

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-540654
(P2010-540654A)

(43) 公表日 平成22年12月24日(2010.12.24)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 38/00	(2006.01)	A61K 37/02
A61K 9/08	(2006.01)	A61K 9/08
A61P 27/02	(2006.01)	A61P 27/02
A61K 47/12	(2006.01)	A61K 47/12
A61K 47/22	(2006.01)	A61K 47/22

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 71 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-528129 (P2010-528129)	(71) 出願人	508106105 ポテンシア ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 ケンタッキー 4020 2, ルイスビル, イースト ジエファ ーソン ストリート 201, スイート 311
(86) (22) 出願日	平成20年10月2日 (2008.10.2)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成22年5月13日 (2010.5.13)	(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(86) 國際出願番号	PCT/US2008/078593	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(87) 國際公開番号	W02009/046198		
(87) 國際公開日	平成21年4月9日 (2009.4.9)		
(31) 優先権主張番号	60/976,919		
(32) 優先日	平成19年10月2日 (2007.10.2)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	61/026,460		
(32) 優先日	平成20年2月5日 (2008.2.5)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ゲルからのコンプスタチナログの持続的送達

(57) 【要約】

本発明は、硝子体腔などの哺乳動物被験体の体内の血管外位置へのコンプスタンチナログを含む液体の投与によって形成された巨視的ゲル様沈着物からの放出によるコンプスタチナログおよび任意選択的なさらなる活性薬剤の持続的送達を特徴とする。一局面において、本発明は、被験体の血管外位置に有効量のコンプスタチナログを含む液体組成物を投与する工程を含む補体媒介性障害を治療する方法を提供し、ここで、この有効量が血管外位置内にコンプスタチナログを含む個別の巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である。

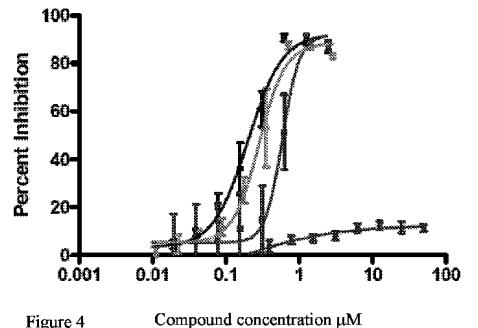


Figure 4 Compound concentration μM

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

被験体の血管外位置に有効量のコンプスタチナログを含む液体組成物を投与する工程を含む補体媒介性障害を治療する方法であって、前記有効量が前記血管外位置内に前記コンプスタチナログを含む個別の巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である、方法。

【請求項 2】

前記有効量が、徐々にサイズが小さくなり、少なくとも 2 週間容易に検出可能なままである巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記有効量が、徐々にサイズが小さくなり、活性形態のコンプスタチナログを少なくとも 2 週間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記有効量が、徐々にサイズが小さくなり、少なくとも 3 ヶ月間容易に検出可能なままである巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記有効量が、徐々にサイズが小さくなり、活性形態のコンプスタチナログを少なくとも 3 ヶ月間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記有効量が、徐々にサイズが小さくなり、前記血管外位置または隣接組織内の前記コンプスタチナログの治療濃度を達成するように活性形態の前記コンプスタチナログを少なくとも 2 週間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記有効量が、徐々にサイズが小さくなり、前記血管外位置または隣接組織内の前記コンプスタチナログの治療濃度を達成するように活性形態の前記コンプスタチナログを少なくとも 3 ヶ月間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記コンプスタチナログがペプチドを含み、前記ペプチドの配列が、配列番号 3 、 4 、 5 、 6 、および 7 からなる群から選択される配列を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記コンプスタチナログが配列番号 8 の少なくとも 100 倍の活性を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記コンプスタチナログが配列番号 8 の少なくとも 200 倍の活性を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記コンプスタチナログが、配列番号 14 、 21 、 28 、 29 、 30 、 31 、 32 、 33 、 34 、および 36 から選択される配列を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記コンプスタチナログが、配列番号 28 、 32 、および 34 から選択される配列を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記液体組成物中の前記コンプスタチナログの量が 1 mg / ml と 50 mg / ml との間である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記液体組成物中の前記コンプスタチナログの量が 2 mg / ml と 25 mg / ml と

10

20

30

40

50

の間である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

50 μ g と 5000 μ gとの間のコンプスタチナログを硝子体腔に投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 6】

150 μ g と 2000 μ gとの間のコンプスタチナログを硝子体腔に投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 7】

400 μ g と 1500 μ gとの間のコンプスタチナログを硝子体腔に投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記コンプスタチナログを、25 μ l と 125 μ lとの間の体積で硝子体腔に投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記コンプスタチナログを、約 50 μ l の体積で硝子体腔に投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記被験体が加齢性黄斑変性を罹患しており、前記液体組成物を硝子体腔に投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記液体組成物が有効量の第 2 の治療薬をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記第 2 の治療薬が、補体インヒビター、血管形成インヒビター、ステロイド、抗炎症剤、抗感染薬、または鎮痛薬である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記組成物を硝子体内注射によって投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記組成物が複数の微粒子またはナノ粒子を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 5】

コンプスタチナログおよび通常は被験体の血管外位置に存在する少なくとも 1 つの内因性ポリペプチドを含むゲル様構造体。

【請求項 2 6】

前記血管外位置が、硝子体腔、結膜下腔、テノン囊下腔、網膜下腔、滑液腔、および脳脊髄腔からなる群から選択される、請求項 2 5 に記載のゲル様構造体。

【請求項 2 7】

コンプスタチナログを含む液体組成物であって、前記組成物が、哺乳動物被験体の硝子体腔に投与された場合に巨視的ゲル様構造体を形成することを特徴とする、液体組成物。

【請求項 2 8】

前記コンプスタチナログが、硝子体内注射によって前記被験体の硝子体腔に投与した場合に個別の巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、請求項 2 7 に記載の液体組成物。

【請求項 2 9】

前記コンプスタチナログが、徐々にサイズが小さくなり、少なくとも 2 週間容易に検出可能なままである巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、請求項 2 7 に記載の液体組成物。

【請求項 3 0】

前記コンプスタチナログが、徐々にサイズが小さくなり、活性形態のコンプスタチナログを少なくとも 2 週間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、請求項 2 7 に記載の液体組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 3 1】

前記コンプスタチナログが、徐々にサイズが小さくなり、少なくとも3ヶ月間容易に検出可能なままである巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項 3 2】

前記コンプスタチナログが、徐々にサイズが小さくなり、活性形態のコンプスタチナログを少なくとも3ヶ月間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項 3 3】

前記コンプスタチナログが、徐々にサイズが小さくなり、少なくとも6ヶ月間容易に検出可能なままである巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、請求項27に記載の液体組成物。 10

【請求項 3 4】

前記コンプスタチナログが、徐々にサイズが小さくなり、活性コンプスタチナログを少なくとも6ヶ月間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項 3 5】

前記コンプスタチナログが、徐々にサイズが小さくなり、前記硝子体腔または隣接組織内の前記コンプスタチナログの治療濃度を達成するように活性形態の前記コンプスタチナログを少なくとも2週間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、請求項27に記載の液体組成物。 20

【請求項 3 6】

前記コンプスタチナログが、徐々にサイズが小さくなり、前記硝子体腔または隣接組織内の前記コンプスタチナログの治療濃度を達成するように活性形態の前記コンプスタチナログを少なくとも3ヶ月間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項 3 7】

前記コンプスタチナログがペプチドを含み、前記ペプチドの配列が、配列番号3、4、5、6、および7からなる群から選択される配列を含む、請求項27に記載の液体組成物。 30

【請求項 3 8】

前記コンプスタチナログが配列番号8の少なくとも100倍の活性を有する、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項 3 9】

前記コンプスタチナログが配列番号8の少なくとも200倍の活性を有する、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項 4 0】

前記コンプスタチナログの配列が、配列番号14、21、28、29、30、31、32、33、34、および36から選択される配列を含む、請求項27に記載の液体組成物。 40

【請求項 4 1】

前記コンプスタチナログの配列が、配列番号28、32、および34から選択される配列を含む、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項 4 2】

前記コンプスタチナログの配列が配列番号28を含む、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項 4 3】

前記コンプスタチナログの配列が配列番号32を含む、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項 4 4】

50

前記コンプスタチナログの配列が配列番号34を含む、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項45】

前記液体組成物中の前記コンプスタチナログの量が1mg/mlと50mg/mlとの間である、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項46】

前記液体組成物中の前記コンプスタチナログの量が3mg/mlと25mg/mlとの間である、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項47】

前記組成物が150μgと5000μgとの間のコンプスタチナログを含む、請求項27に記載の液体組成物。 10

【請求項48】

前記組成物が250μgと2000μgとの間のコンプスタチナログを含む、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項49】

前記組成物が400μgと1500μgとの間のコンプスタチナログを含む、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項50】

前記組成物が25μlと125μlとの間の体積を有する、請求項27に記載の液体組成物。 20

【請求項51】

前記組成物が、50μlと100μlとの間の体積中に150μgと2000μgとの間のコンプスタチナログを含む、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項52】

前記組成物が本質的に水中のコンプスタチナログからなる、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項53】

前記組成物が賦形剤を実質的に含まない、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項54】

前記組成物がポリオールおよびアミノ酸からなる群から選択される成分を含む、請求項27に記載の液体組成物。 30

【請求項55】

前記成分の存在により沈着物がin vivoで消滅する速度を調整する、請求項54に記載の液体組成物。

【請求項56】

前記組成物がヒスチジンを含む、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項57】

前記組成物が緩衝液を含む、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項58】

前記組成物が酢酸ナトリウムを含む、請求項27に記載の液体組成物。 40

【請求項59】

前記組成物がマンニトールを含む、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項60】

前記液体組成物が有効量の第2の治療薬をさらに含む、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項61】

前記第2の治療薬が、補体インヒビター、血管形成インヒビター、ステロイド、抗炎症剤、抗感染薬、または鎮痛薬である、請求項60に記載の液体組成物。

【請求項62】

前記第2の治療薬が抗体または抗体フラグメントである、請求項60に記載の液体組成物。 50

【請求項 6 3】

持続した期間にわたる治療薬の送達のための組成物の調製方法であって、前記治療薬およびコンプスタチナログを含む液体組成物を調製する工程を含み、前記組成物を哺乳動物被験体の血管外位置に投与した場合に巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で前記コンプスタチナログが存在する、方法。

【請求項 6 4】

哺乳動物被験体の体内の血管外位置に前記液体組成物を投与する工程をさらに含む、請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記血管外位置が硝子体腔である、請求項 6 3 に記載の方法。

10

【請求項 6 6】

前記血管外位置が硝子体腔であり、前記被験体がAMDを罹患している、請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 7】

AMDを罹患しているかそのリスクのある被験体を治療する方法であって、コンプスタチナログを含む液体組成物を前記被験体の硝子体腔に直接投与する工程を含み、前記液体組成物が投与後に巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量のコンプスタチナログを含む、方法。

【請求項 6 8】

前記コンプスタチナログがペプチドを含み、前記ペプチドの配列が配列番号 3、4、5、6、および 7 からなる群から選択される配列を含む、請求項 6 7 に記載の方法。

20

【請求項 6 9】

前記コンプスタチナログが配列番号 8 の少なくとも 100 倍の活性を有する、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記コンプスタチナログが配列番号 8 の少なくとも 200 倍の活性を有する、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記コンプスタチナログが、配列番号 14、21、28、29、30、31、32、33、34、および 36 から選択される配列を有する、請求項 6 7 に記載の方法。

30

【請求項 7 2】

前記コンプスタチナログが配列番号 28、32、および 34 から選択される配列を有する、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記コンプスタチナログの量が 2 mg / ml と 20 mg / ml との間である、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 7 4】

100 µg と 2,000 µg の間のコンプスタチナログを眼に投与する、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 7 5】

250 µg と 1,500 µg との間のコンプスタチナログを眼に投与する、請求項 6 7 に記載の方法。

40

【請求項 7 6】

400 µg と 1,200 µg との間のコンプスタチナログを眼に投与する、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記液体組成物が血管形成インヒビターをさらに含む、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 7 8】

コンプスタチナログおよび水を含む液体組成物であって、前記コンプスタチナログの濃度が 3 mg / ml と 50 mg / ml との間である、液体組成物。

50

【請求項 7 9】

前記コンプスタチナログの濃度が 5 m g / m l と 3 0 m g / m l との間である、請求項 7 8 に記載の液体組成物。

【請求項 8 0】

前記コンプスタチナログの濃度が 8 m g / m l と 2 5 m g / m l との間である、請求項 7 8 に記載の液体組成物。

【請求項 8 1】

前記コンプスタチナログが配列番号 3、4、5、6、および 7 からなる群から選択されるペプチドを含む、請求項 7 8 から 8 0 のいずれかに記載の液体組成物。

【請求項 8 2】

前記コンプスタチナログが配列番号 8 の少なくとも 1 0 0 倍の活性を有する、請求項 7 8 から 8 0 のいずれかに記載の液体組成物。

【請求項 8 3】

前記コンプスタチナログが配列番号 8 の少なくとも 2 0 0 倍の活性を有する、請求項 7 8 から 8 0 のいずれかに記載の液体組成物。

【請求項 8 4】

前記コンプスタチナログが、配列番号 1 4、2 1、2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 4、および 3 6 から選択される配列を有する、請求項 7 8 から 8 0 のいずれかに記載の液体組成物。

【請求項 8 5】

前記コンプスタチナログが、配列番号 2 8、3 2、および 3 4 から選択される配列を有する、請求項 7 8 から 8 0 のいずれかに記載の液体組成物。

【請求項 8 6】

前記組成物が前記コンプスタチナログおよび水から本質的になる、請求項 7 8 から 8 0 のいずれかに記載の液体組成物。

【請求項 8 7】

前記組成物がアミノ酸および糖アルコールから選択される賦形剤をさらに含む、請求項 7 8 から 8 0 のいずれかに記載の液体組成物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】****関連出願の相互参照**

この出願は、2 0 0 7 年 1 0 月 2 日に出願された米国仮特許出願第 6 0 / 9 7 6 , 9 1 9 号および 2 0 0 8 年 2 月 5 日に出願された米国仮特許出願第 6 1 / 0 2 6 , 4 6 0 号への優先権およびそれらの利益を主張する。これらの出願の内容は、参考として本明細書に援用される。

【背景技術】**【0 0 0 2】****発明の背景**

補体系は 3 0 種を超える血清および細胞タンパク質を含み、これらが古典経路、代替経路、およびレクチン経路として公知の 3 つの主な経路に関与する。古典経路は、通常、(一定の他のアクチベーターも経路を開始させ得るが) 抗原と I g M または I g G 抗体との複合体の C 1 への結合によって誘発される。活性化 C 1 は C 4 および C 2 を切断し、C 2 a および C 2 b に加えて C 4 a および C 4 b を産生する。C 4 b と C 2 a とが組合わざつて C 3 コンバターゼを形成し、これが C 3 を切断して C 3 a および C 3 b を形成する。C 3 b の C 3 コンバターゼへの結合によって C 5 コンバターゼが産生され、これが C 5 を C 5 a および C 5 b に切断する。C 3 a、C 4 a、および C 5 a はアナフィロトキシンであり、急性炎症反応における複数の反応を媒介する。C 3 a および C 5 a はまた、好中球などの免疫系細胞を誘引する走化性因子である。

【0 0 0 3】

10

20

30

40

50

代替経路は、微生物表層および種々の複合多糖によって開始される。この経路では、C3の切断に起因し、低レベルで自発的に生じるC3bが、例えば、細胞表面上の標的に結合し、B因子と複合体を形成し、この複合体は後にD因子によって切断されてC3コンバターゼが得られる。C3の切断およびC3bの別の分子のC3コンバターゼへの結合により、C5コンバターゼを生じる。この経路のC3およびC5コンバターゼは、CR1、DAF、MCP、およびfHによって調節される。これらのタンパク質の作用様式は、崩壊促進活性（すなわち、コンバターゼを解離する能力）、I因子によるC3bまたはC4bの分解において補因子としての機能を果たす能力、またはその両方のいずれかを含む。

【0004】

両経路で產生されたC5コンバターゼはC5を切断してC5aおよびC5bを產生する。次いで、C5bはC6、C7、およびC8と結合してC5b-8を形成し、これがC9の重合を触媒してC5b-9膜侵襲複合体（MAC）を形成する。MAC自体が標的の細胞膜に挿入されて細胞溶解を引き起こす。細胞膜上の少量のMACにより、細胞死以外の種々の結果を得ることができる。

【0005】

レクチン補体経路は、マンノース結合レクチン（MBL）およびMBL関連セリンプロテアーゼ（MASP）の炭水化物への結合によって開始される。MBL-1遺伝子（ヒトではLMAN-1として公知）は、小胞体とゴルジとの間の中間領域に局在するI型膜内在性タンパク質をコードする。MBL-2遺伝子は、血清中で見出される可溶性マンノース結合タンパク質をコードする。ヒトレクチン経路では、MASP-1およびMASP-2は、C4およびC2のタンパク質分解に関与し、これにより、上記のC3コンバターゼが得られる。

【0006】

補体活性は、補体調節タンパク質（CCP）または補体活性化調節因子（RCA）タンパク質と呼ばれる種々の哺乳動物タンパク質によって調節される（米国特許第6,897,290号）。これらのタンパク質は、リガンド特異性および補体阻害機構に関して異なる。これらはコンバターゼの通常の崩壊を促進し、そして/またはI因子の補因子として機能してC3bおよび/またはC4bをより小さなフラグメントに酵素的に切断することができる。CCPは、ショートコンセンサスリピート（SCR）、補体調節タンパク質（CCP）モジュール、またはSUSHIドメインとして公知の複数の（典型的には、4~56種）の相同モチーフの存在によって特徴づけられる。およそ50~70アミノ酸、典型的にはおよそ60アミノ酸からなるこれらのドメインは、4つのジスルフィド結合したシステイン（2ジスルフィド結合）、プロリン、トリプトファン、および多数の疎水性残基を含む保存されたモチーフによって特徴づけられる。CCPファミリーには、補体受容体1型（CR1；C3b：C4b受容体）、補体受容体2型（CR2）、膜補因子タンパク質（MCP；CD46）、崩壊促進因子（DAF）、補体因子H（fH）、およびC4b結合タンパク質（C4bp）が含まれる。CD59は、CCPと構造的に無関係の膜結合した補体調節因子である。

【0007】

補体系およびその活性化経路に関するさらなる詳細は、以下の参考文献に見出される：非特許文献1；非特許文献2；Kuby Immunology, 2000；Paul, W. E., Fundamental Immunology, Lippincott Williams & Wilkins; 5th ed., 2003；およびWalport MJ., Complement. First of two parts. N Engl J Med., 344(14):1058-66, 2001。

【0008】

補体活性化が先天性免疫系および適応免疫系で重要な役割を果たす一方で、補体系は、種々の虚血性疾患、炎症性疾患、および自己免疫疾患における組織傷害に関与すると認識されつつある（非特許文献1；非特許文献2）。補体阻害は、多数のかかる疾患のための治療ストラテジーとして提案されている。コンピュタチンおよびそのアナログは、C3に

10

20

30

40

50

結合してその活性化を阻害する環状ペプチドである。コンプスタチニアログの新規の組成物およびその投与方法が当該分野で必要とされている。改良された薬物送達系も当該分野で必要とされている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Makrvides, SC, Pharm Rev. (1998) 50 (1) : 59-87

【非特許文献2】Lisczewski, MK and Atkinson, JP, in The Human Complement System in Health and Disease, Volanakis, JE and Frank, MM, eds., Dekker, New York (1998) pp. 149-66

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0010】

発明の概要

本発明は、哺乳動物被験体へのコンプスタチニアログの徐放投与のための新規の処方物および方法を提供する。1つの態様では、本発明は、哺乳動物被験体の体内の血管外位置に導入した場合に巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量のコンプスタチニアログを含む液体組成物を提供する。本発明の一定の実施形態では、血管外位置は硝子体腔である。他の実施形態では、血管外位置は結膜下腔である。いくつかの実施形態では、血管外位置は、球後隙、結膜下腔、テノン囊下腔 (sub-Tenon's space)、または網膜下腔である。本発明の一定の実施形態では、コンプスタチニアログは、コンプスタチンの少なくとも100倍の活性を有する。本発明の一定の実施形態では、コンプスタチニアログは、コンプスタチンの少なくとも150倍の活性を有する。本発明の一定の実施形態では、コンプスタチニアログは、コンプスタチンの少なくとも200倍の活性を有する。本発明の一定の実施形態では、コンプスタチニアログは、コンプスタチンの少なくとも250倍の活性を有する。被験体への投与を含む本発明の任意の方法の一定の実施形態では、被験体は非ヒト靈長類である。被験体への投与を含む本発明の任意の方法の一定の実施形態では、被験体はヒトである。

20

【0011】

いくつかの実施形態では、液体組成物は、コンプスタチニアログおよびコンプスタチニアログに加えた第2の活性薬剤を含む。第2の活性薬剤は、ポリペプチド、ペプチド、非ペプチド小分子、核酸などであり得る。いくつかの実施形態では、第2の活性薬剤は補体インヒビターである。いくつかの実施形態では、第2の活性薬剤は血管形成インヒビターである。

30

【0012】

本発明は、さらに、任意の上記液体組成物を被験体に投与する工程を含む、哺乳動物被験体における補体媒介性障害を治療する方法を提供する。1つの態様では、被験体の体内の血管外位置に有効量のコンプスタチニアログを含む液体組成物を投与する工程を含む補体媒介性障害を治療する方法であって、有効量が血管外位置内にコンプスタチニアログを含む巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である、方法を提供する。一定の実施形態では、有効量は、徐々にサイズが小さくなり、少なくとも2週間容易に検出可能なままである巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である。一定の実施形態では、巨視的ゲル様構造は、徐々にサイズが小さくなり、血管外位置中の治療濃度を達成するように活性形態のコンプスタチニアログを少なくとも2週間、少なくとも4週間、少なくとも2ヶ月間、少なくとも3ヶ月間、少なくとも6ヶ月間、少なくとも9ヶ月間、または少なくとも12ヶ月間放出する。一定の実施形態では、巨視的ゲル様構造は、少なくとも2週間、少なくとも4週間、少なくとも2ヶ月間、少なくとも3ヶ月間、少なくとも6ヶ月間、少なくとも9ヶ月間、または少なくとも12ヶ月間（例えば、約18ヶ月間または約24ヶ月

40

50

間まで)容易に検出可能なままである。「活性形態」のコンプスタチニアログは、C3に結合してその切断を阻害する能力を保持する。

【0013】

いくつかの実施形態では、組成物を、加齢性黄斑変性(AMD)を罹患しているかそのリスクのある被験体の硝子体腔に投与する。いくつかの実施形態では、被験体は、萎縮型AMDを罹患しているかリスクがある。いくつかの実施形態では、被験体は、糖尿病性網膜症、ブドウ膜炎、緑内障、または網膜色素変性を罹患しているかリスクがある。

【0014】

いくつかの実施形態では、組成物を被験体の髄腔内腔に投与する。被験体は、脊髄損傷または慢性疼痛を罹患し得る。

10

【0015】

いくつかの実施形態では、組成物を被験体の頭蓋腔(例えば、脳室)に投与する。被験体は、多発性硬化症、パーキンソン病、アルツハイマー病、または卒中を罹患し得る。

【0016】

いくつかの実施形態では、組成物を被験体の滑液腔または滑液包に投与する。被験体は、関節炎(例えば、関節リウマチ、乾癬性関節炎、ライター症候群、若年性関節炎、または痛風)を罹患し得る。

【0017】

別の態様では、本発明の組成物の作製方法も提供する。

20

【0018】

いくつかの態様では、被験体の血管外位置に有効量のコンプスタチニアログを含む液体組成物を投与する工程を含む補体媒介性障害を治療する方法であって、有効量が血管外位置内にコンプスタチニアログを含む個別の巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である、方法を提供する。いくつかの実施形態では、有効量は、徐々にサイズが小さくなり、少なくとも2週間容易に検出可能なままである巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である。いくつかの実施形態では、有効量は、徐々にサイズが小さくなり、活性形態のコンプスタチニアログを少なくとも2週間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である。いくつかの実施形態では、有効量は、徐々にサイズが小さくなり、少なくとも3ヶ月間容易に検出可能なままである巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である。いくつかの実施形態では、有効量は、徐々にサイズが小さくなり、活性形態のコンプスタチニアログを少なくとも3ヶ月間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である。いくつかの実施形態では、有効量は、徐々にサイズが小さくなり、血管外位置または隣接組織内のコンプスタチニアログの治療濃度を達成するように活性形態のコンプスタチニアログを少なくとも2週間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である。いくつかの実施形態では、有効量は、徐々にサイズが小さくなり、血管外位置または隣接組織内のコンプスタチニアログの治療濃度を達成するように活性形態のコンプスタチニアログを少なくとも3ヶ月間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である。いくつかの実施形態では、コンプスタチニアログはペプチドを含み、ペプチドの配列は、配列番号3、4、5、6、および7からなる群から選択される配列を含む。いくつかの実施形態では、コンプスタチニアログは配列番号8の少なくとも100倍の活性を有する。いくつかの実施形態では、コンプスタチニアログは配列番号8の少なくとも200倍の活性を有する。いくつかの実施形態では、コンプスタチニアログは配列番号14、21、28、29、30、31、32、33、34、および36から選択される配列を有する。いくつかの実施形態では、コンプスタチニアログは、配列番号28、32、および34から選択される配列を有する。いくつかの実施形態では、コンプスタチニアログは配列番号14のペプチドである。いくつかの実施形態では、コンプスタチニアログは配列番号28のペプチドである。いくつかの実施形態では、コンプスタチニアログは配列番号30のペプチドである。いくつかの実施形態では、コンプスタチニアログは配列番号32のペプチドである。いくつかの実施形態では、コンプスタチニアログは配列番号33のペプチドである。いくつかの実施形態では、コンプスタチニアログは配列番

30

40

50

号34のペプチドである。いくつかの実施形態では、液体組成物中のコンプスタチナナログの量は1mg/mlと50mg/mlとの間である。いくつかの実施形態では、液体組成物中のコンプスタチナナログの量は2mg/mlと25mg/mlとの間である。いくつかの実施形態では、50μgと5000μgとの間のコンプスタチナナログを硝子体腔に投与する。いくつかの実施形態では、150μgと2000μgとの間のコンプスタチナナログを硝子体腔に投与する。いくつかの実施形態では、400μgと1500μgとの間のコンプスタチナナログを硝子体腔に投与する。いくつかの実施形態では、約450μgのコンプスタチナナログを硝子体腔に投与する。いくつかの実施形態では、約1050μgのコンプスタチナナログを硝子体腔に投与する。いくつかの実施形態では、コンプスタチナナログを、25μlと125μlとの間の体積で硝子体腔に投与する。いくつかの実施形態では、コンプスタチナナログを、約50μlの体積で硝子体腔に投与する。いくつかの実施形態では、コンプスタチナナログを、約75μlの体積で硝子体腔に投与する。いくつかの実施形態では、被験体は加齢性黄斑変性を罹患しており、液体組成物を硝子体腔に投与する。いくつかの実施形態では、液体組成物は有効量の第2の治療薬をさらに含む。いくつかの実施形態では、第2の治療薬は、補体インヒビター、血管形成インヒビター、ステロイド、抗炎症剤、抗感染薬、または鎮痛薬である。いくつかの実施形態では、組成物を硝子体内注射によって投与する。いくつかの実施形態では、組成物は複数の微粒子またはナノ粒子を含む。微粒子またはナノ粒子は治療薬を含むことができ、治療薬はコンプスタチナナログであり得るが、その必要はなく、コンプスタチナナログである場合、ゲルを形成するものと同一のコンプスタチナナログであり得るが、その必要はない。いくつかの実施形態では、微粒子またはナノ粒子の少なくともいくつかが投与の際にゲル中に閉じ込められるようになる。

【0019】

本発明は、コンプスタチナナログおよび通常は被験体の血管外位置に存在する少なくとも1つの内因性ポリペプチドを含むゲル様構造体を提供する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、硝子体腔、結膜下腔、テノン囊下腔、網膜下腔、滑液腔、および脳脊髄腔からなる群から選択される血管外位置中に存在するポリペプチドである。

【0020】

本発明は、コンプスタチナナログを含む液体組成物であって、哺乳動物被験体の硝子体腔に投与された場合に組成物が巨視的ゲル様構造体を形成することを特徴とする液体組成物を提供する。いくつかの実施形態では、コンプスタチナナログは、硝子体内注射によって被験体の硝子体腔に投与した場合に個別の巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量（例えば、体積約50μl～約100μl）で存在する。いくつかの実施形態では、コンプスタチナナログは、徐々にサイズが小さくなり、少なくとも2週間容易に検出可能なままである巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する。いくつかの実施形態では、コンプスタチナナログは、徐々にサイズが小さくなり、活性形態のコンプスタチナナログを少なくとも2週間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する。いくつかの実施形態では、コンプスタチナナログは、徐々にサイズが小さくなり、少なくとも3ヶ月間容易に検出可能なままである巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する。いくつかの実施形態では、コンプスタチナナログは、徐々にサイズが小さくなり、活性形態のコンプスタチナナログを少なくとも3ヶ月間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する。いくつかの実施形態では、コンプスタチナナログは、徐々にサイズが小さくなり、活性コンプスタチナナログを少なくとも6ヶ月間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する。いくつかの実施形態では、コンプスタチナナログは、徐々にサイズが小さくなり、硝子体腔または隣接組織内のコンプスタチナナログの治療濃度を達成するように活性形態のコンプスタチナナログを少なくとも2週間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する。いくつかの実施形態では、コンプスタチナナログは、徐々

