



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0168984
(43) 공개일자 2024년12월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2024-7032946
(22) 출원일자(국제) 2023년04월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년10월02일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/058608
(87) 국제공개번호 WO 2023/194273
국제공개일자 2023년10월12일
(30) 우선권주장
22166585.4 2022년04월04일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
추가이 세이아쿠 가부시기가이샤
일본국 도쿄도 기타쿠 우키마 5초메 5반 1고
(72) 발명자
부아투아 사이몬 베르트랑 마리
스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게
고탄다 게이스케
일본 도쿄도 주오쿠 니혼바시무로마치 2초메 1반
1고 추가이 세이아쿠 가부시기가이샤
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

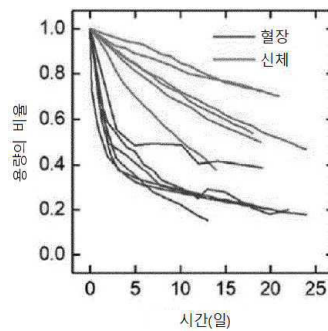
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 항-C5 항체 크로발리맵을 이용하는 길랭 바레 증후군의 치료 또는 예방을 위한 용량 및 투여
요법

(57) 요약

본원 발명은 개체에서 GBS를 치료하거나 예방하는 방법에 이용하기 위한 항-C5 항체, 특히 항-C5 항체 크로발리
맵의 용량 및 투여 요법에 관한 것이다. 본원 발명의 용량 및 치료 요법은 항-C5 항체, 바람직하게는 항-C5 항체
크로발리맵을 부하 용량으로 투여한 후 (a) 항-C5 항체의 유지 용량(들)을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여
기서 초기 투여된 부하 용량은 개체에게 정맥내로 제공되고, 유지 용량은 정맥내 투여된 부하 용량만큼 더 낮은
용량으로 피하 투여된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/54 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

시노미야 겐지

일본 도쿄도 주오쿠 니혼바시무로마치 2초메 1반
1고 추가이 세이야쿠 가부시키키가이샤

소스텔리 알렉상드르 앙투안 베르나르

스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게

수브레 앙투안 폴 막상스

스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게

명세서

청구범위

청구항 1

개체에서 GBS를 치료하거나 예방하는 방법에 이용하기 위한 항-C5 항체로서, 상기 방법은

- a) 항-C5 항체 1500 mg의 부하 용량(loading dose)을 1회 정맥내 투여하는 단계;
- b) 이어서, 항-C5 항체 340 mg의 적어도 1회 용량을 개체에게 피하 투여하는 단계를 포함하는 것인, 항-C5 항체.

청구항 2

제1항에 있어서, 340 mg의 피하 투여 용량이 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일 내지 3주째에 개체에게 적어도 1회 투여되는 것인, 항-C5 항체.

청구항 3

제2항에 있어서, IVIg가 개체에서 GBS를 치료하거나 예방하는 방법에 이용하기 위한 항-C5 항체와 조합으로 이용되는 것인, 항-C5 항체.

청구항 4

제3항에 있어서, 400 mg/kg 용량의 IVIg가 적어도 1회 정맥내 투여되는 것인, 항-C5 항체.

청구항 5

제4항에 있어서, 400 mg/kg 용량의 IVIg가 1일, 2일, 3일, 4일 및 5일째에 매일 정맥내 투여되는 것인, 항-C5 항체.

청구항 6

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체 340 mg의 피하 투여 부하 용량이 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일째에 개체에게 1회 투여되는 것인, 항-C5 항체.

청구항 7

제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체 340 mg의 적어도 1회 추가 부하 용량이 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1주 또는 2주째에 개체에게 피하 투여되는 것인, 항-C5 항체.

청구항 8

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체 340 mg의 추가 부하 용량이 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1주 및 2주째에 개체에게 주 1회 피하 투여되는 것인, 항-C5 항체.

청구항 9

제6항 또는 제7항에 있어서, 개체에게 340 mg 용량의 항-C5 항체의 피하 투여는 적어도 4주의 시간 간격을 두고 수회 반복되는 것인, 항-C5 항체.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 다음 투여 단계에 의해 수행되는 것인, 항-C5 항체:

- (i) 항-C5 항체 1500 mg의 부하 용량을 개체에게 1회 정맥내 투여하는 단계;
- (ii) 항-C5 항체 340 mg의 용량을 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일째에 개체에게 피하 투여하는 단계;
- (iii) 항-C5 항체 340 mg의 부하 용량을 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1주, 2주 및 3주째에 개체에게 주 1

회 피하 투여하는 단계.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체는 IVIG와 조합으로 이용되고, 여기서 IVIg는

(a) 1(i)의 C5 항체의 부하 용량과 동일자에 IVIg 400 mg/kg의 1회 정맥내 투여; 또는

(b) 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일, 2일, 3일 및 4일째에 IVIg 400 mg/kg의 매일 정맥내 투여에 의한 것인, 항-C5 항체.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 개체는 C5 관련 질환의 치료 또는 예방에 유용한 적어도 하나의 약리학적 제품으로 이전 치료를 받았고, 여기서 항-C5 항체 1500 mg의 정맥내 투여 부하 용량이 약리학적 제품의 최종 투여 후 개체에게 투여되는 것인, 항-C5 항체.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 개체의 체중이 100 kg을 초과하는 것인, 항-C5 항체.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 개체의 생물학적 시료에서 측정된 항-C5 항체 농도가 100 µg/ml 이상인 것인, 항-C5 항체.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체가 크로발리맵인, 항-C5 항체.

청구항 16

개체, 바람직하게는 체중이 100 kg을 초과하는 개체에서 GBS를 치료하거나 예방하는 방법에 이용하기 위한 항-C5 항체와 IVIg의 조합물로서, 상기 방법은 다음의 연속 단계를 포함하는 것인, 조합물:

(i) 항-C5 항체 1500 mg의 부하 용량을 개체에게 1회 정맥내 투여하고, 동일자에 IVIg 400 mg/kg을 1회 정맥내 투여하는 단계;

(ii) 항-C5 항체 340 mg의 유지 용량(maintenance dose)을 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일째에 개체에게 피하 투여하고, 동일자에 IVIg 400 mg/kg을 정맥내 투여하는 단계;

(iii) IVIg 400 mg/kg을 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 2일, 3일 및 4일째에 매일 정맥내 투여하는 단계;

(IV) 항-C5 항체 340 mg의 유지 용량을 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1주(7일), 2주(14일) 및 3주(21일)째에 개체에게 주 1회 피하 투여하는 단계.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본원 발명은 길랭 바레 증후군(GBS)을 치료하거나 예방하는 방법에 이용하기 위한 항-C5 항체, 특히 항-C5 항체 크로발리맵의 용량 및 투여 요법에 관한 것이다. 본원 발명의 용량 및 치료 요법은 항-C5 항체, 바람직하게는 항-C5 항체 크로발리맵을 부하 용량으로 투여한 후 (a) 항-C5 항체의 유지 용량(들)을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 초기 투여된 부하 용량은 개체에게 정맥내로 제공되고, 용량은 정맥내 투여된 부하 용량만큼 더 낮은 용량으로 피하 투여된다.

배경 기술

[0002]

고전적 경로는 일반적으로 항원-항체 복합체의 형성에 의해 활성화된다. 독립적으로, 렉틴 경로 활성화의 첫 번째 단계는 만난 결합 렉틴(MBL), H-피콜린, M-피콜린, L-피콜린 및 C형 렉틴 CL-11과 같은 특정 렉틴의 결합이다. 대조적으로, 대체 경로는 자발적으로 낮은 수준의 전환 활성화를 겪으며, 이는 외부 또는 기타 비정상적인

표면(세균, 효모, 바이러스에 감염된 세포 또는 손상된 조직)에서 쉽게 증폭될 수 있다. 이들 경로는 보체 성분 C3이 활성화 프로테아제에 의해 절단되어 C3a 및 C3b를 생성하는 지점에서 수렴한다.

[0003] 길랭 바레 증후군(GBS)은 드물지만 일반적으로 감염에 의해 유발되는 말초 신경 및 신경근의 잠재적으로 치명적인 질병이다. GBS는 빠르게 진행되는 대칭적인 사지 허약을 특징으로 하는 급성, 이질성, 마비성 염증성 말초 신경 질환으로, 근육에서 자극에 대한 반응 감소 또는 심지어 반응 부재가 발생한다[1].

[0004] GBS의 예후는 급성기 축삭돌기 손실 정도에 따라 결정되며, 급성기에 효과적인 조기 치료로 축삭돌기 손상을 최소화할 경우, 충분한 신경 재생과 생존 운동 축삭돌기의 부수적 발아로 질병이 최고조에 달한 지 몇 달 후 장기적인 회복으로 이어질 수 있다. 정맥 면역글로불린(IVIg)(5일 동안 매일 400 mg/체중 kg) 및 혈장 교환(PE)(1-2 주에 걸쳐 5회 세션에서 50 mL 혈장/체중 kg)은 둘 모두 1980년대에 도입된 GBS에 대한 확립된 치료법으로, 일선 치료제와 동등하게 효과적인 것으로 간주된다. PE와 IVIg는 허약 발병 후 2주 이내에 시작된 질병의 급성 및 아급성 단계에서 회복 속도를 높이는 것으로 나타났다[2,3,4]. 이 기간 이후에는 효능에 대한 증거가 부족하며 이러한 치료법이 길랭 바레 증후군 환자의 장기 결과를 충분히 개선하는지 여부는 여전히 불분명하다[3,4]. IVIg는 혈장 교환보다 투여하기 쉽고 일반적으로 더 광범위하게 이용 가능하므로, 일반적으로 선택되는 치료법이다. 보체 억제제는 GBS 치료를 위한 새로운 접근법이다; 보체 활성화는 GBS에서 신경 변성에 기여하는 것으로 보인다. 초기 급성 치료는 보체 매개 장기 신경 손상을 예방할 수 있다. 보체 활성화는 모든 GBS 변이체의 발병에서 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다[5]. C5 보체 억제제(에쿨리주맙) 이용을 뒷받침하는 인간 개념 증명 데이터는 중증 GBS 환자를 대상으로 한 임상 2상 JET 연구로부터 이용 가능하다[6]. 본 연구는 일본에서 24주 동안 진행된 다기관, 이중 맹검, 위약 대조, 무작위 임상 2상 시험이었다. 본 연구에서 일차 결과인 4주 차까지 보행 능력을 회복한 환자의 비율은 에쿨리주맙 군에서 사전 정의된 반응 역치(50%)를 초과하지 않았다. 그러나 에쿨리주맙은 이차 종료점에서 운동 기능을 개선한다는 잠재적인 증거를 보여주었다[6]. 크로발리맙은 보체 단백질 C5에 높은 친화성으로 결합하여 C5a 및 C5b로의 절단을 억제하고 말단 보체 복합체 C5b-9(MAC)의 생성을 방지하는 새로운 인간화 항-C5 단일클론 항체[7]이다. 크로발리맙은 발작성 야간 헤모글로빈뇨(PNH) 환자에서 말단 보체 매개 혈관내 용혈을 억제하는 것으로 입증되었다[8].

[0005] 크로발리맙은 pH 의존성 항원 결합을 이용한 SMART-Ig(Recycling Antibody™) 기술[7]을 기반으로 한다. 이는 효율적인 표적 처리 및 향상된 신생아 단편 결정화 수용체(FcRn) 결합, 개선된 항체 재활용 효율성을 제공하여 반감기 연장 및 보체 억제를 초래한다. 또한, 크로발리맙의 물리화학적 특성은 고농도 제제 개발을 뒷받침한다. SMART-Ig와 고농축 제제의 조합으로 4주마다(Q4W) SC 투여가 가능하다.

[0006] IVIg와 크로발리맙의 반감기는 엔도솜 내 FcRn 수용체에 의한 재활용에 따라 달라지며, 크로발리맙 PK에 대한 IVIg 공동 투여의 영향은 28일 동안 C5 억제를 유지하기 위해 두 분자가 FcRn 수용체에 결합 경쟁을 벌이는 것을 고려한다.

발명의 내용

[0007] 이러한 필요성은 청구범위에 정의된 실시형태를 제공함으로써 본원 발명에 의해 해결된다.

[0008] 본원 발명은 개체에서 GBS를 치료하거나 예방하는 방법에 이용하기 위한 항-C5 항체에 관한 것이며, 여기서 방법은 다음의 연속 단계를 포함한다:

[0009] (a) 항-C5 항체 1500 mg의 부하 용량을 개체에게 1회 정맥내 투여하는 단계,

[0010] (b) 이어서 항-C5 항체 340 mg의 적어도 1회 유지 용량을 개체에게 피하 투여하는 단계.

[0011] 본원 발명의 맥락에서, 치료받는 개체는 바람직하게는 체중이 100 kg을 초과하는 환자이다. 본원 발명의 맥락에서, 치료받는 개체는 GBS를 앓고 있는 개체이다.

[0012] 더욱이, 본원 발명은 GBS의 치료 또는 예방을 위한 항-C5 항체의 용도에 관한 것이다. 본원 발명의 맥락에서, 본원 발명은 항-C5 항체, 바람직하게는 크로발리맙 및 표준 치료(SOC) 정맥 면역글로불린(IVIg)의 조합으로 치료받는 환자에서 GBS의 치료 또는 예방에 관한 것이다. IVIg는 혈장의 다른 성분으로부터 면역글로불린을 분리하여 준비된 건강한 기증자의 혈장으로부터 유래된 면역글로불린 풀이다. IVIg의 예로는 아세니브, 비비감, 카리문, 쿠타퀴그, 쿠비트루, 플레보감마, 감마가드, GamaSTAN, 감마케드, 감마플렉스, 가뮤넥스-C, 히젠트라, 하이큐비아, 옥타감, 판지가, 프리비젠, 켈비파이가 있다. 따라서, 항-C5 항체, 특히 항-C5 항체 크로발리맙의 본원에 기재된 용량 및 투여 요법은 항-C5 항체, 바람직하게는 크로발리맙과 IVIg의 조합으로 치료받는 환자에게 제공된다.

- [0013] 따라서, 본원 발명은 개체, 바람직하게는 체중이 100 kg을 초과하는 개체에서 GBS를 치료하거나 예방하는 방법에 이용하기 위한 항-C5 항체, 바람직하게는 항-C5 항체 크로발리맵에 관한 것이며, 여기서 방법은 다음의 연속 단계를 포함한다:
- [0014] (a) 항-C5 항체 1500 mg의 부하 용량을 개체에게 1회 정맥내 투여하는 단계,
- [0015] (b) 이어서 항-C5 항체 340 mg의 적어도 1회 부하 용량을 개체에게 피하 투여하는 단계.
- [0016] "부하 용량"은 치료 시작 시, 즉 치료 요법 시작 시 GBS를 앓고 있는 개체에게 투여되는 항-C5 항체의 용량을 의미한다. 약동학(PK)에서 "부하 용량"은 더 낮은 용량으로 낮추기 전 치료 과정 초기에 환자에게 제공할 수 있는 약물의 초기 높은 용량이다. 본원 발명의 맥락에서, 부하 용량은 정맥내 투여에 의해 치료받을 개체에게 먼저 제공된다. 본원 발명의 맥락에서, 부하 용량은 1500 mg의 용량으로 1회 제공된다. 따라서, 본원 발명의 맥락에서, 정맥내 투여용으로 제제화된 조성물의 부하 용량은 피하 투여용으로 제제화된 약학 조성물의 1회 용량 이상이 피하로 제공되기 전에 개체에게 1회 정맥내로 제공된다.
- [0017] 본원 발명에 따르면, 초기 용량 후에는 항-C5 항체의 농도를 효과적인 목표 수준 이상으로 유지할 만큼 충분히 가까운 간격으로 동일하거나 더 적은 양의 항-C5 항체를 후속 용량으로 투여한다. 따라서, 본원 발명의 맥락에서, (a) 유지 용량(들)은 부하 용량 후에 환자에게 투여된다. "유지 용량"은 치료 기간 동안 항-C5 항체의 농도를 항-C5 항체 농도의 특정 유효 역치보다 높게 유지하기 위해 C5 관련 질환을 앓고 있는 개체에게 제공되는 항-C5 항체의 용량을 의미한다. 본원 발명의 맥락에서 항-C5 항체의 목표 수준은 치료 기간에 걸쳐 대략 100 μ g/ml 이상의 중앙값이다. 본원 발명 내에서 항-C5 농도의 목표 수준은 치료받을 개체의 생물학적 시료에서 결정될 수 있다. 생물학적 시료에서 항-C5 농도를 결정하기 위한 수단 및 방법은 당업자의 통상적인 지식 범위 내에 있으며, 예를 들면 면역분석에 의해 결정될 수 있다. 바람직하게는 본원 발명의 맥락에서 면역분석은 ELISA이다. 바람직하게는, 유지 용량(들)은 항-C5 항체 340 mg의 용량 또는 용량들로 환자에게 피하 투여된다. 따라서, 본원 발명의 맥락에서 적어도 1회 이상의 유지 용량이 개체에게 제공되고, 여기서 유지 용량(들)은 340 mg의 용량으로 피하 투여된다. 본원 발명의 맥락에서, 항-C5 항체 1500 mg의 부하 용량을 정맥내 투여한 후 항-C5 항체 340 mg의 적어도 1회 유지 용량을 환자에게 투여한다. 피하 투여 용량(들)은 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일 내지 3주(21일)째에 항-C5 항체 340 mg의 용량으로 개체에게 적어도 1회 피하 투여된다. 따라서, 본원 발명의 맥락에서, 항-C5 항체 340 mg의 용량은 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21일째에 개체에게 적어도 1회 피하 투여된다. 바람직하게는, 항-C5 항체 340 mg의 용량은 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일째에 개체에게 투여된다. 보다 바람직하게는, 항-C5 항체 340 mg의 1회 용량은 정맥내 투여 시작 후 1일째에 피하 투여된다. 본원 발명의 맥락에서, 항-C5 항체 340 mg의 적어도 1회 추가 용량은 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1주(7일), 2주(14일) 또는 3주(21일)째에 개체에게 피하 투여된다. 가장 바람직하게는 항-C5 항체 340 mg의 추가 용량은 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1주(7일), 2주(14일) 및 3주(21일)째에 피하 투여된다. 따라서, 본원 발명의 맥락에서 1, 2, 3, 4 및/또는 5회 용량이 개체에게 제공되고, 여기서 부하 용량은 개체에게 1500 mg의 용량으로 정맥내 투여되고, 여기서 1, 2, 3 또는 4회 용량은 340 mg의 용량으로 환자에게 피하로 제공된다. 본원 발명의 맥락에서, 항-C5 항체 340 mg의 용량을 각각 갖는 4회 부하 용량의 피하 투여가 바람직하며, 여기서 추가 용량이 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일째에 1회 피하 투여되고, 이어서 유지 용량이 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1주, 2주 및 3주째에 주 1회 피하 투여된다. 예를 들어, (a) 1500 mg(1일 차)의 정맥내 투여에 이어 340 mg(2일 차), 340 mg(8일 차), 340 mg(15일 차), 340 mg(22일 차)의 피하 투여에 해당하는 유지 용량(들)을 통해 제공되는 항-C5 항체의 총량은 2860 mg이다.
- [0018] 특히, 본원 발명은 개체, 바람직하게는 체중이 100 kg을 초과하는 개체에서 C5 관련 질환을 치료하거나 예방하는 방법에 이용하기 위한 항-C5 항체에 관한 것이며, 여기서 방법은 다음의 연속 단계를 포함한다:
- [0019] (i) 항-C5 항체 1500 mg의 부하 용량을 개체에게 1회 정맥내 투여하는 단계;
- [0020] (ii) 항-C5 항체 340 mg의 유지 용량을 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일째에 개체에게 피하 투여하는 단계;
- [0021] (iii) 항-C5 항체 340 mg의 유지 용량을 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1주(7일), 2주(14일) 및 3주(21일)째에 개체에게 주 1회 피하 투여하는 단계.
- [0022] 본원 발명의 맥락에서 용어 "정맥내 투여"/"정맥내 투여하는"은 치료받을 환자의 신체가 대략 15분 이내, 바람직하게는 5분 이내로 항-C5 항체를 수용하도록 개체의 정맥내로 항-C5 항체를 투여하는 것을 의미한다. 정맥내

투여를 위해, 항-C5 항체는 주사기와 같은(그러나 이에 한정되지 않음) 적합한 장치를 통해 투여되도록 제제화되어야 한다. 본원 발명의 맥락에서, 정맥내 투여용 제제는 50 내지 350 mg의 항-C5 항체, 1 내지 100 mM의 완충제(예: pH 5.5 $\pm$ 1.0을 포함하는 히스티딘/아스파르트산), 1 내지 100 mM의 아미노산(예: 아르기닌), 및 0.01 내지 0.1%의 비이온성 계면활성제(예: 폴록사머)를 포함한다. 본원 발명의 맥락에서 바람직하게는, 정맥내 투여용 제제는 다음 성분을 함유하는 2 mL 유리 바이알로 제공된다: 170 mg/mL 크로발리맵, 30 mM 히스티딘/아스파르트산(pH 5.8), 100 mM 아르기닌 염산염 및 0.05 % 폴록사머 188TM. 그런 다음, 제제는 5분, 15분, 30분, 90분 이내와 같은 허용되는 시간 내에 환자에게 투여된다. 더욱이, 정맥내 투여용 제제는 치료받을 환자에게 1 mL 내지 15 mL, 바람직하게는 약 6 mL의 주사량으로 제공된다.

