



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0038697
(43) 공개일자 2021년04월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61K 9/0021 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7009233(분할)
(22) 출원일자(국제) 2019년08월01일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2019-7036896
원출원일자(국제) 2019년08월01일
심사청구일자 2020년03월12일
(85) 번역문제출일자 2021년03월29일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2019/030283
(87) 국제공개번호 WO 2020/027279
국제공개일자 2020년02월06일
(30) 우선권주장
62/713,211 2018년08월01일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
추가이 세이야쿠 가부시카이가이사
일본국 도쿄도 기타쿠 우키마 5초메 5반 1고
오사카 유니버시티
일본, 오사카, 수이타-시, 야마다오카, 1-1
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
(72) 발명자
시노미야 겐지
일본 도쿄도 주오쿠 니혼바시무로마치 2초메 1반
1고 추가이 세이야쿠 가부시카이가이사 내
고탄다 게이스케
일본 도쿄도 주오쿠 니혼바시무로마치 2초메 1반
1고 추가이 세이야쿠 가부시카이가이사 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 C5-관련 질환의 치료 또는 예방용 의약 조성물 및 C5-관련 질환을 치료 또는 예방하기 위한 방법

(57) 요약

본 발명은 C5-관련 질환의 치료 및/또는 예방용의 보다 효과적이고 안전하며, 또한 환자에게 부담을 저감할 수 있는, 항-C5 항체의 용법 및 용량을 제공하는 것을 목적으로 한다. 본 발명은 C5-관련 질환의 치료 또는 예방용의 의약 조성물, C5-관련 질환을 치료 또는 예방하기 위한 방법, 항-C5 항체 또는 항-C5 항체를 포함하는 의약 조성물의 용법 및 용량을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61P 19/02 (2018.01)

A61P 29/00 (2018.01)

A61P 37/06 (2018.01)

A61P 7/00 (2018.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/54 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/73 (2013.01)

(72) 발명자

니시무라 준이치

일본 오사카후 스이타시 야마다오카 1반 1고 국립
대학법인오사카 대학 내

원더 에리카

미국 뉴욕주 10016 뉴욕 이스트 29번가 430 15층
로슈 티씨알씨 인코포레이티드 내

쉬 조이 씨

미국 뉴욕주 10016 뉴욕 이스트 29번가 430 15층
로슈 티씨알씨 인코포레이티드 내

(30) 우선권주장

62/764,952 2018년08월17일 미국(US)

62/760,204 2018년11월13일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

피하 주사용으로 제제화되고 또한 항-C5 항체를 포함하는, C5-관련 질환의 치료 또는 예방법을 위한 의약 조성물로서, 해당 조성물은 2단계로 피하 투여되고, 양 단계에 있어서, 어느 2회의 피하 투여 사이에도 간격이 있고,

각 단계는 적어도 하나의 간격을 포함하고, 제 1 단계에 있어서,

i) 적어도 하나의 간격은, 제 2 단계에 있어서의 적어도 하나의 간격보다도 짧고, 또한

ii) 투여당의 항체의 용량은, 제 2 단계에 있어서의 투여당의 항체 용량보다도 낮거나 또는 동일한, 의약 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

제 1 단계에 있어서의 적어도 하나의 간격이 1일 내지 2개월인, 의약 조성물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

제 1 단계에 있어서의 적어도 하나의 간격이 5일 내지 14일인, 의약 조성물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

제 2 단계에 있어서의 적어도 하나의 간격이 2일 내지 6개월인, 의약 조성물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

제 2 단계에 있어서의 적어도 하나의 간격이 15일 내지 3개월인, 의약 조성물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

제 1 단계의 피하 투여에 있어서의 항체의 상기 용량이 50 mg 내지 350 mg인, 의약 조성물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

제 1 단계의 피하 투여의 항체의 상기 용량이 150 mg 내지 200 mg이고 또한 제 2 단계의 피하 투여의 용량보다도 낮고, 바람직하게는 제 1 단계에 있어서의 해당 항체 용량이 170 mg인, 의약 조성물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

제 1 단계의 피하 투여의 항체의 상기 용량이 300 mg 내지 350 mg이고 또한 제 2 단계의 피하 투여의 상기 항체 용량과 동일한, 의약 조성물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

제 1 단계에 있어서의 피하 투여의 횟수가 1 내지 12회인, 의약 조성물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

제 1 단계에 있어서의 피하 투여의 횟수가 5 내지 10회이며, 바람직하게는 8회인, 의약 조성물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

제 2 단계에 있어서의 투여당의 항체의 용량이 350 mg 내지 1,000 mg 또는 650 mg 내지 700 mg인, 의약 조성물.

청구항 12

제 1 항 내지 제 7 항 및 제 9 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

제 1 단계에 있어서의 투여당의 항-C5 항체 용량이, 제 2 단계에 있어서의 투여당의 항-C5 항체 용량보다도 3 내지 5배 낮은, 의약 조성물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

정맥내 투여용으로 제제화되고 또한 항-C5 항체를 포함하는 의약 조성물이, 제 1 단계의 1회제의 피하 투여 전에 정맥내 투여되는, 의약 조성물.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

제 1 단계의 1회제의 피하 투여가, 정맥내 투여되는 의약 조성물의 최후의 투여로부터 0일 내지 1개월 후에 투여되는, 의약 조성물.

청구항 15

제 13 항 또는 제 14 항에 있어서,

상기 정맥내 투여의 항체 용량이 100 내지 2,000 mg인, 의약 조성물.

청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 C5-관련 질환이 류마티스성 관절염(RA); 루푸스 신염; 허혈성-재관류 손상; 발작성 야간 헤모글로빈뇨증(PNH); 비정형 용혈성 요독증 증후군(aHUS); 조밀침착병(DDD); 황반변성증; 용혈, 상승된 간 효소, 및 저 혈소판(HELLP) 증후군; 혈전성 혈소판감소성 자반병(TTP); 자연 태아 소실; 과면역성 혈관염; 표피수포증; 습관성 유산; 다발성 경화증(MS); 외상성 뇌 손상; 및 심근경색, 심폐 바이패스 또는 혈액투석에 기인하는 손상으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인, 의약 조성물.

청구항 17

C5-관련 질환을 치료 또는 예방하기 위한 방법으로서, 피하 주사용으로 제제화되고 또한 항-C5 항체를 포함하는 의약 조성물을 대상에게 피하 투여하는 공정을 포함하고, 해당 조성물은 2단계로 피하 투여되고,

양 단계에 있어서, 어느 2회의 피하 투여 사이에도 간격이 있고, 각 단계는 적어도 하나의 간격을 포함하고, 제 1 단계에 있어서,

i) 적어도 하나의 간격은, 제 2 단계에 있어서의 적어도 하나의 간격보다도 짧고, 또한

ii) 투여당의 항체의 용량은, 제 2 단계에 있어서의 투여당의 항체 용량보다도 낮거나 또는 동일한, 방법.

청구항 18

C5-관련 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약 조성물의 제조에 있어서의 항-C5 항체의 사용으로서, 해당 조성물은, 피하 주사용으로 제제화되고, 항-C5 항체를 포함하고, 해당 조성물은 2단계로 피하 투여되고,

양 단계에 있어서, 어느 2회의 피하 투여 사이에도 간격이 있고, 각 단계는 적어도 하나의 간격을 포함하고, 제 1 단계에 있어서,

i) 적어도 하나의 간격은, 제 2 단계에 있어서의 적어도 하나의 간격보다도 짧고, 또한

ii) 투여당의 항체의 용량은, 제 2 단계에 있어서의 투여당의 항체 용량보다도 낮거나 또는 동일한, 사용.

청구항 19

C5-관련 질환을 치료 또는 예방하기 위한 제품으로서,

(a) 용기;

(b) 피하 주사용으로 제제화되고 또한 항-C5 항체를 포함하는, 해당 용기 내의 의약 조성물; 및

(c) 해당 의약 조성물은 2단계로 피하 투여되는 것이고,

양 단계에 있어서, 어느 2회의 피하 투여 사이에도 간격이 있고, 각 단계는 적어도 하나의 간격을 포함하고, 제 1 단계에 있어서,

i) 적어도 하나의 간격은, 제 2 단계에 있어서의 적어도 하나의 간격보다도 짧고, 또한

ii) 투여당의 항체의 용량은, 제 2 단계에 있어서의 투여당의 항체 용량보다도 낮거나 또는 동일하다는 것을 설명하는 문서

를 포함하는, 제품.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 항-C5 항체의 용법 및 용량에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 보체계는 면역 복합체의 클리어런스 및 감염성 병원체, 외래 항원, 바이러스-감염된 세포 및 종양 세포에 대한 면역 응답에 중심적인 역할을 한다. 약 25 내지 30개의 보체 단백질이 존재하며, 이들은 혈장 단백질 및 막 보 인자의 복잡한 집합체로서 발견된다. 보체 성분은 일련의 복잡한 효소 절단 및 막 결합 사건에서의 상호작용에 의해 그의 면역 방어 기능을 달성한다. 생성되는 보체 캐스케이드는 옵소닌, 면역조절 및 세포용해 기능을 갖는 생성물의 생성을 유도한다.

[0003] 현재, 상기 보체계는 3개의 독특한 경로, 즉 고전 경로, 렉틴 경로, 및 부 경로를 통해 활성화될 수 있다. 이들 경로는 다수의 요소를 공유하며, 상기 경로들의 초기 단계는 상이하지만, 수렴하고, 표적 세포의 활성화 및 파괴에 원인이 되는 동일한 종말 보체 성분(C5 내지 C9)을 공유한다.

[0004] 고전 경로는 통상적으로 항원-항체 복합체의 형성에 의해 활성화된다. 독립적으로, 렉틴 경로의 활성화에서 첫 번째 단계는 만난-결합 렉틴(MBL), H-피콜린, M-피콜린, L-피콜린 및 C-형 렉틴 CL-11과 같은 특정한 렉틴들의 결합이다. 대조적으로, 부 경로는 낮은 수준의 턴오버 활성화를 자발적으로 겪으며, 이는 외래 또는 다른 이상 표면(세균, 효모, 바이러스 감염된 세포, 또는 손상된 조직)상에서 쉽게 증폭될 수 있다. 이들 경로는 보체 성분 C3가 활성 프로테아제에 의해 절단되어 C3a 및 C3b를 제공하는 지점에서 수렴된다.

[0005] C3a는 아나필라톡신이다. C3b는 세균 및 다른 세포뿐만 아니라 특정한 바이러스 및 면역 복합체에 결합하고 이들을 순환으로부터 제거하기 위해 태그를 붙인다(옵소닌으로서 공지된 역할). C3b는 또한 다른 성분들과 복합체를 형성하여 C5 전환효소를 형성하고, 이는 C5를 C5a 및 C5b로 절단한다.

[0006] C5는 약 80 마이크로그램/mL(0.4 마이크로M)로 정상 혈청 중에서 발견되는 190 kDa의 단백질이다. C5는 글리코 실화되며, 그의 질량의 약 1.5 내지 3%는 탄수화물에 기인한다. 성숙 C5는, 75 kDa의 베타 쇠에 다이설파이드

결합된 115 kDa 알파쇄의 이중이량체이다. C5는 1676 아미노산의 단쇄 전구 단백질(프로-C5 전구체)로서 합성된다(예를 들어 특허문헌 1 및 특허문헌 2를 참조하십시오). 프로-C5 전구체는 절단되어 아미노 말단 단편으로서 베타쇄, 및 카복시 말단 단편으로서 알파쇄를 제공한다. 알파쇄 및 베타쇄 폴리펩타이드 단편은 다이설파이드 결합을 통해 서로 연결되어 성숙 C5 단백질을 구성한다.

[0007] 성숙 C5는 보체 경로의 활성화 동안에 C5a 및 C5b 단편으로 절단된다. C5a는 C5 전환효소에 의해 알파쇄의 최초의 74개 아미노산을 포함하는 아미노 말단 단편으로서 C5의 알파쇄로부터 절단된다. 성숙 C5의 나머지 부분은 단편 C5b이며, 이것은 베타쇄에 다이설파이드 결합된 알파쇄의 나머지를 함유한다. 11 kDa 질량의 C5a의 약 20%는 탄수화물에 기인한다.

[0008] C5a는 또 다른 아나필라톡신이다. C5b는 C6, C7, C8 및 C9와 결합하여 표적 세포의 표면에서 막 침습 복합체(MAC, C5b-9, 종말 보체 복합체(TCC))를 형성한다. 충분한 수의 MAC가 표적 세포막에 삽입되면, MAC 기공이 형성되어 표적 세포의 급속한 삼투압 용해를 매개한다.

[0009] 전술한 바와 같이, C3a 및 C5a는 아나필라톡신이다. 이들은 비만세포 탈과립을 촉발할 수 있으며, 이는 히스타민 및 염증의 다른 매개체를 방출하여 평활근 수축, 혈관 투과성의 증가, 백혈구 활성화 및 다른 염증 현상, 예를 들어 세포과형성을 야기하는 세포 증식을 유도한다. C5a는 또한 호중구, 호산구, 호염기구 및 단핵구와 같은 과립구를 보체 활성화 부위로 유인하는 작용을 하는 주화성 펩타이드로서 기능한다.

[0010] C5a의 활성화는, C5a로부터 카복시-말단 아르기닌을 제거하여 C5a-des-Arg 유도체를 형성시키는 혈장 효소 카복시펩티다제 N에 의해 조절된다. C5a-des-Arg는 미가변 C5a의 아나필라톡신 활성화 및 다형핵 주화 활성화의 단지 1%만을 나타낸다.

[0011] 적합하게 기능하는 보체계는 감염 미생물에 대해 강력한 방어를 제공하지만, 보체의 부적합한 조절 또는 활성화는 다양한 장애, 예를 들어 류마티스관절염(RA); 루푸스 신염; 허혈성-재관류 손상; 발작성 야간 헤모글로빈뇨증(PNH); 비정형 용혈성 요독증 증후군(aHUS); 조밀침착병(DDD); 황반변성증(예를 들어 가령성 황반변성증(AMD)); 용혈, 상승된 간 효소, 및 저 혈소판(HELLP) 증후군; 혈전성 혈소판감소성 자반병(TTP); 자연 태아 소실; 과(寡; pauci)면역성 혈관염; 표피수포증; 습관성 유산; 다발성 경화증(MS); 외상성 뇌 손상; 및 심근경색, 심폐 바이패스 및 혈액투석에 기인하는 손상(예를 들어 비특허문헌 1을 참조하십시오)의 병인에 관여하고 있다. 따라서, 보체 캐스케이드의 과도하거나 통제되지 않는 활성화의 억제는 상기와 같은 질환이 있는 환자들에게 임상적 이익을 제공할 수 있다.

[0012] 발작성 야간 헤모글로빈뇨증(PNH)은 드문 혈액 장애로, 이 질환에서는 적혈구가 손상되어, 따라서 정상 적혈구보다 더 급속하게 파괴된다. PNH는 X 염색체상에 위치한 PIG-A(포스포티다이노시톨 글리칸 클래스 A) 유전자의 체세포 변이를 갖는 조혈줄기세포의 클론 증식에 기인한다. PIG-A의 변이는 다수 단백질의 세포 표면에서의 고정에서 필요한 분자인 글리코실포스포티다이노시톨(GPI)의 합성에 초기 저해를 유도한다. 그 결과, PNH 혈액 세포는 보체-조절 단백질 CD55 및 CD59를 포함하는 GPI-고정된 단백질이 부족하다. 정상적인 상황하에서, 이들 보체-조절 단백질은 세포 표면상의 MAC의 형성을 억제하고, 이에 의해 적혈구 용해를 방지한다. GPI-고정된 단백질의 부재는 PNH에서 보체-매개된 용혈을 야기한다.

[0013] PNH는 용혈성 빈혈(적혈구 수의 감소), 헤모글로빈뇨증(노중 헤모글로빈 존재, 특히 수면 후에 현저함), 및 헤모글로빈혈증(혈류중 헤모글로빈 존재)을 특징으로 한다. PNH에 걸린 개체는, 본 명세서에서 어두운 색 뇨의 출현으로서 정의되는 발작을 갖는 것으로 공지되어 있다. 용혈성 빈혈은 보체 성분에 의한 적혈구의 혈관내 파괴로 인한 것이다. 다른 공지된 증상으로는 언어장애, 피로, 발기부전, 혈전증 및 재발성 복통이 있다.

[0014] 에쿨리주맵은 보체 단백질 C5에 대한 인간화된 단클론 항체이며, 발작성 야간 헤모글로빈뇨증(PNH) 및 비정형 용혈성 요독증 증후군(aHUS)의 치료에 승인된 최초의 치료약이다(예를 들어 비특허문헌 2를 참조하십시오). 에쿨리주맵은 C5 전환효소에 의한 C5의 C5a 및 C5b로의 절단을 저해하며, 이는 종말 보체 복합체 C5b-9의 생성을 방지한다. C5a 및 C5b-9는 모두 PNH 및 aHUS의 특징인 종말 보체-매개된 사건들을 야기한다(또한 특허문헌 3, 특허문헌 4, 특허문헌 5 및 특허문헌 6을 참조하십시오).

[0015] 여러 보고서가 항-C5 항체를 기술하고 있다. 예를 들어 특허문헌 7은 C5의 알파쇄에는 결합하지만 C5a에는 결합하지 않고 C5의 활성화를 억제하는 항-C5 항체를 기재하는 한편, 특허문헌 8은 C5a 형성을 저해하는 항-C5 단클론 항체를 기재하였다. 다른 한편으로, 특허문헌 9는 C5의 알파쇄상의 C5 전환효소에 대한 단백질분해 부위를 인식하고 C5의 C5a 및 C5b로의 전환을 저해하는 항-C5 항체를 기재하였다. 특허문헌 10은 적어도 1×10^7

M^{-1} 의 친화성 상수를 갖는 항-C5 항체를 기재하였다.

[0016] 항체(IgG)는 신생아형 Fc 수용체(FcRn)에 결합하며, 긴 혈장 체류 시간을 갖는다. IgG의 FcRn에의 결합은 전형적으로 산성 조건(예를 들어 pH 6.0)하에서 관찰되며, 중성 조건(예를 들어 pH 7.4)하에서는 좀처럼 관찰되지 않는다. 전형적으로, IgG는 엔도사이토시스를 통해 세포내에 비특이적으로 통합되며, 엔도솜내 산성 조건하에서 엔도솜 FcRn에의 결합에 의해 세포 표면으로 복귀한다. 이어서, IgG는 혈장내 중성 조건하에서 FcRn으로부터 해리된다. FcRn에 결합하지 못한 IgG는 리소솜 중에서 분해된다. 산성 조건하에서 IgG의 FcRn 결합 능력이 그의 Fc 영역내로의 변이의 도입에 의해 제거되는 경우, IgG는 엔도솜으로부터 혈장으로 재순환되지 못하고, 이는 IgG의 혈장중 체류성의 현저한 저하를 유도한다. IgG의 혈장중 체류성을 개선시키기 위해서, 산성 조건하에서 그의 FcRn 결합을 증강시키는 방법이 보고되었다. 산성 조건하에서 IgG의 FcRn 결합이 그의 Fc 영역내로의 아미노산 치환의 도입에 의해 개선될 경우, IgG는 엔도솜으로부터 혈장으로 보다 효율적으로 재순환되며, 이에 의해 향상된 혈장중 체류성이 나타난다. 한편으로, 중성 조건하에서 증강된 FcRn 결합을 갖는 IgG는 엔도솜내 산성 조건하에서 FcRn에의 그의 결합을 통해 세포 표면으로 복귀한 경우에 조차, 혈장중 중성 조건하에서 FcRn 으로부터 해리되지 않으며, 결과적으로 그의 혈장중 체류성이 변화되지 않은 채로 남아있거나, 또는 오히려 악화된다고 보고되어 있다(예를 들어 비특허문헌 3; 비특허문헌 4; 비특허문헌 5를 참조하시오).