10

20

30

40

50

にサイズが小さくなり、硝子体腔または隣接組織内のコンプスタチニアログの治療濃度を達成するように活性形態のコンプスタチニアログを少なくとも3ヶ月間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する。いくつかの実施形態では、コンプスタチニアログはペプチドを含み、ペプチドの配列は、配列番号3、4、5、6、および7からなる群から選択される配列を含む。いくつかの実施形態では、コンプスタチニアログは配列番号8の少なくとも100倍の活性を有する。いくつかの実施形態では、コンプスタチニアログは配列番号8の少なくとも200倍の活性を有する。いくつかの実施形態では、コンプスタチニアログの配列は、配列番号14、21、28、29、30、31、32、33、34、および36から選択される配列を含む。いくつかの実施形態では、コンプスタチニアログは配列番号28を含む。いくつかの実施形態では、コンプスタチニアログの配列は配列番号32を含む。いくつかの実施形態では、コンプスタチニアログの配列は配列番号34を含む。いくつかの実施形態では、液体組成物中のコンプスタチニアログの量は1mg/mlと50mg/mlとの間である。いくつかの実施形態では、液体組成物中のコンプスタチニアログの量は3mg/mlと25mg/mlとの間である。いくつかの実施形態では、組成物は150μgと5000μgとの間のコンプスタチニアログを含む。いくつかの実施形態では、組成物は250μgと2000μgとの間のコンプスタチニアログを含む。いくつかの実施形態では、組成物は400μgと1500μgとの間のコンプスタチニアログを含む。いくつかの実施形態では、組成物は25μlと125μlとの間の体積を有する。いくつかの実施形態では、組成物は、50μlと100μlとの間の体積中に150μgと2000μgとの間のコンプスタチニアログを含む。いくつかの実施形態では、組成物は本質的に水中のコンプスタチニアログからなる。いくつかの実施形態では、組成物は賦形剤を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、組成物は、糖アルコールおよびアミノ酸からなる群から選択される成分を含む。いくつかの実施形態では、成分の存在により沈着物がin vivoで消滅する速度を調整する。いくつかの実施形態では、組成物はヒスチジンを含む。いくつかの実施形態では、組成物は緩衝液を含む。いくつかの実施形態では、組成物は酢酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、組成物はマンニトールを含む。いくつかの実施形態では、液体組成物は有効量の第2の治療薬をさらに含む。いくつかの実施形態では、第2の治療薬は、補体インヒビター、血管形成インヒビター、ステロイド、抗炎症剤、抗感染薬、または鎮痛薬である。

【0021】

本発明はまた、長期にわたる持続した治療薬の送達のための組成物の調製方法であって、治療薬およびコンプスタチニアログを含む液体組成物を調製する工程を含み、組成物を哺乳動物被験体の血管外位置に投与した場合に巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量でコンプスタチニアログが存在する、方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、哺乳動物被験体の体内の血管外位置に液体組成物を投与する工程をさらに含む。いくつかの実施形態では、血管外位置は硝子体腔である。いくつかの実施形態では、血管外位置は硝子体腔であり、被験体はAMDを罹患している。

【0022】

いくつかの態様では、本発明は、AMDを罹患しているかそのリスクのある被験体を治療する方法であって、コンプスタチニアログを含む液体組成物を被験体の硝子体腔に直接投与する工程を含み、液体組成物が投与後に巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量のコンプスタチニアログを含む、方法を提供する。一定の実施形態では、コンプスタチニアログはペプチドを含み、ペプチドの配列は、配列番号3、4、5、6、および7からなる群から選択される配列を含む。一定の実施形態では、コンプスタチニアログは配列番号8の少なくとも100倍の活性を有する。一定の実施形態では、コンプスタチニアログは配列番号8の少なくとも200倍の活性を有する。一定の実施形態では、コンプスタチニアログは、配列番号14、21、28、29、30、31、32、33、34、および36から選択される配列を有する。一定の実施形態では、コンプスタチニア

10

20

30

40

50

ログは、配列番号 2 8、 3 2、 および 3 4 から選択される配列を有する。一定の実施形態では、コンプスタチニアログの量は 2 mg / ml と 2 0 mg / ml との間である。一定の実施形態では、 1 0 0 μ g と 2 , 0 0 0 μ g の間のコンプスタチニアログを眼に投与する。一定の実施形態では、 2 5 0 μ g と 1 , 5 0 0 μ gとの間のコンプスタチニアログを眼に投与する。一定の実施形態では、 4 0 0 μ g と 1 , 2 0 0 μ gとの間のコンプスタチニアログを眼に投与する。一定の実施形態では、液体組成物は血管形成インヒビターをさらに含む。

【 0 0 2 3 】

本発明は、コンプスタチニアログおよび水を含む液体組成物であって、コンプスタチニアログの濃度が 3 mg / ml と 5 0 mg / ml との間である、液体組成物を提供する。一定の実施形態では、コンプスタチニアログの濃度は 5 mg / ml と 3 0 mg / ml との間である。一定の実施形態では、コンプスタチニアログの濃度は 8 mg / ml と 2 5 mg / ml との間である。任意のかかる組成物の一定の実施形態では、コンプスタチニアログは配列番号 3、 4、 5、 6、 および 7 からなる群から選択されるペプチドを含む。任意のかかる組成物の一定の実施形態では、コンプスタチニアログは配列番号 8 の少なくとも 1 0 0 倍の活性を有する。任意のかかる組成物の一定の実施形態では、コンプスタチニアログは配列番号 8 の少なくとも 2 0 0 倍の活性を有する。任意のかかる組成物の一定の実施形態では、コンプスタチニアログは、配列番号 1 4、 2 1、 2 8、 2 9、 3 0、 3 1、 3 2、 3 3、 3 4、 および 3 6 から選択される配列を有する。任意のかかる組成物の一定の実施形態では、コンプスタチニアログは、配列番号 2 8、 3 2、 および 3 4 から選択される配列を有する。任意のかかる組成物の一定の実施形態では、組成物はコンプスタチニアログおよび水から本質的になる。任意のかかる組成物の一定の実施形態では、組成物は、アミノ酸および糖アルコールから選択される賦形剤をさらに含む。本発明は、コンプスタチニアログおよび水を含む液体組成物であって、コンプスタチニアログの濃度が 1 0 0 mg / ml と 2 0 0 0 mg / ml との間（例えば、 1 0 0 mg / ml と 1 0 0 0 mg / ml との間、または 1 0 0 mg / ml と 5 0 0 mg / ml との間）であり、血管外位置（例えば、硝子体腔）への投与の際に形成されたゲルが成分が存在しない場合よりも迅速に分解または崩壊するように組成物の性質を改変する成分を組成物が含む、液体組成物を提供する。いくつかの実施形態では、成分は、糖アルコールおよびアミノ酸から選択される賦形剤である。いくつかの実施形態では、アミノ酸は標準的なアミノ酸（例えば、ヒスチジン）である。いくつかの実施形態では、糖アルコールはマンニトールである。いくつかの実施形態では、成分は緩衝液（例えば、酢酸ナトリウム）である。

【 0 0 2 4 】

他で示さない限り、本発明は、分子生物学、化学、細胞培養、動物の維持、医学試験および獣医学試験などの標準的な方法を使用し、当該分野で受け入れられている用語の意味を使用する。本出願は、種々の特許および刊行物に言及している。本出願中に述べた全ての科学論文、書籍、特許、特許出願、および他の刊行物の内容は、本明細書中で参考として援用される。さらに、以下の刊行物が本明細書中で参考として援用される：Current Protocols in Molecular Biology, Current Protocols in Immunology, Current Protocols in Protein Science, and Current Protocols in Cell Biology, all John Wiley & Sons, N.Y., edition as of July 2002; Sambrook, Russell, and Sambrook, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, 2001; Kuby Immunology, 4th ed., Goldsby, R. A., Kindt, T. J., and Osborne, B. (eds.), W. H. Freeman, 2000, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10

10

20

30

40

50

th Ed., McGraw Hill, 2001, Katzung, B. (ed.) Basic and Clinical Pharmacology, McGraw-Hill/Appleton & Lange; 9th edition (December 2003); Goldman & Ausiello, Cecil Textbook of Medicine, 22nd ed., W. B. Saunders, 2003。援用した任意の参考文献と本明細書との間に矛盾または不一致が生じた場合、明細書（その任意の補正が含まれる）に従うものとする。他で示さない限り、当該分野で受け入れられたアミノ酸の略語を本明細書中で使用する。

【図面の簡単な説明】

【0025】

10

【図1】図1は、硝子体内注射によって強力なコンプスタチナログを投与したウサギの硝子体から取り出した巨視的ゲル様構造を示す。

【図2】図2は、強力なコンプスタチナログの注射12日後（左）および8週間後（右）の動物のBスキャン超音波画像を示す。沈着物は注射12日後に顕著であり、8週間後でははるかに小さいが依然として検出可能である。

【図3】図3は、強力なコンプスタチナログと共に沈着物中に存在するタンパク質を示すために染色したSDS-PAGEゲルである。コンプスタチナログ注射を行ったか行っていない硝子体中に見出されるタンパク質も示す。

【図4】図4は、沈着物中に存在するコンプスタチナログは長期間にわたって安定性なままであり、且つ補体阻害活性を保持することを示すプロットである。青色の四角：コンプスタチナログ（標準物質）；緑色の四角：注射6週間後のウサギ硝子体から取り出したゲルから得たコンプスタチナログ；茶色の菱形：注射8ヶ月後のウサギ硝子体から取り出したゲルから得たコンプスタチナログ；赤色の橢円形：不活性コントロールペプチドG8A。

20

【図5】図5は、0、450、1050、または2100 μ gの化合物の硝子体内注射から14日後のカニクイザルの血清および硝子体中のコンプスタチナログ濃度の測定値を示すプロットである。全ての値を、平均±標準誤差（各硝子体についてはn=4、血清についてはn=8）として示す。血清についての実測値は表示の1/100である（すなわち、同一投与用量での硝子体濃度のおよそ1/100）ことに留意のこと。

30

【発明を実施するための形態】

【0026】

定義

本発明を詳細に説明する前に、本発明は特に具体化した系またはパラメータに制限されず、勿論それ自体が変化し得ると理解すべきである。本明細書中で使用される専門用語が本発明の特定の実施形態を説明することのみを目的とし、いかなる方法によっても本発明の範囲を制限することを意図しないことも理解すべきである。以下の定義を読み手の便宜のために示し、この定義は、特に示さない限り、当該分野におけるかかる用語の用法との矛盾を意図しない。

【0027】

40

用語「血管形成インヒビター」および「抗血管新生薬」を、新規の血管の形成、成長、および/または発達（内皮細胞増殖、内皮細胞遊走、および毛細血管形成が含まれるが、これらに限定されない）に関連する1つまたは複数の過程を阻害または減少させることができる薬剤をいうために本明細書中で交換可能に使用する。さらに、かかる薬剤は、血管からの液体流出を阻害することができる。

【0028】

50

用語「アンタゴニスト」は、所与の分子の効果を阻害する（例えば、拮抗する、軽減する、減少させる、遮断する、または逆にする）化合物をいう。アンタゴニストは、特定の分子の活性に関連する様式で作用することができ、その結果、分子の生物活性が、分子の1つまたは複数の天然の作用に対して拮抗的な（例えば、対抗した、反対した、反した）様式で減少または遮断される。アンタゴニストには、抗体もしくはその抗原結合フラグメ

ント、タンパク質、ペプチド、核酸（R N A i 剤、リボザイム、およびアンチセンスなど）、または小分子がふくまれ得るが、これらに限定されない。

【0029】

用語「抗体」は、免疫グロブリンまたは抗原に結合することができる免疫グロブリンドメインを含むその誘導体をいう。抗体は、任意の種（例えば、ヒト、げっ歯類、ウサギ、ヤギ、ニワトリなどに由来し得る。抗体は、任意の免疫グロブリンクラス（以下の任意のヒトクラス：I g G 、I g M、I g A、I g D、およびI g Eが含まれる）またはそのサブクラス（I g G 1、I g G 2など）のメンバーであり得る。本発明の種々の実施形態では、抗体は、F a b '、F (a b ')₂、s c F v（一本鎖変異体）などのフラグメント、抗原結合部位を保持する他のフラグメント、または組換えによって產生されたs c F vフラグメント（組換えによって產生されたフラグメントが含まれる）である。例えば、A l l e n , T . , N a t u r e R e v i e w s C a n c e r , V o l . 2 , 7 5 0 - 7 6 5 , 2 0 0 2 およびその参考文献を参照のこと。抗体は、1価、2価、または多価であり得る。抗体は、例えば、げっ歯類起源の可変ドメインがヒト起源の定常ドメインに融合し、それにより、げっ歯類抗体の特異性が保持されたキメラ抗体または「ヒト化」抗体であり得る。ヒト起源のドメインは、ヒトで最初に合成されるという意味でヒトに直接由来する必要はない。その代わりとして、「ヒト」ドメインを、そのゲノムがヒト免疫グロブリン遺伝子を組み込んだげっ歯類で生成することができる。例えば、V a u g h a n r a , (1 9 9 8) , N a t u r e B i o t e c h n o l o g y , 1 6 : 5 3 5 - 5 3 9 を参照のこと。抗体を、部分的または完全にヒト化することができる。抗体はポリクローナルまたはモノクローナルであり得るが、本発明の目的のためにはモノクローナル抗体が一般的に好ましい。実質的に任意の目的の分子に特異的に結合する抗体の產生方法は当該分野で公知である。例えば、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体を、抗体を產生する動物の血液または腹水から精製することができるか（例えば、自然曝露または分子もしくはその抗原フラグメントでの免疫化後）、細胞培養物またはトランスジェニック生物において組換え技術を使用して產生することができるか、少なくとも一部を化学合成によって作製することができる。

【0030】

数に関する用語「およそ」または「約」には、他で示さないか、文脈から明らかでない限り、一般に、数値の±10%、いくつかの実施形態では±5%、いくつかの実施形態では±1%、いくつかの実施形態では±0.5%の範囲内の数値が含まれる（かかる数値が可能な値の100%を許容されないほど超える場合を除く）。

【0031】

「生体適合性」を、当該分野で使用されるように常に使用し、i n v i t r oで細胞に実質的に無毒の材料をいい、例えば、一定の実施形態では、i n v i v oでの使用を意図するおよその量で培養細胞に添加した場合に20%以下の細胞が死滅する。材料が、使用部位のレシピエントの細胞および組織に実質的に無毒であり、同様に、レシピエントの身体に有意な悪影響または有害作用（例えば、免疫反応または炎症反応、許容されない瘢痕組織形成など）を誘発も引き起こしもしない場合、材料がレシピエントに適合すると見なす。

【0032】

「生分解性」は、例えば、生理学的条件下での加水分解、細胞内または体内に存在する酵素の作用などの天然の生物学的過程などによって被験体の体内の細胞内または細胞外区画内で物質が物理的および/または化学的に分解されてより小さな化学種を形成することができ、化学種を代謝し、任意選択的に再利用し、そして/または排出または破棄することができることを意味する。生理学的条件下でより小さなフラグメント（例えば、可溶性分子または超分子複合体）に侵食、崩壊、または変質する材料は、「生分解性」材料の範囲内に含まれる。好ましくは、生分解性材料は生体適合性である。

【0033】

「生体高分子」は、生物系で見出されるより小さなサブユニット型から構成される巨大

10

20

30

40

50

分子である。生体高分子の例には、ポリペプチド、核酸、およびポリサッカリドが含まれる。典型的には、生体高分子は、少なくとも3つのサブユニット（例えば、アミノ酸、ヌクレオシド、モノサッカリドなど）を含む。生体高分子は、天然に存在するポリペプチド、核酸、またはポリサッカリドであり得るが、その必要はない。生体高分子を修飾することができ、例えば、生体高分子を合成高分子などの非生体分子に抱合することができる。

【0034】

「補体成分」または「補体タンパク質」は、補体系の活性化に関与するか、1つまたは複数の補体媒介活性に関連する分子である。古典的補体経路の成分には、例えば、C1q、C1r、C1s、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、およびC5b-9複合体（膜侵襲複合体（MAC）とも呼ばれる）、ならびに上記のいずれかの活性フラグメントまたは酵素切断産物（例えば、C3a、C3b、C4a、C4b、C5aなど）が含まれる。代替経路の成分には、例えば、B因子、D因子、I因子、およびプロパージンが含まれる。レクチン経路の成分には、例えば、MBL2、MASP-1、およびMASP-2が含まれる。補体成分には、可溶性補体成分の細胞結合受容体も含まれる。かかる受容体には、例えば、C5a受容体（C5aR）、C3a受容体（C3aR）、補体受容体1（CR1）、補体受容体2（CR2）、補体受容体3（CR3）などが含まれる。用語「補体成分」は、補体活性化の「トリガー」としての機能を果たす分子および分子構造（例えば、抗原-抗体複合体、または微生物もしくは人工的表面上に見出される外来構造など）が含まれることを意図しないことが認識されるであろう。

10

【0035】

「補体調節タンパク質」は、哺乳動物タンパク質補体因子H（CFH）などの補体活性の調節に関与するタンパク質である。

20

【0036】

「補体制御タンパク質」は、複数のSCR分子を含む補体調節タンパク質である。

【0037】

「補体様タンパク質」は、補体タンパク質または補体制御タンパク質とその長さの少なくとも20%に対して有意な配列同一性を有し、そして/またはその標的への結合について補体タンパク質または補体制御タンパク質と特異的に競合する（例えば、少なくとも10%もの親和性を有する）タンパク質である。かかるタンパク質をコードする遺伝子を、類似の配列を有する補体タンパク質または補体制御タンパク質をコードする遺伝子にごく近接して見出すことができる。例えば、CFH遺伝子クラスターは、多数のCFH様遺伝子（例えば、CFHR1、CFHR1、CFHR3、CFHR4、およびCFHR5）を含む。

30

【0038】

「補体関連タンパク質」は、集合的に、補体成分、補体調節タンパク質、および補体様タンパク質をいうが、本開示が一般に補体関連タンパク質をいう場合は必ず、本発明が補体成分、補体調節タンパク質、補体様タンパク質、およびその組み合わせと特異的に関連する実施形態を含むと理解される。

【0039】

補体インヒビターなどの活性薬剤の「有効量」は、所望の生物学的応答を誘発する（または、同等に、望ましくない生物学的応答を阻害する）のに十分な活性薬剤の量をいう。当業者に認識されるように、有効な特定の薬剤の絶対量は、所望の生物学的エンドポイント、送達される薬剤、標的組織などの要因に応じて変化し得る。当業者は、「有効量」を単回用量で投与することができるか、複数回投与によって達成することができるとさらに理解するであろう。例えば、有効量は、障害の少なくとも1つの症状を軽減するのに十分な量であり得る。有効量は、慢性および進行性の障害の進行を遅延させる（例えば、障害の1つまたは複数の症状または徴候自体が出現する前の時間を増加させるか、障害を罹患した個体が一定の障害レベルに到達する前の時間を増加させる）のに十分な量であり得る。有効量は、薬剤の非存在下よりも傷害からの回復を早くするか多くするのに十分な量であり得る。

40

50

【0040】

「同一性」は、2つ以上の核酸またはポリペプチドの配列が同一である程度をいう。評価ウインドウ（例えば、目的の配列の長さ）に関する目的の配列と第2の配列との間の同一率を、配列のアラインメント、同一性を最大にするためにギャップ導入が可能な同一残基の反対の評価ウインドウ内の残基（ヌクレオチドまたはアミノ酸）の数の決定、ウインドウ内に含まれる目的の配列または第2の配列の総残基数（どちらもより高い）で割ること、および100を掛けることによって算出することができる。ギャップは、残基で占められていない配列の一部を意味する。特定の同一率を達成するために必要な同一残基数を算出する場合、分数を最も近い整数に四捨五入すべきである。同一率を、当該分野で公知の種々のコンピュータプログラムを使用して計算することができる。例えば、BLAST 2、BLASTN、BLASTP、Gapped BLASTなどのコンピュータプログラムによってアラインメントし、目的の配列と種々の任意の公開データベース中の配列との間の同一率を得る。Karin and Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 5873-5877, 1993 にあらわすように修正されたKarin and Altschulのアルゴリズム (Karin and Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 22264-22268, 1990) を、AltschulらのNBLASTおよびXBLASTプログラム (Altschulら, J. Mol. Biol. 215: 403-410, 1990) に組み込む。比較目的のためのギャップアラインメントを得るために、Altschulら (Altschulら Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402, 1997) に記載のようにGapped BLASTを利用する。BLASTおよびGapped BLASTプログラムを利用する場合、各プログラムのデフォルトパラメータを使用することができる。PAM250またはBLOSUM62行列を使用することができる。これらのプログラムについては、URL www.ncbi.nlm.nih.gov のウェブサイトを参照のこと。特定の実施形態では、目的の配列と第2の配列との間の同一率を、デフォルトパラメータと共にBLAST2を使用して計算する。

【0041】

用語「単離」は、1) 通常は天然で会合している成分の少なくともいくつかからの分離；2) 人手を含む過程による調製または精製、および/または3) 天然に存在しないことを意味する。例えば、分子を産生する細胞から取り出した分子は、「単離」されている。化学合成された分子は、「単離」されている。

【0042】

用語「連結」は、2つ以上の部分に関して使用する場合、結合が形成される条件下、好ましくは新規の分子構造が使用される条件下（例えば、生理学的条件下）でこれらの部分が会合したままであるように、これらの部分が相互に物理的に会合するか連結して十分に安定な分子構造体を形成することを意味する。本発明の一定の好ましい実施形態では、結合は共有結合である。他の実施形態では、結合は非共有結合である。これらの部分を、直接または間接的に連結することができる。2つの部分を直接連結する場合、これらは相互に共有結合されるか、2部分間の分子間力がその会合を維持するのに十分に近接している。2つの分子が間接的に連結する場合、これらはそれぞれ第3の部分に共有結合または非共有結合し、2分子間の会合が維持される。一般に、2つの部分が「リンカー」、「連結部分」、または「連結部」によって連結するといわれる場合、2つの連結部分間の連結は間接的であり、典型的には、各連結部分がリンカーと共有結合している。リンカーは、妥当な期間内にこれらの部分の安定性と一致する条件下（条件に応じて適切に保護することができる）且つ十分な量にて連結される2つの部分と反応して妥当な収率が得られる任意の適切な部分であり得る。

【0043】

「液体組成物」は、室温で液体である少なくとも1つの化学物質を含む組成物をいう。液体組成物は治療薬を含むことができる。治療薬を、例えば、液体組成物中に、溶解、懸濁、または分散させることができる。治療薬は、液体分子が分散している各分子としてか

、微視的または巨視的な凝集体または粒子などとして存在することができる。但し、かかる凝集体または粒子は、組成物が容易に流動し、一貫して液体であることを妨げない。

【0044】

組成物または薬剤の送達に関して、「局所投与」または「局所送達」は、血管系を介した組成物または薬剤のその意図する標的組織または部位への輸送に依存しない送達をいう。組成物または薬剤を、その意図する標的組織もしくは部位またはその近傍（例えば、意図する標的組織または部位にごく近接して）に直接送達させることができる。例えば、組成物を、組成物の注射または注入によって送達させることができる。標的組織または部位にごく近接した局所投与後、組成物またはその1つまたは複数の成分を、意図する標的組織または部位に拡散させることができる。一旦局所送達されると、治療薬の一部分（典型的には、投与用量の一部分のみ）が血管系に侵入し、別の位置（その意図する標的組織または部位への戻りが含まれる）に輸送することができると理解されるであろう。

10

【0045】

「局所活性化」は、血管系の外側で起こる補体活性化をいう。

【0046】

「複数」は、1つを超えることを意味する。

【0047】

本明細書中で使用する場合、「ポリペプチド」は、アミノ酸（任意選択的に、1つまたは複数のアミノ酸アナログが含まれる）のポリマーをいう。タンパク質は、1つまたは複数のポリペプチドから構成される分子である。ペプチドは比較的短いポリペプチドであり、典型的には、約2アミノ酸長と60アミノ酸長との間（例えば、8アミノ酸長と40アミノ酸長との間）である。用語「タンパク質」、「ポリペプチド」、および「ペプチド」を、交換可能に使用することができる。本明細書中で使用されるポリペプチドは、アミノ酸（タンパク質中で天然に見出されるアミノ酸、タンパク質中で天然に見出されないアミノ酸など）および/またはアミノ酸ではないアミノ酸アナログを含むことができる。本明細書中で使用する場合、アミノ酸の「アナログ」は、アミノ酸と構造が類似する異なるアミノ酸またはアミノ酸と構造が類似するアミノ酸以外の化合物であり得る。タンパク質中に一般に見出される20種のアミノ酸（「標準」アミノ酸）の当該分野で認識された多数のアナログが公知である。ポリペプチド中の1つまたは複数のアミノ酸を、例えば、抱合、官能化、または他の修飾などのための炭水化物基、リン酸基、ファルネシル基、イソファルネシル基、脂肪酸基、リンカーなどの化学物質の付加によって修飾することができる。一定の限定されない適切なアナログおよび修飾は、PCT公開WO2004026328号およびWO2007062249号に記載されている。ポリペプチドを、例えば、N末端でアセチル化し、そして/または、例えば、C末端でアミド化することができる。修飾は、ポリペプチド中のどこでも起こり得る（ペプチド骨格、アミノ酸側鎖、およびアミノ末端またはカルボキシル末端が含まれる）。所与のポリペプチドは、多数の修飾型を含むことができる。ポリペプチドは、分岐および/または環状（分岐を含むか含まない）であり得る。ポリペプチドを、例えば、天然源から精製するか、適切な発現系（例えば、組換え宿主細胞によるかトランスジェニック動物または植物中）での組換えDNAテクノロジーを使用した適切な発現系にてin vitroまたはin vivoで產生するか、従来の固相ペプチド合成および/または合成ペプチドの化学的ライゲーションを含む方法（例えば、Kent, S., J. Pept. Sci., 9(9):574-93, 2003を参照のこと）または上記の任意の組み合わせなどの化学的手段によって合成することができる。これら的方法は周知であり、当業者は、本明細書中に記載のペプチドおよびポリペプチドの適切な合成方法を選択し、実行することができるであろう。ポリペプチドは、例えば、米国特許出願公開第20040115774号に記載のように、1つまたは複数の化学的ライゲーション部位を含むことができる。一定の実施形態では、本発明のポリペプチドを、記載または参照された1つまたは複数の方法を使用してポリマーで修飾する。本明細書中で使用する場合、用語「ポリペプチド配列」または「アミノ酸配列」は、ポリペプチド物質自体をいうことができ、ポリペプチドを生化学的に特徴づける配列情報（

20

30

40

50

すなわち、アミノ酸名を省略するために使用された文字およびコード間で選択される一連の文字または三文字表記)に制限されない。本明細書中に示したポリペプチド配列は、他で示さない限り、N末端 C末端の方向で示す。

【0048】

本明細書中で使用する場合、「精製された」は、実体または物質を、精製前に見出された1つまたは複数の他の実体または物質から分離することを意味する。実体または物質は、部分精製されているか、実質的に精製されているか、純粋であり得る。物質または実体が溶媒および溶媒中に含まれる任意のイオン以外の全ての他の化合物または実体から実質的に取り出された(すなわち、物質または実体が組成物の乾燥重量の少なくとも約90%、より好ましくは少なくとも約91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または99%超を構成する)場合、物質または実体(核酸またはポリペプチドなど)は純粋と見なされる。部分的または実質的に精製された化合物または実体(核酸またはポリペプチドなど)を、天然に見出される材料(例えば、細胞タンパク質および/または核酸などの細胞物質)の少なくとも50重量%、少なくとも60重量%、少なくとも70重量%、または少なくとも80重量%から取り出すことができる。一定の実施形態では、精製核酸または精製ポリペプチドは、乾燥重量で、組成物中のそれぞれの総核酸または総ポリペプチドの少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、または99%超を構成する。純度の評価方法は当該分野で公知であり、クロマトグラフ法、免疫学的方法、電気泳動法などが含まれる。本明細書中に記載の任意のポリヌクレオチドまたはポリペプチドを精製することができる。

【0049】

本明細書中で使用する場合、「反応性官能基」は、オレフィン、アセチレン、アルコール、フェノール、エーテル、オキシド、ハライド、アルデヒド、ケトン、カルボン酸、エステル、アミド、シアナート、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、アミン、ヒドラジン、ヒドラゾン、ヒドラジド、ジアゾ、ジアゾニウム、ニトロ、ニトリル、メルカプタン、スルフィド、ジスルフィド、スルホキシド、スルホン、スルホン酸、スルフィン酸、アセタール、ケタール、無水物、スルファート、スルフェン酸、イソニトリル、アミジン、イミド、イミダート、ニトロン、ヒドロキシルアミン、オキシム、ヒドロキサム酸、チオヒドロキサム酸、アレン、オルトエステル、フルファイト、エナミン、イナミン、尿素、ブソイド尿素、セミカルバジド、カルドジイミド、カルバマート、イミン、アジド、アゾ化合物、アゾキシ化合物、およびニトロソ化合物が含まれるが、これらに限定されない基をいう。反応性官能基には、バイオコンジュゲートを調製するために頻繁に使用されるもの(例えば、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、マレイミド、およびスルフヒドリルなど)も含まれる(例えば、Hermanson, G., Biocconjugate Techniques, Academic press, San Diego, 1996を参照のこと)。これらの各官能基の調製方法は当該分野で周知であり、特定の目的のためのその適用または修飾は、当業者の能力の範囲内である(例えば、Sandler and Karo, eds. ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS, Academic Press, San Diego, 1989を参照のこと)。

