



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0107156
(43) 공개일자 2024년07월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 48/00 (2006.01) A61K 38/17 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01) C12N 15/86 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 48/005 (2013.01)
A61K 38/177 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7018900
- (22) 출원일자(국제) 2022년11월18일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년06월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2022/061158
- (87) 국제공개번호 WO 2023/089564
국제공개일자 2023년05월25일
- (30) 우선권주장
63/281,190 2021년11월19일 미국(US)
- (71) 출원인
얀센 바이오테크 인코포레이티드
미국 펜실베이니아주 19044 호삼 릿지뷰 드라이브
800/850
- (72) 발명자
로저스, 아담
미국 매사추세츠 02453 월섬 스위트 600 사우스
스트리트 800
- (74) 대리인
특허법인한성

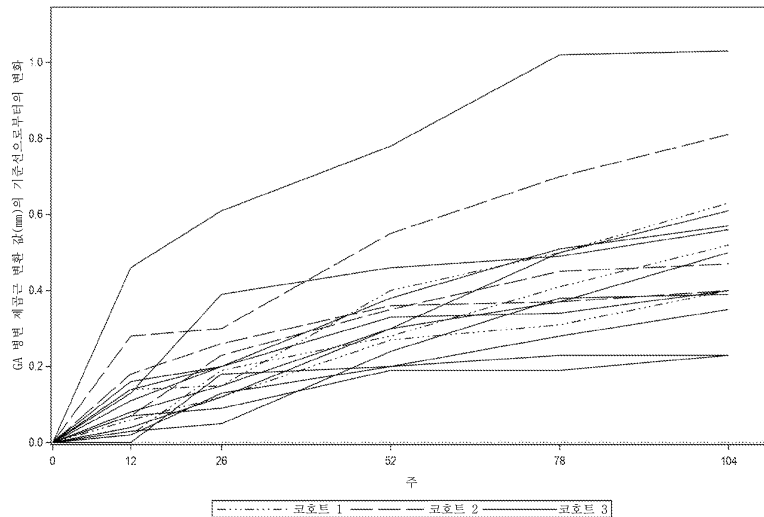
전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 **가용성 CD59를 발현하는 유전자 요법 벡터를 이용한 지도형 위축의 치료 방법**

(57) 요약

기재된 방법은 대상체에서 연령-관련 황반 변성(AMD)과 같은 보체 장애를 치료하기 위한 방법으로서, 약제학적 조성물을 대상체의 발병 안에 안구 주사에 의해 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 조성물은 프로모터에 작동가능하게 연결된 가용성 CD59(sCD59) 단백질을 인코딩하는 핵산을 포함하고, 여기서 sCD59를 인코딩하는 핵산은 전달 벡터 내로 패키징되고, 여기서 투여하는 단계는 발병 안의 세포에 의한 sCD59 단백질의 발현 및 분비를 유발하고 발현은 발병 안에서 발병 세포의 치료를 유발하는 방법을 제공한다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61K 48/0075 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/0048 (2013.01)

A61P 27/02 (2018.01)

C07K 14/70596 (2013.01)

C12N 15/86 (2013.01)

C12N 2750/14143 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

대상체에서 연령-관련 황반 변성(AMD)을 치료하기 위한 방법으로서, 약제학적 조성물을 대상체의 AMD-발병 안(AMD-affected eye)에 안구 주사에 의해 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 조성물은 프로모터에 작동가능하게 연결된 가용성 CD59(sCD59) 단백질을 인코딩하는 핵산을 포함하고, 여기서 sCD59를 인코딩하는 핵산은 전달 벡터 내로 패키징되고, 여기서 투여하는 단계는 AMD-발병 안의 세포에 의한 sCD59 단백질의 발현 및 분비를 유발하고 발현은 AMD-발병 안에서 AMD-발병 세포(AMD-affected cell)의 치료를 유발하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, AMD는 지도형 위축(GA)인, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 안구 주사는 유리체강내 주사인, 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 유리체강내 주사는 단일 주사인, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 전달 벡터는 아데노-관련 바이러스(AAV) 벡터인, 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, AAV 벡터는 AAV2인, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 프로모터는 CAG 프로모터인, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 약제학적 조성물은 약 3.56×10^{10} DNase-내성 입자(DRP), 약 1.071×10^{11} DRP, 약 3.56×10^{11} DRP, 및 약 1.07×10^{12} DRP로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스 입자의 용량을 포함하는, 방법.

청구항 9

대상체에서 보체 활성화 장애를 조절하는 방법으로서, 발병 세포 내의 단백질의 발현을 야기하는 프로모터 서열에 작동가능하게 연결된 제조합적으로 조작된 인간 가용성 CD59(sCD59) 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 담지하는 벡터를 포함하는 약제학적 조성물과 대상체의 발병 세포를 접촉시키며, 여기서 sCD59 단백질은 막 표적화의 손실을 유발하는 글리코실포스파티딜이노시톨(GPI) 앵커링 도메인의 기능의 손실을 유발하는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 단계, 및 접촉 전에 관찰된 생리학적 지수의 비정상적 양에 비교하여, 접촉 후에 보체 활성화 장애의 생리학적 지수를 관찰하며, 여기서 접촉 전에 비교하여 접촉 후의 감소는 발병 세포가 치료된다는 긍정적 지표인 단계를 포함하는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 보체 활성화 장애는 GA인, 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 접촉시키는 단계는 유리체강내 주사에 의하는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 유리체강내 주사는 단일 주사인, 방법.

청구항 13

제9항에 있어서, 발병 세포는 망막 세포인, 방법.

청구항 14

제9항에 있어서, 벡터는 AAV2인, 방법.

청구항 15

제9항에 있어서, 생리학적 지수는 최대 교정 시력(BCVA: best corrected visual acuity)인, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, BCVA는 기준선으로부터의 평균 변화로서 측정되는, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 기준선으로부터의 평균 변화는 -7.100 문자인, 방법.

청구항 18

제9항에 있어서, 약제학적 조성물은 약 3.56×10^{10} DNase-내성 입자(DRP), 약 1.071×10^{11} DRP, 약 3.56×10^{11} DRP, 및 약 1.07×10^{12} DRP로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스 입자의 용량을 포함하는, 방법.

청구항 19

보체 장애를 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 인간 sCD59 단백질을 인코딩하는 핵산 또는 인간 sCD59 단백질의 발현 공급원을 활성제로서 갖는 약제학적 조성물의 치료적 유효량과 세포를 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 보체 장애는 GA인, 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 접촉시키는 단계는 유리체강내 주사에 의하는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 유리체강내 주사는 단일 주사인, 방법.

청구항 23

제19항에 있어서, 발병 세포는 망막 세포인, 방법.

청구항 24

제19항에 있어서, 치료적 유효량은 약 3.56×10^{10} DNase-내성 입자(DRP), 약 1.071×10^{11} DRP, 약 3.56×10^{11} DRP, 및 약 1.07×10^{12} DRP로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스 입자의 용량인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원과의 상호 참조

[0001]

[0002] 본 출원은 모든 목적을 위해 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함되는 2021년 11월 19일자로 출원된 미국 가특허 출원 제63/281,190호의 우선권 이익을 주장한다.

[0003] **전자적으로 제출된 서열 목록에 대한 참조**

[0004] 본 출원은 본 출원과 함께 XML 파일 포맷으로 제출된 컴퓨터 판독가능 서열 목록을 포함하며, 그 전체 내용은 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된다. 본 출원과 함께 제출된 서열 목록 XML 파일은 명칭이 "JBI6660WOPCT1_SL.xml"이며, 2022년 11월 9일에 생성되었고, 크기는 3,843 바이트이다.

[0005] **기술분야**

[0006] 기재된 발명은 일반적으로 연령-관련 황반 변성(AMD) 및 지도형 위축(GA)을 포함하는 망막 질환을 치료하기 위한 유전자 요법의 사용에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 연령-관련 황반 변성(AMD)은 황반의 느리고 점진적인 질환이다. AMD는 선진국에서 60세 이상의 환자에서의 주요 실명 원인이다(문헌[Friedman, DS, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol. 2004;122:564-572]; 문헌[van Leeuwen, R, Klaver, CC, Vingerling, JR, Hofman, A, de Jong, PT. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. Eur J Epidemiol. 2003;18:845-854]). 전 세계적으로, AMD는 전체 실명의 대략 9%를 차지하며 2020년까지 약 1억 9,600만명이 발병할 것으로 예상된다(문헌[Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2014 Feb;2(2):e106-116]).

[0008] 가장 심각한 시력 손실은 진행성 AMD에서 발생한다. 진행성 AMD는 2개의 카테고리로 분할된다: (1) '습성' 또는 삼출성 AMD; (2) 지도형 위축(GA)이라고도 지칭되는 "건성" AMD. 습성 AMD는 맥락막 혈관신생(CNV)과 관련되며, 라니비주맙 또는 아플리베르셉트와 같은 미국 식품의약국(FDA)-승인 혈관 내피세포 성장 인자(VEGF) 억제제를 사용하여 성공적으로 치료할 수 있다. 반면에, 현재 GA에 대한 FDA-승인 치료는 없다. AMD에 기여하는 확립된 위험 인자에는 연령, 흡연, 식이뿐만 아니라 유전적 위험 인자가 포함된다(문헌[van Leeuwen, R, Klaver, CC, Vingerling, JR, Hofman, A, de Jong, PT. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. Eur J Epidemiol. 2003;18:845-854]; 문헌[de Jong, PT. Age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006;355:1474-1485]). AMD를 앓고 있는 환자는 우울증 및 불안의 증가된 발생률, 손상된 이동성, 및 고립을 포함하는, 시력 손실 이후의 이환율을 갖는다(문헌[Dawson SR, Mallen CD, Gouldstone MB, Yarham R, Mansell G. The prevalence of anxiety and depression in people with age-related macular degeneration: a systematic review of observational study data. BMC Ophthalmol. 2014 Jun 12;14:78]).

[0009] 인간 유전학 연구는 보체 시스템의 과활성화가 AMD의 발병에 중요한 역할을 할 수 있음을 시사하였다. 보체 인자 H, 보체 인자 I, 인자 B, 및 C3을 포함하는 보체 경로의 다중 구성요소에서 단일 뉴클레오티드 다형성은 진행성 AMD의 증가된 위험과 관련되었다(문헌[Schramm EC, Clark SJ, Triebwasser MP, Raychaudhuri S, Seddon J, Atkinson JP. Genetic variants in the complement system predisposing to age-related macular degeneration: a review. Mol Immunol. 2014 Oct;61(2):118-125]). 보체 경로는 외래 병원체를 인식하고 사멸화하는 선천성 면역의 핵심 부분이며 고전적 경로, 대안적 경로, 또는 렉틴 경로에 의해 활성화될 수 있다. 보체 경로의 말단 구성요소는 세포용해 기능을 갖는 세포막 상의 단백질의 복합체인 막 공격 복합체(MAC)의 형성이다. 1) AMD 환자 샘플에서 MAC 침착이 증가한 것으로 밝혀졌고, 2) MAC 복합체의 핵심 구성요소인 C9에 R95X 년센스 돌연변이가 있는 개체는 습성 AMD의 위험이 4.7-배 감소한다는 것을 포함하여, 다중의 증거 라인이 AMD의 발병에 MAC 복합체가 관여함을 시사한다(문헌[Nichiguchi KM, Yasuma TR, Tomida D, et al. C9-R95X polymorphism in patients with neovascular age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Jan 31;53(1):508-512]).

[0010] 따라서, MAC 복합체의 형성을 방지하는 것은 AMD에 대한 치료 전략으로서 역할을 할 수 있다. MAC 복합체의 천연 억제체는 MAC 복합체의 형성을 방지하는 글리코실포스파티딜이노시톨(GPI) 앵커링된 막 결합 단백질인 CD59이다. 전임상 연구는 CD59의 가용성 형태(sCD59)를 발현하는 AAV2 바이러스 벡터의 유리체강내 주사가 습성 AMD의 설치류 모델에서 MAC 침착을 감소시킬 수 있었고 효능을 입증하였으며(문헌[Cashman SM, Ramo K, Kumar-Singh R. A non membrane-targeted human soluble CD59 attenuates choroidal neovascularization in a model of age related macular degeneration. PLoS One. 2011 Apr 28;6(4):e19078]), 이는 sCD59의 발현이 생체내에

서 MAC 침착을 감소시킬 수 있고, AMD에서 치료 효능을 가질 수 있음을 시사한다.

발명의 내용

- [0011] 일 태양에 따르면, 기재된 발명은, 대상체에서 연령-관련 황반 변성(AMD)을 치료하기 위한 방법으로서, 약제학적 조성물을 대상체의 AMD-발병 안(AMD-affected eye)에 안구 주사에 의해 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 조성물은 프로모터에 작동가능하게 연결된 가용성 CD59(sCD59) 단백질을 인코딩하는 핵산을 포함하고, 여기서 sCD59를 인코딩하는 핵산은 전달 벡터 내로 패키징되고, 여기서 투여하는 단계는 AMD-발병 안의 세포에 의한 sCD59 단백질의 발현 및 분비를 유발하고 발현은 AMD-발병 안에서 AMD-발병 세포(AMD-affected cell)의 치료를 유발하는 방법을 제공한다.
- [0012] 일 실시 형태에 따르면, AMD는 지도형 위축(GA)이다.
- [0013] 일 실시 형태에 따르면, 안구 주사는 유리체강내 주사이다. 다른 실시 형태에 따르면, 유리체강내 주사는 단일 주사이다.
- [0014] 일 실시 형태에 따르면, 전달 벡터는 아데노-관련 바이러스(AAV) 벡터이다. 다른 실시 형태에 따르면, AAV 벡터는 AAV2이다.
- [0015] 일 실시 형태에 따르면, 프로모터는 CAG 프로모터이다.
- [0016] 일 실시 형태에 따르면, 약제학적 조성물은 약 3.56×10^{10} DNase-내성 입자(DRP), 약 1.071×10^{11} DRP, 약 3.56×10^{11} DRP, 및 약 1.07×10^{12} DRP로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스 입자의 용량을 포함한다.
- [0017] 다른 태양에 따르면, 기재된 발명은, 대상체에서 보체 활성화 장애를 조절하는 방법으로서, 발병 세포 내의 단백질의 발현을 야기하는 프로모터 서열에 작동가능하게 연결된 재조합적으로 조작된 인간 가용성 CD59(sCD59) 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 담지하는 벡터를 포함하는 약제학적 조성물과 대상체의 발병 세포를 접촉시키며, 여기서 sCD59 단백질은 막 표적화의 손실을 유발하는 글리코실포스파티딜이노시톨(GPI) 앵커링 도메인의 기능의 손실을 유발하는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 단계, 및 접촉 전에 관찰된 생리학적 지수의 비정상적 양에 비교하여, 접촉 후에 보체 활성화 장애의 생리학적 지수를 관찰하며, 여기서 접촉 전에 비교하여 접촉 후의 감소는 발병 세포가 치료된다는 긍정적 지표인 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0018] 일 실시 형태에 따르면, 보체 활성화 장애는 GA이다.
- [0019] 일 실시 형태에 따르면, 접촉시키는 단계는 유리체강내 주사에 의한 것이다. 다른 실시 형태에 따르면, 유리체강내 주사는 단일 주사이다.
- [0020] 일 실시 형태에 따르면, 발병 세포는 망막 세포이다.
- [0021] 일 실시 형태에 따르면, 벡터는 AAV2이다.
- [0022] 일 실시 형태에 따르면, 생리학적 지수는 최대 교정 시력(BCVA: best corrected visual acuity)이다. 다른 실시 형태에 따르면, BCVA는 기준선으로부터의 평균 변화로서 측정된다. 다른 실시 형태에 따르면, 기준선으로부터의 평균 변화는 -7.100 문자이다.
- [0023] 일 실시 형태에 따르면, 약제학적 조성물은 약 3.56×10^{10} DNase-내성 입자(DRP), 약 1.071×10^{11} DRP, 약 3.56×10^{11} DRP, 및 약 1.07×10^{12} DRP로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스 입자의 용량을 포함한다.
- [0024] 다른 태양에 따르면, 기재된 발명은, 보체 장애를 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 인간 sCD59 단백질을 인코딩하는 핵산 또는 인간 sCD59 단백질의 발현 공급원을 활성제로서 갖는 약제학적 조성물의 치료적 유효량과 세포를 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0025] 일 실시 형태에 따르면, 보체 장애는 GA이다.
- [0026] 일 실시 형태에 따르면, 접촉시키는 단계는 유리체강내 주사에 의한 것이다. 다른 실시 형태에 따르면, 유리체강내 주사는 단일 주사이다.
- [0027] 일 실시 형태에 따르면, 발병 세포는 망막 세포이다.

[0028] 일 실시 형태에 따르면, 치료적 유효량은 약 3.56×10^{10} DNase-내성 입자(DRP), 약 1.071×10^{11} DRP, 약 3.56×10^{11} DRP, 및 약 1.07×10^{12} DRP로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스 입자의 용량이다.

도면의 간단한 설명

[0029] 도 1은 지도형 위축(GA)을 동반하는 진행성 건성 연령-관련 황반 변성(AMD)을 갖는 환자의 치료를 위해 유전자 요법 벡터 AAVCAGsCD59의 단일 유리체강내 주사의 안전성을 확립하기 위해 수행된 용량-중량 연구를 도시하는 개략도를 나타낸다. DRP = DNase-내성 입자.

도 2는 코호트에 의해 표지된 연구 눈(Study Eye)에서의 지도형 위축(GA) 병변 면적(mm)의 변환된 제곱근에서 선택된 방문에 대한 기준선으로부터의 변화를 도시하는 스파게티 플롯을 나타낸다. sqrt = 제곱근.

도 3은 코호트에 의해 표지된 연구 눈에서의 시간 경과에 따른 안저 자가형광(FAF)에 의해 측정된 지도형 위축(GA) 병변 면적(mm)의 변환된 제곱근에서 기준선으로부터의 변화에 대해 95% 신뢰 구간(CI)으로 최소 제곱(LS) 평균을 도시하는 플롯을 나타낸다. CHG = 변화; sqrt = 제곱근.

도 4는 연구 눈에서 시간 경과에 따른 안저 자가형광(FAF)에 의해 측정된 지도형 위축(GA) 병변 면적(mm)의 변환된 제곱근에서 기준선으로부터의 변화에 대해 95% 신뢰 구간(CI)으로 최소 제곱(LS) 평균을 도시하는 플롯을 나타낸다(플러팅된 코호트). CHG = 변화; sqrt = 제곱근.

도 5는 코호트에 의해 표지된 연구 눈에서 시간 경과에 따른 안저 자가형광(FAF)에 의해 측정된 지도형 위축(GA) 병변 면적(mm²)의 기준선으로부터의 변화에 대해 95% 신뢰 구간(CI)으로 최소 제곱(LS) 평균을 도시하는 플롯을 나타낸다.

도 6은 연구 눈에서 시간 경과에 따라 안저 자가형광(FAF)에 의해 측정된 지도형 위축(GA) 병변 면적(mm²)의 기준선으로부터의 변화에 대해 95% 신뢰 구간(CI)으로 최소 제곱(LS) 평균을 도시하는 플롯을 나타낸다(플러팅된 코호트).

도 7은 코호트에 의해 표지된 연구 눈의 원거리 최대 교정 시력(BCVA)(문자)에서 선택된 방문에 대한 기준선으로부터의 스파게티 플롯 변화를 나타낸다; 전체 분석 세트. CHG = 변화.

도 8은 코호트에 의해 표지된 반대쪽 눈의 원거리 최대 교정 시력(BCVA)(문자)에서 선택된 방문에 대한 기준선으로부터의 스파게티 플롯 변화를 나타낸다; 전체 분석 세트. CHG = 변화.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 기재된 발명은 첨부된 그림 및 도면과 함께 취한 예시적인 실시 형태의 하기 설명으로부터 더 잘 이해될 수 있다. 본 명세서에 제공된 기재된 실시 형태는 단지 예를 든 것이고 예시적인 것이며 제한하는 것이 아님이 당업자에게 명백해야 한다.

[0031] 정의:

[0032] 본 명세서 전체에 걸쳐 사용되는 다양한 용어는 본 명세서에 정리된 정의를 가져야 한다.

[0033] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "투여"는 생체내 투여뿐만 아니라 생체외 조직에 대한 직접 투여를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 원하는 바와 같이 약제학적으로 허용가능한 통상적인 무독성 담체, 보조제, 및 비히클을 함유하는 투여 단위 제형으로 경구, 협측, 비경구로 전신 투여될 수 있거나, 흡입 또는 취입에 의해(즉, 입을 통해 또는 코를 통해), 또는 직장으로 국부 투여될 수 있거나, 주사, 이식, 그래프팅, 국부 적용, 또는 비경구와 같으나 이로 제한되지 않는 수단에 의해 국소적으로 투여될 수 있다.

[0034] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "감쇠시키다"는 힘, 효과, 또는 값을 감소시키는 것을 의미한다.

[0035] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "CD59"는 인간 조혈 및 비-조혈 세포 둘 모두를 포함하는 세포, 예를 들어 내피 세포, 말초 신경 섬유, 뉴런, 소교세포, 희소돌기아교세포, 성상세포, 뇌실막 세포, 상피 세포, 타액선의 선방 세포, 기관지 상피, 세노관 및 편평 상피의 막과 관련되어 발견되는 막-결합 당단백질을 지칭한다. CD59 단백질은 기능성 막 공격 복합체(MAC)의 조립을 억제하며, 따라서 보체-매개 활성화 및/또는 용해로부터 세포를 보호한다. CD59의 단백질 구조는 단일 시스테인-풍부 도메인, 3개의 루프 및 작은 제4 나선형 루프를 갖는 소수성 코어를 포함한다(문헌[Yu et al. 1997 Journal of Experimental Medicine 185(4): 745-753]). 인

간 CD59는 C 말단에 위치한 26개의 아미노산을 포함하며, 이는 위치 77의 아미노산 아스파라긴에서 글리코실 포스파티딜 이노시톨 앵커(GPI 앵커)의 부착을 위한 신호 서열을 명시한다. CD59의 cDNA 서열은 1997년 4월 29일자로 등록된 포도르(Fodor) 등의 미국 특허 제5,624,837호에 기재되어 있으며, 이는 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

- [0036] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "병태"는 다양한 건강 상태를 지칭하며, 임의의 기저 메커니즘 또는 상해에 의해 야기되는 장애 또는 질환을 포함하고자 한다.
- [0037] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "질환" 또는 "장애"는 건강의 손상 또는 비정상적인 기능의 병태를 지칭한다.
- [0038] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "투여 단위 형태"는 치료될 환자에게 적절한 활성제의 물리적으로 별개인 단위를 지칭한다.
- [0039] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "약물"은 질환의 예방, 진단, 완화, 치료, 또는 치유에 사용되는 치료제 또는 임의의 물질을 지칭한다.
- [0040] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "드루젠(drusen)"은 망막 아래의 황색 침착물을 지칭한다.
- [0041] 용어 "향상시키다"는, 그의 다양한 문법적 형태로 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 질적 또는 양적 증가 또는 강화, 또는 개선하거나 증강시키는 것을 지칭한다.
- [0042] 용어 "기능적 등가물" 또는 "기능적으로 등가인"은 유사하거나 동일한 효과 또는 용도를 갖는 물질, 분자, 폴리뉴클레오티드, 단백질, 펩티드, 또는 폴리펩티드를 지칭하기 위해 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다. 서열 번호 3과 기능적으로 등가인 폴리펩티드는, 예를 들어, 생물학적 활성, 예를 들어, 억제 활성, 동역학적 파라미터, 염 억제, 보조인자-의존성 활성, 및/또는 서열 번호 3의 발현된 폴리펩티드와 실질적으로 유사하거나 동일한 기능적 단위 크기를 가질 수 있다.
- [0043] 용어 "억제하다", 및 "억제하는" 또는 "억제"를 포함하지만 이로 제한되지 않는 그의 다양한 문법적 형태는 본 명세서에서 과정의 양 또는 속도를 감소시키거나, 과정을 완전히 중지하거나, 그의 작용 또는 기능을 감소시키거나, 제한하거나, 차단하는 것을 지칭하기 위해 사용된다. 억제는 물질의 양, 속도, 작용 기능, 또는 과정을 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상만큼 저감하거나 감소시키는 것을 포함할 수 있다.
- [0044] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "억제제"는 제1 분자에 결합함으로써 제1 분자의 활성을 감소시키는 제2 분자를 지칭한다. 효소 억제제는 효소에 결합함으로써 효소 활성을 감소시키는 분자이다. 억제제의 결합은 기질이 효소의 활성 부위에 진입하는 것을 중지시키고/시키거나 효소가 그의 반응을 촉매하는 것을 방해할 수 있다. 억제제 결합은 가역적이거나 비가역적이다. 비가역적 억제제는 일반적으로 효소와 반응하며, 예를 들어, 효소 활성에 필요한 주요 아미노산 잔기를 변형시킴으로써 그것을 화학적으로 변경한다. 대조적으로, 가역적 억제제는 비-공유적으로 결합하며, 이러한 억제제가 효소, 효소-기질 복합체, 또는 둘 모두에 결합하는지 여부에 따라 상이한 유형의 억제를 생성한다. 효소 억제제는 종종 이들의 특이성 및 효력에 의해 평가된다.
- [0045] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "상해"는 물리적이거나 화학적일 수 있는 외부 동인 또는 힘에 의해 야기된 신체의 구조 또는 기능에 대한 손상 또는 위해를 지칭한다.
- [0046] 용어 "막 공격 복합체" 및 "MAC"는 숙주의 보체 시스템의 활성화의 결과로서 병원체 세포막의 표면 상에 전형적으로 형성되는 단백질의 복합체를 포함하는 면역계의 이펙터를 지칭하기 위해 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다. 항체-매개 보체 활성화는 감염된 세포의 표면 상에 MAC 침착을 유도하여, 감염된 세포의 세포막을 파괴하는 기공을 유도하여, 세포 용해 및 사멸을 유발한다. MAC는 보체 성분 C5b, C6, C7, C8, 및 몇몇 C9 분자로 구성된다.
- [0047] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "변형시키다"는 하나 이상의 세부사항에서 소정 척도 또는 비율로 변경하거나, 변동시키거나, 조정하거나, 완화하거나, 변화시키거나, 영향을 주거나, 조절하는 것을 의미한다.
- [0048] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "조절하다"는 소정 척도 또는 비율로 조절하거나, 변화시키거나, 적응시키거나, 조정하는 것을 의미한다.
- [0049] 용어 "핵산"은 단일- 또는 이중-가닥 형태의 데옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드 중합체를 지칭하기

위해 본 명세서에서 사용되며, 달리 제한되지 않는 한, 자연 발생 뉴클레오티드와 유사한 방식으로 단일-가닥 핵산에 이들이 혼성화한다는 점에서 천연 뉴클레오티드의 본질적인 성질을 갖는 알려진 유사체를 포함한다(예를 들어, 펩티드 핵산).

