(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-515091
(P2025-515091A)
(43)公表日　令和7年5月13日(2025.5.13)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*38/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/16		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*38/38*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/38		４Ｈ０４５
Ａ６１Ｐ	*27/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02		
Ｃ０７Ｋ	*14/47*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	14/47	ＺＮＡ	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全41頁）

(21)出願番号　特願2024-564919(P2024-564919)
(86)(22)出願日　令和5年5月4日(2023.5.4)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月28日(2024.11.28)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/066620
(87)国際公開番号　WO2023/215840
(87)国際公開日　令和5年11月9日(2023.11.9)
(31)優先権主張番号　63/338,392
(32)優先日　令和4年5月4日(2022.5.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　598032106
バーテックス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド
ＶＥＲＴＥＸ ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ ＩＮＣＯＲＰＯＲＡＴＥＤ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， ノーザン アベニュー ５０
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷 道子
(74)代理人　100138911
弁理士　櫻井 陽子
(72)発明者　ブラウズ，グラント イー
アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、ゲイト
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　眼疾患を治療するための補体因子Ｉ投与レジメン

(57)【要約】
加齢黄斑変性（ＡＭＤ）などの眼症状の治療のための投薬レジメンが、本明細書に提供される。レジメンは、補体因子Ｉ（ＣＦＩ）及び結合パートナーを含む融合構築物を、特定の用量及び頻度で必要とする被検体に投与することを含む。

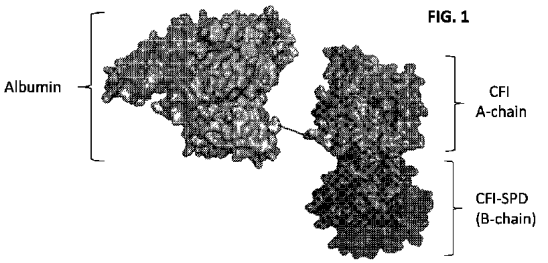


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
必要とするヒト被検体において眼症状を治療又は予防する方法であって、
以下の、
（ａ）配列番号５のアミノ酸配列を含む補体因子Ｉ（ＣＦＩ）又はその変異体と、
（ｂ）結合パートナーと、を含む、融合構築物を、前記被検体に投与することを含み、
前記投与経路が眼球内であり、前記融合構築物が、
（ａ）約０．１～約１０ｍｇ／眼の用量、及び／又は
（ｂ）約１～約４ヶ月毎の頻度で投与される、方法。
【請求項２】
前記ＣＦＩの変異体が、配列番号５の前記アミノ酸配列と少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、又は少なくとも９５％の配列同一性を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記ＣＦＩの変異体が、Ｔ３７７Ｇ、Ｎ４２２Ｋ、Ｅ４５７Ｇ、及びＮ５３１Ｇの置換のうちの１つ以上を含む配列番号５のＣＦＩを含む、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記ＣＦＩの変異体が、Ｎ４２２Ｋ、Ｅ４５７Ｇ、及びＮ５３１Ｇの置換を含む配列番号５のＣＦＩを含む、請求項２に記載の方法。
【請求項５】
前記ＣＦＩの変異体が、Ｔ３７７Ｇ、Ｅ４５７Ｇ、及びＮ５３１Ｇの置換を含む配列番号５のＣＦＩを含む、請求項２に記載の方法。
【請求項６】
融合タンパク質が、配列番号５の前記アミノ酸配列を含む補体因子Ｉ（ＣＦＩ）を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項７】
前記結合パートナーが、配列番号７のアミノ酸配列を含む血清アルブミン又はその変異体である、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記血清アルブミンの変異体が、配列番号７の前記アミノ酸配列と少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、又は少なくとも９５％の配列同一性を含む、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
前記融合構築物が、配列番号２１のアミノ酸配列と少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、又は少なくとも９５％の配列同一性を含む、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
前記融合構築物が、配列番号２１の前記アミノ酸配列を含む、請求項１～９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
前記結合パートナーがＣＦＩの補因子である、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
前記結合パートナーが、配列番号２２若しくは配列番号２３のアミノ酸配列、そのドメイン、又はそのドメインの一部を含む、Ｈ因子の補因子を含む、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記結合パートナーが、ＣＲ１、そのドメイン、又はそのドメインの一部を含む、請求項１１に記載の方法。
【請求項１４】

配列番号７の前記アミノ酸配列を含む血清アルブミン又はその変異体を含む、請求項１１～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
前記血清アルブミンの変異体が、配列番号７の前記アミノ酸配列と少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、又は少なくとも９５％の配列同一性を含む、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
前記眼症状が、萎縮型加齢黄斑変性（ＡＭＤ）である、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
前記眼症状が、滲出型ＡＭＤである、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】
前記眼症状が、地図状萎縮（ＧＡ）である、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
前記被検体が、地図状萎縮（ＧＡ）を示す、請求項１～１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
前記ヒト被検体が、Ｇ１１９Ｒ、Ｌ１３１Ｒ、Ｖ１５２Ｍ、Ｇ１６２Ｄ、Ｒ１８７Ｙ、Ｒ１８７Ｔ、Ｔ２０３Ｉ、Ａ２４０Ｇ、Ａ２５８Ｔ、Ｇ２８７Ｒ、Ａ３００Ｔ、Ｒ３１７Ｗ、Ｒ３３９Ｑ、Ｖ４１２Ｍ、Ｐ５５３Ｓ、Ｋ４４１Ｒ、Ｒ３３９Ｔｅｒ、Ｒ３１７Ｑ、Ｇ２６１Ｄ、Ｒ１８７Ｑ、及びＲ１８７Ｔｅｒからなる群から選択される、ＣＦＩに対する１つ以上の突然変異を保因する、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
前記用量が、約０．１ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約０．５ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約１ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約１．５ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約２ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約２．５ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約３ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約３．５ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約４ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約４．５ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約５ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約５．５ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約６ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約６．５ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約７ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約７．５ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約８ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約８．５ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約９ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、又は約９．５ｍｇ～約１０ｍｇ／眼である、請求項１～２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
前記用量が、約０．１、０．５、１、５、又は１０ｍｇ／眼である、請求項１～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
前記頻度が約１ヶ月毎である、請求項１～２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
前記頻度が約２ヶ月毎、約３ヶ月毎、又は約４ヶ月毎である、請求項１～２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
前記融合構築物が、片眼に投与される、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
前記融合構築物が、両眼に投与される、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
前記融合構築物が、両眼に連続して投与される、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８】
前記融合構築物が、両方の眼に同時に投与される、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２９】
治療後に、前記被検体の眼圧が安定している、請求項１～２８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３０】
治療後に、前記被検体の網膜厚が安定している、請求項１～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１】
投与時に、前記融合構築物は、内因性ＣＦＩが示す活性と少なくとも同等である前記活性を前記被検体において示す、請求項１～３０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３２】
投与時に、ベースラインＣＦＩレベルが、注射を受けなかった参照被検体の前記ベースラインＣＦＩレベルのものを上回って維持される、請求項１～３０のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願に対する相互参照）
本出願は、２０２２年５月４日に出願された米国特許仮出願第６３／３３８，３９２号の優先権を主張するものであり、その内容全体が、参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
（電子配列表の参照）
電子配列表の内容（ＶＴＥＸ＿７０８＿０１ＷＯ＿ＳｅｑＬｉｓｔ＿ＳＴ２６．ｘｍｌ、サイズ：１８，７５３バイト、及び作成日：２０２３年５月３日）は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００３】
補体系は、古典的経路、レクチン経路、及び代替経路を含み、いくつかの調節因子によって厳密に制御される。補体因子Ｉ（Complement Factor I、ＣＦＩ）は、このような調節因子の１種であり、Ｃ４ｂ及びＣ３ｂタンパク質を切断し、そのことによりこれらのタンパク質を不活性化することによって補体系を調節するように作用する。このような切断は、それぞれ、古典的経路、レクチン経路、及び代替経路の阻害をもたらし、したがって、最終的にＣ３及びＣ５コンバターゼ酵素の集合を妨げる。ＣＦＩは、プロ酵素としてコード化され、次に、タンパク質分解的切断によって活性化され、ジスルフィド結合によって接続された重鎖（Ａ鎖）及び軽鎖（Ｂ鎖）を有するヘテロ二量体糖タンパク質になる。ＣＦＩは、翻訳後にフーリンによってその活性型にプロセシングされて、二本鎖成熟タンパク質を生成する。
【０００４】
ＣＦＩの調節不全、ＣＦＩの変異及び機能不全（すなわち、遺伝子変異体）、又はＣＦＩ欠損は、補体系が関与する疾患に関係している。補体系の調節不全又は過剰な活性化は、加齢黄斑変性（Age-related Macular Degeneration、ＡＭＤ）などの眼疾患と関連付けられてきた。ＡＭＤの進行は、網膜黄斑の損傷、網膜色素上皮（Retinal Pigment Epithelium、ＲＰＥ）の萎縮、及び光受容体の喪失をもたらし、かすみ目及び最終的な視力喪失を引き起こす。ＣＦＩの稀な遺伝的変異体及び／又は低いＣＦＩレベルを保因することは、ＡＭＤ及び疾患の進行と関連付けられてきた。米国国立衛生研究所（National Institutes of Health、ＮＩＨ）の米国国立眼科学研究所（National Eye Institute）によれば、ＡＭＤは成人の視力喪失の主な原因であり、２０２０年には世界中で１９０，０００，０００人を超える人々が罹患している。２つのタイプのＡＭＤ：滲出型ＡＭＤ及び萎縮型ＡＭＤが存在する。滲出型ＡＭＤはあまり一般的ではなく、眼の後部における血管の異常な成長によって特徴付けられ、黄斑を損傷させる。萎縮型ＡＭＤは、黄斑の菲薄化を特徴とし、地図状萎縮（Geographic Atrophy、ＧＡ）に進行する可能

性があるが、これは、網膜組織の進行性かつ不可逆的な喪失を特徴とする。ＧＡは失明の主な原因であり、世界中で５，０００，０００人を超える人々が罹患している。ＡＭＤ及びＧＡなどの眼疾患の治療のために、補体系を調節又は阻害して調節のバランスを維持する方法が必要とされている。補体系における機能不全及び／又は調節不全に対処するための組成物及び方法が本明細書において提供される。

【発明の概要】

【０００５】

一態様では、必要とするヒト被検体において眼症状を治療又は予防する方法であって、配列番号５のアミノ酸配列を含む補体因子Ｉ又はその変異体と、結合パートナーとを含む融合構築物を被検体に投与することを含み、投与経路は眼球内であり、融合構築物は、約０．１～約１０ｍｇ／眼の用量で投与され、かつ／又は約１～４ヶ月毎の頻度で投与される方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、結合パートナーは、配列番号７のアミノ酸配列を含む血清アルブミン、又はその変異体である。いくつかの実施形態では、ＣＦＩの変異体は、配列番号５のアミノ酸配列と、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、又は少なくとも９５％の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ＣＦＩの変異体は、Ｔ３７７Ｇ、Ｎ４２２Ｋ、Ｅ４５７Ｇ、及びＮ５３１Ｇの置換の１つ以上を含む配列番号５のＣＦＩを含むか、Ｎ４２２Ｋ、Ｅ４５７Ｇ、及びＮ５３１Ｇの置換を含む配列番号５のＣＦＩを含むか、又はＴ３７７Ｇ、Ｅ４５７Ｇ、及びＮ５３１Ｇの置換を含む配列番号５のＣＦＩを含む。いくつかの実施形態では、結合パートナーは、ＣＦＩの補因子、例えば、Ｈ因子（Ｆａｃｔｏｒ Ｈ、ＦＨ）又は補体受容体１（Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ １、ＣＲ１）である。いくつかの実施形態では、Ｈ因子結合パートナーは、配列番号２２若しくは配列番号２３のアミノ酸配列、そのドメイン、又はそのドメインの一部を含む。いくつかの実施形態では、結合パートナーは、ＣＲ１、そのドメイン、又はそのドメインの一部を含む。ＣＦＩ－ＦＨ融合タンパク質は、血清アルブミン、例えば、配列番号７のアミノ酸配列を含む血清アルブミン、又はその変異体を更に含み得る。ＣＦＩ－ＣＲ１融合タンパク質は、血清アルブミン、例えば、配列番号７のアミノ酸配列を含む血清アルブミン、又はその変異体を更に含み得る。いくつかの実施形態では、投与経路は硝子体内である。いくつかの実施形態では、眼症状は、萎縮型加齢黄斑変性（ＡＭＤ）である。いくつかの実施形態では、眼症状は、滲出型加齢黄斑変性（ＡＭＤ）である。いくつかの実施形態では、眼症状は、地図状萎縮（ＧＡ）である。いくつかの実施形態では、被検体は、ＧＡを示す。いくつかの実施形態では、ヒト被検体は、Ｇ１１９Ｒ、Ｌ１３１Ｒ、Ｖ１５２Ｍ、Ｇ１６２Ｄ、Ｒ１８７Ｙ、Ｒ１８７Ｔ、Ｔ２０３Ｉ、Ａ２４０Ｇ、Ａ２５８Ｔ、Ｇ２８７Ｒ、Ａ３００Ｔ、Ｒ３１７Ｗ、Ｒ３３９Ｑ、Ｖ４１２Ｍ、Ｐ５５３Ｓ、Ｋ４４１Ｒ、Ｒ３３９Ｔｅｒ、Ｒ３１７Ｑ、Ｇ２６１Ｄ、Ｒ１８７Ｑ、及びＲ１８７Ｔｅｒからなる群から選択される１つ以上の突然変異をＣＦＩ遺伝子に保因する。いくつかの実施形態では、眼症状は、Ｐｈｅ１３Ｖａｌ、Ｖａｌ２０Ｉｌｅ、Ｈｉｓ４０Ａｒｇ、Ｃｙｓ４３Ｐｈｅ、Ａｓｐ４４Ａｓｎ、Ｐｒｏ５０Ａｌａ、Ｃｙｓ５４Ａｒｇ、Ｃｙｓ５４＊、Ｉｌｅ５５Ｐｈｅ、Ｐｒｏ６４Ｌｅｕ、Ａｓｎ７０Ｔｈｒ、Ｔｈｒ７２Ｓｅｒ、Ｐｈｅ８２Ｓｅｒ、Ｐｒｏ８３Ｇｌｎ、Ｓｅｒ９０Ａｓｎ、Ｃｙｓ１０６Ａｒｇ、Ｔｈｒ１０７Ａｌａ、Ｇｌｕ１０９Ａｌａ、Ｈｉｓ１１８Ａｒｇ、Ｇｌｙ１１９Ａｒｇ、Ｇｌｙ１２５Ａｒｇ、Ｖａｌ１２７Ａｌａ、Ｖａｌ１２９Ｇｌｙ、Ｌｅｕ１３１Ａｒｇ、Ｍｅｔ１３８Ｖａｌ、Ｍｅｔ１３８Ｉｌｅ、Ｔｒｐ１４５＊、Ａｓｎ１５１Ｓｅｒ、Ｖａｌ１５２Ｍｅｔ、Ｇｌｙ１６２Ａｓｐ、Ａｓｐ１６４Ｖａｌ、Ａｓｎ１７７Ｉｌｅ、Ｈｉｓ１８３Ａｒｇ、Ｖａｌ１８４Ｍｅｔ、Ａｒｇ１８７＊、Ａｒｇ１８７Ｇｌｎ、Ｇｌｙ１８８Ａｌａ、Ｐｈｅ１９８Ｌｅｕ、Ａｒｇ２０２Ｉｌｅ、Ｔｈｒ２０３Ｉｌｅ、Ｔｙｒ２０６Ａｓｎ、Ｇｌｎ２１７Ｈｉｓ、Ｓｅｒ２２１Ｔｙｒ、Ａｓｐ２２４Ａｓｎ、Ｃｙｓ２２９Ａｒｇ、Ｖａｌ２３０Ｍｅｔ、Ｖａｌ２３０Ｇｌｕ、Ａｌａ２４０Ｇｌｙ、Ｃｙｓ２４７Ｇｌｙ、Ｇｌｙ２４８Ｇｌｕ、Ａｓｐ２４９Ｇｌｕ、Ａｌａ２５８Ｔｈｒ、Ｇｌｙ２６１Ｓｅｒ、Ｇｌｙ２６１Ａｓｐ、Ｇｌｙ２６３Ｖａｌ、Ｌｙｓ２６７Ａｓｎ、Ｇｌｙ２８０Ａｓｐ、Ｇｌｙ２８７Ａｒｇ、Ｇｌｕ２９０Ａｓｐ、Ａｌａ３００Ｔｈｒ、Ｇｌｕ３０３

Ｌｙｓ、Ｇｌｕ３０５＊、Ｉｌｅ３０６Ｖａｌ、Ｉｌｅ３０６Ｓｅｒ、Ａｓｐ３１０Ｇｌｕ、Ａｒｇ３１７Ｔｒｐ、Ａｒｇ３１７Ｇｌｎ、Ｃｙｓ３２７Ａｒｇ、Ｇｌｙ３２８Ａｒｇ、Ａｒｇ３３９＊、Ａｒｇ３３９Ｇｌｎ、Ｉｌｅ３４０Ｔｈｒ、Ｇｌｙ３４２Ｇｌｕ、Ａｒｇ３４５Ｇｌｎ、Ｇｌｙ３４９Ａｒｇ、Ｖａｌ３５５Ｍｅｔ、Ａｌａ３５６Ｐｒｏ、Ｉｌｅ３５７Ｍｅｔ、Ｇｌｙ３６２Ａｌａ、Ｔｙｒ３６９Ｓｅｒ、Ｔｒｐ３７４Ｃｙｓ、Ａｒｇ３８９Ｈｉｓ、Ｔｒｐ３９９Ａｒｇ、Ｐｒｏ４０２Ｓｅｒ、Ａｓｐ４０３Ａｓｎ、Ａｒｇ４０６Ｃｙｓ、Ａｒｇ４０６Ｈｉｓ、Ｔｙｒ４１１＊、Ｖａｌ４１２Ｍｅｔ、Ｉｌｅ４１６Ｌｅｕ、Ｈｉｓ４１８Ｌｅｕ、Ｇｌｙ４２４Ａｓｐ、Ａｓｐ４２９Ｇｌｕ、Ａｌａ４３１Ｔｈｒ、Ｉｌｅ４３３Ｖａｌ、Ｉｌｅ４３３Ｔｈｒ、Ｌｙｓ４４１Ａｒｇ、Ａｒｇ４４８Ｃｙｓ、Ａｌａ４５２Ｓｅｒ、Ｔｒｐ４５６Ｌｅｕ、Ｔｙｒ４５９Ｓｅｒ、Ｇｌｎ４６２Ｈｉｓ、Ｃｙｓ４６７Ａｒｇ、Ａｒｇ４７４＊、Ａｒｇ４７４Ｇｌｎ、Ａｓｐ４７７Ｈｉｓ、Ｇｌｙ４８７Ｃｙｓ、Ｉｌｅ４９２Ｌｅｕ、Ｇｌｙ５００Ａｒｇ、Ａｒｇ５０２Ｃｙｓ、Ｇｌｙ５１２Ｓｅｒ、Ａｓｐ５１９Ａｓｎ、Ｌｙｓ５２２Ｔｈｒ、Ａｓｐ５２４Ｖａｌ、Ｍｅｔ５３２Ｖａｌ、Ａｓｎ５３６Ｌｙｓ、Ｔｒｐ５４１＊、Ｇｌｙ５４２Ｓｅｒ、Ｖａｌ５４３Ａｌａ、Ｔｒｐ５４６＊、Ｇｌｕ５４８Ｇｌｎ、Ｐｒｏ５５３Ｓｅｒ、Ｇｌｕ５５４Ｖａｌ、Ｓｅｒ５７０Ｔｈｒ、Ｉｌｅ５７８Ｔｈｒ、及びＧｌｎ５８０＊からなる群から選択される、被検者におけるＣＦＩ遺伝子に対する１種以上の突然変異によって引き起こされる。いくつかの実施形態では、用量は、約０．１ｍｇ～約１０ｍｇ／眼である。いくつかの実施形態では、用量は、約０．１、０．５、１、５、又は１０ｍｇ／眼である。いくつかの実施形態では、頻度は、約１ヶ月毎である。いくつかの実施形態では、頻度は、約２、３、又は４ヶ月毎である。いくつかの実施形態では、融合構築物は、片眼に投与される。いくつかの実施形態では、融合構築物は、両眼に連続して投与される。いくつかの実施形態では、融合構築物は、両眼に同時に投与される。いくつかの実施形態では、被検体の眼球内圧は、治療後に安定している。いくつかの実施形態では、被検体の網膜厚は、治療後に安定している。いくつかの実施形態では、融合構築物は、血漿由来又は天然に存在するＣＦＩタンパク質が示す活性と少なくとも同等である活性を被検体において示す。

【図面の簡単な説明】

【０００６】

【図１】ＣＦＩと融合した血清アルブミンを含む例示的なＣＦＩ－アルブミン（例えば、血清アルブミン、例えば、ヒト血清アルブミン（Human Serum Albumin、ＨＳＡ））融合構築物のモデルを示す図面であり、ＣＦＩは、野生型ＣＦＩを含む。