【0050】

用語「RNA干渉」または「RNAi」を、当該分野で理解されているように本明細書中で使用する。例えば、これは、目的の遺伝子に配列が対応する「RNAi剤」と呼ばれるに二本鎖RNA(dsRNA)、特に、目的の遺伝子の伝令RNAと相補的な鎖を含む低分子二本鎖RNA(siRNA)の標的細胞または標的生物内への導入または発現によって遺伝子または遺伝子産物の発現が減少する任意の方法をいう。

【0051】

「特異的結合」は、一般に、標的ポリペプチド(または、より一般的には、標的分子)と結合分子(抗体またはリガンドなど)との間の物理的会合をいう。会合は、典型的には

10

20

30

40

50

、結合分子によって認識される標的の特定の構造的特徴（抗原決定基、エピトープ、結合ポケットまたは間隙など）の存在に依存する。例えば、抗体がエピトープAに特異的である場合、遊離標識Aおよびこれに結合する結合分子の両方を含む反応におけるエピトープAを含むポリペプチドの存在または遊離非標識Aの存在は、結合分子に結合する標識Aの量を減少させるであろう。特異性は絶対的である必要はないが、一般に、特異性は結合が生じる状況をいうと理解すべきである。例えば、多数の抗体が標的分子中に存在するエピトープに加えて他のエピトープと交差反応することが当該分野で周知である。かかる交差反応性は、抗体が使用される適用に応じて許容可能かも知れない。当業者は、任意の所与の適用（例えば、標的分子の検出のため、治療目的など）で適切に作用するのに十分な特異性を有する抗体またはリガンドを選択できるであろう。標的に対する結合分子の親和性対他の標的（競合物質）に対する結合分子の親和性などのさらなる要因に照らして特異性を評価することができることも理解すべきである。結合分子が標的分子に対して高い親和性を示し、非標的分子を検出して非標的分子に対する親和性を低下させることができ望ましい場合、抗体が許容可能な試薬である可能性がある。一旦結合分子の親和性が1つまたは複数の状況で確立されると、その特異性を再評価することなく他の、好ましくは類似の状況で特異性を使用することができる。試験条件下（例えば、生理学的条件下）で平衡解離定数（Kd）が10⁻³ M以下、好ましくは10⁻⁴ M以下、より好ましくは10⁻⁵ M以下、例えば、10⁻⁶以下、10⁻⁷ M以下、10⁻⁸ M以下、または10⁻⁹ M以下である場合、2つ以上の分子の結合を特異的と見なすことができる。

10

20

30

【0052】
 「有意な配列同一性」は、アミノ酸配列に適用する場合、配列が基準配列に対して少なくともおよそ20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または95%同一であることを意味する。特定の実施形態では、アミノ酸配列に適用する場合、配列が基準配列に対して少なくともおよそ70%、80%、85%、90%、95%、98%、または99%同一であることを意味する。特定の実施形態では、非同一アミノ酸の少なくとも20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または95%が基準配列と比較して保存的に置換されている。保存的置換を、以下の群中のアミノ酸が電荷、疎水性、芳香族性などの側鎖の性質に関して類似の特徴を有するということに従ったStryer, L., Biochemistry, 3rd ed., 1988に従って定義することができる：（1）脂肪族側鎖：G、A、V、L、I；（2）芳香族側鎖：F、Y、W；（3）硫黄含有側鎖：C、M；（4）脂肪族ヒドロキシル側鎖：S、T；（5）塩基性側鎖：K、R、H；（6）酸性アミノ酸：D、E、N、Q；（7）環状脂肪族側鎖：P（群（1）内に含まれるとみなすことができる）。別の許容される分類では、保存的置換は、以下の群内で起こる：（1）非極性：A、L、I、V、G、P、F、W、M；（2）極性：S、T、C、Y、N、Q；（3）塩基性：K、R、H；（4）酸性：D、E。小さな側鎖を有するアミノ酸（G、A、S、T、M）もまた、保存的置換を作製することができる群を形成する。当該分野で公知の他の分類方法を使用することができる。さらに、アミノ酸アナログおよび非天然アミノ酸を、これらのスキームに従って分類することができる。

40

【0053】

本明細書中で使用する場合、「被験体」は、例えば、実験、診断、および／または治療を目的として薬剤が送達される個体をいう。他で示さない限り、被験体は哺乳動物（例えば、飼い慣らされた哺乳動物（イヌ、ネコ、ウサギなど）、非ヒト霊長類、またはヒト）である。

【0054】

「全身性」は、補体成分に関して使用する場合、肝細胞によって合成されて血流に入るか、循環しているマクロファージまたは単球によって合成されて血流に分泌される補体タンパク質をいう。

【0055】

「治療薬」を、本明細書中で、障害治療に有用な任意の薬理学的に活性な薬剤をいうた

50

めに使用する。この用語には、当該分野で公知であるか、当該分野で公知の標準的方法を使用して容易に產生される任意の薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩、およびかかる薬剤のかかる誘導体が含まれる。「プロドラッグ」は、プロドラッグ自体は薬理学的に活性ではないが（または、薬物の所望の活性よりも低いか異なる活性を有する）、投与後に（例えば、代謝によって）薬学的に活性な薬物に変換される薬剤の前駆体をいう。治療薬は、小分子または生体高分子（ポリペプチドなど）、抗体、または核酸（アプタマーなど）、RNAi剤（低分子干渉RNA（siRNA）など）などであり得るが、これらに限定されない。治療薬は、時折、本明細書中で「活性薬剤」または「薬物」という。小分子は、典型的は、分子量が1,500ダルトン（Da）以下（例えば、1,000Da以下（例えば、500Da以下））であり、且つ複数の炭素-炭素結合を有する有機化合物である。

10

【0056】

本明細書中で使用する場合、「治療」は、治療を提供すること（すなわち、被験体への任意の医学的または外科的な管理型を提供すること）をいう。疾患、障害、または容態を逆転するか、緩和するか、その進行を阻害するか、その可能性を防止または軽減するか、疾患、障害、または容態の1つまたは複数の症状または発現を逆転するか、緩和するか、その進行を阻害または防止するか、その可能性を防止または軽減するために治療することができる。「防止」は、少なくともいくつかの個体で少なくとも一定期間において疾患、障害、容態、またはその症状もしくは発現が生じないようにすることをいう。治療は、例えば、容態の重症度を逆転、緩和、軽減し、そして/または容態の進行を阻害または防止し、そして/または容態の1つまたは複数の症状または発現の重症度を逆転、緩和、軽減し、そして/または阻害するために、補体媒介容態を示す1つまたは複数の症状または発現の発症後に被験体に薬剤を投与する工程を含むことができる。本発明の組成物を、補体媒介性障害を発症したか、一般集団のメンバーと比較してかかる障害の発症リスクが増加している被験体に投与することができる。本発明の組成物を、予防的に（容態の任意の症状または発現の発症前）（容態発症についての少なくとも1つの危険因子を有する被験体などに）投与することができる。

20

【0057】

本明細書中で使用する場合、「アルキル」は、約1～約22個の炭素原子（およびアルキル中の炭素原子の範囲および特定の数の全ての組み合わせおよびサブコンビネーション）（本発明の一定の実施形態では、約1～約12個または約1～約7個の炭素原子が好ましい）を有する飽和した直鎖、分岐鎖、または環状の炭化水素をいう。アルキル基には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、シクロペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、シクロヘキシル、シクロオクチル、アダマンチル、3-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、および2,3-ジメチルブチルが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0058】

本明細書中で使用する場合、「ハロ」は、F、Cl、Br、またはIをいう。

【0059】

本明細書中で使用する場合、「アルカノイル」は、アルカノイル中に約1～10個（ならびに炭素原子の範囲および特定の数の全ての組み合わせおよびサブコンビネーション）の炭素原子（例えば、約1～7個の炭素原子）を有する任意選択的に置換された直鎖または分岐鎖の脂肪族非環状残基をいう。アルカノイル基には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、イソペンタノイル、2-メチル-ブチリル、2,2-ジメトキシプロピオニル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、およびオクタノイルなどが含まれるが、これらに限定されない。「低級アルカノイル」は、約1～約5個（ならびに炭素原子の範囲および特定の数の全ての組み合わせおよびサブコンビネーション）の炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖または分岐鎖の脂肪族非環状残基をいう。かかる基には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペントノイル、イソペンタノイルなどが含まれるが、これらに限定されない。

40

50

【0060】

本明細書中で使用する場合、「アリール」は、約5～約14個（およびアリール中の炭素原子の範囲および特定の数の全ての組み合わせおよびサブコンビネーション）の炭素原子（約6～約10個の炭素が好ましい）を有する任意選択的に置換された、単環式または二環式の芳香環系をいう。非限定的な例には、例えば、フェニルおよびナフチルが含まれる。

【0061】

本明細書中で使用する場合、「アラルキル」は、アリール置換基を保有し、且つ約6～約22個の炭素原子（およびアラルキル中の炭素原子の範囲および特定の数の全ての組み合わせおよびサブコンビネーション）（一定の実施形態では、約6～約12個の炭素原子が好ましい）を有するアルキルラジカルをいう。アラルキル基を任意選択的に置換することができる。非限定的な例には、例えば、ベンジル、ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、フェニルエチル、およびジフェニルエチルが含まれる。

10

【0062】

本明細書中で使用する場合、用語「アルコキシ」および「アルコキシル」は、アルキルが前述のように定義された、任意選択的に置換されたアルキル-O-基をいう。例示的なアルコキシ基およびアルコキシル基には、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、およびヘプトキシが含まれる。

【0063】

本明細書中で使用する場合、「カルボキシ」は、-C(=O)OH基をいう。

20

【0064】

本明細書中で使用する場合、「アルコキシカルボニル」は、アルキルが前述のように定義された-C(=O)O-アルキル基をいう。

【0065】

本明細書中で使用する場合、「アロイル」は、アリールが前述のように定義された-C(=O)-アリール基をいう。例示的なアロイル基には、ベンゾイルおよびナフトイルが含まれる。

30

【0066】

典型的には、置換化学部分は、水素を置換した1つまたは複数の置換基を含む。例示的な置換基には、例えば、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、スルフヒドリル、ヒドロキシル(-OH)、アルコキシル、シアノ(-CN)、カルボキシル(-COOH)、-C(=O)O-アルキル、アミノカルボニル(-C(=O)NH₂)、-N置換アミノカルボニル、(-C(=O)NHR')、CF₃、およびCF₂CF₃などが含まれる。上記置換基に関して、各R'部分は、独立して、例えば、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキルのいずれかであり得る。

【0067】

本明細書中で使用する場合、「L-アミノ酸」は、通常はタンパク質中に存在する天然に存在する左旋性-L-アミノ酸またはこれらの-L-アミノ酸のアルキルエステルのいずれかをいう。用語「D-アミノ酸」は、右旋性-D-アミノ酸をいう。他で特記しない限り、本明細書中で言及される全てのアミノ酸はL-アミノ酸である。

40

【0068】

本明細書中で使用する場合、「芳香族アミノ酸」は、少なくとも1つの芳香環を含む（例えば、アリール基を含む）アミノ酸である。

【0069】

本明細書中で使用する場合、「芳香族アミノ酸アナログ」は、少なくとも1つの芳香環を含む（例えば、アリール基を含む）アミノ酸アナログである。

【0070】

本発明の一定の実施形態の詳細な説明

ゲル様構造からのコンプスタチンアナログの徐放

本発明は、哺乳動物被験体の体内の血管外位置（硝子体腔など）へのコンプスタチンア

50

ナログを含む液体組成物の導入の際に形成されるゲル様構造からのコンプスタチニアナログの放出によるコンプスタチニアナログの持続的送達に関する。本発明はまた、コンプスタチニアナログを含む液体組成物の身体物質との接触の際に形成されるゲル様構造からのコンプスタチニアナログの放出によるコンプスタチニアナログの持続的送達に関する。身体物質は、典型的には、血液（または血漿もしくは血清などの血液由来の物質）または尿以外の流動物または流動物含有物質である。例えば、物質は硝子体液であり得る。

【0071】

身体物質は、典型的には、タンパク質、無機イオンもしくは有機イオン、および／またはグリコサミノグリカンを含む。1つまたは複数のこれらの構成要素は、ゲル様構造の形成を開始させるか寄与することができる。本発明の一定の実施形態では、ゲル様構造は、身体物質中に見出される1つまたは複数の内因性タンパク質またはグリコサミノグリカンを含み、この内因性タンパク質またはグリコサミノグリカンは、ゲル様構造が in vivo で形成されるにつれてゲル様構造に組み込まれる。

10

【0072】

本発明はまた、治療薬およびコンプスタチニアナログを含む液体組成物を哺乳動物被験体の体内の血管外位置に導入し、それにより、ゲル様構造が形成されることによる、治療薬の持続的送達に関する。本発明はまた、コンプスタチニアナログおよび治療薬を含む液体組成物の身体物質（例えば、タンパク質含有身体物質）との接触の際に形成されるゲル様構造からの治療薬の放出による治療薬の持続的送達に関する。身体物質は、典型的には、血液（または血漿もしくは血清などの血液由来の物質）または尿以外の流動物または流動物含有物質である。例えば、物質は硝子体液であり得る。

20

【0073】

本発明はまた、コンプスタチニアナログを含む液体組成物とゲル形成の促進に十分な1つまたは複数のタンパク質、イオン、またはグリコサミノグリカン、またはその組み合わせとの接触による体外（ex vivo）で形成されたゲル様構造に関する。タンパク質、イオン、またはグリコサミノグリカンは、体腔（硝子体腔、滑液腔など）で天然に見出されるものと構造または配列が類似し得るか本質的に同一であり得る。ゲル様構造は、さらなる治療薬をさらに含むことができる。本発明は、さらに、例えば、補体阻害が望まれる部位への注射、移植、または適用によって必要とする被験体にゲル様構造を投与することによるコンプスタチニアナログおよび任意選択的なさらなる治療薬の持続的送達に関する。

30

【0074】

本発明の一定の実施形態では、液体組成物は、コンプスタチニアナログ以外のゲル形成材料を欠くことを特徴とする。コンプスタチニアナログが組成物から省略される場合、例えば、硝子体内注射後にコンプスタチニアナログが適切な量で存在する場合にゲル様構造が容易に形成される環境下での被験体への液体組成物の投与の際にゲル様構造は形成されない。本発明の一定の実施形態では、液体組成物は、例えば、硝子体内注射後にコンプスタチニアナログが適切な量で存在する場合にゲル様構造が容易に形成される環境下で、ゲル形成材料を含むが、コンプスタチニアナログの非存在下でゲルを形成するのに十分な量でかかる材料が存在しないことを特徴とする。本発明の一定の実施形態では、したがって、液体組成物は、コンプスタチニアナログの非存在下でゲル形成するのに十分な量でゲル形成するための他のコンプスタチニアナログ処方物中に含めることができるコラーゲン、合成高分子などのゲル形成材料を含む組成物と異なる。

40

【0075】

本発明の一定の実施形態では、液体組成物は、コンプスタチニアナログおよび室温で液体である1つまたは複数の化学物質（例えば、水）から本質的になる。一定の実施形態では、組成物の乾燥重量の少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%がコンプスタチニアナログからなる。いくつかの実施形態では、液体組成物は、水および有機溶媒を含む。いくつかの実施形態

50

では、液体組成物は、コンプスタチナログに加えて、無機イオン、緩衝液、溶解補助剤、またはその組み合わせを含み、かかる組成物は、コンプスタチナログの非存在下で投与の際にゲル様構造体を形成しない。任意選択的に、液体組成物は、コンプスタチナログおよび1つまたは複数のさらなる治療薬を含む。

【0076】

本発明はまた、コンプスタチナログを含む液体組成物によるゲル形成の調整方法および/またはコンプスタチナログを含む液体組成物から形成されたゲルの性質の調整方法、および薬剤がゲルの1つまたは複数の特徴および/または処方物の1つまたは複数の特徴(例えば、ゲルが形成されるか消滅する速度、密度、稠度、コンプスタチナログの含有量、コンプスタチナログの放出速度など)を望ましく調整するかどうかを決定するための薬剤の試験方法に関する。本方法は、コンプスタチナログ、液体物質(例えば、水)、および被験薬を含む液体組成物の調製；哺乳動物被験体の血管外位置(例えば、硝子体腔)への液体組成物の投与；および投与後のin vivoでの組成物の1つまたは複数の性質の評価を含む。本方法を使用して、ゲルおよび/またはその形成の1つまたは複数の性質に望ましい影響を及ぼす薬剤を同定する。試験すべき薬剤には、標準的な賦形剤、粘度調整剤、無機イオンおよび有機イオン、緩衝液などが含まれる。

【0077】

本発明の1つの態様は、コンプスタチナログ、液体物質、およびゲルまたはゲル形成の1つまたは複数の性質の調整剤を含む液体組成物である。

【0078】

コンプスタチンは、補体成分C3に結合して補体活性化を阻害する環状ペプチドである。米国特許第6,319,897号は、角括弧で示した2システイン間のジスルフィド結合を有する配列I 1 e - [C y s - V a l - V a l - G l n - A s p - T r p - G l y - H i s - H i s - A r g - C y s] - T h r (配列番号44)を有するペプチドを記載している。名称「コンプスタチン」は米国特許第6,319,897号で使用されていなかったが、米国特許第6,319,897号に開示の配列番号2と同一の配列を有するが、表1に示すようにC末端がアミド化されているペプチド(配列番号8)をいうためにその後に科学文献および特許文献で採用されたと理解されるであろう(例えば、Morikisら, Protein Sci., 7(3): 619-27, 1998を参照のこと)。用語「コンプスタチン」を、かかる用途で(すなわち、配列番号8をいうため)本明細書中にて一貫して使用する。コンプスタチンよりも高い補体阻害活性を有するコンプスタチナログが開発されている。例えば、WO 2004/026328号(PCT/US 2003/029653号), Morikis, D.ら, Biochem Soc Trans. 32(Pt 1): 28-32, 2004, Mallik, B.ら, J. Med. Chem., 274-286, 2005; Katragadda, M.ら, J. Med. Chem., 49: 4616-4622, 2006; WO 2007062249号(PCT/US 2006/045539号); WO 2007044668号(PCT/US 2006/039397号), USSN 11/544, 389号(Compstatin and Analogs Thereof for Eye Disorders)、および以下の考察を参照のこと。

【0079】

本発明は、少なくとも一部が、水中に強力なコンプスタチナログを含む液体組成物の硝子体内投与によって「沈着物」または簡潔に「ゲル」とも呼ばれる巨視的ゲル様硝子体内構造が形成されるという予想外の発見の結果として生じた(図1を参照のこと)。本明細書中で使用される場合、「ゲル様」は、ゲルまたはゲルに特徴的な物理的性質を有する物質(例えば、ゼラチン)の任意の組成物をいう。したがって、用語「ゲル様」は、特定の物理的構造を示すというよりはむしろゼリー様またはゼラチン状の構造の物理的性質を説明することを意図する。例示的な物理的性質は、粘度、弾性、硬度、および圧縮性である。用語「ゲル様」には、コロイド化学分野の当業者によって一般にゲルに起因する均質構造と同一の均質構造を有することができる組成物が含まれるが、これらに限定されな

10

20

30

40

50

い。ここで、ゲルは、相互連結した粒子（典型的には、ナノメートルスケール）の多孔質網が液状媒質中に広がっているコロイド系と定義することができる。血管外位置は、種々の粘度を有し得る身体物質を含むことができる。物質は体液であり得る。物質自体は、稠度が少なくとも幾らかゲル様であり得る。本発明の一定の実施形態では、コンプスタチニアロゲの投与後に形成されたゲル様構造は、ゲル様構造が形成される血管外位置の内容物よりも粘度および固体の稠度が高い。

【0080】

本発明者らは、沈着物がコンプスタチニアロゲのための固有の持続的送達系としての機能を果たすことができると認識していた。沈着物が、投与されたコンプスタチニアロゲの有意な画分を含み、化合物が活性を保持し、長期間にわたって放出されることを発見した。沈着物は、形成直後であり、且つ十分に高濃度のコンプスタチニアロゲを使用した場合に解剖の際に硝子体材料から頻繁に分離することができる個別の構造である。長期間および／または低濃度で使用する場合、ゲルはあまり「硬く」なく柔らかで、操作の際に容易に破壊され、徐々に崩壊する。本発明の一定の実施形態では、ゲルはおよそ球状であり、且つ実質的に半透明である。一定の実施形態では、巨視的ゲル様構造は、徐々にサイズおよび／または密度（超音波検査法を使用して観察）が減少し、治療濃度を達成するように活性形態のコンプスタチニアロゲを2週間、少なくとも4週間、少なくとも2ヶ月間、少なくとも3ヶ月間、少なくとも6ヶ月間、少なくとも9ヶ月間、または少なくとも12ヶ月間（例えば、異なる実施形態では、約3、6、9、12、18、または24ヶ月まで）放出する。血管外位置は、流動体または半流動体の身体物質を含むことができる個別の室、区画、または腔であり得る。位置は、硝子体腔、滑液腔、髄腔内腔などであり得る。室、腔、または区画は、補体が補体媒介性障害で望ましくない影響を及ぼす組織に少なくとも一部が裏打されるかこれらを含むことができる。いくつかの実施形態では、組織は、空間の内部と直接接触しないが、補体インヒビターが組織を浸漬する細胞外液に拡散することができるという点で十分近接している。例えば、組織は、近接し得る（例えば、区画の内層から10～20mm以内、いくつかの実施形態では5mm～10mm以内、1mm～5mm以内、0.5mm～1mm以内、0.1mm～0.5mm以内、または0.1mm未満に存在するが、組織への補体インヒビターの拡散を防止する障壁によって内層から分離されていない）。血管外位置（例えば、硝子体液）内またはこれを裏打ちする組織内、または周辺組織に見出される物質内の治療濃度を測定することができる。

【0081】

一定の実施形態では、巨視的ゲル様構造は、少なくとも2週間、少なくとも4週間、少なくとも2ヶ月間、少なくとも3ヶ月間、少なくとも6ヶ月間、少なくとも9ヶ月間、または少なくとも12ヶ月間（例えば、異なる実施形態では、約3、6、9、12、18、または24ヶ月まで）容易に検出可能なままである。被験体間で変動し得、上記値は研究した被験体集団の平均を反映し得ると認識されるであろう。「容易に検出可能な」は、沈着物を、（i）標準的な検眼鏡検査の際に；（ii）解剖の際に拡大することなく、そして／または（iii）超音波画像診断を使用して観察することができる意味する。いくつかの実施形態では、沈着物は、初期直径（または最も長い軸の距離または表面上の2点間の最も長い距離）が約5mmであるが、例えば、液体組成物の投与体積およびコンプスタチニアロゲ濃度に応じてより小さいかより長くても良い。いくつかの実施形態では、巨視的ゲル様構造は、少なくとも1mmの直径（または最も長い軸の距離または表面上の2点間の最も長い距離）を少なくとも2週間、少なくとも4週間、少なくとも2ヶ月間、少なくとも3ヶ月間、少なくとも6ヶ月間、少なくとも9ヶ月間、または少なくとも12ヶ月間（例えば、異なる実施形態では、約3、6、9、12、18、または24ヶ月まで）保持する。

【0082】

典型的には、投与したコンプスタチニアロゲの一部分しか沈着物内に捕捉されない。注射した化合物の濃度および総量が増加するにつれて、その後に沈着物中で見出される投与用量の比率が増加する。本発明の一定の実施形態では、投与用量の少なくとも25%が

10

20

30

40

50

最初に沈着物中に保持される。例えば、一定の実施形態では、投与したコンプスタチニアログの25%と50%との間または50%と75%との間が沈着物中に保持される。本発明の一定の実施形態では、投与したコンプスタチニアログの75%と90%との間が最初に沈着物中に保持される。被験体間で変動し得、上記値は研究した被験体集団の平均を反映し得ると認識されるであろう。

【0083】

沈着物は、試験用で見かけ上無毒であり、通常の眼の形態の変化や視覚の妨害はないようである。沈着物は、コンプスタチニアログに加えて、通常は硝子体中に存在するタンパク質を含む。沈着物は長期間持続し、その間にコンプスタチニアログを放出する。本明細書中で使用する場合、「放出」は、一般に、沈着物の外部（例えば、体内）で利用可能である活性薬剤（例えば、コンプスタチニアログ）の作製をいうが、過程が起こるいからなる特定の機構も意味しない。放出は、例えば、沈着物からの薬剤の拡散などによって沈着物が分解または崩壊するのにつれて起こり得る。放出されたコンプスタチニアログは、実質的な活性を保持する。いくつかの実施形態では、モルに基づいて、放出されたコンプスタチニアログは、投与した化合物の活性の少なくとも50%（例えば、元の活性の50%と75%との間、75%と95%との間、95%と100%との間）を保持する。

10

【0084】

したがって、沈着物によってコンプスタチニアログのデポーが得られ、新規の持続的送達手段が得られる。硝子体内投与後に形成されるものに類似するゲル様沈着物は、コンプスタチニアログを含む液体組成物が体液を含む血管外位置（滑液腔、滑液包、頭蓋腔、頭蓋腔内の脳室、髄腔内腔などに存在する血管外位置など）に導入した場合に *in vivo* で形成することができる意図される。かかる沈着物は、コンプスタチニアログおよびかかる位置で見出される各体液中に存在する1つまたは複数の物質（イオン、タンパク質、またはグリコサミノグリカンなど）を含むであろう。コンプスタチニアログおよび血管外位置中に *in vivo* で見出されるものと類似するか同一である1つまたは複数のタンパク質、イオン、またはグリコサミノグリカンを含む液体組成物から *extravivo* でゲル様沈着物を形成することができる意図される。

20

【0085】

本発明は、さらに、被験体の血管外位置に有効量のコンプスタチニアログを含む液体組成物を投与する工程を含む補体媒介性障害を治療する方法であって、有効量が血管外位置内にコンプスタチニアログを含む個別の巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である、方法をさらに提供する。本発明の一定の実施形態では、例えば、硝子体内注射によって組成物を硝子体腔に投与する。一定の実施形態では、27ゲージ～30ゲージの針を使用する。

30

【0086】

本発明は、さらに、コンプスタチニアログおよび哺乳動物被験体の血管外位置に天然に見出される1つまたは複数のタンパク質、イオン、および／またはグリコサミノグリカン（GAG）を含むゲル様材料を提供する。1つの実施形態では、タンパク質、イオン、および／またはグリコサミノグリカンは、通常、硝子体液中に見出される。別の実施形態では、タンパク質、イオン、および／またはグリコサミノグリカンは、通常、滑液中に見出される。別の実施形態では、タンパク質、イオン、および／またはグリコサミノグリカンは、通常、脳脊髄液（CSF）中に見出される。本発明の一定の実施形態では、ゲル様材料は、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれを超える異なるタンパク質および／またはGAGを含む。本発明の一定の実施形態では、タンパク質またはGAGは、徐放性組成物を作製するために当該分野で慣習的に使用されている物質ではない。本発明の一定の実施形態では、タンパク質またはGAGは、当該分野で公知の治療薬ではない。

40

【0087】

本発明の一定の実施形態では、ゲル様材料は、被験体中に存在するか被験体から単離さ

50

れている。これらの実施形態では、ゲル様材料は、特定の被験体に内因性のタンパク質、イオン、および／またはグリコサミノグリカン（すなわち、これらは、この特定の被験体中で天然に見出される）を含むことができる。一定の実施形態では、ゲル様材料は *e x v i v o* で形成される。後者の場合、沈着物は、ゲルを投与すべき被験体中のものと類似または同一であるが、この被験体から得られないタンパク質、イオン、またはグリコサミノグリカンを含むことができる。例えば、これらを、天然の供給源から精製するか、化学合成技術または組換え合成技術などを使用して合成することができる。

【 0 0 8 8 】

本発明の一定の実施形態では、コンプスタチニアログを、硝子体腔内にゲル様沈着物を形成するのに適切な条件下で投与し、それにより、眼に影響を及ぼす障害のリスクがあるか罹患している被験体を治療する。本発明のいくつかの実施形態では、障害は、障害を罹患していない個体の眼内の補体活性化と比較した場合に障害を罹患している被験体の眼内で補体活性化の増加（例えば、補体活性化産物レベルの増加によって証明される）が検出可能である障害である。本発明のいくつかの実施形態では、障害は、障害を罹患していない個体の眼内の MAC レベルと比較した場合に障害を罹患している被験体の眼内で MAC レベルの増加が検出可能である障害である。

【 0 0 8 9 】

いくつかの実施形態では、障害は、黄斑変性（例えば、加齢性黄斑変性（AMD））である。いくつかの実施形態では、障害は滲出型 AMD である。いくつかの実施形態では、障害は萎縮型 AMD である。いくつかの実施形態では、被験体は、地図状萎縮（GA）を罹患している。いくつかの実施形態では、被験体は、加齢性黄斑症（この用語は、GA を発症していない初期または中期の萎縮型 AMD をいう）を罹患している。いくつかの実施形態では、障害は糖尿病性網膜症である。いくつかの実施形態では、障害は緑内障である。いくつかの実施形態では、眼障害は後部ブドウ膜炎または角膜炎である。いくつかの実施形態では、眼障害は網膜色素変性である。これらおよび他の眼障害についてのさらなる情報は、同時係属中の特許出願 USSN11/247,886 号、USSN11/544,389 号、および USSN11/612,751 号、ならびに Kanski, J., Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach Butterworth-Heinemann; 6 edition (May 4, 2007) に見出される。いくつかの実施形態では、組成物を、例えば、硝子体内注射によって硝子体内に投与する。いくつかの実施形態では、組成物を眼の前眼房に投与する。

