(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0039391
(43) 공개일자 2025년03월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7004232
(22) 출원일자(국제) 2023년07월13일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년02월10일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/069483
(87) 국제공개번호 WO 2024/013300
국제공개일자 2024년01월18일
(30) 우선권주장
63/368,428 2022년07월14일 미국(US)

(71) 출원인
아르제넥스 비브이
벨기에, 쥬에나르드 9052, 인더스트리파크 7
(72) 발명자
반 더 왈러, 잉게
벨기에, 쥬에나르드 9052, 인더스트리파크 7, 아르제넥스 비브이 씨/오
로세뉴, 스테판
벨기에, 쥬에나르드 9052, 인더스트리파크 7, 아르제넥스 비브이 씨/오
(74) 대리인
이원희

전체 청구항 수 : 총 107 항

(54) 발명의 명칭 **다초점성 운동신경병증(MMN) 치료를 위한 투여 용법**

(57) 요 약

C2의 C2b 부분에 특이적으로 결합하는 항체를 사용하여 다초점성 운동 신경병증(MMN)을 치료하는 방법 및 투여 용법을 제공한다.

(52) CPC특허분류
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 25/02 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

필요로 하는 대상체에서 다초점성 운동신경병증(multifocal motor neuropathy, MMN)을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 보체성분 2(C2) 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 C2 억제제는 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 C2 억제제는 5mg/kg내지 60mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C2 억제제는 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg, 또는 80 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C2 억제제는 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg 또는 60 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 C2 억제제는 500 mg 내지 1500 mg의 고정 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 C2 억제제는 1200 mg의 고정 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C2 억제제는 정맥으로 투여되는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C2 억제제는 피하로 투여되는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C2 억제제는 1주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C2 억제제는 2주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C2 억제제는 4주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C2 억제제는 8주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C2 억제제는 1주마다 1회, 2주마다 1회, 또는 4주마다 1회 5 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C2 억제제는 1주마다 1회, 2주마다 1회, 또는 4주마다 1회 10 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C2 억제제는 1주마다 1회, 2주마다 1회, 또는 4주마다 1회 15 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C2 억제제는 1주마다 1회, 2주마다 1회, 또는 4주마다 1회 30 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C2 억제제는 1주마다 1회, 2주마다 1회, 또는 4주마다 1회 60 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C2 억제제는 상기 대상체의 혈액 내 유리 C2 수준을 임계 수준 이하로 낮추는 로딩 용법(loading regimen)에 따라 투여되는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 로딩 용법에 따른 이은 유지 용법(maintenance regimen)을 더 포함하고, 여기서 유지 용법은 상기 대상체의 혈액 내 유리 C2 수준을 임계 수준 또는 그 이하로 유지하기 위한 투여를 포함하는 것인, 방법.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, 상기 임계 수준은 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 또는 0.8 μg/mL인, 방법.

청구항 22

제19항 또는 제20항에 있어서, 상기 임계 수준은 상기 대상체의 유리 C2의 기준선 수준의 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20%인, 방법.

청구항 23

제19항 또는 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 로딩 용법은 단일 초기 투여에 이어서 1회 이상의 후속 투여인, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 1회 이상의 후속 투여의 각각은 단일 초기 투여보다 낮은 양의 투여인, 방법.

청구항 25

제23항 또는 24항에 있어서, 상기 단일 초기 투여 후에 1, 2, 3, 4, 5 또는 6회의 후속 투여가 이어지는, 방법.

청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 후속 투여는 1주마다 1회 또는 2주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 27

제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단일 초기 투여 후에 4회의 후속 투여가 이어지고, 여기서 후속 투여는 1마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 28

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 첫 번째 후속 투여는 단일 초기 투여 후 1주일 후에 투여되는, 방법.

청구항 29

제23항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단일 초기 투여는 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg로 투여되는, 방법.

청구항 30

제23항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단일 초기 투여는 10 mg/kg 내지 60 mg/kg로 투여되는, 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 단일 초기 투여는 15 mg/kg로 투여되는, 방법.

청구항 32

제30항에 있어서, 상기 단일 초기 투여는 30 mg/kg로 투여되는, 방법.

청구항 33

제30항에 있어서, 상기 단일 초기 투여는 60 mg/kg로 투여되는, 방법.

청구항 34

제23항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단일 초기 투여는 500 mg/kg 내지 1500 mg/kg의 고정 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 단일 초기 투여는 1200 mg/kg의 고정 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 36

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 후속 투여는 각각 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 37

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 후속 투여는 각각 5 mg/kg 내지 60 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 후속 투여는 각각 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg, 또는 80 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 후속 투여는 각각 5 mg/kg의 고정 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 40

제38항에 있어서, 상기 후속 투여는 각각 10 mg/kg의 고정 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 41

제38항에 있어서, 상기 후속 투여는 각각 30 mg/kg의 고정 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 42

제23항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 후속 투여는 각각 500 mg/kg 내지 1500 mg/kg의 고정 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 후속 투여는 각각 1200 mg/kg의 고정 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 44

제23항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단일 초기 투여는 15 mg/kg, 상기 후속 투여는 각각 5 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 45

제23항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단일 초기 투여는 30 mg/kg, 상기 후속 투여는 각각 10 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 46

제23항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단일 초기 투여는 60 mg/kg, 상기 후속 투여는 각각 30 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 47

제19항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 로딩 용법은 정맥으로 투여되는, 방법.

청구항 48

제19항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 로딩 용법은 피하로 투여되는, 방법.

청구항 49

제19항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 로딩 용법은 정맥으로 투여되는, 방법.

청구항 50

제19항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 로딩 요법은 1, 2, 3, 4 또는 5주 내에 유리 C2 수준을 임계 수준 이하로 감소시키는, 방법.

청구항 51

제20항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 용법은 0.1 내지 100 mg/kg의 용량을 1주마다, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 7주마다 또는 8주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 52

제20항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 용법은 1주마다 1회 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 53

제20항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 용법은 2주마다 1회 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 유지 용법은 2주마다 1회 10 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 55

제53항에 있어서, 상기 유지 용법은 2주마다 1회 30 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 56

제20항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 용법은3주마다 1회 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 57

제20항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 용법은4주마다 1회 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 상기 유지 용법은 4주마다 1회 5 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 59

제20항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 용법은5주마다 1회 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 60

제20항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 용법은6주마다 1회 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 61

제20항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 용법은 7주마다 1회 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 62

제20항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 용법은8주마다 1회 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 63

제20항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 용법은1주마다, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 7주마다 또는 8주마다 1회 500mg 내지 1500mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 후속 용량은 각각 1200mg의 고정 용량인, 방법.

청구항 65

제20항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 용법은 상기 로딩 용법 후에 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주 또는 8주에투여되는, 방법.

청구항 66

제20항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 용법은 상기 대상체의 혈액 중의 유리 C2 수준이 임계 수준을 초과하면 투여되는, 방법.

청구항 67

제20항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 용법은 정맥으로 투여되는, 방법.

청구항 68

제20항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 용법은 피하로 투여되는, 방법.

청구항 69

제20항에 있어서,

상기 로딩 요법은:

1 5mg/kg의 단일 초기 투여; 및

단일 초기 투여의 1주 후에 시작하여 1주마다 1회 투여되는 각각 5 mg/kg인, 4회의 후속 투여이고; 그리고

상기 유지 용법은:

4주마다 1회 투여되는 5 mg/kg의 투여인, 방법.

청구항 70

제20항에 있어서,

상기 로딩 용법은:

30 mg/kg의 단일 초기 투여; 및

단일 초기 투여의 1주 후에 시작하여 각각 10 mg/kg을 1주마다 1회 투여하는, 4회의 후속 투여이고; 그리고

상기 유지 용법은:

2주마다 1회 투여되는 10 mg/kg의 투여인, 방법.

청구항 71

제20항에 있어서,

상기 로딩 용법은:

60 mg/kg의 단일 초기 투여; 및

단일 초기 투여의 1주 후에 시작하여 1주마다 1회 투여되는 각각 30 mg/kg인, 4회의 후속 투여; 그리고

상기 유지 용법은:

2주마다 1회 투여되는 30 mg/kg의 투여인, 방법.

청구항 72

제69항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 용법은 상기 로딩 용법의 마지막 후속 투여의 1주 후에 시작하는, 방법.

청구항 73

제69항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 용법은 상기 로딩 용법의 마지막 후속 투여의 2주 후에 시작하는, 방법.

청구항 74

제20항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 로딩 용법은 정맥으로 투여되고, 상기 유지 용법은 피하로 투여되는, 방법.

청구항 75

제20항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 로딩 용법은 피하로 투여되고, 상기 유지 용법은 정맥으로 투여되는, 방법.

청구항 76

제20항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 로딩 용법 및 상기 유지 용법은 정맥으로 투여되는, 방법.

청구항 77

제20항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 로딩 용법 및 상기 유지 용법은 피하로 투여되는, 방법.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체의 운동 강도(motor strength)는, 정맥 면역글로불린(IVIg)을 사용한 표준 치료(standard-of-care treatment)를 받는 대상체의 운동 강도 및/또는 대상체의 감각 증상에 비해 개선되는, 방법.

청구항 79

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는, 상기 대상체의 혈액 중의 유리 C2 수준의 기준선에 비하여, 상기 C2 억제제 투여 후 상기 대상체의 혈액 중의 유리 C2 수준의 감소를 나타내는, 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 상기 대상체의 혈액 중의 유리 C2 수준은, 상기 대상체의 혈액 중의 유리 C2 수준의 기준선에 비하여 적어도 약 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99 % 만큼 감소하는, 방법.

청구항 81

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에게 추가 치료제를 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 82

제81항에 있어서, 상기 추가 치료제는 IVIg인, 방법.

청구항 83

제81항에 있어서, 상기 추가 치료제는 리툭시맙(rituximab), 에쿨리주맙(eculizumab), 사이클로포스파마이드

(cyclophosphamide) 또는 미코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil)인, 방법.

청구항 84

제82항에 있어서, 상기 IVIg는 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 또는 5주마다 1회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 85

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 검출 가능한 기준선 혈청 수준의 항-갱글리오사이드 IgM 항체(anti-ganglioside IgM antibody)를 갖는, 방법.

청구항 86

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 IVIg로 치료받은 적이 있는, 방법.

청구항 87

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 IVIg로 안정화된 적이 있는, 방법.

청구항 88

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 IVIg에 의존적인, 방법.

청구항 89

제1항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 IVIg를 동시에 투여받지 않는, 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 상기 대상체는 상기 C2 억제제 투여 후 IVIg 재치료를 필요로 하지 않는, 방법.

청구항 91

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C2 억제제의 투여는 IVIg 재치료 시간을 증가시키는, 방법.

청구항 92

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는, 상기 대상체의 기준선 변형된 의학 연구 위원회(modified Medical Research Council, mMRC) 점수에 비하여, 상기 C2 억제제 투여 후 mMRC 점수에서의 증가를 나타내는, 방법.

청구항 93

제92항에 있어서, 상기 mMRC 점수는 mMRC-10 합계 점수 또는 mMRC-14 합계 점수인, 방법.

청구항 94

제1항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는, 상기 대상체의 기준선 그립 강도(grip strength)에 비하여, 상기 C2 억제제의 투여 후 향상된 그립 강도를 나타내는, 방법.

청구항 95

제1항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는, 상기 대상체의 기준 MMN-라쉬 기반 전반적 장애 점수(MMN Rasch-built Overall Disability Scale, MMN-RODS)에 비하여, C2 억제제 투여 후 MMN-RODS 점수에서의 증가를 나타내는, 방법.

청구항 96

제1항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C2 억제제는 C2에 특이적으로 결합하는 항체인, 방법.

청구항 97

제1항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C2 억제제는 C2b에 특이적으로 결합하는 항체인, 방법.

청구항 98

제96항 또는 제97항에 있어서, 상기 항체는

SEQ ID NO: 7로 표시되는 VH 아미노산 서열의 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 또는 CDRH1, CDRH2 또는 CDRH3 아미노산 서열 중 하나에서 1 내지 5개의 아미노산 변화를 포함하는 이의 변이체; 및/또는

SEQ ID NO: 8로 표시되는 VL 아미노산 서열의 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL), 또는 CDRL1, CDRL2 또는 CDRL3 아미노산 서열 중 하나에서 1 내지 5개의 아미노산 변화를 포함하는 이의 변이체를 포함하는, 방법.

청구항 99

제96항 또는 제97항에 있어서,

(a) 각각 다음의 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는, 상기 VH:

서열번호 1 또는 1 내지 5개 아미노산 변화를 포함하는 이의 변이체,

서열번호 2 또는 1 내지 5개 아미노산 변화를 포함하는 이의 변이체, 및

서열번호 3 또는 1 내지 5개 아미노산 변화를 포함하는 이의 변이체; 및/또는

(b) 각각 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는, 상기 VL:

서열번호 4 또는 1 내지 5개 아미노산 변화를 포함하는 이의 변이체,

서열번호 5 또는 1 내지 5개 아미노산 변화를 포함하는 이의 변이체, 및

서열번호 6, 또는 1 내지 5개의 아미노산 변화를 포함하는 이의 변이체.

청구항 100

제99항에 있어서, 상기 항체는 각각 서열번호 1, 2, 3, 4, 5 및 6로 표시되는 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 101

제96항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는:

서열번호 7로 표시되는 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및/또는

서열번호 8로 표시되는 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는, 방법.

청구항 102

제96항 또는 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 서열번호 7로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 8로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는, 방법.

청구항 103

제96항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 서열번호 9로 표시되는 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 서열번호 10로 표시되는 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 104

제96항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 서열번호 9로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 105

다초점성 운동신경병증 치료에 사용하기 위한 C2 억제제로서, 상기 치료는 제1항 내지 제104항 중 어느 한 항에 따른 방법에 따라 수행되는, C2 억제제.

청구항 106

다초점성 운동신경병증 치료를 위한 약물의 제조에 사용되는 C2 억제제로서, 상기 치료는 제1항 내지 제105항 중 어느 한 항에 따른 방법에 따라 수행되는, C2 억제제.

청구항 107

다초점성 운동신경병증 치료를 위한 C2 억제제의 용도로서, 상기 치료는 제1항 내지 제106항 중 어느 한 항에

따른 방법에 따라 수행되는, 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 공개는 보체성분 2(C2) 억제제로 MMN을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또한, MMN이 있는 대상체의 혈액 내 유리 C2 수준을 빠르게 감소시키는 C2 억제제를 투여하기 위한 특정 투여 용법이 제공된다.

[0002] **참조에 의한 통합**

[0003] 상기에 인용된 모든 특허 및 비특허 문헌은 본 명세서에 그 전문이 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0004] 다초점 운동신경병증(MMN)은 주로 손, 팔뚝, 하퇴(lower legs)의 점진적인 근력 약화를 수반하는 드문 만성 면역 매개 신경병증이다. 임상적으로 2개 이상의 신경을 포함하는 점진적인 비대칭적 약화와 부분적인 운동 전도 차단이 특징이다. MMN의 추정 유병률은 100,000 명당 0.6~2명이며 일반적으로 비대칭 상지 순수 운동 신경병증(asymmetrical upper limb pure motor neuropathy)으로 나타난다. 상지와 하지 운동 뉴런 경로에 모두 영향을 미치는 근위축성 측색 경화증(ALS)과 달리, MMN은 하지 운동 뉴런 경로, 특히 하지 운동 뉴런에서 나오는 말초 신경에만 영향을 미친다. 이 질병의 특징은 다초점 운동 전도 차단, 즉 축삭을 따라 활동 전위의 전파가 손상된다는 것이며, 환자는 종종 갱글리오사이드 GM1(모노시알로테트라헥소실-갱글리오사이드, monosialotetrahexosyl-ganglioside)에 대한 면역글로불린 M(immunoglobulin M, IgM) 항체의 혈청 수치가 높다. GM1은 신경계에서 뉴런, 특히 랑비에르 노드(nodes of Ranvier)와 슈반 세포(Schwann cells) 주변에서 널리 발현된다. 현재 널리 알려진 견해는 GM1 항체가 랑비에르 노드의 축삭을 표적으로 삼는다는 것이다. 이는 축삭-슈반 세포 상호작용을 방해하여 노드가 넓어지고 축삭에 직접적인 손상을 일으키는 것으로 여겨진다.

[0005] IgM 항-갱글리오사이드 GM1(항-GM1) 항체의 존재 및 역가(MMN 환자의 약 40%에서 관찰됨)와 보체 활성화 특성은, 약화 및 축삭 손상과 같은 임상적 특징과 상관관계가 있다. 이러한 항-GM1 항체가 GM1에 결합하면 고전적인 보체 경로(classical complement pathway)가 활성화되고 그에 따라 막 공격 복합체(membrane attack complex, MAC)가 축적된다. 결과적으로 이 MAC 축적은 슈반 세포-축삭막 접합부의 파괴, 이온 채널 클러스터링의 변위, (파라)노달 영역((para)nodal regions)에서 막 무결성의 교란을 초래하여 탈수초화를 발생시킨다. 이러한 결과는 보체가 MMN의 발병 기전에서 중요한 역할을 하며 보체 활성화의 억제가 이 질병에서 새로운 치료 옵션을 제공할 수 있음을 시사한다.

[0006] 현재 고용량 IV 면역글로불린(IVIg) 치료는 MMN에 대해 유일하게 승인된 치료법이다. IVIg 치료는 종종 근력을 개선하지만, MMN 증상을 줄이는 IVIg의 효능은 수년 후 감소하며 많은 수의 환자가 진행성 신경학적 결손(progressive neurological deficits)을 보고한다. IVIg로 치료하더라도, 지속적인 축삭 변성으로 인해 MMN 관련 장애는 계속 진행된다.

[0007] 따라서 MMN 치료를 위한 효과적인 치료 옵션에 대해, 여전히 충족되지 않은 의학적 요구가 남아 있다.

발명의 내용

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0008] **요약**

[0009] 본 공개는 보체성분 2(C2) 억제제로 MMN을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또한, MMN이 있는 대상체의 혈액 내 유리 C2 수준을 빠르게 감소시키는 C2 억제제를 투여하기 위한 특정 투여 용법이 제공된다.

[0010] 일 실시양태에서, 투여 용법은 대상체의 유리 C2를 빠르게 감소시키는 로딩 용법과, 이후 대상체의 감소된 유리 C2 수준을 유지하는 유지 용법을 포함한다.

[0011] 일 측면에서, 본 발명은 다초점성 운동 신경병증(MMN)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 이를 치료하는 방법으로, 대상체에게 유효량의 C2 억제제를 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0012] 일 실시양태에서, C2 억제제는 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 10mg/kg 내지 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg,

5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg, 또는 80mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 또는 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 10mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 15mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 30mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 60mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0013] 일 실시양태에서, C2 억제제는 500mg 내지 1500mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 1200mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0014] 일 실시양태에서, C2 억제제는 정맥으로 또는 피하로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 정맥으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 피하로 투여된다.

[0015] 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 2주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 4주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 8주마다 1회 투여된다.

[0016] 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주 또는 2주마다 1회 10mg/kg의 용량으로 정맥 내 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주 또는 2주마다 1회 30mg/kg의 용량으로 정맥 내 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주 또는 2주마다 1회 60mg/kg의 용량으로 정맥 내 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주 또는 2주마다 1회 15mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주, 2주 또는 4주마다 1회 5mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0017] 일 실시양태에서, C2 억제제는 대상체의 혈액 내 유리 C2 수준을 임계 수준 이하로 낮추는 로딩 용법에 따라 투여된다.