【図２Ａ】アフリカミドリザル（African Green Monkey、ＡＧＭ）霊長類モデルにおける２５０μｇ又は５００μｇの用量での野生型ＣＦＩ及びヒト血清アルブミン（ＣＦＩ－ＨＳＡ）を含む融合構築物の硝子体内注射（intravitreal injection、ＩＶＴ）後の、硝子体液からの試料中で検出されたＣ３ａの量を示す、グラフである。

【図２Ｂ】ＡＧＭ霊長類モデルにおける１．０ｍｇの用量での野生型ＣＦＩ及びヒト血清アルブミン（ＣＦＩ－ＨＳＡ）を含む融合構築物の硝子体内注射（ＩＶＴ）後の、硝子体液からの試料中で検出されたＣ３ｂ／ｉＣ３ｂの比を示す、プロット図である。

【図３Ａ】ＡＧＭにおける硝子体薬物動態（pharmacokinetics、ＰＫ）を描写する、グラフである。ＣＦＩ－ＨＳＡを含む構築物を、０．２５ｍｇ／眼又は１ｍｇ／眼で硝子体内注射した。注入された構築物の量を経時的に測定した。

【図３Ｂ】ＡＧＭについて測定されたＰＫに基づくヒトにおける硝子体ＰＫモデリングを描写する、グラフである。

【図４Ａ】非ヒト霊長類におけるＣＦＩ－ＨＳＡの硝子体内注射についての、細隙灯（slit lamp）による臨床スコアを描写する、グラフである。

【図４Ｂ】ＣＦＩ－ＨＳＡの硝子体内注射後の非ヒト霊長類において経時的に測定された眼圧を示す、グラフである。

【図４Ｃ】ＣＦＩ－ＨＳＡの硝子体内注射後の非ヒト霊長類において経時的に測定された網膜厚を示す、グラフである。

【発明を実施するための形態】
【０００７】
本開示は、眼系における補体系のシグナル伝達及び増幅を調節するために有用な、（例えば、ＨＳＡ、Ｈ因子、又はＣＲ１を含む）ＣＦＩ及び結合パートナーを含む融合構築物の投薬レジメンを提供する。本開示はまた、例えば、萎縮型加齢黄斑変性（ＡＭＤ）、滲出型ＡＭＤ、及び地図状萎縮（ＧＡ）などの補体調節不全に関連する眼疾患又は症状を治療する際に、これらの融合構築物を作製及び使用する方法を提供する。
【０００８】
Ｉ．補体因子Ｉ融合構築物
補体因子Ｉ（ＣＦＩ）融合構築物が本明細書において提供されるが、このような融合構築物は、
（ａ）野生型ＣＦＩ又はその変異体と、
（ｂ）結合パートナーと、を含む。
【０００９】
いくつかの実施形態では、結合パートナーは、血清アルブミン又はその変異体を含む。いくつかの実施形態では、結合パートナーは、ＣＦＩの補因子、例えば、Ｈ因子又はＣＲ１を含む。
【００１０】
いくつかの実施形態では、融合構築物は、
（ａ）配列番号５のアミノ酸配列を含む補体Ｉ因子又はその変異体と、
（ｂ）配列番号７のアミノ酸配列を含む血清アルブミン又はその変異体と、を含む。
【００１１】
いくつかの実施形態では、融合構築物は、
（ａ）配列番号５のアミノ酸配列を含む補体Ｉ因子又はその変異体と、
（ｂ）配列番号２２若しくは配列番号２３のアミノ酸配列又はそのドメインを含むＨ因子補因子と、
（ｃ）任意選択的に、配列番号７のアミノ酸配列を含む血清アルブミン又はその変異体と、を含む。
【００１２】
いくつかの実施形態では、融合構築物は、
（ａ）配列番号５のアミノ酸配列を含む補体Ｉ因子又はその変異体と、
（ｂ）ＣＲ１補因子又はそのドメインと、
（ｃ）任意選択的に、配列番号７のアミノ酸配列を含む血清アルブミン又はその変異体と、を含む。
【００１３】
本明細書で使用される場合、「野生型ＣＦＩ（wild type CFI）」は、シグナル配列の有無にかかわらず、任意の種のものであり得る、疾患を引き起こすＣＦＩではない任意の天然に存在する全長ＣＦＩ又はほぼ全長のＣＦＩを指す。
【００１４】
いくつかの実施形態では、野生型ＣＦＩは、血漿由来である。いくつかの実施形態では、野生型ＣＦＩは、ヒト野生型ＣＦＩである。いくつかの実施形態では、シグナル配列を有する野生型ヒトＣＦＩは、配列番号１に示されるアミノ酸配列（以下の表１に示す）を含む。いくつかの実施形態では、野生型ＣＦＩは、ヒトＣＦＩである。いくつかの実施形態では、野生型ヒトＣＦＩは、シグナル配列を含まない。いくつかの実施形態では、シグナル配列を有さない野生型ＣＦＩは、配列番号５に示されるアミノ酸配列（以下の表１に示す）を含む。
【００１５】
野生型ＣＦＩは重鎖及び軽鎖を含み、これらは、それぞれ、Ａ鎖及びＢ鎖とも称される。図１は、２つの鎖を示すＣＦＩの概略図を描写する。
【００１６】

ＣＦＩ融合構築物の構成成分として使用される例示的な塩基分子を表１に提供する。表１の塩基分子を使用して、本明細書に開示されるＣＦＩ融合構築物を生成した。表１の塩基分子は、以下に更に記載される融合構築物の更なる部分であってもよい。

【００１７】

本明細書では、「ＣＦＩ変異体（CFI variant）」と称される野生型ＣＦＩに関して１種以上の修飾を含むＣＦＩへの変異体を含む融合構築物が本明細書で提供される。本明細書で使用される場合、野生型ＣＦＩに対する「修飾（modification）」には、１つ以上のアミノ酸残基の欠失、１つ以上のドメインの欠失、１つ以上のアミノ酸残基の置換、１つ以上のアミノ酸残基の挿入（すなわち、付加）、１つ以上のドメインの挿入（すなわち、付加）、１つ以上のドメインの逆位、及び１つ以上のドメインの置換が含まれる。

【００１８】

ＣＦＩの変異体には、古典的経路、レクチン経路、及び代替経路の１つ以上にＣＦＩの更なる活性を付加するような変異体が含まれてもよい。いくつかの実施形態では、野生型ＣＦＩに対する修飾は、１つ以上のアミノ酸残基の欠失、１つ以上のＣＦＩドメインの欠失、１つ以上のアミノ酸残基の置換、１つ以上のアミノ酸残基の挿入、１つ以上のＣＦＩドメインの挿入、及び１つ以上のＣＦＩドメインのスワッピングのうちのいずれか１つ以上を含む。ＰＣＴ国際公開特許／米国特許第２０２１／０３７２７８号及びＰＣＴ国際公開特許／米国特許第２０２２／０８２１７９号は、ＣＦＩの変異体を提供し、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【００１９】

いくつかの実施形態では、セリンプロテアーゼドメイン（Serine Protease Domain、ＳＰＤ）、Ｉ因子膜侵襲複合体（Factor I Membrane Attack Complex、ＦＩＭＡＣ）ドメイン、ＳＲＣＲドメイン、低密度リポタンパク質受容体１（Low Density Lipoprotein receptor 1、ＬＤＬｒ１）ドメイン、及び低密度リポタンパク質受容体２（Low Density Lipoprotein receptor 2、ＬＤＬｒ２）ドメインから選択される、ＣＦＩの任意の１つ以上のドメインを含む。

【００２０】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、野生型ヒトＣＦＩに対応する少なくとも１種の修飾を含む。いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、野生型非ヒトＣＦＩに対応する少なくとも１種の修飾を含む。いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、配列番号１又は配列番号５に示されるアミノ酸配列を有する野生型ＣＦＩに対応する少なくとも１種の修飾を含む。

【００２１】

いくつかの実施形態では、ヒトＣＦＩは、ヒトＣＦＩ由来の１つ以上のドメインを含むキメラであり、ヒトＣＦＩは、非ヒト種ＣＦＩ由来の対応する領域のアミノ酸残基に対する１つ以上のアミノ酸残基の置換を更に含む。いくつかの実施形態では、非ヒト種は、マウスである。いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体はキメラであり、修飾は、ＣＦＩの１つ以上のアミノ酸残基の、非ＣＦＩセリンプロテアーゼの対応する領域由来のアミノ酸残基による置換を含む。いくつかの実施形態では、非ＣＦＩセリンプロテアーゼは、トリプシンである。

【００２２】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体はＡ鎖及びＢ鎖を含み、ＣＦＩ変異体は、Ａ鎖とＢ鎖との界面に１つ以上の修飾を含む。

【００２３】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有するＣＦＩの位置Ｋ１４、Ｙ２０、Ｄ２６、Ｆ２９、Ｒ３５、Ｅ３８、Ｍ２２０、Ｋ２２１、Ｓ２５０、Ｌ３０４、Ｐ３０５、Ｋ３０６、Ｌ３０７、及びＳ３０８に対応する任意の１つ以上の位置に修飾を含む。いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、Ｋ１４Ａ、Ｙ２０Ａ、Ｙ２０Ｆ、Ｄ２６Ａ、Ｆ２９Ａ、Ｒ３５Ａ、Ｅ３８Ａ、Ｍ２２０Ａ、Ｋ２２１Ｑ、Ｓ２５０Ａ、Ｓ２５０Ｌ、Ｌ３０４Ｇ、Ｐ３０５Ｇ、Ｋ３０６Ｇ、Ｌ３０７Ｇ、及びＳ

３０８Ｇから選択される置換のうちの１つ以上を含み、位置は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有するＣＦＩの位置に対応する。いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、置換Ｍ２２０Ａと、Ｋ２２１Ｑ、及びＬ３０４Ｇと、Ｐ３０５Ｇと、Ｋ３０６Ｇと、Ｌ３０７Ｇと、Ｓ３０８Ｇと、の組み合わせのうちの１つ以上を含み、その位置は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有するＣＦＩの位置に対応する。

【００２４】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、ＣＦＩ変異体のＣ末端領域に、１つ以上の修飾を含む。いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、配列番号５に記載のアミノ酸配列を有するＣＦＩにおける位置Ｔ３７７、Ｗ３８１、Ｐ３８４、Ｙ４０３、Ａ４０５、Ｇ４０６、Ｙ４０８、Ｑ４０９、Ｄ４２５、Ｇ５５６、Ｒ５５７、Ｐ５５８、Ｐ５５９、Ｉ５６０、及びＹ５６３に対応する任意の１つ以上の位置に修飾を含む。いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、Ｔ３７７Ｇ、Ｗ３８１Ａ、Ｐ３８４Ａ、Ｐ３８４Ｇ、Ｙ４０３Ｆ、Ａ４０５Ｓ、Ｇ４０６Ｒ、Ｇ４０６Ａ、Ｙ４０８Ｌ、Ｑ４０９Ｄ、Ｑ４０９Ｈ、Ｄ４２５Ａ、Ｄ４２５Ｋ、Ｄ４２５Ｒ、Ｇ５５６Ａ、Ｇ５５６Ｓ、Ｒ５５７Ａ、Ｒ５５７Ｋ、Ｐ５５８Ｇ、Ｐ５５８Ｌ、Ｐ５５８Ｓ、Ｆ５５９Ｌ、Ｉ５６０Ｖ、及びＹ５６３Ｈから選択される置換の１つ以上、並びに／又はＰ３８４の欠失を含み、位置は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有するＣＦＩの位置に対応する。

【００２５】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、ＣＦＩの１つ又は複数のＮ結合型グリコシル化部位に、１つ以上の修飾を含む。いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有するＣＦＩの位置Ｎ５２、Ｎ８５、Ｎ１５９、Ｎ４４６、Ｎ４７６、及びＮ５１８に対応する任意の１つ以上の位置に修飾を含む。いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、Ｎ５２Ｑ、Ｎ８５Ｑ、Ｎ１５９Ｑ、Ｎ４４６Ｑ、Ｎ４７６Ｑ、及びＮ５１８Ｑから選択される置換のうちの１つ以上を含み、位置は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有するＣＦＩの位置に対応する。いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、Ｎ５２Ｑと、Ｎ８５Ｑと、Ｎ１５９Ｑ、Ｎ４４６Ｑと、Ｎ４７６Ｑと、Ｎ５１８Ｑと、の置換の組み合わせのうちの１つ以上を含み、その位置は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有するＣＦＩの位置に対応する。

【００２６】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、ＣＦＩのＳＰＤドメインに１つ以上の修飾を含む。いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有するＣＦＩ中の位置Ｋ１４、Ｋ３１２、Ｒ３１４、Ｉ３２２、Ｖ３２３、Ｋ３２６、Ｒ３２７、Ａ３２８、Ｋ３４０、Ｄ３４１、Ｇ３４４、Ｉ３４５、Ｔ３４６、Ａ３６１、Ｌ３６４、Ｙ３７２、Ｗ３８１、Ｐ３８４、Ｖ３９０、Ｎ４０２、Ｎ４０４、Ｇ４０６、Ｙ４０８、Ｑ４０９、Ｅ４１６、Ｋ４１８、Ｎ４２２、Ｄ４２５、Ｅ４５７、Ｋ４５８、Ｒ４５６、Ｅ４６１、Ｒ４６２、Ｆ４６４、Ｓ４６５、Ｑ４６７、Ｗ４６８、Ｇ４６９、Ｔ４９５、Ｙ４９６、Ｄ４９７、Ｓ４９９、Ｉ５００、Ａ５０２、Ｋ５０４、Ｄ５０６、Ｓ５０７、Ｅ５３０、Ｎ５３１、Ｅ５３０、Ｎ５３１、Ｇ５３３、Ｋ５３４、Ｐ５３５、Ｅ５３６、及びＦ５３７に対応する任意の１つ以上の位置における修飾を含む。

【００２７】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、トリプシンの自己分解ループに対するＣＦＩの自己分解ループの置換を含み、自己分解ループは、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有するＣＦＩの位置４５６と位置４６５に対応する位置の間に生じる。

【００２８】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、Ｋ１４Ａ、Ｋ３１２Ａ、Ｒ３１４Ａ、Ｉ３２２Ｔ、Ｉ３２２Ｙ、Ｉ３２２Ｖ、Ｖ３２３Ｉ、Ｖ３２３Ｇ、Ｖ３２３Ａ、Ｋ３２６Ａ、Ｒ３２７Ａ、Ｒ３２７Ｐ、Ｒ３２７Ｎ、Ａ３２８Ｃ、Ｋ３４０Ｇ、Ｄ３４１Ａ、Ｇ３４４Ｒ、Ｇ３４４Ｋ、Ｇ３４４Ｙ、Ｉ３４５Ｇ、Ｔ３４６Ｒ、Ｔ３４６Ｋ、Ｔ３４６Ｈ、Ａ３６１Ｇ、Ｌ３６４Ｇ、Ｙ３７２Ｇ、Ｗ３８１Ｋ、Ｗ３８１Ｇ、Ｐ３８４Ａ、Ｐ３８４Ｇ、Ｖ３９０Ｇ、Ｎ４０２Ｅ、Ｎ４０４Ｇ、Ｇ４０６Ｄ、Ｇ４０６Ｅ、Ｇ４０６Ｆ、Ｇ４０６

Ｈ、Ｇ４０６Ｉ、Ｇ４０６Ｋ、Ｇ４０６Ｌ、Ｇ４０６Ｍ、Ｇ４０６Ｎ、Ｇ４０６Ｐ、Ｇ４０６Ｑ、Ｇ４０６Ｓ、Ｇ４０６Ｔ、Ｇ４０６Ｖ、Ｇ４０６Ｗ、Ｇ４０６Ｙ、Ｙ４０８Ｌ、Ｙ４０８Ｆ、Ｙ４０８Ｇ、Ｙ４０８Ｐ、Ｙ４０８Ｄ、Ｙ４０８Ａ、Ｙ４０８Ｎ、Ｙ４０８Ｔ、Ｙ４０８Ｋ、Ｙ４０８Ｒ、Ｙ４０８Ｈ、Ｙ４０８Ｉ、Ｙ４０８Ｅ、Ｙ４０８Ｍ、Ｙ４０８Ｑ、Ｙ４０８Ｓ、Ｙ４０８Ｗ、Ｙ４０８Ｖ、Ｑ４０９Ｇ、Ｅ４１６Ａ、Ｋ４１８Ｇ、Ｎ４２２Ｋ、Ｄ４２５Ａ、Ｄ４２５Ｋ、Ｄ４２５Ｒ、Ｄ４２５Ｇ、Ｒ４５６Ａ、Ｒ４５６Ｎ、Ｅ４５７Ｇ、Ｅ４５７Ａ、Ｅ４５７Ｄ、Ｅ４５７Ｆ、Ｅ４５７Ｈ、Ｅ４５７Ｉ、Ｅ４５７Ｋ、Ｅ４５７Ｌ、Ｅ４５７Ｍ、Ｅ４５７Ｎ、Ｅ４５７Ｐ、Ｅ４５７Ｑ、Ｅ４５７Ｒ、Ｅ４５７Ｓ、Ｅ４５７Ｔ、Ｅ４５７Ｗ、Ｅ４５７Ｙ、Ｅ４５７Ｖ、Ｋ４５８Ａ、Ｅ４６１Ｑ、Ｅ４６１Ｋ、Ｅ４６１Ｒ、Ｅ４６１Ｈ、Ｅ４６１Ｇ、Ｅ４６１Ａ、Ｅ４６１Ｄ、Ｅ４６１Ｆ、Ｅ４６１Ｉ、Ｅ４６１Ｌ　Ｅ４６１Ｍ、Ｅ４６１Ｎ、Ｅ４６１Ｐ、Ｅ４６１Ｓ、Ｅ４６１Ｔ、Ｅ４６１Ｗ、Ｅ４６１Ｙ、Ｅ４６１Ｖ、Ｒ４６２Ｋ、Ｒ４６２Ａ、Ｒ４６２Ｄ、Ｆ４６４Ｙ、Ｓ４６５Ｇ、Ｑ４６７Ｋ、Ｑ４６７Ｒ、Ｗ４６８Ｃ、Ｇ４６９Ｌ、Ｔ４９５Ｆ、Ｙ４９６Ｌ、Ｄ４９７Ｅ、Ｓ４９９Ｇ、Ｉ５００Ｋ、Ａ５０２Ｓ、Ｋ５０４Ｑ、Ｋ５０４Ｅ、Ｋ５０４Ｒ、Ｋ５０４Ａ、Ｋ５０４Ｇ、Ｋ５０４Ｌ、Ｋ５０４Ｐ、Ｋ５０４Ｈ、Ｋ５０４Ｄ、Ｋ５０４Ｆ、Ｋ５０４Ｉ、Ｋ５０４Ｍ、Ｋ５０４Ｎ、Ｋ５０４Ｓ、Ｋ５０４Ｔ、Ｋ５０４Ｖ、Ｋ５０４Ｗ、Ｋ５０４Ｙ、Ｄ５０６Ａ、Ｄ５０６Ｖ、Ｄ５０６Ｅ、Ｄ５０６Ｇ、Ｓ５０７Ａ、Ｅ５３０Ｄ、Ｅ５３０Ｇ、Ｅ５３０Ｆ、Ｅ５３０Ｙ、Ｎ５３１Ｇ、Ｎ５３１Ａ、Ｅ５３０Ｄ、Ｅ５３０Ｇ、Ｅ５３０Ｆ、Ｅ５３０Ｙ、Ｅ５３０Ｒ、Ｅ５３０Ｋ、Ｎ５３１Ｄ、Ｎ５３１Ｅ、Ｎ５３１Ｆ、Ｎ５３１Ｈ、Ｎ５３１Ｉ、Ｎ５３１Ｋ、Ｎ５３１Ｌ、Ｎ５３１Ｍ、Ｎ５３１Ｐ、Ｎ５３１Ｑ、Ｎ５３１Ｒ、Ｎ５３１Ｓ、Ｎ５３１Ｔ、Ｎ５３１Ｖ、Ｎ５３１Ｗ、Ｎ５３１Ｙ、Ｇ５３３Ａ、Ｋ５３４Ｑ、Ｐ５３５Ａ、Ｐ５３５Ｋ、Ｅ５３６Ｎ、Ｅ５３６Ａ、Ｆ５３７Ｋ、及びＦ５３７Ｒから選択される置換の１つ以上を含み、その位置は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有するＣＦＩの位置に対応する。

