



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0086674
(43) 공개일자 2023년06월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7011924
(22) 출원일자(국제) 2021년09월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년04월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/049785
(87) 국제공개번호 WO 2022/056209
국제공개일자 2022년03월17일
(30) 우선권주장
63/158,191 2021년03월08일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
프로테나 바이오사이언시즈 리미티드
아일랜드 디02 브이케이60 더블린 2 그랜드 캐널
도크랜드스 블록 씨 77 서 존 로저스즈 키
에프. 호프만-라 로체 에이지
스위스 바젤 4070 그렌자허스트라세 124
(72) 발명자
파가노, 겐나로
스위스 바젤 4070 그렌자허스트라세 124
자고, 와그너
미국 94070 캘리포니아, 산 카를로스 크레스트뷰
드라이브 1291
(74) 대리인
파도특허법인유한회사

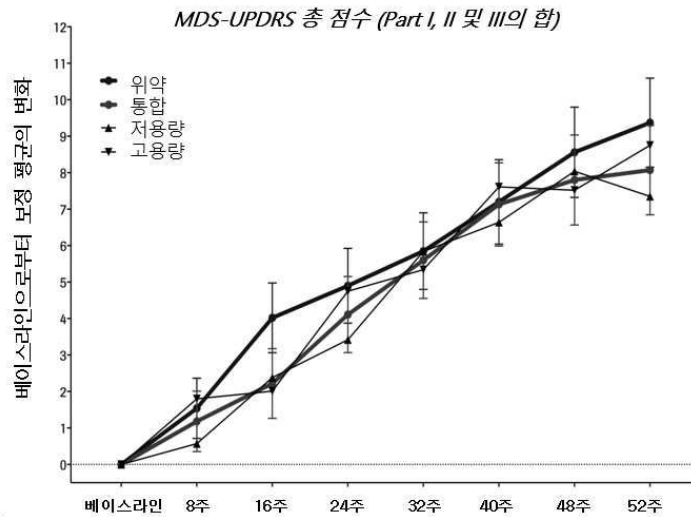
전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 파킨슨 질환의 치료

(57) 요약

본 방법은 프라시네주마를 이용한 파킨슨 질환의 치료, 예방 또는 개선 방법을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 25/16 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)

(30) 우선권주장

63/076,915	2020년09월10일	미국(US)
63/076,916	2020년09월10일	미국(US)
63/076,913	2020년09월10일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

개체에 프라시네주맙 용법을 투여하는 것을 포함하는, 파킨슨 질환이 있거나 또는 파킨슨 질환 위험이 있는 개체에서 운동 기능을 유지하거나 또는 저하를 지연하는 방법으로서,

상기 유지는 MDS-UPDRS Part III에서 5점 이상의 변화로 진행되는 데 걸리는 시간의 지연에 의해 입증되는 바와 같이 파킨슨 질환의 진행 감소를 포함하고, 저하 지연은 다음 중 하나 이상을 포함하고:

(a) 환자의 MDS-UPDRS Part III 운동 검사 점수의 감소 지연,

(b) 말하기, 얼굴 표정, 경직, 손가락 두드리기, 손 동작, 손의 회내전-회외전 움직임, 발가락 두드리기, 다리 민첩성, 의자에서 일어나기, 보행, 보행 동결, 자세 안정성, 자세, 손 떨림, 가만있을 때 떨림의 폭, 가만있을 때 떨림의 지속기간, 또는 혼앤야 척도중 하나 이상의 저하 지연;

(c) 서동증 개선;

상기 프라시네주맙 용법이 프라시네주맙 1000-5000 mg을 3-5주 간격으로 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 환자의 운동 검사 점수의 감소 지연이 1년 치료 후 위약 대비 적어도 4%, 17%, 18%, 24%, 25%, 33%, 35%, 39%, 45%, 52%, 63%, 64%, 68%, 71%, 74%, 76% 또는 109% 개선을 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 환자의 운동 검사 점수의 감소 지연이 1년 치료 후 위약 대비 적어도 18%, 24%, 25%, 33%, 35% 또는 45% 개선을 포함하는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 개체는 파킨슨의 경도 운동-우세 아형, 확산-악성 아형 또는 중등도 아형으로 진단된, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 개체는 파킨슨의 확산-악성 아형으로 진단된, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 개체에 모노아민 옥시다제 ("MAO") 저해제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 MAO 저해제가 MAO-B 저해제인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프라시네주맙이 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 9

프라시네주맙 1000-5000 mg을 3-5주 간격으로 투여하는 것을 포함하는 프라시네주맙 용법을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 파킨슨 질환이 있거나 또는 파킨슨 질환 위험이 있는 개체에서 뇌 혈류를 유지 또는 증가시키는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 뇌 혈류가 피각에서 유지 또는 증가되는, 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 상기 뇌 혈류가 담창구에서 유지 또는 증가되는, 방법.

청구항 12

제9항에 있어서, 상기 뇌 혈류가 전운동피질에서 유지 또는 증가되는, 방법.

청구항 13

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈류는 자기 공명-동맥 스핀 표지 (MRI-ASL)에서의 변화에 의해 평가되는, 방법.

청구항 14

제9항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프라시네주맙이 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 15

프라시네주맙 1000-5000 mg을 3-5주 간격으로 투여하는 것을 포함하는 프라시네주맙 용법을 개체에 투여하는 것을 포함하는 파킨슨 질환이 있거나 또는 파킨슨 질환 위험이 있는 개체에서 인지 기능을 개선하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 개체는 인지 기능에 손상이 없는, 방법.

청구항 17

제15항에 있어서, 상기 인지 기능의 개선은 몬트리올 인지 평가 (MoCA)에 의해 측정되고, 개선은 MoCa 점수 척도에서 0.2 이상인, 방법.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프라시네주맙이 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 19

제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 개체에 MAO-B 저해제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 20

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 치료 무경험자이거나, 과거 2년 이내에 PD로 진단되었거나 또는 이전에 MAO-B 저해제로 치료받은 적 있는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 체중이 65 kg 이상이고, 프라시네주맙을 용량 4500 mg으로 4주에 1회 간격으로 투여받는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 체중이 65 kg 미만이고, 프라시네주맙을 용량 3500 mg으로 4주에 1회 간격으로 투여받는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 항체를 1500 mg 용량으로 4주 간격으로 투여받는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 프라시네주맵을 4주에 1회 간격으로 적어도 52주간 투여받는, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 남성인, 방법.

청구항 26

개체에 프라시네주맵 용법을 투여하는 것을 포함하는 파킨슨 질환이 있거나 또는 파킨슨 질환 위험이 있는 개체를 치료하는 방법으로서,

상기 치료는 하기를 포함하고:

(a) MDS-UPDRS Part III에서 5점 이상의 변화로 진행되는 걸리는 시간의 지연에 의해 입증되는 바와 같이 파킨슨 질환의 진행 감소, 또는

(b) 다음 중 하나 이상을 포함하는 운동 기능의 저하 지연:

i. 환자의 MDS-UPDRS Part III 운동 검사 점수의 감소 지연;

ii. 말하기, 얼굴 표정, 경직, 손가락 두드리기, 손 동작, 손의 회내전-회외전 움직임, 발가락 두드리기, 다리 민첩성, 의자에서 일어나기, 보행, 보행 동결, 자세 안정성, 자세, 손 떨림, 가만있을 때 떨림의 폭, 가만있을 때 떨림의 지속기간, 또는 혼앤야 척도 중 하나 이상의 저하 지연;

iii. 서동증 개선,

상기 프라시네주맵 용법이 프라시네주맵 1000-5000 mg을 3-5주 간격으로 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 개체는 파킨슨의 경도 운동-우세 아형, 확산-악성 아형 또는 중등도 아형으로 진단된, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 개체는 파킨슨의 확산-악성 아형으로 진단된, 방법.

청구항 29

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 운동 검사 점수의 감소 지연이 1년 치료 후 위약 대비 적어도 4%, 17%, 18%, 24%, 25%, 33%, 35%, 39%, 45%, 52%, 63%, 64%, 68%, 71%, 74%, 76% 또는 109% 개선을 포함하는, 방법.

청구항 30

제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프라시네주맵이 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 31

제26항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 개체에 모노아민 옥시다제 ("MAO") 저해제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 MAO 저해제가 MAO-B 저해제인, 방법.

청구항 33

제26항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 치료 무경험자이거나, 과거 2년 이내에 PD로 진단되었거나 또는 이전에 MAO-B 저해제로 치료받은 적 있는, 방법.

청구항 34

제26항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 체중이 65 kg 이상이고, 프라시네주맙을 용량 4500 mg으로 4주에 1회 간격으로 투여받는, 방법.

청구항 35

제26항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 체중이 65 kg 미만이고, 프라시네주맙을 용량 3500 mg으로 4주에 1회 간격으로 투여받는, 방법.

청구항 36

제26항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 항체를 1500 mg 용량으로 4주 간격으로 투여받는, 방법.

청구항 37

제26항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 프라시네주맙을 4주에 1회 간격으로 적어도 52주간 투여받는, 방법.

청구항 38

제26항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 남성인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2020년 9월 10일자 미국 가출원번호 63/076,913, 2020년 9월 10일자 미국 가출원번호 63/076,915, 2020년 9월 10일자 미국 가출원번호 63/076,916 및 2021년 3월 8일자 미국 가출원번호 63/158,191에 대해 우선권을 주장하며, 이들 각각의 내용은 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0003] 서열목록

[0004] 서열목록의 컴퓨터 판독가능한 형태가 전자 제출에 의해 본 출원과 함께 제출되며, 그 전체가 원용에 의해 본 출원에 포함된다. 서열목록은 2021년 9월 9일자에 생성된, 15 kb 크기의 파일명 "20-1293-WO_Sequence-Listing_ST25.txt"의 ASCII 텍스트 파일에 수록된다.

배경 기술

[0005] 파킨슨 질환 (PD)은 세계적으로 700-1000만명에 발병하는 것으로 추정되는 느리고 만성적인 진행성 신경퇴행 질환이다. 미국에서는, 약 725,000명이 앓고 있으며, 매년 50,000건 이상의 새로운 사례가 보고되고 있다. PD는 환자의 5-10%가 50세 이전에 진단되지만, 일반적으로는 60세 이상에서 100명 당 1명꼴로 발생하는 나이든 성인을 대상으로 하는 질환으로 간주되며, 여성보다는 남성에서 더 흔히 발생한다.

[0006] α-시누클레인은 보통 시냅스와 관련 있으며 신경 가소성, 학습 및 기억에 역할을 하는 것으로 여겨지는 단백질이다. α-시누클레인은 응집되어 병리학적 상태에서 불용성 원섬유를 형성할 수 있으며, 파킨슨 질환 등의 수종의 신경퇴행성 장애를 특징짓는 병리학의 주요 구성요소이다. α-시누클레인의 용해성 올리고머는 신경독성일 수 있다. 인간, 마우스 및 파리와 같이 다양한 종 및 동물 모델에서 형태학적으로 신경학적으로 유사한 변형을 보이는 α-시누클레인의 축적은, 이 분자가 파킨슨 질환 발병에 기여한다는 것을 시사해준다. α-시누클레인에 대한 항체가 α-시누클레인 침착 및 파킨슨 질환의 증상을 낮출 수 있다.

[0007] 현재 PD 치료는 질환의 초기 운동 증상을, 주로 도파민 대체 요법 및 도파민 수용체 작용제를 이용함으로써 관리하는 것이다. 레보도파 및 다른 도파민성 제제를 이용한 치료는 운동 증상을 일시적으로 해결한다. 하지만, 이는 질환 관련 병리학적 과정을 되돌리거나, 늦추거나 또는 정지시키진 못한다. 이들 약물은 질환이 진행됨에 따라 증상을 통제하는 효능이 떨어지게 된다.

[0008] 이러한 약물을 복용하는 환자는 흔히 운동 합병증 (예, 반응 진동, 약효 소진 현상 및 약물-유발성 이상운동

증)뿐 아니라 구역질, 주간 졸림, 수면 발작, 기립성 저혈압 또는 충동 조절 장애와 같은 부작용이 발생한다. PD의 비-운동 증상 (예, 수면 장애, 불안 및 우울증)에 대한 대증요법 역시 이용가능하다. 그러나, 지금까지 신경을 보호하거나 또는 질환의 진행을 변형시키는 것으로 입증된 승인된 치료법은 없는 실정이다. 파킨슨 질환의 기저 요인을 표적으로 하고, 대증요법과는 달리 질환의 계속적인 진행을 늦추는 새로운 요법이 시급히 요구되고 있다.

발명의 내용

- [0009] 일 측면에서, 본 발명은 개체에 프라시네주맵 용법을 투여하는 것을 포함하는 파킨슨 질환이 있거나 또는 파킨슨 질환 위험이 있는 개체에서 운동 기능을 유지하거나 또는 저하를 지연시키는 방법을 제공하며, 상기 유지는 MDS-UPDRS Part III에서 5점 이상의 변화로 진행되는 데 걸리는 시간의 지연에 의해 입증되는 바와 같이 파킨슨 질환의 진행 감소를 포함하고,
- [0010] 상기 저하 지연은 하기 중 하나 이상을 포함하며:
- [0011] (a) 환자의 MDS-UPDRS Part III 운동 검사 점수의 감소 지연,
- [0012] (b) 말하기, 얼굴 표정, 경직, 손가락 두드리기, 손 동작, 손의 회내전-회외전 움직임 (pronation-supination movements of hand), 발가락 두드리기, 다리 민첩성 (leg agility), 의자에서 일어나기, 보행, 보행 동결, 자세 안정성, 자세, 손 떨림, 가만있을 때 떨림의 폭 (rest tremor amplitude), 가만있을 때 떨림의 지속기간, 또는 혼앤야 척도 (Hoehn and Yahr Stage) 중 하나 이상의 저하 지연; 또는
- [0013] (c) 서동증 개선;
- [0014] 상기한 프라시네주맵 용법은 프라시네주맵 1000-5000 mg을 3-5주 간격으로 포함하고,
- [0015] 상기 개선은 1년 치료 후 위약 대비 적어도 18%, 24%, 25%, 33%, 35% 또는 45% 개선이다.
- [0016] 다른 측면에서, 본 발명은 프라시네주맵 1000-5000 mg을 3-5주 간격으로 포함하는 프라시네주맵 용법을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 파킨슨 질환이 있거나 또는 파킨슨 질환 위험이 있는 개체에서 뇌 혈류를 유지 또는 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0017] 일부 방법의 경우, 뇌 혈류가 피각에서 유지되거나 또는 증가된다.
- [0018] 일부 방법의 경우, 뇌 혈류가 담창구에서 유지되거나 또는 증가된다.
- [0019] 일부 방법의 경우, 뇌 혈류가 전운동피질 (premotor cortex)에서 유지되거나 또는 증가된다.
- [0020] 일부 방법의 경우, 혈류는 자기 공명-동맥 스핀 표지 (magnetic resonance-arterial spin labeling, MRI-ASL)에서의 변화에 의해 평가된다.
- [0021] 또 다른 측면에서, 본 발명은 프라시네주맵 1000-5000 mg을 3-5주 간격으로 포함하는 프라시네주맵 용법을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 파킨슨 질환이 있거나 또는 파킨슨 질환 위험이 있는 개체에서 인지 기능을 개선하는 방법을 제공한다.
- [0022] 일부 방법의 경우, 개체는 인지 기능 손상이 없다.
- [0023] 일부 방법의 경우, 인지 기능의 개선은 몬트리올 인지 평가 (MoCA)에 의해 측정하고, 개선은 MoCa 점수 척도에서 0.2 이상이다.
- [0024] 다른 측면에서, 본 발명은 개체에 프라시네주맵 용법을 투여하는 것을 포함하는 파킨슨 질환이 있거나 또는 파킨슨 질환 위험이 있는 개체에서 운동 기능을 유지하거나 또는 저하를 지연시키는 방법을 제공하며, 여기서 유지는 MDS-UPDRS Part III에서 5점 이상의 변화로 진행되는 데 걸리는 시간의 지연에 의해 입증되는 바와 같이 파킨슨 질환의 진행 감소를 포함하고, 저하 지연은 다음 중 하나 이상을 포함하고:
- [0025] (a) 환자의 MDS-UPDRS Part III 운동 검사 점수의 감소 지연,
- [0026] (b) 말하기, 얼굴 표정, 경직, 손가락 두드리기, 손 동작, 손의 회내전-회외전 움직임, 발가락 두드리기, 다리 민첩성, 의자에서 일어나기, 보행, 보행 동결, 자세 안정성, 자세, 손 떨림, 가만있을 때 떨림의 폭, 가만있을 때 떨림의 지속기간, 또는 혼앤야 척도 중 하나 이상의 저하 지연; 또는
- [0027] (c) 서동증 개선;

- [0028] 여기서, 프라시네주맙 용법은 프라시네주맙 1000-5000 mg을 3-5주 간격으로 포함한다.
- [0029] 일부 방법의 경우, 개체는 파킨슨의 경도 운동-우세 아형 (mild motor-predominant subtype), 확산-악성 아형 (diffuse-malignant subtype) 또는 중등도 아형 (intermediate subtype)으로서 진단되었으며, 일부 방법의 경우, 개체는 파킨슨 질환의 확산-악성 아형으로서 진단된 개체이다.
- [0030] 일부 방법의 경우, 환자의 운동 검사 점수의 감소 지연은 1년 치료 후 위약 대비 적어도 4%, 17%, 18%, 24%, 25%, 33%, 35%, 39%, 45%, 52%, 63%, 64%, 68%, 71%, 74%, 76% 또는 109% 개선을 포함한다.
- [0031] 일부 방법의 경우, 프라시네주맙은 정맥내 투여된다.
- [0032] 일부 방법의 경우, 본 방법은 개체에 MAO-B 저해제의 투여를 추가로 포함한다.
- [0033] 일부 방법의 경우, 개체는 치료 무경험자이거나, 과거 2년 이내에 PD로 진단되었거나 또는 이전에 MAO-B 저해제로 치료받은 적 있다.
- [0034] 일부 방법의 경우, 개체는 체중이 65 kg 이상이고, 프라시네주맙을 용량 4500 mg으로 4주에 1회 간격으로 투여받는다.
- [0035] 일부 방법의 경우, 개체는 체중이 65 kg보다 낮으며, 프라시네주맙을 용량 3500 mg으로 4주에 1회 간격으로 투여받는다.
- [0036] 일부 방법의 경우, 개체는 항체를 용량 1500 mg으로 4주 간격으로 투여받는다.
- [0037] 일부 방법의 경우, 개체는 4주에 1회 간격으로 적어도 52주간 프라시네주맙을 투여받는다.
- [0038] 일부 방법의 경우, 개체는 남성이다.
- [0039] 다른 측면에서, 본 발명은 개체에 프라시네주맙 용법을 투여하는 것을 포함하는 파킨슨 질환이 있거나 또는 파킨슨 질환 위험이 있는 개체를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 치료는 하기를 포함하고:
- [0040] (a) MDS-UPDRS Part III에서 5점 이상의 변화로 진행되는 데 걸리는 시간의 지연에 의해 입증되는 바와 같이 파킨슨 질환의 진행 감소, 또는
- [0041] (b) 다음 중 하나 이상을 포함하는 운동 기능의 저하 지연:
- [0042] (i) 환자의 MDS-UPDRS Part III 운동 검사 점수의 감소 지연;
- [0043] (ii) 말하기, 얼굴 표정, 경직, 손가락 두드리기, 손 동작, 손의 회내전-회외전 움직임, 발가락 두드리기, 다리 민첩성, 의자에서 일어나기, 보행, 보행 동결, 자세 안정성, 자세, 손 떨림, 가만있을 때 떨림의 폭, 가만있을 때 떨림의 지속기간, 또는 혼앤야 척도 중 하나 이상의 저하 지연;
- [0044] (iii) 서동증 개선,
- [0045] 여기서, 프라시네주맙 용법은 프라시네주맙 1000-5000 mg을 3-5주 간격으로 포함한다.
- [0046] 일부 방법의 경우, 개체는 파킨슨의 경도 운동-우세 아형, 확산-악성 아형 또는 중등도 아형으로서 진단되었으며, 일부 방법의 경우, 개체는 파킨슨 질환의 확산-악성 아형으로서 진단되었다.
- [0047] 일부 방법의 경우, 환자의 운동 검사 점수의 감소 지연은 1년 치료 후 위약 대비 적어도 4%, 17%, 18%, 24%, 25%, 33%, 35%, 39%, 45%, 52%, 63%, 64%, 68%, 71%, 74%, 76% 또는 109% 개선을 포함한다.
- [0048] 일부 방법의 경우, 프라시네주맙은 정맥내 투여된다.
- [0049] 일부 방법의 경우, 본 방법은 개체에 MAO-B 저해제의 투여를 추가로 포함한다.
- [0050] 일부 방법의 경우, 개체는 치료 무경험자이거나, 과거 2년 이내에 PD로 진단되었거나 또는 이전에 MAO-B 저해제로 치료받은 적 있다.
- [0051] 일부 방법의 경우, 개체는 체중이 65 kg 이상이고, 4주에 1회 간격으로 프라시네주맙을 용량 4500 mg으로 투여받는다.
- [0052] 일부 방법의 경우, 개체는 체중이 65 kg보다 낮으며, 4주에 1회 간격으로 프라시네주맙을 용량 3500 mg으로 투여받는다.

[0053] 일부 방법의 경우, 개체는 4주 간격으로 항체를 1500 mg 용량으로 투여받는다.

[0054] 일부 방법의 경우, 개체는 4주에 1회 간격으로 적어도 52주간 프라시네주맙을 투여받는다.

[0055] 일부 방법의 경우, 개체는 남성이다.

도면의 간단한 설명

[0056] **도 1**은 베이스라인부터 52주까지 총 MDS-UPDRS 점수 (Part I, II 및 III)의 변화를 보여준다. 증상성 PD 치료를 개시한 환자는 증상성 PD 치료 개시하기 전 마지막 방문까지 참여한다. 결과는, 위약 군 대 각 치료 군에서 베이스라인으로부터 52주에 MDS-UPDRS 총 점수 (Part I, II 및 III) 변화가 충족되지 않았음을 보여준다 (통합 용량 수준: -14.0%, -1.30, 80% CI=(-3.18, 0.58); 저용량 수준: -21.5%, -2.02, 80% CI=(-4.21, 0.18); 고용량 수준: -6.6%, -0.62, 80% CI=(-2.82, 1.58)). 막대는 80% CI를 표시한다. MDS-UPDRS, 운동 장애 협회의 통합된 파킨슨병 등급 척도.

도 2는 베이스라인에서 52주까지 MoCA 점수 개선을 보여준다. MoCA (몬트리올 인지 평가)는 30점 척도이며, 점수가 높을수록 인지 성능이 더 우수함을 의미한다. 평균적으로, 프라시네주맙-치료 환자는 베이스라인 시점에 정상 인지 범위였다. 프라시네주맙-치료 환자는 MoCA 점수에서 개선을 나타내었다.

도 3은 CGI-I에서 52주에 환자의 악화 위험 감소가 확인됨을 보여준다. 양쪽 용량 수준에서 전반적 임상 개선 지수 (CGI-I)에 대해 프라시네주맙에 우호적인 일관된 신호가 나타났다.

도 4는 PGI-C에서 52주에 환자의 악화 위험 감소가 확인됨을 보여준다. 양쪽 용량 수준에서 환자의 전반적인 변화 지수 (Patient Global Impression of Change, PGI-C)에 대해 프라시네주맙에 우호적인 일관된 신호가 나타났다.

