



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0004367
(43) 공개일자 2024년01월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 21/04 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2803 (2013.01)
A61P 21/04 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7036834
(22) 출원일자(국제) 2022년05월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년10월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/028063
(87) 국제공개번호 WO 2022/236047
국제공개일자 2022년11월10일
(30) 우선권주장
63/185,613 2021년05월07일 미국(US)
63/303,655 2022년01월27일 미국(US)

(71) 출원인
비엘라 바이오, 인크.
미국 메릴랜드 20878, 게이더스버그, 원 메디문웨이
(72) 발명자
카츠 엘라이저
미국 메릴랜드 20878, 게이더스버그, 원 메디문웨이 비엘라 바이오 인크 내
래치포드 존 엔
미국 메릴랜드 20878, 게이더스버그, 원 메디문웨이 비엘라 바이오 인크 내
아부시라 리론
미국 메릴랜드 20878, 게이더스버그, 원 메디문웨이 비엘라 바이오 인크 내
(74) 대리인
김진희, 김태홍

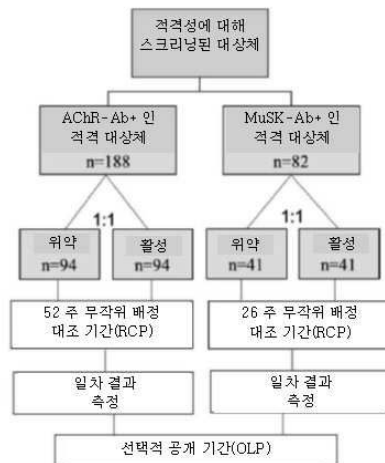
전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 발명의 명칭 중증근무력증 치료를 위한 항-CD19 항체의 사용

(57) 요약

자가면역 질환을 치료하기 위해 항-CD19 항체를 사용하는 방법이 본원에 개시된다. 특히, 본 개시는 중증근무력증을 치료하기 위한 인간화, 친화도 최적화, 탈푸코실화 IgG1 카과 단클론 항체인, 이네빌리주맙의 용도를 제공한다.

대표도 - 도1



AChR-Ab+ = 아세틸콜린 수용체에 대한 항체에 대해 양성; MuSK-Ab+ = 근육 특이적 키나아제에 대한 항체에 대해 양성. N = 대상체 수는 추정 상한을 나타내며 일본에서의 대상체의 등록에 기초하여 감소될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61P 37/00 (2018.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/54 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

A61K 2039/55 (2013.01)

C07K 2317/56 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

중증근무력증(MG)을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 MG 치료를 필요로 하는 대상체에게 서열번호 1의 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열번호 2의 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 항체를 투여하고, 항체는 6개월마다 약 250 mg 내지 약 350 mg의 투여량으로 정맥내 투여되고, 이에 의해 MG를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 투여 2주 전에, 항체의 초기 투여량이 대상체에게 투여되고, 초기 투여량은 약 250 mg 내지 약 350 mg인, 방법.

청구항 3

제1항 및 제2항 중 어느 한 항에 있어서, 약 300 mg의 항체의 제2 투여량이 투여 후 2주차에 투여되는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여하는 단계는

- (i) 적어도 6개월 동안 순환하는 CD20⁺ B 세포의 적어도 약 90%를 고갈시키거나;
- (ii) 대상체에서 감염 발생을 증가시키지 않거나; 또는
- (iii) (i) 및 (ii)에 효과적인, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 투여하는 단계는 투여 후 약 8일 이내에 말초 혈액 CD20⁺ 형질모세포 및 형질 세포의 수 준을 감소시키는, 방법.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 상기 투여량은 약 300 mg인, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여하는 단계는 MG 관련 장애를 감소시키는 데 효과적인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여하는 단계는 MG 악화의 빈도를 감소시키는 데 효과적인, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 아세틸콜린 수용체 항체 양성(AChR-Ab+)인, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 근육 특이적 키나아제-항체 양성(MuSK-Ab+)인, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 아세틸콜린 수용체 항체 양성(AChR-Ab+) 및 근육 특이적

키나아제-항체 양성(MuSK-Ab+)인, 방법.

청구항 12

제8항에 있어서, MG 악화의 빈도는 투여가 결여된 다른 유사한 대상체와 비교하여 적어도 약 1배만큼 감소되는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여하는 단계는 Neuro-QoL 피로 점수에 의해 결정되는 바와 같이 대상체에서 피로를 감소시키는 데 효과적인, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 하나 이상의 추가 요법이 추가로 투여되는, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 요법은 하나 이상의 표준 치료 요법을 포함하는, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 하나 이상의 표준 치료 요법은 코르티코스테로이드, 비스테로이드성 면역억제 요법, 또는 둘 다를 포함하는, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 하나 이상의 표준 치료 요법은 코르티코스테로이드를 포함하고, 상기 코르티코스테로이드는 프레드니손을 포함하는, 방법.

청구항 18

제14항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 요법은 아자티오프린, 미코페놀레이트 모페틸, 미코페놀산, 또는 타크롤리무스 중 하나 이상인, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 이네빌리주맙인, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 약 300 mg의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여하는 단계는:

- a) MG 일상 생활 활동 점수의 감소;
- b) MG 점수의 감소;
- c) 삶의 질 점수의 증가; 및/또는
- d) 악화 발생률의 감소에 의해 결정되는 바와 같이 MG를 치료하는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, MG는 불응성 MG인, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, MG 치료를 필요로 하는 대상체는, 표준 치료 요법을 받는 중,

- a) 미국 MG 재단 분류 II, III, 또는 IV;

- b) MG 일상 생활 활동(MG-ADL) 점수 ≥ 6 , 이 점수의 $>50\%$ 가 비-안구 항목에 기인함; 또는
- c) 정량적 MG(QMG) 점수 ≥ 11

중 하나 이상에 의해 결정되는 바와 같이, 조절되지 않는 MG를 갖는, 방법.

청구항 24

제17항에 있어서, MG 치료를 필요로 하는 대상체가 5 mg/일 또는 등가량에 걸쳐 프레드니손의 투여량을 투여받는 경우, 대상체는 프레드니손 투여량을 5 mg/일로 점감하는 단계를 거치는, 방법.

청구항 25

제18항에 있어서,

- a) 타크롤리무스 ≤ 3 mg/일;
- b) 아자티오프린 ≤ 3 mg/kg/일;
- c) 미코페놀레이트 모페틸 ≤ 3 g/일; 및/또는
- d) 미코페놀산 ≤ 1440 mg/일의

최대 투여량을 포함하는, 방법.

청구항 26

제23항에 있어서, MG 치료를 필요로 하는 대상체는, 표준 치료 요법을 받는 중, MG-ADL 점수 ≥ 6 , 이 점수의 $>50\%$ 가 비-안구 항목에 기인하는, 조절되지 않은 MG를 가지며, MG-ADK 점수는 투여 후에 감소되는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 감소는 적어도 약 2점인, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

- a) B 세포 서브세트 표현형;
- b) B 세포 수용체 레퍼토리;
- c) B 세포 유전자 발현 프로파일링; 또는
- d) 이들의 임의의 조합을

결정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여하는 단계는 대상체에서 성숙한 형질 세포를 감소시키거나 제거하는 데 효과적인, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여하는 단계는 항-CD20 요법의 투여를 포함하는 다른 유사한 방법과 비교했을 때 더 오래 지속되는 B 세포 감소 또는 제거를 초래하는, 방법.

청구항 31

중증근무력증(MG)을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:

- (a) 이를 필요로 하는 대상체에서 MG를 치료하기에 충분한 양으로 표준 치료 요법을 투여하는 단계; 및
- (b) 서열번호 1의 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열번호 2의 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 항체를 포함하는 약학적 조성물을 약 250 mg 내지 약 350 mg의 투여량으로 투여하는 단계를

포함하는, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 표준 치료 요법은 코르티코스테로이드를 포함하는, 방법.

청구항 33

제31항에 있어서, 상기 표준 치료 요법은 비스테로이드성 면역억제 요법을 포함하는, 방법.

청구항 34

제31항에 있어서, 상기 표준 치료 요법은 코르티코스테로이드 및 비스테로이드성 면역억제 요법을 포함하는, 방법.

청구항 35

제32항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드는 프레드니손을 포함하는, 방법.

청구항 36

제31항에 있어서, 항체는 이네빌리주맙인, 방법.

청구항 37

제31항에 있어서, 상기 투여량은 약 275 mg 내지 약 325 mg, 약 290 mg 내지 약 310 mg, 또는 205 mg 내지 약 305 mg인, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 투여량은 약 300 mg인, 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 항체의 투여 전에 CD19+ B 세포 수 ≥ 40 세포/ μ L를 갖는, 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 II 류, III 류, 또는 IV 류로부터 선택된 미국 중증근무력증 재단(MGFA) 임상 분류를 갖는, 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 항-AChR 항체 또는 항-MuSK 항체, 또는 둘 다를 갖는, 방법.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 면역결핍 장애를 갖지 않는, 방법.

청구항 43

중증근무력증(MG)을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 MG 치료를 필요로 하는 대상체에게 서열번호 1의 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열번호 2의 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 항체를 투여하고, 항체는 6개월마다 300 mg의 투여량으로 정맥내 투여되고, 이에 의해 MG를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 5월 7일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/185,613호, 및 2022년 1월 27일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/303,655호에 대한 우선권을 주장하며, 이들 각각은 모든 목적을 위해 참조로서 본원에 완전히 통합된다.

[0003] 전자적으로 제출된 텍스트 파일의 설명

[0004] 본원에 전자적으로 제출된 텍스트 파일의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다: 서열 목록의 컴퓨터 판독 가능 포맷 사본(파일명: HOPA-032_02WO_SeqList_ST25, 2022년 5월 5일에 기록된 날짜, 파일 크기 12,288 바이트).

[0005] 기술 분야

[0006] 본 개시는 항-CD19 항체를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 중증근무력증을 치료하는 조성물 및 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 중증근무력증(MG, myasthenia gravis)은 아세틸콜린 수용체(AChR) 또는 시냅스후 신경근 접합부 상의 기능적으로 관련된 분자에 대한 항체의 결합에 의해 야기되는, 희귀 자가면역 장애이다. 발생률은 100,000명당 0.3-2.8명 범위이며, 전 세계적으로 700,000명이 넘는 사람들이 MG의 영향을 받는 것으로 추정된다(Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, 등. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. Executive Summary. *Neurology* 2016; 87:419-25). MG의 발생률이 증가하고 있다는 보고가 있는데, 이는 부분적으로는 개선된 진단에 기인할 수도 있지만 환경 요인의 역할을 나타낼 수도 있다(Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5:30; Yi JS, Guptill JT, Stathopoulos P, Nowak RJ, O'Connor KC. B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2018; 57:172-84).

[0008] MG 대상체의 약 85%는 흔한 증상이 안검하수, 복시, 호흡곤란, 및 전신 근육 약화를 포함하는 일반적인 증상을 보이는, 전신 질환으로 분류된다. 반대로, MG 대상체의 약 15%에서, 증상은 안구 근육에 국한된다(Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5:30).

[0009] 몇몇 사례 시리즈에서는 항-CD20 단클론 항체(mAb)를 사용한 B세포 고갈이 난치성 전신 중증근무력증(MG) 치료에서 질환 중증도를 줄일 수 있다고 보고한다(Iorio R, Damato V, Alboini PE, Evoli A. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2015; 262:1115-9). 그러나, 모든 연구에서 MG에서 항-CD20 요법의 이점이 발견된 것은 아니다. 이네빌리주맙(inebilizumab)은 CD19+ B 세포를 고갈시키는 인간화 mAb이다. CD19 발현은 CD20 발현이 소실된 후 후기 항체 분비 B 세포(형질모세포 및 일부 형질 세포)에서 지속되는데, 이는 병원성 자가항체에 의해 유도되는 질환에 중요할 수 있다.

[0010] 항콜린에스테라아제 및 면역억제 요법(IST)이 의학적 치료를 위한 표준 치료이며, MG 대상체에 대한 사망률을 현저하게 감소시키고 삶의 질(QOL)을 개선하였다. MG 대상체의 약 85-90%가 표준 치료 요법에 반응한다(Urban PP, Jacobi C, Jander S. treatment standards and individualized therapy of myasthenia gravis. *Neurology International Open* 2018;2: E84-92). 그러나, 효능의 발생은 느릴 수 있고, 효능의 지속성은 제한될 수 있고, 일부 IST 동안 장기간 사용 시 부작용이 발생할 수 있다. 또한, MG 대상체의 하위그룹(~10-20%)은 다수의 약물 조합에 반응하지 않으며 불응성 대상체로 지칭된다. 따라서, 작용 발현이 빠르고, 치료 지속성이 우수하며, 및 불응성 대상체를 도울 수 있는 MG에 대한 새로운 치료제를 개발할 필요가 있다. 경구 코르티코스테로이드는 또한 MG에 흔히 사용되며 상당한 부작용과 연관이 있으며; 따라서 경구 코르티코스테로이드의 필요성을 줄이는 것이 MG 치료의 또 다른 중요한 목표이다.

[0011] VIB551은 B 세포 표면 항원 CD19에 결합하는 인간화, 친화도 최적화된, 탈푸코실화 IgG1 카파 단클론 항체이다. CD20-발현 T 림프구의 하위집합을 인식하고 고갈시키는 항-CD20 단클론 항체와 달리 (B 림프구에 추가로; Palanichamy A, Jahn S, Nickles D, 등. Rituximab efficiently depletes increased CD20-expressing T cells in multiple sclerosis subjects. *J Immunol* 2014; **193**: 580-6.), 항-CD19 항체는 B 세포 계통으로부터만 림프

구를 인식하고 고갈시킨다.

발명의 내용

[0012]

중증근무력증(MG)을 치료하는 방법이 제공된다. 본 방법은 MG 치료를 필요로 하는 대상체에게 서열번호 1의 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열번호 2의 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 항체를 투여하고, 항체는 6개월마다 약 250 mg 내지 약 350 mg의 투여량으로 정맥내 투여되고, 이에 의해 MG를 치료하는 단계를 포함한다. 측면들에서, 투여 2주 전에, 항체의 초기 투여량이 대상체에게 투여되며, 여기서 초기 투여량은 약 250 mg 내지 약 350 mg이다. 측면들에서, 약 300 mg의 항체의 제2 투여량이 투여 후 2주차에 투여된다. 측면들에서, 투여는 (i) 적어도 6개월 동안 순환하는 CD20⁺ B 세포의 적어도 약 90%를 고갈시키거나; (ii) 대상체에서 감염 발생을 증가시키지 않거나; 또는 (iii) (i) 및 (ii)에 효과적이다. 측면들에서, 투여는 투여 후 약 8일 이내에 말초 혈액 CD20⁺ 형질모세포(plasmablast) 및 형질 세포(plasma cell)의 수준을 감소시킨다. 측면들에서, 제공된 조성물의 투여량은 약 300 mg이다. 측면들에서, 제공된 조성물의 투여는 MG 관련 장애를 감소시키는 데 효과적이다. 측면들에서, 제공된 조성물의 투여는 MG 악화의 빈도를 감소시키는 데 효과적이다. 측면들에서, 대상체는 아세틸콜린 수용체 항체 양성(AChR-Ab+)이다. 측면들에서, 대상체는 근육 특이적 키나아제-항체 양성(MuSK-Ab+)이다. 측면들에서, 대상체는 아세틸콜린 수용체 항체 양성(AChR-Ab+) 및 근육 특이적 키나아제-항체 양성(MuSK-Ab+)이다. 측면들에서, MG 악화의 빈도는 투여가 결여된 다른 유사한 대상체와 비교하여 적어도 약 1배만큼 감소된다. 측면들에서, 투여는 Neuro-QoL 피로 점수에 의해 결정했을 때 대상체에서 피로를 감소시키는 데 효과적이다. 대상체는 하나 이상의 추가 요법이 추가로 투여된다. 측면들에서, 하나 이상의 추가 요법은 하나 이상의 표준 치료 요법을 포함한다. 측면들에서, 하나 이상의 표준 치료 요법은 코르티코스테로이드(corticosteroid), 비스테로이드성 면역억제 요법, 또는 둘 다를 포함한다. 측면들에서, 하나 이상의 표준 치료 요법은 코르티코스테로이드를 포함하고, 코르티코스테로이드는 프레드니손(prednisone)을 포함한다. 측면들에서, 하나 이상의 추가 요법은 아자티오프린(azathioprine), 미코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil), 미코페놀산(mycophenolic acid), 또는 타크롤리무스(tacrolimus) 중 하나 이상이다. 측면들에서, 항체는 이네빌리주맙(Inebilizumab)이다. 측면들에서, 항체는 약 300 mg의 투여량으로 투여된다. 측면들에서, 투여는 a) MG 일상 생활 활동 점수의 감소; b) MG 점수의 감소; c) 삶의 질 점수의 증가; 및/또는 d) 악화의 발생률 감소에 의해 결정되는 바와 같이 MG를 치료한다. 측면들에서, MG는 불응성 MG이다. 측면들에서, MG 치료를 필요로 하는 대상체는, 표준 치료 요법을 받는 중, a) 미국 MG재단 분류 II, III, 또는 IV; b) MG 일상 생활 활동(MG-ADL) 점수 ≥ 6 , 이 점수의 $>50\%$ 는 비-안구 항목에 기인함; 또는 c) 정량적 MG(QMG) 점수 ≥ 11 중 하나 이상으로 결정되는 조절되지 않은 MG를 갖는다. 측면들에서, MG 치료를 필요로 하는 대상체가 5 mg/일 또는 등가량에 걸쳐 프레드니손 투여량을 투여받고 있는 경우, 대상체는 프레드니손 투여량을 5 mg/일로 점감할 것이다. 측면들에서, a) 타크롤리무스 ≤ 3 mg/일; b) 아자티오프린 ≤ 3 mg/kg/일; c) 미코페놀레이트 모페틸 ≤ 3 g/일; 및/또는 d) 미코페놀산 ≤ 1440 mg/일의 최대 투여량. 측면들에서, MG 치료를 필요로 하는 대상체는, 표준 치료 요법을 받는 중, ≥ 6 의 MG-ADL 점수로 결정되는 조절되지 않은 MG를 가지며, 점수의 $>50\%$ 는 비-안구 항목에 기인하고, MG-ADL 점수는 투여 후에 감소된다. 측면들에서, 감소는 적어도 약 2점이다. 측면들에서, 방법은 a) B 세포 서브세트 표현형; b) B 세포 수용체 레퍼토리; c) B 세포 유전자 발현 프로파일링; 또는 d) 이들의 임의의 조합을 결정하는 단계를 포함한다. 측면들에서, 투여는 대상체에서 성숙한 형질 세포를 감소시키거나 제거하는 데 효과적이다. 측면들에서, 투여는 항-CD20 요법의 투여를 포함하는 다른 유사한 방법과 비교하여 더 오래 지속되는 B 세포 감소 또는 제거를 초래한다.