- [0050] 용어 "뉴클레오티드"는 본 명세서에서 헤테로사이클릭 염기, 당, 및 하나 이상의 포스페이트 기로 이루어진 화학적 화합물을 지칭하기 위해 사용된다. 가장 일반적인 뉴클레오티드에서, 염기는 퓨린 또는 피리미딘의 유도체이고 당은 펜토스 데옥시리보스 또는 리보스이다. 뉴클레오티드는 핵산의 단량체이며, 핵산을 형성하기 위해 3개 이상이 함께 결합한다. 뉴클레오티드는 RNA, DNA, 및 CoA, FAD, DMN, NAD, 및 NADP를 포함하지만 이로 제한되지 않는 여러 보조 인자의 구조 단위이다. 퓨린은 아데닌(A) 및 구아닌(G)을 포함하고; 피리미딘은 시토신(C), 티민(T), 및 우라실(U)을 포함한다.
- [0051] 2개 이상의 핵산 또는 폴리뉴클레오티드 사이의 서열 관계를 기재하기 위해 본 명세서에는 하기 용어가 사용된다: (a) "참조 서열", (b) "비교 윈도우", (c) "서열 동일성", (d) "서열 동일성의 백분율", 및 (e) "실질적 동일성".
- [0052] (a) 용어 "참조 서열"은 서열 비교를 위한 기반으로 사용되는 서열을 지칭한다. 참조 서열은, 예를 들어, 전장 cDNA 또는 유전자 서열의 세그먼트, 또는 완전한 cDNA 또는 유전자 서열로서, 명시된 서열의 하위 집합 또는 전체일 수 있다.
- [0053] (b) 용어 "비교 윈도우"는 폴리뉴클레오티드 서열의 연속적이고 명시된 세그먼트를 지칭하며, 여기서 폴리뉴클레오티드 서열은 참조 서열에 비교될 수 있고, 비교 윈도우 내의 폴리뉴클레오티드 서열의 부분은 2개의 서열의 최적 정렬을 위해 참조 서열(부가 또는 결실을 포함하지 않음)에 비교하여 부가 또는 결실(즉, 갭)을 포함할 수 있다. 일반적으로, 비교 윈도우는 20개 이상의 연속적인 뉴클레오티드의 길이이며, 임의로 30개 이상의 연속적인 뉴클레오티드의 길이, 40개 이상의 연속적인 뉴클레오티드의 길이, 50개 이상의 연속적인 뉴클레오티드의 길이, 100개 이상의 연속적인 뉴클레오티드의 길이 이상일 수 있다. 폴리뉴클레오티드 서열 내의 갭의 포함으로 인한 참조 서열에 대한 높은 유사성을 회피하기 위해, 갭 페널티가 전형적으로 도입되고 일치 개수로부터 감소된다는 것을 당업자는 이해한다.
- [0054] 비교를 위한 서열의 정렬 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 비교를 위한 서열의 최적 정렬은 문헌[Smith and Waterman, *Adv. Appl. Math.* 2:482 (1981)]의 국소 상동성 알고리즘에 의해; 문헌[Needleman and Wunsch, *J. Mol. Biol.* 48:443 (1970)]의 상동성 정렬 알고리즘에 의해; 문헌[Pearson and Lipman, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85:2444 (1988)]의 유사성 검색 방법에 의해; 캘리포니아주 마운틴뷰 소재의 Intelligenetics에 의한 PC/Gene 프로그램 내의 CLUSTAL; 미국 위스콘신주 매디슨 575 사이언스 Dr.소재의 Genetics Computer Group(GCG)의 Wisconsin Genetics 소프트웨어 패키지 내의 GAP, BESTFIT, BLAST, FASTA, 및 TFASTA를 포함하지만 이로 제한되지 않는, 이러한 알고리즘의 전산화 구현에 의해 수행될 수 있으며; CLUSTAL 프로그램은 문헌[Higgins and Sharp, *Gene* 73:237-244 (1988)]; 문헌[Higgins and Sharp, *CABIOS* 5:151-153 (1989)]; 문헌[Corpet, et al., *Nucleic Acids Research* 16:10881-90 (1988)]; 문헌[Huang, et al., *Computer Applications in the Biosciences*, 8:155-65 (1992)], 및 문헌[Pearson, et al., *Methods in Molecular Biology*, 24:307-331 (1994)]에 의해 잘 기재되어 있다. 데이터베이스 유사성 검색에 사용할 수 있는 BLAST 패밀리의 프로그램은, 뉴클레오티드 데이터베이스 서열에 대한 뉴클레오티드 질의 서열을 위한 BLASTN; 단백질 데이터베이스 서열에 대한 뉴클레오티드 질의 서열을 위한 BLASTX; 단백질 데이터베이스 서열에 대한 단백질 질의 서열을 위한 TBLASTN; 및 뉴클레오티드 데이터베이스 서열에 대한 뉴클레오티드 질의 서열을 위한 TBLASTX를 포함한다. 문헌[*Current Protocols in Molecular Biology*, Chapter 19, Ausubel, et al., Eds., Greene Publishing and Wiley-Interscience, New York (1995)]을 참조한다.
- [0055] 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서에 제공된 서열 동일성/유사성 값들은 디폴트 파라미터를 사용하는 BLAST 2.0 프로그램 세트를 사용하여 얻어진 값을 지칭한다. 문헌[Altschul et al., *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402 (1997)]. BLAST 분석을 수행하기 위한 소프트웨어는, 예를 들어, 미국 국립생물공학정보센터(National Center for Biotechnology Information)를 통해 공개적으로 입수가능하다. 이 알고리즘은 먼저, 데이터베이스 서열에서 동일한 길이의 단어와 정렬될 때 일부 양성-값의 임계치 점수 T와 일치하거나 이를 만족하는, 질의 서열에서 길이 W의 짧은 단어를 식별함으로써 높은 점수의 서열 쌍(HSP: high scoring sequence pair)을 식별하는 단계를 수반한다. T는 이웃 단어 점수 임계치(문헌[Altschul et al., 상기 문헌])로 지칭된다. 이들 초기 이웃 단어 히트는 검색을 개시하여 이들을 함유하는 더 긴 HSP를 찾기 위한 종자로서 작용한다. 이어서, 누적 정렬 점수

가 증가될 수 있는 한, 각각의 서열을 따라 양 방향으로 단어 히트를 연장한다. 뉴클레오티드 서열의 경우, 파라미터 M(일치하는 잔기 쌍에 대한 보상 점수; 항상 0 초과) 및 N(일치하지 않는 잔기에 대한 페널티 점수; 항상 0 미만)을 사용하여 누적 점수를 계산한다. 아미노산 서열의 경우, 점수 매트릭스를 사용하여 누적 점수를 계산한다. 각각의 방향에서 단어 히트의 연장은, 누적 정렬 점수가 이의 최대 달성 값으로부터 양 X 만큼 하락하거나; 하나 이상의 음성-채점 잔기 정렬의 축적으로 인해 누적 점수가 0 이하로 이동하거나; 어느 하나의 서열의 단부에 도달하는 경우에 중단된다. BLAST 알고리즘 파라미터 W, T 및 X는 정렬의 감도와 속도를 결정한다. BLASTN 프로그램(뉴클레오티드 서열용)은 디폴트로서 11의 단어 길이(W), 10의 기대치(E), 100의 컷 오프, M=5, N=-4, 및 양쪽 가닥의 비교를 사용한다. 아미노산 서열의 경우, BLASTP 프로그램은 디폴트로서 3의 단어 길이(W), 10의 기대치(E), 및 BLOSUM62 채점 매트릭스를 사용한다(문헌[Henikoff & Henikoff (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:10915] 참조).

[0056] 퍼센트 서열 동일성을 계산하는 단계에 더하여, BLAST 알고리즘은 또한 2개의 서열 사이의 유사성의 통계적 분석을 수행한다(예를 들어, 문헌[Karlin & Altschul, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:5873-5787 (1993)] 참조). BLAST 알고리즘에 의해 제공되는 유사성의 일 척도는 최소 합계 확률(P(N))이며, 이는 2개의 뉴클레오티드 또는 아미노산 서열 사이의 일치가 우연히 발생할 확률의 지표를 제공한다. BLAST 검색은 단백질이 무작위 서열로서 모델링될 수 있음을 가정한다. 그러나, 다수의 실제 단백질은 단일중합체 트랙(homopolymeric tract), 단주기 반복(short-period repeat), 또는 하나 이상의 아미노산이 풍부화된 영역일 수 있는 비무작위 서열의 영역을 포함한다. 그러한 저-복잡도 영역들은 단백질의 다른 영역이 완전히 비유사하더라도 무관한 단백질들 사이에 정렬될 수 있다. 그러한 저-복잡도 정렬을 감소시키기 위해 다수의 저-복잡도 필터 프로그램이 사용될 수 있다. 예를 들어, SEG(문헌[Wooten and Federhen, *Comput. Chem.*, 17:149-163 (1993)]) 및 XNU(문헌[Claverie and States, *Comput. Chem.*, 17:191-201 (1993)]) 저-복잡도 필터가 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다.

[0057] (c) 2개의 핵산 또는 폴리펩티드 서열의 맥락에서 용어 "서열 동일성" 또는 "동일성"은 본 명세서에서 명시된 비교 윈도우에 걸쳐 최대 상응성을 위해 정렬될 경우에 동일한 2개의 서열 내의 잔기를 지칭하기 위해 사용된다. 서열 동일성의 백분율이 단백질과 관련하여 사용될 경우에, 동일하지 않은 잔기 위치가 보존적 아미노산 치환에 의해 종종 상이하다는 것, 즉, 아미노산 잔기가 유사한 화학적 특성(예를 들어 전하 또는 소수성)을 갖는 다른 아미노산 잔기를 치환하며, 따라서 분자의 기능적 특성을 변화시키지 않는다는 것이 인식된다. 보존적 치환에서 서열이 상이한 경우, 치환의 보존적 성질을 교정하기 위해 퍼센트 서열 동일성을 상향 조정할 수 있다. 그러한 보존적 치환에 의해 상이한 서열은 "서열 유사성" 또는 "유사성"을 갖는다고 한다. 이러한 조정을 하기 위한 수단은 당업자에게 잘 알려져 있다. 전형적으로 이는 전체 불일치가 아닌 부분 불일치로서 보존적인 치환을 채점함으로써 백분율 서열 동일성을 증가시키는 단계를 포함한다. 따라서, 예를 들어, 동일한 아미노산에 1점의 점수가 주어지고 비-보존적 치환에 0의 점수가 주어지는 경우, 보존적 치환에는 0과 1 사이의 점수가 주어진다. 보존적 치환의 채점은, 예를 들어, 프로그램 PC/GENE(Intelligenetics, 미국 캘리포니아주 마운틴뷰 소재)에서 구현되는 바와 같이, 예를 들어, 문헌[Meyers and Miller, *Computer Applic. Biol. Sci.*, 4:11-17 (1988)]의 알고리즘에 따라 계산된다.

[0058] (d) 본 명세서에서 사용되는 용어 "서열 동일성의 백분율"은 비교 윈도우에 걸쳐 최적으로 정렬된 2개의 서열을 비교함으로써 결정된 값을 의미하며, 여기서 비교 윈도우 내의 폴리뉴클레오티드 서열의 부분은 2개의 서열의 최적 정렬을 위해 참조 서열(부가 또는 결실을 포함하지 않음)에 비교하여 부가 또는 결실(즉, 겹)을 포함할 수 있다. 백분율은, 둘 모두의 서열에서 동일한 핵산 염기 또는 아미노산 잔기가 발생하는 위치의 수를 결정하여 일치된 위치의 수를 산출하는 단계, 일치된 위치의 수를 비교 윈도우 내의 위치의 총 수로 나누는 단계, 및 그 결과에 100을 곱하여 서열 동일성 백분율을 산출하는 단계에 의해 계산된다.

[0059] (e) 폴리뉴클레오티드 서열의 "실질적 동일성"이라는 용어는, 표준 파라미터를 사용하여 기재된 정렬 프로그램 중 하나를 사용하여 참조 서열에 비교하여, 폴리뉴클레오티드가 70% 이상의 서열 동일성, 80% 이상의 서열 동일성, 90% 이상의 서열 동일성, 및 95% 이상의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함함을 의미한다. 코돈 축퇴, 아미노산 유사성, 판독 프레임 위치설정 등을 고려함으로써 2개의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩된 단백질의 상응하는 동일성을 결정하기 위해 이러한 값들이 적절하게 조정될 수 있음을 당업자는 인식할 것이다. 이러한 목적을 위한 아미노산 서열의 실질적 동일성은 정상적으로 60% 이상, 또는 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 또는 95% 이상의 서열 동일성을 의미한다. 뉴클레오티드 서열이 실질적으로 동일하다는 다른 지표는 2개의 분자가 엄격한 조건 하에 서로 혼성화되는지 여부이다. 그러나, 엄격한 조건 하에 서로 혼성화되지 않는 핵산은 이들이 인코딩하는 폴리펩티드가 실질적으로 동일하다면 여전히 실질적으로 동일하다. 이는, 예를 들어, 핵산의 카피가 유전자 코드에 의해 허용되는 최대 코돈 축퇴를 사용하여 생성될 경우에 발생할 수 있다. 2개의 핵산 서열이

실질적으로 동일하다는 하나의 지표는 제1 핵산이 인코딩하는 폴리펩티드가 제2 핵산에 의해 인코딩된 폴리펩티드와 번역학적으로 교차 반응성이라는 것이다. 단백질 서열의 "실질적 동일성"이라는 용어는 제1 및 제2 아미노산 서열이 공통의 구조적 도메인 및/또는 공통의 기능적 활성을 가질 수 있도록 제2 아미노산 서열에서 정렬된 아미노산 잔기와 동일한 충분한 수 또는 최소의 수의 아미노산 잔기를 함유하는 제1 아미노산 서열을 지칭한다. 예를 들어, 약 60% 이상의 동일성, 또는 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 98%, 또는 99% 이상의 동일성을 갖는 공통의 구조적 도메인을 함유하는 아미노산 서열.

[0060] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "비경구"는, 예를 들어, 안구내(유리체강내로도 알려짐)(즉, 눈의 유리체 내로의 주사), 망막하(즉, 망막의 광수용체와 망막 색소 상피(RPE) 층 사이에 존재하는 망막하 공간 내로의 주사), 피하(즉, 피부 아래의 주사), 근육내(즉, 근육 내로의 주사); 정맥내(즉, 정맥 내로의 주사), 척수강내(즉, 척수 주변 공간 내로의 주사), 흉골내 주사, 또는 주입 기술을 포함하는, 주사에 의한 체내로의 도입(즉, 주사에 의한 투여)을 지칭한다. 기재된 발명의 비경구 투여 조성물은 바늘, 예를 들어, 수술용 바늘을 사용하여 전달된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "수술용 바늘"은 기재된 발명의 유체(즉, 유동할 수 있음) 조성물을 선택된 해부학적 구조 내로 전달하기 위해 적용된 임의의 바늘을 지칭한다. 주사용 제제, 예컨대 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 알려진 기술에 따라 제형화될 수 있다.

[0061] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체"는 본 발명의 단리된 폴리펩티드가 안정하고 생체이용가능한 상태로 유지될 의약품의 투여에 통상적으로 사용가능한 임의의 실질적으로 무독성인 담체를 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 담체는, 치료 중인 포유류에 투여하기에 그것이 적합하도록 만들기 위해 충분히 높은 순도 및 충분히 낮은 독성의 것이어야 한다. 그것은 추가로 활성제의 안정성 및 생체이용률을 유지해야 한다. 약제학적으로 허용가능한 담체는 액체 또는 고체일 수 있으며, 계획된 투여 방식을 염두에 두고, 주어진 조성물의 활성제 및 다른 구성요소와 조합될 경우에 원하는 벌크, 주도 등을 제공하기 위해 선택된다.

[0062] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은, 확고한 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험비에 상응하는 염을 의미한다.

[0063] 용어 "폴리펩티드", "펩티드", 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하기 위해 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다. 이 용어는 자연 발생 아미노산 중합체뿐만 아니라 하나 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 자연 발생 아미노산의 인공적인 화학적 유사체인 아미노산 중합체에 적용된다. 자연 발생 아미노산의 그러한 유사체의 본질적인 성질은, 단백질 내로 혼입될 경우에, 동일하지만 전적으로 자연 발생 아미노산으로 이루어진 단백질에 대해 유도된 항체에 그 단백질이 특이적으로 반응성이라는 것이다.

[0064] 용어 "폴리펩티드" 및 "단백질"은 또한 서브유닛 아미노산, 아미노산 유사체, 또는 펩티드모방체의 서열을 지칭하기 위해 이들의 가장 넓은 의미로 본 명세서에 사용된다. 언급된 경우를 제외하고는, 서브유닛은 펩티드 결합에 의해 연결된다. 본 명세서에 기재된 폴리펩티드는 화학적으로 합성되거나 재조합적으로 발현될 수 있다. 기재된 발명의 폴리펩티드는 또한 화학적으로 합성될 수 있다. 고체상, 액체상, 또는 펩티드 축합 기술의 잘 알려진 기술, 또는 이들의 임의의 조합을 사용하여 제조된 합성 폴리펩티드는 천연 및 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 펩티드 합성에 사용되는 아미노산은 메리필드(Merrifield)(문헌[1963, *J. Am. Chem. Soc.* 85:2149-2154])의 원래의 고체상 절차의 표준 탈보호, 중화, 커플링, 및 세척 프로토콜을 이용하는 표준 Boc(N- α -아미노 보호 N- α -t-부틸옥시카르보닐) 아미노산 수지, 또는 카르피노(Carpino) 및 한(Han)(문헌[1972, *J. Org. Chem.* 37:3403-3409])에 의해 최초로 기재된 염기-불안정성 N- α -아미노 보호 9-플루오레닐메톡시카르보닐(Fmoc) 아미노산일 수 있다. Fmoc 및 Boc N- α -아미노 보호 아미노산 둘 모두는 Sigma, Cambridge Research Biochemical, 또는 당업자에게 친숙한 다른 화학 회사로부터 얻을 수 있다. 또한, 당업자에게 친숙한 다른 N- α -보호기를 이용하여 폴리펩티드를 합성할 수 있다. 당업자에게 친숙하고, 예를 들어, 문헌[Stewart and Young, 1984, *Solid Phase Synthesis*, Second Edition, Pierce Chemical Co., Rockford, Ill.]; 문헌[Fields and Noble, 1990, *Int. J. Pept. Protein Res.* 35:161-214]에 제공된 기술에 의해, 또는 자동화 합성기를 사용하여, 고체상 펩티드 합성을 달성할 수 있다. 본 발명의 폴리펩티드는 특별한 특성을 전달하기 위해 D-아미노산(생체내에서 L-아미노산-특이적 프로테아제에 대해 내성임), D-아미노산 및 L-아미노산의 조합, 및 다양한 "디자이너" 아미노산(예를 들어, β -메틸 아미노산, C- α -메틸 아미노산, 및 N- α -메틸 아미노산 등)을 포함할 수 있다. 합성 아미노산에는 리신에 대한 오르니틴, 및 류신 또는 아이소류신에 대한 노르류신이 포함된다. 또한, 신규의 특성을 갖는 펩티드를 제조하기 위해 폴리펩티드는 에스테르 결합과 같은 펩티드모방체 결합을 가

질 수 있다. 예를 들어, 환원된 펩티드 결합, 즉, $R1-CH_2-NH-R2$ 를 포함하는 펩티드가 생성될 수 있으며, 여기서 R1 및 R2는 아미노산 잔기 또는 서열이다. 환원된 펩티드 결합은 다이펩티드 서브유닛으로서 도입될 수 있다. 그러한 폴리펩티드는 프로테아제 활성에 대해 내성일 것이고, 연장된 생체내 반감기를 보유할 것이다. 따라서, 이러한 용어는 자연 발생 아미노산 중합체뿐만 아니라 하나 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 자연 발생 아미노산의 인공적인 화학적 유사체인 아미노산 중합체에도 적용된다. 자연 발생 아미노산의 그러한 유사체의 본질적인 성질은, 단백질 내로 혼입될 경우에, 동일하지만 전적으로 자연 발생 아미노산으로 이루어진 단백질에 대해 유도된 항체에 그 단백질이 특이적으로 반응성이라는 것이다.

- [0065] 용어 "폴리펩티드", "펩티드", 및 "단백질"은 또한 글리코실화, 지질 부착, 황산화, 글루탐산 잔기의 감마-카복실화, 수산화, 및 ADP-리보실화를 포함하지만 이로 제한되지 않는 변형을 포함한다. 잘 알려져 있고 상기 언급된 바와 같이, 폴리펩티드는 완전히 선형이 아닐 수 있음이 인정될 것이다. 예를 들어, 폴리펩티드는 유비퀴틴화의 결과로서 분지형일 수 있으며, 자연적 가공 사건 및 자연적으로 발생하지 않는 인간 조작에 의해 유발된 사건을 포함하여, 일반적으로 번역 후 사건의 결과로서, 이들은 분지화의 존재 또는 부재 하에 원형일 수 있다. 원형, 분지형, 및 분지 원형 폴리펩티드는 비-번역 자연적 가공 및 완전 합성 방법에 의해서도 합성될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 펩티드는 임의의 길이 또는 크기의 것이다.
- [0066] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "보존하다", "보존된", "보존하는", 또는 "보존"은 기능을 유지하거나, 위해 또는 상해로부터 안전하게 유지하거나, 보호하거나, 보존 또는 유지하는 것을 지칭한다.
- [0067] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "방지하다", "방지된", "방지하는" 또는 "방지"는 사건, 행동, 또는 작용이 일어나거나, 발생하거나, 생기는 것을 방어하거나, 방해하거나, 회피하는 것을 지칭한다.
- [0068] 용어 "재조합"은 이중성 핵산의 도입에 의해 변형된 세포 또는 벡터, 또는 그렇게 변형된 세포로부터 유래된 세포를 지칭한다. 재조합 세포는 천연(비-재조합) 형태의 세포 내에서 동일한 형태로 발견되지 않는 유전자를 발현하거나, 그렇지 않으면 비정상적으로 발현되거나, 저-발현되거나, 전혀 발현되지 않는 천연 유전자를 의도적인 인간 개입의 결과로서 발현한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "재조합"은 의도적인 인간의 개입 없이 발생하는 것들과 같은 자연 발생 사건(예를 들어, 자발적 돌연변이, 천연 형질전환 형질도입/전위)에 의한 세포 또는 벡터의 변경을 포함하지 않는다.
- [0069] 용어 "재조합 발현 카세트"는 숙주 세포에서 특정 핵산의 전사를 허용하는 일련의 명시된 핵산 요소를 갖는, 재조합 또는 합성적으로 생성된 핵산 작제물을 지칭한다. 재조합 발현 카세트는 플라스미드, 염색체, 미토콘드리아 DNA, 바이러스, 또는 핵산 단편 내로 혼입될 수 있다. 전형적으로, 발현 벡터의 재조합 발현 카세트 부분은, 다른 서열들 중에서도, 전사될 핵산, 프로모터, 및 폴리-A 신호와 같은 전사 종결 신호를 포함한다.
- [0070] 용어 "재조합 숙주"는 클로닝 벡터 또는 발현 벡터 중 어느 하나를 함유하는 임의의 원핵 또는 진핵 세포를 지칭한다. 이 용어는 또한 숙주 세포의 염색체 또는 게놈 내에 클로닝된 유전자, 또는 관심 유전자를 함유하도록 유전자 조작된 원핵 또는 진핵 세포를 포함한다.
- [0071] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "재조합 단백질"은 유전 공학에 의해, 예를 들어, 미생물과 같은 유전자 변형 유기체의 조작에 의해 생성된 단백질을 지칭한다.
- [0072] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "감소시키다" 또는 "감소시키는"은 장애가 발생할 위험이 있는 개체에서 장애의 발생을 제한하는 것을 지칭한다.
- [0073] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "조절하다"는 과정, 기능, 또는 메커니즘, 예를 들어, 생물학적 과정을 제어하거나 유지하는 것을 의미한다.
- [0074] 용어 "비슷한"은 용어 "유사한", "비교가능한", 또는 "닮은"과 상호교환적으로 사용되며, 이는 공통된 형질 또는 특징을 갖는 것을 의미한다.
- [0075] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "용액"은 2개 이상의 물질의 균질한 혼합물을 지칭한다. 반드시 그러한 것은 아니지만, 그것은 종종 액체이다. 용액에서 용질(또는 용해된 물질)의 분자는 용매의 분자 사이에 균일하게 분포된다.
- [0076] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "가용성 CD59", "sCD59", 및 "막 독립적 CD59"는 글리코실포스파티딜이노시톨(GPI) 앵커가 결여되거나, 세포막 또는 막-결합 단백질과 같은 세포-막-관련 구조에 결합하는 기능 및 능력이 결여된 변형된 GPI 앵커를 갖는 CD59 아미노산 서열을 지칭한다.

- [0077] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "자극하다"는 그의 문법적 형태 중 임의의 것에서 활성화를 유도하거나 활성을 증가시키는 것을 지칭한다.
- [0078] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "현탁액"은 미세하게 분할된 종이 다른 종과 조합되는 분산액(혼합물)을 지칭하며, 전자는 그것이 신속하게 침강되지 않을 정도로 미세하게 분할되고 혼합된다. 일상 생활에서 가장 일반적인 현탁액은 액체 중의 고체의 현탁액이다.
- [0079] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체" 또는 "개체" 또는 "환자" 또는 "참가자"는 인간을 포함하는 포유류 기원의 동물 중의 구성원을 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 용어 "이를 필요로 하는 대상체"는 좌심실 리모델링의 질환 발현을 유발하는 AMI를 가진 대상체를 포함하여 심부전을 갖거나 이로 진행될 위험이 있는 대상체를 지칭하기 위해 사용된다.
- [0080] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 구문 "그러한 치료를 필요로 하는 대상체"는 질환, 장애, 병태, 또는 병리학 적 과정을 앓는 환자를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 용어 "그러한 치료를 필요로 하는 대상체"는 또한, 구문의 문맥 및 용법이 달리 나타내지 않는 한, (i) 기재된 발명의 인간 가용성 CD59를 발현하는 아데노바이러스 벡터 작제물의 1회 이상의 용량이 투여될 환자; (ii) 기재된 발명의 인간 가용성 CD59를 발현하는 아데노바이러스 벡터 작제물의 1회 이상의 용량을 받고 있는 환자; 또는 (iii) 기재된 발명의 인간 가용성 CD59를 발현하는 아데노바이러스 벡터 작제물의 1회 이상의 용량을 받은 환자를 지칭하기 위해 사용된다.
- [0081] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "실질적으로 유사한"은 제1 값, 태양, 형질, 특징, 개수, 또는 양이 제2 값, 태양, 형질, 특징, 개수, 또는 양의 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 또는 95% 이상임을 의미한다. 예를 들어, (서열 번호 3)과 실질적으로 유사한 폴리펩티드는 아미노산 서열 (서열 번호 3)에 대해 70% 이상의 아미노산 서열 동일성, 75% 이상의 아미노산 서열 동일성, 80% 이상의 아미노산 서열 동일성, 90% 이상의 서열 동일성, 또는 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 가질 것이다.
- [0082] 용어 "치환"은 DNA 서열에서 염기 또는 염기들로 다른 염기 또는 염기들을 교환하는 상황을 지칭하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 치환은 동의 치환 또는 비동의 치환일 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "동의 치환"은, 생성되는 아미노산 서열이 변형되지 않도록, 단백질을 코딩하는 유전자의 엑손에서 하나의 염기로 다른 염기를 치환하는 것을 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "비동의 치환"은, 생성되는 아미노산 서열이 변형되도록, 단백질을 코딩하는 유전자의 엑손에서 하나의 염기로 다른 염기를 치환하는 것을 지칭한다.
- [0083] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "증상"은 특정 질환 또는 장애로부터 발생하고 이에 수반되며 그의 지표로서 역할을 하는 현상을 지칭한다.
- [0084] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "증후군"은 일부 질환 또는 병태를 나타내는 증상의 패턴을 지칭한다.
- [0085] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료제"는 치료 효과를 제공하는 약물, 분자, 핵산, 단백질, 대사산물, 조성물, 또는 다른 물질을 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "활성"은 의도된 치료 효과를 담당하는 기재된 발명의 조성물의 성분, 구성요소, 또는 구성성분을 지칭한다. 용어 "치료제" 및 "활성제"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료 구성요소"는 집단의 백분율에서 특정 질환 발현의 진행을 제거하거나, 감소시키거나, 방지하는 치료적 유효 투여량(즉, 투여의 용량 및 빈도)을 지칭한다. 일반적으로 사용되는 치료 구성요소의 예는 집단의 50%에서 특정 질환 발현에 대해 치료적으로 유효한 특정 투여량의 용량을 기재하는 ED50이다.
- [0086] 활성제의 "치료적 양", "치료적 유효량", "유효량", 또는 "약제학적 유효량"이라는 용어는 의도된 치료 이익을 제공하기에 충분한 양을 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 기재된 발명에 따라 사용될 수 있는 활성제(들)의 유효량은 일반적으로 용량당 약 1×10^{10} DNase-내성 입자(DRP) 내지 1×10^{12} DRP의 범위이다. 그러나, 투여량 수준은 상해의 유형, 연령, 체중, 성별, 환자의 의학적 병태, 병태의 중증도, 투여 경로, 및 사용되는 특정 활성제를 포함하는 다양한 인자에 기초한다. 따라서 투여 요법은 매우 다양할 수 있지만, 표준 방법을 사용하여 의사가 일상적으로 결정할 수 있다. 추가로, 용어 "치료적 양", "치료적 유효량", 및 "약제학적 유효량"은 기재된 발명의 조성물의 예방적 양 또는 방지를 위한 양을 포함한다. 기재된 발명의 예방적 응용 또는 방지를 위한 응용에서는, 질환, 장애, 또는 병태의 생화학적, 조직학적, 및/또는 거동 증상, 그의 합병증, 및 질환, 장애, 또는 병태의 전개 중에 나타나는 중간 병리학적 표현형을 포함하여, 질환, 장애, 또는 병태의 위험을 제거하거나 감소시키거나, 중증도를 경감하거나, 발병을 지연시키기에 충분한 양으로 약제학적 조성물 또는 의약을 질환, 장애, 또는 병태에 민감하거나, 달리 이들의 위험이 있는 환자에게 투여한다. 최대 용량, 즉 일부의학적 판단에 따른 최고 안전 용량을 사용하는 것이 일반적으로 바람직하다. 용어 "용량" 및 "투여량"은 본 명

세서에서 상호교환적으로 사용된다.

