



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0033090  
(43) 공개일자 2024년03월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 16/18 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C07K 16/18 (2013.01)  
A61P 37/00 (2018.01)  
(21) 출원번호 10-2024-7006223(분할)  
(22) 출원일자(국제) 2020년07월30일  
심사청구일자 없음  
(62) 원출원 특허 10-2020-7030736  
원출원일자(국제) 2020년07월30일  
심사청구일자 2020년10월26일  
(85) 번역문제출일자 2024년02월23일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2020/071555  
(87) 국제공개번호 WO 2021/019036  
국제공개일자 2021년02월04일  
(30) 우선권주장  
19189442.7 2019년07월31일  
유럽특허청(EPO)(EP)  
(뒷면에 계속)

(71) 출원인  
에프. 호프만-라 로슈 아게  
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124  
(72) 발명자  
소스텔리 알렉산드르 앙트완 베르나르  
스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게  
부아트와 시몽 베르트랑 마리  
스위스 4052 바젤 제포겔스트라쎄 102 에프. 호프만-라 로슈 아게  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
제일특허법인(유)

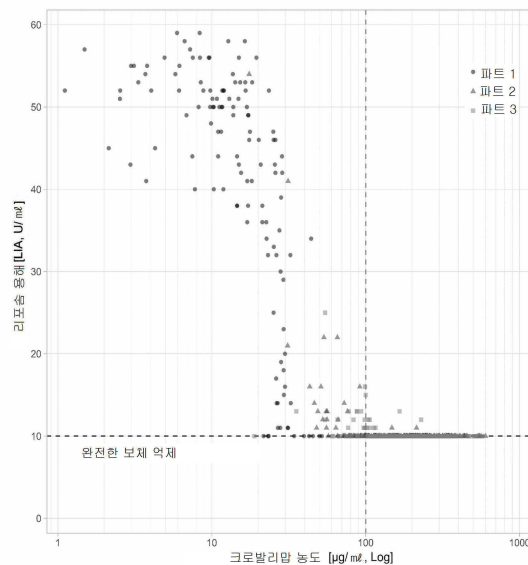
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 항-C5 항체 크로발리맙의 사용에 의한 C5-관련 질병의 치료 또는 예방을 위한 투여량 및 투여 섭생

(57) 요약

본 발명은 피실험자에서 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)을 포함한 C5-관련 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한, 항-C5 항체, 특히 항-C5 항체 크로발리맙의 투여량 및 투여 섭생에 관한 것이다. 본 발명의 투여량 및 치료 섭생은 피실험자에게 항-C5 항체, 바람직하게는 항-C5 항체 크로발리맙의 로딩 용량의 투여에 이은 상기 항-C5 항체의 유지 용량(들)의 투여를 포함하며, 여기에서 초기 투여되는 로딩 용량은 피실험자에게 정맥내로 제공되고, 나머지 로딩 및 유지 용량은 상기 정맥내로 투여되는 로딩 용량 보다 낮은 투여량으로 피하로 투여된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

**A61P 43/00** (2018.01)  
**A61K 2039/505** (2013.01)  
**A61K 2039/54** (2013.01)  
**A61K 2039/545** (2013.01)

(72) 발명자

**수브레 앙트완**

프랑스 68330 위냉그 뒤 두 빌라쥐-뇌프 4 에프.  
호프만-라 로슈 아게

**자미농 펠릭스 그레고아르 자종**

프랑스 68000 콜마르 아브뉴 드 라 레퀴블리크 23  
에프. 호프만-라 로슈 아게

**조르당 그레고르**

독일 82377 펜츠베르크 논넨발트 2 로슈 디아그노  
스틱스 게엠베하

**부허 크리스토프**

스위스 4402 프랭켄도르프 가사케르베크 27 에프.  
호프만-라 로슈 아게

**샤로앵 장-에릭**

프랑스 68440 에센즈윌러 엥파스 데 알프 9 에프.  
호프만-라 로슈 아게

(30) 우선권주장

20174790.4 2020년05월14일  
유럽특허청(EPO)(EP)  
20179591.1 2020년06월11일  
유럽특허청(EPO)(EP)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

피실험자에서 C5-관련 질병을 치료하거나 예방하는 방법에 사용하기 위한 항-C5 항체로서, 상기 방법이

(a) 상기 피실험자에게 1500 mg의 항-C5 항체의 로딩 용량을 1회 정맥내로 투여한 다음, 상기 피실험자에게 340 mg의 항-C5 항체의 적어도 하나의 로딩 용량을 피하로 투여하고;

(b) 상기 피실험자에게 1020 mg의 항-C5 항체의 적어도 하나의 유지 용량을 피하로 투여하는

연속적인 단계를 포함하는, 항-C5 항체.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

340 mg의 항-C5 항체의 피하로 투여되는 로딩 용량이, 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일 내지 3주일째에 피실험자에게 적어도 1회 투여되는, 항-C5 항체.

#### 청구항 3

제2항에 있어서,

340 mg의 항-C5 항체의 피하로 투여되는 로딩 용량이, 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일째에 피실험자에게 1회 투여되는, 항-C5 항체.

#### 청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서,

340 mg의 항-C5 항체의 적어도 하나의 추가적인 로딩 용량이, 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1주일 또는 2주일째에 피실험자에게 피하로 투여되는, 항-C5 항체.

#### 청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

340 mg의 항-C5 항체의 추가적인 로딩 용량이, 매주 1회 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1주일 및 2주일째에 피실험자에게 피하로 투여되는, 항-C5 항체.

#### 청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

1020 mg의 항-C5 항체의 적어도 하나의 유지 용량이, 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 4주일째에 피실험자에게 피하로 투여되는, 항-C5 항체.

#### 청구항 7

제6항에 있어서,

1020 mg의 항-C5 항체의 유지 용량이, 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 4주일째에 피실험자에게 1회 피하로 투여되는, 항-C5 항체.

#### 청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서,

피실험자의 1020 mg의 항-C5 항체의 유지 용량의 피하 투여가 적어도 4주일의 시간 간격으로 수회 반복되는,

항-C5 항체.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

방법이

(i) 피실험자에게 1500 mg의 항-C5 항체의 로딩 용량을 1회 정맥내로 투여하고;

(ii) 상기 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일째에 상기 피실험자에게 340 mg의 항-C5 항체의 로딩 용량을 피하로 투여하고;

(iii) 상기 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1주일, 2주일 및 3주일째에 상기 피실험자에게 340 mg의 항-C5 항체의 로딩 용량을 매주 1회 피하로 투여하고;

(iv) 상기 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 4주일째에 상기 피실험자에게 1020 mg의 항-C5 항체의 유지를 피하로 투여하고;

(v) 단계 (iv)를 4주일의 시간 간격으로 수회 반복하는

투여 단계에 의해 수행되는, 항-C5 항체.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

피실험자가 C5-관련 질병의 치료 또는 예방에 유용한 적어도 하나의 약물학적 생성물에 의한 선행 치료를 수용하고, 1500 mg의 항-C5 항체의 정맥내로 투여되는 로딩 용량이 상기 약물학적 생성물의 최종 용량 후에 상기 피실험자에게 투여되는, 항-C5 항체.

#### 청구항 11

제10항에 있어서,

1500 mg의 항-C5 항체의 정맥내로 투여되는 로딩 용량이, 약물학적 생성물의 최종 용량의 투여 후 3일째에 또는 3일 후에 피실험자에게 투여되는, 항-C5 항체.

#### 청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서,

약물학적 생성물이 siRNA 표적화 C5 mRNA, 또는 피하 또는 정맥내 주사용 조성물 중에 포함된 항-C5 항체와 상이한 항-C5 항체를 포함하는, 항-C5 항체.

#### 청구항 13

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

약물학적 생성물이 에쿨리주맙, 라블리주맙 또는 그의 변이체를 포함하는, 항-C5 항체.

#### 청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

피실험자가 100 kg 이상의 체중을 갖는, 항-C5 항체.

#### 청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

피실험자의 생물학적 샘플 중에서 측정된 항-C5 항체 농도가 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  이상인, 항-C5 항체.

#### 청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,  
피실험자의 생물학적 샘플 중에서 측정된 용혈 활성이 10 U/ml 미만인, 항-C5 항체.

#### 청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서,  
생물학적 샘플이 혈액 샘플, 바람직하게는 적혈구 샘플인, 항-C5 항체.

#### 청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,  
크로발리맙인 항-C5 항체.

#### 청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,  
C5-관련 질병이 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH), 류머티스성 관절염(RA), 루푸스 신경염, 허혈성-재관류 손상, 비정형 용혈성 요독증후군(aHUS), 조밀침착병(DDD), 황반 변성, 용혈작용, 상승된 간 효소, 낮은 혈소판(HELLP) 증후군, 혈전성 혈소판감소성 자반(TTP), 자연 유산, 무-면역 혈관염, 수포성 표피박리증, 습관성 유산, 다발성 경화증(MS), 외상성 뇌 손상, 심근경색, 심폐 우회술 또는 혈액투석으로부터 발생하는 손상, 불응성 전신 중증 근무력증(gMG), 및 시신경척수염(NMO)으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는, 항-C5 항체.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 피실험자에서 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)을 포함한 C5-관련 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한, 항-C5 항체, 특히 항-C5 항체 크로발리맙의 투여량 및 투여 섭생에 관한 것이다. 본 발명의 투여량 및 치료 섭생은 피실험자에게 항-C5 항체, 바람직하게는 항-C5 항체 크로발리맙의 로딩 용량의 투여에 이은 상기 항-C5 항체의 유지 용량(들)의 투여를 포함하며, 여기에서 초기 투여되는 로딩 용량은 피실험자에게 정맥 내로 제공되고, 나머지 로딩 및 유지 용량은 상기 정맥내로 투여되는 로딩 용량 보다 낮은 투여량으로 피하로 투여된다.

#### 배경 기술

[0002] 보체계는 면역 복합체의 제거, 및 감염인자, 외부 항원, 바이러스-감염된 세포 및 종양 세포에 대한 면역 반응에서 중심적인 역할을 한다. 약 25 내지 30개의 보체 단백질이 존재하며, 이들은 혈장 단백질 및 막 보조인자의 복합 콜렉션으로서 발견된다. 보체 성분은 일련의 복잡한 효소적 절단 및 막 결합 사건에서의 상호작용에 의해 그의 면역방어기능을 성취한다. 생성되는 보체 캐스케이드는 옵소닌, 면역조절, 및 용해 기능을 갖는 생성물의 생성을 도출한다.

[0003] 보체계는 3개의 별개의 경로, 즉 고전적인 경로, 렉틴 경로 및 대체 경로를 통해 활성화될 수 있다. 이들 경로는 다수의 성분을 공유하며, 초기 단계는 상이하지만, 수렴하여 표적 세포의 활성화 및 파괴를 담당하는 동일한 말단 보체 성분(C5 내지 C9)을 공유한다.

[0004] 고전적인 경로는 통상적으로 항원-항체 복합체의 형성에 의해 활성화된다. 독립적으로, 렉틴 경로 활성화의 첫 번째 단계는 특정 렉틴, 예를 들어 만난-결합 렉틴(MBL), H-피콜린, M-피콜린, L-피콜린 및 C-형 렉틴 CL-11의 결합이다. 대조적으로, 대체 경로는 낮은 수준의 턴오버 활성화를 자발적으로 겪으며, 이는 외부 또는 다른 비정상 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 생성시키는 지점에 수렴한다.

[0005] C3a는 아나필라톡신이다. C3b는 세균 및 다른 세포뿐만 아니라, 몇몇 바이러스 및 면역 복합체에 결합하고, 이들을 순환으로부터 제거하기 위해 태그한다(옵소닌으로서 공지된 역할). C3b는 또한 다른 성분들과 복합체를 형성하여, C5를 C5a 및 C5b로 절단하는 C5 전환효소를 형성한다.

[0006] C5는 대략 80  $\mu\text{g/ml}$  (0.4  $\mu\text{M}$ )로 정상 혈청 중에서 발견되는 190 kDa 단백질이다. C5는 글리코실화되며 그의 질

량의 약 1.5 내지 3.0%가 탄수화물로 여겨진다. 성숙한 C5는 75 kDa 베타쇄에 다이설파이드 연결되는 115 kDa 알파쇄의 이중이량체이다. C5는 1676 아미노산의 단쇄 전구체 단백질(pro-C5 전구체)로서 합성된다(예를 들어 미국특허 제 B1 6,355,245 호 및 미국특허 제 B1 7,432,356 호 참조). 상기 pro-C5 전구체는 절단되어 아미노 말단 단편으로서 베타쇄 및 카복실 말단 단편으로서 알파쇄를 생성시킨다. 상기 알파쇄 및 베타쇄 폴리펩타이드 단편은 다이설파이드 결합을 통해 서로에 연결되어 성숙한 C5 단백질을 구성한다.

[0007] 보체계의 말단 경로는 C5의 포획 및 절단으로 시작한다. 성숙한 C5는 보체 경로의 활성화 중에 C5a 및 C5b 단편으로 절단된다. C5a는 알파쇄의 처음 74개 아미노산을 포함하는 아미노 말단 단편으로서 C5 전환효소에 의해 C5의 알파쇄로부터 절단된다. 성숙한 C5의 나머지 부분은 단편 C5b이며, 이는 베타쇄에 결합된 알파쇄 다이설파이드의 나머지를 함유한다. C5a의 11 kDa 질량의 대략 20%는 탄수화물로 여겨진다.

[0008] C5a는 또 다른 아나필라톡신이다. C5b는 C6, C7, C8 및 C9와 결합하여 표적 세포의 표면에서 막 공격 복합체(MAC, C5b-9, 말단 보체 복합체(TCC))를 형성한다. 충분한 수의 MAC가 표적 세포막내로 삽입되면, MAC 기공이 형성되어 상기 표적 세포의 빠른 삼투 용해를 매개한다.

[0009] 상기에 언급한 바와 같이, C3a 및 C5a는 아나필라톡신이다. 이들은 비만세포 탈과립을 촉발하여, 히스타민 및 다른 염증 매개체를 방출시켜, 평활근 수축, 증가된 혈관 투과성, 백혈구 활성화, 및 세포과다를 생성시키는 세포 증식을 포함한 다른 염증 현상을 생성시킬 수 있다. C5a는 또한 호중구, 호산구, 호염기구 및 단핵구와 같은 과립구를 보체 활성화 부위로 유인하는 작용을 하는 화학주성 펩타이드로서 기능한다.

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

[0011] 적합하게 기능하는 보체계는 감염성 미생물에 대해 확고한 방어를 제공하지만, 보체의 부적합한 조절 또는 활성화는, 예를 들어 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH); 류머티스성 관절염(RA); 루푸스 신경염; 허혈성-재관류 손상; 비정형 용혈성 요독증후군(aHUS); 조밀침착병(DDD); 황반 변성(예를 들어 연령-관련 황반 변성(AMD)); 용혈작용, 상승된 간 효소, 및 낮은 혈소판(HELLP) 증후군; 혈전성 혈소판감소성 자반(TTP); 자연 유산; 무-면역 혈관염; 수포성 표피박리증; 습관성 유산; 다발성 경화증(MS); 외상성 뇌 손상; 및 심근경색, 심폐 우회술 및 혈액투석으로부터 발생하는 손상을 포함한 다양한 질환의 병인에 연루되었다(예를 들어 문헌[Holers *et al.*, Immunol. Rev. (2008), Vol. 223, pp. 300-316] 참조). 따라서, 보체 캐스케이드의 과도한 또는 조절되지 않은 활성화의 억제는 상기와 같은 질환이 있는 환자에게 임상적인 이득을 제공할 수 있다.

[0012] 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)은 흔치 않은 혈액 질환으로, 여기에서 적혈 세포(적혈구)가 손상되며 상기 세포는 정상 적혈구보다 더 빠르게 파괴된다. PNH는 X 염색체상에 위치한 PIG-A(포스포티딜이노시톨 글리칸 부류 A) 유전자 중의 체세포 돌연변이에 의한 조혈 줄기세포의 클론성 확대로부터 발생한다. PIG-A의 돌연변이는, 세포 표면의 다수 단백질의 고정에 요구되는 분자인 글리코실포스포티딜이노시톨(GPI)의 합성에 조기 차단을 유도한다. 결과적으로, PNH 혈액 세포는, 보체-조절성 단백질 CD55 및 CD59를 포함하는 GPI-고정된 단백질에 결합이 있다. 정상적인 환경하에서, 상기 보체-조절성 단백질은 세포 표면상의 MAC의 형성을 차단하며, 이에 의해 적혈구 용해가 방지된다. 상기 GPI-고정된 단백질의 부재는 PNH에서 보체-매개된 용혈작용을 야기한다.

[0013] PNH는 용혈성 빈혈(감소된 수의 적혈구), 헤모글로빈뇨증(뇨 중 헤모글로빈의 존재, 특히 잠든 후 분명하다), 및 헤모글로빈혈증(혈류 중 헤모글로빈의 존재)을 특징으로 한다. PNH에 걸린 피실험자는 발작(본 명세서에서 검은색 소변의 발생으로서 정의됨)을 갖는 것으로 공지되어 있다. 용혈성 빈혈은 보체 성분에 의한 적혈구의 혈관내 파괴에 기인한다. 다른 공지된 증상은 언어장애, 피로, 발기부전, 혈전증 및 재발성 복통을 포함한다.

