(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0148804
(43) 공개일자 2022년11월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 31/573* (2021.01)
A61K 38/47 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) *A61P 37/06* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/283 (2013.01)
A61K 31/573 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7026105
(22) 출원일자(국제) 2021년01월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년07월27일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/050275
(87) 국제공개번호 WO 2021/140202
국제공개일자 2021년07월15일
(30) 우선권주장
62/958,543 2020년01월08일 미국(US)
62/960,647 2020년01월13일 미국(US)

(71) 출원인
아르젠엑스 비브이
벨기에 9052 헨트 즈베이나르더 7 인더스트리파크
(72) 발명자
페르헤선 페터르
벨기에 9052 헨트 즈베이나르더 7 인더스트리파크 씨/오
뒤파위 파트릭
벨기에 9052 헨트 즈베이나르더 7 인더스트리파크 씨/오
(74) 대리인
특허법인코리아나

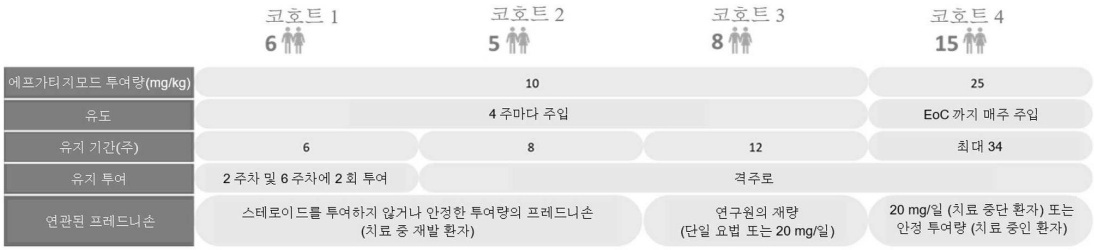
전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 발명의 명칭 **천포창 장애의 치료 방법**

(57) 요 약

에프가티지모드와 같은 FcRn 길항제를 사용하여 천포창을 치료하기 위한 방법이 제공된다. 본 발명의 방법은 코르티코스테로이드의 최소 투여량을 사용하거나 사용하지 않고 조기 질환 통제 및 임상 관해의 유지를 가능하게 하는 신속한 작용 개시를 제공한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 38/47 (2013.01)
A61P 17/00 (2018.01)
A61P 37/06 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

천포창을 치료하는 방법으로서,

(i) 다음을 가진 대상체를 선택하는 단계

(a) 새로 진단된 천포창,

(b) 재발성 천포창, 또는

(c) 불응성 천포창, 및

(ii) 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn) 길항제의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하여 대상체에서 천포창을 치료하는 단계를 포함하되, FcRn 길항제는 변이체 Fc 영역으로 이루어지고, 상기 변이체 Fc 영역은 동종이량체를 형성하는 2개의 Fc 도메인으로 이루어지고, Fc 도메인 각각의 아미노산 서열은 서열번호 1, 서열번호 2, 및 서열번호 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 이에 의해 질환 통제 또는 완전 관해가 달성되는, 방법.

청구항 3

제1항 내지 제2항 중 어느 한 항에 있어서, 이에 의해 완전 관해가 달성되는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 통제 또는 완전 관해는 ≤ 0.5 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 달성되고/되거나 유지되는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 통제 또는 완전 관해는 약 0.20 내지 약 0.50 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 달성되는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 통제 또는 완전 관해는 ≤ 20 mg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 달성되는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 통제 또는 완전 관해는 ≤ 10 mg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 달성되는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 조절 또는 완전 관해는 코르티코스테로이드의 공동 투여 없이 달성되는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 통제는 FcRn 길항제의 초기 투여량의 투여로부터 1 내지 24주 이내, 1 내지 20주 이내, 1 내지 15주 이내, 1 내지 13주 이내, 1 내지 12주 이내, 1 내지 10주 이내, 1 내지 6주 이내, 1 내지 4주 이내, 1 내지 16일 이내, 또는 1 내지 2주 이내에 수득되는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 완전 관해는 FcRn 길항제의 초기 투여량의 투여로부터 2 내지 41주 이내, 2 내지 24주, 2 내지 20주 이내, 2 내지 15주 이내, 2 내지 13주 이내, 2 내지 12주 이내, 2 내지 10주 이내, 또는 2 내지 6주 이내에 수득되는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%의 천포창 질환 영역 지수(PDAI) 활동 점수 개선이 달성되는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 6의 절대적 PDAI 활동 점수, 5의 절대적 PDAI 활동 점수, 4의 절대적 PDAI 활동 점수, 3의 절대적 PDAI 활동 점수, 2의 절대적 PDAI 활동 점수, 1의 절대적 PDAI 활동 점수, 또는 0의 절대적 PDAI 활동 점수가 달성되는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 천포창은 심상성 천포창(PV), 낙엽성 천포창(PF), 또는 PV 및 PF 둘 다를 포함하는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 천포창 질환 면적 지수(PDAI)에 의해 분류했을 때 경증, 중등도, 또는 중증 천포창을 갖는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, FcRn 길항제는 질환 통제 또는 완전 관해가 달성될 때까지 매주 또는 2주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, FcRn 길항제는 10 mg/kg 내지 30 mg/kg의 투여량으로 매주 또는 2주마다 1회 정맥 내 투여되는, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, FcRn 길항제는 10 mg/kg의 투여량으로 매주 또는 2주마다 1회 정맥 내 투여되는, 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, FcRn 길항제는 25 mg/kg의 투여량으로 매주 또는 2주마다 1회 정맥 내 투여되는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, FcRn 길항제는 750 mg 내지 3000 mg의 고정 투여량으로 매주 또는 2주마다 1회 피하 투여되는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, FcRn 길항제는 1000 mg 또는 2000 mg의 고정 투여량으로 매주 또는 2주마다 1회 피하 투여되는, 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, FcRn 길항제가 먼저 약 1000 mg의 고정 투여량으로 동일한 날에 2회 피하 투여되는, 방법.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, FcRn 길항제는 히알루로니다아제와 함께 공동 제형화되고 피하 투여되는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 통제 또는 완전 관해가 달성된 후 코르티코스테로이드의 테이퍼링 투여량을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 코르티코스테로이드의 테이퍼링 투여량은 ≤ 0.5 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물로 시작되는, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 코르티코스테로이드의 테이퍼링 투여량은 10 mg/일의 프레드니손 또는 등가물로 시작되는, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 코르티코스테로이드 테이퍼링은 FcRn 길항제의 초기 투여량의 투여로부터 약 1개월 이내, 약 3주 이내, 약 2주 이내, 또는 약 1주 이내에 개시되는, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 초기 테이퍼링 투여량 또는 후속 테이퍼링 투여량의 감소는 매월, 3주마다, 2주마다, 또는 매주 이루어질 수 있는, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 초기 테이퍼링 투여량 또는 후속 테이퍼링 투여량의 감소는 2주마다 이루어질 수 있는, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 코르티코스테로이드의 테이퍼링은 약 0.5 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물, 약 0.25 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물, 또는 약 0.1 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 감소를 포함할 수 있는, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 코르티코스테로이드는 전신 코르티코스테로이드인, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 국소 코르티코스테로이드를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, FcRn 길항제는 유도기 및 강화기에 투여되되,

(i) 유도기 동안은 FcRn 길항제가 매주 또는 2주마다 1회 투여되고, 코르티코스테로이드는 ≤ 0.5 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물로 질환 통제 시까지 투여되며,

(ii) 강화기 동안은, 강화기 종료 투여량까지 또는 새로운 병변이 출현하는 것을 방지하는 데 효과적인 투여 간격까지, FcRn 길항제 투여량이 감소되거나 FcRn 길항제 투여 간격이 늘어나고/나거나, 코르티코스테로이드 투여량이 감소되거나 코르티코스테로이드 투여 간격이 늘어나는, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 유지기를 추가로 포함하되,

(iii) 유지기 동안은, 병변이 완전히 제거될 때까지 FcRn 길항제 및/또는 프레드니손 또는 등가물에 대한 강화

기 종료 투여량 또는 투여 간격이 계속되는, 방법.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, 유도기 동안은, FcRn 길항제가 10 mg/kg 내지 30 mg/kg의 투여량으로 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 35

제32항 또는 제33항에 있어서, 유도기 동안은, FcRn 길항제가 10 mg/kg의 투여량으로 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 36

제32항 또는 제33항에 있어서, 유도기 동안은, FcRn 길항제가 25 mg/kg의 투여량으로 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 37

제32항 또는 제33항에 있어서, 유도기 동안은, FcRn 길항제가 750 mg 내지 3000 mg의 고정 투여량으로 피하 투여되는, 방법.

청구항 38

제32항 또는 제33항에 있어서, 유도기 동안은, FcRn 길항제가 먼저 1000 mg의 고정 투여량으로 동일한 날 2회 피하 투여되는, 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 불응성 천포창을 갖는, 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 새로 진단된 심상성 천포창을 갖고, 천포창 질환 영역 지수(PDAI) 점수가 ≥ 15인, 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 재발성 심상성 천포창을 갖는, 방법.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 새로 진단된 낙엽성 천포창을 갖고, 천포창 질환 영역 지수(PDAI) 점수가 ≥ 15인, 방법.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 재발성 낙엽성 천포창을 갖는, 방법.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 리툭시맙 불응성인, 방법.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 코르티코스테로이드 불내성인, 방법.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 B-세포 고갈제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, B-세포 고갈제는 리툭시맙인, 방법.

청구항 48

천포창을 치료하는 방법에 사용하기 위한 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn) 길항제로서, FcRn 길항제는 변이체 Fc 영역으로 이루어지고, 상기 변이체 Fc 영역은 동종이량체를 형성하는 2개의 Fc 도메인으로 구성되며, Fc 도메인 각각의 아미노산 서열은 서열번호 1, 서열번호 2, 및 서열번호 3으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 천포창을 치료하는 상기 방법은 제1항 내지 제47항 중 어느 하나에 정의된 것과 같은, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2020년 1월 8일에 출원된 미국 특허 가출원 제62/958,543호 및 2020년 1월 13일에 출원된 미국 특허 가출원 제62/960,647호에 대한 우선권을 주장하며, 그 전체 내용은 본원에 참조로서 통합된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 2020년 12월 14일에 생성된 상기 ASCII 사본의 명칭은 712706_AGX5-052PC_ST25.txt이며, 크기는 6,362바이트이다.

[0005] 기술분야

[0006] 본 개시는 심상성 천포창 및 낙엽성 천포창을 포함하지만 이에 한정되지 않는 천포창 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)의 길항제의 용도를 포함하며, 여기서 길항제는 소정의 구현예에서 에프가티지모드(efgartigimod)이다.

배 경 기 술

[0007] 천포창은 각질세포의 특정 세포막 단백질의 세포외 도메인에 대한 IgG 자기항체가 생산되어 가시세포분리(각질세포 간의 세포-세포 부착 상실)를 초래하는 만성 수포성 상피 질환의 군이다. 천포창의 주요 형태는 심상성 천포창(PV) 및 낙엽성 천포창(PF)을 포함한다. 천포창에서 현재의 치료 전략은 질환 조절(DC) 및 지속적 임상 관해(CR)를 유도하는 능력에 따라 다양하다. 코르티코스테로이드는 PV 증상에 빠르게 영향을 미치지만, 효과를 얻기 위해서는 높은 일일 투여량(예: 1~1.5 mg/kg/일의 경구 프레드니손)으로 투여해야 한다. 3~4주 후에 DC에 도달하지 못하는 경우, 프레드니손 투여량을 증량해야 하며, 매우 활동성인 질환을 앓고 있는 환자에서는, 특히 치료 개시 시점에 코르티코스테로이드(예: 메틸프레드니솔론)의 정맥내(IV) 볼루스가 바람직할 수 있다. Ritux 3 연구에서, 저용량 코르티코스테로이드와 리툭시맙의 병행 요법을 통해 89%의 환자가 24개월차에 치료 종료 후 완전 관해(CRoff)를 달성할 수 있었던 반면, 전신 코르티코스테로이드 단독 요법을 통해서는 34%의 환자만이 CRoff를 달성할 수 있었다. Joly P. 등의 문헌[*Lancet* 2017; 389:2031-2040]. 리툭시맙 치료는 천포창 환자에게 개선된 치료 옵션을 제공하지만, 리툭시맙의 활성은 비교적 늦게 나타나고, DC를 유도하기 위해서는 질환의 중증도에 따라 0.5 내지 1.5 mg/kg/일의 중간 내지 높은 투여량의 코르티코스테로이드의 병용 투여를 필요로 한다. 또한, 리툭시맙을 투여받은 환자의 사례 중 25~60%가 재발하여 추가의 리툭시맙 사이클을 필요로 하며, 리툭시맙 요법은 전신 B 세포 고갈의 결과로서 증가된 감염 위험을 제시한다. 천포창 질환의 엄청난 신체적 부담과 더불어 이러한 모든 인자는 수포, 이와 연관된 통증 및 신체적 불편함을 신속하게 해결할 수 있는 신속하게 작용하는 치료를 필요로 하고, 스테로이드 관련 이상반응 및 독성을 피하기 위해 신속한 스테로이드 테이퍼링을 허용한다. 따라서, 천포창 환자들에게는 코르티코스테로이드를 최소 투여량(예: 프레드니손 1일 20 mg 또는 1일 10 mg 이하)으로 사용하거나 사용하지 않으면서 질환을 조기에 통제하고 임상적 관해를 유지할 수 있는, 더 안전하고 신속하게 작용하는 약물에 대한 필요성이 남아 있다.

발명의 내용

[0008] 본 개시는 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn) 길항제가 천포창 및 천포창 관련 장애를 치료하는 데 매우 효과적이라는 발견에 기초한다. 따라서, 본 개시는 광범위하게는, 적어도 부분적으로 FcRn 길항제로 천포창 및 천포창 관련 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0009] 일 양태에서, 본 개시는 천포창을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn) 길항제의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하여, 대상체에서 천포창을 치료하는 단계를 포함하며, 여기서 대상체는 (a) 새로 진단된 천포창, (b) 재발성 천포창, 또는 (c) 불응성 천포창을 갖는다.

[0010] 또 다른 양태에서, 본 개시는 천포창을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 (i) (a) 새로 진단된 천포장, (b) 재발성 천포창, 또는 (c) 불응성 천포창을 가진 대상체를 선별하는 단계; 및 (ii) 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn) 길항제의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0011] 소정의 양태에서, 본 개시는 또한, FcRn 길항제가 천포창의 신속한 질환 통제(예: 새로운 병변 형성의 억제 및 확립된 병변의 치유 개시)를 달성할 수 있다는 놀라운 발견에 기초한다. 소정의 구현예에서, 질환 통제는 FcRn 길항제의 초기 투여량의 투여로부터 약 1개월 이내에 수득될 수 있다. 소정의 구현예에서, 질환 통제는 FcRn 길항제의 초기 투여량의 투여로부터 약 3주 이내, 약 2주 이내, 또는 약 1주 이내에 수득될 수 있다. 예시적인 구현예에서, 질환 통제는 FcRn 길항제의 초기 투여량의 투여로부터 약 14~16일 이내에 수득될 수 있다. 소정의 구현예에서, 질환 통제는 FcRn 길항제의 1~4회 투여(예를 들어, 주입 또는 피하 투여) 후에 수득될 수 있다. 소정의 예시적인 구현예에서, 본 발명의 방법은 FcRn 길항제의 1회 또는 2회 투여(예를 들어, 주입 또는 피하 투여) 후 질환 통제를 달성한다.

[0012] 또 다른 양태에서, 본 개시는 또한, FcRn 길항제가, 임의로 코르티코스테로이드와 공동 투여될 때, 종래 요법보다 훨씬 더 낮은 투여량의 코르티코스테로이드로 천포창의 질환 통제(예: 신속한 질환 통제)를 달성할 수 있다는 놀라운 발견에 기초한다. 따라서, 소정의 양태에서, 본 개시는 본 발명의 방법이 전례 없는 수준의 “코르티코스테로이드-줄임(corticosteroid-sparing)”을 가능하게 한다는 놀라운 발견에 기초한다.

[0013] 예를 들어, 종래의 요법은 코르티코스테로이드의 매우 높은 체중 기반 투여(예: 1 또는 2 mg/kg/일)를 필요로 한다. 대조적으로, 소정의 구현예에서, 본 발명의 방법은 0.5 mg/kg/일 이하의 코르티코스테로이드 투여량으로 질환 통제(예: 신속한 질환 통제)를 달성할 수 있다. 예시적인 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 0.4 mg/kg/일 미만의 코르티코스테로이드 투여량으로 질환 통제(예: 신속한 질환 통제)를 달성할 수 있다. 다른 예시적인 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 0.3 mg/kg/일 미만의 코르티코스테로이드 투여량으로 질환 통제(예: 신속한 질환 통제)를 달성할 수 있다. 다른 예시적인 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 0.25 mg/kg/일 미만의 코르티코스테로이드 투여량으로 질환 통제(예: 신속한 질환 통제)를 달성할 수 있다. 다른 예시적인 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 0.2 mg/kg/일 미만의 코르티코스테로이드 투여량으로 질환 통제(예: 신속한 질환 통제)를 달성할 수 있다. 다른 예시적인 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 0.1 mg/kg/일 미만의 코르티코스테로이드 투여량으로 질환 통제(예: 신속한 질환 통제)를 달성할 수 있다. 다른 예시적인 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 0.05 mg/kg/일 미만의 코르티코스테로이드 투여량으로 질환 통제(예: 신속한 질환 통제)를 달성할 수 있다.

[0014] 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 종래 요법보다 훨씬 적인 코르티코스테로이드의 고정 투여량으로 질환 통제(예: 신속한 질환 통제)를 달성할 수 있다. 예를 들어, 종래 요법은 코르티코스테로이드의 높은 고정 투여량(예: 100~150 mg/일)을 필요로 하는 반면, 소정의 구현예에서, 본 발명의 방법은 20 mg/일 이하의 코르티코스테로이드 투여량으로 질환 통제(예: 신속한 질환 통제)를 달성할 수 있다. 예시적인 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 17.5 mg/일 미만의 코르티코스테로이드 투여량으로 질환 통제(예: 신속한 질환 통제)를 달성할 수 있다. 다른 예시적인 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 15 mg/일 미만의 코르티코스테로이드 투여량으로 질환 통제(예: 신속한 질환 통제)를 달성할 수 있다. 다른 예시적인 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 12.5 mg/일 미만의 코르티코스테로이드 투여량으로 질환 통제(예: 신속한 질환 통제)를 달성할 수 있다. 다른 예시적인 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 10 mg/일 미만의 코르티코스테로이드 투여량으로 질환 통제(예: 신속한 질환 통제)를 달성할 수 있다. 다른 예시적인 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 9 mg/일 미만의 코르티코스테로이드 투여량으로 질환 통제(예: 신속한 질환 통제)를 달성할 수 있다. 다른 예시적인 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 8 mg/일 미만의 코르티코스테로이드 투여량으로 질환 통제(예: 신속한 질환 통제)를 달성할 수 있다. 다른 예시적인 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 7 mg/일 미만의 코르티코스테로이드 투여량으로 질환 통제(예: 신속한 질환 통제)를 달성할 수 있다. 다른 예시적인 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 6 mg/일 미만의 코르티코스테로이드 투여량으로 질환 통제(예: 신속한 질환 통제)를 달성할 수 있다. 다른 예시적인 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 5 mg/일 미만의 코르티코스테로이드 투여량으로 질환 통제(예: 신속한 질환 통제)를 달성할 수 있다. 다른 예시적인 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 4 mg/일 미만의 코르티코스테로이드 투여량으로 질환 통제(예: 신속한 질환 통제)를 달성할 수 있다. 다른 예시적인 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 3 mg/일 미만의 코르티코스테로이드 투여량으로 질환 통제(예: 신속한 질환 통제)를 달성할 수 있다. 다른 예시적인 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 2 mg/일 미만의 코르티코스테로이드 투여량으로 질환 통제(예: 신속한 질환 통제)를 달성할

수 있다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 본 발명의 방법은 약 1 mg/일 미만의 코르티코스테로이드 투여량으로 질환 통제(예: 신속한 질환 통제)를 달성할 수 있다.

[0015] 또 다른 예시적인 구현예에서, 본 발명의 방법은 코르티코스테로이드 없이 질환 통제를 달성할 수 있다. 따라서, 소정의 양태에서, 본 개시는 천포창 장애의 치료를 위한 FcRn 길항제 단일 요법에 관한 것이다.

[0016] 소정의 구현예에서, 질환 통제는 FcRn 길항제의 초기 투여량의 투여로부터 약 24주, 약 23주, 약 22주, 약 21주, 약 20주, 약 15주, 약 13주, 약 12주, 약 10주, 약 9주, 약 8주, 약 7주, 약 6주, 약 5주, 약 4주, 약 3주, 약 2주, 또는 약 1주 이내에 수득된다. 소정의 구현예에서, 질환 통제는 FcRn 길항체의 초기 투여량의 투여로부터 1 내지 24주 이내, 1 내지 20주 이내, 1 내지 15주 이내, 1 내지 13주 내, 1 내지 12주 이내, 1 내지 10주 이내, 1 내지 6주 이내, 1 내지 4주 이내, 1 내지 16일 이내, 또는 1 내지 2주 이내에 수득된다. 소정의 구현예에서, 질환 통제는 FcRn 길항제의 초기 투여량의 투여로부터 약 1 내지 13주 이내에 수득된다.

[0017] 다른 양태에서, 본 개시는 본 발명의 방법이 FcRn 길항제의 초기 투여량의 투여로부터 약 4개월 이내에 완전 관해(예를 들어, 신규 병변 없음, 및 모든 확립된 병변이 완전히 치유됨)를 달성한다는 놀라운 발견에 기초한다. 소정의 구현예에서, 완전 관해는 FcRn 길항제의 초기 투여량의 투여로부터 약 41주, 약 24주, 약 23주, 약 22주, 약 21주, 약 20주, 약 15주, 약 13주, 약 12주, 약 10주, 약 9주, 약 8주, 약 7주, 약 6주, 약 5주, 약 4주, 약 3주, 또는 약 2주 이내에 수득된다. 소정의 구현예에서, 완전 관해는 FcRn 길항체의 초기 투여량의 투여로부터 2 내지 41주 이내, 2 내지 24주 이내, 2 내지 20주 이내, 2 내지 15주 이내, 2 내지 13주 내, 2 내지 12주 이내, 2 내지 10주 이내, 또는 2 내지 6주 이내에 수득된다. 특정 구현예에서, 완전 관해는 FcRn 길항제의 초기 투여량의 투여로부터 약 2 내지 41주 이내에 수득된다. 예시적인 구현예에서, 완전 관해는 FcRn 길항제 및 약 2 mg/kg/일 이하(예: 약 1 mg/kg/일, 약 0.75 mg/kg/일, 약 0.5 mg/kg/일, 약 0.4 mg/kg/일, 약 0.35 mg/kg/일, 약 0.3 mg/kg/일, 약 0.29 mg/kg/일, 약 0.28 mg/kg/일, 약 0.27 mg/kg/일, 약 0.26 mg/kg/일, 약 0.25 mg/kg/일, 약 0.24 mg/kg/일, 약 0.23 mg/kg/일, 약 0.22 mg/kg/일, 약 0.21 mg/kg/일, 또는 약 0.2 mg/kg/일)의 코르티코스테로이드를 격주로 투여한 후 달성된다. 예시적인 구현예에서, 완전 관해는 FcRn 길항제 및 약 2 mg/kg/일 이하(예: 약 1 mg/kg/일, 약 0.75 mg/kg/일, 약 0.5 mg/kg/일, 약 0.4 mg/kg/일, 약 0.35 mg/kg/일, 약 0.3 mg/kg/일, 약 0.29 mg/kg/일, 약 0.28 mg/kg/일, 약 0.27 mg/kg/일, 약 0.26 mg/kg/일, 약 0.25 mg/kg/일, 약 0.24 mg/kg/일, 약 0.23 mg/kg/일, 약 0.22 mg/kg/일, 약 0.21 mg/kg/일, 또는 약 0.2 mg/kg/일)의 코르티코스테로이드를 매주 투여한 후 달성된다. 예시적인 구현예에서, 완전 관해는 FcRn 길항제 및 약 20 mg/일 이하(예를 들어, 약 20 mg/일, 약 17.5 mg/일, 약 15 mg/일, 약 10 mg/일, 약 5 mg/일, 약 4 mg/일, 약 3 mg/일, 약 2 mg/일, 또는 약 1 mg/일)의 코르티코스테로이드를 격주로 투여한 후 달성된다. 예시적인 구현예에서, 완전 임상 관해는 FcRn 길항제 및 약 20 mg/일 이하(예를 들어, 약 20 mg/일, 약 17.5 mg/일, 약 15 mg/일, 약 10 mg/일, 약 5 mg/일, 약 4 mg/일, 약 3 mg/일, 약 2 mg/일, 또는 약 1 mg/일)의 코르티코스테로이드를 매주 투여한 후 달성된다. 소정의 예시적인 구현예에서, 본 발명의 방법은 코르티코스테로이드 없이 완전 임상 관해를 달성할 수 있다.

[0018] 소정의 구현예에서, 본 발명의 방법은 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%의 천포창 질환 영역 지수(PDAI) 활동 점수 개선을 수득한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 6 이하의 절대적 PDAI 활동 점수(예를 들어, 6의 절대적 PDAI 활동 점수, 5의 절대적 PDAI 활동 점수, 4의 절대적 PDAI 활동 점수, 3의 절대적 PDAI 활동 점수, 2의 절대적 PDAI 활동 점수, 1의 절대적 PDAI 활동 점수, 또는 0의 절대적 PDAI 활동 점수)를 초래한다.

[0019] 다른 양태에서, 본 개시는 FcRn 길항제가 저 투여량의 코르티코스테로이드와 병용될 때 본 발명의 방법이 상승 효과를 달성한다는 놀라운 발견에 기초한다. 임의의 특정 이론에 구속됨이 없이, FcRn 길항제 및 코르티코스테로이드의 병용은 병원성 자기항체(예: 항-DSG1 또는 항-DSG3 자기항체)도 제거하면서 (예를 들어, 데스모글레인 1(즉, DSG1 또는 Dsg-1) 및/또는 데스모글레인 3(즉, DSG3 또는 Dsg-3) 합성을 통해) 새로운 기저막을 자극할 수 있는 것으로 여겨진다. 따라서, 소정의 예시적인 구현예에서, FcRn 길항제는 저 투여량의 코르티코스테로이드(예를 들어, 약 0.2 또는 약 0.25 또는 약 0.5 mg/kg/일의 경구 프레드니손 또는 이의 등가물)와 병용 투여된다. 바람직한 구현예에서, 코르티코스테로이드는 저 투여량으로 경구 투여된다. 소정의 구현예에서, 코르티코스테로이드는 피부에 국소 투여된다. 소정의 구현예에서, 코르티코스테로이드는 정맥내 주사 또는 주입에 의해 전신 투여된다.

[0020] 또 다른 양태에서, 본 발명은 새로 진단된 천포창 환자 및 코르티코스테로이드로 이전에 치료한 천포창 환자를 FcRn 길항제로 치료할 수 있고, 후속하여 코르티코스테로이드를 이용한 치료를 종래의 요법보다 훨씬 일찍 및/

또는 코르티코스테로이드의 더 높은 초기 수준에서 테이퍼링할 수 있다는 발견에 기초한다. 예를 들어, 종래의 요법은 일반적으로 코르티코스테로이드로 천포창을 지속적으로 치료하고, 질환 통제가 관찰되면 코르티코스테로이드를 점진적으로 및 최소한으로 테이퍼링하는 것을 필요로 한다. 대조적으로, 본 발명의 방법은 종래의 요법보다 훨씬 일찍 그리고 더 큰 투여량 감소로 코르티코스테로이드의 테이퍼링을 시작할 수 있다. 따라서, 본 개시의 일 양태는 천포창을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn) 길항제의 유효량 및 ≤ 2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물로 시작하는 코르티코스테로이드의 초기 테이퍼링 투여량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 초기 테이퍼링 투여량은 약 1.5, 약 1.0, 약 0.75, 약 0.5, 또는 약 0.2 mg/kg/일 이하의 프레드니손 또는 등가물이다. 소정의 예시적인 구현예에서, 코르티코스테로이드의 초기 테이퍼링 투여량은 ≤ 0.5 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물이다.

[0021] 소정의 구현예에서, 코르티코스테로이드 테이퍼링은 질환 통제가 달성되면 시작될 수 있다. 전술한 바와 같이, 놀라운 발견은 FcRn 길항제로 치료한 천포창 환자가 종래의 요법보다 훨씬 더 일찍 코르티코스테로이드 테이퍼링을 시작할 수 있다는 것이다. 소정의 구현예에서, 코르티코스테로이드 테이퍼링은 FcRn 길항제의 초기 투여량의 투여로부터 약 10주, 약 9주, 약 8주, 약 7주, 약 6주, 약 5주, 약 4주, 약 3주, 및 약 2주 이내에 시작될 수 있다. 다른 구현예에서, 코르티코스테로이드 테이퍼링은 질환 통제 후 또는 완전한 임상 관해 후 시작될 수 있다. 소정의 구현예에서, 코르티코스테로이드의 테이퍼링은 FcRn 길항제의 초기 투여량의 투여로부터 약 1개월 이내, 약 3주 이내, 약 2주 이내, 또는 약 1주 이내에 시작될 수 있다.

[0022] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 종래의 요법보다 더 신속한 코르티코스테로이드의 테이퍼링을 가능하게 한다. 예를 들어, 종래의 요법은 한 달에 한 번의 빈도로 코르티코스테로이드 테이퍼링만을 허용할 뿐이지만, 본 발명의 FcRn 길항제는 질환 통제가 유지된다면, 더 빈번하게 테이퍼링될 수 있다. 소정의 예시적인 구현예에서, 초기 또는 후속 테이퍼링 투여량의 감소는 3주마다 발생할 수 있다. 다른 예시적인 구현예에서, 초기 또는 후속 테이퍼링 투여량의 감소는 2주마다 발생할 수 있다. 다른 예시적인 구현예에서, 초기 또는 후속 테이퍼링 투여량의 감소는 매주 발생할 수 있다. 소정의 구현예에서, 코르티코스테로이드의 테이퍼링은 약 0.5 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물을 거의 매주, 거의 매 2주마다, 또는 거의 매월 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 소정의 구현예에서, 코르티코스테로이드의 테이퍼링은 약 0.25 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물을 거의 매주, 거의 매 2주마다, 또는 거의 매월 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 소정의 구현예에서, 코르티코스테로이드의 테이퍼링은 약 0.1 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물을 거의 매주, 거의 매 2주마다, 또는 거의 매월 감소시키는 것을 포함할 수 있다.

[0023] 전술한 양태의 각각에 따르면:

[0024] 예시적인 구현예에서, FcRn 길항제는 FcRn에 결합하여 IgG 재활용을 방지하고/하거나 IgG 수준 감소를 야기할 수 있다. 소정의 구현예에서, FcRn 길항제는 변이체 Fc 영역 또는 도메인으로 이루어지고 항원 결합 부위가 결여되어 있다. 소정의 다른 구현예에서, FcRn 길항제는, FcRn에 특이적으로 결합하여 면역글로불린의 FcRn에 대한 결합을 억제하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다.

[0025] 소정의 구현예에서, FcRn 길항제는 FcRn에 대한 친화도를 증가시키도록 조작된 인간 IgG1 항체 Fc 단편이다. 소정의 예시적인 구현예에서, FcRn 길항제는 변이체 Fc 영역으로 구성된다. 소정의 예시적인 구현예에서, 변이체 Fc 영역은 동종이량체를 형성하는 2개의 Fc 도메인으로 구성되고, 여기서 Fc 도메인 각각의 아미노산 서열은 서열번호 1, 서열번호 2, 및 서열번호 3으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 각각의 아미노산 서열은 서열번호 1이다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 각각의 아미노산 서열은 서열번호 2이다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 각각의 아미노산 서열은 서열번호 3이다.

[0026] 소정의 예시적인 구현예에서, FcRn 길항제는 에프가티지모드이다.

[0027] 소정의 구현예에서, FcRn 길항제는 FcRn에 특이적으로 결합하여 면역글로불린의 FcRn에 대한 결합을 억제하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 소정의 구현예에서, FcRn 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간화 IgG4 항체(예를 들어, 로자놀릭시주맙 또는 오릴라놀리맙)이다. 다른 구현예에서, FcRn 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간화 IgG1 항체(예: 니포칼리맙 또는 바토크리맙)이다.

[0028] 일부 구현예에서, 천포창은 심상성 천포창(PV), 낙엽성 천포창(PF), 또는 PV와 PF 모두를 포함한다. 일부 구현예에서, 천포창은 심상성 천포창(PV)을 포함한다. 일부 구현예에서, 천포창은 낙엽성 천포창(PF)을 포함한다. 일부 구현예에서, 천포창은 심상성 천포창(PV) 및 낙엽성 천포창(PF) 둘 다를 포함한다. 일부 구현예에서, 천포창은 심상성 천포창(PV)으로 구성된다. 일부 구현예에서, 천포창은 낙엽성 천포창(PF)으로 구성된다. 일부 구현

예에서, 천포창은 심상성 천포창(PV) 및 낙엽성 천포창(PF) 둘 다로 구성된다.

[0029] 소정의 구현예에서, 심상성 천포창(PV)은 점막-지배적 아형의 것이다. 소정의 구현예에서, 심상성 천포창(PV)은 점막피부 아형의 것이다. 소정의 구현예에서, 심상성 천포창(PV)은 피부 아형의 것이다.

[0030] 일부 구현예에서, 대상체는 천포창 질환 영역 지수(PDAI)에 의해 분류했을 때 경증, 중등도, 또는 중증 천포창을 갖는다.

[0031] 일부 구현예에서, 대상체는 PDAI에 의해 분류했을 때 경증 천포창을 갖는다. 예시적인 구현예에서, 천포창 또는 천포창 관련 장애는 15 미만의 PDAI 점수를 특징으로 한다.

[0032] 일부 구현예에서, 대상체는 PDAI에 의해 분류했을 때 중등도 천포창을 갖는다. 소정의 구현예에서, 천포창 관련 장애는 PDAI에 의해 분류했을 때 중등도 내지 중증 천포창이다. 일부 구현예에서, 천포창을 앓고 있는 대상체는 ≥ 15 및 < 45의 PDAI 점수를 갖는다.

[0033] 일부 구현예에서, 대상체는 중증 천포창을 갖는다. 예시적인 구현예에서, 중증 천포창을 앓고 있는 대상체는 ≥ 45의 PDAI 점수를 갖는다.

[0034] 일부 구현예에서, 대상체는 불응성 천포창을 갖는다.

[0035] 소정의 구현예에서, 천포창은 새로 진단된 천포창이다. 다른 구현예에서, 천포창은 재발성 천포창이다.

[0036] 소정의 구현예에서, FcRn 길항제는 대상체에게 정맥내 투여된다.

[0037] 소정의 구현예에서, FcRn 길항제는 대상체에게 피하 투여된다. 소정의 구현예에서, FcRn 길항제는 히알루로니다아제와 함께 공동 제형화되고 피하 투여된다.

[0038] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 질환 통제 시까지 매주 1회 또는 더 빈번하게(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일마다) 투여된다.

[0039] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 질환 통제 시까지 매주 1회 미만으로(예를 들어, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14일마다; 또는 2, 3, 4, 5, 6주마다) 투여된다.

[0040] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 질환 통제 시까지 약 10 mg/kg 또는 약 25 mg/kg의 투여량으로 매주 1회 또는 격주로 투여된다.

[0041] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 10 mg/일 이하의 코르티코스테로이드 투여량과 함께 공동 투여된다.

[0042] 일부 구현예에서, 상기 방법은 ≤ 2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물로 시작하거나, 더 바람직하게는 ≤ 1.5 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물로 시작하거나, 더욱 더 바람직하게는 ≤ 1 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물 또는 ≤ 0.5 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물로 시작하는 코르티코스테로이드의 테이퍼링 투여량을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 소정의 구현예에서, 코르티코스테로이드의 테이퍼링 투여량은 질환 통제가 달성된 후에 투여된다.

[0043] 일부 구현예에서, 코르티코스테로이드는 전신 투여된다.

[0044] 일부 구현예에서, 질환 통제는 코르티코스테로이드를 공동 투여하지 않고 수득된다. 일부 구현예에서, 질환 통제는 프레드니손을 공동 투여하지 않고 수득된다.

[0045] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 완전 관해 시까지(예: 0의 PDAI 점수) 매주 1회 또는 더 빈번하게(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일마다) 투여된다.

[0046] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 완전 관해 시까지(예: 0의 PDAI 점수) 약 10 mg/kg 또는 약 25 mg/kg의 투여량으로 매주 1회 또는 격주로 투여된다.

[0047] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 완전 관해 시까지(예: 0의 PDAI 점수) 매주 1회 미만으로(예를 들어, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14일마다; 또는 2, 3, 4, 5, 또는 6주마다) 투여된다.

[0048] 일부 구현예에서, 완전 관해는 20 mg/일 이하의 코르티코스테로이드 투여량으로 수득된다.

[0049] 일부 구현예에서, 완전 관해는 10 mg/일 이하의 코르티코스테로이드 투여량으로 수득된다.

[0050] 일부 구현예에서, 완전 관해는 코르티코스테로이드를 공동 투여하지 않고 수득된다.

[0051] 일부 구현예에서, 코르티코스테로이드의 테이퍼링 투여량은 완전 관해가 달성된 후에 투여된다.

[0052] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 정맥내 투여된다.

[0053] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 매주 1회 정맥내 투여된다.

[0054] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 2주마다 정맥내 투여된다.

[0055] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 10 mg/kg 내지 30 mg/kg의 투여량으로 정맥내 투여된다.

[0056] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 10 mg/kg의 투여량으로 정맥내 투여된다.

[0057] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 25 mg/kg의 투여량으로 정맥내 투여된다.

[0058] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 피하 투여된다.

[0059] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 매주 1회 피하 투여된다.

[0060] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 2주마다 피하 투여된다.

[0061] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 히알루로니다아제와 함께 공동 제형화되고 피하 투여된다.

[0062] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 약 750 mg 내지 약 3000 mg의 고정 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 약 1000 mg 내지 약 2000 mg의 고정 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 약 1000 mg의 고정 투여량으로 동일한 날 2회 피하 투여된다.