【 0 0 9 0 】

障害治療に適切な血管外位置を選択する。例えば、容態が関節炎である場合、補体インヒビターを滑液腔に直接投与することができる。本発明の液体組成物を投与することができる関節の例には、股関節、膝関節、肘関節、手関節、胸鎖、側頭下頸骨、手根骨、足根骨、足関節、および関節炎状態を被った任意の他の関節が含まれる。組成物は、滑液包への投与にも適切である。本発明の組成物を投与することができる滑液包の例には、肩峰滑液包、二頭筋橈骨滑液包、尺骨橈骨滑液包、三角筋滑液包、膝蓋滑液包、坐骨滑液包、および当業者に公知の他の滑液包が含まれる。容態が脊髄損傷または慢性疼痛である場合、組成物を髄腔内に投与することができる。容態が卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病、または卒中である場合、組成物を、脊髄中心管に続く脳内の一連の構造を含む脳室系（例えば、第三脳室、第四脳室、または側脳室）に投与することができる。当該分野で公知のこれらの位置への治療薬の投与方法を使用することができる（以下を参照のこと）。

【 0 0 9 1 】

コンプスタチニアログの適量を、目的の血管外位置または隣接組織の内容物内の補体タンパク質レベルおよび／または補体活性化レベルに少なくとも一部に基づいて選択することができる。治療すべき各被験体中の複数の被験体で得られた測定値に基づいて決定することができる。本発明の一定の実施形態では、少なくとも一部はこの情報に基づき、任意選択的に空間体積の近似値を使用した補体タンパク質の総量の評価によってコンプスタチ

10

20

30

40

50

ンアナログの適切な投薬量を選択する。例えば、コンプスタチンアナログの適切な用量を、存在するC3の50%、60%、70%、80%、90%、95%、またはそれを超えて結合するのに少なくとも十分な空間中の平均濃度または定常状態の濃度を達成するように選択することができる。一定の実施形態では、用量を、C3の1倍、2倍、5倍、10倍、20倍、50倍、または1倍と50倍との間の任意の中間の部分的範囲に等しい平均濃度または定常状態の濃度を達成するように選択する。本発明の一定の実施形態では、コンプスタチンアナログは、長期間（例えば、2～4週間、4～6週間、1～3ヶ月間、3～6ヶ月間、6～12ヶ月間、12～24ヶ月間）にわたって有効な平均濃度または定常状態の濃度が得られるように沈着物から放出される。いくつかの実施形態では、約0.01μg/日と約3～5μg/日との間（例えば、約0.05μg/日と約3μg/日との間、0.1μg/日と約3μg/日との間、約0.5μg/日と約3μg/日との間、約0.5μg/日と2μg/日との間など）の硝子体腔中の放出速度を少なくとも2週間（例えば、2～4週間、4～6週間、1～3ヶ月間、3～6ヶ月間、6～12ヶ月間、12～24ヶ月間）達成するように用量を選択する。いくつかの実施形態では、約0.5μg/日と1μg/日との間または約1μg/日と約3μg/日との間の硝子体腔中の放出速度を少なくとも2週間（例えば、2～4週間、4～6週間、1～3ヶ月間、3～6ヶ月間、6～12ヶ月間、12～24ヶ月間）達成するように用量を選択する。
10

【0092】

本発明は、典型的には、容器中に、患者が所望の治療効果を得るのに十分な量（すなわち、必要とする患者への単回投与に十分な量）の液体組成物（または液体薬学的キャリアと組み合わせて液体組成物を得ることができる乾燥粉末）を含む単位投薬量の本明細書中に記載の組成物を提供する。1つの実施形態では、単位投薬量は無菌且つ凍結乾燥されている。別の実施形態では、単位投薬量は無菌であり、例えば、注射または浸潤による患者への投与に許容される液体として提供される。別の実施形態では、単位投薬量は、例えば、注射、浸潤などによる患者への投与に適切な液体中に懸濁または分散されている。いくつかの実施形態では、液体組成物は、液体1m1あたり少なくとも1mgコンプスタチンアナログ（例えば、液体1m1あたり1mgと約300mgとの間のコンプスタチンアナログ）を含む。コンプスタチンアナログは、液体に完全に溶解されている必要はない（例えば、コンプスタチンアナログの少なくとも一部が粒子形態で存在し得る）。いくつかの実施形態では、組成物中のコンプスタチンアナログ濃度は、2mg/m1と20mg/m1との間である。いくつかの実施形態では、組成物中のコンプスタチンアナログ濃度は、2mg/m1と10mg/m1との間（例えば、2mg/m1と5mg/m1との間）である。いくつかの実施形態では、組成物中のコンプスタチンアナログ濃度は、8mg/m1と25mg/m1との間である。いくつかの実施形態では、コンプスタチンアナログの溶解濃度は、2mg/m1と20mg/m1との間である。いくつかの実施形態では、コンプスタチンアナログの溶解濃度は、2mg/m1と10mg/m1との間（例えば、2mg/m1と5mg/m1との間）である。いくつかの実施形態では、コンプスタチンアナログの溶解濃度は、8mg/m1と25mg/m1との間である。
20

【0093】

いくつかの実施形態では、コンプスタチンアナログを、少なくとも25μlの体積中に少なくとも1mg/m1（例えば、1mg/m1と10mg/m1との間（例えば、2mg/m1と5mg/m1との間））の濃度で硝子体腔（例えば、硝子体内注射によって）に投与する。いくつかの実施形態では、体積は、25μlと150μlとの間（例えば、40μlと125μlとの間（例えば、50μlと100μlとの間））である。いくつかの実施形態では、体積は約50μl（例えば、45μlと55μlとの間）である。いくつかの実施形態では、体積は約100μl（例えば、90μlと110μlとの間）である。いくつかの実施形態では、50μgと2mgとの間のコンプスタチンアナログを投与する（例えば、100μgと500μgとの間）。いくつかの実施形態では、500μgと1mgとの間のコンプスタチンアナログを投与する。いくつかの実施形態では、1mgと1.5mgとの間のコンプスタチンアナログを投与する。いくつかの実施形態では、
30

10

20

30

40

50

1.5 mg と 2.0 mg との間のコンプスタチニアナログを投与する。

【0094】

いくつかの実施形態では、約 150 µg と約 250 µg との間のコンプスタチニアナログを硝子体腔に投与する。いくつかの実施形態では、約 250 µg と約 350 µg との間のコンプスタチニアナログを硝子体腔に投与する。いくつかの実施形態では、約 350 µg と約 450 µg との間のコンプスタチニアナログを硝子体腔に投与する。いくつかの実施形態では、約 450 µg と約 550 µg との間のコンプスタチニアナログを硝子体腔に投与する。いくつかの実施形態では、約 550 µg と約 650 µg との間のコンプスタチニアナログを硝子体腔に投与する。いくつかの実施形態では、約 650 µg と約 750 µg との間のコンプスタチニアナログを硝子体腔に投与する。いくつかの実施形態では、約 750 µg と約 850 µg との間のコンプスタチニアナログを硝子体腔に投与する。いくつかの実施形態では、約 850 µg と約 950 µg との間のコンプスタチニアナログを硝子体腔に投与する。いくつかの実施形態では、約 950 µg と約 1050 µg との間のコンプスタチニアナログを硝子体腔に投与する。いくつかの実施形態では、約 1150 µg と約 1250 µg との間のコンプスタチニアナログを硝子体腔に投与する。いくつかの実施形態では、約 1250 µg と約 1350 µg との間のコンプスタチニアナログを硝子体腔に投与する。いくつかの実施形態では、約 1350 µg と約 1450 µg との間のコンプスタチニアナログを硝子体腔に投与する。いくつかの実施形態では、約 1450 µg と約 1550 µg との間のコンプスタチニアナログを硝子体腔に投与する。いくつかの実施形態では、約 1550 µg と約 1650 µg との間のコンプスタチニアナログを硝子体腔に投与する。いくつかの実施形態では、約 1650 µg と約 1750 µg との間のコンプスタチニアナログを硝子体腔に投与する。いくつかの実施形態では、約 1850 µg と約 1950 µg との間のコンプスタチニアナログを硝子体腔に投与する。いくつかの実施形態では、約 1950 µg と約 2050 µg との間のコンプスタチニアナログを硝子体腔に投与する。

【0095】

実施例 3 で説明し、且つ図 5 に示すように、実験により、コンプスタチニアナログを硝子体内投与後の血清中で測定することができる事が示された。血清濃度は、硝子体濃度と十分に相關することが見出された。本発明は、血管外位置への局所投与後のコンプスタチニアナログの局所濃度を評価する方法であって、血管外位置へのコンプスタチニアナログの投与後の血中コンプスタチニアナログ濃度を測定する工程、および血中濃度と位置での濃度との間の既知の相関に基づいて位置の局所濃度を決定する工程を含む、方法を提供する。本発明は、コンプスタチニアナログの硝子体濃度を評価する方法であって、コンプスタチニアナログの眼内（例えば、硝子体内）投与後の血中コンプスタチニアナログ濃度を測定する工程、および血中濃度と硝子体濃度との間の既知の相関に基づいて硝子体濃度を決定する工程を含む、方法を提供する。これらの方針により、都合よくコンプスタチニアナログの局所濃度（例えば、硝子体濃度）をモニタリングする方法が得られ、患者を再治療すべきタイミングを決定する手段が得られる。例えば、血清濃度（したがって、局所（例えば、硝子体）濃度）が所望の値を下回った場合、患者を再治療する。したがって、本方法により、施術者は、治療された特定の患者に合わせて投与間隔を調整することができる。

【0096】

したがって、本発明は、コンプスタチニアナログの局所投与（例えば、眼内投与）後に被験体をモニタリングする方法を提供する。例えば、質量分析（L C - M S）に加えてか、併用した紫外線検出または蛍光検出のいずれかを使用した高速液体クロマトグラフィ（H P L C）アッセイを使用した種々の方法を使用して、血漿または血清をアッセイすることができると認識されるであろう。

【0097】

さらに、ゲル様構造は超音波を使用して検出可能であることが発見された（図 2）。沈

10

20

30

40

50

着物のサイズおよび密度を長期間モニタリングし、それにより、被験体をモニタリングし、再治療するタイミングを決定する第2の手段を得ることができる。例えば、沈着物の直径または密度が予め選択した閾値を下回った場合に再治療することができる。血清アッセイを、超音波と共に使用するか、超音波なしで使用して沈着物のサイズをモニタリングし、再治療をするかどうかおよび再治療のタイミングの決定に関連する情報を得ることができる。

【0098】

患者によっては所与の用量でコンプスタチニアログがゲル様沈着物を形成することができるが、必ずしも全ての患者で形成されないと理解されるであろう。血管外位置に導入した場合にコンプスタチニアログがゲル様沈着物を形成することができる場合とそうでない場合があるとも理解されるであろう。必要に応じて用量および特異的コンプスタチニアログを選択する。例えば、特定の血管外位置に投与した場合に被験体（例えば、非ヒト靈長類またはヒト）の少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%で沈着物の形成が認められた用量およびコンプスタチニアログを選択することができる。

10

【0099】

コンプスタチニアログ

上記のように、本発明は、少なくとも一部が、哺乳動物被験体の硝子体腔に投与した場合に、十分な量および/または濃度の強力なコンプスタチニアログを含む液体組成物が巨視的ゲル様構造体を形成するという偶然且つ予想外の発見の結果として生じた。いかなる理論にも拘束されることを望まないが、本発明者らは、この特性を種々のコンプスタチニアログによって示すことができるこれを提案する。本明細書中の開示に基づいて、当業者は、容易にコンプスタチニアログを試験して、硝子体腔または異なる血管外位置に導入した場合にコンプスタチニアログが類似の性質を示すかどうかを決定することができる。かかるコンプスタチニアログを含む液体組成物ならびにかかる組成物を使用してコンプスタチニアログおよび任意選択的なさらなる活性薬剤を投与する方法は、本発明の態様である。一定の実施形態では、液体組成物は第1および第2のコンプスタチニアログを含み、血管外位置への投与の際に少なくとも1つのコンプスタチニアログがゲル様沈着物を形成する。一定の実施形態では、液体組成物は、コンプスタチニアログおよびコンプスタチニアログではない第2の活性薬剤を含む。

20

【0100】

本明細書中で使用する場合、用語「コンプスタチニアログ」は、コンプスタチニアログおよびその任意の補体阻害アッセイを含む。用語「コンプスタチニアログ」を本発明の態様を説明または言及するために本出願で使用する場合、他で示さない限り、本発明は、コンプスタチニアログが実施例に記載のように研究した化合物（配列番号32）であるという実施形態を含むと理解すべきである。用語「コンプスタチニアログ」は、コンプスタチニアログおよびコンプスタチニアログに基づいてデザインまたは同定した他の化合物を含み、その補体阻害活性は、例えば、当該分野で許容されている任意の補体活性化アッセイまたは実質的に類似するか等価なアッセイを使用して測定したところ、コンプスタチニアログの少なくとも50%もある。アッセイは、例えば、古典経路または代替経路媒介の赤血球溶解を測定することができる。一定の実施形態では、アッセイは、ELISAアッセイである。いくつかの参考文献の内で特にWO2004/026328, Morikis, 前出, Mailik, 前出, Katragadda 2006, 前出は、化合物が補体活性化を阻害する能力を決定する方法を記載している。コンプスタチニアログ（N末端および/またはC末端の適切な修飾を含む）のコンカテマーまたは多量体も本発明で有用である。

30

【0101】

コンプスタチニアログ活性を、例えば、特定の血漿濃度でのそのIC₅₀（補体活性化を50%まで阻害する化合物の濃度）を単位として示すことができ、当該分野で認識されているように、IC₅₀が低いほど活性が高いことを示す。本発明で用いるのに好まし

40

50

いコンプスタチナログ活性は、少なくともコンプスタチナの活性ほどの高さである。補体阻害活性を減少または消失させるための一定の修飾が公知であり、本発明の任意の実施形態から明確に排除することができる。所与のコンプスタチナログについて測定された正確な IC_{50} 値は実験条件に応じて変化すると認識されるであろう。例えば、実質的に同一の条件下で複数の異なる化合物について IC_{50} を決定する実験から得た相対的な値が有用である。1つの実施形態では、コンプスタチナログの IC_{50} は、コンプスタチナの IC_{50} にすぎない。本発明の一定の実施形態では、コンプスタチナログ活性は、コンプスタチナの 2 倍と 99 倍との間である（すなわち、アナログの IC_{50} はコンプスタチナの IC_{50} の $1/2$ と $1/99$ との間である）。例えば、活性は、コンプスタチナ活性の 10 倍と 50 倍との間またはコンプスタチナ活性の 50 倍と 99 倍との間であり得る。本発明の一定の実施形態では、コンプスタチナログ活性は、コンプスタチナ活性の 99 倍と 264 倍との間である。例えば、この活性は、コンプスタチナ活性の 100 倍、110 倍、120 倍、130 倍、140 倍、150 倍、160 倍、170 倍、180 倍、190 倍、200 倍、210 倍、220 倍、230 倍、240 倍、250 倍、260 倍、または 264 倍であり得る。本発明の一定の実施形態では、コンプスタチナログは、強力なコンプスタチナログ（コンプスタチナ活性の少なくとも 100 倍の活性を有するアナログなど）である。本発明の一定の実施形態では、コンプスタチナログ活性は、コンプスタチナ活性の少なくとも 150 倍、少なくとも 200 倍、または少なくとも 250 倍である。表 1 は、多数のかかるアナログの配列を示す。一定の実施形態では、本発明は、その活性がコンプスタチナ活性の 264 倍と 300 倍との間、300 倍と 350 倍との間、350 倍と 400 倍との間、または 400 倍と 500 倍との間であるアナログの使用を意図する。本発明は、さらに、コンプスタチナ活性の 500 倍と 1000 倍との間の活性を有するコンプスタチナログの使用を意図する。

【0102】

等温滴定熱量計を使用して種々のコンプスタチナログについての C3 への結合の K_d が測定されている（Katragadda, J. Biol. Chem., 279 (53), 54987-54995, 2004）。種々のコンプスタチナログの C3 に対する結合親和性はその活性と相関し、当該分野で認識されているように、 K_d が低いほどより高い結合親和性を示す。一定の試験アナログについての結合親和性と活性との間の線形相関を示した（Katragadda, 2004, 前出；Katragadda 2006, 前出）。本発明の一定の実施形態では、コンプスタチナログは、0.1 μ M と 1.0 μ Mとの間、0.05 μ M と 0.1 μ Mとの間、0.025 μ M と 0.05 μ M との間、0.015 μ M と 0.025 μ Mとの間、0.01 μ M と 0.015 μ Mとの間、または 0.001 μ M と 0.01 μ Mとの間の K_d で C3 と結合する。一定の実施形態では、コンプスタチナログの IC_{50} は約 0.2 μ M と約 0.5 μ M との間である。一定の実施形態では、コンプスタチナログの IC_{50} は約 0.1 μ M と約 0.2 μ M との間である。一定の実施形態では、コンプスタチナログの IC_{50} は約 0.05 μ M と約 0.1 μ M との間である。一定の実施形態では、コンプスタチナログの IC_{50} は約 0.001 μ M と約 0.05 μ M との間である。

【0103】

「コンプスタチナに基づいてデザインまたは同定された」化合物には、その配列が、(i) コンプスタチナ配列の修飾（例えば、コンプスタチナ配列の 1 つまたは複数のアミノ酸の異なるアミノ酸またはアミノ酸アナログとの置換、1 つまたは複数のアミノ酸またはアミノ酸アナログのコンプスタチナ配列への挿入、またはコンプスタチナ配列からの 1 つまたは複数のアミノ酸の欠失）；(ii) コンプスタチナの 1 つまたは複数のアミノ酸を無作為化し、任意選択的に方法(i) に従ってさらに修飾するファージディスプレイペチドライブラーからの選択によって得られるか、(iii) コンプスタチナまたは方法(i) または(ii) によって得られたその任意のアナログと C3 またはそのフラグメントへの結合について競合する化合物のスクリーニングによって同定されたアミノ酸鎖を含む化合物が含まれるが、これらに限定されない。多数の有用なコンプスタチナログは

10

20

30

40

50

、疎水性クラスター、ターン、およびジスルフィド架橋を含む。

【0104】

本発明の一定の実施形態では、コンプスタチナログ配列は、コンプスタチナ配列中の1つ、2つ、3つ、または4つの置換基の作製によって得られる配列を含むか配列から本質的になる。すなわち、コンプスタチナ配列中の1つ、2つ、3つ、または4つのアミノ酸を、異なる標準アミノ酸または非標準アミノ酸と置換する。本発明の一定の実施形態では、4位のアミノ酸が変化する。本発明の一定の実施形態では、9位のアミノ酸が変化する。本発明の一定の実施形態では、4位および9位のアミノ酸が変化する。本発明の一定の実施形態では、4位または9位のアミノ酸が変化するか、一定の実施形態では、4位および9位の両方のアミノ酸が変化し、さらに、1位、7位、10位、11位、および13位から選択される位置に存在する2つまでのアミノ酸が変化する。本発明の一定の実施形態では、4位、7位、および9位のアミノ酸が変化する。本発明の一定の実施形態では、変化によって化合物が環状化する能力が保存されるという条件で、2位、12位、または両方のアミノ酸が変化する。1位、4位、7位、9位、10位、11位、および/または13位の変化に加えて、2位および/または12位にかかる変化を行うことができる。任意選択的に、その配列をコンプスタチナ配列の1つまたは複数のアミノ酸の置換によって得た任意のコンプスタチナログ配列は、C末端に1、2、または3つのさらなるアミノ酸をさらに含む。1つの実施形態では、さらなるアミノ酸はGlyである。任意選択的に、その配列をコンプスタチナ配列の1つまたは複数のアミノ酸の置換によって得た任意のコンプスタチナログ配列は、C末端に5個までまたは10個までのさらなるアミノ酸をさらに含む。他で示さないか文脈から明らかでない場合、コンプスタチナログが本明細書中に記載の種々の実施形態の任意の1つまたは複数の特徴または特色を有することができ、任意の実施形態の特徴または特色が本明細書中に記載の任意の他の実施形態をさらに特徴づけることができると理解すべきである。本発明の一定の実施形態では、コンプスタチナログ配列は、コンプスタチナ配列中の4位および9位に対応する位置を除くコンプスタチナ配列と同一の配列を含むか配列から本質的になる。

【0105】

コンプスタチナおよびコンプスタチナよりも幾らか活性が高い一定のコンプスタチナログは、標準アミノ酸のみを含む（「標準アミノ酸」は、グリシン、ロイシン、イソロイシン、バリン、アラニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、システィン、メチオニン、アルギニン、リジン、プロリン、セリン、トレオニン、およびヒスチジンである）。活性が改良された一定のコンプスタチナログは、1つまたは複数の非標準アミノ酸を組み込んでいる。有用な非標準アミノ酸には、1つまたは複数がハロゲン化された（例えば、フッ化された）アミノ酸、D-アミノ酸、ホモ-アミノ酸、N-アルキルアミノ酸、デヒドロアミノ酸、芳香族アミノ酸（フェニルアラニン、チロシン、およびトリプトファン以外）、オルト-、メタ-またはパラ-アミノ安息香酸、ホスホ-アミノ酸、メトキシリ化アミノ酸、および-, -二置換アミノ酸が含まれる。本発明の一定の実施形態では、コンプスタチナログを、本明細書中の他の場所に記載のコンプスタチナログ中の1つまたは複数のL-アミノ酸を対応するD-アミノ酸と置換することによってデザインする。かかる化合物およびその使用方法は、本発明の1つの態様である。有用な非標準アミノ酸の例には、2-ナフチルアラニン（2-NaI）、1-ナフチルアラニン（1-NaI）、2-インダニルグリシンカルボン酸（2Ig1）、ジヒドロトリプトファン（Dht）、4-ベンゾイル-L-フェニルアラニン（Bpa）、2- -アミノ酪酸（2-Abu）、3- -アミノ酪酸（3-Abu）、4- -アミノ酪酸（4-Abu）、シクロヘキシリアラニン（Chaa）、ホモシクロヘキシリアラニン（hChaa）、4-フルオロ-L-トリプトファン（4fW）、5-フルオロ-L-トリプトファン（5fW）、6-フルオロ-L-トリプトファン（6fW）、4-ヒドロキシ-L-トリプトファン（4OH-W）、5-ヒドロキシ-L-トリプトファン（5OH-W）、6-ヒドロキシ-L-トリプトファン（6OH-W）

10

20

30

40

50

ファン (6 O H - W) 、 1 - メチル - L - トリプトファン (1 M e W) 、 4 - メチル - L - トリプトファン (4 M e W) 、 5 - メチル - L - トリプトファン (5 M e W) 、 7 - アザ - L - トリプトファン (7 a W) 、 - メチル - L - トリプトファン (M e W) 、 - メチル - L - トリプトファン (M e W) 、 N - メチル - L - トリプトファン (N M e W) 、 5 - メトキシ - トリプトファン、 オルニチン (orn) 、 シトルリン、 ノルロイシン、 - グルタミン酸などが含まれる。

【 0 1 0 6 】

本発明の一定の実施形態では、コンプスタチナログは、1つまたは複数の Trp アナログ（例えば、コンプスタチン配列と比較して4位および/または7位）を含む。例示的な Trp アナログを上に記載する。Beeneら、Biochemistry 41 : 10262 - 10269, 2002 (とりわけ、1つおよび複数のハロゲン化 Trp アナログを記載) ; Babitzke & Yanofsky, J. Biol. Chem. 270 : 12452 - 12456, 1995 (とりわけ、メチル化およびハロゲン化 Trp および他の Trp およびインドールアナログを記載) ; および米国特許第 6,214,790 号、同第 6,169,057 号、同第 5,776,970 号、同第 4,870,097 号、同第 4,576,750 号、および同第 4,299,838 号も参照のこと。他の Trp アナログには、または炭素および任意選択的にインドール環の1つまたは複数の位置で（例えば、メチル基と）置換されたバリアントが含まれる。2つ以上の芳香環を含むアミノ酸（その置換バリアント、非置換バリアント、または二者択一的に置換されたバリアントが含まれる）は、Trp アナログとして興味深い。本発明の一定の実施形態では、例えば、4位の Trp アナログは、5 - メトキシ、5 - メチル - 、1 - メチル - 、または1 - ホルミル - トリプトファンである。本発明の一定の実施形態では、1 - アルキル置換基（例えば、低級アルキル（例えば、C₁ ~ C₅）置換基）を含む Trp アナログ（例えば、4位）を使用する。一定の実施形態では、N() メチルトリプトファンまたは5 - メチルトリプトファンを使用する。いくつかの実施形態では、1 - アルカノイル置換基（例えば、低級アルカノイル（例えば、C₁ ~ C₅））を含むアナログを使用する。例には、1 - アセチル - L - トリプトファンおよび L - - トリプトファンが含まれる。

【 0 1 0 7 】

一定の実施形態では、Trp アナログは、Trp と比較して疎水性が増加した。例えば、インドール環を、1つまたは複数のアルキル（例えば、メチル）基と置換することができる。一定の実施形態では、Trp アナログは C₃ との疎水性相互作用に関与する。かかる Trp アナログを、例えば、コンプスタチン配列と比較して4位に存在させることができる。一定の実施形態では、Trp アナログは、1つの置換または非置換の二環式芳香環の成分または2つ以上の置換または非置換の单環式芳香環の成分を含む。

【 0 1 0 8 】

一定の実施形態では、Trp アナログは Trp と比較して C₃ と水素結合を形成する性質が増大したが、Trp と比較して疎水性が増加しなかった。Trp アナログは、Trp と比較して極性を増加させ、そして/または C₃ 上の水素結合供与体との静電相互作用に関与する能力を増加させることができた。水素結合形成特性が増加した一定の例示的な Trp アナログは、インドール環上に電気陰性置換基を含む。かかる Trp アナログを、例えば、コンプスタチン配列と比較して7位に存在させることができる。

【 0 1 0 9 】

本発明の一定の実施形態では、コンプスタチナログは、1つまたは複数の A1a アナログ（例えば、コンプスタチン配列と比較して9位）（例えば、側鎖中に1つまたは複数の C H₂ 基を含むことを除いて A1a と同一の A1a アナログ）を含む。一定の実施形態では、A1a アナログは、非分岐の単一のメチルアミノ酸（2 - A b u など）である。本発明の一定の実施形態では、コンプスタチナログは、1つまたは複数の Trp アナログ（例えば、コンプスタチン配列と比較して4位および/または7位）および A1a アナログ（例えば、コンプスタチン配列と比較して9位）を含む。

【 0 1 1 0 】

10

20

30

40

50

本発明の一定の実施形態では、コンプスタチンアナログは、 $(X'aa)_n - G1n - Asp - Xaa - G1y - (X"aa)_m$ (配列番号2) (式中、 $X'aa$ および各 $X"aa$ は独立して選択されるアミノ酸またはアミノ酸アナログであり、 Xaa は Trp または Trp のアナログであり、 $n > 1$ 、 $m > 1$ 、および $n + m$ は5と21との間である)の配列を有するペプチドを含む化合物である。ペプチドは、 $G1n - Asp - Xaa - G1y$ (式中、 Xaa は Trp または Trp のアナログ (例えば、 Trp と比較してH結合供与体と水素結合を形成する性質が増加するが、一定の実施形態では、 Trp と比較して疎水性が増加しない Trp のアナログ) である) のコア配列を有する。例えば、アナログは、 Trp のインドール環が電気陰性部分 (例えば、フッ素などのハロゲン) と置換されたアナログであり得る。1つの実施形態では、 Xaa は5-フルオロトリプトファンである。反証が存在しない場合、当業者は、その配列がこのコア配列を含み、補体活性化を阻害し、そして/またはC3と結合する任意の天然に存在しないペプチドをコンプスタチン配列に基づいてデザインすると認識するであろう。別の実施形態では、 Xaa は、アミノ酸または $G1n - Asp - Xaa - G1y$ ペプチドがターンを形成することが可能な Trp アナログ以外のアミノ酸アナログである。

10

【0111】

本発明の一定の実施形態では、ペプチドは、 $X'aa - G1n - Asp - Xaa - G1y$ (配列番号3) (式中、 $X'aa$ および Xaa は、 Trp および Trp のアナログから選択される) のコア配列を有する。本発明の一定の実施形態では、ペプチドは、 $X'aa - G1n - Asp - Xaa - G1y$ (配列番号3) (式中、 $X'aa$ および Xaa は Trp 、 Trp のアナログ、および少なくとも1つの芳香環を含む他のアミノ酸またはアミノ酸アナログから選択される) のコア配列を有する。本発明の一定の実施形態では、コア配列は、ペプチド中にターンを形成する。ターンは可動性があり得、例えば、核磁気共鳴 (NMR) を使用して評価されるように、ペプチドから2つ以上の高次構造が想定される。一定の実施形態では、 $X'aa$ は、1つの置換または非置換の二環式芳香環成分または2つ以上の置換または非置換の单環式芳香環成分を含む Trp のアナログである。本発明の一定の実施形態では、 $X'aa$ は、2-ナフチルアラニン、1-ナフチルアラニン、2-インダニルグリシンカルボン酸、ジヒドロトリプトファン、およびベンゾイルフェニルアラニンからなる群から選択される。本発明の一定の実施形態では、 $X'aa$ は、 Trp と比較して疎水性が増加する Trp のアナログである。例えば、 $X'aa$ は1-メチルトリプトファンであり得る。本発明の一定の実施形態では、 Xaa は、 Trp と比較して水素結合を形成する性質が増加するが、一定の実施形態では、 Trp と比較して疎水性が増加しない Trp のアナログである。本発明の一定の実施形態では、 Trp と比較して水素結合を形成する性質が増加した Trp のアナログは、 Trp のインドール環上 (例えば、5位) に修飾 (5位でのH原子のハロゲン原子への置換など) を含む。例えば、 Xaa は、5-フルオロトリプトファンであり得る。