[0023] 본원 발명의 맥락에서 용어 "피하 투여"/"피하 투여하는"는 약물 용기로부터 상대적으로 느리고 지속적인 전달에 의해 동물 또는 인간 환자의 피부 아래, 바람직하게는 피부와 기초 조직 사이의 포켓 내에 항-C5 항체를 도입하는 것을 의미한다. 포켓은 기초 조직으로부터 피부를 집거나 당겨서 만들어질 수 있다. 피하 투여의 경우, 항-C5 항체는 주사기, 미리 충전된 주사기, 주사 장치, 주입 펌프, 주입기 펜, 바늘 장치 또는 피하 패치 전달 시스템과 같은(그러나 이들에 한정되지 않음) 적합한 장치를 통해 투여되도록 제제화되어야 한다. 본원 발명의 맥락에서, 피하 투여용 제제는 50 내지 350 mg의 항-C5 항체, 1 내지 100 mM의 완충제(예: pH 5.5 $\pm$ 1.0을 포함하는 히스티딘/아스파르트산), 1 내지 100 mM의 아미노산(예: 아르기닌), 및 0.01 내지 0.1%의 비이온성 계면활성제(예: 폴록사머)를 포함한다. 본원 발명의 맥락에서 바람직하게는, 정맥내 투여용 제제는 다음 성분을 함유하는 2.25 미리 충전된 주사기로 제공된다: 170 mg/mL 크로발리맵, 30 mM 히스티딘/아스파르트산(pH 5.8), 100 mM 아르기닌 염산염 및 0.05 % 폴록사머 188TM. 본원 발명의 맥락에서, 피하 투여용 제제는 바늘 안전 장치가 있는 미리 충전된 주사기로 제공된다. 피하 투여용 주사 장치는 항-C5 항체를 포함하는 피하 투여용 제제를 약 1 내지 15 mL 이상, 바람직하게는 2.25 mL 포함한다. 정상적인 상황에서 피하 투여되는 주사량은 1 내지 15 mL, 바람직하게는 2 mL(340 mg 크로발리맵) 또는 4 mL(680 mg 크로발리맵)이다. 본원 발명의 맥락에서, 피하 투여는 30분 이내, 90분 이내를 포함하지만 이들에 국한되지 않는 일정 기간 동안 약물 용기로부터 상대적으로 느리고 지속적인 전달을 통해 치료받을 환자의 피부 아래에 항-C5 항체를 도입하는 것을 의미한다. 선택적으로, 투여는 치료받을 환자의 피부 아래에 이식된 약물 전달 펌프의 피하 이식에 의해 이루어질 수 있으며, 여기서 펌프는 미리 결정된 양의 항-C5 항체를 미리 결정된 시간, 예를 들면 30분, 90분, 또는 치료 요법 기간에 걸쳐 있는 기간 동안 전달한다.

[0024] 본원 발명의 맥락에서, 상기 용량 및 치료 요법은 IVIg가 공동 투여되는 개체에서 GBS의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다. 예를 들어, 본원 발명의 치료 요법은 GBS 환자를 치료하는 데 유용할 수 있으며, 여기서 환자는 또한 표준 치료를 받는다. 바람직하게는 SOC는 IVIg의 정맥내 투여이다.

[0025] 본원 발명은 또한 GBS를 치료하거나 예방하기 위해 IVIg와 조합으로 이용하기 위한 약학 조성물에 관한 것이며, 이 조성물은 항-C5 항체, 바람직하게는 크로발리맵을 포함하고 다음의 투여 단계에 의해 투여된다:

[0026] (a) 항-C5 항체 1500 mg의 부하 용량을 개체에게 1회 정맥내 투여하는 단계; 및

[0027] (b) 항-C5 항체 340 mg의 적어도 1회 유지 용량을 개체에게 피하 투여하는 단계.

[0028] 한 실시형태에서,

[0029] (i) 항-C5 항체 1500 mg이 개체에게 1회 정맥내 투여되고(부하 용량);

[0030] (ii) 항-C5 항체 340 mg이 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일째에 개체에게 피하 투여된다(유지 용량).

[0031] 추가 실시형태에서, IVIg를 포함하는 약학 조성물은 다음 단계에 의해 투여된다:

[0032] (a) IVIg 400 mg/kg을 C5 항체의 부하 용량과 동일자에 개체에게 1회 정맥내 투여하는 단계;

[0033] (b) IVIg 400 mg/kg을 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일, 2일, 3일 및 4일째에 매일 개체에게 정맥내 투여하는 단계.

[0034] 본원 발명은 또한 GBS를 치료하거나 예방하기 위해 항-C5 항체, 바람직하게는 크로발리맵과 조합으로 이용하기 위한 약학 조성물에 관한 것이며, 이 조성물은 IVIg를 포함하고 다음 투여 단계에 의해 투여된다:

[0035] (a) C5 항체의 부하 용량(1500 mg)과 동일자에 개체에게 1회 정맥내 투여하는 단계

[0036] (b) 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일, 2일, 3일 및 4일째에 매일 개체에게 정맥내 투여하는 단계.

- [0037] 한 실시형태에서 a)의 IVIg의 정맥내 투여 용량은 400 mg/kg이다. 추가 실시형태에서, IVIg의 정맥내 투여 용량은
- [0038] 항-C5 항체의 정맥내 투여(단계 b) 시작 후 2일, 3일 및 4일째에 매일 400 mg/kg이다.
- [0039] 추가 실시형태에서, 항-C5 항체를 포함하는 약학 조성물은 다음 단계에 의해 투여된다:
- [0040] (i) 항-C5 항체 1500 mg을 개체에게 1회 정맥내 투여하는 단계(부하 용량);
- [0041] (ii) 항-C5 항체 340 mg을 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일째에 개체에게 피하 투여하는 단계(유지 용량).
- [0042] 특히, 본원 발명은 개체, 바람직하게는 체중이 100 kg을 초과하는 개체에서 GBS를 치료하거나 예방하는 방법에 이용하기 위한 항-C5 항체를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이며, 여기서 방법은
- [0043] (i) 항-C5 항체 1500 mg의 부하 용량을 개체에게 1회 정맥내 투여하는 단계;
- [0044] (ii) 항-C5 항체 340 mg의 유지 용량을 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일째에 개체에게 피하 투여하는 단계;
- [0045] (iii) 항-C5 항체 340 mg의 유지 용량을 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1주(7일), 2주(14일) 및 3주(21일)째에 개체에게 주 1회 피하 투여하는 단계를 포함하고;
- [0046] 여기서 항-C5 항체는 IVIg와 조합으로 이용되며, 여기서
- [0047] (a) IVIg 400 mg/kg이 (i)의 C5 항체의 부하 용량과 동일자에 개체에게 1회 정맥내 투여되고
- [0048] (b) IVIg 400 mg/kg이 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일, 2일, 3일 및 4일째에 개체에게 매일 정맥내 투여된다.
- [0049] 항-C5 항체와 IVIg의 초기 용량 투여는 함께 투여하거나 별도로 투여할 수 있다. 항-C5 항체와 IVIg를 별도로 투여하는 경우, 서로 바로 다음에 투여하거나 시간 간격을 두고 투여할 수 있다. 예를 들어, 항-C5 항체의 부하 용량이 먼저 제공되고 IVIg의 부하 용량이 바로 이어지거나, IVIg의 부하 용량이 먼저 투여되고 항-C5 항체의 부하 용량이 바로 이어질 수 있다. 대안적으로, 2개의 부하 용량은 시간 간격을 두고 투여될 수 있으며, 예를 들면 2개의 부하 용량은 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60분; 최대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10시간, 또는 1 내지 23시간, 1 내지 16시간, 1 내지 8시간, 1 내지 4시간, 1 내지 2시간의 시간 간격을 두고 투여될 수 있다. 예를 들어, 항-C5 항체의 부하 용량을 아침에 투여하고 IVIg의 첫 번째 용량을 저녁에 투여하거나, IVIg의 첫 번째 용량을 아침에 투여하고 항-C5 항체의 부하 용량을 저녁에 투여한다.
- [0050] 본원 발명은 또한 개체, 바람직하게는 체중이 100 kg을 초과하는 개체에서 GBS를 치료하거나 예방하는 방법에 이용하기 위한 항-C5 항체와 IVIg의 조합물에 관한 것이며, 여기서 방법은 다음의 연속 단계를 포함한다:
- [0051] (i) 항-C5 항체 1500 mg의 부하 용량을 개체에게 1회 정맥내 투여하고, 동일자에 IVIg 400 mg/kg을 1회 정맥내 투여하는 단계;
- [0052] (ii) 항-C5 항체 340 mg의 유지 용량을 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일째에 개체에게 피하 투여하고, 동일자에 IVIg 400 mg/kg을 정맥내 투여하는 단계;
- [0053] (iii) IVIg 400 mg/kg을 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 2일, 3일 및 4일째에 매일 정맥내 투여하는 단계
- [0054] (IV) 항-C5 항체 340 mg의 유지 용량을 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1주(7일), 2주(14일) 및 3주(21일)째에 개체에게 주 1회 피하 투여하는 단계.
- [0055] 항-C5 항체와 IVIg의 초기 용량 투여는 함께 투여하거나 별도로 투여할 수 있다. 항-C5 항체와 IVIg를 별도로 투여하는 경우, 서로 바로 다음에 투여하거나 시간 간격을 두고 투여할 수 있다. 예를 들어, 항-C5 항체의 부하 용량이 먼저 제공되고 IVIg의 부하 용량이 바로 이어지거나, IVIg의 부하 용량이 먼저 투여되고 항-C5 항체의 부하 용량이 바로 이어질 수 있다. 대안적으로, 2개의 부하 용량은 시간 간격을 두고 투여될 수 있으며, 예를 들면 2개의 부하 용량은 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60분; 최대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10시간, 또는 1 내지 23시간, 1 내지 16시간, 1 내지 8시간, 1 내지 4시간, 1 내지 2시간의 시간 간격을 두고 투여될 수 있다. 예를 들어, 항-C5 항체의 부하 용량을 아침에 투여하고 IVIg의 첫 번째 용량을 저녁에 투여하거나, IVIg의 첫 번째 용량을 아침에 투여하고 항-C5 항체의 부하 용량을 저녁에 투여한다.

- [0056] 본원 발명의 맥락에서, "주"는 7일의 기간을 의미한다.
- [0057] 본원 발명의 맥락에서, "월"은 4주의 기간을 의미한다.
- [0058] 본원 발명의 맥락에서 "치료"는 "유도 치료" 및 적어도 "유지 치료"의 순차적인 연속을 포함한다. 전형적으로, 본원 발명에 따른 치료는 "유도 치료" 및 적어도 1회의 "유지 치료"를 포함한다. 전형적으로, 본원 발명에 따른 치료는 3주 내지 1개월, 예를 들면 28일일 수 있다.
- [0059] "유도 치료"는 부하 용량, 바람직하게는 1500 mg 용량의 항-C5 항체를 개체에게 정맥내 투여하는 것으로 구성된다. 위에서 설명된 바와 같이, "유지 치료"는 (i) 하나 이상의 유지 용량(들)이 개체에게 피하로 제공되는 유지 기간의 순차적인 연속으로 구성된다. 본원 발명의 맥락에서, 항-C5 항체 340 mg의 유지 용량을, 정맥내 투여된 부하 용량이 개체에게 제공된 후 1일, 1주(7일), 2주(14일) 및 3주(21일)째에 개체에게 제공하는 것이 바람직하다. 바람직하게는, 정맥내 투여되는 부하 용량은 1500 mg의 용량을 갖는다. 치료받을 개체에게 피하로 제공되는 유지 용량은 1360 mg의 용량을 갖는다. 따라서, 본원 발명의 맥락에서 항-C5 항체 2360 mg의 용량이 치료 기간 동안 치료받을 개체에게 정맥내 또는 피하 투여된다.
- [0060] 본원 발명의 맥락에서, 항-C5 항체는 바람직하게는 크로발리맵이다. 항-C5 항체 크로발리맵(CAS 번호: 1917321-26-6)의 서열 세부사항은 WHO Drug Information (2018), Vol. 32, No. 2의 페이지 302 및 303에 게재된 제안된 International Non-proprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)의 목록 번호 119에 공개되어 있다. 항-C5 항체 크로발리맵의 서열은 서열 번호: 1(중쇄) 및 서열 번호: 2(경쇄)에도 나타나 있다. 본원 발명에 이용되는 항-C5 항체 크로발리맵의 생성은 WO 2016/098356에 기재되어 있다(자세한 내용은 실시예 1.1 참조). 또한, 본원 발명의 맥락에서, 항-C5 항체 크로발리맵은 정맥내 투여용 또는 피하 투여용 제제로 환자에게 투여된다. 본원 발명의 맥락에서 바람직한 것은 (a) 고정 용량(들)으로 본원에 제공된 용량의 정맥내 또는 피하 투여이다.
- [0061] 정맥내 투여용 제제는 50 내지 350 mg의 항-C5 항체 크로발리맵, 1 내지 100 mM의 완충제(예: pH 5.5 ± 1.0을 포함하는 히스티딘/아스파르트산), 1 내지 100 mM의 아미노산(예: 아르기닌), 및 0.01 내지 0.1%의 비이온성 계면활성제(예: 폴록사머)를 포함한다. 본원 발명의 맥락에서 바람직하게는, 정맥내 투여용 제제는 다음 성분을 함유하는 2 mL 유리 바이알로 제공된다: 170 mg/ml 크로발리맵, 30 mM 히스티딘/아스파르트산(pH 5.8), 100 mM 아르기닌 염산염 및 0.05 % 폴록사머 188TM.
- [0062] 피하 투여용 제제는 50 내지 350 mg의 항-C5 항체 크로발리맵, 1 내지 100 mM의 완충제(예: pH 5.5 ± 1.0을 포함하는 히스티딘/아스파르트산), 1 내지 100 mM의 아미노산(예: 아르기닌), 및 0.01 내지 0.1%의 비이온성 계면활성제(예: 폴록사머)를 포함한다. 본원 발명의 맥락에서 바람직하게는, 정맥내 투여용 제제는 다음 성분을 함유하는 2.25 미리 충전된 주사기로 제공된다: 170 mg/ml 크로발리맵, 30 mM 히스티딘/아스파르트산(pH 5.8), 100 mM 아르기닌 염산염 및 0.05 % 폴록사머 188TM.
- [0063] 본원 발명의 맥락에서 기술된 환자는 GBS를 앓고 있는 환자이다. 본원 발명의 맥락에서 바람직한 환자는 체중이 100 kg을 초과하는 환자이다. 본원 발명의 맥락에서, 환자는 바람직하게는 IVIg를 공동 투여받는다.
- [0064] 바람직하게는, IVIg는 GBS를 앓고 있는 개체에게 항-C5 항체와 조합으로 투여되며, 여기서 400 mg/kg의 IVIg는
- [0065] (a) C5 항체 부하 용량(1500 mg)과 동일자에 개체에게 1회 정맥내 투여되고
- [0066] (b) 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일, 2일, 3일 및 4일째에 매일 개체에게 정맥내 투여된다.
- [0067] 더욱이, 본원 발명은 개체에서 C5 관련 질환을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이며, 여기서 방법은 다음의 연속 단계를 포함한다:
- [0068] (a) 항-C5 항체 1500 mg의 부하 용량을 개체에게 1회 정맥내 투여하는 단계; 및
- [0069] (b) 항-C5 항체 340 mg의 적어도 1회 유지 용량을 개체에게 피하 투여하는 단계.
- [0070] 본원 발명의 맥락에서 개체의 C5 관련 질환을 치료하거나 예방하는 방법은 다음 투여 단계에 의해 수행되는 것이 바람직하다:
- [0071] (i) 항-C5 항체 1500 mg의 부하 용량을 개체에게 1회 정맥내 투여하는 단계;
- [0072] (ii) 항-C5 항체 340 mg의 유지 용량을 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일째에 개체에게 피하 투여하는 단

계;

- [0073] (iii) 항-C5 항체 340 mg의 부하 용량을 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1주, 2주 및 3주째에 개체에게 주 1회 피하 투여하는 단계.
- [0074] 본원 발명의 맥락에서 개체의 C5 관련 질환을 치료하거나 예방하는 방법은 다음 투여 단계에 의해 수행되는 것이 훨씬 더 바람직하다:
- [0075] (i) 항-C5 항체 1500 mg의 부하 용량을 개체에게 1회 정맥내 투여하고, 동일자에 IVIg 400 mg/kg을 1회 정맥내 투여하는 단계
- [0076] (ii) 항-C5 항체 340 mg의 유지 용량을 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일째에 개체에게 피하 투여하고, 동일자에 IVIg 400 mg/kg을 정맥내 투여하는 단계;
- [0077] (iii) IVIg 400 mg/kg을 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 2일, 3일 및 4일째에 매일 정맥내 투여하는 단계
- [0078] (IV) 항-C5 항체 340 mg의 유지 용량을 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1주(7일), 2주(14일) 및 3주(21일)째에 개체에게 주 1회 피하 투여하는 단계.
- [0079] 위에서 설명된 바와 같이, 본원 발명의 맥락에서 용량 및 투여 요법의 맥락에서 이용되는 항-C5 항체는 크로발리맙인 것이 바람직하다. 또한, 위에 제공된 정의는 C5 관련 질환을 치료하거나 예방하는 상기 방법에도 유사하게 적용된다. 또한, 본원 발명의 맥락에서 치료받을 개체는 체중이 100 kg을 초과하는 것이 바람직하다.