[0063] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 약 750 mg 내지 약 1750 mg의 고정 투여량으로 매주 1회 또는 더 빈번하게(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일마다) 피하 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 약 1000 mg의 고정 투여량으로 매주 1회 또는 더 빈번하게(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일마다) 피하 투여된다. 일부구현예에서, FcRn 길항제는 약 10 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 투여량으로 매주 1회 또는 더 빈번하게(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일마다) 피하 투여된다. 일부구현예에서, FcRn 길항제는 약 10 mg/kg의 투여량으로 매주 1회 또는 더 빈번하게(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일마다) 피하 투여된다. 일부구현예에서, FcRn 길항제는 약 25 mg/kg의 투여량으로 매주 1회 또는 더 빈번하게(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일마다) 피하 투여된다.

[0064] 일부 구현예에서, FcRn 길항제가 먼저 약 1000 mg의 고정 투여량으로 동일한 날 2회 피하 투여된다.

[0065] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 유도기(induction phase) 및 강화기(consolidation phase)에 투여된다.

[0066] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 유도기(induction phase) 및 강화기(consolidation phase)에 투여되되,

[0067] (i) 유도기 동안은 FcRn 길항제가 매주 또는 2주마다 1회 투여되고, 코르티코스테로이드 0.5 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물이 질환 통제 시까지 투여되며,

[0068] (ii) 강화기 동안은, 강화기 종료 투여량까지 또는 새로운 병변이 출현하는 것을 방지하는 데 효과적인 투여 간격까지, FcRn 길항제 투여량이 감소되거나 FcRn 길항제 투여 간격이 늘어나고/나거나, 코르티코스테로이드 투여량이 감소되거나 코르티코스테로이드 투여 간격이 늘어난다.

[0069] 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 매주 1회 이상이다(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 마다의 투여 간격). 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 약 750 mg 내지 약 1750 mg의 고정 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 약 1000 mg의 고정 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 약 10 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 약 10 mg/kg의 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 약 25 mg/kg의 투여량으로 피하 투여된다.

[0070] 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제가 먼저 약 1000 mg의 고정 투여량으로 동일한 날 2회 피하 투여된다.

[0071] 일부 구현예에서, 강화기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 매주 1회 이상이다(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 마다의 투여 간격). 일부 구현예에서, 강화기 동안, FcRn 길항제는 질환 통제 시까지 매주 1회 미만으로(예를 들어, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14일마다의 투여 간격; 또는 2, 3, 또는 4주마다의 투여 간격으로) 투여된다. 일부 구현예에서, 강화기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 매주 또는 2주마다 1회이다.

[0072] 일부 구현예에서, 상기 방법은 유도기 및 강화기를 포함하고, (i) 유도기 동안은 FcRn 길항제가 매주 1회 투여되고, 2 mg/kg/일 이하의 코르티코스테로이드 투여량(예를 들어, 0.5 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물)이 질환 통제 시까지 투여되며, (ii) 강화기 동안은, 강화기 종료 투여량까지 또는 새로운 병변이 출현하는 것을 방지하는 데 효과적인 투여 간격까지, FcRn 길항제 투여량이 감소되거나 FcRn 길항제 투여 간격이 늘어나고/나거나, 코르티코스테로이드 투여량이 감소되거나 코르티코스테로이드 투여 간격이 늘어난다.

[0073] 일부 구현예에서, 상기 방법은 유지기(maintenance phase)를 추가로 포함하고, (iii) 유지기 동안은, 병변이 완전히 제거될 때까지 FcRn 길항제 및/또는 프레드니손에 대한 강화기 종료 투여량 또는 투여 간격이 계속된다. 일부 구현예에서, 유지기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 매주 1회 이상이다(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 마다의 투여 간격). 일부 구현예에서, 유지기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 매주 1회이다. 일부 구현예에서, 유지기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 매주 1회 미만이다(예를 들어, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14일마다의 투여간격; 또는 2, 3, 4, 5, 또는 6주마다의 투여 간격). 일부 구현예에서, 유지기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 2주마다 1회이다.

[0074] 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 10 mg/kg 내지 30 mg/kg의 투여량으로 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 10 mg/kg의 투여량으로 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 25 mg/kg의 투여량으로 정맥내 투여된다.

[0075] 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 750 mg 내지 3000 mg의 고정 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 약 1000 mg 내지 2000 mg의 고정 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제가 먼저 약 1000 mg의 고정 투여량으로 동일한 날 2회 피하 투여된다.

[0076] 일부 구현예에서, 강화기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 매주 또는 2주마다 1회 이하이다.

[0077] 일부 구현예에서, 유지기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 매주, 2주마다, 또는 4주마다 1회 이하이다.

[0078] 일부 구현예에서, 천포창은 FcRn 길항제로 치료한 후 완전 관해로 진입한다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 2 mg/kg/일 이하의 프레드니손(또는 등가물)의 코르티코스테로이드 투여량으로 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 1 mg/kg/일 이하의 프레드니손(또는 등가물)의 코르티코스테로이드 투여량으로 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 0.5 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 0.3 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 0.2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 0.1 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 0.2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물 내지 약 0.50 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다.

[0079] 일부 구현예에서, 완전 관해는 약 20 mg/일 이하의 프레드니손(또는 등가물)의 코르티코스테로이드 투여량으로 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 약 15 mg/일 이하의 프레드니손(또는 등가물)의 코르티코스테로이드 투여량으로 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 약 10 mg/일 이하의 프레드니손(또는 등가물)의 코르티코스테로이드 투여량(예를 들어, 약 10, 약 9, 약 8, 약 7, 또는 약 6 mg/일의 프레드니손(또는 등가물))으로 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 약 5 mg/일 이하의 프레드니손(또는 등가물)의 코르티코스테로이드 투여량(예를 들어, 약 5, 약 4, 약 3, 약 2, 약 1, 또는 약 0.5 mg/일의 프레드니손(또는 등가물))으로 달성된다.

[0080] 일부 구현예에서, 완전 관해는 코르티코스테로이드 없이 달성된다.

[0081] 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 0.5 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 0.4 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 0.3 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 0.2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 0.1 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다.

[0082] 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 10 mg/일의 프레드니손 또는 등가물(예를 들어, 약 10, 약 9, 약 8, 약 7, 또는 약 6 mg/일의 프레드니손(또는 등가물))의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 5 mg/일의 프레드니손 또는 등가물(예를 들어, 약 5, 약 4, 약 3, 또는 약 2 mg/일의 프레드니손(또는 등가물))의 코르티코스테로이드의 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 2 mg/일

의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 코르티코스테로이드 없이 유지된다.

[0083] 일부 구현예에서, 대상체는 불응성 천포창을 갖는다.

[0084] 일부 구현예에서, 대상체는 리툭시맙 불응성이다.

[0085] 일부 구현예에서, 대상체는 코르티코스테로이드 불내성이다.

[0086] 일부 구현예에서, 상기 방법은 B-세포 고갈제(예: 리툭시맙)를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0087] **도 1**은 심상성 천포창 환자 및 낙엽성 천포창 환자에서 에프가티지모드의 완료된 제2상 임상시험(1701 임상시험)의 개략적인 설계를 도시한다.

도 2는 안전성 데이터세트 분석 및 효능 데이터세트 분석을 위한 환자의 분포, 및 심상성 천포창 및 낙엽성 천포창 환자에서 에프가티지모드의 제2상 임상시험(1701 임상시험)의 코호트에 이들을 할당하는 것을 나타내는 흐름도이다.

도 3은 천포창 환자를 대상으로 한 에프가티지모드의 제2상 임상시험(1701 임상시험)의 첫 번째 중간 결과에 대한 요약 슬라이드이다. 제2상 임상시험의 데이터 마감일은 2019년 11월 7일이다. 환자 모집단은 점막 지배적 아형(N=8), 점막피부 아형(N=10), 피부 아형(N=1)의 심상성 천포창(PV) 환자뿐만 아니라, 낙엽성 천포창(PF) 환자(N=4)도 포함하였다. 환자들은 천포창 질환 영역 지수(PDAI) 활동의 감소를 나타냈는데, 이는 초기에 에프가티지모드를 유도 투여하고, 이어서 매주 또는 격주로 에프가티지모드를 유지 투여한 후 병원성 IgG4 자기항체(DSG-1 및 DSG-3)가 감소한 것과 상관이 있었다.

도 4a~4d는 제2상 임상시험의 4개의 환자 코호트에서 천포창 질환 영역 지수(PDAI) 활동에 의해 평가했을 때 에프가티지모드의 임상 효능을 도시한다(1701 임상시험의 초기 중간 결과; 제2상 임상시험의 데이터 마감일은 2019년 11월 7일임). 코호트 1: 10 mg/kg i.v., 에프가티지모드의 유도 = 4회 주입(3주), 유지 = 2회 주입(6주). 코호트 2: 스크리닝: 적절한 경구 프레드니손을 허용하여 스크리닝 시 질환 활성을 안정화하고, 유도 시 안정한 투여량(임의 척도)으로 계속함. 유도: 동일한 투여량(10 mg/kg i.v.) 및 빈도. 유지: 2회 추가 투여하고, 유지 기간을 8주로 연장함(8주 동안 2주마다 투여). 추적관찰: 1회의 추적관찰 방문을 추가하고(2주차) 10주로 연장함. 코호트 3: 스크리닝: 적절한 경구 프레드니손을 허용하여 스크리닝 시 질환 활성을 안정화하고, 임의의 베이스라인 후 방문(모든 환자)에서 추가로 증량할 수 있음. 유도: 동일한 투여량(10 mg/kg i.v.) 및 빈도. 유지: 2회 추가 투여하고, 유지 기간을 12주로 연장함(12주 동안 2주마다 투여). 무치료 추적관찰 10주. 도 4a, 코호트 1; 도 4b, 코호트 2; 도 4c, 코호트 3; 및 도 4d, 코호트 4.

대부분의 환자들은 강력한 PDAI 점수 개선을 보였다: 코호트 1에서, 유지 시 IgG 감소는 항-Dsg 감소, PDAI 점수 개선, 조기 DC(모노/콤보), 및 에프가티지모드 준최적 투여와 상관관계가 있었고; 코호트 2에서, 에프가티지모드를 격주 투여하여 유지가 개선되었다. 모든 환자가 궁극적으로 프레드니손과 관련된 코호트 3에서, 유지는 증상을 추가로 개선하였고, 경구 경구 프레드니손과 결합되었을 때 EoC/CR(강화 종료/완전 관해)이 나타났다. 코호트 4에서, 강력한 PDAI 점수 개선이 나타났으며, CR 전에 프레드니손을 테이퍼링하지 않았을 때 EoC 및 CR의 비율이 높았다.

도 5a~5d는 중등도의 환자(베이스라인 시점 PDAI가 15~44)를 대상으로 한 제2상 임상시험의 임상 효능을 도시한다. 도 5a, 코호트 1; 도 5b, 코호트 2, 도 5c, 코호트 3; 도 5d, 코호트 4. 대부분의 환자들은 강력한 PDAI 점수 개선을 나타냈다: 코호트 1은 3명의 중등도 환자(3명의 PV, 0명의 낙엽성 천포창(PF)); 코호트 2는 2명의 중등도 환자(2명의 PV, 0명의 PF); 코호트 3은 4명의 중등도 환자(4명의 PV, 0명의 PF); 코호트 4는 5명의 중등도 환자(1명의 PV, 4명의 PF)를 포함하였다. 데이터는 천포창 환자를 대상으로 한 에프가티지모드에 대한 1701 임상연구의 초기 중간 결과로부터 얻은 것이다. 제2상 임상시험의 데이터 마감일은 2019년 11월 7일이다.

도 6a~6e는 a) 코호트 1, b) 코호트 2, c) 코호트 3, d) 코호트 4 심상성 천포창 환자, e) 코호트 4 낙엽성 천포창 환자에서 시간 경과에 따른 PDAI 활동 점수를 나타내는 그래프이다. 데이터는 천포창 환자를 대상으로 한 에프가티지모드의 제2상 임상시험(1701 임상시험)의 최종 결과로부터 얻은 것이다. 제2상 임상시험의 데이터 마감일은 2020년 10월 28일이다.

도 7a 및 7b는 코호트당 총 IgG(도 7a) 및 PDAI 활동(도 7b)에 의해 평가했을 때의 임상적 효능을 도시한다.

IgG 감소, 자기항체 감소, 및 PDAI 점수 개선 사이에 상관관계가 있다. 코호트 1 및 2의 환자는 에프가티지모드 단일요법 또는 프레드니손과의 병용요법으로 치료하였다. 코호트 3의 모든 환자는 궁극적으로 프레드니손과 관련이 있었다. 코호트 4의 환자들은 프로토콜에 따라 프레드니손의 병용치료를 받고 있었다. 데이터는 천포창 환자를 대상으로 한 에프가티지모드의 제2상 임상시험(1701 임상시험)의 초기 중간 결과로부터 얻은 것이다. 제2상 임상시험의 데이터 마감일은 2019년 11월 7일이다. FU, 추적관찰.

도 8a 및 8b는 천포창 환자를 대상으로 한 에프가티지모드의 제2상 임상시험(1701 임상시험)에서 총 IgG의 감소에 대한 약력학(PD) 데이터를 도시한 것이다. 25 mg/kg의 에프가티지모드를 주 1회 4회 투여한 경우의 PD 프로파일이 도시되어 있다. 도 8a, PV에서의 PD 프로파일. 도 8b, 건강한 자원자(HV) 및 심상성 천포창 환자(PV)에서의 PD 프로파일. 유사한 PD 프로파일이 PV와 HV 사이에서 관찰되었는데, 이는 HV 및 모델링에 기초한 기대치와 일치하였다. 데이터는 임상시험의 초기 중간 결과로부터 얻은 것이다. 제2상 임상시험의 데이터 마감일은 2019년 11월 7일이다.

도 9a 및 9b는 PV, 건강한 자원자(HV), 및 다른 적응증에서 총 IgG의 감소에 대한 약력학(PD) 데이터를 도시한 것이다. 10 mg/kg의 에프가티지모드를 주 1회 4회 투여한 경우의 PD 프로파일이 도시되어 있다. 도 9a, PV에서의 PD 프로파일. 도 9b, HV, PV, 중증근무력증(MG), 및 면역 혈소판감소증(ITP)에서의 PD 프로파일. 데이터는 천포창 환자를 대상으로 한 에프가티지모드의 제2상 임상시험(1701 임상시험)의 초기 중간 결과로부터 얻은 것이다. 제2상 임상시험의 데이터 마감일은 2019년 11월 7일이다.

도 10a 및 10b는 a) 코호트 1~3, b) 코호트 4에서 총 IgG의 혈청 수준을 도시한다. 데이터는 천포창 환자를 대상으로 한 에프가티지모드의 제2상 임상시험(1701 임상시험)의 최종 결과로부터 얻은 것이다. 제2상 임상시험의 데이터 마감일은 2020년 6월 24일이다.

도 11a~11h는 코호트 1~3(a~d) 및 코호트 4(e~h)에서 IgG 하위 계열 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4의 혈청 수준을 도시한다. 데이터는 천포창 환자를 대상으로 한 에프가티지모드의 제2상 임상시험(1701 임상시험)의 최종 결과로부터 얻은 것이다. 제2상 임상시험의 데이터 마감일은 2020년 6월 24일이다.

도 12a~12d는 시간 경과에 따른, 코호트 1-3(도 12a) 및 코호트 4(도 12b)에서의 항-데스모글레인 1 자기항체의 혈청 수준 및 코호트 1~3(도 12c) 및 코호트 4(도 12d)에서의 항-데스모글레인 3 자기항체의 혈청 수준을 도시한 것이다. 데이터는 천포창 환자를 대상으로 한 에프가티지모드의 제2상 임상시험(1701 임상시험)의 최종 결과로부터 얻은 것이다.

도 13은 실시예 12에 기술된 제3상 임상시험의 설계를 개략적으로 설명하는 도면이다. ABQOL=자가면역 수포성 질환 삶의 질; CR=완전한 임상 관해; CRmin=최소한의 요법에 의한 완전 관해; DC=질환 통제; Efg=에프가티지모드 PH20 SC; EoC=강화기 종료; EoS=임상연구 종료; EQ-5D-5L=EuroQol 5-영역 5-수준; OLE=공개 연장 연구; PD=약력학; PDAI=천포창 질환 영역 지수; PF=낙엽성 천포창; PK=약동학; PV=심상성 천포창; SC=피하.

도 14은 실시예 13에 기술된 제3상 임상시험의 설계를 개략적으로 설명하는 도면이다. CR=완전한 임상 관해; CRmin=최소한의 요법에 의한 완전 관해; CRoff=치료 종료 후 완전 관해; DC=질환 통제; Efg=에프가티지모드 PH20 SC; EoT=치료 종료; FU=추적관찰; SC=피하; Trt Fail=치료 실패; W=주.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0088] 본 개시는, 심상성 천포창 및 낙엽성 천포창을 포함하는 천포창 치료에 사용하기 위한 조작된 FcRn 길항제 및 그 사용 방법을 제공한다. 유리하게는, 본원에 개시된 방법은 현재 요법으로 달성되는 것보다 더 빠른 질환 통제를 가능하게 할 뿐만 아니라, 임상적 관해 달성 후 코르티코스테로이드를 테이퍼링하고 심지어 중단하는 것을 가능하게 한다.

[0089] *정의*

[0090] 본원에서 달리 정의되지 않는 한, 본 발명과 관련하여 사용되는 과학적 및 기술적 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 갖는다. 용어의 의미와 범주는 명확해야 하지만, 임의의 모호성이 잠재된 경우, 본원에서 제공된 정의가 임의의 사전적 또는 외인성 정의에 우선한다. 또한, 문맥에 의해 달리 요구되지 않는 한, 단수 용어는 복수를 포함하고 복수 용어는 단수를 포함한다. 일반적으로, 본원에 기술된 세포와 조직 배양, 분자 생물학, 면역학, 미생물학, 유전학, 및 단백질과 핵산 화학, 및 혼성화의 기술, 및 이와 관련하여 사용되는 명명법은 잘 알려져 있고 당업계에서 흔히 사용되는 것이다.

[0091] 본 발명이 보다 쉽게 이해될 수 있도록, 특정 용어가 먼저 정의된다.

[0092] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "FcRn"은 신생아 Fc 수용체를 지칭한다. 예시적인 FcRn 분자는 RefSeq NM_004107에 제시된 바와 같은 FCGRT 유전자에 의해 암호화된 인간 FcRn을 포함한다. 상응하는 단백질의 아미노산 서열은 RefSeq NP_004098에 제시되어 있다.

[0093] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "FcRn 길항제"는 FcRn에 특이적으로 결합하여 면역글로불린의 FcRn(예를 들어, 인간 FcRn)에 대한 결합을 억제하는 임의의 제제를 지칭한다.

[0094] 본원에서 사용되는 바와 같이, 소정의 구현예에서, 용어 "FcRn 길항제"는 Fc 영역을 통해 FcRn에 특이적으로 결합하고 FcRn에 대한 면역글로불린의 결합을 억제하는 Fc 영역(예를 들어, 본원에 개시된 변이체 Fc 영역)을 포함하거나 이로 이루어진 임의의 제제를 지칭한다. 소정의 구현예에서, FcRn 길항제는 전장 IgG 항체가 아니다. 소정의 구현예에서, FcRn 길항제는 본원에 개시된 표적 항원 및 변이체 Fc 영역에 결합하는 항원 결합 부위를 포함한다. 다른 구현예에서, FcRn 길항제는 Fc 영역을 포함하거나 이로 이루어지고 항원 결합 부위가 결여된 Fc 단편이다. 소정의 구현예에서, 용어 "FcRn 길항제"는 이의 항원 결합 도메인 또는 이의 Fc 영역을 통해 FcRn에 특이적으로 결합하고, 면역글로불린의 Fc 영역(예: 데스모좀 단백질에 대한 IgG 자기항체)이 FcRn에 결합하는 것을 억제하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 지칭한다.

[0095] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "Fc 영역"은 2개의 중쇄의 Fc 도메인에 의해 형성된 고유 면역글로불린의 부분을 지칭한다. 고유 Fc 영역은 동종이량체이다.

[0096] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "변이체 Fc 영역"은 고유 Fc 영역에 비해 하나 이상의 변경을 갖는 Fc 영역을 지칭한다. 변형은 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. 이러한 이종이량체 Fc 영역의 예는, 예를 들어 그 전체가 참조로서 본원에 통합되는 US 8216805에 기술된 것과 같은 "노브 앤 홀(knobs and holes)" 기술을 사용하여 만들어진 Fc 영역을 포함하되, 이에 한정되지 않는다. 이 용어는 또한, 예를 들어 그 전체가 참조로서 본원에 각각 통합되는 US 2009/0252729A1 및 US 2011/0081345A1에 기술된 바와 같이, 구성 Fc 도메인이 링커 모이어티에 의해 함께 연결되는 단쇄 Fc 영역을 포함한다.

[0097] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "Fc 도메인"은 파파인 절단 부위의 바로 상류의 힌지 영역에서 시작하여 항체의 C-말단에서 끝나는 단일 면역글로불린 중쇄의 부분을 지칭한다. 따라서, 완전한 Fc 도메인은 힌지 도메인의 일부분(예: 상부, 중간, 및/또는 하부 힌지 영역), CH2 도메인, 및 CH3 도메인을 포함한다.

[0098] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "FcRn 결합 단편"은 FcRn 결합을 부여하기에 충분한 Fc 영역의 일부를 지칭한다.

[0099] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "EU 위치"는

[0100] Edelman, G.M. 등의 문헌[*Proc. Natl. Acad. USA*, 63, 78-85 (1969)] 및 Kabat 등의 문헌["Sequences of Proteins of Immunological Interest", U.S. Dept. Health and Human Services, 5th edition, 1991]에 기술된 Fc 영역에 대한 EU 넘버링 규칙에서의 아미노산 위치를 지칭한다.

[0101] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "CH1 도메인"은 약 EU 위치 118~215로부터 연장되는 면역글로불린 중쇄의 제1 (가장 아미노 말단) 불변 영역 도메인을 지칭한다. CH1 도메인은 면역글로불린 중쇄 분자의 힌지 영역에 대한 VH 도메인 및 아미노 말단에 인접하며, 면역글로불린 중쇄의 Fc 영역의 일부를 형성하지 않는다.

[0102] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "힌지 영역"은 CH1 도메인을 CH2 도메인에 결합시키는 중쇄 분자의 일부분을 지칭한다. 이러한 힌지 영역은 대략 25개의 잔기를 포함하고 가요성이므로, 2개의 N-말단 항원 결합 영역이 독립적으로 이동할 수 있게 한다. 힌지 영역은 3개의 구별되는 도메인, 즉 상부, 중간, 및 하부 힌지 도메인으로 세분화될 수 있다(Roux 등의 문헌[*J. Immunol.* 161: 4083 (1998)]). 본 개시의 FcRn 길항제는 힌지 영역의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다.

[0103] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "CH2 도메인"은 약 EU 위치 231~340으로부터 연장되는 중쇄 면역글로불린 분자의 일부분을 지칭한다.

[0104] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "CH3 도메인"은 CH2 도메인의 N-말단으로부터, 예를 들어 약 위치 341~446(EU 넘버링 시스템)으로부터 대략 110개의 잔기만큼 연장되는 중쇄 면역글로불린 분자의 일부분을 포함한다.

[0105] 본원에서 사용되는 바와 같이, 소정의 구현예에서, 용어 "FcRn 길항제"는 이의 항원 결합 도메인을 통해 FcRn에 특이적으로 결합하고 면역글로불린의 Fc 영역이 FcRn에 결합하는 것을 억제하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 지칭한다.

[0106] 일 구현예에서, FcRn에 특이적으로 결합하여 면역글로불린의 Fc 영역이 FcRn에 결합하는 것을 억제하는 항체는 M281로도 알려진 니포칼리맙(nipocalimab)이다. 니포칼리맙은 전장(150 kDa) "Fc 사멸"(비당질화되고 효과기가 없는) IgG1 단클론 항체이다. 니포칼리맙은 중증근무력증(MG), 온난 자가면역 용혈성 빈혈증(WAIHA), 및 태아 및 신생아 용혈성 질환(HDFN)의 치료를 위한 제2상 임상시험에서 정맥 내 주입으로 투여된 적이 있다.

[0107] 니포칼리맙은 WO2019/118791에 기술되어 있고, 다음의 경쇄 서열(서열번호 4) 및 중쇄 서열(서열번호 5)을 포함한다:

[0108] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열번호 4)

[0109] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호 5)

[0110] 일 구현예에서, FcRn에 특이적으로 결합하여 면역글로불린의 Fc 영역이 FcRn에 결합하는 것을 억제하는 항체는 UCB 7665로도 알려진 로자놀릭시주맙(rozanolixizumab)이다. 로자놀릭시주맙은 전장(150 kDa) 인간화 IgG4 단클론 항체이다. 로자놀릭시주맙은 MG, 면역 혈소판감소증(ITP), 만성 염증성 탈수초 다발신경병증(CIDP)에 대한 진행 중인 임상시험에서 피하 주입으로 투여된 적이 있다. 로자놀릭시주맙은 WO2014019727에 처음 기술되었고, 서열번호 6의 경쇄 및 서열번호 7의 중쇄를 포함한다.

[0111] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLVGASGKTYLYWLFQKPGKAPKRLIYLVSTLDSGIPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQGTHFPHT
FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 6)

[0112] EVPLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSNYGMVWVRQAPGKGLEWVAYIDSDGDNTYYRDSVKGRFTISRDNAKSSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTTGIVR
PFLYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH
KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (서열번호 7)

[0113] 일 구현예에서, FcRn에 특이적으로 결합하여 면역글로불린의 Fc 영역이 FcRn에 결합하는 것을 억제하는 항체는 SYNT001로도 알려진 오릴라놀리맙(orilanolimab)이다. 오릴라놀리맙은 또 다른 전장(150 kDa) 인간화 IgG4 단클론 항체이다. 오릴라놀리맙은 WAIHA의 치료를 위한 제2상 임상시험에서 정맥 내 주입으로 투여된 적이 있다.

[0114] 일 구현예에서, FcRn에 특이적으로 결합하여 면역글로불린의 Fc 영역이 FcRn에 결합하는 것을 억제하는 항체는 IMVT1401/RVT1401/HBM9161로도 알려진 바토클리맙(batoclimab)이다. 바토클리맙은 또 다른 전장(150 kDa) "Fc 사멸" IgG1 단클론 항체이다. 바토클리맙은 MG 및 그레이브스 안병증의 치료를 위한 진행 중인 제2상 임상시험에서 피하 주사로 투여된 적이 있다.

[0115] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "CD16"은 항체 의존성 세포 매개 세포독성(ADCC)에 필요한 FcγRIII Fc 수용체를 지칭한다. 예시적인 CD16 분자는 RefSeq NM_000569에 제시된 인간 CD16a를 포함한다.

[0116] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유리 시스테인"은 성숙한 FcRn 길항제에서 실질적으로 환원된 형태로 존재하는 고유한 또는 조작된 시스테인 아미노산 잔기를 지칭한다.

[0117] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항체"는 4개의 폴리펩티드 사슬, 즉 이황화 결합에 의해 상호 연결된 2개의 중쇄(H) 및 2개의 경쇄(L)를 포함하는 면역글로불린 분자뿐만 아니라 이의 다량체(예를 들어 IgM)도 지칭한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(VH로 약칭함) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, 즉 CH1, CH2, 및 CH3을 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(VL로 약칭함) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인(CL)을 포함한다. VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역(FR)으로 불리는 더

보존된 영역과 산재된 상보성 결정 영역(CDR)으로 불리는 초가변성 영역으로 추가로 세분화될 수 있다.

[0118] 본원에서 사용되는 바와 같이, 항체의 "항원 결합 단편"은 일반적으로 하나의 VL과 쌍을 이룬 적어도 하나의 VH를 포함하며, 이들은 함께 특정 항원 또는 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 항원 결합 단편은 Fv, Fab, Fab', 및 $F(ab')_2$ 단편뿐만 아니라 조작된 단쇄 FV (scFV) 단편, 디아바디 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0119] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "N-연결 글리칸"은 Fc 영역의 CH2 도메인에 존재하는 시퀀(sequon)(즉, Asn-X-Ser 또는 Asn-X-Thr 서열, 여기서 X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산임)에서 아스파라긴의 측쇄의 질소(N)에 부착된 N-연결 글리칸을 지칭한다. 이러한 N-글리칸은, 예를 들어 그 전체가 참조로서 본원에 통합된 Drickamer K, Taylor ME의 문헌[(2006). Introduction to Glycobiology, 2nd ed.]에 충분히 기술되어 있다.

[0120] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "비푸코실화된"은 미국 특허 제8067232호(그 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨)에 기술된 것과 같이 코어 푸코오스 분자가 결여된 N-연결 글리칸을 지칭한다.

[0121] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "양분성(bisecting) GlcNAc"는 미국 특허 제8021856호(그 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨)에 기술된 것과 같이, 코어 만노오스 분자에 연결된 N-아세틸글루코사민(GlcNAc) 분자를 갖는 N-연결 글리칸을 지칭한다.

[0122] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료(treat, treating, 및 treatment)"는 본원에 기술된 치료적 또는 예방적 조치를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 용어 "치료(treat, treating, 및 treatment)"는 본원에 기술된 치료적 조치를 지칭한다. "치료" 방법은 질환이나 장애 또는 재발성 질환이나 장애를 예방, 치료, 지연시키거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 하나 이상의 증상을 완화시키기 위해, 또는 이러한 치료가 없을 때 예상되는 것보다 대상체의 생존 기간을 연장하기 위해 본원에 기술된 제제 또는 제제의 조합을 투여하는 것을 사용한다.

[0123] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체"는 임의의 인간 또는 비인간 포유동물을 포함한다.

[0124] *천포창 (Pemphigus)*

[0125] 천포창은 각질세포의 세포막 단백질의 세포외 도메인에 대한 IgG 자가항체가 생산되어 가시세포분리(각질세포 간의 세포-세포 부착 상실)를 초래하는 만성 수포성 상피 질환의 군이다. 천포창의 세 가지 주요 형태는 심상성 천포창(PV), 낙엽성 천포창(PF), 및 방종양성 천포창(PP)이다.

[0126] PV는 표피 각질세포 상의 데스모좀 단백질인 데스모글레인-3(Dsg-3) 및/또는 데스모글레인-1(Dsg-1)에 대한 IgG 자기항체에 의해 야기된다. Dsg의 세포외 도메인에 대한 항체(IgG4 지배적, 보체를 활성화하지 않음)의 결합이 각질세포 부착의 상실 및 수포 형성을 야기하기에 충분하기 때문에, 이들은 PV의 임상 발현을 직접 생성한다. Dsg-3은 피부의 기저 세포층과 방기저 세포층 및 점막의 편평층 전체에 걸쳐 거의 주로 배타적으로 반면, Dsg-1은 피부의 표재층에서 우세하고 점막에는 거의 존재하지 않는다. 따라서, 점막 PV 병변은 대부분 항-Dsg 3 항체에 의해 유도되는 반면, 피부 PV 병변은 항-Dsg 3 및 항-Dsg 1 항체 둘 다에 의해 유발된다. 흥미롭게도, 질환 활동은 Dsg-1에 대한 항체의 혈청 수준과 밀접하게 상관되고 Dsg-3의 경우는 상관되는 정도가 덜한 것으로 나타났다. Belloni-Fortina A 등의 문헌[*Clin Dev Immunol*. 2009; 187864. doi: 10.1155/2009/187864]; Abasq C 등의 문헌[*Arch Deramtol*. 2009; 145(5):529-35].

[0127] PF는 Dsg-1에 대한 항체에 의해 야기되는데, 이는 표피의 표재층에서 발현되고, 따라서 피부에만 관여한다. 두 가지 형태가 기술되었다: 비 풍토병 형태, 및 풍토병 형태("포고 셀바젬(folgo selvagem)"으로도 불림). 포고 셀바젬은 아마존 지역에서 관찰되었는데, 여기서는 모래 파리(*Lutzomyia longipalpis*)의 침샘에 상주하는 비감염성 단백질(LJM11)이 Dsg-1과의 교차 반응을 유발하는 것으로 제안되었다. 그 외에는, 풍토성 및 비 풍토성 PF는 동일한 임상적, 조직학적, 및 면역학적 소견을 공유한다. PV에서와 같이, 항-Dsg 1 자기항체는 직접 병원성이다.

[0128] PV와 PF는 희귀하다. 심상성 천포창은 유럽, 미국, 및 일본에서 가장 흔한 천포창의 아형으로서; 여성에게 우선적으로 영향을 미치며, 환자의 대부분은 질환 발병 시 50~60세이다(Kasperkiewicz, Nat. Re. Dis. Primers, 2017 May 11;3:17026). 낙엽성 천포창은 풍토성 형태로 인해 남아메리카와 북아프리카에서 관찰된 가장 흔한 유형이며, 성별 경향은 지역들 간에 상이하고, 젊은 성인들에서 우선적으로 발생한다. PF는 북미와 유럽에서 덜 흔하다(천포창 사례의 10~15%).

[0129] PV와 PF는 모두 만성이고 난치성이며, 생명을 잃을 수 있다. 임상적으로, PV는 점막-지배적, 점막피부, 또는 덜 흔하게는, 유일한 피부 유형으로서 나타난다. 환자들은 종종 한 유형에서 다른 유형으로 변하는데, 일반적으로 발병 시점에는 점막 유형이다가 나중에 점막피부 유형으로 변한다. 점막피부 유형은 더 심각한 질환이 되는 경향이 있는 반면, 점막 유형에서는 진단 지연이 일반적이다. 이는 보다 넓은 연령 범위에 영향을 미칠 수 있지만, 피크 빈도 범위는 50 내지 60세이다. PV 모집단에서 여성이 약간 더 많이 나타나는데, 이는 여성에서 우세한 갑상선 질환 및 류마티스 관절염과 연관이 있다. 일반적으로, 병변은 구강 점막에서 시작된 다음, 다른 점막 영역과 피부로 번질 수 있다. 점막 침범은 이완성 수포로 이루어지는데, 이는 신속하게 터져 고통스러운 미란(erosion)을 남긴다. 점막 병변은 인두, 상부 후두, 식도, 코와 눈, 및 생식기에도 영향을 미칠 수 있다. 이들은 일반적으로 먹고 삼키기의 어려움, 성교의 어려움 등을 포함하는 심각한 장애와 연관이 있다. 이들은 빈번하게 체중 감소, 영양실조, 및 삶의 질 변화로 이어진다. 피부 병변은 쉽게 삼출되고 중복감염되는 이완성 수포 및 미란을 특징으로 한다(미란성 병변). 모든 피부 부위가 포함될 수 있지만, 병변은 머리, 상반신, 및 서혜부에서 우세하다. 이들은 특히 주름 부위에서 고통스럽다. 검사 시, 병변 주변 피부를 손가락으로 문지르면 표피가 벗겨질 수 있는데(니콜스키 징후), 이는 PV 진단의 높은 지표이다.

[0130] PV의 진단은 일반적으로 질환을 시사하는 임상 발현의 존재 하에 수행되는 상이한 도구의 알고리즘을 따른다. 이들은 조직학; 직접 면역형광법; 및 간접 면역형광법(IIF) 또는 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA) 시험을 통한 혈청 내 Dsg-3 및/또는 Dsg-1에 대한 자기항체 검출을 포함한다. 조직병리학은 일반적으로 기저상부의 가시세포분리(각질세포가 수포액 중에 부동하는 것)을 보여준다. 가시세포분리는 수포성 유사천포창(BP)과 같은 다른 자가면역 수포성 질환에서는 관찰되지 않기 때문에 PV를 강하게 시사하지만, 진단은 DIF에 의한 각질세포의 세포 표면 상에서 IgG 및/또는 보체의 특징적인 침착에 의해 확인되어야 한다. 오늘날, DIF는 진단을 위한 최적의 표준 조사로서 간주되지만, 진단을 확인하기 위해서는 IIF 및/또는 ELISA가 필수적이다. 혈청 내 Dsg-1 및 Dsg-3 자기항체의 정량적 측정에 이용할 수 있는 상업적 ELISA 검정이 있다. 이들은 잠재적으로 IIF에 비해 민감도 증가(>90%)와 같은 이점을 제공하지만, 다른 자가 항원 및 자가면역 수포성 피부병(AIBD)을 배제하는 데에는 도움이 되지 않는다. 따라서, IIF 및 ELISA는 PV의 진단 조사에서 상보적인 것으로 간주될 수 있다. 종합하면, 현재의 국제 지침은 임상적 징후가 있는 환자에서 PV를 진단할 때 조직병리학, 양성 DIF 및 양성 IIF, 및/또는 ELISA로 확인할 것을 권고한다. Hertl M 등의 문헌[*J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29(3):405-14].

[0131] PV는 자발적 개선의 경향이 없는 만성 질환이다. 반대로, 이 질환은 일반적으로 점진적으로 악화되고, 치료받지 않았을 때의 사망률은 일반 모집단에서보다 3배 더 높다. 치료 하에, 이 질환은 일반적으로 관해 기간과 및 재발 기간으로 들어간다. 궁극적으로, 확실한 치유를 달성하는 데에는 수년이 걸린다. 치료는 심각한 이상반응의 높은 발생율과 관련된 동반이환 인자의 일부분이므로, 사망률은 여전히 높고, 중증 감염증은 오늘날 사망의 주요 원인으로 남아이다. Ren Z 등의 문헌[*J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(10):1768-1776].

[0132] Dsg-1은 표피의 표재 부분에서 발현되기 때문에, PF 환자는 일반적으로 가렵고, 비늘 모양의 딱지가 있는 피부 조직의 미란을 나타낸다. 수포는 표재성 성질과 쉽게 파열됨으로 인해 흔히 보이지는 않는다. 또 다른 임상 변이체는 얼굴, 두피, 흉부 및 견갑간 영역에서 편평한 딱지형 병변(“지루 천포창”)의 발생일 수 있다. 보다 중증 형태에서는, 거의 모든 피부 표면을 침범하는 박리성 홍피증이 관찰될 수 있다. PF 진단은 PV에 사용되는 조사 도구를 따른다. 조직학에서, 각막하 또는 표재 과립층에서 갈라진 틈이 보일 수 있다. DIF는 표피 내에서 IgG의 세포간 침착을 나타내며, IIF는 피부의 세포간 성분에 대한 혈청 자기항체의 존재를 나타낸다. ELISA 시험은 혈청 내 항-Dsg-1 항체의 양성 수준을 정량화하는 반면, 항-Dsg-3 항체에 대한 검색은 음성이다.

[0133] PV와 마찬가지로, PF는 자연적으로 해결되는 경향이 없다. 기존 병변을 치유하고 새로운 병변의 출현을 가능한 한 빨리 예방하기 위해 치료가 항상 필요하다.