도 5는 뇌 혈류 변화를 보여주는 MRI-ASL (자기 공명-동맥 스핀 표지) 분석을 나타낸 것이다. 적색은 더 높은 수준의 혈류를 나타내고, 청색은 더 낮은 수준의 혈류를 나타낸다. 위약 환자는 베이스라인 (화살표 참조) 대비 52주에 혈류가 감소되었다. 프라시네주맙 환자는 베이스라인 (화살표 참조) 대비 52주에 혈류가 증가하였다. 이미지는 프라시네주맙 (고용량/저용량)으로 치료한 전체 개체의 서브세트로부터 수득하고, 이미지를 환자 중첩 합성하여 평균 이미지를 생성한다.

도 6A, 6B 및 6C는 프라시네주맙 환자가 피각, 담창구 및 전운동피질 각각에서 베이스라인 대비 52주에 혈류가 개선되었음을 보여준다. 피각에서 뇌 혈류 개선은 잠재적인 시냅스 보호를 의미한다.

도 7A는 현장 평가 (site rating)에 따른 베이스라인에서 52주까지 총 MDS-UPDRS Part III 변화를 나타낸 것으로, 운동 기능의 저하를 감소시킴을 검증해준다 (통합 용량 수준: -25.0%, -1.44, 80% CI=(-2.83, -0.06); 저용량 수준: -33.8%, -1.88, 80% CI=(-3.49, -0.27); 고용량 수준: -18.2%, -1.02, 80% CI=(-2.64, 0.61)). * 증상성 PD 치료를 개시한 환자는 증상성 PD 치료를 개시하기 전 마지막 방문시까지 참여한다. 막대는 80% CI를 표시한다.

도 7B는 중앙 평가에 따른 베이스라인에서 52주까지 총 MDS-UPDRS Part III 변화를 나타낸 것으로, 운동 기능의 저하를 감소시킴을 검증해준다 (통합 용량 수준: -35.0%, -1.88, 80% CI= (-3.31, -0.45); 저용량 수준: -45.4%, -2.44, 80% CI=(-4.09, -0.78); 고용량 수준: -24.7%, -1.33, 80% CI=(-2.99, 0.34)). 프라시네주맙은 MDS-UPDRS Part III에 대한 중앙 평가 분석에서 1년 치료 후 위약과 비교해 운동 기능을 35%까지 저하를 개선한다. *증상성 PD 치료를 개시한 환자는 증상성 PD 치료 개시하기 전 마지막 방문까지 참여한다. 막대는 80% CI를 표시한다.

도 8은 운동 기능의 악화 소요 시간의 단축이 임상적으로 의미있는 저하로의 진행 지연과 더불어 존재함을 보여준다. 프라시네주맙은 현장 평가에서 MDS-UPDRS Part III의 적어도 5점 진행되는 데 걸리는 시간에 의해 입증되는 바와 같이 52주간 위약과 비교해 프라시네주맙-치료 환자에서 임상적으로 의미있는 운동 악화로 진행되는 데 걸리는 시간을 늦춘다 (통합 용량 수준: HR=0.82, 80% CI=0.64-0.99; 저용량 수준: HR=0.77, 80% CI=0.63-0.96; 고용량 수준: HR=0.87, CI=0.70-1.07). *Wald CI/검정. 통합 용량 분석은 사후 분석이다. CI, 신뢰구간; MDS-UPDRS, 운동 장애 협회의 통합된 파킨슨병 등급 척도.

도 9는 베이스라인에서 52주까지 서동증의 진행 감소를 나타낸 것으로, 서동증 진행이 임상적으로 완화되는 것으로 확인된다. 효능 신호는 현장 평가에서 52주에 위약 대 프라시네주맙-치료 환자에서 베이스라인으로부터의 서동증 변화에 대해 관찰하였다 (통합 용량 수준: -27.0%, -0.75, 80% CI=(-1.62, 0.11); 저용량 수준:

-38.3%, -1.07, 80% CI=(-2.07, -0.07); 고용량 수준: -15.7%, -0.44, 80% CI=(-1.45, 0.56)). 통합 용량 분석은 사후 분석이다. CI, 신뢰구간; MDS-UPDRS, 운동 장애 협회의 통합된 파킨슨병 등급 척도.

도 10은 MDS-UPDRS Part III에 따르면 MAO-B 저해제-치료 및 확산-악성 서브-표현형에서 질환 진행이 더 빠르게 관찰됨을 보여준다. 증상성 PD 치료를 개시한 환자는 증상성 PD 치료 개시하기 전 마지막 방문까지 참여한다. 막대는 80% CI를 표시한다. 추정치는 다음과 같은 공변량에 대한 MMRM을 기반으로 한다: 베이스라인에서 MAO-B 저해제 (O/X), 치료, 주, 나이 <60 vs ≥60, 성별, DaT-SPECT 피각 결합 비율 (주로 임상적으로 영향을 받는 부위에 대한 반대측), 베이스라인 MDS-UPDRS 대응되는 엔드포인트. 통합-용량 분석은 사전-명시된 탐색적 분석 (pre-specified exploratory analysis)이다. ≥65 kg의 경우 4500 mg; <65 kg의 경우 3500 mg. CI, 신뢰구간; DaT-SPECT, 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영을 이용한 도파민 트랜스포터 활상; MAO-B, 모노아민 옥시다제 B; MDS-UPDRS, 운동 장애 학회-통합된 PD 등급 척도 MMRM, 혼합-효과 모델 반복 측정; PD, 파킨슨 질환.

도 11A, 11B 및 11C는 프라시네주맙을 이용한 임상적인 저하의 완화는 질환 진행이 더 빠른 개체에서 더 명확하게 관찰됨을 보여준다. 증상성 PD 치료를 개시한 환자는 증상성 PD 치료 개시하기 전 마지막 방문까지 참여한다. 막대는 80% CI를 표시한다. 추정치는 다음과 같은 공변량에 대한 MMRM을 기반으로 한다: 베이스라인에서 MAO-B 저해제 (O/X), 치료, 주, 나이 <60 vs ≥60, 성별, DaT-SPECT 피각 결합 비율 (주로 임상적으로 영향을 받는 부위에 대한 반대측), 베이스라인 MDS-UPDRS 대응되는 엔드포인트. 통합-용량 분석은 사전-명시된 탐색적 분석이다. ≥65 kg의 경우 4500 mg; <65 kg의 경우 3500 mg. CI, 신뢰구간; DaT-SPECT, 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영을 이용한 도파민 트랜스포터 활상; MAO-B, 모노아민 옥시다제 B; MDS-UPDRS, 운동 장애 학회-통합된 PD 등급 척도 MMRM, 혼합-효과 모델 반복 측정; PD, 파킨슨 질환.

도 12A, 12B 및 12C는 중앙 평가에서 검증된 바와 같이 더 우수한 효과는 질환 진행이 빠른 개체의 프라시네주맙 군에서 확인됨을 보여준다.

도 13A, 13B 및 13C는 프라시네주맙을 이용한 임상적인 저하의 완화는 디지털 운동 측정에서 빠르게 진행되는 개체에서 더 명확하게 관찰됨을 보여준다. 증상성 PD 치료를 개시한 환자는 증상성 PD 치료 개시하기 전 마지막 방문까지 참여한다. 막대는 80% CI를 표시한다. 추정치는 다음과 같은 공변량에 대한 MMRM을 기반으로 한다: 베이스라인에서 MAO-B 저해제 (O/X), 치료, 주, 나이 <60 vs ≥60, 성별, DaT-SPECT 피각 결합 비율 (주로 임상적으로 영향을 받는 부위에 대한 반대측), 베이스라인 MDS-UPDRS 대응되는 엔드포인트. 통합-용량 분석은 사전-명시된 탐색적 분석이다. ≥65 kg의 경우 4500 mg; <65 kg의 경우 3500 mg. CI, 신뢰구간; DaT-SPECT, 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영을 이용한 도파민 트랜스포터 활상; MAO-B, 모노아민 옥시다제 B; MDS-UPDRS, 운동 장애 학회-통합된 PD 등급 척도 MMRM, 혼합-효과 모델 반복 측정; PD, 파킨슨 질환.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0057] 본 발명은 초기 단계의 파킨슨 질환을 비롯한 파킨슨 질환을 치료, 예방 및/또는 개선 (예, 질환 진행 감소)하는데 있어 프라시네주맙 및 기타 유사한 항- α -시누클레인 인간화된 항체의 용도에 관한 것이다.
- [0058] 본 발명의 일 측면에서, 프라시네주맙은, 파킨슨 질환을 가진 개체에서 운동 기능을 개선하거나, 유지시키거나 또는 저하를 낮추기 위해 이용된다. 본 발명의 일 측면에서, 운동 기능에 대한 한가지 척도는 운동 기능에 대한 임상 검사로서 운동 장애 학회-통합된 파킨슨병 등급 척도 (MDS-UPDRS) Part III이다. 본 발명의 다른 측면에서, MDS-UPDRS Part III는 현장 등급 평가 (site rated assessment)이다. 본 발명의 다른 측면에서, MDS-UPDRS Part III는 중앙 등급 평가 (centrally rated assessment)이다. 파킨슨 질환 관련 운동 증상은 운동 완만 (서동증), 진정증, 말하는 능력의 변화, 얼굴 표정, 경직 및 보행을 포함한다. 본 발명의 일 측면에서, 프라시네주맙은 MDS-UPDRS Part III에서 운동 진행에 대한 임상적으로 의미있는 악화로 진행되는 데 걸리는 시간을 늦추기 위해 이용된다.
- [0059] 본 발명의 다른 측면에서, 프라시네주맙은 자기 공명-동맥 스핀 표지 (MRI-ASL) 변화에 의해 평가되는, 뇌 혈류를 유지하거나 또는 개선하기 위해 이용된다. 본 발명의 일 측면에서, 질환 진행과 연루된 기저 생물학적 기전에 영향을 미치는 것으로 보이는, 파킨슨 질환에서 도파민성 종말 (dopaminergic terminal)의 상실 및 α -시누클레인 병태의 존재와 관련있는 뇌 부위인 전운동피질, 담창구 및 피각 등의 뇌 영역에서 뇌 혈류 개선을 달성하기 위해, 프라시네주맙을 이용한다.
- [0060] 또 본 발명의 다른 측면에서, 프라시네주맙은 환자에서 인지 기능을 유지하거나 또는 개선하기 위해 이용된다. 본 발명의 일 측면에서, 환자는 정상적인 인지 기능을 가진다. 몬트리올 인지 평가 (MoCA)는 경도 인지 문제 (cognitive complaint)를 가지고 있지만 통상적으로 MMSE (Mini-Mental State Exam)에서 정상 범위 성능을 보

이는 환자를 선별하기 위한 도구로서 이용할 수 있다.

- [0061] 본 발명의 다른 측면에서, 프라시네주맵은 파킨슨 질환이 있는 개체에서 운동 기능을 개선하거나, 유지하거나 또는 저하를 낮추기 위해 이용된다. 본 발명의 일 측면에서, 운동 기능에 대한 한가지 척도는 운동 기능에 대한 임상 검사로서 운동 장애 학회-통합된 파킨슨병 등급 척도 (MDS-UPDRS) Part III이다. 본 발명의 다른 측면에서, MDS-UPDRS Part III는 현장 등급 평가이다. 본 발명의 다른 측면에서, MDS-UPDRS Part III는 중앙 등급 평가이다. 파킨슨 질환 관련 운동 증상은 운동완만 (서동증), 진정증, 말하는 능력의 변화, 얼굴 표정, 경직 및 보행을 포함한다. 본 발명의 일 측면에서, 프라시네주맵은 MDS-UPDRS Part III에서 운동 진행에 대한 임상적으로 의미있는 악화로 진행되는 걸리는 시간을 늦추기 위해 이용된다.
- [0062] 본 발명의 추가적인 측면들을 기술하기에 앞서, 여러가지 용어들을 아래에서 정의한다. 본원에 사용된 바와 같이, 단수 형태 ("a", "an" 및 "the")는 문맥상 명확히 달리 지칭하지 않은 한, 복수의 언급을 포함한다. 예를 들어, 용어 "화합물" 또는 "하나 이상의 화합물"은 이들의 혼합물을 비롯하여 복수의 화합물을 포함할 수 있다.
- [0063] α -시누클레인은 뉴런, 특히 프리시냅스 종말에 풍부한 고도로 보존된 단백질로서, 잘못 접히고 응집될 경우 파킨슨 질환 병태와 상당히 관련있는 단백질 구조를 형성하는 것으로 보인다. 응집된 α -시누클레인 단백질은 신경퇴행성 시누클레인병증의 홀마크로서 뇌 병변을 형성한다. 아울러, 접힘 오류와 응집은 흔히 일부 신경퇴행성 질환에서 β -아밀로이드 침착을 동반할 수 있으며, α -시누클레인 및 tau 응집이 파킨슨 질환 등의 일부 신경퇴행성 장애에서 공존한다.
- [0064] 천연 인간 야생형 α -시누클레인은 다음의 아미노산 서열을 가진 아미노산 140개로 된 펩타이드이다 (GenBank 등재 번호: P37840):
- [0065] MDVFMKGLSK AKEGVVAAAE KTKQGVAAEA GKTKEGVLYV GSKTKEGVVH GVATVAEKTQ EQVTNVGGAV VTGVTAVAQK TVEGAGSIAA ATGFVKKDQL GKNEEGAPQE GILEMPVDP DNEAYEMPSE EGYQDYEP (서열번호 8).
- [0066] 이 단백질은 인지된 도메인 3종을 가지고 있다: 아미노산 1-61을 망라하는 N-말단 반복 도메인; 아미노산 60-95를 망라하는 NAC (비-아밀로이드 구성성분) 도메인; 및 아미노산 98-140을 망라하는 C-말단 산성 도메인. 문맥상 명확하게 다르지 않은 한, α -시누클레인 또는 이의 단편에 대한 언급은 전술한 천연 인간 야생형 아미노산 서열, 및 이의 인간 대립유전자 변이체, 특히 파킨슨 질환과 관련있는 서열을 포함한다.
- [0067] 문맥상 달리 명확하지 않은 한, 용어 "약"은 언급된 수치에 대한 표준적인 측정 오차 범위 (예, SEM) 내 수치와 같은, 미미한 편차를 망라한다. 수치 값의 범위 언급은 그 범위를 규정하거나 또는 그 범위에 포함된 모든 정수, 그리고 그 범위 내 정수에 의해 정의되는 모든 하위 범위를 망라한다. 본원에 사용된 바와 같이, 통계적인 유의성은 $p \leq 0.05$ 를 의미한다. 문맥상 달리 명확하지 않은 한, 용어 "약"은 언급된 값의 평균의 표준편차 이내인 값 또는 언급된 값의 $\pm 5\%$ 중 더 큰 값을 망라한다.
- [0068] 하나 이상의 언급된 요소들을 "포함하는" 또는 "함유하는" 조성물 및 방법은 구체적으로 언급되지 않은 다른 요소들을 망라할 수 있다. 예를 들어, 폴리펩타이드 서열을 "포함하는" 또는 "함유하는" 조성물은 그 서열을 단독으로 가질 수 있거나 또는 다른 서열 또는 성분과 조합하여 가질 수 있다.
- [0069] 개체가 하나 이상의 공지된 위험-인자 (예를 들어, 나이, 유전학적, 생화학적, 가족 병력 및 상황적 노출)를 가지고 있어 위험 인자가 없는 개체와 비교해 질환 발병 위험이 통계학적으로 유의하게 더 높은 수준으로 위험 인자를 가진 상황에 놓이게 된다면, 그 개체는 질환 발병 위험이 증가된 것이다.
- [0070] 용어 "개체" 또는 "환자"는 무경험 개체에 대한 치료를 비롯해, 예방학적 또는 치료학적 치료를 받는 인간 및 기타 포유류 개체를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "개체" 또는 "환자"는 인간, 소, 개, 기니아피그, 토끼 등과 같은 기타 포유류를 비롯하여 치료가 요망되는 임의의 하나의 대상을 지칭한다. 또한, 어떠한 임의의 임상적인 질환 징후가 없는 임상 연구 시험에 참여하는 임의 개체 또는 역학 연구에 참여하는 개체 또는 대조군으로 사용되는 개체 역시 개체로서 포함되는 것으로 의도된다. 본 발명의 일부 측면에서 환자는 남성 환자이고, 본 발명의 일부 측면에서 환자는 여성 환자이다.
- [0071] 용어 "질환"은 생리학적 기능을 손상시키는 임의의 비정상적인 병태를 지칭한다. 이 용어는 광의적으로 병인의 특성과 관계없이 생리학적 기능이 손상된 모든 장애, 병, 이상, 병증, 질병, 병태 또는 증후군을 망라하기 위해 사용된다.
- [0072] 용어 "증상"은 개체가 지각하는 보행 이상과 같이 질환에 대한 주관적인 증거를 지칭한다. "징후" 또는 "신호"

는 의사 또는 임상가에 의해 관찰되는 질환에 대한 객관적인 증거를 지칭한다.

- [0073] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료한다" 및 "치료"는 질환과 관련한 한가지 이상의 증상, 징후, 신호 또는 작용의 완화 또는 개선, 질환의 한가지 이상의 증상 또는 작용의 방지, 저해, 발병 지연, 질환의 한가지 이상의 증상 또는 작용의 중증도 또는 빈도 감소, 및/또는 본원에 기술된 바와 같이 요망되는 결과의 증가 또는 경향을 지칭한다. 치료 용법은 용량, 투여 빈도, 투여 경로 및 총 투여 기간 중 임의의 것 또는 그 전체를 비롯하여, 본원의 항체 투여를 특징하는 매개변수들의 조합을 지칭한다.
- [0074] 용어 "예방", "예방한다" 또는 "예방하는"은, 본원에 사용된 바와 같이, 이미 존재하는 α -시누클레인 병증을 동반한 또는 비-동반한 (1차 및 2차 예방) 질환 개시 전 개체에, 본 발명의 조성물을 접촉 (예, 투여)시켜, 개체가 펩타이드 또는 면역요법 조성물과 접촉하지 않은 경우와 비교해, 질환 개시 후 임상 증상의 개시를 지연시키거나 및/또는 질환 증상을 완화하는 것을 의미하며, 질환 개시에 대한 완전한 억제력을 의미하는 것은 아니다. 일부 경우에, 예방은 본 발명의 펩타이드 또는 면역요법 조성물의 투여 후 제한된 시간 동안 이루어질 수 있다. 다른 경우, 예방은 본 발명의 펩타이드 또는 면역요법 조성물의 투여를 포함하는 치료 용법의 기간 동안 이루어질 수 있다.
- [0075] 용어 "감소", "감소한다" 또는 "감소하는"은, 본원에 사용된 바와 같이, 파킨슨 질환과 관련한 증상, 징후, 신호 또는 효과의 측정 또는 평가에서의 증가 감소 또는 억제를 지칭한다. 다른 구현예에서, 용어 "감소", "감소한다" 또는 "감소하는"은, 본원에 사용된 바와 같이, 개체에 존재하거나 또는 개체의 조직에 존재하는 α -시누클레인의 양적 증가의 감소 또는 억제를 의미하며, 이는 개체 또는 개체의 조직에 존재하거나, 축적되거나, 응집되거나 또는 침착되는 α -시누클레인 양 증가의 감소 또는 억제 (예, 증가율의 감소)를 망라한다. 특정 구현예에서, 개체에 존재하거나, 축적되거나, 응집되거나 또는 침착되는 α -시누클레인의 양 증가의 감소 또는 억제 (예, 증가율의 감소)는, 개체의 중추 신경계 (CNS)에 존재하거나, 축적되거나, 응집되거나 또는 침착되는 α -시누클레인의 양에 대해 나타낸다. 특정 구현예에서, 개체에 존재하거나, 축적되거나, 응집되거나 또는 침착되는 α -시누클레인의 양 증가의 감소 또는 억제 (예, 증가율의 감소)는 개체의 말초 (예, 말초 순환계)에 존재하거나, 축적되거나, 응집되거나 또는 침착되는 α -시누클레인의 양에 대해 나타낸다. 특정 구현예에서, 개체에 존재하거나, 축적되거나, 응집되거나 또는 침착되는 α -시누클레인의 양 증가의 감소 또는 억제 (예, 증가율의 감소)는 개체의 뇌에 존재하거나, 축적되거나, 응집되거나 또는 침착되는 α -시누클레인의 양에 대해 나타낸다. 일부 구현예에서, 감소되는 α -시누클레인은 α -시누클레인의 병리학적 형태(들) (예를 들어, 피브릴 α -시누클레인 봉입체, 올리고머형 또는 피브릴 α -시누클레인 집합체, 및 α -시누클레인 올리고머의 프로토피브릴 중간 산물)이다. 또 다른 구현예에서, 신경퇴행성 질환 및/또는 시누클레인 병증에 대한 병리학적 지표가 감소한다.
- [0076] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "현장 평가 ([on]-site rating)", "현장 평가된 [on]-site rated)", "현장 모니터링 ([on]-site monitoring)" 등은 임상 조사가 수행 중인 현장에서 주관사의 직원 또는 대리인에 의해 수행되는 현장 직접 평가 (on-site, in-person)를 지칭한다.
- [0077] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "중앙 평가 (central[ly] rating)", "중앙 평가된 (central[ly] rated)", "중앙 모니터링 (central[ly] monitored)" 등은 임상 조사를 수행 중인 현장이 아닌 장소에서 주관사의 직원 또는 대리인 (예, 임상 모니터 요원, 데이터 관리 직원 또는 통계학자)에 의해 수행되는 원격 평가를 지칭한다.
- [0078] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "하위군 분석" 등은 연구 모집단을 하위군 변수 또는 변수로 나누어 연구 분석을 반복하는 것을 의미한다 (예를 들어, 혼합 초기 파킨슨 질환 집단을 베이스라인 시점에 기립성 저혈압, 경도 인지 장애, 급속 안구 운동 수면 행동 장애 (RBD), 우울증, 불안 및 통합된 파킨슨병 등급 척도 Part II 및 Part III 점수에 대한 표준 점수 평가에 따라, (1) 경도 운동-우세 아형, (2) 확산-악성 아형 또는 (3) 중등도 아형을 포함하는 하위군으로 분할할 수 있음). 하위군 분석의 목적은 일반적으로 변수 2종의 연관성이 파킨슨 질환의 서브타입과 같이 3번째 변수에 따라 다른지 여부를 평가하고자 하는 것이다.
- [0079] 프라시네주맙 (PRX002/RG7935/R07046015/NEOD002)은 (ATCC 등재 번호 PTA-8221가 부여된 하이브리도마에 의해 생산되는) 뮤라인 모 항체 9E4로부터 유래한 면역글로불린 클래스 G1 (IgG1) 인간화된 단일클론 항체 (mAb)로서, 이는 인간 α -시누클레인의 C-말단 에피토프 (아미노산 118-126)를 겨냥하는 것이다. 프라시네주맙은 생화학 실험 및 생물물리학 실험에서 인간 α -시누클레인의 용해성 및 불용성 형태 둘다에 결합하며, α -시누클레인의 단량체 형태보다는 응집된 형태에 대해 친화성/항원항체결합성이 비교적 더 높다. 세포 배양에서, 프라시네주맙은 α -시누클레인의 세포에서 세포로의 신호전달을 효과적으로 차단한다. 프라시네주맙은 서열번호 1의 중쇄 가변 영역과 서열번호 2의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 프라시네주맙은 중쇄 (C-말단 라이신이 함께 존재하거나 또는 존재하지 않는, 서열번호 10)와 경쇄 (서열번호 9)를 포함한다. 마우스 9E4 항체의 인간화된

형태에 대한 일례는, 예시적인 인간화된 경쇄 성숙 가변 영역 3종 (서열번호 2, 3)과 예시적인 인간화된 중쇄 성숙 가변 영역 3종 (서열번호 5, 6, 7)을 포함한다. 예시적인 경쇄 및 중쇄 성숙 가변 영역들은 임의 조합으로 쌍을 형성할 수 있다. W02019/064053을 참조하며, 이 문헌의 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 여기에서 입증된 바와 같이, 프라시네주맵은 초기 파킨슨 질환을 가진 환자에서 복수의 임상 엔드포인트에 대해 효능 신호가 입증된, 최초의 잠재적인 질환-개변성, 항- α -시누클레인 항체이다.