【００２９】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、Ｋ３２６Ａと、Ｒ３２７Ａ、Ｎ５３１Ｇと、Ｐ５３５Ａ、Ｅ４５７Ｇと、Ｅ４６１Ｑと、Ｒ４６２Ｋと、Ｆ４６４Ｙ、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇと、Ｅ４５７Ｇ、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇと、Ｅ４５７Ｇと、Ｅ４６１Ｑ、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇと、Ｅ４５７Ｇと、Ｅ４６１Ｑ－Ｒ４６２Ｋと、Ｆ４６４Ｙ、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇと、Ｐ５３５Ａ、Ｋ１４Ａと、Ｄ４２５Ｒ、Ｅ５３０Ｄと、Ｎ５３１Ｇと、Ｇ５３３Ａと、Ｋ５３４Ｑと、Ｐ５３５Ｋと、Ｅ５３６Ｎ、Ａ５０２Ｓと、Ｋ５０４Ｑと、Ｆ５３７Ｋ、Ｔ４９５Ｆと、Ｙ４９６Ｌと、Ｄ４９７Ｅと、Ｓ４９９Ｇと、Ｉ５００Ｋ、Ｇ５３３Ａと、Ｋ５３４Ｑと、Ｐ５３５Ｋと、Ｅ５３６Ｎと、Ｆ５３７Ｋ、Ｔ４９５Ｆと、Ｙ４９６Ｌと、Ｄ４９７Ｅと、Ｓ４９９Ｇと、Ｉ５００Ｋと、Ｇ５３３Ａと、Ｋ５３４Ｑと、Ｐ５３５Ｋと、Ｅ５３６Ｎと、Ｆ５３７Ｋ、Ｑ４６７Ｋと、Ｆ５３７Ｋ、Ｅ５３０Ｇと、Ｎ５３１Ｇ、Ｅ５３０Ｄと、Ｆ５３７Ｋ、Ｅ４５７Ｇと、Ｅ４６１Ｑ、Ｅ４５７Ｇと、Ｅ４６１Ｇ、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇと、Ｅ４５７Ｇと、Ｅ４６１Ｑ、Ｎ５３１Ｇと、Ｅ４５７Ｇと、Ｅ４６１Ｑ、Ｉ３２２Ｖと、Ｖ３２３Ｉ、Ｉ３２２Ｖと、Ｖ３２３Ｉと、Ｒ３２７Ｐ、Ａ３２８Ｃと、Ｗ４６８Ｃ、Ａ３２８Ｃと、Ｗ４６８Ｃと、Ｋ３２６Ｙと、Ｒ３２７Ｎ、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇと、Ｅ４６１Ｑ、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇと、Ｅ４５７Ｇと、Ｅ４６１Ｑと、Ｒ４６２Ｋ、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇと、Ｅ４５７Ｇと、Ｅ４６１Ｑと、Ｆ４６４Ｙ、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇと、Ｅ４５７Ｇと、Ｒ４６２Ｋと、Ｆ４６４Ｙ、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇと、Ｅ４６１Ｑと、Ｒ４６２Ｋと、Ｆ４６４Ｙ、Ｙ４０８Ｌと、Ｅ４５７Ｇと、Ｅ４６１Ｑと、Ｒ４６２Ｋと、Ｆ４６４Ｙ、Ｅ４５７Ｇと、Ｎ５３１Ｇと、Ｅ４６１Ｑと、Ｒ４６２Ｋと、Ｆ４６４Ｙ、Ｙ４０８Ｌと、Ｅ４５７Ｇと、Ｅ４６１Ｑと、Ｒ４６２Ｋ、Ｎ５３１Ｇと、Ｅ４５７Ｇと、Ｅ４６１Ｑと、Ｆ４６４Ｙ、Ｅ４１６Ａと、Ｄ４２５Ｒ、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇと、Ｅ４５７Ｇと、Ｅ４６１Ｑと、Ｒ４６２Ｋと、Ｆ４６４Ｙと、Ｓ５０７Ａ、Ｅ４５７Ｇと、Ｅ４６１Ｇ、Ｋ３１２Ａと、Ｒ３１４Ａ、Ｇ４６９Ｌと、Ｒ４５６Ｎと、Ｅ４５７Ｔ

と、Ｋ４５８Ａ、Ｇ４６９Ｌと、Ｒ４５６Ｎと、Ｋ４５８Ａ、Ｇ４６９Ｌと、Ｒ４５６Ｎと、Ｋ４５８Ａと、Ｅ４６１Ｇ、Ｇ４６９Ｌと、Ｒ４５６Ｎと、Ｋ４５８Ａと、Ｅ４６１Ｇと、Ｆ５３７Ｋ、Ｇ４０６Ｄと、Ｙ４０８Ｌ、Ｇ４０６Ｄと、Ｎ５３１Ｇ、Ｇ４０６Ｄと、Ｐ５３５Ａ、Ｇ４０６Ｄと、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇ、Ｇ４０６Ｄと、Ｙ４０８Ｌと、Ｐ５３５Ａ、Ｇ４０６Ｄと、Ｎ５３１Ｇと、Ｐ５３５Ａ、Ｇ４０６Ｄと、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇと、Ｐ５３５Ａ、Ｋ３４０Ｇと、Ｉ３４５Ｇ、Ｌ３６４Ｇと、Ｙ３７２Ｇ、Ｗ３８１Ｇと、Ｖ３９０Ｇ、Ｗ３８１Ｇと、Ｐ３８４Ａと、Ｖ３９０Ｇ、Ｗ３８１Ｇと、Ｐ３８４Ｇと、Ｖ３９０Ｇ、Ｎ４０４Ｇと、Ｑ４０９Ｇ、Ｋ４１８Ｇと、Ｄ４２５Ｇ、Ｔ３４６Ｒと、Ｋ５０４Ｅと、Ｅ５３０Ｒ、Ｔ３４６Ｋと、Ｋ５０４Ｄと、Ｅ５３０Ｋ、Ｇ３４４Ｒと、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇ、Ｇ３４４Ｋと、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇ、Ｔ３４６Ｒ、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇ、Ｔ３４６Ｋ、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇ、Ｋ５０４Ｄと、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇ、Ｋ５０４Ｅと、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇ、Ｙ４０８Ｌと、Ｅ５３０Ｒと、Ｎ５３１Ｇ、Ｙ４０８Ｌと、Ｅ５３０Ｋと、Ｎ５３１Ｇ、Ｔ３４６Ｒと、Ｙ４０８Ｌと、Ｋ５０４Ｅと、Ｅ５３０Ｒと、Ｎ５３１Ｇ、Ｔ３４６Ｋと、Ｙ４０８Ｌと、Ｋ５０４Ｄと、Ｅ５３０Ｋと、Ｎ５３１Ｇ、Ｙ４０８Ｌと、Ｓ５０７Ａと、Ｎ５３１Ｇ、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇと、Ｅ４５７Ｇと、Ｅ４６１Ｑと、Ｒ４６２Ｋと、Ｆ４６４Ｙと、Ｓ５０７Ａ、Ｅ４５７Ｇと、Ｓ５０７Ａ、及びＮ５３１Ｇと、Ｐ５３５Ａと、Ｓ５０７Ａと、から選択される組み合わせの置換の１つ以上を含み、その位置は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有するＣＦＩの位置に対応する。

【００３０】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、ＣＦＩの活性部位に、１つ以上の修飾を含む。いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有するＣＦＩの位置Ｓ５０７に対応する位置に修飾を含む。いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は置換Ｓ５０７Ａを含むが、この位置は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有するＣＦＩの位置Ｓ５０７に対応する。

【００３１】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体はＡ鎖及びＢ鎖を含み、ＣＦＩ変異体は、（Ａ鎖）－（任意選択のリンカー）－（Ｂ鎖）のようなＮ末端からＣ末端への構造配置を含む。いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体はＡ鎖及びＢ鎖を含み、ＣＦＩ変異体は、（Ｂ鎖）－（任意選択のリンカー）－（Ａ鎖）のようなＮ末端からＣ末端への構造配置を含む。いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、Ｃ３０９及びＣ４３５の１つ以上に修飾を含むが、その位置は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有するＣＦＩの位置に対応する。

【００３２】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、置換Ｃ３０９Ｓ、Ｃ４３５Ｓを含み、その位置は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有するＣＦＩの位置に対応する。いくつかの実施形態では、Ｂ鎖及びＡ鎖は、ジスルフィド結合によって更に連結される。

【００３３】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、野生型ＣＦＩと比較して活性化しやすい。いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有するＣＦＩの位置Ｉ３１７、Ｒ３１８、Ｒ３１９、Ｋ３２０、及びＲ３２１に対応する任意の１つ以上の位置に修飾を含む。いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、Ｉ３１７Ｄ、Ｒ３１８Ｄ、Ｒ３１９Ｄ、Ｋ３２０Ｄ、及びＲ３２１Ｋから選択される置換のうちの１つ以上を含み、位置は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有するＣＦＩの位置に対応する。

【００３４】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、置換Ｉ３１７Ｄ、Ｒ３１８Ｄ、Ｒ３１９Ｄ、Ｋ３２０Ｄ及びＲ３２１Ｋを含むが、その位置は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有するＣＦＩの位置に対応する。

【００３５】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、Ｙ４０８と、Ｎ５３１Ｇ、Ｅ３８Ａと、Ｄ４２５Ｒ、Ｙ２０Ｆと、Ｄ４２５Ｒ、Ｓ２５０Ａと、Ｄ４２５Ｒ、Ｙ４０８Ｆと、Ｎ５３１Ｇ、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇと、Ｅ４５７Ｇと、Ｅ４６１Ｑと、Ｒ４６２Ｋと、Ｆ４６４Ｙ、Ｋ１４Ａと、Ｙ２０Ｆ、Ｋ１４Ａと、Ｅ３８Ａ、Ｋ１４Ａと、Ｓ２５０Ａ、Ｋ１４Ａと、Ｄ４２５Ａ、Ｙ２０Ｆと、Ｅ３８Ａ、Ｙ２０Ｆと、Ｓ２５０Ａ、Ｙ２０Ｆと、Ｄ４２５Ａ、Ｅ３８Ａと、Ｓ２５０Ａ、Ｅ３８Ａと、Ｄ４２５Ａ、Ｓ２５０Ａと、Ｄ４２５Ａ、Ｋ１４Ａと、Ｎ５３１Ｇと、Ｐ５３５Ａ、Ｙ２０Ｆと、Ｎ５３１Ｇと、Ｐ５３５Ａ、Ｅ３８Ａと、Ｎ５３１Ｇと、Ｐ５３５Ａ、Ｓ２５０Ａと、Ｎ５３１Ｇと、Ｐ５３５Ａ、Ｄ４２５Ａと、Ｎ５３１Ｇと、Ｐ５３５Ａ、Ｙ２０Ｆと、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇと、Ｅ４５７Ｇと、Ｅ４６１Ｑと、Ｒ４６２Ｋと、Ｆ４６４Ｙ、Ｅ３８Ａと、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇと、Ｅ４５７Ｇと、Ｅ４６１Ｑと、Ｒ４６２Ｋと、Ｆ４６４Ｙ、Ｓ２５０Ａと、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇと、Ｅ４５７Ｇと、Ｅ４６１Ｑと、Ｒ４６２Ｋと、Ｆ４６４Ｙ、Ｄ４２５Ｒと、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇと、Ｅ４５７Ｇと、Ｅ４６１Ｑと、Ｒ４６２Ｋと、Ｆ４６４Ｙ、Ｙ２０Ｆと、Ｅ３８Ａと、Ｓ２５０Ａと、Ｄ４２５Ａ、Ｙ２０Ｆと、Ｅ３８Ａと、Ｓ２５０Ａと、Ｄ４２５Ａと、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇと、Ｅ４５７Ｇと、Ｅ４６１Ｑと、Ｒ４６２Ｋと、Ｆ４６４Ｙ、Ｙ２０Ｆと、Ｅ３８Ａと、Ｓ２５０Ａと、Ｄ４２５Ａと、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇと、Ｅ４５７Ｇと、Ｅ４６１Ｑ、Ｉ３１７Ｄと、Ｒ３１８Ｄと、Ｒ３１９Ｄと、Ｋ３２０Ｄと、Ｒ３２１Ｋと、Ｅ４５７Ｇと、Ｅ４６１Ｑ－Ｒ４６２Ｋと、Ｆ４６４Ｙ、Ｉ３１７Ｄと、Ｒ３１８Ｄと、Ｒ３１９Ｄと、Ｋ３２０Ｄと、Ｒ３２１Ｋと、Ｅ４５７Ｇと、Ｅ４６１Ｑ－Ｒ４６２Ｋと、Ｆ４６４Ｙ、Ｉ３１７Ｄと、Ｒ３１８Ｄと、Ｒ３１９Ｄと、Ｋ３２０Ｄと、Ｒ３２１Ｋと、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇと、Ｅ４５７Ｇと、Ｅ４６１Ｑと、Ｒ４６２Ｋと、Ｆ４６４Ｙ、Ｋ５０４Ｄと、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇ、Ｋ５０４Ｅと、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇ、Ｅ４５７Ｇと、Ｎ５３１Ｇと、Ｄ４２５Ｋ、Ｙ４０８Ｆと、Ｎ５３１Ｇ、Ｙ４０８Ｌと、Ｅ４５７Ｇと、Ｎ５３１Ｇと、Ｄ４２５Ｋ、Ｙ４０８Ｌと、Ｅ４５７Ｇと、Ｐ５３５Ｇと、Ｄ４２５Ｋ、Ｙ４０８Ｌと、Ｅ４５７Ｇと、Ｎ５３１Ｇと、Ｋ５３４Ｑ、Ｙ４０８Ｌと、Ｎ５３１Ｇ、Ｒ４６２Ｋと、Ｆ４６４Ｙ、及びＹ４０８Ｌと、Ｐ５３５Ｇと、Ｄ４２５Ｋと、から選択される置換の組み合わせの１つ以上を含み、その位置は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有するＣＦＩの位置に対応する。

【００３６】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有するＣＦＩ中の位置Ｋ１４、Ｋ３１２、Ｒ３１４、Ｉ３２２、Ｖ３２３、Ｋ３２６、Ｒ３２７、Ａ３２８、Ｔ３７７、Ｋ３４０、Ｄ３４１、Ｇ３４４、Ｉ３４５、Ｔ３４６、Ａ３６１、Ｌ３６４、Ｙ３７２、Ｗ３８１、Ｐ３８４、Ｖ３９０、Ｎ４０２、Ｎ４０４、Ｇ４０６、Ｙ４０８、Ｑ４０９、Ｅ４１６、Ｋ４１８、Ｎ４２２、Ｄ４２５、Ｅ４５７、Ｋ４５８、Ｒ４５６、Ｅ４６１、Ｒ４６２、Ｆ４６４、Ｓ４６５、Ｑ４６７、Ｗ４６８、Ｇ４６９、Ｔ４９５、Ｙ４９６、Ｄ４９７、Ｓ４９９、Ｉ５００、Ａ５０２、Ｋ５０４、Ｄ５０６、Ｓ５０７、Ｅ５３０、Ｎ５３１、Ｅ５３０、Ｎ５３１、Ｇ５３３、Ｋ５３４、Ｐ５３５、Ｅ５３６、及びＦ５３７に対応する任意の１つ以上の位置における修飾を含むか、又はそれからなる。

【００３７】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、Ｋ１４Ａ、Ｋ３１２Ａ、Ｒ３１４Ａ、Ｉ３２２Ｔ、Ｉ３２２Ｙ、Ｉ３２２Ｖ、Ｖ３２３Ｉ、Ｖ３２３Ｇ、Ｖ３２３Ａ、Ｋ３２６Ａ、Ｒ３２７Ａ、Ｒ３２７Ｐ、Ｒ３２７Ｎ、Ａ３２８Ｃ、Ｔ３７７Ｇ、Ｋ３４０Ｇ、Ｄ３４１Ａ、Ｇ３４４Ｒ、Ｇ３４４Ｋ、Ｇ３４４Ｙ、Ｉ３４５Ｇ、Ｔ３４６Ｒ、Ｔ３４６Ｋ、Ｔ３４６Ｈ、Ａ３６１Ｇ、Ｌ３６４Ｇ、Ｙ３７２Ｇ、Ｗ３８１Ｋ、Ｗ３８１Ｇ、Ｐ３８４Ａ、Ｐ３８４Ｇ、Ｖ３９０Ｇ、Ｎ４０２Ｅ、Ｎ４０４Ｇ、Ｇ４０６Ｄ、Ｇ４０６Ｅ、Ｇ４０６Ｆ、Ｇ４０６Ｈ、Ｇ４０６Ｉ、Ｇ４０６Ｋ、Ｇ４０６Ｌ、Ｇ４０６Ｍ、Ｇ４０６Ｎ、Ｇ４０６Ｐ、Ｇ４０６Ｑ、Ｇ４０６Ｓ、Ｇ４０６Ｔ、Ｇ４０６Ｖ、Ｇ４０６Ｗ、Ｇ４０６Ｙ、Ｙ４０８Ｌ、Ｙ４０８Ｆ、Ｙ４０８Ｇ、Ｙ４０８Ｐ、Ｙ４０８Ｄ、Ｙ４０８Ａ、Ｙ４０８

Ｎ、Ｙ４０８Ｔ、Ｙ４０８Ｋ、Ｙ４０８Ｒ、Ｙ４０８Ｈ、Ｙ４０８Ｉ、Ｙ４０８Ｅ、Ｙ４０８Ｍ、Ｙ４０８Ｑ、Ｙ４０８Ｓ、Ｙ４０８Ｗ、Ｙ４０８Ｙ、Ｙ４０８Ｖ、Ｑ４０９Ｇ、Ｅ４１６Ａ、Ｋ４１８Ｇ、Ｎ４２２Ｋ、Ｄ４２５Ａ、Ｄ４２５Ｋ、Ｄ４２５Ｒ、Ｄ４２５Ｇ、Ｒ４５６Ａ、Ｒ４５６Ｎ、Ｅ４５７Ｇ、Ｅ４５７Ａ、Ｅ４５７Ｄ、Ｅ４５７Ｆ、Ｅ４５７Ｈ、Ｅ４５７Ｉ、Ｅ４５７Ｋ、Ｅ４５７Ｌ、Ｅ４５７Ｍ、Ｅ４５７Ｎ、Ｅ４５７Ｐ、Ｅ４５７Ｑ、Ｅ４５７Ｒ、Ｅ４５７Ｓ、Ｅ４５７Ｔ、Ｅ４５７Ｗ、Ｅ４５７Ｙ、Ｅ４５７Ｖ、Ｋ４５８Ａ、Ｅ４６１Ｑ、Ｅ４６１Ｋ、Ｅ４６１Ｒ、Ｅ４６１Ｈ、Ｅ４６１Ｇ、Ｅ４６１Ａ、Ｅ４６１Ｄ、Ｅ４６１Ｆ、Ｅ４６１Ｉ、Ｅ４６１Ｌ　Ｅ４６１Ｍ、Ｅ４６１Ｎ、Ｅ４６１Ｐ、Ｅ４６１Ｓ、Ｅ４６１Ｔ、Ｅ４６１Ｗ、Ｅ４６１Ｙ、Ｅ４６１Ｖ、Ｒ４６２Ｋ、Ｒ４６２Ａ、Ｒ４６２Ｄ、Ｆ４６４Ｙ、Ｓ４６５Ｇ、Ｑ４６７Ｋ、Ｑ４６７Ｒ、Ｗ４６８Ｃ、Ｇ４６９Ｌ、Ｔ４９５Ｆ、Ｙ４９６Ｌ、Ｄ４９７Ｅ、Ｓ４９９Ｇ、Ｉ５００Ｋ、Ａ５０２Ｓ、Ｋ５０４Ｑ、Ｋ５０４Ｅ、Ｋ５０４Ｒ、Ｋ５０４Ａ、Ｋ５０４Ｇ、Ｋ５０４Ｌ、Ｋ５０４Ｐ、Ｋ５０４Ｈ、Ｋ５０４Ｄ、Ｋ５０４Ｆ、Ｋ５０４Ｉ、Ｋ５０４Ｍ、Ｋ５０４Ｎ、Ｋ５０４Ｓ、Ｋ５０４Ｔ、Ｋ５０４Ｖ、Ｋ５０４Ｗ、Ｋ５０４Ｙ、Ｄ５０６Ａ、Ｄ５０６Ｖ、Ｄ５０６Ｅ、Ｄ５０６Ｇ、Ｓ５０７Ａ、Ｅ５３０Ｄ、Ｅ５３０Ｇ、Ｅ５３０Ｆ、Ｅ５３０Ｙ、Ｎ５３１Ｇ、Ｎ５３１Ａ、Ｅ５３０Ｄ、Ｅ５３０Ｇ、Ｅ５３０Ｆ、Ｅ５３０Ｙ、Ｅ５３０Ｒ、Ｅ５３０Ｋ、Ｎ５３１Ｄ、Ｎ５３１Ｅ、Ｎ５３１Ｆ、Ｎ５３１Ｈ、Ｎ５３１Ｉ、Ｎ５３１Ｋ、Ｎ５３１Ｌ、Ｎ５３１Ｍ、Ｎ５３１Ｐ、Ｎ５３１Ｑ、Ｎ５３１Ｒ、Ｎ５３１Ｓ、Ｎ５３１Ｔ、Ｎ５３１Ｖ、Ｎ５３１Ｗ、Ｎ５３１Ｙ、Ｇ５３３Ａ、Ｋ５３４Ｑ、Ｐ５３５Ａ、Ｐ５３５Ｋ、Ｅ５３６Ｎ、Ｅ５３６Ａ、Ｆ５３７Ｋ、及びＦ５３７Ｒから選択される置換のいずれか１つ以上を含むか、又はそれらからなり、その位置は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有するＣＦＩの位置に対応する。

