



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202412841 A

(43)公開日：中華民國 113 (2024) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：112148241 (22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 01 月 31 日

(51)Int. Cl. : *A61K39/395 (2006.01)* *C07K16/18 (2006.01)*
A61P13/12 (2006.01) *A61P19/02 (2006.01)*
A61P27/02 (2006.01) *A61P29/00 (2006.01)*
A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/01/31 新加坡 10201700775Y
2017/07/20 新加坡 10201705954V

(71)申請人：日商中外製藥股份有限公司 (日本) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (JP)
日本
瑞士商 F 霍夫曼 拉羅公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士

(72)發明人：四宮賢治 SHINOMIYA, KENJI (JP)；米山洸一郎 YONEYAMA, KOICHIRO (JP)；
柴原憲仁 SHIBAHARA, NORIHITO (JP)；坪井良徳 TSUBOI, YOSHINORI (JP)；
福澤拓 FUKUZAWA, TAKU (JP)；原谷健太 HARAYA, KENTA (JP)；三瓶全次郎 SAMPEI, ZENJIRO (JP)；
博格曼 卡特琳 BOGMAN, KATRIJN (BE)；查羅因 吉恩艾瑞克 CHAROIN, JEAN ERIC (FR)

(74)代理人：洪澄文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：10 共 102 頁

(54)名稱

抗 C5 抗體在製造用於治療或預防 C5 相關疾病的醫藥組合物之用途

(57)摘要

[欲解決的問題] 本發明的目的係提供用於治療或預防 C5 相關疾病的醫藥組合物及其有效給藥方案，以及使用所述醫藥組合物及給藥方案以治療或預防 C5 相關疾病的方法。

[解決問題的手段] 本發明係關於用於治療或預防 C5 相關疾病的醫藥組合物，以及用於治療或預防 C5 相關疾病的方法。本發明進一步係關於抗 C5 抗體或包含抗 C5 抗體的醫藥組合物的劑量及施用。

[Problems to be Solved] An objective of the present invention is to provide pharmaceutical compositions and effective dosing regimens thereof for use in the treatment or prevention of a C5-related disease and methods for treating or preventing a C5-related disease making use of the pharmaceutical compositions and dosing regimens.

[Means for Solving the Problems] The present invention relates to pharmaceutical compositions for use in the treatment or prevention of a C5-related disease and methods for treating or preventing a C5-related disease. The present invention further relates to dosages and administrations of anti-C5 antibody or pharmaceutical compositions containing the anti-C5 antibody.

【發明摘要】

【中文發明名稱】 抗C5抗體在製造用於治療或預防C5相關疾病的醫藥組合物之用途

【英文發明名稱】 USE OF ANTI-C5 ANTIBODY IN MANUFACTURE OF A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT OR PREVENTION OF A C5-RELATED DISEASE

【中文】

[欲解決的問題] 本發明的目的係提供用於治療或預防C5相關疾病的醫藥組合物及其有效給藥方案，以及使用所述醫藥組合物及給藥方案以治療或預防C5相關疾病的方法。

[解決問題的手段] 本發明係關於用於治療或預防C5相關疾病的醫藥組合物，以及用於治療或預防C5相關疾病的方法。本發明進一步係關於抗C5抗體或包含抗C5抗體的醫藥組合物的劑量及施用。

【英文】

[Problems to be Solved] An objective of the present invention is to provide pharmaceutical compositions and effective dosing regimens thereof for use in the treatment or prevention of a C5-related disease and methods for treating or preventing a C5-related disease making use of the pharmaceutical compositions and dosing regimens.

[Means for Solving the Problems] The present invention relates to pharmaceutical compositions for use in the treatment or prevention of a C5-related disease and methods for treating or preventing a C5-related disease. The present invention further

relates to dosages and administrations of anti-C5 antibody or pharmaceutical compositions containing the anti-C5 antibody.

【指定代表圖】 無。

【代表圖之符號簡單說明】 無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 抗C5抗體在製造用於治療或預防C5相關疾病的醫藥組合物之用途

【英文發明名稱】 USE OF ANTI-C5 ANTIBODY IN MANUFACTURE OF A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT OR PREVENTION OF A C5-RELATED DISEASE

【技術領域】

【0001】 本發明係關於抗 C5 抗體的劑量及施用。

【先前技術】

【0002】 補體系統在免疫複合物之清除中及在對於傳染媒介、外來抗原、病毒感染細胞及腫瘤細胞的免疫反應中扮演重要角色。大約有25至30種補體蛋白，其被發現為血漿蛋白及膜輔因子之複雜集合。補體成分藉由與一系列交錯複雜的酶切割及膜結合反應達成它們的免疫防禦功能，造成之補體級聯(complement cascade)導致具有調理素(opsonic)、免疫調節及細胞溶解功能之產物的產生。

【0003】 目前，普遍接受補體系統可藉由三種不同的途徑被活化:經典途徑、凝集素(lectin)途徑和替代途徑。這些途徑共享許多補體，雖然它們在起始步驟不同，但它們會合及共享負責目標細胞的活化及破壞之相同的末端補體成分(C5至C9)。

【0004】 經典途徑通常藉由抗原-抗體複合物的形成被活化。獨立地，活化凝集素途徑的第一個步驟為特定凝集素的結合，例如甘露醣結合凝集素(mannan-binding lectin, MBL)、H-纖維膠凝蛋白(H-ficolin)、M-纖維膠凝蛋白、

L-纖維膠凝蛋白以及C型凝集素CL-11。相反地，替代途徑自發地經歷低水平的轉換活化(turnover activation)，其可容易地在外來或其它異常的表面(細菌、酵母菌、經病毒感染的細胞或受損組織)上擴張。這些途徑會合在補體成分C3被活性蛋白分解酶切割而產生C3a及C3b的位置。

【0005】 C3a為一種過敏毒素(anaphylatoxin)，C3b結合至細菌及其它細胞，也結合至特定的病毒及免疫複合物，且標記它們以從循環中移除之(已知為調理素(opsonin)的作用)。C3b亦與其它成分形成複合物以形成C5轉化酶，其切割C5成C5a及C5b。

【0006】 C5是在正常血清中發現之190 kDa的蛋白，其濃度約為80μg/ml(0.4μM)。C5係經醣基化，其約1.5至3%的質量屬於醣。成熟的C5為115 kDa的α鏈以雙硫鍵連接至75 kDa的β鏈之異二聚體(heterodimer)。C5被合成作為1676個胺基酸的單鏈前驅物蛋白(pro-C5前驅物)(請參照，例如專利文獻1及專利文獻2)。pro-C5前驅物被切割以產生作為胺基末端片段的β鏈以及作為羧基末端片段的α鏈。α鏈及β鏈多肽片段係藉由雙硫鍵彼此連接並構成成熟的C5蛋白。

【0007】 當補體途徑活化時，成熟的C5被切割成C5a及C5b片段。C5a被C5轉化酶自C5的α鏈切割作為胺基末端片段，包括α鏈的前74個胺基酸。成熟的C5的剩餘部分為片段C5b，其包含剩下的α鏈以雙硫鍵鍵結至β鏈。C5a的11 kDa的質量之大約20%屬於醣。

【0008】 C5a為另一種過敏毒素，C5b與C6、C7、C8及C9結合以形成膜攻擊複合物(membrane attack complex, MAC，C5b-9，末端補體複合物(membrane attack complex, TCC))於目標細胞的表面。當數量充足的MAC插入至目標細胞膜中，MAC孔洞被形成以調節目標細胞快速的滲透性細胞溶解。

【0009】 承前述，C3a及C5a為過敏毒素，它們可觸發肥大細胞去顆粒作用(degranulation)，其釋放組織胺及其它發炎反應的媒介，造成平滑肌收縮、血

管滲透性上升、白血球活化及其它發炎反應現象，包括細胞增生導致的細胞過多(hypercellularity)。C5a亦可當作趨向性(chemotactic)肽，其用於吸引顆粒細胞，例如：嗜中性球、嗜酸性球、嗜鹼性球及單核球至補體活化的位置。

【0010】 C5a的活性係藉由血漿酶羧肽酶N(carboxypeptidase N)調節，其從C5a移除羧基末端的精胺酸形成C5a-des-精胺酸(C5a-des-Arg)衍生物，C5a-des-精胺酸僅顯示1%的過敏毒素活性及未經修飾之C5a的多形核(polymorphonuclear)趨向活性。

【0011】 雖然適當發揮功能的補體系統提供針對感染性微生物的穩固防禦，但補體的不當調控或活化已牽連到多種疾病之致病性，包含，例如：類風濕性關節炎(rheumatoid arthritis, RA)；狼瘡腎炎(lupus nephritis)；局部缺血-再灌注損傷(ischemia-reperfusion injury)；陣發性夜間血紅素尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)；非典型性溶血性尿毒症候群(atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS)；緻密沉積物疾病(dense deposit disease, DDD)；黃斑部病變(例如：老年性黃斑部病變(age-related macular degeneration, AMD))；溶血、肝酶提高及血小板低下(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets, HELLP)症候群；血栓性血小板減少性紫癜症(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)；自發性流產；Pauci免疫性血管炎(Pauci-immune vasculitis)；表皮溶解水疱症(epidermolysis bullosa)；復發性流產；多發性硬化症(multiple sclerosis, MS)；創傷性腦損傷；以及由心肌梗塞、心肺繞通(cardiopulmonary bypass)或血液透析所導致的損傷(請參照，例如，非專利文獻1)。因此，抑制補體級聯過度或不受控制的活化可提供臨床益處給患有這些疾病的患者。

【0012】 陣發性夜間血紅素尿症(PNH)是一種罕見血液疾病，其中紅血球細胞受損(compromised)，因此與正常紅血球細胞相比，其更快地被破壞。PNH起因於具有體細胞突變於PIG-A(磷脂酰肌醇多醣A型(phosphatidylinositol glycan

class A))基因之造血幹細胞的克隆增殖，PIG-A基因位於X染色體上。於PIG-A的突變造成初期阻礙於醣基磷脂醯肌醇(glycosylphosphatidylinositol, GPI)的合成，其為許多蛋白錨定至細胞表面所需之分子。因此，PNH血球細胞缺乏GPI錨定蛋白，其包含補體調節蛋白CD55及CD59。在正常情況下，這些補體調節蛋白阻礙MAC形成於細胞表面上，因而防止紅血球細胞溶解。GPI錨定蛋白的缺失導致PNH中的補體調節溶血反應。

【0013】 PNH的特徵為溶血性貧血(紅血球細胞數量減少)、血紅素尿症(血紅蛋白出現於尿中，睡眠後特別明顯)以及血紅素血症(血紅蛋白出現於血液中)。患有PNH的個體已知具有陣發，其在本文定義為黑尿的發生率。溶血性貧血歸因於補體成分對紅血球細胞的血管內破壞。其它已知的症狀包括吞咽困難、疲勞、勃起功能障礙、血栓形成及復發性腹痛。

【0014】 依庫珠單抗(Eculizumab)為針對對抗補體蛋白C5之人類單株抗體，且為第一個批准可用於陣發性夜間血紅素尿症(PNH)及非典型性溶血性尿毒症候群(aHUS)的治療之療法(請參照，例如，非專利文獻2)。Eculizumab抑制C5轉化酶將C5切割成C5a及C5b，其防止末端補體複合物C5b-9的產生。C5a及C5b-9均導致末端補體調節現象，其為PNH及aHUS的特徵(請亦參照，專利文獻3；專利文獻4；專利文獻5及專利文獻6)。

【0015】 許多報導已描述抗C5抗體，例如，專利文獻7描述抗C5抗體其結合至C5的 α 鏈但不結合至C5a，且阻止C5的活化。而專利文獻8描述一種抗C5單株抗體，其抑制C5a的形成。另一方面，專利文獻9描述一種抗C5抗體，其辨識C5轉化酶之蛋白水解位置於C5的 α 鏈上，且抑制C5轉化為C5a及C5b。專利文獻10描述一種抗C5抗體，其具有至少為 $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ 的親和常數。

【0016】 抗體(IgGs)結合至新生Fc受體(FcRn)，且具有長的血漿滯留時間(retention time)。IgG結合至FcRn通常是在酸性環境(例如，pH 6.0)下觀測，且很

少在中性環境(例如，pH 7.4)下觀測。一般而言，IgG非特定地藉由胞吞作用(endocytosis)併入細胞中，且藉由在胞內體的酸性環境下結合至胞內的(endosomal)FcRn返回細胞表面。接著，IgG在血漿的中性環境下自FcRn解離。未結合至FcRn的IgG在溶酶體中被分解。當IgG在酸性環境下的FcRn結合能力藉由導入突變於其Fc區中而消除時，IgG將不會自胞內體再循環至血漿中，導致IgG的血漿滯留顯著受損。為了改善IgG的血漿滯留，一種增加其在酸性環境下與FcRn的結合之方法已被報導，當IgG在酸性環境下的FcRn結合能力藉由導入一胺基酸取代至其Fc區中而提升時，IgG較有效率地自胞內體再循環至血漿，因而顯示改善的血漿滯留。其間，亦有報導指出在中性環境下具有提升之FcRn結合的IgG，在中性環境血漿中不會自FcRn解離，甚至當它藉由在酸性環境下結合至FcRn而返回細胞表面時，因此它的血漿滯留維持不變，或應該說是較差(請參照，例如，非專利文獻3；非專利文獻4；及非專利文獻5)。

【0017】 近來，以pH依賴性方式結合至抗原的抗體已被報導(請參照，例如，專利文獻11及專利文獻12)。這些抗體在血漿中性環境下強烈地結合至抗原，以及在胞內的酸性環境下自抗原解離。在自抗原解離後，當藉由FcRn再循環至血漿時，抗體變得可再次與抗原結合，因此，單一個抗體分子可重複地結合至多個抗原分子。一般而言，抗原的血漿滯留較具有上述FcRn調節的再循環機制之抗體短得多，因此，當抗原結合至抗體時，抗原通常顯示延長的血漿滯留，導致抗原的血漿濃度的增加。另一方面，已有報導顯示上述抗體，其以pH依賴性方式結合至抗原，比起典型抗體，可較快速地自血漿消除抗原，因為在FcRn調節的再循環步驟中，它們在胞內體內自抗原解離。專利文獻13亦描述電腦模擬分析顯示具有針對抗C5之pH依賴性結合的抗體可延長抗原消滅(knockdown)。

[引用列表]

【0018】 [專利文獻]

第 5 頁，共 45 頁(發明說明書)

16876AATWPF

[專利文獻1] US Patent No. 6,355,245

[專利文獻2] US Patent No. 7,432,356

[專利文獻3] WO 2005/074607

[專利文獻4] WO 2007/106585

[專利文獻5] WO 2008/069889

[專利文獻6] WO 2010/054403

[專利文獻7] WO 95/29697

[專利文獻8] WO 2002/30985

[專利文獻9] WO 2004/007553

[專利文獻10] WO 2010/015608

[專利文獻11] WO 2009/125825

[專利文獻12] WO 2011/122011

[專利文獻13] WO 2011/111007

【0019】 [非專利文獻]

[非專利文獻1] Holers等人，Immunol. Rev. 223:300-316 (2008)

[非專利文獻2] Dmytrijuk等人，The Oncologist 13(9):993-1000 (2008)

[非專利文獻3] Yeung等人，J Immunol. 182(12): 7663-7671 (2009)

[非專利文獻4] Datta-Mannan等人，J Biol. Chem. 282(3):1709-1717 (2007)

[非專利文獻5] Dall'Acqua等人，J. Immunol. 169(9):5171-5180 (2002)

【發明內容】

【0020】 本發明提供用於治療或預防C5相關疾病的醫藥組合物以及用於治療或預防C5相關疾病的方法。本發明亦提供抗C5抗體或包含抗C5抗體的醫藥組合物的劑量及施用。

【0021】 本發明的發明人研究用於治療及/或預防C5相關疾病的抗C5抗體的有效劑量及施用(administration)。據此，發明人發現，藉由靜脈內施用抗體，抗C5抗體的血漿濃度快速增加至超過治療有效水平(therapeutically efficacious level)，且在靜脈內施用後藉由皮下施用抗體，使濃度保持在水平。

【0022】 本發明人亦發現合適的給藥條件，包含抗體的劑量、靜脈內施用或皮下施用的頻率及間隔、靜脈內施用及皮下施用之間的間隔以及從其它藥物的轉換。

【0023】 具體而言，本發明係關於：

[1]一種用於治療或預防C5相關疾病的醫藥組合物，其中該組合物係配製用於皮下注射，其包括抗C5抗體且係皮下地施用，其中該組合物的初始劑量係在靜脈內施用一劑另一醫藥組合物之後進行施用，其中該另一醫藥組合物係配製用於靜脈內注射且包括抗C5抗體。

[2]一種用於治療或預防C5相關疾病的醫藥組合物，其中該組合物係配製用於靜脈內注射，其包括抗C5抗體且係靜脈內施用，其中該組合物的劑量係在皮下施用另一醫藥組合物的初始劑量之前進行施用，其中該另一醫藥組合物係配製用於皮下注射且包括抗C5抗體。

[3]如[1]或[2]項所述之醫藥組合物，其中用於皮下注射的該組合物的初始劑量係在用於靜脈內注射的該組合物的劑量的同一天或1天至28天後進行施用。

[4]如第[1]至[3]項中任一項所述之醫藥組合物，其中用於皮下注射的該組合物係每3至42天給予一次。

[5]如第[1]至[4]項中任一項所述之醫藥組合物，其中用於靜脈內注射的該組合物係施用兩次或更多次，且係每小時給予一次至每14天給予一次。

[6]如第[1]至[5]項中任一項所述之醫藥組合物，其中用於皮下注射的該組合物係以17mg至6000mg的抗體的劑量給予。

[7]如第[1]至[6]項中任一項所述之醫藥組合物，其中用於靜脈內注射的該組合物係以50mg至5000mg的抗體的劑量給予。

[8]如第[1]至[7]項中任一項所述之醫藥組合物，其中該組合物係用於治療或預防已經以至少一種用於治療或預防疾病的藥理產品治療的一受試者的C5相關疾病，其中用於靜脈內注射的該組合物的初始劑量係在該藥理產品的最終劑量之後進行施用。

[9]如第[8]項所述之醫藥組合物，其中用於靜脈內注射的該組合物的初始劑量係在該藥理產品的最終劑量後的第3天或3天後進行施用。

[10]如第[8]或[9]項所述之醫藥組合物，其中該藥理產品包括一標靶C5 mRNA的siRNA，或與該組合物中包含的抗C5抗體不同的一抗C5抗體。

[11]如第[8]至[10]項中任一項所述之醫藥組合物，其中該藥理產品包括eculizumab或其衍生物。

[12]一種用於治療或預防C5相關疾病的醫藥組合物，其中該組合物係配製用於皮下注射，其包括抗C5抗體，且係以17mg至6000mg的抗體的劑量進行皮下施用。

[13]一種用於治療或預防C5相關疾病的醫藥組合物，其中該組合物係配製用於靜脈內注射，其包括抗C5抗體，且係以50mg至5000mg的抗體的劑量進行靜脈內施用。

[14]如第[1]至[13]項中任一項所述之醫藥組合物，其中該C5相關疾病係擇自由下列所組成之群組的任一者：類風濕性關節炎(RA)；狼瘡腎炎；局部缺血-再灌注損傷；陣發性夜間血紅素尿症(PNH)；非典型性溶血性尿毒症候群(aHUS)；緻密沉積物疾病(DDD)；黃斑部病變；溶血、肝酶提高及血小板低下(HELLP)症候群；血栓性血小板減少性紫癰症(TTP)；自發性流產；寡免疫性血管炎(Pauci-immune vasculitis)；表皮溶解水疱症；復發性流產；多發性硬化症(MS)；創傷性腦損傷；以及由心肌梗塞、心肺繞通或血液透析所導致的損傷。

[15]一種用於治療或預防C5相關疾病的方法，其中該方法包括對一受試者靜脈內施用一第一醫藥組合物，其係配製用於靜脈內注射且包括抗C5抗體，以及在該第一組合物的施用之後，對該受試者靜脈內施用一第二醫藥組合物，其係配製用於皮下注射且包括抗C5抗體。

[16]如第[15]項所述之方法，其中該第二組合物的初始劑量係在該第一組合物的最終劑量之後的同一天或1天至28天後進行施用。

[17]如第[15]或[16]項所述之方法，其中該第二組合物係每3至42天給予一次。

[18]如第[15]至[17]項任一項所述之方法，其中該第一組合物係施用兩次或更多次，且係每小時給予一次至每14天給予一次。

[19]如第[15]至[18]項任一項所述之方法，其中該第二組合物係以17mg至6000mg的抗體的劑量給予。

[20]如第[15]至[19]項任一項所述之方法，其中該第一組合物係以50mg至5000mg的抗體的劑量給予。

[21]如第[15]至[20]項任一項所述之方法，其中該方法係用於治療或預防已經以至少一種用於治療或預防疾病的藥理產品治療的一受試者的C5相關疾病，其中該第一組合物的初始劑量係在該藥理產品的最終劑量之後進行施用。