[0134] 천포창의 추가 형태는 증식성 천포창(pemphigus vegitans), 홍반성 천포창(pemphigus erythematosus), 포진형 천포창(herpetiform pemphigus), 및 약물-유발형 천포창(drug-induced pemphigus)을 포함한다. 증식성 천포창은 진균 증식을 특징으로 하고 항-Dsg 3 IgG 자기항체에 의해 매개되는 PV의 변이체이다. 홍반성 천포창은 주로 얼굴과 흉부와 등의 상부에서의 국소 침범을 특징으로 하고 항-Dsg 1 IgG 자기항체에 의해 매개되는 PF의 변이체이다. 포진성 천포창은 작은 소포 및 농포를 특징으로 하고, 주로 항-Dsg 1 IgG 자기항체에 의해 매개되는 아형이다.

[0135] *천포창 치료에 대한 현재 접근법*

[0136] 천포창 환자의 치료 관리에 있어서 실무자를 돕기 위해, 국내 및 국제 전문가들 사이에서 가장 중요한 임상 평가변수에 대한 다음의 합의적 정의뿐만 아니라 이러한 질환의 진단 및 치료를 위한 정상적인 지침을 이용할 수

있다(Murrell 등의 문헌[*J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 1043]; Murrell 등의 문헌[*J Am Acad Dermatol.* 2018 Feb 10]; Harman 등의 문헌[*Br J Dermatol.* 2017 Nov;177(5):1170-1201]; Joly 등의 문헌[*Lancet.* 2017 May 20;389(10083):2031-2040)]; Hebert 등의 문헌[*J Invest Dermatol.* 2019 Jan;139(1):31-37]을 참조하고, 이들 문헌은 참조로서 본원에 통합됨):

[0137] (a) "질환 통제"(DC) - 새로운 천포창 병변이 없고 확립된 병변이 치유되기 시작함;

[0138] (b) "강화기 종료"(EoC) - 적어도 2주 동안 새로운 천포창 병변이 없고 약 80%의 확립된 병변이 치유됨.

[0139] (c) "완전 관해"(CR) - 새로운 병변 또는 확립된 병변이 없음, "완전 임상 관해"로도 지칭됨.

[0140] (d) "치료 후 완전 관해" (CRoff) - 환자가 모든 전신 요법을 종료한 후 적어도 2개월 동안 새로운 병변 또는 확립된 병변이 없음.

[0141] (e) "치료 중 완전 관해"(CRmin) - 환자가 최소 요법을 투여받는 받는 동안 신규 병변 또는 확립된 병변이 없음.

[0142] (f) "최소 요법" - 최소 2개월 동안 10 mg/일 이하의 투여량의 프레드니손(또는 등가물) 및/또는 최소 보조 요법(임상 시험 중 실제적인 이유로 8주로 단축됨).

[0143] (g) "치료 종료" - 최소 2개월 동안 전신 약물을 투여하지 않음.

[0144] (h) "재발" 또는 "발적(flare)" (R) - 1주일 이내에 치유되지 않는 3개 이상의 병변의 한달에 출현하거나, 확립된 병변의 연장.

[0145] (i) "치료 실패" - 전신 치료제의 최대 치료 투여량(예: 3주 동안 프레드니손 1.5 mg/kg/일)으로 질환 통제에 도달하지 못함.

[0146] 또한, 질환 활동 및 연장을 모니터링하기 위한 검증된 척도가 확립되었다(예를 들어, Rosenbach M 등의 Rosenbach M 등의 문헌[*J Invest Dermatol.* 2009; 129(10):2404-10]; Rahbar Z 등의 문헌[*JAMA Dermatol.* 2014; 150(3):266-72] 참조). 예시적인 검증된 점수는 천포창 질환 영역 지수(PDAI) 및 자가면역 수포성 피부 장애 강도 점수(ABSIS)를 포함한다. 천포창 질환 영역 지수(PDAI)는 잘 확립되어 널리 사용되는 진단 도구로서, 고통받는 인간 대상체에서 천포창의 중증도를 평가하고 분류하는 데 사용된다. PDAI를 사용하여, 질환의 중증도를 0~263의 스케일로 채점하는데, 여기서 0의 점수는 질환이 없음을 나타내고, 263의 점수는 최대 중증 질환을 나타낸다.

[0147] 경증, 중등도, 및 중증 천포창에 대한 중증도 임계값은 상이한 논문에서 제안되었은데, 여기서 경증과 중등도/중증 질환 사이의 컷오프 값으로서 PDAI 9 또는 15를 제안하는 환자 모집단과, 중등도와 중증 질환 사이의 컷오프 값으로서 25 또는 45를 제안하는 환자 모집단은 부분적으로 중첩된다(Shimizu 등의 문헌[*J Dermatol.* 2014; 41(11):969-973]; Boulard 등의 문헌[*Br J Dermatol.* 2016; 175(1):142-9]). 국제 지침은 경증, 중등도, 또는 중증 질환을 정의하는 컷오프 값을 확정적으로 명시하는 것이 현재 아직 이르다는 결론을 내렸다(Murrell 등의 문헌[*J Am Acad Dermatol.* 2020; 82(3):575-585]).

[0148] 예시적인 구현예에서, "경미한 천포창"은 15 미만의 PDAI 점수를 특징으로 하고; "중등도 천포창"은 15 내지 45 미만의 PDAI 점수를 특징으로 하며, "중증 천포창"은 45 이상의 PDA 점수를 특징으로 한다. 자가면역 수포성 질환 삶의 질(ABQOL) 점수가 개발되어, 질환과 질환 요법이 환자의 일상 생활에 미치는 영향을 확인하도록 검증되었다. Sebaratnam DF 등의 문헌[*JAMA Dermatol.* 2013; 149(10):1186-91].

[0149] 가장 최근의 국제 지침(Ren Z 등의 문헌[*J Eur Acad Deramtool Venereol.* 2018; 32(10):1768-1776])에 따르면, 코르티코스테로이드는 천포창의 1선 요법으로서 유지되고 있다. 이들은 현재까지 알려진 가장 신속하게 작용하는 형태의 치료제이며, 유효 투여량으로 사용될 때 약 3주 내에 질환 통제(새로운 병변 없음, 확립된 병변은 치유되기 시작함)를 제공한다. Ratnam KV 등의 문헌[*Int J Dermatol.* 1990; 29(5):363-7]; Czernik A 등의 문헌[*Arch Dermatol.* 2008; 144(5):658-61]; Chaidemenos G 등의 문헌[*J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25(2):206-10]. 경구 프레드니손은 가장 흔히 사용되는 코르티코스테로이드이다. 경구 프레드니손의 시작 투여량은 매일 1~2 mg/kg의 범위로 높으며, 리툭시맙이나 면역억제제와 병용하는 경우 감소될 수 있다(하루 0.5~1 mg/kg). 늦어도 3~4주 후에도 질환 통제에 도달하지 못하는 경우, 프레드니손 투여량을 증량해야 한다. 매우 활동성인 질환을 앓고 있는 환자에게는, 특히 치료 개시 시점에 코르티코스테로이드(예: 메틸프레드니솔론)의 정맥내 볼루스가 바람직할 수 있다.

[0150] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “프레드니손 등가 투여량”은 프레드니손의 투여량 또는 프레드니손 이외의 전신 코르티코스테로이드의 등가 투여량을 의미한다. 전신 코르티코스테로이드는 잘 알려져 있으며, 다양한 효능과 제형의 화합물을 포함한다. 이들은 일반적으로 주사제 또는 알약으로서 제형화된다. 상업적으로 이용 가능한 전신 코르티코스테로이드의 예는 베타메타손(betamethasone), 코르티손(cortisone), 덱사메타손(dexamethasone), 하이드로코르티손(hydrocortisone), 메틸프레드니솔론(methylprednisolone), 프레드니손(prednisone), 프레드니솔론(prednisolone), 및 트리암시놀론(triamcinolone)을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다.

[0151] 소정의 구현예에서, 국소 코르티코스테로이드가 투여될 수도 있다. 국소 코르티코스테로이드는 잘 알려져 있으며, 다양한 효능과 제형의 화합물을 포함한다. 이들은 일반적으로 연고, 크림, 오일, 로션, 샴푸, 발포체, 및/또는 겔로서 제형화된다. 상업적으로 이용 가능한 국소 코르티코스테로이드의 예는 알클로메타손 디프로피온산, 암시노니드, 베타메타손 디프로피온산, 베타메타손 발레레이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 클로베타손 부티레이트, 데소니드, 데속시메타손, 디플루코르톨론 발레레이트, 디플로라손 디아세테이트, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 플루란드레놀리드, 플루티카손 프로피오네이트, 할시노니드, 할로베타솔 프로피오네이트, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 17-부티레이트, 하이드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손 발레레이트, 메틸프레드니솔론 아세포네이트, 모메타손 푸로에이트, 프레니카베이트, 및 트리암시놀론 아세토니드를 포함한다. 국소 코르티코스테로이드는 치료를 필요로 하는 환부 또는 병변에 국소적으로 편리하게 도포되어, 코르티코스테로이드 치료의 바람직하지 않은 전신 효과를 제한할 수 있다.

[0152] 천포창 환자의 치료적 관리는 매우 어렵다. 주요 원칙은, 한편으로는 새로운 수포가 발생하는 것을 즉시 중지시킨 다음 임상적 관해를 달성하고, 다른 한편으로는 전신 요법(예를 들어 코르티코스테로이드)의 이상반응을 최소화하는 것이다. 코르티코스테로이드는 이러한 만성 질환에서 독성을 고도로 축적시키는데, 코르티코스테로이드의 양과 노출 기간을 가능한 한 많이 줄여 이러한 독성의 축적을 완화시켜야 한다. 이차적으로, 치료의 목적은 최소한의 코르티코스테로이드 요법으로, 또는 치료 없이 새로운 병변의 발생을 예방하는 것이다. 이를 위해, 경험 있는 피부과 전문의가 환자를 주의 깊게 모니터링할 수 있는 의뢰 센터에서 환자를 관리해야 한다. 많은 환자에서, 점막 병변이 존재할 때, 구강 의학과 전문의, 안과 전문의, 및 부인과 전문의가 포함된 종합적인 접근법(multi-disciplinary approach)이 필요하다.

[0153] 질환 통제 후, 경구 프레드니손은 질환 통제를 강화하기 위한 안정한 투여량으로 유지된다. 강화기 종료는 적어도 2주 동안 새로운 병변이 없고 확립된 병변의 약 80%가 이미 치유된 것으로 정의된다. 이 시점은 프레드니손의 테이퍼링이 시작되는 변곡 시간(inflexion time)으로서 대부분의 실무자에 의해 선택된다. 강화기의 지속 기간은 환자마다 크게 다르며, 점막 미란 및 광범위한 피부 병변은 늦게 치유되는 경향이 있다.

[0154] 질환 통제가 강화되면, 테이퍼링 일정이 적용되며, 이 동안 프레드니손 투여량이 점진적으로 감소된다. 이 단계의 목표는 완전한 임상 관해(새로운 병변 없음, 확립된 모든 병변의 완전한 치유)에 도달하고, 동시에 이상반응을 예방하기 위해 프레드니손의 최소 유효 투여량(최소 2개월 동안 1일 10 mg 이하)에 도달하거나, 심지어 프레드니손을 중단(치료 중단)하는 것이다. 안타깝게도, 이러한 두 가지 목적을 달성하기가 어렵고, 대부분의 환자가 프레드니손의 테이퍼링 투여량으로 인해 재발한다. 전향적 임상시험에서, 프레드니손으로 치료한 PV 환자의 64%가 12개월 후 최소 투여량으로 첫 임상적 관해를 달성하였지만, 빈번하게 재발하였고, 6개월 이내에 증례의 45%에서 재발하였다. Beissert S 등의 문헌[*J Invest Dermatol*. 2010; 130(8):2041-8]. 마지막으로, PV의 공통적인 과정은 재발 에피소드와 일시적 관해 에피소드 중 하나이며, 영구 관해를 달성하기 전에 몇 년의 프레드니손 치료가 필요하다. 한 연구에서, PV 환자의 36%가 적어도 10년 동안 프레드니손 또는 등가물로 치료받았다. Mimouni D 등의 문헌[*J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24(8):947-52]. 한편, 코르티코스테로이드 관련 이상반응(골다공증, 당뇨병, 고혈압, 쿠싱 증후군, 백내장, 녹내장, 감염증 등)의 위험은 치료 기간이 길수록 증가한다. 따라서, 대부분의 PV 환자는 관해 상태를 유지하고 누적 프레드니손 투여량을 감소시키기 위해 보조 요법(예: 리툭시맙, 면역억제제)을 필요로 한다.

[0155] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “초기 투여량”은 (테이퍼링 전에) 천포창 환자에게 투여될 때 코르티코스테로이드의 시작 투여량 또는 초기 투여량을 의미한다.

[0156] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “테이퍼링 투여량”은 천포창 환자에게 투여될 때 감소된 코르티코스테로이드 투여량을 의미한다. 용어 “초기 테이퍼링 투여량”은 천포창 환자에게 투여될 때, 감소된 코르티코스테로이드의 제1 투여량, 예를 들어 0.5 mg/kg/일 프레드니손 또는 등가물을 의미한다. 추가의 감소된 테이퍼링 투여량이 투여될 수 있다. 초기 및/또는 후속 테이퍼링 투여량의 감소는 주기적으로, 예를 들어 2주마다 발생할 수

있다.

[0157] PV 성인 환자를 대상으로 한 리툭시맙의 최근 승인은 질환의 치료의 중심을 극적으로 변화시켰으며, 이제는 보다 중증인 사례에 대해 프레드니손과 함께 1선 요법으로서 제안되고 있다. Ren Z 등의 문헌[*J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(10):1768-1776]. 최근까지, 리툭시맙은 다른 치료제에 잘 반응하지 않는 불응성 PV 환자에서 주로 사용되었다. 그러나, 오래 지속되는 관해의 결여 및 프레드니손 및 면역억제제와 관련된 매우 다수의 중대한 이상반응으로 인해 연구자들이 대안적인 1선 치료제를 개발하게 하였다. 2선 및 3선 치료로서의 리툭시맙은 (주기당 1~2 g) 높은 비율로 장기 관해를 유도하는 것으로 나타났는데, 이는 다른 치료로는 달성할 수 없는 것이었다(1년 후 PV에서 75% 관해율). 리툭시맙 요법 후의 재발률은 1년 후 25%에서 장기 추적관찰 시에 최대 80%의 범위였다. Wang HH 등의 문헌[*Acta Derm Venereol*. 2015; 95(8):928-32]. 최근의 증거는 더 낮은 투여량의 프레드니손(질병 중증도에 따라 1일 0.5~1 mg/kg)과 병용한 1선 치료로서의 제1 사이클의 리툭시맙(2 g)에 이어서, 12개월 및 18개월 후 새로운 사이클(0.5 g)의 효능을 보여주었다. Joly 등의 문헌[*Lancet*. 2017 May 20;389(10083):2031-2040]. 이러한 1선 요법을 사용한 경우, 2년 후 더 높은 비율, 즉 89%의 완전 관해가 입증되었다(이 맥락에서, 치료 종료 후의 완전 관해를 의미함). 재발 사례는 더 낮은 것으로 관찰되었는데(2년 후 24%), 대부분이 제1 사이클 후 6~12개월 내에 발생했다. 강력한 프레드니손 줄임 효과(약 2/3)가 입증되었다.

[0158] 그럼에도 불구하고, 1선 치료 또는 2선/3선 치료로서 사용된 리툭시맙은 늦게 작용하며, 질환 통제(첫 번째 주입으로부터의 이후 평균 시간: 6~7주) 및 임상적 관해(최소 프레드니손 요법 시 평균 6~7개월, 요법 종료 후 9개월)를 조기에 달성하지 못한다. Hebert V 등의 문헌[*J Invest Dermatol*. 2019; 139(1):31-37]; Wang HH 등의 문헌[*Acta Derm Venereol*. 2015; 95(8):928-32]. 또한, 리툭시맙 요법은 중대한 이상반응을 유도할 위험(예: 33%의 감염)을 수반한다. 후기 발병형 호중구 감소증과 저감마글로불린혈증 및 환자에게서 잠재적으로 치명적인 감염증(예: *폐포자충*, 다초점 백질뇌병증, 패혈증)이 발생할 위험으로 인해 리툭시맙을 투여 중인 환자의 임상적 및 면역학적 상태에 대한 장기간 모니터링할 필요가 있다.

[0159] 비록 리툭시맙이 이 질환에 대해 승인되지는 않았지만, PF 환자는 일반적으로 PV 환자와 동일한 유형의 관리 및 임상 결과 측정치에 대한 및 모니터링을 따른다.

[0160] *FcRn 길항제*

[0161] 신생아 Fc 수용체(FcRn)는 삶의 모든 단계 동안 IgG의 혈청 수준 및 조직 분포에 영향을 미친다. FcRn은 IgG에 대한 세포내 수송, 통합 막 수용체이다. 결과적으로, FcRn은 주로 IgG 수송 및 항상성에 관여하는 다기능성 분자이다. Challa DK 등의 문헌[*Curr Top Microbiol Immunol*. 2014; 382:249-72]; Roopenian DC 등의 문헌[*Nat Rev Immunol*. 2007; 7(9):715-25]. FcRn-발현 세포에서 음세포 작용(pinocytosis)에 의해 IgG를 흡수한 후, IgG의 Fc 부분은 초기 산성(pH <6.5) 엔도솜에서 높은 친화도로 FcRn에 결합한다. 이러한 결합으로 인해 IgG는 리소좀 분해로부터 보존되고 세포 표면으로 유도되어 재활용된다. 세포외 공간의 중성에 가까운 pH(pH 약 7.4)에서, IgG는 FcRn와의 복합체로부터 방출된다. 이러한 pH-의존적 구제 경로는, 순환 중 높은 IgG 농도 유지 및 재활용되지 않는 다른 Ig와 비교해 긴 IgG 반감기($t_{1/2}$)를 설명할 수 있다. Roopenian DC 등의 문헌[*J Immunol*. 2003; 170(7):3528-33]; Waldmann TA 등의 문헌[*J Clin Invest*. 1990; 86(6):2093-2098]; Wani MA 등의 문헌[*Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103(13):5084-5089].

[0162] 일 양태에서, 본 발명은 FcRn 길항제 조성물을 사용하여 천포창을 치료하는 방법을 제공한다. 소정의 구현예에서, 이들 조성물은 고유 Fc 영역에 비해 증가된 친화도 및 감소된 pH 의존성으로 FcRn, 특히 인간 FcRn에 특이적으로 결합하는 변이체 Fc 영역 또는 이의 FcRn 결합 단편을 포함하거나 이로 구성된다. 다른 구현예에서, FcRn 길항제는 조성물은, 항원 결합 도메인을 통해 FcRn에 특이적으로 결합하여 면역글로불린의 Fc 영역이 FcRn에 결합하는 것을 억제하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일반적으로, 이들 FcRn 길항제는 Fc-함유 제제(예를 들어, 항체 및 면역 아데신)가 생체 내에서 FcRn에 결합하는 것을 억제하며, 이는 Fc-함유 제제의 분해 속도를 증가시키고, 동시에 이들 제제의 혈청 수준을 감소시킨다.

[0163] 단리된 변이체 Fc 영역(예를 들어, EU 위치 252, 254, 256, 433, 434, 및 436에서 각각 아미노산 Y, T, E, K, F, 및 Y를 포함하는 변이체 Fc 영역)은 동일한 변이체 Fc 영역을 포함하는 전장 항체보다 생체 내에서 효능이 더 뛰어난 FcRn 길항제이다. 따라서, 소정의 구현예에서, FcRn 길항제 조성물은 전장 항체가 아니다. 소정의 구현예에서, FcRn 길항제 조성물은 항체 가변 도메인을 포함하지 않는다. 소정의 구현예에서, FcRn 길항제 조성물은 항체 가변 도메인 또는 CH1 도메인을 포함하지 않는다. 그러나, 소정의 구현예에서, FcRn 길항제 조성물은 항체 가변 도메인을 포함하여, 하나 이상의 추가 결합 도메인 또는 모이어티에 연결된 변이체 Fc 영역을 포함할

수 있다.

[0164] 임의의 Fc 영역은 본원에 개시된 FcRn 길항제 조성물에 사용하기 위한 변이체 Fc 영역을 생성하도록 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 비인간 영장류(예를 들어, 침팬지, 짧은 꼬리 원숭이) 종을 포함하는 임의의 다른 포유류 종의 면역글로불린으로부터 유래될 수 있는 것으로 이해된다. 또한, Fc 영역 또는 이의 일부는 IgM, IgG, IgD, IgA, 및 IgE를 포함하는 임의의 면역글로불린 부류, 및 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4를 포함하는 임의의 면역글로불린 이소형으로부터 유래될 수 있다. 소정의 구현예에서, Fc 영역은 IgG Fc 영역(예: 인간 IgG 영역)이다. 소정의 구현예에서, Fc 영역은 IgG1 Fc 영역(예: 인간 IgG1 영역)이다. 소정의 구현예에서, Fc 영역은 여러 상이한 Fc 영역의 일부를 포함하는 키메라 Fc 영역이다. 키메라 Fc 영역의 적절한 예는 US 2011/0243966A1에 제시되어 있으며, 이는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 다양한 Fc 영역 유전자 서열(예를 들어, 인간 불변 영역 유전자 서열)은 공개적으로 접근 가능한 기탁물(deposit)의 형태로 이용 가능하다. 본 발명의 범주는 Fc 영역의 대립유전자, 변이체, 및 돌연변이를 포함한다는 것을 이해할 것이다.

[0165] 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.

[0166] 본원에 개시된 FcRn 길항제의 제조 가능성을 향상시키기 위해, 구성 Fc 영역은 임의의 비-이황화 결합 시스테인 잔기를 포함하지 않는 것이 바람직하다. 따라서, 소정의 구현예에서, Fc 영역은 유리 시스테인 잔기를 포함하지 않는다.

[0167] 고유 Fc 영역에 비해 증가된 친화도 및 감소된 pH 의존성으로 FcRn에 특이적으로 결합하는 임의의 Fc 변이체 또는 이의 FcRn 결합 단편은 본원에 개시된 FcRn 길항제 조성물에 사용될 수 있다. 소정의 구현예에서, 변이체 Fc 영역은 원하는 특성을 부여하는 아미노산 변경, 치환, 삽입, 및/또는 결실을 포함한다. 소정의 구현예에서, 변이체 Fc 영역 또는 단편은 EU 위치 252, 254, 256, 433, 434, 및 436에서 각각 아미노산 Y, T, E, K, F, 및 Y를 포함한다. 변이체 Fc 영역에 사용될 수 있는 아미노산 서열의 비제한적인 예는 아래 **표 1**에 제시되어 있다.

표 1

[0168]

변이체 Fc 영역의 비제한적인 예의 아미노산 서열	
서열번호	**아미노산 서열**
1	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL**Y**I**T**R**E**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL**KF**HYTQKSLSLSPG
2	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL**Y**I**T**R**E**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL**KF**HYTQKSLSLSPGK
3	CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL**Y**I**T**R**E**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL**KF**HYTQKSLSLSPG
EU 위치 252, 254, 256, 433, 및 434에 있는 아미노산은 굵은 글씨체임	

[0169] 소정의 구현예에서, FcRn-길항제는 변이체 Fc 영역으로 이루어지며, 여기서 변이체 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1, 2, 또는 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 구현예에서, 변이체 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 구현예에서, 변이체 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 구현예에서, 변이체 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0170] 소정의 구현예에서, FcRn-길항제는 변이체 Fc 영역으로 이루어지며, 여기서 변이체 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1, 2, 또는 3에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 소정의 구현예에서, 변이체 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 소정의 구현예에서, 변이체 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 소정의 구현예에서, 변이체 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다.

[0171] 소정의 구현예에서, FcRn-길항제는 변이체 Fc 영역으로 이루어지며, 여기서 상기 변이체 Fc 영역은 동종이량체를 형성하는 2개의 Fc 도메인으로 이루어지고, Fc 도메인 각각의 아미노산 서열은 서열번호 1, 서열번호 2, 및 서열번호 3으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 소정의 구현예에서, FcRn-길항제는 변이체 Fc 영역으로 이루어지며, 여기서 상기 변이체 Fc 영역은 동종이량체를 형성하는 2개의 Fc 도메인으로 이루어지고, Fc 도메인 각각의 아미노산 서열은 서열번호 1이다. 소정의 구현예에서, FcRn-길항제는 변이체 Fc 영역으로 이루어지며, 여기서 상기 변이체 Fc 영역은 동종이량체를 형성하는 2개의 Fc 도메인으로 이루어지고, Fc 도메인 각각의 아미노산 서열은 서열번호 2이다. 소정의 구현예에서, FcRn-길항제는 변이체 Fc 영역으로 이루어지며, 여기서 상기 변이체 Fc 영역은 동종이량체를 형성하는 2개의 Fc 도메인으로 이루어지고, Fc 도메인 각각의 아미노산 서열은 서열번호 3이다.

[0172] 소정의 구현예에서, 변이체 Fc 영역은 추가 Fc 수용체에 대해 변경된 (예: 증가 또는 감소된) 결합 친화도를 갖는다. 변이체 Fc 영역은 Fcɣ 수용체, 예를 들어 FcɣRI (CD64), FcɣRIIA (CD32a), FcɣRIIB (CD32b), FcɣRIIIA (CD16a), 및 FcɣRIIIB (CD16b) 중 하나 이상에 대해 변경된 (예를 들어, 증가 또는 감소된) 결합 친화도를 가질 수 있다. 추가 Fc 수용체에 대한 친화도를 변경하는 임의의 당업계에서 인식된 수단이 사용될 수 있다. 소정의 구현예에서, 변이체 Fc 영역의 아미노산 서열은 변경된다.

[0173] 소정의 구현예에서, 변이체 Fc 영역은 Kabat에 제시된 것과 같이 EU 지수에 의해 넘버링했을 때 234, 235, 236, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 247, 252, 254, 256, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 269, 296, 297, 298, 299, 313, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 332, 333, 및 334로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 비-자연 발생 아미노산 잔기를 포함한다. 임의로, Fc 영역은 당업자에게 알려진 추가 및/또는 대안적인 위치에서 비-자연 발생 아미노산 잔기를 포함할 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제5,624,821호; 제6,277,375호; 제6,737,056호; PCT 특허 공개 WO 01/58957호; WO 02/06919호; WO 04/016750호; WO 04/029207호; WO 04/035752호, 및 WO 05/040217호를 참조하고, 그 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다).

[0174] 소정의 구현예에서, 변이체 Fc 영역은 Kabat에 제시된 것과 같이 EU 지수에 의해 넘버링했을 때 234D, 234E, 234N, 234Q, 234T, 234H, 234Y, 234I, 234V, 234F, 235A, 235D, 235R, 235W, 235P, 235S, 235N, 235Q, 235T, 235H, 235Y, 235I, 235V, 235F, 236E, 239D, 239E, 239N, 239Q, 239F, 239T, 239H, 239Y, 2401, 240A, 240T, 240M, 241W, 241 L, 241Y, 241E, 241R. 243W, 243L 243Y, 243R, 243Q, 244H, 245A, 247V, 247G, 252Y, 254T, 256E, 262I, 262A, 262T, 262E, 263I, 263A, 263T, 263M, 264L, 264I, 264W, 264T, 264R, 264F, 264M, 264Y, 264E, 265G, 265N, 265Q, 265Y, 265F, 265V, 265I, 265L, 265H, 265T, 266I, 266A, 266T, 266M, 267Q, 267L, 269H, 269Y, 269F, 269R, 296E, 296Q, 296D, 296N, 296S, 296T, 296L, 296I, 296H, 269G, 297S, 297D, 297E, 298H, 298I, 298T, 298F, 299I, 299L, 299A, 299S, 299V, 299H, 299F, 299E, 313F, 325Q, 325L, 325I, 325D, 325E, 325A, 325T, 325V, 325H, 327G, 327W, 327N, 327L, 328S, 328M, 328D, 328E, 328N, 328Q, 328F, 328I, 328V, 328T, 328H, 328A, 329F, 329H, 329Q, 330K, 330G, 330T, 330C, 330L, 330Y, 330V, 330I, 330F, 330R, 330H, 332D, 332S, 332W, 332F, 332E, 332N, 332Q, 332T, 332H, 332Y, 및 332A로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 비-자연 발생 아미노산 잔기를 포함한다. 임의로, Fc 영역은 당업자에게 알려진 추가 및/또는 대안적인 비-자연 발생 아미노산 잔기를 포함할 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제5,624,821호; 제6,277,375호; 제6,737,056호; PCT 특허 공개 WO 01/58957호; WO 02/06919호; WO 04/016750호; WO 04/029207호; WO 04/035752호, 및 WO 05/040217호를 참조하고, 그 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다).

[0175] 본원에 개시된 FcRn 길항제에 사용될 수 있는 알려진 다른 Fc 변이체는 다음 문헌에 기술된 것들을 포함하되 이들로 한정되지는 않으며, 그 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다: Ghetie 등의 문헌[1997, *Nat. Biotech.* 15:637-40]; Duncan 등의 문헌[1988, *Nature* 332:563-564]; Lund 등의 문헌[1991, *J. Immunol.*, 147:2657-2662]; Lund 등의 문헌[1992, *Mol. Immunol.*, 29:53-59]; Alegre 등의 문헌[1994, *Transplantation* 57:1537-1543]; Hutchins 등의 문헌[1995, *Proc Natl. Acad Sci USA*, 92:11980-11984]; Jefferis 등의 문헌[1995, *Immunol Lett.*, 44:111-117]; Lund 등의 문헌[1995, *FASEB J.*, 9:115-119]; Jefferis 등의 문헌[1996, *Immunol Lett.*, 54:101-104]; Lund 등의 문헌[1996, *J. Immunol.*, 157:4963-4969]; Armour 등의 문헌[1999, *Eur J Immunol* 29:2613-2624]; Idusogie 등의 문헌[2000, *J. Immunol.*, 164:4178-4184]; Reddy 등의 문헌[2000, *J. Immunol.*, 164:1925-1933]; Xu 등의 문헌[2000, *Cell Immunol.*, 200:16-26]; Idusogie 등의 문헌[2001, *J. Immunol.*, 166:2571-2575]; Shields 등의 문헌[2001, *J Biol. Chem.*, 276:6591-6604]; Jefferis 등의 문헌[2002, *Immunol Lett.*, 82:57-65]; Presta 등의 문헌[2002, *Biochem Soc Trans.*, 30:487-490]; 미국 특허 제5,624,821호; 제5,885,573호; 제5,677,425호; 제6,165,745호; 제6,277,375호; 제5,869,046호; 제6,121,022호; 제5,624,821호; 제5,648,260호; 제6,528,624호; 제6,194,551호; 제6,737,056호; 제6,821,505호;

제6,277,375호; 미국 특허 공개 제2004/0002587호, 및 PCT 공개 WO 94/29351호; WO 99/58572호; WO 00/42072호; WO 02/060919호; WO 04/029207호; WO 04/099249호; WO 04/063351호.

[0176] 소정의 구현예에서, 변이체 Fc 영역은 이종이량체이며, 여기서 구성 Fc 도메인은 서로 상이하다. Fc 이종이량체를 생산하는 방법은 당업계에 알려져 있다(예를 들어, 미국 특허 제8216805호를 참조하고, 동 문헌은 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 소정의 구현예에서, 변이체 Fc 영역은 단쇄 Fc 영역이며, 여기서 구성 Fc 도메인은 링커 모이어티에 의해 함께 연결된다. 단쇄 Fc 영역을 생산하는 방법은 당업계에 알려져 있다(예를 들어, US 2009/0252729A1 및 US 2011/0081345A1를 참조하고, 이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨).

[0177] 자가면역 질환에서 관찰된 병원성 IgG 항체는 이들 질환에 대한 병원성 유발 인자이거나, 질병 진행에 기여하고 세포 Fc 수용체의 부적절한 활성화를 통해 질환을 매개하는 것으로 여겨진다. 응집된 자기항체 및/또는 자기항원과 복합체를 이룬 자기항체(면역 복합체)는 활성화 Fc 수용체에 결합하여, (면역학적으로 매개된 자기 조직에 대한 염증으로 인해 부분적으로 발생하는) 다수의 자가면역 질환을 유발한다(예를 들어, Clarkson 등의 문헌 [*New Engl J Med* 314(9), 1236-1239 (2013)]; US 2004/0010124A1; US 2004/0047862A1; 및 US 2004/0265321A1을 참조하고, 이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 따라서, 항체 매개 장애(예: 자가면역 질환)을 치료하기 위해, 유해한 자가항체를 제거하고 이들 항체의 면역 복합체와 활성화 Fc 수용체(예: CD16a와 같은 Fc γ 수용체)의 상호작용을 차단하는 것 둘 다를 하는 것이 유리할 것이다.

[0178] 따라서, 소정의 구현예에서, FcRn 길항제의 변이체 Fc 영역은 CD16a(예: 인간 CD16a)에 대해 증가된 결합을 나타낸다. 이는, FcRn 억제에 의해 제거하기 위해 표적화되는 자가항체의 면역 복합체에 의해 유도된 염증 반응을 FcRn 길항제가 추가로 길항할 수 있게 한다는 점에서 특히 유리하다. CD16a(예를 들어, 인간 CD16a)에 대한 친화도를 증가시키는 임의의 당업계에 인식된 수단이 사용될 수 있다. 소정의 구현예에서, FcRn-길항제는 (예를 들어 EU 위치 297에서) N-연결 글리칸을 포함하는 변이체 Fc 영역을 포함한다. 이 경우, 글리칸 구조를 변경함으로써 CD16a에 대한 FcRn-길항제의 결합 친화도를 증가시킬 수 있다. Fc 영역의 N-연결 글리칸의 변형은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 비푸코실화된 N-연결 글리칸 또는 양분성 GlcNAc 구조를 갖는 N-글리칸은 CD16a에 대한 증가된 친화도를 나타내는 것으로 나타났다. 따라서, 소정의 구현예에서, N-연결 글리칸은 비푸코실화된다. 비푸코실화는 임의의 당업계에서 인식된 수단을 사용하여 달성될 수 있다. 예를 들어, FcRn-길항제는 푸코실 전이효소가 결여된 세포에서 발현될 수 있어서, 푸코오스는 변이체 Fc 영역의 EU 위치 297에서 N-연결 글리칸에 첨가되지 않는다(예를 들어 미국 특허 제8,067,232호를 참조하고, 그 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 소정의 구현예에서, N-연결 글리칸은 양분성 GlcNAc 구조를 갖는다. 양분성 GlcNAc 구조는 임의의 당업계에 인정된 수단을 사용하여 달성될 수 있다. 예를 들어, FcRn-길항제는 베타1-4-N-아세틸글루코사민트랜스퍼라아제 III(GnTIII)을 발현하는 세포에서 발현될 수 있어서, 양분성 GlcNAc는 변이체 Fc 영역의 EU 위치 297에서 N-연결 글리칸에 첨가된다(예를 들어, 미국 특허 제8021856호를 참조하고, 그 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 추가적으로 또는 대안적으로, N-연결 글리칸 구조의 변경은 효소적 수단에 의해 시험관 내에서 달성될 수도 있다.

[0179] 소정의 구현예에서, 본 개시는 FcRn-길항제 조성물을 제공하며, 여기서 조성물에 함유된 FcRn-길항제 분자의 일부는 변경된 글리칸 구조를 포함한다. 소정의 구현예에서, FcRn-길항제 조성물은 본원에 개시된 복수의 FcRn-길항제 분자를 포함하되, 분자의 적어도 50%(임의로, 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 또는 99%)는 비푸코실화된 N-연결 글리칸을 갖는 Fc 영역 또는 이의 FcRn-결합 단편을 포함한다. 소정의 구현예에서, 본원에 개시된 복수의 FcRn-길항제 분자를 포함하는 FcRn-길항제 조성물로서, 분자의 적어도 50%(임의로, 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 또는 99%)는 양분성 GlcNAc를 갖는 N-연결 글리칸을 포함하는 Fc 영역 또는 이의 FcRn-결합 단편을 포함한다.

[0180] 소정의 구현예에서, 변이체 Fc 영역은 N-연결 글리칸을 포함하지 않는다. 이는 임의의 당업계에 알려진 방법을 사용하여 달성될 수 있다. 예를 들어, Fc 변이체는 N-연결 글리코실화가 불가능한 세포에서 발현될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, Fc 변이체의 아미노산 서열은 N-연결 글리코실화를 방지하거나 억제하도록(예를 들어, NXT 시퀀의 돌연변이에 의해) 변경될 수 있다. 대안적으로, Fc 변이체는 무세포 시스템에서 (예를 들어, 화학적으로) 합성될 수 있다.

[0181] 소정의 구현예에서, FcRn-길항제 분자는, FcRn-길항제가 FcRn에 특이적으로 결합하는 것을 공유 부착이 방해하지 않도록, 예를 들어 분자(예를 들어, 결합 모이어티 또는 이미징 모이어티)를 FcRn-길항제에 공유 부착함으로써 변형될 수 있따. 예를 들어, 비제한적으로, FcRn-길항제는 당질화, 아세틸화, PEG화, 인산화, 아미드화, 알려진 보호 차단기에 의한 유도체화, 단백질분해 절단, 세포 리간드 또는 다른 단백질에 대한 결합 등에 의해 변형될 수 있다.

[0182] 소정의 구현예에서, FcRn 길항제는 반감기 연장제에 연결된 변이체 Fc 영역을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "반감기 연장제(half-life extender)"는, 본원에 개시된 FcRn 길항제에 연결될 때 FcRn 길항제의 반감기를 증가시키는 임의의 분자를 지칭한다. 임의의 반감기 연장제는 FcRn 길항제에 (공유적으로 또는 비공유적으로) 연결될 수 있다. 소정의 구현예에서, 반감기 연장제는 폴리에틸렌 글리콜 또는 인간 혈청 알부민이다. 소정의 구현예에서, FcRn 길항제는 대상체에 존재하는 반감기 연장제, 예컨대 혈액 운반 분자 또는 세포, 예컨대 혈청 알부민(예를 들어, 인간 혈청 알부민), IgG, 적혈구 등에 특이적으로 결합하는 결합 분자에 연결된다.

