



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0134900
(43) 공개일자 2024년09월10일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/564 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
G01N 33/564 (2013.01)
G01N 2800/52 (2021.08)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7023836</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2023년01월17일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년07월16일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/050980</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2023/135321
국제공개일자 2023년07월20일</p> <p>(30) 우선권주장
63/266,852 2022년01월17일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
아르젠엑스 비브이
벨기에 9052 헨트 즈베이나르더 7 인더스트리파크</p> <p>(72) 발명자
페르헤션 페터르
벨기에 9052 헨트 즈베이나르더 7 인더스트리파크
아르젠엑스 비브이 씨/오
십스 막달레나
벨기에 9052 헨트 즈베이나르더 7 인더스트리파크
아르젠엑스 비브이 씨/오
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
특허법인코리아나</p> |
|---|---|

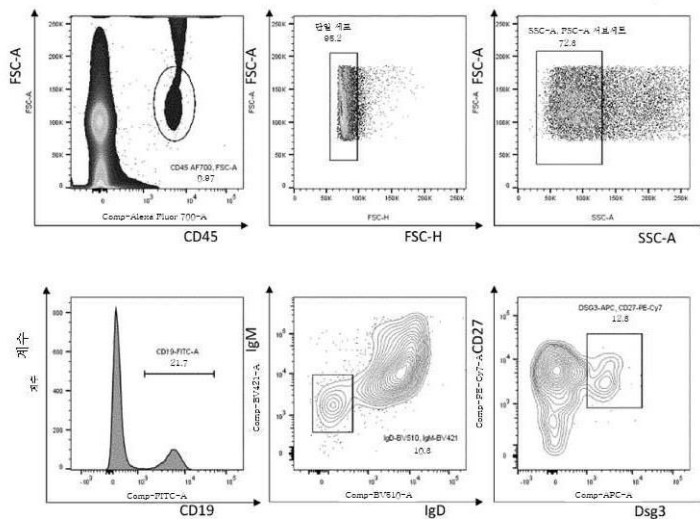
전체 청구항 수 : 총 66 항

(54) 발명의 명칭 **자가항체 매개 질환 환자를 치료하기 위한 방법**

(57) 요약

대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하는 방법, 대상체에서 B 세포의 빈도에 기반하여 대상체에서 자가항체 매개 질환의 치료를 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다.

대표도



(72) 발명자

폴만 로베르트

독일 35037 마르부르크 비겐슈트라쎄 10 유니버시티
오브 마르부르크 (유엠알) 씨/오

헤르틀 미하엘

독일 35037 마르부르크 비겐슈트라쎄 10 유니버시티
오브 마르부르크 (유엠알) 씨/오

줄리 파스칼

프랑스 76821 몽 생 페냥 세텍스 뒤 토마스 베킷 1
위니베르시떼 드 루앙 노르망디 씨/오

칼보 세바스티앙

프랑스 76821 몽 생 페냥 세텍스 뒤 토마스 베킷 1
위니베르시떼 드 루앙 노르망디 씨/오

마오-바양 모드

프랑스 76821 몽 생 페냥 세텍스 뒤 토마스 베킷 1
위니베르시떼 드 루앙 노르망디 씨/오

명세서

청구범위

청구항 1

제1 FcRn 길항제를 이용한 치료 이후 대상체에서 자가항체 매개 질환의 치료의 효능을 모니터링하기 위한 방법으로서, 상기 방법은:

- a) 상기 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도를 시험관 내에서 측정하는 단계; 및
- b) 상기 B 세포의 빈도를 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값과 비교하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 샘플 내의 B 세포의 빈도가 상기 기준 값 이상인 경우, 상기 치료는 효과적이지 않으며, 여기서 상기 B 세포의 빈도가 상기 기준 값 미만인 경우, 상기 치료는 효과적인, 방법.

청구항 2

제1 FcRn 길항제를 받았고 코르티코스테로이드 투약 양생법을 받고 있는 대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:

- a) 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계;
- b) 상기 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도를 시험관 내에서 측정하는 단계; 및
- c) 상기 B 세포의 빈도를 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값과 비교하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 샘플 내의 B 세포의 빈도가 상기 기준 값 이상인 경우, 상기 코르티코스테로이드 투약 양생법은 유지되거나, 여기서 상기 B 세포의 빈도가 상기 기준 값 미만인 경우, 상기 코르티코스테로이드 투약 양생법은 테이퍼링되는, 방법.

청구항 3

제1 FcRn 길항제를 받았고 코르티코스테로이드 투약 양생법을 받고 있는 대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 제2 FcRn 길항제로서,

- a) 상기 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량이 상기 대상체에게 투여되고;
- b) 상기 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도가 시험관 내에서 측정되고; 및
- c) 상기 B 세포의 빈도는 상기 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값과 비교되며, 여기서 상기 샘플 내의 B 세포의 빈도가 상기 기준 값 이상인 경우, 상기 코르티코스테로이드 투약 양생법은 유지되고, 여기서 상기 B 세포의 빈도가 상기 기준 값 미만인 경우, 상기 코르티코스테로이드 투약 양생법은 테이퍼링되는, 방법.

청구항 4

대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하기 위한 방법으로서,

- (a) 제1 FcRn 길항제의 치료적 유효량의 1회 이상의 초기 용량을 대상체에게 투여하는 단계,
- (b) 단계 (a) 후에 상기 대상체 내의 B 세포의 빈도가 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값 이상인 경우, 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량의 1회 이상의 추가 용량을 대상체에게 투여하거나, 단계 (a) 후에 상기 대상체 내의 B 세포의 빈도가 대상체에서 활성 질환과 연관된 기준 값 미만인 경우, 제1 FcRn 길항제를 이용한 치료를 중단하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 5

대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 FcRn 길항제로서,

- (a) 제1 FcRn 길항제의 치료적 유효량의 1회 이상의 초기 용량이 상기 대상체에게 투여되고,

(b) 단계 (a) 후에 상기 대상체 내의 B 세포의 빈도가 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값 이상인 경우, 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량의 1회 이상의 추가 용량이 대상체에게 투여되거나, 단계 (a) 후에 상기 대상체 내의 B 세포의 빈도가 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값 미만인 경우, 제1 FcRn 길항제가 중단되는, FcRn 길항제.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 상기 제1 FcRn 길항제의 치료적 유효량이 정맥내 투여되는 약 10mg/kg 내지 약 30mg/kg의 용량인, 방법.

청구항 7

제4항 또는 제5항에 있어서, 상기 제1 FcRn 길항제의 치료적 유효량이 피하 투여되는 약 750mg 내지 약 3000mg의 용량인, 방법.

청구항 8

제1 FcRn 길항제를 사용하여 자가항체 매개 질환에 대해 이전에 치료된 적이 있는 대상체가 제2 FcRn 길항제를 이용한 추가 치료를 필요로 하는지 여부를 결정하기 위한 방법으로서, 상기 방법은:

- a) 상기 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도를 시험관 내에서 측정하는 단계; 및
- b) 상기 B 세포의 빈도를 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값과 비교하는 단계를 포함하며,

여기서 상기 샘플 내의 B 세포의 빈도가 상기 기준 값 이상인 경우, 상기 대상체는 상기 제2 FcRn 길항제를 이용한 추가 치료를 필요로 하는, 방법.

청구항 9

대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하기 위한 방법으로서, 상기 방법은: 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며,

여기서 상기 자가항체 매개 질환은 제1 FcRn 길항제를 이용한 이전 요법 이후 대상체에서 재발하였고, 여기서 상기 대상체는 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값 이상인 B 세포의 빈도를 갖는, 방법.

청구항 10

대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 제2 FcRn 길항제로서, 상기 자가항체 매개 질환은 제1 FcRn 길항제를 이용한 이전 요법 이후 대상체에서 재발하였고, 여기서 상기 대상체는 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값 이상인 B 세포의 빈도를 가지며, 여기서 상기 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량이 대상체에게 투여되는, 제2 FcRn 길항제.

청구항 11

대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하기 위한 방법으로서, 상기 자가항체 매개 질환은 제1 FcRn 길항제를 이용한 이전 요법 이후 상기 대상체에서 재발하였고, 여기서 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량은 상기 대상체에게 투여되고, 여기서 상기 치료적 유효량은 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도에 기반하여 결정되는, 방법.

청구항 12

대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 제2 FcRn 길항제로서, 상기 자가항체 매개 질환은 제1 FcRn 길항제를 이용한 이전 요법 이후 대상체에서 재발하였고, 여기서 상기 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량은 대상체에게 투여되고, 여기서 상기 치료적 유효량은 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도에 기반하여 결정되는, 제2 FcRn 길항제.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 상기 B 세포의 빈도가 B 세포의 정상 빈도의 약 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 또는 7배인, 방법 또는 용도.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 B 세포의 정상 빈도가 림프구의 약 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 또는 30%인, 방법 또는 용도.

청구항 15

제1 FcRn 길항제를 이용한 치료 이후 대상체에서 자가항체 매개 질환의 관해를 모니터링하기 위한 방법으로서, 상기 방법은:

- a) 상기 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도를 시험관 내에서 측정하는 단계; 및
- b) 상기 B 세포의 빈도를 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값과 비교하는 단계를 포함하며,

여기서 상기 샘플 내의 B 세포의 빈도가 상기 기준 값 미만인 경우, 상기 대상체는 상기 자가항체 매개 질환으로부터 관해 상태에 있는, 방법.

청구항 16

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드 용량 양생법이 더 낮은 투약량 또는 더 낮은 투약 빈도로 테이퍼링되는, 방법.

청구항 17

제8항에 있어서, 상기 샘플 내의 B 세포의 빈도가 기준 값 이상인 경우, 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 18

제1항 또는 제15항에 있어서, 상기 샘플 내의 B 세포의 빈도가 기준 값 이상인 경우, 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제10항 또는 제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기준 값이 B 세포의 정상 빈도의 약 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 또는 7배인, 방법 또는 용도.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 B 세포의 정상 빈도가 림프구의 약 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 또는 30%인, 방법 또는 용도.

청구항 21

제1항 내지 제10항 또는 제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기준 값이 림프구의 약 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 또는 30%인, 방법 또는 용도.

청구항 22

제1항 내지 제10항 또는 제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기준 값이 자가항체 매개 질환에 대한 임의의 치료를 받기 전에 대상체에서 측정된 B 세포의 최대 빈도의 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90%인, 방법 또는 용도.

청구항 23

제1항 내지 제10항 또는 제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기준 값이 자가항체 매개 질환에 대한 임의의 치료를 받기 전에 대상체에서 측정된 B 세포의 최대 빈도의 60%를 초과하는, 방법 또는 용도.

청구항 24

제1항 내지 제10항 또는 제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기준 값이 자가항체 매개 질환에 대

해 제1 FcRn 길항제로 치료하기 전에 대상체에서 측정된 B 세포의 최대 빈도의 약 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 또는 60%인, 방법 또는 용도.

청구항 25

제1항 내지 제10항 또는 제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기준 값이 자가항체 매개 질환에 대해 제1 FcRn 길항제로 치료되기 전에 대상체에서 측정된 B 세포의 최대 빈도의 적어도 60%인, 방법 또는 용도.

청구항 26

제1항 내지 제10항 또는 제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기준 값이 자가항체 매개 질환에 대한 제1 FcRn 길항제를 이용한 치료 이후 대상체에서 측정된 B 세포의 최저 빈도의 약 2배, 3배, 4배, 5배, 또는 6배인, 방법 또는 용도.

청구항 27

제1항 내지 제3항 또는 제8항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 정맥내 투여되는 약 10mg/kg 내지 약 30mg/kg의 용량으로 제1 FcRn 길항제로 이전에 치료되었던, 방법 또는 용도.

청구항 28

제1항 내지 제3항 또는 제8항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 피하 투여되는 약 750mg 내지 약 3000mg의 용량으로 제1 FcRn 길항제로 이전에 치료되었던, 방법 또는 용도.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 코르티코스테로이드 또는 면역억제제로 이전에 치료되었던, 방법 또는 용도.

청구항 30

제2항 내지 제7항, 제9항 내지 제14항, 또는 제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 FcRn 길항제의 유효량이 상기 제1 FcRn 길항제를 이용한 이전 치료보다 더 높은 용량인, 방법 또는 용도.

청구항 31

제2항 내지 제7항, 제9항 내지 제14항, 또는 제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 FcRn 길항제의 유효량이 상기 제1 FcRn 길항제를 이용한 이전 치료보다 낮은 용량인, 방법 또는 용도.

청구항 32

제2항 내지 제7항, 제9항 내지 제14항, 또는 제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 FcRn 길항제의 유효량이 상기 제1 FcRn 길항제를 이용한 이전 치료와 비교하여 더 빈번하게 투여되는, 방법 또는 용도.

청구항 33

제2항 내지 제7항, 제9항 내지 제14항, 또는 제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 FcRn 길항제의 유효량이 상기 제1 FcRn 길항제를 이용한 이전 치료와 비교하여 덜 빈번하게 투여되는, 방법 또는 용도.

청구항 34

제2항 내지 제7항, 제9항 내지 제14항, 또는 제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 FcRn 길항제의 유효량이 약 10mg/kg 내지 약 30mg/kg의 용량으로 매주, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 또는 6주마다 1회 정맥내 투여되는, 방법 또는 용도.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 제2 FcRn 길항제의 유효량이 10mg/kg의 용량으로 매주, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 또는 6주마다 1회 정맥내 투여되는, 방법 또는 용도.

청구항 36

제34항에 있어서, 상기 제2 FcRn 길항제의 유효량이 25mg/kg의 용량으로 매주, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 또는 6주마다 1회 정맥내 투여되는, 방법 또는 용도.

청구항 37

제2항 내지 제7항, 제9항 내지 제14항, 또는 제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 FcRn 길항제의 유효량이 약 750mg 내지 약 3000mg의 고정 용량으로 매주, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 또는 6주마다 1회 피하 투여되는, 방법 또는 용도.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 제2 FcRn 길항제의 유효량이 1000mg 또는 2000mg의 고정 용량으로 매주, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 또는 6주마다 1회 피하 투여되는, 방법 또는 용도.

청구항 39

제1항 또는 제4항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 코르티코스테로이드 또는 면역억제제의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법 또는 용도.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드의 유효량이 약 0.5mg/kg/일의 용량으로 투여되는, 방법 또는 용도.

청구항 41

제39항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드의 유효량이 약 0.25mg/kg/일의 용량으로 투여되는, 방법 또는 용도.

청구항 42

제39항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드의 유효량이 약 20mg/일의 용량으로 투여되는, 방법 또는 용도.

청구항 43

제39항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드의 유효량이 약 10mg/일의 용량으로 투여되는, 방법 또는 용도.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B 세포의 빈도가 유세포 계측법으로 측정되는, 방법 또는 용도.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B 세포가 CD19+ B 세포인, 방법 또는 용도.

청구항 46

제2항 내지 제14항 또는 제16항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 FcRn 길항제 및 상기 제2 FcRn 길항제가 각각 동일한 FcRn 길항제인, 방법 또는 용도.

청구항 47

제2항 내지 제14항 또는 제14항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 FcRn 길항제 및 상기 제2 FcRn 길항제가 각각 상이한 FcRn 길항제인, 방법 또는 용도.

청구항 48

제46항에 있어서, 상기 FcRn 길항제가 항-FcRn 항체인, 방법 또는 용도.

청구항 49

제47항에 있어서, 상기 제1 FcRn 길항제가 항-FcRn 항체인, 방법 또는 용도.

청구항 50

제47항에 있어서, 상기 제2 FcRn 길항제가 항-FcRn 항체인, 방법 또는 용도.

청구항 51

제48항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-FcRn 항체가 로자놀릭시주맙(UCB7665), 니포칼리맙(M281), 오릴라놀리맙(ALXN1830/SYNT001) 또는 바토클리맙(IMVT-1401/RVT1401/HBM9161)인, 방법 또는 용도.

청구항 52

제46항에 있어서, 상기 FcRn 길항제가 EU 위치 252, 254, 256, 433, 434, 및 436에서 각각 아미노산 Y, T, E, K, F, 및 Y를 포함하는 Fc 영역인, 방법 또는 용도.

청구항 53

제47항에 있어서, 상기 제1 FcRn 길항제 또는 상기 제2 FcRn 길항제가 EU 위치 252, 254, 256, 433, 434, 및 436에서 각각 아미노산 Y, T, E, K, F, 및 Y를 포함하는 Fc 영역인, 방법 또는 용도.

청구항 54

제46항에 있어서, 상기 FcRn 길항제가 에프가티지모드인, 방법 또는 용도.

청구항 55

제47항에 있어서, 상기 제1 FcRn 길항제 또는 상기 제2 FcRn 길항제가 에프가티지모드인, 방법 또는 용도.

청구항 56

제46항에 있어서, 상기 FcRn 길항제가 서열번호 1, 2, 또는 3의 아미노산 서열을 포함하는, 방법 또는 용도.

청구항 57

제47항에 있어서, 상기 제1 FcRn 길항제 또는 상기 제2 FcRn 길항제가 서열번호 1, 2, 또는 3의 아미노산 서열을 포함하는, 방법 또는 용도.

청구항 58

제47항에 있어서, 상기 제1 FcRn 길항제가 항-FcRn 항체이고, 상기 제2 FcRn 길항제가 에프가티지모드인, 방법 또는 용도.

청구항 59

제47항에 있어서, 상기 제1 FcRn 길항제가 항-FcRn 항체이고, 상기 제2 FcRn 길항제가 서열번호 1, 2, 또는 3의 아미노산 서열을 포함하는, 방법 또는 용도.

청구항 60

제58항 또는 제59항에 있어서, 상기 항-FcRn 항체가 로자놀릭시주맙(UCB7665), 니포칼리맙(M281), 오릴라놀리맙(ALXN1830/SYNT001) 또는 바토클리맙(IMVT-1401/RVT1401/HBM9161)인, 방법 또는 용도.

청구항 61

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 이전에 에프가티지모드로 치료된 적이 없는, 방법 또는 용도.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 제1 FcRn 길항제를 이용한 치료 이후 자가항체 매개 질환의 하나 이상의 신체 증상을 갖는, 방법.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 자가항체 매개 질환의 재발과 연관된 병원성 IgG 자가항체의 혈청 수준을 갖는, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 병원성 IgG 자가항체가 항-Dsg-3 항체 또는 항-Dsg-1 항체인, 방법.