[0080] 본 발명의 다양한 측면들로 다시 돌아가면, 몬트리올 인지 평가 (MoCA)는 경도 인지 문제가 존재하지만 일반적으로 MMSE (Mini-Mental State Exam)에서 정상 범위에 속하는 성능을 보인 환자를 선별하기 위한 도구이다. MoCA는 30점 척도이며, 점수가 높을수록 인지 성능이 우수한 것을 의미한다. 전형적으로, MoCA 점수 26점 이상은 인지장애가 없다는 것을 의미한다.

[0081] 자기 공명-동맥 스핀 표지 (MRI-ASL)에서의 변화에 의해 평가되는 뇌 혈류를 이용해, 뇌 혈류 개선을 확인할 수 있다. 본 발명의 일 측면에서, 프라시네주맵을 이용한 치료 용법은 환자의 뇌 혈류 저하를 줄이거나, 유지하거나 또는 개선할 수 있다. 본 발명의 일 측면에서, 파킨슨 질환에서 질환 진행과 관련된 기저 생물학에 대한 영향을 시사하는, α -시누클레인 병태의 존재 및 도파민성 종말의 소실과 관련있는 뇌 부위인 전운동피질, 담창구 및/또는 피각에서, 혈류를 개선한다.

[0082] 본 발명의 일 측면에서, 프라시네주맵을 이용한 치료 용법은 인지 측면에서 정상 범위인 환자를 비롯하여 환자의 인지 기능을 유지하거나, 개선하거나 또는 저하를 낮출 수 있다. 본 발명의 일 측면에서, 인지 기능은 MoCA 평가에 의해 조사한다. 예를 들어, 프라시네주맵은 MoCA에 의해 측정되는 바와 같이 인지 기능을 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10, 10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 10.7, 10.8, 10.9, 11, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 11.9, 12, 12.1, 12.2, 12.3, 12.4, 12.5, 12.6, 12.7, 12.8, 12.9, 13, 13.1, 13.2, 13.3, 13.4, 13.5, 13.6, 13.7, 13.8, 13.9, 14, 14.1, 14.2, 14.3, 14.4, 14.5, 14.6, 14.7, 14.8, 14.9, 15, 15.1, 15.2, 15.3, 15.4, 15.5, 15.6, 15.7, 15.8, 15.9, 16, 16.1, 16.2, 16.3, 16.4, 16.5, 16.6, 16.7, 16.8, 16.9, 17, 17.1, 17.2, 17.3, 17.4, 17.5, 17.6, 17.7, 17.8, 17.9, 18, 18.1, 18.2, 18.3, 18.4, 18.5, 18.6, 18.7, 18.8, 18.9, 19, 19.1, 19.2, 19.3, 19.4, 19.5, 19.6, 19.7, 19.8, 19.9, 20, 20.1, 20.2, 20.3, 20.4, 20.5, 20.6, 20.7, 20.8, 20.9, 21, 21.1, 21.2, 21.3, 21.4, 21.5, 21.6, 21.7, 21.8, 21.9, 22, 22.1, 22.2, 22.3, 22.4, 22.5, 22.6, 22.7, 22.8, 22.9, 23, 23.1, 23.2, 23.3, 23.4, 23.5, 23.6, 23.7, 23.8, 23.9, 24, 24.1, 24.2, 24.3, 24.4, 24.5, 24.6, 24.7, 24.8, 24.9, 25, 25.1, 25.2, 25.3, 25.4, 25.5, 25.6, 25.7, 25.8, 25.9, 26, 26.1, 26.2, 26.3, 26.4, 26.5, 26.6, 26.7, 26.8, 26.9, 27, 27.1, 27.2, 27.3, 27.4, 27.5, 27.6, 27.7, 27.8, 27.9, 28, 28.1, 28.2, 28.3, 28.4, 28.5, 28.6, 28.7, 28.8, 28.9, 29, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 29.8, 29.9, 또는 30; 또는 적어도 0.1, 적어도 0.2, 적어도 0.3, 적어도 0.4, 적어도 0.5, 적어도 0.6, 적어도 0.7, 적어도 0.8, 적어도 0.9, 적어도 1, 적어도 1.1, 적어도 1.2, 적어도 1.3, 적어도 1.4, 적어도 1.5, 적어도 1.6, 적어도 1.7, 적어도 1.8, 적어도 1.9, 적어도 2, 적어도 2.1, 적어도 2.2, 적어도 2.3, 적어도 2.4, 적어도 2.5, 적어도 2.6, 적어도 2.7, 적어도 2.8, 적어도 2.9, 적어도 3, 적어도 3.1, 적어도 3.2, 적어도 3.3, 적어도 3.4, 적어도 3.5, 적어도 3.6, 적어도 3.7, 적어도 3.8, 적어도 3.9, 적어도 4, 적어도 4.1, 적어도 4.2, 적어도 4.3, 적어도 4.4, 적어도 4.5, 적어도 4.6, 적어도 4.7, 적어도 4.8, 적어도 4.9, 적어도 5, 적어도 5.1, 적어도 5.2, 적어도 5.3, 적어도 5.4, 적어도 5.5, 적어도 5.6, 적어도 5.7, 적어도 5.8, 적어도 5.9, 적어도 6, 적어도 6.1, 적어도 6.2, 적어도 6.3, 적어도 6.4, 적어도 6.5, 적어도 6.6, 적어도 6.7, 적어도 6.8, 적어도 6.9, 적어도 7, 적어도 7.1, 적어도 7.2, 적어도 7.3, 적어도 7.4, 적어도 7.5, 적어도 7.6, 적어도 7.7, 적어도 7.8, 적어도 7.9, 적어도 8, 적어도 8.1, 적어도 8.2, 적어도 8.3, 적어도 8.4, 적어도 8.5, 적어도 8.6, 적어도 8.7, 적어도 8.8, 적어도 8.9, 적어도 9, 적어도 9.1, 적어도 9.2, 적어도 9.3, 적어도 9.4, 적어도 9.5, 적어도 9.6, 적어도 9.7, 적어도 9.8, 적어도 9.9, 적어도 10, 적어도 10.1, 적어도 10.2, 적어도 10.3, 적어도 10.4, 적어도 10.5, 적어도 10.6, 적어도 10.7, 적어도 10.8, 적어도 10.9, 적어도 11, 적어도 11.1, 적어도 11.2, 적어도 11.3, 적어도 11.4, 적어도 11.5, 적어도 11.6, 적어도 11.7, 적어도 11.8, 적어도 11.9, 적어도 12, 적어도 12.1, 적어도 12.2, 적어도 12.3, 적어도 12.4, 적어도 12.5, 적어도 12.6, 적어도 12.7, 적어도 12.8, 적어도 12.9, 적어도 13, 적어도 13.1, 적어도 13.2, 적어도 13.3, 적어도 13.4, 적어도 13.5, 적어도 13.6, 적어도 13.7, 적어도 13.8, 적어도 13.9, 적어도

14, 적어도 14.1, 적어도 14.2, 적어도 14.3, 적어도 14.4, 적어도 14.5, 적어도 14.6, 적어도 14.7, 적어도 14.8, 적어도 14.9, 적어도 15, 적어도 15.1, 적어도 15.2, 적어도 15.3, 적어도 15.4, 적어도 15.5, 적어도 15.6, 적어도 15.7, 적어도 15.8, 적어도 15.9, 적어도 16, 적어도 16.1, 적어도 16.2, 적어도 16.3, 적어도 16.4, 적어도 16.5, 적어도 16.6, 적어도 16.7, 적어도 16.8, 적어도 16.9, 적어도 17, 적어도 17.1, 적어도 17.2, 적어도 17.3, 적어도 17.4, 적어도 17.5, 적어도 17.6, 적어도 17.7, 적어도 17.8, 적어도 17.9, 적어도 18, 적어도 18.1, 적어도 18.2, 적어도 18.3, 적어도 18.4, 적어도 18.5, 적어도 18.6, 적어도 18.7, 적어도 18.8, 적어도 18.9, 적어도 19, 적어도 19.1, 적어도 19.2, 적어도 19.3, 적어도 19.4, 적어도 19.5, 적어도 19.6, 적어도 19.7, 적어도 19.8, 적어도 19.9, 적어도 20, 적어도 20.1, 적어도 20.2, 적어도 20.3, 적어도 20.4, 적어도 20.5, 적어도 20.6, 적어도 20.7, 적어도 20.8, 적어도 20.9, 적어도 21, 적어도 21.1, 적어도 21.2, 적어도 21.3, 적어도 21.4, 적어도 21.5, 적어도 21.6, 적어도 21.7, 적어도 21.8, 적어도 21.9, 적어도 22, 적어도 22.1, 적어도 22.2, 적어도 22.3, 적어도 22.4, 적어도 22.5, 적어도 22.6, 적어도 22.7, 적어도 22.8, 적어도 22.9, 적어도 23, 적어도 23.1, 적어도 23.2, 적어도 23.3, 적어도 23.4, 적어도 23.5, 적어도 23.6, 적어도 23.7, 적어도 23.8, 적어도 23.9, 적어도 24, 적어도 24.1, 적어도 24.2, 적어도 24.3, 적어도 24.4, 적어도 24.5, 적어도 24.6, 적어도 24.7, 적어도 24.8, 적어도 24.9, 적어도 25, 적어도 25.1, 적어도 25.2, 적어도 25.3, 적어도 25.4, 적어도 25.5, 적어도 25.6, 적어도 25.7, 적어도 25.8, 적어도 25.9, 적어도 26, 적어도 26.1, 적어도 26.2, 적어도 26.3, 적어도 26.4, 적어도 26.5, 적어도 26.6, 적어도 26.7, 적어도 26.8, 적어도 26.9, 적어도 27, 적어도 27.1, 적어도 27.2, 적어도 27.3, 적어도 27.4, 적어도 27.5, 적어도 27.6, 적어도 27.7, 적어도 27.8, 적어도 27.9, 적어도 28, 적어도 28.1, 적어도 28.2, 적어도 28.3, 적어도 28.4, 적어도 28.5, 적어도 28.6, 적어도 28.7, 적어도 28.8, 적어도 28.9, 적어도 29, 적어도 29.1, 적어도 29.2, 적어도 29.3, 적어도 29.4, 적어도 29.5, 적어도 29.6, 적어도 29.7, 적어도 29.8, 또는 적어도 29.9 개 선택할 수 있다.

[0083]

다른 예로, 프라시네주맙은 MoCA에 의해 측정되는 바와 같이 인지 기능을 0.10%, 0.20%, 0.30%, 0.40%, 0.50%, 0.60%, 0.70%, 0.80%, 0.90%, 1.00%, 1.10%, 1.20%, 1.30%, 1.40%, 1.50%, 1.60%, 1.70%, 1.80%, 1.90%, 2.00%, 2.10%, 2.20%, 2.30%, 2.40%, 2.50%, 2.60%, 2.70%, 2.80%, 2.90%, 3.00%, 3.10%, 3.20%, 3.30%, 3.40%, 3.50%, 3.60%, 3.70%, 3.80%, 3.90%, 4.00%, 4.10%, 4.20%, 4.30%, 4.40%, 4.50%, 4.60%, 4.70%, 4.80%, 4.90%, 5.00%, 5.10%, 5.20%, 5.30%, 5.40%, 5.50%, 5.60%, 5.70%, 5.80%, 5.90%, 6.00%, 6.10%, 6.20%, 6.30%, 6.40%, 6.50%, 6.60%, 6.70%, 6.80%, 6.90%, 7.00%, 7.10%, 7.20%, 7.30%, 7.40%, 7.50%, 7.60%, 7.70%, 7.80%, 7.90%, 8.00%, 8.10%, 8.20%, 8.30%, 8.40%, 8.50%, 8.60%, 8.70%, 8.80%, 8.90%, 9.00%, 9.10%, 9.20%, 9.30%, 9.40%, 9.50%, 9.60%, 9.70%, 9.80%, 9.90%, 10.00%, 10.10%, 10.20%, 10.30%, 10.40%, 10.50%, 10.60%, 10.70%, 10.80%, 10.90%, 11.00%, 11.10%, 11.20%, 11.30%, 11.40%, 11.50%, 11.60%, 11.70%, 11.80%, 11.90%, 12.00%, 12.10%, 12.20%, 12.30%, 12.40%, 12.50%, 12.60%, 12.70%, 12.80%, 12.90%, 13.00%, 13.10%, 13.20%, 13.30%, 13.40%, 13.50%, 13.60%, 13.70%, 13.80%, 13.90%, 14.00%, 14.10%, 14.20%, 14.30%, 14.40%, 14.50%, 14.60%, 14.70%, 14.80%, 14.90%, 15.00%, 15.10%, 15.20%, 15.30%, 15.40%, 15.50%, 15.60%, 15.70%, 15.80%, 15.90%, 16.00%, 16.10%, 16.20%, 16.30%, 16.40%, 16.50%, 16.60%, 16.70%, 16.80%, 16.90%, 17.00%, 17.10%, 17.20%, 17.30%, 17.40%, 17.50%, 17.60%, 17.70%, 17.80%, 17.90%, 18.00%, 18.10%, 18.20%, 18.30%, 18.40%, 18.50%, 18.60%, 18.70%, 18.80%, 18.90%, 19.00%, 19.10%, 19.20%, 19.30%, 19.40%, 19.50%, 19.60%, 19.70%, 19.80%, 19.90%, 20.00%, 20.10%, 20.20%, 20.30%, 20.40%, 20.50%, 20.60%, 20.70%, 20.80%, 20.90%, 21.00%, 21.10%, 21.20%, 21.30%, 21.40%, 21.50%, 21.60%, 21.70%, 21.80%, 21.90%, 22.00%, 22.10%, 22.20%, 22.30%, 22.40%, 22.50%, 22.60%, 22.70%, 22.80%, 22.90%, 23.00%, 23.10%, 23.20%, 23.30%, 23.40%, 23.50%, 23.60%, 23.70%, 23.80%, 23.90%, 24.00%, 24.10%, 24.20%, 24.30%, 24.40%, 24.50%, 24.60%, 24.70%, 24.80%, 24.90%, 25.00%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%; 또는 적어도 0.10%, 적어도 0.20%, 적어도 0.30%, 적어도 0.40%, 적어도 0.50%, 적어도 0.60%, 적어도 0.70%, 적어도 0.80%, 적어도 0.90%, 적어도 1.00%, 적어도 1.10%, 적어도 1.20%, 적어도 1.30%, 적어도 1.40%, 적어도 1.50%, 적어도 1.60%, 적어도 1.70%, 적어도 1.80%, 적어도 1.90%, 적어도 2.00%, 적어도 2.10%, 적어도 2.20%, 적어도 2.30%, 적어도 2.40%, 적어도 2.50%, 적어도 2.60%, 적어도 2.70%, 적어도 2.80%, 적어도 2.90%, 적어도 3.00%, 적어도 3.10%, 적어도 3.20%, 적어도 3.30%, 적어도 3.40%, 적어도

3.50%, 적어도 3.60%, 적어도 3.70%, 적어도 3.80%, 적어도 3.90%, 적어도 4.00%, 적어도 4.10%, 적어도 4.20%, 적어도 4.30%, 적어도 4.40%, 적어도 4.50%, 적어도 4.60%, 적어도 4.70%, 적어도 4.80%, 적어도 4.90%, 적어도 5.00%, 적어도 5.10%, 적어도 5.20%, 적어도 5.30%, 적어도 5.40%, 적어도 5.50%, 적어도 5.60%, 적어도 5.70%, 적어도 5.80%, 적어도 5.90%, 적어도 6.00%, 적어도 6.10%, 적어도 6.20%, 적어도 6.30%, 적어도 6.40%, 적어도 6.50%, 적어도 6.60%, 적어도 6.70%, 적어도 6.80%, 적어도 6.90%, 적어도 7.00%, 적어도 7.10%, 적어도 7.20%, 적어도 7.30%, 적어도 7.40%, 적어도 7.50%, 적어도 7.60%, 적어도 7.70%, 적어도 7.80%, 적어도 7.90%, 적어도 8.00%, 적어도 8.10%, 적어도 8.20%, 적어도 8.30%, 적어도 8.40%, 적어도 8.50%, 적어도 8.60%, 적어도 8.70%, 적어도 8.80%, 적어도 8.90%, 적어도 9.00%, 적어도 9.10%, 적어도 9.20%, 적어도 9.30%, 적어도 9.40%, 적어도 9.50%, 적어도 9.60%, 적어도 9.70%, 적어도 9.80%, 적어도 9.90%, 적어도 10.00%, 적어도 10.10%, 적어도 10.20%, 적어도 10.30%, 적어도 10.40%, 적어도 10.50%, 적어도 10.60%, 적어도 10.70%, 적어도 10.80%, 적어도 10.90%, 적어도 11.00%, 적어도 11.10%, 적어도 11.20%, 적어도 11.30%, 적어도 11.40%, 적어도 11.50%, 적어도 11.60%, 적어도 11.70%, 적어도 11.80%, 적어도 11.90%, 적어도 12.00%, 적어도 12.10%, 적어도 12.20%, 적어도 12.30%, 적어도 12.40%, 적어도 12.50%, 적어도 12.60%, 적어도 12.70%, 적어도 12.80%, 적어도 12.90%, 적어도 13.00%, 적어도 13.10%, 적어도 13.20%, 적어도 13.30%, 적어도 13.40%, 적어도 13.50%, 적어도 13.60%, 적어도 13.70%, 적어도 13.80%, 적어도 13.90%, 적어도 14.00%, 적어도 14.10%, 적어도 14.20%, 적어도 14.30%, 적어도 14.40%, 적어도 14.50%, 적어도 14.60%, 적어도 14.70%, 적어도 14.80%, 적어도 14.90%, 적어도 15.00%, 적어도 15.10%, 적어도 15.20%, 적어도 15.30%, 적어도 15.40%, 적어도 15.50%, 적어도 15.60%, 적어도 15.70%, 적어도 15.80%, 적어도 15.90%, 적어도 16.00%, 적어도 16.10%, 적어도 16.20%, 적어도 16.30%, 적어도 16.40%, 적어도 16.50%, 적어도 16.60%, 적어도 16.70%, 적어도 16.80%, 적어도 16.90%, 적어도 17.00%, 적어도 17.10%, 적어도 17.20%, 적어도 17.30%, 적어도 17.40%, 적어도 17.50%, 적어도 17.60%, 적어도 17.70%, 적어도 17.80%, 적어도 17.90%, 적어도 18.00%, 적어도 18.10%, 적어도 18.20%, 적어도 18.30%, 적어도 18.40%, 적어도 18.50%, 적어도 18.60%, 적어도 18.70%, 적어도 18.80%, 적어도 18.90%, 적어도 19.00%, 적어도 19.10%, 적어도 19.20%, 적어도 19.30%, 적어도 19.40%, 적어도 19.50%, 적어도 19.60%, 적어도 19.70%, 적어도 19.80%, 적어도 19.90%, 적어도 20.00%, 적어도 20.10%, 적어도 20.20%, 적어도 20.30%, 적어도 20.40%, 적어도 20.50%, 적어도 20.60%, 적어도 20.70%, 적어도 20.80%, 적어도 20.90%, 적어도 21.00%, 적어도 21.10%, 적어도 21.20%, 적어도 21.30%, 적어도 21.40%, 적어도 21.50%, 적어도 21.60%, 적어도 21.70%, 적어도 21.80%, 적어도 21.90%, 적어도 22.00%, 적어도 22.10%, 적어도 22.20%, 적어도 22.30%, 적어도 22.40%, 적어도 22.50%, 적어도 22.60%, 적어도 22.70%, 적어도 22.80%, 적어도 22.90%, 적어도 23.00%, 적어도 23.10%, 적어도 23.20%, 적어도 23.30%, 적어도 23.40%, 적어도 23.50%, 적어도 23.60%, 적어도 23.70%, 적어도 23.80%, 적어도 23.90%, 적어도 24.00%, 적어도 24.10%, 적어도 24.20%, 적어도 24.30%, 적어도 24.40%, 적어도 24.50%, 적어도 24.60%, 적어도 24.70%, 적어도 24.80%, 적어도 24.90%, 적어도 25.00%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 개선할 수 있다.

[0084] 특정 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 프라시네주맵에 의한 독성 시누클레인의 중화 및 신경아교증의 감소는 시냅스 보호 및 신경 기능의 개선으로 이어져, 인지 기능을 개선할 수 있다. 아울러, 프라시네주맵으로 치료함으로써 청반 (LC)-노르에피네프린 네트워크의 신경퇴행을 서행시키고; LC는 신경혈관계를 자극하며, 독성 시누클레인에 대한 보호는 인지 기능을 개선할 수 있다. 나아가, 프라시네주맵 투여에 의한 운동 기능의 보호는 피질 영역을 보상에 참여시켜 인지 기능을 지원하는 피질 능력을 발휘하고자 하는 환자의 요구성을 낮출 수 있다.

[0085] 본 발명의 다양한 측면에서, 프라시네주맵 용법은 약 프라시네주맵 1000-5000 mg을 3-5주 간격으로 포함한다. 특정 측면에서, 프라시네주맵 용법은 3주, 4주 또는 5주 간격 또는 본원에 추가적으로 기술된 바와 같이 투여되는 프라시네주맵 약 1000, 2000, 3000, 4000 또는 5000 mg을 포함한다.

