(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0079929
(43) 공개일자 2025년06월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/283 (2013.01)
A61P 37/06 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2025-7011008
(22) 출원일자(국제) 2023년09월05일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년04월04일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/074345
(87) 국제공개번호 WO 2024/052357
국제공개일자 2024년03월14일
(30) 우선권주장
63/374,649 2022년09월06일 미국(US)
63/500,233 2023년05월04일 미국(US)

(71) 출원인
이뮤노반트 사이언시스 게엠베하
스위스 바젤 4051 비아둑트슈트라세 8
(72) 발명자
잘츠만, 피터
미국 뉴욕 10025 뉴욕 웨스트 101 스트리트 325
쉬리어, 로렌
미국 뉴저지 07670 테너플라이 로이든 로드 21
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인다나

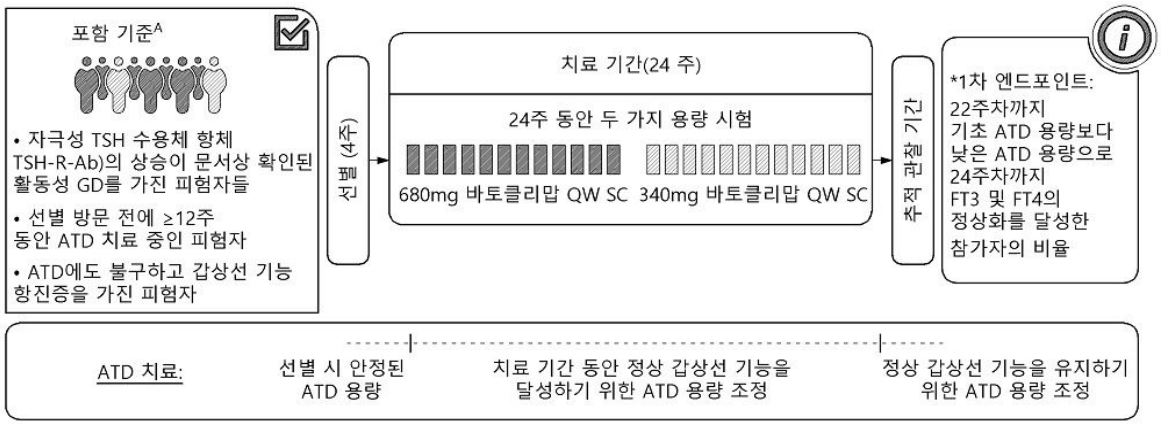
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 **항-FcRN 항체를 이용한 그레이브스병의 치료 방법**

(57) 요 약

본 개시는 항-FcRn 항체를 이용하여 그레이브스병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
(72) 발명자
데데스키, 필립
미국 뉴저지 07934 글래드스톤 올드 체스터 로드 37
마시아스, 윌리엄
미국 인디애나 46234 인디애나폴리스 로그 런 드라이브 사우스 9129

명 세 서

청구범위

청구항 1

그레이브스병의 치료를 필요로 하는 환자에게 항-FcRn 항체 또는 그 항원 결합 단편의 제1 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 그레이브스병을 치료하는 방법으로서,

여기서 상기 항체 또는 항원 결합 단편은

(a) SEQ ID No: 27에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, SEQ ID No: 28에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 SEQ ID No: 29에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3를 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID No: 30에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, SEQ ID No: 31의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, 및 SEQ ID No: 32에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3를 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는

(b) SEQ ID No: 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, SEQ ID No: 22에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 SEQ ID No: 23에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3를 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID No: 50에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, SEQ ID No: 25의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, 및 SEQ ID No: 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 항체 또는 항원 결합 단편은

(a) SEQ ID No: 6에 제시된 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID No: 16에 제시된 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는

(b) SEQ ID No: 51에 제시된 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID No: 52에 제시된 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 항체 또는 항원 결합 단편은

(a) SEQ ID No: 6에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID No: 16에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는

(b) SEQ ID No: 51에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID No: 52에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 항원 결합 단편은 pH 6.0 또는 pH 7.4에서 0.01 nM 내지 2 nM의 KD(해리 상수)로 FcRn에 결합하는, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 KD는 표면 플라스몬 공명(SPR)에 의해 측정되는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 항원 결합 단편은 피하로 투여되는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 항원 결합 단편은 매주 1회 투여되는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 항원 결합 단편의 제1 치료적 유효량은 500 mg 내지 700 mg인, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 항체 또는 항원 결합 단편의 제1 치료적 유효량은 680 mg인, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 항원 결합 단편의 제1 치료적 유효량은 12주 동안 투여되는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 환자에게 상기 항체 또는 항원 결합 단편의 제2 치료적 유효량을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 제2 치료적 유효량은 340 mg인, 방법.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서,

상기 항체 또는 항원 결합 단편의 제2 치료적 유효량은 12주 동안 투여되는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 적어도 하나의 추가 치료 수단과 병용으로 투여되는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 환자는 하나 이상의 항갑상선 약물(ATD)을 받고 있는, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 환자가 받고 있는 ATD의 양은 상기 항체 또는 그 항원 결합 단편의 제1 또는 제2 치료적 유효량의 투여 후

감소되는, 방법.

청구항 17

그레이브스병의 치료를 필요로 하는 환자에게 항-FcRn 항체 또는 그 항원 결합 단편의 제1 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 그레이브스병을 치료하는 방법으로서,

여기서 상기 항체 또는 항원 결합 단편은:

(a) SEQ ID No: 27에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, SEQ ID No: 28에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 SEQ ID No: 29에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3를 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID No: 30에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, SEQ ID No: 31의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, 및 SEQ ID No: 32에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3를 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는

(b) SEQ ID No: 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, SEQ ID No: 22에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 SEQ ID No: 23에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3를 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID No: 50에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, SEQ ID No: 25의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, 및 SEQ ID No: 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고;

여기서 상기 항체 또는 항원 결합 단편의 제1 치료적 유효량은 680 mg이며, 매주 1회 피하로 투여되며, 선택적으로 상기 투여는 약 12주 이상 동안 이루어지는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서,

상기 환자에게 상기 항체 또는 항원 결합 단편의 제2 치료적 유효량을 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 상기 제2 치료적 유효량은 340 mg이며, 매주 1회 피하로 투여되며, 선택적으로 상기 투여는 약 12주 이상 동안 이루어지는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 환자는 인간인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2023년 9월 6일에 출원된 미국 가출원 제63/374,649호와 2023년 5월 4일에 출원된 미국 가출원 제63/500,233호의 이익을 청구하며, 이들 각각은 그 전체가 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0003] **서열 목록의 참조에 의한 포함**

[0004] 본 출원과 관련된 서열 목록 XML은 XML 파일 형식으로 전자적으로 제공되며, 이에 의해 본 명세서에 참조로 포함된다. 서열 목록 XML을 포함하는 XML 파일의 이름은 "MUNO-010_01WO_ST26"이다. 해당 XML 파일의 크기는 66,026바이트이며, 2023년 8월 18일에 생성되었고, USPTO 특허 센터를 통해 전자적으로 제출되고 있다.

[0005] **분야**

[0006] 본 개시는 항-FcRn 항체를 이용하여 그레이브스병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] 그레이브스병은 갑상선 기능 항진증을 유발할 수 있는 자가면역 질환이다. 증상이 나타난 시점부터 치료를 받기까지의 시간은 종종 3개월 이상이며, 약 40%의 환자가 오진을 받을 수 있다 (Stern et al., J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1996 Spring;8(2):181-5). 치료를 시작한 시점부터 그레이브스병 진단까지의 시간은 종종 2.5개월이다 (Stern et al.). 그레이브스병에 대한 표준 치료는 조절이 어려워 많은 환자들에게 삶의 질을 저하시키며, 장기적인 문제를 동반하는 갑상선 절제술이 필요할 수도 있다. 삶의 질 저하는 주로 항-TSHr 자가항체에

의한 갑상선의 과자극으로 인해 직접적으로 발생하는 높은 갑상선 호르몬 수치에 의해 유발된다. 미국에서 발생하는 116,000명의 그레이브스병 환자 중 1/4에서 1/3은 항갑상선 약물로 조절이 어려우며 증상이 지속된다(Zimmermann et al., Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Apr;3(4):286-95; Furszyfer et al., Mayo Clin Proc. 1970 Sep;45(9):636-44). 따라서 그레이브스병에 대한 효과적이고 내약성이 좋은 치료법에 대한 미충족 수요가 여전히 존재한다.

[0008] 항체는 특정 항원에 결합하는 면역학적 단백질이다. 대부분의 동물, 인간 및 마우스를 포함하여, 항체는 쌍을 이룬 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드 사슬로 구성되며, 각 사슬은 가변 영역과 불변 영역으로 불리는 두 개의 뚜렷한 영역으로 이루어져 있다. 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 항체 간에 상당한 서열 다양성을 나타내며 표적 항원에 결합하는 역할을 한다. 불변 영역은 서열 다양성이 적고 다양한 생화학적 사건을 유도하기 위해 여러 천연 단백질에 결합하는 역할을 한다.

[0009] 정상 조건에서, 대부분의 IgG (즉, IgG1, IgG2, IgG4, 단 IgG3 이소타입은 제외)의 평균 혈청 반감기는 인간에서 약 21일이다 (Morell et al., J. Clin. Invest. 49(4):673-80, 1970). 이는 다른 혈장 단백질의 혈청 반감기에 비해 긴 기간이다. IgG의 긴 혈청 반감기와 관련하여, 세포내이입(endocytosis)에 의해 세포 내로 들어간 IgG는 엔도솜에서 pH 6.0에서 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 강하게 결합하여 분해성 리소좀 경로를 피할 수 있다 (FcRn은 Fc 감마 수용체의 일종으로, FcRP, FcRB 또는 Brambell 수용체라고도 불린다). IgG-FcRn 복합체가 혈장막으로 순환할 때, IgG는 혈류에서 약간 염기성인 pH (~7.4)에서 FcRn으로부터 빠르게 해리된다. 이러한 수용체 매개 재순환 메커니즘에 의해 FcRn은 IgG를 리소좀에서의 분해로부터 효과적으로 구출하여 IgG의 반감기를 연장한다 (Roopenian et al., J. Immunol. 170:3528, 2003).

[0010] FcRn은 일반적으로 내피세포 및 상피세포의 엔도솜에 존재하는 비공유 이종이량체이다. FcRn은 3개의 중쇄 알파 도메인(α1, α2, α3)과 단일 가용성 경쇄 β2-마이크로글로불린(β2m) 도메인을 갖는 막 결합 수용체이다. 구조적으로, 이는 β2m을 공통 경쇄로 갖는 주요 조직적합성 복합체 클래스 1 분자 계열에 속한다. FcRn 사슬은 약 46 kDa의 분자량을 가지며, α1, α2, α3 중쇄 도메인과 β2m 경쇄 도메인을 포함하는 외부 도메인, 단일 당 사슬, 단일 통과 막관통부, 그리고 상대적으로 짧은 세포질 꼬리로 구성된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 명세서에서는 그레이브스병 치료가 필요한 환자에게 항-FcRn 항체 또는 그 항원 결합 단편의 제1 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 그레이브스병의 치료 방법이 제공된다; 여기서 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 (a) SEQ ID No: 27에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, SEQ ID No: 28에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 SEQ ID No: 29에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID No: 30에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, SEQ ID No: 31의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, 및 SEQ ID No: 32에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는 (b) SEQ ID No: 49에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, SEQ ID No: 22에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 SEQ ID No: 23에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID No: 50에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, SEQ ID No: 25의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, 및 SEQ ID No: 26에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

과제의 해결 수단

[0012] 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 (a) SEQ ID No: 6에 기재된 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID No: 16에 기재된 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는 (b) SEQ ID No: 51에 기재된 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID No: 52에 기재된 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 (a) SEQ ID No: 6에 기재된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID No: 16에 기재된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는 (b) SEQ ID No: 51에 기재된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID No: 52에 기재된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0013] 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 pH 6.0 또는 pH 7.4에서 0.01 nM 내지 2 nM의 KD (해리 상

수)로 FcRn에 결합한다. 일부 구체예에서, 상기 KD는 표면 플라스몬 공명(SPR)에 의해 측정된다.

[0014] 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 피하로 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 주 1회 투여된다.

[0015] 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 항원 결합 단편의 제1 치료적 유효량은 500 mg 내지 700 mg이다. 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 항원 결합 단편의 제1 치료적 유효량은 680 mg이다.

[0016] 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 항원 결합 단편의 제1 치료적 유효량은 12주 동안 투여된다.

[0017] 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 대상체에게 상기 항체 또는 항원 결합 단편의 제2 치료적 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 제2 치료적 유효량은 340 mg이다. 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 항원 결합 단편의 제2 치료적 유효량은 12주 동안 투여된다.

[0018] 일부 구체예에서, 상기 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 적어도 하나의 추가 치료제와 함께 투여된다.

[0019] 일부 구체예에서, 상기 환자는 하나 이상의 항갑상선 약물(ATD)을 받고 있다. 일부 구체예에서, 상기 환자가 받고 있는 ATD의 양은 상기 항체 또는 그 항원 결합 단편의 제1 또는 제2 치료적 유효량 투여 후 감소된다.

[0020] 또 다른 측면에서, 본 명세서에서는 그레이브스병 치료가 필요한 환자에게 항-FcRn 항체 또는 그 항원 결합 단편의 제1 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 그레이브스병 치료 방법이 제공된다; 여기서 상기 항체 또는 항원 결합 단편은: (a) SEQ ID No: 27에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, SEQ ID No: 28에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 SEQ ID No: 29에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID No: 30에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, SEQ ID No: 31의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, 및 SEQ ID No: 32에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는 (b) SEQ ID No: 49에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, SEQ ID No: 22에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 SEQ ID No: 23에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID No: 50에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, SEQ ID No: 25의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, 및 SEQ ID No: 26에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며; 여기서 상기 항체 또는 항원 결합 단편의 제1 치료적 유효량은 주 1회 피하로 투여되는 680 mg이며, 선택적으로 상기 투여는 약 12주 이상 동안 이루어진다.

[0021] 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 환자에게 상기 항체 또는 항원 결합 단편의 제2 치료적 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함하며, 여기서 상기 제2 치료적 유효량은 주 1회 피하로 투여되는 340 mg이며, 선택적으로 상기 투여는 약 12주 이상 동안 이루어진다.

[0022] 일부 구체예에서, 상기 환자는 인간이다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 그레이브스병에서 항-FcRn 항체의 제2상 임상 시험을 보여주는 개략도이다. A: 나열되지 않은 추가 포함 및 제외 기준. GD = 그레이브스병; ATD = 항갑상선 약물; QW = 주 1회; SC = 피하 주사.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 본 개시가 더 쉽게 이해되도록, 특정 용어는 상세한 설명 전반에 걸쳐 정의된다. 본 명세서에서 달리 정의되지 않는 한, 본 개시와 관련하여 사용되는 모든 과학적 및 기술적 용어는 당업자에게 일반적으로 이해되는 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서 인용된 모든 참고문헌은 모든 목적을 위해 참조로 포함된다. 인용된 참고문헌이 본 명세서의 개시와 충돌하는 경우, 본 명세서가 우선한다.

[0025] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단어의 단수 형태는 문맥이 명백히 달리 지시하지 않는 한 복수 형태도 포함한다; 예를 들어, "a", "an", "the"라는 용어는 단수 또는 복수로 이해된다. 예를 들어, "an element"는 하나 이상의 요소를 의미한다. 용어 "또는"은 특정 문맥이 달리 지시하지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. "X 값과 Y 값 사이" 형태로 표현된 모든 범위는 특정 문맥이 달리 지시하지 않는 한 끝점과 그 사이의 모든 점을 포함한다.

[0026] **치료 방법**

[0027] 일부 구체예에서, 본 개시는 항-FcRn 항체 또는 그 항원 결합 단편을 투여하거나, 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 담체와 항-FcRn 항체 또는 그 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물을 투여함으로써 그레이브스병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 본 개시는 항-FcRn 항체 또는 그 항원 결합 단편을 사용하여, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편을 투여하거나, 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 담체와 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물을 투여함으로써 그레이브스병을 치료하는 방법에서의 사용에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 본 개시는 그레이브스병 치료를 위한 의약품 제조에서 항-FcRn 항체 또는 그 항원 결합 단편의 사용에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 본 개시는 그레이브스병 치료 방법에서 사용하기 위한 항-FcRn 항체 또는 그 항원 결합 단편에 관한 것이다. 항-FcRn 항체 또는 그 항원 결합 단편과 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물도 개시되며, 본 명세서에 설명된 치료 방법 및 사용에 유용하다.

[0028] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "치료하다"라는 용어 및 그 동족어는 질병, 장애 또는 상태 (예: 그레이브스병) 또는 그 중 적어도 하나의 식별 가능한 증상의 개선을 의미한다 (예: 본 명세서에 설명된 징후 및 증상 중 하나 이상). "치료하다"라는 용어는 그레이브스병의 하나 이상의 증상의 완전한 치료 또는 완전한 개선을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구체예에서, "치료하다"는 환자가 식별하지 못할 수도 있는 적어도 하나의 측정 가능한 물리적 파라미터의 적어도 부분적인 개선을 의미한다. 예를 들어, 적어도 하나의 자가항체 및/또는 병원성 항체 (예: 병원성 IgG) 및/또는 총 혈청 IgG 수치의 감소. 일부 구체예에서, "치료하다"는 그레이브스병의 진행을 억제하는 것을 의미하며, 이는 물리적으로 (예: 식별 가능한 증상의 안정화), 생리학적으로 (예: 물리적 파라미터의 안정화), 또는 둘 다일 수 있다. 일부 구체예에서, "치료하다"는 그레이브스병의 진행을 늦추거나 진행을 역전시키는 것을 의미한다.

[0029] 본 명세서에 개시된 항체, 항원 결합 단편 및 약제학적 조성물은 그레이브스병의 예방 또는 예방 치료에도 사용될 수 있다. 예를 들어, 예방 방법은 그레이브스병 발병 위험이 있는 대상체에게 본 명세서에 개시된 항체, 항원 결합 단편 또는 약제학적 조성물을 투여하여 그레이브스병 또는 그 중 적어도 하나의 식별 가능한 증상의 발병을 예방하거나 발병 가능성을 줄이는 것을 포함할 수 있다.

[0030] "대상체" 및 "환자"라는 용어는 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용되며, 인간 또는 비인간 동물을 지칭한다. 비인간 동물은 모든 척추동물 (예: 포유류 및 비포유류)을 포함하며, 포유류의 비제한적 예로는 인간, 마우스, 래트, 토끼, 개, 원숭이 및 돼지를 포함한다. 다양한 구체예에서, 대상체는 인간이다. 다양한 구체예에서, 대상체는 그레이브스병을 갖고 있거나 그레이브스병이 의심되는 인간이다.

