 있다. Fc-함유된 제제의 비-제한적인 예는 영상화제(예를 들면, 표지된 항체), 항체 약물 컨쥬게이트, 또는 면역성 제제(예를 들면, 비-인간 항체 또는 면역접합체)를 포함한다. 상기 FcRn 길항제는 Fc-함유된 제제와 동시에 또는 순차적(예를 들면, Fc-함유된 제제의 전 또는 후)으로 투여될 수 있다.
- [0067] 게다가, 치료용 제제의 투여가 요구되는 질병 또는 상태에서, 개체는 개체에서 치료제가 의도된 목적으로 사용되지 않거나, 부작용을 일으키는 것을 방지하기 위해 치료용 제제에 대한 항체(예를 들면, 항-약물 항체)를 종종 생산할 것이다. 따라서, 본 명세서에서 공개된 방법은 개체에서 생산된 치료용 제제에 대한 항체(예를 들면, 항-약물 항체)를 제거하기 위해 사용될 수 있다.
- [0068] 본 명세서에서 공개된 방법은 또한 IgG의 수준을 감소시키기 위한 치료용 단백질의 이점을 증진시키기 위해 치료용 단백질과 함께 조합으로 사용될 수 있다: 여기서, IgG 항체는 치료용 단백질의 감소된 생물학적 이용가능성의 원인이다. 특정 실시예에서, 본 인스턴트 공개는 응고인자(clotting factor)에 대한 면역반응의 결과인 질환을 갖는 개체의 치료에 사용될 수 있고, 상기 방법은 본 명세서에서 공개된 FcRn 길항제 조성물의 치료학적으로 유효한 양을 개체에 투여하는 것을 포함한다. 적합한 응고인자는 피브리노겐, 프로트롬빈, 인자 V, 인자 VII, 인자 VIII, 인자 IX, 인자 X, 인자 XI, 인자 XII, 인자 XIII, 또는 본 빌레브랜덴 인자(won Willebrand's factor)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 상기 방법은 예를 들면, A형 혈우병 또는 B형 혈우병으로 고통받는 환자에서 응고인자에 대한 면역반응을 조절 또는 치료, 또는 예방하기 위해 사용될 것이다. 특정 실시예에서, 상기 방법은 예를 들면, PRCA(pure red cell aplasia)로 고통받는 환자에서 치료용 에리스로포이에틴(erythropoietin)에 대한 면역반응을 조절 또는 치료하기 위해 사용될 것이다.
- [0069] FcRn은 임신한 여성에서 태반을 통과하여 태아에게 모성항체를 전달하는데 관여한다. 따라서, 만약 임신한 여성이 Fc-함유된 제제(예를 들면, 치료용 항체)를 투여받는다면, 상기 제제는 태반을 통과하는 FcRn-매개된 전달의 결과로서 태아에게 접촉하기 위해 이동할 것이다. 태아 발달에서 Fc-함유된 제제의 어떠한 잠재적인 해로운 영향을 피하기 위해, FcRn 기능을 차단하는 것이 유익할 것이다. 따라서, 본 인스턴트 공개는 임신한 여성에서 태아에게 Fc-함유된 제제(예를 들면, 치료용 항체)의 태반 전달을 예방하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 명세서에서 공개된 FcRn 길항제 조성물을 Fc-함유된 제제와 동시에 또는 순차적으로(전 또는 후) 여성에게 투여하

는 것을 포함한다.

[0070] 본 공개의 방법은 천식, 폐양성 대장염, 및 알레르기성 비염/부비동염, 피부 알레르기(심마진(urticaria)/두드러기(hive), 혈관부종, 아토피성 피부염), 음식 알레르기, 약물 알레르기, 곤충 알레르기를 포함하는 염증성 장증후군 알레르기, 비만세포증(mastocytosis), 류마티스성 관절염 및 척추관절병(spondyloarthropathy)을 포함하는 골관절염을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0071] 질병 또는 상태의 치료를 위한 유전자 치료의 성공적인 수행은 아마 이식 유전자(transgene)를 전달하기 위해 사용될 수 있는 벡터뿐만 아니라, 이식 유전자에 의해 암호화된 치료용 단백질에 특이적인 항체의 개발에 의해 방해될 것이다. 따라서, 본 공개의 FcRn 길항제 조성물은 IgG의 수준을 감소시키기 위한 암호화된 치료용 단백질의 이점을 증가시키기 위해 유전자 치료와 조합으로 투여될 수 있다. 상기 방법은 IgG 항체가 유전자 치료 벡터 또는 암호화된 치료용 단백질의 감소된 생물학적 이용가능성에 관련된 경우 특히 유용하다. 상기 유전자 치료 벡터는 예를 들면, 아데노바이러스 및 아데노-연관 바이러스와 같은 바이러스 벡터일 것이다. 유전자 치료를 사용하여 치료될 수 있는 질병은 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 혈우병(hemophilia), PRCA, 근이영양증(muscular dystrophy), 또는 예를 들면, 고셔 질병(Gaucher's disease) 및 파브리 질병(Fabry's disease)과 같은 리소좀 저장질환(lysosomal storage disease)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0072] 어떤 개체가 본 명세서에 공개된 방법을 사용하여 치료될 수 있다. 특정 실시예에서, 상기 개체는 인간 또는 시노물구스 원숭이이다.

### [0073] III. FcRn 길항제

[0074] 본 명세서에서 공개된 방법은 분리된 FcRn-길항제의 유효한 양을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 상기 FcRn-길항제는 일반적으로 천연 Fc 영역에 비해 증가된 결합력 및 감소된 pH 의존성과 함께 FcRn에 특이적으로 결합한다. 일반적으로 이들 FcRn-길항제는 천연 Fc 영역에 비해 증가된 결합력 및 감소된 pH 의존성과 함께 FcRn에 특이적으로 결합하는 변종 Fc 영역, 또는 이의 FcRn-결합 단편을 포함한다. 상기 FcRn 길항제는 생체 내에서 Fc-함유된 제제의 분해를 증가 및 부수적으로 이들 제제의 혈청 수준의 감소 결과를 가져오는, FcRn에 대한 Fc-함유된 제제(예를 들면, 항체 및 면역접합체)의 결합을 억제한다.

[0075] 본 명세서에 보여지는 바와 같이, 분리된 변종 Fc 영역(예를 들면, EU 위치 252, 254, 256, 433, 434, 및 436에 각각 아미노산 Y, T, E, K, F, 및 Y를 포함하는 변종 Fc 영역)은 동일한 변종 Fc 영역을 포함하는 전장의 항체보다 생체 내에서 FcRn 길항에 더욱 효과적이다. 따라서, 특정 실시예에서, 상기 FcRn 길항제 조성물은 전장의 항체가 아니다. 특정 실시예에서 상기 FcRn 길항제 조성물은 항체 가변도메인을 포함하지 않는다. 특정 실시예에서, 상기 FcRn 길항제 조성물은 항체 가변도메인 또는 CH1 도메인을 포함하지 않는다. 그러나, 특정 실시예에서, 상기 FcRn 길항제 조성물은 항체 가변도메인을 포함하는 하나 또는 그 이상의 추가의 결합 도메인 또는 모이어티에 결합된 변종 Fc 영역을 포함할 것이다.

[0076] 어떤 Fc 영역이 본 명세서에 공개된 FcRn 길항제 조성물에서의 사용을 위한 변종 Fc 영역의 생산을 위해 변형될 수 있다. 일반적으로, Fc 영역, 또는 이의 FcRn-결합 단편은 인간 면역글로불린으로부터 유래했다. 그러나, Fc 영역은 예를 들면, 낙타 종(camelid species), 설치류(rodent)(예를 들면, 마우스, 래트, 토끼, 기니피그) 또는 비-인간 영장류(예를 들면, 침팬지, 원숭이) 종을 포함하는 어떤 다른 포유동물 종의 면역글로불린으로부터 유래될 것이다. 게다가, Fc 영역 또는 이의 부분은 IgM, IgG, IgD, IgA 및 IgE, 및 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함하는 어떤 면역글로불린 이소타입 종류로부터 유래될 것이다. 특정 실시예에서, 상기 Fc 영역은 IgG Fc 영역(예를 들면, 인간 IgG 영역)이다. 특정 실시예에서, 상기 Fc 영역은 IgG1 Fc 영역(예를 들면, 인간 IgG1 영역)이다. 특정 실시예에서, 상기 Fc 영역은 몇몇의 다른 Fc 영역의 부분을 포함하는 키메라(chimeric) Fc 영역이다. 키메라 Fc 영역의 적절한 예는 이의 전체가 본 명세서에 참조로 삽입된 US 2011/0243966 A1에 제시된다. Fc 영역 유전자 서열(예를 들면, 인간 불변 영역 유전자 서열)의 다양성은 공개적으로 접근가능한 디포짓(deposit)의 형태로 사용할 수 있다. 본 발명의 범위가 대립형질(alleles), Fc 영역의 변종 및 돌연변이를 고려한다면 감사할 것이다.

[0077] Fc 영역은 이의 최소 FcRn-결합 단편을 생산하기 위해 추가로 잘리거나, 내부적으로 삭제될 수 있다. FcRn에 결합하는 Fc-영역 단편의 능력은 예를 들면, ELISA와 같은 어떠한 통상적인 결합 분석(binding assay)을 사용하여 결정될 수 있다.

[0078] 본 명세서에서 공개된 FcRn 길항제의 생산능력을 증가시키기 위해, Fc 영역의 구성성분은 어떤 비-디설파이드 결합(disulphide bond)된 시스테인 잔기를 포함하지 않는다. 따라서, 특정 실시예에서, 상기 Fc 영역은 자유 시

스테인 잔기를 포함하지 않는다.

[0079] 천연 Fc 영역에 비해 증가된 결합력 및 감소된 pH 의존성과 함께 FcRn에 특이적으로 결합하는 어떤 Fc 변종, 또는 이의 FcRn-결합 단편이 본 명세서에 공개된 FcRn 길항제에 사용될 수 있다. 특정 실시예에서, 상기 변종 Fc 영역은 이상적인 특징을 부여하는 아미노산 변형, 치환, 삽입 및/또는 삭제를 포함한다. 특정 실시예에서, 변종 Fc 영역 또는 단편은 EU 위치 252, 254, 256, 433, 434, 및 436에 각각 아미노산 Y, T, E, K, F, 및 Y를 포함한다. 변종 Fc 영역에 사용될 수 있는 아미노산 서열의 비-제한적 예는 본 명세서의 표 1에 제시된다. 특정 실시예에서, 상기 변종 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 변종 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1, 2 또는 3에 제시된 아미노산 서열로 구성된다. 특정 실시예에서, FcRn-길항제는 변종 Fc 영역으로 구성되고, 상기 변종 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1, 2 또는 3에 제시된 아미노산 서열로 구성된다.

표 1

[0080] 변종 Fc 영역의 비-제한적 예의 아미노산 서열

서열번호	아미노산 서열
1	CPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALKFHYTQKSLSPG
2	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALKFHYTQKSLSPG
3	DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALKFHYTQKSLSPG
EU 위치 252, 254, 256, 433, 434, 및 436의 아미노산은 밑줄로 표시	

[0081] 특정 실시예에서, 변종 Fc 영역은 추가의 Fc 수용체에 대한 결합력이 변형되었다(예를 들면, 증가되거나 감소됨). 상기 변종 Fc 영역은 하나 또는 그 이상의 Fc  $\gamma$  수용체, 예를 들면, Fc  $\gamma$  RI(CD64), Fc  $\gamma$  RIIA(CD32), Fc  $\gamma$  RIIB(CD32), Fc  $\gamma$  RIIIA(CD16a), 및 Fc  $\gamma$  RIIB(CD16b)에 대한 결합력이 변형되었다(예를 들면, 증가되거나 감소됨). 추가의 Fc 수용체에 대한 결합력 변형은 어떤 통상적인 방법에 의해 수행될 수 있다. 특정 실시예에서, 변종 Fc 영역의 아미노산 서열은 변형된다.

[0082] 특정 실시예에서, 변종 Fc 영역은 카바트(Kabat)에 제시된 바와 같이 EU 지표(index)에 의해 매겨진 바와 같은 234, 235, 236, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 247, 252, 254, 256, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 269, 296, 297, 298, 299, 313, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 332, 333, 및 334로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 위치에 비-자연적으로 발생하는 아미노산 잔기를 포함한다. 선택적으로, 상기 Fc 영역은 통상의 기술자에게 잘 알려진 추가 및/또는 변형된 위치에 비-자연적으로 발생한 아미노산 잔기를 포함할 것이다(예를 들면, 이의 전체가 본 명세서에 참조로 삽입된 미국 특허번호 5,624,821; 6,277,375; 6,737,056; PCT 공개번호 WO 01/58957; WO 02/06919; WO 04/016750; WO 04/029207; WO 04/035752 및 WO 05/040217을 참조).

[0083] 특정 실시예에서, 변종 Fc 영역은 카바트에 제시된 바와 같이 EU 지표(index)에 의해 매겨진 바와 같은 234D, 234E, 234N, 234Q, 234T, 234H, 234Y, 234I, 234V, 234F, 235A, 235D, 235R, 235W, 235P, 235S, 235N, 235Q, 235T, 235H, 235Y, 235I, 235V, 235F, 236E, 239D, 239E, 239N, 239Q, 239F, 239T, 239H, 239Y, 240I, 240A, 240T, 240M, 241W, 241L, 241Y, 241E, 241R, 243W, 243L, 243Y, 243R, 243Q, 244H, 245A, 247V, 247G, 252Y, 254T, 256E, 262I, 262A, 262T, 262E, 263I, 263A, 263T, 263M, 264L, 264I, 264W, 264T, 264R, 264F, 264M, 264Y, 264E, 265G, 265N, 265Q, 265Y, 265F, 265V, 265I, 265L, 265H, 265T, 266I, 266A, 266T, 266M, 267Q, 267L, 269H, 269Y, 269F, 269R, 296E, 296Q, 296D, 296N, 296S, 296T, 296L, 296I, 296H, 269G, 297S, 297D, 297E, 298H, 298I, 298T, 298F, 299I, 299L, 299A, 299S, 299V, 299H, 299F, 299E, 313F, 325Q, 325L, 325I, 325D, 325E, 325A, 325T, 325V, 325H, 327G, 327W, 327N, 327L, 328S, 328M, 328D, 328E, 328N, 328Q, 328F, 328I, 328V, 328T, 328H, 328A, 329F, 329H, 329Q, 330K, 330G, 330T, 330C, 330L, 330Y, 330V, 330I, 330F, 330R, 330H, 332D, 332S, 332W, 332F, 332E, 332N, 332Q, 332T, 332H, 332Y, 및 332A로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 위치에 적어도 하나의 비-자연적으로 발생하는 아미노산 잔기를 포함한다. 선택적으로, 상기 Fc 영역은 통상의 기술자에게 잘 알려진 추가 및/또는 변형된 위치에 비-자연적으로 발생한 아미노산 잔기를 포함할 것이다(예를 들면, 이의 전체가 본 명세서에 참조로 삽입된 미국 특허번호 5,624,821;

6,277,375; 6,737,056; PCT 공개번호 WO 01/58957; WO 02/06919; WO 04/016750; WO 04/029207; WO 04/035752 및 WO 05/040217을 참조).