[0018] 일 실시양태에서, 본 방법은 로딩 용법에 이은 유지 용법을 더 포함하며, 여기서 유지 용법은 대상체의 혈액 내 유리 C2 수준을 임계 수준 이하로 유지하는 용법에 따른 C2 억제제의 투여를 포함한다.

[0019] 일 실시양태에서, 임계 수준은 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7 또는 0.8 μg/mL이다. 일 실시양태에서, 임계 수준은 대상체의 유리 C2 수준의 기준선의 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20%이다.

[0020] 일 실시양태에서, 로딩 용법은 단일 초기 투여에 이어 1회 이상의 후속 투여이다. 일 실시양태에서, 1회 이상의 후속 투여 각각은 단일 초기 투여보다 낮은 양이다.

[0021] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여에 이어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10회의 후속 투여가 이어진다. 일 실시양태에서, 후속 투여는 1주마다, 2주마다 또는 4주마다 1회 투여된다.

[0022] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여에 이어 4회의 후속 투여가 이어지고, 후속 투여는 1주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 첫 번째 후속 투여는 단일 초기 투여 후 1주일 후에 투여된다.

[0023] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 0.1mg/kg 내지 100mg/kg이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 10mg/kg 내지 60mg/kg이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg, 또는 80mg/kg이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 15mg/kg이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 30mg/kg이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 60mg/kg이다.

[0024] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 500mg 내지 1500mg의 고정 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 1200mg의 고정 용량이다.

[0025] 일 실시양태에서, 후속 투여는 각각 0.1mg/kg 내지 100mg/kg이다. 일 실시양태에서, 후속 투여는 각각 5mg/kg 내지 60mg/kg이다. 일 실시양태에서, 후속 투여는 각각 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg, 또는 80mg/kg이다. 일 실시양태에서, 후속 투여는 각각 5mg/kg이다. 일 실시양태에서, 후속 투여는 각각 10mg/kg이다. 일 실시양태에서, 후속 투여는 각각 30mg/kg이다.

[0026] 일 실시양태에서, 후속 투여는 각각 500mg 내지 1500mg의 고정 용량이다. 일 실시양태에서, 후속 투여는 각각 1200mg의 고정 용량이다.

[0027] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 15mg/kg이고 후속 투여는 각각 5mg/kg이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 30mg/kg이고 후속 투여는 각각 10mg/kg이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 60mg/kg이고 후속 투여는 각각 30mg/kg이다.

[0028] 일 실시양태에서, 로딩 용법은 정맥으로 또는 피하로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 정맥으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 피하로 투여된다.

[0029] 일 실시양태에서, 로딩 용법은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 내에 유리 C2 수준을 임계 수준 이하로 감소시킨다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 1, 2, 3, 4, 또는 5주 내에 유리 C2 수준을 임계 수준 이하로 감소시킨다.

[0030] 일 실시양태에서, 유지 용법은 0.1-100 mg/kg의 용량을 1주마다, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다 또는 8주마다 1회 투여된다

[0031] 일 실시양태에서, 유지 용법은 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로, 1주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로, 2주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로, 3주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로, 4주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로, 5주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로, 6주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로 7주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로, 8주마다 1회 투여된다.

[0032] 일 실시양태에서, 유지 용법은 500mg에서 1500mg의 용량으로, 1주마다, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 7주마다 또는 8주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 후속 투여는 각각 1200mg의 고정 용량이다.

[0033] 일 실시양태에서, 유지 용법은 로딩 용법 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8주 후에 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 피험자의 혈액 내 유리 C2 수준이 임계 수준 이상인 경우 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 정맥으로 또는 피하 주사로 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 정맥으로 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 피하로 투여된다.

[0034] 일 실시양태에서, 로딩 용법은 다음과 같다: 30mg/kg의 단일 초기 투여; 그리고 단일 초기 투여의 1주일 후에 시작하여 1주마다 1회 각각 10mg/kg로 투여되는 4회의 후속 투여; 그리고 유지 용법은 다음과 같다: 2주마다 1회 10mg/kg의 용량을 투여.

[0035] 일 실시양태에서, 로딩 용법은 다음과 같다: 60mg/kg의 단일 초기 투여; 그리고 단일 초기 투여의 1주일 후에 시작하여 1주마다 1회 각각 30mg/kg로 투여되는 4회의 후속 투여; 그리고 유지 용법은 다음과 같다: 2주마다 1회 30mg/kg의 용량을 투여.

[0036] 일 실시양태에서, 로딩 용법은 다음과 같다: 15mg/kg의 단일 초기 투여; 그리고 단일 초기 투여의 1주일 후에 시작하여 1주마다 1회 각각 5mg/kg로 투여되는 4회의 후속 투여; 그리고 유지 용법은 다음과 같다: 4주마다 1회 5mg/kg의 용량을 투여.

[0037] 일 실시양태에서, 유지 용법은 로딩 용법의 마지막 후속 투여 후 1주일 후에 시작된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 로딩 용법의 마지막 후속 투여 후 2주일 후에 시작된다.

[0038] 일 실시양태에서, 로딩 용법은 정맥으로 투여되고 유지 용법은 피하로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 피하로 투여되고 유지 용법은 정맥으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법과 유지 용법은 모두 정맥으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법과 유지 용법은 모두 피하로 투여된다.

[0039] 일 실시양태에서, 대상체의 운동 강도 및/또는 대상체의 감각 증상은 정맥 주사 면역글로불린(IVIg)을 사용하는 표준 치료를 받는 대상체의 운동 강도 및/또는 대상체의 감각 증상과 비교하여 개선된다.

[0040] 일 실시양태에서, 대상체는, 대상체의 혈액 내 유리 C2 수준은 대상체의 혈액 내 유리 C2 수준의 기준선과 비교하여 C2 억제제를 투여한 후 감소하는 것을 나타낸다. 일 실시양태에서, 대상체의 혈액 내 유리 C2 수준은 대상체의 혈액 내 유리 C2 수준의 기준선과 비교하여 적어도 약 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99 % 감소한다.

[0041] 일 실시양태에서, 방법은 또한 대상체에게 추가 치료제를 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시양태에서, 추가 치료제는 IVIg이다. 일 실시양태에서, 추가 치료제는 리툭시맙(rituximab), 에쿨리주맙(eculizumab), 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide) 또는 미코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil)이다.

[0042] 일 실시양태에서, IVIg는 대상체에게 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 또는 5주마다 1회 투여된다.

[0043] 일 실시양태에서, 대상체는 검출 가능한 기준선 혈청 수준의 항-갱글리오사이드 IgM 항체를 갖는다.

[0044] 일 실시양태에서, 대상체는 이전에 IVIg로 치료받은 적이 있다. 일 실시양태에서, 대상체는 이전에 IVIg로 안정화된 적이 있다. 일 실시양태에서, 대상체는 IVIg에 의존적이다.

[0045] 일 실시양태에서, 대상체는 IVIg를 동시에 투여받지 않는다. 한 실시양태에서, 대상체는 C2 억제제 투여 후 IVIg 재치료를 필요로 하지 않는다. 한 실시양태에서, C2 억제제 투여는 IVIg 재치료 시간을 증가시킨다.

[0046] 일 실시양태에서, 대상체는, 대상체의 기준선 변형된 의학 연구 위원회(modified Medical Research Council, mMRC) 점수에 비하여, C2 억제제 투여 후 mMRC 점수에서의 증가를 나타낸다. 일 실시양태에서, mMRC 점수는 mMRC-10 합계 점수 또는 mMRC-14 합계 점수이다.

[0047] 일 실시양태에서, 대상체는 대상체의 기준 그립 강도와 비교하여 C2 억제제를 투여한 후에 개선된 그립 강도를 나타낸다.

[0048] 일 실시양태에서, 대상체는 대상체의 기준 MMN-라쉬 기반 전반적 장애 점수(MMN Rasch-built Overall Disability Scale, MMN-RODS)에 비교하여, C2 억제제 투여 후 MMN-RODS 점수에서의 증가를 나타낸다.

[0049] 일 실시양태에서, C2 억제제는 C2에 특이적으로 결합하는 항체이다.

[0050] 일 실시양태에서, 항체는 다음을 포함한다: 서열번호 7로 표시되는 VH 아미노산 서열의 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 또는 CDRH1, CDRH2 또는 CDRH3 아미노산 서열 중 하나에서 1-5개의 아미노산 변화를 포함하는 이의 변이체; 및/또는 서열번호 8로 표시되는 VL 아미노산 서열의 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL), 또는 CDRL1, CDRL2 또는 CDRL3 아미노산 서열 중 하나에서 1-5개의 아미노산 변화를 포함하는 이의 변이체.

[0051] 일 실시양태에서, (a) VH는 각각 서열번호 1 또는 1~5개의 아미노산 변화를 포함하는 이의 변이체, 서열번호 2 또는 1~5개의 아미노산 변화를 포함하는 이의 변이체, 서열번호 3 또는 1~5개의 아미노산 변화를 포함하는 이의 변이체의 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 아미노산 서열을 포함하거나; 및/또는 (b) VL는 각각 서열번호 4 또는 1~5개의 아미노산 변화를 포함하는 이의 변이체, 서열번호 5 또는 1~5개의 아미노산 변화를 포함하는 이의 변이체, 서열번호 6 또는 1~5개의 아미노산 변화를 포함하는 이의 변이체의 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 아미노산 서열을 포함한다.

[0052] 일 실시양태에서, 항체는 각각 서열번호 1, 2, 3, 4, 5 및 6로 표시되는 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 아미노산 서열을 포함한다.

[0053] 일 실시양태에서, 항체는 다음을 포함한다: 서열번호 7로 표시되는 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및/또는 서열번호 8로 표시되는 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0054] 일 실시양태에서, 항체는 서열번호 7로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 VH와 서열번호 8로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일 실시양태에서, VH의 아미노산 서열은 서열번호 7로 표시되는 아미노산 서열로 구성되고 VL의 아미노산 서열은 서열번호 8로 표시되는 아미노산 서열로 구성된다.

[0055] 일 실시양태에서, 항체는 서열번호 9로 표시되는 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 서열번호 10로 표시되는 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0056] 일 실시양태에서, 항체는 서열번호 9로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄와 서열번호 10으로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일 실시양태에서, 중쇄의 아미노산 서열은 서열번호 9로 표시되는 아미노산 서열로 구성되고 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 10으로 표시되는 아미노산 서열로 구성된다.

[0057] 일 측면에서, 본 발명은 다초점성 운동신경병증의 치료에 사용하기 위한 C2 억제제를 제공하며, 여기서 치료는 본 명세서에 공개된 방법에 따라 수행된다.

[0058] 일 측면에서, 본 발명은 다초점성 운동신경병증 치료를 위한 약물의 제조에 사용하기 위한 C2 억제제를 제공하며, 여기서 치료는 본 명세서에 공개된 방법에 따라 수행된다.

[0059] 일 측면에서, 본 발명은 다초점성 운동신경병증을 치료하기 위한 C2 억제제의 용도를 제공하며, 여기서 치료는 본 명세서에 공개된 방법에 따라 수행된다.

[0060] **상세한 설명**

[0061] 본 공개는 C2 억제제(예: 항-C2 항체)로 MMN을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또한, MMN 대상체의 혈액에서 유리 C2 수준을 빠르게 감소시키는 C2 억제제를 투여하기 위한 특정 투여 용법이 제공된다. 일 실시양태에서, 투여 용법은 대상체의 유리 C2 수준을 빠르게 감소시키는 로딩 용법과, 대상체의 감소된 유리 C2 수준을 유지하는 유지 용법을 포함한다.

[0062] **정의**

[0063] 본 명세서에서 사용되는 용어 "항체" 및 "항체들"에는 전장 항체, 전장 항체의 항원 결합 단편 및 항체 CDR, VH 영역 및/또는 VL 영역을 포함하는 분자가 포함된다. 항체의 예로는 모노클로날 항체, 재조합 생산 항체, 단일특이 항체, 다중 특이 항체(이중 특이 항체를 포함함), 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 면역글로불린, 합성 항체, 두 개의 중쇄와 두 개의 경쇄 분자를 포함하는 사중 항체, 항체 경쇄 단량체, 항체 중쇄 단량체, 항체 경쇄 이량체, 항체 중쇄 이량체, 항체 경쇄-항체 중쇄 쌍, 인트라바디, 헤테로접합 항체, 항체-약물 접합체, 단일 도메인 항체, 단가 항체, 단일 사슬 항체 또는 단일 사슬 Fv(scFv), 낙타화된 항체, 애피바디, Fab 단편, F(ab')2 단편, 이황화물 결합 Fv(sdFv), 항-이디오타입(항-Id) 항체(예를 들면 항-항-Id 항체를 포함함), 및 상기의 항원 결합 단편을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 본원에서 설명하는 항체는 다클론 항체 집단을 말한다. 항체는 모든 유형(예를 들면 IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 또는 IgY), 모든 클래스(예를 들면 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 또는 IgA2) 또는 모든 하위 클래스(예를 들면 IgG2a 또는 IgG2b)의 면역글로불린 분자일 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에서 설명하는 항체는 IgG 항체 또는 클래스(예를 들면 인간 IgG1 또는 IgG4) 또는 이의 하위 클래스이다. 일 실시양태에서, 항체는 인간화된 단일클론 항체이다. 일 실시양태에서, 항체는 인간 단일클론 항체이다.

[0064] 본 명세서에서 사용되는 용어 "CDR" 또는 "상보성 결정 영역"은 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드의 가변 영역 내에서 발견되는 비인접 항원 결합 부위를 의미한다. 이러한 특정 영역은 예를 들어 Kabat et al., J. Biol. Chem. 252, 6609-6616(1977), Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest.(1991), Chothia et al., J. Mol. Biol. 196:901-917(1987) 및 MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745(1996)에 의해 설명되며, 이들은 본 명세서에 참조로 전문이 포함되어 있으며, 여기서 정의에는 서로 비교할 때 아미노산 잔기의 중복 또는 하위 집합이 포함된다(아래 표 1 참조). 일 특정 실시양태에서, 용어 "CDR"은 MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745(1996) 및 Martin A. "Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains," in Antibody Engineering, Kontermann and Dubel, eds., Chapter 31, pp. 422-439, Springer-Verlag, Berlin(2001)에서 정의한 CDR이다. 일 특정 실시양태에서, 용어 "CDR"은 Kabat et al., J. Biol. Chem. 252, 6609-6616(1977) 및 Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest. (1991)에서 정의한 CDR이다. 일 특정 실시양태에서, 항체의 중쇄 CDR 및 경쇄 CDR은 서로 다른 규칙을 사용하여 정의된다. 일 특정 실시양태에서, 중쇄 CDR 및/또는 경쇄 CDR은 항체의 구조 분석 수행 및 표적 분자(예를 들면 인간 C2)의 에피토프 영역과 접촉할 것으로 예측되는 가변 영역의 잔류물 식별에 의해 정의된다. CDRH1, CDRH2 및 CDRH3는 중쇄 CDR을 나타내고, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3는 경쇄 CDR을 나타낸다.

표 1

[0065] **CDR 정의**

	CDR 정의		
	Kabat	Chothia	MacCallum
VH CDR1	31-35	26-32	30-35
VH CDR2	50-65	53-55	47-58
VH CDR3	95-102	96-101	93-101
VL CDR1	24-34	26-32	30-36
VL CDR2	50-56	50-52	46-55
VL CDR3	89-97	91-96	89-96

[0066] 본 명세서에서 사용되는 용어 "가변 영역" 및 "가변 도메인"은 상호 교환적으로 사용되며 해당 기술 분야에서 일반적이다. 가변 영역은 일반적으로 항체의 일부, 일반적으로 경쇄 또는 중쇄의 일부, 일반적으로 성숙한 중쇄의 아미노 말단 110~120개 아미노산 또는 110~125개 아미노산 및 성숙한 경쇄의 약 90~115개 아미노산을 말하며, 항체 간에 서열은 크게 다르고 특정 항체의 특정 항원에 대한 결합 및 특이성에 사용된다. 서열의 가변성은 상보성 결정 영역(CDR)이라고 하는 영역에 집중되어 있는 반면 가변 영역에서 보다 고도로 보존되는 영역은 프레임워크 영역(FR)이라고 한다. 특정 메커니즘이나 이론에 구속되고 싶지 않지만, 경쇄 및 중쇄의 CDR는 주로 항체와 항원의 상호작용 및 특이성에 주로 기여한다고 생각된다. 특정 실시양태에서 가변 영역은 인간 가변 영역이다. 일 특정 실시양태에서, 가변 영역은 설치류 또는 쥐의 CDR 및 인간 프레임워크 영역(FR)을 포함한다. 실시예에서, 가변 영역은 영장류(예를 들면 비인간 영장류) 가변 영역이다. 일 실시양태에서, 가변 영역은 설치류 또는 쥐의 CDR 및 영장류(예를 들면 비인간 영장류) 프레임워크 영역(FR)을 포함한다.

[0067] 본 명세서에서 사용되는 용어 "VH" 및 "VL"은 각각 항체 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 지칭하며, 이는 Kabat et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest (NIH Publication No. 91-3242, Bethesda)에 기술되어 있으며, 이는 본 명세서에 참조로 전문이 포함되어 있다.

[0068] 본 명세서에서 사용되는 용어 "불변 영역"은 해당 기술 분야에서 일반적이다. 불변 영역은 항체 부분, 예를 들어 경쇄 및/또는 중쇄의 카르복실 말단 부분으로서, 항체와 항원의 결합에 직접 관여하지는 않지만 Fc 수용체(예를 들면 Fc 감마 수용체)와의 상호작용과 같은 다양한 효과기 기능을 나타낼 수 있다.

[0069] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "중쇄"라는 용어가 항체와 관련하여 사용될 때는 불변 영역의 아미노산 서열을 기반으로 알파(α), 델타(δ), 엡실론(ε), 감마(γ) 및 뮤(μ)와 같은 모든 별개의 유형을 지칭할 수 있으며, 이는 각각 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM 클래스의 항체를 생성하며, 여기에는 IgG의 하위 클래스, 예를 들면 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4가 포함된다.

[0070] 본 명세서에서 사용되는 용어 "경쇄"가 항체와 관련하여 사용될 때는 불변 영역의 아미노산 서열에 따른 카파(ê) 또는 람다(ë)와 같은 모든 별개의 유형을 지칭할 수 있다. 경쇄 아미노산 서열은 해당 기술 분야에서 잘 알려져 있다. 일 실시양태에서, 경쇄는 인간 경쇄이다.

[0071] 본 명세서에서 사용되는 용어 "특이적 결합", "특이적 인식", "면역특이적 결합" 및 "면역특이적 인식"는 항체의 관점에서 유사한 용어이며 항원(예를 들면 에피토프 또는 면역 복합체)에 결합하는 분자를 지칭하며, 이러한 결합은 해당 분야의 숙련자가 이해하는 바와 같다. 예를 들어, 항원에 특이적으로 결합하는 분자는, 일반적으로 면역 검정법, BIAcore®, KinExA 3000 기기(Sapidyne Instruments, Boise, ID) 또는 해당 분야에 알려진 다른 검정법에 의해 결정되는 낮은 친화도를 가지고 다른 펩타이드 또는 폴리펩타이드에 결합할 수 있다. 일 실시양태에서, 항원에 특이적으로 결합하는 분자는 분자가 다른 항원에 비특이적으로 결합할 때의 KA보다 적어도 2로그(예를 들면 10의 인자), 2.5로그, 3로그, 4로그 또는 그 이상인 KA로 항원에 결합한다.