[0014] 에쿨리주맵은 보체 단백질 C5에 대한 인간화된 단클론 항체이며, 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 및 비정형 용혈성 요독증후군(aHUS)의 치료에 승인된 첫 번째 치료법이다(예를 들어 문헌[Dmytrijuk *et al.*, The Oncologist (2008), 13(9), pp. 993-1000] 참조). 에쿨리주맵은 C5 전환효소에 의한 C5의 C5a 및 C5b로의 절단을 억제하며, 이는 말단 보체 복합체 C5b-9의 생성을 방지한다. C5a 및 C5b-9는 모두 PNH 및 aHUS의 특징인 말단 보체-매개된 사건을 야기한다(예를 들어 WO-A2 2005/074607, WO-A1 2007/106585, WO-A2 2008/069889, 및 WO-A2 2010/054403 참조). PNH의 치료를 위해서, 항-C5 항체 에쿨리주맵 또는 라블리주맵은 공통의 치료법을 나타낸다. 그러나, 아시아계 개인의 3.5% 이하는 에쿨리주맵 및 라블리주맵 결합 부위에 상응하는 Arg885에 영향을 미치는 C5의 다형성을 갖는다(문헌[Nishimura *et al.*, N Engl J Med, Vol. 370, pp. 632-639 (2014); DOI: 10.1056/NEJMoa1311084]). 이러한 다형성을 갖는 PNH 환자는 에쿨리주맵 또는 라블리주맵에 의한 혈관내 용혈



작용의 불량한 조절을 경험하며, 따라서 상기 환자는 그다지 충족되지 않은 의학적 요구를 갖는 그룹을 구성한다.

[0015] 다수의 보고서가 항-C5 항체를 기재하였다. 예를 들어 WO 95/29697은 C5의 알파쇄에는 결합하지만 C5a에는 결합하지 않고, C5의 활성화를 차단하는 항-C5 항체를 기재하였다. WO-A2 2002/30985는 C5a 형성을 억제하는 항-C5 단클론 항체를 기재하였다. 다른 한편으로, WO-A1 2004/007553은 C5의 알파쇄상의 C5 전환효소에 대한 단백질 분해 부위를 인식하고 C5의 C5a 및 C5b로의 전환을 억제하는 항-C5 항체를 기재하였다. WO-A1 2010/015608은 적어도  $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ 의 친화성 상수를 갖는 항-C5 항체를 기재하였다. 더욱이, WO-A1 2017/123636 및 WO-A1 2017/132259는 항-C5 항체를 기재한다. WO-A 2016/098356은 C5의 베타쇄내의 에피토프에 산성 pH에서보다 중성 pH에서 더 높은 친화성으로 결합함을 특징으로 하는 항-C5 항체의 생성을 개시하였다. WO-A1 2016/098356에 개시된 항-C5 항체 중 하나는 항-C5 항체 크로발리맵을 지칭한다(상세한 내용에 대해서는 하기 실시예 1 참조). 크로발리맵은, 에쿨리주맵/라블리주맵 결합 에피토프와 상이한, C5의 베타 서브유닛상의 독특한 에피토프에 결합하는 항-C5 항체이다. 시험관내 연구는 상기 항-C5 항체 크로발리맵이 야생형 및 Arg885-돌연변이 C5에 동등하게 결합하고 이들의 활성을 억제함을 입증하였다(문헌[Fukuzawa *et al.*, Sci Rep, 7(1): 1080. doi: 10.1038/s41598-017-01087-7 (2017)]). 대조적으로, WO-A1 2017/104779는 도 21에서, 항-C5 항체 에쿨리주맵이 Arg885-돌연변이 C5를 억제하지 않았음을 보고한다. 더욱이, WO-A1 2018/143266은 C5-관련 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다. 더욱이, WO-A1 2018/143266은 COMPOSER 연구(BP39144)에 사용된 바와 같은 항-C5 항체 크로발리맵의 투여량 및 투여 도식을 개시한다. 상기 COMPOSER 연구는 건강한 피실험자 및 PNH를 갖는 피실험자에서 항-C5 항체 크로발리맵의 안전성 및 효능, 약동학(PK) 및 약역학(PD)을 평가하기 위한 I/II상의 포괄적인 다기관, 개방-표지 연구를 지칭한다. 상기 COMPOSER 연구는 3개의 파트: 건강한 참가자에서 파트 1, 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)이 있는 환자에서 파트 2 및 파트 3을 함유하였다. 추가로, 상기 연구의 파트 3에 포함된 환자는 적어도 3개월 동안 항-C5 항체 에쿨리주맵으로 치료된 환자들이었다. 상기 COMPOSER 연구의 파트 1의 참가자는 3개 그룹의 건강한 환자를 포함하도록 설계되었다: 원래의 프로토콜 설계에 따라, 첫 번째 그룹은 항-C5 항체 크로발리맵이 75 mg/신체의 용량으로 1회 정맥내(IV)로 투여되는 환자의 그룹이고; 두 번째 환자 그룹은 항-C5 항체 크로발리맵이 150 mg/신체의 용량으로 1회 정맥내(IV)로 투여되는 참가자의 그룹이고, 세 번째 그룹은 항-C5 항체 크로발리맵이 170 mg/신체의 용량으로 1회 피하(SC)로 투여되는 피실험자의 그룹이다. 상기 COMPOSER 연구의 파트 1은 실제로 적응가능하므로(안전성, 허용성, 약동학(PK), 및 약역학(pD) 데이터의 진행중인 평가에 기반한다), 파트 1에 제공된 실제 용량은 상기 COMPOSER 연구의 파트 1에 등록된 첫 번째 그룹의 환자의 경우 75 mg IV, 두 번째 그룹의 환자의 경우 125 mg IV, 및 세 번째 그룹의 환자의 경우 100 mg SC이었다.

[0016] COMPOSER 연구의 파트 2는 항-C5 항체 크로발리맵을 3회 정맥내로 투여한 피실험자의 그룹을 포함하도록 설계되었다: 원래의 프로토콜 설계에 따라, 상기 항-C5 항체 크로발리맵을 초기에 300 mg/신체(IV), 이어서 초기 투여 후 1주일째에 500 mg/신체(IV), 및 최종적으로 상기 두 번째 투여 후 2주일째에 1000 mg/신체(IV)의 용량으로 투여하였다. 상기 최종 정맥내 투여 후 2주일째에 시작하여, 상기 항-C5 항체 크로발리맵을 170 mg/신체의 용량으로 1주일에 1회 피하로 투여한다. 파트 1 및 PK 시뮬레이션으로부터 발생하는 임상 데이터에 기반하여, 상기 COMPOSER 연구의 파트 2에서 환자에 대한 시작 용량을 300 mg에서 375 mg IV로 변화시켰다. 따라서, 상기 COMPOSER 연구의 파트 2에서 제공된 실제 용량은 하기와 같다: 상기 항-C5 항체 크로발리맵을 초기에 375 mg/신체(IV)의 용량, 이어서 초기 투여 후 1주일째에 500 mg/신체(IV)의 용량, 및 최종적으로 상기 두 번째 투여 후 2주일째에 1000 mg/신체(IV)의 용량으로 정맥내(IV)로 투여한다. 상기 최종 정맥내 투여 후 2주일째에 시작하여, 상기 항-C5 항체 크로발리맵을 170 mg/신체의 용량으로 1주일에 1회 피하(SC)로 투여한다.

[0017] 상기 연구의 파트 3은 상기 시험에의 등록에 선행하여 3개월 동안 항-C5 항체 에쿨리주맵으로 치료된 환자 및 에쿨리주맵의 정기적인 주입을 수용해야 하는 환자를 포함하였다. 상기 연구의 파트 3은 3개 그룹의 피실험자를 포함하도록 설계되었다. 항-C5 항체 크로발리맵을 초기에 모든 그룹의 피실험자에게 1000 mg/신체의 용량으로 1회 정맥내로 투여한다. 상기 초기 정맥내 투여 후 1주일째에 시작하여(초기 IV 투여 후 8일째), 상기 항-C5 항체 크로발리맵을 상기 첫 번째 그룹의 피실험자에게 170 mg/신체의 용량으로 매주 1회, 상기 두 번째 그룹의 피실험자에게 340 mg/신체의 용량으로 2주마다 1회, 및 상기 세 번째 그룹의 피실험자에게 680 mg/신체의 용량으로 4주마다 1회 피하로 투여한다. COMPOSER 파트 3에서, 크로발리맵, 인간 C5 및 항체 에쿨리주맵간의 약물-표적-약물-복합체(DTDC)가, 항-C5 항체 에쿨리주맵을 크로발리맵으로 변경한 모든 PNH 환자에서 검출되었다. DTDC는 말단 보체 경로의 완전한 억제의 일시적인 상실 위험을 잠재적으로 증가시킬 수 있는 크로발리맵 제거율의 일시적인 증가를 촉발한다(문헌[Röth *et al.*, Blood (2020), Vol. 135, pp. 912-920; doi:

10.1182/blood.2019003399 and Sostelly *et al.*, Blood (2019), Vol. 134, p. 3745]).

[0018] 더욱이, WO-A1 2018/143266은 크로발리맵, 인간 C5 및 항체 에쿨리주맙간의 면역복합체(약물-표적-약물-복합체)가 에쿨리주맙으로 치료된 피실험자에서 형성될 수 있었음을 기재한다. 피실험자, 특히 보체 C5 억제 유지가 필요한 피실험자, 예를 들어 PNH 또는 aHUS 환자가 항-C5 항체 에쿨리주맙을 크로발리맵으로 변경하는 경우, 상기 두 항-C5 항체가 모두 혈액 순환 중에 존재하며 이들이 인간 C5의 상이한 에피토프에 결합하므로 약물-표적-약물-복합체(DTDC)를 형성한다. 상기 DTDC는 분자의 에쿨리주맙-C5-크로발리맵-C5 쇄의 반복으로부터 형성되고 2개의 DTDC가 조립되어 보다 큰 DTDC를 형성할 때 성장할 수 있다. 크로발리맵에 의한 상기 COMPOSER 연구의 파트 3에 포함된 환자의 치료 목표는 말단 보체 경로의 신속하고 지속적인 완전한 억제를 보장하는 것이다. 그러나, 크로발리맵, 인간 C5 및 에쿨리주맙으로 이루어지는 약물-표적-약물-복합체(DTDC)는 COMPOSER 파트 3에서 에쿨리주맙으로부터 변경한 모든 환자에서 검출되었다. DTDC 및 특히 큰 DTDC가 보다 느리게 제거되며 보다 더 독성을 야기하는 듯하다. 상기와 같은 DTDC의 형성은 순환 장애, 복합체 크기로 인한 혈관염 위험, III형 과민성 반응, 또는 보체계의 비정상적인 활성화와 같은 잠재적인 위험을 야기할 수 있으므로, 상기와 같은 DTDC의 형성은 피해야 한다(또한 문헌[Röth *et al.*, Blood (2020), Vol., 135, pp. 912-920; doi: 10.1182/blood.2019003399] 참조).

[0019] 더욱이, 항-C5 항체 크로발리맵은 그의 작용 기전에 기반하여, 보체 조절성 단백질이 없는 적혈 세포(적혈구)의 보체-매개된 용해를 억제한다. 말단 보체 경로가 치료 기간 도중 일시적으로 차단되지 않는다면, 상기 적혈 세포(적혈구)는 용해될 것이며, 이는 PNH 환자에서 중증 임상 합병증인 돌파성 용혈작용을 도출할 수 있다. 생물학적 스트레스(감염, 수술, 임신)는 C5의 상향조절에 의한 보체 경로의 생리학적 활성화를 도출한다(문헌 [Schutte *et al.*, Int Arch Allergy Appl Immunol. (1975), Vol. 48(5), pp. 706-720]). 따라서, PNH 환자에서, 복용 기간 내내 말단 보체 활성의 완전한 봉쇄를 유지할 뿐만 아니라, 돌파성 용혈작용의 발생을 최소화하기 위해 크로발리맵 자유 결합 부위의 비축을 유지하는 것이 중요하다.

[0020] 따라서, (1) C5-관련 질병을 앓고 있는 환자, 및 특히 항-C5 항체 에쿨리주맙을 크로발리맵으로 변경하는 환자에서 DTDC의 형성을 최소화하고, (2) 크로발리맵 자유 결합 부위의 수준을 최대화하며, (3) 환자가 개인-간 가변성에도 불구하고 말단 보체 억제에 요구되는 항-C5 항체 표적 한계 농도를 초과하여 남아있도록 하는 복용 및 투여 섭생을 식별할 필요가 있다.

### 발명의 내용

[0021] 상기 필요성은 청구항에 정의된 바와 같은 실시양태를 제공함으로써 본 발명에 의해 다루어진다.

[0022] 본 발명은 피실험자에서 C5-관련 질병을 치료하거나 예방하는 방법에 사용하기 위한 항-C5 항체에 관한 것으로서, 상기 방법은

[0023] (a) 상기 피실험자에게 1500 mg의 항-C5 항체의 로딩 용량을 1회 정맥내로 투여한 다음, 상기 피실험자에게 340 mg의 항-C5 항체의 적어도 하나의 로딩 용량을 피하로 투여하고;

[0024] (b) 상기 피실험자에게 1020 mg의 항-C5 항체의 적어도 하나의 유지 용량을 피하로 투여하는

[0025] 연속적인 단계를 포함한다.

[0026] 본 발명에 있어서, 치료되는 피실험자는 바람직하게는 100 kg 이상의 체중을 갖는 환자이다. 본 발명에 있어서, 상기 치료되는 피실험자는 보체 활성 억제가 요구되는 C5-관련 질병(예를 들어 PNH 및 aHUS)을 앓고 있는 피실험자이다. 더욱이, 본 발명은 C5-관련 질병, 특히 PNH의 치료 또는 예방을 위한 항-C5 항체의 용도에 관한 것이다. 본 발명에 있어서, 본 발명은 C5-관련 질병, 바람직하게는 PNH의 치료 또는 예방에 유용한 하나의 약학적 생성물로 치료된 환자에서 C5-관련 질병, 바람직하게는 PNH의 치료 또는 예방에 관한 것이며, 여기에서 상기 항-C5 항체의 정맥내로 투여되는 로딩 용량을 상기 피실험자에게 상기 약학적 생성물의 최종 용량 후에 투여한다. 따라서, 상기 항-C5 항체, 특히 항-C5 항체 크로발리맵의 본 명세서에 기재된 투여량 및 투여 섭생을 상기 C5-관련 질병, 바람직하게는 PNH의 치료 또는 예방에 유용한 하나의 약학적 생성물로 치료된 환자에게 제공한다. 하기에 보다 상세히 설명하는 바와 같이, 청구된 투여량 및 치료 섭생의 시작 전에 피실험자에게 제공된 C5-관련 질병의 치료에 유용한 약학적 생성물은 항-C5 항체 에쿨리주맙 또는 라블리주맙, 바람직하게는 항-C5 항체 에쿨리주맙을 지칭한다.

[0027] 첨부된 실시예에 나타난 바와 같이, 청구항에 정의된 바와 같은 용량 및 치료 섭생은 말단 보체 활성의 지속적



이고 일관적인 봉쇄를 보장한다(대략적으로 피실험자의 95% 초과가 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 표적 한계를 초과하여 유지된다)(도 4 및 7 참조). 더욱이, 말단 보체 억제제는 초기 용량에 바로 이어서 성취되었으며 일반적으로 복용 기간 전체를 통해 유지되었다(도 8 참조). 더욱이, 본 발명의 투여량 및 치료 섭생은 또한 치료-미경험 및 에쿨리주맙 사전-치료된 환자 모두에서 복용 기간의 대부분 동안 자유 결합 부위의 충분한 비축을 보장한다(도 2 참조). 크로발리맙 및 에쿨리주맙은 상이한 C5 에피토프에 결합하며 따라서 DTDC가 형성될 것으로 예상된다. DTDC는 환자가 크로발리맙 및 에쿨리주맙에 동시에 노출되는 경우(에쿨리주맙의 항-C5 항체 크로발리맙으로의 변경 기간 동안) 발생하는 것으로 예상된다(도 5 참조). DTDC의 형성은 상기에 설명한 바와 같이 크로발리맙 제거율을 증가시키는데 기여할 수 있으며 III형 과민성 반응과 같은 잠재적인 위험을 야기할 수 있다. 에쿨리주맙에서 크로발리맙으로 변경한 환자에서, 청구항에 정의된 바와 같은 용량 및 치료 섭생은 DTDC의 형성을 감소시킬 것으로 예상된다(도 3 및 12 참조). 따라서, 본 명세서에 기재된 투여량 및 치료 섭생은 C5-관련 질병, 바람직하게는 PNH의 치료 또는 예방을 위한 항-C5 항체, 바람직하게는 항-C5 항체 크로발리맙의 신규의 개선된 투여량 섭생을 개략한다. 청구된 투여량 및 치료 섭생의 안전성 및 치료학적 효능을 도 9 내지 11에 추가로 보고한다.