[0031] 일부 구체예에서, 그레이브스병 치료가 필요한 환자는 그레이브스병의 하나 이상의 징후 및 증상 (예: 불안 및 과민성, 손 또는 손가락의 미세 떨림, 열 민감성 또는 내성, 발한 증가, 따뜻하고 촉촉한 피부, 정상적인 식습관에도 불구하고 체중 감소, 갑상선종, 월경 주기의 변화, 발기부전 또는 성욕 감소, 빈번한 배변, 피로, 정강이 또는 발등의 두꺼운 붉은 피부 (그레이브스 피부병), 모발 및/또는 피부 질감의 변화, 뼈의 취약성, 심계항진, 엉덩이와 어깨의 근육 약화, 수면 장애)을 나타내거나, 진료 의사에 의해 질환의 모든 형태로 진단받은 경우이다.

[0032] 일부 구체예에서, 그레이브스병 치료가 필요한 환자는 그레이브스 안병증을 겪고 있지 않다. 일부 구체예에서, 그레이브스병 치료가 필요한 환자는 그레이브스 안병증에 대한 항-FcRn 항체 치료를 받지 않았다.

[0033] 일부 구체예에서, 그레이브스병 치료가 필요한 환자 (또는 환자의 샘플)는 검출 가능한 수준의 항갑상선자극호르몬 수용체 (항-TSH-R) IgG를 갖는다. 일부 구체예에서, 항-TSH-R IgG는 환자의 혈액에 존재한다. 일부 구체예에서, 항-TSH-R IgG는 항-TSH-R IgG1이다. 일부 구체예에서, 항-TSH-R IgG는 항-TSH-R IgG2이다. 일부 구체예에서, 항-TSH-R IgG는 항-TSH-R IgG3이다. 일부 구체예에서, 항-TSH-R IgG는 항-TSH-R IgG4이다.

[0034] 일부 구체예에서, 그레이브스병 치료가 필요한 환자는 활동성 갑상선 기능 항진증을 갖는다. 일부 구체예에서, 그레이브스병 치료가 필요한 환자는 그레이브스병으로 인한 활동성 갑상선 기능 항진증을 갖는다. 활동성 갑상선 기능 항진증은 환자의 샘플에서 TSH 수용체 항체(TRAb), 갑상선자극호르몬(TSH), 유리 트리요오드티로닌(FT3) 및/또는 유리 티록신(FT4)의 수준을 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0035] 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 방법에 따라 치료받는 환자는 하나 이상의 항갑상선 약물(ATD)을 받고 있다. 일부 구체예에서, 환자는 하나 이상의 ATD를 받고 있지만 여전히 정상 갑상선 기능 (TSH, FT3 및/또는 FT4의 정상 혈청 수준으로 결정되는)을 달성하지 못한다. 일부 구체예에서, 성인의 TSH 수준의 정상 범위는 약 0.27 - 4.2 uIU/mL이다. 일부 구체예에서, 성인의 FT3 수준의 정상 범위는 약 2.3 - 4.1 pg/mL이다. 일부 구체

예에서, 성인의 FT4 수준의 정상 범위는 약 0.9 - 1.7 ng/dL이다. TSH, FT3 및/또는 FT4의 정상 범위 및 이를 측정하는 데 사용되는 분석법은 당업계에 알려져 있다. 일부 구체예에서, TSH, FT3 및/또는 FT4의 정상 범위는 이를 측정하는 데 사용된 분석법에 따라 다를 수 있다. ATD의 예로는 프로필티오우라실, 메티마졸 및 카르비마졸이 포함된다.

[0036] 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 방법에 따라 치료받는 환자는 항-FcRN 항체의 첫 번째 투여 전에 적어도 8주, 적어도 9주, 적어도 10주, 적어도 11주, 적어도 12주, 적어도 13주, 적어도 14주, 적어도 15주, 적어도 16주, 적어도 17주, 적어도 18주, 적어도 19주, 또는 적어도 20주 동안 ATD를 받았다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 방법에 따라 치료받는 환자는 항-FcRN 항체의 첫 번째 투여 전에 적어도 21주, 적어도 22주, 적어도 23주, 적어도 24주, 적어도 25주, 적어도 26주, 적어도 27주, 적어도 28주, 적어도 29주, 또는 적어도 30주 동안 ATD를 받았다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 방법에 따라 치료받는 환자는 항-FcRN 항체의 첫 번째 투여 전에 적어도 6개월 동안 ATD를 받았다.

[0037] 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 방법에 따라 치료받는 환자는 항-FcRN 항체의 첫 번째 투여 전에 ATD를 받지 않았다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 방법에 따라 치료받는 환자는 ATD 투여에 금기이다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 방법에 따라 치료받는 환자는 항-FcRN 항체의 첫 번째 투여 전에 ATD를 받은 후 재발하였다.

[0038] 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 방법에 따라 치료받는 환자는 메티마졸의 시작 용량을 매일 ≥20 mg, ≥30 mg, ≥40 mg, ≥50 mg, 또는 ≥60 mg 받았다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 방법에 따라 치료받는 환자는 메티마졸의 시작 용량을 매일 ≤20 mg, ≤15 mg, ≤10 mg, ≤5 mg, ≤2.5 mg, 또는 ≤1 mg 받았다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 방법에 따라 치료받는 환자는 카르비마졸의 시작 용량을 매일 ≥20 mg, ≥30 mg, ≥40 mg, ≥50 mg, 또는 ≥60 mg 받았다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 방법에 따라 치료받는 환자는 카르비마졸의 시작 용량을 매일 ≤20 mg, ≤15 mg, ≤10 mg, ≤5 mg, ≤2.5 mg, 또는 ≤1 mg 받았다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 방법에 따라 치료받는 환자는 프로필티오우라실의 시작 용량을 매일 ≥200 mg, ≥300 mg, ≥400 mg, 또는 ≥500 mg 받았다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 방법에 따라 치료받는 환자는 프로필티오우라실의 시작 용량을 매일 ≤200 mg, ≤100 mg, ≤75 mg, ≤50 mg, ≤25 mg, 또는 ≤10 mg 받았다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 방법에 따라 치료받는 환자는 메티마졸의 총 일일 용량을 ≥3 mg, ≥5 mg, ≥10 mg, ≥20 mg, ≥30 mg, ≥40 mg, ≥50 mg, 또는 ≥60 mg 받고 있다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 방법에 따라 치료받는 환자는 카르비마졸의 총 일일 용량을 ≥3 mg, ≥5 mg, ≥10 mg, ≥20 mg, ≥30 mg, ≥40 mg, ≥50 mg, 또는 ≥60 mg 받고 있다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 방법에 따라 치료받는 환자는 프로필티오우라실의 총 일일 용량을 ≥30 mg, ≥50 mg, ≥100 mg, ≥200 mg, ≥300 mg, ≥400 mg, 또는 ≥500 mg 받고 있다.

[0039] 일부 구체예에서, 환자가 받고 있는 ATD의 양은 상기 항체 또는 그 항원 결합 단편의 투여 후 감소된다. 일부 구체예에서, ATD의 양은 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95% 감소된다. 일부 구체예에서, ATD 치료는 항-FcRn 항체 투여 후 중단된다.

[0040] 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 방법에 따라 치료받는 환자는 그레이브스병이 아닌 갑상선 기능 항진증(예: 독성 선종 또는 독성 다결절성 갑상선종)의 병력이 없다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 방법에 따라 치료받는 환자는 갑상선 폭풍(thyroid storm)의 병력 또는 존재가 없다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 방법에 따라 치료받는 환자는 방사성 요오드 절제술 또는 갑상선 절제술 치료를 받지 않았다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 방법에 따라 치료받는 환자는 항-FcRn 항체가 투여되기 전에 총 면역글로불린 G (IgG) 수준이 리터당 적어도 6그램 (g/L)이다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 방법에 따라 치료받는 환자는 항-FcRn 항체가 투여되기 전에 알부민 수준이 데시리터당 적어도 3.5그램 (g/dL) (<35 g/L)이다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 방법에 따라 치료받는 환자는 항-FcRn 항체가 투여되기 전에 절대 호중구 수가 입방밀리미터당 적어도 1000세포 (cells/mm^3)이다.

[0041] 하나의 구체예는 그레이브스병 치료가 필요한 환자에게 (i) 항-FcRn 항체 또는 그 항원 결합 단편의 치료적 유효량; 또는 (ii) 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 담체와 항-FcRn 항체 또는 그 항원 결합 단편의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 그레이브스병 치료 방법이다.

[0042] 또 다른 구체예는 그레이브스병 치료가 필요한 환자에게 그레이브스병을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항-FcRn 항체 또는 그 항원 결합 단편이며, 상기 방법은 환자에게 (i) 상기 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유

효량, 또는 (ii) 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 담체와 상기 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0043] 또 다른 구체예는 그레이브스병 치료가 필요한 환자에게 그레이브스병을 치료하는 방법에서의 항-FcRn 항체 또는 그 항원 결합 단편의 용도이며, 이는 환자에게 (i) 상기 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량; 또는 (ii) 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 담체와 상기 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0044] 또 다른 구체예는 그레이브스병 치료가 필요한 환자에게 그레이브스병을 치료하기 위한 의약품 제조에서 항-FcRn 항체 또는 그 항원 결합 단편의 용도이다.

[0045] 본 명세서에 개시된 치료 방법, 사용 및 조성물의 다양한 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편은 FcRn에 결합하는 데 있어 IgG의 비경쟁적 억제제로 작용한다. 다양한 구체예에서, 상기 항체 또는 항원 결합 단편의 FcRn에 대한 결합은 적어도 하나의 자가항체 및/또는 병원성 항체가 FcRn에 결합하는 것을 억제한다. 다양한 구체예에서, 이러한 억제는 대상체의 체내에서 적어도 하나의 자가항체 및/또는 병원성 항체의 제거(clearance)를 촉진한다. 다양한 구체예에서, 이러한 억제는 적어도 하나의 자가항체 및/또는 병원성 항체의 반감기를 감소시킨다. 다양한 구체예에서, 이러한 억제는 대상체 및/또는 대상체의 샘플에서 적어도 하나의 자가항체 및/또는 병원성 항체의 수준을 감소시킨다. 다양한 구체예에서, 적어도 하나의 자가항체 및/또는 병원성 항체의 수준 감소는 그레이브스병의 적어도 하나의 임상적 파라미터의 개선을 초래하거나 이에 상관관계가 있다.

[0046] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "자가항체"라는 용어는 유기체의 면역계에 의해 생성되어 유기체 자신의 단백질, 조직 및/또는 기관 중 하나 이상을 표적으로 하는 항체를 의미한다. 예를 들어, 하나 이상의 자가항체는 인간 환자의 면역계가 "자기"와 "비자기"를 구분하지 못할 때 생성될 수 있다. 일부 구체예에서, 자가항체는 병원성 항체이다 (예: 병원성 IgG, 예: 병원성 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4). 본 명세서에서 사용된 "병원성 항체"라는 용어는 하나 이상의 질병, 장애 또는 상태 (예: 그레이브스병)의 병인에 기여하거나 이를 유발하는 항체 (예: 자가항체)를 의미한다.

[0047] 일부 구체예에서, 병원성 항체는 병원성 IgG이다 (예: 병원성 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4). 일부 구체예에서, 병원성 항체 및/또는 병원성 IgG는 항-TSH-R IgG이다. 일부 구체예에서, 병원성 항체는 항-TSH-R IgG1이다.

[0048] 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 항체, 항원 결합 단편 또는 약제학적 조성물로 환자를 치료하면, 예를 들어 본 명세서에 설명된 방법을 사용하여, 항-TSH-R IgG (예: 항-TSH-R IgG1, 항-TSH-R IgG2, 항-TSH-R IgG3, 및/또는 항-TSH-R IgG4)의 수준을 치료 전 항-TSH-R IgG 수준에 비해 적어도 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50% 감소시킨다.

[0049] 일부 구체예에서, 자가항체 및/또는 병원성 항체는 IgG, IgM, IgA, IgD, 또는 IgE이다. 일부 구체예에서, 자가항체 및/또는 병원성 항체는 IgG이다 (예: 병원성 IgG). 일부 구체예에서, 자가항체 및/또는 병원성 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4이다. 일부 구체예에서, 자가항체 및/또는 병원성 항체는 IgG1이다 (예: 병원성 IgG1, 예: 항-TSH-R IgG1). 일부 구체예에서, 자가항체 및/또는 병원성 항체는 IgG2이다 (예: 병원성 IgG2, 예: 항-TSH-R IgG2). 일부 구체예에서, 자가항체 및/또는 병원성 항체는 IgG3이다 (예: 병원성 IgG3, 예: 항-TSH-R IgG3). 일부 구체예에서, 자가항체 및/또는 병원성 항체는 IgG4이다 (예: 병원성 IgG4, 예: 항-TSH-R IgG4). 일부 구체예에서, 자가항체는 병원성 항체이다.

[0050] **용량 및 투여**

[0051] 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편의 용량 요법은 단독으로 또는 하나 이상의 추가 치료제 또는 요법과 함께 최적의 원하는 반응 (예: 치료 반응)을 제공하도록 조정될 수 있다. 예를 들어, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편의 단일 볼러스가 한 번에 투여될 수 있고, 여러 분할 용량이 미리 정해진 기간 동안 투여될 수 있으며, 또는 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편의 용량은 치료 상황의 필요에 따라 비례적으로 감소되거나 증가될 수 있다. 특정 대상체에 대해, 특정 용량 요법은 개별 필요와 치료 의사의 전문적 판단에 따라 시간이 지남에 따라 조정될 수 있다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편의 용량은 환자의 중증도, 상태, 연령, 병력 등을 고려하여 적절히 결정될 수 있다.

[0052] 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는 조성물, 및/또는 추가 치료제의 용량 값은 활성 화합물의 고유 특성과 달성하고자 하는 특정 치료 효과에 따라 선택될 수 있다. 의사 또는 수의사는 원하는 치료 효과를 달성하기 위해 필요한 수준보다 낮은 수준에서 항체 또는 항원 결합 단편의 용량

을 시작하고, 원하는 효과가 달성될 때까지 용량을 점진적으로 증가시킬 수 있다. 의사 또는 수의사는 또한 원하는 치료 효과를 달성하기 위해 필요한 수준보다 높은 수준에서 항체 또는 항원 결합 단편의 용량을 시작하고, 원하는 효과가 달성될 때까지 용량을 점진적으로 감소시킬 수 있다. 일반적으로, 그레이브스병 치료를 위한 항체 또는 항원 결합 단편의 유효 용량은 질병 단계, 증상의 중증도, 대상체의 예후 등 많은 다양한 요인에 따라 달라질 수 있다. 선택된 용량 수준은 사용된 특정 조성물의 활성, 또는 그 에스테르, 염 또는 아미드, 투여 경로, 투여 시간, 사용된 특정 화합물의 배설 속도, 치료 기간, 사용된 특정 조성물과 함께 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료받는 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 일반 건강 상태 및 이전 병력 등 다양한 약동학적 요인에 따라 달라질 수 있다. 일부 구체예에서, 치료는 한 번 또는 여러 번 투여될 수 있다. 특정 환자의 상태를 고려하여 간헐적 및/또는 만성 (지속적) 투여 전략이 적용될 수 있다.

[0053] 일부 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 본 개시의 방법, 사용 및 약제학적 조성물에 사용된다.

[0054] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "치료적 유효량" 및 "치료적 유효 용량"이라는 용어는 상호 교환적으로 사용되며, 질병, 장애 또는 상태와 관련된 적어도 하나의 증상 또는 측정 가능한 파라미터를 감소시키기에 충분한 양; 특정 신체 기능의 손상을 초래하는 질병, 장애 또는 상태에서 신체 기능을 정상화시키기에 충분한 양; 및/또는 질병, 장애 또는 상태의 하나 이상의 임상적으로 측정된 파라미터의 개선을 제공하거나 진행을 늦추기에 충분한 양을 의미한다. 치료적 유효량은 예를 들어, 그레이브스병의 하나 이상의 증상을 치료하거나, 중증도를 감소시키거나, 발병을 지연시키거나, 및/또는 발생 위험을 줄이기에 충분할 수 있다. 치료적 유효량 및 치료적 유효 투여 빈도는 당업계에 알려진 방법 및 본 명세서에 논의된 방법에 의해 결정될 수 있다. 본 명세서에 설명된 방법, 사용 및 조성물의 일부 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편은 단일 제제로 투여될 때 치료적 유효량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편 및 적어도 하나의 추가 치료제는 제제가 조합으로 사용될 때 각각 치료적 유효량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 그레이브스병을 갖고 있거나 그레이브스병이 의심되는 환자에서 총 혈청 IgG 수준 및/또는 적어도 하나의 자가항체 (예: 적어도 하나의 IgG)의 수준을 감소시키는 데 필요한 양이다.

[0055] 일부 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 그레이브스병 환자 및/또는 그레이브스병 환자의 샘플에서 총 혈청 IgG 수준 및/또는 적어도 하나의 자가항체 및/또는 병원성 항체 (예: 적어도 하나의 IgG)의 수준을 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편으로 치료하기 전 수준에 비해 적어도 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 또는 약 80% 감소시키는 데 필요한 양이다. 일부 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 그레이브스병 환자 및/또는 그레이브스병 환자의 샘플에서 총 혈청 IgG 수준 및/또는 적어도 하나의 자가항체 및/또는 병원성 항체 (예: 적어도 하나의 IgG)의 수준을 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편으로 치료하기 전 수준에 비해 적어도 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 또는 약 80% 감소시키는 데 필요한 양이다. 일부 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 그레이브스병 환자 및/또는 그레이브스병 환자의 샘플에서 혈청 내인성 IgG 농도를 치료 전 값의 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 또는 약 80% 미만으로 감소시키는 데 필요한 양이다. 일부 구체예에서, 자가항체는 항-TSH-R IgG이다.

[0056] 본 명세서에서 사용된 "총 IgG 수준" 또는 "총 혈청 IgG 수준"이라는 문구는 혈청 내인성 IgG 농도를 의미하며, 예를 들어, 환자 또는 환자의 생물학적 샘플 (예: 혈액 샘플)에서 나타난다.

[0057] 본 명세서에서 사용된 "적어도 하나의 자가항체의 수준"이라는 문구는 적어도 하나의 자가항체의 혈청 내인성 농도를 의미하며, 예를 들어, 환자 또는 환자의 생물학적 샘플에서 나타난다.

[0058] 본 명세서에서 사용된 "적어도 하나의 IgG의 수준"이라는 문구는 적어도 하나의 IgG의 혈청 내인성 농도를 의미하며, 예를 들어, 환자 또는 환자의 생물학적 샘플에서 나타난다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 IgG는 병원성 IgG를 포함한다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 IgG는 혈청 IgG1을 포함한다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 IgG는 혈청 IgG2를 포함한다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 IgG는 혈청 IgG3을 포함한다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 IgG는 혈청 IgG4를 포함한다.