20

【0112】

本発明の一定の実施形態では、ペプチドは、 $X'aa - G1n - Asp - Xaa - G1y - X"aa$ (配列番号4) (式中、 $X'aa$ および Xaa は Trp および Trp のアナログからそれぞれ独立して選択され、 $X"aa$ は His 、 Ala 、 Ala のアナログ、 Ph 、および Trp から選択される) のコア配列を有する。本発明の一定の実施形態では、 $X'aa$ は、 Trp と比較して疎水性が増加した Trp のアナログ (1-メチルトリプトファンなど) またはインドール環上 (例えば、1位、4位、5位、または6位) にアルキル置換基を有する別の Trp アナログである。一定の実施形態では、 $X'aa$ は、1つの置換または非置換の二環式芳香環成分または2つ以上の置換または非置換の单環式芳香環成分を含む Trp のアナログである。本発明の一定の実施形態では、 $X'aa$ は、2-ナフチルアラニン、1-ナフチルアラニン、2-インダニルグリシンカルボン酸、ジヒドロトリプトファン、およびベンゾイルフェニルアラニンからなる群から選択される。本発明の一定の実施形態では、 Xaa は、 Trp と比較してC3と水素結合を形成する性質が増加したが、一定の実施形態では、 Trp と比較して疎水性が増加しない Trp のアナロ

30

40

50

グである。本発明の一定の実施形態では、Trpと比較して水素結合を形成する性質が増加したTrpのアナログは、Trpのインドール環上（例えば、5位）に修飾（5位でのH原子のハロゲン原子への置換など）を含む。例えば、Xaaは、5-フルオロトリプトファンであり得る。一定の実施形態では、X"aaは、AlaもしくはAlaのアナログ（Abuなど）または別の非分岐の単一のメチルアミノ酸である。本発明の一定の実施形態では、ペプチドは、X'aa-Gln-Asp-Xaa-Gly-X"aa（配列番号4）（式中、X'aaおよびXaaは、Trp、Trpのアナログ、およびアミノ酸または少なくとも1つの芳香族側鎖を含むアミノ酸アナログからそれぞれ独立して選択され、X"aaは、His、Ala、Alaのアナログ、Phe、およびTrpから選択される）のコア配列を有する。一定の実施形態では、X"aaは、Trpのアナログ、芳香族アミノ酸、および芳香族アミノ酸アナログから選択される。

10

【0113】

本発明の一定の好ましい実施形態では、コンプスタチンアナログは環状である。ペプチドを、任意の2つのアミノ酸（その一方は（X'aa）_nであり、その他方は（X"aa）_m内に存在する）の間の結合を介して環状化することができる。一定の実施形態では、ペプチドの環状部分は、9アミノ酸長と15アミノ酸長との間（例えば、10～12アミノ酸長）である。一定の実施形態では、ペプチドの環状部分は11アミノ酸長であり、アミノ酸の2位と12位との間に結合（例えば、ジスルフィド結合）を有する。例えば、ペプチドは13アミノ酸長であり得、アミノ酸の2位と12位との間に結合を有し、それににより、11アミノ酸長の環状部分が得られる。

20

【0114】

一定の実施形態では、ペプチドは、配列X'aa1-X'aa2-X'aa3-X'aa4-Gln-Asp-Xaa-Gly-X"aa1-X"aa2-X"aa3-X"aa4-X"aa5（配列番号5）を含むか、この配列からなる。一定の実施形態では、X'aa4およびXaaはTrpおよびTrpのアナログから選択され、X'aa1、X'aa2、X'aa3、X"aa1、X"aa2、X"aa3、X"aa4、およびX"aa5は、アミノ酸およびアミノ酸アナログから独立して選択される。一定の実施形態では、X'aa4およびXaaは、芳香族アミノ酸および芳香族アミノ酸アナログから選択される。任意の1つまたは複数のX'aa1、X'aa2、X'aa3、X"aa1、X"aa2、X"aa3、X"aa4、およびX"aa5は、コンプスタチン中の対応する位置のアミノ酸と同一であり得る。1つの実施形態では、X"aa1は、Alaまたは単一のメチル非分岐アミノ酸である。ペプチドを、(i)X'aa1、X'aa2、またはX'aa3と(ii)X"aa2、X"aa3、X"aa4、またはX"aa5との間の共有結合を介して環状化することができる。1つの実施形態では、ペプチドを、X'aa2とX"aa4との間の共有結合を介して環状化する。1つの実施形態では、共有結合したアミノ酸は各Cysであり、共有結合はジスルフィド(S-S)結合である。他の実施形態では、共有結合は、C-C結合、C-O結合、C-S結合、またはC-N結合である。一定の実施形態では、1つの共有結合した残基は、アミノ酸または第一級アミンまたは第二級アミンを含む側鎖を有するアミノ酸アナログであり、他の共有結合した残基は、アミノ酸またはカルボン酸基を含む側鎖を有するアミノ酸アナログであり、共有結合はアミド結合である。アミノ酸または第一級アミンまたは第二級アミンを含む側鎖を有するアミノ酸アナログには、リジンおよび一般構造がNH₂(CH₂)_nCH(NH₂)COOHのジアミノカルボン酸（2,3-ジアミノプロピオン酸（dapa）、2,4-ジアミノ酪酸（daba）、およびオルニチン（orn）など（式中、それぞれ、n=1（dapa）、2（daba）、および3（orn））が含まれる。カルボン酸基を含む側鎖を有するアミノ酸の例には、ジカルボキシアミノ酸（グルタミン酸およびアスパラギン酸など）が含まれる。-ヒドロキシ-L-グルタミン酸などのアナログも使用することができる。

30

【0115】

一定の実施形態では、コンプスタチンアナログは、以下の配列：

40

50

Xaa1 - Cys - Val - Xaa2 - Glu - Asp - Xaa2* - Gly - Xaa3 - His - Arg - Cys - Xaa4 (配列番号6)

(式中、

Xaa1は、Ile、Val、Leu、B¹-Ile、B¹-Val、B¹-Leu、またはGly-IleまたはB¹-Gly-Ileを含むジペプチドであり、B¹は、第1のブロッキング部分を示し、

Xaa2およびXaa2*は、TrpおよびTrpのアナログから独立して選択され、Xaa3は、His、AlaまたはAlaのアナログ、PheまたはPheのアナログ、Trp、またはTrpのアナログであり、

Xaa4は、L-Thr、D-Thr、Ile、Val、Gly、Thr-AlaおよびThr-Asnから選択されるジペプチド、またはThr-Ala-Asnを含むトリペプチドであり、ここで、任意のL-Thr、D-Thr、Ile、Val、Gly、Ala、またはAsnのカルボキシ末端-OHは、第2のブロッキング部分B²と任意選択的に置換され、

2つのCys残基はジスルフィド結合によって連結している)を有するペプチドを含む化合物である。

【0116】

他の実施形態では、Xaa1は存在しないか、任意のアミノ酸またはアミノ酸アナログであり、Xaa2、Xaa2*、Xaa3、およびXaa4は上記定義の通りである。Xaa1が存在しない場合、N末端Cys残基は、これに結合したブロッキング部分B¹を有することができる。

【0117】

別の実施形態では、Xaa4は任意のアミノ酸またはアミノ酸アナログであり、Xaa1、Xaa2、Xaa2*、およびXaa3は上記定義の通りである。別の実施形態では、Xaa4は、Thr-AlaおよびThr-Asnからなる群から選択されるジペプチドであり、ここで、カルボキシ末端-OHまたはAlaまたはAsnは、第2のブロッキング部分B²と任意選択的に置換されている。

【0118】

配列番号6のコンプスタチンアナログの任意の実施形態では、Xaa2はTrpであり得る。

【0119】

配列番号6のコンプスタチンアナログの任意の実施形態では、Xaa2は、1つの置換または非置換の二環式芳香環成分または2つ以上の置換または非置換の单環式芳香環成分を含むTrpのアナログであり得る。例えば、Trpのアナログを、2-ナフチルアラニン(2-Nal)、1-ナフチルアラニン(1-Nal)、2-インダニルグリシンカルボン酸(Ig1)、ジヒドロトリプトファン(Dht)、および4-ベンゾイル-L-フェニルアラニンから選択することができる。

【0120】

配列番号6のコンプスタチンアナログの任意の実施形態では、Xaa2は、Trpと比較して疎水性が増加したTrpのアナログであり得る。例えば、Trpのアナログを、1-メチルトリプトファン、4-メチルトリプトファン、5-メチルトリプトファン、および6-メチルトリプトファンから選択することができる。1つの実施形態では、Trpのアナログは1-メチルトリプトファンである。1つの実施形態では、Xaa2は1-メチルトリプトファンであり、Xaa2*はTrpであり、Xaa3はAlaであり、他のアミノ酸は、コンプスタチンのアミノ酸と同一である。

【0121】

配列番号6のコンプスタチンアナログの任意の実施形態では、Xaa2*は、Trpのアナログ(Trpと比較してC3と水素結合を形成する性質が増加し、一定の実施形態では、Trpと比較して疎水性が増加しないTrpのアナログなど)であり得る。一定の実施形態では、Trpのアナログは、インドール環上に電気陰性置換基を含む。例えば、T

10

20

30

40

50

r p のアナログを、5 - フルオロトリプトファンおよび6 - フルオロトリプトファンから選択することができる。

【0122】

本発明の一定の実施形態では、Xaa2はTrpであり、Xaa2*はTrpと比較してC3と水素結合を形成する性質が増加し、一定の実施形態では、Trpと比較して疎水性が増加しないTrpのアナログである。配列番号6のコンプスタチンアナログの一定の実施形態では、Xaa2は、Trpと比較して疎水性が増加したTrpのアナログ(1-メチルトリプトファン、4-メチルトリプトファン、5-メチルトリプトファン、および6-メチルトリプトファンから選択されるTrpのアナログなど)であり、Xaa2*は、Trpと比較してC3と水素結合を形成する性質が増加し、一定の実施形態では、Trpと比較して疎水性が増加しないTrpのアナログである。例えば、1つの実施形態では、Xaa2はメチルトリプトファンであり、Xaa2*は5-フルオロトリプトファンである。

10

【0123】

一定の上記実施形態では、Xaa3はAlaである。一定の上記実施形態では、Xaa3は単一のメチル非分岐アミノ酸(例えば、Abu)である。

【0124】

本発明の一定の実施形態では、Xaa3はPheである。

【0125】

一定の実施形態では、本発明は、上記の配列番号6のコンプスタチンアナログを使用し、ここで、Xaa2およびXaa2*は、Trp、Trpのアナログ、および他のアミノ酸または少なくとも1つの芳香環を含むアミノ酸アナログから独立して選択され、Xaa3は、His、AlaまたはAlaのアナログ、Phe、Trp、Trpのアナログ、または別の芳香族アミノ酸または芳香族アミノ酸アナログである。

20

【0126】

本発明の一定の実施形態では、本明細書中に記載の任意のコンプスタチンアナログのN末端またはC末端に存在するプロッキング部分は、哺乳動物(例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類)の血液または硝子体中で別の方法で生じる分解に対してペプチドを安定化する任意の部分である。例えば、プロッキング部分B¹は、ペプチドのN末端アミノ酸と隣接アミノ酸との間のペプチド結合の切断を阻害するためにペプチドのN末端構造を変化させる任意の部分であり得る。プロッキング部分B²は、ペプチドのC末端アミノ酸と隣接アミノ酸との間のペプチド結合の切断を阻害するためにペプチドのC末端構造を変化させる任意の部分であり得る。当該分野で公知の任意の適切なプロッキング部分を使用することができる。本発明の一定の実施形態では、プロッキング部分B¹は、本明細書中で「アルカノイル」とも呼ばれるアシル基(すなわち、-OH基除去後に残存するカルボン酸の一部)を含む。アシル基は、典型的には、1個と12個との間の炭素(例えば、1個と6個との間の炭素)を含む。例えば、本発明の一定の実施形態では、プロッキング部分B¹は、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリルなどからなる群から選択される。1つの実施形態では、プロッキング部分B¹はアセチル基である。すなわち、Xaa1は、Ac-Ile、Ac-Val、Ac-Leu、またはAc-Gly-Ileである。

30

【0127】

本発明の一定の実施形態では、プロッキング部分B²は第一級アミンまたは第二級アミン(-NH₂または-NHR¹(式中、Rはアルキル基などの有機部分である))である。

【0128】

本発明の一定の実施形態では、プロッキング部分B¹は、生理学的pHにて他の方法でN末端に存在し得る負電荷を中和または還元する任意の部分である。本発明の一定の実施形態では、プロッキング部分B²は、生理学的pHにて他の方法でC末端に存在し得る負電荷を中和または還元する任意の部分である。

40

50

【0129】

本発明の一定の実施形態では、コンプスタチナログを、それぞれN末端および/またはC末端でアセチル化またはアミド化する。コンプスタチナログを、N末端でアセチル化し、C末端でアミド化し、そして/またはN末端でアセチル化し、且つC末端でアミド化することができる。本発明の一定の実施形態では、コンプスタチナログは、N末端にアセチル基よりもむしろアルキル基またはアリール基を含む。

【0130】

一定の実施形態では、コンプスタチナログは、以下の配列：

Xaa1 - Cys - Val - Xaa2 - Gln - Asp - Xaa2* - Gly - Xaa3
- His - Arg - Cys - Xaa4 (配列番号7)

10

(式中、

Xaa1は、Ile、Val、Leu、Ac-Ile、Ac-Val、Ac-Leu、またはGly-IleまたはAc-Gly-Ileを含むジペプチドであり、

Xaa2およびXaa2*は、TrpおよびTrpのアナログから独立して選択され、

Xaa3は、His、AlaまたはAlaのアナログ、PheまたはPheのアナログ、Trp、またはTrpのアナログであり、

Xaa4は、L-Thr、D-Thr、Ile、Val、Gly、Thr-AlaおよびThr-Asnから選択されるジペプチド、またはThr-Ala-Asnを含むトリペプチドであり、ここで、任意のL-Thr、D-Thr、Ile、Val、Gly、Ala、またはAsnのカルボキシ末端-OHは、-NH₂と任意選択的に置換され、

2つのCys残基はジスルフィド結合によって連結している)を有するペプチドを含む化合物である。

【0131】

Xaa1、Xaa2、Xaa2*、Xaa3、およびXaa4は、配列番号6の種々の実施形態について上記の通りである。例えば、一定の実施形態では、Xaa2*はTrpである。一定の実施形態では、Xaa2は、Trpと比較して疎水性が増加したTrpのアナログ(例えば、1-メチルトリプトファン)である。一定の実施形態では、Xaa3はAlaである。一定の実施形態では、Xaa3は単一のメチル非分岐アミノ酸である。

【0132】

本発明の一定の実施形態では、Xaa1はIleであり、Xaa4はL-Thrである。

30

【0133】

本発明の一定の実施形態では、Xaa1はIleであり、Xaa2*はTrpであり、Xaa4はL-Thrである。

【0134】

一定の実施形態では、本発明は上記の配列番号7のコンプスタチナログを使用し、ここで、Xaa2およびXaa2*は、Trp、Trpのアナログ、他のアミノ酸、または芳香族アミノ酸アナログから独立して選択され、Xaa3は、His、AlaまたはAlaのアナログ、PheまたはPheのアナログ、Trp、Trpのアナログ、別の芳香族アミノ酸、または芳香族アミノ酸アナログである。

40

【0135】

本明細書中に記載の任意のコンプスタチナログの一定の実施形態では、Xaa3はHisアナログである。本明細書中に記載の任意のコンプスタチナログの一定の実施形態では、Xaa3はPheである。

【0136】

表1は、本発明の種々の実施形態で有用なコンプスタチナログの非限定的リストを示す。親ペプチド(コンプスタチン)と比較して指定の位置(1~13)に特異的修飾を示すことによって左側の列に省略形態でアナログを示す。当該分野での使用法と一致して、本明細書中で使用する場合、「コンプスタチン」およびコンプスタチン活性と比較した本明細書中に記載のコンプスタチナログ活性は、C末端でアミド化されたコンプス

50

タチンペプチドをいう。他で示さない限り、ペプチドを、C末端でアミド化する。太字を使用して、一定の修飾を示す。コンプスタチンと比較した活性は、発表データおよびそのデータ中に記載のアッセイに基づく（例えば、WO 2004/026326, Mailik, 2005；Katragadda, 2006；WO 2007/062249）。活性を報告している複数の刊行物を調査した場合、より最近発表された値を使用し、アッセイ間で相違する場合に値を調整することができる認識されるであろう。本発明の組成物および方法で使用する場合、表1に列挙したペプチドを、典型的には2つのCys残基間のジスルフィド結合を介して環状化することも認識されるであろう。しかし、ペプチドの他の環状化手段を使用することができる。

【0137】

10

【表1】

表1

ペプチド	配列	配列番号	コンプスタチンに対する活性
コンプスタンチン	H-ICVVQDWGHHRCT-CONH ₂	8	*
Ac-コンプスタンチン	Ac-ICVVQDWGHHRCT-CONH ₂	9	3倍
Ac-V4Y/H9A	Ac-ICV Y QDWG A HRCT-CONH ₂	10	14倍
Ac-V4W/H9A-OH	Ac-ICV W QDWG A HRCT-COOH	11	27倍
Ac-V4W/H9A	Ac-ICV W QDWG A HRCT-CONH ₂	12	45倍
Ac-V4W/H9A/T13dT-OH	Ac-ICV W QDWG A HRCTdT-COOH	13	55倍
Ac-V4(2-Nal)/H9A	Ac-ICV(2-Nal)QDWG A HRCT-CONH ₂	14	99倍
Ac V4(2-Nal)/H9A-OH	Ac-ICV(2-Nal)QDWG A HRCT-COOH	15	38倍
Ac V4(1-Nal)/H9A-OH	Ac-ICV(1-Nal)QDWG A HRCT-COOH	16	30倍
Ac-V42Igl/H9A	Ac-ICV(2-Igl)QDWG A HRCT-CONH ₂	17	39倍
Ac-V42Igl/H9A-OH	Ac-ICV(2-Igl)QDWG A HRCT-COOH	18	37倍
Ac-V4Dht/H9A-OH	Ac-ICV Dht QDWG A HRCT-COOH	19	5倍
Ac-V4(Bpa)/H9A-OH	Ac-ICV(Bpa)QDWG A HRCT-COOH	20	49倍
Ac-V4(Bpa)/H9A	Ac-ICV(Bpa)QDWG A HRCT-CONH ₂	21	86倍
Ac-V4(Bta)/H9A-OH	Ac-ICV(Bta)QDWG A HRCT-COOH	22	65倍
Ac-V4(Bta)/H9A	Ac-ICV(Bta)QDWG A HRCT-CONH ₂	23	64倍
Ac-V4W/H9(2-Abu)	Ac-ICV W QDWG(2-Abu)HRCT-CONH ₂	24	64倍
+G/V4W/H9A+AN-OH	H-GICV W QDWG A HRCTAN-COOH	25	38倍
Ac-V4(5fW)/H9A	Ac-ICV(5fW)QDWG A HRCT-CONH ₂	26	31倍
Ac-V4(5-MeW)/H9A	Ac-ICV(5-メチル-W)QDWG A HRCT-CONH ₂	27	67倍
Ac-V4(1MeW)/W7(5fW)/H9A	Ac-ICV(1-メチル-W)QD(5fW) G AHRCT-CONH ₂	28	264倍
Ac-V4W/W7(5fW)/H9A	Ac-ICV W QD(5fW)GAHRCT-CONH ₂	29	121倍
Ac-V4(5fW)/W7(5fW)/H9A	Ac-ICV(5fW)QD(5fW) G AHRCT-CONH ₂	30	161倍
Ac-V4(5-MeW)/W7(5fW)/H9A	Ac-ICV(5-メチル-W)QD(5fW) G AHRCT-CONH ₂	31	NA
Ac-V4(1-MeW)/H9A	Ac-ICV(1-メチル-W)QDWG A HRCT-CONH ₂	32	264倍
+G/V4(6fW)/W7(6fW)/H9A+N-OH	H-GICV(6fW)QD(6fW) G AHRCTN-COOH	33	126倍
Ac-V4(1-ホルミル-W)/H9A	Ac-ICV(1-ホルミル-W)QDWG A HRCT-CONH ₂	34	264倍
Ac-V4(5-メキシ-W)/H9A	Ac-ICV(1-メチルオキシ(methoxy)W)QDWG A HRCT-CONH ₂	35	76倍
G/V4(5f-W)/W7(5fW)/H9A+N-OH	H-GICV(5fW)QD(5fW) G AHRCTN-COOH	36	112倍

NA=入手不可能

本発明の組成物および方法の一定の実施形態では、コンプスタチニアナログは、配列9～36から選択される配列を有する。本発明の組成物および方法の一定の実施形態では、コンプスタチニアナログは、配列番号14、21、28、29、32、33、34、およ

50

び 3 6 から選択される配列を有する。本発明の組成物および方法の一定の実施形態では、コンプスタチニアログは配列番号 2 8 を有する。本発明の組成物および方法の一定の実施形態では、コンプスタチニアログは配列番号 2 9 を有する。本発明の組成物および方法の一定の実施形態では、コンプスタチニアログは、配列番号 3 0 および 3 1 から選択される配列を有する。本発明の組成物および方法の一定の実施形態では、コンプスタチニアログは配列番号 3 2 を有する。本発明の組成物および方法の一定の実施形態では、コンプスタチニアログは配列番号 3 3 を有する。本発明の組成物および方法の一定の実施形態では、コンプスタチニアログは配列番号 3 4 を有する。本発明の組成物および方法の一定の実施形態では、コンプスタチニアログは配列番号 3 6 を有する。

【 0 1 3 8 】

他の実施形態では、上記の表1の配列を有するが、Ac-基が上記の代替ブロッキング部分B¹と置換されたコンピュタチニアログを使用する。他の実施形態では、上記の表1の配列を有するが、-NH₂基が上記の代替ブロッキング部分B²と置換されたコンピュタチニアログを使用する。

[0 1 3 9]

1つの実施形態では、コンプスタチニアログは、コンプスタチンと同様に、ヒトC3の鎖の同一領域に実質的に結合する。1つの実施形態では、コンプスタチニアログは、コンプスタチンが結合する分子量約40kDaのヒトC3の鎖のC末端部分のフラグメントに結合する化合物である(Soulka, A. M.ら, Mol. Immunol. 35: 160, 1998; Soulka, A. M.ら, Mol. Immunol. 43(12): 2023-9, 2006)。一定の実施形態では、コンプスタチニアログは、コンプスタチン-C3構造(例えば、結晶構造またはNMR由来3D構造)中で決定されたコンプスタチンの結合部位に結合する化合物である。一定の実施形態では、コンプスタチニアログは、コンプスタチン-C3構造中のコンプスタチンを置換して、コンプスタチンと実質的に同一のC3との分子間接触を形成することができる化合物である。一定の実施形態では、コンプスタチニアログは、ペプチド-C3構造(例えば、結晶構造)中に表1に記載の配列(例えば、配列番号14、21、28、29、または32)を有するペプチドの結合部位に結合する化合物である。一定の実施形態では、コンプスタチニアログは、ペプチド-C3構造(例えば、結晶構造)中に配列番号30または31を有するペプチドの結合部位に結合する化合物である。一定の実施形態では、コンプスタチニアログは、ペプチド-C3構造中の配列番号9-36(例えば、配列番号14、21、28、29、30、32、34、または36)のペプチドを置換して、ペプチドと実質的に同一のC3との分子間接触を形成することができる化合物である。

[0 1 4 0]

当業者は、日常的な実験方法を使用してコンプスタチナログがC3の鎖のC末端部分のフラグメントに結合するかどうかを容易に決定することができるであろう。例えば、当業者は、化合物中（例えば、配列のC末端）に光架橋アミノ酸（p-ベンゾイル-L-フェニルアラニン（Bpa）など）を含めることによってコンプスタチナログの光架橋性バージョンを合成することができる（Souliska, A.M., ら、前出）。任意選択的に、さらなるアミノ酸（例えば、FLAGタグまたはHAタグなどのエピトープタグ）を含めて、例えば、ウェスタンプロッティングによる化合物の検出を容易にすることができます。コンプスタチナログをフラグメントとインキュベートし、架橋を開始させる。コンプスタチナログおよびC3フラグメントの共局在化は結合を示す。表面プラズモン共鳴を使用して、コンプスタチナログがC3またはそのフラグメントのコンプスタチン結合部位に結合するかどうかを決定することもできる。当業者は、分子モデリングソフトウェアプログラムを使用して、コンプスタチンまたは表1中の1つまたは複数のペプチド配列（例えば、配列番号14、21、28、29、または32、または、他の実施形態では、配列番号30または31）を有するペプチドと同様に、化合物が実質的に同一のC3との分子間接觸を形成するかどうかを予想することができるであろう。

[0 1 4 1]

コンプスタチニアログを、アミノ酸残基の縮合を介した当該分野で公知の種々のペプチド合成方法によって調製することができる。例えば、従来のペプチド合成方法にしたがって、当該分野で公知の方法を使用して、*in vitro* または生細胞中での発現によってコンプスタチニアログをコードする適切な核酸配列から調製することができる。例えば、ペプチドを、M a l i k , 前出, K a t r a g a d d a , 前出および / または W O 2 0 0 4 0 2 6 3 2 8 に記載の標準的な固相方法論を使用して合成することができる。アミノ基およびカルボキシル基、反応性官能基などの強い反応性を示す部分を、当該分野で公知の種々の保護基および方法論を使用して保護し、その後に脱保護することができる。例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis”, 3rd ed. Greene, T. W. and W u t s , P. G. , Eds . , John Wiley & Sons , New York : 1 9 9 9 を参照のこと。
逆相 H P L C などの標準的アプローチを使用して、ペプチドを精製することができる。必要に応じて、ジアステレオマーペプチドを、逆相 H P L C などの公知の方法を使用して分離することができる。調製物を必要に応じて凍結乾燥させ、その後に適切な溶媒（例えば、水）に溶解することができる。得られた溶液の pH を、例えば、N a O H などの塩基を使用して生理学的 pH に調整することができる。ペプチド調製物を、必要に応じて質量分析によって特徴づけて、例えば、質量および / またはジスルフィド結合形成を確認することができる。例えば、M a l l i k , 2 0 0 5 , and K a t r a g a d d a , 2 0 0 6 を参照のこと。

10

20

30

【0142】

コンプスタチニの構造は当該分野で公知であり、コンプスタチニよりも高い活性を有する多数のコンプスタチニアログの N M R 構造も公知である (M a l i k 、前出)。構造情報を使用して、コンプスタチニ模倣物をデザインすることができる。1つの実施形態では、コンプスタチニ模倣物は、コンプスタチニまたは任意のコンプスタチニアログ（例えば、その配列が表 1 に記載されているコンプスタチニアログ）と C 3 またはそのフラグメント（コンプスタチニが結合する 鎖の 4 0 k D フラグメントなど）への結合を競合し、コンプスタチニ以上の活性を有する任意の化合物である。コンプスタチニ模倣物は、ペプチド、核酸、または小分子であり得る。一定の実施形態では、コンプスタチニ模倣物は、コンプスタチニ - C 3 構造（例えば、N M R 実験由来の結晶構造または三次元構造）で決定されたコンプスタチニの結合部位に結合する化合物である。一定の実施形態では、コンプスタチニ模倣物は、コンプスタチニ - C 3 構造中のコンプスタチニを置換して、コンプスタチニと実質的に同一の C 3 との分子間接触を形成することができる化合物である。実施形態では、コンプスタチニ模倣物は、ペプチド - C 3 構造中に表 1 に記載の配列を有するペプチドの結合部位に結合する化合物である。一定の実施形態では、コンプスタチニ模倣物は、非ペプチド骨格を有するが、コンプスタチニ配列に基づいてデザインした配列中に配置した側鎖を有する。

30

40

【0143】

当業者は、一旦短いペプチドの特定の所望の高次構造が確認されると、この高次構造に適合するようにペプチドまたはペプチド模倣物をデザインする方法が周知であると認識するであろう。例えば、G. R. Marshall (1 9 9 3) , T e t r a h e d r o n , 4 9 : 3 5 4 7 - 3 5 5 8 ; H r u b y and N i k i f o r o v i c h (1 9 9 1) , in M o l e c u l a r C o n f o r m a t i o n a n d B i o l o g i c a l I n t e r a c t i o n s , P. B a l a r a m & S. R a m a s e h a n , eds . , I n d i a n A c a d . o f S c i . , B a n g a l o r e , P P . 4 2 9 - 4 5 5) , E g u c h i M , K a h n M . , M i n i R e v M e d C h e m . , 2 (5) : 4 4 7 - 6 2 , 2 0 0 2 を参照のこと。ペプチドアナログのデザインを、例えば、特にコンプスタチニおよびそのアナログについて当該分野で記載の官能基の影響または立体を考慮するためにアミノ酸残基の種々の側鎖の寄与を考慮することによってさらに洗練させることができる。