【００３８】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、Ｎ４２２Ｋ＋Ｅ４５７Ｇ＋Ｎ５３１Ｇ、Ｔ３７７Ｇ＋Ｅ４５７Ｇ＋Ｎ５３１Ｇ、Ｋ３２６Ａ＋３２７Ａ　Ｒ３２７Ａ、Ｅ４５７Ｇ＋Ｎ５３１Ｇ、Ｎ５３１Ｇ＋Ｐ５３５Ａ、Ｅ４５７Ｇ＋Ｅ４６１Ｑ＋Ｒ４６２Ｋ＋Ｆ４６４Ｙ、Ｙ４０８Ｌ＋Ｎ５３１Ｇ＋Ｅ４５７Ｇ、Ｙ４０８Ｌ＋Ｎ５３１Ｇ＋Ｅ４５７Ｇ＋Ｅ４６１Ｑ、Ｙ４０８Ｌ＋Ｎ５３１Ｇ＋Ｅ４５７Ｇ＋Ｅ４６１Ｑ－Ｒ４６２Ｋ＋Ｆ４６４Ｙ、Ｙ４０８Ｌ＋Ｎ５３１Ｇ＋Ｐ５３５Ａ、Ｋ１４Ａ＋Ｄ４２５Ｒ、Ｅ５３０Ｄ＋Ｎ５３１Ｇ＋Ｇ５３３Ａ＋Ｋ５３４Ｑ＋Ｐ５３５Ｋ＋Ｅ５３６Ｎ、Ａ５０２Ｓ＋Ｋ５０４Ｑ＋Ｆ５３７Ｋ、Ｔ４９５Ｆ＋Ｙ４９６Ｌ＋Ｄ４９７Ｅ＋Ｓ４９９Ｇ＋Ｉ５００Ｋ、Ｇ５３３Ａ＋Ｋ５３４Ｑ＋Ｐ５３５Ｋ＋Ｅ５３６Ｎ＋Ｆ５３７Ｋ、Ｔ４９５Ｆ＋Ｙ４９６Ｌ＋Ｄ４９７Ｅ＋Ｓ４９９Ｇ＋Ｉ５００Ｋ＋Ｇ５３３Ａ＋Ｋ５３４Ｑ＋Ｐ５３５Ｋ＋Ｅ５３６Ｎ＋Ｆ５３７Ｋ、Ｑ４６７Ｋ＋Ｆ５３７Ｋ、Ｅ５３０Ｇ＋Ｎ５３１Ｇ、Ｅ５３０Ｄ＋Ｆ５３７Ｋ、Ｅ４５７Ｇ＋Ｅ４６１Ｑ、Ｅ４５７Ｇ＋Ｅ４６１Ｇ、Ｙ４０８Ｌ＋Ｎ５３１Ｇ＋Ｅ４５７Ｇ＋Ｅ４６１Ｑ、Ｎ５３１Ｇ＋Ｅ４５７Ｇ＋Ｅ４６１Ｑ、Ｉ３２２Ｖ＋Ｖ３２３Ｉ、Ｉ３２２Ｖ＋Ｖ３２３Ｉ＋Ｒ３２７Ｐ、Ａ３２８Ｃ＋Ｗ４６８Ｃ、Ａ３２８Ｃ＋Ｗ４６８Ｃ＋Ｋ３２６Ｙ＋Ｒ３２７Ｎ、Ｙ４０８Ｌ＋Ｎ５３１Ｇ＋Ｅ４６１Ｑ、Ｙ４０８Ｌ＋Ｎ５３１Ｇ＋Ｅ４５７Ｇ＋Ｅ４６１Ｑ＋Ｒ４６２Ｋ、Ｙ４０８Ｌ＋Ｎ５３１Ｇ＋Ｅ４５７Ｇ＋Ｅ４６１Ｑ＋Ｆ４６４Ｙ、Ｙ４０８Ｌ＋Ｎ５３１Ｇ＋Ｅ４５７Ｇ＋Ｒ４６２Ｋ＋Ｆ４６４Ｙ、Ｙ４０８Ｌ＋Ｎ５３１Ｇ＋Ｅ４６１Ｑ＋Ｒ４６２Ｋ＋Ｆ４６４Ｙ、Ｙ４０８Ｌ＋Ｅ４５７Ｇ＋Ｅ４６１Ｑ＋Ｒ４６２Ｋ＋Ｆ４６４Ｙ、Ｅ４５７Ｇ＋Ｎ５３１Ｇ＋Ｅ４６１Ｑ＋Ｒ４６２Ｋ＋Ｆ４６４Ｙ、Ｙ４０８Ｌ＋Ｅ４５７Ｇ＋Ｅ４６１Ｑ＋Ｒ４６２Ｋ、Ｎ５３１Ｇ＋Ｅ４５７Ｇ＋Ｅ４６１Ｑ＋Ｆ４６４Ｙ、Ｅ４１６Ａ＋Ｄ４２５Ｒ、Ｙ４０８Ｌ＋Ｎ５３１Ｇ＋Ｅ４５７Ｇ＋Ｅ４６１Ｑ＋Ｒ４６２Ｋ＋Ｆ４６４Ｙ＋Ｓ５０７Ａ、Ｅ４５７Ｇ＋Ｅ４６１Ｇ、Ｋ３１２Ａ＋Ｒ３１４Ａ、Ｇ４６９Ｌ＋Ｒ４５６Ｎ＋Ｅ４５７Ｔ＋Ｋ４５８Ａ、Ｇ４６９Ｌ＋Ｒ４５６Ｎ＋Ｋ４５８Ａ、Ｇ４６９Ｌ＋Ｒ４５６Ｎ＋Ｋ４５８Ａ＋Ｅ４６１Ｇ、Ｇ４６９Ｌ＋Ｒ４５６Ｎ＋Ｋ４５８Ａ＋Ｅ４６１Ｇ＋Ｆ５３７Ｋ、Ｇ４０６Ｄ＋Ｙ４０８Ｌ、Ｇ４０６Ｄ＋Ｎ５３１Ｇ、Ｇ４０６Ｄ＋Ｐ５３５Ａ、Ｇ４０６Ｄ＋Ｙ４０８Ｌ＋Ｎ５３１Ｇ、Ｇ４０６Ｄ＋Ｙ４０８Ｌ＋Ｐ５３５Ａ、Ｇ４０６Ｄ＋Ｎ５３１Ｇ＋Ｐ５３５Ａ

、Ｇ４０６Ｄ＋Ｙ４０８Ｌ＋Ｎ５３１Ｇ＋Ｐ５３５Ａ、Ｋ３４０Ｇ＋Ｉ３４５Ｇ、Ｌ３６４Ｇ＋Ｙ３７２Ｇ、Ｗ３８１Ｇ＋Ｖ３９０Ｇ、Ｗ３８１Ｇ＋Ｐ３８４Ａ＋Ｖ３９０Ｇ、Ｗ３８１Ｇ＋Ｐ３８４Ｇ＋Ｖ３９０Ｇ、Ｎ４０４Ｇ＋Ｑ４０９Ｇ、Ｋ４１８Ｇ＋Ｄ４２５Ｇ、Ｔ３４６Ｒ＋Ｋ５０４Ｅ＋Ｅ５３０Ｒ、Ｔ３４６Ｋ＋Ｋ５０４Ｄ＋Ｅ５３０Ｋ、Ｇ３４４Ｒ＋Ｙ４０８Ｌ＋Ｎ５３１Ｇ、Ｇ３４４Ｋ＋Ｙ４０８Ｌ＋Ｎ５３１Ｇ、Ｔ３４６Ｒ＋Ｙ４０８Ｌ＋Ｎ５３１Ｇ、Ｔ３４６Ｋ＋Ｙ４０８Ｌ＋Ｎ５３１Ｇ、Ｋ５０４Ｄ＋Ｙ４０８Ｌ＋Ｎ５３１Ｇ、Ｋ５０４Ｅ＋Ｙ４０８Ｌ＋Ｎ５３１Ｇ、Ｙ４０８Ｌ＋Ｅ５３０Ｒ＋Ｎ５３１Ｇ、Ｙ４０８Ｌ＋Ｅ５３０Ｋ＋Ｎ５３１Ｇ、Ｔ３４６Ｒ＋Ｙ４０８Ｌ＋Ｋ５０４Ｅ＋Ｅ５３０Ｒ＋Ｎ５３１Ｇ、Ｔ３４６Ｋ＋Ｙ４０８Ｌ＋Ｋ５０４Ｄ＋Ｅ５３０Ｋ＋Ｎ５３１Ｇ、Ｙ４０８Ｌ＋Ｓ５０７Ａ＋Ｎ５３１Ｇ、Ｙ４０８Ｌ＋Ｎ５３１Ｇ＋Ｅ４５７Ｇ＋Ｅ４６１Ｑ＋Ｒ４６２Ｋ＋Ｆ４６４Ｙ＋Ｓ５０７Ａ、Ｅ４５７Ｇ＋Ｓ５０７Ａ、及びＮ５３１Ｇ＋Ｐ５３５Ａ＋Ｓ５０７Ａから選択される組み合わせ置換のいずれか１つ以上を含むか、又はそれらからなり、その位置は、配列番号５に示されるアミノ酸配列を有するＣＦＩの位置に対応する。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、Ｎ４２２Ｋ＋Ｅ４５７Ｇ＋Ｎ５３１Ｇから選択される置換を含むか、又はそれからなる。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＦＩ変異体は、Ｔ３７７Ｇ＋Ｅ４５７Ｇ＋Ｎ５３１Ｇから選択される置換を含むか、又はそれからなる。

【００３９】

いくつかの実施形態では、融合構築物はｃｆｉ及びアルブミンを含み、アルブミンはヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）であり、ＣＦＩは野生型ＣＦＩであり、このような融合構築物は、本明細書において「ＣＦＩ－ＨＳＡ」と称される。本開示の例示的なＣＦＩ－ＨＳＡは、配列番号２１のアミノ酸配列、又は配列番号２１のアミノ酸配列と、少なくとも７０％、少なくとも７１％、少なくとも７２％、少なくとも７３％、少なくとも７４％、少なくとも７５％、少なくとも７６％、少なくとも７７％、少なくとも７８％、少なくとも７９％、少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、又は少なくとも９９％の配列同一性を含む配列を有する。

【００４０】

いくつかの実施形態では、融合構築物のＣＦＩは、配列番号５のアミノ酸配列又はその変異体を含む。いくつかの実施形態では、変異体は、配列番号５のアミノ酸配列と少なくとも７０％、少なくとも７１％、少なくとも７２％、少なくとも７３％、少なくとも７４％、少なくとも７５％、少なくとも７６％、少なくとも７７％、少なくとも７８％、少なくとも７９％、少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、又は少なくとも９９％の配列同一性を含む。

【００４１】

いくつかの実施形態では、融合構築物の血清アルブミンは、配列番号７のアミノ酸配列又はその変異体を含む。いくつかの実施形態では、変異体は、配列番号７のアミノ酸配列と少なくとも７０％、少なくとも７１％、少なくとも７２％、少なくとも７３％、少なくとも７４％、少なくとも７５％、少なくとも７６％、少なくとも７７％、少なくとも７８％、少なくとも７９％、少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、又は少なくとも９９％の配列同一性を含

む。

【００４２】

いくつかの実施形態では、融合構築物中のＣＦＩの結合パートナーは、補体受容体１（ＣＲ１）の少なくとも１つのドメイン又はドメインの一部を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＣＲ１ドメインは、ＣＲ１のＣＣＰドメイン１５～１７を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＣＲ１ドメインは、ＣＲ１のＣＣＰドメイン１～３を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＣＲ１ドメインを含む本開示の融合構築物はまた、アルブミンとの融合を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＣＲ１ドメインを含む本開示の融合構築物はまた、アルブミン、及び／又はＨ因子の少なくとも１つのドメインとの融合を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＣＲ１ドメインは、ＣＲ１　ＣＣＰドメイン１５を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＣＲ１ドメインは、ＣＲ１　ＣＣＰドメイン１６を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＣＲ１ドメインは、ＣＲ１　ＣＣＰドメイン１７を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＣＲ１ドメインは、ＣＲ１　ＣＣＰドメイン１５～１６を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＣＲ１ドメインは、ＣＲ１　ＣＣＰドメイン１６～１７を含む。いくつかの実施形態では、例示的な融合構築物は、ＣＲ１のＣＣＰドメイン１５～１７と融合された修飾Ｎ５３１Ｇを有するＣＦＩを含む。いくつかの実施形態では、例示的な融合構築物は、ＣＲ１のＣＣＰドメインと融合されたＣＦＩを含み、アルブミンと更に融合される。

【００４３】

いくつかの実施形態では、融合構築物中のＣＦＩの結合パートナーは、Ｈ因子の少なくとも１つのドメイン又はドメインの一部を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＨ因子ドメインは、Ｈ因子の補体制御タンパク質（Complement Control Protein、ＣＣＰ）ドメイン１～２０のいずれか１つ以上を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＨ因子ドメインのアミノ酸配列は、配列番号２２（表１）に示される配列であるか、又はそれに由来する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＨ因子ドメインは、Ｈ因子のＣＣＰドメイン１～２０の各々を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＨ因子ドメインは、ＣＣＰ１、ＣＣＰ２、ＣＣＰ３、及びＣＣＰ４を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＨ因子ドメインは、ＣＣＰ２、ＣＣＰ３、及びＣＣＰ４を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＨ因子ドメインは、ＣＣＰ２及びＣＣＰ３を含む。いくつかの実施形態では、Ｈ因子の少なくとも１つのドメインのアミノ酸配列は、配列番号２３（表１）に示される配列であるか、又はそれに由来する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＨ因子ドメインは、Ｈ因子のＣＣＰドメイン１～４及び１９～２０を含む。いくつかの態様では、例示的な融合構築物は、ＦＨのＣＣＰドメインと融合されたＣＦＩを含み、アルブミンと更に融合される。

【００４４】

本開示の例示的なＣＦＩ－ＨＳＡ融合構築物は、Ｎ末端からＣ末端に表されるように以下を含む：

（ａ）置換Ｎ４２２Ｋ、Ｅ４５７Ｇ、及びＮ５３１Ｇを含む、Ｎ末端ＨＳＡ－ＧＧＳＳＧＧリンカー（配列番号６）－ＣＦＩ配列番号５。

（ｂ）置換Ｔ３７７Ｇ、Ｅ４５７Ｇ、及びＮ５３１Ｇを含む、Ｎ末端ＨＳＡ－ＧＧＳＳＧＧリンカー（配列番号６）－ＣＦＩ配列番号５。

【００４５】

本開示の例示的なＣＲ１含有融合構築物は、ＨＳＡ、ＣＦＩ、及びヒトＣＲ１ドメインを含む。このような融合構築物の実施例は、以下のものである：

（ａ）置換Ｎ４２２Ｋ、Ｅ４５７Ｇ、及びＮ５３１Ｇ－ＧＧＳＳＧＧＳＳＧＧＳＳＧＧＳＳＧＧＳＳＧＧリンカー（配列番号２４）－ヒトＣＲ１ドメインＣＣＰ１５、ＣＣＰ１６、及びＣＣＰ１７を含む、Ｎ末端ＨＳＡ－ＧＧＳＳＧＧリンカー（配列番号６）－ＣＦＩ配列番号５。

【００４６】

本開示の融合構築物の構成要素（ＣＦＩ及び結合パートナー）は、任意選択のリンカーによって一緒に保持されてもよい。それらは、少なくとも１種のアミノ酸の任意の好適な長さのものであってもよい。リンカーは可撓性リンカーであってもよく、約１～約２０アミノ酸残基長のペプチドであってもよく、アミノ酸残基はグリシン残基を含んでいてもよい。リンカーはまた、任意選択で、セリン残基を含んでいてもよい。例示的な可撓性リンカーとしては、グリシンポリマー、グリシン－セリンポリマー、グリシン－アラニンポリマー、アラニン－セリンポリマー、又は当該技術分野で周知の任意のその他の好適な可撓性リンカーが挙げられてもよいが、これらに限定されるものではない。例示的なリンカーは、（ＧＧＳＳ）^{n}ＧＧ（配列番号２５）であり、式中、ｎは、約１～約２５の任意の数である。いくつかの実施形態では、リンカーは、プロテアーゼ感受性切断可能リンカーである。融合構築物を連結する例示的なリンカーは、１～５０、５～５０、１０～５０、１５～５０、２０～２２、２２～２４、２０～５０、２５～５０、１～２０、２～２０、３～２０、４～２０、５～２０、６～２０、７～２０、８～２０、９～２０、１０～２０、３～１５、３～１０、３～９、３～８、３～７、３～６、３～５、４～１５、４～１０、４～９、４～８、４～７、４～６、４～５、５～１５、５～１０、５～９、５～８、５～７、５～６、６～１５、６～１０、６～９、６～８、又は６～７アミノ酸長であり得る。

【００４７】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ－ＨＳＡは、融合構築物の一部ではないＣＦＩに対して、延長された半減期を有していてもよい。例示的なＣＦＩ－ＨＳＡ構築物は、可動性リンカーによってアルブミンを野生型ＣＦＩと連結することによって生成され得る。いくつかの実施形態では、ＣＦＩ－ＨＳＡは、配列番号２１に示されるアミノ酸配列を含むか、又はそれに対して少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、若しくは９９％のアミノ酸配列同一性を有する配列を含む。

【００４８】

いくつかの実施形態では、融合構築物は、（アルブミン）－（任意選択のリンカー）－（ＷＴ ＣＦＩ）のようなＮ末端からＣ末端への構造配置を含む。

【００４９】

いくつかの実施形態では、融合構築物は、（ＷＴ ＣＦＩ）－（任意選択のリンカー）－（アルブミン）のようなＮ末端からＣ末端への構造配置を含む。

【００５０】

いくつかの実施形態では、融合構築物は、配列番号７及び配列番号５のアミノ酸配列、又は配列番号５と少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９９％の同一性を有するその変異体を含み、融合構築物は、Ｎ末端からＣ末端への構造配置（配列番号７）－（任意選択のリンカー）－（配列番号５）を含む。いくつかの実施形態では、融合構築物は、配列番号５及び配列番号７のアミノ酸配列を含み、融合構築物は、Ｎ末端からＣ末端への構造配置（配列番号７）－（リンカー）－（配列番号５）を含む。いくつかの実施形態では、融合構築物は、配列番号５、配列番号６、及び配列番号７のアミノ酸配列を含み、融合構築物は、Ｎ末端からＣ末端への構造配置（配列番号７）－（配列番号６）－（配列番号５）を含む。いくつかの実施形態は、融合構築物は、配列番号５及び配列番号７のアミノ酸配列を含み、融合構築物は、Ｎ末端からＣ末端への構造配置（配列番号５）－（任意選択のリンカー）－（配列番号７）を含む。いくつかの実施形態では、融合構築物は、配列番号５及び配列番号７のアミノ酸配列を含み、融合構築物は、Ｎ末端からＣ末端への構造配置（配列番号５）－（リンカー）－（配列番号７）を含む。いくつかの実施形態では、融合構築物は、配列番号５、配列番号６、及び配列番号７のアミノ酸配列を含み、融合構築物は、Ｎ末端からＣ末端への構造配置（配列番号５）－（配列番号６）－（配列番号７）を含む。

【００５１】

いくつかの実施形態では、融合構築物は、配列番号２１に記載のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％

、若しくは少なくとも９９％の同一性を含むアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、融合構築物は、配列番号２１に示されるアミノ酸配列からなる。いくつかの実施形態では、融合構築物は、配列番号５及び配列番号７のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、野生型ＣＦＩへのアルブミン融合（例えば、Ｎ末端アルブミン融合）は、溶解性を提供し、ＣＦＩ－ＨＳＡの活性化を促進することに留意されたい。フーリンによる成熟二本鎖タンパク質へのＣＦＩの活性化が、翻訳後に行われ、活性化は、ＣＦＩ－ＨＳＡとアルブミンを含まない野生型ＣＦＩ（ＷＴ－ＣＦＩ）との間で比較される場合、フーリンがＣＦＩ－ＨＳＡを有意により良好に、かつほぼ完全に活性化することが観察される。ＣＦＩ－ＨＳＡタンパク質は単量体のままであり、凝集の証拠はないことが観察される。ＣＦＩ－ＨＳＡ構築物の溶解性、単分散性、及び効率的なフーリン活性化を維持するためのアミノ末端ＨＳＡ融合の有意かつ予想外の利益が存在している。例えば、改善された半減期を通して、生物学的利用能の有意な改善がある。

【００５２】

したがって、本明細書において提供されるのは、ＣＦＩの活性化を増加させる方法であり、ＨＳＡを野生型ＣＦＩに融合させることであって、この融合が、フーリンによる活性化の前のＮ末端融合であることと、フーリンにより活性化することと、を含む、方法である。いくつかの実施形態では、フーリンによる活性化は、本開示のＣＦＩ融合構築物の組換え産生中に、細胞において行われる。いくつかの実施形態では、フーリンによる活性化は、インビトロで実施される。