[0183] 본원에 개시된 FcRn 길항제는 탁월한 제조 가능성을 갖는다. 예를 들어, 이들은 포유류 세포에서 높은 수준으로 발현될 수 있다(예를 들어, 10 L 교반 탱크 생물반응기 중 CHO 세포에서 6 g/L). 또한, 단백질 A 정제 후, 생성된 정제된 FcRn 길항제 조성물은 매우 높은 백분율의 FcRn 길항제 단량체를 가지며, 매우 낮은 수준의 FcRn 길항제 단백질 응집체 및 분해 산물을 함유한다. 따라서, 소정의 구현예에서, 본 개시는 본원에 개시된 바와 같은 복수의 FcRn 길항제 분자를 포함하는 FcRn 길항제 조성물을 제공하며, 여기서 조성물 중 FcRn 길항제 분자의 95% 초과는 (예를 들어, 95, 96, 97, 98, 99, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 99.5, 99.6, 99.7, 99.8, 99.9% 초과는) 단량체이다. 소정의 구현예에서, 본 개시는 본원에 개시된 바와 같은 복수의 FcRn 길항제 분자를 포함하는 FcRn 길항제 조성물을 제공하며, 여기서 조성물 중 FcRn 길항제 분자의 5% 미만은 (예를 들어, 5, 4, 3, 2, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1% 미만은) 응집체로서 존재한다. 소정의 구현예에서, 본 개시는 본원에 개시된 복수의 FcRn 길항제 분자를 포함하는 FcRn 길항제 조성물을 제공하며, 여기서 조성물은 FcRn 길항제 분자 분해 산물이 실질적으로 없다.

[0184] 본 발명에 유용한 FcRn 길항제의 생산 방법은, 예를 들어 미국 특허 제10,316,073호에 개시되어 있으며, 그 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0185] FcRn 길항제 조성물은 단독으로 사용되거나 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 소정의 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제이다. 임의의 항염증제가 본원에 개시된 FcRn 길항제와 조합하여 사용될 수 있다. 항염증제는 코르티코스테로이드, 예를 들어 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 코르티손, 하이드로코르티손, 베타메타손, 트리암시놀론, 및 덱사메타손을 포함한다. 소정의 구현예에서, 추가 치료제는 리툭시맙, 다클리주맙, 바실릭시맙, 뮤로노맙-CD3, 인플릭시맙, 아달리무맙, 오말리주맙, 에팔리주맙, 나탈리주맙, 토실리주맙, 에쿨리주맙, 골리무맙, 카나키누맙, 우스테키누맙, 또는 벨리무맙이다. 소정의 구현예에서, 추가 치료제는 백혈구 고갈제(예: B 세포 또는 T 세포 고갈제)이다. 임의의 백혈구 고갈제가 본원에 개시된 FcRn 길항제 조성물과 조합하여 사용될 수 있다. 소정의 구현예에서, 백혈구 고갈제는 B 세포 고갈제이다. 소정의 구현예에서, 백혈구 고갈제는 세포 표면 마커에 대한 항체이다. 적합한 세포 표면 마커는 다음을 포함하되 이들로 한정되지는 않는다: CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD37, CD53, CD70, CD72, CD74, CD75, CD77, CD79a, CD79b, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85, 또는 CD86. 소정의 예시적인 구현예에서, B 세포 고갈제는 CD20에 결합하는 항체(예를 들어, 리툭산)이다. FcRn 길항제 및 추가 치료제(들)는 동일하거나 상이한 투여 경로(들)를 통해 동시에 또는 순차적으로 대상체에게 투여될 수 있다.

[0186] *에프가티지모드 (Efgartigimod)*

[0187] 에프가티지모드(ARGX-113)는 나노몰 수준의 친화도로 인간 FcRn에 결합하는 za 알로타입의 변형된 인간 면역글로불린(Ig) 감마(IgG) 1-유래 Fc이다. 에프가티지모드는 IgG1 잔기 D220-K447(EU 넘버링 체계)을 포함하며, 생리적 pH 및 산성 pH 모두에서 FcRn에 대한 친화도를 증가시키도록 ABDEG™ 기술을 사용하여 조작되었다. Vaccaro C 등의 문헌[*Nat Biotechnol*. 2005; 23(10):1283]. 또한 미국 특허 제10,316,073호를 참조하고, 그 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 산성 pH 및 생리학적 pH 모두에서 에프가티지모드의 FcRn에 대한 증가된 친화도는 IgG의 FcRn 매개 재순환을 차단시킨다.

[0188] 에프가티지모드는 약 54 kDa의 분자량을 가지는데, 이는 전장 IgG의 분자량(MW 대략 150 kDa)의 약 1/3이다. 따라서, 10 mg 에프가티지모드는 약 185 nmol이어서, 10 mg 에프가티지모드/kg(체중)의 투여량은 약 185 nmol 에프가티지모드/kg(체중)에 상응하고, 25 mg 에프가티지모드/kg(체중)의 투여량은 약 462.5 nmol 에프가티지모드/kg(체중)에 상응한다. 대조적으로, 10 mg 전장 IgG 항체/kg(체중)의 투여량은 약 67 nmol/kg(체중)에 상응한다. 또한, 에프가티지모드의 고정 투여량 1000 mg은 에프가티지모드의 고정 투여량 약 18500 nmol에 상응하고, 에프가티지모드의 고정 투여량 2000 mg은 에프가티지모드의 고정 투여량 약 37000 nmol에 상응한다.

[0189] 산성 pH 및 중성 pH 모두에서 FcRn에 대한 친화도 증가로 인해, 에프가티지모드는 FcRn/IgG 복합체의 형성을 차단하며, 이는 IgG 매개 자가면역 질환을 유발하는 자기항체를 포함하여 내인성 IgG의 분해를 초래한다. 에프가

티지모드에 의한 FcRn의 이러한 차단은 자기항체 수준의 신속하고 상당한 감소를 초래하는데, 이는 IgG 자기항체가 질환 병리학, 예를 들어 천포창(PV 및 PF)과 같은 병태에서 중심 역할을 할 것으로 예상되는 자가면역 적응증의 치료를 위한 치료 전략의 기초가 된다.

[0190] *rHuPH20*

[0191] 에프가티지모드는 정맥내(IV) 및 피하(SC) 투여 경로 모두에 대해 개발 중이다. SC 투여의 경우, 소정의 구현예에서, 에프가티지모드는 단독으로 투여될 수 있다. 대안적으로, SC 투여의 경우, 소정의 구현예에서, 에프가티지모드는 히알루로니다아제, 예를 들어 특히 rHuPH20과 함께 공동 제형화되어 투여될 수 있다. 공동 제형화된 물질은 더 많은 부피로 투여될 수 있게 된다.

[0192] rHuPH20은, 2005년 12월에서 미국에서 시판용으로 FDA 승인을 받았고 HYLENEX®로서 지칭되는 Halozyme의 상업용 제품 Hylenex® recombinant(히알루로니다아제 인간 주사제)의 활성 성분이다. HYLENEX®는 SC 유체 투여 시 수화를 달성하여 주입된 다른 약물의 분산과 흡수를 증가시키고, SC 요로 X선 촬영에서 방사선 불투과성 제제의 재흡수를 개선하기 위한 보조제로서 표시된 조직 투과성 조절제이다.

[0193] rHuPH20은 인간 히알루로니다아제(후두 단백질 20[PH20])의 가용성 단편을 암호화하는 데옥시리보핵 플라스미드를 함유하는 유전자 조작된 중국 햄스터 난소(CHO) 세포에 의해 생산된 재조합 효소 인간 히알루로니다아제이다.

[0194] HZ202 rHuPH20 DS는 현재 HYLENEX®에 등록되어 있고, rHuPH20 DS와 공동 제형화된 다른 생물학적 완제 의약품에도 등록되어 있다. 이와 같이, 소정의 구현예에서, HZ202 rHuPH20 DS는 SC 투여를 위한 에프가티지모드 / rHuPH20 공동 제형화된 완제의약품(즉, 에프가티지모드 PH20 SC)에 사용된다.

[0195] SC 주사 용량은 일반적으로 2.5 mL로 제한되어 있는데, 용량이 많을 경우 연관된 주사 통증에 관한 우려 때문이다. rHuPH20은 빠른 SC 주사와 관련된 용량 제한에 대한 해결책을 제공한다는 것이 입증되었다. rHuPH20은 국소적이고 일시적으로 작용하여 피부의 피하층에서 발견되는 겔-유사 물질인 히알루로난을 해중합(depolymerize)한다. 이는 유체 흐름에 대한 저항을 감소시키며, 주입된 약물 및 유체의 분산 및 흡수를 증가시켜, 제한된 팽윤 또는 통증으로 더 큰 용량의 주입을 가능하게 할 수 있다. rHuPH20은 SC 투여 시 비교적 큰 부피(10 mL)의 빠른 흡수를 가능하게 하는 것으로 나타났다. Shpilberg O 등의 문헌[*Br J Cancer*. 2013; 109(6):1556-1561]. 2,000 U/mL의 rHuPH20을 사용해 10 mL의 IgG 용액을 SC 투여했을 때 매우 적은 주사 부위 팽윤이 관찰된 반면, rHuPH20 없이 10 mL의 IgG 용액을 주입했을 때 큰 주사 부위 팽윤이 관찰되었다. Shpilberg O 등의 문헌[*Br J Cancer*. 2013; 109(6):1556-1561].

[0196] rHuPH20은 일시적으로 작용하며, 체계적으로 흡수되지 않는다. 이는 장기적인 국소 효과를 발휘하지 않는 것으로 입증되었다. rHuPH20은 피부에서 30분 미만의 반감기를 갖는다. 피하 조직에서의 히알루로난 수준은 24~48시간 이내에 정상으로 회복되는데, 이는 히알루로난이 신속하게 자연 전환되기 때문이다.

[0197] rHuPH20은 미국 및 유럽에서 다른 활성 성분(비호지킨 림프종(NHL) 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 위한 RITUXAN HYCELA® /Mabthera® SC [리툭시맙] 및 HERCEPTIN HYLECTATM / Herceptin® SC [트라스투주맙])과의 공동 제형으로 SC 투여되도록 승인되었으며, 효소 농도는 2,000 U/mL이고 주사 가능한 용량은 5 내지 13.4 mL 범위이다.

[0198] *방법*

[0199] FcRn 길항제를 사용하여 천포창을 치료하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 소정의 구현예에서, 천포창은 심상성 천포창(PV)이다. 소정의 구현예에서, 천포창은 낙엽성 천포창(PF)이다. 소정의 구현예에서, 천포창은 PV 및 PF 둘 다를 포함할 수 있다. 소정의 구현예에서, FcRn 길항제는 에프가티지모드이다. 본원에 개시된 방법의 중요한 목표 및 특징은 천포창을 치료함에 있어서 코르티코스테로이드(예: 프레드니손) 및 리툭산과 같은 잠재적 독성 제제의 사용을 줄이고, 제거까지 하는 것이다. 본원에 개시된 방법의 또 다른 중요한 목표 및 특징은 질병 통제의 신속한 발생이다. 본원에 개시된 방법의 또 다른 중요한 목표 및 특징은 최소한의 치료로, 바람직하게는 코르티코스테로이드(예: 프레드니손) 및 리툭산과 같은 잠재적 독성 제제의 사용 없이, 장기간 지속되는 완전 관해를 달성하는 것이다.

[0200] 본 개시의 일 양태는 천포창을 치료하는 방법이며, 상기 방법은 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn) 길항제의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 여기서 대상체는 (a) 새로 진단된 천포창, (b) 재발성 천포창, 또는 (c) 불응성 천포창을 갖는다.

[0201] 재발성 천포창은 1주일 이내에 치유되지 않는 적어도 3개의 새로운 천포창 병변이 4주 이내에 출현하는 것, 또는 확립된 병변이 연장되는 것을 지칭한다.

[0202] 불응성 천포창은 현재 요법을 이용해 조절되지 않는 천포창을 지칭한다. 일부 구현예에서, 불응성 천포창은 코르티코스테로이드로 조절되지 않는 천포창을 지칭한다. 일부 구현예에서, 불응성 천포창은 리툭시맙으로 조절되지 않는 천포창을 지칭한다. 일부 구현예에서, 불응성 천포창은 리툭시맙 + 코르티코스테로이드로 조절되지 않는 천포창을 지칭한다. 일부 구현예에서, 불응성 천포창은 최대 용량의 코르티코스테로이드로 조절되지 않는 천포창을 지칭한다. 일부 구현예에서, 불응성 천포창은 최대 용량의 리툭시맙으로 조절되지 않는 천포창을 지칭한다. 일부 구현예에서, 불응성 천포창은 최대 용량의 리툭시맙 + 최대 용량의 코르티코스테로이드로 조절되지 않는 천포창을 지칭한다. 소정의 구현예에서, 불응성 천포창은 전신 치료제의 최대 치료 투여량, 예를 들어 3주 동안 프레드니손 1.5 mg/kg/일로 질환 통제(아래 참조)에 도달하지 못하는 것을 지칭한다.

[0203] 일부 구현예에서, 천포창은 심상성 천포창(PV), 낙엽성 천포창(PF), 또는 PV와 PF 모두를 포함한다. 일부 구현예에서, 천포창은 심상성 천포창(PV)을 포함한다. 일부 구현예에서, 천포창은 낙엽성 천포창(PF)을 포함한다. 일부 구현예에서, 천포창은 심상성 천포창(PV) 및 낙엽성 천포창(PF) 둘 다를 포함한다. 일부 구현예에서, 천포창은 심상성 천포창(PV)으로 구성된다. 일부 구현예에서, 천포창은 낙엽성 천포창(PF)으로 구성된다. 일부 구현예에서, 천포창은 심상성 천포창(PV) 및 낙엽성 천포창(PF) 둘 다로 구성된다.

[0204] 소정의 구현예에서, 천포창은 천포창 질환 영역 지수(PDAI)에 의해 분류했을 때 경증, 경증 내지 중등도, 중등도, 중증(광범위함), 또는 중등도 내지 중증 천포창을 특징으로 할 수 있다. 소정의 구현예에서, 천포창은 경증 천포창(예: < 15의 PDAI 점수)을 특징으로 할 수 있다. 다른 구현예에서, 천포창은 중동도 천포창(예: 15 내지 < 45의 PDAI 점수)을 특징으로 할 수 있다. 다른 구현예에서, 치료 대상 대상체는 중증 천포창(예: ≥ 45의 PDAI 점수)을 갖는다.

[0205] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 질환 통제까지 매주 1회 투여된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "질환 통제(disease control)"는 새로운 병변이 없고 확립된 병변이 치유되기 시작하는 것을 지칭한다.

[0206] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 완전 관해까지 매주 1회 투여된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "완전 관해(complete remission)"는 새로운 병변의 부재 및 확립된 병변의 완전한 치유를 지칭한다(병변이 해결된 후의 염증 후 과다색소침착 또는 홍반은 제외함).

[0207] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 약 10 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 투여량으로 매주 1회 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 약 10 mg/kg의 투여량으로 매주 1회 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 약 15 mg/kg의 투여량으로 매주 1회 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 약 20 mg/kg의 투여량으로 매주 1회 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 약 25 mg/kg의 투여량으로 매주 1회 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 10 mg/kg 내지 25 mg/kg의 투여량으로 매주 1회 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 10 mg/kg의 투여량으로 매주 1회 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 15 mg/kg의 투여량으로 매주 1회 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 20 mg/kg의 투여량으로 매주 1회 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 25 mg/kg의 투여량으로 매주 1회 정맥내 투여된다.

[0208] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 피하 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 약 750 mg 내지 약 1750 mg의 고정 투여량으로 매주 1회 피하 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 약 750 mg의 고정 투여량으로 매주 1회 피하 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 약 1000 mg의 고정 투여량으로 매주 1회 피하 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 약 1250 mg의 고정 투여량으로 매주 1회 피하 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 약 1500 mg의 고정 투여량으로 매주 1회 피하 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 약 1750 mg의 고정 투여량으로 매주 1회 피하 투여된다.

[0209] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 750 mg 내지 1750 mg의 고정 투여량으로 매주 1회 피하 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 750 mg의 고정 투여량으로 매주 1회 피하 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 1000 mg의 고정 투여량으로 매주 1회 피하 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 1250 mg의 고정 투여량으로 매주 1회 피하 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 1500 mg의 고정 투여량으로 매주 1회 피하 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 1750 mg의 고정 투여량으로 매주 1회 피하 투여된다.

[0210] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 약 10 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 투여량으로 매주 1회 피하 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 약 10 mg/kg의 투여량으로 매주 1회 피하 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는

약 15 mg/kg의 투여량으로 매주 1회 피하 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 약 20 mg/kg의 투여량으로 매주 1회 피하 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 약 25 mg/kg의 투여량으로 매주 1회 피하 투여된다.

[0211] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 10 mg/kg 내지 25 mg/kg의 투여량으로 매주 1회 피하 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 10 mg/kg의 투여량으로 매주 1회 피하 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 15 mg/kg의 투여량으로 매주 1회 피하 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 20 mg/kg의 투여량으로 매주 1회 피하 투여된다. 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 25 mg/kg의 투여량으로 매주 1회 피하 투여된다.

[0212] 일부 구현예에서, FcRn 길항제는 유도기(induction phase) 및 강화기(consolidation phase)에 투여된다. 소정의 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 매주 1회 이상, 예를 들어 매주 2회 또는 격일로 투여된다. 소정의 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 매주 1회 미만, 예를 들어 2주마다 1회 투여된다. 소정의 구현예에서, (i) 유도기 동안은 FcRn 길항제가 매주 1회 투여되고, 코르티코스테로이드인 0.5 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물이 질환 통제 시까지 투여되며, (ii) 강화기 동안은, 강화기 종료 투여량까지 또는 새로운 병변이 출현하는 것을 방지하는 데 효과적인 투여 간격까지, FcRn 길항제 투여량이 감소되고/되거나 FcRn 길항제 투여 간격이 예를 들어 격주에 1회로 늘어나고/나거나, 코르티코스테로이드 투여량이 감소되고/되거나 코르티코스테로이드 투여 간격이 늘어난다.

[0213] 소정의 구현예에서, (i) 유도기 동안은 FcRn 길항제가 매주 1회 투여되고, 코르티코스테로이드인 0.5 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물이 질환 통제 시까지 투여되며, (ii) 강화기 동안은, 강화기 종료 투여량까지 또는 새로운 병변이 출현하는 것을 방지하는 데 효과적인 투여 간격까지, FcRn 길항제 투여량이 감소되고/되거나 FcRn 길항제 투여 간격이 예를 들어 격주에 1회로 늘어난다.

[0214] 소정의 구현예에서, (i) 유도기 동안은 FcRn 길항제가 매주 1회 투여되고, 코르티코스테로이드인 0.5 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물이 질환 통제 시까지 투여되며, (ii) 강화기 동안은, 강화기 종료 투여량까지 또는 새로운 병변이 출현하는 것을 방지하는 데 효과적인 투여 간격까지, 코르티코스테로이드 투여량이 감소되고/되거나 코르티코스테로이드 투여 간격이 예를 들어 늘어난다.

[0215] 소정의 구현예에서, (i) 유도기 동안은 FcRn 길항제가 매주 1회 투여되고, 코르티코스테로이드인 0.5 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물이 질환 통제 시까지 투여되며, (ii) 강화기 동안은, 강화기 종료 투여량까지 또는 새로운 병변이 출현하는 것을 방지하는 데 효과적인 투여 간격까지, FcRn 길항제 투여량이 감소되고/되거나 FcRn 길항제 투여 간격이 예를 들어 격주에 1회로 늘어난다.

[0216] 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 약 10 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 투여량으로 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 약 10 mg/kg의 투여량으로 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 약 15 mg/kg의 투여량으로 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 약 20 mg/kg의 투여량으로 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 약 25 mg/kg의 투여량으로 정맥내 투여된다.

[0217] 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 10 mg/kg 내지 25 mg/kg의 투여량으로 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 10 mg/kg의 투여량으로 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 15 mg/kg의 투여량으로 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 20 mg/kg의 투여량으로 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 25 mg/kg의 투여량으로 정맥내 투여된다.

[0218] 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 약 750 mg 내지 약 1750 mg의 고정 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 약 750 mg의 고정 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 약 1000 mg의 고정 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 약 1250 mg의 고정 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 약 1500 mg의 고정 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 약 1750 mg의 고정 투여량으로 피하 투여된다.

[0219] 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 750 mg 내지 3000 mg의 고정 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 750 mg 내지 1750 mg의 고정 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 750 mg의 고정 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 1000 mg의 고정 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 1250 mg의 고정 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 1500 mg의 고정 투여량으

로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 1750 mg의 고정 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 2000 mg의 고정 투여량으로 피하 투여된다.

[0220] 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 약 10 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기에, FcRn 길항제는 약 10 mg/kg의 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기에, FcRn 길항제는 약 15 mg/kg의 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기에, FcRn 길항제는 약 20 mg/kg의 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 약 25 mg/kg의 투여량으로 피하 투여된다.

[0221] 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 10 mg/kg 내지 25 mg/kg의 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기에, FcRn 길항제는 10 mg/kg의 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기에, FcRn 길항제는 15 mg/kg의 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기에, FcRn 길항제는 20 mg/kg의 투여량으로 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 유도기 동안, FcRn 길항제는 25 mg/kg의 투여량으로 피하 투여된다.

[0222] 일부 구현예에서, 강화기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 매주 1회 이하이다. 예를 들어, 다양한 소정의 구현예에서, 강화기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21일마다 1회; 또는 2, 3, 4, 5, 또는 6주마다 1회이다. 다양한 소정의 구현예에서, 강화기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 7 내지 8, 7 내지 9, 7 내지 10, 7 내지 11, 7 내지 12, 7 내지 13, 7 내지 14, 7 내지 15, 7 내지 16, 7 내지 17, 7 내지 18, 7 내지 19, 7 내지 20, 또는 7 내지 21일 마다 1회이다. 다양한 소정의 구현예에서, 강화기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 8 내지 9일, 8 내지 10일, 8 내지 11일, 8 내지 12일, 8 내지 13일, 8 내지 14일, 8 내지 15일, 8 내지 16일, 8 내지 17일, 8 내지 18일, 8 내지 19일, 8 내지 20일, 또는 8 내지 21일마다 1회이다. 다양한 소정의 구현예에서, 강화기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 9 내지 10일, 9 내지 11일, 9 내지 12일, 9 내지 13일, 9 내지 14일, 9 내지 15일, 9 내지 16일, 9 내지 17일, 9 내지 18일, 9 내지 19일, 9 내지 20일, 또는 9 내지 21일마다 1회이다. 다양한 소정의 구현예에서, 강화기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 10 내지 11일, 10 내지 12일, 10 내지 13일, 10 내지 14일, 10 내지 15일, 10 내지 16일, 10 내지 17일, 10 내지 18일, 10 내지 19일, 10 내지 20일, 또는 10 내지 21일마다 1회이다. 다양한 소정의 구현예에서, 강화기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 11 내지 12일, 11 내지 13일, 11 내지 14일, 11 내지 15일, 11 내지 16일, 11 내지 17일, 11 내지 18일, 11 내지 19일, 11 내지 20일, 또는 11 내지 21일마다 1회이다. 다양한 소정의 구현예에서, 강화기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 12 내지 13일, 12 내지 14일, 12 내지 15일, 12 내지 16일, 12 내지 17일, 12 내지 18일, 12 내지 19일, 12 내지 20일, 또는 12 내지 21일마다 1회이다. 다양한 소정의 구현예에서, 강화기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 13 내지 14일, 13 내지 15일, 13 내지 16일, 13 내지 17일, 13 내지 18일, 13 내지 19일, 13 내지 20일, 또는 13 내지 21일마다 1회이다. 다양한 소정의 구현예에서, 강화기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 14 내지 15일, 14 내지 16일, 14 내지 17일, 14 내지 18일, 14 내지 19일, 14 내지 20일, 또는 14 내지 21일마다 1회이다. 다양한 소정의 구현예에서, 강화기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 15 내지 16일, 15 내지 17일, 15 내지 18일, 15 내지 19일, 15 내지 20일, 또는 15 내지 21일마다 1회이다. 다양한 소정의 구현예에서, 강화기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 16 내지 17일, 16 내지 18일, 16 내지 19일, 16 내지 20일, 또는 16 내지 21일마다 1회이다. 다양한 소정의 구현예에서, 강화기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 17 내지 18일, 17 내지 19일, 17 내지 20일, 또는 17 내지 21일마다 1회이다. 다양한 소정의 구현예에서, 강화기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 18 내지 19일, 18 내지 20일, 또는 18 내지 21일마다 1회이다. 다양한 소정의 구현예에서, 강화기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 19 내지 20일, 또는 19 내지 21일마다 1회이다.

[0223] 일부 구현예에서, 강화기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 매주 또는 2주마다 1회이다.

[0224] 일부 구현예에서, 상기 방법은 유지기를 추가로 포함하고,

[0225] (iii) 유지기 동안은, 병변이 완전히 제거될 때까지 FcRn 길항제 및/또는 프레드니손에 대한 강화기 종료 투여량 또는 투여 간격이 계속된다.

[0226] 일부 구현예에서, 유지기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 매주 1회 이하이다. 예를 들어, 다양한 소정의 구현예에서, 유지기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21일마다 1회; 또는 2, 3, 4, 5, 또는 6주마다 1회이다. 다양한 소정의 구현예에서, 유지기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 7 내지 8, 7 내지 9, 7 내지 10, 7 내지 11, 7 내지 12, 7 내지 13, 7 내지 14, 7 내지 15, 7 내지 16, 7 내지 17, 7 내지 18, 7 내지 19, 7 내지 20, 또는 7 내지 21일 마다 1회이다. 다양한 소정의 구현예에서, 유지기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 8 내지 9일, 8 내지 10일, 8 내지 11일, 8 내지 12일, 8 내

지 13일, 8 내지 14일, 8 내지 15일, 8 내지 16일, 8 내지 17일, 8 내지 18일, 8 내지 19일, 8 내지 20일, 또는 8 내지 21일마다 1회이다. 다양한 소정의 구현예에서, 유지기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 9 내지 10일, 9 내지 11일, 9 내지 12일, 9 내지 13일, 9 내지 14일, 9 내지 15일, 9 내지 16일, 9 내지 17일, 9 내지 18일, 9 내지 19일, 9 내지 20일, 또는 9 내지 21일마다 1회이다. 다양한 소정의 구현예에서, 유지기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 10 내지 11일, 10 내지 12일, 10 내지 13일, 10 내지 14일, 10 내지 15일, 10 내지 16일, 10 내지 17일, 10 내지 18일, 10 내지 19일, 10 내지 20일, 또는 10 내지 21일마다 1회이다. 다양한 소정의 구현예에서, 유지기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 11 내지 12일, 11 내지 13일, 11 내지 14일, 11 내지 15일, 11 내지 16일, 11 내지 17일, 11 내지 18일, 11 내지 19일, 11 내지 20일, 또는 11 내지 21일마다 1회이다. 다양한 소정의 구현예에서, 유지기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 12 내지 13일, 12 내지 14일, 12 내지 15일, 12 내지 16일, 12 내지 17일, 12 내지 18일, 12 내지 19일, 12 내지 20일, 또는 12 내지 21일마다 1회이다. 다양한 소정의 구현예에서, 유지기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 13 내지 14일, 13 내지 15일, 13 내지 16일, 13 내지 17일, 13 내지 18일, 13 내지 19일, 13 내지 20일, 또는 13 내지 21일마다 1회이다. 다양한 소정의 구현예에서, 유지기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 14 내지 15일, 14 내지 16일, 14 내지 17일, 14 내지 18일, 14 내지 19일, 14 내지 20일, 또는 14 내지 21일마다 1회이다. 다양한 소정의 구현예에서, 유지기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 15 내지 16일, 15 내지 17일, 15 내지 18일, 15 내지 19일, 15 내지 20일, 또는 15 내지 21일마다 1회이다. 다양한 소정의 구현예에서, 유지기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 16 내지 17일, 16 내지 18일, 16 내지 19일, 16 내지 20일, 또는 16 내지 21일마다 1회이다. 다양한 소정의 구현예에서, 유지기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 17 내지 18일, 17 내지 19일, 17 내지 20일, 또는 17 내지 21일마다 1회이다. 다양한 소정의 구현예에서, 유지기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 18 내지 19일, 18 내지 20일, 또는 18 내지 21일마다 1회이다. 다양한 소정의 구현예에서, 유지기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 19 내지 20일, 또는 19 내지 21일마다 1회이다.

[0227] 일부 구현예에서, 유지기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 매주 1회이다. 일부 구현예에서, 유지기 동안, FcRn 길항제 투여 간격은 2주마다 1회이다.

[0228] 일부 구현예에서, 천포창은 완전 관해에 들어간다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 5 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 3 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 1 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 0.5 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 0.4 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 0.3 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 0.2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 0.1 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다.

[0229] 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 5 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 3 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 1 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 0.5 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 0.4 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 0.3 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 0.2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 0.1 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다.

[0230] 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 20 mg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 15 mg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 10 mg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 5 mg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 3 mg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티

코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 2 mg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다.

[0231] 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 10 mg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 5 mg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 3 mg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 2 mg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량에서 달성된다.

[0232] 일부 구현예에서, 완전 관해는 코르티코스테로이드 없이 달성된다.

[0233] 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 20 mg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 15 mg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 10 mg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 5 mg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 2 mg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 1 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 0.5 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 0.4 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 0.3 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 0.2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 약 0.1 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다.

[0234] 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 20 mg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 15 mg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 10 mg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 5 mg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 2 mg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 1 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 0.5 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 0.4 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 0.3 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 0.2 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다. 일부 구현예에서, 완전 관해는 ≤ 0.1 mg/kg/일의 프레드니손 또는 등가물의 코르티코스테로이드 투여량으로 유지된다.

[0235] 일부 구현예에서, 완전 관해는 코르티코스테로이드 없이 유지된다.

[0236] 일부 구현예에서, 대상체는 리툭시맙 불응성이다.

[0237] 일부 구현예에서, 대상체는 코르티코스테로이드 불내성이다.

[0238] 참조에 의한 통합

[0239] 전술한 설명 및 하기 실시예에 인용된 다양한 간행물 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0240] 실시예

[0241] 본 발명은 다음의 비제한적인 실험 실시예를 참조하면 추가로 이해될 것이다.

[0242] **실시예 1 - 천포창 환자를 치료함에 있어서 에프가티지모드에 대한 제2상 임상시험의 개요**

[0243] 본 실시예는, 천포창(심상성 또는 낙엽성)의 치료를 위해 신생아 Fc 수용체(FcRn)를 차단할 수 있는 에프가티지모드(인간 IgG1의 변이체 Fc 단편)의 안전성, PD, PK, 효능, 및 사용 조건(투여량, 유지 시 투여 빈도)을 평가하기 위한 완료된 개방 표지, 비-대조, 적응 설계 제2상 임상시험(ARGX-113-1701)을 기술한다.

[0244] 보다 상세히 후술되는 바와 같이, 경증 내지 중등도 심상성 또는 낙엽성 천포창을 앓고 있는 34명의 환자가 임상시험에 등록하였다. 순차적 코호트를 대상으로, 에프가티지모드를 단일 요법으로서 또는 저-투여량 경구 프레

드시손에 대한 부가 요법으로서, 투여 빈도를 달리하면서 10 mg/kg 또는 25 mg/kg으로 정맥 내 투여하였다.

[0245] 이 임상시험에는 PV 또는 PF로 임상적으로 진단되고 질환 중증도가 중등도 내지 중증(천포창 질환 영역 지수 [PDAI] < 45)인 남성 및 여성 환자가 등록하였는데, PV 또는 PF는 양성 직접 면역형광 및 양성의 간접 면역형광 및/또는 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA)에 의해 확인하였다. Dsg-3 및/또는 DDsg-1 항원에 대해 유도된 자기항체의 혈청 수준을 스크리닝 시 확인하였다. 환자들은 새로 진단된 환자; 또는 치료 종료 후 재발한 환자; 또는 종래의 면역억제제의 사용 여부와 상관없이 테이퍼링 투여량으로 경구 프레드니손을 복용했음에도 불구하고 재발한 환자였다. 연구 중 치료는 에프가티지모드 단일요법 또는 에프가티지모드와 경구 프레드니손 또는 등가물의 병용 요법으로 구성하였다.

[0246] 에프가티지모드는 천포창 환자에서 긍정적인 안전성 및 내약성 프로파일을 나타냈으며, 이는 에프가티지모드의 이전 시험들과 일치한다. 혈청 IgG 수준 감소, 자기항체 수준 감소, 천포창 질환 영역 지수(PDAI) 점수, 및 임상 결과의 개선 간의 강한 연관성이 나타났다. 단일 요법으로서 또는 프레드니손과의 병용 요법에서의 에프가티지모드는 신속한 작용 개시를 나타냈고, 16일의 시간 중앙값으로 90%의 환자에서 질환 통제를 달성하였다. 0.06~0.48 mg/kg/일의 투여량 범위의 저 투여량 코르티코스테로이드와 에프가티지모드를 이용한 최적화된 장기 치료는 2 냇 41주차 이내에 환자의 59%에서 완전한 임상 관해를 유도하였다.

[0247] 임상시험 결과는 에프가티지모드가 안전하고 질환 활동 및 임상 결과에 대한 신속한 작용 개시를 유도하였음을 보여줌으로써, 천포창에 대한 유망한 치료법으로서 에프가티지모드를 전반적으로 뒷받침하고 있다.

[0248] **실시예 2: 연구 설계**

[0249] 질환 중증도가 경증 내지 중등도(베이스라인 시 PDAI <45)(Rosenbach, M 등의 문헌[J Invest Deramtol, 2009. 129(10): 2404-10])인 PV 및 PF 환자가 유럽 및 이스라엘의 16개 시험기관에 등록하였다. PV 또는 PF 진단은 양성 직접 면역형광법 및 양성 간접 면역형광법 및/또는 Dsg-1/3 ELISA에 의해 확인해야 했다. 환자는 새로 진단된 환자이거나 재발 환자였다. 스크리닝 시 경구 프레드니손(또는 등가물) 및 면역억제제의 치료 과정에 있는 환자를 포함할 수는 있었지만, 베이스라인 전에 면역억제제를 중단해야 했다. 2선 요법(예: IVIg, 리툭시맙, 혈장 교환/면역흡착)에 불응성 질환 병력이 있는 환자는 제외하였다. 또한, 베이스라인 방문 전 2개월 이내에 경구 프레드니손 및 종래 면역억제제 이외에, 질환의 임상 과정에 방해가 될 수 있는 요법(예: IV 프레드니솔론 볼루스, 답손, 설파살라진, 테트라시클린, 니코틴아미드, 혈장사혈/혈장 교환, 면역흡착, 및 IVIg)의 사용은 허용되지 않았으며, 베이스라인 방문 전 6개월 이내에 리툭시맙 및 기타 CD20-표적화 생물학적 제제의 사용도 허용되지 않았다. 스크리닝 시 혈청 내 총 IgG 수준이 <6 g/L인 환자도 제외하였다.

[0250] 적응 설계를 사용하여 4개의 순차적 코호트로 개방 표지, 비-대조 임상시험을 수행하였으며, 여기서 2시간에 걸쳐 IV 투여된 에프가티지모드를 2가지 상이한 투여량(10 및 25 mg/kg(체중))으로 시험하였다. 적어도 4명의 평가 가능한 환자를 코호트 1 내지 3에 각각 등록시켰고, 적어도 10명의 평가 가능한 환자를 코호트 4에 등록시켰다. **도 1**은 본 임상연구의 설계 개략도를 나타낸다. 에프가티지모드 주입 전에 예비투약은 필요하지 않았다. 매주 주입에 의해 정의했을 때 유도기의 가변적인 지속시간, 및 주입 빈도가 가변적일 때(격주 또는 4주)의 유지기의 가변적인 지속시간을 시험하였다.

[0251] 전반적으로, 임상시험은 2주 스크리닝 기간, 각 코호트에 대해 지정된 9주(코호트 1) 내지 34주(코호트 4)의 치료 기간, 및 무치료 추적관찰 기간(코호트 1의 경우 8주, 코호트 2 내지 4의 경우 10주)을 포함하였다. 각 투여 전에, 이전 방문의 총 IgG 혈청 수준을 확인하였고, 총 IgG가 < 1.2 g/L인 경우, 이 수준을 초과하는 회복할 때까지 에프가티지모드 치료를 허용하지 않았다. 독립 데이터 모니터링 위원회(IDMC)는 이전 코호트의 안전성 및 효능 데이터에 기초하여 코호트들 간의 치료 요법에 대한 변경을 권고하였다. 최소 4명의 평가 가능한 환자를 각 코호트에 포함시켰다.

[0252] 치료 기간 동안, 적격 환자에게 다음과 같은 투여 일정 및 IV 주입을 통해 에프가티지모드를 투여받게 하였다. 코호트 1 환자의 치료 기간은 9주로서, 4회는 매주 10 mg/kg씩 주입하고 2회는 10 mg/kg씩 유지 투여량을 주입하되 각각 2주와 4주의 간격을 두었다. 코호트 2 환자의 치료 기간은 11주로서, 4회는 매주 10 mg/kg씩 주입하고 4회는 2주마다(즉, 격주로) 10 mg/kg씩 유지 투여량을 주입하였다. 코호트 3 환자의 치료 기간은 15주로서, 4회는 매주 10 mg/kg씩 주입하고 6회는 2주마다 10 mg/kg씩 유지 투여량을 주입하였다. 코호트 4의 환자에게는 강화기 종료(EoC)에 도달할 때까지 매주 25 mg/kg을 주입하되, 최소 5주 동안 주입하고, 이어서 34주차의 치료 종료까지 2주마다 25 mg/kg의 유지 투여량을 주입한다. EoC는 새로운 병변이 최소 2주 동안 발생하지 않았고 대부분의 (약 80%) 확립된 병변이 치유된 시점으로서 정의된다.

[0253] 코호트 1~3에서는, 에프가티지모드를 베이스라인 시점부터 단일요법으로서 (새로 진단된 환자 및 요법 종료 후 재발한 환자를 대상으로) 또는 프레드니손에 대한 부가 치료로서 (프레드니손의 안정 투여량을 치료 중인 새로 진단된 환자 또는 프레드니손의 테이퍼링 투여량을 투여 중인 재발 환자를 대상으로) 사용하였다. 후자의 상황에서, 새로 진단된 환자에게는 프레드니손 20 mg/일을 투여하였고, 재발 환자에게는 동일한 테이퍼링 투여량으로 프레드니손을 계속 투여하였다. 코호트 4에서, 에프가티지모드 치료를 프레드니손과 함께 체계적으로 개시하였다. 즉, 새로 진단된 모든 환자 및 요법 종료 후 재발 환자에서는 20 mg/일을 투여하거나 재발이 발생한 시점의 테이퍼링 투여량을 투여함으로써 치료를 개시하였다. 코호트 4에서, 경구 프레드니손 투여량은 강화기 종료(EoC) 시점까지 테이퍼링될 수 있다. 반대로, 질환이 진행되는 경우, 임상시험 참여를 중단하기 전에, 프레드니손의 투여량을 임상적 판단에 따라 40 mg/일 또는 더 높은 테이퍼링 투여량으로 증량할 수 있다. 임상연구 기간 동안 천포창에 대한 다른 전신 치료는 허용하지 않은 반면, 국소 코르티코스테로, 진통제, 및 코르티코스테로이드 요법에 대한 지지 요법(예: 비타민 D, 양성자 펌프 억제제, 특정 식단)은 허용하였다.