[0059] 본 명세서에서 수치 값 및 범위의 맥락에서 사용된 "약" 또는 "대략"이라는 용어는 기술된 값 또는 범위에 근사하거나 가까운 값 또는 범위를 의미하며, 본 명세서에 포함된 가르침으로부터 당업자에게 명백한 바와 같이 구체예가 의도한 대로 수행될 수 있도록 한다. 이러한 용어는 체계적 오류로 인한 값 이상을 포함한다. 일부 구체예에서, "약" 또는 "대략"은 수치 양의 플러스 또는 마이너스 10%를 의미한다.

[0060] 일부 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 그레이브스병 환자 및/또는 그레이브스병 환자의 샘플에서 트리요오드티로닌(FT3) 및/또는 유리 티록신(FT4)의 수준을 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편으로 치료하기 전 수준에 비해 적어도 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 또는 약 80% 감소시키는 데 필요한 양이다. 일부 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 그레이브스병 환자 및/또는 그레이브스병 환자의 샘플에서 FT3 및/또는 FT4의 수준을 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편으로 치료하기 전 수준에 비해 적어도 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 또는 약 80% 감소시키는 데 필요한 양이다. 일부 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 그레이브스병 환자 및/또는 그레이브스병 환자의 샘플에서 FT3 및/또는 FT4의 수준을 치료 전 값의 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 또는 약 80% 미만으로 감소시키는 데 필요한 양이다. 일부 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 그레이브스병 환자에서 FT3 및/또는 FT4의 수준을 정상화시키는 데 필요한 양이다. 일부 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 그레이브스병 환자에서 FT3, FT4 및/또는 TSH의 수준을 정상화시키는 데 필요한 양이다. 일부 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 혈청전환(즉, TSH 수용체 항체에 대해 음성)을 생성하는 데 필요한 양이다.

[0061] 본 명세서에 개시된 치료 방법 및 사용의 다양한 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 고정 용량으로 환자에게 투여된다. 본 명세서에 개시된 치료 방법 및 사용의 다양한 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 체중 기반 용량으로 환자에게 투여되며, 즉 환자의 체중에 의존하는 용량이다. 본 명세서에 개시된 치료 방법 및 사용의 다양한 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 체표면적 기반 용량으로 환자에게 투여되며, 즉 환자의 체표면적(BSA)에 의존하는 용량이다. 다양한 구체예에서, 환자에게 투여되는 용량은 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량을 포함한다.

[0062] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 170 mg 내지 약 1500 mg의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 300 mg 내지 약 800 mg의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 예를 들어 주 1회 또는 2주마다 1회, 약 170 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 255 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 약 900 mg, 약 950 mg, 약 1000 mg, 약 1050 mg, 약 1100 mg, 약 1150 mg, 약 1200 mg, 약 1250 mg, 약 1300 mg, 약 1350 mg, 약 1400 mg, 약 1450 mg, 또는 약 1500 mg의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0063] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 100 mg 내지 약 200 mg의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 또는 약 200 mg의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0064] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 170 mg 내지 약 300 mg의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 또는 약 300 mg의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0065] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 300 mg 내지 약 500 mg의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 약 400 mg, 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg, 또는 약 500 mg의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0066] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 300 mg 내지 약 400 mg의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 또는 약 400 mg의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 또는 약 360 mg의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 340 mg의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 340 mg의 용량으로 주 1회 또는 2주마다 1회 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 340 mg의 용량으로 주 1회 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 340 mg의 용량으로 주 1회 단일 피하 주사로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 340 mg의 용량으로 적어도 2주 동안 주 1회 환자에게 투여된다 (예: 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 10주, 12주, 또는 그 이상). 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 340 mg의 용량으로 적어도 4주 동안 주 1회 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서,

항체 또는 항원 결합 단편은 약 340 mg의 용량으로 적어도 7주 동안 주 1회 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 340 mg의 용량으로 적어도 12주 동안 주 1회 환자에게 투여된다.

[0067] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 500 mg 내지 약 700 mg의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 500 mg, 약 510 mg, 약 520 mg, 약 530 mg, 약 540 mg, 약 550 mg, 약 560 mg, 약 570 mg, 약 580 mg, 약 590 mg, 약 600 mg, 약 610 mg, 약 620 mg, 약 630 mg, 약 640 mg, 약 650 mg, 약 660 mg, 약 670 mg, 약 680 mg, 약 690 mg, 또는 약 700 mg의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0068] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 650 mg 내지 약 750 mg의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 650 mg, 약 660 mg, 약 670 mg, 약 680 mg, 약 690 mg, 약 700 mg, 약 710 mg, 약 720 mg, 약 730 mg, 약 740 mg, 또는 약 750 mg의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 660 mg, 약 670 mg, 약 680 mg, 약 690 mg, 또는 약 700 mg의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 680 mg의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 680 mg의 용량으로 주 1회 또는 2주마다 1회 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 680 mg의 용량으로 주 1회 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 680 mg의 용량으로 주 1회 두 번 이상 (예: 두 번) 연속 피하 주사로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 680 mg의 용량으로 적어도 2주 동안 주 1회 환자에게 투여된다 (예: 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 10주, 12주, 또는 그 이상). 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 680 mg의 용량으로 적어도 4주 동안 주 1회 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 680 mg의 용량으로 적어도 7주 동안 주 1회 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 680 mg의 용량으로 적어도 12주 동안 주 1회 환자에게 투여된다.

[0069] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 700 mg 내지 약 900 mg의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 700 mg, 약 710 mg, 약 720 mg, 약 730 mg, 약 740 mg, 약 750 mg, 약 760 mg, 약 765 mg, 약 770 mg, 약 780 mg, 약 790 mg, 약 800 mg, 약 810 mg, 약 820 mg, 약 830 mg, 약 840 mg, 약 850 mg, 약 860 mg, 약 870 mg, 약 880 mg, 약 890 mg, 또는 약 900 mg의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0070] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 900 mg 내지 약 1100 mg의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 900 mg, 약 910 mg, 약 920 mg, 약 930 mg, 약 940 mg, 약 950 mg, 약 960 mg, 약 970 mg, 약 980 mg, 약 990 mg, 약 1000 mg, 약 1010 mg, 약 1020 mg, 약 1030 mg, 약 1040 mg, 약 1050 mg, 약 1060 mg, 약 1070 mg, 약 1080 mg, 약 1090 mg, 또는 약 1100 mg의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0071] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 1100 mg 내지 약 1300 mg의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 1100 mg, 약 1110 mg, 약 1120 mg, 약 1130 mg, 약 1140 mg, 약 1150 mg, 약 1160 mg, 약 1170 mg, 약 1180 mg, 약 1190 mg, 약 1200 mg, 약 1210 mg, 약 1220 mg, 약 1230 mg, 약 1240 mg, 약 1250 mg, 약 1260 mg, 약 1270 mg, 약 1280 mg, 약 1290 mg, 또는 약 1300 mg의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0072] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 1300 mg 내지 약 1500 mg의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 1300 mg, 약 1310 mg, 약 1320 mg, 약 1330 mg, 약 1340 mg, 약 1350 mg, 약 1360 mg, 약 1370 mg, 약 1380 mg, 약 1390 mg, 약 1400 mg, 약 1410 mg, 약 1420 mg, 약 1430 mg, 약 1440 mg, 약 1450 mg, 약 1460 mg, 약 1470 mg, 약 1480 mg, 약 1490 mg, 또는 약 1500 mg의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0073] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 체중 kg당 약 1 mg 내지 약 2000 mg의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 체중 kg당 약 1 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 600 mg, 약 600 mg 내지 약 800 mg, 약 800 mg 내지 약 1000 mg, 약 1000 mg 내지 약 1200 mg, 약 1200 mg 내지 약 1400 mg, 약 1400 mg 내지 약 1600 mg, 약 1600 mg 내지 약 1800 mg, 또는 약 1800 mg 내지 약 2000 mg의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 체중 kg당 약 1 mg 내지 약 200 mg의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 체중 kg당 약 1 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg,

약 190 mg, 또는 약 200 mg의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 체중 kg당 약 1 mg 내지 약 40 mg의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 체중 kg당 약 1 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 또는 약 40 mg의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0074] 항체 또는 항원 결합 단편이 단일 제제 또는 하나 이상의 추가 치료제와 함께 환자에게 투여되는 빈도는 한 번 또는 그 이상일 수 있다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 단일 경우에 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 여러 경우에 투여된다. 용량 간 간격은 예를 들어, 매일, 매주, 2주마다, 매월, 또는 매년일 수 있다. 간격은 또한 불규칙할 수 있으며, 예를 들어, 항체 또는 항원 결합 단편의 비교적 일정한 혈장 농도를 유지하기 위해 환자에서 항체 또는 항원 결합 단편의 혈액 수준을 측정하는 것에 기반하거나; 적어도 하나의 자가항체 및/또는 병원성 항체 (예: 적어도 하나의 IgG)의 감소된 수준을 유지하여 원하는 치료 또는 예방 효과를 제공하기 위해 그 수준을 측정하는 것에 기반하거나; 총 혈청 IgG의 감소된 수준을 유지하여 원하는 치료 또는 예방 효과를 제공하기 위해 총 혈청 IgG 수준을 측정하는 것에 기반하거나; 및/또는 원하는 치료 또는 예방 효과를 제공하기 위해 증가된 헤모글로빈 수준을 유지하기 위해 헤모글로빈 수준을 측정하는 것에 기반할 수 있다. 대안적으로, 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 지속 방출 제형으로 투여될 수 있으며, 이 경우 덜 빈번한 투여가 필요하다. 용량 및 빈도는 환자에서 항체 또는 항원 결합 단편의 반감기에 따라 달라질 수 있다. 투여 용량 및 빈도는 치료가 예방적이거나 치료적인지에 따라 달라질 수도 있다. 예방적 적용에서, 비교적 낮은 용량이 비교적 드문 간격으로 장기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 일부 환자는 평생 치료를 계속 받을 수 있다. 치료적 적용에서, 질병의 진행이 감소되거나 종료될 때까지, 그리고 선택적으로 환자가 질병의 하나 이상의 증상의 부분적 또는 완전한 개선을 보일 때까지 비교적 높은 용량이 비교적 짧은 간격으로 때때로 투여된다. 그 후, 환자는 더 낮은, 예를 들어 예방적 요법으로 투여될 수 있다.

[0075] 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 약 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 1주, 2주, 3주, 4주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 18개월, 24개월, 30개월, 36개월, 48개월, 52개월, 60개월, 또는 그 이상의 기간 동안 한 번 또는 그 이상 환자에게 투여된다.

[0076] 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 단일 용량으로 한 번 환자에게 투여된다.

[0077] 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 주 1회 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 적어도 8주, 적어도 9주, 적어도 10주, 적어도 12주, 적어도 20주, 적어도 24주, 적어도 30주, 적어도 40주, 적어도 50주, 적어도 60주, 적어도 70주, 적어도 76주, 적어도 80주, 또는 그 이상 동안 주 1회 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 6주에서 76주, 또는 그 사이의 임의의 기간 동안 주 1회 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 또는 적어도 6주 동안 주 1회 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 적어도 4주 동안 주 1회 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 적어도 7주 동안 주 1회 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 적어도 12주 동안 주 1회 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 적어도 24주 동안 주 1회 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 적어도 52주 동안 주 1회 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 그레이브스병의 하나 이상의 증상을 치료, 예방, 중증도를 감소, 발병을 지연, 및/또는 발생 위험을 줄이기에 충분할 때까지 주 1회 환자에게 투여된다.

[0078] 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 단일 (즉, 하나) 피하 주사로 주 1회 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 두 번 이상의 연속 피하 주사 (예: 두 번 연속 피하 주사)로 주 1회 환자에게 투여된다. 본 명세서에서 피하 주사 (또는 다른 투여 경로)의 맥락에서 사용된 "연속"이라는 용어는 두 번 이상의 피하 주사가 연달아 투여되지만, 원하는 치료 또는 예방 효과를 제공하기에 충분히 가까운 시간 내에 투여되는 것을 의미한다. 일부 구체예에서, 연속 피하 주사는 서로 약 30초 이내, 약 1분 이내, 약 2분 이내, 약 5분 이내, 약 10분 이내, 약 30분 이내, 약 1시간 이내, 약 2시간 이내, 또는 약 5시간 이내에 투여된다.

[0079] 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 2주마다 1회(격주) 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 적어도 2주, 적어도 4주, 적어도 6주, 적어도 8주,

적어도 10주, 적어도 12주, 적어도 20주, 적어도 24주, 적어도 30주, 적어도 40주, 적어도 50주, 적어도 60주, 적어도 70주, 적어도 76주, 적어도 80주 이상 동안 2주마다 1회 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 6주에서 76주 사이, 또는 그 사이의 임의의 기간 동안 2주마다 1회 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 적어도 12주 동안 2주마다 1회 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 적어도 12주 동안 매주 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 적어도 24주 동안 매주 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 적어도 52주 동안 매주 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 최대 24주 동안 매주 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 최대 52주 동안 매주 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 그레이브스병의 하나 이상의 증상을 치료하거나 예방하고, 중증도를 줄이며, 발병을 지연시키거나 발생 위험을 감소시키기에 충분할 때까지 매주 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 단일 피하 주사로 매주 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 두 번 이상의 연속 피하 주사로 매주 환자에게 투여된다.

[0080] 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 환자에게 매월 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월, 적어도 24개월, 적어도 30개월, 적어도 36개월, 또는 그 이상 동안 환자에게 매월 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 그레이브스병의 하나 이상의 증상을 치료하고, 예방하고, 중증도를 감소시키고, 발병을 지연시키고, 및/또는 발생 위험을 감소시키기에 충분할 때까지 환자에게 매월 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 단일 피하 주사로서 환자에게 매월 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 두 번 이상의 연속 피하 주사로서 환자에게 매월 1회 투여된다.

[0081] 여기에 개시된 치료 방법, 용도, 및 조성물의 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 170 mg에서 약 1500 mg이며, 단일 용량으로 1회 투여된다. 보다 구체적으로, 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 170 mg에서 약 300 mg이며, 단일 용량으로 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 300 mg에서 약 500 mg이며, 단일 용량으로 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 500 mg에서 약 700 mg이며, 단일 용량으로 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 700 mg에서 약 900 mg이며, 단일 용량으로 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 900 mg에서 약 1100 mg이며, 단일 용량으로 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 1100 mg에서 약 1300 mg이며, 단일 용량으로 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 1300 mg에서 약 1500 mg이며, 단일 용량으로 1회 투여된다.

[0082] 여기에 개시된 치료 방법, 용도, 및 조성물의 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 300 mg에서 약 800 mg이며, 단일 용량으로 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 300 mg에서 약 400 mg이며, 단일 용량으로 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 340 mg이며, 단일 용량으로 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 450 mg에서 약 550 mg이며, 단일 용량으로 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 500 mg이며, 단일 용량으로 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 700 mg에서 약 800 mg이며, 단일 용량으로 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 765 mg이며, 단일 용량으로 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 치료는 환자의 총 혈청 IgG 수치를 적어도 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 또는 약 50% 감소시킨다. 일부 구체예에서, 치료는 환자의 총 혈청 IgG 수치를 적어도 약 25% 감소시킨다. 일부 구체예에서, 치료는 환자의 총 혈청 IgG 수치를 적어도 약 35% 감소시킨다. 일부 구체예에서, 치료는 환자의 총 혈청 IgG 수치를 적어도 약 45% 감소시킨다. 일부 구체예에서, 환자의 총 혈청 IgG 수치의 최대 감소는 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물의 투여 후 약 5일에서 약 20일 사이에 발생한다. 일부 구체예에서, 환자의 총 혈청 IgG 수치의 최대 감소는 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물의 투여 후 약 8일에서 약 15일 사이에 발생한다. 일부 구체예에서, 총 혈청 IgG 수치의 최대 감소는 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물의 약 3회 내지 5회 투여(예를 들어, 약 4회 투여) 후에 발생한다. 일부 구체예에서, 치

료는 환자의 헤모글로빈 수치를 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 또는 약 20%(예를 들어, 약 5%에서 약 30%) 증가시킨다. 일부 구체예에서, 치료는 환자의 헤모글로빈 수치를 적어도 약 10%(예를 들어, 약 10%에서 약 15%) 증가시킨다. 일부 구체예에서, 치료는 환자의 헤모글로빈 수치를 적어도 약 20%(예를 들어, 약 20%에서 약 25%) 증가시킨다. 일부 구체예에서, 치료는 환자의 헤모글로빈 수치를 약 20% 이상(예를 들어, 약 25%, 약 30%, 또는 그 이상) 증가시킨다.

[0083] 여기에 개시된 치료 방법, 용도, 및 조성물의 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 170 mg에서 약 1500 mg이며, 주 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 170 mg에서 약 300 mg이며, 주 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 300 mg에서 약 500 mg이며, 주 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 500 mg에서 약 700 mg이며, 주 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 700 mg에서 약 900 mg이며, 주 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 900 mg에서 약 1100 mg이며, 주 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 1100 mg에서 약 1300 mg이며, 주 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 1300 mg에서 약 1500 mg이며, 주 1회 투여된다.

[0084] 여기에 개시된 치료 방법, 용도, 및 조성물의 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 300 mg에서 약 800 mg이며, 주 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 300 mg에서 약 400 mg이며, 주 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 340 mg이며, 주 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 650 mg에서 약 750 mg이며, 주 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 680 mg이며, 주 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 치료는 환자의 총 혈청 IgG 수치를 적어도 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 또는 약 80% 감소시킨다. 일부 구체예에서, 치료는 환자의 총 혈청 IgG 수치를 적어도 약 60% 감소시킨다. 일부 구체예에서, 치료는 환자의 총 혈청 IgG 수치를 적어도 약 70% 감소시킨다. 일부 구체예에서, 치료는 환자의 총 혈청 IgG 수치를 적어도 약 80% 감소시킨다. 일부 구체예에서, 환자의 총 혈청 IgG 수치의 최대 감소는 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물의 투여 후 약 20일에서 약 30일 사이에 발생한다. 일부 구체예에서, 환자의 총 혈청 IgG 수치의 최대 감소는 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물의 투여 후 약 24일에 발생한다. 일부 구체예에서, 총 혈청 IgG 수치의 최대 감소는 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물의 약 3회 내지 5회 투여(예를 들어, 약 4회 투여) 후에 발생한다. 일부 구체예에서, 치료는 환자의 헤모글로빈 수치를 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 또는 약 20%(예를 들어, 약 5%에서 약 30%) 증가시킨다. 일부 구체예에서, 치료는 환자의 헤모글로빈 수치를 약 20% 이상 증가시킨다. 일부 구체예에서, 치료는 주 1회 투여(예를 들어, 680 mg을 주 1회 투여)로 약 1주 또는 2주 후에 환자의 헤모글로빈 수치를 적어도 약 10%(예를 들어, 약 10%에서 약 15%) 증가시킨다. 일부 구체예에서, 치료는 주 1회 투여(예를 들어, 680 mg 또는 340 mg을 주 1회 투여)로 약 1주 또는 2주 후에 환자의 헤모글로빈 수치를 적어도 약 20%(예를 들어, 약 20%에서 약 25%) 증가시킨다. 일부 구체예에서, 환자의 헤모글로빈 수치의 증가(예를 들어, 약 10%, 약 20%, 또는 그 이상의 증가)는 전체 치료 기간 또는 그 일부 동안 유지된다. 일부 구체예에서, 환자의 헤모글로빈 수치의 증가(예를 들어, 약 10%, 약 20%, 또는 그 이상의 증가)는 적어도 4주(예를 들어, 적어도 4주, 6주, 8주, 10주, 12주, 또는 그 이상) 동안 유지된다.