【００５３】

表１を参照すると、配列番号１は、「ＣＦＩ－ＰＤ」と称される野生型血漿由来ヒトＣＦＩのアミノ酸配列であり、リーダー配列を有する。第２の構成成分との融合に使用される野生型ＣＦＩは、配列番号１に存在するリーダー配列を含まない配列番号５のアミノ酸配列を含んでもよい。代わりに、マウスＩｇカッパ鎖Ｖ－ＩＩＩ領域ＭＯＰＣ６３リーダー配列（配列番号２）を、本明細書で提供されるＣＦＩ融合構築物のいずれかの組換え産生に使用してもよい。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＣＦＩドメインを含むＣＦＩ融合構築物が本明細書において提供され、少なくとも１つのＣＦＩドメインは、配列番号５に示されるアミノ酸配列を含む。

【００５４】

表１：例示的なＣＦＩ融合構築物の構成成分

【表１－１】

説明	配列
野生型血漿由来ヒトCFI（CFI－PD）	MKLLHVFLLFLCFHLRFCKVTYTSQEDLVEKKCLAKKYTHLSCDKVFCQPWQRCIEGTCVCKLPYQCPKNGTAVCATNRRSFPTYCQQKSLECLHPGTKFLNNGTCTAEGKFSVSLKHGNTDSEGIVEVKLVDQDKTMFICKSSWSMREANVACLDLGFQQGADTQRRFKLSDLSINSTECLHVHCRGLETSLAECTFTKRRTMGYQDFADVVCYTQKADSPMDDFFQCVNGKYISQMKACDGINDCGDQSDELCCKACQGKGFHCKSGVCIPSQYQCNGEVDCITGEDEVGCAGFASVTQEETEILTADMDAERRRIKSLLPKLSCGVKNRMHIRRKRIVGGKRAQLGDLPWQVAIKDASGITCGGIYIGGCWILTAAHCLRASKTHRYQIWTTVVDWIHPDLKRIVIEYVDRIIFHENYNAGTYQNDIALIEMKKDGNKKDCELPRSIPACVPWSPYLFQPNDTCIVSGWGREKDNERVFSLQWGEVKLISNCSKFYGNRFYEKEMECAGTYDGSIDACKGDSGGPLVCMDANNVTYVWGVVSWGENCGKPEFPGVYTKVANYFDWISYHVGRPFISQYNV（配列番号１）
リーダー配列（CFI－HSAのマウスリーダー）	METDTLLLWVLLLWVPGSTG（配列番号２）
ヒトCFIリーダー配列	MKLLHVFLLFLCFHLRFC（配列番号３）
シグナル配列を有しない配列番号１の野生型CFI	KVTYTSQEDLVEKKCLAKKYTHLSCDKVFCQPWQRCIEGTCVCKLPYQCPKNGTAVCATNRRSFPTYCQQKSLECLHPGTKFLNNGTCTAEGKFSVSLKHGNTDSEGIVEVKLVDQDKTMFICKSSWSMREANVACLDLGFQQGADTQRRFKLSDLSINSTECLHVHCRGLETSLAECTFTKRRTMGYQDFADVVCYTQKADSPMDDFFQCVNGKYISQMKACDGINDCGDQSDELCCKACQGKGFHCKSGVCIPSQYQCNGEVDCITGEDEVGCAGFASVTQEETEILTADMDAERRRIKSLLPKLSCGVKNRMHIRRKRIVGGKRAQLGDLPWQVAIKDASGITCGGIYIGGCWILTAAHCLRASKTHRYQIWTTVVDWIHPDLKRIVIEYVDRIIFHENYNAGTYQNDIALIEMKKDGNKKDCELPRSIPACVPWSPYLFQPNDTCIVSGWGREKDNERVFSLQWGEVKLISNCSKFYGNRFYEKEMECAGTYDGSIDACKGDSGGPLVCMDANNVTYVWGVVSWGENCGKPEFPGVYTKVANYFDWISYHVGRPFISQYNV（配列番号５）
リンカー	GGSSGG（配列番号６）
ヒト血清アルブミン（HSA）	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL（配列番号７）

【００５５】
（表１の続き）

【表１－２】

説明	配列
CFIと連結されたHSA（CFI－HSA）	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKT CVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFL QHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELL FFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKF GERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDR ADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADF VESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCC AAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTK KVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLH EKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTL SEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETC FAEEGKKLVAASQAALGLGGSSGGKVTYTSQEDLVEKKCLAKKYTHLSCDK VFCQPWQRCIEGTCVCKLPYQCPKNGTAVCATNRRSFPTYCQQKSLECLHP GTKFLNNGTCTAEGKFSVSLKHGNTDSEGIVEVKLVDQDKTMFICKSSWSM REANVACLDLGFQQGADTQRRFKLSDLSINSTECLHVHCRGLETSLAECTFT KRRTMGYQDFADVVCYTQKADSPMDDFFQCVNGKYISQMKACDGINDCGD QSDELCCKACQGKGFHCKSGVCIPSQYQCNGEVDCITGEDEVGCAGFASVT QEETEILTADMDAERRRIKSLLPKLSCGVKNRMHIRRKRIVGGKRAQLGDLP WQVAIKDASGITCGGIYIGGCWILTAAHCLRASKTHRYQIWTTVVDWIHPDLK RIVIEYVDRIIFHENYNAGTYQNDIALIEMKKDGNKKDCELPRSIPACVPWSPY LFQPNDTCIVSGWGREKDNERVFSLQWGEVKLISNCSKFYGNRFYEKEMEC AGTYDGSIDACKGDSGGPLVCMDANNVTYVWGVVSWGENCGKPEFPGVYT KVANYFDWISYHVGRPFISQYNV（配列番号２１）
ヒトH因子（FH）	MRLLAKIICLMLWAICVAEDCNELPPRRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCR PGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHPGDTPFGTFTLTGGNVF EYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKI VSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEKPKCVEI SCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLP SCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTST GWIPAPRCTLKPCDYPDIKHGGLYHENMRRPYFPVAVGKYYSYYCDEHFETP SGSYWDHIHCTQDGWSPAVPCLRKCYFPYLENGYNQNYGRKFVQGKSIDVA CHPGYALPKAQTTVTCMENGWSPTPRCIRVKTCSKSSIDIENGFISESQYTYA LKEKAKYQCKLGYVTADGETSGSITCGKDGWSAQPTCIKSCDIPVFMNARTK NDFTWFKLNDTLDYECHDGYESNTGSTTGSIVCGYNGWSDLPICYERECELP KIDVHLVPDRKKDQYKVGEVLKFSCKPGFTIVGPNSVQCYHFGLSPDLPICK EQVQSCGPPPELLNGNVKEKTKEEYGHSEVVEYYCNPRFLMKGPNKIQCVD GEWTTLPVCIVEESTCGDIPELEHGWAQLSSPPYYYGDSVEFNCSESFTMIG HRSITCIHGVWTQLPQCVAIDKLKKCKSSNLIILEEHLKNKKEFDHNSNIRYR CRGKEGWIHTVCINGRWDPEVNCSMAQIQLCPPPPQIPNSHNMTTTLNYRD GEKVSVLCQENYLIQEGEEITCKDGRWQSIPLCVEKIPCSQPPQIEHGTINSS RSSQESYAHGTKLSYTCEGGFRISEENETTCYMGKWSSPPQCEGLPCKSPP EISHGVVAHMSDSYQYGEEVTYKCFEGFGIDGPAIAKCLGEKWSHPPSCIKT DCLSLPSFENAIPMGEKKDVYKAGEQVTYTCATYYKMDGASNVTCINSRWT GRPTCRDTSCVNPPTVQNAYIVSRQMSKYPSGERVRYQCRSPYEMFGDEEV MCLNGNWTEPPQCKDSTGKCGPPPPIDNGDITSFPLSVYAPASSVEYQCQN LYQLEGNKRITCRNGQWSEPPKCLHPCVISREIMENYNIALRWTAKQKLYSR TGESVEFVCKRGYRLSSRSHTLRTTCWDGKLEYPTCAKR（配列番号２２）
ヒトミニH因子（ミニFH）	MRLLAKIICLMLWAICVAEDCNELPPRRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCR PGYRSLGNIIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHPGDTPFGTFTLTGGNVF EYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKI VSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEKPKCVEI SCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLP SCEEAGGGGGGGGGGGGGKCGPPPPIDNGDITSFPLSVYAPASSVEYQCQN LYQLEGNKRITCRNGQWSEPPKCLHPCVISREIMENYNIALRWTAKQKLYSR TGESVEFVCKRGYRLSSRSHTLRTTCWDGKLEYPTCAKRENLYFQGHHHHHH H（配列番号２３）

【００５６】

ＩＩ．ＣＦＩ融合構築物の生成

細胞株は、本明細書に記載されるＣＦＩ及び融合構築物の産生を発現するように発生され得る。融合構築物を産生するための細胞株は、本明細書に記載される融合構築物を発現し得る任意の宿主細胞を使用して、産生され得る。宿主細胞は、哺乳動物細胞、昆虫細胞、真菌細胞、植物細胞、及び／又は細菌細胞であり得る。ＣＦＩ融合構築物の発現のために、宿主細胞株を、融合構築物をコードする発現ベクターで一過的又は安定的にトランスフェクト又は形質導入し得る。ベクターは、例えば、プラスミド又はウイルスベクターであることができる。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、哺乳動物細胞株である。いく

つかの実施形態では、宿主細胞は、チャイニーズハムスター卵巣（Chinese Hamster Ovary、ＣＨＯ）細胞である。

【００５７】

本明細書に記載されるＣＦＩ融合構築物は、生物学的産物を産生するための当該技術分野で周知の哺乳動物細胞株、例えばチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞において組換え発現され得る。哺乳動物細胞は、当該技術分野で周知の任意の方法を使用して、本明細書に記載される融合構築物をコードする発現ベクターでトランスフェクト又は形質導入され得る。

【００５８】

本明細書に記載されるＣＦＩ融合構築物の産生及び精製のための方法が本明細書に提供される。本明細書に記載されるＣＦＩ融合構築物は、当該技術分野で周知の標準的な方法によって、馴化培地から精製されてもよい。いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物は、アフィニティーマトリックス上でのクロマトグラフィーによって精製されてもよい。いくつかの実施形態では、アフィニティーマトリックスは、ＣａｐｔｕｒｅＳｅｌｅｃｔ（商標）ヒトアルブミンアフィニティーマトリックスである。いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物は、陽イオン交換マトリックス及び／又は陰イオン交換マトリックス上でのクロマトグラフィー、並びに任意選択でサイズ排除クロマトグラフィーによって精製されてもよい。ＣＦＩ融合構築物は、当該技術分野で周知の任意の好適な緩衝液へと、最適に緩衝液交換されてもよい。純度は、ゲル電気泳動、直交ＨＰＬＣ法、染色及び分光光度技術を含む、当該技術分野で周知の任意の方法によって評価され得る。

【００５９】

ＩＩＩ．ＣＦＩ融合構築物－使用方法

Ａ．使用

本開示のＣＦＩ融合構築物は、眼球における補体系を調節するために使用されてもよい。

【００６０】

本明細書において考察されるように、いくつかの実施形態では、本開示のＣＦＩ融合構築物は、眼球における古典的経路及びレクチン補体経路を調節することが可能である。

【００６１】

本明細書において考察されるように、いくつかの実施形態では、本開示のＣＦＩ融合構築物は、代替補体経路を調節することが可能である。

【００６２】

本明細書において考察されるように、いくつかの実施形態では、本開示のＣＦＩ融合構築物は、眼球における補体系の増幅を減少させることが可能である。

【００６３】

本明細書において考察されるように、いくつかの実施形態では、本開示のＣＦＩ融合構築物は、眼球におけるＣ３ｂの切断を増加させることが可能である。

【００６４】

本明細書において考察されるように、いくつかの実施形態では、本開示のＣＦＩ融合構築物は、眼球におけるＣ４ｂの切断を増加させることが可能である。

【００６５】

本明細書において考察されるように、いくつかの実施形態では、本開示のＣＦＩ融合構築物は、眼球におけるＣ４ｃの生成を増加させることが可能である。

【００６６】

本明細書において考察されるように、いくつかの実施形態では、本開示のＣＦＩ融合構築物は、眼球におけるｉＣ３ｂの生成を増加させることが可能である。

【００６７】

本明細書において考察されるように、いくつかの実施形態では、本開示のＣＦＩ融合構築物は、眼球におけるｉＣ３ｂからのＣ３ｄｇの生成を増加させることが可能である。

【００６８】

本明細書において考察されるように、いくつかの実施形態では、本開示のＣＦＩ融合構築物は、眼球におけるｉＣ３ｂからのＣ３ｃの生成を増加させることが可能である。

【００６９】

本明細書において考察されるように、いくつかの実施形態では、本開示のＣＦＩ融合構築物は、眼球におけるＣ３ｂα鎖のレベルを低下させることが可能である。

【００７０】

本明細書において考察されるように、いくつかの実施形態では、本開示のＣＦＩ融合構築物は、眼球におけるペプチド基質の加水分解を増加させることが可能である。

【００７１】

本明細書において考察されるように、いくつかの実施形態では、本開示のＣＦＩ融合構築物は、眼球における高分子タンパク質基質のタンパク質分解を増加させることが可能である。

【００７２】

本明細書において考察されるように、いくつかの実施形態では、本開示のＣＦＩ融合構築物は、眼球における膜侵襲複合体（Membrane Attack Complex、ＭＡＣ）のレベル又は機能を低下させることが可能である。

【００７３】

本明細書において考察されるように、いくつかの実施形態では、本開示のＣＦＩ融合構築物は、眼球における観察される溶血反応を調節することが可能である。

【００７４】

本明細書において考察されるように、いくつかの実施形態では、本開示のＣＦＩ融合構築物は、眼球における補因子の非存在下で、例えば、補因子非依存的にＣ３ｂの切断を増加させることが可能である。

【００７５】

本明細書において考察されるように、いくつかの実施形態では、本開示のＣＦＩ融合構築物は、眼球における補因子の非存在下で、例えば、補因子非依存的にＣ４ｂの切断を増加させることが可能である。

【００７６】

本開示のＣＦＩ融合構築物は、被検体の眼の治療に使用されてもよい。本明細書で使用される場合、被検体は、任意の哺乳動物被検体を含み、霊長類、げっ歯類、家畜、動物園の動物、及びペットを含む。いくつかの実施形態では、哺乳動物被検体は、ヒト被検体である。いくつかの実施形態では、哺乳動物被検体は、非ヒト霊長類である。

【００７７】

Ｂ．眼症状の治療

本明細書に提供されるＣＦＩ融合構築物は、被検体における眼症状を治療するために有用である。いくつかの実施形態では、必要とする被検体における眼症状を治療する方法であって、治療有効量の本明細書に提供されるＣＦＩ融合構築物のいずれか、又はその医薬組成物を、１眼当たり約０．１～約１０ｍｇの用量で、及び／又は約１～約４ヶ月毎の頻度で、被検体に眼球内投与することを含む方法が提供される。

【００７８】

いくつかの実施形態では、眼症状は、ＣＦＩの欠損によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、眼症状は、補体系の調節不全によって特徴付けられる。

【００７９】

いくつかの実施形態では、眼症状は、機能不全ＣＦＩ遺伝子の存在によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、眼症状は、補体系の調節不全及び低いＣＦＩレベルによって特徴付けられる。

【００８０】

いくつかの実施形態では、眼症状は、糖尿病黄斑浮腫（Diabetic Macular Edema、ＤＭＥ）、糖尿病性網膜症、緑内障、角結膜炎、視神経脊髄炎スペクトル障害（neuromyelitis optica spectrum disorder、ＮＭＯＳＤ）、開放隅角緑内障、ポリープ

状脈絡膜血管症、シュタルガルト病、ぶどう膜炎、及び硝子体網膜症、及び加齢黄斑変性（ＡＭＤ）からなる群から選択される。

【００８１】

いくつかの実施形態では、眼症状は、萎縮型ＡＭＤである。いくつかの実施形態では、眼症状は、初期段階の萎縮型ＡＭＤである。いくつかの実施形態では、眼症状は、中期段階の萎縮型ＡＭＤである。いくつかの実施形態では、眼症状は、後期段階の萎縮型ＡＭＤである。いくつかの実施形態では、眼症状は、滲出型ＡＭＤに進行した後期段階の萎縮型ＡＭＤである。いくつかの実施形態では、眼症状は、地図状萎縮（ＧＡ）に進行した後期段階の萎縮型ＡＭＤである。

【００８２】

いくつかの実施形態では、眼症状は、滲出型ＡＭＤである。いくつかの実施形態では、眼症状は、初期段階の滲出型ＡＭＤである。いくつかの実施形態では、眼症状は、中期段階の滲出型ＡＭＤである。いくつかの実施形態では、眼症状は、後期段階の滲出型ＡＭＤである。いくつかの実施形態では、眼症状は、血管新生ＡＭＤに進行した後期段階の滲出型ＡＭＤである。

【００８３】

いくつかの実施形態では、眼症状は、地図状萎縮（ＧＡ）である。いくつかの実施形態では、眼症状は、萎縮型ＡＭＤから進行したＧＡである。いくつかの実施形態では、ＧＡは、後期段階のＡＭＤに関連する。いくつかの実施形態では、ＧＡは、後期段階のＡＭＤに関連しない。

【００８４】

いくつかの実施形態では、眼症状は、Ｇ１１９Ｒ、Ｌ１３１Ｒ、Ｖ１５２Ｍ、Ｇ１６２Ｄ、Ｒ１８７Ｙ、Ｒ１８７Ｔ、Ｔ２０３Ｉ、Ａ２４０Ｇ、Ａ２５８Ｔ、Ｇ２８７Ｒ、Ａ３００Ｔ、Ｒ３１７Ｗ、Ｒ３３９Ｑ、Ｖ４１２Ｍ、Ｐ５５３Ｓ、Ｋ４４１Ｒ、Ｒ３３９Ｔｅｒ、Ｒ３１７Ｑ、Ｇ２６１Ｄ、Ｒ１８７Ｑ、及びＲ１８７Ｔｅｒからなる群から選択される、被検体におけるＣＦＩ遺伝子に対する１つ以上の突然変異によって引き起こされる。

【００８５】

いくつかの実施形態では、眼症状は、Ｐｈｅ１３Ｖａｌ、Ｖａｌ２０Ｉｌｅ、Ｈｉｓ４０Ａｒｇ、Ｃｙｓ４３Ｐｈｅ、Ａｓｐ４４Ａｓｎ、Ｐｒｏ５０Ａｌａ、Ｃｙｓ５４Ａｒｇ、Ｃｙｓ５４＊、Ｉｌｅ５５Ｐｈｅ、Ｐｒｏ６４Ｌｅｕ、Ａｓｎ７０Ｔｈｒ、Ｔｈｒ７２Ｓｅｒ、Ｐｈｅ８２Ｓｅｒ、Ｐｒｏ８３Ｇｌｎ、Ｓｅｒ９０Ａｓｎ、Ｃｙｓ１０６Ａｒｇ、Ｔｈｒ１０７Ａｌａ、Ｇｌｕ１０９Ａｌａ、Ｈｉｓ１１８Ａｒｇ、Ｇｌｙ１１９Ａｒｇ、Ｇｌｙ１２５Ａｒｇ、Ｖａｌ１２７Ａｌａ、Ｖａｌ１２９Ｇｌｙ、Ｌｅｕ１３１Ａｒｇ、Ｍｅｔ１３８Ｖａｌ、Ｍｅｔ１３８Ｉｌｅ、Ｔｒｐ１４５＊、Ａｓｎ１５１Ｓｅｒ、Ｖａｌ１５２Ｍｅｔ、Ｇｌｙ１６２Ａｓｐ、Ａｓｐ１６４Ｖａｌ、Ａｓｎ１７７Ｉｌｅ、Ｈｉｓ１８３Ａｒｇ、Ｖａｌ１８４Ｍｅｔ、Ａｒｇ１８７＊、Ａｒｇ１８７Ｇｌｎ、Ｇｌｙ１８８Ａｌａ、Ｐｈｅ１９８Ｌｅｕ、Ａｒｇ２０２Ｉｌｅ、Ｔｈｒ２０３Ｉｌｅ、Ｔｙｒ２０６Ａｓｎ、Ｇｌｎ２１７Ｈｉｓ、Ｓｅｒ２２１Ｔｙｒ、Ａｓｐ２２４Ａｓｎ、Ｃｙｓ２２９Ａｒｇ、Ｖａｌ２３０Ｍｅｔ、Ｖａｌ２３０Ｇｌｕ、Ａｌａ２４０Ｇｌｙ、Ｃｙｓ２４７Ｇｌｙ、Ｇｌｙ２４８Ｇｌｕ、Ａｓｐ２４９Ｇｌｕ、Ａｌａ２５８Ｔｈｒ、Ｇｌｙ２６１Ｓｅｒ、Ｇｌｙ２６１Ａｓｐ、Ｇｌｙ２６３Ｖａｌ、Ｌｙｓ２６７Ａｓｎ、Ｇｌｙ２８０Ａｓｐ、Ｇｌｙ２８７Ａｒｇ、Ｇｌｕ２９０Ａｓｐ、Ａｌａ３００Ｔｈｒ、Ｇｌｕ３０３Ｌｙｓ、Ｇｌｕ３０５＊、Ｉｌｅ３０６Ｖａｌ、Ｉｌｅ３０６Ｓｅｒ、Ａｓｐ３１０Ｇｌｕ、Ａｒｇ３１７Ｔｒｐ、Ａｒｇ３１７Ｇｌｎ、Ｃｙｓ３２７Ａｒｇ、Ｇｌｙ３２８Ａｒｇ、Ａｒｇ３３９＊、Ａｒｇ３３９Ｇｌｎ、Ｉｌｅ３４０Ｔｈｒ、Ｇｌｙ３４２Ｇｌｕ、Ａｒｇ３４５Ｇｌｎ、Ｇｌｙ３４９Ａｒｇ、Ｖａｌ３５５Ｍｅｔ、Ａｌａ３５６Ｐｒｏ、Ｉｌｅ３５７Ｍｅｔ、Ｇｌｙ３６２Ａｌａ、Ｔｙｒ３６９Ｓｅｒ、Ｔｒｐ３７４Ｃｙｓ、Ａｒｇ３８９Ｈｉｓ、Ｔｒｐ３９９Ａｒｇ、Ｐｒｏ４０２Ｓｅｒ、Ａｓｐ４０３Ａｓｎ、Ａｒｇ４０６Ｃｙｓ、Ａｒｇ４０６Ｈｉｓ、Ｔｙｒ４１１＊、Ｖａｌ４１２Ｍｅｔ、Ｉｌｅ４１６Ｌｅｕ、Ｈｉｓ４１８Ｌｅｕ、Ｇｌｙ４２４Ａｓｐ、Ａｓｐ４２９Ｇｌｕ