[22]如第[21]項所述之方法，其中該第一組合物的初始劑量係在該藥理產品的最終劑量後的第3天或3天後進行施用。

[23]如第[21]或[22]項所述之方法，其中該藥理產品包括一標靶C5 mRNA的siRNA，或與該第一組合物中包含的抗C5抗體不同的一抗C5抗體。

[24]如第[21]至[23]項中任一項所述之方法，其中該藥理產品包括eculizumab或其衍生物。

[25]一種用於治療或預防C5相關疾病的方法，其中該方法包括對一受試者施用包括抗C5抗體的一醫藥組合物，其係以17mg至6000mg的抗體的劑量進行皮下施用。

[26]一種用於治療或預防C5相關疾病的方法，其中該方法包括對一受試者施用包括抗C5抗體的一醫藥組合物，其係以50mg至5000mg的抗體的劑量進行靜脈內施用。

[27]如第[15]或[26]項任一項所述之方法，其中該C5相關疾病係擇自由下列所組成之群組的任一者：類風濕性關節炎(RA)；狼瘡腎炎；局部缺血-再灌注損傷；陣發性夜間血紅素尿症(PNH)；非典型性溶血性尿毒症候群(aHUS)；緻密沉積物疾病(DDD)；黃斑部病變；溶血、肝酶提高及血小板低下(HELLP)症候群；血栓性血小板減少性紫癰症(TTP)；自發性流產；Pauci免疫性血管炎(Pauci-immune vasculitis)；表皮溶解水疱症；復發性流產；多發性硬化症(MS)；創傷性腦損傷；以及由心肌梗塞、心肺繞通或血液透析所導致的損傷。

[28]一種抗C5抗體於製造用以治療或預防C5相關疾病的醫藥組合物之用途，其中該組合物係配製用於皮下注射，其包括抗C5抗體且係將皮下地施用，其中該組合物的初始劑量將在靜脈內地施用一劑另一醫藥組合物之後進行施用，且其中該另一醫藥組合物係配製用於靜脈內注射且包括抗C5抗體。

[29]一種抗C5抗體於製造用以治療或預防C5相關疾病的醫藥組合物之用途，其中該組合物係配製用於靜脈內注射，其包括抗C5抗體且係將靜脈內地施用，其中該組合物的劑量係在皮下地施用另一醫藥組合物的初始劑量之前進行施用，其中該另一醫藥組合物係配製用於皮下注射且包括抗C5抗體。

[30]如第[28]或[29]項所述之用途，其中用於皮下注射的該組合物的初始劑量將在用於靜脈內注射的該組合物的劑量的同一天或1天至28天後進行施用。

[31]如第[28]至[30]項中任一項所述之用途，其中用於皮下注射的該組合物將每3至42天給予一次。

[32]如第[28]至[31]項中任一項所述之用途，其中用於靜脈內注射的該組合物將被施用兩次或更多次，且將每小時給予一次至每14天給予一次。

[33]如第[28]至[32]項中任一項所述之用途，其中用於皮下注射的該組合物將以17mg至6000mg的抗體的劑量給予。

[34]如第[28]至[33]項中任一項所述之用途，其中用於靜脈內注射的該組合物將以50mg至5000mg的抗體的劑量給予。

[35]如第[28]至[34]項中任一項所述之用途，其中用於靜脈內注射的該組合物及用於皮下注射的該組合物係用於治療或預防已經以至少一種用於治療或預防疾病的藥理產品治療的一受試者的C5相關疾病，其中用於靜脈內注射的該組合物的初始劑量將在該藥理產品的最終劑量之後進行施用。

[36]如第[35]項所述之用途，其中用於靜脈內注射的該組合物的初始劑量將在該藥理產品的最終劑量後的第3天或3天後進行施用。

[37]如第[35]或[36]項所述之用途，其中該藥理產品包括一標靶C5 mRNA的siRNA，或與該組合物中包含的抗C5抗體不同的一抗C5抗體。

[38]如第[35]至[37]項中任一項所述之用途，其中該藥理產品包括eculizumab或其衍生物。

[39]一種抗C5抗體於製造用以治療或預防C5相關疾病的第一及第二醫藥組合物之用途，其中該第一醫藥組合物係配製用於靜脈內注射，其包括抗C5抗體且將靜脈內地施用，其中該第二醫藥組合物係配製用於皮下注射，其包括抗C5抗體且將皮下地施用，以及其中該第一及第二醫藥組合物將以該第一醫藥組合物的一或多個靜脈內劑量以及該第二醫藥組合物的一或多個皮下劑量的順序進行施用。

[40]一種抗C5抗體於製造用以治療或預防C5相關疾病之用途，其中該組合物係配製用於皮下注射，其包括抗C5抗體，且將以17mg至6000mg的抗體的劑量進行皮下施用。

[41]一種抗C5抗體於製造用以治療或預防C5相關疾病之用途，其中該組合物係配製用於靜脈內注射，其包括抗C5抗體，且將以50mg至5000mg的抗體的劑

量進行靜脈內施用。

[42]如第[28]至[41]項中任一項所述之用用途，其中該C5相關疾病係擇自由下列所組成之群組的任一者：類風濕性關節炎(RA)；狼瘡腎炎；局部缺血-再灌注損傷；陣發性夜間血紅素尿症(PNH)；非典型性溶血性尿毒症候群(aHUS)；緻密沉積物疾病(DDD)；黃斑部病變；溶血、肝酶提高及血小板低下(HELLP)症候群；血栓性血小板減少性紫癰症(TTP)；自發性流產；Pauci免疫性血管炎(Pauci-immune vasculitis)；表皮溶解水疱症；復發性流產；多發性硬化症(MS)；創傷性腦損傷；以及由心肌梗塞、心肺繞通或血液透析所導致的損傷。

[43]一種用於治療或預防C5相關疾病的產品，包括(i)一容器；(ii)於該容器中的一醫藥組合物，其中該醫藥組合物係配製用於皮下注射，其包括抗C5抗體且將皮下地施用；以及(iii)指示該醫藥組合物將在靜脈內施用一劑另一醫藥組合物之後進行施用的一文件，其中該另一醫藥組合物係配製用於靜脈內注射且包括抗C5抗體。

[44]一種用於治療或預防C5相關疾病的產品，包括(i)一容器；(ii)於該容器中的一醫藥組合物，其中該醫藥組合物係配製用於靜脈內注射，其包括抗C5抗體且將靜脈內地被施用；以及(iii)指示該醫藥組合物將在皮下地施用另一醫藥組合物的初始劑量之前進行施用的一文件，其中該另一醫藥組合物係配製用於皮下注射且包括抗C5抗體。

[45]一種用於治療或預防C5相關疾病的產品，包括(i)一第一容器；(ii)於該第一容器中的一第一醫藥組合物，其中該第一醫藥組合物係配製用於靜脈內注射，其包括抗C5抗體且將靜脈內地被施用；以及(iii)一第二容器；(iv)於該第二容器中的一第二醫藥組合物，其中該第二醫藥組合物係配製用於皮下注射，其包括抗C5抗體且將皮下地被施用；以及(v)一文件，其指示該第一醫藥組合物及該第二醫藥組合物將以用於靜脈內注射的該第一醫藥組合物的一或多個靜脈內劑量及用於

皮下注射的該第二醫藥組合物的一或多個皮下劑量的順序進行施用。

[46]如第[43]至[45]項任一項所述之產品，其中該產品係用於治療或預防已經以至少一種用於治療或預防疾病的藥理產品治療的一受試者的C5相關疾病，其中該文件更指示任一醫藥組合物的初始劑量係在該藥理產品的最終劑量之後進行施用。

[47]一種用於治療或預防C5相關疾病的產品，包括(i)一容器；(ii)於該容器中的一醫藥組合物，其中該醫藥組合物係配製用於皮下注射且包括抗C5抗體；以及(iii)指示該醫藥組合物將以17mg至6000mg的抗體的劑量皮下地被施用的一文件。

[48]一種用於治療或預防C5相關疾病的產品，包括(i)一容器；(ii)於該容器中的一醫藥組合物，其中該醫藥組合物係配製用於靜脈內注射且包括抗C5抗體；以及(iii)指示該醫藥組合物將以50mg至5000mg的抗體的劑量靜脈內地被施用的一文件。

[49]如第43至48項中任一項所述之產品，其中該C5相關疾病係擇自由下列所組成之群組的任一者：類風濕性關節炎(RA)；狼瘡腎炎；局部缺血-再灌注損傷；陣發性夜間血紅素尿症(PNH)；非典型性溶血性尿毒症候群(aHUS)；緻密沉積物疾病(DDD)；黃斑部病變；溶血、肝酶提高及血小板低下(HELLP)症候群；血栓性血小板減少性紫癰症(TTP)；自發性流產；Pauci免疫性血管炎(Pauci-immune vasculitis)；表皮溶解水疱症；復發性流產；多發性硬化症(MS)；創傷性腦損傷；以及由心肌梗塞、心肺繞通或血液透析所導致的損傷。

【圖式簡單說明】

【0024】

[第1圖]第1圖顯示藉由皮下注射(a)或靜脈內注射(b)抗體305LO15於石蟹獼猴(cynomolgus monkey)中血漿305LO15濃度隨時間的變化。血漿305LO15濃度是藉

第 13 頁，共 45 頁(發明說明書)

16876AATWPF

由ELISA進行測量。於(a)中每個點顯示來自三位男性或三位女性的平均值，以及於(b)中每個點顯示來自六位男性或六位女性的平均值。

[第2圖]第2圖顯示石蟹獼猴中血漿305LO15濃度隨時間的變化，其中石蟹獼猴經抗體305LO15的初始靜脈內注射以及隨後的皮下注射的施用。血漿305LO15濃度是藉由ELISA進行測量。每個點顯示來自五位男性或五位女性的平均值。

[第3a圖]第3a圖為各個指定劑量及途徑之游離的C5(free C5)的血漿濃度對抗體各個血漿濃度作圖之座標圖。IV，靜脈內注射；SC，皮下注射。

[第3b圖]第3b圖為各個指定劑量及途徑之測量的補體活性對抗體各個血漿濃度作圖之座標圖。IV，靜脈內注射；SC，皮下注射。

[第4a圖]第4a圖顯示為第1部分的臨床研究所設計的給藥方案(dosing regimen)中，血漿305LO15濃度的模擬時間進程。IV，靜脈內注射；SC，皮下注射。

[第4b圖]第4b圖顯示為第2部分的臨床研究所設計的給藥方案中，血漿305LO15濃度的模擬時間進程。SC，皮下注射；QW，每週一次的施用。

[第4c圖]第4c圖顯示為第3部分的臨床研究所設計的給藥方案中，血漿305LO15濃度的模擬時間進程。SC，皮下注射；QW，每週一次的施用；Q2W，每兩週一次的施用；Q4W，每四周一次的施用。

[第5圖]第5圖顯示在pH7.4(上)及pH6.0(下)藉由試管內(*in vitro*)尺寸排阻層析法，分析eculizumab(ECZ)、人類C5(hC5)及/或305LO15所形成的免疫複合物之曲線圖(profile)。

[第6圖]第6圖顯示接受75 mg IV輸注(infusion)(超過60分鐘)的健康受試者中個別觀察及模擬的血漿305LO15濃度-時間曲線圖。灰色陰影區域為模擬的305LO15濃度-時間曲線圖的95%預測區間。由箭頭指示的實線為模擬的中位數305LO15濃度-時間曲線圖。虛線表示40 µg/mL的PD閾值(threshold)。

[第7圖]第7圖顯示接受125 mg IV輸注(超過60分鐘)的健康受試者中個別觀察及

模擬的血漿305LO15濃度-時間曲線圖。灰色陰影區域為模擬的305LO15濃度-時間曲線圖的95%預測區間。由箭頭指示的實線為模擬的中位數305LO15濃度-時間曲線圖。虛線表示40µg/mL的PD閾值(threshold)。

[第8圖]第8圖顯示接受100 mg SC的健康受試者中個別觀察及模擬的血漿305LO15濃度-時間曲線圖。灰色陰影區域為模擬的305LO15濃度-時間曲線圖的95%預測區間。由箭頭指示的實線為模擬的中位數305LO15濃度-時間曲線圖。對於單一劑量為100 mg SC進行的模擬，預期的生物可利用率(bioavailability)為90%。虛線表示40µg/mL的PD閾值(threshold)。

[第9圖]第9圖顯示單一IV輸注或SC注射至健康受試者後，血漿305LO15濃度及溶血活性(hemolytic activity，LIA)之間的關係。離體(*ex vivo*)LIA劑量-反應曲線是藉由使用加入不同濃度的305LO15的人類血漿樣品而產生。

[第10a圖]第10a圖顯示在第2部分研究中的第1天接受IV劑量375 mg的305LO15、在第8天接受IV劑量500 mg的305LO15、在第22天接受IV劑量1000 mg的305LO15、在第36天接受SC劑量170 mg的305LO15以及在第43天接受SC劑量170 mg的305LO15之PNH患者(X患者)的血清LDH水平之時間曲線圖。

[第10b圖]第10b圖顯示在第2部分研究中的第1天接受IV劑量375 mg的305LO15、在第8天接受IV劑量500 mg的305LO15、在第22天接受IV劑量1000 mg的305LO15、在第36天接受SC劑量170 mg的305LO15以及在第43天接受SC劑量170 mg的305LO15之PNH患者(X患者)的溶血活性(LIA)之時間曲線圖。

【實施方式】

【0025】 在本文所述或引用之技術或步驟通常為所屬領域之技術人員熟知且常使用的傳統方法，例如，舉例而言，如Sambrook等人，Molecular Cloning: A Laboratory Manual 3d edition (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold

Spring Harbor, N.Y. ; Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel等人編輯(2003)) ; the series Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.): PCR 2: A Practical Approach (M.J. MacPherson, B.D. Hames 及 G.R. Taylor 編輯(1995)), Harlow 及 Lane 編輯(1988) Antibodies, A Laboratory Manual, and Animal Cell Culture (R.I. Freshney編輯(1987)) ; Oligonucleotide Synthesis (M.J. Gait編輯, 1984) ; Methods in Molecular Biology, Humana Press ; Cell Biology: A Laboratory Notebook (J.E. Cellis編輯, 1998) Academic Press ; Animal Cell Culture (R.I. Freshney)編輯, 1987) ; Introduction to Cell and Tissue Culture (J. P. Mather及P.E. Roberts, 1998) Plenum Press ; Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures (A. Doyle, J.B. Griffiths及D.G. Newell編輯, 1993-8) J. Wiley及Sons ; Handbook of Experimental Immunology (D.M. Weir 及 C.C. Blackwell編輯) ; Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J.M. Miller及M.P. Calos編輯, 1987) ; PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis 等人編輯, 1994) ; Current Protocols in Immunology (J.E. Coligan等人編輯, 1991) ; Short Protocols in Molecular Biology (Wiley及Sons, 1999) ; Immunobiology (C.A. Janeway及P. Travers, 1997) ; Antibodies (P. Finch, 1997) ; Antibodies: A Practical Approach (D. Catty.編輯, IRL Press, 1988-1989) ; Monoclonal Antibodies: A Practical Approach (P. Shepherd及C. Dean編輯, Oxford University Press, 2000) ; Using Antibodies: A Laboratory Manual (E. Harlow及D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999) ; The Antibodies (M. Zanetti及J. D. Capra編輯, Harwood Academic Publishers, 1995) ; 以及Cancer: Principles and Practice of Oncology (V.T. DeVita 等人編輯, J.B. Lippincott Company, 1993)中所述被廣泛利用的方法。

【0026】 I. 定義

“施用間隔(administration interval)” (各別的施用之間的間隔)表示第n個劑

第 16 頁，共 45 頁(發明說明書)

16876AATWPF

量的施用(n 為1或更大的整數)與第($n+1$)個劑量的施用之間的間隔。

【0027】 II. 用於皮下注射的醫藥組合物

在本發明中，配製用於皮下注射的醫藥組合物是用於治療或預防C5相關疾病，包含抗C5抗體且被皮下地施用。皮下注射可利用一般裝置及方法進行，可藉由注射將醫藥組合物施用於皮下組織。亦可選擇用於皮下注射的特定裝置及方法。

【0028】 示例性抗C5抗體

抗C5抗體不受限於特定實施例，並且可適當地選自己知為抗C5抗體的抗體。術語“抗C5抗體”或“與C5結合的抗體”代表能夠以足夠的親和力結合C5的抗體，使得所述抗體可用作標靶C5的治療劑。

【0029】 在一態樣中，抗C5抗體抑制C5的活化。在一些特定實施例中，抗C5抗體防止C5裂解形成C5a及C5b，因此防止與C5a有關的過敏毒素活性(anaphylatoxic activity)之產生，亦防止與C5b有關的C5b-9膜攻擊複合物(membrane attack complex, MAC)之組合。在一些特定實施例中，抗C5抗體阻礙C5轉化酶(convertase)將C5轉化成C5a及C5b。在一些特定實施例中，抗C5抗體阻礙C5轉化酶接近C5上的裂解位置。在一些特定實施例中，抗C5抗體阻礙由C5的活化所造成之溶血活性。在又一些實施例中，抗C5抗體藉由經典途徑(classical pathway)及/或替代途徑(alternative pathway)抑制C5的活化。

【0030】 在一態樣中，至少部分地以上述抗C5抗體可抑制C5活化的活性為依據，本發明的醫藥組合物可用於治療或預防C5相關疾病。

【0031】 在一些特定實施例中，C5活性可被測量作為它在受試者的體液中的細胞溶解能力的函數。可藉由發明所屬技術領域習知的方法，例如，常規的溶血分析，像是Kabat及Mayer(編輯)，*Experimental Immunochimistry*, 2nd Edition, 135-240, Springfield, IL, CC Thomas (1961), pages 135-139所述的溶血分析、或該分析的常規變異，像是如Hillmen等人，*N. Engl. J. Med.* 350(6): 552-559

(2004)中描述的雞紅血球溶血方法，測量C5的細胞溶解能力或其下降。在一些特定實施例中，利用CH50eq分析定量C5活性或其抑制。CH50eq分析是用於測量血清中的總經典補體活性的方法。此測試為細胞溶解分析(lytic assay)，其利用抗體敏化的(antibody-sensitized)紅血球作為經典補體途徑的活化劑，並利用測試血清的多種稀釋以判斷得到50%細胞溶解(CH50)所需的量。例如，可使用分光光度計，測定溶血的百分比。CH50eq分析提供末端補體複合物(TCC)形成的間接測量，由於TCC本身直接地負責測量到的溶血。亦可使用操作實施例中所述及示例的方法偵測及/或測量C5活化的抑制。利用這些或其它類型的分析，可篩選能出夠抑制C5的活化之候選抗體。在一些特定實施例中，在相似的條件下相較於負控制組的效果，C5活化的抑制包含在分析中至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、或40%、或更多C5活性的減少。在一些實施例中，其代表至少45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、或95%、或更多的C5活化的抑制。在優選的實施例中，抗C5抗體的抗原決定基(epitope)不同於eculizumab的抗原決定基。

【0032】 在一些特定實施中，用於本發明的抗C5抗體結合至C5的β鏈內的抗原決定基。在一些特定實施中，抗C5抗體結合至C5的β鏈的MG1-MG2域內的抗原決定基。在一些特定實施中，抗C5抗體結合至由C5的β鏈的胺基酸19至180所組成的片段內的抗原決定基。在一些特定實施中，抗C5抗體結合至C5的β鏈的MG1域(序列辨識號：1的胺基酸20至124)內的抗原決定基。在一些特定實施中，抗C5抗體結合至由C5的β鏈(序列辨識號：1)的胺基酸33至124所組成的片段內的抗原決定基。

【0033】 在一些特定實施例中，用於本發明的抗C5抗體結合至C5的β鏈內的抗原決定基，其由MG1域所組成。在一些特定實施例中，抗C5抗體結合至C5的β鏈(序列辨識號：1)內的抗原決定基，其包括擇自於胺基酸47-57、70-76以及