[0013]

중증근무력증(MG)을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은: (a) 이를 필요로 하는 대상체에서 MG를 치료하기에 충분한 양으로 표준 치료 요법을 투여하는 단계; 및 (b) 서열번호 1의 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열번호 2의 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 항체를 포함하는 약학적 조성물을 약 250 mg 내지 약 350 mg의 투여량으로 투여하는 단계를 포함한다. 측면들에서, 표준 치료 요법은 코르티코스테로이드를 포함한다. 측면들에서, 표준 치료 요법은 비스테로이드성 면역억제 요법을 포함한다. 측면들에서, 표준 치료 요법은 코르티코스테로이드 및 비스테로이드성 면역억제 요법을 포함한다. 측면들에서, 코르티코스테로이드는 프레드니손을 포함한다. 측면들에서, 항체는 이네빌리주맙이다. 측면들에서, 투여량은 약 275 mg 내지 약 325 mg, 약 290 mg 내지 약 310 mg, 또는 205 mg 내지 약 305 mg이다. 측면들에서, 투여량은 약 300 mg이다. 측면들에서, 대상체는 항체의 투여 전에 ≥ 40 세포/ μ L의 CD19⁺ B 세포 수를 갖는다. 측면들에서, 대상체는 II 류, III 류, 또는 IV 류로부터 선택된 미국 중증근무력증 재단(MGFA) 임상 분류를 갖는다. 측면들에서, 대상체는 항-AChR 항체 또는 항-MuSK 항체, 또는 둘 다를 갖는다. 측면들에서, 대상체는 면역결핍 장애를 갖지 않는다.

- [0014] 중증근무력증(MG)을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 MG 치료를 필요로 하는 대상체에게 이네빌리주맙을 투여하는 단계를 포함하고, 이네빌리주맙은 6개월마다 약 300 mg의 투여량으로 정맥내 투여된다. 측면들에서, 6개월마다 300 mg의 이네빌리주맙을 투여하기 2주 전에, 초기 300 mg의 이네빌리주맙 투여량이 대상체에게 투여된다. 측면들에서, MG로 진단된 대상체에게 이네빌리주맙을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공될 수 있으며, 여기서 이네빌리주맙은 300 mg의 제1 투여량, 1차 투여량 후 2주차에 300 mg의 제2 투여량, 및 1차 투여량 후 6개월마다 300 mg의 후속 투여량으로 정맥내 투여된다.
- [0015] MG로 진단된 대상체를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은: MG로 진단된 대상체에게 이네빌리주맙을 투여하는 단계를 포함하고, 이네빌리주맙은 (i) 적어도 6개월 동안 순환하는 CD20⁺ B 세포의 적어도 90%를 고갈시키고; (ii) 대상체에서 감염 발생을 증가시키지 않는 투여량으로 투여된다. 측면들에서, 이네빌리주맙은 투여 후 약 8일 이내에 말초 혈액 CD20⁺ 형질모세포 및 형질 세포를 추가로 고갈시킨다. 측면들에서, 투여량은 300 mg이다.
- [0016] MG 관련 장애를 감소시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 MG 치료를 필요로 하는 대상체에게 이네빌리주맙을 투여하는 단계를 포함하고, 이네빌리주맙은 300 mg의 제1 투여량, 1차 투여량 후 2주차에 300 mg의 제2 투여량, 및 1차 투여량 후 6개월마다 300 mg의 후속 투여량으로 정맥내 투여된다.
- [0017] MG 악화의 빈도를 감소시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 MG 치료를 필요로 하는 대상체에게 이네빌리주맙을 투여하는 단계를 포함하고, 이네빌리주맙은 300 mg의 제1 투여량, 1차 투여량 후 2주차에 300 mg의 제2 투여량, 및 1차 투여량 후 6개월마다 300 mg의 후속 투여량으로 정맥내 투여된다.
- [0018] 방법들 중 어느 하나의 측면들에서, 대상체는 아세틸콜린 수용체 항체 양성(AChR-Ab+)이다. 측면들에서, 대상체는 근육 특이적 키나아제-항체 양성(MuSK-Ab+)이다. 측면들에서, 대상체는 아세틸콜린 수용체 항체 양성(AChR-Ab+) 및 근육 특이적 키나아제-항체 양성(MuSK-Ab+)이다. 측면들에서, 이네빌리주맙의 투여는 MG 악화의 빈도를 감소시킨다. 측면들에서, 이네빌리주맙의 투여는 Neuro-QoL 피로 점수에 의해 결정되는 바와 같이 피로를 감소시킨다. 측면들에서, 대상체에게는 하나 이상의 추가 요법이 추가로 투여된다. 측면들에서, 하나 이상의 추가 요법은 하나 이상의 표준 치료 요법을 포함한다. 측면들에서, 표준 치료 요법은 코르티코스테로이드, 비스테로이드성 면역억제 요법, 또는 둘 다를 포함한다. 측면들에서, 코르티코스테로이드는 프레드니손이다. 측면들에서, 하나 이상의 추가 요법은 아자티오프린, 미코페놀레이트 모페틸, 미코페놀산, 또는 타크롤리무스 중 하나 이상이다. 측면들에서, 이네빌리주맙은 서열번호 1의 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 및 서열번호 2의 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다. 측면들에서, 이네빌리주맙은 정맥내 투여된다. 측면들에서, 이네빌리주맙의 투여는 a) MG 일상 생활 활동 점수의 감소; b) MG 점수의 감소; c) 삶의 질 점수의 증가; 및/또는 d) 악화 발생률의 감소에 의해 결정되는 바와 같이 MG를 치료한다. 측면들에서, MG는 불응성 MG이다. 측면들에서, MG 치료를 필요로 하는 대상체는, 표준 치료 요법을 받는 중, a) 미국 MG 재단 분류 II, III, 또는 IV; b) MG 일상 생활 활동(MG-ADL) 점수 ≥ 6 , 이 점수의 $>50\%$ 가 비-안구 항목에 기인함; 또는 c) 정량적 MG(QMG) 점수 ≥ 11 중 하나 이상에 의해 결정되는 바와 같이 조절되지 않은 MG를 갖는다. 측면들에서, MG 치료를 필요로 하는 대상체가 5 mg/일 또는 등가량에 걸쳐 프레드니손 투여량을 투여받고 있는 경우, 대상체는 프레드니손 투여량을 5 mg/일로 점감할 것이다. 측면들에서, a) 타크롤리무스의 최대 투여량은 약 ≤ 3 mg/일이고; b) 아자티오프린은 약 ≤ 3 mg/kg/일이고; c) 미코페놀레이트 모페틸은 약 ≤ 3 g/일이고 그리고/또는; d) 미코페놀산은 약 ≤ 1440 mg/일이다. 측면들에서, MG-ADK 점수는 이네빌리주맙 투여 후 감소된다. 측면들에서, 감소는 적어도 약 2점이다. 측면들에서, 방법은 a) B 세포 서브세트 표현형; b) B 세포 수용체 레퍼토리; c) B 세포 유전자 발현 프로파일링; 또는 d) 이들의 임의의 조합을 결정하는 단계를 포함한다. 측면들에서, 본원에 제공된 조성물을 투여하는 것은 대상체에서 성숙한 형질 세포를 감소시키거나 제거하는 데 효과적이다. 측면들에서, 투여는 항-CD20 요법의 투여를 포함하는 다른 유사한 방법에 비해 더 오래 지속되는 B 세포 감소 또는 제거를 초래한다.
- [0019] 본 명세서는 MG 치료를 필요로 하는 대상체에서 MG를 치료하는 방법, MG로 진단된 대상체를 치료하는 방법, MG 치료를 필요로 하는 대상체에서 MG 관련 장애를 감소시키는 방법, 및 MG 치료를 필요로 하는 대상체에서 MG 악화의 빈도를 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0020] 측면들에서, 본 개시는 MG를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법에서, VIB551은 MG 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. VIB551은 6개월마다 300 mg의 투여량으로 정맥내 투여된다. 상기 방법의 측면들에서, 초기 300 mg 투여량의 VIB551은 300 mg의 VIB551 투여량이 6개월마다 투여되기 2주 전에 투여된다.

- [0021] 측면들에서, 본 개시는 MG로 진단된 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 하나의 이러한 방법에서, VIB551은 MG로 진단된 대상체에게 투여된다. VIB551은 300 mg의 제1 초기 투여량, 제1 초기 투여량 후 2주차에 300 mg의 제2 초기 투여량, 및 제1 초기 투여량 후 6개월마다 300 mg의 후속 투여량으로 정맥내 투여된다. MG로 진단된 대상체에게 VIB551이 투여되는 MG로 진단된 대상체를 치료하는 또 다른 이러한 방법에서, VIB551은 (i) 적어도 6개월 동안 순환하는 CD20+ B 세포의 적어도 90%를 고갈시키고, (ii) 대상체에서 감염 위험을 증가시키지 않는 투여량으로 투여된다. MG로 진단된 대상체를 치료하는 방법의 측면들에서, VIB551은 투여 후 8일 이내에 말초 혈액 CD20 형질모세포 및 형질 세포를 추가로 고갈시킨다. 또 다른 측면들에서, 투여량 VIB551은 300 mg이다. 또 다른 측면들에서, VIB551은 정맥내 투여된다.
- [0022] 측면들에서, 본 개시는 MG 관련 장애를 감소시키는 방법을 제공한다. 상기 방법에서, VIB551은 MG 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. VIB551은 300 mg의 제1 초기 투여량, 제1 초기 투여량 후 2주차에 300 mg의 제2 초기 투여량, 및 제1 초기 투여량 후 6개월마다 300 mg의 후속 투여량으로 정맥내 투여된다.
- [0023] 측면들에서, 본 개시는 MG 악화의 빈도를 감소시키는 방법을 제공한다. 상기 방법에서, VIB551은 MG 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. VIB551은 300 mg의 제1 초기 투여량, 제1 초기 투여량 후 2주차에 300 mg의 제2 초기 투여량, 및 제1 초기 투여량 후 6개월마다 300 mg의 후속 투여량으로 정맥내 투여된다.
- [0024] 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 측면들에서, 대상체는 아세틸콜린 수용체 항체 양성(AChR-Ab+)이다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 측면들에서, 대상체는 근육 특이적 키나아제-항체 양성(MuSK-Ab+)이다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 측면들에서, 대상체는 아세틸콜린 수용체 항체 양성(AChR-Ab+) 및 근육 특이적 키나아제-항체 양성(MuSK-Ab+)이다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 측면들에서, VIB551의 투여는 MG 악화의 빈도를 감소시킨다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 측면들에서, VIB551의 투여는 피로를 감소시킨다.
- [0025] 측면들에서, 대상체에게는 하나 이상의 추가 요법이 추가로 투여된다. 대상체에게 하나 이상의 추가 요법이 추가로 투여되는 측면들에서, 하나 이상의 추가 요법은 하나 이상의 표준 치료 요법이다. 측면들에서, 하나 이상의 추가 요법이 하나 이상의 표준 치료 요법인 측면들에서, 추가 요법은 프레드니손일 수 있는, 코르티코스테로이드이다. 대상체에게 하나 이상의 추가 요법이 추가로 투여되는 측면들에서, 하나 이상의 추가 요법은 아자티오프린, 미코페놀레이트 모페틸, 미코페놀산, 또는 타크롤리무스 중 하나 이상이다.
- [0026] 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 측면들에서, VIB551은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 2의 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 측면들에서, VIB551의 투여는 MG를 치료한다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 측면들에서, MG는 불응성 MG이다.

도면의 간단한 설명

- [0027] 본 개시의 신규한 특징부들은 특히 첨부된 청구범위에 명시되어 있다. 본 개시의 특징 및 장점에 대한 더 나은 이해는, 본 개시의 원리가 사용되는 예시적인 실시예를 설명하는 다음의 상세한 설명, 및 첨부된 도면을 참조하여 얻어질 것이다:

도 1은 예시적인 연구 흐름도를 도시한다.

도 2는 AChR-Ab+ 모집단에 대한 설계 계획을 도시한다. AChR-Ab+ = 아세틸콜린 수용체에 대해 항체 양성인 대상체 모집단; CS = 코르티코스테로이드; D = 일; IV = 정맥내(로); MG = 중증근무력증; MG-ADL = 중증근무력증 일상 생활 활동 점수; MGFA = 미국 중증근무력증 재단; OLP = 공개 기간; QMG = 정량적 중증근무력증 척도; RCP = 무작위 배정 대조 기간; SoC = 표준 치료.

도 3은 MuSK-Ab+ 모집단에 대한 설계 계획을 도시한다. CS = 코르티코스테로이드; D = 일; IV = 정맥내(로); MG = 중증근무력증; MG-ADL = 중증근무력증 일상 생활 활동 점수; MGFA = 미국 중증근무력증 재단 분류; MuSK-Ab+ = 근육 특이적 키나아제에 대해 항체 양성인 대상체 모집단; OLP = 공개 기간; QMG = 정량적 중증근무력증 척도; RCP = 무작위 배정 대조 기간; SoC = 표준 치료.

도 4는 VIB551 항체의 VH(서열번호 1) 및 VL(서열번호 2) 아미노산 서열을 도시한다.

도 5a - 도 5c는 MG에서 가능한이네빌리주맵 작용 메커니즘을 도시하는 그래프이다. 도 5a는 이네빌리주맵이 CD19 수용체를 표적화하고, 결과적으로 자가항체 생산을 억제하고 순환하는 B 세포를 고갈시키는 것을 보여준다. 도 5b는 자가항체가 MG에서 신경근 접합부의 정상적인 구조 및 기능을 파괴하는 것을 보여준다. 도 5c는 항-AChR 자가항체가 1) 보체 활성화 및 근육막 손상; 2) AChR 가교 결합 및 내재화; 및 3) 수용체의 직접

차단에 의해 MG를 유도하는 것을 보여준다. 항-MuSK 자가항체는 AChR 클러스터링을 방해하는 MuSK/LRP4 상호작용의 파괴를 통해 MG를 유도한다. ACh, 아세틸콜린; AChR, 아세틸콜린 수용체, 항-AChR Ab, 항-아세틸콜린 수용체 항체; LRP4, LDL-수용체 관련 단백질 4; MuSK, 근육 특이적 티로신 키나아제; NMJ, 신경근 접합부.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0028] VIB551(HZN551, MEDI551, UPLIZNA™ 또는 이네빌리주맙으로도 지칭됨)을 포함하는 조성물 및 중증근무력증(MG)을 치료하기 위한 방법, MG 관련 장애를 감소시키는 방법, MG 악화의 빈도를 감소시키는 방법, 및 MG 관련 삶의 질을 개선하기 위한 방법에서 이의 유용성이 본원에 기술된다. 측면들에서, 본 개시는 중증근무력증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 MG 치료를 필요로 하는 대상체에게 VIB551을 투여하는 단계를 포함하고, VIB551은 6개월마다 300 mg의 투여량으로 정맥내 투여된다. 또한, 하나 이상의 표준 치료 요법에서 적절히 조절되지 않는 질환을 가진 대상체에서 MG를 치료하기 위해 VIB551을 사용하는 방법이 제공된다.
- [0029] **정의**
- [0030] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 주제가 속하는 분야의 숙련자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 및 다른 참조 문헌은 그 전체가 참조로서 명시적으로 통합된다. 상충하는 경우, 정의를 포함한 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 본원에 기술된 재료, 방법 및 실시예는 단지 예시적인 것이며 제한하려는 것이 아니다.
- [0031] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 문맥이 달리 명백하게 언급하지 않는 한, 단수 형태 “일”, “하나” 및 “그”는 복수의 지시 대상을 포함한다.
- [0032] 범위는 본원에서 “약” 하나의 특정 값에서 및/또는 “약” 다른 특정 값까지로 표현될 수 있다. 이러한 범위가 표현될 때, 측면들은 하나의 특정 값 및/또는 다른 특정 값을 포함한다. 유사하게, 선행하는 “약”의 사용에 의해, 값이 근사치로 표현될 때, 특정 값이 측면들을 형성하는 것으로 이해될 것이다. 각각의 범위의 종점은 다른 종점과 관련하여, 그리고 다른 종점과 독립적으로 모두 유의하다는 것을 추가로 이해할 것이다. 본원에서 사용되는 용어 “약”은 특정 사용의 맥락에서 언급된 수치로부터 15% ±인 범위를 지칭한다. 예를 들어, 약 10은 8.5 내지 11.5의 범위를 포함할 것이다. 용어 “약”은 또한 값의 측정에서 전형적인 오차 또는 부정확성을 설명한다.
- [0033] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “대상체”는 진단, 예후, 또는 치료가 필요한, 임의의 개체, 예를 들어 인간 또는 비인간 포유동물을 지칭한다. 용어 “대상체”는 질환에 영향을 받거나, 영향을 받을 가능성이 있거나, 질환에 영향을 받을 것으로 의심되는 인간 또는 비인간 포유동물을 의미할 수 있다. 용어 “대상체” 및 “환자”는 본원에서 상호 교환적으로 사용된다. 측면들에서, 대상체는 포유동물이다. 포유동물은 영장류, 예컨대 인간, 원숭이, 침팬지, 및 유인원, 및 비영장류, 예컨대 가축, 예로 실험실 동물(예컨대, 토끼 및 설치류, 예를 들어, 기니피그, 랫트, 또는 마우스) 및 가정 애완동물 및 농장 동물(예를 들어, 고양이, 개, 돼지, 소, 양, 염소, 말, 토끼), 및 비-가정 동물, 예컨대 야생 동물, 조류, 파충류, 어류 등을 포함한다.
- [0034] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “이를 필요로 하는 대상체”는 본원에 기술된 방법으로부터 이익을 얻을 수 있거나 이익을 얻게 될 대상체를 포함한다. 치료를 필요로 하는 대상체는, 이미 병태 또는 장애를 가진 대상체, 병태 또는 장애를 갖기 쉬운 대상체, 병태 또는 장애가 의심되는 대상체, 및 병태 또는 장애가 예방, 완화, 또는 역전되어야 하는 대상체를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0035] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “정상 대상체”는 임의의 질환에 영향을 받지 않거나 질환 또는 병태에 영향을 받는 것으로 의심되지 않는, 임의의 건강한 개체, 예를 들어 인간 또는 비인간 포유동물을 지칭한다.
- [0036] 본원에서 사용되는 바와 같이, “치료하는” 또는 “치료하다”는 질환, 병태 또는 장애를 퇴치하기 위한 목적으로 대상체의 관리 및 치료를 기술하며, 질환, 병태 또는 장애의 증상 또는 합병증을 완화시키거나 질환, 병태 또는 장애를 제거하기 위해 본원에 기술된 방법에 사용된 VIB551의 투여를 포함한다. 따라서, 용어 “치료하다” 또는 “치료하는”은 치료적 조치 및 예방적 조치 둘 다를 지칭하며, 여기서 목적은 질환(예: MG)의 진행을 예방하거나, 늦추거나(감쇠시키거나), 완화시키는 것이다. 유익하거나 바람직한 임상 결과는 증상의 완화, 질환의 정도의 감소, 질환의 안정화(즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 늦춤, 질환 상태의 완화 또는 경감, 및 질환 역전(부분적 또는 전체적)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 용어 “치료”는 또한 시험관 내 세포 또는 동물 모델의 치료를 포함할 수 있다.
- [0037] 핵산 서열 또는 단백질 서열을 지칭할 때, 용어 “동일성”은 2개의 서열 간의 유사성을 나타내는 데 사용된다.

