



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0169207
(43) 공개일자 2023년12월15일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01) A61P 21/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/283 (2013.01)
A61P 21/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7038171
- (22) 출원일자(국제) 2022년04월12일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년11월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2022/024354
- (87) 국제공개번호 WO 2022/221239
국제공개일자 2022년10월20일
- (30) 우선권주장
63/173,919 2021년04월12일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
모멘타 파머슈티컬스 인코포레이티드
미국 뉴저지 08560 타이더스빌 토렌턴-하버턴 로드 1125
- (72) 발명자
블랙, 손
미국 펜실베이니아 19477 스프링 하우스 맥킨 로드 1400
람찬드렌, 신두
미국 테네시 37922 녹스빌 캡틴스 웨이 3610
쥬, 야오웨이
미국 펜실베이니아 19477 스프링 하우스 맥킨 로드 1400
- (74) 대리인
특허법인한성

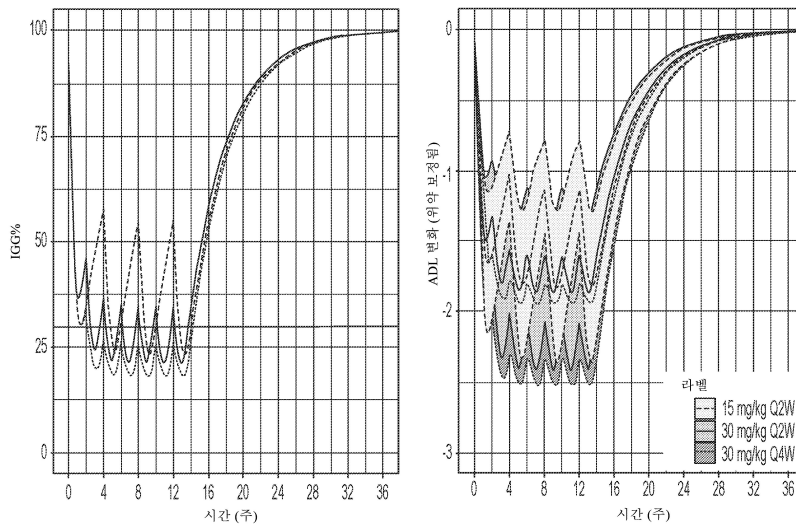
전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 소아 중증 근무력증 치료용 조성물 및 방법

(57) 요약

항-FcRn 항체를 포함하는 조성물을 사용하는 소아 중증 근무력증 치료용 조성물 및 방법이 본원에 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 21/04 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
A61K 2039/55 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)

(30) 우선권주장

63/219,155 2021년07월07일 미국(US)
63/266,880 2022년01월18일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

소아 중증 근무력증의 치료를 필요로 하는 소아 환자에서 소아 중증 근무력증을 치료하는 방법으로서, 약 30 mg/kg 내지 약 60 mg/kg의 초기 로딩 용량의 항-FcRn 항체를 투여한 후, 약 15 mg/kg 내지 약 30 mg/kg의 유지 용량의 항-FcRn 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 항-FcRn 항체는

서열번호 6의 HCDR1, 서열번호 7의 HCDR2 및 서열번호 8의 HCDR3을 포함하는 중쇄; 및

서열번호 3의 LCDR1, 서열번호 4의 LCDR2 및 서열번호 5의 LCDR3을 포함하는 경쇄를 포함하고;

투여가 환자의 혈청 IgG를 기준선 혈청 IgG의 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80% 또는 적어도 90% 만큼 감소시키고,

소아 중증 근무력증은 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군, 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 소아 중증 근무력증은 일과성 신생아 근무력증인, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 소아 중증 근무력증은 청소년 중증 근무력증인, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 소아 중증 근무력증은 선천성 중증 근무력증 증후군인, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 중쇄가 서열번호 2의 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄가 서열번호 1의 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 중쇄가 서열번호 10의 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 영역 중쇄를 포함하고, 상기 경쇄가 서열번호 9의 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 영역 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 중쇄가 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄가 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 중쇄가 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 가변 영역 중쇄를 포함하고, 상기 경쇄가 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 가변 영역 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여가 정맥내 또는 피하로 이루어지는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여가 약 10 mg/ml 내지 약 60 mg/ml의 항-FcRn 항체, 약 20

mM 내지 약 30 mM 인산나트륨, 약 20 mM 내지 약 30 mM 염화나트륨, 약 80 mg/ml 내지 약 100 mg/ml 트레할로오스, 및 약 0.1%(w/v) 내지 약 0.005%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 로딩 용량이 약 60 mg/kg 또는 약 30 mg/kg인, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 용량이 약 15 mg/kg 또는 약 30 mg/kg인, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 용량이 초기 로딩 용량을 투여하고 1주, 2주, 3주, 4주 후, 또는 매달 투여되고; 이전 유지 용량을 투여하고 1주, 2주, 3주, 4주 후, 또는 매달 투여되는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 초기 로딩 용량이 약 30분 내지 약 90분 내에 소아 환자에게 주입되고; 유지 용량이 약 15분 내지 약 60분 내에 소아 환자에게 주입되는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈청 IgG가 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4, 또는 이들의 임의의 조합이고, 상기 감소가 기준선의 적어도 20% 또는 기준선의 적어도 30% 만큼인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-FcRn 항체의 투여가 혈청 알부민을 혈청 알부민의 기준선의 최대 18%, 최대 16%, 최대 14%, 최대 12%, 최대 10%, 최대 8%, 최대 6%, 최대 4% 또는 최대 2% 만큼 감소시키는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여가 혈청 자가항체를 감소시키며, 상기 자가항체는 항-아세틸콜린 수용체(AChR), 항-근육 특이적 키나아제(MuSK), 항-저밀도 지질단백질 수용체 관련 단백질 4(LRP4), 항-아그린(agrln), 항-티틴(titin), 항-Kv1.4, 항-리아노딘 수용체, 항-콜라겐 Q 및 항-코르탁틴(cortactin)으로 이루어지는 군에서 선택되고; 상기 감소가 기준선 혈청 자가항체의 적어도 95%, 적어도 90%, 적어도 85%, 적어도 80%, 적어도 75%, 적어도 50% 또는 적어도 25% 만큼인, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 항-FcRn 항체의 투여는 항-AChR 항체를 기준선 항-AChR 항체의 적어도 95%, 적어도 90%, 적어도 85%, 적어도 80%, 적어도 75%, 적어도 50%, 또는 적어도 25% 만큼 감소시키는, 방법.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 상기 항-FcRn 항체의 투여는 항-MuSK 항체를 기준선 항-MuSK 항체의 적어도 95%, 적어도 90%, 적어도 85%, 적어도 80%, 적어도 75%, 적어도 50%, 또는 적어도 25% 만큼 감소시키는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 MG-ADL 점수, QMG 점수, Neuro-QoL-Fatigue 점수,

EQ-5D-5Y 점수, PGI-C 점수, PGI-S 점수, PedsQL 점수, 또는 이들의 임의의 조합에서 기준선으로부터의 변화를 달성하는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 소아 환자에게 항-FcRn 항체의 투여가 항-FcRn 항체의 투여 전 수준과 비교하여 대상체에서 총 콜레스테롤, HDL, 계산된 LDL 및 트리글리세리드의 수준을 유의하게 증가시키지 않는, 방법.

청구항 22

소아 중증 근무력증을 앓고 있는 소아 환자에게 투여하기 위한 항-FcRn 항체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 항-FcRn 항체는 소아 환자에게 정맥내 또는 피하로 약 30 mg/kg 내지 약 60 mg/kg의 초기 로딩 용량으로 투여된 후, 약 15 mg/kg 내지 약 30 mg/kg의 유지 용량의 항-FcRn 항체로 투여되고;

상기 항-FcRn 항체는

서열번호 6의 HCDR1, 서열번호 7의 HCDR2 및 서열번호 8의 HCDR3을 포함하는 중쇄; 및

서열번호 3의 LCDR1, 서열번호 4의 LCDR2 및 서열번호 5의 LCDR3을 포함하는 경쇄를 포함하고,

소아 중증 근무력증은 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 초기 로딩 용량이 약 60 mg/kg 또는 약 30 mg/kg이고, 상기 유지 용량이 약 15 mg/kg 또는 약 30 mg/kg인, 약제학적 조성물.

청구항 24

제22항에 있어서, 상기 소아 중증 근무력증은 일과성 신생아 근무력증인, 약제학적 조성물.

청구항 25

제22항에 있어서, 상기 소아 중증 근무력증은 청소년 중증 근무력증인, 약제학적 조성물.

청구항 26

제22항에 있어서, 상기 소아 중증 근무력증은 선천성 중증 근무력증 증후군인, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 2021년 4월 12일자로 출원된 미국 임시 출원 제63/173,919호, 2021년 7월 7일자로 출원된 미국 임시 출원 제63/219,155호 및 2022년 1월 18일자로 출원된 미국 임시 출원 제63/266,880호에 대한 우선권을 주장하며, 이들 각각은 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 서식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 이는 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다. 2022년 4월 7일자로 생성된 상기 ASII 사본은 파일명이 258199_001202_ST25.txt이며, 크기가 26,081 바이트이다.

[0005] 기술분야

[0006] 본 출원은 중증 근무력증이 있는 소아 환자의 치료에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 중증 근무력증(MG: myasthenia gravis)은 인구 100,000명당 15 내지 25명의 유병률과 인구 100,000명당 0.8 내지 1명의 연간 발생빈도를 보이면서, 변동성, 피로성 근무력을 특징으로 하는 희귀한 이질성 신경근 질환이다. 쇠약(weakness)은 가장 흔히 안구, 연수, 근위 팔단, 목 및 호흡기 근육에 영향을 미치고 일내변동하며 피로, 반복 활동, 열, 감염 및 스트레스로 악화된다. 대부분의 경우, 초기 증상은 눈이며 눈꺼풀 처짐과 복시를 포함하지만 발병 후 2 내지 3년 이내에 질환이 대체로 악화되고 다른 근육도 영향을 받는다: 이를 전신 MG(gMG)라고 지칭한다. 추가 증상은 통상적으로 씹기 어려움, 연하곤란, 구음 장애, 저음증, 호흡곤란, 입을 다물 수 없음, 웃으려고 할 때 "으르렁거리는" 표정, 슬픔이나 졸음의 출현, 머리를 똑바로 세우기 어려움, 및 손과 발의 힘의 약화를 포함한다. 질병 진행은 흡인으로 인한 상당한 이환율, 호흡기 감염 및 낙상의 발생빈도 증가, 및 면역억제제 요법의 부작용과 관련이 있다. 또한, 호흡근 약화는 근무력증 위기로 이어질 수 있으며, 이는 생명을 위협할 수 있으며 입원, 기계적 환기, 관 영양법, 빠르게 작용하는 면역억제제 및 집중 치료가 필요할 수 있다. 근무력증 위기는 또한 추가적인 감염성 및 심혈관 합병증과 관련되어 있으며, 이는 이환율 및 사망 위험에 기여한다. MG를 앓고 있는 환자를 위한 치료 옵션에 대한 유의미한 충족되지 않은 요구가 존재한다. 본원에 제공된 실시형태는 이러한 요구뿐만 아니라 다른 요구도 충족한다.

발명의 내용

[0008] 일부 실시형태에서, 소아 중증 근무력증의 치료를 필요로 하는 소아 환자에서 소아 중증 근무력증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 방법은 약 30 mg/kg 내지 약 60 mg/kg의 초기 로딩 용량의 항-FcRn 항체를 투여한 후, 약 15 mg/kg 내지 약 30 mg/kg의 유지 용량의 항-FcRn 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 항-FcRn 항체는 서열번호 6의 HCDR1, 서열번호 7의 HCDR2 및 서열번호 8의 HCDR3을 포함하는 중쇄; 및 서열번호 3의 LCDR1, 서열번호 4의 LCDR2 및 서열번호 5의 LCDR3을 포함하는 경쇄를 포함하고; 투여는 환자의 혈청 IgG를 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 적어도 90%의 기준선 혈청 IgG 만큼 감소시키고, 소아 중증 근무력증은 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0009] 일부 실시형태에서, 소아 중증 근무력증을 앓고 있는 소아 환자에게 투여하기 위한 항-FcRn 항체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 약 30 mg/kg 내지 약 60 mg/kg의 초기 로딩 용량으로 소아 환자에게 정맥내 또는 피하로 투여된 후, 약 15 mg/kg 내지 약 30 mg/kg의 항-FcRn 항체의 유지 용량이 투여되며; 항-FcRn 항체는 서열번호 6의 HCDR1, 서열번호 7의 HCDR2 및 서열번호 8의 HCDR3을 포함하는 중쇄; 및 서열번호 3의 LCDR1, 서열번호 4의 LCDR2 및 서열번호 5의 LCDR3을 포함하는 경쇄를 포함하고, 소아 중증 근무력증은 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

도면의 간단한 설명

[0010] 도 1은 gMG 성인 환자에서 15 mg/kg 및 30 mg/kg q2w 유지 용량에 따른 IgG 감소 및 MG-ADL 개선을 예측하기 위해 설계된 모델링의 결과를 나타낸 그래프이다.

도 2는 gMG 성인 환자에서 30 mg/kg 로딩 용량에 따른 IgG 감소 및 MG-ADL 개선을 예측하기 위해 설계된 모델링의 결과를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 본 출원은 하기 각각의 내용 전체를 본원에 인용하여 포함한다: 2022년 11월 5일자로 출원된 국제출원 PCT/US2021/058188호, 2020년 11월 6일자로 출원된 미국 임시 출원 제63/110,884호, 2021년 1월 15일자로 출원된 미국 임시 출원 제63/137,972호, 2021년 4월 9일자로 출원된 미국 임시 출원 번호 제63/173,126호, 2021년 4월 12일자로 출원된 미국 임시 출원 제63/173,919, 2021년 4월 13일자로 출원된 미국 임시 출원 제63/174,423호, 2021년 4월 15일자로 출원된 미국 임시 출원 제63/175,440호, 2021년 7월 7일로 출원된 미국 임시 출원 제63/203,075호, 2021년 7월 7일로 출원된 미국 임시 출원 제63/203,077호, 2021년 7월 7일로 출원된 미국 임시 출원 제63/219,155호, 및 2022년 1월 18일자로 출원된 미국 임시 출원 제63/266,880호.

[0012] 중증 근무력증은 신경근 접합부의 시냅스후막에서 콜린성 전달을 손상시키고 근육 수축을 손상시키거나 방지하는 병원성 자가항체에 의해 유발된다. 대략 85%의 사례에서 순환 항체는 아세틸콜린 수용체(AChR) 자체를 표적으로 한다. 나머지 15%의 환자 중 최대 절반은 신경근 접합부 형성 및 아그린 유도된 AChR 클러스터링에 중요한 효소인 근육 특이적 티로신 키나아제(MuSK)에 대한 항체를 갖고 있는 반면, 대략 7% 내지 8%의 환자는 항-

AChR이나 항-MuSK 항체를 모두 갖지 않으며 역사적으로 "혈청음성"으로 간주되어 왔다. 이 후자 그룹에서, 대략 10%는 MuSK와 함께 아그린 수용체 역할을 하고 AChR 클러스터링 및 정상적인 신경근 접합부 형성에 필요한 말단판 단백질인 지질단백질 관련 단백질 수용체 4에 대한 병원성 자가항체를 갖는다.

[0013] 본 개시내용은 중증 근무력증 및 이와 연관된 관련 증상 또는 병리를 치료하는 방법에 대한 실시형태를 제공한다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증이 있는 소아 대상체는 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 대한 항체로 치료된다. 항-FcRn 항체는, 예를 들어, 소아 대상체에서 자가항체의 제거를 촉진시키거나, 소아 대상체에서 항원 제시를 억제하거나, 소아 대상체에서 면역 반응, 예를 들어 면역 반응의 면역 복합체 기반 활성화를 차단하거나, 또는 소아 대상체에서 면역 질환(예를 들어, 자가면역 질환)을 치료하는 데 유용하다.

[0014] 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체는 M281로도 지칭될 수도 있는 니포칼리맵이다. 일부 실시형태에서, 용어 "니포칼리맵"과 용어 "M281"은 상호교환적으로 사용된다. 니포칼리맵은 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 대한 항체이다. 니포칼리맵은 미국 특허 제10,676,526호, PCT 국제공개 WO2020/023310호, PCT 국제공개 WO2020/018910호, 및 PCT 국제공개 WO2021/022249호에 기재되어 있으며, 이들 각각은 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다.

[0015] 본원에서 "항체"라는 용어는 가장 넓은 의미로 사용되며, 비제한적으로, 단클론 항체, 다클론 항체, 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체), scFv, 나노항체, VHH, 및 항체 단편(단, FcRn 항원 결합 활성을 나타내는 한)을 포함하는 다양한 항체 구조를 포함한다.

[0016] 또한, 본원에 사용된 용어인 항체 또는 항체 분자는 적어도 하나의 기능성 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하는 폴리펩타이드, 예를 들어 면역글로불린 사슬 또는 이의 단편을 지칭한다. 항체 분자는 항체(예를 들어, 전장 항체) 및 항체 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 전장 항체의 항원 결합 또는 기능적 단편, 또는 전장 면역글로불린 사슬을 포함한다. 예를 들어, 전장 항체는 자연적으로 발생하거나 정상적인 면역글로불린 유전자 단편 재조합 과정에 의해 형성되는 면역글로불린(Ig) 분자(예를 들어, IgG 항체)이다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 항체 단편과 같은 면역글로불린 분자의 면역학적으로 활성인 항원 결합 부분을 지칭한다. 항체 단편, 예를 들어, 기능적 단편은 항체의 일부, 예를 들어, Fab, Fab', F(ab')₂, F(ab)₂, 가변 단편(Fv), 도메인 항체(dAb) 또는 단일 사슬 가변 단편(scFv)을 포함한다. 기능적 항체 단편은 온전한(예를 들어, 전장) 항체에 의해 인식되는 것과 동일한 항원에 결합한다. "항체 단편" 또는 "기능적 단편"이라는 용어는 또한 중쇄와 경쇄의 가변 영역으로 구성된 "Fv" 단편 또는 경쇄와 중쇄 가변 영역이 펩타이드 링커("scFv 단백질")에 의해 연결된 재조합 단일 사슬 폴리펩타이드 분자와 같은 가변 영역으로 구성된 단리된 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 단편은 Fc 단편 또는 단일 아미노산 잔기와 같이 항원 결합 활성이 없는 항체의 부분을 포함하지 않는다. 예시적인 항체 분자는 전장 항체 및 항체 단편, 예를 들어 dAb(도메인 항체), 단일 사슬, Fab, Fab' 및 F(ab')₂ 단편, 및 단일 사슬 가변 단편(scFv)을 포함한다.

[0017] 면역글로불린 사슬은 상보성 결정 영역 또는 CDR로도 불리는 3개의 초가변 영역에 의해 연결된 비교적 보존된 프레임워크 영역(FR: framework region)들로 된 동일한 일반적인 구조를 나타낸다. 각각의 쌍의 2개의 사슬로부터의 CDR들은 프레임워크 영역들에 의해 정렬되며, 이는 특정 에피토프에 대한 결합을 가능하게 할 수 있다. N-말단에서 C-말단으로, 경쇄 및 중쇄 둘 다는 도메인 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4를 포함한다. 각 도메인에 대한 아미노산의 할당은 문헌[Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 and 1991))]의 정의에 따른다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 항체는 동일한 FR 및 상이한 CDR을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 항체는 동일한 CDR 및 상이한 FR을 포함한다. 일부 실시형태에서, FR에서의 돌연변이는 중쇄에 존재한다. 일부 실시형태에서, FR에서의 돌연변이는 중쇄의 FR1에 존재한다. 일부 실시형태에서, FR에서의 돌연변이는 중쇄의 FR2에 존재한다. 일부 실시형태에서, FR에서의 돌연변이는 중쇄의 FR3에 존재한다. 일부 실시형태에서, FR에서의 돌연변이는 중쇄의 FR4에 존재한다. 일부 실시형태에서, FR에서의 돌연변이는 경쇄에 존재한다. 일부 실시형태에서, FR에서의 돌연변이는 경쇄의 FR1에 존재한다. 일부 실시형태에서, FR에서의 돌연변이는 경쇄의 FR2에 존재한다. 일부 실시형태에서, FR에서의 돌연변이는 경쇄의 FR3에 존재한다. 일부 실시형태에서, FR에서의 돌연변이는 경쇄의 FR4에 존재한다. 일부 실시형태에서, FR에서의 돌연변이는 중쇄 및 경쇄에 존재한다. 일부 실시형태에서, FR에서의 돌연변이는 중쇄 및 경쇄의 FR 중 임의의 하나 이상에 존재한다.