도면의 간단한 설명

- [0080] 도면은 다음을 도시한다:

도 1 주사 용량의 비율에 따른 혈청 및 총 방사능의 방사성표지 IVIg 약동학

Kendrick F, Evans ND, Berlanga O, Harding SJ, Chappell MJ. Parameter identification for a model of neonatal Fc receptor-mediated recycling of endogenous immunoglobulin G in humans. Front Immunol. 10. (2019)로부터의 도 2a

도 2 건강한 지원자를 대상으로 한 5가지 다른 용량에 대한 인체 대상 첫 임상 연구에서 단일 상승 용량의 평균 (SEM) M281 PK 프로파일

Momenta R&D Day 2018 Presentation으로부터 도출한 도면

도 3 단일 상승 용량(SAD) 및 다중 상승 용량(MAD) 연구에서 M281 용량의 함수로서 기준선 대비 백분율(%)로 나타난 평균 혈청 IgG 농도

Ling LE, Hillson JL, Tiessen RG, et al. M281, an Anti-FcRn Antibody: Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Safety Across the Full Range of IgG Reduction in a First-in-Human Study. Clin Pharmacol Ther. (2018)로부터 도출한 도면.

도 4 크로발리맙, C5, IgG, M281에 대한 혈청 내 PK/PD 모델 및 FcRn에 의한 엔도솜 내 이들의 재활용

각 상자는 표 4에 정의된 실체의 농도(nM)에 해당한다. [Ab1], [Ab1Ag], [AgAb1Ag], [Ag], [IgG], [IgG*], [M281]은 중앙 구획의 농도이다. [Ab1]p, [Ab1Ag]p, [AgAb1Ag]p는 주변 구획의 농도이다. CLAb1 및 CLAg는 자유 Ab1 및 자유 Ag의 청소율(L/일/kg)이다. CLe,Ab1, CLe,Ab1Ag, CLe,AgAb1Ag, CLe,IgG, CLe,M281은 Ab1, Ab1Ag, AgAb1Ag, IgG 및 M281의 엔도솜 내 청소율(L/일/kg)이다. CLe,Ab1 recy, CLe,IgG recy, CLe,M281 recy는 엔도솜으로부터 다시 혈장으로 Ab1, IgG 및 M281의 청소율(L/일/kg)이다. FcRn에 결합되지 않은 Ab1, IgG 및 M281은 제거 상수 ke,Ab1, ke,IgG 및 ke,M281(1/일)에 의해 정의된 속도로 제거된다. Vc, Vc IgG 및 Vc M281은 Ab1/Ag, IgG 및 M281에 대한 중앙 구획의 용적(L/kg)이다. VpAb1, Vp Ab1Ag, Vp AgAb1Ag 및 Vp IgG는 주변 구획의 용적(L/kg)이다. Q Ab1 및 Q IgG는 구획간 청소율(L/일/kg)이다. kinAg는 Ag의 생산 속도(nmol/일)이다. konAb1(nM/일) 및 koffAb1(1/일)은 Ab1과 Ag의 연관 및 해리 속도이다.

도 5 혈청 내 Ab1과 Ag의 결합 모델에 대한 ODE 방정식

도 6 혈청 내 IgG, IgG* 및 M281에 대한 ODE 방정식

도 7 엔도솜 내 Ab1, IgG, IgG* 및 M281에 대한 ODE 방정식

도 8 혈청으로부터 엔도솜으로의 Ab1 배치 항 및 엔도솜으로부터 혈청으로의 Ab1 재활용 항

도 9 엔도솜 내 Ab1에 대한 방정식

도 10 COMPOSER 파트 1(건강한 지원자 개체 11001-11007)에 대한 총 Ab1, 총 Ag 및 자유 Ag에 대한 모델 개별 적합도

각 열은 개체에 해당하고 행은 총 Ab1(즉, $[Ab1]_{\text{합계}} = [Ab1] + [Ab1Ag] + [AgAb1Ag]$), 총 Ag(즉, $[Ag]_{\text{합계}} = [Ag] + [Ab1Ag] + 2[AgAb1Ag]$) 및 자유 Ag(즉, $[Ag]$)에 각각 해당한다. COMPOSER 연구(실시예 2.1)에서 관찰된 농도는 검은 점으로 표시되며 연속선은 각 개체에 대한 경험적 베이지 모델 매개변수 추정치를 이용하여 수행된 시뮬레이션이다.

도 11 COMPOSER 파트 1(건강한 지원자 개체 11008-11015)에 대한 총 Ab1, 총 Ag 및 자유 Ag에 대한 모델 개별 적합도

각 열은 개체에 해당하고 행은 총 Ab1(즉, $[Ab1]_{\text{합계}} = [Ab1] + [Ab1Ag] + [AgAb1Ag]$), 총 Ag(즉, $[Ag]_{\text{합계}} = [Ag] + [Ab1Ag] + 2[AgAb1Ag]$) 및 자유 Ag(즉, $[Ag]$)에 각각 해당한다. COMPOSER 연구(실시예 2.1)에서 관찰된 농도는 검은 점으로 표시되며 연속선은 각 개체에 대한 경험적 베이지 모델 매개변수 추정치를 이용하여 수행된 시뮬레이션이다.

도 12 COMPOSER 파트 2(미경험 PNH 환자)에 대한 총 Ab1, 총 Ag 및 자유 Ag에 대한 모델 개별 적합도

각 열은 개체에 해당하고 행은 총 Ab1(즉, $[Ab1]_{\text{합계}} = [Ab1] + [Ab1Ag] + [AgAb1Ag]$), 총 Ag(즉, $[Ag]_{\text{합계}} = [Ag] + [Ab1Ag] + 2[AgAb1Ag]$) 및 자유 Ag(즉, $[Ag]$)에 각각 해당한다. COMPOSER 연구(실시예 2.1)에서 관찰된 농도는 검은 점으로 표시되며 연속선은 각 개체에 대한 경험적 베이지 모델 매개변수 추정치를 이용하여 수행된 시뮬레이션이다.

도 13 COMPOSER 파트 4(미경험 PNH 환자)에 대한 총 Ab1, 총 Ag 및 자유 Ag에 대한 모델 개별 적합도

각 열은 개체에 해당하고 행은 총 Ab1(즉, $[Ab1]_{\text{합계}} = [Ab1] + [Ab1Ag] + [AgAb1Ag]$), 총 Ag(즉, $[Ag]_{\text{합계}} = [Ag] + [Ab1Ag] + 2[AgAb1Ag]$) 및 자유 Ag(즉, $[Ag]$)에 각각 해당한다. COMPOSER 연구(실시예 2.1)에서 관찰된 농도는 검은 점으로 표시되며 연속선은 각 개체에 대한 경험적 베이지 모델 매개변수 추정치를 이용하여 수행된 시뮬레이션이다.

도 14 혈청 내 방사성표지 IgG*에 대한 모델 개별 적합도(상단 패널) 및 주사 용량으로 정규화된 전신 방사능(하단 패널)

각 열은 개체에 해당하고 행은 혈청 내 용량 정규화된 IgG*(즉, $[IgG^*] * V_c \text{ IgG} / \text{용량}$), 총 방사능(즉, $[V_c \text{ IgG} * [IgG^*] + V_p \text{ IgG} * [IgG^*]_p + V_e * ([IgG^*]_e + [IgG^* - FcRn]_e)] / \text{용량}$)에 해당한다. 방사성표지 연구(실시예 2.2)의 관찰 결과는 검은 점으로 표시되고 연속선은 각 개체에 대한 경험적 베이지 모델 매개변수 추정치를 이용하여 수행된 시뮬레이션이다.

도 15 M281PK에 대한 모델 개별 적합도 및 기준선 IgG 수준으로 정규화된 내인성 IgG

각 열은 각 SAD 및 MAD 시험 부문에 대한 평균 데이터에 해당하고 행은 M281 PK(즉, $[M281]$) 및 기준선 값에 대한 내인성 IgG 비율(즉, $[IgG] / [IgG]_{\text{기준선}}$)에 해당한다. M281 SAD 및 MAD 연구(실시예 2.3)의 관찰 결과는 검은 색 점으로 표시되고 연속선은 각 연구 부문에 대한 경험적 베이지 모델 매개변수 추정치를 이용하여 수행된 시뮬레이션이다.

도 16 크로발리맵(검은색)만 제공받거나 IVIg와 함께 크로발리맵(파란색)을 제공받는 33명의 개체에 대한 시뮬레이션된 중앙값 및 최소/최대 시간 프로파일. 모든 농도는 μM 단위이다.

크로발리맵 단독(검은색 선) 또는 IVIg와 함께 크로발리맵(파란색 선)을 제공받는 33명의 개체에 대한 중앙값(연속선) 및 최소/최대(점선) 시뮬레이션 시간 프로파일;

크로발리맵 요법: 100 kg 미만 환자의 경우 1일 차에 1000 mg IV, 100 kg을 초과하는 환자의 경우 1500 mg IV 후 2일, 8일, 15일, 22일 차에 340 mg SC.

IVIg 요법: 1일, 2일, 3일, 4일, 5일 차에 매일 400 mg/kg

각 패널은 모델의 다양한 출력에 해당한다, 즉 총 Crova= $[Ab1] + [Ab1Ag] + [AgAb1Ag]$, 총 C5= $[Ag] + [Ab1Ag] + 2$

[AgAb1Ag], 총 IgG = [IgG], Crova 자유 파라토프=2 [Ab1]+ [Ab1Ag], 자유 crova=[Ab1], 자유 C5=[Ag]. 모든 농도는 μM 으로 표시된다.

도 17 민감도 분석 #1: [FcRn]합계 농도를 2의 인자로 나눈 값. 크로발리맵(검은색)만 제공받거나 IVIg와 함께 크로발리맵(파란색)을 제공받는 33명의 개체에 대한 시뮬레이션된 중앙값 및 최소/최대 시간 프로필. 모든 농도는 μM 단위이다.

크로발리맵 단독(검은색 선) 또는 IVIg와 함께 크로발리맵(파란색 선)을 제공받는 33명의 개체에 대한 중앙값 (연속선) 및 최소/최대(점선) 시뮬레이션 시간 프로필;

크로발리맵 요법: 100 kg 미만 환자의 경우 1일 차에 1000 mg IV, 100 kg을 초과하는 환자의 경우 1500 mg IV 후 2일, 8일, 15일, 22일 차에 340 mg SC.

IVIg 요법: 1일, 2일, 3일, 4일, 5일 차에 매일 400 mg/kg

각 패널은 모델의 다양한 출력에 해당한다, 즉 총 Crova=[Ab1]+ [Ab1Ag]+[AgAb1Ag], 총 C5=[Ag]+ [Ab1Ag]+2 [AgAb1Ag], 총 IgG = [IgG], Crova 자유 파라토프=2 [Ab1]+ [Ab1Ag], 자유 crova=[Ab1], 자유 C5=[Ag]. 모든 농도는 μM 으로 표시된다.

도 18 민감도 분석 #2: Ve에 10을 곱한 값. 크로발리맵(검은색)만 제공받거나 IVIg와 함께 크로발리맵(파란색)을 제공받는 33명의 개체에 대한 시뮬레이션된 중앙값 및 최소/최대 시간 프로필. 모든 농도는 μM 단위이다.

크로발리맵 단독(검은색 선) 또는 IVIg와 함께 크로발리맵(파란색 선)을 제공받는 33명의 개체에 대한 중앙값 (연속선) 및 최소/최대(점선) 시뮬레이션 시간 프로필; 크로발리맵 요법: 100 kg 미만 환자의 경우 1일 차에 1000 mg IV, 100 kg을 초과하는 환자의 경우 1500 mg IV 후 2일, 8일, 15일, 22일 차에 340 mg SC.

IVIg 요법: 1일, 2일, 3일, 4일, 5일 차에 매일 400 mg/kg

각 패널은 모델의 다양한 출력에 해당한다, 즉 총 Crova=[Ab1]+ [Ab1Ag]+[AgAb1Ag], 총 C5=[Ag]+ [Ab1Ag]+2 [AgAb1Ag], 총 IgG = [IgG], Crova 자유 파라토프=2 [Ab1]+ [Ab1Ag], 자유 crova=[Ab1], 자유 C5=[Ag]. 모든 농도는 μM 으로 표시된다.

도 19 민감도 분석 #3: IgG 기준선에 2를 곱한 값. 크로발리맵(검은색)만 제공받거나 IVIg와 함께 크로발리맵(파란색)을 제공받는 33명의 개체에 대한 시뮬레이션된 중앙값 및 최소/최대 시간 프로필. 모든 농도는 μM 단위이다.

크로발리맵 단독(검은색 선) 또는 IVIg와 함께 크로발리맵(파란색 선)을 제공받는 33명의 개체에 대한 중앙값 (연속선) 및 최소/최대(점선) 시뮬레이션 시간 프로필;

크로발리맵 요법: 100 kg 미만 환자의 경우 1일 차에 1000 mg IV, 100 kg을 초과하는 환자의 경우 1500 mg IV 후 2일, 8일, 15일, 22일 차에 340 mg SC.

IVIg 요법: 1일, 2일, 3일, 4일, 5일 차에 매일 400 mg/kg

각 패널은 모델의 다양한 출력에 해당한다, 즉 총 Crova=[Ab1]+ [Ab1Ag]+[AgAb1Ag], 총 C5=[Ag]+ [Ab1Ag]+2 [AgAb1Ag], 총 IgG = [IgG], Crova 자유 파라토프=2 [Ab1]+ [Ab1Ag], 자유 crova=[Ab1], 자유 C5=[Ag]. 모든 농도는 μM 으로 표시된다.

도 20 민감도 분석 #4: C5 기준선에 2를 곱한 값. 크로발리맵(검은색)만 제공받거나 IVIg와 함께 크로발리맵(파란색)을 제공받는 33명의 개체에 대한 시뮬레이션된 중앙값 및 최소/최대 시간 프로필. 모든 농도는 μM 단위이다.

크로발리맵 단독(검은색 선) 또는 IVIg와 함께 크로발리맵(파란색 선)을 제공받는 33명의 개체에 대한 중앙값 (연속선) 및 최소/최대(점선) 시뮬레이션 시간 프로필;

크로발리맵 요법: 100 kg 미만 환자의 경우 1일 차에 1000 mg IV, 100 kg을 초과하는 환자의 경우 1500 mg IV 후 2일, 8일, 15일, 22일 차에 340 mg SC.

IVIg 요법: 1일, 2일, 3일, 4일, 5일 차에 매일 400 mg/kg

각 패널은 모델의 다양한 출력에 해당한다, 즉 총 Crova=[Ab1]+ [Ab1Ag]+ [AgAb1Ag], 총 C5=[Ag]+ [Ab1Ag]+2 [AgAb1Ag], 총 IgG = [IgG], Crova 자유 파라토프=2 [Ab1]+ [Ab1Ag], 자유 crova=[Ab1], 자유 C5=[Ag]. 모든

농도는 μM 으로 표시된다.

도 21 크로발리맵(검은색)만 제공받거나 IVIg와 함께 크로발리맵(파란색)을 제공받는 33명의 개체에 대한 시뮬레이션된 중앙값 및 최소/최대 시간 프로파일. 모든 농도는 μM 단위이다.

크로발리맵 단독(검은색 선) 또는 IVIg와 함께 크로발리맵(파란색 선)을 제공받는 33명의 개체에 대한 중앙값(연속선) 및 최소/최대(점선) 시뮬레이션 시간 프로파일;

크로발리맵 요법: 100 kg 미만 환자의 경우 1일 차에 1000 mg IV, 100 kg을 초과하는 환자의 경우 1500 mg IV 후 2일, 8일, 15일, 22일 차에 340 mg SC.

IVIg 요법: 1일, 2일, 3일, 4일, 5일 차에 매일 400 mg/kg

각 패널은 모델의 다양한 출력에 해당한다, 즉 총 Crova=[Ab1]+ [Ab1Ag]+[AgAb1Ag], 총 C5=[Ag]+ [Ab1Ag]+2 [AgAb1Ag], 총 IgG = [IgG], Crova 자유 파라토프=2 [Ab1]+ [Ab1Ag], 자유 crova=[Ab1], 자유 C5=[Ag], Endo: 자유 IgG=[IgG]e, Endo: 자유 Crova=[Ab1]e, Endo: Crova-FcRn=[Ab1-FcRn]e, Endo: 자유 IgG=[IgG]e, Endo: IgG-FcRn=[IgG-FcRn]e. 모든 농도는 μM 으로 표시된다.

도 22 크로발리맵만 제공받는 33명의 개체에 대한 시뮬레이션된 개별, 중앙값 및 최소/최대 시간 프로파일. 모든 농도는 μM 단위이다.

크로발리맵만 제공받는 33명의 개체에 대한 개별(연속 짙은 보라색 선), 중앙값(연속 짙은 검은색 선) 및 최소/최대(점선) 시뮬레이션 시간 프로파일;

크로발리맵 요법: 100 kg 미만 환자의 경우 1일 차에 1000 mg IV, 100 kg을 초과하는 환자의 경우 1500 mg IV 후 2일, 8일, 15일, 22일 차에 340 mg SC.

각 패널은 모델의 다양한 출력에 해당한다, 즉 총 Crova=[Ab1]+ [Ab1Ag]+ [AgAb1Ag], 총 C5=[Ag]+ [Ab1Ag]+2 [AgAb1Ag], 총 IgG = [IgG], Crova 자유 파라토프=2 [Ab1]+ [Ab1Ag], 자유 crova=[Ab1], 자유 C5=[Ag]. 모든 농도는 μM 으로 표시된다.

도 23 크로발리맵 및 IVIg를 제공받는 33명의 개체에 대한 시뮬레이션된 개별, 중앙값 및 최소/최대 시간 프로파일. 모든 농도는 μM 단위이다.

크로발리맵 및 IVIg를 제공받는 33명의 개체에 대한 개별(연속 짙은 보라색 선), 중앙값(연속 짙은 검은색 선) 및 최소/최대(점선) 시뮬레이션 시간 프로파일;

크로발리맵 요법: 100 kg 미만 환자의 경우 1일 차에 1000 mg IV, 100 kg을 초과하는 환자의 경우 1500 mg IV 후 2일, 8일, 15일, 22일 차에 340 mg SC.

IVIg 요법: 1일, 2일, 3일, 4일, 5일 차에 매일 400 mg/kg

각 패널은 모델의 다양한 출력에 해당한다, 즉 총 Crova=[Ab1]+ [Ab1Ag]+ [AgAb1Ag], 총 C5=[Ag]+ [Ab1Ag]+2 [AgAb1Ag], 총 IgG = [IgG], Crova 자유 파라토프=2 [Ab1]+ [Ab1Ag], 자유 crova=[Ab1], 자유 C5=[Ag]. 모든 농도는 μM 으로 표시된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실시예

다음 실시예는 본원 발명을 예시한다.