- [0028] 따라서, 본 발명은 피실험자, 바람직하게는 100 kg 이상의 체중을 갖는 피실험자에서 C5-관련 질병을 치료하거나 예방하는 방법에 사용하기 위한 항-C5 항체, 바람직하게는 항-C5 항체 크로발리맙에 관한 것으로서, 상기 방법은
- [0029] (a) 상기 피실험자에게 1500 mg의 항-C5 항체의 로딩 용량을 1회 정맥내로 투여한 다음, 상기 피실험자에게 340 mg의 항-C5 항체의 적어도 하나의 로딩 용량을 피하로 투여하고;
- [0030] (b) 상기 피실험자에게 1020 mg의 항-C5 항체의 적어도 하나의 유지 용량을 피하로 투여하는
- [0031] 연속적인 단계를 포함한다.
- [0032] "로딩 용량"은 치료 시작시, 즉 치료 섭생 시작시 C5-관련 질병, 바람직하게는 PNH를 앓고 있는 피실험자에게 투여되는 항-C5 항체의 용량을 지칭한다. 약동학(PK)에서, "로딩 용량"은 치료 과정의 시작시, 보다 낮은 용량으로 떨어뜨리기 전에 환자에게 제공될 수 있는 약물의 초기의 보다 높은 용량이다. 본 발명에 있어서, 상기 로딩 용량을 먼저 치료하고자 하는 피실험자에게 정맥내 투여에 이어서 피하 투여에 의해 제공한다. 본 발명에 있어서, 상기 로딩 용량을 1500 mg의 용량으로 1회 제공한다. 따라서, 본 발명에 있어서 정맥내 투여용으로 제형화된 조성물의 로딩 용량을 피실험자에게, 피하 투여용으로 제형화된 약학 조성물의 하나의 로딩 용량 또는 그 이상의 로딩 용량을 피하로 제공하기 전에 1회 정맥내로 제공한다.
- [0033] 본 발명에 있어서, 항-C5 항체의 하나의 로딩 용량 또는 그 이상의 로딩 용량을 1500 mg의 항-C5 항체의 로딩 용량의 정맥내 투여 후에 환자에게 피하로 투여한다. 상기 피하로 투여되는 로딩 용량(들)을 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일 내지 3주일(21일)째에 피실험자에게 340 mg의 상기 항-C5 항체의 용량으로 적어도 1회 피하로 투여한다. 따라서, 본 발명에 있어서, 340 mg의 항-C5 항체의 로딩 용량을 상기 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21일째에 피실험자에게 적어도 1회 피하로 투여한다. 바람직하게, 340 mg의 항-C5 항체의 하나의 로딩 용량을 상기 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일째에 피실험자에게 투여한다. 보다 바람직하게, 340 mg의 항-C5 항체의 하나의 로딩 용량을 정맥내 투여 시작 후 1일째에 피하로 투여한다. 본 발명에 있어서, 340 mg의 항-C5 항체의 적어도 하나의 추가적인 로딩 용량을 상기 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1주일(7일), 2주일(14일), 또는 3주일(21일)째에 피실험자에게 피하로 투여한다. 가장 바람직하게, 340 mg의 항-C5 항체의 추가적인 로딩 용량을 상기 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1주일(7일), 2주일(14일) 및 3주일(21일)째에 피하로 투여한다. 따라서, 본 발명의 상황내에서 1, 2, 3, 4 및/또는 5개의 로딩 용량을 피실험자에게 제공하며, 여기에서 하나의 로딩 용량, 바람직하게는 초기 로딩 용량을 피실험자에게 1500 mg의 용량으로 정맥내로 투여하고, 1, 2, 3 또는 4개의 로딩 용량을 환자에게 340 mg의 용량으로 피하로 제공한다. 본 발명에 있어서, 각각 340 mg의 항-C5 항체 투여량을 갖는 4개의 로딩 용량의 피하 투여가 바람직하며, 여기에서 상기 추가적인 로딩 용량을 상기 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일째에 1회 피하로 투여한 다음, 상기 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1주일, 2주일 및 3주일째에 매주 1회 로딩 용량을 피하로 투여한다. 따라서, 2860 mg의 항-C5 항체의 총량을 환자에게 로딩 용량으로 투여할 수 있다. 상기 총량은 치료 22일 후에 투여되는 상기 항-C5 항체의 총량, 즉 1일째(초기에 정맥내로 투여되는 1500 mg의 로딩 용량), 2일째(상기 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일째에 환자에게 제공된 340 mg의 첫 번째 피하로 투여된 로딩 용량), 8일째(상기 정맥내 투여 시작 후 1주일째에 제공된 340 mg의 두 번째 피하로 투여된 로딩 용량), 15일째(상기 정맥내 투여 시작 후 2주일째에 제공된 340 mg의 세 번째 피하로

투여된 로딩 용량), 및 22일째(상기 정맥내 투여 시작 후 3주일째에 제공된 340 mg의 네 번째 피하로 투여된 로딩 용량)에 로딩 용량을 가함으로써 계산된 22일의 치료의 끝에서 도달되는 용량을 지칭한다. 예를 들어, 1500 mg(1일째)의 정맥내 투여에 이어서, 340 mg(2일째), 340 mg(8일째), 340 mg(15일째) 및 340 mg(22일째)의 피하 투여에 상응하는 로딩 용량(들)을 통해 제공된 항-C5 항체의 총량은 2860 mg이다.

[0034] 본 발명에 따라, 초기 용량 또는 용량들에 이어서, 항-C5 항체의 농도를 유효 표적 수준 이상으로 유지시키기 위해 충분히 가까운 간격으로 동등하거나 보다 적은 양의 상기 항-C5 항체의 후속 용량이 이어진다. 따라서, 본 발명에 있어서, 유지 용량(들)을 상기 로딩 용량(들) 후에 환자에게 투여한다. 상기 "유지 용량"은 항-C5 항체의 농도를 상기 항-C5 항체 농도의 특정한 유효 한계보다 높게 유지시키기 위해 C5-관련 질병을 앓고 있는 피실험자에게 제공되는 항-C5 항체의 용량을 지칭한다. 본 발명에 있어서, 상기 항-C5 항체의 표적 수준은 대략적으로 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  이상이다. 본 발명내의 상기 항-C5 농도의 표적 수준을 치료하고자 하는 피실험자의 생물학적 샘플 중에서 측정할 수 있다. 생물학적 샘플 중의 항-C5 농도의 측정 수단 및 방법은 숙련가의 통상적인 지식내에 있으며 예를 들어 면역분석에 의해 측정될 수 있다. 바람직하게 본 발명에 있어서, 상기 면역분석은 ELISA이다. 마찬가지로, 용혈 활성을 청구된 투여량 및 치료 섭생에 의한 C5-관련 질병을 앓고 있는 환자의 유효 치료에 대한 매개변수로서 사용할 수 있다. 상기 용혈 활성을 치료하고자 하는 환자의 생물학적 샘플 중에서 측정할 수 있다. 본 발명에 있어서, 완전한 말단 보체 억제(보체계의 말단 경로의 완전한 억제)를 10 U/ml 미만인 용혈 활성에 의해 한정할 수 있다. 상기 용혈 활성은 10 U/ml 미만, 즉 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 또는 0 U/ml이 바람직하다. 본 발명에 따른 투여량 및 투여 섭생에 의해 치료하고자 하는 환자의 생물학적 샘플 중의 용혈 활성의 측정 수단 및 방법은 숙련가에 의해 공지되어 있다. 전형적으로, 상기 용혈 활성을 면역분석에 의해 측정할 수 있다. 바람직하게 본 발명에 있어서, 상기 면역분석은 생체의 리포솜 면역분석(LIA)이다. 본 발명에 있어서, 상기 생물학적 샘플은 혈액 샘플이다. 바람직하게, 상기 혈액 샘플은 적혈 샘플(적혈구)이다. 바람직하게, 상기 유지 용량(들)을 환자에게 1020 mg의 항-C5 항체의 용량 또는 용량들로 피하로 투여한다. 따라서, 본 발명의 상황내에서 적어도 하나의 유지, 또는 그 이상의 유지 용량을 피실험자에게 제공하며, 여기에서 상기 유지 용량(들)을 1020 mg의 용량으로 피하로 투여한다. 본 발명에 있어서, 1020 mg의 항-C5 항체의 적어도 하나의 유지 용량을 상기 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 4주일(28일)째에 피실험자에게 피하로 투여한다. 바람직하게, 1020 mg의 유지 용량을 상기 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 4주일째에 1회 피실험자에게 피하로 투여한다. 따라서 본 발명의 상황내에서 1020 mg의 적어도 하나의 유지 용량을 상기 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 4주일(28일)째에, 즉 치료 섭생 29일째에 환자에게 피하로 투여한다. 따라서, 본 발명에 있어서, 1020 mg의 유지 용량을 상기 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 4주일(28일)째에, 바람직하게는 1회 피하로 투여한다. 본 발명에 있어서, 3880 mg의 항-C5 항체의 총량을 본 발명에 따른 로딩 용량 및 유지 용량으로 환자에게 투여할 수 있다. 상기 총량은 치료 29일 후에 투여되는 상기 항-C5 항체의 총량, 즉 1일째(초기에 정맥내로 투여되는 1500 mg의 로딩 용량), 2일째(상기 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일째에 환자에게 제공된 340 mg의 첫 번째 피하로 투여된 로딩 용량), 8일째(상기 정맥내 투여 시작 후 1주일째에 제공된 340 mg의 두 번째 피하로 투여된 로딩 용량), 15일째(상기 정맥내 투여 시작 후 2주일째에 제공된 340 mg의 세 번째 피하로 투여된 로딩 용량), 22일째(상기 정맥내 투여 시작 후 3주일째에 제공된 340 mg의 네 번째 피하로 투여된 로딩 용량)에 로딩 용량, 및 1020 mg(29일째)의 피하로 투여된 유지 용량을 가함으로써 계산된 29일의 치료의 끝에서 도달되는 용량을 지칭한다. 예를 들어, 1500 mg(1일째)의 정맥내 투여에 이어서, 340 mg(2일째), 340 mg(8일째), 340 mg(15일째), 340 mg(22일째) 및 1020 mg(29일째)의 피하 투여에 상응하는 로딩 용량 및 유지 용량을 통해 제공된 항-C5 항체의 총량은 3880 mg이다.

[0035] 1020 mg의 유지 용량의 피하 투여를 4주의 시간 간격(Q4W)으로 수회 반복할 수 있다. 본 발명에 있어서 1020 mg의 유지 용량을 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48개월 반복하는 것이 바람직하다. 본 발명에 있어서 4주의 시간 간격으로 1020 mg의 유지 용량의 반복 및 환자의 전 생애 동안 계속하는 것이 바람직하다.

[0036] 특히, 본 발명은 피실험자, 바람직하게는 100 kg 이상의 체중을 갖는 피실험자에서 C5-관련 질병을 치료하거나 예방하는 방법에 사용하기 위한 항-C5 항체에 관한 것으로서, 상기 방법은

[0037] (i) 상기 피실험자에게 1500 mg의 항-C5 항체의 로딩 용량을 1회 정맥내로 투여하고;

[0038] (ii) 상기 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일째에 상기 피실험자에게 340 mg의 항-C5 항체의 로딩 용량을 피하로 투여하고;

[0039] (iii) 상기 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1주일(7일), 2주일(14일) 및 3주일(21일)째에 상기 피실험자에게

340 mg의 항-C5 항체의 로딩 용량을 매주 1회 피하로 투여하고;

[0040] (iv) 상기 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 4주일(28일)째에 상기 피실험자에게 1020 mg의 항-C5 항체의 유지 용량을 피하로 투여하고;

[0041] (v) 단계 (iv)를 4주일(28일)의 시간 간격으로 수회 반복하는

[0042] 연속적인 단계를 포함한다.

[0043] "정맥내 투여"/"정맥내로 투여한다"란 용어는 본 발명에 있어서 치료하고자 하는 환자의 신체가 항-C5 항체를 대략 15분 이하, 바람직하게는 5분 이하로 수용하도록 상기 피실험자의 정맥내로 상기 항-C5 항체를 투여함을 지칭한다. 정맥내 투여를 위해서, 상기 항-C5 항체를 상기가 적합한 장치, 예를 들어 (비제한적으로) 주사기를 통해 투여되도록 제형화해야 한다. 본 발명에 있어서, 정맥내 투여용 제형은 50 내지 350 mg의 항-C5 항체, 1 내지 100 mM의 완충제, 예를 들어  $5.5 \pm 1.0$ 의 pH를 포함하는 히스티딘/아스파르트산, 1 내지 100 mM의 아미노산, 예를 들어 아르기닌, 및 0.01 내지 0.1%의 비이온성 계면활성제, 예를 들어 폴록사머를 포함한다. 바람직하게 본 발명에 있어서, 상기 정맥내 투여용 제형을 하기의 성분을 함유하는 2 mL 유리 바이알 중에서 제공한다: 170 mg/mL 크로발리맵, 30 mM 히스티딘/아스파르트산(pH 5.8), 100 mM 아르기닌 하이드로클로라이드 및 0.05% 폴록사머 188<sup>TM</sup>. 이어서 상기 제형을 환자에게 허용되는 기간, 예를 들어 5분, 15분, 30분, 90분, 또는 그 이하내에 투여한다. 더욱이, 상기 정맥내 투여용 제형을 치료하고자 하는 환자에게 1 mL 내지 15 mL, 바람직하게는 약 9 mL의 주사 부피로 제공한다.

[0044] "피하 투여"/"피하로 투여한다"란 용어는 본 발명에 있어서 동물 또는 인간 환자의 피부 아래, 바람직하게는 피부와 하부 조직 사이의 주머니내에의, 약물 용기로부터의 비교적 느리고, 지속적인 전달에 의한 항-C5 항체의 도입을 지칭한다. 상기 주머니는 피부를 하부 조직으로부터 위로 멀리 집어올리거나 잡아당김으로써 생성될 수 있다. 피하 투여를 위해서, 상기 항-C5 항체를 적합한 장치, 예를 들어 (비제한적으로) 주사기, 사전충진된 주사기, 주사 장치, 주입 펌프, 주사기 펜, 무바늘 장치를 통해, 또는 피하 패치 전달 시스템을 통해 투여할 수 있도록 제형화해야 한다. 본 발명에 있어서, 상기 피하 투여용 제형은 50 내지 350 mg의 항-C5 항체, 1 내지 100 mM의 완충제, 예를 들어  $5.5 \pm 1.0$ 의 pH를 포함하는 히스티딘/아스파르트산, 1 내지 100 mM의 아미노산, 예를 들어 아르기닌, 및 0.01 내지 0.1%의 비이온성 계면활성제, 예를 들어 폴록사머를 포함한다. 바람직하게 본 발명에 있어서, 상기 정맥내 투여용 제형을 하기의 성분을 함유하는 2.25 mL 사전충진된 주사기 중에서 제공한다: 170 mg/mL 크로발리맵, 30 mM 히스티딘/아스파르트산(pH 5.8), 100 mM 아르기닌 하이드로클로라이드 및 0.05% 폴록사머 188(상표). 본 발명에 있어서, 피하 투여용 제형을 안전 바늘 장치를 갖는 사전충진된 주사기 중에 제공한다. 피하 투여용 주사 장치는 약 1 내지 15 mL 또는 그 이상, 바람직하게는 2.25 mL의, 상기 항-C5 항체를 포함하는 피하 투여용 제형을 포함한다. 정상 환경하에서, 피하로 투여되는 주사 부피는 1 내지 15 mL, 바람직하게는 2 mL(340 mg 크로발리맵), 또는 6 mL(1020 mg 크로발리맵)이다. 본 발명에 있어서, 상기 피하 투여는 치료하고자 하는 환자의 피부 아래에, 비제한적으로 30분 이하, 90분 이하를 포함한 기간 동안 약물 용기로부터 비교적 느리고, 지속적인 전달에 의한 상기 항-C5 항체의 도입을 지칭한다. 임의로, 상기 투여를 치료하고자 하는 환자의 피부 아래에 이식된 약물 전달 펌프의 피하 이식에 의해 수행할 수 있으며, 여기에서 상기 펌프는 예정된 기간, 예를 들어 30분, 90분 또는 치료 섭생의 길이에 걸쳐있는 기간 동안 예정된 양의 상기 항-C5 항체를 전달한다.

[0045] 본 발명에 있어서, 상기 투여량 및 치료 섭생은 1회 이상 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 적어도 하나의 약물학적 생성물로 치료된 피실험자에서 C5-관련 질병의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 치료 섭생은 C5-관련 질병의 치료 또는 예방 방법에 사용하기 위해 적어도 하나의 약물학적 생성물에 의해 선행 치료를 받은 상기 질병을 갖는 환자의 치료에 유용할 수 있지만, 본 발명에 따른 치료 섭생에 더 양호하게 반응할 것이 예상된다. 상기와 같은 경우에, 투약을 본 발명에 따라 C5-관련 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위해 상기 약물학적 생성물에서 항-C5 항체로 변경시킬 수 있다. 바람직하게, 상기 항-C5 항체의 정맥내 투여된 로딩 용량을 약물학적 생성물의 최종 용량 후에 치료하고자 하는 피실험자에게 제공한다. 상기 항-C5 항체의 정맥내로 투여된 로딩 용량은 바람직하게는 1500 mg의 용량을 갖는다.