청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 자가항체 매개 질환이 동종이계 심 이식편 거부, 원형 탈모증, 강직성 척추염, 항인지질 증후군(APS), 자가면역 에디슨병, 알츠하이머병, 항체 매개 동종이식 거부(AMR), 항호중구 세포질 자가항체(ANCA), ANCA 혈관염, 부신의 자가면역 질환, 자가면역 뇌염, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 간염, 자가면역 심근염, 자가면역 호중구감소증, 자가면역 난소염 및 고환염, 면역 혈소판감소증(ITP 또는 특발성 혈소판감소성 자반증 또는 특발성 혈소판감소증 자반증 또는 면역 매개 혈소판감소증), 자가면역 두드러기, 베체트병, 수포성 류천포창(BP), 심근병증, 캐슬만 증후군, 셀리악 스프루 피부염, 만성 피로 면역 기능장애 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증(CIDP), 처그-스트라우스(Churg-Strauss) 증후군, 반흔성 유천포창, CREST 증후군, 한랭 응집소 질환, COVID-19 매개 체위성 기립성 빈맥 증후군(POTS), 크론병, 신장 이식 후 이식 기능 지연, 확장성 심근병증, 원판형 루푸스, 후천성 표피수포증, 본태성 혼합 한랭글로불린혈증, 인자 VIII 결핍증, 섬유근육통-섬유근염, 사구체신염, 그레이브스병, 길랭-바레 증후군(GBS), 굿파스튜어 증후군, 이식편-대-숙주병(GVHD), 하시모토 갑상선염, A형 혈우병, 태아 및 신생아의 용혈성 질환(HDFN), 특발성 막성 신경병증, 특발성 폐섬유증, IgA 신경병증, IgM 다발신경병증, 청소년 관절염, 가와사키병, 편평태선, 이끼 경화증, 홍반루푸스, 루푸스 신염, 막성 신경병증, 막성 신장병증, 메니에르병, 혼합 결합 조직 질환, 점액막 유천포창, 다발성 경화증, 제1형 진성 당뇨병, 다초점성 운동 신경병증(MMN), 미엘린 희돌기교세포 당단백질 항체 연관 질환(MOGAD), 중증 근육무력증(MG), 전신성 중증 근육무력증(gMG), 안구 중증 근육무력증(OMG), 근염, 시신경 척수염(NMO), 부종양성 수포성 유천포창, 임신성 유천포창, 심상성 천포창(PV), 낙엽성 천포창(PF), 악성 빈혈, 결절 다발동맥염, 다발연골염, 다선 증후군, 류마티스성 다발성근통증, 다발성근염, 피부근염(DM), 피사성 자가면역 근병증(NAM), 항합성효소 증후군(ASyS), 원발성 무감마글로불린혈증, 원발성 쓸개관 간경화증, 건선, 건선성 관절염, 재발성 다발연골염, 레이노 현상, 라이터 증후군, 류마티스 관절염(RA), 사르코이드증, 경피증, 쇼그렌 증후군, 고형 장기 이식 거부, 강직 증후군, 전신 홍반 루푸스(SLE), 타카야수 동맥염, 중독성 표피 박리증(TEN), 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 측두 동맥염/거대 세포 동맥염, 혈전성 혈소판감소증 자반증(TTP), 갑상선 안질환, 궤양성 대장염, 포도막염, 온난 자가면역 용혈성 빈혈(wAIHA), 포진성 피부염 혈관염, 항-호중구 세포질 항체 연관 혈관염, 백반증, 및 베게너 육아종증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법 또는 용도.

청구항 66

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 자가항체 매개 질환이 심상성 천포창(PV) 또는 낙엽성 천포창(PF)인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 자가항체 매개 질환 환자를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 인구의 2.5% 초과가 자가항체 유발 자가면역 질환에 의해 영향을 받는 것으로 추정되며, 자가반응 항체가 직접적으로 병원성을 유발한다. 면역글로불린 G(IgG)의 재활용에 관여하며 이에 따라 IgG의 긴 반감기를 담당하는 주요 조직적합성 복합체 클래스 I-유사 분자인 신생아 Fc 수용체(FcRn)의 치료적 길항작용은 전신성 중증 근육무력증(gMG), 면역 혈소판감소증(ITP), 및 천포창(심상성 천포창(PV) 및 낙엽성 천포창(PF))과 같은 IgG 매개 자가면역 질환을 치료하기 위한 전략으로서 탐색되었다. FcRn 길항작용의 현저한 임상적 효능은 순환으로부터 병원성 IgG 자가항체의 조기 제거와 직접적으로 연관된 것으로 보인다.

[0003] FcRn 길항제를 이용한 치료는 자가면역 질환을 치료하는 데 있어서 현저한 임상적 효능을 나타냈지만, 현재 치료 효능을 측정하기 위한 확립된 바이오마커는 없으며, 환자의 재발 위험을 결정하기 위한 확립된 예후 방법은 없다.

[0004] 따라서, 자가항체 매개 질환을 갖는 환자의 FcRn 길항제 치료 이후 치료 효능 및 관해를 모니터링하는 신규한 바이오마커 기반 방법이 당업계에 필요하다.

발명의 내용

[0005] 본 개시내용은 FcRn 길항제를 이용한 치료가 FcRn 길항제에 반응하는 환자에서 순환 B 세포의 빈도를 감소시킨다는 것을 입증한다. 또한, FcRn 길항제를 이용한 치료에 반응하지 않는 환자는 B 세포의 빈도가 감소하지 않는다. 따라서, 대상체에서 B 세포의 빈도에 기반하여, FcRn 길항제를 이용한 치료 이후 대상체에서 자가항체 매개 질환의 치료 효능 및 관해를 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, B 세포의 빈도가 증가되고 제1 FcRn 길항제를 이용한 이전 치료 이후 재발한 대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하기 위해 FcRn 길항제를 사용하는 방법이 본원에 제공된다.

[0006] 일 양태에서, 제1 FcRn 길항제를 이용한 치료 이후 대상체에서 자가항체 매개 질환의 치료의 효능을 모니터링하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 방법은: a) 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도를 시험관 내에서 측정하는 단계; 및 b) 대상체에서 B 세포의 빈도를 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값과 비교하는 단계를 포함하되, 여기서 샘플 내의 B 세포의 빈도가 기준 값 이상인 경우, 치료는 효과적이지 않으며, 여기서 B 세포의 빈도가 기준 값 미만인 경우, 치료는 효과적이다.

[0007] 일 양태에서, 제1 FcRn 길항제를 받았고 코르티코스테로이드 투약 양생법을 받고 있는 대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 방법은: a) 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계; b) 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도를 시험관 내에서 측정하는 단계; 및 c) 대상체에서 B 세포의 빈도를 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값과 비교하는 단계를 포함하되, 여기서 샘플 내의 B 세포의 빈도가 기준 값 이상인 경우, 코르티코스테로이드 투약 양생법은 유지되거나, 여기서 B 세포의 빈도가 기준 값 미만인 경우, 코르티코스테로이드 투약 양생법은 테이퍼링(taper)된다.

[0008] 일 양태에서, 제1 FcRn 길항제를 받았고 코르티코스테로이드 투약 양생법을 받고 있는 대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 제2 FcRn 길항제가 본원에 제공되며, 여기서 a) 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량이 대상체에게 투여되고; b) 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도가 시험관 내에서 측정되고; 및 c) B 세포의 빈도는 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값과 비교되되, 여기서 샘플 내의 B 세포의 빈도가 기준 값 이상인 경우, 코르티코스테로이드 투약 양생법은 유지되고, 여기서 B 세포의 빈도가 기준 값 미만인 경우, 코르티코스테로이드 투약 양생법은 테이퍼링된다.

[0009] 일 양태에서, 다음을 포함하는, 대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하기 위한 방법이 본원에 제공된다: (a) 제1 FcRn 길항제의 치료적 유효량의 1회 이상의 초기 용량을 대상체에게 투여하는 단계, (b) 단계 (a) 후에 대상체 내의 B 세포의 빈도가 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값 이상인 경우, 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량의 1회 이상의 추가 용량을 대상체에게 투여하거나, 단계 (a) 후에 대상체 내의 B 세포의 빈도가 대상체에서 활성 질환과 연관된 기준 값 미만인 경우, 제1 FcRn 길항제를 이용한 치료를 중단하는 단계.

[0010] 일 양태에서, 대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 FcRn 길항제가 본원에 제공되되, 여기서 (a) 제1 FcRn 길항제의 치료적 유효량의 1회 이상의 초기 용량이 대상체에게 투여되고, 및 (b) 단계 (a) 후에 대상체 내의 B 세포의 빈도가 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값 이상인 경우, 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량의 1회 이상의 추가 용량이 대상체에게 투여되거나, 단계 (a) 후에 대상체 내의 B 세포의 빈도가 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값 미만인 경우, 제1 FcRn 길항제가 중단된다.

[0011] 일 구현예에서, 제1 FcRn 길항제의 치료적 유효량은 정맥내 투여되는 약 10mg/kg 내지 약 30mg/kg의 용량이다.

[0012] 일 구현예에서, 제1 FcRn 길항제의 치료적 유효량은 피하 투여되는 약 750mg 내지 약 3000mg의 용량이다.

[0013] 일 양태에서, 제1 FcRn 길항제를 사용하여 자가항체 매개 질환에 대해 이전에 치료된 적이 있는 대상체가 제2 FcRn 길항제를 이용한 추가 치료를 필요로 하는지 여부를 결정하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 방법은: a) 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도를 시험관 내에서 측정하는 단계; 및 b) 대상체에서 B 세포의 빈도를 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값과 비교하는 단계를 포함하되, 여기서 샘플 내의 B 세포의 빈도

가 기준 값 이상인 경우, 대상체는 제2 FcRn 길항제를 이용한 추가 치료를 필요로 한다.

- [0014] 일 양태에서, 다음을 포함하는, 대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하기 위한 방법이 본원에 제공된다: 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계, 여기서 자가항체 매개 질환은 제1 FcRn 길항제를 이용한 이전 요법 이후 대상체에서 재발하였고, 여기서 대상체는 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값 이상인 B 세포의 빈도를 가진.
- [0015] 일 양태에서, 대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 제2 FcRn 길항제가 본원에 제공되되, 여기서 자가항체 매개 질환은 제1 FcRn 길항제를 이용한 이전 요법 이후 대상체에서 재발하였고, 여기서 대상체는 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값 이상인 B 세포의 빈도를 갖는다.
- [0016] 일 양태에서, 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하기 위한 방법이 본원에 제공되되, 여기서 FcRn 길항제의 치료적 유효량은 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도에 기반하여 결정된다.
- [0017] 일 양태에서, 대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 제2 FcRn 길항제가 본원에 제공되되, 여기서 자가항체 매개 질환은 제1 FcRn 길항제를 이용한 이전 요법 이후 대상체에서 재발하였고, 방법은 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 치료적 유효량은 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도에 기반하여 결정된다.
- [0018] 일 양태에서, 제1 FcRn 길항제를 이용한 치료 이후 대상체에서 자가항체 매개 질환의 관해를 모니터링하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 방법은: a) 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도를 시험관 내에서 측정하는 단계; 및 b) 대상체에서 B 세포의 빈도를 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값과 비교하는 단계를 포함하되, 여기서 샘플 내의 B 세포의 빈도가 기준 값 이하인 경우 대상체는 자가항체 매개 질환으로부터 관해 상태에 있다.
- [0019] 일 구현예에서, 코르티코스테로이드 용량 양생법은 더 낮은 투약량 또는 더 낮은 투약 빈도로 테이퍼링된다. 일 구현예에서, 방법은 샘플 내의 B 세포의 빈도가 기준 값 이상인 경우, 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 방법은 샘플 내의 B 세포의 빈도가 기준 값 이상인 경우, 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0020] 일 구현예에서, 기준 값은 B 세포의 정상 빈도의 약 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.1배, 2.2배, 2.3배, 2.4배, 2.5배, 2.6배, 2.7배, 2.8배, 2.9배, 3배, 3.1배, 3.2배, 3.3배, 3.4배, 3.5배, 3.6배, 3.7배, 3.8배, 3.9배, 4배, 4.1배, 4.2배, 4.3배, 4.4배, 4.5배, 4.6배, 4.7배, 4.8배, 4.9배, 5배, 5.1배, 5.2배, 5.3배, 5.4배, 5.5배, 5.6배, 5.7배, 5.8배, 5.9배, 6배, 6.1배, 6.2배, 6.3배, 6.4배, 6.5배, 6.6배, 6.7배, 6.8배, 6.9배 또는 7배이다. 일 구현예에서, B 세포의 정상 빈도는 림프구의 약 3%, 4%, 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%, 또는 30%이다. 일 구현예에서, 기준 값은 림프구의 약 3%, 4%, 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%, 또는 30%이다.
- [0021] 일 구현예에서, 기준 값은 자가항체 매개 질환에 대한 임의의 치료를 받기 전에 대상체에서 측정된 B 세포의 최대 빈도의 약 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%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 또는 90%이다. 일 구현예에서, 기준 값은 자가항체 매개 질환에 대한 임의의 치료를 받기 전에 대상체에서 측정된 B 세포의 최대 빈도의 60%를 초과한다.
- [0022] 일 구현예에서, 기준 값은 자가항체 매개 질환에 대한 제1 FcRn 길항제를 이용한 치료 이후 대상체에서 측정된 B 세포의 가장 낮은 빈도보다 약 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%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 또는 90% 더 높다.
- [0023] 일 구현예에서, 기준 값은 자가항체 매개 질환에 대한 제1 FcRn 길항제를 이용한 치료 이후 대상체에서 측정된 B 세포의 최저 빈도의 약 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.1배, 2.2배, 2.3배, 2.4배, 2.5배, 2.6

배, 2.7배, 2.8배, 2.9배, 3배, 3.1배, 3.2배, 3.3배, 3.4배, 3.5배, 3.6배, 3.7배, 3.8배, 3.9배, 4배, 4.1배, 4.2배, 4.3배, 4.4배, 4.5배, 4.6배, 4.7배, 4.8배, 4.9배, 5배, 5.1배, 5.2배, 5.3배, 5.4배, 5.5배, 5.6배, 5.7배, 5.8배, 5.9배, 6배, 6.1배, 6.2배, 6.3배, 6.4배, 6.5배, 6.6배, 6.7배, 6.8배, 6.9배 또는 7배이다.

- [0024] 일 구현예에서, 대상체는 정맥내 투여되는 약 10mg/kg 내지 약 30mg/kg의 용량으로 제1 FcRn 길항제로 이전에 치료되었다. 일 구현예에서, 대상체는 피하 투여되는 약 750mg 내지 약 3000mg의 용량으로 제1 FcRn 길항제로 이전에 치료되었다.
- [0025] 일 구현예에서, 대상체는 또한 코르티코스테로이드 또는 면역억제제로 이전에 치료되었다.
- [0026] 일 구현예에서, 제2 FcRn 길항제의 유효량은 제1 FcRn 길항제를 이용한 이전 치료보다 더 높은 용량이다. 일 구현예에서, 제2 FcRn 길항제의 유효량은 제1 FcRn 길항제를 이용한 이전 치료보다 낮은 용량이다.
- [0027] 일 구현예에서, 제2 FcRn 길항제의 유효량은 제1 FcRn 길항제를 이용한 이전 치료와 비교하여 더 빈번하게 투여된다. 일 구현예에서, 제2 FcRn 길항제의 유효량은 제1 FcRn 길항제를 이용한 이전 치료와 비교하여 덜 빈번하게 투여된다.
- [0028] 일 구현예에서, 제2 FcRn 길항제의 유효량은 약 10mg/kg 내지 약 30mg/kg의 용량으로 매주, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 또는 6주마다 1회 정맥내 투여된다. 일 구현예에서, 제2 FcRn 길항제의 유효량은 10mg/kg의 용량으로 매주, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 또는 6주마다 1회 정맥내 투여된다. 일 구현예에서, 제2 FcRn 길항제의 유효량은 25mg/kg의 용량으로 매주, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 또는 6주마다 1회 정맥내 투여된다.
- [0029] 일 구현예에서, 제2 FcRn 길항제의 유효량은 약 750mg 내지 약 3000mg의 고정 용량으로 매주, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 또는 6주마다 1회 피하 투여된다. 일 구현예에서, 제2 FcRn 길항제의 유효량은 1000mg 또는 2000mg의 고정 용량으로 매주, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 또는 6주마다 1회 피하 투여된다.
- [0030] 일 구현예에서, 방법은 코르티코스테로이드 또는 면역억제제의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 코르티코스테로이드의 유효량은 약 0.5mg/kg/일의 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, 코르티코스테로이드의 유효량은 약 0.25mg/kg/일의 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, 코르티코스테로이드의 유효량은 약 20mg/일의 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, 코르티코스테로이드의 유효량은 약 10mg/일의 용량으로 투여된다.
- [0031] 일 구현예에서, B 세포의 빈도는 유세포 계측법으로 측정된다. 일 구현예에서, B 세포는 CD19+ B 세포이다.
- [0032] 일 구현예에서, 제1 FcRn 길항제 및 제2 FcRn 길항제는 각각 동일한 FcRn 길항제이다. 일 구현예에서, 제1 FcRn 길항제 및 제2 FcRn 길항제는 각각 상이한 FcRn 길항제이다.
- [0033] 일 구현예에서, FcRn 길항제는 항-FcRn 항체이다. 일 구현예에서, 제1 FcRn 길항제는 항-FcRn 항체이다. 일 구현예에서, 제2 FcRn 길항제는 항-FcRn 항체이다.
- [0034] 일 구현예에서, 항-FcRn 항체는 로자놀릭시주맵(UCB7665), 니포칼리맵(M281), 오티라놀리맵(ALXN1830/SYNT001), 또는 바토클리맵(IMVT-1401/RVT1401/HBM9161)이다.
- [0035] 일 구현예에서, FcRn 길항제는 EU 위치 252, 254, 256, 433, 434, 및 436에서 각각 아미노산 Y, T, E, K, F, 및 Y를 포함한다. 일 구현예에서, 제1 FcRn 길항제 또는 제2 FcRn 길항제는 EU 위치 252, 254, 256, 433, 434, 및 436에서 각각 아미노산 Y, T, E, K, F, 및 Y를 포함하는 Fc 영역이다.
- [0036] 일 구현예에서, FcRn 길항제는 에프가티지모드(efgartigimod)이다. 일 구현예에서, 제1 FcRn 길항제 또는 제2 FcRn 길항제는 에프가티지모드이다. 일 구현예에서, FcRn 길항제는 서열번호 1, 2, 또는 3의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 제1 FcRn 길항제 또는 제2 FcRn 길항제는 서열번호 1, 2, 또는 3의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0037] 일 구현예에서, 제1 FcRn 길항제는 항-FcRn 항체이고, 제2 FcRn 길항제는 에프가티지모드이다. 일 구현예에서, 제1 FcRn 길항제는 항-FcRn 항체이고, 제2 FcRn 길항제는 서열번호 1, 2, 또는 3의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항-FcRn 항체는 로자놀릭시주맵(UCB7665), 니포칼리맵(M281), 오티라놀리맵(ALXN1830/SYNT001), 또는 바토클리맵(IMVT-1401/RVT1401/HBM9161)이다. 일 구현예에서, 환자는 이전에 에프가티지모드로 치료된 적이 없다.

[0038] 일 구현예에서, 대상체는 자가항체 매개 질환의 재발과 연관된 병원성 IgG 자가항체의 혈청 수준을 갖는다. 일 구현예에서, 병원성 IgG 자가항체는 항-Dsg-3 항체 또는 항-Dsg-1 항체이다.

[0039] 일 구현예에서, 자가항체 매개 질환은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 동종이계 섬 이식편 거부, 원형 탈모증, 강직성 척추염, 항인지질 증후군(APS), 자가면역 애디슨병, 알츠하이머병, 항체 매개 동종이식 거부 (AMR), 항호중구 세포질 자가항체(ANCA), ANCA 혈관염, 부신의 자가면역 질환, 자가면역 뇌염, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 간염, 자가면역 심근염, 자가면역 호중구감소증, 자가면역 난소염 및 고환염, 면역 혈소판감소증(ITP 또는 특발성 혈소판감소성 자반증 또는 특발성 혈소판감소증 자반증 또는 면역 매개 혈소판감소증), 자가면역 두드러기, 베체트병, 수포성 류천포창(BP), 심근병증, 캐슬만 증후군, 셀리악 스프루 피부염, 만성 피로 면역 기능장애 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증(CIDP), 처그-스트라우스(Churg-Strauss) 증후군, 반흔성 유천포창, CREST 증후군, 한랭 응집소 질환, COVID-19 매개 체위성 기립성 빈맥 증후군(POTS), 크론병, 신장 이식 후 이식 기능 지연, 확장성 심근병증, 원판형 루푸스, 후천성 표피수포증, 본태성 혼합 한랭글로불린혈증, 인자 VIII 결핍증, 섬유근육통-섬유근염, 사구체신염, 그레이브스병, 길랭-바레 증후군(GBS), 굿파스튜어 증후군, 이식편-대-숙주병(GVHD), 하시모토 갑상선염, A형 혈우병, 태아 및 신생아의 용혈성 질환(HDFN), 특발성 막성 신경병증, 특발성 폐섬유증, IgA 신경병증, IgM 다발신경병증, 청소년 관절염, 가와사키병, 편평태선, 이끼 경화증, 홍반루푸스, 루푸스 신염, 막성 신경병증, 막성 신장병증, 메니에르병, 혼합 결합 조직 질환, 점액막 유천포창, 다발성 경화증, 제1형 진성 당뇨병, 다초점성 운동 신경병증(MMN), 미엘린 회돌기교세포 당단백질 항체 연관 질환(MOGAD), 중증 근육무력증(MG), 전신성 중증 근육무력증(gMG), 안구 중증 근육무력증(OMG), 근염, 시신경 척수염(NMO), 부종양성 수포성 유천포창, 임신성 유천포창, 심상성 천포창(PV), 낙엽성 천포창(PF), 악성 빈혈, 결절 다발동맥염, 다발연골염, 다선 증후군, 류마티스성 다발성근통증, 다발성근염, 피부근염(DM), 피사성 자가면역 근병증(NAM), 항합성효소 증후군(ASyS), 원발성 무감마글로불린혈증, 원발성 쓸개관 간경화증, 건선, 건선성 관절염, 재발성 다발연골염, 레이노 현상, 라이터 증후군, 류마티스 관절염(RA), 사르코이드증, 경피증, 쇼그렌 증후군, 고형 장기 이식 거부, 강직 증후군, 전신 홍반 루푸스(SLE), 타카야수 동맥염, 중독성 표피 박리증(TEN), 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 측두 동맥염/거대 세포 동맥염, 혈전성 혈소판감소증 자반증(TTP), 갑상선 안질환, 췌양성 대장염, 포도막염, 온난 자가면역 용혈성 빈혈(wAIHA), 포진성 피부염 혈관염, 항-호중구 세포질 항체 연관 혈관염, 백반증, 및 베게너 육아종증.