[0072] 본 명세서에서 사용되는 용어 "EU 넘버링 시스템"은 Edelman GM et al., Proc. Natl. Acad. USA, 63, 78-85(1969) 및 Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Dept. Health and Human Services, 5th edition, 1991에 기술된 항체의 불변 영역에 대한 EU 넘버링 규칙을 말하며, 각각은 본 명세서에 참조로 전문이 포함되어 있다.

[0073] 본 명세서에서 사용되는 용어 "대상체"에는 인간 또는 비인간 동물이 포함된다. 일 실시양태에서 대상체는 인간이다.

[0074] 본 명세서에서 사용되는 용어 "기준선"은 치료(예를 들면 C2 억제제)의 첫 번째 투여(예를 들면 정맥 또는 피하 투여) 이전에 대상체의 혈액에서 측정한 값(예를 들면 유리 C2 수준)을 의미한다.

[0075] 본 명세서에서 사용되는 용어 "유효량"은 대상체에게 치료를 투여하는 맥락에서 원하는 예방 또는 치료 효과를 달성하는 치료의 양을 의미한다.

[0076] 본 명세서에서 사용되는 용어 "IVIg 재치료"는 이전에 IVIg로 치료받은 대상체에게 IVIg 용법을 투여하는 것을 말한다. 일 실시양태에서, 대상체는 임상적 악화에 따라 IVIg 재치료를 받는다. 일 실시양태에서, 임상적 악화는 적어도 2일 연속으로 관찰된 어느 한 손의 그립 강도가 30% 이상 감소한 것(3일 평균 계산 기준) 및/또는 무작위 배정일에 비해 mMRC-10 합계 점수가 적어도 2점 감소한 것으로 정의된다.

[0077] 본 명세서에서 사용되는 용어 "IVIg 의존성" 또는 "IVIg에 의존성"은 IVIg 치료를 중단하면 임상적 악화를 보이는 대상체 또는 IVIg 치료를 시작하면 임상적 개선을 보이는 대상체를 지칭한다. 일 실시양태에서, 대상체가 3개월 이상 IVIg로 안정화되고 임상적으로 의미있는 악화가 확인되면 대상체는 IVIg 의존성으로 간주된다. 일 실시양태에서, 대상체가 3개월 미만 동안 IVIg로 안정화되었고 IVIg 치료를 시작한 후 임상적 개선을 보이는 경우 대상체는 IVIg 의존성으로 간주된다.

[0078] 본 명세서에서 사용되는 "약"이라는 용어는 투여량과 같은 측정 가능한 값을 언급할 때, 본 명세서에서 공개된 방법을 수행하는 데 적합한 주어진 값 또는 범위의 ±20%, ±15%, ±10%, ±5%, ±1% 또는 ±0.1%의 변동을 포함한다.

[0079] **다초점성 운동신경병증(MMN)**

[0080] *MMN의 진단*

[0081] MMN 진단은 환자가 개별 신경에 영향을 미치는 순수한 운동 장애가 있고, 상위 운동 뉴런(upper motor neuron, UMN) 징후가 없고, 감각 결손이 사소하거나 전혀 없고, 전도 차단의 근거가 있음을 입증하는 데 달려 있다. 이러한 기준은 상기 장애를 ALS(순수 운동이지만 UMN 징후가 있음), 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증(CIDP)의 Lewis-Sumner 증후군 변형(MMN과 유사하지만 일반적으로 상당한 감각 상실이 있음) 및 "혈관염"(신경의 혈관에 대한 염증성 손상으로 인해 발생하는 다발성 단일 신경병증 증후군의 한 유형으로서 감각 및 운동 증상도 유발함)과 구별하기 위해 고안되었다.

[0082] 신경과 전문의는 일반적으로, 병력 및 신경 전도 검사(NCS)와 바늘 근전도 검사(EMG)를 포함한 전기 진단 검사에 따른 신체검사를 기반으로 진단을 내린다. NCS는 일반적으로 전도 차단을 보여준다. 이는 신경 신호가 신경을 따라 어느 지점에서 "병변"을 통과할 수 없음을 보여줌으로써 수행된다. 예를 들어, 신경이 팔뚝에서 차단된 경우 자극이 손목에 가해지면 전기적 자극이 손목에서 손으로 쉽게 전달될 수 있다. 그러나 자극이 팔꿈치에 가해지면 신호가 손에 도달하지 못한다. MMN에서, 동일한 경로를 따르는 감각 전도는 정상이어야 한다. 검사의 EMG 부분은 근육이 발화하는 방식의 신호를 찾는다. MMN에서는 운동 축삭의 일부가 손상되었다는 이상을 시사할 가능성이 크다. GM1 항체에 대한 실험실 검사는 자주 수행되며 비정상인 경우 매우 도움이 될 수 있다. 그러나 MMN 환자의 3분의 1만이 이러한 항체를 가지고 있기 때문에, 음성 결과가 상기 장애를 배제하지는 않는다. 척수액 검사는 일반적으로 도움이 되지 않는다.

[0083] *표준 치료*

[0084] 2012년 미국 식품의약국(FDA)은 MMN 치료를 위해 Gammagard Liquid 10%을 승인했다. 이 약물은 정맥 주사 면역글로불린(IVIg)이며 대부분의 환자는 IVIg 치료에 반응한다. 치료를 시작하면 일반적으로 근력 약화가 빠르게 개선된다. IVIg 치료의 효과는 결국 사라지고 환자는 2~6주마다 다시 약물을 복용해야 한다(유지 용법). 때때로 환자는 약물 반응이 감소하여 더 큰 용량 또는 더 빈번한 유지 용법이 필요하다. 환자가 IVIg 치료에 반응하지 않거나 이 용법에 반응하지 않으면 다른 약물을 시도할 수 있다. 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide), 리툭시맙(rituximab), 베타-인터페론(beta-interferon), 미코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil), 사이클로스포린(cyclosporine), 아자티오프린(azathioprine), 인플릭시맙(infliximab)을 포함하는 다양한 다른 약물이 MMN 치료에 대해 테스트되었다.

[0085] **C2 억제제**

[0086] 본 명세서에 제공된 방법 및 용도에 유용한 C2 억제제에는 항-C2 항체가 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0087] 일 실시양태에서, C2 억제제는 pH 및 Ca2+ 의존적 방식으로 C2의 C2b 부분에 특이적으로 결합하는 항체이다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 항-C2b 항체이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, C2b는 보체 단백질 C2의 더 작은 30kDa 단편을 지칭한다. 일 실시양태에서, 항체는 C2의 기능을 억제하고 하류 보체 활성화를 차단한다.

[0088] 일 실시양태에서, 항체는 다음을 포함한다: 서열번호 7로 표시되는 VH 아미노산 서열의 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 또는 CDRH1, CDRH2 또는 CDRH3 아미노산 서열 중 하나에서 1-5개의 아미노산 변화를 포함하는 이의 변이체; 및/또는 서열번호 8로 표시되는 VL 아미노산 서열의 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL), 또는 CDRL1, CDRL2 또는 CDRL3 아미노산 서열 중 하나에서 1-5개의 아미노산 변화를 포함하는 이의 변이체.

[0089] 일 실시양태에서, (a) VH는 각각 서열번호 1 또는 1~5개의 아미노산 변화를 포함하는 이의 변이체, 서열번호 2 또는 1~5개의 아미노산 변화를 포함하는 이의 변이체, 및 서열번호 3 또는 1~5개의 아미노산 변화를 포함하는

이의 변이체의 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 아미노산 서열을 포함하거나; 및/또는 (b) VL은 각각 서열번호 4 또는 1~5개의 아미노산 변화를 포함하는 이의 변이체, 서열번호 5 또는 1~5개의 아미노산 변화를 포함하는 이의 변이체, 및 서열번호 6 또는 1~5개의 아미노산 변화를 포함하는 이의 변이체의 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 아미노산 서열을 포함한다.

[0090] 일 실시양태에서, 항체는 각각 서열번호 1, 2, 3, 4, 5 및 6로 표시되는 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 아미노산 서열을 포함한다.

[0091] 일 실시양태에서, 항체는 다음을 포함한다: 서열번호 7로 표시되는 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및/또는 서열번호 8로 표시되는 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0092] 일 실시양태에서, 항체는 서열번호 7로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 VH와 서열번호 8로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일 실시양태에서, VH의 아미노산 서열은 서열번호 7로 표시되는 아미노산 서열로 구성되고 VL의 아미노산 서열은 서열번호 8로 표시되는 아미노산 서열로 구성된다.

[0093] 일 실시양태에서, 항체는 서열번호 9로 표시되는 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 서열번호 10으로 표시되는 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0094] 일 실시양태에서, 항체는 서열번호 9로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄와 서열번호 10으로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일 실시양태에서, 중쇄의 아미노산 서열은 서열번호 9로 표시되는 아미노산 서열로 구성되고 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 10으로 표시되는 아미노산 서열로 구성된다.

[0095] 일 실시양태에서 항체는 ARGX-117이며, 그 서열은 아래 표 2에 제공된다.

표 2

[0096] **ARGX-117의 아미노산 서열**

설명	서열번호	아미노산 서열
CDRH1	1	DYNMD
CDRH2	2	DINPNYESTGYNQKFKG
CDRH3	3	EDDHDAFAY
CDRL1	4	RASKSVRTSGYNYMH
CDRL2	5	LASNLKS
CDRL3	6	QHSRELPYT
VH	7	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNMDWVRQATGQGLEWIGDINPNYESTGYNQKFKGRATMT VDKSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREDDHDAFAYWGQGTLVTVSS
VL	8	DNVLTQSPDSLAVSLGERATISCRASKSVRTSGYNYMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLKSGVPDRFSGSGS GTDFTLTISSLQAEDAATYYCQHSRELPYTFGQGTKLEIK
중쇄	9	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNMDWVRQATGQGLEWIGDINPNYESTGYNQKFKGRATMT VDKSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREDDHDAFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALKFHYTQKSLSLSPG
경쇄	10	DNVLTQSPDSLAVSLGERATISCRASKSVRTSGYNYMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLKSGVPDRFSGSGS GTDFTLTISSLQAEDAATYYCQHSRELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC

[0097] ARGX-117은 pH 및 Ca2+ 의존적 방식으로 인간 및 사이노몰거스(cynomolgus) 원숭이 C2에 결합하며, 각각 인간 C2에 대한 친화도는 0.109 nM 내지 2.02 nM이고 사이노몰거스 원숭이 C2에 대한 친화도는 0.056 nM 내지 0.13 nM이다. 본 명세서에 공개된 방법 중 일 실시양태에 따르면, C2 억제제는 pH 및 Ca2+ 의존적 방식으로 인간 및 사이노몰거스 원숭이 C2에 결합하며, 각각 인간 C2에 대한 친화도는 0.109 nM 내지 2.02 nM이고 사이노몰거스

원숭이 C2에 대한 친화도는 0.056 nM 내지 0.13 nM이다. ARGX-117은 쥐, 토끼, 햄스터, 마우스 및 기니피그의 C2에 교차 반응하지 않는다. 에피토프 매핑은 ARGX-117이 C2의 스시 2 도메인(sushi 2 domain)에 주로 결합한다는 것을 밝혔다. 본 명세서에 공개된 방법 중 일 실시양태에서, C2 억제제는 C2의 스시 2 도메인에 결합한다.

[0098] ARGX-117은 보체계의 고전적(classical) 경로와 렉틴(lectin) 경로를 억제하지만 대체 경로에는 영향을 미치지 않는다. 본 명세서에 공개된 방법 중 일 실시양태에서, C2 억제제는 보체계의 고전적 경로와 렉틴 경로를 억제한다. 본 명세서에 공개된 방법 중 일 실시양태에서, C2 억제제는 대체 경로를 억제하지 않는다.

[0099] **방법 및 투여 용법**

[0100] 본 공개는 C2 억제제가 다초점성 운동 신경병증(MMN) 치료에 매우 효과적임을 입증한다. 따라서 본 공개는 C2 억제제로 MMN을 치료하는 방법에 광범위하게 적용된다. 또한 MMN 대상체의 혈액에서 유리 C2 수준을 빠르게 감소시키는 C2 억제제를 투여하기 위한 특정 투여 용법이 제공된다.

[0101] 일 측면에서, 본 발명은 다초점성 운동 신경병증(MMN)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 이를 치료하는 방법으로, 대상체에게 유효량의 C2 억제제를 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0102] 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg 또는 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 10mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 15mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 30mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 60mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0103] 일 실시양태에서, C2 억제제는 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 60 mg/kg, 65 mg/kg, 70 mg/kg, 75 mg/kg, 80 mg/kg, 85 mg/kg, 90 mg/kg, 95 mg/kg 또는 100 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg 또는 60 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0104] 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 500mg 내지 1500mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0105] 일 실시양태에서, C2 억제제는 500mg 내지 1500mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0106] 일 실시양태에서, C2 억제제는 정맥 또는 피하로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 정맥으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 피하로 투여된다.

[0107] 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 2주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 4주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 5주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 6주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 7주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 8주마다 1회 투여된다.

[0108] 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주마다 1회 약 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주마다 1회 약 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량으로 1주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주마다 1회 약

0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주마다 1회 약 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg 또는 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주마다 1회 약 5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주마다 1회 약 10mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주마다 1회 약 15mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주마다 1회 약 30mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주마다 1회 약 60mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0109] 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주마다 1회 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주마다 1회 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주마다 1회 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주마다 1회 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주마다 1회 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg 또는 60mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0110] 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주마다 1회 약 500mg 내지 1500mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주마다 1회 약 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0111] 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주마다 1회 500mg 내지 1500mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주마다 1회 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0112] 일 실시양태에서, C2 억제제는 2주마다 1회 약 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 2주마다 1회 약 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 2주마다 1회 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 2주마다 1회 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg, 또는 80mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 2주마다 1회 약 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 또는 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 2주마다 1회 약 5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 2주마다 1회 약 10mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 2주마다 1회 약 15mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 2주마다 1회 약 30mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 2주마다 1회 약 60mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0113] 일 실시양태에서, C2 억제제는 2주마다 1회 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 2주마다 1회 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 2주마다 1회 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 2주마다 1회 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 2주마다 1회 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg 또는 60mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0114] 일 실시양태에서, C2 억제제는 2주마다 1회 약 500mg 내지 1500mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 2주마다 1회 약 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0115] 일 실시양태에서, C2 억제제는 2주마다 1회 500mg 내지 1500mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 2주마다 1회 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0116] 일 실시양태에서, C2 억제제는 3주마다 1회 약 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 3주마다 1회 약 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 3주마다 1회 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg,

90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 3주마다 1회 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg, 또는 80mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 3주마다 1회 약 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 또는 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 3주마다 1회 약 5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 3주마다 1회 약 10mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 3주마다 1회 약 15mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 3주마다 1회 약 30mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 3주마다 1회 약 60mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0117] 일 실시양태에서, C2 억제제는 3주마다 1회 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 3주마다 1회 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 3주마다 1회 1회 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 3주마다 1회 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 3주마다 1회 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg 또는 60mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0118] 일 실시양태에서, C2 억제제는 3주마다 1회 약 500mg 내지 1500mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 3주마다 1회 약 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0119] 일 실시양태에서, C2 억제제는 3주마다 1회 500mg 내지 1500mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 3주마다 1회 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0120] 일 실시양태에서, C2 억제제는 4주마다 1회 약 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 4주마다 1회 약 4mg/kg 내지 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 4주마다 1회 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg, 또는 80mg/kg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 또는 60mg/kg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 5mg/kg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 10mg/kg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 15mg/kg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 4주마다 1회 약 30mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 4주마다 1회 약 60mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0121] 일 실시양태에서, C2 억제제는 4주마다 1회 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 4주마다 1회 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 4주마다 1회 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 4주마다 1회 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 4주마다 1회 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg 또는 60mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0122] 일 실시양태에서, C2 억제제는 4주마다 1회 약 500mg 내지 1500mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 4주마다 1회 약 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0123] 일 실시양태에서, C2 억제제는 4주마다 1회 500mg 내지 1500mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 4주마다 1회 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0124] 일 실시양태에서, C2 억제제는 5주마다 1회 약 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 5주마다 1회 약 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 5주마다 1회 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg,

35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg, 또는 80mg/kg의 용량으로 5주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 또는 60mg/kg의 용량으로 5주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 5mg/kg의 용량으로 5주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 5mg/kg의 용량으로 10주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 5mg/kg의 용량으로 15주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 30주마다 1회 약 5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 60주마다 1회 약 5mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0125] 일 실시양태에서, C2 억제제는 5주마다 1회 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 5주마다 1회 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 5주마다 1회 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 5주마다 1회 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 5주마다 1회 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg 또는 60mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0126] 일 실시양태에서, C2 억제제는 5주마다 1회 약 500mg 내지 1500mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 5주마다 1회 약 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0127] 일 실시양태에서, C2 억제제는 5주마다 1회 500mg 내지 1500mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 5주마다 1회 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량으로 투여된다

[0128] 일 실시양태에서, C2 억제제는 6주마다 1회 약 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 6주마다 1회 약 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 6주마다 1회 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량으로 6주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg 또는 60mg/kg의 용량으로 6주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 5mg/kg의 용량으로 6주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 10mg/kg의 용량으로 6주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 15mg/kg의 용량으로 6주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 6주마다 1회 약 30mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 6주마다 1회 약 60mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0129] 일 실시양태에서, C2 억제제는 6주마다 1회 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 6주마다 1회 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 6주마다 1회 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 6주마다 1회 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 6주마다 1회 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg 또는 60mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0130] 일 실시양태에서, C2 억제제는 6주마다 1회 약 500mg 내지 1500mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 6주마다 1회 약 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0131] 일 실시양태에서, C2 억제제는 6주마다 1회 500mg 내지 1500mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 6주마다 1회 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0132] 일 실시양태에서, C2 억제제는 7주마다 1회 약 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 7주마다 1회 약 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 7주마다

1회 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 7주마다 1회 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg, 또는 80mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 7주마다 1회 약 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 또는 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 7주마다 1회 약 5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 7주마다 1회 약 10mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 7주마다 1회 약 15mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 7주마다 1회 약 30mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 7주마다 1회 약 60mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0133] 일 실시양태에서, C2 억제제는 7주마다 1회 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 7주마다 1회 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 7주마다 1회 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 7주마다 1회 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 7주마다 1회 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg 또는 60mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0134] 일 실시양태에서, C2 억제제는 7주마다 1회 약 500mg 내지 1500mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 7주마다 1회 약 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0135] 일 실시양태에서, C2 억제제는 7주마다 1회 500mg 내지 1500mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 7주마다 1회 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0136] 일 실시양태에서, C2 억제제는 8주마다 1회 약 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 8주마다 1회 약 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 8주마다 1회 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg, 또는 80mg/kg의 용량으로 8주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 또는 60mg/kg의 용량으로 8주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 5mg/kg의 용량으로 8주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 10mg/kg의 용량으로 8주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 약 15mg/kg의 용량으로 8주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 8주마다 1회 약 30mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 8주마다 1회 약 60mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0137] 일 실시양태에서, C2 억제제는 8주마다 1회 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 8주마다 1회 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 8주마다 1회 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 8주마다 1회 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 8주마다 1회 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg 또는 60mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0138] 일 실시양태에서, C2 억제제는 8주마다 1회 약 500mg 내지 1500mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 8주마다 1회 약 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량으로 투여된다

[0139] 일 실시양태에서, C2 억제제는 8주마다 1회 500mg 내지 1500mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 8주마다 1회 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0140] 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주마다 1회 또는 2주마다 1회 10mg/kg의 용량으로 정맥 내 투여된다. 일 실시양

태에서, C2 억제제는 1주마다 1회 또는 2주마다 1회 30mg/kg의 용량으로 정맥 내 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주마다 1회 또는 2주마다 1회 60mg/kg의 용량으로 정맥 내 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주마다 1회 또는 2주마다 1회 15mg/kg의 용량으로 정맥 내 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 1주마다 1회, 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 5mg/kg의 용량으로 정맥으로 투여된다.

