(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0060282
(43) 공개일자 2025년05월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01) *A61P 7/00* (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61P 37/02 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2025-7011087
(22) 출원일자(국제) 2023년09월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년04월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/031836
(87) 국제공개번호 WO 2024/054408
국제공개일자 2024년03월14일
(30) 우선권주장
63/404,061 2022년09월06일 미국(US)
63/440,984 2023년01월25일 미국(US)

(71) 출원인
알렉시온 파마슈티칼스, 인코포레이티드
미국 02210 매사추세츠주 보스턴 시포트 블러바드 121
(72) 발명자
오르티즈, 스테판
미국 02210 매사추세츠 보스턴 시포트 블러바드 121 알렉시온 파마슈티칼스, 인코포레이티드 내
몬텔레온, 조나단
미국 02210 매사추세츠 보스턴 시포트 블러바드 121 알렉시온 파마슈티칼스, 인코포레이티드 내
리어스, 샤오펑 왕
미국 07930 뉴저지 체스터 슈워드 플레이스 6
(74) 대리인
양영준, 김영

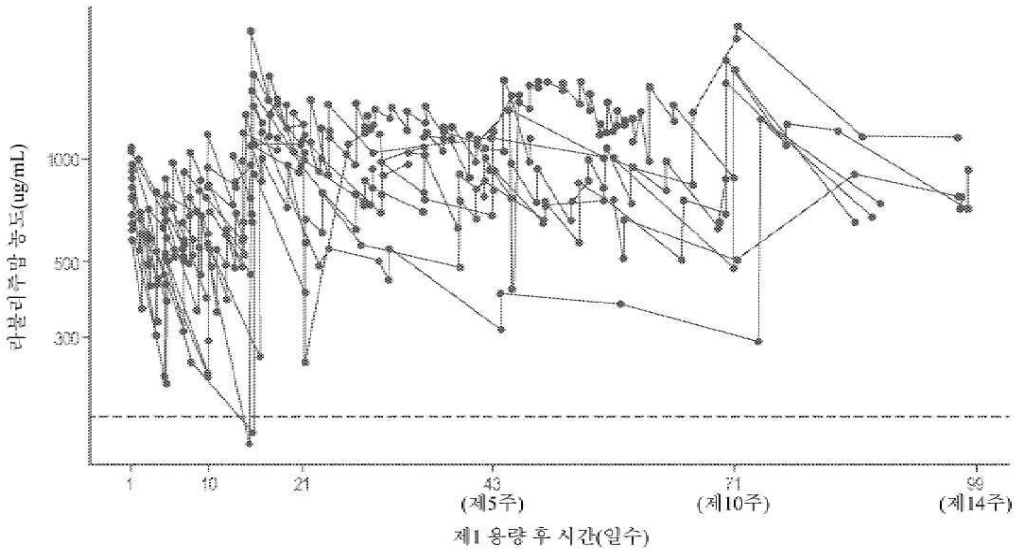
전체 청구항 수 : 총 51 항

(54) 발명의 명칭 **조혈모세포 이식-연관 혈전성 미세혈관병증(HSCT-TMA)을 치료하기 위한 항-C5 항체의 보충 투약 및 투여**

(57) 요 약

특정 환자 아집단(예를 들어 유지 용량 후 4주 내에 수혈(예를 들어 혈소판 또는 적혈구(RBC) 수혈)을 받은 체중 ≥30 kg의 HSCT-TMA 환자)에서 HSCT-TMA를 치료하는 방법이 본원에 제공되고, 방법은 환자에게 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 특정 임상 투여량 요법에 따라(예를 들어 특정 로딩, 유지 및 보충 용량의 양으로 그리고 특정 일정에 따라) 투여된다(또는 투여하기 위한 것이다).

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 7/00 (2018.01)
A61P 7/02 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

조혈모세포 이식-연관 혈전성 미세혈관병증(HSCT-TMA)을 갖는 인간 환자를 치료하는 방법으로서, 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

(a) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 600 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 900 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 1200 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 2400 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 2700 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3000 mg의 로딩 용량으로 제1일에 1회 투여되고;

(b) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 300 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 600 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 900 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 900 mg의 로딩 용량으로 제5일에 1회 투여되고;

(c) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 300 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 600 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 900 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 900 mg의 로딩 용량으로 제10일에 1회 투여되고;

(d) 제15일에 그리고

(i) 그 후 4주마다, 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 또는 400 mg 또는 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 또는 800 mg의 유지 용량으로, 또는

(ii) 그 후 8주마다, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 2100 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 2700 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 3000 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 3300 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3600 mg의 유지 용량으로 투여되고;

보충 용량은

(i) 유지 용량의 명시된 기간 내에 적혈구(RBC) 수혈을 받는 체중 < 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 명시된 기간에

a. 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 또는 400 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 2주임),

b. 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 또는 800 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 2주임),

c. 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 2100 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 4주임),

(ii) 유지 용량으로부터 4주 내에 적혈구(RBC) 수혈을 받는 체중 ≥ 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 해당 유지 용량 후 4주째에

a. 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 2700 mg,

b. 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 3000 mg,

c. 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 3300 mg, 또는

d. 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3600 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합하는 변이체 인간 Fc 불변 영역을 추가로 포함하며, 변이체 인간 Fc 불변 영역은 각각 EU 넘버링에서 천연 인간 IgG Fc 불변 영역의 메티오닌 428 및 아스파라긴 434에 상응하는 잔기에서 Met429Leu 및 Asn435Ser 치환을 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 항-C5 항체는 SEQ ID NO:12에 제시된 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO:8에 제시된 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체는 SEQ ID NO:13에 제시된 중쇄 불변 영역을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 SEQ ID NO:14에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 폴리펩티드 및 SEQ ID NO:11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 폴리펩티드를 포함하는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체는 pH 7.4 및 25C에서 0.1 nM ≤ K_D ≤ 1 nM 범위(예를 들어 약 0.5 nM)인 친화성 해리 상수(K_D)로 인간 C5에 결합하는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체는 pH 6.0 및 25C에서 K_D ≥ 10 nM(예를 들어 약 22 nM)로 인간 C5에 결합하는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체는 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게

(a) 제1일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

(b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

(c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

(d) 제15일에 그리고 그 후 4주마다 300 mg의 유지 용량으로; 그리고

(e) 유지 용량으로부터 2주 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 300 mg의 보충 용량으로 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 2주째에 투여되는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체는 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게

(a) 제1일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

(b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

(c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

(d) 제15일에 그리고 그 후 4주마다 400 mg의 유지 용량으로; 그리고

(e) 유지 용량으로부터 2주 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 400 mg의 보충 용량으로 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 2주째에 투여되는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체는 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게

(a) 제1일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

(b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

(c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

(d) 제15일에 그리고 그 후 4주마다 600 mg의 유지 용량으로, 그리고

(e) 유지 용량으로부터 2주 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 600 mg의 보충 용량으로 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 2주째에 투여되는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체는 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게

(a) 제1일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

(b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

(c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

(d) 제15일에 그리고 그 후 4주마다 800 mg의 유지 용량으로, 그리고

(e) 유지 용량으로부터 2주 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 800 mg의 보충 용량으로 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 2주째에 투여되는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체는 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게

(a) 제1일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로;

(b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

(c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

(d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 2100 mg의 유지 용량으로; 그리고

(e) 유지 용량으로부터 4주 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 2100 mg의 보충 용량으로 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 4주째에 투여되는, 방법.

청구항 13

제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 보충 용량은 도 3에 제시된 임상적 알고리즘에 따라 보증되는 경우 투여되는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체는 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게

(a) 제1일에 1회 1200 mg의 로딩 용량으로;

(b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

(c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

(d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 2700 mg의 유지 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 환자는 유지 용량으로부터 4주 내에 적혈구(RBC) 수혈을 받은 다음, 해당 유지 용량 후 4주째에 2700 mg의 보충 용량을 투여받는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체는 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게

(a) 제1일에 1회 2400 mg의 로딩 용량으로;

(b) 제5일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

(c) 제10일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로; 그리고

(d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 3000 mg의 유지 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 환자는 유지 용량으로부터 4주 내에 적혈구(RBC) 수혈을 받은 다음, 해당 유지 용량 후 4주째에 3000 mg의 보충 용량을 투여받는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체는 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게

(a) 제1일에 1회 2700 mg의 로딩 용량으로;

(b) 제5일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로;

(c) 제10일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로; 그리고

(d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 3300 mg의 유지 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 환자는 유지 용량으로부터 4주 내에 적혈구(RBC) 수혈을 받은 다음, 해당 유지 용량 후 4주째에 3300 mg의 보충 용량을 투여받는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게

(a) 제1일에 1회 3000 mg의 로딩 용량으로;

(b) 제5일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로;

(c) 제10일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로; 그리고

(d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 3600 mg의 유지 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 환자는 유지 용량으로부터 4주 내에 적혈구(RBC) 수혈을 받은 다음, 해당 유지 용량 후 4주째에 3600 mg의 보충 용량을 투여받는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 175 μg/mL 이상의 항-C5 항체의 혈청 트로프 농도(serum trough concentration)를 유지하는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 200 μg/mL 이상의 항-C5 항체의 혈청 트로프 농도를 유지하는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 항-C5 항체는 정맥내 투여를 위해 제형화되는, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 총 26주의 치료를 포함하는 투여 주기인, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 기준선과 비교하여 미세혈관병증 용혈성 빈혈, 혈소판감소증, 내피 외상(endothelial injury), 신장 손상, 신부전, 장막염, 폐고혈압 및 다계통 장기 부전의 저하 또는 중단을 초래하는, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 (a) 이전 7일 동안 수혈 지원 없이 혈소판 수 ≥ 50,000/mm^3, (b) LDH <1.5 × ULN 및 (c) (기준선에 존재하는 분열적혈구가 존재한다면) 분열적혈구의 부재를 초래하는, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 (a) 이전 7일 동안 수혈 지원 없이 혈소판 수 ≥ 50,000/mm^3, (b) LDH < 1.5 × ULN, (c) (기준선에 존재하는 분열적혈구가 존재한다면) 분열적혈구의 부재 및 (d) 기준선으로부터 단백뇨의 적어도 50% 저하를 초래하는, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 유리한 혈액학적 반응을 초래하는, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 LDH의 정상화, 적혈구 및 혈소판 수혈에 대한 필요성의 해결, 및 분열적혈구의 소실을 초래하는, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 수혈 지원 없이 헤모글로빈 ≥ 8 g/dL를 초래하는, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 기준선과 비교하여 LDH 감소, 혈소판 증가 및/또는 헤모글로빈 증가를 초래하는, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 기준선과 비교하여 혈청 크레아티닌의 정상 수준을 초래하는, 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 기준선과 비교하여 신장, 심혈관, 폐, CNS 및/또는 GI 시스템에서 TMA-연관 장기 기능장애의 개선을 초래하는, 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 말단 보체 저해를 초래하는, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 유해 사례의 저하를 초래하는, 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 혈관 염증(예를 들어 탈락(shed) 종양 괴사 인자 수용체 1[TNF-R1]), 내피 손상 및/또는 활성화(예를 들어 트롬보모듈린 및 탈락 혈관 세포 접착 분자 1[VCAM-1]), 신장

외상(예를 들어 시스타틴 C) 및/또는 보체 단백질 및 보체 활성화 경로 생성물과 연관된 바이오마커의 정상 수준으로의 이동을 초래하는, 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 트롬보모듈린(TM) 및/또는 신데칸-1(SYND1) 및 선택적으로 보체 인자 Ba의 정상 수준으로의 이동을 초래하는, 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 삶의 질 평가를 통해 평가되는 삶의 질의 기준선으로부터의 변화를 초래하는, 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 삶의 질 평가는 삶의 질 목록(Quality of Life Inventory)(PedsQL) 척도 또는 EQ-5D-5L 설문지인, 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 기준선과 비교하여 젖산 탈수소효소(LDH) 수준의 저하를 초래하는, 방법.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 환자에서 유리 C5 농도의 저하 또는 적혈구(RBC) 용혈의 저하를 초래하고; 특히, 치료는 비치료 환자와 비교하여 0.5 μg/mL 이하의 유리 C5 농도 및/또는 20% 이하의 RBC 용혈을 초래하는, 방법.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 환자는 소아 환자 또는 성인 환자, 바람직하게는 소아 환자인, 방법.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 환자는 RBC 수혈 환자, 바람직하게는 항-C5 항체를 이용한 치료의 유지 투약 단계 동안 RBC 수혈을 받은 환자인, 방법.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 최적 지지 요법(BSC: best supportive care) 조치를 시행하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 하나 이상의 BSC 조치는 수혈 지원, 코르티코스테로이드, 투석 및 항고혈압 약제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 47

항-C5 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용한 치료의 유지 단계의 전반부(first half) 동안 RBC 이식을 거친 인간 환자에서 조혈모세포 이식-연관 혈전성 미세혈관병증(HSCT-TMA)을 치료하기 위한 키트로서,

(a) 로딩, 유지 및 보충 용량의, SEQ ID NO:12에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 SEQ ID NO:8에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 및

(b) 제1항 내지 제46항 중 어느 한 항의 방법에서 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용하기 위한 설명서를 포함하는 키트.

청구항 48

치료의 유지 단계의 전반부 동안 RBC 수혈을 거친 HSCT-TMA 환자의 치료에 사용하기 위한 항-C5 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

(a) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 600 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 900 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 1200 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 2400 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 2700 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3000 mg의 로딩 용량으로 제1일에 1회 투여되고;

(b) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 300 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 600 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 900 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 900 mg의 로딩 용량으로 제5일에 1회 투여되고;

(c) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 300 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 600 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 900 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 900 mg의 로딩 용량으로 제10일에 1회 투여되고;

(d) 제15일에 그리고

(i) 그 후 4주마다, 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 또는 400 mg 또는 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 또는 800 mg의 유지 용량으로, 또는

(ii) 그 후 8주마다, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 2100 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 2700 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 3000 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 3300 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3600 mg의 유지 용량으로 투여되고;

보충 용량은

(i) 유지 용량의 명시된 기간 내에 적혈구(RBC) 수혈을 받는 체중 < 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 명시된 기간에

a. 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 또는 400 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 2주임),

b. 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 또는 800 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 2주임),

c. 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 2100 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 4주임),

(ii) 유지 용량으로부터 4주 내에 적혈구(RBC) 수혈을 받는 체중 ≥ 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 해당 유지 용량 후 4주째에

a. 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 2700 mg,

b. 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 3000 mg,

c. 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 3300 mg, 또는

d. 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3600 mg의 용량으로 투여되는, 항-C5 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 49

치료의 유지 단계의 전반부 동안 RBC 수혈을 거친 HSCT-TMA 환자의 치료를 위한 항-C5, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 용도로서, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

(a) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 600 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 900 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 1200 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게

2400 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 2700 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3000 mg의 로딩 용량으로 제1일에 1회 투여되고;

(b) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 300 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 600 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 900 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 900 mg의 로딩 용량으로 제5일에 1회 투여되고;

(c) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 300 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 600 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 900 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 900 mg의 로딩 용량으로 제10일에 1회 투여되고;

(d) 제15일에 그리고

(i) 그 후 4주마다, 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 또는 400 mg 또는 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 또는 800 mg의 유지 용량으로, 또는

(ii) 그 후 8주마다, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 2100 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 2700 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 3000 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 3300 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3600 mg의 유지 용량으로 투여되고;

보충 용량은

(i) 유지 용량의 명시된 기간 내에 적혈구(RBC) 수혈을 받는 체중 < 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 명시된 기간에

a. 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 또는 400 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 2주임),

b. 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 또는 800 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 2주임),

c. 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 2100 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 4주임),

(ii) 유지 용량으로부터 4주 내에 적혈구(RBC) 수혈을 받는 체중 ≥ 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 해당 유지 용량 후 4주째에

a. 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 2700 mg,

b. 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 3000 mg,

c. 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 3300 mg, 또는

d. 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3600 mg의 용량으로 투여되는, 용도.

청구항 50

제48항에 있어서, 라불리주맙(ULTOMIRIS®)인 항-C5 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 51

제49항에 있어서, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 라불리주맙(ULTOMIRIS®)인, 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 미국 가출원 제63/404061호(2022년 9월 6일에 출원됨) 및 미국 가출원 제63/440984호(2023년 1월 25일에 출원됨)에 대한 우선권 및 이의 이익을 주장한다. 상기 언급된 출원의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된

다.

배 경 기 술

[0003] 혈전성 미세혈관병증(TMA)은 10% 내지 35%의 HSCT 수용자에게 영향을 미칠 수 있는 조혈모세포 이식(HSCT)의 이식 후 합병증이다(Dvorak *et al.*, *Front Pediatr*. 2019;7:133); Jodele *et al.*, *Blood Rev*. 2015;29(3):191-204; Seaby *et al.*, *Pediatr Nephrol*. 2018;33(9):1489-1500). 이는 내피 외상(endothelial injury)을 통해 나타나며, 신장 및 다른 장기에 영향을 미친다. HSCT TMA 환자 중 30%는 중증 질환을 나타낼 것으로 추정되고(Rosenthal *et al.*, *J. Blood Med*. 2016;7:181-186), 이러한 경우에는 HSCT-TMA 환자에서 신장 손상, 장막염, 폐고혈압 및 다계통 장기 부전으로 나타나는 전신 혈관 외상이 발생한다. 1년째에 HSCT-TMA 환자의 생존율은 18% 내지 40% 범위인 것으로 보고되었다(Wanchoo *et al.*, *Am. J. Kidney Dis*. 2018;72(6):857-865). 중증 HSCT-TMA는 대략 80%의 장기 이환율 및 치사율과 연관이 있다. 연구는 대부분의 환자가 6개월 내에 사망함을 보여주었다(Cho *et al.*, *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(9):813-820; Cho *et al.*, *Transplantation*. 2010;90(8):918-926; Oran, 2007). 또 다른 연구에서는 TMA 표적화된 요법을 제공받지 않은 중증 HSCT-TMA 환자의 전체 생존율이 9%로 나타났고, 모든 사망은 TMA 진단으로부터 10개월 내에 발생하였다(Jodele, et al., *Blood*. 2014b;124(4):645-653).

[0004] 소아 환자의 경우, HSCT-TMA는 전형적으로 동종이계 HSCT 후 조기에 발생하며, 진단의 중앙값은 HSCT 후 35일 내지 47일째이고, 88% 내지 92%는 +100일 전에 발생한다. 그러나, HSCT 후 최대 2년까지 사례가 보고된 바 있다. 자가 수용자에서는 HSCT TMA가 훨씬 더 일찍 발생할 수 있으며, 중앙값은 HSCT 후 18일이다(Dvorak *et al.*, *Front Pediatr*. 2019;7:133).

[0005] 내피 외상은 HSCT-TMA의 발병기전에 근본적이며, 조절이상이 있는 보체 활성화는 내피 손상의 결과일 가능성이 있다. 내피 손상 또한 개시하는 HSCT-TMA 발생과 연관된 위험 인자는 칼시뉴린 저해제(CNI), 감염 및 조건화 요법(고용량 화학요법 또는 전신 조사)을 포함한다(Khosla, *et al.*, *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(2):129-137; Masias, *et al.*, *Blood*. 2017;129(21):2857-2863).

[0006] 현재, HSCT-TMA의 치료에 대해 승인된 요법은 없다. HSCT-TMA에 대한 일차 개입은 악화 인자(offending agent)(예를 들어 CNI)의 중지 및/또는 임의의 촉발 조건(trigger condition)의 치료(예를 들어 감염에 대한 치료)를 수반한다(Dvorak, *et al.*, *Front Pediatr*. 2019;7:133); Seaby *et al.*, *Pediatr. Nephrol*. 2018;33(9):1489-1500). 일부 환자에서, 악화 인자의 중지 및/또는 임의의 연관된 촉발 조건의 치료는 HSCT-TMA를 역전시키지 않는다. 따라서, 본 개시내용의 목적은 HSCT-TMA 환자를 치료하기 위한 개선된 방법을 제공하는 것이다.

발명의 내용

[0007] 본 발명을 통해, 1회 이상의 수혈, 예를 들어 혈소판 또는 적혈구(RBC) 수혈을 받은 특정 임상 투여량 요법에 따라(예를 들어 특정 로딩 및 유지 용량의 양으로 그리고 특정 투약 일정에 따라) 라불리주맙으로 치료받은 HSCT-TMA 환자는 더 신속한 항체 청소를 거쳤으며(예를 들어 비수혈 환자와 비교하여), 그에 의해 보충 용량의 라불리주맙을 이용한 HSCT-TMA 환자의 수혈 코호트의 치료는 유의미한 임상적 이익을 제공한다는 것이 발견되었다. 구체적으로, 보충 투약 시뮬레이션 모델을 사용하여, 본 발명자들은 각각 474(200) μg/mL 내지 1350(430) μg/mL의 투약 간격 동안 라불리주맙의 평균(표준 편차) 최소 및 최대 혈장 농도를 달성하기 위한 보충 용량의 라불리주맙의 전달이 수혈, 예를 들어 치료 동안 RBC 수혈을 거친 HSCT-TMA 환자에게 더 효과적인 치료를 제공하였음을 확인하였다. 특히, 비제한적인 실시예에 예시된 바와 같이, 유지 용량 후 4주 내에 임의의(예를 들어 1, 2, 3회 또는 그 이상의) RBC 수혈을 받은 체중 ≥30 kg의 HSCT 환자는 해당 유지 용량 후 4주째에 보충 용량의 라불리주맙을 투여받았다. 보충 라불리주맙 용량 요법은 즉각적이며 완전하고 지속적인 말단 보체 저해를 달성하였다. 보충 투약 계획은 또한 체중이 더 낮은(예를 들어 <30 kg), 특히 초저체중(예를 들어 <20 kg, 특히 <10 kg) 코호트에서 HSCT-TMA 환자를 효과적으로 치료하기 위해 적용되었다.

[0008] 다른 구현예에서, 비제한적인 실시예에 예시된 바와 같이, 유지 용량 후 명시된 기간(예를 들어 <20 kg의 환자의 경우 2주 및 ≥20 kg(예를 들어 20 kg < 30 kg; 30 kg < 40 kg; 40 kg < 60 kg; 60 kg < 100 kg; 또는 ≥ 100 kg)의 환자의 경우 4주) 내에 임의의(예를 들어 1, 2, 3회 또는 그 이상의) RBC 수혈을 받은 체중 < 30 kg의 HSCT 환자는 해당 유지 용량 후 명시된 기간에 보충 용량의 라불리주맙을 투여받았다. 보충 라불리주맙 용량 요법은 즉각적이며 완전하고 지속적인 말단 보체 저해를 달성하였다.