- [0087] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료 효과"는, 그 결과가 바람직하고 유익한 것으로 판단되는 치료의 결과를 지칭한다. 치료 효과는 질환 발현의 정지, 감소, 또는 제거를 직접적으로 또는 간접적으로 포함할 수 있다. 치료 효과는 또한 질환 발현의 진행의 정지, 감소, 또는 제거를 직접적으로 또는 간접적으로 포함할 수 있다.
- [0088] 본 명세서에 기재된 임의의 치료제에 대하여, 치료적 유효량은 예비 시험관내 연구 및/또는 동물 모델로부터 초기에 결정될 수 있다. 치료적 유효 용량은 또한 인간 데이터로부터 결정될 수 있다. 적용된 용량은 투여된 화합물의 상대적인 생체이용률 및 효력에 기초하여 조정될 수 있다. 상기 기재된 방법 및 다른 잘 알려진 방법에 기초하여 최대 효능을 달성하기 위해 용량을 조정하는 것은 당업자의 역량 내에 있다.
- [0089] 본 명세서에 참고로 포함된 문헌[Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Edition, McGraw-Hill (New York) (2001)]의 제1장에서 확인할 수 있는, 치료 유효성을 결정하기 위한 일반 원리가 하기 요약되어 있다.
- [0090] 약동학 원리는 허용불가능한 유해 효과를 최소화하면서 원하는 정도의 치료 효능을 얻기 위해 투여 요법을 변형시키기 위한 기초를 제공한다. 약물의 혈장 농도가 측정되고 치료 윈도우와 관련될 수 있는 상황에서는 투여량 수정에 대한 추가의 지침을 얻을 수 있다.
- [0091] 의약품은 이들이 동일한 활성 성분을 함유하고 강도 또는 농도, 투여 형태, 및 투여 경로가 동일한 경우에 약제학적 등가물인 것으로 간주된다. 약제학적으로 등가인 2개의 의약품은 2개의 생성물 내의 활성 성분의 생체이용률의 비율 및 정도가 적합한 시험 조건 하에 유의하게 상이하지 않은 경우에 생물학적 등가물인 것으로 간주된다.
- [0092] 용어 "치료 윈도우"는 허용불가능한 독성 없이 치료 효능을 제공하는 농도 범위를 지칭한다. 약물의 용량의 투여 후에, 그의 효과는 일반적으로 특징적인 시간적 패턴을 나타낸다. 약물 농도가 원하는 효과에 대한 최소 유효 농도("MEC")를 초과하기 전에 자연 기간이 존재한다. 반응의 개시 후에, 약물이 계속 흡수되고 분포됨에 따라 효과의 강도가 증가한다. 이는 피크에 도달하며, 그 후에 약물 제거는 효과의 강도의 감소를 유발하고, 이는 약물 농도가 MEC 미만으로 다시 하락할 경우에 사라진다. 따라서, 약물의 작용의 지속기간은 농도가 MEC를 초과하는 기간에 의해 결정된다. 치료 목표는 독성을 최소화하면서 원하는 반응을 위해 치료 윈도우 내의 농도를 얻고 유지하는 것이다. 원하는 효과에 있어서 MEC 미만의 약물 반응은 치료용량 미만일 것인 반면에, 유해 효과에 있어서는 MEC를 초과하면 독성의 확률이 증가할 것이다. 약물 투여량을 증가시키거나 감소시키는 것은 반응 곡선을 강도 척도 위 또는 아래로 이동시키며, 이는 약물의 효과를 조절하기 위해 사용된다. 용량을 증가시키는 것은 또한 약물의 작용의 지속기간을 연장하지만 유해 효과의 가능성이 증가할 위험이 있다. 따라서, 약물이 무독성이 아닌 한, 용량을 증가시키는 것은 약물의 작용의 지속기간을 연장하기 위한 유용한 전략이 아니다.
- [0093] 대신에, 농도를 치료 윈도우 내에 유지하기 위해서는 약물의 추가 용량을 제공해야 한다. 일반적으로, 약물의 치료 범위의 하한은 가능한 최대 치료 효과의 약 절반을 생성하는 약물 농도와 대략 동일한 것으로 나타나며, 치료 범위의 상한은 약 5% 내지 약 10% 이하의 환자가 독성 효과를 경험할 약물 농도이다. 이러한 수치는 고도로 가변적일 수 있으며, 일부 환자는 치료 범위를 초과하는 약물 농도로부터 크게 이익을 얻을 수 있는 반면에, 다른 환자는 훨씬 더 낮은 값에서 유의한 독성을 겪을 수 있다. 치료 목표는 치료 윈도우 내에 정상-상태 약물 수준을 유지하는 것이다. 대부분의 약물의 경우, 이러한 원하는 범위와 관련된 실제 농도는 알려지지 않고 알려질 필요도 없으며, 효능 및 독성이 일반적으로 농도-의존적이라는 것과 약물 투여량 및 투여 빈도가 약물 수준에 어떻게 영향을 미치는지를 이해하는 것으로 충분하다. 효능 및 독성을 유발하는 농도들 사이에 작은(2 내지 3-배) 차이가 있는 소수의 약물에 대해, 효과적인 요법과 관련된 혈장-농도 범위가 정의되었다.
- [0094] 표적 수준 전략이 합리적인 경우에는, 효능 및 최소 독성과 관련된 약물의 원하는 표적 정상-상태 농도(일반적으로 혈장 내)가 선택되고, 이 값을 달성할 것으로 예상되는 투여량이 계산된다. 이어서 약물 농도를 측정하고 필요한 경우에 투여량을 조정하여 표적에 더 가깝게 근접시킨다.
- [0095] 대부분의 임상 상황에서, 치료 윈도우와 관련된 약물의 정상-상태 농도를 유지하기 위해 약물은 일련의 반복 용량으로, 또는 연속 주입으로서 투여된다. 선택된 정상-상태 또는 표적 농도("유지 용량")를 유지하기 위해, 투입 속도가 손실 속도와 동일하도록 약물 투여 속도가 조정된다. 임상가가 원하는 혈장내 약물 농도를 선택하고 특정 환자에서 그 약물에 대한 클리어런스 및 생체이용률을 알고 있는 경우, 적절한 용량 및 투여 간격을 계산

할 수 있다.

- [0096] 용어 "치료하다" 또는 "치료하는"은 질환, 병태, 또는 장애의 진행을 제거하거나, 실질적으로 억제하거나, 지연시키거나, 역전시키는 것, 병태의 임상적 또는 심미적 증상을 실질적으로 개선하는 것, 질환, 병태, 또는 장애의 임상적 또는 심미적 증상의 출현을 실질적으로 방지하는 것, 및 유해하거나 고통스러운 증상으로부터 보호하는 것을 포함한다. 치료는 하기의 것들 중 하나 이상을 달성하는 것을 추가로 지칭한다: (a) 장애의 중증도를 감소시키는 것; (b) 치료 중인 장애(들)의 특징적인 증상의 발생을 제한하는 것; (c) 치료 중인 장애(들)의 특징적인 증상의 악화를 제한하는 것; (d) 이전에 장애(들)를 가진 적이 있는 환자에서 장애(들)의 재발을 제한하는 것; 및 (e) 이전에 장애(들)에 대해 무증상이었던 환자에서 증상 재발을 제한하는 것.
- [0097] 용어 "변이체", "돌연변이체", 및 "유도체"는 참조 뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열에 대한 실질적인 동일성을 갖는 뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열을 지칭하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 서열의 차이는 서열 또는 구조의 자연적이거나 의도적인 변화의 결과일 수 있다. 자연적인 변화는 특정 핵산 서열의 자연에서의 정상적인 복제 또는 복사의 과정 중에 발생할 수 있다. 설계된 변화는 특이적 목적을 위해 특이적으로 설계되고 서열 내로 도입될 수 있다. 그러한 특이적 변화는 다양한 돌연변이유발 기술을 사용하여 시험관내에서 실행될 수 있다. 특이적으로 생성된 그러한 서열 변이체는 원래 서열의 "돌연변이체" 또는 "유도체"로 지칭될 수 있다.
- [0098] 당업자는 마찬가지로 단일 또는 다중 아미노산 치환, 결실, 부가, 또는 대체를 갖지만 서열 번호 3과 기능적으로 등가인 폴리펩티드 서열 번호 3의 폴리펩티드 변이체를 생성할 수 있다. 이러한 변이체는 특히 하기의 것들을 포함할 수 있다: (a) 하나 이상의 아미노산 잔기가 보존성 또는 비-보존성 아미노산으로 치환된 변이체; (b) 하나 이상의 아미노산이 부가된 변이체; (c) 하나 이상의 아미노산이 치환기를 포함하는 변이체; (d) 보존되거나 비-보존된 위치에서 하나의 중으로부터의 아미노산 잔기가 다른 중에서의 상응하는 잔기를 치환하는 변이체; 및 (d) 표적 단백질에 유용한 특성을 부여할 수 있는 단백질 태그 또는 다른 화학적 모이어티인 융합 파트너, 예를 들어, 항체에 대한 에피토프와 같은 다른 펩티드 또는 폴리펩티드와 표적 단백질이 융합된 변이체. 유전학적(억제, 결실, 돌연변이 등), 화학적, 및 효소적 기술을 포함하지만 이로 제한되지 않는 그러한 변이체를 얻기 위한 기술은 당업자에게 알려져 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "돌연변이"는 부모 유형에서 발견되지 않는 새로운 특성 또는 형질의 생성을 유발하는 유기체의 유전자 또는 염색체 내의 DNA 서열의 변화, 또는 유전자에 대한 DNA 코딩의 뉴클레오티드 서열의 변경을 통해, 또는 염색체의 물리적 배열의 변화를 통해 염색체에서 그러한 변화가 발생하는 과정을 지칭한다. 돌연변이의 3가지 메커니즘은 치환(하나의 염기쌍으로 다른 염기쌍을 교환함), 추가(하나 이상의 염기를 서열 내로 삽입함), 및 결실(하나 이상의 염기쌍의 손실)을 포함한다.
- [0099] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "벡터"는 유전자를 세포에 전달하도록 유전자 조작된 담체를 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "바이러스 벡터"는 세포를 감염시킴으로써 관심 유전자를 전달하기 위한 벡터로서 사용되는 바이러스를 지칭한다. 그러한 바이러스는 인간에서 사용될 경우에 이들이 질환을 야기하지 않도록 변형된다. 바이러스의 유형에는 이들의 유전 물질(관심 유전자를 포함함)을 세포 내의 염색체 내로 통합하는 레트로바이러스, 및 유전 물질을 염색체 내로 통합하지 않으면서 이들의 DNA(관심 유전자를 포함함)를 세포의 핵 내로 도입하는 아데노바이러스가 포함되지만 이로 제한되지 않는다.
- [0100] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "비히클"은 약물 또는 그것과 혼합된 다른 재료의 사용을 용이하게 하는 물질을 지칭한다.
- [0101] 일부 실시 형태에 따르면, 기재된 발명은 인간 가용성 CD59(sCD59) 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 일부 실시 형태에 따르면, 뉴클레오티드 서열은 상보적 DNA(cDNA) 서열이다.
- [0102] 인간 CD59를 인코딩하는 cDNA 서열은 당업계에 알려져 있다. 예를 들어, cDNA 서열은 문헌[Sawada, R. et al. 1989 Nucleic Acids Res 17(16): 6728]에 의해 보고되었고, American Type Tissue Culture Collection(ATCC, 버지니아주 머내서스 소재)로부터 입수가 가능하다. CD59를 인코딩하는 cDNA는 또한 인간 T-세포 백혈병(YT) 및 인간 적백혈병(K562) 세포주로부터 클로닝되었으며, CD59는 COS 세포에서 일시적으로 발현되었다(문헌[Walsh, L. A. et al. 1990 Eur J. Immunol 21(3): 847-850]).
- [0103] 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59는 기능성 글리코실포스파티딜이노시톨(GPI) 앵커에 대한 1차 아미노산 서열이 결여되어 있다. 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59는 기능적으로 결함이 있고 막을 표적화하는 능력이 결여된 변형된 GPI 앵커 도메인 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에 따르면, 변형된 GPI 앵커 도메인 아미노산 서열은 변이를 포함한다. 그러한 변형은 GPI 앵커의 부착을 감소시키거나 제거하거나 GPI 앵커의 유

효 기능성을 감소시키거나 제거하기 위해 사용되는 오메가 위치에서의 아미노산을 인코딩하는 핵산의 치환 및 결실을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 오메가 아미노산은 GPI가 전달되는 아미노산이다. 예를 들어, 그러한 변이는 소수성 류신(예를 들어, 핵산 CTG) 및 알라닌(예를 들어, 핵산 GCA)을 인코딩하는 핵산을 덜 소수성 인(즉, 더 친수성인) 아미노산인 글리신(예를 들어, 핵산 CAG) 및 글루타메이트(예를 들어, 핵산 GAA)를 인코딩하는 핵산으로 치환하는 것을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 대안적으로, 변이는 오메가 잔기를 다른 아미노산으로 치환하는 것, 예컨대 글리신으로 티로신을 치환하는 것을 포함할 수 있다.

[0104] 일부 실시 형태에 따르면, 기재된 발명의 인간 sCD59 단백질은 보존적 서열 변형을 포함한다. 보존적 서열 변형은 아미노산 서열을 함유하는 인간 sCD59 단백질의 특징에 유의하게 영향을 미치지거나 변경하지 않는 아미노산 변형이며, 즉 동일한 상대적 위치에 이러한 측쇄를 제공하는 sCD59의 아미노산 서열은 인간 sCD59와 유사한 방식으로 기능할 것이다. 그러한 보존적 변형은 아미노산 치환, 부가, 및 결실을 포함한다. 아미노산 서열을 변형시키는 방법, 예를 들어, 부위-지정 돌연변이유발 또는 PCR 기반 돌연변이유발은 당업계에 알려져 있다. 그러한 기술은 문헌[Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, Plainview, N.Y., 1989] 및 문헌[Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1989]에 기재되어 있다. 일부 실시 형태에 따르면, 기재된 발명의 인간 sCD59 단백질은 보존적 아미노산 치환을 포함한다. 보존적 아미노산 치환은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체된 것들이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리는 당업계에 정의되어 있다. 이들 패밀리는 염기성 측쇄를 갖는 아미노산(예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄를 갖는 아미노산(예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 하전되지 않은 극성 측쇄를 갖는 아미노산(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인, 트립토판), 비극성 측쇄를 갖는 아미노산(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 아이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌), 베타-분지형 측쇄를 갖는 아미노산(예를 들어, 트레오닌, 발린, 아이소류신), 및 방향족 측쇄를 갖는 아미노산(예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)을 포함한다.

[0105] 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59 아미노산 서열은 야생형 서열의 것과 실질적으로 동일한 아미노산 서열이다. 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59 아미노산 서열은 야생형 서열의 것과 70% 이상 동일하다. 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59 아미노산 서열은 야생형 서열의 것과 75% 이상 동일하다. 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59 아미노산 서열은 야생형 서열의 것과 80% 이상 동일하다. 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59 아미노산 서열은 야생형 서열의 것과 90% 이상 동일하다. 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59 아미노산 서열은 야생형 서열의 것과 95% 이상 동일하다.

[0106] 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59는 서열 번호 3을 포함한다. 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59는 서열 번호 3으로 본질적으로 이루어진다. 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59는 서열 번호 3이다.

[0107] 일부 실시 형태에 따르면, 기재된 발명의 인간 sCD59는 재조합 단백질이다.

[0108] CD59 단백질을 인코딩하는 서열을 함유하고 발현시키기 위해 구매가능한 다양한 발현 벡터/숙주 시스템이 유용하다. 이들은 재조합 박테리오파지, 플라스미드, 또는 코스미드 DNA 발현 벡터로 형질전환된 박테리아와 같은 미생물; 효모 발현 벡터로 형질전환된 효모; 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 바칼로바이러스)와 접촉된 곤충 세포 시스템; 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 콜리플라워 모자이크 바이러스, CaMV; 담배 모자이크 바이러스, TMV)로 형질감염되거나 박테리아 발현 벡터(예를 들어, Ti, pBR322, 또는 pET25b 플라스미드)로 형질전환된 식물 세포 시스템; 또는 동물 세포 시스템을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 문헌[Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1989]을 참조한다.

[0109] 재조합 단백질을 생성하기 위해 핵산 서열을 변경하는 기술은 유전학 및 분자 생물학 분야에 잘 알려져 있다. 재조합 단백질 발현을 위한 전통적인 전략은 원하는 단백질을 발현하기 위한 주형을 함유하는 DNA 벡터로 세포를 형질감염시키는 단계, 및 이어서 세포가 원하는 단백질을 전사하고 번역하도록 세포를 배양하는 단계를 수반한다. 이어서 후속 정제를 위해 세포를 용해시켜 발현된 단백질을 추출한다.

[0110] 재조합 단백질 발현에 사용되는 세포의 유형은 원핵 세포 및 진핵 세포를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 원핵 세포는 박테리아 세포를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 박테리아 세포의 비-제한적인 예는 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*)를 포함한다. 진핵 세포는 포유류, 곤충, 효모, 및 조류 세포를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 포유류 세포의 비-제한적인 예는 인간 배아 신장 세포(예를 들어, HEK293, HEK293T), 배이비 햄스터 신장 세포(예를 들어, BHK21), 중국 햄스터 난소(CHO) 세포, 마우스 골수종 세포(예를 들어, NS0), 및 무린 비-생성 하이브리도마 세포(예를 들어, SP2/O-Ag14)를 포함한다. 곤충 세포의 비-제한적인 예는, 스포

도프테라 프루기페르다(*Spodoptera frugiperda*) 번데기 난소 세포(예를 들어, Sf9, Sf21)를 포함한다. 효모 세포의 비-제한적인 예는 사카로마이세스 세레비시아에(*Saccharomyces cerevisiae*)를 포함한다. 조류 세포의 비-제한적인 예는 클라미도모나스 라인하르트티(*Chlamydomonas reinhardtii*)를 포함한다.

- [0111] 재조합 단백질을 발현시키기 위한 방법은 또한 무세포 시스템을 포함한다. 무세포 단백질 발현은 세포로부터 추출된 생체분자 번역 기구를 사용하는 용액(즉, 세포 용해물) 중의 재조합 단백질의 시험관내 생성을 포함한다.
- [0112] 단백질 정제의 다양한 방법이 사용될 수 있고, 그러한 방법은 당업계에 알려져 있고, 예를 들어, 문헌 [Deutscher, *Methods in Enzymology*, 182 (1990)]; 문헌[Scopes, *Protein Purification: Principles and Practice*, Springer-Verlag, New York (1982)]에 기재되어 있다. 선택된 정제 단계(들)는, 예를 들어, 사용되는 생성 과정 및 생성되는 특정 단백질의 성질에 따라 달라질 것이다.
- [0113] 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59는 합성 단백질이다. 합성 단백질을 제조하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Peptide Synthesis Protocols, *Methods in Molecular Biology*, vol. 35, Pennington, M. W. and Dunn, B. M., 1995, XII, Humana Press, Inc. Totowa, New Jersey]을 참조한다. 고체상, 액체상, 또는 펩티드 축합 기술과 같은 잘 알려진 기술, 또는 이들의 임의의 조합을 사용하여 제조된 합성 단백질은 천연 및 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 펩티드 합성에 사용되는 아미노산은 메리필드(문헌[1963, *J. Am. Chem. Soc.* 85:2149-2154])의 원래의 고체상 절차의 표준 탈보호, 중화, 커플링, 및 세척 프로토콜을 이용하는 표준 Boc 아미노산 수지, 또는 카르피노 및 한(문헌[1972, *J. Org. Chem.* 37:3403-3409])에 의해 최초로 기재된 염기-불안정성 N- α -아미노 보호 9-플루오레닐메톡시카르보닐(Fmoc) 아미노산일 수 있다. Boc 및 Fmoc 아미노 보호 아미노산 둘 모두는 Sigma 또는 당업자에게 친숙한 다른 화학 회사로부터 얻을 수 있다. 펩티드는 또한 당업자에게 친숙한 다른 N- α 보호기를 이용하여 합성할 수 있다.
- [0114] 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 사용하여 발현 벡터를 작제한다. 일부 실시 형태에 따르면, 기재된 발명은 인간 sCD59 발현 작제물을 제공한다. 발현 벡터를 작제하기 위해 사용되는 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, 그러한 방법을 사용하여 적절한 전사 및 번역 제어 요소에 작동가능하게 연결된 인간 sCD59 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 함유하는 발현 벡터를 작제할 수 있다. 이들 방법은, 시험관내 재조합 DNA 기술, 합성 기술, 및 생체내 재조합 또는 유전자 재조합을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 그러한 기술은 문헌[Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, Plainview, N.Y., 1989]에 기재되어 있다.
- [0115] 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열은 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시 형태에 따르면, 프로모터는 구성성 프로모터이다. 일부 실시 형태에 따르면, 프로모터는 세포 주기-특이적 프로모터이다. 일부 실시 형태에 따르면, 프로모터는 편재성 프로모터이다. 일부 실시 형태에 따르면, 프로모터는 조직-특이적 프로모터이다. 조직-특이적 프로모터의 예는 인간 로돕신 키나제(hRK) 프로모터 및 망막 색소 상피 특이적 프로모터(예를 들어, RPE65 프로모터)를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 일부 실시 형태에 따르면, 프로모터는 대사적으로 조절되는 프로모터이다. 일부 실시 형태에 따르면, 프로모터는 유도성 프로모터이다. 일부 실시 형태에 따르면, 프로모터는 하이브리드 프로모터이다. 하이브리드 프로모터의 비-제한적인 예는 사이토메갈로바이러스(CMV) 초기 인핸서 요소/답 베타-액틴 유전자의 제1 엑손 및 제1 인트론/토끼 베타-글로빈 유전자의 스플라이스 수용자(CAG)이다. 프로모터의 비-제한적인 예는 2004년 1월 13일자로 등록된 에반스(Evans) 등의 미국 특허 제6,677,311 B1호; 2006년 9월 19일자로 등록된 클라크(Clark) 등의 미국 특허 제7,109,029 B2호; 및 1999년 12월 7일자로 등록된 할렌벡(Hallenbeck) 등의 미국 특허 제5,998,205호에 나타나며, 이들 각각은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0116] 일부 실시 형태에 따르면, 프로모터에 작동가능하게 연결된 인간 sCD59를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열은 전달 벡터 내로 패키징된다. 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59 발현 작제물은 전달 벡터 내로 패키징된다.
- [0117] 일부 실시 형태에 따르면, 전달 벡터는 바이러스 벡터이다. 바이러스 벡터는 아데노바이러스 벡터, 렌티바이러스 벡터, 아데노-관련 바이러스(AAV) 벡터, 및 헬퍼-의존성 아데노바이러스 벡터를 포함하지만 이로 제한되지 않는다.
- [0118] 아데노바이러스 벡터는 American Type Tissue Culture Collection(버지니아주 머내서스 소재)으로부터 구매 가능하다. 아데노바이러스 벡터를 작제하고 아데노바이러스 벡터를 사용하는 방법은 문헌[Klein et al. 2007 *Ophthalmology* 114: 253-262], 및 문헌[van Lecuwen et al. 2003 *Eur. J. Epidemiol.* 18: 845-854]에 기재되

어 있다. 아데노바이러스 벡터는 진핵생물 유전자 발현(문헌[Levrero et al. 1991 Gene, 101: 195-202]) 및 백신 개발(문헌[Graham et al. 1991 Methods in Molecular Biology: Gene Transfer and Expression Protocols 7, (Murray, Ed.), Humana Press, Clifton, N.J., 109-128])에 사용되어 왔다. 추가로, 재조합 아데노바이러스 벡터는 유전자 요법에 사용된다(전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된, 2007년 6월 26일자로 등록된 우(Wu) 등의 미국 특허 제7,235,391호).

[0119] 재조합 아데노바이러스 벡터는, 예를 들어, 셔플 벡터와 프로바이러스 벡터 사이의 상동성 재조합으로부터 생성된다(2007년 6월 26일자로 등록된 우 등의 미국 특허 제7,235,391호). 본 명세서에 사용되는 아데노바이러스 벡터는 복제 결함이 있다. 예를 들어, 아데노바이러스 벡터는 조건부로 결함이 있으며, 아데노바이러스 E1 영역이 결여되어 있다. 예를 들어, 관심 단백질인 인간 sCD59를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 E1-코딩 서열이 제거된 위치에 도입된다. 대안적으로, 관심 단백질(예를 들어, 인간 sCD59)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드가 아데노바이러스의 E3 영역에 삽입될 수 있다.

[0120] 결함이 있는 아데노바이러스 벡터는 헬퍼 세포주를 사용하여 생성되고 전파될 수 있다. 헬퍼 세포주는 인간 세포, 예컨대 293 인간 배아 신장 세포(HEK293), 근육 세포, 조혈 세포, 또는 다른 인간 배아 중간엽 또는 상피 세포로부터 유래될 수 있다. 대안적으로, 헬퍼 세포는 인간 아데노바이러스에 대해 허용성인 다른 포유류 종의 세포, 예를 들어, 배로 세포 또는 다른 원숭이 배아 중간엽 또는 상피 세포로부터 유래될 수 있다. 헬퍼 세포주를 사용하는 이러한 복제 결함이 있는 아데노바이러스 벡터의 생성 및 전파는 문헌[Graham et al 1977 J. Gen. Virol. 36: 59-72]에 기재되어 있다.

[0121] 렌티바이러스 패키징 벡터는 Invitrogen Corporation(캘리포니아주 칼스배드 소재)으로부터 구매가능하다. 렌티바이러스 벡터의 생성을 위한 HIV-기반 패키징 시스템은 문헌[Naldini et al. 1996 Science 272: 263-267]; 문헌[Zufferey et al. 1997 Nature Biotechnol. 15: 871-875]; 및 문헌[Dull et al. 1998 J. Virol. 72: 8463-8471]에 기재된 작제물을 사용하여 제조된다. 3-세대 렌티바이러스 SIN 벡터 골격에 기초하는 시스템을 사용하여 패키징되는 다수의 벡터 작제물이 이용가능하다(문헌[Dull et al. 1998 J. Virol. 72: 8463-8471]). 예를 들어, 벡터 작제물 pRRLsinCMVGFppre는 HIV 프로모터 서열이 라우스 육종 바이러스(RSV)의 것으로 대체된 5' LTR, U3 프로모터 영역 내에 결실을 함유하는 자가-비활성화 3' LTR, HIV 패키징 신호, CMV 프로모터에 의해 구동되는 에퀴레아(Aequora) 해파리 녹색 형광 단백질(GFP), 및 핵외 수송을 향상시키는 것으로 보이는 우드척간염 바이러스 PRE 요소로 이루어진 마커 유전자 카세트에 연결된 RRE 서열을 함유한다. GFP 마커 유전자는 UV 형광 현미경 또는 유세포 분석법의 직접적인 관찰에 의해 형질감염 또는 형질도입 효율의 정량화를 가능하게 한다(문헌[Kafri et al. 1997 Nature Genet. 17: 314-317]; 및 문헌[Sakoda et al. 1999 J. Mol. Cell. Cardiol. 31: 2037-2047]).