[0018] "항체 분자"라는 용어는 또한 "sdAb" 또는 "VHH"로도 지칭될 수 있는 도메인 또는 단일 도메인, 항체의 전장 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 도메인 항체는 독립형 항체 단편으로 작용할 수 있는 V_H 또는 V_L을 포함한다. 또한, 도메인 항체는 중쇄 전용 항체(HCAb: heavy-chain-only antibody)를 포함한다. 도메인 항체는 또한 CDR

루프가 접목되는 기본 스캐폴드로서 IgG의 CH2 도메인을 포함한다. 이는 또한 일반적으로 3개의 상보성 결정 영역에 의해 중단된 4개의 프레임워크 영역으로 구성된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드 또는 단백질로 정의될 수 있다. 이는 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4로 표시된다. sdAbs는 라마와 같은 낙타류에서 생산될 수 있지만, 당업계에서 주지된 기술을 사용하여 합성적으로 생성될 수도 있다. sdAb 또는 폴리펩타이드의 아미노산 잔기의 넘버링(numbering)은 Kabat 등에 의해 부여된 VH 도메인에 대한 일반적인 번호 지정에 따른다. 이 넘버링에 따르면, sdAb의 FR1은 위치 1 내지 30에서의 아미노산 잔기를 포함하고, sdAb의 CDR1은 위치 31 내지 36에서의 아미노산 잔기를 포함하고, sdAb의 FR2는 위치 36 내지 49에서의 아미노산을 포함하고, sdAb의 CDR2는 위치 50 내지 65에서의 아미노산 잔기를 포함하고, sdAb의 FR3은 위치 66 내지 94에서의 아미노산 잔기를 포함하고, sdAb의 CDR3은 위치 95 내지 102에서의 아미노산 잔기를 포함하며, sdAb의 FR4는 위치 103 내지 113에서의 아미노산 잔기를 포함한다. 도메인 항체는 또한 PCT 국제 공개 WO2004041862호 및 PCT 국제 공개 WO2016065323호에 기재되어 있으며, 이들 각각은 본원에 인용되어 포함된다.

[0019] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 바와 같이, 항체 분자는 단일특이적(예를 들어, 1가 또는 2가), 이중특이적(예를 들어, 2가, 3가, 4가, 5가, 또는 6가), 삼중특이적(예를 들어, 3가, 4가, 5가, 6가)일 수 있고, 또는 더 높은 차수의 특이성(예를 들어, 4특이적) 및/또는 6가를 넘는 더 높은 원자가를 가질 수 있다. 항체 분자는 경쇄 가변 영역의 기능적 단편과 중쇄 가변 영역의 기능적 단편을 포함할 수 있거나, 중쇄와 경쇄가 함께 융합되어 단일 폴리펩타이드로 될 수 있다.

[0020] 본원에 사용된 용어 "융합된" 또는 "연결된"은 상이한 도메인 또는 이중 서열을 갖는 단백질과 관련하여 사용된 경우, 단백질 도메인이 펩타이드 결합 또는 다른 공유 결합으로 서로 연결된 동일한 펩타이드 사슬의 일부임을 의미한다. 도메인 또는 섹션은 서로 직접적으로 연결되거나 융합될 수 있거나, 또 다른 도메인 또는 펩타이드 서열이 두 도메인 또는 서열 사이에 있을 수 있으며, 이러한 서열은 여전히 서로 융합되거나 연결된 것으로 간주된다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 다양한 도메인 또는 단백질은 서로 직접적으로 연결 또는 융합되거나 링커 서열, 예를 들어 글리신/세린, 글리신/알라닌 링커 또는 두 도메인을 함께 연결하는 것으로 일반적으로 알려진 다른 유형의 펩타이드 링커이다. 2개의 펩타이드 서열이 서로 직접 연결되어 있으면 직접 연결되고, 두 영역을 연결하는 링커나 다른 구조가 있으면 간접적으로 연결된다. 링커는 2개의 상이한 펩타이드 서열 또는 도메인에 직접 연결될 수 있다.

[0021] 본원에 사용된 "가변 영역" 및 "가변 도메인"이라는 용어는, 상보성 결정 영역(CDR, 예를 들어 CDR L1, CDR L2, CDR L3, CDR H1, CDR H2 및 CDR H3)과 프레임워크 영역(FR)의 아미노산 서열을 포함하는 항체의 경쇄 및 중쇄의 부분을 나타낸다. 본 개시내용에 사용된 방법에 따르면, CDR 및 FR에 대해 지정된 아미노산 위치는 Kabat에 따라 정의된다(문헌[Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)]). 넘버링 시스템을 사용하여, 실제 선형 아미노산 서열은 가변 영역의 CDR(본원에 추가로 정의됨) 또는 FR(본원에 추가로 정의됨)의 단축 또는 이에의 삽입에 상응하는 더 적은 또는 추가의 아미노산을 함유할 수 있다. 예를 들어, 중쇄 가변 영역은 CDR H2의 52번 잔기 뒤에 단일 삽입된 잔기(즉, Kabat에 따른 52a번 잔기)와 중쇄 FR의 82번 잔기 뒤에 삽입된 잔기(즉, Kabat에 따른 82a번, 82b번, 82c번 잔기 등)를 포함할 수 있다. 잔기의 Kabat 넘버링은 소정의 항체에 대해 "표준" Kabat 넘버링 서열과 해당 항체 서열의 상동성 영역에서의 정렬에 의해 결정될 수 있다.

[0022] 본원에 사용된 "상보성 결정 영역" 및 "CDR"이라는 용어는, 서열에서 초가변성이고/이거나 구조적으로 한정된 루프를 형성하는 항체 가변 도메인 또는 가변 영역의 영역을 나타낸다. CDR은 초가변 영역으로도 알려져 있다. 경쇄 가변 영역과 중쇄 가변 영역은 각각 3개의 CDR을 갖는다. 경쇄 가변 영역은 CDR L1, CDR L2 및 CDR L3을 함유한다. 중쇄 가변 영역은 CDR H1, CDR H2 및 CDR H3을 함유한다. 각각의 CDR은 Kabat에 의해 정의된 바와 같은 상보성 결정 영역의 아미노산 잔기를 포함할 수 있으며, 즉, 경쇄 가변 영역에서 대략 24번 내지 34번 잔기(CDR L1), 50번 내지 56번 잔기(CDR L2) 및 89번 내지 97번 잔기(CDR L3)와, 중쇄 가변 영역에서 대략 31번 내지 35번 잔기(CDR H1), 50번 내지 65번 잔기(CDR H2) 및 95번 내지 102번 잔기(CDR H3)를 포함할 수 있다.

[0023] 본원에 사용된 "FcRn"이라는 용어는, IgG 항체, 예를 들어 IgG1 항체의 Fc 영역에 결합하는 신생아 Fc 수용체를 나타낸다. 예시적인 FcRn가 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함되는 UniProt ID 번호 P55899호를 갖는 인간 FcRn이다. 인간 FcRn은 구성적으로 내재화된 IgG를 세포 표면에 다시 결합하고 트래피킹(trafficking)하여 IgG를 재순환시키는 방식으로 IgG의 반감기를 유지하는 역할을 하는 것으로 여겨진다.

[0024] 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체는 중쇄 또는 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체는 scFv 형식의 중쇄 및 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 중쇄 및 경쇄는 글리신/세린 또는 글리신/알라닌 링커와

같은 펩타이드 링커로 연결된다.

- [0025] 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체는 M281이다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체는 니포칼리맵이다. 일부 실시형태에서, M281과 니포칼리맵은 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, M281과 니포칼리맵은 동일한 중쇄 아미노산 서열과 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, M281과 니포칼리맵은 동일한 가변 중쇄 아미노산 서열과 가변 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 본원에 사용된 "M281"과 "니포칼리맵"은 동일한 항체를 나타내며, 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 항-FcRn 항체는 M281이다.
- [0026] 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체는 M281(니포칼리맵)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 니포칼리맵은:
- [0027] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYIGDSERPSGVSNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWQKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS(서열번호 1)의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 경쇄;
- [0028] 및:
- [0029] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 2)의 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 중쇄를 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0030] 일부 실시형태에서, 항체는 (a) 서열번호 1과 적어도 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 경쇄 서열(여기서, CDR L1은 TGTGSDVGSYNLVS(서열번호 3)의 서열을 포함하고, CDR L2는 GDSEPS(서열번호 4)의 서열을 포함하고, CDR L3은 SSYAGSGIYV(서열번호 5)의 서열을 포함함); 및 (b) 서열번호 2와 적어도 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 중쇄 서열(여기서, CDR H1은 TYAMG(서열번호 6)의 서열을 포함하고, CDR H2는 SIGASGSQTRYADS(서열번호 7)의 서열을 포함하고, CDR H3은 LAIGDSY(서열번호 8)의 서열을 포함함)을 갖는다. 일부 실시형태에서, 니포칼리맵은 서열번호 2에 제시된 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 중쇄를 포함하거나 이로 이루어지며, 서열번호 2는 C-말단 리신(K) 잔기를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 서열번호 2는 위치 446에 C-말단 리신(K) 잔기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 니포칼리맵은 C-말단 리신(K) 잔기가 결여된 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 중쇄를 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 니포칼리맵은 위치 446에 C-말단 리신(K) 잔기가 결여된 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 중쇄를 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0031] 일부 실시형태에서, 항체 중쇄는 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2와 적어도 95%, 96%, 97% 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 2의 서열에 대해 A23V 또는 S30R일 수 있다(Kabat 넘버링에 따름). 일부 실시형태에서, 항체 경쇄는 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1의 아미노산 서열과 적어도 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0032] 일부 실시형태에서, 항체는 하기 서열과 적어도 95%, 97%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다:
- [0033] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYIGDSERPSGVSNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVL(서열번호 9). 일부 실시형태에서, 경쇄 가변 영역은 TGTGSDVGSYNLVS(서열번호 3)의 서열을 갖는 CDR L1, GDSEPS(서열번호 4)의 서열을 갖는 CDR L2 및 SSYAGSGIYV(서열번호 5)의 서열을 갖는 CDR L3을 함유한다. 일부 실시형태에서, 항체는 하기 서열과 적어도 95%, 97%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다:
- [0034] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSS(서열번호 10). 일부 실시형태에서, 중쇄 가변 영역은 TYAMG(서열번호 6)의 서열을 갖는 CDR H1, SIGASGSQTRYADS(서열번호 7)의 서열을 갖는 CDR H2 및 LAIGDSY(서열번호 8)의 서열을 갖는 CDR H3을 함유한다.
- [0035] 항체는 CDR의 외부에(즉, 프레임워크 영역(FR) 내에) 아미노산 치환, 부가 및/또는 결실을 추가로 함유할 수 있다. 아미노산 치환, 부가 및/또는 결실은 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개 또는 그 이상)의 아미노산의 치환, 부가 및/또는 결실일 수 있다. 아미노산 치환, 부가 및/또는 결실은 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하 또는 2개 이하의 단일 아미노산의 치환, 부가 및/또는 결실

일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 2 및 서열번호 23 내지 26 중 어느 하나의 서열에 비해 하기 아미노산 치환: A23V, S30R 중 어느 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다(Kabat 넘버링에 따름).

- [0036] 일부 실시형태에서, 항체는, 예를 들어 이펙터 기능의 감소, 예를 들어 보체 의존적 세포용해(CDC), 항체 의존적 세포 매개 세포용해(ADCC) 및/또는 항체 의존적 세포 매개 포식작용(ADCP)의 감소, 및/또는 B세포 사멸의 감소를 유도하는 항체의 불변 영역(예를 들어, Fc 영역)에서의 아미노산 치환, 부가 및/또는 결실을 포함할 수 있다. 불변 영역은 항체가 이의 표적에 결합하는 데 직접적으로 관여하지 않지만, 항체 의존적 세포독성에 항체가 참여하는 것과 같은 다양한 이펙터 기능을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 항체는 자연 살해(NK) 세포 상의 인간 보체 인자 C1q 및/또는 인간 Fc 수용체에의 결합 감소(즉, 결합의 부재)를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 항체는 인간 Fc γ RI, Fc γ RIIA 및/또는 Fc γ RIIIA에의 결합 감소(즉, 결합의 부재)를 특징으로 한다. CDC, ADCC, ADCP 및/또는 B세포 사멸과 같은 항체 의존적 이펙터 기능을 변경시키거나 감소시키기 위해, 항체는 IgG 계열일 수 있으며, 하나 이상의 아미노산 치환 E233, L234, G236, D265, D270, N297, E318, K320, K322, A327, A330, P331 및/또는 P329(EU 시스템에 따른 넘버링)를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 돌연변이 L234A/L235A 또는 D265A/N297A를 함유한다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체는 위치 297에서 비당화(aglycosylated)되어 있다. 생성된 이펙터 미함유(effectorless) 항체는 보체 또는 Fc 수용체에의 결합(즉, 보체 C1q 결합)이 거의 없으며, 이는 CDC 가능성이 낮음을 나타낸다.
- [0037] 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 TGTGSDVGSYNLVS(서열번호 3)의 서열을 갖는 CDR L1, GDSERPS(서열번호 4)의 서열을 갖는 CDR L2, SSYAGSGIYV(서열번호 5)의 서열을 갖는 CDR L3, NYAMG(서열번호 12)의 서열을 갖는 CDR H1, SIGASGAQTRYADS(서열번호 14)의 서열을 갖는 CDR H2 및 LAIGDSY(서열번호 8)의 서열을 갖는 CDR H3을 함유한다.
- [0038] 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 TGTGSDVGSYNLVS(서열번호 3)의 서열을 갖는 CDR L1, GDSERPS(서열번호 4)의 서열을 갖는 CDR L2, SSYAGSGIYV(서열번호 5)의 서열을 갖는 CDR L3, TYAMG(서열번호 4)의 서열을 갖는 CDR H1, SIGASGGQTRYADS(서열번호 15)의 서열을 갖는 CDR H2 및 LAIGDSY(서열번호 8)의 서열을 갖는 CDR H3을 함유한다.
- [0039] 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 경쇄와 중쇄를 가지며, 경쇄는
- [0040] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYGDSEPSGVSNRFGSGKSGNTASLTSGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWQKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS(서열번호 1)의 서열을 갖는 서열을 포함하고;
- [0041] 중쇄는
- [0042] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHPSTNPKVDKKEVPEKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 2)의 서열을 갖는 서열을 포함한다.
- [0043] 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 중쇄를 가지며, 중쇄는 서열번호 2에 제시된 서열을 갖는 서열을 포함하고, C-말단 리신(K) 잔기를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 서열번호 2는 위치 446에 C-말단 리신(K) 잔기를 포함한다.
- [0044] 일부 실시형태에서, 단리된 항체의 경쇄는 하기의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 포함한다:
- [0045] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYGDSEPSGVSNRFGSGKSGNTASLTSGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWQKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS(서열번호 1).
- [0046] 일부 실시형태에서, 단리된 항체의 중쇄는 하기의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 포함한다:
- [0047] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHPSTNPKVDKKEVPEKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK

LTVDKSRWQQGNVFSOSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 2).

[0048] 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 중쇄를 가지며, 중쇄는 서열번호 2에 제시된 서열에 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 포함하고, C-말단 리신(K) 잔기를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 서열번호 2에 적어도 90% 동일성을 갖는 서열은 위치 446에 C-말단 리신(K) 잔기를 포함한다.

[0049] 일부 실시형태에서, 단리된 항체의 중쇄는 하기의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 포함한다:

[0050] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSAAAGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSOSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 23).

[0051] 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 중쇄를 가지며, 중쇄는 서열번호 23에 제시된 서열에 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 포함하고, C-말단 리신(K) 잔기를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 서열번호 23에 적어도 90% 동일성을 갖는 서열은 위치 446에 C-말단 리신(K) 잔기를 포함한다.

[0052] 일부 실시형태에서, 단리된 항체의 중쇄는 하기의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 포함한다:

[0053] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSAAAGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSOSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 24).

[0054] 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 중쇄를 가지며, 중쇄는 서열번호 24에 제시된 서열에 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 포함하고, C-말단 리신(K) 잔기를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 서열번호 24에 적어도 90% 동일성을 갖는 서열은 위치 446에 C-말단 리신(K) 잔기를 포함한다.

[0055] 일부 실시형태에서, 단리된 항체의 중쇄는 하기의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 포함한다:

[0056] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSAAAGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSOSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 25).

[0057] 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 중쇄를 가지며, 중쇄는 서열번호 25에 제시된 서열에 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 포함하고, C-말단 리신(K) 잔기를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 서열번호 25에 적어도 90% 동일성을 갖는 서열은 위치 446에 C-말단 리신(K) 잔기를 포함한다.

[0058] 일부 실시형태에서, 단리된 항체의 중쇄는 하기의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 포함한다:

[0059] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSAAAGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSOSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 26).

[0060] 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 중쇄를 가지며, 중쇄는 서열번호 26에 제시된 서열에 적어도 90% 동일성을 갖는 서열을 포함하고, C-말단 리신(K) 잔기를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 서열번호 26에 적어도 90% 동일성을 갖는 서열은 위치 446에 C-말단 리신(K) 잔기를 포함한다.

[0061] 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 경쇄와 중쇄를 가지며, 경쇄는 하기의 서열과 적어도 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하고:

[0062] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLWSWYQQHPGKAPKLMIIYGDSEPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFG TGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPQWQKSHKSYSCQVTHEGS

TVEKTVAPTECS(서열번호 1);

[0063] 중쇄는 하기의 서열과 적어도 90%, 95%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다:

[0064] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMGWVVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNLSLAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHP SNTKVDKKEVPEKSCDKHTCCPCPELGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 2).

[0065] 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 중쇄를 가지며, 중쇄는 서열번호 2에 제시된 서열에 적어도 90%, 95%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하고, C-말단 리신(K) 잔기를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 서열 번호 2에 적어도 90%, 95%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열은 위치 446에 C-말단 리신(K) 잔기를 포함한다.

[0066] 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 경쇄와 중쇄를 가지며, 경쇄는 하기의 서열과 적어도 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하고:

[0067] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYIGDSERPSGVS NRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYICSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS(서열번호 1);

[0068] 중쇄는 하기의 서열과 적어도 90%, 95%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다:

[0069] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMGWVVRQAPGKGLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNLSLAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHP SNTKVDKKEVPEKSCDKHTCCPCPELGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 23).

[0070] 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 중쇄를 가지며, 중쇄는 서열번호 23에 제시된 서열에 적어도 90%, 95%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하고, C-말단 리신(K) 잔기를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 서열 번호 23에 적어도 90%, 95%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열은 위치 446에 C-말단 리신(K) 잔기를 포함한다.

[0071] 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 경쇄와 중쇄를 가지며, 경쇄는 하기의 서열과 적어도 90%, 95%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하고:

[0072] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYIGDSERPSGVS NRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYICSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS(서열번호 1);

[0073] 중쇄는 하기의 서열과 적어도 90%, 95%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다:

[0074] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMGWVVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNLSLAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHP SNTKVDKKEVPEKSCDKHTCCPCPELGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 24).

[0075] 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 중쇄를 가지며, 중쇄는 서열번호 24에 제시된 서열에 적어도 90%, 95%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하고, C-말단 리신(K) 잔기를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 서열 번호 24에 적어도 90%, 95%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열은 위치 446에 C-말단 리신(K) 잔기를 포함한다.