[0085] 여기에 개시된 치료 방법, 용도, 및 조성물의 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 170 mg에서 약 1500 mg이며, 2주마다 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 300 mg에서 약 800 mg이며, 2주마다 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 170 mg에서 약 300 mg이며, 2주마다 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 300 mg에서 약 500 mg이며, 2주마다 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 500 mg에서 약 700 mg이며, 2주마다 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 700 mg에서 약 900 mg이며, 2주마다 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 900 mg에서 약 1100 mg이며, 2주마다 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 1100 mg에서 약 1300 mg이며, 2주마다 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 1300 mg에서 약 1500 mg이며, 2주마다 1회 투여된다.

[0086] 여기에 개시된 치료 방법, 용도, 및 조성물의 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은

약 170 mg에서 약 1500 mg이며, 매월 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 300 mg에서 약 800 mg이며, 매월 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 170 mg에서 약 300 mg이며, 매월 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 300 mg에서 약 500 mg이며, 매월 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 500 mg에서 약 700 mg이며, 매월 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 700 mg에서 약 900 mg이며, 매월 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 900 mg에서 약 1100 mg이며, 매월 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 1100 mg에서 약 1300 mg이며, 매월 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 1300 mg에서 약 1500 mg이며, 매월 1회 투여된다.

[0087] 여기에 개시된 치료 방법, 용도, 및 조성물의 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 340 mg 또는 약 680 mg이며, 주 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 피하로 투여된다.

[0088] 일부 구체예에서, 약 340 mg 또는 약 680 mg의 용량으로 주 1회 투여되는 항체 또는 항원 결합 단편을 사용한 치료는 주 1회 투여로 약 1주 또는 2주 후에 환자 및/또는 환자로부터의 샘플에서 총 혈청 IgG 수치를 치료 전 환자 및/또는 샘플에서의 총 혈청 IgG 수치에 비해 적어도 약 40%(예를 들어, 약 40%에서 약 50%) 감소시킨다. 일부 구체예에서, 약 340 mg 또는 약 680 mg의 용량으로 주 1회 투여되는 항체 또는 항원 결합 단편을 사용한 치료는 주 1회 투여로 약 3주 후에 환자 및/또는 환자로부터의 샘플에서 총 혈청 IgG 수치를 치료 전 환자 및/또는 샘플에서의 총 혈청 IgG 수치에 비해 적어도 약 60%(예를 들어, 약 60%에서 약 70%) 감소시킨다. 일부 구체예에서, 약 340 mg 또는 약 680 mg의 용량으로 주 1회 투여되는 항체 또는 항원 결합 단편을 사용한 치료는 주 1회 투여로 약 5주 후에 환자 및/또는 환자로부터의 샘플에서 총 혈청 IgG 수치를 치료 전 환자 및/또는 샘플에서의 총 혈청 IgG 수치에 비해 적어도 약 70%(예를 들어, 약 70%에서 약 80%) 감소시킨다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 680 mg이며, 주 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 680 mg이며, 적어도 2주(예를 들어, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 10주, 12주, 24주, 48주, 52주, 또는 그 이상) 동안 주 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 340 mg이며, 주 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 약 680 mg이며, 적어도 2주(예를 들어, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 10주, 12주, 24주, 48주, 52주, 또는 그 이상) 동안 주 1회 투여된다.

[0089] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 하나 이상의 용량(예를 들어, 둘 이상의 상이한 용량)으로 환자에게 투여된다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 두 개의 상이한 용량, 예를 들어 적어도 하나의 높은 용량에 이어 적어도 하나의 낮은 용량으로 환자에게 투여된다. 높은 용량(예를 들어, 두 개의 상이한 용량 중 높은 용량)은 여기에서 "유도" 용량으로 지칭될 수 있으며, 즉, 환자 및/또는 환자로부터의 샘플에서 적어도 하나의 자가항체 및/또는 병원성 항체(예를 들어, 적어도 하나의 IgG)의 수치를 감소시킬 수 있는 용량이다. 낮은 용량(예를 들어, 두 개의 상이한 용량 중 낮은 용량)은 여기에서 "유지" 용량으로 지칭될 수 있으며, 즉, 항체 또는 항원 결합 단편의 적어도 하나의 유도 용량(예를 들어, 치료 전(유도 용량 전) 값의 약 20-80%) 후에 환자 및/또는 환자로부터의 샘플에서 적어도 하나의 자가항체 및/또는 병원성 항체(예를 들어, 적어도 하나의 IgG)의 감소된 수치를 유지할 수 있는 용량이다. 일부 구체예에서, 유지 용량은 환자 및/또는 환자로부터의 샘플에서 적어도 하나의 자가항체 및/또는 병원성 항체(예를 들어, 적어도 하나의 IgG)의 수치를 치료 전(유도 용량 전) 값의 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 또는 약 80%로 유지한다.

[0090] 일부 구체예에서, 유도 용량과 유지 용량은 교대로 투여되며, 예를 들어, 환자는 제1 기간 동안 유도 용량을 투여받고, 이어서 제1 기간 동안 유지 용량을 투여받고, 이어서 제2 기간 동안 유도 용량을 투여받고, 선택적으로 이어서 제2 기간 동안 유지 용량을 투여받을 수 있다. 일부 구체예에서, 유도 및 유지 용량의 주기(일정 기간 동안 유도 용량을 투여한 후 일정 기간 동안 유지 용량을 투여하는 것이 한 주기임)는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 또는 10회 반복된다. 일부 구체예에서, 유도 및 유지 용량의 주기는 약 3개월, 약 6개월, 약 12개월, 약 15개월, 약 18개월, 약 24개월, 또는 그 이상 동안 반복된다.

[0091] 일부 구체예에서, 적어도 하나의 높은 용량 및/또는 유도 용량은 용량당 약 600 mg 또는 용량당 약 680 mg 또는 그 이상(예를 들어, 용량당 약 700 mg, 용량당 약 720 mg, 용량당 약 750 mg, 또는 그 이상)이다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 높은 용량 및/또는 유도 용량은 용량당 약 600 mg 또는 용량당 약 680 mg 또는 그 이상(예를 들어, 용량당 약 700 mg, 용량당 약 720 mg, 용량당 약 750 mg, 또는 그 이상)으로 약 1회 투여량, 약 2회

투여량, 약 3회 투여량, 약 4회 투여량, 또는 약 5회 투여량이다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 높은 용량 및/또는 유도 용량은 용량당 약 600 mg 또는 용량당 약 680 mg 또는 그 이상(예를 들어, 용량당 약 700 mg, 용량당 약 720 mg, 용량당 약 750 mg, 또는 그 이상)으로 약 3회 투여량이다.

[0092] 일부 구체예에서, 적어도 하나의 높은 용량 및/또는 유도 용량은 용량당 약 600 mg 또는 용량당 약 680 mg 또는 그 이상(예를 들어, 용량당 약 700 mg, 용량당 약 720 mg, 용량당 약 750 mg, 또는 그 이상)이다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 높은 용량 및/또는 유도 용량은 용량당 약 600 mg 또는 용량당 약 680 mg 또는 그 이상(예를 들어, 용량당 약 700 mg, 용량당 약 720 mg, 용량당 약 750 mg, 또는 그 이상)으로 약 1회 투여량, 약 2회 투여량, 약 3회 투여량, 약 4회 투여량, 또는 약 5회 투여량이다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 높은 용량 및/또는 유도 용량은 용량당 약 600 mg 또는 용량당 약 680 mg 또는 그 이상(예를 들어, 용량당 약 700 mg, 용량당 약 720 mg, 용량당 약 750 mg, 또는 그 이상)으로 약 3회 투여량이다.

[0093] 일부 구체예에서, 적어도 하나의 높은 용량 및/또는 유도 용량은 환자에게 1회, 주 1회, 2주마다 1회, 또는 매월 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 높은 용량 및/또는 유도 용량은 환자에게 정맥 내로 투여된다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 높은 용량 및/또는 유도 용량은 환자에게 피하로 투여된다. 일부 구체예에서, 각 높은 용량은 환자에게 하나 이상의 피하 주사로 투여된다. 일부 구체예에서, 각 높은 용량은 환자에게 두 번의 연속 피하 주사로 투여된다.

[0094] 일부 구체예에서, 높은 용량은 680 mg이며, 주 1회 피하로 12주 동안 투여된다. 일부 구체예에서, 높은 용량은 600 mg이며, 주 1회 피하로 12주 동안 투여된다.

[0095] 일부 구체예에서, 적어도 하나의 낮은 용량 및/또는 유지 용량은 용량당 약 340 mg이다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 낮은 용량 및/또는 유지 용량은 용량당 약 300 mg이다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 낮은 용량 및/또는 유지 용량은 용량당 약 300 mg 또는 용량당 약 340 mg으로 약 1회 투여량, 약 2회 투여량, 약 3회 투여량, 약 4회 투여량, 또는 약 5회 투여량이다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 낮은 용량 및/또는 유지 용량은 용량당 약 300 mg 또는 용량당 약 340 mg으로 약 3회 투여량이다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 낮은 용량 및/또는 유지 용량은 환자에게 1회, 주 1회, 2주마다 1회, 또는 매월 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 낮은 용량 및/또는 유지 용량은 환자에게 피하로 투여된다. 일부 구체예에서, 각 낮은 용량은 환자에게 하나 이상의 피하 주사로 투여된다. 일부 구체예에서, 각 낮은 용량은 환자에게 단일 피하 주사로 투여된다.

[0096] 일부 구체예에서, 낮은 용량은 340 mg이며, 주 1회 피하로 12주 동안 투여된다. 일부 구체예에서, 낮은 용량은 300 mg이며, 주 1회 피하로 12주 동안 투여된다.

[0097] 다른 측면에서, 여기에 설명된 방법은 (i) 대상체에게 항-FcRn 항체 680 mg을 주 1회 피하로 12주 동안 투여하는 단계, 이어서 (ii) 대상체에게 항-FcRn 항체 340 mg을 주 1회 피하로 12주 동안 투여하는 단계를 포함한다. 다른 측면에서, 여기에 설명된 방법은 (i) 대상체에게 항-FcRn 항체 600 mg을 주 1회 피하로 12주 동안 투여하는 단계, 이어서 (ii) 대상체에게 항-FcRn 항체 300 mg을 주 1회 피하로 12주 동안 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 단계 (i) 및 (ii)는 필요에 따라 반복될 수 있으며, 예를 들어, 2회 반복(총 치료 기간 48주), 3회 반복(총 치료 기간 72주), 4회 반복(총 치료 기간 96주), 또는 5회 반복(총 치료 기간 120주)될 수 있다.

[0098] **병용 요법**

[0099] 여기에 개시된 치료 방법 및 용도의 다양한 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 단독으로 투여된다. 다양한 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 적어도 하나의 추가 치료 수단과 병용하여 투여된다. 다양한 구체예에서, 적어도 하나의 추가 치료 수단은 그레이브스병에 대한 표준 치료 수단 또는 치료를 포함하거나 이루어질 수 있다.

[0100] 여기에서 사용된 "병용하여 투여" 또는 "공동 투여"는 대상체가 그레이브스병에 걸려 있는 동안 두 가지 이상의 상이한 치료가 대상체에게 전달됨을 의미한다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 두 가지 이상의 치료는 대상체가 질병으로 진단받은 후, 그리고 질병이 치료되거나 제거되기 전, 또는 대상체가 위험에 처한 것으로 확인되었으나 질병의 증상이 발현되기 전에 전달된다. 일부 실시예에서, 하나의 치료의 전달이 진행 중일 때 두 번째 치료의 전달이 시작되어 중복이 발생한다. 일부 실시예에서, 첫 번째 치료와 두 번째 치료는 동시에 시작된다. 이러한 유형의 전달은 여기에서 때때로 "동시", "병행", 또는 "동반" 전달로 지칭된다. 다른 실시예에서, 하나의 치료의 전달이 종료된 후 두 번째 치료의 전달이 시작된다. 이러한 유형의 전달은 여기에서 때때로 "연속" 또는 "순차" 전달로 지칭된다. 일부 실시예에서, 항체 또는 항원 결합 단편과 적어도 하나의 추가 치료제는 동시에 투여된다. 일부 실시예에서, 항체 또는 항원 결합 단편과 적어도 하나의 추가 치료제는 순차적으로 투여된다.

[0101] 일부 구체예에서, 두 가지 치료(예를 들어, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편과 두 번째 치료 수단)는 동일한 조성물에 존재한다. 이러한 조성물은 적절한 형태로 그리고 적합한 경로를 통해 투여될 수 있다. 다른 구체예에서, 두 가지 치료(예를 들어, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편과 두 번째 치료 수단)는 별도의 조성물로, 적절한 형태로 그리고 적합한 경로를 통해 투여된다. 예를 들어, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는 조성물과 두 번째 치료 수단(예를 들어, 그레이브스병에 대한 표준 치료)을 포함하는 조성물은 병행 또는 순차적으로, 서로 다른 시점에서 임의의 순서로 투여될 수 있으며; 어느 경우든, 원하는 치료 또는 예방 효과를 제공할 수 있도록 시간적으로 충분히 가깝게 투여되어야 한다.

[0102] 여기에서 사용된 "치료 수단(agent)"이라는 용어는 화학 화합물, 화학 화합물의 혼합물, 생물학적 거대분자, 또는 생물학적 물질로부터 제조된 추출물을 지칭한다. "치료제(therapeutic agent)" 또는 "약물"(drug)이라는 용어는 생물학적 과정을 조절할 수 있거나 생물학적 활성을 갖는 치료 수단을 지칭한다. 여기에 설명된 항-FcRn 항체 및 항원 결합 단편은 치료제의 예이다.

[0103] 여기에서 사용된 "표준 치료 수단(standard-of-care agent)"이라는 용어는 특정 유형의 질병(예를 들어, 온혈 자가면역 용혈성 빈혈)에 대한 적절한 치료로 받아들여지는 모든 치료 수단 또는 기타 형태의 요법을 지칭한다. 여기에서 사용된 "표준 용량(standard dosage)" 또는 "표준 투여 요법(standard dosing regimen)"이라는 용어는 치료 수단에 대한 통상적이거나 일상적인 투여 요법, 예를 들어, 제조업체가 제안하거나, 규제 당국이 승인하거나, 또는 평균적인 환자의 필요를 충족시키기 위해 인간 대상체에서 테스트된 요법을 지칭한다.

[0104] 그레이브스병에 대한 표준 치료 수단의 예로는 방사성 요오드, 프로필티오우라실, 메티마졸, 베타 차단제, 및 갑상선 절제술이 포함된다.

[0105] 여기에 설명된 항-FcRn 항체 및 항원 결합 단편은 여기에 설명된 예시적인 표준 치료 수단 또는 요법 중 어느 것과 병용하여 투여될 수 있다.

[0106] **항-FcRn 항체**

[0107] 여기에 개시된 치료 방법, 용도, 및 조성물의 다양한 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편은 생리적 pH(즉, pH 7.0-7.4)에서 적어도 하나의 자가항체 및/또는 병원성 항체(예를 들어, 적어도 하나의 IgG)가 FcRn에 결합하는 것을 비경쟁적으로 억제할 수 있다. 이론에 얽매이고자 함이 없이, FcRn은 그 리간드(즉, IgG)에 결합하며, 산성 pH가 아닌 생리적 pH에서는 IgG에 대해 실질적인 친화도를 나타내지 않는다고 믿어진다. 따라서, 다양한 구체예에서, 생리적 pH에서 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편은 IgG가 FcRn에 결합하는 것을 비경쟁적 억제제로 작용할 수 있으며, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편이 FcRn에 결합하는 것은 IgG의 존재에 의해 영향을 받지 않는다. 따라서, 다양한 구체예에서, FcRn에 특이적으로 결합하며 IgG와 pH 비의존적으로 비경쟁적인 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편은, IgG와 경쟁적으로 FcRn에 결합하는 종래의 경쟁적 억제제(즉, 항체)와 비교하여, IgG의 FcRn 매개 신호 전달을 통해 상당히 낮은 농도에서도 치료 또는 예방 효과를 제공할 수 있다는 장점을 갖는다. 또한, 다양한 구체예에서, FcRn에 결합된 상태로 세포 내 이동 과정에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편은 혈액 내 IgG보다 높은 친화도로 FcRn과의 결합을 유지할 수 있다. 따라서, 다양한 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편은 IgG가 FcRn에 결합할 수 있는 산성 pH 환경인 엔도솜에서도 IgG가 FcRn에 결합하는 것을 억제할 수 있으며, 이에 따라 IgG의 제거를 촉진한다. 다양한 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편은 RVT-1401(여기에서 HL161BKN 및 바토클리맙(batoclimab)이라고도 지칭됨)이다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 RVT-1401, 또는 그 항원 결합 단편이다. RVT-1401/바토클리맙은 또한 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 WO2015/167293(여기에서 HL161BKN으로 지칭됨)에 설명되어 있으며, 이는 여기에서 전체가 참조로 포함된다.

[0108] 항-FcRn 항체의 예시적인 CDR 서열은 표 1에 제시되어 있다.

