(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년06월18일
(11) 등록번호 10-2821400
(24) 등록일자 2025년06월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/48 (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
A61P 3/00 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/484 (2013.01)
A61P 29/00 (2023.02)
(21) 출원번호 10-2018-7015657
(22) 출원일자(국제) 2016년11월03일
심사청구일자 2021년11월03일
(85) 번역문제출일자 2018년06월01일
(65) 공개번호 10-2018-0083348
(43) 공개일자 2018년07월20일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2016/001599
(87) 국제공개번호 WO 2017/077380
국제공개일자 2017년05월11일
(30) 우선권주장
62/250,235 2015년11월03일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO1994001128 A1*
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 19 항

(73) 특허권자
프로메틱 바이오 테라퓨틱스 인코포레이티드
미국 메릴랜드주 20850 록빌 피카드 드라이브 1330 스위트 201
(72) 발명자
로비테일 마틴
캐나다 퀘벡 제이5케이 1더블유2 샌트-콜롬반 소니아 스트리트 184
티보도 카렌
캐나다 퀘벡 제이7에이 4티2 로제메르 데 비뇨블 스트리트 700
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

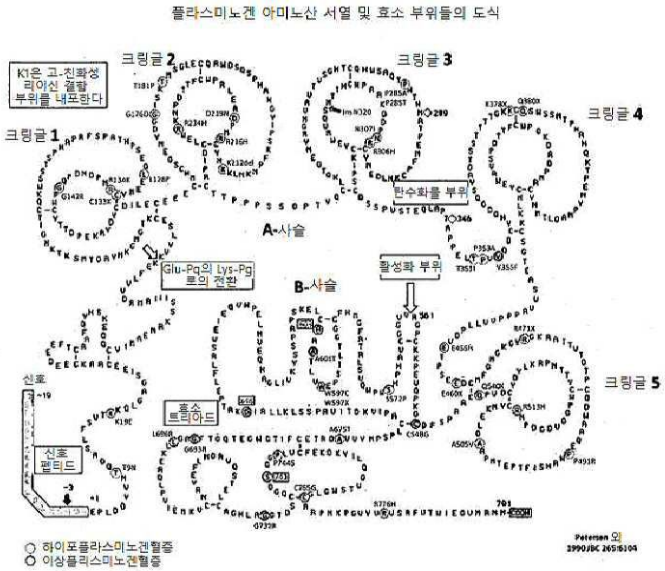
심사관 : 이동욱

(54) 발명의 명칭 **플라스미노겐-결핍증을 위한 플라스미노겐 대체 요법**

(57) 요 약

본 발명은 플라스미노겐-결핍 대상체에서 플라스미노겐 보충 방법, 및 플라스미노겐-결핍 대상체에서 플라스미노겐-결핍증의 치료 방법에 관한 것이다. 이 방법들은 플라스미노겐-결핍 대상체의 플라스미노겐 활성 수준을 정상 플라스미노겐 활성의 약 1% 이상만큼, 더욱 특히 약 10% 이상만큼 증가시키고, 보충 기간 또는 치료 기간에 걸쳐 증가된 플라스미노겐 활성 수준을 유지시키기 위해 플라스미노겐-결핍 대상체에게 일정 용량의 플라스미노겐, 더욱 특히 Glu-플라스미노겐을 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 플라스미노겐-결핍 대상체는 제1형, 제2형 플라스미노겐-결핍증 또는 후천성 결핍증을 앓을 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 3/00 (2018.01)
A61P 9/00 (2018.01)
C12Y 304/21007 (2013.01)
(72) 발명자
로렝 피에르
캐나다 퀘벡 에이치3알 2와이6 빌 몽-로얄 선셋 로드 2250
플럼 스테이시
미국 버지니아주 22205 알링톤 노쓰 11번 스트리트 6107

(56) 선행기술조사문헌
American Journal of Ophthalmology. Vol. 133, Issue. 4, pp.451-455(2002.04.)*
KR1020180083348 A*
WO2008027000 A2*
WO2003020297 A2*
US20030224516 A1*
US20050271636 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명 세 서

청구범위

청구항 1

정상 혈장 플라스미노겐 활성에 비해 감소된 혈장 플라스미노겐 활성을 가지는 플라스미노겐-결핍 대상체의 플라스미노겐 활성 수준을 정상 플라스미노겐 활성의 10% 이상 300% 이하만큼 증가시키고 증가된 상기 대상체의 플라스미노겐 활성 수준을 보충 기간에 걸쳐 유지시키기 위한 효과량의 Glu-플라스미노겐을 포함하는, 상기 대상체에 플라스미노겐을 보충하기 위한 약학 조성물로서,

상기 Glu-플라스미노겐을 상기 플라스미노겐-결핍 인간 대상체의 중량 1 kg 당 1.5 내지 12 mg의 용량으로 2일마다, 3일 마다 또는 주 2회 정맥내 투여하기 위한 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

플라스미노겐-결핍 대상체가 제1형 플라스미노겐-결핍증을 가지는, 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

플라스미노겐-결핍 대상체가 제2형 플라스미노겐-결핍증을 가지는, 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

플라스미노겐-결핍 대상체가 후천성 플라스미노겐 결핍증을 가지는, 약학 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서,

후천성 플라스미노겐 결핍증이 가와사키병; 신생아 또는 어린이의 혈전용해 발생; 화상; 중증 화상; 이소성 골화증; 신생아의 유리질막병; 신생아 호흡기 질환 증후군; 파종성 혈관내 응고; 패혈증; 성인의 혈전용해 치료요법; 뇌졸중; 급성 폐 손상; 성인 급성 호흡 곤란 증후군; 당뇨병; 전격 간 부전; 버드-키아리(Budd-Chiari) 증후군; 미세혈관병성 용혈 빈혈; 또는 비정형 용혈 요독 증후군에 관련되는, 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

감소된 혈장 플라스미노겐 활성이 정상 플라스미노겐 활성의 70% 이하인, 약학 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

플라스미노겐-결핍 대상체가 목질 결막염을 앓고 있는, 약학 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서,

대상체의 플라스미노겐 활성 수준이 정상 플라스미노겐 활성의 30% 이상만큼 증가되고 증가된 상기 대상체의 플라스미노겐 활성 수준이 보충 기간에 걸쳐 유지되는, 약학 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서,

대상체의 플라스미노겐 활성 수준이 정상 플라스미노겐 활성의 50% 이상만큼 증가되고 증가된 상기 대상체의 플라스미노겐 활성 수준이 보충 기간에 걸쳐 유지되는, 약학 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서,

대상체의 플라스미노겐 활성 수준이 정상 플라스미노겐 활성의 200% 이하만큼 증가되는, 약학 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서,

대상체의 플라스미노겐 활성 수준이 정상 플라스미노겐 활성의 150% 이하만큼 증가되는, 약학 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서,

대상체의 플라스미노겐 활성 수준이 정상 플라스미노겐 활성의 100% 이하만큼 증가되는, 약학 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서,

Glu-플라스미노겐을 플라스미노겐-결핍 대상체의 중량 1 kg 당 1.5 mg 이상의 용량으로 2일 마다 투여하기 위한 약학 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서,

Glu-플라스미노겐을 플라스미노겐-결핍 대상체의 중량 1 kg 당 6 mg 이상의 용량으로 주 2회 투여하기 위한 약학 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서,

Glu-플라스미노겐을 플라스미노겐-결핍 대상체의 중량 1 kg 당 2 mg의 용량으로 2일 마다 또는 3일 마다 투여하기 위한 약학 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서,

Glu-플라스미노겐을 플라스미노겐-결핍 대상체의 중량 1 kg 당 6 mg의 용량으로 2일 마다 또는 3일 마다 투여하기 위한 약학 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서,

Glu-플라스미노겐이 플라스미노겐-결핍증 관련 병소를 감소시키거나 치료하거나 예방하는, 약학 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

대상체가 성인인, 약학 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

대상체가 어린이인, 약학 조성물.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 의약 분야에 관련된다. 본 발명의 특정 양상들은 플라스미노겐-결핍 대상체에 플라스미노겐을 공급하는 방법 및 용도에 관련된다.

배 경 기 술

[0002] 플라스미노겐(Pg)은 간에 의해 합성되는 자연 발생 단백질이며 혈액중에서 순환한다. 활성화되면, 플라스미노겐은 플라스민이 되는데, 플라스민은 피브린용해 시스템의 효소 성분이며 혈병의 용해 및 혈관외유출된 피브린의 제거에 관여하는 주 효소이다.

[0003] 사람 플라스미노겐의 작용 메커니즘: 생리학적으로, 플라스미노겐은 혈관내 및 혈관외 모두에서의 피브린용해에 관여한다(Castillino and Ploplis, 2005). 다음과 같은 두 가지 주요 글리코형들의 플라스미노겐이 사람 혈장에

존재한다: 두 개의 글리코실화 모이어티(N289에 N-결합되고 T346에 O-결합됨)를 내포하는 제1형 플라스미노겐, 및 단 하나의 O-결합된 당(T346에 O-결합됨)을 내포하는 제2형 플라스미노겐. 제2형 플라스미노겐은 우선적으로 세포 표면으로 동원되는 반면, 제1형 플라스미노겐은 혈병으로 보다 용이하게 동원된다.

[0004] 플라스미노겐은 조직형 플라스미노겐 활성제(tPA) 또는 우로키나아제형 플라스미노겐 활성제에 의한 Arg561-Val562 펩티드 결합의 절단에 의해 플라스민으로 활성화된다. 이러한 절단은 라이신-결합 부위들을 가지는 5개의 크링글로 구성된 α-중쇄 및 촉매 트리아드 His603, Asp646, 및 Ser741을 가지는 β-경쇄를 생성한다. 활성 플라스민은 혈류에서의 피브린 혈병들의 용해에 관여한다. 피브린 혈병에 결합시, N-말단 글루탐산(Glu-플라스미노겐)을 가지는 천연(native) 플라스미노겐은 용이하게 절단되어 N-말단 라이신(Lys-플라스미노겐)을 가지는 변형된 플라스미노겐(83 kDa)으로 전환되는 것으로 밝혀졌다(도 1에 도시됨). 이러한 Lys-플라스미노겐은 tPA에 의한 활성화에 우수한 기질이다(Fredenburg and Nesheim, 1992).

[0005] 기술 분야에서의 필요성: 플라스미노겐-결핍증을 앓고 있는 대상체들을 위한 효율적이면서 비-침습적인 치료법이 없다. 플라스미노겐-결핍증을 치료하기 위한 신규한 전략들의 필요성이 존재한다. 플라스미노겐 보충은 비-침습적이며, 불행하게도, 이러한 플라스미노겐-결핍 대상체들에게 제공되는 플라스미노겐 보충 치료요법은 없다. 그러므로, 플라스미노겐 보충 치료요법을 제공할 필요성이 존재한다.

[0006] 본 발명의 추가적인 특징들은 본 출원에서 논의, 도면 및 발명의 내용으로부터 자명해질 것이다.

발명의 내용

[0007] 본 발명은 플라스미노겐-결핍 대상체에서 플라스미노겐 보충 방법, 플라스미노겐의 플라스미노겐 보충 용도, 플라스미노겐-결핍 대상체에서 플라스미노겐 보충에 사용하기 위한 플라스미노겐, 플라스미노겐-결핍 대상체의 혈장 플라스미노겐 활성 수준 증가 방법, 및 대상체의 플라스미노겐 활성 수준을 증가시키는 약제의 제조를 위한 플라스미노겐의 용도에 관한 것이다.

[0008] 본 발명은 다음 항목들에 관한 것이다:

[0009] 1. 정상 혈장 플라스미노겐 활성에 비해 감소된 혈장 플라스미노겐 활성을 가지는 플라스미노겐-결핍 대상체에 대한 플라스미노겐 보충 방법으로서, 대상체의 플라스미노겐 활성 수준을 정상 플라스미노겐 활성의 1% 이상만큼 증가시키고 증가된 대상체의 플라스미노겐 활성 수준을 보충 기간에 걸쳐 유지시키기 위해 반복된 효과량의 플라스미노겐을 플라스미노겐-결핍 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 플라스미노겐 보충 방법.

[0010] 2. 항목 1에 있어서, 투여되는 플라스미노겐이 Glu-플라스미노겐임을 특징으로 하는 방법.

[0011] 3. 항목 1 또는 2에 있어서, 플라스미노겐-결핍 대상체가 제1형 플라스미노겐-결핍증을 가짐을 특징으로 하는 방법.

[0012] 4. 항목 1 또는 2에 있어서, 플라스미노겐-결핍 대상체가 제2형 플라스미노겐-결핍증을 가짐을 특징으로 하는 방법.

[0013] 5. 항목 1 또는 2에 있어서, 플라스미노겐-결핍 대상체가 후천성 플라스미노겐 결핍증을 가짐을 특징으로 하는 방법.

[0014] 6. 항목 5에 있어서, 후천성 플라스미노겐 결핍증이 가와사키병; 신생아 또는 어린이의 혈전용해 발생; 화상; 중증 화상; 이소성 골화증; 신생아의 유리질막병; 신생아 호흡기 질환 증후군; 파종성 혈관내 응고; 폐혈증; 성인의 혈전용해 치료요법; 뇌졸중; 급성 폐 손상; 성인 급성 호흡 곤란 증후군; 당뇨병; 전격 간 부전; 버드-키아리(Budd-Chiari) 증후군; 미세혈관병성 용혈 빈혈; 또는 비정형 용혈 요독 증후군에 관련됨을 특징으로 하는 방법.

[0015] 7. 항목 1 또는 2에 있어서, 감소된 혈장 플라스미노겐 활성이 정상 플라스미노겐 활성의 약 70% 이하임을 특징으로 하는 방법.

[0016] 8. 항목 1에 있어서, 플라스미노겐-결핍 대상체가 목질 결막염을 앓고 있음을 특징으로 하는 방법.

[0017] 9. 항목 2에 있어서, Glu-플라스미노겐이 매일, 2일 마다, 3일 마다, 4일 마다, 5일 마다, 주 2회 또는 매주 투여됨을 특징으로 하는 방법.

[0018] 10. 항목 2에 있어서, Glu-플라스미노겐이 정맥내 투여됨을 특징으로 하는 방법.

[0019] 11. 항목 1 또는 2에 있어서, 대상체의 플라스미노겐 활성 수준이 정상 플라스미노겐 활성의 5% 이상만큼 증가되고 증가된 대상체의 플라스미노겐 활성 수준이 보충 기간에 걸쳐 유지됨을 특징으로 하는 방법.

[0020] 12. 항목 1 또는 2에 있어서, 대상체의 플라스미노겐 활성 수준이 정상 플라스미노겐 활성의 10% 이상만큼 증가되고 증가된 대상체의 플라스미노겐 활성 수준이 보충 기간에 걸쳐 유지됨을 특징으로 하는 방법.

[0021] 13. 항목 1 또는 2에 있어서, 대상체의 플라스미노겐 활성 수준이 정상 플라스미노겐 활성의 약 200% 이하만큼 증가됨을 특징으로 하는 방법.

[0022] 14. 항목 1 또는 2에 있어서, 대상체의 플라스미노겐 활성 수준이 정상 플라스미노겐 활성의 약 150% 이하만큼 증가됨을 특징으로 하는 방법.

[0023] 15. 항목 1 또는 2에 있어서, 대상체의 플라스미노겐 활성 수준이 정상 플라스미노겐 활성의 약 100% 이하만큼 증가됨을 특징으로 하는 방법.

[0024] 16. 항목 2에 있어서, Glu-플라스미노겐이 플라스미노겐-결핍 대상체의 중량 1 kg 당 0.5 mg 이상의 용량으로 매일 투여됨을 특징으로 하는 방법.

[0025] 17. 항목 2에 있어서, Glu-플라스미노겐이 플라스미노겐-결핍 대상체의 중량 1 kg 당 1.5 mg 이상의 용량으로 2일 마다 투여됨을 특징으로 하는 방법.

[0026] 18. 항목 2에 있어서, Glu-플라스미노겐이 플라스미노겐-결핍 대상체의 중량 1 kg 당 6 mg 이상의 용량으로 주 2회 투여됨을 특징으로 하는 방법.

[0027] 19. 항목 2에 있어서, Glu-플라스미노겐이 플라스미노겐-결핍 대상체의 중량 1 kg 당 45 mg/kg 이상의 용량으로 매주 투여됨을 특징으로 하는 방법.

[0028] 20. 항목 2에 있어서, Glu-플라스미노겐이 플라스미노겐-결핍 대상체의 중량 1 kg 당 약 2 mg의 용량으로 매일, 2일 마다, 3일 마다 또는 4일 마다 투여됨을 특징으로 하는 방법.

[0029] 21. 항목 2에 있어서, Glu-플라스미노겐이 플라스미노겐-결핍 대상체의 중량 1 kg 당 약 6 mg의 용량으로 2일 마다, 3일 마다, 4일 마다, 5일 마다 또는 매주 투여됨을 특징으로 하는 방법.

[0030] 22. 항목 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 투여되는 플라스미노겐이 i) 플라스미노겐-결핍증 관련 병소의 감소, 치료 또는 예방, ii) 손상된 임상 총괄 평가의 개선, 또는 iii) 손상된 삶의 질의 개선에 효율적임을 특징으로 하는 방법.

[0031] 23. 정상 혈장 플라스미노겐 활성에 비해 감소된 혈장 플라스미노겐 활성을 가지는 플라스미노겐-결핍 대상체에 플라스미노겐을 공급하는 약제의 제조를 위한 플라스미노겐의 용도로서, 상기 약제가 대상체의 플라스미노겐 활성 수준을 정상 플라스미노겐 활성의 1% 이상만큼 증가시키고 증가된 대상체의 플라스미노겐 활성 수준을 보충 기간에 걸쳐 유지시키기 위해 효과량의 플라스미노겐을 플라스미노겐-결핍 대상체에게 투여하기 위한 것인, 용도.

[0032] 24. 항목 23에 있어서, 투여되는 플라스미노겐이 Glu-플라스미노겐임을 특징으로 하는 용도.

[0033] 25. 항목 23 또는 24에 있어서, 플라스미노겐-결핍 대상체가 제1형 플라스미노겐-결핍증을 가짐을 특징으로 하는 용도.

[0034] 26. 항목 23 또는 24에 있어서, 플라스미노겐-결핍 대상체가 제2형 플라스미노겐-결핍증을 가짐을 특징으로 하는 용도.

[0035] 27. 항목 23 또는 24에 있어서, 플라스미노겐-결핍 대상체가 후천성 플라스미노겐 결핍증을 가짐을 특징으로 하는 용도.

[0036] 28. 항목 27에 있어서, 후천성 플라스미노겐 결핍증이 가와사키병; 신생아 또는 어린이의 혈전용해 발생; 화상; 중증 화상; 이소성 골화증; 신생아의 유리질막병; 신생아 호흡기 질환 증후군; 파종성 혈관내 응고; 패혈증; 성인의 혈전용해 치료요법; 뇌졸중; 급성 폐 손상; 성인 급성 호흡 곤란 증후군; 당뇨병; 전격 간 부전; 버드-키아리 증후군; 미세혈관병성 용혈 빈혈; 또는 비정형 용혈 요독 증후군에 관련됨을 특징으로 하는 용도.

[0037] 29. 항목 23 또는 24에 있어서, 감소된 혈장 플라스미노겐 활성이 정상 플라스미노겐 활성의 약 70% 이하임을 특징으로 하는 용도.

[0038] 30. 항목 23 또는 24에 있어서, 플라스미노겐-결핍 대상체가 목질 결막염을 앓고 있음을 특징으로 하는 용도.

[0039] 31. 항목 23 또는 24에 있어서, 약제가 매일, 2일 마다, 3일 마다, 4일 마다, 5일 마다, 주 2회 또는 매주 투여됨을 특징으로 하는 용도.

[0040] 32. 항목 23 또는 24에 있어서, 약제가 정맥내 투여용임을 특징으로 하는 용도.

[0041] 33. 항목 23 또는 24에 있어서, 약제가 대상체의 플라스미노겐 활성 수준을 정상 플라스미노겐 활성의 5% 이상만큼 증가시키고 증가된 대상체의 플라스미노겐 활성 수준을 보충 기간에 걸쳐 유지시키기 위한 것임을 특징으로 하는 용도.

[0042] 34. 항목 23 또는 24에 있어서, 약제가 대상체의 플라스미노겐 활성 수준을 정상 플라스미노겐 활성의 10% 이상만큼 증가시키고 상기 증가된 대상체의 플라스미노겐 활성 수준을 보충 기간에 걸쳐 유지시키기 위한 것임을 특징으로 하는 용도.

[0043] 35. 항목 23 또는 24에 있어서, 대상체의 플라스미노겐 활성 수준이 정상 플라스미노겐 활성의 약 200% 이하만큼 증가됨을 특징으로 하는 용도.

[0044] 36. 항목 23 또는 24에 있어서, 대상체의 플라스미노겐 활성 수준이 정상 플라스미노겐 활성의 약 150% 이하만큼 증가됨을 특징으로 하는 용도.

[0045] 37. 항목 23 또는 24에 있어서, 대상체의 플라스미노겐 활성 수준이 정상 플라스미노겐 활성의 약 100% 이하만큼 증가됨을 특징으로 하는 용도.

[0046] 38. 항목 24에 있어서, 약제가 플라스미노겐-결핍 대상체의 중량 1 kg 당 0.5 mg 이상의 용량으로 매일 투여하기 위함을 특징으로 하는 용도.

[0047] 39. 항목 24에 있어서, 약제가 플라스미노겐-결핍 대상체의 중량 1 kg 당 1.5 mg 이상의 용량으로 2일 마다 투여하기 위함을 특징으로 하는 용도.