[0084] 본 명세서에서 공개된 FcRn 길항제로 사용될 것인 다른 알려진 Fc 변종은 이의 전체가 본 명세서에 참조로 삽입된 Ghetie et al., 1997, Nat. Biotech. 15:637-40; Duncan et al, 1988, Nature 332:563-564; Lund et al., 1991, J. Immunol., 147:2657-2662; Lund et al, 1992, Mol. Immunol., 29:53-59; Alegre et al, 1994, Transplantation 57:1537-1543; Hutchins et al., 1995, Proc Natl. Acad Sci USA, 92:11980-11984; Jefferis et al, 1995, Immunol Lett., 44:111-117; Lund et al., 1995, Faseb J., 9:115-119; Jefferis et al, 1996, Immunol Lett., 54:101-104; Lund et al, 1996, J. Immunol., 157:4963-4969; Armour et al., 1999, Eur J Immunol 29:2613-2624; Idusogie et al, 2000, J. Immunol., 164:4178-4184; Reddy et al, 2000, J. Immunol., 164:1925-1933; Xu et al., 2000, Cell Immunol., 200:16-26; Idusogie et al, 2001, J. Immunol., 166:2571-2575; Shields et al., 2001, J Biol. Chem., 276:6591-6604; Jefferis et al, 2002, Immunol Lett., 82:57-65; Presta et al., 2002, Biochem Soc Trans., 30:487-490); 미국특허번호 5,624,821; 5,885,573; 5,677,425; 6,165,745; 6,277,375; 5,869,046; 6,121,022; 5,624,821; 5,648,260; 6,528,624; 6,194,551; 6,737,056; 6,821,505; 6,277,375; 미국특허 공개번호 2004/0002587 및 PCT출원 공개번호 WO 94/29351; WO 99/58572; WO 00/42072; WO 02/060919; WO 04/029207; WO 04/099249; WO 04/063351에 공개된 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0085] 특정 실시예에서, 변종 Fc 영역은 이형이량체이고, Fc 도메인의 구성성분은 다른것과 다르다. Fc 이형이량체의 생산 방법은 통상의 기술분야에 잘 알려져 있다(예를 들면, 이의 전체가 본 명세서에 참조로 삽입된 US 8,216,805 참조). 특정 실시예에서, 상기 변종 Fc 영역은 단쇄 Fc 영역이고, Fc 도메인 구성성분은 링커 모이에 의해 함께 결합된다. 단쇄 Fc 영역의 생산 방법은 통상의 기술분야에 잘 알려져 있다(예를 들면, 이의 전체가 본 명세서에 참조로 삽입된 US 2009/0252729 A1 및 US 2011/0081345 A1 참조).

[0086] 자가면역질환에서 관찰되는 병원성 IgG 항체가 세포의 Fc 수용체의 부적합한 활성을 통해 이들 질병을 촉발시키고, 질병의 진행에 기여하며, 질병을 매개하는 병원성이다. 응집된 자가항체 및/또는 활성화된 Fc 수용체에 결합하기 위한 자가 항원과 복합된 자가항체(면역 복합체)는 다양한 자가면역질환(자가 조직에 대해 면역적으로 매개된 염증에 의해 부분적으로 발생)의 원인이다(예를 들면, 이의 전체가 본 명세서에 참조로 삽입된 Clarkson et al., NEJM 314(9), 1236-1239 (2013)); US 2004/0010124 A1; US 2004/0047862 A1; 및 US 2004/0265321 A1). 따라서, 항체-매개된 질환(예를 들면, 자가면역질환)을 치료하기 위해 해로운 자가항체의 제거 및 활성화된 Fc 수용체(예를 들면, CD16a와 같은 Fcγ 수용체)와 함께 이들 항체의 면역 복합체의 상호작용을 억제하는데 모두 유익하다.

[0087] 따라서, 특정 실시예에서, FcRn 길항제의 변종 Fc 영역은 CD16a(예를 들면, 인간 CD16a)에 대해 증가된 결합력을 갖는다. 특히, 상기 FcRn 길항제는 FcRn 억제에 의한 제거를 위해 표적화된 자가항체의 면역 복합체-유도된 염증성 반응을 추가로 길항하는 것을 허용하는 이점이 있다. CD16a(예를 들면, 인간 CD16a)에 대한 결합력을 증가시키는 방법은 통상의 기술분야에 잘 알려져 있다. 특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항제는 N-결합된 글리칸(예를 들면, EU 위치 297)을 포함하는 변종 Fc-영역을 포함한다. 이 경우, 글리칸 구조를 변화시킴으로써 CD16a를 위한 FcRn-길항제의 결합력을 증가시킬 수 있다. Fc 영역의 N-결합된 글리칸의 변형은 통상의 기술분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 푸코실화된 N-결합된 글리칸 또는 이등분한 GlcNAc 구조를 갖는 N-글리칸이 CD16a에 대한 증가된 결합력을 갖는 것이 알려져 있다. 따라서, 특정 실시예에서, 상기 N-결합된 글리칸은 푸코실화된다. 푸코실화는 통상의 기술분야에 잘 알려진 방법을 사용하여 달성될 수 있다. 예를 들면, FcRn-길항제는 푸코실을 변종 Fc 영역의 EU 위치 297에 N-결합된 글리칸을 추가하지 못하는, 푸코실 전달효소(fucosyl transferase)가 결핍된 세포에서 발현될 수 있다(예를 들면, 이의 전체가 본 명세서에 참조로 삽입된 US 8,067,232 참조). 특정 실시예에서, N-결합된 글리칸은 이등분한 GlcNAc 구조를 갖는다. 상기 이등분한 GlcNAc 구조는 통상의 기술분야에 잘 알려진 방법을 사용하여 달성될 수 있다. 예를 들면, FcRn-길항제는 이등분한 GlcNAc가 변종 Fc 영역의 EU 위치 297에 삽입된 것과 같은 베타 1-4-N-아세틸글루코사민 전달효소 III(beta1-4-N-acetylglucosaminyltransferase III, GnTIII)을 발현하는 세포에서 발현될 수 있다(예를 들면, 이의 전체가 본 명세서에 참조로 삽입된 US 8,021,856 참조). N-결합된 글리칸 구조의 추가의 또는 대안의 변형은 시험관 내에서 효소적 수단에 의해 달성될 수 있다.

[0088] 특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항제는 FcRn-길항제 분자의 복수를 포함하고, FcRn-길항제 분자의 복수의 적어도 50%(선택적으로, 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 또는 99%)가 EU 위치 297에 푸코실화된(afucosylated) N-결합된



글리칸을 포함하는 변종 Fc 영역, 또는 이의 FcRn-결합 단편을 포함한다.

[0089] 특정 실시예에서, 상기 FcRn-길항제는 FcRn-길항제 분자의 복수를 포함하고, FcRn-길항제 분자의 복수의 적어도 50%(선택적으로, 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 또는 99%)가 EU 위치 297에 이등분한 GlcNAc 구조를 갖는 N-결합된 글리칸을 포함하는 변종 Fc 영역, 또는 이의 FcRn-결합 단편을 포함한다.

[0090] 특정 실시예에서, 상기 변종 Fc 영역은 N-결합된 글리칸을 포함하지 않는다. 이는 통상의 기술분야에 알려진 어떤 방법을 사용해서 달성될 수 있다. 예를 들어, 상기 Fc 변종은 N-결합된 글리코실화(glycosylation)를 할 수 없는 세포에서 발현될 수 있다. 추가의 또는 대안의, Fc 변종의 아미노산 서열은 N-결합된 글리코실화를 예방 또는 억제함으로써 변형될 수 있다(예를 들면, NXT 시퀀스의 돌연변이에 의해). 추가의 또는 대안의, Fc 변종은 무세포성(acellular) 시스템에서 합성될 수 있다(예를 들면, 화학적인 합성).

[0091] 특정 실시예에서, FcRn-길항제 분자는 예를 들면, FcRn에 대한 특이적인 결합으로부터 FcRn-길항제의 예방을 할 수 없는 공유 접합(covalent attachment)과 같은 FcRn-길항제에 대한 분자(예를 들면, 결합 또는 이미지 모이어티)의 공유 접합에 의해 변형될 것이다. 예를 들면, 제안을 두지 않고, FcRn-길항제는 알려진 차단 그룹의 방어, 단백질 분해성 절단(proteolytic cleavage), 세포 리간드 또는 다른 단백질과의 결합에 의한 글리코실화, 아세틸화, 페길화, 인산화, 아미드화, 유도체화에 의해 변형될 것이다.

[0092] 특정 실시예에서, 상기 FcRn 길항제는 반감기 증량제에 결합된 변종 Fc 영역을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "반감기 증량제(half-life extender)"는 본 명세서에서 공개된 FcRn 길항제와 결합했을 때 FcRn 길항제의 반감기를 증가시키는 어떤 분자를 의미한다. 어떤 반감기 증량제는 FcRn 길항제와 결합할 것이다(공유결합 또는 비-공유결합). 특정 실시예에서, 상기 반감기 증량제는 폴리에틸렌 글리콜 또는 인간 혈청 알부민이다. 특정 실시예에서, 상기 FcRn 길항제는 혈청 알부민(예를 들면, 인간 혈청 알부민), IgG, 적혈구 등과 같은 혈액-운반(blood-carried) 분자 또는 세포와 같이 개체에 존재하는 반감기 증량제에 특이적으로 결합하는 결합 분자에 연결된다.

#### [0093] IV. 약학적 조성물

[0094] 특정 실시예에서, 상기 방법은 본 명세서에서 공개된 FcRn 길항제 또는 FcRn 길항제 조성물 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 첨가제를 포함하는 약학적 조성물을 이용한다. 적절한 약학적 담체의 예는 Remington's Pharmaceutical Sciences by E. W. Martin에 서술된다. 첨가제의 예는 전분, 글루코오스, 락토오스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악(chalk), 실리카겔, 스테아르산 나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 염화나트륨, 건조 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함할 수 있다. 상기 조성물은 pH 완충 용 제제 및 습윤제 또는 유화제를 또한 포함할 수 있다.

[0095] 상기 약학적 조성물은 볼루스 주사에 의해 비경구 투여(예를 들면, 정맥 또는 피하)를 위해 제형화될 수 있다. 투여를 위한 제형은 단위 투약 형태, 예를 들면, 앰플(ampoules) 또는 방부제가 첨가된 다중 투여용 용기로 제공될 수 있다. 상기 조성물은 유성 또는 수성 수단(vehicle)에서 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있고, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화 제제를 포함할 수 있다. 대안적으로, 상기 유효성분은 적합한 수단 예를 들면, 주사용 증류수(pyrogen free water)와 함께 구성된 파우더 형태일 수 있다.

[0096] 공개된 방법에서, FcRn 길항제는 미국 특허번호 5,326,856에서 서술된 바와 같이 킬레이터(chelator)와 결합될 것이다. 상기 펩타이드-킬레이터 복합체는 IgG 수준의 조절을 포함하는 질병 또는 상태의 진단 또는 치료를 위한 영상화 제제를 제공하기 위해 방사성 표지(radiolabeled)될 것이다.

#### [0097] V. 실시예

[0098] 본 발명은 하기 실시예에 의해 더욱 설명되고, 이로 인해 본 발명이 더욱 제한적으로 해석되지 않는다. 서열목록, 도면 및 모든 참조문헌, 특허 및 공개된 특허 명세서는 참조로서 본 명세서에 명확히 삽입된 본 출원을 통해 인용된다.

#### [0099] 실시예 1. 시노물구스 원숭이에서 혈청 IgG 수준에 대한 Fc-Abdeg의 영향

[0100] EU 위치 252, 254, 256, 433, 434, 및 436 각각에 아미노산 Y, T, E, K, F, 및 Y를 포함하는(Fc-Abdeg; 서열번호 2), 인간 항-리소솜(anti-lysosome) IgG(HEL-Abdeg) 및 인간 IgG Fc 영역(Fc-Abdge)의 추적자 항체의 혈청 IgG 수준에 대한 영향은 시노물구스 원숭이에서 결정되었다. 구체적으로 시노물구스 원숭이에 i.v. 볼루스 주사에 의해 1 mg/kg의 항-쥐 CD70 hIgG1 추적자 항체(FR70-hIgG1; Oshima et al., Int Immunol 10(4): 517-26 (1998))를 투여하였다. 동물에 7 mg/kg Fc-Abdeg, 20 mg/kg HEL-Abdeg 또는 PBS를 5분 후에 주입하였다(그룹당

2마리의 원숭이 포함). 주입은 1시간 이내로 수행되었고, 동물에 10 ml/kg의 부피로 투여되었다. 혈액 샘플(3x150  $\mu$ l)을 투여 5분 전("예비-투여(pre-dose)")과 주입이 완료된 후 5분, 2시간, 6시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간 및 120시간에 수득하였다. 추적자 수준은 mCD70-결합 ELISA를 수행하여 결정되었고, 데이터는 투여 마지막날의 추적자 수준에 비교하여 나타내었다(도 1). 전체 시노물구스 IgG 수준 또한 결정되었다(도 2). 상기 실험의 결과는 HEL-Abdeg의 동물의 양에 비해 Fc-Abdeg 감소된 추적자 항체가 더욱 효율적임을 보여준다.

[0101] 게다가, 이는 IgG 회수경로(salvage pathway)에서 주요 역할을 하고, FcRn 또한 알부민 항상성에 관련된다(Chaudhury et al., J Exp Med. 197(3):315-22 (2003)). FcRn은 다른 위치에서 IgG-Fc 및 알부민과 상호작용하고, 결합은 동시에 일어난다(Andersen et al., Nat Commun. 3:610 (2012)). 개념상으로, Abdeg-변형된 분자를 이용하여 IgG 리사이클링의 장애를 차단하는 것은 알부민-FcRn 상호작용에 의해 방해받지 않는다. 이런 가설은 마우스 생체 내 연구에서 확인되었고, 저자는 알부민 수준에 대해 Abdeg-갖춘(Abdeg-equipped) hIgG1 분자가 영향을 주지 않음을 보여준다(Patel et al., J Immunol 187(2): 1015-22 (2011)). 상기 서술된 실시예에서, 알부민 수준은 주입이 완료된 후 -3, 3 및 17일에 결정되었다. 마우스 결과와 유사하게, 알부민 수준의 유의적인 변화가 Fc-Abdeg 또는 HEL-Abdeg 치료 후에 관찰되지 않았다(도 3 참조).

[0102] 다음의 실시예에서, Fc-Abdeg의 항체를 감소시키는 효능을 IVIG와 비교하였다. 구체적으로, 시노물구스 원숭이에게 1 mg/kg의 추적자 항체(FR70-hIgG1)를 70 mg/kg Fc-Abdeg 또는 2 g/kg IVIG를 투여하기 전에 투여하였다(그룹당 2마리의 원숭이 포함). Fc-Abdeg 및 IVIG의 주입은 4시간 이내에 수행되었고, 동물에 20 ml/kg의 부피로 투여되었다. 혈액 샘플(3x150  $\mu$ l)을 투여 5분 전("예비-투여")과 주입이 완료된 후 5분, 2시간, 6시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 120시간 및 168시간에 수득하였다. 추적자 수준은 mCD70-결합 ELISA를 수행하여 결정되었고, 예비투여 수준에 기보하여 나타내었다(도 4). 임상투여량(2 g/kg의 IVIG 치료와 비교하여, 70 mg/kg Fc-Abdeg는 추적자 청소의 동역학이 유의적으로 증가한 것을 보였고, 또한 더욱 효율적으로 청소를 수 있었다(Abdeg에 대해 4일 이내에 >95% 대 IVIG에 대해 7일 이내에 ~75% 추적자 청소).

#### [0103] 실시예 2. 인간 CD16a 및 쥐 CD16-2를 위한 Fc-Abdeg 결합력에 대한 푸코실화의 영향

[0104] hCD16a에 대한 Fc-Abdeg의 결합력을 결정하고, 푸코실화된 형태(Fc-Abdeg-POT)와 비교하였다. 모든 Fc  $\gamma$  Rs에 대해 개선된 결합력을 보여주는 Fc-Abdeg 변종과 동일한 실시예가 포함된다(Fc-Abdeg-S239D/I332E). 구체적으로, 막시소프 플레이트(Maxisorp plate)를 웰당 100 ng의 뉴트라비딘 바이오틴-결합 단백질(Neutravadin Biotin-binding Protein, ThermoScientific, 31000)로 코팅하고, 4°C에서 하룻밤 동안 배양하였다. 다음 날, 상기 플레이트를 1% 카제인(casein)이 포함된 PBS를 첨가하고 실온에서 2시간 동안 블로킹하였다. 이어서, 250 ng/ml의 바이오틴화된 hCD16a(Sino Biological Inc., 10389-H27H1-B)의 용액(0.1%의 카제인이 포함된 PBS에 희석)을 웰당 100  $\mu$ l씩 플레이트에 첨가하고, Fc-Abdeg 또는 Fc-Abdeg-POT 분자를 농도구배(1  $\mu$ M-0.005 nM)로 추가 1시간 동안 적용하기 전에 실온에서 1시간 동안 배양하였다. hCD16a에 대한 결합은 HRP-컨쥬게이션된 폴리클로날 염소 항-인간 Fc 항체(Jackson ImmunoResearch, 109-035-008)를 사용하여 탐지하였고(0.1%의 카제인이 포함된 PBS에 1/50,000으로 희석하여 실온에서 1시간 동안 반응), 이어서 100  $\mu$ l의 실온-평형화된 TMB(SDT-reagents #s TMB)를 첨가하였다. 플레이트는 100  $\mu$ l의 0.5 N H<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>를 첨가 및 OD450 nm에서 측정하기 이전에 10분 동안 반응시켰다. EC50 값은 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 결정되었다. 도 5에 제시된 이들 실시예는 Fc-Abdeg의 탈푸코실화(defucosylation)는 hCD16a에 대한 결합력을 >30배 증가시키는 결과를 보여준다(Fc-Abdeg-POT에 대해 EC<sub>50</sub>=13 nM 대 푸코실화된 Fc-Abdeg에 대해 EC<sub>50</sub>>0.4  $\mu$ M). 예상된 바와 같이, hCD16a에 대한 Fc-Abdeg-S239D/I332E 변종의 결합력은 야생형의 Fc-Abdeg과 비교하여 증가하였다(EC<sub>50</sub>=6 nM).