[0109] **[표 1]**

[0110] 선택된 인간 FcRn 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 CDR 서열

항체	중쇄 가변 도메인 CDR			경쇄 가변 도메인 CDR		
	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
HL161A	SCVMT (SEQ ID NO: 21)	VISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 22)	TPWWLRSPFFDY (SEQ ID NO: 23)	GGNNIGSTSVH (SEQ ID NO: 24)	DDSDRPS (SEQ ID NO: 25)	VRDSSSDHVI (SEQ ID NO: 26)
HL161B (HL161BK) (HL161BKN)	FSYWV (SEQ ID NO: 27)	TIYYSGNTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 28)	RAGILTGYLDS (SEQ ID NO: 29)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO: 30)	DDSDRPS (SEQ ID NO: 31)	QVWDSSSDHVV (SEQ ID NO: 32)
HL161C	GCYMH (SEQ ID NO: 33)	RINPNSGGTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 34)	DYSGWSFDY (SEQ ID NO: 35)	RASQGISNYLA (SEQ ID NO: 36)	AASSLQS (SEQ ID NO: 37)	QQYDSYPPTF (SEQ ID NO: 38)
HL161D	SYYWG (SEQ ID NO: 39)	NIYYSGSTYYNPSLMS (SEQ ID NO: 40)	QLSYNWNDRLFDY (SEQ ID NO: 41)	GGNNIGSKNVH (SEQ ID NO: 42)	RDSNRPS (SEQ ID NO: 43)	QVWDSSTVV (SEQ ID NO: 44)
HL161ANS	SSVMT (SEQ ID NO: 49)	VISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 22)	TPWWLRSPFFDY (SEQ ID NO: 23)	GGSNIGSTSVH (SEQ ID NO 50)	DDSDRPS (SEQ ID NO: 25)	VRDSSSDHVI (SEQ ID NO: 26)

[0111]

[0112] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID No: 27 (HCDR1), SEQ ID No: 28 (HCDR2), SEQ ID No: 29 (HCDR3)의 세 개의 중쇄 CDR 아미노산 서열; 및 SEQ ID No: 30 (LCDR1), SEQ ID No: 31 (LCDR2), SEQ ID No: 32 (LCDR3)의 세 개의 경쇄 CDR 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID No: 49 (HCDR1), SEQ ID No: 22 (HCDR2), SEQ ID No: 23 (HCDR3)의 세 개의 중쇄 CDR 아미노산 서열; 및 SEQ ID No: 50 (LCDR1), SEQ ID No: 25 (LCDR2), SEQ ID No: 26 (LCDR3)의 세 개의 경쇄 CDR 아미노산 서열을 포함한다.

[0113] 항-FcRn 항체의 예시적인 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 표 2에 제시되어 있다.

[0114] **[표 2]**

[0115] 선택된 인간 FcRn 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 아미노산 서열

항체	중쇄 가변 도메인 아미노산 서열	경쇄 가변 도메인 아미노산 서열
HL161A	EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASEFTFG SCVMTWVRQA PGKGLEWVSV ISGSGGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKTP WWLRSPFFDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 2)	SYVLTQPPSV SVAPGQTARI TCGGNNIGST SVHWYQQKPG QAPVLVVHDD SDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVR DSSSDHVIFG GGTKLTVLGQ PKAAPSVTL (SEQ ID NO: 12)
HL161B	QLLLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGGSLS SSFSYWVWIR QPPGKGLEWI GTIYYSGNTY YNPSLKSRLT ISVDTSKNHF SLNLSSVTAA DTAVYYCARR AGILTGYLDS WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 4)	SYVLTQSPSV SVAPGQTARI TCGGNNIGSK SVHWYQQKPG QAPVLVVYDD SDRPSGIPER FSASNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHVVFG GGTKLTVLGQ PKAAPSVTL (SEQ ID NO: 14)
HL161BK (HL161BKN)	QLLLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGGSLS SSFSYWVWIR QPPGKGLEWI GTIYYSGNTY YNPSLKSRLT ISVDTSKNHF SLKLSSVTAA DTAVYYCARR AGILTGYLDS WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 6)	SYVLTQSPSV SVAPGQTARI TCGGNNIGSK SVHWYQQKPG QAPVLVVYDD SDRPSGIPER FSASNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHVVFG GGTKLTVLGQ PKAAPSVTL (SEQ ID NO: 16)
HL161C	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GCYMHWVRQA PGQGLEWMGR INPNSGGTNY AQKFQGRVTM TRDTSISTAY MDLSRLRSDD TAVYYCARDY SGWSFDYWGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO: 8)	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS NYLAWFQQKP GKAPKSLIYA ASSLQSGVPS KFSGSGSGTD FTLTISSLQS EDFATYYCQQ YDSYPPTFGG GTKVEIKRTV AAPSVFI (SEQ ID NO: 18)
HL161D	QLQLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGGSIS SSSYYWGWIR QPPGKGLEWI GNIYYSGSTY YNPSLMSRVT ISVDTSKNQF SLKLSSVTAA DTAVYYCARQ LSYNWNDRLF DYWGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 10)	SYELTQPLSV SVALGQTARI TCGGNNIGSK NVHWYQQKPG QAPVLVIYRD SNRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISRAQAG DEADYYCQVW DSSTVVFGGG TKLTVLGQPK AAPSVTL (SEQ ID NO: 20)

[0116]

항체	중쇄 가변 도메인 아미노산 서열	경쇄 가변 도메인 아미노산 서열
HL161ANS	EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASEFTFG SSVMTWVRQA PGKGLEWVSV ISGSGGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKTP WWLRSPFFDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 51)	SYVLTQPPSV SVAPGQTARI TCGGSNIGST SVHWYQQKPG QAPVLVVHDD SDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVR DSSSDHVIFG GGTKLTVLGQ PKAAPSVTL (SEQ ID NO: 52)

[0117]

[0118] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID No: 6에 제시된 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID No: 16에 제시된 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID No: 46에 제시된 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 아미노산; 및 SEQ ID No: 48에 제시된 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 아미노산을

포함한다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID No: 51에 제시된 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 아미노산; 및 SEQ ID No: 52에 제시된 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 아미노산을 포함한다.일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID No: 6의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열; 및 SEQ ID No: 16의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID No: 46의 중쇄 아미노산 서열; 및 SEQ ID No: 48의 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID No: 51의 중쇄 아미노산 서열; 및 SEQ ID No: 52의 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.항-FcRn 항체의 예시적인 중쇄 및 경쇄는 표 3에 제시되어 있다.

[0119] **[표 3]**

[0120] 선택된 인간 FcRn 항체의 전체 길이 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열

항체명	중쇄 아미노산 서열	경쇄 아미노산 서열
HL161BKN	QLLLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGGSLS SSFSYWVWIR QPPGKGLEWI GTIYYSGNTY YNPSLKSRLT ISVDTSKNHF SLKLSSVTAA DTAVYYCARR AGILTGYLDS WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPEAAG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 46)	SYVLTQSPSV SVAPGQTARI TCGGNNIGSK SVHWYQQKPG QAPVLVVYDD SDRPSGIPER FSASNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHVVFG GGTKLTVLGQ PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCLISD FYPGAVTVAW KADSSPVKAG VETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE GSTVEKTVAP TECS (SEQ ID NO: 48)
HL161ANS IgG1	EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASEFTFG SSVMTWVRQA PGKGLEWVSV ISGSGGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKTP WWLRSPFFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPE**AA**G GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 53)	SYVLTQPPSV SVAPGQTARI TCGGSNIGST SVHWYQQKPG QAPVLVVHDD SDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVR DSSSDHVIFG GGTKLTVLGQ PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCLISD FYPGAVTVAW KADSSPVKAG VETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE GSTVEKTVAP TECS (SEQ ID NO: 54)

[0121]

항체명	중쇄 아미노산 서열	경쇄 아미노산 서열
HL161ANS IgG4	EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASEFTFG SSVMTWVRQA PGKGLEWVSV ISGSGGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKTP WWLRSPFFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTK TYTCNVDHKP SNTKVDKRVE SKYGPPCPPC PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLG (SEQ ID NO: 55)	SYVLTQPPSV SVAPGQTARI TCGGSNIGST SVHWYQQKPG QAPVLVVHDD SDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVR DSSSDHVIFG GGTKLTVLGQ PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCLISD FYPGAVTVAW KADSSPVKAG VETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE GSTVEKTVAP TECS (SEQ ID NO: 56)

[0122]

[0123] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID No: 46, 53 또는 55에 제시된 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 SEQ ID No: 48, 54 또는 56에 제시된 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID No: 46, 53 또는 55에 제시된 서열을 포함하는 중쇄; 및 SEQ ID No: 48, 54 또는 56에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.결합 "친화도"는 항체와 항원 간 단일 항원 부위에서의 상호작용 강도를 지칭한다. 각 항원 부위 내에서, 항체 "팔"의 가변 영역은 약한 비공유 결합력을 통해 항원과 다수의 부위에서 상호작용한다. 일반적으로, 상호작용이 많을수록 친화도가 높다.여기에서 사용된 "특이적", "특이적으로 결합한다", 및 "특이적으로 결합"이라는 용어는 단백질 및 기타 생물학적 물질의 이질적인 집단에서 항체 또는 그 항원 결합 단편(예를 들어, 항-FcRn 항체 또는 그 항원 결합 단편)과 표적 항원(예를 들어, FcRn) 간의 결합 반응을 지칭한다. 항체는 주어진 조건 하에서 적절한 항원에 대한 결합과 대체 항원 또는 항원 혼합물에 대한 결합을 비교함으로써 결합 특이성을 테스트할 수 있다. 항체가 대체 항원 또는 항원 혼합물에 비해 적절한 항원에 적어도 2배, 적어도 5배, 또는 적어도 10배(또는 그 이상) 높은 친화도로 결합한다면, 이는 특이적인 것으로 간주된다.

[0124] "특이적 항체" 또는 "표적-특이적 항체"는 표적 항원(예를 들어, FcRn)에만 결합하고, 다른 항원에는 결합하지 않거나(또는 최소한의 결합만 나타내는) 항체이다. 일부 구체예에서, 표적 항원(예를 들어, FcRn)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그 항원 결합 단편은 pH 6.0 또는 pH 7.4에서 $1x10^{-6}$ M 미만, $1x10^{-7}$ M 미만, $1x10^{-8}$ M 미만, $1x10^{-9}$ M 미만, $1x10^{-10}$ M 미만, $1x10^{-11}$ M 미만, $1x10^{-12}$ M 미만, 또는 $1x10^{-13}$ M 미만의 KD를 갖는다. 일부 구체예에서, KD는 pH 6.0 또는 pH 7.4에서 약 0.01 nM 내지 약 2 nM이다. 일부 구체예에서, KD는 pH 7.4에서 약 300 pM 이하 내지 약 2 nM 이하이다. 일부 구체예에서, KD는 pH 6.0에서 약 2 nM 이하 내지 900 pM 이하이다.

[0125] 여기에서 사용된 "KD"라는 용어는 항체-항원 결합에 대한 평형 해리 상수를 지칭하며, 이는 kd와 ka의 비율(즉, kd/ka)로부터 얻어지고 일반적으로 몰 농도(M)로 표현된다. "kassoc" 또는 "ka"라는 용어는 특정 항체-항원 상호작용의 결합 속도를 지칭하며, 반면 "kdis" 또는 "kd"라는 용어는 특정 항체-항원 상호작용의 해리 속도를 지칭한다. kd 및/또는 ka의 측정은 25℃ 또는 37℃에서 수행될 수 있다. 항체 및 항원 결합 단편에 대한 KD 값은 당업계에 잘 확립된 방법(예를 들어, Pollard, Mol. Biol. Cell 21(23):4061-7, 2010 참조)을 사용하여 결정될 수 있다. 일부 구체예에서, KD는 직접 결합 및/또는 경쟁 결합 분석(예를 들어, 표면 플라스몬 공명 및/또는 경쟁 ELISA)에 의해 측정된다. 일부 구체예에서, KD는 표면 플라스몬 공명(예를 들어, 인간 FcRn 고정화 표면 플라스몬 공명)에 의해 측정된다. 일부 구체예에서, 여기에 개시된 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편의 KD는 인간 FcRn 고정화 표면 플라스몬 공명에 의해 측정된다.

[0126] 여기에 개시된 치료 방법, 용도, 및 조성물의 일부 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편은 예를

들어, 표면 플라스몬 공명에 의해 결정된 바와 같이, pH 6.0 및 pH 7.4에서 약 0.01 nM 내지 2 nM의 KD(해리 상수)를 갖는다. 일부 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편은 예를 들어, 표면 플라스몬 공명에 의해 결정된 바와 같이, pH 7.4에서 약 300 pM 이하 내지 약 2 nM 이하의 KD를 갖고 및/또는 pH 6.0에서 약 2 nM 이하 내지 약 900 pM 이하의 KD를 갖는다. 일부 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편은 세포 외부에 결합하며, 결합된 상태에서 엔도솜에 대한 결합을 유지한다. 일부 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편은 예를 들어, 인간 FcRn 발현 세포와 FACS를 사용한 차단 분석에 의해 결정된 바와 같이, 하나 이상의 자가항체가 FcRn(예를 들어, 인간 FcRn)에 결합하는 것을 효과적으로 차단한다.

[0127] 여기에서 사용된 "항-FcRn 항체" 또는 "FcRn에 특이적으로 결합하는 항체"라는 용어는 FcRn에 특이적으로 결합하는 모든 형태의 항체 또는 그 항원 결합 단편을 지칭하며, 예를 들어, 표면 플라스몬 공명(예를 들어, 인간 FcRn 고정화 표면 플라스몬 공명)에 의해 결정된 바와 같이, pH 6.0 또는 pH 7.4에서 2 nM 미만의 KD로 결합하는 것들을 포함한다. 이 용어는 단클론 항체(전체 길이 단클론 항체 포함), 다클론 항체, 및 FcRn에 특이적으로 결합하는 생물학적으로 기능적인 단편을 포괄한다.

[0128] 여기에 개시된 치료 방법, 용도, 및 조성물의 일부 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편은 다음을 포함한다:

[0129] • SEQ ID No: 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 49, 및 50으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 CDR1;

[0130] • SEQ ID No: 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40, 및 43으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및

[0131] • SEQ ID No: 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 및 44로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 CDR3.

[0132] 여기에 개시된 치료 방법, 용도, 및 조성물의 일부 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편은 다음을 포함한다:

[0133] • SEQ ID No: 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 49, 및 50으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 아미노산 서열과 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 CDR1;

[0134] • SEQ ID No: 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40, 및 43으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 아미노산 서열과 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및

[0135] • SEQ ID No: 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 및 44로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 아미노산 서열과 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 CDR3.

[0136] 여기에 개시된 치료 방법, 용도, 및 조성물의 일부 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편은 여기에 설명된 아미노산 서열에서 하나 이상의 아미노산 결실, 추가, 또는 치환을 포함할 수 있다.

[0137] 여기에 개시된 치료 방법, 용도, 및 조성물의 일부 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편은 여기에 설명된 아미노산 서열과 동일하거나 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. "동일성(identity)" 또는 "상동성(homology)"이라는 용어는 서열을 비교함으로써 결정된 둘 이상의 폴리펩타이드 서열 간의 관계를 지칭한다. "동일성"이라는 용어는 또한 둘 이상의 아미노산 잔기 문자열 간의 일치 수에 의해 결정된 폴리펩타이드 간의 서열 관련성 정도를 의미한다. 두 서열 간의 "동일성" 비율은 서열이 공유하는 동일한 위치의 수의 함수(즉, 동일성 비율 = 동일한 위치의 수/총 위치의 수 x 100)이며, 두 서열의 최적 정렬을 위해 도입해야 하는 간격의 수와 각 간격의 길이를 고려한다. 두 서열 간의 서열 비교 및 동일성 비율 결정은 수학적 알고리즘을 사용하여 수행될 수 있다. 서열 비교를 위해, 일반적으로 하나의 서열이 참조 서열로 작용하며, 이에 대해 시험 서열이 비교된다. 서열 비교 알고리즘을 사용할 때, 시험 서열과 참조 서열을 컴퓨터에 입력하고, 필요한 경우 하위 서열 좌표를 지정하며, 서열 알고리즘 프로그램 매개변수를 지정한다. 기본 프로그램 매개변수를 사용할 수 있으며, 대안 매개변수를 지정할 수도 있다. 이어서 서열 비교 알고리즘은 프로그램 매개변수에 기반하여 참조 서열에 대한 시험 서열의 서열 동일성 비율을 계산한다. 추가적으로 또는 대안적으로, 여기에 개시된 아미노산 서열은 관련 서열을 식별하기 위해 예를 들어 공공 데이터베이스에 대해 검색을 수행하는 "쿼리 서열"로 사용될 수

있다. 예를 들어, 이러한 검색은 Altschul 등(J. Mol. Biol. 215:403-10, 1990)의 BLAST 프로그램을 사용하여 수행될 수 있다.

[0138] 두 서열이 "실질적으로 동일"하다는 것은 두 서열이 비교 창 또는 지정된 영역에 걸쳐 최대 대응을 위해 비교되고 정렬될 때, 다음의 서열 비교 알고리즘 중 하나를 사용하거나 수동 정렬 및 육안 검사를 통해 측정된 바와 같이, 지정된 아미노산 잔기의 비율이 동일한 경우(즉, 60% 동일성, 선택적으로 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일성, 지정되지 않은 경우 전체 서열에 걸쳐)이다. 선택적으로, 동일성은 적어도 약 10개 아미노산 길이의 영역, 또는 약 20, 50, 200개 이상의 아미노산 길이의 영역에 걸쳐 존재한다. 일부 구체예에서, 여기에 설명된 항-FcRn 항체 및 항원 결합 단편은 SEQ ID No: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 및 20-48로 구성된 그룹에서 선택된 서열과 적어도 90% 동일한 적어도 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 여기에 설명된 항-FcRn 항체 및 항원 결합 단편은 SEQ ID No: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 및 20-48로 구성된 그룹에서 선택된 서열과 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 적어도 하나의 아미노산 서열을 포함한다.

[0139] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 다음을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다:

[0140] · SEQ ID No: 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, SEQ ID No: 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 SEQ ID No: 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3;

[0141] · SEQ ID No: 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, SEQ ID No: 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 SEQ ID No: 29의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3;

[0142] · SEQ ID No: 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, SEQ ID No: 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 SEQ ID No: 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3;

[0143] · SEQ ID No: 39의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, SEQ ID No: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 SEQ ID No: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3; 또는

[0144] · SEQ ID No: 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, SEQ ID No: 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 SEQ ID No: 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3.

[0145] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 다음을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다:

[0146] · SEQ ID No: 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, SEQ ID No: 25의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 SEQ ID No: 26의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3;

[0147] · SEQ ID No: 30의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, SEQ ID No: 31의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 SEQ ID No: 32의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3;

[0148] · SEQ ID No: 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, SEQ ID No: 37의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 SEQ ID No: 38의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3;

[0149] · SEQ ID No: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, SEQ ID No: 43의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 SEQ ID No: 44의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3; 또는

[0150] · SEQ ID No: 50의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, SEQ ID No: 25의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 SEQ ID No: 26의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3.