[0076] 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 경쇄와 중쇄를 가지며, 경쇄는 하기의 서열과 적어도 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하고:

[0077] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYIGDSERPSGVS NRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYICSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS(서열번호 1);

[0078] 중쇄는 하기의 서열과 적어도 90%, 95%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다:

- [0079] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 25).
- [0080] 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 중쇄를 가지며, 중쇄는 서열번호 25에 제시된 서열에 적어도 90%, 95%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하고, C-말단 리신(K) 잔기를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 서열번호 25에 적어도 90%, 95%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열은 위치 446에 C-말단 리신(K) 잔기를 포함한다.
- [0081] 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 경쇄와 중쇄를 가지며, 경쇄는 하기의 서열과 적어도 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하고:
- [0082] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLM IYGDSERPSGVS NRFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPKAGVETTTSPKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS(서열번호 1);
- [0083] 중쇄는 하기의 서열과 적어도 90%, 95%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다:
- [0084] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 26).
- [0085] 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 중쇄를 가지며, 중쇄는 서열번호 26에 제시된 서열에 적어도 90%, 95%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하고, C-말단 리신(K) 잔기를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 서열번호 26에 적어도 90%, 95%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열은 위치 446에 C-말단 리신(K) 잔기를 포함한다.
- [0086] 일부 실시형태에서, 단리된 항체의 중쇄는 서열번호 2 및 서열번호 23 내지 26 중 어느 하나의 서열과 적어도 95%, 97%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 단리된 항체의 중쇄는 서열번호 2 및 서열번호 23 내지 26 중 어느 하나의 위치 446에 C-말단 리신(K) 잔기를 더 포함하는 서열번호 2 및 서열번호 23 내지 26 중 어느 하나의 서열과 적어도 95%, 97%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 단리된 항체의 경쇄는 서열번호 1의 서열과 적어도 95%, 97%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함한다.
- [0087] 일부 실시형태에서, 단리된 항체의 중쇄는 서열번호 2 중 어느 하나의 아미노산 서열과 비교하여 5개, 4개, 3개, 2개, 또는 1개 이하의 단일 아미노산 치환을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 단리된 항체의 중쇄는 서열번호 2 중 어느 하나의 아미노산 서열과 비교하여 5개, 4개, 3개, 2개, 또는 1개 이하의 단일 아미노산 치환을 갖는 서열을 포함하고 위치 446에 C-말단 리신(K) 잔기를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 단리된 항체의 경쇄는 서열번호 1의 서열과 비교하여 5개, 4개, 3개, 2개, 또는 1개 이하의 단일 아미노산 치환을 갖는 서열을 포함한다.
- [0088] 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 서열번호 2 및 서열번호 23 내지 26 중 어느 하나의 서열에 비해 하기 아미노산 치환: A23V, S30R(EU 넘버링에 따름) 중 어느 하나 이상을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 서열번호 2 및 서열번호 23 내지 26 중 어느 하나의 서열에 비해 하기 아미노산 치환: A23V, S30R(EU 넘버링에 따름) 중 어느 하나 이상을 추가로 포함하며, 서열번호 2 및 서열번호 23 내지 26 중 어느 하나의 위치 446에 C-말단 리신(K) 잔기를 추가로 포함한다.
- [0089] 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 서열번호 2 중 어느 하나의 서열과 비교하여 잔기 446에 C-말단 리신을 함유하지 않는다.
- [0090] 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 경쇄와 중쇄를 가지며, 경쇄는
- [0091] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLM IYGDSERPSGVS NRFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPKAGVETTTSPKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS(서열번호 1)의 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;

- [0092] 중쇄는
- [0093] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 2)의 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0094] 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 경쇄와 중쇄를 가지며, 경쇄는
- [0095] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYIGDSERPSGVSNRFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFG TGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS(서열번호 1)의 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;
- [0096] 중쇄는
- [0097] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 23)의 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0098] 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 경쇄와 중쇄를 가지며, 경쇄는
- [0099] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYIGDSERPSGVSNRFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFG TGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS(서열번호 1)의 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;
- [0100] 중쇄는
- [0101] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 24)의 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0102] 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 경쇄와 중쇄를 가지며, 경쇄는
- [0103] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYIGDSERPSGVSNRFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFG TGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS(서열번호 1)의 서열을 포함하고;
- [0104] 중쇄는
- [0105] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 25)의 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0106] 일부 실시형태에서, 단리된 항체는 경쇄와 중쇄를 가지며, 경쇄는
- [0107] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYIGDSERPSGVSNRFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFG TGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS(서열번호 1)의 서열을 포함하거나 이로 이루어지고;
- [0108] 중쇄는
- [0109] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HK

PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCCPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPG(서열번호 26)의 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.

[0110] 본원에 사용된 "동일성 백분율(%)"이라는 용어는, 서열을 정렬하고, 필요한 경우 최대 동일성 백분율을 달성하기 위해 갭을 도입한 후(즉, 최적 정렬을 위해 후보 서열과 참조 서열 중 하나 또는 둘 모두에 갭이 도입될 수 있고, 비교 목적을 위해 비상동 서열은 무시될 수 있음), 참조 서열, 예를 들어 야생형 항-FcRn 항체의 아미노산(또는 핵산) 잔기와 동일한 후보 서열, 예를 들어 본 개시내용의 항-FcRn 항체의 아미노산(또는 핵산)의 백분율을 나타낸다. 동일성%를 결정하기 위한 정렬은 당업계의 기술에 속하는 다양한 방식으로, 예를 들어 BLAST, ALIGN 또는 Megalign(DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 입수 가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 달성될 수 있다. 당업자는 비교되는 서열의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는 데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여 정렬 측정을 위한 적절한 매개변수를 결정할 수 있다. 일부 실시형태에서, 소정의 참조 서열에의, 소정의 참조 서열과의 또는 소정의 참조 서열에 대한 소정의 후보 서열(이는 대안적으로 소정의 참조 서열에의, 소정의 참조 서열과의 또는 소정의 참조 서열에 대한 특정 아미노산(또는 핵산) 서열 동일성%를 갖거나 포함하는 소정의 후보 서열로 표현될 수 있음)의 아미노산(또는 핵산) 서열 동일성%는 하기와 같이 계산된다:

[0111] $100 \times (A/B \text{의 비율})$

[0112] 상기 식에서, A는 후보 서열과 참조 서열의 정렬에서 동일한 것으로 점수가 매겨진 아미노산(또는 핵산) 잔기의 수이고, B는 참조 서열 내 아미노산(또는 핵산) 잔기의 총 수이다. 후보 서열의 길이가 참조 서열의 길이와 동일하지 않은 일부 실시형태에서, 참조 서열에 대한 후보 서열의 아미노산(또는 핵산) 서열 동일성%는 후보 서열에 대한 참조 서열의 아미노산(또는 핵산) 서열 동일성%와 동일하지 않을 수 있다.

[0113] 일부 실시형태에서, 후보 서열과의 비교를 위해 정렬된 참조 서열은, 후보 서열이 후보 서열의 전장 또는 후보 서열의 연속된 아미노산(또는 핵산) 잔기의 선택된 부분에 걸쳐 50% 내지 100% 동일성을 나타냄을 보여줄 수 있다. 비교를 위해 정렬된 후보 서열의 길이는 참조 서열의 길이의 적어도 30%, 예를 들어 적어도 40%, 예를 들어 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%이다. 후보 서열 내 위치가 참조 서열 내 상응하는 위치와 동일한 아미노산(또는 핵산) 잔기로 점유되는 경우, 분자는 해당 위치에서 동일하다. 위치는 치환, 결실 또는 삽입에 의해 변경될 수 있다. 치환, 결실 또는 삽입은 특정 수(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개 또는 그 이상)의 아미노산을 포함할 수 있다. "n"개 이하의 아미노산의 치환, 결실 또는 삽입을 기재할 때, 이는, 치환, 결실 또는 삽입이, 예를 들어 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 또는 "n"개의 아미노산을 포함함을 의미한다. 치환, 결실 또는 삽입의 수는, 치환, 결실 또는 삽입의 수가 전체 서열 내 아미노산의 5%, 10%, 15%, 20%, 또는 그 이상을 변경시키는 전체 서열의 백분율(%)(예를 들어, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 또는 그 이상)을 차지할 수 있다.

[0114] 일부 실시형태에서, 항체의 Fc 도메인은 푸코실화되어 있지 않다. 본원에 기재된 모든 방법의 일부 실시형태에서, 항체의 Fc 도메인은 글리코실화되어 있지 않다. 본원에 기재된 모든 방법의 일부 실시형태에서, 항체는 이펙터 기능이 결여되어 있다. 본원에 기재된 모든 방법의 일부 실시형태에서, 항체는 IgG1 항체이다.

[0115] 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체는 니포칼리맵, RVT-1401(HL161), 로자놀릭시주맵(UCB7665), ALXN1830, ABY-039 또는 에프가르티기모드이다. RVT-1401(HL161BKN으로도 지칭됨)은 PCT 국제공개 W02020097099호에 기재되어 있고, 로자놀릭시주맵은 PCT 국제공개 W02014019727호에 기재되어 있고, 에프가르티기모드(ARGX-113)는 PCT 국제공개 W02015100299호에 기재되어 있으며, 이들 각각은 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체는 본원에 제공된 항-FcRn 항체 중 임의의 것의 바이오시밀러이다.

[0116] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 방법은 항-FcRn 항체를 소아 대상체 또는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. "소아 대상체" 또는 "소아 환자"라는 용어는 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 소아 대상체는 2세 내지 18세 미만이다. 일부 실시형태에서, 소아 대상체는 2세 내지 12세 미만이다. 일부 실시형태에서, 소아 대상체는 12세 내지 18세 미만이다. 일부 실시형태에서, 소아 대상체는 18세 미만 또는 16세 내지 17세로 정의되는 청소년이다. 일부 실시형태에서, 소아 대상체는 12세 내지 15세로 정의되는 십대이다. 일부 실시형태에서, 소아 대상체는 2세 내지 11세로 정의되는 아동이다.

[0117] 소아 인구의 중증 근무력증은 1) 일과성 신생아 근무력증, 2) 청소년 중증 근무력증(청소년 MG) 및 3) 선천성 근무력증 증후군(CMS: congenital myasthenic syndrome)의 세 가지 범주로 분류된다. 청소년 MG는 신경근 접

합부의 구조적 구성요소에 대한 자가항체가 신경근 전달을 방해하는 자가면역 질환이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 방법은 항-FcRn 항체를 일과성 신생아 근무력증으로 진단된 소아 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 방법은 항-FcRn 항체를 청소년 중증 근무력증(청소년 MG)으로 진단된 소아 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 방법은 항-FcRn 항체를 선천성 근무력증 증후군(CMS)으로 진단된 소아 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0118] 일부 실시형태에서, 소아 중증 근무력증의 치료를 필요로 하는 소아 환자에서 소아 중증 근무력증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 방법은 약 30 mg/kg 내지 약 60 mg/kg의 초기 로딩 용량의 항-FcRn 항체를 투여한 후, 약 15 mg/kg 내지 약 30 mg/kg의 유지 용량의 항-FcRn 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 항-FcRn 항체는 서열번호 6의 HCDR1, 서열번호 7의 HCDR2 및 서열번호 8의 HCDR3을 포함하는 중쇄; 및 서열번호 3의 LCDR1, 서열번호 4의 LCDR2 및 서열번호 5의 LCDR3을 포함하는 경쇄를 포함하고; 투여는 환자의 혈청 IgG를 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 적어도 90%의 기준선 혈청 IgG 만큼 감소시키고, 소아 중증 근무력증은 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0119] 일부 실시형태에서, 소아 중증 근무력증의 치료를 필요로 하는 소아 환자에서 소아 중증 근무력증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 방법은 약 30 mg/kg 내지 약 60 mg/kg의 초기 로딩 용량의 항-FcRn 항체를 투여한 후, 약 15 mg/kg 내지 약 30 mg/kg의 유지 용량의 항-FcRn 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 항-FcRn 항체는 서열번호 6의 HCDR1, 서열번호 7의 HCDR2 및 서열번호 8의 HCDR3을 포함하는 중쇄; 및 서열번호 3의 LCDR1, 서열번호 4의 LCDR2 및 서열번호 5의 LCDR3을 포함하는 경쇄를 포함하고; 투여는 환자의 혈청 IgG를 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 적어도 90%의 기준선 혈청 IgG 만큼 감소시키고, 소아 중증 근무력증은 일과성 신생아 근무력증이다.

[0120] 일부 실시형태에서, 소아 중증 근무력증의 치료를 필요로 하는 소아 환자에서 소아 중증 근무력증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 방법은 약 30 mg/kg 내지 약 60 mg/kg의 초기 로딩 용량의 항-FcRn 항체를 투여한 후, 약 15 mg/kg 내지 약 30 mg/kg의 유지 용량의 항-FcRn 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 항-FcRn 항체는 서열번호 6의 HCDR1, 서열번호 7의 HCDR2 및 서열번호 8의 HCDR3을 포함하는 중쇄; 및 서열번호 3의 LCDR1, 서열번호 4의 LCDR2 및 서열번호 5의 LCDR3을 포함하는 경쇄를 포함하고; 투여는 환자의 혈청 IgG를 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 적어도 90%의 기준선 혈청 IgG 만큼 감소시키고, 소아 중증 근무력증은 청소년 중증 근무력증이다.

[0121] 일부 실시형태에서, 소아 중증 근무력증의 치료를 필요로 하는 소아 환자에서 소아 중증 근무력증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 방법은 약 30 mg/kg 내지 약 60 mg/kg의 초기 로딩 용량의 항-FcRn 항체를 투여한 후, 약 15 mg/kg 내지 약 30 mg/kg의 유지 용량의 항-FcRn 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 항-FcRn 항체는 서열번호 6의 HCDR1, 서열번호 7의 HCDR2 및 서열번호 8의 HCDR3을 포함하는 중쇄; 및 서열번호 3의 LCDR1, 서열번호 4의 LCDR2 및 서열번호 5의 LCDR3을 포함하는 경쇄를 포함하고; 투여는 환자의 혈청 IgG를 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 적어도 90%의 기준선 혈청 IgG 만큼 감소시키고, 소아 중증 근무력증은 선천성 중증 근무력증 증후군이다.

[0122] 일부 실시형태에서, 항체는 5 내지 60 mg/ml의 항체를 포함하는 약제학적 조성물의 일부로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체는 60 mg/kg의 초기 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체는 30 mg/kg의 초기 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체는 60 mg/kg의 초기 로딩 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체는 30 mg/kg의 초기 로딩 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체는 약 5 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 또는 약 30 mg/kg 내지 약 60 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체는 약 5 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 45 mg/kg, 또는 약 60 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체는 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 또는 60 mg/kg 또는 이의 대략값의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체는 단일 용량으로, 또는 초기 로딩 용량과 유지 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 초기 로딩 용량과 유지 용량은 동일한 용량이다. 일부 실시형태에서, 로딩 용량과 유지 용량은 동일한 용량이 아니다. 일부 실시형태에서, 로딩 용량은 약 5 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 또는 약 30 mg/kg 내지 약 60 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 로딩 용량은 60 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 로딩 용량은 30 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 유지 용량은 약 5 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 또는 약 30 mg/kg 내지 약 60 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서,

여되고, 항체의 두 번째 주입은 약 30 mg/kg의 유지 용량으로 3주마다 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체의 첫 번째 주입은 약 60 mg/kg의 로딩 용량으로 투여되고, 항체의 두 번째 주입은 약 30 mg/kg의 유지 용량으로 4주마다 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체의 첫 번째 주입은 약 60 mg/kg의 로딩 용량으로 투여되고, 항체의 두 번째 주입은 약 30 mg/kg의 유지 용량으로 매달 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체의 첫 번째 주입은 약 30 mg/kg의 로딩 용량으로 투여되고, 항체의 두 번째 주입은 약 30 mg/kg의 유지 용량으로 2주마다 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체의 첫 번째 주입은 약 30 mg/kg의 로딩 용량으로 투여되고, 항체의 두 번째 주입은 약 30 mg/kg의 유지 용량으로 3주마다 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체의 첫 번째 주입은 약 30 mg/kg의 로딩 용량으로 투여되고, 항체의 두 번째 주입은 약 30 mg/kg의 유지 용량으로 4주마다 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체의 첫 번째 주입은 약 30 mg/kg의 로딩 용량으로 투여되고, 항체의 두 번째 주입은 약 30 mg/kg의 유지 용량으로 매달 투여된다. 일부 실시형태에서, 추가 주입은 약 5 내지 60 mg/kg의 유지 용량으로 수행된다. 일부 실시형태에서, 추가 주입은 약 5 내지 30 mg/kg의 유지 용량으로 수행된다. 일부 실시형태에서, 추가 주입은 약 15 내지 30 mg/kg의 유지 용량으로 수행된다. 일부 실시형태에서, 추가 주입은 약 15 mg/kg의 유지 용량으로 수행된다. 일부 실시형태에서, 추가 주입은 약 30 mg/kg의 유지 용량으로 수행된다. 일부 실시형태에서, 주입(첫 번째, 두 번째 및/또는 추가 주입 포함)은 2주마다, 3주마다, 4주마다, 또는 매달 투여된다. 일부 실시형태에서, 방법은 초기(로딩) 용량 및 후속적인 격주(예를 들어, 2주마다) 유지 용량을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 초기(로딩) 용량 및 후속적인 3주마다 유지 용량을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 초기(로딩) 용량 및 후속적인 4주마다 유지 용량을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 초기(로딩) 용량 및 후속적인 매달 유지 용량을 포함한다. 일부 실시형태에서, 초기 용량은 격주 유지 용량보다 많다. 일부 실시형태에서, 초기 용량은 격주 유지 용량과 동일하다.

[0125] 일부 실시형태에서, 항체 또는 약제학적 조성물의 투여는 약 30 내지 90분에 걸쳐 이루어진다. 일부 실시형태에서, 투여는 약 15 내지 60분에 걸쳐 이루어진다. 일부 실시형태에서, 투여는 약 15 내지 약 30분 내에 이루어진다. 일부 실시형태에서, 투여는 약 15 내지 약 45분 내에 이루어진다. 일부 실시형태에서, 투여는 약 15 내지 약 90분 내에 이루어진다. 일부 실시형태에서, 투여는 약 15 내지 약 120분 내에 이루어진다. 일부 실시형태에서, 투여는 약 15분, 약 30분, 약 45분, 약 60분, 약 90분, 또는 약 120분 내에 이루어진다.

[0126] 일부 실시형태에서, 조성물은 비경구로 투여된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 정맥내 또는 피하로 투여된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 복강내, 피내 또는 근육내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 피하로 투여된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 주입 펌프를 사용하여 투여된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 자동주입기를 사용하여 투여된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 패치 펌프 주입기를 사용하여 투여된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 착용형 주입기를 사용하여 투여된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 Sorrel™ 펌프를 사용하여 투여된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 미국 특허 제 9,943,642호에 기재된 바와 같은 펌프를 사용하여 투여되며, 상기 문헌은 그 전문이 본원에 참조로 인용된다.