[0122] 관심 유전자(예를 들어, 인간 sCD59 단백질을 인코딩하는 유전자)를 함유하는 레트로바이러스 벡터 및 패키징 세포를 작제하기 위한 레트로바이러스 핵산의 조각은 당업계에서 알려진 기술을 사용하여 달성된다(예를 들어, 문헌[Ausubel, et al., 1992, Volume 1, Section III (units 9.10.1-9.14.3)]; 문헌[Sambrook, et al., 1989. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. Second Edition. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.]; 문헌[Miller, et al., Biotechniques. 7:981-990, 1989]; 문헌[Eglitis, et al., Biotechniques. 6:608-614, 1988]; 미국 특허 제4,650,764호, 제4,861,719호, 제4,980,289호, 제5,122,767호, 및 제5,124,263호; 및 PCT 특허 출원 공개 번호 WO 85/05629호, WO 89/07150호, WO 90/02797호, WO 90/02806호, WO 90/13641호, WO 92/05266호, WO 92/07943호, WO 92/14829호, 및 WO 93/14188호 참조, 이들 각각은 전체적으로 참고로 포함됨).

[0123] 레트로바이러스 벡터를 작제하고 양친화성 패키징 시스템을 사용하여 비-감염성 형질도입 바이러스 입자(비리온) 내로 패키징할 수 있다. 그러한 패키징 시스템의 예는 문헌[Miller et al. 1986 Mol. Cell Biol. 6 :2895-2902]; 문헌[Markowitz et al. 1988 J. Virol. 62:1120-1124]; 문헌[Cosset et al. 1990 J. Virol. 64: 1070-1078]; 미국 특허 제4,650,764호, 제4,861,719호, 제4,980,289호, 제5,122,767호, 및 제5,124,263호, 및 PCT 특허 출원 공개 번호 WO 85/05629호, WO 89/07150호, WO 90/02797호, WO 90/02806호, WO 90/13641호, WO 92/05266호, WO 92/07943호, WO 92/14829호, 및 WO 93/14188호에 기재되어 있으며, 이들 각각은 전체적으로 참고로 포함된다. "생성자 세포"의 생성은 레트로바이러스 벡터를 패키징 세포 내로 도입함으로써 달성할 수 있다. 그러한 레트로바이러스 벡터의 예는, 예를 들어, 문헌[Korman et al. 1987 Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 84: 2150-2154]; 문헌[Morgenstern et al. 1990 Nucleic Acids Res. 18: 3587-3596]; 미국 특허 제4,405,712호, 제4,980,289호, 및 제5,112,767호; 및 PCT 특허 출원 공개 번호 WO 85/05629호, WO

90/02797호, 및 WO 92/07943호에서 발견된다.

- [0124] 헤르페스바이러스 패키징 벡터는 Invitrogen Corporation, (캘리포니아주 칼스배드 소재)로부터 구매가능하다. 예시적인 헤르페스바이러스는 수두-대상포진 바이러스 또는 가성 광견병 바이러스와 같은 α-헤르페스바이러스; HSV-1 또는 HSV-2와 같은 단순 헤르페스바이러스; 또는 엡스타인-바 바이러스와 같은 헤르페스바이러스를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 대부분의 헤르페스바이러스에 대해 능력이 있는 헬퍼 바이러스의 부재 하에, 원하는 뉴클레오티드 세그먼트, 예를 들어 인간 sCD59 뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열로 패키징될 수 있는 빈 헤르페스바이러스 입자를 제조하기 위한 방법은 전체적으로 참고로 포함된 1999년 12월 7일자로 등록된 프라에펠(Fraefel) 등의 미국 특허 제5,998,208호에 기재되어 있다.
- [0125] 헤르페스바이러스 DNA 벡터는 당업자에게 알려진 기술을 사용하여 작제할 수 있다. 예를 들어, 헤르페스바이러스의 전체 게놈을 인코딩하는 DNA 세그먼트는 큰 DNA 세그먼트를 담지할 수 있는 다수의 벡터, 예를 들어, 코스미드(문헌[Evans, et al., Gene 79, 9-20, 1989]), 효모 인공 염색체(YACS)(문헌[Sambrook, J. et al., MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, 2nd Edition, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989]), 또는 E. 콜라이 F 요소 플라스미드(문헌[O'Conner et al. 1989 Science 244:1307-1313]) 사이에 분할된다. 예를 들어, 엡스타인-바 바이러스, 수두-대상포진 바이러스, 가성 광견병 바이러스, 및 HSV-1을 포함하는 다양한 헤르페스바이러스의 전체 게놈을 나타내는 중첩 클론을 함유하는 코스미드 세트가 단리되었다. 문헌[M. van Ziji et al. 1988 J. Virol. 62: 2191]; 문헌[Cohen et al. 1993 Proc. Nat'l Acad. Sci. U.S.A. 90: 7376]; 문헌[Tomkinson et al. 1993 J. Virol. 67: 7298]; 및 문헌[Cunningham et al. 1993 Virology 197: 116]을 참조한다.
- [0126] 아데노-관련 바이러스(AAV)는, 배양되는 세포에서 생산적인 감염을 겪기 위해 그것이 다른 바이러스(아데노바이러스 또는 헤르페스 바이러스 패밀리의 구성원)와의 동시-감염에 의존한다는 점에서 의존성 파르보바이러스(dependent parvovirus)이다(문헌[Muzyczka 1992 Curr. Top. Microbiol. Immunol., 158:97-129]). 예를 들어, 2개의 AAV 말단 반복에 의해 플랭킹된 관심 유전자(예를 들어, 인간 sCD59 유전자)를 함유하는 플라스미드(문헌[McLaughlin et al. 1988 J. Virol., 62(6): 1963-1973]; 문헌[Samulski et al. 1989 J. Virol., 63: 3822-3828]) 및 말단 반복이 없는 야생형 AAV 코딩 서열을 함유하는 발현 플라스미드를 동시-형질감염시킴으로써 재조합 AAV(rAAV) 바이러스를 제조할 수 있다. 세포는 또한 AAV 헬퍼 기능에 필요한 아데노바이러스 유전자를 담지하는 아데노바이러스 또는 플라스미드와 접촉되거나 이로 형질감염된다.
- [0127] 대부분의 바이러스와는 달리, AAV는 본질적으로 비병원성이고, 면역원성이 낮고, 친화성이 광범위하며, 이는 이들을 바이러스-기반 유전자 요법에 대한 매력적인 유전자 전달 후보가 되게 한다. 대부분의 자연 발생 AAV는 세포 표면에 대한 초기 부착을 위해 글리칸 모이어티를 이용하며, 이러한 상호작용은 다수의 혈청형에 대해 잘 특성화되었다. 확인된 상호작용 글리칸 모이어티는 AAV 혈청형 2(AAV2), AAV3, AAV6, 및 AAV8; AAV9에 대한 N-말단 갈락토스; 및 AAV1, -4, -5, 및 -6에 대한 특이적 N- 또는 O-결합 시알산 모이어티를 포함한다. 혈청형은 이들이 감염시키는 세포의 유형에 따라 상이하며, 이는 AAV가 특이적 세포 유형을 우선적으로 형질도입하기에 매우 유용한 시스템이 되게 한다.
- [0128] 아데노-관련 바이러스(AAV) 패키징 벡터는 GeneDetect(뉴질랜드 오클랜드 소재)로부터 구매가능하다. AAV는 감염성에 대한 넓은 숙주 범위를 갖는다(문헌[Tratschin et al. 1984 Mol. Cell. Biol. 4: 2072-2081]; 문헌[Laughlin et al. 1986 J. Virol., 60(2): 515-524]; 문헌[Lebkowski et al. 1988 Mol. Cell. Biol. 8(10): 3988-3996]; 문헌[McLaughlin et al. 1988 J. Virol. 62(6):1963-1973]).
- [0129] AAV 벡터를 작제하고 AAV 벡터를 사용하는 방법은 당업계에 알려져 있다. 그러한 방법은, 예를 들어, 2007년 6월 26일자로 등록된 미국 특허 제5,139,941호(우 등) 및 1989년 1월 10일자로 등록된 미국 특허 제4,797,368호(카터(Carter) 등)에 기재되어 있다. 유전자 전달에서 AAV의 사용은 문헌[LaFace et al. 1988 Virology 162(2): 483-486]; 문헌[Zhou et al. 1993 Exp. Hematol, 21: 928-933]; 문헌[Flotte et al. 1992 Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 7(3): 349-356]; 및 문헌[Walsh et al. 1994 J. Clin. Invest 94: 1440-1448]에 추가로 기재되어 있다.
- [0130] 재조합 AAV 벡터는 마커 유전자의 시험관내 및 생체내 형질도입(문헌[Kaplitt et al. 1994 Nat Genet., 8(2):148-154]; 문헌[Lebkowski et al. 1988 Mol. Cell. Biol. 8(10): 3988-3996]; 문헌[Samulski et al. 1991 EMBO J. 10: 3941-3950]; 문헌[Shelling and Smith 1994 Gene Therapy, 1: 165-169]; 문헌[Yoder et al. 1994 Blood, 82 (Supp.): 1: 347A]; 문헌[Zhou et al. 1993 Exp. Hematol 21: 928-933]; 문헌[Tratschin et al. 1985 Mol. Cell. Biol. 5: 3258-3260]; 문헌[McLaughlin et al. 1988 J. Virol. 62(6): 1963-1973]) 및

인간 질환에 관여하는 유전자의 형질도입(문헌[Flotte et al. 1992 Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 7(3): 349-356]; 문헌[Ohi et al. 1990 Gene, 89(2): 279-282]; 문헌[Walsh et al. 1994 J. Clin. Invest. 94: 1440-1448]; 및 문헌[Wei et al. 1994 Gene Therapy, 1: 261 268])에 성공적으로 사용되었다.

- [0131] 일부 실시 형태에 따르면, 프로모터에 작동가능하게 연결된 인간 sCD59를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열은 아데노-관련 바이러스(AAV) 벡터 내로 패키징된다. 일부 실시 형태에 따르면, AAV 벡터는 AAV2이다. 일부 실시 형태에 따르면, AAV 벡터는 AAV5이다. 일부 실시 형태에 따르면, AAV 벡터는 AAV8이다.
- [0132] 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59 발현 벡터는 아데노-관련 바이러스(AAV) 벡터 내로 패키징된다. 일부 실시 형태에 따르면, AAV 벡터는 AAV2이다. 일부 실시 형태에 따르면, AAV 벡터는 AAV5이다. 일부 실시 형태에 따르면, AAV 벡터는 AAV8이다.
- [0133] 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열은 AAV 벡터 내의 반전 말단 반복(ITR) 서열 사이에 패키징된다. 일부 실시 형태에 따르면, 프로모터에 작동가능하게 연결된 인간 sCD59를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열은 AAV 벡터 내의 반전 말단 반복(ITR) 서열 사이에 패키징된다. 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59 발현 벡터는 AAV 벡터 내의 반전 말단 반복(ITR) 서열 사이에 패키징된다. 일부 실시 형태에 따르면, ITR 서열은 AAV2 서열이다. 일부 실시 형태에 따르면, ITR 서열은 AAV5 서열이다. 일부 실시 형태에 따르면, ITR 서열은 AAV8 서열이다.
- [0134] 일부 실시 형태에 따르면, AAV 벡터는 하이브리드 벡터이다. 하이브리드 벡터는 하나의 AAV 혈청형으로부터의 ITR 서열 및 상이한 AAV 혈청형으로부터의 캡시드 단백질을 함유한다. 일부 실시 형태에 따르면, 하이브리드 벡터는 AAV2로부터의 ITR 서열 및 AAV5로부터의 캡시드 단백질을 포함한다(AAV2/5). 일부 실시 형태에 따르면, 하이브리드 벡터는 AAV2로부터의 ITR 서열 및 AAV8로부터의 캡시드 단백질을 포함한다(AAV2/8). 일부 실시 형태에 따르면, 하이브리드 벡터는 AAV5로부터의 ITR 서열 및 AAV2로부터의 캡시드 단백질을 포함한다(AAV5/2). 일부 실시 형태에 따르면, 하이브리드 벡터는 AAV5로부터의 ITR 서열 및 AAV8로부터의 캡시드 단백질을 포함한다(AAV5/8). 일부 실시 형태에 따르면, 하이브리드 벡터는 AAV8로부터의 ITR 서열 및 AAV2로부터의 캡시드 단백질을 포함한다(AAV8/2). 일부 실시 형태에 따르면, 하이브리드 벡터는 AAV8로부터의 ITR 서열 및 AAV5로부터의 캡시드 단백질을 포함한다(AAV8/5).
- [0135] 일부 실시 형태에 따르면, 전달 벡터는 비-바이러스 벡터이다. 예를 들어, 전달 벡터는 바이러스 입자와 무관하고 유전 물질을 표적 세포 또는 조직에 특이적으로 전달하는 합성 유전자 전달 비히클 또는 벡터이다. 비-바이러스 벡터의 예는 리포솜, 펩티드, 나노입자, 에멀전, 또는 캡슐화된 2개 이상의 상 시스템 또는 다른 적합한 제제를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 따라서, 일부 실시 형태에 따르면, 기재된 발명은 조직 또는 세포에 로딩되고 접촉되는 핵산을 갖는 비-바이러스 벡터를 제공한다. 예를 들어, 막을 표적화하지 않는 변형된 GPI 앵커를 갖는 인간 sCD59 단백질을 인코딩하는 네이키드 DNA를 함유하는 리포솜, 또는 GPI 앵커가 없는 인간 sCD59 단백질을 인코딩하는 유전자가 리포솜 내에 캡슐화되고, 핵산이 조직 또는 세포에 효과적으로 전달되도록 리포솜을 조직 또는 세포에 접촉시킨다.
- [0136] 일부 실시 형태에 따르면, 기재된 발명은 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 실시 형태에 따르면, 약제학적 조성물은 위치 77에 아미노산 아스파라긴을 인코딩하는 뉴클레오티드에서 GPI 앵커의 부착을 위한 신호 서열을 제거하도록 변형된 CD59의 전장 핵산을 포함하는 인간 sCD59 단백질을 포함한다. 일부 실시 형태에 따르면, 단백질이 세포의 막에 부착될 수 없도록, GPI 앵커 위치에서 변형된 아미노산 서열을 갖는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산 서열을 얻기 위해, 인간 sCD59 단백질의 핵산 서열을 점 돌연변이, 치환, 또는 결실에 의해 변형시킨다.
- [0137] 일부 실시 형태에 따르면, 기재된 발명은 CD59-인코딩 핵산 또는 인간 sCD59 단백질 발현 공급원을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 다양한 실시 형태에서, CD59 단백질은 막-독립적인(즉, 가용성) CD59 단백질을 포함한다. 일부 실시 형태에 따르면, 약제학적 조성물은 눈에 대한 투여를 위한 안과 제형으로서 컴파운딩된다. 일부 실시 형태에 따르면, 약제학적 조성물은 안저로의 전달을 향상시키기 위해 컴파운딩된다. 일부 실시 형태에 따르면, 약제학적 조성물은 망막에 국소적으로 지속 방출을 제공하기 위해 컴파운딩된다. 일부 실시 형태에 따르면, 약제학적 조성물은 안구 질환에 수반되는 혈관 및/또는 조직의 효과적인 치료를 제공하기 위해 제형화된다. 일부 실시 형태에 따르면, 안구 질환은 연령-관련 황반 변성(AMD)이다. 일부 실시 형태에 따르면, AMD는 습성 또는 삼출성 AMD이다. 일부 실시 형태에 따르면, AMD는 건성 AMD 또는 지도형 위축(GA)이다.
- [0138] 일부 실시 형태에 따르면, 기재된 발명의 약제학적 조성물은 인간 대상체, 예를 들어, 인간 대상체의 눈에 대한

투여를 위해 충분히 순수하게 제형화된다. 일부 실시 형태에 따르면, 약제학적 조성물은 하나 이상의 추가의 치료제(들)를 포함한다. 일부 실시 형태에 따르면, 추가의 치료제 또는 치료제들은 성장 인자, 항염증제, 산화질소 및 칼슘 채널 차단제를 포함하지만 이로 제한되지 않는 승압제, 콜라게나제 억제제, 스테로이드(예를 들어, 프레드니솔론), 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제, 아스코르베이트, 안지오텐신 H, 안지오텐신 III, 칼레티쿨린, 테트라사이클린, 피브로넥틴, 콜라겐, 트롬보스폰딘, 형질전환 성장 인자(TGF), 각질세포 성장 인자(KGF), 섬유아세포 성장 인자(FGF), 인슐린-유사 성장 인자(IGF), IGF 결합 단백질(IGFBP), 표피 성장 인자(EGF), 혈소판 유래 성장 인자(PDGF), neu 분화 인자(NDF: neu differentiation factor), 간세포 성장 인자(HGF), 혈관 내피 성장 인자(VEGF), 헤파린-결합 EGF(HBEGF), 트롬보스폰딘, 폰 빌레브란트 인자-C, 헤파린 및 헤파린 설페이트, 및 히알루론산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에 따르면, 추가의 치료제 또는 치료제들은 항종양제, 항바이러스제, 항균제, 항마이코박테리아제, 항진균제, 항증식제, 또는 항세포자멸제를 제한 없이 포함한다. 기재된 발명의 약제학적 조성물에 포함되는 치료제는 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., Hardman, et al., eds., McGraw-Hill, 1996]을 참조하며, 그 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0139] 일부 실시 형태에 따르면, 추가의 치료제 또는 치료제들은 화합물, 조성물, 생물학적 제제 등이다. 일부 실시 형태에 따르면, 추가의 치료제 또는 치료제들은 MAC 침착으로부터 세포를 보호하기 위해 인간 sCD59 단백질의 능력을 강화하거나, 안정화하거나, 상승작용하거나, 치환한다. 일부 실시 형태에 따르면, 추가의 치료제 또는 치료제들은 인간 sCD59 단백질을 포함하는 약제학적 조성물과 동시에 제공된다. 일부 실시 형태에 따르면, 추가의 치료제 또는 치료제들은 인간 sCD59 단백질을 포함하는 약제학적 조성물 후에 제공된다. 일부 실시 형태에 따르면, 추가의 치료제 또는 치료제들은 인간 sCD59 단백질을 포함하는 약제학적 조성물 전에 제공된다. 일부 실시 형태에 따르면, 추가의 치료제 또는 치료제들은 동일하거나, 동시적이거나, 관련된 증상, 병태, 또는 질환을 치료하기 위해 사용된다.

[0140] 일부 실시 형태에 따르면, 기재된 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 원하는 특정 투여 형태에 적당한 바와 같이, 약제학적으로 허용가능한 담체는 임의의 모든 용매, 희석제, 또는 다른 액체 비히클, 분산 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장화제, 증점제 또는 유화제, 방부제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences Ed. by Gennaro, Mack Publishing, Easton, Pa., 1995]은 약제학적 조성물을 제형화하는 데 사용되는 다양한 담체 및 이의 제조를 위한 알려진 기술을 제공한다. 약제학적으로 허용가능한 담체로서 작용할 수 있는 재료의 일부 예는 글루코스 및 수크로스와 같은 당을 포함하지만 이로 제한되지 않으며; 코코아 버터 및 좌제 왁스와 같은 부형제; 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 및 대두유와 같은 오일; 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; 아가; 마그네슘 하이드록사이드 및 알루미늄 하이드록사이드와 같은 완충제; 알긴산; 발열성 물질 제거수; 등장성 식염수; 링거 용액; 에틸 알코올; 및 포스페이트 완충 용액뿐만 아니라, 소듐 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 다른 무독성 상용성 윤활제뿐만 아니라, 착색제, 이형제, 코팅제, 방부제, 및 산화방지제가 제형화 연구자의 판단에 따라 조성물 내에 또한 존재할 수 있다.

[0141] 일부 실시 형태에 따르면, 기재된 발명은 보체 장애(예를 들어, AMD)를 치료하기 위한 방법을 제공한다. 일부 실시 형태에 따르면, 본 방법은 세포 또는 조직을 인간 sCD59 단백질 공급원을 포함하는 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에 따르면, 약제학적 조성물은 프로모터에 작동가능하게 연결된 인간 sCD59를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에 따르면, 약제학적 조성물은 인간 sCD59 발현 작제물을 포함한다. 일부 실시 형태에 따르면, 약제학적 조성물은 전달 벡터 내로 패키징되는 프로모터에 작동가능하게 연결된 인간 sCD59를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에 따르면, 약제학적 조성물은 전달 벡터 내로 패키징되는 인간 sCD59 발현 작제물을 포함한다.

[0142] 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59 단백질은 재조합 단백질로서 투여된다.

[0143] 이론에 구속됨이 없이, 세포-표면 단백질, 예를 들어, C9 보체 단백질이 막 C5b-8에 결합 시에 C5b-9 공극의 활성화를 특이적으로 억제하는 CD59에 의해 세포의 원형질막이 보체의 효과로부터 정상적으로 보호되는 것으로 이해된다(문헌[Holguin et al. 1989 J. Clin. Invest. 84: 7-17]; 문헌[Sims et al. 1989 J. Biol. Chem. 264: 19228-19235]; 문헌[Davies et al. 1989 J. Exp. Med. 170: 637-654]; 문헌[Rollins et al. 1990 J. Immunol. 144: 3478-3483]; 및 문헌[Hamilton et al. 1990 Blood 76: 2572-2577]). CD59는 C5b-8 복합체에서 C8 보체 단백질에 대한 결합에 대해 C9 보체 단백질과 경쟁함으로써 C5b-9 막 공격 복합체의 형성을 감소시키거나 방지한다. 따라서 CD59는 말단 보체 MAC에 의한 세포 활성화 및 세포 용해 둘 모두를 감소시키는 작

용을 한다.

- [0144] 이론은 연령-관련 황반 변성(AMD)과 같은 질환의 야기와 보체 시스템의 활성화 및 MAC의 형성을 연결했다. 디누(Dinu)(2007년 8월 23일자로 공개된 미국 특허 출원 번호 제2007/0196367 A1호)는 보체를 억제함으로써 잔해 형성을 방지하는 것을 AMD에 대한 치료제로서 제안한다.
- [0145] 제어되지 않는 보체 활성화와 관련된 질환은 하기의 것들을 포함한다: 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenza*), 스트렙토코커스 뉴모니아에(*Streptococcus pneumoniae*), 나이세리아 메닝지티디스(*Neisseria meningitidis*)와 같은 박테리아 감염; 혈관부종; 신장 질환, 예를 들어, 비정형 용혈성 요독 증후군; 발작성 야간 혈색소뇨증; 전신성 홍반 루푸스; 알츠하이머병, 헌팅턴병을 포함하는 중추신경계 질환 및 연령-관련 황반 변성(AMD)을 포함하지만 이로 제한되지 않는 망막의 질환.
- [0146] 일부 실시 형태에 따르면, 인간 가용성 CD59(sCD59)는 MAC 형성을 억제하기에 효과적이다. 일부 실시 형태에 따르면, MAC 형성은 인간 sCD59-인코딩 핵산을 함유하는 박터를 세포 내로 전달함으로써 억제된다.
- [0147] 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59는 AMD를 치료하기에 효과적이다. 일부 실시 형태에 따르면, AMD는 인간 sCD59-인코딩 핵산을 함유하는 박터를 세포 내로 전달함으로써 치료된다. 일부 실시 형태에 따르면, 일부 실시 형태에 따른 인간 sCD59, 인간 sCD59는 AMD의 발병을 방지하기에 효과적이다. 일부 실시 형태에 따르면, AMD의 발병은 인간 sCD59-인코딩 핵산을 함유하는 박터를 세포 내로 전달함으로써 방지된다. 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59는 AMD의 진행을 방지하기에 효과적이다. 일부 실시 형태에 따르면, AMD의 진행은 인간 sCD59-인코딩 핵산을 함유하는 박터를 세포 내로 전달함으로써 방지된다. 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59는 AMD의 진행을 역전시키기에 효과적이다. 일부 실시 형태에 따르면, AMD의 진행은 인간 sCD59-인코딩 핵산을 함유하는 박터를 세포 내로 전달함으로써 역전된다. 일부 실시 형태에 따르면, AMD는 습성 또는 삼출성 AMD이다. 일부 실시 형태에 따르면, AMD는 건성 AMD 또는 지도형 위축(GA)이다.
- [0148] 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59는 맥락막 혈관신생(CNV)을 감쇠시키기에 효과적이다. 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59는 맥락막 혈관신생(CNV)을 감쇠시키기에 효과적인 유전자 요법의 방법을 사용하는 접근법에 의해 전달된다. 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59는 CNV 반점 상의 MAC 침착의 정도를 감소시키기에 효과적이다. 일부 실시 형태에 따르면, CNV 반점 상의 MAC 침착의 정도는 인간 sCD59-인코딩 핵산을 함유하는 박터를 세포 내로 전달함으로써 감소된다.
- [0149] 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59는 망막 세포의 용해를 방지한다. 일부 실시 형태에 따르면, 망막 세포의 용해는 인간 sCD59-인코딩 핵산을 함유하는 박터를 세포 내로 전달함으로써 방지된다.
- [0150] 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59는 아데노-관련 바이러스(AAV) 박터에 의해 전달된다. 일부 실시 형태에 따르면, 아데노-관련 바이러스 박터는 AAV2이다. 일부 실시 형태에 따르면, 아데노-관련 바이러스는 AAV5이다. 일부 실시 형태에 따르면, 아데노-관련 바이러스 박터는 AAV8이다. 일부 실시 형태에 따르면, AAV 박터는 AAV2로부터의 ITR 서열 및 AAV5로부터의 캡시드 단백질을 포함하는 하이브리드 박터이다(AAV2/5). 일부 실시 형태에 따르면, AAV 박터는 AAV2로부터의 ITR 서열 및 AAV8로부터의 캡시드 단백질을 포함하는 하이브리드 박터이다(AAV2/8). 일부 실시 형태에 따르면, AAV 박터는 AAV5로부터의 ITR 서열 및 AAV2로부터의 캡시드 단백질을 포함하는 하이브리드 박터이다(AAV5/2). 일부 실시 형태에 따르면, AAV 박터는 AAV5로부터의 ITR 서열 및 AAV8로부터의 캡시드 단백질을 포함하는 하이브리드 박터이다(AAV5/8). 일부 실시 형태에 따르면, AAV 박터는 AAV8로부터의 ITR 서열 및 AAV2로부터의 캡시드 단백질을 포함하는 하이브리드 박터이다(AAV8/2). 일부 실시 형태에 따르면, AAV 박터는 AAV8로부터의 ITR 서열 및 AAV5로부터의 캡시드 단백질을 포함하는 하이브리드 박터이다(AAV8/5).
- [0151] 일부 실시 형태에 따르면, AAV 박터는 주사에 의해 투여된다. 소정 실시 형태에 따르면, 주사는 망막하 주사이다. 소정 실시 형태에 따르면, 주사는 유리체강내 주사이다. 일부 실시 형태에 따르면, 주사는 단일 주사이다. 일부 실시 형태에 따르면, 주사는 다중 주사이다.
- [0152] 이론에 구애됨이 없이, 인간 sCD59-인코딩 핵산을 함유하는 박터와 세포를 접촉시키는 단계는 sCD59의 국소 생성 및 분비를 위한 '공장'인 세포의 하위 집합을 생성하며, 이는 망막 색소 상피(RPE) 세포 및 맥락막 혈관을 포함하는 인접한 안구 세포를 보호할 수 있다.
- [0153] 인간 sCD59를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 사용하는 조성물 및 방법은 단백질-기반 전달 방법에 비해 추가의 이점을 제공한다. 펩티드는 제한된 생체내 반감기를 가지며, 정기적으로 재투여될 필요가 있다. 습성 AMD에 대한 현재의 치료는, 예를 들어, 4 내지 6주마다 안구내 라니비주맙 항체 주사를 포함한다. 이 치료 방법은

합병증 및 관련 병리, 예컨대 안구내염에 환자를 노출시킨다. 안구내염의 발생률은 강건한 면역계의 존재 하에 상대적으로 낮다(용량당 0.16%). 그러나, 예컨대 AMD와 같은 만성 질환의 치료를 위한, 감소된 보체 시스템 및 다년간에 걸친 연속 주사의 누적 효과로 인해 안구내염의 비율은 실질적으로 증가한다. 따라서 AMD 환자의 눈에 보체 억제제를 빈번하게 주사하는 것은 바람직하거나 효과적이지 않다. 본 명세서에 기재된 억제학적 조성물 및 방법은 주사의 빈도를 제한하고, 따라서 AMD와 같은 보체 장애를 앓고 있는 대상체에게 더 안전하고 효과적인 치료를 제공한다.