[0046] 본 발명에 있어서, 약물학적 생성물은 본 발명에 따라 정맥내로 또는 피하로 제공되는 항-C5 항체와 상이한 활성 물질을 포함한다. 상기 약물학적 생성물의 활성 물질은 본 발명에 있어서 siRNA 표적화 C5 mRNA, 또는 본 발명에 따라 치료하고자 하는 피실험자에게 피하로 또는 정맥내로 투여되는 항-C5 항체와 상이한 항-C5 항체일 수 있다. 상기 약물학적 생성물은 본 발명에 있어서 환자에게 제공되는 항-C5 항체와 상이한 항체인 항-C5 항체를 포함할 수 있다. 선행 치료에 사용된 약학적 생성물 중에 포함된 항체는 라블리주맵, 또는 에쿨리주맵 또



는 이들의 변형일 수 있다. 바람직하게, 선행 치료에 사용된 약물학적 생성물 중에 포함된 항체는 에쿨리주맙 또는 그의 변형이다. 전형적으로 상기 항-C5 항체 에쿨리주맙의 서열 변이체를 서열번호 11 및 12에 나타낸다.

[0047] 본 발명에 있어서 항체 변이체는, 하나 이상의 아미노산 변형이 항체의 고유 서열 Fc 영역 내에 도입된 Fc 영역 변이체를 포함하는 항-C5 항체일 수 있다. 상기 Fc 영역 변이체는 하나 이상의 아미노산 위치에 아미노산 변형(예를 들어 치환)을 포함하는 인간 Fc 영역 서열(예를 들어 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)을 포함할 수 있다. 본 발명에 있어서, 항체 변이체는 일부(전부는 아닌)의 효과기 기능을 가지며, 이는 상기 항체를, 생체내 항체의 반감기가 중요하지만 일부 효과기 기능(예를 들어 보체 및 ADCC)은 불필요하거나 유해한 용도에 바람직한 후보로 만든다. 시험관내 및/또는 생체내 세포독성 분석을 수행하여 CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/고갈을 확인할 수 있다. 예를 들어, Fc 수용체(FcR) 결합 분석을 수행하여, 항체가 Fc 감마 R 결합은 없지만(따라서 ADCC 활성이 없을 듯하다), FcRn 결합 능력은 유지하도록 할 수 있다. ADCC를 매개하는 1차 세포, NK 세포는 Fc 감마 RIII만을 발현하는 반면, 단핵세포는 Fc 감마 RI, Rc 감마 RII 및 Fc 감마 RIII를 발현한다. 조혈세포상에서의 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 B1 5,500,362 호(예를 들어 문헌[Hellstrom *et al.*, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA (1983), Vol. 83, pp. 7059-7063] 참조) 및 문헌[Hellstrom *et al.*, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA (1985), Vol. 82, pp. 1499-1502]; 미국특허 제 B1 5,821,337 호(문헌[Bruggemann *et al.*, J. Exp. Med. (1987), Vol. 166, pp. 1351-1361] 참조)에 기재되어 있다. 한편으로, 비-방사성 분석 방법을 사용할 수 있다(예를 들어 유식 세포측정을 위한 ACTI(상표) 비-방사성 세포독성 분석(셀테크놀로지 인코포레이티드(CellTechnology, Inc), 미국 캘리포니아주 마운틴뷰 소재); 및 사이토독스(CytoTox) 96(등록상표) 비-방사성 세포독성 분석(프로메가(Promega), 미국 위스콘신주 매디슨 소재)). 상기와 같은 분석에 유용한 효과기 세포는 말초 혈액 단핵세포(PBMC) 및 자연살해(NK) 세포를 포함한다. 한편으로, 또는 추가로, 관심 분자의 ADCC 활성을 생체내에서, 예를 들어 문헌[Clynes *et al.*, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA (1998), Vol. 95, pp. 652-656]에 개시된 바와 같은 동물 모델에서 평가할 수 있다. C1q 결합 분석을 또한 수행하여 항체가 C1q와 결합할 수 없고 따라서 CDC 활성이 없음을 확인할 수 있다. 예를 들어 WO-A2 2006/029879 및 WO-A1 2005/100402에서 C1q 및 C3c 결합 ELISA를 참조할 수 있다. 보체 활성화를 평가하기 위해서, CDC 분석을 수행할 수 있다(예를 들어 문헌[Gazzano-Santoro *et al.*, J. Immunol. Methods (1996), Vol. 202, pp. 163]; 문헌[Cragg *et al.*, Blood (2003), Vol. 101, pp. 1045-1052] 및 문헌[Cragg *et al.*, Blood (2004), Vol. 103, pp. 2738-2743] 참조). FcRn 결합 및 생체내 제거율/반감기 측정을 또한 당해 분야에 공지된 방법을 사용하여 수행할 수 있다(예를 들어 문헌[Petkova *et al.*, Int'l. Immunol. (2006), Vol. 18(12), pp. 1759-1769] 참조).

[0048] 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 B1 6,737,056 호). 상기와 같은 Fc 돌연변이체는 잔기 265 및 297의 알라닌으로의 치환을 갖는, 소위 "DANA" Fc 돌연변이체(미국특허 제 B1 7,332,581 호)를 포함하여, 아미노산 위치 265, 269, 270, 297 및 327 중 2개 이상에서 치환을 갖는 Fc 돌연변이를 포함한다.

[0049] FcR에 대한 개선된 또는 감소된 결합을 갖는 몇몇 항체 변이체가 기재되어 있다(예를 들어 미국특허 제 B1 6,737,056 호; WO-A2 2004/056312, 및 문헌[Shields *et al.*, J. Biol. Chem. (2001), Vol. 9(2), pp. 6591-6604] 참조).

[0050] 몇몇 실시양태에서, 항체 변이체는 ADCC를 개선시키는 하나 이상의 아미노산 치환, 예를 들어 Fc 영역의 298, 333, 및/또는 334번 위치의 치환(잔기의 EU 넘버링)을 갖는 Fc 영역을 포함한다.

[0051] 일부 실시양태에서, 예를 들어 미국특허 제 B1 6,194,551 호, WO 1999/51642, 및 문헌[Idusogie *et al.*, J. Immunol. (2000), Vol. 164, pp. 4178-4184]에 기재된 바와 같이, 변경된(즉 개선되거나 감소된) C1q 결합 및/또는 보체 의존적인 세포독성(CDC)을 생성시키는 변경이 Fc 영역에서 이루어진다.

[0052] 증가된 반감기 및 개선된 신생아 Fc 수용체(FcRn)(모체 IgG의 태아로의 이동을 담당한다)(문헌[Guyer *et al.*, J. Immunol. (1976), Vol. 117, pp. 587] 및 문헌[Kim *et al.*, J. Immunol. (1994), Vol. 24, pp. 249])에의 결합을 갖는 항체가 US 2005/0014934에 기재되어 있다. 상기 항체는 Fc 영역의 FcRn에의 결합을 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 치환(미국특허 제 B1 7,371,826 호)을 갖는 것들을 포함한다. 또한, Fc 영역 변이체의 다른 예에 관한 문헌[Duncan, Nature (1988), Vol. 322, pp. 738-740], 미국특허 제 B1

5,648,260 호; 미국특허 제 B1 5,624,821 호 및 WO 1994/29351을 참조할 수 있다.

[0053] 본 발명에 있어서 본 발명의 정맥내 주사를 위한 조성물의 초기 용량을, 약물학적 생성물의 최종 용량을 치료하고자 하는 환자에게 투여한 후 같은 날에, 또는 1일째, 2일째, 3일째, 4일째, 5일째, 6일째, 7일(1주일)째, 8일째, 9일째, 10일째, 11일째, 12일째, 13일째, 14일(2주일)째, 15일째, 16일째, 17일째, 18일째, 19일째, 20일째, 21일(3주일)째에, 또는 그 이후에 투여한다. 바람직하게, 본 발명에 있어서, 상기 항-C5 항체의 정맥내 투여되는 로딩 용량을, 약물학적 생성물의 최종 용량 후 3일째 또는 3일 후에, 4일째, 5일째, 6일째, 7일(1주일)째, 8일째, 9일째, 10일째, 11일째, 12일째, 13일째, 14일(2주일)째, 15일째, 16일째, 17일째, 18일째, 19일째, 20일째, 21일(3주일)째에, 또는 그 이후에 투여한다. 바람직하게, 상기 항-C5 항체의 정맥내 투여된 로딩 용량을 약물학적 생성물의 최종 용량 후 7일(1주일)째, 또는 그 이후에 환자에게 제공한다. 상기 약물학적 생성물의 최종 용량 후 14일(2주일)째에, 또는 그 이후에 상기 로딩 용량의 정맥내 투여가 본 발명에 있어서 또한 바람직하다. 상기 약물학적 생성물의 최종 용량 후 21일(3주일)째에 상기 항-C5 항체의 정맥내 투여가 본 발명에 있어서 가장 바람직하다.

[0054] 본 발명에 있어서, "1주일"은 7일의 기간을 지칭한다.

[0055] 본 발명에 있어서 "1개월"은 4주의 기간을 지칭한다.

[0056] 본 발명에 있어서 "치료"는 "유도 치료" 및 적어도 "유지 치료"의 후속적인 연속을 포함한다. 전형적으로, 본 발명에 따른 치료는 "유도 치료" 및 적어도 하나의 "유지 치료"를 포함한다. 전형적으로, 본 발명에 따른 치료는 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년(12개월), 2년(24개월), 3년(36개월), 또는 4년(48개월)일 수 있다. 본 발명에 있어서 환자의 전 생애 동안 계속되는 치료가 바람직하다.

[0057] "유도 치료"는 (i) 피실험자에게 항-C5 항체의 로딩 용량, 바람직하게는 1500 mg의 용량의 정맥내 투여, 및 (ii) 피실험자에게 항-C5 항체의 적어도 하나의 로딩 용량, 바람직하게는 340 mg의 용량의 피하 투여의 후속적인 연속이다. 본 명세서에서 상기에 설명한 바와 같이, 본 발명의 상황내에서 상기 항-C5 항체의 340 mg의 로딩 용량을, 정맥내로 투여된 로딩 용량을 피실험자에게 제공한 후 1일째, 1주일(7일)째, 2주일(14일)째, 및 3주일(21일)째에 제공하는 것이 바람직하다. 바람직하게, 상기 정맥내로 투여되는 로딩 용량은 1500 mg의 용량을 갖는다. 치료하고자 하는 피실험자에게 정맥내로 제공되는 로딩 용량은 1360 mg의 용량을 갖는다. 따라서, 본 발명에 있어서 2860 mg의 로딩 용량을 상기 유도 치료 동안 치료하고자 하는 피실험자에게 정맥내로 또는 피하로 투여한다. "유지 치료"는 (i) 하나 이상의 유지 용량(들)을 피실험자에게 피하로 제공하는 유지 기간의 후속적인 연속이다. 본 발명에 있어서, 상기 항-C5 항체의 1020 mg의 유지 용량을, 상기 항-C5 항체의 로딩 용량의 정맥내 투여의 시작 후 4주일(1개월)째에, 바람직하게는 1회 피실험자에게 투여하는 것이 바람직하다. 상기에 설명한 바와 같이, 1020 mg의 유지 용량의 피하 투여를 4주의 시간 간격(Q4W)으로 수회 반복할 수 있다. 본 발명에 있어서 4주의 시간 간격으로 1020 mg의 유지 용량의 반복 및 환자의 전 생애 동안 계속이 바람직하다.

[0058] 본 발명에 있어서, C5-관련 질병은 C5의 과도하거나 조절되지 않는 활성화를 수반하는 보체-매개된 질병 또는 상태이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 C5-관련 질병은 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH), 류머티스성 관절염(RA), 루푸스 신경염, 허혈성-재관류 손상, 비정형 용혈성 요독증후군(aHUS), 조밀침착병(DDD), 황반 변성, 용혈작용, 상승된 간 효소, 낮은 혈소판(HELLP) 증후군, 혈전성 혈소판감소성 자반(TTP), 자연 유산, 무-면역 혈관염, 수포성 표피박리증, 습관성 유산, 다발성 경화증(MS), 외상성 뇌 손상, 심근경색, 심폐 우회술 또는 혈액투석으로부터 발생하는 손상, 불응성 전신 중증 근무력증(gMG), 및 시신경척수염(NMO)으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 적어도 하나이다. 바람직하게, 본 발명에 있어서 상기 C5-관련 질병은 PNH, aHUS, gMG 및 NMO로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 적어도 하나이다. 가장 바람직하게, 상기 C5-관련 질병은 PNH이다. 더욱이, 본 발명에 있어서 상기 C5-관련 질병 PNH를 앓고 있는 피실험자를 C5의 Arg885-돌연변이의 존재에 대해 시험할 수 있다. 따라서, 본 명세서에 개시된 투여량 섭생을 또한, 피실험자가 C5의 Arg855-돌연변이를 갖는 것을 특징으로 하는 PNH를 앓고 있는 피실험자의 치료 및/또는 예방에 사용할 수 있다. 상기 상황에서, Arg885-돌연변이는 885번 위치의 Arg가 His에 의해 치환된 C5의 유전학적 변이를 의미한다. 이와 관련하여, "C5"란 용어는 서열번호 13에 나타난 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 단백질을 지칭한다.

[0059] 본 발명에 있어서, 항-C5 항체는 바람직하게는 크로발리맵이다. 상기 항-C5 항체 크로발리맵(CAS 번호: 1917321-26-6)의 서열 세부사항은 문헌[WHO Drug Information (2018), Vol. 32, No. 2]의 302 및 303 페이지에 공개된 바와 같은 약학 물질에 대해 제시된 국제 일반명(INN)의 목록 번호 119에 개시되어 있다. 상기 항-C5 항체 크로발리맵의 서열을 또한 서열번호 3(중쇄) 및 서열번호 4(경쇄)에 나타낸다. 본 발명에 사용된 항-C5

항체 크로발리맵의 생성은 WO 2016/098356(세부사항에 대해서 실시예 1 참조)에 기재되어 있다. 더욱이, 본 발명에 있어서, 항-C5 항체 크로발리맵을 정맥내 투여용 또는 피하 투여용 제형에 의해 환자에게 투여한다. 본 발명에 있어서 고정된-용량(들)으로서 본 발명에 제공된 투여량의 정맥내 또는 피하 투여가 바람직하다.

[0060] 정맥내 투여용 제형은 50 내지 350 mg의 항-C5 항체 크로발리맵, 1 내지 100 mM의 완충제, 예를 들어  $5.5 \pm 1.0$ 의 pH를 포함하는 히스티딘/아스파르트산, 1 내지 100 mM의 아미노산, 예를 들어 아르기닌, 및 0.01 내지 0.1%의 비이온성 계면활성제, 예를 들어 폴록사머를 포함한다. 바람직하게 본 발명에 있어서, 상기 정맥내 투여용 제형을 하기의 성분을 함유하는 2 mL 유리 바이알 중에서 제공한다: 170 mg/mL 크로발리맵, 30 mM 히스티딘/아스파르트산(pH 5.8), 100 mM 아르기닌 하이드로클로라이드 및 0.05% 폴록사머 188(상표).

[0061] 피하 투여용 제형은 50 내지 350 mg의 항-C5 항체 크로발리맵, 1 내지 100 mM의 완충제, 예를 들어  $5.5 \pm 1.0$ 의 pH를 포함하는 히스티딘/아스파르트산, 1 내지 100 mM의 아미노산, 예를 들어 아르기닌, 및 0.01 내지 0.1%의 비이온성 계면활성제, 예를 들어 폴록사머를 포함한다. 바람직하게 본 발명에 있어서, 상기 정맥내 투여용 제형을 하기의 성분을 함유하는 2.25 사전충진된 주사기 중에서 제공한다: 170 mg/mL 크로발리맵, 30 mM 히스티딘/아스파르트산(pH 5.8), 100 mM 아르기닌 하이드로클로라이드 및 0.05% 폴록사머 188(상표).

[0062] 항-C5 항체 에쿨리주맵은 알렉시온 파마슈티칼스 인코포레이티드(Alexion Pharmaceuticals, Inc.)사에 의해 솔리리스(Soliris)(등록상표)라는 상표명으로 판매된다. 상기 항-C5 항체 에쿨리주맵의 서열을 서열번호 1(중쇄) 및 서열번호 2(경쇄)에 나타낸다. 더욱이, 상기 항-C5 항체 에쿨리주맵의 서열 변이체를 서열번호 11 및 12에 나타낸다.

[0063] 항-C5 항체 라블리주맵의 서열은 알렉시온 파마슈티칼스 인코포레이티드사에 의해 울토미리스(Ultomiris)(등록상표)라는 상표명으로 판매된다. 상기 항-C5 항체 라블리주맵(CAS 번호:1803171-55-2)의 서열은 문헌[WHO Drug Information (2017), Vol. 31, No. 2]의 319 및 320 페이지에 공개된 바와 같은 약학 물질에 대해 제시된 국제 일반명(INN)의 목록 번호 117에 개시되어 있다. 상기 항-C5 항체 라블리주맵의 서열을 또한 서열번호 5(중쇄) 및 서열번호 6(경쇄)에 나타낸다.