[0105] 상기 서술된 바와 유사한 실험 절차를 사용하여, 쥐 CD16-2(Sino Biological Inc., 50036-M27H-B)에 대한 결합력을 결정하였다. 도 6에 제시된 이들 실시예의 결과는 야생형의 Fc-Abdeg과 비교하여 푸코실화된 변종의 증가된 결합력을 다시 보여주었다(EC<sub>50</sub>=11 nM 대 EC<sub>50</sub>>100 nM). 야생형의 Fc-Abdeg를 넘는 Fc-Abdeg-POT 변종의 nCD16-2에 대한 결합력의 증가량은 인간 CD16a에 대해 관찰된 결합력과 비교하여 낮다. 이런 영향은 인간 및 쥐 CD16 모두에 대해 야생형의 Fc-Abdeg를 넘는 결합력의 유사한 증가량을 갖는, Fc-Abdeg-S239D/I332 변종에서는 관찰되지 않았다(EC<sub>50</sub>=2 nM).

[0106] 자가항체는 활성화된 Fc  $\gamma$  Rs에 자가항원 결합과 함께 복합체를 형성하고, 그에 따라 자가 조직에 대해 면역적으로 매개된 염증이 부분적 원인으로 발생하는 자가면역질환을 촉발한다. NK 세포에서 자가면역 항체 및 Fc  $\gamma$  RIII의 상호작용을 길항하기 위한 Fc-Abdeg의 능력은 두 ADCC-기초의 분석으로 평가되었다.

[0107] 처음에, ADCC 수용체 바이오분석(Promega, G7016)이 Fc-Abdeg, Fc-Abdeg-POT 및 Fc-Abdeg-S239D/I332E의

hCD16a에 대한 경쟁적 결합 효능을 분석하기 위해 사용되었다. 구체적으로, 10,000의 CD20-발현 라지(Raji) 세포(표적 세포)를 100 ng/ml의 항-CD20 항체 및 증가된 농도의 경쟁자(competitor)가 존재하는 하에 hCD16a를 발현하는 60,000 저캣(Jurkat) 세포(효과 세포)와 함께 배양하였다. 세포는 ADCC-활성을 측정하기 위한 생물발광 신호를 측정하기 전에 37℃에서 6시간 동안 배양되었다. 상기 루시퍼라제 신호는 경쟁자의 존재하에서 100 ng/ml의 항-CD20에 의해 수득되는 신호에 비교하여 나타내었다(도 7 참조). 이들 실시예는 야생형의 Fc-Abdeg 투여가 hCD16a가 발현된 저캣 세포에서 경쟁적인 결합을 유도하지 못하였으나, Fc-Abdeg-POT 및 Fc-Abdeg-S239D/I332E 모두 효율적으로 항-CD20-유도된 ADCC 신호를 차단함을 증명하였다.

[0108] 이어지는 ADCC 분석에서, Fc-Abdeg 및 Fc-Abdeg-POT에 의한 항-hCD70 항체(27B3-hIgG1)의 용해활성의 역제는 경쟁적인 hCD16 결합의 측정에 의해 확인되었다. 구체적으로, 약 50,000 hCD70-발현 U266 세포가 50 ng/ml의 항-hCD70 항체 및 Fc-Abdeg, Fc-Abdeg-POT 및 IVIG의 농도-구배의 존재하에서 건강한 공여자로부터 신선하게 정제된 약 300,000 PBMC에 박혔다. U266 세포를 2일 동안 배양한 뒤, 세포 용해가 U266 세포에 특이적인 마커(CD28)를 사용하여 FACS로 분석되었다. 도 8에 제시된 이들 실시예의 결과는, 항-CD70 항체가 U266 세포를 효율적으로 용해시키고, 이와 같은 체액 감소(depletion)가 야생형의 Fc-Abdeg 또는 IBIG에 의한 것이 아닌, Fc-Abdeg-POT의 첨가에 의해 용량 의존적으로 약화될 수 있음을 보여준다. 이들 데이터는 Fc-Abdeg POT가 야생형의 Fc-Abdeg 및 IVIG에 비해 경쟁적인 CD16a 결합특성을 증가시킴을 보여준다.

### [0109] 실시예 3. 급성 ITP 쥐 모델

[0110] Fc-Abdeg, Fc-Abdeg-POT, Fc-Abdeg-S239D/I332E 분자의 치료용 효능은 급성 면역 저혈소판증의 마우스 모델에서 시험되었다. 구체적으로, C57BL/6 마우스에 IVIG(마리당 20 mg), Fc-Abdeg(마리당 1 mg), Fc-Abdeg-POT(마리당 1 mg), Fc-Abdeg-S239D/I332E(마리당 1 mg) 또는 식염수(saline)를 복강내로 주입을 통해 처리하였다(그룹 당 5마리). 치료 전에, 혈액 샘플을 혈소판 수의 기준선을 측정하기 위해 채취하였다. 한시간 뒤, 마우스에 마리 당 5  $\mu$ g의 항-마우스 혈소판 항체 MWReg30을 처리하였다(Nieswandt et al., Blood 94:684-93 (1999)). 혈소판 수는 24시간이 넘게 모니터되었다. 혈소판 수는 각 마우스의 초기 각 마우스의 혈소판 수에 대해 정규화되었고, 혈소판 수는 항-CD61 염색을 통해 유동세포분석법(flow cytometry)를 사용하여 결정되었다. 도 9에 제시된 이들 실시예의 결과는, Fc-Abdeg의 전처리가 IVIG의 7배 높은 몰 투여량과 비교하여 유사한 효능으로 MWReg30-유도된 저혈소판증을 감소시킴을 확인하였으며, 추가로, Fc-Abdeg POT 및 Fc-Abdeg-S239D/I332E에 의한 Fc  $\gamma$ Rs의 봉쇄는 180 및 1,440분의 시간 포인트에서 개선된 혈소판 수에 의해 보여지는 바와 같이, 상기 모델에서 상승적인 유의한 효과를 갖는다.

### [0111] 실시예 4. Fc-Abdeg 생산능력

[0112] Fc-Abdeg(서열번호 2를 갖는 Fc 도메인을 포함)는 일시적 형질감염(transient transfection)에 의해 CHO 세포(Evitria, 스위스)에서 생산되었다. 형질감염에 이어, Fc-Abdeg의 높은 역가가 상청액에서 탐지되었다(200 내지 400 mg/ml). 유사한 호의적인 생산 프로파일이 CHO GS-XCEED 세포주(Lonza, 영국) 내로 안정적으로 삽입된 발현 구조로부터 Fc-Abdeg가 발현되었을 때 보여졌다. 평균적으로, 안정적인 형질감염체(transfectant)는 3 g/l로 수득되었고, 몇몇의 클론이 10 l의 교반 탱크 생물반응장치(bioreactor)에서 최대 6 g/l의 Fc-Abdeg를 생산하는 것으로 확인되었다.

[0113] Fc-Abdeg의 생산능력은 응집체의 용해 및 분해 산물에 의해 조사되었고, 그 후 상기 서술된 Fc-Abdeg 생산의 단백질 A-정제가 수행되었다. 구체적으로, 137  $\mu$ g의 Fc-Abdeg가 AktaPurifier 크로마토그래피 시스템에 연결된 세파텍스 200 10/300 GL 겔 여과 컬럼(GE Healthcare)에 로딩되었다. 도 10에 제시된 본 실시예의 결과는 Fc-Abdeg 분해산물이 탐지되지 않았으나, Fc-Abdeg 응집체의 매우 작은 퍼센트만이 관찰되었다(~0.5%). 추가적으로, 단백질 A-정제된 Fc-Abdeg에 대한 다양한 스트레스 상태의 적용(동결-해동, 회전 또는 온도 스트레스)은 물리화학적 및 기능적 특성에서 어떤 명백한 변화도 이끌어내지 않았다. 이를 통해서, 상기 데이터는 Fc-Abdeg의 최상의 생산능력을 입증한다.

### [0114] 실시예 5. 시노물구스 원숭이에서 Fc-Abdeg의 용량증가요법 연구

[0115] Fc-Abdeg의 용량증가요법 연구가 포화 투여량뿐만 아니라 약력학 효과의 시작을 결정하기 위해 시노물구스 원숭이에서 수행되었다. 이를 위해, 시노물구스 원숭이에 i.v. 볼루스 주사에 의해 1 mg/kg의 항-쥐 CD70 hIgG1 추적자 항체(FR70-hIgG1)를 투여하였다. 48시간 후, 동물에 다양한 투여량의 Fc-Abdeg(0.2 mg/kg, 2 mg/kg, 20 mg/kg 또는 200 mg/kg) 또는 수단(PBS)을 주입하였다. 주입은 3시간 이내로 수행되었고, 동물에 36.36 ml/kg의 부피로 투여되었다. 각각의 테스트 그룹은 2마리의 동물로 구성되었다. 혈액 샘플(3x150  $\mu$ l)을 투여 5분 전("예

비-투여")과 주입이 완료된 후 5분, 2시간, 6시간, 24시간, 48시간, 72시간, 5일, 7일, 10일 및 14시간에 수득하였다. 추적자 IgG(도 11 참조) 및 내생적인 IgG 수준(도 12 참조) 모두는 ELISA에 의해 결정되었고, 예비-투여 수준과 비교하여 나타냈다. 70 mg/kg에서부터의 데이터는 본 명세서의 도 4에 제시된 실시예와 겹쳐진다. 0.2 mg/kg의 Fc-Abdeg를 투여한 동물은 추적자 청소율에 유의적인 영향을 주지 않았고, 내생적인 IgG 수준에도 영향을 주지 않았다. 명백한 약동학 효과는 2 mg/kg에서 보였고, 상기 영향 수준은 20 mg/kg의 투여량에서부터 평평해졌다. Fc-Abdeg의 1회 투여량은 3-4일 내에 최대 55%의 시노물구스 원숭이 IgG를 감소시켰다.

[0116] FcRn 결합은 면역글로불린의 감마 서브타입에 제한적이고, 다른 면역글로불린 서브타입과 비교하여 훨씬 더 긴 반감기에 관련되었다. Fc-Abdeg에 의한 FcRn의 IgG 리사이클링 기능 차단은 200 mg/kg Fc-Abdeg로 치료된 동물의 혈청 샘플에서 측정된 내생적인 IgA 및 IgM 수준에 의해 결정되는 특징인 내생적인 비-IgG 면역글로불린 수준을 방해할 수 없다(도 13 및 14 참조). 실시예 1에서 제시된 관찰과 함께 Fc-Abdeg 치료는 알부민 수준에 영향을 주지 않음을 보여주고, 이들 데이터는 Fc-Abdeg의 특이적인 약물력학 효과를 입증한다.

[0117] 다음으로, Fc-Abdeg의 약동학 프로파일은 ELISA를 통해 결정된다. Fc-Abdeg는 이의 PK 프로파일로부터 계산된 바와 같이 짧은 반감기(약 ~1.5일의 반감기)를 갖는다(도 5 참조). 포화 수준에서, 비-FcRn 결합 Fc-Abdeg는 이의 자체 작용 모드때문에 효과적으로 청소될 것이다. 게다가, Fc-Abdeg의 분자 크기는 신장 청소를 위한 컷-오프(cut-off)에 가깝다(~60 kDa).

#### [0118] 실시예 6. 시노물구스 원숭이에서 Fc-Abdeg의 반복투여 연구

[0119] 20 mg/kg 투여량의 Fc-Abdeg의 1회 주입은 약 3-4일 내에 시노물구스 원숭이에서 55%까지 내생적인 IgG 수준을 감소시킨다. 다음의 실시예에서, Fc-Abdeg의 반복투여가 이들 수준을 더 낮추는지 분석하였다. 하기의 두 전략이 수행되었다: 원숭이의 한 그룹은 처음 4일 동안(1, 2, 3, 4일), 24시간 마다 테스트 조성을 주입받았고, 다른 그룹은 4일에 한번(1, 5, 9, 13일) 약물을 받았다. 각각의 개별 투여를 위해, Fc-Abdeg가 20 mg/kg의 투여량으로 투여되었다. 각 테스트 그룹은 2마리의 동물로 구성되었다. 주입절차는 실시예 1에서 서술된 바와 동일하게 수행되었다. 두개의 다른 그룹 사이의 명확한 약동학의 차이는 7일째에 관찰되었다(도 16 참조). 처음 4일 동안 매일 Fc-Abdeg의 투여는 동일한 투여량으로 1회 주입한 것과 IgG 수준에서 유사한 감소를 보였다(점선, 실시예 1의 데이터는 참조로서 겹쳐짐). 4일에 한번씩 Fc-Abdeg의 투여는 이들 수준의 더욱 현저하고 긴 감소의 결과를 나타냈다. 초기 수준의 최대 25%까지의 감소가 상기 치료 그룹에서 관찰되었다.

[0120] 상기 Fc-Abdeg의 약동학 프로파일이 결정되었고(도 7 참조), 이는 도 5에 제시된 용량증가요법 연구로부터 확인된 것과 상응하였다.

#### [0121] 실시예 7. 시노물구스 원숭이에서 Fc-Abdeg의 추가 용량증가요법 연구

[0122] Fc-Abdeg의 후속 용량증가요법 연구가 시노물구스 원숭이에서 약력학 영향의 시작 및 포화를 더 탐구하기 위해 수행되었다. 이를 위해, 동물에 Fc-Abdeg의 다양한 투여량(10 mg/kg, 30 mg/kg, 50 mg/kg 및 100 mg/kg) 또는 수단(PBS)이 주입되었다. 주입은 2시간 이내에 수행되었고, 각각의 코호트는 4마리의 동물로 구성되었다(2마리의 수컷 및 2마리의 암컷). 내생적인 IgG 수준은 ELISA에 의해 결정되었고, 예비-투여 수준과 비교하여 나타내었다(도 18 참조). 중간 약력학 효과가 10 mg/kg의 투여량에서 관찰되었고, 상기 효과는 30 mg/kg의 투여량에서부터 평평해졌다. IgG 제거율, 작용의 시작 및 약동학 프로파일(도 19 참조, 표 2 참조)은 실시예 5에 제시된 것과 유사하였다.