[0141] 일 실시양태에서, C2 억제제는 대상체의 혈액 내 유리 C2 수준을 임계 수준 이하로 낮추는 로딩 용법에 따라 투여된다.

[0142] 일 실시양태에서, 상기 방법은 로딩 용법에 이은 유지 용법을 더 포함하며, 여기서 유지 용법은 대상체의 혈액 내 유리 C2 수준을 임계 수준 이하로 유지하는 용법에 따라 C2 억제제를 투여하는 것을 포함한다

[0143] 일 실시양태에서, 임계 수준은 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7 또는 0.8 μg/mL이다. 일 실시양태에서, 임계 수준은 대상체의 유리 C2 기준선 수준의 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20%이다. 일 실시양태에서, 임계 수준은 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7 또는 0.8μg/mL이다. 일 실시양태에서, 임계 수준은 대상체의 유리 C2 기준선 수준의 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20%이다. 본 명세서에서 사용되는 "유리 C2 기준선 수준"은 C2 억제제(예를 들면 ARGX-117)를 처음 투여하기 전 대상체의 순환(혈청 또는 혈장) C2 수준 또는 농도를 말한다. C2 수준은 적절한 기술을 사용하여 측정할 수 있다. 예를 들어 Tange CE et al., Clin Chem Lab Med 2018; 56(9): 1498-1506을 참조한다.

[0144] 일 실시양태에서, 로딩 용법은 단일 초기 투여에 이어 하나 이상의 후속 투여이다. 일 실시양태에서, 하나 이상의 후속 투여는 각각 단일 초기 투여보다 적은 양이다. 일 실시양태에서, 하나 이상의 후속 투여는 각각 단일 초기 투여보다 많은 양이다. 일 실시양태에서, 하나 이상의 후속 투여는 각각 단일 초기 투여의 양과 같다.

[0145] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6회의 후속 투여로 이어진다. 일 실시양태에서, 후속 투여는 1주마다 1회 또는 2주마다 투여된다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 1주마다 1회 투여되는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6회의 후속 투여로 이어진다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 2주마다 투여되는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6회의 후속 투여로 이어진다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 1주마다 1회 투여되는 4회의 후속 투여로 이어진다.

[0146] 일 실시양태에서, 첫 번째 후속 투여는 단일 초기 투여의 1주일 후에 투여된다. 일 실시양태에서, 첫 번째 후속 투여는 단일 초기 투여의 10일 후에 투여된다. 일 실시양태에서, 첫 번째 후속 투여는 단일 초기 투여의 2주 후에 투여된다.

[0147] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 약 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 약 10mg/kg 내지 60mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg, 또는 100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 약 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg 또는 60mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 약 15mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 약 30mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 약 60mg/kg의 용량이다.

[0148] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 10mg/kg 내지 60mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg, 또는 100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg 또는 60 mg/kg의 용량이다.

[0149] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 약 500mg 내지 1500mg의 고정 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 약 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용

량이다.

[0150] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 500mg 내지 1500mg의 고정 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량이다.

[0151] 일 실시양태에서, 후속 투여는 각각 약 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 후속 투여는 각각 약 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 이후의 투여는 각각 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 후속 투여는 각각 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 후속 투여는 각각 약 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg 또는 60mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 후속 투여는 각각 약 5mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 후속 투여는 각각 약 10mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 후속 투여는 각각 약 30mg/kg의 용량이다.

[0152] 일 실시양태에서, 후속 투여는 각각 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 후속 투여는 각각 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 후속 투여는 각각 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg, 또는 100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 후속 투여는 각각 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 후속 투여는 각각 5 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg 또는 60 mg/kg의 용량이다.

[0153] 일 실시양태에서, 후속 투여는 각각 약 500mg 내지 1500mg의 고정 용량이다. 일 실시양태에서, 후속 투여는 각각 약 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량이다.

[0154] 일 실시양태에서, 후속 투여는 각각 500mg 내지 1500mg의 고정 용량이다. 일 실시양태에서, 후속 투여는 각각 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량이다.

[0155] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 0.1mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 0.1mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 0.1mg/kg의 용량이고, 후속 투여는 각각 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 0.1mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 0.1mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 5mg/kg, 15mg/kg, 10mg/kg, 30mg/kg 또는 60mg/kg의 용량이다.

[0156] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 0.1mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 500mg 내지 1500mg의 고정 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 0.1mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량이다.

[0157] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 0.5mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 0.5mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 0.5mg/kg의 용량이고, 후속 투여는 각각 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 0.5mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 0.5mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg 또는 60mg/kg의 용량이다.

[0158] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 0.5mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 500mg 내지 1500mg의 고정 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 0.5mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 500mg, 600mg, 700mg,

800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량이다.

[0159] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 2.5mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 2.5mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 2.5mg/kg의 용량이고, 후속 투여는 각각 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 2.5mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 2.5mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg 또는 60mg/kg의 용량이다.

[0160] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 2.5mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 500mg 내지 1500mg의 고정 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 2.5mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량이다.

[0161] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 10mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 10mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 10mg/kg의 용량이고, 후속 투여는 각각 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 10mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 10mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg 또는 60mg/kg의 용량이다.

[0162] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 10mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 500mg 내지 1500mg의 고정 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 10mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량이다.

[0163] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 15mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 15mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 15mg/kg의 용량이고, 후속 투여는 각각 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 15mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 15mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg 또는 60mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 15mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 5mg/kg의 용량이다.

[0164] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 15mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 500mg 내지 1500mg의 고정 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 15mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량이다.

[0165] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 30mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 30mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 30mg/kg의 용량이고, 후속 투여는 각각 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 30mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 30mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg 또는 60mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 30mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 10mg/kg의 용량이다.

[0166] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 30mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 500mg 내지 1500mg의 고정 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 30mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 500mg, 600mg, 700mg, 800mg,

900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량이다.

[0167] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 60mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 60mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 60mg/kg의 용량이고, 후속 투여는 각각 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 60mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 60mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg 또는 60mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 60mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 30mg/kg의 용량이다.

[0168] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 60mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 500mg 내지 1500mg의 고정 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 60mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량이다.

[0169] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 80mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 80mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 80mg/kg의 용량이고, 후속 투여는 각각 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 80mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 80mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg 또는 60mg/kg의 용량이다.

[0170] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 80mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 500mg 내지 1500mg의 고정 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 80mg/kg의 용량이고 후속 투여는 각각 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량이다.

[0171] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 1200mg의 고정 용량이고 후속 투여는 각각 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 1200mg의 고정 용량이고 후속 투여는 각각 5mg/kg 내지 60mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 1200mg의 고정 용량이고, 후속 투여는 각각 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg 또는 100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 1200mg의 고정 용량이고 후속 투여는 각각 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 1200mg의 고정 용량이고 후속 투여는 각각 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg 또는 60mg/kg의 용량이다.

[0172] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 1200mg의 고정 용량이고 후속 투여는 각각 500mg 내지 1500mg의 고정 용량이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 1200mg의 고정 용량이고 후속 투여는 각각 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg 또는 1500mg의 고정 용량이다.

[0173] 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 30mg/kg이고 후속 투여는 각각 10mg/kg이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 60mg/kg이고 후속 투여는 각각 30mg/kg이다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 15mg/kg이고 후속 투여는 각각 5mg/kg이다.

[0174] 일 실시양태에서, 로딩 용법은 정맥으로 또는 피하로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 정맥으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 피하로 투여된다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 정맥으로 투여되고 후속 투여는 피하로 투여된다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여는 피하로 투여되고 후속 투여는 정맥으로 투여된다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여와 후속 투여는 모두 정맥으로 투여된다. 일 실시양태에서, 단일 초기 투여와 후속 투여는 모두 피하로 투여된다.

[0175] 일 실시양태에서, 로딩 용법은 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 내에 유리 C2 수준을 역치 수준 이하로 감소시킨다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 내에 유리 C2의 수준을 임계 수준 이하로 감소시킨다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8주 내에 유리 C2 수

준을 임계 수준 이하로 감소시킨다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8주 내에 유리 C2 수준을 임계 수준 이하로 감소시킨다.

[0176] 일 실시양태에서, 유지 용법은 1주마다, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다 또는 8주마다 1회 투여되는 약 0.1-100mg/kg의 용량이다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 1주마다, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다 또는 8주마다 1회 약 0.1-100mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0177] 일 실시양태에서, 유지 용법은 1주마다 1회 약 0.1-100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 2주마다 1회 약 0.1-100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 3주마다 1회 약 0.1-100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 4주마다 1회 약 0.1-100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 5주마다 1회 약 0.1-100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 6주마다 1회 약 0.1-100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 7주마다 1회 약 0.1-100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 8주마다 1회 약 0.1-100 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0178] 일 실시양태에서, 유지 용법은 1주마다 1회 0.1-100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 2주마다 1회 0.1-100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 3주마다 1회 0.1-100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 4주마다 1회 0.1-100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 5주마다 1회 0.1-100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 6주마다 1회 0.1-100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 7주마다 1회 0.1-100mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 8주마다 1회 0.1-100mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0179] 일 실시양태에서, 유지 용법은 약 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로, 1주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 약 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로, 2주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량으로, 3주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량으로, 4주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량으로 5주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량으로 6주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량으로 7주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 약 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.5mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg 또는 80mg/kg의 용량으로 8주마다 1회 투여된다.

[0180] 일 실시양태에서, 유지 용법은 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로, 1주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로, 2주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로, 3주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로, 4주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로, 5주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로, 6주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로 7주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 약 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 80 mg/kg의 용량으로 8주마다 1회 투여된다.

[0181] 일 실시양태에서, 유지 용법은 약 5mg/kg의 용량으로, 4주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 약 10mg/kg의 용량으로, 2주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 약 30mg/kg의 용량으로, 2주마다 1회 투여된다.

[0182] 일 실시양태에서, 유지 용법은 약 500mg 내지 1500mg의 고정 용량으로, 1주마다, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 5

주마다, 6주마다, 7주마다, 또는 8주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 약 1200mg의 고정 용량으로, 1주마다, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 7주마다, 또는 8주마다 1회 투여된다.

[0183] 일 실시양태에서, 유지 용법은 500mg에서 1500mg의 고정 용량으로, 1주마다, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 7주마다, 또는 8주마다 1회 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 1200mg의 고정 용량으로, 1주마다 1회, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 7주마다, 또는 8주마다 1회 투여된다

[0184] 일 실시양태에서, 유지 용법은 로딩 용법 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8주 후에 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 대상체의 혈액 내 유리 C2 수준이 임계 수준 이상인 경우 투여된다

[0185] 일 실시양태에서, 임계 수준은 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9 또는 1.0 μg/mL이다. 일 실시양태에서, 임계 수준은 대상체의 유리 C2 기준선 수준의 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 또는 40%이다. 일 실시양태에서, 임계 수준은 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9 또는 1.0 μg/mL이다. 일 실시양태에서, 임계 수준은 대상체의 유리 C2 기준선 수준의 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 또는 40%이다.

[0186] 일 실시양태에서, 유지 용법은 정맥으로 또는 피하로 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 정맥으로 투여된다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 피하로 투여된다.

[0187] 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 1주마다 1회 0.1mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 2주마다 1회 0.1mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 3주마다 1회 0.1mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 4주마다 1회 0.1mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 5주마다 1회 0.1mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 6주마다 1회 0.1mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 7주마다 1회 0.1mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 8주마다 1회 0.1mg/kg의 용량으로 투여된다

[0188] 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 1주마다 1회 0.5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 2주마다 1회 0.5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 3주마다 1회 0.5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 4주마다 1회 0.5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 5주마다 1회 0.5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 6주마다 1회 0.5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 7주마다 1회 0.5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 8주마다 1회 0.5mg/kg의 용량으로 투여된다

[0189] 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 1주마다 1회 2.5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 2주마다 1회 2.5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 3주마다 1회 2.5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 4주마다 1회 2.5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 5주마다 1회 2.5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 6주마다 1회 2.5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 7주마다 1회 2.5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 8주마다 1회 2.5mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0190] 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 1주마다 1회 5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 2주마다 1회 5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 3주마다 1회 5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 4주마다 1회 5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 5주마다 1회 5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 6주마다 1회 5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 여기에 설명된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 7주마다 1회 5mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 여기에 설명된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 8주마다 1회 5mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0191] 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 1주마다 1회 10mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 2주마다 1회 10mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 3주마다 1회 10mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 4주마다 1회 10mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 5주마다 1회 10mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 6주마다 1회 10mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 7주마다 1회 10mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 8주마다 1회 10mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0192] 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 1주마다 1회 15mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 2주마다 1회 15mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 3주마다 1회 15mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 4주마다 1회 15mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 5주마다 1회 15mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 6주마다 1회 15mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 7주마다 1회 15mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 8주마다 1회 15mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0193] 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 1주마다 1회 30mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 2주마다 1회 30mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 3주마다 1회 30mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 4주마다 1회 30mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 5주마다 1회 30mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 6주마다 1회 30mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 7주마다 1회 30mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 8주마다 1회 30mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0194] 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 1주마다 1회 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 2주마다 1회 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 3주마다 1회 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 4주마다 1회 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 5주마다 1회 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 6주마다 1회 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 7주마다 1회 60mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로

딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 8주마다 1회 60mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0195] 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 1주마다 1회 80mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 2주마다 1회 80mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 3주마다 1회 80mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 4주마다 1회 80mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 5주마다 1회 80mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술한 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 6주마다 1회 80mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술한 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 7주마다 1회 80mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술한 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 8주마다 1회 80mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0196] 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 1주마다 1회 1200mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 2주마다 1회 1200mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 3주마다 1회 1200mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 4주마다 1회 1200mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 5주마다 1회 1200mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 6주마다 1회 1200mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 7주마다 1회 1200mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 본 명세서에서 기술된 로딩 용법 중 하나이고, 유지 용법은 8주마다 1회 1200mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0197] 일 실시양태에서, 로딩 용법은: 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 단일 초기 투여; 및 단일 초기 투여 후 1주일 후에 시작하여 1주마다 1회 또는 2주마다 1회 0.1mg/kg 내지 100mg/kg으로 투여되는 4회의 후속 투여; 이고, 유지 용법은: 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 0.1mg/kg 내지 100mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0198] 일 실시양태에서, 로딩 용법은: 500mg 내지 1500mg의 단일 초기 투여; 및 단일 초기 투여 후 1주일 후에 시작하여 1주마다 1회 또는 2주마다 1회 각각 500mg 내지 1500mg 으로 투여되는 4회의 후속 투여; 이고, 유지 용법은: 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 500mg 내지 1500mg의 용량으로 투여된다.

[0199] 일 실시양태에서, 로딩 용법은: 60mg/kg의 단일 초기 투여; 및 단일 초기 투여 후 1주일 후에 시작하여 1주마다 1회 30mg/kg으로 투여되는 4회의 후속 투여; 이고 유지 용법은: 2주마다 1회 30mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0200] 일 실시양태에서, 로딩 용법은: 30mg/kg의 단일 초기 투여; 및 단일 초기 투여 후 1주일 후에 시작하여 1주마다 1회 10mg/kg으로 투여되는 4회의 후속 투여; 이고 유지 용법은: 2주마다 1회 10mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0201] 일 실시양태에서, 로딩 용법은: 15mg/kg의 단일 초기 투여; 및 단일 초기 투여 후 1주일 후에 시작하여 1주마다 1회 5mg/kg으로 투여되는 4회의 후속 투여; 이고 유지 용법은: 4주마다 1회 5mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0202] 일 실시양태에서, 유지 용법은 로딩 용법의 마지막 후속 투여 후 1주일 후에 시작한다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 로딩 용법의 마지막 후속 투여 후 10일 후에 시작한다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 로딩 용법의 마지막 후속 투여 후 2주 후에 시작한다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 로딩 용법의 마지막 후속 투여 후 3주 후에 시작한다. 일 실시양태에서, 유지 용법은 로딩 용법의 마지막 후속 투여 후 4주 후에 시작한다.

[0203] 일 실시양태에서, 로딩 용법은 정맥으로 투여되고 유지 용법은 피하로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법은 피하로 투여되고 유지 용법은 정맥으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법과 유지 용법은 모두 정맥으로 투여된다. 일 실시양태에서, 로딩 용법과 유지 용법은 모두 피하로 투여된다.

[0204] 일 실시양태에서, 대상체의 운동 강도 및/또는 대상체의 감각 증상은 정맥 면역글로불린(IVIg)을 사용한 표준 치료를 받는 대상체의 운동 강도 및/또는 대상체의 감각 증상과 비교하여 개선된다. 감각 증상에는 이상 감각(일반적으로 손, 팔, 다리 또는 발에서 느껴지는 타는 듯한 또는 따끔거리는 감각이지만 신체의 다른 부분에서도 발생할 수 있음), 감각 저하(촉각 감각이 손상되거나 감소) 또는 두 가지의 조합이 포함된다.

[0205] 일 실시양태에서, 대상체는 대상체의 혈액에서 유리 C2 수준이 대상체의 혈액에서 유리 C2 기준선 수준과 비교하여 C2 억제제를 투여한 후 감소하는 것을 보인다. 일 실시양태에서, 대상체의 혈액에서 유리 C2 수준은 대상

체의 혈액에서 유리 C2 기준선 수준과 비교하여 적어도 약 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99 % 감소한다. 흥미로운 점은, 대상체의 유리 C2 수준이 유리 C2 기준선 수준과 비교하여 적어도 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 감소시키는 것은 MMN 환자를 효율적으로 치료하기에 충분한데, 이는 보체계가 MMN 환자에서 불균형을 초래할 수 있는 계단식 시스템이기 때문이다(보체계의 불균형 또는 보체계의 과활성화는 MMN 환자에서 염증과 그에 따른 조직(예를 들면 운동 신경) 손상을 초래할 수 있음).

[0206] 어느 정도의 양의 유리 C2 수준이 MMN 환자에서 보체계를 균형 있게 되돌릴 수 있는지, 그리고 C2 억제제(예: ARGX-117)로 치료할 때 MMN 환자를 효과적으로 치료할 수 있는지에 대해서는 일반적으로 알려져 있지 않았다.

[0207] 일 실시양태에서, 방법은 대상체에게 추가 치료제를 투여하는 단계를 더 포함한다. 일 실시양태에서, 추가 치료제는 IVIg이다. 일 실시양태에서, 추가 치료제는 리툭시맙, 에쿨리주맙, 사이클로포스파마이드 또는 미코페놀레이트 모페틸이다.