[0151] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 중쇄 가변 영역 및 하나 이상의 경쇄 가변 영역을 포함한다:

[0152] · SEQ ID No: 21 (HCDR1)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, SEQ ID No: 22 (HCDR2)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 SEQ ID No: 23 (HCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3를 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID No: 24 (LCDR1)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, SEQ ID No: 25 (LCDR2)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 SEQ ID No: 26 (LCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3를 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0153] · SEQ ID No: 27 (HCDR1)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, SEQ ID No: 28 (HCDR2)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 SEQ ID No: 29 (HCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3를 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID No: 30 (LCDR1)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, SEQ ID No: 31 (LCDR2)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 SEQ ID No: 32 (LCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3를 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0154] · SEQ ID No: 33 (HCDR1)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, SEQ ID No: 34 (HCDR2)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 SEQ ID No: 35 (HCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3를 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID No: 36 (LCDR1)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, SEQ ID No: 37 (LCDR2)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 SEQ ID No: 38 (LCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3를 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0155] · SEQ ID No: 39 (HCDR1)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, SEQ ID No: 40 (HCDR2)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 SEQ ID No: 41 (HCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3를 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID No: 42 (LCDR1)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, SEQ ID No: 43 (LCDR2)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 SEQ ID No: 44 (LCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3를 포함하는 경쇄 가변 영역; 및

[0156] · SEQ ID No: 49 (HCDR1)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, SEQ ID No: 22 (HCDR2)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 SEQ ID No: 23 (HCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3를 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID No: 50 (LCDR1)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, SEQ ID No: 25 (LCDR2)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 SEQ ID No: 26 (LCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3를 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0157] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID No: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 51, 및 52의 아미노산 서열로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 아미노산 서열을 포함하는 하나 이상의 중쇄 가변 영역 및/또는 하나 이상의 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0158] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID No: 2, 4, 6, 8, 10, 또는 51의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 SEQ ID No: 12, 14, 16, 18, 20, 또는 52의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0159] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 중쇄 가변 영역 및 하나 이상의 경쇄 가변 영역을 포함한다:

[0160] · SEQ ID No: 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID No: 12의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0161] · SEQ ID No: 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID No: 14의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0162] · SEQ ID No: 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID No: 16의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0163] · SEQ ID No: 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID No: 18의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0164] · SEQ ID No: 10의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID No: 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 및

[0165] · SEQ ID No: 51의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID No: 52의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0166] 여기에서 항체와 관련하여 사용된 "단편", "항체 단편", 및 "항원 결합 단편"이라는 용어는 모두 표적 항원(예를 들어, FcRn)에 특이적으로 결합하는 능력을 유지하거나 및/또는 전체 길이 항체의 기능(예를 들어, IgG가 FcRn에 결합하는 것에 대한 비경쟁적 간섭)을 제공하는 전체 길이 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다. 항원 결합 단편은 또한 더 큰 거대분자, 예를 들어, 이중특이적, 삼중특이적, 및 다중특이적 항체, 예컨대 다이아바디, 트라이아바디, 및 테트라바디에 존재할 수 있다. 항원 결합 단편의 예로는 단일쇄 항체, Fab 단편, F(ab$'_2$ 단편, Fd, scFv, 도메인 항체, 이중특이적 항체, 미니바디, scap(스테롤 조절 결합 단백질 절단 활성화 단백질), 킬레이트 재조합 항체, 트라이바디 또는 바이바디, 인트라바디, 나노바디, 및 소형 모듈 면역약제(SMIP)를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0167] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 결합 도메인 면역글로불린 융합 단백질, 낙타화 항체, VHH 함유 항체, IgD 항체, IgE 항체, IgM 항체, IgG1 항체, IgG2 항체, IgG3 항체, 또는 IgG4 항체이다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 항체 불변 영역의 유도체를 포함한다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 FcRn에 결합할 수 있는 단백질 스캐폴드에 기반한 합성 항체이다.

[0168] 일부 구체예에서, 항원 결합 단편은 전체 길이 항체와 동일하거나 유사한 특성을 나타낸다. 제한 없이, 항원 결합 단편은 당업계에 알려진 적합한 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 여기에 설명된 다양한 항원 결합 단편은 전체 길이 항체의 효소적 또는 화학적 변형에 의해 제조되거나, 재조합 DNA 방법론(예를 들어, scFv)을 사용하여 처음부터 합성되거나, 파지 디스플레이 라이브러리를 사용하여 식별될 수 있다(예를 들어, Pini 및 Bracci, Curr. Protein Pept. Sci. 1(2):155-69, 2000 참조). 항원 결합 단편은 전체 길이 항체와 동일한 방식으로 유용성(예를 들어, 특이성, 결합 친화도, 활성)에 대해 스크리닝될 수 있다.

[0169] 또한, 가변 영역 및/또는 불변 영역에 돌연변이를 갖는 항체 또는 항원 결합 단편이 여기에 설명된 치료 방법, 용도, 및 조성물에 사용될 수 있다. 이러한 항체 또는 항원 결합 단편의 예로는 가변 영역 및/또는 불변 영역에서 아미노산 잔기의 보존적 치환을 갖는 항체를 포함한다. 여기에서 사용된 "보존적 치환"이라는 용어는 원래 아미노산 잔기와 유사한 특성을 갖는 다른 아미노산 잔기로의 치환을 지칭한다. 예를 들어, 리신, 아르기닌 및 히스티딘은 염기성 측쇄를 갖는다는 점에서 유사한 특성을 가지며, 아스파르트산 및 글루탐산은 산성 측쇄를 갖는다는 점에서 유사한 특성을 갖는다. 또한, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인 및 트립토판은 비하전 극성 측쇄를 갖는다는 점에서 유사한 특성을 가지며, 알라닌, 발린, 류신, 트레오닌, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌 및 메티오닌은 비극성 측쇄를 갖는다는 점에서 유사한 특성을 갖는다. 또한, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판 및 히스티딘은 방향족 측쇄를 갖는다는 점에서 유사한 특성을 갖는다. 따라서, 당업자에게 명백하듯이, 상기와 같이 유사한 특성을 나타내는 그룹 내에서 아미노산 잔기의 치환이 발생하더라도, 항체 또는 항원 결합 단편의 특성에 실질적인 변화가 없을 가능성이 높다.

[0170] 또한, 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 다른 물질(예를 들어, 치료 수단 또는 검출 가능한 표지)과 접합될 수 있다. 여기에 설명된 항체 또는 항원 결합 단편과 접합되거나 병용 투여될 수 있는 물질에는 그레이브스병 치료에 일반적으로 사용되는 치료 수단(예를 들어, 표준 치료 수단, 예를 들어, 여기에 설명되거나 참조로 포함된 표준 치료 수단 중 하나 이상); FcRn의 활성을 억제할 수 있는 물질; 및 항체 또는 항원 결합 단편과 물리적으로 연관될 수 있는 부분, 예를 들어, 혈액, 혈청, 림프, 또는 기타 조직에서 안정화 및/또는 유지 시간을 개선하기 위한 부분이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 항체 또는 항원 결합 단편은 폴리머, 예를 들어, 폴리알킬렌 옥사이드 또는 폴리에틸렌 옥사이드와 같은 비항원성 폴리머와 연관될 수 있다. 적합한 폴리머는 무게에 따라 상당히 다양할 것이다. 수 평균 분자량 약 200 내지 약 35,000(또는 약 1,000 내지 약 15,000, 및 2,000 내지 약 12,500) 범위인 폴리머가 사용될 수 있다. 예를 들어, 항체 또는 항원 결합 단편은 수용성 폴리머, 예를 들어, 폴리비닐 알코올 및 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 폴리비닐 폴리머와 접합될 수 있다. 이러한 폴리머의 비제한적인 예로는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 또는 폴리프로필렌 글리콜과 같은 폴리알킬렌 옥사이드 단일중합체, 폴리옥시에틸렌화 폴리올, 이들의 공중합체 및 블록 공중합체가 포함되며, 블록 공중합체의 수용성이 유지되는 것을 조건으로 한다.

[0171] 다양한 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 예를 들어, 표면 플라스몬 공명에 의해 측정된 바와 같이, pH 6.0 또는 pH 7.4에서 0.01 nM 내지 2 nM의 KD(해리 상수)로 FcRn에 결합한다.

[0172] RVT-1401(여기에서 HL161BKN이라고도 지칭됨)은 항-FcRn 항체의 예이다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 RVT-1401, 또는 그 항원 결합 단편이다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 RVT-1401의 세 개의 중쇄 CDR 아미노산 서열(HCDR1 (SEQ ID No: 27), HCDR2 (SEQ ID No: 28), HCDR3 (SEQ ID No: 29)); 및 RVT-1401의 세 개의 경쇄 CDR 아미노산 서열(LCDR1 (SEQ ID No: 30), LCDR2 (SEQ ID No: 31), LCDR3 (SEQ ID No: 32))을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 RVT-1401의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열(SEQ ID No: 6); 및 RVT-1401의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열(SEQ ID No: 16)을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 RVT-1401의 중쇄 아미노산 서열(SEQ ID No: 46); 및 RVT-1401의 경쇄 아미노산 서열(SEQ ID No: 48)을 포함한다.

[0173] **약제학적 조성물**

[0174] 또한 여기에 제공된 것은 항-FcRn 항체 또는 그 항원 결합 단편을 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 제제화한 약제학적 조성물이다. 이 조성물은 예를 들어 그레이브스병 치료에 적합한 하나 이상의 추가 치료 수단을 포함할 수 있다. 약제학적 조성물의 제제화 방법 및 적합한 제제는 당업계에 알려져 있다(예를 들어, "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA 참조). 적절한 제제화는 투여 경로에 따라 달라질 수 있다.

[0175] 여기에서 사용된 "약제학적 조성물"이라는 용어는 항-FcRn 항체 또는 그 항원 결합 단편의 제제와 환자에게 투여하기에 적합한 다른 성분, 예를 들어 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 지칭한다. 여기에 제공된

약제학적 조성물은 체외 및/또는 체내 투여에 적합할 수 있다. 일부 구체예에서, 여기에 제공된 약제학적 조성물은 투여를 허용하고 이후 활성 성분의 의도된 생물학적 활성을 제공하거나 및/또는 치료 효과를 달성할 수 있는 형태이다. 여기에 제공된 약제학적 조성물은 바람직하게는 제제가 투여될 대상체에게 허용 불가능한 독성을 갖는 추가 성분을 포함하지 않는다.

[0176] 여기에서 사용된 "약제학적으로 허용되는 담체" 및 "생리학적으로 허용되는 담체"라는 용어는 상호 교환적으로 사용될 수 있으며, 대상체에게 심각한 자극을 일으키지 않고 투여된 항체 또는 항원 결합 단편의 생물학적 활성 및 특성을 저해하지 않는 담체, 희석제, 또는 부형제를 지칭한다. 따라서 약제학적으로 허용되는 담체는 항체 또는 그 항원 결합 단편과 같은 활성 성분과 호환되어야 하며, 생리 식염수, 멸균수, 링거 용액, 완충 식염수, 덱스트로스 용액, 말토덱스트린 용액, 글리세롤, 에탄올, 또는 이들 중 둘 이상의 혼합물을 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 조성물을 향상시키거나 안정화하거나, 또는 조성물의 제조를 용이하게 하는 데 사용될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 항산화제, 완충제, 용매, 항균제, 분산 매질, 코팅제, 항균 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등과 같은 생리학적으로 호환 가능한 기타 통상적인 첨가제를 포함할 수 있다. 담체는 대상체의 부작용을 최소화하고 및/또는 활성 성분의 분해를 최소화하도록 선택될 수 있다.

[0177] 여기에서 사용된 "부형제"라는 용어는 활성 성분의 투여를 더욱 용이하게 하기 위해 약제학적 조성물에 첨가된 불활성 물질을 지칭한다. 비경구 투여를 위한 제제는 예를 들어 멸균수 또는 식염수, 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리알킬렌 글리콜, 식물성 오일, 또는 수소화 나프탈렌과 같은 부형제를 포함할 수 있다. 기타 부형제로는 탄산수소칼슘, 인산칼슘, 다양한 설탕 및 전분 유형, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체 입자, 및 예를 들어 폴리소르베이트 20을 포함하는 계면활성제가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

[0178] 여기에 개시된 치료 방법, 용도, 및 조성물의 다양한 구체예에서, 항-FcRn 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 당업계에 알려진 다양한 방법으로 투여될 수 있다. 투여 경로 및/또는 방식은 원하는 결과에 따라 달라질 수 있다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 경구, 정맥 내, 근육 내, 동맥 내, 골수 내, 경막 내, 심장 내, 경피, 피하, 복강 내, 위장, 설하, 또는 국소 경로로 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 경구 또는 비경구로 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 비경구로, 예를 들어 정맥 내 또는 피하(예를 들어, 주사 또는 주입)로 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 피하(예를 들어, 주사 또는 주입)로 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 하나 이상의 피하 주사로 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 단일(즉, 하나의) 피하 주사로 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 둘 이상(예를 들어, 두 개)의 연속 피하 주사로 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 하나 이상의 피하 주사 전에 정맥 내 투여(예를 들어, 정맥 내 유도) 없이 투여된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 주사기, 카테터, 펌프 전달 시스템, 또는 스텐트를 통해 전달된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 주사기(예를 들어, 미리 채워진 주사기)를 통해 전달된다. 투여 경로에 따라, 활성 화합물, 즉 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편은 화합물을 비활성화할 수 있는 산 및 기타 자연 조건의 작용으로부터 보호하기 위해 물질로 코팅될 수 있다.

[0179] 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 분말, 정제, 캡슐, 액체, 주사제, 연고, 또는 시럽과 같은 다양한 형태로 제제화될 수 있으며, 및/또는 밀봉된 앰플, 바이알, 또는 주사기와 같은 단일 용량 또는 다중 용량 용기에 포함될 수 있다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 주사 가능한 형태로 제제화된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 하나 이상의 부형제, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제, 및/또는 윤활제와 함께 수용액, 현탁액, 또는 유제로 제제화된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 주사기(예를 들어, 미리 채워진 주사기)에 포함된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 작은 게이지 바늘(예를 들어, 약 25 게이지 이상, 약 26 게이지 이상, 약 27 게이지 이상, 약 28 게이지 이상, 약 29 게이지 이상, 및/또는 약 30 게이지 이상의 바늘)과 함께 및/또는 호환되는 주사기에 포함된다.

[0180] 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 투여 전 안정성을 달성하거나 및/또는 물리적 및/또는 화학적 분해를 방지하거나 최소화하도록 제제화된다. 물리적 불안정성은 변성 및 응집과 같은 과정을 포함할 수 있으며, 일반적인 화학적 분해 경로에는 가교, 탈아미드화, 이성질화, 산화, 및 단편화가 포함되나 이에 한정되지 않는다(예를 들어, Wang 등, J. Pharm. Sci. 91(1):1-26, 2007 참조). 여기에서 사용된 "안정한" 또는 "안정성"이라는 용어는 항체 또는 그 항원 결합 단편을 설명할 때 항체 또는 항원 결합 단편이 활성(예를 들어, FcRn에 대한 결합)을 유지하거나 및/또는 치료 효과를 달성할 수 있는 방식으로 온전함을 유지

함을 의미한다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 표준 보관 조건에서 안정하도록 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체(예를 들어, 하나 이상의 부형제)와 함께 제제화된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 높은 농도에서 안정하도록 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체(예를 들어, 하나 이상의 부형제)와 함께 제제화된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 150 mg/mL 이상까지 제제에서 안정적으로 농축될 수 있다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 170 mg/mL 이상까지 제제에서 안정적으로 농축될 수 있다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약 170 mg/mL 이상(예를 들어, 약 180 mg/mL, 약 200 mg/mL, 약 220 mg/mL, 또는 그 이상)으로 제제에서 안정적으로 농축될 수 있다. 일부 구체예에서, 안정적으로 농축된 제제(예를 들어, 항체 또는 항원 결합 단편을 약 170 mg/mL 이상 포함하는 제제)는 작은 게이지 바늘을 통한 투여에 적합한 허용 가능한 점도를 유지한다. 일부 구체예에서, 작은 게이지 바늘은 약 25 게이지 이상, 약 26 게이지 이상, 약 27 게이지 이상, 약 28 게이지 이상, 약 29 게이지 이상, 또는 약 30 게이지 이상이다.

[0181] 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편은 당업자에게 알려진 통상적인 방법에 의해 약제학적으로 허용되는 투여 형태로 제제화될 수 있다. 예를 들어, 비경구 조성물은 투여 용이성과 용량의 균일성을 위해 용량 단위 형태로 제제화될 수 있다. 여기에서 사용된 "용량 단위 형태"는 치료 대상 대상체에게 단일 용량으로 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각 단위는 약제학적으로 허용되는 담체와 연관되어 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 활성 화합물의 소정량을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 용량 단위 형태로 제제화된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 피하 투여를 위해 용량 단위 형태로 제제화된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 하나 이상의 피하 주사(예를 들어, 하나의 피하 주사 또는 둘 이상(예를 들어, 두 개)의 연속 피하 주사)로 투여하기 위해 용량 단위 형태로 제제화된다. 일부 구체예에서, 항체, 항원 결합 단편, 또는 약제학적 조성물은 환자의 자가 투여 및/또는 진료 의사에 의한 투여를 위해 용량 단위 형태(예를 들어, 하나 이상의 피하 주사로)로 제제화된다.

[0182] **키트**

[0183] 다양한 구체예에서, 본 개시물은 또한 여기에 설명된 치료 적용에 사용하기 위한 키트를 제공한다. 다양한 구체예에서, 본 개시물은 그레이브스병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 항-FcRn 항체 또는 그 항원 결합 단편을 포함하는 키트를 제공한다. 다양한 구체예에서, 키트는 사용 지침; 기타 치료 수단, 예를 들어 하나 이상의 추가 치료 수단(예를 들어, 하나 이상의 표준 치료 수단); 항체 또는 항원 결합 단편을 치료 투여를 위해 준비하기 위한 장치, 용기, 또는 기타 재료; 약제학적으로 허용되는 담체(예를 들어, 부형제); 및 항체 또는 항원 결합 단편을 환자에게 투여하기 위한 장치, 용기, 또는 기타 재료를 포함하나 이에 한정되지 않는 하나 이상의 추가 구성 요소를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 키트는 항체 또는 그 항원 결합 단편의 단일 용량(예를 들어, 여기에 제공된 용량)을 포함하는 미리 채워진 주사기와 사용 지침을 포함한다. 사용 지침은 예를 들어 그레이브스병을 갖거나 그레이브스병이 의심되는 환자에서의 제안된 용량 및/또는 투여 방식을 포함하는 치료 적용에 대한 안내를 포함할 수 있다. 다양한 구체예에서, 키트는 항-FcRn 항체 또는 그 항원 결합 단편과 치료 사용을 위한 지침, 예를 들어 환자에서 그레이브스병을 치료하거나 예방하기 위한 항체 또는 항원 결합 단편의 사용을 포함한다. 다양한 구체예에서, 키트는 적어도 하나의 추가 치료 수단(예를 들어, 항체 또는 항원 결합 단편과 병용 투여를 위한)을 추가로 포함한다. 다양한 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약제학적 조성물로 제제화된다.

[0184] **항-FcRn 항체의 제조 방법**

[0185] 일부 구체예에서, 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편은 유전자 재조합 방법을 사용하여 발현 및 정제에 의해 제조된다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 가변 영역을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열은 별도의 숙주 세포에서 발현되거나 단일 숙주 세포에서 동시에 발현되어 제조된다. 항-FcRn 항체의 VH 및 VL과 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 예시적인 폴리뉴클레오타이드는 각각 표 4 및 표 5에 제시되어 있다.