## 표 2

[0123] 시노물구스 원숭이에서 Fc-Abdeg의 약동학 특성

Fc-Abdeg의 비-구획 분석									
투여량 (mg/kg)	C <sub>max</sub> <sup>#</sup> (μg/ml)	t <sub>max</sub> <sup>#</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	t <sub>last</sub> <sup>#</sup> (h)	CL (ml/h/kg)	AUC <sub>0-t last</sub> (μg*h/ml)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg*h/ml)	AUC <sub>0-∞</sub> /dose (μg*h*kg)	DPF
수컷									
10	179.1	2.0	22.8	672.0	1.95	5138	5138	514	-
30	512.3	2.0	24.7	672.0	1.99	15317	15317	511	0.99
50	850.7	2.0	26.0	672.0	1.93	26025	26025	521	1.01
100	1414.9	2.0	28.2	540.0	2.28	43865	43865	439	0.85
암컷									
10	188.3	2.0	21.3	672.0	1.80	5573	5573	557	-



30	447.6	2.0	34.5	672.0	2.13	14094	14094	470	0.84
50	978.9	2.0	27.5	456.0	1.78	28101	28104	562	1.01
100	1586.8	2.0	28.1	576.0	2.02	49553	49553	496	0.89

[0124] #: Fc-Abdeg의 혈청 분석으로부터 얻어진 값, 모든 다른 값은 독물동력학 분석에 의해 계산됨

[0125] -: 사용가능한 데이터에서 계산할 수 없거나 합리적인 해석이 불가능함

[0126] DPF: 투여량 비례 인자(dose propotion factor)=[AUC<sub>0-t last</sub>(x mg/kg)/AUC<sub>0-t last</sub>(10 mg/kg)]/[(x mg/kg)/(10 mg/kg)]

[0127] **실시예 8. 시노물구스 원숭이에서 Fc-Abdeg의 추가 반복투여 연구**

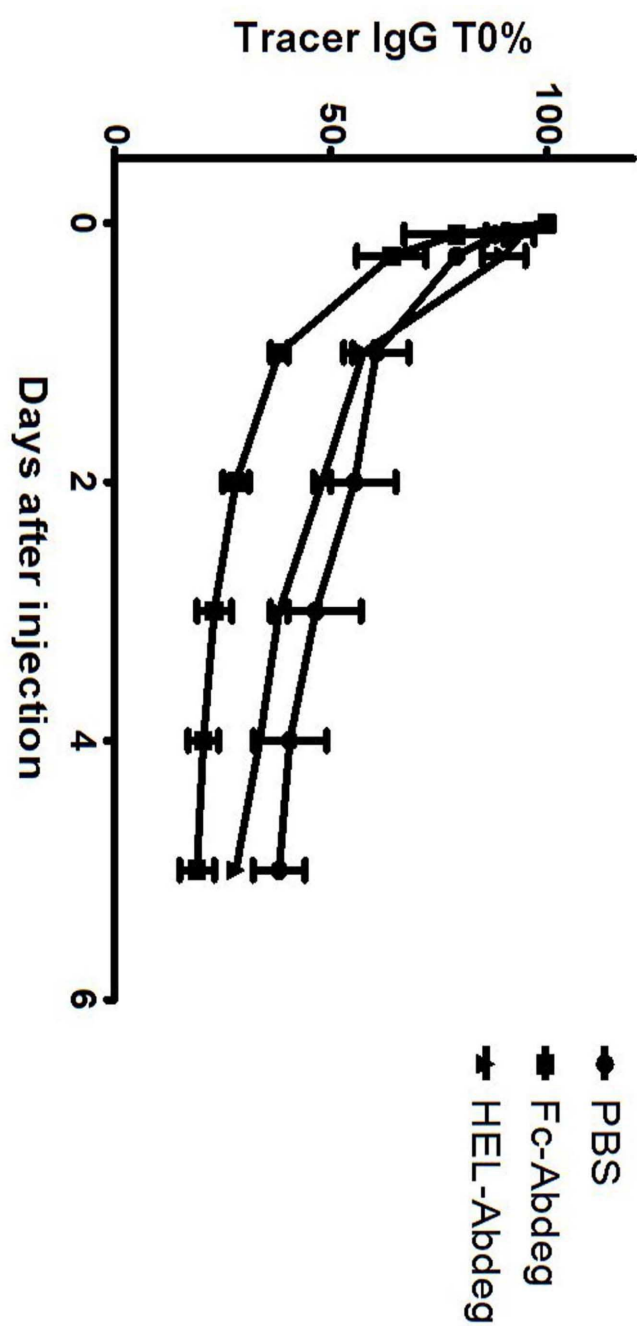
[0128] Fc-Abdeg의 후속 반복투여 연구가 시노물구스 원숭이에서 만성 Fc-Abdge 투여의 약동학 영향을 더 시험하기 위해 수행되었다. 이를 위해, 동물에 Fc-Abdeg의 다양한 투여량(3 mg/kg, 30 mg/kg 및 100 mg/kg) 또는 수단(PBS)이 48시간 마다 총 15회 주입되었다. 치료기간 후에는 30일 동안의 재생기간이 포함되었다. 각각의 코호트는 100 mg/kg 코호트(3마리의 동물로 구성됨)과 30 mg/kg 코호트(4마리의 동물로 구성되었다). 내생적인 IgG 수준은 ELISA에 의해 결정되었고, 예비-투여 수준과 비교하여 나타내었다(도 20 참조, 평균±SEM). IgG 수준에서 명백한 하락이 모든 테스트 투여량에서 관찰되었고, 상기 약동학 영향은 치료기간의 마지막까지 지속되었다. 치료기간 후, IgG 수준은 10일 이내에 기준으로 회복되었다. 약동학 프로파일은 도 21에서 보여진다.

[0129] **실시예 9. 시노물구스 원숭이에서 Fc-Abdge의 만성 투여 연구**

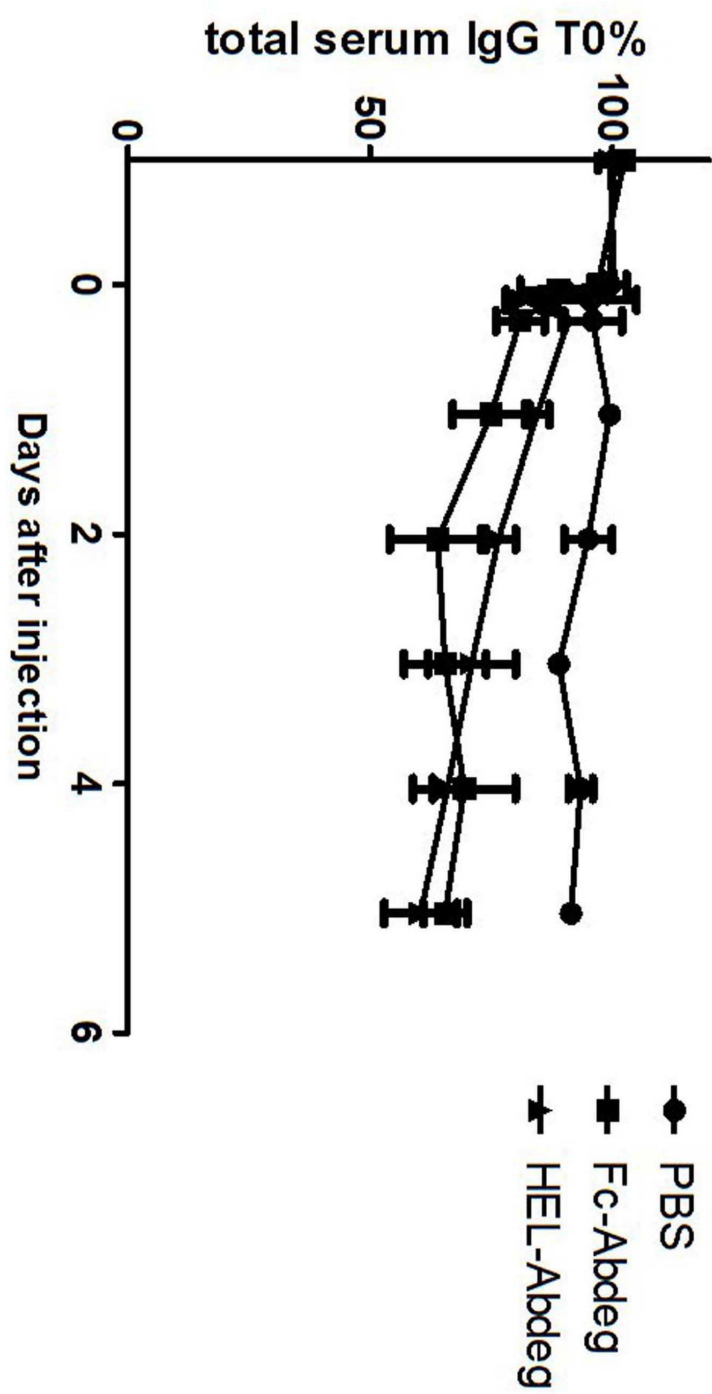
[0130] 시노물구스 원숭이에 i.v. 볼루스 주사에 의해 20 mg/kg의 Fc-Abdeg를 주입하고, 처음 투여하고 24시간 후에 시작하여 1, 3, 또는 5 mg/kg의 Fc-Abdeg를 12일 동안 매일 피하주사로 더 투여하였다. 각 테스트 그룹은 2마리의 동물로 구성되었다. 내생적인 IgG 수준은 ELISA에 의해 결정되었고, 예비-투여 수준과 비교하여 나타내었다(도 22 참조). 데이터는 12일 동안 치료가 지속된 3 mg/kg 코호트로부터 단일 시노물구스 원숭이에 대해서도 제시되었다. 상기 원숭이에 20 mg/kg Fc-Abdeg를 i.v. 주사로 주입하였고, 처음 투여하고 24시간 후에 시작하여 3 5 mg/kg의 Fc-Abdeg를 28일 동안 매일 피하주사로 더 투여하였으며, 32일 동안의 무-치료기간이 더 수행되었다. IgG의 수준이 원래 수준보다 최대 60%까지 감소하였고, 치료기간동안 일반적으로 낮게 유지되었다. 치료기간 후, IgG 수준은 2주 이내에 기준으로 회복되었다.