[0040] 일 구현예에서, 자가항체 매개 질환은 심상성 천포창(PV)이다. 일 구현예에서, 자가항체 매개 질환은 낙엽성 천포창(PF)이다.

[0041] 일 구현예에서, 대상체는 제1 FcRn 길항제를 이용한 치료 이후 자가항체 매개 질환의 하나 이상의 신체 증상을 갖는다. 일 구현예에서, 하나 이상의 신체 증상은 안구 근육 피로 또는 쇠약, 골격근 피로 또는 쇠약, 호흡 근육 피로 또는 쇠약, 불능화 피로, 불분명한 발음, 질식, 삼킴 장애, 이중 시야 또는 시야 흐림, 도움을 필요로 하는 부동성, 숨가쁨, 호흡 부전, 및 피부 및 구강 수포를 포함하는 수포를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0042] 도 1은 하나의 대표적인 환자에 대한 CD19+ IgM- IgD- DSG3+ 또는 Co17+ 세포를 연구하는 데 사용되는 게이팅 전략을 보여주는 일련의 FACS 플롯이다.

도 2a는 코호트 3 및 4의 모든 환자에 대한 에프가티지모드 치료에 대한 임상 반응을 보여주는 막대 그래프이다. 화살표는 에프가티지모드가 투여된 때를 나타내고; 점선은 EoC를 달성한 환자에서 격주 투여 기간을 나타낸다. 도 2b는 선택된 환자에 대해 도면 전체에 걸쳐 사용된 기호 형상을 보여주는 표이다. 도 2c는 하나의 대표적인 PV 환자에서 병원성(항-Dsg-3) 및 비-병원성 항체(항-수두 대상포진 바이러스(VZV); 항-파상풍 독소(TT); 및 항-페렴구균 피막 다당류(PCP))뿐만 아니라 총 IgG(tIgG) 및 PDAI(천포창 질환 면역 지수) 활성 점수의 수준을 보여주는 그래프이다. 도 2d는 하나의 대표적인 PF 환자에서 병원성(항-Dsg-1) 및 비-병원성 항체(항-VZV; 항-TT; 및 항-PCP)의 수준뿐만 아니라 tIgG 및 PDAI 활성 점수를 보여주는 그래프이다. 회색 음영 영역은 에프가티지모드 무치료 추적관찰 기간을 나타낸다. 약어: EoT, 치료 종료; DC, 질환 제어; EoC, 공고요법 종료; CR, 완전 임상적 관해; CRmin, 최소 치료로 완전 임상적 관해; Pt, 환자.

도 3a-f는 기준선, 완전 임상적 관해(CR), 치료 종료(EoT), 및 연구 종료(EoS) 시 천포창 환자 내의 항-Dsg IgG 서브타입의 수준을 보여주는 그래프이다. 도 3a는 PV 환자에서 항-Dsg3 IgG1 수준을 보여주는 그래프이다. 도 3b는 PV 환자에서 항-Dsg3 IgG2 수준을 보여주는 그래프이다. 도 3c는 PV 환자에서 항-Dsg3 IgG3 수준을 보여주는 그래프이다. 도 3d는 PV 환자에서 항-Dsg3 IgG4 수준을 보여주는 그래프이다. 도 3a-3d의 점선은 양성의 임

계치를 나타낸다(36명의 건강한 공여자로부터의 평균값 초과 2 SD). 도 3e는 PF 환자에서 항-Dsg1 IgG1 수준을 보여주는 그래프이다. 도 3f는 PF 환자에서 항-Dsg1 IgG4 수준을 보여주는 그래프이다. 도 3e-3f의 점선은 양성의 임계치(20RU/mL)를 나타낸다.

도 4a-b는 기준선, CR, EoT, 및 EoS 시 에프가티지모드 치료 이후 PV(도 4a) 및 PF(도 4b) 환자에서 순환 IgG 면역 복합체(IgG CIC)의 수준을 보여주는 그래프이다. 점선은 임상적 유의성(CS)을 나타낸다. 약어: CIC, 순환 면역 복합체.

도 5a는 PV 환자 1명에 대한 기준선, CR, 및 EoT 시 Dsg-3+ 스위칭 기억 B 세포(MBC)의 빈도를 보여주는 일련의 대표적인 유세포 계측 플롯이다. 도 5b-5c는 Dsg-3 자가항체 혈청 역가(도 5b)와 관련하여 그리고 시점(도 5c) 별 연구 동안 PV 환자 3명에서 순환 Dsg-3+ 스위칭 기억 B 세포의 빈도를 보여주는 그래프이다. 도 5d-5e는 PV 환자 5명(도 5b-5c에 나타난 지속적인 임상적 반응을 갖는 3명, 및 CR 후 재발을 갖는 2명)에서 항-Dsg-3 항체의 항체 역가(도 5d) 및 순환 Dsg-3+ 스위칭 기억 B 세포의 빈도(도 5e)를 보여주는 그래프이다. 도 5f는 웰당 2.5×10^3 내지 1×10^4 개의 PBMC가 플레이팅된 총 IgG-ASC(항체 분비 세포)(상단), 및 웰당 1×10^5 내지 4×10^5 개의 PBMC가 플레이팅된 Dsg-1 IgG ASC(하단)를 측정하는 일련의 대표적인 ELISPOT 검정이며, 기준선(BL) 및 연구 종료(EoS) 시 PF 환자로부터의 PBMC에서 검출된다. 도 5g-h는 Dsg-1 자가항체 혈청 역가(도 5g)와 관련하여 그리고 시점(도 5h) 별 둘 모두의 연구 동안 PF 환자 3명에서 ELISPOT 검정에 의해 평가된 말초 혈액 Dsg-1 특이적 ASC의 빈도를 보여주는 그래프이다. 빈도는 총 IgG ASC의 백분율로서 보고된다.

도 6a-6e는 천포창 환자에서 림프구 서브세트의 빈도를 보여주는 그래프이다. 도 6a는 에프가티지모드 연구에서 천포창 환자의 PBMC 내의 백혈구의 빈도를 보여주는 그래프이다. 점선은 $3.9-12.7 \times 10^9/L$ 백혈구의 정상 범위를 나타낸다. 도 6b는 에프가티지모드 연구에서 천포창 환자의 PBMC 내의 호중구, 림프구 및 단핵구의 빈도를 보여주는 그래프이다. 도 6c는 CD4+ T 세포 및 T 세포 서브세트의 빈도를 보여주는 막대 그래프이다. 도 6d는 CD19+ B 세포 및 B 세포 서브세트의 빈도를 보여주는 막대 그래프이다. 화살표 및 선은 모체 집단의 빈도가 어떻게 결정되었는지를 나타낸다. 도 6e는 임상 반응이 지속되는 코호트 4로부터의 환자 9명에서 기준선, EoT, 및 EoS 시 CD19+ B 세포의 빈도 및 계수를 보여주는 한 쌍의 그래프이다. 각각의 열의 수평 막대는 중앙값을 나타낸다. 좌측 그래프의 점선은 5-22% CD19+ B 세포의 정상 범위를 나타낸다. 우측 그래프의 점선은 80-616 CD19+ B 세포/ μl 의 정상 범위를 나타낸다. Dunn의 사후 테스트를 이용한 비-모수적 일원 ANOVA를 수행하였다. *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$. 약어: IQR, 사분위간 범위.

도 7은 임상 반응이 지속되는 PV 및 PF 환자, CR 후 재발하는 환자, 및 연구 동안 임상 반응이 없는 환자에서 CD19+ B 세포의 빈도를 보여주는 그래프이다. 그래프의 점선은 5-22% CD19+ B 세포의 정상 범위를 나타낸다.

도 8a 및 도 8b는, 이용 가능한 경우, 말초 혈액에서 프레드니손 투여량, PDAI 활성 점수, 및 총 CD19+ B 세포의 빈도를 묘사하는, 지속적인 임상 반응을 달성하는 PV 환자(도 8a) 및 PF 환자(도 8b)의 요약 프로파일을 보여주는 그래프이다. 회색 음영 구역은 에프가티지모드가 없는 추적관찰 기간을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] 본 개시내용은 FcRn 길항제를 이용한 치료가 FcRn 길항제에 반응하는 환자에서 B 세포의 빈도의 감소를 유발한다는 것을 입증한다. 또한, FcRn 길항제를 이용한 치료에 반응하지 않는 환자는 B 세포의 빈도가 감소하지 않는다. 따라서, 대상체 내의 B 세포의 빈도에 기반하여, FcRn 길항제를 이용한 치료 이후 대상체에서 자가항체 매개 질환의 관해를 모니터링하고 치료 효능을 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, B 세포의 빈도가 증가되고 제1 FcRn 길항제를 이용한 이전 치료 이후 재발한 대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하기 위해 FcRn 길항제를 사용하는 방법이 본원에 제공된다.

[0044] 일 양태에서, 제1 FcRn 길항제를 이용한 치료 이후 대상체에서 치료 효능을 모니터링하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 여기서 대상체는 자가항체 매개 질환을 가지며, 방법은: a) 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도를 시험관 내에서 측정하는 단계; 및 b) 대상체에서 B 세포의 빈도를 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값과 비교하는 단계를 포함하되, 여기서 샘플 내의 B 세포의 빈도가 기준 값 이상인 경우, 치료는 효과적이지 않거나, 여기서 B 세포의 빈도가 기준 값 미만인 경우, 치료는 효과적이다.

[0045] 일 양태에서, 제1 FcRn 길항제를 받았고 코르티코스테로이드 투약 양생법을 받고 있는 대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 방법은: a) 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계; b) 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도를 시험관 내에서 측정하는 단계; 및 c) 대상

체에서 B 세포의 빈도를 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값과 비교하는 단계를 포함하되, 여기서 샘플 내의 B 세포의 빈도가 기준 값 이상인 경우, 코르티코스테로이드 투약 양생법은 유지되거나, 여기서 B 세포의 빈도가 기준 값 미만인 경우, 코르티코스테로이드 투약 양생법은 테이퍼링된다.

[0046] 일 양태에서, 제1 FcRn 길항제를 받았고 코르티코스테로이드 투약 양생법을 받고 있는 대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 제2 FcRn 길항제가 본원에 제공되며, 여기서 a) 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량이 대상체에게 투여되고; b) 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도가 시험관 내에서 측정되고; 및 c) B 세포의 빈도는 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값과 비교되되, 여기서 샘플 내의 B 세포의 빈도가 기준 값 이상인 경우, 코르티코스테로이드 투약 양생법은 유지되고, 여기서 B 세포의 빈도가 기준 값 미만인 경우, 코르티코스테로이드 투약 양생법은 테이퍼링된다.

[0047] 일 양태에서, 다음을 포함하는, 대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하기 위한 방법이 본원에 제공된다: (a) 제1 FcRn 길항제의 치료적 유효량의 1회 이상의 초기 용량을 대상체에게 투여하는 단계, (b) 단계 (a) 후에 대상체 내의 B 세포의 빈도가 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값 이상인 경우, 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량의 1회 이상의 추가 용량을 대상체에게 투여하거나, 단계 (a) 후에 대상체 내의 B 세포의 빈도가 대상체에서 활성 질환과 연관된 기준 값 미만인 경우, 제1 FcRn 길항제를 이용한 치료를 중단하는 단계.

[0048] 일 양태에서, 대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 FcRn 길항제가 본원에 제공되되, 여기서 (a) 제1 FcRn 길항제의 치료적 유효량의 1회 이상의 초기 용량이 대상체에게 투여되고, 및 (b) 단계 (a) 후에 대상체 내의 B 세포의 빈도가 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값 이상인 경우, 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량의 1회 이상의 추가 용량이 대상체에게 투여되거나, 단계 (a) 후에 대상체 내의 B 세포의 빈도가 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값 미만인 경우, 제1 FcRn 길항제가 중단된다.

[0049] 일 양태에서, 제1 FcRn 길항제를 사용하여 자가항체 매개 질환에 대해 이전에 치료된 적이 있는 대상체가 제2 FcRn 길항제를 이용한 추가 치료를 필요로 하는지 여부를 결정하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 방법은: a) 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도를 시험관 내에서 측정하는 단계; 및 b) 대상체에서 B 세포의 빈도를 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값과 비교하는 단계를 포함하되, 여기서 샘플 내의 B 세포의 빈도가 기준 값 이상인 경우, 대상체는 제2 FcRn 길항제를 이용한 추가 치료를 필요로 한다.

[0050] 또한, 다음을 포함하는, 대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하기 위한 방법이 본원에 제공된다: 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계, 여기서 자가항체 매개 질환은 제1 FcRn 길항제를 이용한 이전 요법 이후 대상체에서 재발하였고, 여기서 대상체는 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값 이상인 B 세포의 빈도를 가짐.

[0051] 또한, 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하기 위한 방법이 본원에 제공되되, 여기서 FcRn 길항제의 치료적 유효량은 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도에 기반하여 결정된다.

[0052] 제1 FcRn 길항제를 이용한 치료 이후 대상체에서 자가항체 매개 질환의 관해를 모니터링하기 위한 방법이 본원에 추가로 제공되며, 방법은: a) 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도를 시험관 내에서 측정하는 단계; 및 b) 대상체에서 B 세포의 빈도를 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값과 비교하는 단계를 포함하되, 여기서 샘플 내의 B 세포의 빈도가 기준 값 이하인 경우, 대상체는 자가항체 매개 질환으로부터 관해 상태에 있다.

[0053] 정의

[0054] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "FcRn"은 신생아 Fc 수용체를 지칭한다. 예시적인 FcRn 분자는 RefSeq NM_004107에 제시된 바와 같은 FCGRT 유전자에 의해 코딩된 인간 FcRn을 포함한다. 상응하는 단백질의 아미노산 서열은 RefSeq NP_004098에 제시되어 있다.

[0055] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "FcRn 길항제"는 FcRn에 특이적으로 결합하고 FcRn(예를 들어, 인간 FcRn)에 대한 면역글로불린의 결합을 억제하는 임의의 체제를 지칭한다. 일 구현예에서, FcRn 길항제는 Fc 영역을 통해 FcRn에 특이적으로 결합하고 FcRn에 대한 면역글로불린의 결합을 억제하는 Fc 영역(예를 들어, 본원에 개시된 변이체 Fc 영역)이다. 일 구현예에서, FcRn 길항제는 전장 IgG 항체가 아니다. 일 구현예에서, FcRn 길항제는 표적 항원 및 변이체 Fc 영역에 결합하는 항원 결합 부위를 포함한다. 일 구현예에서, FcRn 길항제는 Fc 영역을 포함하거나 이로 이루어지고 항원 결합 부위가 결여된 Fc 단편이다. 일 구현예에서, 용어 "FcRn 길항제"는

이의 항원 결합 도메인 또는 이의 Fc 영역을 통해 FcRn에 특이적으로 결합하고 FcRn에 대한 면역글로불린의 Fc 영역의 결합을 억제하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 지칭한다.

- [0056] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "Fc 도메인"은 힌지 영역에서 시작하여 항체의 C-말단에서 끝나는 단일 면역글로불린 중쇄의 부분을 지칭한다. 따라서, 완전한 Fc 도메인은 적어도 힌지 도메인의 일부분(예를 들어, 상부, 중간, 및/또는 하부 힌지 영역), CH2 도메인, 및 CH3 도메인을 포함한다.
- [0057] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "Fc 영역"은 2개의 중쇄의 Fc 도메인에 의해 형성된 고유 면역글로불린의 부분을 지칭한다. 고유 Fc 영역은 동종이량체이다.
- [0058] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "변이체 Fc 영역"은 고유 Fc 영역에 비해 하나 이상의 변경(들)을 갖는 Fc 영역을 지칭한다. 변경은 아미노산 치환, 첨가 및/또는 결실, 추가 모이어티의 연결, 및/또는 고유 글리칸의 변경을 포함할 수 있다. 상기 용어는 구성 Fc 도메인 각각이 상이한 이종이량체 Fc 영역을 포함한다. 상기 용어는 또한 구성 Fc 도메인이 링커 모이어티에 의해 함께 연결되는 단쇄 Fc 영역을 포함한다.
- [0059] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "FcRn 결합 단편"은 FcRn 결합을 부여하기에 충분한 Fc 영역의 일부를 지칭한다.
- [0060] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "EU 위치"는 문헌[Edelman, G.M. 등의, Proc. Natl. Acad. USA, 63, 78-85 (1969)] 및 Rabat 등의 문헌["Sequences of Proteins of Immunological Interest", U.S. Dept. Health and Human Services, 5th edition, 1991]에 기재된 Fc 영역에 대한 EU 넘버링 규정에서의 아미노산 위치를 지칭한다.
- [0061] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "기준선"은 치료(예를 들어, FcRn 길항제)의 제1 투여(예를 들어, 정맥내 또는 피하 투여) 전에, 환자에서의 예를 들어, 환자의 혈액에서의 측정(예를 들어, B 세포의 빈도, IgG 수준)을 지칭한다.
- [0062] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "자가항체 매개 질환"은 기저 병리가 병원성 IgG 자가항체에 의해 적어도 부분적으로 유발되는 임의의 질환 또는 장애를 지칭한다.
- [0063] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "B 세포의 빈도"는 환자의 총 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 집단에서 B 세포의 퍼센트를 지칭한다.
- [0064] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료한다", "치료하는" 및 "치료"는 본원에 기재된 치료적 또는 예방적 조치를 지칭한다. "치료" 방법은 질환 또는 장애, 또는 재발성 질환 또는 장애를 예방, 치유, 지연시키거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 하나 이상의 증상을 완화시키기 위해, 또는 이러한 치료가 없을 때 예상되는 것 이상으로 대상체의 생존을 연장하기 위해, 질환 또는 장애를 갖고 있거나 이러한 질환 또는 장애를 가질 소인이 있는 대상체에 대한 폴리펩티드의 투여를 사용한다.
- [0065] 본원에서 사용되는 바와 같이, 대상체에 대한 요법의 투여의 맥락에서 용어 "치료적 유효량"은 원하는 예방적 또는 치료적 효과를 달성하는 요법의 양을 지칭한다.
- [0066] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "관해"는 자가항체 매개 질환의 새로운 마커를 갖지 않고 질환의 기준선 마커가 완전히 소멸되거나 치유된 환자를 지칭한다. 일 구현예에서, 임상적 관해 상태에 있는 천포창 환자는 새로운 병변을 갖지 않으며, 확립된 모든 병변은 완전히 치유된다.
- [0067] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "재발" 또는 "발적"은 자가항체 매개 질환의 관해 기간 후에 신체 증상의 출현 및/또는 자가항체 매개 질환의 마커의 증가를 갖는 자가항체 매개 질환을 가진 환자를 지칭한다. 일 구현예에서, 천포창의 재발은 1주 이내에 치유되지 않는 적어도 3개의 새로운 천포창 병변의 4주 기간 내의 출현, 또는 확립된 병변의 연장을 지칭한다.
- [0068] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체"는 임의의 인간 또는 비-인간 동물을 포함한다. 일 구현예에서, 대상체는 인간 또는 비-인간 포유동물이다. 일 구현예에서, 대상체는 인간이다.
- [0069] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약" 또는 "대량"은 투여량과 같은 측정 가능한 값을 지칭할 때, 본원에 개시된 방법을 수행하는 데 적절한 주어진 값 또는 범위의 $\pm 20\%$, $\pm 15\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, 또는 $\pm 0.1\%$ 의 변화를 포함한다.
- [0070] **FcRn 길항제**