달리 명시되지 않는 한, 본원에 기술된 동일성 백분율은 기본 파라미터를 사용하여 월드 와이드 웹 주소: blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi에서 이용 가능한 BLAST 알고리즘을 사용하여 결정된다.

[0038] 전신 중증근무력증(MG)은 적어도 안구, 연수, 호흡 및 사지 근육 약화를 특징으로 하는 만성 자가면역 장애이다. 질환은 부분적으로, 신경근 접합부(NMJ)의 성분에 대해 반응성인 자가항체에 의해 유도된다. 흉선절제술, 단클론 항체 요법, 항콜린에스테라아제 요법, 면역억제 약물, 혈장반출술, 및 정맥내 면역글로불린을 포함하는 표준 치료 요법들은 질환을 조절하는 데 효과적이지 않을 수 있고 다양한 독성과 연관된다. MG는 콜린에스테라아제 억제제와 면역억제제의 조합으로 가장 빈번하게 치료된다. 콜린에스테라아제 억제제 요법은 제한적이며, 심지어 항-근육-특이적 티로신 키나아제(MuSK) 항체 관련 MG를 가진 대상체의 치료에는 유해할 수 있으며, 이는 신경근 접합부(NMJ)에서의 낮은 아세틸콜린에스테라아제 농도로 인한 것일 가능성이 가장 높다. 또한, 아자티오프린, 미코페놀레이트, 시클로스포린, 타크롤리무스 등과 같은 코르티코스테로이드-보존 면역억제제가 치료 요법에 추가될 수 있지만; 임상 반응은 다양한데, 코르티코스테로이드와 비교하여 작용 개시가 더 느리고, 골수 억제 및 간독성과 같은 이상반응의 위험을 수반하기 때문이다. 따라서, 현재의 표준 치료 요법의 한계를 해결하는 효과적인 치료에 대한 필요성이 여전히 존재한다.

[0039] **이네빌리주맙(Inebilizumab)**

[0040] MG의 병태생리학은, 부분적으로, B 세포 매개 면역 및 특이적 항체의 생산에 의해 유도된다. 따라서, 이네빌리주맙을 포함하는 조성물 및 MG의 치료를 위해 이를 사용하는 방법이 본원에 제공된다. 측면들에서, 대상체는 항-아세틸콜린 수용체(AChR) 또는 항-근육-특이적 티로신 키나아제(MuSK) 항체, AChR-Ab⁺ 또는 MuSK-Ab⁺를 각각 갖는다.

[0041] MG 대상체의 약 85%는 AChR에 대한 검출 가능한 항체를 갖고, 약 7%는 근육 특이적 키나아제(MuSK)에 대한 검출 가능한 항체를 갖는다(Hehir 및 Silvestri, 2018). 아세틸콜린 수용체 항체 양성(AChR-Ab⁺) MG의 항체는 IgG1 및 IgG3 이소형이어서 보체를 활성화할 수 있다. 임상 증상은 (1) 아세틸콜린 결합 부위의 직접적인 차단, (2) 수용체 엔도시토시스 및 분해를 증가시키는, 이가 항체에 의한 AChR의 가교 결합, 및 (3) 전체 근육 종판(muscle endplate)의 보체 매개 손상에 의해 야기된다. MuSK 항체 양성(MuSK-Ab⁺) MG의 항체는 IgG4 이소형이 대부분이며, 따라서 인자 C1q에 결합할 수 없고 보체 활성화를 야기할 수 없다. 목, 어깨, 안면 및 연수 근육의 관여가 MuSK-Ab⁺ 질환에서 더 흔하지만, AChR Ab⁺ MG와 MuSK-Ab⁺ MG 사이에는 유사점이 있다(Ha 및 Richman, 2015). 치료 반응은 이들 하위그룹 사이에서 다양하며, MuSK Ab⁺ 대상체는 항콜린에스테라아제 제제에 덜 반응하고 AChR Ab⁺ 대상체와 비교하여 스테로이드 의존성을 유지할 가능성이 더 높다.

[0042] VIB551 및 이의 제조 방법은 WO 2008/031056으로서 공개된 국제 PCT 특허 출원 PCT/US2007/077916에 기술되어 있으며, 이는 본원에 참조로서 통합된다 (PCT/US2007/077916은 VIB551을 “16C4”로서 지칭함). 측면들에서, VIB551(HZN551, MEDI551, UPLIZNATM 또는 이네빌리주맙으로도 지칭됨; 미국 출원번호 제11/852,106호 및 국제 출원 번호 PCT/US20/29613에 개시되어 있으며, 이는 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨)는 본원에 개시된 방법 중 어느 하나로 투여된다.

[0043] 측면들에서, VIB551은 도 4에 도시된 VH 아미노산 서열과 VL 아미노산 서열을 가질 수도 있다. 측면들에서, VIB551은 서열번호 1의 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열번호 2의 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함할 수 있다. 상기 방법에서 투여되는 VIB551은 도 4에 도시된 바와 같은 VH 아미노산 서열 및 VL 아미노산 서열을 가질 수 있지만, VIB551 아미노산 서열의 기능을 변경하지 않는 아미노산 잔기의 하나 이상의 변화도 가질 수 있다. 아미노산 변화의 수는 1개의 아미노산 잔기 변화, 2개의 아미노산 잔기 변화, 3개의 아미노산 잔기 변화, 4개의 아미노산 잔기 변화, 또는 5개의 아미노산 잔기 변화일 수 있다. 측면들에서, 본원에 개시된 방법에 사용된 VIB551은 도 4에 개시된 VH 및 VL 서열과 적어도 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 동일하다. 상기 방법에서 투여되는 VIB551은 도 4에 도시된 VH 및 VL 서열의 CDR 아미노산 서열을 가질 수 있지만, 도 4에 도시된 VH 및 VL 서열의 프레임워크 영역에서 하나 이상의 변경을 가질 수도 있다. VIB551의 각각의 CDR의 아미노산 서열은 다음과 같다: VH CDR1 (서열번호 3), VH CDR2 (서열번호 4), VH CDR3 (서열번호 5), VL CDR1 (서열번호 6), VL CDR2 (서열번호 7) 및 VL CDR3 (서열번호 8). 측면들에서, VIB551은 서열번호 9의 아미노산을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10의 아미노산을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 상기 방법에서 투여되는 VIB551은 서열번호 9의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 10의 경쇄 아미노산 서열을 가질 수 있지만, VIB551의 기능을 변경하지 않는 아미노산 잔기의 하나 이상의 변화도 가질 수 있다. 아미노산 변화의 수는 1개의 아미노산 잔기 변화, 2개의 아미노산 잔기 변화, 3개의 아미노산 잔기 변화, 4개의 아미노산 잔기 변화, 또는 5개의 아미노산 잔기 변화일 수 있다.

- [0044] 측면들에서, 또 다른 항-CD19 항체가 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에서 대상체에게 치환될 수 있다. 측면들에서, 다른 항-CD19 항체는, VIB551 이외의 경우, 다음 중 임의의 것일 수 있다: 예를 들어, 예컨대 CD19 항체, *예*: MOR00208(Xmab 5574 또는 타파시타맙으로도 지칭됨; 미국 특허 출원 제20170137516호에 개시됨), 항-CD20 항체, *예*: 리툽시맙(W094/11026의 항체 C2B8), 오크렐리주맙(Ocrevus® 또는 PR070769로도 지칭됨; Vugmeyster, Y., 등., *J. Immunother.* 28(2005):212-219, WO 2004/056312 및 WO 2006/084264에 개시됨), 오파투무맙(HuMax-CD20 또는 Azerra®로도 지칭됨; W004/35607에서 항체 2F2로서 개시됨) 또는 오비누투주맙(Gazyva®로도 지칭됨; W02017/148880에 개시됨); 항-CD22 항체, *예*: 에프라투주맙(US 5,789,554에서 항체 hLL); 또는 BLYS 억제제, *예*: 벨리무맙(림포스타트-B로도 지칭됨; WO 02/02641에 개시됨), BR3-Fc (WO 05/00351에 개시됨), AMG-623 (블리시비모드로도 지칭됨; PubChem SID: 163312341), 또는 아타시셉트(미국 특허 출원 공개 번호 20060034852).
- [0045] 본원에 개시된 방법에서 투여되는 VIB551은 20 mM 히스티딘/히스티딘 염산염, 70 mM NaCl, 106 mM (4% [w/v]) 트레할로오스 탈수화물, 및 0.01% (w/v) 폴리스orb에이트 80, pH 6.0을 함유하는, 10 mg/mL 농도의 VIB551의 명목 10-mL 용액으로 충전된 10-mL 바이알에 포장될 수 있다. 또한, 본 개시의 VIB551을 포함하는 키트 또는 용기 및 이를 활용하기 위한 지침이 제공된다.
- [0046] **치료 방법**
- [0047] MG의 치료를 위해 이네빌리주맙을 사용하는 방법이 본원에 제공된다. 이네빌리주맙은 임의의 투여량으로 투여될 수 있다. 측면들에서, 대상체는 또한 이네빌리주맙 치료 전에 전처치 치료를 받을 수 있다. 측면들에서, 대상체는 또한 이네빌리주맙 치료 전에 치료제의 점감을 거칠 수 있다. 따라서, 이네빌리주맙을 포함하는 다양한 치료요법이 고려된다.
- [0048] 측면들에서, 본원에 개시된 방법은 AChR Ab+인 MG 대상체를 치료하는 데 사용된다. 측면들에서, 본원에 개시된 방법은 MuSK-Ab+인 MG 대상체를 치료하는 데 사용된다. 측면들에서, 본원에 개시된 방법은 AChR Ab+ 및 MuSK-Ab+인 MG 대상체를 치료하는 데 사용된다. 측면들에서, 방법은 대상체의 혈청상태를 결정하는 단계를 포함한다. 혈청상태는 이네빌리주맙 치료 전, 치료 중, 또는 치료 후에 평가할 수 있다.
- [0049] 측면들에서, 표준 치료 요법으로 적절히 조절되지 않는 질환을 가진 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 예시적인 표준 치료 요법은 본원에 기술되며, 코르티코스테로이드 및 비스테로이드성 면역억제 요법을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 측면들에서, 담당 의사의 결정에 따라 추가 치료를 정당화하기에 충분한 질환 중증도를 갖는 부적절한 증상 조절을 포함하는 대상체가 치료를 받는다. 부적절한 증상 조절은 또한 (a) 미국 MG 재단 분류 II, III, 또는 IV; (b) MG-ADL(MG 일상 생활 활동) 점수 ≥ 6 이고 이 점수의 $>50\%$ 가 비-안구 항목에 기인함; 또는 (c) 정량적 MG (QMG) 점수 ≥ 11 중 하나 이상을 갖는 것으로 결정될 수 있다.
- [0050] 측면들에서, 치료제를 점감하는(tapering) 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 치료제는 이네빌리주맙 투여 전에, 이네빌리주맙 투여와 동시에, 또는 이네빌리주맙 치료 후에 점감될 수 있다. 측면들에서, 본 개시의 조성물로 치료될 수 있는 대상체는 약 40 mg/일 또는 80 mg/일의 프레드니손으로 치료를 받고 있다. 측면들에서, 5 mg/일 또는 등가량에 걸쳐 프레드니손으로 치료되는 대상체는 5 mg/일의 투여량에 도달할 때까지 스테로이드 점감을 거칠 수 있다. 점감은 이네빌리주맙의 투여 전, 동시, 또는 투여 후 임의의 시점에 시작될 수 있다.
- [0051] 본원에 기술된 방법에서 이네빌리주맙을 포함하는 조성물의 투여는 6개월마다 또는 약 6개월마다일 수 있다. 예를 들어, 이네빌리주맙 또는 이의 유도체의 투여는 6개월마다, 180일마다, 약 170일마다 내지 약 190일마다, 약 175일마다 내지 약 185일마다, 약 175일마다 내지 약 190일마다, 또는 약 170일마다 내지 약 185일마다일 수 있다. 이네빌리주맙의 투여는 약 26주마다, 약 25주마다, 약 27주마다, 약 25주마다 내지 약 27주마다, 약 25주마다 내지 약 26주마다, 또는 약 26주마다 내지 약 27주마다일 수 있다. 본원에 기술된 방법에서 6개월마다 이네빌리주맙 또는 이의 유도체를 투여하기 전에, 초기 이네빌리주맙 또는 이네빌리주맙의 유도체 투여량이 대상체에게 투여될 수 있다. 초기 투여량이 투여되는 경우, 초기 투여량은 대략 6개월마다 투여하기 약 2주 전에 투여될 수 있다. 약 6개월마다 투여하기 약 2주 전에 초기 투여량을 투여하는 것은 약 6개월마다 투여하기 12일, 13일, 14일, 15일, 또는 16일 전에 초기 투여량을 투여하는 것일 수 있다. 초기 투여량은 경구 코르티코스테로이드와 공동 투여되거나 공동 투여되지 않을 수 있다.
- [0052] 본원에 기술된 방법으로 정맥내 투여되는 이네빌리주맙의 투여량은 300 mg 또는 약 300 mg일 수 있다. 대략 300 mg의 투여량은 약 250 mg 내지 약 350 mg의 투여량일 수 있거나, 이는 약 275 mg 내지 약 325 mg의 투여량일 수 있거나, 약 290 mg 내지 약 310 mg의 투여량일 수 있거나, 약 205 mg 내지 약 305 mg의 투여량일 수 있거나, 또

는 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 또는 325 mg의 투여량일 수 있다.

[0053] 측면들에서, AChR-Ab+ 혈청상태를 가진 대상체의 경우, 대상체에게 1일차 및 15일차에 약 300 mg의 투여량으로 이네빌리주맵을 투여하고, 이어서 6개월차(183일차)에 300 mg을 주입한다. 측면들에서, MuSK-Ab+ 혈청상태를 갖는 대상체는 무작위 배정 대조 기간의 1일차 및 15일차에 이네빌리주맵을 투여받을 수 있다. 이 치료 기간 후, 대상체는 공개 기간 시작 후 1일차 및 15일차, 및 6개월차(183일차)에 이네빌리주맵을 주입받을 수 있다. 15일차에, 무작위 배정 대조 기간 동안 이네빌리주맵을 투여받은 참여자는 위약을 투여받을 수 있고, 무작위 배정 대조 기간 동안 위약을 투여받은 참여자는 이네빌리주맵을 투여받게 될 것이다.

[0054] 측면들에서, 본 개시는 MG 관련 장애를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 MG 치료를 필요로 하는 대상체에게 VIB551을 투여하는 단계를 포함한다. 측면들에서, 본 개시는 MG 악화의 빈도를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 MG 치료를 필요로 하는 대상체에게 VIB551을 투여하는 단계를 포함한다. 측면들에서, VIB551은 MG 악화의 빈도를 감소시킴으로써 MG를 치료한다. 측면들에서, MG 악화의 빈도는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 120%, 150%, 200%, 또는 약 400%만큼 감소된다. 측면들에서, MG 악화의 빈도는 적어도 약: 1배, 5배, 10배, 20배, 30배, 50배, 100배, 120배, 200배, 250배, 300배, 또는 500배만큼 감소된다.