[0208] 일 실시양태에서, IVIg는 대상에게 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 또는 5주마다 1회 투여된다.

[0209] 일 실시양태에서, 대상체는 검출 가능한 기준선 혈청 수준의 항-갱글리오사이드 IgM 항체를 갖는다. 일 실시양태에서, 항-갱글리오사이드 IgM 항체는 항-GM1 항체이다. 일 실시양태에서, 항-갱글리오사이드 IgM 항체는 항-GM2 항체이다.

[0210] 일 실시양태에서, 대상체는 사이토카인의 기준선 혈청 수준과 비교하여 C2 억제제 투여 후 사이토카인의 혈청 수준이 감소하는 것을 보인다. 일 실시양태에서, 사이토카인은TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-6, IL-8 또는 IL-10이다.

[0211] 일 실시양태에서, 대상체는 이전에 IVIg로 치료받은 적이 있다. 일 실시양태에서, 대상체는 이전에 IVIg로 안정화된 적이 있다. 일 실시양태에서, 대상체는 IVIg에 의존적이다.

[0212] 일 실시양태에서, 대상체는 IVIg를 동시에 투여받지 않는다. 일 실시양태에서, 대상체는 C2 억제제 투여 후 IVIg 재치료를 필요로 하지 않는다. 일 실시양태에서, C2 억제제 투여는 IVIg 재치료 시간을 증가시킨다

[0213] 일 실시양태에서, 대상체는 대상체의 기준선 변형된 의학 연구 위원회(modified Medical Research Council, mMRC) 점수에 비하여, 상기 C2 억제제 투여 후 mMRC 점수에서의 증가함을 보인다. 일 실시양태에서, mMRC 점수는 mMRC-10 합계 점수 또는 mMRC-14 합계 점수이다

[0214] 일 실시양태에서, 대상체는 대상체의 기준선 그립 강도에 비하여, 상기 C2 억제제의 투여 후 향상된 그립 강도를 보인다.

[0215] 일 실시양태에서, 대상체는 대상체의 기준 MMN-라쉬 기반 전반적 장애 점수(MMN Rasch-built Overall Disability Scale, MMN-RODS)에 비하여, C2 억제제 투여 후 MMN-RODS 점수에서의 증가함을 보인다.

[0216] 일 실시양태에서, C2 억제제는 피하 투여되고 C2 억제제는 히알루로니다제(hyaluronidase)와 함께 투여된다. 일 실시양태에서, C2 억제제는 피하 투여되고 C2 억제제는 히알루로니다제와 공동 제형화된다. 일 실시양태에서, 히알루로니다제는 재조합 인간 히알루로니다제 PH20(rHuPH20)이다.

[0217] 일 측면에서, 본 발명은 다초점성 운동신경병증의 치료에 사용하기 위한 C2 억제제를 제공하며, 여기서 치료는 본 명세서에 공개된 방법에 따라 수행된다.

[0218] 일 측면에서, 본 발명은 다초점성 운동신경병증 치료를 위한 약물의 제조에 사용하기 위한 C2 억제제를 제공하며, 여기서 치료는 본 명세서에 공개된 방법에 따라 수행된다.

[0219] **실시예**

[0220] **실시예 1 - 다초점 운동신경병증(MMN)이 있는 성인에게서 ARGX-117의 효능 및 안전성 조사**

[0221] 이 실시예에서는 다초점성 운동신경병증이 있는 성인에게서 ARGX-117(보체 인자 2(C2)를 표적으로 하는 치료적 보체 억제 항체)의 투여 용법의 안전성, 내약성, 효능, 약동학(PK), 약력학(PD) 및 면역원성을 평가하기 위한 무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 병행군, 다기관 시험을 설명한다.

[0222] 다초점성 운동신경병증(MMN)은 감각 이상 없이 점진적인 비대칭적 약화와 위축을 특징으로 하는, 드문 신경병증이다. MMN은 자가 항체의 존재와 관련된 고전적 보체 경로에 의해 유발되는 만성 면역 매개 신경병증으로 간주되며, 예를 들면 제한된 수의 B 세포 클론에서 생성되는 항-갱글리오사이드

GM1(monosialotetrahexosylganglioside [항-GM1]), 항-GM2(및 기타 갱글리오사이드) 면역글로불린 M(IgM) 항체가 존재할 수 있다. 이러한 항체는 보체계의 고전적 경로를 활성화하고, 이어서 막 공격 복합체(membrane attack complex, MAC) 침전을 생성하여 슈반 세포-축소막 접합(Schwann cell-axolemma junction)을 파괴하고 이온 채널 클러스터링을 변위시키고 (부위)절 영역에서 막 무결성을 교란하여 탈수초화와 운동 신경 전도 차단을 초래한다.

[0223] MMN 환자는 처음에는 표준 치료인 정맥 면역글로불린(IVIg)에 반응하지만, 이 질병은 치료에도 불구하고 계속해서 진행된다. 이 실시예에서 설명하는 시험의 목적은 이전에 IVIg로 안정화된 적이 있는 MMN 환자를 대상으로 ARGX-117 치료를 실시한 환자의 안전성과 효능을 평가하는 것이다.

[0224] A. 연구 설계

[0225] *전반적인 디자인*

[0226] 이는 MMN이 있는 성인을 대상으로 한 ARGX-117의 2상, 무작위, 계층화, 이중 맹검, 위약 대조, 병행군, 다기관 시험이다. 모든 참가자에게 총 시험 기간은 최소 25주이다. 코호트 1과 코호트 2 둘 다에 대한 연구 기간의 순서와 기간은 다음과 같다:

[0227] • 스크리닝 기간: 최대 28일;

[0228] • IVIg 의존 기간(IVIg dependency period, IVDP)(해당되는 경우): 스크리닝 기간 종료 시 IVIg 의존성이 불확실한 참여자만 IVDP에 참여;

[0229] • IVIg 모니터링 기간(IVIg monitoring period, IVMP): IVMP 길이는 참가자의 IVIg 투여 빈도에 따라 달라짐;

[0230] • 이중 맹검 치료 기간(Double-blinded treatment period, DBTP): 16주;

[0231] • 안정성 추적 기간: 장기 연장 연구(long-term extension study, LTE)에 등록하지 않은 참가자는 DBTP를 완료한 후 15개월의 안정성 추적 기간에 들어감.

[0232] 등록을 위해 두 개의 치료 코호트가 계획되어 있으며, 코호트 1과 코호트 2라고 명칭한다. 16주 DBTP를 조기에 완료하거나 중단한 코호트 1의 처음 9명의 참가자로부터 수집된 데이터는 독립 데이터 모니터링 위원회(independent data monitoring committee, IDMC)에서 평가한다. IDMC는 코호트 2 등록의 시작에 대한 결정을 내리는 데에 필요한 정보를 제공하기 위해, 비공개된 임원 데이터 검토 팀(executive data review team, EDRT)에 권장 사항을 제시한다.

[0233] MMN 및 IVIg 의존성 진단은 스크리닝 기간 동안 MMN 확인 위원회(MMN Confirmation Committee, MCC)에서 평가한다. IVIg 의존성이 불확실한 참가자는 IVDP에 참여하여, 지연된 IVIg 투여가 그립 강도(GS) 및/또는 운동 기능에 미치는 영향을 평가한다. IDMC는 시험 기간 내내 축적되는 안전 데이터를 모니터링한다.

[0234] *스크리닝 기간*

[0235] 스크리닝 기간은 개인의 시험 참여 자격을 결정하는 데 사용된다. 평가는 활동 일정(schedule of activities, SoA)에 설명된 대로 실시된다(표 3 참조).

[0236] 스크리닝 기간은 최대 28일 동안 진행되며 의료 모니터의 서면 승인을 받으면 추가로 14일 연장하여 총 42일로 연장할 수 있다. 참가자의 후속 IDV1 또는 IMV1을 IVIg 투여 일정에 맞추기 위해 스크리닝 기간을 추가로 연장하더라도, 스크리닝 실패로 이어지지 않는다

[0237] *IVIg 의존 기간(IVDP)*

[0238] IVDP는 스크리닝 중 참가자 프로필에 요약된 MCC에 제공된 설명을 토대로 IVIg 의존성이 불확실한 참가자의 IVIg 의존성을 판단하는 데 사용된다.

[0239] IVDP는 IVIg 투여 빈도에 따라 최대 15주(105일)까지 지속된다. 참가자의 IVIg 투여는 IVDP 동안 지연된다. 평가는 SoA에 설명된 시점에 실시된다(표 3 참조).

[0240] 참가자는 안정적인 IVIg 용법 간격에 비해, 지연된 투여로서 다음과 같이 IVIg를 투여받게 된다.

[0241] - 2주마다 IVIg를 투여받는 참가자는 간격을 4주로 연장한다.

[0242] - 3주마다 IVIg를 투여받는 참가자는 간격을 6주로 연장한다.

[0243] - 4주마다 IVIg를 투여받는 참가자는 간격을 8주로 연장한다.

[0244] - 5주마다 IVIg를 투여받는 참가자는 간격을 10주로 연장한다.

[0245] 참가자가 IVDP의 예정된 방문 사이에 임상적으로 의미 있는 악화를 보일 경우, 참가자는 IVDP 동안 예정된 방문보다 더 일찍 방문하게 된다. 임상적으로 의미 있는 악화란, IDV1 이후 IVIg 투여 후의 GS가 적어도 2일 연속으로 어느 손의 GS가 30% 이상 감소한 경우(3일 평균 계산 기준) 및/또는 IDV1에서 IDV2로 mMRC-10 합계 점수가 적어도 2점 감소한 경우로 정의된다.

[0246] *IVIg 모니터링 기간(IVMP*

[0247] IVMP는 참가자가 스크리닝 기간 및, 해당되는 경우 IVDP를 완료한 후에 시작되며, IVIg의 다양한 투여 주기로 구성된다(표 3 참조).

[0248] 이 기간은 DBTP 동안 평가된 모든 임상적 종결점에 대한 기준선을 확립한다.

[0249] - 참가자는 자신의 병력에 명시된 빈도, 기간, 용량에 따라 IVIg를 투여받는다.

[0250] - IVMP에는 3회의 IVIg 치료 주기가 포함된다.

[0251] - IVMP의 길이는 개인의 IVIg 투여 빈도에 따라 다음과 같이 달라진다:

[0252] o 2주마다 투여: 35일

[0253] o 3주마다 투여: 49일

[0254] o 4주마다 투여: 63일

[0255] o 5주마다 투여: 77일

[0256] 참가자가 며칠 동안 IVIg를 투여받는 경우 IVMP의 길이가 더 길어질 수 있다. 평가는 표 3에 설명된 시점에 수행된다.

표 3

[0257] **IVIg 의존성 및 IVIg 모니터링 기간의 활동 일정, 7일차까지**

	IVIg 투여 빈도	SCN[a]	IVIg 의존성[b]		IVIg 모니터링[c]		
방문 (일)		**최대 28일**	**IDV1[d]**	**IDV2[e]**	**IMV1[f]**	**IMV2**	**IMV3**
	Q 2 주		**1**	**29**	**1**	**15**	**29**
	Q 3 주		**1**	**43**	**1**	**22**	**43**
	Q 4 주		**1**	**57**	**1**	**29**	**57**
	Q 5 주		**1**	**71**	**1**	**36**	**71**
방문기간 (일)				**±7**	**±3**	**±3**	**±3**
활동							
정보제공 동의		X					
포함/제외 기준 확인		X			X		
MCC 확인		X			X		
병력		X					
인구 변동		X					
임신 테스트[g]		X			X		
FSH 수준[h]		X					
신체검사[i]		X	X	X	X	X	X
활력징후 측정[j]		X	X	X	X	X	X

12-유도 ECGs[k]		X				X	X
SIB 위험 및 모니터링[l]		X	X	X	X	X	X
안전 실험실 테스트용 샘플		X	X	X	X	X	X
SLE 패널 샘플[m]		X					
소변검사 샘플		X					X
약력학 샘플[n]			X	X	X	X	X
면역원성 샘플[o]		X					
바이오마커[p]					X	X	X
바이러스 스크린		X					
약물유전학 샘플		Xq					
NfL 샘플[r]					X	X	X
자가항체(항- GM1 및 기타) 역가 검사 샘플[r]					X		
연구 샘플[r]					Xs	Xs	Xs
IVIg 투여[t]			X	X	X	X	X
그립 강도[u]		X	지속적인 모니터링				
MMN-RODSⓒ		X	X	X	X	X	X
mMRC		X	X	X	X	X	X
9-HPT		X	X	X	X	X	X
HRPQ					X	X	X
EQ-5D-5L					X	X	X
CAP-PRI					X	X	X
FSS					X	X	X
14-item TSQM					X	X	X
병용 약물/시술[v]		지속적인 모니터링					
부작용[v]		지속적인 모니터링					

[0258] 9-HPT=9-홀 페그 검사; ANA=항핵항체; BMI=체질량지수; CAP-PRI=만성 후천성 다발신경병증 환자 보고 지수; C-SSRS=콜롬비아 자살 심각도 평가 척도; DBTP=이중맹검 치료 기간; dsDNA=이중가닥 DNA; ECG=심전도; ENA=추출 가능 핵 항원 항체; EQ-5D-5L=유로-삶의 질 5차원 5단계; FSH=난포자극호르몬; FSS=피로 심각도 척도; GM1=모노시알로테트라헥소실강글리오사이드; HRPQ=건강 관련 생산성 설문지; IDV=IVIg 의존성 방문; IMP=조사용 의약품; IMV=IVIg 모니터링 방문; INR=국제표준화 비율; IVDP=IVIg 의존 기간; IVMP=IVIg 모니터링 기간; IVIg=정맥 면역글로불린; MCC=MMN 확인 위원회; MMN=다초점성 운동신경병증; MMN-RODSⓒ=Rasch 기반 MMN에 대한 전반적 장애 점수; mMRC=변형된 의학 연구 위원회; NAbs=중화 항체; NfL=신경필라멘트 광 단백질; PD=약력학; PE=신체 검사; PHQ-9=환자 건강 설문지 9 우울증 설문지; Q=매일; SCN=선별 기간; SIB=자살 생각 및 행동; SLE=전신성 홍반 루푸스; SNP=단일 뉴클레오티드 다형성; TSQM=약물 치료 만족도에 대한 14개 항목 설문지.

[0259] [a]스크리닝 기간은 IVIg 모니터링 기간 또는 IVIg 의존 기간 전 1~28일이다. 방문 예정 시간은 참가자의 의료 기록에서 검색된 IVIg 투여 용법 및 IVIg 의존 기간이 필요한 경우에 따라 다르다(포함 기준5.a). 검진 기간은 의료 모니터의 서면 승인을 받으면 추가로 14일 연장하여 총 42일로 연장할 수 있다.

[0260] [b]해당되는 경우, IVIg 의존 기간은 IVIg 모니터링 기간보다 최대 15주(105일) 전이다.

[0261] [c]IVIg 모니터링 기간은 시험 1일차로부터 최대 11주 전까지이다.

[0262] [d]IDV1은 참가자의 정기적으로 예정된 IVIg 투여와 동시에 진행된다.

[0263] [e]참가자는 IVDP의 예정된 방문 사이에 임상적으로 의미 있는 악화를 보일 경우 계획보다 일찍 방문하게 된다. 이

방문은 IDV2로 간주된다.

[0264] [f]IMV1은 참가자의 정기 예정된 IVIg 투여와 일치하며, 참가자가 IVDP에 진입한 경우 IDV2 이후의 참가자의 다음 번 정기 예정된 IVIg 방문이 된다. 참가자가 IVDP에 진입하지 않으면 IMV1의 방문 기간(visit window)은 적용되지 않는다.

[0265] [g]여성 참가자는 스크리닝 시 혈청 임신 테스트를 실시한다. 임신 가능성이 있는 여성은 IMV1에서 소변 임신 테스트를 실시한다.

[0266] [h]모든 여성 참가자를 대상으로 스크리닝 시 FSH 수치를 측정한다.

[0267] [i]PE에는 최소한 피부, 림프절, 근골격계 사지에 대한 평가가 포함된다.

[0268] [J]활력 징후에는 체온, 맥박수, 호흡수, 혈압이 포함된다. 체중, 키, BMI 계산은 스크리닝 시 수행된다. 체중은 또한 IMV3에서 측정되어 모든 IMP 투여에 대한 복용량을 계산하는 데 사용된다.

[0269] [k]스크리닝 및 V1동안 3회 12-리드 ECG를 실시한다. 다른 모든 예정된 시간 지점에서는 단일 12-리드 ECG를 실시한다.

[0270] [l]C-SSRS는 스크리닝 시 자살 사고 위험을 평가하는 데 사용된다. SIB 위험 모니터링은 다른 모든 예정된 시간 지점에서 PHQ-9의 질문 9를 기반으로 한다.

[0271] [m]ANA 검사는 스크리닝 시 시행되고, 역가와 염색 패턴이 보고된다. ENA 자가항체(anti-dsDNA, anti-Smith, anti-phospholipid(anti-cardiolipin IgG 및 anti-beta-2-glycoprotein IgG), anti-Ro(anti-Ro52 및 anti-Ro60), anti-La 및 anti-U1RNP)의 잠재적 존재 여부는 수집된 혈액 샘플에서 평가된다. ENA 자가항체의 존재는 ANA≥100인 경우에만 보고된다.

[0272] [N]PD 분석을 위한 혈액 샘플 수집에 대한 자세한 일정이 제공된다. 샘플은 IVIg를 투여하기 전에 수집되어야 한다.

[0273] [o]면역원성 평가는 IVIg 투여 전에 실시된다.

[0274] [p]혈액 샘플은 C2 억제가 C1q, C3, C4 및 C5에 미치는 영향을 평가하기 위해 수집된다. 샘플은 IVIg를 투여하기 전에 수집되어야 한다.

[0275] [q]이 시점에서 SNP 분석을 위한 혈액 샘플이 수집된다.

[0276] [r]샘플은 IVIg를 투여하기 전에 수집되어야 한다.

[0277] [s]연구 샘플은 IVIg 모니터링 기간(방문 IMV1-IMV3) 동안 수집된다. 이 샘플은 IVIg 투여 전과 투여 후에 수집되어야 한다. 이 샘플은 투여 기간(마지막 시간 또는 마지막 날 이후)에 관계없이 IVIg 투여가 끝난 직후에 수집되어야 한다. [t]IVIg는 IVIg 의존성 및 IVIg 모니터링 기간 동안 예정된 시점에 투여된다. IVIg는 지역적 치료 표준에 따라 며칠에 걸쳐 투여될 수 있다. 모든 IVIg 투여는 지정된 방문 기간 내에 이루어져야 한다.

[0278] [u]모든 시험 방문 시 현장에서 그립 강도를 측정하고, IVDP 또는 IVMP를 시작으로 매일 모니터링한다.

[0279] [v]부작용 및 병용 약물/시술은 정보 제공 동의서 서명을 받은 날부터 마지막 시험 관련 활동까지 지속적으로 모니터링된다. 유효한 모든 백신 접종 내역을 기록해야 한다.

[0280] *이중 맹검 치료 기간*

[0281] 조사용 의약품(Investigational Medicinal Product, IMP)의 투여는 첫 번째 방문(V1)에서 시작하여 활동 일정(SoA, 표 5)에 설명된 대로 DBTP 내내 계속된다. DBTP는 IVMP의 최종 IVIg 투여로부터 7일 후에 시작된다(즉, V1은 최종 IVIg 투여 후 7일 후). 참가자는 아래에서 설명하는 대로 DBTP의 V1에서 ARGX-117 또는 위약을 2:1 비율 또는 2:2:1:1 비율로 무작위로 배정받는다. 무작위 배정은 개인의 IVIg 투여 빈도에 따라 계층화된다.