107-110所組成之群組的至少一片段。在一些特定實施例中，抗C5抗體結合至C5的β鏈(序列辨識號:1)的片段內的抗原決定基，其包括擇自於Thr47、Glu48、Ala49、Phe50、Asp51、Ala52、Thr53、Lys57、His70、Val71、His72、Ser74、Glu76、Val107、Ser108、Lys109及His110所組成之群組的至少一胺基酸。在一些特定實施例中，抗C5抗體結合至C5的β鏈(序列辨識號:1)的片段內的抗原決定基，其包括擇自於Glu48、Asp51、His70、His72、Lys109及His110所組成之群組的至少一胺基酸。在一些特定實施例中，相較於其對野生型C5的結合，抗C5抗體對C5突變體的結合降低，其中C5突變體具有至少一胺基酸取代在擇自於Glu48、Asp51、His72及Lys109所組成之群組的位置。在另一實施例中，相較於其對野生型C5的pH依賴性結合，抗C5抗體對C5突變體的pH依賴性結合(如下所述)降低，其中C5突變體具有至少一胺基酸取代在擇自於His70、His72及His110所組成之群組的位置。在又一實施例中，在C5突變體中，在擇自於Glu48、Asp51及Lys109的位置之胺基酸經丙胺酸取代，以及在擇自於His70、His72及His110的位置之胺基酸經酪胺酸取代。

【0034】 在另一態樣中，用於本發明的抗C5抗體可具有pH依賴性結合特性。如本文中所使用，術語“pH依賴性結合”是指抗體顯示“相較於在中性pH，其在酸性pH與C5之結合降低”(就本揭露之目的，兩種表達方式可互換使用)。例如，“具有pH依賴性結合特性”的抗體包含相較於在酸性pH，在中性pH以較高親和性結合至C5的抗體。在一些特定實施例中，相較於在酸性pH，抗體在中性pH以至少2、3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、400、1000、10000或更多倍之親和性結合至C5。在一些實施例中，相較於在pH5.8，抗體在pH7.4以較高親和性結合至C5。在又一些實施例中，相較於在pH5.8，抗體在pH7.4以至少2、3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、

200、400、1000、10000或更多倍之親和性結合至C5。

【0035】 抗體對C5的“親和性”，就本揭露之目的而言，是以抗體的KD之形式表示。抗體的KD代表抗體-抗原相互作用的平衡解離常數(equilibrium dissociation constant)。一抗體結合至其抗原的KD值越大，其對那特定抗原的結合親和性越弱。因此，如本文中所使用，“相較於酸性pH，在中性pH具有較高的親和性”(或等同於“pH依賴性結合”的表達)是指抗體在酸性pH下結合至C5的KD大於所述抗體在中性pH下結合至C5的KD。例如，在本發明的內容中，若抗體在酸性pH下結合至C5的KD比抗體在中性pH下結合至C5的KD大至少兩倍，則抗體被視為相較於酸性pH，在中性pH以較高親和性結合至C5。因此，用於本發明的抗C5抗體包含在酸性pH結合至C5的KD至少大於抗體在中性pH結合至C5的KD之2、3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、400、1000、10000或更多倍之抗體。在另一實施例中，抗體在中性pH的KD值可為 10^{-7}M 、 10^{-8}M 、 10^{-9}M 、 10^{-10}M 、 10^{-11}M 、 10^{-12}M 或更小。在另一實施例中，抗體在酸性pH的KD值可為 10^{-9}M 、 10^{-8}M 、 10^{-7}M 、 10^{-6}M 或更大。

【0036】 在又一些實施例中，若抗體在pH5.8下結合至C5的KD至少大於抗體在pH7.4下結合至C5的KD之兩倍，抗體被視為相較於酸性pH，在中性pH以較高親和性結合至C5。在一些實施例中，抗體在pH5.8結合至C5的KD至少大於抗體在pH7.4結合至C5的KD之3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、400、1000、10000或更多倍。在另一實施例中，抗體在pH7.4的KD值可為 10^{-7}M 、 10^{-8}M 、 10^{-9}M 、 10^{-10}M 、 10^{-11}M 、 10^{-12}M 或更小。在另一實施例中，抗體在pH5.8的KD值可為 10^{-9}M 、 10^{-8}M 、 10^{-7}M 、 10^{-6}M 或更大。

【0037】 抗體對於特定抗原之結合特性亦可以抗體的kd之形式表示。抗體

的kd指抗體對於特定抗原之解離速率常數(dissociation rate constant)，以秒的倒數表示(即， sec^{-1})。kd值增加表示抗體對其抗原之結合較弱。本發明因此包含，相較於中性pH，在酸性pH以較高kd值與C5結合的抗體。本發明的抗體包含在酸性pH結合至C5的kd至少大於在中性pH結合至C5的kd之2、3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、400、1000、10000或更多倍之抗體。在另一實施例中，抗體的kd值在中性pH可為 10^{-2} 1/s、 10^{-3} 1/s、 10^{-4} 1/s、 10^{-5} 1/s、 10^{-6} 1/s或更小。在另一實施例中，抗體的kd值在酸性pH可為 10^{-3} 1/s、 10^{-2} 1/s、 10^{-1} 1/s或更大。本發明的抗體亦包含相較於在pH7.4，在pH5.8以較大kd值結合至C5的抗體。本發明的抗體包含在pH5.8結合至C5的kd至少大於在pH7.4結合至C5的kd之3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、400、1000、10000或更多倍之抗體。在另一實施例中，抗體在pH7.4的kd值可為 10^{-2} 1/s、 10^{-3} 1/s、 10^{-4} 1/s、 10^{-5} 1/s、 10^{-6} 1/s或更小。在另一實施例中，抗體在pH5.8的kd值可為 10^{-3} 1/s、 10^{-2} 1/s、 10^{-1} 1/s或更大。

【0038】 在一些特定例子中，“相較於在中性pH之結合，在酸性pH與C5之結合降低”以在酸性pH抗體結合至C5之KD值比上在中性pH抗體結合至C5之KD值的比值來表示(或反之亦然)。例如，就本發明之目的而言，若抗體具有2或更大的酸性/中性KD比值，則該抗體可被視為“相較於在中性pH之結合，在酸性pH與C5之結合降低”。在一些特定示例性實施例中，抗體的pH5.8/pH7.4的KD比值可為2或更大。在一些特定示例性實施例中，抗體的酸性/中性KD比值可為2、3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、400、1000、10000或更大。在另一實施例中，抗體在中性pH的KD值可為 10^{-7} M、 10^{-8} M、 10^{-9} M、 10^{-10} M、 10^{-11} M、 10^{-12} M或更小。在另一實施例中，抗體在酸性pH的KD值可為 10^{-9} M、 10^{-8} M、 10^{-7} M、 10^{-6} M或更大。

在進一步的例子中，就本發明之目的而言，若抗體顯示pH5.8/pH7.4的KD比值為2或更大，則抗體可被視為“相較於在中性pH之結合，在酸性pH與C5之結合降低”。在一些特定示例性實施例中，抗體的pH5.8/pH7.4的KD比值可為3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、400、1000、10000或更大。在另一實施例中，抗體在pH7.4的KD值可為 10^{-7} M、 10^{-8} M、 10^{-9} M、 10^{-10} M、 10^{-11} M、 10^{-12} M或更小。在另一實施例中，抗體在pH5.8的KD值可為 10^{-9} M、 10^{-8} M、 10^{-7} M、 10^{-6} M或更大。

【0039】 在一些特定例子中，“相較於在中性pH之結合，在酸性pH與C5之結合降低”以在酸性pH抗體結合至C5之kd值比上在中性pH抗體結合至C5之kd值的比值來表示(或反之亦然)。例如，就本發明之目的而言，若抗體具有2或更大的酸性/中性kd比值，則該抗體可被視為“相較於在中性pH之結合，在酸性pH與C5之結合降低”。在一些特定示例性實施例中，抗體的pH5.8/pH7.4的kd比值可為2或更大。在一些特定示例性實施例中，抗體的酸性/中性kd比值可為2、3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、400、1000、10000或更大。在又一些實施例中，抗體的pH5.8/pH7.4的kd比值可為2、3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、400、1000、10000或更大。在另一實施例中，抗體在中性pH的kd值可為 10^{-2} 1/s、 10^{-3} 1/s、 10^{-4} 1/s、 10^{-5} 1/s、 10^{-6} 1/s或更小。在又一實施例中，抗體在pH7.4的kd值可為 10^{-2} 1/s、 10^{-3} 1/s、 10^{-4} 1/s、 10^{-5} 1/s、 10^{-6} 1/s或更小。在另一實施例中，抗體在酸性pH的kd值可為 10^{-3} 1/s、 10^{-2} 1/s、 10^{-1} 1/s或更大。在又一實施例中，抗體在pH5.8的kd值可為 10^{-3} 1/s、 10^{-2} 1/s、 10^{-1} 1/s或更大。

【0040】 如本文中所使用，術語“酸性pH”是指4.0至6.5的pH。術語“酸性pH”包含4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4以及6.5中任一之pH

值。在一些特定態樣中，“酸性pH”為5.8。

【0041】 如本文中所使用，術語“中性pH”是指6.7至約10.0的pH。術語“中性pH”包含6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9以及10.0中任一之pH值。在一些特定態樣中，“中性pH”為7.4。

【0042】 KD值及kd值，如本文中所表示，可利用以表面電漿共振為基礎(surface plasmon resonance-based)之生物感測器加以測定，以表徵抗體-抗原的相互作用。KD值及kd值可於25°C或37°C測定。

【0043】 在另一態樣中，抗C5抗體包括重鏈可變域(VH)序列，其對於序列辨識號:2之胺基酸序列，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%之序列相同性。在一些特定實施例中，VH序列為序列辨識號:2之胺基酸序列。在一些特定實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%之相同性的VH序列，相對於參考序列，包含取代(例如，保守取代)、插入或刪除，但包括那序列的抗C5抗體保有結合至C5的能力。在一些特定實施例中，在序列辨識號:2中，總計1至10個胺基酸是經取代、插入及/或刪除。在一些特定實施例中，取代、插入或刪除發生於HVR外的區域中(即，在FR中)。可選地，抗C5抗體包括序列辨識號:2中的VH序列，其包含那序列的轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH包括擇自於:(a) 包括序列辨識號:3之胺基酸序列的HVR-H1、(b) 包括序列辨識號:4之胺基酸序列的HVR-H2、及(c) 包括序列辨識號:5之胺基酸序列的HVR-H3之一個、兩個或三個HVR。

【0044】 如本文中所使用，術語“HVR”表示“高變異區(hypervariable region)”以及術語“FR”表示“框架(framework)”。

【0045】 “框架”或“FR”指高變異區(HVR)殘基以外的可變域殘基。可

第 23 頁，共 45 頁(發明說明書)

16876AATWPF

變域的FR一般由四個FR域所組成：FR1、FR2、FR3及FR4。因此，HVR及FR序列一般按以下順序出現在VH(或VL)中：FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

【0046】 本文所使用的術語“高變異區”或“HVR”指抗體可變域在序列上高變異(“互補決定區(complementarity determining region)”或“CDR”)、及/或形成結構上定義的環(“高變異環”)、及/或包含抗原接觸殘基(“抗原接觸”)的每一區域。一般而言，抗體包括六個HVR：三個在VH中(H1、H2、H3)，三個在VL中(L1、L2、L3)。本文中示例性HVR包含：(a) 出現於胺基酸殘基26-32(L1)、50-52(L2)、91-96(L3)、26-32(H1)、53-55(H2)以及96-101(H3) (Chothia, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987))的高變異環；(b) 出現於胺基酸殘基24-34(L1)、50-56(L2)、89-97(L3)、31-35b(H1)、50-65(H2)以及95-102(H3) (Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, NIH, Bethesda, MD (1991))的CDR；(c) 出現於胺基酸殘基27c-36(L1)、46-55(L2)、89-96(L3)、30-35b(H1)、47-58(H2)以及93-101(H3) (MacCallum等人, *J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996))的抗原接觸；以及(d) (a)、(b)及/或(c)之組合，包含HVR胺基酸殘基46-56(L2)、47-56(L2)、48-56(L2)、49-56(L2)、26-35(H1)、26-35b(H1)、49-65(H2)、93-102(H3)以及94-102(H3)。可變域中的HVR殘基及其它殘基(例如，FR殘基)於本文中是根據Kabat等人，*supra*進行編號。

【0047】 在另一態樣中，抗C5抗體包括輕鏈可變域(VL)，其對於序列辨識號: 6之胺基酸序列，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%之序列相同性。在一些特定實施例中，VL序列為序列辨識號: 6之胺基酸序列。在一些特定實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%之相同性的VL序列，相對於參考序列，包含取代(例如，保守取代)、插入或刪除，但包括那序列的抗C5抗體保有結合至

C5的能力。在一些特定實施例中，在序列辨識號:6中，總計1至10個胺基酸是經取代、插入及/或刪除。在一些特定實施例中，取代、插入或刪除發生於HVR外的區域(即，在FR中)。可選地，抗C5抗體包括序列辨識號: 6，其包含那序列的轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL包括擇自於:(a) 包括序列辨識號:7之胺基酸序列的HVR-L1、(b) 包括序列辨識號:8之胺基酸序列的HVR-L2、及(c) 包括序列辨識號:9之胺基酸序列的HVR-L3之一個、兩個或三個HVR。

【0048】 在另一實施例中，抗體可為全長抗體，例如，完整的IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗體，或藉由重組在IgG亞類(subclass)之間的同源區域內改造(engineered)成具有選自IgG1、IgG2、IgG3及IgG4中的兩種或更多種的IgG的區域的抗體。抗體可包括任一合適的Fc區，所述Fc區包括人類Fc區序列(例如，人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的Fc區)。

【0049】 Fc區變異體

在一些特定實施例中，用於本發明的抗C5抗體包括Fc區變異體，其中一或多個胺基酸修飾導入至抗體的天然序列Fc區中。Fc區變異體可包括人類Fc區序列(例如，人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的Fc區)，其在一或多個胺基酸位置包括胺基酸修飾(例如，取代)。

【0050】 在一些特定實施例中，本發明設想具有一些但並非全部效應物(effector)功能的抗體變異體，這使得其為應用的理想的候選者，所述應用中抗體的體內(*in vivo*)半生期是重要的，然而特定效應物功能(像是補體及ADCC)為不必要或有害的。可進行試管內及/或體內細胞毒性分析以確認CDC及/或ADCC活性的降低/耗盡。例如，可進行Fc受體(FcR)結合分析以確保抗體缺少FcγR結合(因此可能缺少ADCC活性)，但保留FcRn結合能力。調節ADCC的主要細胞，NK細胞，僅表達FcγRIII，然而單核細胞表FcγRI、FcγRII及FcγRIII。造血細胞上的FcR表達總結於Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)第464頁的表3

第 25 頁，共 45 頁(發明說明書)

16876AATWPF

中。用於評估感興趣的分子的ADCC活性的試管內(*in vitro*)分析的非限制性例子描述於美國專利號5,500,362 (請參照, 例如Hellstrom等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)) 及 Hellstrom 等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); 美國專利號5,821,337(請參照, Bruggemann等人, *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))中。或者, 可採用非放射性分析(請參照, 例如, 流式細胞術的ACTITM非放射性細胞毒性分析(Cell Technology, Inc. Mountain View, CA); 及 CytoTox 96®非放射性細胞毒性測定法(Promega, Madison, WI))。用於此類分析之有用的效應物細胞包含周邊血液單核細胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)及自然殺手(Natural Killer, NK)細胞。替代地、或額外地, 感興趣的分子的ADCC活性可在體內(*in vivo*)評估, 例如在動物模型中, 如Clynes等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)中所公開。也可進行Clq結合分析以確定抗體不能結合Clq並因此缺少CDC活性。請參照, 例如, WO 2006/029879及WO 2005/100402中的Clq及C3c結合的ELISA。為了評估補體活化, 可進行CDC分析(請參照, 例如, Gazzano-Santoro等人, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg等人, *Blood* 101:1045-1052 (2003); 及Cragg等人, *Blood* 103:2738-2743 (2004))。FcRn結合及體內清除/半生期測定也可使用發明所屬技術領域已知的方法進行(請參照, 例如, Petkova等人, *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006))。

【0051】 具有降低的效應物功能的抗體包含在Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中的一或多個具有取代的那些抗體(美國專利號6,737,056)。此類Fc突變體包含在胺基酸位置265、269、270、297及327中的兩個或更多個具有取代的Fc突變體, 包含具有殘基265及297取代為丙胺酸的所謂的“DANA”Fc突變體(美國專利號7,332,581)。

【0052】 對FcR具有改善或減弱的結合之特定抗體變異體已被描述。(請參照, 例如美國專利號6,737,056; WO 2004/056312; 及Shields等人, *J. Biol. Chem.*

9(2):6591-6604 (2001))。

【0053】 在一些特定實施例中，抗體變異體包括具有改善ADCC的一個或多個胺基酸取代的Fc區，例如，在Fc區的位置298、333及/或334(殘基的EU編號)的取代。

【0054】 在一些實施例中，在Fc區中形成改變，其導致改變的(即，改善或減弱的)Clq結合及/或補體依賴性細胞毒性(Complement Dependent Cytotoxicity, CDC)，例如，如美國專利號6,194,551、WO 1999/51642，及Idusogie等人，*J. Immunol.* 164:4178-4184 (2000)中所述。

【0055】 對新生兒Fc受體(neonatal Fc receptor, FcRn)具有增加的半生期及改善的結合之抗體描述於US2005/0014934(Hinton等人)中，所述新生兒Fc受體負責將母體IgG傳送至胎兒(Guyer等人，*J. Immunol.* 117:587 (1976)及Kim等人，*J. Immunol.* 24:249 (1994))。那些抗體包括具有一個或多個取代於其中的Fc區，其改善Fc區對FcRn的結合。此類Fc變異體包含在Fc區殘基：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434的一或多個具有取代的那些，例如，Fc區殘基434的取代(美國專利號7,371,826)。

【0056】 關於Fc區變異體的其它例子，請亦參照Duncan，*Nature* 322:738-40 (1988)；美國專利號US 5,648,260；美國專利號US 5,624,821；及WO 1994/29351。

【0057】 在一些特定實施例中，用於本發明的抗C5抗體包括如上文提供的任一實施例中的VH，以及包括序列辨識號：10、11、12、13、14及15中任一者的胺基酸序列的重鏈恆定區。在一些特定實施例中，抗C5抗體包括如上文提供的任一實施例中的VL，以及包括序列辨識號：16、17及18中任一者的胺基酸序列的輕鏈恆定區。

【0058】 在一些特定實施例中，用於本發明的抗C5抗體為

第 27 頁，共 45 頁(發明說明書)

16876AATWPF

WO2016/098356、WO2017/123636及WO2017/132259中所描述的任一抗體。

【0059】 在一些特定實施例中，在醫藥組合物藉由皮下注射重複施用於受試者的情況下，組合物為每3天至42天施用一次。根據受試者或患者的症狀，可以在合適的範圍內決定皮下注射之間適當的施用間隔。皮下注射之間的具體施用間隔為3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天、31天、32天、33天、34天、35天、36天、37天、38天、39天、40天、41天或42天。在一些優選實施例中，施用間隔為4天至35天。在一些更優選實施例中，施用間隔為5天至31天。在一些最優選實施例中，施用間隔為7、14或28天，或1個月。醫藥組合物可每週施用一次(每週的(weekly))、每兩週施用一次(每兩週的(two-weekly))或每兩週的(biweekly))或每四周施用一次(每四週的(four-weekly))或每月的(monthly))。較長的間隔可以降低患者的負擔或痛苦。

【0060】 在一些特定實施例中，醫藥組合物以17至6,000 mg的抗體的劑量被皮下施用。根據受試者或患者的症狀，可以在合適的範圍內決定適當的劑量。在醫藥組合物重複地皮下施用於受試者的情況下，劑量不須一直相同，可任意決定只要劑量在合適的範圍內即可。舉例而言，劑量可逐漸減少。在一些優選的實施例中，劑量的範圍可為25至4,000 mg的抗體。在一些更優選的實施例中，劑量的範圍可為50至2,000 mg的抗體。在一些最優選的實施例中，劑量的範圍可為75至1,000 mg的抗體。具體優選的劑量為100 mg、170 mg、340 mg、600 mg及680 mg。更優選的劑量為170 mg、340 mg、600 mg及680 mg。當醫藥組合物是每週進行施用(以約7天的間隔)時，優選的劑量為170 mg。當醫藥組合物是每兩週進行施用(以約14天的間隔)時，優選的劑量為340 mg。當醫藥組合物是每四週進行施用(以約28天的間隔)時，優選的劑量為600 mg或680 mg。每四周一次600 mg或680 mg的給藥方案將為特別優選的，由於其可降低患者的負擔或痛苦。

【0061】 在一些特定實施例中，可用於皮下注射的一般組合物的任一醫藥上可接受的載體可被包含於醫藥組合物中。用於皮下注射的載體的種類可從發明所屬技術領域習知的載體中適當地選擇。