[0254] 안전성 및 효능 데이터를 분석하기 위해 기술 통계 방법을 사용하였다. 요약은 코호트 및/또는 에프가티지모드 용량별로 제공하였다.

[0255] 전술한 바와 같이, 경구 프레드니손은 병용 치료 및 구제 요법으로서 임상연구에서 허용된 유일한 치료제였다. 새로 진단된 환자 및 치료 종료 환자를 대상에게는 에프가티지모드 치료에 20 mg/일의 프레드니손을 추가하여 구성하였고, 재발성 환자에게는 이전 프레드니손 투여량을 증량하였다. 구제 치료를 받는 환자가 질환 진행으로 인해 임상연구를 중단하게 되지 않는 한, 연구에 계속 참여시켰다.

[0256] **실시예 3:안전성 및 효능 평가**

[0257] 일차 평가변수는 임상연구 전과정에 걸쳐 평가한 안전성이었으며, 치료 유발 이상반응(TEAE)의 빈도와 중증도, 중대한 이상반응(SAE), 활력 징후, ECG(심전도) 매개변수, 신체검사 이상, 및 일상적인 임상 실험실 평가(혈액학, 생화학, 소변검사)의 빈도 및 중증도를 포함한다. 추가 안전성 파라미터로서, 혈청 내 총 IgG 수준을 각 방문 시 측정하였다.

[0258] 유효성 평가변수에는 다음을 포함시켰다: 천포창 질환 활동 지수(PDAI) 평가; 새로운 병변의 부재 및 확립된 병변의 치유 시작으로서, DC까지 걸린 시간; DC 이후 임의의 방문 시 평가했을 때, 1개월 동안 1주일 이내에 자연 치유되지 않는 3개 이상의 새로운 병변의 출현 또는 확립된 병변의 연장으로서 정의되는, 재발까지 걸린 시간; 최소 2주 동안 새로운 병변이 발생하지 않았고 병변의 약 80%가 치유된 시점으로서 정의되는, EoC까지 걸린 시간; 새로운 병변의 부재 및 완전히 확립된 병변의 완전한 치유(병변 해결로 인한 염증 후 과다색소침착 또는 홍반은 제외)로서 정의되는, 완전 CR까지 걸린 시간; 및 적어도 8주 동안 10 mg/일 이하의 프레드니손 투여량에 의해 정의되는, 최소 요법 하에 완전 임상 관해(CRmin)까지 걸린 시간.

[0259] 다른 이차 평가변수에는 약력학(총 IgG 및 아형, 항-Dsg-1 및 항-Dsg-3 자기항체) 및 약동학 파라미터, 및 면역원성(항약물 항체(ADA)의 발생률)에 대한 평가를 포함시켰다. 항-Dsg-1 및 항-Dsg-3 자기항체의 혈청 수준을 항-데스모글레인-1 및 항-데스모글레인-3 IgG ELISA 시험 키트(Euroimmun, Germany)로 각각 측정하였다.

[0260] **실시예 4. 천포창 임상연구 모집단 및 환자 분포**

[0261] 53명의 환자를 적격성에 대해 스크리닝한 결과, 35명이 참여에 적격하였으며, 34명이 임상시험에 등록하였는데 (한 명의 환자가 베이스라인 전에 동의를 철회함), 이들은 안전성 분석 세트를 구성하였다(**도 2**). 5개국(독일, 헝가리, 이스라엘, 이탈리아, 우크라이나)에 있는 12개 임상시험 실시기관이 임상시험을 위해 최소 1명의 환자를 치료했다. 6명의 환자를 코호트 1에 배정하였고, 5명의 환자를 코호트 2에 배정하였으며, 8명의 환자를 코호트 3에 배정하였고, 15명의 환자를 코호트 4에 배정하였다.

[0262] 본 임상연구의 결과에는 제1 중간 분석 결과(데이터 마감일 2019년 11월 7일, 보고일 2020년 2월 21일), 제2 (후기) 중간 분석 결과(데이터 마감일 2020년 3월 25일, 보고일 2020년 7월 30일), 제3 (후기) 중간 분석 결과(데이터 마감일 2020년 6월 24일), 및 최종 분석 결과(데이터 마감일 2020년 10월 28일)가 포함된다. 달리 명시되지 않는 한, 실시예에 제시된 데이터는 최종 분석 결과이다.

[0263] **실시예 5. 중간 분석**

[0264] **도 3**에 요약된 바와 같이, 본 제2상 임상연구에 대한 초기 중간 분석 결과(데이터 마감일 2019년 11월 7일)은 다음을 나타냈다:

[0265] (i) 다중 투여 요법으로 10 mg/kg 및 25 mg/kg IV 에프가티지모드를 평가하는 적응 임상시험에 등록된 23명의

환자는 병원성 IgG 감소와 천포창 질환 영역 지수 점수 개선 사이에 명확한 상관 관계를 확립함;

[0266] (ii) 전체 환자의 83%가 질환 통제를 달성하였으며, 78%는 4주 이내에 달성함;

[0267] (iii) 신속한 질환 통제는 단일 요법 및 저 투여량 프레드니손과의 병용 요법 모두와 관련이 있었음;

[0268] (iv) 코르티코스테로이드와 함께 에프가티지모드를 최적화된 용량으로 병용 치료를 받은 환자의 70%(5/7)가 임상적 관해(CR)를 달성했고; 5건의 CR은 2~10주 이내에 관찰되었으며; 병용 요법으로 치료 받은 모든 환자의 39%가 CR을 달성함; 및

[0269] (v) CR 달성 후 병용 코르티코스테로이드 치료를 테이퍼링할 가능성이 입증됨.

[0270] A. 인구통계 및 베이스라인 특성

[0271] 분석 모집단별 중간 환자 인구통계 및 베이스라인 특성은 표 2a에 제시되어 있다.

[0272] **[표 2a]**

[0273] 인구통계 및 베이스라인 특성 - 안전성 분석 세트 - 초기 중간 분석으로부터의 데이터(제2상 임상시험의 데이터 마감일: 2019년 11월 7일)

파라미터	안전성 분석 세트 잠긴 데이터 (N=16) n (%)	안전성 분석 세트 이용 가능한 모든 데이터 (N=26) n (%)
스크리닝 시 연령(세)		
n	16	26
평균 (std)	52.8 (14.21)	49.7 (14.58)
중앙값	51.0	49.0
범위 (최소, 최대)	29, 78	22, 78
성별		
남성	4 (25.0)	9 (34.6)
여성	12 (75.0)	17 (65.4)
심상성 천포창	15 (93.8)	21 (80.8)
점막-지배적	6 (40.0)	8 (38.1)
점막 피부	8 (53.3)	12 (57.1)
피부	1 (6.7)	1 (4.8)
낙엽성 천포창	1 (6.3)	5 (19.2)
베이스라인 PDAI 중증도		
경증 (PDAI <15)	5 (31.3)	9 (34.6)
중등도 (PDAI 15~44)	11 (68.8)	17 (65.4)
새로 진단됨	6 (37.5)	11 (42.3)
재발	10 (62.5)	15 (57.7)
베이스라인 시 ARGX-113 단일요법	11 (68.8)	12 (46.2)
환자가 베이스라인 시 프레드니손을 복용함	5 (31.3)	14 (53.8)

[0274]

[0275] 제2 중간 분석에 대한 환자 인구통계 및 베이스라인 특성은 **표 2b**에 제시되어 있다. 2020년 6월 24일 마감일 현재, 26명의 PV 환자와 8명의 PF 환자가 등록하였으며, 이중 22명은 여성이고 12명은 남성이었다. PV 아형은 점막-지배적(n=9), 점막피부(n=14), 및 피부(n=3)를 포함하였다. 베이스라인 PDAI가 경증(<15)인 12명의 환자 베이스라인 PDAI가 중등도(15~44)인 22명의 환자가 임상연구에 참여하였다. 새로 진단된 환자는 14명의 환자로 구성되었고, 재발성 환자는 20명을 차지했다. 11명의 환자는 에프가티지모드 단일요법으로 임상시험을 시작한 반면, 23명은 베이스라인에서 저 투여량 프레드니손과 함께 임상시험을 시작하였다.

[0276] **[표 2b]** 인구통계 및 베이스라인 특성 - 안전성 및 유효성 분석 세트 - 최종 분석 데이터(제2상 임상시험의 데이터 마감일: 2020년 6월 24일)

베이스라인 특성	안전성 분석 세트 (N=34)	유효성 분석 세트 (N=31)
연령 (평균 ± SD)	51.5 ± 15.3	52.4 ± 15.5
성별 (n(%))		
• 남성	12 (35)	10 (32)
• 여성	22 (65)	21 (68)
심상성 천포창 (n (%))	26 (77)	24 (77)
• 점막-지배적	9 (35)	9 (38)
• 점막 피부	14 (54)	12 (50)
• 피부	3 (11)	3 (12)
낙엽성 천포창 (n (%))	8 (24)	7 (23)
병력 (n(%))		
• 새로 진단됨	14 (41)	12 (39)
• 재발성	20 (59)	19 (61)
베이스라인 PDAI 중증도 (n (%))		
• 경증 (PDAI <15)	12 (35)	12 (39)
• 중등도 (PDAI 15~44)	22 (65)	19 (61)
베이스라인 PDAI 점수(평균 ± SD) (최소, 중앙값, 최대 점수)		
• 전체 모집단	20.9 ± 11.5 (2.0, 20.4, 39.9)	20.1 ± 11.8 (2.0, 19.0, 39.9)
베이스라인에서 개시된 치료 (n(%))		
• 에프가티지모드 단일요법	11 (32)	8 (26)
• 에프가티지모드 + CS	23 (68)	23 (74)

[0277]

[0278] B. 노출

[0279] 노출 정도(임상시험 약에 대한 노출 일수 및 각 환자가 투여받은 주사 횟수)는 투여된 에프가티지모드 투여량에 따라 **표 3**에서 안전성 분석 세트에 대해 전체적으로 제시되어 있다.

[0280] 코호트 1 내지 3의 환자들은 10 mg/kg의 투여량을 투여받았고, 코호트 4의 환자들은 25 mg/kg의 투여량을 투여받았다.

표 3

[0281]

임상 ARGX-113-1701 노출 - 안전성 분석 세트 - 초기 중간 분석 데이터(제2상 임상시험의 데이터 마감일: 2019년 11월 7일)				
	코호트 1 (10mg/kg) (N=6)	코호트 2 (10mg/kg) (N=5)	코호트 3 (10mg/kg) (N=8)	코호트 4 (25mg/kg) (N=7)
환자당 임상연구 약물에 대한 총 노출(일)				
n	6	5	8	7
평균 (SD)	38.3 (28.63)	54.8 (32.75)	100.1 (18.69)	84.9 (61.43)
중앙값	39.0	78.0	106.0	85.0
범위 (최소, 최대)	8, 66	16, 79	54, 110	8, 184
환자당 임상연구 약물에 대한 총 노출(mg)				
n	6	5	8	7
평균 (SD)	2939.33 (1616.196)	3979.20 (1196.764)	6489.38 (2274.694)	16213.16 (9216.324)
중앙값	3025.00	3456.00	7132.50	13704.50
범위 (최소, 최대)	1056.0, 5000.0	2880.0, 5600.0	2500.0, 9030.0	3100.0, 28800.0
환자당 투여된 주입의 총 수				
n	6	5	8	7
평균 (SD)	4.0 (1.55)	6.2 (2.49)	9.3 (1.75)	9.3 (5.22)
중앙값	4.0	8.0	10.0	10.0
범위 (최소, 최대)	2, 6	3, 8	5, 10	2, 18

n=환자 수; SD=표준 편차

[0282] C. 임상적 효능

[0283] 본 임상연구에서의 효능 분석은 이차 목적이었다. 모든 효능 분석은 효능 분석 세트를 사용하여 수행하였다. 효능 평가는 질환의 정도에 대한 평가 및 합의 임상 평가변수의 평가를 포함하였다.

[0284] D. PDAI 활동 점수

[0285] 코호트 1~3에 대한 각 치료 단계(유도기, 유지기, 무치료 추적 관찰) 종료 후 PDAI 활동 점수의 베이스라인 대비 변화는 **표 4**에 제시되어 있다. 각 방문 시 코호트별 PDAI 활동의 베이스라인 대비 변화는, 4개의 모든 코호트에서 천포창 질환 영역 지수(PDAI) 활동에 의해 평가된 임상 효능을 도시한 **도 4**에 도시되어 있다. 대부분의 환자들은 강력한 PDAI 점수 개선을 보였다: 코호트 1에서, 유지 시 IgG 감소는 항-Dsg 감소, PDAI 점수 개선, 조기 DC(모노/콤보), 및 에프가티지모드 준최적 투여와 상관관계가 있었고; 코호트 2에서, 에프가티지모드를 격주 투여하여 유지가 개선되었다. 모든 환자가 궁극적으로 프레드니손과 관련된 코호트 3에서, 유지는 증상을 추가로 개선하였고, 경구 경구 프레드니손과 결합되었을 때 EoC/CR이 나타났다. 코호트 4에서, 강력한 PDAI 점수 개선이 나타났으며, CR 전에 프레드니손을 테이퍼링하지 않았을 때 EoC 및 CR의 비율이 높았다.

[0286] **도 5**는 중증도가 중등도인 환자 코호트 1~4에서 PDAI 활성에 의해 평가했을 때의 임상적 효능을 도시한다. 대부분의 환자들은 강력한 PDAI 점수 개선을 나타냈다: 코호트 1은 3명의 중등도 환자(3명의 PV, 0명의 PF); 코호트 2는 2명의 중등도 환자(2명의 PV, 0명의 PF); 코호트 3은 4명의 중등도 환자(4명의 PV, 0명의 PF); 코호트 4는 5명의 중등도 환자(1명의 PV, 4명의 PF)를 포함하였다. 천포창 제3상 임상시험에 제안된 환자 모집단은 중등도 내지 중증 PV/PF이다.

[0287] **도 6**은 임상연구의 최종 분석에서 결정했을 때, A) 코호트 1, B) 코호트 2, C) 코호트 3, 및 D) 코호트 4에서 시간 경과에 따른 PDAI 활동 점수를 도시한다.

표 4

[0288] **PDAI 활동 점수 감소: 코호트 1~3의 베이스라인 대비 변화율 - 유효성 분석 세트 - 초기 중간 분석 데이터(제2상 임상시험의 데이터 마감일: 2019년 11월 7일)**

		코호트 1 (10 mg/kg)	코호트 2 (10 mg/kg)	코호트 3 (10 mg/kg)
유도기 종료*1	N	3	3	7
	평균 (std)	-53.77 (18.691)	88.20 (280.274)	-58.26 (65.130)
	중앙값	-46.50	-54.40	-83.30
	범위 (최소, 최대)	-75.0, -39.8	-92.1, 411.1	-100.0, 80.0
	95% CI	-100.2, -7.3	-608.0, 784.4	-118.5, 2.04
유지기 종료*2	N	3	3	7
	평균 (std)	-23.83 (30.534)	-56.20 (43.139)	-15.49 (184.246)
	중앙값	-25.50	-69.80	-91.70
	범위 (최소, 최대)	-53.5, 7.5	-90.9, -7.9	-100.0, 400.0
	95% CI	-99.7, 52.0	-163.4, 51.0	-185.9, 154.94
무치료 추적관찰 종료*3	N	3	2	6
	평균 (std)	9.90 (80.158)	-76.30 (8.910)	-33.05 (130.366)
	중앙값	-16.80	-76.30	-89.15
	범위 (최소, 최대)	-53.5, 100.0	-82.6, -70.0	-100.0, 230.0
	95% CI	-189.2, 209.0	-156.3, 3.7	-169.9, 103.84

*1 유도기 종료 코호트 1~3(5차 방문)

*2 유지기 종료 *2 (코호트 1-M2; 코호트 2-M4; 코호트 3-M6)

*3 무치료 추적관찰 종료(코호트 1 - FU2; 코호트 2 및 3 - FU3)

CI=신뢰 구간

[0289] 4회의 주 1회 주입(코호트 1, 2, 및 3)을 포함하는 유도기 이내에, PDAI 활동은 4주 후에 감소하였는데, 그 범

위는 코호트 1에서의 -46.5%의 변화 중앙값(범위 -39.8%, -75%) 내지 코호트 3에서의 -83.3%의 변화 중앙값(범위 -100%, +80.0%)이었다. 유지기 종료 후, 코호트 1(2주 간견 이후 4주 간격으로 2회 주입)에서의 PDAI 활동은 유도기 종료 후보다 더 높은 경향이 있었다(유기지 종료 후 변화 중앙값 -25.5% 및 유도기 종료 후 변화 중앙값 -46.5%). 코호트 2(격주로 4회 주입)에서, PDAI 활동은 유도기 종료 후와 비교하여 유지기 종료 후에 더 큰 정도로 감소하였다(유도기 종료 후 변화 중앙값 -54.4% 대비 유지기 종료 후 변화 중앙값 -69.8%). 코호트 3(격주로 6회 주입)에서, PDAI 활동은 이전 코호트와 비교하여 추가로 감소하였으며, (유도기 종료 후의 변화 중앙값 -83.3%에 비해) 유지기 종료 후의 변화 중앙값은 -91.7%였다.

[0290] 무치료 추적관찰 동안, 코호트 1에서의 PDAI 활동은 베이스라인 값으로 되돌아가는 경향이 있었던 반면(변화 중앙값 -16.8%), 코호트 2 및 3에서의 PDAI 활성은 유지기 종료 후와 유사한 수준으로 안정적으로 유지되었다(변화 중앙값 -76.30% 및 -89.2%).

[0291] 코호트 4에서, 강화기 종료 후까지 매주 투여하는 유도 치료 기간 및 34주차까지 격주마다 투여하는 유지 치료 기간으로 구성되는 치료 요법은 코호트 1~3과 비교했을 때 상이하였다. 따라서, 이들 기간을 코호트 1~3과 직접 비교할 수는 없다. 코호트 4에서의 PDAI 활동의 시간 경과는, 4주 후 PDAI 활동의 변화 중앙값이 -73.7%(범위 -51.5%, -80.3%)임을 보여주는 **도 4d**에 제시되어 있다.

[0292] **E. 임상 결과**

[0293] 임상 결과에는 질환 통제(DC), 완전 임상 관해(CR), 및 재발의 평가가 포함된다.

[0294] **E.1. 질환 통제**

[0295] 효능 분석 모집단(n=31)에서, 28명의 환자(90.3%)가 임상연구 중에 DC에 도달하였고, 24명의 환자(77.4%)는 4주의 유도기 이내에 DC를 가졌다(**표 5**). DC는 중증도가 경증 및 중등도인 환자, 새로 진단된 환자 및 재발 환자, 그리고 단독 요법 및 프레드니손 병용 치료 환자 간에 균등하게 분포되었다. 코호트 1 내지 3의 환자의 경우 DC까지 걸린 시간 중앙값은 이르게는 15.0일(범위: 8~30일)이었고 코호트 4의 경우 29일(범위: 9~30일)이었다. 반대로, 코호트 2의 2명의 환자가 질병 진행을 경험하였는데, 이로 인해 2건의 증례 모두 임상시험을 조기 중단하였다.

[0296] **[표 5]** 임상 ARGX-113-1701 - 질환 통제의 발생 (전체 및 4주 유도기) 및 질환 통제까지 걸린 시간 - 효능 분석 세트 - 초기 중간 분석 데이터(제2상 임상시험의 데이터 마감일: 2019년 11월 7일)

A

하위 그룹	코호트 1 (10 mg/kg) n (%)	코호트 2 (10 mg/kg) n (%)	코호트 3 (10 mg/kg) n (%)	코호트 4 (25 mg/kg) n (%)	전체 n (%)
전체	4	5	7	7	23
DC 달성	4 (100.0)	3 (60.0)	7 (100.0)	5 (71.4)	19 (82.6)
DC 없음	0	2 (40.0)	0	2 (28.6)	4 (17.4)
베이스라인 시점 질환 중증도					
경증 (PDAI <15)	1 (25.0)	2 (40.0)	3 (42.9)	2 (28.6)	8 (34.8)
중등도 (PDAI 15~44)	3 (75.0)	1 (20.0)	4 (57.1)	3 (42.9)	11 (47.8)
병력					
재발성 환자	4 (100.0)	1 (20.0)	5 (71.4)	3 (42.9)	13 (56.5)
새로 진단된 환자	0	2 (40.0)	2 (28.6)	2 (28.6)	6 (26.1)
ARGX-113 베이스라인 시 단일요법	3 (75.0)	3 (60.0)	2 (28.6)	0	8 (34.8)
환자가 베이스라인에서 프레드니손을 복용함	1 (25.0)	0	5 (71.4)	5 (71.4)	11 (47.8)

[0297]

B

	코호트 1 (10 mg/kg) n (%)	코호트 2 (10 mg/kg) n (%)	코호트 3 (10 mg/kg) n (%)	코호트 4 (25 mg/kg) n (%)	전체 n (%)
4 주 동안의 질환 통제					
유도기간	4	5	7	7	23
DC 달성	4 (100.0)	2 (40.0)	7 (100.0)	5 (71.4)	18 (78.3)
DC 없음	0	3 (60.0)	0	2 (28.6)	5 (21.7)

[0298]

C

시간 변수에 대한 요약 통계 질환 통제까지 걸린 시간(일)	코호트 1 내지 3 (10 mg/kg)	코호트 4 (25 mg/kg)
DC 까지 걸린 시간 중앙값	15.0	22.5
범위	(8-92)	(15-30)

n=환자 수

[0299]

[0300] E.2. 완전환 임상 관해(CR)

[0301] 코호트 3 및 4에서 CR을 평가하였다. 코호트 3에서, CR은 0의 PDAI 활동 점수에 기초하였으며, 코호트 4에서, CR은 연구원에 의해 평가하였다. 에프가티지모드 치료가 이전 코호트와 비교하여 연장된 코호트 3 및 4에서(코호트 3에서 11주, 코호트 4에서 최대 34주) CR이 관찰되었고, 프레드니손은 모든 환자에서 연관이 있었다. 이들 2개의 코호트에서, 7명의 환자가 CR을 달성하였다: 코호트 3에서 5명의 환자(71.4%) 및 코호트 4에서 7명의 환자(46.7%) (**표 6**). 특히, 코호트 3에서 중등도의 질환 중증도를 가진 3명의 환자가 CR에 도달하였다.

[0302] 코호트 3에서, CR까지 걸린 시간의 중앙값은 36일이었다(범위: 13~93일). 코호트 4에서, 2명의 환자에 대한 CR까지 걸린 시간은 44일 및 72일이었다. CR 시점의 프레드니손 투여량이 CR 달성의 기여 인자인 것으로 밝혀졌다. 실제로, CR에 도달한 모든 환자는 0.06~0.48 mg/kg 범위의 프레드니손 일일 투여량을 투여받았다(코호트 3의 중앙값: 0.27 mg/kg/일, 코호트 4의 중앙값: 0.28 mg/kg/일). 결과적으로, 에프가티지모드와 낮게는 0.25~0.50 mg/kg/일의 프레드니손 투여량의 병용이 CR을 달성하는 데 충분할 수 있다.

[0303] **[표 6]** 임상 ARGX-113-1701 - CR 발생 및 CR 시점의 프레드니손 등가물의 병용 투여량 - 코호트 3 및 4 - 유효성 분석 세트 - 초기 중간 분석 데이터(제2상 임상시험의 데이터 마감일: 2019년 11월 7일)

A

하위 그룹	코호트 3 (10 mg/kg) n (%)	코호트 4 (25 mg/kg) n (%)
전체	7	7
CR 달성	5 (71.4)	2 (28.6)
임상적 관해 없음	2 (28.6)	5 (71.4)
베이스라인 시점 질환 중증도		
경증 (PDAI < 15)	2 (28.6)	2 (28.6)
중등도 (PDAI 15~44)	3 (42.9)	0
병력		
재발성 환자	3 (42.9)	1 (14.3)
새로 진단된 환자	2 (28.6)	1 (14.3)

[0304]

B

파라미터	코호트 3 (10mg/kg) (N=7)	코호트 4 (25mg/kg) (N=7)
CR 전날의 프레드니손 등가물 투여량(mg/일)		
n 평균 (std) 중앙값 범위 (최소, 최대)	5 17.00 (6.71) 20.00 5.00, 20.00	2 20.00 (0.00) 20.00 20.00, 20.00
CR 전날의 프레드니손 등가물 투여량(mg/kg/일)		
N 평균 (std) 중앙값 범위 (최소, 최대)	5 0.26 (0.15) 0.27 0.06, 0.48	2 0.34 (0.04) 0.34 0.31, 0.36

n=환자 수

[0305]

[0306] E.3. 재발

[0307] 재발은 DC에 도달한 환자(N=19)를 대상으로 평가하며, 8명의 환자(42.1%; 표 7)에서 보고되었다. 이는 CR(N=1) 이후 보다 DC(N=7) 이후 초기에 더 자주 발생했다. 코호트 1~3의 환자의 경우, DC 후 재발까지 걸린 시간 중앙값은 141일(N=7; 범위 10~169)이었고, 코호트 4에서 1명의 환자가 DC 후 63일차에 재발하였다. 재발 시점에, 3명의 환자는 프레드니손을 동시 투여하지 않고 치료를 받았고, 5명의 환자는 0.14±0.06 mg/kg/일의 평균 투여량(중앙값 0.17 mg/kg/일; 범위 0.07-0.20 mg/kg/일)으로 프레드니손 치료를 받았다.

[0308] DC에 도달한 직후에 발생할 수 있는 재발은 2주 1회 에프가티지모드 요법(N=4) 또는 에프가티지모드 무치료 추적관찰(N=4) 중에만 실제로 관찰된 반면, 에프가티지모드를 매주 투여한 환자에서는 재발이 발생하지 않았다. 이러한 소견에 따르면, 에프가티지모드의 주 1회 투여 요법이 재발을 예방하기에 최적이라는 가설을 세울 수 있다.

[0309] **[표 7]** 임상시험 ARGX-113-1701 - 재발의 발생 및 재발 시점에 병용 프레드니손의 등가 투여량 - 유효성 분석 세트 - 초기 중간 분석 데이터(제2상 임상시험의 데이터 마감일: 2019년 11월 7일)

A

하위 그룹	코호트 1 (10 mg/kg) n (%)	코호트 2 (10 mg/kg) n (%)	코호트 3 (10 mg/kg) n (%)	코호트 4 (25 mg/kg) n (%)	전체 n (%)
전체	4	3	7	5	19
재발 환자	2 (50.0)	2 (66.7)	3 (42.9)	1 (20.0)	8 (42.1)
재발 없음	2 (50.0)	1 (33.3)	4 (57.1)	4 (80.0)	11 (57.9)
베이스라인 시점 질환 중증도					
경증 (PDAI < 15)	1 (25.0)	2 (66.7)	1 (14.3)	0	4 (21.1)
중등도 (PDAI 15~44)	1 (25.0)	0	2 (28.6)	1 (20.0)	4 (21.1)
병력					
재발성 환자	2 (50.0)	0	3 (42.9)	1 (20.0)	6 (31.6)
새로 진단된 환자	0	2 (66.7)	0	0	2 (10.5)

[0310]

B

파라미터	코호트 1~3 (10mg/kg) (N=14)	코호트 4 (25mg/kg) (N=7)
재발 전날의 프레드니손 등가 투여량(mg/일)		
n	7	1
평균 (std)	5.86 (6.96)	10.00 (NA)
중앙값	5.00	10.00
범위 (최소, 최대)	0.00, 16.00	10.00, 10.00
재발 전날의 프레드니손 등가 투여량(mg/kg/일)		
N	7	2
평균 (std)	0.07 (0.08)	0.46 (0.13)
중앙값	0.07	0.46
범위 (최소, 최대)	0.00, 0.18	0.36, 0.55

n=환자 수

[0311]

[0312] **중간 임상 결과에 대한 효능 결론**

[0313] 요약하자면, 약력학적 효과 (IgG, 항Dsg-1 및 항Dsg-3 자기항체에 대한 효과), 활동(PDAI)에 대한 임상 효과, 및 질환의 임상 결과 (질환 통제, 임상적 관해)는 저 투여량 프레드니손과 병용한 PV 및 PF의 치료가 잠재적으로 유익한 효과가 있음을 뒷받침한다.

[0314] 최적의 약력학적 효과 및 임상 효능에 도달하기 위한 치료적 투여 요법은 10 mg/kg 에프가티지모드를 매주 1회 주입(1000 mg 에프가티지모드 PH20 SC로 변환됨)하는 것이었다.

[0315] 결론적으로, 본 제2상 임상시험에서, 에프가티지모드는 PV 및 PF에 대한 잠재적으로 효과적이고 안전한 치료제이라는 것이 관찰되었다.

[0316] **실시예 7 - 천포창에 대한 제2상 임상시험(ARGX-113-1701)에서 천포창 환자를 대상으로 한 약력학**

[0317] **(a)총 IgG**

[0318] 임상연구일 시점에 총 IgG 수준의 베이스라인 대비 평균 변화율은 **도 7**에 제시되어 있고, 유도기, 유지기, 및 무치료 추적관찰기 종료 후 총 IgG 수준 감소에 대한 요약은 **표 8**에 제시되어 있다.

[0319] 코호트 1, 2, 및 3에서 4회의 주 1회 주입을 포함하는 유도기 이내에, 총 IgG 수준은 감소하였는데, 베이스라인 대비 평균 변화는 -55.0% 내지 -67.9% 범위였다. 유지기 종료 후, 코호트 1의 총 IgG 수준(2주에 이어서 4주의 간격을 둔 2회 주입)은 베이스라인으로 거의 복귀하였는데, 베이스라인 대비 평균 변화는 -4.37%이었다. 코호트 2(격주로 4회 주입) 및 3(격주로 6회 주입)에서, IgG 수준은 억제된 상태로 유지되었는데, 유지기 종료 후 베이스라인 대비 평균 변화는 각각 -50.67% 및 -49.21%였다. 이는, 코호트 1의 2주 및 4주 간격과 비교하여 2주마다 1회 주입한 후 총 IgG 수준이 보다 효율적으로 억제됨을 나타냈다.

[0320] 무치료 추적관찰 종료 후, (마지막 투여 후 8주차에) 코호트 1의 총 IgG 수준은 베이스라인 대비 +23.30% 증가했으며, (공히 마지막 투여 후 10주차에) 코호트 2 및 3에서는 베이스라인 대비 -9.65% 및 -6.25%로 거의 베이스라인으로 복귀하였다.

[0321] 코호트 4에서, 강화기 종료 후까지 매주 투여하는 유도 치료 기간 및 34주차까지 격주마다 투여하는 유지 치료 기간으로 구성되는 치료 요법은 코호트 1~3과 비교했을 때 상이하였다. 따라서, 이들 기간을 코호트 1~3과 직접 비교할 수는 없다. 코호트 4에서 총 IgG 감소의 시간 과정은, 4주 후 -69.85%의 평균 변화를 보여주는 **도 7a**에 제시되어 있다. **도 7a**에 도시된 총 IgG 수준과 **도 7b** 및 **도 7c**에 도시된 PDAI 활동 점수 사이에는 명백한 상관관계가 있다.

[0322] 제2상 연구에서, PV에서 총 IgG의 감소는 **도 8**에 도시되어 있다. 25 mg/kg의 에프가티지모드를 주 1회 4회 투여한 경우의 PD 프로파일이 도시되어 있다. **도 8a**는 PV에서의 PD 프로파일을 나타내고, **도 8b**는 건강한 자원자(HV) 및 PV에서의 PD 프로파일을 보여준다. 유사한 PD 프로파일이 PV와 HV 사이에서 관찰되었는데, 이는 HV 및 모델링에 기초한 기대치와 일치하였다.

[0323] **도 9a** 및 **9b**는 매주 1회 10 mg/kg씩 에프가티지모드의 4회 투여에 대한 PD 프로파일을 도시한다. 도 9a는 PV에서의 PD 프로파일을 도시하며, 도 9b는 HV, PV, 중증근무력증(MG), 및 ITP에서의 PD 프로파일을 도시한다.

[0324] **도 10a 및 10b**는 a) 코호트 1~3, b) 코호트 4에서 총 IgG의 혈청 수준을 도시한다. 데이터는 천포창 환자를 대상으로 한 에프가티지모드의 제2상 임상시험(1701 임상시험)의 결과로부터 얻은 것이다(데이터 마감일: 2020년 6월 24일).

[0325] **도 11a~11h**는 코호트 1~3(a~d) 및 코호트 4(e~h)에서 IgG 하위 계열 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4의 혈청 수준을 도시한다. 얻은데이터는 천포창 환자를 대상으로 한 에프가티지모드의 제2상 임상시험(1701 임상시험)에서 얻은 것이다(데이터 마감일: 2020년 6월 24일).

표 8

[0326]

총 IgG 감소: 코호트 1~3의 베이스라인 대비 변화율 - 유효성 분석 세트.				
		코호트 1 (10 mg/kg)	**코호트 2 (10 mg/kg)**	**코호트 3 (10 mg/kg)**
유도기 종료[a]	n	2	3	7
	평균 (SD)	-55.00 (1.980)	-67.90 (5.205)	-63.44 (8.445)
	중앙값	-55.00	-66.70	-60.70
	범위 (최소, 최대)	-56.4, -53.6	-73.6, -63.4	-74.4, -53.8
	95% CI	-72.8, -37.2	-80.8, -55.0	-71.3, -55.6
유지기 종료[b]	n	3	3	7
	평균 (SD)	-4.37 (8.372)	-50.67 (5.501)	-49.21 (10.006)
	중앙값	-9.10	-52.90	-50.50
	범위 (최소, 최대)	-9.3, 5.3	-54.7, -44.4	-63.5, -36.8
	95% CI	-25.2, 16.4	-64.3, -37.0	-58.5, -40.0
무치료 추적관찰 종료[c]	n	3	2	4
	평균 (SD)	23.30 (22.761)	-9.65 (30.476)	-6.25 (22.809)
	중앙값	29.10	-9.65	-7.45
	범위 (최소, 최대)	-1.8, 42.6	-31.2, 11.9	-30.0, 19.9
	95% CI	-33.2, 79.8	-283.5, 264.2	-42.5, 30.0

[a] 5차 방문시 코호트 1~3에 대한 유도기 종료

[b] 유지기 종료 (코호트 1-M2; 코호트 2-M4; 코호트 3-M6)

[c] 무치료 추적관찰 종료(코호트 1 - FU2; 코호트 2 및 3 - FU3)

n=환자 수; CI=신뢰 구간

[0327] 요약하자면, 에프가티지모드로 치료한 천포창 환자는 첫 번째 주입 후 베이스라인 대비 총 혈청 IgG 수치의 약 40% 감소를 나타냈다. 4회의 주 1회 주입 후 29일차에, 10 mg/kg의 투여량에서 약력학(PD) 효과의 중앙값은 총 IgG의 62% 감소인 반면, 25 mg/kg의 투여량의 경우 66%였다.

[0328] **(b) 항-Dsg 항체**

[0329] 연구일 대비 항-Dsg-3 및 항-Dsg-1에 대한 평균 수준은 **도 12a~12d**에 제시되어 있다. 주로 IgG4 하위클래스이고, 천포창에서의 병원성 자기항체인 항-Dsg-1-특이적 IgG 및 항-Dsg-3-특이적 IgG의 혈청 수준은 총 IgG와 유사한 방식으로 감소하였다. 병원성 항체의 신속한 제거가 관찰되었는데, 효능 분석 세트의 모든 환자에서 유도기 종료 후 항-Dsg1의 경우 베이스라인 대비 61% 감소에 도달하였고 항-Dsg3 항체의 경우 49% 감소에 도달하였다.

[0330] 병원성 항-Dsg-1/-3 자기항체 수준의 감소와 PDAI 점수의 개선 간의 명확한 연관성이 임상시험 전반에 걸쳐 관찰되었다. 4주의 고정 투여량 치료 종료 후, PDAI 활동 점수의 중앙값 감소는 75%였다**(도 6a~도 6e)**. 이러한 관찰 결과는 천포창 아형 또는 질병 이력과 관계없이 일관적이었으며, 이는 천포창에서 에프가티지모드의 잠재적 광범위한 유용성을 시사한다.

[0331] 코호트 1 내지 3에서 유지 방문의 가변적인 횟수 및 빈도로 인해, PD 효과 중앙값은 다양하였다. 2번 째 유지 방문 시 코호트 1에서의 PD 효과 중앙값은 9%의 IgG 수준 감소였고, 4번 째 유지 방문 시 코호트 2에서는 53%의 감소였으며, 6번 째 유지 방문 시 코호트 3에서 51%의 감소였다. EoC에 도달하고 에프가티지모드의 2주 1회 투여로 전환한 코호트 4의 환자는 2주 1회 주입이 유지되는 한 약 50% 수준에서 IgG 수준이 지속적으로 감소하였

다.

[0332] 유사하게, 항-Dsg 3 항체의 경우 더 이종이긴 하지만, 병원성 항체의 억제가 유지될 수 있었다. 코호트 3 및 4에서 에프가티지모드를 이용한 연장 치료는 지속적인 PDAI 활동 감소로 이어졌다. 코호트 3의 7명의 환자가 베이스라인 대비 78%의 PDAI 활동 점수 감소(범위는 230 증가 내지 100 감소)로 임상시험을 완료하였고, 코호트 4의 4명의 환자는 연구 종료 시 베이스라인 대비 93% 감소(범위 79, 100)의 중앙값을 나타냈다.

[0333] 무치료 추적관찰 종료 후(마지막 약물 투여 후 8주차 또는 10주차), IgG 수준은 정상으로 복귀하였는데, 범위는 베이스라인 대비 39% 감소 내지 43% 증가였다. 항-Dsg1 자기항체의 경우, 베이스라인 대비 변화 중앙값은 80% 감소였고, 항-Dsg3 항체의 경우 43% 감소였는데, 이는 총 IgG 수준과는 대조적으로 병원성 항체의 보다 긴 억제를 전체적으로 나타내는 것이다.

[0334] **실시예 8:**에프가티지모드 단일요법

[0335] 베이스라인 시점에 에프가티지모드 단일요법으로 치료받은 8명의 환자는 4주의 고정 투여량 치료 완료 후 PDAI 활동 점수에 있어서 중앙값 61%의 감소를 나타냈는데(범위 411 증간 내지 100 감소), 이에 비해, 베이스라인 시점에 프레드니손을 추가로 투여받은 환자에서는 중앙값 92% 감소가 나타났다(범위 50 증가 내지 100 감소). 저 투여량 프레드니손과의 병용 치료가 더 깊은 PDAI 활동 점수 감소를 제공할 수 있는 것으로 나타났지만, 에프가티지모드 단일요법의 명백한 효과는 에프가티지모드 단독 요법이 임상적 효능에 크게 기여했을 뿐 아니라 에프가티지모드와 저 투여량 코르티코스테로이드의 잠재적 상승작용에 큰 기여했음을 시사한다.