[0127] 특정 실시형태에서, 전신 중증 근무력증의 치료를 필요로 하는 소아 대상체에서 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법은 치료적 유효량의 니포칼리맵을 소아 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 니포칼리맵의 치료적 유효량은 5 내지 60 mg/kg이다. 특정 실시형태에서, 전신 중증 근무력증의 치료를 필요로 하는 소아 대상체에서 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법은 치료적 유효량의 니포칼리맵을 소아 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 니포칼리맵의 치료적 유효량은 5 내지 30 mg/kg이다. 특정 실시형태에서, 전신 중증 근무력증의 치료를 필요로 하는 소아 대상체에서 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법은 치료적 유효량의 니포칼리맵을 소아 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 니포칼리맵의 치료적 유효량은 15 내지 30 mg/kg이다. 특정 실시형태에서, 전신 중증 근무력증의 치료를 필요로 하는 소아 대상체에서 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법은 니포칼리맵을 소아 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 니포칼리맵은 5 내지 60 mg/kg의 로딩 용량으로 투여된 후 5 내지 60 mg/kg의 유지 용량으로 2주마다 투여된다. 특정 실시형태에서, 전신 중증 근무력증의 치료를 필요로 하는 소아 대상체에서 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법은 니포칼리맵을 소아 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 니포칼리맵은 5 내지 30 mg/kg의 로딩 용량으로 투여된 후 5 내지 30 mg/kg의 유지 용량으로 2주마다 투여된다. 특정 실시형태에서, 전신 중증 근무력증의 치료를 필요로 하는 소아 대상체에서 전신 중증 근무력증을 치료하는 방법은 니포칼리맵을 소아 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 니포칼리맵은 5 내지 60 mg/kg의 로딩 용량으로 투여된 후 5 내지 60 mg/kg의 유지 용량으로 4주마다 투여된다. 특정 실시형태에서, 전

중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합을 치료하는 방법은 니포칼리맵을 소아 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 니포칼리맵은 5 내지 30 mg/kg의 로딩 용량으로 투여된 후 5 내지 30 mg/kg의 유지 용량으로 4주마다 투여된다. 특정 실시형태에서, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합의 치료를 필요로 하는 소아 대상체에서 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합을 치료하는 방법은 니포칼리맵을 소아 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 니포칼리맵은 15 내지 30 mg/kg의 로딩 용량으로 투여된 후 15 내지 30 mg/kg의 유지 용량으로 4주마다 투여된다. 특정 실시형태에서, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합의 치료를 필요로 하는 소아 대상체에서 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합을 치료하는 방법은 치료적 유효량의 니포칼리맵을 소아 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 니포칼리맵의 치료적 유효량은 30 mg/kg이다. 특정 실시형태에서, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합의 치료를 필요로 하는 소아 대상체에서 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합을 치료하는 방법은 치료적 유효량의 니포칼리맵을 소아 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 니포칼리맵의 치료적 유효량은 15 mg/kg이다. 특정 실시형태에서, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합의 치료를 필요로 하는 소아 대상체에서 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합을 치료하는 방법은 니포칼리맵을 소아 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 니포칼리맵은 30 mg/kg의 로딩 용량으로 투여된 후 15 mg/kg의 유지 용량으로 2주마다 투여된다. 특정 실시형태에서, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합의 치료를 필요로 하는 소아 대상체에서 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합을 치료하는 방법은 니포칼리맵을 소아 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 니포칼리맵은 30 mg/kg의 로딩 용량으로 투여된 후 30 mg/kg의 유지 용량으로 4주마다 투여된다.

- [0132] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 인산나트륨, 염화나트륨, 트레할로오스, 또는 폴리소르베이트 중 하나 이상을 포함한다.
- [0133] 본원에 사용된 "약제학적 조성물"이라는 용어는, 활성 성분뿐만 아니라, 활성 성분을 투여 방법에 적합하게 만들 수 있는 하나 이상의 부형제 및 희석제를 함유하는 의약품 또는 약제학적 제형을 나타낸다. 본 개시내용의 약제학적 조성물은 항-FcRn 항체와 상용 가능한 약제학적으로 허용 가능한 구성요소를 포함한다. 약제학적 조성물은 정맥내 또는 피하 투여를 위한 수성 형태, 또는 경구 투여를 위한 정제 또는 캡슐 형태일 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물은 정맥내 투여에 적합하다. 일부 실시형태에서, 조성물은 피하 투여에 적합하다.
- [0134] 일부 실시형태에서, 치료 단백질로서 항-FcRn 항체를 함유하는 본 발명의 약제학적 조성물은 정맥내 투여, 비경구 투여, 피하 투여, 근육내 투여, 동맥내 투여, 척수강내 투여, 또는 복강내 투여용으로 제형화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 또한 경구, 비강, 스프레이, 에어로졸, 직장 또는 질 투여를 위해 제형화되거나 이를 통해 투여될 수 있다. 주사 가능한 제형의 경우, 다양한 효과적인 약제학적 담체가 당업계에 알려져 있다.
- [0135] 본원에 사용된 "약제학적으로 허용 가능한 담체"라는 용어는, 약제학적 조성물 중 부형제 또는 희석제를 나타낸다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 제형의 다른 성분들과 상용 가능하고, 수용자에게 유해하지 않아야 한다. 본 개시내용에서, 약제학적으로 허용 가능한 담체는 Fc 작제물에 적절한 약제학적 안정성을 제공해야 한다. 담체의 성질은 투여 방식에 따라 다르다. 예를 들어, 정맥내 투여의 경우 일반적으로 수용액 담체가 사용되며; 경구 투여의 경우 고체 담체가 바람직하다.
- [0136] 본원에 사용된 "치료적 유효량"이라는 용어는 소아 대상체 또는 환자에서 원하는 생물학적 효과를 유도하거나 본원에 기재된 질환 또는 장애를 갖는 환자를 치료하는 데 효과적인 양, 예를 들어 약제학적 용량을 지칭한다. 또한, 본원에서 "치료적 유효량"은, 단독으로 또는 다른 치료제와 조합으로, 1회 용량으로, 또는 임의의 투여량 또는 경로로 취해져, 목적하는 치료 효과를 제공하는 양으로 해석될 수 있음을 이해해야 한다.
- [0137] 본원에 사용된 "이하"라는 용어는, 작거나 동등한 양을 나타낸다. 이는 정수의 양일 수 있다. 예를 들어, 2개 이하의 치환은 0개, 1개 또는 2개의 치환을 나타낼 수 있다.
- [0138] 본원에 사용된 "치료" 또는 "치료하는"이라는 용어는, 특정 질환 또는 병태를 저감시키거나, 감소시키거나, 특

정 질환 또는 병태의 위험을 감소시키거나, 또는 특정 질환 또는 병태의 부작용을 감소시키는 것을 나타낸다. 특정 질환 또는 병태를 저감시키거나, 감소시키거나, 특정 질환 또는 병태의 위험을 감소시키거나, 또는 특정 질환 또는 병태의 부작용을 감소시킨다는 것은, 치료를 받지 못한 소아 대상체, 예를 들어 대조군, 기준선, 또는 알려진 대조군 수준 또는 측정치를 기준으로 한다.

[0139] 따라서, 일부 실시형태에서, 소아 대상체에서 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증은 전신 중증 근무력증이다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증은 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증은 일과성 중증 근무력증이다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증은 청소년 중증 근무력증이다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증은 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS)이다. 일부 실시형태에서, 소아 대상체는 gMG, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합에 대한 안정한 치료법에 대해 최적이하의 반응을 보이는 소아 대상체이다. 일부 실시형태에서, gMG, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS) 또는 이들의 임의의 조합에 대한 안정한 치료법은 아세틸콜린에스테라아제 억제제, 글루코코르티코스테로이드 및 면역억제제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역억제제는 아자티오프린, 마이코페놀레이트 포페틸/마이코페놀산, 메토트렉세이트, 시클로스포린, 타크로리무스 및 시클로포스파미드에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 방법은 항-FcRn 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 소아 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체는 니포칼리맵, RVT-1401(HL161), 로자놀릭시주맵(UCB7665), ALXN1830, ABY-039 또는 에프가르티기모드이다. 일부 실시형태에서, 항체는 니포칼리맵이다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체는 본원에 제공된 바와 같다.

[0140] 일부 실시형태에서, 중증 근무력증으로 치료된 소아 대상체는 중증 근무력증이 있는 소아 대상체의 개선 또는 병태를 평가하는 데 사용될 수 있는 하기 검정, 점수 또는 기준 중 하나 이상의 개선을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증은 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증은 일과성 중증 근무력증이다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증은 청소년 중증 근무력증이다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증은 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS)이다. 일부 실시형태에서, 소아 대상체는 하기 사항 중 하나 이상의 개선을 나타낸다: 중증 근무력증 - 일상 생활 활동(MG-ADL) 점수, 정량적 중증 근무력증(QMG) 점수, 유럽 삶의 질 5차원 청소년(EQ-5D-Y) 도구, 중증 근무력증 삶의 질(MG-QoL15r) 점수, 신경학적 삶의 질(Neuro-QoL) 피로 점수, 소아 삶의 질 목록(PedsQL), EQ-5D-5L 점수, EQ-5D-5Y 점수, 미국 중증 근무력증 재단(MGFA) 척도, 중증도에 대한 환자의 전체적인 인상(PGI-S) 점수, 및 변화에 대한 환자의 전반적 인상(PGI-C) 점수.

[0141] 일부 실시형태에서, 중증 근무력증, 또는 중등도 내지 중증 활동성 중증 근무력증, 또는 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합에 대해 치료를 받는 소아 대상체는 하나 이상의 면역글로불린 아이소타입(isotype) 또는 총 IgG가 감소되었거나 이의 감소를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증의 치료를 받는 대상체는 하나 이상의 면역글로불린 아이소타입 또는 총 IgG가 감소되었거나 이의 감소를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증, 또는 중등도 내지 중증 활동성 중증 근무력증의 치료를 받는 대상체는 하나 이상의 면역글로불린 아이소타입 또는 총 IgG가 감소되었거나 이의 감소를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 청소년 중증 근무력증의 치료를 받는 대상체는 하나 이상의 면역글로불린 아이소타입 또는 총 IgG가 감소되었거나 이의 감소를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 일과성 신생아 근무력증의 치료를 받는 대상체는 하나 이상의 면역글로불린 아이소타입 또는 총 IgG가 감소되었거나 이의 감소를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS)의 치료를 받는 대상체는 하나 이상의 면역글로불린 아이소타입 또는 총 IgG가 감소되었거나 이의 감소를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 감소는 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1 내지 20%, 5 내지 20%, 5 내지 25%, 10 내지 30%, 15 내지 35%, 20 내지 40%, 40 내지 60%, 또는 약 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%이다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 혈청 IgG를 기준선 혈청 IgG의 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 적어도 90% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 환자의 혈청 IgG를 기준선의 적어도 90% 만큼 감소시켰다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 환자의 혈청 IgG를 기준선의 적어도 80% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 환자의 혈청 IgG를 기준선의 적어도 70% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 감소되는 면역글로불린 아이소타입은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 혈청 IgG1을 기준선 혈청 IgG1의 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적

어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 적어도 90% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 환자의 혈청 IgG1을 기준선의 적어도 90% 만큼 감소시켰다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 환자의 혈청 IgG1을 기준선의 적어도 80% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 환자의 혈청 IgG1을 기준선의 적어도 70% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 혈청 IgG2를 기준선 혈청 IgG2의 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 적어도 90% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 환자의 혈청 IgG2를 기준선의 적어도 90% 만큼 감소시켰다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 환자의 혈청 IgG2를 기준선의 적어도 80% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 환자의 혈청 IgG2를 기준선의 적어도 70% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 혈청 IgG3을 기준선 혈청 IgG3의 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 적어도 90% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 환자의 혈청 IgG3을 기준선의 적어도 90% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 환자의 혈청 IgG3을 기준선의 적어도 80% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 환자의 혈청 IgG3를 기준선의 적어도 70% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 혈청 IgG4를 기준선 혈청 IgG4의 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 적어도 90% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 환자의 혈청 IgG4를 기준선의 적어도 90% 만큼 감소시켰다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 환자의 혈청 IgG4를 기준선의 적어도 80% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 환자의 혈청 IgG4를 기준선의 적어도 70% 만큼 감소시킨다.

[0142]

일부 실시형태에서, 중증 근무력증의 치료를 받는 소아 대상체는 자가항체가 감소되었거나 이의 감소를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증의 치료를 받는 대상체는 자가항체가 감소되었거나 이의 감소를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 일과성 신생아 근무력증의 치료를 받는 대상체는 자가항체가 감소되었거나 이의 감소를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 청소년 중증 근무력증의 치료를 받는 대상체는 자가항체가 감소되었거나 이의 감소를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS)의 치료를 받는 대상체는 자가항체가 감소되었거나 이의 감소를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 감소는 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1 내지 20%, 5 내지 20%, 5 내지 25%, 10 내지 30%, 15 내지 35%, 20 내지 40%, 40 내지 60%, 또는 약 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%이다. 일부 실시형태에서, 감소되는 자가항체는 항-아세틸콜린 수용체(AChR), 항-근육 특이적 키나아제(MuSK), 항-저밀도 지질 단백질 수용체 관련 단백질 4(LRP4), 항-아그린(agrln), 항-티틴(titin), 항-Kv1.4, 항-리아노딘 수용체, 항-콜라겐 Q 및 항-코르탁틴(cortactin)으로 이루어지는 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 자가항체는 항-AChR 또는 항-MuSK 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 항-AChR 항체를 기준선 항-AChR 항체의 적어도 95%, 적어도 90%, 적어도 85%, 적어도 80%, 적어도 75%, 적어도 50%, 또는 적어도 25% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 항-AChR 항체를 기준선 항-AChR 항체의 적어도 95% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 항-AChR 항체를 기준선 항-AChR 항체의 적어도 90% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 항-AChR 항체를 기준선 항-AChR 항체의 적어도 85% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 항-AChR 항체를 기준선 항-AChR 항체의 적어도 80% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 항-AChR 항체를 기준선 항-AChR 항체의 적어도 75% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 항-AChR 항체를 기준선 항-AChR 항체의 적어도 50% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 항-AChR 항체를 기준선 항-AChR 항체의 적어도 25% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 항-MuSK 항체를 기준선 항-MuSK 항체의 적어도 95%, 적어도 90%, 적어도 85%, 적어도 80%, 적어도 75%, 적어도 50%, 또는 적어도 25% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 항-MuSK 항체를 기준선 항-MuSK 항체의 적어도 95% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 항-MuSK 항체를 기준선 항-MuSK 항체의 적어도 90% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 항-MuSK 항체를 기준선 항-MuSK 항체의 적어도 85% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 항-MuSK 항체를 기준선 항-MuSK 항체의 적어도 80% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 항-MuSK 항체를 기준선 항-MuSK 항체의 적어도 75% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 항-MuSK 항체를 기준선 항-MuSK 항체의 적어도 50% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 항-MuSK 항체를 기준선 항-MuSK 항체의 적어도 25% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 항-AChR 항체를 기준선 항-AChR 항체의 적어도 95%, 적어도 90%, 적어도 85%, 적어도 80%, 적어도 75%, 적어도 50%, 또는 적어도 25% 만큼; 및 항-

MuSK 항체를 기준선 항-MuSK 항체의 적어도 95%, 적어도 90%, 적어도 85%, 적어도 80%, 적어도 75%, 적어도 50%, 또는 적어도 25% 만큼 감소시킨다.

- [0143] 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 혈청 알부민을 혈청 알부민의 기준선의 최대 18%, 최대 16%, 최대 14%, 최대 12%, 최대 10%, 최대 8%, 최대 6%, 최대 4%, 또는 최대 2% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 혈청 알부민을 혈청 알부민의 기준선의 최대 18% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 혈청 알부민을 혈청 알부민의 기준선의 최대 16% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 혈청 알부민을 혈청 알부민의 기준선의 최대 14% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 혈청 알부민을 혈청 알부민의 기준선의 최대 12% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 혈청 알부민을 혈청 알부민의 기준선의 최대 10% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 혈청 알부민을 혈청 알부민의 기준선의 최대 8% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 혈청 알부민을 혈청 알부민의 기준선의 최대 6% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 혈청 알부민을 혈청 알부민의 기준선의 최대 4% 만큼 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체의 투여는 혈청 알부민을 혈청 알부민의 기준선의 최대 2% 만큼 감소시킨다.
- [0144] 일부 실시형태에서, 소아 대상체는 또한 M281에 더하여 추가 치료제로 치료된다. 일부 실시형태에서, 추가 치료제는 아세틸콜린에스테라아제 억제제, 피리도스티그민(pyridostigmine), 피리도스티그민 브로마이드(Mestinon), 네오스티그민(neostigmine), 프레드니손(prednisone), 아자티오프린(azathioprine)(Imuran), 마이코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil)(CellCept), 타크로리무스(tacrolimus)(Prograf), 메토트렉세이트(methotrexate), 시클로스포린(cyclosporine)(Sandimmune, Neoral) 및 시클로포스파미드(cyclophosphamide)(Cytoxan, Neosar), 리투시맙(rituximab)(Rituxan), 에쿨리주맙(eculizumab)(Soliris), IVIg, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시형태에서, 추가 치료제는 M281과 동시에 또는 순차적으로(전에 또는 후에) 투여된다.
- [0145] 일부 실시형태에서, 방법은 항-FcRn 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 소아 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체는 니포칼리맙, RVT-1401(HL161), 로자놀릭시주맙(UCB7665), ALXN1830, ABY-039 또는 에프가르티기모드이다. 일부 실시형태에서, 항체는 니포칼리맙이다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체는 본원에 제공된 바와 같다. 일부 실시형태에서, 소아 대상체는 종종 근무력증을 앓고 있거나 앓고 있는 것으로 의심된다. 바람직한 실시형태에서, 항-FcRn 항체는 니포칼리맙이다.
- [0146] 일부 실시형태에서, 종종 근무력증을 갖는 소아 대상체에게 항-FcRn 항체를 투여하면 안구 근무력증, 안검하수, 씹기 어려움, 연하곤란, 조음장애, 발성부전, 호흡곤란, 입을 다물고 있지 못함, 슬프거나 졸린 모습, 머리를 똑바로 세우기 어려움, 복시, 조음장애, 삼키기 어려움, 얼굴 표정의 변화, 숨참, 팔의 쇠약, 손의 쇠약, 손가락의 쇠약, 다리의 쇠약, 목의 쇠약이 치료되거나 개선된다.
- [0147] 일부 실시형태에서, 종종 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 종종 근무력증, 선천성 종종 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합의 치료는 MG 진행에 대한 임상 마커의 개선을 포함한다. 이러한 마커에는 MG 일상생활 활동 프로파일(MG-ADL: MG activity of daily living profile)과 질환 중증도에 대한 정량적 종종 근무력증(QMG: quantitative Myasthenia Gravis) 점수가 포함된다. 특정 실시형태에서, MG-ADL은 MG의 개선을 측정하기 위한 1차 목적이다.
- [0148] MG-ADL은 MG 소아 대상체에서 관련 증상과 일상생활 활동(ADL)의 기능적 수행에 초점을 맞춘 8점 설문지이다. MG-ADL의 8개 항목은 MG의 영향과 관련된 안구(2개 항목), 연수(bulbar)(3개 항목), 호흡기(1개 항목), 및 대근육 운동 또는 사지(2개 항목) 손상에 대한 2차적인 장애를 평가하기 위해 원래 13개 항목 QMG의 증상 기반 구성 요소에서 파생된 것이다. 이러한 기능 상태 측정 수단에서, 각각의 반응은 0(정상)에서 3(가장 종종)까지 등급화되어 있다. 총 MG-ADL 점수 범위는 0점 내지 24점이다. 환자의 MG-ADL에서 임상적으로 유의미한 개선은 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 24주 후 점수가 2점 이상 감소한 것일 수 있다.
- [0149] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 소아 환자는 시간 경과에 따라 또는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후 종종 근무력증 일상생활 활동(MG-ADL) 점수의 기준선으로부터의 변화를 경험한다. 일부 실시형태에서, MG-ADL 점수의 기준선으로부터의 변화는 MG-ADL 척도에서 2점 이상이다.
- [0150] 현재 QMG 채점 시스템은 안구(2개 항목), 안면(1개 항목), 연수(2개 항목), 대근육 운동(6개 항목), 축(1개 항

목) 및 호흡기(1개 항목)의 13개 항목으로 이루어져 있으며, 각각은 0에서 3까지 등급화되어 있다(여기서, 3이 가장 중증임). 총 QMG 점수 범위는 0점 내지 39점이다. QMG 채점 시스템은 MG에 대한 요법의 객관적 평가로 간주되며, 보조 근육 그룹의 정량적 검사를 기반으로 한다. 점수가 높을수록 쇠약이 더 심하다는 것을 나타낸다. QMG는 숙련된 자격이 있는 의료 전문가(예를 들어, 의사, 의사 보조원, 임상 간호사, 간호사)에 의해 바람직하게 관리된다. QMG는 연구 기간 전반에 걸쳐 소정의 소아 대상체에 대해 동일한 의료 전문가에 의해 바람직하게 관리되도록 하며, 가능한 경우, 연구 기간 전반에 걸쳐 대략 동일한 시점에 바람직하게 수행되도록 한다.