[0048] 40. 항목 24에 있어서, 약제가 플라스미노겐-결핍 대상체의 중량 1 kg 당 6 mg 이상의 용량으로 주 2회 투여하기 위함을 특징으로 하는 용도.

[0049] 41. 항목 24에 있어서, 약제가 플라스미노겐-결핍 대상체의 중량 1 kg 당 45 mg 이상의 용량으로 매주 투여하기 위함을 특징으로 하는 용도.

[0050] 42. 항목 24에 있어서, 약제가 플라스미노겐-결핍 대상체의 중량 1 kg 당 약 2 mg의 용량으로 매일, 2일 마다, 3일 마다 또는 4일 마다 투여하기 위함을 특징으로 하는 용도.

[0051] 43. 항목 24에 있어서, 약제가 플라스미노겐-결핍 대상체의 중량 1 kg 당 약 6 mg의 용량으로 2일 마다, 3일 마다, 4일 마다, 5일 마다 또는 매주 투여하기 위함을 특징으로 하는 용도.

[0052] 44. 항목 23 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 투여되는 플라스미노겐이 i) 플라스미노겐-결핍증 관련 병소의 감소, 치료 또는 예방, ii) 손상된 임상 총괄 평가의 개선, 또는 iii) 손상된 삶의 질의 개선에 효율적임을 특징으로 하는 용도.

[0053] 45. 정상 플라스미노겐 활성에 비해 감소된 플라스미노겐 활성을 가지는 플라스미노겐-결핍 대상체를 식별하고, 대상체의 플라스미노겐 활성 수준을 정상 플라스미노겐 활성의 약 1% 이상만큼 증가시키기 위해 대상체에 플라스미노겐을 보충하고, 증가된 대상체의 플라스미노겐 활성 수준을 보충 기간에 걸쳐 유지시키기 위한, 플라스미노겐 및 감소된 플라스미노겐 활성 측정의 용도.

[0054] 46. 정상 플라스미노겐 활성에 비해 감소된 플라스미노겐 활성을 가지는 플라스미노겐-결핍 대상체에서 플라스미노겐 보충에 사용하기 위한 플라스미노겐으로서, 상기 플라스미노겐 보충이 대상체의 플라스미노겐 활성 수준을 정상 플라스미노겐 활성의 약 1% 이상만큼 증가시키고 증가된 대상체의 플라스미노겐 활성 수준을 보충 기간에 걸쳐 유지시키기 위한 것인, 플라스미노겐.

[0055] 47. 정상 플라스미노겐 활성에 비해 감소된 플라스미노겐 활성을 가지는 플라스미노겐-결핍 대상체에서 플라스미노겐 활성 수준을 증가시키고 증가된 플라스미노겐 활성 수준을 보충 기간 동안 유지시키기 위한 방법으로서, 상기 증가가 정상 플라스미노겐 활성의 약 1% 이상만큼이고, 상기 방법이 상기 플라스미노겐-결핍 대상체에 Glu-플라스미노겐을 (i) 대상체의 중량 1 kg 당 약 2.0 mg의 용량으로 매일, 2일 마다, 3일 마다 또는 4일

마다; (ii) 대상체의 중량 1 kg 당 약 6.0 mg의 용량으로 2일 마다, 3일 마다, 4일 마다, 5일 마다 또는 매주 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[0056] 본 발명의 추가 양상들은 본 출원의 하기 상세한 설명 및 청구범위와 일반원칙들로부터 해당 기술 분야의 숙련된 기술자에게 명확해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0057] 도 1은 Glu-플라스미노겐의 아미노산 사슬, 이의 Lys-플라스미노겐으로의 전환 부위, 이의 A- 및 B-사슬들, 및 이의 크링글 구조의 도식을 보여준다.

도 2는 양쪽 눈에 목질 결막염을 앓고 있는 4살 환자의 사진을 보여준다(Schuster and Seregard, 2003).

도 3은 누르스름한 거짓막으로 덮인 결절 비대가 있는 전반적인 잇몸 증식증의 사진을 보여준다(Silva, 2006).

도 4는 본 발명에 따른 전형적인 반복 투여 및 증가된 플라스미노겐 활성 상(phase)을 기재하기 위하여 본 출원에서 사용되는 용어들을 보여주는 그래프이다.

도 5는 단일 용량의 2 mg/kg의 Glu-플라스미노겐을 투여받았던 5명의 플라스미노겐-결핍 대상체들에서의 혈장 플라스미노겐 활성에 관한 약동학적 프로파일(PK), 이의 평균 값 및 상기 평균 값에 기초하여 Phoenix® WinNonlin 적용하여 결정되는 식으로부터 확정되는 예상 PK를 보여주는 그래프이다.

도 6은 단일 용량의 2 mg/kg, 6 mg/kg 및 12 mg/kg에 관한 예상 PK(상기 식에 의해 결정됨)를 보여주는 그래프이다.

도 7A는 실시예 2에 기재된 연구에서 0 연구일(주입 전)에 대상체 2의 오른쪽 눈꺼풀의 사진을 보여준다. 도 7B는 실시예 2에 기재된 연구에서 1 연구일에 대상체 2의 오른쪽 눈꺼풀의 사진을 보여준다.

도 7C는 단일 용량의 2 mg/kg 주입이 끝난 후 5 내지 15 분, 1 시간, 6 시간, 24 시간 및 48 시간에 대상체 2의 기준선-보정 플라스미노겐 활성을 보여주는 그래프이다.

도 8a는 플라스미노겐-결핍 대상체에서 2 mg/kg의 Glu-플라스미노겐의 매일 투여에 관한 혈장 플라스미노겐 활성의 예상 약동학적 프로파일(기준선 위)을 보여주는 그래프이다.

도 8b는 플라스미노겐-결핍 대상체에서 0.5 mg/kg의 Glu-플라스미노겐의 매일 투여에 관한 혈장 플라스미노겐 활성의 예상 약동학적 프로파일(기준선 위)을 보여주는 그래프이다.

도 9a는 플라스미노겐-결핍 대상체에서 2 mg/kg의 Glu-플라스미노겐의 격일 투여에 관한 혈장 플라스미노겐 활성의 예상 약동학적 프로파일(기준선 위)을 보여주는 그래프이다.

도 9b는 플라스미노겐-결핍 대상체에서 1.5 mg/kg의 Glu-플라스미노겐의 격일 투여에 관한 혈장 플라스미노겐 활성의 예상 약동학적 프로파일(기준선 위)을 보여주는 그래프이다.

도 10a는 플라스미노겐-결핍 대상체에서 2 mg/kg의 Glu-플라스미노겐의 주 2회 투여에 관한 혈장 플라스미노겐 활성의 예상 약동학적 프로파일(기준선 위)을 보여주는 그래프이다.

도 10b는 플라스미노겐-결핍 대상체에서 6 mg/kg의 Glu-플라스미노겐의 주 2회 투여에 관한 혈장 플라스미노겐 활성의 예상 약동학적 프로파일(기준선 위)을 보여주는 그래프이다.

도 10c는 플라스미노겐-결핍 대상체에서 12 mg/kg의 Glu-플라스미노겐의 주 2회 투여에 관한 혈장 플라스미노겐 활성의 예상 약동학적 프로파일(기준선 위)을 보여주는 그래프이다.

도 11a는 플라스미노겐-결핍 대상체에서 12 mg/kg의 Glu-플라스미노겐의 매주 투여에 관한 혈장 플라스미노겐 활성의 예상 약동학적 프로파일(기준선 위)을 보여주는 그래프이다.

도 11b는 플라스미노겐-결핍 대상체에서 45 mg/kg의 Glu-플라스미노겐의 매주 투여에 관한 혈장 플라스미노겐 활성의 예상 약동학적 프로파일(기준선 위)을 보여주는 그래프이다.

도 12는 Glu-플라스미노겐 보충 전 실시예 4에 기재된 대상체에서 기도 폐쇄로 인한 왼쪽 폐의 폐확장부전 전체를 보여주는 흉부 X-선 사진이다.

도 13A 및 13B는 각각 점성 분비물(A) 및 기관 내 폐쇄성 병소들(B)을 보여주는, 실시예 4에 기재된 대상체의

기관에 관한 기관지내시경 사진들을 보여준다.

도 14는 실시예 4의 대상체에서 처음 Glu-플라스미노겐 보충의 144 시간 동안 플라스미노겐 활성 및 플라스미노겐 투여 시기를 보여준다.

도 15는 실시예 4의 대상체에서 처음 Glu-플라스미노겐 보충의 144 시간 동안 D-이량체 및 플라스미노겐 활성의 수준을 보여준다.

도 16은 6 mg/kg의 Glu-플라스미노겐 단일 용량을 투여받았던 7명의 플라스미노겐-결핍 대상체에서 혈장 플라스미노겐 활성의 약동학적 프로파일(PK), 이의 평균 값 및 상기 평균 값들에 대한 곡선을 보여주는 그래프이다.

도 17 내지 23은 2일 마다(qod) 또는 3일 마다(q3d) 정맥내로 6 mg/kg의 반복 용량을 제공받는 것으로 구성된 12-주의 Glu-플라스미노겐 보충 기간 동안 측정된 플라스미노겐 활성 최저 수준(Glu-플라스미노겐 투약 이전에 검출된 혈장 플라스미노겐 활성)을 보여주는 그래프이다. 대상체들 01-001, 01-002, 01-006, 01-007, 01-008, 01-009 및 01-010의 최저 수준은 각각 도 17, 18, 19, 20, 21, 22 및 23의 그래프에 기록된다. 참고를 위해 기준선 + 10%가 도시된다.

도 24는 전반 개선 평가에 대한 척도를 보여준다.

도 25는 삶의 질 평가에 대한 척도를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0058] 본 발명은 "플라스미노겐 보충"을 고려하는데, 이는 "플라스미노겐 대체 요법" 또는 "플라스미노겐 치료요법" 또는 "플라스미노겐-결핍증의 치료"로 지칭될 수도 있다. 플라스미노겐-결핍증은 선천성 플라스미노겐-결핍증 및 후천성 플라스미노겐-결핍증을 포함한다.

[0059] 본 발명은 i) 플라스미노겐-결핍 대상체에 플라스미노겐을 보충 또는 ii) 상기 대상체에 플라스미노겐을 제공하는 방법을 고려하며, 이때 상기 플라스미노겐-결핍 대상체는 정상 혈장 플라스미노겐 활성에 비해 감소된 혈장 플라스미노겐 활성을 가지며, 상기 방법은 대상체 플라스미노겐 활성 수준을 정상 플라스미노겐 활성의 1% 이상만큼 증가시키기 위한 효과량의 플라스미노겐의 상기 대상체에 대한 투여를 포함한다. 한 바람직한 구체예에서, 상기 방법은 플라스미노겐을 투여하기 이전에 대상체의 혈장 플라스미노겐 활성을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 또 다른 구체예에서, 플라스미노겐의 효과량의 투여는 대상체 플라스미노겐 활성 수준을 정상 플라스미노겐 활성의 1% 이상만큼 증가시키고 대상체 플라스미노겐 활성 수준을 보충 기간에 걸쳐 상기 대상체의 플라스미노겐 활성 수준 더하기 정상 플라스미노겐 활성의 1% 이상으로 유지시키기 위한 것이다. 이와 같이, 플라스미노겐의 반복 투여 또는 플라스미노겐의 연속 투여는 상기 플라스미노겐 활성 수준을 원하는 역치 이상으로 유지시키기 위해 투여될 수 있다. 플라스미노겐-결핍 대상체의 혈장 플라스미노겐 활성 수준을 증가키기 위한 약제의 제조에 관한 플라스미노겐의 관련 용도 또한 본 발명의 목적이다.

[0060] 한 구체예에서, 본 발명을 필요로 하는 대상체는 "플라스미노겐-결핍 대상체"이다. "플라스미노겐-결핍 대상체"는 비-플라스미노겐-결핍 정상 대상체에서의 혈장 플라스미노겐 활성 수준("정상 플라스미노겐 활성"으로 명명)보다 낮은 혈장 플라스미노겐 활성을 가지는 대상체로 정의된다. 정상 대상체의 플라스미노겐 활성의 변이성으로 인해, 정상 플라스미노겐 활성은 바람직하게는 비-플라스미노겐-결핍 정상 대상체들 또는 건강한 대상체들로부터 수집된 혈장 풀(pool)에서 계산된다. 상기 혈장 풀은 바람직하게는 개체에서 발견되는 변이를 정규화시키기 위해 충분히 많은 양의 대상체들로부터 수집된다. 바람직하게는, 상기 혈장 풀은 20세 내지 80세의 연령에 걸친, 240명 이상의 비-플라스미노겐-결핍 정상 대상체들, 예컨대, 120명의 건강한 남성 성인들 및 120명의 건강한 여성 성인들로부터 수집된다. 또 다른 구체예에서, 정상 플라스미노겐 활성은 건강한(예컨대, 플라스미노겐-결핍되지 않은) 대상체들의 모집단에서 결정된 평균 또는 평균값 플라스미노겐 활성에 해당한다. 플라스미노겐 활성을 측정하는 몇 가지 방법들이 해당 기술 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 플라스미노겐 활성은 통상적으로 발색 또는 형광 분석법에 의해 결정된다. 정상 플라스미노겐 활성의 결정, 뿐만 아니라 본 발명에 따라 바람직하게 사용되는 플라스미노겐 활성 측정 방법을 위한 대상체들의 풀은 *사람 혈장에서 플라스미노겐의 구체적 측정(효소적; 절차)을 위한 기준*, Electronic Journal Of The International Federation Of Clinical Chemistry And Laboratory Medicine, Vol. 12, No. 3, 2000: www.ifcc.org/ifccfiles/docs/plasminogen.pdf에 기재되어 있다.

[0061] 다양한 유형들의 플라스미노겐-결핍 대상체들이 존재하는데, 이러한 대상체들에는, 제한없이, i) 급성 플라스미노겐 결핍증, 가령, 신생아 또는 미숙아들, ii) 가령, 돌연변이에 의해 유발된, 만성 플라스미노겐-결핍증 환자

들, iii) 급성 신생아 호흡 곤란 증후군(NRDS/HMD), iv) 급성 성인들 호흡 곤란 증후군(ARDS), v) 파종성 혈관 내 응고(DIC), 및 vi) 목질 결막염을 앓는 사람들이 포함된다.

[0062] 본 발명의 양상에 따르면, 대상체는 사람이다. 본 발명의 구체예들에서, 대상체는 성인, 신생아, 영아, 어린이 또는 청소년이다.

[0063] 용어 "감소된 플라스미노겐 활성"은 플라스미노겐-결핍 대상체에서 측정된 플라스미노겐 활성을 지칭한다. 용어 "감소된 플라스미노겐 활성"은 또한 본 발명에 따른 플라스미노겐의 투여 이전 플라스미노겐-결핍 대상체의 플라스미노겐 활성 수준을 지칭한다. 대상체가 제1형 플라스미노겐-결핍증을 가지는 경우, 이의 혈장 플라스미노겐 양은 건강한 모집단에서 발견되는 수준보다 낮아서 생성된 플라스미노겐 활성은 상기 정상 플라스미노겐 활성보다 낮다. 대상체가 제2형 플라스미노겐-결핍증을 가지는 경우, 이의 혈장 플라스미노겐 양은 건강한 모집단에서 발견되는 수준보다 낮거나 낮지 않을 수 있으나; 이의 플라스미노겐이 돌연변이되어, 생성되는 플라스미노겐 활성은 상기 정상 플라스미노겐 활성보다 낮아진다. 대상체가 열등하게 제어 또는 제어되지 않는 진성 당뇨병을 가지는 경우, 이의 혈장 플라스미노겐 양은 건강한 모집단에서 발견되는 수준보다 낮거나 낮지 않을 수 있으나; 이의 플라스미노겐이 글리코실화되어, 생성되는 플라스미노겐 활성은 상기 정상 플라스미노겐 활성보다 낮아진다. 그러므로, 이러한 모든 경우들에서, 이들 대상체들의 플라스미노겐 활성 수준들은 상기 정상 플라스미노겐 활성 보다 낮다. 본 발명의 한 양상에서, 감소된 플라스미노겐 활성은 정상 플라스미노겐 활성의 70% 이하, 정상 플라스미노겐 활성의 60% 이하, 정상 플라스미노겐 활성의 50% 이하, 정상 플라스미노겐 활성의 40% 이하, 정상 플라스미노겐 활성의 35% 이하, 또는 정상 플라스미노겐 활성의 30% 이하이다.

[0064] 본 발명자들은 효과량의 플라스미노겐은 정상 플라스미노겐 활성의 약 1% 이상만큼 플라스미노겐-결핍 대상체의 플라스미노겐 활성 수준을 증가시키는 용량임을 결정하였다. 한 구체예에서, 상기 효과량의 플라스미노겐은 대상체 플라스미노겐 활성 수준을 정상 플라스미노겐 활성의 약 1% 이상만큼 증가시키고 보충 기간에 걸쳐 상기 증가된 대상체 플라스미노겐 활성 수준을 유지시킨다. 한 추가 구체예에서, 효과량의 플라스미노겐은 대상체 플라스미노겐 활성 수준을 정상 플라스미노겐 활성 수준의 약 5% 이상만큼 증가시킨다. 또 다른 구체예에서, 효과량의 플라스미노겐은 대상체 플라스미노겐 활성 수준을 정상 플라스미노겐 활성 수준의 약 5% 이상만큼 증가시키고 보충 기간에 걸쳐 상기 증가된 대상체 플라스미노겐 활성 수준을 유지시킨다. 또한, 또 다른 구체예에서, 효과량의 플라스미노겐은 대상체 플라스미노겐 활성 수준을 정상 플라스미노겐 활성의 약 10% 이상만큼 증가시킨다. 또 다른 추가 구체예에서, 효과량의 플라스미노겐은 대상체 플라스미노겐 활성 수준을 정상 플라스미노겐 활성 수준의 약 10% 이상만큼 증가시키고 보충 기간에 걸쳐 상기 증가된 대상체 플라스미노겐 활성 수준을 유지시킨다.

[0065] 정상 플라스미노겐 활성을 임의로 100%로 나타낸다. 그러므로, 정상 플라스미노겐 활성(100%)의 약 10% 이상의 증가는 약 10% 이상을 나타낸다. 예를 들어, 감소된 플라스미노겐 활성이 40%로 결정되는 경우, 이 때 플라스미노겐 투여 후 증가된 플라스미노겐 활성은 약 50% 이상이다. 본 발명의 한 구체예에 따르면, 감소된 플라스미노겐 활성은 정상 플라스미노겐 활성의 적어도 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 또는 약 50%만큼 증가된다.

[0066] 플라스미노겐 활성 수준이 원하는 수준까지 증가되고 보충 기간에 걸쳐 상기 원하는 수준에서 유지되는 한 구체예에서, 플라스미노겐의 용량은 혈장 농도를 원하는 수준까지 증강시키고 이를 유지시키기 위하여 다중 용량으로 투여될 수 있다. 각 용량이 투여되는 동안, 도달된 후 감소되는 혈장 수준의 최고점(peak)이 존재한다. 두 개의 투여 용량들 사이에, 달성되는 최소 혈장 수준이 존재하며, 이 수준을 최저점(trough)이라 부른다(도 4를 보라). 그러므로, 상기 최고점은 한 번의 용량 투여 후 최대 활성에 해당하며; 최저점은 두 번의 용량 투여 사이에 달성되는 최저 활성에 해당한다(도 4를 보라). 처음에, 반복 용량을 투여할 때, 플라스미노겐은 대상체에서 플라스미노겐의 그 고유의 반감기, 투여되는 플라스미노겐의 양 및 그 투여 빈도에 따라 일정 리듬으로 혈장에 축적될 것이다. 플라스미노겐 활성의 혈장 수준은 "축적 기간"이라 불리는 기간 동안 증가할 것이며(도 4를 보라), 이는 일반적으로 대상체의 혈장에서 한 화합물의 반감기를 최대 3 내지 5배 유지시킨다. 이 축적 기간 이후, 플라스미노겐 제거 및 플라스미노겐 투입은 평형을 이루게 되고, 플라스미노겐 활성의 혈장 수준은 증가를 멈추고 정점지속(plateau)에 도달하는데, 이를 "정상-상태"라 부른다(도 4). 정상-상태 동안, 최저점 수준은 특정 수준에서 안정을 유지한다. 이는 정상-상태에서의 최저점들의 수준이며 본 발명에 따른 "증가된 대상체 플라스미노겐 활성 수준"에 해당한다. 본 발명에 따르면, 정상-상태에서 플라스미노겐 활성 최고점들은 증가된 플라스미노겐 활성 수준 보다 높으며, 정상-상태에서 플라스미노겐 활성의 최저점은 상기 증가된 플라스미노겐 활성 수준을 정의한다. 그러므로, 본 발명이 대상체의 혈장 플라스미노겐 활성을 정상 플라스미노겐 활성의 약 1% 이상만큼 증가된 수준으로 증가시키고 유지시키는 것을 논의할 때, 이는 플라스미노겐의 반복 투여에 의해

얻어진 최저점들의 수준을 지칭한다. 본 발명에 따르면, 정상-상태 중 임의의 시간에, 플라스미노겐 활성(최고점 및 최저점)은 정상 플라스미노겐 활성의 약 1% 이상, 또는 정상 플라스미노겐 활성의 약 5% 이상, 정상 플라스미노겐 활성의 약 10% 이상임을 이해하여야 한다.