실시예 1: 항체 및 임상 시험

1.1 크로발리맵

항-C5 항체 크로발리맵의 서열은 서열 번호: 1(중쇄) 및 서열 번호: 2(경쇄)에 제시되어 있다. 또한, 본원 발명에 이용되는 항-C5 항체 크로발리맵의 생성은 WO 2016/098356에 기재되어 있다. 간략히 말하면, 305L015의 중쇄 가변 도메인(VH)(서열 번호: 3)을 인코딩하는 유전자를 변형된 인간 IgG1 중쇄 불변 도메인(CH) 변이체 SG115(서열 번호: 4)를 인코딩하는 유전자와 조합하였다. 305L015의 경쇄 가변 도메인(VL)(서열 번호: 5)을 인코딩하는 유전자를 인간 경쇄 불변 도메인(CL)(SK1, 서열 번호: 6)을 인코딩하는 유전자와 조합하였다. 중쇄와 경쇄 발현 벡터의 조합으로 공동 형질감염된 HEK293 세포에서 항체를 발현시키고, 단백질에 의해 정제하였다.

1.2 임상 시험

BN43118은 길랭 바레 증후군(GBS) 환자 치료를 위한 표준 치료(SOC)에 대한 추가 요법으로서 위약과 비교하여 크로발리맵의 효능, 안전성, 약동학(PK) 및 약력학(PD)을 평가하는 임상 3상 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 다기관 임상 연구이다. 본 연구에는 배경 요법 이외에 크로발리맵 또는 위약 중 어느 하나를 제공받도록 1:1 비율로 이중 맹검 치료에 무작위 배정된 약 136명의 참가자가 등록된다. 맹검 연구 약물(크로발리맵 또는 위약)은 SOC(IVIg)에 추가하여 1일 차에 정맥내 투여되고 2일, 8일, 15일, 22일 차에 피하 투여된다. 연구 1일 이전에 배경 요법을 받은 환자는 배경 요법의 마지막 투여 전에 맹검 연구 약물의 첫 번째 투여를 받을 수 있어야 한다. 연구는 5일 스크리닝 기간, 4주 치료 기간, 24주 치료 후 추적 등 4개의 기간으로 구성된다.

IVIg와 크로발리맵의 반감기는 엔도솜 내 FcRn 수용체에 의한 재활용에 따라 달라지므로[9], FcRn 수용체에 대한 두 분자 모두의 결합 경쟁을 고려하여 IVIg의 공동 투여가 크로발리맵 PK에 미치는 영향을 설명하기 위한 수학적 모델이 구축되었다. 이 모델은, PNH 미경험 환자를 위해 개발되고 엔도솜에서 IVIg와 크로발리맵 간의 FcRn 경쟁의 추가로 [10]에 보고된 C5에 대한 크로발리맵의 결합을 설명하는 크로발리맵 PK/PD 모델의 확장이다. 본 보고서는 이 모델의 다양한 구성요소와 가정뿐만 아니라 크로발리맵 COMPOSER 임상 데이터[11] 및 IVIg의 약동학(PK)에 관한 문헌 데이터를 기반으로 한 보정에 대해 자세히 설명한다. 크로발리맵의 PK/PD에 대한 IVIg 주입의 영향을 측정하고 완전한 C5 억제에 28일 기간 동안 유지될 수 있는지 평가하기 위해 시뮬레이션을 수행하였다.

실시예 2: 모델링에 이용된 데이터

조합된 IVIg PK 및 크로발리맵 PK/PD 모델을 보정하기 위해, 3가지 세트의 데이터가 통합되었다:

- 크로발리맵 COMPOSER 임상 연구 PK/PD 데이터: 개별 환자의 데이터를 이용하여 크로발리맵 PK를 추정하고 C5에 대한 크로발리맵의 결합 매개변수를 추정하였다
- IVIg PK 데이터: IVIg에 대한 방사성표지된 PK 시간 경과 프로파일[12]을 이용하여 혈청 및 엔도솜에서 IVIg PK 매개변수를 추정하였다
- M281 PK/PD 데이터: 단일클론성 항-FcRn 항체 M281의 PK 시간 경과[13] 및 내인성 IgG에 대한 이의 영향을 이용하여 엔도솜의 용적 및 FcRn 수용체의 농도를 추정하였다.

크로발리맵 COMPOSER 데이터, IVIg PK 데이터 및 M281 PK/PD 데이터는 각각 실시예 2.1, 실시예 2.2 및 실시예 2.3에 설명되어 있다. 크로발리맵, IVIg 및 M281과 FcRn의 결합 값은 모델을 확립하는 데 필요했으며 실시예 2.4에 자세히 설명된 대로 표면 플라즈몬 공명(SPR)에 의해 측정된 시험관내 값으로 고정되었다. 마지막으로, IgG에 대한 기준선 값은 문헌에 보고되고 실시예 2.5에 기술된 평균 수준을 나타내는 값으로 고정되었다.

데이터 확인 및 조립 과정은 [10]에서 설명한 것과 동일하다.

2.1 COMPOSER 연구 BP39144

COMPOSER는 건강한 지원자(HV, 파트 1)를 대상으로 크로발리맵의 안전성, 내약성, PK 및 PD를 평가하고 에쿨리주맙 이용 경험이 없는 PNH 환자(파트 2 및 4) 및 에쿨리주맙에서 크로발리맵으로 전환한 PNH 환자(파트 3 및 4)를 대상으로 크로발리맵의 안전성, 내약성, PK, PD 및 효능을 평가하도록 설계된 4개의 순차적 파트로 구성된 인체 대상 첫 임상 연구[11]이다. 연구 설계, 이용된 용량과 요법 및 수집된 샘플에 대한 자세한 내용은 [10]에 나타나 있다.

2020년 1월 29일 마감일 현재 임상 데이터베이스에서 이용 가능한 HV 및 미경험 PNH 환자(이전에 에쿨리주맙으로 치료받지 않은 환자) 데이터가 이 분석에 포함되었다. 참고로, BN43118 연구에 등록된 GBS 환자는 C5 억제제 치료 경험이 없기 때문에 에쿨리주맙에서 크로발리맵으로 전환한 환자(파트 3 및 4)의 데이터는 이 분석에 이용되지 않았다[10]. 크로발리맵, 총 C5 및 자유 C5의 농도는 C5 및 크로발리맵에 대해 각각 190 kDa, 149 kDa의 분자량을 이용하여 몰 단위(즉, nM)로 변환되었다. 용량 및 투여 속도는 기준선에서 각 개체의 체중에 따라 정규화되고 몰 단위로 변환되었다(즉, 양은 nmol/kg 단위이고 IV 투여를 위한 주입 속도는 nmol/일/kg 단위이다).

혈청 내 총 크로발리맵, 자유 및 총 C5에 대한 COMPOSER 시험으로부터의 분석에 이용할 수 있는 샘플 수는 표 1에 나타나 있다.

표 1 COMPOSER로부터 모델링에 이용할 수 있는 샘플 수

표 1

변수	파트 1(n=15)	파트 2(n=10)	파트 4*(n=8)
총 크로발리맵	149	365	113
총 C5	248	315	113
자유 C5	248	315	110

*: COMPOSER 파트 4의 에컬리주맙 경험이 없는 환자만 분석에 포함된다.

2.2 IVIG PK 시간 경과 프로파일

도 1에 표시된 6명의 개체의 IVIg PK 시간 프로파일은 Kendrik et al. [12]의 IVIg 방사성표지 연구에 대한 문헌으로부터 도출되었다. 개별 개체에 대한 데이터는 혈청에 남아 있는 IVIg의 주사 용량의 비율의 시간 경과 및 체내에 남아 있는 용량의 비율의 시간 경과로 구성된다. 몇몇 개체는, PK 반감기가 다르고 혈청 IgG 농도 수준이 증가하거나 감소할 수 있는 건강 상태를 가지고 있다. 그러나 이 분석에서는 개체의 건강 상태가 고려되지 않았다.

2.3 M281 PK/PD 시간 경과 프로파일

엔도솜의 용적 및 엔도솜에서 이용 가능한 FcRn 수용체의 수를 정량화하기 위해, 높은 친화성 FcRn 결합제 (pH=6.0에서 $K_d=28.7$ pM)인 M281 단일클론성 IgG1 항-FcRn 항체[13]로부터의 데이터를 모델 보정에 이용하였다. 3 mg/kg(n=3), 10 mg/kg(n=6), 30 mg/kg(n=6) 및 60 mg/kg(n=6) 용량에 대한 건강한 지원자를 대상으로 한 인체 대상 첫 임상 연구(FIH) 단일 상승 용량(SAD) 연구로부터의 평균 PK 프로파일도 2([14]에 보고됨)로부터 도출되었다. M281 MAD 연구의 PK 프로파일은 문헌으로부터 얻을 수 없었기 때문에 SAD 연구만이 IgG의 PK에 대한 정보를 제공하였다. M281은 엔도솜 pH=6.0에서 FcRn에 대한 높은 친화성을 가지므로, FcRn에 대한 내인성 IgG의 결합을 차단하고 혈청 IgG 농도를 감소시킨다. 도 3은 SAD 및 MAD 연구에서 M281 용량의 증가에 따른 평균 혈청 내인성 IgG 프로파일의 감소를 보여준다. 이들 데이터는 엔도솜에서 IgG 재활용에 이용 가능한 FcRn 수용체의 평균 수준에 대한 정보를 제공한다. 3 mg/kg(n=3), 10 mg/kg(n=6), 30 mg/kg(n=6), 60 mg/kg(n=5)의 SAD 용량 및 15 mg/kg(n=3), 30 mg/kg(n=3)의 MAD 용량에 대한 평균 혈청 IgG 농도(기준선 대비 백분율)가 이 도면으로부터 도출되었다.

M281 MAD 연구에서 PK 프로파일을 이용할 수 없었음에도 불구하고 IgG에 대한 MAD 시간 프로파일이 모델 보정에 이용되었다는 점에 주목한다. M281에 대해 개별 개체의 데이터를 이용할 수 없었기 때문에, SAD 및 MAD 연구에서 다양한 용량 부문에 대한 각 평균 프로파일이 모델 보정에 이용되는(및 크로발리맵에 대한 개별 데이터 및 개별 방사성표지 IgG PK 프로파일을 포함하는) 데이터세트의 다른 "개별"에 해당한다고 가정하였다.

2.4 크로발리맵, IVIG 및 M281 FcRn 결합

크로발리맵, IgG 및 M281과 엔도솜 내 FcRn 수용체의 상호작용을 모델링하기 위해, 크로발리맵, IgG, M281 및 FcRn 사이의 시험관내 연관 속도 상수 k_{on} 및 해리 속도 상수 k_{off} 를 문헌으로부터 얻어 표 2에 보고하였다.

표 2 pH=6.0에서 FcRn 결합 속도 및 상수

표 2

분자	$k_{on}(nM^{-1}s^{-1})$	$k_{off}(s^{-1})$	$K_d(nM)=k_{off}/k_{on}$
크로발리맵	1.35	230	170
IgG	1	100	100
M281	141	3.91	0.0287

[7]로부터의 K_d 크로발리맵 데이터; [16]에 보고된 IgG 값으로 설정된 k_{off} 크로발리맵; [12]로부터의 IgG 데이터; M281 데이터는 [13]으로부터 얻는다.

2.5 IgG 기준선 농도

어떤 데이터세트에서도 내인성 기준선 IgG 농도를 이용할 수 없었기 때문에, 모델 보정 및 시뮬레이션을 위해 모든 환자가 동일한 기준선 IgG 농도를 가지고 있다고 가정한다. 성인의 정상적인 IgG 농도 범위는 0.767 g/dL

에서 1.59 g/dL 사이인 것으로 보고되었으므로, 이 농도는 1 g/dL(즉, IgG에 대한 150e3 g/mol의 분자량을 가정하면 66.7 uM)로 고정되었다.

실시예 3: 모델링

3.1 방법론

a) 모델 보정 전략

크로발리맵 COMPOSER 데이터, IVIg PK 데이터 및 M281 PK/PD 데이터(및 실시예 2에 설명됨)로 구성된 통합 데이터셋을 크로발리맵 PK/PD, IVIg PK 및 M281 PK/PD 모델의 동시 보정에 이용하였다. 개체군 매개변수 추정치는 비선형 혼합 효과(NLME) 접근법을 이용하여 얻었고 개별 매개변수 추정치는 [10]에 설명된 대로 경험적 베이지 추정치(EBE)를 이용하여 도출하였다.

3b) 소프트웨어

비선형 혼합 효과 분석은 매개변수 추정치를 얻기 위해 Monolix 소프트웨어 시스템 버전 2019R2(Lixoft, Paris, France)를 이용하여 수행되었다. 시뮬레이션은 R 환경 버전 3.6.3에서 R 패키지 mlxR 버전 4.1.5를 이용하여 수행되었다.

c) 환자 데이터 포함 기준

표 1에 설명된 COMPOSER 파트 1, 2, 4의 모든 이용 가능한 개체/환자 데이터가 이 분석에 포함된다.

d) 표기법

문서의 다음 부분에서는 표 3에 정의된 압축 표기법을 이용하여 크로발리맵, C5, 내인성 IgG 또는 IVIg, 방사성 표지 IVIg, M281 및 크로발리맵과 C5의 결합에 의해 형성된 복합체의 혈청 농도를 나타낸다. 이러한 양 중 일부는 주변 구획(접미사 p) 및 엔도솜(접미사 e)에서도 추정된다.

표 3 자유 분자, 혈청 내 복합체, 주변 구획 및 엔도솜을 설명하는 데 이용되는 표기법

표 3

분자	혈청 내 농도	주변 구획 내 농도	엔도솜 내 농도	해석
Ab1	[Ab1]	[Ab1]p	[Ab1]e	자유 크로발리맵
Ag	[Ag]			혈청 내 자유 C5
Ab1Ag	[Ab1Ag]	[Ab1Ag]p		하나의 C5에 결합된 크로발리맵
AgAb1Ag	[AgAb1Ag]	[AgAb1Ag]p		두 개의 C5에 결합된 크로발리맵
Ab1 자유 파라토프	2 [Ab1] + [Ab1Ag]			Ab1 자유 파라토프
IgG	[IgG]	[IgG]p	[IgG]e	내인성 IgG 및 IVIg
IgG*	[IgG*]	[IgG*]p	[IgG*]e	방사성표지 IVIg
M281	[M281]		[M281]e	M281 농도
FcRn			[FcRn]e	자유 FcRn
FcRn-Ab1			[FcRn-Ab1]e	Ab1에 결합된 FcRn
FcRn-IgG			[FcRn-IgG]e	IgG에 결합된 FcRn
FcRn-IgG*			[FcRn-IgG*]e	방사성표지에 결합된 FcRn
IgG				
FcRn-M281			[FcRn-IgG*]e	M281에 결합된 FcRn
	[Ab1] 합계			총 Ab1 농도
	[Ag] 합계			총 Ag 농도
	[FcRn] 합계			총 FcRn 농도

3.2. 엔도솜에서 FcRn 재활용을 이용한 Ab1, Ag, IVIg 및 M281 모델

a) 모델 설명

[0129] Ab1(크로발리맵)과 Ag(C5)의 결합 및 엔도솜 내 FcRn 재활용을 위한 IgG와의 경쟁을 설명하는 모델이 도 4에 표시되어 있다. 이 모델은 다음 구성요소를 포함한다.

[0130] □ 혈청 내 Ab1 PK/PD 모델: 도 4의 상단 부분에는 하나의 Ag 단백질이 자유 Ab1 항체의 한쪽 팔에 결합하여 Ab1Ag 복합체를 형성한 후 두 번째 Ag 단백질이 동일한 항체의 두 번째 팔에 결합하여 AgAb1Ag 복합체를 형성하는 순차적인 결합 과정을 설명하는 두 개의 결합 하위모델이 포함되어 있다([10]에 설명된 대로). 주변 분포 구획은 자유 Ab1과 복합체 Ab1Ag 및 Ag Ab1Ag에 대한 두 가지 서로 다른 분포 용적을 갖는 자유 및 결합 Ab1에 대해 포함되었다. 모델링 과정에서 데이터가 Ag에 대한 주변 구획 추가를 지원하지 않는 것으로 관찰되었다. 자유 Ab1(즉, [Ab1]), 자유 Ag(즉, [Ag]), 하나의 Ag에 결합된 Ab1(즉, [Ab1Ag]) 및 두 개의 Ag에 결합된 Ab1(즉, [AgAb1Ag])의 농도를 설명하는 상미분 방정식(ODE)은 도 5에 나타나 있다.

[0131] · 혈청 내 IgG PK 모델: 도 4의 왼쪽 하단 부분은 내인성 IgG 또는 IVIg 및 방사성표지 IVIg(별표, 즉 IgG*로 주석 표시)에 대한 2구획 선형 배치 모델이다. 분포 용적 및 청소율은 IgG 및 IgG*에 대해 동일하다고 가정된다. 혈청 내 IgG 및 IgG*의 농도를 설명하는 ODE는 도 6에 나타나 있다.

[0132] · 혈청 내 M281 PK 모델: M281 PK를 설명하기 위해 1구획 선형 배치 모델이 이용된다. 혈청 내 M281 농도를 설명하는 ODE는 도 6에 나타나 있다.

[0133] · 엔도솜 모델: 엔도솜으로 내재화 후 크로발리맵, IgG, IgG* 및 M281 항체는 FcRn에 결합하여 다시 혈청으로 재활용될 수 있다. FcRn에 결합되지 않은 항체는 엔도솜으로부터 제거된다. Ab1은 pH 의존적 재활용 기술(예: SMART-Ig Recycling®)로 설계되었으므로, 항체가 엔도솜에 내재화되면 해리 상수 KdAb1이 1000배 증가하여 Ag가 항체 복합체 Ab1Ag 및 AgAb1Ag로부터 해리된다고 가정한다([7] 참조). 따라서 엔도솜에는 자유 Ab1만 존재한다. 엔도솜 내 FcRn에 대한 결합을 설명하는 ODE는 도 7에 나타나 있다.

[0134] 모델 매개변수에 관한 정의와 설명은 표 4에 나타나 있다.