[0009] 따라서, 특정 환자 아집단(예를 들어 유지 용량 후 4주 내에 수혈(예를 들어 혈소판 또는 RBC 수혈)을 받은 체중 ≥30 kg의 HSCT-TMA 환자)에서 HSCT-TMA를 치료하는 방법이 본원에 제공되고, 방법은 환자에게 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 특정 임상 투여량 요법에 따라(예를 들어 특정 로딩, 유지 및 하나 이상의 보충 용량의 양으로 그리고 특정 일정에 따라) 투여된다(또는 투여하기 위한 것이다). 또한, 특정 환자 아집단(예를 들어 유지 용량 후 2주(<20 kg) 또는 4주(≥20 kg 내지 30 kg) 내에 수혈(예를 들어 혈소판 또는 RBC 수혈)을 받은 체중 <30 kg의 HSCT-TMA 환자)에서 HSCT-TMA를 치료하는 방법이 본원에 제공되고, 방법은 환자에게 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 특정 임상 투여량 요법에 따라(예를 들어 특정 로딩, 유지 및 하나 이상의 보충 용량의 양으로 그리고 특정 일정에 따라) 투여된다(또는 투여하기 위한 것이다).

[0010] 예시적인 항-C5 항체는 각각 SEQ ID NO:14 및 11로 표시된 서열을 갖는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 라불리주맙(ULTOMIRIS®) 또는 이의 항원 결합 단편 및 변이체이다. 다른 구현예에서, 항체는 라불리주맙의 중쇄 및 경쇄 상보성 결정 영역(CDR) 또는 가변 영역(VR)을 포함한다. 따라서, 일 구현예에서, 항체는 SEQ ID NO:12로 표시된 서열을 갖는 라불리주맙의 중쇄 가변(VH) 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 SEQ ID NO:8로 표시된 서열을 갖는 라불리주맙의 경쇄 가변(VL) 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 각각 SEQ ID NO:12 및 SEQ ID NO:8에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 VL 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 SEQ ID NO:13에 제시된 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0011] 또 다른 구현예에서, 항체는 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합하는 변이체 인간 Fc 불변 영역을 포함하며, 변이체 인간 Fc CH3 불변 영역은 각각 EU 넘버링 관례에 따라 천연 인간 IgG Fc 불변 영역의 메티오닌 428 및 아스파라긴 434에 상응하는 잔기에서 Met429Leu 및 Asn435Ser 치환을 포함한다.

[0012] 또 다른 구현예에서, 항체는 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열, 및 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합하는 변이체 인간 Fc 불변 영역을 포함하며, 변이체 인간 Fc CH3 불변 영역은 각각 EU 넘버링 관례에 따라 천연 인간 IgG Fc 불변 영역의 메티오닌 428 및 아스파라긴 434에 상응하는 잔기에서 Met429Leu 및 Asn435Ser 치환을 포함한다.

[0013] 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체는 BNJ421 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함한다(WO2015134894호 및 미국 특허 제9,079,949호에 기재됨). 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체는 7086 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함한다(미국 특허 제8,241,628호 및 제8,883,158호 참조). 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체는 8110 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함한다(미국 특허 제8,241,628호 및 제8,883,158호 참조). 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체는 305LO5 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함한다(미국 특허 제9,765,135호 참조). 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체는 SKY59 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체는 REGN3918 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함한다.

[0014] 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체는 에쿨리주맙(SOLIRIS®)의 바이오시밀러이다. 예를 들어, 일 구현예에서, 항-C5 항체는, 예를 들어 ABP 959 항체(Amgen Inc.(미국)가 제조), ELIZARIA®(Generium JNC(러시아)가 제조), SB12(Samsung Bioepis(한국, 인천)가 제조), ISU305(ISU Abxis(한국)의 에쿨리주맙 바이오시밀러), ABLYZE®(CinnaGen(이란)의 에쿨리주맙 바이오시밀러), BCD 148(Biocad Medical(캐나다, 퀘벡)의 에쿨리주맙 바이오시밀러), 테시돌루맙(Novartis가 제조), 크로발리맙(Roche가 제조), CAN106(CanBridge Pharmaceuticals(중국)사가 제조) 또는 포젤리맙(Regeneron가 제조)이다.

[0015] 또 다른 구현예에서, 항체는 상기 언급된 항체 중 임의의 것과 동일한 C5 상의 에피토프와 결합에 대해 경쟁하고/하거나 이에 결합한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 상기 언급된 항체 중 임의의 것과 적어도 약 90%의 가변 영역 아미노산 서열 동일성(예를 들어 SEQ ID NO:12 또는 SEQ ID NO:8과 적어도 약 90%, 95% 또는 99%의 가변 영역 동일성)을 갖는다.

[0016] 또 다른 구현예에서, 항체는 pH 7.4 및 25℃에서 0.1 nM ≤ K_D ≤ 1 nM 범위인 친화성 해리 상수(K_D)로 인간 C5에 결합한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 pH 7.4 및 25℃에서 약 0.5 nM의 친화성 해리 상수(K_D)로 인간 C5에 결합한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 pH 6.0 및 25℃에서 K_D ≥ 10 nM로 인간 C5에 결합한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 pH 6.0 및 25℃에서 약 22 nM의 K_D로 인간 C5에 결합한다. 또 다른 구현예에서, 항체의 [(pH

6.0 및 25℃에서 인간 C5에 대한 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 K_D)/(pH 7.4 및 25℃에서 인간 C5에 대한 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 K_D)]는 25 초과이다.

[0017] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 투여량 요법은 최적의 원하는 반응(예를 들어 효과적인 치료)을 제공한다. 일부 구현예에서, 효과적인 치료는 HSCT-TMA 환자에서 즉각적이며 완전하고 지속적인 말단 보체 저해를 달성하는 것을 포함한다.

[0018] 본 개시내용에 따르면, 수혈(예를 들어 혈소판 또는 RBC 수혈)을 거친 환자에서 HSCT-TMA를 치료하는 방법이 제공되며, 본 개시내용의 항-C5 항체(또는 항원-결합 단편)는 단계적 투약, 뒤이어 유지 투약, 및 보충 투약을 포함하는 투약 주기로 투여된다. 구현예에서, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1일에(예를 들어 투여 주기의) 1회 로딩 용량, 제5일에(예를 들어 투여 주기의) 1회 로딩 용량, 제10일에(예를 들어 투여 주기의) 1회 로딩 용량 및 그 후 제15일에 시작하여 8주마다 유지 용량으로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 유지 용량은 최대 2년의 확장 기간 동안 치료(예를 들어 투여 주기) 후 8주마다 투여된다.

[0019] 구현예에서, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1일에(예를 들어 투여 주기의) 1회 로딩 용량, 제5일에(예를 들어 투여 주기의) 1회 로딩 용량, 제10일에(예를 들어 투여 주기의) 1회 로딩 용량, 그 후 제15일에 시작하여 8주마다 유지 용량으로 보충 용량과 함께 투여된다. 일 구현예에서, 보충 용량은 유지 용량으로부터 4주 내에 적혈구(RBC) 수혈을 받는 환자에게 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 4주째에 투여된다. 또 다른 구현예에서, 보충 용량은 유지 용량으로부터 4주 내에 RBC 수혈을 받는 체중 ≥ 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 4주째에 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 2700 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 3000 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 3300 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3600 mg의 용량으로 투여된다.

[0020] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자, 바람직하게는 RBC-수혈 HSCT-TMA 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

[0021] (a) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 600 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 900 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 1200 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 2400 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 2700 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3000 mg의 로딩 용량으로 제1일에 1회 투여되고;

[0022] (b) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 300 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 600 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 900 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 900 mg의 로딩 용량으로 제5일에 1회 투여되고;

[0023] (c) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 300 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 600 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 900 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 900 mg의 로딩 용량으로 제10일에 1회 투여되고;

[0024] (d) 제15일에 그리고

[0025] (i) 그 후 4주마다, 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 또는 400 mg 또는 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 또는 800 mg의 유지 용량으로, 또는

[0026] (ii) 그 후 8주마다, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 2100 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 2700 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 3000 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 3300 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3600 mg의 유지 용량으로 투여되고;

[0027] 보충 용량은

[0028] (i) 유지 용량의 명시된 기간 내에 적혈구(RBC) 수혈을 받는 체중 < 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 명시된 기간에

[0029] a. 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 또는 400 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 2주임),

[0030] b. 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 또는 800 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 2주임),

[0031] c. 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 2100 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 4주임),

[0032] (ii) 유지 용량으로부터 4주 내에 적혈구(RBC) 수혈을 받는 체중 ≥ 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 해당 유지 용량 후 4주째에

[0033] a. 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 2700 mg,

[0034] b. 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 3000 mg,

[0035] c. 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 3300 mg, 또는

[0036] d. 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3600 mg의 용량으로 투여된다.

[0037] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자, 바람직하게는 RBC-수혈 HSCT-TMA 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열, 및 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합하는 변이체 인간 Fc 불변 영역을 포함하는 항-C5 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 변이체 인간 Fc CH3 불변 영역은 각각 EU 넘버링 관례에 따라 천연 인간 IgG Fc 불변 영역의 메티오닌 428 및 아스파라긴 434에 상응하는 잔기에서 Met429Leu 및 Asn435Ser 치환을 포함하고, 항-C5 항체는

[0038] (a) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 600 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 900 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 1200 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 2400 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 2700 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3000 mg의 로딩 용량으로 제1일에 1회 투여되고;

[0039] (b) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 300 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 600 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 900 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 900 mg의 로딩 용량으로 제5일에 1회 투여되고;

[0040] (c) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 300 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 600 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 900 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 900 mg의 로딩 용량으로 제10일에 1회 투여되고;

[0041] (d) 제15일에 그리고

[0042] (i) 그 후 4주마다, 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 또는 400 mg 또는 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 또는 800 mg의 유지 용량으로, 또는

[0043] (ii) 그 후 8주마다, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 2100 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 2700 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 3000 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 3300 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3600 mg의 유지 용량으로 투여되고;

[0044] 보충 용량은

[0045] (i) 유지 용량의 명시된 기간 내에 적혈구(RBC) 수혈을 받는 체중 < 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 명시된 기간에

[0046] a. 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 또는 400 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 2주임),

[0047] b. 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 또는 800 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 2주임),

[0048] c. 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 2100 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 4주임),

[0049] (ii) 유지 용량으로부터 4주 내에 적혈구(RBC) 수혈을 받는 체중 ≥ 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 해당 유지 용량 후 4주째에

[0050] a. 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 2700 mg,

[0051] b. 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 3000 mg,

[0052] c. 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 3300 mg, 또는

[0053] d. 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3600 mg의 용량으로 투여된다.

[0054] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자, 바람직하게는 RBC-수혈 HSCT-TMA 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 라불리주맙을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 라불리주맙은

[0055] (a) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 600 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 900 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 1200 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 2400 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 2700 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3000 mg의 로딩 용량으로 제1일에 1회 투여되고;

[0056] (b) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 300 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 600 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 900 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 900 mg의 로딩 용량으로 제5일에 1회 투여되고;

[0057] (c) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 300 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 600 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 900 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 900 mg의 로딩 용량으로 제10일에 1회 투여되고;

[0058] (d) 제15일에 그리고

[0059] (i) 그 후 4주마다, 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 또는 400 mg 또는 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 또는 800 mg의 유지 용량으로, 또는

[0060] (ii) 그 후 8주마다, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 2100 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 2700 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 3000 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 3300 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3600 mg의 유지 용량으로 투여되고;

[0061] 보충 용량은

[0062] (i) 유지 용량의 명시된 기간 내에 적혈구(RBC) 수혈을 받는 체중 < 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 명시된 기간에

[0063] a. 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 또는 400 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 2주임),

[0064] b. 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 또는 800 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 2주임),

[0065] c. 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 2100 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 4주임),

[0066] (ii) 유지 용량으로부터 4주 내에 적혈구(RBC) 수혈을 받는 체중 ≥ 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 해당 유지 용량 후 4주째에

[0067] a. 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 2700 mg,

[0068] b. 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 3000 mg,

[0069] c. 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 3300 mg, 또는

[0070] d. 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3600 mg의 용량으로 투여되고,

[0071] 치료는 정상 수준 내까지 또는 ULN 수준으로 여겨지는 값을 50% 하회하는 수준 내(예를 들어 105 내지 333 IU/L(리터당 국제 단위) 내)까지의 LDH 수준의 저하, 적어도 175 μg/mL 이상의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 혈청 트로프 농도(serum trough concentration) 및/또는 0.5 μg/mL 이하(예를 들어 0.4 μg/mL, 0.3 μg/mL, 0.2 μg/mL, 또는 0.1 μg/mL 이하)의 유리 C5 농도를 초래한다.

[0072] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자, 바람직하게는 RBC-수혈 HSCT-TMA 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 라불리주맙)은 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게

[0073] (a) 제1일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

[0074] (b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0075] (c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0076] (d) 제15일에 그리고 그 후 4주마다 300 mg의 유지 용량으로; 그리고

[0077] (e) 유지 용량의 명시된 기간 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 300 mg의 보충 용량으로 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 명시된 기간에 투여되고, 명시된 기간은 2주이다.

[0078] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자, 바람직하게는 RBC-수혈 HSCT-TMA 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 라불리주맙)은 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게

[0079] (a) 제1일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

[0080] (b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0081] (c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0082] (d) 제15일에 그리고 그 후 4주마다 400 mg의 유지 용량으로; 그리고

[0083] (e) 유지 용량의 명시된 기간 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 400 mg의 보충 용량으로 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 명시된 기간에 투여되고, 명시된 기간은 2주이다.

[0084] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자, 바람직하게는 RBC-수혈 HSCT-TMA 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 라불리주맙)은 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게

[0085] (a) 제1일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

[0086] (b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0087] (c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0088] (d) 제15일에 그리고 그 후 4주마다 600 mg의 유지 용량으로, 그리고

[0089] (e) 유지 용량의 명시된 기간 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 600 mg의 보충 용량으로 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 명시된 기간에 투여되고, 명시된 기간은 2주이다.

[0090] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자, 바람직하게는 RBC-수혈 HSCT-TMA 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 라불리주맙)은 체중 10 내지

< 20 kg의 환자에게

[0091] (a) 제1일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

[0092] (b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0093] (c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0094] (d) 제15일에 그리고 그 후 4주마다 800 mg의 유지 용량으로, 그리고

[0095] (e) 유지 용량의 명시된 기간 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 800 mg의 보충 용량으로 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 명시된 기간에 투여되고, 명시된 기간은 2주이다.

[0096] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자, 바람직하게는 RBC-수혈 HSCT-TMA 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 라불리주맙)은 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게

[0097] (a) 제1일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로;

[0098] (b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0099] (c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0100] (d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 2100 mg의 유지 용량으로; 그리고

[0101] (e) 유지 용량의 명시된 기간 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 2100 mg의 보충 용량으로 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 명시된 기간에 투여되고, 명시된 기간은 4주이다.

[0102] 일부 구현예에서, 보충 용량은 도 3에 제시된 임상적 알고리즘에 따라 보증되는 경우 투여된다. 일부 구현예에서, 보충 용량은 표 7에 제시된 임상적 알고리즘에 따라 보증되는 경우 투여된다.

[0103] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자, 바람직하게는 RBC-수혈 HSCT-TMA 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 라불리주맙)은 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게

[0104] (a) 제1일에 1회 1200 mg의 로딩 용량으로;

[0105] (b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0106] (c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로; 그리고

[0107] (d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 2700 mg의 유지 용량으로 투여되고,

[0108] 환자는 유지 용량으로부터 4주 내에 RBC 수혈을 받은 다음, 해당 유지 용량 후 4주째에 2700 mg의 보충 용량을 투여받는다.

[0109] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자, 바람직하게는 RBC-수혈 HSCT-TMA 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 라불리주맙)은 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게

[0110] (a) 제1일에 1회 1200 mg의 로딩 용량으로;

[0111] (b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0112] (c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로; 그리고

[0113] (d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 2700 mg의 유지 용량으로 투여되고,

[0114] 환자는 유지 용량으로부터 4주 내에 RBC 수혈을 받은 다음, 해당 유지 용량 후 4주째에 2700 mg의 보충 용량을

투여받고, 치료는 즉각적이며 완전하고 지속적인 말단 보체 저해를 초래한다.

[0115] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자, 바람직하게는 RBC-수혈 HSCT-TMA 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 라불리주맙)은 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게

[0116] (a) 제1일에 1회 2400 mg의 로딩 용량으로;

[0117] (b) 제5일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

[0118] (c) 제10일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로; 그리고

[0119] (d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 3000 mg의 유지 용량으로 투여되고,

[0120] 환자는 유지 용량으로부터 4주 내에 RBC 수혈을 받은 다음, 해당 유지 용량 후 4주째에 3000 mg의 보충 용량을 투여받는다.

[0121] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자, 바람직하게는 RBC 수혈 HSCT-TMA 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 라불리주맙)은 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게

[0122] (a) 제1일에 1회 2400 mg의 로딩 용량으로;

[0123] (b) 제5일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

[0124] (c) 제10일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로; 그리고

[0125] (d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 3000 mg의 유지 용량으로 투여되고,

[0126] 환자는 유지 용량으로부터 4주 내에 RBC 수혈을 받은 다음, 해당 유지 용량 후 4주째에 3000 mg의 보충 용량을 투여받고, 치료는 즉각적이며 완전하고 지속적인 말단 보체 저해를 초래한다.

[0127] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자, 바람직하게는 RBC-수혈 HSCT-TMA 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 라불리주맙)은 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게

[0128] (a) 제1일에 1회 2700 mg의 로딩 용량으로;

[0129] (b) 제5일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로;

[0130] (c) 제10일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로; 그리고

[0131] (d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 3300 mg의 유지 용량으로 투여되고,

[0132] 환자는 유지 용량으로부터 4주 내에 RBC 수혈을 받은 다음, 해당 유지 용량 후 4주째에 3300 mg의 보충 용량을 투여받는다.

[0133] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자, 바람직하게는 RBC-수혈 HSCT-TMA 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 라불리주맙)은 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게

[0134] (a) 제1일에 1회 2700 mg의 로딩 용량으로;

[0135] (b) 제5일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로;

[0136] (c) 제10일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로; 그리고

[0137] (d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 3300 mg의 유지 용량으로 투여되고,

[0138] 환자는 유지 용량으로부터 4주 내에 RBC 수혈을 받은 다음, 해당 유지 용량 후 4주째에 3300 mg의 보충 용량을 투여받고, 치료는 즉각적이며 완전하고 지속적인 말단 보체 저해를 초래한다.

[0139] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자, 바람직하게는 RBC-수혈 HSCT-TMA 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 라불리주맙)은 체중 ≥ 100 kg의 환자에게

[0140] (a) 제1일에 1회 3000 mg의 로딩 용량으로;

[0141] (b) 제5일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로;

[0142] (c) 제10일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로; 그리고

[0143] (d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 3600 mg의 유지 용량으로 투여되고,

[0144] 환자는 유지 용량으로부터 4주 내에 RBC 수혈을 받은 다음, 해당 유지 용량 후 4주째에 3600 mg의 보충 용량을 투여받는다.

[0145] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자, 바람직하게는 RBC-수혈 HSCT-TMA 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 라불리주맙)은 체중 ≥ 100 kg의 환자에게

[0146] (a) 제1일에 1회 3000 mg의 로딩 용량으로;

[0147] (b) 제5일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로;

[0148] (c) 제10일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로; 그리고

[0149] (d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 3600 mg의 유지 용량으로 투여되고,

[0150] 환자는 유지 용량으로부터 4주 내에 RBC 수혈을 받은 다음, 해당 유지 용량 후 4주째에 3600 mg의 보충 용량을 투여받고, 치료는 즉각적이며 완전하고 지속적인 말단 보체 저해를 초래한다.

[0151] 환자가 제1 유지 용량 후 2주 내에 RBC 수혈을 거치는 일부 구현예에서, 환자는 수혈 후 보충 용량의 항-C5 항체(예를 들어 라불리주맙)을 2개 유지 용량 사이의 중간 지점에서만 1회 받는다. 유지 용량은 특정 저체중 코호트(예를 들어 < 20 kg; 표 8 참조)에 대해 4주(Q4W)마다 투여되기 때문에, 보충 용량의 항-C5 항체(예를 들어 라불리주맙)는 제2주 후에, 예를 들어 유지 용량 후 14일째에 투여된다.

[0152] 환자가 제1 유지 용량 후 4주 내에 RBC 수혈을 거치는 일부 구현예에서, 환자는 수혈 후 보충 용량의 항-C5 항체(예를 들어 라불리주맙)을 2개 유지 용량 사이의 중간 지점에서만 1회 받는다. 유지 용량은 8주마다(Q8W) 투여되기 때문에, 보충 용량의 항-C5 항체(예를 들어 라불리주맙)는 제4주 후에, 예를 들어 유지 용량 후 28일째에 투여된다. 이러한 구현예에서, 환자가 제2 유지 투약 기간 동안 임의의 수혈을 거치지 않는 경우, 어떠한 보충 용량도 이러한 유지 투약 주기 동안 필요하지 않다. 마찬가지로, 환자가 제2 유지 투약 기간의 후반부(second half) 동안 RBC 수혈을 거치는 경우, 어떠한 보충 투약도 이러한 유지 투약 주기 동안 필요하지 않다. 달리 말하자면, 제1 RBC 수혈이 이전 유지 용량으로부터 4주 넘게 지난 후 발생하는 경우, 어떠한 수혈 후 보충 용량도 필요하지 않다. 추가로, 환자가 로딩 용량 단계 동안 수혈을 받는 경우, 보충 투약은 시행되지 않는다.

[0153] 본 개시내용의 치료 방법(들)의 일부 구현예에서, 보충 투약 요법은 어떠한 수혈도 시행되지 않을 때까지, 소정의 유지 용량 후 체중 < 20 kg의 참가자에 대해 2주 기간 내에 또는 체중 ≥ 20 kg의 참가자에 대해 4주 기간 내에 계속된다.

[0154] 본원에 기재된 치료 방법에 따라, 수혈 후 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 라불리주맙)은, 예를 들어 임의의 양의 RBC 수혈이 마지막 유지 용량 후 2주 또는 4주 내에 환자에게 제공되는 경우

마지막 유지 용량 후 2주째에만(< 20 kg의 환자) 또는 4주째에만(≥ 20 kg의 환자) 1회 HSCT-TMA 환자에게 투여된다.

[0155] 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하나 이상의 투여 주기 동안 투여된다. 일 구현예에서, 치료(예를 들어 투여 주기)는 적어도 26주, 적어도 52주, 적어도 1.5년, 적어도 2년이다.