、Ａｌａ４３１Ｔｈｒ、Ｉｌｅ４３３Ｖａｌ、Ｉｌｅ４３３Ｔｈｒ、Ｌｙｓ４４１Ａｒｇ、Ａｒｇ４４８Ｃｙｓ、Ａｌａ４５２Ｓｅｒ、Ｔｒｐ４５６Ｌｅｕ、Ｔｙｒ４５９Ｓｅｒ、Ｇｌｎ４６２Ｈｉｓ、Ｃｙｓ４６７Ａｒｇ、Ａｒｇ４７４＊、Ａｒｇ４７４Ｇｌｎ、Ａｓｐ４７７Ｈｉｓ、Ｇｌｙ４８７Ｃｙｓ、Ｉｌｅ４９２Ｌｅｕ、Ｇｌｙ５００Ａｒｇ、Ａｒｇ５０２Ｃｙｓ、Ｇｌｙ５１２Ｓｅｒ、Ａｓｐ５１９Ａｓｎ、Ｌｙｓ５２２Ｔｈｒ、Ａｓｐ５２４Ｖａｌ、Ｍｅｔ５３２Ｖａｌ、Ａｓｎ５３６Ｌｙｓ、Ｔｒｐ５４１＊、Ｇｌｙ５４２Ｓｅｒ、Ｖａｌ５４３Ａｌａ、Ｔｒｐ５４６＊、Ｇｌｕ５４８Ｇｌｎ、Ｐｒｏ５５３Ｓｅｒ、Ｇｌｕ５５４Ｖａｌ、Ｓｅｒ５７０Ｔｈｒ、Ｉｌｅ５７８Ｔｈｒ、及びＧｌｎ５８０＊からなる群から選択される、被検者におけるＣＦＩ遺伝子に対する１種以上の突然変異によって引き起こされる。

【００８６】

いくつかの実施形態では、眼症状は、Ｃ２、ＣＦＢ、ＣＦＨ、及びＣ３突然変異からなるＧＡを有する被検体における突然変異の群の１つ以上によって引き起こされる。

【００８７】

Ｃ．複合療法

本明細書に提供される治療用ＣＦＩ融合構築物のいずれか１種の投与は、単剤療法であってもよく、又は任意のその他の周知の薬物若しくは治療と組み合わせてもよい。その他の周知の薬物又は治療は、補体系の調節不全に関連する症状のためであってもよく、又はＣＦＩ欠損に関連するものであってもよい。

【００８８】

Ｄ．投与

本明細書に記載されるＣＦＩ融合構築物は、ポリペプチドベースの療法として眼に送達される。

【００８９】

本明細書において企図されるこのような治療は、眼への本開示のＣＦＩ融合構築物の投与を含む。したがって、本開示のＣＦＩ融合構築物を含む医薬組成物が本明細書において提供される。

【００９０】

本明細書に記載される治療用ＣＦＩ融合構築物の眼投与は、眼窩内、眼周囲、眼球内、硝子体内、又は網膜下であってもよい。融合構築物の投与は、好適な又は改善された耐性、移動、送達等を提供するために、任意の好適な賦形剤、キャリア、又はその他の薬剤を用いて行われてもよい。例示的な実施形態では、本明細書に記載されるＣＦＩ融合構築物の投与は、硝子体内投与である。

【００９１】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物は、不活性な一本鎖前駆体タンパク質として発現され、フーリン、セリンプロテアーゼによって活性化され得る。フーリンは、その保存されたＲＲＫＲ配列（フーリン認識配列とも称される）でＣＦＩを切断し、ジスルフィド結合によって連結された重鎖及び軽鎖をもたらす、エンドプロテアーゼである。フーリンプロセシングされた成熟二本鎖タンパク質は、ＣＦＩタンパク質の活性化形態である。本明細書において一般的に企図されるように、本明細書に記載されるＣＦＩ融合構築物は、活性化された二本鎖形態で送達される。しかしながら、場合によっては、不活性ＣＦＩ融合構築物を、不活性一本鎖形態で送達し得る。いくつかの実施形態では、送達されるものは、一本鎖不活性型及び二本鎖活性型の両方を含む。

【００９２】

Ｅ．投薬

本明細書に提供される実施形態において、本明細書に記載されるＣＦＩ融合構築物は、必要とする被検体の片眼又は両眼に、約０．１ｍｇ～約１０ｍｇ／眼の用量で、及び／又は約４～１６週間毎の頻度で投与される。

【００９３】

本開示の最適な用量範囲及び頻度は、ＣＦＩ融合構築物の眼球注射後、１０、１５、２

０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１０５、１１０、１１５、１２０、１２５、１３０、１３５、１４０、１４５、又は１５０日にわたって、眼疾患（例えば、ＡＭＤ）に罹患している被検体におけるもののレベルを上回るベースラインＣＦＩレベルを維持することが予想される。

【００９４】

いくつかの実施形態では、融合ＣＦＩ構築物の眼投与時に、眼疾患に罹患している被検体のベースラインＣＦＩレベルは、注射を受けなかった同じ眼疾患に罹患している参照被検体のベースラインＣＦＩレベルよりも上に維持される。いくつかの実施形態では、このようなＣＦＩレベルは、ＣＦＩ－ＨＳＡの注射後、少なくとも１０、１５、２０２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１０５、１１０、１１５、１２０、１２５、１３０、１３５、１４０、１４５、又は１５０日間、維持される。

【００９５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＣＦＩ融合構築物は、必要とする被検体の眼に、約０．１ｍｇ～約１０ｍｇ／眼の投与量で、約４～１６週間毎の頻度で投与される。

【００９６】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物は、片眼に投与される。いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物は、両眼に投与される。いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物は、両眼に同時に投与される。いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物は、２つの眼に連続して投与される。

【００９７】

本明細書に記載されるＣＦＩ融合構築物の例示的な投与量は、約０．１ｍｇ～約１０ｍｇ／眼である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＣＦＩ融合構築物の投与量は、約０．５ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約１ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約１．５ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約２ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約２．５ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約３ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約３．５ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約４ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約４．５ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約５ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約５．５ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約６ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約６．５ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約７ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約７．５ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約８ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約８．５ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、約９ｍｇ～約１０ｍｇ／眼、又は約９．５ｍｇ～約１０ｍｇ／眼である。

【００９８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＣＦＩ融合構築物の投与は、約０．１ｍｇ／眼、約０．５ｍｇ／眼、約１ｍｇ／眼、約１．５ｍｇ／眼、約２ｍｇ／眼、約２．５ｍｇ／眼、約３ｍｇ／眼、約３．５ｍｇ／眼、約４ｍｇ／眼、約４．５ｍｇ／眼、約５ｍｇ／眼、約５．５ｍｇ／眼、約６ｍｇ／眼、約６．５ｍｇ／眼、約７ｍｇ／眼、約７．５ｍｇ／眼、約８ｍｇ／眼、約８．５ｍｇ／眼、約９ｍｇ／眼、約９．５ｍｇ／眼、又は約１０ｍｇ／眼の投与量での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【００９９】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与頻度は、約４週間毎～約１６週間毎である。いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は硝子体内投与であり、約４週間毎、約５週間毎、約６週間毎、約７週間毎、約８週間毎、約９週間毎、約１０週間毎、約１１週間毎、約１２週間毎、約１３週間毎、約１４週間毎、約１５週間毎、又は約１６週間毎である。

【０１００】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される治療用ＣＦＩ融合構築物の投与は、約４週間毎の頻度で、約０．１ｍｇ／眼、約０．５ｍｇ／眼、約１ｍｇ／眼、約１．５ｍｇ／眼、約２ｍｇ／眼、約２．５ｍｇ／眼、約３ｍｇ／眼、約３．５ｍｇ／眼、約４ｍｇ／眼、約４．５ｍｇ／眼、約５ｍｇ／眼、約５．５ｍｇ／眼、約６ｍｇ／眼、約６．５ｍｇ

／眼、約７ｍｇ／眼、約７．５ｍｇ／眼、約８ｍｇ／眼、約８．５ｍｇ／眼、約９ｍｇ／眼、約９．５ｍｇ／眼、又は約１０ｍｇ／眼の投与量での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約５週間毎の頻度で、約０．１ｍｇ／眼、約０．５ｍｇ／眼、約１ｍｇ／眼、約１．５ｍｇ／眼、約２ｍｇ／眼、約２．５ｍｇ／眼、約３ｍｇ／眼、約３．５ｍｇ／眼、約４ｍｇ／眼、約４．５ｍｇ／眼、約５ｍｇ／眼、約５．５ｍｇ／眼、約６ｍｇ／眼、約６．５ｍｇ／眼、約７ｍｇ／眼、約７．５ｍｇ／眼、約８ｍｇ／眼、約８．５ｍｇ／眼、約９ｍｇ／眼、約９．５ｍｇ／眼、又は約１０ｍｇ／眼の投与量での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約６週間毎の頻度で、約０．１ｍｇ／眼、約０．５ｍｇ／眼、約１ｍｇ／眼、約１．５ｍｇ／眼、約２ｍｇ／眼、約２．５ｍｇ／眼、約３ｍｇ／眼、約３．５ｍｇ／眼、約４ｍｇ／眼、約４．５ｍｇ／眼、約５ｍｇ／眼、約５．５ｍｇ／眼、約６ｍｇ／眼、約６．５ｍｇ／眼、約７ｍｇ／眼、約７．５ｍｇ／眼、約８ｍｇ／眼、約８．５ｍｇ／眼、約９ｍｇ／眼、約９．５ｍｇ／眼、又は約１０ｍｇ／眼の投与量での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約７週間毎の頻度で、約０．１ｍｇ／眼、約０．５ｍｇ／眼、約１ｍｇ／眼、約１．５ｍｇ／眼、約２ｍｇ／眼、約２．５ｍｇ／眼、約３ｍｇ／眼、約３．５ｍｇ／眼、約４ｍｇ／眼、約４．５ｍｇ／眼、約５ｍｇ／眼、約５．５ｍｇ／眼、約６ｍｇ／眼、約６．５ｍｇ／眼、約７ｍｇ／眼、約７．５ｍｇ／眼、約８ｍｇ／眼、約８．５ｍｇ／眼、約９ｍｇ／眼、約９．５ｍｇ／眼、又は約１０ｍｇ／眼の投与量での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約８週間毎の頻度で、約０．１ｍｇ／眼、約０．５ｍｇ／眼、約１ｍｇ／眼、約１．５ｍｇ／眼、約２ｍｇ／眼、約２．５ｍｇ／眼、約３ｍｇ／眼、約３．５ｍｇ／眼、約４ｍｇ／眼、約４．５ｍｇ／眼、約５ｍｇ／眼、約５．５ｍｇ／眼、約６ｍｇ／眼、約６．５ｍｇ／眼、約７ｍｇ／眼、約７．５ｍｇ／眼、約８ｍｇ／眼、約８．５ｍｇ／眼、約９ｍｇ／眼、約９．５ｍｇ／眼、又は約１０ｍｇ／眼の投与量での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約９週間毎の頻度で、約０．１ｍｇ／眼、約０．５ｍｇ／眼、約１ｍｇ／眼、約１．５ｍｇ／眼、約２ｍｇ／眼、約２．５ｍｇ／眼、約３ｍｇ／眼、約３．５ｍｇ／眼、約４ｍｇ／眼、約４．５ｍｇ／眼、約５ｍｇ／眼、約５．５ｍｇ／眼、約６ｍｇ／眼、約６．５ｍｇ／眼、約７ｍｇ／眼、約７．５ｍｇ／眼、約８ｍｇ／眼、約８．５ｍｇ／眼、約９ｍｇ／眼、約９．５ｍｇ／眼、又は約１０ｍｇ／眼の投与量での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約１０週間毎の頻度で、約０．１ｍｇ／眼、約０．５ｍｇ／眼、約１ｍｇ／眼、約１．５ｍｇ／眼、約２ｍｇ／眼、約２．５ｍｇ／眼、約３ｍｇ／眼、約３．５ｍｇ／眼、約４ｍｇ／眼、約４．５ｍｇ／眼、約５ｍｇ／眼、約５．５ｍｇ／眼、約６ｍｇ／眼、約６．５ｍｇ／眼、約７ｍｇ／眼、約７．５ｍｇ／眼、約８ｍｇ／眼、約８．５ｍｇ／眼、約９ｍｇ／眼、約９．５ｍｇ／眼、又は約１０ｍｇ／眼の投与量での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約１１週間毎の頻度で、約０．１ｍｇ／眼、約０．５ｍｇ／眼、約１ｍｇ／眼、約１．５ｍｇ／眼、約２ｍｇ／眼、約２．５ｍｇ／眼、約３ｍｇ／眼、約３．５ｍｇ／眼、約４ｍｇ／眼、約４．５ｍｇ／眼、約５ｍｇ／眼、約５．５ｍｇ／眼、約６ｍｇ／眼、約６．５ｍｇ／眼、約７ｍｇ／眼、約７

．５ｍｇ／眼、約８ｍｇ／眼、約８．５ｍｇ／眼、約９ｍｇ／眼、約９．５ｍｇ／眼、又は約１０ｍｇ／眼の投与量での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約１２週間毎の頻度で、約０．１ｍｇ／眼、約０．５ｍｇ／眼、約１ｍｇ／眼、約１．５ｍｇ／眼、約２ｍｇ／眼、約２．５ｍｇ／眼、約３ｍｇ／眼、約３．５ｍｇ／眼、約４ｍｇ／眼、約４．５ｍｇ／眼、約５ｍｇ／眼、約５．５ｍｇ／眼、約６ｍｇ／眼、約６．５ｍｇ／眼、約７ｍｇ／眼、約７．５ｍｇ／眼、約８ｍｇ／眼、約８．５ｍｇ／眼、約９ｍｇ／眼、約９．５ｍｇ／眼、又は約１０ｍｇ／眼の投与量での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約１３週間毎の頻度で、約０．１ｍｇ／眼、約０．５ｍｇ／眼、約１ｍｇ／眼、約１．５ｍｇ／眼、約２ｍｇ／眼、約２．５ｍｇ／眼、約３ｍｇ／眼、約３．５ｍｇ／眼、約４ｍｇ／眼、約４．５ｍｇ／眼、約５ｍｇ／眼、約５．５ｍｇ／眼、約６ｍｇ／眼、約６．５ｍｇ／眼、約７ｍｇ／眼、約７．５ｍｇ／眼、約８ｍｇ／眼、約８．５ｍｇ／眼、約９ｍｇ／眼、約９．５ｍｇ／眼、又は約１０ｍｇ／眼の投与量での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約１４週間毎の頻度で、約０．１ｍｇ／眼、約０．５ｍｇ／眼、約１ｍｇ／眼、約１．５ｍｇ／眼、約２ｍｇ／眼、約２．５ｍｇ／眼、約３ｍｇ／眼、約３．５ｍｇ／眼、約４ｍｇ／眼、約４．５ｍｇ／眼、約５ｍｇ／眼、約５．５ｍｇ／眼、約６ｍｇ／眼、約６．５ｍｇ／眼、約７ｍｇ／眼、約７．５ｍｇ／眼、約８ｍｇ／眼、約８．５ｍｇ／眼、約９ｍｇ／眼、約９．５ｍｇ／眼、又は約１０ｍｇ／眼の投与量での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約１５週間毎の頻度で、約０．１ｍｇ／眼、約０．５ｍｇ／眼、約１ｍｇ／眼、約１．５ｍｇ／眼、約２ｍｇ／眼、約２．５ｍｇ／眼、約３ｍｇ／眼、約３．５ｍｇ／眼、約４ｍｇ／眼、約４．５ｍｇ／眼、約５ｍｇ／眼、約５．５ｍｇ／眼、約６ｍｇ／眼、約６．５ｍｇ／眼、約７ｍｇ／眼、約７．５ｍｇ／眼、約８ｍｇ／眼、約８．５ｍｇ／眼、約９ｍｇ／眼、約９．５ｍｇ／眼、又は約１０ｍｇ／眼の投与量での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約１６週間毎の頻度で、約０．１ｍｇ／眼、約０．５ｍｇ／眼、約１ｍｇ／眼、約１．５ｍｇ／眼、約２ｍｇ／眼、約２．５ｍｇ／眼、約３ｍｇ／眼、約３．５ｍｇ／眼、約４ｍｇ／眼、約４．５ｍｇ／眼、約５ｍｇ／眼、約５．５ｍｇ／眼、約６ｍｇ／眼、約６．５ｍｇ／眼、約７ｍｇ／眼、約７．５ｍｇ／眼、約８ｍｇ／眼、約８．５ｍｇ／眼、約９ｍｇ／眼、約９．５ｍｇ／眼、又は約１０ｍｇ／眼の投与量での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約０．１ｍｇ／眼の用量で、約４週間毎、約５週間毎、約６週間毎、約７週間毎、約８週間毎、約９週間毎、約１０週間毎、約１１週間毎、約１２週間毎、約１３週間毎、約１４週間毎、約１５週間毎、又は約１６週間毎の頻度での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約０．５ｍｇ／眼の用量で、約４週間毎、約５週間毎、約６週間毎、約７週間毎、約８週間毎、約９週間毎、約１０週間毎、約１１週間毎、約１２週間毎、約１３週間毎、約１４週間毎、約１５週間毎、又は約１６週間毎の頻度での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約１．０ｍｇ／眼の用量で、約４週間毎、約５週間毎、約６週間毎、約７週間毎、約８週間毎、約９週間毎、約１０週間

毎、約１１週間毎、約１２週間毎、約１３週間毎、約１４週間毎、約１５週間毎、又は約１６週間毎の頻度での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約１．５ｍｇ／眼の用量で、約４週間毎、約５週間毎、約６週間毎、約７週間毎、約８週間毎、約９週間毎、約１０週間毎、約１１週間毎、約１２週間毎、約１３週間毎、約１４週間毎、約１５週間毎、又は約１６週間毎の頻度での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約２ｍｇ／眼の用量で、約４週間毎、約５週間毎、約６週間毎、約７週間毎、約８週間毎、約９週間毎、約１０週間毎、約１１週間毎、約１２週間毎、約１３週間毎、約１４週間毎、約１５週間毎、又は約１６週間毎の頻度での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約２．５ｍｇ／眼の用量で、約４週間毎、約５週間毎、約６週間毎、約７週間毎、約８週間毎、約９週間毎、約１０週間毎、約１１週間毎、約１２週間毎、約１３週間毎、約１４週間毎、約１５週間毎、又は約１６週間毎の頻度での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約３ｍｇ／眼の用量で、約４週間毎、約５週間毎、約６週間毎、約７週間毎、約８週間毎、約９週間毎、約１０週間毎、約１１週間毎、約１２週間毎、約１３週間毎、約１４週間毎、約１５週間毎、又は約１６週間毎の頻度での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約３．５ｍｇ／眼の用量で、約４週間毎、約５週間毎、約６週間毎、約７週間毎、約８週間毎、約９週間毎、約１０週間毎、約１１週間毎、約１２週間毎、約１３週間毎、約１４週間毎、約１５週間毎、又は約１６週間毎の頻度での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約４ｍｇ／眼の用量で、約４週間毎、約５週間毎、約６週間毎、約７週間毎、約８週間毎、約９週間毎、約１０週間毎、約１１週間毎、約１２週間毎、約１３週間毎、約１４週間毎、約１５週間毎、又は約１６週間毎の頻度での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約４．５ｍｇ／眼の用量で、約４週間毎、約５週間毎、約６週間毎、約７週間毎、約８週間毎、約９週間毎、約１０週間毎、約１１週間毎、約１２週間毎、約１３週間毎、約１４週間毎、約１５週間毎、又は約１６週間毎の頻度での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約５ｍｇ／眼の用量で、約４週間毎、約５週間毎、約６週間毎、約７週間毎、約８週間毎、約９週間毎、約１０週間毎、約１１週間毎、約１２週間毎、約１３週間毎、約１４週間毎、約１５週間毎、又は約１６週間毎の頻度での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約５．５ｍｇ／眼の用量で、約４週間毎、約５週間毎、約６週間毎、約７週間毎、約８週間毎、約９週間毎、約１０週間毎、約１１週間毎、約１２週間毎、約１３週間毎、約１４週間毎、約１５週間毎、又は約１６週間毎の頻度での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約６ｍｇ／眼の用量で、約４週間毎、約５週間毎、約６週間毎、約７週間毎、約８週間毎、約９週間毎、約１０週間毎、