[0135] 표 4: 모델 매개변수의 정의 및 단위

표 4

매개변수	설명	단위
k_{on}^{Ab1-Ag}	Ab1-Ag 연관 속도	nM
k_{off}^{Ab1-Ag}	Ab1-Ag 해리 속도	d^{-1}
k_{in}^{Ag}	자유 Ag의 생산 속도	nmol/d
$\text{Dose}(t)$	투약 입력	nmol/kg
CL_{Ag}	자유 Ag의 청소율	L/d/kg
$CL_{e,Ab1}$	자유 Ab1의 엔도솜 내로의 청소	L/d/kg
$CL_{e,Ab1Ag}$	Ab1Ag 복합체의 엔도솜 내로의 청소	L/d/kg
$CL_{e,AgAb1Ag}$	AgAb1Ag 복합체의 엔도솜 내로의 청소	L/d/kg
$CL_{e,IgG}$	IgG의 엔도솜 내로의 청소	L/d/kg
$CL_{e,M281}$	M281의 엔도솜 내로의 청소	L/d/kg
$V_{c,Ab1}$	Ab1 및 Ag에 대한 용적 중앙 구획	L/kg
$V_{c,IgG}$	IgG에 대한 용적 중앙 구획	L/kg
$V_{c,M281}$	M281에 대한 용적 중앙 구획	L/kg
Q_{Ab1}	Ab1, Ab1Ag 및 AgAb1Ag 구획간 청소율	L/d/kg
Q_{IgG}	IgG 구획간 청소율	L/d/kg
$V_{p,Ab1}$	자유 Ab1에 대한 용적 주변 구획	L/kg
$V_{p,Ab1Ag}$	Ab1Ag에 대한 용적 주변 구획	L/kg
$V_{p,AgAb1Ag}$	AgAb1Ag에 대한 용적 주변 구획	L/kg
$V_{p,IgG}$	IgG에 대한 용적 주변 구획	L/kg
$V_{p,M281}$	M281에 대한 용적 주변 구획	L/kg
$[FcRn]_{e, \text{total}}$	엔도솜 내 FcRn의 총 수	nM
V_e	용적 엔도솜	L/kg
$k_{on}^{Ab1-FcRn}$	Ab1-FcRn 연관 속도	nM
$k_{off}^{Ab1-FcRn}$	Ab1-FcRn 해리 속도	d^{-1}
$k_{on}^{IgG-FcRn}$	IgG-FcRn 연관 속도	nM
$k_{off}^{IgG-FcRn}$	IgG-FcRn 해리 속도	d^{-1}
$k_{on}^{M281-FcRn}$	M281-FcRn 연관 속도	nM
$k_{off}^{M281-FcRn}$	M281-FcRn 해리 속도	d^{-1}
$CL_{e,Ab1 \text{ recy}}$	엔도솜 내 Ab1-FcRn 복합체로부터 Ab1의 혈장 내로의 재활용을 설명하는 청소	L/d/kg
$CL_{e,IgG \text{ recy}}$	엔도솜 내 IgG-FcRn 복합체로부터 IgG의 혈장 내로의 재활용을 설명하는 청소	L/d/kg
$CL_{e,M281 \text{ recy}}$	엔도솜 내 M281-FcRn 복합체로부터 M281의 혈장 내로의 재활용을 설명하는 청소	L/d/kg

[0136]

[0137] 결합 상수 $k_{onAb1-Ag}$ 및 $k_{offAb1-Ag}$ 는 Ab1 항체의 한쪽 팔과 Ag의 결합을 설명한다. 따라서 이용 가능한 두 개

의 자유 Fab 팔이 있는 자유 항체는 하나의 팔이 이미 하나의 Ag에 결합된 항체보다 자유 Ag에 결합할 확률이 2배 더 높다. 이는 도 5의 자유 Ab1 결합 방정식에서 $2k_{on}Ab1-Ag$ 로 모델 방정식에 반영된다. 마찬가지로 두 개의 Ag에 결합된 항체는 단지 하나의 Ag에만 결합된 항체보다 Ag 분자를 잃을 확률이 2배 더 높다. 이는 해리 속도에서 2의 인자(즉, 도 5의 $2k_{off}Ab1$)로, 항체에 결합된 2개의 Ag(즉, $AgAb1Ag$)의 해리를 설명하는 방정식에 반영된다.

[0138] Ab1에 대한 엔도솜 내재화 및 FcRn 재활용을 설명하기 위해, 도 8에 도시된 대로 혈청 내 Ab1에 대한 ODE 방정식에 음수 기호를 갖는 $CLe, Ab1$ 이라는 청소율 항이 추가된다. 도 9에 표시된 대로 엔도솜 내 자유 Ab1을 설명하는 방정식에서 동일한 항이 양수 기호로 나타난다(그리고 혈청 Vc 와 엔도솜 Ve 사이의 상이한 분포 용적에 대한 조정 후). FcRn에 결합한 후, Ab1은 $CLe, Ab1\ recy$ 라는 청소율 항을 통해 혈청으로 다시 재활용되는데, 이는 엔도솜 내 도 9의 Ab1-FcRn 복합체에 대한 ODE 방정식에서 음수 기호로 나타나고 도 8의 Ab1에 대한 혈청 방정식에서 양수 기호로 나타난다. 엔도솜에서 FcRn에 결합되지 않은 Ab1 항체는 도 9에서 $ke, Ab1$ 이라는 항으로 제거된다.

[0139] 도 7에 도시된 바와 같이 IgG, IgG* 및 M281의 내재화 및 재활용을 설명하기 위해 유사한 매개변수 및 방정식이 모델에 도입되었다.

[0140] b) 모델 가정 요약

[0141] 이 모델의 주요 가설은 다음과 같다:

[0142] • Ab1 항체의 두 번째 팔이 유리되어 있거나 이미 다른 Ag 단백질에 결합된 경우 Ab1에 대한 Ag의 결합 속도($k_{on}Ab1-Ag$ 및 $k_{off}Ab1-Ag$)는 동일하다.

[0143] • $k_{off}Ab1$ 은 이 상수의 시험관내 표면 플라즈몬 공명(SPR) 추정치가 생체내 상황을 반영한다고 가정하여, 각 개체에 대해 고정 값으로 설정되었다.

[0144] • Ag와 Ab1의 결합은 중앙 구획에서만 발생한다(주변 조직에서는 결합이 없음).

[0145] • 내인성 Ag의 생산 속도($k_{in}Ag$) 및 제거 속도($CLAg$)는 시간이 지나도 일정하다.

[0146] • 엔도솜으로의 청소 과정은 선형이며 포화되지 않는다.

[0147] • pH 의존적 재활용 기술 SMART-Ig Recycling®으로 인해 엔도솜에서 Ab1이 Ag에 결합되지 않는다고 가정하므로, 자유 Ab1 항체만 재활용된다(즉, $Ab1Ag$ 및 $AgAb1Ag$ 는 Ab1로 재활용된다).

[0148] • 총 [FcRn]합계 농도는 시간이 지나도 일정한 것으로 가정된다.

[0149] • 엔도솜으로부터 혈청으로의 FcRn 재활용 과정은 선형이며 포화되지 않는 것으로 가정된다(FcRn에 결합한 후).

[0150] • 알부민은 IgG와 다른 FcRn 에피토프에 결합하므로, 알부민은 IgG 항체의 FcRn 재활용 포화 과정에 관여하지 않는 것으로 간주된다.

[0151] • 자유 Ab1, IgG, IgG* 및 M281만이 엔도솜으로부터 청소된다(즉, FcRn에 결합된 모든 분자는 다시 혈청으로 재활용된다).

[0152] • 우리는 Ab1, IgG, IgG* 및 M281에 대해 엔도솜에서 동일한 제거 상수를 가정한다, 즉 $ke\ Ab1 = ke\ IgG = ke\ M281$

[0153] • 우리는 신체로부터 항체 제거가 엔도솜에서만 일어난다고 가정한다.

[0154] 따라서 다른 제거 상수를 추가해야 하는 다른 병렬 과정은 고려되지 않다.

[0155] 실시예 4: 시뮬레이션 및 민감도 분석

[0156] 4.1 기본 사례 시뮬레이션

[0157] 크로발리맵을 단독으로 투여받거나 IVIg와 공동 투여(두 치료 모두 동일자에 시작)받는 환자에 대한 시뮬레이션은 다음 요법을 이용하여 수행되었다:

[0158] • 크로발리맵: 100 kg 미만 환자의 경우 1일 차에 1000 mg IV, 100 kg을 초과하는 환자의 경우 1500 mg IV 후 2일, 8일, 15일, 22일 차에 340 mg SC

- [0159] · IVIg: 1일, 2일, 3일, 4일, 5일 차에 매일 400 mg/kg
- [0160] · 시뮬레이션은 모델 보정에 포함된 COMPOSER 연구의 33명의 개체로부터 얻은 EBE를 이용하여 수행되었다. 방사성표지 IVIg 및 M281 연구의 개체에 대한 EBE는 C5 억제에 대한 정보가 포함되어 있지 않기 때문에 시뮬레이션에 이용되지 않았다.
- [0161] · 각 개체에 대해 C5 기준선 농도는 70 ug/mL, IgG 기준선 농도는 1g/dL로 가정되었다.
- [0162] · 이러한 시뮬레이션의 주요 결과는 다음에 대한 중앙값 및 최소/최대 시간 과정 프로파일 값이다:
- [0163] · 총 Ab1 약물 농도(uM 단위)
- [0164] · 총 IgG 농도(uM 단위)
- [0165] · 자유 Ab1(uM 단위)
- [0166] · 자유 Ab1 파라토프 농도(uM 단위), 즉 Ag에 결합하는 데 이용할 수 있는 자유 Ab1 팔의 수. 이 양은 $2 \times [Ab1] + [Ab1Ag]$ 의 합으로 제공된다.
- [0167] 또한, 자유 FcRn, 자유 IgG, 자유 크로발리맵 및 복합체 FcRn-크로발리맵, FcRn-IgG에 대한 엔도솜 시간 경과 프로필이 부록에 제공된다.
- [0168] 크로발리맵 단독 투여와 IVIg를 병용한 크로발리맵 사이의 시뮬레이션을 비교하는 데 이용된 주요 측정항목은 최저점(크로발리맵 투여 시)의 중앙값 PK 농도의 최대 감소 및 완전한 C5 억제 기간이다.
- [0169] **4.2 민감도 분석**
- [0170] 기본 사례 시뮬레이션의 견고성을 평가하기 위해, 다음 시나리오를 이용하여 FcRn 재활용을 포화시키기 위한 역치를 낮추기 위해 민감도 분석을 수행하였다:
- [0171] · 엔도솜 내 FcRn 수용체의 농도를 2로 나눔
- [0172] · 엔도솜의 용적에 10을 곱함
- [0173] · 기준선 IgG 농도에 2를 곱함
- [0174] 또한 GBS는 급성 질환이므로 C5 수준의 개인차는 알려져 있지 않다; 그런 다음, 이 민감도 분석에서는 기준선 C5 농도가 70 ug/mL에서 140 ug/mL로 증가한다고 가정하는 시뮬레이션이 수행되었다.
- [0175] 모든 시뮬레이션은 실시예 4.1에 기술된 동일한 투약 요법, 동일한 33명의 환자를 나타내는 동일한 매개변수 세트를 이용하여 수행되었다. 또한 IVIg 공동 투여 여부에 따른 민감도 분석을 비교하기 위해 동일한 측정항목이 이용되었다.
- [0176] **실시예 5: 결과**
- [0177] **5.1 모델링**
- [0178] Ag(즉, C5)와 Ab1(즉, 크로발리맵)의 결합 및 엔도솜 내 IgG와의 경쟁을 설명하는 모델(도 4 참조)은 COMPOSER 파트 1에서 15명의 건강한 지원자, COMPOSER 파트 2 및 4에서 각각 10명 및 8명의 미경험 PNH 환자로부터의 데이터, 그리고 실시예 2에 기술된 방사성표지 IgG* 및 M281 데이터를 이용하여 보정되었다. 총 Ab1, 총 Ag, 자유 Ag에 대해 COMPOSER 파트 1, 2 및 4에서 이용 가능한 샘플 수는 표 1에 나타나 있다.
- [0179] 모델의 엔도솜 부분 도입으로 인한 추정의 불확실성을 줄이기 위해, 중앙 분포 용적, Ab1 및 Ag와의 복합체의 용적 및 구획간 청소율, Ag 생산 및 청소율에 대한 개체군 매개변수가 엔도솜 모델 없이 획득되고 [10]에 설명되어 있는 값으로 고정되었다. 이들 값은 표 5에 보고되어 있다.
- [0180] 모델 보정으로 부터 얻은 개체군 매개변수 값은 표 6에 보고되어 있다.
- [0181] 도 10, 도 11, 도 12, 도 13에 보고된 개별 적합도 플롯은 COMPOSER 연구의 총 [Ab1], 총 [Ag] 및 자유 [Ag]에 대한 농도 시간 경과가 모델에 의해 적절하게 설명된다는 것을 보여준다.
- [0182] 도 14의 개별 적합도 플롯은 모델이 상단 패널의 혈청 내 용량 정규화 방사성표지 IgG* 및 하단 패널의 전신 방사능을 적절하게 설명했음을 보여준다.
- [0183] 유사하게, 도 15는 M281 PK 및 기준선 정규화 내인성 IgG 농도에 대한 이의 영향이 SAD 및 MAD 연구의 각 부문

에 대해 모델에 의해 적절하게 설명된다는 것을 보여준다.

표 5 엔도솜이 없는 모델에서 획득되고 [10]에 보고되었으며 엔도솜 모델에서 고정된 모델 개체군 매개변수 추정치

표 5

매개변수	단위	중앙값 (RSE %)	개체간 변동성 (RSE %)
고정 효과와 무작위 효과			
k_{asc}	1/일	0.114	CV=113%
k_{in}^{Ab}	nM/일	232	CV=22.5%
CL_{Ag}	L/일/kg	0.0166	CV=22.8%
$K_d^{Ab1Ag} = k_{off}^{Ab1Ag} / k_{on}^{Ab1Ag}$	nM	0.0236	CV=25.1%
k_{off}^{Ab1Ag}	1/일	18.8 ^a	-
V_c	L/kg	0.0428	CV=20.2%
Vp_{Ab1}	L/kg	0.0807	CV=55.2%
Vp_{Ab1Ag}	L/kg	0.0065	CV=71.1%
Q_{Ab1}	L/일/kg	0.0244	CV=157%
공변량 효과			
청소율에 대한 WT의 효과	-	-0.25 ^b	-

모델 매개변수는 표 4에 정의되어 있다, RSE = 추정치의 상대 표준 오차, CV = 변동 계수, OFV = 목적 함수 값, AIC: 아카이케 정보 기준, BIC: 베이지안 정보 기준 WT = 체중, a = 가법 오차, b = 비례 오차 SD. 청소율에 대한 WT의 효과는 다음 매개변수에 적용되었다: CL_{Ag} 및 Q_{Ab1} .

^a 무작위 효과가 없는 고정 값

표 6 모델 개체군 매개변수 추정치

표 6

매개변수	단위	중앙값 (RSE %)	개체간 변동성 (RSE %)
고정 효과와 무작위 효과			
CL _e , Ab1	L/일 /kg	0.00696 (76%)	CV=211% (32%)
CL _e , Ab1Ag = CL _e , AgAb1Ag	L/일 /kg	0.0103 (7%)	CV=28.4% (20%)
CL _e , IgG	L/일 /kg	0.0079 (100%)	CV=82% (42%)
CL _e , M281	L/일 /kg	0.0198 (17%)	CV=36.3% (36%)
V _c IgG	L/kg	0.0227 (101%)	CV=102% (31%)
V _c M281	L/kg	0.0503 (5%)	CV=6.7% (61%)
V _p IgG	L/kg	0.367 (141%)	CV=424% (26%)
Q IgG	L/일 /kg	0.00259 (104%)	CV=109% (35%)
[FcRn] _{총계}	nM	4.23e+4 (65%)	CV=55.3% (113%)
V _e	L/kg	0.00204 (109%)	CV=213% (26%)
CL _e , Ab1 recy	L/일 /kg	0.0132 (125%)	CV=82.5% (229%)
CL _e , IgG recy	L/일 /kg	0.0725 (120%)	CV=88.8% (76%)
CL _e , M281 recy	L/일 /kg	1.15e-115 (NaN)	CV=9080% (NaN)
k _e Ab1 = k _e IgG = k _e M281	1/일	90.2 (86%)	CV=150% (38%)
공변량 효과			
청소율에 대한 WT의 효과	-	-0.25 ^b	-
오차 모델			
[Ab1] _{원계} : a (가법)	%	2.2e-16 (14%)	-
[Ab1] _{원계} : b (비례)	%	20.5 (3%)	-
[Ag] _{원계} : b (비례)	%	24 (3%)	-
[Ag]: a (가법)	%	0.112 (30%)	-
[Ag]: b (비례)	%	27.5 (4%)	-
[IgG] _{원계} : a (가법)	%	2.4e-6 (1.67e+5%)	-
[IgG] _{원계} : b (비례)	%	5.9 (24%)	-
[IgG] _{총 변이성} : a (가법)	%	0.0028 (78%)	-
[IgG] _{총 변이성} : b (비례)	%	0.52 (57%)	-
[M281]: a (가법)	%	70.8 (25%)	-
[M281]: b (비례)	%	3.5 (47%)	-
M281에 대한 [IgG]: a (가법)	%	4.5 (20.5%)	-
M281에 대한 [IgG]: b (비례)	%	5.04e-5 (2.87e+4%)	-
OFV: 22781, AIC: 22871, BIC: 23083, 실행 명칭: RUN1_R2019_27APR20_wM281			

[0189]

[0190]

모델 매개변수는 표 4에 정의되어 있다. RSE = 추정치의 상대 표준 오차, CV = 변동 계수, OFV = 목적 함수 값, AIC: 아카이케 정보 기준, BIC: 베이지안 정보 기준 WT = 체중, a = 가법 오차, b = 비례 오차 SD. 청소율에 대한 WT의 효과는 다음 매개변수에 적용되었다: CL_e, Ab1, CL_e, Ab1Ag, CL_e, AgAb1Ag, CL_e, IgG, CL_e, M281, Q IgG, CL_e, Ab1 recy, CL_e, IgG recy, CL_e, M281 rec.

[0191]

실시예 6: 시뮬레이션 및 민감도 분석

[0192]

6.1 기본 사례 시뮬레이션

[0193]

모델 보정에 이용된 COMPOSER 연구의 33명 개체에 대한 개별 매개변수 추정치(즉, EBE)를 이용하여 시뮬레이션을 수행하였다.

[0194]

크로발리맵만 제공받거나 IVIg와 함께 크로발리맵을 제공받는 개체에 대한 시뮬레이션 결과가 도 16에 도시되어 있으며 여기서 시간 0은 치료가 시작된 1일 차에 해당한다.

[0195]

혈청 및 엔도솜 내 크로발리맵 및 IgG 농도에 대한 중앙값 및 최소/최대 시뮬레이션 프로파일은 부록 1의 도 21에 나타나 있다. 크로발리맵만 제공받거나 크로발리맵과 IVIg를 모두 제공받는 개체에 대한 33개의 개별 프로파일은 각각 도 22 및 도 23에 나타나 있다.

[0196]

FcRn 재활용에 대해 경쟁하기 때문에 GBS에서 권장 용량으로 IVIg와 공동 투여될 때 크로발리맵의 혈청 농도 감소가 관찰된다. IVIg 존재 시 크로발리맵 중앙값 최저점 농도가 8일 차에 19% 감소하였다.

[0197]

시뮬레이션된 시간 동안 중앙값 크로발리맵 농도는 약 100 ug/mL 역치 농도보다 높게 유지되며, 이는 완전한 C5 활성화 억제를 달성하기 위한 기준으로 이용되는 값이다. 완전한 억제가 관찰되는 예상 자유 C5 프로파일을 보면 완전한 억제가 확인된다. 또한, 크로발리맵 자유 파라토프의 최솟값은 항상 0보다 높게 유지되며, 이는 72일의 기간에 걸쳐 자유 C5 분자를 포획하기 위한 크로발리맵 결합 예비값이 항상 있음을 나타낸다.

[0198] **6.2 민감도 분석**

[0199] 모델에서 만들어진 가정의 견고성을 평가하기 위해, FcRn 재활용의 효율에 영향을 미치는 모델 매개변수에 대한 민감도 분석을 수행하였다. 또한 GBS는 급성 질환이므로, C5 수준의 개인차는 알려져 있지 않다; 그런 다음, 기준선 C5 농도의 증가를 가정하는 시뮬레이션이 수행되었다.

[0200] 이 분석은 크로발리맵 PK의 변화에 의해 유발된 C5 억제 감소 측면에서 잠재적인 "최악의 시나리오"를 나타낸다. 다음 모델 매개변수는 다음과 같이 의도적으로 하나씩 수정되었다:

[0201] 1. 엔도솜 내 FcRn의 총 농도 [FcRn]합계를 2의 인자로 나눈다. 2. 엔도솜 V_e 의 용적에 10의 인자를 곱한다.

[0202] 3. 내인성 IgG의 생산 속도가 2의 인자로 증가하여 IgG의 기준선 농도가 2 g/dL 값으로 두 배 증가한다.