- [0154] 아데노바이러스 벡터와 같은 바이러스 벡터는 마우스에서 이식유전자의 생체내 평생 발현(lifetime expression)을 제공하기 위해 사용되어 왔다. 예를 들어, AAV 벡터는 7년 초과 동안 개에서 이식유전자 발현을 촉진해 왔다. 인간에서 AAV는 3.7년 초과 동안 치료 이식유전자 발현을 갖는 것으로 밝혀졌으며, 이는 연구된 최장 기간이다. 아데노바이러스는 이식유전자를 안구 조직에 전달하는 데 효율적인 벡터인 것으로 밝혀졌으며, 몇몇 안구 유전자 요법 시험에서 안전한 것으로 밝혀졌다. 장기 이식유전자 발현을 위해 조작된 아데노바이러스 벡터 및 그러한 벡터의 규모화 생성(scaled production)을 위한 기술은 당업계에 알려져 있다. AAV 벡터는 인간에 사용하기에 안전한 것으로 나타났으며, 일반적으로 아데노바이러스 벡터보다 면역원성이 낮은 것으로 간주된다.
- [0155] 일부 실시 형태에 따르면, AAV 벡터를 사용하여 AMD 환자의 눈에 인간 sCD59를 전달하는 것은 장기 이식유전자 발현에 효과적이다.
- [0156] 일부 실시 형태에 따르면, 기재된 발명은, 뉴클레오티드 서열이 글리코실포스파티딜이노시톨(GPI) 앵커링 기능의 손실을 부여하는 하나 이상의 돌연변이를 담지함으로써, 단백질이 재조합 막-독립적인(즉, 가용성) CD59 단백질로서 발현되고 막 표적화되지 않도록, 세포 내에서 단백질의 발현을 야기하는 프로모터 서열에 작동가능하게 연결된 재조합적으로 조작된 인간 sCD59 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 담지하는 벡터를 포함하는, AMD를 치료하기 위한 억제학적 조성물을 제공한다. 일부 실시 형태에 따르면, 억제학적 조성물은 억제학적으로 허용가능한 완충제를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에 따르면, AMD는 습성 또는 삼출성 AMD이다. 일부 실시 형태에 따르면, AMD는 건성 또는 GA이다.
- [0157] 일부 실시 형태에 따르면, 억제학적 조성물은 안구 전달을 위해 멸균 제형화된다. 일부 실시 형태에 따르면, 멸균 안구 전달을 위해 제형화된 억제학적 조성물은 AMD를 치료하기에 효과적인 용량이다.
- [0158] 일부 실시 형태에 따르면, 안구 전달을 위해 제형화된 억제학적 조성물은 안구내 주사, 결막하 주사, 태눈하 주사, 점안액, 및 연고로부터 선택된 하나 이상의 경로에 의한 전달에 적합한 억제학적으로 허용가능한 완충제, 억제학적으로 허용가능한 염, 및 억제학적으로 허용가능한 연화제 중 하나 이상을 추가로 포함한다.
- [0159] 일부 실시 형태에 따르면, 벡터는 sCD59 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열에 재조합적으로 연결된 조작된 바이러스 벡터; 및 인간 sCD59를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열의 전달을 위한 합성 유전자 전달 벡터 중 하나 이상이다. 일부 실시 형태에 따르면, 바이러스 벡터는 아데노바이러스, 아데노-관련 바이러스, 헤르페스바이러스, 포스바이러스, 및 렌티바이러스로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에 따르면, 합성 유전자 전달 벡터는 리포솜, 지질/다가양이온(LPD), 펩티드, 나노입자, 금 입자, 및 중합체로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0160] 일부 실시 형태에 따르면, 억제학적 조성물은 전체 전달을 위한 펩티드(POD)를 추가로 포함하며, POD가 단백질형질도입 도메인(PTD)을 포함하도록, 억제학적 조성물을 화합물에 작동가능하게 연결하여 접합된 화합물을 얻는다. 예를 들어, POD 조성물은 2008년 8월 28일자로 출원된 쿠마르-신지(Kumar-Singh) 등의 PCT/US2008/010179호 또는 2010년 8월 19일자로 공개된 쿠마르-신지 등의 미국 출원 공개 2010/0209447호에 나타낸 것이며, 이들 각각은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0161] 일부 실시 형태에 따르면, 억제학적 조성물은 발병 안에 투여되는 바이러스 벡터 입자의 용량을 포함한다. 일부 실시 형태에 따르면, 바이러스 입자의 용량은 약 1×10^7 내지 약 1×10^9 개의 범위이다. 일부 실시 형태에 따르면, 바이러스 입자의 용량은 약 1×10^8 내지 약 1×10^{10} 개의 범위이다. 일부 실시 형태에 따르면, 바이러스 입자의 용량은 약 1×10^9 내지 약 1×10^{11} 개의 범위이다. 일부 실시 형태에 따르면, 바이러스 입자의 용량은 약 1×10^{11} 내지 약 1×10^{12} 개의 범위이다. 일부 실시 형태에 따르면, 바이러스 입자의 용량은 약 1×10^{11} 내지 약 1×10^{13} 개의 범위이다. 일부 실시 형태에 따르면, 억제학적 조성물은 항염증제, 항종양제, 항바이러스제, 항균제, 항마이코박테리아제, 항진균제, 항증식제, 및 항세포자멸사로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치료제를 추가로

포함한다. 일부 실시 형태에 따르면, 바이러스 입자의 용량은 약 1×10^{10} 개의 DNase-내성 입자(DRP) 내지 약 1×10^{12} 개의 DRP의 범위이다. 일부 실시 형태에 따르면, 바이러스 입자의 용량은 약 3.56×10^{10} 개의 DRP이다. 일부 실시 형태에 따르면, 바이러스 입자의 용량은 약 1.071×10^{11} 개의 DRP이다. 일부 실시 형태에 따르면, 바이러스 입자의 용량은 약 3.56×10^{11} 개의 DRP이다. 일부 실시 형태에 따르면, 바이러스 입자의 용량은 약 1.07×10^{12} 개의 DRP이다.

- [0162] 일부 실시 형태에 따르면, 약제학적 조성물은 프로모터 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에 따르면, 프로모터 서열은 일반적으로 포유류 세포에서의 발현을 위한 편성성 프로모터이다. 일부 실시 형태에 따르면, 프로모터는 액틴, 폴리헤드론(polyhedron), 또는 하이드록실-메틸글루타릴 CoA 리덕타제(HMGR)를 인코딩하는 유전자로부터의 프로모터이다. 그러한 프로모터는 닭 베타-액틴 프로모터 또는 인간 베타-액틴 프로모터를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 일부 실시 형태에 따르면, 프로모터 서열은 특이적 세포-유형에서의 발현을 위한 조직 특이적 프로모터이다. 특이적 세포-유형 프로모터는 로돕신 프로모터 또는 눈 또는 간에 대한 조직 특이적 프로모터를 포함하지만 이로 제한되지 않는다.
- [0163] 일부 실시 형태에 따르면, 기재된 발명은 대상체에서 연령-관련 황반 변성(AMD)을 치료하기 위한 조성물을 제형화하기 위한 방법으로서, 뉴클레오티드 서열이 단백질의 글리코실 포스파티딜 이노시톨(GPI) 앵커링 도메인의 아미노산을 인코딩하는 돌연변이를 포함함으로써, 생성되는 벡터가 조작된 재조합 막-독립적인(즉, 가용성) CD59(sCD59) 단백질을 인코딩하도록, 인간 sCD59에 상응하는 아미노산 서열을 인코딩하는 인간 sCD59 뉴클레오티드 서열을 전달하고 발현시키기 위한 벡터를 조작하며, 벡터는 바이러스 벡터 또는 합성 유전자 전달 벡터인 단계; 및 조직의 세포가 CD59를 국소적으로 발현하고 분비하도록, 대상체의 하나 이상의 안구 조직을 조성물과 접촉시킴으로써, AMD에 대해 대상체를 치료하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0164] 일부 실시 형태에 따르면, 바이러스 벡터는 아데노바이러스, 아데노-관련 바이러스, 헤르페스바이러스, 및 렌티바이러스로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 바이러스의 유전자 조작된 계통으로부터 유래된다.
- [0165] 일부 실시 형태에 따르면, 합성 유전자 전달 벡터는 리포솜, 지질/다가양이온(LPD), 펩티드, 나노입자, 금 입자, 및 중합체로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0166] 일부 실시 형태에 따르면, 대상체의 하나 이상의 안구 조직과 접촉시키는 단계는 유리체강내, 망막하, 결막하, 테논낭하; 피하 및 정맥내로 이루어진 군으로부터 선택된 경로에 의해 주사하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에 따르면, 약제학적 조성물에 의해 접촉되는 조직은 망막 색소 상피, 망막, 맥락막, 공막, 브루흐막, 및 맥락막 혈관으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 조직을 포함한다.
- [0167] 일부 실시 형태에 따르면, 기재된 발명은, 대상체에서 보체 활성을 조절하거나 보체 활성 장애를 치료하는 방법으로서, 세포 내의 단백질의 발현을 야기하는 프로모터 서열에 작동가능하게 연결된 재조합적으로 조작된 인간 sCD59 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 담지하는 벡터를 포함하는 조성물과 보체 활성 장애를 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체의 발병 조직 또는 기관을 접촉시키며, 이에 의해 단백질은 글리코실포스파티딜 이노시톨(GPI) 앵커링 도메인의 기능의 손실을 유발하는 하나 이상의 돌연변이를 포함함으로써, 단백질이 재조합 막-독립적인(즉, 가용성) CD59(sCD59)이고 막 표적화되지 않도록 하는 단계; 및 접촉 전에 관찰된 생리학적 지수의 비정상적 양에 비교하여, 접촉 후에 보체 활성 장애의 생리학적 지수를 관찰함으로써, 접촉 전에 비교하여 접촉 후의 감소는 발병 조직 또는 기관이 치료된다는 긍정적 지표인 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0168] 일부 실시 형태에 따르면, 발병 조직은 상피 조직, 내피 조직, 및 혈관 조직으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에 따르면, 발병 기관은 눈, 심장, 신장, 폐, 간, 췌장, 및 혈관계로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에 따르면, 대상체는 조직 또는 기관 공여자 또는 수용자이다. 일부 실시 형태에 따르면, 대상체는 기관 수용자인 면역저하 환자이다.
- [0169] 일부 실시 형태에 따르면, 기재된 방법은 연령-관련 황반 변성(AMD), 박테리아 감염, 독성 쇼크 증후군(TSS), 비정형 용혈성 용독 증후군, 막증식성 사구체신염, 고밀도 침착 질환, 발작성 야간 혈색소뇨증, 전신성 홍반 루푸스, 죽상동맥경화증 등으로 이루어진 군으로부터 선택된 장애를 치료하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에 따르면, AMD는 습성 또는 삼출성 AMD이다. 일부 실시 형태에 따르면, AMD는 건성 AMD 또는 지도형 위축(GA)이다. 일부 실시 형태에 따르면, 장애는 AMD이다. 일부 실시 형태에 따르면, AMD는 건성 AMD(GA)이다. 일부 실시 형태에 따르면, 관찰하는 단계는 시력, 시각 장애, 및 MAC 침착의 양으로 이루어진 군으로부터 선택된 지표를 측정하는 단계를 추가로 포함한다.

- [0170] 일부 실시 형태에 따르면, 기재된 발명은, 조직 또는 세포를 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 보체 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시 형태에 따르면, 본 방법은 인간 sCD59 단백질을 인코딩하는 핵산 또는 인간 sCD59 단백질의 발현 공급원을 활성제로서 갖는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을, 이를 필요로 하는 대상체에게, 원하는 결과를 달성하기 위해 필요한 양 및 시간 동안 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에 따르면, 본 방법은 안구 조직 또는 세포를 인간 sCD59 단백질 또는 인간 sCD59 단백질을 인코딩하는 벡터와 접촉시킴으로써 AMD를 치료하는 단계를 포함한다.
- [0171] 일부 실시 형태에 따르면, 약제학적 조성물은 AMD 또는 다른 보체-관련 질환 및 병태를 치료하기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여된다. 따라서, 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 표현 "AMD를 치료하기 위한 유효량"은 AMD의 증상을 유익하게 방지하거나 개선하기에 충분한 약제학적 조성물의 양을 지칭한다.
- [0172] 약제학적 조성물의 정확한 투여량은 치료될 환자를 고려하여 개별 의사에 의해 선택될 수 있다. 충분한 수준의 활성제(들)를 제공하거나 원하는 효과를 유지하기 위해 투여량 및 투여를 조정한다. 고려할 수 있는 추가의 인자는 질환 상태의 중증도, 예를 들어, AMD의 중간 단계 또는 진행성 단계); 환자의 연령, 체중, 및 성별; 식이, 투여의 시간 및 빈도; 투여 경로; 약물 조합; 반응 민감도; 및 요법에 대한 용인성/반응을 포함한다. 장기-작용 약제학적 조성물은 특정 조성물의 반감기 및 클리어런스 속도에 따라 1회, 매시간, 시간당 2회, 3 내지 4시간마다, 매일 1회, 매일 2회, 3 내지 4일마다, 매주, 또는 2주마다 1회 투여될 수 있다.
- [0173] 기재된 발명의 활성제는 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제형화될 수 있다. 그러나, 본 발명의 조성물의 총 일일 사용량은 확고한 의학적 판단의 범주 내에서 담당 의사에 의해 결정될 것임이 이해될 것이다. 임의의 활성제에 대하여, 치료적 유효 용량은 본 명세서에 제공된 바와 같은 세포 배양 검정 또는 동물 모델, 일반적으로 마우스뿐만 아니라, 잠재적으로 래트, 토끼, 개, 또는 돼지에서 초기에 추정될 수 있다. 이어서 그러한 정보를 사용하여 인간에 대해 유용한 용량 및 투여 경로를 결정할 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 약제학적 조성물이 바람직하다. 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 얻어진 데이터는 인간 용도를 위한 다양한 투여량을 제형화하는 데 사용된다.
- [0174] 치료적 유효 용량은 증상 또는 병태를 개선하거나 AMD의 진행을 방지하는 활성제의 양을 지칭한다. 활성제의 치료 효능 및 독성은 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 약제학적 절차, 예를 들어, ED50(집단의 50%에서 용량이 치료적으로 유효함) 및 LD50(집단의 50%에게 용량이 치명적임)에 의해 결정될 수 있다. 독성 효과 대 치료 효과의 용량비는 치료 지수이며, 그것은 LD50/ED50 비로서 표현될 수 있다.
- [0175] 약제학적 조성물의 일일 투여량은 성인 인간 당 하루 0.001 내지 100 mg과 같이 넓은 범위에 걸쳐 변동될 수 있다. 안구 투여의 경우, 약제학적 조성물은 치료될 환자에 대한 투여량의 증상에 따른 조정을 위해 0.001, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100.0, 250.0, 또는 500.0 마이크로그램(μ g)의 활성 성분을 함유하는 용액의 형태로 제공될 수 있다.
- [0176] 단위 용량은 전형적으로 약 0.001 마이크로그램 내지 약 500 마이크로그램의 활성 성분, 약 0.1 마이크로그램 내지 약 100 마이크로그램의 활성 성분, 또는 약 1.0 마이크로그램 내지 약 10 마이크로그램의 활성 성분을 함유한다. 약물의 유효량은 하루 약 0.0001 mg/kg 체중 내지 약 25 mg/kg 체중의 투여량 수준으로 공급될 수 있다. 예를 들어, 범위는 하루 약 0.001 내지 10 mg/kg 체중, 또는 하루 약 0.001 mg/kg 체중 내지 1 mg/kg 체중일 수 있다. 약제학적 조성물은, 예를 들어, 하루 1 내지 4회 또는 그 이상의 요법으로 투여될 수 있다. 단위 용량은 분할될 수 있으며, 예를 들어, 2개 이상의 분할 용량으로 투여될 수 있다.
- [0177] 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59 단백질의 발현 공급원은, 용량이 처리될 세포 당 약 50, 100, 500, 1000 개 이상, 또는 약 5000개 이상의 입자를 함유하도록, 바이러스 벡터 또는 핵산 벡터의 용량으로서 투여된다. 당업자에게 알려진 방법에 의해 치료를 필요로 하는 망막 면적으로부터 세포 수를 계산할 수 있다. 일부 실시 형태에 따르면, 용량은 약 1×10^{10} 개의 DNase-내성 입자(DRP) 내지 약 1×10^{12} 개의 DRP의 범위이다. 일부 실시 형태에 따르면, 용량은 약 3.56×10^{10} 개의 DRP이다. 일부 실시 형태에 따르면, 용량은 약 1.07×10^{11} 개의 DRP이다. 일부 실시 형태에 따르면, 용량은 약 3.56×10^{11} 개의 DRP이다. 일부 실시 형태에 따르면, 용량은 약 1.07×10^{12} 개의 DRP이다.
- [0178] 일부 실시 형태에 따르면, 인간 sCD59 단백질의 발현 공급원은 안구 주사에 의해 투여된다. 안구 주사는 방수 또는 유리체액 내로의 안구내 주사, 또는 결막하 주사 또는 테논낭하 주사와 같은 눈의 외부 층 내로의 주사를

포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0179] 주사용 제제, 예컨대 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 알려진 기술에 따라 제형화될 수 있다. 일부 실시 형태에 따르면, 주사용 제제는 멸균 주사용 제제이다. 멸균 주사용 제제는 무독성의 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액, 현탁액, 또는 에멀전, 예를 들어 1,3-부탄다이올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 게다가, 멸균 고정유가 용매 또는 현탁 매체로서 통상적으로 사용된다. 합성 모노- 또는 다이글리세라이드를 포함하지만 이로 제한되지 않는 임의의 무자극성 고정유를 사용할 수 있다. 게다가, 지방산, 예컨대 올레산이 주사용제의 제조에 사용된다. 주사용 제형은, 예를 들어, 박테리아-체류 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사용 매체에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.

[0180] 일부 실시 형태에 따르면, 멸균 주사용 제제는 부형제를 포함한다. 그러한 부형제는 현탁화제(예를 들어, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시-프로필메틸셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트래거캔스 검, 및 아카시아 검), 분산제, 또는 습윤제, 예를 들어, 자연-발생 포스포티드(예를 들어, 레시틴), 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물(예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올), 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트), 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물(예를 들어, 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트)을 제한 없이 포함한다.

[0181] 멸균 주사용 제제는 또한 무독성의 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액, 예를 들어, 1,3-부탄다이올 중의 용액일 수 있다. 용액은 일반적으로 2개 이상의 물질의 균질한 혼합물로 간주되며; 반드시 그런 것은 아니지만, 그것은 종종 액체이다. 용액에서 용질(또는 용해된 물질)의 분자는 용매의 분자 사이에 균일하게 분포된다. 현탁액은 미세하게 분할된 종이 다른 종과 조합되는 분산액(혼합물)이며, 전자는 그것이 신속하게 침강되지 않을 정도로 미세하게 분할되고 혼합된다. 일상 생활에서 가장 일반적인 현탁액은 액체 물 중의 고체의 현탁액이다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거 용액, 및 등장성 소듐 클로라이드 용액이 있다. 게다가, 멸균 고정유가 용매 또는 현탁 매체로서 통상적으로 사용된다. 비경구 적용의 경우, 특히 적합한 비히클은 용액, 바람직하게는 유성 또는 수성 용액뿐만 아니라 현탁액, 에멀전, 또는 임플란트로 이루어진다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 지방 오일, 예컨대 참기름, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 또는 트라이글리세라이드, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사용 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 소르비톨, 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 임의로, 현탁액은 또한 적합한 안정화제 또는 제제를 함유할 수 있으며, 이는 화합물의 용해도를 증가시켜 고농축 용액의 제조를 가능하게 한다. 대안적으로, 활성 화합물은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어, 발열원 무함유 멸균수로 구성하기 위한 분말 형태일 수 있다.

[0182] 일부 실시 형태에 따르면, 기재된 발명은 안구 주사를 위한 액체 투여 형태를 제공한다. 그러한 액체 투여 형태는 약제학적으로 허용가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽, 및 엘릭시르를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 활성 제제(들)에 더하여, 액체 투여 형태는 당업계에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 아이소프로필 알코올, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 다이메틸포름아미드, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유, 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제에 더하여, 안구-전달된 약제학적 조성물은 또한 습윤제 및 유화제 및 현탁화제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

[0183] 일부 실시 형태에 따르면, 기재된 발명의 약제학적 조성물은 멸균 주사용 수성 현탁액 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 주사용 제제, 예컨대 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 알려진 기술에 따라 제형화될 수 있다.

[0184] 일부 실시 형태에 따르면, 기재된 발명은 개시된 조성물을 함유하는 안과 장치, 수술 장치, 청력학적 장치 또는 생성물(예를 들어, 거즈 붕대 또는 스트립), 및 그러한 장치 또는 생성물의 제조 또는 사용 방법을 포함한다. 이러한 장치는 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물로 코팅되거나, 함침되거나, 결합되거나, 달리 처리될 수 있다.

- [0185] 일부 실시 형태에 따르면, 기재된 발명은 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 제공한다. 일부 실시 형태에 따르면, 투여의 단계는 경구 투여, 국소 투여, 또는 비경구 투여를 포함한다. 일부 실시 형태에 따르면, 비경구 투여는 유리체강내 주사 및 망막하 주사로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0186] 일부 실시 형태에 따르면, 투여 단계는 약제학적 조성물을 단일 용량 또는 다중 용량으로서 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에 따르면, 투여 단계는 약제학적 조성물을 단일 용량으로서 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에 따르면, 단일 용량은 이를 필요로 하는 대상체의 눈에 투여된다. 일부 실시 형태에 따르면, 이를 필요로 하는 대상체는 AMD를 앓고 있다. 일부 실시 형태에 따르면, 이를 필요로 하는 대상체는 습성 또는 삼출성 AMD를 앓고 있다. 일부 실시 형태에 따르면, 이를 필요로 하는 대상체는 GA를 앓고 있다.
- [0187] 일부 실시 형태에 따르면, 조성물은 약제학적으로 허용가능한 용액으로 투여되며, 이는 약제학적으로 허용가능한 농도의 염, 완충제, 방부제, 상용성 담체, 보조제, 및 임의로 다른 치료제를 일상적으로 함유할 수 있다.
- [0188] 일부 실시 형태에 따르면, 약제학적 조성물은 수성 현탁액 및 에멀전의 제조에 적합한 부형제와 혼합된 수성 현탁액 또는 에멀전이다. 그러한 부형제는 현탁화제, 예컨대 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트래거캔스 겔, 및 아카시아 겔을 포함하지만 이로 제한되지 않으며; 분산제 또는 습윤제는 천연-발생 포스파티드, 예컨대 레시틴, 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다.
- [0189] 비경구, 피내, 피하, 척수강내, 또는 국소 적용에 사용되는 용액 또는 현탁액은 멸균 희석제, 예컨대 주사용수, 식염 용액, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 또는 다른 합성 용매; 항균제, 예컨대 벤질 알코올 또는 메틸파라벤; 항산화제, 예컨대, 아스코르브산 또는 중아황산나트륨; 킬레이팅제, 예컨대, 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제, 예컨대, 아세테이트, 시트레이트, 또는 포스페이트, 및 장성의 조절을 위한 제제, 예컨대 소듐 클로라이드 또는 텍스트로스를 포함할 수 있지만 이로 제한되지 않는다. 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플, 일회용 주사기, 또는 다중 용량 바이알 내에 봉입될 수 있다. 정맥 주사로 투여되는 특정 담체는 생리 식염수 또는 포스페이트 완충 식염수(PBS)이다.
- [0190] 주사용 제형은, 예를 들어, 박테리아-체류 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 직전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사용 매체에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다. 주사용 제제, 예를 들어, 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 무독성의 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액, 현탁액, 또는 에멀전, 예컨대 1,3-부탄다이올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유가 용매 또는 현탁 매체로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적으로, 합성 모노- 또는 다이글리세라이드를 포함하는 임의의 무자극성(bland) 고정유가 사용될 수 있다. 게다가, 지방산, 예컨대 올레산이 주사제의 제조에 사용된다.
- [0191] 비경구 투여를 위한 제형은, 산화방지제, 완충제, 정균제(bacteriostat), 및 제형을 의도된 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사 용액; 및 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다. 제형은 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어, 밀봉 앰플 및 바이알 내에 제공될 수 있으며, 사용 직전에 단지 멸균 액체 담체, 예를 들어, 식염수, 주사용수의 첨가만을 필요로 하는 냉동-건조(동결건조) 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 이전에 기재된 종류의 멸균 분말, 과립, 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- [0192] 현탁액은, 활성 화합물에 더하여, 현탁화제, 예를 들어, 에톡실화 아이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 아가-아가, 트래거캔스, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0193] 기재된 발명의 약제학적 조성물은 통상적인 부형제, 즉 활성 화합물과 유해하게 반응하지 않는 비경구 적용에 적합한 약제학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 담체 물질을 추가로 포함할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체는 물, 염 용액, 알코올, 식물유, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토스, 아밀로스, 마그네슘 스테

아레이트, 활석, 규산, 점성 파라핀, 향유; 지방산 모노글리세라이드 및 다이글리세라이드, 페트로에트랄 (petroethral) 지방산 에스테르, 하이드록시메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

- [0194] 기재된 발명의 약제학적 조성물은 멸균되고, 원하는 경우에, 활성 화합물과 유해하게 반응하지 않는 보조제, 예를 들어, 윤활제, 방부제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 미치지 위한 염, 완충제, 착색제, 향미 물질 및/또는 방향족 물질 등과 혼합될 수 있다. 비경구 적용의 경우, 적합한 비히클은 유성 또는 수성 용액과 같은 용액뿐만 아니라 현탁액, 에멀전, 또는 임플란트를 포함한다. 수성 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있고, 예를 들어, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 소르비톨, 및/또는 텍스트란을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 임의로, 현탁액은 또한 안정화제를 함유할 수 있다. 이러한 조성물은 또한 방부제, 습윤제, 유화제, 및 분산제를 포함하는 보조제를 함유할 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등에 의해 보장될 수 있다. 등장화제, 예를 들어, 당, 소듐 클로라이드 등을 포함하는 것이 또한 바람직할 수 있다. 주사용 약제학적 형태의 장기 지속적인 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 사용에 의해 달성될 수 있다.
- [0195] 일부 실시 형태에 따르면, 기재된 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체에 포함된 치료적 유효량의 인간 sCD59 및 임의로 다른 치료제를 포함한다. 일부 실시 형태에 따르면, 약제학적 조성물의 구성요소는 또한, 원하는 약제학적 효능을 실질적으로 손상시킬 상호작용이 없도록 하는 방식으로 혼합될 수 있다.
- [0196] 일부 실시 형태에 따르면, 기재된 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 염은, 확고한 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험비에 상응하는 염이다. 약제학적으로 허용가능한 염은 당업계에서 잘 알려져 있다. 예를 들어, P. H. 슈탈(P. H. Stahl) 등은 문헌["Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" (Wiley VCH, Zurich, Switzerland: 2002)]에서 약제학적으로 허용가능한 염을 상세하게 기재하고 있다.
- [0197] 값의 범위가 제공되는 경우, 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않는 한, 하한의 단위의 10분의 1까지, 그러한 범위의 상한과 하한 사이의 각각의 개재 값 및 그러한 언급된 범위 내의 임의의 다른 언급되거나 개재된 값은 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해된다. 언급된 범위 내의 임의의 구체적으로 배제된 한계를 제외하고, 독립적으로 더 작은 범위 내에 포함될 수 있는 이러한 더 작은 범위의 상한 및 하한이 또한 본 발명 내에 포함된다. 언급된 범위가 한계들 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 경우, 그러한 포함된 한계들 둘 중 어느 하나를 배제하는 범위가 또한 본 발명 내에 포함된다.
- [0198] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기재된 것들과 유사하거나 등가인 임의의 방법 및 재료가 또한 기재된 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 재료가 이제 기재된다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물은 간행물이 연결되어 인용되는 방법 및/또는 재료를 개시하고 기재하기 위해 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0199] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용되는 바와 같이, 단수 형태("a", "an", 및 "the")는 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다는 것에 유의해야 한다. 본 명세서에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 동일한 의미를 갖는다.
- [0200] 본 명세서에 논의된 간행물은 본 출원의 출원일 전의 이들의 개시내용에 대해서만 제공된다. 본 명세서의 어떠한 내용도 기재된 발명이 선행 발명에 의한 그러한 공개에 선행할 자격이 없다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 추가로, 제공된 공개의 일자 는 실제 공개 일자와 상이할 수 있으며, 이는 독립적으로 확인될 필요가 있을 수 있다.
- [0201] **실시예**
- [0202] 하기 실시예는 기재된 발명을 어떻게 형성하고 사용하는지에 관한 완전한 개시 및 기재를 당업자에게 제공하도록 제시되며, 본 발명자들이 이들의 발명으로서 간주하는 것의 범주를 제한하고자 하는 것도 아니고, 이들이 하기 실험이 수행된 모든 실험이거나 유일한 실험임을 나타내고자 하는 것도 아니다. 사용된 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위한 노력이 실행되었지만, 일부 실험 오차 및 편차는 처리되어야 한다. 달리 표시되지 않는 한, 부는 중량 기준이고, 분자량은 중량 평균 분자량이고, 온도는 섭씨 온도 단위이고, 압력은 대기압이거나 그 부근이다.