[0151] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 소아 환자는 치료 22주, 23주 및 24주 후 QMG 점수의 기준선으로부터의 변화를 경험한다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 소아 환자는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따라 QMG 점수의 기준선으로부터의 변화를 경험한다. 일부 실시형태에서, 기준선으로부터의 변화는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따른 환자의 QMG 점수의 적어도 2점, 3점, 4점, 5점, 6점, 7점 또는 8점 이상 감소이다. 일부 실시형태에서, 기준선으로부터의 변화는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따른 환자의 QMG 점수의 적어도 2점 감소이다. 일부 실시형태에서, 기준선으로부터의 변화는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따른 환자의 QMG 점수의 적어도 3점 감소이다. 일부 실시형태에서, 기준선으로부터의 변화는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따른 환자의 QMG 점수의 적어도 4점 감소이다. 일부 실시형태에서, 기준선으로부터의 변화는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따른 환자의 QMG 점수의 적어도 5점 감소이다. 일부 실시형태에서, 기준선으로부터의 변화는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따른 환자의 QMG 점수의 적어도 6점 감소이다. 일부 실시형태에서, 기준선으로부터의 변화는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따른 환자의 QMG 점수의 적어도 7점 감소이다. 일부 실시형태에서, 기준선으로부터의 변화는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따른 환자의 QMG 점수의 8점 이상 감소이다.

[0152] 15개 항목 중증 근무력증 삶의 질 척도(MG-QoL15)는 MG 환자에게 특이적인 건강 관련 삶의 질 평가 수단이다. MG-QoL15는 손상 및 장애에 대한 대상체의 인식과 질환 발현이 허용되는 정도에 대한 정보를 제공하고, 관리 및 해석이 용이하도록 바람직하게 설계된다. MG-QoL15는 대상체에 의해 작성된다. 총 점수 범위는 0점 내지 60점이고, 점수가 높을수록 MG 관련 기능장애의 정도와 이와 관련한 불만이 크다는 것을 나타낸다. MG-QoL15는 MG를 앓고 있으면서 생활하는 것과 관련된 대상체의 제한사항을 평가하는 데 바람직하게 사용된다. 15개 항목은 각각 "지난 몇 주 동안"의 기억 기간을 기준으로 3점 척도로 대상체에 의해 평가되며, 최대 점수는 30점이다. 점수가 높을수록 제한사항이 더 많음을 나타낸다.

[0153] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 소아 환자는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후 MG-QoL15 점수의 기준선으로부터의 변화를 경험한다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 소아 환자는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따라 MG-QoL15 점수의 기준선으로부터의 변화를 경험한다. 일부 실시형태에서, 변화는 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1 내지 20%, 5 내지 20%, 5 내지 25%, 10 내지 30%, 15 내지 35%, 20 내지 40%, 40 내지 60%, 또는 약 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%이다.

[0154] 미국 중증 근무력증 재단 임상 분류(MGFA)는 대상체의 MG 중증도를 평가하는 데 사용될 수 있다. 시스템은 클래스 I(안구 근육 쇠약만)에서 클래스 V(대상체에 관을 삼입함) 범위의 질환 중증도의 5개 클래스를 포함한다. 클래스 II에서 클래스 IV는 각각 주로 영향을 받는 근육 그룹에 따라 2개의 서브클래스로 추가로 나뉜다. MGFA는 숙련된 자격이 있는 의료 전문가(예를 들어, 의사, 의사 보조원, 임상 간호사, 간호사)에 의해 바람직하게 관리되도록 하며, 가능한 경우, 연구 기간 전반에 걸쳐 소정의 대상체에 대해 동일한 사람에 의해 평가되도록 한다.

- [0155] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 소아 환자는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후 MGFA 분류에서 이동을 경험한다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 환자는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따라 MGFA 분류에서 이동을 경험한다. 일부 실시형태에서, 이동은 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1 내지 20%, 5 내지 20%, 5 내지 25%, 10 내지 30%, 15 내지 35%, 20 내지 40%, 40 내지 60%, 또는 약 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 또는 80%이다.
- [0156] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 소아 환자는 신경학적 장애에서의 삶의 질(Neuro-QoL-Fatigue)에 대한 변화를 경험한다. Neuro-QoL-Fatigue는 대상이 모든 항목에 대해 작성하는 신뢰할 수 있고 효과적인 짧은 19개 항목 피로 설문조사이다. 점수가 높을수록, MG가 더 심한 피로와 활동에 미치는 영향이 더 크다는 것을 나타낸다. 환자의 Neuro-QoL-Fatigue 점수에서 임상적으로 유의미한 개선은 치료 후, 또는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따른 점수 감소에 반영된다.
- [0157] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 소아 환자는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후 Neuro-QoL-Fatigue 척도의 기준선으로부터의 변화를 경험한다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 환자는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따라 Neuro-QoL-Fatigue 척도의 기준선으로부터의 변화를 경험한다. 일부 실시형태에서, Neuro-QoL-Fatigue의 기준선으로부터의 변화는 개선을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 변화는 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1 내지 20%, 5 내지 20%, 5 내지 25%, 10 내지 30%, 15 내지 35%, 20 내지 40%, 40 내지 60%, 또는 약 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%이다.
- [0158] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 소아 환자는 EuroQol 5차원 5개 수준 삶의 질 설문지(5Q-5D-5L)에서 변화를 경험한다. EQ-5D-5L은 임상적 및 경제적 평가를 위한 간단하고 일반적인 건강 측정 지표를 제공하기 위해 EuroQol Group에서 개발한 표준화된 건강 상태 측정 지표다. 건강 관련 삶의 질의 측정 지표인 EQ-5D-5L은, 이동성, 자기 관리, 일상 활동, 통증/불편, 불안/우울의 5개 차원의 관점에서 건강을 정의한다. 각각의 차원에는 3가지 중증도 수준이 있다: (1) "문제 없음", (2) "약간의 문제", (3) "중대한 문제". 전반적인 건강 상태는 5자리 숫자로 정의된다. 5차원 분류에 의해 정의된 건강 상태는 건강 상태를 정량화하는 상응하는 지표 점수로 변환될 수 있으며, 여기서 -0.594는 "중대한 문제"를 나타내고, 1은 "문제 없음"을 나타낸다.
- [0159] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 소아 환자는 EQ-5D-5L 척도의 기준선으로부터의 변화를 경험한다. 일부 실시형태에서, EQ-5D-5L 척도의 기준선으로부터의 변화는 개선을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 소아 환자는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따라 EQ-5D-5L 척도의 기준선으로부터의 변화를 경험한다. 일부 실시형태에서, 변화는 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1 내지 20%, 5 내지 20%, 5 내지 25%, 10 내지 30%, 15 내지 35%, 20 내지 40%, 40 내지 60%, 또는 약 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%이다.
- [0160] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 소아 환자는 EQ-5D-5Y 척도의 기준선으로부터의 변화를 경험한다. EQ-5D-Y는 건강 상태의 척도로 사용하기 위한 표준화된 아동 친화적 수단이며, 주로 아동과 청소년이 스스로 작성하도록 또는 아동의 보호자가 작성하는 대리 버전을 통해 설계되어 있다. EQ-5D-Y 설명 시스템은 하기 5개 차원을 포함한다: 이동성; 스스로를 돌보기(세탁 및 옷입기); 평소 활동; 통증 또는 불편함; 걱정되거나 불행하다는 느낌. 5개 차원 각각은 인지된 문제의 3개의 수준으로 세분된다(수준 1은 문제를 나타내지 않음, 수준 2는 약간의 문제를 나타냄, 수준 3은 많은 문제를 나타냄)(EuroQol 2021; EuroQol 2019). 참가자는 "요즘"의 그 또는 그녀의 건강에 가장 잘 매칭되는 응답을 고려하여 5개의 차원 각각에 대한 답변을 선택한다. 설명 시스템은 건강 상태로 표현될 수 있다. 설문지 작성에 소요되는 시간은 연령, 건강 상태, 및 환경에 따라 다르지만, 대략 1분 정도 소요될 것으로 예상된다.
- [0161] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 소아 환자는 EQ-5D-5Y 척도의 기준선으로부터의 변화를 경험한다. 일부 실시형태에서, EQ-5D-5Y 척도의 기준선으로부터의 변화는 개선을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 소아 환자는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 마지막 용량 투여 후

시간 경과에 따라 EQ-5D-5Y 척도의 기준선으로부터의 변화를 경험한다. 일부 실시형태에서, 변화는 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1 내지 20%, 5 내지 20%, 5 내지 25%, 10 내지 30%, 15 내지 35%, 20 내지 40%, 40 내지 60%, 또는 약 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%이다.

[0162] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 소아 환자는 환자의 전반적 인상 변화 척도(PGI-C: Patient Global Impression of Change scale)에서 변화를 경험한다. PGI-C는 7점 리커트(Likert) 척도로 치료에 대한 반응을 환자가 평가하는 평가이다.

[0163] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 소아 환자는 PGI-C 척도의 기준선으로부터의 변화를 경험한다. 일부 실시형태에서, PGI-C 척도의 기준선으로부터의 변화는 개선을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 소아 환자는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따라 PGI-C 척도의 기준선으로부터의 변화를 경험한다. 일부 실시형태에서, 변화는 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1 내지 20%, 5 내지 20%, 5 내지 25%, 10 내지 30%, 15 내지 35%, 20 내지 40%, 40 내지 60%, 또는 약 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%이다.

[0164] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 소아 환자는 환자의 전반적 인상 중증도 척도(PGI-S)의 변화를 경험한다. 환자의 전반적 인상 중증도(PGI-S)는 특정 병태의 중증도를 평가하는 데 사용될 수 있는 전반적인 지표(단일 상태 척도)이다. 이는 임상가가 직관적으로 이해할 수 있는 간단하고, 직접적이며, 사용하기 쉬운 척도이다. PGI-S는 환자가 현재 요로 병태를 1(정상)에서 4(중증)까지의 척도로 평가하도록 요청하는 단일 질문이다.

[0165] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 소아 환자는 PGI-S 척도의 기준선으로부터의 변화를 경험한다. 일부 실시형태에서, PGI-S 척도의 기준선으로부터의 변화는 개선을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 소아 환자는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따라 PGI-S 척도의 기준선으로부터의 변화를 경험한다. 일부 실시형태에서, 변화는 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1 내지 20%, 5 내지 20%, 5 내지 25%, 10 내지 30%, 15 내지 35%, 20 내지 40%, 40 내지 60%, 또는 약 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%이다.

[0166] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 환자는 콜롬비아-자살 심각도 평가 척도(C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale)에서 변화를 경험한다. C-SSRS는 "자살 생각 없음"에서 "특정 계획 및 의도가 있는 능동적 자살 생각" 범위의 척도로 환자의 자살 생각 정도를 평가하는 데 사용된다. (문헌 [Posner 2011])

[0167] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 소아 환자는 C-SSRS 척도의 기준선으로부터의 변화를 경험한다. 일부 실시형태에서, C-SSRS 척도의 기준선으로부터의 변화는 개선을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 소아 환자는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따라 C-SSRS 척도의 기준선으로부터의 변화를 경험한다. 일부 실시형태에서, 변화는 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1 내지 20%, 5 내지 20%, 5 내지 25%, 10 내지 30%, 15 내지 35%, 20 내지 40%, 40 내지 60%, 또는 약 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%이다.

[0168] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 소아 환자는 소아 삶의 질 목록 척도(PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory scale)에서 변화를 경험한다. PedsQL 측정 모델은 건강한 아동과 청소년 및 급성 및 만성 질환이 있는 사람들의 건강 관련 삶의 질(HRQL: health-related quality of life)을 측정하기 위한 모듈식 접근 방식이다. PedsQL 측정 모델은 일반 핵심 척도와 질환 특이적 모듈을 하나의 측정 시스템으로 완벽하게 통합한다. 23개 항목 PedsQL 일반 핵심 척도는 세계보건기구(World Health Organization)에서 기술한 건강의 핵심 차원뿐 아니라, 역할(학교) 기능을 측정하기 위해 설계되었다. PedsQL은 5세 내지 7세, 8세 내지 12세, 및 13세 내지 18세의 아동과 청소년이 사용할 수 있는 버전으로 아동과 청소년에 의해 작성될 수 있다. 부모가 평가하는 버전은 2세 내지 4세, 5세 내지 7세, 8세 내지 12세, 및 13세 내지 18세의 아동에서

사용 가능하다. PedsQL 목록은 작성하는 데 약 5분 정도 소요되며, 숙련된 관리자가 안내한 후, 부모, 및 8세 내지 18세의 아동과 청소년이 스스로 관리할 수 있다. 더 어린 아동의 경우와 특별한 환경에 있는 경우의 대안으로서, 지침과 모든 항목을 아동 또는 청소년에게 문자 그대로 읽어주는 경우 임상가의 목록을 관리할 수 있다. PedsQL 일반 핵심 척도의 항목은 역으로 점수가 매겨지고, 0 내지 100의 척도로 변환된다. 점수가 높을수록 건강 관련 삶의 질이 우수함을 나타낸다: 0("전혀 없음") = 100; 1("거의 전혀 없음") = 75; 2("가끔") = 50; 3("자주") = 25; 및 4("거의 항상") = 0. 사용된 버전: 13세 내지 18세 아동을 위한 십대 보고서 급성 버전; 8세 내지 12세 아동을 위한 부모 보고서 급성 버전; 5세 내지 7세 어린 아동을 위한 부모 보고서 급성 버전 및 2세 내지 4세 유아를 위한 부모 보고서 급성 버전.

[0169] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 소아 환자는 PedsQL 척도의 기준선으로부터의 변화를 경험한다. 일부 실시형태에서, PedsQL 척도의 기준선으로부터의 변화는 개선을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료를 받는 소아 환자는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따라 PedsQL 척도의 기준선으로부터의 변화를 경험한다. 일부 실시형태에서, 변화는 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1 내지 20%, 5 내지 20%, 5 내지 25%, 10 내지 30%, 15 내지 35%, 20 내지 40%, 40 내지 60%, 또는 약 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%이다.

[0170] 본원에 제공된 바와 같이, 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증을 앓고 있는 소아 환자에게 투여하기 위한 항-FcRn 항체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 항-FcRn 항체는 약 1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 또는 2주마다 약 5 mg/kg 내지 약 60 mg/kg의 치료적 유효량으로 환자에게 투여되는, 약제학적 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증은 전신 중증 근무력증이다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증은 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증은 일과성 중증 근무력증이다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증은 청소년 중증 근무력증이다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증은 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS)이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 gMG에 대한 안정적인 요법에 대해 최적이하의 반응을 나타내는 대상이다. 일부 실시형태에서, gMG에 대한 안정적인 요법은 아세틸콜린에스테라아제 억제제, 글루코코르티코스테로이드 및 면역억제제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역억제제는 아자티오프린, 마이코페놀레이트 모페틸/마이코페놀산, 메토트렉세이트, 시클로스포린, 타크로리무스 및 시클로포스파미드에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 방법은 항-FcRn 항체를 투여하는 단계를 포함하는 약제학적 조성물을 소아 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체는 니포칼리맵, RVT-1401(HL161), 로자놀릭시주맵(UCB7665), ALXN1830, ABY-039 또는 에프가르티기모드이다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체는 니포칼리맵이다.

[0171] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 항-FcRn 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 항-FcRn 항체를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 항-FcRn 항체는 바람직하게는 니포칼리맵이다. 일부 실시형태에서, 치료적 유효량은 약 1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 또는 약 30 mg/kg 내지 약 60 mg/kg의 항-FcRn 항체이다. 일부 실시형태에서, 치료적 유효량은 약 1 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 55 mg/kg, 또는 약 60 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 치료적 유효량은 30 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 치료적 유효량은 15 mg/kg이다.

[0172] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 매주, 2주마다 또는 매달 투여된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 초기 로딩 용량 및 유지 용량으로 대상체에게 투여되고, 항-FcRn 항체를 약 1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 또는 약 30 mg/kg 내지 약 60 mg/kg의 용량으로 포함하는 초기 로딩 용량; 및 대상체에게 투여되는 항-FcRn 항체를 약 5 mg/kg 내지 약 45 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 45 mg/kg, 또는 약 30 mg/kg 내지 약 45 mg/kg의 용량으로 포함하는 유지 용량을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 초기 로딩 용량 및 유지 용량으로 대상체에게 투여되고, 항-FcRn 항체를 30 mg/kg의 용량으로 포함하는 초기 로딩 용량; 및 대상체에게 투여되는 항-FcRn 항체를 15 mg/kg의 용량으로 포함하는 유지 용량을 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 항-FcRn 항체는 바람직하게는 니포칼리맵이다.

[0173] 일부 실시형태에서, 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증

후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합을 치료하기 위해 소아 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, 환자는 MG-ADL 점수, QMG 점수, MG-QoL15r 점수, Neuro-QoL-Fatigue 점수, EQ-5D-5L 점수, EQ-5D-5Y 점수, MGFA 척도, PGI-C 점수, PGI-S 점수, 및 PedsQL 점수에서 개선을 나타낸다.

[0174] 일부 실시형태에서, 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 중 후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합을 치료하기 위해 소아 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, 안구 근무력증, 안검하수, 씹기 어려움, 연하곤란, 조음장애, 발성부전, 호흡곤란, 입을 다물고 있지 못함, 슬프거나 졸린 모습, 머리를 똑바로 세우기 어려움, 복시, 조음장애, 삼키기 어려움, 얼굴 표정의 변화, 숨참, 팔의 쇠약, 손의 쇠약, 손가락의 쇠약, 다리의 쇠약, 목의 쇠약이 치료되거나 개선된다.

[0175] 일부 실시형태에서, 소아 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, 환자는 하나 이상의 면역글로불린 아이소타입 또는 총 IgG의 감소를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 아이소타입은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM 또는 IgE이다. 일부 실시형태에서, 감소는 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1 내지 20%, 5 내지 20%, 5 내지 25%, 10 내지 30%, 15 내지 35%, 20 내지 40%, 40 내지 60%, 또는 약 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 또는 80%이다. 일부 실시형태에서, 감소되는 면역글로불린의 아이소타입은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM 또는 IgE, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0176] 일부 실시형태에서, 소아 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, 환자에서 자가항체가 감소된다. 일부 실시형태에서, 자가항체는 항-아세틸콜린 수용체(AChR), 항-근육 특이적 키나아제(MuSK), 항-저밀도 지질단백질 수용체 관련 단백질 4(LRP4), 항-아그린, 항-티틴, 항-Kv1.4, 항-리아노딘 수용체, 항-콜라겐 Q 및 항-코르탁틴으로 이루어지는 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 감소는 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1 내지 20%, 5 내지 20%, 5 내지 25%, 10 내지 30%, 15 내지 35%, 20 내지 40%, 40 내지 60%, 또는 약 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%이다.

[0177] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 또한 니포칼리맙 외에 추가 치료제와 함께 투여된다. 일부 실시형태에서, 추가 치료제는 아세틸콜린에스테라아제 억제제, 피리도스티그민, 피리도스티그민 브로마이드(Mestinon), 네오스티그민, 프레드니손, 아자티오프린(Imuran), 마이코페놀레이트 모페틸(CellCept), 타크로리무스(Prograf), 메토트렉세이트, 시클로스포린(Sandimmune, Neoral) 및 시클로포스파미드(Cytoxan, Neosar), 리툽시맙(Rituxan), 에블리주맙(Soliris), IVIg, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시형태에서, 추가 치료제는 니포칼리맙과 동시에 또는 순차적으로(전에 또는 후에) 투여된다.

[0178] 일부 실시형태에서, 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 중 후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합을 치료하기 위해 소아 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면 소아 환자가 MG-ADL 점수의 기준선으로부터의 변화를 나타내게 된다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증을 치료하기 위해 소아 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, MG-ADL 척도에서 2점 이상인 MG-ADL 점수의 기준선으로부터의 변화가 유도된다. 일부 실시형태에서, 소아 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, 첫 번째 용량의 약제학적 조성물을 소아 환자에게 투여하고 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 시간 경과에 따라 ACR 점수로 측정 시 환자에서 개선이 유도된다.