[0064] 본 발명에 있어서 기재된 환자는 C5-관련 질병을 앓고 있는 환자이다. 본 발명에 있어서 바람직한 환자는 100 kg 이상의 체중을 갖는 환자이다. 본 발명에 있어서, 상기 C5-관련 질병은 C5의 과도하거나 조절되지 않는 활성화를 수반하는 보체-매개된 질병 또는 상태이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 C5-관련 질병은 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH), 류머티스성 관절염(RA), 루푸스 신경염, 허혈성-재관류 손상, 비정형 용혈성 요독증후군(aHUS), 조밀침착병(DDD), 황반 변성, 용혈작용, 상승된 간 효소, 낮은 혈소판(HELLP) 증후군, 혈전성 혈소판감소성 자반(TTP), 자연 유산, 무-면역 혈관염, 수포성 표피박리증, 습관성 유산, 다발성 경화증(MS), 외상성 뇌 손상, 심근경색, 심폐 우회술 또는 혈액투석으로부터 발생하는 손상, 불응성 전신 중증 근무력증(gMG), 및 시신경척수염(NMO)으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 적어도 하나이다. 바람직하게, 본 발명에 있어서 상기 C5-관련 질병은 PNH, aHUS, gMG 및 NMO로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 적어도 하나이다. 가장 바람직하게, 상기 C5-관련 질병은 PNH이다.

[0065] 더욱이, 본 발명은 피실험자에서 C5-관련 질병을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은

[0066] (a) 상기 피실험자에게 1500 mg의 항-C5 항체의 로딩 용량을 1회 정맥내로 투여한 다음, 상기 피실험자에게 340 mg의 항-C5 항체의 적어도 하나의 로딩 용량을 피하로 투여하고;

[0067] (b) 상기 피실험자에게 1020 mg의 항-C5 항체의 적어도 하나의 유지 용량을 피하로 투여하는

[0068] 연속적인 단계를 포함한다.

[0069] 본 발명에 있어서, 피실험자에서 C5-관련 질병의 치료 또는 예방 방법은

[0070] (i) 상기 피실험자에게 1500 mg의 항-C5 항체의 로딩 용량을 1회 정맥내로 투여하고;

[0071] (ii) 상기 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1일째에 상기 피실험자에게 340 mg의 항-C5 항체의 로딩 용량을 피하로 투여하고;

[0072] (iii) 상기 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 1주일, 2주일 및 3주일째에 상기 피실험자에게 340 mg의 항-C5 항체의 로딩 용량을 매주 1회 피하로 투여하고;

[0073] (iv) 상기 항-C5 항체의 정맥내 투여 시작 후 4주일째에 상기 피실험자에게 1020 mg의 항-C5 항체의 유지를 피하로 투여하고;



[0074]

(v) 단계 (iv)를 4주일의 시간 간격으로 수회 반복하는

[0075]

단계들에 의해 수행되는 것이 바람직하다.

[0076]

상기에 설명한 바와 같이, 본 발명에 있어서 투여량 및 투여 섭생의 상황에 사용되는 항-C5 항체는 크로발리맵 인 것이 바람직하다. 더욱이, 상기에 제공된 정의를 상기 C5-관련 질병의 치료 또는 예방 방법에 마찬가지로 적용한다. 또한, 본 발명에 있어서 치료하고자 하는 피실험자는 100 kg 이상의 체중을 갖는 것이 바람직하다.

### 도면의 간단한 설명

[0077]

**도 1:** 리포솜 면역분석(LIA)에 의해 측정된 바와 같은 항-C5 항체 크로발리맵과 용혈 활성, 및 건강한 피실험자와 C5-관련 질병 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)이 있는 피실험자간의 관계.

노출-반응 관계의 평가는 대략적으로 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 크로발리맵이 완전한 말단 보체 억제를 성취하는데 필요함을 입증한다. 완전한 말단 보체 억제(보체계의 말단 경로의 완전한 억제)는 용혈 활성 <10 U/ml로서 정의된다. 수직 점선은 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  크로발리맵의 약역학(PD) 한계를 표시한다.

**도 2:** 항-C5 항체 크로발리맵의 이용 가능한 자유 결합 부위.

회색 선은 COMPOSER(BP39144) 데이터로부터 추정된 매개변수에 기반한 15명 개인의 시뮬레이션에 상응한다. COMPOSER 연구의 데이터를 상기 시뮬레이션에 사용하였다. y-축은 항-C5 항체 크로발리맵(R07112689; SKY59)의 농도를 도시한다. x-축은 시간(일수)을 도시한다. 짙은 회색 선은 이들 15명 환자의 중간값에 상응한다. S0: COMPOSER 파트 3 섭생 S5: COMPOSER 연구의 파트 4 및 III상에서 제안된 섭생.

**도 3:** 약물-표적-약물-복합체(DTDC)의 시간 프로파일.

회색 선은 COMPOSER(BP39144) 데이터로부터 추정된 매개변수에 기반한 15명 개인의 시뮬레이션에 상응한다. COMPOSER 연구의 데이터를 상기 시뮬레이션에 사용하였다. 짙은 회색 선은 이들 15명 환자의 중간값에 상응한다. S0: COMPOSER 파트 3 섭생 S5: COMPOSER 연구의 파트 4 및 III상에서 제안된 섭생; R07112689: 크로발리맵(SKY59).

**도 4:** 치료 미경험 환자(상부 패널) 및 에쿨리주맵에서 크로발리맵으로 치료를 변경한 PNH 환자에서 크로발리맵의 시뮬레이션된 농도-시간 프로파일.

회색 구간은 90% 예측 구간에 상응하고 회색 선은 예측된 중간값에 상응한다. 검은색 대시선은 항-C5 항체 크로발리맵의 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  표적 농도 수준에 상응한다.

**도 5:** 크로발리맵, 인간 C5 및 항체 에쿨리주맵간의 약물-표적-약물-복합체(DTDC)가 어떻게 제거되고, 재순환되고 보다 작은 DTDC로부터 후속적으로 형성되는지를 기술하는 모델.

환자가 항-C5 항체 에쿨리주맵에서 크로발리맵으로 변경하는 경우, 상기 두 항-C5 항체는 모두 혈액 순환 중에 존재하고 인간 C5의 상이한 에피토프에 결합하므로 DTDC를 형성한다. 상기 DTDC는 분자의 에쿨리주맵-C5-크로발리맵-C5 쇄의 반복으로부터 형성되고 2개의 DTDC가 조립하여 보다 큰 DTDC를 형성할 때 시간이 지남에 따라 성장한다. 상기 모델(도 5)은 DTDC가 항-C5 항체 크로발리맵의 FcRn 수용체에 의해 어떻게 제거되고 재순환되는지를 보고한다. (1) DTDC는, 환자가 항체에 의한 C5의 차별적인 에피토프 인식으로 인해 1 약물에서 다른 약물로의 변경 기간 동안 크로발리맵 및 에쿨리주맵에 동시에 노출되는 경우 발생한다. (2) pH-의존적인 방식으로 인간 C5에 결합하는 크로발리맵 항체는 엔도솜 중에서 산성 조건(pH 6.0)하에 용해성 인간 C5(상기 항-C5 항체 크로발리맵에 결합되었다)로부터 해리되는 반면, 항-C5 항체 에쿨리주맵은 엔소솜 중에서 산성 조건하에 여전히 상기 용해성 인간 C5에 결합한다. (3) 항-C5 항체(항-C5 항체 크로발리맵 및 C5-에쿨리주맵 복합체)는 세포막상에서 발현된 FcRn에 결합함으로써 세포에 의해 흡수된다. C5-에쿨리주맵 복합체는 리소솜으로 전위되어 여전히 상기 항체에 결합된 C5-단백질에 의해 분해되거나 재순환된다. 대조적으로, 항-C5 항체 크로발리맵은 산성 조건하에 엔도솜 중에서 FcRn으로부터 해리되어 상기 C5 단백질 없이 혈장내로 다시 방출되기 때문에 개선된 기능/효능을 갖는다. (4),(5) 상기 방출된 항-C5 항체 크로발리맵은 다시 인간 C5에의 결합, 및 보다 작은 DTDC의 추가적인 증대에 이용될 수 있다. 이는 항-C5 항체 크로발리맵의 "재순환" 효과를 갖는다. 상기 DTDC 및 특히 C5-에쿨리주맵 복합체는 엔도솜에 의해 다시 후속적으로 분해되는 반면 항-C5 항체 크로발리맵은 다시 재순환되어 보다 작은 DTDC를 증대시킨다.

**도 6:** COMPOSER의 파트 4는 PNH 환자를 포함하였다.

COMPOSER 파트 4는 항-C5 치료법, 바람직하게는 크로발리맵 치료법에 경험이 없거나, 또는 에쿨리주맙으로부터 변경한 PNH 환자에서 최적화된 크로발리맵 섭생의 안전성, 약동학(PK), 및 약역학(PD) 효과를, 20주 후 1차 평가로 평가하였다. 15명의 등록 환자 중에서, 8명(53%)은 C5 억제제에 의한 치료법을 앞서 수용하지 않았으며 7명(47%)은 에쿨리주맙에서 크로발리맵으로 변경하였다.

**도 7:** COMPOSER 연구의 파트 4에 등록된 환자에서 크로발리맵 노출.

모든 환자는 대략 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의  $C_{\text{trough}}$  값(말단 보체 활성화 억제와 관련된다)을 초과하는 크로발리맵 수준을 유지하였다. 선은 평균값을 나타내고, 음영 구역은 95% 신뢰도 구간을 나타낸다.

**도 8:** COMPOSER 연구의 파트 4에 등록된 환자에서 중간 보체 활성을 나타내는 리포솜 면역분석(LIA) 시간 과정.

초기 용량 바로 다음에 말단 보체 억제가 성취되었으며 연구 기간 전체를 통해 일반적으로 유지되었다. 선은 중간값을 나타내고, 수염은 95% 신뢰도 구간을 나타낸다. LIA 분석에 대한 정량분석 하한은 10 U/mL이다. LIA, 리포솜 면역분석.

**도 9:** COMPOSER 연구의 파트 4에 등록된 환자에서 전체 및 자유 C5 수준의 측정.

(A) 제한된 전체 C5 측적이 미경험 환자에서 관찰되었으며, 변경한 환자에서 감소가 관찰되었다. (B) 자유 C5 수준은 초기 용량에 이어서 빠르게 감소하였으며 추적기간 전체를 통해 낮게 남아있었다.

**도 10:** COMPOSER 연구의 파트 4에 등록된 환자에서 표준화된 락테이트 데하이드로게나제(LDH) 수준의 측정.

미경험 환자에서, 중간 락테이트 데하이드로게나제(LDH) 수준이 15일까지  $\leq 1.5 \times$  정상의 상한(ULN)으로 감소하였으며 관찰 기간 전체를 통해 상기 수준 아래로 유지되었다. 에쿨리주맙에서 크로발리맵으로 변경한 환자에서 중간 기준선 LDH는  $\leq 1.5 \times$  ULN이었고 관찰 기간 전체를 통해 그렇게 남아있었다. LDH, 락테이트 데하이드로게나제; ULN, 정상의 상한.

**도 11:** 크로발리맵 치료-관련 부작용(AE)의 요약.

크로발리맵은 충분히 허용되었으며 심한 치료-관련 부작용(AE)은 관찰되지 않았다.

**도 12:** COMPOSER 연구의 파트 3 및 파트 4 크로발리맵 섭생에 대해 관찰된 시간에 따른 DTDC 프로파일.

실선은 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 분획 1 내지 4(좌측 패널) 및 분획 5 내지 6(우측 패널)에서 용출된 크로발리맵의 중간 백분율의 합이다. COMPOSER 연구의 파트 3의 투여량 섭생을 밝은 회색으로 나타내고 파트 4의 투여량 섭생을 짙은 회색으로 나타낸다.

**도 13:** 크로발리맵으로 치료된 C5 Arg885His 돌연변이를 갖는 PNH 환자의 표준화된 LDH 수준.

크로발리맵은 Arg885 다형성을 갖는 PNH 환자에서 지속된 말단 보체 억제를 성취하였다. 모든 환자는 리포솜 면역분석(LIA)에 의해 측정된 바와 같이 완전한 말단 보체 억제를 성취하였다. LIA 수준은 연구 진입시 32 내지 42 U/mL의 범위였으며 2일까지  $<10 \text{ U}/\text{mL}$ 로 감소하였고 그 후에 유지되었다. LIA 분석에 대한 정량분석 하한은 10 U/mL이다. LIA, 리포솜 면역분석.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0078] 하기의 실시예는 본 발명을 예시한다.

[0079] **실시예 1:** 항-C5 항체.

[0080] 항-C5 항체 크로발리맵의 서열을 서열번호 3(중쇄) 및 서열번호 4(경쇄)에 나타낸다. 더욱이, 본 발명에 사용된 항-C5 항체 크로발리맵의 생성은 WO 2016/098356에 기재되어 있다. 간단히, 305L015의 중쇄 가변 도메인(VH)(서열번호 7)을 암호화하는 유전자를 변형된 인간 IgG1 중쇄 불변 도메인(CH) 변이체 SG115(서열번호 8)를 암호화하는 유전자와 병용하였다. 305L015의 경쇄 가변 도메인(VL)(서열번호 9)을 암호화하는 유전자를 인간 경쇄 불변 도메인(CL)(SK1, 서열번호 10)을 암호화하는 유전자와 병용하였다. 항체를 상기 중쇄 및 경쇄 발현 벡터의 조합으로 동시-형질감염시킨 HEK193 세포에서 발현시키고 단백질에 의해 정제하였다.

[0081] **실시예 2:** COMPOSER 연구에 사용된 투여량 및 투여 섭생(BP39144; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03157635).

[0082] 적합한 투여량 및 투여 섭생을 결정하기 위해서, I/II상 COMPOSER 연구(BP39144)를 개시하였다. 상기 연구는

처음에 3개의 파트로 이루어졌다: 건강한 참가자에서 파트 1, 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)이 있는 환자에서 파트 2 및 파트 3. 추가로, 상기 연구의 파트 3에 포함된 환자는 적어도 3개월 동안 항-C5 항체 에쿨리주맙으로 치료된 환자들이었다.

[0083] 상기 연구의 파트 1은 3개 그룹의 건강한 환자를 포함하도록 설계되었다: 첫 번째 그룹은 항-C5 항체 크로발리맵이 75 mg/신체의 용량으로 1회 정맥내(IV)로 투여되는 환자의 그룹이다. 두 번째 환자 그룹은 항-C5 항체 크로발리맵이 150 mg/신체의 용량으로 1회 정맥내(IV)로 투여되는 참가자의 그룹이다. 세 번째 그룹은 항-C5 항체 크로발리맵이 170 mg/신체의 용량으로 1회 피하(SC)로 투여되는 피실험자의 그룹이다. 상기 COMPOSER 연구의 파트 1은 실제로 적응가능하므로(안전성, 허용성, 약동학(PK), 및 약역학(pD) 데이터의 진행중인 평가에 기반한다), 파트 1에 제공된 실제 용량은 상기 COMPOSER 연구의 파트 1에 등록된 첫 번째 그룹의 환자의 경우 75 mg IV, 두 번째 그룹의 환자의 경우 125 mg IV, 및 세 번째 그룹의 환자의 경우 100 mg SC이었다.

[0084] 상기 연구의 파트 2는 항-C5 항체 크로발리맵을 3회 정맥내로 투여한 피실험자의 그룹을 포함하도록 설계되었다: 원래의 프로토콜 설계에 따라, 항-C5 항체 크로발리맵을 초기에 300 mg/신체(IV), 이어서 상기 초기 투여 후 1주일째에 500 mg/신체(IV), 및 최종적으로 상기 두 번째 투여 후 2주일째에 1000 mg/신체(IV)의 용량으로 투여하였다. 상기 최종 정맥내 투여 후 2주일째에 시작하여, 항-C5 항체 크로발리맵을 170 mg/신체의 용량으로 1주일에 1회 피하(SC)로 투여한다. 파트 1 및 PK 시뮬레이션으로부터 발생하는 임상 데이터에 기반하여, 상기 COMPOSER 연구의 파트 2에서 환자에 대한 시작 용량을 300 mg에서 375 mg IV로 변화시켰다. 따라서, 상기 COMPOSER 연구의 파트 2에서 제공된 실제 용량은 하기와 같다: 항-C5 항체 크로발리맵을 초기에 375 mg/신체(IV)의 용량, 이어서 상기 초기 투여 후 1주일째에 500 mg/신체(IV)의 용량, 및 최종적으로 상기 두 번째 투여 후 2주일째에 1000 mg/신체(IV)의 용량으로 정맥내(IV)로 투여한다. 상기 최종 정맥내 투여 후 2주일째에 시작하여, 항-C5 항체 크로발리맵을 170 mg/신체의 용량으로 1주일에 1회 피하(SC)로 투여한다.