- [0071] 본원에 제공된 방법 및 용도에 유용한 FcRn 길항제는 임의의 항-FcRn 항체 또는 임의의 변이체 Fc 영역을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0072] 임의의 Fc 영역은 본원에 개시된 방법에 사용하기 위한 변이체 Fc 영역을 생산하도록 변경될 수 있다. 일반적으로, Fc 영역 또는 이의 FcRn-결합 단편은 인간 면역글로불린으로부터 유래한다. 그러나, Fc 영역은 예를 들어, 카멜리드 종, 설치류(예를 들어, 마우스, 랫트, 토끼, 기니피그), 또는 비-인간 영장류(예를 들어, 침팬지, 마카크) 종을 포함하는 임의의 다른 포유류 종의 면역글로불린으로부터 유래될 수 있는 것으로 이해된다. 더욱이, Fc 영역 또는 이의 일부는 IgM, IgG, IgD, IgA, 및 IgE를 포함하는 임의의 면역글로불린 부류, 및 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함하는 임의의 면역글로불린 아이소타입으로부터 유래될 수 있다. 일 구현예에서, Fc 영역은 IgG Fc 영역(예를 들어, 인간 IgG 영역)이다. 일 구현예에서, Fc 영역은 IgG1 Fc 영역(예를 들어, 인간 IgG1 영역)이다. 일 구현예에서, Fc 영역은 여러 상이한 Fc 영역의 일부를 포함하는 키메라 Fc 영역이다. 키메라 Fc 영역의 적합한 예는 US 2011/0243966A1에 제시되어 있으며, 이는 그 전체가 참조로 본원에 통합된다. 다양한 Fc 영역 유전자 서열(예를 들어, 인간 불변 영역 유전자 서열)은 공개적으로 접근 가능한 기탁물(deposit)의 형태로 이용 가능하다.
- [0073] Fc 영역은 추가로 절단되거나 내부적으로 결실되어 이의 최소 FcRn-결합 단편을 생산할 수 있다. FcRn에 결합하는 Fc-영역 단편의 능력은 당업계에서 인정되는 임의의 결합 검정, 예를 들어, ELISA를 사용하여 결정될 수 있다.
- [0074] 본원에 개시된 FcRn 길항제의 제조 가능성을 향상시키기 위해, 구성 Fc 영역은 임의의 비-이황화 결합 시스템인 잔기를 포함하지 않는 것이 바람직하다. 따라서, 일 구현예에서, Fc 영역은 유리 시스템 잔기를 포함하지 않는다.
- [0075] 고유 Fc 영역에 비해 증가된 친화도 및 감소된 pH 의존성으로 FcRn에 특이적으로 결합하는 임의의 Fc 변이체 또는 이의 FcRn 결합 단편은 본원에 개시된 방법에 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 변이체 Fc 영역은 원하는 특성을 부여하는 아미노산 변경, 치환, 삽입, 및/또는 결실을 포함한다. 일 구현예에서, 생물체제는 상응하는 야생형 Fc 영역과 비교하여 더 높은 친화도로 pH 5.5에서 FcRn에 결합하는, 변이체 Fc 영역 또는 이의 FcRn 결합 단편을 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0076] 일 구현예에서, 변이체 Fc 영역 또는 이의 FcRn 결합 단편은 2 개의 Fc 도메인으로 이루어진다. 일 구현예에서, FcRn 길항제는 EU 위치 252, 254, 256, 433, 434, 및 436에서 각각 아미노산 Y, T, E, K, F, 및 Y를 포함한다.
- [0077] 일 구현예에서, 변이체 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 변이체 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1의 아미노산 서열로 이루어진다. 일 구현예에서, 변이체 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 변이체 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 2의 아미노산 서열로 이루어진다. 일 구현예에서, 변이체 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 변이체 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 3의 아미노산 서열로 이루어진다.
- [0078] 일 구현예에서, 단리된 FcRn 길항제는 변이체 Fc 영역으로 이루어지며, 여기서 상기 변이체 Fc 영역은 동종이량체를 형성하는 2개의 Fc 도메인으로 이루어지고, Fc 도메인 각각의 아미노산 서열은 서열번호 1로 이루어진다.
- [0079] 일 구현예에서, 단리된 FcRn 길항제는 변이체 Fc 영역으로 이루어지며, 여기서 상기 변이체 Fc 영역은 동종이량체를 형성하는 2개의 Fc 도메인으로 이루어지고, Fc 도메인 각각의 아미노산 서열은 서열번호 2로 이루어진다.
- [0080] 일 구현예에서, 단리된 FcRn 길항제는 변이체 Fc 영역으로 이루어지며, 여기서 상기 변이체 Fc 영역은 동종이량체를 형성하는 2개의 Fc 도메인으로 이루어지고, Fc 도메인 각각의 아미노산 서열은 서열번호 3으로 이루어진다.
- [0081] 일 구현예에서, 생물체제는 에프가티지모드(CAS 등록 번호 1821402-21-4)이다.

[0082] 표 1. 변이체 Fc 영역의 아미노산 서열

서열번호	아미노산 서열
1	CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL YITREPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG
2	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL YITREPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGK
3	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL YITREPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG

[0083]

[0084] 일 구현예에서, 항-FcRn 항체는 로자놀릭시주맙(UCB7665), 니포칼리맙(M281), 오릴라놀리맙(ALXN1830/SYNT001), 또는 바토클리맙(IMVT-1401/RVT1401/HBM9161)이다.

[0085] 일 구현예에서, FcRn에 특이적으로 결합하고 FcRn에 대한 면역글로불린의 Fc 영역의 결합을 억제하는 항체는 M281로도 알려진 니포칼리맙(nipocalimab)이다. 니포칼리맙은 전장 "Fc 사멸" IgG1 단클론 항체이다. 니포칼리맙은 중증 근무력증(MG), 온난 자가면역 용혈성 빈혈(WAIHA), 및 태아 및 신생아의 용혈성 질환(HDFN)의 치료를 위한 2상 임상 시험에서 정맥내 주입으로서 투여된 적이 있다. 니포칼리맙은 아래 표 2에 제시된 경쇄 서열(서열번호 4) 및 중쇄 서열(서열번호 5)을 포함한다:

[0086] 표 2. 니포칼리맙의 중쇄 및 경쇄 서열

서열번호	아미노산 서열
4	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAP KLMYGDSEPSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSY AGSGIYVFGTGTGKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLI SDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPPSKQSNKYAASSYLSLT PEQWKS HKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
5	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVVRQAPGKGL EWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0087]

[0088] 일 구현예에서, FcRn에 특이적으로 결합하고 FcRn에 대한 면역글로불린의 Fc 영역의 결합을 억제하는 항체는 UCB 7665로도 알려진 로자놀릭시주맙(rozanolixizumab)이다. 로자놀릭시주맙은 전장 인간화 IgG4 단클론 항체이다. 로자놀릭시주맙은 MG, 면역 혈소판감소증(FTP), 및 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증(CIDP)에 대한 진행 중인 임상 시험에서 피하 주입으로서 투여된 적이 있다. 로자놀릭시주맙은 아래 표 3에 제시된 경쇄 서열(서열번호 6) 및 중쇄 서열(서열번호 7)을 포함한다:

[0089] 표 3. 로자놀릭시주맙의 중쇄 및 경쇄 서열

서열번호	아미노산 서열
6	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLV GASGKTYLYWLFQKPG KAPKRLIYL VSTLDSGIPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQ GTHFPHTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSSTLTL S KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
7	EVPLVESGGGLVQPGGSLRLSCA VSGFTFSNYGMVWVRQAPGKGL EWVAYIDSDGDNITYRDSVKGRF TISRDNAKSSLYLQMNSLRAED TAVYYCTTGIVRPFLYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGKTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK

[0090]

[0091] 일 구현예에서, FcRn에 특이적으로 결합하고 FcRn에 대한 면역글로불린의 Fc 영역의 결합을 억제하는 항체는 SYNT001로도 알려진 오릴라놀리맙(orilanolimab)이다. 오릴라놀리맙은 다른 전장 인간화 IgG4 단클론 항체이다. 오릴라놀리맙은 WAIHA의 치료를 위한 2상 임상 시험에서 정맥내 주입으로서 투여된 적이 있다. 오릴라놀리맙은 아래 표 4에 제시된 경쇄 서열(서열번호 8) 및 중쇄 서열(서열번호 9)을 포함한다:

[0092] 표 4. 오릴라놀리맙의 중쇄 및 경쇄 서열

서열번호	아미노산 서열
8	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASDHINNWLAWYQQKPGQAPR LLISGATSLETGVPSRFSGSGTGKDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYW STPYTFGGGKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSSTLTL SKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
9	QVQLVQSGAELKPKGASVKLSCKASGYTFTSYGISWVKQATGQGL EWIGEIYPRSGNTYYNEKFKGRATLTADKSTSTAYMELRSLRSEDS AVYFCARSTTVRPPGIWGTGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGKTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLG

[0093]

[0094] 일 구현예에서, FcRn에 특이적으로 결합하고 FcRn에 대한 면역글로불린의 Fc 영역의 결합을 억제하는 항체는 IMVT1401/RVT1401/HBM9161로도 알려진 바토클리맙(batoclimab)이다. 바토클리맙은 다른 전장 "Fc 사멸" IgG1 단클론 항체이다. 바토클리맙은 MG 및 그레이브스 안병증의 치료를 위한 진행 중인 2상 임상 시험에서 피하 주사로서 투여된 적이 있다. 바토클리맙은 아래 표 5에 제시된 경쇄 서열(서열번호 10) 및 중쇄 서열(서열번호 11)을 포함한다:

[0095] 표 5. 바토클리맷의 중쇄 및 경쇄 서열

서열번호	아미노산 서열
10	SYVLTQSPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSGIPERFSASNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD SSSDHVVFGGGTKLTVLGGPKAAPSIVLFPSSSEELQANKATLVCLI SDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLT PEQWKSHRYSQCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
11	QLLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSLSSFSYVWVIRQPPGKGL EWIGTIYYSGNTYYNPSLKSRLTISVDTSKNHFSLKLSVTAADTAV YYCARRAGILTYGLDSWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCP PCPAPEAAAGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNV FCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0096]

[0097] **사용 방법**

[0098] 일 양태에서, 제1 FcRn 길항제를 이용한 치료 이후 대상체에서 자가항체 매개 질환의 치료의 효능을 모니터링하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 방법은: a) 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도를 시험관 내에서 측정하는 단계; 및 b) 대상체에서 B 세포의 빈도를 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값과 비교하는 단계를 포함하되, 여기서 샘플 내의 B 세포의 빈도가 기준 값 이상인 경우, 치료는 효과적이지 않으며, 여기서 B 세포의 빈도가 기준 값 미만인 경우, 치료는 효과적이다.

[0099] 일 양태에서, 제1 FcRn 길항제를 받았고 코르티코스테로이드 투약 양생법을 받고 있는 대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 방법은: a) 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계; b) 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도를 시험관 내에서 측정하는 단계; 및 c) 대상체에서 B 세포의 빈도를 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값과 비교하는 단계를 포함하되, 여기서 샘플 내의 B 세포의 빈도가 기준 값 이상인 경우, 코르티코스테로이드 투약 양생법은 유지되거나, 여기서 B 세포의 빈도가 기준 값 미만인 경우, 코르티코스테로이드 투약 양생법은 테이퍼링된다.

[0100] 일 양태에서, 제1 FcRn 길항제를 받았고 코르티코스테로이드 투약 양생법을 받고 있는 대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 제2 FcRn 길항제가 본원에 제공되며, 여기서 a) 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량이 대상체에게 투여되고; b) 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도가 시험관 내에서 측정되고; 및 c) B 세포의 빈도는 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값과 비교되되, 여기서 샘플 내의 B 세포의 빈도가 기준 값 이상인 경우, 코르티코스테로이드 투약 양생법은 유지되고, 여기서 B 세포의 빈도가 기준 값 미만인 경우, 코르티코스테로이드 투약 양생법은 테이퍼링된다.

[0101] 일 양태에서, 다음을 포함하는, 대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하기 위한 방법이 본원에 제공된다: (a) 제1 FcRn 길항제의 치료적 유효량의 1회 이상의 초기 용량을 대상체에게 투여하는 단계, (b) 단계 (a) 후에 대상체 내의 B 세포의 빈도가 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값 이상인 경우, 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량의 1회 이상의 추가 용량을 대상체에게 투여하거나, 단계 (a) 후에 대상체 내의 B 세포의 빈도가 대상체에서 활성 질환과 연관된 기준 값 미만인 경우, 제1 FcRn 길항제를 이용한 치료를 중단하는 단계.

[0102] 일 양태에서, 대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 FcRn 길항제가 본원에 제공되되, 여기서 (a) 제1 FcRn 길항제의 치료적 유효량의 1회 이상의 초기 용량이 대상체에게 투여되고, 및 (b) 단계 (a) 후에 대상체 내의 B 세포의 빈도가 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값 이상인 경우, 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량의 1회 이상의 추가 용량이 대상체에게 투여되거나, 단계 (a) 후에 대상체 내의 B 세포의 빈도가 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값 미만인 경우, 제1 FcRn 길항제가 중단된다.

[0103] 일 구현예에서, 제1 FcRn 길항제의 치료적 유효량은 정맥내 투여되는 약 10mg/kg 내지 약 30mg/kg의 용량이다.

[0104] 일 구현예에서, 제1 FcRn 길항제의 치료적 유효량은 피하 투여되는 약 750mg 내지 약 3000mg의 용량이다.

[0105] 일 양태에서, 제1 FcRn 길항제를 사용하여 자가항체 매개 질환에 대해 이전에 치료된 적이 있는 대상체가 제2 FcRn 길항제를 이용한 추가 치료를 필요로 하는지 여부를 결정하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 방법은: a)

대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도를 시험관 내에서 측정하는 단계; 및 b) 대상체에서 B 세포의 빈도를 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값과 비교하는 단계를 포함하되, 여기서 샘플 내의 B 세포의 빈도가 기준 값 이상인 경우, 대상체는 제2 FcRn 길항제를 이용한 추가 치료를 필요로 한다.

- [0106] 일 양태에서, 다음을 포함하는, 대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하기 위한 방법이 본원에 제공된다: 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계, 여기서 자가항체 매개 질환은 제1 FcRn 길항제를 이용한 이전 요법 이후 대상체에서 재발하였고, 여기서 대상체는 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값 이상인 B 세포의 빈도를 가진.
- [0107] 일 양태에서, 대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 제2 FcRn 길항제가 본원에 제공되되, 여기서 자가항체 매개 질환은 제1 FcRn 길항제를 이용한 이전 요법 이후 대상체에서 재발하였고, 여기서 대상체는 대상체에서 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값 이상인 B 세포의 빈도를 갖는다.
- [0108] 일 양태에서, 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하기 위한 방법이 본원에 제공되되, 여기서 FcRn 길항제의 치료적 유효량은 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도에 기반하여 결정된다.
- [0109] 일 양태에서, 대상체에서 자가항체 매개 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 제2 FcRn 길항제가 본원에 제공되되, 여기서 자가항체 매개 질환은 제1 FcRn 길항제를 이용한 이전 요법 이후 대상체에서 재발하였고, 방법은 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 치료적 유효량은 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도에 기반하여 결정된다.
- [0110] 일 양태에서, 제1 FcRn 길항제를 이용한 치료 이후 대상체에서 치료 효능을 모니터링하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 여기서 대상체는 자가항체 매개 질환을 가지며, 방법은: a) 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도를 시험관 내에서 측정하는 단계; 및 b) 대상체에서 B 세포의 빈도를 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값과 비교하는 단계를 포함하되, 여기서 샘플 내의 B 세포의 빈도가 기준 값 이상인 경우, 치료는 효과적이지 않거나, 여기서 B 세포의 빈도가 기준 값 미만인 경우, 치료는 효과적이다.
- [0111] 일 양태에서, 제1 FcRn 길항제를 이용한 치료 이후 대상체에서 자가항체 매개 질환의 관해를 모니터링하기 위한 방법이 본원에 제공되며, 방법은: a) 대상체로부터 채취한 혈액 샘플 내의 B 세포의 빈도를 시험관 내에서 측정하는 단계; 및 b) 대상체에서 B 세포의 빈도를 자가항체 매개 질환과 연관된 기준 값과 비교하는 단계를 포함하되, 여기서 샘플 내의 B 세포의 빈도가 기준 값 이하인 경우 대상체는 자가항체 매개 질환으로부터 관해 상태에 있다.
- [0112] 일 구현예에서, 코르티코스테로이드 용량 양생법은 더 낮은 투약량 또는 더 낮은 투약 빈도로 테이퍼링된다. 일 구현예에서, 방법은 샘플 내의 B 세포의 빈도가 기준 값 이상인 경우, 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 방법은 샘플 내의 B 세포의 빈도가 기준 값 이상인 경우, 제2 FcRn 길항제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0113] 일 구현예에서, 기준 값은 B 세포의 정상 빈도보다 약 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.1배, 2.2배, 2.3배, 2.4배, 2.5배, 2.6배, 2.7배, 2.8배, 2.9배, 3배, 3.1배, 3.2배, 3.3배, 3.4배, 3.5배, 3.6배, 3.7배, 3.8배, 3.9배, 4배, 4.1배, 4.2배, 4.3배, 4.4배, 4.5배, 4.6배, 4.7배, 4.8배, 4.9배, 5배, 5.1배, 5.2배, 5.3배, 5.4배, 5.5배, 5.6배, 5.7배, 5.8배, 5.9배, 6배, 6.1배, 6.2배, 6.3배, 6.4배, 6.5배, 6.6배, 6.7배, 6.8배, 6.9배 또는 7배 더 높다.
- [0114] 일 구현예에서, B 세포의 정상 빈도는 림프구의 약 3%, 4%, 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%, 또는 30%이다. 일 구현예에서, 기준 값은 림프구의 약 3%, 4%, 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%, 또는 30%이다.
- [0115] 일 구현예에서, 기준 값은 자가항체 매개 질환에 대한 임의의 치료를 받기 전에 대상체에서 측정된 B 세포의 최대 빈도의 약 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%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 또는 90%이다. 일 구현예에서, 기준 값은 자가항체 매개 질환에 대한 임의의 치료를 받기 전에 대상

체에서 측정된 B 세포의 최대 빈도의 약 60%를 초과한다.

[0116] 일 구현예에서, 기준 값은 자가항체 매개 질환에 대한 임의의 치료를 받기 전에 대상체에서 측정된 B 세포의 최대 빈도의 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%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 또는 90%이다. 일 구현예에서, 기준 값은 자가항체 매개 질환에 대한 임의의 치료를 받기 전에 대상체에서 측정된 B 세포의 최대 빈도의 60%를 초과한다.

[0117] 일 구현예에서, 기준 값은 자가항체 매개 질환에 대한 임의의 치료를 받기 전에 대상체에서 측정된 B 세포의 최대 빈도의 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%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 또는 90%이다. 일 구현예에서, 기준 값은 자가항체 매개 질환에 대한 임의의 치료를 받기 전에 대상체에서 측정된 B 세포의 최대 빈도의 65%를 초과한다.