[0203] 4. 기준선의 C5 농도가 70 ug/mL에서 140 ug/mL로 2의 인자로 증가하였다.

[0204] 1번 민감도 분석의 결과는 도 17에 도시되어 있다. 크로발리맵의 PK에 대한 IVIg의 영향은 엔도솜 내 FcRn 농도 [FcRn]합계를 2의 인자로 나눌 때 더 높고; 이 시나리오에서 크로발리맵 중앙값 농도는 IVIg 존재 시 최저점에서 8일 차에 27% 감소한다. 주목할 점은 기본 사례 시뮬레이션에서 이러한 감소는 약 19%였다는 것이다. 40일 동안 중앙값 프로파일은 100 ug/ml 역치보다 높게 유지되었으며 크로발리맵이 없는 파라토프의 최솟값은 항상 엄격하게 양수로 유지되어 완전한 C5 억제를 보장한다.

[0205] 도 18의 2번 민감도 분석의 결과는 10의 인자로 엔도솜 용적 증가가 크로발리맵의 PK 프로파일을 변화시킨다는 것을 입증한다. 그러나 IVIg 공동 투여 여부에 관계없이 크로발리맵 중앙값 농도에는 차이가 관찰되지 않는다.

[0206] 3번 분석에서, 도 19에 도시된 바와 같이 2의 인자로 IgG의 기준선 내인성 수준 증가(1 g/dL에서 2 g/dL로)는 8일 차에 중앙값 크로발리맵 농도의 22% 감소를 유발한다; 그러나 크로발리맵이 없는 파라토프의 값은 40일 동안 항상 엄격하게 양수이다. 주목할 점은 기본 사례 시뮬레이션에서 이러한 감소는 약 19%였다는 것이다.

[0207] 마지막으로 민감도 분석 4번에서는 기준선 C5 농도의 2배 증가(140 ug/mL)를 가정한 시뮬레이션이 수행되었으며 결과는 도 20에 제공되어 있다. 크로발리맵 중앙값 최저점 농도는 8일 차에 22% 감소하였다.

[0208] 이들 민감도 분석은 제안된 크로발리맵 투약 전략이 FcRn에 의한 크로발리맵의 재활용을 유도하는 일부 주요 매개변수에 대한 불확실성을 고려할 때에도 중앙값 PK 프로파일을 기준으로 적어도 40일의 기간 동안 C5의 적절한 억제를 제공할 것으로 예상된다는 것을 입증한다.

[0209] **실시예 7 토론**

[0210] [10]에 보고된 이전에 개발된 크로발리맵 모델은 IVIg를 공동 투여할 때 FcRn 재활용의 포화를 설명하기 위해 확장되었다. 모델의 주요 가정은 항체가 FcRn에 결합하지 않는 경우 항체 제거가 엔도솜에서만 발생한다는 것이다(일반적으로 문헌[9]에서 가정된 바와 같이). 따라서, 항체의 반감기는 항체가 엔도솜 내 FcRn 수용체에 결합하여 재활용될 수 있는 정도에 따라 결정된다. 따라서, FcRn 수용체의 농도 및 엔도솜의 용적은 FcRn 재활용이 포화되어 크로발리맵 혈청 농도에 영향을 미칠 때를 정량화하기 위해 추정되는 주요 매개변수이다. 본 데이터 세트에 M281 PK/PD 프로파일을 추가하면, FcRn에 결합하는 M281이 도 3에 도시된 바와 같이 엔도솜으로부터 혈청으로의 IgG 재활용을 명확하게 포화시키므로 이들 두 매개변수를 추정하는 데 필요한 정보가 제공되었다. 표 6에 보고된 엔도솜 내 FcRn 수용체 농도에 대한 개체군 추정치 [FcRn]합계=42.3 uM은 Kendrik의 간행물[12]에 보고된 값 41.2 uM(즉, [FcRn]합계= $R_{tot}/v_3=14 \text{ umol}/0.34\text{L}$)와 일치한다. 그러나 엔도솜 $V_e = 0.14 \text{ L}$ (체중 70kg 가정)의 추정 용적은 동일한 간행물에 보고된 것(즉, $v_3=0.34 \text{ L}$)보다 2.4 더 낮으며, 이는 이 매개변수를 추정하기 위해 M281 데이터를 이용하도록 동기를 부여한다.

[0211] 보정 후, 모델은 도 14의 IVIg의 PK 및 도 10, 도 11, 도 12 및 도 13에 표시된 대로 C5 억제에 대한 크로발리맵의 PK/PD에 대한 적절한 적합도를 제공하였다. 그러나 도 10, 도 11, 도 12 및 도 13의 두 번째 행에서 볼 수 있듯이 총 [Ag]의 변동성 부분은 개별 수준에서 포착할 수 없었다. Ag의 생산 속도(즉, kin_{Ag})가 모델에서 시간이 지나도 일정한 것으로 가정되므로, 모델에는 총 Ag의 변동을 일치시키는 기능이 없다. 이는 특히 일정한 예측 총 Ag 농도(즉, 수평 녹색 선)를 갖는 위약을 제공받은 6명의 건강한 지원자(즉, 개체 11002, 11003, 11006, 11010, 11012, 11015)에 대해 도 10 및 도 11에서 강조 표시되며, 측정된 총 Ag는 300nM 범위 내에서 다양하다.

[0212] 개체군 수준에서 매개변수는 일반적으로 IgG 및 M281에 대한 제한된 개별 데이터로 인해 표 6에 제공된 것처럼

정확도가 불량(즉, 50%를 초과하는 RSE)한 것으로 추정되었다.

- [0213] 이러한 조사 결과는 모델링 구축 과정 동안 FcRn 재활용 과정을 설명하는 매개변수에 대한 추정 불확실성을 줄이기 위해 혈청 내 크로발리맵 및 C5의 PK/PD를 설명하는 모델 매개변수를 표 5에 제공된 개체군 값으로 고정한 이유를 정당화하였다. 표 5의 값은 엔도솜에서 일어나는 과정을 명시적으로 설명하지 않는 [10]에 제시된 모델을 이용하여 얻은 것이었다.
- [0214] 개체군 매개변수 추정치에 대한 불확실성을 전파하지 않기 위해, 개별 EBE 매개변수를 이용한 시뮬레이션만 수행되었다. 이러한 EBE는 COMPOSER 임상 연구에서 크로발리맵을 제공받는 33명의 개체에 대해 얻은 것이었다. 방사성표지 IVIg 및 M281 연구로부터의 개체에 대해 얻은 EBE 매개변수는 크로발리맵의 PK/PD에 대한 정보를 전달하지 않기 때문에 시뮬레이션에 이용되지 않았다.
- [0215] 시뮬레이션에 따르면 선택된 크로발리맵 투약 요법(100 kg 미만 환자의 경우 1일 차에 1000 mg IV, 100 kg을 초과하는 환자의 경우 1500 mg IV 후 2일, 8일, 15일, 22일 차에 340 mg SC)은, 연속 5일 동안 400 mg/kg 용량으로 IVIg와 공동 투여 시 100 ug/mL 기준 역치(완전한 C5 억제제를 위한)를 초과하는 중앙값 크로발리맵 PK 프로필을 제공하는 것으로 나타났다. IVIg 공동 투여의 최대 효과는 8일 차에 나타나며, 중앙값 혈청 크로발리맵 농도가 19% 감소한다. 도 23의 개별 프로파일에서 볼 수 있듯이 자유 파라토프 수준은 예측의 최솟값(소수의 개체에 해당)을 고려하더라도 72일 기간 동안 항상 엄격하게 양수로 유지된다.
- [0216] 민감도 분석은 FcRn 수용체 농도를 2의 인자로 감소시키고 엔도솜 용적을 10의 인자로 증가시키며 IgG의 기준선 수준을 2의 인자로 증가시키는 영향을 평가함으로써 결과의 견고성을 입증하였다. 이러한 모든 경우에, 중앙값 크로발리맵 혈청 농도는 40일 동안 100 ug/mL보다 높게 유지되고, 자유 파라토프의 최솟값은 40일 동안 엄격하게 양수로 유지된다.
- [0217] C5 기준선이 70 ug/mL에서 140 ug/mL로 증가하는 것은 8일 차의 중앙값 혈청 크로발리맵 농도 감소가 19%에서 22%로 증가함에 따라 중앙값 PK 수준에 약간의 영향을 미쳤다. 이러한 증가는 자유 크로발리맵(즉, $CL_e, Ab1=0.00696 \text{ L/일/kg}$ 및 $CL_e, Ab1Ag=CL_e, AgAb1Ag=0.0103 \text{ L/일/kg}$)과 비교하여 크로발리맵-C5 복합체의 더 빠른 엔도솜 내재화에 의해 주도되며, 그 결과 크로발리맵의 전반적으로 더 빠른 제거가 가능하다.
- [0218] 따라서 선택된 크로발리맵 투약 요법은 IVIg 공동 투여에도 불구하고 28일 동안 지속적인 완전한 C5 억제를 유지하는 치료 목표를 포괄할 것으로 예상된다.
- [0219] **실시예 8 요약/결론**
- [0220] 두 가지 치료를 동시에 받은 개체에서 크로발리맵의 PK 및 PD 프로필에 대한 IVIg 주입의 영향을 기계적 수학 모델을 이용하여 조사하였다. 이 PK/PD 모델은 크로발리맵과 C5의 결합을 설명하고 자유 C5 및 자유 크로발리맵 파라토프(C5 분자에 결합하는 데 이용할 수 있는 자유 크로발리맵 부위의 예비량을 정량화함)의 시간 경과에 따른 농도를 예측한다.
- [0221] 이 모델에는 또한 혈청 내 내인성 IgG의 PK 모델뿐만 아니라 엔도솜에서 FcRn 수용체에 결합하기 위한 IgG와 크로발리맵의 경쟁도 포함된다. 모델의 이 부분을 통해 IVIg의 권장 치료 용량이 크로발리맵 PK 농도에 미치는 영향을 정량화할 수 있다. 모델에는 FcRn 수용체의 농도 및 엔도솜의 용적을 추정하는 데 이용되는 M281 항-FcRn 항체 PK 및 PD에 대한 설명도 포함된다.
- [0222] 개체군 접근법을 이용하여 크로발리맵 PK/PD 모델, IVIg PK 모델 및 M281 PK/PD 모델을 동시에 보정하였다. 33명의 건강한 지원자 및 미경험 PNH 환자의 크로발리맵 COMPOSER 데이터, 6명의 개체에 대한 문헌[12]의 방사성표지 IgG 데이터, M281 단일클론 항-FcRn 항체에 대해 공개된 PK/PD SAD 및 MAD 데이터[13,14]를 포함하는 통합 데이터세트가 모델 보정을 위해 구축되고 이용되었다.
- [0223] 그런 다음, 임상 연구 COMPOSER의 33명 개체로부터 얻은 개별 매개변수 추정치를 이용하여 IVIg 공동 투여가 크로발리맵의 PK 및 PD 프로필에 미치는 영향을 정량화하기 위해 시뮬레이션 및 민감도 분석을 수행하였다. 이러한 데이터는 보정 데이터세트에 포함되었다.
- [0224] 이 시뮬레이션에서는 크로발리맵 및 IVIg에 대해 다음 용량 및 투약 요법이 이용되었다:
- [0225] • 크로발리맵: 100 kg 미만 환자의 경우 1일 차에 1000 mg IV, 100 kg을 초과하는 환자의 경우 1500 mg IV 후 2일, 8일, 15일, 22일 차에 340 mg SC
- [0226] • IVIg: 1일, 2일, 3일, 4일, 5일 차에 매일 400 mg/kg

- [0227] IVIg 용량 및 투약 요법은 급성 GBS의 표준 치료(연속 5일 동안 400 mg/kg QD)를 기반으로 한다.
- [0228] 이 모델링 및 시뮬레이션 분석의 주요 결론은 다음과 같다:
- [0229]
 - IVIg를 동시에 제공받은 경우 중양값 크로발리맵 혈청 농도의 예상 최대 감소율은 8일 차에 19%였다.
- [0230]
 - 크로발리맵 중양값 혈청 농도는 완전한 C5 활성을 제공할 것으로 예상되는 기준 역치인 약 100 ug/mL보다 높게 72일 동안 유지된다. 이 기간은 BN43118 연구의 예상 목표 치료 기간인 28일을 포함한다.
- [0231]
 - 자유 파라토프의 수준은 항상 엄격하게 양수로 유지되며, 이는 항상 크로발리맵 결합 예비기 이용 가능성을 나타낸다.
- [0232]
 - 민감도 분석을 통해 FcRn 수용체의 농도, IgG 및 C5의 기준선 수준, 엔도솜의 용적과 같은 모델 매개변수가 FcRn에 의한 크로발리맵의 재활용을 감소시키는 방향으로 변경되는 경우에도 완전한 C5 억제에 40일 동안 유지되는 것으로 나타났다.
- [0233] 전반적으로, 시뮬레이션 결과 및 민감도 분석에 따르면 선택된 크로발리맵 투약 요법은 적어도 40일 동안 완전한 C5 억제를 제공한다.
- [0234] 요약하면, 제시된 모델링 접근법은 FcRn 재활용에 대한 IVIg와 크로발리맵의 상호작용을 이해하고 크로발리맵 PK 수준, 크로발리맵 자유 결합 부위 및 자유 C5에 대한 IVIg의 영향을 시뮬레이션을 통해 정량화하는 도구를 제공한다.
- [0235] 본 연구 결과에 따르면, 임상 연구 BN43118에서 시험하기 위해 다음의 투약 요법이 선택된다.
- [0236]
 - 크로발리맵: 100 kg 미만 환자의 경우 1일 차에 1000 mg IV, 100 kg을 초과하는 환자의 경우 1500 mg IV 후 2일, 8일, 15일, 22일 차에 340 mg SC
- [0237] 그러나 선택된 용량이 완전한 C5 억제를 달성하는 데 적절하도록 보장하기 위해, BN43118 연구에서 용량 확인 단계가 계획되어 있다; 10명의 GBS 개체로부터 얻은 실제 PK 데이터를 평가하여 선택된 용량의 적절성을 확인할 것이다.

[0238] 약어 용어집

Abl	크로발리맵
Ag	C5
AIC	아카이케 정보 기준
AUC	혈청 농도 시간 곡선 아래 면적
BIC	베이지안 정보 기준
BLQ	정량 한계 미만
BW	체중
C5	보체 성분 5
Cavg	캐버리지
CCOD	임상 마감일
CL	청소율
Cmax	최대 농도
Ctrough	최저점/최소 농도
CV	변동 계수
DW	증속 변수(관찰 농도)
EBE	경험적 베이지 추정치
FcRn	신생아 Fc 수용체
GBS	길랭 바레 증후군
GPI-APs	글리코실포스파티딜이노시톨(GPI) 고정 단 백질
IPRED	개별 예측값
IVIg, IVIG	정맥 면역글로불린
IWRES	개별 가중 잔차
ka	흡수 상수
kg	킬로그램
L	리터
LIA	리포솜 면역분석
LOBSS	국부적으로 가중된 산점도 평활화
LOQ	정량 한계
LRT	로그 우도비 검정
μ	마이크로
M	몰
MAC	막 공격 복합체

[0239]

MW	분자량
m2	제곱 미터
mg	밀리그램
min	분
mL	밀리리터
mol	몰
n	나노
No	숫자
NLME	비선형 혼합 효과 모델
ODE	상미분 방정식
OFV	목적 함수 값
PD	약리학
pI	등전점
PK	약동학
PK/PD	약동학/약리학
PNH	발작성 야간 헤모글로빈뇨
PRED	개체군 예측값
Q	구획간 청소율
RSE	상대 표준 오차
SAE	심각한 이상사례
SD	표준 편차
SDTM	연구 데이터 표 모델
SMART-Ig	순차적 단일클론 항체 재활용 기술
SPR	표면 플라즈몬 공명
ss	정상 상태
t1/2	반감기
U	단위
UA	평가할 수 없음
V	분포 용적
VPC	시각적 사후 예측 검사
WRES	가중 잔차
WT	무게

[0240]

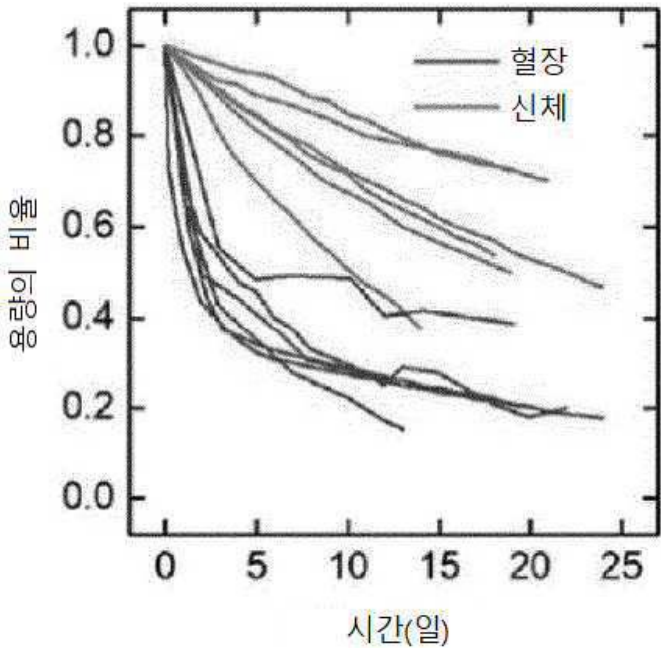
[0241] 서열:

서열 번호:	설명	서열
1	크로발리맵 중쇄	QVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQAPGKLEWV GAIPTGSGAEYKAEMAKGRVTISKDTSKNQVLTMTNMDPVDATYYCA SDAGVDVPTAMHYWGQGLTVYSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDVPFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKYDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAELRRGPK VFLPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEGYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVPSCSVLHEALHAH YTRKELSLSP*
2	크로발리맵 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSSLAWYQQKPGKAPKLLIY GASSETESGVPSRFRSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQNTKVGSSYG NTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREA KVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*
3	305L015의 중쇄 가 변 도메인 (VH)	QVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQAPGKLEWV GAIPTGSGAEYKAEMAKGRVTISKDTSKNQVLTMTNMDPVDATYYCA SDAGVDVPTAMHYWGQGLTVYSS*
4	변형된 인간 IgG1 중쇄 불변 도메인 (CH) 변이체 SG115	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDVPFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKYDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAELRRGPKVFLPPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEGYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVPSCSVLHEALHAHYTRKELSLSP*
5	305L015의 경쇄 가 변 도메인 (VL)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSSLAWYQQKPGKAPKLLIY GASSETESGVPSRFRSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQNTKVGSSYG NTFGGGTKVEIK*
6	인간 경쇄 불변 도 메인 (CL) (SK1)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC*

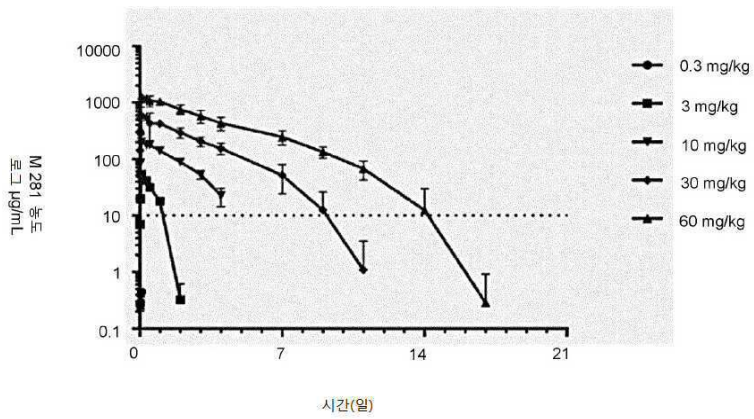
[0242]