[0067] 한 구체예에서, 정상-상태 동안 플라스미노겐 활성의 최고점 수준은 정상 플라스미노겐 활성의 약 8배(약 800%), 정상 플라스미노겐 활성의 약 5배(약 500%), 정상 플라스미노겐 활성의 약 3배(약 300%), 정상 플라스미노겐 활성의 약 2.5배(약 250%), 정상 플라스미노겐 활성의 약 2배(약 200%), 정상 플라스미노겐 활성의 약 1.75배(약 175%), 정상 플라스미노겐 활성의 약 1.5배(약 150%), 정상 플라스미노겐 활성의 약 1.25배(약 125%), 또는 정상 플라스미노겐 활성의 약 1배(약 100%)보다 크지 않은 것이 바람직하다. 구체예들에서, 대상체 플라스미노겐 활성 수준은 정상 플라스미노겐 활성의 약 200% 이하만큼, 정상 플라스미노겐 활성의 약 150% 이하만큼, 또는 정상 플라스미노겐 활성의 약 100% 이하만큼 증가된다. 이 경우에, 대상체 플라스미노겐 활성 수준이 대략 특정 값 이하만큼 증가되면, 플라스미노겐 활성의 최고점 수준은 특정 값 보다 높지 않게 된다. 한 구체예에서, 최저점 수준은 최소값 보다 높고 최고점 수준은 최대값 보다 낮은 것이 바람직하며, 이때 상기 최소값은 바람직하게는 대상체 기준 수준 + 정상 수준의 1%, 5% 또는 10%와 동일하고; 최대값은 정상 수준의 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250%, 300%, 500% 또는 800%이다.

[0068] 본 발명의 한 양상에 따르면, 플라스미노겐-결핍 대상체는 제1형 플라스미노겐-결핍증, 제2형 플라스미노겐-결핍증, 또는 후천성 플라스미노겐-결핍증을 앓을 수 있다. 제1형 및 제2형 플라스미노겐-결핍증들은 선천성 플라스미노겐-결핍증들으로 지칭된다.

[0069] 두 가지 유형의 선천성 플라스미노겐-결핍증이 존재한다: 제1형 플라스미노겐-결핍증 및 제2형 플라스미노겐-결핍증. 제1형 플라스미노겐-결핍증으로도 공지된, 하이포플라스미노겐혈증(Hypoplasminogenemia)은 면역반응성 및 기능성 플라스미노겐 모두의 감소된 수준으로 특성화되는 보기드문 상염색체 열성 질환으로 주로 신체 전반에 걸친 점막에 대한 섬유 침착의 형성으로 인한 중증 임상 소견을 초래한다(Schott D. 외, 1998 Therapy with a Purified Plasminogen Concentrate in an Infant with Ligneous Conjunctivitis and Homozygous Plasminogen Deficiency. New Engl. J. Med. (339):1679). 제2형 플라스미노겐-결핍증, 또는 이상플라스미노겐혈증에서, 플라스미노겐 항원 수준들은 정상 또는 약간 감소되지만, 특이적인 기능성 플라스미노겐 활성은 현저하게 감소된다.

[0070] 하이포플라스미노겐혈증과 연관된 가장 공통적인 그리고 잘-정의된 병태는 목질 결막염인데, 이는 눈의 결막에서의 두꺼운 나무같은 (목질) 성장이 특징이다. 도 2는 양쪽 눈에 목질 결막염을 앓고 있는 4세 연령 환자의 사진을 보여준다(Schuster V. and Seregard S. 2003 Ligneous conjunctivitis. Surv. Ophthalmol. 48(4), pp. 369-388).

[0071] 왼쪽의 비치료, 목질 결막염은 시각상실을 초래할 수 있다. 대부분의 목질 결막염의 경우 영아 및 어린이에서 플라스미노겐-결핍증이 있으며, 첫 임상 소견의 평균 연령은 대략 10개월이다(Schuster V. et al. 2007 Plasminogen deficiency. J. Thromb. Haemost. 5(12), pp. 2315-2322; Bateman J.B. et al. 1986 Ligneous conjunctivitis: an autosomal recessive disorder. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 23(3), pp. 137-140). 목질 결막염은 눈에서의 국소 감염 또는 외과 시술들에 의해 촉발되는 것으로 생각된다(Schuster V. and Seregard S. 2003 Ligneous conjunctivitis. Surv. Ophthalmol. 48(4), pp. 369-388).

[0072] 목질 결막염 이외에도, 하이포플라스미노겐혈증은 귀, 농루(sinuses), 기관기관지 나무, 비뇨생식관, 및 잇몸에 영향을 줄 수도 있는 다계통 질병이다. 도 3은 누르스름한 거짓막으로 덮인 결절 비대가 있는 전반적인 잇몸 증식증의 사진을 보여준다(Silva G.B. 외, Clinical manifestations due to severe plasminogen deficiency: a case report. 2006 J. Dent. Child (Chic). 73(3), pp. 179-82). 고점성 분비물이 있는 기관기관지 병소들은 호흡부전을 가져올 수 있다. 또한 수두증은 명백하게 대뇌 뇌실계에서의 피브린 침착과 관련된 중증 플라스미노겐-결핍증을 가진 대략 10%의 어린이에서 보고된 바 있다. 수두증의 치료는 션트(shunt)의 이식을 필요로 할 수 있는데, 이는 정상 혈병 용해가 없음으로 인한 반복된 폐색에 의해 합병되어 사망에 이를 수도 있다. 플라스미노겐-결핍증과 연관된 중증 손상 피부 상처 치유 또한 보고된 바 있었다. 덜 빈번히 보고되긴 했지만, 위장관, 신장계의 관여, 및 Dandy-Walker 기형으로 공지된 소뇌 벌레의 기형 또한 보고된 바 있었다(Schott D. 외, 1998 Therapy with a Purified Plasminogen Concentrate in an Infant with Ligneous Conjunctivitis and Homozygous Plasminogen Deficiency. New Engl. J. Med. (339):1679). 하이포플라스미노겐혈증의 예후는 병소들의 정도, 길이 및 부위들에 따라 달라지며 정신 성장 지체, 장기 기능 소실, 및 때때로 사망을 가져올 수 있다(Mingers A.M. et al. Homozygous type I plasminogen deficiency. 1997 Semin. Thromb. Hemost. 23(3),

pp. 259-269; Schuster V. *외*. Plasminogen deficiency. 2007 J. Thromb. Haemost. 5(12), pp. 2315-2322; Mehta R. and Shapiro A.D. Plasminogen deficiency. 2008 Haemophilia. 14(6), pp. 1261-1268).

[0073] 하이포플라스미노겐혈증 또는 이상플라스미노겐혈증에 관한 유전적 기초: 중증 하이포플라스미노겐혈증의 진단은 플라스미노겐 활성 및 항원 수준의 임상 소견 및 검사실 검사 소견의 인지에 의존한다. 진단은 플라스미노겐 유전자의 분석에 의해 확인될 수 있다.

[0074] 플라스미노겐 유전자는 DNA의 대략 52.5 킬로베이스(kb)에 이르며 18개의 인트론으로 분리된 19개의 엑손으로 구성된다. 2.7 kb의 플라스미노겐 cDNA는 791개 아미노산들로 구성된 단백질을 인코딩한다. 2개의 엑손은 플라스미노겐의 5개의 크링글 도메인들을 코딩한다. 플라스미노겐 유전자에서의 돌연변이들은 순환하는 플라스미노겐 항원 및 활성이 감소되어 있는 제1형 플라스미노겐-결핍증(하이포플라스미노겐혈증), 또는 순환하는 플라스미노겐 활성이 감소되어 있으나 플라스미노겐 항원 수준은 정상인 제2형 플라스미노겐-결핍증(이상플라스미노겐혈증)을 초래할 수 있다.

[0075] 제1형 플라스미노겐-결핍증의 가장 공통적인 임상 소견은 목질 결막염이다. Mingers, 1997은 처음으로 목질 결막염과 관련없는 세 명의 소녀들에서 심각하게 감소된 플라스미노겐 항원 및 플라스미노겐 활성 수준을 입증하였다. Schuster V. 외 (2007)은 목질 결막염에 걸린 한 젊은 여성에서 위치 780의 엑손 7에서 Gly→Ala의 동형접합성 점 돌연변이를 확인하였다. 이러한 돌연변이는 Arg216→His 교환을 초래한다. 환자들의 어머니 및 자매는 모두 이러한 돌연변이에 대해 이형접합성이었으며 어떠한 임상 소견 징후도 나타내지 않았다. 목질 결막염이 있는 두 번째 젊은 소녀는 위치 1924의 엑손 15에서 동형접합성 Gly→Ala 점 돌연변이를 가졌으며, 이는 정지 코돈을 초래하였다(Trp59에서 정지). 다시, 환자의 부모들은 둘다 이 돌연변이에 대해 무-증상이며 이형접합성이었다. 이러한 두 번째 환자의 아버지는 또한 동일한 코돈의 두번째 대립유전자에서 Trp597 → Cys를 생성하는 돌연변이를 가졌다(화합물 이형접합성). 이러한 연구들은 목질 결막염이 플라스미노겐 유전자에서의 돌연변이들에 의해 유발될 수 있다는 첫번째 증거였다. 제1형 플라스미노겐-결핍증이 있는 목질 결막염 환자들에서 확인되었던 다른 돌연변이들은 다음을 포함한다: 세 명의 환자들에서 엑손 11, 위치 1511(Gly → Thr), 정지 돌연변이를 초래(Glu460에서 정지); 화합물-이형접합체, Lys19 → Glu/Arg513 → His, Lys19 → Glu/Arg216 → His 및 Lys19 → Glu/Leu128 → Pro; 및 두 명의 추가 환자들에서 인트론 Q에서의 Lys 스플라이스 부위 돌연변이의 결실. Schuster 외 (2007)은 두 명의 환자들에서 Lys19→Glu 교환을 초래하는 이형접합성 Ala→Gly 점 돌연변이 및 두 명의 다른 환자들에서 동일한 동형접합성 돌연변이를 발견하였다.

[0076] 44 가계의 50명의 플라스미노겐-결핍 환자들에 관한 연구에서, 40명(80%)은 목질 결막염을 가졌으며, 17명(34%)은 목질 치은염을 가졌고 7명의 환자들은 이 두 가지 모두를 가졌다(Tefs K. et al. Molecular and clinical spectrum of type I plasminogen deficiency: A series of 50 patients. 2006 Blood. 108(9), pp. 3021-3026). 15명(30%)의 환자들에서, 상기 질병은 상부 및 하부 기도(귀, 농루, 후두, 기관지 및 폐)와 관련되었으며 4명(8%)의 환자들에서 상기 질병은 여성 생식관에 영향을 주었다. 이들 50명의 환자들에서 가장 공통적인 플라스미노겐 유전자 결함은 Lys19→Glu 돌연변이였으며(17명의 환자들[34%]), 이들 환자들에서 기본 플라스미노겐 활성 수준은 정상 플라스미노겐 활성 수준의 27% 내지 35%에서 달라진다. 다른 돌연변이들, 가령, R216H 돌연변이를 가진 환자들에서, 플라스미노겐 활성 수준은 정상 플라스미노겐 활성 수준의 2%까지 떨어진다. 생성된 플라스미노겐 활성 수준은 돌연변이에 특이적이다.

[0077] 후천성 플라스미노겐 결핍증: 후천성 플라스미노겐 결핍증으로 지칭되는, 유전적으로 관련되지 않은 플라스미노겐의 감소 수준은, 파종성 혈관내 응고(DIC), 패혈증, 백혈병, 유리질막병, 간 질환, 아르헨티나 출혈열(Argentine hemorrhagic fever), 갑상선기능항진증, 후속(post) L-아스파라기나아제 치료요법, 혈전용해 치료요법 및 외과수술을 비롯한(그러나, 이에 제한되는 것은 아님) 몇 가지 병태들에서 나타난 바 있다. 이들 병태들 중 일부에서 플라스미노겐의 감소는 부정적인(negative) 예상 징후일 수 있다. 후천성 플라스미노겐 결핍증을 유발할 수 있는 몇 가지 메커니즘들이 존재한다. 증가된 플라스미노겐 소모와 침체된 플라스미노겐 합성은 중증 간 질환에서 관찰되는 결핍증들에 대한 이유가 될 수 있다. 큰 자극(광범위한 조직 손상, 스트레스, 쇼크, 특정 약제 등)에 의해 유도된 자연적인 플라스미노겐 활성제들의 과다 방출은 가능하게는 감손된 플라스미노겐 수준을 초래할 수 있다. 백혈구 엘라스타아제에 의한 플라스미노겐의 저분자 플라스미노겐으로의 분해는 패혈증 대상체 및 아르헨티나 출혈열에서 관찰되는 기능성 플라스미노겐 감소의 이유인 것으로 생각된다.

[0078] 다음과 같은 후천성 플라스미노겐 결핍증을 나타내는 다양한 질병들 또는 병태들이 존재한다, 가령:

[0079] a) 가와사키병

[0080] b) 신생아/어린이(혈전용해 발생)

[0081] c) 화상 및 중증 화상

[0082] d) 이소성 골화증(골화근염)

[0083] e) 신생아의 유리질막병/신생아 호흡기 질환 증후군(NRDS)

[0084] f) 파종성 혈관내 응고(DIC)

[0085] g) 패혈증

[0086] h) 성인에서 혈전용해 치료요법

[0087] i) 뇌졸중

[0088] j) 급성 폐 손상(ALI)/성인(급성) 호흡 곤란 증후군(ARDS)

[0089] k) 당뇨병(제1형, 제1.5형, 제2형 및 제3형)

[0090] l) 간 질환(간/전격 간 부전)

[0091] m) 버드-키아리 증후군

[0092] n) 미세혈관병성 용혈 빈혈(MAHAs)

[0093] o) 비정형 용혈 요독 증후군

[0094] 가와사키병: **가와사키병**은 신체 전반에 걸친 혈관들에 염증이 생기는 질병이다. 가장 공통적인 증상들에는 5일 이상 동안 지속되며 보통의 투약에 의해 제어되지 않는 열, 경부의 큰 림프절, 생식기 부위, 및 충혈 눈, 입술, 손바닥 또는 발바닥에서의 발진이 포함된다. 일부 어린이에서, 심장에 관상 동맥 동맥류가 형성될 수 있다. 관상 동맥이 연관된 경우, 진행중인 치료 또는 외과수술이 필요할 수 있다. 치료하지 않는 경우 최대 25%에서 관상 동맥 문제들이 생길 수 있으며 약 1%는 사망한다. 심장 합병증은 가와사키병의 가장 중요한 양상이다. 이는 미국과 일본의 아동기에서 후천성 심장병의 주 원인이다. 사망은 관상 동맥 동맥류에서의 혈병(혈전증) 형성에 2차적인 심근경색증 또는 큰 관상 동맥 동맥류의 파열로 인하여 발생할 수 있다. 조직형 플라스미노겐 활성제(t-PA/u-PA)를 사용하는 혈전용해 치료요법은 혈전용해 발생시에 전형적으로 사용된다. 플라스미노겐 활성제는 플라스민을 생성하기 위한 기질로서 플라스미노겐을 필요로하며, 플라스민은 이후 혈전증을 유발하는 혈병에 대한 피브린용해 과정을 개시되게 할 것이다. 가와사키병 환자들은 플라스미노겐 활성 수준이 단지 50%여서, 가와사키병 치료의 치료적 이점이 제한적인 것으로 보고된 바 있다(Saji B.T. 외, 가와사키 질병: Current Understanding of the Mechanism and Evidence-Based Treatment. 2017 Ed. Springer ISBN 978-4-431-56039-5). 그러므로, 가와사키 환자들은 삶/사지를 위협하는 혈전용해 발생시 신속하게 해결할 수 있도록 하는 본 발명의 플라스미노겐 보충 치료요법으로부터 이익을 얻을 수 있다.

[0095] 신생아/어린이(혈전용해 발생): 신생아, 영아 및 때때로 어린이는 성인들과 비교하여 40 내지 50%의 플라스미노겐 활성을 가진다. 이러한 낮은 플라스미노겐 수준은 혈전용해 사건이 발생할 때 플라스민의 생성 속도를 저하시키며 외인성/내인성 스트렙토키나아제, 우로키나아제(u-PA) 및 조직형 플라스미노겐 활성제(t-PA)의 혈전용해 효과를 감소시킨다. 신생아/영아/어린이 및 이따금씩 청소년들에서 정맥 혈전용해 발생(VTE)은 플라스미노겐을 이용한 보충 치료요법으로부터 이익을 얻을 수 있다. 또한, 미국 흉부외과 의사협회의 다음과 같은 권고사항이 존재한다: “우리는, 혈전용해가 필요한 경우, 다른 용해 제제(2C 등급) 보다는 조직성 플라스미노겐 활성제(tPA)를 사용하는 것을 추천하며, 우리는, 치료요법(2C 등급)을 시작하기 이전 플라스미노겐(신선 냉동 혈장) 투여를 추천한다”(Monagle P. et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ED: ACCP Guidelines Chest 2012; 141(2) (Suppl): e737S-e801S).

[0096] 화상과 중증 화상 및 이소성 골화증: 이소성 골화증(HO)은 정상적으로는 뼈가 존재하지 않는 연 조직에서 뼈가 존재하는 것이다. 가장 빈번한 HO의 후천성 형태는 화상 또는 중증 화상, 근골격 외상, 척수 손상, 또는 중추 신경계 손상에서 나타난다. 예를 들어, 최근 전체 고관절 치환술을 받았던 또는 척수 손상 후 하반신마비가 있었던 환자들이 HO 위험이 있다.

[0097] 용어 "이소성 골화증(HO)"은 비정상적 해부 부위, 통상적으로 연 조직에서의 골 형성을 설명하는 것이다. HO는 다음과 같은 3가지 유형들로 분류될 수 있다: 진행성 골화근염(진행성 골화성 섬유이형성증). 이 질환은 가장

드문 유전적 병태들 중 하나로, 2 백만명 중 1명의 발생률을 가진다. 전염은 상염색체 우성이며 다양한 발현을 가진다. 이 병태는 (a) HO를 초래하는 재발성의, 통증있는 연-조직 부기 및 (b) 엄지발가락의 선천성 기형으로 특징지어진다. 외상성 골화근염. 이 병태에서, 통증있는 부위는 이 부위에 일격을 가하거나, 근육 파열, 또는 작은 외상 후 근육 또는 연 조직에서 발달한다. 신경성 이소성 골화증. 이 병태는 일반 어구인 이소성 골화증이 사용될 때 고려되는 것이다. 최근, 골절 연구를 하는 중에 플라스미노겐의 HO를 방지함에 있어서의 필수 역할이 발견되었으며, 이 연구에서 우리는 또한 플라스미노겐이 골절 치유에 필수적이라는 결론을 내렸다. HO를 방지함에 필요한 플라스민 활성의 역치는 다음과 같다: 이 연구들로부터 우리는 골격근 부상 후 HO 형성을 방지함에 플라스미노겐 60% 초과의 순환 수준이 필수적이라는 결론을 내렸다.

[0098] 30% 초과의 체표면적의 화상을 보유한 환자들은, 플라스미노겐 수준의 50% 감소 및 HO 형성의 발생률 증가를 경험한다(Mignemi N et al. Plasminogen is Essential to Prevent Heterotypic Ossification Following Traumatic Muscle Injury. 2016 The FASEB Journal, 30(1) Supplement 83.3). 명백하게 HO 환자들, 특히 화상 환자들은 HO 형성을 방지하기 위한 본 발명의 플라스미노겐 보충 치료요법으로부터 이익을 얻을 수 있다.

[0099] 신생아의 유리질막병/신생아 호흡기 질환 증후군(NRDS): 영아 호흡 곤란 증후군(IRDS) 또는 신생아 호흡 곤란 증후군(NRDS)의 종래 용어이자 유의어인 유리질막병(HMD)은, 신생아의 말단 세기관지 및 폐포관을 라이닝하는 매끄럽고, 균질한, 호산구 막의 현미경 외형을 지칭한다. 유리질막은 괴사 폐포 세포들, 혈장 누출액, 흡인된 편평 세포들, 및 상당량의 피브린으로 이루어진다. 감염이 NRDS와 합병증을 생성하는 경우 다형핵 세포들은 이 막을 침윤시킬 수 있다. 유리질막은 차후 NRDS로 사망한 신생아가 출생한 후 3 내지 4 시간 정도 초기에 존재할 수 있으나, 이 막은 통상적으로 12 내지 24 시간에 잘 확립된다. 유리질막은 전형적으로 높은 산소 장력 및 환기 압력이 필요하지 않은 경우 36 내지 48 시간에 기저 폐포 또는 기관지벽으로부터 조직되고 분리되며, 이들은 궁극적으로 폐포 대식세포에 의해 제거되며, 제거되지 않으면 이 병태는 신생아의 사망을 초래할 수 있다.

[0100] 현미경 조사시, 유리질막을 내포하는 작은 기도들은 표면활성제-결핍 폐의 허탈상태의 세엽들로 둘러싸여있다. 그러므로, 신생아의 RDS는, 전형적으로 미숙아들에 영향을 주는, 그리고 주로, 부적절한 양의 표면활성제에 의해 유발되는 급성 폐 질병이다. 감소된 표면활성제는 날숨 동안 폐포에서 불충분한 표면 장력을 생성하고, 이는 폐확장부전, 감소된 기체 교환, 심각한 저산소증 및 산성혈증을 초래한다.