[0118] 일 구현예에서, 기준 값은 자가항체 매개 질환에 대한 제1 FcRn 길항제를 이용한 치료 이후 대상체에서 측정된 B 세포의 가장 낮은 빈도보다 약 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%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 또는 90% 더 높다.

[0119] 일 구현예에서, 기준 값은 자가항체 매개 질환에 대한 제1 FcRn 길항제를 이용한 치료 이후 대상체에서 측정된 B 세포의 가장 낮은 빈도보다 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%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 또는 90% 더 높다. 일 구현예에서, 기준 값은 자가항체 매개 질환에 대한 제1 FcRn 길항제를 이용한 치료 이후 대상체에서 측정된 B 세포의 가장 낮은 빈도보다 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%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 또는 90% 더 높다.

[0120] 일 구현예에서, 기준 값은 자가항체 매개 질환에 대한 제1 FcRn 길항제를 이용한 치료 이후 대상체에서 측정된 B 세포의 가장 낮은 빈도보다 약 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.1배, 2.2배, 2.3배, 2.4배, 2.5배, 2.6배, 2.7배, 2.8배, 2.9배, 3배, 3.1배, 3.2배, 3.3배, 3.4배, 3.5배, 3.6배, 3.7배, 3.8배, 3.9배, 4배, 4.1배, 4.2배, 4.3배, 4.4배, 4.5배, 4.6배, 4.7배, 4.8배, 4.9배, 5배, 5.1배, 5.2배, 5.3배, 5.4배, 5.5배, 5.6배, 5.7배, 5.8배, 5.9배, 6배, 6.1배, 6.2배, 6.3배, 6.4배, 6.5배, 6.6배, 6.7배, 6.8배, 6.9배 또는 7배 더 높다.

[0121] 일 구현예에서, 기준 값은 자가항체 매개 질환에 대한 제1 FcRn 길항제를 이용한 치료 이후 대상체에서 측정된 B 세포의 가장 낮은 빈도보다 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.1배, 2.2배, 2.3배, 2.4배, 2.5배, 2.6배, 2.7배, 2.8배, 2.9배, 3배, 3.1배, 3.2배, 3.3배, 3.4배, 3.5배, 3.6배, 3.7배, 3.8배, 3.9배, 4배, 4.1배, 4.2배, 4.3배, 4.4배, 4.5배, 4.6배, 4.7배, 4.8배, 4.9배, 5배, 5.1배, 5.2배, 5.3배, 5.4배, 5.5배, 5.6배, 5.7배, 5.8배, 5.9배, 6배, 6.1배, 6.2배, 6.3배, 6.4배, 6.5배, 6.6배, 6.7배, 6.8배 6.9배 또는 7배 더 높다.

[0122] 일 구현예에서, 대상체는 정맥내 투여되는 약 10mg/kg 내지 약 30mg/kg의 용량으로 제1 FcRn 길항제로 이전에 치료되었다. 일 구현예에서, 대상체는 정맥내 투여되는 약 10mg/kg의 용량으로 제1 FcRn 길항제로 이전에 치료되었다. 일 구현예에서, 대상체는 정맥내 투여되는 약 15mg/kg의 용량으로 제1 FcRn 길항제로 이전에 치료되었다. 일 구현예에서, 대상체는 정맥내 투여되는 약 20mg/kg의 용량으로 제1 FcRn 길항제로 이전에 치료되었다.

- [0137] 일 구현예에서, 대상체 코르티코스테로이드 투약 양생법은 자가항체 매개 질환을 가진 대상체에서 B 세포의 양에 기반하여 테이퍼링된다. 일 구현예에서, 코르티코스테로이드 양생법의 테이퍼링은 코르티코스테로이드의 용량을 낮추거나 투약 빈도를 낮추는 것이다. 일 구현예에서, 테이퍼링된 코르티코스테로이드 용량은 2mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물이다. 일 구현예에서, 테이퍼링된 코르티코스테로이드 용량은 약 1.5, 1.0, 0.75, 0.5, 또는 0.2mg/kg/일 이하의 프레드니손 또는 등가물이다. 일 구현예에서, 테이퍼링된 코르티코스테로이드 용량은 0.5mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물이다.
- [0138] 일 구현예에서, B 세포의 빈도는 유세포 계측법으로 측정된다. 일 구현예에서, B 세포는 CD19+ B 세포이다.
- [0139] 일 구현예에서, 제1 FcRn 길항제 및 제2 FcRn 길항제는 각각 동일한 FcRn 길항제이다. 일 구현예에서, 제1 FcRn 길항제 및 제2 FcRn 길항제는 각각 상이한 FcRn 길항제이다.
- [0140] 일 구현예에서, FcRn 길항제는 항-FcRn 항체이다. 일 구현예에서, 제1 FcRn 길항제는 항-FcRn 항체이다. 일 구현예에서, 제2 FcRn 길항제는 항-FcRn 항체이다.
- [0141] 일 구현예에서, 항-FcRn 항체는 로자놀릭시주맵(UCB7665), 니포칼리맵(M281), 오릴라놀리맵(ALXN1830/SYNT001), 또는 바토클리맵(IMVT-1401/RVT1401/HBM9161)이다.
- [0142] 일 구현예에서, FcRn 길항제는 EU 위치 252, 254, 256, 433, 434, 및 436에서 각각 아미노산 Y, T, E, K, F, 및 Y를 포함한다. 일 구현예에서, 제1 FcRn 길항제 또는 제2 FcRn 길항제는 EU 위치 252, 254, 256, 433, 434, 및 436에서 각각 아미노산 Y, T, E, K, F, 및 Y를 포함하는 Fc 영역이다.
- [0143] 일 구현예에서, FcRn 길항제는 에프가티지모드이다. 일 구현예에서, 제1 FcRn 길항제 또는 제2 FcRn 길항제는 에프가티지모드이다.
- [0144] 일 구현예에서, FcRn 길항제는 서열번호 1, 2, 또는 3의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 제1 FcRn 길항제 또는 제2 FcRn 길항제는 서열번호 1, 2, 또는 3의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0145] 일 구현예에서, 제1 FcRn 길항제는 항-FcRn 항체이고, 제2 FcRn 길항제는 에프가티지모드이다. 일 구현예에서, 제1 FcRn 길항제는 항-FcRn 항체이고, 제2 FcRn 길항제는 서열번호 1, 2, 또는 3의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항-FcRn 항체는 로자놀릭시주맵(UCB7665), 니포칼리맵(M281), 오릴라놀리맵(ALXN1830/SYNT001), 또는 바토클리맵(IMVT-1401/RVT1401/HBM9161)이다. 일 구현예에서, 환자는 이전에 에프가티지모드로 치료된 적이 없다.
- [0146] 일 구현예에서, 제1 FcRn 길항제는 로자놀릭시주맵(UCB7665), 니포칼리맵(M281), 오릴라놀리맵(ALXN1830/SYNT001), 또는 바토클리맵(IMVT-1401/RVT1401/HBM9161)으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 제2 FcRn 길항제는 EU 위치 252, 254, 256, 433, 434, 및 436에서 각각 아미노산 Y, T, E, K, F, 및 Y를 포함하는 Fc 영역이다. 일 구현예에서, 제1 FcRn 길항제는 로자놀릭시주맵(UCB7665), 니포칼리맵(M281), 오릴라놀리맵(ALXN1830/SYNT001), 또는 바토클리맵(IMVT-1401/RVT1401/HBM9161)으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 제2 FcRn 길항제는 에프가티지모드이다.
- [0147] 일 구현예에서, 대상체는 자가항체 매개 질환의 재발과 연관된 병원성 IgG 자가항체의 혈청 수준을 갖는다. 일 구현예에서, 병원성 IgG 자가항체는 항-Dsg-3 항체 또는 항-Dsg-1 항체이다. 일 구현예에서, 병원성 IgG 자가항체의 수준은 ELISA에 의해 측정된다. 일 구현예에서, 병원성 IgG 자가항체의 혈청 수준은 대상체의 기준선 수준과 비교된다.
- [0148] 일 구현예에서, 자가항체 매개 질환은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 동종이계 섬 이식편 거부, 원형 탈모증, 강직성 척추염, 항인지질 증후군(APS), 자가면역 에디슨병, 알츠하이머병, 항체 매개 동종이식 거부(AMR), 항호중구 세포질 자가항체(ANCA), ANCA 혈관염, 부신의 자가면역 질환, 자가면역 뇌염, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 간염, 자가면역 심근염, 자가면역 호중구감소증, 자가면역 난소염 및 고환염, 면역 혈소판감소증(ITP 또는 특발성 혈소판감소성 자반증 또는 특발성 혈소판감소증 자반증 또는 면역 매개 혈소판감소증), 자가면역 두드러기, 베체트병, 수포성 류천포창(BP), 심근병증, 캐슬만 증후군, 셀리악 스프루 피부염, 만성 피로 면역 기능장애 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증(CIDP), 처그-스트라우스(Churg-Strauss) 증후군, 반흔성 유천포창, CREST 증후군, 한랭 응집소 질환, COVID-19 매개 체위성 기립성 빈맥 증후군(POTS), 크론병, 신장 이식 후 이식 기능 지연, 확장성 심근병증, 원판형 루푸스, 후천성 표피수포증, 본태성 혼합 한랭글로불린혈증, 인자 VIII 결핍증, 섬유근육통-섬유근염, 사구체신염, 그레이브스병, 길랭-바레 증후군(GBS), 굿파스튜어 증후군, 이식편-대-숙주병(GVHD), 하시모토 갑상선염, A형 혈우병, 태아 및 신생아의 용혈성 질환(HDFN), 특발

성 막성 신경병증, 특발성 폐섬유증, IgA 신경병증, IgM 다발신경병증, 청소년 관절염, 가와사키병, 편평태선, 이끼 경화증, 홍반루푸스, 루푸스 신염, 막성 신경병증, 막성 신장병증, 메니에르병, 혼합 결합 조직 질환, 점액막 유착포창, 다발성 경화증, 제1형 진성 당뇨병, 다초점성 운동 신경병증(MMN), 미엘린 회돌기교세포 당단백질 항체 연관 질환(MOGAD), 중증 근육무력증(MG), 전신성 중증 근육무력증(gMG), 안구 중증 근육무력증(OMG), 근염, 시신경 척수염(NMO), 부종양성 수포성 유착포창, 임신성 유착포창, 심상성 천포창(PV), 낙엽성 천포창(PF), 악성 빈혈, 결절 다발동맥염, 다발연골염, 다선 증후군, 류마티스성 다발성근통증, 다발성근염, 피부근염(DM), 괴사성 자가면역 근병증(NAM), 항합성효소 증후군(ASyS), 원발성 무감마글로불린혈증, 원발성 쓸개관 간경화증, 건선, 건선성 관절염, 재발성 다발연골염, 레이노 현상, 라이터 증후군, 류마티스 관절염(RA), 사르코이드증, 경피증, 쇼그렌 증후군, 고형 장기 이식 거부, 강직 증후군, 전신 홍반 루푸스(SLE), 타카야수 동맥염, 중독성 표피 박리증(TEN), 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 측두 동맥염/거대 세포 동맥염, 혈전성 혈소판감소증 자반증(TTP), 갑상선 안질환, 췌양성 대장염, 포도막염, 온난 자가면역 용혈성 빈혈(wAIHA), 포진성 피부염 혈관염, 항-호중구 세포질 항체 연관 혈관염, 백반증, 및 베게너 육아종증.

[0149] 일 구현예에서, 자가항체 매개 질환은 심상성 천포창(PV)이다. 일 구현예에서, 자가항체 매개 질환은 낙엽성 천포창(PF)이다.

[0150] 일 구현예에서, 대상체는 제1 FcRn 길항제를 이용한 치료 이후 자가항체 매개 질환의 하나 이상의 신체 증상을 갖는다. 일 구현예에서, 하나 이상의 신체 증상은 안구 근육 피로 또는 쇠약, 골격근 피로 또는 쇠약, 호흡 근육 피로 또는 쇠약, 불능화 피로, 불분명한 발음, 질식, 삼킴 장애, 이중 시야 또는 시야 흐림, 도움을 필요로 하는 부동성, 숨가쁨, 호흡 부전, 및 피부 및 구강 수포를 포함하는 수포를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0151] **실시에**

[0152] 다음의 실시예는 예시로서 제공되며, 제한하기 위한 것이 아니다.

[0153] **실시예 1: 에프가티지모드를 이용한 치료 이후, IgG 매개 기관 특이적 자가면역 질환 모델인 천포창에서의 임상, 혈청학, 및 면역학적 파라미터의 분석**

[0154] 연장된 항-FcRn 치료 동안 전신 면역 시그니처의 변화를 조사하기 위해, 최대 34주까지 에프가티지모드로 치료된 천포창 환자의 말초 혈액에서 자가반응성 및 보호성 항-감염성 항체 역가, 및 B 세포 및 T 세포 표현형을 평가하였다.

[0155] **A. 방법**

[0156] 연구 설계 및 치료 개입

[0157] 경증 내지 중등도 심상성 천포창(PV) 또는 낙엽성 천포창(PF) 환자에서의 오픈-라벨, 비-제어된 2상 시험(NCT03334058)에서 에프가티지모드를 이용한 연장된 치료를 점진적으로 도입하였다. 코호트 3에서 7명의 환자(PV 7명)를 15주 동안 치료하였고, 코호트 4에서 15명의 환자(PV 8명, PF 7명)를 최대 34주까지 치료하였다. PV 또는 진단은 양성 직접 면역형광법 및 양성 간접 면역형광법 및/또는 데스모글레인(Dsg)-1/3 ELISA에 의해 확인하였다. 환자들은 경증 내지 중등도의 질환 중증도(기준선에서의 천포창 질환 면적 지수(PDAI) <45)로 새롭게 진단받았거나 재발성이었다. 치료 기간은 최대 3주까지 스크리닝을 진행한 후, 10주의 무치료, 추적관찰 기간이 이어졌다. 코호트 3에서, 정맥내(IV) 에프가티지모드를 유도 기간으로서 4주 동안 10mg/kg으로 매주 투여한 후, 유지 기간으로서 12주 동안 격주로 IV 투여하였다. 코호트 3에서, 에프가티지모드는 조사자의 재량에 따라 단일 요법으로서 또는 20mg/일의 프레드니손과 병용하여 개시되었고, 프레드니손은 유지 기간부터 테이퍼링되었다. 코호트 4에서, IV 에프가티지모드는 공요법 종료(EoC, 최소 2주 동안 새로운 병변이 발달하지 않았고 확립된 병변의 대부분, 즉, 대략 80%가 치유된 시간으로서 정의됨) 시까지 25mg/kg 체중으로 매주 투약되었으며, 그 후 환자에 격주마다 25mg/kg의 에프가티지모드를 투약하였다.

[0158] 코호트 4에서, 새로 진단된 모든 환자 및 요법을 중단한 재발 환자에서는 병용 프레드니손(20mg/일) 또는 재발이 발생한 시점의 테이퍼링 용량과 관련하여 에프가티지모드를 개시하였다. 경구 프레드니손 용량은 EoC 기준으로 테이퍼링될 수 있다. 연구 동안 천포창에 대한 다른 전신 치료는 허용하지 않은 반면, 국소 코르티코스테로이드, 진통제, 및 코르티코스테로이드 요법에 대한 지지 케어(예컨대, 비타민 D, 양성자-펌프 억제제, 특이적 식단)은 허용하였다.

[0159] 윤리

[0160] 연구는 헬싱키 선언의 윤리 원칙에 부합하여 우수 임상 실무 지침에 따라 수행되었으며, 모든 관련 국가별 법률

을 준수하였다. 연구 프로토콜 및 기타 모든 적절한 연구 관련 정보는 모든 센터의 윤리 위원회 또는 기관 검토 위원회에서 검토 및 승인되었다.

[0161] 면역글로불린 검정

[0162] 약리학 분석은 ELISA(Euroimmun, Germany)에 의한 총 IgG, IgG 서브클래스, 및 항-Dsg-1 및 항-Dsg-3 자가항체의 혈청 수준을 포함하였다. 모든 환자에 대해 파상풍 특소이드(TT, 간접 EIA, Virotech), 수두 대상포진 바이러스(VZV, CLIA, Diasorin) 및 폐렴구균 피막 다당류(PCP, EIA, The Binding Site Group)에 대한 보호 백신 항체의 혈청 수준을 측정하였다. 상이한 시점에 항-Dsg-3 IgG 서브클래스를 결정하기 위해 맞춤형 어드레서블 레이저 비드 면역검정(ALBIA) 테스트를 수행하였다. 간략하게, 20 µg의 항-HIS 항체(클론 HIS.H8)를 제조사의 프로토콜에 따라 Bio-PlexR 아민 커플링 키트(Bio-Rad)와 함께 1.25×10^6 개의 형광 Bio-Plex R COOH-미소구체(Bio-Rad, USA)에 커플링시켰다. 커플링 후, 코팅된 비드를 즉시 사용하거나, 어두운 곳에서 -20°C 에서 보관하였다. 사용 전에, 6XHis 태그를 발현하는 100ng의 재조합 Dsg-3을 실온(RT)에서 1000 비드와 함께 15분 동안 인큐베이션한 다음, 세척하였다. 사용 직전에, 코팅된 비드를 30초 동안 격렬하게 교반하였다. 그런 다음, 10 µL의 비드(1000개의 비드 함유)를 Bio-Plex Pro 플랫 바닥 플레이트(Bio-Rad)에서 1% FCS가 보충된 Ca^{2+} 및 Mg^{2+} 가 포함된 PBS에서 1/100으로 희석된 100 µL의 환자 또는 대조군 혈청에 첨가하였다. 플레이트를 850rpm의 플레이트 셰이커 상에서 어두운 곳에서 RT에서 90분 동안 인큐베이션하였다. 블랭크(혈청 없음), 음성 대조군(건강한 공여자 혈청), 및 양성 대조군(인간 항-Dsg-3 양성 혈청)을 모든 검정에 포함시켰다. 비드를 자기 세척기(Bio-Rad)로 수집하고, 0.1% Tween-20을 함유하는 150 µL PBS 1X로 3회 세척하였다. 비오틴화된 마우스 항-인간 IgG-서브클래스 특이적 이차 항체(Southern Biotech, USA)를 진탕 조건 하에서 RT에서 45분 동안 첨가하였다(항-IgG1 및 항-IgG2의 경우 1/125 희석으로, 항-IgG3 및 항-IgG4의 경우 1/200 희석으로). 세척 후, 비드를 50 µL의 스트렙타비딘-R-피코에리트린과 함께 1/400 희석으로 15분 동안 인큐베이션하였다. 마지막으로, 비드를 100 µL의 PBS에 재현탁하고, Bio-PlexR Manager 소프트웨어 4.0(Bio-Rad)을 사용하여 Bio-PlexR 장치에서 평균 형광 세기(MFI)를 결정하였다. Dsg-3-반응성 항체의 결정을 위해, 36명의 건강한 공여자로부터 수득된 평균 값에 2 표준 편차를 더한 값으로 양성 임계치를 설정하였다. 검출 시스템에 대한 변형을 갖는 항-Dsg-1 ELISA(Euroimmun, Germany)를 사용하여, 항-Dsg-1 IgG 서브클래스를 식별하였다. 구체적으로, ELISA에서, 토끼 항-인간 IgG HRP 검출 항체를 항-인간 IgG1 HRP 또는 항-인간 IgG4 HRP(Southern Biotech, USA)로 대체하여, Dsg-1 특이적 IgG 서브클래스를 검출하고 1/10,000 희석으로 사용하였다. CIC-C1q EIA 키트(A001, Quidel)를 사용하여, 제조사의 프로토콜에 따라 상이한 시점에 선택된 환자의 혈청에서 C1q-연관 IgG 응집체(순환 면역 복합체(CIC))의 수준을 검출하였다.