【0062】 在一些特定實施例中，醫藥組合物的配方(formulation)可擇自由液體、半固體及固體所組成的群組中的任一者。固體組合物通常是由液體配方，藉由冷凍乾燥(lyophilization)製備。冷凍乾燥的組合物通常在皮下注射之前，才會使用水或生理食鹽水復原。

【0063】 當組合物被皮下施用時，組合物的液體配方中的抗C5抗體的濃度經測定是在發明所屬技術領域的一般範圍內。在一些特定實施例中，用於皮下注射的組合物的體積經測定是在發明所屬技術領域的一般範圍內。

【0064】 在一些特定實施例中，C5相關疾病為涉及過量或不受控制的C5活化之補體調節的疾病或症狀(condition)。在一些特定實施例中，C5相關疾病為擇自由下列所組成之群組的至少一者：類風濕性關節炎(RA)；狼瘡腎炎；局部缺血-再灌注損傷；陣發性夜間血紅素尿症(PNH)；非典型性溶血性尿毒症候群(aHUS)；緻密沉積物疾病(DDD)；黃斑部病變；溶血、肝酶提高及血小板低下(HELLP)症候群；血栓性血小板減少性紫癰症(TTP)；自發性流產；Pauci免疫性血管炎(Pauci-immune vasculitis)；表皮溶解水疱症；復發性流產；多發性硬化症(MS)；創傷性腦損傷；以及由心肌梗塞、心肺繞通或血液透析所導致的損傷；難治性全身重症肌無力(refractory generalized myasthenia gravis, gMG)；視神經脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)。在一優選的實施例中，C5相關疾病為擇自由PNH、aHUS、gMG及NMO所組成之群組的至少一者。

【0065】 在一些特定態樣中，用於皮下注射的組合物的初始劑量是在靜脈內施用另一種醫藥組合物的劑量之後進行施用。用於靜脈注射的醫藥組合物與下文中提到的相同。

【0066】 在一些特定實施例中，用於皮下注射的組合物是在靜脈內地施用用於靜脈內注射的組合物的劑量的同一天或一天或更多天之後進行皮下施用。在施用用於皮下注射的組合物的初始劑量之前，可施用用於靜脈內注射的組合物的一或多個劑量於受試者或患者。在一優選的實施例中，用於皮下注射的組合物的初始劑量是在用於靜脈內注射的組合物的最終劑量之後進行施用。

【0067】 在一些特定實施例中，用於皮下注射的組合物的初始劑量是在用於靜脈內注射的組合物的劑量的同一天或1天至28天之後進行施用。用於靜脈內注射的組合物的劑量與用於皮下注射的組合物的初始劑量之間的具體間隔為0天(即，在24小時內)、1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、或28天。在一些優選的實施例中，間隔為1天至14天。在一些更優選的實施例中，間隔為3天至10天。在一些最優選的實施例中，間隔為5天至8天。

【0068】 III. 用於靜脈內注射的醫藥組合物

本發明中被配製(formulated)用於靜脈內注射的醫藥組合物是用於治療或預防C5相關疾病，包括抗C5抗體，且是靜脈內地進行施用。靜脈內注射可使用一般裝置及方法進行，可藉由注射將醫藥組合物施用於靜脈。亦可選擇用於皮下注射的特定裝置及方法。亦可選擇用於靜脈內注射的特定裝置及方法。

【0069】 用於靜脈內注射的抗C5抗體可為如上所述用於皮下注射的醫藥組合物的任一抗體。用於靜脈內注射的醫藥組合物及用於皮下注射的醫藥組合物可包含相同的抗C5抗體或可包含不同的抗C5抗體。在一些優選的實施例中，用於靜脈內注射的抗C5抗體與前述用於皮下注射的抗體相同。

【0070】 在一些特定實施例中，醫藥組合物是以50至5,000 mg的抗體的劑量靜脈內施用。根據受試者或患者的症狀，可以在合適的範圍內決定適當的劑

量。在醫藥組合物重複地靜脈內施用於受試者或患者的情況下，劑量不須一直相同，可任意決定只要劑量在合適的範圍內即可。舉例而言，劑量可逐漸減少。在一些優選的實施例中，劑量的範圍可為55至4,000 mg的抗體。在一些更優選的實施例中，劑量的範圍可為60至2,500 mg的抗體。在一些最優選的實施例中，劑量的範圍可為70至1,500 mg的抗體。具體優選的劑量為為75 mg、125 mg、150 mg、300 mg、375 mg、500 mg及1,000 mg。更優選的劑量為170 mg、375 mg、500 mg及1,000 mg，且在這些劑量中，最優選的為1,000 mg。

【0071】 在一些特定實施例中，藉由靜脈內注射的醫藥組合物的施用次數並未特別限定，且可為一次或多次。在一些優選的實施例中，次數為一次、兩次或三次。在一些更優選的實施例中，次數為一次或兩次。在最優選的實施例中，次數為一次。較少的次數可降低患者的負擔或痛苦。

【0072】 在一些特定實施例中，在醫藥組合物重複地靜脈內施用於受試者或患者的情況下，組合物是每小時施用一次至每14天施用一次。根據受試者或患者的症狀，可在合適的範圍內決定靜脈內注射之間的適當施用間隔。靜脈內注射之間的具體施用間隔為1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時、18小時、19小時、20小時、21小時、22小時、23小時、24小時、25小時、26小時、27小時、28小時、29小時、30小時、31小時、32小時、33小時、34小時、35小時、36小時、37小時、38小時、39小時、40小時、41小時、42小時、43小時、44小時、45小時、46小時、47小時、48小時、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、或14天。在一些優選的實施例中，施用間隔為24小時至10天。在一些更優選的實施例中，施用間隔為48小時至7天。在一些最優選的實施例中，施用間隔為3至5天。

【0073】 在一些特定實施例中，可用於靜脈內注射的一般組合物的任一醫

藥上可接受的載體可被包含於醫藥組合物中。用於靜脈內注射的載體的種類可從發明所屬技術領域習知的載體中適當地選擇。

【0074】 在一些特定實施例中，醫藥組合物的配方可擇自由液體、半固體及固體所組成的群組中的任一者。固體組合物通常是由液體配方，藉由冷凍乾燥製備。冷凍乾燥的組合物通常在靜脈內注射之前，才會使用水或生理食鹽水復原。用於靜脈內注射的醫藥組合物的配方可與用於皮下注射的醫藥組合物的配方相同或不同。在一些優選的實施例中，用於靜脈內注射的醫藥組合物的配方與用於皮下注射的醫藥組合物的配方相同，以降低製造成本。

【0075】 當組合物被靜脈內施用時，組合物的液體配方中的抗C5抗體的濃度經測定是在發明所屬技術領域的一般範圍內。在一些特定實施例中，用於靜脈內注射的組合物的體積經測定是在發明所屬技術領域的一般範圍內。

【0076】 在一些特定態樣中，用於靜脈內注射的劑量是在另一醫藥組合物的初始劑量皮下地注射之前進行施用。用於皮下注射的醫藥組合物與前述的醫藥組合物相同。

【0077】 在一些特定實施例中，用於靜脈內注射的組合物是在皮下地施用用於皮下注射的組合物的初始劑量的同一天或一天或更多天之前進行靜脈內施用。在施用用於皮下注射的組合物的初始劑量之前，可施用用於靜脈內注射的組合物的一或多個劑量於受試者或患者。在一優選的實施例中，用於靜脈內注射的組合物的最終劑量是在用於皮下注射的組合物的最初劑量之前進行施用。

【0078】 在一些特定實施例中，用於靜脈內注射的組合物的劑量是在用於皮下注射的組合物的初始劑量的同一天或1天至28天之前進行施用。用於靜脈內注射的組合物的劑量與用於皮下注射的組合物的初始劑量之間的具體間隔為0天(即，在24小時內)、1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22

天、23天、24天、25天、26天、27天、或28天。在一些優選的實施例中，間隔為1天至14天。在一些更優選的實施例中，間隔為3天至10天。在一些最優選的實施例中，間隔為5天至8天。

【0079】 IV. 從其它藥理產品(pharmacological product)的轉換

在另一些態樣中，前述用於皮下或靜脈內注射的醫藥組合物對於在已經以至少一種用於治療或預防疾病的藥理產品治療一次或多次的受試者的C5相關疾病的治療或預防是有用的。舉例而言，本發明的醫藥組合物對於治療已經以至少一種用於治療或預防疾病的藥理產品的具有C5相關疾病的患者是有用的，但藉由本發明的醫藥組合物的治療預期具有更佳的反應。在這種情況下，藥物治療可從藥理產品轉換至本發明的醫藥組合物。在一些優選的實施例中，本發明中用於靜脈內注射的組合物的初始劑量是在已用於先前治療的藥理產品的最終劑量之後進行施用。

【0080】 在一些特定實施例中，藥理產品包括與前述用於皮下及靜脈內注射的組合物中的抗C5抗體不同的活性物質。在一些實施例中，藥理產品的活性物質為標靶C5 mRNA的siRNA，或與前述用於皮下及靜脈內注射的組合物中包括的抗C5抗體不同的抗C5抗體。在一些優選的實施例中，藥理產品包括與前述用於皮下及靜脈內注射的組合物中的抗體不同的抗體。在最優選的實施例中，包括於已經用於先前治療的藥理產品中的抗體為eculizumab或其衍生物。

【0081】 在一些特定實施例中，本發明中用於靜脈內注射的組合物的初始劑量是在施用藥理產品的最終劑量的同一天或1天或更多天之後進行施用。藥理產品的最終劑量與本發明之用於靜脈內注射的組合物的初始劑量之間的具體間隔為0天(代表用於靜脈內注射的組合物的初始劑量與藥理產品的最終劑量在同一天施用)、1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、或21天。在一些優

選的實施例中，本發明之用於靜脈內注射的組合物是在藥理產品的最終劑量的3天或更多天之後進行施用。在一些較優選的實施例中，本發明之用於靜脈內注射的組合物是在藥理產品的最終劑量的7天或更多天之後進行施用。在一些更優選的實施例中，本發明之用於靜脈內注射的組合物是在藥理產品的最終劑量的14天或更多天之後進行施用。在一些最優選實施例中，本發明之用於靜脈內注射的組合物是在藥理產品的最終劑量的21天或更多天之後進行施用。

【0082】 V.用於治療或預防的方法

在一些其它態樣中，本發明涵蓋用於治療或預防C5相關疾病的方法。

【0083】 在一實施例中，方法包括靜脈內施用配製用於靜脈內注射且包括抗C5抗體的第一醫藥組合物，以及在第一醫藥組合物的施用之後，皮下施用配製用於皮下注射且包括抗C5抗體的第二醫藥組合物。

【0084】 方法中使用的用於皮下或靜脈內注射的醫藥組合物的症狀及標靶疾病與前述“II. 用於皮下注射的醫藥組合物”及“III. 用於靜脈內注射的醫藥組合物”部分中提及的相同。

【0085】 VI. 接種免疫(vaccination)

傳染病(例如，腦膜炎球菌感染(meningococcal infection))可發生在經施用抗C5抗體的受試者中。為了預防這種感染性疾病，在前述用於皮下及靜脈內注射的組合物施用之前、之後或期間，可用已知用於治療或預防疾病的疫苗對受試者接種免疫。

【0086】 VII. 製品(article of manufacture)

在本發明的另一態樣中，提供包含對於前述C5相關疾病的治療或預防有用的材料的製品或產品。製品或產品包括一或多個容器，以及在容器上或與容器相關的標籤或仿單(package insert)。合適的容器包含，例如，瓶子(bottle)、小瓶(vial)、注射器、IV溶液袋、SC溶液注射器等。容器可由各種材料如玻璃或塑膠

製成。容器可由多種材料製成，例如玻璃或塑膠。容器容納一種組合物，所述組合物為其本身或與另一種有效治療或預防疾病的組合物組合，且可具有無菌入孔(access port)(例如，容器可以是靜脈內注射溶液袋或具有可被皮下注射針刺穿的塞子的小瓶)。組合物中的至少一種活性劑為前述的抗C5抗體。標籤、仿單或此類文件指示組合物用於治療選擇的症狀。

【0087】 在一些特定實施例中，包含於製品或產品的容器中的組合物是配製用於皮下注射。本發明此實施例中的製品或產品可進一步包括指示組合物將在靜脈內施用另一醫藥組合物的劑量之後進行施用的仿單。本發明此實施例中的另一醫藥組合物包括抗C5抗體且是配製用於靜脈內注射。

【0088】 在一些特定實施例中，包含於製品或產品的容器中的組合物是用於靜脈內注射。本發明此實施例中的製品或產品可進一步包括指示組合物將在皮下施用另一醫藥組合物的初始劑量之前進行施用的仿單。本發明此實施例中的另一醫藥組合物包括抗C5抗體且是配製用於皮下注射。

【0089】 然而，在一些其它特定實施例中，製品或產品可包括(a)包含第一組合物於其中的第一容器，其中組合物包括抗C5抗體且是配製用於靜脈內注射，以及(b)包含第二組合物於其中的第二容器，其中組合物包括抗C5抗體且是配製用於皮下注射。本發明此實施例中的製品可進一步包括仿單，其指示組合物可用於治療特定症狀(例如C5相關疾病)，以及進一步指示第一醫藥組合物及第二醫藥組合物的施用將按照一或多個用於靜脈內注射的第一醫藥組合物的靜脈內施用以及一或多個用於皮下注射的第二醫藥組合物的皮下施用的順序進行。

【0090】 此外，製品或產品更包括包含組合物於其中的額外的容器，其中組合物包括另外的細胞毒性或其它治療劑。本發明此實施例的製品可進一步包括指示組合物可用於治療特定症狀的仿單。可選地或額外地，製品可進一步包括另一額外的容器，其包括醫藥上可接受的緩衝劑，例如，注射用抑菌水

(bacteriostatic water for injection, BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、林格溶液(Ringer's solution)及葡萄糖溶液。製品可進一步包括從商業及使用者的觀點所需的其它材料，包含其它緩衝液、稀釋劑、過濾器、針頭及注射器。

【0091】 [實施例]

以下為本發明的方法及組合物的實施例。應理解的是，在以上提供的一般性描述之前提下，可以實行各種其它的實施例。

【0092】 實施例1

抗C5抗體的產生

藉由一般方法製備WO2016/098356中的抗C5抗體305LO15。簡言之，將編碼為305LO15的重鏈可變域(VH)的基因與編碼為經修飾的人類IgG1重鏈恆定域(CH)變異體SG115(序列辨識號：13)的基因結合。將編碼為305LO15的輕鏈可變域(VL)的基因與編碼為人類輕鏈恆定域(CL) (SK1，序列辨識號：18)的基因結合。在以重鏈及輕鏈表達載體的組合共轉染(co-transfected)的HEK293細胞中表達抗體，並藉由蛋白質A純化。

【0093】 實施例2

因為蛋白質難以濃縮，因此蛋白質藥物(例如，抗體藥物)通常靜脈內地施用。實際上，目前唯一被批准可用於治療的抗體eculizumab，便為靜脈內施用的。若皮下注射變成可用的，則自我注射為可能的，將能減輕患者的負擔，例如，移動治療及在醫院進行靜脈內注射耗費的漫長時間。

【0094】 為了試驗皮下施用抗C5抗體的可能性，選擇WO2016/098356中公開的305LO15，因為其具有高溶解度。較高的溶解度被認為可提供蛋白質藥物可以以較小體積被施用的可能性，允許皮下注射。

【0095】 為了比較305LO15在皮下注射或靜脈內注射之後的藥物動力學(pharmacokinetics)，將石蟹獼猴分成兩組，皮下注射組及靜脈內注射組。皮下施

用305LO15於第一組的動物(3隻雄性及3隻雌性)，每週一次，總共22次，每次給藥40 mg/kg的抗體。在如第1a圖所示的時間點，使用ELISA分析測量這些動物的血漿305LO15濃度。靜脈內施用305LO15於第二組的動物(6隻雄性及6隻雌性)，每週一次，總共5次，每次給藥40 mg/kg的抗體。在如第1b圖所示的時間點，使用ELISA分析測量動物的血漿305LO15濃度。

【0096】 如第1a圖所示，皮下注射增加石蟹獼猴的血漿305LO15濃度，證實可藉由皮下注射施用305LO15用於治療。在初始劑量之後，皮下施用(第1a圖)的血漿濃度初始上升的速率低於靜脈內注射的(第1b圖)。

【0097】 實施例3

接著，研究是否可以藉由靜脈內注射305LO15來補償在皮下注射的初始劑量之後血漿濃度上升相對緩慢的速率。對五隻雄性及五隻雌性的石蟹獼猴，以100 mg/kg的抗體的劑量靜脈內施用305LO15的初始劑量一次。從最初的靜脈內施用一周之後，開始305LO15的皮下注射。總共給予26次的皮下注射，以每次給藥為40 mg/kg的抗體的劑量、每週一次的進度給予。

【0098】 如第2圖所示，與不具有靜脈內注射的初始劑量的情況相比，在藉由皮下注射的維持劑量之前以靜脈內注射施用抗體的初始劑量的情況下，305LO15的血漿濃度上升的速率較快。305LO15的血漿濃度達到並維持在與第1a圖所示相當的水平。血漿305LO15濃度此種較快的上升被認為有助於藥物更快地達到治療效果。

【0099】 實施例4

為了預估305LO15的有效血漿濃度，在石蟹獼猴中測定游離抗原的血漿濃度(C5)或補體活性與抗體的血漿濃度(305LO15)之間的關係。靜脈內地(0.8 mg/kg、4 mg/kg或20 mg/kg)或皮下地(4 mg/kg)施用305LO15。藉由ELISA測量抗體及游離C5的血漿濃度。藉由RBC溶血分析測量補體活性。如第3圖所示，當305LO15

的血漿濃度維持在40 $\mu\text{g/mL}$ 以上的305LO15時，游離C5的濃度被抑制至小於亞微克/毫升(sub $\mu\text{g/mL}$)的水平(第3a圖)，且40 $\mu\text{g/mL}$ 或更高的305LO15的血漿濃度將補體活性(溶血)抑制至小於基線的20%(即，沒有抗體作用)(第3b圖)。當血漿中維持40 $\mu\text{g/mL}$ 或更高濃度的305LO15時，估計補體活性被抑制至小於基線的20%(即，未注射抗體)。

【0100】 實施例5

為了測定 305LO15 的合適劑量及施用以維持臨床試驗中有效的血漿 305LO15 濃度，藉由模擬預測人體中血漿305LO15濃度的時間進程。首先，在每次給藥以0.8、4、20 mg/kg的抗體施用抗體於石蟹獼猴之後，隨時間的過去測量血漿305LO15濃度。使用2-隔室模型(2-compartment model)分析數據以估計石蟹獼猴PK參數。使用異速生長尺度(allometric scaling)，根據石蟹獼猴PK參數估計人類PK參數。經估計的人類PK參數如表1所示(表1中的參數縮寫：BW，體重；CL，藥物的總清除率；F，生物可利用率，或成為系統可用的藥物的施用劑量的部分；Ka，吸收速率常數；mAb，單株抗體；PK，藥物動力學；Q，隔室間清除率(intercompartmental clearance)；SC，皮下的；Vc，中央隔室的分佈體積(volume of distribution for the central compartment)；Vp，周邊隔室的分佈體積(volume of distribution for the peripheral compartment)

【0101】 [表1]

參數	單位	石蟹獼猴	人類(異速生長尺度)	註解
BW	kg	3.5	70	
F	部分	0.91	0.75	未縮放；人類中單株抗體一般的高SC生物可利用率*
K _a	每小時	0.0485	0.0125	未縮放；人類單株抗體的一般值*

V _c	mL/kg	46.6	46.6	以指數1縮小體重
V _p	mL/kg	26.1	26.1	以指數1縮小體重
Cl	mL/h/kg	0.116	0.074	以指數0.85縮小體重
Q	mL/h/kg	1.16	0.741	以指數0.85縮小體重

*Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010;49:633-59

【0102】 估計每個群組 (cohort) 預期的 1/2 期研究的人類 PK 曲線圖 (profile)(第4圖)。研究的第1部分被設計用以包含3組受試者。第一組是以75毫克/個體(mg/body)的劑量靜脈內施用305LO15一次的一組受試者。第二組是以150毫克/個體的劑量靜脈內施用305LO15一次的一組受試者。第三組是以170毫克/個體的劑量皮下施用305LO15一次的一組受試者。接受上述任一種劑量的受試者的血漿305LO15濃度被預測未維持超過閾值(40 µg/mL)超過一周(第4a圖)。