[0101] 미숙아들에서 RDS를 유발하는 근본적인 결함은 폐의 미성숙, 특히 제2형 폐포세포이다. 정성적으로 및 정량적으로, 태아의 표면활성제는 폐포 표면 장력을 저하시키고 폐포들을 개방된 상태로 유지시킴에 있어서 성인 표면활성제보다 덜 효율적이다. 폐가 표면활성제로 적절하게 코팅되지 못하기 때문에, 폐포 공간들로의 혈장 누출을 초래하고, 후속하여 폐포관 및 호흡 세기관지의 표면을 따라 피브린 및 괴사 세포들(“유리질막”) 층을 형성한다. 유리질막의 침착은 차례로 산소가 폐포 공간으로부터 호흡 표면을 통과하여 폐 혈관계 내부로 가는 것을 추가로 방해한다.

[0102] 만삭에 분만된 신생아들은 대략 40% 또는 정상(성인들)의 플라스미노겐 활성을 가지며 체중이 2000 g 미만인 미숙아들은 동일한 대조군에 비해 단지 20%의 플라스미노겐 활성을 가짐이 보고되어 있다. 그러므로, 조산 및 만삭의 신생아들 모두 선천적으로 낮은 수준의 플라스미노겐을 가지지만, 이러한 사실을 폐포들에서 심한 피브린 침착이 발생한다는 NRDS의 임상 생리병리학과 결합시켜보면, 이들 환자들이 본 발명의 플라스미노겐 보충 치료요법으로부터 이익을 얻을 수 있다는 결론에 즉시 이르게 된다.

[0103] 파종성 혈관내 응고(DIC): 파종성 혈관내 응고(DIC)는 전응고물질의 노출 또는 생성이 선천적인 항응고 메커니즘 및 내인성 피브린용해에 의해 충분히 균형을 이루지 못한 결과로서 광범위한 혈관내 응고가 발생하는 임상병리학적 증후군이다. 미세순환에서의 내피 교란은 자극된 염증 세포들 및 염증 매개인자들의 방출과 함께 이러한 메커니즘에 중요한 역할을 한다. DIC는 폐색성 미세혈전, 및 혈소판 및 응고 인자들의 소모로 인한 출혈, 및, 일부 경우에서, 과다 피브린용해 반응으로부터 조직 허혈을 유발할 수 있다.

[0104] 두 가지 표현형의 파종성 혈관내 응고(DIC)가 존재한다. 응고 연쇄반응의 개시 단계로서 조직 인자-의존성 경로의 활성화 및 불충분한 항응고 시스템의 존재는 동일한 것이지만, DIC는 피브린용해(출혈) 및 항피브린용해(혈전) 표현형으로 세분될 수 있다. 피브린용해 표현형의 DIC에서, DIC 및 전신성 피브린(피브리노겐)용해가 동시에 존재할 수 있다.

[0105] 피브린용해 표현형의 DIC 치료는 외상의 외과적 봉합, 쇼크의 개선, 및 혈소판 농축물, 신선 냉동 혈장, 및 감손된 응고 인자들의 신속하고 충분한 교체를 포함한다. 파종성 혈관내 응고에서 혈장 플라스미노겐 활성 수준은 70%만큼 감소하는 것으로 알려져있다(정상의 30% 잔여 활성)(Rutherford E.J. et al. Hematologic principles

in surgery. In: Townsend C.M. et al., editors. Sabiston Textbook of Surgery 17th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004. pp. 113-136; Lackner H. and Javid J.P.

[0106] 패혈증: 패혈증은 감염에 대한 이상기능의 숙주 반응에 의해 유발되는, 삶을 위협하는 장기 기능이상으로 정의된다. 이 정의는 감염에 대한 비항상성 숙주 반응의 우선성, 직접적인 감염을 현저히 웃도는 잠재적 치사율, 및 긴급성의 인식에 대한 필요성을 강조한다. 그러므로, 패혈증은 잠재적으로 삶을 위협하는 감염 합병증이며 감염과 싸우기 위해 혈류로 방출되는 화학물질들이 신체 전반에 염증 반응을 촉발시킬 때 발생한다. 이러한 염증은 다수의 장기 시스템을 손상시켜, 이 시스템이 기능하지 못하도록 할 수 있는 변화들의 연쇄반응을 촉발할 수 있다. 패혈증은 장기 기능이상장기 기능이상, 가령, 저산소혈증, 소변감소, 젖산 산성혈증, 간 효소들의 수치상승, 및 대뇌 기능 변화의 징후와 연관하여 이러한 변화들이 발견될 때 중증으로 정의된다. 거의 모든 중증 패혈증 피해자들은 집중 치료실에 수 일 또는 수 주간 치료를 필요로한다. 패혈증이 패혈증 쇼크로 진행할 경우, 혈압이 두드러지게 떨어지며, 이는 사망을 초래할 수 있다(Mervyn S. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). 2016 JAMA, 315(8), pp. 801-810). 패혈증 및 출혈성 쇼크는 높은 사망 위험을 가져온다. 지혈 및 피브린용해의 변형들에 이차적인 미세순환의 부전은 쇼크의 발병기전에서 주된 역할을 한다. 특정 경우들에서, 플라스미노겐은 1 연구일까지 비-생존자에서 현저히 저하되었으며 플라스민-항플라스민 복합체는 생존자들에 비해 4 연구일까지 현저히 더 높았다. 4 연구일 내지 7 연구일에 걸친 내인성 플라스미노겐의 연속적 증가는 생존자들에서 유의하게 더 강했던 것으로 나타났다. 향상된 용량 및 반응성으로 측정되는 피브린용해는, 명확히 예측가능하며 생존에 중요한 역할을 하는데, 이는 미세순환에서의 제거 기능으로 인한 것일 수 있다(Helling et *al*. Clinical Hemorheology and Microcirculation, 2010, 45(2-4), pp. 295-300; Seitz R. et al. Reduced fibrinolytic capacity and its restoration by plasminogen substitution in acute renal failure. 1989 Int. J. Tissue React. 11(1), pp. 39-46). 그러므로, 패혈증에서, 플라스미노겐 활성 수준은 심각하게 감소되고 환자들은 플라스미노겐을 이용한 보충 치료요법으로부터 이익을 얻어, 이들의 임상 결과를 개선시킬 수 있다.

[0107] 성인들에서 혈전용해 치료요법: 성인들에서, 고 용량의 스트렙토키나아제, 우로키나아제 또는 조직성 플라스미노겐 활성제를 이용한 혈전용해 치료요법 전 또는 도중에, 혈전용해 약제의 효능을 종결시킬 수 있는 플라스미노겐의 고갈이 존재하는데, 이는 플라스미노겐이 이들 활성제들에 대한 기질이기 때문이다. 이러한 조건은 뇌졸중을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 그러므로, 혈전용해제의 사용은 특히 장기간의 혈전용해 치료 동안 플라스미노겐-플라스민 시스템의 성분들에 관한 면밀한 모니터링을 항상 포함하여야 한다. 이러한 임상 사례들에서, 환자들은 본 발명의 플라스미노겐 보충 치료요법으로부터 이점을 얻을 수 있는데, 이때 이러한 보충 치료요법은 혈병 용해 시간의 감소 및 필요한 플라스미노겐 활성제의 양의 잠재적 감소를 초래할 수 있다.

[0108] 급성 폐 손상(ALI)/ 성인(급성) 호흡 곤란 증후군(ARDS): 급성 폐 질병 (ALI)은 부종의 존재와 일치하는 단순흉부 방사선 사진에서의 양측 폐 침윤물이 있고 좌심방 고혈압과 18 mmHg 이하의 폐 쐐기압에 대한 임상 증거가 없는 급성 폐 질병으로 정의된다. 추가적으로, 동맥 산소 대 흡입 산소 농도의 비율(PaO_2/FiO_2)은 호기말양압(PEEP)의 수준과 관계없이 300 mmHg 이하이어야 한다. 성인 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)은 ALI의 가장 중증의 형태이며, 200 mmHg 이하의 동맥 산소 대 흡입 산소 농도의 비율로 정의된다. 용어 "ARDS"는 종종 ALI와 호환적으로 사용되지만, 엄격한 기준에 의하면, ARDS는 상기 질병의 가장 중증 형태로 보류되어야 한다. NRDS 및 ARDS의 병태생리학은 상이하지만, 폐포들에서 피브린의 존재는 공통적인 조직학적 소견이므로 피브린용해 시스템은 어떤 방식에서는 손상되었으며 NRDS와 달리 ARDS에서의 경로는 지금까지도 완전히 밝혀지지 않았다고 한다.

[0109] 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)은 높은 사망률을 가진다. 기관지폐포 세척액(BALF) 단백질군(proteome)을 탐침하기 위해 수행되었던 연구로부터 ARDS의 생존자들을 비-생존자들과 구별시키는 단백질을 확인하였다. 초기 단계의 ARDS에서, 온톨로지(ontology)에 맵핑된 생존자들에서 단백질들이 더 많았는데, 이는 부상 및 스트레스에 대한 통합된 보상 반응을 나타낸다. 이들은 응고 및 피브린용해; 면역 시스템 활성화; 및 양이온 및 철 항상성을 포함하였다. 생존자들을 비-생존자들과 구별시키는 초기 단계 단백질들은 ARDS에서의 생존을 예측하기 위한 후보 바이오마커이며 플라스미노겐 평가가 보고되었음이 결정되었다(Bhargava M. and Becker T.L. Proteomic Profiles in Acute Respiratory Distress Syndrome Differentiates Survivors from Non-Survivors, PLoS ONE 9(10): e109713. http://dx.doi:10.1371/journal.pone.0109713). 본 연구에서, ARDS 생존자 환자들은 비-생존 ARDS 대조군에 비해 대략 2배의 플라스미노겐 수준들을 가진다. 항상성 시스템은 ARDS에서 중요한 역할을 하며, 본 발명의 플라스미노겐 보충 치료요법은 ARDS/ALI 환자들의 플라스미노겐 수준을 높여줌으로써 이들 환자들에게 이점을 주어 생존 가능성을 증가시킬 수 있다.

[0110] 당뇨병(제1형, 제1.5형, 제2형 및 제3형): 당뇨병이 있는 환자들은 비당뇨병 모집단과 비교하여 죽상혈전 발생 위험이 증가하며 심근경색증 후 단기 및 장기간 예후가 좋지 않다. 관상 동맥에서 폐쇄성의 혈소판-풍부 피브린 혈병 형성은 죽상혈전 과정에서 최종 단계를 나타내며, 이는 심근경색증을 가져온다. 당뇨병은 이러한 모집단에서 심장혈관 위험을 증가시키는 하나의 메커니즘을 나타내는 하이포피브린용해(hypofibrinolytic) 상태와 연관된다. 수많은 인자들이 당뇨병에서 손상된 피브린 혈병 용해와 연관되어 있었는데, 이러한 인자들은 피브린 망의 구조 변화, 항피브린용해 단백질들의 혼입 증가, 및 피브린용해 과정의 저해를 포함한다. 당뇨병은 또한 플라스미노겐 저해제 및 보체 C3의 혈병으로의 혼입 증가와도 연관되는데, 이 두 단백질들은 항피브린용해 활성을 보인다. 더욱이, 플라스미노겐 활성제 저해제-1의 혈장 농도들은 당뇨병 및 인슐린-내성 상태에서 상승되어, 플라스민 생성을 제한하는 것을 통해 피브린용해 과정을 손상시킨다. 이러한 모든 변화들은 당뇨병이 있는 개체들에서 혈병 용해의 저해를 촉진시키고 허혈성 심장혈관 질병들의 발달 및 중증도에 대한 잠재적인 원인이 된다.

[0111] 말초 동맥 질병(PAD)은 하지의 죽상경화성 폐색성 질병으로 특징되는 병태이다. PAD는 하지 절단에 대한 주요 위험 인자이지만, 무증상 심장혈관 및 뇌혈관 질병의 높은 가능성도 수반한다. 일반 모집단에서 PAD에 관한 많은 것이 알려져있으나, 당뇨병 환자들에서의 PAD 평가 및 관리는 명확함이 덜하며 일부 특정 문제점들을 가지고 있다.

[0112] 말초 동맥 질병(PAD)은 당뇨병 환자들에서 더욱 공통적이며 당뇨병성 족부 궤양을 가진 환자들의 대략 절반이 공존하는 PAD를 가진다. 서혜인대 수준 아래의 죽상경화성 동맥 폐색성 질병은 하지로의 혈류를 감소시킨다. 당뇨병 환자들에서 말초 동맥 질병은 서혜 아래 혈관계통에 우세한 병태이며, 이는 특성, 치료 및 결과에 있어서 당뇨병이 없는 환자들에서와는 구별된다. 족부 궤양이 있는 환자들 중에서 PAD를 식별하는 것은 중요한데, 왜냐하면 PAD의 존재는 보다 좋지 않은 결과, 가령, 보다 느린 족부 궤양의 치유(또는 치유되지 않음), 하지 절단, 후속 심장혈관계 사고 및 조기 사망과 관련되기 때문이다. 당뇨병 환자들은 심각한 조직 손실이 있는 경우 조차도 빈번하게 전형적 증상들, 가령, 절뚝거림 또는 안정시 통증이 없기 때문에, 당뇨병 환자들에서 PAD를 진단하는 것은 어려운 일이다. 동맥 석회화, 족부 감염, 부종 및 말초 신경병증은, 이들 각각이 종종 당뇨병 족부 궤양과 함께 존재하며, PAD에 대한 진단 테스트 수행에 부정적인 영향을 미칠 수 있다(http://www.iwgdf.org/files/2015/website_pad.pdf).

[0113] 당뇨병 환자들에서 플라스미노겐 활성이 연구되어 왔으며, 당뇨병은 혈장 피브린 망 용해 손상과 연관되어 있었음이 밝혀졌는데, 이는 혈당증 개선시 부분적으로 정상화되었다. 당뇨병 환자에서 플라스미노겐의 당화작용은 플라스민 생성을 감소시키고 단백질-특이적 활성을 감소시킴으로써 피브린용해에 직접적으로 영향을 미친다는 결론에 이르렀다(Ramzi A. and Gamlen T. Diabetes is associated with posttranslational modifications in plasminogen resulting in reduced plasmin generation and enzyme-specific activity. 2013 Blood (122) pp. 134-142). 본 발명의 보충 플라스미노겐 치료요법은 이러한 당뇨병 환자들의 하이포피브린용해 상태를 해결하여 이들의 전반적인 임상 예후를 개선시키기 위해 사용될 수 있다.

[0114] 간 질환(간/전격 간 부전) 및 버드-키아리 증후군: 혈액 응고 및 피브린용해의 이상은 전격 간 부전의 주요 부분이다. 보고된 연구에서, 이러한 병태를 보유한 42명의 환자들에서 피브린용해 시스템이 결정되었다(Pernambuco J.R. et al. Activation of the fibrinolytic system in patients with fulminant liver failure. 1993 Hepatology 18(6), pp. 1350-1356). 혈장 플라스미노겐 활성의 입원 수준(Admission level)은 낮았다(정상의 9.1%). 조직성 플라스미노겐 활성제 활성은 정상 수준으로 밝혀졌던 반면, 이의 신속한 저해제인, 플라스미노겐 활성제 저해제-1의 수준은 대조군에 비해 상당히 증가되었는데, 이는 이들 환자들에서 피브린용해의 저해로의 전환을 나타내는 것이다. 가교결합된 피브린의 단편인 D-이량체의 높은 혈장 수준 또한 트롬빈-항트롬빈 복합체의 수준 증가와 상관관계가 있었다. 전격 간 부전에서 피브린용해 시스템의 총체적인 이상이 존재하지만, 적절한 양의 저해 활성이 존재하는 것으로 보이기 때문에, 이러한 이상은 피브린용해로 인한 출혈의 발생률을 제한한다는 결론에 이르렀다.

[0115] 버드-키아리 증후군은 간에 유출되는 간 정맥의 폐색에 의해 유발되는 간 질환 상태이다. 이 질환은 고전적으로 복통, 복수, 및 간 비대의 세 가지를 제공한다. 간 정맥 내부에서의 혈병 형성은 버드-키아리 증후군을 초래할 수 있다. 이 증후군은 전격, 급성, 만성, 또는 무증상일 수 있다.

[0116] 발작성 야간 헤모글로빈뇨증 환자들에서 사망에 대한 주요 위험 인자는 혈전증이며, 이전 사례보고는 발작성 야간 헤모글로빈뇨증 환자들에서의 정맥 혈전증(예컨대: 간)은 혈전 용해에 영향을 받음을 나타낸다.

[0117] 버드-키아리 증후군 치료를 위해 선택된 환자들에서, 낮은 플라스미노겐 수준이 tPA-자극된 피브린용해 활성에 대한 제한이 되는 것으로 생각되었을 때 정맥내 주입 및 신선-동결 혈장(FFP)으로서 tPA가 투여되었다(Araten

D.J. et al. 2012 Thrombolytic therapy is effective in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica 97(3), pp. 344-352). 플라스미노겐 활성 수준을 면밀히 모니터링하는 것이 권고된다. FFP는 일정한 제한을 가지는데, 이러한 제한 중 하나는 제한된 양의 플라스미노겐/FFP의 mL, 및 치료에 불필요할 수 있으며 심지어 해가 될 수도 있는 몇 가지 다른 단백질들의 유입이다. 그러므로, 버드-키아리 및 간 질환 환자들은 본 발명의 플라스미노겐 보충 치료요법으로부터 이점을 얻을 수 있다.

[0118] 미세혈관병성 용혈 빈혈(MAHAs): 비정형 용혈 요독 증후군(aHUS): 비정형 용혈 요독 증후군(aHUS)은 미세혈관병성 용혈 빈혈, 혈소판감소증, 및 급성 신부전을 초래하는, 세포 표면 수준에서 보체의 대체 경로의 제어되지 않은 활성화에 의해 유발되는 혈전 미세혈관병증이다. 병에 걸린 환자들의 대략 절반에서, aHUS에서의 보체와 명확히 관련된, 보체의 조절인자들에서 기능을 상실하는 병원성 변이체 또는 보체의 작용인자들(effectors)에서 기능을 얻는 병원성 변이체들이 확인되었다. 그러나, 이러한 질병에 대한 추가적인 유전적 원인이 존재함을 뒷받침하는 강력한 증거가 존재한다. 표적화된 게놈 농축 및 대량의 병렬 서열분석을 사용하여 산발적인 36명의 aHUS 환자들에서 보체 및 응고 경로들에 관한 포괄적 선별을 완성함으로써 새로운 aHUS-연관 유전자들을 확인하고자 하는 시도가 있다. 응고 경로에서의 몇 가지 유전자들은 또한 aHUS의 발병기전에서 중요한 것으로 확인되었다. 특히, 플라스미노겐은 3가지 공지의 플라스미노겐 결핍증 제1형 돌연변이 및 예상된 병원성 변이체를 포함한 임의의 다른 응고 유전자보다 더 많은 병원성 변이체들을 갖고 있다. Bu F. *외*(Bu et al. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. 2014 J. Am. Soc. Nephrol.; 25(1), pp. 55-64)는 약리학적 가능성들 중에서, aHUS 발병의 촉발인자에 의한 개시제 또는 단계 1은 이들의 연구에서 확인된 다양한 변이체들로 인한 플라스미노겐의 낮은 수준이 될 수 있다고 가정하였다. 그러므로, 본 발명의 플라스미노겐 보충 치료요법은 이러한 환자 모집단에서 이점이 될 수 있다.

[0119] 플라스미노겐 보충 치료요법: 제1형 플라스미노겐-결핍증, 제2형 플라스미노겐-결핍증, 및 후천성 플라스미노겐-결핍증 중 어느 하나를 포함하는 플라스미노겐-결핍증을 앓고 있는 대상체들은, 본 발명의 보충 요법을 이용할 수 있다. 대상체가 제1형 플라스미노겐-결핍증을 가지는 본 발명의 한 구체예에 따르면, 플라스미노겐-결핍 대상체의 감소된 플라스미노겐 활성은 정상 플라스미노겐 활성의 약 70% 이하, 약 60% 이하, 약 50% 이하, 약 40% 이하, 약 35% 이하, 또는 약 30% 이하일 수 있다. 일부 대상체들은 매우 낮은 수준의 혈장 플라스미노겐 활성 수준을 가지는데, 이는 정상 플라스미노겐 활성의 5% 미만일 수 있다. 이러한 경우에서, 삶을 위협하는 상황이 될 수 있고 플라스미노겐 보충의 필요성이 시급할 수 있다. 이러한 경우에서, 혈장 내 플라스미노겐을 원하는 수준까지 가능한 한 신속하게 축적하기 위하여 높은 수준의 최고점들이 허용될 수 있고/거나 높은 투여 빈도의 보충이 설계될 수 있다. 대상체가 제2형 플라스미노겐-결핍증을 가지는 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 플라스미노겐-결핍 대상체의 감소된 플라스미노겐 활성은 정상 플라스미노겐 활성의 약 70% 이하, 약 60% 이하, 약 50% 이하, 약 40% 이하, 약 35% 이하, 또는 약 30% 이하일 수 있다.

[0120] 본 발명의 한 구체예에 따르면, 플라스미노겐-결핍 대상체는 목질 결막염을 앓고 있다. 목질 결막염은 눈, 입, 농루, 피부, 기관기관지 나무, 위장관, 기관지폐 나무, 및 비뇨생식관을 비롯한 점막 표면에 목질(나무같은) 거짓막 형성을 가져오는 현저히 손상된 세포외 피브린용해로 특징된다. 플라스미노겐 결핍은 입인두, 호흡 기관, 비뇨 생식기 및 피부(청소년 콜로이드 밀륨)에도 영향을 줄 수 있다. 점막 표면에서의 목질(나무같은) 거짓막은 본 명세서에서 병소 또는 "플라스미노겐-결핍증 관련 병소"로도 불린다. 플라스미노겐-결핍증은 또한 선천성 폐색성 수두증과도 연관된다.