[0017] 최근에, pH-의존적인 방식으로 항원에 결합하는 항체가 보고되고 있다(예를 들어 특허문헌 11 및 특허문헌 12를 참조하시오). 이들 항체는 혈장중의 중성 조건하에서 항원에 강하게 결합하고 엔도솜 산성 조건하에서는 항원 으로부터 해리된다. 항원으로부터 해리 후에, 항체는 FcRn을 통해 혈장으로 재순환될 때 다시 한번 항원에 결합할 수 있게 된다. 따라서, 단일 항체 분자는 복수의 항원 분자들에 반복해서 결합할 수 있다. 일반적으로, 항원의 혈장중 체류는 상기 언급한 FcRn-매개된 재순환 기전을 갖는 항체의 체류보다 훨씬 더 짧다. 따라서, 항원이 항체에 결합할 때, 상기 항원은 통상적으로 연장된 혈장중 체류를 나타내어, 상기 항원의 혈장중 농도의 증가를 유도한다. 다른 한편으로, pH-의존적인 방식으로 항원에 결합하는 상술한 항체는, FcRn-매개된 재순환 과정 동안 엔도솜 내 항원으로부터 해리되기 때문에 전형적인 항체보다 더 급속하게 혈장으로부터 항원을 제거 함이 보고되었다. 특허문헌 13은 또한 C5에 대해 pH-의존적인 결합을 갖는 항체가 항원 독다운을 연장시킬 수 있음을 보이는 컴퓨터 모델링 분석을 기재하고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0018] (특허문헌 0001) 미국특허 제 6,355,245 호
(특허문헌 0002) 미국특허 제 7,432,356 호
(특허문헌 0003) WO 2005/074607
(특허문헌 0004) WO 2007/106585
(특허문헌 0005) WO 2008/069889
(특허문헌 0006) WO 2010/054403
(특허문헌 0007) WO 95/29697
(특허문헌 0008) WO 2002/30985
(특허문헌 0009) WO 2004/007553
(특허문헌 0010) WO 2010/015608
(특허문헌 0011) WO 2009/125825
(특허문헌 0012) WO 2011/122011
(특허문헌 0013) WO 2011/111007

비특허문헌

- [0019] (비특허문헌 0001) Holers et al., Immunol. Rev. 223:300-316 (2008)
- (비특허문헌 0002) Dmytrijuk et al., The Oncologist 13(9):993-1000 (2008)
- (비특허문헌 0003) Yeung et al., J Immunol. 182(12): 7663-7671 (2009)
- (비특허문헌 0004) Datta-Mannan et al., J Biol. Chem. 282(3):1709-1717 (2007)
- (비특허문헌 0005) Dall'Acqua et al., J. Immunol. 169(9):5171-5180 (2002)

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

- [0020] 본 발명은 C5-관련 질환의 치료 또는 예방용 의약 조성물 및 C5-관련 질환을 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공한다. 또한 본 발명은 항-C5 항체 또는 항-C5 항체를 함유하는 의약 조성물의 용법 및 용량을 제공한다.
- [0021] 본 발명의 발명자들은 C5-관련 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 항-C5 항체의 보다 효과적이고 안전한, 또한 환자에게의 부담을 보다 저감할 수 있는, 용법 및 용량을 조사했다. 그러한 관점에서, 본 발명자들은 장기 간격을 둔 고용량의 투여 전에, 보다 낮은 용량을 적어도 1회 투여하는 것이, 항-C5 항체의 피하 투여에 의한 C5-관련 질환의 치료 또는 예방을 위해서 적합하다는 것을 발견했다.
- [0022] 또한 본 발명자들은 항체의 용량, 피하 투여의 빈도 및 간격을 포함하는, 투약을 위한 적합한 조건을 발견했다.
- [0023] 구체적으로, 본 발명은 하기에 관한 것이다:
- [0024] [1] 피하 주사용으로 제제화되고 또한 항-C5 항체를 포함하는, C5-관련 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약 조성물로서, 해당 조성물은 2단계로 피하 투여되고,
- [0025] 양 단계에 있어서, 어느 2회의 피하 투여 사이에도 간격이 있고, 각 단계는 적어도 하나의 간격을 포함하고, 제 1 단계에 있어서,
- [0026] i) 적어도 하나의 간격은, 제 2 단계에 있어서의 적어도 하나의 간격보다도 짧고, 또한
- [0027] ii) 투여당의 항체의 용량은, 제 2 단계에 있어서의 투여당의 항체 용량보다도 낮거나 또는 동일한, 의약 조성물;
- [0028] [2] 제 1 단계에 있어서의 적어도 하나의 간격이 1일 내지 2개월인, [1]의 의약 조성물;
- [0029] [3] 제 1 단계에 있어서의 적어도 하나의 간격이 5일 내지 14일인, [1] 또는 [2]의 의약 조성물;
- [0030] [4] 제 2 단계에 있어서의 적어도 하나의 간격이 2일 내지 6개월인, [1] 내지 [3] 중 어느 하나의 의약 조성물;
- [0031] [5] 제 2 단계에 있어서의 적어도 하나의 간격이 15일 내지 3개월인, [1] 내지 [4] 중 어느 하나의 의약 조성물;
- [0032] [6] 제 1 단계의 피하 투여에 있어서의 항체의 상기 용량이 50 mg 내지 350 mg인, [1] 내지 [5] 중 어느 하나의 의약 조성물;
- [0033] [7] 제 1 단계의 피하 투여의 항체의 상기 용량이 150 mg 내지 200 mg이고 또한 제 2 단계의 피하 투여의 용량 보다도 낮고, 바람직하게는 제 1 단계에 있어서의 해당 항체 용량이 170 mg인, [1] 내지 [6] 중 어느 하나의 의약 조성물;
- [0034] [8] 제 1 단계의 피하 투여의 항체의 상기 용량이 300 mg 내지 350 mg이고 또한 제 2 단계의 피하 투여의 상기 항체 용량과 동일한, [1] 내지 [6] 중 어느 하나의 의약 조성물;
- [0035] [9] 제 1 단계에 있어서의 피하 투여의 횟수가 1 내지 12회인, [1] 내지 [8] 중 어느 하나의 의약 조성물;
- [0036] [10] 제 1 단계에 있어서의 피하 투여의 횟수가 5 내지 10회이며, 바람직하게는 8회인, [1] 내지 [9] 중 어느

하나의 의약 조성물;

- [0037] [11] 제 2 단계에 있어서의 투여당의 항체의 용량이 350 mg 내지 1,000 mg 또는 650 mg 내지 700 mg인, [1] 내지 [10] 중 어느 하나의 의약 조성물;
- [0038] [12] 제 1 단계에 있어서의 투여당의 항-C5 항체 용량이, 제 2 단계에 있어서의 투여당의 항-C5 항체 용량보다도 3 내지 5배 낮은, [1] 내지 [7] 및 [9] 내지 [11] 중 어느 하나의 의약 조성물;
- [0039] [13] 정맥내 투여용으로 제제화되고 또한 항-C5 항체를 포함하는 의약 조성물이, 제 1 단계의 1회제의 피하 투여 전에 정맥내 투여되는, [1] 내지 [12] 중 어느 하나의 의약 조성물;
- [0040] [14] 제 1 단계의 1회제의 피하 투여가, 정맥내 투여되는 의약 조성물의 최후의 투여로부터 0일 내지 1개월 후에 투여되는, [13]의 의약 조성물;
- [0041] [15] 상기 정맥내 투여의 항체 용량이 100 내지 2,000 mg인, [13] 또는 [14]의 의약 조성물;
- [0042] [16] 상기 C5-관련 질환이 류마티스성 관절염(RA); 루푸스 신염; 허혈성-재관류 손상; 발작성 야간 헤모글로빈뇨증(PNH); 비정형 용혈성 요독증 증후군(aHUS); 조밀침착병(DDD); 황반변성증; 용혈, 상승된 간 효소, 및 저혈소판(HELLP) 증후군; 혈전성 혈소판감소성 자반병(TTP); 자연 태아 소실; 과면역성 혈관염; 표피수포증; 습관성 유산; 다발성 경화증(MS); 외상성 뇌 손상; 및 심근경색, 심폐 바이패스 또는 혈액투석에 기인하는 손상으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인, [1] 내지 [15] 중 어느 하나의 의약 조성물;
- [0043] [17] C5-관련 질환을 치료 또는 예방하기 위한 방법으로, 피하 주사용으로 제제화되고 또한 항-C5 항체를 포함하는 의약 조성물을 대상에게 피하 투여하는 공정을 포함하고, 해당 조성물은 2단계로 피하 투여되고,
- [0044] 양 단계에 있어서, 어느 2회의 피하 투여 사이에도 간격이 있고, 각 단계는 적어도 하나의 간격을 포함하고, 제 1 단계에 있어서,
- [0045] i) 적어도 하나의 간격은, 제 2 단계에 있어서의 적어도 하나의 간격보다도 짧고, 또한
- [0046] ii) 투여당의 항체의 용량은, 제 2 단계에 있어서의 투여당의 항체 용량보다도 낮거나 또는 동일한, 방법;
- [0047] [18] C5-관련 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약 조성물의 제조에 있어서의 항-C5 항체의 사용으로서, 해당 조성물은, 피하 주사용으로 제제화되고, 항-C5 항체를 포함하고, 해당 조성물은 2단계로 피하 투여되고,
- [0048] 양 단계에 있어서, 어느 2회의 피하 투여 사이에도 간격이 있고, 각 단계는 적어도 하나의 간격을 포함하고, 제 1 단계에 있어서,
- [0049] i) 적어도 하나의 간격은, 제 2 단계에 있어서의 적어도 하나의 간격보다도 짧고, 또한
- [0050] ii) 투여당의 항체의 용량은, 제 2 단계에 있어서의 투여당의 항체 용량보다도 낮거나 또는 동일한, 사용; 및
- [0051] [19] C5-관련 질환을 치료 또는 예방하기 위한 제품으로서,
- [0052] (a) 용기;
- [0053] (b) 피하 주사용으로 제제화되고 또한 항-C5 항체를 포함하는, 해당 용기 내의 의약 조성물; 및
- [0054] (c) 해당 의약 조성물은 2단계로 피하 투여되는 것이고,
- [0055] 양 단계에 있어서, 어느 2회의 피하 투여 사이에도 간격이 있고, 각 단계는 적어도 하나의 간격을 포함하고, 제 1 단계에 있어서,
- [0056] i) 적어도 하나의 간격은, 제 2 단계에 있어서의 적어도 하나의 간격보다도 짧고, 또한
- [0057] ii) 투여당의 항체의 용량은, 제 2 단계에 있어서의 투여당의 항체 용량보다도 낮거나 또는 동일하다는 것을 설명하는 문서
- [0058] 를 포함하는, 제품.

도면의 간단한 설명

- [0059] 도 1의 패널 A 및 B는, 항체 305L015의 피하 주사(A) 또는 정맥내 주사(B)에 의한 필리핀원숭이에서의 혈장중 305L015 농도의 경시적 변화를 나타낸다. 혈장중 305L015 농도는 ELISA로 측정했다. 각 점은 (A)에서는 3마리

수컷 또는 3마리 암컷으로부터의 평균값을, (B)에서는 6마리 수컷 또는 6마리 암컷으로부터의 평균값을 나타낸다.

도 2는 필리핀원숭이에 대한 항체 305L015의 초회 정맥내 주사 및 이후의 피하 유지 주사가 투여된 필리핀원숭이에서의 혈장중 305L015 농도의 경시적 변화를 나타낸다. 혈장중 305L015 농도는 ELISA로 측정했다. 각 점은 5마리 수컷 또는 5마리 암컷으로부터의 평균값을 나타낸다.

도 3a는 각각의 지시된 용량 및 투여 루트에 대한 항체의 각각의 혈장중 농도에 대하여, 유리 C5의 혈장중 농도를 플로팅한 그래프이다. IV, 정맥내 주사; SC, 피하 주사.

도 3b는 각각의 지시된 용량 및 투여 루트에 대한 항체의 각각의 혈장중 농도에 대하여, 측정된 보체 활성을 플로팅한 그래프이다. IV, 정맥내 주사; SC, 피하 주사.

도 4a는 제 1 파트 임상 시험을 위해 설계된 투약 레지멘(regimen)에서의 혈장중 305L015 농도의 모의된 시간경과(time-course)를 나타낸다. IV, 정맥내 주사; SC, 피하 주사.

도 4b는 제 2 파트 임상 시험을 위해 설계된 투약 레지멘에서의 혈장중 305L015 농도의 모의된 시간경과를 나타낸다. SC, 피하 주사; QW, 1주에 1회 투여.

도 4c는 제 3 파트 임상 시험을 위해 설계된 투약 레지멘에서의 혈장중 305L015 농도의 모의된 시간경과를 나타낸다. SC, 피하 주사; QW, 1주에 1회 투여; Q2W, 2주에 1회 투여; Q4W, 4주에 1회 투여.

도 5는 에쿨리주맵(ECZ), 인간 C5(hC5), 및/또는 305L015와 함께 형성되고 pH 7.4(상도) 및 pH 6.0(하도)에서의 인비트로 사이즈-배제 크로마토그래피에 의해 해석된 면역복합체의 프로파일을 나타낸다.

도 6은 각각의 실측 및 모의된, 75 mg IV 주입(60분간)을 받은 건상 피험체에서의 혈장중 305L015 농도-시간 프로파일을 나타낸다. 회색 음영 영역은 305L015 농도-시간 모의 프로파일의 95% 예측 구간이다. 화살표로 지시된 실선은 305L015 농도-시간 모의 프로파일의 중앙치이다. 점선은 40 µg/mL PD 역치를 나타낸다.

도 7은 각각의 실측 및 모의된, 125 mg IV 주입(60분간)을 받은 건상 피험체에서의 혈장중 305L015 농도-시간 프로파일을 나타낸다. 회색 음영 영역은 305L015 농도-시간 모의 프로파일의 95% 예측 구간이다. 화살표로 지시된 실선은 305L015 농도-시간 모의 프로파일의 중앙치이다. 점선은 40 µg/mL PD 역치를 나타낸다.

도 8은 각각의 실측 및 모의된, 100 mg SC를 받은 건상 피험체에서의 혈장중 305L015 농도-시간 프로파일을 나타낸다. 회색 음영 영역은 305L015 농도-시간 모의 프로파일의 95% 예측 구간이다. 화살표로 지시된 실선은 305L015 농도-시간 모의 프로파일의 중앙치이다. 단회의 100 mg SC 투약을 위해 실행된 모의에 대하여, 90%의 생물학적 이용능이 예측되었다. 점선은 40 µg/mL PD 역치를 나타낸다.

도 9는 건상 피험체에 대한 단회의 IV 주입 또는 SC 주사 후의 혈장중 305L015 농도와 용혈 활성(LIA) 사이의 관계를 나타낸다. 다양한 농도의 305L015를 스파이크(spike)시킨 인간 혈장 샘플을 이용하여 생체의 LIA 용량-응답 커브를 생성했다.

도 10a는 제 2 파트 연구에서 제1일에 375 mg 305L015의 IV 투여, 제8일에 500 mg 305L015의 IV 투여, 제22일에 1000 mg 305L015의 IV 투여, 제36일에 170 mg 305L015의 SC 투여, 및 제43일에 170 mg 305L015의 SC 투여를 받은 PNH 환자인 환자 X의 혈청 LDH 레벨의 시간 프로파일을 나타낸다.

도 10b는 제 2 파트 연구에서 제1일에 375 mg 305L015의 IV 투여, 제8일에 500 mg 305L015의 IV 투여, 제22일에 1000 mg 305L015의 IV 투여, 제36일에 170 mg 305L015의 SC 투여, 및 제43일에 170 mg 305L015의 SC 투여를 받은 PNH 환자인 환자 X의 용혈 활성(LIA)의 시간 프로파일을 나타낸다.

도 11은 시험 BP39144의 제 3 파트에서의 최적화된 SC 용량 레지멘을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0060]

본 명세서에 기재 또는 인용된 기법 및 과정들은 당해 분야의 숙련가들에 의해 일반적으로 충분히 이해되며 통상적인 방법, 예를 들어 하기 문헌들에 개시된 광범위하게 사용되는 방법을 이용하여 일반적으로 사용된다: Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual 3d edition (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel, et al. eds., (2003)); the series Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.): PCR 2: A Practical Approach (M.J. MacPherson, B.D. Hames and G.R. Taylor eds. (1995)), Harlow and Lane, eds. (1988) Antibodies, A

Laboratory Manual, and Animal Cell Culture(R.I. Freshney, ed. (1987)); Oligonucleotide Synthesis (M.J. Gait, ed., 1984); Methods in Molecular Biology, HumanaPress; Cell Biology: A Laboratory Notebook (J.E. Cellis, ed., 1998) Academic Press; Animal Cell Culture(R.I. Freshney), ed., 1987); Introduction to Cell and Tissue Culture(J. P. Mather and P.E. Roberts, 1998) Plenum Press; Cell and Tissue Culture:Laboratory Procedures (A. Doyle, J.B. Griffiths, and D.G. Newell, eds., 1993-8) J. Wiley and Sons; Handbook of Experimental Immunology (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds.); Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J.M. Miller and M.P. Calos, eds., 1987); PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis et al., eds., 1994); CurrentProtocols in Immunology (J.E. Coligan et al., eds., 1991); Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999); Immunobiology (C.A. Janeway and P. Travers, 1997); Antibodies (P. Finch, 1997); Antibodies: A Practical Approach (D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989); Monoclonal Antibodies: A Practical Approach (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000); Using Antibodies: A Laboratory Manual (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); The Antibodies (M. Zanetti and J. D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers,1995); 및 Cancer: Principles and Practice of Oncology (V.T. DeVita et al., eds., J.B. Lippincott Company, 1993).

[0061] I. 정의

[0062] "간격"(각각의 투여 사이의 간격)은 n번째 용량(n은 1 이상의 정수이다)의 투여와 (n+1)번째 용량의 투여 사이의 간격을 가리킨다.

[0063] II. 피하 주사용 의약 조성물

[0064] C5-관련 질환의 치료 또는 예방법을 위한 의약 조성물이 제공된다. 해당 의약 조성물은 피하 주사용으로 제제화되고 또한 항-C5 항체를 포함하고, 해당 조성물은 2단계로 피하 투여되고, 양 단계에 있어서, 어느 2회의 피하 투여 사이에도 간격이 있고,

[0065] 각 단계는 적어도 하나의 간격을 포함하고, 제 1 단계에 있어서,

[0066] i) 적어도 하나의 간격은, 제 2 단계에 있어서의 적어도 하나의 간격보다도 짧고, 또한

[0067] ii) 투여당의 항체의 용량은, 제 2 단계에 있어서의 투여당의 항체 용량보다도 낮거나 또는 동일하다.

[0068] 피하 주사는 의약 조성물을 피하 조직에 주사에 의해 투여하는 일반적인 장치 및 방법을 이용하여 행할 수 있다. 또한 피하 주사 전용의 장치 및 방법을 선택할 수 있다.

[0069] 예시적인 항-C5 항체

[0070] 항-C5 항체는 특정한 실시태양에 한정되지 않으며 항-C5 항체로서 알려진 항체로부터 적합하게 선택될 수 있다. "항-C5 항체", 또는 "C5에 결합하는 항체"란 용어는 항체가 C5를 표적화함에 있어서 치료제로서 유용하도록 충분한 친화성으로 C5에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다.

[0071] 하나의 태양에서, 항-C5 항체는 C5의 활성화를 저해한다. 몇몇 실시태양에서, 항-C5 항체는 C5a 및 C5b를 형성하는 C5의 절단을 방지하고, 따라서 C5a와 관련된 아나필라톡시 활성의 발생을 방지할 뿐만 아니라 C5b와 관련된 C5b-9 막 침습 복합체(MAC)의 조립을 방지한다. 몇몇 실시태양에서, 항-C5 항체는 C5 전환효소에 의한 C5의 C5a 및 C5b로의 전환을 차단한다. 몇몇 실시태양에서, 항-C5 항체는 C5 전환효소의 C5상의 절단 부위의 접근을 차단한다. 몇몇 실시태양에서, 항-C5 항체는 C5의 활성화에 의해 야기된 용혈 활성을 차단한다. 추가의 실시태양에서, 항-C5 항체는 고전경로 및/또는 부 경로를 통해 C5의 활성화를 저해한다.

[0072] 하나의 태양에서, 본 발명의 의약 조성물은 C5의 활성화 저해에서의 항-C5 항체의 전술한 능력에 기초하여 적어도 부분적으로 C5-관련 질환을 치료 또는 예방하는 데 유용하다.

[0073] 몇몇 실시태양에서, C5 활성화는 대상자의 체액 중 세포-용해 능력의 함수로서 측정할 수 있다. 상기 C5의 세포-용해 능력, 또는 그의 감소를 당해 분야에 주지된 방법들, 예를 들어 통상적인 용혈 분석, 예를 들어 문헌[Kabat and Mayer (eds), Experimental Immunochemistry, 2nd Edition, 135-240, Springfield, IL, CC Thomas (1961), pages 135-139]에 개시된 용혈 분석, 또는 상기 분석의 통상적인 변형, 예를 들어 문헌[Hillmen et al., N. Engl. J. Med. 350(6): 552-559 (2004)]에 개시된 바와 같은 닭 적혈구 용혈 방법에 의해 측정할 수 있다. 몇몇 실시태양에서, C5 활성화 또는 그의 저해를 CH50eq 분석을 사용하여 정량분석한다. 상기 CH50eq 분

석은 혈청 중의 전체 고전적 보체 활성을 측정하기 위한 방법이다. 상기 시험은 세포용해 분석이며, 상기 고전적 보체 경로의 활성화 인자로서 항체-감작 적혈구, 및 50% 용해(CH50)를 제공하는데 필요한 양을 측정하기 위한 시험 혈청의 다양한 희석물을 사용한다. 상기 용혈의 백분율을 예를 들어 분광광도계를 사용하여 측정할 수 있다. 상기 CH50eq 분석은 종말 보체 복합체(TCC) 자체가 상기 측정된 용혈의 직접적인 원인이므로 상기 TCC 형성의 간접적인 척도를 제공한다. C5 활성화의 저해를 또한 실시예에 제시되고 예시된 방법들을 사용하여 검출 및/또는 측정할 수 있다. 이들 또는 다른 적합한 유형의 분석을 사용하여, C5의 활성화를 저해할 수 있는 후보 항체를 선별할 수 있다. 몇몇 실시태양에서, C5 활성화의 저해는 하나의 분석에서 유사한 조건하에서의 음성 대조용의 효과에 비해 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 또는 40% 또는 그 이상의 C5의 활성화의 감소를 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기는 적어도 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 또는 그 이상까지의 C5 활성화의 저해를 지칭한다.