[0156] 또 다른 구현예에서, 즉각적이며 완전하고 지속적인 말단 보체 저해는 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 라불리주맙)의 투여 후 달성된다.

[0157] 일 구현예에서, 본원에 개시된 치료 방법은 최적 지지 요법(BSC: best supportive care) 조치를 시행하는 단계를 추가로 포함한다. BSC 조치는 수혈 지원, 코르티코스테로이드, 투석 및 항고혈압 약제를 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0158] 일 구현예에서, 환자는 이전에 에쿨리주맙으로 치료받은 적이 없다. 또 다른 구현예에서, 환자는 이전에 에쿨리주맙으로 치료받은 적이 있다. 또 다른 구현예에서, 환자는 에쿨리주맙으로 이전에 치료받은 적이 있고, 제1일(예를 들어 투여 주기의)은 환자의 마지막 용량의 에쿨리주맙으로부터 2주째 또는 그 이상이다.

[0159] 또 다른 양태에서, 기재된 치료 요법은 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 특정 혈청 트로프 농도를 유지하기에 충분하다. 일 구현예에서, 예를 들어 치료 요법은 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 280, 290, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700 μg/mL 이상의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 혈청 트로프 농도를 유지한다. 일 구현예에서, 치료 요법은 100 μg/mL 이상, 150 μg/mL 이상, 200 μg/mL 이상, 250 μg/mL 이상, 300 μg/mL 이상, 350 μg/mL 이상, 400 μg/mL 이상 또는 450 μg/mL 이상의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 혈청 트로프 농도를 유지한다. 또 다른 구현예에서, 치료는 100 μg/mL 내지 700 μg/mL; 바람직하게는 300 μg/mL 내지 600 μg/mL의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 혈청 트로프 농도를 유지한다. 또 다른 구현예에서, 치료는 약 475 μg/mL의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 혈청 트로프 농도를 유지한다. 일 구현예에서, 치료 요법은 약 1800, 1780, 1760, 1740, 1720, 1700, 1680, 1660, 1640, 1620, 1600, 1580, 1560, 1540, 1520, 1500, 1480, 1460, 1440, 1420, 1400, 1380, 1360, 1340, 1320, 1300, 1280, 1260, 1240, 1220, 1200, 1180, 1160, 1140, 1120, 1100, 1080, 1060, 1040, 1020, 1000, 980, 960, 940, 920 또는 900 μg/mL 이하의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 혈청 피크 농도를 유지한다. 구현예에서, 치료는 900 μg/mL 내지 1800 μg/mL; 바람직하게는 1050 μg/mL 내지 1550 μg/mL의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피크 혈청 농도를 유지한다. 또 다른 구현예에서, 치료는 약 1350 μg/mL의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피크 혈청 농도를 유지한다.

[0160] 또 다른 구현예에서, 효과적인 반응을 얻기 위해, 항-C5 항체는 환자의 혈액 밀리리터당 적어도 50 μg, 55 μg, 60 μg, 65 μg, 70 μg, 75 μg, 80 μg, 85 μg, 90 μg, 95 μg, 100 μg, 105 μg, 110 μg, 115 μg, 120 μg, 125 μg, 130 μg, 135 μg, 140 μg, 145 μg, 150 μg, 155 μg, 160 μg, 165 μg, 170 μg, 175 μg, 180 μg, 185 μg, 190 μg, 195 μg, 200 μg, 205 μg, 210 μg, 215 μg, 220 μg, 225 μg, 230 μg, 235 μg, 240 μg, 245 μg, 250 μg, 255 μg, 260 μg, 270 μg, 280 μg, 290 μg, 300 μg, 320 μg, 340 μg, 360 μg, 380 μg, 400 μg, 420 μg, 440 μg, 460 μg, 480 μg, 500 μg, 550 μg, 600 μg, 650 μg, 700 μg, 750 μg, 800 μg, 850 μg, 900 μg, 950 μg, 1000 μg, 1050 μg, 1100 μg, 1150 μg, 1200 μg, 1250 μg, 1300 μg, 1350 μg, 1400 μg, 1450 μg, 1500 μg, 1550 μg, 1600 μg, 1650 μg, 1700 μg, 1750 μg 또는 그 이상, 예를 들어 1800 μg의 항체를 유지하도록 하는 양 및 빈도로 환자에게 투여된다.

[0161] 구현예에서, 효과적인 반응을 얻기 위해, 항-C5 항체(예를 들어 라불리주맙)는 투약 간격 동안 각각 항-C5 항체(예를 들어 라불리주맙)의 최소 및 최대 혈장 농도(±표준 편차), 즉 바람직하게는 474(±200) μg/mL 내지 1350(±430) μg/mL를 유지하기 위한 양 및 빈도로 환자에게 투여된다.

[0162] 또 다른 구현예에서, 효과적인 반응을 얻기 위해, 항-C5 항체는 최소 유리 C5 농도를 유지하기 위한 양 및 빈도로 환자에게 투여된다. 일 구현예에서, 예를 들어 항-C5 항체는 0.5 μg/mL 이하(예를 들어 0.4 μg/mL, 0.3 μg/mL, 0.2 μg/mL 또는 0.1 μg/mL 이하)의 유리 C5 농도를 유지하기 위한 양 및 빈도로 환자에게 투여된다.

[0163] 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 임의의 적합한 수단에 의해 환자에게 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 항체는 정맥내 투여를 위해 제형화된다.

[0164] 본원에 제공된 치료 방법의 효능은 임의의 적합한 수단을 사용하여 평가될 수 있다. 일 구현예에서, HSCT-TMA 환자에 대해, 치료는 기준선과 비교하여 미세혈관병증 용혈성 빈혈, 혈소판감소증, 내피 외상, 신장 손상, 신부전, 장막염, 폐고혈압 및 다계통 장기 부전의 저하 또는 중단으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치료적 효과를 초래한다.

[0165] 또 다른 구현예에서, 치료는 (a) 이전 7일 동안 수혈 지원 없이 혈소판 수 ≥ 50,000/mm^3, (b) LDH <1.5 × ULN 및 (c) (기준선에 존재하는 분열적혈구가 존재한다면) 분열적혈구의 부재를 초래한다.

[0166] 또 다른 구현예에서, 치료는 (a) 이전 7일 동안 수혈 지원 없이 혈소판 수 ≥ 50,000/mm^3, (b) LDH < 1.5 × ULN, (c) (기준선에 존재하는 분열적혈구가 존재한다면) 분열적혈구의 부재 및 (d) 기준선으로부터 단백뇨의 적어도 50% 저하를 초래한다. 일 구현예에서, 단백뇨는 단백질/크레아티닌 비 ≥ 0.5 mg/mg이다.

[0167] 또 다른 구현예에서, 치료는 유리한 혈액학적 반응을 초래한다.

[0168] 또 다른 구현예에서, 치료는 LDH의 정상화,

[0169] 적혈구 및 혈소판 수혈에 대한 필요성의 해결, 및 분열적혈구의 소실을 초래한다.

[0170] 또 다른 구현예에서, 치료는 수혈 지원 없이 헤모글로빈 ≥ 8 g/dL를 유지하는 환자의 능력을 초래한다. 또 다른 구현예에서, 치료는 수혈 지원 없이 헤모글로빈 ≥ 8 g/dL를 초래한다.

[0171] 또 다른 구현예에서, 치료는 기준선과 비교하여 LDH 감소, 혈소판 증가 및/또는 헤모글로빈 증가를 초래한다.

[0172] 또 다른 구현예에서, 치료는 기준선과 비교하여 혈청 크레아티닌의 정상 수준을 초래한다.

[0173] 또 다른 구현예에서, 치료는 기준선과 비교하여 신장, 심혈관, 폐, CNS 및/또는 GI 시스템에서 TMA-연관 장기 기능장애의 개선을 초래한다.

[0174] 또 다른 구현예에서, 처리는 말단 보체 저해를 초래한다.

[0175] 또 다른 구현예에서, 치료는 유해 사례의 저하를 초래한다.

[0176] 또 다른 구현예에서, 치료는 혈관 염증(예를 들어 탈락(shed) 종양 괴사 인자 수용체 1[TNF-R1]), 내피 손상 및/또는 활성화(예를 들어 트롬보모듈린 및 탈락 혈관 세포 접착 분자 1[VCAM-1]), 신장 외상(예를 들어 시스타틴 C) 및/또는 보체 단백질 및 보체 활성화 경로 생성물과 연관된 바이오마커의 정상 수준으로의 이동을 초래한다. 또 다른 구현예에서, 치료는 트롬보모듈린(TM) 및/또는 신데칸-1(SYND1)의 정상 수준으로의 이동을 초래한다. 또 다른 구현예에서, 치료는 보체 인자 Ba의 정상 수준으로의 이동을 초래한다.

[0177] 또 다른 구현예에서, 치료는 삶의 질 평가(예를 들어 삶의 질 목록(Quality of Life Inventory)(PedsQL) 척도 또는 EQ-5D-5L 설문지)를 통해 평가되는 삶의 질의 기준선으로부터의 변화를 초래한다.

[0178] 또 다른 구현예에서, 치료는 기준선과 비교하여 젖산 탈수소효소(LDH) 수준에 의해 평가되는 용혈의 저하를 초래한다. 일 구현예에서, 개시된 방법에 따라 치료된 환자는 정상 수준 근처까지 또는 정상 수준(예를 들어 105 내지 333 IU/L(리터당 국제 단위) 내)으로 여겨지는 값을 10% 또는 20% 상회하는 수준 내까지의 LDH 수준의 저하를 경험한다. 또 다른 구현예에서, 환자의 LDH 수준은 치료의 유지 기간 전반에 걸쳐 정상화된다. 또 다른 구현예에서, 치료된 환자의 LDH 수준은 치료의 유지 기간 동안 적어도 95%의 시간에서 정상화된다. 또 다른 구현예에서, 치료된 환자의 LDH 수준은 치료의 유지 기간 동안 적어도 90%, 85% 또는 80%의 시간에서 정상화된다. 일 구현예에서, 환자의 LDH 수준은 치료를 개시하기 전 정상 상한을 1.5배 초과한다(LDH ≥ 1.5 × ULN).

[0179] 일 구현예에서, 개시된 방법에 따라 치료된 환자는 정상 수준 내까지 또는 ULN 수준으로 여겨지는 값을 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49% 또는 50% 하회하는 수준 내(예를 들어 105 내지 333 IU/L(리터당 국제 단위) 내)까지의 LDH 수준의 저하를 경험한다. 일 구현예에서, 환자의 LDH 수준은 치료를 개시하기 전 ULN을 1.5배 초과한다(LDH ≥ 1.5 × ULN).

[0180] 일 구현예에서, 개시된 방법에 따라 치료된 환자는 기준선과 비교하여 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%,

37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59% 또는 60%의 LDH 변화 퍼센트를 경험한다.

[0181] 예를 들어 적어도 1회의 수혈, 예를 들어 혈소판 또는 RBC 수혈을 거친 HSCT-TMA 환자의 효과적인 치료를 위해 본원에 기재된 방법에 사용하기에 적합한 치료적 유효량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 예컨대 라불리주맙 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 함유하는 약제학적 조성물을 포함하는 키트가 추가로 제공된다. 일 구현예에서, 키트는 (a) 소정 용량의, SEQ ID NO:12에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 SEQ ID NO:8에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 및 (b) 본원에 기재된 방법에서 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용하기 위한 설명서를 포함한다.

[0182] 또 다른 구현예에서, 키트는 로딩, 유지 및 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게

[0183] (a) 제1일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

[0184] (b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0185] (c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0186] (d) 제15일에 그리고 그 후 4주마다 300 mg의 유지 용량으로; 그리고

[0187] (e) 300 mg의 보충 용량으로 투여됨)과 함께, 보충 용량이 유지 용량으로부터 2주 내에 적혈구(RBC) 수혈을 받는 환자에게 투여된다는 설명서를 포함하며, 보충 용량은 유지 용량 후 2주째에 투여된다.

[0188] 또 다른 구현예에서, 키트는 로딩, 유지 및 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게

[0189] (a) 제1일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

[0190] (b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0191] (c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0192] (d) 제15일에 그리고 그 후 4주마다 400 mg의 유지 용량으로; 그리고

[0193] (e) 400 mg의 보충 용량으로 투여됨)과 함께, 보충 용량이 유지 용량으로부터 2주 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 투여된다는 설명서를 포함하며, 보충 용량은 유지 용량 후 2주째에 투여된다.

[0194] 또 다른 구현예에서, 키트는 로딩, 유지 및 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게

[0195] (a) 제1일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

[0196] (b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0197] (c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0198] (d) 제15일에 그리고 그 후 4주마다 600 mg의 유지 용량으로, 그리고

[0199] (e) 600 mg의 보충 용량으로 투여됨)과 함께, 보충 용량이 유지 용량으로부터 2주 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 투여된다는 설명서를 포함하며, 보충 용량은 유지 용량 후 2주째에 투여된다.

[0200] 또 다른 구현예에서, 키트는 로딩, 유지 및 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게

[0201] (a) 제1일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

[0202] (b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0203] (c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0204] (d) 제15일에 그리고 그 후 4주마다 800 mg의 유지 용량으로, 그리고

[0205] (e) 800 mg의 보충 용량으로 투여됨)과 함께, 보충 용량이 유지 용량으로부터 2주 내에 RBC 수혈을 받는 환

자에게 투여된다는 설명서를 포함하며, 보충 용량은 유지 용량 후 2주째에 투여된다.

[0206] 또 다른 구현예에서, 키트는 로딩, 유지 및 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게

[0207] (a) 제1일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로;

[0208] (b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0209] (c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0210] (d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 2100 mg의 유지 용량으로; 그리고

[0211] (e) 2100 mg의 보충 용량으로 투여됨)과 함께, 보충 용량이 유지 용량으로부터 4주 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 투여된다는 설명서를 포함하며, 보충 용량은 유지 용량 후 4주째에 투여된다.

[0212] 또 다른 구현예에서, 키트는 로딩, 유지 및 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게

[0213] (a) 제1일에 1회 1200 mg의 로딩 용량으로;

[0214] (b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0215] (c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0216] (d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 2700 mg의 유지 용량으로,

[0217] 그리고 (e) 2700 mg의 보충 용량으로 투여됨)과 함께, 보충 용량이 유지 용량으로부터 4주 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 투여된다는 설명서를 포함하며, 보충 용량은 해당 유지 용량 후 4주째에 투여된다.

[0218] 또 다른 구현예에서, 키트는 로딩, 유지 및 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게

[0219] (a) 제1일에 1회 2400 mg의 로딩 용량으로;

[0220] (b) 제5일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

[0221] (c) 제10일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

[0222] (d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 3000 mg의 유지 용량으로,

[0223] 그리고 (e) 3000 mg의 보충 용량으로 투여됨)과 함께, 보충 용량이 유지 용량으로부터 4주 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 투여된다는 설명서를 포함하며, 보충 용량은 해당 유지 용량 후 4주째에 투여된다.

[0224] 또 다른 구현예에서, 키트는 로딩, 유지 및 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게

[0225] (a) 제1일에 1회 2700 mg의 로딩 용량으로;

[0226] (b) 제5일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로;

[0227] (c) 제10일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로;

[0228] (d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 3300 mg의 유지 용량으로,

[0229] 그리고 (e) 3300 mg의 보충 용량으로 투여됨)과 함께, 보충 용량이 유지 용량으로부터 4주 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 투여된다는 설명서를 포함하며, 보충 용량은 해당 유지 용량 후 4주째에 투여된다.

[0230] 또 다른 구현예에서, 키트는 로딩, 유지 및 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 체중 ≥ 100 kg의 환자에게

[0231] (a) 제1일에 1회 3000 mg의 로딩 용량으로;

[0232] (b) 제5일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로;

[0233] (c) 제10일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로;

[0234] (d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 3600 mg의 유지 용량으로,

[0235] 그리고 (e) 3600 mg의 보충 용량으로 투여됨)과 함께, 보충 용량이 유지 용량으로부터 4주 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 투여된다는 설명서를 포함하며, 보충 용량은 해당 유지 용량 후 4주째에 투여된다.

[0236] 또 다른 양태에서, 치료의 유지 단계의 전반부(first half) 동안 RBC 수혈을 거친 HSCT-TMA 환자의 치료에 사용하기 위한 항-C5 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어 라불리주맙(ULTOMIRIS®))이 제공되며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

[0237] (a) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 600 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 900 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 1200 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 2400 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 2700 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3000 mg의 로딩 용량으로 제1일에 1회 투여되고;

[0238] (b) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 300 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 600 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 900 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 900 mg의 로딩 용량으로 제5일에 1회 투여되고;

[0239] (c) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 300 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 600 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 900 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 900 mg의 로딩 용량으로 제10일에 1회 투여되고;

[0240] (d) 제15일에 그리고

[0241] (i) 그 후 4주마다, 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 또는 400 mg 또는 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 또는 800 mg의 유지 용량으로, 또는

[0242] (ii) 그 후 8주마다, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 2100 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 2700 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 3000 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 3300 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3600 mg의 유지 용량으로 투여되고;

[0243] 보충 용량은

[0244] (i) 유지 용량의 명시된 기간 내에 RBC 수혈을 받는 체중 < 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 명시된 기간에

[0245] a. 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 또는 400 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 2주임),

[0246] b. 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 또는 800 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 2주임),

[0247] c. 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 2100 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 4주임),

[0248] (ii) 유지 용량으로부터 4주 내에 적혈구(RBC) 수혈을 받는 체중 ≥ 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 해당 유지 용량 후 4주째에

[0249] a. 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 2700 mg,

[0250] b. 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 3000 mg,

[0251] c. 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 3300 mg, 또는

[0252] d. 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3600 mg의 용량으로 투여된다.

[0253] 치료의 유지 단계의 전반부 동안 RBC 수혈을 거친 HSCT-TMA 환자의 치료를 위한 항-C5, 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어 라불리주맙(ULTOMIRIS®))의 용도가 본원에 추가로 제공되며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

[0254] (a) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 600 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 900 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 1200 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 2400 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 2700 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3000 mg의 로딩 용량으로 제1일에 1회 투여되고;

[0255] (b) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 300 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 600 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 900 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 900 mg의 로딩 용량으로 제5일에 1회 투여되고;

[0256] (c) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 300 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 600 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 900 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 900 mg의 로딩 용량으로 제10일에 1회 투여되고;

[0257] (d) 제15일에 그리고

[0258] (i) 그 후 4주마다, 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 또는 400 mg 또는 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 또는 800 mg의 유지 용량으로, 또는

[0259] (ii) 그 후 8주마다, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 2100 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 2700 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 3000 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 3300 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3600 mg의 유지 용량으로 투여되고;

[0260] 보충 용량은

[0261] (i) 유지 용량의 명시된 기간 내에 RBC 수혈을 받는 체중 < 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 명시된 기간에

[0262] a. 유지 용량 후 2주째에 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 또는 400 mg의 용량으로 투여되거나,

[0263] b. 유지 용량 후 2주째에 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 또는 800 mg의 용량으로 투여되거나,

[0264] c. 유지 용량 후 4주째에 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 2100 mg의 용량으로 투여되거나,

[0265] (ii) 유지 용량으로부터 4주 내에 적혈구(RBC) 수혈을 받는 체중 ≥ 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 해당 유지 용량 후 4주째에

[0266] a. 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 2700 mg,

[0267] b. 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 3000 mg,

[0268] c. 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 3300 mg, 또는

[0269] d. 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3600 mg의 용량으로 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0270] **도 1**은 각각의 환자에 대한 라불리주맙 약동학(PK) 프로파일을 도시하는 그래프이다. 제5일 및 제10일에, 라불리주맙 농도는 175 μg/mL 임계치(파선) 초과로 유지되었다.

도 2는 각각의 환자에 대한 유리 C5 농도-시간 프로파일(즉, 약력학(PD) 프로파일)을 도시하는 그래프이다. 모든 환자는 0.5 μg/mL 임계치(파선) 미만의 유리 C5 농도를 보였다.

도 3은 RBC 후 보충 투약을 평가하기 위한 임상적 알고리즘을 도시하는 개략도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0271] I. 정의

[0272] 본원에서 사용되는 용어 "대상체" 또는 "환자"는 인간 환자(예를 들어 조혈모세포 이식-연관 혈전성 미세혈관병증(HSCT-TMA)을 갖는 환자)이다.

[0273] 본원에서 사용되는 용어 "소아" 환자는 의사 또는 간병인에 의해 비-성인 카테고리에 속하는 것으로 분류된 인간 환자이며, 예를 들어 신생아(미숙아와 만삭아 둘 모두), 영아, 아동 및 청소년을 포함한다. 전형적으로, 소아 환자는 18세 미만(< 18세)의 환자이다.

[0274] 본원에서 사용되는 용어 "성인" 환자는, 예를 들어 연령, 발달 상태, 생리학적 특징 등에 기초하여, 보통 말하는 의사 또는 간병인에 의해 분류된 인간 환자, 예를 들어 신생아, 영아, 아동 또는 청소년이 아닌 사람이다. 전형적으로 성인 환자는 18세 이상(≥18세)의 환자이다.

[0275] HSCT-TMA는 이식 과정 동안 몇몇 기전에 의해 촉발될 수 있는 전신 혈관 내피 외상에 의해 야기되는 다인성 장애이다. 이는 내피 외상을 통해 나타나며, 신장 및 다른 장기에 영향을 미친다. HSCT TMA 환자 중 30%는 중증 질환을 나타낼 것으로 추정되고(Rosenthal *et al.*, *J. Blood Med.* 2016;7:181-186), 이러한 경우에는 HSCT-TMA 환자에서 신장 손상, 장막염, 폐고혈압 및 다계통 장기 부전으로 나타나는 전신 혈관 외상이 발생한다. 일 구현예에서, TMA 진단은 동시에 발생하는 하기 기준 모두에 기초한다: (a) 드노보 혈소판감소증 또는 혈소판 수혈 불응성(platelet transfusion refractoriness), 여기서: 드노보 혈소판감소증은 혈소판 수의 ≤ 50,000/mm^3까지의 새로운 하락으로 정의되고, 수혈 불응성은 수혈 후 10분 내지 60분 동안 혈소판 증분이 실패하여 수혈 트리거를 초과하는 것, 또는 적어도 2회의 혈소판 수혈 후 수혈 후 20시간 내지 24시간째에 10 ×10^9/L 미만의 상승으로 정의됨, (b) 드노보 빈혈(헤모글로빈에서 ≤ 8 g/dL까지의 새로운 하락으로 정의됨) 또는 수혈 요건의 증가(헤모글로빈 ≥ 8 g/dL를 유지하기 위해 더 빈번한 수혈을 시행할 필요성으로 정의됨), (c) 하기 용혈 마커 중 하나: LDH > 1.5 × ULN 또는 말초 혈액 도말표본에서 분열적혈구 ≥ 2 고출력장(HPF: high power field)의 존재, (d) 단백뇨가 단백질/크레아티닌 비 ≥ 0.5 mg/mg으로 정의되는 스폿 소변검사(spot urinalysis) 상에서의 단백뇨. 단백뇨의 존재는 제2 측정(2회의 측정은 적어도 4시간의 간격을 두고 이루어짐)에 의해 확인되어야 함; (e) 3개의 조건 중 임의의 하나의 존재로서 정의된 고혈압의 존재: 적어도 1시간의 간격을 두고 2회 연속 측정 시 수축기 혈압 ≥ 139 mm Hg 또는 80 mm Hg 초과의 확장기 혈압.