【0103】 研究的第2部分被設計用以包含靜脈內施用305LO15三次的一組受試者(最初以300毫克/個體的劑量，接著在初始施用後一周以500毫克/個體的劑量，且最後在第二次施用後兩周以1000毫克/個體的劑量)，以及從最後一次靜脈內施用後兩周開始，以170毫克/個體的劑量每週一次皮下施用305LO15。藉由第2部分研究的劑量方案，305LO15濃度被預測維持高於PD閾值(40 µg/mL)(第4b圖)。

【0104】 研究的第3部分被設計用以包含三組受試者。最初以500毫克/個體的劑量靜脈內施用305LO15於所有組別的受試者一次。從初始施用後的隔天開始，以170毫克/個體的劑量每週一次皮下施用305LO15於第一組的受試者，以340毫克/個體的劑量每兩週一次皮下施用305LO15於第二組的受試者，以及以600毫克/個體的劑量每四週一次皮下施用305LO15於第三組的受試者。在第3部分研究的全部三組中，305LO15濃度被預期均維持在高於PD閾值(40 µg/mL)(第4c圖)。

【0105】 實施例6

Eculizumab已被使用於治療具有PNH或aHUS的患者。在預期305LO15比eculizumab對PNH或aHUS患者具有更理想的效果的情況下，對患者的藥物治療可從eculizumab轉換至305LO15。同時，由於305LO15的抗原決定基與eculizumab的抗原決定基不同，305LO15可能會與C5及eculizumab於體內形成免疫複合物，亦即，305LO15與C5的β鏈結合，同時eculizumab與C5的α鏈結合。此種免疫複合物的形成可能造成異常活化，因此盡可能避免為理想的。

【0106】 為了研究305LO15是否與eculizumab (ECZ，序列辨識號：19顯示的重鏈序列以及序列辨識號：20顯示的輕鏈序列)及人類C5(hC5，序列辨識號：21)形成免疫複合物，使用尺寸排阻層析法(size-exclusion chromatography，SEC)進行試管內分析。根據WO2016/098356公開的方法製備hC5。將ECZ、hC5及305LO15以DPBS pH7.4透析(dialyze)以進行緩衝液交換。接著，將ECZ及hC5混合並於37°C培養3~4小時。在培養之後，添加305LO15於包含ECZ及hC5的此混合液中。將ECZ及hC5的最終濃度調整至200 µg/mL，以及將305LO15濃度調整至0、25、125、250或1250 µg/mL。將這些混合液於37°C培養3~4小時之後，在pH7.4及pH6.0進行SEC分析。SEC的具體條件如下。

HPLC系統：Waters Alliance e2695 HPLC系統

管柱：TSKgel G4000SWXL

管柱溫度：25°C

洗提液(eluent)：50mM Na-PB/300mM NaCl，pH7.4或pH6.0

流速：0.5 mL/分鐘

偵測：220nm UV吸收

注射：10 µL

【0107】 結果，在125至1250µg/mL濃度的305LO15在pH6.0時不影響SEC曲線圖，但在pH7.4時會影響曲線圖。更具體而言，當305LO15與ECZ及hC5混合時，

除了小的複合物的波峰之外(請參照第5圖中的波峰“2Ag+Ab”及“Ag+Ab”，上圖)，在pH7.0檢測到未在pH6.0檢測到的大的ECZ/hC5/305LO15免疫複合物的波峰(請參照第5圖箭頭指示的波峰，上圖)。在pH6.0僅檢測到小的複合物的波峰(請參照第5圖下圖，對應於第5圖上圖中的“2Ag+Ab”及“Ag+Ab”)。根據305LO15的結合特性(在pH7.4與hC5結合，但在pH6.0未與hC5結合)，這代表305LO15在pH7.4與ECZ/hC5複合物結合，但在pH6.0未與ECZ/hC5複合物結合。由這些結果可知，同時施用305LO15及ECZ於受試者可導致大的免疫複合物於血漿中的形成。

【0108】 實施例7

研究BP39144，適應性(adaptive)第I/II期研究，於健康志願者及患有陣發性夜間血紅素尿症(PNH)的患者中，評估305LO15的安全性、療效、藥物動力學(PK)及藥物藥效學(pharmacodynamics，PD)。

【0109】 研究BP39144的第1部分(隨機、研究者/受試者雙盲試驗(blinded)、適應性(adaptive)、安慰劑控制(placebo-controlled)、平行組研究)評估於健康志願者中305LO15的單一劑量的安全性及耐受性。在每個劑量-水平/群組中，共有5名健康志願者隨機接受單一靜脈內(IV；群組1及2)或皮下(SC；群組3)的305LO15或安慰劑的施用。研究具有適應性設計，在開始下一次施用之前持續評估可得的安全性、耐受性、PK及PD數據。組群1、2及3的計劃劑量水平分別為75mg IV、150mg IV及170mg SC(第4a圖)。根據對群組1的PK及PD數據的初步檢視，群組2及群組3的劑量降低至125mg IV(群組2)及100mg SC(群組3)。

【0110】 對於IV輸注，在給藥前(pre-dose)、IV輸注結束時(1小時)、給藥後(post-dose)2、6、12、24、48、72、96及144小時，以及在第21、28、35、42、56、84及91天收集血液樣本。對於SC施用，在給藥後12、24、48、72、96及144小時，以及第14、21、28、35、42、56、84及91天收集血液樣本。

【0111】 研究BP39144的第1部分的初步安全性結果顯示，在評估的所有

劑量水平(75及125mg IV及100mg SC)下，305LO15的耐受性良好。可用的臨床安全性訊息未發生重大的安全性疑慮，也沒有證據顯示不良事件(adverse event)或實驗室測試異常的模式存在。於任一治療組別中，生命徵象(vital sign)或12導程心電圖(12-lead electrocardiogram)中沒有顯著的發現或趨勢。

【0112】 305LO15的血清中的初步的PK結果及模擬濃度-時間曲線圖呈現於第6圖、第7圖及第8圖中。根據這些數據，健康受試者中的305LO15 PK與以石蟹獼猴PK數據為根據的人類PK的最初預測一致(實施例5)。在IV劑量之後，暴露量似乎與75至125mg的劑量成正比。估計體重70kg的一般患者的末端半生期($t_{1/2}$)約為25天。在SC施用之後，初步的PK結果顯示305LO15的暴露在約第7天達到峰值，且生物可利用率約為90%。在吸收之後， $t_{1/2}$ 與IV輸注的 $t_{1/2}$ 相當。

【0113】 暴露-反應關係的初步評估支持最初的預測，即，每毫升(mL)的血液需要大約40 μ g的305LO15以達到完全補體抑制(第9圖)。

【0114】 實施例8

研究BP39144的第2部分(開放標記(open-label)、多劑量、全球多中心(global multicenter)、個體內劑量遞增研究)評估安全性及耐受性共5個月的持續期間，以及多劑量的305LO15對未受治療的PNH患者(treatment naïve PNH patient)的補體活性的藥物藥效學效果。在此研究中，納入(enroll)6名PNH患者。納入的患者並未接受任何補體抑制劑治療或先前曾接受治療但因為基於單一錯義(missense)C5雜合突變造成缺乏療效而停止治療，且在篩選時顯示增加的血清LDH水平(> 1.5 $\times$ ULN)(ULN：正常上限)。

【0115】 6名患者中的一名患者(患者X)為PNH患者及以補體抑制劑治療的候選人。患者X接受三次單一上升的(single-ascending)IV劑量；在第1天375mg的305LO15的單一輸注，接著在第8天500mg的305LO15的單一輸注，以及進一步在第22天1000mg的305LO15的單一輸注。第一次SC施用(170mg)在第36天開

始，接著每週地(QW)SC注射(170mg)305LO15，其將持續總共5個月的治療期間。

【0116】 來自患者X的初步藥物藥效學的結果如表2及第10圖所示。LDH水平，作為溶血的藥物藥效學的指標(marker)，在第15天下降至正常範圍限制內的水平，在第36天進一步下降，並在第43天維持在正常的(normalized)水平(表2及第10a圖)。如表2及第10b圖所示，脂質體免疫分析(liposome immunoassay，LIA)的結果顯示補體活性在研究開始日輸注結束時(第1天)被完全抑制。第1天375mg 305LO15的劑量維持完全補體抑制，直到第8天的500mg 305LO15的下一次劑量。第8天500mg 305LO15的劑量維持完全補體抑制，直到第22天的1000mg 305LO15的下一次劑量。第22天1000mg 305LO15的劑量維持完全補體抑制，直到第36天的170 mg 305LO15的下一次SC劑量。第8天的SC劑量在第43天維持完全補體抑制。

【0117】 305LO15耐受性良好，僅有與治療無關的輕微腹痛。

【0118】 [表2]

	LDH [U/mL]	LIA [U/mL]
第1天給藥前	2216	80
第1天給藥後	未收集	完全抑制
第2天	2217	完全抑制
第5天	762	完全抑制
第8天給藥前	824	完全抑制
第8天給藥後	634	完全抑制
第9天	溶血	完全抑制
第15天	474	完全抑制
第22天	455	完全抑制
第36天	414	完全抑制
第43天	461	完全抑制

【0119】 實施例9

研究BP39144的第3部分(開放標記、多劑量、全球多中心研究)評估安全性及耐受性共5個月的持續期間，以及多劑量的305LO15對目前接受eculizumab治療

的PNH患者的補體活性的藥物藥效學效果。在此研究中，納入18名PNH患者。納入的患者在納入前接受eculizumab治療至少3個月，且患者必須接受定期的eculizumab輸注。

【0120】 18名患者中的一名患者(患者Y)為經eculizumab治療的PNH患者，其中eculizumab在第一次IV輸注305LO15之前的14天進行最終施用。患者Y接受單一IV負荷劑量(loading dose)；在第1天1000mg的305LO15的單一輸注。第一次SC施用(680 mg)在第8天給予，接著每四週地(Q4W)SC注射(680 mg)305LO15，其將持續總共5個月的治療期間。

【0121】 來自患者Y的初步藥物藥效學的結果如表3所示。LDH水平，作為溶血的藥物藥效學的指標，從第一劑量至第43天維持在基線水平(表3)。如表3所示，脂質體免疫分析(LIA)的結果顯示補體活性在研究開始日輸注結束時(第1天)被完全抑制。第1天1000mg 305LO15的劑量維持完全補體抑制，直到第8天的680mg 305LO15 SC的SC劑量。第8天的SC劑量在第43天維持完全補體抑制。

【0122】 [表3]

	LDH [U/mL] (103-229)	LIA [U/mL]
第1天	328	完全抑制
第1天給藥前	315	完全抑制
第1天給藥後10~12小時	421	-
第2天	273	完全抑制
第8天給藥前	271	完全抑制
第14天	336	完全抑制
第22天	274	完全抑制
第29天	-	完全抑制
第36天	338	完全抑制
第43天	344	完全抑制

【符號說明】

無。

【 序 列 表 】

<110> 日商中外製藥股份有限公司 CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA
瑞士商 F. 霍夫曼-拉羅公司 F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

<120> 抗 C5 抗體在製造用於治療或預防 C5 相關疾病的醫藥組合物之用途

<130> C1-A1702-TWD2

<150> SG 10201700775Y
<151> 2017-01-31

<150> SG 10201705954V
<151> 2017-07-20

<160> 21

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 673
<212> PRT
<213> 人類 (Homo sapiens)

<400> 1

Met Gly Leu Leu Gly Ile Leu Cys Phe Leu Ile Phe Leu Gly Lys Thr
1 5 10 15

Trp Gly Gln Glu Gln Thr Tyr Val Ile Ser Ala Pro Lys Ile Phe Arg
20 25 30

Val Gly Ala Ser Glu Asn Ile Val Ile Gln Val Tyr Gly Tyr Thr Glu
35 40 45

Ala Phe Asp Ala Thr Ile Ser Ile Lys Ser Tyr Pro Asp Lys Lys Phe
50 55 60

Ser Tyr Ser Ser Gly His Val His Leu Ser Ser Glu Asn Lys Phe Gln

65					70					75						80
Asn	Ser	Ala	Ile	Leu	Thr	Ile	Gln	Pro	Lys	Gln	Leu	Pro	Gly	Gly	Gln	
				85					90					95		
Asn	Pro	Val	Ser	Tyr	Val	Tyr	Leu	Glu	Val	Val	Ser	Lys	His	Phe	Ser	
			100					105					110			
Lys	Ser	Lys	Arg	Met	Pro	Ile	Thr	Tyr	Asp	Asn	Gly	Phe	Leu	Phe	Ile	
		115					120					125				
His	Thr	Asp	Lys	Pro	Val	Tyr	Thr	Pro	Asp	Gln	Ser	Val	Lys	Val	Arg	
	130					135					140					
Val	Tyr	Ser	Leu	Asn	Asp	Asp	Leu	Lys	Pro	Ala	Lys	Arg	Glu	Thr	Val	
145				150						155					160	
Leu	Thr	Phe	Ile	Asp	Pro	Glu	Gly	Ser	Glu	Val	Asp	Met	Val	Glu	Glu	
			165					170						175		
Ile	Asp	His	Ile	Gly	Ile	Ile	Ser	Phe	Pro	Asp	Phe	Lys	Ile	Pro	Ser	
		180					185						190			
Asn	Pro	Arg	Tyr	Gly	Met	Trp	Thr	Ile	Lys	Ala	Lys	Tyr	Lys	Glu	Asp	
		195					200					205				
Phe	Ser	Thr	Thr	Gly	Thr	Ala	Tyr	Phe	Glu	Val	Lys	Glu	Tyr	Val	Leu	
	210					215					220					
Pro	His	Phe	Ser	Val	Ser	Ile	Glu	Pro	Glu	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gly	Tyr	
225					230					235					240	
Lys	Asn	Phe	Lys	Asn	Phe	Glu	Ile	Thr	Ile	Lys	Ala	Arg	Tyr	Phe	Tyr	

245										250										255									
Asn	Lys	Val	Val	Thr	Glu	Ala	Asp	Val	Tyr	Ile	Thr	Phe	Gly	Ile	Arg														
260										265										270									
Glu	Asp	Leu	Lys	Asp	Asp	Gln	Lys	Glu	Met	Met	Gln	Thr	Ala	Met	Gln														
275										280										285									
Asn	Thr	Met	Leu	Ile	Asn	Gly	Ile	Ala	Gln	Val	Thr	Phe	Asp	Ser	Glu														
290										295										300									
Thr	Ala	Val	Lys	Glu	Leu	Ser	Tyr	Tyr	Ser	Leu	Glu	Asp	Leu	Asn	Asn														
305										310										315									
Lys	Tyr	Leu	Tyr	Ile	Ala	Val	Thr	Val	Ile	Glu	Ser	Thr	Gly	Gly	Phe														
325										330										335									
Ser	Glu	Glu	Ala	Glu	Ile	Pro	Gly	Ile	Lys	Tyr	Val	Leu	Ser	Pro	Tyr														
340										345										350									
Lys	Leu	Asn	Leu	Val	Ala	Thr	Pro	Leu	Phe	Leu	Lys	Pro	Gly	Ile	Pro														
355										360										365									
Tyr	Pro	Ile	Lys	Val	Gln	Val	Lys	Asp	Ser	Leu	Asp	Gln	Leu	Val	Gly														
370										375										380									
Gly	Val	Pro	Val	Thr	Leu	Asn	Ala	Gln	Thr	Ile	Asp	Val	Asn	Gln	Glu														
385										390										395									
Thr	Ser	Asp	Leu	Asp	Pro	Ser	Lys	Ser	Val	Thr	Arg	Val	Asp	Asp	Gly														
405										410										415									
Val	Ala	Ser	Phe	Val	Leu	Asn	Leu	Pro	Ser	Gly	Val	Thr	Val	Leu	Glu														

420					425					430						
Phe	Asn	Val	Lys	Thr	Asp	Ala	Pro	Asp	Leu	Pro	Glu	Glu	Asn	Gln	Ala	
435					440					445						
Arg	Glu	Gly	Tyr	Arg	Ala	Ile	Ala	Tyr	Ser	Ser	Leu	Ser	Gln	Ser	Tyr	
450					455					460						
Leu	Tyr	Ile	Asp	Trp	Thr	Asp	Asn	His	Lys	Ala	Leu	Leu	Val	Gly	Glu	
465					470					475					480	
His	Leu	Asn	Ile	Ile	Val	Thr	Pro	Lys	Ser	Pro	Tyr	Ile	Asp	Lys	Ile	
485					490					495						
Thr	His	Tyr	Asn	Tyr	Leu	Ile	Leu	Ser	Lys	Gly	Lys	Ile	Ile	His	Phe	
500					505					510						
Gly	Thr	Arg	Glu	Lys	Phe	Ser	Asp	Ala	Ser	Tyr	Gln	Ser	Ile	Asn	Ile	
515					520					525						
Pro	Val	Thr	Gln	Asn	Met	Val	Pro	Ser	Ser	Arg	Leu	Leu	Val	Tyr	Tyr	
530					535					540						
Ile	Val	Thr	Gly	Glu	Gln	Thr	Ala	Glu	Leu	Val	Ser	Asp	Ser	Val	Trp	
545					550					555					560	
Leu	Asn	Ile	Glu	Glu	Lys	Cys	Gly	Asn	Gln	Leu	Gln	Val	His	Leu	Ser	
565					570					575						
Pro	Asp	Ala	Asp	Ala	Tyr	Ser	Pro	Gly	Gln	Thr	Val	Ser	Leu	Asn	Met	
580					585					590						
Ala	Thr	Gly	Met	Asp	Ser	Trp	Val	Ala	Leu	Ala	Ala	Val	Asp	Ser	Ala	

595 600 605

Val Tyr Gly Val Gln Arg Gly Ala Lys Lys Pro Leu Glu Arg Val Phe
610 615 620

Gln Phe Leu Glu Lys Ser Asp Leu Gly Cys Gly Ala Gly Gly Gly Leu
625 630 635 640

Asn Asn Ala Asn Val Phe His Leu Ala Gly Leu Thr Phe Leu Thr Asn
645 650 655

Ala Asn Ala Asp Asp Ser Gln Glu Asn Asp Glu Pro Cys Lys Glu Ile
660 665 670

Leu

<210> 2
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成的序列

<400> 2

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val His Ser Ser
20 25 30

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

Val Gly Ala Ile Phe Thr Gly Ser Gly Ala Glu Tyr Lys Ala Glu Trp
50 55 60

Ala Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ser Asp Ala Gly Tyr Asp Tyr Pro Thr His Ala Met His Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 3
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成的序列

<400> 3

Ser Ser Tyr Tyr Met Ala
1 5

<210> 4
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成的序列

<400> 4

Ala Ile Phe Thr Gly Ser Gly Ala Glu Tyr Lys Ala Glu Trp Ala Lys
1 5 10 15

Gly

<210>	5
<211>	13
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> 人工合成的序列

 $\langle 400 \rangle$ 5

Asp Ala Gly Tyr Asp Tyr Pro Thr His Ala Met His Tyr
1 5 10

<210>	6
<211>	110
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> 人工合成的序列

 $\langle 400 \rangle$ 6

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Glu Thr Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Thr Lys Val Gly Ser Ser
85 90 95

Tyr Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 7
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成的序列

<400> 7

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 8
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成的序列

<400> 8

Gly Ala Ser Glu Thr Glu Ser
1 5

<210> 9
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成的序列

<400> 9

Gln Asn Thr Lys Val Gly Ser Ser Tyr Gly Asn Thr
1 5 10

<210> 10
<211> 325
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成的序列

<400> 10

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu
325

<210> 11
<211> 325
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成的序列

<400> 11

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

225

230

235

240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245250255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260265270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275280285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290295300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Tyr His Val Thr Gln Lys Ser

305310315320

Leu Ser Leu Ser Leu

325

<210> 12

<211> 325

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成的序列

<400> 12

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

151015

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

202530

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 13
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成的序列

<400> 13

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

202412841

1					5					10					15				
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr				
			20					25					30						
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser				
			35					40					45						
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser				
			50					55					60						
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr				
65						70					75					80			
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys				
			85					90					95						
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys				
			100					105					110						
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Arg	Arg	Gly	Pro	Lys	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro				
			115					120					125						
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys				
130						135					140								
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp				
145						150					155					160			
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu				
			165					170					175						
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu				

180										185										190									
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn														
195										200										205									
Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly														
210										215										220									
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu														
225										230										235									
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr														
245										250										255									
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn														
260										265										270									
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe														
275										280										285									
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn														
290										295										300									
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu	Ala	Leu	His	Ala	His	Tyr	Thr														
305										310										315									
Arg	Lys	Glu	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro																						
325																													

<210> 14
<211> 325
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成的序列

<400> 14

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Arg Arg Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	
				165					170					175		
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	
			180					185					190			
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	
		195					200					205				
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	
	210					215				220						
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	
225					230					235					240	
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	
				245					250					255		
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	
		260						265					270			
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	
		275					280					285				
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	
	290					295					300					
Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu	Ala	Leu	His	Ala	His	Tyr	Thr	Arg	Lys	Glu	
305					310					315					320	
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro												
				325												