[0186] **[표 4]**

[0187] 선택된 인간 FcRn 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 폴리뉴클레오타이드 서열

[0188]

항체	중쇄 가변 도메인 폴리뉴클레오티드 서열	경쇄 가변 도메인 폴리뉴클레오티드 서열
HL161A	GAAGTGCAGC TGCTGGAATC CGGCGGAGGC CTGGTGCAGC CTGGCGGCTC TCTGAGACTG TCCTGCGCCG CCTCCGAGTT CACCTTCGGC AGCTGCGTGA TGACCTGGGT CCGACAGGCT CCCGGCAAGG GCCTGGAATG GGTGTCCGTG ATCTCCGGCT CCGGCGGCTC CACCTACTAC GCCGACTCTG TGAAGGGCCG GTTCACCATC TCCCGGGACA ACTCCAAGAA CACCCTGTAC CTGCAGATGA ACTCCCTGCG GGCCGAGGAC ACCGCCGTGT ACTACTGCGC CAAGACCCCC TGGTGGCTGC GGTCCCCCTT CTTCGATTAC TGGGGCCAGG GCACCCTGGT GACAGTGTCC TCC (SEQ ID NO: 1)	TCTTACGTGC TGACCCAGCC CCCCTCCGTG TCTGTGGCTC CTGGCCAGAC CGCCAGAATC ACCTGTGGCG GCAACAACAT CGGCTCCACC TCCGTGCACT GGTATCAGCA GAAGCCCGGC CAGGCCCCCG TGCTGGTGGT GCACGACGAC TCCGACCGGC CTTCTGGCAT CCCTGAGCGG TTCTCCGGCT CCAACTCCGG CAACACCGCC ACCCTGACCA TCTCCAGAGT GGAAGCCGGC GACGAGGCCG ACTACTACTG CCAAGTGCGA GACTCCTCCT CCGACCACGT GATCTTCGGC GGAGGCACCA AGCTGACCGT GCTGGGCCAG CCTAAGGCCG CTCCCTCCGT GACCCTG (SEQ ID NO: 11)

[0189]

항체	중쇄 가변 도메인 폴리뉴클레오티드 서열	경쇄 가변 도메인 폴리뉴클레오티드 서열
HL161B	CAACTGTTGC TCCAGGAATC CGGTCCTGGT CTTGTAAAGC CATCTGAGAC TCTCTCCCTT ACCTGTACCG TTAGCGGAGG AAGTCTTTCC TCAAGCTTCT CCTACTGGGT GTGGATCAGA CAGCCTCCCG GAAAAGGGTT GGAGTGGATT GGCACAATAT ACTACTCCGG CAACACTTAC TATAACCCCA GCCTGAAGAG CAGGCTGACT ATCTCTGTCG ACACCAGTAA AAATCACTTT TCTCTGAATC TGTCTTCAGT GACCGCAGCC GACACCGCCG TGTATTATTG CGCTCGGCGC GCCGGGATTC TGACAGGCTA TCTGGATTCA TGGGGCCAGG GGACATTGGT TACAGTGTCT AGT (SEQ ID NO: 3)	TCTTACGTGC TGACCCAGTC CCCCTCCGTG TCCGTGGCTC CTGGCCAGAC CGCCAGAATC ACCTGTGGCG GCAACAACAT CGGCTCCAAG TCCGTGCACT GGTATCAGCA GAAGCCCGGC CAGGCCCCCG TGCTGGTGGT GTACGACGAC TCCGACCGGC CCTCTGGCAT CCCTGAGCGG TTCTCCGCCT CCAACTCCGG CAACACCGCC ACCCTGACCA TCTCCAGAGT GGAAGCCGGC GACGAGGCCG ACTACTACTG CCAAGTGTGG GACTCCTCCT CCGACCACGT GGTGTTCGGC GGAGGCACCA AGCTGACCGT GCTGGGCCAG CCTAAGGCCG CTCCCTCCGT GACCCTG (SEQ ID NO: 13)
HL161BK (HL161BKN)	CAGCTGCTGC TGCAAGAATC CGGCCCTGGC CTGGTGAAAC CCTCCGAGAC ACTGTCCCTG ACCTGCACCG TGTCCGGCGG CTCCCTGTCC TCCAGCTTCT CCTACTGGGT CTGGATCCGG CAGCCCCCTG GCAAGGGCCT GGAATGGATC GGCACCATCT ACTACTCCGG CAACACCTAC TACAACCCCA GCCTGAAGTC CCGGCTGACC ATCTCCGTGG ACACCTCCAA GAACCACTTC AGCCTGAAGC TGTCCTCCGT GACCGCCGCT GACACCGCCG TGTACTACTG TGCCAGAAGG GCCGGCATCC TGACCGGCTA CCTGGACTCT TGGGGCCAGG GCACCCTGGT GACAGTGTCC TCC (SEQ ID NO: 5)	TCTTACGTGC TGACCCAGTC CCCCTCCGTG TCCGTGGCTC CTGGCCAGAC CGCCAGAATC ACCTGTGGCG GCAACAACAT CGGCTCCAAG TCCGTGCACT GGTATCAGCA GAAGCCCGGC CAGGCCCCCG TGCTGGTGGT GTACGACGAC TCCGACCGGC CCTCTGGCAT CCCTGAGCGG TTCTCCGCCT CCAACTCCGG CAACACCGCC ACCCTGACCA TCTCCAGAGT GGAAGCCGGC GACGAGGCCG ACTACTACTG CCAAGTGTGG GACTCCTCCT CCGACCACGT GGTGTTCGGC GGAGGCACCA AGCTGACCGT GCTGGGCCAG CCTAAGGCCG CTCCCTCCGT GACCCTG (SEQ ID NO: 15)
HL161C	CAGGTGCAGC TCGTGCAGTC CGGCGCAGAG GTCAAAAAGC CTGGTGCATC TGTGAAAGTG AGTTGCAAGG CTAGCGGCTA CACCTTTACC GGATGTTATA TGCATTGGGT ACGCCAAGCC CCCGGACAAG GCTTGGAATG GATGGGGCGT ATCAACCCAA ACTCTGGCGG GACTAATTAC GCCCAGAAGT TTCAGGGAAG	GACATCCAGA TGACCCAGTC ACCATCATCC CTTTCCGCAT CTGTCGGAGA TAGAGTGACT ATCACCTGCA GGGCTTCTCA AGGTATTTCC AACTACCTCG CCTGGTTCCA GCAAAAGCCA GGTAAAGCCC CAAAGAGCTT GATCTACGCC GCTTCTAGTC TGCAGAGTGG AGTTCCTAGT AAGTTCTCCG GCTCTGGCAG

항체	중쇄 가변 도메인 폴리뉴클레오티드 서열	경쇄 가변 도메인 폴리뉴클레오티드 서열
	GGTGACTATG ACAAGGGACA CATCCATATC CACCGCTTAT ATGGACCTGT CTCGACTGCG GTCTGATGAT ACAGCCGTTT ATTACTGCGC CAGAGACTAC AGCGGATGGA GCTTCGATTA TTGGGGGCAG GGTACTTTGG TCACAGTTTC AAGT (SEQ ID NO: 7)	TGGCACAGAT TTTACCTTGA CCATTTCCAG CCTGCAGTCT GAGGATTTCG CTACCTACTA TTGTCAGCAG TATGACAGCT ATCCCCCCAC ATTTGGGGGG GGCACTAAGG TGGAGATAAA ACGGACAGTG GCTGCCCCTT CTGTCTTTAT T (SEQ ID NO: 17)
HL161D	CAGCTGCAGT TGCAGGAGTC AGGCCCCGGT TTGGTTAAGC CTTCTGAAAC CCTTTCTCTC ACATGCACAG TATCCGGTGG CTCCATCTCC AGTTCAAGTT ACTACTGGGG ATGGATCCGG CAACCCCCAG GAAAAGGGCT GGAGTGGATT GGCAATATAT ATTACTCTGG GTCCACCTAT TACAACCCTT CCCTGATGAG TAGAGTGACC ATCAGCGTGG ACACAAGCAA AAACCAATTC AGCCTGAAGC TTTCTAGCGT GACCGCTGCC GACACAGCTG TCTATTACTG TGCCCGCCAG CTTAGTTATA ACTGGAATGA TAGGCTGTTT GATTACTGGG GCCAGGGGAC TCTCGTTACA GTCAGCAGC (SEQ ID NO: 9)	AGCTATGAGC TGACCCAGCC TCTGAGCGTA TCTGTCGCTC TCGGCCAGAC AGCCAGAATT ACCTGTGGCG GCAATAACAT AGGATCCAAA AATGTTCACT GGTATCAGCA AAAACCTGGC CAAGCTCCCG TGCTCGTGAT CTACCGGGAC TCTAACCGAC CCAGTGGAAT CCCCGAACGC TTTAGCGGTT CCAACTCTGG AAATACAGCT ACTCTGACTA TCTCCAGGGC TCAGGCCGGG GATGAGGCCG ATTACTACTG CCAGGTGTGG GACTCAAGCA CAGTGGTCTT CGGCGGAGGT ACCAAGTTGA CTGTTCTTGG GCAGCCAAAG GCCGCACCTT CAGTGACCCT G (SEQ ID NO: 19)

[0190]

[0191] [표 5]

[0192] 선택된 인간 FcRn 항체의 전장 중쇄 및 경쇄의 폴리뉴클레오타이드 서열

항체	중쇄 폴리뉴클레오티드 서열	경쇄 폴리뉴클레오티드 서열
HL161BKN	CAG CTG CTG CTG CAA GAA TCC GGC CCT GGC CTG GTG AAA CCC TCC GAG ACA CTG TCC CTG ACC TGC ACC GTG TCC GGC GGC TCC CTG TCC TCC AGC TTC TCC TAC TGG GTC TGG ATC CGG CAG CCC CCT GGC AAG GGC CTG GAA TGG ATC GGC ACC ATC TAC TAC TCC GGC AAC ACC TAC TAC AAC CCC AGC CTG AAG TCC CGG CTG ACC ATC TCC GTG GAC ACC TCC AAG AAC CAC TTC AGC CTG AAG CTG TCC TCC GTG ACC GCC GCT GAC ACC GCC GTG TAC TAC TGT GCC AGA AGG GCC GGC ATC CTG ACC GGC TAC CTG GAC TCT TGG GGC CAG GGC ACC CTG GTG	TCT TAC GTG CTG ACC CAG TCC CCC TCC GTG TCC GTG GCT CCT GGC CAG ACC GCC AGA ATC ACC TGT GGC GGC AAC AAC ATC GGC TCC AAG TCC GTG CAC TGG TAT CAG CAG AAG CCC GGC CAG GCC CCC GTG CTG GTG GTG TAC GAC GAC TCC GAC CGG CCC TCT GGC ATC CCT GAG CGG TTC

[0193]

[0194]

항체	중쇄 폴리뉴클레오티드 서열	경쇄 폴리뉴클레오티드 서열
	ACA GTG TCC TCC GCC TCC ACC AAG GGC CCC TCC GTG TTC CCT CTG GCC CCC TCC AGC AAG TCC ACC TCT GGC GGC ACC GCT GCC CTG GGC TGT CTG GTG AAA GAC TAC TTC CCC GAG CCC GTG ACC GTG TCC TGG AAC TCT GGC GCC CTG ACC TCC GGC GTG CAC ACC TTC CCT GCC GTG CTG CAG TCC TCC GGC CTG TAC TCC CTG TCC AGC GTG GTG ACC GTG CCC TCC AGC TCT CTG GGC ACC CAG ACC TAC ATC TGC AAC GTG AAC CAC AAG CCC TCC AAC ACC AAG GTG GAC AAG CGG GTG GAA CCC AAG TCC TGC GAC AAG ACC CAC ACC TGT CCC CCC TGT CCT GCC CCT GAA GCT GCT GGC GGC CCT AGC GTG TTC CTG TTC CCC CCA AAG CCC AAG GAC ACC CTG ATG ATC TCC CGG ACC CCC GAA GTG ACC TGC GTG GTG GTG GAC GTG TCC CAC GAG GAC CCT GAA GTG AAG TTC AAT TGG TAC GTG GAC GGC GTG GAA GTG CAC AAC GCC AAG ACC AAG CCC AGA GAG GAA CAG TAC AAC TCC ACC TAC CGG GTG GTG TCC GTG CTG ACC GTG CTG CAC CAG GAC TGG CTG AAC GGC AAA GAG TAC AAG TGC AAG GTC TCC AAC AAG GCC CTG CCT GCC CCC ATC GAA AAG ACC ATC TCC AAG GCC AAG GGC CAG CCC CGC GAG CCC CAG GTG TAC ACA CTG CCC CCT AGC CGG GAA GAG ATG ACC AAG AAC CAG GTG TCC CTG ACA TGC CTG GTG AAG GGC TTC TAC CCC TCC GAC ATT GCC GTG GAA TGG GAG TCC AAC GGC CAG CCC GAG AAC AAC TAC AAG ACC ACC CCC CCT GTG CTG GAC TCC GAC GGC TCA TTC TTC CTG TAC TCC AAG CTG ACC GTG GAC AAG TCC CGG TGG CAG CAG GGC AAC GTG TTC TCC TGC TCC GTG ATG CAC GAG GCC CTG CAC AAC CAC TAC ACC CAG AAG TCC CTG TCC CTG AGC CCC GGC (SEQ ID NO: 45)	TCC GCC TCC AAC TCC GGC AAC ACC GCC ACC CTG ACC ATC TCC AGA GTG GAA GCC GGC GAC GAG GCC GAC TAC TAC TGC CAA GTG TGG GAC TCC TCC TCC GAC CAC GTG GTG TTC GGC GGA GGC ACC AAG CTG ACC GTG CTG GGC CAG CCT AAG GCC GCT CCC TCC GTG ACC CTG TTC CCC CCA TCC TCC GAG GAA CTG CAG GCC AAC AAG GCC ACC CTG GTC TGC CTG ATC TCC GAC TTC TAC CCT GGC GCC GTG ACC GTG GCC TGG AAG GCC GAC AGC TCT CCT GTG AAG GCC GGC GTG GAA ACC ACC ACC CCC TCC AAG CAG TCC AAC AAC AAA TAC GCC GCC TCC TCC TAC CTG TCC CTG ACC CCC GAG CAG TGG AAG TCC CAC CGG TCC TAC AGC TGC CAA GTG ACA CAC GAG GGC TCC ACC GTG GAA AAG ACC GTG GCC CCT ACC GAG TGC TCC (SEQ ID NO: 47)
HL161ANS IgG1	ATGGGCTGGTCCTACATCATCCTGTTTCTGGT GGCCACCGCCGCCACCGTGCACTCC GAAGTGCAGCTGCTGGAATCCGGCGGAGGCC TGGTGCAGCCTGGCGGCTCTCTGAGACTGTCC TGCGCCGCCTCCGAGTTCACCTTCGGCAGCAG CGTGATGACCTGGGTCCGACAGGCTCCCGGC AAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGTGATCTCCG GCTCCGGCGGCTCCACCTACTACGCCGACTCT GTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACA ACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAA	ATGGGCTGGTCCTACA TCATCCTGTTTCTGGTG GCCACCGCCGCCACCG TGCACTCC TCTTACGTGCTGACCC AGCCCCCCTCCGTGTC TGTGGCTCCTGGCCAG ACCGCCAGAATCACCT GTGGCGGCTCAAACAT CGGCTCCACCTCCGTG

[0195]

항체	중쇄 폴리뉴클레오티드 서열	경쇄 폴리뉴클레오티드 서열
	CTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACT ACTGCGCCAAGACCCCCTGGTGGCTGCGGTCC CCCTTCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACCCT GGTGACAGTGTCCTCCGCCTCCACCAAGGGCC CCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCCTCCAGCAAG TCCACCTCTGGCGGCACCGCTGCCCTGGGCTG CCTGGTGAAAGACTACTTCCCCGAGCCCGTGA CCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCC GGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTC CTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGTGA CCGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCA ACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAACCCAA GTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCCT GTCCTGCCCCTGAAGCTGCTGGCGGCCCTAGC GTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACAC CCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCT GCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCC TGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGC GTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCA GAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGT GGTGTCTGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGT GTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAA AAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCC GCGAGCCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAG CCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCC CTGACCTGTCTGGTGAAAGGCTTCTACCCCTC CGACATTGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGC CAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCC CTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTG TACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGT GGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTG ATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCC AGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCTGAGTA TACTTAATTAACTGGGCCTCATGGGCCTTCCG CTCACTGCCCGCTTTCCAG (SEQ ID NO: 57)	CACTGGTATCAGCAGA AGCCCGGCCAGGCCCC CGTGCTGGTGGTGCAC GACGACTCCGACCGGC CTTCTGGCATCCCTGA GCGGTTCTCCGGCTCC AACTCCGGCAACACCG CCACCCTGACCATCTC CAGAGTGGAAGCCGGC GACGAGGCCGACTACT ACTGCCAAGTGCGAGA CTCCTCCTCCGACCAC GTGATCTTCGGCGGAG GCACCAAGCTGACCGT GCTGGGCCAGCCTAAG GCCGCTCCCTCCGTGA CCCTGTTCCCCCCATCC TCCGAGGAACTGCAGG CCAACAAGGCCACCCT GGTCTGCCTGATCTCC GACTTCTACCCTGGCG CCGTGACCGTGGCCTG GAAGGCCGACAGCTCT CCTGTGAAGGCCGGCG TGGAAACCACCACCCC CTCCAAGCAGTCCAAC AACAAATACGCCGCCT CCTCCTACCTGTCCCTG ACCCCCGAGCAGTGGA AGTCCCACCGGTCCTA CAGCTGCCAAGTGACA CACGAGGGCTCCACCG TGGAAAAGACCGTGGC CCCTACCGAGTGCTCC TGA (SEQ ID NO: 58)
HL161 ANS IgG4	ATGGGCTGGTCCTACATCATCCTGTTTCTGGT GGCTACCGCCGCCACCGTGCATTCT GAAGTTCAGCTGTTGGAGTCTGGCGGCGGATT GGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGTCTT GCGCCGCCTCTGAGTTCACCTTCGGCTCCTCT GTGATGACCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCA AAGGACTGGAATGGGTGTCCGTGATCTCTGG CTCTGGCGGCTCTACCTACTACGCCGATTCTG TGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAA CTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACT	ATGGGCTGGTCCTACA TCATCCTGTTTCTGGTG GCCACCGCCGCCACCG TGCACTCC TCTTACGTGCTGACCC AGCCCCCCTCCGTGTC TGTGGCTCCTGGCCAG ACCGCCAGAATCACCT GTGGCGGCTCAAACAT CGGCTCCACCTCCGTG