[0074] 바람직한 실시태양에서, 항-C5 항체의 에피토프는 에쿨리주맵의 에피토프와 상이하다.

[0075] 몇몇 실시태양에서, 본 발명을 위한 항-C5 항체는 C5의 베타 쇠내의 에피토프에 결합한다. 몇몇 실시태양에서, 본 발명의 항-C5 항체는 C5의 베타 쇠의 MG1-MG2 도메인내의 에피토프에 결합한다. 몇몇 실시태양에서, 상기 항-C5 항체는 C5의 베타 쇠의 아미노산 19-180으로 이루어지는 단편내의 에피토프에 결합한다. 몇몇 실시태양에서, 상기 항-C5 항체는 C5의 베타 쇠의 MG1 도메인(서열번호 1의 아미노산 20-124)내의 에피토프에 결합한다. 몇몇 실시태양에서, 상기 항-C5 항체는 C5의 베타 쇠(서열번호 1)의 아미노산 33-124로 이루어지는 단편내의 에피토프에 결합한다.

[0076] 몇몇 실시태양에서, 본 발명을 위한 항-C5 항체는 MG1 도메인으로 이루어지는 C5의 베타 쇠내의 에피토프에 결합한다. 몇몇 실시태양에서, 항-C5 항체는 아미노산 47-57, 70-76 및 107-110으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 적어도 하나의 단편을 포함하는 C5의 베타 쇠(서열번호 1)내의 에피토프에 결합한다. 몇몇 실시태양에서, 항-C5 항체는 Thr47, Glu48, Ala49, Phe50, Asp51, Ala52, Thr53, Lys57, His70, Val71, His72, Ser74, Glu76, Val107, Ser108, Lys109, 및 His110로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 적어도 하나의 아미노산을 포함하는 C5의 베타 쇠(서열번호 1)의 단편내의 에피토프에 결합한다. 몇몇 실시태양에서, 항-C5 항체는 Glu48, Asp51, His70, His72, Lys109 및 His110으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 적어도 하나의 아미노산을 포함하는 C5의 베타 쇠(서열번호 1)의 단편내의 에피토프에 결합한다. 몇몇 실시태양에서, C5 돌연변이체에 대한 항-C5 항체의 결합은 야생형 C5에 대한 그의 결합에 비해 감소되며, 여기에서 상기 C5 돌연변이체는 Glu48, Asp51, His72 및 Lys109로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 위치에 적어도 하나의 아미노산 치환을 갖는다. 또 다른 실시태양에서, C5 돌연변이체에 대한 항-C5 항체의 pH-의존적 결합(후술함)은 야생형 C5에 대한 그의 pH-의존적 결합에 비해 감소되며, 여기에서 상기 C5 돌연변이체는 His70, His72 및 His110으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 위치에 적어도 하나의 아미노산 치환을 갖는다. 추가의 실시태양에서, 상기 C5 돌연변이체에서, Glu48, Asp51 및 Lys109 중에서 선택된 위치의 아미노산은 알라닌으로 치환되고, His70, His72 및 His110 중에서 선택된 위치의 아미노산은 티로신으로 치환된다.

[0077] 또 다른 태양에서, 본 발명을 위한 항-C5 항체는 pH-의존적 결합 특성을 나타낸다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "pH-의존적 결합"이란 표현은 항체가 "중성 pH에서의 C5에 대한 결합에 비해 저하된, 산성 pH에서의 C5에 대한 결합"을 나타냄을 의미한다(본 개시의 목적을 위해서, 상기 두 표현은 모두 호환적으로 사용될 수 있다). 예를 들어, "pH-의존적 결합 특성을 갖는" 항체는 산성 pH에서보다 중성 pH에서 더 높은 친화성으로 C5에 결합하는 항체를 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 항체는 산성 pH에서보다 중성 pH에서 적어도 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 400, 1000, 10000배, 또는 그 이상 더 큰 친화성으로 C5에 결합한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 pH 5.8에서보다 pH 7.4에서 더 큰 친화성으로 C5에 결합한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 pH 5.8에서보다 pH 7.4에서 적어도 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 400, 1000, 10000배, 또는 그 이상 더 큰 친화성으로 C5에 결합한다.

[0078] 본 개시의 목적을 위해서 C5에 대한 항체의 "친화성"을 상기 항체의 KD에 의해 나타낸다. 항체의 KD는 항체-항원 상호작용의 평형 해리 상수를 지칭한다. 항원에의 항체 결합에 대해서 상기 KD 값이 클수록, 상기 특정 항원에 대한 그의 결합 친화성은 약해진다. 상응하게, 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "산성 pH에서보다 중성 pH에서 더 높은 친화성"이란 표현(또는 "pH-의존적 결합"이란 동등한 표현)은 산성 pH에서 C5에의 항체 결합에 대한 KD가 중성 pH에서 C5에의 항체 결합에 대한 KD보다 더 크음을 의미한다. 예를 들어, 본 발명과 관련하여, 항체는, 산성 pH에서 C5에 대한 항체 결합의 KD가 중성 pH에서 C5에 대한 항체 결합의 KD보다 적어도 2배 더 큰 경우 산성 pH에서보다 중성 pH에서 더 큰 친화성으로 C5에 결합하는 것으로 간주된다. 따라서, 본 발명을 위한

항-C5 항체는 중성 pH에서 C5에 결합하는 항체의 KD보다 적어도 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 400, 1000, 10000배, 또는 그 이상 더 큰 KD로 산성 pH에서 C5에 결합하는 항체를 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 중성 pH에서 상기 항체의 KD 값은 10^{-7} M, 10^{-8} M, 10^{-9} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M, 10^{-12} M 이하일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 산성 pH에서 상기 항체의 KD 값은 10^{-9} M, 10^{-8} M, 10^{-7} M, 10^{-6} M 이상일 수 있다.

[0079]

추가 실시태양에서 항체는 pH 5.8에서 C5에 대한 항체 결합의 KD가 pH 7.4에서 C5에 대한 항체 결합의 KD보다 적어도 2배 더 큰 경우, 해당 항체는 산성 pH에서보다 중성 pH에서 더 큰 친화성으로 C5에 결합하는 것으로 간주된다. 일부 실시태양에서, 상기 항체는 pH 7.4에서 C5에 결합하는 항체의 KD보다 적어도 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 400, 1000, 10000배, 또는 그 이상 더 큰 KD로 pH 5.8에서 C5에 결합한다. 또 다른 실시태양에서, pH 7.4에서 상기 항체의 KD 값은 10^{-7} M, 10^{-8} M, 10^{-9} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M, 10^{-12} M 이하일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, pH 5.8에서 상기 항체의 KD 값은 10^{-9} M, 10^{-8} M, 10^{-7} M, 10^{-6} M 이상일 수 있다.

[0080]

특정 항원에 대한 항체의 결합 성질을 또한 상기 항체의 kd에 의해 표현할 수 있다. 항체의 kd는 특정 항원에 대한 상기 항체의 해리속도 상수를 지칭하며 초의 역수(즉 초⁻¹) 단위로 표시된다. kd 값의 증가는 항체의 그의 항원에 대한 보다 약한 결합을 의미한다. 따라서 본 발명은 중성 pH에서보다 산성 pH에서 더 큰 kd 값으로 C5에 결합하는 항체들을 포함한다. 본 발명을 위한 항체는 중성 pH에서 C5에 결합하는 항체의 kd보다 적어도 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 400, 1000, 10000배, 또는 그 이상 더 큰 kd로 산성 pH에서 C5에 결합하는 항체를 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 중성 pH에서 상기 항체의 kd 값은 10^{-2} l/s, 10^{-3} l/s, 10^{-4} l/s, 10^{-5} l/s, 10^{-6} l/s 이하이다. 또 다른 실시태양에서, 산성 pH에서 상기 항체의 kd 값은 10^{-3} l/s, 10^{-2} l/s, 10^{-1} l/s 이상이다. 본 발명을 위한 항체는 또한 pH 7.4에서보다 pH 5.8에서 더 큰 kd 값으로 C5에 결합하는 항체를 포함한다. 본 발명을 위한 항체는 pH 7.4에서 C5에 결합하는 항체의 kd보다 적어도 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 400, 1000, 10000배, 또는 그 이상 더 큰 kd로 pH 5.8에서 C5에 결합하는 항체를 포함한다. 또 다른 실시태양에서, pH 7.4에서 상기 항체의 kd 값은 10^{-2} l/s, 10^{-3} l/s, 10^{-4} l/s, 10^{-5} l/s, 10^{-6} l/s 이하일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, pH 5.8에서 상기 항체의 kd 값은 10^{-3} l/s, 10^{-2} l/s, 10^{-1} l/s 이상일 수 있다.

[0081]

몇몇 경우에, "중성 pH에서의 C5에 대한 결합에 비해 저하된, 산성 pH에서의 C5에 대한 결합"은 산성 pH에서 C5에 대한 항체 결합의 KD 값 대 중성 pH에서 C5에 대한 항체 결합의 KD 값의 비(또는 이와 역)에 의해 나타낸다. 예를 들어, 항체가 2 이상의 산성/중성 KD 비를 나타내는 경우, 본 발명의 목적을 위해서, 항체는 "중성 pH에서의 C5에 대한 결합에 비해 저하된, 산성 pH에서의 C5에 대한 결합"을 나타내는 것으로서 간주될 수 있다. 몇몇 예시적인 실시태양에서, 항체에 대한 pH 5.8/pH 7.4 KD 비는 2 이상이다. 몇몇 예시적인 실시태양에서, 항체에 대한 산성/중성 KD 비는 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 400, 1000, 10000 이상일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 중성 pH에서 상기 항체의 KD 값은 10^{-7} M, 10^{-8} M, 10^{-9} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M, 10^{-12} M 이하일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 산성 pH에서 상기 항체의 KD 값은 10^{-9} M, 10^{-8} M, 10^{-7} M, 10^{-6} M 이상일 수 있다. 추가 실시태양에서 항체가 2 이상의 pH 5.8/pH 7.4 KD 비를 나타내는 경우, 본 발명의 목적을 위해서, 항체는 "중성 pH에서의 C5에 대한 결합에 비해 저하된, 산성 pH에서의 C5에 대한 결합"을 나타내는 것으로서 간주될 수 있다. 몇몇 예시적인 실시태양에서, 항체에 대한 pH 5.8/pH 7.4 KD 비는 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 400, 1000, 10000, 또는 그 이상일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, pH 7.4에서 상기 항체의 KD 값은 10^{-7} M, 10^{-8} M, 10^{-9} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M, 10^{-12} M 이하일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, pH 5.8에서 상기 항체의 KD 값은 10^{-9} M, 10^{-8} M, 10^{-7} M, 10^{-6} M 이상일 수 있다.

[0082]

몇몇 경우에, "중성 pH에서의 C5에 대한 결합에 비해 저하된, 산성 pH에서의 C5에 대한 결합"은 산성 pH에서 C5에 대한 항체 결합의 kd 값 대 중성 pH에서 C5에 대한 항체 결합의 kd 값의 비(또는 이와 역)에 의해 나타낸다.

예를 들어, 항체가 2 이상의 산성/중성 kd 비를 나타내는 경우, 본 발명의 목적을 위해서, 항체는 "중성 pH에서의 C5에 대한 결합에 비해 저하된, 산성 pH에서의 C5에 대한 결합"을 나타내는 것으로서 간주될 수 있다. 몇몇 예시적인 실시태양에서, 항체에 대한 pH 5.8/pH 7.4 kd 비는 2 이상이다. 몇몇 예시적인 실시태양에서, 항체에 대한 산성/중성 kd 비는 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 400, 1000, 10000 이상일 수 있다. 추가의 예시적인 실시태양에서, 항체에 대한 pH 5.8/pH 7.4 kd 비는 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 400, 1000, 10000, 또는 그 이상일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 중성 pH에서 상기 항체의 kd 값은 10^{-2} l/s, 10^{-3} l/s, 10^{-4} l/s, 10^{-5} l/s, 10^{-6} l/s 이하일 수 있다. 추가의 실시태양에서, pH 7.4에서 상기 항체의 kd 값은 10^{-2} l/s, 10^{-3} l/s, 10^{-4} l/s, 10^{-5} l/s, 10^{-6} l/s 이하일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 산성 pH에서 상기 항체의 kd 값은 10^{-3} l/s, 10^{-2} l/s, 10^{-1} l/s 이상일 수 있다. 추가의 실시태양에서, pH 5.8에서 상기 항체의 kd 값은 10^{-3} l/s, 10^{-2} l/s, 10^{-1} l/s 이상일 수 있다.

[0083] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "산성 pH"란 표현은 4.0 내지 6.5의 pH를 의미한다. "산성 pH"란 표현은 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 및 6.5 중 어느 하나의 pH 값을 포함한다. 특정한 태양에서, 상기 "산성 pH"는 5.8이다.

[0084] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "중성 pH"란 표현은 6.7 내지 약 10.0의 pH를 의미한다. "중성 pH"란 표현은 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 및 10.0 중 어느 하나의 pH 값을 포함한다. 특정한 태양에서, 상기 "중성 pH"는 7.4이다.

[0085] 본 명세서에서 표현되는 바와 같은, KD 값 및 kd 값을, 항체-항원 상호작용을 특성화하기 위해 표면 플라즈몬 공명-기반 바이오센서를 사용하여 측정할 수 있다. KD 값 및 kd 값을 25 °C 또는 37 °C에서 측정할 수 있다.

[0086] 또 다른 태양에서, 항-C5 항체는 서열번호 2의 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 상동성을 갖는 중쇄 가변 영역(VH) 서열을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 상기 VH 서열은 서열번호 2의 아미노산 서열이다. 몇몇 실시태양에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 상동성을 갖는 VH 서열은 참조서열에 대해 치환(예를 들어 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-C5 항체는 C5에 결합하는 능력은 유지한다. 몇몇 실시태양에서, 총 1 내지 10개의 아미노산이 서열번호 2에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 몇몇 실시태양에서, 치환, 삽입 또는 결실이 상기 HVR 밖의 영역(즉 FR 중)에서 발생한다. 임의로, 상기 항-C5 항체는 서열번호 2 중의 VH 서열을 포함하며, 상기 서열의 번역후 수식을 포함한다. 특정한 실시태양에서, 상기 VH는 하기 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0087] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "HVR"이란 용어는 "초가변 영역"을 지칭하고, "FR"이란 용어는 "프레임워크"를 지칭한다.

[0088] "프레임워크" 또는 "FR"은 초가변 영역(HVR) 잔기 이외의 가변 도메인 잔기를 지칭한다. 가변 도메인의 FR은 통상 4개의 FR 도메인: FR1, FR2, FR3 및 FR4로 이루어진다. 상응하게, 상기 HVR 및 FR 서열들은 통상 VH(또는 VL) 중에 하기의 순서로 존재한다: FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4.

[0089] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "초가변 영역" 또는 "HVR"이란 용어는 서열이 초가변성이고("상보성 결정 영역" 또는 "CDR")/이거나 구조적으로 한정된 루프("초가변 루프")를 형성하고/하거나 항원-접촉 잔기("항원 접촉부")를 함유하는 항체 가변 도메인의 각각의 영역들을 지칭한다. 일반적으로, 항체는 6개의 HVR: VH 중에 3개(H1, H2, H3) 및 VL 중에 3개(L1, L2, L3)를 포함한다. 본 명세서에서 예시적인 HVR은 (a) 아미노산 잔기 26-32 (L1), 50-52 (L2), 91-96 (L3), 26-32 (H1), 53-55 (H2), 및 96-101 (H3)에서 발생하는 초가변 루프(Chothia, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)); (b) 아미노산 잔기 24-34 (L1), 50-56 (L2), 89-97 (L3), 31-35b (H1), 50-65 (H2), 및 95-102 (H3)에서 발생하는 CDR(Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. PublicHealthService, NIH, Bethesda, MD (1991)); (c) 아미노산 잔기 27c-36 (L1), 46-55 (L2), 89-96 (L3), 30-35b (H1), 47-58 (H2), 및 93-101 (H3)에서 발생하는 항원 접촉부(MacCallum et al. J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996)); 및 (d) HVR 아미노산 잔기 46-56 (L2), 47-56 (L2),

48-56 (L2), 49-56 (L2), 26-35 (H1), 26-35b (H1), 49-65 (H2), 93-102 (H3), 및 94-102 (H3)을 포함하는 (a), (b), 및/또는 (c)의 조합을 포함한다. HVR 잔기 및 가변 도메인 중의 다른 잔기들(예를 들어 FR 잔기)을 본 명세서에서 상기 카바트(Kabat) 등에 따라 번호 붙인다.

[0090] 또 다른 태양에서, 항-C5 항체는 서열번호 6의 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 상동성을 갖는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 상기 VL 서열은 서열번호 6의 아미노산 서열이다. 몇몇 실시태양에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 상동성을 갖는 VL 서열은 참조서열에 대해 치환(예를 들어 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-C5 항체는 C5에 결합하는 능력은 유지한다. 몇몇 실시태양에서, 총 1 내지 10개의 아미노산이 서열번호 6에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 몇몇 실시태양에서, 치환, 삽입 또는 결실이 상기 HVR 밖의 영역(즉 FR 중)에서 발생한다. 임의로, 상기 항-C5 항체는 서열번호 6 중의 VL 서열을 포함하며, 상기 서열의 번역후 수식을 포함한다. 특정한 실시태양에서, 상기 VL은 하기 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0091] 또 다른 실시태양에서, 상기 항체는 전장 항체, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 완전 항체, 또는 재조합에 의해 IgG 서브클래스 중에서 상동하는 영역 내의 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4로부터 선택되는 2 이상의 IgG 영역로부터의 영역을 갖도록 조작된 항체이다. 상기 항체는 인간 Fc 영역 서열을 포함하는 임의의 적합한 Fc 영역(예를 들어 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)을 포함할 수 있다.

[0092] Fc 영역 변이체

[0093] 몇몇 실시태양에서, 본 발명을 위한 항-C5 항체는 하나 이상의 아미노산 수식이 항체의 천연형 서열 Fc 영역에 도입된 Fc 영역 변이체를 포함한다. 상기 Fc 영역 변이체는 하나 이상의 아미노산 위치에 아미노산 수식(예를 들어 치환)을 포함하는 인간 Fc 영역 서열(예를 들어 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)을 포함할 수 있다.

[0094] 몇몇 실시태양에서, 본 발명은 생체내에서 항체의 반감기가 중요하지만 몇몇 효과기(effector) 기능(예를 들어 보체 및 ADCC)은 불필요하거나 유해한 용도에 바람직한 후보로 하는 전부는 아니지만 일부의 효과기 기능을 갖는 항체 변이체를 고려한다. 시험관내 및/또는 생체내 세포독성 분석을 수행하여 CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/결핍을 확인할 수 있다. 예를 들어, 항체가 Fc 감마 R 결합성은 없지만(따라서 ADCC 활성이 없을 개연성이 높다) FcRn 결합 능력은 확실히 유지시키기 위해서 Fc 수용체(FcR) 결합 분석을 수행할 수 있다. ADCC를 매개하는 1차 세포, NK 세포는 Fc 감마 RIII만을 발현하는 반면, 단핵세포는 Fc 감마 RI, Fc 감마 RII 및 Fc 감마 RIII을 발현한다. 조혈세포상의 FcR 발현은 문헌[Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-492(1991)]의 464 페이지의 표 3에 요약되어 있다. 관심 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위한 시험관내 분석의 비제한적인 예는 미국특허 제 5,500,362 호(예를 들어 문헌[Hellstrom et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 83:7059-7063 (1986)] 및 문헌[Hellstrom et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 82:1499-1502 (1985)]을 참조하시오); 미국특허 제 5,821,337 호(문헌[Bruggemann et al., J. Exp. Med. 166:1351-1361 (1987)]을 참조하시오)에 개시되어 있다. 한편으로, 비-상사성 분석 방법을 사용할 수도 있다(예를 들어 유식 세포측정을 위한 ACTI(상표) 비-방사성 세포독성 분석(CellTechnology, Inc. Mountain View, CA); 및 사이토독스(CytoTox) 96 (등록상표) 비-방사성 세포독성 분석(프로메가(Promega), 미국 위스콘신주 매디슨 소재)). 상기과 같은 분석에 유용한 효과기 세포는 말초 혈액 단핵세포(PBMC) 및 천연 살해(NK) 세포를 포함한다. 다르게는 또는 추가로, 관심 분자의 ADCC 활성을 생체내에서, 예를 들어 문헌[Clynes et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95:652-656 (1998)]에 개시된 바와 같은 동물 모델에서 평가할 수 있다. 또한 항체가 C1q에 결합할 수 없고 따라서 CDC 활성이 없음을 확인하기 위해서 C1q 결합 분석을 수행할 수 있다. 예를 들어 WO 2006/029879 및 WO 2005/100402의 C1q 및 C3c 결합 ELISA를 참조하시오. 보체 활성화를 평가하기 위해서, CDC 분석을 수행할 수도 있다(예를 들어 문헌[Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202:163 (1996)]; 문헌[Cragg et al., Blood 101:1045-1052 (2003)]; 및 문헌[Cragg et al., Blood 103:2738-2743 (2004)]을 참조하시오). FcRn 결합 및 생체내 클리어런스/반감기 측정을 또한 당해 분야에 공지된 방법들을 사용하여 수행할 수 있다(예를 들어 문헌[Petkova et al., Int'l. Immunol. 18(12):1759-1769 (2006)]을 참조하시오).