[0336] **실시예 9 - 최종 임상 결과**

[0337] 에프가티지모드 신속한 효과 발현은 31명의 환자 중 28명(90%)에서 신속한 DC를 유도하였고, DC까지 걸린 시간 중앙값은 16일(범위 6, 92)이었다(**표 9**). DC는 PV 및 PF에서, 경증 및 중등도 질환에서, 새로 진단된 환자 및 재발성 환자에서, 및 베이스라인 시점에 에프가티지모드 단일요법으로 치료받았거나 에프가티지모드와 프레드니손으로 병용 치료받은 환자에서 유사한 비율로 달성되었다. 장기 유지 요법의 결과 13명이 완전한 임상 관해를 달성하였다(코호트 3에서 5명 및 코호트 4에서 8명). 재발의 발생은 DC에 도달한 환자(n=28)를 대상으로 평가하였으며, 10명의 환자(36%)에서 보고되었다.

표 9

[0338] 전체 모집단에서, 유효성 분석 세트의 하위군별 질환 통제, 임상적 관해, 및 재발의 발생률.

	질환 통제	**임상적 관해**	**재발 (DC로부터)**
전체, n(%)	31	22	28
예	28 (90)	13 (59)	10 (36)
아니오	3 (10)	9 (41)	18 (64)
걸린 시간 중앙값 (범위)	16 (6 -92)	43 (13 - 287)	87 (10-211)
심상성 천포창, n/N (%)	22/24 (92)	9/15 (60)	8/22 (36)
낙엽성 천포창, n/N (%)	6/7 (86)	4/7 (57)	2/6 (33)
병력, n/N (%)			
재발성 환자	18/19 (95)	7/13 (54)	7/18 (39)
새로 진단된 환자	10/12 (83)	6/9 (67)	3/10 (30)

[0339] 스테로이드 테이퍼링을 촉발하는 에프가티지모드의 신속한 작용 개시 및 높은 비율의 EoC는 전반적으로 낮은 프레드니손 소비로 이어졌다. 베이스라인 프레드니손 등가 투여량 중앙값은 코호트 1~3 환자의 경우 0.26 mg/kg/일(범위 0.06, 0.54)이었고 코호트 4 환자의 경우 0.31 mg/kg/일(범위 0.06, 0.61)이었다. EoC 시점에, 코호트 4에서만 평가된 병용 프레드니손 투여량의 중앙값은 0.28 mg/kg/일(범위 0.22, 0.40 mg/kg/일, n=11)이었다. 코호트 3 및 4의 환자가 CR을 달성한 시점에 일일 프레드니손 투여량 중앙값은 0.27 mg/kg/일이었다(범위 0.06~0.48).

[0340] **실시예 10 - 약동학 파라미터**

[0341] 10 mg/kg 또는 25 mg/kg의 에프가티지모드로 IV로 치료한 환자에서의 약동학적 파라미터는 10 또는 25 mg/kg을 투여한 건강한 자원자에서 PK 데이터와 일치하였고[Ulrichts, P. 등의 문헌[*Neonatal Fc receptor antagonist*

efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans. J Clin Invest, 2018. **128**(10): p. 4372-4386]] 10 mg/kg을 투여한 다른 임상연구의 PK 데이터와 일치하였다[Howard, J.F., Jr., 등의 문헌[*Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis.* Neurology, 2019. **92**(23): p. e2661-e2673] 및 Newland, A.C., 등의 문헌[*Phase 2 study of efgartigimod, a novel FcRn antagonist, in adult patients with primary immune thrombocytopenia.* Am J Hematol, 2020. **95**(2): p. 178-187]]. 비례성으로부터의 명확한 편차는 관찰되지 않았다. 에프가티지모드의 미미한 축적은 일관된 C_{max} 및 C_{trough}에 의해 나타난 바와 같이 매주 또는 2주마다 투여 후 명백하였다. 10 또는 25 mg/kg의 첫 번째 주 1회 주입 후, 주입 종료 후 관찰된 평균 C_{max}는 각각 178 μg/mL 및 586 μg/mL였고, 투여 간격 종료 후 관찰된 C_{trough} 중앙값은 각각 9.34 μg/mL 및 26.0 μg/mL였다.

[0342] **실시예 11 - 작용 개시, 반응 심도, 및 완전한 임상 관해를 달성하기 위한 사용 조건**

[0343] 본 실시예에 제시된 데이터는 임상연구 ARGX-113-1701의 두 번째 중간 분석 데이터에서 얻은 것이다.

[0344] 천포창에서의 임상 효능은 PDAI 점수 개선, 정의된 임상 결과의 달성, 임상적 개선을 달성하거나 유지하는 데 필요한 프레드니손 투여량, 및 재발 예방으로부터 해석될 수 있다.

[0345] 신속한 PDAI 활동 점수 개선 및 초기 DC 달성(즉, 4주 이내)은 에프가티지모드를 이용한 치료 효과의 신속한 개시를 나타낸다. 전반적으로, 치료 코호트 전반에 걸쳐 환자의 90%(31명 중 28명)가 4주 이내에 DC를 달성하였고, 치료 코호트 전반에 걸쳐 환자의 77%(41명 중 24명)가 DC를 달성하였지만, 대부분의 환자(N=16)의 DC는 단 1회 또는 2회의 약물 투여 후에, 즉 3차 방문 시점 또는 그 전에 달성되었다는 점도 주목하였다. DC 달성까지 걸린 시간 중앙값은 에프가티지모드 단독 투여 환자의 경우 15일, 또는 에프가티지모드와 경구 프레드니손 병용 투여 환자의 경우 22일이었다.

[0346] 각 코호트에서 관찰된 임상 결과의 전반적인 요약은 **표 10**에 제시되어 있다. 코호트 1~3에서 평가된 임상 결과에는 DC 및 재발을 포함시켰다. 코호트 3에서 처음 관찰된 것은, 환자들이 모든 병변의 완전한 치유도 달성하였다는 것이다. 모든 병변의 완전한 치유는 CR로 정의되었으며, 이는 0의 PDAI 활동 점수에 상응한다. 프로토콜에 따르면 코호트 1~3에서 CR은 연구원에 의해 기록된 임상 결과가 아니었으므로, 코호트 3에서 CR의 발생은 기록된 PDAI 활성 점수에 기초하여 보고된다. 코호트 4의 경우, EoC 및 CR의 평가를 임상 결과로 추가하였다.

표 10

[0347]

코호트 1~4의 임상 결과 요약				
결과	**코호트 1 (N = 4)**	**코호트 2 (N = 5)**	**코호트 3 (N = 7)**	**코호트 4 (N = 15)[a]**
DC	4 (100%)	3 (60%)	7 (100%)	14 (93%)
EoC	NA	NA	NA	11 (73%)
CR[b]	NA	NA	5 (71%)	7 (47%)
CR=완전 임상 관해; DC=질환 통제; EoC=강화기 종료; N=환자 수; NA=해당 없음. [a] 중간 분석 시점에 치료를 진행 중인 9명의 환자. [b] 코호트 3에 대해 계산된 CR, 코호트 4의 경우 연구원이 평가함.				

[0348] CR 시점의 프레드니손 투여량이 CR 달성의 기여 인자인 것으로 밝혀졌기 때문에, 중간 정도의 경구 프레드니손 투여량(즉, 0.25 내지 0.50 mg/kg/일)과 병용하여 적어도 2주마다 1회 에프가티지모드로 치료를 받은 환자에서 CR 달성률을 분석하였다. 총 10명의 환자가 이 투여 요법으로 치료를 받았으며, 이 중 70%(10명 중 7명)가 CR을 달성했다(코호트 3의 3명, 코호트 4의 4명). 주목할 점은, 최소 2주마다 1회 에프가티지모드 투여와 더불어 0.25~0.50 mg/kg/일의 경구 프레드니손 등가 투여량의 병용 치료로 CR을 달성한 7명의 환자 중 6명은 CR이 달성될 때까지 안정적인 비-테이퍼링 프레드니손 투여량을 투여받았다는 것이다.

[0349] 코호트 3에서, 적어도 2주마다 1회 에프가티지모드 및 0.25~0.50 mg/kg/일의 프레드니손으로 치료받은 3명의 환자가 CR을 달성했다. 다른 4명의 환자는 에프가티지모드 치료 단계에서 프레드니손 없이 치료받았거나(N=1), 0.06~0.14 mg/kg/일(N=2)의 프레드니손과 함께 치료받았거나(N=2), 환자가 매주 1회 에프가티지모드로 치료받는 동안 프레드니손을 테이퍼링하였다(N=1; 프리드니손은 30일 동안 4단계에 걸쳐 0.54 mg/kg/일에서 0.13 mg/kg/

일로 테이퍼링함; PDAI 활동 개선).

[0350] 코호트 4에서, 치료 기간을 연장하고 보다 표준화된 프레드니손을 사용했을 때, 중간 분석 시점에 93%(15명의 환자 중 14명)는 DC를 달성했고, 73%(15명의 환자 중 11명)는 EoC를 달성했으며, 47%(15명의 환자 중 7명)는 CR을 달성했다. 적어도 2주마다 1회의 에프가티지모드 및 0.25~0.50 mg/kg/일의 프레드니손의 병용 치료로 CR을 달성한 4명의 환자에 추가하여, 3명의 환자가 0.19~0.24 mg/kg/일의 약간 낮은 프레드니손 투여량으로 CR을 달성했다.

[0351] 최소 요법에 의한 CR은 환자가 최소 요법으로 치료받는 동안 신규 또는 확립된 병변이 없는 것으로서 정의하였다. 최소 요법은 적어도 2개월 동안 10 mg/일 이하의 프레드니손(또는 등가물) 및/또는 최소 보조 요법으로서 정의하였다. 최소 요법에 의한 CR은 임의의 프레드니손 투여량으로 DC, EoC, 및 CR을 달성한 후의 다음 질환 결과 파라미터였다. 이러한 이유로, CR에 도달한 환자를 대상으로 프레드니손의 매일 투여량과 기간을 분석하였다. 두 번째 중간 분석 시점에, 3명의 환자가 최소 요법으로 CR을 달성하였다(코호트 3의 1명의 환자 및 코호트 4의 2명의 환자). 또한, 다른 환자들은 10 mg/일을 초과하는 프레드니손 투여량으로 또는 8주 미만의 투여로 지속적인 CR을 보였고, CR을 달성하지 못한 상태에서 EoC를 달성하고 프레드니손을 10 mg/일 이하로 테이퍼링하거나, 10 mg/일을 초과하는 프레드니손 투여량으로 EoC를 달성했다. 소수의 환자는 DC만 달성했거나, 임상적 개선이 불충분하였거나, 임상시험을 조기에 중단했다.

[0352] **실시예 12 - 제2상 임상시험에 대한 논의 및 요약**

[0353] 에프가티지모드 유도기 동안, 2~3주의 주 1회 치료 과정 후 총 혈청 IgG, IgG 하위부류, 및 항-Dsg1/3 자기항체의 약 70%만큼의 급격한 감소가 관찰되었다. 대조적으로, B-세포 고갈 항체인 리툭시맙은 수개월 내에 자기항체 역가의 느리고 점진적인 감소를 보여주는데, 이는 치료 간 작용 방식의 중요한 차이를 보여준다. FcRn 길항제, 예를 들어, 에프가티지모드로 FcRn을 차단하면 각질세포 분리 및 각질세포 파괴를 담당하는 자기항체가 즉시 분해되는 반면, B 세포 고갈제, 예를 들어, 리툭시맙으로 자기항체를 생산하는 B 세포를 제거하는 것은 약 3주의 일반적인 반감기를 갖는 순환하는 자기항체에 즉각적인 영향을 미치지 않는다.

[0354] FcRn을 포화시켜 병원성 항체를 제거하는 IVIg의 유용성은 여러 연구에서 이론적 근거를 제공하였다. Grando, SA 등의 문헌[*Int Immunopharmacol*, 2020. 82: 106385]; Amagai, M, 등의 문헌[*J Am Acad Dermatol*, 2009. 60(4): 595-603]. 또한, FcRn-결핍 마우스는 실험 천포창에 내성이 있고(Li, N 등의 문헌[*J Clin Invest*, 2005. 115(12): 3440-50]) 각질세포에서 FcRn의 발현이 문서화되어 있기 때문에(Cauza, K 등의 문헌[*J Invest Deramtol*, 2005. 124(1): 132-9]), FcRn의 억제를 통해 병원성 자기항체로부터 보호하는 것은 자기항체의 분해 유도를 통해서 뿐만 아니라 각질세포에서 FcRn의 직접 차단을 통해서도 매개된다고 보는 것이 타당하다. 따라서, 전반적으로, 질환 활동이 다수의 병원성 작용을 갖는 병원성 항체의 존재와 직접적으로 연결되기 때문에, 병원성 항체의 효율적인 고갈을 정확하게 목표로 하는 전략은 치료에 대한 환자의 반응에 상당한 영향을 미칠 수 있다. 이와 마찬가지로, 임상연구의 모든 코호트에서, DC는 프레드니손 병용 요법을 이용하는지 여부와 상관없이 대다수의 환자에서 빠르게는 1~4주 이내에 달성되었다. DC는 PV 및 PF 환자, 새로 진단된 환자와 재발성 환자, 경증 및 중등증 천포창 환자에서 유사하게 관찰되었다.

[0355] 본 임상시험의 적응적 성질은 혈청 IgG의 저하가 에프가티지모드를 2주 1회 투여하는 유지기에 잘 유지된 반면, 4주마다 1회 투여는 병원성 자기항체를 충분히 억제시키기에 불충분하고 4~8주 후에 IgG 혈청 수준의 복구를 초래했다는 명확한 관찰로 이어졌다. 에프가티지모드로 장기 치료 중인 코호트(코호트 3: 11주; 코호트 4: 34주)에서, CR에 몇 주 내에 도달할 수 있었으며(중앙값: 6주, 범위: 2~41주), 이는 제3상 임상시험에서 더 많은 수의 천포창 환자 코호트에서 CR의 비율 및 CR까지 걸린 시간을 시험하기 위한 고무적이고 뒷받침되는 데이터를 제공한다.

[0356] 특히, CR은 0.06~0.48 mg/kg/일 범위의 프레드니손 투여량(중앙값: 0.28 mg/kg/일)과 병용했을 때 최적으로 발생하였는데, 이는 에프가티지모드에 대한 프레드니손의 부가 효과를 나타낸다. 코르티코스테로이드는 유전자 발현을 조절하고, 백혈구 이동, 백혈구 기능, 및 체액 인자뿐만 아니라 사이토카인 신호 전달에 작용하는 많은 염증성 유전자를 광범위하게 억제하는 것으로 알려져 있다. 또한, 잘 기술된 면역억제 효과를 넘어서, 프리드니손은 E-카데린 및 데스모글레인과 같은 각질세포 부착 분자를 암호화하는 유전자의 발현을 상향 조절하는 것으로도 나타났다. Nguyen, VT 등의 문헌[*J Biol Chem*, 2004. 279(3): 2135-46]. 종합적으로, 에프가티지모드를 투여받는 천포창 환자에서 프레드니손의 부가 효과는 다양화될 수 있다.

[0357] 항-Dsg-1 및 항-Dsg 3 자기항체 감소는 일반적으로 총 IgG 수준 감소의 과정을 따랐지만, 항-Dsg 3 항체

수준은, 일부 환자에서는 PDAI의 증가로 이어지지 않고 IgG 혈청 수준과 덜 상관되는 것으로 밝혀졌다. 이는 순환하는 항-Dsg 3 항체 수준이 반드시 질병 활동과 상관되는 것은 아님을 나타내는 이전의 보고와 일치한다. Colliou, N 등의 문헌[*Sci Transl Med*, 2013. 5(175): 175ra30]. 많은 환자들이 여전히 질병 관해 상태에 유지되고 있거나 낮은 등급의 질환을 앓고 있지만, 치료 중단은 4~6주 이내에 정상 IgG 수준으로의 점진적인 복귀를 초래하였다. 흥미롭게도, 몇몇 환자에서, 총 IgG가 예상대로 급상승하는 동안 자기항체 수준은 무치료 추적관찰 중에 억제된 상태로 유지되었다.

[0358] 본 제2상 임상시험에서, 환자의 36%에서 재발이 발생했는데; 이는 주로 CR 전에 발생하는 조기 재발로 구성되었고, 2주 이상으로 투여 간격이 증가된 동안 관찰되었다. 후기 재발, 즉 CR 후 재발은 2주마다 1회 투여 시 또는 무치료 추적관찰 중에 발생하였다. 대조적으로, 환자가 에프가티지모드의 매주 투여를 유지했을 때 재발은 발생하지 않았으며, 이는 CR 달성 후에도 에프가티지모드의 매주 투여가 재발의 예방을 뒷받침할 수 있음을 시사한다.

[0359] **실시예 13 - 피하 투여를 포함하는 제3상 시험에 대한 이론적 근거**

[0360] 천포창은 만성 질환이므로, 현재 요법은 만성 투여를 필요로 한다. 아래 기술된 제3상 임상시험에서, 에프가티지모드는 새로운 고정 투여량의 고농축 제형으로 피하(SC) 경로를 통해 rHuPH20과 함께 투여되며, 이는 환자에게 더 편리하다.

[0361] 표적화된 노출 및 PD 효과를 달성하기 위해 에프가티지모드의 편리한 SC 투여가 가능하도록, 에프가티지모드는 rHuPH20과 공동 제형화된다. 이 화합물은 2 mL를 초과하는 부피의 SC 주사를 용이하게 하기 위해 승인된 치료 항체와의 공동 제형으로 사용된다. rHuPH20을 다른 치료 단백질과 조합하여 사용하는 것은 일반적으로 이들 단백질의 흡수율을 증가시키지만, rHuPH20에 의해 상이한 정도로 증가된 에프가티지모드의 흡수율은, SC 투여 후 에프가티지모드에 대한 전체 노출을 증가시켜, 최대 PD 효과에 가까운 노출을 목표로, 허용 가능한 부피 및 투여 지속 기간으로 SC 투여량을 투여하는 것을 가능하게 할 것으로 예상된다.

[0362] 1000 mg 에프가티지모드 SC의 투여량은 IgG 수준에 미치는 영향과 관련하여, IV 주입으로서 투여되는 10 mg/kg 에프가티지모드와 유사하다. 10 mg/kg IV 투여량은: 1) ITP 환자를 대상으로 한 제2상 시험에서 일시적인 임상 효능을 나타냈고, 전신화된 중증근무력증(gMG) 환자를 대상으로 한 제2상 시험에서 4회의 주 1회 주입 후 연장된 임상 효과를 나타냈고; 2) 포화 PD 효과에 가까운 결과를 나타냈고: 더 많이 투여하거나 주 1회보다 더 자주 투여하는 것은 PD 효과(즉, 자기항체를 추가로 저하시키는 것) 및/또는 임상 효과를 개선할 것으로 예상되지 않으며, 최적에 미치지 못하는 위험/이익 비율과 관련이 있을 수 있음. 투여량이 낮을수록 PD 효과가 낮아질 것으로 예상되므로, 일관성이 떨어지고/지거나 불완전한 임상 반응을 초래할 가능성이 있는데, 이는 천포창의 중대하고 만성적인 발현을 감안할 때 바람직하지 않음; 3) gMG 환자 및 ITP 환자를 대상으로 한 제2상 연구에서 유리한 안전성 프로파일을 입증하였다.

[0363] **실시예 14 - 피하 투여를 포함하는 제3상 임상시험의 설계 - ARGX-113-1904**

[0364] ARGX-113-1904는 성인 천포창(심상성 또는 낙엽성) 환자를 대상으로 에프가티지모드 PH20 SC의 효능, 안전성, 및 내약성을 조사하기 위한 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이다. 임상시험에는 약어 ADDRESS가 부여된다.

[0365] 에프가티지모드 PH20 SC는 2000 mg의 투여량으로 1일차 및 8일차에 투여한 다음, 최소 요법에 의한 완전 관해(최소 요법에 의한 CR)이 달성될 때까지 1000 mg을 매주 투여한다. 환자에게는 동일한 요법으로 위약도 투여한다.

[0366] 본 임상시험은 저 투여량의 경구 프레드니손의 부가 요법과 함께 에프가티지모드 PH20 SC이 PV 및 PF의 가능한 치료 방법임을 입증하도록 의도된 것이며, 이의 투여는 최소 프레드니손 투여량에서 조기 질병 관해로 이어질 것이다. 에프가티지모드 PH20 SC의 효능, 안전성, 환자 결과 척도, 내약성, 면역원성, PK, 및 PD는 PV 또는 PF 환자를 대상으로 평가된다.

[0367] *전체 설계*

[0368] 본 임상시험은 18~80세 성인 PV 또는 PF 환자를 대상으로 에프가티지모드 PH20 SC의 효능, 안전성, 환자 결과 척도, 내약성, 면역원성, PK, 및 PD를 조사하기 위한 전향적, 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이다. 임상시험 설계도는 **도 13**을 참조한다. 등록된 환자는 다음과 같이 새로 진단되었거나 발적을 경험 중인 환자이다:

[0369] - 중등도 내지 중증(PDAI 활동 점수 ≥15)의 새로 진단되고 치료 받은 적이 없는 환자.

[0370] - 경구 프레드니손(또는 등가물)으로 1선 치료 중에 있는 중등도 내지 중증(PDAI 활동 점수 ≥15)의 새로 진단된 환자. 임상적 판단에 따르면, 환자는 베이스라인 전 적어도 2주 동안 PV 또는 PF 징후의 유의한 개선을 보이지 않았으며, 베이스라인 시 매일 0.5 mg/kg(qd)의 프레드니손 치료를 시작하는 데 적합한 것으로 간주된다.

[0371] - 중등도 내지 중증(PDAI 활동 점수 ≥15)의, 발적을 경험 중이고, 프레드니손 요법 종료 ± 종래의 면역억제제(예: 아자티오프린, 시클로포스파미드, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트 모페틸)로 치료 중인 환자. 종래의 면역억제제는 베이스라인 전에 중단된다.

[0372] - 중등도 내지 중증(PDAI 활성 점수 ≥15)의, 발적을 경험 중인 환자로서, 프레드니손(또는 등가물)의 안정적인 투여량 ± 종래의 면역억제제(예: 아자티오프린, 시클로포스파미드, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트 모페틸)를 투여받은 경우 테이퍼링 투여량의 경구 프레드니손(또는 등가물)을 투여받는 환자. 베이스라인 시 매일 0.5 mg/kg(qd)의 프레드니손 치료를 시작하는 데 적합한 환자. 종래의 면역억제제는 베이스라인 전에 중단된다.

[0373] 공개 연장(OLE) 임상시험 ARGX-113-1905(**실시예 15**)에 등록하지 않는 환자의 경우, 임상시험은 최대 3주의 스크리닝 기간, 최대 30주의 치료 기간, 및 8주의 추적관찰 기간을 포함한다.

[0374] 적격성 확인 후, 환자는 다음과 같이 에프가티지모드 PH20 SC 또는 위약을 투여받도록 2:1 비율로 무작위배정된다:

[0375] - 에프가티지모드 PH20 SC는 2000 mg의 투여량으로 1일차 및 8일차에 투여한 다음, 최소 요법에 의한 CR이 관찰될 때까지 1000 mg을 매주 투여한다. 에프가티지모드 PH20 SC는 완전 관해(CR) 시까지 시험기관 방문 시에 투여되며, 시험기관 방문은 베이스라인 후 최소 6회이다. CR을 달성한 후, 에프가티지모드 PH20 SC는 최소 요법으로 CR이 달성될 때까지 시험기관 방문 시에 또는 간호사가 가정에서 투여한다.

[0376] - 위약(2000 U/mL의 rHuPH20이 포함된 비히클) SC는 동일한 처방을 사용하여 투여된다.

[0377] CR은 새로운 병변의 부재 및 확립된 병변의 완전한 치유로서 정의된다(병변을 해결한 후의 염증 후 과다색소침착 또는 홍반은 제외됨). 최소 요법에 의한 CR은 환자가 ≤10 mg/일의 최소 프레드니손 요법으로 적어도 8주 동안 치료받는 동안 신규 병변의 부재 및 확립된 병변의 완전히 치유로서 정의된다. 무작위 배정은 베이스라인 시 질환 상태(발적 경험하고 새로 진단된 질환 상태), 질환 중증도(PDAI 활동 점수 <30 및 PDAI 활성 점수 ≥30) 및 체중(≤77.5 kg 및 >77.5 kg)에 따라 층화된다. 중증 PV 또는 PF 환자(PDAI 활동 점수 ≥45)는 전체 임상시험 모집단의 최대 30%를 차지한다.

[0378] *천포창 병용 요법*

[0379] 치료 배정과 관계없이 모든 환자는 0.5 mg/kg qd의 시작 투여량으로 경구 프레드니손(또는 프레드니솔론과 같은 등가물)을 병용 투여받는다. 임상시험 기간 동안, 경구 프레드니손(또는 등가물)을 제외하고, 다른 전신 요법(예: 면역억제제, IVIg, 답손, 면역 흡착, 항-CD20 생물학적 제제)은 허용되지 않는다.

[0380] 환자들은 CR에 도달할 때까지 최소 6주 동안 매주 병원을 방문하여 에프가티지모드 PH20 SC를 투여받고 질환 활동 및 질환 결과에 대한 평가를 받는다. CR 후, 에프가티지모드 PH20 SC는 최소 요법으로 CR이 달성될 때까지 시험기관 방문 시에 또는 간호사가 가정에서 투여한다. 질환이 진행되거나 임상적 변화가 불충분한 경우, 질환 통제(DC)가 달성되기 전의 임의의 베이스라인 후 방문에서, 프레드니손 투여량은 임상적 판단에 따라 1 또는 2단계씩 증분 투여량만큼 조정된다. 질환 진행 및 불충분한 임상적 변화는 다음과 같이 판단된다:

[0381] - 질환 진행: DC 이전 임의의 베이스라인 후 방문에서 관찰된 PDAI 활동 점수가 베이스라인 점수 대비 적어도 5점 증가함.

[0382] - 불충분한 임상적 변화: 환자가 시작 베이스라인 프레드니손(또는 등가물) 투여량으로 치료를 받고 3~4주 후 또는 프레드니손의 새로운 증분 투여량을 투여받은 후 3~4주 후에 DC가 없음.

[0383] 시작 투여량에 기초한 프레드니손 투여량 증량 규칙은 다음과 같다:

[0384] - 프레드니손 일일 투여량의 단계적으로 증량은 임상적 판단에 따라 1단계 또는 2단계씩 이루어지고, 중등도 진행의 경우 1단계가, 중증 진행의 경우 2단계가 권고된다.

[0385] - 임상적 변화가 불충분할 경우, 1단계의 투여량 증분만큼 조정한다.

[0386] - 이전 단계 대비 1 또는 2단계의 추가 증량(예: 0.75 mg/kg 내지 1 또는 1.25 mg/kg qd 또는 1 mg/kg 내지 1.25 또는 1.5 mg/kg qd)은 임상적 판단에 따라 그리고 상기와 동일한 권고에 따라 가능하다.

[0387] - 3주 동안 1.5 mg/kg qd로 최대 증량.

[0388] 1.5 mg/kg qd의 경구 프레드니손을 최소 3주 동안 투여한 후, DC에 도달하지 못하는 경우, 환자는 치료 실패로 간주된다.

[0389] 0.5 mg/kg의 프레드니손 매일 투여량으로 DC에 도달하는 환자의 경우, 프레드니손은 CR 시까지 및 그 후 2주 동안 0.5 mg/kg qd로 유지된다. 증량된 프레드니손 투여량(즉, >0.5 mg/kg qd)으로 DC에 도달하는 환자의 경우, 프레드니손 투여량은 DC에 도달한 후 2주까지 유지되고, 이어서 다음의 단계적 절차에 따라 테이퍼링을 수행한다: 시작 투여량(즉, 0.5 mg/kg qd)에 도달할 때까지 2주마다 0.25 mg/kg qd씩 투여량을 감량. 그런 다음, 2주 동안 지속적인 CR이 달성될 때까지 시작 투여량(0.5 mg/kg qd)을 유지하거나, 적어도 4주 동안의 지속적인 공고기가 종료된 후(EoC, 최소 2주 동안 새로운 병변이 발생하지 않았고 약 80%의 병변이 치유된 시점으로 정의됨) 프레드니손 테이퍼링을 개시할 수 있다. 그 이후, CR 또는 EoC가 지속되는 한, 추가의 테이퍼링을 수행한다. 20 mg/일 투여량까지 각각의 테이퍼링된 새로운 프레드니손 투여량이 2주 동안 유지된다. 그런 다음, 프레드니손 투여량은 주당 2.5 mg/일씩 추가로 테이퍼일된다. 10 mg/일에 도달하면, 최소 요법으로 CR에 도달할 때까지 이 투여량 수준이 유지된다. 그런 다음, 프레드니손은 연구원의 임상적 판단에 따라 추가로 테이퍼링될 수 있다.

[0390] DC와 최소 요법에 의한 CR 사이의 기간에 발적이 발생하는 경우, 프레드니손 투여량을 증가시킨다. 발적은 1주 이내에 자연적으로 치유되지 않는 3개 이상의 새로운 병변이 4주 이내에 출현하는 것, 또는 DC를 달성한 환자에서 확립된 병변이 연장되는 것에 의해 정의된다. CR 후 및 에프가티지모드 PH20 SC가 간호사에 의해 가정에서 투여된 후 발적이 발생하는 경우, 환자는 CR을 다시 달성할 때까지 매주 시험기관 방문을 재개한다. DC와 최소 요법에 의한 CR 사이의 발적이 관찰된 투여량보다 2 투여량 수준이 높고, 적어도 0.3 mg/kg/일인 투여량에 의해 조절되지 않는 환자는 치료 실패로 간주된다. 적어도 1개의 새로운 병변이 관찰되거나 확립된 병변이 발적으로 정의되지 않고 광범위하게 유지될 때의 방문에서, 프레드니손 투여량은 임상적 판단에 따라 유지되거나 증가될 수 있다. 병변이 해결되는 경우, 프레드니손 투여량을 테이퍼링은 계획대로 수행된다.

[0391] 치료 실패를 경험하거나, 최소 요법으로 CR을 달성한 후 발적을 경험하는 환자는 30주차 이전에 OLE 임상시험 ARGX-113-1905(실시예 13)로 전환할 수 있다. 임상시험 ARGX-113-1905로 전환하지 않는 환자는 8주의 무치료 추적관찰 기간을 완료하게 된다. 프레드니손과 관련된 SAE를 경험하는 환자는 임상적 판단에 따라 OLE로의 조기 전환으로부터 혜택을 볼 수도 있다.

[0392] *참여자 수:*

[0393] 총 150명의 PV 또는 PF 환자가 다음과 같이 무작위배정된다:

[0394] - 총 126명의 PV 환자가 각각 에프가티지모드 PH20 SC 또는 위약을 투여받도록 2:1 비율로 무작위배정된다.

[0395] - 최대 24명의 PF 환자가 각각 에프가티지모드 PH20 SC 또는 위약을 투여받도록 2:1 비율로 무작위 배정될 수 있다.

[0396] *개입군 및 기간:*

[0397] 각 환자에 대해 가능한 최대 총 임상시험 기간은 최대 41주이다.

[0398] - 스크리닝 기간: 최대 3주

[0399] - 치료 기간: 베이스라인으로부터 30주

[0400] - 추적관찰 기간: OLE 임상시험에 등록하지 않는 환자의 경우, 에프가티지모드 PH20 SC의 마지막 투여 후 8주

[0401] 본 임상시험은 18~80세의 중등도 내지 중증 심상성 천포창(PV) 또는 낙엽성 천포창(PF) 성인 환자를 대상으로 에프가티지모드 PH20 SC의 효능, 안전성, 내약성, 면역원성, PK, 및 PD를 조사하기 위한 전향적, 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이다. 본 임상시험은 에프가티지모드 PH20 SC이 부가 요법인 저 투여량의 경구 프레드니손과 함께 PV 및 PF에 매우 효과적인 치료 방법임을 입증하는 것이며, 이의 투여는 프레드니손 최소 투여량에서 조기 질환 관해로 이어진다.

[0402] *프레드니손 테이퍼링*

[0403] 0.5 mg/kg qd를 초과하는 증량된 프레드니손 투여량을 투여한 후, DC가 달성되고 2주 후에 프레드니손 테이퍼링이 시작된다. 프레드니손 테이퍼링은 질환의 발적을 예방하면서 코르티코스테로이드의 이상반응을 최소화하기 위해 모든 의료인이 적용하는 절차이다. 본 임상시험에서:

[0404] - 테이퍼링 사이의 2주 간격은 1.5 mg/kg/일에서 0.5 mg/kg/일까지 25%의 단계적 감소(예를 들어, 1.5 mg/kg/일에서 1.25 mg/kg/일, 그 다음 1 mg/kg 및 0.75 mg/kg/일)로 정의된다. CR이 달성되는 프레드니손의 투여량(0.5 mg/kg/일의 시작 투여량보다 낮을 수 없음)은 지속적인 CR을 관찰하도록 CR 후 2주 동안 유지되거나, 적어도 4주 동안 EoC(새로운 병변이 최소 2주 동안 발생하지 않았고 병변의 약 80%가 치유된 시점으로 정의됨)가 지속되는 경우 프레드니손 테이퍼링을 개시하거나 계속할 수 있다.

[0405] - 2주 동안 0.5 mg/kg 이하의 프레드니손을 매일 투여하는 중에 CR이 관찰되거나 지속적인 EoC가 관찰될 때, 테이퍼링을 개시할 수 있다. 20 mg/일 투여량까지 각각의 테이퍼링된 새로운 프레드니손 투여량이 2주 동안 유지된다. 그런 다음, 프레드니손 투여량은 주당 2.5 mg/일씩 추가로 테이퍼일된다. 10 mg/일에 도달하면, 최소 요법으로 CR에 도달할 때까지 이 투여량 수준이 유지된다.

[0406] - 최소 요법 중 CR이 달성되면, 임상적 판단에 따라 프레드니손을 추가로 테이퍼링할 수 있으며, 프레드니손을 4주마다 2.5 mg/일씩 감소하는 것이 권장된다.

[0407] 일시적인 병변이 나타나는 경우, 프레드니손 테이퍼링을 일시적으로 지연하거나 임상적 판단에 따라 프레드니손을 증량할 수 있다. 투여량 증량은 발적이 발생할 때 실시한다. 종합하면, 임상시험은 프레드니손 요법 정책에 관한 실제 임상 관행에 최대한 가까운 것을 목표로 하는 반면, 에프가티지모드 PH20 SC 치료와 연계하는 경우, 이를 통해 프레드니손을 줄일 가능성에 대해 연구할 수 있다.

[0408] *일차 평가변수로서 30주 이내 및 30주의 치료 기간 이내에 최소 요법으로 CR을 달성하는 환자의 비율:*

[0409] 적극 치료군에 속한 환자의 대부분에서 일차 평가 변수인 최소 요법에 의한 CR의 관찰을 포함하기 위해 천포창 환자를 대상으로 한 제2상 임상시험 ARGX-113-1701의 결과를 토대로 30주의 임상시험 기간을 선택하였다. 대부분의 환자에서 최소 요법으로 CR을 달성할 것으로 예상되는 시점은 적극 치료 중인 환자에서 24주 내지 30주로 다양하며, 환자의 체중에 따라 달라진다. 환자 간의 이러한 가변성을 감안하여, 임상시험의 30주 이내에 최소 요법으로 CR을 달성한 모든 환자는 일차 평가변수에서 치료에 반응성인 것으로서 간주된다.

[0410] *에프가티지모드 PH20 SC의 맞춤형 요법 및 OLE로의 전환:*

[0411] 임상시험은 최대 3주의 스크리닝 기간, 최소 요법에 의한 CR까지 30주의 치료 기간, 및 OLE 임상시험 ARGX-113-1905(실시예 13)에 등록하지 않는 환자의 경우 8주의 추적관찰 기간을 포함한다. 맞춤형 에프가티지모드 PH20 SC 요법은 신속한 효과 및 환자 간 질환 활동의 가변성 때문에 제안된다. 최소 요법으로 CR이 달성될 때까지, 환자에게 병용 저 투여량 프레드니손 요법과 함께 에프가티지모드 PH20 SC를 피하 투여한다. 그런 다음, 에프가티지모드 PH20 SC 투여를 중단하는 반면, 프레드니손에 의한 병용 치료는 치료 종료 후 CR을 달성하도록 추가로 테이퍼링하는 조건으로 지속한다.

[0412] ***선정 기준***

[0413] 참여자들은 다음 기준이 모두 적용되는 경우에만 임상시험에 참여할 자격이 있다.

[0414] - 임상시험의 요건을 이해하고, 서면 시험대상자 동의서(연구 관련 건강 정보의 사용 및 공개에 대한 동의 포함)을 제공하는 능력, 임상시험 계획서 절차(필수 임상시험 방문 포함)를 준수할 의향 및 능력.

[0415] - 환자는 시험대상자 동의서(ICF) 서명 시점에 18세 내이 80세의 남성 또는 여성일 것.

[0416] - 환자는 피부 조직학, 양성 직접 면역형광(IF) 및 양성 간접 IF 및/또는 ELISA에 의해 확인된 PV(점막, 피부, 점막피부) 또는 PF의 임상 진단을 받았을 것.

[0417] - 환자는 다음 프로파일 중 하나를 충족할 것:

[0418] 베이스라인 시 PDAI 활성 점수가 ≥15이고 치료를 받은 적이 없는 새로 진단된 질환.

[0419] 경구 프레드니손(또는 등가물)로 1선 치료를 받는 동안 PDAI 활성 점수가 ≥15인 새로 진단된 질환. 임상적 판단에 따르면, 환자는 베이스라인 전 적어도 2주 동안 PV 또는 PF 징후의 유의한 개선을 보이지 않았으며, 베이스라인 시 0.5 mg/kg qd의 프레드니손 치료를 시작하는 데 적합한 것으로 간주된다.

[0420] 진단 후 최대 4년 동안 ≥15의 PDAI 활동 점수로 발적을 경험 중인 환자로서, 프레드니손 요법 ± 종래 면역억제제(예: 아자티오프린, 시클로포스파미드, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트 모페틸) 치료가 종료됨. 종래의 면역억제제는 베이스라인 전에 중단된다.