[0121] 본 발명의 한 양상에서, 증가된 플라스미노겐 활성은 반복된 효과량의 플라스미노겐, 더욱 특히, Glu-플라스미노겐의 투여에 의해 유지된다. 상기 반복 용량은 하루 1회 이상, 매일, 2일 마다, 3일 마다, 주 2회, 4일 마다, 5일 마다 또는 매주 투여된다. 원하는 수준에 신속하게 도달하기 위해 축적 기간 동안 높은 투여 빈도를 선택한 다음 원하는 비율로 투여 빈도를 감소시키는 것이 바람직할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 투여 빈도는 일정 기간 후 어느 정도 임상적 이점들이 구현된 경우 감소될 수 있다. 택일적으로, 또 다른 구체예에서, 투여 빈도는 일정 기간 후 어느 정도 임상적 이점들이 구현되지 않은 경우 증가될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 투여 빈도는 전체 보충 기간, 즉, 축적 기간 및 정상-상태 동안 동일하게 유지될 수 있다.

[0122] 본 발명의 한 구체예에서, 플라스미노겐은 다음과 같은 투여 경로 중 어느 하나에 의해 투여된다: 정맥내, 복강내, 피하, 코, 폐, 또는 직장, 이때 피하 투여는 서방형 전달, 연속 전달 또는 다중 전달을 위해 채택된다. 한 구체예에서, 플라스미노겐은 정맥내 투여된다. 또 다른 구체예에서, 피하 투여는 서방형 제제를 내포하는 삽입물 또는 연속 주사 또는 다중 주사용 펌프를 이용하여 수행된다. 한 추가 구체예에서, 플라스미노겐은 원하는 플라스미노겐 활성 수준 증가가 도달되고 유지되도록 피하로 연속 방식으로 투여된다. 예를 들어, 본 발명에 따

라 원하는 플라스미노겐 활성 수준으로 증가 및 유지시키기 위해 연속 피하 주입이 사용될 수 있다.

[0123] 한 구체예에 따르면, 플라스미노겐은 바람직하게는 플라스미노겐-결핍 대상체의 중량 1 kg 당 약 0.5 mg 이상, 약 1 mg 이상, 약 1.5 mg 이상 또는 약 2 mg 이상의 용량으로 매일 투여된다. 또 다른 구체예에 따르면, 플라스미노겐은 바람직하게는 플라스미노겐-결핍 대상체의 중량 1 kg 당 약 1.5 mg 이상, 약 2 mg 이상, 약 2.5 mg 이상, 약 3 mg 이상, 약 4 mg 이상, 약 5 mg 이상 또는 약 6 mg 이상의 용량으로 격일로 투여된다. 추가 구체예에 따르면, 플라스미노겐은 바람직하게는 플라스미노겐-결핍 대상체의 중량 1 kg 당 적어도 약 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 또는 10 mg의 용량으로 주 2회, 2일 마다, 3일 마다, 4일 마다, 5일 마다 또는 매주 투여된다. 또한, 또 다른 구체예에 따르면, 플라스미노겐은 바람직하게는 플라스미노겐-결핍 대상체의 중량 1 kg 당 약 45 mg 이상의 용량으로 매주 투여된다. 또 다른 추가 구체예에 따르면, 플라스미노겐은 1일 1회 내지 주 1회의 빈도로 약 1.5 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0124] 본 발명은 플라스미노겐, 더욱 특히는 사람 Glu-플라스미노겐의 사용을 고려하는데, 이는 정상적인 비 플라스미노겐-결핍 대상체들에서 약 2.2 일의 반감기를 가지는 것으로 공지되어 있다. Glu-플라스미노겐 조성물은 바람직하게는 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상 또는 약 95% 이상의 순도인 고정제 Glu-플라스미노겐을 포함한다. 플라스미노겐은 재조합하여 제조되거나 혈장으로부터 정제하여 준비될 수 있다. 본 출원에 기재된 연구에서 사용되는 플라스미노겐은 PCT 공개특허출원 WO 2006/120423에 기재된 방법에 의해 준비되었다.

[0125] 본 발명의 한 구체예에서, 플라스미노겐은 방사성표지되지 않는다. 본 발명의 한 구체예에서, 플라스미노겐은 추가 단백질이 없거나 실질적으로 없는 약학 조성물에 포함된다. 본 발명의 한 구체예에서, 플라스미노겐은 알부민이 없거나 실질적으로 없는 약학 조성물에 포함된다. 본 발명의 한 구체예에서, 플라스미노겐은 아프로티닌이 없거나 실질적으로 없는 약학 조성물에 포함된다. 본 발명의 한 구체예에서, 플라스미노겐은 트립신 저해제가 실질적으로 없는 약학 조성물에 포함된다. 본 발명의 한 구체예에서, 플라스미노겐은 세린 프로테아제 저해제가 없거나 실질적으로 없는 약학 조성물에 포함된다. 본 발명의 한 구체예에서, 플라스미노겐은 플라스민이 없거나 실질적으로 없는 약학 조성물에 포함된다. 본 발명의 한 구체예에서, 플라스미노겐은 표면활성제가 없거나 실질적으로 없는, 예를 들어, 표면활성제 농도가 0.01 mM 미만인 약학 조성물에 포함된다.

[0126] 본 발명의 한 구체예에서, 플라스미노겐은 순도가 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 및 약 98% 이상인 약학 조성물에 포함된다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 플라스미노겐은 플라스미노겐 이외의 단백질의 총량이 약 30% 미만, 약 20% 미만, 약 15% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 또는 약 2% 미만인 약학 조성물에 포함된다.

[0127] 본 발명에 따르면, "보충 기간"은 달라질 수 있다. 한 구체예에서, 보충 기간은 적어도 48, 72, 96, 120 또는 144 시간이다. 또 다른 구체예에서, 보충 기간은 평생이다. 한 추가 구체예에서, 보충 기간은 원하는 임상적 이점들이 얻어질 때 중단된다. 선택적으로, 또 다른 보충 기간은 추가의 임상 이점들이 필요할 때 시작될 수 있다. 본 발명에 따르면, "보충 기간"은 의사에 의해 달라지며 정해질 수 있다.

[0128] 본 명세서에서, 플라스미노겐 활성은 측정된 대로 기록되거나 기준선-보정 방식으로 기록된다. 기준선-보정 플라스미노겐 활성은 플라스미노겐 활성 측정값에서 플라스미노겐 보충이 시작되기 전 플라스미노겐 활성값을 뺀 값이다. 플라스미노겐 보충이 시작되기 전 플라스미노겐 활성은 기준 플라스미노겐 활성, 0 연구일 또는 첫 플라스미노겐 용량 투여 전의 플라스미노겐 활성으로 지칭될 수 있다. 그러므로, 기준선-보정 플라스미노겐 활성은 Glu-플라스미노겐 투여로부터 생성된 플라스미노겐 활성의 증가만을 보여준다.

[0129] 일부 구체예들에서, 플라스미노겐 양은 ELISA, 혼탁측정법, 또는 방사상 면역확산법에 의해 플라스미노겐 항원을 측정함으로써 계산된다.

[0130] 본 발명의 플라스미노겐 보충에 의해 생성된 플라스미노겐 활성의 효능은 상기 언급한 바와 같은 임상적 관찰에 의해, 또한 D-이량체의 수준에 의해 입증될 수 있다. D-이량체는 피브린을 분해하는 플라스미노겐의 활성으로부터 생성되는 피브린 분해 단편들이다. 증가된 D-이량체 수준은 i) 병소들의 존재 및 ii) 투여된 플라스미노겐의 피브린용해 효능을 나타낸다.

[0131] 한 구체예에서, 상기 언급된 방법은 대상체의 샘플에서 플라스미노겐 활성을 측정하여 상기 대상체가 플라스미노겐-결핍인지 여부를 결정하는 단계, 및 대상체가 플라스미노겐-결핍인 경우, 상기 대상체에서 본 출원에 기재된 플라스미노겐 보충 방법을 실시 또는 플라스미노겐-결핍증을 치료하는 단계를 포함한다.

[0132] **실시예:** 하기 실시예들은 본 발명의 실시를 추가로 설명하지만 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0133] **실시예 1: Glu-플라스미노겐 제제**

[0134] Glu-플라스미노겐은 FDA/EMA-승인받은 US 혈장 수집 센터로부터 공급된 합동(pooled) 사람 혈장으로부터 고도로 정제된다(95% 초과 순도). 플라스미노겐 단량체는 95% 이상으로 존재한다. Glu-플라스미노겐은 이전에 PCT 공개 특허출원 WO 2006/120423에 기재된 바와 같이 준비되었다.

[0135] 사람 플라스미노겐은 동결건조된 플라스미노겐의 바이얼 한 개 당 대략 75 mg으로 포함된다. 주입 전, 바이얼 내 동결건조된 분말은 정맥내 주입을 위해 12.5 mL의 물과 재구성된다. 최종 조성물은 허용가능한 단백질 안정성, 이온 강도 및 pH를 제공하기 위하여 나트륨 시트레이트, 나트륨 클로라이드, 글리세린 및 수크로스를 내포한다.

[0136] **실시예 2a: Pg-결핍 사람 대상체들에서 Glu-플라스미노겐의 단일 투약(2 mg/kg) 및 PK**

[0137] 본원에 기재된 연구는 제1형 플라스미노겐-결핍 사람 환자들에서 사람 Glu-플라스미노겐에 관한 첫 연구이다. 본 연구는 하이포플라스미노겐혈증을 진단받은 환자들에서의 제1상, 비-무작위배정, 공개, 단일-용량 연구이다. 3명의 사람 성인들 및 2명의 청소년들은 2 mg/kg 단일 용량의 Glu-플라스미노겐을 정맥내(IV) 주입으로 투여받았다. 주입 시간은 10 분이었다.

[0138] 플라스미노겐 PK 프로파일을 도시하기 위하여 플라스미노겐 활성 및 항원 수준들을 측정하였다. 이들 혈액 샘플들을 다음 시점들에서 테스트하였다: 선별(방문 1, -19 연구일); 투약 직전 기준선(방문 2, 0 연구일); 주입 종료 후 5 내지 15 분, 1 시간, 6 시간(1 연구일), 24 시간(방문 3, 2 연구일), 48 시간(방문 4, 3 연구일), 72 시간(방문 5, 4 연구일), 96 시간(방문 6, 5 연구일), 120 시간(방문 7, 6 연구일), 168 시간(방문 8, 8 연구일), 및 216 시간(방문 9, 10 연구일). 대상체들은 유해 반응 수집, 면역원성 테스팅, 관례적인 안전성 테스트 및 절차, 및 최종 바이러스 안전성 테스팅을 위한 방문 11(31 연구일, 안전성 추적조사 방문)에 투약 후 30일 연구일에 다시 방문하였다. 유해 반응은 전혀 보고되지 않았다.

[0139] 모든 대상체들에 대한 플라스미노겐 항원 수준 및 플라스미노겐 활성 수준들을 선별시(-19 연구일) 및 주입 전(0 연구일)에 측정하여 표 1에 기록하였다. 주입 전 측정된 플라스미노겐 활성 수준은 약동학적 프로파일의 기준선을 결정하기 위해 사용된다. 플라스미노겐 활성을 건강한 대상체들의 합동 혈장으로부터의 플라스미노겐 활성 수준과 비교한 활성 백분율로 계산하였다. Cell Sciences®의 사람 플라스미노겐 총 항원 분석 ELISA 키트를 사용하여 ELISA 분석함으로써 플라스미노겐 항원을 측정하였다. 동일한 대상체에서 -19 연구일 및 0 연구일에 관찰된 플라스미노겐 활성의 변화에 의해 증명되는 바와 같이, 하나의 대상체 내에서 내인성 플라스미노겐 활성 수준의 가변성이 존재할 수 있음을 알 수 있으며, 일부 대상체들은 상대적으로 안정함을 유지한다(표 1).

표 1:

	플라스미노겐 항원 수준 (mg/dL)		플라스미노겐 활성 수준 (%)	
	선별	기준선	선별	기준선
대상체 1	2	3	35	31
대상체 2	3	5	37	36
대상체 3	4	5	33	36
대상체 4	4	8	39	38
대상체 5	9	15	29	32

[0140]

[0141] 플라스미노겐 주입 후, 기준선-보정된 플라스미노겐 활성 수준을 얻기 위해 각 대상체 자신의 기준선 값(0 연구일)을 이용하여 기준선 값을 뺌으로써 각 대상체의 플라스미노겐 활성 수준들을 보정하였다. 48 시간 동안 각 대상체에 대한 상기 기준선-보정된 플라스미노겐 활성 수준들(얇은 선)을 각 시점에 대한 평균값(개방된 원)과 함께 도 5에 도시하고 Pharsight Corporation사의 Phoenix®WinNonlin(버전 6.4)을 사용하여 예상 약동학 곡선을 계산하였다. Phoenix®WinNonlin은 화합물의 PK를 예상하기 위해 테스트 대상체들의 평균값 및 연구 파라미터를 사용하여 하나 이상의 방정식들 및 관련 곡선들을 생성한다. 평균값들에 완벽하게 대응하는 PK 모델이 선택되었으며 도 5에 도시되었다(굵은 선). 관찰된 평균값으로부터 2 mg/kg의 Glu-플라스미노겐 투여가 48 시간의 기간 동안 정상 플라스미노겐 활성의 10% 이상만큼(기준선에 비해) 증가된 평균 플라스미노겐 활성 수준을 생성하였음이 확인된다.

[0142] **실시예 2b: Pg-결핍 사람 대상체들에서 Glu-플라스미노겐의 단일 투약(2 mg/kg) 및 효능**

[0143] 실시예 2a에 기재된 제1상 연구 중에서, 대상체 2는 오른쪽 눈의 눈꺼풀에 목질 결막염을 가졌다. 0 연구일(주입 전) 및 1 연구일의 병소 사진들을 각각 도 7A 및 7B에 도시한다. 목질 결막염에 의해 유발된 혹은 플라스미

노겐 주입 후 24시간에 재흡수되었던 것으로 나타났다. 목질 결막염 퇴행에 관한 하나의 사례가 통계적으로 중요한 것은 아니지만, 그럼에도 불구하고 이러한 관찰내용은 고무적이며 현존하는 Glu-플라스미노겐 대체 요법의 임상 효과에 관한 증거를 제공한다.

[0144] 대상체 2의 기준선-보정된 플라스미노겐 활성 수준은 도 7C에서 플라스미노겐 투여 후 5 내지 15분으로부터 2 연구일에 기록된다. 플라스미노겐 활성을 초기 수준 이상으로 높이기 위한 2 일 이상 동안의 2 mg/kg의 IV 투약은 성공적이었음을 알 수 있다. 도 5에 기초하여 볼 때, 플라스미노겐-결핍 대상체의 중량 1 kg 당 약 2 mg의 용량의 매일 또는 2일 마다의 투여는 대상체 플라스미노겐 활성 수준을 정상 플라스미노겐 활성의 약 10%만큼 증가시키기에 충분하므로 대상체 플라스미노겐 활성 수준을 정상 플라스미노겐 활성의 5% 또는 1%만큼 증가시키기에도 충분할 것이라는 결론에 이를 수 있다.

[0145] **실시예 3: 실시예 2의 단일 투약 결과에 기초한 반복 투약 모델화.**

[0146] Phoenix®WinNonlin을 이용하여 결정된 방정식에 기초하여(실시예 2a 참조), 임의의 용량에서 플라스미노겐-결핍 대상체에서의 Glu-플라스미노겐 제거 곡선(또는 PK 프로파일)을 예상할 수 있다. 96 시간의 기간에 걸친 2, 6 및 12 mg/kg의 단일 용량 투여에 대한 예상 곡선들을 도 6에 기록한다.

[0147] 이 방정식에 기초하여, 다음과 같은 상이한 투여 빈도의 반복 투여에 대한 예측을 수행하였다: 매일, 2일 마다, 주 2회 및 주 1회. 이러한 방정식을 사용하여 용량 및 빈도의 다양한 조합을 평가하였다. 도 8a 및 8b는 각각 2 mg/kg 및 0.5 mg/kg의 용량의 매일 투여에 대한 기준선-보정된 플라스미노겐 활성을 나타낸다. 도 9a 및 9b는 각각 2 mg/kg 및 1.5 mg/kg 용량의 격일 투여에 대한 기준선-보정된 플라스미노겐 활성을 나타낸다. 도 10a, 10b 및 10c는 2 mg/kg, 6 mg/kg 및 12 mg/kg 용량의 주 2회 투여에 대한 기준선-보정된 플라스미노겐 활성을 나타낸다. 도 11a 및 11b는 각각 12 mg/kg 및 45 mg/kg의 용량의 매주 투여에 대한 기준선-보정된 플라스미노겐 활성을 나타낸다. 이들 투여 빈도 및 용량들 각각에 대한 정상-상태 동안의 최저점 및 최고점 수준에 대응하는 플라스미노겐 활성 수준을 표 2에 기록한다.

표 2

빈도 / 용량	매일		격일		주 2회		매주	
	최고점	최저점	최고점	최저점	최고점	최저점	최고점	최저점
0.5mg/kg	19	10	-	-	-	-	-	-
1.5mg/kg	-	-	39	10	-	-	-	-
2mg/kg	78	40	52	14	41	3	-	-
6mg/kg	-	-	-	-	123	10	115	1.4
12mg/kg	-	-	-	-	247	20	229	2.8
45mg/kg	-	-	-	-	-	-	859	10

[0148]

[0149] 이러한 예측으로부터, 플라스미노겐 활성 수준을 기준선 이상으로 정상 플라스미노겐 활성의 1% 이상만큼 또는 10% 이상만큼 높이는데 필요한 최소 용량(정상-상태에서 최저점 수준)을 결정할 수 있었다. 기준선은 치료 전 대상체 자신의 플라스미노겐 활성을 나타낸다. 표 2는 정상 플라스미노겐 활성의 1% 이상 증가 및 정상 플라스미노겐 활성의 10% 이상 증가를 가져오는 용량 및 빈도의 조합을 결정함에 유용하다. 최저점 플라스미노겐 활성 수준을 최소한 정상 플라스미노겐 활성의 10% 이상만큼 높이는데 필요한 최소 용량은 매일 투여시 약 0.5 mg/kg, 격일 투여시 약 1.5 mg/kg, 격일 투여시 약 2.0 mg/kg, 주 2회 투여시 약 6 mg/kg, 및 매주 투여시 약 45 mg/kg임이 밝혀졌다. 최저점 플라스미노겐 활성 수준을 최소한 정상 플라스미노겐 활성의 1% 이상만큼 높이는데 필요한 최소 용량은 주 2회 투여시 약 2 mg/kg, 및 매주 투여시 약 12 mg/kg임이 밝혀졌다. 명백하게, 그 외 다른 용량 및 빈도의 조합을 이 방정식으로 평가할 수 있으나, 표 2에 기록된 조합들은 최저점 플라스미노겐

활성 수준을 적어도 1%, 5% 또는 10% 이상만큼 높이는 조합 범위에 대한 우수한 이해를 제공한다.

[0150] 표 2는 또한 각각의 용량 및 빈도의 조합으로부터 생성되는, 대상체의 혈장에서 도달될 수 있는 최대 플라스미노겐 활성 수준(정상-상태에서 최고점 수준)에 대한 정보를 제공한다. 반복 투여의 목적은 플라스미노겐 활성을 원하는 수준 이상(초기 수준의 1%, 5% 또는 10% 이상)으로 유지시킬 수 있고, 바람직하지 않은 높은 최고점 값들에 도달하지 않도록 하며 대상체를 순응시키기에 편리한 투여 빈도를 얻게 하는 가장 우수한 용량 및 빈도의 조합을 찾는 것이다. 본 발명의 경우, 임상 연구에서 테스트했던 용량 및 빈도의 조합에서 유해 효과가 전혀 관찰되지 않았기 때문에 바람직하지 않은 높은 최고점 수준에는 아직 도달한 적이 없었다.

[0151] **실시예 4: Pg-결핍 사람 아기에서 Glu-플라스미노겐의 반복 투여**

[0152] 한 터키 출신의 남아는 4주시에 전형적인 목질 결막염 발생 후 선천성 하이포플라스미노겐혈증을 진단받았다. 혈청 플라스미노겐 활성 수준은 2% 보다 낮았으며, 이러한 진단은 PLG에서의 새로운 동형접합성 스플라이스-부위 돌연변이(1587+1 G>A)를 보이는 유전적 테스트에 의해 확인되었다.