40

50

【0144】

C 3への結合および補体活性化の阻害に必要な特異的な骨格の高次構造および側鎖の官能性を得るためにペプチド模倣物がペプチドとして等しく十分に機能を果たすことができる。したがって、連結して適切な骨格高次構造体を形成することができる天然に存在するアミノ酸、アミノ酸誘導体、アナログ、または非アミノ酸分子のいずれかの使用によってC 3結合性補体阻害化合物を産生および使用することが本発明の範囲内であると意図される。例示したペプチドが補体活性化を阻害するのに十分に類似するようにほとんど同一の骨格高次構造の特徴および/または他の官能性を保有するペプチドの置換物または誘導体を指定するための非ペプチドアナログ、またはペプチド成分および非ペプチド成分を含むアナログを、時折、本明細書中で「ペプチド模倣物」または「等比体積模倣物」という。より一般に、コンプスタチン模倣物は、骨格が異なる場合できえ、ファルマコフォアをコンプスタチン中のその位置に同様に配置する任意の化合物である。

10

【0145】

高親和性ペプチドアナログ開発のためのペプチド模倣物の使用は、当該分野で周知である。ペプチド内のアミノ酸残基の回転束縛に類似する回転束縛を仮定すると、非アミノ酸部分を含むアナログを分析し、他の公知の技術のうちで特にラマチャンドランプロット(Hrubby & Nikiforovich 1991)を用いてその高次構造モチーフを検証することができる。仮想スクリーニング法を使用して、C 3に結合するコンプスタチン模倣物を同定することができる。かかる方法は、複数の候補構造を計算的にドッキングし、スコアリングし、任意選択的に格付けするのに適切なアルゴリズムの使用を含み得る。任意の広範な種々の利用可能なソフトウェアプログラムを使用して、仮想スクリーニング法を実施することができる。フレキシブル分子ドッキングに有用な例示的プログラムには、DOCK 4.0、FlexX 1.8、AutoDock 3.0、GOLD 1.2、ICM 2.8、およびそのより最近のバージョンが含まれる。

20

【0146】

当業者は、さらなるコンプスタチン模倣物を同定し、所望の阻害活性を有するものを選択するための適切なスクリーニングアッセイを容易に確立することができるであろう。例えば、コンプスタチンまたはそのアナログを、標識し(例えば、放射性標識または蛍光標識を使用)、異なる濃度の試験化合物の存在下でC 3と接触させることができる。試験化合物がC 3へのコンプスタチンアナログの結合を減少させる能力を評価する。C 3へのコンプスタチンアナログの結合を有意に減少させる試験化合物は、候補コンプスタチン模倣物である。例えば、少なくとも25%または少なくとも50%まで定常状態濃度のコンプスタチンアナログ-C 3複合体を減少させるか、コンプスタチンアナログ-C 3複合体の形成速度を減少させる試験化合物は候補コンプスタチン模倣物である。当業者は、このスクリーニングアッセイの多数のバリエーションを使用することができると認識するであろう。スクリーニングすべき化合物には、天然産物、アプタマーのライブラリー、ファージディスプレイライブラリー、コンビナトリアルケミストリーを使用して合成した化合物ライブラリーなどが含まれる。本発明は、上記コア配列に基づいた化合物の組み合わせライブラリーの合成およびコンプスタチン模倣物を同定するためのライブラリーのスクリーニングを含む。任意のこれら的方法を使用して、これまで試験されたコンプスタチンアナログよりも高い阻害活性を有する新規のコンプスタチンアナログを同定することもできる。

30

【0147】

併用療法および組成物

本発明は、(a) 哺乳動物被験体の血管外位置への導入の際に巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量のコンプスタチンアナログおよび(b)さらなる治療薬(このさらなる治療薬はコンプスタチンアナログではない)を含む液体組成物を提供する。本発明は、障害治療に有効な1つまたは複数の他の第2の薬剤とのコンプスタチンアナログの使用を意図する。薬剤は、同一の標的もしくは経路または異なる標的もしくは経路に作用することができる。コンプスタチンアナログおよび第2の薬剤は、付加的または相乗的に作用することができる(薬剤の活性の組み合わせは、個別に投与した場合のその活性の合計より

40

50

高い）。いくつかの実施形態では、第2の薬剤を、補体活性化に関連しない障害を治療するために投与する（すなわち、ゲル様構造を、本質的に第2の薬剤のための徐放送達系として使用する）。いくつかの実施形態では、配列番号3、4、5、6、または7から選択される配列を含むペプチドを使用してゲル様構造体を形成し、このペプチドはコンプスタチンよりも補体阻害活性が低い。いくつかの実施形態では、ペプチドは、コンプスタチンの50%以下の活性を有する。

【0148】

治療すべき障害に適切な第2の薬剤を選択する。適切な薬剤には、抗炎症剤（コルチコステロイドなど）、非ステロイド性抗炎症剤、ロイコトリエンまたはロイコトリエン受容体アンタゴニスト、サイトカインまたはサイトカイン受容体アンタゴニスト（例えば、抗TNF薬（TNFに結合する抗体もしくは可溶性TNF受容体またはそのフラグメントなど）、抗IgE薬（例えば、IgEまたはIgE受容体に結合する抗体または抗体フラグメント）、血管形成インヒビター、鎮痛薬、および抗感染薬が含まれる。

10

【0149】

いくつかの実施形態では、第2の薬剤は、神経保護薬、抗酸化剤、または視覚サイクルを阻害または遅延させる化合物である。

【0150】

本発明の一定の実施形態では、さらなる活性薬剤は血管形成インヒビターである。種々の血管形成インヒビターが有用である。本発明の一定の実施形態では、血管形成インヒビターは、1つまたは複数の血管内皮成長因子（VEGF）のイソ型または受容体に特異的に結合する。血管形成インヒビターは、抗体、抗体フラグメント、ポリペプチド、ペプチド、核酸、アブタマー、またはsiRNAであり得る。本発明の一定の実施形態では、血管形成インヒビターは、1つ、1つを超える、または全ての血管内皮成長因子（VEGF）のイソ型または受容体に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、第2の治療薬は、血管内皮成長因子（VEGF）に結合するヒト化モノクローナル抗体（Presta, LGら, Cancer Res., 57, 4593-4599 (1997)に記載の抗体など）もしくはその抗原結合フラグメント、または同一のエピトープに結合する抗体または抗体フラグメントである。本発明の一定の実施形態では、血管形成インヒビターは、哺乳動物ペプチドまたはポリペプチド（色素上皮由来因子（PEDF）、アンギオスタチン、エンドスタチンなど）または抗血管新生活性を保持するそのフラグメントであるか、これらを含む。血管形成インヒビターは、AMDおよび/またはCNVまたはRNVの治療に有用であることが当該分野で認識されているもの（ルセンチス（登録商標）（ラニビズマブ）、アバスチン（登録商標）（ベバシズマブ）、またはマクゲン（登録商標）（ペガブタニブナトリウムなど）であり得る。いくつかの実施形態では、単剤として滲出型AMDの臨床使用が許可されたラニビズマブ、ベバシズマブ、またはペガブタニブを、約0.5～約5倍の範囲の濃度または量で投与する。例示的実施形態では、量は、約0.3mg、0.5mg、1.0mg、または1.5mgである。いくつかの実施形態では、コンプスタチニアナログおよび血管形成インヒビターを含む液体組成物を、脈絡膜血管新生（CNV）および/または網膜血管新生（RNV）を示す眼（例えば、滲出型AMDを罹患した眼）に投与する。インヒビターを、例えば、組換えテクノロジー、ハイブリドーマテクノロジー、化学合成を使用して產生するか、天然に存在する供給源から単離することができる。

20

【0151】

本発明はまた、（a）被験体の血管外位置への導入の際に巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量のコンプスタチニアナログを哺乳動物被験体に投与する工程、および（b）血管形成インヒビターを被験体に投与する工程を含む方法を提供する。本発明の異なる実施形態で、液体組成物中の血管形成インヒビターを投与しても投与しなくても良い。異なる組成物中で投与する場合、血管形成インヒビターを、同一の血管外位置または異なる位置に投与することができる。個別に投与する場合、液体組成物を、血管形成インヒビターの投与前、本質的に投与と同時、または投与後に投与することができる。いくつかの実

30

40

50

施形態では、血管形成インヒビターを最初に投与し、本発明の液体組成物をある期間後に投与する。時間間隔は、例えば、血管形成インヒビターの投与から1、2、または4週間後まで、または血管形成インヒビターの投与から2または3ヶ月後までであり得る。いくつかの実施形態では、被験体が視力の改善を経験し、そして/または網膜の厚みの減少および/または眼内の血管漏出の減少を示した後に（例えば、光干渉断層法またはフルオレセイン血管造影法を使用して測定）、AMDを罹患した被験体の眼に本発明の液体組成物を投与する。血管形成インヒビターを、かかる薬剤の標準的用量および投与経路（例えば、硝子体内投与）で使用することができる。

【0152】

本発明は、(a) 哺乳動物被験体の血管外位置への導入の際に巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量のコンプスタチンアナログおよび(b)さらなる補体インヒビター（このさらなる補体インヒビターはコンプスタチンアナログではない）を含む液体組成物を提供する。種々の実施形態では、第2の補体インヒビターは、ペプチド、ポリペプチド、非ペプチド小分子、アブタマー、抗体、または核酸である。本発明の一定の実施形態では、第2の薬剤は環状ペプチドである。一定の実施形態では、薬剤は、C5a受容体（C5aR）のアンタゴニストである。例示的なC5a受容体アンタゴニストには、種々の小環状ペプチド（米国特許第6,821,950号；USSN 11/375,587号；および/またはPCT/US06/08960号（WO2006/099330号）に記載のものなど）が含まれる。本発明の一定の実施形態では、配列[OPdChawR]（配列番号33）を含む環状ペプチドを使用する。本発明の一定の実施形態では、配列[KPdChawR]（配列番号37）を含む環状ペプチドを使用する。一定の実施形態では、配列(Xaa)_n[OPdChawR]（配列番号38）（式中、Xaaはアミノ酸残基であり、nは1と5との間である）を含むペプチドを使用する。一定の実施形態では、配列(Xaa)_n[KPDChawR]（配列番号39）（式中、Xaaはアミノ酸残基であり、nは1と5との間である）を含むペプチドを使用する。本発明の一定の実施形態では、nは1である。本発明の一定の実施形態では、nは1であり、Xaaは標準的または非標準的な芳香族アミノ酸である。例えば、ペプチドF-[OPdChawR]（配列番号40）、F-[KPDChawR]（配列番号41）、Cin-[OPdChawR]（配列番号42）、およびHCin-[OPdChawR]（配列番号43）が興味深い。任意選択的に、遊離末端はブロッキング部分を含み、例えば、末端アミノ酸はアセチル化されている。（略語：O：オルニチン；Ch：シクロヘキシリアルアラニン；Cin：シンナモイル；Hcin：ヒドロシンナモイル；角括弧は内部ペプチド結合を示す）。

10

20

30

40

【0153】

粒子含有組成物

一定の実施形態では、液体組成物は、ゲル様構造体を形成するのに十分な量のコンプスタチンアナログに加えて、治療薬を含む粒子集団を含み、ここで、組成物は治療薬を放出することができる。かかる組成物およびかかる組成物を含むゲルは、本発明の1つの態様である。粒子は、例えば、微粒子またはナノ粒子であり得る。微粒子またはナノ粒子は、ポリマーベースの粒子（例えば、合成有機高分子、ポリペプチドなどを含む）、脂質ベースの粒子または脂質含有粒子（リポソーム、ニオソーム、ミセルなど）であり得る。本発明の一定の実施形態では、治療薬は補体インヒビターである。粒子はゲル様構造に保持され、崩壊または溶解につれて徐々に放出される。粒子は、ゲル中に捕捉される一方で、少なくとも一部が崩壊または溶解することができる。補体インヒビターはコンプスタチンアナログであり得、このアナログはゲル様構造体を形成するものと同一のコンプスタチンアナログまたは異なるコンプスタチンアナログのいずれかであり得る。他の有用な治療薬は上記で考察している。

【0154】

ナノ粒子または微粒子を、当該分野で公知の任意の方法（噴霧乾燥、相分離、シングルエマルジョンおよびダブルエマルジョン、溶媒蒸発、溶媒抽出、単純コアセルベーションおよび複合コアセルベーションが含まれるが、これらに限定されない）を使用して作製す

50

ことができる。粒子高分子組成物を、顆粒化、押し出し、および／または球形化を使用して作製することもできる。例えば、米国特許出願公開第20040092470号を参照のこと。リポソームおよび他の脂質ベースの粒子の作製方法は当該分野で公知である。いくつかの実施形態では、粒子は、1つまたは複数のコンプスタチニアナログから本質的になる。いくつかの実施形態では、粒子は、乾燥重量で少なくとも50%がコンプスタチニアナログから構成される。任意選択的に、かかる粒子は1つまたは複数の賦形剤を含む。

【0155】

組成物は、異なる組成および／または性質を有するナノ粒子または微粒子を含むことができる。粒子調製で使用される条件を変化させて、所望のサイズまたは性質（例えば、疎水性、親水性、外的形態、密度、硬度、「粘性」、形状など）の粒子を得ることができる。使用した粒子の調製方法および条件（例えば、溶媒、温度、濃度、気流速度など）もまた、治療薬および／またはポリマーマトリックスの組成に依存し得る。補体インヒビターを有意に分解させ得る過度の温度またはpHを回避することが一般に望ましい。分解範囲は補体インヒビターがこの条件に曝露される特定の条件および時間ならびに薬剤自体の構造および性質の両方の関数であり得ると認識されるであろう。例えば、コンプスタチニアナログなどの安定なペプチドは有意な利点を有し得る。組成物を試験して、選択した方法が十分な有効性の保持に関して適切であるかどうかを決定することができる。一定の実施形態では、選択した処方により、処方後に化合物が少なくとも10%、好ましくは少なくとも20%、50%、またはそれを超えて投与化合物の活性レベルを保持する組成物が得られる。

10

20

【0156】

使用される粒子の調製方法および条件（例えば、溶媒、温度、濃度、気流速度など）はまた、組成物中に含まれる特定の活性薬剤および他の成分に依存し得る。上記方法のいずれかによって調製された粒子が所望の範囲から外れるサイズ範囲を有する場合、粒子を、例えば、篩を使用するか、粉碎などによってサイジングすることができる。方法の組み合わせを使用することができる。

30

【0157】

本発明の有用な微粒子およびナノ粒子は、一定範囲の大きさを有し得る。一般に、微粒子の直径は500ミクロン以下（例えば、1ミクロンと500ミクロンとの間、50ミクロンと500ミクロンとの間、100ミクロンと250ミクロンとの間、20ミクロンと50ミクロンとの間、1ミクロンと20ミクロンとの間、1ミクロンと10ミクロンなど）であり、ナノ粒子の直径は1ミクロン未満（例えば、10nmと100nmとの間、100nmと250nmとの間、100nmと500nmとの間、250nmと500nmとの間、250nmと750nmとの間、500nmと750ミクロンとの間）であろう。いくつかの実施形態では、微粒子の直径は、5～750ミクロンの範囲である。いくつかの実施形態では、微粒子の直径は、10～500ミクロンの範囲である。いくつかの実施形態では、ナノ粒子の直径は、5～750ナノメートルの範囲である。いくつかの実施形態では、ナノ粒子の直径は、10～500ナノメートルの範囲である。いくつかの実施形態では、ナノ粒子の直径は、20～200ナノメートルの範囲である。いくつかの実施形態では、サイズを、毛細血管壁を通過する輸送を最小にするか回避し、それにより、血管系への侵入を最小にするように選択する。

40

【0158】

いくつかの実施形態では、微粒子またはナノ粒子を、ヒアルロナン、キトサン、コラーゲン、ゼラチン、アルギン酸塩、ポリ（ラクチド）、ポリ（グリコリド）、ポリ（ラクチド-コ-グリコリド）、ポリ（乳酸）、ポリ（グリコール酸）、ポリ（乳酸-コ-グリコール酸）、ポリカプロラクトン、ポリカーボナート、ポリエステルアミド、ポリ酸無水物、ポリ（アミノ酸）、ポリオルソエステル、ポリアセチル、ポリシアノアクリレート、ポリエーテルエステル、ポリ（ジオキサン）、ポリ（アルキレンアルキラート）、ポリエ

50

チレングリコールとポリオルソエステルとのコポリマー、生分解性ポリウレタン、そのブレンドおよびコポリマーからなる群から選択されるポリマーから形成する。例えば、ポリマーは、ポリ乳酸（P L L A）、ポリグリコール酸（P G A）、またはP L G Aであり得る。粒子はサイズ（例えば、直径）または形状が実質的に均一であり得るか、サイズおよび/または形状が不均一であり得る。粒子は実質的に球状であり得るか、他の形状を有することができ、この場合、関連する大きさは、直径よりもむしろ粒子表面上の2点間の最長の直線距離であろう。粒子集団は、約20%と約100%との間（例えば、約40%、40%、50%、60%、70%、80%、90%など）の粒子が任意の上記サイズ範囲内である粒子からなり得る。

【0159】

10

液体組成物およびその生成方法

一般に、補体インヒビターおよび他の治療薬を、当該分野で公知であり、且つそのクラスの化合物に適切である標準的方法を使用して製造する。コンプスタチニアログおよび本明細書中で考察した他のペプチドなどのペプチドを、標準的な固相ペプチド合成技術を使用して製造することができる。例えば、コンプスタチニアログを、F m o c 化学を使用した保護ペプチドの固相合成、樹脂からのペプチドの切断、それに伴う側鎖保護基の除去、C y s 2 とC y s 1 2との間のジスルフィド結合形成、その後の精製、および酸化ペプチドの酢酸塩形態への変換によって生成することができる。必要に応じて、バルク生成物を凍結乾燥させる。ペプチド製造者には、A dv a n c e d C hem t e c h 、A m b i o p h a r m 、A m e r i c a n P e p t i d e 、D a l t o n P h a r m a S e r v i c e s 、G e n S c r i p t 、I n t e g r a t e d B i o m o l e c u l e 、L o n z a 、N e w E n g l a n d P e p t i d e 、P e p t i d e 2 . 0 、S y n t h e t e c h などの企業が含まれる。組換えポリペプチドを、例えば、U S S N 1 1 / 2 4 7 , 8 8 6 号およびP C T / U S 2 0 0 5 / 3 6 5 4 7 号（W O 2 0 0 6 0 4 2 2 5 2 号）に記載の標準的な組換え核酸技術を使用して產生することができる。組換えポリペプチドの產生およびポリペプチドの精製に関するさらなる情報については、例えば、H a r d i n , C . ら , (E d s .) , “ C l o n i n g , G e n e E x p r e s s i o n a n d P r o t e i n P u r i f i c a t i o n : E x p e r i m e n t a l P r o c e d u r e s a n d P r o c e s s R a t i o n a l e ” , O x f o r d U n i v e r s i t y P r e s s , O x f o r d , 2 0 0 1 を参照のこと。抗体（例えば、モノクローナル抗体）を、ハイブリドーマから回収するか、当該分野で公知の組換え方法を使用して產生することができる。核酸（例えば、s i R N A 、アプタマーなど）を、標準的な方法を使用して合成する。ペグ化などの化学修飾を、標準的な方法を使用して行うことができる。

【0160】

20

30

30

本発明の液体組成物は、コンプスタチニアログおよび薬学的に許容可能なキャリアを含む。用語「薬学的に許容可能なキャリア」は、処方される化合物の薬理学的活性を破壊しない非毒性キャリアをいう。本発明の組成物で使用することができる薬学的に許容可能なキャリアまたはビヒクルには、水および生理食塩水などの液体が含まれるが、これらに限定されない。本発明の一定の実施形態では、薬学的に許容可能なキャリアは水である。いくつかの実施形態では、液体組成物のp Hは、3.5と6.5との間である。いくつかの実施形態では、液体組成物のp Hは、4.0と4.5との間である。いくつかの実施形態では、液体組成物のp Hは、4.5と5.0との間である。いくつかの実施形態では、液体組成物のp Hは、5.0と5.5との間である。いくつかの実施形態では、液体組成物のp Hは、5.0と6.5との間である。

40

【0161】

50

液体組成物は、本発明の一定の組成物中に種々のさらなる構成要素を含むことができる。例えば、緩衝液、p H調整剤、溶解補助剤、容積オスモル濃度調整剤（例えば、糖）などを含めることができる。当該分野で公知の標準的な賦形剤を使用することができる。いくつかの実施形態では、コンプスタチニアログを、1つまたは複数の緩衝液または賦形

50

剤が添加された液状媒質（例えば、水）に溶解する。例えば、アミノ酸またはポリオール（例えば、糖アルコール）および／または緩衝液などの賦形剤を含む溶液を調製する。コンプスタチニアログを粉末形態で添加し、溶解する。必要に応じて、溶液を濾過することができる。

【0162】

コンプスタチニアログの薬学的に許容可能な塩（薬学的に許容可能な無機および有機の酸および塩基由来のものなど）を使用することができる。さらに、本発明が、本明細書中に記載の活性薬剤の溶媒和物、水和物、鏡像異性体、配座異性体、互変異性体、多形などを含むと認識されるであろう。いくつかの実施形態では、コンプスタチニアログを、対イオンとしてアセタートと共に提供する。

10

【0163】

組成物中のコンプスタチニアログの量および濃度は、組成物を投与した場合に量および濃度が巨視的ゲル様構造の形成に十分であるという条件で、多数の要因（コンプスタチニアログの同一性、治療される容態およびその重症度などが含まれるが、これらに限定されない）に応じて変化し得る。放出の持続時間を、コンプスタチニアログの投与量および／または投与濃度の適切な選択によって調節することができる。ゲル様沈着物形成に必要なコンプスタチニアログの最小の量および／または濃度が被験体の種、年齢などの要因に応じて変化し得るとも認識されるであろう。当業者は、適切な値を容易に決定することができる。さらに、治療を受ける各個体で組成物がゲル様沈着物を形成する必要はない。

20

【0164】

いくつかの実施形態では、本発明は、靈長類への硝子体内投与の際に、超音波および／または眼科検査によって、少なくとも3ヶ月間にわたって組成物が投与される眼の少なくとも75%（例えば、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、またはそれを超える）を検出可能なままであるゲルを組成物が形成することを特徴とする、コンプスタチニアログを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、靈長類への硝子体内投与の際に、超音波および／または眼科検査によって、少なくとも6ヶ月間にわたって組成物が投与される眼の少なくとも75%を検出可能なままであるゲルを組成物が形成することを特徴とする、コンプスタチニアログを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、靈長類への硝子体内投与の際に、超音波および／または眼科検査によって、少なくとも9ヶ月間にわたって組成物が投与される眼の少なくとも75%を検出可能なままであるゲルを組成物が形成することを特徴とする、コンプスタチニアログを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、靈長類はヒトである。本発明のいくつかの実施形態では、ゲルは、眼の少なくとも75%（例えば、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、またはそれを超える）で投与から12、15、18、または24ヶ月以内に超音波によって検出不可能になる。いくつかの実施形態では、ゲルは、1日に1μgと5μgとの間のコンプスタチニアログ（例えば、1日に約3μg）を少なくとも3ヶ月間にわたって（例えば、3～6、6～9、または9～12ヶ月間にわたって）放出する。

30

【0165】

本発明は、コンプスタチニアログおよび1つまたは複数の賦形剤または緩衝液を含む液体組成物を提供する。いくつかの実施形態では、賦形剤はアミノ酸である。いくつかの実施形態では、アミノ酸は、アルギニン、ヒスチジン、またはセリンである。いくつかの実施形態では、賦形剤は、「糖アルコール」（「多価アルコール」ともいう）である。いくつかの実施形態では、賦形剤は、グリコール、グリセロール、エリスリトール、アラビトール、キシリトール、リビトール、マンニトール、ソルビトール、イソマルト、マルチトール、およびラクチトールからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、賦形剤は、1mM～250mMの範囲（例えば、10mMと100mMとの間または10mMと50mMとの間（例えば、約20～45mM））の濃度で存在する。いくつかの実施形

40

50

態では、組成物は、2つ以上の賦形剤を含む。いくつかの実施形態では、緩衝液は、酢酸緩衝液およびリン酸緩衝液から選択される。いくつかの実施形態では、緩衝液は酢酸ナトリウムである。いくつかの実施形態では、緩衝液濃度は、10 mMと1Mとの間（例えば、20 mMと500 mMとの間（例えば、50 mMと200 mMとの間））である。

【0166】

実施例4に記載するように、液体組成物中の一定の賦形剤および／または緩衝液の存在により、同量のコンプスタチナログおよび水のみを含む組成物から形成されたゲルと異なり且つより脆弱な硬度を有するゲルが得られることが認められた。さらに、かかるゲルは、同量のコンプスタチナログおよび水のみを含む組成物から形成されたゲルよりも硝子体内投与後に急速に消失した。本発明者らは、かかる賦形剤および緩衝液により、ゲルの種々の物理的性質を調整し、且つコンプスタチナログがin vivoでゲルから放出される速度を調整する有益な手段が得られると認識した。本発明は、賦形剤または緩衝液を含む液体組成物中にコンプスタチナログを準備する工程を含み、賦形剤または緩衝液の存在が、組成物のin vivo投与の際に形成されたゲルが溶解または分解する速度を調整する（例えば、増加させるか減少させる）、コンプスタチナログを含むゲルからのコンプスタチナログの放出速度を調整する方法を提供する。

10

【0167】

本発明の1つの態様は、in vivoでのゲルの溶解／崩壊速度を増加させる賦形剤が、安定過ぎて所望のコンプスタチナログ量を徐々に放出できないゲル形成を回避しながらコンプスタチナログの投与量および／またはコンプスタチナログの投与濃度を増加させることができるという認識である。

20

【0168】

補体阻害の測定

薬剤が補体活性化（または任意の他の関連する性質）を阻害する能力の評価に適切な任意の方法を使用することができる。多数のin vitroアッセイを使用することができる。例えば、薬剤が古典補体経路または代替補体経路を阻害する能力を、薬剤の存在下または非存在下での赤血球（例えば、抗体感作または非感作のウサギまたはヒツジ赤血球）の補体媒介溶血、ヒト血清または補体成分の測定によって評価することができる。この阻害アッセイにおいて統計的に有意な程度（ $p < 0.05$ ）に薬剤が溶血を減少させる場合に薬剤は補体を阻害する。薬剤が1つまたは複数の補体成分（C3、C5、B因子、D因子など）に結合する能力を、等温滴定熱量計または液相での実施に適切な他の方法を使用して評価することができる。別の実施形態では、薬剤が補体成分に結合する能力を、ELISAアッセイを使用して測定する。例えば、マイクロタイタープレートのウェルを薬剤でコートする。補体インヒビターを、プレートへの結合を容易にするために官能化することができる。例えば、薬剤をビオチン化することができ、ストレプトアビジンコーティングしたプレートを使用する。補体成分をウェルに添加する。インキュベーション後、ウェルを洗浄し、結合した補体成分を、目的の補体成分に対する抗体を使用して検出する。他の使用方法には、表面プラズモン共鳴、平衡透析などが含まれる。

30

【0169】

in vitroまたはin vivoで起こる全身または局所補体活性化を測定し、補体インヒビターがかかる活性化を阻害する能力を決定する方法は、当該分野で公知である。例えば、補体活性化産物（C3a、C5a、C3bBb、C5b-9など）、古典経路の認識分子（C1q）と活性化C4などとの間の共有結合複合体の測定により、補体活性化範囲が示される。かかる産物の減量は、本発明の一定の実施形態での補体活性化の阻害を示す。いくつかの実施形態では、活性な切断産物とその不活性なdes Arg形態との比を測定する（例えば、C3a/C3a des Arg）。当業者は、測定された補体活性化産物および／または補体の適切なアクチベーター（ザイモサン、リポ多糖、免疫複合体など）の適切な選択によって古典経路、代替経路、およびレクチン経路の活性化を識別することができる。他の方法は、最終複合体形成の結果としての赤血球の補体媒介溶血の測定を含む。

40

50

【0170】

in vivoでの補体活性化および/または補体インヒビターによるその阻害を、適切な生物サンプル中で測定することができる。例えば、全身補体活性化および/または補体インヒビターによるその阻害を、血液サンプルまたは血漿サンプル中で測定することができる。硝子体液中での局所活性化および/または阻害を、硝子体液サンプル中で測定することができる。気道中での局所活性化および/または阻害を、痰サンプル中で測定することができる。関節中での局所活性化および/または阻害を、滑液サンプル中で測定することができる。CNS中での局所活性化および/または阻害を、CSFサンプル中で測定することができる。補体インヒビターの投与前に開始する連続的測定により、補体インヒビターが補体活性化を阻害する範囲ならびに阻害の経時変化および持続時間が示される。活性化産物の減少により、一旦活性化されると補体インヒビターの投与前に存在する産物は分解または一掃されたことのみが明らかとなり得ると認識されるであろう。

10

【0171】

適切な方法は、本明細書中に引用された多数の参考文献に記載されている（米国特許第5,157,110号；同第6,551,595号；米国特許第6,319,897号；WO2004/026328号（PCT/US2003/029653号），USSN10/937,912号；Morikis, 2004；Mallik, 2005；Katragadda, M., 2006。）