- [0086] 전반적 임상 개선 지수 척도 (CGI-S)는 질환 중증도 척도로서, 7점 척도로 평가하는데, 질병의 중증도 (CGI-S) 척도는 1 (정상, 전혀 아프지 않음)에서 7 (가장 심하게 아픈 환자)의 반응 범위를 이용한다. 전반적 임상 개선 지수 (CGI-I)는 임상어가 질환의 중증도와 진행을 평가하는 것인데 반해, 환자의 전반적인 변화 지수 (PGI-C)는 환자의 관점에서의 건강 상태의 변화 척도로서 의도된다. 이들 2종의 전반적 임상 개선 지수 점수 (CGI-I/PGI-C)는 1 (매우 많이 개선됨)에서 7 (매우 악화됨)의 범위이다. CGI-I 및 PGI-C에서 진행자는 환자를 5-7점 (즉, "최소 악화", "매우 악화" 및 "매우 심각하게 악화")으로 분류한다.
- [0087] 특정 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 프라시네주맵에 의한 독성 시누클레인의 중화 및 신경아교증의 감소는 시냅스 보호 및 뉴런 활성 개선으로 이어져, 뇌 혈류를 높일 수 있다. 나아가, 프라시네주맵을 이용한 치료는 청반 (LC)-노르에피네프린 네트워크의 신경퇴행을 서행시키고; LC는 신경혈관계를 자극하며, 독성 시누클레인에 대한 보호는 인지 기능을 개선할 수 있다.
- [0088] 본 발명의 일 측면에서, 혈류 개선 방법은 본 발명에 따른 프라시네주맵 용법의 투여를 포함한다. 본 발명의 다양한 측면에서, 프라시네주맵 용법은 약 프라시네주맵 1000-5000 mg을 3-5주 간격으로 포함한다. 특정 측면에서, 프라시네주맵 용법은 3주, 4주 또는 5주 간격 또는 본원에 추가적으로 기술된 바와 같이 투여되는 프라시네주맵 약 1000, 2000, 3000, 4000 또는 5000 mg을 포함한다.
- [0089] 본 발명의 다른 측면에서, MDS-UPDRS Part III는 파킨슨 질환과 관련한 운동 증상을 평가하는 운동 기능에 대한 임상 검사이다. 일 측면에서, 개체에 프라시네주맵 용법을 투여하는 것을 포함하는, 프라시네주맵을 이용하여, 파킨슨 질환이 있거나 또는 파킨슨 질환 위험이 있는 개체에서 운동 기능의 저하를 완화할 수 있다. 예를 들어, 프라시네주맵은 MDS-UPDRS Part III에 의해 측정되는 바와 같이 운동 기능의 저하를 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%; 또는 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 적어도 100% 완화할 수 있다.
- [0090] 다른 예로, 프라시네주맵은 1년 치료 후 MDS-UPDRS Part III의 중앙 평가 측정에서 위약과 비교해 운동 기능의 저하를 35% 완화할 수 있으며, 현장 MDS-UPDRS Part III 평가 측정에서 1년 치료 후 위약과 비교해 25% 완화할 수 있다. 아울러, 프라시네주맵을 이용해, MDS-UPDRS Part III 임상 운동 검사의 구성요소로서 평가하는 파킨슨 질환의 주요 증상 중 하나인 서동증을 개선할 수 있다.
- [0091] 일 측면에서, 프라시네주맵을 이용해, 개체에 프라시네주맵 용법을 투여하는 것을 포함하여, 파킨슨 질환이 있거나 또는 파킨슨 질환 위험이 있는 개체에서 운동 기능을 유지시키거나 또는 임상적으로 의미있는 운동 악화로 진행되는 데 걸리는 시간을 지연시킬 수 있다. 본 방법은 파킨슨 질환 진행을 감소시킬 수 있으며, 예를 들어 임상적으로 의미있는 운동 악화로 진행되는 데 걸리는 시간을 지연시킬 수 있다. 질환 진행의 감소는, 예를 들어, MDS-UPDRS Part III에서 적어도 5점 진전되는데 걸리는 시간의 연장에 의해 입증될 수 있다.
- [0092] 본 발명의 다양한 측면에서, 프라시네주맵 용법은 프라시네주맵 1000-5000 mg을 3-5주 간격으로 포함한다. 특정 측면에서, 프라시네주맵 용법은 프라시네주맵 약 1000, 2000, 3000, 4000 또는 5000 mg을 3주, 4주 또는 5주 간격으로 투여하거나 또는 본원에 추가적으로 기술된 바와 같이 투여하는 것을 포함한다.
- [0093] 본 발명의 다른 측면에서, 본 방법은 환자의 MDS-UPDRS Part III 운동 검사 점수를 개선하거나, 및/또는

말하기, 얼굴 표정, 경직, 손가락 두드리기, 손 동작, 손의 회내전-회외전 움직임, 발가락 두드리기, 다리 민첩성, 의자에서 일어나기, 보행, 보행 동결, 자세 안정성, 자세, 신체 서동증, 손 떨림, 가만있을 때 떨림의 폭, 가만있을 때 떨림의 지속기간, 또는 혼앤야 척도 중 하나 이상을 개선할 수 있다. 나아가, 본 발명의 방법은 1년 치료한 후 위약과 비교해 서동증을 예를 들어 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35% 또는 적어도 40% 개선할 수 있다. 또한, 운동 기능의 측정은, 예를 들어, 서동증 특징 80% 및 가만있는 상태에서 떨림 특징 20%로 구성된 복합 점수를 포함하는 디지털 운동 점수에 의해 결정되는 바와 같이, 운동 기능에 대한 양성 신호에 의해 결정될 수 있다.

[0094] 본 발명의 다른 측면에서, MDS-UPDRS Part III가 파킨슨 질환과 관련한 운동 증상을 평가하는 운동 기능에 대한 임상 검사이다. 일 측면에서, 프라시네주맵을 이용해, 개체에 프라시네주맵 용법을 투여하는 것을 포함하여, 파킨슨 질환이 있거나 또는 파킨슨 질환 위험이 있는 개체에서 운동 기능의 저하를 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 프라시네주맵은 MDS-UPDRS Part III에 의해 측정되는 바와 같이 운동 기능 저하를 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 101%, 102%, 103%, 104%, 105%, 106%, 107%, 108%, 109%, 110%, 111%, 112%, 113%, 114%, 115%, 116%, 117%, 118%, 119%, 120%, 121%, 122%, 123%, 124%, 125%, 126%, 127%, 128%, 129%, 130%, 131%, 132%, 133%, 134%, 135%, 136%, 137%, 138%, 139% 또는 140%; 또는 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 100%, 적어도 101%, 적어도 102%, 적어도 103%, 적어도 104%, 적어도 105%, 적어도 106%, 적어도 107%, 적어도 108%, 적어도 109%, 적어도 110%, 적어도 111%, 적어도 112%, 적어도 113%, 적어도 114%, 적어도 115%, 적어도 116%, 적어도 117%, 적어도 118%, 적어도 119%, 적어도 120%, 적어도 121%, 적어도 122%, 적어도 123%, 적어도 124%, 적어도 125%, 적어도 126%, 적어도 127%, 적어도 128%, 적어도 129%, 적어도 130%, 적어도 131%, 적어도 132%, 적어도 133%, 적어도 134%, 적어도 135%, 적어도 136%, 적어도 137%, 적어도 138%, 적어도 139% 또는 적어도 140% 감소시킬 수 있다.

[0095] 다른 예로, 프라시네주맵은 1년 치료 후 MDS-UPDRS Part III의 중앙 평가 측정에서 위약 대비 운동 기능 저하를 35% 완화할 수 있으며, 현장 MDS-UPDRS Part III 평가 측정에서 1년 치료 후 위약 대비 25% 완화할 수 있다. 아울러, 프라시네주맵을 이용해, MDS-UPDRS Part III 임상 운동 검사의 구성요소로서 평가하는 파킨슨 질환의 주요 증상 중 하나인 서동증을 개선할 수 있다.

[0096] 일 측면에서, 프라시네주맵을 이용해, 개체에 프라시네주맵 용법을 투여하는 것을 포함하여, 파킨슨 질환이 있거나 또는 파킨슨 질환 위험이 있는 개체에서 운동 기능을 유지시키거나 또는 임상적으로 의미있는 운동 악화로 진행되는 데 걸리는 시간을 지연시킬 수 있다. 본 방법은 파킨슨 질환 진행을 감소시킬 수 있으며, 예를 들어 임상적으로 의미있는 운동 악화로 진행되는 데 걸리는 시간을 지연시킬 수 있다. 질환 진행의 감소는, 예를 들어, MDS-UPDRS Part III에서 적어도 5점 진전되는 데 걸리는 시간의 연장에 의해 입증될 수 있다.

[0097] 본 발명의 다양한 측면에서, 프라시네주맵 용법은 프라시네주맵 1000-5000 mg을 3-5주 간격으로 포함한다. 특정 측면에서, 프라시네주맵 용법은 프라시네주맵 약 1000, 2000, 3000, 4000 또는 5000 mg을 3주, 4주 또는 5주 간격으로 투여하는 것을 포함한다.

[0098] 본 발명의 다른 측면에서, 본 방법은 환자의 MDS-UPDRS Part III 운동 검사 점수를 개선하거나, 및/또는 말하기, 얼굴 표정, 경직, 손가락 두드리기, 손 동작, 손의 회내전-회외전 움직임, 발가락 두드리기, 다리 민첩

성, 의자에서 일어나기, 보행, 보행 동결, 자세 안정성, 자세, 신체 서동증, 손 떨림, 가만있을 때 떨림의 폭, 가만있을 때 떨림의 지속기간, 또는 혼연야 척도 중 하나 이상을 개선할 수 있다. 나아가, 본 발명의 방법은 1년 치료한 후 위약과 비교해 서동증을 예를 들어 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35% 또는 적어도 40% 개선할 수 있다. 또한, 운동 기능의 측정은, 예를 들어, 서동증 특징 80% 및 가만있는 상태에서 떨림 특징 20%로 구성된 복합 점수를 포함하는 디지털 운동 점수에 의해 결정되는 바와 같이, 운동 기능에 대한 양성 신호에 의해 결정될 수 있다.

[0099] 제형

[0100] 본 발명의 제형 (약학적 조성물로도 알려짐)은 항체, 예를 들어, 프라시네주맵, 유사한 인간화된 9E4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편, 완충제 및 하나 이상의 부형제를 포함한다. 제형은 액체 형태 또는 동결건조 형태로 저장하기 위해 준비될 수 있다. 동결건조 형태로 저장하는 경우, 제형은 본원에 언급된 농도 및 특성으로 액체 (예, 멸균수)를 사용해 재구성할 수 있다. 동결건조된 조성물이 물을 첨가하여 재구성하여 명시된 구성성분 농도 및 pH를 가진 제형을 생성하는 것으로 언급되는 경우, 이는 동결건조된 제형이 물 첨가에 의해 간단히 (즉, 구성성분을 추가의 양으로 제공하거나 또는 pH를 바꾸기 위해 산 또는 염기를 첨가하는 공정이 없음) 재구성할 수 있음을 의미한다. 동결건조하기 전 액체 제형의 농도 및 특성은, 만일 동결건조된 제형이 동결건조하기 전 제형과 동일한 부피로 재구성되는 경우, 아래 기술된 바에 따를 수 있다. 만일 부피가 다를 경우에는, 제형의 농도를 비례적으로 조정하여야 한다. 예를 들어, 만일 재구성된 부피가 동결건조하기 전 부피의 절반이면, 동결건조하기 전 제형 내 구성성분의 농도는 재구성된 제형 내 농도의 절반이어야 한다.

[0101] 비경구 투여용 약학적 조성물은 바람직하게는 무균성이고 실질적으로 등장성이며, GMP 환경에서 제조된다. 약학적 조성물은 단위 투약 형태 (즉, 1회 투여용 투여량)로 제공될 수 있다. 약학적 조성물은 하나 이상의 생리학적 용해 가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제를 이용해 제형화할 수 있다. 제형은 선택한 투여 경로에 따라 결정된다. 주사하는 경우, 프라시네주맵은 수성 용액, 바람직하게는 헵크 용액, 링거액 또는 생리 식염수 또는 (주사 부위의 불편함을 완화하기 위한) 아세테이트 완충제 등의 생리학적으로 적절한 완충제 중에 제형화할 수 있다. 용액은 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산화제와 같은 제형제를 포함할 수 있다. 대안적으로, 프라시네주맵은 적절한 비히클, 예를 들어 무균 발열원 제거 수 (pyrogen-free water)를 이용해 사용하기 전 구성하기 위한 동결건조된 형태일 수 있다.

[0102] 약제학적으로 허용가능한 담체 조성물은 또한 비-제한적으로, 물, 약제학적으로 허용가능한 유기 용매, 콜라겐, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 카복시비닐 폴리머, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 소듐 폴리알킬레이트, 소듐 알기네이트, 수용성 텍스트란, 카르복시메틸 전분 소듐, 펙틴, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 잔탄검, 아라비아 검, 카세인, 아가, 폴리에틸렌 글리콜, 다이글리세린, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 페트로라툼, 파라핀, 스테아릴 알코올, 스테아르산, 인간 혈청 알부민, 만니톨, 소르비톨, 락토스 및 약제학적 첨가제로서 허용되는 계면활성제를 비롯하여, 첨가제를 함유할 수 있다.

[0103] 본 발명의 제형 (약학적 조성물로도 알려져 있음)은 항체 (예, 프라시네주맵 또는 무라인 9E4의 기타 키메라, 베니어 (veneered) 또는 인간화된 버전), 완충제, 하나 이상의 당류 및/또는 폴리올과 계면활성제를 포함하며, 약 5 내지 약 7.5의 pH 범위를 가진다. 제형은 액체 형태 또는 동결건조된 형태로 저장하도록 제조될 수 있다. 동결건조 형태로 저장하는 경우, 제형은 본원에 언급된 농도 및 특성으로 액체 (예, 멸균수)를 사용해 재구성할 수 있다. 동결건조된 조성물이 물을 첨가하여 재구성하여 명시된 구성성분 농도 및 pH를 가진 제형을 생성하는 것으로 언급되는 경우, 이는 동결건조된 제형이 물 첨가에 의해 간단히 (즉, 구성성분을 추가의 양으로 제공하거나 또는 pH를 바꾸기 위해 산 또는 염기를 첨가하는 공정이 없음) 재구성할 수 있음을 의미한다. 동결건조하기 전 액체 제형의 농도 및 특성은, 만일 동결건조된 제형이 동결건조하기 전 제형과 동일한 부피로 재구성되는 경우, 아래 기술된 바에 따를 수 있다. 만일 부피가 다를 경우에는, 제형의 농도를 비례적으로 조정하여야 한다. 예를 들어, 만일 재구성된 부피가 동결건조하기 전 부피의 절반이면, 동결건조하기 전 제형 내 구성성분의 농도는 재구성된 제형 내 농도의 절반이어야 한다.

[0104] 일부 제형은 당류/폴리올 구성성분과 동일하거나 또는 동일하지 않을 수 있는, 증량제를 포함한다. 전형적으로, 제형은 0.2 μm 또는 0.22 μm 필터를 이용한 멸균 여과에 의해 달성되는 바와 같이 무균성이다. 일부 제형은 생물부담 (bioburden)이 $\leq$ 약 3 CFU/30 mL이다. 일부 제형은 박테리아 내독소를 $\leq$ 약 0.1 EU/mg으로 함유한다. 본 발명의 제형은 또한 일반적으로 냉동 및 해동시 아래 추가적으로 정의된 바와 같이 단편화 (fragmentation) 및/또는 응집이 낮은 수준 내지 검출불가능한 수준으로, 안정적이다. 또 다른 제형은 동결건조된 케이크를 재구성한 이후에도 40°C에서 적어도 3개월 동안 안정적이다. 일부 제형의 경우, 항체의 약 10% 미만이 제형 내 응집물

로서 존재한다. 일부 제형의 경우, 항체는 약 5% 이하가 제형 내 응집물로서 존재한다.

- [0105] 일부 제형의 경우, 항체는 약 5 mg/mL 내지 약 100 mg/mL 범위의 농도로 존재한다. 일부 제형의 경우, 항체는 약 5 mg/mL 내지 약 50 mg/mL 범위의 농도로 존재한다. 일부 제형의 경우, 항체는 약 25 mg/mL 내지 약 50 mg/mL 범위의 농도로 존재한다. 예를 들어, 항체는 약 35-45 mg/mL 또는 약 40 mg/mL 농도로 존재한다. 항체는 50 mg/바이알 내지 약 500 mg/바이알 또는 그 이상의 무균 액체 투약 형태로 제공될 수 있다. 항체는 약 40 mg/바이알 내지 약 500 mg/바이알의 동결건조된 투약 형태로 제공될 수 있다. 예를 들어, 항체는 약 250-350 mg/바이알 또는 약 200 mg/바이알의 무균 액체 또는 동결건조된 투약 형태로 제공될 수 있다.
- [0106] 제형화되는 항체는 전술한 항체 9E4의 키메라, 베니어 또는 인간화된 버전 중 임의의 것을 비롯하여 전술한 임의의 항체일 수 있다.
- [0107] 완충제, 예를 들어, 히스티딘, 숙시네이트 및 사이트레이트 완충제와 같은 완충제는 항체에 대해 적절한 pH를 달성하기 위해 개시된 제형에 사용된다. 일부 제형은 약 5.5 내지 약 7 범위의 pH, 예를 들어, pH 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9 또는 7.0을 가진다. 일부 제형은 pH가 약 5.5 내지 약 6.5이다. 일부 제형은 pH 약 6.0이고, 다른 제형은 pH 약 6.5이다. 일부 제형의 경우, 사이트레이트 완충제 또는 숙시네이트 완충제는 약 10 mM 내지 약 30 mM 범위의 농도, 예를 들어, 약 15-25 mM 또는 약 20 mM 농도로 존재한다. 일부 사이트레이트 완충제는 소듐 사이트레이트 탈수물 및 구연산 일수화물을 각각 약 15 mM 내지 약 20 mM 범위 및 약 2 mM 내지 약 6 mM 범위의 농도로 포함한다.
- [0108] 제형에 적절한 당류 및/또는 폴리올로는 트레할로스, 슈크로스, 만니톨, 또는 이들의 조합을 포함한다. 당류/폴리올은 증량제, 동결건조보호제 및/또는 긴장성 조정제로서 이용된다. 예를 들어, 일부 제형은 약 220 mM 내지 약 260 mM 범위의 농도로 존재하는 트레할로스, 약 220 mM 내지 약 260 mM 범위의 농도로 존재하는 슈크로스, 또는 약 20 mM 내지 약 40 mM 범위의 농도로 존재하는 슈크로스와 약 200 mM 내지 약 220 mM 범위의 농도로 존재하는 만니톨의 혼합물을 포함한다. 일부 제형은 약 230 mM 또는 240 mM 농도로 존재하는 트레할로스를 포함한다. 기타 제형은 약 230 mM 또는 240 mM 농도로 존재하는 슈크로스를 포함한다. 기타 제형은 약 50 mM 농도로 존재하는 슈크로스와 약 200 mM 농도로 존재하는 만니톨의 혼합물을 포함한다. 다른 제형은 약 28 mM 농도로 존재하는 슈크로스와 약 212 mM 농도로 존재하는 만니톨의 혼합물을 포함한다. 일부 이러한 제형은 삼투질농도 약 250-400, 300-400 또는 300-350 mOsm/kg 범위, 예를 들어, 335 mOsm/kg을 특징으로 한다.
- [0109] 제형은 항체 응집 및 표면 흡착을 줄이기 위해 계면활성제를 함유할 수 있다. 적절한 계면활성제로는 약 0.005 중량% 내지 약 0.05 중량% 범위의 농도로 존재하는 폴리소르베이트 20 (PS20)을 포함한다. PS20은 9E4 항체 제형에서 발생할 수 있는 응집 또는 탁도의 현저한 증가를 방지한다. 폴리소르베이트 20은 약 0.01% 내지 약 0.05% 범위의 농도로 존재할 수 있다. 예를 들어, 농도는 0.005%, 0.01%, 0.015%, 0.02%, 0.025%, 0.03%, 0.035%, 0.04%, 0.045% 또는 0.05%일 수 있다. 대안적으로, 일부 제형에서, 폴리소르베이트 20은 약 0.05 g/L, 0.1 g/L, 0.15 g/L, 0.2 g/L, 0.25 g/L, 0.3 g/L, 0.35 g/L, 0.4 g/L, 0.45 g/L 또는 0.5 g/L 범위의 농도로 존재한다. 일부 제형은 0.2 g/L (즉, 0.163 mmol/L) 농도로 폴리소르베이트 20을 포함한다.
- [0110] 예시적인 제형 (액체, 동결건조하기 전 또는 동결건조한 후 재구성된)은 pH 약 5.5 내지 약 7 범위를 특징으로 하며, (a) 약 10 mg/mL 내지 약 50 mg/mL 범위의 농도의, 프라시네주맙 또는 항체 9E4의 키메라, 베니어 또는 인간화된 버전, 또는 항원의 결합에 대해 9E4와 특이적으로 경쟁하는 이의 단편; (b) 약 10 mM 내지 약 30 mM 범위의 농도로 존재하는 사이트레이트 완충제 또는 숙시네이트 완충제; (c) 약 220 mM 내지 약 260 mM 범위의 농도로 존재하는 트레할로스, 약 220 mM 내지 약 260 mM 범위의 농도로 존재하는 슈크로스 및 약 20 mM 내지 약 40 mM 범위의 농도로 존재하는 슈크로스와 약 220 mM 내지 약 260 mM 범위의 농도로 존재하는 만니톨의 혼합물로부터 선택되는 하나 이상의 당류 및 폴리올 ("당류/폴리올"); 및 (d) 약 0.005 중량% 내지 약 0.05 중량% 범위의 농도로 존재하는 폴리소르베이트 20을 포함한다. 예를 들어, 제형은 (a) 서열번호 1, 2, 3 또는 9에 기재된 아미노산 서열을 가진 경쇄와 서열번호 4, 5, 6 또는 10에 기재된 아미노산 서열을 가진 중쇄를 C-말단 라이신과 함께 또는 C-말단 라이신 없이 포함하는, 약 40 mg/mL 농도로 존재하는, 항체; (b) 약 20 mM 농도의 사이트레이트 완충제; (c) 약 230 mM 농도의 트레할로스; (d) 약 0.02% 농도의 폴리소르베이트 20을 포함할 수 있으며, pH 약 6.0일 수 있다.
- [0111] 일부 동결건조된 제형은, (a) 항체 9E4의 인간화된 버전 (예를 들어, 프라시네주맙) 또는 이의 항원 결합 단편; (b) 사이트레이트; (c) 트레할로스; 및 폴리소르베이트 20을 포함한다. 동결건조된 제형은 항체 약 200 mg을 함유할 수 있다. 일부 동결건조된 제형은 멸균수로 재구성할 수 있다. 일부 동결건조된 제형은 소듐 사이트레이트 탈수물 100-300 또는 150-250 mg 또는 15-35 또는 20-25 mg; 구연산 일수화물 1.65-2.75 또는 2-2.3 mg; 트레

할로스 탈수물 360-500 또는 400-470 mg; 및 폴리소르베이트 20 0.5-1.5 mg 또는 0.75-1.25 mg을 포함한다. 예시적인 동결건조된 제형은 9E4 항체 (예를 들어, 인간화된 9E4 항체) 200 mg, 소듐 사이트레이트 탈수물 25 mg, 구연산 일수화물 2.15 mg, 트레할로스 탈수물 435 mg, 및 폴리소르베이트 20 1 mg을 포함한다. 다른 예시적인 동결건조된 제형은 9E4 항체 (예를 들어, 인간화된 9E4 항체) 200 mg, 소듐 사이트레이트 탈수물 25 mg, 구연산 일수화물 3.15 mg, 트레할로스 탈수물 435 mg, 및 폴리소르베이트 20 1 mg을 포함한다. 이러한 제형은 부피 약 5 ml로 재구성할 수 있다. 다른 동결건조된 제형은 이 단락에 개시된 임의의 것과 동일한 비율이지만 다른 함량으로 동일한 구성성분을 포함한다 (예를 들어, 400 mg 항체, 50 mg 소듐 사이트레이트, 4.3 mg 구연산 일수화물, 870 mg 트레할로스 탈수물, 및 2 mg 폴리소르베이트 20).