[0276] 본원에서 사용되는 "효과적인 치료"는 유익한 효과, 예를 들어 질환 또는 장애의 적어도 하나의 증상의 호전을 초래하는 치료를 지칭한다. 유익한 효과는 기준선에 비한 개선, 예를 들어 방법에 따른 요법의 개시 전 이루어진 측정 또는 관찰에 비한 개선의 형태를 취할 수 있다. 효과적인 치료는 HSCT-TMA의 적어도 하나의 증상(예를 들어 미세혈관병증 용혈성 빈혈, 혈소판감소증, 내피 외상, 신장 손상, 신부전, 장막염, 폐고혈압 및 다계통 장기 부전)의 경감을 지칭할 수 있다.

[0277] 용어 "유효량"은 원하는 생물학적, 치료적 및/또는 예방적 결과를 제공하는 제제의 양을 지칭한다. 해당 결과는 질환의 징후, 증상 또는 원인 중 하나 이상의 저하, 호전, 완화, 약화, 지연 및/또는 경감, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 원하는 변경일 수 있다. 일례에서, "유효량"은 임상적으로 HSCT-TMA의 적어도 하나의 증상(예를 들어 미세혈관병증 용혈성 빈혈, 혈소판감소증, 내피 외상, 신장 손상, 신부전, 장막염, 폐고혈압 및 다계통 장기 부전)을 경감시키는 것으로 입증된 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 양이다. 유효량은 하나 이상의 투여로 투여될 수 있다.

[0278] 본원에서 사용되는 용어 "로딩 용량"은 투여 주기 동안(예를 들어 제1일, 제5일 및 제10일에) 투여되는 초기 용량을 지칭한다.

[0279] 본원에서 사용되는 용어 "유지" 및 "유지 단계"는 상호교환 가능하게 사용되며, 치료의 제2 단계(예를 들어 제15일부터 시작하여 8주마다 투여되는 용량)를 지칭한다. 특정 구현예에서, 임상적 이익이 관찰되는 한 또는 관리 불가능한 독성 또는 질환 진행이 발생할 때까지 치료는 계속된다.

[0280] 본원에서 사용되는 용어 "보충 용량"은 유지 용량 후 4주 내에 RBC 수혈을 받은 HSCT-TMA 환자(예를 들어 체중이 ≥30 kg임)에게 투여되는 추가적인 용량을 지칭한다.

[0281] 본원에서 사용되는 용어 "수혈"은 전혈 또는 혈액의 일부가 환자의 혈류에, 예를 들어 정맥을 통해 넣는 절차를 지칭한다. 혈액은 또 다른 사람에 의해 기증될 수 있거나, 환자로부터 채혈되고 필요 시까지 보관되었을 수 있다.

[0282] 본원에서 사용되는 용어 "적혈구(RBC) 수혈"은

[0283] 적혈구, 즉, 기증된 전혈로부터 얻어지거나 공여자 성분채집술에 의해 얻어진 농축된 적혈구를, 예를 들어 정맥을 통해 환자의 혈류 내로 수혈하는 것을 지칭한다. 대부분의 RBC 수혈은 전혈 수집으로부터 혈장을 제거함으로써 또는 성분채집술에 의해 제조되고, 뒤이어 세포 생존력 및 보관을 향상시키기 위해 첨가제와 함께 보관된 패킹된 RBC의 주입에 의해 이루어진다.

[0284] 본원에서 사용되는 용어 "혈청 트로프 수준"은 제제(예를 들어 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편) 또는 의약이 혈청에 존재하는 가장 낮은 수준을 지칭한다. 대조적으로, "피크 혈청 수준"은 혈청 내 제제의 최고 수준을 지칭한다. "평균 혈청 수준"은 시간 경과에 따른 혈청 내 제제의 평균 수준을 지칭한다.

[0285] 용어 "항체"는 적어도 하나의 항체-유래 항원 결합 부위(예를 들어 VH/VL 영역 또는 Fv, 또는 CDR)를 포함하는 폴리펩티드를 설명한다. 항체는 알려진 형태의 항체를 포함하며, 예를 들어 항체는 인간 항체, 인간화 항체, 이중특이적 항체 또는 키메라 항체일 수 있다. 항체는 또한 Fab, Fab'2, ScFv, SMIP, 아피바디®, 나노바디 또는 단일-도메인 항체일 수 있다. 항체는 또한 하기 이소형 중 임의의 것일 수 있다: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgAsec, IgD, IgE 또는 이들의 조합. 항체는 자연 발생 항체 또는 단백질 공학 기법에 의해(예를 들어 돌연변이, 결실, 치환, 비-항체 모이어티에 대한 접합에 의해) 변경된 항체일 수 있다. 항체는, 예를 들어 항체의 특성(예를 들어 기능적 특성)을 변화시키는 하나 이상의 변이체 아미노산(자연 발생 항체와 비교하여)을 포함할 수 있다. 환자에서, 예를 들어 항체에 대한 반감기, 이펙터 기능 및/또는 면역 반응에 영향을 미치는 수많은 이러한 변경은 당업계에 알려져 있다. 항체라는 용어는 또한 적어도 하나의 항체-유래 항원 결합 부위를 포함하는 인공 또는 조작된 폴리펩티드 작제물을 포함한다.

[0286] II. 항-C5 항체

[0287] 본원에 기재된 항-C5 항체는 보체 구성요소 C5(예를 들어 인간 C5)에 결합하고, 단편 C5a 및 C5b로의 C5의 절단을 저해한다. 전술한 바와 같이, 이러한 항체는 또한, 예를 들어 치료 목적으로 사용되는 다른 항-C5 항체(예를 들어 에쿨리주맙)에 비해 개선된 약동학적 특성을 갖는다.

[0288] 본원에 기재된 방법에 사용하기에 적합한 항-C5 항체(또는 그로부터 유래된 VH/VL 도메인)는 당업계에 알려진 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 대안적으로, 당업계에서 인정된 항-C5 항체가 사용될 수 있다. 당업계에서 인정된 이들 항체 또는 본원에 기재된 항체 중 임의의 것과 C5에 대한 결합에 대해 경쟁하는 항체도 사용될 수 있다.

[0289] 예시적인 항-C5 항체는 각각 SEQ ID NO:14 및 11로 표시된 서열을 갖는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 라불리주맙 또는 이의 항원 결합 단편 및 변이체이다. 라불리주맙(ULTOMIRIS®, BNJ441 및 ALXN1210으로도 알려져 있음)은 WO2015134894호 및 미국 특허 제9,079,949호에 기재되어 있으며, 이의 교시 전체가 본원에 참고로 포함된다. 라불리주맙, BNJ441 및 ALXN1210이라는 용어는 이 문서 전반에 걸쳐 상호교환 가능하게 사용될 수 있지만, 모두 동일한 항체를 지칭한다. 라불리주맙은 인간 보체 단백질 C5에 선택적으로 결합하여 보체 활성화 동안 C5a 및 C5b로의 이의 절단을 저해한다. 이러한 저해는 미생물의 옵소닌화 및 면역 복합체의 청소에 필수적인 보체 활성화의 근위 또는 초기 구성요소(예를 들어 C3 및 C3b)를 보존하면서 전염증성 매개체 C5a의 방출 및 세포용해성 기공-형성 막 공격 복합체(MAC) C5b-9의 형성을 방지한다.

[0290] KEGG DRUG 데이터베이스(https://www.kegg.jp/entry/D11054)에 수탁된 바와 같은 라불리주맙의 폴리펩티드 서열은 가변 중쇄의 N-말단 아미노산이 "X"임을 규정하지만, 데이터베이스는 X가 무엇인지는 언급하지 않는다. 라불리주맙(케미컬 앱스트랙트(CAS: Chemical Abstracts) 1803171-55-2)에 대한 CAS는 또한 N-말단 X가 피로글루탐산(CAS 보고서에서 "사슬 1 피로글루탐산-1"로 지정됨)임을 규정한다. 이 정보는 라불리주맙의 VH 서열, 예를 들어 SEQ ID NO: 12로 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 폴리펩티드 및/또는 SEQ ID NO:14로 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 폴리펩티드와 상이한 것으로 보일 수 있지만, 특허를 받은 서열과 약물 데이터베이스/CAS 서열 사이에 정렬이 존재하는데, 이는 폴리펩티드 및/또는 항체 서열 내 N-말단 Q가 과정 개발 동안 고리화되어 피로글루타메이트(Pryo-Q)로의 약물 생성물 전환을 100% 가까이 산출한다는 것이 당업계에서 인식되었기 때문이며, Liu 등(J Pharm Sci . 2019 Oct;108(10):3194-3200) https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31145921/ 및 Nguyen 등(*Int. J. Mol. Sci.* 2017 Jul 20;18(7):1575) https://www.researchgate.net/figure/Cyclization-reactions-of-N-terminal-glutamine-and-glutamate-residues-in-a-polypeptide_fig4_318926365에 개시된 바와 같다. 추가적인 정보는 Xu 등의 7쪽 및 표 4(*MAbs*, 2019 Feb/Mar;11(2):239-264) 및 다음의 참조된 간행물: (1) 문헌[Yu *et al.*, "Investigation of N-terminal glutamatecyclization of recombinant monoclonal antibody in formulation development", *J. Pharm.*

Biomed. Anal., 2006, 42, 455-463] 및 문헌[Dick *et al.*, "Determination of the origin of the N-terminal pyro-glutamatevariation in monoclonal antibodies using model peptides", *Biotechnol. Bioeng.*, 2007, 97, 544-553]에 제공되고, 이의 개시내용은 그 전체가 참고로 포함된다.

[0291] 다른 구현예에서, 항체는 라불리주맙의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함한다. 따라서, 일 구현예에서, 항체는 SEQ ID NO:12에 제시된 서열을 갖는 라불리주맙의 VH 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 SEQ ID NO:8에 제시된 서열을 갖는 라불리주맙의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 서열을 갖는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 각각 SEQ ID NO:12 및 SEQ ID NO:8에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 VL 영역을 포함한다.

[0292] 또 다른 예시적인 항-C5 항체는 각각 SEQ ID NO:20 및 11로 표시된 서열을 갖는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체 BNJ421 또는 이의 항원 결합 단편 및 변이체이다. BNJ421(ALXN1211로도 알려져 있음)은 WO2015134894호 및 미국 특허 제9,079,949호에 기재되어 있으며, 이의 교시 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0293] 다른 구현예에서, 항체는 BNJ421의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함한다. 따라서, 일 구현예에서, 항체는 SEQ ID NO:12에 제시된 서열을 갖는 BNJ421의 VH 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 SEQ ID NO:8에 제시된 서열을 갖는 BNJ421의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 서열을 갖는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 각각 SEQ ID NO:12 및 SEQ ID NO:8에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 VL 영역을 포함한다.

[0294] CDR의 정확한 경계는 상이한 방법에 따라 상이하게 정의된다. 일부 구현예에서, 경쇄 또는 중쇄 가변 도메인 내의 CDR 또는 프레임워크 영역의 위치는 Kabat 등[(1991) "Sequences of Proteins of Immunological Interest." NIH Publication No. 91-3242, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, MD]에 의해 정의된 바와 같다. 이러한 경우, CDR은 "Kabat CDR"(예를 들어 "Kabat LCDR2" 또는 "Kabat HCDR1")로 지칭될 수 있다. 일부 구현예에서, 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 CDR의 위치는 문헌[Chothia *et al.* (*Nature*, 342:877-83, 1989)]에 의해 정의된 바와 같다. 따라서, 이들 영역은 "Chothia CDR"(예를 들어 "Chothia LCDR2" 또는 "Chothia HCDR3")로 지칭될 수 있다. 일부 구현예에서, 경쇄 및 중쇄 가변 영역의 CDR의 위치는 Kabat-Chothia 조합 정의에 의해 정의될 수 있다. 이러한 구현예에서, 이들 영역은 "조합된 Kabat-Chothia CDR"로 지칭될 수 있다. 문헌[Thomas, C. *et al.* (*Mol. Immunol.*, 33:1389-401, 1996)]은 Kabat 및 Chothia 넘버링 체계에 따른 CDR 경계의 식별을 예시한다.

[0295] 또 다른 예시적인 항-C5 항체는 미국 특허 제8,241,628호 및 제8,883,158호에 기재된 7086 항체이다. 일 구현예에서, 항체는 7086 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함한다(미국 특허 제8,241,628호 및 제8,883,158호 참조). 또 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 SEQ ID NO:21, 22 및 23에 제시된 서열을 갖는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 각각 SEQ ID NO:24, 25 및 26에 제시된 서열을 갖는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:27에 제시된 서열을 갖는 7086 항체의 VH 영역 및 SEQ ID NO:28에 제시된 서열을 갖는 7086 항체의 VL 영역을 포함한다.

[0296] 또 다른 예시적인 항-C5 항체는 미국 특허 제8,241,628호 및 제8,883,158호에도 기재된 8110 항체이다. 일 구현예에서, 항체는 8110 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 SEQ ID NO:29, 30 및 31에 제시된 서열을 갖는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 각각 SEQ ID NO:32, 33 및 34에 제시된 서열을 갖는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 SEQ ID NO:35에 제시된 서열을 갖는 8110 항체의 VH 영역 및 SEQ ID NO:36에 제시된 서열을 갖는 8110 항체의 VL 영역을 포함한다.

[0297] 또 다른 예시적인 항-C5 항체는 미국 특허 제9,765,135호에 기재된 305LO5 항체이다. 일 구현예에서, 항체는 305LO5 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 SEQ ID NO:37, 38 및 39에 제시된 서열을 갖는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 각각 SEQ ID NO:40, 41 및 42에 제시된 서열을 갖는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 SEQ ID NO:43에 제시된 서열을 갖는 305LO5 항체의 VH 영역 및 SEQ ID NO:44에 제시된 서열을 갖는 305LO5 항체의 VL 영역을 포함한다.

[0298] 또 다른 예시적인 항-C5 항체는 SKY59 항체이다(Fukuzawa, T. *et al.*, *Sci. Rep.*, 7:1080, 2017). 일 구현예에서, 항체는 SKY59 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:45를 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO:46을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0299] 일부 구현예에서, 항-C5 항체는 REGN3918 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 또는 중쇄 및 경쇄를 포함한다(미국 특허 제10,633,434호 참조). 일부 구현예에서, 항-C5 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 47에 제시된 중쇄 가변 영역 서열 및 SEQ ID NO: 48에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-C5 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 49에 제시된 중쇄 서열 및 SEQ ID NO: 50에 제시된 경쇄 서열을 포함한다.

[0300] 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체는 에쿨리주맙(SOLIRIS®)의 바이오시밀러이다. 예를 들어, 일 구현예에서, 항-C5 항체는, 예를 들어 ABP 959 항체(Amgen Inc.(미국)가 제조한 에쿨리주맙 바이오시밀러), ELIZARIA®(Generium JNC(러시아)가 제조한 에쿨리주맙 바이오시밀러), SB12(Samsung Bioepis(한국, 인천)가 제조한 에쿨리주맙 바이오시밀러), ISU305(ISU Abxis(한국)의 에쿨리주맙 바이오시밀러), ABLYZE®(CinnaGen(이란)의 에쿨리주맙 바이오시밀러), BCD 148(Biocad Medical(캐나다, 퀘벡)의 에쿨리주맙 바이오시밀러), 테시돌루맙(Novartis가 제조), 크로발리맙(Roche가 제조), CAN106(CanBridge Pharmaceuticals(중국)사가 제조) 또는 포젤리맙(Regeneron가 제조)이다.

[0301] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-C5 항체는 다음 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 CDR1을 포함한다: GHIFSNYWIQ(SEQ ID NO:19). 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-C5 항체는 다음 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 CDR2를 포함한다: EILPGSGHTEYTENFKD(SEQ ID NO:18). 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-C5 항체는 다음 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다:

[0302] QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE
ILPGSGHTEY TENFKDRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF
FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:12).

[0303] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-C5 항체는 다음 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다:

[0304] DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCGASENIY GALNWYQQKP GKAPKLLIYG
ATNLADGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN VLNTPLTFGQ
GTKVEIK (SEQ ID NO:8).

[0305] 본원에 기재된 항-C5 항체는, 일부 구현예에서, 변이체 인간 Fc 불변 영역이 유래된 천연 인간 Fc 불변 영역의 친화성보다 더 큰 친화성으로 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합하는 변이체 인간 Fc 불변 영역을 포함할 수 있다. Fc 불변 영역은, 예를 들어 변이체 인간 Fc 불변 영역이 유래된 천연 인간 Fc 불변 영역에 비해 하나 이상(예를 들어 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개 이상)의 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 치환은 상호작용의 pH 의존성을 유지하면서 pH 6.0에서 FcRn에 대한 변이체 Fc 불변 영역을 함유하는 IgG 항체의 결합 친화성을 증가시킬 수 있다. 항체의 Fc 불변 영역 내의 하나 이상의 치환이 pH 6.0에서(상호작용의 pH 의존성을 유지하면서) FcRn에 대한 Fc 불변 영역의 친화성을 증가시키는지 여부를 시험하는 방법은 당업계에 알려져 있고, 작업 실시예에 예시되어 있다. 예를 들어 WO2015134894호 및 미국 특허 제9,079949호를 참조하며, 이의 각각의 개시내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0306] FcRn에 대한 항체 Fc 불변 영역의 결합 친화성을 향상시키는 치환은 당업계에 알려져 있고, 예를 들어 (1) M252Y/S254T/T256E 삼중 치환(Dall'Acqua, W. et al., *J. Biol. Chem.*, 281:23514-24, 2006); (2) M428L 또는 T250Q/M428L 치환(Hinton, P. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 279:6213-6, 2004; Hinton, P. *et al.*, *J. Immunol.*, 176:346-56, 2006); 및 (3) N434A 또는 T307/E380A/N434A 치환(Petkova, S. *et al.*, *Int. Immunol.*, 18:1759-69, 2006)을 포함한다. 추가적인 치환 쌍형성은 P257I/Q311I, P257I/N434H 및 D376V/N434H(Datta-Mannan, A. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 282:1709-17, 2007)이고, 이의 개시내용 각각은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0307] 일부 구현예에서, 변이체 불변 영역은 EU 아미노산 위치 255에서의, 발린에 대한 치환을 갖는다. 일부 구현예에서, 변이체 불변 영역은 EU 아미노산 위치 309에서의, 아스파라긴에 대한 치환을 갖는다. 일부 구현예에서, 변이체 불변 영역은 EU 아미노산 위치 312에서의, 이소류신에 대한 치환을 갖는다. 일부 구현예에서, 변이체 불변 영역은 EU 아미노산 위치 386에서의 치환을 갖는다.

[0308] 일부 구현예에서, 변이체 Fc 불변 영역은 이것이 유래된 천연 불변 영역에 비해 30개 이하(예를 들어 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 또는 2개

이하)의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 포함한다. 일부 구현예에서, 변이체 Fc 불변 영역은 M252Y, S254T, T256E, N434S, M428L, V259I, T250I 및 V308F로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 변이체 인간 Fc 불변 영역은 각각 EU 넘버링에서 천연 인간 IgG Fc 불변 영역의 위치 428에 메티오닌 및 위치 434에 아스파라긴을 포함한다. 일부 구현예에서, 변이체 Fc 불변 영역은, 예를 들어 미국 특허 제8,088,376호에 기재된 바와 같이 428L/434S 이중 치환을 포함한다.