[0153] 2개월시, 대상체는 심각한 호흡기세포 융합 바이러스(RSV) 감염을 앓았으며 5 일간의 인공호흡 지원(ventilatory support) 및 1-개월의 입원이 필요했다. 이 시기로부터, 대상체는 재발성 호흡 문제들을 가졌다. 4개월시부터, 대상체를 신선 냉동 혈장(FFP) 20 mL/kg/주로 치료하였다. 18개월시, 대상체는 오른쪽과 왼쪽 주기관지 모두에 외생성 병소들을 가짐이 밝혀졌다. 대상체에 청색증과 함께 급성 중증 호흡곤란이 한번 발생하였으며 이는 비침습성 산소 흡입법에 반응하였다. 후속적으로, 대상체는 FFP 커버된 기관지 병소들을 레이저로 제거하면서 기관지내시경검사를 반복하였다. 20개월시, 기관지내시경을 준비하는 동안, 대상체에 심장무수축과 함께 급성 청색증과 심정지가 발생하였으며 30 분 후 소생되었다. 흉부 X-선은 왼쪽 폐와 오른쪽 하부 엽의 폐확장부전을 보여주었다(도 12 참조). 대상체는 ICU에 입원허가 되었으며 인공호흡 및 순환 지원 모두를 필요로 하였다. 기관지내시경은 기관 내에 점성 분비물(도 13A 참조) 및 폐쇄성 병소들을 보여주었다(도 13B 참조). 다량의 점성 폐 분비물을 흡인하였다. 심정지 발생 6일 후, 대상체에게 4 mg/kg의 Glu-플라스미노겐 제 1 투약, 6 mg/kg의 제 2 투약, 및 6.5 mg/kg의 후속 투약을 제공하였으며; 각 투약은 48시간 마다 제공된다. %로 표현된 처음 144시간 동안의 플라스미노겐 활성 측정값들이 도 14에 도시된다. Glu-플라스미노겐 첫 투약 전 대상체의 기준선 플라스미노겐 활성은 21%였으며, 이는 전술한 FFP 치료요법으로 인한 것일 가능성이 가장 높음을 알 수 있다. Glu-플라스미노겐 보충 후, 일부 혈액 반점이 있는 막과 외생성 병소들의 진행성 용해가 나타났으며, 이는 산소 요구량의 감소와 연관되었다. 눈의 목질 병소들에서도 개선이 관찰되었다. Glu-플라스미노겐 치료 4일 후, 대상체를 발관(extubated)시켰으나, 피로로 인하여 36 시간 후 재관류를 필요로 하였다. Glu-플라스미노겐 제 1 투약하고 1주일 후, 대상체를 다시 발관시켰으며, 이 때 대상체는 정상적으로 호흡할 수 있었다. 2일 마다 6.5 mg/kg의 요법으로 플라스미노겐 치환을 계속하였다. Glu-플라스미노겐 치료 6주 후 막의 진행성 용해가 있었으며 상당히 감소된 병소를 보여주었다. 이러한 중증의 환자에서 Glu-플라스미노겐 보충은 매우 효과적이었다. 플라스미노겐-결핍증 상태에 의해 유발된 모든 증상들은 소멸되거나 유의하게 감소되었다. 유의한 부작용은 전혀 관찰되지 않았다. 대상체에서 Glu-플라스미노겐 보충의 효능은 관찰된 임상적 이점들에 의해 입증되었다.

[0154] 보충된 Glu-플라스미노겐이 피브린을 효율적으로 분해하였으며, 그리하여 플라스미노겐-결핍증 관련 병태들을 적극적으로 치료하였음을 입증하기 위하여 D-이량체에서 함량을 측정하였다. 도 15는 상기 대상체에서 처음 144 시간의 플라스미노겐 보충 동안 D-이량체의 프로파일 및 플라스미노겐 활성 수준의 프로파일을 겹쳐놓은 것이다. 도 15는 D-이량체의 최고점들이 플라스미노겐 활성의 최고점들과 함께 제공됨을 보여준다. 이로부터 보충된 Glu-플라스미노겐이 대상체에서 활성이었음이 확인된다.

[0155] **실시예 5: Pg-결핍 사람 대상체들에서 Glu-플라스미노겐의 단일 투약(6 mg/kg) 및 PK**

[0156] 실시예 2a에 기재된 제1상 연구는 14세 내지 38세 범위의 7명의 사람 대상체들을 내포하는 코호트 2번에서 Glu-플라스미노겐의 6 mg/kg 단일 용량의 IV 투여에 대해 이루어진 것이었다. 이들의 플라스미노겐 활성 기준선은 표 3에 기록되어 있다.

표 3		
코호트	대상체 ID	플라스미노겐 활성 (%)
2	01-001-2	30
	01-002-2	52
	01-003-2 (소아)	32
	01-005-2 (소아)	37
	01-006-2	33
	01-007-2	19
	01-008-2	4

[0157]

[0158] 120 시간 동안 각 대상체에 대한 상기 기준선-보정된 플라스미노겐 활성 수준들(얇은 선)을 각 시점에 대한 평균값(개방된 원) 및 생성된 평균 곡선(굵은 선)과 함께 도 16에 도시한다. 관찰된 평균값으로부터 6 mg/kg의 Glu-플라스미노겐 투여가 96 시간의 기간 동안 정상 플라스미노겐 활성의 10% 이상만큼(기준선에 비해) 증가된 평균 플라스미노겐 활성 수준을 생성하였음이 확인된다. 평균값으로부터 생성된 곡선은 Phoenix®WinNonlin(실시예 2a)을 사용하여 결정된 수학식에 의해 정립된 수학식 패턴을 따르며 상기 수학식은 플라스미노겐-결핍 사람에서 Glu-플라스미노겐의 PK 프로파일을 적절히 표현함이 확인된다.

[0159] 개별적인 말기 반감기가 결정되었으며 그 범위는 코호트 1(2 mg/kg)에서 14.5 시간 내지 53.3 시간이고 코호트 2(6 mg/kg)에서 17.2 시간 내지 50.0 시간이다. 대상체 간에 큰 가변성이 관찰되었으나, 비-선형 동역학에 관한 지표는 없었다. 데이터는 모든 대상체들에 대해 나타낸 것은 아니다. 평균 말기 반감기는 2 mg/kg 용량(35.6 ± 17.6 시간)에서 6 mg/kg 용량(35.7 ± 12.3 시간)에 이르기까지 비교적 일정한 것으로 밝혀졌다.

[0160] **실시예 6: Pg-결핍 사람 대상체들에서 Glu-플라스미노겐의 반복 투약(6 mg/kg) 및 PK**

[0161] 중추적 2/3상 연구에서, 6 mg/kg 용량들의 Glu-플라스미노겐을 i) 2일 마다 또는 격일로(qod), 또는 ii) 3일 마다(q3d)의 빈도로 9명의 플라스미노겐-결핍 사람 대상체들의 코호트에 반복하여 투여하였다. 이들의 플라스미노겐 활성 기준선을 표 4에 기록한다.

표 4

환자	빈도	기준선 값 (%)
01-001	q3d	29
01-002	qod	43
01-006	q3d	28
01-007	q3d	22
01-008	qod	< 5
01-009	q3d	42
01-010	q3d	28
01-011	q3d	34
01-012	q3d	38

[0162]

[0163] 1주 또는 2주 마다, 후속 용량의 투여에 앞서 플라스미노겐 활성을 모니터링하였으며, 용량 주입 전 상기 플라스미노겐 활성은 대상체에서 혈장 플라스미노겐 활성 프로파일의 최저점 수준을 나타낸다. 대상체 01-001, 01-002, 01-006, 01-007, 01-008, 01-009 및 01-010의 최저 수준은 각각 도 17, 18, 19, 20, 21, 22 및 23에 도시된 별도의 그래프들에 기록된다. 점선은 각 대상체의 기준선 값에 정상 플라스미노겐 활성의 10%를 더한 것을 나타낸다. 이 점선은 생성된 증가분을 정상 플라스미노겐 활성의 10% 증가분과 용이하게 비교하기 위하여 각 그

래프에 도시되어 있다.

[0164] 모든 대상체들에서, 최저점 수준은 Glu-플라스미노겐 보충 첫 1주 후(2주차로 식별됨) 정상 플라스미노겐 활성의 10% 이상 높아졌다. 대상체 01-001은 2주차가 아니라, 3주차시에 모니터링하기 시작했다.

[0165] 모든 대상체들(대상체 01-001 제외)에서 최저점 수준은 모니터링된 Glu-플라스미노겐 보충 전 기간 동안 정상 플라스미노겐 활성의 10% 상회를 유지하였다. 대상체 01-001에서, 최저점 수준은 10주차에 30%까지 낮아졌는데, 이는 대상체 자신의 기준선 값의 1% 상회를 나타내며, 다음 모니터링 주(12주차)에 다시 높아졌다. 8 주차 내지 10 주차 사이에 이 대상체의 치료가 중단되었는데 이것이 이 대상체의 플라스미노겐 활성 수준이 낮아졌다가 보충이 재개된 후 다시 높아졌던 가장 가능성 있는 이유일 것이다. 그러므로, 3일 마다(q3d) 6 ㎎/kg의 Glu-플라스미노겐 보충은 플라스미노겐 활성을 보충 기간에 걸쳐 정상 플라스미노겐 활성의 1% 이상만큼, 더욱 특히, 보충 기간에 걸쳐 정상 플라스미노겐 활성의 10% 이상만큼 성공적으로 상승시키고 유지시켰다.

[0166] 더욱이, 2일 마다(qod) 6 ㎎/kg의 Glu-플라스미노겐 보충은 또한 플라스미노겐 활성을 보충 기간에 걸쳐 정상 플라스미노겐 활성의 1% 이상만큼, 더욱 특히, 보충 기간에 걸쳐 정상 플라스미노겐 활성의 10% 이상만큼 성공적으로 상승시키고 유지시켰다.

[0167] 본 출원에 기재된 바와 같이, 축적 기간은 대상체의 혈장에서의 화합물의 반감기의 최대 3 내지 5배 지속된다. 제1상 연구의 플라스미노겐-결핍 대상체들에서, Glu-플라스미노겐의 반감기는 약 35.7 시간 또는 1.5 일인 것으로 결정되었다(실시예 5 참조). 그러므로, 결정된 반감기에 기초하여 볼 때, 축적 기간은 107 시간(4.5 일) 내지 179 시간(7.4 일)이 걸릴 것이다. 도 17, 18, 19, 20, 21, 22 및 23에서 보충 기간이 시작되고 약 1주 후 정상-상태가 시작됨을 관찰할 수 있다. 이는 본 출원에서 결정되었던, 플라스미노겐-결핍 대상체에서의 Glu-플라스미노겐 반감기로 확증된다. 또 다시, 플라스미노겐의 소모에 대한 가변성이 존재하며 이는 개개의 대상체에서 때때로 도 4에 기재된 이론과 약간 상이한 최저점 수준 곡선이 관찰되게 하는 많은 인자들로 인한 것이다. 평균값은 이론에 근접하게 관찰된다(도시되지 않음).

[0168] **실시예 7: Pg-결핍 사람 대상체들에서 Glu-플라스미노겐의 반복 투약(6 ㎎/kg) 및 효능**

[0169] 본 발명의 Glu-플라스미노겐 보충의 한 가지 목적은 하나 이상의 플라스미노겐-결핍증 관련 증상을 감소 및/또는 치료함에 효율적인 Glu-플라스미노겐 보충을 제공하는 것이다. 제2상 대상체들을 0 연구일, 4주차, 8주차 및/또는 12주차시에 이들의 가시적인 병소들(표 5), 전반적 개선(표 6) 및 삶의 질(표 6)에 관해 모니터링하였다.

표 5

대상체	방문	가시적 병소	총 병소의 수	병소의 위치	측정가능성
01-001	0 연구일	있음	2	왼쪽 눈	10 x 2 mm
		있음	2	오른쪽 눈	10 x 2 mm
	4 주차	없음	0	---	---
01-002	0 연구일	있음	1	왼쪽 눈	15 x 5 mm
	4 주차	없음	0	---	---
01-006	0 연구일	있음	1	상부 잇몸	없음
	4 주차	없음	0	---	---
	8 주차	없음	0	---	---
01-007	0 연구일	없음	---	---	---
	4 주차	없음	---	---	---
01-008	0 연구일	있음	7	왼쪽 눈	없음
		있음	7	하부 잇몸	없음
		있음	7	오른쪽 눈	없음
		있음	7	상부 잇몸	없음
	4 주차	없음	0	---	---
	8 주차	없음	0	---	---
	12 주차	없음	0	---	---
01-009	-4 연구일	없음	---	---	---
	4 주차	없음	---	---	---
01-010	-4 연구일	있음	2	오른쪽 눈, 아래 눈꺼풀	10 x 5 mm
	4 주차	있음	2	오른쪽 눈, 윗 눈꺼풀	15 x 5 mm
		있음	2	오른쪽 눈, 아래	1 x 1 mm
		있음	2	눈꺼풀	5 x 2 mm
				오른쪽 눈, 윗 눈꺼풀	

[0170]

[0171] 가시적인 병소들의 모니터링으로부터 일부 병소들은 대상체 01-010에서와 같이 감소되었거나, 대상체 01-001, 01-002, 01-006 및 01-008에서와 같이 4주차에 완전히 제거되었거나, 0 연구일에 가시적 병소들이 전혀 없었던 대상체 01-009에서는 병소들이 발생하지 않았음을 알 수 있다. 그러므로 본 발명의 Glu-플라스미노겐 보충은 플라스미노겐-결핍 대상체에서 병소를 감소시키거나, 병소를 치료하거나 병소를 예방한다.

[0172] 표 6

대상체	방문	CGI-I 점수	삶의 질 점수
01-001	0 연구일	0 – 평가되지 않음	10 – 매일 출근함/정상적인 매일의 활동
	4 주차	1 – 매우 많이 개선됨	10 – 매일 출근함/정상적인 매일의 활동
01-002	0 연구일	0 – 평가되지 않음	10 – 매일 출근함/정상적인 매일의 활동
	4 주차	1 – 매우 많이 개선됨	10 – 매일 출근함/정상적인 매일의 활동
01-006	0 연구일	0 – 평가되지 않음	7– 매일 몇 시간 근무함/일일 최소한 5 시간 활동
	4 주차	1 – 매우 많이 개선됨	9 – 매일 8 시간 근무함/가정 생활에 참여함
	8 주차	1 – 매우 많이 개선됨	9 – 매일 8 시간 근무함/가정 생활에 참여함
01-007	0 연구일	0 – 평가되지 않음	10 – 매일 출근함/정상적인 매일의 활동
	4 주차	4 – 변화 없음	10 – 매일 출근함/정상적인 매일의 활동
01-008	0 연구일	4 – 변화 없음	7– 매일 몇 시간 근무함/일일 최소한 5 시간 활동
	4 주차	1 – 매우 많이 개선됨	9 – 매일 8 시간 근무함/가정 생활에 참여함
	8 주차	1 – 매우 많이 개선됨	10 – 매일 출근함/정상적인 매일의 활동
	12 주차	1 – 매우 많이 개선됨	10 – 매일 출근함/정상적인 매일의 활동
01-009	-4 연구일	0 – 평가되지 않음	10 – 매일 출근함/정상적인 매일의 활동
	4 주차	2 – 많이 개선됨	10 – 매일 출근함/정상적인 매일의 활동
01-010	-4 연구일	0 – 평가되지 않음	10 – 매일 출근함/정상적인 매일의 활동
	4 주차	1 – 매우 많이 개선됨	10 – 매일 출근함/정상적인 매일의 활동

[0173]

[0174] 도 24에 상세히 나타낸 질문 및 대답들을 이용하여 전반적 개선을 평가하였다.

[0175] 표 6에서, 대부분의 대상체들은 4주차시 이들의 임상 총괄 평가에서 상당한 개선을 경험하였으며, 모니터링된 기간의 전 기간 동안 개선된 상태가 유지되었음을 알 수 있다. 더욱 특히, 전혀 변화가 없었던 대상체 01-007을 제외하고 CGI 점수는 "매우 많이 개선됨" 또는 "많이 개선됨"이었다. 그러므로, 플라스미노겐 보충은 손상된 임상 총괄 평가를 성공적으로 개선시킨다.

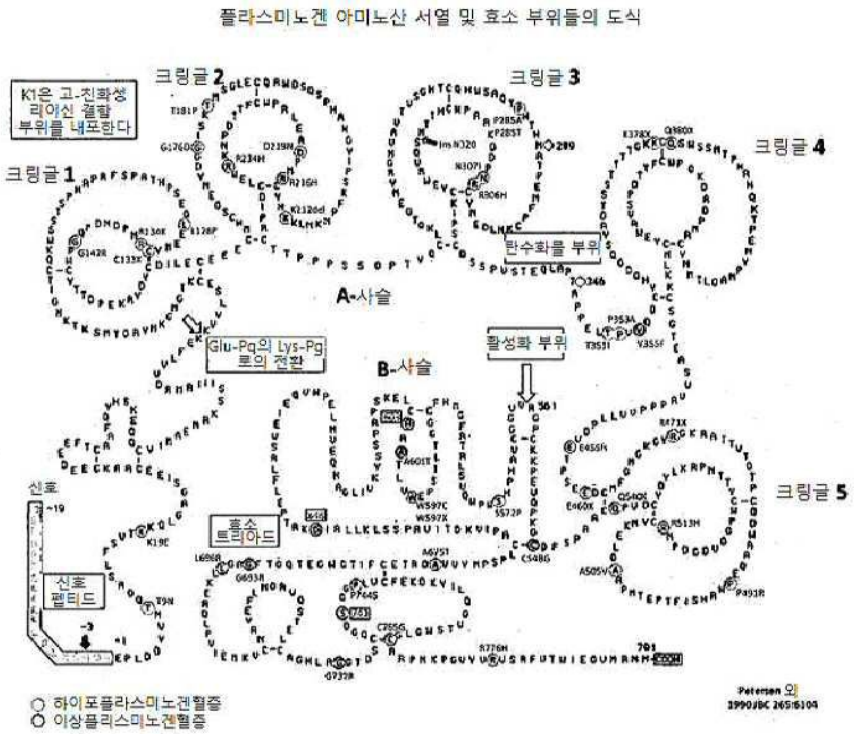
[0176] 삶의 질은 임의의 환자들의 삶의 질을 평가하기 위하여 통상적으로 사용되는 미국 만성 통증 학회에 의해 개발된 등급을 사용하여 평가되었다. 삶의 질 등급을 도 25에 상세히 기재하였다.

[0177] 표 6에서, 이미 매일 출근하거나 정상적인 매일의 활동(점수 10)을 하지 못했었던 사람들에 대한 삶의 질은, 4주차에 개선되었으며 이들 중 한 명은 8주차시에 개선이 지속되었음을 알 수 있다. 0 연구일에 10점을 받은 대상체들에 있어서, 이들은 모니터링 기간 동안 우수한 삶의 질을 유지하였다. 그러므로, Glu-플라스미노겐 보충은 손상된 삶의 질 또는 10 미만의 삶의 질 점수를 가지는 대상체에 대한 삶의 질을 개선시킨다는 결론에 이를 수 있다.

[0178] 제목은 참고를 위해 및 특정 부분들의 위치 파악에 도움을 주기 위해 포함된다. 이들 제목들은 본원에 기재된 개념들의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니며, 이러한 개념들은 명세서 전반에 걸쳐 다른 부분들에서도 적용될 수 있다. 그러므로, 본 발명은 본 명세서에 기재한 구체예들에 제한되는 것은 아니지만, 본 명세서에 개시된 원리 및 새로운 특징들에 부합하는 가장 넓은 범위에 따르는 것으로 한다. 단수형 표현은 내용상 명확히 달리 언급이 없는 한, 대응하는 복수형들을 포함한다. 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 성분, 반응조건, 농도, 성질 등의 양을 표현하는 모든 수치는 모든 경우에 용어 “약”에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 최소한, 각각의 수치 파라미터는 최소한 기록된 유효 자리수의 수를 고려하여 그리고 통상의 올림법을 적용하여 해석되어야 한다. 따라서, 반대의 언급이 없는 한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 제시된 수치 파라미터들은 근사치로서 얻고자 하는 성질에 따라 달라질 수 있다. 광범위한 구체예들을 설명하는 수치 범위 및 파라미터가 근사치임에도 불구하고, 특정 예시들에 제시된 수치값들은 가능한 한 간결하게 기록된다. 그러나, 임의의 수치 값은 실험, 테스트 측정치, 통계적 분석 등에 있어서의 가변성으로부터 생기는 일정한 오차를 고유하게 내포한다.