[0179] 일부 실시형태에서, 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 중 후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합을 치료하기 위해 소아 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, 환자는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따라 QMG 점수의 기준선으로부터의 변화를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 기준선으로부터의 변화는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 약제학적 조성물의 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따른 환자의 QMG 점수의 적어도 2점, 3점, 4점, 5점, 6점, 7점 또는 8점 이상 감소이다. 일부 실시형태에서, 기준선으로부터의 변화는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 약제학적 조성물의 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따른 환자의 QMG 점수의 적어도 2점 감소이다. 일부 실시형태에서, 기준선으로부터의 변화는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 약제학적 조성물의 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따른 환자의 QMG 점수의 적어도 3점 감

소이다. 일부 실시형태에서, 기준선으로부터의 변화는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 약제학적 조성물의 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따른 환자의 QMG 점수의 적어도 4점 감소이다. 일부 실시형태에서, 기준선으로부터의 변화는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 약제학적 조성물의 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따른 환자의 QMG 점수의 적어도 5점 감소이다. 일부 실시형태에서, 기준선으로부터의 변화는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 약제학적 조성물의 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따른 환자의 QMG 점수의 적어도 6점 감소이다. 일부 실시형태에서, 기준선으로부터의 변화는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 약제학적 조성물의 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따른 환자의 QMG 점수의 적어도 7점 감소이다. 일부 실시형태에서, 기준선으로부터의 변화는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 약제학적 조성물의 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따른 환자의 QMG 점수의 8점 이상 감소이다.

[0180] 일부 실시형태에서, 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합을 치료하기 위해 소아 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, 환자는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따라 MG-QoL15 점수의 기준선으로부터의 변화를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합을 치료하기 위해 소아 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, 환자는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따라 MG-QoL15 점수의 기준선으로부터의 변화를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 변화는 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1 내지 20%, 5 내지 20%, 5 내지 25%, 10 내지 30%, 15 내지 35%, 20 내지 40%, 40 내지 60%, 또는 약 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%이다.

[0181] 일부 실시형태에서, 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합을 치료하기 위해 소아 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, 환자는 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따라 MGFA 분류의 이동을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증을 치료하기 위해 소아 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, 환자는 약제학적 조성물의 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따라 MGFA 분류에서 이동을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 이동은 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1 내지 20%, 5 내지 20%, 5 내지 25%, 10 내지 30%, 15 내지 35%, 20 내지 40%, 40 내지 60%, 또는 약 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 또는 80%이다.

[0182] 일부 실시형태에서, 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합을 치료하기 위해 소아 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후 Neuro-QoL-Fatigue 척도의 기준선으로부터의 변화가 유도된다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증을 치료하기 위해 소아 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따라 Neuro-QoL-Fatigue 척도의 기준선으로부터의 변화가 유도된다. 일부 실시형태에서, Neuro-QoL-Fatigue의 기준선으로부터의 변화는 개선을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 변화는 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1 내지 20%, 5 내지 20%, 5 내지 25%, 10 내지 30%, 15 내지 35%, 20 내지 40%, 40 내지 60%, 또는 약 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%이다.

[0183] 일부 실시형태에서, 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합을 치료하기 위해 소아 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면 EQ-5D-5L 척도의 기준선으로부터의 변화가 유도된다. 일부 실시형태에서, EQ-5D-5L 척도의 기준선으로부터의 변화는 개선을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증을 치료하기 위해 소아 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따라 EQ-5D-5L 척도의 기준선으로부터의 변화가 유도된다. 일부 실시형태에서, 변화는 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1 내지 20%, 5 내

지 20%, 5 내지 25%, 10 내지 30%, 15 내지 35%, 20 내지 40%, 40 내지 60%, 또는 약 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95이다.

[0184] 일부 실시형태에서, 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합을 치료하기 위해 소아 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면 EQ-5D-5Y 척도의 기준선으로부터의 변화가 유도된다. 일부 실시형태에서, EQ-5D-5Y 척도의 기준선으로부터의 변화는 개선을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증을 치료하기 위해 소아 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따라 EQ-5D-5Y 척도의 기준선으로부터의 변화가 유도된다. 일부 실시형태에서, 변화는 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1 내지 20%, 5 내지 20%, 5 내지 25%, 10 내지 30%, 15 내지 35%, 20 내지 40%, 40 내지 60%, 또는 약 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95이다.

[0185] 일부 실시형태에서, 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합을 치료하기 위해 소아 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면 PGI-C 척도의 기준선으로부터의 변화가 유도된다. 일부 실시형태에서, PGI-C 척도의 기준선으로부터의 변화는 개선을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증을 치료하기 위해 소아 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따라 PGI-C 척도의 기준선으로부터의 변화가 유도된다. 일부 실시형태에서, 변화는 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1 내지 20%, 5 내지 20%, 5 내지 25%, 10 내지 30%, 15 내지 35%, 20 내지 40%, 40 내지 60%, 또는 약 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95이다.

[0186] 일부 실시형태에서, 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합을 치료하기 위해 소아 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면 PGI-S 척도의 기준선으로부터의 변화가 유도된다. 일부 실시형태에서, PGI-S 척도의 기준선으로부터의 변화는 개선을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합을 치료하기 위해 소아 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따라 PGI-S 척도의 기준선으로부터의 변화가 유도된다. 일부 실시형태에서, 변화는 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1 내지 20%, 5 내지 20%, 5 내지 25%, 10 내지 30%, 15 내지 35%, 20 내지 40%, 40 내지 60%, 또는 약 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95이다.

[0187] 일부 실시형태에서, 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합을 치료하기 위해 소아 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면 C-SSRS 척도의 기준선으로부터의 변화가 유도된다. 일부 실시형태에서, C-SSRS 척도의 기준선으로부터의 변화는 개선을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합을 치료하기 위해 소아 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따라 C-SSRS 척도의 기준선으로부터의 변화가 유도된다. 일부 실시형태에서, 변화는 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1 내지 20%, 5 내지 20%, 5 내지 25%, 10 내지 30%, 15 내지 35%, 20 내지 40%, 40 내지 60%, 또는 약 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95이다.

[0188] 일부 실시형태에서, 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합을 치료하기 위해 소아 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면 PedsQL 척도의 기준선으로부터의 변화가 유도된다. 일부 실시형태에서, PedsQL 척도의 기준선으로부터의 변화는 개선을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합을 치료하기 위해 소아 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, 치료 2주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주 및 24주 후, 또는 마지막 용량 투여 후 시간 경과에 따라 PedsQL 척도의 기준선으로부터의 변화가 유도된다. 일부 실시형태에서, 변화는 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 1 내지 20%, 5 내지 20%, 5 내지 25%, 10 내지 30%, 15 내지 35%, 20 내지 40%, 40 내지 60%, 또는 약 또는 적어도 5%, 10%, 15%,

20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%이다.

[0189] 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체로 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합의 치료를 받는 대상체는, 항체로 치료를 받은 후, 총 콜레스테롤, 고밀도 지질단백질(HDL), 계산된 저밀도 지질단백질(LDL) 및 트리글리세리드의 임상적으로 유의하게 증가된 수준을 경험하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체는 M281이다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체로 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합의 치료를 받는 대상체는, 항체로 치료를 받은 후, 총 콜레스테롤의 임상적으로 유의하게 증가된 수준을 경험하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체로 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합의 치료를 받는 대상체는, 항체로 치료를 받은 후, 고밀도 지질단백질(HDL)의 임상적으로 유의하게 증가된 수준을 경험하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체로 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합의 치료를 받는 대상체는, 항체로 치료를 받은 후, 저밀도 지질단백질(LDL)의 임상적으로 유의하게 증가된 수준을 경험하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체로 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합의 치료를 받는 대상체는, 항체로 치료를 받은 후, 트리글리세리드의 임상적으로 유의하게 증가된 수준을 경험하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체로 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합의 치료를 받는 대상체는, M281로 치료를 받은 후, 총 콜레스테롤의 임상적으로 유의하게 증가된 수준을 경험하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체로 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합의 치료를 받는 대상체는, M281로 치료를 받은 후, 고밀도 지질단백질(HDL)의 임상적으로 유의하게 증가된 수준을 경험하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체로 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합의 치료를 받는 대상체는, M281로 치료를 받은 후, 계산된 저밀도 지질단백질(LDL)의 임상적으로 유의하게 증가된 수준을 경험하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체로 중증 근무력증, 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군(CMS), 또는 이들의 임의의 조합의 치료를 받는 대상체는, M281로 치료를 받은 후, 트리글리세리드의 임상적으로 유의하게 증가된 수준을 경험하지 않는다.

[0190] 일부 실시형태에서, 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, 항체를 포함하는 약제학적 조성물의 투여 후, 총 콜레스테롤, 고밀도 지질단백질(HDL), 계산된 저밀도 지질단백질(LDL) 및 트리글리세리드의 수준이 유의하게 증가하지 않는다. 일부 실시형태에서, 유의미한 증가는 임상적으로 유의미한 증가이다. 일부 실시형태에서, 항-FcRn 항체는 M281이다. 일부 실시형태에서, 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, 항체를 포함하는 약제학적 조성물의 투여 후, 총 콜레스테롤의 수준이 유의하게 증가하지 않는다. 일부 실시형태에서, 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, 항체를 포함하는 약제학적 조성물의 투여 후, 고밀도 지질단백질(HDL)의 수준이 유의하게 증가하지 않는다. 일부 실시형태에서, 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, 항체를 포함하는 약제학적 조성물의 투여 후, 계산된 저밀도 지질단백질(LDL)의 수준이 유의하게 증가하지 않는다. 일부 실시형태에서, 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, 항체를 포함하는 약제학적 조성물의 투여 후, 트리글리세리드의 수준이 유의하게 증가하지 않는다. 일부 실시형태에서, 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, M281을 포함하는 약제학적 조성물의 투여 후, 총 콜레스테롤의 수준이 유의하게 증가하지 않는다. 일부 실시형태에서, 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, M281을 포함하는 약제학적 조성물의 투여 후, 고밀도 지질단백질(HDL)의 수준이 유의하게 증가하지 않는다. 일부 실시형태에서, 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, M281을 포함하는 약제학적 조성물의 투여 후, 계산된 저밀도 지질단백질(LDL)의 수준이 유의하게 증가하지 않는다. 일부 실시형태에서, 환자에게 약제학적 조성물을 투여하면, M281을 포함하는 약제학적 조성물의 투여 후, 트리글리세리드의 수준이 유의하게 증가하지 않는다.

[0191] 총 콜레스테롤, 고밀도 지질단백질(HDL), 계산된 저밀도 지질단백질(LDL) 또는 트리글리세리드의 수준(측정치)과 관련하여 사용될 때, 본원에 사용된 "유의하게 증가하지 않는다"라는 구절은, 임의의 증가가 본원에 제공된 항체 또는 조성물의 투여 전(기준선) 수준에 비해 30% 미만임을 의미한다. 총 콜레스테롤, 고밀도 지질단백질(HDL), 계산된 저밀도 지질단백질(LDL) 또는 트리글리세리드의 수준(측정치)과 관련하여 사용될 때, 본원에 사용된 "임상적으로 유의하게 증가됨을 경험하지 않는다"라는 구절은, 임의의 증가가 본원에 제공된 항체 또는 조성물의 투여 전(기준선) 수준에 비해 30% 미만임을 의미한다. 일부 실시형태에서, 증가는 25%, 20%, 15%, 10%, 또는 5% 미만이다. 일부 실시형태에서, 증가는 최대 약 1% 내지 약 30%, 약 5% 내지 약 25%, 약 1% 내지 약 20%, 약 1% 내지 약 15%, 약 1% 내지 약 10%, 약 5% 내지 약 15%, 약 5% 내지 약 20%, 약 10% 내지 약 20%, 약

1%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25% 또는 약 30%이다.

- [0192] 본원에 사용된, 기준선과 관련하여 용어 "변화"는 본원에 제공된 바와 같은 항-FcRn 항체로 치료받기 전에 대상체의 병태, 점수, 증상 등과 비교하여 개선된 대상체를 지칭한다.
- [0193] "기준선"은 본원에 제공된 항체를 포함하여 항-FcRn 항체와 같은 치료제로 치료되기 전의 대상체를 지칭한다.
- [0194] 본원에 제공된 바와 같이, 일부 실시형태에서, 증상 또는 병태의 개선은 치료 개시 후 24주에 발생하는 것으로 지칭된다. 이러한 개선이 치료 개시 후 24주에 측정 가능한지 여부를 결정하는 것이 참조되지만, 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 개선 또는 변화는 2주, 4주, 6주, 8주, 10주, 12주, 14주, 16주, 18주, 20주, 22주, 및 24주 이내에 발생할 것이다. 일부 실시형태에서, 변화 또는 개선은 적어도 2주, 4주, 6주, 8주, 10주, 12주, 14주, 16주, 18주, 20주, 22주, 및 24주 동안 지속될 것이다.
- [0195] 일부 실시형태에서, 중증 근무력증의 치료를 받는 대상체는 이를 필요로 하는 대상체이다.
- [0196] 본원 및 첨부된 청구범위에서 사용된, 단수형 ("a", "an" 및 "the")은 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않으면, 복수의 지시 대상을 포함한다.
- [0197] 본원에 사용된 "약"이라는 용어는, 수치가 근사치이며, 작은 변화가 개시된 실시형태의 실시예에 유의하게 영향을 미치지 않음을 의미한다. 수치 제한이 사용되는 경우, 문맥에 의해 달리 지시되지 않는 한, "약"은, 수치가 $\pm 10\%$ 만큼 달라질 수 있으며, 개시된 실시형태의 범위 내에서 유지될 수 있음을 의미한다.
- [0198] 본원에 사용된 "포함하는"(및 "포함하다" 및 "포함된"과 같은 이의 임의의 형태), "갖는"(및 "갖는다"와 같은 이의 임의의 형태), "포함되는"(및 "포함된다"와 같은 이의 임의의 형태) 또는 "함유하는"(및 "함유한다"와 같은 이의 임의의 형태)이라는 용어는, 포괄적이고 개방적이며, 추가의 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다. "포함하는"이라는 용어를 언급하는 임의의 조성물 또는 방법은 또한 언급된 구성요소 또는 요소로 구성되거나, 구성되거나, 필수적으로 구성되는 그러한 조성물을 기재하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0199] 본원에 사용된 "개체", "대상체" 또는 "환자"라는 용어는 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 마우스, 쥐, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 또는 인간과 같은 영장류와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 동물을 의미한다. 본원에 사용된 "포유동물"이라는 용어는 설치류(즉, 마우스, 쥐, 또는 기니피그), 원숭이, 고양이, 개, 소, 말, 돼지, 또는 인간을 의미한다. 일부 실시형태에서, 포유동물은 인간이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 소아 대상체이다.
- [0200] 본원에 사용된 "이를 필요로 하는(in need thereof)"이라는 구절은 대상체가 특정 방법 또는 치료가 필요한 것으로 식별되었음을 의미한다. 일부 실시형태에서, 식별은 임의의 진단 수단에 의해 이루어질 수 있다. 본원에 기재된 임의의 방법 및 치료에서, 대상체는 이를 필요로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 특정 질병, 장애 또는 병태가 만연한 환경에 있거나 환경으로 여행할 것이다.
- [0201] 본원에 사용된 "X부터 Y까지의 정수"라는 구절은 중점을 포함하는 임의의 정수를 의미한다. 예를 들어, "1부터 5까지의 정수"라는 구절은 1, 2, 3, 4, 또는 5를 의미한다.
- [0202] 하기 실시예는 본원에 기재된 화합물, 조성물 및 방법을 예시하지만 이에 제한되지 않는다. 당업자에게 알려진 다른 적합한 수정 및 적용은 하기 실시형태의 범위 내에 있다.
- [0203] **다른 실시형태**
- [0204] 본 개시내용이 이의 특정 실시형태와 관련하여 기재되어 있지만, 추가의 변형이 가능하고, 본 출원은, 일반적으로 원리를 따르며, 본 개시내용이 속하는 분야에서 알려진 또는 통상의 관행 내에 있고, 전술한 필수적인 특징에 적용될 수 있는 본 개시내용으로부터 벗어난 형태를 포함하여, 임의의 변형, 사용 또는 개조를 포함하는 것으로 의도된다는 것을 이해해야 한다.
- [0205] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 실시형태는 또한, 하기를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다:
- [0206] 1. 소아 중증 근무력증의 치료를 필요로 하는 소아 환자에서 소아 중증 근무력증을 치료하는 방법으로서, 약 30 mg/kg 내지 약 60 mg/kg의 초기 로딩 용량의 항-FcRn 항체를 투여한 후, 약 15 mg/kg 내지 약 30 mg/kg의 유지 용량의 항-FcRn 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 항-FcRn 항체는
- [0207] 서열번호 6의 HCDR1, 서열번호 7의 HCDR2 및 서열번호 8의 HCDR3을 포함하는 중쇄; 및

- [0208] 서열번호 3의 LCDR1, 서열번호 4의 LCDR2 및 서열번호 5의 LCDR3을 포함하는 경쇄를 포함하고;
- [0209] 투여가 환자의 혈청 IgG를 기준선 혈청 IgG의 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80% 또는 적어도 90% 만큼 감소시키고,
- [0210] 소아 중증 근무력증은 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군, 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.
- [0211] 2. 실시형태 1에 있어서, 소아 중증 근무력증은 일과성 신생아 근무력증인, 방법.
- [0212] 3. 실시형태 1에 있어서, 소아 중증 근무력증은 청소년 중증 근무력증인, 방법.
- [0213] 4. 실시형태 1에 있어서, 소아 중증 근무력증은 선천성 중증 근무력증 증후군인, 방법.
- [0214] 5. 실시형태 1에 있어서, 중쇄가 서열번호 2의 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄가 서열번호 1의 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 방법.
- [0215] 6. 실시형태 1에 있어서, 중쇄가 서열번호 10의 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 영역 중쇄를 포함하고, 경쇄가 서열번호 9의 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 영역 경쇄를 포함하는, 방법.
- [0216] 7. 실시형태 1에 있어서, 중쇄가 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄가 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.
- [0217] 8. 실시형태 1에 있어서, 중쇄가 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 가변 영역 중쇄를 포함하고, 경쇄가 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 가변 영역 경쇄를 포함하는, 방법.
- [0218] 9. 실시형태 1 내지 실시형태 8 중 어느 하나에 있어서, 투여가 정맥내 또는 피하로 이루어지는, 방법.
- [0219] 10. 실시형태 1 내지 실시형태 9 중 어느 하나에 있어서, 투여가 약 10 mg/ml 내지 약 60 mg/ml의 항-FcRn 항체, 약 20 mM 내지 약 30 mM 인산나트륨, 약 20 mM 내지 약 30 mM 염화나트륨, 약 80 mg/ml 내지 약 100 mg/ml 트레할로오스, 및 약 0.1%(w/v) 내지 약 0.005%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0220] 11. 실시형태 1 내지 실시형태 10 중 어느 하나에 있어서, 초기 로딩 용량이 약 60 mg/kg 또는 약 30 mg/kg인, 방법.
- [0221] 12. 실시형태 1 내지 실시형태 11 중 어느 하나에 있어서, 유지 용량이 약 15 mg/kg 또는 약 30 mg/kg인, 방법.
- [0222] 13. 실시형태 1 내지 실시형태 12 중 어느 하나에 있어서, 유지 용량이
- [0223] 초기 로딩 용량을 투여하고 1주, 2주, 3주, 4주 후, 또는 매달 투여되고;
- [0224] 이전 유지 용량을 투여하고 1주, 2주, 3주, 4주 후, 또는 매달 투여되는, 방법.
- [0225] 14. 실시형태 1 내지 실시형태 13 중 어느 하나에 있어서,
- [0226] 초기 로딩 용량이 약 30분 내지 약 90분 내에 소아 환자에게 주입되고;
- [0227] 유지 용량이 약 15분 내지 약 60분 내에 소아 환자에게 주입되는, 방법.
- [0228] 15. 실시형태 1 내지 실시형태 14 중 어느 하나에 있어서, 혈청 IgG가 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4, 또는 이들의 임의의 조합이고, 감소가 기준선의 적어도 20%, 또는 기준선의 적어도 30% 만큼인, 방법.
- [0229] 16. 실시형태 1 내지 실시형태 15 중 어느 하나에 있어서, 항-FcRn 항체의 투여가 혈청 알부민을 혈청 알부민의 기준선의 최대 18%, 최대 16%, 최대 14%, 최대 12%, 최대 10%, 최대 8%, 최대 6%, 최대 4% 또는 최대 2% 만큼 감소시키는, 방법.
- [0230] 17. 실시형태 1 내지 실시형태 16 중 어느 하나에 있어서, 투여가 혈청 자가항체를 감소시키며, 여기서
- [0231] 자가항체는 항-아세틸콜린 수용체(AChR), 항-근육 특이적 키나아제(MuSK), 항-저밀도 지질단백질 수용체 관련 단백질 4(LRP4), 항-아그린(agrln), 항-티틴(titin), 항-Kv1.4, 항-리아노딘 수용체, 항-콜라겐 Q 및 항-코르타틴(cortactin)으로 이루어지는 군에서 선택되고;
- [0232] 감소가 기준선 혈청 자가항체의 적어도 95%, 적어도 90%, 적어도 85%, 적어도 80%, 적어도 75%, 적어도 50% 또

는 적어도 25% 만큼인, 방법.