[0112] 동결건조된 제형은 약 30-50 또는 35-45 mg/mL, 예를 들어 약 40 mg/mL 농도의 항체; (b) 약 10-30 또는 15-25 mM, 바람직하게는 약 20 mM 농도로 존재하는 사이트레이트 완충제; (c) 약 160-330 또는 200-260 mM, 예를 들어 약 230 mM 농도로 존재하는 트레할로스; (d) 약 0.1-0.3 또는 0.15-0.25 g/L, 예를 들어 약 0.2 g/L 농도로 존재하는 폴리소르베이트 20; 및 (e) pH 약 5.5-6.5, 예를 들어 약 6.0으로 재구성될 수 있다.

[0113] 액체 또는 재구성된 동결건조된 제형은 실질적으로 등장성일 수 있으며, 즉 삼투질농도 약 250-350 mOsm/물 kg이다. 일부 제형은 삼투질농도 약 335 mOsm/kg이다. 일부 제형은 삼투질농도 270-300 mOsm/kg이다. 액체 또는 재구성된 동결건조된 제형은 또한 고장성 (hypertonic) >350 mOsm/물 kg이거나 또는 저장성 (hypotonic) (<250 mOsm/물 kg)일 수 있다.

[0114] 본원에 언급된 임의의 제형은 본원의 구성성분으로서 언급된 것 이외의 다른, 약제학적 부형제, 담체 또는 기타 물질 없이, 제조될 수 있다. 이러한 제형은, 언급된 구성성분들로 구성되거나, 또는 만일 제형의 특성에 영향을 미치지 않는 매우 적은 양의 기타 구성성분이 존재한다면 언급된 구성성분들로 필수적으로 구성되는 것으로, 기술될 수 있다. 제형은 인간 투여용 약물을 제조하기 위한 FDA 허가된 또는 허가가능한 GMP (good manufacturing practices) 하에 제조될 수 있다.

[0115] 파킨슨 질환에 대한 진단 기준

[0116] 본 발명은 일반적으로 자격을 갖춘 보건 의료인에 의해 파킨슨 질환으로 진단된 개체, 또는 질환의 유전자 또는 생화학적 마커, 가족력 또는 전구 증상에 의해 입증되는 바와 같이 일반 집단과 비교해 위험이 증가된 개체를 대상으로 수행된다. 이러한 개체는 파킨슨 질환의 치료 또는 예방에 대해 사전 처방된 임의의 개체를 포함한다. 파킨슨 질환 시누클레인 병증의 진단은 DSM-V 또는 DSM IV-TR, 루이소체 치매 연합, 파킨슨 질환 학회 등과 같이 가능한 또는 가능성 있는 파킨슨 질환에 대한 기술 분야에서 인정되는 기준을 토대로 이루어질 수 있다. 그러나, 진단은 치료 의사가 개체가 파킨슨 질환이 있을 수 있는 것으로 결정하게 하는 파킨슨 질환의 임의 징후 또는 증상의 존재를 기반으로 이루어질 수도 있다. 가능하거나 또는 가능성 있는 PD를 진단하기 위한 예시적인 기준은 아래에 나타낸다.

[0117] · 군 A: 가만있을 때 떨림, 서동증, 경직 및 비대칭 발병.

[0118] · 군 B 특징: 대안 진단 (alternative diagnoses) 제안.

[0119] · 증상 개시 후 처음 3년간 현저한 자세 불안정.

[0120] · 첫 3년간 동결 현상.

[0121] · 첫 3년간 약물요법과 무관한 환각.

[0122] · 운동 증상에 앞선 치매 또는 첫해에 치매

[0123] · 핵상 시선 마비 (상향 응시 제한 제외) 또는 수직 안구운동 둔화.

[0124] · 약물요법과 무관한 심각한 증상성 자율신경실조증.

[0125] 파킨슨증을 유발하는 것으로 알려져 있으며 개체의 증상과 타당하게 연관성이 있는 병태를 입증하는 기록 문서 (예, 과거 6개월 이내에 적절하게 국소화된 뇌 병변 (located focal brain lesion) 또는 신경이완제의 사용).

[0126] 파킨슨 질환에 대해 가능한 진단 기준은 다음을 포함한다: 군 A의 특징 4가지 중 2 이상 존재; 이들 하나 이상이 떨림 또는 서동증이고, 군 B의 특징은 어느 것도 존재하지 않거나 또는 증상이 3년 미만 동안 존재하였으며, 현재 군 B 특징 어느 것도 존재하지 않음; 레보도파 또는 도파민 작용제에 대한 실질적이고 지속적인 반응이 확인되었거나 또는 개체는 레보도파 또는 도파민 작용제로 적절하게 시도된 적 없음.

- [0127] 파킨슨 질환에 대해 가능한 진단 기준은 다음을 포함한다: 군 A의 특징 적어도 3 또는 4가지가 존재하고, 군 B의 특징은 존재하지 않고 레보도파 또는 도파민 작용제에 대한 실질적이고 지속적인 반응이 확인된 바 있음.
- [0128] 또한, 본 발명은 파킨슨 질환 위험이 있는 개체를 대상으로 수행될 수 있다. 파킨슨 질환 위험이 있는 개체는 파킨슨 질환 발병 위험 인자 하나 이상을 가질 수 있다. 파킨슨 질환의 위험 인자는 다음을 포함한다: 나이 (파킨슨 질환은 전형적으로 중년 또는 노년기에 발생하며, 노화에 따라 위험이 증가함), 유전자/유전 (즉, 파킨슨 질환에 걸린 가까운 친척이 있는 경우 PD 발병 위험이 증가함), 성별 (남성이 여성에 비해 PD이 발병 가능성이 더 높음), 두부 외상 (머리, 목 또는 상부 경추에 대한 외상이 PD 발병 위험을 높일 수 있음), 및 독소 노출 (예, 제초제 및 살충제에 대한 지속적인 노출이 PD 위험을 약간 높일 수 있음).
- [0129] 최근 들어, 파킨슨 질환은 3가지 아형으로 분류된다: 경미한 운동-우세 (MM), 확산-악성 (DM) 및 중등도. 이러한 분류는 경험하는 증상, 특히 운동 증상, 인지장애, 급속 안구 운동 (REM) 수면 장애 및 자율신경실조증 (심박수 및 발한과 같은 불수의적인 (involuntary) 신체 과정을 통제하는 자율 신경계의 이상)을 토대로 한다.
- [0130] 치료학적 용법
- [0131] 치료학적 유효량은 유효 기간 동안 제공시 원하는 임상적인 효과를 달성하는 투여량이다. 투여량 용법은 최적의 치료학적 반응을 제공하도록 조정될 수 있다. 예를 들어, 수회 분할된 용량들이 정해진 간격 (예, 매일, 매주, 매달)으로 투여될 수 있거나, 또는 용량은 치료 상황의 긴급성에 의해 지시되는 바에 따라 비례적으로 줄일 수 있다.
- [0132] 치료학적 용도에서, 항체는 질환의 하나 이상의 징후 또는 증상을 개선하거나 또는 적어도 추가적인 악화를 저해하는데 유효한 것으로 공지된 또는 추정되는 용법 (용량, 투여 빈도 및 투여 경로)으로 PD로 진단된 개체에 투여된다. 예방학적 용도의 경우, 항체는 질환의 하나 이상의 징후 또는 증상의 개시를 저해 또는 지연하는데 유효한 것으로 알려진 또는 추정되는 용법으로 시누클레인 병증 위험이 높지만 아직 질환으로 진단되기에는 증상이 충분하지 않은 개체에 투여된다.
- [0133] 항체에 대한 예시적인 투여량 범위는 3-5주 간격, 예를 들어 4주 간격으로 정맥내 투여되는 α -시누클레인 항체 1000 내지 5000 mg이다. 일부 구현예에서, 항체에 대한 예시적인 투여량 범위는 3-5주 간격, 예를 들어 4주 간격으로 정맥내 투여되는 α -시누클레인 항체 3000 내지 5000 mg이다. 일부 개체의 경우, 투여량은 3-5주 간격, 예를 들어 4주 간격의 3500-4500 mg이다. 개체는 (예를 들어, 개체의 체중에 따라) 서로 동일하거나 또는 서로 다른 투여량을 제공받을 수 있다. 일부 방법의 경우, 개체는 고정된 투여량 2종 중 하나를 제공받는다. 예를 들어, 체중 65 kg 미만인 개체는 3500 mg을 투여받을 수 있으며, 체중 65 kg 이상인 개체는 4500 mg을 투여받을 수 있다. 일부 방법의 경우, 투여량은 적어도 일부 개체들에서 45-75 mg/kg, 예를 들어, 50-70 mg/kg, 45 mg/kg, 60 mg/kg 또는 65 mg/kg 범위에 속하는 범위이다. 투여량은 통상적으로 3-5주 간격, 예를 들어 28일 또는 4주 간격 또는 역월 (calendar month) 간격으로 수회 투여된다. 개체는 이러한 간격으로 적어도 6회, 9회, 12회 또는 18회로 투여량을 투여받을 수 있거나, 또는 개체의 남은 생애 동안 또는 병태의 증상이 지속되는 동안에 투여받을 수 있다. 일부 용법의 경우, 초기 부하 용량 (initial loading dose) 2000 mg을 투여한 다음 2000 mg 이상이지만 의도한 표적 용량보다는 낮은 수준의 범위로 의도한 목표 용량에 도달할 때까지 투여한다. 예를 들어, 개체는 초기 부하 용량 2000 mg을 투여받은 후, 용량 3500 mg 또는 용량 4500 mg까지 상향 조정될 수 있다. 상향 조정은 1회 후속 투여로 이루어지거나 또는 표적 용량 또는 표적 범위 내 용량에 도달할 때까지 수회 투여하는 동안 점진적으로 증가시켜 이루어질 수 있다. 예를 들어, 개체는 초기 용량 2000 mg을 투여받은 후 후속 용량 3500 mg을 투여받을 수 있다. 대안적으로, 개체는 초기 용량 2000 mg을 투여받은 다음 2000 mg 이상에서 3500 mg 미만의 하나 이상의 후속 용량 투여, 및 3500 mg의 후속 용량을 투여받을 수 있다. 마찬가지로, 개체는 초기 용량 2000 mg과 이후 후속 용량 4500 mg을 투여받을 수 있다. 대안적으로, 개체는, 초기 용량 2000 mg과 이후 후속 용량 2000 mg 이상에서 4500 mg 미만, 그리고 후속 용량 4500 mg으로 투여받을 수 있다. 일부 용법의 경우, 개체는 4주 간격으로 적어도 52주 동안 항체를 용량 3000-5000 mg으로 정맥내 투여받는다. 3500-5000 mg과 같이 지정된 범위 내 용량으로 다중-용량 용법을 받는 개체의 경우, 개체는 각 투여시 지정된 범위 내에서 동일한 또는 서로 다른 용량으로 투여받을 수 있다. 일부 용법에서, 개체는 각 투여시 지정된 범위 내 동일한 용량으로 투여받는다.
- [0134] 다른 예시적인 용법에서, 항체 용량 1300-1700 mg이 3-5주 간격으로 개체에 정맥내 투여된다. 예시적인 용량은 1500 mg이다. 개체는 예를 들어 개체 체중을 토대로 한가지 고정된 용량을 또는 그 범위 내 2가지 이상의 여러 용량으로 투여받을 수 있다. 이러한 범위로 투여받는 일부 개체는 항체를 18-25 mg/kg, 예를 들어, 20 mg/kg으로 투여받는다. 다른 방법에서와 같이, 간격은 3-5주 간격, 예를 들어 4주 간격 또는 매달일 수 있다. 개체는

적어도 6회, 적어도 9회, 적어도 12회 또는 적어도 18회 투여받을 수 있거나, 또는 개체의 남은 생애 동안 또는 증상이 남아있는 동안 이러한 간격으로 투여받을 수 있다.

[0135] 임의의 치료 용법은 치료 중인 개체를 운동 및/또는 인지 결함에 대해 모니터링하는 것을 수반할 수 있다. 바람직하게는, 이러한 모니터링은 치료 개시 전 및 개시 후 하나 이상의 평가를 포함한다. 바람직하게는, 모니터링은 치료에 반응한 운동 및/또는 인지 결함의 완화, 즉 치료 개시 전과 비교해 완화를 포함하거나, 또는 적어도 임의의 면역요법을 받지 않은 대조군 환자에서 하락을 또는 개체에서 이전의 하락 속도와 비교해 속도 감소를 의미한다. 또한, 개체는 다른 징후 또는 증상들 중에서도 자율신경 실조증, 위장 기능부전, 시각적 환각 또는 하나 이상의 심리적 증상의 변화를 모니터링할 수 있다.

[0136] 본 용법은 치료 중인 질환을 치료 또는 예방하는데 효과적인 다른 물질과 병행하여 투여할 수 있다. 다른 물질은 본원에 기술된 다른 면역치료학적 물질이거나 또는 레보도파, 벤즈아세리드, 카르비도파, 도파민 작용제, 비-맥각 (non-ergot) 도파민 작용제, 카테콜-O-메틸 ("COMT") 저해제, 예를 들어, 엔타코폰 (entacapone) 또는 톨코폰 (tolcapone), 모노아민 옥시다제 ("MAO") 저해제, 예를 들어 MAO-b 저해제, 예컨대, 라사갈린 (rasagiline) 또는 셀레길린 (selegiline), 아만타딘 (amantadine), 또는 항-콜린제 (anticholinergic agent) 등의 파킨스 질환을 치료하기 위한 기타 물질을 본 발명의 용법과 조합하여 이용할 수 있다. 일부 이러한 기타 물질은 원인 인자에는 영향을 미치지 않으면서 질환의 하나 이상의 증상을 감소시킨다.

[0137] 실시예

[0138] 실시예 1. 프라시네주맙에 대한 II 상 임상 시험

[0139] 파킨슨 질환을 가진 개체를 대상으로 α-시누클레인 항체 프라시네주맙에 대한 II 상 임상 시험을 수행하였다 (PASADENA, Clinical Trial No. NCT03100149). 이 시험은 치료군 2종과 대조군 1종으로 구성된다. 개체는 군에 따라 1:1:1, N=316으로 무작위 할당하였다. 시험의 초기 단계는 52주 이중 맹검 치료이다. 시험의 초기 단계 동안에는 개체에 (대증 요법을 비롯하여) 다른 파킨스 질환 치료를 제공하지 않았다. 치료 군 하나에는 개체에 항체를 고정 용량 1500 mg (저용량)으로 4주 간격으로 정맥내 투여하였다. 다른 치료 군의 개체에는 개체의 체중에 따라 항체를 3500 mg 또는 4500 mg (고용량)으로 4주 간격으로 정맥내 투여하였으며, 체중이 65 kg 미만인 개체는 낮은 용량으로, 65 kg 이상인 개체에는 높은 용량으로 투여하였다. 제2 군의 개체에는 부하 투여량 2000 mg을 투여하고, 선택적으로 목표 용량 3500 mg 또는 4500 mg에 도달할 때까지 2000 mg 또는 그 이상으로 추가로 상향 적정한 투여량을 투여하였다. 투여는 1년 (52주)간 지속하였다. 그 후, 위약 군 개체에 먼저 초기 단계의 치료 용법 2종 중 하나를 투여하고 초기 단계의 치료 군의 개체는 이전과 마찬가지로 동일한 치료를 계속 실시하는, 연장 기간을 수행하였다. 시험의 연장 단계 동안에는 개체에 레보도파뿐 아니라 시험 대상 항체를 이용한 전신 치료는 허용하지만, 파킨슨 질환에 대한 다른 치료는 허용하지 않았다.

[0140] 표 1. II 상 시험에서 환자의 베이스라인 특징

표 1

	위약 (n=105)*	저용량 (n=105)*	고용량 (n=106)*	전체 환자
나이, 세 평균 (SD)	59.9 (8.7)	60.3 (8.8)	59.4 (9.8)	59.9 (9.1)
성별 남성 N (%) 여성 N (%)	71 (67.6) 34 (32.4)	71 (67.6) 34 (32.4)	71 (67.0) 35 (33.0)	213 (67.4)
체중 (kg) 평균 (SD)	75.74 (14.48)	78.02 (13.66)	76.17 (13.03)	
질환 기간 평균 (SD)	9.9 (6.8)	10.2 (6.3)	10.1 (6.5)	10.1 (6.5)
MAO-Bi				
0	38 (36.2)	38 (36.2)	39 (36.8)	115 (36.4)
X	67 (63.8)	67 (63.8)	67 (63.2)	201 (63.6)

서브-표현형				
확산-악성	15 (14.3)	21 (20.0)	23 (21.7)	59 (18.7)
경도 운동 우세	39 (37.1)	28 (26.7)	39 (36.8)	106 (33.5)
중등도	51 (48.6)	56 (53.3)	44 (41.5)	151 (47.8)
MDS-UPDRS 총	32.01 (12.98)	31.49 (13.32)	30.75 (12.10)	31.41 (12.78)
평균 (SD)				
MDS-UPDRS Part III	21.54 (9.11)	21.90 (9.14)	20.97 (8.81)	21.47 (9.00)
평균 (SD)				
MDS-UPDRS Part II	5.55 (4.09)	4.94 (3.99)	5.50 (4.07)	5.33 (4.04)
평균 (SD)				
MDS-UPDRS Part I	4.91 (3.71)	4.64 (4.16)	4.27 (3.57)	4.61 (3.83)
평균 (SD)				
H&Y 등급 범주				
I (%)	20 (19.0)	29 (27.6)	29 (27.4)	78 (24.7)
II (%)	85 (81.0)	76 (72.4)	77 (72.6)	238 (75.3)
MoCA 총 점수	27.83 (2.01)	27.97 (1.94)	27.81 (2.15)	
평균 (SD)				
SCOPA-AUT	7.68 (5.36)	7.95 (5.83)	8.52 (5.93)	
평균 (SD)				
PDSS-2	9.41 (6.41)	8.57 (6.21)	8.49 (5.94)	
평균 (SD)				
REM 수면 행동				
양성 (≥5)	24 (22.9%)	34 (32.4%)	27 (25.7%)	
음성 (<5)	81 (77.1%)	71 (67.6%)	78 (74.3%)	
SE-ADL 범주				
독립	104 (99.0%)	104 (100%)	106 (100%)	
비-독립	1 (1.0%)	0	0	
CGI-S	3.05 (0.63)	3.05 (0.63)	3.06 (0.64)	
평균 (SD)				
PDQ-39	10.08 (7.06)	9.59 (7.54)	9.36 (6.82)	
평균 (SD)				
DaT-SPECT 촬영	1.06 (0.30)	1.04 (0.33)	1.08 (0.34)	
평균 (SD)				
52주에 평가가능한 데이터를 가진 환자[†]	76 (72.4)	75 (73.5)	73 (70.9)	224 (70.9)

*n은 요약 통계에 기여하는 참가자 수를 나타낸다. %는 n을 기준으로 한다.
[†]방문은 시간대이다. 평가 불가능한 데이터는 증상성 PD 치료를 개시한 환자, MAO-Bi에서 증가 (환자가 베이스 라인 시점에 MAO-Bi 중인 경우) 또는 시험 중단으로서 간주된다.
H&Y, Hoehn and Yahr; MAO-Bi, 모노아민 옥시다제 B 저해제; MDS-UPDRS, 운동 장애 학회 통합된 PD 등급 척도 PD, 파킨슨 질환; SD, 표준편차.

[0142] 프라시네주맵은 일반적으로 안전하고 널리 용인되는 것으로 확인되었으며, 보고된 이상 사례 대부분이 경도 또는 중등도이고 위약 군과 양쪽 치료 군들에서 비슷하였다. 보고된 이상 사례 (AE) 대부분 (92%)이 경미하였다 (등급 1-2). 등급 4 AE 1건이 보고되었으며, 시험 약물과는 무관한 것으로 간주되었다. 등급 5의 AE는 보고되지 않았다 (표 2 참조).

[0143] 표 2. 안전성 데이터 개괄

표 2

[0144]

	위약 (n=105)	저용량 (n=105)	고용량 (n=106)	전체 환자 (n=316)
AE 총 건수*	411	428	549	1388
치명적인 AE 총 건수 (등급 5)*	0	0	0	0
하나 이상을 가진 환자의 총 수 (%): [†]				

AE	87 (82.9)	98 (93.3)	97 (91.5)	282 (89.2)
SAE	5 (4.8)	7 (6.7)	8 (7.5)	20 (6.3)
등급 3-4 AE	8 (7.6)	4 (3.8)	8 (7.5)	20 (6.3)
치료 철회 또는 투여 중단으로 이어진 AE	1 (0.9)	2 (1.9)	5 (4.7)	8 (2.5)
모든 등급의 IRR	17 (16.2)	20 (19.0)	36 (33.9)	73 (23.1)
등급 1-2 IRR	17 (16.2)	20 (19.0)	35 (33)	72 (22.8)
등급 3 IRR	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
* AE 대부분이 등급 1-2였다. 등급 4 AE (자살 시도)는 단 1건 보고되었고, 시험 치료와는 무관한 것으로 간주되었다 (고용량 군). 가장 빈번하게 보고된 (>1.0%) 등급 3-4 AE는 요골 골절 - 위약 군 환자 2명 (1.9%) (프라시네주맙-치료 군 환자는 없음) 및 불안 - 고용량 군 환자 2명 (1.9%) (저용량 군 또는 위약 군 환자는 없음)이었다. † %는 열 제목을 기준으로 한다. 시험 약물 조정 사례 보고서 양식 질문지에 "약물 철회"로 답변된 경우 치료-응급 AE만 표시된다. 선호 항목 빈도 계산시, 개체에서 동일한 AE가 여러번 발생한 경우 한번만 계수한다. "사례 총 수" 열의 빈도 계수시, 개체에서 동일한 AE가 여러번 발생한 경우 매번 계수한다. AE, 이상 사례; IRR, 주입-관련 반응; SAE, 심각한 AE.				

- [0145] 목적:
- [0146] 1차 목적은 베이스라인 이후로 MAO-B 저해제로 치료받거나 또는 치료받지 않은 초기 PD를 가진 참가자들 (H&Y 등급 I 및 II)에서 52주에 위약 대비 프라시네주맙 효능을, MDS UPDRS 총 점수 (Parts I, II 및 III의 합)에서 베이스라인 대비 변화로서 측정하는 바와 같이, 평가하는 것이었다.
- [0147] 2차 목적은 베이스라인 이후로 MAO-B 저해제로 치료받거나 또는 치료받지 않은 초기 PD를 가진 참가자들 (H&Y 등급 I 및 II)에서 52주에 위약 대비 프라시네주맙 효능을 하기에 따라 평가하는 것이었다:
- [0148] • MDS-UPDRS;
- [0149] • 동측 (임상적으로 우세한 쪽) 피각에서 단일 광자 방사 컴퓨터 단층촬영 (DaT-SPECT)을 이용한 도파민 수송체 촬영;
- [0150] • 몬트리올 인지 평가 (MoCA) 총 점수;
- [0151] • 전반적 임상 개선 지수 (CGI-I);
- [0152] • 환자의 전반적인 변화 지수 (PGI-C);
- [0153] • 슈워브 및 잉글랜드의 일상 생활 활동 (Schwab and England Activity of Daily Living, SE-ADL) 점수;
- [0154] • 운동 또는 비-운동 증상이 악화되는데 걸린 시간; 및/또는
- [0155] • 도파민성 PD 치료 (레보도파 또는 도파민 작용제) 개시까지 걸린 시간.
- [0156] 실시예 2. 프라시네주맙으로 치료한 파킨슨 질환 환자는 인지 기능 개선을 보인다.
- [0157] 본 시험은 1차 엔드포인트, MDS-UPDRS 총 점수 변화를 충족하지 못하였다 (도 1; -21.5% 저용량: -2.02 80% CI -4.21, -0.18; -6.6% 고용량: -0.62 80% CI -2.82, -1.58). 그러나, 베이스라인 인지 기능 대비 변화에 놀라운 효능 신호가 관찰되었다. 인지 기능 스크리닝 평가인 몬트리올 인지 평가 (MoCA)에서 프라시네주맙에 우호적인 일관된 신호가 양쪽 용량 수준에서 입증되었다. 평균적으로, 프라시네주맙-치료 환자는 베이스라인 시점에 인지 측면에서 정상 범위였으며, 프라시네주맙-치료 환자는 MoCA 점수 개선을 나타내었다 (MoCA는 30점 척도이며, 점수가 높을수록 인지 성능이 우수함을 의미함). 도 2는 예를 들어 개선이 MoCa 점수 평가 척도에서 적어도 0.2임을 보여준다.
- [0158] ANCOVA 분석 결과, 52주에 MoCA 총 점수에서 베이스라인 대비 절대 변화의 보정 평균의 차이는, 위약 군과 비교해 저용량 군의 경우 0.22 (80% CI: -0.09, 0.54), 고용량 군의 경우 0.44 (80% CI: 0.13, 0.75)이었다 (아래 표 3 참조).
- [0159] 표 3. MoCA에서의 변화.