[0095] 감소된 효과기 기능을 갖는 항체는 Fc 영역 잔기 238, 265, 269, 270, 297, 327 및 329 중 하나 이상의 치환을 갖는 것들을 포함한다(미국특허 제 6,737,056 호). 상기과 같은 Fc 돌연변이체는 아미노산 위치 265, 269, 270, 297 및 327 중 2개 이상에서 치환을 갖는 Fc 돌연변이체를 포함하며, 잔기 265 및 297의 알라닌으로의 치

환을 갖는 소위 "DANA" Fc 돌연변이체를 포함한다(미국특허 제 7,332,581 호).

- [0096] FcR에 대한 개선되거나 감소된 결합을 갖는 몇몇 항체 변이체들이 개시되어 있다(예를 들어 미국특허 제 6,737,056 호; WO 2004/056312, 및 문헌[Shields et al., J. Biol. Chem. 9(2):6591-6604 (2001)]을 참조하십시오).
- [0097] 몇몇 실시태양에서, 항체 변이체는 ADCC를 개선시키는 하나 이상의 아미노산 치환, 예를 들어 Fc 영역의 298, 333 및/또는 334번 위치의 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다(잔기의 EU 넘버링).
- [0098] 일부 실시태양에서, 예를 들어 미국특허 제 6,194,551 호, WO 1999/51642, 및 문헌[Idusogie et al., J. Immunol. 164:4178-4184 (2000)]에 개시된 바와 같이, 개변된(즉 개선되거나 감소된) C1q 결합 및/또는 보체의존적 세포독성(CDC)을 생성시키는 개변을 Fc 영역에서 수행한다.
- [0099] 증가된 반감기, 및 모체의 IgG를 태아에게 이행시키는 역할을 맡고 있는 신생아 Fc 수용체(FcRn)(Guyer et al., J. Immunol. 117:587 (1976) 및 Kim et al., J. Immunol. 24:249 (1994))에 대한 개선된 결합성을 갖는 항체가 US2005/0014934(Hinton et al.)에 개시되어 있다. 상기 항체는 상기 Fc 영역의 FcRn에의 결합성을 개선시키는 하나 이상의 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 상기와 같은 Fc 변이체는 Fc 영역 잔기: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 또는 434 중 하나 이상의 치환, 예를 들어 Fc 영역 잔기 434의 치환을 갖는 것들을 포함한다(미국특허 제 7,371,826 호).
- [0100] 또한 Fc 영역 변이체의 다른 예들에 관한 문헌[Duncan, Nature 322:738-40 (1988)]; 미국특허 제 5,648,260 호; 미국특허 제 5,624,821 호; 및 WO 1994/29351을 참조하십시오.
- [0101] 몇몇 실시태양에서, 본 발명의 항-C5 항체는 상기에 제공된 실시태양들 중 어느 하나에서와 같은 VH 및 서열번호 10, 11, 12, 13, 14 및 15 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 정상 영역을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 본 발명의 항-C5 항체는 상기에 제공된 실시태양들 중 어느 하나에서와 같은 VL 및 서열번호 16, 17 및 18 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 정상 영역을 포함한다.
- [0102] 몇몇 실시태양에서, 본 발명을 위한 항-C5 항체는 WO2016/098356, WO2017/123636, 및 WO2017/132259에 기재된 항체 중 하나이다.
- [0103] 피하 투여
- [0104] 본 발명을 위한 조성물은, 2단계로 피하 투여된다. 양 단계에 있어서, 어느 2회의 피하 투여 사이에도 간격이 있다. 각 단계는 적어도 하나의 간격을 포함한다. 제 1 단계의 최후의 간격은, 제 1 단계의 최후의 피하 투여와 제 2 단계의 1회째의 피하 투여 사이이다.
- [0105] 몇몇 실시태양에서, 제 1 단계에 있어서의 적어도 하나의 간격은 1일 내지 2개월이다. 제 1 단계에 있어서의 적절한 간격은, 대상 또는 환자의 상태에 따라 적합한 범위 내에서 결정할 수 있다. 피하 주사 사이의 구체적인 투여 간격은 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 22일, 23일, 24일, 25일, 26일, 27일, 28일, 29일, 30일, 31일, 32일, 33일, 34일, 35일, 36일, 37일, 38일, 39일, 40일, 41일, 또는 42일이다. 바람직한 실시태양에서, 제 1 단계에 있어서의 간격은 4일 내지 35일이다. 더 바람직한 실시태양에서, 제 1 단계에 있어서의 간격은 5일 내지 14일이다. 가장 바람직한 실시태양에서, 제 1 단계에 있어서의 간격은 7 또는 14일이다. 의약 조성물은, 제 1 단계에 있어서 1주에 1회(매주) 또는 2주에 1회(격주) 투여될 수 있다.
- [0106] 몇몇 실시태양에서, 제 2 단계에 있어서의 적어도 하나의 간격은 2일 내지 6개월이다. 제 2 단계에 있어서의 적어도 하나의 간격의 적절한 길이는, 대상 또는 환자의 상태에 따라 적합한 범위 내에서 결정할 수 있다. 제 2 단계에 있어서의 적어도 하나의 간격의 예시적인 길이는, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 22일, 23일, 24일, 25일, 26일, 27일, 28일, 29일, 30일, 31일, 32일, 33일, 34일, 35일, 36일, 37일, 38일, 39일, 40일, 41일, 42일, 43일, 44일, 45일, 46일, 47일, 48일, 49일, 50일, 51일, 52일, 53일, 54일, 55일, 56일, 57일, 58일, 59일, 60일, 61일, 62일, 63일, 64일, 65일, 66일, 67일, 68일, 69일, 70일, 71일, 72일, 73일, 74일, 75일, 76일, 77일, 78일, 79일, 80일, 81일, 82일, 83일, 84일, 85일, 86일, 87일, 88일, 89일, 90일, 91일, 92일, 93일, 94일, 95일, 96일, 97일, 98일, 99일, 100일, 101일, 102일, 103일, 104일, 105일, 106일, 107일, 108일, 109일, 110일, 111일, 112일, 113일, 114일, 115일, 116일, 117일, 118일, 119일, 120일, 121일, 122일, 123일, 124일, 125일, 126일, 127일, 128일, 129일, 130일, 131일, 132일, 133일, 134일, 135일, 136일, 137일, 138일, 139일,

140일, 141일, 142일, 143일, 144일, 145일, 146일, 147일, 148일, 149일, 150일, 151일, 152일, 153일, 154일, 155일, 156일, 157일, 158일, 159일, 160일, 161일, 162일, 163일, 164일, 165일, 166일, 167일, 168일, 169일, 170일, 171일, 172일, 173일, 174일, 175일, 176일, 177일, 178일, 179일, 180일, 181일, 182일, 183일, 또는 184일이다. 바람직한 태양에 있어서, 제 2 단계에 있어서의 적어도 하나의 간격의 길이는 15일 내지 3개월이다. 제 2 단계에 있어서, 의약 조성물은, 1개월에 1회(매월), 2개월에 1회(2개월마다 또는 격월) 또는 3개월에 1회(3개월마다(three-monthly) 또는 3개월마다(trimonthly)), 투여될 수 있다. 보다 긴 기간은, 환자의 부담이나 고통을 저감할 수 있다.

[0107] 몇몇 실시태양에서, 의약 조성물은 제 1 및 제 2 단계에 있어서 항체 17 내지 6,000 mg의 일 용량으로 피하 투여된다. 적절한 용량은 대상 또는 환자의 상태에 따라 적합한 범위 내에서 결정할 수 있다. 의약 조성물이 대상에게 반복적으로 피하 투여되는 경우, 용량은 언제나 동일할 필요는 없고 적합한 범위 내에서 결정될 수 있다. 예를 들어, 용량은 점차적으로 감소할 수 있다.

[0108] 몇몇 실시태양에서, 제 1 단계의 피하 투여에 있어서의 용량은 항체 50~350 mg이다. 제 1 단계에 있어서의 피하 투여당의 항체 용량이 제 2 단계에 있어서의 피하 투여당의 항체 용량보다도 낮은 경우, 제 1 단계에 있어서의 피하 투여당의 항체의 용량은, 바람직하게는 150 내지 200 mg이다. 이 경우, 특히 바람직한 용량은 170 mg을 포함한다. 제 1 단계에 있어서의 피하 투여당의 항체 용량이 제 2 단계에 있어서의 피하 투여당의 항체 용량과 동일한 경우, 제 1 단계에 있어서의 피하 투여당의 용량은, 바람직하게는 항체 300 내지 350 mg이다. 이 경우, 특히 바람직한 용량은 340 mg을 포함한다. 제 1 단계에 있어서 의약 조성물이 매주(약 7일 간격으로) 투여되는 경우, 바람직한 용량은 170 mg 또는 340 mg이다. 제 1 단계에 있어서 의약 조성물이 2주간마다(약 14일 간격으로) 투여되는 경우, 바람직한 용량은 340 mg이다.

[0109] 몇몇 실시태양에서, 제 2 단계에 있어서의 투여당의 항체의 용량은, 350 mg 내지 1,000 mg이다. 바람직한 실시태양에 있어서, 용량은 650 내지 700 mg이다. 의약 조성물이 4주간마다(약 28일 간격으로) 또는 매월 투여되는 경우, 바람직한 용량은 680 mg이다. 항체 680 mg을 4주간마다 또는 매월 피하 투여하는 투약 레지멘은 환자의 부담이나 고통을 저감할 수 있으므로, 특히 바람직하다.

[0110] 몇몇 실시태양에서, 제 1 단계에 있어서의 투여당의 항-C5 항체 용량은, 제 2 단계에 있어서의 투여당의 항-C5 항체 용량보다도 3 내지 5배 낮다. 바람직한 실시태양에 있어서, 제 1 단계에 있어서의 피하 투여당의 항체의 용량은, 제 2 단계에 있어서의 피하 투여당의 항체 용량보다도 4배 낮다.

[0111] 몇몇 실시태양에서, 제 1 단계에 있어서의 피하 투여의 횟수는, 1 내지 12회이다. 바람직한 실시태양에 있어서, 해당 횟수는 5 내지 10회이다. 더 바람직한 실시태양에 있어서, 제 1 단계에 있어서의 피하 투여는 8 회이다.

[0112] 몇몇 실시태양에서, 피하 주사를 위한 일반적인 조성물에 대하여 이용 가능한 임의의 약학적으로 허용가능한 담체가 의약 조성물에 포함될 수 있다. 피하 주사를 위해 사용되는 담체의 부류는 당해 분야에 일반적으로 알려진 담체로부터 적합하게 선택할 수 있다.

[0113] 몇몇 실시태양에서, 의약 조성물의 제제는 액체, 반고체, 및 고체로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다. 고체 조성물은 통상적으로 액체 제제로부터 동결건조에 의해 제조된다. 동결건조된 조성물은 통상적으로 피하 주사 직전에 물 또는 식염수를 이용하여 재구성된다.

[0114] 조성물이 피하 투여되는 경우, 조성물의 액체 제제 중의 항-C5 항체의 농도는 당해 분야의 일반적인 범위 내에서 결정된다. 어떤 실시태양에서, 피하 주사용 조성물의 양은 당해 분야의 일반적인 범위 내에서 결정된다.

[0115] 몇몇 실시태양에서, C5-관련 질환은 C5의 과잉한 또는 제어되지 않은 활성화를 수반하는 보체-매개된 질환 또는 상태이다. 몇몇 실시태양에서, C5-관련 질환은 류마티스성 관절염(RA); 루푸스 신염; 허혈성-재관류 손상; 발작성 야간 헤모글로빈뇨증(PNH); 비정형 용혈성 요독증 증후군(aHUS); 조밀침착병(DDD); 황반변성증; 용혈, 상승된 간 효소, 및 저 혈소판(HELLP) 증후군; 혈전성 혈소판감소성 자반병(TTP); 자연 태아 소실; 파면역성 혈관염; 표피수포증; 습관성 유산; 다발성 경화증(MS); 외상성 뇌 손상; 및 심근경색, 심폐 바이패스 및 혈액투석에 기인하는 손상; 난치성 전신성 중증 근무력증(gMG); 시신경척수염(NMO)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상이다. 바람직한 실시태양에서, C5-관련 질환은 PNH, aHUS, gMG 및 NMO로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상이다. 더 바람직한 실시태양에서, C5-관련 질환은 PNH이다.

[0116] 몇몇 태양에서, 정맥내 투여용으로 제제화되고 또한 항-C5 항체를 포함하는 의약 조성물은, 제 1 단계의 1회째의 피하 투여 전에 투여된다. 바람직하게는, 정맥내 투여되는 조성물의 항-C5 항체는, 피하 투여되는 조성물의

항-C5 항체와 동일하다. 정맥내 투여되는 의약 조성물은, 후기하는 바와 같다.

- [0117] 몇몇 실시태양에서, 피하 주사용 조성물은, 정맥내 주사용 조성물의 일 용량이 정맥내 투여되는 것과 동일자에 또는 그의 1일 이상 후에 피하 투여된다. 정맥내 주사용 조성물의 1회 이상의 용량이 피하 주사용 조성물의 1 회째의 용량을 투여하기 전에 대상 또는 환자에게 투여될 수 있다. 바람직한 실시태양에서, 정맥내 주사용 조성물의 최종 용량 후에 피하 주사용 조성물의 1회째의 용량이 투여된다.
- [0118] 몇몇 실시태양에서, 제 1 단계의 1회째의 피하 투여는, 정맥내 투여되는 의약 조성물의 최후의 투여로부터 0일 내지 1개월 후에 투여된다. 구체적으로는, 1회째의 피하 투여와 최후의 정맥내 투여 사이의 기간은, 0일(즉, 24시간 이내), 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17 일, 18일, 19일, 20일, 21일, 22일, 23일, 24일, 25일, 26일, 27일, 28일, 29일, 30일, 또는 31일이다. 바람 직한 실시태양에서, 기간은 0일(즉, 24시간 이내) 내지 14일이다. 더 바람직한 실시태양에서, 기간은 0일(즉, 24시간 이내) 내지 10일이다. 가장 바람직한 실시태양에서, 기간은 0일(즉, 24시간 이내) 내지 8일이다.
- [0119] III. 정맥내 주사용 의약 조성물
- [0120] 본 발명의 몇몇 태양에 있어서, 본 발명을 위한 의약 조성물의 제 1 단계에 있어서의 1회째의 피하 투여는, 정 맥내 투여를 위한 조성물의 최후의 투여 후에 투여된다.
- [0121] 따라서, 본 발명의 하나의 실시태양에서, 정맥내 투여용으로 제제화되고 또한 항-C5 항체를 포함하는 조성물은, 제 1 단계의 1회째의 피하 투여 전에, 정맥내 투여된다. 바람직한 실시태양에서, 정맥내 조성물의 항-C5 항체 는 피하 조성물의 항-C5 항체와 동일하다.
- [0122] 바람직하게는, 1회째의 피하 투여 후에는 정맥내 투여를 실시하지 않는다. 따라서, 추가의 실시태양에 있어서, 최후의 정맥내 투여는 1회째의 피하 투여 전에 이루어진다.
- [0123] 본 발명에서 정맥내 주사용으로 제제화된 의약 조성물은 C5-관련 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것이 고, 항-C5 항체를 포함하며, 정맥내 투여된다. 정맥내 주사는 의약 조성물을 주사에 의해 혈관에 투여하는 일 반적인 장치 및 방법을 이용하여 행할 수 있다. 또한 정맥내 주사 전용의 장치 및 방법을 선택할 수 있다.
- [0124] 정맥내 주사에 사용하기 위한 항-C5 항체는 피하 주사용 의약 조성물에 대해 전술한 바와 같은 임의의 항체일 수 있다. 정맥내 주사용 의약 조성물 및 피하 주사용 의약 조성물은 동일한 항-C5 항체를 함유하거나 상이한 항-C5 항체를 함유할 수 있다. 바람직한 실시태양에서, 정맥내 주사에 사용하기 위한 항-C5 항체는 상기 제시 된 피하 주사용의 항체와 동일하다.
- [0125] 몇몇 실시태양에서, 의약 조성물은 항체 50 내지 5,000 mg의 일 용량으로 정맥내 투여된다. 적절한 용량은 대 상 또는 환자의 상태에 따라 적합한 범위 내에서 결정할 수 있다. 의약 조성물이 대상에게 반복적으로 정맥내 투여되는 경우, 용량은 언제나 동일할 필요는 없고 용량이 적합한 범위 내에 있는 한 임의적으로 결정될 수 있 다. 예를 들어, 용량은 점차적으로 감소할 수 있다. 바람직한 실시태양에서, 용량의 범위는 항체 55 내지 4,000 mg이다. 더 바람직한 실시태양에서, 용량의 범위는 항체 60 내지 2,500 mg이다. 가장 바람직한 실시태 양에서, 용량의 범위는 항체 100 내지 2,000 mg이다. 구체적인 바람직한 용량은 75 mg, 125 mg, 150 mg, 300 mg, 375 mg, 500 mg 및 1,000 mg이다. 더 바람직한 용량은 375 mg, 500 mg 및 1,000 mg이고, 이들 중에서, 가 장 바람직한 것은 1,000 mg이다.
- [0126] 몇몇 실시태양에서, 의약 조성물이 정맥내 주사에 의해 투여되는 횟수는 특별히 한정되지 않으며 1회 이상일 수 있다. 바람직한 실시태양에서, 횟수는 1회, 2회, 또는 3회이다. 더 바람직한 실시태양에서, 횟수는 1회 또는 2회이다. 가장 바람직한 실시태양에서, 횟수는 1회이다. 횟수가 적을수록 환자의 부담 또는 고통이 저감될 수 있다.
- [0127] 몇몇 실시태양에서, 의약 조성물이 대상 또는 환자에게 반복적으로 정맥내 투여되는 경우, 상기 조성물은 1시간 에 1회 내지 14일마다 1회 투여된다. 정맥내 주사 사이의 적절한 투여 간격은 대상 또는 환자의 상태에 따라 적합한 범위 내에서 결정할 수 있다. 구체적인 정맥내 주사 사이의 투여 간격은 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시 간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간, 24시간, 25시간, 26시간, 27시간, 28시간, 29시간, 30시간, 31 시간, 32시간, 33시간, 34시간, 35시간, 36시간, 37시간, 38시간, 39시간, 40시간, 41시간, 42시간, 43시간, 44시간, 45시간, 46시간, 47시간, 48시간, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 또는 14일이다. 바람직한 실시태양에서, 투여 간격은 24시간 내지 10일이다. 더 바람직한 실시태양에서, 투여 간격

은 48시간 내지 7일이다. 가장 바람직한 실시태양에서, 투여 간격은 3 내지 5일이다.