[0085] 상기 연구의 파트 3은 상기 시험에의 등록에 선행하여 적어도 3개월 동안 항-C5 항체 에쿨리주맙으로 치료된 환자 및 에쿨리주맙의 정기적인 주입을 수용한 환자를 포함하였다. 상기 연구의 파트 3은 3개 그룹의 피실험자를 포함하도록 설계되었다. 항-C5 항체 크로발리맵을 초기에 모든 그룹의 피실험자에게 1000 mg/신체의 용량으로 1회 정맥내로 투여한다. 상기 초기 정맥내 투여 후 1주일째에 시작하여(초기 IV 투여 후 8일째), 항-C5 항체 크로발리맵을 상기 첫 번째 그룹의 피실험자에게 170 mg/신체의 용량으로 매주 1회, 상기 두 번째 그룹의 피실험자에게 340 mg/신체의 용량으로 2주마다 1회, 및 상기 세 번째 그룹의 피실험자에게 680 mg/신체의 용량으로 4주마다 1회 피하(SC)로 투여한다.

[0086] 15명의 건강한 환자가 COMPOSER 연구의 파트 1에 등록하였다. 파트 1을 무작위 분류하였으며, 따라서 초기 15명의 환자 중 단지 9명만이 크로발리맵을 받았다. 19명의 환자가 상기 COMPOSER 연구의 파트 3에 등록하였으나, 3명의 환자는 중단하였다.

[0087] 상기 COMPOSER 연구(파트 1, 파트 2 및 파트 3)에 의해 포함된 환자들에 대한 세부사항을 하기와 같이 요약할 수 있다:

공변량	평균(SD) 중간(최소/최대)			
	모든 피실험자 (n=35)	파트 1 (n=9)	파트 2 (n=10)	파트 3(n=16)
연령(세)	48 (13) 47 (24/74)	37.6 (10.9) 36 (24/52)	53.9 (11.8) 52.5 (35/74)	50.3 (11.8) 49 (33/69)
체질량 지수 (kg/m <sup>2</sup> )	25.3 (6.84) 24.4 (15.7/50.1)	22.4 (2.16) 21.6 (19.9/26.2)	26 (3.87) 24.6 (21.6/33.4)	26.6 (9.36) 25.5 (15.7/50.1)
체표면적 (m <sup>2</sup> )	1.88 (0.249) 1.89 (1.38/2.28)	1.91 (0.157) 1.96 (1.65/2.13)	1.86 (0.231) 1.80 (1.56/2.21)	1.87 (0.307) 1.91 (1.38/2.28)
신장(cm)	172.7 (10.2) 173 (153/189)	179.8 (7.33) 177 (169/189)	169.8 (10.4) 170 (153/184)	170.4 (10) 167.5 (156/189)
체중(kg)	75.6 (20.3) 72.3 (40.6/131.5)	72.7 (9.90) 72.8 (56.7/87.8)	75.4 (16) 67.7 (58.7/98)	77.3 (26.9) 72.9 (40.6/131.5)

[0088]

[0089] COMPOSER 연구의 파트 1 내지 3에 의해 포함된 환자에 대한 상기 세부사항의 생성 후에, 파트 3 COMPOSER 연구의 한 명의 추가 환자가 상기 연구를 중단하였다.

[0090] **실시예 3:** 항-C5 항체 크로발리맵에 의한 치료 전체를 통해 완전하고 지속적인 말단 보체 억제를 성취하기 위한 투여량 섭생의 결정.

[0091] C5-관련 질병, 예를 들어 바람직하게는 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)에서 크로발리맵의 치료 목표는 말단 보체

경로의 신속하고 지속적인 완전한 억제를 보장하는 것이다. 에쿨리주맙에서 크로발리맙으로 변경한 환자에서, 휴약 기간은 임상적으로 부적합하다. 따라서, 설계에 의해, 크로발리맙 복용이 개시될 때 에쿨리주맙의 잔류 농도가 존재한다. 크로발리맙, 인간 C5 및 에쿨리주맙으로 이루어지는 약물-표적-약물-복합체(DTDC)는 크기 배제 크로마토그래피(SEC)를 효소 연계된 면역흡수 분석(ELISA)과 병용하는 다중 분석에 의해 COMPOSER 파트 3에서 에쿨리주맙으로부터 변경한 모든 환자에서 검출되었다. SEC는 단백질의 스톱스 반경 및 기하학의 차이에 기반한 분리 기법이다: SEC는 분자를, 상기 분자가 충전된 베드를 형성하도록 컬럼 중에 충전된 젤 여과 매질을 통과할 때 크기 차이에 따라 분리시킨다. 이온 교환 또는 친화성 크로마토그래피와 달리, 분자는 상기 크로마토그래피 매질에 결합하지 않으며 따라서 완충 매질 조성물은 분해능(피크간 분리 정도)에 직접 영향을 미치지 않는다. 상기 매질은 화학적 및 물리적 안정성 및 불활성(반응성 및 흡착 성질의 결여)을 갖는 구형 입자의 다공성 기질이다. SEC는 크기 차이를 기준으로 샘플 중의 다수의 성분을 분리시키는 분별 방식으로 사용되었다. 혈청처럼 상이한 단백질을 갖는 복잡한 샘플 조성물에 대해서, SEC와 분석물(크로발리맙)-특이성 ELISA의 조합은 각각의 분리된 분획에서 크로발리맙 농도를 검출하기 위해 목적하는 특이성 및 감도를 제공하였다. ELISA에 의한 크로발리맙 농도의 검출을 가능하게 하기 위해서, 상기 SEC 분리를 8개의 분획 중에서 분별한다. 각각의 개인에 대해서, 시간에 따른 DTDC 프로파일을 상기 접근법을 사용하여 기재하였다. 복용 기간 전체를 통해 완전하고 지속적인 말단 보체 억제를 성취하기 위해 예상되는 복용 섭생을 결정하기 위해서, 2개의 상보성 모델-고지된 약물 개발(MIDD) 접근법을 개발하여 임상 시험에 사용되는 용량을 권장하였다(III상 용량):

[0092] · 환자에서 복용 기간 전체를 통해 크로발리맙 농도를 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 표적 한계보다 높게 유지시키는 피하(SC) 용량 및 섭생을 권장하는데 사용되는 경험 집단 약동학 모델.

[0093] · 전체 및 자유 C5의 동역학, 크로발리맙 및 에쿨리주맙의 약동학, 및 에쿨리주맙에서 크로발리맙으로 변경한 환자에서 큰 DTDC의 형성을 최소화하고 모든 환자에서 자유 크로발리맙 결합 부위의 수준을 최대화하는 용량 및 섭생을 권장하는데 사용되는 DTDC의 동역학을 동시에 기술하는 생화학적 모델.

#### [0094] 1. 집단 약동학 모델

[0095] 항-C5 항체 크로발리맙의 농도-시간 프로파일은 피하(SC) 투여를 기술하는 1차 제거 및 1차 흡수를 갖는 2-구획 개방 모델을 사용하여 가장 잘 기술되었다(문헌[Betts A. *et al.*, mAbs (2018), Vol. 10, No. 5, pp. 751-764] 참조). COMPOSER 파트 3에서 아쿨리주맙으로부터 치료를 변경한 환자에서 약동학(PK) 프로파일은 건강한 자원자 및 치료-미경험 PNH 환자에서 관찰되지 않는 일시적인 보다 빠른 제거를 나타낸다. 에쿨리주맙에서 항-C5 항체 크로발리맙으로 치료를 변경한 환자에 대한 약동학(PK)을 기술하기 위해서, 크로발리맙의 제거를 치료-미경험 환자에 사용된 1차 제거 및 보다 빠른 제거율(시간이 지남에 따라 기하급수적으로 감소한다)의 조합으로서 모델링하였다. 체중(중간: 72.3(40.6-131.5)[kg])을 상기 제거율 및 부피에 대한 공변량으로서 시험하였으며 상기 체중은 상기 제거율의 경우 0.75 및 상기 부피의 경우 1로 고정된 계수로 상대측정 스케일링을 사용하여 통합될 때 이들 매개변수에 현저한 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다. 상기 매개변수 "제거율"은 약물을 제거하는 신체 능력의 척도이다. 제거율을 시간 단위당 부피로서 표현한다. 상기 매개변수 "부피"는 분배 부피를 나타내며, 상기 항-C5 항체 크로발리맙을 함유하는데 이용될 수 있는 신체 중의 겉보기 공간의 척도이다. 연령이 또한 흡수율에 대한 공변량으로서 발견되었으며 범주상 공변량으로서 상기 모델에 도입되었다. 50세 이상의 연령을 갖는 환자는 보다 젊은 환자에 비해 더 낮은 흡수율을 갖는 것으로 보였다. 피하(SC) 투여에 따른 생체이용률은 대략 100%인 것으로 추정된다.

[0096] 상기 모델은 상기 PK 매개변수를 정확하게 추정할 수 있었으며 시뮬레이션 목적에 상기를 사용할 수 있게 하는 양호한 예측 수행능을 가졌다.

#### [0097] 2. 약물-표적-약물 복합체(DTDC) 생화학 모델

[0098] 증가된 크기의 복합체가 보다 작은 복합체의 가역적인 결합에 의해 형성된다는 가정하에 DTDC 형성 및 제거의 동역학을 연구하기 위한 생화학적 수학적 모델이 개발되었다(도 5 참조). 상기 모델은 시험관내 SEC 분석에서 관찰된 바와 같이 최소 복합체( $Ab1\text{-}Ag\text{-}Ab2$ )로부터 시작하여 4  $Ab1$ , 4  $Ab2$  및 8  $Ag$ (예를 들어, 복합체  $Ab1\text{-}Ag\text{-}Ab2\text{-}Ag\text{-}Ab1\text{-}Ag\text{-}Ab2\text{-}Ag\text{-}Ab1\text{-}Ag\text{-}Ab2\text{-}Ag\text{-}Ab1\text{-}Ag\text{-}Ab2\text{-}Ag$ )를 함유하는 최대 복합체까지의  $Ab1\text{-}Ag\text{-}Ab2$  단위 반복으로 제조된 모든 복합체(항체 1( $Ab1$ ), 항체 2( $Ab2$ ), 및 항원( $Ag$ )은 각각 크로발리맙, 에쿨리주맙 및 C5를 나타낸다)를 설명한다. 2개의 보다 작은 복합체의 결합을 통한 복합체의 형성을 기술하는 각각의 가능한 생화학적 반응을 리간드 결합 모델을 사용하여 기술하였다. 상기 복합체의 제거율 및 상기 DTDC로부터의 자유 크로발리맙의 재순환(리소솜의 산성 조건하에서 크로발리맙으로부터 C5를 방출하는 SMART-Ig 리사이클링(Recycling)(등록 상표)으로 인한)이 또한 각각의 결합 반응에서 설명되었다. 상기 SMART-Ig 리사이클링(등록 상표) 시스템의 세



부사항은 문헌[Fukuzawa *et al.*, Sci Rep. (2017), Vol. 7(1): 1080; doi: 10.1038/s41598-017-01087-7]에 기재되었다. 상기 모델 매개변수를 COMPOSER 연구에서 수집된 데이터를 사용하는 비-선형 혼합 효과 접근법을 사용하여 평가하였다. 전체 크로발리맵, 전체 C5, 및 8개의 SEC 분획(여기에서 DTDC가 그의 분자량에 따라 검출되었다)이 상기 모델의 개발에 사용되었다. 시뮬레이션을 목적으로 모델 적합성의 평가는 만족스러웠다. 상기 모델을, 변경시 에콜리주맵 농도 및 전체 크로발리맵, 전체 C5 농도, 및 I/II상 COMPOSER 연구로부터 획득된 DTDC 크기 분포의 크로마토그래피-기반 측정을 사용하여 보정하였다(문헌[Röth *et al.*, Blood (2020), Vol., 135, pp. 912-920; doi: 10.1182/blood.2019003399] 참조).

### 3. III상 용량 결정

2개의 모델 - 집단 약동학 모델 및 DTDC 생화학적 모델의 병용은 (1) 에콜리주맵에서 크로발리맵으로 변경한 환자에서 보다 큰 DTDC의 형성을 최소화하고, (2) 크로발리맵 자유 결합 부위의 수준을 최대화하고, (3) 환자가 개인-간 가변성에도 불구하고 보체 억제에 요구되는 표적 한계 농도(대략 100  $\mu\text{g/ml}$  크로발리맵 초과)의 표적  $C_{\text{trough}}$ 를 초과하여 남아있게 하는 고정된-용량 및 복용 섭생의 식별을 허용하였다.

크로발리맵은 그의 작용 기전에 기반하여, 보체 조절성 단백질이 없는 적혈구의 보체-매개된 용해를 억제한다. 말단 보체 경로가 치료 기간 동안 일시적으로 차단되지 않는 경우, 상기 적혈구는 용해될 것이며, 이는 PNH 환자에서 중증 임상 합병증인 돌파성 용혈작용을 도출할 수 있다. 생물학적 스트레스(감염, 수술, 임신)는 C5의 상향조절에 의한 보체 경로의 생리학적 활성화를 도출한다(문헌[Schutte *et al.*, Int Arch Allergy Appl Immunol. (1975), Vol. 48(5), pp. 706-720]). 따라서, PNH 환자에서, 복용 기간 내내 말단 보체 활성의 완전한 봉쇄를 유지할 뿐만 아니라, 돌파성 용혈작용의 발생을 최소화하기 위해 크로발리맵 자유 결합 부위의 비축을 유지하는 것이 중요하다.

COMPOSER 연구의 파트 1, 2 및 3으로부터 입수할 수 있는 약동학(PK) 및 약역학(PD) 데이터를 통합시켜 IV 및 SC 투여에 따른 크로발리맵의 PK/PD 관계의 특성화를 가능하게 하고 말단 보체계의 활성을 완전하게 억제하는데 필요한 노출 수준을 식별하였다. 파트 1에서 9명의 건강한 자원자, 파트 2에서 10명의 PNH 환자, 및 파트 3에서 16명의 PNH 환자로부터 PK 및 PD 데이터를 모아, 크로발리맵이 생체의 리포솜 면역분석(LIA)에 의해 측정된 바와 같이, 혈청 용혈 활성의 농도-의존적인 억제를 유도함을 입증하였다. 상기 노출-반응 관계의 평가는 대략 100  $\mu\text{g/ml}$ 의 크로발리맵이, 용혈 활성 <10 U/ml로서 정의된, 완전한 말단 보체 억제를 성취하는데 필요함을 입증한다(도 1 참조).

집단 PK 모델에서, 체중을 크로발리맵 제거율 및 분배 부피에 대한 공변량으로서 시험하였으며 상기 체중은 상대측정 스케일링을 사용하여 통합될 때 이들 매개변수에 통계학적으로 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다. 결과적으로, 주어진 용량에 대해서, 보다 큰 환자가 보다 작은 환자와 비교할 때 노출이 부족한 보다 낮은 노출을 갖는 경향이 있다. 체중의 영향에 대한 보상을 위해서, 복용 기간 전체를 통해 모든 환자에서 필적하는 크로발리맵 노출을 성취하게 하는, 체중에 기반하여 배열된 복용 접근법을 제안한다.

하기 2개의 투여량 섭생을 측정하였다:

· 체중 >40 kg 내지 <100 kg의 환자에 대해서

로딩 용량: 제1일에 정맥내로 투여된(IV) 크로발리맵 1000 mg에 이어서, 제2일, 8일, 15일 및 22일에 피하로(SC) 투여된 크로발리맵 340 mg

유지 용량: 제29일에 크로발리맵 680 mg SC, 이어서 그 후에 4주마다(Q4W) 1회 크로발리맵 680 mg SC의 피하 투여.

· 체중  $\geq 100$  kg의 환자에 대해서,

로딩 용량: 제1일에 크로발리맵 1500 mg IV에 이어서, 제2일, 8일, 15일 및 22일에 크로발리맵 340 mg SC.

유지 용량: 제29일에 크로발리맵 1020 mg SC, 이어서 그 후에 4주마다(Q4W) 1회 크로발리맵 680 mg SC의 피하 투여.

**실시예 4:** DTDC 모델 시뮬레이션 결과.

상기 모델로부터 수행된 시뮬레이션은 용량 및 복용 섭생을 식별하고, 에콜리주맵에서 크로발리맵으로 변경한 환자에서 보다 큰 DTDC의 형성을 최소화하고, 에콜리주맵으로부터 변경한 환자 또는 치료-미경험 PNH 환자에서

충분한 자유 크로발리맵 결합 부위 비축을 제공하는 것을 목적으로 하였다. 후자의 기준은 복용 섭생이 돌파성 용혈작용으로부터의 보호를 제공하도록 용혈작용 조절 여유의 객관적인 평가를 제공한다. 시뮬레이션을 오직 에쿨리주맙에서 크로발리맵으로 변경한 COMPOSER 파트 3의 환자로부터의 매개변수 평가를 사용하여 수행하였다. 에쿨리주맙 사전-치료된 환자에서 자유 크로발리맵 에피토프의 충분한 비축을 제공하는 복용 섭생이 또한 미경험 환자의 치료에 적합하다. 도 2 및 도 3에 나타난 바와 같이, 상기 언급한 복용 섭생은 최대 DTDC의 형성을 최소화하면서 자유 에피토프의 가용성을 최대화할 것으로 예상된다.

[0113] 실시예 5: 집단 약동학 모델 시뮬레이션의 결과.