도면

도면1


플라스미노겐 아미노산 서열 및 효소 부위들의 도식
크링글 2
크링글 3
크링글 4
크링글 1
크링글 5
K1은 고-친화성 리아신 결합 부위를 내포한다
탄수화물 부위
A-사슬
B-사슬
Glu-Pg의 Lys-Pg 로의 전환
활성화 부위
산호
산호 펩티드
효소 트리아드
하이포플라스미노겐혈증
이상플리스미노겐혈증

도면2


양쪽 눈 목질 결막염의 예

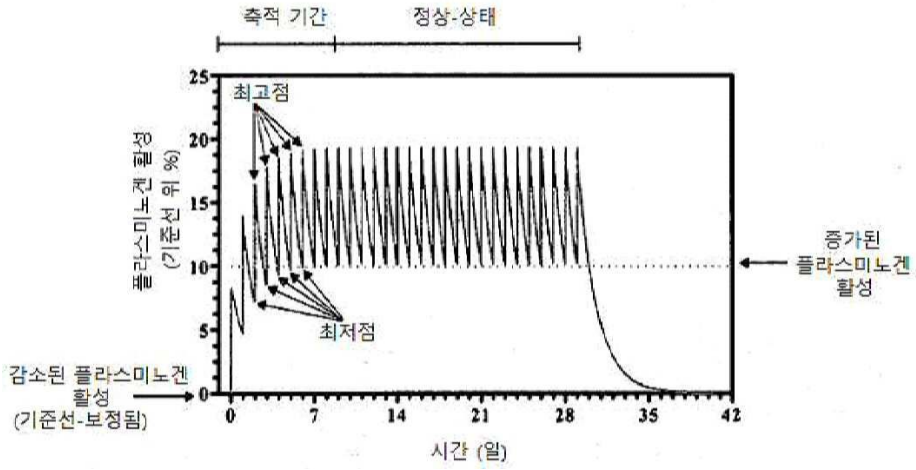
도면3

거짓막으로 덮인 결절비대가 있는
전반적인 잇몸 증식증의 예

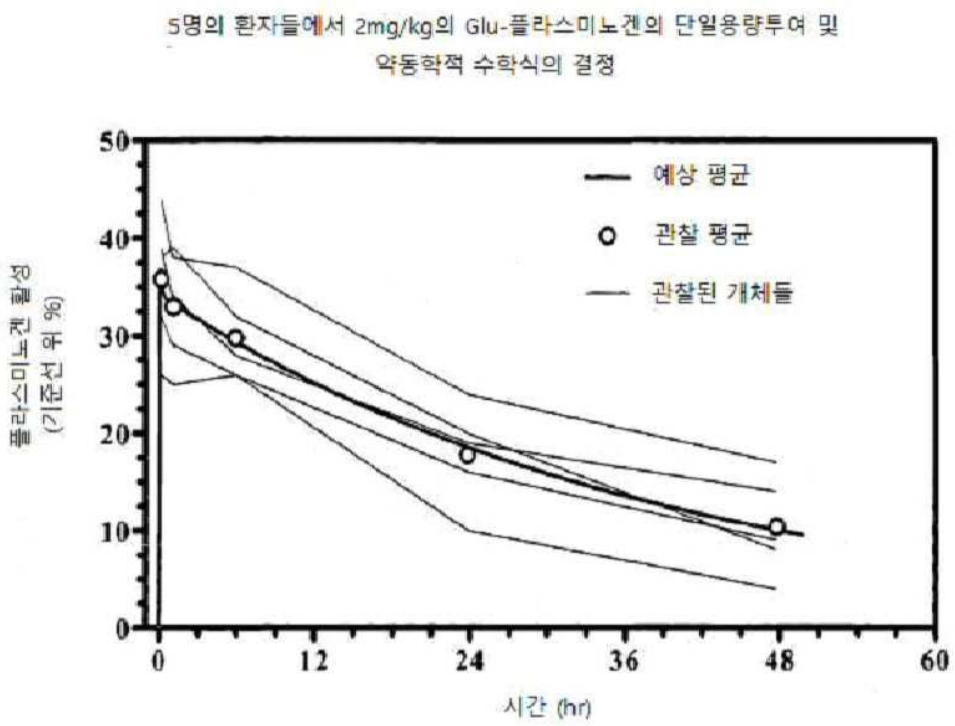


도면4

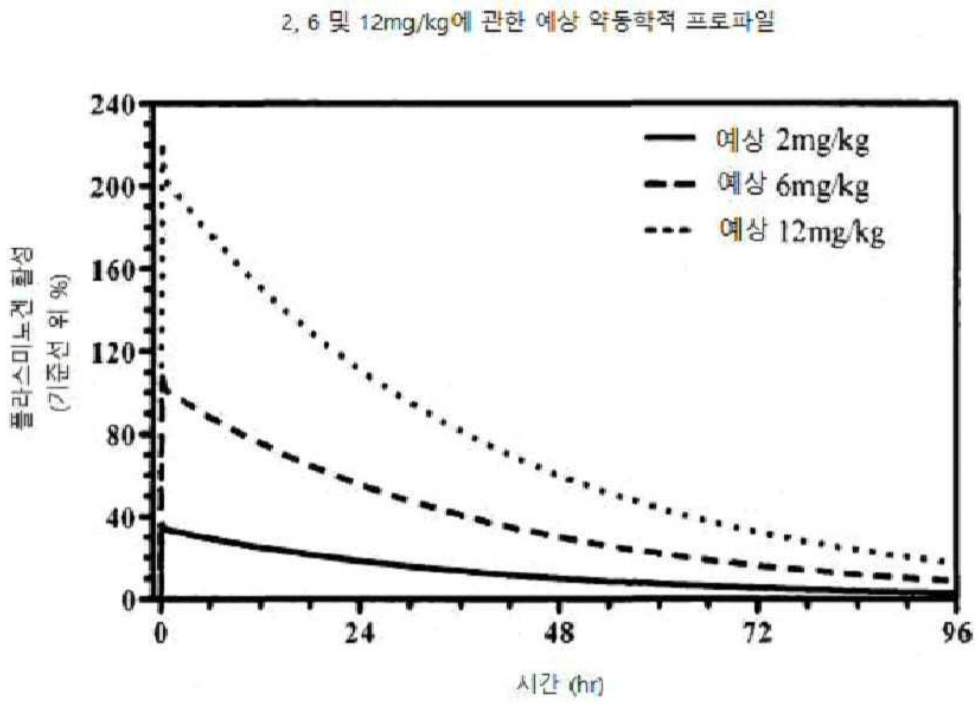
반복 투여와 관련하여 본 출원에서 사용되는 용어들을 나타내는 도식



도면5

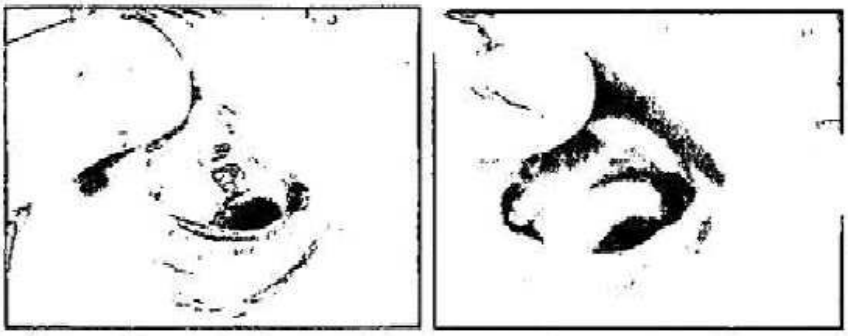

5명의 환자들에서 2mg/kg의 Glu-플라스미노겐의 단일용량투여 및
약동학적 수학식의 결정
예상 평균
관찰 평균
관찰된 개체들
플라스미노겐 활성
(기준선 위 %)
50
40
30
20
10
0
0
12
24
36
48
60
시간 (hr)

도면6


2, 6 및 12mg/kg에 관한 예상 약동학적 프로파일
예상 2mg/kg
예상 6mg/kg
예상 12mg/kg
플라스미노겐 활성
(기준선 위 %)
240
200
160
120
80
40
0
0
24
48
72
96
시간 (hr)

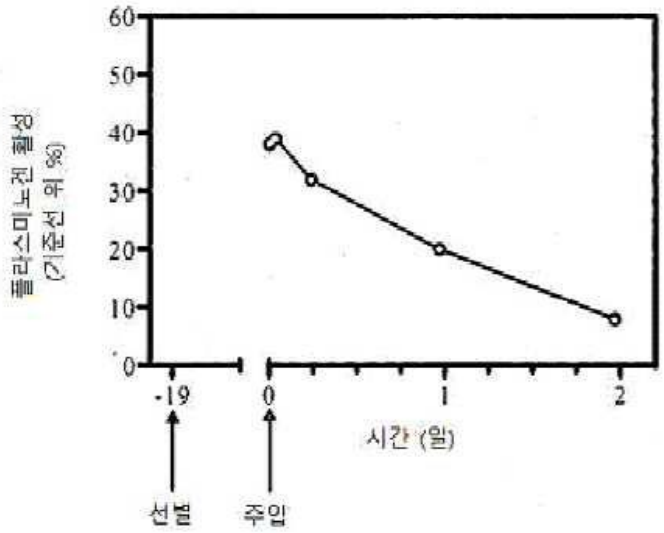
도면7

2mg/kg 단일 용량의 Glu-플라스미노겐 투여 전 (0연구일) 및 투여 후(1연구일) 대상체 2의 오른쪽 눈꺼풀 사진



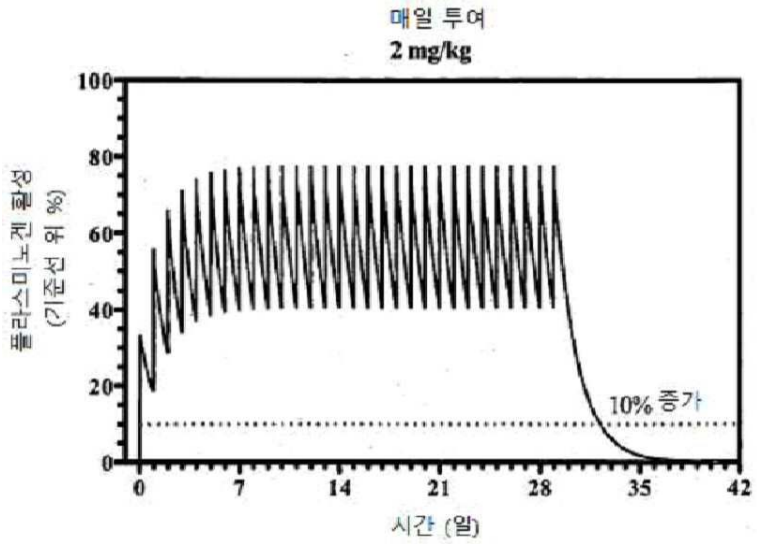
도 7A (0연구일)　　도 7B (1연구일)

2mg/kg 단일 용량의 Glu-플라스미노겐 투여 후 대상체 2의 혈장 플라스미노겐 활성

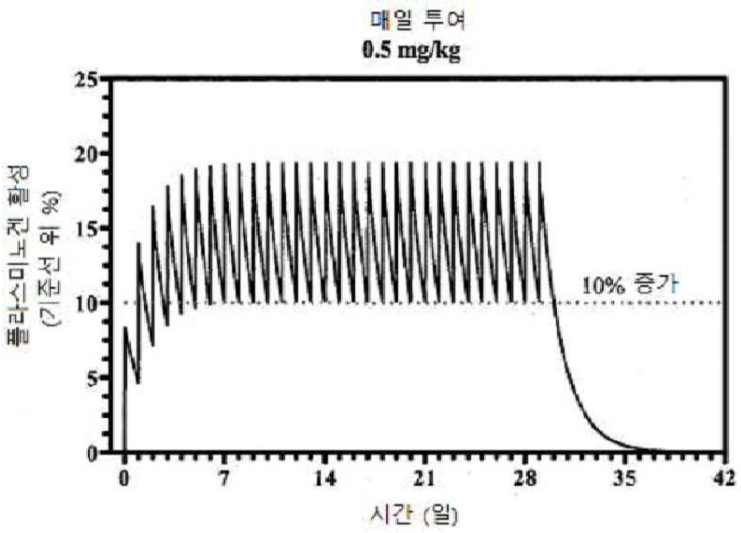


도 7C

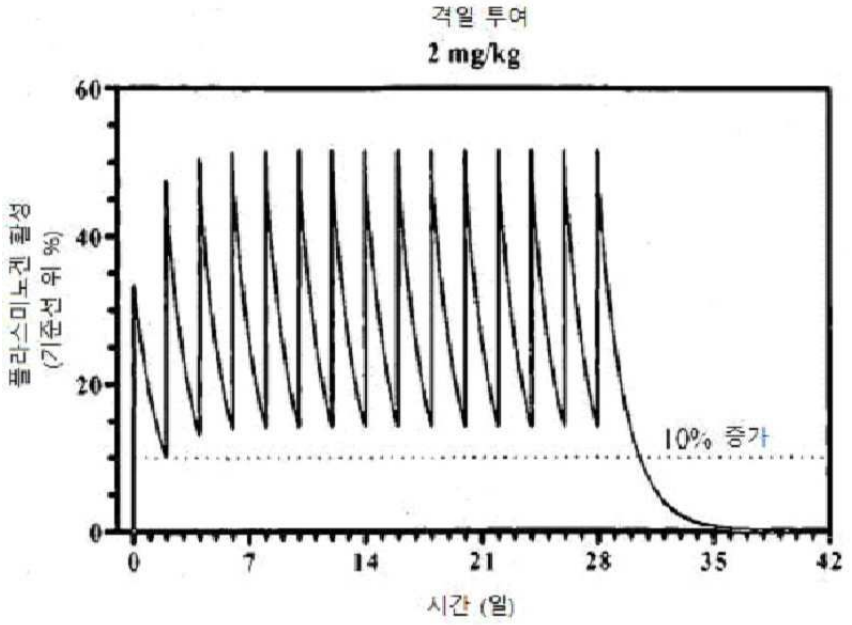
도면8a


매일 투여
2 mg/kg
플라스미노겐 활성
(기준선 위 %)
100
80
60
40
20
0
10% 증가
0
7
14
21
28
35
42
시간 (일)

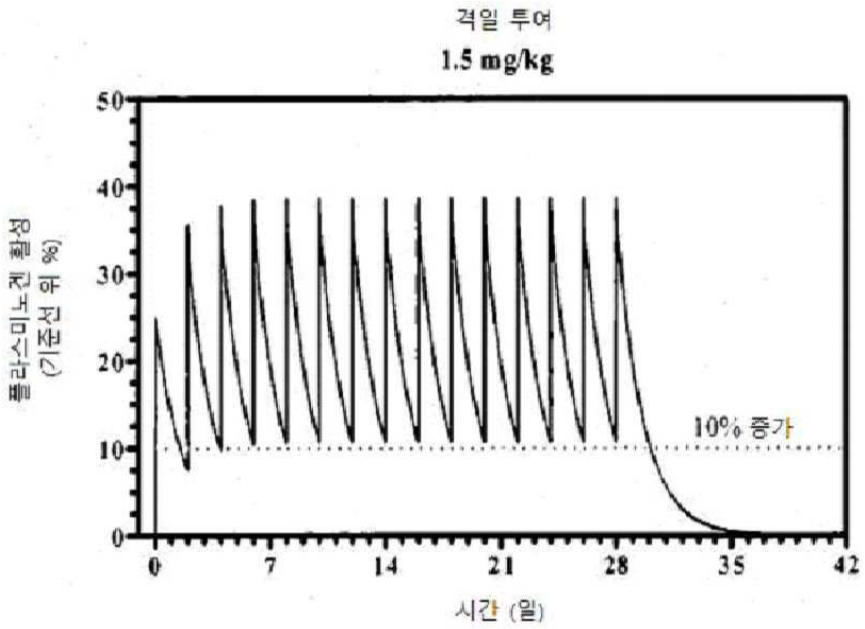
도면8b


매일 투여
0.5 mg/kg
플라스미노겐 활성
(기준선 위 %)
25
20
15
10
5
0
10% 증가
0
7
14
21
28
35
42
시간 (일)

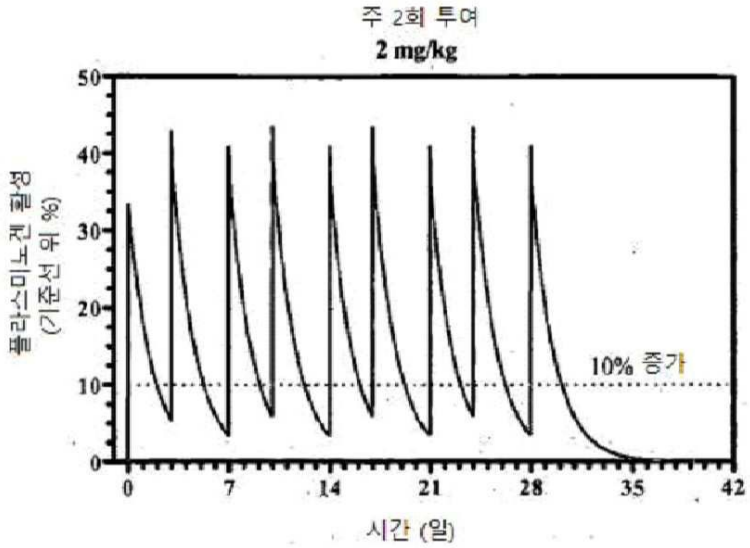
도면9a


격일 투여
2 mg/kg
60
40
20
0
플라스미노겐 활성
(기준선 위 %)
10% 증가
0
7
14
21
28
35
42
시간 (일)

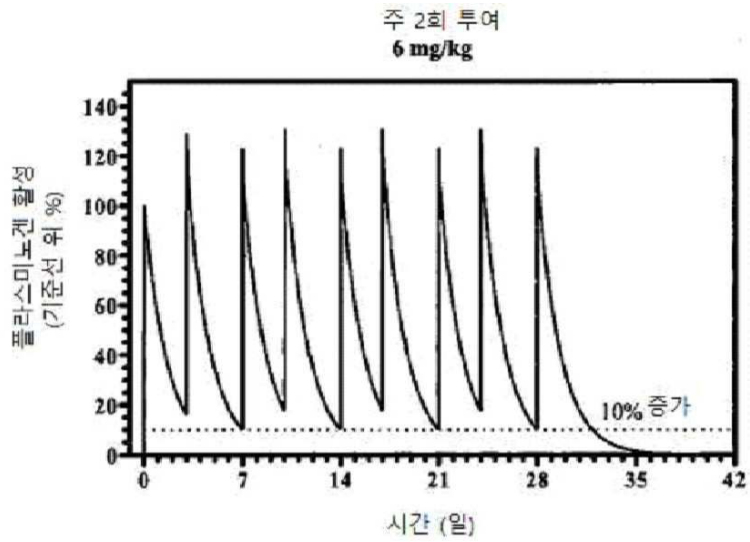
도면9b


격일 투여
1.5 mg/kg
50
40
30
20
10
0
플라스미노겐 활성
(기준선 위 %)
10% 증가
0
7
14
21
28
35
42
시간 (일)

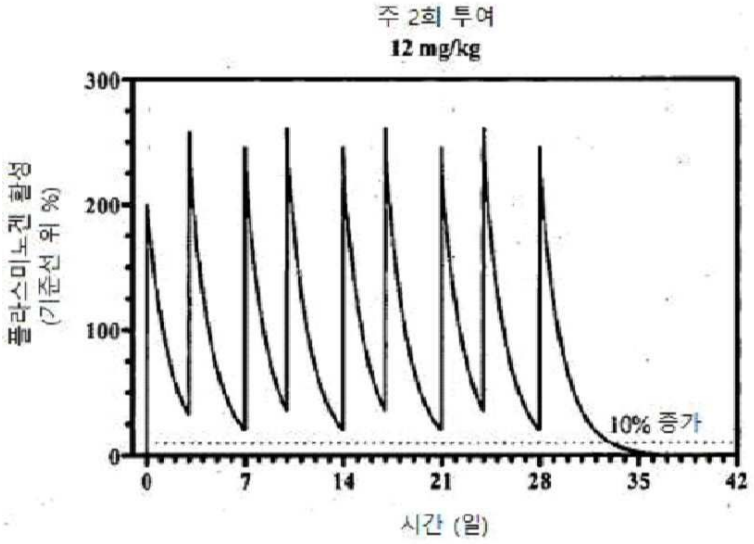
도면10a


주 2회 투여
2 mg/kg
플라스미노겐 활성
(기준선 위 %)
50
40
30
20
10
0
10% 증가
0
7
14
21
28
35
42
시간 (일)

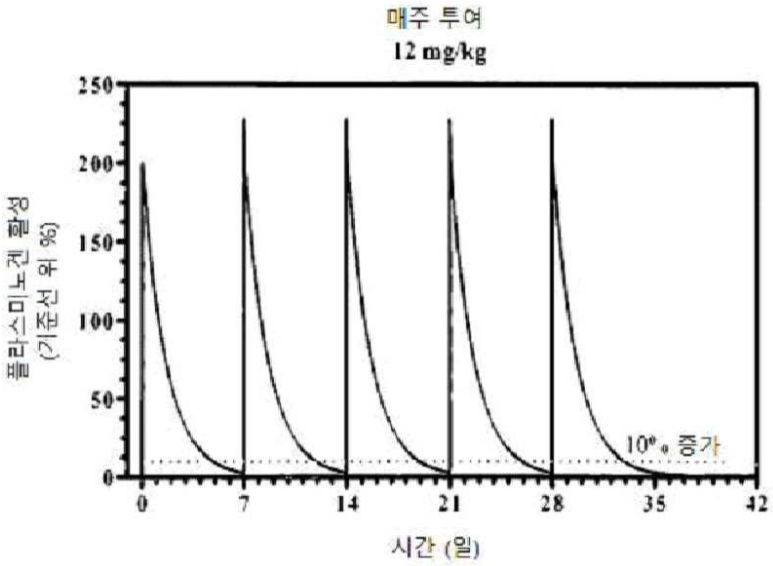
도면10b


주 2회 투여
6 mg/kg
플라스미노겐 활성
(기준선 위 %)
140
120
100
80
60
40
20
0
10% 증가
0
7
14
21
28
35
42
시간 (일)

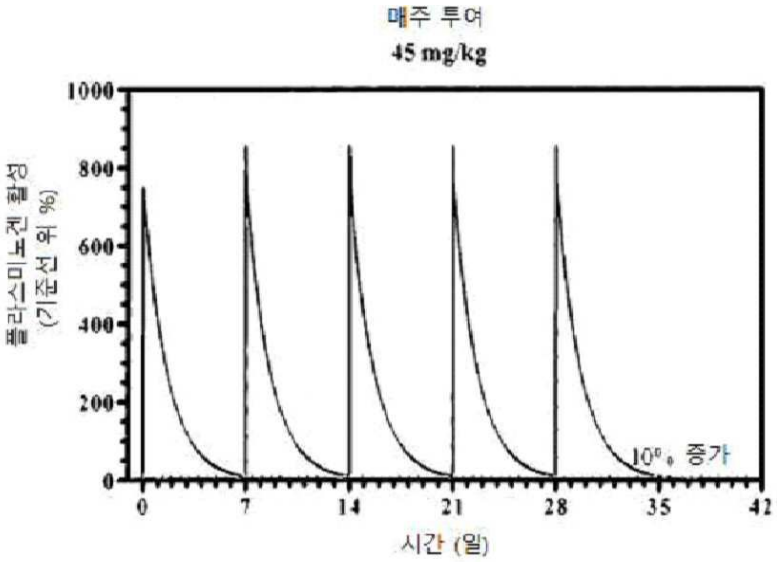
도면10c


주 2회 투여
12 mg/kg
300
200
100
0
플라스미노겐 활성
(기준선 위 %)
10% 증가
0
7
14
21
28
35
42
시간 (일)