- [0128] 몇몇 실시태양에서, 정맥내 주사를 위한 일반적인 조성물에 대해 이용 가능한 임의의 약학적으로 허용가능한 담체가 의약 조성물에 포함될 수 있다. 정맥내 주사를 위해 사용되는 담체의 부류는 당해 분야에 일반적으로 알려진 담체로부터 적합하게 선택할 수 있다.
- [0129] 몇몇 실시태양에서, 의약 조성물의 제제는 액체, 반고체, 및 고체로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다. 고체 조성물은 통상적으로 액체 제제로부터 동결건조에 의해 제조된다. 동결건조된 조성물은 통상적으로 피하 주사 직전에 물 또는 식염수를 사용하여 재구성된다. 정맥내 주사용 의약 조성물의 제제는 피하 주사용 의약 조성물의 제제와 동일하거나 상이할 수 있다. 바람직한 실시태양에서, 정맥내 주사용 의약 조성물의 제제는 제조 비용을 낮추기 위해 피하 주사용 의약 조성물의 제제와 동일하다.
- [0130] 조성물이 정맥내 투여되는 경우, 해당 조성물의 액체 제제 중의 항-C5 항체의 농도는 당해 분야의 일반적인 범위 내에서 결정된다. 어떤 실시태양에서, 정맥내 주사용 조성물의 양은 당해 분야의 일반적인 범위 내에서 결정된다.
- [0131] 몇몇 태양에서, 정맥내 주사용 조성물의 일 용량은 또 다른 의약 조성물의 초회 용량이 피하 투여되기 전에 투여된다. 피하 주사용 의약 조성물은 전술한 것과 동일하다.
- [0132] 몇몇 실시태양에서, 정맥내 주사용 조성물은 피하 주사용 조성물의 1회제의 용량이 피하 투여되는 것과 동일자에 또는 그의 1일 이상 전에 정맥내 투여된다. 정맥내 주사용 조성물의 1회 이상의 용량이, 피하 주사용 조성물의 1회제의 용량이 투여되기 전에 대상 또는 환자에게 투여될 수 있다. 바람직한 실시태양에서, 피하 주사용 조성물의 1회제의 용량이 투여되기 전에 정맥내 주사용 조성물의 최종 용량이 투여된다.
- [0133] 몇몇 실시태양에서, 정맥내 주사용 조성물의 일 용량은 피하 주사용 조성물의 1회제의 용량이 투여되는 것과 동일자에 또는 그의 1일 내지 1개월 전에 투여된다. 정맥내 주사용 조성물의 일 용량과 피하 주사용 조성물의 1회제 용량 사이의 구체적인 간격은 0일(즉, 24시간 이내), 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 22일, 23일, 24일, 25일, 26일, 27일, 28일, 29일, 30일, 또는 31일이다. 바람직한 실시태양에서, 간격은 0일(즉, 24시간 이내) 내지 14일. 더 바람직한 실시태양에서, 간격은 0일(즉, 24시간 이내) 내지 10일이다. 가장 바람직한 실시태양에서, 간격은 0일(즉, 24시간 이내) 내지 8일이다.
- [0134] IV. 다른 의약품으로부터의 전환
- [0135] 또 다른 태양에서, 상기 피하 또는 정맥내 주사용의 의약 조성물은 C5-관련 질환의 치료 또는 예방용의 적어도 하나의 의약품으로 1회 이상 치료받은 대상에 있어서의 상기 질환의 치료 또는 예방을 위해 유용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 의약 조성물은 C5-관련 질환을 갖고 있고 상기 질환을 치료 또는 예방하기 위한 적어도 하나의 의약품으로 선행 치료를 받았지만 본 발명의 의약 조성물에 의한 치료에 더 양호하게 응답할 것으로 예상되는 환자를 치료하기 위해 유용할 수 있다. 이러한 경우, 상기 의약품으로부터 상기 의약 조성물로 약물요법이 전환될 수 있다. 바람직한 실시태양에서, 본 발명에서 정맥내 주사용 조성물의 초회 용량은 선행 치료에 사용된 의약품의 최종 용량 후에 투여된다.
- [0136] 몇몇 실시태양에서, 의약품은 피하 및 정맥내 주사용의 상기 조성물 중의 항-C5 항체와는 상이한 활성 물질을 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 의약품의 활성 물질은 C5 mRNA를 표적으로 하는 siRNA, 또는 피하 및 정맥내 주사용의 상기 조성물에 포함되는 항-C5 항체와는 상이한 항-C5 항체이다. 바람직한 실시태양에서, 상기 의약품은 피하 및 정맥내 주사용의 상기 조성물 중의 항체와는 상이한 항체인 항체를 포함한다. 가장 바람직한 실시태양에서, 선행 치료에 사용된 의약품 중에 포함되는 항체는 에쿨리주맵 또는 그의 유도체이다.
- [0137] 몇몇 실시태양에서, 본 발명에서 정맥내 주사용 조성물의 초회 용량은 의약품의 최종 용량이 투여되는 것과 동일자에 또는 그의 1일 이상 후에 투여된다. 의약품의 최종 용량과 본 발명의 정맥내 주사용 조성물의 초회 용량 사이의 구체적인 간격은 0일(정맥내 주사용 조성물의 초회 용량이 의약품의 최종 용량과 동일자에 투여된다는 것을 의미함), 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 또는 21일이다. 바람직한 실시태양에서, 본 발명의 정맥내 주사용 조성물은 의약품의 최종 용량의 3일 이상 후에 투여된다. 더 바람직한 실시태양에서, 본 발명의 정맥내 주사용 조성물은 의약품의 최종 용량의 7일 이상 후에 투여된다. 더 바람직한 실시태양에서, 본 발명의 정맥내 주사용 조성물은 의약품의 최종 용량의 14일 이상 후에 투여된다. 가장 바람직한 실시태양에서, 본 발명의 정맥내 주사용 조성물은 의약

품의 최종 용량의 21일 이상 후에 투여된다.

[0138] V. 치료 또는 예방하기 위한 방법

[0139] 다른 태양에서, 본 발명은 C5-관련 질환을 치료 또는 예방하기 위한 방법을 포괄한다.

[0140] 하나의 실시태양에서, 상기 방법은, 피하 주사용으로 제제화되고 또한 항-C5항체를 포함하는 의약 조성물을 대상에게 피하 투여하는 공정을 포함하고, 해당 조성물은 2단계로 피하 투여되고, 양 단계에 있어서, 어느 2회의 피하 투여 사이에도 간격이 있고, 각 단계는 적어도 하나의 간격을 포함하고, 제 1 단계에 있어서,

[0141] i) 적어도 하나의 간격은, 제 2 단계에 있어서의 적어도 하나의 간격보다도 짧고, 또한

[0142] ii) 투여당의 항체의 용량은, 제 2 단계에 있어서의 투여당의 항체 용량보다도 낮거나 또는 동일하다.

[0143] 피하 투여되는 의약 조성물은, 본 명세서에서 전술한 바와 동일하다.

[0144] 몇몇 실시태양에서, 정맥내 투여용으로 제제화되고 또한 항-C5항체를 포함하는 의약 조성물은, 제 1 단계의 1회제의 피하 투여 전에 투여된다. 정맥내 투여되는 의약 조성물은, 본 명세서에서 전술한 바와 동일하다.

[0145] 상기 방법에서 사용되는 피하 또는 정맥내 주사용 의약 조성물의 조건 및 표적 질병은 상기 "II. 피하 주사용 의약 조성물" 및 "III. 정맥내 주사용 의약 조성물"의 섹션에서 전술한 바와 동일하다.

[0146] VI. 백신접종

[0147] 감염성 질병, 예컨대 수막구균 감염은, 항-C5 항체가 투여된 대상에게서 발생할 수 있다. 이러한 감염성 질병을 방지하기 위해, 피하 및 정맥내 주사용의 상기 조성물을 투여하기 전, 후 또는 투여할 때에, 상기 질병을 치료 또는 예방하는 것으로 알려진 백신으로 대상을 면역화시킬 수 있다.

[0148] VII. 제조품

[0149] 본 발명의 또 다른 태양에서, 전술한 C5-관련 질환의 치료 또는 예방에 유용한 물질을 함유하는 제조품 또는 제품이 제공된다. 상기 제조품 또는 제품은 하나 이상의 용기 및 상기 용기 상의 또는 상기 용기에 부착되는 라벨 또는 첨부문서를 포함한다. 적합한 용기는 예를 들어 병, 바이알, 시린지, SC 용액 시린지 등을 포함한다. 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 물질로부터 형성될 수 있다. 용기는 상기 조성물을, 단체(單體)로 보유하거나, 당해 상태의 치료 또는 예방을 위해서 효과적인 또 다른 조성물과 조합하여 보유하고, 또한 무균의 액세스 포트를 가질 수 있다(예를 들어, 용기는, 피하 주사기 바늘에 의해 뚫릴 수 있는 마개를 갖는 바이알일 수 있다). 상기 조성물 중의 하나 이상의 활성제는 전술한 항-C5 항체이다. 라벨, 첨부문서, 또는 이러한 문서는 선택된 상태, 예를 들어, 전술한 C5-관련 질환 중 어느 것을 치료하기 위해 상기 조성물이 사용되는 것임을 지시한다.

[0150] 몇몇 실시태양에서, 상기 제조품 또는 제품의 용기 중에 함유되는 조성물은 피하 주사용으로 제제화된다. 본 실시태양의 제조품 또는 제품은 이하의 투여 방법을 지시하는 첨부문서를 추가로 포함할 수 있다. 의약 조성물은 2단계로 피하 투여되고, 양 단계에 있어서, 어느 2회의 피하 투여 사이에도 간격이 있다. 각 단계는 적어도 하나의 간격을 포함한다. 제 1 단계에 있어서, i) 적어도 하나의 간격은, 제 2 단계에 있어서의 적어도 하나의 간격보다도 짧고, 또한 ii) 투여당의 항체의 용량은, 제 2 단계에 있어서의 투여당의 항체 용량보다도 낮다.

[0151] 몇몇 실시태양에서, 상기 제조품 또는 제품은 추가의 치료제를 포함하는 조성물을 속에 담은 추가적인 용기를 추가로 포함할 수 있다. 본 실시태양에서의 제조품은 상기 조성물이 특별한 조건을 치료하기 위해 사용될 수 있음을 지시하는 첨부문서를 추가로 포함할 수 있다. 다르게는, 또는 추가로, 제조품은 약학적으로 허용가능한 완충액, 예컨대 주사용 계균수(BWFI), 인산염-완충 식염수, 링거 용액 및 텍스트로즈 용액을 포함하는 또 다른 추가적인 용기를 추가로 포함할 수 있다. 상기 제조품은 다른 완충액, 희석제, 필터, 니들, 및 시린지를 포함하는 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 기재를 추가로 포함할 수 있다.

[0152] 실시예

[0153] 다음은 본 발명의 방법 및 조성물의 예들이다. 전술한 일반적인 기재를 참조하여 다양한 다른 실시태양이 실시될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0154] 실시예 1

[0155] 항-C5 항체의 생성

[0156] W02016/098356에서의 항-C5 항체인 305L015를 일반적인 방법에 의해 제조했다. 간결하게 말하면, 305L015의 중쇄 가변 영역(VH)을 코딩하는 유전자를 개변된 인간 IgG1 중쇄 정상 영역(CH) 다변체 SG115(서열번호 13)를 코딩하는 유전자와 조합했다. 305L015의 경쇄 가변 영역(VL)을 코딩하는 유전자를 인간 경쇄 정상 영역(CL)(SK1, 서열번호 18)을 코딩하는 유전자와 조합했다. 중쇄 및 경쇄 발현 벡터의 조합과 동시 트랜스펙션된 HEK293 세포에서 항체가 발현되었고, 프로틴 A에 의해 정제되었다.

[0157] 실시예 2

[0158] 단백질은 농축하기 어렵기 때문에, 단백질 의약, 예컨대 항체액은, 전형적으로 정맥내 투여된다. 실제, 현재 치료를 위해 사용할 수 있는 유일한 승인된 항체인 에쿨리주맙은 정맥내 투여된다. 피하 주사가 사용 가능하게 된다면, 자기 주사가 가능해지므로, 환자의 부담, 예컨대 정맥내 주사를 위한 통원 치료 및 장기 입원이 저감된다고 생각된다.

[0159] 항-C5 항체의 피하 투여의 실현성을 조사하기 위해, W02016/098356에 개시된 305L015를 그 높은 용해도 때문에 선택했다. 더 높은 용해도는 피하 주사를 가능케 하는, 더 작은 체적으로 단백질 의약이 투여될 수 있을 가능성을 제공한다고 생각되었다. 정맥내 주사 및 피하 주사를 위한 의약 제제는, 이하의 일반적인 제제가 되도록 조제되었다.

[0160] 170mg/mL 305L015

[0161] 30 mM 히스티딘/아스파라긴산

[0162] 100 mM 염산 아르기닌

[0163] 0.05% 폴록사머 188

[0164] pH 5.8

[0165] 피하 주사 또는 정맥내 주사 후의 305L015의 약물동태를 비교하기 위해, 필리핀원숭이를 피하 주사군 및 정맥내 주사군의 두 군으로 나누었다. 305L015를 제 1 군의 동물(수컷 3마리 및 암컷 3마리)에게 전체 22회에 걸쳐 1주에 1회, 각 투약에 대해 항체 40 mg/kg으로 피하 투여했다. 상기 동물들의 혈장중 305L015 농도를 도 1a에 나타난 시점에서 ELISA 분석을 이용하여 측정했다. 305L015를 제 2 군의 동물(수컷 6마리 및 암컷 6마리)에게 전체 5회에 걸쳐 1주에 1회, 각 투약에 대해 항체 40 mg/kg으로 정맥내 투여했다. 상기 동물들의 혈장중 305L015 농도를 도 1b에 나타난 시점에서 ELISA 분석에 의해 측정했다.

[0166] 도 1a에 나타나는 바와 같이, 필리핀원숭이의 혈장중 305L015 농도는 피하 주사에 의해 상승했으며, 이는 305L015가 치료를 위해 피하 주사에 의해 투여될 수 있음을 입증해 준다. 초회 용량 후의 혈장중 농도에 있어서의 초회 상승 속도는 정맥내 주사(도 1b)에 비해 피하 투여(도 1a)쪽이 더 낮았다.

[0167] 실시예 3

[0168] 다음에, 초회 용량의 피하 주사 후의 혈장중 농도의 비교적 느린 상승 속도가 305L015의 정맥내 주사에 의해 보상될 수 있는지를 조사했다. 필리핀원숭이 수컷 5마리 및 암컷 5마리에게, 305L015의 초회 용량을 항체 100 mg/kg의 용량으로 1회 정맥내 투여했다. 초회 정맥내 투여로부터 1주 후에, 305L015의 피하 주사를 개시했다. 각 투약에 대하여 항체 40 mg/kg의 용량으로 1주에 1회의 빈도로 합계 26회의 피하 주사를 실시했다.

[0169] 도 2에 나타나는 바와 같이, 305L015의 혈장중 농도의 상승 속도는 정맥내 주사의 초회 용량이 없는 경우보다, 피하 주사에 의한 유지 용량 전에 상기 항체의 초회 용량이 정맥내 주사에 의해 투여되는 경우에 더 빨랐다. 305L015의 혈장중 농도는 도 1a에 나타나는 것에 필적하는 수준에 도달하고 유지되었다. 혈장중 305L015 농도의 이러한 빠른 상승은 약물에 의한 치료 효과의 더 빠른 달성에 기여한다고 생각되었다.

[0170] 실시예 4

[0171] 305L015의 유효 혈장중 농도를 추정하기 위해, 필리핀원숭이에 있어서 유리 항원(C5)의 혈장중 농도 또는 보체 활성화 항체(305L015)의 혈장중 농도 사이의 관계를 결정했다. 305L015를 정맥내 투여(0.8 mg/kg, 4 mg/kg, 또는 20 mg/kg) 또는 피하 투여(4 mg/kg)했다. 항체 및 유리 C5의 혈장중 농도를 ELISA로 측정했다. 보체 활성을 RBC 용혈 측정법에 의해 측정했다. 도 3에 나타나는 바와 같이, 305L015의 혈장중 농도가 305L015 40 µg/mL 초과로 유지되었을 경우 유리 C5 농도가 서브마이크로g/mL 미만 수준으로 억제되었고(도 3a), 305L015의 40 µg/mL 이상의 혈장중 농도는 보체 활성화(용혈)를 베이스라인(즉, 항체가 적용되지 않음)의 20% 미만으로 억제했

다(도 3b). 305L015의 40 $\mu\text{g/mL}$ 이상의 농도가 혈장 중에서 유지될 경우는, 보체 활성이 베이스라인(즉, 항체가 주사되지 않음)의 20% 미만으로 억제된다고 추정되었다.

[0172] 실시예 5

[0173] 임상 시험용의 유효 혈장중 305L015 농도를 유지하는 데 적합한 305L015의 용법 및 용량을 결정하기 위해, 인간에서의 혈장중 305L015 농도의 시간 과정을 모의실험에 의해 예측했다. 우선, 각 투약에 대하여 항체 0.8, 4, 20 mg/kg으로 필리핀원숭이에게 투여한 후에 혈장중 305L015농도를 경시적으로 측정했다. 2-구획(compartment) 모델을 이용하여 데이터를 해석하는 것에 의해 필리핀원숭이 PK 파라미터를 추정했다. 상대성장(allometric) 스케일링을 이용하여, 필리핀원숭이 PK 파라미터에 기초하여 인간 PK 파라미터를 추정했다. 추정된 인간 PK 파라미터를 표 1에 나타낸다(표 1의 파라미터의 약칭: BW, 체중; CL, 약물의 전체 클리어런스; F, 생물학적 이용능, 또는 약물의 투여 용량 중 전신적으로 이용가능해지는 비율; Ka, 흡수 속도 상수; mAb, 단클론 항체; PK, 약물동태; Q, 구획간 클리어런스; SC, 피하; Vc, 중앙 구획에 대한 분포 용적; Vp, 말초 구획의 분포 용적).

표 1

파라미터	단위	필리핀원숭이	인간 (상대성장으로 척도 변환됨)	비고
BW	kg	3.5	70	
F	비율	0.91	0.75	척도 변환하지 않음; 인간에 있어서 mAb의 높은 SC 생물학적 이용능에 전형적*
K _a	시간당	0.0485	0.0125	척도 변환하지 않음; 인간에 있어서 mAbs의 전형적인 값 *
V _c	mL/kg	46.6	46.6	지수 1로 체중에 대해 척도 변환함
V _p	mL/kg	26.1	26.1	지수 1로 체중에 대해 척도 변환함
Cl	mL/h/kg	0.116	0.074	지수 0.85로 체중에 대해 척도 변환함
Q	mL/h/kg	1.16	0.741	지수 0.85로 체중에 대해 척도 변환함

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

[0174]

[0175] 제 1/2 상 시험에서 예측되는 각각의 집단(cohort)에 대하여 인간 PK 프로파일을 추산했다(도 4). 상기 시험의 제 1 파트는 3개 군의 피험체를 포함하도록 설계했다. 제 1 군은 305L015가 75 mg/body의 용량으로 1회 정맥내

투여되는 피험체의 군이다. 제 2 군은 305L015가 150 mg/body의 용량으로 1회 정맥내 투여되는 피험체의 군이다. 제 3 군은 305L015가 170 mg/body의 용량으로 1회 피하 투여되는 피험체의 군이다. 상기 용량 중 하나를 받은 피험체의 혈장중 305L015 농도는 1주간 넘게 역치(40 $\mu\text{g/mL}$)를 상회하여 유지되지 않을 것으로 예측되었다(도 4a).

[0176] 시험의 제 2 파트는 1개 군의 피험체를 포함하도록 설계했고, 상기 피험체에게 305L015를 3회(우선 300 mg/body의 용량으로, 그 다음에 초회 투여의 1주 후에 500 mg/body의 용량으로, 및 최후에 2회째 투여의 2주 후에 1000 mg/body의 용량으로) 정맥내 투여되고, 그리고 최후의 정맥내 투여의 2주 후부터, 305L015를 170 mg/body의 용량으로 1주에 1회 피하 투여한다. 305L015 농도는 제 2 파트 시험의 투약 레지멘에 의해 PD 역치(40 $\mu\text{g/mL}$)보다 높게 유지될 것으로 예측되었다(도 4b).

[0177] 시험의 제 3 파트는 3개 군의 피험체를 포함하도록 설계했다. 우선, 모든 군의 피험체에게 305L015를 500 mg/body의 용량으로 1회 정맥내 투여한다. 초회 투여 다음날부터, 305L015를 제 1 군의 피험체에게 170 mg/body의 용량으로 1주에 1회, 제 2 군의 피험체에게 340 mg/body의 용량으로 2주에 1회, 제 3 군의 피험체에게 600 mg/body의 용량으로 4주에 1회 피하 투여한다. 305L015 농도는 제 3 파트 시험에서의 3개 군 모두에서 PD 역치(40 $\mu\text{g/mL}$)보다 높게 유지될 것으로 예측된다(도 4c).

[0178] 실시예 6

[0179] PNH 또는 aHUS를 갖는 환자를 치료하기 위해 에쿨리주맵이 사용되어 왔다. 305L015가 PNH 또는 aHUS 환자에 대하여 에쿨리주맵보다 더 바람직한 효과를 가질 것으로 예상되는 경우, 상기 환자에 대한 약물요법은 에쿨리주맵으로부터 305L015로 전환될 수 있다. 한편, 305L015의 에피토프는 에쿨리주맵의 에피토프와는 상이하여, 즉, 305L015는 C5의 베타 쇠에 결합하지만, 에쿨리주맵은 C5의 알파 쇠에 결합하기 때문에, 305L015가 체내에서 C5 및 에쿨리주맵과 면역복합체를 형성할 가능성이 있다. 이와 같은 면역복합체의 형성은 비정상적 활성화를 야기할 수 있으므로, 가능한 한 방지하는 것이 바람직하다.

[0180] 305L015가 에쿨리주맵(ECZ, 중쇄 서열은 서열번호 19에 나타나고, 경쇄 서열은 서열번호 20에 나타난다) 및 인간 C5(hC5, 서열번호 21)와 면역복합체를 형성하는지 여부를 조사하기 위해, 사이즈-배제 크로마토그래피(SEC)를 이용하여 체외 분석을 행했다. W02016/098356에 개시된 방법에 따라 hC5를 준비했다. ECZ, hC5, 및 305L015를 완충액 교환을 위해 DPBS pH 7.4에 대하여 투석했다. 이후, ECZ 및 hC5를 혼합하고 37°C에서 3-4시간 동안 인큐베이트했다. 인큐베이션 후에, ECZ 및 hC5를 함유하는 상기 혼합물에 305L015를 첨가했다. ECZ 및 hC5의 최종 농도를 200 $\mu\text{g/mL}$ 로 조정하고, 305L015 농도를 0, 25, 125, 250 또는 1250 $\mu\text{g/mL}$ 로 조정했다. 상기 혼합물을 37°C에서 3-4시간 동안 인큐베이트한 후에, SEC 분석을 pH 7.4 및 pH 6.0에서 행했다. 구체적인 SEC 조건은 이하에서 확인되는 바와 같았다.