[0114] 치료-미경험 및 에쿨리주맙 사전-치료된 PNH 환자 모두에서 복용 기간 전체를 통해 상기 환자의 대부분에서 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  초과와 최저(trough) 농도의 유지뿐만 아니라 정상 상태 농도의 신속한 확립을 보장하는 용량 및 복용 섭생을 권장하기 위한 시뮬레이션을 수행하였다.

[0115] 크로발리맵 농도-시간 프로파일을, 75.6 kg(표준편차  $\pm$  20.3 kg; 각각 5 및 95 백분위수 42.2 kg 및 109.0 kg 을 갖는다)의 중간 체중을 갖는 20,000명의 치료-미경험 PNH 환자 및 에쿨리주맙에서 크로발리맵으로 치료를 변경한 20,000 명의 PNH 환자에 대해 시뮬레이션하였다. 시뮬레이션은 연령 효과를 설명하였으며, 이때 상기 시뮬레이션된 집단의 50%는 50세를 초과하였고 상기 시뮬레이션된 집단의 50%는 50세를 초과하였다. 체중 분포의 선택은 COMPOSER 연구에서 관찰된 분포에 기반한다.

[0116] 상기 시뮬레이션 결과(도 4)를 근거로, 상기 언급된 투여량 및 치료 섭생은 체중에 관계 없이, 복용 기간 전체를 통해 대략 95%의 개인에서 정상상태 농도 및 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  초과와 지속적인  $C_{\text{trough}}$  값의 신속한 확립을 생성시킬 것으로 예상된다. 상기 복용 섭생은 크로발리맵 제거율의 관찰된 일시적인 증가 및 결과적으로 정상상태 농도에 도달하는 보다 긴 시간에도 불구하고, 치료-미경험 환자 및 에쿨리주맙을 변경한 환자 모두에서 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  초과의 농도를 유지함이 예상된다.

[0117] 상기 제안된 용량 및 복용 섭생은 말단 보체 활성화의 완전하고 일관된 봉쇄(환자의 대략 95%가 상기 표적 한계를 초과하여 유지된다)를 보장하고 치료-미경험 및 에쿨리주맙 사전-치료된 환자 모두에서 대부분의 복용 기간 동안 자유 결합 부위의 충분한 비축을 보장함이 예상된다. 에쿨리주맙으로부터 변경한 환자에서, 보다 큰 DTDC의 형성이 감소됨이 또한 예상된다. 상기 투여량은 COMPOSER 연구의 파트 4에서 에쿨리주맙에서 크로발리맵으로 변경한 7명의 환자에서 확인되었다. 파트 4는 항-C5 치료법에 미경험이거나(8명의 환자(53%)) 또는 항-C5 항체 에쿨리주맙으로 앞서 치료된(7명의 환자(47%)) 15명의 PNH 환자(2020년 1월 29일 데이터 컷오프)에서 상기 최적화된 크로발리맵 섭생의 안전성, 약동학(PK) 및 약역학(PD) 효과를 평가하였다. 상기 COMPOSER 연구의 파트 4에 등록된 환자의 기준선 특징을 도 6에 나타낸다. DTDC, 특히 큰 DTDC의 지속성을 감소시키기에 가장 적합한 투여량은 일련의 로딩 용량(제1일에 정맥내로 투여된(IV) 크로발리맵 1000 mg, 이어서 제2일, 8일, 15일 및 22일에 피하(SC)로 투여된 크로발리맵 340 mg) 다음의 유지 복용(제29일에 크로발리맵 680 mg SC, 이어서 그 후에 4주마다(Q4W) 1회 크로발리맵 680 mg SC의 피하 투여)으로 이루어졌다. 상기 COMPOSER 파트 4 데이터는 DTDC 크기 분포가 청구된 최적화된 복용 섭생에 의해 보다 작은 복합체로 이동함을 입증하였다.

[0118] 상기 크로발리맵 용량 및 섭생(제1일에 정맥내로 투여된(IV) 크로발리맵 1000 mg, 이어서 제2일, 8일, 15일 및 22일에 피하(SC)로 투여된 크로발리맵 340 mg) 다음의 유지 복용(제29일에 크로발리맵 680 mg SC, 이어서 그 후에 4주마다(Q4W) 1회 크로발리맵 680 mg SC의 피하 투여)의 추가의 결과를 도 7 내지 11에 보고하였다.

[0119] 도 7에 나타난 바와 같이, 상기 최적화된 투여량 섭생에 의해, 크로발리맵 노출은 20주(140일)의 추적조사 기간 전체를 통해 대략 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의  $C_{\text{through}}$  값(보체 억제와 관련된 수준)을 초과하여 지속적으로 유지되었다.

[0120] 더욱이, 말단 보체 억제가 상기 초기 용량 직후에 성취되었고 연구 기간 전체를 통해 유지되었다(도 8 참조).

[0121] 더욱이, 제한된 전체 C5 축적이 항-C5 치료법에 미경험인 PNH 환자(8명의 환자; 도 9(A))에서 관찰되었고 C5 수준의 감소가 상기 변경된 환자(항-C5 항체 에쿨리주맙으로 앞서 치료된 PNH 환자(7명의 환자; 도 9(B))에서 관찰되었다.

[0122] 더욱이, 도 10은 혈관내 용혈작용이 억제되었고 대부분의 환자가 헤모글로빈 안정화되었으며 수혈을 피하였음을 보고한다. 종합적으로, 8명의 미경험 환자 중 5명 및 7명의 변경 환자 중 5명을 포함하여 10명(67%)의 환자가 20주째에 헤모글로빈 안정화(수혈 부재하에 기준선으로부터 헤모글로빈의  $\geq 2$  g/dL 감소의 방지)를 성취하였다. 기준선에서부터 20주까지, 8명의 미경험 환자 중 5명 및 7명의 변경 환자 중 6명을 포함하여 11명(73%)의 환자가 수혈 없이 남아있었다. 7.2년의 총 환자 위험상태 햇수에 걸쳐, 어떠한 환자도 문헌[Kulasekararaj *et al.*,



Blood (2019), Vol. 33, pp. 540-549]에 정의된 바와 같은 돌파성 용혈작용(BTH) 사건을 경험하지 않았다.

[0123] 더욱이, 항-C5 항체 크로발리맵의 상기 용량 및 치료 섭생은 충분히 허용되었으며 심한 치료-관련 부작용(AE)이 관찰되지 않은 것으로 밝혀졌다(도 11 참조).

[0124] 따라서, 본 명세서에 기재된 모델링 접근법은 청구된 투여량 섭생이 미경험 및 특히 에쿨리주맙 사전-치료된 피실험자 모두에서 PNH와 같은 C5-관련 질병의 치료 또는 예방에 우수함을 입증한다.

[0125] **실시예 6:** COMPOSER 연구의 파트 3과 파트 4간의 DTDC 크기 분포의 비교 결과.

[0126] COMPOSER 파트 3에서, 크로발리맵, 인간 C5 및 항체 에쿨리주맙간의 약물-표적-약물 복합체(DTDC)가 상기 항-C5 항체 에쿨리주맙에서 크로발리맵으로 변경한 모든 PNH 환자에서 검출되었다. 현행 실시예의 목적은 상기 COMPOSER 연구의 파트 3과 파트 4의 투여량 섭생간의 DTDC 크기 분포의 비교 결과를 기술하는 것이다. 상기 COMPOSER 연구의 파트 3에서, 항-C5 항체 크로발리맵을 초기에 1000 mg/신체의 용량으로 정맥내로 1회 피실험자에게 투여한다. 상기 초기 정맥내 투여 후 1주일째(IV 투여 후 8일째)에 시작하여, 항-C5 항체 크로발리맵을 170 mg/신체의 용량으로 매주 1회, 340 mg/신체의 용량으로 2주마다 1회, 또는 680 mg/신체의 용량으로 4주마다 1회 피하(SC)로 투여한다. 상기 COMPOSER 연구의 파트 4에서, 크로발리맵을 상기 투여량 및 치료 섭생에 따라 투여하였다: 최적화된 용량 및 섭생은 제1일에 1000 mg, 및 제2일, 8일, 15일 및 22일에 340 mg SC의 일련의 로딩, 이어서 제29일(5주째)에 시작하여 4주마다 680 mg SC의 유지 복용이었다. 상기 일련의 로딩 용량은 치료의 처음 1개월 동안 수용하는 크로발리맵의 전체 용량을 증가시켜, 복합체 형성의 격자 이론에 따라 보다 큰 DTDC의 형성을 감소시켰다. 상기 최적화된 복용 전략을 상기 변경 치료한 파트 4 환자에서 조사하였으며 파트 3에 등록하고 에쿨리주맙에서 크로발리맵으로 변경한 19명의 PNH 환자와 비교하였다. DTDC 크기 분포를 ELISA와 결합된 크기 배제 크로마토그래피(SEC)를 사용하여 측정하였다. SEC는 DTDC를 그의 크기에 따라 분획들로 분리시켰다: 보다 큰 DTDC는 분획 1 내지 4에서 발견되고 보다 작은 복합체, 예를 들어 단일 동기 및 비-DTDC는 분획 5 내지 6에서 발견된다. DTDC는 파트 3의 모든 환자에서 관찰되었다(도 12: 보다 큰 DTDC는 분획 1 내지 4에서 발견되고 보다 작은 복합체, 예를 들어 단일 동기 및 비-DTDC는 분획 5 내지 6에서 발견된다). 2명의 파트 3 환자는 DTDC에 기인하는 III형 과민성 반응과 양립될 수 있는 임상적인 발현을 경험하였다. 최적화된 복용량 전략을 수용한 파트 4 환자에서 DTDC 크기 분포는 모델 예측과 일관되게, 파트 3 환자에서와 상이하게 전개되었다. 파트 4로부터의 변경 환자(n=7; 2020년 1월 29일 데이터 컷오프)에서, 분획 1 내지 4에서 DTDC의 함은 파트 3과 대조적으로, 제8일에 감소하기 시작하여 계속 감소하였다. 제22일에, 최대 DTDC의 평균 백분율이 파트 3의 환자에 비해 파트 4의 환자에서 56%까지 감소하였다. 추가로, 보체 억제와 관련된 수준인 혈청 크로발리맵 농도는 파트 4 환자의 경우, 100 µg/ml을 초과하여 남아있었다. DTDC가 에쿨리주맙으로부터 변경한 모든 파트 4 환자에서 관찰됨에도 불구하고, III형 과민성 반응을 암시하는 부작용은 발생하지 않았다. 결론적으로, 최적화된 크로발리맵 섭생은 파트 3 섭생을 수용한 환자에서보다 더 낮은 농도로 큰 DTDC를 생성시켰다.

[0127] **실시예 7:** C5 다형성을 갖는 PNH 환자의 크로발리맵에 대한 반응의 결과.

[0128] 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)은 조혈세포상의 내인성 보체 조절인자 CD59 및 CD55의 상실을 특징으로 한다. 말초혈액 요소는 혈관내 용혈작용 및 혈전증을 생성시키는 보체에 의한 파괴에 민감하다. 표준 치료법은 에쿨리주맙, 항-C5 단클론 항체(mAb)에 의한 말단 보체 억제이다. 그러나, 아시아계 개인의 3.5% 이하는 에쿨리주맙 및 라블리주맙 결합 부위에 상응하는 Arg885에 영향을 미치는 C5의 다형성을 갖는다(문헌[Nishimura *et al.*, N Engl J Med, Vol. 370, pp. 632-639 (2014); DOI: 10.1056/NEJMoa1311084] 참조). 이러한 다형성을 갖는 PNH 환자는 에쿨리주맙에 의한 혈관내 용혈작용의 불량한 조절을 경험하며, 따라서 상기 환자는 그다지 충족되지 않은 의학적 요구를 갖는 그룹을 구성한다. 크로발리맵은 C5의 베타 서브유닛상의 독특한 에피토프에 결합하는 신규의 항-C5 mAb이다. 시험관내 연구는 크로발리맵이 야생형 및 Arg885-돌연변이 C5에 동등하게 결합하고 이들의 활성을 억제함을 입증하였다(문헌[Fukuzawa *et al.*, Sci Rep, 7(1): 1080. doi: 10.1038/s41598-017-01087-7 (2017)]).

[0129] **목적:** 현행 실시예의 목적은 C5 다형성을 갖는 PNH 환자의 크로발리맵에 대한 반응을 기술하는 것이다.

[0130] **방법:** 상기 크로발리맵 용량 및 섭생(제1일에 정맥내로 투여된(IV) 크로발리맵 1000 mg, 이어서 제2일, 8일, 15일 및 22일에 피하(SC)로 투여된 크로발리맵 340 mg) 다음의 유지 복용(제29일에 크로발리맵 680 mg SC, 이어서 그 후에 4주마다(Q4W) 1회 크로발리맵 680 mg SC의 피하 투여)을 C5 다형성(C5(서열번호 13)의 Arg885 돌연변이)을 갖는 PNH 환자에게 투여하였다. 크로발리맵, 락테이트 데하이드로게나제(LDH), 자유 및 전체 C5의 혈장 농도, 및 보체 활성을 매 방문시 측정하였다. 환자를 수혈, 돌파성 용혈(BTH) 사건의 발생, 및 안전성에

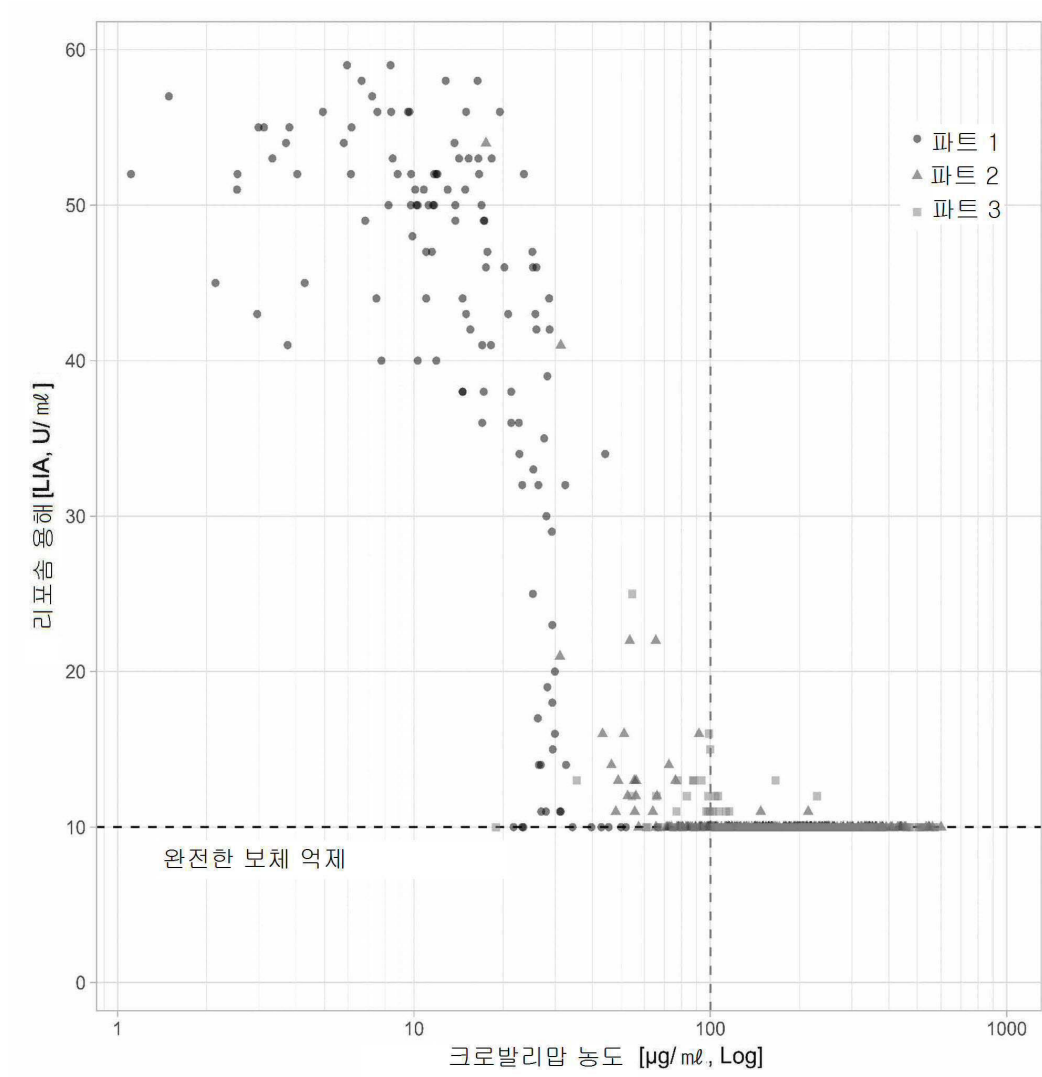
대해 추적조사하였다.