[0055] 측면들에서, VIB551은 피로를 감소시킴으로써 MG를 치료한다. 측면들에서, 피로는 Neuro-QoL 피로 점수를 사용하여 측정된다. 측면들에서, VIB551 치료는 적어도 약 1점, 적어도 약 2점, 적어도 약 3점, 적어도 약 4점, 적어도 약 5점, 적어도 약 6점, 적어도 약 7점, 적어도 약 8점, 적어도 약 9점, 적어도 약 10점 이상의 Neuro-QoL 피로 점수의 개선을 초래한다.

[0056] VIB551은 또한, (i) 적어도 6개월 동안 순환하는 CD20+ B 세포의 적어도 90%를 고갈시키고, (ii) 대상체에서 감염 위험을 증가시키지 않는 투여량으로 VIB551이 투여되는 MG 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법에 사용될 수 있다. 적어도 6개월 동안 순환하는 CD20+ B 세포의 적어도 90%를 고갈시키는 투여량은 말초 혈액 CD20⁺ 형질모세포 및 형질 세포를 고갈시킬 수도 있다. 순환하는 CD20+ B 세포의 적어도 90%를 고갈시키는 투여량은 6개월 초과 동안 순환하는 CD20+ B 세포를 고갈시킬 수 있다. 이는 적어도 9개월 또는 적어도 1년 동안 순환하는 CD20+ B 세포의 적어도 90%를 고갈시킬 수 있다.

[0057] 치료 방법에서 적어도 6개월 동안 순환하는 CD20+ B 세포의 적어도 90%를 고갈시키는 VIB551의 투여량은 또한 MG 대상체에서 감염 위험을 증가시키지 않는다. 감염 위험은 VIB551 투여 전 MG 대상체에서의 감염 위험에 비해 증가되지 않을 수 있다. 감염 위험은 VIB551로 치료받지 않은 대상체와 비교하여 MG 대상체에서 증가되지 않을 수 있다. 측면들에서, 감염 위험은 전형적인 폐렴, 베타 용혈성 연쇄상 구균 감염, 기관지염, 결막염, 바이러스성 결막염, 진균 피부 감염, 바이러스성 위장염, 위장관 감염, 치은염, 방광염, 대상포진, 인플루엔자, 후두염, 바이러스성 수막염, 근육축적, 구강 헤르페스, 외이도염, 치주염, 폐렴, 비염, 망막염, 신우방광염, 망막염, 부비동염, 요로 감염, 황백선, 패혈성 쇼크, 또는 상기도 감염에 의한 감염 위험 또는 이들을 초래하는 감염 위험일 수 있다.

[0058] MG 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법에 사용될 수 있는 VIB551의 투여량으로서, VIB551 투여량은 적어도 6개월 동안 순환하는 CD20+ B 세포의 적어도 90%를 고갈시키고, 대상체에서 감염 위험을 증가시키지 않는, 약 300 mg의 투여량일 수 있다. 대략 300 mg은 250 mg 내지 350 mg의 투여량일 수 있고, 275 내지 325 mg의 투여량일 수 있고, 290 내지 310 mg의 투여량일 수 있고, 205 내지 305 mg의 투여량일 수 있거나, 300 mg의 투여량일 수 있다.

[0059] 측면들에서, VIB551은 MG를 치료하여 중증근무력증 삶의 질-15, 개정된 점수(MGQOL-15r)의 변화를 초래한다. 측면들에서, VIB551 치료는 MGQOL-15r 점수의 적어도 약 1점, 적어도 약 2점, 적어도 약 3점, 적어도 약 4점, 적어도 약 5점, 적어도 약 6점, 적어도 약 7점, 적어도 약 8점, 적어도 약 9점, 적어도 약 10점 또는 그 이상의 개선을 초래한다.

[0060] 측면들에서, VIB551은 MG를 치료하여 정량적 중증근무력증(QMG) 점수의 변화를 초래한다. QMG는 13개 항목으로 구성된 검증된 결과이다: 안구(2개 항목), 안면(1개 항목), 연수(2개 항목), 대근육 운동(6개 항목), 축성(1개 항목), 및 호흡(1개 항목). 각 항목은 0 내지 3점의 가능한 점수를 갖는다. 총 점수 범위는 0-39점이며, 점수가 높을수록 보다 중증 질환을 나타낸다. QMG 점수의 3점 개선은 임상적으로 의미 있는 것으로 간주된다(Barohn R, McIntire D, Herbelin L, Wolfe G, Nations S, Bryan W. Reliability testing of the quantitative

myasthenia gravis score. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 841:769-72; Zinman L, Baryshnik D, Bril V. Surrogate therapeutic outcome measures in subjects with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; 37:172-6). 측면들에서, VIB551 치료는 적어도 약 1점, 적어도 약 2점, 적어도 약 3점, 적어도 약 4점, 적어도 약 5점, 적어도 약 6점, 적어도 약 7점, 적어도 약 8점, 적어도 약 9점, 적어도 약 10점 이상의 QMG 점수의 변화를 초래한다.

[0061] 측면들에서, VIB551은 MG를 치료하여 중증근무력증 일상 생활 활동(MG-ADL) 점수를 개선시킨다. MG ADL은 장비를 필요로 하지 않고 10분 내에 투여할 수 있는 검증된 척도이다 (Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, Day JW, 등; Myasthenia Gravis-IVIG Study Group. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002; 26:549-52). 측면들에서, VIB551 치료는 MG-ADL을 적어도 약 1점, 적어도 약 2점, 적어도 약 3점, 적어도 약 4점, 적어도 약 5점, 적어도 약 6점, 적어도 약 7점, 적어도 약 8점, 적어도 약 9점, 적어도 약 10점 이상 개선시킨다. 측면들에서, VIB551 치료는 MG-ADL을 적어도 3점 개선시킨다.

[0062] 측면들에서, VIB551은 MG를 치료하여 중증근무력증 복합 점수(MGC)를 개선시킨다. MGC는 MG의 증상 및 징후를 측정하는 MG-ADL 및 QMG의 시험 항목으로 구성되며, 가중 반응 옵션으로 구성된다 (Burns TM, Conaway M, Sanders DB; MG Composite and MG-QOL15 Study Group. The MG Composite: a valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology* 2010; 74:1434-40). 측면들에서, VIB551 치료는 MGC 점수를 적어도 약 1점, 적어도 약 2점, 적어도 약 3점, 적어도 약 4점, 적어도 약 5점, 적어도 약 6점, 적어도 약 7점, 적어도 약 8점, 적어도 약 9점, 적어도 약 10점 이상 개선시킨다.

[0063] MG 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법에 사용될 수 있는 VIB551의 투여량은 약 6개월마다 1회, 또는 7개월마다 1회, 또는 8개월마다 1회, 또는 9개월마다 1회, 또는 10개월마다 1회, 또는 11개월마다 1회, 또는 1년에 1회의 간격으로 정맥내 투여되는 투여량일 수 있다. 측면들에서, 본원에 개시된 방법으로 투여되는 VIB551은 대략 6개월마다의 간격일 수 있다. 대략 6개월마다는 6개월마다, 180일마다, 170 내지 190일마다, 175 내지 185일마다, 175 내지 190일마다, 또는 170 내지 185일마다 투여될 수 있다. 대략 6개월마다는 26주마다, 25주마다, 27주마다, 25 내지 27주마다, 25 내지 26주마다, 또는 26 내지 27주마다 투여될 수 있다. 본원에 개시된 방법으로 약 6개월마다 VIB551을 투여하기 전에, 초기 VIB551 투여량이 MG 대상체에게 투여될 수 있다. 초기 VIB551 투여량은 대략 6개월마다 VIB551 투여 약 2주 전에 투여될 수 있다. 약 6개월마다 VIB551 투여 전 약 2주 시점에 초기 VIB551 투여량을 투여하는 것은 약 6개월 시점에 VIB551 투여 전 12일, 13일, 14일, 15일, 또는 16일에 초기 VIB551 투여량을 투여하는 것일 수 있다. 초기 VIB551 투여량은 경구 코르티코스테로이드 또는 임의의 표준 치료 투여량과 공동 투여되거나 공동 투여되지 않을 수 있다. 측면들에서, VIB551은 정맥내 투여된다.

[0064] 측면들에서, 본 개시는 중증근무력증(MG)을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은: MG 치료를 필요로 하는 대상체에게 VIB551을 투여하는 단계를 포함하고, VIB551은 6개월마다 300 mg의 투여량으로 정맥내 투여된다. 측면들에서, 6개월마다 300 mg의 VIB551을 투여하기 2주 전에, 초기 300 mg의 VIB551 투여량이 대상체에게 투여된다. 측면들에서, 본 개시는 MG로 진단된 대상체를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은: MG 치료를 필요로 하는 대상체에게 VIB551을 투여하는 단계를 포함하고, VIB551은 300 mg의 제1 초기 투여량, 제1 초기 투여량 후 2주차에 300 mg의 제2 초기 투여량, 및 제1 초기 투여량 후 6개월마다 300 mg의 후속 투여량으로 정맥내 투여된다.

[0065] 측면들에서, VIB551은 약 300 mg의 투여량으로 투여될 수 있다. 측면들에서, VIB551은 약 250 mg 내지 약 350 mg, 약 275 mg 내지 약 325 mg, 약 290 mg 내지 약 310 mg, 약 205 mg 내지 약 305 mg의 투여량으로 투여되거나, 300 mg의 투여량일 수 있다. 측면들에서, 대상체는 VIB551의 1회 이상의 초기 투여량을 투여받을 수 있다. 측면들에서, 대상체는 1회, 2회, 3회 또는 그 이상의 초기 투여량을 투여받을 수 있다. 측면들에서, 초기 투여량은 약 300 mg일 수 있다. 측면들에서, VIB551은 약 250 mg 내지 약 350 mg, 약 275 mg 내지 약 325 mg, 약 290 mg 내지 약 310 mg, 약 205 mg 내지 약 305 mg의 초기 투여량, 또는 300 mg의 초기 투여량으로 투여될 수 있다. 측면들에서, VIB551은 약 300 mg의 제1 초기 투여량, 제1 초기 투여량 후 2주차에 약 300 mg의 제2 초기 투여량, 및 제1 초기 투여량 후 6개월마다 약 300 mg의 후속 투여량으로 정맥내 투여될 수 있다.

[0066] 추가 요법

[0067] 측면들에서, VIB551은 하나 이상의 추가 요법과 함께 투여된다. 측면들에서, 하나 이상의 추가 요법은 하나 이상의 표준 치료 요법이다. 측면들에서, 추가 요법은 면역억제제, 항콜린에스테라아제, 수술(예: 흉선절제술), 혈장반출술, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0068] 측면들에서, 추가 요법은 면역억제제를 포함한다. 면역억제제는 MG 악화를 유발하는 항체를 감소시키거나 제거하는 데 도움이 된다. 동시에, 이들은 또한 신체의 항체 생성을 감소시킬 수 있으며, 이는 치료된 대상체를 감염 및 다른 질환에 취약하게 할 수 있다.
- [0069] 측면들에서, 추가 요법은 코르티코스테로이드이다. 측면들에서, 코르티코스테로이드는 프레드니손이다. 프레드니손은 근무력증을 치료하는 데 매우 효과적일 수 있지만, 심각한 부작용의 위험을 수반하며, 그 중증도는 프레드니손이 사용되는 투여량 및 기간에 따라 달라진다. 여기에는 불면증, 기분 변화, 체중 증가, 체액 저류, 감염에 대한 내성 감소, 당뇨병에 대한 감수성 증가, 고혈압, 골다공증, 녹내장, 백내장, 및 위궤양, 및 덜 흔한 다수의 다른 부작용이 포함된다. 따라서, 측면들에서, 대상체는 이네빌리주맙 투여 시 프레드니손 관련 부작용의 감소를 경험한다.
- [0070] 측면들에서, 하나 이상의 추가 요법은 아자티오프린, 미코페놀레이트 모페틸, 미코페놀산, 또는 타크롤리무스 중 하나 이상이다. 측면들에서, 아자티오프린, 미코페놀레이트 모페틸, 미코페놀산, 또는 타크롤리무스 중 하나 이상의 투여량은 최대 약: 아자티오프린 ≤ 3 mg/kg/일, 미코페놀레이트 모페틸 ≤ 3 g/일, 미코페놀산 ≤ 1440 mg/일, 및/또는 타크롤리무스 ≤ 3 mg/일이다.
- [0071] 측면들에서, 추가 요법은 항콜린에스테라아제를 포함한다. 항콜린에스테라아제 약물이 MG에서 비정상적인 면역계 공격에 직접 대항하지는 않지만, 일부 대상체에서 MG 증상을 부분적으로 또는 완전히 조절할 수 있다. 측면들에서, 항콜린에스테라아제는 피리도스티그민 브로마이드를 포함한다.
- [0072] 측면들에서, 추가 요법은 리톡시맙이 아닌 항-CD20 항체를 포함한다. 측면들에서, 만성 MG를 갖는 대상체는 리톡시맙이 투여되지 않는데, 이는 리톡시맙이 주로 수명이 짧은 CD20-양성 형질 세포 전구체를 표적화하고/하거나 기억 세포를 감소시키기 때문이다. 대조적으로, 만성 MG에서, 대상체는 질환 병리에 기여하고 리톡시맙에 의해 고갈되지 않는 CD20-음성 형질 세포의 풀을 보유할 수 있다. 따라서, 이네빌리주맙은 일부 성숙한 형질 세포를 포함하여, 면역병리학을 유도하는 B 세포의 더 큰 비율을 잠재적으로 표적화함으로써 항-CD20 제제(예: 리톡시맙)보다 더 오래 지속되는 B 세포 고갈을 생성할 수 있다. 측면들에서, 이네빌리주맙의 투여는 항-CD20 제제와 비교하여 더 오래 지속되는 B 세포 고갈을 초래한다. 측면들에서, 이네빌리주맙을 투여받은 대상체는 적어도 약 또는 최대 약 1일, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 7일, 적어도 8일, 적어도 9일, 적어도 10일, 적어도 15일, 적어도 20일, 적어도 25일, 또는 적어도 30일 동안 B 세포 고갈을 경험한다. 측면들에서, B 세포 고갈은 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 적어도 8주, 적어도 9주, 또는 적어도 10주 동안 지속될 수 있다. 측면들에서, B 세포 고갈은 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월 또는 12개월 동안 지속될 수 있다.
- [0073] **평가**
- [0074] *신경 장애 피로 점수에서의 삶의 질*
- [0075] 측면들에서, 본원에서 제공되는 방법은 신경 장애 피로 점수에서 삶의 질을 결정하는 단계를 포함한다. 측면들에서, 이네빌리주맙 치료 후, 신경 장애 피로 점수의 삶의 질은 이네빌리주맙을 투여받지 않은 다른 유사한 대상체와 비교하여 감소된다. 측면들에서, 점수는 이네빌리주맙 치료 후 적어도 약 0-2, 1-3, 2-5, 또는 3-5점만큼 감소된다. 측면들에서, 점수는 이네빌리주맙 치료 후 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6점만큼 감소된다.
- [0076] *변화에 대한 환자의 전반적 인상(PGIC)*
- [0077] 측면들에서, 본원에 제공된 방법은 변화에 대한 환자의 전반적 인상(PGIC, Patient Global Impression of Change)의 수준을 결정하는 단계를 포함한다. 자가 보고 척도 PGIC는 치료의 효능에 대한 대상체의 믿음을 반영한다. PGIC는 전반적인 개선에 대한 대상체의 등급을 나타내는 7점 척도이다. 측면들에서, 이네빌리주맙 치료 후, PGIC는 이네빌리주맙을 투여받지 않은 다른 유사한 대상체와 비교하여 감소된다. 측면들에서, 점수는 이네빌리주맙 치료 후 적어도 약 0-2, 1-3, 2-5, 또는 3-5점만큼 감소된다. 측면들에서, 점수는 이네빌리주맙 치료 후 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6점만큼 감소된다.
- [0078] *MG 복합(MGC) 총 점수*
- [0079] 측면들에서, 본원에 제공된 방법은 MG 복합(MGC) 총 점수를 결정하는 단계를 포함한다. 중증근무력증 복합 점수는 중증근무력증 대상체에 대한 징후 및 증상의 결과 척도로서 검증되었다. 점수는 먼저 Burns 등(2008)에 의해 기술되었고, Burns 등 (2010)의 기준에서 MGC에 사용하기 위해 복제되었다. 측면들에서, 이네빌리주맙 치료 후,

MGC 점수는 이네빌리주맙을 투여받지 않은 다른 유사한 대상체와 비교하여 감소된다. 측면들에서, 점수는 이네빌리주맙 치료 후 적어도 약 0-2, 0-5, 5-10, 10-15, 20-30, 또는 25-35점만큼 감소된다. 측면들에서, 점수는 이네빌리주맙 치료 후 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 또는 40점만큼 감소된다.

[0080] 생물학적

[0081] 측면들에서, 본원에 제공된 방법은 생물학적 평가를 포함할 수 있다. 측면들에서, 평가는 항-AChR 및 항-MuSK 항체 역가를 결정하는 단계를 포함한다. 측면들에서, 항체 역가는 이네빌리주맙 치료 후의 임상 결과와 상관될 수 있다. 항체 역가는 혈청 항체를 평가하기 위한 혈액 검사를 통해 확인할 수 있다.