<210> 15
<211> 325
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成的序列

<400> 15

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Arg Arg Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu

<210> 17
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成的序列

<400> 17

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 18
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成的序列

<400> 18

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 19
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Eculizumab 重鏈

<400> 19

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1				5						10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ile	Phe	Ser	Asn	Tyr	
			20					25					30			
Trp	Ile	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	
		35					40					45				
Gly	Glu	Ile	Leu	Pro	Gly	Ser	Gly	Ser	Thr	Glu	Tyr	Thr	Glu	Asn	Phe	
	50					55					60					
Lys	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr	
65					70					75					80	
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
Ala	Arg	Tyr	Phe	Phe	Gly	Ser	Ser	Pro	Asn	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	
			100					105					110			
Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	
		115					120					125				
Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	
	130					135					140					
Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	
145					150					155					160	
Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	
			165					170					175			
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	

180 185 190

Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys
210 215 220

Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

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

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 20
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Eculizumab 輕鏈

<400> 20

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Asn Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 21
<211> 1676
<212> PRT
<213> 人類 (Homo sapiens)

<400> 21

Met Gly Leu Leu Gly Ile Leu Cys Phe Leu Ile Phe Leu Gly Lys Thr
1 5 10 15

Trp Gly Gln Glu Gln Thr Tyr Val Ile Ser Ala Pro Lys Ile Phe Arg
20 25 30

Val Gly Ala Ser Glu Asn Ile Val Ile Gln Val Tyr Gly Tyr Thr Glu
35 40 45

Ala Phe Asp Ala Thr Ile Ser Ile Lys Ser Tyr Pro Asp Lys Lys Phe
50 55 60

Ser Tyr Ser Ser Gly His Val His Leu Ser Ser Glu Asn Lys Phe Gln
65 70 75 80

Asn Ser Ala Ile Leu Thr Ile Gln Pro Lys Gln Leu Pro Gly Gly Gln
85 90 95

Asn Pro Val Ser Tyr Val Tyr Leu Glu Val Val Ser Lys His Phe Ser
100 105 110

Lys Ser Lys Arg Met Pro Ile Thr Tyr Asp Asn Gly Phe Leu Phe Ile
115 120 125

His Thr Asp Lys Pro Val Tyr Thr Pro Asp Gln Ser Val Lys Val Arg
130 135 140

Val Tyr Ser Leu Asn Asp Asp Leu Lys Pro Ala Lys Arg Glu Thr Val
145 150 155 160

Leu Thr Phe Ile Asp Pro Glu Gly Ser Glu Val Asp Met Val Glu Glu
165 170 175

Ile Asp His Ile Gly Ile Ile Ser Phe Pro Asp Phe Lys Ile Pro Ser
180 185 190

Asn Pro Arg Tyr Gly Met Trp Thr Ile Lys Ala Lys Tyr Lys Glu Asp
195 200 205

Phe Ser Thr Thr Gly Thr Ala Tyr Phe Glu Val Lys Glu Tyr Val Leu
210 215 220

Pro His Phe Ser Val Ser Ile Glu Pro Glu Tyr Asn Phe Ile Gly Tyr
225 230 235 240

Lys Asn Phe Lys Asn Phe Glu Ile Thr Ile Lys Ala Arg Tyr Phe Tyr
245 250 255

Asn Lys Val Val Thr Glu Ala Asp Val Tyr Ile Thr Phe Gly Ile Arg
260 265 270

Glu Asp Leu Lys Asp Asp Gln Lys Glu Met Met Gln Thr Ala Met Gln
275 280 285

Asn Thr Met Leu Ile Asn Gly Ile Ala Gln Val Thr Phe Asp Ser Glu
290 295 300

Thr Ala Val Lys Glu Leu Ser Tyr Tyr Ser Leu Glu Asp Leu Asn Asn
305 310 315 320

Lys Tyr Leu Tyr Ile Ala Val Thr Val Ile Glu Ser Thr Gly Gly Phe
325 330 335

Ser Glu Glu Ala Glu Ile Pro Gly Ile Lys Tyr Val Leu Ser Pro Tyr
340 345 350

Lys Leu Asn Leu Val Ala Thr Pro Leu Phe Leu Lys Pro Gly Ile Pro
355 360 365

Tyr Pro Ile Lys Val Gln Val Lys Asp Ser Leu Asp Gln Leu Val Gly
370 375 380

Gly Val Pro Val Thr Leu Asn Ala Gln Thr Ile Asp Val Asn Gln Glu
385 390 395 400

Thr Ser Asp Leu Asp Pro Ser Lys Ser Val Thr Arg Val Asp Asp Gly
405 410 415

Val Ala Ser Phe Val Leu Asn Leu Pro Ser Gly Val Thr Val Leu Glu
420 425 430

Phe Asn Val Lys Thr Asp Ala Pro Asp Leu Pro Glu Glu Asn Gln Ala
435 440 445

Arg Glu Gly Tyr Arg Ala Ile Ala Tyr Ser Ser Leu Ser Gln Ser Tyr
450 455 460

Leu Tyr Ile Asp Trp Thr Asp Asn His Lys Ala Leu Leu Val Gly Glu
465 470 475 480

His Leu Asn Ile Ile Val Thr Pro Lys Ser Pro Tyr Ile Asp Lys Ile
485 490 495

Thr His Tyr Asn Tyr Leu Ile Leu Ser Lys Gly Lys Ile Ile His Phe
500 505 510

Gly Thr Arg Glu Lys Phe Ser Asp Ala Ser Tyr Gln Ser Ile Asn Ile
515 520 525

Pro Val Thr Gln Asn Met Val Pro Ser Ser Arg Leu Leu Val Tyr Tyr
530 535 540

Ile Val Thr Gly Glu Gln Thr Ala Glu Leu Val Ser Asp Ser Val Trp
545 550 555 560

Leu Asn Ile Glu Glu Lys Cys Gly Asn Gln Leu Gln Val His Leu Ser
565 570 575

Pro Asp Ala Asp Ala Tyr Ser Pro Gly Gln Thr Val Ser Leu Asn Met
580 585 590

Ala Thr Gly Met Asp Ser Trp Val Ala Leu Ala Ala Val Asp Ser Ala
595 600 605

Val Tyr Gly Val Gln Arg Gly Ala Lys Lys Pro Leu Glu Arg Val Phe
610 615 620

Gln Phe Leu Glu Lys Ser Asp Leu Gly Cys Gly Ala Gly Gly Gly Leu
625 630 635 640

Asn Asn Ala Asn Val Phe His Leu Ala Gly Leu Thr Phe Leu Thr Asn
645 650 655

Ala Asn Ala Asp Asp Ser Gln Glu Asn Asp Glu Pro Cys Lys Glu Ile
660 665 670

Leu Arg Pro Arg Arg Thr Leu Gln Lys Lys Ile Glu Glu Ile Ala Ala
675 680 685

Lys Tyr Lys His Ser Val Val Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Cys
690 695 700

Val Asn Asn Asp Glu Thr Cys Glu Gln Arg Ala Ala Arg Ile Ser Leu
705 710 715 720

Gly Pro Arg Cys Ile Lys Ala Phe Thr Glu Cys Cys Val Val Ala Ser
725 730 735

Gln Leu Arg Ala Asn Ile Ser His Lys Asp Met Gln Leu Gly Arg Leu
740 745 750

His Met Lys Thr Leu Leu Pro Val Ser Lys Pro Glu Ile Arg Ser Tyr
755 760 765

Phe Pro Glu Ser Trp Leu Trp Glu Val His Leu Val Pro Arg Arg Lys
770 775 780

Gln Leu Gln Phe Ala Leu Pro Asp Ser Leu Thr Thr Trp Glu Ile Gln
785 790 795 800

Gly Val Gly Ile Ser Asn Thr Gly Ile Cys Val Ala Asp Thr Val Lys
805 810 815

Ala Lys Val Phe Lys Asp Val Phe Leu Glu Met Asn Ile Pro Tyr Ser
820 825 830

Val Val Arg Gly Glu Gln Ile Gln Leu Lys Gly Thr Val Tyr Asn Tyr
835 840 845

Arg Thr Ser Gly Met Gln Phe Cys Val Lys Met Ser Ala Val Glu Gly
850 855 860

Ile Cys Thr Ser Glu Ser Pro Val Ile Asp His Gln Gly Thr Lys Ser
865 870 875 880

Ser Lys Cys Val Arg Gln Lys Val Glu Gly Ser Ser Ser His Leu Val
885 890 895

Thr Phe Thr Val Leu Pro Leu Glu Ile Gly Leu His Asn Ile Asn Phe
900 905 910

Ser Leu Glu Thr Trp Phe Gly Lys Glu Ile Leu Val Lys Thr Leu Arg
915 920 925

Val Val Pro Glu Gly Val Lys Arg Glu Ser Tyr Ser Gly Val Thr Leu
930 935 940

Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Gly Thr Ile Ser Arg Arg Lys Glu Phe Pro
945 950 955 960

Tyr Arg Ile Pro Leu Asp Leu Val Pro Lys Thr Glu Ile Lys Arg Ile
965 970 975

Leu Ser Val Lys Gly Leu Leu Val Gly Glu Ile Leu Ser Ala Val Leu
980 985 990

Ser Gln Glu Gly Ile Asn Ile Leu Thr His Leu Pro Lys Gly Ser Ala
995 1000 1005

Glu Ala Glu Leu Met Ser Val Val Pro Val Phe Tyr Val Phe His
1010 1015 1020

Tyr	Leu	Glu	Thr	Gly	Asn	His	Trp	Asn	Ile	Phe	His	Ser	Asp	Pro
1025						1030					1035			
Leu	Ile	Glu	Lys	Gln	Lys	Leu	Lys	Lys	Lys	Leu	Lys	Glu	Gly	Met
1040						1045					1050			
Leu	Ser	Ile	Met	Ser	Tyr	Arg	Asn	Ala	Asp	Tyr	Ser	Tyr	Ser	Val
1055						1060					1065			
Trp	Lys	Gly	Gly	Ser	Ala	Ser	Thr	Trp	Leu	Thr	Ala	Phe	Ala	Leu
1070						1075					1080			
Arg	Val	Leu	Gly	Gln	Val	Asn	Lys	Tyr	Val	Glu	Gln	Asn	Gln	Asn
1085						1090					1095			
Ser	Ile	Cys	Asn	Ser	Leu	Leu	Trp	Leu	Val	Glu	Asn	Tyr	Gln	Leu
1100						1105					1110			
Asp	Asn	Gly	Ser	Phe	Lys	Glu	Asn	Ser	Gln	Tyr	Gln	Pro	Ile	Lys
1115						1120					1125			
Leu	Gln	Gly	Thr	Leu	Pro	Val	Glu	Ala	Arg	Glu	Asn	Ser	Leu	Tyr
1130						1135					1140			
Leu	Thr	Ala	Phe	Thr	Val	Ile	Gly	Ile	Arg	Lys	Ala	Phe	Asp	Ile
1145						1150					1155			
Cys	Pro	Leu	Val	Lys	Ile	Asp	Thr	Ala	Leu	Ile	Lys	Ala	Asp	Asn
1160						1165					1170			
Phe	Leu	Leu	Glu	Asn	Thr	Leu	Pro	Ala	Gln	Ser	Thr	Phe	Thr	Leu
1175						1180					1185			

Ala	Ile	Ser	Ala	Tyr	Ala	Leu	Ser	Leu	Gly	Asp	Lys	Thr	His	Pro
1190						1195					1200			
Gln	Phe	Arg	Ser	Ile	Val	Ser	Ala	Leu	Lys	Arg	Glu	Ala	Leu	Val
1205						1210					1215			
Lys	Gly	Asn	Pro	Pro	Ile	Tyr	Arg	Phe	Trp	Lys	Asp	Asn	Leu	Gln
1220						1225					1230			
His	Lys	Asp	Ser	Ser	Val	Pro	Asn	Thr	Gly	Thr	Ala	Arg	Met	Val
1235						1240					1245			
Glu	Thr	Thr	Ala	Tyr	Ala	Leu	Leu	Thr	Ser	Leu	Asn	Leu	Lys	Asp
1250						1255					1260			
Ile	Asn	Tyr	Val	Asn	Pro	Val	Ile	Lys	Trp	Leu	Ser	Glu	Glu	Gln
1265						1270					1275			
Arg	Tyr	Gly	Gly	Gly	Phe	Tyr	Ser	Thr	Gln	Asp	Thr	Ile	Asn	Ala
1280						1285					1290			
Ile	Glu	Gly	Leu	Thr	Glu	Tyr	Ser	Leu	Leu	Val	Lys	Gln	Leu	Arg
1295						1300					1305			
Leu	Ser	Met	Asp	Ile	Asp	Val	Ser	Tyr	Lys	His	Lys	Gly	Ala	Leu
1310						1315					1320			
His	Asn	Tyr	Lys	Met	Thr	Asp	Lys	Asn	Phe	Leu	Gly	Arg	Pro	Val
1325						1330					1335			
Glu	Val	Leu	Leu	Asn	Asp	Asp	Leu	Ile	Val	Ser	Thr	Gly	Phe	Gly
1340						1345					1350			

202412841

Ser Gly Leu Ala Thr Val His Val Thr Thr Val Val His Lys Thr
1355 1360 1365

Ser Thr Ser Glu Glu Val Cys Ser Phe Tyr Leu Lys Ile Asp Thr
1370 1375 1380

Gln Asp Ile Glu Ala Ser His Tyr Arg Gly Tyr Gly Asn Ser Asp
1385 1390 1395

Tyr Lys Arg Ile Val Ala Cys Ala Ser Tyr Lys Pro Ser Arg Glu
1400 1405 1410

Glu Ser Ser Ser Gly Ser Ser His Ala Val Met Asp Ile Ser Leu
1415 1420 1425

Pro Thr Gly Ile Ser Ala Asn Glu Glu Asp Leu Lys Ala Leu Val
1430 1435 1440

Glu Gly Val Asp Gln Leu Phe Thr Asp Tyr Gln Ile Lys Asp Gly
1445 1450 1455

His Val Ile Leu Gln Leu Asn Ser Ile Pro Ser Ser Asp Phe Leu
1460 1465 1470

Cys Val Arg Phe Arg Ile Phe Glu Leu Phe Glu Val Gly Phe Leu
1475 1480 1485

Ser Pro Ala Thr Phe Thr Val Tyr Glu Tyr His Arg Pro Asp Lys
1490 1495 1500

Gln Cys Thr Met Phe Tyr Ser Thr Ser Asn Ile Lys Ile Gln Lys
1505 1510 1515

Val	Cys	Glu	Gly	Ala	Ala	Cys	Lys	Cys	Val	Glu	Ala	Asp	Cys	Gly
1520						1525					1530			
Gln	Met	Gln	Glu	Glu	Leu	Asp	Leu	Thr	Ile	Ser	Ala	Glu	Thr	Arg
1535						1540					1545			
Lys	Gln	Thr	Ala	Cys	Lys	Pro	Glu	Ile	Ala	Tyr	Ala	Tyr	Lys	Val
1550						1555					1560			
Ser	Ile	Thr	Ser	Ile	Thr	Val	Glu	Asn	Val	Phe	Val	Lys	Tyr	Lys
1565						1570					1575			
Ala	Thr	Leu	Leu	Asp	Ile	Tyr	Lys	Thr	Gly	Glu	Ala	Val	Ala	Glu
1580						1585					1590			
Lys	Asp	Ser	Glu	Ile	Thr	Phe	Ile	Lys	Lys	Val	Thr	Cys	Thr	Asn
1595						1600					1605			
Ala	Glu	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Gln	Tyr	Leu	Ile	Met	Gly	Lys	Glu
1610						1615					1620			
Ala	Leu	Gln	Ile	Lys	Tyr	Asn	Phe	Ser	Phe	Arg	Tyr	Ile	Tyr	Pro
1625						1630					1635			
Leu	Asp	Ser	Leu	Thr	Trp	Ile	Glu	Tyr	Trp	Pro	Arg	Asp	Thr	Thr
1640						1645					1650			
Cys	Ser	Ser	Cys	Gln	Ala	Phe	Leu	Ala	Asn	Leu	Asp	Glu	Phe	Ala
1655						1660					1665			
Glu	Asp	Ile	Phe	Leu	Asn	Gly	Cys							
1670						1675								

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種抗C5抗體在製造用於治療或預防C5相關疾病的醫藥組合物之用途，其中該組合物係配製用於皮下注射，其包括抗C5抗體且將皮下地施用，其中該組合物的初始劑量將在靜脈內施用一劑另一醫藥組合物之後進行施用，其中該另一醫藥組合物係配製用於靜脈內注射且包括抗C5抗體。

【請求項2】 一種抗C5抗體在製造用於治療或預防C5相關疾病的醫藥組合物之用途，其中該組合物係配製用於靜脈內注射，其包括抗C5抗體且將靜脈內地施用，其中該組合物的劑量將在皮下地施用另一醫藥組合物的初始劑量之前進行施用，其中該另一醫藥組合物係配製用於皮下注射且包括抗C5抗體。

【請求項3】 如請求項1或2所述之用途，其中用於皮下注射的該組成物的初始劑量將在用於靜脈內注射的該組合物的劑量的同一天或1天至28天後進行施用。

【請求項4】 如請求項1或2所述之用途，其中用於皮下注射的該組合物將每3至42天給予一次。

【請求項5】 如請求項1或2所述之用途，其中用於靜脈內注射的該組合物將被施用一次或兩次或更多次，且當用於靜脈注射的該組合物將被施用兩次或更多次時，該組合物將被每小時至每14天給予一次。

【請求項6】 如請求項1或2所述之用途，其中用於皮下注射的該組合物將以17mg至6000mg的抗體的劑量給予。

【請求項7】 如請求項1或2所述之之用途，其中用於靜脈內注射的該組合物將以50mg至5000mg的抗體的劑量給予。

【請求項8】 如請求項1所述之用途，其中用於皮下注射的該組合物的該初始劑量將在用於靜脈內注射的該組合物的該劑量的同一天或1天至28天後進行施用，其中用於皮下注射的該組合物將3至42天給予一次，其中用於皮下注射

的該組合物將以17至6000mg的抗體的一劑量給予，且其中用於靜脈內注射的該組合物將以50至5000mg的抗體的一劑量給予。

【請求項9】 如請求項2所述之用途，其中用於皮下注射的該組合物的該初始劑量將在用於靜脈內注射的該組合物的該劑量的同一天或1天至28天後進行施用，其中用於皮下注射的該組合物將3至42天給予一次，其中用於皮下注射的該組合物將以17至6000mg的抗體的一劑量給予，且其中用於靜脈內注射的該組合物將以50至5000mg的抗體的一劑量給予。

【請求項10】 如請求項1、2、8或9所述之用途，其中該組合物係用於治療或預防已經以至少一種用於治療或預防疾病的藥理產品治療的一受試者的C5相關疾病，其中用於靜脈內注射的該組合物的初始劑量將在該藥理產品的最終劑量之後進行施用。

【請求項11】 如請求項10所述之用途，其中用於靜脈內注射的該組合物的初始劑量將在該藥理產品的最終劑量後的第3天或3天後進行施用。

【請求項12】 如請求項10或11所述之用途，其中該藥理產品包括標靶C5 mRNA的一siRNA，或與該組合物中包括的抗C5抗體不同的一抗C5抗體。

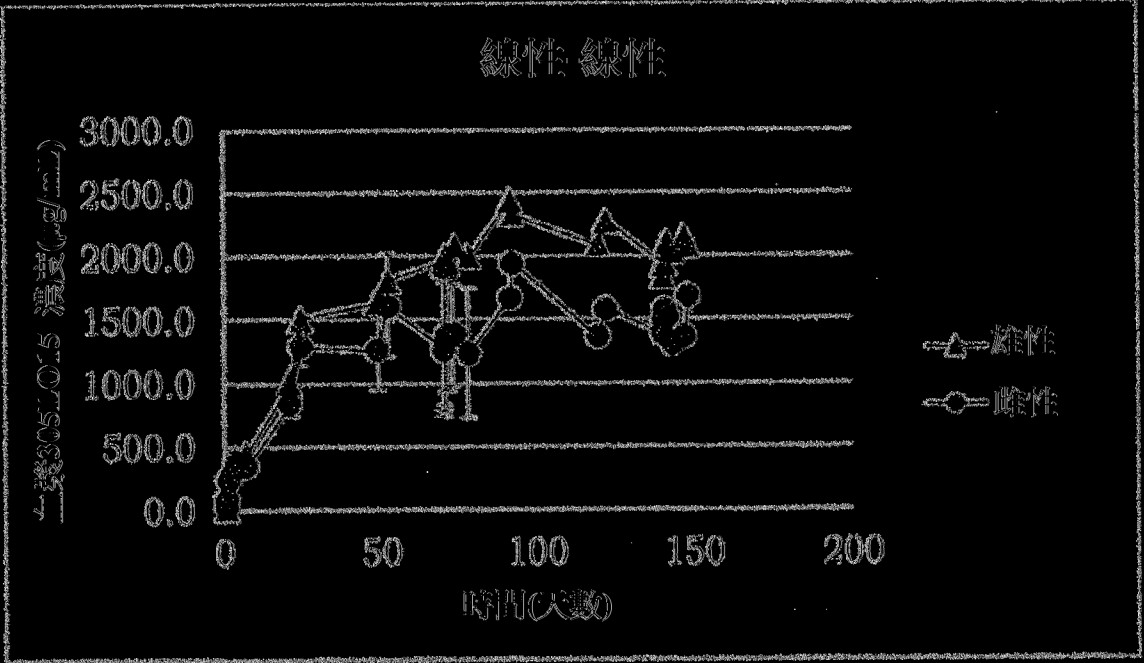
【請求項13】 如請求項10所述之用途，其中該藥理產品包括eculizumab或其衍生物。