- [0233] 18. 실시형태 17에 있어서, 항-FcRn 항체의 투여는 항-AChR 항체를 기준선 항-AChR 항체의 적어도 95%, 적어도 90%, 적어도 85%, 적어도 80%, 적어도 75%, 적어도 50%, 또는 적어도 25% 만큼 감소시키는, 방법.
- [0234] 19. 실시형태 17 또는 실시형태 18에 있어서, 항-FcRn 항체의 투여는 항-MuSK 항체를 기준선 항-MuSK 항체의 적어도 95%, 적어도 90%, 적어도 85%, 적어도 80%, 적어도 75%, 적어도 50%, 또는 적어도 25% 만큼 감소시키는, 방법.
- [0235] 20. 실시형태 1 내지 실시형태 19 중 어느 하나에 있어서, 환자가 MG-ADL 점수, QMG 점수, Neuro-QoL-Fatigue 점수, EQ-5D-5Y 점수, PGI-C 점수, PGI-S 점수, PedsQL 점수, 또는 이들의 임의의 조합에서 기준선으로부터의 변화를 달성하는, 방법.
- [0236] 21. 실시형태 1 내지 실시형태 20 중 어느 하나에 있어서, 항-FcRn 항체의 소아 환자에서의 투여가 항-FcRn 항체의 투여 전 수준과 비교하여 대상체에서 총 콜레스테롤, HDL, 계산된 LDL 및 트리글리세리드의 수준을 유의하게 증가시키지 않는, 방법.
- [0237] 22. 소아 중증 근무력증을 앓고 있는 소아 환자에게 투여하기 위한 항-FcRn 항체를 포함하는 약제학적 조성물로서,
- [0238] 항-FcRn 항체는 소아 환자에게 정맥내 또는 피하로 약 30 mg/kg 내지 약 60 mg/kg의 초기 로딩 용량으로 투여된 후, 약 15 mg/kg 내지 약 30 mg/kg의 유지 용량의 항-FcRn 항체로 투여되고;
- [0239] 항-FcRn 항체는
- [0240] 서열번호 6의 HCDR1, 서열번호 7의 HCDR2 및 서열번호 8의 HCDR3을 포함하는 중쇄; 및
- [0241] 서열번호 3의 LCDR1, 서열번호 4의 LCDR2 및 서열번호 5의 LCDR3을 포함하는 경쇄를 포함하며,
- [0242] 소아 중증 근무력증은 일과성 신생아 근무력증, 청소년 중증 근무력증, 선천성 중증 근무력증 증후군, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.
- [0243] 23. 실시형태 22에 있어서, 초기 로딩 용량이 약 60 mg/kg 또는 약 30 mg/kg이고, 유지 용량이 약 15 mg/kg 또는 약 30 mg/kg인, 약제학적 조성물.
- [0244] 24. 실시형태 22에 있어서, 소아 중증 근무력증은 일과성 신생아 근무력증인, 약제학적 조성물.
- [0245] 25. 실시형태 22에 있어서, 소아 중증 근무력증은 청소년 중증 근무력증인, 약제학적 조성물.
- [0246] 26. 실시형태 22에 있어서, 소아 중증 근무력증은 선천성 중증 근무력증 증후군인, 약제학적 조성물.
- [0247] 하기 실시예는 본원에 기재된 방법 및 조성물을 예시하지만 이에 제한되지 않는다. 당업자에게 알려진 다른 적합한 수정 및 적용은 하기 실시형태의 범위 내에 있다.
- [0248] **실시예**
- [0249] **실시예 1. 연구 설계.** 지속적이고 안정적인 표준 치료 요법에 대한 임상 반응이 불충분한 gMG를 가진 소아 피험자(2세 내지 18세 미만)에서 약동학(PK: pharmacokinetics), 약력학(PD: pharmacodynamics), 안전성, 내약성, 연구 약물의 효능 및 정맥내 니포칼리맷의 활성을 평가하기 위한 2/3상 공개 라벨, 다기관 연구.
- [0250] 최대 28일의 스크리닝 기간은 스크리닝 평가를 수행하고 연구 적격성을 결정하는 데 충분한 시간이었다.
- [0251] 총 12명의 대상체를 2개 연령의 코호트에 각각 6명씩 지정하였다: 코호트 1) >=12세 내지 <18세; 및 코호트 2) >=2세 내지 <12세.
- [0252] 활성 치료 단계는 코호트 1과 코호트 2를 포함하며, 이는 맹검되지 않고 연구 특정 포함 및 배제 기준을 충족하는 모든 남성 및 여성의 소아 대상체에게 개방될 수 있다. 연구 모집단은 전신 근력 약화가 있는 gMG로 진단받았었고, 지속적이고 안정적인 표준 치료 요법에 대한 임상 반응이 불충분하며, 스크리닝 시 미국 중증 근무력증 재단(MGFA) 임상 분류 클래스 II a/b, III a/b, 또는 IV a/b로 정의된 마와 같은 gMG에 대한 임상 기준을 충족하는 소년과 소녀로 구성된다. 또한, 참가자는 gMG 관련 병원성 자가항체(항-AChR 및/또는 항-MuSK)에 대한 양성 혈청학적 검사를 받게 될 것이다.
- [0253] 소아 환자는 하기 사항에 대해서 연구로부터 제외된다: 1) 연구자의 의견으로는 참가자의 연구에 대한 완전한

참여를 방해할 수 있거나 참가자의 안전이나 연구 결과의 타당성을 위태롭게 할 수 있는, 중증 및/또는 조절되지 않는 간, 위장관, 신장, 폐, 심혈관, 정신, 신경 또는 근골격 장애 또는 실험실 이상을 포함한 기타 의학적 장애의 이력이 있는 경우. 2) gMG 치료와 관련되지 않은 것으로 확인되거나 의심되는 임상적 면역결핍 증후군이 있거나, 참가자에게 부재가 확인되지 않는 한 선천성 또는 유전성 면역결핍의 가족력이 있는 경우. 3) 스크리닝 당시 MGFA 클래스 I 질환 또는 MG 위기의 존재(MGFA 클래스 V), 스크리닝 1개월 이내에 MG 위기의 이력, 또는 고정된 쇠약(및/또는 '탈진' MG)이 있는 경우. 4) 영양적 필요를 위해 위관에 의존하거나 인공호흡기에 의존하는 경우. 5) 절제되지 않은 흉선종/악성 흉선종에 대해 적극적으로 방사선 치료나 화학요법을 받고 있는 경우. 지난 3년 동안 치료를 받지 않은 안정적인 양성 흉선종(예를 들어, I기 또는 IIa기)이 있는 참가자는 후원자의 의료 모니터와 논의한 후 허용될 수 있다. 6) 스크리닝 전 12개월 이내에 흉선절제술을 받았거나, 연구의 활성 치료 단계 동안 흉선절제술이 계획되어 있는 경우. 7) 임의의 만성 신경퇴행성 질환, 의식 수준 변화, 치매, 비정상적인 정신 상태, 주요 선천성 신경학적 결함, 람베르트-이튼(Lambert-Eaton) 근무력증 증후군, 약물 유발 MG, 또는 유전적 형태의 근무력증 증후군을 포함하지만, 이에 제한되지 않는, 연구 평가의 정확성을 방해할 수 있는 MG 이외의 임의의 신경학적 장애가 현재 있거나 이력이 있는 경우. 8) 현재 악성종양이 있거나 스크리닝 전 3년 이내에 악성종양의 이력이 있는 경우(최초 연구 중재 투여 전 적어도 3개월 동안[최소 12주로서 정의됨] 재발의 증거 없이 적당하게 치료된 국소화된 기저 세포암종 및/또는 편평 세포암종 피부암 또는 최초 연구 중재 투여 전 적어도 3개월 동안 재발의 증거 없이 치료된 자궁경부 상피내 암종은 제외함). 9) 니포칼리맵 또는 그 부형제(IB를 지칭함)에 대한 알려진 알려지지, 과민증, 또는 불내증성을 갖는 경우. 10) 이전에 치료 단백질(예를 들어, 단클론 항체)에 대한 아나필락시스와 같은 심각한 즉시 과민반응을 보인 경우. 11) 스크리닝 후 12주 이내에 심근경색, 불안정성 허혈성 심장질환, 또는 뇌졸중을 경험한 적이 있는 경우. 12) 이전/병용 치료: 인자 또는 효소 대체 요법을 포함하는, IgG Fc-관련 단백질 치료제 또는 Fc-접합 치료제를 현재 복용하고 있는 경우. 연구 개입의 첫 번째 투여 전 6개월 이내에 리톡시맵을 투여받은 적이 있는 경우. 스크리닝 전 3개월 이내에 생백신을 접종받았거나, 연구 중 또는 연구 개입의 마지막 투여 후 적어도 3개월 이내에 생백신을 접종받을 필요가 있는 것으로 알려진 경우. 기준선 전 4주 이내에 혈장분리백출술, 면역흡착 요법 또는 IVIg를 받은 경우. 투여량이 기준선 이전 적어도 4주 동안 안정적이었고 연구 중 안정적으로 유지될 것으로 예상되지 않는 한 경구 또는 비경구 코르티코스테로이드가 필요한 또 다른 의학적 병태가 있는 경우. 흡입용, 관절내용, 국소용 또는 안구용 코르티코스테로이드는 배제되지 않는다. 약물을 적어도 6개월 동안 사용하고, 기준선 이전 적어도 3개월 동안 용량이 안정적이었고 연구 중 약물과 용량이 안정적으로 유지될 것으로 예상되지 않는 한, 면역억제제가 필요한 또 다른 의학적 병태가 있는 경우. 이전에 니포칼리맵을 투여받은 적이 있는 경우. 13) 감염 또는 감염에 대한 소인: 비경구 항감염제 및/또는 입원이 필요한 기회 감염(예를 들어, 폐렴, 담도 감염, 계실염, 클로스트리듐 디피실리 감염, 거대 세포 바이러스, 폐포증, 아스페르길루스증 등)을 포함한 심각한 감염이 있고/있거나 스크리닝 전 8주 이내에 연구자에 의해 심각한/임상적으로 유의미한 것으로 평가되는 경우. 참가자는 8주간의 제외 기간이 지난 후 재스크리닝을 받을 수 있다. 만성 감염(예를 들어, 기관지 확장증, 만성 골수염, 만성 신우신염)이 있거나 항감염제(예를 들어, 항생제, 항바이러스제)를 통한 만성 치료가 필요한 경우. B형 간염 바이러스(HBV) 감염에 대해 양성인 시험. 하기 조건 중 하나를 충족하지 않는 한 C형 간염 바이러스(HCV)에 대한 항체에 대해 혈청양성이다: 항바이러스제 치료 완료 후 적어도 24주 동안 HCV RNA 음성으로 정의되는 성공적인 치료 이력이 있고 스크리닝 시 HCV RNA 검사 결과가 음성이거나, 또는 혈청 양성이지만 스크리닝 전 적어도 24주에 HCV RNA 검사 결과가 음성이고 스크리닝 시 HCV RNA 검사가 음성인 경우. 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 1 또는 HIV2 항체 양성의 이력, 또는 스크리닝에서 HIV에 대해 양성으로 시험됨.

[0254] 연구는 최대 4주의 스크리닝 기간, 24주간의 활성 치료 단계, 및 장기 연장(LTE: long-term extension) 단계로 구성된다.

[0255] 코호트 1에는 연구 약물 치료의 PK, PD, 안전성 및 활성을 평가하기 위해 청소년(12세 내지 <18세)을 등록하였다. 모든 참가자가 코호트 1에 들어가고 12주 후, 중간 분석에서 PK, PD 및 안전성 데이터를 평가하고, 허용 가능한 경우, 코호트 2(12세 내지 <18세의 참가자)에서 연구를 개시하였다. 청소년을 등록한 후, 2세 내지 <12세의 더 어린 대상체를 등록할 수 있다. 모든 대상체는 2주마다 15분 내지 30분에 걸쳐 IV 주입을 통해 연구 약물을 투여받는다. 연구에서 코호트 1의 참가자는 단일 30 mg/kg 로딩 용량 후, 2주마다[q2w] 15 mg/kg을 투여받는다. 코호트 2에 대한 투여는 중간 분석 시 이용 가능한 모든 기존 PK 및 PD 데이터(1상 내지 3상 연구의 성인 데이터와, 본 연구의 코호트 1의 청소년 데이터 포함)에 기반하여 모델링하였다. 2개 연령의 코호트(청소년과 더 어린 아동) 각각에 적어도 6명을 포함하여 적어도 총 12명의 대상체를 연구하였다.

[0256] 연구 기간은 24주이며, 연구 완료 후 장기 연장(LTE)을 시작할 수 있는 옵션이 있다; 연구 완료 후 조기에 중단

하거나 LTE에 들어가지 않은 참가자는 등록 종료 후 8주 후 안전성 평가를 받는다. LTE는 대략 104주(약 2년) 기간으로 예상되었다. 연구의 LTE 단계에 있는 모든 코호트 1 참가자는, 연구자의 재량에 따라, 니포칼리맙 주입 q2w(15 mg/kg) 또는 q4w(30 mg/kg)를 받거나, 배경 병용 약물(background concomitant medication)을 변경할 옵션이 있었다. LTE 단계 동안 코호트 2 참가자의 용량 및 요법 변경에 대한 옵션은 중간 분석 시 이용 가능한 모든 기존 PK 및 PD 데이터(1상 내지 3상 연구의 성인 데이터와, 본 연구의 코호트 1의 청소년 데이터 포함)에 기반하여 모델링하였다. 다른 투여 요법의 사용은 허용되지 않았다. 연구 완료 후 조기에 중단하거나 LTE에 들어가지 않은 참가자는 연구 개입의 마지막 주입 8주 후 안전성 추적을 위해 방문하였다.

[0257] 소아 참가자에서 연구 약물의 PK 및 PD를 평가하기 위해 gMG 혈액 샘플을 본 연구의 선택된 방문에서 수집하였다. 본 연구의 선택된 방문 시 면역원성 평가를 위한 혈청 샘플을 채취하였다. 연구 약물의 작용 메커니즘을 평가하기 위해 바이오마커 샘플을 채취하였으며, 이러한 샘플은 개입에 상이하게 반응하는 집단 하위군을 식별하는 데 도움을 줄 수 있었다.

[0258] 활성 치료 단계의 기간(24주)은 니포칼리맙의 작용 메커니즘과, 빠르면 2주차부터 57일차(성인 2상 연구에서 1차 평가 시점)까지 지속되는 MG-ADL에서의 효능을 입증하는 성인 2상 연구 결과를 기반으로 한 활성 및 안전성의 평가에 충분할 것으로 예상되었다. 니포칼리맙의 효과 유지뿐 아니라 니포칼리맙의 장기 안전성을 LTE 단계에서 추가로 평가하였다.

[0259] 연구의 1차 연구 매개변수/결과: 지속적이고 안정적인 표준 치료 요법에 대한 임상 반응이 불충분한 gMG가 있는 2세 내지 18세 미만의 소아 참가자의 총 혈청 IgG에 대한 니포칼리맙의 효과. 지속적이고 안정적인 표준 치료 요법에 대한 임상 반응이 불충분한 gMG가 있는 2세 내지 18세 미만의 소아 참가자에 대한 니포칼리맙 치료의 안전성 및 내약성. 지속적이고 안정적인 표준 치료 요법에 대한 임상 반응이 불충분한 gMG가 있는 2세 내지 18세 미만의 소아 참가자에 대한 니포칼리맙의 약동학. 모든 1차 PK 및 IgG 평가변수는 평가 가능한 모집단 및 각 연령 코호트(2세 내지 12세 미만, 또는 12세 내지 18세 미만)에 대해 시간 경과에 따라 설명적으로 요약된다.

[0260] 2차 평가변수는 하기 사항을 포함한다: 중증 근무력증 - 일상생활 활동(MG-ADL) 효능 점수의 기준치로부터의 변화로 측정된 gMG에서의 니포칼리맙의 활성. 정량적 중증 근무력증(QMG) 효능 점수의 기준선으로부터의 변화에 의해 측정된 gMG에서의 니포칼리맙의 활성. 유럽 삶의 질 5차원 청소년(EQ-5D-Y) 도구로 측정된 삶의 질에 미치는 영향. 신경학적 삶의 질(Neuro-QoL) 소아 피로 점수로 측정된 피로에 미치는 영향. 모든 2차 평가변수는 평가 가능한 모집단 및 각 연령 코호트(2세 내지 12세 미만, 또는 12세 내지 18세 미만)에 대해 시간 경과에 따라 설명적으로 요약된다.

[0261] 탐색적 평가변수는 하기 사항을 포함한다: PK-PD 모델에 의해 평가된 니포칼리맙 용량, 니포칼리맙 PK, 총 혈청 IgG, MG-ADL 점수 및 QMG 점수 사이의 관계. 자가항체 수준(항-AChR 및 항-MuSK)에 대한 니포칼리맙 치료의 영향. 소아 삶의 질 목록(PedsQL)으로 측정된 건강 관련 삶의 질에 미치는 영향. 모든 탐색적 평가변수는 시간 경과에 따라 각 연령 코호트(2세 내지 12세 미만, 또는 12세 내지 18세 미만)에 대해 설명적으로 요약된다.

[0262] 안전성 평가에는 AE 및 SAE의 수집, 병용 약물의 사용, 임상 실험실 검사(화학, 혈액학, 지질 프로파일, 소변 검사, 및 총 혈청 IgG와, 디프테리아/파상풍에 대한 백신 역가 검사 포함), ECG, 활력 징후, 신체 검사 및 태너 스테이지(Tanner staging)가 포함된다. 소변 임신 검사는 가임기 여성에게만 수행되었다. 또한, 콜롬비아-자살 심각도 평가 척도(C-SSRS)를 사용하여 자살 생각에 대한 출현을 평가하였다. 중증 또는 중대한 감염, 저알부민혈증(<20 g/L) 사건 및 기회 감염(opportunistic infection)을 특정 관심 유해 사례(AESI)로 간주하였다.

[0263] **실시예 2. 니포칼리맙은 gMG 환자에게 안전하고 내약성이 우수하다.** 니포칼리맙을 이용한 치료 전, 신체 검사, C-SSRS, 활력 징후, 12-리드 ECG, 소변 검사 중 하나 이상을 이용하여 소아 대상체를 평가하였다. 또한, 탐색적 바이오마커 분석, Ig 유형 분석 및 임상 실험실 평가를 위해 혈액과 혈청을 채취하였다. 중증 근무력증 대상체 또는 지속적이고 안정적인 표준 치료 요법에 대한 임상 반응이 불충분한 gMG 대상체를 기준선 점수를 생성하기 위해 니포칼리맙으로 치료 이전에 신체 검사, C-SSRS, 활력 징후, 12-리드 ECG, 소변검사, 혈액 및 혈청 평가 테스트를 활용하여 평가하였다. 대상체에게 24주 동안 니포칼리맙을 단일 용량으로, 또는 로딩 용량과 2주마다 유지 용량으로 투여하였다. 24주 후 및 연구 기간 전반에 걸쳐, 대상체를 활력 징후, 임상 실험실 수치 및 C-SSRS 점수의 변화에 대해 평가하였다.