표 3

베이스라인 대비 절대 변화	위약 (N=105)	프라시네주맙 저용량 (N=105)	프라시네주맙 고용량 (N=105)
n	104	100	103
보정 평균 (SE)	0.07 (0.177)	0.30 (0.181)	0.51 (0.178)
보정 평균에 대한 80% CI	(-0.16, 0.30)	(0.06, 0.53)	(0.28, 0.74)
보정 평균 차이 (SE)		0.22 (0.245)	0.44 (0.243)
보정 평균 차이에 대한 80% CI		(-0.09, 0.54)	(0.13, 0.75)

[0161] CGI-I 및 PGI-C를 통한 추가적인 분석은 악화 위험의 감소를 검증해 주었다. 프라시네주맙에 우호적인 일관된 신호는 또한 양쪽 용량 수준에서, 전반적인 변화 지수를 평가하는 방법인 전반적 임상 개선 지수 (CGI-I) 및 환자의 전반적인 변화 지수 (PGI-C)에서 입증되었다. 임상의 및 환자가 각각 건강 상태를 측정하는 평가인 CGI-I 및 PGI-C 둘다에서, 프라시네주맙-치료 환자는 악화 위험의 감소를 나타내었다 (도 3 및 도 4).

[0162] **실시예 3. 프라시네주맙으로 치료받은 파킨슨 질환 환자는 뇌 혈류 개선을 나타낸다.**

[0163] 본 시험은 일차 엔드포인트, MDS-UPDRS 총 점수의 변화를 충족하지 못하였다 (도 1; -21.5% 저용량: -2.02 80% CI -4.21, -0.18; -6.6% 고용량: -0.62 80% CI -2.82, -1.58). 그러나, 52주에 뇌 혈류에 대해 베이스라인 대비 변화에 놀라운 효능 신호가 관찰되었다. 환자 서브세트에서 자기 공명-동맥 스핀 표지 (MRI-ASL) 변화에 의해 평가한 뇌 혈류 분석에서, 프라시네주맙-치료 환자는, 질환과 관련한 기저 생물 기전에 대한 영향을 시사하는, 파킨슨 질환에서 도파민성 종말의 소실 및 α-시누클레인 병태의 존재와 관련있는 뇌 구역인 피각에서 뇌 혈류가 개선된 것으로 나타났다 (도 5).

[0164] 특정 뇌 영역 평가에서 피각, 담창구 및 전운동피질에서 혈류 개선이 확인되었다 (도 6A, 6B 및 6C).

[0165] **실시예 4. 프라시네주맙으로 치료받은 파킨슨 질환 환자는 운동 기능 개선을 보인다.**

[0166] 본 시험은 일차 포인트, MDS-UPDRS 총 점수의 변화를 충족하지 못하였다 (도 1; -21.5% 저용량: -2.02 80% CI -4.21, -0.18; -6.6% 고용량: -0.62 80% CI -2.82, -1.58). 그러나, 52주에 MDS-UPDRS Part III에서 베이스라인 대비 변화에 놀라운 효능 신호가 위약 군과 비교해 프라시네주맙-치료 환자에서 관찰되었다. 프라시네주맙-치료 환자는 1년 시점에 위약과 비교해 운동 기능 저하가 감소된 것으로 입증되었으며, 초기 파킨슨 질환을 가진 환자에서 임상적으로 의미있는 운동 악화로 진행되는 데 걸리는 시간이 지연되었다.

[0167] MDS-UPDRS Part III 현장 평가에서, 환자는 운동 기능의 하락 저하를 나타내었다 (도 7A; 통합 용량 수준: -25.0%, -1.44, 80% CI=(-2.83, -0.06); 저용량 수준: -33.8%, -1.88, 80% CI=(-3.49, -0.27); 고용량 수준: -18.2%, -1.02, 80% CI=(-2.64, 0.61)).

[0168] 또한, 프라시네주맙은 운동 기능에 대한 임상 검사인 중앙 MDS-UPDRS Part III 평가에서 1년 치료 후 위약 대비 운동 기능 저하를 35% 감소시켰다 (도 7B; 통합 용량 수준: -35.0%, -1.88, 80% CI= (-3.31, -0.45); 저용량 수준: -45.4%, -2.44, 80% CI=(-4.09, -0.78); 및 고용량 수준: -24.7%, -1.33, 80% CI=(-2.99, 0.34)).

[0169] 아울러, 프라시네주맙 치료는 1년 동안 위약 대비 MDS-UPDRS Part III에서 적어도 5점 진전되는데 걸리는 시간을 평가한 현장 평가에서, 임상적으로 의미있는 운동 악화로 진행되는 데 걸리는 시간의 지연에 의해 입증되는 바와 같이, 프라시네주맙-치료 환자에서 질환 진행의 감소를 달성하였으며, 위험비는 0.82였다 (도 8).

[0170] 현장 평가에서 52주에 위약과 비교해 프라시네주맙-치료 환자에서 베이스라인 대비 서동증의 변화에 대해 효능 신호가 관찰되었다 (통합 용량 수준: -27.0%, -0.75, 80% CI=(-1.62, 0.11); 저용량 수준: -38.3%, -1.07, 80% CI=(-2.07, -0.07); 및 고용량 수준: -15.7%, -0.44, 80% CI=(-1.45, 0.56))(도 9). 서동증은 파킨슨 질환의 주요 증상 중 하나이며, MDS-UPDRS Part III 임상 운동 검사의 구성요소로서 평가된다.

[0171] **실시예 5. 프라시네주맙으로 치료받은 파킨슨 질환 환자는 운동 기능의 개선을 나타낸다.**

[0172] 본 시험은 일차 엔드포인트, MDS-UPDRS 총 점수의 변화를 충족하지 못하였다 (도 1; -21.5% 저용량: -2.02 80% CI -4.21, -0.18; -6.6% 고용량: -0.62 80% CI -2.82, -1.58; 및 표 4). 그러나, 위약과 비교해 프라시네주맙-치료 환자에서 52주에 베이스라인 대비 MDS-UPDRS Part III의 변화에 놀라운 효능 신호가 관찰되었다. 프라시네주

맵-치료 환자는 1년에 위약 대비 운동 기능 하락의 감소를 나타내었으며, 초기 파킨슨 질환을 가진 환자에서 임상적으로 의미있는 운동 악화로 진행되는 데 걸리는 시간이 지연되는 것으로 확인되었다.

표 4.

표 4

	위약 (n=105)	1500 mg (n=105)	4500 mg (n=106)
AE 총 건수†	411	428	549
치명적인 AE의 총 건수 (등급 5)*	0	0	0
하기를 하나 이상 가진 환자의 총 수 (%)‡			
AE	87 (82.9)	98 (93.3)	97 (91.5)
SAE	5 (4.8)	7 (6.7)	8 (7.5)
등급 3-5 AE	8 (7.6)	4 (3.8)	8 (7.5)
치료 철회 또는 투여 중단으로 이어지는 AE	1 (1.0)	2 (1.9)	5 (4.7)
모든 등급의 IRR	17 (16.2)	20 (19.0)	36 (33.9)
등급 1-2 IRR	17 (16.2)	20 (19.0)	35 (33.0)
등급 3 IRR	0	0	1 (0.9)
† AE 대부분이 등급 1-2였다. 등급 4 AE (자살 시도)는 단 1건 보고되었고, 시험 치료와는 무관한 것으로 간주되었다 (고용량 군). 가장 빈번하게 보고된 (>1.0%) 등급 3-4 AE는 요골 골절 - 위약 군 환자 2명 (1.9%)(프라시네주맵-치료 군 환자는 없음) 및 불안 - 4500 mg 용량 군 환자 2명 (1.9%)(1500 mg 용량 군 또는 위약 군 환자는 없음)이었다. ‡ %는 열 제목에 따른 N을 기준으로 한다. 시험 약물 조정 사례 보고서 양식 질문지에 "약물 철회"로 답변된 경우 치료-응급 AE만 표시된다. 선호 항목 빈도 계산시, 개체에서 동일한 AE가 여러번 발생한 경우 한번만 계수한다. "사례 총 수" 열에서 빈도 계수시, 개체에서 동일한 AE가 여러번 발생한 경우 매번 계수한다. ≥65 kg의 경우 4500 mg; <65 kg의 경우 3500 mg. AE, 이상 사례; CI, 신뢰구간; DaT-SPECT, 도파민 수송체 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영; IRR, 주입-관련 반응; MAO-B, 모노아민 옥시다제 B; MDS-UPDRS, 운동 장애 학회-통합된 PD 등급 척도 MMRM, 혼합-효과 모델 반복 측정; PD, 파킨슨 질환. SAE, 심각한 AE.			

MDS-UPDRS Part III 현장 평가를 이용하여, 환자는 운동 기능 하락이 감소된 것으로 확인되었다 (도 7A; 통합 용량 수준: -25.0%, -1.44, 80% CI=(-2.83, -0.06); 저용량 수준: -33.8%, -1.88, 80% CI=(-3.49, -0.27); 고용량 수준: -18.2%, -1.02, 80% CI=(-2.64, 0.61)).

프라시네주맵은 또한 운동 기능에 대한 임상 검사인 MDS-UPDRS Part III 중앙 평가에서 1년 치료 후 위약과 비교해 운동 기능 저하를 35% 감소시켰다 (도 7B; 통합 용량 수준: -35.0%, -1.88, 80% CI= (-3.31, -0.45); 저용량 수준: -45.4%, -2.44, 80% CI=(-4.09, -0.78); 및 고용량 수준: -24.7%, -1.33, 80% CI=(-2.99, 0.34)).

아울러, 프라시네주맵 치료는 1년 동안 위약 대비 MDS-UPDRS Part III에서 적어도 5점 진전되는데 걸리는 시간을 평가한 현장 평가에서, 임상적으로 의미있는 운동 악화로 진행되는 데 걸리는 시간의 지연에 의해 입증되는 바와 같이, 프라시네주맵-치료 환자에서 질환 진행의 저하를 달성하였으며, 위험비는 0.82였다 (도 8).

현장 평가에서 52주에 위약과 비교해 프라시네주맵-치료 환자에서 베이스라인 대비 서동증의 변화에 효능 신호가 관찰되었다 (통합 용량 수준: -27.0%, -0.75, 80% CI=(-1.62, 0.11); 저용량 수준: -38.3%, -1.07, 80% CI=(-2.07, -0.07); 고용량 수준: -15.7%, -0.44, 80% CI=(-1.45, 0.56))(도 9). 서동증은 파킨슨 질환의 주요 증상 중 하나이며, MDS-UPDRS Part III 임상 운동 검사의 구성요소로서 평가된다.

전체 집단에서 여러가지 서브-표현형에 대한 프라시네주맵 치료 효과를 구분하기 위해 전체 집단에서 하위군 분석을 수행하였다. 예를 들어, MAO-B 저해제와 같은 대중 요법이 필요한 개체, 그리고 확산-악성 서브-표현형 개체. 비-치료한 초기 단계 집단에서 파킨슨의 운동 진행은 일반적으로 느린 (MDS-UPDRS Part III에서 약 5점/1년; 도 10, 상단 패널) 반면, 전체 집단에서 더 공격적인 파킨슨 서브타입에서의 운동 진행은 유의하게 더 빠른 것으로 관찰되었다. MAO-B 저해제에 대한 환자 하위군은 ~7점/1년 변화를 보였으며 (도 10, 중앙 패널), 확산-악성 서브-표현형은 그 변화가 ~10점/1년이였다 (도 10, 하단 패널).

도 10에서, 증상성 PD 치료를 개시한 환자는 증상성 PD 치료 개시하기 전 마지막 방문까지 참여한다. 막대는 80% CI를 표시한다. 추정은 다음과 같은 공변량에 대한 MMRM을 기반으로 한다: 베이스라인에서 MAO-B 저해제 (O/X), 치료, 주, 나이 <60 vs ≥60, 성별, DaT-SPECT 피각 결합 비율 (주로 임상적으로 영향을 받는 부위에 대

한 반대측), 베이스라인 MDS-UPDRS 대응되는 엔드포인트. 통합-용량 분석은 사전-명시된 탐색적 분석이다. ≥ 65 kg의 경우 4500 mg; <65 kg의 경우 3500 mg. CI는 신뢰구간이고; DaT-SPECT는 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영을 이용한 도파민 트랜스포터 촬영이고; MAO-B는 모노아민 옥시다제 B이고; MDS-UPDRS는 운동 장애 학회-통합된 PD 등급 척도이고, MMRM은 혼합-효과 모델 반복 측정이다.

- [0181] 재차, MDS-UPDRS Part III 현장 평가를 이용하여, 통합한 전체 집단에서 환자는 현장 평가에서와 같이 1년 치료 동안 위약 대비 운동 기능 저하가 25% 감소된 것으로 입증되었다. 저용량 효과는 저하를 33.8% 감소시켜 더 강하게 나타난 반면, 고 용량에서는 저하를 18.2% 감소시키는 것으로 입증되었다 (도 11A 참조; 통합 용량 수준: -25.0%, -1.44, 80% CI=(-2.83, -0.06); 저용량 수준: -33.8%, -1.88, 80% CI=(-3.49, -0.27); 및 고용량 수준: -18.2%, -1.02, 80% CI=(-2.64, 0.61)).
- [0182] MAO-B 저해제-치료 하위군에서, 1년 치료하는 동안 위약과 비교해 운동 기능 저하가 39% 감소된 것으로 현장 평가에서 관찰되었다. 저용량 효과는 저하를 71.1% 감소시켜 더 강하게 나타난 반면, 고 용량에서는 1년에 저하를 4% 감소시키는 것으로 입증되었다 (도 11B 참조; 통합 용량 수준: -39.0%, -2.66, 80% CI=(-4.87, -0.45); 저용량 수준: -71.1%, -4.85, 80% CI=(-7.33, -2.37); 및 고용량 수준: -4.0%, -0.28, 80% CI=(-2.82, 2.25)).
- [0183] 확산 악성 하위군에서, 1년 치료하는 동안 위약과 비교해 운동 기능 저하가 63.9% 감소된 것으로 현장 평가에서 관찰되었다. 저용량 및 고용량 용법은 비슷한 성능을 보였으며, 1년 저하 감소는 저용량이 68.3%, 고용량이 63.2%였다 (도 11C 참조; 통합 용량 수준: -63.9%, -7.86, 80% CI=(-12.9, -2.82); 저용량 수준: -68.3%, -8.4, 80% CI=(-14.2, -2.59); 및 고용량 수준: -63.2%, -7.77, 80% CI=(-13.4, -2.14)).
- [0184] 도 11A-11C에서, 증상성 PD 치료를 개시한 환자는 증상성 PD 치료 개시하기 전 마지막 방문까지 참여한다. 막대는 80% CI를 표시한다. 추정치는 다음과 같은 공변량에 대한 MMRM을 기반으로 한다: 베이스라인에서 MAO-B 저해제 (O/X), 치료, 주, 나이 <60 vs ≥ 60 , 성별, DaT-SPECT 피각 결합 비율 (주로 임상적으로 영향을 받는 부위에 대한 반대측), 베이스라인 MDS-UPDRS 대응되는 엔드포인트. 통합-용량 분석은 사전-명시된 탐색적 분석이다. ≥ 65 kg의 경우 4500 mg; <65 kg의 경우 3500 mg.
- [0185] MDS-UPDRS Part III 중앙 모니터링 또는 등급 평가를 이용한 결과, 통합한 총 집단에서 환자들은 중앙 평가한 바와 같이 1년 치료 중에 위약 대비 운동 기능 하락이 35% 감소된 것으로 입증되었다. 저용량 효과는 저하를 45.4% 감소시켜 더 강하게 나타난 반면, 고 용량에서는 저하를 24.7% 감소시키는 것으로 입증되었다 (도 12A 참조; 통합 용량 수준: -35.0%, -1.88, 80% CI= (-3.31, -0.45); 저용량 수준: -45.4%, -2.44, 80% CI=(-4.09, -0.78); 및 고용량 수준: -24.7%, -1.33, 80% CI=(-2.99, 0.34)).
- [0186] MAO-B 저해제-치료 하위군의 경우, 1년 치료하는 동안 위약과 비교해 운동 기능 저하가 52.1% 감소된 것으로 중앙 평가에서 관찰되었다. 저용량 효과는 저하를 74.1% 감소시켜 더 강하게 나타난 반면, 고 용량에서는 1년에 저하를 17.3% 감소시키는 것으로 입증되었다 (도 12B 참조; 통합 용량 수준: -52.1%, -3.16, 80% CI=(-5.50, -0.82); 저용량 수준: -74.1%, -4.49, 80% CI=(-7.08, -1.90); 및 고용량 수준: -17.3%, -1.05, 80% CI=(-3.97, 1.87)).
- [0187] 확산 악성 하위군에서, 1년 치료하는 동안 위약과 비교해 운동 기능 저하가 76.1% 감소된 것으로 중앙 평가에서 관찰되었다. 저용량 효과는 저하를 108.7% 감소시켜 더 강하게 나타난 반면, 고 용량에서는 1년에 저하를 70.5% 감소시키는 것으로 입증되었다 (도 12C 참조; 통합 용량 수준: -76.1%, -9.24, 80% CI=(-15.4, -3.07); 저용량 수준: -108.7%, -13.2, 80% CI=(-21.2, -5.17); 및 고용량 수준: -70.5%, -8.56, 80% CI=(-16.0, -1.10)).
- [0188] 도 12A-12C에서, 증상성 PD 치료를 개시한 환자는 증상성 PD 치료 개시하기 전 마지막 방문까지 참여한다. 막대는 80% CI를 표시한다. 추정치는 다음과 같은 공변량에 대한 MMRM을 기반으로 한다: 베이스라인에서 MAO-B 저해제 (O/X), 치료, 주, 나이 <60 vs ≥ 60 , 성별, DaT-SPECT 피각 결합 비율 (주로 임상적으로 영향을 받는 부위에 대한 반대측), 베이스라인 MDS-UPDRS 대응되는 엔드포인트. 통합-용량 분석은 사전-명시된 탐색적 분석이다. ≥ 65 kg의 경우 4500 mg; <65 kg의 경우 3500 mg.
- [0189] 환자는 또한 서동증, 진전증/서동증, 진전증 단독, 경직 및 자세 불안정성 및 인지 측정을 평가하기 위해 입력 표면 (예, 스크린)과 내부 센서를 활용하여, 스마트폰으로 일일 운동 검사를 완료하였다. 결과를 종합하여, "디지털 PASADENA 운동 점수"를 구하였다. 잦은 검사를 통해 주로 서동증 측정 결과를 반영하는 운동 진행의 기울기를 모델링할 수 있다. 이 혼합 모델은 저용량군 및 고용량군 둘다에서 디지털 PASADENA 운동 점수에 의해 측정된 바와 같이 (위약 대비) 운동 진행의 감소를 나타내었다.
- [0190] 통합한 전체 집단에서, 1년 치료하는 동안 디지털 PASADENA 운동 점수 저하가 위약 대비 25.0% 감소된 것으로

관찰되었다. 저용량 효과는 저하를 30.3% 감소시켜 더 강하게 나타난 반면, 고 용량에서는 1년 저하를 21.5% 감소시키는 것으로 입증되었다 (도 13A 참조; 통합 용량 수준: -25.0%, -0.030, 80% CI=(-0.050, -0.010); 저용량 수준: -30.3%, -0.040, 80% CI=(-0.063, -0.017); 및 고용량 수준: -21.5%, -0.029, 80% CI=(-0.052, -0.006)).

[0191] MAO-B 저해제-치료 하위군의 경우, 1년 치료하는 동안 디지털 PASADENA 운동 점수 저하가 위약 대비 26.0% 감소된 것으로 관찰되었다. 저용량 효과는 저하를 31.0% 감소시켜 더 강하게 나타난 반면, 고 용량에서는 1년에 저하를 20.9% 감소시키는 것으로 입증되었다 (도 13B 참조; 통합 용량 수준: -26.0%, -0.032, 80% CI=(-0.062, -0.003); 저용량 수준: -31.0%, -0.039, 80% CI=(-0.072, -0.049); 및 고용량 수준: -20.9%, -0.026, 80% CI=(-0.060, 0.008)).

[0192] 확산 악성 하위군에서, 1년 치료하는 동안 디지털 PASADENA 운동 점수 저하가 위약 대비 35.7% 감소된 것으로 관찰되었다. 저용량 효과는 저하를 25.2% 감소시켜 더 강하게 나타난 반면, 고 용량에서는 1년에 저하를 46.2% 감소시키는 것으로 입증되었다 (도 13C 참조; 통합 용량 수준: -35.7%, -0.055, 80% CI=(-0.105, -0.005); 저용량 수준: -25.2%, -0.039, 80% CI=(-0.094, 0.017); 및 고용량 수준: -46.2%, -0.071, 80% CI=(-0.126, -0.017)).

[0193] 도 13A-13C에서, 증상성 PD 치료를 개시한 환자는 증상성 PD 치료 개시하기 전 마지막 방문까지 참여한다. 막대는 80% CI를 표시한다. 추정치는 다음과 같은 공변량에 대한 MMRM을 기반으로 한다: 베이스라인에서 MAO-B 저해제 (0/X), 치료, 주, 나이 <60 vs ≥60, 성별, DaT-SPECT 피각 결합 비율 (주로 임상적으로 영향을 받는 부위에 대한 반대측), 베이스라인 MDS-UPDRS 대응되는 엔드포인트. 통합-용량 분석은 사전-명시된 탐색적 분석이다. ≥65 kg의 경우 4500 mg; <65 kg의 경우 3500 mg.

[0194] 서열

[0195] 서열번호 1: Hu9E4VLv3 가변 영역.

[0196] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSIQTLTYSSNQKNYLAWFQQKPGKAPKLLIYWASIRKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATYYCQYYSYPLTFGGGTKLEIK

[0197] 서열번호 2: Hu9E4VLv1 가변 영역.

[0198] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSIQTLTYSSNQKNYLAWFQQKPGKAPKLLIYWASIRKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYYSYPLTFGGGTKLEIK

[0199] 서열번호 3: Hu9E4VLv2 (역돌연변이 없음) 가변 영역.