[0082] 측면들에서, 평가는 B 세포 서브세트 표현형 분석을 포함한다. 측면들에서, 방법은 이행, 미처리, 혈장, 및 기억 B 세포로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 B 세포의 존재 또는 수준을 결정하는 단계를 포함한다. 측면들에서, 방법은 대상체 혈청 샘플에서 CD20, CD27, 및 CD19를 통해 B 세포를 식별하는 단계를 포함한다. 본원에 제공된 방법은 하나 이상의 B 세포 아형을 감소시키거나 제거하는 데 효과적일 수 있다. 측면들에서, 투여 후, 대상체에서의 B 세포의 수준은 적어도 약 5%, 10%, 20%, 40%, 60%, 80%, 또는 100%만큼 감소하였다. 측면들에서, 투여 후, 대상체에서의 B 세포의 수준은 적어도 약 1배, 5배, 10배, 40배, 60배, 80배, 100배, 200배, 500배, 또는 1000배만큼 감소하였다.

[0083] 측면들에서, 평가는 B 세포 수용체 레퍼토리를 결정하는 단계를 포함한다. 각각의 B 세포는 단일 B 세포 수용체 (BCR)를 발현하고, 대상체의 총 B 세포 집단에 의해 발현된 다양한 범위의 BCR은 본원에서 'BCR 레퍼토리'로 지칭된다. 측면들에서, BCR 레퍼토리는 이네빌리주맙으로 치료하기 전, 동시에, 또는 후에 결정된다. BCR 레퍼토리를 시퀀싱에 의해 평가할 수 있다.

[0084] 측면들에서, 평가는 면역 세포(예: B 세포)의 유전자 발현 프로파일링을 포함한다. 유전자 발현 프로파일링은 세포 기능에 대한 전반적인 그림을 제공하기 위해, 전사 수준에서, 특정 환경 하에서 또는 특정 세포, 예를 들어 B 세포에서 발현되는 유전자의 패턴의 결정일 수 있다. 유전자 발현 프로파일링은 mRNA 수준을 측정하여, 전사 수준에서 세포에 의해 발현된 유전자의 패턴을 나타낸다. 측면들에서, 방법은 2개 이상의 실험 조건(예: 위약 또는 이네빌리주맙 및/또는 AChR-Ab+ 또는 MuSK-Ab+)에서 상대적인 mRNA 양을 측정한 다음, 어떤 조건이 특정 유전자를 발현시켰는지 평가하는 단계를 포함한다.

[0085] 당해분야의 숙련자라면 단지 통상적인 실험을 사용하여, 본원에 기술된 측면과 많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 첨부된 청구범위에 포함되는 것으로 의도된다.

[0086] 본 개시의 비제한적인 실시예의 예

[0087] 본원에 개시된 본 발명의 실시예는 단독으로 또는 하나 이상의 다른 실시예와 조합하여 유익할 수 있다. 전술한 설명을 한정하지 않고, 본 개시의 특정 비제한적인 실시예가 아래에 제공된다. 본 개시를 읽을 때 당해분야의 숙련자에게 명백한 바와 같이, 개별적으로 번호가 매겨진 실시예 각각은 전술한 또는 그 다음의 개별적으로 번호가 매겨진 실시예 중 어느 하나와 함께 사용되거나 조합될 수 있다. 이는 실시예의 이러한 모든 조합에 대한 지지를 제공하기 위한 것이며, 아래에 명시적으로 제공된 실시예의 조합에 한정되지 않는다.

[0088] 실시예

[0089] 실시예 세트 1

[0090] 1. 중증근무력증(MG)을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 MG 치료를 필요로 하는 대상체에게 이네빌리주맙을 투여하는 단계를 포함하고, 이네빌리주맙은 6개월마다 약 300 mg의 투여량으로 정맥내 투여되는, 방법.

[0091] 2. 실시예 1에 있어서, 6개월마다 300 mg의 이네빌리주맙을 투여하기 2주 전에, 초기 300 mg의 이네빌리주맙 투여량이 대상체에게 투여되는, 방법.

[0092] 3. MG로 진단된 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 MG로 진단된 대상체에게 이네빌리주맙을 투여하는 단계를 포함하고, 이네빌리주맙은 300 mg의 제1 투여량, 1차 투여량 후 2주차에 300 mg의 제2 투여량, 및 1차 투여량 후 6개월마다 300 mg의 후속 투여량으로 정맥내 투여되는, 방법.

[0093] 4. MG로 진단된 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 MG로 진단된 대상체에게 이네빌리주맙을 투여하는 단계를 포함하고, 이네빌리주맙은 (i) 적어도 6개월 동안 순환하는 CD20+ B 세포의 적어도 90%를 고갈시키고; (ii) 대상체에서 감염 발생을 증가시키지 않는 투여량으로 투여되는, 방법.

- [0094] 5. 실시예 4에 있어서, 이네빌리주맵은 투여 후 약 8일 이내에 말초 혈액 CD20⁺ 형질모세포 및 형질 세포를 추가로 고갈시키는, 방법.
- [0095] 6. 실시예 4 또는 실시예 5에 있어서, 투여량은 300 mg인, 방법.
- [0096] 7. MG 관련 장애를 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 MG 치료를 필요로 하는 대상체에게 이네빌리주맵을 투여하는 단계를 포함하고, 이네빌리주맵은 300 mg의 제1 투여량, 1차 투여량 후 2주차에 300 mg의 제2 투여량, 및 1차 투여량 후 6개월마다 300 mg의 후속 투여량으로 정맥내 투여되는, 방법.
- [0097] 8. MG 악화의 빈도를 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 MG 치료를 필요로 하는 대상체에게 이네빌리주맵을 투여하는 단계를 포함하고, 이네빌리주맵은 300 mg의 제1 투여량, 1차 투여량 후 2주차에 300 mg의 제2 투여량, 및 1차 투여량 후 6개월마다 300 mg의 후속 투여량으로 정맥내 투여되는, 방법.
- [0098] 9. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 아세틸콜린 수용체 항체 양성(AChR-Ab+)인, 방법.
- [0099] 10. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 근육 특이적 키나아제-항체 양성(MuSK-Ab+)인, 방법.
- [0100] 11. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 아세틸콜린 수용체 항체 양성(AChR-Ab+) 및 근육 특이적 키나아제-항체 양성(MuSK-Ab+)인, 방법.
- [0101] 12. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, 이네빌리주맵의 투여는 MG 악화의 빈도를 감소시키는, 방법.
- [0102] 13. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, 이네빌리주맵의 투여는 Neuro-QoL 피로 점수에 의해 결정되는 바와 같이 피로를 감소시키는, 방법.
- [0103] 14. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, 대상체에게 하나 이상의 추가 요법이 추가로 투여되는, 방법.
- [0104] 15. 실시예 14에 있어서, 하나 이상의 추가 요법은 하나 이상의 표준 치료 요법을 포함하는, 방법.
- [0105] 16. 실시예 15에 있어서, 표준 치료 요법은 코르티코스테로이드, 비스테로이드성 면역억제 요법, 또는 둘 다를 포함하는, 방법.
- [0106] 17. 실시예 16에 있어서, 코르티코스테로이드를 포함하고, 코르티코스테로이드는 프레드니손인, 방법.
- [0107] 18. 실시예 14에 있어서, 하나 이상의 추가 요법은 아자티오프린, 미코페놀레이트 모페틸, 미코페놀산, 또는 타크롤리무스 중 하나 이상인, 방법.
- [0108] 19. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, 이네빌리주맵은 서열번호 1의 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 및 서열번호 2의 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는, 방법.
- [0109] 20. 실시예 4 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 이네빌리주맵은 정맥내 투여되는, 방법.
- [0110] 21. 선행하는 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 상기 이네빌리주맵의 투여는 a) MG 일상 생활 활동 점수의 감소; b) MG 점수의 감소; c) 삶의 질 점수의 증가; 및/또는 d) 악화의 발생률 감소에 의해 결정되는 MG를 치료하는, 방법.
- [0111] 22. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, MG는 불응성 MG인, 방법.
- [0112] 23. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, MG에 대한 치료를 필요로 하는 대상체는, 표준 치료 요법을 받는 중, a) 미국 MG 재단 분류 II, III, 또는 IV; b) MG 일상 생활 활동(MG-ADL) 점수 ≥ 6 , 이 점수의 >50%가 비-안구 항목에 기인함; 또는 c) 정량적 MG(QMG) 점수 ≥ 11 중 하나 이상에 의해 결정되는 바와 같이, 조절되지 않는 MG를 갖는, 방법.
- [0113] 24. 실시예 17에 있어서, MG 치료를 필요로 하는 대상체가 5 mg/일 또는 등가량에 걸쳐 프레드니손의 투여량을 투여받는 경우, 대상체는 프레드니손 투여량을 5 mg/일로 점감하는 단계를 거치는, 방법.
- [0114] 25. 실시예 18에 있어서, a) 타크롤리무스 ≤ 3 mg/일; b) 아자티오프린 ≤ 3 mg/kg/일; c) 미코페놀레이트 모페틸 ≤ 3 g/일; 및/또는 d) 미코페놀산 ≤ 1440 mg/일의 최대 투여량을 포함하는, 방법.
- [0115] 26. 실시예 23에 있어서, b)를 포함하고, MG-ADK 점수는 이네빌리주맵의 투여 후에 감소되는, 방법.
- [0116] 27. 실시예 26에 있어서, 상기 감소는 적어도 약 2점인, 방법.
- [0117] 28. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, a) B 세포 서브세트 표현형; b) B 세포 수용체 레퍼토리; c) B 세

포 유전자 발현 프로파일링; 또는 d) 이들의 임의의 조합을 결정하는 단계를 포함하는, 방법.

- [0118] 29. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여하는 단계는 대상체에서 성숙한 형질 세포를 감소시키거나 제거하는 데 효과적인, 방법.
- [0119] 30. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, 투여는 항-CD20 요법의 투여를 포함하는 다른 유사한 방법과 비교하여 더 오래 지속되는 B 세포 감소 또는 제거를 초래하는, 방법.
- [0120] 실시예 세트 2
- [0121] 1. 중증근무력증(MG)을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 MG 치료를 필요로 하는 대상체에게 서열번호 1의 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열번호 2의 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 항체를 투여하고, 항체는 6개월마다 약 250 mg 내지 약 350 mg의 투여량으로 정맥내 투여되고, 이에 의해 MG를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0122] 2. 실시예 1에 있어서, 투여 2주 전에, 항체의 초기 투여량이 대상체에게 투여되고, 초기 투여량은 약 250 mg 내지 약 350 mg인, 방법.
- [0123] 3. 실시예 1 내지 2 중 어느 하나에 있어서, 약 300 mg의 항체의 제2 투여량은 투여 후 2주차에 투여되는, 방법.
- [0124] 4. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여하는 단계는 (i) 적어도 6개월 동안 순환하는 CD20⁺ B 세포의 적어도 약 90%를 고갈시키거나; (ii) 대상체에서 감염 발생을 증가시키지 않거나; 또는 (iii) (i) 및 (i)에 효과적인, 방법.
- [0125] 5. 실시예 4에 있어서, 투여하는 단계는 투여 후 약 8일 이내에 말초 혈액 CD20⁺ 형질모세포 및 형질 세포의 수 준을 감소시키는, 방법.
- [0126] 6. 실시예 4 또는 실시예 5에 있어서, 투여량은 약 300 mg인, 방법.
- [0127] 7. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, 투여는 MG 관련 장애를 감소시키는 데 효과적인, 방법.
- [0128] 8. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, 투여는 MG 악화의 빈도를 감소시키는 데 효과적인, 방법.
- [0129] 9. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 아세틸콜린 수용체 항체 양성(AChR-Ab⁺)인, 방법.
- [0130] 10. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 근육 특이적 키나아제-항체 양성(MuSK-Ab⁺)인, 방법.
- [0131] 11. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 아세틸콜린 수용체 항체 양성(AChR-Ab⁺) 및 근육 특이적 키나아제-항체 양성(MuSK-Ab⁺)인, 방법.
- [0132] 12. 실시예 8에 있어서, MG 악화의 빈도는 투여가 결여된 다른 유사한 대상체와 비교했을 때 적어도 약 1배만큼 감소되는, 방법.
- [0133] 13. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, 투여하는 단계는 Neuro-QoL 피로 점수에 의해 결정되는 바와 같이 대상체에서 피로를 감소시키는 데 효과적인, 방법.
- [0134] 14. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, 대상체에게 하나 이상의 추가 요법이 추가로 투여되는, 방법.
- [0135] 15. 실시예 14에 있어서, 하나 이상의 추가 요법은 하나 이상의 표준 치료 요법을 포함하는, 방법.
- [0136] 16. 실시예 15에 있어서, 하나 이상의 표준 치료 요법은 코르티코스테로이드, 비스테로이드성 면역억제 요법, 또는 둘 다를 포함하는, 방법.
- [0137] 17. 실시예 16에 있어서, 하나 이상의 표준 치료 요법은 코르티코스테로이드를 포함하고, 코르티코스테로이드는 프레드니손을 포함하는, 방법.
- [0138] 18. 실시예 14에 있어서, 하나 이상의 추가 요법은 아자티오프린, 미코페놀레이트 모페틸, 미코페놀산, 또는 타 크롤리무스 중 하나 이상인, 방법.
- [0139] 19. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, 항체는 이네빌리주맙인, 방법.
- [0140] 20. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, 항체는 약 300 mg의 투여량으로 투여되는, 방법.

- [0141] 21. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여하는 단계는 a) MG 일상 생활 활동 점수의 감소; b) MG 점수의 감소; c) 삶의 질 점수의 증가; 및/또는 d) 악화의 발생률의 감소에 의해 결정되는 MG를 치료하는, 방법.
- [0142] 22. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, MG는 불응성 MG인, 방법.
- [0143] 23. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, MG에 대한 치료를 필요로 하는 대상체는, 표준 치료 요법을 받는 중, a) 미국 MG 재단 분류 II, III, 또는 IV; b) MG 일상 생활 활동(MG-ADL) 점수 ≥ 6 , 이 점수의 $>50\%$ 가 비-안구 항목에 기인함; 또는 c) 정량적 MG(QMG) 점수 ≥ 11 중 하나 이상에 의해 결정되는 바와 같이, 조절되지 않는 MG를 갖는, 방법.
- [0144] 24. 실시예 17에 있어서, MG 치료를 필요로 하는 대상체가 5 mg/일 또는 등가량에 걸쳐 프레드니손의 투여량을 투여받는 경우, 대상체는 프레드니손 투여량을 5 mg/일로 점감하는 단계를 거치는, 방법.
- [0145] 25. 실시예 18에 있어서, a) 타크롤리무스 ≤ 3 mg/일; b) 아자티오프린 ≤ 3 mg/kg/일; c) 미코페놀레이트 모페틸 ≤ 3 g/일; 및/또는 d) 미코페놀산 ≤ 1440 mg/일의 최대 투여량을 포함하는, 방법.
- [0146] 26. 실시예 23에 있어서, MG에 대한 치료를 필요로 하는 대상체는, 표준 치료 요법을 받는 중, MG 일상 생활 활동(MG-ADL) 점수 ≥ 6 , 이 점수의 $>50\%$ 가 비-안구 항목에 기인하는, 조절되지 않은 MG를 가지며, MG-ADK 점수는 투여 후에 감소되는, 방법.
- [0147] 27. 실시예 26에 있어서, 상기 감소는 적어도 약 2점인, 방법.
- [0148] 28. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, a) B 세포 서브세트 표현형; b) B 세포 수용체 레퍼토리; c) B 세포 유전자 발현 프로파일링; 또는 d) 이들의 임의의 조합을 결정하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0149] 29. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여하는 단계는 대상체에서 성숙한 형질 세포를 감소시키거나 제거하는 데 효과적인, 방법.
- [0150] 30. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, 투여하는 단계는 항-CD20 요법의 투여를 포함하는 다른 유사한 방법과 비교했을 때 더 오래 지속되는 B 세포 감소 또는 제거를 초래하는, 방법.
- [0151] 31. 중증근무력증(MG)을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은: (a) 이를 필요로 하는 대상체에서 MG를 치료하기에 충분한 양으로 표준 치료 요법을 투여하는 단계; 및 (b) 서열번호 1의 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열번호 2의 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 항체를 포함하는 약학적 조성물을 약 250 mg 내지 약 350 mg의 투여량으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0152] 32. 실시예 31에 있어서, 표준 치료 요법은 코르티코스테로이드를 포함하는, 방법.
- [0153] 33. 실시예 31에 있어서, 표준 치료 요법은 비스테로이드성 면역억제 요법을 포함하는, 방법.
- [0154] 34. 실시예 31에 있어서, 표준 치료 요법은 코르티코스테로이드 및 비스테로이드성 면역억제 요법을 포함하는, 방법.
- [0155] 35. 실시예 32에 있어서, 코르티코스테로이드는 프레드니손을 포함하는, 방법.
- [0156] 36. 실시예 31에 있어서, 항체는 이네빌리주맙인, 방법.
- [0157] 37. 실시예 31에 있어서, 투여량은 약 275 mg 내지 약 325 mg, 약 290 mg 내지 약 310 mg, 또는 205 mg 내지 약 305 mg인, 방법.
- [0158] 38. 실시예 37에 있어서, 투여량은 약 300 mg인, 방법.
- [0159] 39. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 항체의 투여 전에 CD19+ B 세포 수 ≥ 40 세포/ μL 를 갖는, 방법.
- [0160] 40. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 II 류, III 류, 또는 IV 류로부터 선택된 미국 중증근무력증 재단(MGFA) 임상 분류를 갖는, 방법.
- [0161] 41. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 항-AChR 항체 또는 항-MuSK 항체, 또는 둘 다를 갖는, 방법.
- [0162] 42. 선행하는 실시예 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 면역결핍 장애를 갖지 않는, 방법.