[0282] 이 시험에서는 두 가지 투여 용법이 조사된다(아래 표 4 참조):

[0283] **코호트 1:**

[0284] 용량 용법 1

[0285] 1일차에 30mg/kg의 ARGX-117 또는 위약을 1회 투여한 후 8, 15, 22 및 29일차에 10mg/kg의 ARGX-117 또는 위약을 4주간 투여(총 4회 주입)하고 DBTP가 끝날 때까지 2주마다 10mg/kg의 ARGX-117 또는 위약을 투여한다(총 5회 주입). 참가자는 DBTP V1에서 2:1 비율로 ARGX-117 또는 위약을 무작위 배정받는다.

[0286] **코호트 2**: 코호트 2에 대한 투여 용법으로 세 가지 옵션을 사용할 수 있으며, 그 중 하나는 EDRT의 결정에 따라 평가된다.

[0287] 옵션 1(투여 용법 2)

[0288] 1일차에 60mg/kg의 ARGX-117 또는 위약을 1회 투여한 후 8, 15, 22 및 29일차에 30mg/kg의 ARGX-117 또는 위약을 4주간 투여(총 4회 주입)하고 DBTP가 끝날 때까지 2주마다 30mg/kg의 ARGX-117 또는 위약을 투여한다(총 5회 주입). 참가자는 DBTP V1에서 2:1 비율로 ARGX-117 또는 위약을 무작위 배정받는다.

[0289] 옵션 2(투여 용법 3)

[0290] 1일차에 15mg/kg의 ARGX-117 또는 위약을 1회 투여하고, 8, 15, 22 및 29일차에 5mg/kg의 ARGX-117 또는 위약을 4주에 걸쳐 투여(총 4회 주입)한 후, 57일 및 85일 차에 DBTP가 끝날 때까지 4주마다 5mg/kg의 ARGX-117 또는 위약을 투여(총 2회 주입)한다. 또한, 4주마다(43일, 71일 및 99일)에 위약을 투여한다. 참가자는 DBTP의 V1에서 2:1 비율로 ARGX-117 또는 위약을 무작위로 배정받는다.

[0291] 옵션 3(투여 용법 2 및 3)

[0292] 참가자는 DBTP의 V1에서 ARGX-117(고투여/투여 용법 2), ARGX-117(저투여/투여 용법 3), 위약(고투여/투여 용법 2) 또는 위약(저투여/투여 용법 3)으로 2:2:1:1 비율로 무작위로 배정받는다.

[0293] ARGX-117 투여 후 유리 C2 농도와 기능적 보체 활성(CH50) 간의 관계는 소량의 유리 C2가 CH50 활성에 반영된 보체 카스케이드를 유발할 수 있음을 나타낸다. 따라서 유리 C2 수준을 99%, 98% 또는 96% 감소시키는 것을 목표로 하여 다양한 유리 C2 임계 수준을 선택했다. ARGX-117의 PD 효과와 MMN 환자의 임상적 반응(시간) 간의 관계는 현재 알려져 있지 않으므로, ARGX-117의 투여/노출 반응 관계를 알아보기 위해 이 연구에서 선택한 투여 용법은, 고투여 용법(투여 용법 2)에서는 거의 완전한 C2 및 기능적 보체 억제 효과부터 2개의 저투여 용법(투여 용법 1 및 투여 용법 3)에서 2단계의 최대 억제 이하의 효과까지의 광범위한 PD 효과 범위를 포괄한다.

[0294] - 투여 용법 1은 ARGX-117의 최대 이하 PD 효과를 목표로 한다: 0.4 μg/mL의 유리 C2 임계 수준이 선택되었으며, 이는 유리 C2 농도 기준선(20 μg/mL)의 98% 억제가 예상되며, CH50 활성이 정상 수준의 약 35%로 감소할 것으로 예측된다.

[0295] - 투여 용법 2(옵션 1; 고용량)는 ARGX-117의 최대 PD 효과를 목표로 한다: 0.2 μg/mL의 유리 C2 임계 수준, 이는 유리 C2 농도 기준선(20 μg/mL)의 99% 억제가 예상되며, CH50 활성이 정상 수준의 약 15%로 감소할 것으로 예측된다.

[0296] - 투여 용법 3(옵션 2, 낮은 용량)은 ARGX117의 최대 이하 PD 효과를 목표로 한다: 0.8 μg/mL의 유리 C2 임계 수준, 이는 유리 C2 농도 기준선(20 μg/mL)의 96% 억제가 예상되며, CH50 활성이 정상 수준의 약 70%로 감소할 것으로 예측된다.

[0297] 두 가지 투여 용법 모두 임상적 반응으로 전환되는 빠른 ARGX-117의 PD 효과를 목표로 하며, 이는 임상적 악화 및 이에 따른 IVIg 재치료를 피하기 위해서이다. 빠른 PD 효과를 얻기 위해 유도 또는 로딩 단계에 이어 낮은 투여 빈도의 유지 단계로 구성된 투여 용법이 선택되었다. 이 개념은 유도 또는 로딩 투여를 통해 보체 활성의 빠르고 지속적인 감소를 달성하고, 유지 투여로 이를 지속하는 방식으로, 다양한 적응증에 대해 승인된 C5 표적 단클론항체인 에쿨리주맙(eculizumab)과 라불리주맙(ravulizumab)에도 적용된다.

표 4

[0298] 연구군

군 이름	**코호트 1**	**코호트 2**	위약
군 유형	실험적	실험적	위약
군 설명[a]	복용법 1참가자는 1일차에 30mg/kg로 투여받고, 4주 동안 7일마다 10mg/kg로 투여받고, DBTP가 끝날 때까지 14일마다 10mg/kg로 투여받는다. 체중 ≥120 kg인 참가자의 경우 IMP 주입 당 총 복용량은 30 및 10 mg/kg 복용량의 경우 각각 3600 mg 및 1200 mg으로 제한된다.	복용량 용법 2 참가자는 1일차에 60mg/kg로 투여받고, 4주 동안 7일마다 30mg/kg로 투여받고, DBTP가 끝날 때까지 14일마다 30mg/kg로 투여받는다. 체중 ≥120 kg인 참가자의 경우 IMP 주입 당 총 복용량은 60 및 30 mg/kg 복용량의 경우 각각 7,200 mg 및 3,600 mg으로 제한된다. *및/또는* 복용법 3 참가자는 1일차에 15mg/kg로 투여받고, 4주 동안 7일마다 5mg/kg로 투여받고, DBTP가 끝날 때까지 28일마다 5mg/kg로 투여받는다. 체중 ≥120 kg인 참가자의 경우 IMP 주입 당 총 복용량은 15 mg/kg 및 5 mg/kg 복용량의 경우 각각 1800 mg 및 600 mg으로 제한된다.	참가자는 1일차에 위약을 받고, 4주 동안 7일마다, DBTP가 끝날 때까지 14일마다 위약을 받는다.
연관있는 개입 라벨	ARGX-117 IV LD	ARGX-117 IV HD ARGX-117 IV LLD	위약

[0299] DBTP=이중맹검 치료 기간; HD=고용량; LD=저용량; LLD=저용량; IV=정맥 주사[a]코호트 2의 용량 수준 및/또는 투여 빈도는 IDMC 및 EDRT에서 검토한 코호트 1의 새로운 데이터에 따라 낮출 수 있다(여기에는 코호트 1에서 평가한 용량 수준 및 투여 빈도보다 낮은 용량 수준 및/또는 빈도가 포함된다). 임상 시험 프로토콜의 실질적인 변경은 지역적 요구 사항에 따라 보건 당국, EC/IRB의 검토 및 승인을 위해 제출된다.

[0300] 근력 및/또는 운동 기능에 임상적으로 의미 있는 악화가 있는 경우 DBTP 동안 참가자는 IVIg로 재치료된다. 임상적으로 의미 있는 악화는 3일 평균 계산을 기준으로 적어도 2일 연속으로 어느 한 손의 그립 강도(GS)가 30% 이상 감소하는 것 및/또는 무작위 배정 이후 mMRC-10 합계 점수가 적어도 2점 감소한 것으로 정의된다.

[0301] IVIg 재치료가 시작되면 IMP 투여가 일시중지/중단되지 않는다. 임상적 판단에 따라 연구자는 임상적으로 의미 있는 악화가 발생하는 경우 참가자에게 IVIg를 재치료하지 않기로 선택할 수 있다. 모든 시험 참가자는 DBTP 중 언제든지 연구자에게 IVIg 재치료를 요청할 수 있다.

표 5

	시험일															
방문 (일)	V1	V2[a]	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10[a]	V11	V12	V13[a]	V14/ ED[b]	UNS IVIg[c]	UNS[d]
	1	4	8	15	22	29	43	57	71	78	85	99	102	113		
방문 기간 (일)		+1	±2				±3				±4		+1	±3		
활동																
포함/제외 기준 확인	X															
임신 테스트[e]	X					X		X			X	X		X		X
신체검사[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
활력징후 측정[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-리드 ECG[h]	X							X						X		X
SIB 위험 및 모니터링[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
안전 실험실 테스트용 샘플	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SLE 패널용 샘플[j]	X													X		X
소변검사	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
약동학 샘플[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
약력학 샘플[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
사이토카인 샘플[l]	X		X			X										
면역원성 샘플[m]	X			X		X		X			X			X	X	X
바이오마커 샘플[n]	X		X	X	X	X	X	X			X			X	X	X
약물유전학 샘플[o]	X															
NfL 샘플[p]	X			X		X		X			X			X		X
자가항체(항-GM1 및 기타) 역가 검사 샘플[p]	X													X		X
연구 샘플[p]				X		X								X		X
무작위	X															
LTE로의 전환 결정을 위한 자격 심사														X		
IVIg 재치료[q]	X															
IMP 투여[r]	X		X	X	X	X	X	X	X		X	X				
그립 강도[s]	지속적인 모니터링															
MMN-RODS©	X		X	X	X	X	X	X	X		X	X		X	X	X
mMRC	X		X	X	X	X	X	X	X		X	X		X	X	X
9-HPT	X		X	X	X	X	X	X	X		X	X		X	X	X
HRPQ	X			X		X		X			X			X	X	X
EQ-5D-5L	X			X		X		X			X			X	X	X
CAP-PRI	X			X		X		X			X			X	X	X
FSS	X			X		X	X	X	X		X	X		X	X	X
14-item TSQM	X			X		X	X	X	X		X	X		X	X	X
PGIC	X			X		X	X	X	X		X	X		X	X	X
병용 약물/시술	지속적인 모니터링															
부작용[t]	지속적인 모니터링															

[0302]

[0303] (IMP 투여 기간 활동 일정, 1일차부터 113일차까지)

[0304] 9-HPT=9-홀 페그 테스트; ANA=항핵항체; BMI=체질량지수; CAP-PRI=만성 후천성 다발신경병증 환자 보고 지수; C-SSRS=콜롬비아 자살 심각도 평가 척도; dsDNA=이중가닥 DNA; ECG=심전도; ENA=추출 가능 핵 항원 항체; ED=조기 중단; EQ-5D-5L=유로-삶의 질 5차원 5단계; FSS=피로 심각도 척도; HRPQ=건강 관련 생산성 설문지; IMP=조사용 의약품; INR=국제표준화 비율; IV=정맥 주사; IVIg=정맥 면역글로불린; LTE=장기 연장 연구; MMN=다초점성 운동신경병증; MMN-RODS©=MMN에 대한 Rasch 기반 전반적 장애 점수; mMRC=변형된 의학 연구 위원회; NAbs=중화 항체; PD=약력학; PE=신체 검사; PGIC=환자의 전반적 인상 변화; PHQ-9=환자 건강 설문지 9 우울증 설문지; PK=약동학; SIB=자살 생각 및 행동; SLE=전신성 홍반 루푸스; TSQM=약물 치료 만족도에 대한 14개 항목 설문지; UNS=예정되지 않음; V=방문참고: 장기 연장 연구에 등록하지 않기로 선택한 참가자에게는 추가적인 추적 방문이

제공된다.

[0305] [a]V2(4일차), V10(78일차), V13(102일차)은 필수 방문이 아니며 선택 방문으로 간주된다.

[0306] [b]이 방문에서 평가는 DBTP를 완료한 참여자와 무작위 배정 후 조기에 시험을 중단한 참여자(예를 들면 응급실 방문)를 대상으로 한다.

[0307] [c]DBTP 동안 임상적 악화를 보이는 참가자는 IVIg로 재치료를 받는다. 참가자의 임상적 악화가 처음 발생하여 IVIg로 재치료를 필요로 할 때 UNS IVIg 방문을 실시한다. 후속 IVIg 재치료 시기가 DBTP의 예정 방문일과 일치하지 않는 경우 참가자가 IVIg를 투여받을 수 있도록 UNS 방문을 실시한다.

[0308] [d]UNS 방문은 조사자의 요청에 따라 이루어질 수 있으며, 조사자의 재량에 따라 추가적인 평가를 수행할 수 있다.

[0309] [e]여성 참가자는 스크리닝 시 혈청 임신 테스트를 실시한다. 소변 임신 테스트는 IMV1, V1, V6, V8, V11, V12, V14/ED 및 임신 가능성이 있는 여성의 UNS 방문시 실시한다.

[0310] [f]PE에는 최소한 피부, 림프절, 근골격계 사지에 대한 평가가 포함된다.

[0311] [g]활력 징후에는 체온, 맥박수, 호흡수, 혈압이 포함된다. 체중, 키, BMI 계산은 스크리닝 시 수행된다. 체중은 IMV3에서 측정되어 모든 IMP 투여에 대한 복용량을 계산하는 데 사용된다.

[0312] [h]스크리닝 및 V1 동안 3회 12-리드 ECG를 실시한다. 다른 모든 예정된 시간 지점에서는 단일 12-리드 ECG를 실시한다.

[0313] [i]C-SSRS는 스크리닝 시 자살 사고 위험을 평가하는 데 사용된다. SIB 위험 모니터링은 다른 모든 예정된 시간 지점에서 PHQ-9의 질문 9를 기반으로 한다.

[0314] [j]ANA 검사는 지정된 시점에 시행되고, 역가 및 염색 패턴이 보고된다. ENA 자가항체(anti-dsDNA, anti-Smith, anti-phospholipid(anti-cardiolipin IgG 및 anti-beta-2-glycoprotein IgG), anti-Ro(anti-Ro52 및 anti-Ro60), anti-La 및 anti-U1RNP)의 잠재적 존재 여부는 수집된 혈액 샘플에서 평가된다. ENA 자가항체의 존재 여부는 ANA≥100인 경우에만 보고된다.

[0315] [k]1일차 PK 및 PD 평가는 IMP 주입 전, 2시간 및 6시간 후에 실시한다. PK 및 PD 분석을 위한 혈액 샘플 수집에 대한 자세한 일정이 제공된다.

[0316] [l]사이토카인 분석을 위한 혈액 샘플 수집에 대한 자세한 일정이 제공된다.

[0317] [m]면역원성 평가는 IMP 투여 전에 실시된다.

[0318] [N]C2 억제가 C1q, C3, C4, C5에 미치는 영향을 평가하기 위해 혈액 샘플을 수집한다.

[0319] [o]샘플 수집은 선택 사항이다.

[0320] [p]IMP 또는 IVIg를 투여하는 날에는 투여 전에 샘플을 채취해야 한다.

[0321] [q]IVIg는 설명된 대로 의미 있는 임상적 악화를 보이는 참가자에게 투여된다.

[0322] [r]IMP는 V1에서 약 2시간 동안 IV 주입으로 투여된다. IMP는 다른 모든 예정된 시간 지점에서는 약 1시간 동안 투여된다. 참가자는 주입이 끝난 후 최소 1시간 동안 모니터링된다. 연구 개입 및 IMP에 대한 추가 정보가 제공된다. IMP의 일시적 중단에 대한 세부 정보가 제공된다.

[0323] [s]모든 시험 방문 시 현장에서 그립 강도를 측정하고 매일 모니터링한다.

[0324] [t]부작용 및 병용 약물/시술은 정보 제공 동의서 서명을 받은 날부터 마지막 시험 관련 활동까지 지속적으로 모니터링된다. 유효한 모든 백신 접종 내역은, 참가자가 과거에 받은 백신 접종은 참가자의 이전 약물로서, 시험 중

에 받은 백신 접종은 참가자의 병용 약물로서 기록해야 한다.

[0325] *추적 기간*

[0326] 안정성 추적 기간은 ARGX-117의 제거 중 안전성, PK, PD를 특성화하며, LTE로 넘어가지 않는 참가자들만 포함된다. 안정성 추적 기간은 DBTP 이후에 시작되어 15개월 동안 진행된다. 평가는 표 6에 설명된 시점에 수행된다.

표 6

[0327] **활동 일정, 추적 기간**

	추적 기간					
방문	FUV1	FUV2	FUV3	FUV4	FUV5	EOT/FUV6
방문 시간(주)	**W4**	**W12**	**W24**	**W36**	**W52**	**W64**
방문 기간(주)	**±1**					**±2**
임신 테스트[a]	X	X	X	X	X	X
신체검사[b]	X	X	X	X	X	X
활력징후[c]	X	X	X	X	X	X
12-리드 ECGs[d]		X		X		X
안전 실험실 테스트용 샘플	X	X	X	X	X	X
SLE 패널 샘플[e]						X
소변검사 샘플	X	X	X	X	X	X
약동학 샘플[e]	X	X	X	X	X	X
약력학 샘플[e]	X	X	X	X	X	X
면역원성 샘플		X		X		X
NfL 샘플		X	X	X	X	X
자가항체(항- GM1 및 기타) 역가 검사 샘플		X	X		X	X
연구 샘플		X	X	X	X	X
병용 약물/시술[f]	지속적인 모니터링					
부작용[f]	지속적인 모니터링					

[0328] ANA=항핵항체; ECG=심전도; ENA=추출 가능 핵항원항체; EOT=시험 종료; INR=국제표준화 비율; SLE=전신성 홍반루푸스; FUV=추적 방문; IVIg=정맥 면역글로불린; W=주 참고: 추적 기간은 LTE로 전환하는 참가자에게는 적용되지 않는다. 참고: FUV1은 이중 맹검 치료 기간의 마지막 방문 후 4주가 된다.

[0329] [a]여성 참가자의 경우 예정된 시점에 혈청 임신 테스트를 실시한다.

[0330] [b]PE에는 최소한 피부, 림프절, 근골격계 사지에 대한 평가가 포함된다.

[0331] [c]활력징후에는 체온, 맥박, 호흡수, 혈압 등이 포함된다.

[0332] [d]12-리드 심전도를 실시한다.

[0333] [e]ANA 검사는 지정된 시점에 시행되고, 역가 및 염색 패턴이 보고된다. ENA 자가항체(anti-dsDNA, anti-Smith, anti-phospholipid(anti-cardiolipin IgG 및 anti-beta-2-glycoprotein IgG), anti-Ro(anti-Ro52 및 anti-Ro60), anti-La 및 anti-U1RNP)의 잠재적 존재 여부는 수집된 혈액 샘플에서 평가된다. ENA 자가항체의 존재 여부는 ANA≥100인 경우에만 보고된다. PK 및 PD 분석을 위한 혈액 샘플 수집에 대한 자세한 일정이 제공된다.