[0200] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSIQTLTYSSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWASIRKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYYSYPLTFGGGTKLEIK

[0201] 서열번호 4: Hu9E4VHv3 가변 영역.

[0202] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAPGKGLEWVASISSGGGSTYYPDNVKGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGAGIDYWGQGTLLTVSS

[0203] 서열번호 5: Hu9E4VHv1 가변 영역.

[0204] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAPGKGLEWVASISSGGGSTYYPDNVKGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCSRGGAGIDYWGQGTLLTVSS

[0205] 서열번호 6: Hu9E4VHv2 가변 영역.

[0206] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAPGKGLEWVASISSGGGSTYYPDNVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCSRGGAGIDYWGQGTLLTVSS

[0207] 서열번호 7: Hu9E4VHv4 (역돌연변이 없음) 가변 영역.

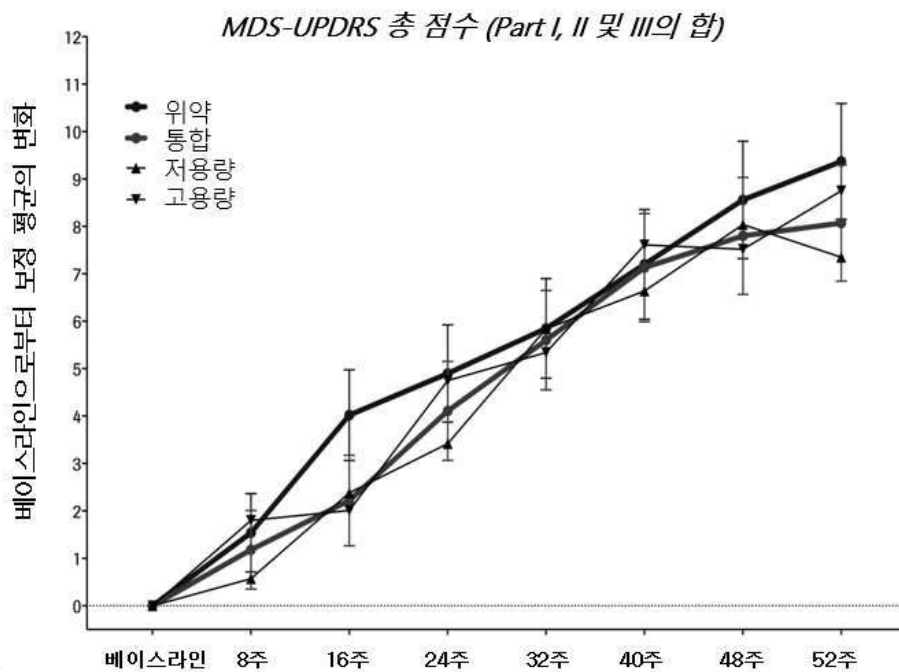
[0208] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAPGKGLEWVASISSGGGSTYYPDNVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGAGIDYWGQGTLLTVSS

[0209] 서열번호 8: 천연 인간 야생형 α-시누클레인의 아미노산 서열.

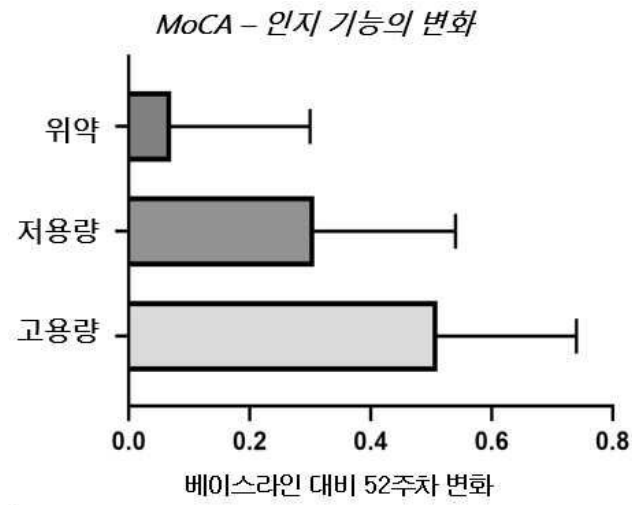
[0210]	MDVFMKGLSKAKEGVVAAAETKQGVAAAGKTKEGVLYVGSKTKEGVVHG VATVAEKTKEQVTNVGGAVVTGVTAVAQKTVEGAGSIAAATGFVKDQLGK NEEGAPQEGILEDMPVDPDNEAYEMPSEEGYQDYEPEA	
[0211]	서열번호 9: 프라시네주맵 경쇄 아미노산 서열	
[0212]	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKSIQTLTYSSNQKNYLAWFQQKPGKAPKLLIYWASIR	60
[0213]	KSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDLATYYCQQYYSYPLTFGGGKLEIKRTVAAPS	120
[0214]	VFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYFREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSDSTYS	180
[0215]	LSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	220
[0216]	서열번호 10: 프라시네주맵 중쇄 아미노산 서열	
[0217]	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAPGKGLEWVASISSGGGSTYY	60
[0218]	PDNVKGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGAGIDYWGQGTLLTVSSASTK	120
[0219]	GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTFSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS	180
[0220]	LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF	240
[0221]	LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR	300
[0222]	VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN	360
[0223]	QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN	420
[0224]	VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	446

도면

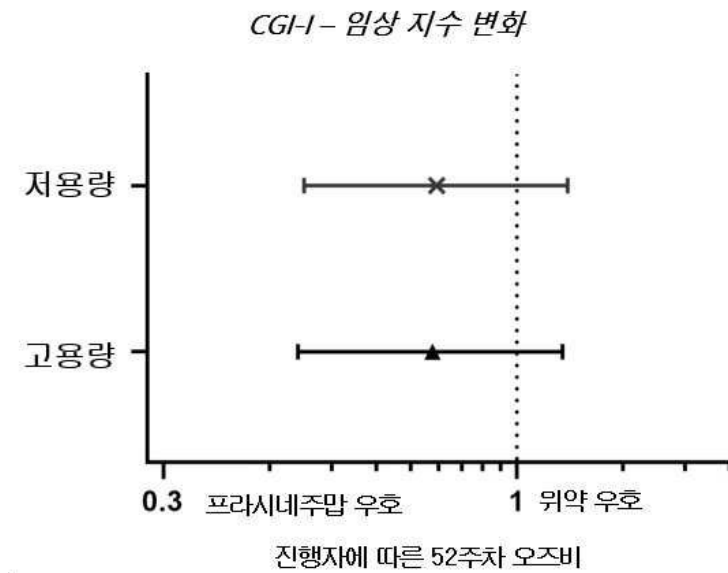
도면1



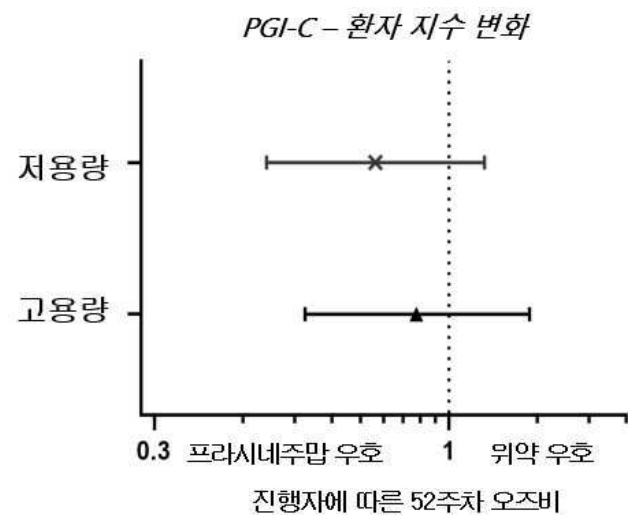
도면2



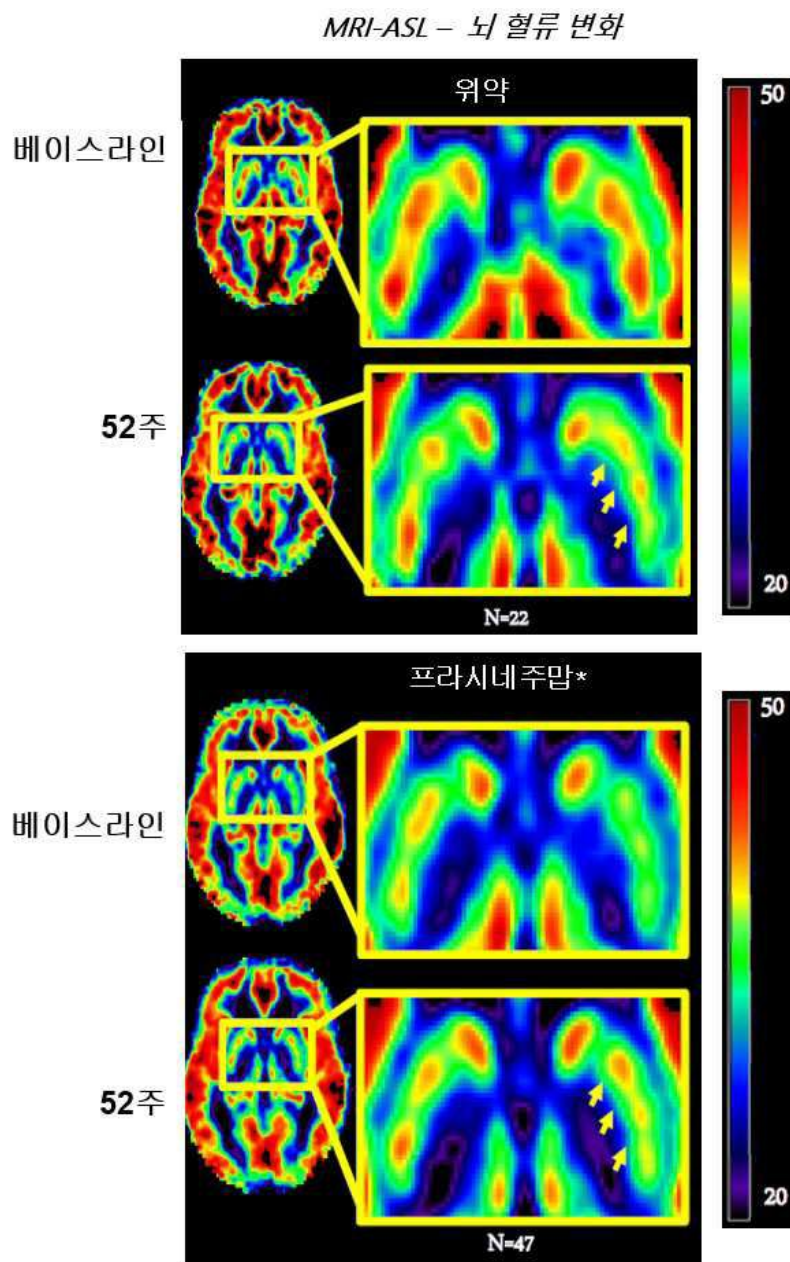
도면3



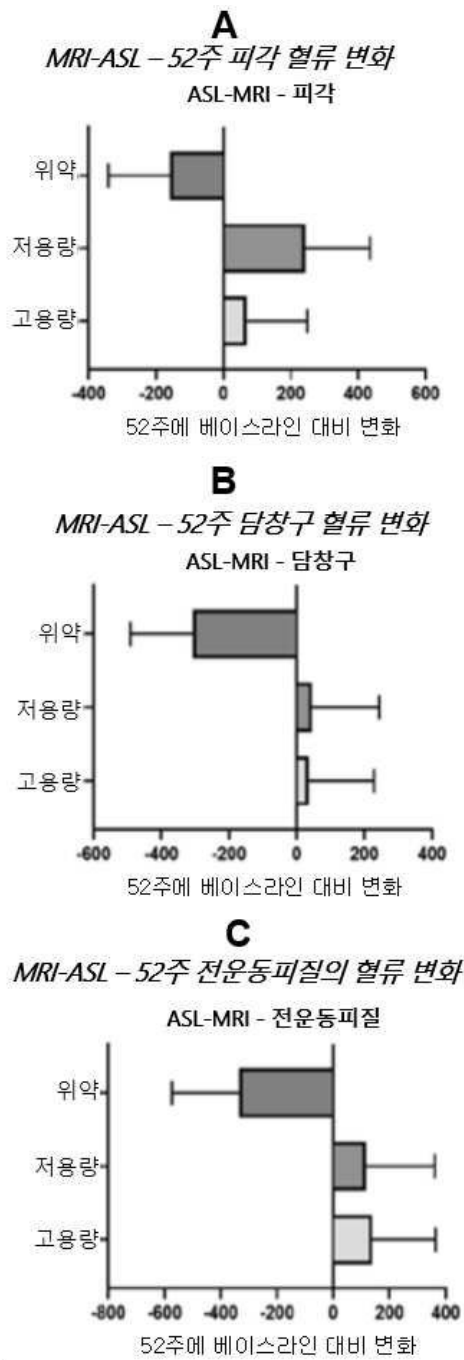
도면4



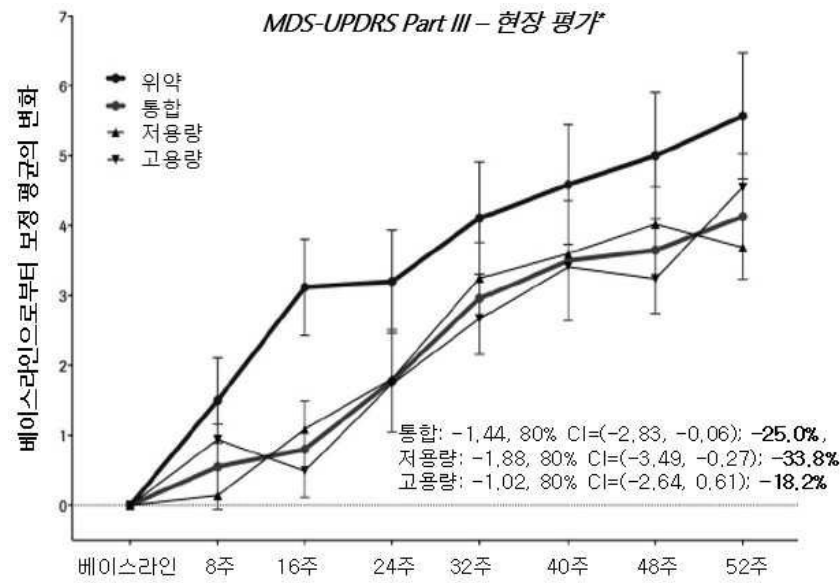
도면5



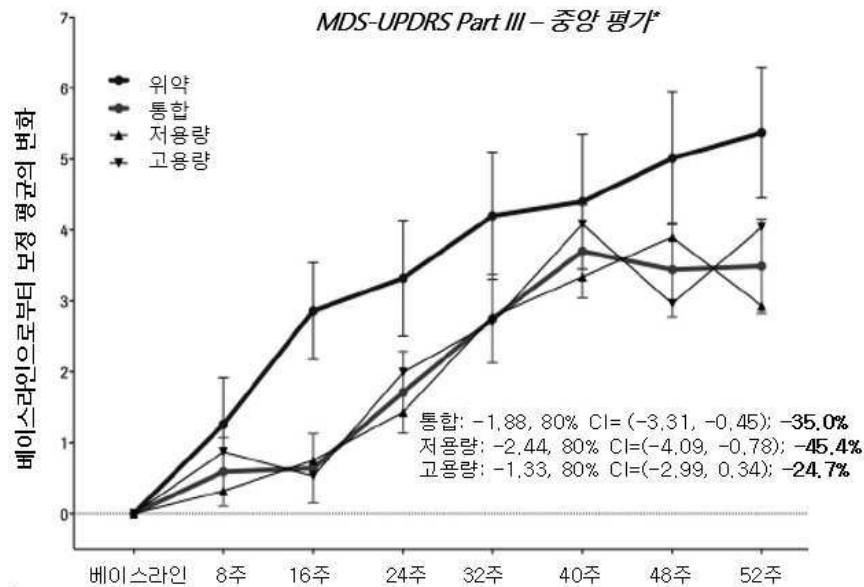
도면6



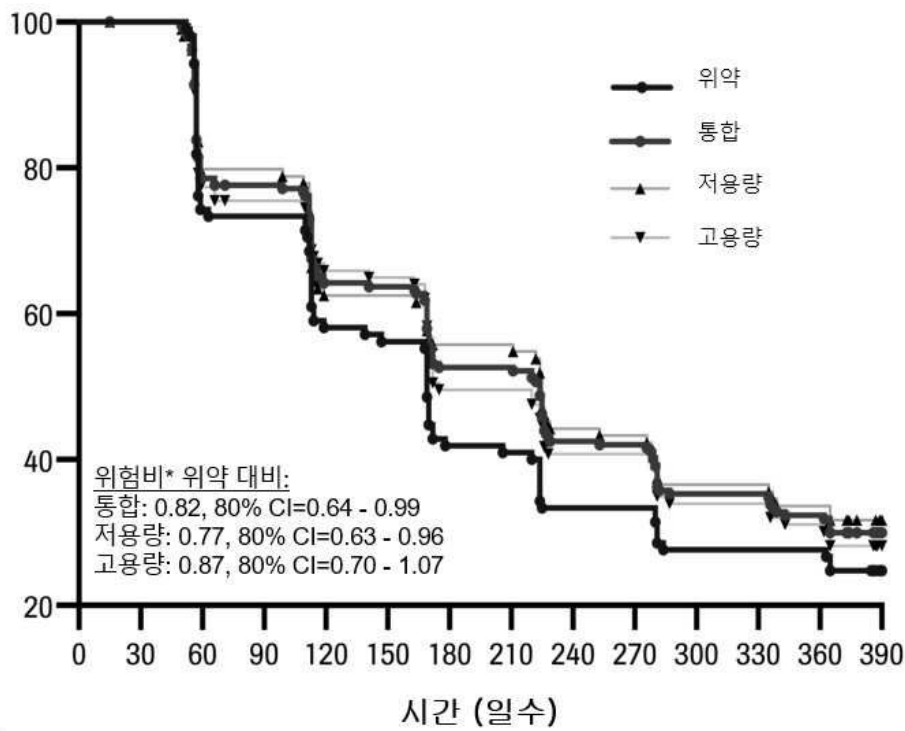
도면7a



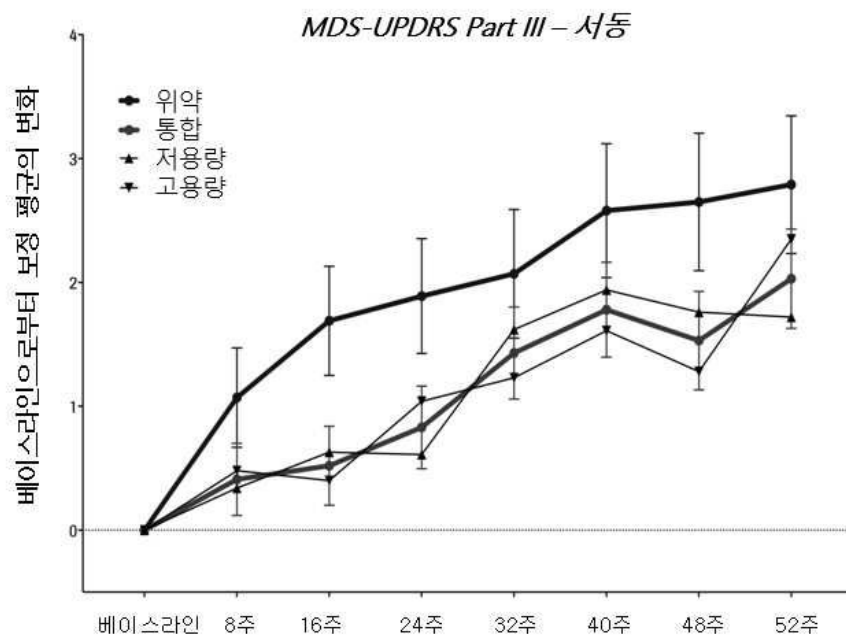
도면7b



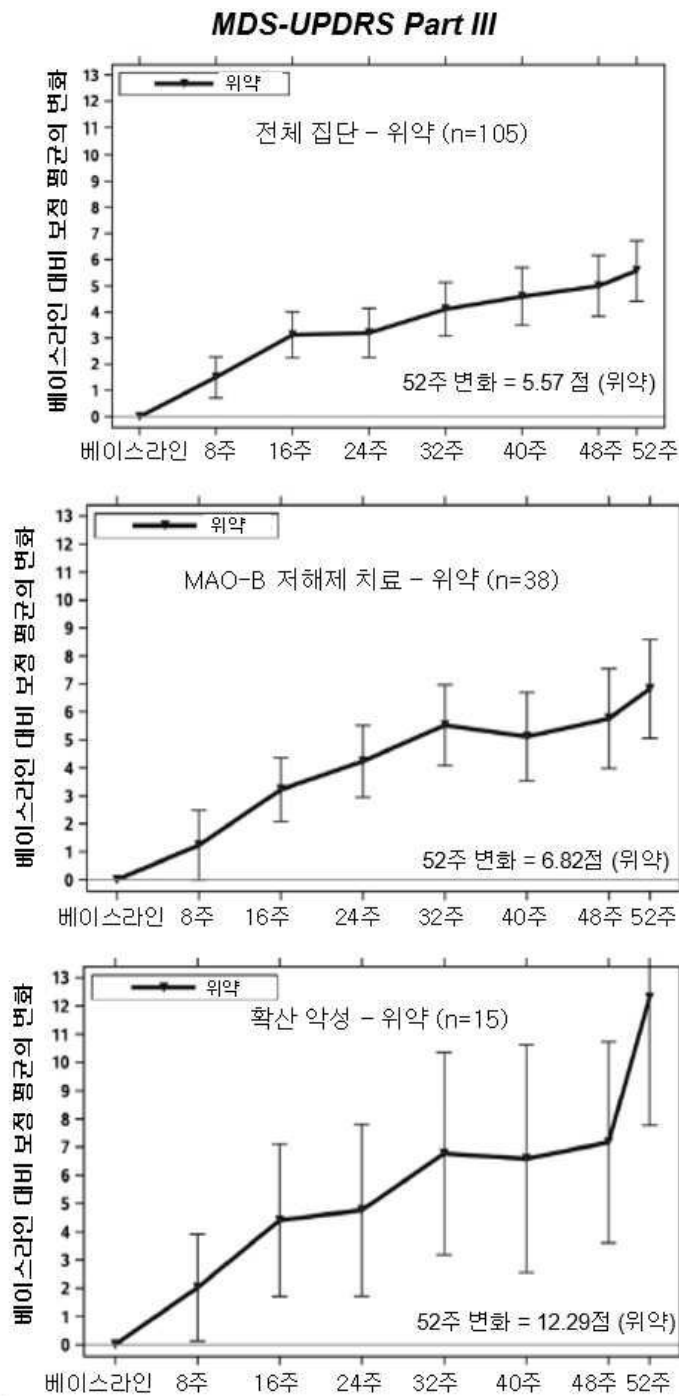
도면8



도면9

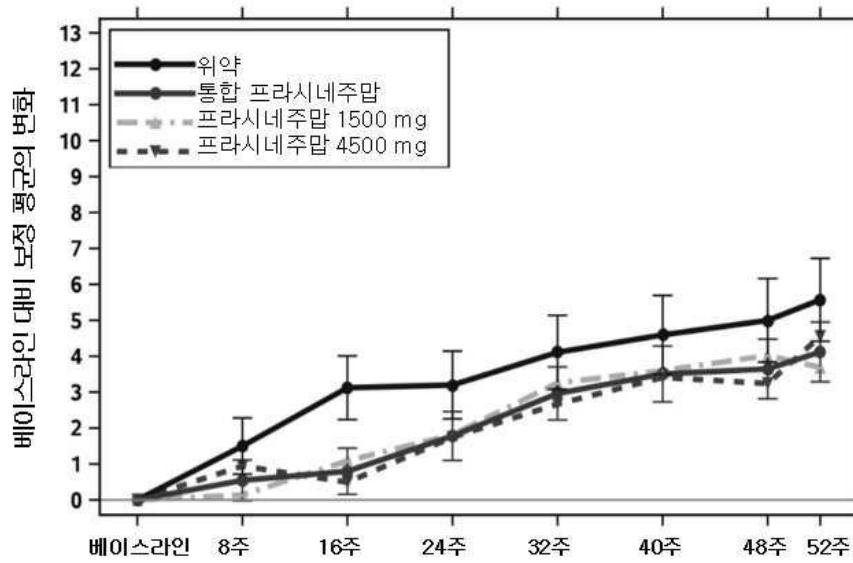


도면10



도면11a

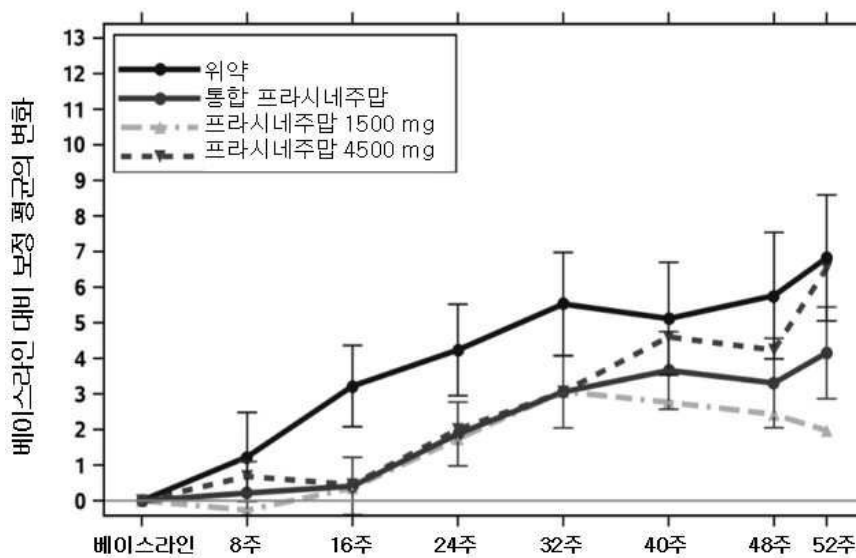
MDS-UPDRS Part III – 현장 평가
전체 집단 (n=316)