[0264] **실시예 3. 정맥내 투여의 모델링.** 청소년 환자의 임상 데이터에 기반하여 M281에 대한 다양한 투여 요법을 모델링하였다. 다양한 투여 요법이 중증 근무력증 일상생활 활동(MG-ADL)에 미치는 영향을 모델링하였다. 모델링된 용량은 다음과 같다: 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg,

약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 55 mg/kg, 약 60 mg/kg. 이러한 모델링에 기반하여, 더 어린 환자에 대한 투여 요법을 유도하였다.

[0265] **실시예 4. MG-ADL 척도에서 기준선으로부터의 변화를 유도하는 항-FcRn 항체를 이용한 중증 근무력증의 치료.** 니포칼리맵을 이용한 치료 전, 중증 근무력증-일상생활 활동(MG-ADL) 척도를 이용하여 소아 대상체를 평가하였다. 중증 근무력증 대상체 또는 지속적이고 안정적인 표준 치료 요법에 대한 임상 반응이 불충분한 gMG 대상체를 MG-ADL 점수를 생성하기 위해 니포칼리맵으로 치료 이전에 MG-ADL을 활용하여 평가하였다. 대상체에게 24주 동안 니포칼리맵을 단일 용량으로, 또는 로딩 용량과 2주마다 유지 용량으로 투여하였다. 24주 후, 및 연구 기간 전반에 걸쳐 1일차, 1주차, 2주차, 3주차, 4주차, 6주차, 8주차, 12주차, 16주차, 18주차, 20주차, 22주차, 23주차 및 24주차에, MG-ADL 점수의 변화에 대해 대상체를 평가하였다. 24주 후 및 연구 기간 전반에 걸쳐, 대상체를 MG-ADL 척도를 사용하여 평가하고, MG-ADL 척도에서 기준선으로부터의 변화를 달성한 것을 확인하였다.

[0266] **실시예 5. QMG 및 MG-QoL15r 척도에서 기준선으로부터의 변화를 유도하는 항-FcRn 항체를 이용한 중증 근무력증의 치료.** 니포칼리맵을 이용한 치료 전, QMG 및 MG-QoL15r 척도를 이용하여 대상체를 평가하였다. 중증 근무력증 대상체 또는 지속적이고 안정적인 표준 치료 요법에 대한 임상 반응이 불충분한 gMG 대상체를 QMG 및 MG-QoL15r 점수를 생성하기 위해 니포칼리맵으로 치료 이전에 QMG 및 MG-QoL15r을 활용하여 평가하였다. 대상체에게 24주 동안 니포칼리맵을 단일 용량으로, 또는 로딩 용량과 2주마다 유지 용량으로 투여하였다. 24주 후, 및 연구 기간 전반에 걸쳐 1일차, 2주차, 4주차, 8주차, 12주차, 16주차, 20주차, 22주차 및 24주차에, QMG 및 MG-QoL15r 점수의 변화에 대해 대상체를 평가하였다. 24주 후 및 연구 기간 전반에 걸쳐, 대상체를 QMG 및 MG-QoL15r 척도를 사용하여 평가하고, QMG 및 MG-QoL15r 척도에서 기준선으로부터의 변화를 달성한 것을 확인하였다.

[0267] **실시예 6. Neuro-QoL-Pediatric Fatigue, EQ-5D-5Y, MGFA, PGI-C, PGI-S 및 PedsQL 척도에서 기준선으로부터의 변화를 유도하는 항-FcRn 항체를 이용한 중증 근무력증의 치료.** 니포칼리맵을 이용한 치료 전, Neuro-QoL-Pediatric Fatigue(연령이 더 높은 코호트에서만), EQ-5D-5Y(연령이 더 높은 코호트에서만), MGFA, PGI-C(연령이 더 높은 코호트에서만), PGI-S(연령이 더 높은 코호트에서만) 및 PedsQL 척도를 이용하여 소아 대상체를 평가하였다. 중증 근무력증 대상체 또는 지속적이고 안정적인 표준 치료 요법에 대한 임상 반응이 불충분한 gMG 대상체를 Neuro-QoL-Pediatric Fatigue(연령이 더 높은 코호트에서만), EQ-5D-5Y(연령이 더 높은 코호트에서만), MGFA, PGI-C (연령이 더 높은 코호트에서만), PGI-S (연령이 더 높은 코호트에서만) 및 PedsQL 점수를 생성하기 위해 니포칼리맵으로 치료 이전에 Neuro-QoL-Fatigue(연령이 더 높은 코호트에서만), EQ-5D-5Y(연령이 더 높은 코호트에서만), MGFA, PGI-C(연령이 더 높은 코호트에서만), PGI-S(연령이 더 높은 코호트에서만) 및 PedsQL 점수를 활용하여 평가하였다. 소아 대상체에게 24주 동안 니포칼리맵을 단일 용량으로, 또는 로딩 용량과 2주마다 유지 용량으로 투여하였다. 24주 후, 및 연구 기간 전반에 걸쳐 1일차(PGI-C 제외), 2주차, 4주차, 8주차, 12주차, 16주차, 20주차, 22주차 및 24주차에, Neuro-QoL-Pediatric Fatigue, EQ-5D-5Y, PGI-C, PGI-S 및 PedsQL 점수에 대해 소아 대상체를 평가하였다. 24주 후, 및 연구 기간 전반에 걸쳐 1일차 및 12주차에, MGFA 점수의 변화에 대해 소아 대상체를 평가하였다. 24주 후, 및 연구 기간 전반에 걸쳐, 소아 대상체를 Neuro-QoL-Pediatric Fatigue, EQ-5D-5Y, MGFA, PGI-C, PGI-S 및 PedsQL 척도를 사용하여 평가하고, Neuro-QoL-Pediatric Fatigue, EQ-5D-5Y, MGFA, PGI-C, PGI-S 및 PedsQL 척도에서 기준선으로부터의 변화를 달성한 것을 확인하였다.

[0268] **실시예 7. 니포칼리맵을 이용한 소아 중증 근무력증의 치료는 콜레스테롤을 임상적으로 유의미한 수준으로 상승시키지 않는다.** 최근 FcRn 안타고니스트의 동일한 약리학적 클래스에서 니포칼리맵이 아닌 또 다른 실험 항-FcRn 항체를 이용한 경우에 총 콜레스테롤과 저밀도 지질단백질(LDL)의 상승이 보고되었다. 이러한 발견은 의뢰자가 완료하였거나 진행 중인 니포칼리맵 연구에서 지질 데이터를 검토하는 계기가 되었다. 1상 건강한 지원자 연구와 2상 전신 중증 근무력증 연구에서, 비공복 평균 총 콜레스테롤의 무증상, 용량 의존적, 가역적 상승이 기준선의 25%까지 관찰되었다. 60 mg/kg의 최고 용량을 2주마다(Q2W) 투여한 경우, 총 콜레스테롤의 평균 백분율 변화는 투여 개시 1개월 이내 기준선보다 21% 내지 23% 높은 안정한 최대값으로 증가하였고, 마지막 투여 1개월 내지 2개월 후 기준선 수준 근처로 감소하였다. 이러한 발견의 결과로, 하기 평가가 이루어졌다: 1) 치료 진행 및 중단 시 여러 시점에서 공복 및 비공복 상태의 지질(총 콜레스테롤, HDL, 계산된 LDL 및 트리글리세리드)에 대한 평가, 2) 최근 증대한 심혈관 사건이 있었던 환자에 대한 배제 기준, 3) 현지 보건 지침에 따른 지질 이상 관리 권장사항.

[0269] **실시예 8. 소아 용량 타당성 증명.** gMG가 있는 청소년 참가자를 대상으로 한 이 2/3상 연구의 코호트 1에 대해 제안된 용량 수준 및 투여 요법(즉, 1일차에 30 mg/kg IV 로딩 용량에 이어 2주차부터 15 mg/kg IV q2w 유지

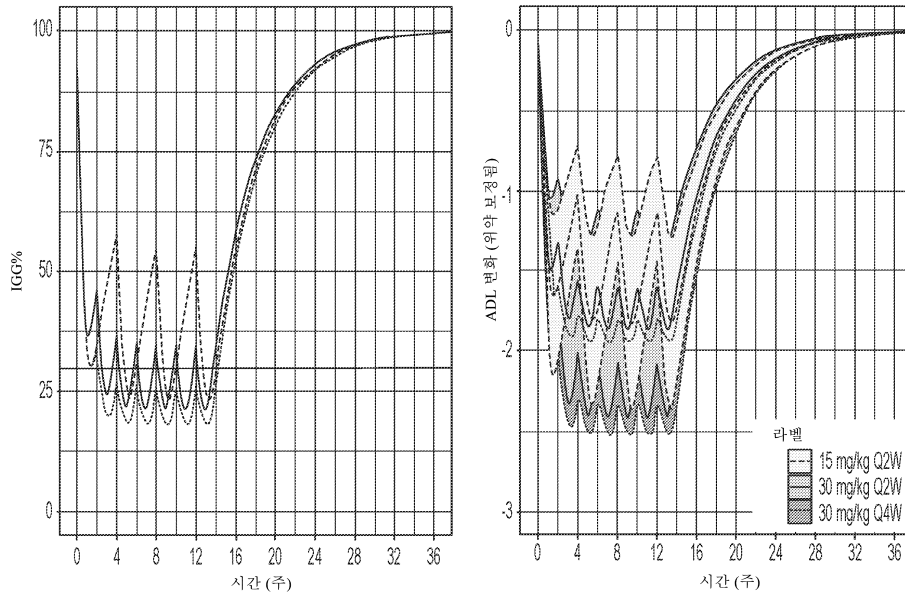
용량)은 gMG가 있는 성인 참가자를 대상으로 한 3상 연구를 위해 선택된 용량 수준 및 투여 요법을 기준으로 하였다. 성인 3상 gMG 연구를 위한 용량 수준 및 투여 요법은 gMG 참가자를 대상으로 한 성인 2상 연구로의 관찰된 데이터 및 성인 1상 연구와 2상 연구의 데이터를 사용하여 IgG 및 MG-ADL에 대한 용량 반응 관계의 광범위한 모델링과 시뮬레이션에 기반하였다. 본 연구의 코호트 2에 대한 투여는 실시예 1에서 제안된 바와 같이 중간 분석 시 이용 가능한 모든 기존 PK 및 PD 데이터(1상 내지 3상 연구의 성인 데이터와, 본 연구의 코호트 1의 청소년 데이터 포함)에 기반하여 모델링하였다. 성인 2상 gMG 연구에 있어서, 모든 용량군에서 초기 용량 1주 후에 신속하고 용량 의존적인 IgG 저하가 관찰되었으며, 최대 IgG 저하는 2주차에 60 mg/kg 단일 용량군과 60 mg/kg q2w 군에서 달성되었다. MG-ADL 점수의 용량 의존적 개선이 또한 관찰되었으며, 이는 IgG 저하와 MG-ADL 점수 개선 사이의 상관관계를 시사한다. 중요하게는, 니포칼리맵은 모든 용량군에 걸쳐 일반적으로 내약성이 우수하였다. PK, IgG 저하 및 MG-ADL 사이의 관계, 및 다른 효능 및 안전성 평가변수(혈청 알부민 및 콜레스테롤 포함)를 평가하기 위해, 니포칼리맵 성인 1상 및 2상 연구에서 얻은 데이터를 사용하여 집단 PK/PD/효능 모델링 분석을 수행하였다. 결과에 따르면, q2w 투여 간격이 q4w 투여 간격에 비해 모든 시뮬레이션된 용량 수준에서 보다 지속적인 IgG 저하와 MG-ADL 감소를 제공하였다. 모델링과 시뮬레이션은 15 mg/kg q2w 투여 요법과 30 mg/kg q2w 투여 요법 사이에서 IgG 저하와 MG-ADL 감소의 수치적 차이를 시사했지만(모델 예측 평균 IgG 저하는, 각각, 73.8%와 79.4%였음), 30 mg/kg q2w에서의 추가적인 5.6% IgG 감소는, 15 mg/kg q2w에서 예상되는 개선을 초과하여 정상 상태의 저점부(trough)에서 최소한의 추가적인 MG-ADL 개선으로 해석된다(도 1). 따라서, gMG는 충족되지 않은 요구가 많은 희귀 질환이기 때문에, 15 mg/kg q2w 투여 요법을 성인 3상 gMG 연구를 위한 단일 유지 투여 요법으로 선택하였다. 더 낮은 용량은 차선의 효능을 유도할 가능성이 있지만, 더 높은 용량은 gMG에 대해 예측된 효능과 큰 차이를 생성하지 않을 수 있다. 1일차에 30 mg/kg IV 로딩 용량 후, 15 mg/kg IV q2w 유지 용량으로 예측되는 노출은, 현재 이용 가능한 안전성 데이터에 기반하여 일반적으로 내약성이 우수한 성인 2상 gMG 연구의 60 mg/kg q2w 투여 요법에서 관찰된 PK 노출보다 훨씬 낮았다. 성인 3상 gMG 연구에 대해 계획된 투여 요법은 정상 상태에서 평균 <20% 알부민 저하와 <20% 총 콜레스테롤 증가를 나타낼 것으로 예상되었다. 알부민 감소와 총 콜레스테롤 증가의 정도는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 예상되었으며, 30 mg/kg IV 매주 또는 60 mg/kg IV q2w 투여 요법을 이용한 이전 성인 연구에서 관찰된 것보다 작았다. 따라서, 성인 3상 gMG 연구에 대해 제안된 용량은 안전하고 내약성이 우수할 것으로 예상되었다. gMG가 있는 청소년 참가자를 위한 투여 요법을 제안하기 위해 성인의 데이터를 사용하여 모집단 PK/수용체 점유(R0)/IgG 모델을 개발했으며 이 모델은 gMG가 있는 소아 참가자의 용량 선택에 맞게 조정되었다. 문헌의 데이터에 기반하여, 조정된 모델은 하기를 고려하였다: 1) 소아 환자에서 더 낮은 제거(CL) 및 분포 용적(V): CL과 V는 상대성장법(allometry)에 따라 체중에 기반하여 등급화됨; 및 2) 소아 환자의 기준선에서 연령 및/또는 체중 의존적 FcRn 및 IgG: FcRn과 IgG는 연령 및/또는 체중에 기반하여 등급화됨(Hardiansyah의 문헌(2018)). 모델 기반 시뮬레이션의 결과는 제안된 용량 및 투여 요법으로 치료할 때 gMG가 있는 청소년과 성인 환자 사이에 유사한 PK 및 IgG 프로필을 보여주었다(도 2). 따라서, 성인 3상 gMG 연구에 대해 선택된 용량과 투여 요법을 또한 12세 내지 <18세의 청소년 환자에 대한 본 연구의 코호트 1에 사용하였고, 용량 조정은 필요하지 않았다. 코호트 1의 청소년 참가자가 니포칼리맵을 이용한 치료의 첫 번째 12주를 완료한 후, PK, PD 및 안전성 데이터를 평가하기 위해 중간 분석을 수행하였다. 코호트 2의 아동(2세 내지 <12세)에 대한 투여 요법은 중간 분석 시 이용 가능한 모든 기존 PK 및 PD 데이터(1상 내지 3상 연구의 성인 데이터와, 본 연구의 코호트 1의 청소년 데이터 포함)를 사용한 PK-PD 모델링 및 시뮬레이션에 기반하여 선택하였다. 중간 PK-PD 모델링 및 시뮬레이션에서, CL과 V는 체중 또는 체표면적(BSA)에 따라 등급화되었고, FcRn과 IgG는 연령, 체중 또는 BSA에 따라 등급화되었다. 중간 분석 결과에 따라, 코호트 2의 아동에 대한 용량 조정이 필요할 수도 있었다.

[0270] 본원에 제공된 실시형태와 실시예는, 비제한적으로, 니포칼리맵과 같은 항-FcRn 항체가, 본원에 제공된 지표와 결과 중 하나 이상을 측정할 때, 중증 근무력증을 치료하는 데 효과적임을 입증한다.

[0271] 본원에 인용된 각각의 및 모든 특허, 특허 출원 및 간행물의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 인용된다. 다양한 실시형태가 특정 양태를 참조로 개시되어 있지만, 실시형태의 진정한 사상 및 범위를 벗어나지 않는 한 당업자에 의해 이러한 실시형태의 다른 양태 및 변형이 고안될 수 있음이 명백하다. 첨부된 청구범위는 모든 이러한 양태 및 등가의 변형을 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

도면

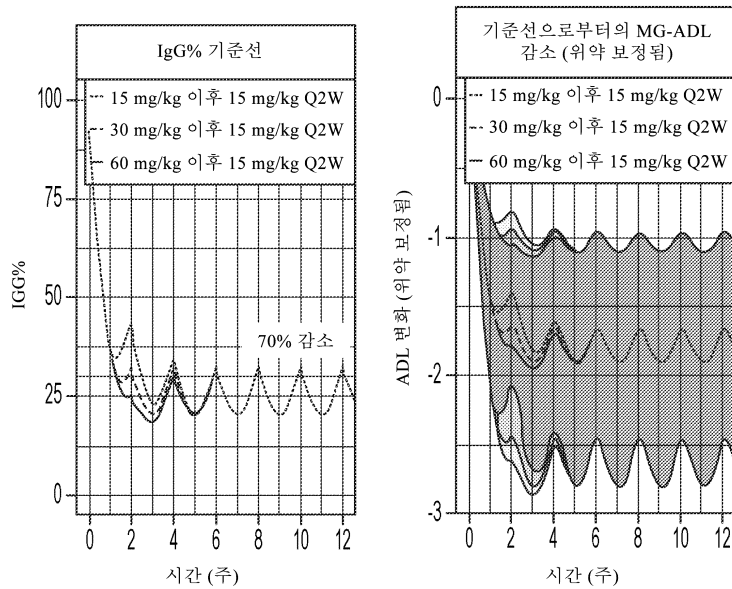
도면1



도면2

시뮬레이션된 프로파일

- W0에서 15 mg/kg IV + W2에서 및 이후 q2w에서 15 mg/kg IV
- W0에서 30 mg/kg IV + W2에서 및 이후 q2w에서 15 mg/kg IV
- W0에서 60 mg/kg IV + W2에서 및 이후 q2w에서 15 mg/kg IV



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Janssen Biotech, Inc.

Black, Shawn

Ramchandren, Sindhu

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> 3

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 3

Thr Gly Thr Gly Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Leu Val Ser

1 5 10

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 4

Gly Asp Ser Glu Arg Pro Ser

1 5

<210> 5

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 5

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Gly Ile Tyr Val

1 5 10

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 6

Thr Tyr Ala Met Gly

1 5

<210> 7

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 7

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

1 5 10

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 8

Leu Ala Ile Gly Asp Ser Tyr

1 5

<210> 9

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 9

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
 100 105 110

<210> 10

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 10

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
 35 40 45
 Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 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

115

<210> 11

<400> 11

000

<210> 12

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 12

Asn Tyr Ala Met Gly

1

5

<210> 13

<400> 13

000

<210> 14

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 14

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

1

5

10

<210> 15

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 15

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

1 5 10

<210> 16

<400> 16

000

<210> 17

<400> 17

000

<210> 18

<400> 18

000

<210> 19

<400> 19

000

<210> 20

<400> 20

000

<210> 21

<400> 21

000

<210> 22

<400> 22

000

<210> 23

<211

> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 23

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

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 Asp Glu Leu 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> 24
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <400> 24
 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 Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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 Asp Glu Leu 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> 25

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 25

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 Asn Tyr
 20 25 30

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

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> 26

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 26

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

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