항체	중쇄 폴리뉴클레오티드 서열	경쇄 폴리뉴클레오티드 서열
	CCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA TTGTGCTAAGACCCCTTGGTGGCTGCGGTCCC CTTTCTTTGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTG GTCACCGTGTCCTCTGCTTCTACAAAGGGCCC CTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTGCTCTAGATC CACCTCCGAGTCTACCGCTGCTCTGGGCTGTC TGGTCAAGGACTACTTTCCTGAGCCTGTGACC GTGTCTTGGAACTCTGGTGCTCTGACCTCCGG CGTGCACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCT CCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACC GTGCCTTCTAGCTCTCTGGGCACCAAGACCTA CACCTGTAACGTGGACCACAAGCCTTCCAAC ACCAAGGTGGACAAGCGCGTGGAATCTAAGT ACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCA GAATTCCTCGGCGGACCCTCCGTGTTCCTGTT TCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCT CTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG GATGTGTCTCAAGAGGACCCCGAGGTGCAGT TCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCA CAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAG TTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCTGTGCT GACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGC AAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCC AAGGCTAAGGGCCAGCCTCGGGAACCTCAGG TTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAAT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTC GTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGACATTGCCGT GGAATGGGAGTCTAACGGCCAGCCAGAGAAC AACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACTC CGACGGCTCTTTCTTCCTGTATTCTCGCCTGAC CGTGGACAAGTCTCGGTGGCAAGAGGGCAAC GTGTTCTCCTGTTCTGTGATGCACGAGGCCCT GCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTC TGTCC CTG GGC TAATGA (SEQ ID NO: 59)	CACTGGTATCAGCAGA AGCCCGGCCAGGCCCC CGTGCTGGTGGTGCAC GACGACTCCGACCGGC CTTCTGGCATCCCTGA GCGGTTCTCCGGCTCC AACTCCGGCAACACCG CCACCCTGACCATCTC CAGAGTGGAAGCCGGC GACGAGGCCGACTACT ACTGCCAAGTGCGAGA CTCCTCCTCCGACCAC GTGATCTTCGGCGGAG GCACCAAGCTGACCGT GCTGGGCCAGCCTAAG GCCGCTCCCTCCGTGA CCCTGTTCCCCCCATCC TCCGAGGAACTGCAGG CCAACAAGGCCACCCT GGTCTGCCTGATCTCC GACTTCTACCCTGGCG CCGTGACCGTGGCCTG GAAGGCCGACAGCTCT CCTGTGAAGGCCGGCG TGGAAACCACCACCCC CTCCAAGCAGTCCAAC AACAAATACGCCGCCT CCTCCTACCTGTCCCTG ACCCCCGAGCAGTGGA AGTCCCACCGGTCCTA CAGCTGCCAAGTGACA CACGAGGGCTCCACCG TGGAAAAGACCGTGGC CCCTACCGAGTGCTCC TGA (SEQ ID NO: 60)

[0196]

[0197] 여기에서 사용된 "재조합 벡터"라는 용어는 적합한 숙주 세포에서 관심 단백질을 발현할 수 있는 발현 벡터를 지칭한다. 이 용어는 핵산 삽입물을 발현하도록 작동 가능하게 연결된 필수 조절 요소를 포함하는 DNA 구조물을 포괄한다.여기에서 사용된 "작동 가능하게 연결된"이라는 용어는 일반적인 기능을 수행하도록 관심 단백질을 암호화하는 핵산 서열과 기능적으로 연결된 핵산 발현 조절 서열을 지칭한다. 재조합 벡터와의 작동 가능 연결은 당업계에 잘 알려진 유전자 재조합 기술을 사용하여 수행될 수 있으며, 부위 특이적 DNA 절단 및 연결은 당업계에 일반적으로 알려진 효소를 사용하여 쉽게 수행될 수 있다.적합한 발현 벡터는 프로모터, 오퍼레이터, 개시 코돈, 종결 코돈, 폴리아데닐화 신호, 및 인핸서와 같은 발현 조절 요소뿐만 아니라 막 표적화 또는 분비를 위한 신호 서열을 포함할 수 있다. 개시 코돈과 종결 코돈은 일반적으로 면역원성 표적 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열의 일부로 간주되며, 유전자 구조물이 투여된 개체에서 기능하기 위해 필요하며, 코딩 서열과 프레임 내에 있어야 한다. 프로모터는 일반적으로 구성적이거나 유도적일 수 있다. 원핵생물 프로모터에는 lac, tac, T3 및 T7 프로모터가 포함되나 이에 한정되지 않는다. 진핵생물 프로모터에는 시미안 바이러스 40(SV40) 프로모터, 마우스 유선 종양 바이러스(MMTV) 프로모터, 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 프로모터(예: HIV 장단말 반복(LTR) 프로모터), 몰로니 바이러스 프로모터, 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로모터, 엡스타인 바 바이러스(EBV) 프로모터, 루스 사코마 바이러스(RSV) 프로모터뿐만 아니라 인간 β-액틴, 인간 헤모글로빈, 인간 근육 크레아틴, 및 인간 메탈로티오네인과 같은 인간 유전자에서 유래한 프로모터가 포함되나 이에 한정되지 않는다. 발현 벡터는 벡터를 포함하는 숙주 세포의 선택을 허용하는 선택 마커를 포함할 수 있다. 약물 저항성, 영양 요구, 독성 물질에 대한 저항성, 또는 표면 단백질의 발현과 같은 선택 가능한 표현형을 부여하는 제품을 코딩하는 유전자가 일반적인 선택 마커로 사용될 수 있다. 선택 마커를 발현하는 세포만이 선택제가 처리된 환경에서 생존하므로, 형질전환된 세포를 선택할 수 있다. 또한, 복제 가능한 발현 벡터는 복제 기점, 즉 복제를 시작하는 특정 핵산 서열을 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 재조합 발현 벡터에는 플라스미드, 바이러스, 및 코스미드와 같은 다양한 벡터가 포함된다. 재조합 벡터의 종류는 제한되지 않으며, 재조합 벡터는 원핵생물 및 진핵생

물 세포와 같은 다양한 숙주 세포에서 원하는 유전자를 발현하고 원하는 단백질을 생성하는 기능을 할 수 있다. 일부 구체예에서, 강한 활성을 나타내는 프로모터와 함께 강한 발현 능력을 가지며 천연 단백질과 유사한 외래 단백질을 대량으로 생산할 수 있는 벡터가 사용된다.

[0198] 항-FcRn 항체 또는 그 항원 결합 단편을 발현하기 위해 다양한 발현 숙주/벡터 조합이 사용될 수 있다. 예를 들어, 진핵생물 숙주에 적합한 발현 벡터에는 SV40, 소 유두종 바이러스, 아데노바이러스, 아데노-연관 바이러스, 사이토메갈로바이러스, 및 레트로바이러스가 포함되나 이에 한정되지 않는다. 세균 숙주에 사용될 수 있는 발현 벡터에는 pET, pRSET, pBluescript, pGEX2T, pUC, col E1, pCR1, pBR322, pMB9 및 이들의 유도체와 같은 세균 플라스미드, RP4와 같이 더 넓은 숙주 범위를 갖는 플라스미드, gt10, gt11 및 NM989와 같은 다양한 파지 람다 유도체로 대표되는 파지 DNA, 및 M13 및 섬유상 단일 가닥 DNA 파지와 같은 기타 DNA 파지가 포함된다. 효모 세포에 유용한 발현 벡터에는 2 μm 플라스미드 및 그 유도체가 포함된다. 곤충 세포에 유용한 벡터는 pVL941이다.

[0199] 일부 구체예에서, 재조합 벡터는 숙주 세포에 도입되어 형질전환체를 형성한다. 사용에 적합한 숙주 세포에는 대장균(E. coli), 고초균(Bacillus subtilis), 스트렙토마이세스 속(Streptomyces sp.), 슈도모나스 속(Pseudomonas sp.), 프로테우스 미라빌리스(Proteus mirabilis), 및 포도상구균 속(Staphylococcus sp.)과 같은 원핵생물 세포, 아스페르길루스 속(Aspergillus sp.)과 같은 곰팡이, 피키아 파스토리스(Pichia pastoris), 사카로마이세스 세레비시아에(Saccharomyces cerevisiae), 쉬조사카로마이세스 속(Schizosaccharomyces sp.), 및 뉴로스포라 크라사(Neurospora crassa)와 같은 효모, 그리고 곤충 세포와 같은 하위 진핵생물 세포 및 기타 상위 진핵생물 세포와 같은 진핵생물 세포가 포함된다.

[0200] 일부 구체예에서, 숙주 세포는 식물 또는 동물(예를 들어, 포유류)에서 유래하며, 그 예로는 원숭이 신장 세포(COS7), NSO 세포, SP2/0, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포, W138, 아기 햄스터 신장(BHK) 세포, MDCK, 골수종 세포, HuT 78 세포, 및 HEK293 세포가 포함되나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, CHO 세포가 사용된다.

[0201] 숙주 세포로의 형질감염 또는 형질전환은 핵산을 생물체, 세포, 조직, 또는 기관에 도입할 수 있는 모든 방법을 포함하며, 당업계에 알려진 바와 같이 숙주 세포의 종류에 따라 선택된 적합한 표준 기술을 사용하여 수행될 수 있다. 방법에는 전기천공, 원형질체 융합, 인산칼슘($CaPO_4$) 침전, 염화칼슘($CaCl_2$) 침전, 탄화규소 섬유와의 교반, 및 아그로박테리움-, PEG-, 덱스트란 황산염-, 리포펙타민-, 및 건조/억제-매개 형질전환이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

[0202] 항-FcRn 항체 또는 항원 결합 단편은 재조합 벡터를 포함하는 형질전환체를 영양 배지에서 배양함으로써 대량으로 생산될 수 있으며, 사용되는 배지 및 배양 조건은 숙주 세포의 종류에 따라 선택될 수 있다. 배양 중에는 온도, 배지의 pH, 및 배양 시간과 같은 조건이 세포 성장과 단백질의 대량 생산에 적합하도록 제어될 수 있다. 여기에 설명된 재조합 방법으로 생산된 항체 또는 항원 결합 단편은 배지 또는 세포 용해물에서 수집될 수 있으며, 통상적인 생화학적 분리 기술(Sambrook 등, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, nd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989); Deuscher, Guide to Protein Purification Methods Enzymology, Vol. 182. Academic Press. Inc., San Diego, CA (1990))에 의해 분리 및 정제될 수 있다. 이러한 기술에는 전기영동, 원심분리, 겔 여과, 침전, 투석, 크로마토그래피(예를 들어, 이온 교환 크로마토그래피, 친화 크로마토그래피, 면역흡착 크로마토그래피, 크기 배제 크로마토그래피 등), 등전점 초점, 및 이들의 다양한 변형 및 조합이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 단백질 A를 사용하여 분리 및 정제된다.

[0203] **실시예**

[0204] 이하에서, 본 개시물은 예시를 참조하여 더욱 상세히 설명될 것이다. 당업자에게 명백하듯이, 이러한 예시는 단지 설명 목적일 뿐이며 본 개시물의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않는다.

[0205] **실시예 1: 그레이브스병에서의 바토클리맙 치료의 임상 연구**

[0206] 본 예시는 그레이브스병에서 바토클리맙 치료의 2상, 개방형 시험을 설명한다. 임상 시험의 개략도는 그림 1에 나타나 있다. 피험자는 항갑상선 약물(ATD)의 안정된 용량을 받고 있는 경우 선별되고 등록된다. 피험자는 12주 동안 매주 680 mg의 바토클리맙을 피하 주사로 받고, 이어서 12주 동안 매주 340 mg의 바토클리맙을 피하 주사로 받는다. 치료 기간 동안 정상 갑상선 기능을 달성하고 유지하기 위해 ATD 용량 조정이 이루어질 수 있다.

[0207] 시험의 1차 엔드포인트는 시험 시작 시 투여된 용량(기초 ATD 용량)과 비교하여 ATD 용량 증가 없이 24주차에

유리 트리요도티로닌(FT3) 및 유리 티록신(FT4)의 정상화를 달성하거나 FT3 및/또는 FT4가 정상 하한(LLN) 미만인 참가자의 비율이다.

[0208] 2차 엔드포인트에는 24주차에 기초 ATD 용량의 50% 미만으로 FT3 및 FT4의 정상화를 달성한 참가자의 비율과 ATD 치료를 중단하고 FT3 및 FT4의 정상화를 달성하거나 FT3 및/또는 FT4가 LLN 미만인 참가자의 비율이 포함된다.

[0209] **포함 기준:**

[0210] · 선별 방문에서 자극성 갑상선 자극 호르몬 수용체 항체(TSH-R-Ab) 수준의 상승(즉, 표본 대 기준 비율 > 140%)의 존재로 문서화된 혈청학적으로 확인된 그레이브스병(GD)을 가짐.

[0211] · 선별 방문에서 다음 실험실 수치로 GD로 인한 활동성 갑상선 기능 항진증을 가짐:

[0212] o TSH < LLN

[0213] o FT3 > 정상 상한(ULN) 및 ≤5 x ULN(즉, 5배 ULN)

[0214] o FT4 > ULN 및 ≤5 * ULN

[0215] 참고: 선별 방문에서 T3 갑상선 중독증(즉, TSH < ULN, FT3 > ULN 및 ≤5× ULN, 그러나 FT4는 정상 범위 내)을 가진 참가자는 혈청학적으로 GD가 확인된 경우 등록될 수 있음.

[0216] · 선별 방문 전 ≥12주 동안 ATD를 복용했음. 시작 총 일일 ATD 용량이 메티마졸 또는 카르비마졸 ≥20 mg, 또는 프로필티오우라실 ≥200 mg이었으며, 현재 총 일일 용량이 메티마졸 또는 카르비마졸 ≥10 mg, 또는 프로필티오우라실 ≥100 mg으로 치료받고 있음.

[0217] · 연구 치료 및 시험 일정의 모든 측면을 준수할 수 있는 서면 동의를 제공할 의지와 능력이 있음.

[0218] **제외 기준:**

[0219] · GD로 인한 것이 아닌 갑상선 기능 항진증의 병력(예: 독성 선종 또는 독성 다결절성 갑상선종), 및/또는 갑상선 폭풍의 병력 또는 존재.

[0220] · 방사성 요오드 갑상선 수술로 치료받은 병력.

[0221] · 선별 방문에서 총 면역글로불린 G(IgG) 수준 <6 그램/리터(g/L).

[0222] · 선별 방문에서 알부민 수준 <3.5 그램/데시리터(g/dL) (<35 g/L).

[0223] · 선별 방문에서 절대 호중구 수 <1000 세포/입방 밀리미터(cells/mm^3).

[0224] **실시예 2: 그레이브스병 치료를 위한 HL161-ANS**

[0225] 그레이브스병 환자에서 HL161ANS에 대한 연구는 예시 1에 제공된 연구에 따라 설계될 것이다. 피험자는 여기에 개시된 용량 regimen 중 하나를 받으며, 예를 들어, 12주 동안 매주 300 mg HL161ANS를 피하로 1회 또는 12주 동안 매주 600 mg HL161ANS를 피하로 1회 받는다. 피험자는 또한 12주 동안 매주 300 mg HL161ANS를 피하로 1회 받은 후 12주 동안 매주 600 mg HL161ANS를 피하로 1회 받을 수 있다.

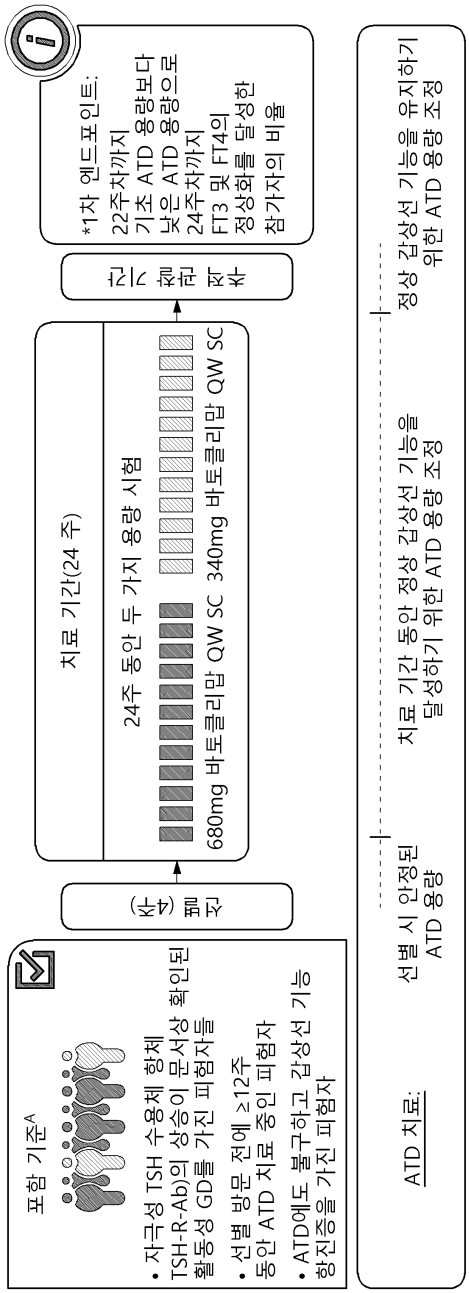
[0226] 측정될 1차 엔드포인트에는 시험 시작 시 투여된 용량(기초 ATD 용량)과 비교하여 ATD 용량 증가 없이 24주차에 유리 트리요도티로닌(FT3) 및 유리 티록신(FT4)의 정상화를 달성하거나 FT3 및/또는 FT4가 정상 하한(LLN) 미만인 참가자의 비율이 포함된다. 2차 엔드포인트에는 24주차에 기초 ATD 용량의 50% 미만으로 FT3 및 FT4의 정상화를 달성한 참가자의 비율과 ATD 치료를 중단하고 FT3 및 FT4의 정상화를 달성하거나 FT3 및/또는 FT4가 LLN 미만인 참가자의 비율이 포함된다.

[0227] 사용될 포함 기준은 실시예 1에 개시된 것과 동일하다

[0228] 본 개시물이 특정 특징을 참조하여 상세히 설명되었지만, 당업자에게 명백하듯이, 이 설명은 단지 예시 목적일 뿐이며 본 개시물의 범위를 제한하지 않는다. 따라서, 본 개시물의 실질적인 범위는 첨부된 청구범위 및 그 등가물에 의해 정의될 것이다.

도면

도면1


포함 기준A
• 자극성 TSH 수용체 항체 TSH-R-Ab)의 상승이 문서상 확인된 활동성 GD를 가진 피험자들
• 선별 방문 전에 ≥12주 동안 ATD 치료 중인 피험자
• ATD에도 불구하고 갑상선 기능 항진증을 가진 피험자
선별 (4주)
치료 기간(24 주)
24주 동안 두 가지 용량 시험
680mg 바토클리맙 QW SC
340mg 바토클리맙 QW SC
추적 관찰 기간
*1차 엔드포인트:
22주차까지
기초 ATD 용량보다
낮은 ATD 용량으로
24주차까지
FT3 및 FT4의
정상화를 달성한
참가자의 비율
ATD 치료:
선별 시 안정된
ATD 용량
치료 기간 동안 정상 갑상선 기능을
달성하기 위한 ATD 용량 조정
정상 갑상선 기능을 유지하기
위한 ATD 용량 조정

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.