[0334] [f]부작용 및 병용 약물/시술은 정보 제공 동의서 서명을 받은 날부터 마지막 시험 관련 활동까지 지속적으로 모니

터링된다. 안전성 추적 기간 동안 투여된 IVIg는 병용 약물로 모니터링된다. 유효한 모든 백신 접종 내역은, 참가자가 과거에 받은 백신 접종은 참가자의 이전 약물로서, 시험 중에 받은 백신 접종은 참가자의 병용 약물로서 기록해야 한다.

[0335] *시험 종료의 정의*

[0336] 참가자는 DBTP 기간의 마지막 방문을 완료하고 LTE로 전환되는 경우 또는 SoA에 설명된 추적 기간의 마지막 방문을 완료하는 경우 시험을 완료한 것으로 간주된다(표 6 참조).

[0337] *B. 연구 대상 인구*

[0338] *포함 기준*

[0339] 참가자는 다음 기준을 모두 충족하는 경우에만 시험에 참여할 수 있다.

[0340] 1. 정보 제공 동의서(ICF)와 이 프로토콜에 나열되어 있는 요구사항 및 제한 사항을 준수하는 서명된 정보 동의를 제공할 수 있다.

[0341] 2. ICF 서명 당시 적어도 18세인 남성/여성.

[0342] 3. EFNS/PNS 2010 가이드라인에 따른 검진 시 MMN의 유력 또는 확정으로서, 스크리닝 과정에서 MCC에 의해 확인됨(아래 표 7-10의 임상 기준 및 지침 참조).

[0343] 4. 검진 전 안정적인 IVIg 용법을 받고, 다음 두 가지 모두 해당:

[0344] a. IVIg 치료 간격은 2 내지 5회 주, 및

[0345] b. 체중 1kg당 0.4 내지 2.0g의 IVIg 용량 및 주입.

[0346] 5. IVIg 치료 의존성은 스크리닝 과정 중이나 IVIg 모니터링 방문 1(IMV1)에서 MCC에 의해 확인되어야 하며, 다음 중 하나에 해당:

[0347] a. 최근 IVIg 치료를 시작한 경우 (3개월 미만) :

[0348] - 참가자의 의료 기록에 IVIg 투여 시작 후 임상적 개선이 기록되어 있음.

[0349] b. 다음 중 하나를 기반으로 하는, IVIg를 사용한 유지 용법(3개월 이상):

[0350] - 스크리닝 전 12개월 이내에 IVIg 중단, IVIg 용량 감소 또는 IVIg 지연 투여에 따른 임상적 악화(참가자의 의료 기록에 기록됨) 또는

[0351] - IVDP 중 IVIg 지연 투여 후 임상적 악화.

[0352] 6. 첫 번째 수막구균 백신(meningococcal vaccine)과 폐렴구균 백신(pneumococcal vaccine), 그리고 단일 B형 헤모필루스 인플루엔자 백신(single Haemophilus influenza type B)의 예방 접종은 해당 국가의 특정 예방 접종 일정에 따라 V1에서 IMP 투여의 적어도 14일 전에 실시해야 한다. 수막염균(Neisseria meningitides), B형 헤모필루스 인플루엔자균(Haemophilus influenza type B), 폐렴구균(streptococcus pneumonia)에 대한 예방 접종 내역이 문서로 입증되면 허용된다.

[0353] 7. 남성과 여성의 피임 사용은 임상 연구에 참여하는 사람들의 피임 방법과 관련된 지역 규정을 준수해야 한다.

[0354] a. 남성 참가자는 ICF에 서명한 날부터 마지막 IMP 투여 후 12개월까지 정자를 기증하지 않기로 동의해야 한다.

[0355] b. 임신 가능성이 있는 여성(WOCBP)은 스크리닝 과정에서 혈청 임신 테스트 결과가 음성이어야 하고, IMP를 투여받기 전에 기저선에서 소변 임신 테스트 결과가 음성이어야 한다.

표 7

[0356] **MMN의 임상 기준**

핵심 기준(둘 다 존재해야 함)
1. 천천히 진행되거나 단계적으로 진행되는 국소적이고 비대칭적인[a] 사지의 약화, 즉 1개월 이상 동안 적어도 2개의 운동신경 분포에 운동 장애가 있는 경우[b]. 증상과 징후가 하나의 신경 분포에만 나타나는 경우, 가능한 진단을 내릴 수 있다(표 6 참조).
2. 하체에서 경미한 진동 감각을 제외하고는 객관적인 감각 이상 없음[c].
보조 임상 기준
3. 주로 상지 관련 증상[d].
4. 영향을 받는 사지의 힘줄 반사가 감소하거나 사라짐[e].
5. 뇌신경 손상 없음[f].
6. 영향을 받는 사지의 경련 및 근육 경련,
7. 면역 조절 치료에 대한 장애 또는 근력의 반응.
제외 기준
8. 상위 운동 뉴런 신호
9. 연수부의 현저한 관여
10. 하지의 경미한 진동 손실보다 감각 손상이 더 두드러짐.
11. 초기 몇주동안 확산된 대칭적 약점.

[0357] 출처: Joint Task Force of the EFNS and the PNS, J Peripher Nerv Syst. 2010;15(4):295-301.MMN=다초점 운동신경병증; mMRC=변형된 의학 연구 위원회

[0358] [a]비대칭=강도가 mMRC >3인 경우 mMRC 등급 1 차이, 강도가 MRC ≤ 3인 경우 mMRC 등급 2 차이.

[0359] [b]보통 6개월 이상.

[0360] [c]MMN 기간 동안 감각적 징후와 증상이 나타날 수 있다.

[0361] [d]발병 시 주로 하지에 영향을 미치는 경우가 전체 사례의 약 10%를 차지한다.

[0362] [e]특히 영향을 받은 팔에서 힘줄 반사가 약간 증가한 것으로 보고되었으며, 기준 8을 충족하는 경우 MMN 진단을 배제하지 않는다.

[0363] [f]제12신경 마비가 보고되었다.

표 8

[0364] **전도 차단(CB)에 대한 전기 생리학적 기준**

1. 확정된 모터 CB[a]
신경 세그먼트 길이에 관계없이(중간 신경, 척골 신경, 비골 신경), 근위부와 원위부 자극에서 피크 CMAP(area)의 감소가 적어도 50% 이상인 경우. 원위부 세그먼트에서 운동 신경 CB를 자극한 경우, 피크 CMAP 진폭이 정상 하한의 20% 이상이고 1 mV 이상이어야 하며, 근위부에서 원위부로의 피크 CMAP 지속 시간 증가가 30% 이하이어야 한다.
2. 유력한 모터 CB[a]
상지 신경의 긴 구간(예: 손목에서 팔꿈치, 또는 팔꿈치에서 겨드랑이)에서 피크 CMAP(area)의 감소가 적어도 30% 이상이고, 근위부에서 원위부로의 피크 CMAP 지속 시간 증가가 30% 이하인 경우또는 피크 CMAP(area)의 감소가 적어도 50% 이상(확정된 경우와 동일)이며, 근위부에서 원위부로의 피크 CMAP 지속 시간 증가가 30% 이상인 경우.
3. CB가 있는 상지 부분의 정상적인 감각 신경 전도(제외 기준 참조)

[0365] 출처: Joint Task Force of the EFNS and the PNS, J Peripher Nerv Syst. 2010;15(4):295-301.

[0366] CB = 전도 차단, CMAP = 복합근활동전위.

[0367] [a]CB에 대한 증거는 일반적인 압박이나 압박 증후군이 발생하는 부위와는 다른 부위에서 찾아야 한다.

표 9

[0368] **보조 기준**

1. 상승된 IgM 항-갱글리오사이드 GM1 항체
2. 실험실: 뇌척수액 단백질 증가(<1 (g/L)
3. 자기공명영상(MRI)의 T2 강조 영상에서 신경총의 확산성 부종과 관련된 신호 강도의 증가가 나타나는 경우
4. IVIg 치료 후 객관적인 임상적 개선

[0369] 출처: Joint Task Force of the EFNS and the PNS, J Peripher Nerv Syst. 2010;15(4):295-301.

표 10

[0370] **MMN에 대한 진단 범주**

확정된 MMN
임상 기준 1, 2 및 8-11(표 7) 및 1개 신경의 전기 생리학적 기준 1 및 3(표 8)
유력한 MMN
임상 기준 1, 2 및 8-11(표 7) 및 두 신경의 전기 생리학적 기준 2 및 3(표 8)
임상 기준 1, 2 및 8-11(표 7) 및 1개 신경의 전기 생리학적 기준 2 및 3(표 8) 및 최소 2개 보조 기준 1-4(표 9)
가능성 있는 MMN
임상 기준 1, 2 및 8-11(표 7) 및 정상 감각 신경 전도 연구 및 보조 기준 4(표 9)
임상적 징후가 1개 신경에만 나타나는 임상 기준 1(표 7), 임상 기준 2 및 8-11(표 7) 및 1개 신경에 전기생리학적 기준 1 또는 기준 2 및 3(표 8)이 있는 경우

[0371] 출처: Joint Task Force of the EFNS and the PNS, *J Peripher Nerv Syst*. 2010;15(4):295-301.

[0372] *제외 기준*

[0373] 다음 기준 중 하나라도 해당되는 경우 참가자는 시험에서 제외된다.

[0374] 1. 결과 평가를 방해할 수 있는 공존 조건(예를 들면 당뇨병성 신경병증, CIDP, 염증성 관절염 또는 손에 영향을 미치는 골관절염).

[0375] 2. 운동 뉴런 질환(예를 들면 구근 징후 또는 빠른 반사) 또는 기타 염증성 신경병(예를 들면 감각 신경병)과 같은 MMN 이외의 신경병을 시사하는 임상 징후 또는 증상 신경 장해).

[0376] 3. 심각한 정신 장애(심각한 우울증, 정신병, 조울증 등), 자살 시도 병력 또는 현재 자살 생각이 있는 경우, 연구자의 판단에 따라 참가자에게 과도한 위험을 초래하거나 시험 프로토콜 준수에 영향을 미칠 수 있는 경우.

[0377] 4. 스크리닝 및/또는 IVMP 동안 임상적으로 유의미한 통제되지 않는 활성 또는 만성 세균, 바이러스 또는 진균 감염.

[0378] 5. 조사자의 의견에 따라 MMN의 임상 증상을 정확하게 평가하는 데 방해가 되거나 참가자를 과도한 위험에 빠뜨릴 수 있는 기타 알려진 자가면역 질환(예를 들면 SLE).

[0379] 6. IMP를 처음 투여하기 전 3년 이상 재발 증거가 없고 적절한 치료를 통해 해결되지 않은 악성 종양의 병력이 있는 경우. 다음의 종류의 암에 해당하는 참가자들은 연구에 참여할 자격이 있다:

[0380] a. 적절하게 치료된 기저세포 또는 편평세포 피부암

[0381] b. 자궁경부 상피내암

[0382] c. 유방 상피내암 또는

[0383] d. 전립선암의 우연한 조직학적 소견(TNM 병기 T1a 또는 T1b).

[0384] 7. 다른 중대한 심각한 질병의 임상적 증거가 있거나, 최근에 대수술을 받았거나, 조사자의 의견에 따라 시험 결과를 혼동스럽게 하거나 참가자를 부당한 위험에 빠뜨릴 수 있는 다른 상태가 있는 경우.

[0385] 8. 사전/병용 치료:

[0386] a. 스크리닝 전 3개월 이내에 사이클로포스파마이드 및/또는 리툭시맙 및/또는 에쿨리주맙 및/또는 미코페놀레이트 모페틸을 복용하거나; 및/또는

[0387] b. 첫 번째 IMP 투여 전 3개월 이내 또는 5회의 반감기 이내(어느 것이 더 긴 지에 관계없이) 시험 약물을 사용한 경우.

[0388] 9. 스크리닝 과정에서 다음 조건 중 하나에 해당하는 활성 바이러스 감염에 대해 양성 혈청 검사 결과가 나온 경우:

[0389] a. 급성 또는 만성 감염을 나타내는 B형 간염 바이러스(HBV);

[0390] b. HCV 항체 검사를 기반으로 한 C형 간염 바이러스(HCV); 또는

[0391] c. AIDS 정의 질환과 관련된 검사 결과 또는 CD4 세포 수가 <200 세포/mm^3 인 HIV.

[0392] 10. 현재 또는 (즉, 선별 과정 시작 전 12개월 이내) 알콜, 약물 또는 약물 남용의 병력.

[0393] 11. IMP의 성분 또는 그 부형제에 대한 알려진 과민반응.

[0394] 12. 혈청 또는 소변 임신 테스트에서 양성 결과가 나온 여성 참가자, 수유 중인 여성, 시험 기간 중 또는 마지막 IMP 투여 후 15개월 이내에 임신을 계획하는 여성.

[0395] 13. ALT 또는 AST가 정상 상한선의 2배 이상, 총 빌리루빈(bilirubin)이 중앙 실험실 기준 범위에서 정상 상한선의 1.5배 이상, 또는 다른 임상적으로 중요한 실험실 이상 소견.

[0396] 14. 중앙 실험실에서 4변수의 신장 질환 식이 수정(Modification of Diet in the Renal-Disease) 공식을 사용하여 계산된 추정 사구체 여과율(eGFR)이 ≤60 mL/min/1.73m^2 인 경우.

[0397] *C. 연구 평가 및 절차*

[0398] 시험 절차와 일정은 위의 표 3, 5, 6의 활동 일정에 요약되어 있다.

[0399] 기준선으로부터의 변화를 계산하기 위해, IMP의 첫 번째 투여 전에 수집된 마지막 값을 기준선으로 사용한다.

[0400] *효능 평가*

[0401] IMP 및 IVIg 투여 전에 효능 평가를 수행하는 것이 바람직하며, 그 순서는 다음과 같다.

[0402] • GS

[0403] • mMRC-14 합계 점수

[0404] • 참가자는 MMN-RODSⓒ, EQ-5D-5L, CAP-PRI, PGIC, FSS, HRPQ 및 TSQM을 포함한 성과 측정 결과를 보고했다.

[0405] • 9-HPT

[0406] IVIg와 IMP를 같은 날 투여하는 경우, IVIg보다 IMP를 먼저 투여하는 것이 바람직하다.

[0407] *IVIg 재치료 시기*

[0408] IVIg 재치료 기준은 임상적 악화에 근거하며, 이는 3일 평균 계산을 기준으로 적어도 2일 연속으로 어느 한 손의 GS가 30% 이상 감소한 경우 및/또는 무작위 배정일에 비해 mMRC-10 합계 점수가 적어도 2포인트 감소한 경우로 정의된다. GS와 mMRC-10 합계 점수는 모두 MMN 임상 시험에서 임상적 효능을 측정하는 데 사용되는 표준적이고 임상적으로 관련성 있는 도구이다. 이러한 측정치를 IVIg 재치료 기준으로 사용함으로써 재치료 시간은 임상적으로 의미 있는 결과와 직접적으로 관련된다. 두 가지 결과는 IVIg 재치료까지의 종결점 결과를 지원하기 위해 보조 종결점으로 별도로 평가된다. 악화에 대한 각 임계값은 질병 활동에서 임상적으로 중요한 감소를 나타내도록 설정된다.

[0409] 참가자가 이 임계값에 도달하는 시간이 재발 시간으로 간주된다. IVIg 재치료가 투여되는 날짜와 시간은 IVIg 재치료 시간으로 간주된다. 재발 시간과 IVIg 재치료 시간 모두 기록된다.

[0410] 모든 시험 참가자는 DBTP 중 언제든지 조사자에게 IVIg 재치료를 요청할 수 있다. 참가자가 임상적으로 의미 있는 악화 기준을 충족하지 않지만 IVIg 재치료를 요청하는 경우, 조사자는 의료 모니터에게 연락한다

[0411] *mMRC-14 및 mMRC-10 합계 점수*

[0412] mMRC 합계 점수는 미리 정해진 근육 그룹(상지와 하지)의 운동 강도/약점을 평가한다. 참가자는 시험 방문 중에 동일한 평가자가 mMRC 합계 점수로 평가하는 것이 권장된다.

[0413] mMRC 합계 점수의 채점 시스템과 각 mMRC 합계 점수에 대해 테스트된 근육 그룹은 각각 표 11과 표 12에 나와 있다.

표 11

[0414] **mMRC 합계 점수 채점**

mMRC 스케일	
0	완전 마비
1	최소 수축
2	중력이 제거된 능동적인 움직임
3	중력에 대한 약한 수축
4	중력과 저항에 반하는 능동적 움직임
5	일반 강도

표 12

[0415] **각 mMRC 합계 점수에 대해 테스트된 근육 그룹**

양쪽에서 테스트된 근육 그룹	**mMRC 10-합계 점수**	**mMRC 14-합계 점수**
상지		
어깨 외전근	X	X
팔꿈치 굽힘근	X	X
팔꿈치 폄근	X	X
손목 폄근	X	X
손목 굽힘근	X	X
손가락 굽힘근		X
중수지절관절의 손가락 폄근		X
엄지 손가락 외전근		X
검지 손가락 외전근		X
하지		
고관절 굽힘근	X	X
무릎 굽힘근	X	X
무릎 신전근	X	X
발등 굽힘근	X	X
발바닥 굽힘근	X	X
총점[a]	0-100	0-140

[0416] 출처: Leger et al. *J Peripher Nerv Syst*. 2019;24(1):56-63.mMRC=변형된 의학 연구 위원회

[0417] [a]각 근육 그룹은 0(마비)에서 5(정상 근력)까지 점수를 받는다. 값이 높을수록 근력이 더 좋다. 총점은 신체의 좌우측을 합산하여 계산한다.

[0418] *그립 강도*

[0419] Martin vigorimeter는 스크리닝, IVDP(해당되는 경우), IVMP, 및 DBTP 동안 매일 그립 강도를 측정하는 데 사

용된다. 이 기간 동안 그립 강도는 표준화된 방식으로 매일 측정된다.

[0420] 각 매일 그립 강도 측정은 참가자의 최대 노력으로 3번 반복된 수축으로 이루어진다. 각 수축의 지속 시간은 3초이다. 각 테스트는 참가자가 오른손으로 먼저 손아귀를 쥔 후 왼손으로 쥐는 방식으로 시작하는 것이 권장된다. 테스트는 다음과 같은 권장 순서로 수행된다: 오른손으로 3번의 반복이 연속적으로 실행되고, 그 후 왼손으로 3번의 반복이 실행된다. 각 3번 반복 사이에는 30초의 휴식 시간이 있고, 각 손 사이에는 2분의 휴식 시간이 있다.

[0421] 참가자들은 모두 앉은 자세에서 그립 강도 테스트를 수행한다: 참가자들은 팔걸이가 없는 의자에 편안하게 앉고, 발은 바닥에 완전히 닿으며, 엉덩이는 의자 뒤로 최대한 밀어넣고, 엉덩이와 무릎은 약 90° 로 위치시킨다. 테스트하는 사지의 어깨는 몸에 붙여지고 중립적으로 회전되며, 팔꿈치는 90° 로 굽히고, 팔뚝은 중립 위치에 놓으며, 손목은 배측굴곡 0° 에서 30° 사이, 그리고 척측편위 0° 에서 15° 사이로 유지한다. 참가자들에게 그립 강도 테스트 동안 자세를 유지하라고 지시한다.