- [0163] 예
- [0164] 예 1 -중증근무력증이 있는 성인을 대상으로 이네빌리주맙의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 공개 기간을 갖는 무작위 배정, 이중 맹검, 다기관, 위약 대조 제3상 연구
- [0165] 본 연구는 제3상, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 연구이다. 표적 집단은 아세틸콜린 수용체 항체 양성 (AChR-Ab+) 또는 근육 특이적 키나아제-항체 양성 (MuSK-Ab+) 전신 MG를 가진 ≥ 18 세의 성인 대상체이다. 약 270명의 성인 대상체(188명의 AChR-Ab+ 및 82명의 MuSK-Ab+)가 등록된다.
- [0166] 일차 목표: 이네빌리주맙이 MG 관련 장애를 감소시킬 수 있는지 여부를 평가함.
- [0167] 4가지 이차 목표: 1. 이네빌리주맙이 MG 악화의 빈도를 감소시킬 수 있는지 여부를 평가함. 2. 이네빌리주맙이 MG 관련 삶의 질을 개선할 수 있는지 여부를 평가함. 3. MG에서 이네빌리주맙의 안전성과 내약성을 평가함. 4. MG 대상체에서 이네빌리주맙의 약동학(PK) 프로파일 및 면역원성을 특성분석함.
- [0168] 탐색 목표: 1. 이네빌리주맙이 MG에서 피로를 감소시킬 수 있는지 평가함. 2. 최소 증상 발현을 유도하는 이네빌리주맙의 능력을 평가함. 3. 코르티코스테로이드 사용에 대한 이네빌리주맙의 효과를 평가함. 4. 이네빌리주맙이 의료 자원 이용을 감소시킬 수 있는지 평가함. 5. MG에서 이네빌리주맙의 약력학(PD) 프로파일을 평가함. 6. 질환 바이오마커에 대한 이네빌리주맙의 효과를 평가함.
- [0169] 일차 평가변수: RCP 종료 시 (AChR Ab+ 모집단의 경우 52주차 및 MuSK-Ab+ 모집단의 경우 26주차) 중증근무력증 일상 생활 활동(MG ADL) 점수의 베이스라인 대비 변화.
- [0170] 주요 이차 평가변수: 1. RCP 종료 시 정량적 중증근무력증(QMG) 점수의 변화. 2. (1) RCP 종료 시 MG-ADL의 ≥ 3 점 개선 및 (2) RCP 동안 구제 요법을 사용하지 않은 대상체의 비율. 3. AChR-Ab+ 모집단에서 26주차에 MG-ADL의 변화. 이차 결과로서, 구제 요법을 필요로 하지 않고 RCP 종료 시 MG-ADL이 ≥ 3 점 개선된 환자의 비율을 환성군과 위약군 간에 비교한다.
- [0171] 추가 이차 평가변수: 4. 첫 악화까지의 시간. 5. RCP 종료 시 중증근무력증 복합(MGC) 점수의 변화. 6. RCP 종료 시 중증근무력증 삶의 질-15의 변화, 개정된(MGQOL-15r) 점수. 7. RCP 종료 시 변화에 대한 대상체의 전반적 인상 점수의 변화. 8. 치료 후 발생 이상반응(TEAE), 특별 관심 이상반응(AESI), 및 치료 후 발생 중대한 이상반응(TESAE)의 발생률로 측정된 이네빌리주맙의 안전성 및 내약성. 실험실 측정을 평가한다. 9. 이네빌리주맙의 PK 프로파일. 10. 항-약물 항체(ADA) 상태 및 역가.
- [0172] 탐색 평가변수: 1. RCP 종료 시 신경 장애 삶의 질(Neuro-QOL) 피로 점수의 변화. 2. RCP 종료 시, MG-ADL=0 또는 1로 정의되는, 최소 증상 발현을 달성하는 비율. 3. RCP 종료 시 미국 중증근무력증 재단 중재-후 상태. 4. 코르티코스테로이드 사용. 5. 의료 자원 이용. 6. CD20+ B 세포 수로 측정된, PD 프로파일. 7. 항-아세틸콜린 수용체(항-AChR) 및 항-근육 특이적 키나아제(항-MuSK) 항체 역가의 변화 및 임상 결과와의 상관관계(중국에서는 수행되지 않음) 8. B 세포 서브세트 유세포 계측법. 9. B 세포 레퍼토리 프로파일링(일부 국가에서의 하위 연구).
- [0173] 항-AChR 또는 항-MuSK 항체에 대해 양성인 MG 대상체를 등록시키고 2개의 모집단으로서 별도로 분석한다: (1) AChR-Ab+ 및 (2) MuSK-Ab+. 항-AChR 또는 항-MuSK 항체가 없는 대상체는 등록시키지 않는다. MGFA 분류 II, III, 또는 IV 질환, MG ADL 점수 ≥ 6 , QMG 점수 > 11 , 및 코르티코스테로이드 및/또는 비스테로이드성 면역억제제의 사용이 있는 대상체가 연구에 포함된다. 이들 기준은 전신 MG 및 부적절한 증상 조절을 갖는 대상체의 모집단을 정의한다.
- [0174] 각 모집단 내에서, 대상체는 지역 우선(비-일본 대 일본)에 의해 계층화된다. 비-일본 모집단에서, 대상체는 베이스라인 질환 중증도(‘베이스라인 QMG 점수 = 11-15’ 대 ‘베이스라인 QMG 점수 ≥ 16 ’) 및 베이스라인 코르티코스테로이드 사용(‘프레드니손 > 5 mg/일’ 대 ‘프레드니손 ≤ 5 mg/일’)에 따라 추가로 계층화되고, 1:1로 무작위 배정되어 각 계층 내에서 IV 이네빌리주맙 또는 위약을 투여받는다(도 1). 계층화 목적으로 질환 중증도를 정량화하기 위해, QMG가 객관적인 검사에 기초하고 MG-ADL은 주관적 보고에 기초하기 때문에 결과가 개인 간에 일치할 가능성이 더 높기 때문에, MG-ADL보다 QMG를 선택하였다.
- [0175] 일본 모집단에서, 작은 표본 크기로 인해 추가 계층화를 적용하지 않으며, 대상체는 IV 이네빌리주맙 또는 위약을 투여 받도록 1:1로 무작위 배정된다. 대상체는 아세틸콜린에스테라아제 억제제(AChEI), 코르티코스테로이드, 및/또는 아자티오프린, 미코페놀레이트 모페틸, 및 미코페놀산을 포함하는 표준 치료 요법으로 연구에 참여할 수 있다. 일본에서, 대상체는 타크롤리무스에 대한 연구에 참여할 수 있다. RCP의 지속 기간은 AChR-Ab+ 모집단

의 경우 52주(도 2)이고 MuSK-Ab+ 모집단의 경우 26주(도 3)이며; 상이한 시점은 치료 반응의 동역학의 예상되는 차이로 인한 것이다.

- [0176] 프레드니손 > 5 mg/일(또는 등가량의 다른 코르티코스테로이드)으로 연구에 참여하는 대상체는 RCP의 4주차부터 시작해서, 프로토콜에 따라 코르티코스테로이드 투여량을 점감한다. 스테로이드 점감은 대상체가 프레드니손 5 mg/일의 투여량을 투여받을 때까지 계속되고; 프레드니손 5 mg/일의 투여량은 RCP가 끝날 때까지 계속된다. 대상체가 무작위 배정 시점에 코르티코스테로이드로 치료받지 않는 경우, 코르티코스테로이드는 개시되지 않는다.
- [0177] 아자티오프린, 미코페놀레이트 모페틸, 미코페놀산, 및 AChEI의 투여량은 RCP 전체에 걸쳐 안정적으로 유지된다. 타크롤리무스(일본에서만 허용됨)를 투여 중인 대상체의 경우, RCP 동안 투여량을 증량해서는 안 되지만, 안전상의 이유로, 연구자의 판단에 기초하여 투여량을 감소시킬 수 있다.
- [0178] RCP를 완료하는 모든 대상체는 1.5년 OLP에 등록할 선택권을 갖는다. OLP에서, 아자티오프린, 미코페놀레이트 모페틸, 미코페놀산, 타크롤리무스(해당되는 경우) 및 코르티코스테로이드의 추가 점감이 권장된다.
- [0179] 투여량 및 치료 요법의 이론적 근거
- [0180] 본 연구에서, 1일차 및 15일차에 300 mg IV의 투여 요법 후, 대략 6개월마다 300 mg을 1회 주입하는 것을 MG에서 이네빌리주맙의 안전성 및 효능에 대해 시험한다. 참조 도 2 및 도 3.
- [0181] 치료군 1: AChR-Ab+ 모집단(활성) - RCP의 1, 15, 및 183일차에 이네빌리주맙 300 mg 정맥내(IV) 투여.
- [0182] 치료군 2: AChR-Ab+ 모집단(위약) - RCP의 1, 15, 및 183일차에 IV 위약.
- [0183] 치료군 3: MuSK-Ab+ 모집단(활성) - 26주 RCP의 1일차 및 15일차에 이네빌리주맙 300 mg IV.
- [0184] 치료군 4: MuSK-Ab+ 모집단(위약) - 26주 RCP의 1일차 및 15일차에 IV 위약.
- [0185] RCP 후, OLP에 참여하기로 선택한 활성 치료군의 대상체는 OLP 1일차에 이네빌리주맙 300 mg IV, OLP 15일차에 IV 위약(잠재적 눈가림 해제를 피하기 위해), 및 OLP 183일차에 이네빌리주맙 300 mg IV를 투여받는다. RCP 후, OLP에 참여하기로 선택한 위약 치료군의 대상체는 OLP 1, 15, 및 183일차에 이네빌리주맙 300 mg IV를 투여받는다.
- [0186] 연구 모집단의 이론적 근거
- [0187] 연구는 AChR-Ab+ 또는 MuSK-Ab+ 전신 MG를 앓고 있는 ≥ 18 세의 남성 및 여성 대상체를 등록시킨다. AChR-Ab+ 및 MuSK-Ab+ 모집단은 상이한 면역병원성 특성으로 인해 별도로 분석된다. 임상 증상과 치료에 대한 반응성 간에도 뚜렷한 차이가 있기 때문에, 이들 모집단은 이네빌리주맙에 다르게 반응할 수 있으며, 따라서 독립적으로 가장 잘 연구된다.
- [0188] 선정 기준은 생물학적 질환 조절제 사용을 누리기에 충분한 질환 활성을 가진 대상체를 등록시키도록 설계된다. MGFA II(안구 근육 이외의 다른 근육에 영향을 미치는 경미한 쇠약), III 류(안구 근육 이외의 다른 근육에 영향을 미치는 중등도 쇠약), 또는 IV 류(안구 근육 이외의 다른 근육에 영향을 미치는 중증 쇠약)인 대상체만 연구에 적합하다. II 아래의 MGFA 분류를 갖는 대상체는 안구 징후 및 증상만을 가지며, 이들의 질환은 포함시키기에 너무 경미하다. IV 위의 MGFA 분류를 갖는 대상체는 기계적 환기를 필요로 하고(Jaretzki 등, 2000), 이들의 질환은 포함시키기에 너무 중증이다.
- [0189] 본 연구는 선택된 표준 치료 요법을 받고 있는 전신 MG 대상체를 등록시킨다. 무작위 배정 시점에 코르티코스테로이드를 투여받는 대상체는 동일한 코르티코스테로이드 투여량을 유지하고, 투여량 점감은 RCP의 4주차에 시작한다. 무작위 배정 시점에 프레드니손의 최대 허용 투여량은 40 mg/일 또는 80 mg/일이다. 코르티코스테로이드 투여량은 무작위 배정 전 4주 이내에 증량되지 않았어야 하며; 스크리닝 기간 동안 투여량의 감량은 허용된다.
- [0190] 허용된 비스테로이드성 IST 중에 연구에 참여하는 대상체는 무작위 배정 전 4개월 동안 투여량 증가 없이 ≥ 6 개월 동안 지속적으로 약물을 투여받았어야 한다. 대상체는 안전상의 이유로 투여량 감소가 필요한 것으로 간주되지 않는 한, RCP의 지속기간 동안 동일한 투여량의 비스테로이드성 IST를 유지한다. 아자티오프린, 미코페놀레이트 모페틸, 및 미코페놀산은 비스테로이드성 IST가 허용된다. 타크롤리무스는 일본에서 MG의 치료를 위한 표준 치료이므로 일본에서만 허용된다.
- [0191] ≤ 480 mg/일의 안정적인 투여량의 피리도스티그민을 투여받는 대상체는 등록이 허용된다. 피리도스티그민 투여량은 무작위 배정 전 적어도 2주 동안 안정적이었어야 한다. 피리도스티그민 투여량은 안전상의 이유로 투여량

감소가 필요한 것으로 간주되지 않는 한 RCP 전체에 걸쳐 안정적으로 유지되어야 한다. 본 연구에서는 피리도스티그민의 증가가 허용되지 않는다. 피리도스티그민은 피리도스티그민의 교란 효과 없이 객관적인 검사를 수행할 수 있도록 매 연구 방문 전 적어도 12시간 동안 유지되어야 한다

[0192] 선정 기준

[0193] 본 연구에 선정되기 위해, 각 대상체는 다음 기준을 모두 충족해야 한다:

[0194] 1. ≥ 18 세의 남성 또는 여성 대상체.

[0195] 2. 스크리닝 평가를 포함하여, 임의의 프로토콜 관련 절차를 수행하기 전에 대상체로부터 획득한 서면 동의서 및 현지에서 요구되는 모든 허가(예: 미국의 건강보험 이전 및 책임에 관한 법률[HIPAA], 유럽연합의 유럽연합 데이터 프라이버시 지침). 법적 성인 연령이 > 18 세인 국가에서는, > 18 세이지만 해당 국가의 법적 연령 미만의 대상체는 또한 부모 또는 다른 법적 대리인의 동의를 제공하고 이에 대한 동의를 받아야 한다.

[0196] 3. 다음과 같이 정의된 MG의 진단:

[0197] a. 스크리닝 시 확인된 항-AChR 또는 항-MuSK 항체 역가에 대한 혈청학 검사 양성 (1회의 재검사가 허용됨), 및

[0198] b. 다음 중 적어도 하나:

[0199] o 단일 섬유 근전도 또는 반복 신경 자극에 의해 입증된 비정상적인 신경근 전달 검사 결과의 이력; 또는

[0200] o 항콜린에스테라아제 검사(예: 에드로포늄 염화물 검사) 양성 이력; 또는

[0201] o 치료 의사의 평가에 따라 대상체가 경구 콜린에스테라아제 억제제에서 MG 징후의 개선을 나타냄; 또는

[0202] o MG 진단과 일치하고 다른 병태로 달리 설명되지 않는 임상 증후군.

[0203] 4. 스크리닝 및 무작위 배정 시점에 MGFA 임상 분류 II, III, 또는 IV 류.

[0204] 5. 스크리닝 시 및 무작위 배정 시 MG-ADL 점수가 6점 이상이고, 이 점수의 $> 50\%$ 가 비-안구 항목에 기인함.

[0205] 6. 스크리닝 시 및 무작위 배정 시 QMG 점수 11 이상.

[0206] 7. 대상체는 다음 상태를 유지해야 한다:

[0207] a. 코르티코스테로이드 단독, 무작위 배정 전 4주 이내에 투여량 증가 없음, 또는

[0208] b. 무작위 배정 전 적어도 6개월 동안 지속적으로 사용하고 무작위 배정 전 4개월 이내에 투여량 증량이 없는, 1회의 허용된 비스테로이드성 IST, 또는

[0209] c. (1) 무작위 배정 전 4주 이내에 투여량 증가가 없는 코르티코스테로이드 및 (2) 무작위 배정 전 적어도 6개월 동안 연속 사용 및 무작위 배정 전 4개월 이내에 투여량 증가가 없는 허용된 비스테로이드성 IST의 조합.

[0210] 허용되는 IST는, 단독으로 또는 코르티코스테로이드와 조합하여, 아자티오프린, 미코페놀레이트 모페틸, 및 미코페놀산이다.

[0211] 타크롤리무스는 일본에서만 < 3 mg/일의 투여량으로 허용되며, 무작위 배정 전 적어도 6개월 동안 계속 사용되고 무작위 배정 전 4개월 이내에는 투여량 증가가 없다.

[0212] 8. 프로토콜을 준수하고, 연구 평가를 완료하고, 추적관찰 방문을 위해 내원할 의향과 능력이 있음.

[0213] 9. 불임 수술을 받지 않은 남성 파트너와 성적으로 활발한 가임 여성은 스크리닝 시점부터 IP의 마지막 투여 후 6개월 동안 적어도 하나의 매우 효과적인 피임법(표 1)을 사용해야 한다. 주기적 금욕, 월경 주기 방법, 및 질 외사정법은 허용되는 피임법이 아니다.

[0214] 가임 여성은 수술적 불임(즉, 양측 난관절찰술, 양측 난소절제술, 또는 완전 자궁절제술)이 아닌 여성 또는 폐경 후(다른 의학적인 원인 없이 12개월 동안 월경이 없고 폐경 후 범위 [≥ 16.70 mIU/mL]에 있는 난포 자극 호르몬[FSH] 수치로 정의됨)가 아닌 여성으로 정의된다. 무월경 대상체의 FSH 수치가 폐경 후 범위 내에 있지 않은 경우에는, 여전히 연구에 등록할 수 있지만 가임 여성과 동일한 피임 요건을 따라야 한다.

[0215] 10. 가임 여성 파트너와 성적으로 활발한 불임 수술을 받지 않은 남성은 1일차부터 시험 기간 동안 및 IP의 마지막 투여 후 3개월 동안 콘돔을 사용해야 한다. 남성 콘돔은 매우 효과적인 피임법이 아니기 때문에, 남성 대

상체의 여성 파트너도 이 기간 내내 매우 효과적인 피임법을 사용하도록 강력히 권장된다(표 1).

11. 활력 징후, 심전도(ECG), 및 실험실 파라미터가 스크리닝 시 정상 범위 내에 있거나, 정상 범위를 벗어나는 경우, 연구자가 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주함.