[0203] **실시예 1: CD59를 발현하는 아데노바이러스 벡터 작제물**

[0204] 인간 가용성 CD59(sCD59)를 발현하는 아데노바이러스 벡터 작제물은 미국 특허 제8,324,182호 및 제10,351,617호에 기재된 바와 같이 제조하였다. 약술하면, 인간 CD59 cDNA는 American Type Tissue Culture Collection(ATCC, 버지니아주 머내서스 소재)으로부터 얻어졌다. 글리코실포스파티딜이노시톨(GPI) 앵커의 부착을 위한 신호 서열을 포함하는 C 말단 26개 아미노산을 코딩하는 서열이 결여된 인간 CD59는, XhoI 부위를 함유하는 정방향 프라이머(5'ccccctcgagtggacaatcacaatggg3'; 서열 번호 1) 및 EcoRV 부위를 갖는 역방향 프라이머(5'taaggagatatcttaattttcaagctgttcgta3'; 서열 번호 2)를 사용하여 PCR 증폭하였다. 역방향 프라이머는 아스파라긴 77에 이어 정지 코돈을 도입하여 인간 CD59(sCD59)의 가용성 형태를 인코딩하는 서열을 생성하였다(MGIQGGSVLFGLLLVLAVFCHSGHSLQCYNCPNPTADCKTAVNCSSDFACLITKAGLQVYNKCWKFEHCNFDVTTRLRENELTYCCKDLNCFNEQLE N; 서열 번호 3). PCR 생성물을 겔 정제하고 XhoI/EcoRV 분해하였다. XhoI/EcoRV 분해된 PCR 생성물을 XhoI/EcoRV 분해된 pShCAG 내로 클로닝하고, 생성되는 플라스미드 pShCAGsCD59를 당업계에 알려진 프로토콜(예를 들어, 문헌[Klein et al. 2007 Ophthalmology 114: 253-262] 및 문헌[van Leeuwen et al. 2003 Eur. J. Epidemiol. 18: 845-854])을 사용하여 아데노바이러스 AAVCAGsCD59를 생성하기 위해 사용하였다. 따라서, 인간 CD59의 가용성 분비 버전을 발현하는 작제물을 얻기 위해 제조함 방법에 의해 GPI 신호를 제거하였다.

[0205] **실시예 2: 지도형 위축을 동반하는 진행성 비-삼출성(건성) 연령-관련 황반 변성을 갖는 환자에서 AAVCAGsCD59의 단일 유리체강내 주사에 대한 1/2a상, 개방-표지, 단일-현장, 용량-중량, 안전성 및 용인성 연구**

[0206] 본 연구에서는 지도형 위축(GA)을 동반하는 진행성 건성 연령-관련 황반 변성(AMD)을 갖는 환자의 치료를 위해 막 공격 복합체(MAC)의 억제제인 가용성 CD59(sCD59)를 발현하는 유전자 요법 벡터 AAVCAGsCD59(아데노-관련 바이러스 벡터 혈청형 2)의 단일 유리체강내 주사의 안전성을 확립하기 위해 개방-표지, 비-무작위배정, I상, 용량-중량 연구를 수행하였다. 연구 개요는 도 1에 나타난다. 계획된 총 샘플 크기는 대략 26 명의 참가자이다. 궁극적으로 17명의 참가자가 등록되었다. 본 연구의 목적 및 평가변수는 표 1에 열거되어 있다. 참가자의 수(계획 및 분석)는 표 2에 열거되어 있다.

[0207] [표 1]

목적 및 평가변수	
목적	평가변수
1 차	
<ul style="list-style-type: none"> GA 를 동반하는 진행성 건성 연령-관련 황반 변성(AMD)을 갖는 눈에서 AAVCAGsCD59 의 단일 단안 유리체강내 주사의 안전성 및 용인성을 평가하기 위해 	<ul style="list-style-type: none"> 유해 사건(AE), 심각한 AE(SAE), 연구 참가의 종료로 이어지는 AE, 중증도에 의한 AE(유해 사건에 대한 공통 용어 기준[CTCAE] 버전 4), AAVCAGsCD59 에 대한 인과 관계에 의한 AE, 및 사망을 포함하는 안구(별도로 연구 눈 및 반대쪽 눈) 및 비-안구 치료-응급 유해 사건(TEAE) 용량 수준에 의한 최악의 치료-응급 국립 암 연구소(NCI)-CTCAE 등급의 임상 실험실 데이터, 및 방문 및 코호트에 의한 전체적인 선택된 실험실 파라미터 26 주차까지의 활력 징후 파라미터의 기준선으로부터의 변화 중화 혈청 항-AAV2 항체의 역가, 혈청 항-sCD59 항체의 역가, 및 혈청 AAV2CAGsCD59 백터 분포 별도로 연구 눈과 반대쪽 눈에 대한 방문에 의한 안압(IOP) 절대값 및 기준선으로부터의 변화 선택된 방문에 의한 세극등 생체현미경 및 간접/확장 검안경의 이상
2 차	
<ul style="list-style-type: none"> 건성 AMD 를 갖는 눈에서 GA 의 면적의 변화를 평가하기 위해 건성 AMD 를 갖는 눈에서 GA 의 성장률을 평가하기 위해 건성 AMD 의 습성 AMD 로의 전환의 발생률 드루젠 부피의 평가 조기 치료 당뇨병성 망막병증 연구(ETDRS) 차트 상의 15 개 이상의 문자의 손실의 방지 	<ul style="list-style-type: none"> 선택된 방문 시의 제곱근 변환 값의 GA 병변 면적 및 기준선으로부터의 그의 변화 선택된 방문 시의 GA 병변 면적 절대값 및 기준선으로부터의 퍼센트 변화 선택된 방문에 의한 건성 AMD 의 습성 AMD 로의 전환의 발생률을 갖는 참가자의 수 및 백분율 선택된 방문 시의 드루젠 부피 절대값 및 기준선으로부터의 절대 변화 방문 시의 원거리 최대 교정 시력(BCVA)(문자) 절대값 및 기준선으로부터의 절대 변화 시간 경과에 따라 기준선으로부터 원거리 BCVA 의 10 개 이상, 15 개 이상, 20 개 이상, 및 30 개 이상의 문자의 손실을 1 회 이상 갖는 참가자의 수 및 백분율 방문에 의해 기준선으로부터 원거리 BCVA 의 10 개 이상, 15 개 이상, 20 개 이상, 및 30 개 이상의 문자의 손실을 갖는 참가자의 수 및 백분율 시간 경과에 따라 기준선으로부터 원거리 BCVA 의 0 개 이상, 5 개 이상, 10 개 이상, 및 15 개 이상의 문자를 1 회 이상 유지하거나 얻는 참가자의 수 및 백분율 방문에 의해 기준선으로부터 원거리 BCVA 의 0 개 이상, 5 개 이상, 10 개 이상, 및 15 개 이상의 문자를 유지하거나 얻는 참가자의 수 및 백분율
탐색	
<ul style="list-style-type: none"> 방수에서 sCD59 의 단백질 발현을 평가하기 위해 	<ul style="list-style-type: none"> 방수 중의 sCD59 단백질 수준

[0208]

[0209] [표 2]

참가자의 수(계획 및 분석)

연구 완료/탈퇴 정보; 안전성 분석 세트 (연구 MDG1001)				
	코호트 1	코호트 2	코호트 3	총계
분석 세트: 안전성 분석 세트	3	3	11	17
완료된 연구	3(100.0%)	3(100.0%)	10(90.9%)	16(94.1%)
중단된 연구	0	0	1(9.1%)	1(5.9%)
연구를 완료한 환자(26 주차)	3(100.0%)	3(100.0%)	11(100.0%)	17(100.0%)
장기 추적 관찰(2년)을 완료한 환자	3(100.0%)	3(100.0%)	10(90.9%)	16(94.1%)
연구 중단 이유				
사망	0	0	1(9.1%)	1(5.9%)
코호트 1=3.56 x 10 ¹⁰ DNase-내성 입자(DRP) 코호트 2=1.071 x 10 ¹¹ DNase-내성 입자(DRP) 코호트 3=3.56 x 10 ¹¹ DNase-내성 입자(DRP)				

[0210]

[0211] 연구 집단; 포함/제외 기준

[0212] 연구 집단은 연구 눈에 GA를 동반하는 진행성 건성 AMD를 갖는 50세 이상의 성인 남성 또는 여성으로 이루어졌다. 참가자는 최초 3명의 참가자에 대해 연구 눈에서 20/200 또는 더 악화된 BCVA 스넬렌 등가(Snellen equivalent)를 가졌고, 이어서 최초 3명의 참가자 후에는 연구 눈에서 20/80 또는 더 악화된 BCVA 스넬렌 등가를 가졌다. 총 GA 병변 크기는 연구 눈에서 5 mm²(2 디스크 면적(DA)) 내지 20 mm²(8 DA)였고 반대쪽 눈에서는 20/800 이상의 BCVA였다.

[0213] 비-AMD 병인에 부수적인 GA, 연구 눈에서의 이전 또는 활동성 맥락막 혈관신생(CNV), 활동성이거나 제어되지 않는 녹내장을 갖거나, 연구 눈에 안구내 수술을 받았거나 이에 대한 가능성 있는 후보였거나, 연구 눈에 급성 또는 만성 감염을 가졌던 참가자는 제외되었다.

[0214] 참가자의 성향

[0215] 17명의 참가자(100%)는 26주차에 연구를 완료했고 16명의 참가자(94.1%)는 2년 장기 추적 관찰 연구를 완료했다(표 2). 1명의 참가자(5.9%)는 연구 개입과 무관한 사망으로 인해 조기에 연구를 중단했다(표 2).

[0216] 인구통계학적 특징 및 다른 기준선 특징

[0217] 참가자의 더 높은 비율은 여성이었고(64.7%), 모든 참가자가 백인이었다. 중위 연령은 81세였다(69 내지 95세)(표 3). 평균 체질량 지수(BMI)는 28.5 kg/m²(범위 20 내지 39 kg/m²)였다. 평균 BMI는 코호트 2 또는 3에 서보다 코호트 1에 대해 더 높았다(각각 27.7 kg/m² 및 27.5 kg/m² 대 32.9 kg/m²).

[0218] [표 3]

인구통계학적 특징 및 기준선 특징의 요약

	코호트 1	코호트 2	코호트 3	총계
분석 세트: 안전성 분석 세트	3	3	11	17
연령, 세				
N	3	3	11	17
평균(SD)	81.0(2.65)	85.7(8.33)	79.7(6.84)	81.0(6.63)
중앙값	80.0	83.0	81.0	81.0
범위	(79; 84)	(79; 95)	(69; 93)	(69; 95)
65 세 미만	0	0	0	0
65 세 이상	3(100.0%)	3(100.0%)	11(100.0%)	17(100.0%)
성별				
N	3	3	11	17
여성	0	3(100.0%)	8(72.7%)	11(64.7%)
남성	3(100.0%)	0	3(27.3%)	6(35.3%)
인종				
N	3	3	11	17
아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민	0	0	0	0
아시아인	0	0	0	0
흑인 또는 아프리카계 미국인	0	0	0	0
하와이 원주민 또는 다른 태평양 섬주민	0	0	0	0
백인	3(100.0%)	3(100.0%)	11(100.0%)	17(100.0%)
보고되지 않음	0	0	0	0
인종				
N	3	3	11	17
히스패닉계 또는 라틴계 비-히스패닉계 또는 비-라틴계	0	0	0	0
3(100.0%)	3(100.0%)	11(100.0%)	17(100.0%)	
보고되지 않음	0	0	0	0
체중 (kg)				
N	3	3	11	17
평균(SD)	105.75(10.311)	71.25(22.198)	70.69(10.898)	76.98(18.375)
중앙값	103.50	60.75	69.75	72.00
범위	(96.8; 117.0)	(56.3; 96.8)	(45.0; 86.4)	(45.0; 117.0)
신장 (cm)				
N	3	3	11	17
평균(SD)	180.34(9.158)	160.02(8.799)	160.25(6.446)	163.76(10.429)
중앙값	177.80	165.10	158.75	163.83
범위	(172.7; 190.5)	(149.9; 165.1)	(149.9; 170.2)	(149.9; 190.5)
체질량 지수, kg/m ²				
N	3	3	11	17
평균(SD)	32.9(6.28)	27.7(7.45)	27.5(3.84)	28.5(5.05)
중앙값	32.7	27.1	27.3	27.3
범위	(27; 39)	(21; 35)	(20; 32)	(20; 39)
흡연 이력				
N	3	3	11	17
현재	0	0	1(9.1%)	1(5.9%)
과거	2(66.7%)	1(33.3%)	4(36.4%)	7(41.2%)
없음	1(33.3%)	2(66.7%)	6(54.5%)	9(52.9%)
하루 흡연한 께련 갑의 수				
N	2	1	5	8
평균(SD)	1.10(1.273)	1.50(-)	0.58(0.407)	0.82(0.675)
중앙값	1.10	1.50	0.50	0.75
범위	(0.2; 2.0)	(1.5; 1.5)	(0.1; 1.0)	(0.1; 2.0)

키: DRP= DNase-내성 입자, SD=표준편차
 코호트 1=3.56 x 10¹⁰ DRP
 코호트 2=1.071 x 10¹¹ DRP
 코호트 3=3.56 x 10¹¹ DRP

[0220]

[0221] **안구 기준선 특징**

[0222] 연구 눈

[0223] 모든 참가자는 AMD의 최초 진단으로부터 12.13년(범위 2.25 내지 42.67년)의 평균 지속기간으로 GA를 동반하는

진행성 건성 AMD를 가졌다. 평균 시력은 전체 37.26 ETDRS 문자였다. 프로토콜에 따르면, 코호트 1의 참가자는 코호트 2 또는 3의 참가자보다 평균 시력이 낮았다(18.67 ETDRS 문자[코호트 1], 50.50 ETDRS 문자[코호트 2], 및 38.73 ETDRS 문자[코호트 3]). 평균 IOP는 13.82 mmHg의 평균 IOP로 모든 코호트에 걸쳐 유사했다. 표 4는 연구 눈에 대한 안구 기준선 특징을 요약한다.

[표 4]

연구 눈 안구 기준선 특징의 요약

	코호트 1	코호트 2	코호트 3	총계
분석대상군: 안정성 분석대상군	3	3	11	17
연구 눈				
N	3	3	11	17
좌측	0	0	8(72.7%)	8(47.1%)
우측	3(100.0%)	3(100.0%)	3(27.3%)	9(52.9%)
지도형 위축을 동반하는 진행성 건성 AMD의 이력				
N	3	3	11	17
있음-진행중	3(100.0%)	3(100.0%)	11(100.0%)	17(100.0%)
AMD의 지속기간(개월)				
N	3	3	11	17
평균(SD)	95.00(79.228)	220.33(198.031)	139.00(163.686)	145.59(154.886)
중앙값	76.00	125.00	70.00	88.00
범위	(27.0; 182.0)	(88.0; 448.0)	(32.0; 512.0)	(27.0; 512.0)
원거리 BCVA(문자)				
N	3	3	11	17
평균(SD)	18.67(6.658)	50.50(2.500)	38.73(11.648)	37.26(13.794)
중앙값	17.00	50.50	36.00	36.00
범위	(13.0; 26.0)	(48.0; 53.0)	(22.5; 56.5)	(13.0; 56.5)
IOP(mm Hg)				
N	3	3	11	17
평균(SD)	13.33(2.930)	13.00(1.803)	14.18(3.509)	13.82(3.072)
중앙값	14.50	12.50	14.00	14.00
범위	(10.0; 15.5)	(11.5; 15.0)	(9.5; 21.5)	(9.5; 21.5)

키: AMD=연령-관련 황반 변성, BCVA=최대 교정 시력, DRP= DNase-내성 입자, SD=표준편차
 코호트 1=3.56 x 10¹⁰ DRP
 코호트 2=1.071 x 10¹¹ DRP
 코호트 3=3.56 x 10¹¹ DRP

[0225] 반대쪽 눈

[0227] 17개의 눈 중 15개는 반대쪽 눈에 GA를 동반하는 진행성 건성 AMD의 이력을 가졌다. 최초 진단으로부터 AMD의 평균 지속기간은 13.02년(범위 2.25 내지 42.67년)이었다. 반대쪽 눈에서의 평균 BCVA는 코호트 1, 2, 및 3에서 각각 44.00, 59.17, 및 59.59 ETDRS 문자였으며, 전체 평균 BCVA는 56.76 ETDRS 문자였다. 안압(IOP)은 정상 한계 이내에 있었고(평균 13.88 mmHg) 모든 코호트에 걸쳐 유사했다.

[0228] GA 병변

[0229] 연구 눈

[0230] 연구 눈에서의 평균 기준선 GA 병변 크기는 11.12 mm²였으며, 3개의 코호트에 걸쳐 유사했다. 모든 참가자는 중심와-침범(foveal-involving) GA 병변을 가졌다. 접합부에서의 안저 자가형광(FAF) 패턴에는 띠형(11명의 참가자[64.7%]), 확산형(4명의 참가자[23.5%]), 및 초점형(2명의 참가자[11.8%])이 포함되었다. 플루오레세인 혈관 조영술(FA)에 의해 연구 눈에서 CNV가 관찰되지 않았다.

[0231] [표 5]

연구 눈 영상화 기준선 특징의 요약

	코호트 1	코호트 2	코호트 3	총계
분석대상군: 안정성				
분석대상군	3	3	11	17
FAF 지도형 위축				
N	3	3	11	17
있음	3(100.0%)	3(100.0%)	11(100.0%)	17(100.0%)
FAF 지도형 위축 위치				
N	3	3	11	17
중심와	3(100.0%)	3(100.0%)	11(100.0%)	17(100.0%)
FAF 지도형 위축 면적(mm ²)				
N	3	3	11	17
평균(SD)	11.73(3.219)	11.47(2.075)	10.87(5.004)	11.12(4.197)
중앙값	12.64	12.48	8.29	10.22
범위	(8.2; 14.4)	(9.1; 12.8)	(5.5; 19.5)	(5.5; 19.5)
집합부 패턴에서의 FAF				
N	3	3	11	17
띠형	2(66.7%)	2(66.7%)	7(63.6%)	11(64.7%)
확산형	1(33.3%)	1(33.3%)	2(18.2%)	4(23.5%)
초점형	0	0	2(18.2%)	2(11.8%)
FA CNV				
N	3	3	11	17
없음	3(100.0%)	3(100.0%)	11(100.0%)	17(100.0%)

KEY: DRP= DNase-내성 입자, FA CNV= 플루오레세인 혈관 조영술 맥락막 혈관신생,

FAF= 안저 자가형광

l= ho

코호트 1=3.56 x 10¹⁰ DNase-내성 입자(DRP)

코호트 2=1.071 x 10¹¹ DNase-내성 입자(DRP)

코호트 3=3.56 x 10¹¹ DNase-내성 입자(DRP)

[0232]

[0233] 반대쪽 눈

[0234] 14명의 참가자(82.4%)는 반대쪽 눈에 GA를 가졌다. 이러한 참가자 중 13명(92.9%)은 중심와를 침범한 병변을 가졌고 1명(7.1%)의 참가자는 중심와 보존 GA를 가졌다. 평균 GA 면적은 10.02 mm²였다. 집합부에서의 FAF 패턴에는 띠형(8명의 참가자[57.1%]), 확산형(5명의 참가자[35.7%]), 및 초점형(1명의 참가자[7.1%])이 포함되었다. 2명의 참가자(11.8%)는 FA에 의해 CNV를 가졌고, 1명의 참가자는 등급을 매길 수 없었다.

[0235] 광간섭 단층 촬영(OCT) 특징

[0236] 연구 눈

[0237] 전체적으로 OCT 특징은 GA를 갖는 참가자와 일치했다. 평균 OCT 중심 황반 두께는 모든 참가자에 걸쳐 182.41 μm였다. 4명의 참가자는 평균 두께가 143.25 μm인 색소 상피 박리(PED)를 가졌다. OCT에 의해 망막내, 망막하 유체, 또는 CNV를 가진 참가자는 없었다. 모든 참가자에 걸쳐 5 mm 원 내의 평균 드루젠 부피는 0.05 mm³였다.

[0238] 반대쪽 눈

[0239] 평균 OCT 중심 황반 두께는 모든 참가자에 걸쳐 211.96 μm였다. 8명의 참가자는 평균 두께가 150.63 μm인 PED를 가졌다. 1명의 참가자는 망막하 유체를 가졌고 2명의 참가자는 망막내 유체를 가졌다. 12명의 참가자(70.6%)는 광간섭 단층 촬영 혈관 조영술(OCTA) 상에서 CNV를 갖지 않았다. 4명의 참가자는 OCTA 상에서 CNV 유형 1을 가졌고 1명의 참가자는 등급을 매길 수 없는 CNV를 가졌다. 모든 참가자에 걸쳐 중앙 5 mm 원 내의 OCT에 의한 평균 드루젠 부피는 0.11 mm³였다.

[0240] 이전 요법 및 동시 요법

[0241] WHO ATC 분류에 의한 가장 일반적인 선행 치료제 범주는 비타민(94.1%), 이노제(58.8%), 지질 조절제(58.8%), 및 항혈전제(52.9%)를 포함하였다. 가장 일반적인 선행 안구 요법은 PT 마크로골 400; 프로필렌 글리콜(17.6

%)을 이용한 안과제(29.4%)였다.

[0242] WHO ATC 분류에 의한 가장 일반적인 병용 치료제 범주는 심혈관계에 대한 요법(58.8%)(예컨대 이뇨제, 지질 조절제, 및 레닌-안지오텐신계 항고혈압제), 전신 항감염제(52.9%, 예컨대 전신 항균제), 및 안과제(52.9%, 인공누액[포괄적 용어][23.5%]의 가장 일반적인 PT를 가짐)를 포함하였다.

[0243] **의료 이력**

[0244] 포함 기준에 따라 모든 참가자는 연구 눈에 GA를 동반하는 AMD 진단을 가졌다. 가장 일반적인 비-안구 의료 이력은 고혈압(76.5%) 및 관절염(58.8%)이었다. 참가자의 연구 눈(82.4%) 및 반대쪽 눈(82.4%) 둘 모두에서 수행된 가장 일반적인 안구 시술은 후방 안구내 수정체 이식을 이용한 백내장 적출이었다.

[0245] **연구 개입**

[0246] 참가자에게 투여된 연구 개입(들)은 표 6에 요약되어 있다. 연구 개입은 I/E 기준을 충족하고 시력이 더 악화된 눈에 투여되었다. 3명의 참가자는 용량 1(3.56×10^{10} DRP)을 받았고, 3명의 참가자는 용량 2(1.07×10^{11} DRP)를 받았고, 11명의 참가자는 용량 3(3.56×10^{11} DRP)을 받았다.

[0247] [표 6]

투여된 연구 개입(들)

아암 명칭	코호트 1	코호트 2	코호트 3	코호트 4 ^a
개입 명칭	AAVCAGsCD59	AAVCAGsCD59	AAVCAGsCD59	AAVCAGsCD59
유형	생물학적 제제	생물학적 제제	생물학적 제제	생물학적 제제
용량 제형	기타	기타	기타	기타
단위 용량 강도	3.56×10^{10} DRP	1.071×10^{11} DRP	3.56×10^{11} DRP	1.071×10^{12} DRP
투여량 수준	0.1 mL 단일 주사	0.1 mL 단일 주사	0.1 mL 단일 주사	0.1 mL 단일 주사
투여 경로	유리체강내 주사	유리체강내 주사	유리체강내 주사	유리체강내 주사
용도	실험	실험	실험	실험
연구용 의약품(IMP)	있음	있음	있음	있음
비-연구용 의약품(NIMP)	없음	없음	없음	없음
소싱	조제 약국으로부터 임상 현장으로 전달됨	조제 약국으로부터 임상 현장으로 전달됨	조제 약국으로부터 임상 현장으로 전달됨	조제 약국으로부터 임상 현장으로 전달됨
포장 및 표지화	연구 개입은 0.2 mL 부피로 사전-회석된 뚜껑이 있는 1 mL 슬립 팁 폴리프로필렌 주사기 내에 제공될 것이다.	연구 개입은 0.2 mL 부피로 사전-회석된 뚜껑이 있는 1 mL 슬립 팁 폴리프로필렌 주사기 내에 제공될 것이다.	연구 개입은 0.2 mL 부피로 사전-회석된 뚜껑이 있는 1 mL 슬립 팁 폴리프로필렌 주사기 내에 제공될 것이다.	연구 개입은 0.2 mL 부피로 사전-회석된 뚜껑이 있는 1 mL 슬립 팁 폴리프로필렌 주사기 내에 제공될 것이다.
	아동 보호 포장에 들어 있지 않음	아동 보호 포장에 들어 있지 않음	아동 보호 포장에 들어 있지 않음	아동 보호 포장에 들어 있지 않음
전달 지침 ^b	얼음 상에서 현장으로 전달됨	얼음 상에서 현장으로 전달됨	얼음 상에서 현장으로 전달됨	얼음 상에서 현장으로 전달됨
식품/금식 요건 ^b	해당 없음	해당 없음	해당 없음	해당 없음
현재/과거 명칭(들) 또는 별칭(들) ^a	해당 없음	해당 없음	해당 없음	해당 없음

^a 느린 모집으로 인해 코호트 3 후에 스폰서가 등록을 종료함에 따라 AAVCAGsCD59의 최고 용량은 어느 연구 참가자에게도 투여되지 않았다.