【請求項14】 一種抗C5抗體在製造用於治療或預防C5相關疾病的醫藥組合物之用途，其中該組合物係配製用於皮下注射，其包括抗C5抗體，且將以17mg至6000mg的抗體的劑量進行皮下施用。

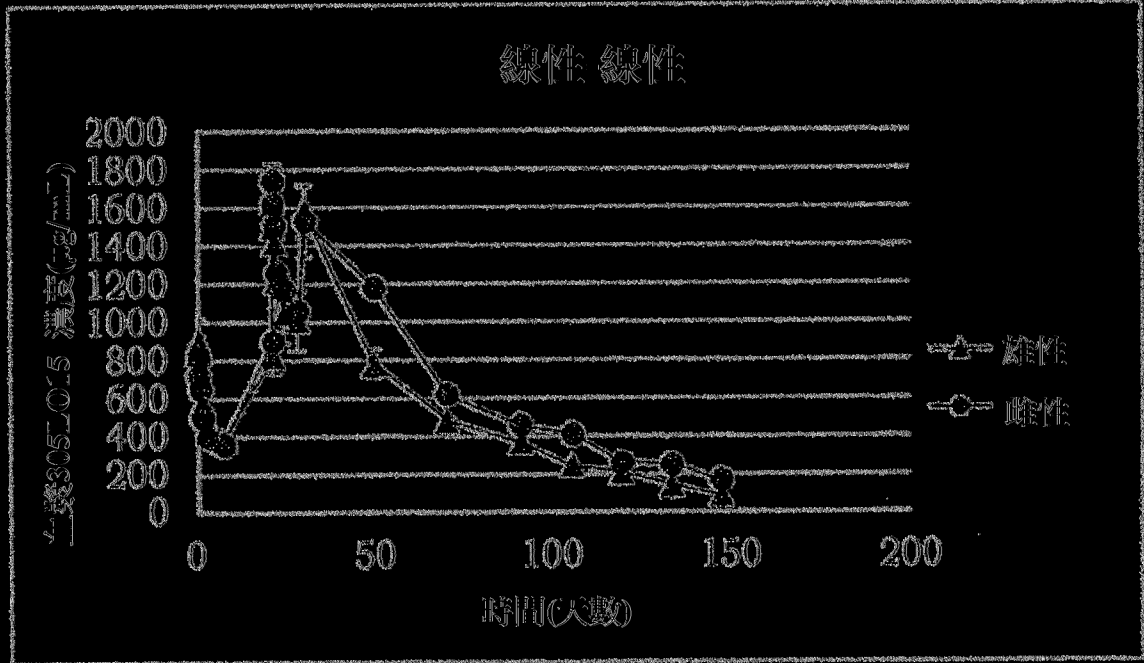
【請求項15】 一種抗C5抗體在製造用於治療或預防C5相關疾病的醫藥組合物之用途，其中該組合物係配製用於靜脈內注射，其包括抗C5抗體，且將以50mg至5000mg的抗體的劑量進行靜脈內施用。

【請求項16】 如請求項1、2、8、9、14或15所述之用途，其中該C5相關疾

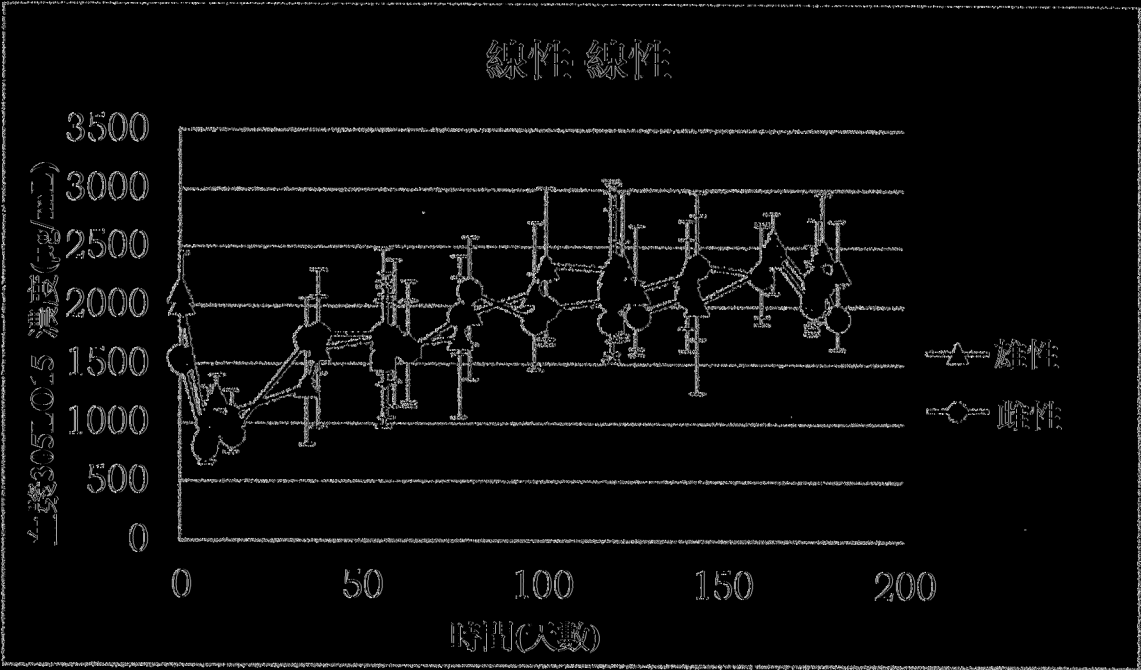
病係擇自由下列所組成之群組的任一者：類風濕性關節炎(RA)；狼瘡腎炎；局部缺血-再灌注損傷；陣發性夜間血紅素尿症(PNH)；非典型性溶血性尿毒症候群(aHUS)；緻密沉積物疾病(DDD)；黃斑部病變；溶血、肝酶提高及血小板低下(HELLP)症候群；血栓性血小板減少性紫癜症(TTP)；自發性流產；Pauci免疫性血管炎(Pauci-immune vasculitis)；表皮溶解水疱症；復發性流產；多發性硬化症(MS)；創傷性腦損傷；難治性全身重症肌無力(gMG)；視神經脊髓炎(NMO)；以及由心肌梗塞、心肺繞通及血液透析所導致的損傷。



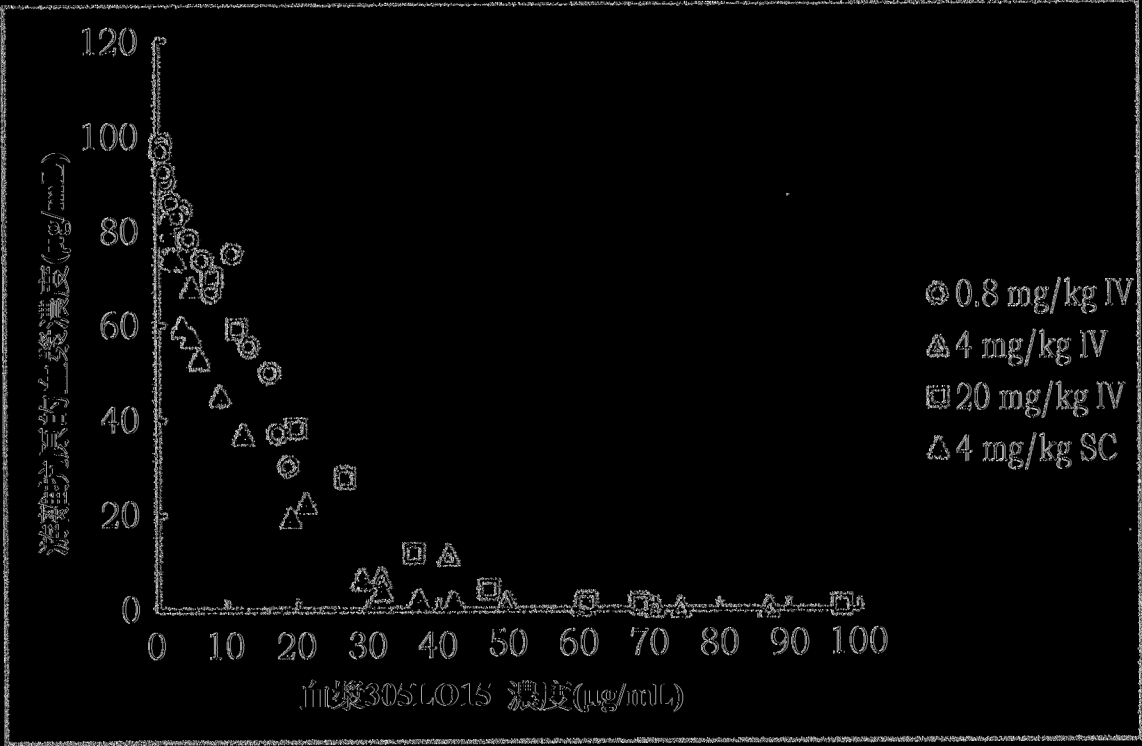
1a



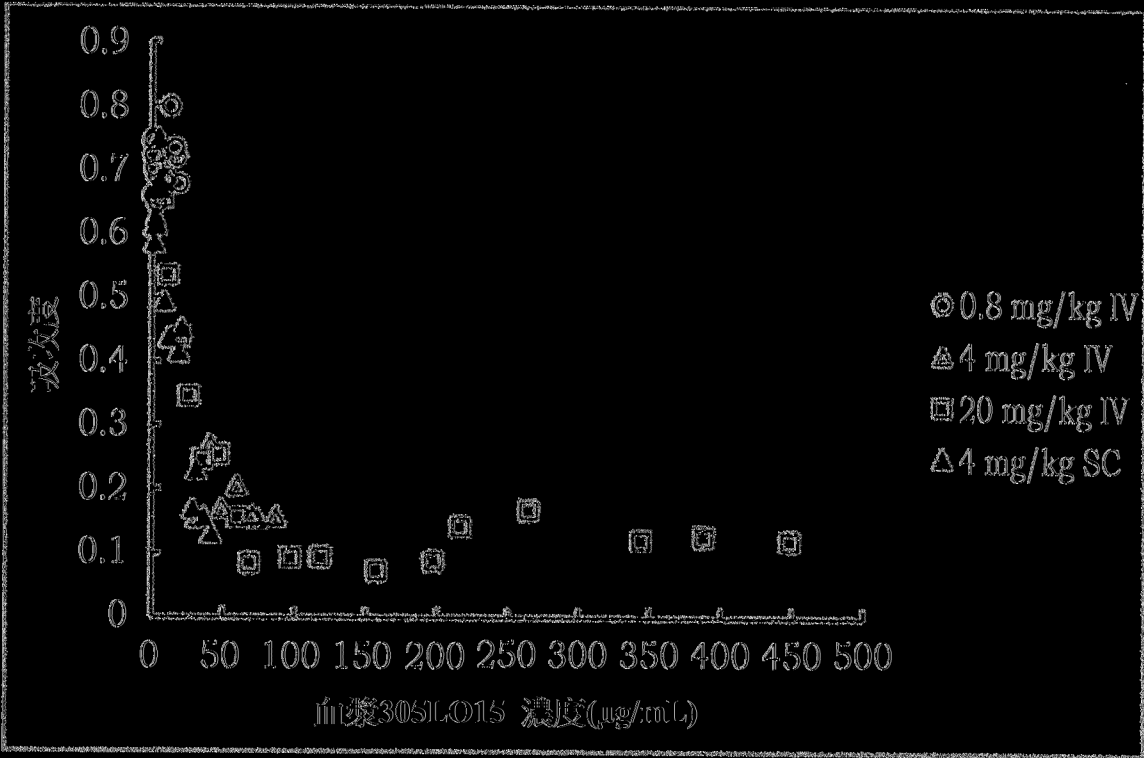
1b



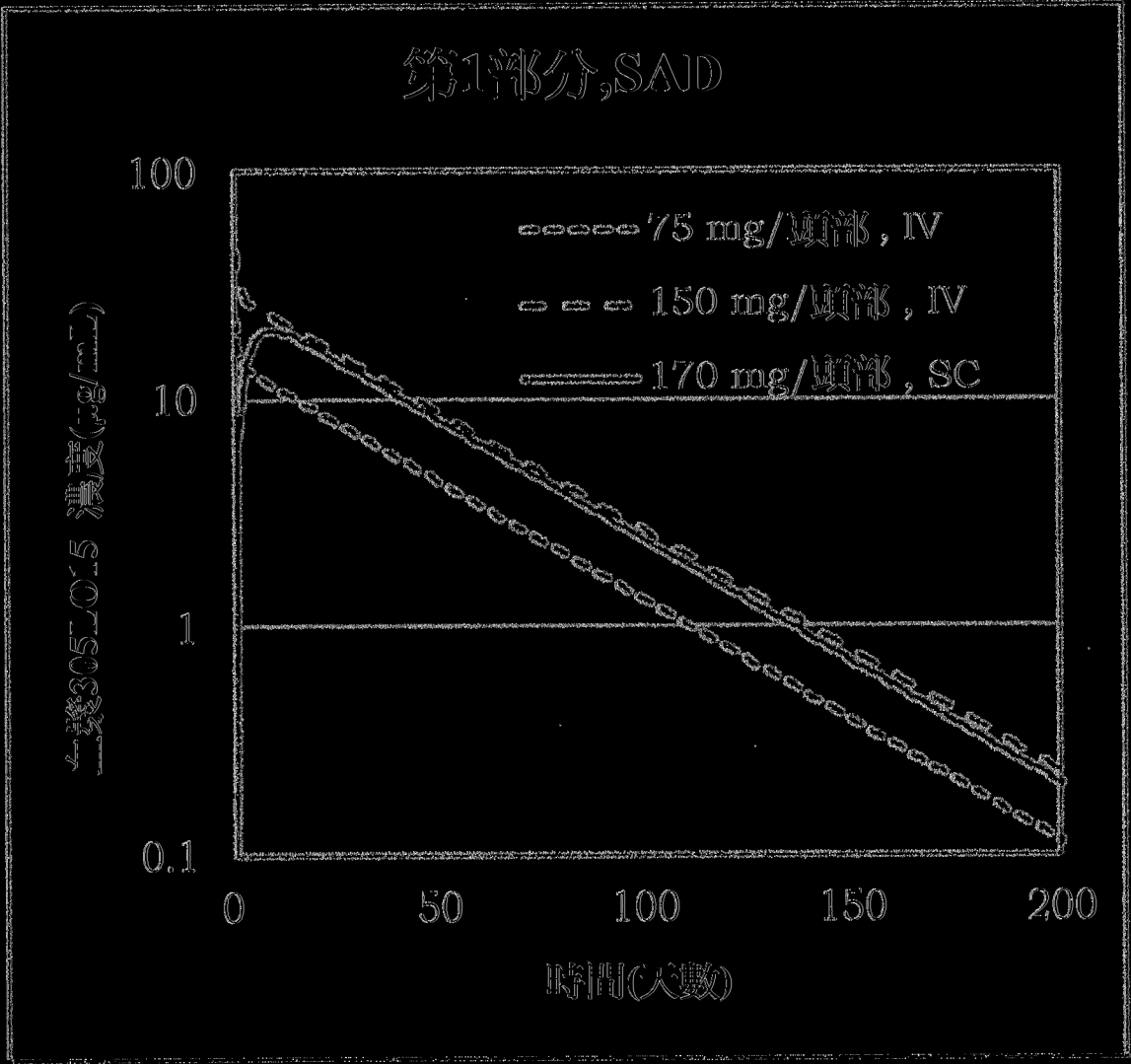
[(第2圖)]



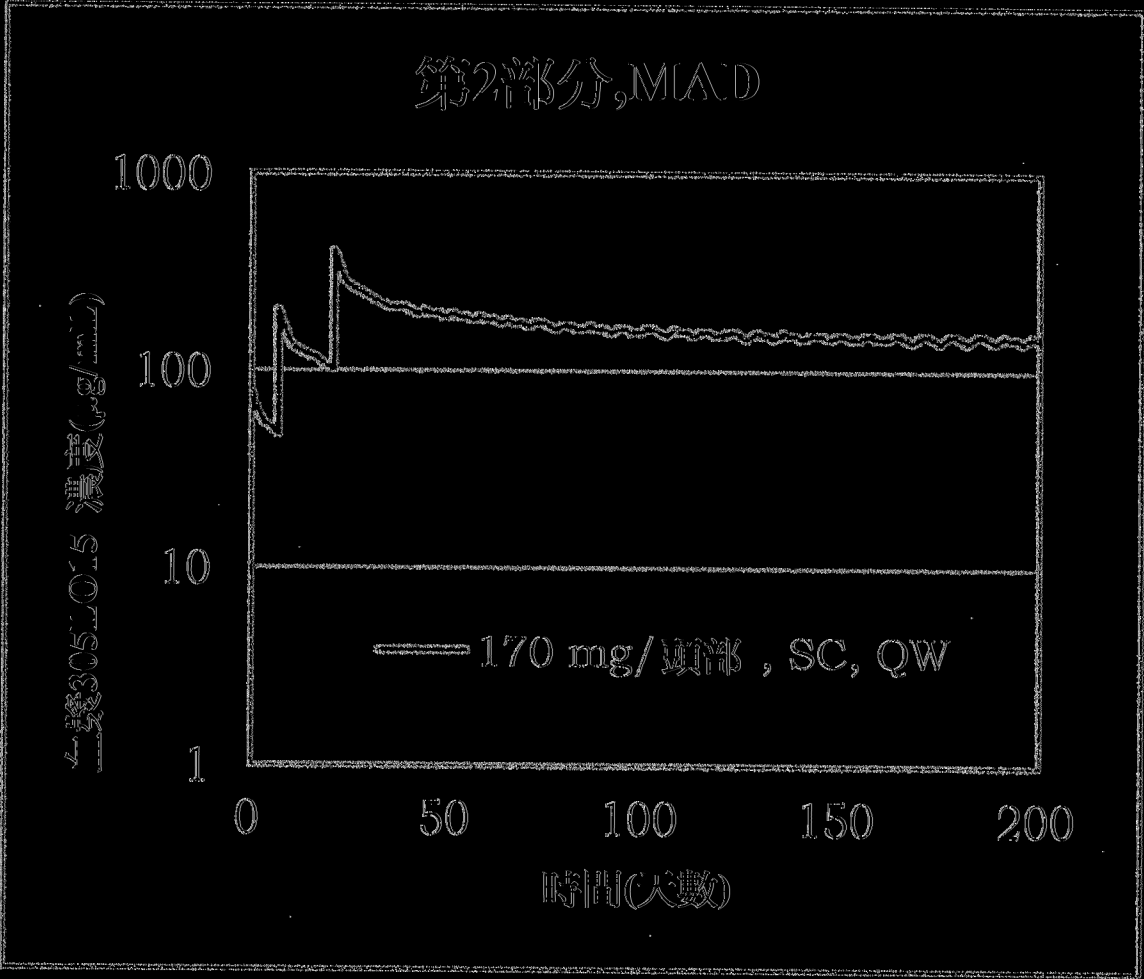
[(第3a)図]