도면

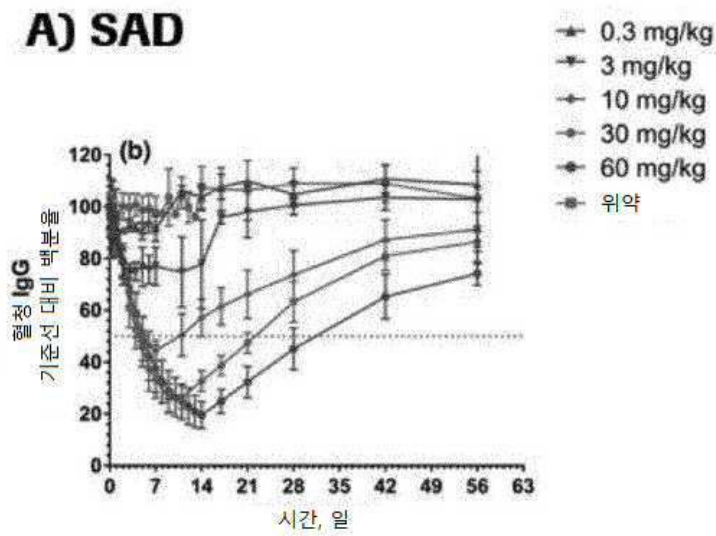
도면1



도면2

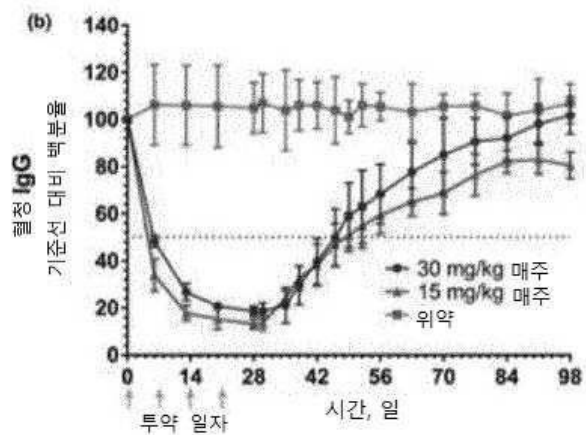


도면3a

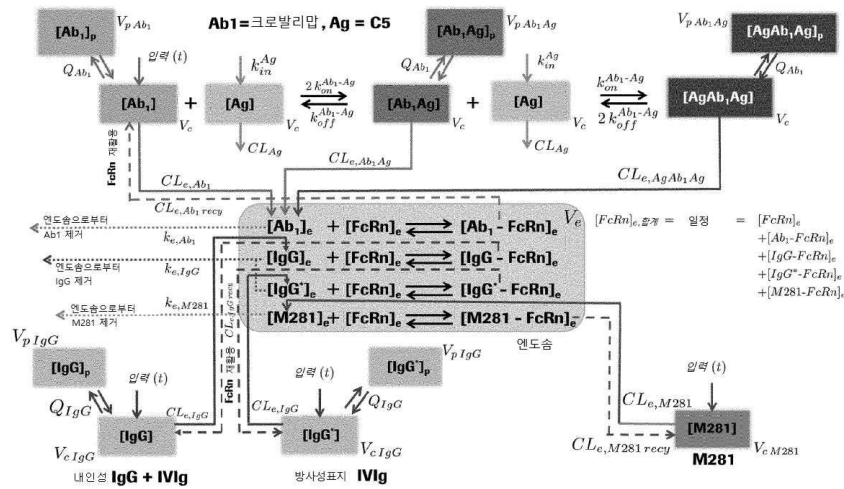


도면3b

B) MAD



도면4



도면5

$$\begin{aligned}
\frac{d[Ab_1]}{dt} &= \frac{\mathcal{G}^{\mathcal{A}B_1}(t)}{V_c} - \frac{CL_{e,Ab_1}}{V_c} [Ab_1] - 2k_{on}^{Ab_1-Ag} [Ab_1] [Ag] + k_{off}^{Ab_1-Ag} [Ab_1 Ag] - \frac{Q_{Ab_1}}{V_c} ([Ab_1] - [Ab_1]_p) \\
&\quad + \frac{CL_{e,Ab_1}^{recM}}{V_c} [Ab_1]_e \\
\frac{d[Ab_1]_p}{dt} &= \frac{Q_{Ab_1}}{V_p Ab_1} ([Ab_1] - [Ab_1]_p) \\
\frac{d[Ag]}{dt} &= k_{in}^{Ag} - \frac{CL_{Ag}}{V_c} [Ag] - 2k_{on}^{Ab_1-Ag} [Ab_1] [Ag] + k_{off}^{Ab_1-Ag} [Ab_1 Ag] \\
&\quad - k_{on}^{Ab_1-Ag} [Ab_1 Ag] [Ag] + 2k_{Ab_1-Ag}^{Ab_1} [Ag Ab_1 Ag] \\
\frac{d[Ab_1 Ag]}{dt} &= -\frac{CL_{e,Ab_1 Ag}}{V_c} [Ab_1 Ag] + 2k_{on}^{Ab_1-Ag} [Ab_1] [Ag] - k_{off}^{Ab_1-Ag} [Ab_1 Ag] \\
&\quad - k_{on}^{Ab_1-Ag} [Ab_1 Ag] [Ag] + 2k_{off}^{Ab_1-Ag} [Ag Ab_1 Ag] - \frac{Q_{Ab_1}}{V_c} ([Ab_1 Ag] - [Ab_1 Ag]_p) \\
\frac{d[Ab_1 Ag]_p}{dt} &= \frac{Q_{Ab_1}}{V_p Ab_1 Ag} ([Ab_1 Ag] - [Ab_1 Ag]_p) \\
\frac{d[Ag Ab_1 Ag]}{dt} &= -\frac{CL_{e,Ag Ab_1 Ag}}{V_c} [Ag Ab_1 Ag] + k_{on}^{Ab_1-Ag} [Ab_1 Ag] [Ag] - 2k_{off}^{Ab_1-Ag} [Ag Ab_1 Ag] \\
&\quad - \frac{Q_{Ab_1}}{V_c} ([Ag Ab_1 Ag] - [Ag Ab_1 Ag]_p) \\
\frac{d[Ag Ab_1 Ag]_p}{dt} &= \frac{Q_{Ab_1}}{V_p Ag Ab_1 Ag} ([Ag Ab_1 Ag] - [Ag Ab_1 Ag]_p)
\end{aligned}$$

도면6

$$\begin{aligned}
\frac{d[IgG]}{dt} &= \frac{\varpi^{\text{eq}}(t)}{V_c} - \frac{CL_{e,IgG}}{V_c} [IgG] - \frac{Q_{IgG}}{V_c} ([IgG] - [IgG]_p) \\
&\quad + \frac{CL_{e,IgGrecy}}{V_c} [IgG]_e \\
\frac{d[IgG]_p}{dt} &= \frac{Q_{IgG}}{V_p IgG} ([IgG] - [IgG]_p) \\
\frac{d[IgG^*]}{dt} &= \frac{\varpi^{\text{eq}}(t)}{V_c} - \frac{CL_{e,IgG}}{V_c} [IgG^*] - \frac{Q_{IgG}}{V_c} ([IgG^*] - [IgG^*]_p) \\
&\quad + \frac{CL_{e,IgGrecy}}{V_c} [IgG^*]_e \\
\frac{d[IgG^*]_p}{dt} &= \frac{Q_{IgG}}{V_p IgG} ([IgG^*] - [IgG^*]_p) \\
\frac{d[M281]}{dt} &= \frac{\varpi^{\text{eq}}(t)}{V_c} - \frac{CL_{e,M281}}{V_c} [M281] + \frac{CL_{e,M281recy}}{V_c} [M281]_e
\end{aligned}$$

도면7

$$\begin{aligned}
 \frac{d[FcRn]_e}{dt} &= -k_{on}^{Ab1-FcRn} [FcRn]_e [Ab1]_e + k_{off}^{Ab1-FcRn} [Ab1-FcRn]_e \\
 &\quad -k_{on}^{Ab1-IgG} [FcRn]_e [IgG]_e + k_{off}^{IgG-FcRn} [IgG-FcRn]_e \\
 &\quad -k_{on}^{Ab1-IgG^*} [FcRn]_e [IgG^*]_e + k_{off}^{IgG^*-FcRn} [IgG^*-FcRn]_e \\
 &\quad -k_{on}^{Ab1-M281} [FcRn]_e [M281]_e + k_{off}^{M281-FcRn} [M281-FcRn]_e \\
 &\quad + \frac{CL_{e,Ab1-recy}}{V_e} [Ab1-FcRn]_e + \frac{CL_{e,IgG-recy}}{V_e} [IgG-FcRn]_e \\
 &\quad + \frac{CL_{e,IgG^*-recy}}{V_e} [IgG^*-FcRn]_e + \frac{CL_{e,M281-recy}}{V_e} [M281-FcRn]_e \\
 \frac{d[Ab1]_e}{dt} &= \frac{CL_{e,Ab1}}{V_e} [Ab1]_e - k_{e,Ab1} [Ab1]_e - k_{on}^{Ab1-FcRn} [FcRn]_e [Ab1]_e + k_{off}^{Ab1-FcRn} [Ab1-FcRn]_e \\
 \frac{d[Ab1-FcRn]_e}{dt} &= -\frac{CL_{e,Ab1-recy}}{V_e} [Ab1-FcRn]_e + k_{on}^{Ab1-FcRn} [FcRn]_e [Ab1]_e - k_{off}^{Ab1-FcRn} [Ab1-FcRn]_e \\
 \frac{d[IgG]_e}{dt} &= \frac{CL_{e,IgG}}{V_e} [IgG]_e - k_{e,IgG} [IgG]_e - k_{on}^{IgG-FcRn} [FcRn]_e [IgG]_e + k_{off}^{IgG-FcRn} [IgG-FcRn]_e \\
 \frac{d[IgG-FcRn]_e}{dt} &= -\frac{CL_{e,IgG-recy}}{V_e} [IgG-FcRn]_e + k_{on}^{IgG-FcRn} [FcRn]_e [IgG]_e - k_{off}^{IgG-FcRn} [IgG-FcRn]_e \\
 \frac{d[IgG^*]_e}{dt} &= \frac{CL_{e,IgG^*}}{V_e} [IgG^*]_e - k_{e,IgG^*} [IgG^*]_e - k_{on}^{IgG^*-FcRn} [FcRn]_e [IgG^*]_e + k_{off}^{IgG^*-FcRn} [IgG^*-FcRn]_e \\
 \frac{d[IgG^*-FcRn]_e}{dt} &= -\frac{CL_{e,IgG^*-recy}}{V_e} [IgG^*-FcRn]_e + k_{on}^{IgG^*-FcRn} [FcRn]_e [IgG^*]_e - k_{off}^{IgG^*-FcRn} [IgG^*-FcRn]_e \\
 \frac{d[M281]_e}{dt} &= \frac{CL_{e,M281}}{V_e} [M281]_e - k_{e,M281} [M281]_e - k_{on}^{M281-FcRn} [FcRn]_e [M281]_e + k_{off}^{M281-FcRn} [M281-FcRn]_e \\
 \frac{d[M281-FcRn]_e}{dt} &= -\frac{CL_{e,M281-recy}}{V_e} [M281-FcRn]_e + k_{on}^{M281-FcRn} [FcRn]_e [M281]_e - k_{off}^{M281-FcRn} [M281-FcRn]_e
 \end{aligned}$$

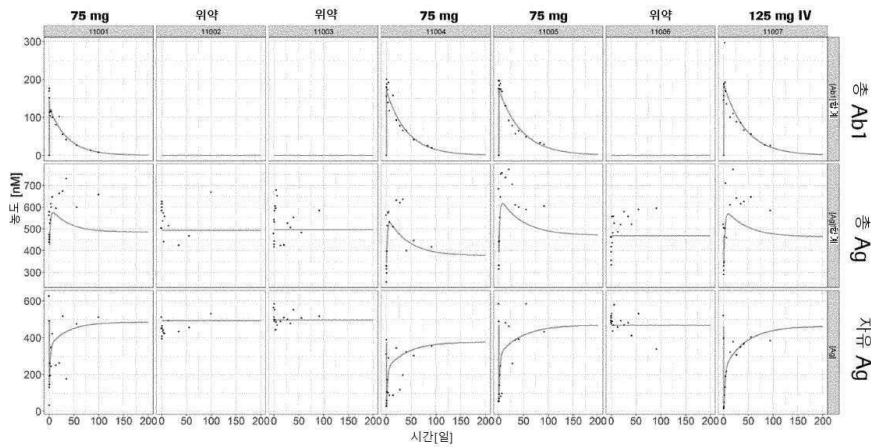
도면8

$$\frac{d[Ab1]_e}{dt} = \dots - \frac{CL_{e,Ab1}}{V_e} [Ab1]_e + \frac{CL_{e,Ab1-recy}}{V_e} [Ab1-FcRn]_e \dots$$

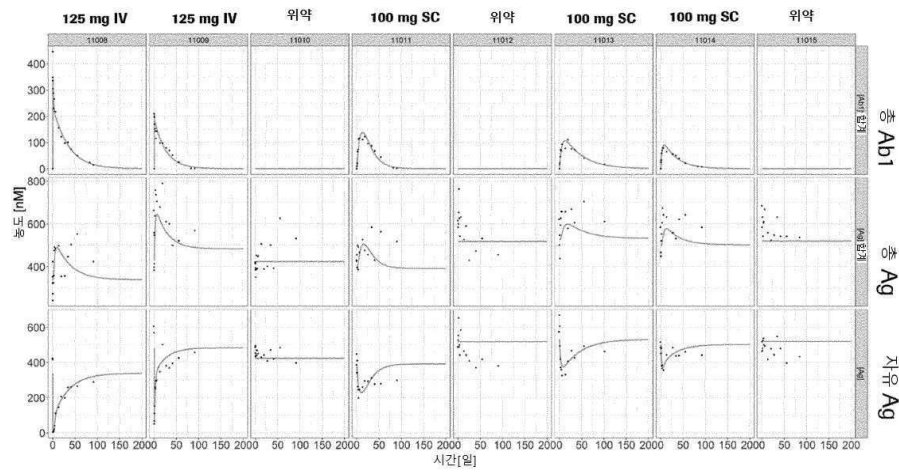
도면9

$$\begin{aligned}
 \frac{d[Ab1]_e}{dt} &= \frac{CL_{e,Ab1}}{V_e} [Ab1]_e - k_{e,Ab1} [Ab1]_e - k_{on}^{Ab1-FcRn} [FcRn]_e [Ab1]_e + k_{off}^{Ab1-FcRn} [Ab1-FcRn]_e \\
 \frac{d[Ab1-FcRn]_e}{dt} &= -\frac{CL_{e,Ab1-recy}}{V_e} [Ab1-FcRn]_e + k_{on}^{Ab1-FcRn} [FcRn]_e [Ab1]_e - k_{off}^{Ab1-FcRn} [Ab1-FcRn]_e
 \end{aligned}$$

도면10

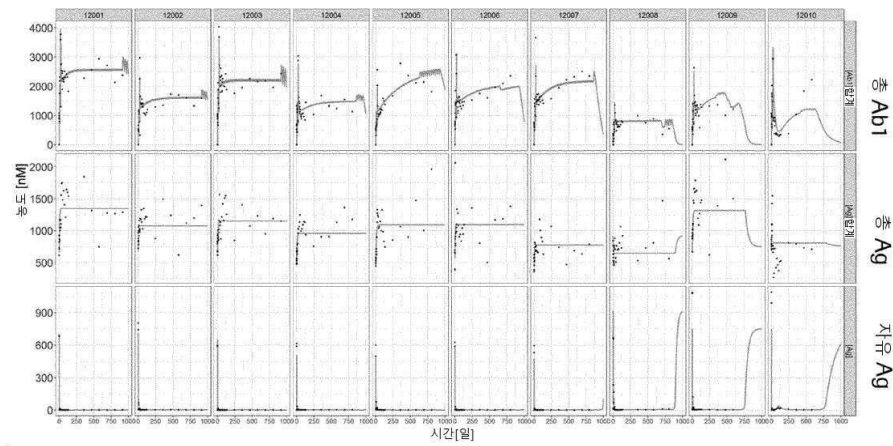


도면11



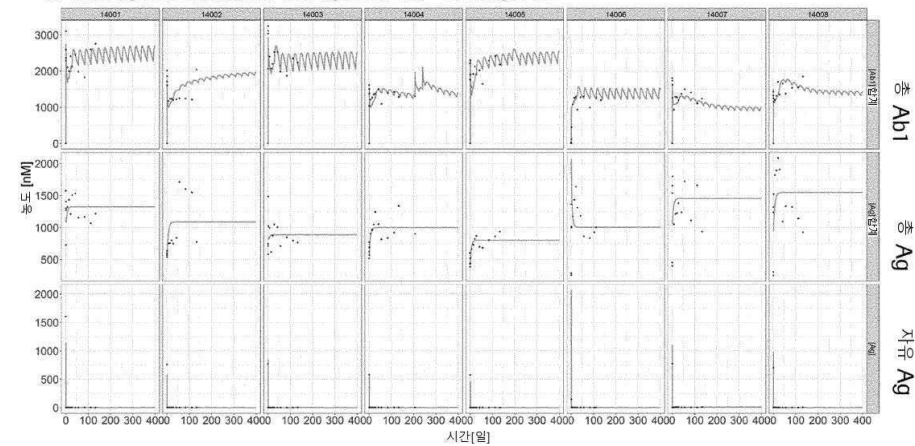
도면12

1일 차: 375 mg IV, 8일 차: 500 mg IV, 22일 차: 1000 mg IV, 36일 차 및 그 후:
170 mg SC 매주

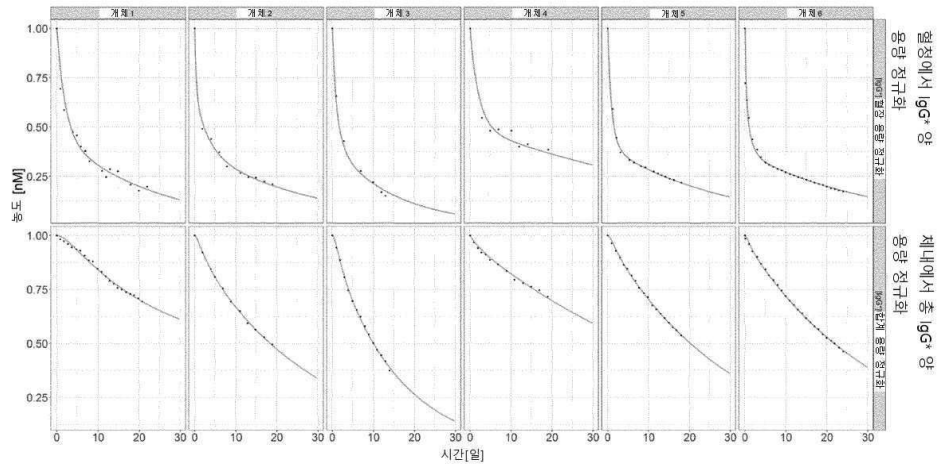


도면13

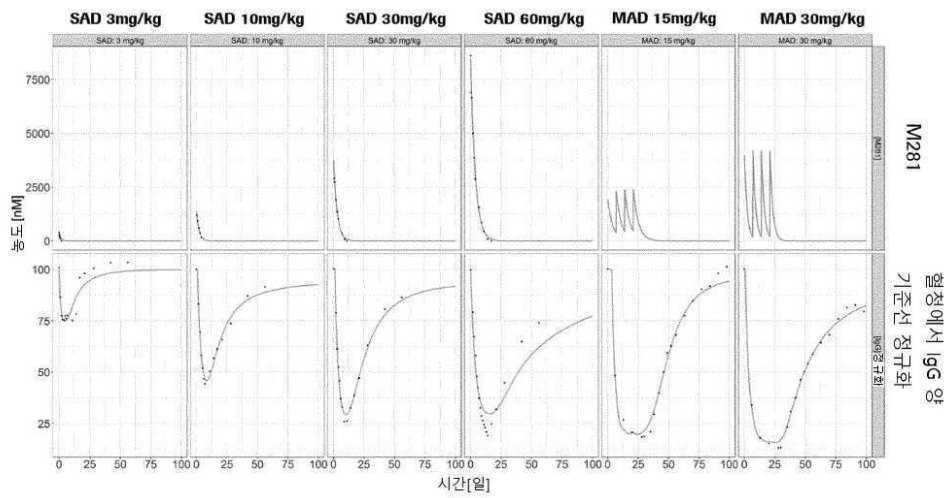
1일 차: 1000 mg IV, 2일, 8일, 15일, 22일 차: 340 mg SC, 29일 차 및 그 후: 680 mg SC 매월