^b 라벨은 적용가능한 규제 요건을 충족시키기 위한 정보를 포함하였다.

[0248]

[0249] **AAVCAGsCD59 백터의 분포**

[0250] 기준선, 7일차, 4주차, 12주차, 및 26주차에 혈청에서 AAVCAGsCD59 RNA의 존재를 검출하기 위해 정량적 증합효소 연쇄 반응(PCR)을 수행했다. 17명의 참가자 중에서, 3명의 참가자는 임의의 시점에 혈청 중의 정량화가능한 sCD59를 가졌고, 1명의 추가의 참가자는 단일 시점에 정량화의 하한(LLOQ) 미만의 검출가능한 AAVCAGsCD59 RNA를 가졌다. 참가자 중 누구도 기준선에서 혈청 중의 검출가능한 sCD59를 갖지 않았다. 2명의 참가자는 7일차

에 sCD59의 정량화가능한 값을 가졌으며, 이는 4주차까지 LLOQ 미만으로 내려갔다. 1명의 참가자는 4주차에 정량화가능한 수준의 sCD59를 가졌으며, 이는 12주차까지 검출가능하지 않았다. 모든 참가자는 고용량 코호트 내에 있었다.

[0251] **AAV2 혈청 중화 항체(NAb) 역가**

[0252] AAV2 중화 항체 역가는 기준선에서 모든 참가자에서 검출되었으며 매우 가변적이었다(범위 1: 5.10 내지 1: 50819.74). 7명의 참가자는 기준선 역가가 1:100 미만이었고, 5명의 참가자는 역가가 1:100 내지 1:10000이었으며, 5명의 참가자는 역가가 1:10,000 초과였다. 17명의 참가자 중 9명은 임의의 시점에 역가에 대한 기준선이 4-배 증가했다("치료-부스트 NAb"라고 명명됨). 1명의 참가자는 기준선으로부터 4-배를 초과하는 1개의 시점을 가졌지만, 후속 단계는 기준선의 4-배 미만이었다("일시적 양성"이라고 명명됨). 연구내 염증의 발생률과 높은 기준선 AAV2 중화 역가 또는 연구 개입 후 기준선 AAV2 중화 역가로부터의 변화 사이에는 명백한 관계가 없었다.

[0253] **항-sCD59 혈청 항체 역가**

[0254] 연구 중에 기준선 또는 임의의 다른 측정에서 혈청 항-sCD59 항체를 가진 참가자는 없었다.

[0255] **연구 평가/측정**

[0256] 안전성 평가에는 하기의 것들이 포함되었다:

- [0257] • 유해 사건(AE) 및 심각한 유해 사건(SAE);
- [0258] • 신체 검사 및 활력 징후;
- [0259] • 혈액학, 간 기능 검사, 신장 기능 검사, 혈액 화학, 소변분석, 및 임신 검사를 포함하는 임상 실험실 측정값;
- [0260] • 선행 및 병용 약물;
- [0261] • 원거리 시력 검사: 조기 치료 당뇨병성 망막병증 연구(ETDRS) 시력 차트를 사용하는 최대 교정 시력(BCVA);
- [0262] • 안압(IOP);
- [0263] • 생체현미경;
- [0264] • 수정체, 망막, 및 중심와의 확장 검사;
- [0265] • 스펙트럼 도메인 광간섭 단층 촬영(SD-OCT);
- [0266] • 스펙트럼 도메인 광간섭 단층 촬영 혈관 조영술(SD-OCTA);
- [0267] • 안저 자가형광(FAF) 영상화;
- [0268] • 컬러 안저 사진(CFP);
- [0269] • 플루오레세인 혈관 조영술(FA);
- [0270] • 혈청 항-AAV2 항체 역가;
- [0271] • 혈청 AAVCAGsCD59 백터 분포;
- [0272] • 혈청 항-sCD59 항체; 및
- [0273] • 방수 sCD59 수준(Aqueous sCD59 level).

[0274] **연구 개입에 대한 반응의 평가**

[0275] 유해 사건

[0276] 표 7은 용량 수준에 의한 전체 전신 치료 응급 유해 사건(TEAE)을 요약한다. 전체적으로, 16명(94.1%)의 참가자가 1건 이상의 TEAE를 경험했고, 1명(5.9%)의 참가자가 연구 중 사망했으며, 9명(52.9%)의 참가자가 1건 이상의 SAE를 경험했다. 전신 TEAE, 전신 SAE, 또는 사망 중 어느 것도 치료 개입과 관련된 것으로 간주되지 않았다.

[0277] [표 7]

전신 TEAE의 전체 요약

	코호트 1	코호트 2	코호트 3	총계
분석 세트: 안전성 분석 세트	3	3	11	17
다음 중 하나 이상을 갖는 대상:				
AE	3(100.0%)	3(100.0%)	10(90.9%)	16(94.1%)
관련 AE ^a	0	0	0	0
사망으로 이어지는 AE ^b	0	0	1(9.1%)	1(5.9%)
심각한 AE	1(33.3%)	2(66.7%)	6(54.5%)	9(52.9%)
관련된 심각한 AE	0	0	0	0
연구의 중단으로 이어지는 AE	0	0	0	0

AE = 유해 사건, DRP = DNase-내성 입자
^a AE가 연구 제제와 관련될 가능성이 있거나 분명하게 관련되는 것으로 연구자에 의해 평가됨
^b 사망으로 이어지는 AE는 치명적인 AE 결과에 기초함
 코호트 1=3.56 x 10¹⁰ DRP; 코호트 2=1.071 x 10¹¹ DRP; 코호트 3=3.56 x 10¹¹ DRP

[0278]

[0279] 기관계 분류에 의한 전신 유해 사건의 발생률

[0280] 전신(비-안구) TEAE에 대해 가장 빈번하게 보고된 선호 용어(PT)는 요로 감염(5명의 참가자[29.4%]), 낙상(5명의 참가자[29.4%]), 및 서맥(3명의 참가자[17.6%])이었다. 나머지 PT는 1 또는 2명의 참가자에 의해 보고되었다. 표 8은 2명 이상의 참가자에서 보고된 전신 TEAE를 요약한다. 1개 이상의 기관계 분류(SOC) 내에서 AE의 클러스터링은 없었다. 이러한 TEAE 중 어느 것도 연구 개입과 관련되지 않았다.

[0281] [표 8]

기관계 분류 및 선호 용어에 의한 2명 이상의 참가자에서 보고된 전신 TEAE 의 요약

	코호트 1	코호트 2	코호트 3	총계
분석 세트: 안전성 분석 세트	3	3	11	17
1건 이상의 AE 를 갖는 대상체	2(66.7%)	3(100.0%)	8(72.7%)	13(76.5%)
기관계 분류 선호 용어				
감염 및 침입	1(33.3%)	1(33.3%)	3(27.3%)	5(29.4%)
요로 감염	1(33.3%)	1(33.3%)	3(27.3%)	5(29.4%)
심장 장애	1(33.3%)	2(66.7%)	2(18.2%)	5(29.4%)
심방세동	0	1(33.3%)	1(9.1%)	2(11.8%)
서맥	1(33.3%)	1(33.3%)	1(9.1%)	3(17.6%)
위장 장애	0	0	2(18.2%)	2(11.8%)
대장 용종	0	0	2(18.2%)	2(11.8%)
호흡기, 흉부 및 종격 장애	0	0	2(18.2%)	2(11.8%)
만성 폐색성 폐질환	0	0	2(18.2%)	2(11.8%)
혈관 장애	0	0	2(18.2%)	2(11.8%)
고혈압	0	0	2(18.2%)	2(11.8%)
상해, 중독 및 수술 합병증	2(66.7%)	2(66.7%)	1(9.1%)	5(29.4%)
낙상	2(66.7%)	2(66.7%)	1(9.1%)	5(29.4%)
신경계 장애	2(66.7%)	0	0	2(11.8%)
두통	2(66.7%)	0	0	2(11.8%)

키: AE = 유해 사건, DRP = DNase-내성 입자
 AE 는 MedDRA 버전 23.0 을 사용하여 코딩된다.
 코호트 1=3.56 x 10¹⁰ DRP; 코호트 2=1.071 x 10¹¹ DRP; 코호트 3=3.56 x 10¹¹ DRP

[0282]

[0283] 대부분의 TEAE는 중증도가 경도였다. 9개의 TEAE가 중중이었으며, 이들은 하기 SOC에서 발생했다: 심장 장애: 2건; 위장 장애: 1건; 상해, 중독, 및 시술 합병증: 1건; 양성, 악성, 및 상세불명 신생물: 3건; 호흡기, 흉부, 및 종격 장애: 1건; 혈관 장애: 1건. 1명의 참가자는 244일차에 연구 중 사망했다. 이 참가자는 2016년 이래로 백혈구 장애의 의료 이력이 진행 중이었다. 사망 원인은 백혈병으로 보고되었으며 연구 개입과 무관한 것으로 연구자에 의해 결정되었다.

[0284] 심각한 유해 사건

[0285] 9명의 참가자(52.9%)는 1건 이상의 심각한 유해 사건(SAE)을 경험했다. SAE 중 어느 것도 연구 개입과 관련된 것으로 간주되지 않았다. SAE는 특정 SOC에 클러스터링되지 않았다. SAE가 가장 빈번하게 보고된 SOC에는 양성, 악성, 및 상세불명 신생물; 상해, 중독, 및 시술 합병증; 및 심장 장애가 포함되었으며, 각각의 SOC는 3명의 참가자(17.6%)를 가졌다. 연구의 중단으로 이어진 TEAE는 없었다.

[0286] 안구 유해 사건

[0287] 연구 눈

[0288] 13명의 참가자(76.5%)가 연구 눈에 안구 TEAE를 경험했다(표 9). 이러한 TEAE 중 어느 것도 SAE로 간주되지 않았다. AE 중 9건은 연구의 종료점까지 해소되지 않았다. 연구 눈에서의 모든 안구 TEAE는 1건의 중등도 AE(기저 세포 암종[보고된 용어: 하위 우측 안검(lower right eyelid) 상의 기저 세포])를 제외하고는 중증도가 경도였다. 연구 눈에서의 TEAE의 수는 치료군에 걸쳐 균형을 이루었다. 12명의 참가자(70.6%)는 눈 장애 SOC에서 연구 눈 TEAE를 보고했다. 유리체염은 4명의 참가자(23.5%; 모두 코호트 3에서)에서 보고되었고, 전방 염증은

1명의 참가자(5.9%)에서 보고되었다. 안압 증가는 2명의 참가자(11.8%)에서 보고되었다. 망막 출혈은 2명의 참가자(11.8%)에서 보고되었다. 나머지 PT는 1명의 참가자에서만 발생했다. 3명의 참가자(17.6%; 모두 코호트 3에서)에서 감소된 시력이 보고되었다(표 10). 감소된 시력 AE를 보고한 참가자 중 누구도 AE의 시점에 2회 연속 방문에서 연구 눈에서의 임상적으로 유의한 15 문자 이상의 손실을 갖지 않았다.

[0289] 6명의 참가자(35.3%)가 연구 개입과 관련되는 것으로 연구자에 의해 간주된 연구 눈에서의 안구 유해 사건을 보고했다. 참가자 중 5명은 코호트 3에 있었고, 1명의 참가자는 코호트 2에 있었다. 관련 사건에 대한 PT는 전방 염증(1명의 참가자), 시신경 장애(1명의 참가자), 및 유리체염(4명의 참가자)이었다(표 11). 전방 염증(보고된 용어: 주사 후 경도 전방 염증) 및 시신경 장애(보고된 용어: 컵 대 디스크 비율의 악화, 단안(oculus uterque)[OU])는 동일한 참가자에 있었다. 연구 안검 상의 중등도 TEAE 1건(기저 세포 암종)을 제외하고는, 연구 눈에서의 모든 TEAE는 경도였다.

[0290] 양안

[0291] 둘 모두의 눈에 존재한 5건의 TEAE가 있었다. 2명의 참가자는 시신경 장애의 양측성 안구 유해 사건을 가졌다 (보고된 용어: 컵 대 디스크 비율의 악화). 1명의 참가자는 알레르기성 결막염을 가졌고, 1명의 참가자는 계절 성 알레르기를 가졌고, 1명의 참가자는 백내장의 유해 사건(보고된 용어: 백내장의 악화)을 가졌다.

[0292] [표 9]

연구 눈 TEAE의 전체 요약

	코호트 1	코호트 2	코호트 3	총계
분석 세트: 안전성 분석 세트	3	3	11	17
다음 중 하나 이상을 갖는 대상:				
AE	2(66.7%)	3(100.0%)	8(72.7%)	13(76.5%)
관련 AE ^a	0	1(33.3%)	5(45.5%)	6(35.3%)
사망으로 이어지는 AE ^b	0	0	0	0
심각한 AE	0	0	0	0
관련된 심각한 AE	0	0	0	0
연구의 중단으로 이어지는 AE	0	0	0	0

AE = 유해 사건, DRP= DNase-내성 입자

^a AE가 연구 제제와 관련될 가능성이 있고 분명하게 관련되는 것으로 연구자에 의해 평가됨

^b 사망으로 이어지는 AE는 치명적인 AE 결과에 기초함

코호트 1=3.56 x 10¹⁰ DRP; 코호트 2=1.071 x 10¹¹ DRP; 코호트 3=3.56 x 10¹¹ DRP

[0293]

[0294] [표 10]

기관계 분류 및 선호 용어에 의한 연구 눈 TEAE 의 요약

	코호트 1	코호트 2	코호트 3	총계
분석 세트: 안전성 분석 세트	3	3	11	17
1 건 이상의 AE 를 갖는 대상체	2(66.7%)	3(100.0%)	8(72.7%)	13(76.5%)
기관계 분류 선호 용어				
안구 장애	1(33.3%)	3(100.0%)	8(72.7%)	12(70.6%)
유리체염	0	0	4(36.4%)	4(23.5%)
시력 감소	0	0	3(27.3%)	3(17.6%)
백내장	0	0	1(9.1%)	1(5.9%)
결막 출혈	0	0	1(9.1%)	1(5.9%)
안검외반	0	0	1(9.1%)	1(5.9%)
시신경 장애	0	1(33.3%)	1(9.1%)	2(11.8%)
망막 출혈	0	0	1(9.1%)	1(5.9%)
유리체 부유물	0	0	1(9.1%)	1(5.9%)
전방 염증	0	1(33.3%)	0	1(5.9%)
알레르기성 결막염	1(33.3%)	0	0	1(5.9%)
건성안	0	1(33.3%)	0	1(5.9%)
후방 혼탁	0	1(33.3%)	0	1(5.9%)
유리체 출혈	0	1(33.3%)	0	1(5.9%)
상해, 중독 및 수술 합병증	0	0	1(9.1%)	1(5.9%)
각막 궤양상	0	0	1(9.1%)	1(5.9%)
조사	0	1(33.3%)	1(9.1%)	2(11.8%)
안압 증가	0	1(33.3%)	1(9.1%)	2(11.8%)
면역계 장애	1(33.3%)	0	0	1(5.9%)
계절성 알레르기	1(33.3%)	0	0	1(5.9%)
양성, 악성 및 상세불명 신생물(낭종 및 용종을 포함함)				
기저세포 암종	1(33.3%)	0	0	1(5.9%)
기저세포 암종	1(33.3%)	0	0	1(5.9%)

키: AE = 유해 사건, DRP= DNase-내성 입자
 비교: 참가자는 임의의 주어진 사건에 대해 1 회만 계수되었음
 AE 는 MedDRA 버전 23.0 을 사용하여 코딩됨.
 코호트 1=3.56 x 10¹⁰ DRP; 코호트 2=1.071 x 10¹¹ DRP; 코호트 3=3.56 x 10¹¹ DRP

[0295]

[0296] [표 11]

선호 용어에 의한 관련 연구 눈 TEAE 를 갖는 참가자의 요약

	코호트 1	코호트 2	코호트 3	총계
치료된 대상체	3	3	11	17
1 건 이상의 TEAE 를 갖는 대상체	0	1(100.0%)	5(100.0%)	6(100.0%)
사전-유래 용어(Dictionary-Derived Term)				
전방 염증	0	1(100.0%)	0	1(16.7%)
시신경 장애	0	0	1(20.0%)	1(16.7%)
유리체염	0	0	4(80.0%)	4(66.7%)

키: AE = 유해 사건, DRP= DNase-내성 입자
 코호트 1=3.56 x 10¹⁰ DRP; 코호트 2=1.071 x 10¹¹ DRP; 코호트 3=3.56 x 10¹¹ DRP
 유해 사건은 MedDRA 버전 23.0 을 사용하여 코딩됨.
 비교: 대상체는 임의의 주어진 사건에 대해 1 회만 계수됨

[0297]

[0298] 반대쪽 눈

[0299]

9명의 참가자(52.9%)가 반대쪽 눈에 안구 TEAE를 경험했다. TEAE 중 어느 것도 SAE가 아니었다. 1명의 참가자(코호트 3)가 연구 치료와 관련된 가능성이 있는 것으로 연구자에 의해 간주된 반대쪽 눈에서의 시신경 장애의 유해 사건을 보고했다. 7명의 참가자(41.2%)는 눈 장애 SOC에서 반대쪽 눈 TEAE를 보고했다. 가장 빈번하게 보고된 PT는 건성안(2명의 참가자[11.8%]) 및 시신경 장애 OU(2명의 참가자[11.8%])였다. 시신경 장애에 대해 보고된 용어는 둘 모두 컵 대 디스크 비율의 악화였다. 시신경 장애의 유해 사건은 둘 모두 양측성

사건이었다. 나머지 PT는 모두 1회만 보고되었다. 반대쪽 눈에는 안구 염증 AE가 없었다.

[0300] 반대쪽 눈에서의 1건의 중증 TEAE(PT: 피부 장애[보고된 용어: 상부 비늘(superior scaly), 상위 눈꺼풀 OS의 홍반성 병변]) 및 반대쪽 눈에서의 1건의 중등도 TEAE가 있었다(PT: 망막 열공[보고된 용어: 말굽 망막 열공]).

[0301] 관심 안구 유해 사건

[0302] 하기 AE는 관심의 대상으로 간주되었다:

[0303] • 안구내염;

[0304] • 안구내 염증;

[0305] • 안압 증가;

[0306] • 안구 출혈;

[0307] • 백내장; 및

[0308] • 망막 구조 변화, 침착 및 변성.

[0309] 이러한 카테고리는 스폰서에 의해 결정된 명시된 PT로 이루어졌다.

[0310] 상기 범주에 더하여 안구 TEAE 선호 용어를 검토했으며 하기 관심 유해 사건이 포함되었다:

[0311] • 시신경 장애;

[0312] • 망막병증;

[0313] • 신생혈관 AMD;

[0314] • 망막 동맥 색전증; 및

[0315] • 유리체 부유물.

[0316] 연구 눈

[0317] 9명의 참가자에서 13건의 관심 AE가 연구 눈에서 경험되었다(표 12). 코호트 1에서는 이러한 사건이 발생하지 않았다. 이러한 AE 중 5건은 안구내 염증(29.4%)으로 분류되었으며, PT는 전방 염증(코호트 2; 1건; 27일차 발병; 24일의 지속기간) 및 유리체염(4건; 모두 코호트 3에서)이었다. 4건의 유리체염은 45일차(지속기간 47일), 20일차(지속기간 346일), 34일차(지속기간 170일), 및 29일차(시험 중에 참가자가 사망했으므로 해소되지 않음)의 발병일을 가졌다. 모든 안구내 염증 AE는 연구 치료와 관련될 가능성이 있는 것으로 연구자에 의해 간주되었으며 중증도는 경도였다. 전방 염증의 사건은 28일차부터 70일차까지 다이플루프레드네이트로 치료되었고, 1건의 유리체염은 57일차부터 85일차까지 프레드니솔론 안과제로 치료되었다. 다른 3건의 유리체염은 참가자가 치료를 받는 것을 유발하지 않았다.

[0318] 2명의 참가자에서 2건의 일시적 안압의 AE가 보고되었으며, 둘 모두 안구내 염증 유해 사건의 발병 당일 또는 익일에 발생했다. 둘 모두 중증도는 경도였으며, 연구자에 의해 연구 개입과 무관한 것으로 간주되었다. 이러한 사건의 발병은 28일차 및 34일차에 발생했다. 1명의 참가자는 15일차에 12 mmHg로부터 28일차에 21 mmHg로 IOP의 증가를 경험했다. 압력은 21일차에 동일하게 유지되었지만 34일차까지 14 mmHg로 감소했다. 참가자는 안압의 증가에 대한 임의의 치료를 받지 않았다. 다른 참가자는 9일차에 17 mmHg로부터 34일차에 28 mmHg로 IOP의 증가를 경험했다. 압력은 43일차에 10 mmHg로 감소했다. 참가자는 34일차부터 42일차까지 브리모니딘 타르테이트/티몰롤 점안액을 받았다. 둘 모두의 참가자는 10일 이내에 일시적 안압 증가로부터 회복되었으며, 결국 둘 모두의 참가자가 안구내 염증 AE로부터 회복되었다.

[0319] 2명의 참가자에서 3건의 AE가 안구 출혈로 분류되었다. 모두 연구 눈에서 발생하였고, 중증도는 경도였으며, 연구자에 의해 연구 개입과 무관한 것으로 간주되었다. 안구 출혈 중 1건은 727일차에 발병한 망막 출혈이었으며, 연구의 종료점 현재, 참가자가 아직 회복되지 않았다. 다른 2건의 안구 출혈은 동일한 참가자에서 발생했으며 2일차에 발병한 유리체 출혈이었다. 이러한 2건에 대해 보고된 용어는 작은 유리체 출혈 우안(14일차에

해소됨) 및 작은 유리체 출혈에 수반되는 16VA 문자 손실(28일차에 해소됨)이었으며, 둘 모두 유리체 출혈의 PT로 코딩되었다. 유리체 출혈은 연구 개입과 무관한 것으로 간주되었지만, AE의 연구 절차에 대한 관계는 본 연구에서 포착되지 않았다. 그러나, 임상 실무 및 임상 시험에서 관찰되는 바와 같이 유리체 출혈은 유리체강내 주사의 AE이다.

[0320] 1건의 AE가 백내장으로 분류되었다. 이 AE는 120일차에 발생했고, 중증도는 경도였으며, 연구자에 의해 연구 개입과 무관한 것으로 간주되었다. 참가자는 2009년 이래로 백내장의 안구 의료 이력이 진행 중이었다. 사건에 대해 보고된 용어는 백내장의 악화였으며 연구의 종료점에서 해소되지 않고 남아 있었다.

[0321] 2명의 참가자에서 꺾 대 디스크 비율 악화의 2건의 AE(PT: 시신경 장애)가 있었다. 둘 모두의 참가자는 연구 눈 및 반대쪽 눈 둘 모두에서 이러한 유해 사건을 경험했다. 281일차에 발병한 유해 사건을 경험한 1명의 참가자는 연구 개입과 무관한 것으로 연구자에 의해 간주되었으며 연구의 종료점에서 해소되지 않았다. 244일차에 발병한 유해 사건을 경험한 다른 참가자는 연구 개입과 관련될 가능성이 있는 것으로 연구자에 의해 간주되었으며 연구의 종료점에서 해소되지 않았다. 이 참가자는 임의의 다른 관심 동시 안구 유해 사건을 경험하지 않았다. 연구 눈에서 안구내염의 사례는 없었다.

[0322] [표 12]

관심 AE 범주 및 선호 용어에 의한 관심 연구 눈 TEAE의 요약

	코호트 1	코호트 2	코호트 3	총계
분석 세트: 안전성 분석 세트	3	3	11	17
1 건 이상의 AEOI를 갖는 대상체	0	2(66.7%)	7(63.6%)	9(52.9%)
관심 AE 범주 선호 용어				
안구내 염증	0	1(33.3%)	4(36.4%)	5(29.4%)
유리체염	0	0	4(36.4%)	4(23.5%)
전방 염증	0	1(33.3%)	0	1(5.9%)
다른 미분류 AEOI	0	1(33.3%)	2(18.2%)	3(17.6%)
시신경 장애	0	1(33.3%)	1(9.1%)	2(11.8%)
유리체 부유물	0	0	1(9.1%)	1(5.9%)
백내장	0	0	1(9.1%)	1(5.9%)
백내장	0	0	1(9.1%)	1(5.9%)
안구 출혈	0	1(33.3%)	1(9.1%)	2(11.8%)
망막 출혈	0	0	1(9.1%)	1(5.9%)
유리체 출혈	0	1(33.3%)	0	1(5.9%)
일시적 안압 증가	0	1(33.3%)	1(9.1%)	2(11.8%)
안압 증가	0	1(33.3%)	1(9.1%)	2(11.8%)

키: AEOI = 관심 유해 사건, DRP = DNase-내성 입자

비고: 대상체는 임의의 주어진 사건에 대해 1 회만 계수됨.

유해 사건은 MedDRA 버전 23.0을 사용하여 코딩됨.

코호트 1=3.56 x 10¹⁰ DRP; 코호트 2=1.071 x 10¹¹ DRP; 코호트 3=3.56 x 10¹¹ DRP

[0323]

[0324] 반대쪽 눈

[0325] 4명의 참가자에서 7건의 관심 AE가 반대쪽 눈에서 보고되었다. 7명 중 6명은 중증도가 경도였고 1명은 중증도가 중등도였다(PT 망막 열공). 1건을 제외한 모든 AE는 연구 개입과 무관한 것으로 연구자에 의해 간주되었다. 244일차에 발병한 꺾 대 디스크 비율 악화의 AE(PT: 시신경 장애)는 연구 개입과 관련될 가능성이 있는 것으로 연구자에 의해 간주되었다. 이 AE는 연구의 종료점에서 여전히 진행 중이었다. 이 참가자는 연구 눈에도 동일한 AE를 가졌다. 다른 참가자는 둘 모두의 눈에서 꺾 대 디스크 비율 악화의 다른 AE를 경험했다. 각각 1명의 참가자에서 발생한 나머지 AE의 PT는 망막 동맥 색전증, 신생혈관 연령-관련 황반 변성, 망막병증, 및 백내장이었다. 1명의 참가자는 457일차에 발병한 망막 동맥 색전증(보고된 용어: 홀렌호스트반(Hollenhorst plaque))의 AE를 가졌다. 사건은 중증도가 경도였으며, 연구자에 의해 관련성이 있는 것으로 간주되지 않았고, 참가자는 연구의 종료점까지 회복되지 않았다. 반대쪽 눈에서의 안구내염의 사례는 보고되지 않았다.

[0326] **임상 실험실 평가**

[0327] 실험실 데이터에는 임상적으로 유의한 변화가 없었다. 대부분의 실험실 값은 0 등급 또는 1 등급(NCI-CTCAE 등급에 따름)이었다. 1명의 참가자(코호트 3)는 4주차에 독성 4 등급 호중구감소증을 가졌다. 이 참가자는 기준선, 7일차, 및 12주차에 독성 3 등급 호중구감소증을 가졌다. 호중구 수준은 연구의 종료점에서 정상 한계 이내로 복귀하였다(190일차). 또한, 이 참가자는 기준선부터 연구의 종료점까지(190일차) 독성 2 등급 또는 3 등급 림프구감소증을 가졌다. 이 참가자는 244일차에 백혈병의 치명적인 AE를 가졌다(섹션 5.1.2.2).

[0328] **다른 안전성 평가**

[0329] 활력 징후/신체 평가

[0330] 본 연구에서 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 활력 징후 측정값에서 임상적으로 의미 있는 소견은 없었다. 본 연구에서 연구 개입과 관련된 신체 검사에서 임상적으로 유의한 변화는 없었다.