도면

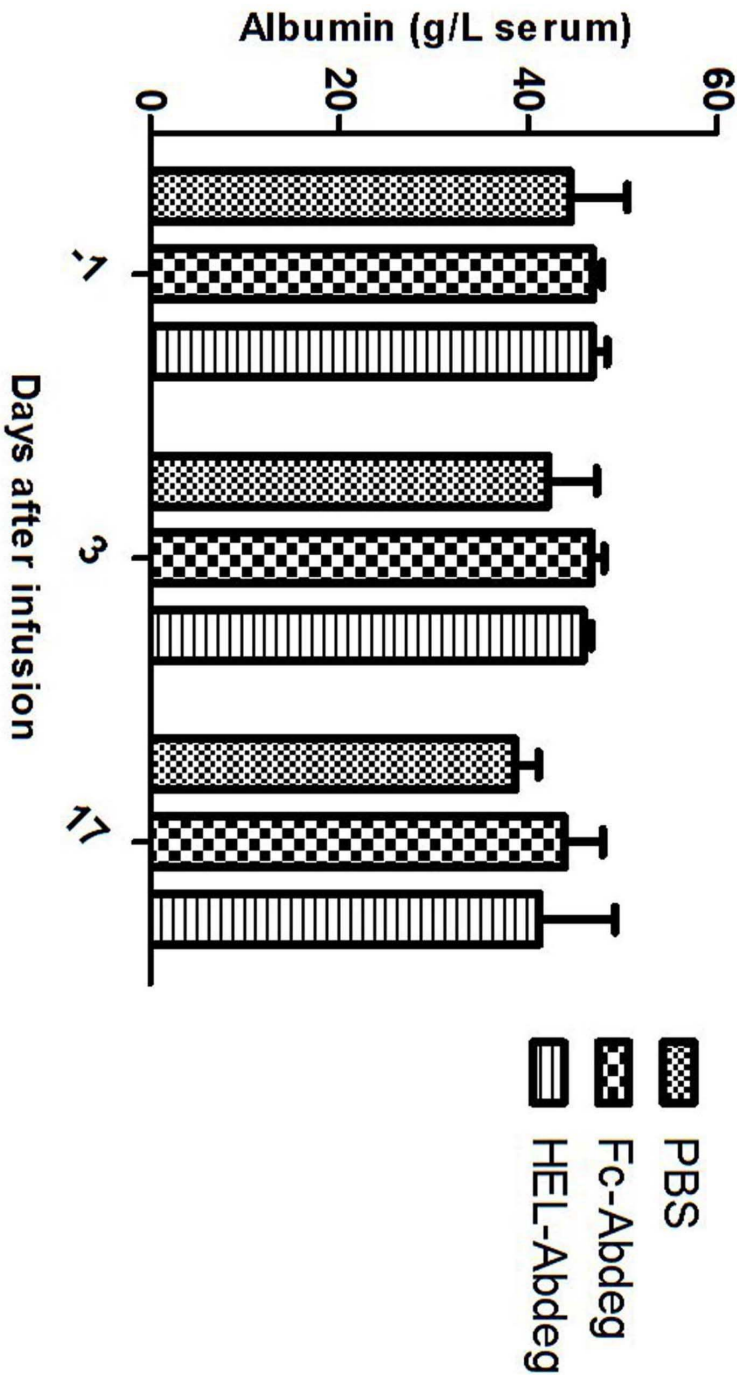
도면1



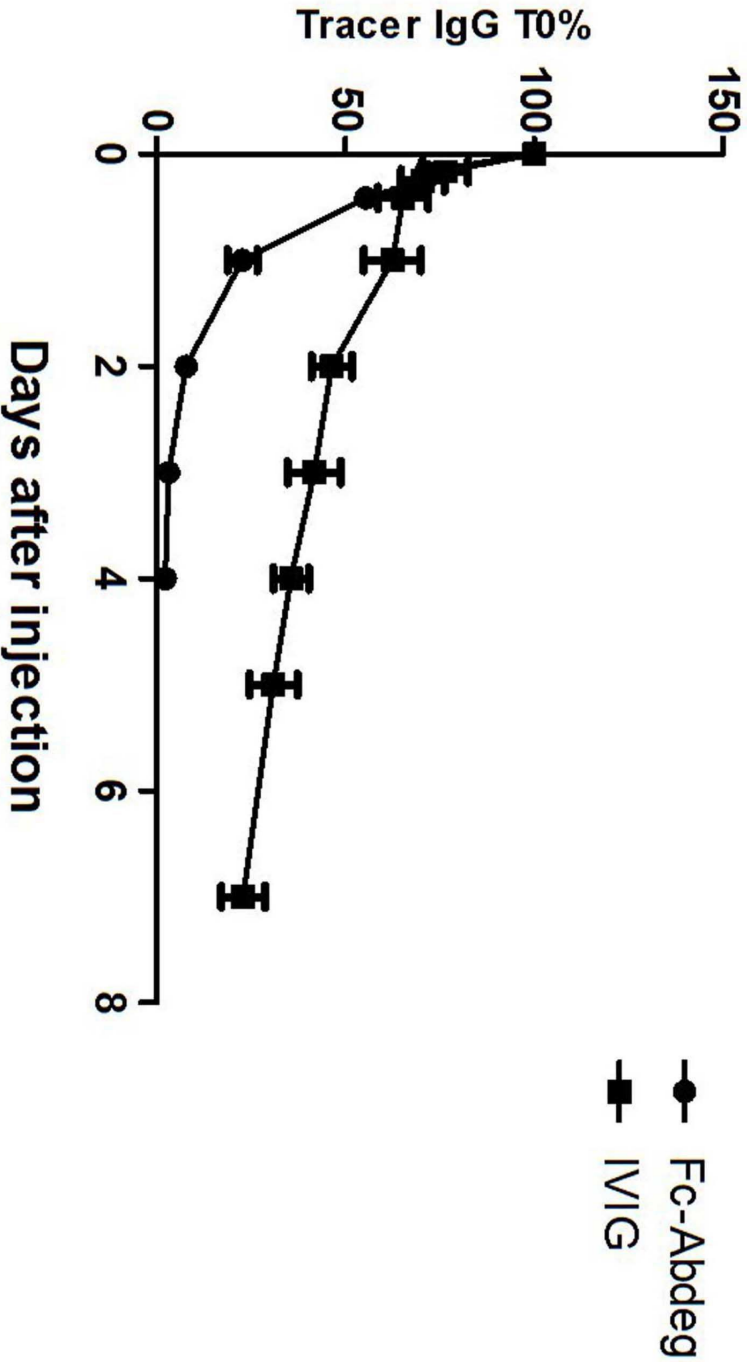
도면2



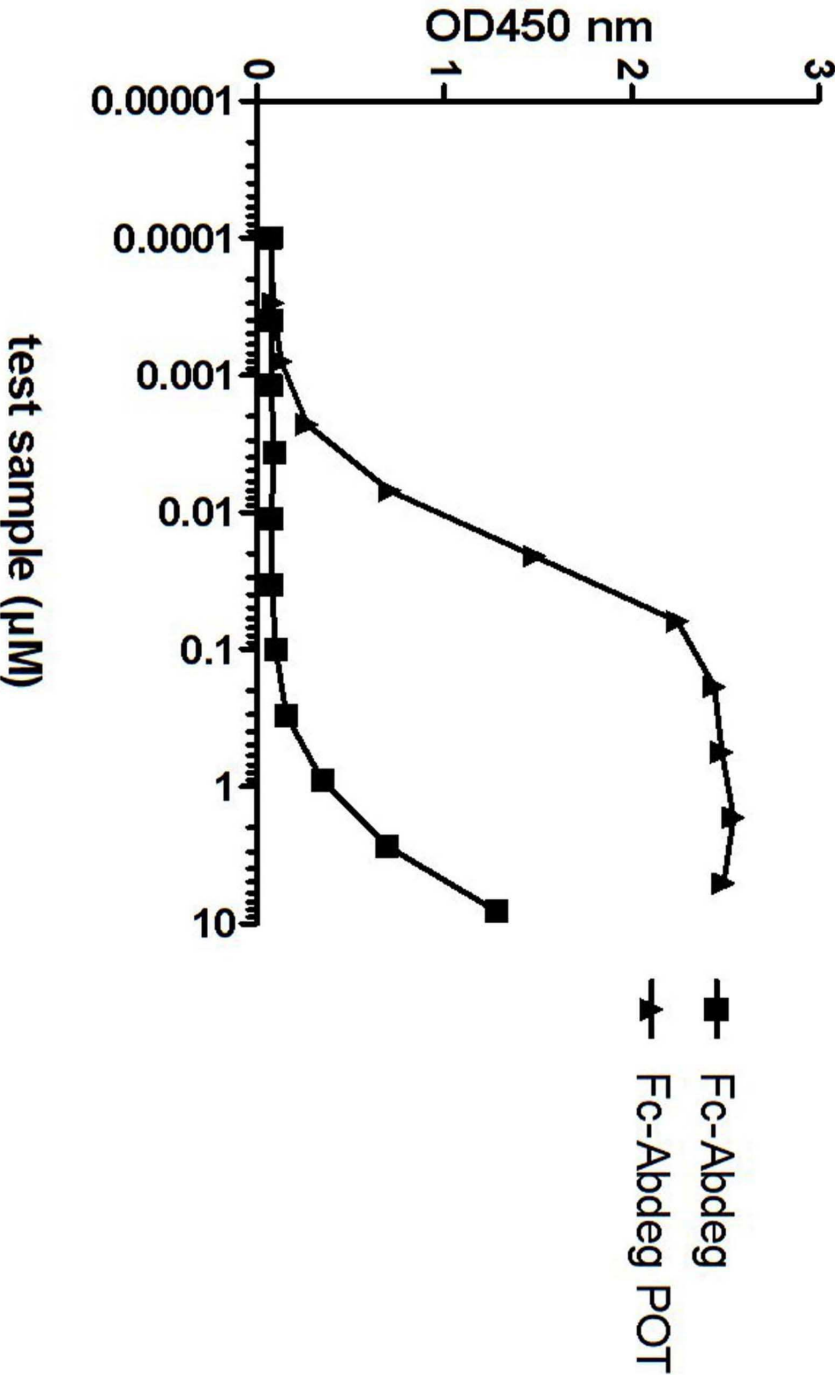
도면3



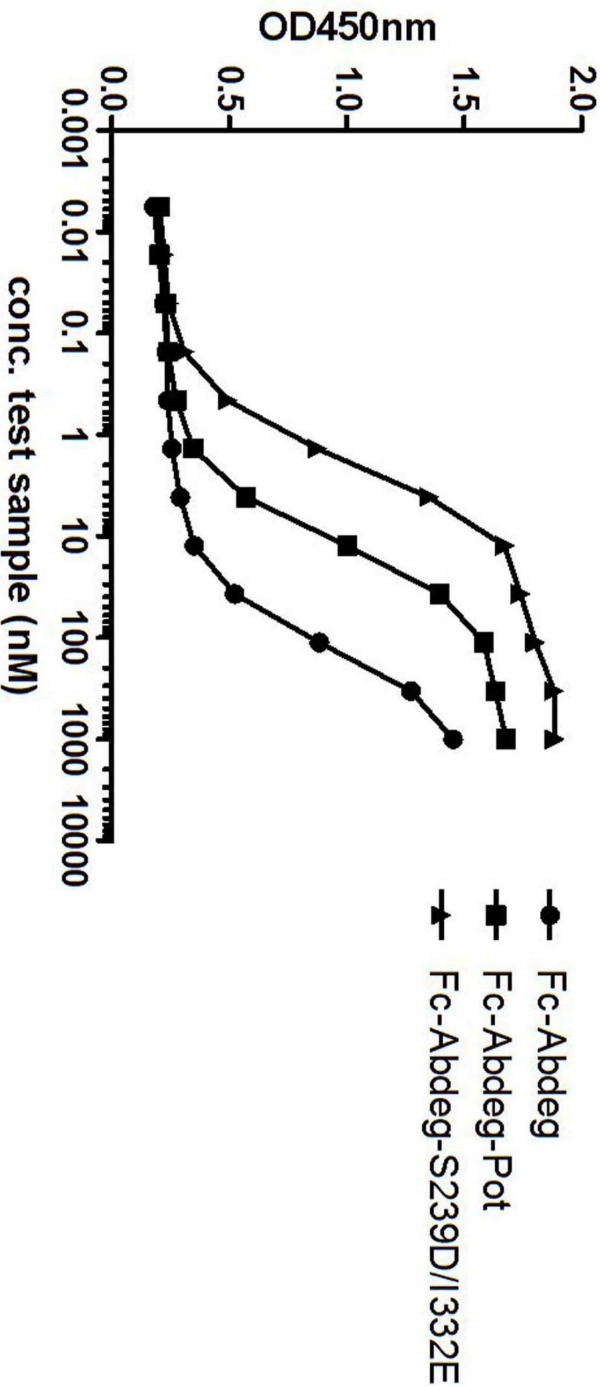
도면4



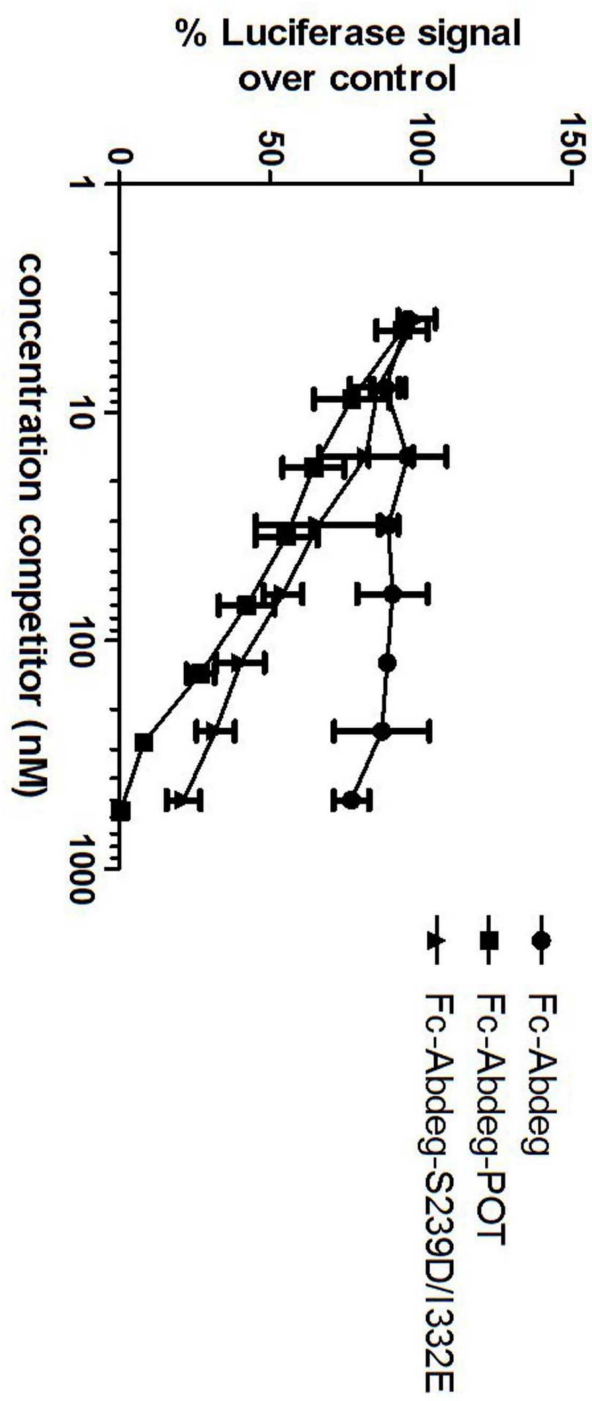
도면5



도면6

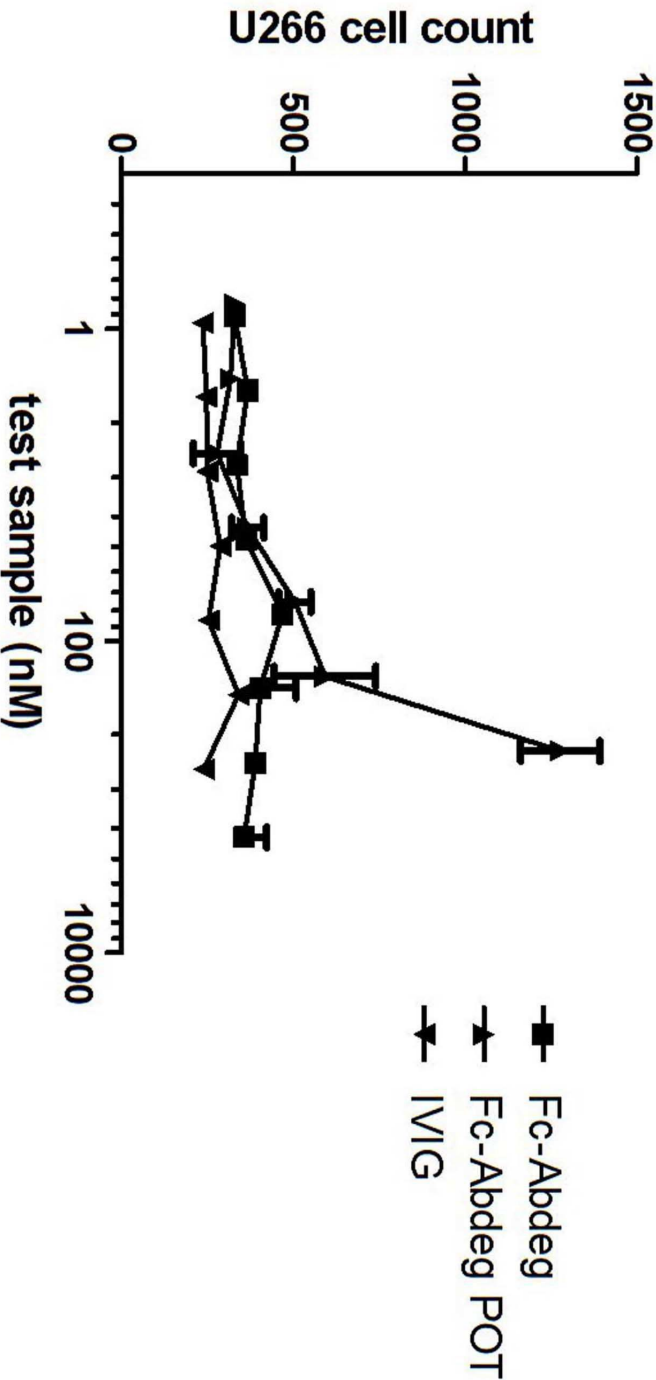


도면7

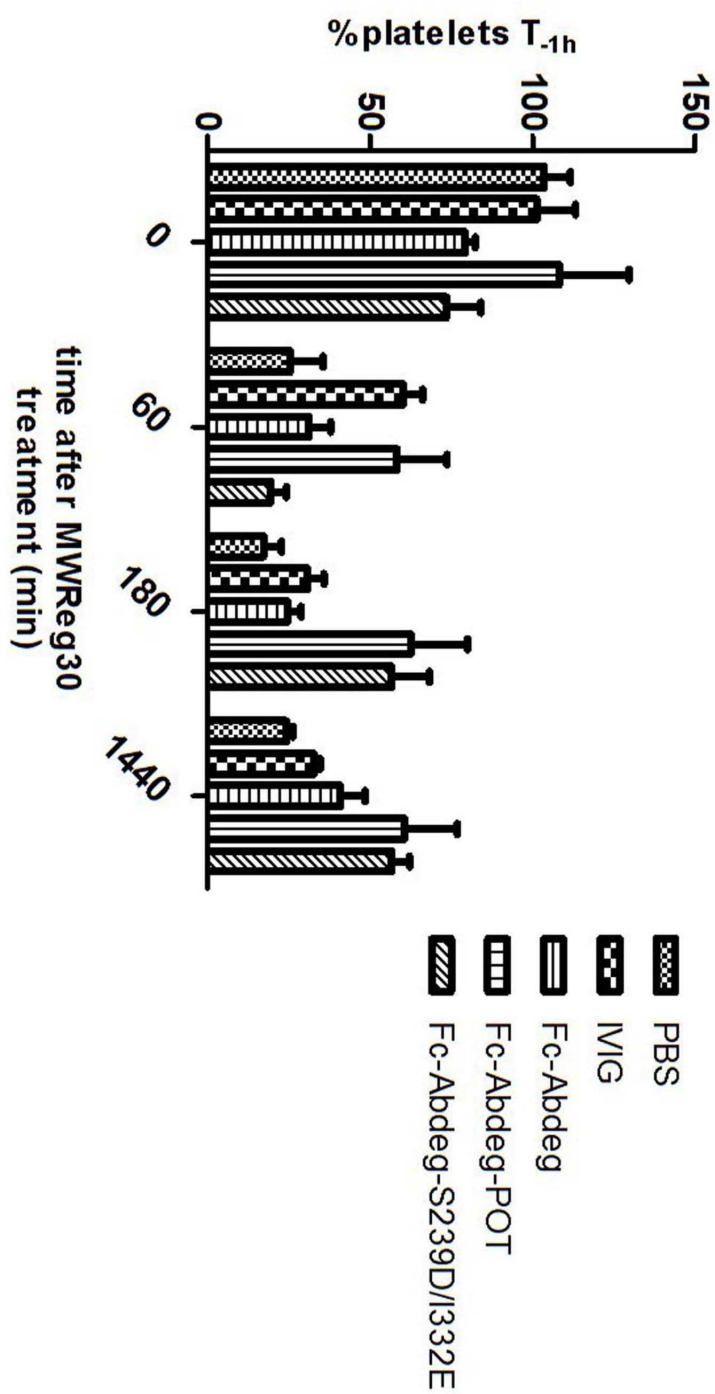




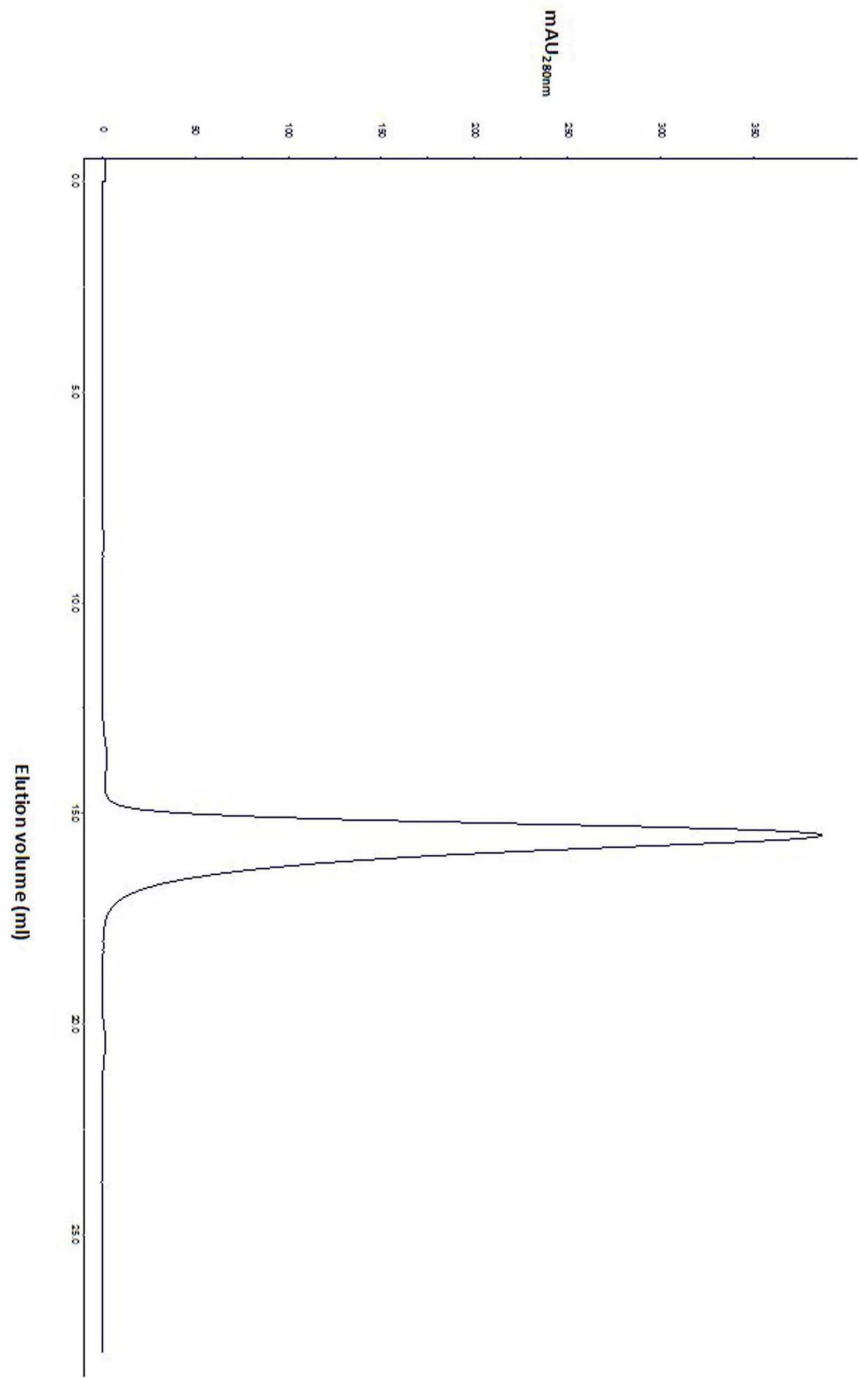
도면8



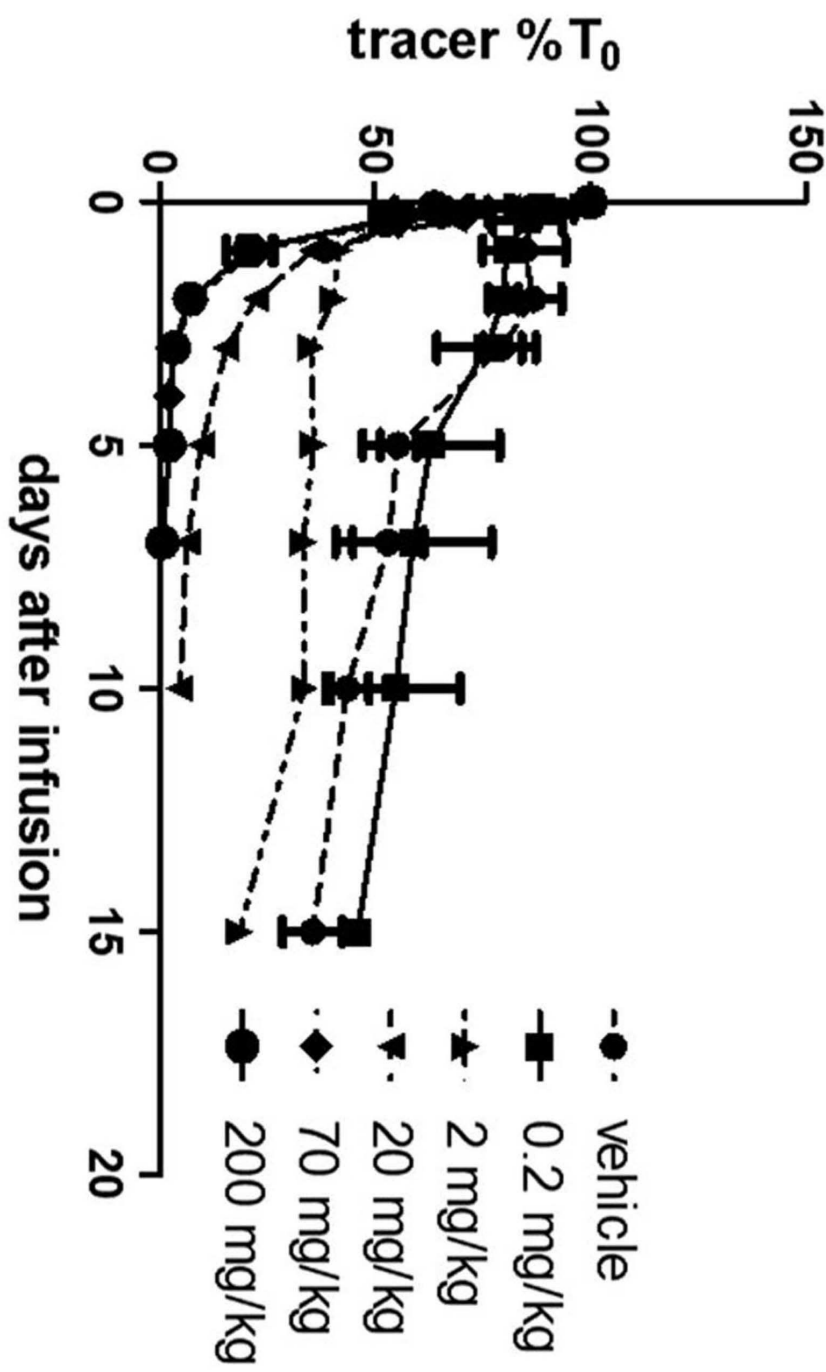
도면9



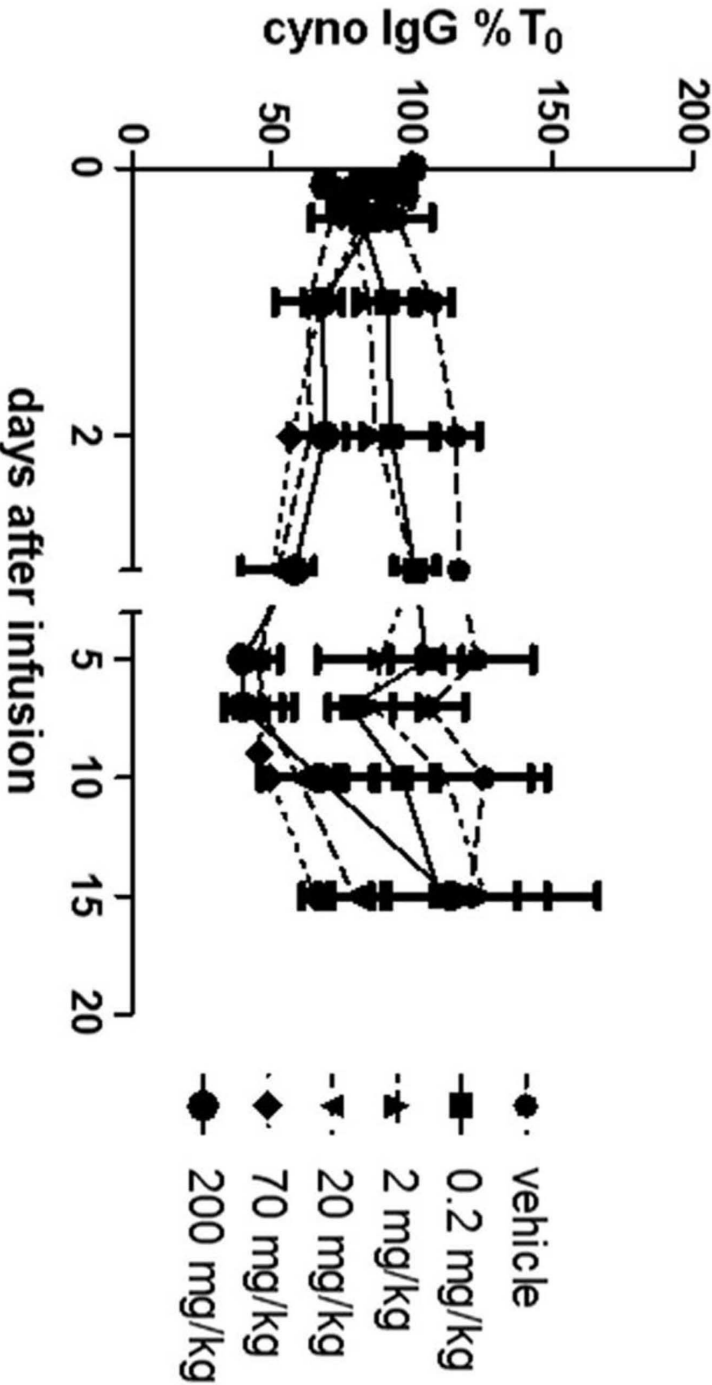
도면10



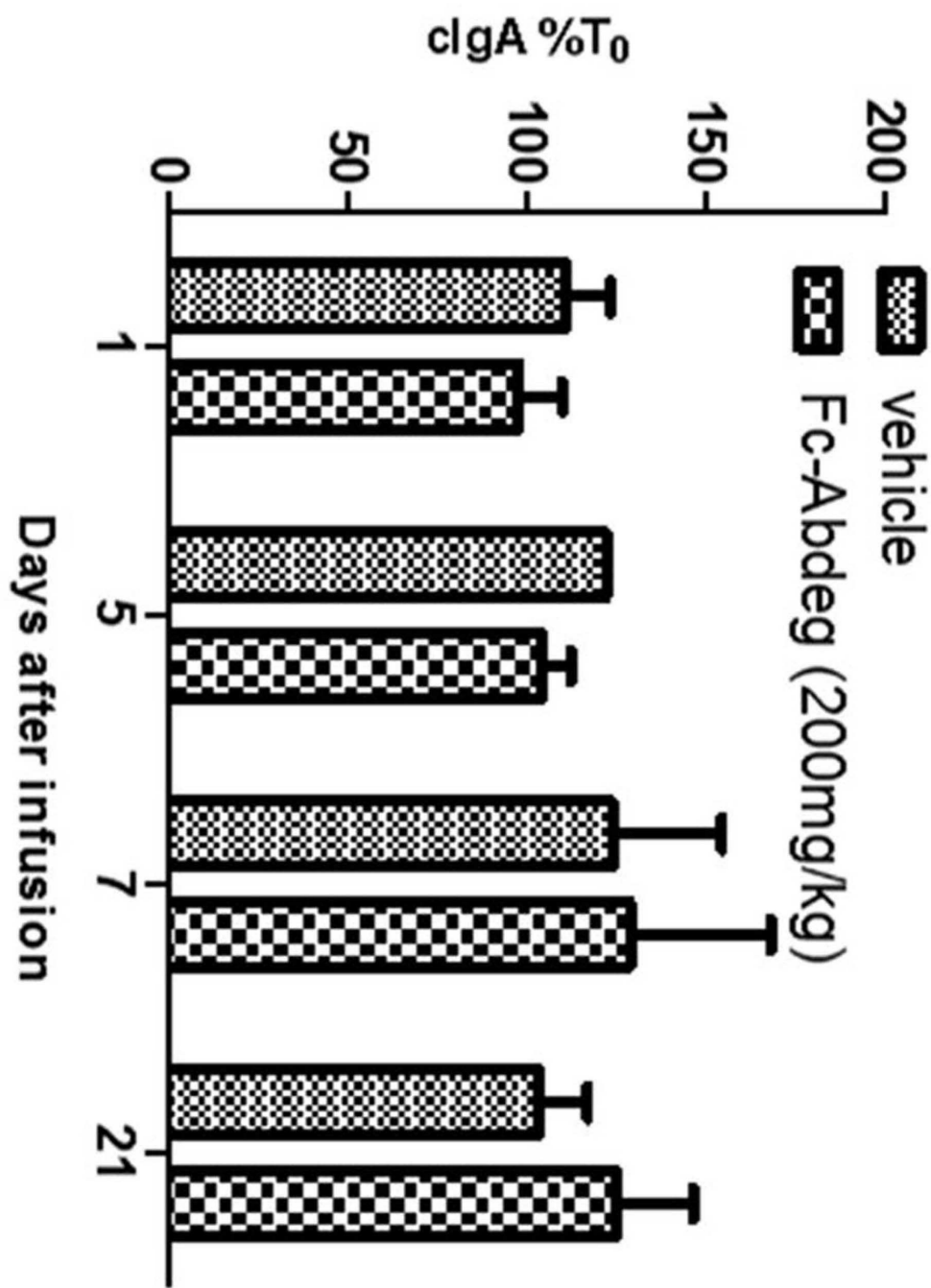
도면11



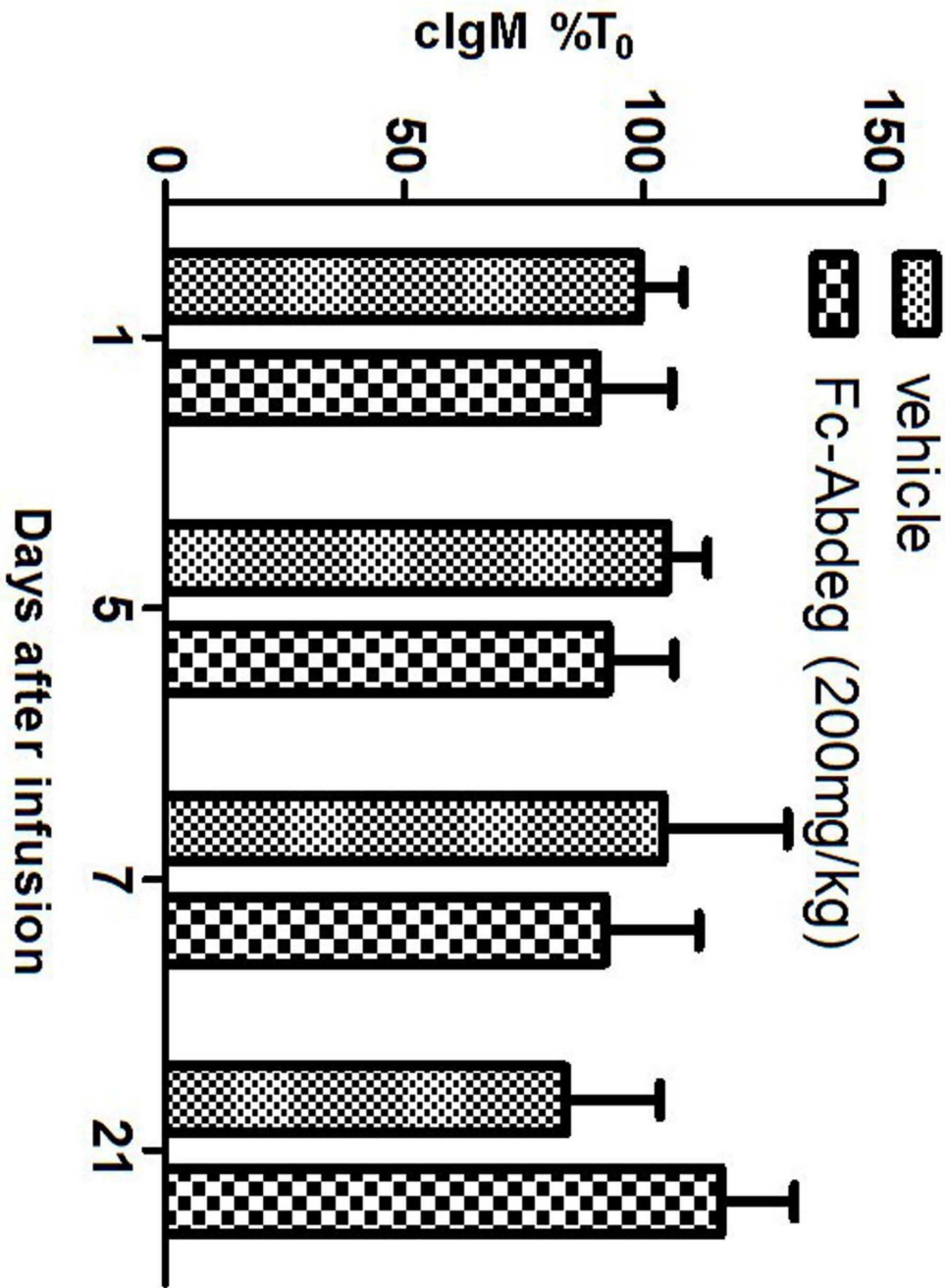
도면12



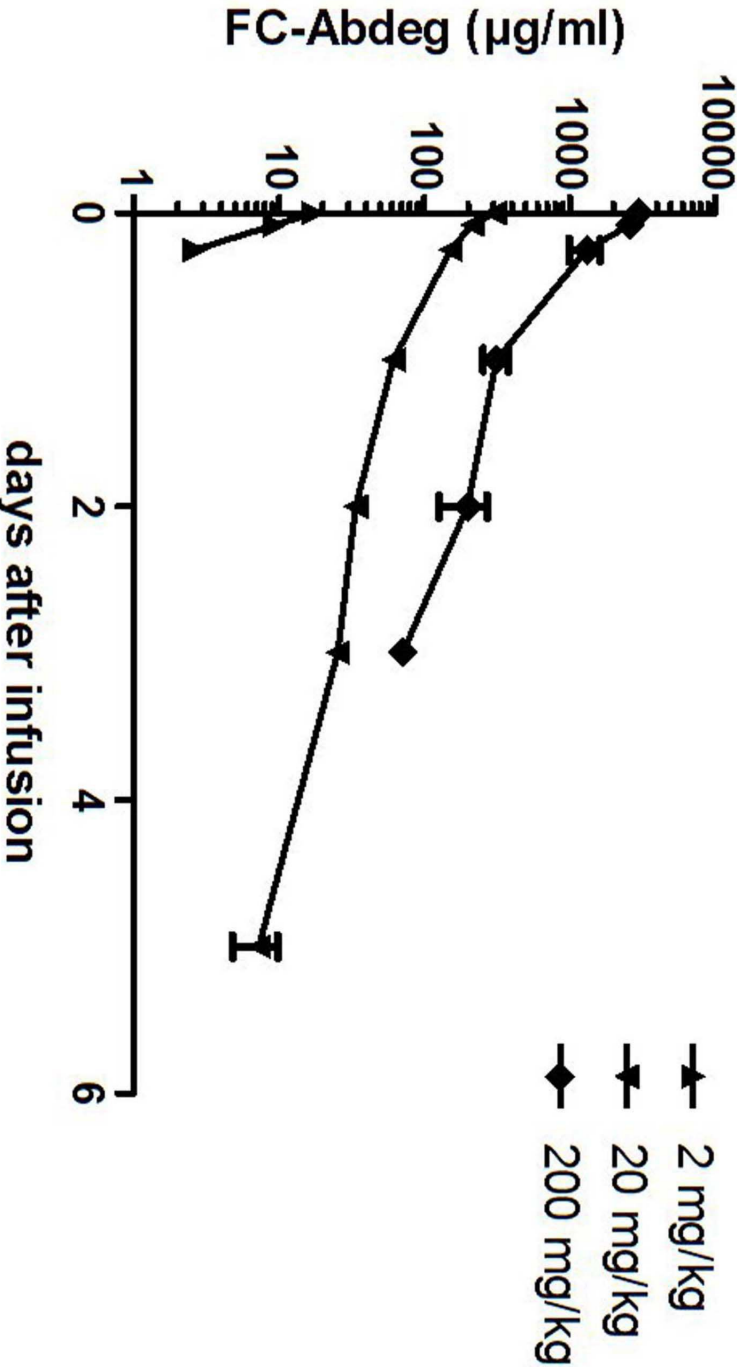
도면13



도면14

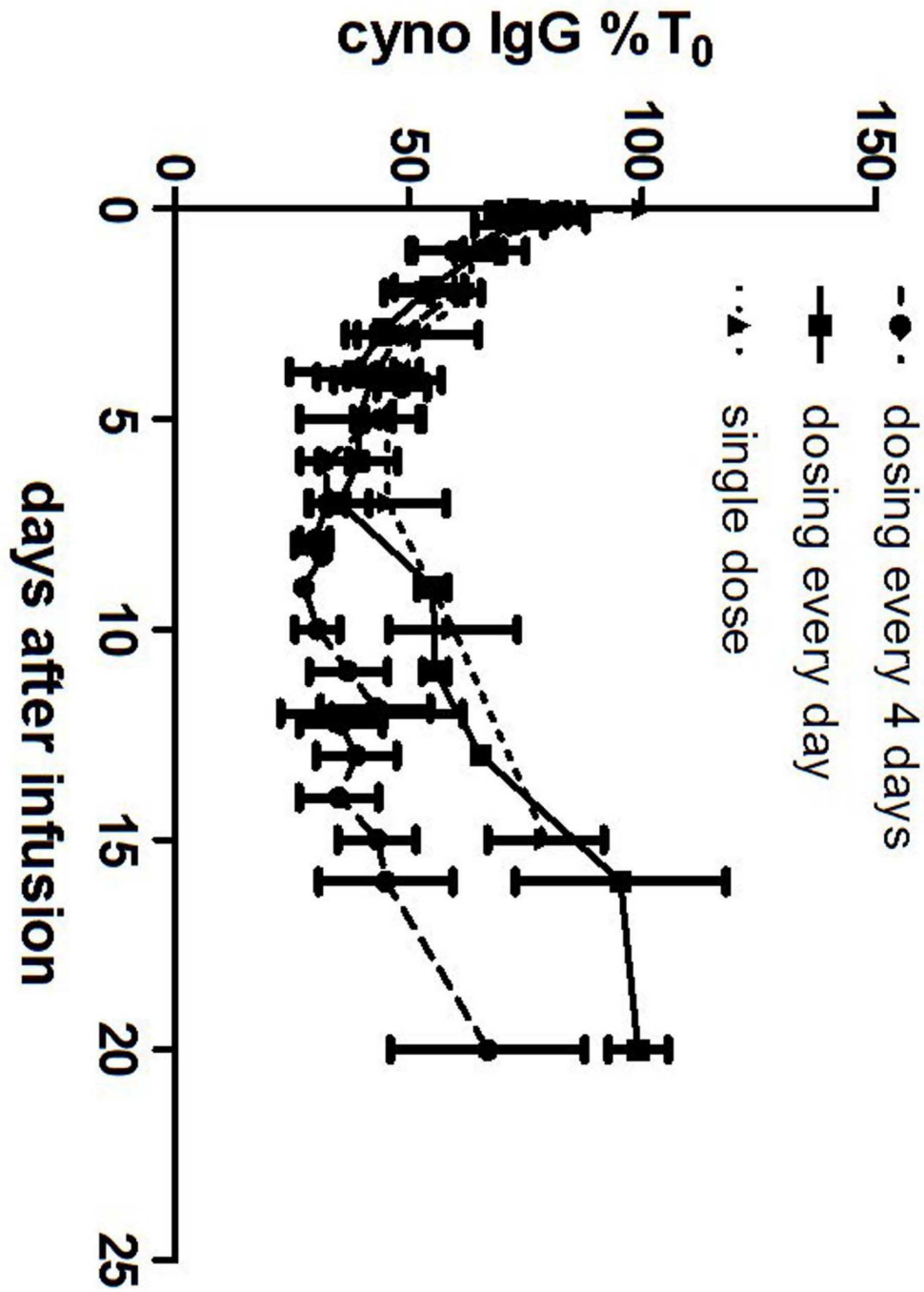


도면15

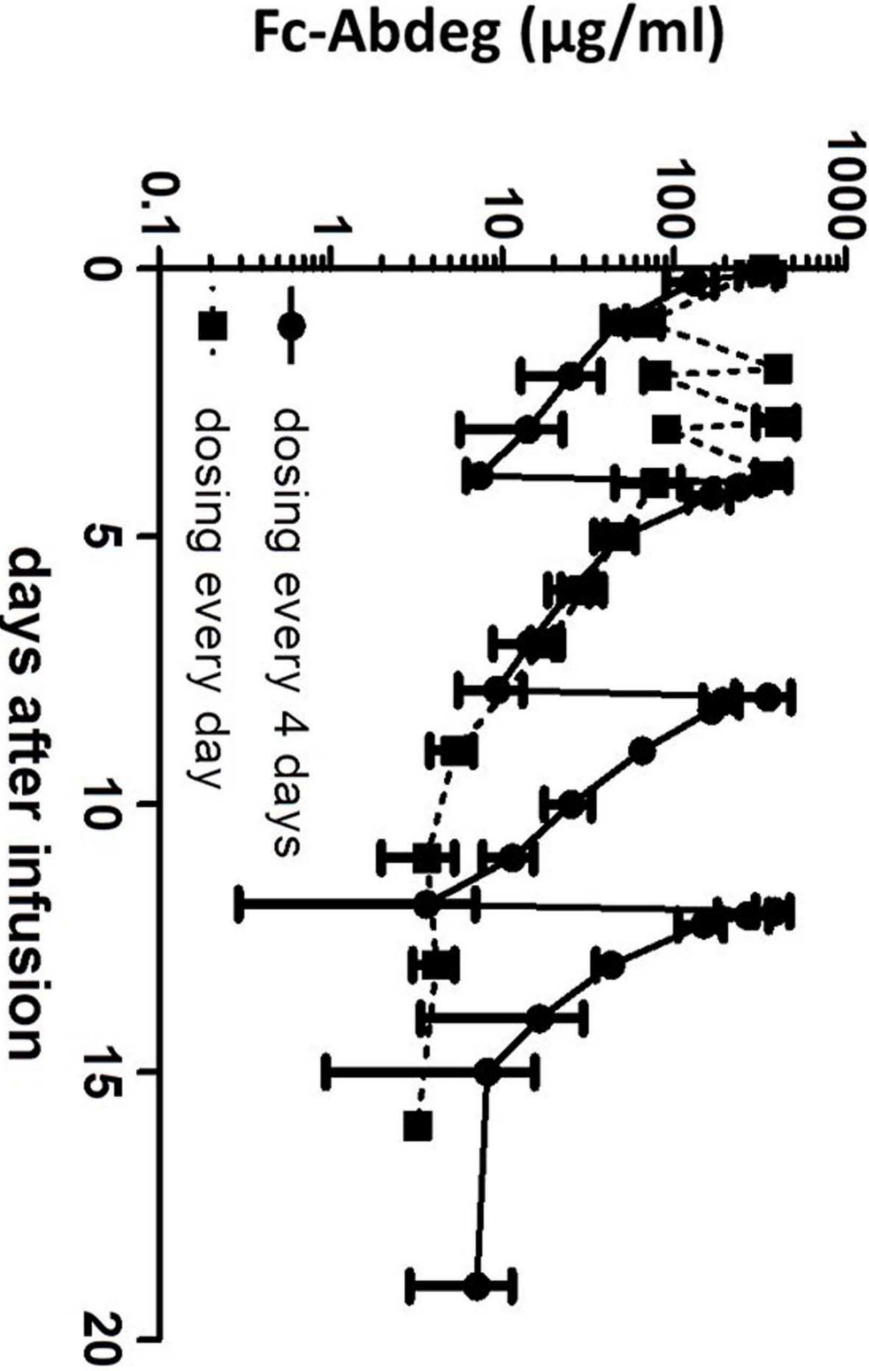




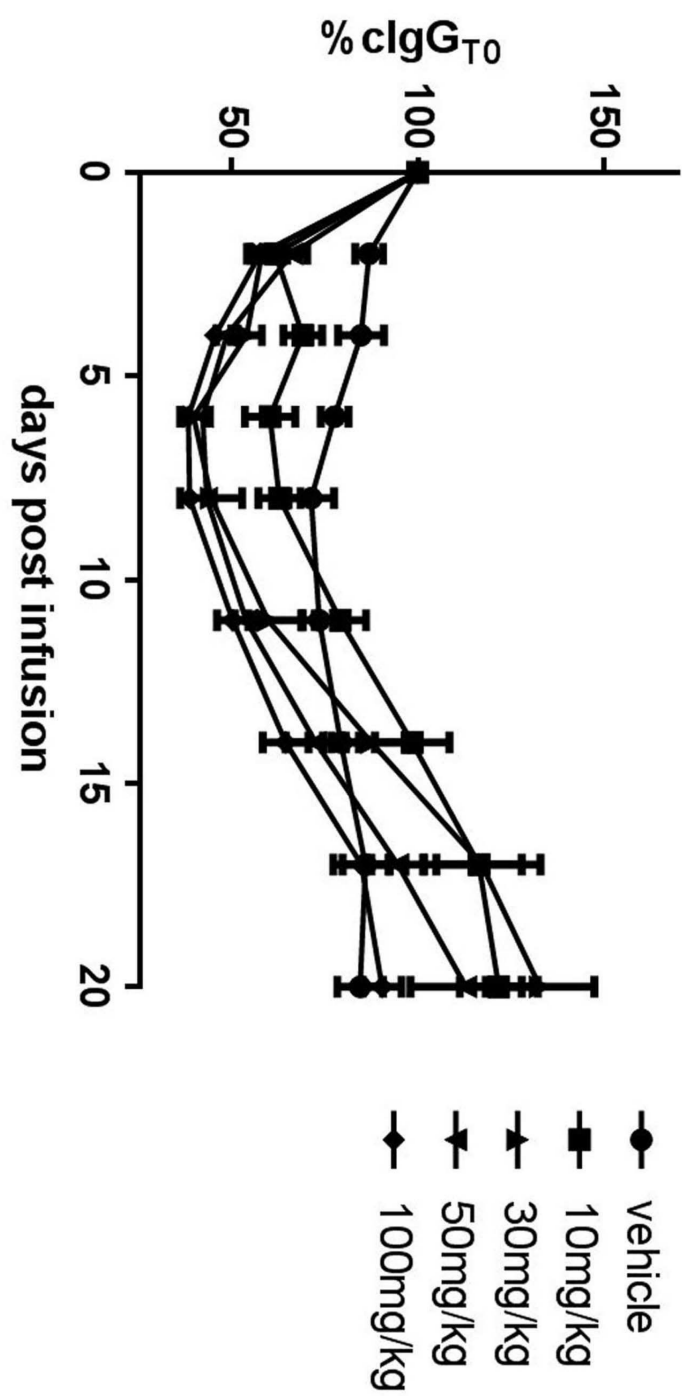
도면16



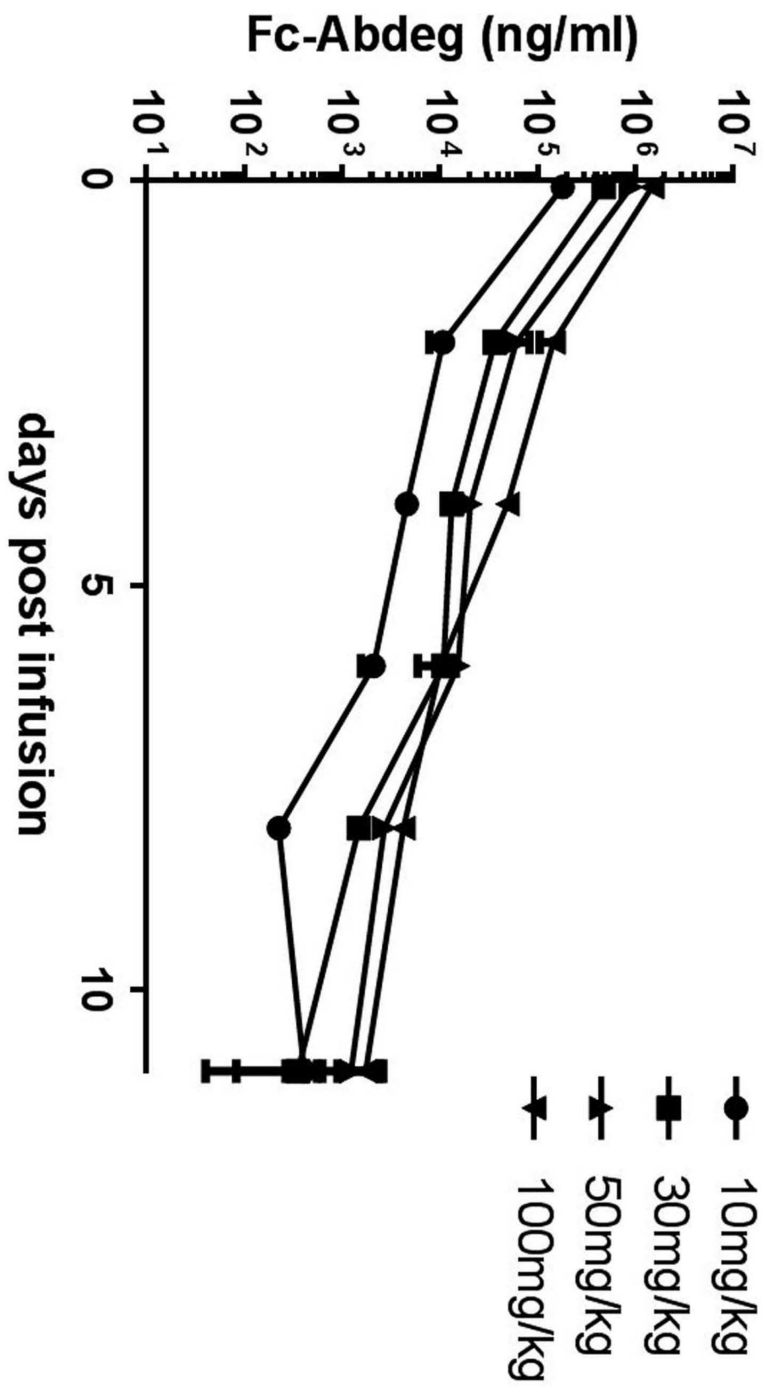
도면17



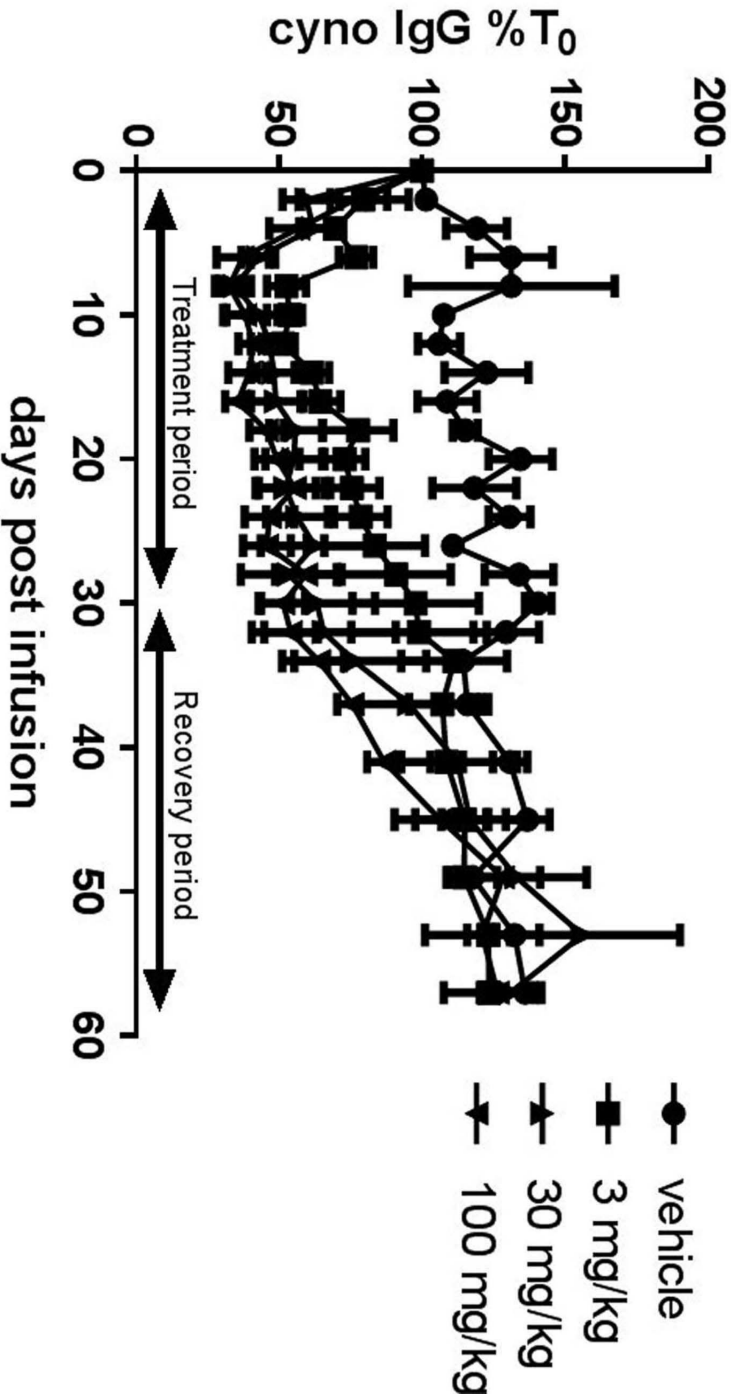
도면18



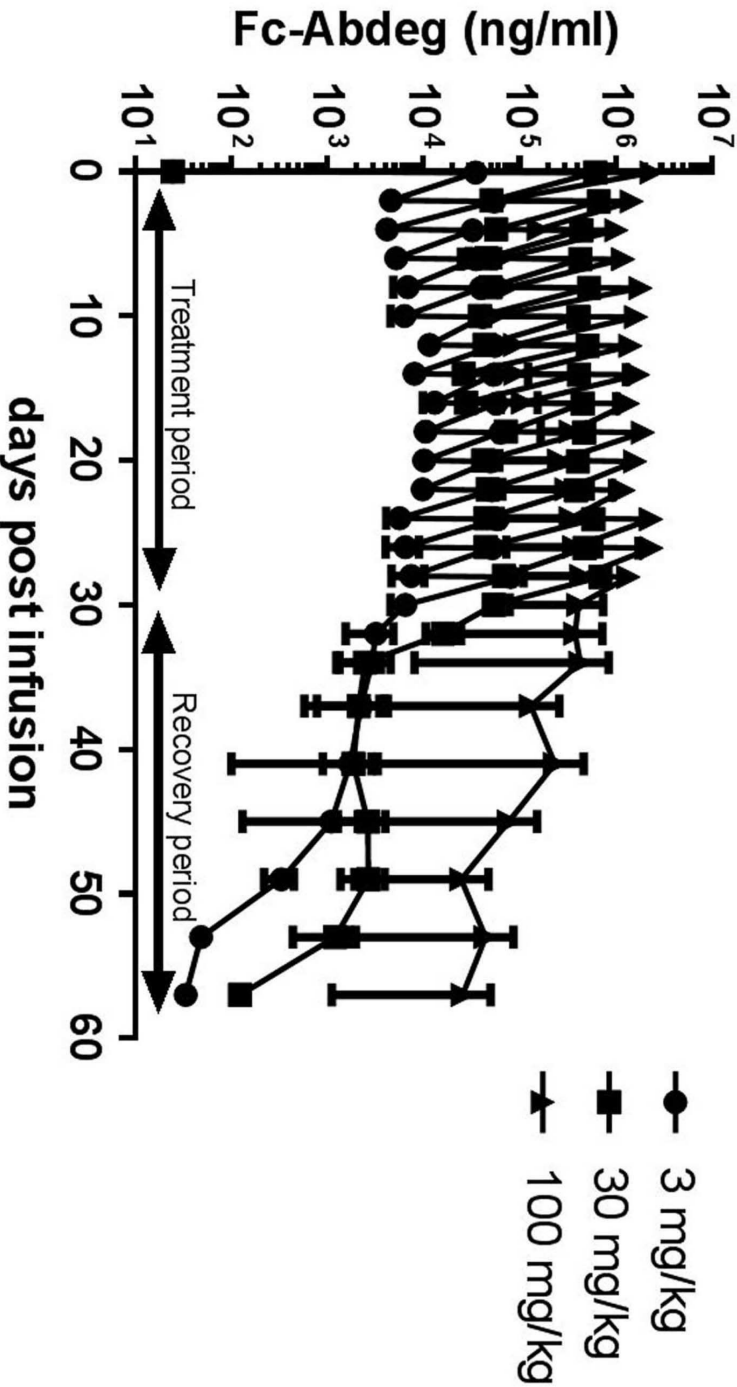
도면19



도면20

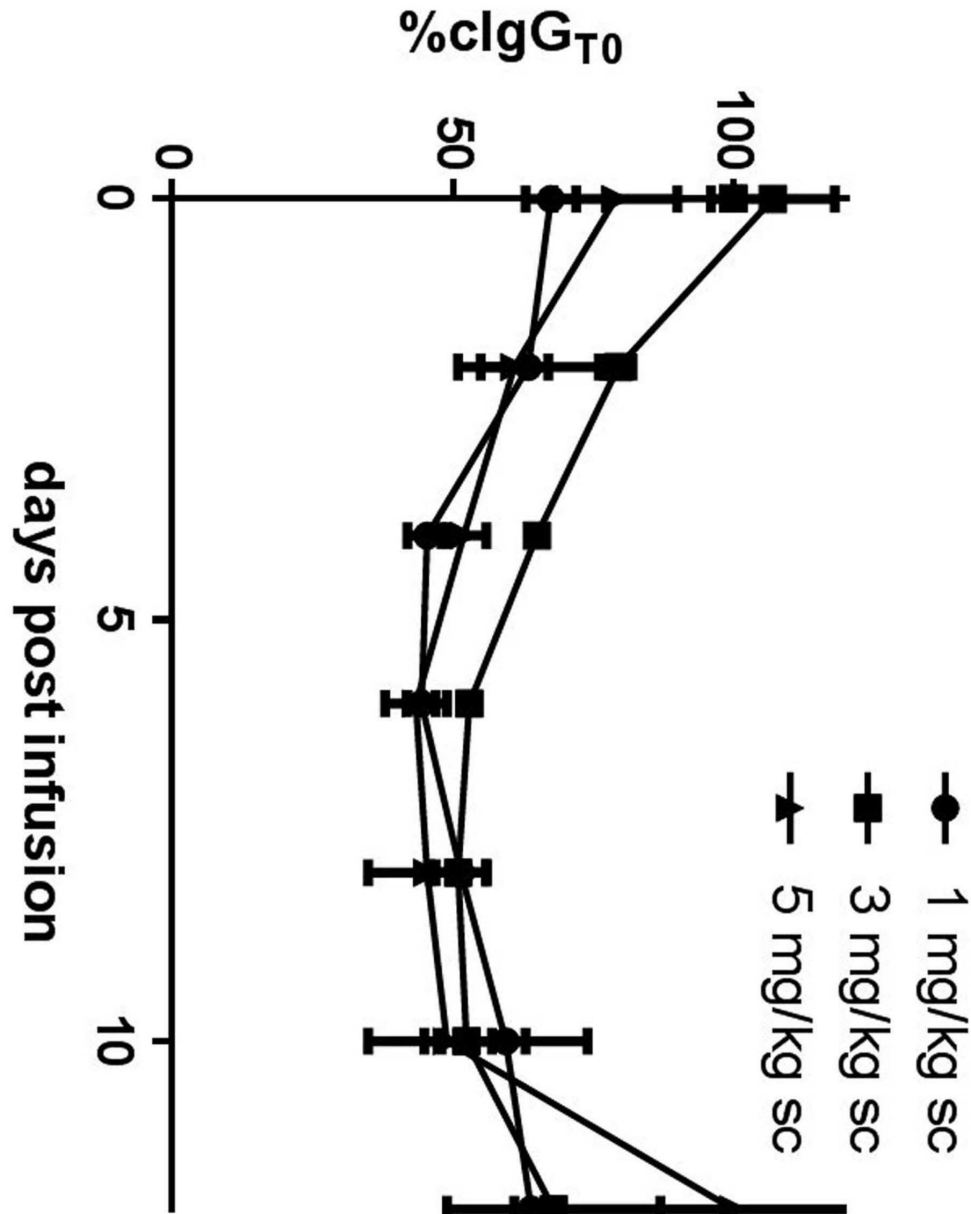


도면21

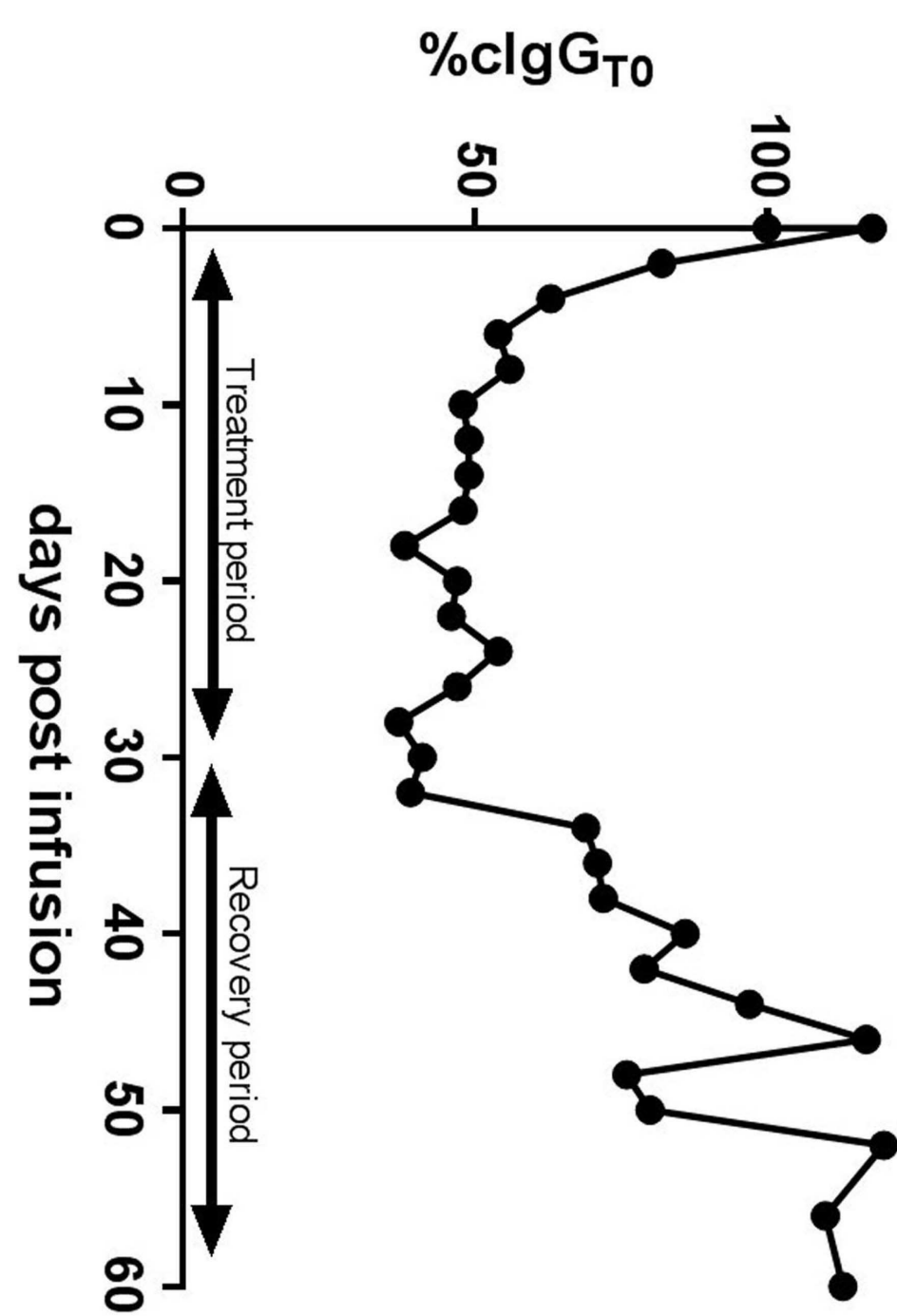