[0421] 진단 후 최대 4년 동안 ≥15의 PDAI 활성 점수로 발적을 경험 중인 환자로서, 적어도 2주 동안 프레드니손의 안정적인 투여량 ± 종래 면역억제제(예: 아자티오프린, 시클로포스파미드, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트 모페틸)가 투여되었고 환자가 베이스라인 시 0.5 mg/kg qd의 프레드니손 치료를 시작하기에 적합하다면, 경구 프레드니손(또는 등가물)을 테이퍼링 투여량을 투여받음. 종래의 면역억제제는 베이스라인 전에 중단된다.

[0422] *제외 기준*

[0423] 다음 기준 중 어느 하나에 해당하는 경우, 참여자는 임상시험에서 제외된다.

[0424] - 환자가 방종양성 천포창, 약물-유도성 천포창, 증식성 천포창, 홍반성 천포창, 또는 기타 비-PV/비-PF 자가면역 수포 질환의 확진을 받은 경우.

[0425] - 베이스라인에서 PDAI 활성 점수 <15로 정의된 경증 질환 중증도를 가진 환자.

[0426] - 임상적 판단에 따라 스크리닝부터 베이스라인까지 기간에 PV 또는 PF의 유의한 개선을 보이는 환자(예: 환자가 스크리닝 기간 동안 DC를 달성하거나 PDAI 활성 점수가 실질적으로 감소함).

[0427] - 환자가 베이스라인 방문 전 2개월 이내에 경구 프레드니손 또는 종래 면역억제제(예: 아자티오프린, 시클로포스파미드, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트 모페틸) 이외의 요법(들)을 투여받았으며, 이로 인해 임상 질환 활성이 영향을 받을 수 있는 경우. 예를 들어, 제외되는 약물은 정맥 내 메틸프레드니솔론, 답손, 설파살라진, 테트라사이클린, 니코틴아미드, 혈장분리반출/혈장 교환, 면역흡착, 및 IVIg이다.

[0428] - 베이스라인 방문 전 6개월 이내에 임의의 단클론 항체(리툭시맙 또는 다른 항-CD20 생물학적 제제 포함)의 사용.

[0429] - 투여된 치료제의 임의의 성분에 대한 알려진 과민성.

[0430] - 환자에게 경구 프레드니손에 대해 알려진 사용 금지 사유가 있음.

[0431] - 환자에게 1선 및 2선 요법에 반응하지 않는 것으로 정의되는 불응성 질환의 병력이 있음.

[0432] *투여되는 임상시험 개입(들)*

[0433] 임상시험 개입의 목록은 **표 11**에 제시되어 있다. 에프가티지모드 PH20 SC의 고정 투여량은 임의의 피부 천포창 병변이 없는 신체 부위에 투여되며, 복부가 선호 부위로서 사용된다. 복부가 병변에 의해 영향을 받는 경우, 임의 부위(허벅지와 팔)를 선택할 수 있다. 위약 주사액에는 에프가티지모드 PH20 SC 주사액과 동일한 부형제가 들어 있지만 에프가티지모드는 들어 있지 않다. 임상연구 맹검을 보존하기 위해 맹검된 바이알이 제공된다. 또한, 환자들은 병용 요법으로서 경구 프레드니손(또는 프레드니솔론과 같은 등가물)을 투여받는다.

표 11

임상시험 개입 - ARGX-113-1904

개입	에프가티지모드 PH20 SC	위약	프레드니손(또는 등가물)
유형	생물제제	기타: 위약	비-IMP
투여량 제형	주사 당 1000 mg 의 고정 투여량으로 투여될 SC 주사용 에프가티지모드 165 mg/mL + 2000 U/mL rHuPH20 용액	SC 투여용 비히클 + rHuPH20	경구 투여용 프레드니손/프레드니솔론 정제
단위 투여량 강도(들)	165 mg/mL	위약	프레드니손 5 mg, 10 mg, 20 mg, 50 mg 프레드니솔론 5 mg
투여량 수준(들)	1 일차 및 8 일차에 별도의 부위에 2 × 1000 mg 을 투여한 후, 최소 요법에 의한 CR 이 달성될 때까지 매주 1000 mg 을 투여한다.	1 일차 및 8 일차에 별도의 부위에 2 × SC 투여 후, 최소 요법에 의한 CR 이 달성될 때까지 매주 단일 요법을 투여한다.	천포창 병용 요법 참조
투여 경로	복부 SC 주사(들); 바람직한 부위 [a]	복부 SC 주사(들); 바람직한 부위 [a]	경구 투여
소싱	의뢰자가 임상기관에 제공	의뢰자가 임상기관에 제공	의뢰자가 임상기관에 제공하거나 현지에서 제공
포장 및 라벨링	IMP 는 유리 바이알로 제공된다. 각 유리 바이알에는 필요에 따라 국가 요건별로 라벨이 부착된다.	IMP 는 유리 바이알로 제공된다. 각 유리 바이알에는 필요에 따라 국가 요건별로 라벨이 부착된다.	비-IMP 는 상업적 포장으로 제공되거나, 연구원의 처방이 있는 경우 특별 처방된 제제로서 제공된다.

IMP=임상시험용 의약품; SC=피하(피하로)

[a] IMP 는 모든 피부 천포창 병변을 제외한 신체 부위에 투여되며, 복부가 선호 부위로 사용된다. 복부가 병변에 의해 영향을 받는 경우, 임의 부위(허벅지 또는 팔)를 선택할 수 있다.

[0434]

[0435] *임상연구 종료(EoS)/조기 종료(ET)*

[0436] 모든 환자는 30주차/EoS/ET를 완료하며, 이는 OLE 임상시험 ARGX-113-1905에 등록된 환자에 대한 임상연구 종료이다.

[0437] *무치료 추적관찰 기간*

[0438] 30주차가 된 환자, 조기에 중단한 환자, 치료 실패 환자, 및 OLE 임상시험으로 전환하지 않은 환자는 8주의 무치료 추적관찰 기간에 들어간다.

[0439] ***효능 평가***

[0440] 에프가티지모드 PH20 SC의 효능은 시험기관 방문 시 연구원이 다음을 평가함으로써 평가한다: PDAI, DC, EoC, CR, 최소 요법에 의한 CR, 요법 중단 후 CR, 및 발적. 연구원은 마지막 방문 이후의 일일 프레드니손 투여량 및 현장 방문 시 치료 실패를 기록한다. 가정 방문의 경우, 최소 요법에 의한 CR이 달성될 때까지 연구원이 최소 2주마다 환자에게 전화하여 환자가 여전히 CR 상태에 있는지 확인한다.

[0441] 천포창의 임상 활동은 PDAI를 사용하여 평가한다.

[0442] **실시예 15 - 피하 투여를 포함하는 개방 표지 제3상 연장 임상시험 - ARGX-113-1905**

[0443] ARGX-113-1905는 성인 PV 또는 PF 환자를 대상으로 에프가티지모드 PH20 SC의 안전성, 내약성, 및 효능을 평가하는 공개, 장기 연장(OLE) 추적관찰 임상시험이다. 임상시험 ARGX-113-1905는 임상시험 ARGX-113-1904(**실시예 14**)에서 에프가티지모드 PH20 SC 치료 아암에 무작위 배정된 환자에 대한 에프가티지모드 PH20 SC 연장 치료 및 재치료 옵션을 제공하고, 임상시험 ARGX-113-1904에서 위약 치료 아암에 무작위 배정된 환자에 대한 첫 에프가

티지모드 PH20 SC 치료 및 재치료 옵션을 제공한다. 임상시험에는 약어 ADDRESS+가 부여된다.

[0444] 임상시험 ARGX-113-1904에서 임상시험 ARGX-113-1905로의 맹검 전환 시, 환자들은 다른 임상 단계에 있을 수 있다. 환자는 최소 요법으로 CR을 달성했을 수 있고, 환자는 최소 요법 기준을 충족시키지 않고 CR을 달성했을 수 있고, 환자는 CR을 달성하지 않고 DC 또는 EoC(최소 2주 동안 새로운 병변이 발생하지 않았고 병변의 약 80%가 치유된 시점)를 달성했을 수 있고, 환자는 치료 실패를 경험했을 수 있고, 또는 환자는 최소 요법으로 CR을 달성한 후 발적을 경험했을 수 있다.

[0445] 임상시험 ARGX-113-1905는 프레드니손 요법을 (추가로) 테이퍼링하고 요법 종료 후 CR을 달성할 수 있는 능력, 최소 요법으로 CR을 아직 달성한 적이 없는 환자가 CR 또는 최소 요법에 의한 CR을 달성할 수 있는 능력을 평가하고; 임상시험 기간에 걸쳐 환자 결과 척도 및 에프가티지모드 PH20 SC의 안전성, PD, PK, 및 면역원성을 평가한다.

[0446] *전체 설계*

[0447] 본 임상시험은 선행 임상시험 ARGX-113-1904에 참여한 성인 PV 또는 PF 환자를 대상으로 한 에프가티지모드 PH20 SC의 효능, 안전성, 내약성, 면역원성, PK, 및 PD에 대한 전향적, 다기관, OLE 임상시험이다. 임상시험 설계도는 **도 14**를 참조한다.

[0448] 환자가 임상시험 ARGX-113-1904의 EoS 방문 또는 조기 종료 방문할 때, 임상시험 ARGX-113-1904의 맹검을 유지하면서 환자의 적격성을 확인 후, 환자에게 임상시험 ARGX-113-1905에 등록할 수 있는 옵션을 제공한다. 각 환자에 대해, 임상시험 ARGX-113-1905의 베이스라인 방문일은 임상시험 ARGX-113-1904의 EoS 방문일과 동일하다.

[0449] *천포창 병용 요법*

[0450] 베이스라인에서, 환자들은 임상시험 ARGX-113-1904의 EoS 시의 임상 상태에 따라 다음과 같이 치료받는다:

[0451] - 최소 요법에 의한 CR 또는 요법 중단 후 CR 상태인 환자는 에프가티지모드 PH20 SC 치료 없이 시험기관 방문을 통해 4주마다 관찰한다. 최소 요법(8주 동안 1일 ≤10 mg의 경구 프레드니손)으로 CR을 달성한 환자를 대상으로, 요법 중단 후 CR에 도달할 때까지 연구원의 판단에 따라 프레드니손 테이퍼링을 계속할 수 있다.

[0452] - CR을 달성했지만 최소 요법에 의한 CR을 달성하지 못한 환자는 최소 요법에 의한 CR이 달성될 때까지 경구 프레드니손의 부가 요법을 지속하면서 1000 mg의 에프가티지모드 PH20 SC를 매주 투여받는다. 프레드니손 테이퍼링은 환자가 요법 중단 후 CR을 달성할 때까지 연구원의 판단에 따라 계속될 수 있다. 환자는 시험기관 방문을 통해 치료 받거나, 4주마다 1회 시험기관을 방문과 함께 가정 방문을 통해 치료받는다.

[0453] - DC를 달성했지만 CR을 달성하지 못한 환자는 CR이 달성될 때까지 경구 프레드니손의 부가 요법과 함께 1000 mg 에프가티지모드 PH20 SC을 주 1회 시험기관에서 투여받은 다음, 최소 요법에 의한 CR을 달성할 때까지 계속해서 1000 mg 에프가티지모드 PH20 SC를 주 1회 시험기관에서 투여받거나, 4주마다 1회 시험기관 방문과 함께 가정 방문을 통해 투여받는다.

[0454] - 임상시험 ARGX-113-1904에서 정의된 치료 실패(즉, 최소 3주 동안 경구 프레드니손 1.5 mg/kg/일로 치료 후 DC의 부재; 또는 DC와 최소 요법에 의한 CR 달성 사이의 발적으로서, 발적이 관찰된 시점의 투여량보다 2단계 높은 투여량, 즉 적어도 0.3 mg/kg/일의 투여량으로 조절되지 않는 발적의 출현)의 특정 조건에 속하는 환자, 또는 최소 요법에 의한 CR를 달성할 수 발적이 나타난 환자는 임상시험 ARGX-113-1905로 조기에 전환할 수 있고, 1일차 및 8일차에 2000 mg의 에프가티지모드 PH20 SC 투여량으로 치료받은 다음, 최소 요법에 의한 CR이 달성될 때까지 경구 프레드니손의 부가 요법과 함께 1000 mg을 매주 1회 투여받는다. DC 부재의 경우, 환자들은 프레드니손을 0.5 mg/kg/일의 시작 투여량으로 투여받는다. 발적의 경우, 환자는 ARGX-113-1904의 마지막 투여량을 시작 투여량으로서 투여받으며, 권장 투여량은 발적의 중증도가 경미한 경우(PDAI 활동 점수 <15) 최소 0.3 mg/kg/일이고, 발적의 중증도가 중등도 내지 중증인 경우(PDAI 활성 점수 ≥15) 0.5 mg/kg/일이다. 에프가티지모드 PH20 SC의 투여는 시험기관 방문 또는 가정 방문 중에 이루어진다.

[0455] - 프레드니손 관련 SAE가 발생한 환자는 임상시험 ARGX-113-1905로 조기에 전환할 수 있으며, 전술한 바와 같이 임상 상태에 따라 시험기관 또는 가정 방문을 통해 에프가티지모드 PH20 SC로 치료받을 수 있다. 병용 프레드니손은 SAE의 성질 및 중증도에 적합한 한 전술한 임상 상태에 적합한 것으로 간주되며, 낮은 투여량의 프레드니손 내지 병용 프레드니손이 없는 경우는 달리 간주된다.

[0456] DC가 달성되기 전의 임의의 베이스라인 후 방문에서, 질환 진행 또는 불충분한 임상적 변화의 경우에, 프레드니

손 투여량은 임상적 판단에 따라 투여량을 1 또는 2 단계씩 증가시킴으로써 조정된다. 질환 진행 및 불충분한 임상적 변화는 다음과 같이 정의된다:

[0457] - 질환 진행: DC 이전 임의의 베이스라인 후 방문에서 관찰된 PDAI 활동 점수가 베이스라인 점수 대비 적어도 5점 증가함.

[0458] - 불충분한 임상적 변화: 환자가 시작 베이스라인 프레드니손 투여량으로 치료를 받고 3~4주 후 또는 프레드니손의 임의의 새로운 증분 투여량을 투여받은 후 3~4주 후에 DC가 없음

[0459] 시작 투여량에 기초한 프레드니손 투여량 증량 규칙은 다음과 같다:

[0460] - 프레드니손 일일 투여량의 단계적으로 증량은 임상적 판단에 따라 1단계 또는 2단계씩 이루어지고, 중등도 진행의 경우 1단계가, 중증 진행의 경우 2단계가 권고된다.

[0461] - 임상적 변화가 불충분할 경우, 1단계의 투여량 증분만큼 조정한다.

[0462] - 이전 단계 대비 1 또는 2단계의 추가 증량(예: 0.75 mg/kg 내지 1 또는 1.25 mg/kg qd 또는 1 mg/kg 내지 1.25 또는 1.5 mg/kg qd)은 임상적 판단에 따라 그리고 상기와 동일한 권고에 따라 가능하다.

[0463] - 3주 동안 1.5 mg/kg qd로 최대 증량

[0464] 1.5 mg/kg qd의 경구 프레드니손을 최소 3주 동안 투여한 후, DC에 도달하지 못하는 경우, 환자는 치료 실패로 간주되어 임상시험 참여를 중단하게 된다.

[0465] 베이스라인 시의 일일 시작 투여량으로 DC에 도달하는 환자의 경우, 프레드니손 투여량은 CR 시까지 및 그 후 2주 동안 해당 시작 투여량 qd로 유지된다. 증량된 프레드니손 투여량으로 DC에 도달하는 환자의 경우, 해당 투여량은 DC에 도달한 후 2주까지 유지되고, 이어서 시작 투여량이 달성될 때까지 2주마다 25% 감량으로 테이퍼링된다. 이러한 시작 투여량은 지속적인 CR이 달성될 때까지 2주 동안 유지되거나, 강화기 종료 후(EoC)에는 4주 동안 유지된다. 그 이후, CR 또는 EoC가 지속되는 한, 추가의 테이퍼링을 수행한다. 20 mg/일 투여량까지 각각의 테이퍼링된 새로운 프레드니손 투여량이 2주 동안 유지된다. 그런 다음, 프레드니손 투여량은 주당 2.5 mg/일씩 추가로 테이퍼일된다. 10 mg/일에 도달하면, 최소 요법으로 CR에 도달할 때까지 이 투여량 수준이 유지된다. 그런 다음, 프레드니손 투여량은 연구원의 임상적 판단에 따라 요법 중단 후 CR에 도달하도록 추가로 테이퍼링될 수 있다.

[0466] *참여자 수:*

[0467] - ARGX-113-1904에 무작위 배정된 모든 참가자(즉, 최대 150명의 심상성 천포창(PV) 또는 낙엽성 천포창(PF) 환자)는 ARGX-113-1905 임상시험으로 전환하기에 적격하다.

[0468] *개입군 및 기간:*

[0469] 52주차까지 에프가티지모드 PH20 SC 투여를 받는 환자의 경우 최대 60주이며, 마지막 에프가티지모드 PH20 SC 투여 후 8주의 추적관찰 기간이 포함된다.

[0470] 적어도 1개의 새로운 병변이 관찰되거나 확립된 병변이 발적(즉, 1주 이내에 자연적으로 치유되지 않는 3개 이상의 새로운 병변이 4주 이내에 출현하는 것, 또는 DC를 달성한 환자에서 확립된 병변의 연장되는 것)으로 정의되지 않고 광범위하게 유지될 때의 방문 시에, 프레드니손 투여량은 임상적 판단에 따라 유지되거나 증량될 수 있다. 병변이 해결되는 경우, 프레드니손 투여량을 테이퍼링은 계획대로 수행된다.

[0471] DC와 최소 요법에 의한 CR 사이의 기간에 발적이 발생하는 경우, 프레드니손 투여량은 DC를 다시 달성하도록 증량된다. CR 후에, IMP를 간호사가 가정에서 투여한 후 발적이 발생하는 경우, 환자는 CR을 다시 달성할 때까지 매주 시험기관 방문을 재개한다. 발적이 관찰된 시점의 투여량보다 2단계 높은 투여량, 즉 적어도 0.3 mg/kg/일의 투여량으로 조절되지 않는 발적이 나타난 환자는 임상적 판단에 따라 관리되며, 추가로 증량된 프레드니손 투여량을 투여받거나 임상시험 참여를 중단하게 된다. 최소 요법에 의한 CR 전에 발적으로 인해 임상시험 참여를 중단한 환자는 치료 실패로서 정의된다.

[0472] 최소 요법으로 (즉, 에프가티지모드 치료 종료 상태에서) CR에 도달한 후 발적이 발생하는 경우, 환자는 새로운 사이클의 에프가티지모드 PH20 SC으로 즉시 치료/재치료를 받는다. 새로운 에프가티지모드 치료의 첫날은 결과(DC, CR 등)의 평가 및 프레드니손 증량 또는 테이퍼링 일정의 새로운 베이스라인을 정의한다.

[0473] 새로운 치료 사이클에서, 환자에게는 에프가티지모드 PH20 SC를 2000 mg의 주 1회 투여량으로 첫 2주 동안 투여

한 후, 최소 요법에 의한 CR 달성까지 1000 mg을 주 1회 투여한다. 경구 프레드니손은 임상적 판단에 따라 선택된 투여량으로 투여되며, 권장 투여량은 경증 발적(PDAI 활동 점수 < 15)의 경우 0.3 mg/kg qd이고 중등도 내지 중증 발적(PDAI 활성 점수 ≥15)의 경우 0.5 mg/kg qd이다. 새로운 치료 사이클의 치료 목표는 먼저 DC를 다시 달성하는 것이므로, 이들 환자는 그에 따라 치료받는다.

[0474] 에프가티지모드 PH20 SC의 새로운 치료 사이클은 적격한 환자를 대상으로 개시되어 44주차까지 이어질 수 있다. 45주차 내지 49주차에 에프가티지모드 PH20 SC의 새로운 치료 사이클을 필요로 하는 환자에서, 개시는 임의적이며 임상적 판단과 환자의 동의를 기반으로 한다. 49주차 이후에는 최소 4주의 에프가티지모드 치료/사이클을 보장하기 위해 새로운 에프가티지모드 치료 사이클이 허용되지 않는다.

[0475] 임상시험 기간 동안, 경구 프레드니손을 제외하고, 다른 전신 요법(예: 면역억제제, IVIg, 답손, 면역 흡착, 항-CD20 생물학적 제제)은 허용되지 않는다.

[0476] 장기간의 매주 투여에 대한 예상되는 필요성을 감안하면, 천포창 환자를 위해서는 IV 제형보다 SC 투여가 매우 바람직하다. 따라서, 에프가티지모드는 최소 요법에 의한 CR이 달성될 때까지 rHuPH20과 함께 매주 SC 투여되며; 최소 요법으로 CR에 도달한 후 발적이 나타난 경우 재치료를 개시할 수 있다. 신속한 PD 효과 및 임상 반응을 달성하기 위해, 2000 mg의 투여량을 첫 2주 동안 투여하고, 이어서 1000 mg의 매주 투여량을 투여하여 PD 효과 및 관련 임상 반응을 유지한다.

[0477] *투여되는 임상시험 개입*

[0478] 임상시험 개입의 목록은 **표 12**에 제시되어 있다. 에프가티지모드 PH20 SC의 고정 투여량은 임의의 피부 천포창 병변이 없는 신체 부위에 투여되며, 복부가 선호 부위로서 사용된다. 복부가 병변에 의해 영향을 받는 경우, 임의 부위(허벅지 또는 팔)를 선택할 수 있다.

표 12

[0479]

임상시험 개입 - ARGX-113-1905		
개입	**에프가티지모드 PH20 SC**	**프레드니손(또는 동등품)**
유형	생물제제	비-IMP
투여량 제형	에프가티지모드 165 mg/mL + 2000 U/mLrHuPH20 SC 주사용 용액은 주사 당 1000 mg의 고정 투여량으로 투여될 것이다.	경구 투여용 프레드니손/프레드니솔론 정제
단위 투여량 강도(들)	165 mg/mL	프레드니손 5 mg, 10 mg, 20 mg, 50 mg 프레드니솔론 5 mg
투여량 수준(들)	ARGX-113-1904로부터 전환 시 DC 또는 CR인 환자의 경우, 최소 요법 중 CR이 나타날 때까지 매주 1000 mg 투여. ARGX-113-1904에서 치료 실패 중인 환자, 또는 최소 요법 중 CR이 나타난 후 발적을 경험하는 환자의 경우, 1일차 및 8일차에 별도의 부위에 2 × 1000 mg을 투여한 후, 최소 요법 중 CR이 나타날 때까지 매주 1000 mg을 투여한다.	천포창 병용 요법 참조
투여 경로	복부 SC 주사; 바람직한 부위[a]	경구 투여
용도	임상시험용 약물	비-IMP 또는 병용 요법
IMP	IMP	비-IMP
소싱	의뢰자가 임상기관에 제공	의뢰자가 임상기관에 제공하거나 현지에서 제공
포장 및 라벨링	IMP는 유리 바이알로 제공된다. 각 유리 바이알에는 필요에 따라 국가 요건별로 라벨이 부착된다.	비-IMP는 상업적 포장으로 제공되거나, 연구원의 처방이 있는 경우 특별 처방된 제제로서 제공된다.
CR=완전한 임상 관해; 최소 요법에 의한 CR=최소 요법에 의한 완전 관해; DC=질환 통제; IMP=임상시험용 의약품; SC=피하. [a] IMP는 모든 피부 천포창 병변을 제외한 신체 부위에 투여되며, 복부가 선호 부위로 사용된다. 복부가 병변에 의해 영향을 받는 경우, 임의 부위(허벅지 또는 팔)를 선택할 수 있다.		

[0480] 에프가티지모드 PH20 SC의 효능은 연구원이 시험기관 및 가정 방문 시, 시간 순서에 따라 다음을 평가함으로써

평가된다: PDAI, DC, EoC, CR, 최소 요법에 의한 CR, 요법 중단 후 CR, 및 발적. 연구원은 마지막 방문 이후의 평균 일일 프레드니손 투여량과 시험기관 방문 시의 치료 실패를 기록한다. 가정 방문의 경우, 연구원은 최소 요법 중 CR이 나타날 때까지 2주마다 환자에게 전화하여 환자가 여전히 CR 상태이지를 확인하고 프레드니손 테이퍼링 일정을 결정한다.

[0481] 또한, 유사천포창의 임상 활동은 PDAI를 사용하여 평가된다.

[0482] *효능 평가변수*

[0483] - PV 환자 중 최소 요법으로 CR을 달성하는 환자의 비율

[0484] - PV 및 PF 환자 중 최소 프레드니손 투여량으로 CR을 달성하는 환자의 비율

[0485] - DC까지 걸린 시간

[0486] - 완전한 임상 관해(CR)까지 걸린 시간

[0487] - 최소 요법으로 CR까지 걸린 시간

[0488] - 요법 중단 후 CR까지 걸린 시간

[0489] - 발적까지 걸린 시간

[0490] - 치료 실패율

[0491] - 발적 발생율

[0492] - 임상시험 기간 동안 프레드니손의 누적 투여량

[0493] - 각 방문 시의 PDAI

[0494] *약동학*

[0495] - 에프가티지모드 혈청 농도

[0496] *약력학*

[0497] - 총 IgG 및 아형(IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) 혈청 수준

[0498] - 항-Dsg-1 및 -3 자기항체 혈청 수준

[0499] *면역원성*

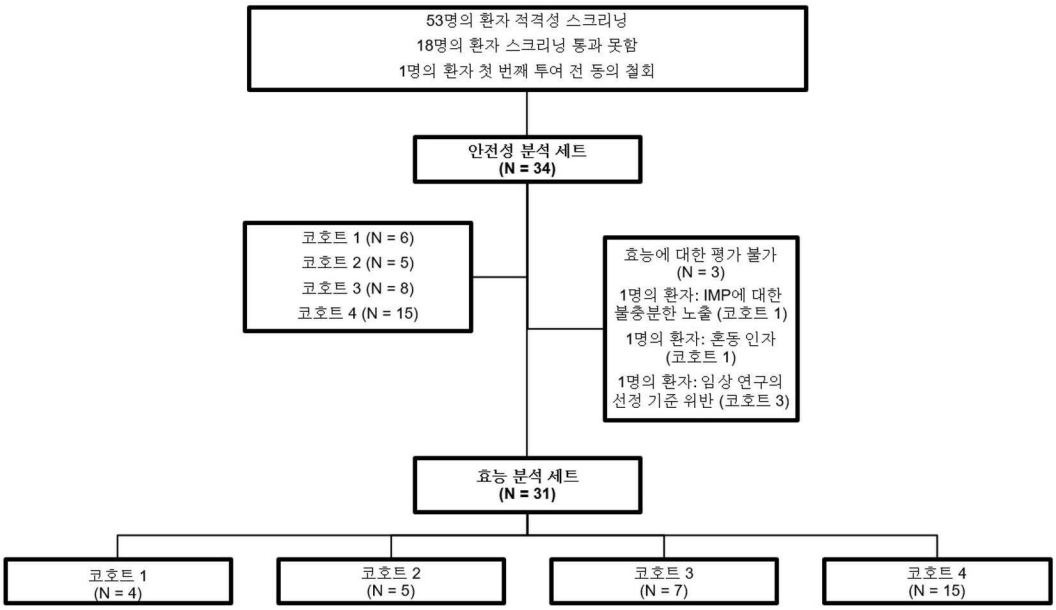
[0500] 에프가티지모드 PH20 SC에 대한 (에프가티지모드 및 rHuPH20 둘 다에 대한) ADA

도면

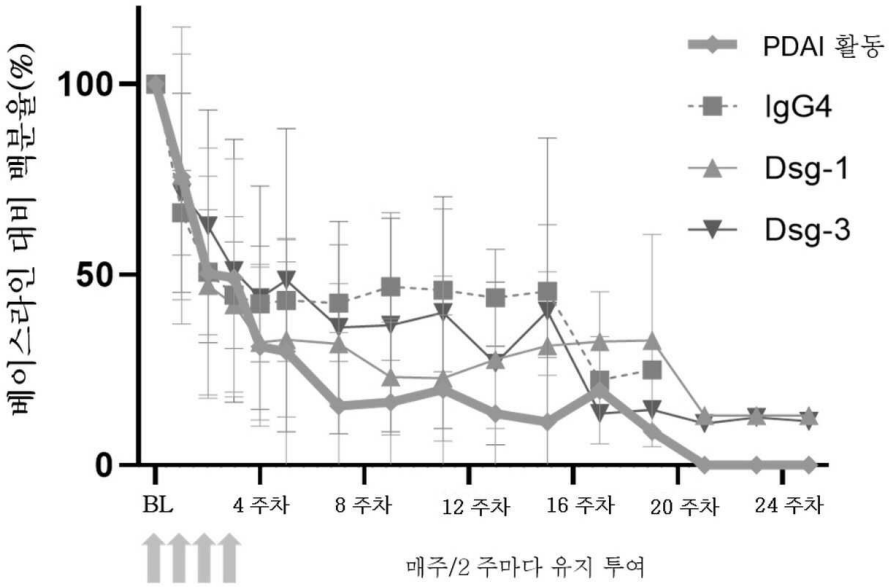
도면1


코호트 1
6
코호트 2
5
코호트 3
8
코호트 4
15
에프가티지모드 투여량(mg/kg)
10
25
유도
4 주마다 주입
EoC까지 매주 주입
유지 기간(주)
6
8
12
최대 34
유지 투여
2 주차 및 6 주차에 2 회 투여
적주로
연관된 프레드니손
스테로이드를 투여하지 않거나 안정한 투여량의 프레드니손
(치료 중 재발 환자)
연구원의 재량
(단일 요법 또는 20 mg/일)
20 mg/일 (치료 중단 환자) 또는
안정 투여량 (치료 중인 환자)

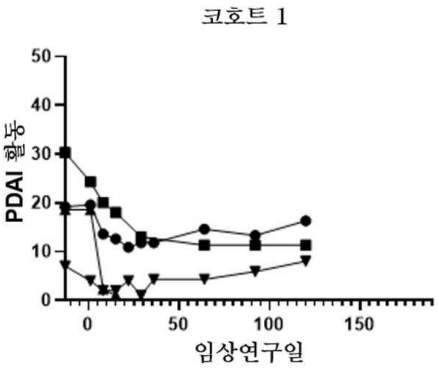
도면2


53명의 환자 적격성 스크리닝
18명의 환자 스크리닝 통과 못함
1명의 환자 첫 번째 투여 전 동의 철회
안전성 분석 세트
(N = 34)
코호트 1 (N = 6)
코호트 2 (N = 5)
코호트 3 (N = 8)
코호트 4 (N = 15)
효능에 대한 평가 불가
(N = 3)
1명의 환자: IMP에 대한 불충분한 노출 (코호트 1)
1명의 환자: 혼동 인자 (코호트 1)
1명의 환자: 임상 연구의 선정 기준 위반 (코호트 3)
효능 분석 세트
(N = 31)
코호트 1
(N = 4)
코호트 2
(N = 5)
코호트 3
(N = 7)
코호트 4
(N = 15)

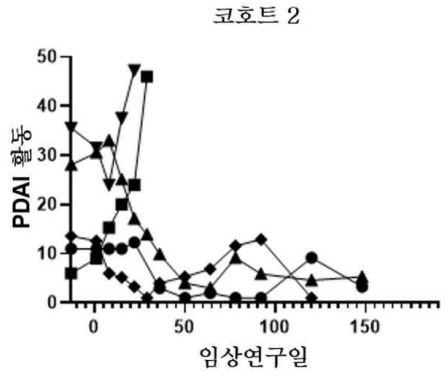
도면3


베이스라인 대비 백분율(%)
100
50
0
BL
4 주차
8 주차
12 주차
16 주차
20 주차
24 주차
PDAI 활동
IgG4
Dsg-1
Dsg-3
매주/2 주마다 유지 투여