[0181] HPLC 시스템: 워터스 얼라이언스 e2695 HPLC 시스템

[0182] 컬럼: TSKgel G4000SWXL

[0183] 컬럼 온도: 25°C

[0184] 용리액: 50 mM Na-PB/300 mM NaCl, pH 7.4 또는 pH 6.0

[0185] 유량: 0.5 mL/min

[0186] 검출: 220 nm UV 흡수

[0187] 주입: 10 μL

[0188] 그 결과, 125 내지 1250 $\mu\text{g/mL}$ 의 농도의 305L015는 SEC 프로파일에 대하여 pH 6.0에서는 영향을 주지 않았지만 pH 7.4에서는 영향을 줬다. 더 구체적으로, 305L015가 ECZ 및 hC5와 혼합된 경우, 작은 복합체의 피크뿐만 아니라(도 5, 상도의 '2Ag+Ab' 및 'Ag+Ab' 피크 참조) pH 6.0에서는 검출되지 않았던 큰 ECZ/hC5/305L015 면역복합체의 피크가 pH 7.4에서 검출되었다(도 5, 상도의 화살표로 지시된 피크 참조). pH 6.0에서는 작은 복합체의 피크만이 검출되었다(도 5, 상도의 '2Ag+Ab' 및 'Ag+Ab'에 대응하는 도 5, 하도의 피크 참조). 이는 305L015의 결합 특성(pH 7.4에서는 hC5에 결합하지만 pH 6.0에서는 결합하지 않음)에 따라 305L015가 pH 7.4에서는 ECZ/hC5 복합체에 결합하지만, pH 6.0에서는 결합하지 않는다는 것을 의미한다. 이들 결과로부터, 대상에게 305L015 및 ECZ를 동시에 투여하는 것은 혈장 중에 큰 면역복합체의 형성을 초래할 수 있음이 시사되었다.

[0189] 실시예 7

- [0190] 적응형 I/II 상 시험인 시험 BP39144에 의해, 건강 지원자 및 발작성 야간 헤모글로빈뇨증(PNH) 환자에 있어서의 305L015의 안전성, 유효성, 약물동태(PK), 및 약력학(PD)을 평가했다.
- [0191] 시험 BP39144의 제 1 파트(랜덤화, 이중 맹검, 적응적, 위약대조, 병행군간 시험)에 의해, 건강 지원자에 있어서 단회 용량의 305L015의 안전성 및 내약성을 평가했다. 각 용량 수준/집단에서, 함께 5명의 건강 지원자를 랜덤화하여, 305L015 또는 위약의 단회 정맥내(IV; 집단 1 및 2) 또는 피하(SC; 집단 3) 투여를 받게 했다. 상기 시험은 적응적 설계로, 다음의 투여 개시 전에, 입수 가능한 안전성, 내약성, PK 및 PD 데이터의 계속 평가를 수반했다. 집단 1, 2 및 3에 대한 계획된 용량 수준은 각각 75 mg IV, 150 mg IV, 및 170 mg SC였다(도 4a). 집단 1로부터의 PK 및 PD 데이터의 예비 조사에 기초하여, 집단 2 및 3의 용량을 125 mg IV(집단 2) 및 100 mg SC(집단 3)로 감소시켰다.
- [0192] IV 주입에 대해서는, 혈액 시료를, 투약전, IV 주입(1시간)의 종료 시, 투약후 2, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 및 144시간, 및 제14일, 제21일, 제28일, 제35일, 제42일, 제56일, 제84일, 및 제91일에 채취했다. SC 투여에 대해서는, 투약전, 투약후 12, 24, 48, 72, 96 및 144시간, 및 제14일, 제21일, 제28일, 제35일, 제42일, 제56일, 제84일, 및 제91일에 혈액 시료를 채취했다.
- [0193] 시험 BP39144의 제 1 파트로부터의 안정성의 예비적 결과에 의해, 평가된 모든 용량 수준(75 및 125 mg IV 및 100 mg SC)에서 305L015가 충분한 내약성을 가진다는 것이 나타난다. 입수 가능한 임상적 안전성의 정보로부터는, 어떠한 중대한 안전상의 우려도 제기되지 않았고, 유해 사건 또는 임상 검사 이상의 패턴을 시사하는 증거도 전혀 나타나지 않았다. 치료군의 어디에서도 바이탈 사인 또는 12유도 심전도에 있어서 주목할 만한 발견 또는 경향은 없었다.
- [0194] 305L015에 관한 혈청에서의 PK의 예비적 결과 및 농도-시간 모의 프로파일을 도 6, 도 7, 및 도 8에 나타낸다. 상기 데이터에 기초하여, 건강 피험체에서의 305L015의 PK는 필리핀원숭이 PK 데이터에 기초한 인간 PK의 최초의 예측(실시예 5)과 일치하고 있었다. IV 용량 후, 폭로는 75 내지 125 mg에서 용량에 비례적인 것으로 보였다. 체중 70 kg의 전형적 환자의 종말 반감기($t_{1/2}$)는 약 25일로 추정되었다. SC 투여 후, PK의 예비적 결과에 의해, 305L015의 폭로는 대략 제7일에서 피크가 되고 생물학적 이용능은 대략 90%였다는 것이 나타났다. 흡수 후, $t_{1/2}$ 은 IV 주입의 $t_{1/2}$ 과 동등했다.
- [0195] 폭로-응답 관계의 예비적 평가에 의해, 최초의 예측, 즉, 완전한 보체 저해를 달성하기 위해서는 혈액약 40 μ g의 305L015가 필요하다는 것이 뒷받침되었다(도 9).
- [0196] **실시예 8**
- [0197] 시험 BP39144의 제 2 파트(비맹검, 복수용량, 다시설 공동, 개인내 용량 점증 시험)에 의해, 총 시간 5개월에 걸친 안전성 및 내약성, 및 미치료 PNH 환자의 치료에 있어서 보체 활성화에 대한 305L015의 복수회 용량의 약물학적 효과를 평가했다. 이 시험에서는 6명의 PNH 환자가 치험참가했다. 치험참가한 환자는 어떠한 보체 저해 인자로도 치료받지 않았거나, 예전에 치료받은 적은 있으나 단일 미스센스 C5 이중접합 변이에 기초한 효능이 없었기 때문에 치료를 중지하고 있으며, 스크리닝에서 상승된 혈청 LDH 수준(>1.5 x ULN)을 나타냈다(ULN: 정상치의 상한).
- [0198] 환자 6명 중 1명(환자 X)은 PNH 환자이며, 보체 저해 인자에 의한 치료의 후보였다. 환자 X는 3회의 단회 점증 IV 용량을 받았다; 제1일에 375 mg 305L015의 단회 주입, 다음에 제8일에 500 mg 305L015의 단회 주입, 및 또 그 다음에 제22일에 1000 mg 305L015의 단일 주입. 305L015의 1회째의 SC 투여(170 mg)는 제36일에 개시되었고, 그 다음에 총 치료 기간 5개월에 걸쳐 계속되는, 305L015의 1주에 1회(QW) SC 주사(170 mg)가 행해졌다.
- [0199] 환자 X로부터의 약력학의 예비적 결과를 표 2 및 도 10에 나타낸다. 용혈의 약력학적 마커로서의 LDH 수준은 제15일에 정상 범위의 한계내의 수준으로 저해되고, 제36일에 추가로 저해되고, 제43일에 정상화 수준으로 유지되었다(표 2 및 도 10a). 표 2 및 도 10b에서 나타나는 바와 같이, 리포솜 면역 측정법(LIA)의 결과에 의해, 시험 개시일인 제1일의 주입 종료 시에는 보체 활성화가 완전히 저해되었다는 것이 나타났다. 제1일에서의 375 mg 305L015인 용량은 제8일에서의 500 mg 305L015인 차회 용량까지 완전한 보체 저해를 유지했다. 제8일에서의 500 mg 305L015인 용량은 제22일에서의 1000 mg 305L015인 차회 용량까지 완전한 보체 저해를 유지했다. 제22일에서의 1000 mg 305L015인 용량은 제36일에서의 170 mg 305L015인 차회 SC 용량까지 완전한 보체 저해를 유지했다. 제36일에서의 SC 용량은 제43일에 완전한 보체 저해를 유지했다.
- [0200] 305L015는 충분한 내약성을 갖고, 치료와는 상관없는 경미한 복통만을 수반했다.

표 2

	LDH [U/mL]	LIA [U/mL]
제1일, 투약전	2216	80
제1일, 투약 후	채취되지 않음	완전히 저해
제2일	2217	완전히 저해
제5일	762	완전히 저해
제8일, 투약 전	824	완전히 저해
제8일, 투약 후	634	완전히 저해
제9일	용혈	완전히 저해
제15일	474	완전히 저해
제22일	455	완전히 저해
제36일	414	완전히 저해
제43일	461	완전히 저해

[0201]

[0202]

실시예 9

[0203]

시험 BP39144의 제 3 파트(비맹검, 복수용량, 다시설 공동 시험)에 의해, 총 기간 5개월에 걸친 안전성 및 내약성, 및 에쿨리주맵으로 현재 치료받고 있는 PNH 환자의 보체 활성화에 대한 305L015의 복수회 용량의 약력학적 효과를 평가했다. 이 시험에서는 18명의 PNH 환자가 시험참가 예정이다. 시험참가한 환자는, 시험참가 직전의 적어도 3개월에 걸쳐 에쿨리주맵으로 계속적으로 치료받고 있었고, 상기 환자는 에쿨리주맵의 규칙적인 주입을 받을 필요가 있었다.

[0204]

환자 18명 중 1명(환자 Y)은 에쿨리주맵으로 치료받은 PNH 환자였고, 에쿨리주맵이 최후에 투여되었던 것은 305L015의 1회째 IV 주입의 14일 전이었다. 환자 Y는 단회 IV 부하 용량을 받았다; 제1일에 1000 mg 305L015의 단회 주입. 1회째의 SC 투여(680 mg)는 제8일에 주었고, 그 다음에 총 치료 기간 5개월에 걸쳐 계속되는, 4주마다(Q4W)의 305L015의 SC 주사(680 mg)가 행해졌다.

[0205]

환자 Y로부터의 약력학의 예비적 결과를 표 3에 나타낸다. 용혈의 약력학적 마커로서의 LDH 수준은 1회째의 용량으로부터 제43일까지 계속 베이스라인 수준이었다(표 3). 표 3에 나타나는 바와 같이, 리포솜 면역 측정법(LIA)의 결과에 의해, 시험 개시일인 제1일의 주입 종료 시에는 보체 활성화가 완전히 저해되었다는 것이 나타났다. 제1일에서의 1000 mg 305L015인 용량은 제8일에서의 680 mg 305L015인 SC 용량까지 완전한 보체 저해를 유지했다. 제8일에서의 SC 용량은 제43일에 완전한 보체 저해를 유지하고 있었다.

표 3

	LDH [U/mL] (103-229)	LIA [U/mL]
제-1일	328	완전히 저해
제1일, 투약전	315	완전히 저해
제1일, 투약 후 10-12h	421	-
제2일	273	완전히 저해
제8일, 투약 전	271	완전히 저해
제14일	336	완전히 저해
제22일	274	완전히 저해
제29일	-	완전히 저해
제36일	338	완전히 저해
제43일	344	완전히 저해

[0206]

[0207]

실시예 10

[0208] PNH 환자에 있어서의 용량 레지멘의 발견

[0209] 에쿨리주맵으로 치료된 PNH 환자에 있어서의, 비맹검, 복수 용량, 국제 다시설 공동 시험이다('실시예 9'도 참조하시오). 에쿨리주맵으로 치료된 대략 18명의 성인 남녀 PNH 환자가 시험 참가했다. 제 3 파트의 목적은, 환자의 치료 부담이 작은, 최적인 SC 용량 레지멘을 결정하는 것이다. 각각 시험된 투약 레지멘은, 투약 기간 전체를 통한, 종말 보체 경로의 활성화를 저해하는 305L015 폭로를 달성하는 것을 목적으로 한다. 목표 폭로량은, 입수 가능한 제 2 파트로부터의 PK, PD, 및 유효성 데이터에 근거하여 정의되었다. 제 3 파트의 환자 전원에 대해서, 해당 환자의 에쿨리주맵의 최종 용량으로부터 2주일 후 이내에 305L015 투약을 개시했다. IV 부하 용량 후에, 반복 SC 유지 투약을 행했다.

[0210] 제 3 파트 동안, 추가의 안전성 향상을 위해서, 원래의 SC 투약 레지멘의 일부를 변경했다. 305L015의 3종류의 상이한 SC 투약 레지멘(매주[QW], 격주[Q2W], 또는 매월[Q1M] 투약을 포함한다)을 평가한다(도 11을 참조하시오). 암 A에 할당된 환자는, 제 1 단계에 있어서 170 mg QW의 SC 투약을 8회 받는다. 제 2 단계에 있어서의 1회째의 투여인 9번째의 SC 용량(시험 제64일)에 의해, 암 A의 환자는 680 mg Q4W의 유지 레지멘을 개시한다. IV 부하 용량은, 예를 들면 환자의 1회째의 SC 용량의 대략 24시간 전에 투여된다. 제 3 파트에 있어서, 환자는 최장 5개월에 걸쳐서 치료를 받는다. 환자가, 급성 질환, 외상, 또는 외과 수술 등의 급성 사건에 기인될 수 있는 브레이크스루 용혈 등의 자신의 기초 질환의 징후 및 증상을 나타내는 경우, 305L015의 추가의 1 이상의 IV 용량을 투여해도 된다. 브레이크스루 용혈의 근본 원인을 평가하기 위해서, 이 IV 용량에 앞서 임시로 바이오마커 PD 시료를 얻는 것으로 한다.

[0211] 암 A의 환자 Z1 및 Z2로부터의 약역학의 예비적 결과는, 표 4에 나타나 있다. 용혈의 약역학적 마커로서의 LDH 레벨은, 1회째의 용량으로부터 제106일까지 베이스라인 레벨로 계속되었다(표 4). 표 4에 나타내는 대로, 리포솜 면역 측정법(LIA)의 결과에 의해, 시험 개시일인 제1일의 주입 종료 시에는 보체 활성이 완전히 저해되었음이 나타났다. 제1일에 있어서의 1000 mg 305L015인 용량은, 제8일에 있어서의 170 mg 305L015인 1회째 SC 용량까지, 완전한 보체 저해를 유지했다. 9번째의 SC 용량(시험 제64일) 이후, 환자는, 680 mg Q4W의 유지 레지멘을 받았다. SC 용량(제64일 내지 제106일)의 동안, 환자 Z2에 있어서의 완전한 보체 저해(LIA [U/mL] < 10)가 유지되고 있다. 환자 Z1에 있어서의 보체 저해는, SC 용량(제64일 내지 제106일)의 동안, 완전히 또는 유의하게 저해되고 있다. 암 A의 레지멘은 충분한 인용성을 가져, 치료와는 무관계한 가벼운 유해 사건(환자 Z1에 있어서의 어깨의 감각 이상, 환자 Z2에 있어서의 감기)만을 수반하고 있다.

표 4

	환자 Z1		환자 Z2	
	LDH [U/mL]	LIA [U/mL]	LDH [U/mL]	LIA [U/mL]
제-1일	433	< 10	305	< 10
제1일, 투약 전	408	< 10	313	12
제1일, 투약 후	-	< 10	-	< 10
제2일	367	< 10	253	< 10
제8일, 투약 전	370	< 10	248	< 10
제15일	365	< 10	293	< 10
제22일	431	< 10	313	< 10
제29일	408	11	316	< 10
제36일	428	< 10	307	< 10
제43일	473	< 10	333	< 10
제64일	435	< 10	343	< 10
제78일	445	11	329	< 10
제92일	419	11	272	< 10
제106일	448	< 10	305	< 10

[0212]

[0213] 실시예 11

[0214] PNH 환자에 있어서의 비맹검 계속 투여 OLE

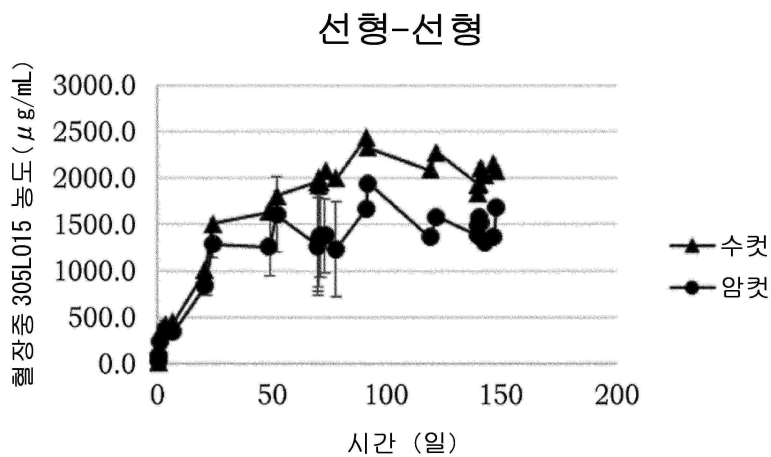
[0215]

제 3 파트에 참가하여 305L015에 의한 치료의 혜택을 받은 환자의 OLE이다. 치험 참가한 환자의 수는, '실시에 10'의 제 3 파트 시험에 치험 참가한 수를 초과하지 않는다. 제 3 파트 시험으로부터 이행하는 환자는, 최초에는, 제 3 파트에서 받고 있던 것과 동일한 SC 용량 레지멘인 채로 한다. 제 3 파트 시험으로부터 밝혀지는 안전성, PK, 및 PD 데이터에 따라서, OLE에 치험 참가한 환자의 SC 투약 레지멘을 적당히 적합화시킨다. 치료 기간은, OLE에의 등록으로부터 최장 2년간까지이다.