[0422] 측정은 현장 시험 방문 중 시험 의사가 평가하고 보고한다. 참가자는 현장 방문 시 동일한 평가자가 평가하는 것이 권장된다. 그립 강도는 IVDP, IVMP, DBTP 동안 매일 참가자에 의해 측정된다. 측정 시간과 결과는 참가자가 수행할 때 전자적으로 기록된다.

[0423] 측정은 각 평가에서 하루의 비슷한 시간(가능하면 아침)에 수행하는 것이 권장된다.

[0424] 왼손에서 측정한 3번의 GS과 오른손에서 측정한 3번의 GS은 기록되며, 각각 왼손과 오른손의 일일 평균이 계산된다. 3일 이동 평균은 각 손에 대해 얻어진 평균값을 바탕으로 생성된다. 일일 이동 평균은 -2일, -1일, 0일의 평균으로 구성된다.

[0425] *Rasch기반 전반적 장애 점수(RODS)*

[0426] MMN-RODSⓒ는 MMN 환자의 활동 제한을 포착하기 위해 특별히 제작된 질병 특이적 PRO 도구이다. 25개 항목으로 구성되어 있으며, 각 항목에 대해 0(수행 불가능), 1(수행 가능하지만 어려움 있음), 2(어려움 없이 수행 가능)로 점수를 매겨 0~50점의 총점을 산출한다. 25개 항목으로 구성된 MMN-RODSⓒ는 표 13에 나와 있다.

표 13

[0427] **MMN에 대한 25개 항목 Rasch-구축 전반적 장애 척도(MMN-RODSⓒ)**

질문	당신은 다음을 할 수 있습니까?	수행 불가능 0	수행 가능하지만 어려움 있음 1	어려움없이 수행 가능 2
1	책을 읽으세요?			
2	전화를 걸까요?			
3	먹다?			
4	문을 열고 닫을까요?			
5	상의를 입으세요?			
6	이를 닦으세요?			
7	머그잔이나 유리잔으로 음료를 마시나요?			
8	자물쇠에 열쇠를 끼우다?			
9	칼/포크(숟가락)를 사용하시나요?			
10	변기 청소는?			
11	양식을 작성하시겠습니까?			
12	바지 지퍼를 닫으시겠어요?			
13	현금 인출기에서 돈을 인출하시겠습니까?			
14	직접 요리를 하시나요?			
15	작은 물건을 집어 올리시나요?			
16	컴퓨터로 작업하시나요?			
17	침구 정리하기?			
18	빨래를 접을까?			
19	물건(예를 들면 공)을 던지시나요?			

20	야채를 썰어요?			
21	사과나 오렌지 껍질을 벗기세요?			
22	작은 물건(예를 들면 동전)을 다룰 수 있나요?			
23	신발끈을 묶으세요?			
24	손톱을 깎으세요?			
25	셔츠/블라우스 단추를 끼우시겠어요?			

[0428] 출처: Vanhoute et al. *J Peripher Nerv Syst*. 2015;20(3):296-305.

[0429] *9-홀 페스 테스트*

[0430] 9-HPT는 상지(팔과 손) 기능을 정량적으로 측정하는 것이다. 우세한 손과 비우세한 손 모두 두 번 테스트한다(우세한 손의 연속 2회 시도 후 바로 비우세한 손의 연속 2회 시도). 모든 참가자는 훈련 효과를 배제하기 위해 시험을 시작하기 전에 9-HPT를 평가하는 방법에 대한 교육을 받아야 한다. 현장 방문 시 동일한 평가자가 참가자를 평가하는 것이 권장된다

[0431] *유로-삶의 질 5차원 5단계*

[0432] 삶의 질은 EQ-5D-5L을 통해 평가되며, 이는 5단계의 심각도에 따라 응답을 기록할 수 있도록 한다. 이는 임상적, 경제적 평가를 위한 건강 척도로 사용되는 표준화된 도구이다. 이 설명 시스템은 이동성, 자기 관리, 일상 활동, 통증/불편함, 불안/우울증의 5가지 차원으로 구성된다. 각 차원의 점수는 문제 없음, 약간의 문제, 중간 정도의 문제, 심각한 문제, 극심한 문제의 5단계로 구성된다. 참가자는 0(상상할 수 있는 최악의 건강)에서 100(상상할 수 있는 최고의 건강)까지 건강 상태를 표시한다

[0433] *만성 후천성 다발신경병증 환자 보고 지수*

[0434] 일반적인 QOL 외에도 질병 특이적인 QOL은 CAP-PRI를 통해 평가된다. 이 도구는 15개의 항목을 평가하며, 항목은 0(전혀 아님), 1(약간), 또는 2(많이)으로 점수화되며, 총 점수는 0에서 30 사이이다.

[0435] *환자 전반적 인상 변화*

[0436] PGIC는 1976년 미국 국립정신건강연구소(National Institute of Mental Health)에서 발표한 환자 보고 결과 도구이다. 자가 보고 측정 도구인 PGIC는 치료의 효능에 대한 환자의 믿음을 반영한다. PGIC는 환자가 전반적인 개선 정도를 평가하는 7점 척도이다.

[0437] *피로 심각도 척도*

[0438] FSS는 1989년에 개발된 9개 항목으로 이루어진 자가 보고 설문지 척도로, 피로와 임상적 우울증을 구별하기 위해 설계되었다. 두 가지는 일부 증상이 겹치기 때문이다. FSS는 참가자가 9개의 항목에 대해 자신의 피로 수준을 평가하도록 요구하는 간단한 설문지를 포함하고 있으며, 각 항목은 지난 주 동안 해당 진술이 자신에게 얼마나 적합했는지에 따라 1에서 7까지 점수로 평가된다. 낮은 값은 진술이 적합하지 않음을 나타내며, 높은 값은 진술에 동의함을 나타낸다. 점수는 질문에 대한 평균 응답을 계산하여 산출된다(모든 답변을 더하고 9로 나눔).

[0439] *건강 관련 생산성 설문지*

[0440] HRPQ는 원래 파킨슨병 환자를 대상으로 개발되어 직장이나 교육 활동에서 놓친 시간과 시도된 모든 작업 중 감소된 효과와 관련된 데이터를 제공했다. 이러한 기준은 업무 관련 생산성의 중요한 부분을 형성하며 이 시험에서 건강 관련 및 업무 관련 생산성을 평가하는 데 사용된다.

[0441] *약물에 대한 14개 항목 설문지*

[0442] TSQM 설문지의 원본 버전(버전 1.4)은 2004년에 4가지 척도(부작용, 효과, 편의성, 전반적 만족도)를 사용하여 환자의 약물 만족도를 측정하기 위해 개발되었으며, 이 시험에 사용될 예정이다.

[0443] *D. 약동학*

[0444] ARGX-117의 혈청 농도는 검증된 효소결합면역흡착법(ELISA)을 사용하여 측정된다. 농도는 보정 곡선에서 보간법을 통해 계산된다. 품질 관리 샘플은 시험 전반에 걸쳐 분석된다. 이들의 측정된 농도는 시험 간 정확도 및 분

석의 전체적인 정밀도와 정확도를 결정하는 데 사용된다.

[0445] ARGX-117의 혈청 약리학적 파라미터(PK 파라미터)는 실제 채취 시간을 사용하여 혈청 농도-시간 프로파일의 비구획 분석을 통해 도출된다. PK 파라미터, 정의 및 계산 방법은 다음과 같다:

[0446] -AUC_{0-t}: 시간 0에서 마지막으로 측정 가능한 농도까지의 AUC, 선형 상승/로그 하강 사다리꼴 방법을 사용하여 계산

[0447] -AUC_{0-xh}: IMP 투여 후 시간 0에서 x 시간까지의 AUC, 선형 상승/로그 하강 사다리꼴 방법을 사용하여 계산

[0448] AUC_{∞}: 시간 0에서 무한대까지의 AUC, AUC0-t + (Ct/λz)로 계산, 여기서 Ct는 마지막으로 관측된 측정 가능한 농도이고, λz는 말기 배설 속도 상수

[0449] C_{max}: 관찰된 최대 혈청 농도

[0450] C_{xh}: 투여 후 x 시간에서의 농도

[0451] t_{max}: C_{max}에 도달하는 시간

[0452] $t_{½}$: 나타난 말기 반감기

[0453] V_z(/F): (나타난) 분포 용적

[0454] C_L(/F): (나타난) 전체 청소율

[0455] $C_{max/dose}$ 및 AUC/dose를 포함한 용량 정규화 파라미터가 평가될 것이다

[0456] *E. 약력학*

[0457] 혈액 샘플은 유리 C2 농도, 총 C2 농도, 그리고 기능적 보체 활성(CH50)을 결정하기 위해 수집된다. 평가 일정에 명시된 대로 방문 2(4일), 방문 10(78일), 방문 13(102일)은 필수 방문이 아니며 선택적으로 간주된다. 각 코호트당 최소 14명의 참가자가 선택적 방문에 참석할 예정이다

[0458] 혈액은 전문 실험실 표준 절차에 따라 수집된다. 장비와 샘플 수집 절차에 대한 자세한 정보는 별도의 실험실 매뉴얼에 문서화되어 있다.

[0459] 이러한 약력학적 표지는 의도된 용도에 맞게 검증된 분석법을 사용하여 결정된다.

[0460] *F. 유전학*

[0461] 유전자 분석 구성 요소에 참여하기로 동의한 참가자들로부터 DNA 분리를 위한 혈액 샘플이 수집된다. 참여는 선택 사항이다. 유전자 연구에 참여하지 않기를 원하는 참가자들도 여전히 시험에 참여할 수 있다.

[0462] DNA는 보체 조절 단백질을 포함한 단일 염기 변이(SNP) 분석을 위해 혈액 샘플에서 분리된다. 샘플은 SoA에 설명된 일정에 따라 수집된다.

[0463] *G. 바이오마커*

[0464] ARGX-117 치료가 보체 연쇄의 구성 요소에 미치는 영향을 평가하기 위해 혈액 샘플이 수집된다. 바이오마커에는 C1q, C3, C4, C5가 포함된다. 샘플은 SoA에 설명된 일정에 따라 수집된다.

[0465] *H. 탐색적 종결점*

[0466] 다음의 탐색적 종결점은 임상 시험 보고서에 보고될 것이다. 사이토카인 측정을 위한 혈액 샘플이 수집된다. 최소한 다음의 사이토카인들이 평가된다: TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10. 또한, ARGX-117 치료가 보체 연쇄의 구성 요소에 미치는 영향을 평가하기 위해 바이오마커를 측정하기 위한 혈액 샘플이 수집된다.

[0467] 다음의 탐색적 종결점은 주요 임상 시험 보고서와 별도로 보고될 것이다. ARGX-117가 신경학적 손상의 마커인 NfL에 미치는 영향을 평가하기 위해 혈액 샘플이 수집된다.

[0468] ARGX-117 치료가 항신경절단백질에 대한 자가항체 역가에 미치는 영향을 평가하기 위해 혈액 샘플이 수집된다. 여기에는 anti-GM1과 anti-GM2를 포함하되 이에 국한되지 않는다.

[0469] SNP 분석을 위한 혈액 샘플도 수집된다.

[0470] 연구 샘플도 수집되며, 향후 분석을 위해 저장될 샘플에서 추가 마커가 측정될 수 있다.

[0471] 스폰서는 시험 종료 후 최대 15년 동안 샘플을 저장할 수 있다. 또한, 참가자들의 동의를 얻어, 샘플은 스폰서 또는 대학, 다른 회사 등과 같은 연구 기관에서 ARGX-117, 보체 생물학, MMN 또는 다른 질병에 관련된 과학적 질문을 해결하거나 관련된 또는 새로운 치료법의 개발, 연구 방법을 위한 추가 연구에 사용될 수 있다. 또한, 혈액 샘플은 ARGX-117, 항체, 바이오마커를 측정하는 방법을 검증하는 데 사용될 수 있다.

[0472] *I. 면역원성 평가*

[0473] *anti-ARGX-117 항체 평가*

[0474] 혈액 샘플은 활동 일정에 지정된 시간대에 수집되어 ARGX-117에 대한 ADA의 혈청 농도를 평가한다. 이 샘플은 스폰서 또는 스폰서의 지정자가 테스트한다

[0475] 혈청 샘플은 ARGX-117에 대한 ADA를 선별하고 확인하며, 확인된 양성 샘플의 항체 농도(titer)가 보고된다. ARGX-117의 면역원성을 추가로 특성화하기 위한 다른 분석이 수행될 수 있다.

[0476] 샘플은 시험의 마지막 참가자의 마지막 방문 후 최대 15년(또는 지역 규정에 따라) 동안 스폰서가 선정한 시설에 저장되어, ARGX-117에 대한 면역 반응을 추가 분석할 수 있도록 한다.

[0477] *Anti-ARGX-117 중화 항체 (Anti-ARGX-117 Neutralizing Antibodies*

[0478] ARGX-117에 대한 중화 항체는 활동 일정에 따라 수집된 혈청 샘플에서 평가할 수 있으며, 모든 참가자로부터 샘플이 저장된다.

[0479] 샘플은 시험의 마지막 참가자의 마지막 방문 후 최대 15년(또는 지역 규정에 따라) 동안 스폰서가 선정한 시설에 저장되어, ARGX-117에 대한 면역 반응을 추가 분석할 수 있도록 한다.

[0480] *J. 목표 및 종결점 (Objectives and Endpoints)*

표 14

[0481] **목표 및 종결점 (Objectives and Endpoints)**

목표	종결점
1차	
ARGX-117의 안전성 및 내약성을 이전에 IVIg로 안정화된 적이 있는 성인 참가자에서 플라시보와 비교하여 평가	부작용(AE) 모니터링 및 기타 안전성 평가를 기반으로 한 안전성 결과
2차	

ARGX-117의 효능을 이전에 IVIg로 안정화된 적이 있는 성인 참가자에서 플라시보와 비교하여 근력 및/또는 운동 기능에 미치는 영향을 평가	• IVIg 모니터링 기간의 최종 IVIg 치료 이후 IVIga로 첫 번째 재치료를 실시하는 시간 • 재발 시간 **변형된 의학 연구 협의회 (mMRC)** • mMRC-10 합산 점수에서 기준선 변화의 AUC • mMRC-14 합산 점수로 평가된 가장 중요한 두 개의 근육 그룹의 평균 점수에서 기준선 변화 • mMRC-14 합산 점수에서의 값과 기준선 변화 • mMRC-14 합산 점수로 평가된 최소 2개 근육 그룹에서 1점 이상 악화된 참가자의 비율 • mMRC-14 합산 점수로 평가된 2개 이상의 근육 그룹에서 악화가 없는 참가자의 비율 **그립 강도 (GS)** • GS에서 기준선 변화의 AUC • 3일 연속 그립 강도가 8 킬로파스칼 (kPa) 이상 감소한 참가자의 비율 • GS에서 기준선 값, 변화 및 백분율 변화
ARGX-117의 효능을 MMN이 있는 성인 참가자에서 기능적 능력, 팔과 손 기능, 삶의 질, 피로에 미치는 영향을 평가	• Rasch 기반 MMN 전반적 장애 점수(MMN-RODSⓒ)의 기준선에서의 값과 변화) • 상지(팔과 손) 기능의 기준선에서의 값과 변화(9홀 페그 테스트[9-HPT] 또는 시간 제한 페그보드 테스트) • 유로 삶의 질 5차원 5 단계(EQ-5D-5L) 척도의 각 차원의 심각도에 따른 참여자 비율 • EQ-5D-5L 시각적 아날로그 척도 (VAS)의 기준선에서의 값 변화 • 만성 후천성 다발신경병증 환자 보고 지수(CAP-PRI)의 기준선에서의 값 및 변화 • 환자 전반적 인상 변화(PGIC) 척도의 값 • 9개 항목 피로 심각도 척도(FSS)의 값과 기준선에서의 변화
ARGX-117가 건강 관련 생산성과 업무 생산성에 미치는 영향을 평가	건강 관련 생산성 설문지 (HRPQ)의 직장 관련 및 가사 활동에 대한 값 (각 방문 시):· 결근으로 인한 손실 시간 · 출근 중 질병으로 인한 손실 시간 (presenteeism) · 총 손실 시간 (결근 + 출근 중 질병) · 결근으로 인한 손실 시간의 비율 · 출근 중 질병으로 인한 손실 시간의 비율 총 손실 시간의 비율 (결근 + 출근 중 질병)
약물 치료 만족도를 평가	Effectiveness 치료 만족도 14항목 설문지 (TSQM)로 평가된 효과성, 부작용, 편리성 및 전반적인 만족도 점수
ARGX-117의 약리학적 특성(PK), 약리역학(PD), 및 면역원성을 평가	· ARGX-117의 혈청 농도 및 PK 파라미터 · 기준선에서의 변화 및 자유 C2, 총 C2, 기능적 보체 활성 (CH50)의 값 · ARGX-117에 대한 ADA의 발생률 및 유병률
탐색적	
ARGX-117 치료가 보체 인자에 미치는 영향을 평가	· 보체 인자 1q, 3, 4, 5 (C1q, C3, C4, C5)의 값 및 기준선에서의 변화
ARGX-117 치료가 신경염증의 바이오마커에 미치는 영향을 평가	· 신경필라멘트 경단백질 (NfL)의 혈청 농도
ARGX-117 치료가 MMN의 바이오마커에 미치는 영향을 평가	· GM1 IgM 및 기타 자가항체의 혈청 역가
ARGX-117 치료가 사이토카인에 미치는 영향을 평가	· 사이토카인 TNF-α, IFN-ɣ, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10의 값 및 기준선에서의 변화

[0482] [a]IVIg 재치료에 대한 임계값은 근력이 30% 이상 임상적으로 악화된 경우(3일 평균 계산에 근거하여 적어도 2일 연속으로 어느 한 손의 GS가 30% 이상 감소한 경우) 및/또는 무작위 배정일에 비해 mMRC-10 합계 점수가 적어도 2점 이상 악화된 경우로 정의한다.

[0483] 이전에 IVIg로 안정화된 적이 있는 MMN이 있는 성인 참가자에서 ARGX-117이 플라시보와 비교하여 효과적인지를 확인하기 위해, 첫 번째 IVIg 재치료까지의 중앙값 시간을 치료 그룹별로 Kaplan-Meier 제품 한계 방법을 사용하여 추정하고, 치료군 간 비교는 층화된 로그-순위 검정을 사용하여 수행된다. 시험을 중단한 참가자나 IVIg 재치료 전에 DBTP를 완료한 참가자는 마지막 연락 방문 일자를 기준으로 검열된다.

[0484] 재발까지의 시간에 대한 민감도 분석도 수행될 예정이다. 재발까지의 시간은 참가자가 임상적 악화를 나타내는 기준에 도달하는 시간으로 정의된다.

[0485] 시험 기간의 차이를 보정하기 위해, AUC를 기반으로 한 종결점은 주당 평균 AUC(7일 기준)로 표준화된다.

[0486] 연속적인 종결점에 대해서는 ANCOVA 모델이 사용되며, 치료 및 층화 변수와 기준선 (mMRC-10 점수 또는 GS)을 공변량으로 포함한다. 비율에 대해서는 층화된 Cochran-Mantel-Haenszel 검정이 사용되며, 층화 변수에 대해 제어된다.

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.