[0163] 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)의 분리

[0164] 총 60-80mL의 전혈을 10개의 BD 배류테이너 CPT 튜브에 수집하고, 즉시 혼합하고, 혈액 수집의 2시간 이내에 실온(RT)에서 원심분리하여, PBMC 및 적혈구를 분리하였다. 원심분리 이후, PBMC를 혈장 내로 재현탁하고, 24시간 이내에 Philipps University Marburg의 분석 실험실로 운반하였다. 샘플 수령 시, 튜브를 PBMC 정제 및 유세포 측정 분석을 거쳤다. 나머지 세포를 후속 분석을 위해 동결보존하였다.

[0165] 다중 파라미터 유세포 측정법 및 Dsg3-특이적 B 세포의 검출에 의한 표현형 프로파일링

[0166] PBMC를 PBS + 1% FCS로 2회 세척하고, Dsg3-특이적 B 세포의 검출을 포함하는 T 세포 및 B 세포 분석을 위해 1×10^6 개의 세포를 염색하였다. 다음의 항체를 T 세포 패널 분석에 사용하였다: 마우스 항-인간 CD4(RPA-T4, Biolegend), 마우스 항-인간 CD45RA(HI100, Biolegend), 마우스 항-인간 CXCR5(J252D4, Biolegend), 마우스 항-인간 CD25(M-A251, Biolegend), 마우스 항-인간 CD127(A019D5, Biolegend), 마우스 항-인간 CXCR3(G025H7, Biolegend), 및 마우스 항-인간 CCR6(G034E3, Biolegend). 다음의 항체를 B 세포 패널 분석에 사용하였다: 마우스 항-인간 CD45(2D1, Biolegend), 마우스 항-인간 CD19(HIB19, Biolegend), 마우스 항-인간 CD27(M-T271, Biolegend), 마우스 항-인간 CD38(HB-7, Biolegend), 마우스 항-인간 CD24(ML5, Biolegend), 마우스 항-인간 IgM(MHM-88, Biolegend), 마우스 항-인간 IgD(IA6-2, Biolegend), 및 마우스 항-인간 CD138(MI15, Biolegend). 바칼로바이러스 발현 시스템에서 생산된 AlexaFluor 647 표지된 재조합 인간 Dsg3(세포의 도메인, aa 1-566)을 별도의 B 세포 염색 패널에 포함시켰다. 게이팅 전략은 한 명의 대표적인 환자에 대해 도 1에 도시되어 있다.

[0167] ELISPOT 검정을 사용한 Dsg-특이적 B 세포 검출

[0168] 순환하는 총 IgG 및 Dsg-특이적 IgG-항체 분비 세포(ASC)의 빈도는 인간 IgG ELISPOT 염기 검정(Mabtech,

Nacka Strand, Sweden)에 의해 결정하였다. 위에 기재된 임상 시험으로부터의 천포창 환자로부터의 PBMC를 37°C에서 72시간 동안 96-웰 플레이트에서 완전 배지(10% 소 태아 혈청, 2mM L-글루타민, 100U/mL 페니실린, 및 100 µg/mL 스트렙토마이신이 보충된 RPMI-1640) 중 R848(1 µg/mL) 및 rhIL2(10ng/mL)로 사전 자극하였다. ELISPOT MAIPS-4510(Merck Millipore, Darmstadt, Germany)의 플레이트를 항-IgG 인간 Ab로 4°C에서 밤새 코팅하였다. 플레이트를 세척하고, 사용 전에 완전 배지로 차단하였다. 사전 자극된 PBMC를 세척하고, 완전 배지에 재현탁하고, 플레이트에 옮긴 다음, 웰 당 1×10^5 - 4×10^5 개의 PBMC와 함께 24시간 동안 인큐베이션하여, 항-Dsg-1 및 항-Dsg-3 IgG-분비 ASC를 검출하고, 웰 당 2.5×10^3 - 1×10^4 개의 PBMC와 함께 인큐베이션하여, 총 IgG-ASC를 검출하였다. 비오틴화된 마우스 IgG 항-인간 IgG를 첨가하여 IgG-ASC를 검출하였다. 항-Dsg-1 또는 항-Dsg-3 IgG 분비 ASC의 빈도는 칼슘이 포함된 인산염 완충 식염수(Eurobio, Les Ulis, France) 중 히스티딘-태깅된 재조합 Dsg-1 또는 Dsg-3 단백질(1 µg/mL)과 함께 2시간 동안 인큐베이션한 후 계산하였다. 그런 다음, 비오틴화된 항-히스티딘 항체(0.5 µg/mL)(Abcam, Cambridge, United Kingdom)를 첨가하였다. 스트렙타비딘 컨주게이션된 퍼옥시다아제 및 기질 테트라메틸벤지딘을 사용하여, 반점을 검출하였다. 반점의 갯수를 ELISPOT 플레이트 판독기 및 ImmunoSpot 소프트웨어(CTL Europe GmbH, Bonn, Germany)로 결정하였다. 결과는 총 IgG-ASC 중 Dsg-특이적 IgG-ASC의 빈도로서 표현하였다. ELISPOT 검정의 민감도 및 특이성은 각각 1 Dsg-3 특이적 ASC/105 총 ASC 및 100%로 추정하였다.

[0169] 통계 분석

[0170] 데이터를 분석하기 위해 기술적인 통계 방법을 사용하였다. 요약(평균, 표준 오차, 중앙값, 범위)을 연구 일/시점별로 그래프로 도표화하였다.

[0171] B. 결과

[0172] 지속적인 임상 반응 및 자가항체 억제

[0173] 에프가티지모드의 연장된 치료를 받은 코호트 3 및 4(각각 15주 및 최대 34주)의 PV 및 PF 환자의 임상 결과 및 특성은 표 6에 나타나 있고, 임상 결과는 도 2a에 나타나 있다(선택된 환자에 대해 도면 전반에 걸쳐 사용된 기호는 도 2b에 나타나 있음). 코호트 4의 9명의 환자(환자 1, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 및 12)는 에프가티지모드(239일차까지) 및 저용량 프레드니손을 받는 동안 시험 동안 임의의 지점에서 CR에 도달하였으며, 이 중 6명의 환자(환자 1, 4, 5, 7, 8, 및 9)는 연구 종료 시(10주 에프가티지모드가 없는 기간의 종료) CR 상태였다. 4명의 환자가 최소 요법을 받는 동안 새로운 또는 확립된 병변이 없는 것으로서 정의되는 최소 요법에 대한 완전한 임상적 관해(CRmin)에 도달하였는데, 여기서 최소 요법은 적어도 2개월 동안, 연구 동안 임의의 지점에서 10mg/일 이하의 프레드니손(또는 등가물)으로서 정의된다. 환자 3은 CR 후 3의 PDAI 활성 점수로 낮은 질환 활성을 나타냈고, 2명의 환자(11 및 12)는 PDAI 활성 점수 >10으로 재발하였다. 3명의 환자(환자 2, 6, 및 10)는 연구 종료 시까지 임상적으로 개선되었고 임상 개선 상태를 유지하였다: 환자 2 및 10은 EoC에 도달하여 유지하였고, 환자 6은 DC에 도달하였고, 연구 종료 시 PDAI 활성 점수는 1이었다. 코호트 3에서, 7명의 환자 중 5명이 연구 동안 임의의 지점에서 CR을 달성하였고(환자 16, 19, 20, 21, 및 22), 이들 환자 중 4명이 무치료 추적 관찰의 종료 시 CR을 달성하였다(환자 16, 20, 21, 및 22).

[0174] 표 6. 코호트 3 및 4에서 연장된 에프가티지모드 치료를 받는 환자의 기준선 특성.

환자	천포창 질환 병력	성별	연령	천포창의 유형	기준선에서의 PDAI 활성	하위 분석
코호트 4						
1	재발	F	63	PF	9	S, CI
2	재발	F	48	PV M	27.6	S
3	재발	M	57	PF	20.3	S, CI
4	새로 진단됨	F	42	PF	34.5	S, CI, P
5	재발	F	62	PV M	14.6	S, CI
6	재발	M	66	PV MC	11	S, CI
7	재발	F	85	PF	11.2	S, CI
8	새로 진단됨	M	47	PV MC	10.3	S, CI, P
9	새로 진단됨	M	67	PF	19	S, CI
10	재발	F	36	PF	30.2	S, CI
11	새로 진단됨	M	58	PV C	2	CI
12	새로 진단됨	F	66	PV MC	7.3	CI
13	새로 진단됨	F	51	PF	30.3	CI
14	새로 진단됨	M	22	PV MC	39.9	
15	재발	M	30	PV C	28.4	
코호트 3						
16	새로 진단됨	F	40	PV M	2	
17	재발	M	36	PV MC	3	
18	재발	F	48	PV M	12	
19	재발	F	52	PV M	1	
20	새로 진단됨	F	65	PV MC	23	S
21	재발	F	30	PV MC	18.9	S
22	재발	F	54	PV MC	14	

환자의 목록, 천포창 질환 병력, 성별, 연령, 천포창의 유형, 및 기준선에서의 PDAI 활성. PDAI, 천포창 질환 면적 지수; PV, 심상성 천포창; PF, 낙엽성 천포창; M, 점막 우세; MC, 점막피부; C, 피부. 하위 분석 열은 수행된 분석의 유형을 나타낸다: S, 혈청학; CI, 세포 면역; P, 사진.

[0175]

[0176]

도 2c 및 2d는 에프가티지모드 치료에 둘 모두 반응한 코호트 4로부터의 대표적인 PV 환자 및 대표적인 PF 환자를 각각 보여준다. 이들의 임상 반응은 명백한 신체 증상의 개선 및 이들의 임상적 및 혈청학적 프로파일에 의해 입증된다(도 2c 및 도 2d). PV 환자(환자 8)는 기준선에서 10.3의 PDAI 활성 점수를 가졌는데, 이는 제1 치료 후에 시작하여 감소를 나타냈다(도 2c). 또한, PV 환자의 점막 수포를 15 일차까지 치유하였다. PF 환자는 기준선에서 34.5의 PDAI 활성 점수를 가졌는데, 이는 또한 제1 치료 후 감소를 나타냈다. PF 환자의 피부 병변은 시간 경과에 따라 점진적으로 감소하였고 281 일차까지 완전히 해결되었다(도 2d). 중요하게는, 두 환자 모두 마지막 에프가티지모드 치료 후 10주 관찰 기간 동안 질환 활성을 나타내지 않았다.

[0177]

대표적인 환자에서, 총 IgG, 및 TT-, PCP-, 및 VZV-특이적 항체 수준은 치료 기간 내에 약 70%까지 억제된 상태로 유지되었고, 이는 무치료 추적 관찰 동안 기준선 수준으로 회복되었다(도 2c 및 도 2d). 항-Dsg 항체 수준의 조기 및 장기간 감소가 두 환자 모두에서 관찰되었다. 10주의 무치료 추적 관찰 동안, PF 환자(환자 4)에서 항-Dsg1 항체의 복귀가 없었으며, PV 환자(환자 8)에서 치료 전(약 50%)보다 낮은 수준으로 항-Dsg3 항체의 재출현이 있었다(도 2c 및 도 2d). 환자 4는 에프가티지모드가 없는 추적 관찰 동안 0.15mg/kg/일의 프레드니손을 받았고, 마지막 연구 방문 시 0.11mg/kg/일로 추가로 테이퍼링된 반면, 환자 8의 용량은 에프가티지모드가 없는 10주 기간 동안 0.16mg/kg/일이었다.

[0178]

항-Dsg 자가항체 서브타입의 억제

[0179]

천포창에서, 질환은 주로 표피의 구조적 무결성을 담당하는 막관통 데스모솜 당단백질의 군인 데스모글레인(Dsg)에 대한 자가항체의 형성에 기인한다. 심상성 천포창(PV)의 경우, 이들은 주로 Dsg-3을 표적화하고, 낙엽성 천포창(PF)에서는 이들 항체는 주로 Dsg-1을 표적화한다.

[0180]

PV 및 PF는 주로 IgG4 및 다른 IgG 서브타입을 더 적은 정도로 포함하기 때문에, ALBIA Dsg-3-검정은 P가 있는 6명의 환자에서 수행하였고, 변형된 항-Dsg-1 Euroimmun ELISA는 코호트 3 및 4에서 연장된 에프가티지모드 치료를 받고 지속적인 임상 반응을 달성한 6명의 PF 환자에서 수행하였다. 이들 분석에 사용된 환자는 표 6에 명시되어 있고, 항-Dsg-1/3 역가는 표 7에 요약되어 있다. 기준선에서, 이중 항-Dsg-1/3 IgG1-4 서브클래스가 상

이한 환자에서 검출되었다. 양성 임계치 초과 기준선 수준을 갖는 환자에서, 3명의 환자 중 3명에서 항-Dsg-3 IgG1 자가항체가 양성 임계치 미만으로 감소하였고(도 3a), 3명의 환자 중 2명에서 항-Dsg-3 IgG4가 관찰되었다(도 3d). 3명의 환자에 존재하는 항-Dsg-3 IgG2 자가항체는 현저하게 감소하였지만, 1명의 환자만이 연구 종료 시 양성 임계치 미만으로 감소하였으며(도 3b); 기준선에서 1명의 환자에 존재하는 IgG3 자가항체는 양성 임계치 미만으로 억제되었다(도 3c). 서브클래스 분석을 거친 6명의 PF 환자는 항-Dsg-1 자가항체의 우세한 IgG4 시그니처를 나타낸 반면(도 3f), 1명의 환자는 IgG1 자가항체를 나타냈다(도 3e). 시간 경과에 따른 Dsg-1 IgG 역가의 분석은 임상 반응 후 Dsg-1 특이적 IgG1 및 IgG4 항체의 감소를 나타냈으며, 이는 연구 종료 시 억제된 상태로 유지되었다(도 3e 및 도 3f). 따라서, 에프가티지모드는 분석된 IgG 서브타입에 관계없이 항-Dsg 역가를 감소시킨다는 결론을 내릴 수 있다.

[0181] 이러한 결과는 에프가티지모드 치료가 자가항체를 유발하는 천포창 질환의 감소를 야기하고, 치료 후 연장된 기간 동안 감소가 유지된다는 것을 입증한다. 또한, 환자에서의 임상적 이익은 병원성 자가항체의 역가 감소와 직접적으로 관련이 있었다. 항-Dsg-1 IgG의 감소는 환자 전체에 걸쳐 더 일관되게 나타난 반면, 항-Dsg-3 IgG 수준의 변화는 더 가변적이었다.

[0182] 표 7. 지속적인 임상 반응을 달성한 코호트 3 및 4로부터의 환자별 개별 임상 및 혈청학적 반응의 요약.

환자	진단	PDAI 활성			항-Dsg-1 역가			항-Dsg-3 역가		
		BL	EoT	EoS	BL	EoT	EoS	BL	EoT	EoS
2	PV	27.6	3	2	79	ND	ND	380	168	316
5	PV	14.6	0	0	18	ND	ND	4440*	504	632
6	PV	11	3	1	-	-	-	728	232	276
8	PV	10.3	1	0	69	ND	ND	920*	152	380
20	PV	23	0	0	129	ND	ND	2208*	63	272
21	PV	18.9	0	0	252	151	80	1738*	452	412
1	PF	9	0	0	75	12	29	-	-	-
3	PF	20.3	2.9	3	252	40	76	-	-	-
4	PF	34.5	3	0	444	ND	ND	-	-	-
7	PF	11.2	0	0	62	29	29	-	-	-
9	PF	19	1	0	700	115	652	52	ND	ND
10	PF	30.2	5.3	6.3	660	112	127	-	-	-

BL, 기준선; EoT, 치료 종료; EoS, 연구 종료; ND, 검출 불가능; PDAI, 천포창 질환 면적 지수; PF, 낙엽성 천포창; PV, 심상성 천포창.

*남은 혈청 샘플에 대해 연구 실험실에서 결정된 값. 시험 동안 800RU/mL는 정량 상한이었다.

[0183]

[0184] 순환 면역 복합체의 억제

[0185] 면역복합체는 건강한 개체에서 발견되지만, 이들의 형성은 자가면역 질환에서 상승될 것으로 예상될 수 있고, 이들의 병리를 부분적으로 유도 및/또는 과장할 수 있다. 주로 IgG를 함유하는 면역 복합체의 반감기가 또한 FcRn의 생물학에 의해 영향을 받을 수 있기 때문에, 동일한 6명의 PV 환자 및 6명의 PF 환자에서 CIC의 수준을 조사하였다. 이들 환자는 보체-고정 IgG 항체를 검출하는 C1q ELISA에 의한 IgG CIC 분석을 받았다. IgG CIC 수준은 $\geq 4.0 \mu\text{g Eq/mL}$ 인 경우 임상적으로 유의한 것으로 간주된다. 4명의 환자는 상승된 CIC 수준을 나타냈지만, 에프가티지모드를 이용한 치료 동안 CIC의 현저한 감소가 관찰되었으며(도 4a 및 도 4b), 이는 임상 병태에서 관찰된 개선과 일치한다.

[0186] Dsg-3+ 및 Dsg-1+ B 세포의 변화

[0187] 에프가티지모드 치료 이후 천포창 환자 내의 전체 혈청 IgG와 비교한 항-Dsg 자가항체의 장기간 억제의 관찰에 기반하여, PV 환자의 PBMC를 분석하여, Dsg-3-특이적 B 세포의 운명을 결정하였다. PBMC 수집은 코호트 4 환자 (n=15)에서만 수행하였고, 12명의 환자(PV 5명, PF 7명)에서 성공적으로 단리되었으며, 이 중 9명(PV 3명, PF 6명)이 지속적인 임상 반응을 달성하였다.

[0188] 주변부에서 Dsg-3+ B 세포의 빈도는 CD45+, CD19+ 및 CD27+ 기억 B 세포(MBC) 및 형광 표지된 Dsg-3 항원에 대한 염색에 의해 식별하였다(도 5a). Dsg-3+ 세포를 게이팅하기 전에 IgM 및 IgD를 이용한 추가적인 염색을 포함시켜, 클래스 스위칭 기억 B 세포를 식별하였다(도 1). Dsg-3+ B 세포는 항원-특이적 B 세포를 보유하는 것으로 알려진 CD27+ IgM- IgD- 세포 내에서 식별되었다(도 5a, b 및 c). 이전 보고와 일관되게, Dsg-3-특이적 B 세포는 말초 혈액에서 거의 관찰되지 않았지만, 주로 기준선에서 검출되었고, 항-Dsg-3 혈청 IgG 수준이 더 높은 환자에서 더 높은 빈도로 검출되었다. 환자 5, 6, 및 8이 CR에 도달했을 때 및 치료 종료 시 항원-특이적 MBC의

감소가 나타났다. CR 이후 재발한 2명의 PV 환자는 또한 CR에서 Ag-특이적 B 세포의 감소를 나타냈고(도 5d 및 5e), Dsg-3+ B 세포의 빈도의 증가는 추가로 관찰되지 않았으며, 이는 아마도 재발 시 지속적인 조직-상주 항원-특이적 반응을 암시할 수 있다.

[0189] PV 환자에서 Dsg-3+ B 세포의 빈도를 평가하는 것 이외에, Dsg-1 특이적 ASC를 ELISPOT에 의해 측정하였다. 모든 샘플에서 ELISPOT 검정을 수행하였지만, 해동 후 낮은 세포 생존력 및 사후 분석을 위한 환자의 동의 철회는 환자 3, 4, 및 7로 데이터 분석을 제한하였다. 기준선에서, 항-Dsg-1 IgG ASC는 평가된 3명의 PF 환자 모두에서 검출되었고, 혈청 항-Dsg1 수준이 더 높은 환자에서 더 높은 빈도로 검출되었다(도 5f, g 및 h). 에프가티지모드 및 병용 저용량 프레드니손을 이용한 치료 이후, 항-Dsg-1 IgG ASC는 연구 종료 시 더 이상 검출되지 않았다. 2명의 환자의 경우, 항-Dsg-1 IgG ASC의 소멸이 CR 방문(각각 44 일차 및 275 일차)에서 검출되었다. 1명의 환자는 치료 종료 시 항-Dsg-1 IgG ASC의 상실을 보인 반면, CR은 무치료 추적 관찰 동안 47 일 후에 달성되었다.