20

【0172】

コンプスタチニアログを含むゲル様沈着物の分解のモニタリング

上記のように、本発明の一定のゲル様沈着物は、超音波によってin vivoで検出可能である。必要に応じて、沈着物の分解を、投与すべき液体組成物内に検出可能な部分を含めることによって評価することもできる。本明細書中で使用する場合、「検出可能な部分」は、in vivoで存在する場合に特定の方法または目的の方法によって検出することができる部分（例えば、分子または超分子複合体）である。典型的には、検出方法は外部性且つ非侵襲性である。すなわち、方法は、皮膚または別の外部から接近可能な体表の貫通または体内への侵入を含まない。一定の実施形態では、検出可能な部分の検出を使用して、投与後の時間「X」でインタクトなままである徐放処方物または徐放デバイスの質量または体積を評価し、そして/または投与後の時間「X」で分解された徐放処方物または徐放デバイスの質量または体積を評価することができる。所定の質量または体積の処方物が分解されたかそのままであると判断される場合、適切な期間内に被験体を再治療することができる。例えば、処方物が少なくとも70%、80%、90%、95%、99%、または100%分解されたと判断または予測される場合、再治療を1、2、3、または4週間以内に行うように計画することができる。検出可能な部分の検出を交互または付加的に使用して、徐放処方物または徐放デバイス内に留まっている（すなわち、依然として放出されていない）治療薬の量を評価することができる。

30

【0173】

治療方法および患者の選択

本発明は、被験体の血管外位置にコンプスタチニアログを含む液体組成物を巨視的ゲル様沈着物を形成するのに十分な量で投与する工程を含む、被験体の治療方法を提供する。本発明の方法は、本発明の組成物を投与する被験体を準備する工程を含むことができる。被験体は、典型的には、障害（例えば、補体媒介性障害）のリスクがあるか罹患している。一定の実施形態では、被験体は、黄斑変性（例えば、加齢性黄斑変性）のリスクがあるか罹患している。いくつかの実施形態では、被験体は、眼の炎症によって特徴づけられる少なくとも1つの補体媒介性障害を罹患している。一定の実施形態では、被験体は、黄斑変性または眼の炎症によって特徴づけられた眼障害に加えて、少なくとも1つの補体媒介性障害のリスクがあるか罹患している。

40

【0174】

組成物を、典型的には、かかる障害の治療または発症の予防のために被験体に投与する。したがって、被験体は、典型的には、かかる容態のリスクがあるか罹患していると同定

50

されるであろう。任意の適切な試験および基準を使用して、本明細書中の目的の障害のリスクがあるか罹患している被験体を同定することができる。本明細書中の目的の障害の診断方法および療法に対する応答の評価方法は、当該分野で公知である。

【0175】

本発明の一定の実施形態では、治療方法は、被験体が障害の発症または有するリスクの増加に関連する遺伝子多型を有するかどうかを決定する工程を含む。本明細書中で使用する場合、「決定」は、適切な試験の実施もしくは依頼または他人が実施したか依頼した試験の結果を受け入れることによって障害のリスクが増加する多型を被験体が有することを確認することをいい、ここで、前記試験によって被験体が多型を有するかどうかが確認される。有用な遺伝子試験は100%の精度である必要はないと認識されるであろう。多型は、補体成分をコードする遺伝子中に存在し得る。

10

【0176】

遺伝子研究により、種々の補体関連タンパク質をコードする遺伝子の一定の対立遺伝子とAMD発症に対する感受性の増加および/または重症型AMDの発症見込みの増加との間の関連が証明された。障害または容態の発症見込みの増加および/または重症型の障害または容態を発症するか障害または容態からの不良転帰を有する見込みの増加に関連する対立遺伝子を、本明細書中で、その障害または容態についての「リスク対立遺伝子」といい、この遺伝子を、その障害または容態についての「リスク修飾因子」という。一定のリスク対立遺伝子は、補体因子H(CFH)をコードする遺伝子の対立遺伝子であり、対立遺伝子は、402位にTyrよりもむしろHisを含むCFHイソ型を生じる多型(Tyr402His多型)を含む。いかなる理論にも拘束されることを望まないが、CFHのTyr402Hisバリアントは、補体活性化の調節で有効性が低く、そして/または組織局在化が変化してその補体調節能力に悪影響を及ぼし得る。その後の研究により、他のCFHイソ型がAMDリスクと強く関連していることが見出された(Klein, R. J.ら、Complement Factor H Polymorphism in Age-Related Macular Degeneration. Science (2005); Edwards, A. O.ら、Complement Factor H Polymorphism and Age-Related Macular Degeneration. Science (2005); Haines, J. L.ら、Complement Factor H Variant Increases the Risk of Age-Related Macular Degeneration. Science (2005))。さらに、補体タンパク質C2、C3、B因子、C7、およびMBL-2をコードする遺伝子のバリアントもAMDリスクに関連していた(Gold, B.ら、Variation in factor B(BF) and complement component 2(C2) genes is associated with age-related macular degeneration. Nat. Genet. 38, 458-462 (2006); Dinu, V.ら、Evidence for Association between Multiple Complement Pathway Genes and AMD. Genet. Epidemiol. 31, 224-237 (2007); Yates, J. R. W.ら、Complement C3 Variant and the Risk of Age-Related Macular Degeneration, N. Engl. J. Med., 357: 19-27, 2007)。さらに、CFHR1、CFHR3、およびCFIをコードする遺伝子のバリアントはAMDリスクと関連しており、かかるバリアントの検出に少なくとも一部基づいた方法は有用であり得る。

20

30

40

50

【0177】

本発明は、上記参考文献に記載の任意の遺伝子および/または多型または補体関連タンパク質(上記を参照のこと)をコードする任意の他の遺伝子に関して被験体の遺伝子型を評価する工程、および前記評価の結果に少なくとも一部基づいたコンピュタチオンアログを含む液体組成物の投与に適切な被験体として被験体を選択する工程を含む(例えば、被

50

験体の補体媒介性障害（例えば、A M D）を発症するか有するリスクが増加することが評価によって示された場合、組成物を投与する）。多型（例えば、S N P）は同一染色体上に存在する他の多型（例えば、他のS N P）と連鎖不平衡（L D）であり得ると認識されるであろう。かかるS N Pは、ハプロタイプ中に存在し得る。例えば、いくつかのS N Pは、1 0 0 k Bまでの距離またはさらに1 5 0 k B以上の距離にわたって連鎖することができる（Reich, D. E. ら, Nature, 411, 199-204, 2001）。したがって、いくつかの実施形態では、本発明の方法は、補体媒介障害リスクの増加に関連する少なくとも1つの多型変異体を含むハプロタイプを個体が有するかどうかを決定する工程を含み、多型は補体関連遺伝子中に存在する。いくつかの実施形態では、ハプロタイプは、C F H 遺伝子のバリエントをコードするT y r 4 0 2 H i sを含む。いくつかの実施形態では、ハプロタイプは、バリエントをコードするT y r 4 0 2 H i sを含まないC F H ハプロタイプである（例えば、L i ら, 前出を参照のこと）。

10

【0178】

個体の遺伝子型を、任意の種々の方法を使用して決定することができる。使用した特定の方法は、本発明に重要ではなく、本明細書中に詳述する必要はなく、かかる方法は当該分野で周知である。方法は、典型的には、個体から得た生物サンプルを使用し、このサンプルは核酸および/またはタンパク質を含む。本明細書中で使用する場合、「生物サンプル」は、以下のいずれかをいう：細胞、組織の一部、体液（血液、尿、唾液、脳脊髄液など）。用語「生物サンプル」はまた、前に定義の生物サンプルの処理（例えば、サンプルからのD N A、R N A、および/またはタンパク質の単離または精製、サンプルまたはその一部を増幅、制限酵素消化に供することなど）によって誘導される任意の材料を含む。典型的には、血液サンプルまたは組織サンプルを使用する。方法は、D N Aが目的の対立遺伝子または多型を含むかどうかを決定するために個体のD N Aを試験する工程を含むことができる。目的の多型が転写された遺伝子の一部に存在する場合、R N Aを使用することもできる。いくつかの実施形態では、方法は、特定のヌクレオチドの同一性を決定する工程を含み、かかるヌクレオチドの位置での多型は、外傷後の不良転帰リスクの増加および/またはA M Dまたは別の補体媒介性障害に対する感受性の増加に関連する。

20

【0179】

かかる試験の実施方法は当該分野で周知であり、例えば、D N AまたはR N Aを単離し、任意選択的に増幅させる工程（例えば、ポリメラーゼ連鎖反応（P C R）または逆転写酵素-P C Rを使用）、および対立遺伝子特異的プライマー伸長、対立遺伝子特異的ハイブリッド形成、制限酵素消化、配列決定などの種々の方法を実施する工程を含む。いくつかの実施形態では、マイクロアレイ、すなわち「チップ」を使用して遺伝子型同定を行う。いくつかの実施形態では、L u m i n e x プラットフォームなどのビーズベースのアッセイを使用して遺伝子型同定を行う。有用な他の方法には、オリゴヌクレオチド・ライゲーション・アッセイ（米国特許第5,185,243号、同第5,679,524号、および同第5,573,907号）、切断アッセイ、ヘテロ二重鎖トラッキング分析（H T A）アッセイなどが含まれる。例には、T a q m a n（登録商標）アッセイ（A p p l i e d B i o s y s t e m s（米国特許第5,723,591））が含まれる。標的増幅よりもむしろシグナルまたはプローブの増幅に基づいた核酸検出システムであるサイクリングプローブテクノロジー（C P T）（米国特許第5,011,769号、同第5,403,711号、同第5,660,988号、および同第4,876,187号）も使用することができる。E i s , P . S . ら、N a t . B i o t e c h n o l . 1 9 : 6 7 3 , 2 0 0 1に記載の浸潤性開裂アッセイ（例えば、I n v a d e r . R T M . アッセイ（T h i r d W a v e T e c h n o l o g i e s ））も使用することができる。分子指標に基づくアッセイ（米国特許第6,277,607号、同第6,150,097号、同第6,037,130号）または蛍光エネルギー移動（F R E T）を使用することができる。米国特許出願公開第2 0 0 5 0 0 6 9 9 0 8号およびその参考文献は、核酸検出のために使用することができる種々の他の方法を記載している。米国特許第5,854,033号、同第6,143,495号、および同第6,239,150号は、組成物および組成

30

40

50

物の増幅方法ならびに目的分子の多重検出（ローリングサークル増幅を含む）を記載している。方法は、サンプル中の複数の特異的核酸の同時検出に有用である。任意選択的に、核酸を配列決定する。米国特許出願公開第20050026180号は、核酸反応（増幅、検出、および遺伝子型同定が含まれる）の多重化方法を記載し、この方法を、個体が外傷後の不良転帰リスクの増加に関連する遺伝子型を有するかどうかを決定するための目的の特定の位置での配列の決定に適合することができる。

【0180】

まとめると、制限されないが、適切な方法には、ハイブリッド形成ベースの方法（動的対立遺伝子特異的ハイブリッド形成など）、分子指標の使用、S N P マイクロアレイ、酵素ベースの方法（制限フラグメント長多型に基づいた方法など）、P C R ベースの方法、フラップエンドヌクレアーゼを使用した方法、プライマー伸長、5' - ヌクレアーゼ、オリゴヌクレオチドリガーゼアッセイ、D N A の物理的性質に基づいた他の増幅後方法、一本鎖高次構造多型、温度勾配ゲル電気泳動、変性高速液体クロマトグラフィ、および配列決定が含まれる。高処理シーケンシングは、高速でより有効となりつつあり、配列決定が遺伝子型同定のために日常的に使用することができるようになったと予想される。ピロシーケンシング、i n s i t u 配列決定、ビーズベースの配列決定（U S 2 0 0 7 0 8 7 3 6 2号）などに基づいた方法は有用である。さらなる情報および関連する定義については、P C T / U S 2 0 0 6 / 0 2 9 4 4 9号（W O 2 0 0 7 0 1 4 3 3 8号）も参照のこと。

10

【0181】

一定の実施形態では、例えば、眼内注射によって眼に溶液を直接投与する。標準的な眼内投与方法（硝子体内注射、前眼房への注射など）を使用することができる。本発明の一定の実施形態では、テノン囊下腔注射、球後注射によるか、結膜下に組成物を投与する。

20

【0182】

いくつかの実施形態では、眼球血管新生を罹患している被験体（例えば、滲出型A M D または増殖性糖尿病性網膜症を有する被験体）を、血管形成インヒビターで処置して、本発明の組成物の投与前の出血および／または体液の漏出を阻害する。いくつかの実施形態では、被験体を血管形成インヒビターで処置し、血管形成インヒビター投与の1週間後と6週間後との間に本発明の組成物を投与する。

30

【0183】

一定の実施形態では、溶液を関節内または関節付近に投与する。

【0184】

注射（例えば、25、27、または30ゲージの針などを使用）、カテーテルなどによって送達させることができる。

【0185】

本発明の一定の実施形態では、コンプスタチニアログを含む組成物を、中枢神経系の1つまたは複数のC S F 含有腔または室（例えば、脳室または大槽）に送達させる。注入ポンプを使用して脳室または大槽に薬剤を送達させるために、脳室または槽中に放出部分を配置してそこにゲル様沈着物が形成されるようにカテーテルを埋め込むことができる。コンプスタチニアログ薬は、脳室または大槽から拡散する。したがって、これらの位置への送達により、特定の部位により密接して局在させるよりもむしろ脳の比較的広い領域に薬剤を送達させることができ。本発明の一定の実施形態では、チップが腔に接近するように頭蓋を介してカテーテルを外科的に埋め込むことによってC S F 含有腔への送達を行う。次いで、カテーテルの他方の末端を、頭皮下（皮下）に配置したリザーバ（例えば、オマヤリザーバ）に接続する。

40

【0186】

髄腔内投与方法は、当該分野で周知である。被験体が脊髄損傷を罹患している場合、放出部分が髄腔内腔にある一方で、他方の末端がポンプリザーバに接続されるようにカテーテルを埋め込む。かかる方法は慢性疼痛治療で一般的に使用されており、数カ月にわたって鎮痛薬を送達させるために日常的に使用されている。コンプスタチニアログを含む液

50

体組成物を巨視的ゲル様沈着物を形成させるのに有効な量で髄腔内腔に送達させるための類似の方法が本発明で有用である。

【0187】

本発明の1つの実施形態では、外傷性脳損傷、卒中、または脊髄損傷を罹患している被験体を、コンプスタチニアログを含む巨視的ゲル様沈着物の形成に適切な条件下でのコンプスタチニアログの投与によって処置する。一定の実施形態では、神経保護薬または向神経薬も本発明の種々の実施形態で全身および/または局所に投与する。一定の実施形態では、神経保護薬または向神経薬を、1つの組成物中で補体インヒビターと共に投与する。

【0188】

投与間隔（すなわち、本発明の組成物の各投与間の時間）および各投与でのコンプスタチニアログの送達用量は変化し得る。一定の実施形態では、組成物を、6週間を超える間隔（例えば、2、3、4、5、または6ヶ月間隔）またはその間の任意の数字の週（例えば、8、10、12、14、16週間など）で送達させる。他の実施形態では、組成物を、さらにより長い時間間隔（例えば、7、8、9、10、11、または12ヶ月間隔）で送達させる。他の実施形態では、時間間隔は、6週間以下（例えば、1、2、3、4、5、または6週間隔）である。例えば、組成物を、平均して2週間毎、4週間毎、30日毎などで投与することができる。勿論、時間間隔は変化し得る。例えば、投与間隔は、6週間以下と6週間超を交互にすることができる。一定の実施形態では、本発明の組成物の平均投与間隔は、少なくとも6週間（例えば、2、3、4、5、または6ヶ月間）またはその間の任意の数字の週（例えば、8、10、12、14、16週など）である。本発明の一定の実施形態では、組成物を、平均して少なくとも6、8、10、または12週間隔、または平均して3、4、6、8、12、15、18、または24ヶ月間隔などの間隔で複数回投与する。組成物を、少なくとも1、2、5、10、15、20回、またはそれを超えて投与することができる。組成物を、補体媒介性障害（例えば、AMD）を罹患しているかそのリスクのある被験体に種々の間隔で無期限に投与することができる。

10

20

30

40

【実施例】

【0189】

（実施例1）強力なコンプスタチニアログの非ヒト靈長類への硝子体内投与の際のゲル様沈着物の形成

30

コンプスタチニアログの合成

強力なコンプスタチニアログ（実施例1～3では「化合物」ともいう）の合成を、Merrifield (J. Amer. Chem. Soc. 85, 2149 (1963))によって記載された固相方法論に従って行った。各アミノ酸の-NH₂基を、FMOC基で保護した。側鎖官能基も、種々の適切な保護基で遮断した。Rink Amide AM樹脂上でのC末端アミノ酸（すなわち、Thr）の誘導体化およびその後のアミノ酸の連続的カップリング、側鎖保護基の除去、および樹脂からの切断によってペプチド鎖を形成した。全ペプチド配列を完了した場合、ペプチド樹脂のN末端をアセチル化し（6:50:3のv/v比のAc₂O/CH₂Cl₂/DIEAから構成されるキャッピング溶液を使用）、次いで、樹脂をMeOHおよびDMFで連続的にリノスした。標準的な方法を使用した樹脂からの切断後、ペプチドのCys²残基とCys¹²残基との間のジスルフィド架橋をI₂酸化によって形成させた。第1に、直鎖ペプチドを20%ACN水に溶解して、濃度1mg/mlのペプチド溶液を作製した。第2に、攪拌しながらI₂/NaI溶液をペプチド溶液に滴下した（NaIを使用して、I₂の水溶性を増加させる）。添加の開始時に、接触の際に黄色のI₂が消滅した。一旦I₂の黄色が残存すると（十分なI₂が添加されたサイン）、フラスコをさらに30分間攪拌して酸化を完了させた。アスコルビン酸溶液（0.1M）を添加して過剰なI₂を中和し、反応を停止させた。反応物を、インプロセス制御高速液体クロマトグラフィ（HPLC）法を使用してモニタリングした。

【0190】

50

酸化完了後、反応混合物を、 $1 \mu\text{m}$ グラスファイバーフィルターでの濾過によって分取 HPLC 精製のために調製した。濾過したペプチド溶液を、 C_{18} 逆相樹脂をパッケージングした分取 HPLC カラムにロードし、これを分取 HPLC システム (Varian HPLC) によって操作した。カラムを、緩衝液「A」(0.1% TFA 水溶液 - 1 : 1000 (v/v)) および緩衝液「B」を使用した直線勾配 (0.1% TFA を含むアセトニトリル - 1 : 1000 (v/v)) で溶離した。

【0191】

分取カラムから回収した画分を、分析 HPLC カラム (Kromasil C18 5 μm) を備えた分析 HPLC システム (Varian HPLC) によって分析した。次いで、純度要件を満たす画分を、次の処理工程のためにプールした。純度要件を満たさなかつた画分を再精製して純度要件に到達させ、次いでプールした。少なくとも純度 95% を達成するように過程をデザインした。次いで、プールした精製画分を分取 HPLC カラムに再ロードし、酢酸アンモニウム緩衝液で洗浄し、所望の緩衝系で溶離してペプチド塩形態を所望の塩 (この場合、酢酸塩) と交換した。画分を分析 HPLC によって再度分析し、最終純度基準を満たした画分をプールし、凍結乾燥のために調製した。多岐管型凍結乾燥機を使用し、凍結後にわずか 350 mL の精製ペプチド溶液を各凍結乾燥ジャーに入れた。少なくとも 3 日間にわたって凍結乾燥させた。最終バルクペプチドを、逆相 HPLC を使用して純度について評価した。

【0192】

液体組成物の製造

以下の異なる濃度：(i) 0.299 mg / mL (LD と指定) および (ii) 4.51 mg / mL (HD と指定) での注射のために化合物を水に溶解し、Millipore Durapore 47 mm 0.22 μm フィルターで濾過滅菌することによって 2 つの異なる処方物を製造した。液体組成物を、各バイアル (各 250 μl) に分注した。LD 組成物は pH 5.48 であり、HD 組成物は pH 6.0 であった。

【0193】

硝子体内投与

非ヒト靈長類への注射のためのその合成が上記にあるコンプスタチンアナログ (配列番号 32) を含む水の硝子体内投与を含む研究の間、硝子体内注射後の靈長類 (カニクイザル) の眼内に化合物がゲル様のおよそ球体の硝子体内沈着物を形成する能力を有することが認められた。注射部位に沈着物が形成され、これは、試験した 2 つの濃度のうちの高濃度のもののみで起こった。高用量は、推定用量の 150 μg の化合物を含む 50 μl の注射用蒸留水の硝子体内 (IVT) 注射からなり、低容量は、推定用量の 3 μg の化合物を含む 50 μl の注射用蒸留水からなる。眼の前区の細隙灯試験は、投与 2 日後および 15 日後に異常は認められなかった。2 日目の両眼の倒像検眼鏡検査により、3 μg / 眼の IVT を投与した 1 匹の動物および 150 μg / 眼の IVT を投与した 4 匹の動物の右眼に散在性の硝子体の濁りが証明された。硝子体の濁りは、これらの動物のうちの 4 匹で 15 日目に依然として存在し、別の 2 匹の動物に初めて硝子体の濁りが認められた。硝子体腔内の化合物によって任意の見かけ上の副作用が生じたという証拠はなかった。ERG 値は正常限界内であり、眼圧検査で化合物投与に寄与する眼圧の薬物関連の変化は認められなかった。

【0194】

剖検で、化合物 IVT を 150 μg / 眼で投与した雄動物の大部分 (12 匹中 10 匹) で、眼の解剖時にゲル様球体硝子体内沈着物が認められた。これらの沈着物を単離し、化合物の存在について分析した。結果は、化合物の含有量が、7.0 μg から 72 μg / 沈着物までの範囲であることを示した。単回用量の IVT 注射の 2 週間後に屠殺した 2 匹の動物のうちの 1 匹で球体の硝子体内沈着物は認められず、したがって、検出可能な化合物は認められなかった。同様に、処置の 4 時間後に屠殺した 150 μg / 眼の IVT を投与した 1 匹の動物は、球体の硝子体内沈着物を示さなかった。従って、沈着物は、最初の測定点 (処置 4 時間後) で最初に認められ、2 週間後に屠殺した 2 匹の動物のうちの 1 匹で

10

20

30

40

50

依然として存在していた。組織病理学的に、硝子体内沈着物の有無にかかわらず、化合物を投与したいかなる動物の眼内にも薬物に関連する異常は認められなかった。

【0195】

沈着物を薬物含有量について分析し、HPLCを使用して薬物含有量を観察および測定した。沈着物は、相当な量の化合物を含むことが見出された。150 μg / 眼の用量レベルの化合物を硝子体内に投与した全動物の硝子体により、試験した全ての時点（投与4時間後～2週間後）で化合物の存在が明らかとなった。これらの結果により、沈着物が形成された場合、沈着物は徐々に化合物を放出することが示唆された。

【0196】

（実施例2）強力なコンプスタチナログのウサギへの硝子体内投与の際に形成されたゲル様沈着物の特徴づけ

ニュージーランドホワイト（NZW）ウサギを使用した研究を行い、沈着物形成をより詳細に特徴づけ、沈着物形成が硝子体内注射後に起こった時点の最小化合物濃度を見出し、硝子体内注射後の化合物の急性毒性を評価した。

【0197】

方法

化合物溶液の調製

HD組成物を実施例1に記載のように生成し、滅菌条件下でWFIにて希釈して、異なる用量の化合物を得た。50 μlを、ウサギの眼に硝子体内注射した。

【0198】

動物の処置

研究では、0～200 μg / 眼（0、25、50、75、100、125、150、175、200 μg）の範囲の量の化合物が硝子体内注射後に眼内に沈着物を形成する能力を試験した（表2）。各濃度を、3つの眼に注射した。用量範囲について13匹の動物を使用した。5匹のさらなる動物を、組織学的分析のために使用した。

【0199】

動物の操作手順

麻酔：ケタミン（50 mg / kg）+キシラジン（10 mg / kg）溶液の筋肉内注射によって動物を麻酔した。

【0200】

10

20

30

【表2】

表2. ニュージーランドホワイトウサギにおける硝子体沈着物形成についての用量範囲研究

化合物IVT (μg/眼)		手順 [▲]	動物ID
左眼	右眼		
25	25	OE, DIS	1312
25	50	OE, DIS	1334
50	50	OE, DIS	1335
75	75	OE, DIS	1344
75	100	OE, DIS	1345
100	100	OE, DIS	1346
125	125	OE, DIS	1313
125	150	OE, DIS	1310A
150	150	OE, DIS	1338
175	175	OE, DIS	1339
175	200	OE, DIS	1340
200	200	OE, DIS	1341
0	0	OE, DIS	1342
0	0	OE, HISTO	1390
0	0	OE, HISTO	1391
25	25	OE, HISTO	1337
50	50	OE, HISTO	1343
100	100	OE, HISTO	1336

[▲] これらの手順を処置の27時間後に行った。

OE = 眼科検査

DIS = 解剖

HISTO = 病理組織学分析

10

20

30

注射前手順：2滴の局所麻酔薬（0.5% プロカインアミド）およびその後の2滴の5% ポビドンヨード点眼液の眼への直接注入によって眼を調製した。ポビドンヨード溶液で計画した注射部位を覆う特別なケアを施した。眼窩周囲領域由来の過剰な液体を、4×4ガーゼパッドで吸い取って乾燥させた。局所麻酔薬およびポビドン溶液を、硝子体内注射実施の少なくとも5分前に作用させた。

【0201】

注射手順：硝子体内注射を0.5ccツベルクリン注射器（永久的に装着された29G 1/2インチ針を備えた）を使用して行い、0.2mlの化合物溶液をバイアルから抜き取った。過剰な液体を破棄し、それにより、シリンジは、単回注射に必要な液体の体積（50μl）のみを含んでいた。開瞼器を使用して眼を開けたままにした。縁から3.5~4.0mm後方の領域を介して、水平経線を回避し、眼の中心に向けて四分円の外側の上部に針を挿入した。針の全長（1/2インチ）の半分（1/4インチ）しか眼に挿入しなかった。眼圧の急速な上昇を防止するために注射体積をゆっくり送達させた。確実に全溶液を眼内に存在させ、注射部位を介した押し返しを回避するために、針をゆっくり除去した。

【0202】

注射後手順：注射直後に、眼を規定食塩液で洗浄した。眼窩周囲領域上の過剰な液体を、4×4ガーゼパッドで吸い取って乾燥させた。次いで、2滴の抗菌点眼液（Vigamox（登録商標）、モキシフロキサシン、0.5%点眼液）を添加した。

【0203】

眼科検査：臨床眼科医によって屠殺前に全ての動物に対して眼科検査（倒像検眼鏡）を受けさせた。試験スコアリングキーを表3に示す。

【0204】

安楽死：耳静脈を介した約2~3ccのBeuthanasia-D (Scherin g Plough)の注射のために22ゲージの針を使用して麻酔したウサギを安楽死させた。

【0205】

40

50

【表3】

表3. 倒像検眼鏡試験のスコアキー

スコア	硝子体試験
0	透明、沈着物なし、気泡、または検出可能な濁り
1	軽い濁り、不透明な沈着物なし、または硝子体混濁
2	中程度の混濁または不透明な気泡または沈着物
3	明白な硝子体混濁
4	不透明

スコア	網膜試験
0	平ら、傷なし、水泡、または斑点
1	平らでない、皺、突出、または波状あり
2	軽度の炎症または出血
3	網膜剥離、中程度の出血
4	網膜組織の破壊(GA、CNV、網膜裂孔)

眼球調製のための眼球摘出：眼瞼を、片手で大きく開いたままにし、外科用メスを使用して角膜の縁に沿って結膜を切断した。外眼筋を時計回りに切断し、瞬膜も切断し、除去した。視神経を、鼻側から眼窩に入れた眼球摘出鉗で切断した。眼球を、構造をばらばらにすることによって眼球後区画から「エンブロック」で取り上げた。摘出した各眼球を、小弯剪刀を用いた付随する眼窩筋膜、眼窩脂肪、および外眼筋の除去によってトリミングした。

【0206】

単離眼球からのウサギ硝子体液、球状硝子体内沈着物、およびレチナール層の回収：トリミングしたウサギ眼球を、滅菌ペトリ皿に入れた。小さな1×2歯科用ピンセットで眼球を把持し、#11外科用メス用いて強膜を介した縁の5mm後方を穏やかに切開した。次いで、強膜および眼周囲の網膜の切断によって冠を分離した。沈着物をピンセットで慎重に取り上げ、次いで、エッペンドルフチューブに移し、氷上に保持した。沈着物が非常に脆弱である場合、#15小刀を用いて沈着物をすくい取った。硝子体液を歯科用ピンセットで取り上げることによって回収し、次いで、エッペンドルフチューブに移し、氷上に保持した。各眼球由来のレチナール層を、#15小刀を使用して眼球の後ろから搔爬し、RNA Later (Ambion, Austin, TX) を含むエッペンドルフチューブに直接移し、氷上に保持した。全ての回収した材料（硝子体液、沈着物、およびレチナール層）を凍結し、-20で保存した。

【0207】

沈着物のスコアリング：材料の回収中に沈着物が認められた場合、沈着物をスコアリングし、回収した。沈着物のスコアリング基準を表4に示す。

【0208】

10

20

30

【表4】

表4. 沈着物スコアリングキー

スコア	サイズ	混濁	固体性
0	沈着物なし	沈着物なし	沈着物なし
1	直径1mm以下	透明	触れると碎けるか、眼球切開の際に複数の脆弱な破片が発見された
2	直径1~2mm	帯青色/帯白色、沈着物を介して容易に見える	ピンセットで容易に変形し、弱い力で沈着物が恒久的に変形する
3	直径2~4mm	顕著な青色/白色、沈着物を介して容易に見えない	ピンセットで容易に変形するが弾性がある; 沈着物を元の形状に戻すことができる
4	直径4mm以上	不透明	沈着物形態はピンセットで押してかなり硬い