約１１週間毎、約１２週間毎、約１３週間毎、約１４週間毎、約１５週間毎、又は約１６週間毎の頻度での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約６．５ｍｇ／眼の用量で、約４週間毎、約５週間毎、約６週間毎、約７週間毎、約８週間毎、約９週間毎、約１０週間毎、約１１週間毎、約１２週間毎、約１３週間毎、約１４週間毎、約１５週間毎、又は約１６週間毎の頻度での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約７ｍｇ／眼の用量で、約４週間毎、約５週間毎、約６週間毎、約７週間毎、約８週間毎、約９週間毎、約１０週間毎、約１１週間毎、約１２週間毎、約１３週間毎、約１４週間毎、約１５週間毎、又は約１６週間毎の頻度での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約７．５ｍｇ／眼の用量で、約４週間毎、約５週間毎、約６週間毎、約７週間毎、約８週間毎、約９週間毎、約１０週間毎、約１１週間毎、約１２週間毎、約１３週間毎、約１４週間毎、約１５週間毎、又は約１６週間毎の頻度での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約８ｍｇ／眼の用量で、約４週間毎、約５週間毎、約６週間毎、約７週間毎、約８週間毎、約９週間毎、約１０週間毎、約１１週間毎、約１２週間毎、約１３週間毎、約１４週間毎、約１５週間毎、又は約１６週間毎の頻度での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約８．５ｍｇ／眼の用量で、約４週間毎、約５週間毎、約６週間毎、約７週間毎、約８週間毎、約９週間毎、約１０週間毎、約１１週間毎、約１２週間毎、約１３週間毎、約１４週間毎、約１５週間毎、又は約１６週間毎の頻度での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約９ｍｇ／眼の用量で、約４週間毎、約５週間毎、約６週間毎、約７週間毎、約８週間毎、約９週間毎、約１０週間毎、約１１週間毎、約１２週間毎、約１３週間毎、約１４週間毎、約１５週間毎、又は約１６週間毎の頻度での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約９．５ｍｇ／眼の用量で、約４週間毎、約５週間毎、約６週間毎、約７週間毎、約８週間毎、約９週間毎、約１０週間毎、約１１週間毎、約１２週間毎、約１３週間毎、約１４週間毎、約１５週間毎、又は約１６週間毎の頻度での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、ＣＦＩ融合構築物の投与は、約１０ｍｇ／眼の用量で、約４週間毎、約５週間毎、約６週間毎、約７週間毎、約８週間毎、約９週間毎、約１０週間毎、約１１週間毎、約１２週間毎、約１３週間毎、約１４週間毎、約１５週間毎、又は約１６週間毎の頻度での、眼球内（例えば硝子体内）投与である。

【０１３４】

Ｆ．製剤

本開示のＣＦＩ融合構築物を含有する医薬組成物は、本明細書において提供される治療における使用のために選択された量のポリペプチドを、１種以上の生理学的に許容され得るキャリア又は賦形剤と混合することによって、眼投与に好適な任意の従来の様式で製剤化され得る。キャリア又は賦形剤の選択は、投与専門家の技能の範囲内であり、いくつかのパラメータに依存し得る。これらには、例えば、投与様式及び治療される障害が含まれる。本明細書で提供される医薬組成物は、単回用量（直接）投与のために、又は希釈若し

くはその他の修飾のために製剤化され得る。製剤中の化合物の濃度は、投与時に、意図される治療に有効な量の送達に有効である。典型的には、組成物は単回投与のために製剤化されるが、必ずしもそうである必要はない。

【０１３５】

いくつかの例示的な実施形態では、融合構築物は、少なくとも１５０ｍｇ／ｍＬに濃縮され得る。いくつかの実施形態では、融合構築物は、５０ｕＬ中に少なくとも７．５ｍｇまで投薬され得る。いくつかの実施形態では、融合構築物は、約２５ｕＬ～約１５０ｕＬ、約３０ｕＬ～約１５０ｕＬ、約３５ｕＬ～約１５０ｕＬ、約４０ｕＬ～約１５０ｕＬ、約４５ｕＬ～約１５０ｕＬ、約５０ｕＬ～約１５０ｕＬ、約５５ｕＬ～約１５０ｕＬ、約６０ｕＬ～約１５０ｕＬ、約６５ｕＬ～約１５０ｕＬ、約７０ｕＬ～約１５０ｕＬ、約７５ｕＬ～約１５０ｕＬ、約８０ｕＬ～約１５０ｕＬ、約８５ｕＬ～約１５０ｕＬ、約９０ｕＬ～約１５０ｕＬ、約９５ｕＬ～約１５０ｕＬ、約１００ｕＬ～約１５０ｕＬ、約１０５ｕＬ～約１５０ｕＬ、約１１０ｕＬ～約１５０ｕＬ、約１１５ｕＬ～約１５０ｕＬ、約１２０ｕＬ～約１５０ｕＬ、約１２５ｕＬ～約１５０ｕＬ、約１３０ｕＬ～約１５０ｕＬ、約１３５ｕＬ～約１５０ｕＬ、約１４０ｕＬ～約１５０ｕＬ、約１４５ｕＬ～約１５０ｕＬ、又は約２５ｕＬ～約１５０ｕＬ中に、少なくとも７．５ｍｇとなるように投与され得る。

【０１３６】

いくつかの例示的な実施形態では、融合構築物は、２５ｕＬ中少なくとも７．５ｍｇ、３０ｕＬ中少なくとも７．５ｍｇ、３５ｕＬ中少なくとも７．５ｍｇ、４０ｕＬ中少なくとも７．５ｍｇ、４５ｕＬ中少なくとも７．５ｍｇ、５０ｕＬ中少なくとも７．５ｍｇ、５５ｕＬ中少なくとも７．５ｍｇ、６０ｕＬ中少なくとも７．５ｍｇ、６５ｕＬ中少なくとも７．５ｍｇ、７０ｕＬ中少なくとも７．５ｍｇ、７５ｕＬ中少なくとも７．５ｍｇ、８０ｕＬ中少なくとも７．５ｍｇ、８５ｕＬ中少なくとも７．５ｍｇ、９０ｕＬ中少なくとも７．５ｍｇ、９５ｕＬ中少なくとも７．５ｍｇ、１００ｕＬ中少なくとも７．５ｍｇ、１０５ｕＬ中少なくとも７．５ｍｇ、１１０ｕＬ中少なくとも７．５ｍｇ、１１５ｕＬ中少なくとも７．５ｍｇ、１２０ｕＬ中少なくとも７．５ｍｇ、１２５ｕＬ中少なくとも７．５ｍｇ、１３０ｕＬ中少なくとも７．５ｍｇ、１３５ｕＬ中少なくとも７．５ｍｇ、１４０ｕＬ中少なくとも７．５ｍｇ、１４５ｕＬ中少なくとも７．５ｍｇ、又は１５０ｕＬ中少なくとも７．５ｍｇとなるように投薬され得る。

【０１３７】

いくつかの例示的な実施形態では、融合構築物は、２５ｕＬ、３０ｕＬ、３５ｕＬ、４０ｕＬ、４５ｕＬ、５０ｕＬ、５５ｕＬ、６０ｕＬ、６５ｕＬ、７０ｕＬ、７５ｕＬ、８０ｕＬ、８５ｕＬ、９０ｕＬ、９５ｕＬ、１００ｕＬ、１０５ｕＬ、１１０ｕＬ、１１５ｕＬ、１２０ｕＬ、１２５ｕＬ、１３０ｕＬ、１３５ｕＬ、１４０ｕＬ、１４５ｕＬ、又は１５０ｕＬ中に、約５ｍｇ～１０ｍｇとなるように投薬される。

【０１３８】

Ｇ．医薬組成物

本開示はまた、本明細書に開示されるＣＦＩ融合構築物のいずれか１つ、及び任意選択で、眼投与に好適な薬学的に許容され得る賦形剤又はキャリアを含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は無菌である。医薬組成物は、それらの意図される投与経路に適合するように製剤化されてもよい。いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、ヒト被検体又はその他の非ヒト霊長類への投与に好適である。例示的な実施形態では、医薬組成物は、硝子体内投与用に製剤化される。

【０１３９】

Ｈ．治療用ＣＦＩ融合構築物のためのキット及び製造品

本開示はまた、本明細書に開示されるＣＦＩ融合構築物のいずれか１つ、又は本明細書に開示される任意の医薬組成物を含むキット又は製造品を提供する。いくつかの実施形態では、キットは、本明細書に開示される、投薬法及び眼球内投与法のいずれかを実施するための説明資料を更に含んでもよい。いくつかの実施形態では、キットは、本明細書に開

示される融合構築物及び／又は医薬組成物を保持するための滅菌容器又はバイアルを更に含んでもよい。いくつかの実施形態では、キットは、本明細書に開示される融合構築物及び／又は医薬組成物を投与するための滅菌送達デバイスを更に含んでもよい。いくつかの実施形態では、製造品は、本開示の任意の医薬組成物を含む。

【実施例】

【０１４０】

実施例１：ＣＦＩ－ＨＳＡの発現、精製、活性化、及びインビトロシアリル化

概要

実施例１では、ＣＦＩ－ＨＳＡへの言及は、野生型ＣＦＩ（配列番号２１）のＮ末端に融合したヒト血清アルブミンを指す。

【０１４１】

野生型ＣＦＩ－ＨＳＡタンパク質をチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞で発現させ、抗アルブミンアフィニティー精製で精製し、フーリンで活性化し、サイジングカラムで精製した。活性化されたＣＦＩ－ＨＳＡタンパク質をインビトロでのシアリル化に供して、ＣＦＩ－ＨＳＡの総シアリル化を増加させた。最後に、シアル化タンパク質を抗アルブミンアフィニティー精製を使用して精製し、サイズ排除カラムクロマトグラフィーによって仕上げた。

【０１４２】

発現

ＣＦＩタンパク質のアミノ末端にヒト血清アルブミンを有するＣＦＩ－ＨＳＡ遺伝子（配列番号２１）を、合成した（サーモフィッシャーサイエンティフィック（ThermoFisher Scientific, Geneart, Regensburg, Germany）。タンパク質を、発現中に除去された配列番号２のシグナル配列を用いて作製した。アミノ末端アルブミンタグを、リンカー（配列番号６）を介してＣＦＩ遺伝子に接続した。ＣＦＩ－ＨＳＡの遺伝子を、標準的な分子生物学技術を利用して、発現ベクター（Ｌａｋｅ　Ｐｈａｒｍａ，Ｈａｙｗａｒｄ，ＣＡ）に挿入した。得られたプラスミドＤＮＡを、大腸菌に形質転換した。トランスフェクトされた大腸菌を、プラスミドＤＮＡの発現のために２００ｍＬのＬＢ培地中で増殖させ、標準的な技術を利用して回収した。プラスミドＤＮＡを品質評価のためにアガロースゲル上で泳動させ、トランスフェクションに進む前に配列を確認した。

【０１４３】

１．０リットルの懸濁ＴｕｎａＣＨＯ（商標）細胞を振盪フラスコに播種し、無血清合成培地を使用して増殖させた。トランスフェクションの日に、増殖した細胞を、新鮮な培地を含む新しいフラスコに播種した。プラスミドＤＮＡを、Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ２０００（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して、ＣＨＯ細胞に一過性にトランスフェクトした。細胞を、産生実行の終わりまでバッチ供給培養物として維持した。タンパク質を、８％のCO_2濃度で１２５ＲＭＰ、３７℃で１４日間発現させた。細胞を遠心分離し、上清を、発現１４日後に分泌されたＣＦＩ－ＨＳＡの精製のために収集した。

【０１４４】

精製

発現されたＣＦＩ－ＨＳＡタンパク質を含む上清を、ＣａｐｔｕｒｅＳｅｌｅｃｔ（商標）ヒトアルブミンアフィニティーマトリックス（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）の１０ｍＬ重力流カラムに通した。カラムに結合したタンパク質を、１０カラム体積の２０ｍＭリン酸ナトリウム緩衝液で洗浄した。結合したＣＦＩ－ＨＳＡタンパク質を２段階で溶出した：第１に、３カラム体積の２０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、２ＭのＭｇCl_2を含むｐＨ７．０緩衝液を用い、第２に、３カラム体積の２０ｍＭクエン酸、ｐＨ　３．０を用いた。工程１及び工程２の両方からの溶出液を、５ｍＬ画分に回収した。工程２溶出の各画分を、１０％の中和緩衝液（１．５Ｍ　ｔｒｉｓ－ＨＣＬ　ｐＨ７．４）で中和した。全ての画分を還元及び非還元ＳＤＳ－ＰＡＧＥ電気泳動によって分析し、バンドを、ＳｉｍｐｌｙＢｌｕｅ（商標）ＳａｆｅＳｔａｉｎ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓ

ｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）によって可視化した。ＣＦＩ－ＨＳＡは、非還元ゲル上で１３０ｋＤａのバンドとして泳動させ、還元ゲル上で１０２ｋＤａ及び２８ｋＤａのバンドとして泳動する。最大のＣＦＩ－ＨＳＡ濃度及び純度を有する画分を、更なる処理のためにプールした。

【０１４５】

フーリン活性化

タンパク質をその活性化形態で産生するためのＣＦＩ－ＨＳＡの切断は、精製ＣＦＩ－ＨＳＡ　１ｍｇ当たり４μｇの組換えフーリンを、Ｔｒｉｓ－ＮａＣｌ（トリス緩衝生理食塩水）、２．５ｍＭ　$CaCl_2$及び０．５％　ＣＨＡＰＳ中、３０℃で１８時間インキュベートすることによって行った。ＣＦＩ－ＨＳＡタンパク質濃度を、１．４ｍｇ／ｍＬに維持した。これは、タンパク質の９０％を超える活性化をもたらす。サイズ排除クロマトグラフィーによって、活性化タンパク質を不活性化ＣＦＩ－ＨＳＡ及びその他のタンパク質から分離した。サイズ排除クロマトグラフィー（Size Exclusion Chromatography、ＳＥＣ）は、ＨｉＬｏａｄ　１６／６００　Ｓｕｐｅｒｄｅｘ　２００カラム（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）及び移動相としてリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ、１３７ｍＭ　ＮａＣｌ、２．７ｍＭ　ＫＣｌ、１０ｍＭ　Na_2HPO_4、２ｍＭ　KH_2PO_4、ｐＨ　７．４）を使用して行った。回収した画分を、ＣＥ－ＳＤＳ（ＬａｂＣｈｉｐ　ＧＸＩＩ、Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）によって分析した。標的タンパク質を含有する画分をプールし、ＳＥ－ＵＰＬＣによって分析した。

【０１４６】

インビトロでのシアリル化

活性化されたＣＦＩ－ＨＳＡタンパク質を、インビトロでのシアリル化に供した。簡単に説明すると、シアリル化を２段階酵素反応で行った。最初に、ＣＦＩ－ＨＳＡのガラクトシル化反応を、１０ｍＭ　ＵＤＰ－ガラクトース、５ｍＭ　$MnCl_2$、及び１００ｍＭ　ＭＥＳ、ｐＨ　６．５緩衝液中の１：２００モル比のガラクトシルトランスフェラーゼ（ＧａｌＴ１）酵素及びＣＦＩ－ＨＳＡを利用して２００μＬ容量で行った。ガラクトシル化ＣＦＩ－ＨＳＡを、前述のように、ＣａｐｔｕｒｅＳｅｌｅｃｔ（商標）ヒトアルブミンアフィニティークロマトグラフィーによって反応混合物から精製した。次に、シアリル化反応を、８０μＭアルカリホスファターゼ、６．１ｍＭ　ＣＭＰ－ＮＡＮＡ、１０ｍＭ　$ZnCl_2$及び２００ｍＭ　ＭＥＳ緩衝液、ｐＨ　６．５中、１：５０モル比の酵素α　２，６－シアリルトランスフェラーゼ及び精製ＣＦＩ－ＨＳＡを用いて、３７℃で１時間、２５０μＬ容量で行った。シアリル化ＣＦＩ－ＨＳＡタンパク質を、ＣａｐｔｕｒｅＳｅｌｅｃｔ（商標）ヒトアルブミンアフィニティークロマトグラフィーによって反応混合物から精製した。ＣＦＩ－ＨＳＡ上のシアル酸鎖の程度及び特徴を、以下に更に詳細に記載される、Ａｇｉｌｅｎｔ／Ｐｒｏｚｙｍｅ分析サービス、総シアル酸定量のためのＧＳ－ＳＡＰ法（Ａｇｉｌｅｎｔ　ＧＳ４８）、及び質量分光光度（ＭＳ）分析（Ｌａｋｅ　Ｐｈａｒｍａ分析サービス）を利用することによって決定した。

【０１４７】

簡単に説明すると、総シアル酸定量を、９６ウェルプレート中で２０μＬの各試料を１０μＬの放出試薬と混合することによって実施した。反応混合物を、８０℃で２時間インキュベートした。試料を室温に冷却し、５０℃で３時間の更なるインキュベーションのために、１０μＬの標識試薬を各試料に添加した。試料を再び室温まで冷却し、１６０μＬの脱イオン（ｄＩ）水を添加して、総容量を２００μＬにした。１０μＬの試料をＡｇｉｌｅｎｔ　ＵＨＰＬＣ　Ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　Ｃ１８カラムに注入して、４％メタノール、８％アセトニトリル水溶液（ラインＡ１）及び１００％　ＡＣＮ（ラインＢ１）中、３０℃で０．４ｍＬ／分の流速で流した。ピークを３７３／４４８ｎｍ波長で記録した。総ピーク面積対シアル酸のピコモル（ｐｍｏｌ）の標準曲線を、キットと共に供給される１～２０００ｐｍｏｌのＮＡＮＡ（Ｎ－アセチルノイラミン酸、Ｎｅｕ５Ａｃ）を同じカラムに流すことによって作製した。試料のピーク面積を標準曲線と比較することによって各試料の総シアル酸を定量した。得られたシアリル化を、以下の表１．１に要約する。

【０１４８】
表１．１：シアリル化アッセイ結果
【表２】

タンパク質	シアル酸（Neu5Ac）pmol／ugタンパク質
組換えCFI－HSA	３５±０．７
組換えCFI－HSA－インビトロシアリル化	６９±２．２
ウシフェチュイン対照	２２２±２．６

【０１４９】
質量分析を、標準トリプシンＱ－ＴＯＦ質量分析計によって行った。簡単に説明すると、全ての試料をＤＴＴ及びヨードアセトアミドによって処理し、還元し、アルキル化し、続いてトリプシン消化した。消化された試料を、タンパク質ＢＥＨ　Ｃ１８カラムを使用して、Ｘｅｖｏ　Ｇ２－ＸＳ－ＱＴＯＦ質量分析計に連結されたＷａｔｅｒｓ　ＡＣＱＵＩＴＹ　ＵＰＬＣによって分析した。実施した分析を、以下の表１．２に要約する。
【０１５０】
表１．２：ペプチド分析結果
【表３】

	グリカン	組換えCFI－HSA（%）	組換えCFI－HSA－インビトロシアリル化（%）
ペプチド分析	Man5	7．1	16．24
	G0	2．39	0
	G0F	0．88	0
	G1	6．07	0
	G1F	6．68	0．03
	G2	13．62	2．37
	G2F	24．81	1．78
	G2FSA	13．38	19．44
	G2FSA2	21．48	53．91