[0309] 일부 구현예에서, 이들 돌연변이의 정확한 위치는 항체 공학으로 인해 천연 인간 Fc 불변 영역 위치로부터 이동될 수 있다. 예를 들어, IgG2/4 키메라 Fc에서 사용될 때 428L/434S 이중 치환은 라불리주맙에서 발견되고 미국 특허 제9,079,949호에 기재된 M429L 및 N435S 변이체에서와 같이 429L 및 435S에 상응할 수 있으며, 이의 개시내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0310] 일부 구현예에서, 변이체 불변 영역은 천연 인간 Fc 불변 영역에 비해 아미노산 위치 237, 238, 239, 248, 250, 252, 254, 255, 256, 257, 258, 265, 270, 286, 289, 297, 298, 303, 305, 307, 308, 309, 311, 312, 314, 315, 317, 325, 332, 334, 360, 376, 380, 382, 384, 385, 386, 387, 389, 424, 428, 433, 434 또는 436(EU 넘버링)에서의 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 치환은 모두 EU 넘버링에서 위치 237에서 글리신을 메티오닌으로 치환하는 것; 위치 238에서 프롤린을 알라닌으로 치환하는 것; 위치 239에서 세린을 리신으로 치환하는 것; 위치 248에서 리신을 이소류신으로 치환하는 것; 위치 250에서 트레오닌을 알라닌, 페닐알라닌, 이소류신, 메티오닌, 글루타민, 세린, 발린, 트립토판 또는 티로신으로 치환하는 것; 위치 252에서 메티오닌을 페닐알라닌, 트립토판 또는 티로신으로 치환하는 것; 위치 254에서 세린을 트레오닌으로 치환하는 것; 위치 255에서 아르기닌을 글루탐산으로 치환하는 것; 위치 256에서 트레오닌을 아스파르트산, 글루탐산 또는 글루타민으로 치환하는 것; 위치 257에서 프롤린을 알라닌, 글리신, 이소류신, 류신, 메티오닌, 아스파라긴, 세린, 트레오닌 또는 발린으로 치환하는 것; 위치 258에서 글루탐산을 히스티딘으로 치환하는 것; 위치 265에서 아스파르트산을 알라닌으로 치환하는 것; 위치 270에서 아스파르트산을 페닐알라닌으로 치환하는 것; 위치 286에서 아스파라긴을 알라닌 또는 글루탐산으로 치환하는 것; 위치 289에서 트레오닌을 히스티딘으로 치환하는 것; 위치 297에서 아스파라긴을 알라닌으로 치환하는 것; 위치 298에서 세린을 글리신으로 치환하는 것; 위치 303에서 발린을 알라닌으로 치환하는 것; 위치 305에서 발린을 알라닌으로 치환하는 것; 위치 307에서 트레오닌을 알라닌, 아스파르트산, 페닐알라닌, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 리신, 류신, 메티오닌, 아스파라긴, 프롤린, 글루타민, 아르기닌, 세린, 발린, 트립토판 또는 티로신으로 치환하는 것; 위치 308에서 발린을 알라닌, 페닐알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 프롤린, 글루타민 또는 트레오닌으로 치환하는 것; 위치 309에서 류신 또는 발린을 알라닌, 아스파르트산, 글루탐산, 프롤린 또는 아르기닌으로 치환하는 것; 위치 311에서 글루타민을 알라닌, 히스티딘 또는 이소류신으로 치환하는 것; 위치 312에서 아스파르트산을 알라닌 또는 히스티딘으로 치환하는 것;위치 314에서 류신을 리신 또는 아르기닌으로 치환하는 것; 위치 315에서 아스파라긴을 알라닌 또는 히스티딘으로 치환하는 것; 위치 317에서 리신을 알라닌으로 치환하는 것; 위치 325에서 아스파라긴을 글리신으로 치환하는 것; 위치 332에서 이소류신을 발린으로 치환하는 것; 위치 334에서 리신을 류신으로 치환하는 것; 위치 360에서 리신을 히스티딘으로 치환하는 것; 위치 376에서 아스파르트산을 알라닌으로 치환하는 것; 위치 380에서 글루탐산을 알라닌으로 치환하는 것; 위치 382에서 글루탐산을 알라닌으로 치환하는 것; 위치 384에서 아스파라긴 또는 세린을 알라닌으로 치환하는 것; 위치 385에서 글리신을 아스파르트산 또는 히스티딘으로 치환하는 것; 위치 386에서 글루타민을 프롤린으로 치환하는 것; 위치 387에서 프롤린을 글루탐산으로 치환하는 것; 위치 389에서 아스파라긴을 알라닌 또는 세린으로 치환하는 것; 위치 424에서 세린을 알라닌으로 치환하는 것; 위치 428에서 메티오닌을 알라닌, 아스파르트산, 페닐알라닌, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 리신, 류신, 아스파라긴, 프롤린, 글루타민, 세린, 트레오닌, 발린, 트립토판, 또는 티로신으로 치환하는 것; 위치 433에서 히스티딘을 리신으로 치환하는 것; 위치 434에서 아스파라긴을 알라닌, 페닐알라닌, 히스티딘, 세린, 트립토판, 또는 티로신으로 치환하는 것; 및 위치 436에서 티로신 또는 페닐알라닌을 히스티딘으로 치환하는 것으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0311] 본원에 기재된 방법에 사용하기에 적합한 항-C5 항체는, 일부 구현예에서, SEQ ID NO:14에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 폴리펩티드 및/또는 SEQ ID NO:11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 폴리펩티드를 포함한다. 대안적으로, 본원에 기재된 방법에 사용하기 위한 항-C5 항체는, 일부 구현예에서, SEQ ID NO:20에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 폴리펩티드 및/또는 SEQ ID NO:11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 폴리펩티드를 포함한다.

[0312] 일 구현예에서, 항체는 pH 7.4 및 25℃에서(그렇지 않으면 생리학적 조건 하에) 적어도 0.1(예를 들어 적어도 0.15, 0.175, 0.2, 0.25, 0.275, 0.3, 0.325, 0.35, 0.375, 0.4, 0.425, 0.45, 0.475, 0.5, 0.525, 0.55,

0.575, 0.6, 0.625, 0.65, 0.675, 0.7, 0.725, 0.75, 0.775, 0.8, 0.825, 0.85, 0.875, 0.9, 0.925, 0.95 또는 0.975) nM인 친화성 해리 상수(K_D)로 C5에 결합한다. 일 구현예에서, 항체는 pH 7.4 및 25℃에서(그렇지 않다면 생리학적 조건 하에) 약 0.5 nM인 친화성 해리 상수(K_D)로 C5에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 K_D는 1 nM 이하(예를 들어 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3 또는 0.2 nM 이하)이다. 일부 구현예에서, 항체는 pH 6.0 및 25℃에서(그렇지 않다면 생리학적 조건 하에) 약 22 nM인 K_D로 C5에 결합한다.

[0313] 다른 구현예에서, [(pH 6.0에서 25℃에서 C5에 대한 항체의 K_D)/(pH 7.4에서 25C에서 C5에 대한 항체의 K_D)]는 21 초과(예를 들어 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500 또는 8000 초과)이다.

[0314] 항체가 단백질 항원에 결합하는지 여부 및/또는 단백질 항원에 대한 항체에 대한 친화성을 결정하는 방법은 당업계에 알려져 있다. 단백질 항원에 대한 항체의 결합은, 예를 들어, 비제한적으로 웨스턴 블롯, 도트 블롯, 표면 플라즈몬 공명(SPR) 검출(예를 들어 BIAcore 시스템; Pharmacia Biosensor AB, 스웨덴 웁살라 및 미국 뉴저지주 피스카타웨이) 또는 효소-결합 면역흡착 검정(ELISA; Benny K. C. Lo (2004) "Antibody Engineering: Methods and Protocols," Humana Press (ISBN: 1588290921); Johne, B. *et al.*, *J. Immunol. Meth.*, 160:191-8, 1993; Jönsson, U. et al., *Ann. Biol. Clin.*, 51:19-26, 1993; Jönsson, U. *et al.*, *Biotechniques*, 11:620-7, 1991)과 같은 다양한 기법을 사용하여 검출되고/되거나 정량화될 수 있다. 추가로, 친화성을 측정하는 방법(예를 들어 해리 및 결합 상수)은 작업 실시예에 제시되어 있다.

[0315] 본원에서 사용되는 용어 "k_a"는 항원에 대한 항체의 결합에 대한 속도 상수를 지칭한다. 용어 "k_d"는 항체/항원 복합체로부터의 항체의 해리에 대한 속도 상수를 지칭한다. 그리고 용어 "K_D"는 항체-항원 상호작용의 평형 해리 상수를 지칭한다. 평형 해리 상수는 운동 속도 상수의 비, $K_D = k_a/k_d$로부터 추론된다. 이러한 결정은, 예를 들어 25C 또는 37C에서 측정될 수 있다(작업 실시예 참조). 인간 C5에 대한 항체 결합의 동역학은, 예를 들어 pH 8.0, 7.4, 7.0, 6.5 및 6.0에서 항체를 고정시키기 위해 항-Fc 포획 방법을 사용하여 BIAcore 3000 기기 상에서 SPR을 통해 결정될 수 있다.

[0316] 일 구현예에서, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 C5a 및 C5b로의 C5의 절단을 차단한다. 이러한 차단 효과를 통해, 예를 들어 C5a의 전염증성 효과 및 세포의 표면에서 C5b-9 막 공격 복합체(MAC)의 생성이 저해된다.

[0317] 본원에 기재된 특정 항체가 C5 절단을 저해하는지 여부를 결정하는 방법은 당업계에 알려져 있다. 인간 보체 구성요소 C5의 저해는 대상체의 체액에서 보체의 세포-용해 능력을 저하시킬 수 있다. 체액(들)에 존재하는 보체의 세포-용해 능력의 이러한 저하는 당업계에 알려진 방법에 의해, 예를 들어 종래의 용혈 검정, 예컨대 용혈 검정(Kabat and Mayer (eds.), "Experimental Immunochemistry, 2nd Edition," 135-240, Springfield, IL, CC Thomas (1961), pages 135-139) 또는 해당 검정의 종래의 변형, 예컨대 닭 적혈구 용혈 방법(Hillmen, P. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 350:552-9, 2004) 등에 의해 측정될 수 있다. 후보 화합물이 형태 C5a 및 C5b로의 인간 C5의 절단을 저해하는지 여부를 결정하는 방법은 당업계에 알려져 있다(Evans, M. *et al.*, *Mol. Immunol.*, 32:1183-95, 1995). 체액에서 C5a 및 C5b의 농도 및/또는 생리학적 활성은, 예를 들어 당업계에 알려진 방법에 의해 측정될 수 있다. C5b의 경우, 본원에서 논의된 바와 같은 가용성 C5b-9에 대한 용혈 검정 또는 검정들이 사용될 수 있다. 당업계에 알려진 다른 검정도 사용될 수 있다. 이들 또는 다른 적합한 유형의 검정을 사용하여, 인간 보체 구성요소 C5를 저해할 수 있는 후보 제제가 스크리닝될 수 있다.

[0318] 비제한적으로 ELISA와 같은 면역학적 기법은 C5의 단백질 농도 및/또는 이의 분할 생성물을 측정하여 생물학적 활성 생성물로의 C5의 전환을 저해하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 능력을 결정하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, C5a 생성이 측정된다. 일부 구현예에서, C5b-9 네오에피토프-특이적 항체는 MAC 형성을 검출하기 위해 사용된다.

[0319] 용혈 검정은 보체 활성화에 대한 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 저해 활성을 결정하는 데 사용될 수 있다. 시험관내에서 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 혈청 시험 용액 중 고전적 보체 경로-매개 용혈에

미치는 효과를 결정하기 위해, 예를 들어 용혈소로 코팅된 양 적혈구 또는 항-닭 적혈구 항체로 감작된 닭 적혈구가 표적 세포로서 사용된다. 용해의 백분율은 저해제의 부재 하에 발생하는 용해와 동일한 100% 용해를 고려하여 정규화된다. 일부 구현예에서, 고전적 보체 경로는, 예를 들어 Wieslab® Classical Pathway Complement Kit(Wieslab® COMPL CP310, 스웨덴의 Euro-Diagnostica)에서 활용되는 바와 같이 인간 IgM 항체에 의해 활성화된다. 간략하게는, 시험 혈청은 인간 IgM 항체의 존재 하에 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 함께 인큐베이션된다. 생성되는 C5b-9의 양은 혼합물을 효소 접합된 항-C5b-9 항체 및 형광생성성 기질과 접촉시키고, 적절한 파장에서 흡광도를 측정함으로써 측정된다. 대조군으로서, 시험 혈청은 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 부재 하에 인큐베이션된다. 일부 구현예에서, 시험 혈청은 C5 폴리펩티드로 재구성된 C5-결핍 혈청이다.

[0320] 대체 경로-매개 용혈에 대한 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 효과를 결정하기 위해, 비감작된 토끼 또는 기니피그 적혈구가 표적 세포로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 혈청 시험 용액은 C5 폴리펩티드로 재구성된 C5-결핍 혈청이다. 용해의 백분율은 저해제의 부재 하에 발생하는 용해와 동일한 100% 용해를 고려하여 정규화된다. 일부 구현예에서, 대체 보체 경로는, 예를 들어 Wieslab® Alternative Pathway Complement Kit(Wieslab® COMPL AP330, 스웨덴의 Euro-Diagnostica)에서 활용되는 바와 같이 지질다당류 분자에 의해 활성화된다. 간략하게는, 시험 혈청은 지질다당류의 존재 하에 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 함께 인큐베이션된다. 생성되는 C5b-9의 양은 혼합물을 효소 접합된 항-C5b-9 항체 및 형광생성성 기질과 접촉시키고, 적절한 파장에서 형광을 측정함으로써 측정된다. 대조군으로서, 시험 혈청은 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 부재 하에 인큐베이션된다.

[0321] 일부 구현예에서, C5 활성 또는 이의 저해는 CH50eq 검정을 사용하여 정량화된다. CH50eq 검정은 혈청에서 전체 고전적 보체 활성을 측정하기 위한 방법이다. 이 시험은 50% 용해(CH50)를 제공하는 데 필요한 양을 결정하기 위해 고전적 보체 경로의 활성화제로서 항체-감작 적혈구를 사용하고 시험 혈청의 다양한 희석물을 사용하는 용해 검정이다. 용혈 퍼센트는, 예를 들어 분광광도계를 사용하여 결정될 수 있다. CH50eq 검정은 말단 보체 복합체(TCC) 형성의 간접 측정을 제공하는 데, 왜냐하면 TCC 자체가 측정된 용혈에 직접적으로 영향을 미치기 때문이다. 검정은 당업자에게 알려져 있고 보편적으로 실시된다. 간략하게는, 고전적 보체 경로를 활성화시키기 위해, 희석되지 않은 혈청 샘플(예를 들어 재구성된 인간 혈청 샘플)은 항체-감작 적혈구를 함유하는 마이크로검정 웰에 첨가됨으로써 TCC를 생성한다. 그 다음, 활성화된 혈청은 포획 시약(예를 들어 TCC의 하나 이상의 구성요소에 결합하는 항체)으로 코팅된 마이크로검정 웰에서 희석된다. 활성화된 샘플에 존재하는 TCC는 마이크로검정 웰의 표면을 코팅하는 단클론 항체에 결합한다. 웰은 세척되고, 각각의 웰에는 검출 가능하게 표지되고 결합된 TCC를 인식하는 검출 시약이 첨가된다. 검출 가능한 표지는, 예를 들어 형광 표지 또는 효소 표지일 수 있다. 검정 결과는 밀리리터당 CH50 단위 당량(CH50 U Eq/mL)으로 표현된다.

[0322] 저해는, 예를 들어 이것이 말단 보체 활성에 관한 것인 경우, 예를 들어 용혈 검정 또는 CH50eq 검정에서 유사한 조건 하에 그리고 등몰 농도에서 대조군 항체(또는 이의 항원-결합 단편)의 효과와 비교하여 말단 보체의 활성의 적어도 5(예를 들어 적어도 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 또는 60)% 감소를 포함한다. 본원에서 사용되는 실질적인 저해는 적어도 40%(예를 들어 적어도 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90% 또는 95% 이상)의 소정의 활성(예를 들어 말단 보체 활성)의 저해를 지칭한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-C5 항체는 에쿨리주맙(즉, SEQ ID NO:1 내지 6)의 CDR에 비해 하나 이상의 아미노산 치환을 함유하지만, 용혈 검정 또는 CH50eq 검정에서 에쿨리주맙의 보체 저해 활성의 적어도 30(예를 들어 적어도 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 또는 95)%를 보유한다.

[0323] 본원에 기재된 항-C5 항체는 인간에서 적어도 20(예를 들어 적어도 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54 또는 55)일의 혈청 반감기를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 항-C5 항체는 인간에서 적어도 40일의 혈청 반감기를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 항-C5 항체는 인간에서 대략 43일의 혈청 반감기를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 항-C5 항체는 인간에서 39일 내지 48일의 혈청 반감기를 갖는다. 항체의 혈청 반감기를 측정하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은, 예를 들어 작업 실시예에 기재된 마우스 모델 시스템(예를 들어 C5-결핍/NOD/scid 마우스 또는 hFcRn 유전자이식 마우스 모델 시스템) 중 하나에서 측정된 바와 같이 에쿨리주맙의 혈청 반감기보다 적어도 20(예를 들어 적어도 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150,

175, 200, 250, 300, 400 또는 500)% 초과의 혈청 반감기를 갖는다.

[0324] 일 구현예에서, 항체는 본원에 기재된 항체와 동일한 C5 상의 에피토프와 결합에 대해 경쟁하고/하거나 이에 결합한다. 2개 이상의 항체를 참조하여 용어 "동일한 에피토프에 결합한다"는 소정의 방법에 의해 결정되는 바와 같이 항체가 아미노산 잔기의 동일한 세그먼트에 결합함을 의미한다. 항체가 본원에 기재된 항체와 함께 C5 상의 동일한 에피토프에 결합하는지 여부를 결정하는 기법은, 예를 들어 에피토프 맵핑 방법, 예컨대 항원의 결정의 x-선 분석:항체 복합체 및 수소/중수소 교환 질량 분석법(HDX-MS)을 포함한다. 동일한 VH 및 VL 또는 동일한 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 갖는 항체는 동일한 에피토프에 결합하는 것으로 예상된다.

[0325] "표적에 대한 결합에 대해 또 다른 항체와 경쟁하는" 항체는 표적에 대한 다른 항체의 결합을 저해하는(부분적으로 또는 완전히) 항체를 지칭한다. 2개의 항체가 표적에 대한 결합에 대해 서로 경쟁하는지 여부, 즉, 하나의 항체가 표적에 대한 다른 항체의 결합을 저해하는지 여부 및 그 정도는 알려진 경쟁 실험을 사용하여 결정될 수 있다. 특정 구현예에서, 항체는 표적에 대해 또 다른 항체와 경쟁하고, 이의 결합을 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 저해한다. 어떤 항체가 "차단 항체"(즉, 표적과 함께 먼저 인큐베이션되는 항체)인지에 따라 저해 또는 경쟁의 수준이 상이할 수 있다. 경쟁적 항체는, 예를 들어 동일한 에피토프, 중첩 에피토프 또는 인접 에피토프에 결합할 수 있다(예를 들어 입체 장해에 의해 입증된 바와 같이).

[0326] 본원에 기재된 방법에 사용되는, 본원에 기재된 항-C5 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 당업계에서 인정된 다양한 기법을 사용하여 생성될 수 있다. 단클론 항체는 당업자에게 친숙한 다양한 기법에 의해 얻어질 수 있다. 간략하게는, 원하는 항원으로 면역화된 동물로부터의 비장 세포는 보편적으로 골수종 세포와의 융합에 의해 불멸화된다(Köhler, G. & Milstein, C., *Eur. J. Immunol.*, 6:511-9, 1976)). 불멸화 방법은 엡스타인 바 바이러스, 종양유전자 또는 레트로바이러스를 이용한 형질전환 또는 당업계에 알려진 다른 방법을 포함한다. 단일 불멸화 세포로부터 발생한 콜로니는 항원에 대한 원하는 특이성 및 친화성의 항체의 생산에 대해 스크리닝되고, 이러한 세포에 의해 생산된 단클론 항체의 수율은 척추동물 숙주의 복막강 내로의 주사를 포함하는 다양한 기법에 의해 향상될 수 있다. 대안적으로, 당업자는 인간 B 세포로부터 DNA 라이브러리를 스크리닝함으로써 단클론 항체 또는 이의 결합 단편을 인코딩하는 DNA 서열을 단리할 수 있다(Huse, W. *et al.*, *Science*, 246:1275-81, 1989).

[0327] III. 조성물

[0328] 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 조성물도 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 조성물은 SEQ ID NO:12에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역에 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 SEQ ID NO:8에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역에 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-C5 항체를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체는 각각 SEQ ID NO:14 및 11로 표시된 서열을 갖는 중쇄 및 경쇄를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체는 각각 SEQ ID NO:20 및 11로 표시된 서열을 갖는 중쇄 및 경쇄를 포함한다.

[0329] 조성물은, 예를 들어 HSCT-TMA의 치료를 위해 대상체에게 투여하기 위해 약제학적 용액으로 제형화될 수 있다. 약제학적 조성물은 일반적으로 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 본원에서 사용되는 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 생리학적으로 상용성인 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항균제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 지칭하고 포함한다. 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 염, 예를 들어 산 부가염 또는 염기 부가 염, 당, 탄수화물, 폴리올 및/또는 장성 변형제를 포함할 수 있다.

[0330] 조성물은 표준 방법에 따라 제형화될 수 있다. 약제학적 제형은 확립된 분야이다(예를 들어 문헌[Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20th Edition, Lippincott, Williams & Wilkins (ISBN: 0683306472)]; 문헌[Ansel *et al.* (1999) "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems," 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins Publishers (ISBN: 0683305727)]; 및 문헌[Kibbe (2000) "Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association," 3rd Edition (ISBN: 091733096X)] 참조). 일부 구현예에서, 조성물은, 예를 들어 2 내지 8C(예를 들어 4C)에서 보관하기에 적합한, 적합한 농도의 완충 용액으로서 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 0C 미만(예를 들어 -20C 또는 -80C)의 온도에서의 보관을 위해 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 2 내지 8C(예를 들어 4C)에서 최대 2년(예를 들어 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년, 1½년 또는 2년) 동안 보관하기 위해 제형화될 수 있다. 그러므로, 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 2 내지 8C(예를 들어 4C)에서 적어도 1년 동안 보관 시 안정하다.

[0331] 약제학적 조성물은 다양한 형태일 수 있다. 이러한 형태는, 예를 들어 액체, 반고체 및 고체 투여형, 예컨대 액체 용액(예를 들어 주사 가능 및 주입 가능한 용액), 분산액 또는 현탁액, 정제, 알약, 분말, 리포솜 및 좌제를 포함한다. 바람직한 형태는 부분적으로, 의도된 투여 방식 및 치료적 적용에 좌우된다. 전신 또는 국소 전달을 위한 조성물을 함유하는 조성물은, 예를 들어 주사 가능 또는 주입 가능한 용액의 형태일 수 있다. 따라서, 조성물은 비경구 방식(예를 들어 정맥내, 피하, 복강내 또는 근육내 주사)에 의해 투여하기 위해 제형화될 수 있다. 본원에서 사용되는 "비경구 투여", "비경구 투여되는" 및 다른 문법적으로 동등한 어구는 통상 주사에 의한 장내 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 지칭하며, 제한 없이 정맥내, 비강내, 안구내, 폐, 근육내, 동맥내, 척추강내, 낭내, 안와내, 심장내, 피내, 폐내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 수강내, 경막외, 대뇌내, 두개내, 경동맥내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.

[0332] IV. 방법

[0333] 특정 환자 아집단(예를 들어 유지 용량 후 4주 내에 수혈(예를 들어 혈소판 또는 RBC 수혈)을 받은, 예를 들어 체중 < 30 kg 또는 체중 ≥30 kg의 HSCT-TMA 환자)에서 HSCT-TMA를 치료하는 방법이 본원에 제공되고, 방법은 환자에게 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 특정 임상 투여량 요법에 따라(예를 들어 특정 로딩, 유지 및 하나 이상의 보충 용량의 양으로 그리고 특정 일정에 따라) 투여된다(또는 투여하기 위한 것이다).

[0334] 일 구현예에서, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 용량은 환자의 체중을 기준으로 한다. 예를 들어, 일 구현예에서, 300 mg 또는 600 mg 로딩 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 체중 ≥ 5 내지 < 10 kg의 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 400 mg 유지 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 체중 ≥ 5 내지 < 10 kg의 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 400 mg 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 체중 ≥ 5 내지 < 10 kg의 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 300 mg 또는 600 mg 로딩 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 체중 ≥ 10 내지 < 20 kg의 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 800 mg 유지 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 체중 ≥ 10 내지 < 20 kg의 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 800 mg 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 체중 ≥ 10 내지 < 20 kg의 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 300 mg 또는 900 mg 로딩 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 체중 ≥ 20 내지 < 30 kg의 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 2100 mg 유지 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 체중 ≥ 20 내지 < 30 kg의 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 2100 mg 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 체중 ≥ 20 내지 < 30 kg의 환자에게 투여된다.