[0190] 에프가티지모드 치료 동안 T 세포 및 B 세포 표현형

[0191] B 세포를 생산하는 자가항체 이외에, 고전적인 2형 T 헬퍼(Th2) 세포는 전형적으로 천포창 병리의 중심 플레이어로 간주되나; 그러나, 최근 임상 면역학의 발전은 추가적인 T 세포 서브세트, 즉 T 헬퍼-17/ T 여포성 헬퍼-17(Th17/Tfh17) 세포가 천포창 환자에서 자가항체 생산을 효율적으로 촉진한다는 것을 지적하였다. 따라서, 그런 다음, 장기간 치료가 항원 특이적 맥락에 더하여 주요 T 세포 및 B 세포 서브세트에 영향을 미치는지 여부를 조사하였다. 중요하게는, 치료는 총 백혈구, 총 림프구, 단핵구, 또는 호중구의 전반적인 수준에 영향을 미치지 않았다(도 6a 및 6b). 4개의 상이한 시점에서 이들 환자 내의 PBMC의 종단 분석에서는 전체 T 세포 하위집단에서의 변화를 나타내지 않았다. 구체적으로, CD4+ T 세포는 Th1, Th2, Th17 또는 Tfh1, Tfh2, Tfh17 서브세트에서 유의한 변화 없이 안정적이었다(도 6c).

[0192] 총 림프구의 비율로서 총 B 세포의 기준선 빈도는 이질적이었고 6.2% 내지 30.9%의 범위였으며, 이는 일부 개체에서 높은 B 세포 빈도를 나타내며, 이는 아마도 B 세포 활성화 및 증식으로 인한 것일 수 있다. 놀랍게도, B 세포의 분석은 모든 9명의 환자의 주변부에서 총 CD19+ B 세포의 중앙값의 수가 감소하지만, CD27+ 기억 세포를 포함하여 테스트된 마커에 대한 B 세포 서브세트의 조성에는 영향을 미치지 않음을 보여주었다(도 6d 및 6e). 치료 후, CD19+ B 세포의 중앙값 수준은 정상 범위 내로 유지되었다.

[0193] 시험에서 가장 높은 B 세포 빈도는 CR을 달성한 후 >10의 PDAI 활성으로 재발한 환자 11 및 12에서 관찰되었다. 마지막 평가 가능한 시점에서, B 세포 빈도의 기준선 대비 증가는 관찰되지 않았다. PF를 갖는 환자 13은 에프가티지모드 치료에 대한 임상 반응을 나타내지 않았으며, CD19+ B 세포의 변화를 나타내지 않았다(도 2a 및 도 7).

[0194] 장기간 에프가티지모드 치료를 갖는 환자에서의 프레드니손 노출

[0195] 에프가티지모드가 B 세포의 빈도에 미치는 효과는 프레드니손과의 병용 치료로 인한 것이 아닌데, 왜냐하면 천포창에 대한 RITUX 3 시험(리투시맙 임상 시험)의 프레드니손 단독 아암의 환자에서 B 세포 수준이 영향을 받지 않았기 때문이다. 그럼에도 불구하고, 위에 기재된 관찰된 약리학 및 면역학적 효과에 대한 병용 프레드니손 노출의 잠재적 영향을 분석하였다. 전체 연구 집단에서 관찰된 바와 같이, 에프가티지모드의 초기 임상 효능은 스테로이드의 조기 테어퍼링을 가능하게 하였다. 이 효과는 코호트 3 및 4에서 에프가티지모드를 이용한 장기간 치료 후에 지속적인 임상 반응을 달성한 환자에서 추가로 두드러졌다. 연구의 임의의 지점에서 CR을 달성한 환자에서, CR까지의 평균 일일 프레드니손 용량은 코호트 4 환자(n=9)의 경우 0.255mg/kg/일이었고, 코호트 3 환자(n=5)의 경우 0.18mg/kg/일이었으며(표 8), B 세포의 빈도 감소는 더 높은 프레드니손 용량과 연관되지 않았다(도 8a 및 도 8b).

[0196]

표 7. 코호트 3 및 4에서 시간 경과에 따른 임상 상태 및 병용 프레드니손 용량 수준.

천포창 질환 병력	성별	연령	천포창의 유형	기준선에서의 PDAI 활동성	DC 후 제 1 재발까지의 지연(일)	제 1 재발 당시 프레드니손의 용량(mg/kg/일)	마지막 평가/PDAI 활동성에서의 임상 상태	초기 용량 프레드니손 (mg/kg/일)	마지막 평가 시 프레드니손의 용량(mg/kg/일)	CR 까지 평균 일일 프레드니손 용량(mg/kg/일)	연구에 걸친 평균 일일 프레드니손 용량(mg/kg/일)
코호트 4											
1	재발	여	63	PF	9		CR/0	0.28	0	0.273	0.080
2	재발	여	48	PV.M	27.6		EOC/2	0.28	0.35		0.278
3	재발	남	57	PF	20.3	211	AD/3	0.24	0.06	0.111	0.108
4	재발	여	42	PF	34.5		CR/0	0.31	0.11	0.218	0.207
5	재발	여	62	PV.M	14.6		CR/0	0.37	0.13	0.370	0.194
6	재발	남	66	PV.MC	11		DC/1	0.10	0.10		0.100
7	재발	여	85	PF	11.2		CR/0	0.22	0.06	0.215	0.100
8	재발	남	47	PV.MC	10.3		CR/0	0.31	0.16	0.310	0.243
9	재발	남	67	PF	19		CR/0	0.06	0.19	0.235	0.223
10	재발	여	36	PF	30.2	63	EOC/6.3	0.40	0.20		0.318
11	재발	남	58	PV.C	2	200	AD/27.9	0.23	1.8	0.230	0.347
12	재발	여	66	PV.MC	7.3	82	AD/10.9	0.33	0.98	0.330	0.310

[0197]

치료 창 집단 병명	성 별	연 령	천포창 의 유형	기준선에서 의 PDAI 활동 수준	DC 후 제 1 재발까지 의 기간(일)	제 1 재발 당시 프레드니손의 용량(mg/kg/ 일)	마지막 평가/PDA I 활성에서 의 임상 상태	초기 용량 프레드니 손 (mg/kg/ 일)	마지막 평가 시 프레드니손의 용량(mg/kg/ 일)	CR 까지 평균 일 프레드니손 용량(mg/kg/ 일)	연구에 걸친 평균 일일 프레드니손 용량(mg/kg/ 일)
1	여	51	PF	30.3			- / 17	0.32	0.32		0.320
3	남	22	PV, MC	39.9			DC / 23.2	0.33	1.3		0.943
4	남	30	PV, C	28.4			DC / 17.8	0.61	0.61		0.610
Cohort 3											
1	여	40	PVM	2			DC / 1	0	0.06	0.027	0.071
6	남	36	PV, MC	3			DC / 1	0.14	0.14		0.134
7	여	48	PVM	12	169	0.09	AD / 2.6	0.54	0.09		0.123
8	여	52	PVM	1	92	0.17	AD / 3.3	0.06	0.65	0.060	0.188
9	여	65	PV, MC	23			CR / 0	0	0.27	0.053	0.226
2	여	30	PV, MC	18.9			CR / 0	0.48	0.48	0.480	0.480
2	여	54	PV, MC	14	141	0.07	CR / 0	0.28	0.14	0.280	0.140

PV, 심상성 천포창; PF, 낙엽성 천포창; M, 점막 위세; MC, 점막피부; C, 피부; DC, 질환 제어; EoC, 공고요법 종료; CR, 완전 임상적 관해; AD, 활성 질환

[0198] C. 결론

[0199] 이전 결과에서는 에프가티지모드를 이용한 천포창 환자의 치료가 IgG의 억제를 초래하는 것으로 나타났으며, 이는 에프가티지모드의 강력한 임상 효능을 입증한다. 위에서 논의된 결과는 천포창 환자에서 IgG 재활용의 차단을 넘어 항-FcRn 억제제에 의한 면역조절 효과를 처음으로 보여준다. 구체적으로, 결과는 10주의 에프가티지모드가 없는 추적 관찰 동안 자가항체 수준의 장기간 감소 및 에프가티지모드 치료를 중단한 후, 항원 특이적 B 세포 둘 모두의 감소 및 총 CD19+ B 세포의 감소를 포함한 B 세포 구획의 변화를 보여준다. 대조적으로, 에프가티지모드 치료에 반응하지 않은 환자는 CD19+ B 세포의 수가 감소하지 않았다.

[0200] 환자의 초기 임상적 개선으로 조기 프레드니손 테이퍼링이 가능해졌으며, 이는 연구 전반에 걸쳐 일반적인 천포창 집단에서보다 비교적 더 낮은 코르티코스테로이드 노출을 야기하였다.

[0201] 정상으로의 복귀를 향한 CD19+ B 세포 빈도의 감소(림프구의 약 10%)는 회복된 면역 항상성을 나타내고 에프가티지모드 요법을 중단해야 하는 시간을 나타내기 위한 바이오마커로서 사용될 수 있다. 또한, 천포창 환자에서 B 세포의 빈도에 대한 에프가티지모드의 효과는 천포창 및 기타 자가항체 매개 질환을 갖는 환자에서 FcRn 길항제의 치료 효능을 모니터링하기 위한 마커로서 환자 내의 B 세포의 빈도를 사용하는 이론적 근거를 제공한다.

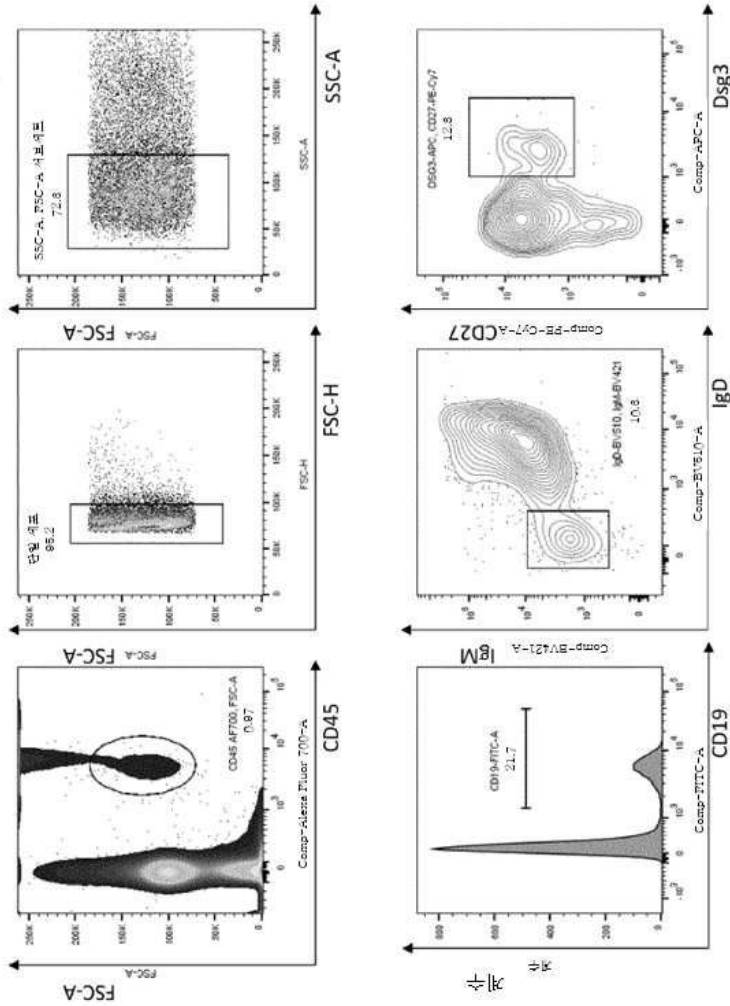
[0202] ***

[0203]

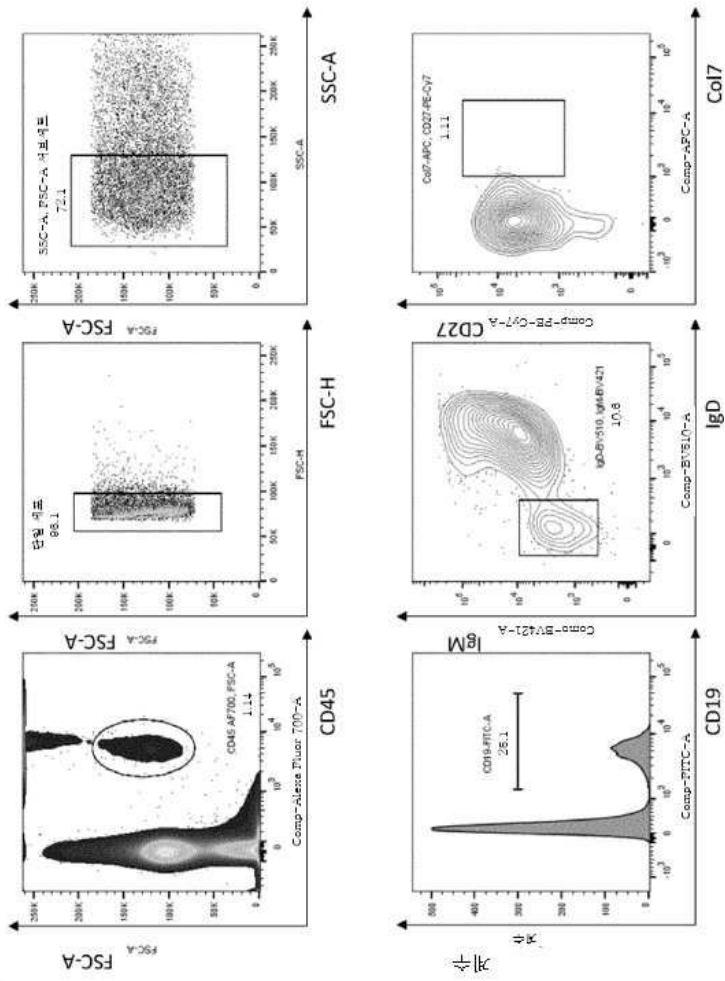
본 발명은 본원에 기재된 구체적인 구현예에 의해 그 범위가 제한되지 않는다. 실제로, 설명된 것들 이외에 본 발명의 다양한 변형은 전문적인 설명 및 첨부 도면으로부터 당업자에게 명백해질 것이다. 이러한 변형은 첨부된 청구범위의 범주 내에 속하는 것으로 의도된다.