【０１５１】
仕上げ
精製したＣＦＩ－ＨＳＡタンパク質を、ＨｉＬｏａｄ　１６／６００　Ｓｕｐｅｒｄｅｘ　２００カラム（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）及び移動相としてリン酸緩衝生理食塩水を使用するサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）に供した。回収した画分を、ＣＥ－ＳＤＳ（ＬａｂＣｈｉｐ　ＧＸＩＩ、Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）によって分析した。標的タンパク質を含有する画分をプールし、濃度を５ｍｇ／ｍＬにし、試料を－８０℃で保存するために急速冷凍した。
【０１５２】
Ｎ末端アルブミン融合は、溶解性を提供し、ＣＦＩ－ＨＳＡの活性化を促進する
活性化を、ＣＦＩ－ＨＳＡと、アルブミン又はその他の融合タグを含まない野生型ＣＦＩ（ＷＴ－ＣＦＩ）との間で比較した。ＷＴ－ＣＦＩについての遺伝子構築物を、本質的にＣＦＩ－ＨＳＡについて上述したように発現させた。組換えＷＴ－ＣＦＩタンパク質は、還元ＳＤＳ－ＰＡＧＥによって中程度の純度を示したが、還元条件下及び非還元条件下で有意な高分子量種（High Molecular Weight Species、ＨＭＷＳ）及び凝集体が観察された。Ｎ末端ＨＳＡタグの付加を有するＣＦＩ－ＨＳＡについては、ＴｕｎａＣＨＯ（商標）細胞を用いた一過性発現と、それに続く上記のような精製は、還元及び非還元ＳＤＳ－ＰＡＧＥ上でＨＭＷＳ又は凝集体を示さなかった。フーリンによる精製組換えＣＦＩの活性化は、凝集体及びほぼ完全な多分散性を有するＨＭＷＳの更なる増加をもたらした。更に、還元ＳＤＳ－ＰＡＧＥでは、活性化ＣＦＩは本質的に観察されなかった。対照的に、フーリンの添加は、同じ条件下でＣＦＩ－ＨＳＡをほぼ完全に効率的に活性化し、ＣＦＩ－ＨＳＡタンパク質は、非還元条件下で単量体のままであり、凝集体及びＨＭＷ

Ｓの証拠はなかった。任意の融合タグを欠くＣＦＩと比較した場合に、溶解性、単分散性、及び効率的なフーリン活性化を維持するためのＮ末端ＨＳＡタグの有意かつ予想外の利益が存在している。

【０１５３】

実施例２：非ヒト霊長類の硝子体液中でのＣＦＩ－ＨＳＡの半減期

実施例２では、ＣＦＩ－ＨＳＡへの言及は、野生型ＣＦＩ（配列番号２１）のＮ末端に融合したヒト血清アルブミンを指す。

【０１５４】

ＣＦＩ－ＨＳＡの硝子体内注射後の薬物動態及び薬力学

野生型ＣＦＩ－ＨＳＡのＮ末端アルブミン融合体の眼の薬物動態を、６匹のＡＧＭ（Ａｆｒｉｃａｎ Ｇｒｅｅｎ Ｍｏｎｋｅｙ、アフリカミドリザル）への硝子体内投与後に調べた。６匹の動物を、２つの用量レベルで治療した２つの群に分けた：一方の群は、５００μｇのＣＦＩ－ＨＳＡの単回硝子体内注射を受け（右眼、ＯＤ、Ｎ＝３）、他方の群は、２５０μｇのＣＦＩ－ＨＳＡの単回硝子体内注射を受けた（右眼、ＯＤ、Ｎ＝３）。６匹全ての動物の左眼（ＯＳ）に、ビヒクル対照として等体積の１００μＬの注射用滅菌ＰＢＳを注射した。非終末硝子体液試料（１００μＬ）を、投与後１、７、１４、２１及び２８日目に採取した。硝子体液ＣＦＩ－ＨＳＡ薬物濃度を、ＡＧＭの硝子体液中のＣＦＩ－ＨＳＡを測定するために最適化された定量的電気化学発光（electrochemiluminescence、ＥＣＬ）抗原アッセイを使用して、決定した。アッセイは、Ｍｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（ＭＳＤ、Ｒｏｃｋｖｉｌｌｅ，ＭＡ）製のアッセイプレート上に、２μｇ／ｍＬの抗ＣＦＩ抗体（クローンＯＸ２１、ＬｉｆｅＳｐａｎ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ（LS Bio）、Ｓｅａｔｔｌｅ ＷＡ）のコーティングを使用してＣＦＩ－ＨＳＡレベルを捕捉する。捕捉されたＣＦＩ－ＨＳＡの検出は、電位を印加すると発光する［電気化学発光（ＥＣＬ）］ＳＵＬＦＯ－ＴＡＧとコンジュゲートした０．５μｇ／ｍＬのヤギポリクローナル抗ＨＳＡ抗体（Ａｂｃａｍ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＭＡ）を用いて行う。ＥＣＬ相対光単位（Relative Light Unit、ＲＬＵ）を、ＭＥＳＯ（商標）ＳＥＣＴＯＲ Ｓ ６００リーダで測定し、硝子体液中の未知のＣＦＩ－ＨＳＡ濃度を、０．０５μｇ／ｍＬ～４０μｇ／ｍＬのＩ因子－ＨＳＡの範囲の標準曲線から補間する。データを、表２．１に提供する。

【０１５５】

表２．１ 硝子体内投与後１、７、１４、２１、及び２８日目のＣＦＩ－ＨＳＡレベル

【表４】

用量レベル	動物の数	時点	I因子－HSAのレベル＋／－SD（μg／ml）
5．01mg／ml	3	ベースライン	BLQ
		1日目	66．4＋／－18．9
		7日目	34．7＋／－5．5
		14日目	9．0＋／－6．4
		21日目	2．0＋／－1．3
		28日目	0．9＋／－0．6
2．50mg／ml	3	ベースライン	BLQ
		1日目	46．9＋／－11．1
		7日目	12．5＋／－5．0
		14日目	2．8＋／－3．0
		21日目	0．2＋／－0．1
		28日目	0．6

＊ＢＬＱ：アッセイの定量限界未満の測定

【０１５６】

非コンパートメント解析により、２５０μｇ及び５００μｇの用量レベルについて、それぞれ、３．６日及び４．１日の、見かけの眼の終末相半減期が得られた。

【０１５７】

表２．２．アフリカミドリザルの硝子体液におけるＣＦＩ－ＨＳＡについての推定ＰＫ

パラメータ

【表５】

パラメータ	５００μｇ	２５０μｇ
終末相半減期（日）	４．１	３．７
T_{max}（日）	１．０	１．０
C_{max}（μｇ／ｍｌ）	６６．４	４６．９
ＭＲＴ（日）	６．０	４．４
ＡＵＣ　０－ｉｎｆ（μｇ／ｍｌ×日）	５４３．２	２７１．５
ＡＵＣ　０－ｔ（μｇ／ｍｌ×日）	５３７．８	２６８．５

【０１５８】

硝子体液中の補体成分３ａ（Ｃ３ａ）レベルを、２５０μｇ及び５００μｇの容量について、Ｃ３ａ　ＥＬＩＳＡ用のＱｕｉｄｅｌキットを使用して、ＥＬＩＳＡで決定した（図２）。ＣＦＩ－ＨＳＡ融合構築物は、眼球内注射の７日後まで、用量依存的に眼のＣ３ａレベルを低下させた。ＣＦＩ－ＨＳＡによるＣ３ｂ分解の増加は、代替経路の増幅ループを介したＣ３ａ及びＣ３ｂへのＣ３切断の低下をもたらす、Ｃ３ｂとＢｂとの間の複合体形成を減少させる。

【０１５９】

野生型ＣＦＩ－ＨＳＡのＮ末端アルブミン融合体の眼の薬物動態を、６匹のＡＧＭへの硝子体内投与後に調べた。６匹の動物を、２つの用量レベルで治療した２つの群に分けた：一方の群は、０．２５ｍｇのＣＦＩ－ＨＳＡ（ＯＵ、Ｎ＝４）、１．０ｍｇのＣＦＩ－ＨＳＡ（ＯＵ、Ｎ＝４）の単回硝子体内注射を受け（ＯＵ、Ｎ＝４）、対照の群は、ビヒクルの単回硝子体内注射を受けた（ＯＵ、Ｎ＝４）。１２匹全ての動物の眼（ＯＵ）に、等体積の１００μＬの試験物質又はビヒクル対照を注射した。動物は、投与後０、１、７、又は８、１４、又は１５、２１、及び２８日目に、眼検査（実施例４を参照のこと）を受けた。動物を、ＰＫ－ＰＤ分析及び組織病理学のために、１、７、１４、及び２８日目に安楽死させた。硝子体液ＣＦＩ－ＨＳＡ薬物濃度を、上述したよう、ＡＧＭの硝子体液中のＣＦＩ－ＨＳＡを測定するために最適化された定量的電気化学発光（ＥＣＬ）抗原アッセイを使用して決定した。評価された硝子体の終末相半減期測定値は、０．２５ｍｇ及び１．０ｍｇ用量について、それぞれ、４日及び４．４日であった（図３Ａ）。

【０１６０】

硝子体液中の補体構成成分３ｂ（Ｃ３ｂ）及び切断断片ｉＣ３ｂレベルを、抗Ｃ３抗体を使用する化学発光ウエスタンブロットによって決定し、１．０ｍｇ用量について、デンシトメトリーによって定量した（図２Ｂ）。ＣＦＩ－ＨＳＡ融合構築物は、眼球内注射の１４日後まで、眼のｉＣ３ｂレベルを低下させた。ＣＦＩ－ＨＳＡによるＣ３ｂ分解の増加は、１日目、７日目及び１４日目についてのＣ３ｂ／ｉＣ３ｂの比として表され、ビヒクル対照と比較して１．０ｍｇのＣＦＩ－ＨＳＡ注射を受けた眼における切断の有意な増加を示す（図２Ｂ）。

【０１６１】

実施例３：ヒト投薬のためのＣＦＩ－ＨＳＡ硝子体内注射の薬物動態モデリング

ＣＦＩ－ＨＳＡの硝子体内注射後のＣＦＩ－ＨＳＡの半減期を、非ヒト霊長類において経時的に測定した。約４日の半減期は、図３Ａに例示されるように、ＡＧＭにおける３つの用量レベルにわたって用量比例性を保存することが見出された。更に、ＣＦＩ－ＨＳＡ切断活性を、ウエスタンブロットを介して、１４日まで検出した（図２Ｂ）。

【０１６２】

ＡＧＭデータに基づいて、図３Ｂに例示されるように、ヒト投薬のための硝子体ＰＫモデルを生成した。理論又は機構に拘束されるものではないが、１ｍｇ／眼でのＣＦＩ－ＨＳＡの硝子体内注射は、注射後６０日間にわたって、ＡＭＤ患者のベースラインＣＦＩレベルを上回るベースラインＣＦＩレベルを維持すると予測される。１０ｍｇ／眼でのＣＦＩ－ＨＳＡの硝子体内注射は、注射後９０日間にわたって、ＡＭＤ患者のベースラインＣＦＩレベルを上回るベースラインＣＦＩレベルを維持すると予測される。

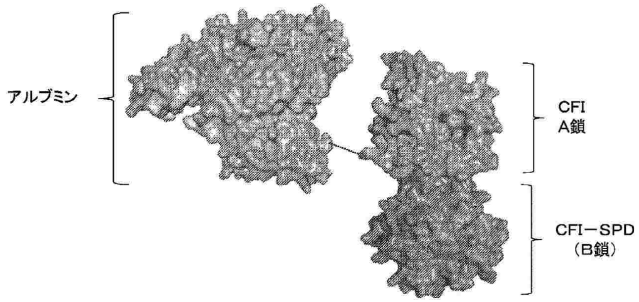
【０１６３】

実施例４：非ヒト霊長類におけるＣＦＩ－ＨＳＡ硝子体内注射の安全性プロファイル

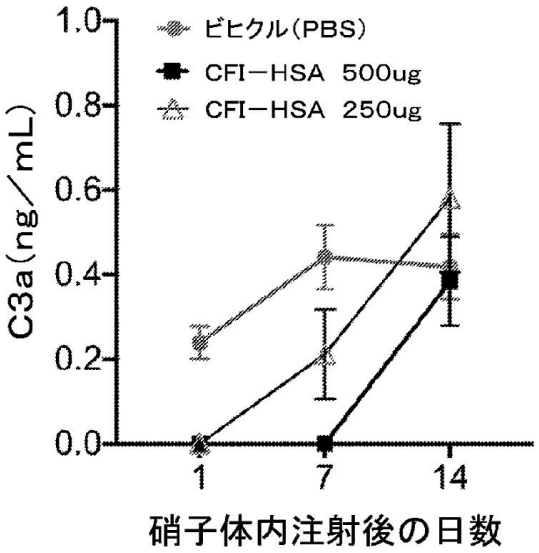
ＣＦＩ－ＨＳＡの硝子体内注射のＣＦＩ－ＨＳＡの安全性プロファイルを、非ヒト霊長類において決定した。注射後、ＡＧＭを、０、１、７、若しくは８、１４、若しくは１５、２１、及び２８日目に、又は終了日まで、細隙灯試験を介して臨床スコアについて評価した。図４Ａに例示されるように、ＣＦＩ－ＨＳＡの硝子体内注射後に、細隙灯試験を用いた臨床スコアを経時的に作成した。ＡＧＭ被検体もまた、ＣＦＩ－ＨＳＡの注射後の眼圧について評価した。図４Ｂに例示されるように、注射されたＡＧＭ被検体の眼圧を経時的に測定した。個々の注射されたＡＧＭ被検体の眼球内圧は、ベースライン変動内であり、したがって、安定であることが見出された。最後に、ＡＧＭ被検体の網膜厚を、ＣＦＩ－ＨＳＡの注射後に評価した。図４Ｃに例示されるように、注射されたＡＧＭ被検体の網膜厚を経時的に測定した。個々の注射されたＡＧＭ被検体の網膜厚は、ベースライン変動内であり、したがって、安定であることが見出された。

【図面】

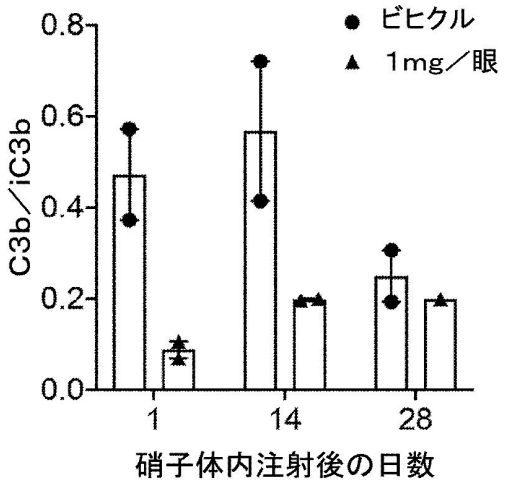
【図１】



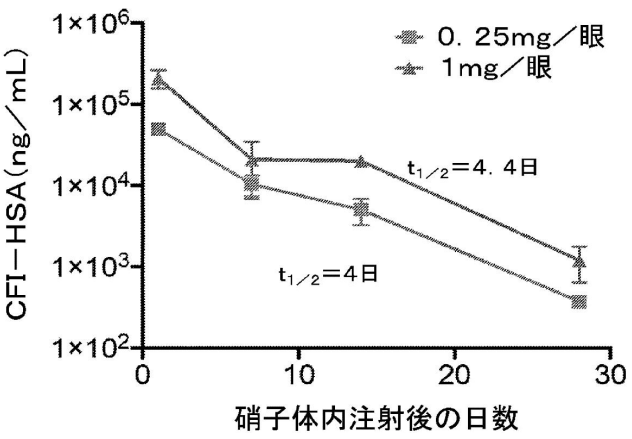
【図２Ａ】



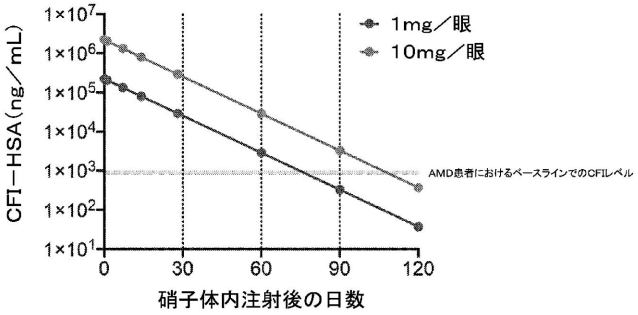
【図２Ｂ】



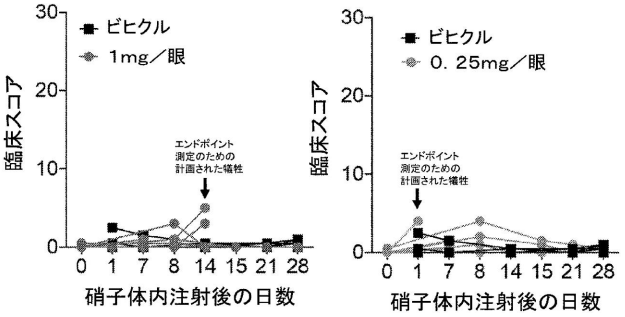
【図３Ａ】



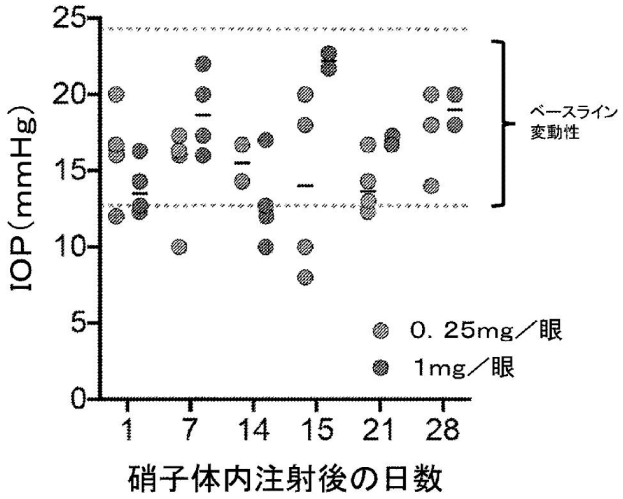
【図３Ｂ】



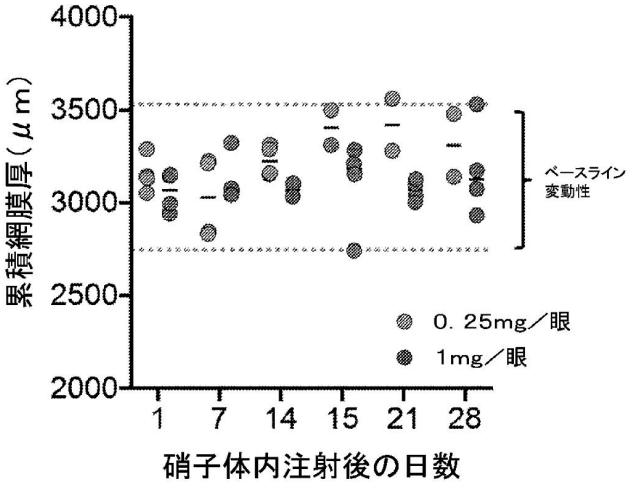
【図４Ａ】



【図４Ｂ】



【図４Ｃ】



【配列表】

2025515091000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/066620

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K38/16 A61K31/7028 A61K38/48 A61P27/02
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/257480 A2 (CATALYST BIOSCIENCES INC [US]; LE MOAN NATACHA [US]) 23 December 2021 (2021-12-23)	1-19, 21-32
Y	par. 22, 25, 66, 261, 265, 266, 268; Table 7.1; SEQ ID NO: 4, 5, 7, 8, 21	20
Y	US 2022/072157 A1 (DREISMANN ANNA [GB] ET AL) 10 March 2022 (2022-03-10) par. 7, 15, 107, 175; claims 1-5; Fig. 2A	1-32
Y	US 2021/371480 A1 (MCLAUGHLIN JAMES [US] ET AL) 2 December 2021 (2021-12-02) par. 5, 8, 112, 154, 212; Fig. 21-24; SEQ ID NO: 29	1-32

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 June 2023	07/07/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Seregélyes, Csaba

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/066620

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed.

   b. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/066620

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021257480 A2	23-12-2021	AU 2021293174 A1	19-01-2023
		CA 3182800 A1	23-12-2021
		EP 4165181 A2	19-04-2023
		IL 299048 A	01-02-2023
		TW 202212350 A	01-04-2022
		US 2023038638 A1	09-02-2023
		WO 2021257480 A2	23-12-2021
US 2022072157 A1	10-03-2022	AU 2019411569 A1	17-06-2021
		CA 3123753 A1	25-06-2020
		CN 113286878 A	20-08-2021
		EP 3898961 A1	27-10-2021
		IL 284229 A	31-08-2021
		JP 2022514689 A	14-02-2022
		KR 20210105921 A	27-08-2021
		SG 11202106039V A	29-07-2021
		US 2022072157 A1	10-03-2022
		WO 2020128535 A1	25-06-2020
US 2021371480 A1	02-12-2021	CA 3117551 A1	30-04-2020
		EP 3870711 A1	01-09-2021
		US 2021371480 A1	02-12-2021
		WO 2020086735 A1	30-04-2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ウェイ・ブールバード６１１、スウィート１２０

(72)発明者　ル モアン，ナターシャ

アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、ゲイトウェイ・ブールバード６１１、スウィート１２０

(72)発明者　ヌードセン，トム

アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、ゲイトウェイ・ブールバード６１１、スウィート１２０

Ｆターム（参考）　4C084　AA02 BA01 BA08 BA22 BA23 DA37 DC50 MA17 MA58 NA14 ZA331

4H045　AA10 AA20 AA30 BA10 BA41 CA40 DA01 DA70 EA20 EA27 FA72 FA74 GA22 GA26