[0335] 예를 들어, 일 구현예에서, 300 mg 또는 1200 mg 로딩 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 2700 mg 유지 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 2700 mg 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 투여된다.

[0336] 또 다른 구현예에서, 600 mg 또는 2400 mg 로딩 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 3000 mg 유지 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 3000 mg 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 투여된다.

[0337] 또 다른 구현예에서, 900 mg 또는 2700 mg 로딩 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 3300 mg 유지 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 3300 mg 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 투여된다.

[0338] 또 다른 구현예에서, 900 mg 또는 3000 mg 로딩 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 3600 mg 유지 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 3600 mg 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 투여된다.

[0339] 특정 구현예에서, 투여량 요법은 최적의 원하는 반응(예를 들어 효과적인 반응)을 제공하도록 조정된다.

[0340] 환자가 제1 유지 용량 후 4주 내에 RBC 수혈을 거치는 일부 구현예에서, 환자는 수혈 후 보충 용량의 항-C5 항체(예를 들어 라불리주맙)을 2개 유지 용량 사이의 중간 지점에서만 1회 받는다. 유지 용량은 더 낮은(예를 들어 <20 kg) 체급의 경우 4주마다(Q4W) 그리고 더 높은(예를 들어 ≥20 kg) 체급의 경우 8주마다(Q8W) 투여되기

때문에, 보충 용량의 항-C5 항체(예를 들어 라불리주맙)는 제2주 후에(<20 kg의 환자) 및 제4주 후에(≥20 kg의 환자), 예를 들어 유지 용량 후 14일 또는 28일째에 투여된다. 이러한 구현예에서, 환자가 제2 유지 투약 기간 동안 임의의 수혈을 거치지 않는 경우, 어떠한 보충 용량도 이러한 유지 투약 주기 동안 필요하지 않다. 마찬가지로, 환자가 제2 유지 투약 기간의 후반부 동안 RBC 수혈을 거치는 경우, 어떠한 보충 투약도 이러한 유지 투약 주기 동안 필요하지 않다. 달리 말하자면, 제1 RBC 수혈이 이전 유지 용량으로부터 4주 넘게 지난 후 발생하는 경우, 어떠한 수혈 후 보충 용량도 필요하지 않다. 추가로, 환자가 로딩 용량 단계 동안 수혈을 받는 경우, 보충 투약은 시행되지 않는다.

[0341] 본원에 기재된 치료 방법에 따라, 수혈 후 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 라불리주맙)은 임의의 양의 RBC 수혈이 마지막 유지 용량 후 4주 내에 환자에게 제공되는 경우 마지막 유지 용량 후 4주째에만 1회 HSCT-TMA 환자에게 투여된다.

[0342] 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하나 이상의 투여 주기 동안 투여된다. 일 구현예에서, 치료(예를 들어 투여 주기)는 26주이다. 일 구현예에서, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1일에(예를 들어 투여 주기의) 1회, 제5일에(예를 들어 투여 주기의) 1회, 제10일에(예를 들어 투여 주기의) 1회 로딩 용량으로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1일에(예를 들어 투여 주기의) 1회 로딩 용량, 제5일에(예를 들어 투여 주기의) 1회 로딩 용량, 제10일에(예를 들어 투여 주기의) 1회 로딩 용량 및 그 후 제15일에 시작하여 8주마다 유지 용량으로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 최대 2년의 확장 기간 동안 치료(예를 들어 투여 주기) 후 8주마다 투여된다(예를 들어 300 mg, 600 mg, 900 mg, 1200 mg, 2100 mg, 2400 mg, 2700 mg, 3000 mg, 3300 mg 또는 3600 mg의 용량으로).

[0343] 또 다른 구현예에서, 보충 용량은 유지 용량으로부터 2주 또는 4주 내에 수혈(예를 들어 혈소판 또는 RBC 수혈)을 받는 환자에게 투여되고, 보충 용량은 해당 유지 용량 후 2주째 또는 4주째에 투여된다. 구현예에서, 보충 용량은 유지 용량으로부터 2주 내에 RBC 수혈을 받는 체중 < 20 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 해당 유지 용량 후 2주째에 체중 ≥ 5 내지 < 10 kg의 환자에게 400 mg, 체중 ≥ 10 내지 < 20 kg의 환자에게 800 mg의 용량으로 투여된다. 구현예에서, 보충 용량은 유지 용량으로부터 4주 내에 RBC 수혈을 받는 체중 ≥ 20 내지 < 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 해당 유지 용량 후 4주째에 체중 ≥ 20 내지 < 30 kg의 환자에게 2100 mg의 용량으로 투여된다.

[0344] 또 다른 구현예에서, 보충 용량은 유지 용량으로부터 4주 내에 RBC 수혈을 받는 체중 ≥ 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 4주째에 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 2700 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 3000 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 3300 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3600 mg의 용량으로 투여된다.

[0345] 일 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

[0346] (a) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 600 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 900 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 1200 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 2400 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 2700 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3000 mg의 로딩 용량으로 제1일에 1회 투여되고;

[0347] (b) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 300 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 600 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 900 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 900 mg의 로딩 용량으로 제5일에 1회 투여되고;

[0348] (c) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 300 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 600 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 900 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 900 mg의 로딩 용량으로 제10일에 1회 투여되고;

[0349] (d) 제15일에 그리고

[0350] (i) 그 후 4주마다, 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 또는 400 mg 또는 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 또는 800 mg의 유지 용량으로, 또는

[0351] (ii) 그 후 8주마다, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 2100 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 2700 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 3000 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 3300 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3600 mg의 유지 용량으로 투여되고;

[0352] 보충 용량은

[0353] (i) 유지 용량의 명시된 기간 내에 RBC 수혈을 받는 체중 < 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 명시된 기간에

[0354] a. 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 또는 400 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 2주임),

[0355] b. 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 또는 800 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 2주임),

[0356] c. 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 2100 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 4주임),

[0357] (ii) 유지 용량으로부터 4주 내에 적혈구(RBC) 수혈을 받는 체중 ≥ 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 해당 유지 용량 후 4주째에

[0358] a. 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 2700 mg,

[0359] b. 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 3000 mg,

[0360] c. 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 3300 mg, 또는

[0361] d. 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3600 mg의 용량으로 투여된다.

[0362] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열, 및 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합하는 변이체 인간 Fc 불변 영역을 포함하는 항-C5 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 변이체 인간 Fc CH3 불변 영역은 각각 EU 넘버링 관례에 따라 천연 인간 IgG Fc 불변 영역의 메티오닌 428 및 아스파라긴 434에 상응하는 잔기에서 Met429Leu 및 Asn435Ser 치환을 포함하고, 항-C5 항체는

[0363] (a) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 600 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 900 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 1200 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 2400 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 2700 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3000 mg의 로딩 용량으로 제1일에 1회 투여되고;

[0364] (b) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 300 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 600 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 900 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 900 mg의 로딩 용량으로 제5일에 1회 투여되고;

[0365] (c) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 300 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 600 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 900 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 900 mg의 로딩 용량으로 제10일에 1회 투여되고;

[0366] (d) 제15일에 그리고

[0367] (i) 그 후 4주마다, 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 또는 400 mg 또는 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 또는 800 mg의 유지 용량으로, 또는

[0368] (ii) 그 후 8주마다, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 2100 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 2700 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 3000 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 3300 mg

또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3600 mg의 유지 용량으로 투여되고;

[0369] 보충 용량은

[0370] (i) 유지 용량의 명시된 기간 내에 RBC 수혈을 받는 체중 < 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 명시된 기간에

[0371] a. 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 또는 400 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 2주임),

[0372] b. 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 또는 800 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 2주임),

[0373] c. 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 2100 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 4주임),

[0374] (ii) 유지 용량으로부터 4주 내에 적혈구(RBC) 수혈을 받는 체중 ≥ 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 해당 유지 용량 후 4주째에

[0375] a. 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 2700 mg,

[0376] b. 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 3000 mg,

[0377] c. 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 3300 mg, 또는

[0378] d. 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3600 mg의 용량으로 투여된다.

[0379] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 라불리주맙을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 라불리주맙은

[0380] (a) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 600 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 900 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 1200 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 2400 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 2700 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3000 mg의 로딩 용량으로 제1일에 1회 투여되고;

[0381] (b) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 300 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 600 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 900 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 900 mg의 로딩 용량으로 제5일에 1회 투여되고;

[0382] (c) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 300 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 600 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 900 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 900 mg의 로딩 용량으로 제10일에 1회 투여되고;

[0383] (d) 제15일에 그리고

[0384] (i) 그 후 4주마다, 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 또는 400 mg 또는 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 또는 800 mg의 유지 용량으로, 또는

[0385] (ii) 그 후 8주마다, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 2100 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 2700 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 3000 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 3300 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3600 mg의 유지 용량으로 투여되고;

[0386] 보충 용량은

[0387] (i) 유지 용량의 명시된 기간 내에 RBC 수혈을 받는 체중 < 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 명시된 기간에

[0388] a. 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 또는 400 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 2주임),

[0389] b. 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 또는 800 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기

간은 2주임),

[0390] c. 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 2100 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 4주임),

[0391] (ii) 유지 용량으로부터 4주 내에 적혈구(RBC) 수혈을 받는 체중 ≥ 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 해당 유지 용량 후 4주째에

[0392] a. 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 2700 mg,

[0393] b. 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 3000 mg,

[0394] c. 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 3300 mg, 또는

[0395] d. 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3600 mg의 용량으로 투여된다.

[0396] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 라불리주맙을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 라불리주맙은

[0397] (a) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 600 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 900 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 1200 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 2400 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 2700 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3000 mg의 로딩 용량으로 제1일에 1회 투여되고;

[0398] (b) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 300 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 600 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 900 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 900 mg의 로딩 용량으로 제5일에 1회 투여되고;

[0399] (c) 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 mg, 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 300 mg, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 300 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 600 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 900 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 900 mg의 로딩 용량으로 제10일에 1회 투여되고;

[0400] (d) 제15일에 그리고

[0401] (i) 그 후 4주마다, 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 또는 400 mg 또는 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 또는 800 mg의 유지 용량으로, 또는

[0402] (ii) 그 후 8주마다, 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 2100 mg, 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 2700 mg, 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 3000 mg, 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 3300 mg 또는 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3600 mg의 유지 용량으로 투여되고;

[0403] 보충 용량은

[0404] (i) 유지 용량의 명시된 기간 내에 RBC 수혈을 받는 체중 < 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 명시된 기간에

[0405] a. 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게 300 또는 400 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 2주임),

[0406] b. 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게 600 또는 800 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 2주임),

[0407] c. 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게 2100 mg의 용량으로 투여되거나(명시된 기간은 4주임),

[0408] (ii) 유지 용량으로부터 4주 내에 적혈구(RBC) 수혈을 받는 체중 ≥ 30 kg의 환자에게 투여되고, 보충 용량은 해당 유지 용량 후 4주째에

[0409] a. 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게 2700 mg,

[0410] b. 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게 3000 mg,

[0411] c. 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게 3300 mg, 또는

[0412] d. 체중 ≥ 100 kg의 환자에게 3600 mg의 용량으로 투여되고,

[0413] 치료는 정상 수준 내까지 또는 ULN 수준으로 여겨지는 값을 50% 하회하는 수준 내(예를 들어 105 내지 333 IU/L(리터당 국제 단위) 내)까지의 LDH 수준의 저하, 적어도 175 μg/mL 이상의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 혈청 트로프 농도 및/또는 0.5 μg/mL 이하(예를 들어 0.4 μg/mL, 0.3 μg/mL, 0.2 μg/mL, 또는 0.1 μg/mL 이하)의 유리 C5 농도를 초래한다.

[0414] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 라불리주맙)은 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게

[0415] (a) 제1일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

[0416] (b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0417] (c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0418] (d) 제15일에 그리고 그 후 4주마다 300 mg의 유지 용량으로; 그리고

[0419] (e) 유지 용량으로부터 2주 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 300 mg의 보충 용량으로 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 2주째에 투여된다.

[0420] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 라불리주맙)은 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게

[0421] (a) 제1일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

[0422] (b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0423] (c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0424] (d) 제15일에 그리고 그 후 4주마다 400 mg의 유지 용량으로; 그리고

[0425] (e) 유지 용량으로부터 2주 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 400 mg의 보충 용량으로 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 2주째에 투여된다.

[0426] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 라불리주맙)은 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게

[0427] (a) 제1일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

[0428] (b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0429] (c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0430] (d) 제15일에 그리고 그 후 4주마다 600 mg의 유지 용량으로, 그리고

[0431] (e) 유지 용량으로부터 2주 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 600 mg의 보충 용량으로 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 2주째에 투여된다.

[0432] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 라불리주맙)은 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게

[0433] (a) 제1일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

[0434] (b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0435] (c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0436] (d) 제15일에 그리고 그 후 4주마다 800 mg의 유지 용량으로, 그리고

[0437] (e) 유지 용량으로부터 2주 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 800 mg의 보충 용량으로 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 2주째에 투여된다.

[0438] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 라불리주맙)은 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게

[0439] (a) 제1일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로;

[0440] (b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0441] (c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0442] (d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 2100 mg의 유지 용량으로; 그리고

[0443] (e) 유지 용량으로부터 2주 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 2100 mg의 보충 용량으로 투여되고, 보충 용량은 유지 용량 후 4주째에 투여된다.

[0444] 일부 구현예에서, 보충 용량은 도 3에 제시된 임상적 알고리즘에 따라 보증되는 경우 투여된다. 일부 구현예에서, 보충 용량은 표 7에 제시된 임상적 알고리즘에 따라 보증되는 경우 투여된다.

[0445] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 라불리주맙)은 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게

[0446] (a) 제1일에 1회 1200 mg의 로딩 용량으로;

[0447] (b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0448] (c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로; 그리고

[0449] (d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 2700 mg의 유지 용량으로 투여되고,

[0450] 환자는 유지 용량으로부터 4주 내에 RBC 수혈을 받은 다음, 해당 유지 용량 후 4주째에 2700 mg의 보충 용량을 투여받는다.

[0451] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 라불리주맙)은 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게

[0452] (a) 제1일에 1회 2400 mg의 로딩 용량으로;

[0453] (b) 제5일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

[0454] (c) 제10일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로; 그리고

[0455] (d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 3000 mg의 유지 용량으로 투여되고,

[0456] 환자는 유지 용량으로부터 4주 내에 RBC 수혈을 받은 다음, 해당 유지 용량 후 4주째에 3000 mg의 보충 용량을 투여받는다.

[0457] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 라불리주맙)은 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게

[0458] (a) 제1일에 1회 2700 mg의 로딩 용량으로;

[0459] (b) 제5일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로;

[0460] (c) 제10일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로; 그리고

[0461] (d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 3300 mg의 유지 용량으로 투여되고,

[0462] 환자는 유지 용량으로부터 4주 내에 RBC 수혈을 받은 다음, 해당 유지 용량 후 4주째에 3300 mg의 보충 용량을 투여받는다.

[0463] 또 다른 구현예에서, HSCT-TMA를 갖는 인간 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 유효량의 각각 SEQ ID NO:19, 18 및 3에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열 및 각각 SEQ ID NO:4, 5 및 6에 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 라불리주맙)은 체중 ≥ 100 kg의 환자에게

[0464] (a) 제1일에 1회 3000 mg의 로딩 용량으로;

[0465] (b) 제5일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로;

[0466] (c) 제10일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로; 그리고

[0467] (d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 3600 mg의 유지 용량으로 투여되고,

[0468] 환자는 유지 용량으로부터 4주 내에 RBC 수혈을 받은 다음, 해당 유지 용량 후 4주째에 3600 mg의 보충 용량을 투여받는다.

[0469] 또 다른 구현예에서, 즉각적이며 완전하고 지속적인 말단 보체 저해는 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 라불리주맙)의 투여 후 달성된다.

[0470] 일 구현예에서, 본원에 개시된 치료 방법은 최적 지지 요법(BSC) 조치를 시행하는 단계를 추가로 포함한다. BSC 조치는 수혈 지원, 코르티코스테로이드, 투석 및 항고혈압 약제를 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0471] 일 구현예에서, 환자는 이전에 에쿨리주맙으로 치료받은 적이 없다. 또 다른 구현예에서, 환자는 이전에 에쿨리주맙으로 치료받은 적이 있다. 또 다른 구현예에서, 환자는 에쿨리주맙으로 이전에 치료받은 적이 있고, 제1일(예를 들어 투여 주기의)은 환자의 마지막 용량의 에쿨리주맙으로부터 2주째 또는 그 이상이다.

[0472] V. 결과

[0473] 항-C5 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 HSCT-TMA를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. HSCT-TMA의 증상은, 예를 들어 미세혈관병증 용혈성 빈혈, 혈소판감소증, 내피 외상, 신장 손상, 신부전, 장막염, 폐고혈압 및 다계통 장기 부전을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0474] 본원에 개시된 방법에 따라 치료된 환자는 HSCT-TMA의 적어도 하나의 징후의 개선을 경험한다. 치료는, 예를 들어 기준선과 비교하여 미세혈관병증 용혈성 빈혈, 혈소판감소증, 내피 외상, 신장 손상, 신부전, 장막염, 폐고혈압 및 다계통 장기 부전의 저하 또는 중단으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치료적 효과를 초래할 수 있다.

[0475] 또 다른 구현예에서, 치료는 (a) 이전 7일 동안 수혈 지원 없이 혈소판 수 ≥ 50,000/mm^3, (b) LDH <1.5 × ULN 및 (c) (기준선에 존재하는 분열적혈구가 존재한다면) 분열적혈구의 부재를 초래한다.

[0476] 또 다른 구현예에서, 치료는 (a) 이전 7일 동안 수혈 지원 없이 혈소판 수 ≥ 50,000/mm^3, (b) LDH < 1.5 × ULN, (c) (기준선에 존재하는 분열적혈구가 존재한다면) 분열적혈구의 부재 및 (d) 기준선으로부터 단백뇨의 적어도 50% 저하를 초래한다. 일 구현예에서, 단백뇨는 단백질/크레아티닌 비 ≥ 0.5 mg/mg이다.

[0477] 또 다른 구현예에서, 치료는 유리한 혈액학적 반응을 초래한다.

[0478] 또 다른 구현예에서, 치료는 LDH의 정상화,

[0479] 적혈구 및 혈소판 수혈에 대한 필요성의 해결, 및 분열적혈구의 소실을 초래한다.

[0480] 또 다른 구현예에서, 치료는 수혈 지원 없이 헤모글로빈 ≥ 8 g/dL를 유지하는 환자의 능력을 초래한다. 또 다

른 구현예에서, 치료는 수혈 지원 없이 헤모글로빈 ≥ 8 g/dL를 초래한다.

[0481] 또 다른 구현예에서, 치료는 기준선과 비교하여 LDH 감소, 혈소판 증가 및/또는 헤모글로빈 증가를 초래한다.

[0482] 또 다른 구현예에서, 치료는 기준선과 비교하여 혈청 크레아티닌의 정상 수준을 초래한다.

[0483] 또 다른 구현예에서, 치료는 기준선과 비교하여 신장, 심혈관, 폐, CNS 및/또는 GI 시스템에서 TMA-연관 장기 기능장애의 개선을 초래한다.

[0484] 또 다른 구현예에서, 처리는 말단 보체 저해를 초래한다.

[0485] 또 다른 구현예에서, 치료는 유해 사례의 저하를 초래한다.

[0486] 또 다른 구현예에서, 치료는 혈관 염증(예를 들어 탈락 종양 괴사 인자 수용체 1[TNF-R1]), 내피 손상 및/또는 활성화(예를 들어 트롬보모듈린 및 탈락 혈관 세포 접착 분자 1[VCAM-1]), 신장 외상(예를 들어 시스타틴 C) 및/또는 보체 단백질 및 보체 활성화 경로 생성물과 연관된 바이오마커의 정상 수준으로의 이동을 초래한다. 또 다른 구현예에서, 치료는 트롬보모듈린(TM) 및/또는 신데칸-1(SYND1)의 정상 수준으로의 이동을 초래한다. 또 다른 구현예에서, 치료는 보체 인자 Ba의 정상 수준으로의 이동을 초래한다.

[0487] 또 다른 구현예에서, 치료는 삶의 질 평가(예를 들어 삶의 질 목록(PedsQL) 척도 또는 EQ-5D-5L 설문지)를 통해 평가되는 삶의 질의 기준선으로부터의 변화를 초래한다. PedsQL 4.0 Generic Core Scales는 2세 내지 18세의 아동 및 청소년의 건강 관련 삶의 질(QoL)을 측정하는 다차원 아동 자가-보고 및 부모 대리-보고 표준화된 도구이다.

[0488] 또 다른 구현예에서, 젖산 탈수소효소 (LDH) 수준은 요법에 대한 반응성을 평가하는 데 사용될 수 있다. LDH는 혈관내 용혈의 마커이다(Hill, A. *et al.*, *Br. J. Haematol.*, 149:414-25, 2010; Hillmen, P. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 350:552-9, 2004; Parker, C. *et al.*, *Blood*, 106:3699-709, 2005). 적혈구는 다량의 LDH를 함유하며, 무-세포 헤모글로빈과 LDH 농도 사이의 상관관계는 시험관내에서(Van Lente, F. *et al.*, *Clin. Chem.*, 27:1453-5, 1981) 그리고 생체내에서 보고된 바 있다(Kato, G. *et al.*, *Blood*, 107:2279-85, 2006). 용혈의 결과는 빈혈과는 무관하다(Hill, A. *et al.*, *Haematologica*, 93(s1):359 Abs.0903, 2008; Kanakura, Y. *et al.*, *Int. J. Hematol.*, 93:36-46, 2011). 기준선에서 얻어진 후 치료 기간 전반에 걸쳐 연속으로 얻어진 LDH 농도는 용혈의 중요한 척도이다. 정상 LDH 값 범위는 105 내지 333 IU/L(리터당 국제 단위)이다.