10

20

30

40

50

組織病理学的分析：試験後、動物を安樂死させ、眼を摘出し、Davidson液中で固定し、切片にし、H/E染色した。25、50、または100μg/眼の化合物を投与した動物（表2、最後の3つの動物）の両眼由来の切片を、American Board of Pathology認定病理学者が試験し、専門委員会に認可および認定された獣医病理学者が査読した。

【0209】

HPLC分析：

沈着物サンプルの調製

- 分析前に沈着物を凍結乾燥させる。
- 50μlの80%酢酸/20%水に沈着物を再懸濁する。
- ゲル溶液から8μl取り出す。
- 20μlの内部標準ストックを添加する（移動相Aで16倍希釈）。
- 52μlの移動相Aを添加する。

【0210】

硝子体サンプルの調製

修正したSOP-D0002v1に従って、硝子体サンプルを調製した。今回は、サンプル抽出前に20μlの内部標準（化合物と配列が密接に関連する）（水で8倍希釈）を50μlの硝子体に添加した。

【0211】

サンプルの分析

沈着物および硝子体サンプルの両方を、逆相カラム（C₁₈ Hypersil Gold AQ、2.1×150mm、5μM（Thermo Electron）および波長214nmでのUV検出を使用したHPLCによって分析した。沈着物および硝子体の分析のために個別の検量線を作成した。

【0212】

ウサギ硝子体内沈着物サンプルのSDS-PAGE分析：

- エッペンドルフチューブ中の凍結乾燥沈着物のPBS：酢酸（1:1）での溶解後にウサギ硝子体沈着物サンプル（動物番号1341、1310A、および1339由来の沈着物サンプル）を等分する。
- サンプルにローディング色素（4×）およびメルカプト-エタノールを添加する。
- サンプルを加熱板上で5分間ボイルする。
- サンプルを氷中で数分間冷却する。
- サンプルを10,000rpmで2分間遠心分離する。
- 2体積（5u1および20u1）の各サンプルを、その間に1ウェルプランク離してSDS-PAGEゲルのウェルに個別にロードする。

7. 比較のためにS e e B l u eタンパク質マーカーをロードする。
 8. 200定電圧で1時間泳動する。
 9. アセンブリからゲルを取り出し、クーマシープルーカー色素中で30分間染色する。
 10. 個別のチューブにゲル由来の視覚可能なタンパク質バンドを切り出し、質量分析施設に送る。

【0213】

結果

表5は研究結果のまとめを示す。

【0214】

【表5】

10

表5. 研究結果

動物IDおよび用量			倒像検眼鏡検査		ゲルスコア(解剖後)				
動物	眼	用量	用途	硝子体	網膜	サイズ	乳白度	固体性	スコア合計
1342	左	0	解剖	1	0	0.0	0.0	0.0	0.0
1342	右	0	解剖	1	0	0.0	0.0	0.0	0.0
1312	左	25	解剖	1	0	0.0	0.0	0.0	0.0
1312	右	25	解剖	1	0	0.0	0.0	0.0	0.0
1334	左	25	解剖	1	0	0.0	0.0	0.0	0.0
1334*	右	50	解剖	2	0	1.0	1.0	0.0	2.0
1335*	左	50	解剖	1	0	0.5	0.5	0.0	1.0
1335	右	50	解剖	2	0	0.0	0.0	0.0	0.0
1344	左	75	解剖	1	0	0.0	0.0	0.0	0.0
1344	右	75	解剖	2	0	0.5	0.5	0.5	1.5
1345	左	75	解剖	1	0	0.0	0.0	0.0	0.0
1345	右	100	解剖	2	0	0.5	0.0	0.0	0.5
1346	左	100	解剖	3	0	0.5	1.0	0.0	1.5
1346	右	100	解剖	2	0	0.0	0.0	0.0	0.0
1310	左	125	解剖	1	0	0.5	0.0	0.5	1.0
1313	左	125	解剖	1	0	2.0	1.0	1.0	4.0
1313	右	125	解剖	1	0	2.0	2.0	2.0	6.0
1310	右	150	解剖	2	0	2.0	2.0	2.0	6.0
1338	左	150	解剖	1	0	3.0	3.0	3.0	9.0
1338	右	150	解剖	1	0	2.0	3.0	3.0	8.0
1339	左	175	解剖	2	2	1.0	1.0	1.0	3.0
1339	右	175	解剖	1	0	2.0	0.0	2.0	4.0
1340	左	175	解剖	4	0	1.0	1.0	1.0	3.0
1340	右	200	解剖	1	0	2.0	2.0	2.0	6.0
1341	左	200	解剖	1	0	3.0	3.0	2.0	8.0
1341	右	200	解剖	1	0	3.0	3.0	3.0	9.0

* 沈着物が小さすぎて回収できなかった

20

30

40

50

倒像検眼鏡検査の結果およびスコアを、動物番号および用量と共に表5に示す。125 μg /眼以上の用量の化合物を投与した全ての眼において沈着物が認められた。25 μg /眼の化合物を投与した眼では沈着物は検出されなかった。他の濃度にて種々の頻度で沈着物が形成された。この研究では、倒像検眼鏡検査によって沈着物を容易に検出することはできなかった。眼科医は沈着物を形成する濃度未満の濃度でさえも軽い濁りを検出することができたことに留意すべきである。

【0215】

倒像検眼鏡検査により、硝子体内化合物注射に関連するいかなる病理学的变化も明らかにならなかった。眼底検査では、1匹の動物(番号1339)を除いて正常であった。この動物は、眼科医が注射針で損傷させたことによる網膜出血を有していた。32の試験した眼の9つで硝子体の濁りが認められた。濁りの存在は、化合物の用量と強く相関しなか

った。

【 0 2 1 6 】

組織病理学評価

本研究の5匹の動物を、組織病理学評価のためにも処置した。動物および動物が受けた処置を表6に示す。2人の病理学者によって眼を評価した。両病理学者は、全ての評価した眼が正常であることに同意した。角膜、虹彩、毛様体、レンズ、強膜、網膜、および硝子体は全て正常であった。

【 0 2 1 7 】

沈着物の分析：沈着物をHPLCによって分析して、化合物の存在を確認し、定量した。SDS-PAGE分析もを行い、使用したHPLCプロトコールによって同定できない他のタンパク質（主に低分子ペプチドを検出）の存在可能性を検出した。UV検出下では化合物以外の他の成分は同定されなかった。データにより、沈着物中の化合物レベルが硝子体中に注射した化合物量に相關するという仮説が確認された。各用量での硝子体内注射後のウサギ硝子体中の化合物濃度を測定した。注射27時間後、存在する化合物と注射した化合物との間に相關は認められなかった。

10

【 0 2 1 8 】

図3は、ウサギ1341の右眼（200μg化合物）、1310右眼（150μg化合物）、および1339右眼（175μg化合物）由来の沈着物のSDS-PAGE分析を示す。レーン2の由来のタンパク質バンドを切り出し、質量分析による同定のために送付した。ウサギ硝子体沈着物由来の全ての視覚可能なタンパク質バンドは、MS/MALDIアプローチによって首尾よく同定された。結果を以下の表中に示す。

20

【 0 2 1 9 】

【表6】

バンド	トップスコア ¹	タンパク質ID	タンパク質名	種 ²
1	98	Q8MIE4_9LAGO	光受容体間レチノイド結合タンパク質(フラグメント)	<i>Lepus crawshayi</i> (野ウサギ)
2, 混合物	208	AAB58347	血清アルブミン前駆体	<i>Oryctolagus cuniculus</i> (ウサギ)
	85	AAB94136	セロトランスフェリン前駆体	<i>Oryctolagus cuniculus</i> (ウサギ)
3	293	AAB58347	血清アルブミン前駆体	<i>Oryctolagus cuniculus</i> (ウサギ)
4	結果は返ってこなかつた	----- ----- ----- ----- -----	----- ----- ----- ----- -----	----- ----- ----- ----- -----
5	180	AAB94136, TFRBP	トランスフェリン前駆体	<i>Oryctolagus cuniculus</i> (ウサギ)
6	518	AAB58347	血清アルブミン前駆体	<i>Oryctolagus cuniculus</i> (ウサギ)
7	277	AAB58347	血清アルブミン前駆体	<i>Oryctolagus cuniculus</i> (ウサギ)
8	152	AAB58347	血清アルブミン前駆体	<i>Oryctolagus cuniculus</i> (ウサギ)
	78 (おそらくこれを省略)	CAA27396	細胞質β-アクチン	<i>Mus musculus</i> (マウス)
9	209	CRYL1_RABIT	λクリスタリン	<i>Oryctolagus cuniculus</i> (ウサギ)
10	99	CRBB1_BOVIN	βクリスタリンB1	<i>Bos taurus</i> (ウシ)
11	108	CRBB1_BOVIN	βクリスタリンB1	<i>Bos taurus</i> (ウシ)
12	203	CRBB2_HUMAN	βクリスタリンB2 (βクリスタリンBp)	<i>Homo sapiens</i> (ヒト)
13	105	Q95KK5_RABIT	βA1-クリスタリン	<i>Oryctolagus cuniculus</i> (ウサギ)
14	167	CYRBAA	αクリスタリンA鎖	<i>Oryctolagus cuniculus</i> (ウサギ)
15	97	CYRBAA	αクリスタリンA鎖	<i>Oryctolagus cuniculus</i> (ウサギ)
16 ³ 混合物	105	CYRBAA	αクリスタリンA鎖	<i>Oryctolagus cuniculus</i> (ウサギ)

10

20

30

¹ www.matrixscience.com由来のMascot Search。これは、MALDI-MSによって分析されたタンパク質の最も可能性の高い同一性である。スコアが高いほど信頼水準が高い。

²最高のスコアがウサギでない場合、ウサギバージョンがデータベースに存在しない可能性が高い。

³ 混合物の他の2つの成分を、*Rattus rattus*由来のCAA42911 (RRHARTABC) (スコア81)および*Oryctolagus cuniculus* (ウサギ)由来のHBB_RABIT (ヘモグロビンサブユニットβ-1/2)と同定した。

結論として、沈着物形成は用量依存性を示した。25 μg / 眼の用量で沈着物の形成は決して認められず、125 μg / 眼以上の用量を投与した眼では確実に形成された(全て体積50 μl)。球状ゲル様硝子体内沈着物の分析により、活性化合物が沈着物の主成分であることが示され、沈着物のタンパク質含有量がウサギの硝子体液中に存在するタンパク質に制限されることも示された。注射から24時間後に25、50、および100 μg / 眼化合物の単回用量の硝子体内注射を投与したウサギの眼に対して組織病理学評価を行った。両病理学者は、全ての試験した眼切片が正常であることに同意した。

40

【0220】

その後の研究では、ニュージーランドホワイトウサギを、化合物の硝子体内投与から8ヶ月間を超えて維持した。投与から6週間後から8ヶ月後までの範囲でウサギ硝子体から取り出したゲルから抽出した化合物は、標準的アッセイにおいて、安定性を維持し、実質的な補体阻害活性を保持した(図4)。

50

【0221】

他の研究では、最初の処置から3ヶ月後に（最初の処理後に形成されたゲル様沈着物の見かけ上の消失後に）ウサギを再処置した。第2の処置により、新規の沈着物が形成され、この徐放方法を使用した繰り返し処置の実施可能性が確認された。

【0222】

（実施例3）非ヒト靈長類におけるコンプスタチニアログ沈着物のさらなる研究

長期にわたる非ヒト靈長類の眼における沈着物の挙動をさらに調査するために、さらなる研究を行った。ウサギと同様に、沈着物を検眼鏡検査下で視覚化し、超音波を使用して長期にわたって追跡することができるが見出された。

【0223】

ある研究では、カニクイザルに0、150、450、1050、または2100μgの化合物を含む50μl WFIを硝子体内注射によって投与した。注射2週間後に用量150μgを投与した全ての眼内に沈着物が認められ、より高い用量を投与した眼内にも沈着が認められたことが示された。

10

【0224】

0、450、1050、2100μgを投与したいくつかの動物を屠殺し、血清および硝子体中の化合物濃度を投与14日後に測定した。HPLCを使用して化合物を測定した。図5に示すように、化合物は、サルにおいて硝子体内沈着物から少なくとも2週間ゆっくり放出される。沈着物を形成するには低すぎる濃度で投与した場合、化合物はカニクイザル硝子体からT_{1/2}約22時間でクリアランスされる。したがって、2週間後に本試験で測定した化合物が沈着物中に決して存在しなかった残存化合物よりもむしろ沈着物からの放出を反映するはずであることが明らかである。

20

【0225】

研究を継続して、長期にわたる沈着物の挙動を評価した。用量150μgで形成された沈着物は、2ヶ月後も検出可能でありつづけたが、サイズは減少した。沈着物は、3ヶ月後に完全に消滅したものもあれば、6ヶ月間も持続したものもあった。用量450、1050、または2100μgで形成された沈着物は、6ヶ月後に検出可能であり続けた。6ヶ月後の時点で沈着物はサイズおよび/または密度が減少したことが明らかであった。用量レベル450、1050、および2100μgで形成された沈着物は維持され、ほとんどの場合、37週間の時点および研究が終了した1年の時点まで認められた。沈着物を、検眼鏡検査および超音波の両方によって観察することができた。沈着物は徐々にサイズが減少し続け、そして/または複数のより小さな沈着物に分割されるようであった。さらに、これらの動物から得た血清サンプル中のコンプスタチニアログの測定に基づいて判断したところ、持続的なコンプスタチニアログ放出はこの期間中に起こった。

30

【0226】

独自の研究では、1mg/ml(50μl中に50μg)の低濃度での硝子体内注射によって化合物を投与した場合、ゲル様沈着物は、検眼鏡検査および超音波の両方によって認められた。投与からおよそ1週間後まで、これらの技術を使用して沈着物は検出不可能であった。

40

【0227】

サルにおける沈着物の全体的な形成および消失速度はウサギよりも再現可能であることを示した。一般に、ウサギで形成された沈着物はサルに投与された同一用量よりも密度が高く、且つ長く持続することは示されなかった。サルまたはウサギ研究のいずれかにおける沈着物に起因する副作用は組織病理学的または理学的検査のいずれにおいても認められなかった。

【0228】

（実施例4）沈着物の性質の調整

種々の賦形剤、緩衝液、およびpH範囲を試験して、実施例1～3で使用したコンプスタチニアログのゲル形成性を変更する可能性を評価し、in vitroおよび/またはin vivoにおけるゲルの性質に及ぼすその影響を評価した。アミノ酸（アルギニ

50

ン、セリン、およびヒスチジンが含まれる)を評価した。ヒスチジンを含む処方物は、アルギニンまたはセリンを含む処方物と比較してゲル安定性に関して好ましい性質を示すことが見出された。

【0229】

いくつかの実験では、個別または種々の組み合わせでの種々の濃度の酢酸ナトリウム(NaCH_3COO)、ヒスチジン、およびマンニトールの影響を、in vitro および/または in vivo で試験した。ヒスチジンおよびマンニトールの濃度範囲は、10 ~ 50 mM であった。一般に、任意のこれらの材料を含む処方物により、水中にコンプスタチンアナログのみを含む処方物から形成されたゲルよりも in vivo でより脆弱で、より急速にサイズが減少するゲルが得られることが認められた。これらの賦形剤の添加によってサイズの減少速度が調整され、結果として、沈着物からのコンプスタチンアナログの放出速度が調整されると結論づけられた。かかる調整により、より高い総用量のコンプスタチンアナログを潜在的に投与可能である。

10

【0230】

例示的な処方物は以下を含んでいた。

A. 100 mM 酢酸ナトリウム水溶液(注射用蒸留水)(pH = 5.10)

B. 100 mM 酢酸ナトリウム + 25 mM ヒスチジン(pH = 5.2)

C. 100 mM 酢酸ナトリウム + 45 mM マンニトール(pH = 5.05)

約 pH 5 ~ 5.50 の範囲

20

材料:

1. 酢酸ナトリウム:

ストック溶液: 3 M

製造者: Ambion

pH = 5.5

処方物中の最終濃度: 100 mM

処方物の最終 pH: 5.1

2. ヒスチジン:

DL-ヒスチジン塩酸塩、98% 分

分子量: 209.64

30

製造者: Across Organics

3. D-マンニトール

USP 粉末

製造者: Fisher Scientific

処方プロトコール:

10 ml 溶液の作製:

1. 酢酸ナトリウムを蒸留水で 3 M ~ 100 mM に希釈する。

2. 正確なヒスチジン / マンニトール量を測定して所望の濃度にする。

3. 溶液の最終 pH および容積オスモル濃度を決定する。

【0231】

40

所望のコンプスタチンアナログ処方物の作製:

1. 空のチューブを秤量する。

2. 所望の量のコンプスタチンアナログをこのチューブに添加する。

3. 溶液(水 / 酢酸ナトリウム / 酢酸ナトリウム + マンニトール / 酢酸ナトリウム + ヒスチジン)を添加して所望のコンプスタチンアナログ濃度にする。

4. 0.22 ミクロン滅菌フィルターによって溶液を濾過する。

5. 最終吸光度を測定して、コンプスタチンアナログの最終濃度を検証する。

6. 最終溶液の pH を測定する。

【0232】

50

いくつかの実験では、コンプスタチンアナログを、100 mM の酢酸ナトリウム(pH = 5.10)を含む注射用蒸留水の溶液に添加した。処方物(1050 µg コンプスタチ

ンアナログを含む 50 μl 液体)を、硝子体内注射によって 3 匹の非ヒト靈長類に投与した。3 匹全ての動物は、2 ~ 6 週間で沈着物を示した。9 週間の時点で、有意な沈着物は認められなかった。3 匹の動物のうちの 1 匹は、残遺物を示した。対照的に、WFI 中に溶解したコンプスタチンアナログからなる等量のコンプスタチンアナログ処方物を投与した動物は、9 週目に沈着物を示した。したがって、酢酸ナトリウムの存在により、沈着物の溶解速度が見かけ上増加した。

【 0 2 3 3 】

当業者は、日常的実験しか使用せずに、本明細書中に記載の本発明の特定の実施形態の多数の等価物を認識するか確認することができるであろう。本発明の範囲は、上記説明に制限されることを意図せず、むしろ、添付の特許請求の範囲に記載のとおりである。本発明が任意の特定の実施例または任意の特定の実施形態で達成された特定の結果に制限されないと認識されるであろう。特許請求の範囲で、「a」、「a n」、および「t h e」などの冠詞は、それとは反対に示されているか、そうでなければ文脈から明らかでない限り、1 つまたは 1 つを超えることを意味し得る。群の 1 つまたは複数のメンバーの間に「o r」を含むクレームまたは説明は、それとは反対に示されているか、そうでなければ文脈から明らかでない限り、1 つ、1 つを超える、または全ての群のメンバーが所与の生成物または過程中に存在するか、所与の生成物または過程中で使用されるか、そうでなければ所与の生成物または過程に関連する場合に満たされると見なされる。本発明は、群の正確に 1 つのメンバーが所与の生成物または過程中に存在するか、所与の生成物または過程中で使用されるか、そうでなければ所与の生成物または過程に関連する実施形態を含む。例えば、制限されないが、特許請求の範囲または説明が特定の位置の残基をアミノ酸またはアミノ酸アナログの特定の群から選択することができることを示す場合、本発明はその位置の残基が任意の列挙したアミノ酸またはアミノ酸アナログである各実施形態を含むと理解される。本発明はまた、1 つまたは全ての群のメンバーが所与の生成物または過程中に存在するか、所与の生成物または過程中で使用されるか、そうでなければ所与の生成物または過程に関連する実施形態を含む。さらに、1 つまたは複数の列挙したクレーム由来の 1 つまたは複数の制限、要素、節、記述用語などが別のクレームに導入される全ての変更形態、組み合わせ、および並び替えを本発明が含むと理解すべきである。特に、別のクレームに依存する任意のクレームを、同一の基本クレームに依存する任意の他のクレーム中に見出される 1 つまたは複数の要素または制限を含むように修正することができる。さらに、クレームが組成物を引用する場合、他で示されないか、矛盾または不一致が生じることが当業者に明らかでない限り、本明細書中に開示の任意の方法に従った組成物の投与方法、本明細書中に開示の任意の目的のための組成物の使用方法が含まれ、本明細書中に開示の任意の作製方法に従った組成物の作製方法が含まれると理解すべきである。

【 0 2 3 4 】

要素をリストとして(例えば、マーカッシュ形式で)示す場合、要素の各下位集団も開示され、任意の要素を群から排除することができると理解すべきである。簡潔にするために、これらの実施形態のいくつかのみを本明細書中に個別且つ詳細に引用したが、本発明は、全てのかかる実施形態を含む。一般に、本発明または本発明の態様を、特定の要素、特徴などを含むと見なす場合、本発明の一定の実施形態または本発明の態様は、かかる要素、特徴などからなるか本質的になるとも理解すべきである。

【 0 2 3 5 】

本発明の一定の方法に「提供する」工程を含めることは、方法で引用した障害を治療するために組成物を投与することを示すことを意図する。したがって、被験体は、障害を有するかそのリスクがあり、典型的には、医学または外科施術者が推奨する際に障害を治療するために組成物を投与する。この医学または外科施術者は、組成物を投与する個人と同一であっても同一でなくても良い。本発明は、提供する工程を明確に含まない実施形態および提供する工程を含む実施形態を含む。本発明はまた、被験体が補体媒介性障害のリスクがあるか罹患していることを同定する工程が含まれる実施形態を含む。

【 0 2 3 6 】

10

20

30

40

50

範囲が与えられた場合、本発明は、両エンドポイントが含まれる実施形態、両エンドポイントが排除される実施形態、および一方のエンドポイントが含まれ、且つ他方が排除される実施形態を含む。他で示さない限り両エンドポイントが含まれると見なすべきである。さらに、他で示さないか、文脈および当業者の理解から明らかでない限り、範囲として示される値は、文脈上他で明確に示されない限り、本発明の異なる実施形態で示した範囲内の任意の特定の値または部分的範囲（範囲の下限の単位の 1 / 10 まで）と見なすことができると理解すべきである。1ヶ月は 30 日を意味すると理解される。1年は 365 日を意味すると理解される。数値の前に「約」または「およそ」が置かれる本発明の任意の実施形態について、本発明は、正確な値が引用される実施形態を含む。数値の前に「約」または「およそ」が置かれない本発明の任意の実施形態について、本発明は、値の前に「約」または「およそ」が置かれる実施形態を含む。10

【0237】

本発明の任意の特定の実施形態、特徴、または態様を任意の 1 つまたは複数のクレームから明確に排除することができると理解すべきである。例えば、任意の特定の組成物、化合物、化合物クラス、投与部位、投与経路、投与方法、用量、処方物、または補体媒介性障害を、任意の 1 つまたは複数のクレームから排除することができる。

【図 1】

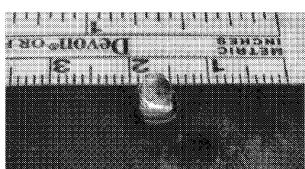


Figure 1

【図 2】

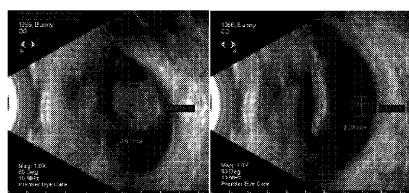


Figure 2

【図 3】

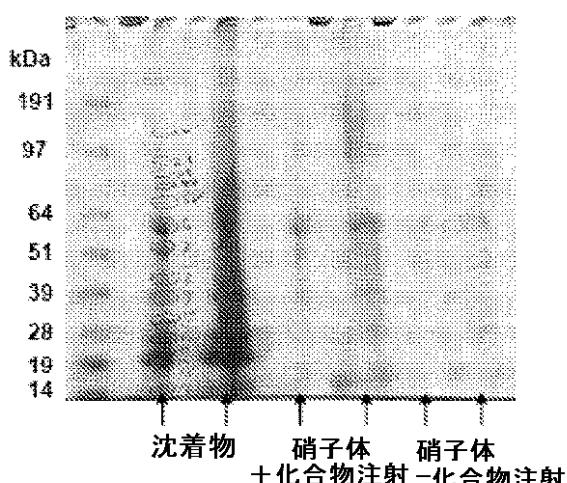


Figure 3

【図4】

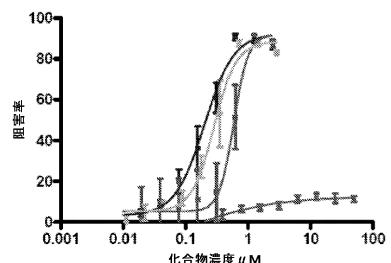


Figure 4

【図5】

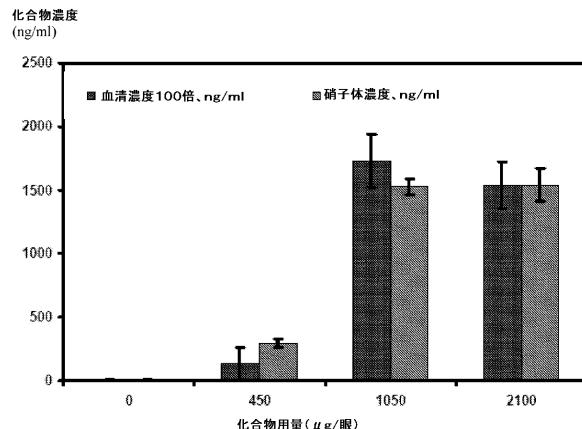


Figure 5

【配列表】

2010540654000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2008/078593
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>A61K 9/10(2006.01)i, A61K 9/52(2006.01)i, A61K 38/08(2006.01)i, A61K 38/10(2006.01)i, A61P 27/02(2006.01)i</i>		
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) IPC as above		
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) eKIPASS, PubMed, Google		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007044668 A2 (POTENTIA PHARMACEUTICALS, INC.) 19 April 2007 See abstract, paragraph [0012]-[0015], [00105]-[00108], [00122]-[00154], [00236]-[00242], [00250]-[00256], [00258], claims	25-62, 78-87
A	US 20070149616 A1 (Clark, A.F. et al) 28 Jun 2007 See the whole document	25-62, 78-87
A	US 20070196367 A1 (Dinu, V.) 23 August 2007 See the whole document	25-62, 78-87
A	WO 2004026328 A1 (The Trustees of the University of Pennsylvania) 1 April 2004 See the whole document	25-62, 78-87
A	WO 2007062249 A2 (The Trustees of the University of Pennsylvania) 31 May 2007 See the whole document	25-62, 78-87
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* 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 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 </p>		<p>"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 </p>
Date of the actual completion of the international search 05 JUNE 2009 (05.06.2009)	Date of mailing of the international search report 05 JUNE 2009 (05.06.2009)	
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140	Authorized officer LEE, MIN JUNG Telephone No. 82-42-481-5603 	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2008/078593

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.b 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. type of material

- a sequence listing
 table(s) related to the sequence listing

b. format of material

- on paper
 in electronic form

c. time of filing/furnishing

- contained in the international application as filed
 filed together with the international application in electronic form
 furnished subsequently to this Authority for the purposes of search

2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/078593

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 1-24, 63-77
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 1-24, 63-77 pertain to methods for treatment of the human by therapy, as well as diagnostic methods, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2008/078593

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007044668 A2	19.04.2007	AU 2006302212 A1 CN 101325963 A EP 1951279 A2 EP 1993673 A2 JP 2009511496 T US 2006142191 A1 US 2007238654 A1 US 2008075755 A1 WO 2006042252 A2 WO 2007084765 A2	19.01.2007 17.12.2008 06.08.2008 26.11.2008 19.03.2009 29.06.2006 11.10.2007 27.03.2008 20.04.2006 26.07.2007
US 20070149616 A1	28.01.2007	WO 2007076437 A2 EP 1963529 A2 CN 11346473 A	05.07.2007 03.09.2008 14.01.2009
US 20070196367 A1	23.08.2007	None	
WO 2004026328 A1	01.04.2004	AU 2003275075 A1 CA 2499542 A1 EP 1543174 A2 JP 2006505254 T US 7214281 B2 US 7360676 B2	08.04.2004 03.06.2004 22.06.2005 16.02.2006 08.05.2007 22.04.2008
WO 2007062249 A2	31.05.2007	US 20080227717 A1 EP 1960422 A2 CN 11400692 A	18.09.2008 27.08.2008 01.04.2009

フロントページの続き

(51) Int.CI. F I テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/10 (2006.01) A 6 1 K 47/10

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

(72) 発明者 フランソワ, セドリック
アメリカ合衆国 ケンタッキー 40204, ルイスビル, ゴダード アベニュー 1434

(72) 発明者 デスシャテレツ, パスカル
アメリカ合衆国 ケンタッキー 40241, ルイスビル, インディアン レジエンズ ドラ
イブ 11031, アパートメント 202

(72) 発明者 オルソン, ポール
アメリカ合衆国 ケンタッキー 40202, ルイスビル, サウス 3アールディー ストリ
ート 645, アパートメント 227-イー

F ターム(参考) 4C076 AA11 AA94 BB11 BB24 CC29 DD38 DD41 DD60 FF31
4C084 AA02 AA03 BA01 BA18 BA26 CA59 MA16 MA58 MA66 NA12
NA14 ZA33