도면22



도면23



서열목록

- <110> ARGEN-X NV
- <120> METHODS OF REDUCING SERUM LEVELS OF FC-CONTAINING AGENTS USING  
FCRN ANTAGONISTS
- <130> 2017FPI-08-001\_IB
- <140> PCT-IB2016-000398
- <141> 2016-03-08

<150> US62/130,076  
 <151> 2015-03-09  
 <160> 3  
 <170> PatentIn version 3.5  
 <210> 1  
 <211> 221  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Fc region  
 <400> 1

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 1 5 10 15

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro  
 20 25 30

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
 35 40 45

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 50 55 60

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
 65 70 75 80

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 85 90 95

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 100 105 110

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 115 120 125

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 130 135 140

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 145 150 155 160

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 165 170 175

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
180 185 190

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu Lys  
195 200 205

Phe His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
210 215 220

<210> 2

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc region

<400> 2

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly  
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr  
20 25 30

Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
130 135 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
195 200 205

His Glu Ala Leu Lys Phe His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
210 215 220

Pro Gly Lys  
225

<210> 3  
<211> 226  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Fc region  
<400> 3

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly  
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr  
20 25 30

Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
130 135 140  
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
145 150 155 160  
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
165 170 175  
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
180 185 190  
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
195 200 205  
His Glu Ala Leu Lys Phe His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
210 215 220  
Pro Gly  
225

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 4

【변경전】

제1항에 있어서,

상기 변이체 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 것인, 자가면역 질환 치료용 약학적 조성물.

【변경후】

제1항에 있어서,

상기 변이체 IgG Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 것인, 자가면역 질환 치료용 약학적 조성물.

【직권보정 2】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 24

【변경전】

제21항에 있어서,

상기 변이체 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 것인, Fc-함유된 제제의 혈청 수준 저감용 약학적 조성물.



【변경후】

제21항에 있어서,

상기 변이체 IgG Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 것인,  
Fc-함유된 제제의 혈청 수준 저감용 약학적 조성물.