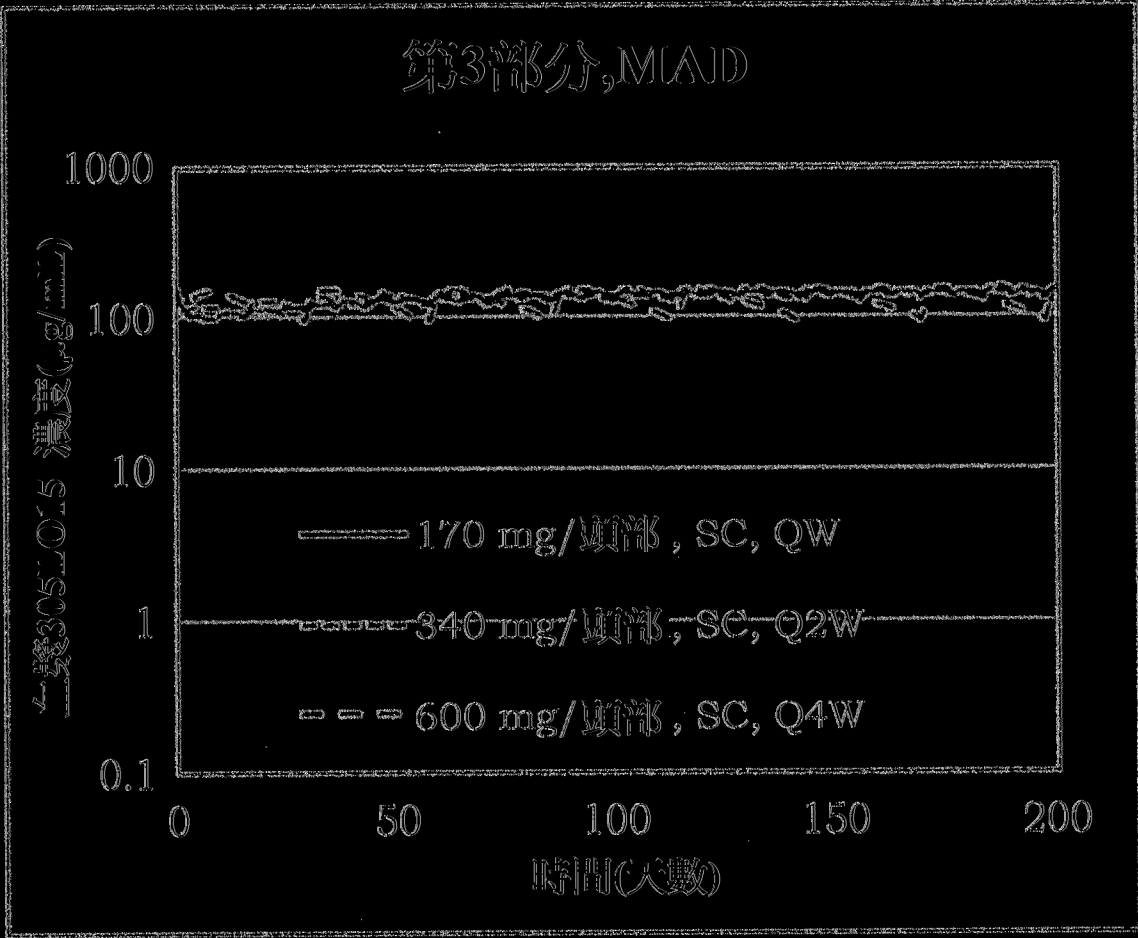
|(第3b)|



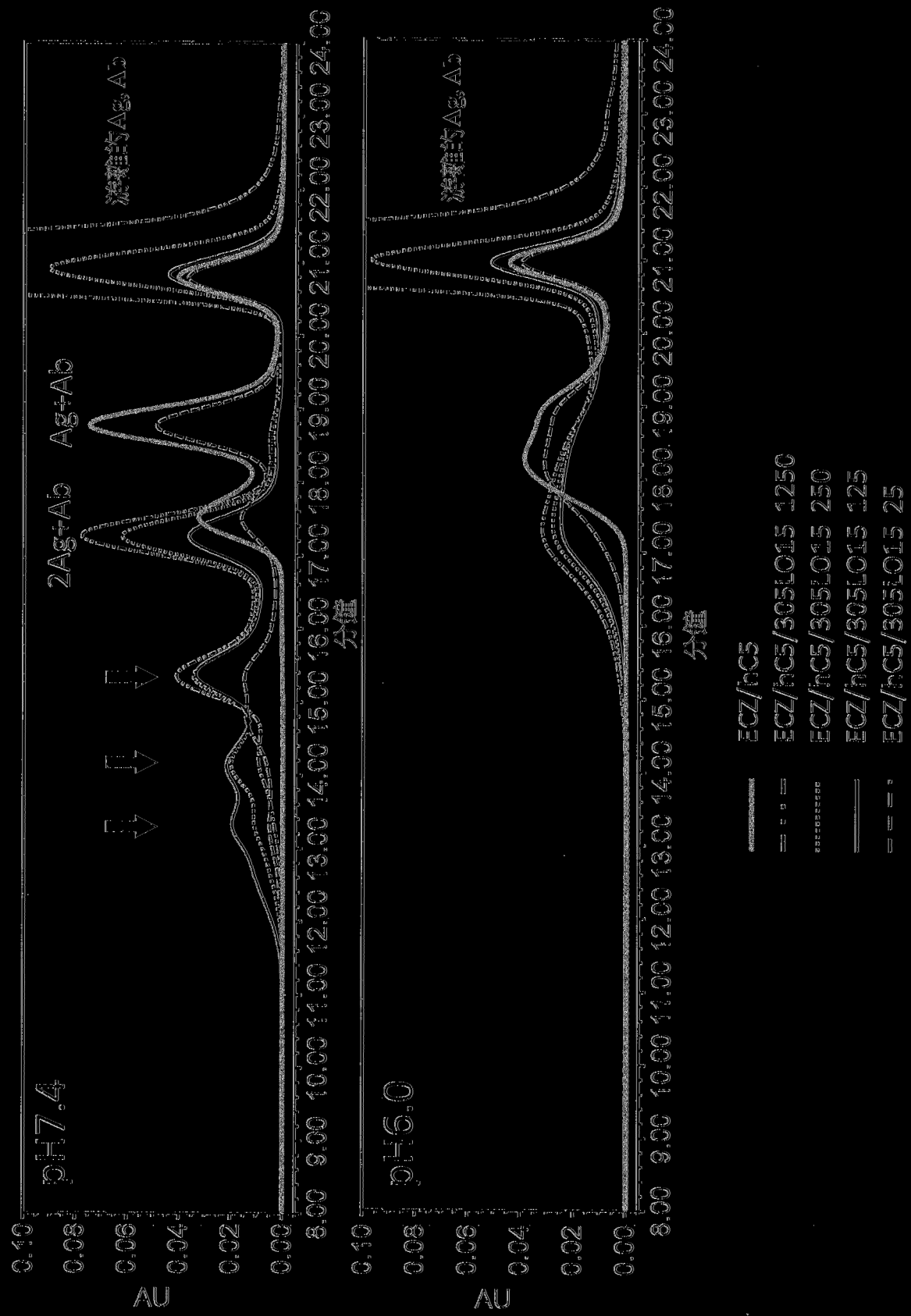
|(第4a圖)|



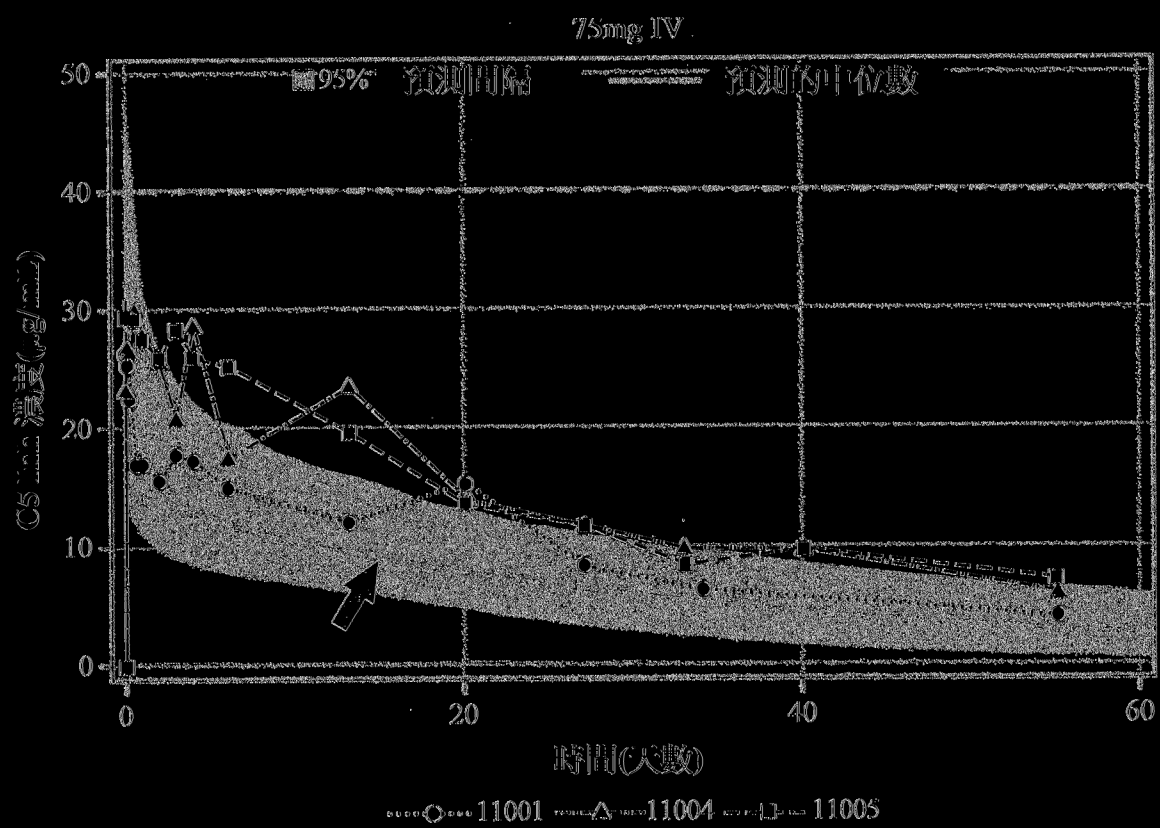
|(第4b圖)|



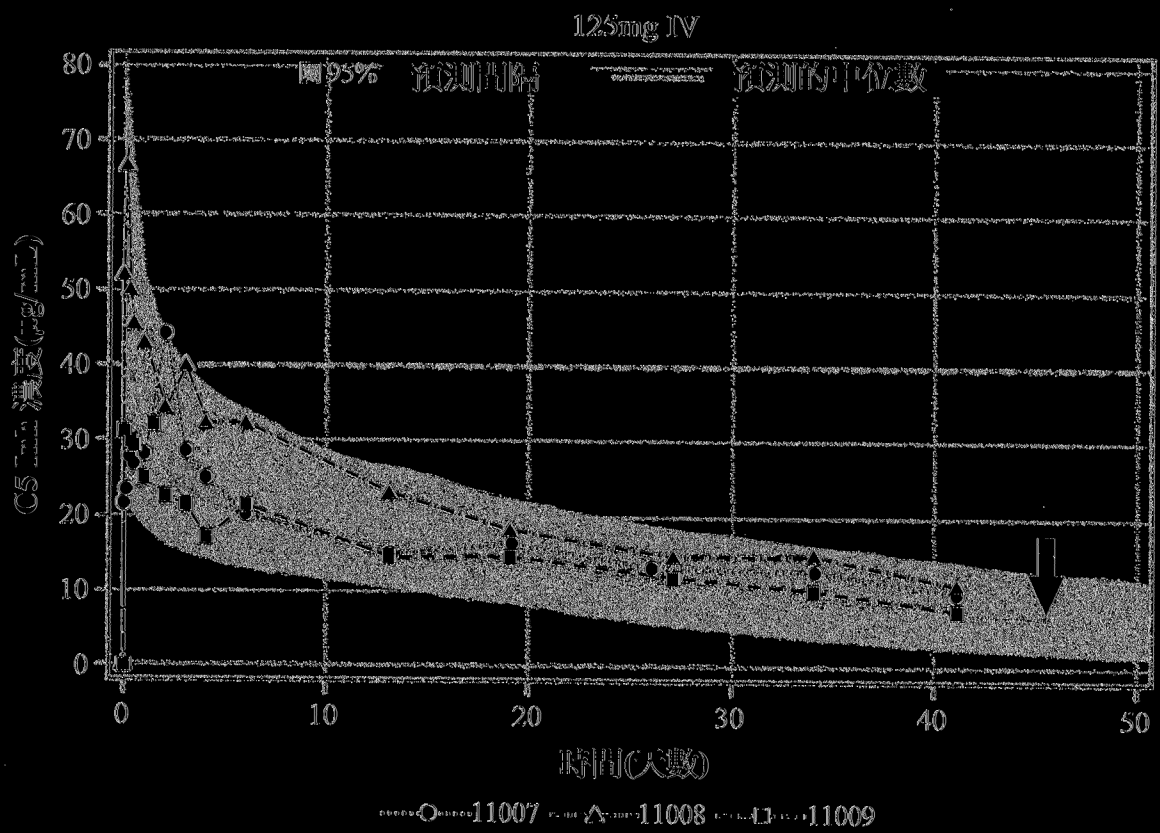
[(第4c圖)]



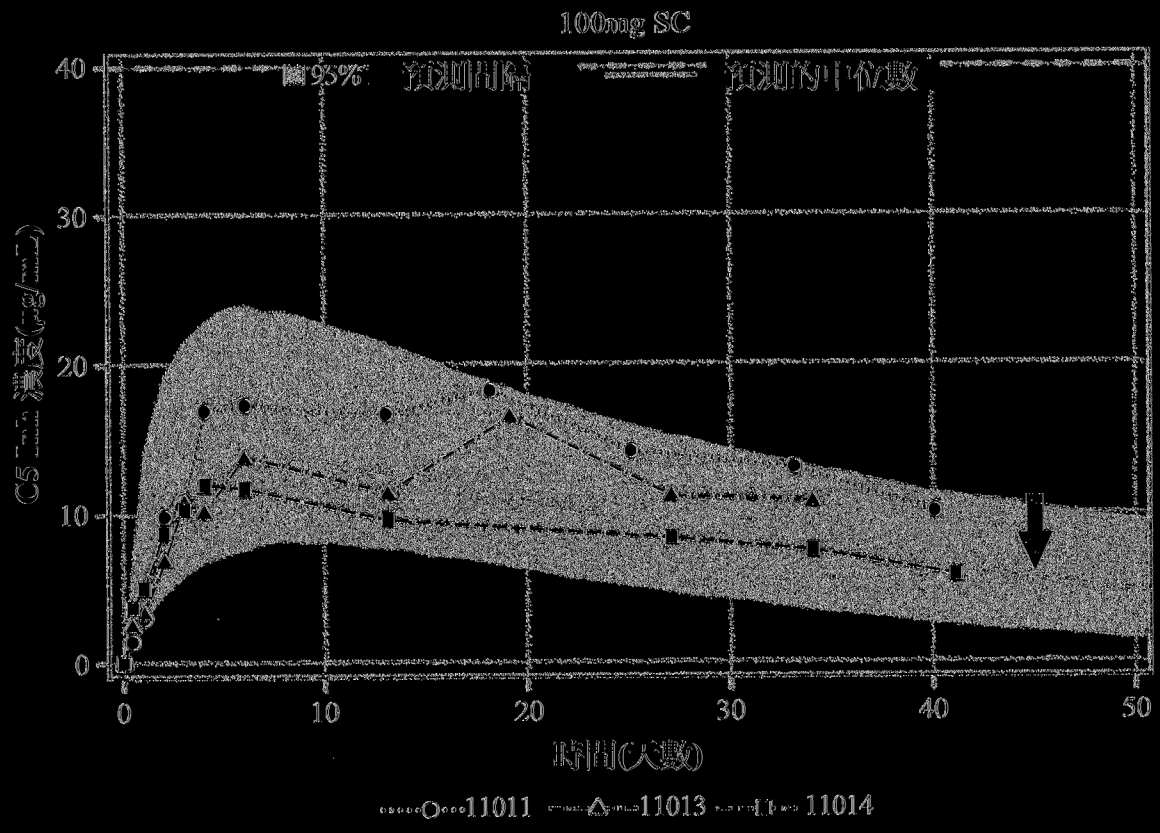
(第5圖)



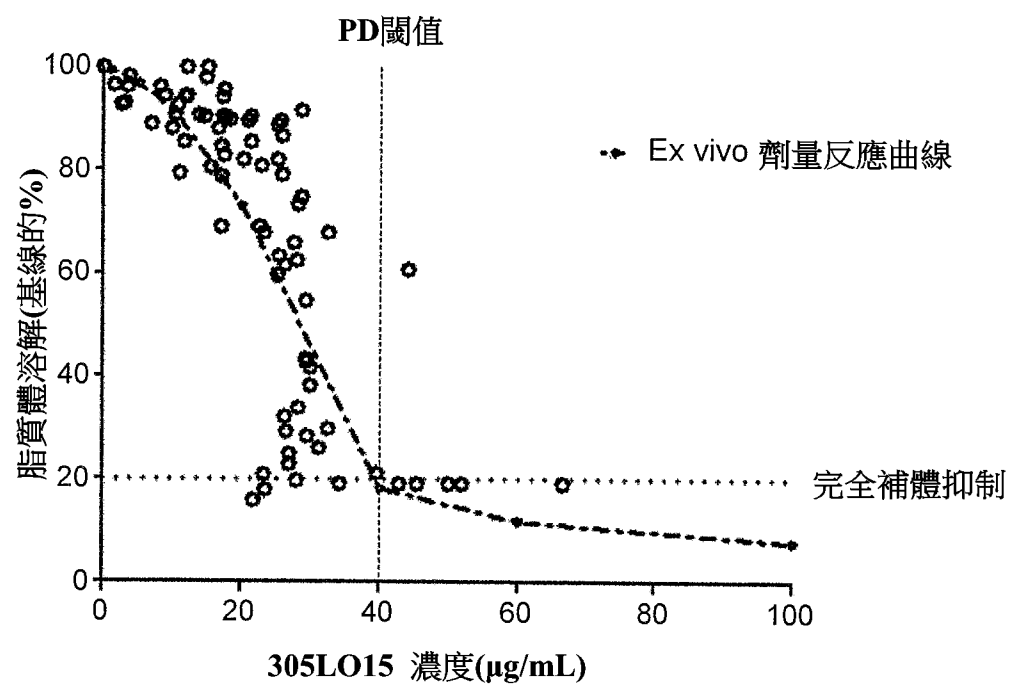
[(第6圖)]



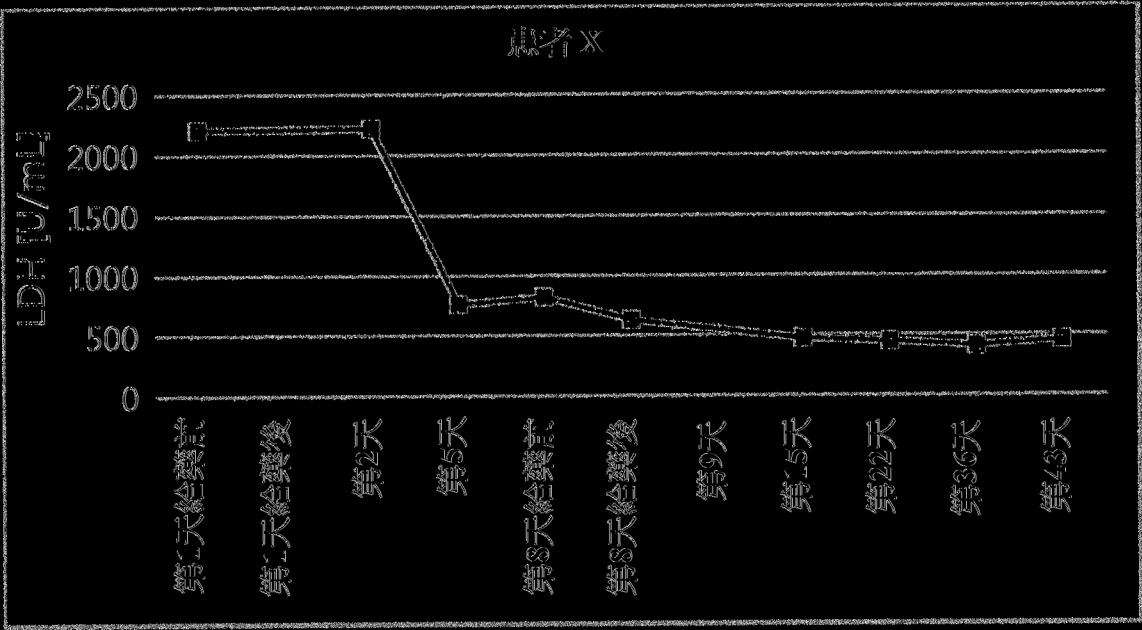
|(第7圖)|



|(第8圖)|



【第9圖】



(図10a)