[0489] LDH 수준은 문헌[Ferri FF, ed. *Ferri's Clinical Advisor 2014.* Philadelphia: Pa: Elsevier Mosby; 2014: Section IV- Laboratory tests and interpretation of results]에 의해 기재된 것과 같은 임의의 적합한 시험 또는 검정을 사용하여 측정될 수 있다. LDH 농도는 환자로부터 얻어진 다양한 샘플, 특히 혈청 샘플에서 측정될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "샘플"은 대상체로부터의 생물학적 물질을 지칭한다. 혈청 LDH 농도가 관심의 대상이긴 하지만, 샘플은, 예를 들어 단일 세포, 다수의 세포, 조직, 종양, 생물학적 유체, 생물학적 분자 또는 상청액 또는 이들 중 임의의 것의 추출물을 포함하는 다른 공급원으로부터 유래될 수 있다. 예는 생검을 위해 제거된 조직, 절제 동안 제거된 조직, 혈액, 소변, 림프 조직, 림프액, 뇌척수액, 점액 및 분변 샘플을 포함한다. 사용되는 샘플은 검정 포맷, 검출 방법 및 검정될 종양, 조직, 세포 또는 추출물의 성질에 기초하여 다양할 수 있다. 샘플을 제조하는 방법은 당업계에 알려져 있으며, 활용되는 방법과 상용성인 샘플을 얻도록 용이하게 조정될 수 있다.

[0490] 일 구현예에서, 개시된 방법에 따라 치료된 환자는 정상 수준까지 또는 정상 수준(예를 들어 105 내지 333 IU/L 내)으로 여겨지는 값을 10% 또는 20% 상회하는 수준 내까지의 LDH 수준의 저하를 경험한다. 예를 들어, 개시된 방법에 따라 치료된 환자는 정상 수준 내까지 또는 ULN 수준으로 여겨지는 값을 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49% 또는 50% 하회하는 수준 내(예를 들어 105 내지 333 IU/L(리터당 국제 단위) 내)까지의 LDH 수준의 저하를 경험한다. 일 구현예에서, 환자의 LDH 수준은 치료를 개시하기 전 ULN을 1.5배 초과한다(LDH ≥ 1.5 × ULN).

[0491] 일 구현예에서, 개시된 방법에 따라 치료된 환자는 기준선과 비교하여 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59% 또는 60%의 LDH 변화 퍼센트를 경험한다.

[0492] 또 다른 양태에서, 기재된 치료 요법은 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 특정 혈청 트로프 농도를 유지

하기에 충분하다. 일 구현예에서, 예를 들어 치료 요법은 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 280, 290, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700 μg/mL 이상의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 혈청 트로프 농도를 유지한다. 일 구현예에서, 치료 요법은 100 μg/mL 이상, 150 μg/mL 이상, 200 μg/mL 이상, 250 μg/mL 이상, 300 μg/mL 이상, 350 μg/mL 이상, 400 μg/mL 이상 또는 450 μg/mL 이상의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 혈청 트로프 농도를 유지한다. 또 다른 구현예에서, 치료는 100 μg/mL 내지 700 μg/mL; 바람직하게는 300 μg/mL 내지 600 μg/mL의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 혈청 트로프 농도를 유지한다. 또 다른 구현예에서, 치료는 약 475 μg/mL의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 혈청 트로프 농도를 유지한다. 일 구현예에서, 치료 요법은 약 1800, 1780, 1760, 1740, 1720, 1700, 1680, 1660, 1640, 1620, 1600, 1580, 1560, 1540, 1520, 1500, 1480, 1460, 1440, 1420, 1400, 1380, 1360, 1340, 1320, 1300, 1280, 1260, 1240, 1220, 1200, 1180, 1160, 1140, 1120, 1100, 1080, 1060, 1040, 1020, 1000, 980, 960, 940, 920 또는 900 μg/mL 이하의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 혈청 피크 농도를 유지한다. 구현예에서, 치료는 900 μg/mL 내지 1800 μg/mL; 바람직하게는 1050 μg/mL 내지 1550 μg/mL의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피크 혈청 농도를 유지한다. 또 다른 구현예에서, 치료는 약 1350 μg/mL의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피크 혈청 농도를 유지한다.

[0493] 또 다른 구현예에서, 효과적인 반응을 얻기 위해, 항-C5 항체는 환자의 혈액 밀리리터당 적어도 50 μg, 55 μg, 60 μg, 65 μg, 70 μg, 75 μg, 80 μg, 85 μg, 90 μg, 95 μg, 100 μg, 105 μg, 110 μg, 115 μg, 120 μg, 125 μg, 130 μg, 135 μg, 140 μg, 145 μg, 150 μg, 155 μg, 160 μg, 165 μg, 170 μg, 175 μg, 180 μg, 185 μg, 190 μg, 195 μg, 200 μg, 205 μg, 210 μg, 215 μg, 220 μg, 225 μg, 230 μg, 235 μg, 240 μg, 245 μg, 250 μg, 255 μg, 260 μg, 270 μg, 280 μg, 290 μg, 300 μg, 320 μg, 340 μg, 360 μg, 380 μg, 400 μg, 420 μg, 440 μg, 460 μg, 480 μg, 500 μg, 550 μg, 600 μg, 650 μg, 700 μg, 750 μg, 800 μg, 850 μg, 900 μg, 950 μg, 1000 μg, 1050 μg, 1100 μg, 1150 μg, 1200 μg, 1250 μg, 1300 μg, 1350 μg, 1400 μg, 1450 μg, 1500 μg, 1550 μg, 1600 μg, 1650 μg, 1700 μg, 1750 μg 또는 그 이상, 예를 들어 1800 μg의 항체를 유지하도록 하는 양 및 빈도로 환자에게 투여된다.

[0494] 구현예에서, 효과적인 반응을 얻기 위해, 항-C5 항체(예를 들어 라불리주맙)는 투약 간격 동안 각각 항-C5 항체(예를 들어 라불리주맙)의 최소 및 최대 혈장 농도(±표준 편차), 즉 바람직하게는 474(±200) μg/mL 내지 1350(±430) μg/mL를 유지하기 위한 양 및 빈도로 환자에게 투여된다.

[0495] 일 구현예에서, 개시된 방법에 따라 치료된 환자는 0.5 μg/mL 이하(예를 들어 0.4 μg/mL, 0.3 μg/mL, 0.2 μg/mL 또는 0.1 μg/mL 이하)의 유리 C5 농도를 갖는다.

[0496] 또 다른 구현예에서, 개시된 방법에 따라 치료된 환자는 즉각적이며 완전하고 지속적인 말단 보체 저해를 달성한다.

[0497] VI. 키트 및 단위 투여형

[0498] 전술한 방법에 사용하기에 적합한 치료적 유효량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 예컨대 라불리주맙 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 함유하는 약제학적 조성물을 포함하는 키트도 본원에 제공된다. 키트는 선택적으로 또한, 예를 들어 조성물을 HSCT-TMA 환자에게 투여하기 위해 그 안에 포함된 조성물을 개업자(practitioner)(예를 들어 의사, 간호사 또는 환자)가 투여하는 것을 가능하게 하는 투여 일정을 포함하는 설명서를 포함할 수 있다. 키트는 시린지도 포함할 수 있다.

[0499] 선택적으로, 키트는 위에서 제공된 방법에 따라 단회 투여를 위해 각각이 유효량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 단회-용량 약제학적 조성물의 다수의 패키지를 포함한다. 약제학적 조성물(들)을 투여하는 데 필요한 기기 또는 디바이스도 키트에 포함될 수 있다. 예를 들어, 키트는 소정량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 하나 이상의 사전 충전형 시린지를 제공할 수 있다.

[0500] 일 구현예에서, 인간 소아 환자에서 HSCT-TMA를 치료하기 위한 키트는 (a) 소정 용량의, SEQ ID NO:12에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 SEQ ID NO:8에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영

역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 및 (b) 본원에 기재된 방법 중 임의의 것에 따라 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용하기 위한 설명서를 포함한다.

[0501] 또 다른 구현예에서, 키트는 로딩, 유지 및 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게

[0502] (a) 제1일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

[0503] (b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0504] (c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0505] (d) 제15일에 그리고 그 후 4주마다 300 mg의 유지 용량으로; 그리고

[0506] (e) 300 mg의 보충 용량으로 투여됨)과 함께, 보충 용량이 유지 용량으로부터 2주 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 투여된다는 설명서를 포함하며, 보충 용량은 유지 용량 후 2주째에 투여된다.

[0507] 또 다른 구현예에서, 키트는 로딩, 유지 및 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 체중 5 내지 < 10 kg의 환자에게

[0508] (a) 제1일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

[0509] (b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0510] (c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0511] (d) 제15일에 그리고 그 후 4주마다 400 mg의 유지 용량으로; 그리고

[0512] (e) 400 mg의 보충 용량으로 투여됨)과 함께, 보충 용량이 유지 용량으로부터 2주 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 투여된다는 설명서를 포함하며, 보충 용량은 유지 용량 후 2주째에 투여된다.

[0513] 또 다른 구현예에서, 키트는 로딩, 유지 및 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게

[0514] (a) 제1일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

[0515] (b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0516] (c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0517] (d) 제15일에 그리고 그 후 4주마다 600 mg의 유지 용량으로, 그리고

[0518] (e) 600 mg의 보충 용량으로 투여됨)과 함께, 보충 용량이 유지 용량으로부터 2주 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 투여된다는 설명서를 포함하며, 보충 용량은 유지 용량 후 2주째에 투여된다.

[0519] 또 다른 구현예에서, 키트는 로딩, 유지 및 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 체중 10 내지 < 20 kg의 환자에게

[0520] (a) 제1일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

[0521] (b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0522] (c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0523] (d) 제15일에 그리고 그 후 4주마다 800 mg의 유지 용량으로, 그리고

[0524] (e) 800 mg의 보충 용량으로 투여됨)과 함께, 보충 용량이 유지 용량으로부터 2주 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 투여된다는 설명서를 포함하며, 보충 용량은 유지 용량 후 2주째에 투여된다.

[0525] 또 다른 구현예에서, 키트는 로딩, 유지 및 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 체중 20 내지 < 30 kg의 환자에게

[0526] (a) 제1일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로;

[0527] (b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0528] (c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0529] (d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 2100 mg의 유지 용량으로; 그리고

[0530] (e) 2100 mg의 보충 용량으로 투여됨)과 함께, 보충 용량이 유지 용량으로부터 4주 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 투여된다는 설명서를 포함하며, 보충 용량은 유지 용량 후 4주째에 투여된다.

[0531] 또 다른 구현예에서, 키트는 로딩, 유지 및 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 체중 ≥ 30 내지 < 40 kg의 환자에게

[0532] (a) 제1일에 1회 1200 mg의 로딩 용량으로;

[0533] (b) 제5일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0534] (c) 제10일에 1회 300 mg의 로딩 용량으로;

[0535] (d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 2700 mg의 유지 용량으로,

[0536] 그리고 (e) 2700 mg의 보충 용량으로 투여됨)과 함께, 보충 용량이 유지 용량으로부터 4주 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 투여된다는 설명서를 포함하며, 보충 용량은 해당 유지 용량 후 4주째에 투여된다.

[0537] 또 다른 구현예에서, 키트는 로딩, 유지 및 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 체중 ≥ 40 내지 < 60 kg의 환자에게

[0538] (a) 제1일에 1회 2400 mg의 로딩 용량으로;

[0539] (b) 제5일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

[0540] (c) 제10일에 1회 600 mg의 로딩 용량으로;

[0541] (d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 3000 mg의 유지 용량으로,

[0542] 그리고 (e) 3000 mg의 보충 용량으로 투여됨)과 함께, 보충 용량이 유지 용량으로부터 4주 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 투여된다는 설명서를 포함하며, 보충 용량은 해당 유지 용량 후 4주째에 투여된다.

[0543] 또 다른 구현예에서, 키트는 로딩, 유지 및 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 체중 ≥ 60 내지 < 100 kg의 환자에게

[0544] (a) 제1일에 1회 2700 mg의 로딩 용량으로;

[0545] (b) 제5일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로;

[0546] (c) 제10일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로; 그리고

[0547] (d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 3300 mg의 유지 용량으로,

[0548] 그리고 (e) 3300 mg의 보충 용량으로 투여됨)과 함께, 보충 용량이 유지 용량으로부터 4주 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 투여된다는 설명서를 포함하며, 보충 용량은 해당 유지 용량 후 4주째에 투여된다.

[0549] 또 다른 구현예에서, 키트는 로딩, 유지 및 보충 용량의 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편(항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 체중 ≥ 100 kg의 환자에게

[0550] (a) 제1일에 1회 3000 mg의 로딩 용량으로;

[0551] (b) 제5일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로;

[0552] (c) 제10일에 1회 900 mg의 로딩 용량으로; 그리고

[0553] (d) 제15일에 그리고 그 후 8주마다 3600 mg의 유지 용량으로,

[0554] 그리고 (e) 3600 mg의 보충 용량으로 투여됨)과 함께, 보충 용량이 유지 용량으로부터 4주 내에 RBC 수혈을 받는 환자에게 투여된다는 설명서를 포함하며, 보충 용량은 해당 유지 용량 후 4주째에 투여된다.

[0555] 하기 실시예는 단지 예시적인 것일 뿐이며, 본 개시내용을 읽었을 때 당업자에게 많은 변형 및 균등물이 명백하게 될 것이므로, 본 개시내용의 범주를 임의의 방식으로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 출원 전반에 걸쳐 인용된 모든 참고문헌, GENBANK 항목, 특허 및 공개된 특허 출원의 내용은 본원에 명시적으로 참고로 포함된다.

[0556] **실시예**

[0557] **실시예 1: 조혈모세포 이식 후 혈전성 미세혈관병증이 발생한 성인 및 청소년에서 약동학/약력학을 평가하기 위한 글로벌 3상 연구에서 라불리주맙 용량 확인 분석**

[0558] WO/2022/036151호에 기재된 3상 연구에서 HSCT-TMA 환자를 치료하는 데 사용되는 라불리주맙 용량 요법을 확인하기 위해 약동학-약력학(PK-PD) 분석을 행하였고, 이의 내용은 명시적으로 본원에 참고로 포함된다. 추가로, 치료 동안 혈소판 또는 RBC 수혈을 받은 환자에 대한 본 연구에서 신규한 보충 투약 요법을 시행하였다.

[0559] HSCT-TMA(NCT04543591)를 갖는 성인 및 청소년(≥12세)의 치료를 위한 라불리주맙의 3상 연구의 단계 1은 라불리주맙 용량 요법을 확인하기 위해 설계된 개방-표지, 단일-아암 기간이었다. 참가자는 제1일, 제5일 및 제10일에 체중-기반 로딩 용량을 받았고, 뒤이어 제15일에 그리고 그 후 8주마다 유지 용량을 받았다. 임의의 혈소판 또는 적혈구(RBC) 수혈 후 24시간 내에 보충 용량을 제공하였다. 보충 용량 횟수에는 어떠한 제한도 없었다. 분석을 위한 혈액 샘플을 치료 기간 동안 채혈하였다. 적어도 등록된 처음 10명의 환자가 제21일을 완료한 후 용량 확인 분석(DCA)을 수행하였다.

[0560] DCA는 3개의 단계를 수반하였다. 단계 1: PK 및 유리 C5(일차 PD) 데이터를 시각화하였다. 완전한 C5 저해를 나타내는 이전에 확립된 임계치를 사용하여 용량 요법이 적절한 라불리주맙 농도를 초래하고 유리 C5의 즉각적이며 완전하고 지속적인 저해를 제공하고 있는지 경험적으로 확인하였다. 단계 2: 라불리주맙 농도-시간 데이터의 집단 약동학(popPK) 모델링. 이전에 개발된 aHUS popPK 모델에 체중 및 수혈을 적용하여 각각의 HSCT-TMA 환자에 대한 예측 노출을 개별화하고, 환자 집단 수준으로부터 이러한 인자의 영향을 평가하였다. 표준 평가를 모델 검증에 사용하였다. 단계 3: 적격한 popPK 모델을 사용하여 수혈-관련 보충 용량을 포함한 라불리주맙 용량 요법을 확인/조정하는 시뮬레이션을 수행하였다. 농도-시간 프로파일의 Monte Carlo 시뮬레이션을 수행하여, 무작위로 생성된 노출(PK 파라미터의 집단 변동성에 기초함)이 PK 임계치 초과에서 유지될지 평가하였고, 그에 따라 완전한 말단 보체 저해를 보장하였다.

[0561] 14명의 환자로부터 총 361건의 PK 관찰을 경험적 평가에 포함시켰으며(**도 1 및 도 2**), 이는 PK 및 PD 임계치가 둘 모두 프로토콜 용량 요법을 사용하여 충족되었음을 밝혀냈다. 추가로, 도 2는 제5일 및 제10일 로딩 용량이 보체 복합체의 높은 기준선 수준을 적절하게 관리하였으며, 이때 라불리주맙 농도는 >175 μg/mL로 유지되었음을 보여준다. 적격한 popPK 모델은 용량-농도 관계를 잘 특징규명하였다. 추가로, RBC 수혈 후 더 빠른 청소가 발생한 것으로 결정하였다. 이를 고려하여, 시뮬레이션은 라불리주맙의 수혈-관련 보충 투약을 조정/최적화하는 데 초점을 맞추었다.

[0562] 시뮬레이션은 유지 용량 후 4주 내에 RBC 수혈을 받은 체중 ≥30 kg의 환자에게 해당 유지 용량 후 4주째에 보충 용량의 라불리주맙을 투여하도록 보충 용량 요법을 업데이트할 수 있음을 확인하였다. 용량 시뮬레이션은 투약 간격 동안 평균(표준 편차) 최소 및 최대 농도를 각각 474(200) μg/mL 및 1350(430) μg/mL로 예측하였다. 업데이트된 용량 요법은 표 1에 요약되어 있다. 수혈 후 보충 투약 일정은 표 2에 제시되어 있다. 1회 이상의 RBC 수혈이 발생할 경우 취할 조치의 요약은 표 3에 제시되어 있다.

[0563] [표 1]

업데이트된 라불리주맙 체중-기반 용량 요법

체중 [a]	로딩 단계 용량			유지 용량 (제 15 일부터 시작)	보충 용량 [b]
	제 1 일	제 5 일	제 10 일		
30 내지 <40 kg	1200 mg	300 mg	300 mg	2700 mg Q8W	2700 mg
40 내지 <60 kg	2400 mg	600 mg	600 mg	3000 mg Q8W	3000 mg
60 내지 <100 kg	2700 mg	900 mg	900 mg	3300 mg Q8W	3300 mg
≥100 kg	3000 mg	900 mg	900 mg	3600 mg Q8W	3600 mg

[a] 체중-기반 투약은 주입 방문 당일에 기록된 환자의 체중을 기준으로 한다. 주입 당일에 체중을 얻을 수 없는 경우, 이전 연구 방문 동안 기록된 체중을 사용하였다.

[b] 유지 용량 후 4 주 내에 임의의 적혈구 수혈을 받은 체중 ≥30 kg 의 참가자에게 해당 유지 용량 후 4 주째에 보충 용량의 라불리주맙을 투여하였다. 보충 투약은 로딩 단계 동안 필요하지 않고, 혈소판 수혈 후에 필요하지 않다. Q8W, 8 주마다.

[0564]

[0565] [표 2]

수혈 후 보충 투약 일정

정기 프로토콜 방문	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14
일	D1	D5	D10	D15	D21	D29	D43	D57	D71	D85	D99	D127	D155	D183
라불리주맙 / 위약 정기 투약 요법(로딩 + 유지)	X	X	X	X					X			X		
수혈 후 보충 투약은 환자가 RBC 수혈을 받은 시점에 기초하여 필요하다.							X				X		X	

[0566]

[0567] [표 3]

1 회 이상의 RBC 수혈이 발생하는 경우 취할 조치

1 회 이상의 RBC 수혈이 발생하는 경우:	취할 조치:
D15(유지 용량 후)와 D43 사이	수혈 후 보충 용량은 D43 에 제공되어야 한다
D44 와 D71 사이	다음 유지 용량(D71)까지 어떠한 수혈 후 보충 용량도 필요하지 않다
D71(유지 용량 후)과 D99 사이	수혈 후 보충 용량은 D99 에 제공되어야 한다
D100 과 D127 사이	다음 유지 용량(D127)까지 어떠한 수혈 후 보충 용량도 필요하지 않다
D127(유지 용량 후)과 D155 사이	수혈 후 보충 용량은 D155 에 제공되어야 한다
D155 후	치료 기간 종료 시까지 어떠한 수혈 후 보충 용량도 필요하지 않다

[0568]

[0569] 이러한 철저한 DCA를 통해, 업데이트된 보충 라불리주맙 용량 요법은 즉각적이며 완전하고 지속적인 말단 보체 저해를 달성하였음을 확인하였다. 그러므로, 용량 요법을 HSCT-TMA에서 라불리주맙 효능 및 안전성에 대한 3상 연구의 단계 2(이중-맹검, 무작위화, 위약-대조 기간)에서 사용하도록 최적화하였다.

[0570] **실시예 2: 체중이 30 kg 미만인 환자에 대한 투약 요법**

[0571] 실질적으로 상기 실시예 1 및 WO/2022/036151호에 기재된 바와 같이 3상 연구에서 HSCT-TMA 환자를 치료하는 데 사용되는 라불리주맙 용량 요법을 확인하기 위해 PK-PD 분석을 행하였다. 치료 동안 혈소판 또는 RBC 수혈을 받은, 체중이 30 kg 미만인 환자에 대한 본 연구에서 신규 보충 투약 요법을 시행하였다. 수혈 후 보충 투약 일정은 표 4에 제시되어 있다.

[0572] **[표 4]**

체중이 30 kg 미만인 환자에 대한 수혈 후 보충 투약 일정

체중	로딩 단계 용량			유지 용량	보충 용량
	제 1 일	제 5 일	제 10 일	제 15 일부터 시작	
5 내지 <10 kg	600 mg	300 mg	300 mg	300 mg q4w	MD 후 2 주 300 mg
10 내지 <20 kg	600 mg	300 mg	300 mg	600 mg q4w	MD 후 2 주 600 mg
20 내지 <30 kg	900 mg	300 mg	300 mg	2100 mg q8w	MD 후 4 주 2100 mg

[0573]

[0574] 10명의 환자에서 용량 확인 분석(DCA)의 가능성을 평가하였다. 10명의 환자 중 1명은 평가 불가능하였다. 환자 중 2명은 고빈도 RBC 수혈("높은 라불리주맙 청소율"로 지칭됨)을 받았다. 7명의 환자는 치료 동안 PK >175 mcg/mL를 가졌다("저빈도 RBC 수혈"로 지칭됨).

[0575] 9/9 환자에 대한 초기 DCA는 실패하였다(<175 mcg/mL). 그러나, 추가 조사 시, "라불리주맙 청소율이 높은" 환자는 DCA 실패의 원인인 것으로 결정되었다. 이러한 2개 용량의 미확인 환자(22%)의 제거 시, DCA는 나머지 7/9명의 환자에 대한 용량을 확인시켜 주었다. 그러나, <30 kg의 환자는, 언제 환자가 "라불리주맙 청소율이 높은" 환자가 될 수 있을지 알 수 없기 때문에 수정된 용량 요법으로부터 이익을 더 얻을 수 있었다.