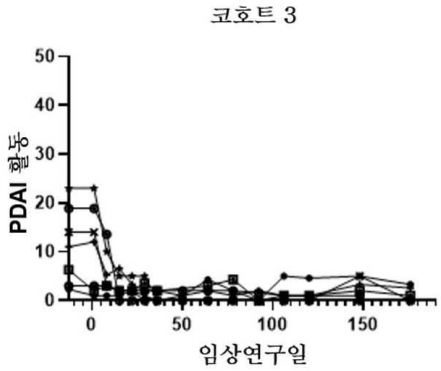
도면4a


코호트 1
PDAI 활동
50
40
30
20
10
0
0
50
100
150
임상연구일

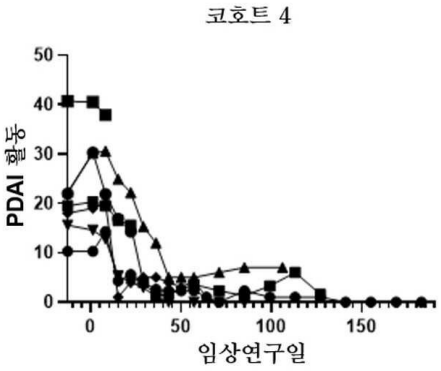
도면4b



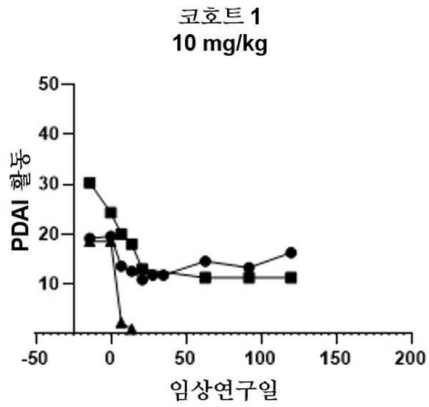
도면4c



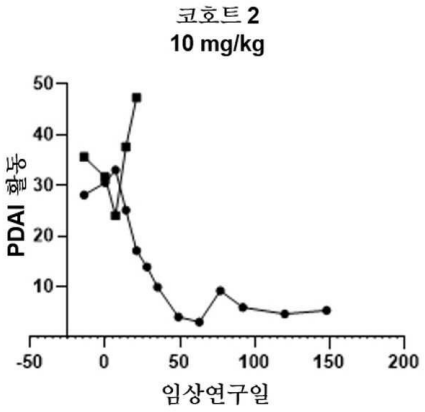
도면4d



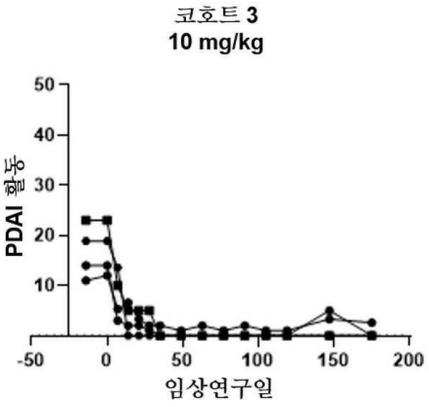
도면5a



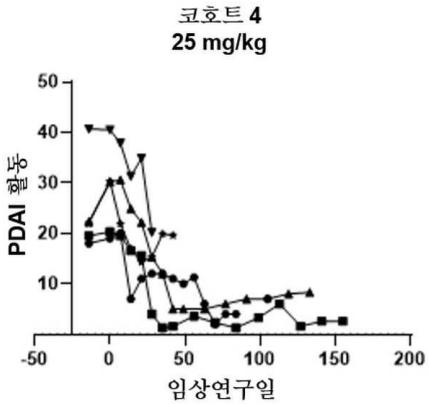
도면5b



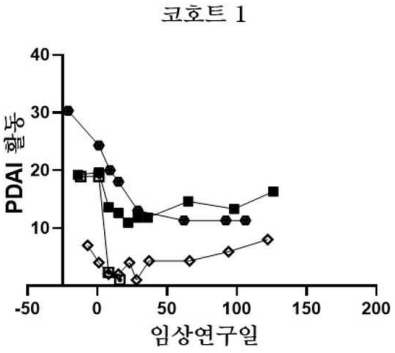
도면5c



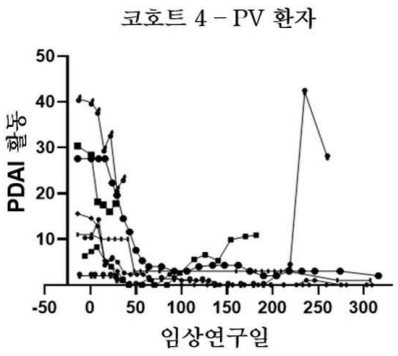
도면5d



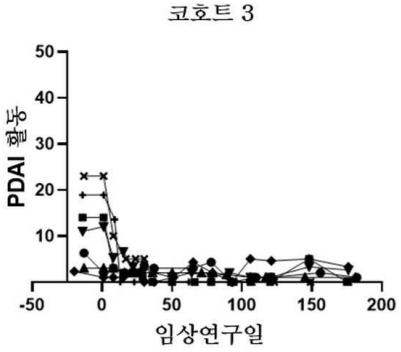
도면6a



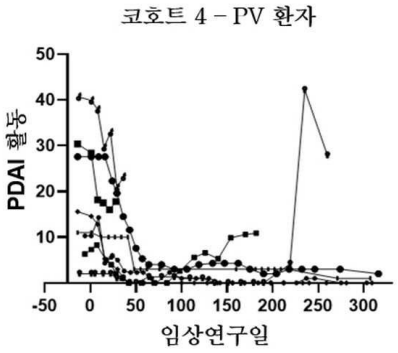
도면6b



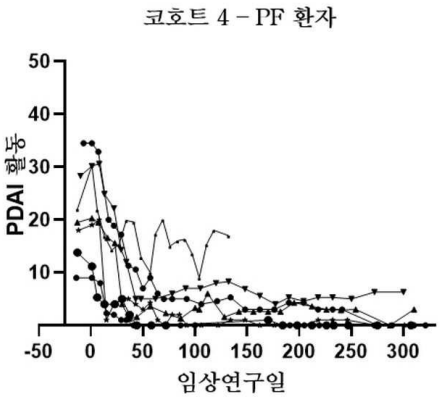
도면6c



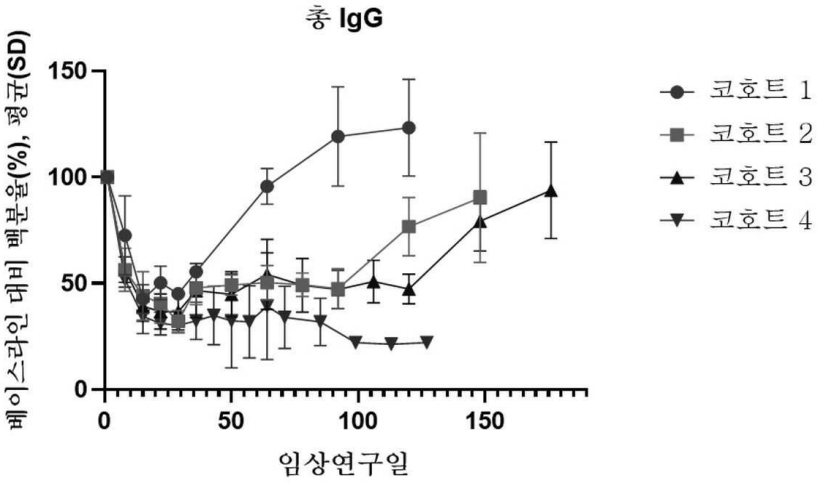
도면6d



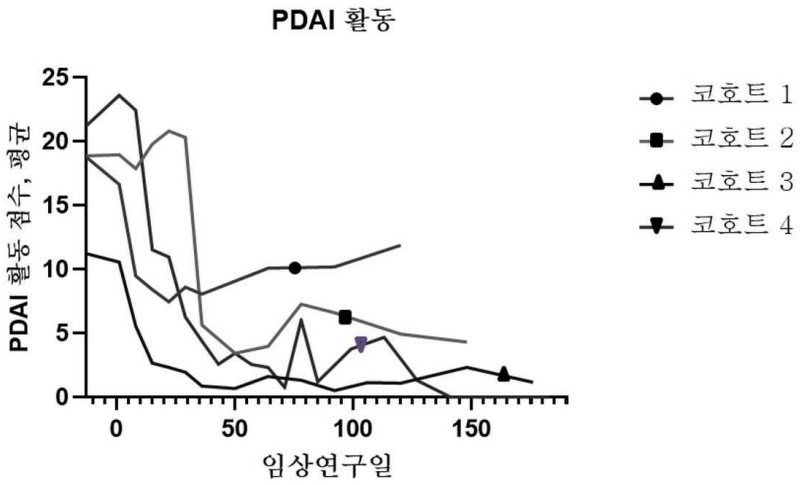
도면6e



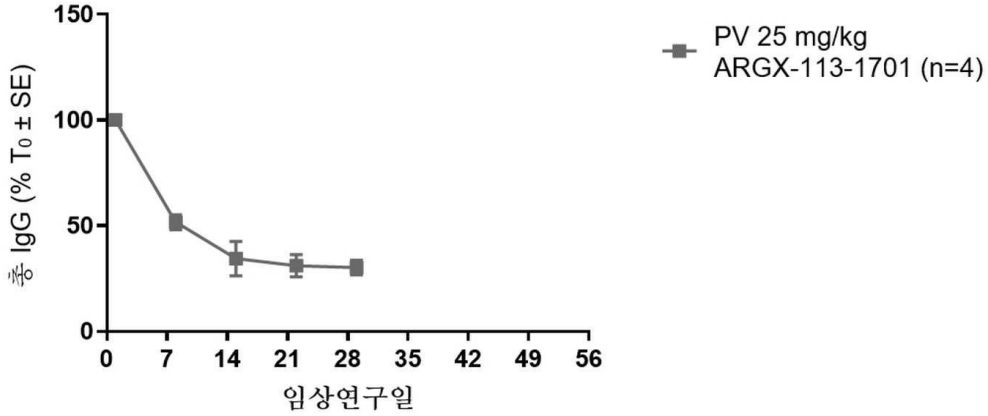
도면7a



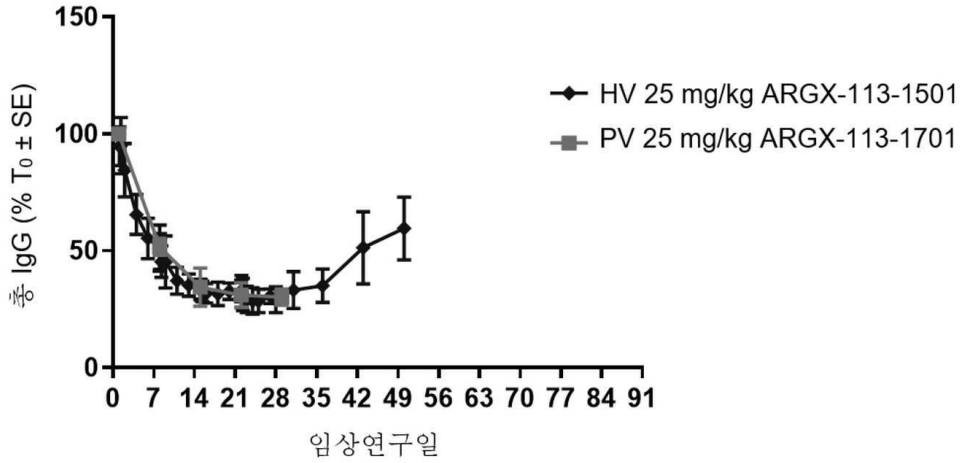
도면7b



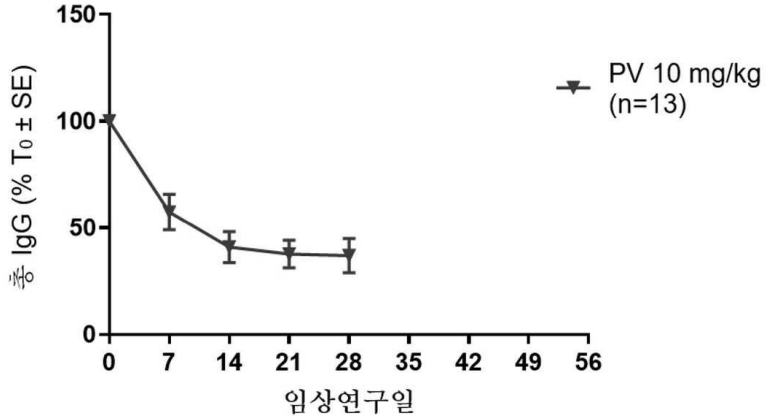
도면8a



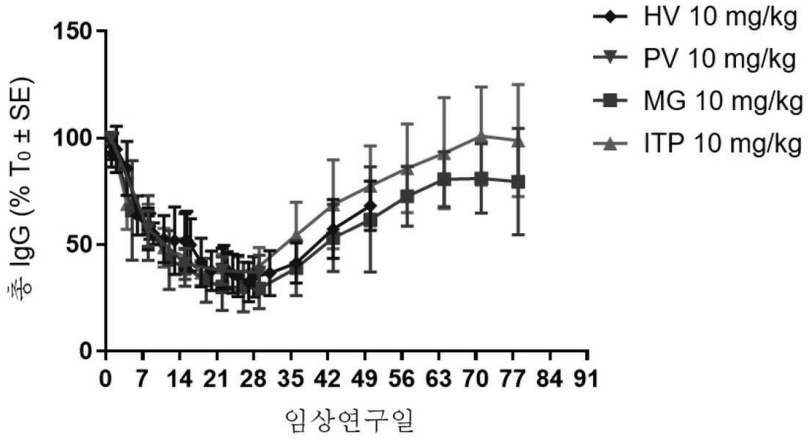
도면8b



도면9a

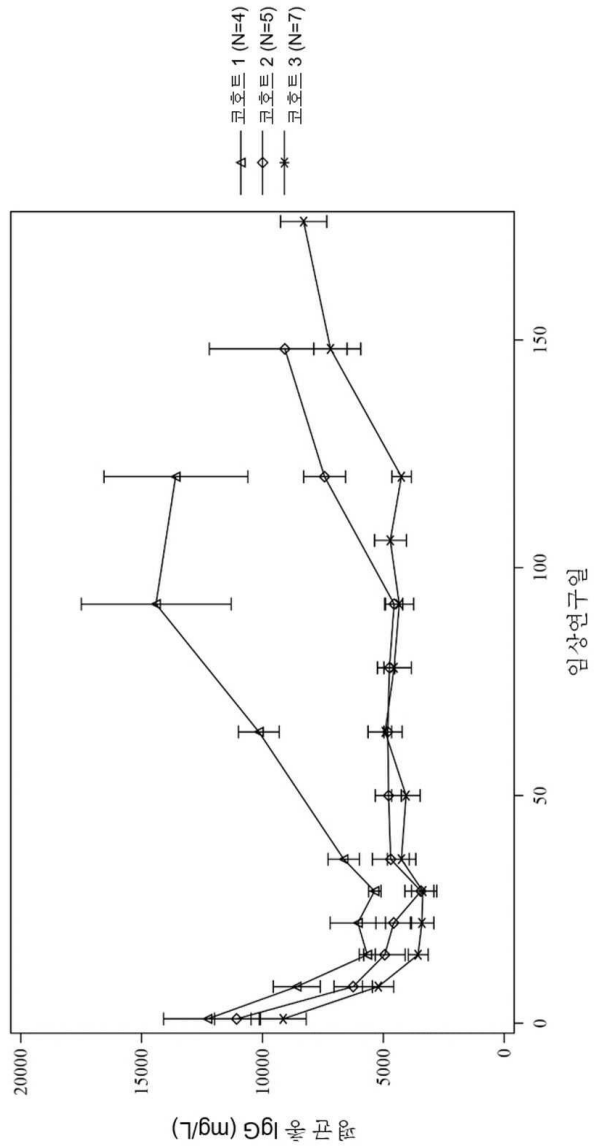


도면9b

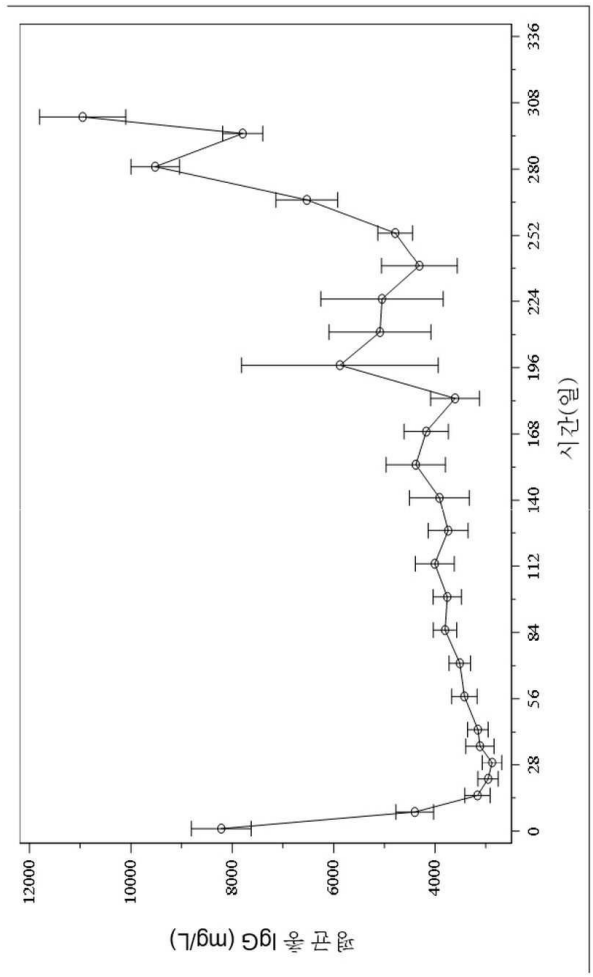


도 9b

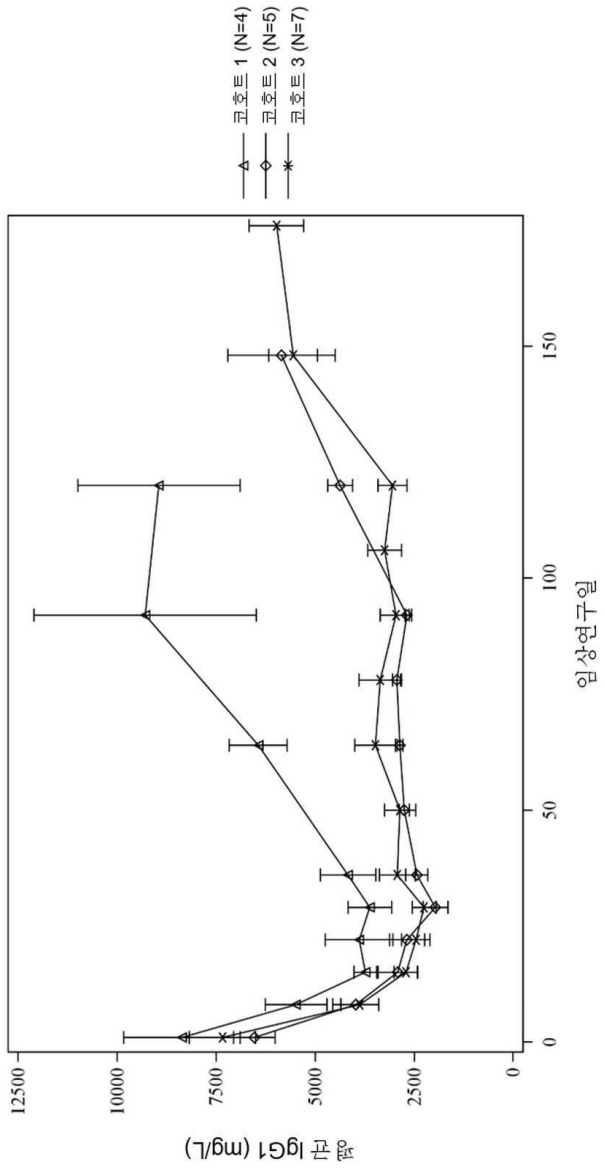
도면10a


코호트 1 (N=4)
코호트 2 (N=5)
코호트 3 (N=7)
평균 총 IgG (mg/L)
0
5000
10000
15000
20000
0
50
100
150
임상연구일

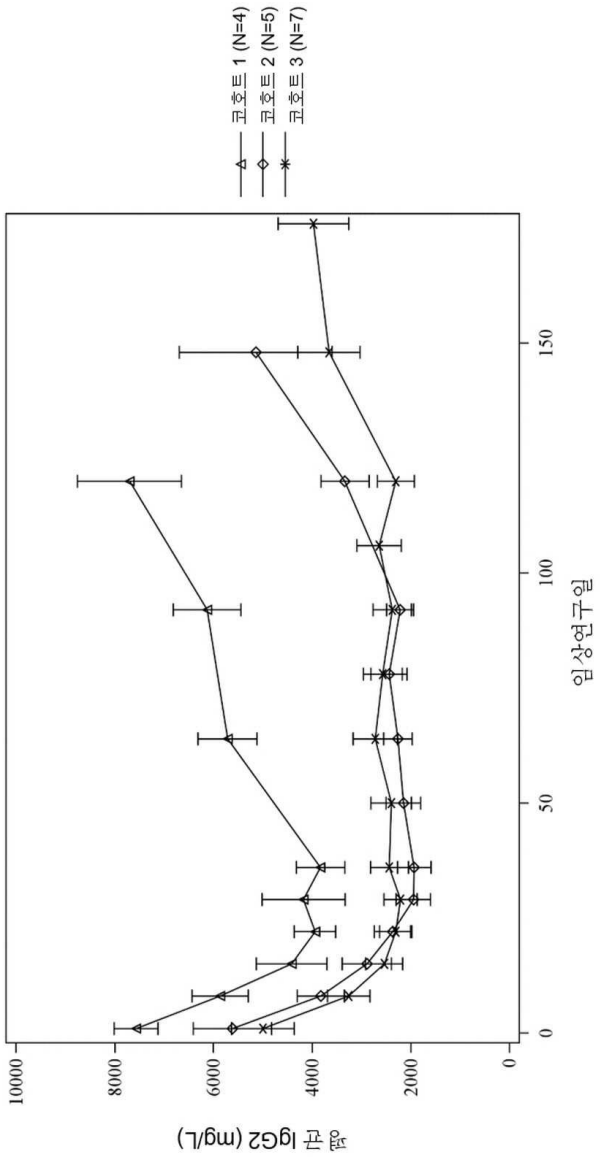
도면10b


평균 농 IgG (mg/L)
12000
10000
8000
6000
4000
0
28
56
84
112
140
168
196
224
252
280
308
336
시간(일)

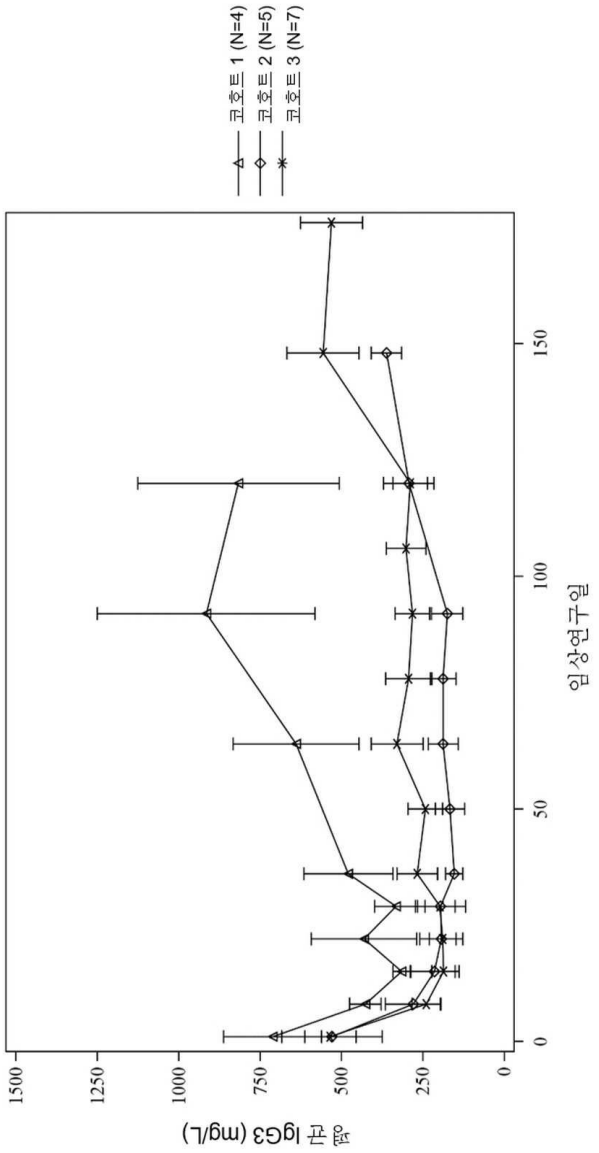
도면11a


코호트 1 (N=4)
코호트 2 (N=5)
코호트 3 (N=7)
평균 IgG1 (mg/L)
12500
10000
7500
5000
2500
0
0
50
100
150
임상연구일

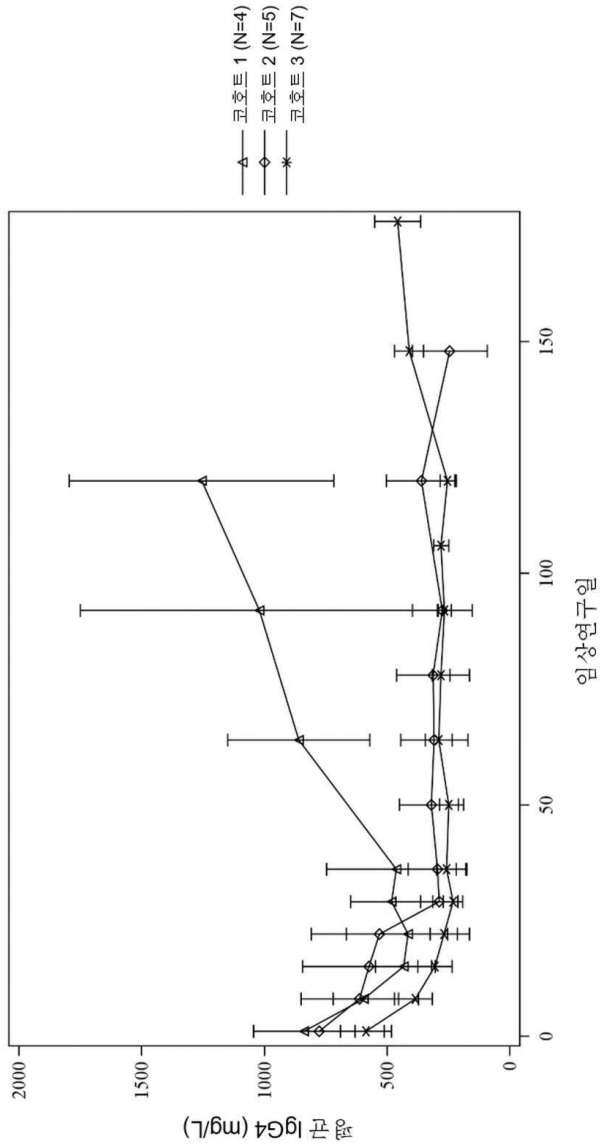
도면11b


코호트 1 (N=4)
코호트 2 (N=5)
코호트 3 (N=7)
평균 IgG2 (mg/L)
10000
8000
6000
4000
2000
0
0
50
100
150
임상연구일

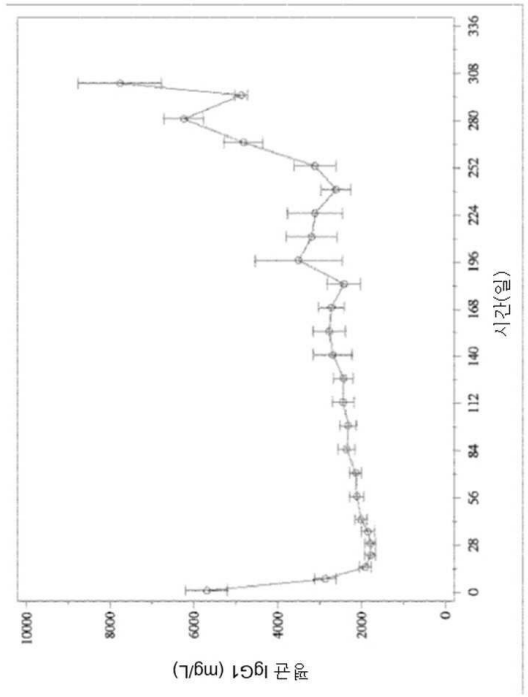
도면11c


코호트 1 (N=4)
코호트 2 (N=5)
코호트 3 (N=7)
평균 IgG3 (mg/L)
0
250
500
750
1000
1250
1500
0
50
100
150
임상연구일

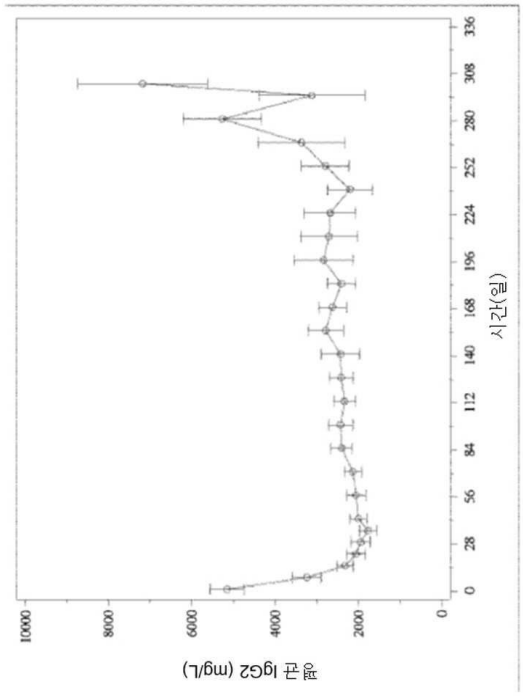
도면11d


코호트 1 (N=4)
코호트 2 (N=5)
코호트 3 (N=7)
평균 IgG4 (mg/L)
2000
1500
1000
500
0
0
50
100
150
임상연구일

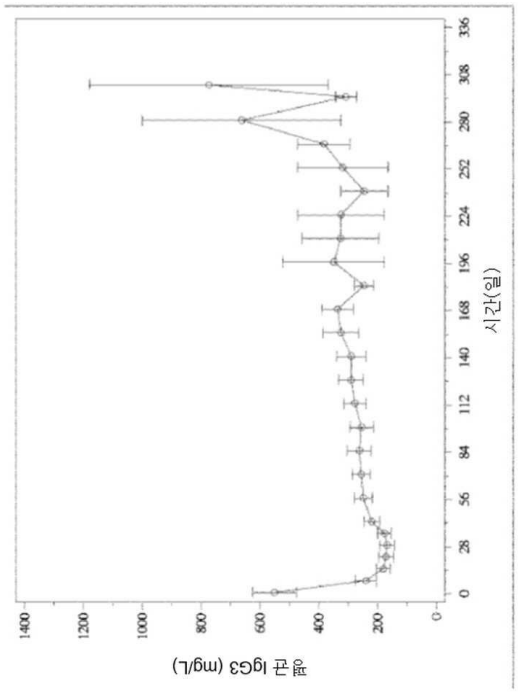
도면11e


평균 IgG1 (mg/L)
10000
8000
6000
4000
2000
0
0
28
56
84
112
140
168
196
224
252
280
308
336
시간(일)

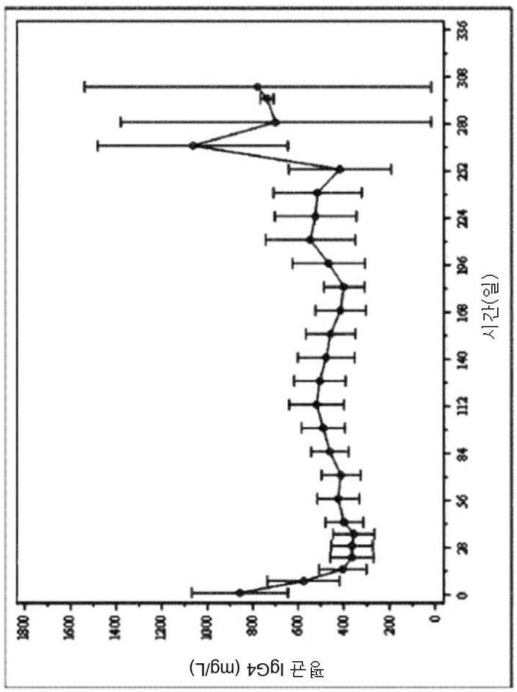
도면11f


평균 IgG2 (mg/L)
10000
8000
6000
4000
2000
0
0
28
56
84
112
140
168
196
224
252
280
308
336
시간(일)

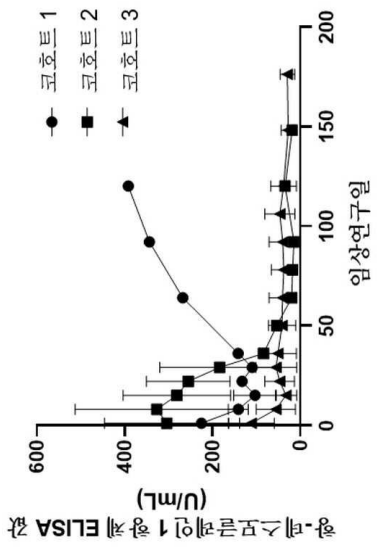
도면11g


평균 IgG3 (mg/L)
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
시간(일)
0
28
56
84
112
140
168
196
224
252
280
308
336

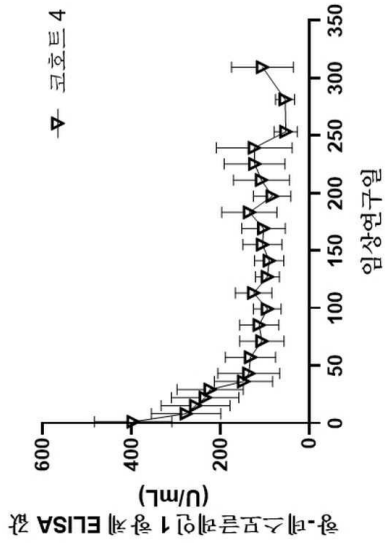
도면11h


평균 IgG4 (mg/L)
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
시간(일)
0
28
56
84
112
140
168
196
224
252
280
308
336

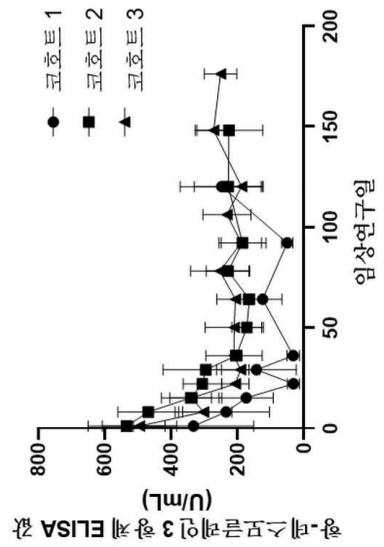
도면12a


항-데스모글레인 1 항체 ELISA 값
(U/mL)
0
200
400
600
0
50
100
150
200
임상연구일
코호트 1
코호트 2
코호트 3

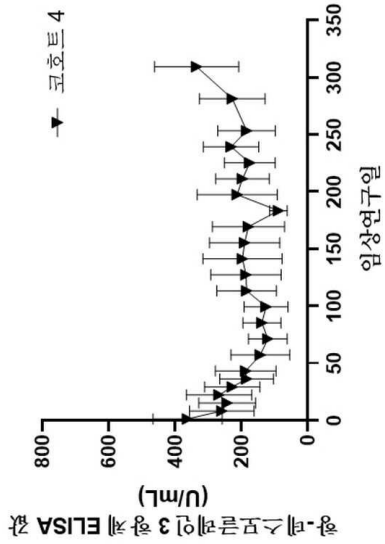
도면12b


항-데스모글레인 1 항체 ELISA 값
(U/mL)
0
200
400
600
0
50
100
150
200
250
300
350
임상연구일
코호트 4

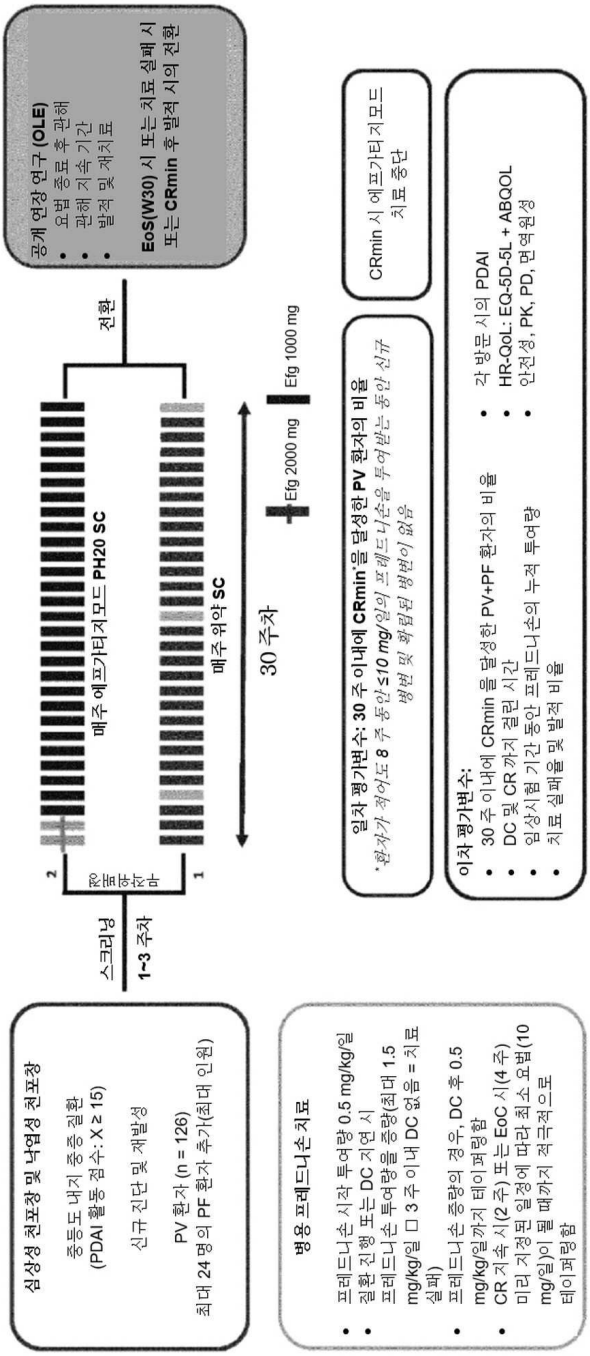
도면12c


항-데스모글레인 3 항체 ELISA 값
(U/mL)
0
200
400
600
800
0
50
100
150
200
임상연구일
코호트 1
코호트 2
코호트 3

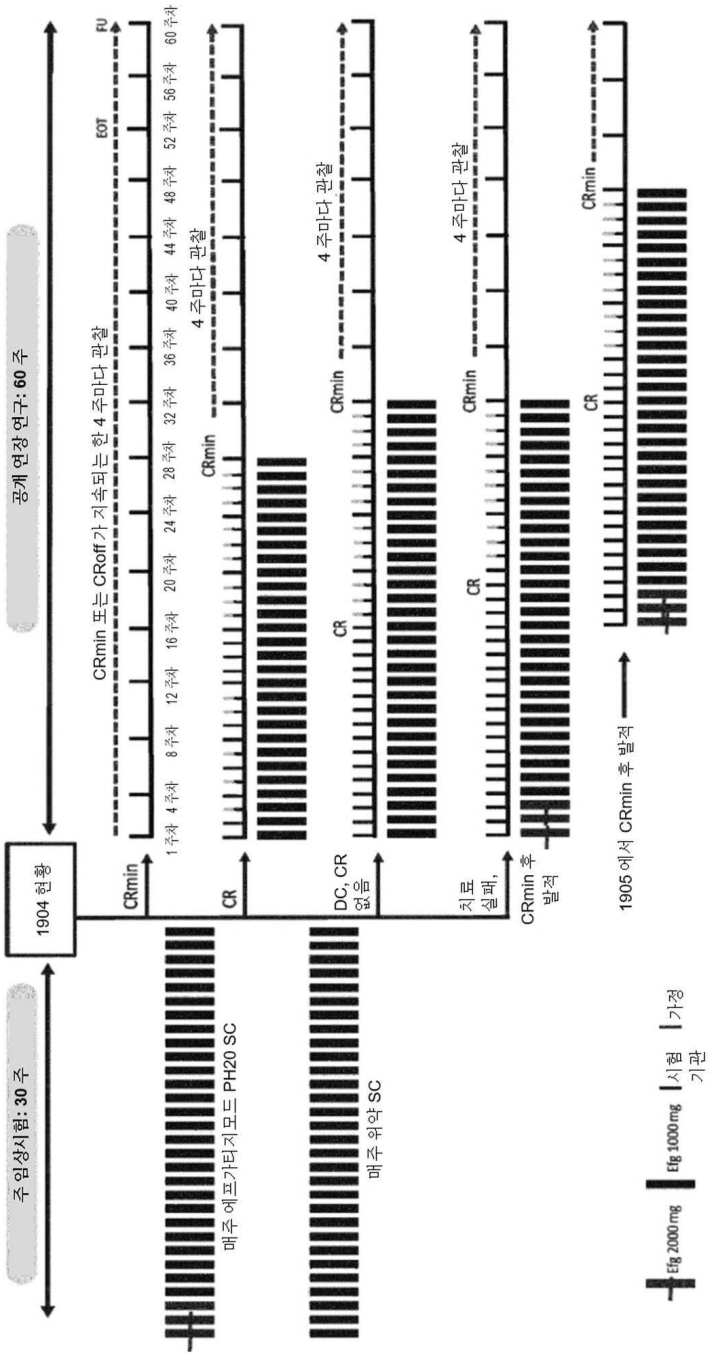
도면12d


항-데스모글레인 3 항체 ELISA 값
(U/mL)
0
200
400
600
800
0
50
100
150
200
250
300
350
임상연구일
코호트 4

도면13


심상성 천포창 및 낙엽성 천포창
중등도 내지 중증 질환
(PDAI 활동 점수: X ≥ 15)
신규 진단 및 재발성
PV 환자 (n = 126)
최대 24 명의 PF 환자 추가(최대 인원)
병용 프레드니손 치료
프레드니손 시작 투여량 0.5 mg/kg/일
질환 진행 또는 DC 지연 시
프레드니손 투여량을 증량(최대 1.5 mg/kg/일 口 3 주 이내 DC 없음 = 치료 실패)
프레드니손 증량의 경우, DC 후 0.5 mg/kg/일까지 테이퍼링함
CR 지속 시(2 주) 또는 EoC 시(4 주) 미리 지정된 일정에 따라 최소 요법(10 mg/일)이 될 때까지 적극적으로 테이퍼링함
스크리닝
1~3 주차
무작위 배정
2
1
매주 에프가티지모드 PH20 SC
매주 위약 SC
30 주차
Efg 2000 mg
Efg 1000 mg
전환
공개 연장 연구 (OLE)
요법 종료 후 관해
관해 지속 기간
발적 및 재치료
EoS(W30) 시 또는 치료 실패 시 또는 CRmin 후 발적 시의 전환
일차 평가변수: 30 주 이내에 CRmin*을 달성한 PV 환자의 비율
*환자가 적어도 8 주 동안 ≤10 mg/일의 프레드니손을 투여받는 동안 신규 병변 및 확립된 병변이 없음
CRmin 시 에프가티지모드 치료 중단
이차 평가변수:
30 주 이내에 CRmin 을 달성한 PV+PF 환자의 비율
DC 및 CR까지 걸린 시간
임상시험 기간 동안 프레드니손의 누적 투여량
치료 실패율 및 발적 비율
각 방문 시의 PDAI
HR-QoL: EQ-5D-5L + ABQOL
안전성, PK, PD, 면역원성

도면14



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> argenx BVBA

<120> TREATMENT OF PEMPHIGUS VULGARIS

<130> 712706: AGX5-052PC

<150> US 62/958,543

<151> 2019-01-08

<150> US 62/960,647

<151> 2019-01-13

<160> 7

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 1

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30

Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu Lys Phe His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220
Pro Gly
225

<210> 2
<211> 227
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic polypeptide
<400> 2

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30
Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu Lys Phe His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys
225

<210> 3
<211> 221

<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic polypeptide
<400> 3
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
1 5 10 15
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro
20 25 30
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
35 40 45
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

115 120 125

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

130 135 140

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

145 150 155 160

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

165 170 175

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

180 185 190

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu Lys

195 200 205

Phe His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215 220

<210> 4

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 4

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Gly Ser Asp Val Gly Ser Tyr

20 25 30

Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Gly Asp Ser Glu Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Gly Ile Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr

130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys

145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr

165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His

180 185 190

Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys

195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 5

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 5

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Gly Ala Ser Gly Ser Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Leu Ala Ile Gly Asp Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val

100 105 110

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

115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

180 185 190

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

195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 6
<211> 219
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic polypeptide
<400> 6
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val Gly Ala
20 25 30

Ser Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Leu Phe Gln Lys Pro Gly Lys Ala
35 40 45
Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Thr Leu Asp Ser Gly Ile Pro
50 55 60
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 7
<211> 444

<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic polypeptide
<400> 7
Glu Val Pro Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Gly Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Asp Ser Asp Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr Arg Asp Ser Val

```
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Thr Thr Gly Ile Val Arg Pro Phe Leu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

        115                 120                 125
Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

            180                 185                 190
Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

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

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440