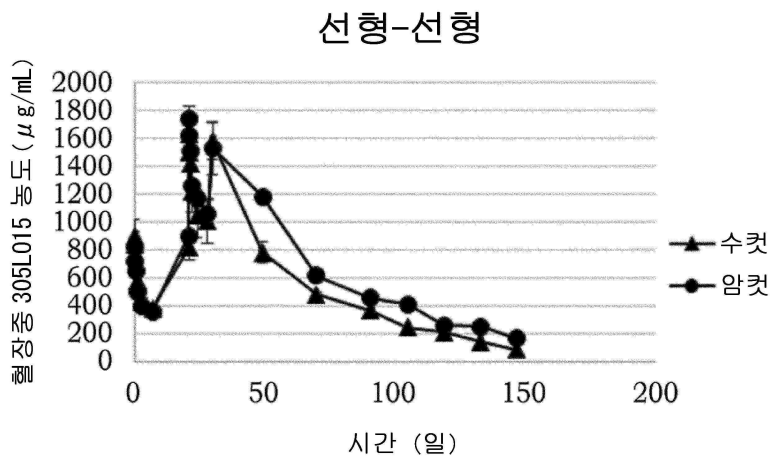
도면

도면1

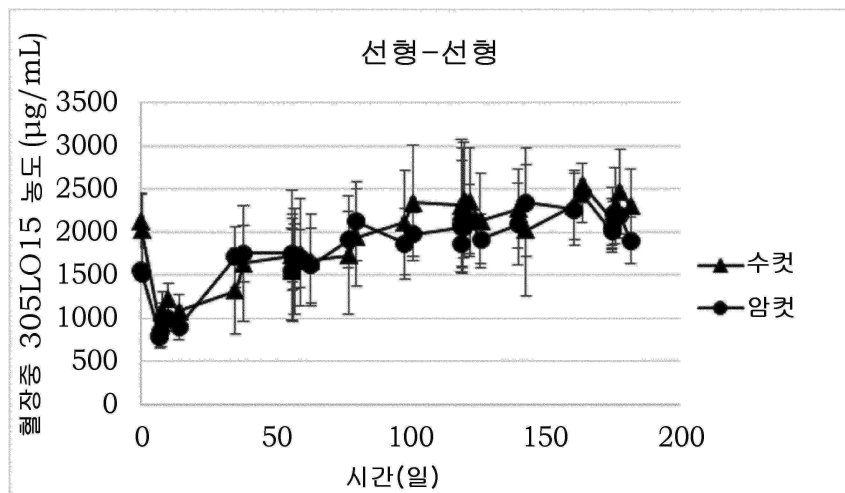
A



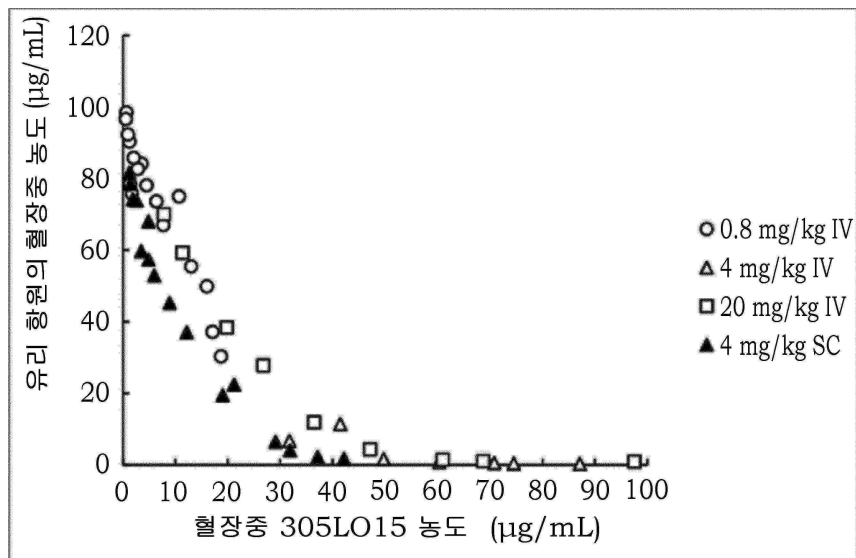
B



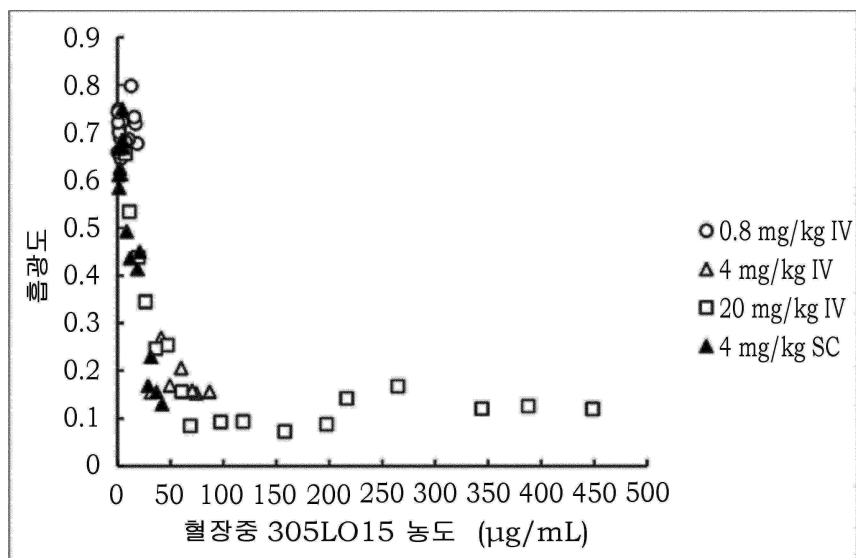
도면2



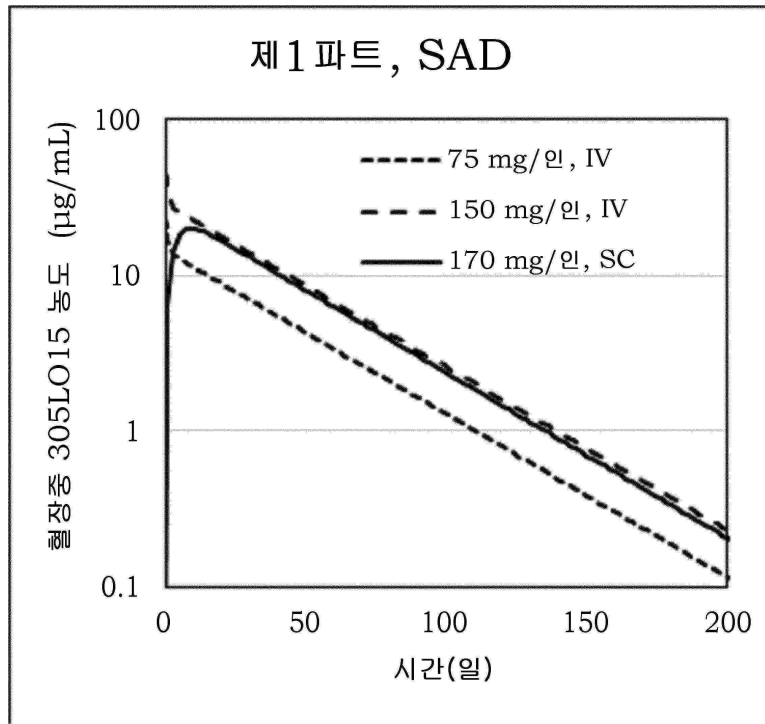
도면3a



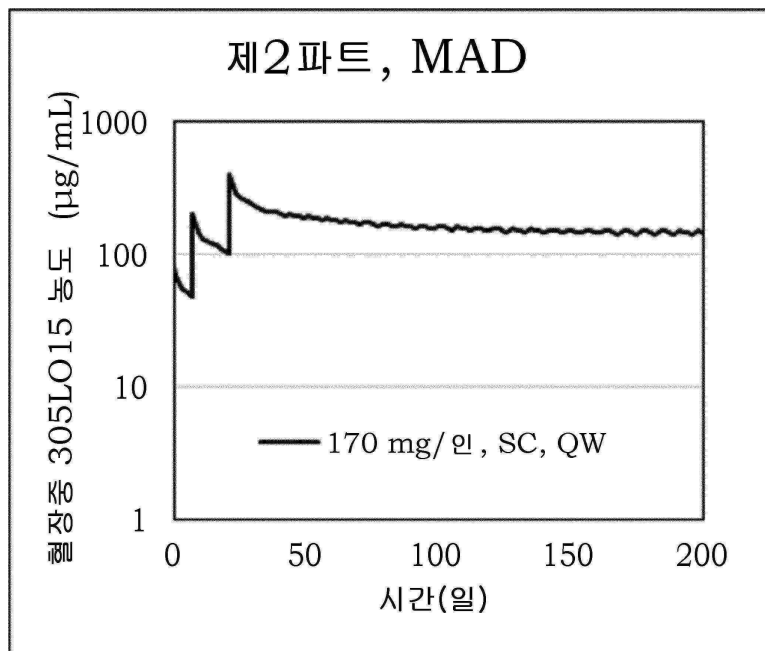
도면3b



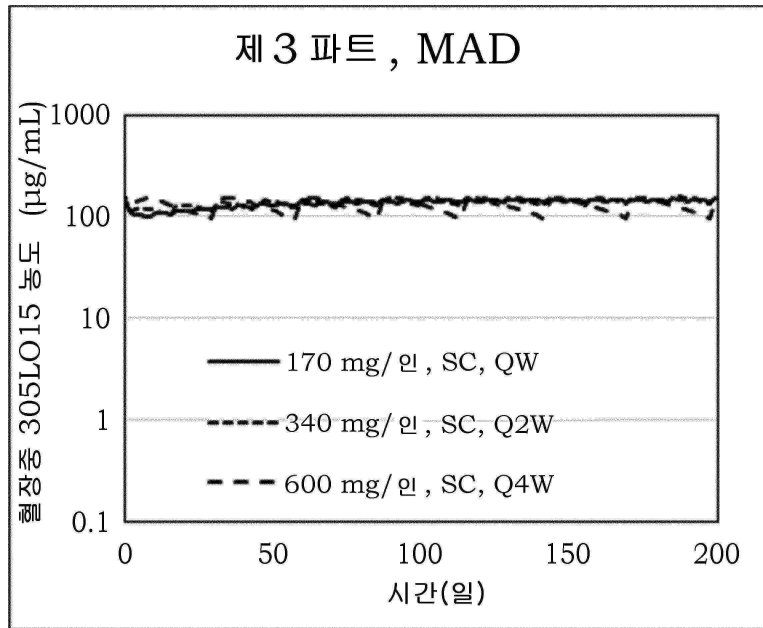
도면4a



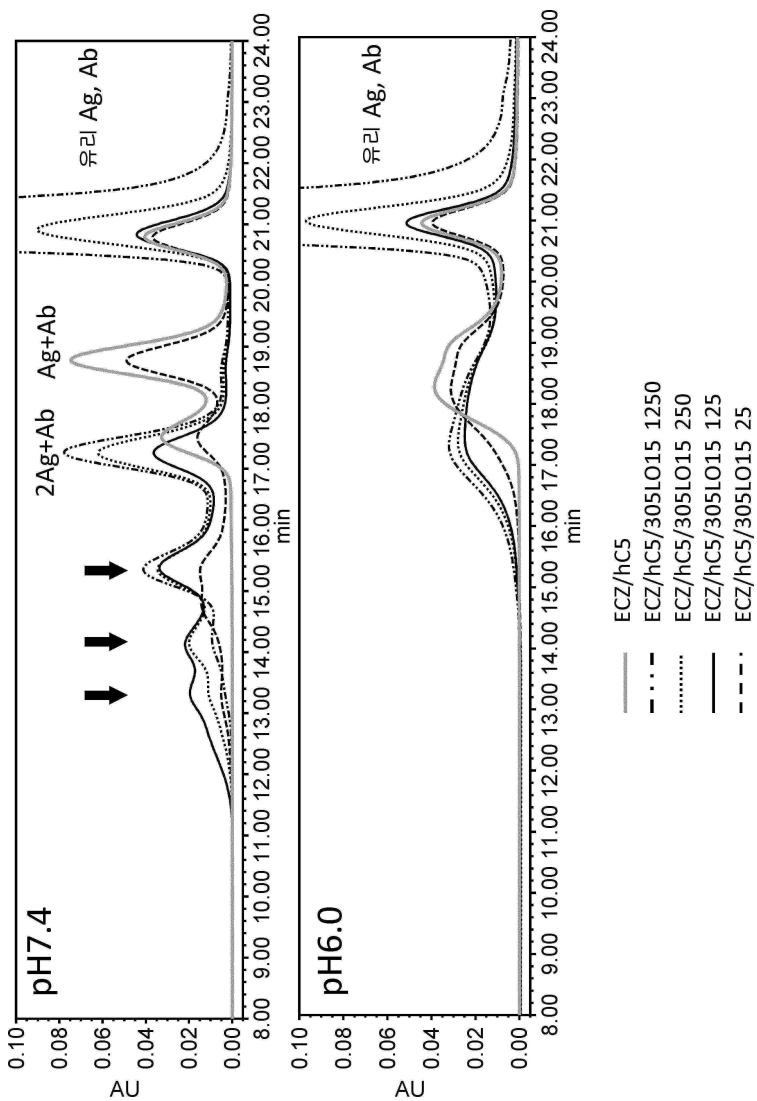
도면4b



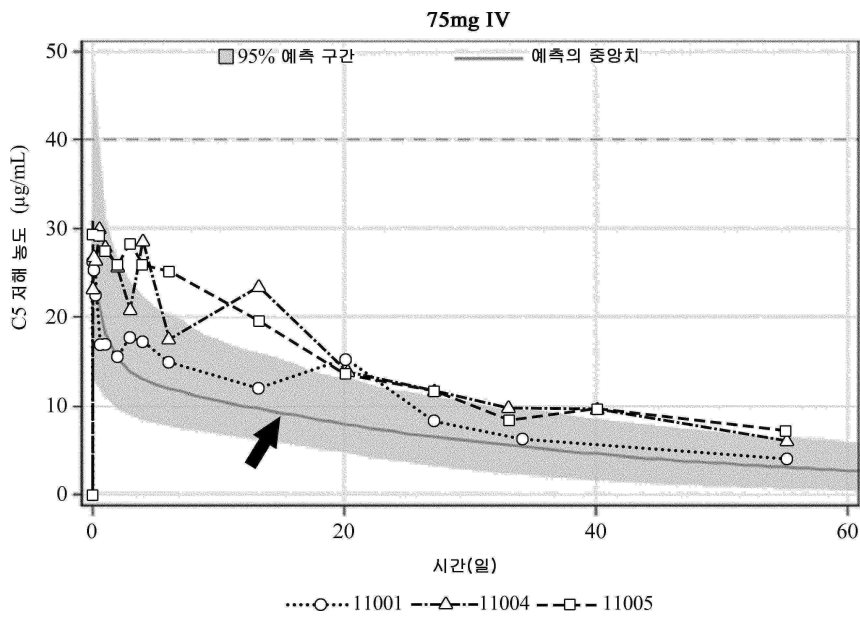
도면4c



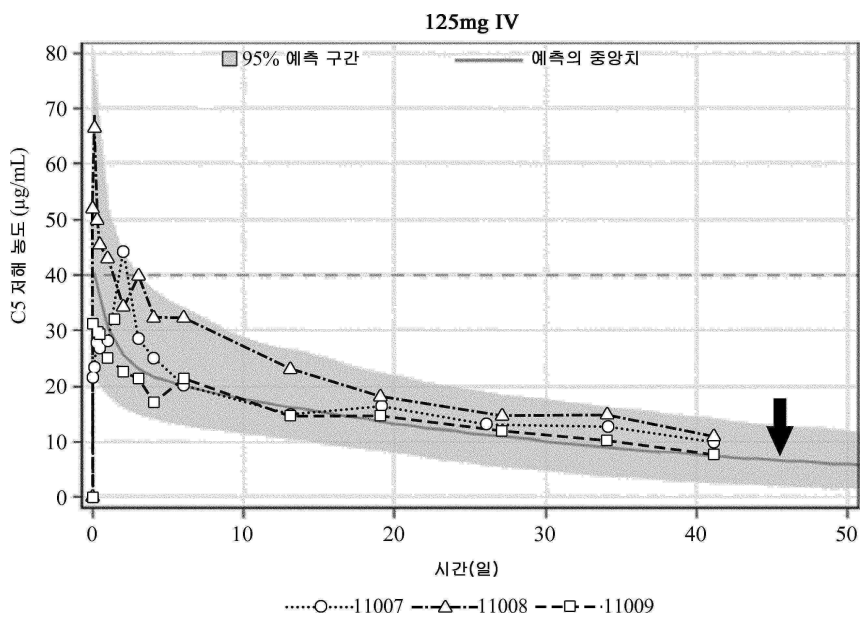
도면5



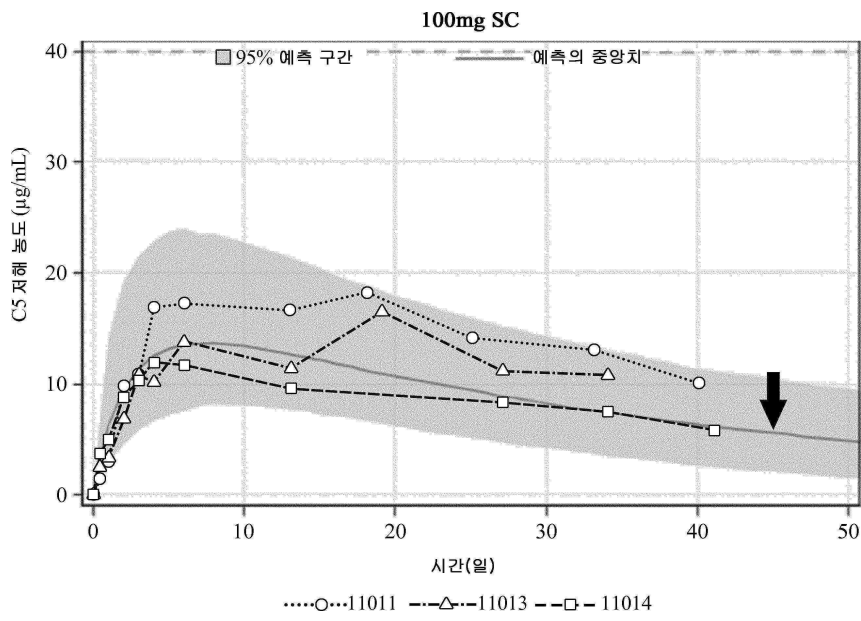
도면6



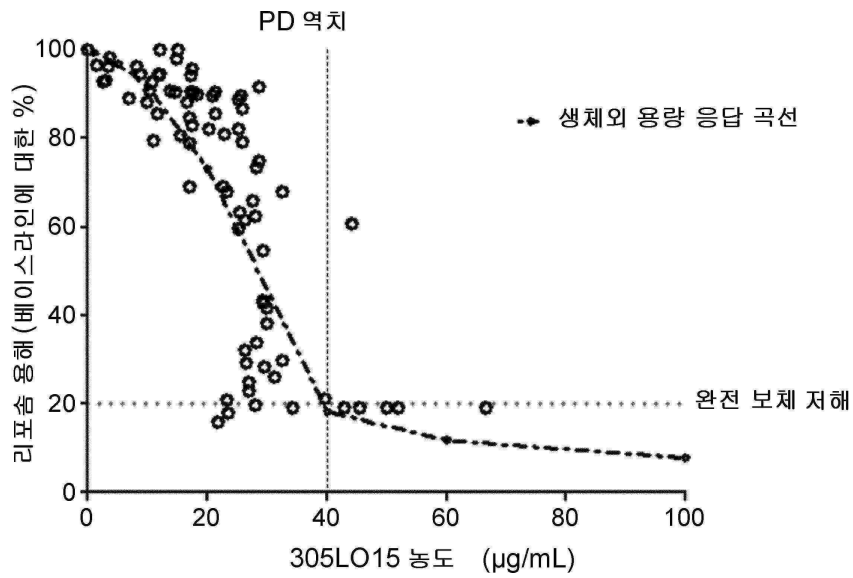
도면7



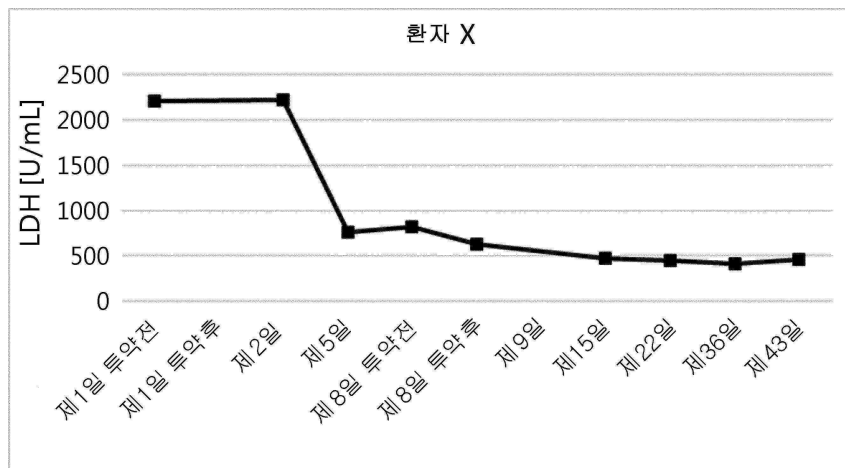
도면8



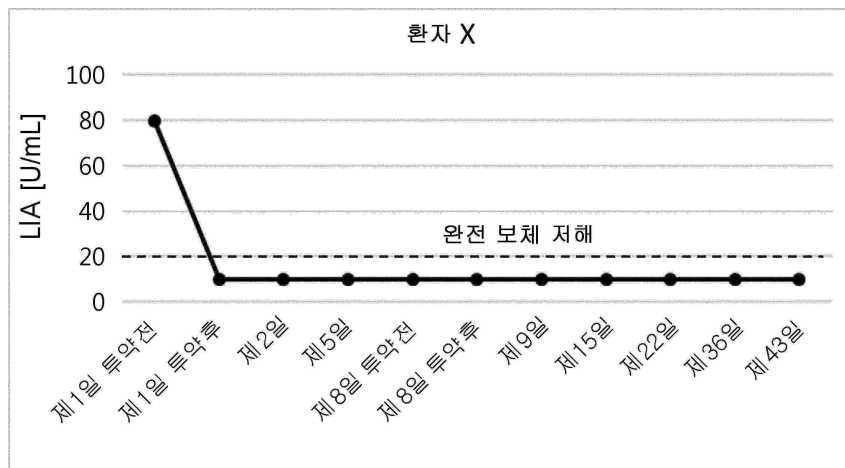
도면9



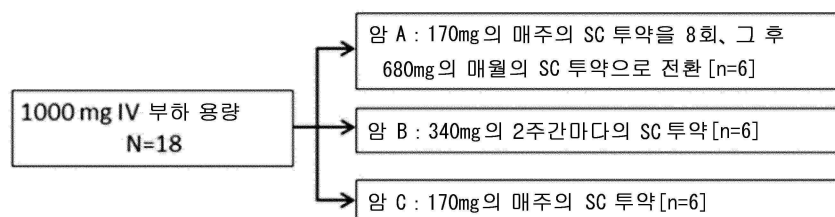
도면10a



도면10b



도면11



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

<120> A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR USE IN THE TREATMENT OR
PREVENTION OF A C5-RELATED DISEASE AND A METHOD FOR TREATING OR

PREVENTING A C5-RELATED DISEASE

<130> C1A1820JP

<150> US 62/713,211

<151> 2018-08-01

<150> US 62/764,952

<151> 2018-08-17

<150> US 62/760,204

<151> 2018-11-13

<160> 21

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 673

<212> PRT

<213>

Homo sapiens

<400> 1

Met Gly Leu Leu Gly Ile Leu Cys Phe Leu Ile Phe Leu Gly Lys Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gly Ala Ser Glu Asn Ile Val Ile Gln Val Tyr Gly Tyr Thr Glu

35 40 45

Ala Phe Asp Ala Thr Ile Ser Ile Lys Ser Tyr Pro Asp Lys Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn Ser Ala Ile Leu Thr Ile Gln Pro Lys Gln Leu Pro Gly Gly Gln