[0576] **실시예 3: 체중이 30 kg 미만인 환자에 대한 수정된 투약 요법**

[0577] 실시예 2에서, 표 4에 제시된 용량 요법을 7/9 환자(22%)에서 확인하였다. 그러나, 빈번한 RBC 수혈을 갖는 체중 <30 kg의 특정한 환자(예를 들어 체중 <30 kg의 높은 라불리주맙 청소율 환자)는 목표 트로프 수준(175 mcg/mL)을 유지할 수 없으며, 따라서 완전한 C5 저해를 달성할 수 없을 것으로 결정되었다. 따라서, 이러한 특정 그룹의 환자는 수정된 용량 요법으로부터 이익을 더 얻을 수 있었다. 따라서, 표 5에 제시된 수정된 투약

요법을 언급된 변형과 함께 실질적으로 실시예 1 내지2 및 WO/2022/036151호에 기재된 방법에 따라 이 환자 그룹에서 평가한다.

[0578] [표 5]

체중이 30 kg 미만인 환자에 대한 수정된 투약 일정

체중	로딩 단계 용량			유지 용량	보충 용량
	제 1 일	제 5 일	제 10 일	제 15 일부터 시작	
5 내지 <10 kg	600 mg	300 mg	300 mg	**400 mg q4w**	**MD 후 2 주 400 mg**
10 내지 <20 kg	600 mg	300 mg	300 mg	**800 mg q4w**	**MD 후 2 주 800 mg**
20 내지 <30 kg	900 mg	300 mg	300 mg	2100 mg q8w (실시예 2 의 용량과 비교하여 어떠한 변화도 없음)	MD 후 4 주 2100 mg (실시예 2 의 용량과 비교하여 어떠한 변화도 없음)

[0579]

[0580] 모든 환자에 대해, 표 6에 제시된 바와 같이 환자가 유지 용량 사이의 중간 지점에 도달할 때 RBC 수혈 후 보충 용량의 라불리주맙에 대한 필요성을 평가한다. 체중 ≥30 kg의 참가자의 경우, 참가자가 마지막 유지 용량 이후 적어도 1회의 RBC 수혈을 받은 경우 RBC 수혈 후 보충 용량을 투여한다. 체중 <20 kg 또는 체중 ≥20 내지 <30 kg의 참가자의 경우, RBC 수혈 후 보충 투약에 대한 필요성을 평가하기 위해 임상적 알고리즘을 따른다.

[0581] [표 6]

RBC 수혈 후 보충 투약의 시기

체중	RBC 수혈 후 보충 용량에 대한 평가 시기
<20 kg	각각의 유지 용량 후 2 주(± 3 일)째(즉, 제 29 일, 제 57 일, 제 85 일, 제 113 일, 제 141 일 및 제 169 일).*
≥20 내지 <30 kg	각각의 유지 용량 후 4 주(± 3 일)째(즉, 제 43 일, 제 99 일 및 제 155 일).*
≥30 kg	각각의 유지 용량 후 4 주(± 3 일)째(즉, 제 43 일, 제 99 일 및 제 155 일).*

* 보충 용량은 각각의 체중 카테고리에 대해 동일한 기간 내에 투여된다. 예정된 연구 방문과 동시에 보충 투약이 필요한 경우, 해당 방문 시 투약이 이루어질 수 있다.

[0582]

[0583] 수정된 투약 요법은 RBC 수혈일 빈도가 >3.5일/주(즉, >10%의 환자가 트로프 수준 <175 mcg/mL를 갖는 경우의 임계치)를 초과할 때 임상적 알고리즘을 촉발한다. 구체적으로, 임상적 알고리즘은 RBC 수혈 일수(적어도 1회의 RBC 수혈이 이루어진 일수) 및 임상적 악화를 모니터링한다. 이전에, 조사자는 참가자가 마지막 유지 용량 이후 적어도 1회의 RBC 수혈을 받았는지 여부만 평가하였다. 수정된 투약 요법에 따르면, 문제를 완화하기 위해 유지 및 보충 용량 둘 모두를 증가시킬 것이 제안된다. 임상적 알고리즘은 **도 3**에 도시되어 있으며, 표 7에 요약되어 있다.

[0584] [표 7]

RBC 수혈 후 보충 투약에 대한 필요성의 평가

체중	RBC 수혈 후 보충 투약의 평가를 위한 임상적 알고리즘
<20 kg	1. 참가자가 마지막 유지 용량 이후 임의의 RBC 수혈을 받았는가? • 그렇다면 질문 #2 로 진행한다 • 그렇지 않은 경우 다음 예정된 유지 용량을 기다린다 2. 참가자가 마지막 유지 용량 이후 >7 일째에 RBC 수혈을 받았는가? • 그렇다면 질문 #3 으로 진행한다 • 그렇지 않은 경우 보충 용량을 투여한다 3. 참가자가 임상적 악화에 대한 기준을 충족하는가? • 그렇다면 조사자는 의료 모니터에 연락하여 참가자가 연구 치료를 계속하고 보충 용량을 받아야 하는지 여부를 결정해야 한다 • 그렇지 않은 경우 질문 #4 로 진행한다 4. 조사자의 임상적 판단에 따르면, 참가자는 연구 치료로부터 이익을 얻고 있는가? • 그렇다면 보충 용량을 투여한다 • 그렇지 않은 경우 조사자는 연구 치료 중단이 필요한지 여부를 결정해야 한다
≥20 내지 <30 kg	1. 참가자가 마지막 유지 용량 이후 임의의 RBC 수혈을 받았는가? • 그렇다면 질문 #2 로 진행한다 • 그렇지 않은 경우 다음 예정된 유지 용량을 기다린다 2. 참가자가 마지막 유지 용량 이후 >14 일째에 RBC 수혈을 받았는가? • 그렇다면 질문 #3 으로 진행한다 • 그렇지 않은 경우 보충 용량을 투여한다 3. 참가자가 임상적 악화에 대한 기준을 충족하는가? • 그렇다면 의료 모니터에 연락하여 참가자가 연구 치료를 계속하고 보충 용량을 받아야 하는지 여부를 결정한다 • 그렇지 않은 경우 질문 #4 로 진행한다 4. 조사자의 임상적 판단에 따르면, 참가자는 연구 치료로부터 이익을 얻고 있는가? • 그렇다면 보충 용량을 투여한다 • 그렇지 않은 경우 조사자는 연구 치료 중단이 필요한지 여부를 결정해야 한다
≥30 kg	1. 참가자가 마지막 유지 용량 이후 임의의 RBC 수혈을 받았는가? • 그렇다면 보충 용량을 투여한다 • 그렇지 않은 경우 다음 예정된 유지 용량을 기다린다

[0585]

[0586] 모든 참가자에 대해, 어떠한 RBC 수혈도 시행하지 않은 경우 보충 투약이 필요하지 않다.

[0587] 보충 용량의 라불리주맙은 임상적 악화를 보이는 환자에 대해 제15일에 제1 유지 용량을 투여한 후 치료 기간 동안 허용된다. 임상적 악화는 하기 기준 중 2개 이상을 충족하는 것으로 정의된다:

[0588] 1. 기준선으로부터 혈청 크레아티닌의 2배 증가 또는 투석의 새로운 필요성;

[0589] 2. 기준선과 비교하여 >25%의 LDH 증가;

[0590] 3. 기준선과 비교하여 >25%의 혈소판 저하;

[0591] 4. 기준선과 비교하여 >10%의 헤모글로빈 저하; 및/또는

[0592] 5. 언제든 혈소판 또는 RBC에 대한 요구가 증가.

[0593] 임상적 악화에 대한 기준을 적어도 8시간 간격으로(이상적으로는 24시간 간격으로) 수집된 2개의 독립적인 샘플에 의해 확인한다.

[0594] 본 개시내용에 따른 보충 투약 요법은 아래 표 8에 요약되어 있다:

[0595] [표 8]

보충 투약 요법

체중	로딩 단계 투여량			제 15 일의 유지 용량	보충 용량
	제 1 일	제 5 일	제 10 일		
5 내지 < 10 kg	600 mg	300 mg	300 mg	400 mg q4w	MD 후 2 주 400 mg
10 < 20 kg	600 mg	300 mg	300 mg	800 mg q4w	MD 후 2 주 800 mg
20 < 30 kg	900 mg	300 mg	300 mg	2100 mg q8w	MD 후 4 주 2100 mg
30 < 40 kg	1200 mg	300 mg	300 mg	2700 mg q8w	MD 후 4 주 2700 mg
40 < 60 kg	2400 mg	600 mg	600 mg	3000 mg q8w	MD 후 4 주 3000 mg
60 < 100 kg	2700 mg	900 mg	900 mg	3300 mg q8w	MD 후 4 주 3300 mg
≥ 100 kg	3000 mg	900 mg	900 mg	3600 mg q8w	MD 후 4 주 3600 mg

[0596]

[0597] 라불리주맙을 투여하는 임의의 보충 투약 방문 동안 수행될 최소 평가는 소변 임신 검사, 용량 전 PK/PD 혈액 샘플 수집 및 활력 징후를 포함한다.

[0598] **서열 요약**

[0599]

SEQ ID NO:1 GYIFSNYWIQ
SEQ ID NO:2 EILPGSGSTEYTENFKD
SEQ ID NO:3 YFFGSSPNWYFDV
SEQ ID NO:4 GASENIYGALN
SEQ ID NO:5 GATNLAD
SEQ ID NO:6 QNVLNTPLT
SEQ ID NO:7 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE ILPGSGSTEY TENFKDRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SS
SEQ ID NO:8 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCGASENIY GALNWYQQKP GKAPKLLIYG ATNLADGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN VLNTPLTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO:9 ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVER KCCVECPPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLGK
SEQ ID NO:10 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE ILPGSGSTEY TENFKDRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSNFGT QTYTCNVDHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK
SEQ ID NO:11 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCGASENIY GALNWYQQKP GKAPKLLIYG ATNLADGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN VLNTPLTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC

[0600]

SEQ ID NO:12
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE ILPGSGHTEY TENFKDRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SS
SEQ ID NO:13
ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVER KCCVECPPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVLHEA LHSHYTQKSL SLSLGK
SEQ ID NO:14
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE ILPGSGHTEY TENFKDRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSNFGT QTYTCNVDHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVLH EALHSHYTQK SLSLSLGK
SEQ ID NO:15
ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VTSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVER KCCVECPPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL YITREPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG MEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPMLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK
SEQ ID NO:16
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE ILPGSGSTEY TENFKDRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVTSSNFGT QTYTCNVDHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD TLYITREPEV TCVVVDVSHE DPEVQFNWYV DGMEVHNAKT KPREEQFNST FRVVSVLTVV HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP APIEKTISKT KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPMLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK

SEQ ID NO:17 GASENIYHALN
SEQ ID NO:18 EILPGSGHTEYTENFKD
SEQ ID NO:19 GHIFSNYWIQ
SEQ ID NO:20 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE ILPGSGHTEY TENFKDRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSNFGT QTYTCNVDHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK
SEQ ID NO:21 SYAIS
SEQ ID NO:22 GIGPFFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO:23 DTPYFDY
SEQ ID NO:24 SGDSIPNYYVY
SEQ ID NO:25 DDSNRPS
SEQ ID NO:26 QSFDSSLNAEV
SEQ ID NO:27 QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISVWRQA PGQGLEWMGG IGPFFGTANY AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDT PYFDYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO:28 DIELTQPPSV SVAPGQTARI SCSGDSIPNY YVYWYQQKPG QAPVLVIYDD SNRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISGTQAE DEADYYCQSF DSSLNAEVFG GGTKLTVL
SEQ ID NO:29 NYIS
SEQ ID NO:30 IIDPDDSYTEYSPSFQG

[0601]

SEQ ID NO:31 YEYGGFDI
SEQ ID NO:32 SGDNIGNSYVH
SEQ ID NO:33 KDNDRPS
SEQ ID NO:34 GTYDIESYV
SEQ ID NO:35 EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT NYISWVRQMP GKGLEWMGII DPDDSYTEYS PSFQGQVTIS ADKSISTAYL QWSSLKASDT AMYYCARYEY GGFDIWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO:36 SYELTQPPSV SVAPGQTARI SCSGDNIGNS YVHWYQQKPG QAPVLVIYKD NDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISGTQAE DEADYYCGTY DIESYVFGGG TKLTVL
SEQ ID NO:37 SSYYVA
SEQ ID NO:38 AIYTGSGATYKASWAKG
SEQ ID NO:39 DGGYDYPTHAMHY
SEQ ID NO:40 QASQNIGSSLA
SEQ ID NO:41 GASKTHS
SEQ ID NO:42 QSTKVGSSYGNH
SEQ ID NO:43 QVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTSH SSYYVAWVRQ APGKGLEWVG AIYTGSGATY KASWAKGRFT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCASD GGYDYPTHAM HYWGQGTLVT VSS
SEQ ID NO:44 DVVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQNIG SSLAWYQQKP GQAPRLLIYG ASKTHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDVATYYCQS TKVGSSYGNH FGGGTKVEIK

[0602]

SEQ ID NO:45

QVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTVH SSYYMAWVRQ APGKGLEWVG
AIFTGSGAEY KAEWAKGRVT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCASD
AGYDYPTHAM HYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL RRGPKVFLFP
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR
EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVLHEALHA HYTRKELSLS
P

SEQ ID NO:46

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SSLAWYQQKP GKAPKLLIYG
ASETESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN TKVGSSYGNT
FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ
WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT
HQGLSSPVTK SFNRGEC

SEQ ID NO:47

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSSN
YNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGTLV
TVSS

SEQ ID NO:48

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP
SRFAGRGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:49

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSSNY
NPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGTLVTV
SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD
KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

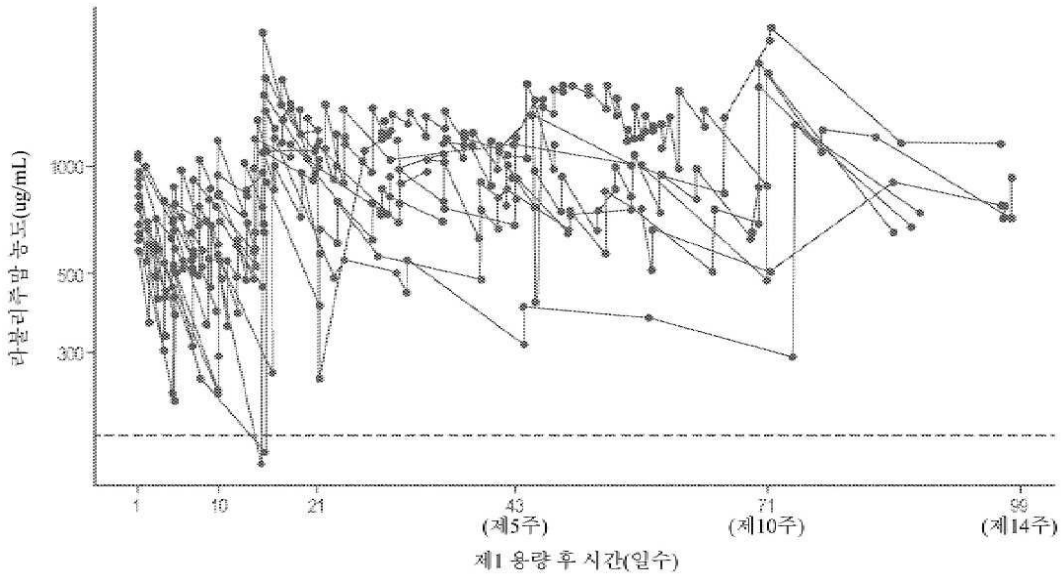
SEQ ID NO:50

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP
SRFAGRGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

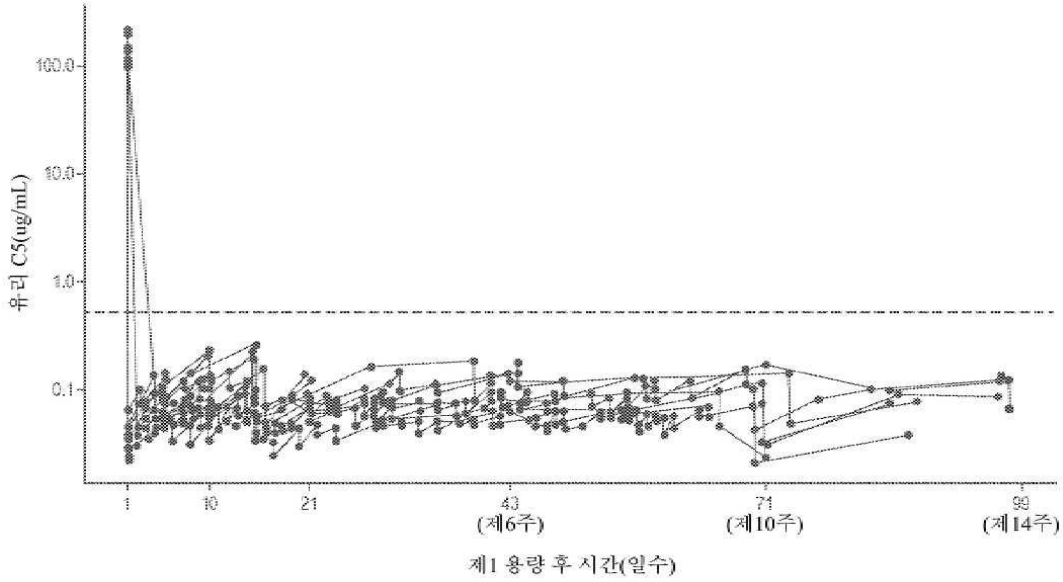
[0603]

도면

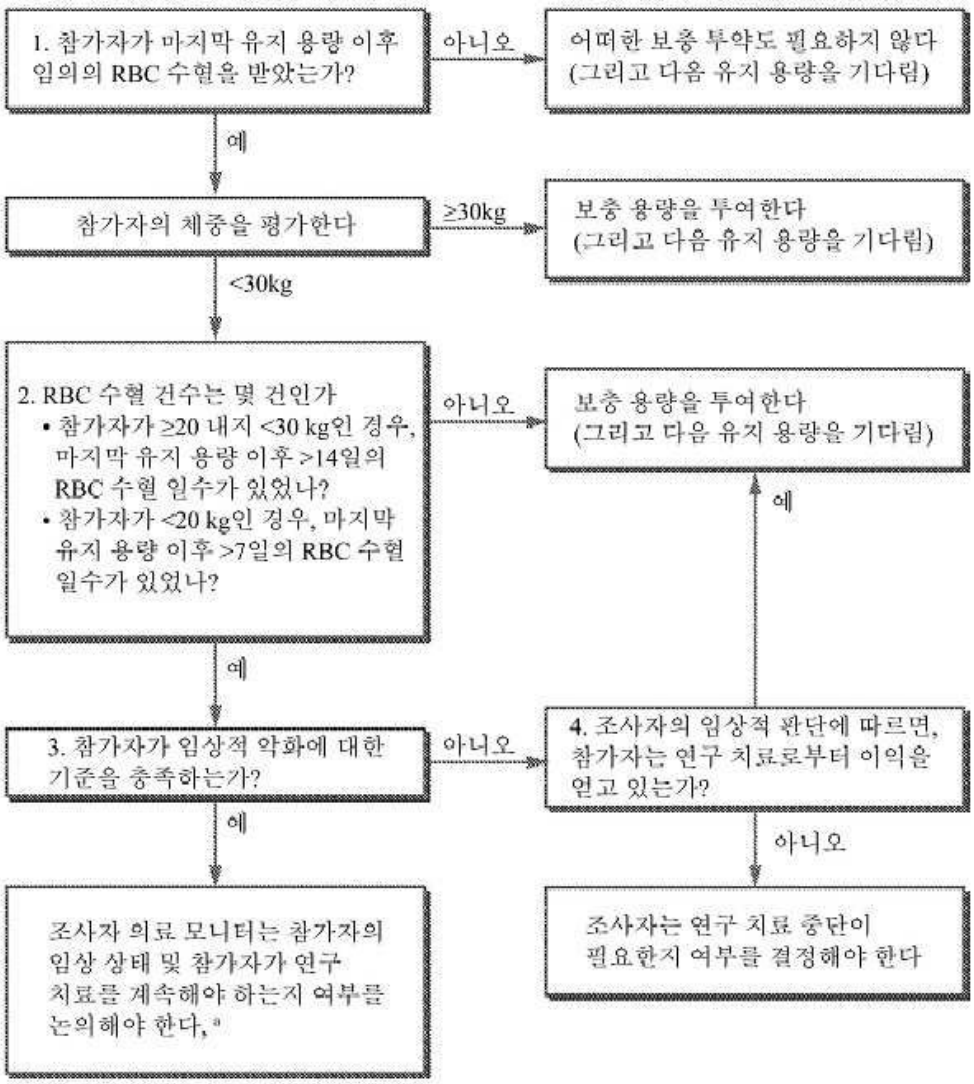
도면1



도면2


100.0
10.0
1.0
0.1
유리 C5(ug/mL)
1
10
21
43
(제6주)
71
(제10주)
99
(제14주)
제1 용량 후 시간(일수)

도면3


1. 참가자가 마지막 유지 용량 이후 임의의 RBC 수혈을 받았는가?
아니오
어떠한 보충 투약도 필요하지 않다 (그리고 다음 유지 용량을 기다림)
예
참가자의 체중을 평가한다
≥30kg
보충 용량을 투여한다 (그리고 다음 유지 용량을 기다림)
<30kg
2. RBC 수혈 건수는 몇 건인가
• 참가자가 ≥20 내지 <30 kg인 경우, 마지막 유지 용량 이후 >14일의 RBC 수혈 일수가 있었나?
• 참가자가 <20 kg인 경우, 마지막 유지 용량 이후 >7일의 RBC 수혈 일수가 있었나?
아니오
보충 용량을 투여한다 (그리고 다음 유지 용량을 기다림)
예
예
3. 참가자가 임상적 악화에 대한 기준을 충족하는가?
아니오
4. 조사자의 임상적 판단에 따르면, 참가자는 연구 치료로부터 이익을 얻고 있는가?
예
아니오
조사자 의료 모니터는 참가자의 임상 상태 및 참가자가 연구 치료를 계속해야 하는지 여부를 논의해야 한다,[a]
조사자는 연구 치료 중단이 필요한지 여부를 결정해야 한다

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.