통합: -1.44, 80% CI=(-2.83, -0.06); -25.0%
 프라시네주맙 1500 mg: -1.88, 80% CI=(-3.49, -0.27); -33.8%
 프라시네주맙 4500 mg: -1.02, 80% CI=(-2.64, 0.61); -18.2%

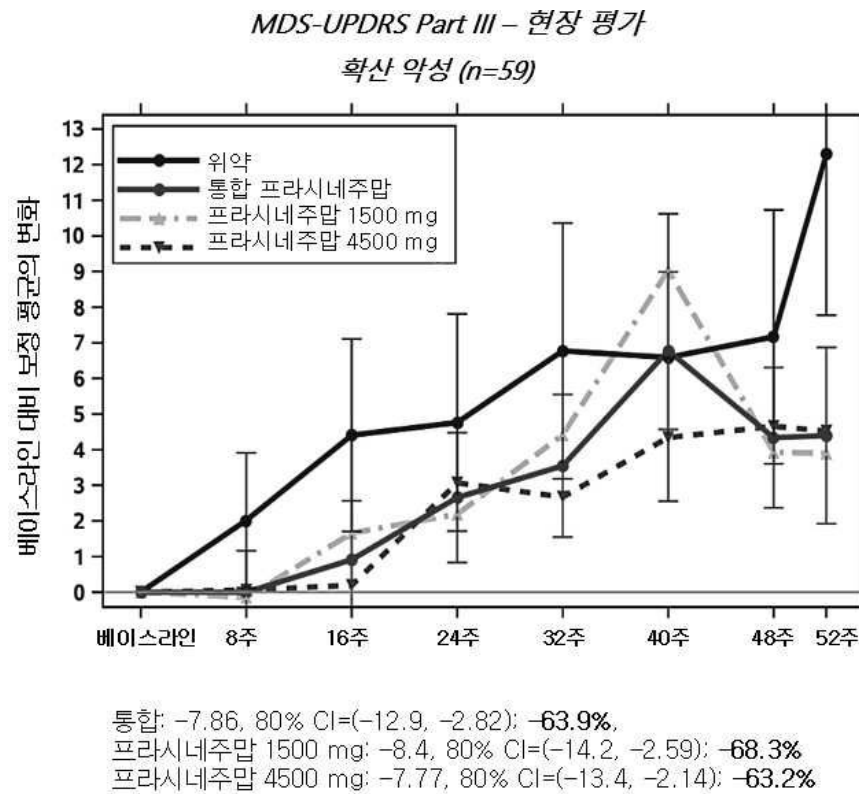
도면11b

MDS-UPDRS Part III – 현장 평가
MAO-B 저해제 치료 (n=115)

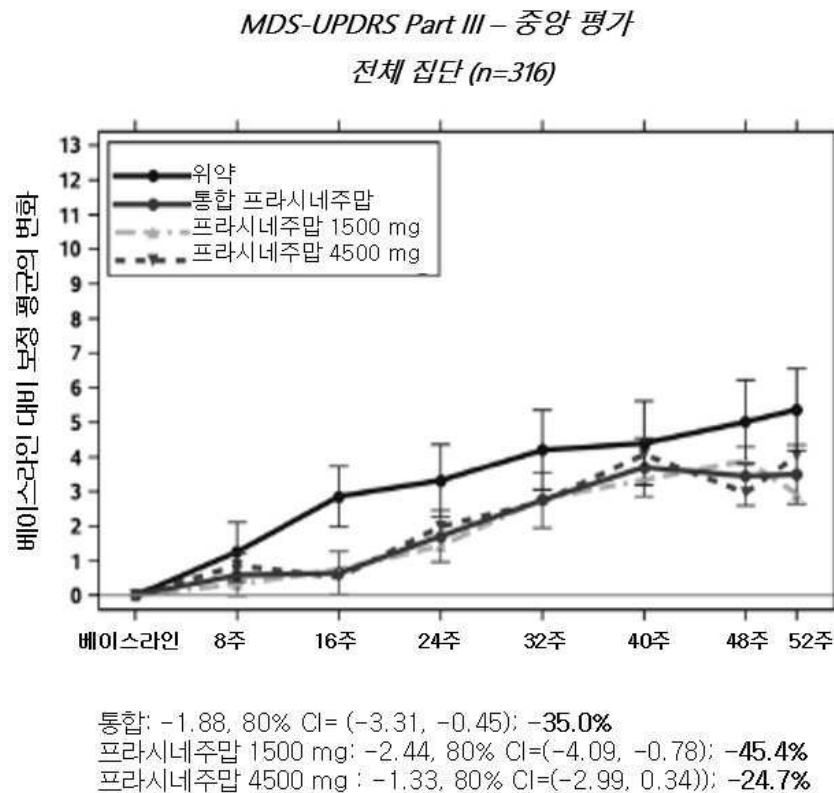


통합: -2.66, 80% CI=(-4.87, -0.45); -39.0%
 프라시네주맙 1500 mg: -4.85, 80% CI=(-7.33, -2.37); -71.1%
 프라시네주맙 4500 mg: -0.28, 80% CI=(-2.82, 2.25); -4.0%

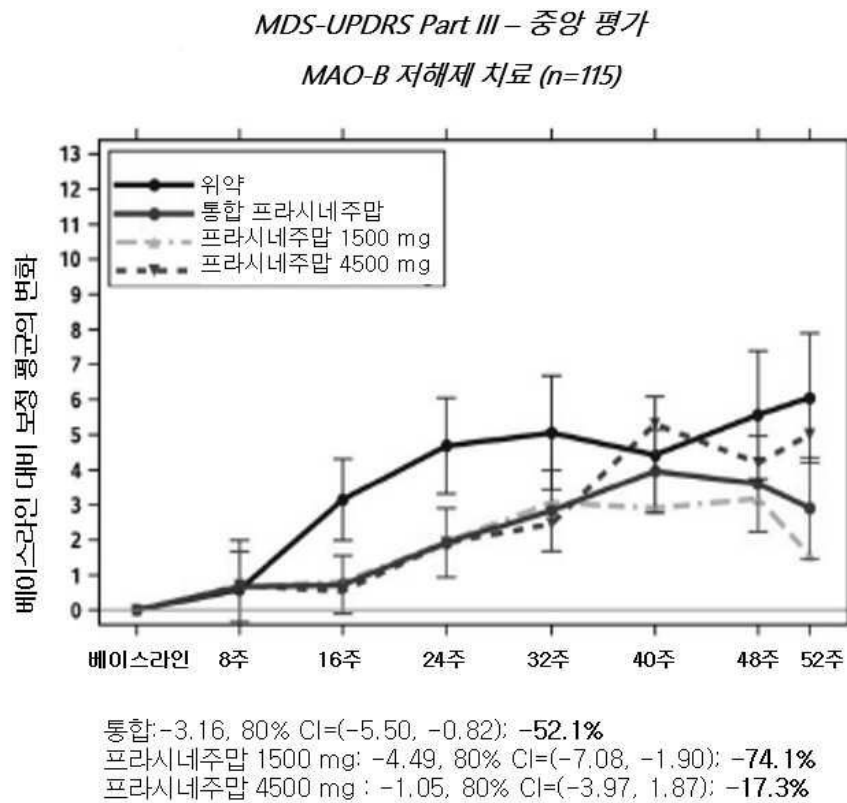
도면11c



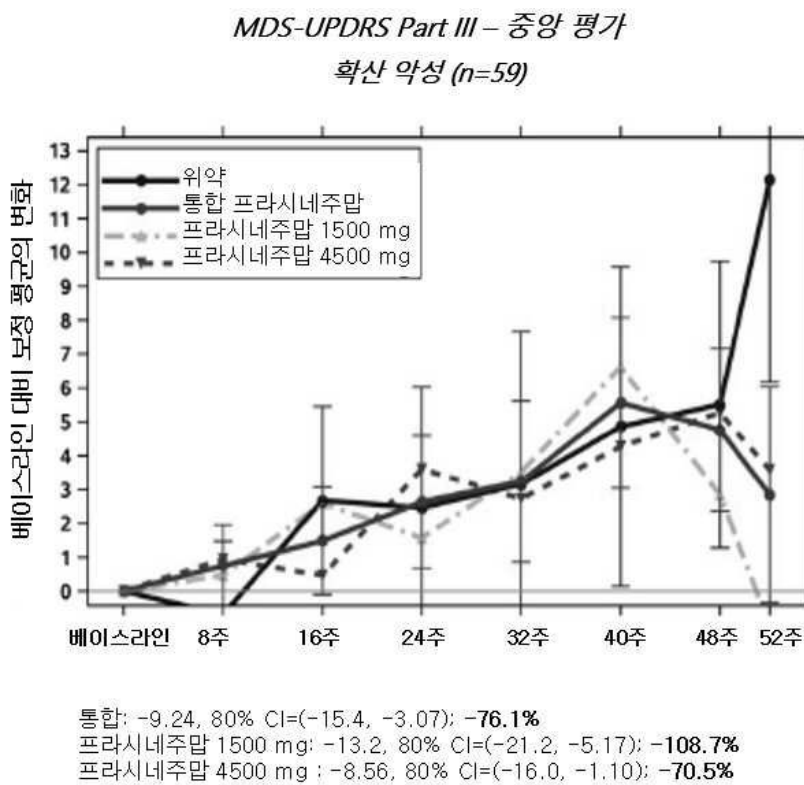
도면12a



도면12b



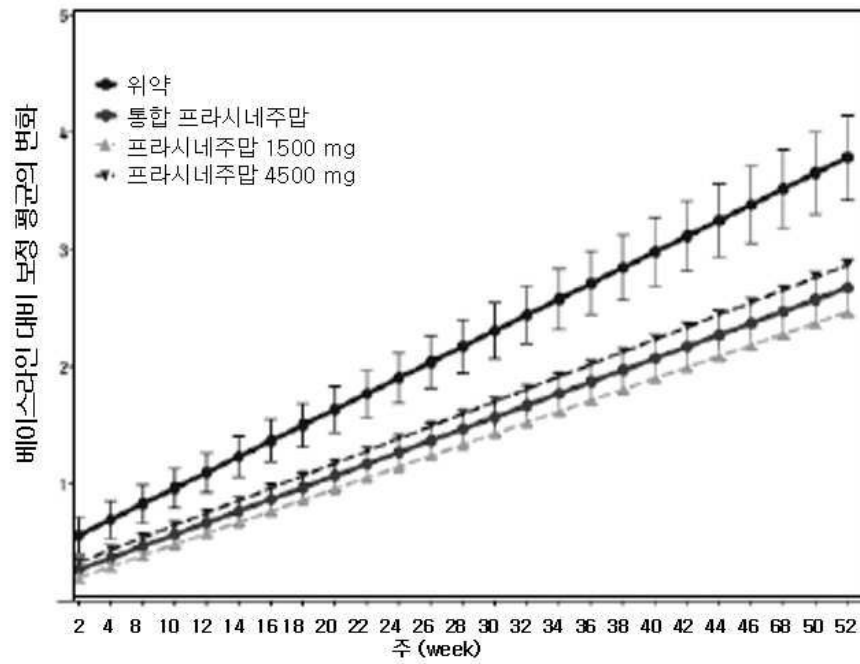
도면12c



도면13a

PASADENA 디지털 운동 점수

전체 집단 (n=316)



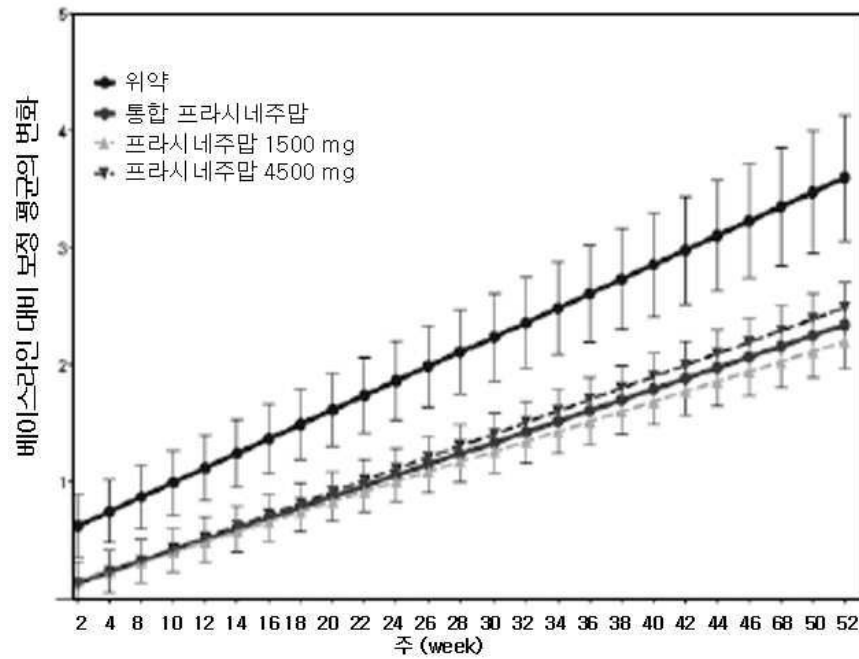
통합: -0.030, 80% CI=(-0.050, -0.010); -25.0%

프라시네주맵 1500 mg: -0.040, 80% CI=(-0.063, -0.017); -30.3%

프라시네주맵 4500 mg: -0.029, 80% CI= (-0.052, -0.006); -21.5%

도면13b

PASADENA 디지털 운동 점수
MAO-B 저해제 치료 (n=115)

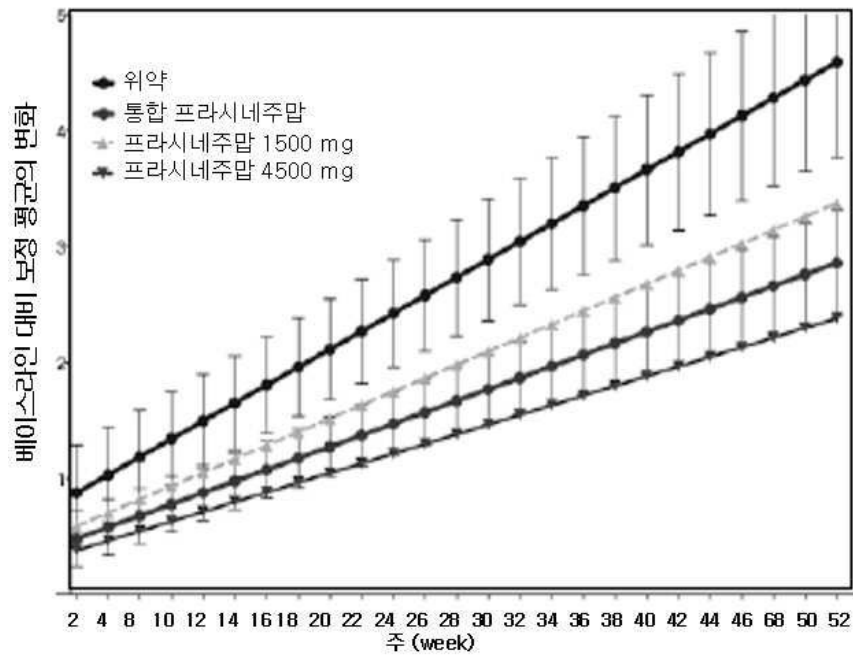


통합: -0.032, 80% CI=(-0.062, -0.003); **-26.0%**
 프라시네주맙 1500 mg: -0.039, 80% CI=(-0.072, -0.049); **-31.0%**
 프라시네주맙 4500 mg: -0.026, 80% CI= (-0.060, 0.008); **-20.9%**

도면13c

PASADENA 디지털 운동 점수

확산 약성 (n=59)



통합: -0.055, 80% CI=(-0.105, -0.005); -35.7%

프라시네주맙 1500 mg: -0.039, 80% CI=(-0.094, 0.017); -25.2%

프라시네주맙 4500 mg: -0.071, 80% CI=(-0.126, -0.017); -46.2%

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> PROTHENA BIOSCIENCES LIMITED

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

<120> TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

<130> 20-1293-W0

<150> US 63/076,913

<151> 2020-09-10

<150> US 63/076,915

<151> 2020-09-10

<150> US 63/076,916

<151> 2020-09-10

<150> US 63/158,191

<151> 2021-03-08

<160> 10

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hu9E4VLv3 variable region

<400> 1

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1	5	10	15
Asp	Arg	Val	Thr
Ile	Thr	Cys	Lys
Ser	Ile	Gln	Thr
Leu	Leu	Tyr	Ser
20	25	30	
Ser	Asn	Gln	Lys
Asn	Tyr	Leu	Ala
Trp	Phe	Gln	Gln
Lys	Pro	Gly	Lys
35	40	45	
Ala	Pro	Lys	Leu
Leu	Ile	Tyr	Trp
Ala	Ser	Ile	Arg
Lys	Ser	Gly	Val
50	55	60	
Pro	Ser	Arg	Phe
Ser	Gly	Ser	Gly
Ser	Gly	Thr	Asp
Phe	Thr	Leu	Thr

65	70	75	80
Ile	Ser	Ser	Leu
Gln	Pro	Glu	Asp
Leu	Ala	Thr	Tyr
Tyr	Tyr	Cys	Gln
Gln	85	90	95
Tyr	Tyr	Ser	Tyr
Pro	Leu	Thr	Phe
Gly	Gly	Gly	Thr
Lys	Leu	Glu	Ile
100	105	110	
Lys			

<210> 2

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hu9E4VLv1 variable region

<400> 2

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1	5	10	15
Asp	Arg	Val	Thr
Ile	Thr	Cys	Lys
Ser	Ile	Gln	Thr
Leu	Leu	Tyr	Ser
20	25	30	

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Ile Arg Lys Ser Gly Val
50 55 60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 3

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hu9E4VLv2 (No backmutation) variable region

<400> 3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ile Gln Thr Leu Leu Tyr Ser
20 25 30
Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Ile Arg Lys Ser Gly Val
50 55 60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 4

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hu9E4VHv3 variable region

<400> 4

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1	5	10	15
Ser	Leu	Arg	Leu
Ser	Cys	Ala	Ala
Ser	Gly	Phe	Thr
Phe	Ser	Asn	Tyr
20	25	30	
Gly	Met	Ser	Trp
Val	Arg	Gln	Ala
Pro	Gly	Lys	Gly
Leu	Glu	Trp	Val
35	40	45	
Ala	Ser	Ile	Ser
Ser	Gly	Gly	Gly
Ser	Thr	Tyr	Tyr
Pro	Asp	Asn	Val
50	55	60	
Lys	Gly	Arg	Phe
Thr	Ile	Ser	Arg
Asp	Asp	Ala	Lys
Asn	Ser	Leu	Tyr

65	70	75	80
Leu	Gln	Met	Asn
Ser	Leu	Arg	Ala
Glu	Asp	Thr	Ala
Val	Tyr	Tyr	Cys
85	90	95	
Ala	Arg	Gly	Gly
Ala	Gly	Ile	Asp
Tyr	Trp	Gly	Gln
Gly	Thr	Leu	Val
100	105	110	
Thr	Val	Ser	Ser
115			

<210> 5

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hu9E4VHv1 variable region

<400> 5

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Asn Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ser Arg Gly Gly Ala Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 6

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hu9E4VHv2 variable region

<400> 6

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Asn Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ser Arg Gly Gly Ala Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 7

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hu9E4VHv4 (no backmutation) variable region

<400> 7

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Asn Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Ala Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 8

<211> 140

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Asp Val Phe Met Lys Gly Leu Ser Lys Ala Lys Glu Gly Val Val

1 5 10 15

Ala Ala Ala Glu Lys Thr Lys Gln Gly Val Ala Glu Ala Ala Gly Lys

20 25 30

Thr Lys Glu Gly Val Leu Tyr Val Gly Ser Lys Thr Lys Glu Gly Val

35 40 45

Val His Gly Val Ala Thr Val Ala Glu Lys Thr Lys Glu Gln Val Thr

50 55 60

Asn Val Gly Gly Ala Val Val Thr Gly Val Thr Ala Val Ala Gln Lys

65 70 75 80

Thr Val Glu Gly Ala Gly Ser Ile Ala Ala Ala Thr Gly Phe Val Lys

85 90 95

Lys Asp Gln Leu Gly Lys Asn Glu Glu Gly Ala Pro Gln Glu Gly Ile

100 105 110

Leu Glu Asp Met Pro Val Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu Met Pro

115 120 125

Ser Glu Glu Gly Tyr Gln Asp Tyr Glu Pro Glu Ala

130 135 140

<210> 9

<211

> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prasinezumab light chain

<400> 9

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ile Gln Thr Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Ile Arg Lys Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220
<210> 10
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Prasinezumab heavy chain
<400> 10
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Asn Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Ala Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

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

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

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

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

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

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

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

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445