도면11a


매주 투여
12 mg/kg
250
200
150
100
50
0
플라스미노겐 활성
(기준선 위 %)
10% 증가
0
7
14
21
28
35
42
시간 (일)

도면11b



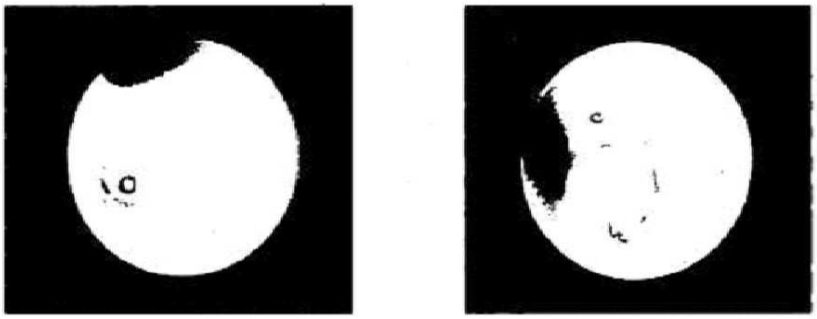
도면12

Glu-플라스미노겐 보충 투여 전 실시예 4의 대상체에서 기도 폐쇄로 인한 왼쪽 폐의 폐확장부전 전체를 보여주는 흉부 X-선 사진



도면13

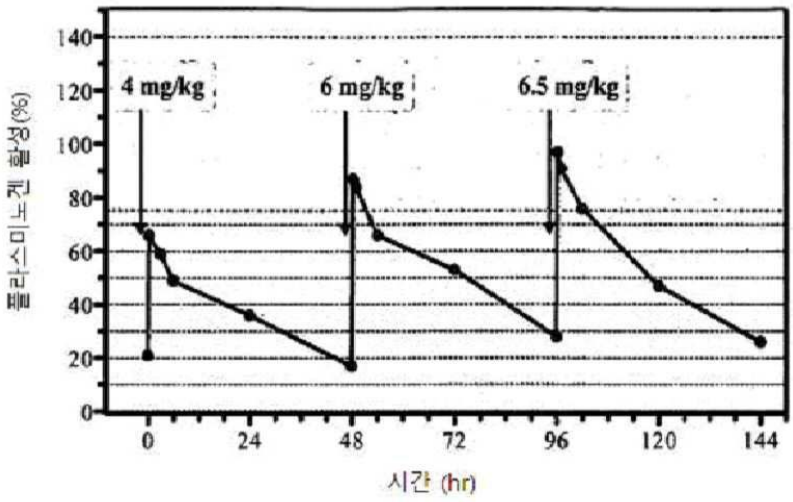
점성 분비물 (도 13A) 및 기관 내 폐쇄성 병소들 (도 13B)을 보여주는 실시예 4의 대상체의 기관에 관한 기관지내시경 사진



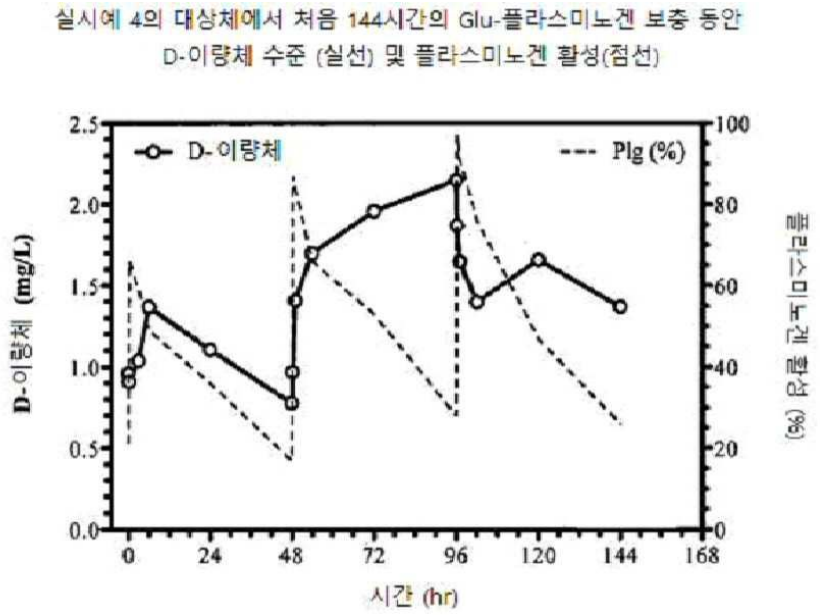
도 13A　　도 13B

도면14

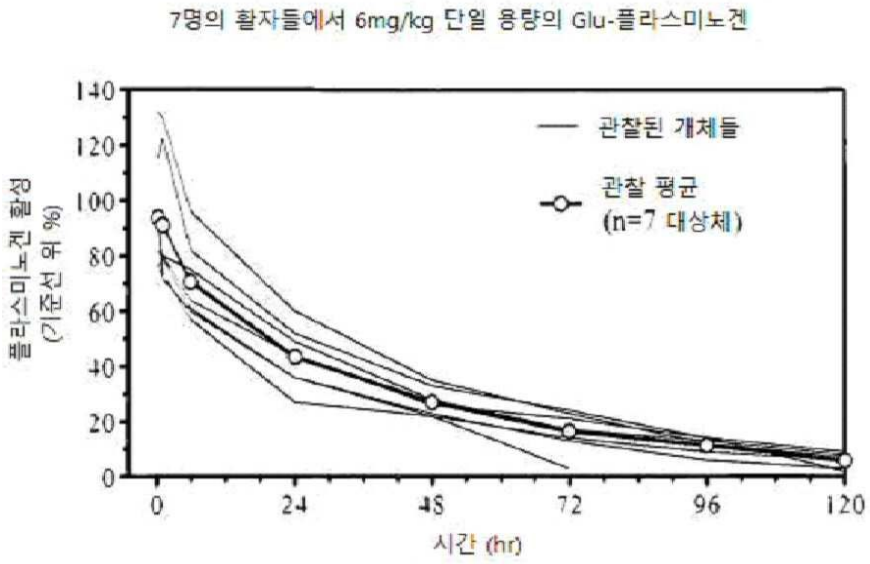
실시예 4의 대상체에서 처음 144시간 동안 투여된 Glu-플라스미노겐 용량 및 관찰된 PK



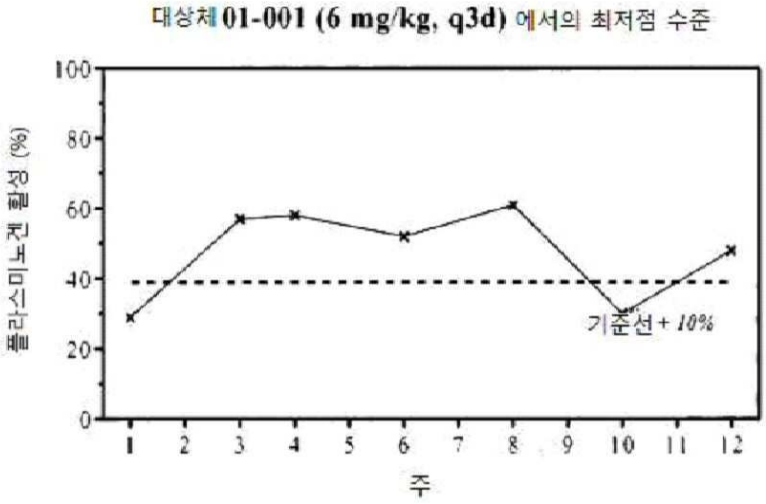
도면15


실시예 4의 대상체에서 처음 144시간의 Glu-플라스미노겐 보충 동안
D-이량체 수준 (실선) 및 플라스미노겐 활성(점선)
D-이량체
Plg (%)
D-이량체 (mg/L)
플라스미노겐 활성 (%)
시간 (hr)

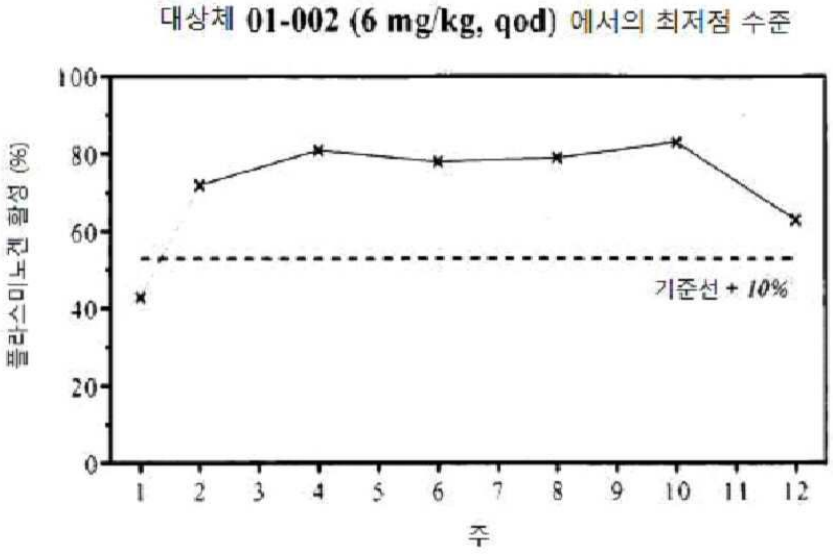
도면16


7명의 환자들에서 6mg/kg 단일 용량의 Glu-플라스미노겐
관찰된 개체들
관찰 평균
(n=7 대상체)
플라스미노겐 활성
(기준선 위 %)
시간 (hr)

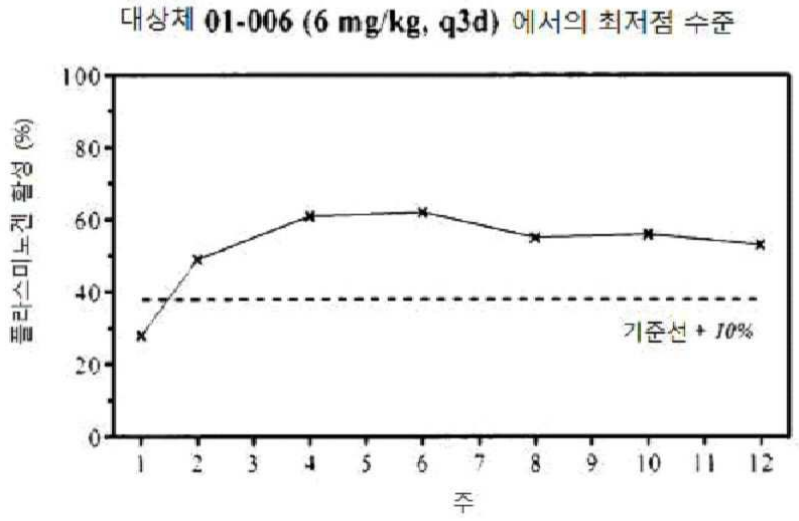
도면17


대상체 01-001 (6 mg/kg, q3d) 에서의 최저점 수준
플라스미노겐 활성 (%)
100
80
60
40
20
0
기준선 + 10%
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
주

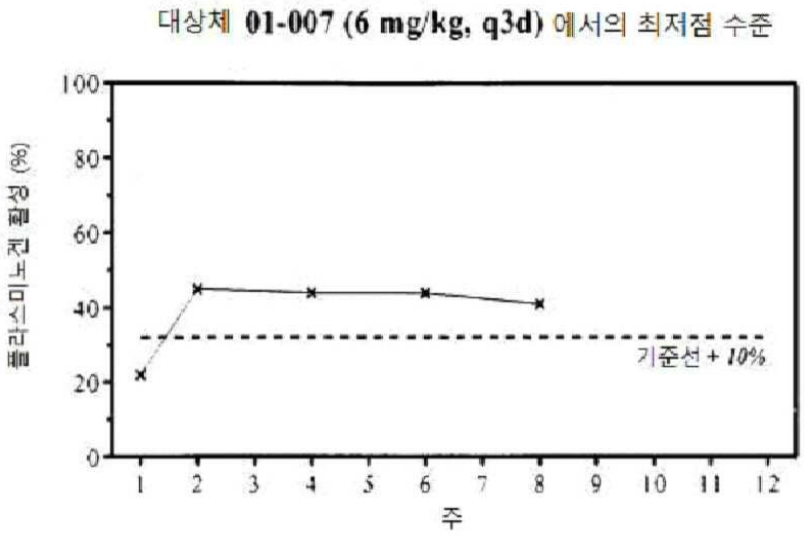
도면18


대상체 01-002 (6 mg/kg, qod) 에서의 최저점 수준
플라스미노겐 활성 (%)
100
80
60
40
20
0
기준선 + 10%
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
주

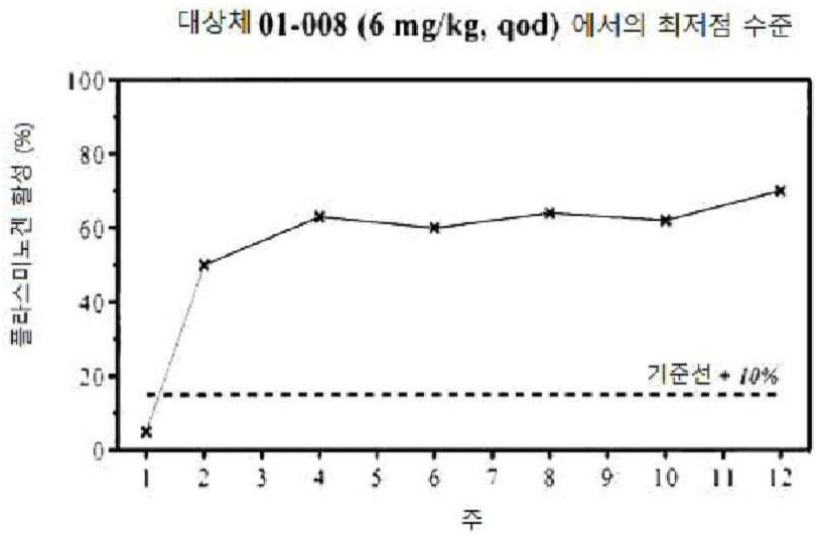
도면19


대상체 01-006 (6 mg/kg, q3d) 에서의 최저점 수준
플라스미노겐 활성 (%)
100
80
60
40
20
0
기준선 + 10%
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
주

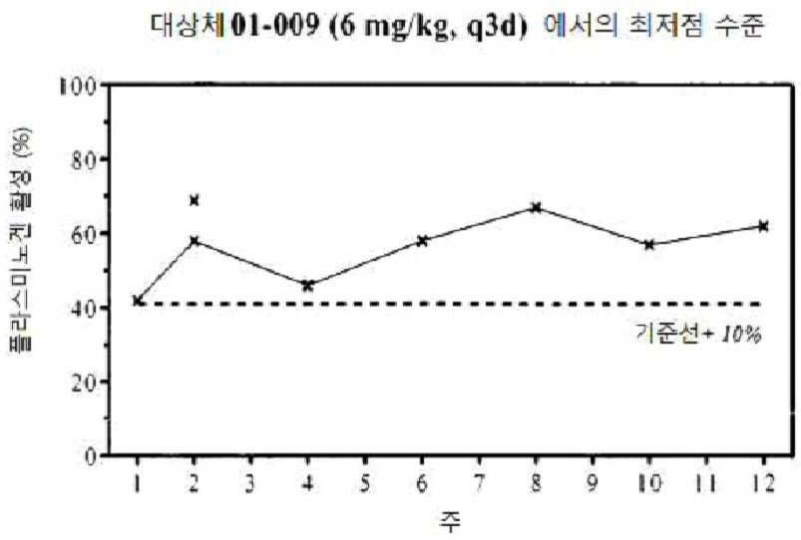
도면20


대상체 01-007 (6 mg/kg, q3d) 에서의 최저점 수준
플라스미노겐 활성 (%)
100
80
60
40
20
0
기준선 + 10%
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
주

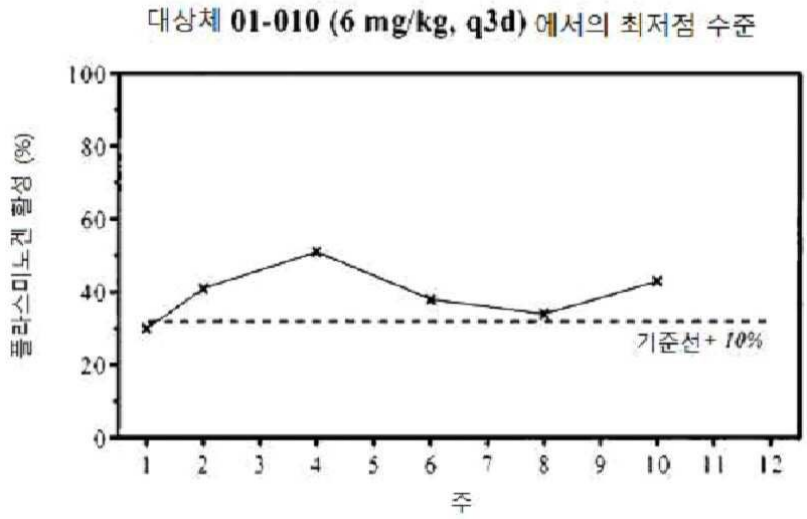
도면21


대상체 01-008 (6 mg/kg, qod) 에서의 최저점 수준
플라스미노겐 활성 (%)
100
80
60
40
20
0
기준선 + 10%
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
주

도면22


대상체 01-009 (6 mg/kg, q3d) 에서의 최저점 수준
플라스미노겐 활성 (%)
100
80
60
40
20
0
기준선+ 10%
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
주

도면23



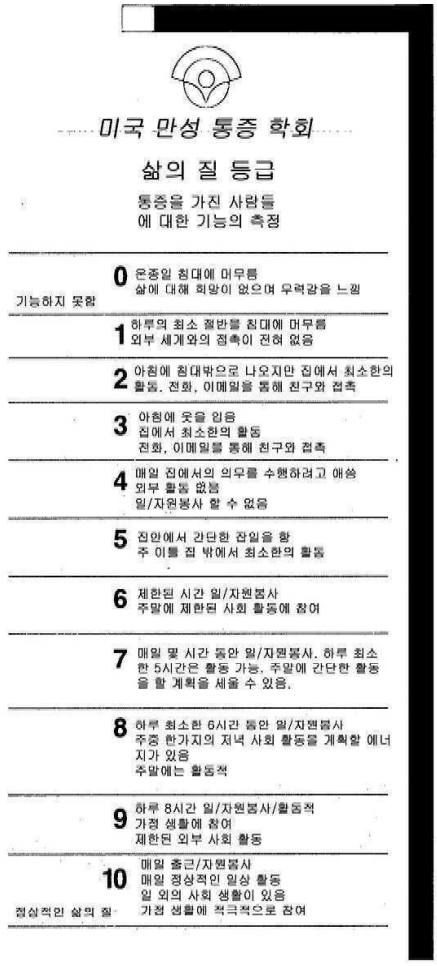
도면24

임상 총괄 평가 – 전반적 개선 (CGI –I) 등급

귀하의 임상적 판단에 있어 전적으로 약물 치료에 의한 것인지 여부에 관계없이 전반적인 개선을 평가하십시오. 기준선에서의 그의/그녀의 상태와 비교하여, 그/그녀는 얼마나 많이 변화하였습니까?

☐ 0 = 평가되지 않음
☐ 1 = 매우 많이 개선됨
☐ 2 = 많이 개선됨
☐ 3 = 최소한으로 개선됨
☐ 4 = 변화 없음
☐ 5 = 최소한으로 악화됨
☐ 6 = 많이 악화됨
☐ 7 = 매우 많이 악화됨

도면25


미국 만성 통증 학회
삶의 질 등급
통증을 가진 사람들
에 대한 기능의 측정
기능하지 못함
0 온종일 침대에 머무름
삶에 대해 희망이 없으며 우력감을 느낌
1 하루의 최소 절반을 침대에 머무름
외부 세계와의 접촉이 전혀 없음
2 아침에 침대밖으로 나오지만 집에서 최소한의
활동, 전화, 이메일을 통해 친구와 접촉
3 아침에 옷을 입음
집에서 최소한의 활동
전화, 이메일을 통해 친구와 접촉
4 매일 집에서의 의무를 수행하려고 애씀
외부 활동 없음
일/자원봉사 할 수 없음
5 집안에서 간단한 잡일을 함
주 이틀 집 밖에서 최소한의 활동
6 제한된 시간 일/자원봉사
주말에 제한된 사회 활동에 참여
7 매일 몇 시간 동안 일/자원봉사, 하루 최소
한 5시간은 활동 가능, 주말에 간단한 활동
을 할 계획을 세울 수 있음.
8 하루 최소한 6시간 동안 일/자원봉사
주중 한가지의 저녁 사회 활동을 계획할 에너
지가 있음
주말에는 활동적
9 하루 8시간 일/자원봉사/활동적
가정 생활에 참여
제한된 외부 사회 활동
10 매일 출근/자원봉사
매일 정상적인 일상 활동
일 외의 사회 생활이 있음
가정 생활에 적극적으로 참여
정상적인 삶의 질