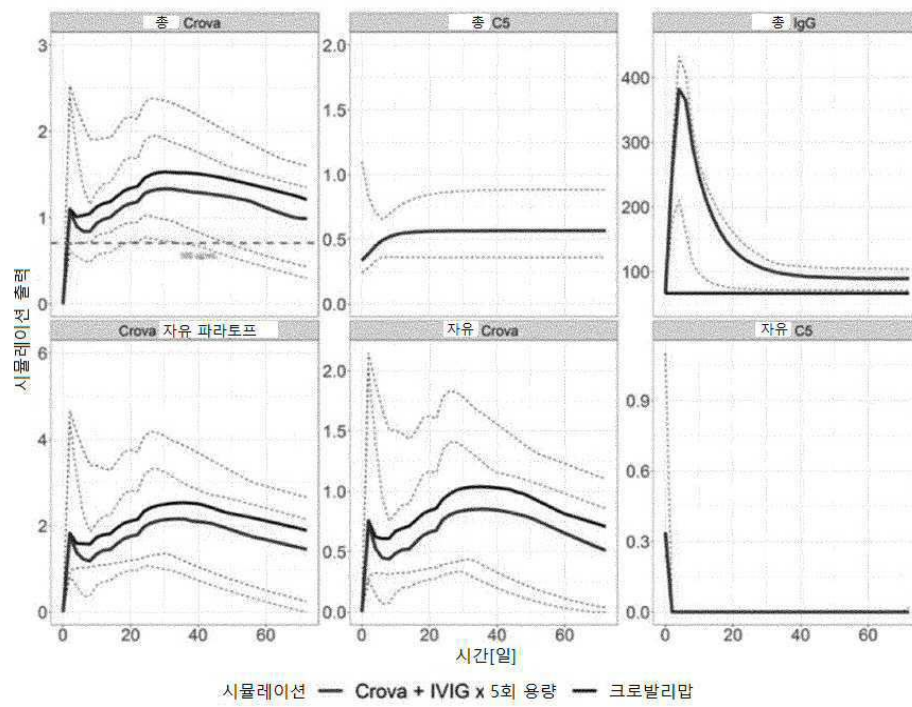
도면14



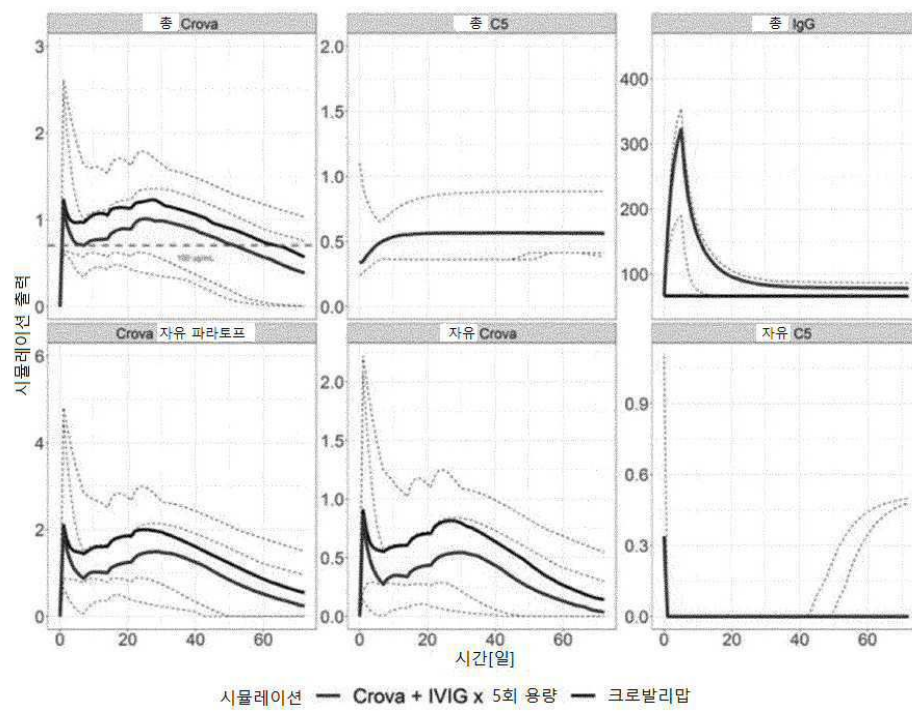
도면15



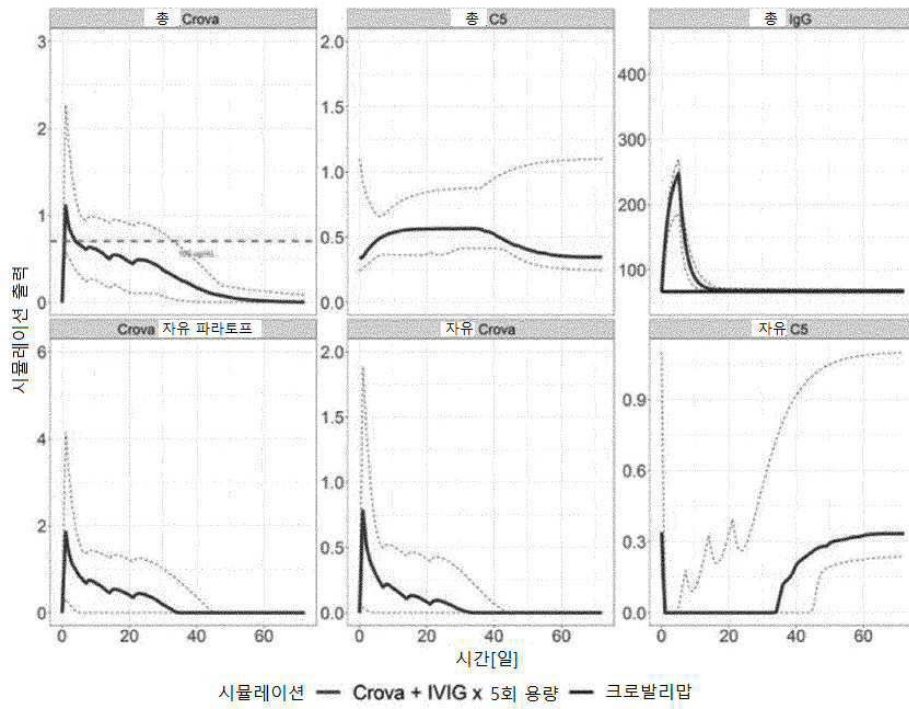
도면16



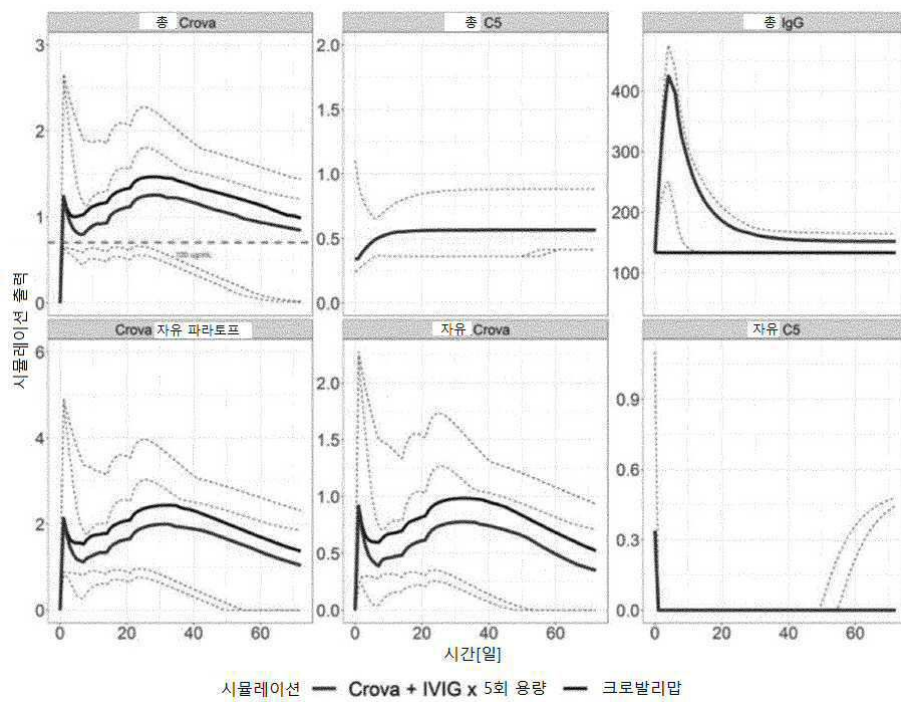
도면17



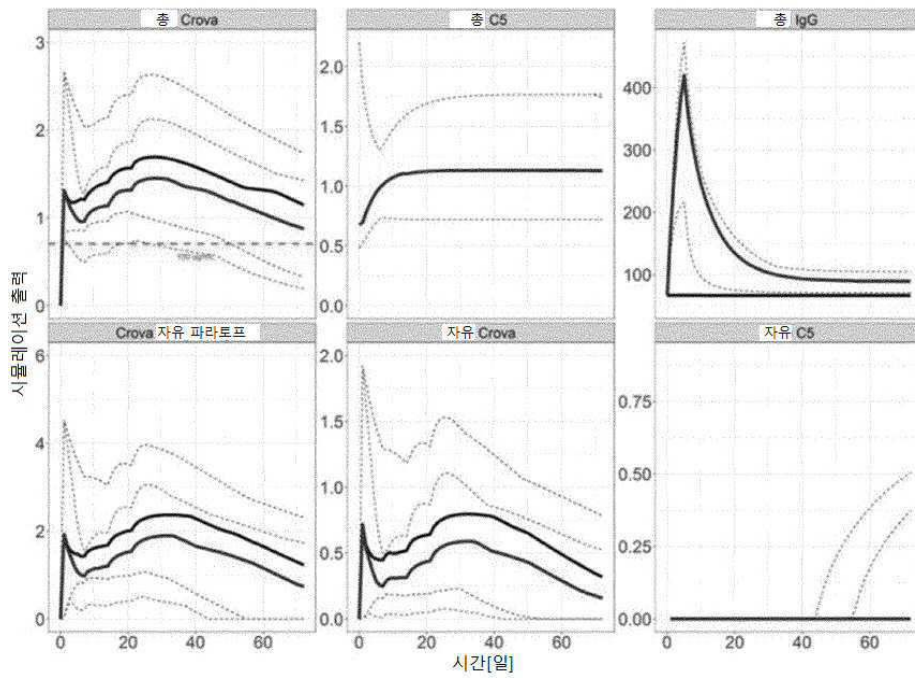
도면18



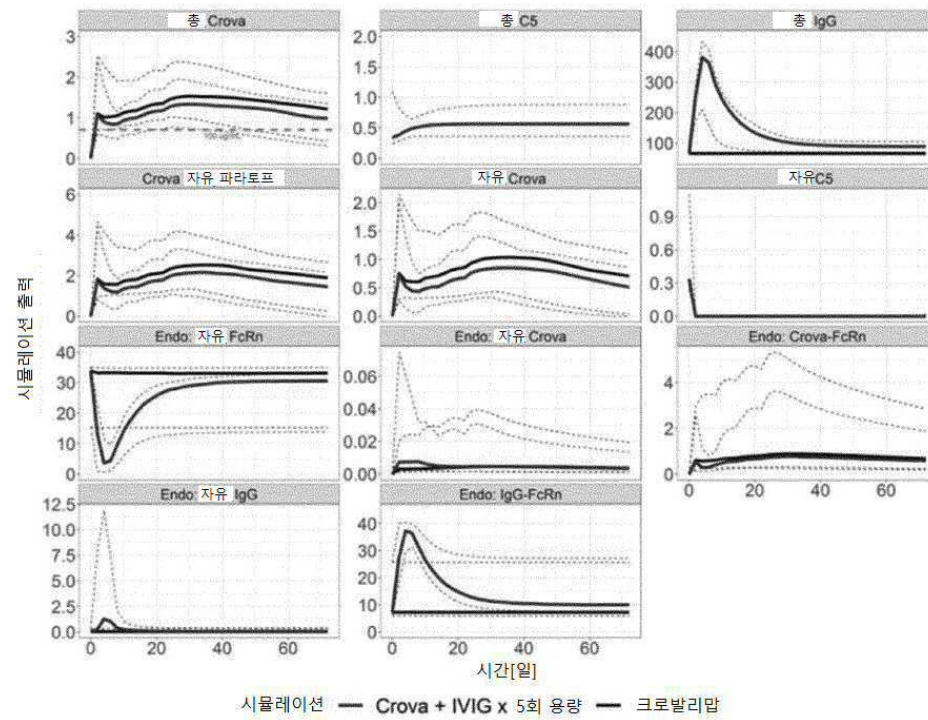
도면19



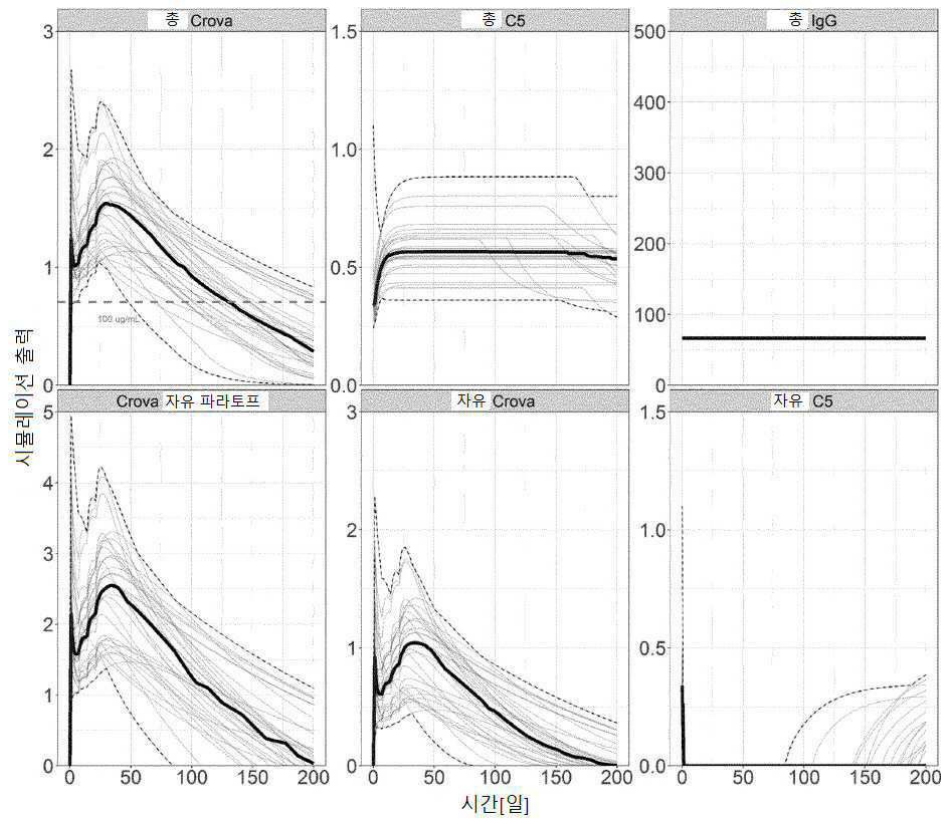
도면20



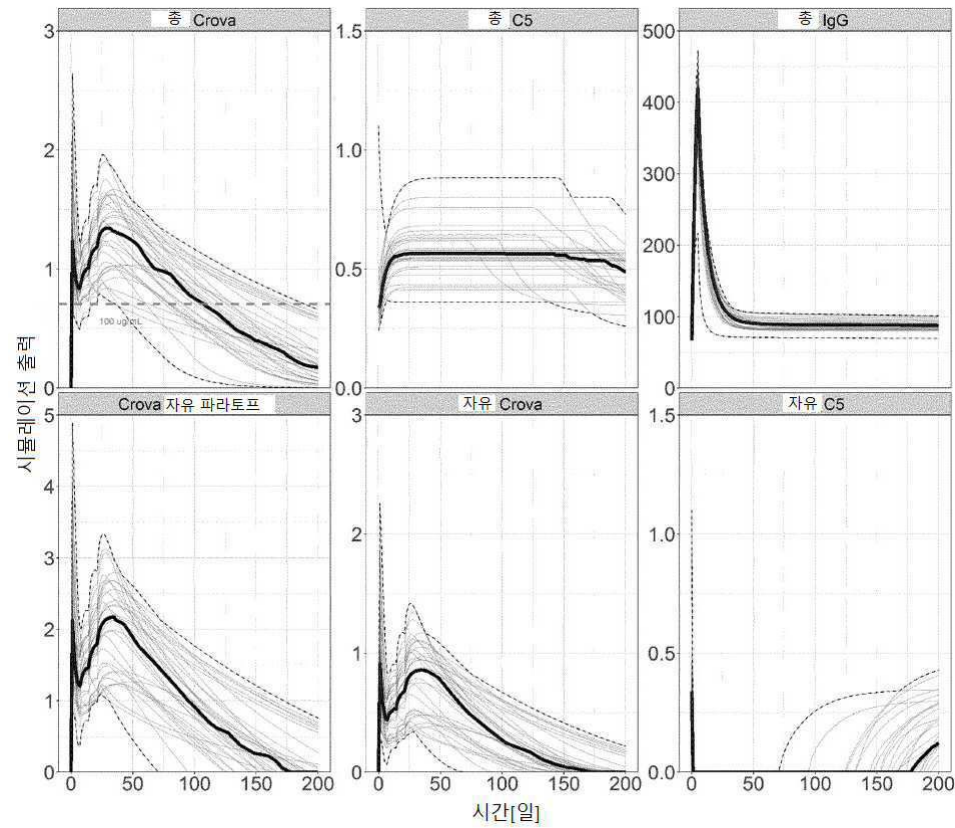
도면21



도면22



도면23



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.