도면

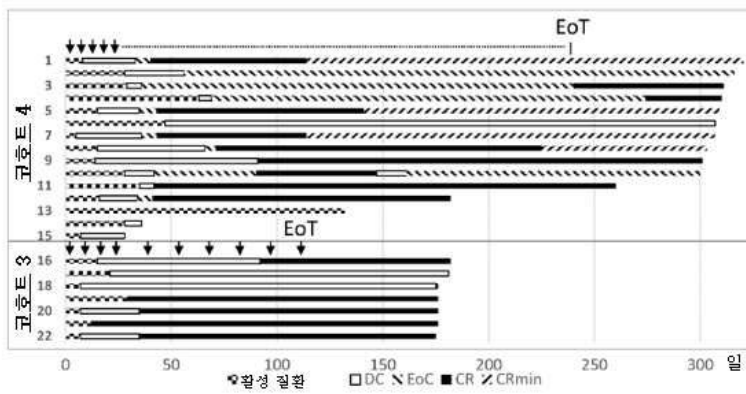
도면1



도면1a



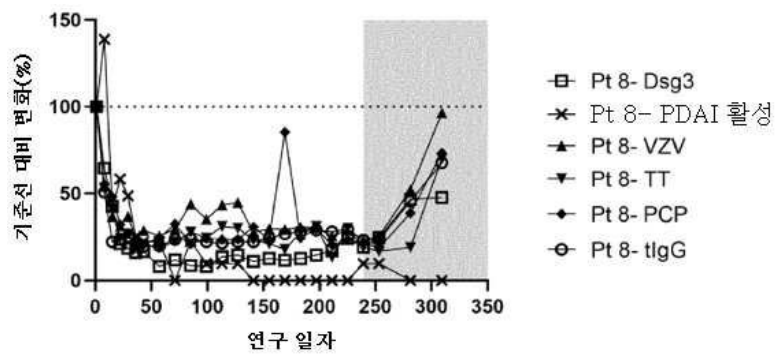
도면2a



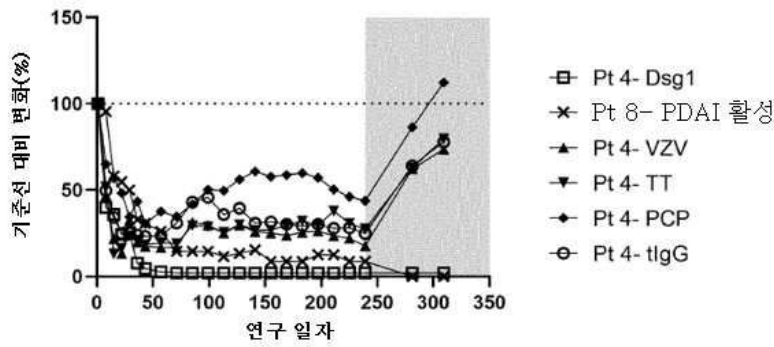
도면2b

환자	기호
1	▲
2	○
3	▼
4	◆
5	●
6	○
7	■
8	□
9	△
10	◇
11	⊠
12	⊙
13	⊚
20	▽
21	+

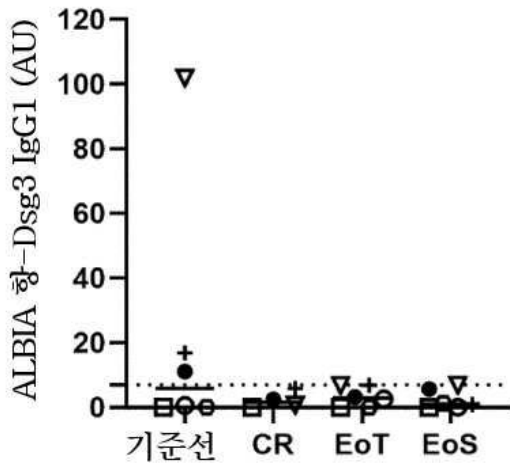
도면2c



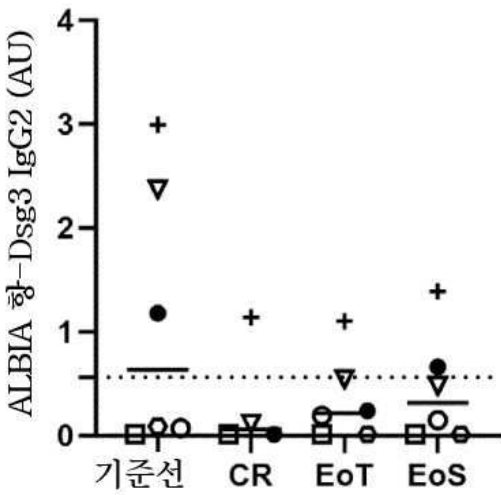
도면2d



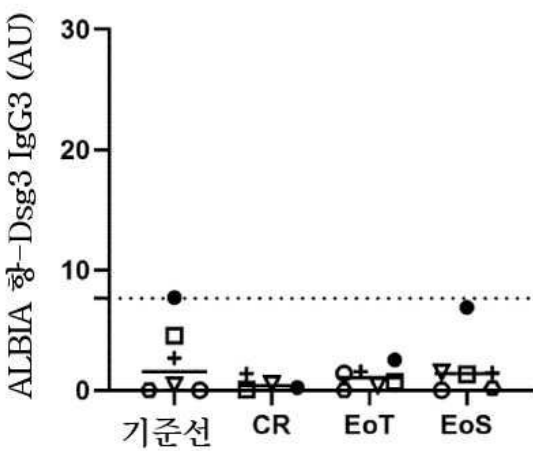
도면3a



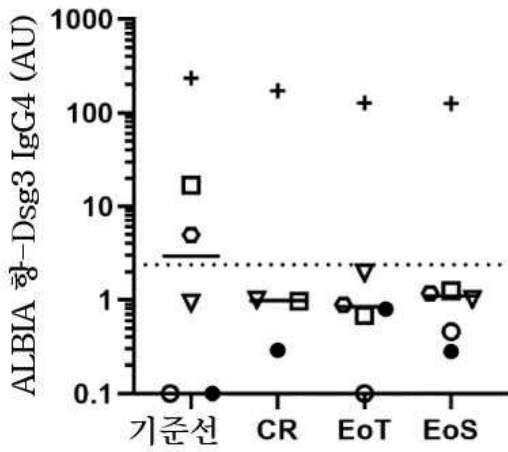
도면3b



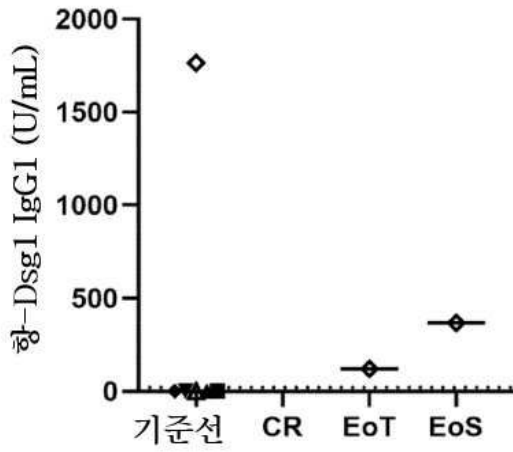
도면3c



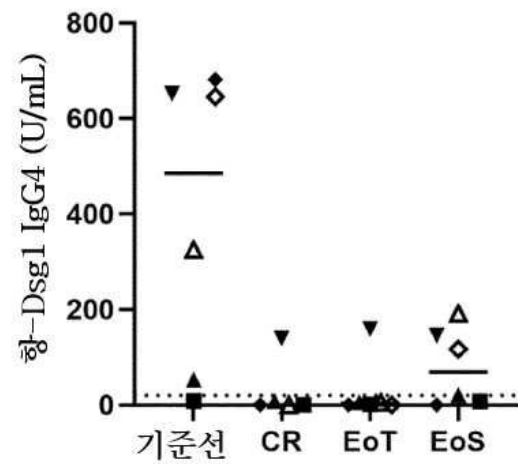
도면3d



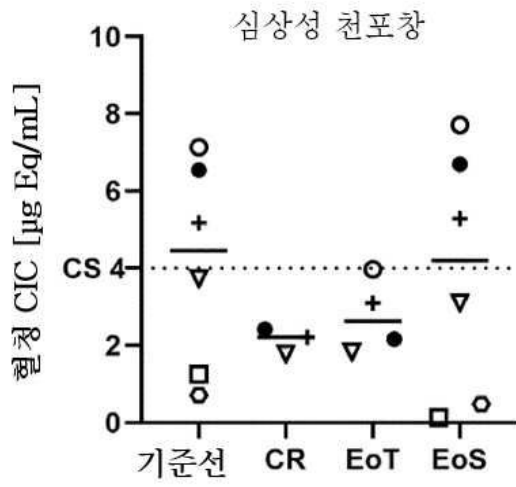
도면3e



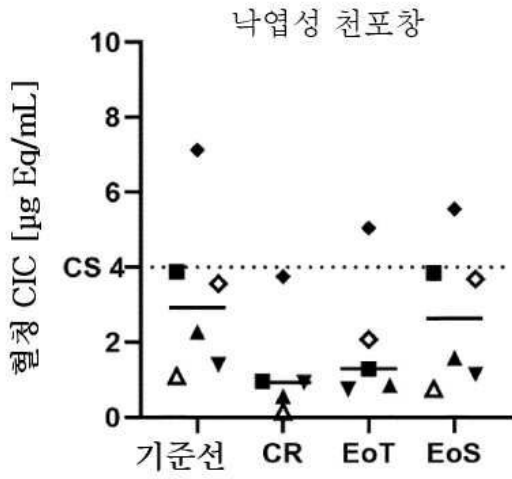
도면3f



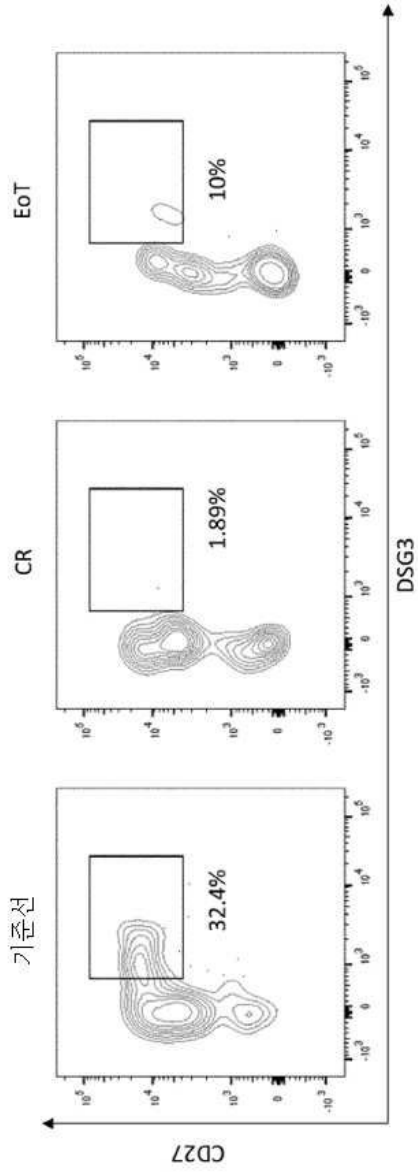
도면4a



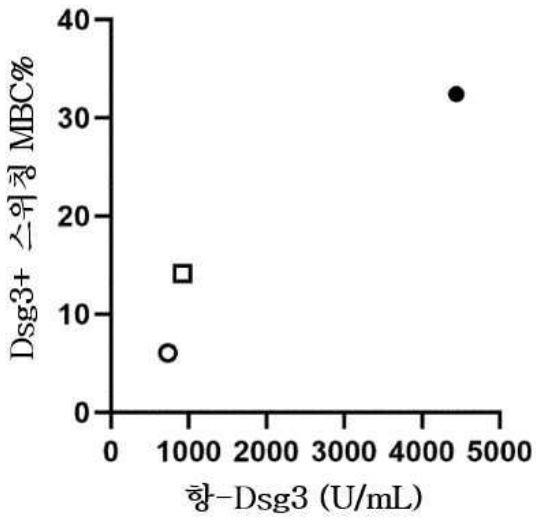
도면4b



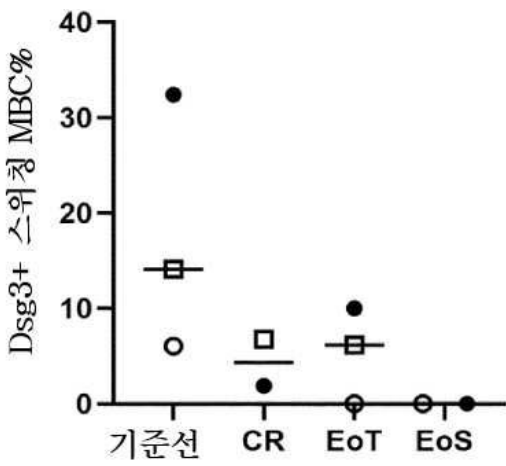
도면5a



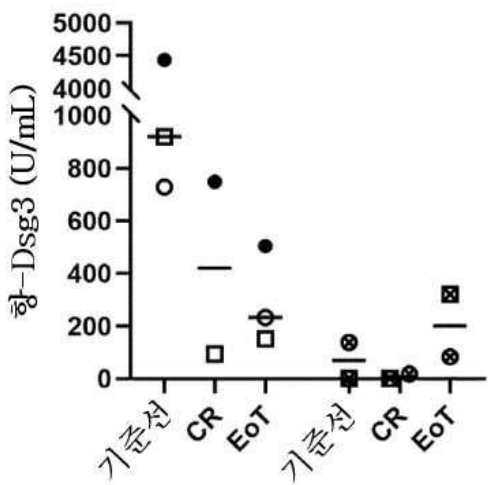
도면5b



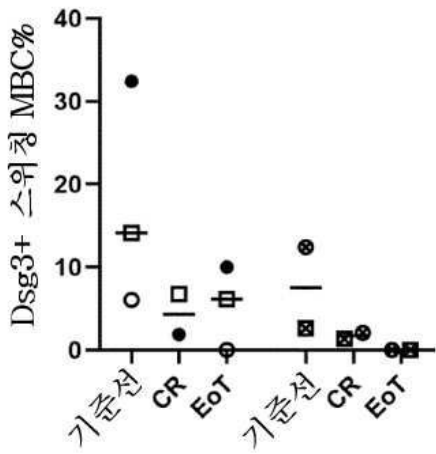
도면5c



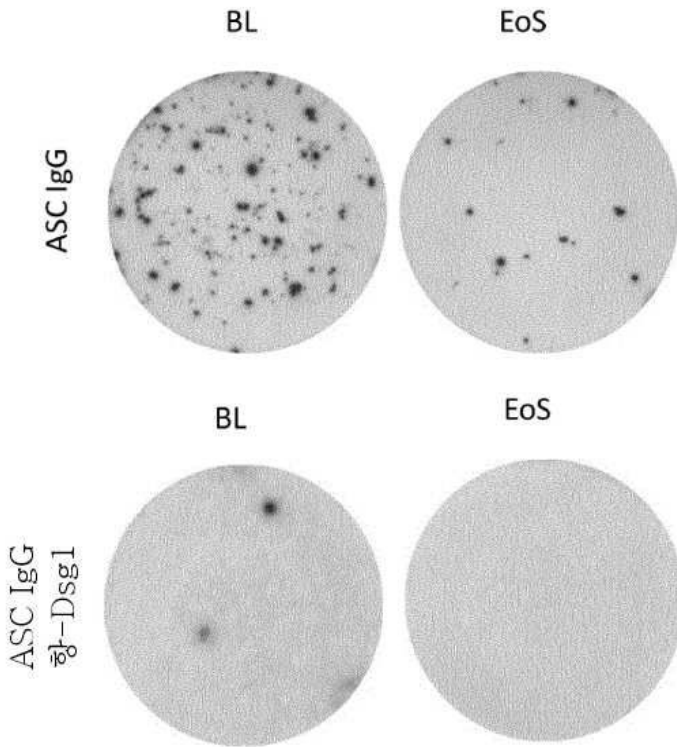
도면5d



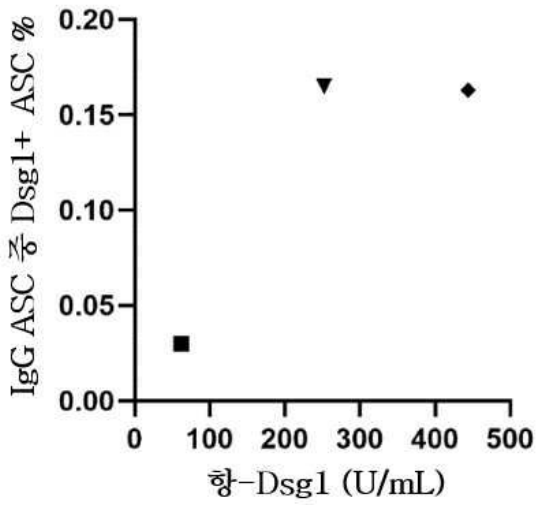
도면5e



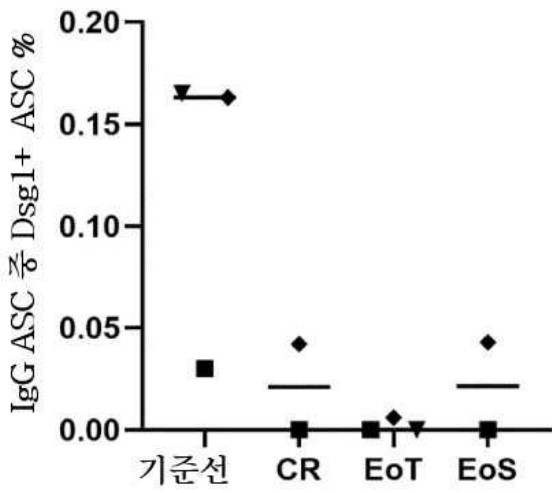
도면5f



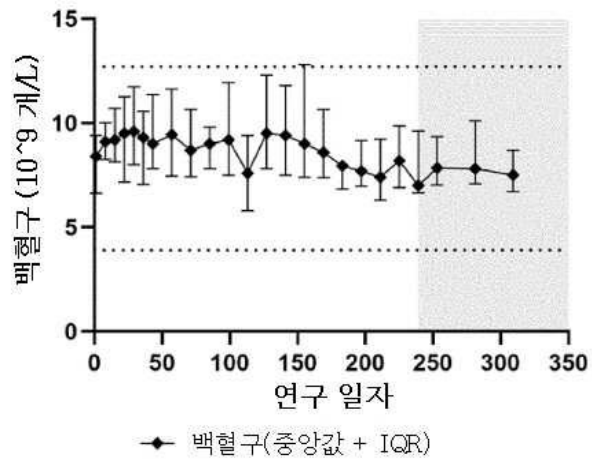
도면5g



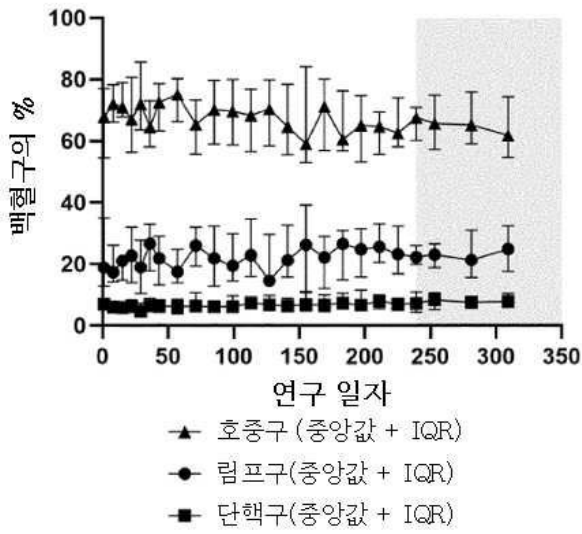
도면5h



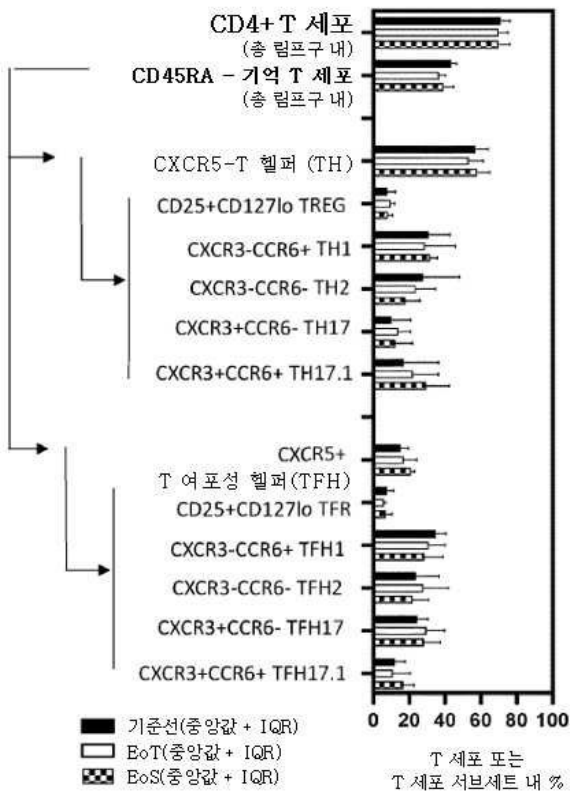
도면6a



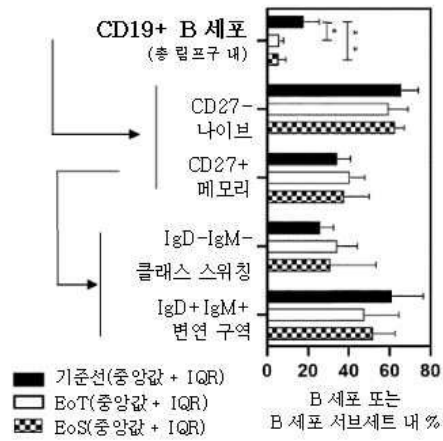
도면6b



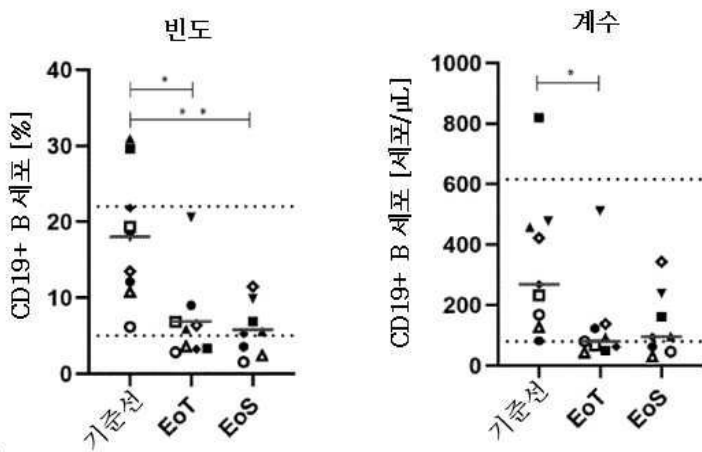
도면6c



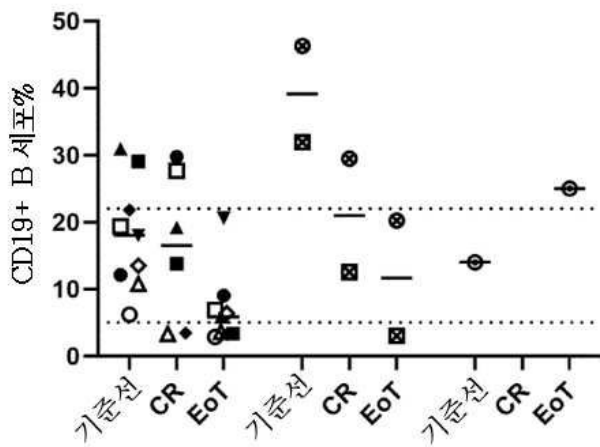
도면6d



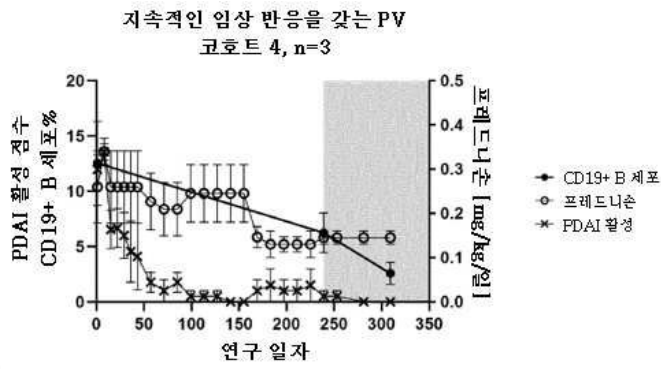
도면6e



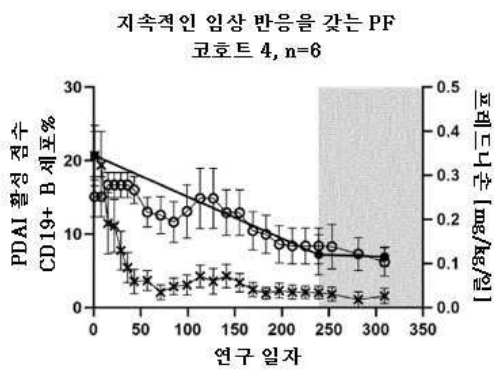
도면7



도면8a



도면8b



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.