제외 기준

개인이 다음 기준 중 어느 하나를 충족하는 경우, 해당 개인은 본 연구에 적합하지 않다:

1. 연구자가 판단하기에, 대상체를 허용할 수 없는 합병증 위험에 처하게 하거나, IP의 평가를 방해하거나, 대상체 안전 또는 연구 결과의 해석을 교란시킬 수 있는 임의의 병태.

2. 수유 중인 여성 또는 임신한 여성, 또는 서면 동의서(informed consent form, ICF)에 서명한 후 RCP 기간 내내 + IP 마지막 투여 후 6개월 동안 언제든지 임신할 의향이 있는 여성.

3. 스크리닝 전 < 1년 이내의 약물 또는 알코올 남용 이력, 또는 연구자가 판단하기에 불량한 순응도와 관련된 모든 병태.

4. 의뢰자의 직원, 연구 수탁기관(CRO), 시험기관 직원 및 그 가족 구성원.

5. 현재 공식 또는 사법 명령에 따라 기관에 구금되어 있음.

6. 선천성 근무력증 증후군으로 진단된 대상체.

7. 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염을 포함하는 알려진 면역결핍 장애.

8. 베이스라인(제1일) 방문 전 $\leq$ 12개월 이내의 흉선절제술 또는 RCP 기간 동안 계획된 흉선절제술.

9. 무작위 배정 전 임의의 시점에 다음 약물 또는 치료제를 받음:

c. 알렘투주맵 (Lemtrada[®], Campath[®])

d. 총 림프구 조사

e. 골수 이식

f. T 세포 백신접종 요법

g. 나탈리주맵 (Tysabri[®])

10. 스크리닝 시 중앙 실험실에 따라 대상체가 CD19+ B 세포 수 $\geq$ 40 세포/ μ L인 경우가 아니라면, 1일차 전 6개월 이내에 리톡시맵 (MabThera[®], Rituxan[®]), 오크렐리주맵 (Ocrevus[®]), 오파투주맵 (Arzerra[®]), 오비누투주맵 (Gazyva[®]), 이네빌리주맵, 또는 임의의 실험적 B 세포 고갈제를 받음.

11. 1일차 전 3개월 이내에 다음을 받음:

a. 토실리주맵 (Actemra[®])

b. 벨리무맵 (Benlysta[®])

c. 에쿨리주맵 (Soliris[®])

d. 시클로포스파미드 (Cytosan[®])

12. 1일차 전 4주 이내에 다음을 받음:

a. 사이클로스포린 (점안액 제외)

b. 타크롤리무스 (국소용 제외)(타크롤리무스 $\leq$ 3 mg/일은 일본에서만 허용됨)

c. 메토티렉세이트

d. 정맥내 면역글로불린(IVIg)

e. 혈장 교환 (PLEX) 처리

13. 현재 다음을 사용 중:

- [0246] a. 2일 기간에 걸쳐 프레드니손 > 40 mg/일 또는 > 80 mg (또는 다른 코르티코스테로이드의 등가량)
- [0247] b. 1일차 전 2주 이내에 피리도스티그민 > 480 mg/일 또는 불안정한 투여량
- [0248] c. 아자티오프린 > 3 mg/kg/일
- [0249] d. 미코페놀레이트 모페틸 > 3 g/일 또는 미코페놀산 > 1440 mg/일
- [0250] 14. 1일차 전, 4주 또는 검사용 치료의 5 반감기 중 더 긴 기간 이내에 검사용 치료와 관련된 다른 임상 연구에 동시에/이전에 등록함.
- [0251] 15. 무작위 배정 전 4주 이내에 약독화 생백신을 받음. 불활성화된 (사멸된) 백신의 투여가 허용 가능함.
- [0252] 16. 생물학적 제제에 대한 중증 알레르기 또는 아나필락시스 반응 또는 IP 제형의 임의의 성분에 대한 알려진 알레르기의 이력.
- [0253] 17. 재발성 유의한 감염의 이력 (예: 입원 또는 IV 항생제를 필요로 함).
- [0254] 18. 스크리닝 방문 전 2주 이내: 항균제를 필요로 하지만 만성 손발톱 감염을 허용하는 임상적으로 유의한 활성 감염.
- [0255] 19. 절제되지 않은 흉선종(참고: 스크리닝 전 > 1년 시점에 절제된 양성 흉선종이 있는 대상체는 등록할 수 있음. 양성인 알려진 전이가 없고 병리학적 검사에서 캡슐 내로 또는 캡슐을 넘어 확장되지 않는 것으로 정의됨. 흉선종에 대해 평가하기 위한 영상은 표준 치료에 따라 무작위 배정 전에 수행되었어야 함).
- [0256] 20. 다음을 제외한, 암의 이력:
- [0257] a. 스크리닝 전 > 12개월 동안 근치적 요법으로 명백한 성공으로 치료한 자궁경부의 상피내 암종
- [0258] b. 스크리닝 전 > 12개월 동안 근치적 요법으로 명백한 성공으로 치료된 피부 기저 세포 또는 편평 세포 암종
- [0259] c. 스크리닝 전 > 3년 시점에 근치적 전립선 절제술 또는 근치적 목적의 방사선 요법으로 치료받았고 알려진 재발 또는 현재 치료 이력이 없는 전립선암
- [0260] d. 스크리닝 전 > 5년에 절제된 악성 흉선종으로, 활성 질환의 증거가 없고 이전 5년 동안 요법을 받지 않았음.
- [0261] 21. 스크리닝 전 ≤ 4주에 자발적 또는 유도 유산, 사산 또는 정상 출산, 또는 임신.
- [0262] 22. 스크리닝 시 다음 실험실 이상 중 어느 하나(동일한 스크리닝 기간 내에 무작위 배정 전에 결과를 확인하기 위해 1회의 반복 검사를 실시할 수 있음):
- [0263] a. 간 효소 상승(아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT) > 2.5 × 정상 상한(ULN)).
- [0264] b. 총 빌리루빈 > 1.5 × ULN(길버트 증후군으로 인한 경우는 제외)
- [0265] c. 추정 사구체 여과율(eGFR) < 45 mL/분/1.73 m²
- [0266] d. CD19+ B 세포 수 < 40 세포/μL
- [0267] e. 절대 호중구 수(ANC) < 1.2 × 10³ 세포/μL
- [0268] f. 혈소판 수 < 75,000/μL (또는 < 75 × 10⁹/L)
- [0269] g. 헤모글로빈 < 8.0 g/dL
- [0270] h. 총 면역글로불린 < 600 mg/dL
- [0271] 23. (1) 양성 B형 간염 표면 항원(HBsAg) 또는 (2) 양성 B형 간염 핵 항체(항-HBc) + 음성 B형 간염 표면 항체(항-HBs)로 정의되는, 스크리닝 시 만성 B형 간염 감염에 대한 양성 검사.
- [0272] 참고: 양성 항-HBs 단독, 또는 항-HBc + 양성 항-HBs 및 음성 HBsAg 보유 대상체는 등록하기에 적합함.

- [0273] 24. C형 간염 바이러스 항체에 대한 양성 검사.
- [0274] 25. 양성 HIV 검사.
- [0275] 26. 스크리닝 전 4주 이내 또는 스크리닝 기간 동안 수혈.
- [0276] 27. 읽을 수 없음.
- [0277] 28. 현지 지침에 따라 결핵 치료를 완료하지 않은 한, 활동성 또는 잠복성 결핵(TB) 이력, 또는 스크리닝 시 양성 QuantiFERON[®]-TB Gold 검사. 항-TB 치료를 적극적으로 받고 있는 잠복성 TB 또는 양성 QuantiFERON[®]-TB Gold 검사를 받은 대상체는, 적어도 1개월의 항-TB 치료를 완료하였고 항-TB 치료의 전체 과정을 완료할 의향이 있는 경우, 등록할 수 있음. QuantiFERON[®]-TB Gold 검사 결과가 불확실한 대상체는 반복 QuantiFERON[®]-TB Gold 가 음성이거나 투베르쿨린 피부 검사가 음성인 경우 등록할 수 있음.
- [0278] 공개 기간(*Open-Label Period*)
- [0279] 표 1은 OLP 동안 수행될 모든 절차를 나타낸다.
- [0280] OLP 평가는 AChR-Ab+ 및 MuSK-Ab+ 대상체에 대해 동일하다. RCP를 완료하는 대상체는 OLP 연구에 등록할 선택권이 있다. RCP를 조기에 중단하는 대상체는 OLP에 참여할 자격이 없다. OLP 참여에 대한 사전 동의는 OLP 등록 시점에 받아야 한다.
- [0281] 가능한 경우, OLP 1일차는 RCP의 마지막 날과 동일한 날이어야 한다. 그러나, OLP 1일차는 최대 14일 동안 지연될 수 있다. 최종 RCP 방문 시 수행되는 대부분의 절차는 14일 이내에 수행되는 경우 OLP 1일차 방문 시 반복할 필요가 없다(표 1, 각주 b 참조). 의료 모니터와 논의되고 합의된 설득력 있는 이유가 없는 한, 대상체는 최종 RCP 방문 후 14일 후에 OLP에 진입하는 것이 허용되지 않는다.
- [0282] OLP는 OLP 1일차, 15일차, 및 183일차에 IP 주입을 포함한다. 모든 대상체는 OLP 1일차 및 183일차에 이네빌리주맵을 투여받는다. OLP 15일차에, RCP에서 이네빌리주맵을 투여받은 대상체는 위약을 투여받고, RCP에서 위약을 투여받은 대상체는 이네빌리주맵을 투여받게 될 것이다. 이는 이네빌리주맵을 새롭게 개시하는 대상체가 RCP 치료 배정의 맹검을 유지하면서 전체 2회 용량 초기 치료 과정을 받을 수 있게 한다.
- [0283] 대상체는 OLP 183일차(LP 547일차까지)에 이네빌리주맵의 마지막 투여 후 추가 12개월 동안 계속 추적관찰을 받는다. OLP 365일차에는 투여량을 투여하지 않는다. 이 시점에 투여량을 투여하지 않는 이유는, 적어도 1년의 이네빌리주맵 치료를 완료한 대상체에서 약력학 효과가 사라진 후에도 대상체의 MG가 안정적으로 유지되는지 여부를 관찰하기 위한 것이다. 이들 데이터는 임의의 관찰된 치료 반응의 지속성 및 재치료의 필요성을 평가하는 데 도움이 된다.
- [0284] 표준 치료에 따라 비스테로이드성 IST(예: 아자티오프린, 미코페놀레이트 모페틸, 미코페놀산)를 점감하는 것이 권장된다. 마찬가지로, 타크롤리무스(일본에서만 허용됨)를 투여 중인 대상체의 경우, 타크롤리무스의 점감이 권장된다. OLP에서 비스테로이드성 IST를 점감하는 이론적 근거는 다수의 IST의 장기간 사용과 관련된 잠재적 위험을 감소시키기 위한 것이다.
- [0285] 코르티코스테로이드는 매일 프레드니손 5 mg의 투여량으로 계속 투여하거나, 연구자의 재량에 따라 점감할 수 있다. 대상체가 OLP에서 연속 > 8주 동안 매일 > 10 mg인 프레드니손 투여량을 투여받는 경우, IP를 중단해야 한다. 이 요건의 이론적 근거는 중간 용량 또는 고용량 코르티코스테로이드와 이네빌리주맵의 장기간 병용과 관련된 부작용의 잠재적 위험을 감소시키기 위한 것이다.

표 1

[0286] AChR-Ab+ 및 MuSK-Ab+ 모집단에 대한 공개 기간 절차

연구 기간	OLP							
OLP 주	0	2	13	26	39	52	65	78
OLP 연구 일	1일차 ^a	15일차 ±2d	92일차 ±7d	183일차 ±7d	275일차 ±7d	365일차 ±7d	456일차 ±7d	547일차 ±7d 또는 EDV
적격성 기준 검증	X							

MGQOL-15r 점수; PGIC; Neuro-QoL	X ^b		X	X	X	X	X	X
C-SSRS (지난 방문 이후 버전)	X ^b	X	X	X	X	X	X	X
중량	X ^b					X		
활력 징후	X	X	X	X	X	X	X	X
병용 약물	X	X	X	X	X	X	X	X
의료 자원 이용 기록	X	X	X	X	X	X	X	X
MG-ADL 점수	X ^b	X	X	X	X	X	X	X
QMG 점수 ^c	X ^b		X	X	X	X	X	X
MGC 점수 ^c	X ^b		X	X	X	X	X	X
MGFA PIS	X ^b		X	X	X	X	X	X
MGFA 임상 분류	X ^b			X		X		X
신체검사	X ^b		X	X	X	X	X	X
채혈: ^d								
혈액학 및 혈청 화학	X ^b	X	X	X	X	X	X	X
이네빌리주맙 ADA (혈청)	X ^b		X	X	X	X		X
유세포 계측을 위한 전혈	X ^b			X		X	X	X
총 Ig, IgM, IgG, IgA	X ^b			X		X		X
AChR 또는 MuSK 항체 역가 ^{e, f}	X ^b		X	X		X		X
혈청 바이오마커	X ^b		X	X	X	X		X
혈장 바이오마커 ^f	X ^b		X	X	X	X		X
RNA PAXgene 튜브 ^f	X ^b			X		X	X	X
B 세포 레퍼토리 프 로파일링 (일부 국가 에서의 하위 연구)	X ^b		X ^g	X		X		X
소변 임신 검사 ^h	X	X		X				
조사용 의약품 투여	X	X		X				
AE/SAE 평가	X	X	X	X	X	X	X	X
코르티코스테로이드 분배 ⁱ	X		X	X	X	X	X	

[0287] AChR = 아세틸콜린 수용체; ADA = 항약물 항체(들); AE = 이상반응; C-SSRS = 콜럼비아 자살 심각도 척도; d = 일; ECG = 심전도; EDV = 조기 중단 방문; Ig = 면역글로불린; IP = 조사용 의약품; MG-ADL = 중증근무력증 일상 생활 활동; MGC = 중증근무력증 복합; MGFA = 미국 중증근무력증 재단; MGQOL-15r = 중증근무력증 삶의 질-15, 개정된 MuSK = 근육 특이적 키나아제; Neuro-QoL = 신경 장애 피로 점수에서의 삶의 질; OLP = 공개 기간; PGIC = 변화에 대한 환자의 전반적 인상; PIS = 중재 후 상태; QMG = 정량적 중증근무력증; RNA = 리보핵산; SAE = 중대한 이상반응.

[0288] 참고: IP 투여일에, 모든 절차 및 혈액 검체 채취는 IP 투여 전에 실시해야 함.

[0289] a 공개 기간에 계속 참여하기로 선택하는 대상체의 경우, OLP의 첫날의 임의의 절차 또는 투여를 시작하기 전에 RCP 방문 절차 종료를 완료해야 함.

[0290] b 이 절차는 최종 RCP 방문 시 완료되었고 OLP 1일차 방문이 최종 RCP 방문 후 14일 이내에 수행되는 경우 OLP

1일차에 반복할 필요가 없음.

- [0291] c 평가는 모든 방문에 대해 하루 중 대략 동일한 시간에 수행되어야 하며, 가능한 경우 동일한 평가자가 완료해야 함. 콜린에스테라아제 억제제(복용하는 경우)는 평가 전 12시간 동안 보류해야 함.
- [0292] d 금식은 필요하지 않음.
- [0293] e AChR 항체 역가는 AChR-Ab+ 모집단에 대해서만 수행되고; MuSK 항체 역가는 MuSK-Ab+ 모집단에 대해서만 수행됨
- [0294] f 중국에서는 수행되지 않음
- [0295] g MuSK-Ab+ 모집단에 대해서만 92일차 샘플 수집.
- [0296] h 가임 여성만 해당; 조사용 의약품을 투여하기 전에 음성으로 확인되어야 함.
- [0297] i 코르티코스테로이드 투여 중인 대상체의 경우.
- [0298] 효능 평가
- [0299] 독립적인 평가자의 역할
- [0300] 두가지 효능 결과인, QMG 및 MGC는 독립적인 평가자가 평가한다. MG-ADL은 독립적인 평가자가 대상체에 대해 질문함으로써 기록한다.
- [0301] MGC의 신체 검사 부분을 수행하는 독립적인 평가자는 의사, 의사 보조자, 임상 간호사, 물리 치료사, 또는 신경학적 검사에 경험이 있는 기타 의료 서비스 제공자여야 한다. QMG는 QMG 수행 경험이 있고 QMG 수행과 관련된 프로토콜 교육을 이수한 모든 독립적인 평가자가 수행할 수 있다. 편견의 위험을 줄이기 위해, 독립적인 평가자는 달리 시험기관 조사자/부-조사자 또는 일차 연구 코디네이터로서 대상체의 치료에 관여해서는 안 된다. 가능한 경우, 전체 연구 기간 동안 대상체에 대해 동일한 독립적인 평가자를 사용해야 한다. 일차 및 백업 평가자는 각 대상체에 대해 식별되어야 하지만, 이들은 시험기관의 모든 대상체에 대해 동일할 필요는 없다. 평가는 증상의 일중 변동성이 평가에 미치는 영향을 줄이기 위해 모든 방문에 대해 하루 중 대략 동일한 시간에 실시해야 한다. 콜린에스테라아제 억제제(복용하는 경우)는 QMG 및 MGC 평가 전 12시간 동안 보류해야 한다(즉, 복용해서는 안 됨). 콜린에스테라아제 억제제를 평가 전 12시간 동안 보류하지 않은 경우, 그럼에도 불구하고 평가를 진행해야 한다. 평가 시간 및 마지막 콜린에스테라아제 억제제 사용 시간은 전자 대상체 보고 결과(ePRO) 시스템에 기록된다.
- [0302] 중증근무력증 일상 생활 활동
- [0303] MG-ADL은 대상체가 답변한 질문에 기초하여 독립적인 평가자가 기록한다. MG ADL은 장비를 필요로 하지 않고 10분 내에 투여할 수 있는 검증된 척도이다 (Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, Day JW 등; Myasthenia Gravis-IVIG Study Group. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002; 26:549-52). MG-ADL은 이전 7일 동안 MG 대상체에서 관련 증상 및 일상 생활 활동의 기능적 수행에 중점을 둔 8개 항목 설문지이다. MG-ADL은 MG의 영향과 관련된 안구(2개 항목), 연수(3개 항목), 호흡(1개 항목), 대근육 운동 또는 사지(2개 항목) 장애에 부차적인 장애를 평가한다. 이러한 기능적 상태 도구에서, 각각의 반응은 0(정상) 내지 3(가장 중증)으로 등급화된다. 총 MG-ADL 점수의 범위는 0-24이다. 이 PRO 설문지의 최소 중요한 차이는 2점 개선이다(Barnett C, Herbelin L, Dimachkie MM, Barohn RJ. Measuring clinical treatment response in myasthenia gravis. *Neurol Clin* 2018; 36:339-53). MG-ADL은 ePRO 시스템에 기록된다.
- [0304] 중증근무력증 삶의 질-15, 개정됨
- [0305] MGQOL-15r은 PRO이며 독립적인 평가자를 필요로 하지 않는다. MGQOL-15r은 MG가 건강 관련 삶의 질(HRQoL)에 미치는 영향을 측정하는, 검증된 대상체 점수 도구이다(Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB, Muscle Study Group. Less is more, or almost as much: a 15-item quality-of-life instrument for myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; 38:957-63). 설문지의 15개 항목은 이동성(9개 항목), 증상(3개 항목), 일반적인 만족(1개 항목), 및 정서적 안녕(2개 항목) 영역을 평가한다. 각 항목은 “지난 몇 주 동안의” 경험에 기초하여 0(“전혀 그렇지 않다”)에서 2(“매우 그렇다”)까지의 3점 척도로 평가된다. 항목 점수를 합산하여 0-30 범위의 총 점수를 생성하며, 점수가 높을수록 HRQoL이 더 나쁘다는 것을 나타낸다. MGQOL-15r은 ePRO 시스템에

기록된다.