85 90 95

Asn Pro Val Ser Tyr Val Tyr Leu Glu Val Val Ser Lys His Phe Ser

100 105 110

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

115 120 125

His Thr Asp Lys Pro Val Tyr Thr Pro Asp Gln Ser Val Lys Val Arg

130	135	140	
Val Tyr Ser Leu Asn Asp Asp Leu Lys Pro Ala Lys Arg Glu Thr Val			
145	150	155	160
Leu Thr Phe Ile Asp Pro Glu Gly Ser Glu Val Asp Met Val Glu Glu			
	165	170	175
Ile Asp His Ile Gly Ile Ile Ser Phe Pro Asp Phe Lys Ile Pro Ser			
	180	185	190
Asn Pro Arg Tyr Gly Met Trp Thr Ile Lys Ala Lys Tyr Lys Glu Asp			
	195	200	205
Phe Ser Thr Thr Gly Thr Ala Tyr Phe Glu Val Lys Glu Tyr Val Leu			
	210	215	220
Pro His Phe Ser Val Ser Ile Glu Pro Glu Tyr Asn Phe Ile Gly Tyr			
225	230	235	240
Lys Asn Phe Lys Asn Phe Glu Ile Thr Ile Lys Ala Arg Tyr Phe Tyr			
	245	250	255
Asn Lys Val Val Thr Glu Ala Asp Val Tyr Ile Thr Phe Gly Ile Arg			
	260	265	270
Glu Asp Leu Lys Asp Asp Gln Lys Glu Met Met Gln Thr Ala Met Gln			
	275	280	285
Asn Thr Met Leu Ile Asn Gly Ile Ala Gln Val Thr Phe Asp Ser Glu			
	290	295	300
Thr Ala Val Lys Glu Leu Ser Tyr Tyr Ser Leu Glu Asp Leu Asn Asn			
305	310	315	320
Lys Tyr Leu Tyr Ile Ala Val Thr Val Ile Glu Ser Thr Gly Gly Phe			
	325	330	335
Ser Glu Glu Ala Glu Ile Pro Gly Ile Lys Tyr Val Leu Ser Pro Tyr			
	340	345	350
Lys Leu Asn Leu Val Ala Thr Pro Leu Phe Leu Lys Pro Gly Ile Pro			
	355	360	365
Tyr Pro Ile Lys Val Gln Val Lys Asp Ser Leu Asp Gln Leu Val Gly			
	370	375	380

Gly Val Pro Val Thr Leu Asn Ala Gln Thr Ile Asp Val Asn Gln Glu
 385 390 395 400
 Thr Ser Asp Leu Asp Pro Ser Lys Ser Val Thr Arg Val Asp Asp Gly
 405 410 415
 Val Ala Ser Phe Val Leu Asn Leu Pro Ser Gly Val Thr Val Leu Glu
 420 425 430
 Phe Asn Val Lys Thr Asp Ala Pro Asp Leu Pro Glu Glu Asn Gln Ala
 435 440 445

 Arg Glu Gly Tyr Arg Ala Ile Ala Tyr Ser Ser Leu Ser Gln Ser Tyr
 450 455 460
 Leu Tyr Ile Asp Trp Thr Asp Asn His Lys Ala Leu Leu Val Gly Glu
 465 470 475 480
 His Leu Asn Ile Ile Val Thr Pro Lys Ser Pro Tyr Ile Asp Lys Ile
 485 490 495
 Thr His Tyr Asn Tyr Leu Ile Leu Ser Lys Gly Lys Ile Ile His Phe
 500 505 510

 Gly Thr Arg Glu Lys Phe Ser Asp Ala Ser Tyr Gln Ser Ile Asn Ile
 515 520 525
 Pro Val Thr Gln Asn Met Val Pro Ser Ser Arg Leu Leu Val Tyr Tyr
 530 535 540
 Ile Val Thr Gly Glu Gln Thr Ala Glu Leu Val Ser Asp Ser Val Trp
 545 550 555 560
 Leu Asn Ile Glu Glu Lys Cys Gly Asn Gln Leu Gln Val His Leu Ser
 565 570 575

 Pro Asp Ala Asp Ala Tyr Ser Pro Gly Gln Thr Val Ser Leu Asn Met
 580 585 590
 Ala Thr Gly Met Asp Ser Trp Val Ala Leu Ala Ala Val Asp Ser Ala
 595 600 605
 Val Tyr Gly Val Gln Arg Gly Ala Lys Lys Pro Leu Glu Arg Val Phe
 610 615 620
 Gln Phe Leu Glu Lys Ser Asp Leu Gly Cys Gly Ala Gly Gly Gly Leu

625 630 635 640

Asn Asn Ala Asn Val Phe His Leu Ala Gly Leu Thr Phe Leu Thr Asn

645 650 655

Ala Asn Ala Asp Asp Ser Gln Glu Asn Asp Glu Pro Cys Lys Glu Ile

660 665 670

Leu

<210> 2

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 2

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val His Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ala Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Ser Asp Ala Gly Tyr Asp Tyr Pro Thr His Ala Met His Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 3

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 3

Ser Ser Tyr Tyr Met Ala

1 5

<210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 4

Ala Ile Phe Thr Gly Ser Gly Ala Glu Tyr Lys Ala Glu Trp Ala Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 5

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 5

Asp Ala Gly Tyr Asp Tyr Pro Thr His Ala Met His Tyr

1 5 10

<210>

> 6

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 6

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 7

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 7

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 8

Gly Ala Ser Glu Thr Glu Ser

1 5

<210> 9

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 9

Gln Asn Thr Lys Val Gly Ser Ser Tyr Gly Asn Thr

1 5 10

<210> 10

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

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

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Leu
325
<210> 11
<211> 325
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 11
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Tyr His Val Thr Gln Lys Ser

305						310						315						320
Leu	Ser	Leu	Ser	Leu														
					325													
<210>	12																	
<211>	325																	
<212>	PRT																	
<213>	Artificial Sequence																	
<220><223>	An artificially synthesized sequence																	
<400>	12																	
Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg			
1					5					10					15			
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr			
			20				25				30							
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser			
			35				40				45							
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser			
			50				55				60							
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr			
65					70					75					80			
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys			
			85				90				95							
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro			
			100				105				110							
Glu	Phe	Arg	Gly	Gly	Pro	Lys	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys			
			115				120				125							
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val			
			130				135				140							
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp			
145					150					155					160			
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe			
			165				170				175							
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp			

180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210

> 13

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 13

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

 Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240

 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 14

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 14

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Arg Arg Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

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

130 135 140

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 15

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 15

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Arg Arg Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

 130 135 140
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Pro
 325

<210

> 16

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 16

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

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

<210> 17

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 17

```

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

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

```

<210> 18

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 18

```

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

           65           70           75           80
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65           70           75           80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

```

85 90 95
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105
 <210> 19
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Eculizumab heavy chain
 <400> 19
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

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

 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Tyr Phe Phe Gly Ser Ser Pro Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190
 Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys
 210 215 220
 Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro

 260 265 270
 Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr

 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 20

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Eculizumab light chain

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210
<210> 21
<211> 1676
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 21
Met Gly Leu Leu Gly Ile Leu Cys Phe Leu Ile Phe Leu Gly Lys Thr
1 5 10 15
Trp Gly Gln Glu Gln Thr Tyr Val Ile Ser Ala Pro Lys Ile Phe Arg
20 25 30
Val Gly Ala Ser Glu Asn Ile Val Ile Gln Val Tyr Gly Tyr Thr Glu
35 40 45
Ala Phe Asp Ala Thr Ile Ser Ile Lys Ser Tyr Pro Asp Lys Lys Phe
50 55 60
Ser Tyr Ser Ser Gly His Val His Leu Ser Ser Glu Asn Lys Phe Gln
65 70 75 80
Asn Ser Ala Ile Leu Thr Ile Gln Pro Lys Gln Leu Pro Gly Gly Gln
85 90 95
Asn Pro Val Ser Tyr Val Tyr Leu Glu Val Val Ser Lys His Phe Ser
100 105 110
Lys Ser Lys Arg Met Pro Ile Thr Tyr Asp Asn Gly Phe Leu Phe Ile
115 120 125
His Thr Asp Lys Pro Val Tyr Thr Pro Asp Gln Ser Val Lys Val Arg
130 135 140
Val Tyr Ser Leu Asn Asp Asp Leu Lys Pro Ala Lys Arg Glu Thr Val
145 150 155 160
Leu Thr Phe Ile Asp Pro Glu Gly Ser Glu Val Asp Met Val Glu Glu
165 170 175

Ile Asp His Ile Gly Ile Ile Ser Phe Pro Asp Phe Lys Ile Pro Ser
 180 185 190
 Asn Pro Arg Tyr Gly Met Trp Thr Ile Lys Ala Lys Tyr Lys Glu Asp
 195 200 205
 Phe Ser Thr Thr Gly Thr Ala Tyr Phe Glu Val Lys Glu Tyr Val Leu
 210 215 220
 Pro His Phe Ser Val Ser Ile Glu Pro Glu Tyr Asn Phe Ile Gly Tyr
 225 230 235 240
 Lys Asn Phe Lys Asn Phe Glu Ile Thr Ile Lys Ala Arg Tyr Phe Tyr
 245 250 255
 Asn Lys Val Val Thr Glu Ala Asp Val Tyr Ile Thr Phe Gly Ile Arg
 260 265 270
 Glu Asp Leu Lys Asp Asp Gln Lys Glu Met Met Gln Thr Ala Met Gln
 275 280 285
 Asn Thr Met Leu Ile Asn Gly Ile Ala Gln Val Thr Phe Asp Ser Glu
 290 295 300
 Thr Ala Val Lys Glu Leu Ser Tyr Tyr Ser Leu Glu Asp Leu Asn Asn
 305 310 315 320
 Lys Tyr Leu Tyr Ile Ala Val Thr Val Ile Glu Ser Thr Gly Gly Phe
 325 330 335
 Ser Glu Glu Ala Glu Ile Pro Gly Ile Lys Tyr Val Leu Ser Pro Tyr
 340 345 350
 Lys Leu Asn Leu Val Ala Thr Pro Leu Phe Leu Lys Pro Gly Ile Pro
 355 360 365
 Tyr Pro Ile Lys Val Gln Val Lys Asp Ser Leu Asp Gln Leu Val Gly
 370 375 380
 Gly Val Pro Val Thr Leu Asn Ala Gln Thr Ile Asp Val Asn Gln Glu
 385 390 395 400
 Thr Ser Asp Leu Asp Pro Ser Lys Ser Val Thr Arg Val Asp Asp Gly
 405 410 415
 Val Ala Ser Phe Val Leu Asn Leu Pro Ser Gly Val Thr Val Leu Glu

420 425 430
 Phe Asn Val Lys Thr Asp Ala Pro Asp Leu Pro Glu Glu Asn Gln Ala
 435 440 445
 Arg Glu Gly Tyr Arg Ala Ile Ala Tyr Ser Ser Leu Ser Gln Ser Tyr
 450 455 460
 Leu Tyr Ile Asp Trp Thr Asp Asn His Lys Ala Leu Leu Val Gly Glu

 465 470 475 480
 His Leu Asn Ile Ile Val Thr Pro Lys Ser Pro Tyr Ile Asp Lys Ile
 485 490 495
 Thr His Tyr Asn Tyr Leu Ile Leu Ser Lys Gly Lys Ile Ile His Phe
 500 505 510
 Gly Thr Arg Glu Lys Phe Ser Asp Ala Ser Tyr Gln Ser Ile Asn Ile
 515 520 525
 Pro Val Thr Gln Asn Met Val Pro Ser Ser Arg Leu Leu Val Tyr Tyr

 530 535 540
 Ile Val Thr Gly Glu Gln Thr Ala Glu Leu Val Ser Asp Ser Val Trp
 545 550 555 560
 Leu Asn Ile Glu Glu Lys Cys Gly Asn Gln Leu Gln Val His Leu Ser
 565 570 575
 Pro Asp Ala Asp Ala Tyr Ser Pro Gly Gln Thr Val Ser Leu Asn Met
 580 585 590
 Ala Thr Gly Met Asp Ser Trp Val Ala Leu Ala Ala Val Asp Ser Ala

 595 600 605
 Val Tyr Gly Val Gln Arg Gly Ala Lys Lys Pro Leu Glu Arg Val Phe
 610 615 620
 Gln Phe Leu Glu Lys Ser Asp Leu Gly Cys Gly Ala Gly Gly Gly Leu
 625 630 635 640
 Asn Asn Ala Asn Val Phe His Leu Ala Gly Leu Thr Phe Leu Thr Asn
 645 650 655
 Ala Asn Ala Asp Asp Ser Gln Glu Asn Asp Glu Pro Cys Lys Glu Ile

 660 665 670

Leu Arg Pro Arg Arg Thr Leu Gln Lys Lys Ile Glu Glu Ile Ala Ala
 675 680 685
 Lys Tyr Lys His Ser Val Val Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Cys
 690 695 700
 Val Asn Asn Asp Glu Thr Cys Glu Gln Arg Ala Ala Arg Ile Ser Leu
 705 710 715 720
 Gly Pro Arg Cys Ile Lys Ala Phe Thr Glu Cys Cys Val Val Ala Ser
 725 730 735
 Gln Leu Arg Ala Asn Ile Ser His Lys Asp Met Gln Leu Gly Arg Leu
 740 745 750
 His Met Lys Thr Leu Leu Pro Val Ser Lys Pro Glu Ile Arg Ser Tyr
 755 760 765
 Phe Pro Glu Ser Trp Leu Trp Glu Val His Leu Val Pro Arg Arg Lys
 770 775 780
 Gln Leu Gln Phe Ala Leu Pro Asp Ser Leu Thr Thr Trp Glu Ile Gln
 785 790 795 800
 Gly Val Gly Ile Ser Asn Thr Gly Ile Cys Val Ala Asp Thr Val Lys
 805 810 815
 Ala Lys Val Phe Lys Asp Val Phe Leu Glu Met Asn Ile Pro Tyr Ser
 820 825 830
 Val Val Arg Gly Glu Gln Ile Gln Leu Lys Gly Thr Val Tyr Asn Tyr
 835 840 845
 Arg Thr Ser Gly Met Gln Phe Cys Val Lys Met Ser Ala Val Glu Gly
 850 855 860
 Ile Cys Thr Ser Glu Ser Pro Val Ile Asp His Gln Gly Thr Lys Ser
 865 870 875 880
 Ser Lys Cys Val Arg Gln Lys Val Glu Gly Ser Ser Ser His Leu Val
 885 890 895
 Thr Phe Thr Val Leu Pro Leu Glu Ile Gly Leu His Asn Ile Asn Phe
 900 905 910
 Ser Leu Glu Thr Trp Phe Gly Lys Glu Ile Leu Val Lys Thr Leu Arg

915 920 925
Val Val Pro Glu Gly Val Lys Arg Glu Ser Tyr Ser Gly Val Thr Leu
930 935 940
Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Gly Thr Ile Ser Arg Arg Lys Glu Phe Pro
945 950 955 960
Tyr Arg Ile Pro Leu Asp Leu Val Pro Lys Thr Glu Ile Lys Arg Ile
965 970 975
Leu Ser Val Lys Gly Leu Leu Val Gly Glu Ile Leu Ser Ala Val Leu

980 985 990
Ser Gln Glu Gly Ile Asn Ile Leu Thr His Leu Pro Lys Gly Ser Ala
995 1000 1005
Glu Ala Glu Leu Met Ser Val Val Pro Val Phe Tyr Val Phe His
1010 1015 1020
Tyr Leu Glu Thr Gly Asn His Trp Asn Ile Phe His Ser Asp Pro
1025 1030 1035
Leu Ile Glu Lys Gln Lys Leu Lys Lys Lys Leu Lys Glu Gly Met

1040 1045 1050
Leu Ser Ile Met Ser Tyr Arg Asn Ala Asp Tyr Ser Tyr Ser Val
1055 1060 1065
Trp Lys Gly Gly Ser Ala Ser Thr Trp Leu Thr Ala Phe Ala Leu
1070 1075 1080
Arg Val Leu Gly Gln Val Asn Lys Tyr Val Glu Gln Asn Gln Asn
1085 1090 1095
Ser Ile Cys Asn Ser Leu Leu Trp Leu Val Glu Asn Tyr Gln Leu

1100 1105 1110
Asp Asn Gly Ser Phe Lys Glu Asn Ser Gln Tyr Gln Pro Ile Lys
1115 1120 1125
Leu Gln Gly Thr Leu Pro Val Glu Ala Arg Glu Asn Ser Leu Tyr
1130 1135 1140
Leu Thr Ala Phe Thr Val Ile Gly Ile Arg Lys Ala Phe Asp Ile
1145 1150 1155

Cys Pro Leu Val Lys Ile Asp Thr Ala Leu Ile Lys Ala Asp Asn

1160

1165

1170

Phe Leu Leu Glu Asn Thr Leu Pro Ala Gln Ser Thr Phe Thr Leu

1175

1180

1185

Ala Ile Ser Ala Tyr Ala Leu Ser Leu Gly Asp Lys Thr His Pro

1190

1195

1200

Gln Phe Arg Ser Ile Val Ser Ala Leu Lys Arg Glu Ala Leu Val

1205

1210

1215

Lys Gly Asn Pro Pro Ile Tyr Arg Phe Trp Lys Asp Asn Leu Gln

1220

1225

1230

His Lys Asp Ser Ser Val Pro Asn Thr Gly Thr Ala Arg Met Val

1235

1240

1245

Glu Thr Thr Ala Tyr Ala Leu Leu Thr Ser Leu Asn Leu Lys Asp

1250

1255

1260

Ile Asn Tyr Val Asn Pro Val Ile Lys Trp Leu Ser Glu Glu Gln

1265

1270

1275

Arg Tyr Gly Gly Gly Phe Tyr Ser Thr Gln Asp Thr Ile Asn Ala

1280

1285

1290

Ile Glu Gly Leu Thr Glu Tyr Ser Leu Leu Val Lys Gln Leu Arg

1295

1300

1305

Leu Ser Met Asp Ile Asp Val Ser Tyr Lys His Lys Gly Ala Leu

1310

1315

1320

His Asn Tyr Lys Met Thr Asp Lys Asn Phe Leu Gly Arg Pro Val

1325

1330

1335

Glu Val Leu Leu Asn Asp Asp Leu Ile Val Ser Thr Gly Phe Gly

1340

1345

1350

Ser Gly Leu Ala Thr Val His Val Thr Thr Val Val His Lys Thr

1355

1360

1365

Ser Thr Ser Glu Glu Val Cys Ser Phe Tyr Leu Lys Ile Asp Thr

1370

1375

1380

Gln Asp Ile Glu Ala Ser His Tyr Arg Gly Tyr Gly Asn Ser Asp

1385 1390 1395
Tyr Lys Arg Ile Val Ala Cys Ala Ser Tyr Lys Pro Ser Arg Glu

1400 1405 1410
Glu Ser Ser Ser Gly Ser Ser His Ala Val Met Asp Ile Ser Leu

1415 1420 1425
Pro Thr Gly Ile Ser Ala Asn Glu Glu Asp Leu Lys Ala Leu Val

1430 1435 1440
Glu Gly Val Asp Gln Leu Phe Thr Asp Tyr Gln Ile Lys Asp Gly

1445 1450 1455
His Val Ile Leu Gln Leu Asn Ser Ile Pro Ser Ser Asp Phe Leu

1460 1465 1470
Cys Val Arg Phe Arg Ile Phe Glu Leu Phe Glu Val Gly Phe Leu

1475 1480 1485
Ser Pro Ala Thr Phe Thr Val Tyr Glu Tyr His Arg Pro Asp Lys

1490 1495 1500
Gln Cys Thr Met Phe Tyr Ser Thr Ser Asn Ile Lys Ile Gln Lys

1505 1510 1515
Val Cys Glu Gly Ala Ala Cys Lys Cys Val Glu Ala Asp Cys Gly

1520 1525 1530
Gln Met Gln Glu Glu Leu Asp Leu Thr Ile Ser Ala Glu Thr Arg

1535 1540 1545
Lys Gln Thr Ala Cys Lys Pro Glu Ile Ala Tyr Ala Tyr Lys Val

1550 1555 1560
Ser Ile Thr Ser Ile Thr Val Glu Asn Val Phe Val Lys Tyr Lys

1565 1570 1575
Ala Thr Leu Leu Asp Ile Tyr Lys Thr Gly Glu Ala Val Ala Glu

1580 1585 1590
Lys Asp Ser Glu Ile Thr Phe Ile Lys Lys Val Thr Cys Thr Asn

1595 1600 1605
Ala Glu Leu Val Lys Gly Arg Gln Tyr Leu Ile Met Gly Lys Glu

1610 1615 1620

Ala Leu	Gln Ile	Lys Tyr	Asn Phe	Ser Phe	Arg Tyr	Ile Tyr	Pro
1625			1630			1635	
Leu Asp	Ser Leu	Thr Trp	Ile Glu	Tyr Trp	Pro Arg	Asp Thr	Thr
1640			1645			1650	
Cys Ser	Ser Cys	Gln Ala	Phe Leu	Ala Asn	Leu Asp	Glu Phe	Ala
1655			1660			1665	
Glu Asp	Ile Phe	Leu Asn	Gly Cys				
1670			1675				