[0331] 안압(IOP)

[0332] 기준선 IOP는 연구 눈에 대해 8 내지 21.50 mmHg의 범위였고, 반대쪽 눈에 대해 9.5 내지 21.50 mmHg의 범위였다. 기준선으로부터의 IOP의 평균 변화는 26주차 및 104주차에 모든 코호트에 대해 연구 눈에서 2 mmHg 미만이었다. 기준선으로부터의 IOP의 평균 변화는 26주차 및 104주차에 모든 코호트에 대해 반대쪽 눈에서 2.5 mmHg 미만이었다. 기준선으로부터의 IOP의 최고 평균 변화는 연구 눈에 대해 기준선으로부터 3 mmHg였고, 반대쪽 눈에 대해 기준선으로부터 2.5 mmHg였다.

[0333] 2명의 참가자가 IOP의 일시적 증가 관심 AE를 경험했다. 둘 모두의 참가자는 IOP의 증가 유해 사건 당일 또는 전일에 안구내 염증 관심 AE를 경험했다. 참가자 중 1명은 치료를 받지 않은 반면에 다른 참가자는 안구내 브리모니딘 타르테이트/티몰롤을 받았다.

[0334] 세극등 생체현미경

[0335] 일반적으로, 세극등 생체현미경 검사는 참가자 집단의 인구통계학과 일치했다. 연구 눈 또는 반대쪽 눈에서의 상기 관심 AE에 언급된 것들을 제외하고는, 연구 개입과 관련된 세극등 생체현미경에서의 임상적으로 유의한 변화가 없었다.

[0336] 간접/확장 검안경

[0337] 연구 눈 또는 반대쪽 눈에서의 상기-언급된 관심 AE 외에는, 연구 개입과 관련된 간접/확장 검안경에서의 임상적으로 유의한 변화가 없었다.

[0338] **2차 평가**

[0339] GA 병변의 성장률

[0340] 연구 눈의 제곱근 변환의 기준선에 의한 GA 성장의 변화의 개별 참가자 데이터는 도 2에 제시된다. 제곱근 변환 값(mm)의 기준선 GA 병변 면적은 코호트 1에서 3.4 mm(범위 2.85; 3.79), 코호트 2에서 3.373 mm(범위 3.01; 3.58), 및 코호트 3에서 3.222 mm(범위 2.34; 4.42)였다. 26주차에 기준선의 평균 변화는 코호트 1에서 0.153 mm, 코호트 2에서 0.263 mm, 및 코호트 3에서 0.338 mm였다. 104주차에 기준선의 평균 변화는 코호트 1에서 0.517 mm, 코호트 2에서 0.56 mm, 및 코호트 3에서 0.487 mm였다.

[0341] 혼합 모델 반복 측정(MMRM)을 사용하여 각각의 투여 아암뿐만 아니라 모든 코호트의 풀링된 분석에 대해 시간 경과에 따른 GA 성장을 분석하였다(도 3 및 도 4). 이 모델은 기준선 병변 크기, 용량 수준, 선택된 방문, 및 방문 상호작용에 의한 용량 수준(코호트)을 공변량으로서 포함했다. 제한된 샘플 크기를 고려하여, 투여 아암에 의한 GA 성장의 차이를 조사하는 공식적인 분석은 수행되지 않았다. 용량에 의한 GA 성장에는 명백한 차이가 없었다.

[0342] 반대쪽 눈의 제곱근 변환 값의 기준선 GA 병변 면적은 코호트 1에서 2.473 mm(범위 0.85; 3.54), 코호트 2에서 3.52 mm(범위 3.41; 3.63), 및 코호트 3에서 3.041 mm(범위 1.25; 4.76)였다. 104주차에 기준선으로부터의 평균 변화는 3개의 코호트에 걸쳐 0.527 mm 내지 1.124 mm의 범위였다.

[0343] 시간 경과에 따른 GA 병변 면적의 변화

[0344] 기준선 GA 병변 면적은 투여 아암에 걸쳐 유사했다. 평균 기준선 GA 병변 면적은 코호트 1의 경우에 11.72

mm²(범위 8.15;14.39), 코호트 2의 경우에 11.467 mm²(9.08; 12.84), 및 코호트 3의 경우에 10.865 mm²(5.47; 19.50)였다. 26주차에 기준선으로부터의 퍼센트 변화는 코호트 1의 경우에 9.235, 코호트 2의 경우에 16.037, 및 코호트 3의 경우에 14.888이었다. 104주차에 기준선으로부터의 퍼센트 변화는 코호트 1의 경우에 32.572, 코호트 2의 경우에 35.830, 및 코호트 3의 경우에 34.406이었다. 적은 수로 인해, GA의 성장률에 있어서 투여 아암의 차이의 공식적인 분석은 없었다. 각각의 투여 코호트뿐만 아니라 풀링된 코호트에 대한 GA 병변 크기의 변화를 추정하는 MMRM을 도 5 및 도 6에 나타낸다.

- [0345] 건성 AMD의 습성 AMD로의 전환
- [0346] FA, OCT, 및 OCTA에 의해 평가된 바와 같이, 연구 눈에서 건성 AMD로부터 습성 AMD로 전환된(CNV의 새로운 존재로 정의됨) 참가자는 어느 코호트에도 없었다. 코호트 2에서 1명의 참가자는 83일차에 반대쪽 눈에서 건성 AMD로부터 습성 AMD로 전환되었다. 이는 질환의 자연적 이력으로 인한 것으로 생각되었으며, 연구 개입과는 무관했다.
- [0347] 드루젠 부피
- [0348] 모든 참가자에 걸쳐 연구 눈 또는 반대쪽 눈에서 드루젠 부피의 임상적으로 유의한 변화는 없었다.
- [0349] 시력
- [0350] 연구 눈에 대한 시간 경과에 따른 시력 점수에 대한 개별 참가자 데이터는 도 7에 나타낸다. 주목할 점은, 코호트 1에 대한 ETDRS 문자의 평균 기준 BCVA가 코호트 2 및 3에 대한 것들보다 더 낮았다는 것이다. 평균 BCVA는 코호트 1의 경우에 18.667 문자(범위 13 내지 26), 코호트 2의 경우에 50.5 문자(48 내지 53), 및 코호트 3의 경우에 38.727 문자(22.5 내지 56.50)였다. 26주차에 기준선으로부터의 평균 변화는 코호트 1, 2, 3에서 각각 +3.667 문자, -0.500 문자, 및 -1.636 문자였다. 104주차에 기준선으로부터의 변화는 코호트 1, 2, 및 3에서 각각 +4.33 문자, -3.833 문자, 및 -6.40 문자였다. 3개의 용량 코호트들 사이에서 시력 차이의 유의한 경향은 관찰되지 않았다.
- [0351] 반대쪽 눈에서의 평균 기준선 BCVA는 코호트 2 및 3과 비교하여 코호트 1에 대해 더 낮았다. 반대쪽 눈에 대한 평균 기준선 BCVA는 코호트 1의 경우에 44.000 문자(28.50 내지 71.00), 코호트 2의 경우에 59.167 문자(50.50 내지 70.00), 및 코호트 3의 경우에 59.591 문자(35.50 내지 78.00)였다. 26주차에 기준선으로부터의 평균 기준선 BCVA 변화는 코호트 1, 2, 및 3에서 각각 -5.333 문자, -7.056 문자, 및 -0.205 문자였다. 104주차에 기준선으로부터의 평균 BCVA 변화는 코호트 1, 2, 및 3에서 각각 -21.333 문자, -11.167 문자, 및 -7.100 문자였다. 반대쪽 눈에 대한 시간 경과에 따른 시력 점수에 대한 개별 참가자 데이터는 도 8에 나타낸다.
- [0352] 시간 경과에 따라 기준선으로부터 원거리 BCVA의 10 문자 이상, 15 문자 이상, 20 문자 이상, 및 30 문자 이상의 손실을 1회 이상 갖는 참가자의 수 및 백분율은 표 13에 열거된다. 임상적으로 유의한 시력 변화의 관점에서, 연구 눈에서 15 문자 이상을 1회 이상 상실한 2명의 참가자가 있었다. 연구 눈에서 30 문자 이상을 상실한 참가자는 없었다. 반대쪽 눈에서는, 6명의 참가자(각각의 코호트에서 2명)가 15 문자 이상을 상실했고 2명이 30 문자 이상을 1회 이상 상실했다.
- [0353] 연구 눈 또는 반대쪽 눈에서 15 문자 이상의 시력을 얻은 참가자는 없었으며, 이는 질환의 자연적 이력과 일치했다.

[0354] [표 13]

시간 경과에 따라 1 회 이상의 방문에서 기준선으로부터 원거리 BCVA 의 10 문자 이상, 15 문자 이상, 20 문자 이상, 및 30 문자 이상을 상실한 환자의 수 및 백분율; 전체 분석 세트

	코호트 1	코호트 2	코호트 3
분석 세트: 전체 분석	3	3	11
연구 눈			
10 문자 이상을 상실하는 대상체	0	1(33.3%)	4(36.4%)
15 문자 이상을 상실하는 대상체	0	0	2(18.2%)
20 문자 이상을 상실하는 대상체	0	0	1(9.1%)
30 문자 이상을 상실하는 대상체	0	0	0
반대쪽 눈			
10 문자 이상을 상실하는 대상체	2(66.7%)	3(100.0%)	3(27.3%)
15 문자 이상을 상실하는 대상체	2(66.7%)	2(66.7%)	2(18.2%)
20 문자 이상을 상실하는 대상체	2(66.7%)	0	2(18.2%)
30 문자 이상을 상실하는 대상체	1(33.3%)	0	1(9.1%)

키: BCVA=최대 교정 시력, DRP= DNase-내성 입자
 코호트 1=3.56 x 10¹⁰ DRP
 코호트 2=1.071 x 10¹¹ DRP
 코호트 3=3.56 x 10¹¹ DRP

[0355]

[0356] 탐색적 평가

[0357] 안구내(방수) sCD59 단백질의 수준

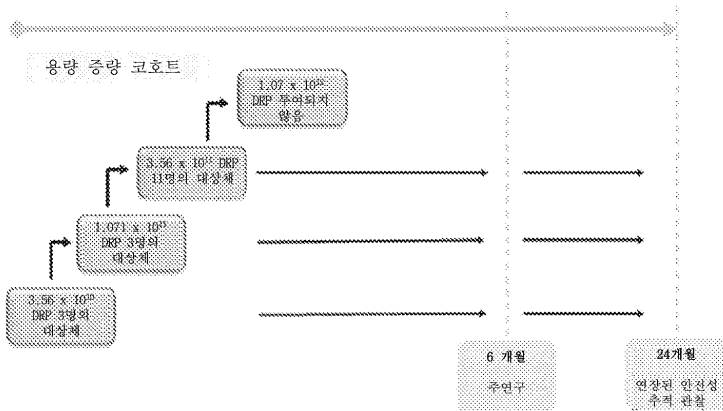
[0358] 구매가능한 항-CD59 토끼 다클론 항체(Abcam, 영국 케임브리지 소재, 카탈로그 번호 ab124396)를 사용하는 맞춤형 웨스턴 블롯 검정을 사용하여 sCD59의 방수 수준을 결정하였다. 주사 전 기준선뿐만 아니라 8주차에 방수를 수집하였다. 연구 개입 투여 전에 검출가능한 수준의 방수 sCD59 단백질을 가진 참가자는 없었다. 방수 sCD59 단백질은 8주차에 5/17명의 참가자에서 검출되었다. 단백질의 수준은 250 ng/ml 내지 5719.4 ng/ml의 범위로 매우 가변적이었다. 검출가능한 sCD59 단백질을 갖는 모든 참가자는 고용량 코호트에 있었다. 1명의 참가자의 경우에는 웨스턴 블롯 분석을 이용할 수 없었다(미지의 이유로 전기영동이 불가능함).

[0359] 종합하면, 본 연구에서 시험된 AAVCAGsCD59의 3개 용량은 용량 제한 독성 없이 안전하고 잘 용인되었다. 연구 개입과 관련된 임상적으로 가장 유의한 AE는 안구내 염증이었으며, 이는 참가자의 29.4%에서 발생하였다. 그러나, 모든 참가자에서 안구내 염증은 경도였으며 자가-제한적이거나 국소 스테로이드로 해소되었다. 연구 개입과 관련된 전신 TEAE는 없었으며, 이는 혈청에서 관찰된 AAV2CAGsCD59의 낮은 전신 노출과 일치한다. 유전자 요법 생성물인 sCD59의 생성은 참가자의 하위 집합의 방수에서 검출될 수 있다.

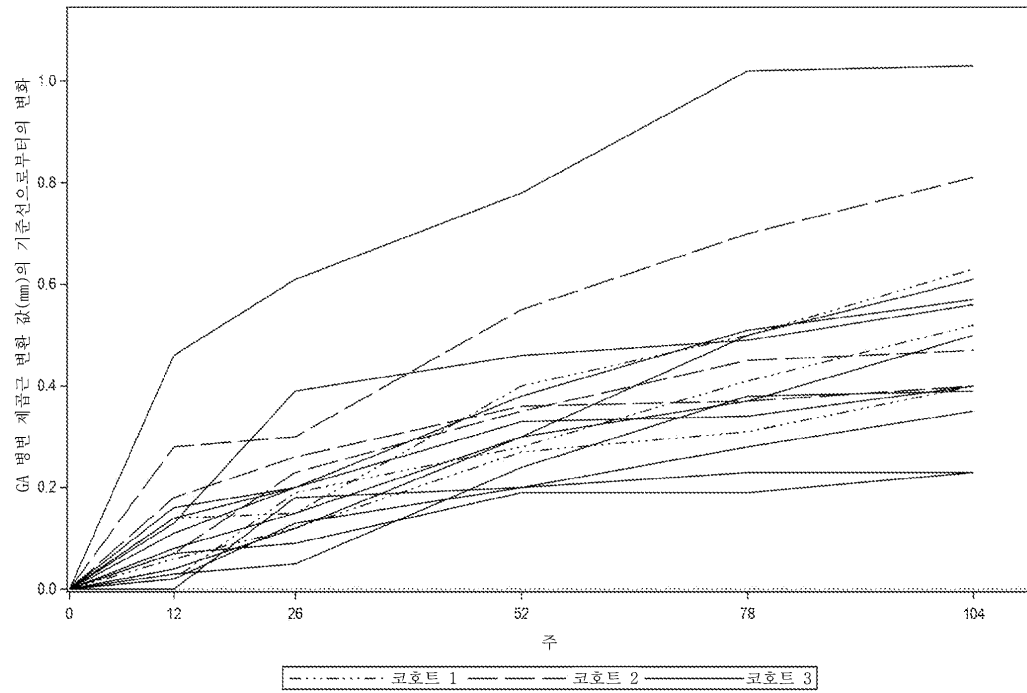
[0360] 본 발명은 이의 특이적 실시 형태를 참조하여 기재되었지만, 당업자는 본 발명의 진정한 사상 및 범주를 이탈하지 않으면서 다양한 변화가 이루어질 수 있고 등가물이 치환될 수 있음을 이해해야 한다. 또한, 특정 상황, 재료, 물질의 조성, 과정, 과정 단계 또는 단계들을 본 발명의 객관적 사상 및 범주에 채택하기 위해 많은 변형이 이루어질 수 있다. 모든 그러한 변형은 본 명세서에 첨부된 청구범위의 범주 내에 있도록 의도된다.

도면

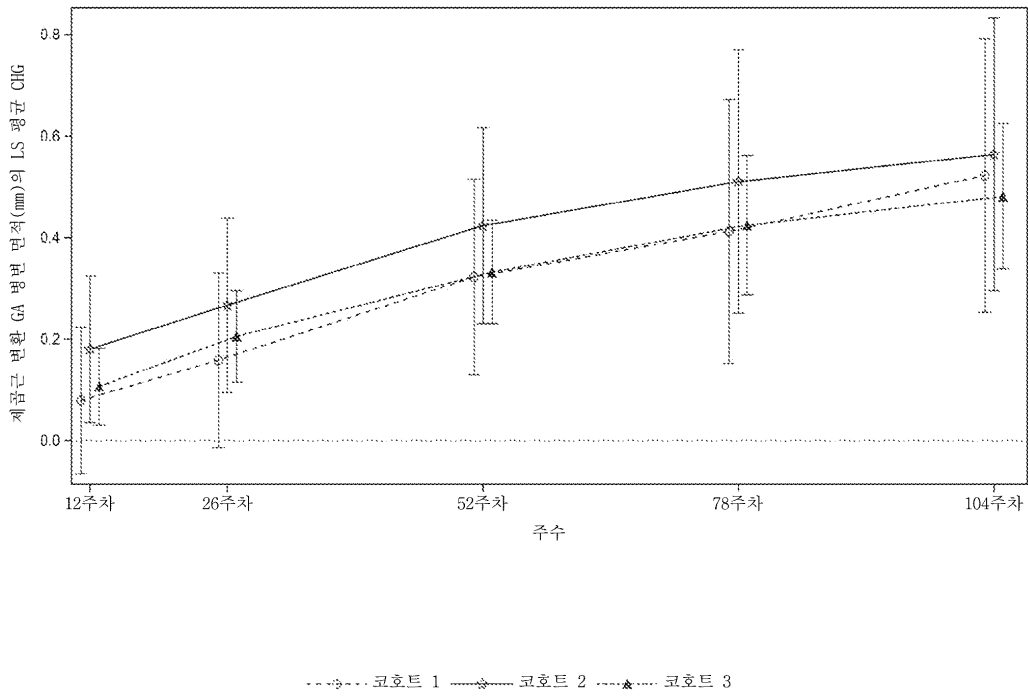
도면1



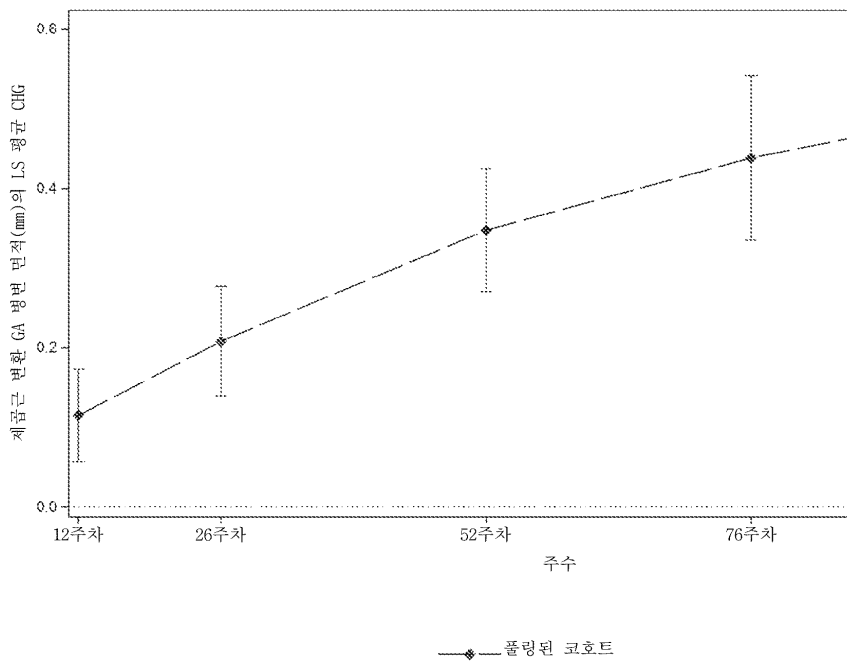
도면2



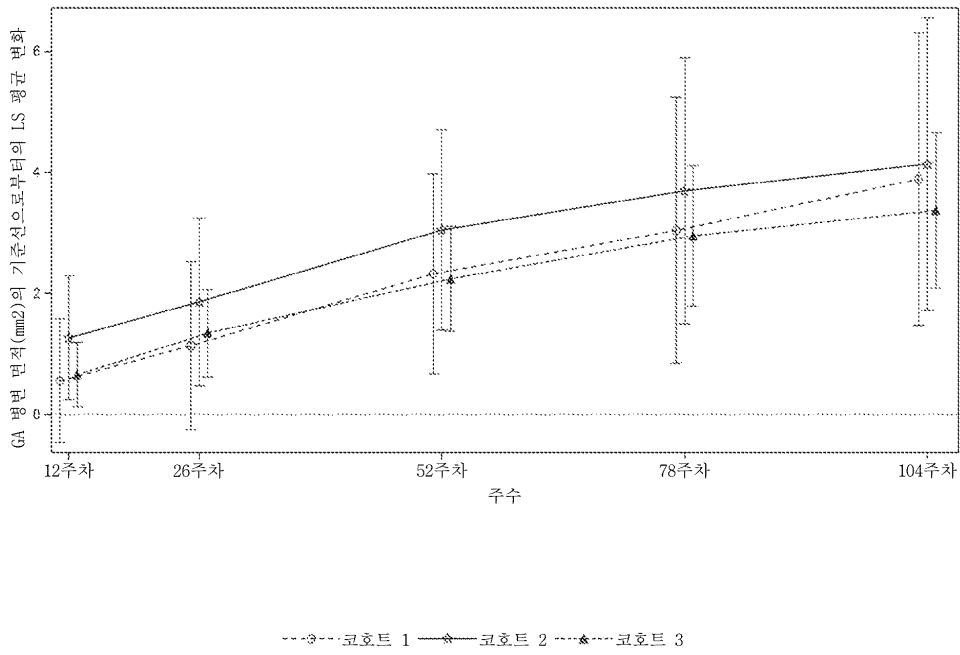
도면3



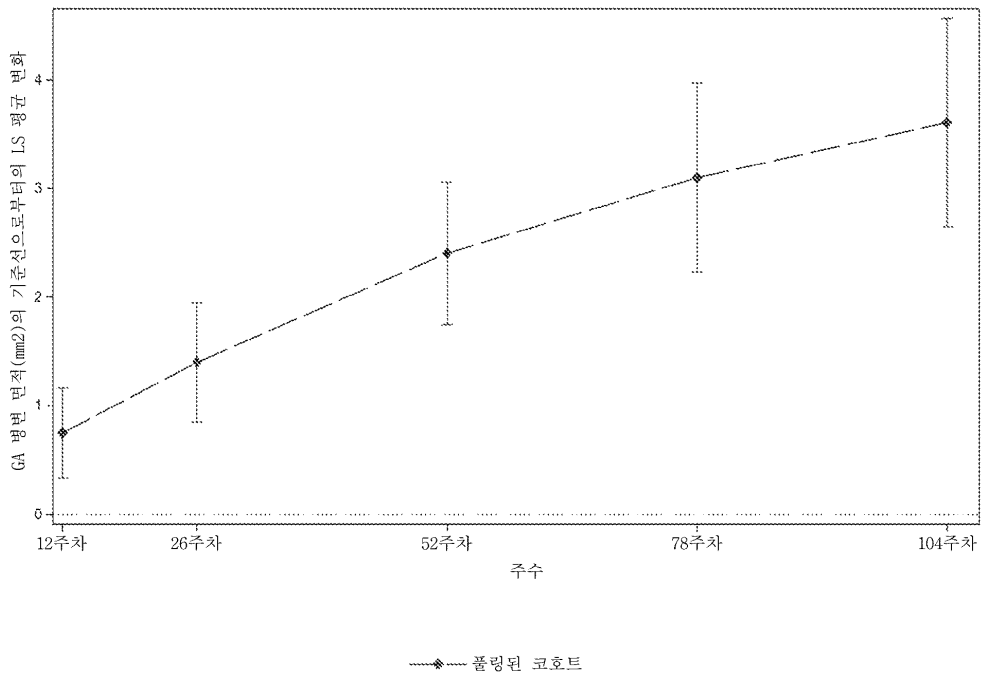
도면4



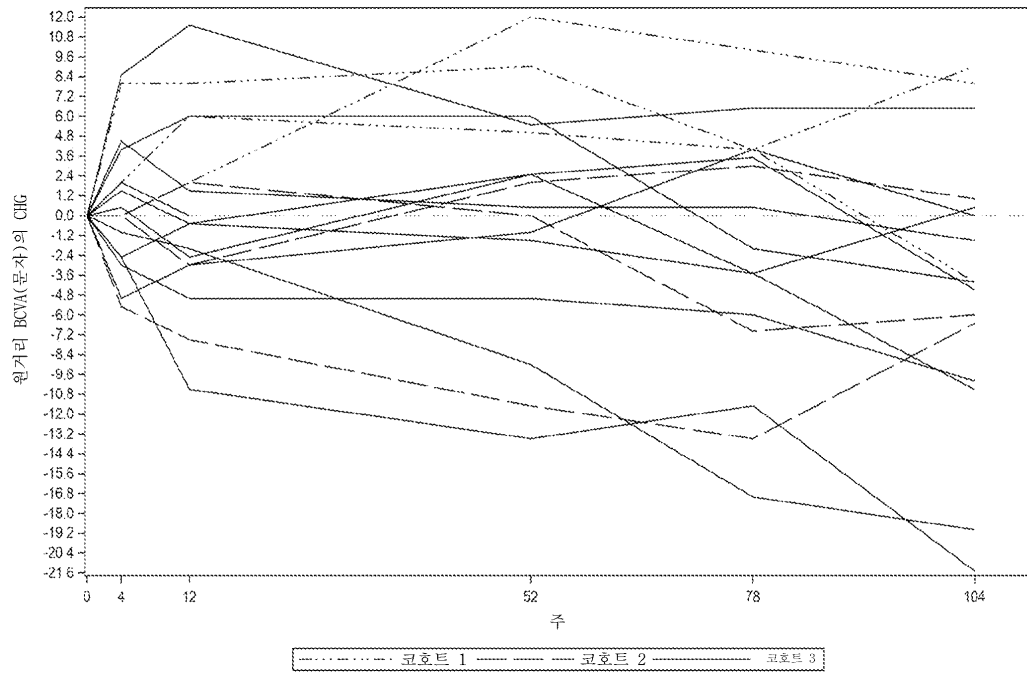
도면5



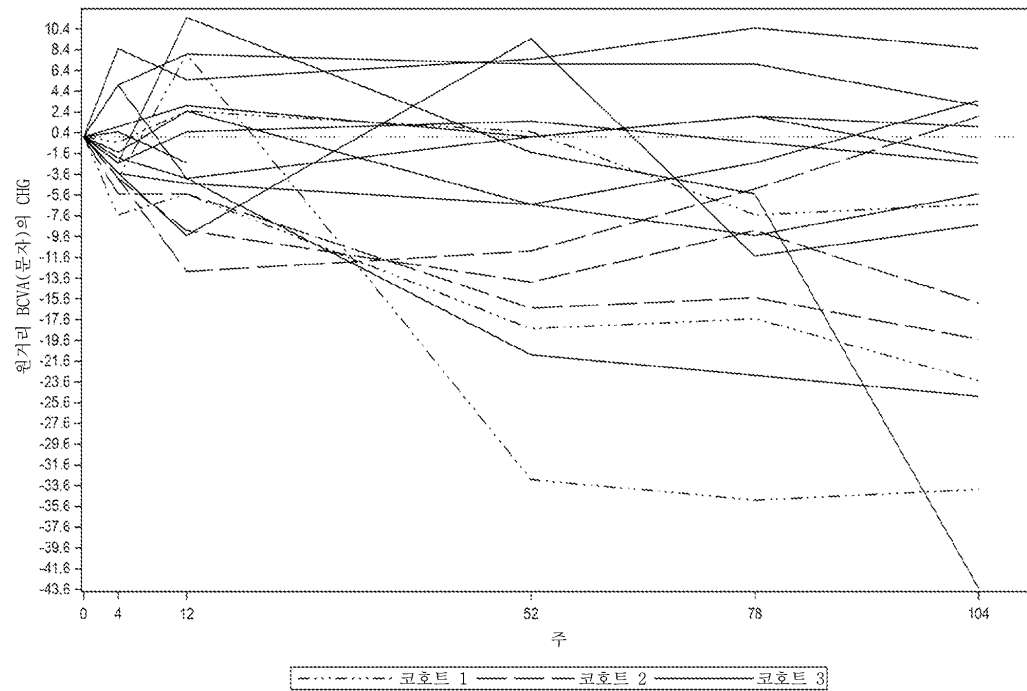
도면6



도면7



도면8



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.