[0306] 변화에 대한 대상체의 전반적인 인상

[0307] PGIC는 대상체의 질환 관련 상태의 개선 또는 감소가 있었는지 여부를 평가하는 대상체 보고형, 7점 척도이다. PGIC는 ePRO 시스템에 기록된다.

[0308] 신경-QoL 피로 점수

[0309] Neuro-QoL은 신경 장애가 있는 성인 및 아동에서 HRQoL을 측정하는 13개의 하위척도의 모음이다(국립 신경 장애 및 뇌졸중 연구소[NINDS, 2019]). Neuro-QoL 척도는 대상체, 간병인 및 전문가의 의견을 바탕으로 개발되었으며, 타당성, 신뢰성 및 반응성에 대해 엄격하게 시험되었다(Cella D, Lai JS, Nowinski CJ, Victorson D, Peterman A, Miller D, 등 Neuro-QOL: brief measures of health-related quality of life for clinical research in neurology. *Neurology* 2012; 78:1860-7). MG에서 흔히 보고된 증상인 피로를 본 연구에서 Neuro-QoL로 측정한다.

[0310] Neuro-QoL 피로 하위 척도는 “신체적, 기능적, 사회적 및 정신적 활동 능력을 저하시키는, 피곤함에서 압도적이고, 심신을 악화시키고, 지속적인 탈진 감각에 이르는 감각”을 포함하는 19개 항목의 피로 자가 평가이다(국립 신경 장애 연구소(NINDS). 신경 장애의 삶의 질(Neuro-QoL) 척도에 대한 사용자 매뉴얼, 버전 2.0. 2015년 3월. 2019년 12월 9일에 http://www.healthmeasures.net/images/neuro_qol/Neuro-QOL_User_Manual_v2_24Mar_2015.pdf에서 액세스함). 잠재적 총 점수의 범위는 19-95이다. 점수가 높을수록 피로도가 크다는 것을 나타낸다. Neuro-QoL은 AChR-Ab+ MG 대상체에서 피로를 평가하기 위한 연구에 사용되었다(Andersen H, Mantegazza R, Wang JJ, O'Brien F, Patra K, Howard JF Jr; REGAIN Study Group. Eculizumab improves fatigue in refractory generalized myasthenia gravis. *Qual Life Res.* 2019; 28:2247-54). Neuro-QoL과 MG-ADL, QMG, MG-QOL15 척도 간의 연관성도 측정하였으며, MG 특이적 결과 척도의 개선과 일관되게 강력하고 긍정적인 상관관계를 나타냈다, 표 2 참조. Neuro-QOL은 ePRO 시스템에 기록된다.

표 2

[0311] 결과 측정

	총 항목	환자 보고형 항목	점수 범위	MID	해석
MG-ADL	8	8	0-24	2점	점수 낮을수록, 덜 중증 질환
QMG	13	0	0-39	3점	점수 낮을수록, 덜 중증 질환
MGC	10	4	0-50	3점	점수 낮을수록, 덜 중증 질환
MG-QOL-15r	15	15	0-30	NA	점수 낮을수록, 더 나은 HRQOL
HRQOL, 건강 관련 삶의 질; MG-ADL, 중증근무력증 일상 생활 활동; MGC, 중증근무력증 복합; MG-QOL-15r, 중증근무력증 삶의 질 15 개정됨; MID, 최소 중요한 차이; NA, 이용 불가; QMG, 정량적 중증근무력증.					

[0312] 정량적 중증근무력증 점수

[0313] QMG 점수는 독립적인 평가자가 결정한다. QMG는 13개 항목으로 구성된 검증된 결과이다: 안구(2개 항목), 안면(1개 항목), 연수(2개 항목), 대근육 운동(6개 항목), 축성(1개 항목), 및 호흡(1개 항목). 각 항목은 0 내지 3점의 가능한 점수를 갖는다. 총 점수 범위는 0-39점이며, 점수가 높을수록 보다 중증 질환을 나타낸다. QMG 점수의 3점 개선은 임상적으로 의미 있는 것으로 간주된다(Barohn R, McIntire D, Herbelin L, Wolfe G, Nations S, Bryan W. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 841:769-72; Zinman L, Baryshnik D, Bril V. Surrogate therapeutic outcome measures in subjects with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; 37:172-6). QMG 점수는 ePRO 시스템에 기록된다.

[0314] 중증근무력증 복합 점수

[0315] MGC 점수는 독립적인 평가자가 결정한다. MGC는 MG의 증상과 징후를 측정하는 MG-ADL 및 QMG의 시험 항목으로 구성되며, 가중 반응 옵션으로 구성된다(Burns TM, Conaway M, Sanders DB; MG Composite and MG-QOL15 Study Group. The MG Composite: a valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology* 2010;

74:1434-40). 점수는 0-50의 범위이며, 점수가 높을수록 더 나쁜 질환 증상을 나타낸다. 점수의 3점 개선은 대상체에게 의미 있는 개선과 상관되는 것으로 나타났다(Burns TM. The MG composite: an outcome measure for myasthenia gravis for use in clinical trials and everyday practice. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1274:99-106). 독립적인 평가자는 QMG의 요소, MG-수동 근육 검사(MG-MMT)의 요소, 및 해당 방문에 대한 MG ADL에 대한 대상체 반응을 기준으로 MGC 점수를 결정한다. MGC 점수는 ePRO 시스템에 기록된다.

[0316] 미국 중증근무력증 재단 중재 후 상태

[0317] MGFA PIS는 치료 개시 후 언제든지 MG 대상체의 임상 상태를 기술하기 위한 시스템이다(Jaretzki A, Barohn R, Ernststoff R, Kaminski H, Keeseey J, Penn A, 등. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000; 55:16-23). 조사자/부-조사자는 대상체가 '최소 발현 상태' (MG로부터 증상 또는 기능적 제한이 없지만 약간의 근육 약화를 가질 수 있는 것으로 정의됨)를 달성했는지 여부를 평가하고(Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, 등 International consensus guidance for management of myasthenia gravis. Executive Summary. *Neurology* 2016; 87:419-25), 이는 ePRO 시스템에 기록된다. 임상 상태의 변화(개선됨, 미변화, 악화됨)는 대상체의 MGC 점수에 기초하여 자동으로 계산되며, 시험 기관으로부터의 구체적인 입력을 필요로 하지 않는다. MGC는 임상적 유의성에 대해 가중치가 부여되고 PRO를 포함하기 때문에 개선 및 악화를 결정하기 위해 QMG보다 선택되었다(Benatar M, Sanders DB, Burns TM, Cutter GR, Guptill GT, Baggi F 등 Recommendations for myasthenia gravis clinical trials. *Muscle Nerve* 2012; 45:909-17). '개선됨' 상태는 베이스라인 MGC 점수 대비 MGC에서 > 3점 감소로 정의되고, '악화됨' 상태는 > 3점 증가로 정의된다. '미변화' 상태는 베이스라인 대비 < 3점 변화로 정의된다.

[0318] 의료 자원 이용

[0319] 의료 자원 이용은 대상체가 보고하고 연구 코디네이터가 기록한다. 다음 변수가 수집된다: 입원 일수(일반 병동 및 중환자실), 응급실 방문, IVIg 치료 횟수, 및 마지막 연구 방문 이후 PLEX 치료 횟수. 의료 자원 이용은 eCRF에 기록된다.

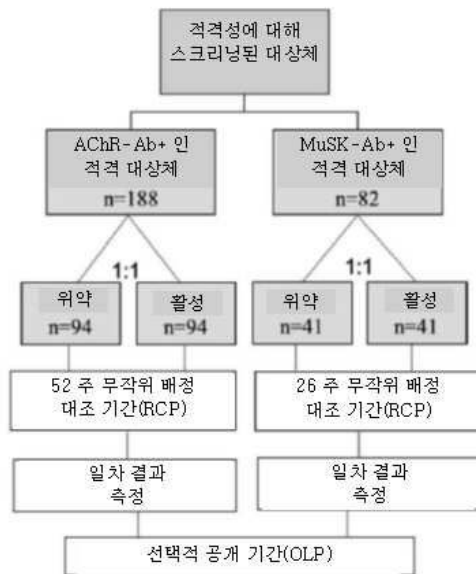
[0320] 참조에 의한 통합

[0321] 본 특허 출원은 모든 목적을 위해 다음의 특허 공개 및 출원을 그 전체로 참조로서 포함한다: 국제 출원 번호 PCT/US2020/29613 및 PCT/US2007/077916.

[0322] 본원에 인용된 모든 참고 문헌, 기사, 간행물, 특허, 특허 간행물, 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 통합된다. 그러나, 본원에 인용된 임의의 참조, 논문, 간행물, 특허, 특허 공개, 및 특허 출원에 대한 언급은, 이들이 유효한 선행 기술을 구성하거나 전 세계 임의의 국가에서 공통 일반 지식의 일부를 형성한다는 인정 또는 임의의 형태의 제안이 아니며, 그렇게 받아들여져서는 안 된다.

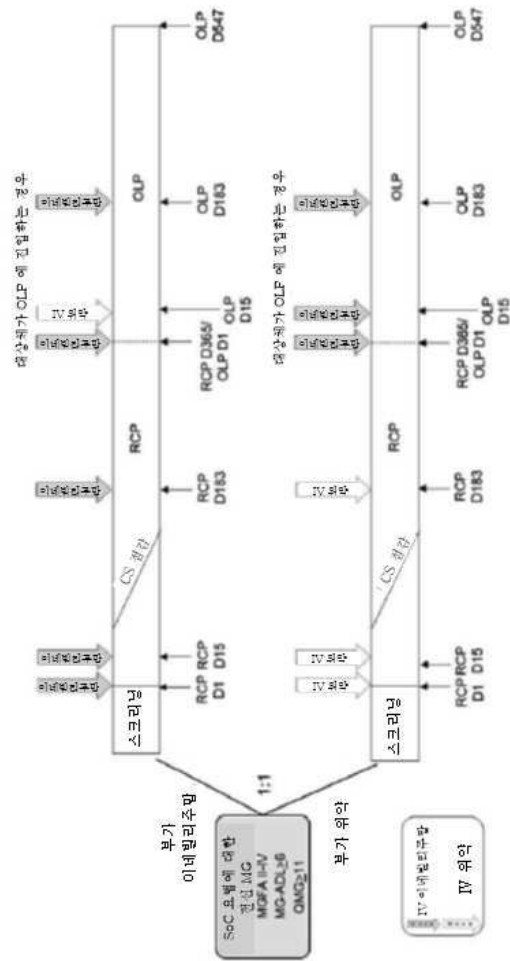
도면

도면1

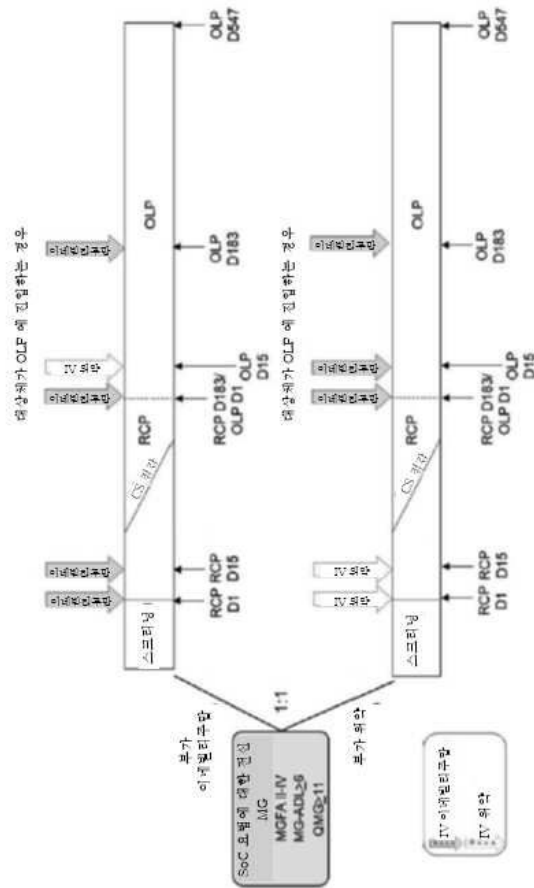


AChR-Ab+ = 아세틸콜린 수용체에 대한 항체에 대해 양성; MuSK-Ab+ = 근육 특이적 키나아제에 대한 항체에 대해 양성. N = 대상체 수는 추정 상한을 나타내며 일본에서의 대상체의 등록에 기초하여 감소될 수 있다.

도면2



도면3



도면4

VIB551 VH (서열번호 1)

```

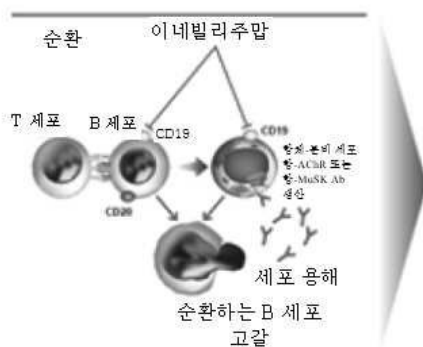
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser
20           25           30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35           40           45
Gly Arg Ile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

VIB551 VL (서열번호 2)

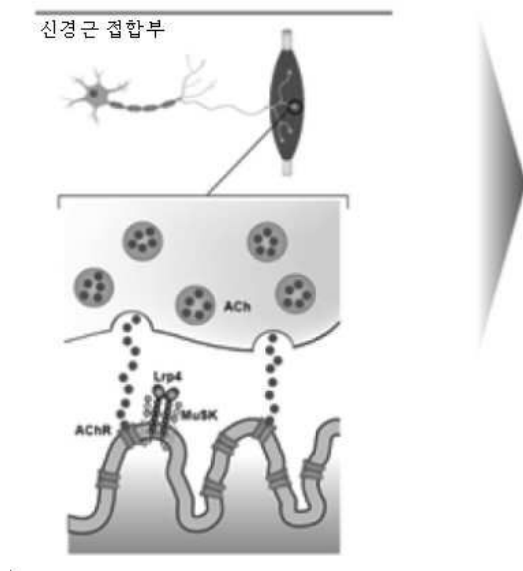
```

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

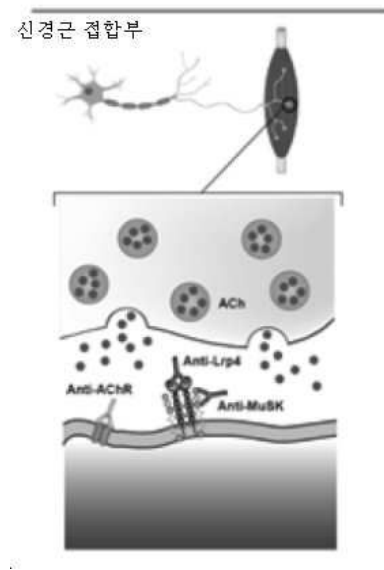
도면5a



도면5b



도면5c



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> VIELA BIO, INC.

<120> USE OF AN ANTI-CD19 ANTIBODY TO TREAT MYASTHENIA GRAVIS

<130> HOPA-032/02WO 308248-2579

<150> US 63/303, 655

<151> 2022-01-27

<150> US 63/185,613

<151> 2021-05-07

<160> 10

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> recombinant peptide

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 2

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> recombinant polypeptide

<400> 2

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

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

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

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 3

Ser Ser Trp Met Asn

1 5

<210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 4

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

1 5 10 15

Gly

<210> 5

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 5

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

1 5 10

<210> 6

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 6

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

1 5 10 15

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 7

Glu Ala Ser Asn Gln Gly Ser

1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 8

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Phe Thr

1 5

<210> 9

<211> 451

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> recombinant polypeptide

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

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

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

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

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

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

 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450
 <210> 10
 <211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> recombinant polypeptide

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215