[0131] 결과: COMPOSER 연구(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03157635)의 파트 2(n=10), 파트 3(n=19) 및 파트 4(n=15)에 등록된 44명의 환자 중에서, 4명은 Arg885His 치환을 예견하는 c.2654G->A 뉴클레오타이드 다형성을 가졌다. 2019년 9월 데이터 컷오프시, 추적조사 범위는 12.4 내지 98.3주였다. 4명의 환자는 모두 남성이었으며, 등록 44 내지 734주 전에 진단되었고 89 내지 95% 범위의 PNH 과립구 클론 크기를 가졌다. 등록시, 한 명의 환자는 에쿨리주맙으로 진행중인 치료법을 변경한 반면, 3명은 앞서 에쿨리주맙을 중단하였다. 모든 환자는 등록시 LDH > 3배의 정상의 상한(ULN)을 가졌으며 이는 빠르게 감소하였고 추적조사기간 전체를 통해 1.5x ULN 미만에서 유지되었다(도 13). 한 명의 환자가 등록 후 수혈을 요하였으며(6개월에 걸쳐 12 단위의 적혈구(RBC)); 상기 환자는 재생불량성 빈혈의 기본 진단이 있었고 등록에 앞서 12개월 동안 198 단위의 RBC가 필요하였다. 상기 4명의 환자 중 누구도 돌파성 용혈(BTH) 사건을 경험하지 않았다. 4명의 환자는 모두 리포솜 면역분석(LIA)에 의해 측정된 바와 같은 완전한 말단 보체 억제를 성취하였다. LIA 수준은 연구 진입시 32 내지 42 U/ml이었으며 2일까지 <10 U/ml(정량분석의 보다 낮은 수준)로 감소하였고 그 후에 유지되었다. 유사하게, 자유 C5 수준은 6주(43일) 후에 <0.5 µg/ml에서 유지되었다. 이들 환자의 안전성 프로파일은 나머지 참가자들과 유사하였다. 3건의 심각한 부작용(SAE)이 보고되었으나, 이 중 어느 것도 연구 치료와 관련되지 않았다. 한 명의 환자가 2개의 SAE, 담관 결석 및 담석증이 있었다. 두 번째 환자는 상기도 감염의 SAE로 병원에 입원하였으며, 이는 20개월 후에 발생하였고 치료 중에 해소되었다.

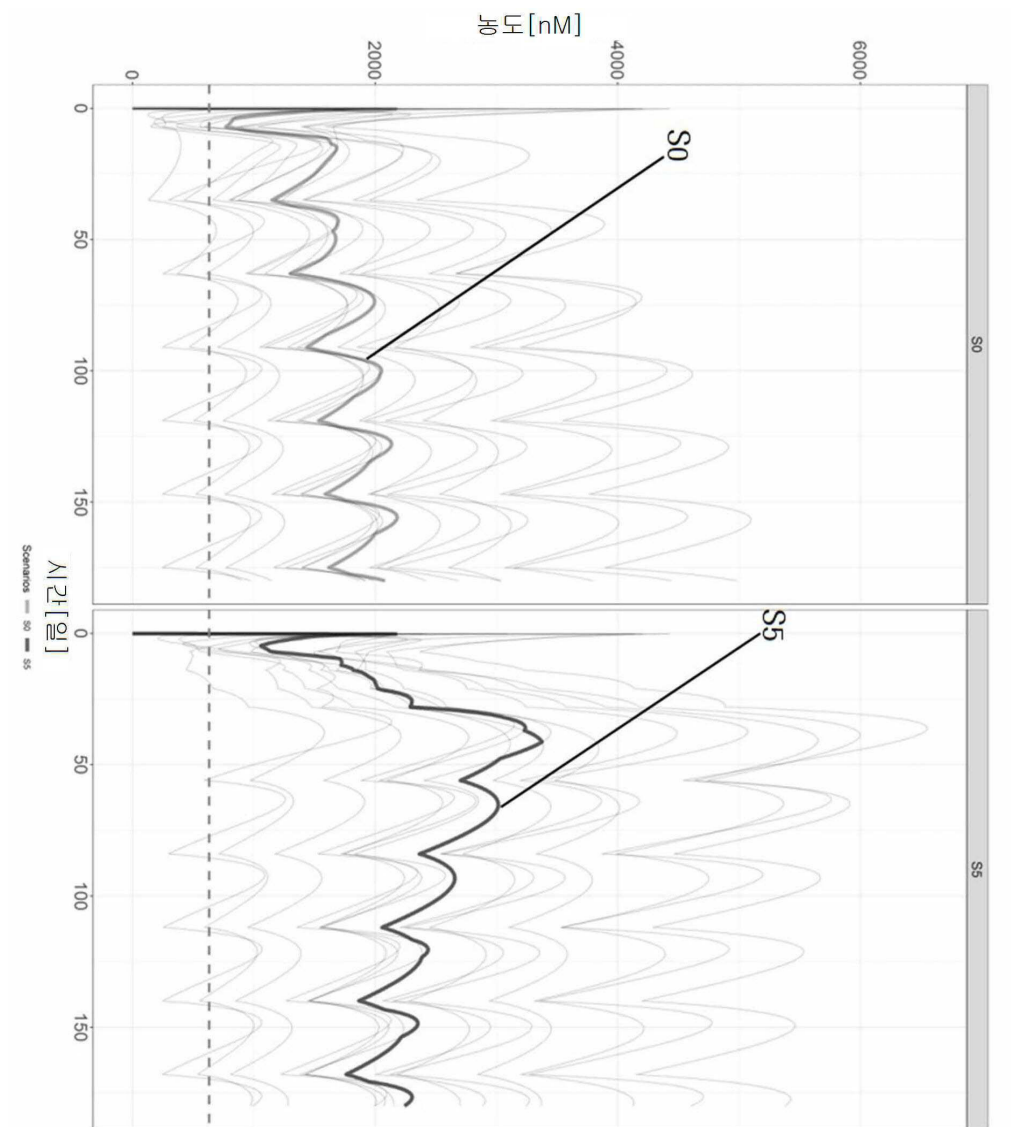
[0132] 결론: 크로발리맙은 Arg885 다형성을 갖는 PNH 환자에서 완전하고 지속적인 말단 보체 억제를 성취하였다. 따라서, 크로발리맙은 PNH를 앓고 있는 환자(여기에서 상기 환자는 C5 Arg885His 돌연변이를 갖는 것을 특징으로 한다)의 치료 및/또는 예방에 유망한 항-C5 항체이다.

도면

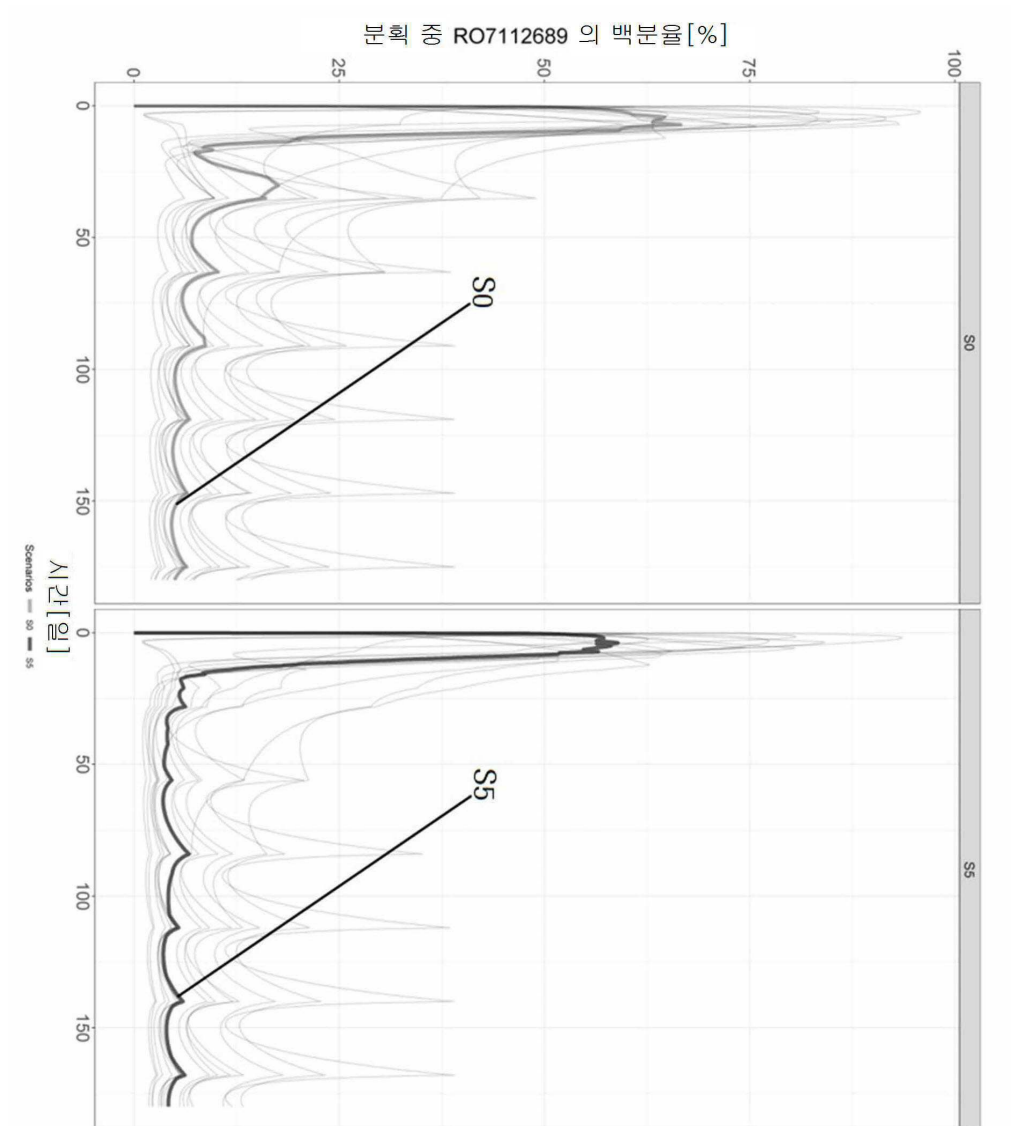
도면1



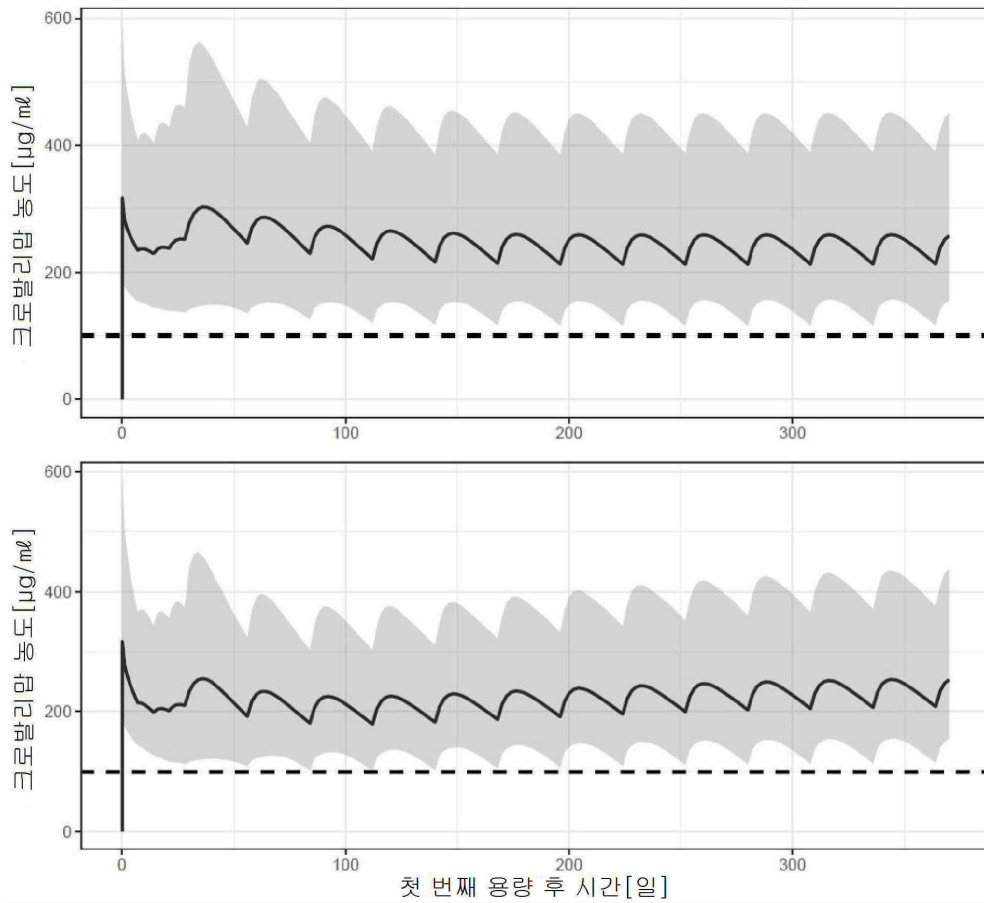
도면2



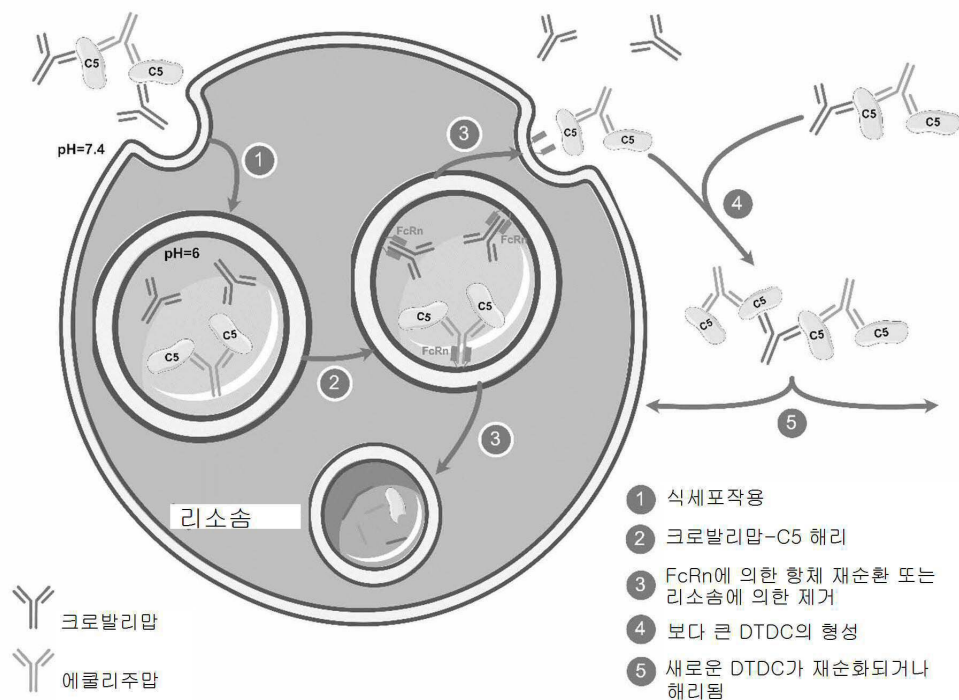
도면3



도면4



도면5

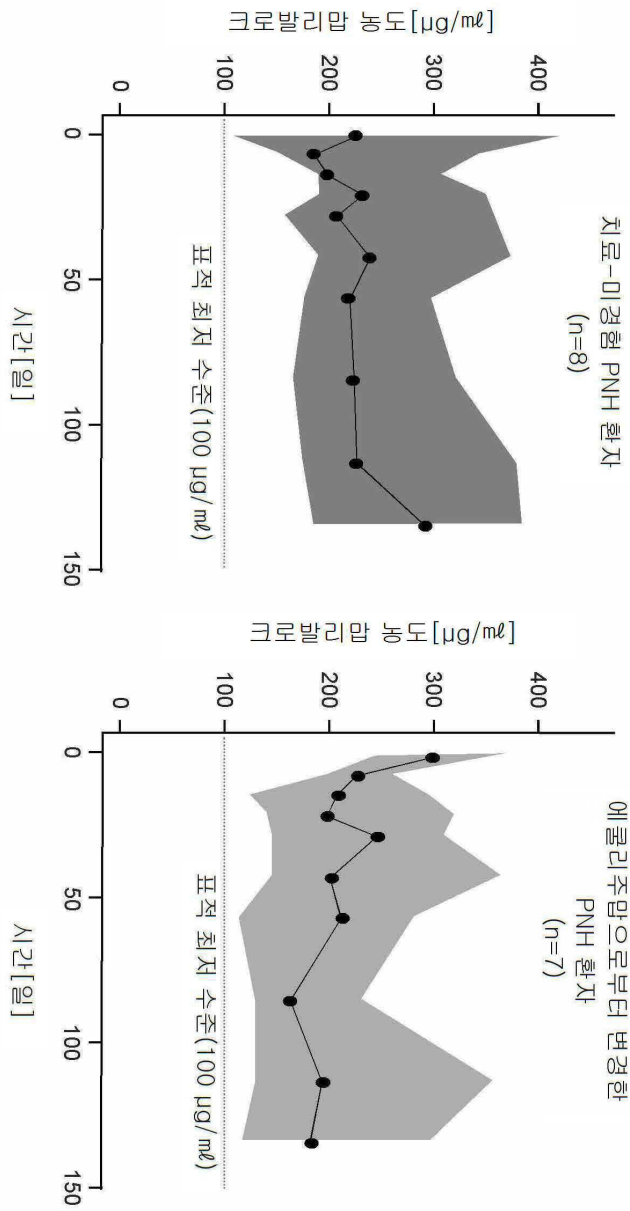




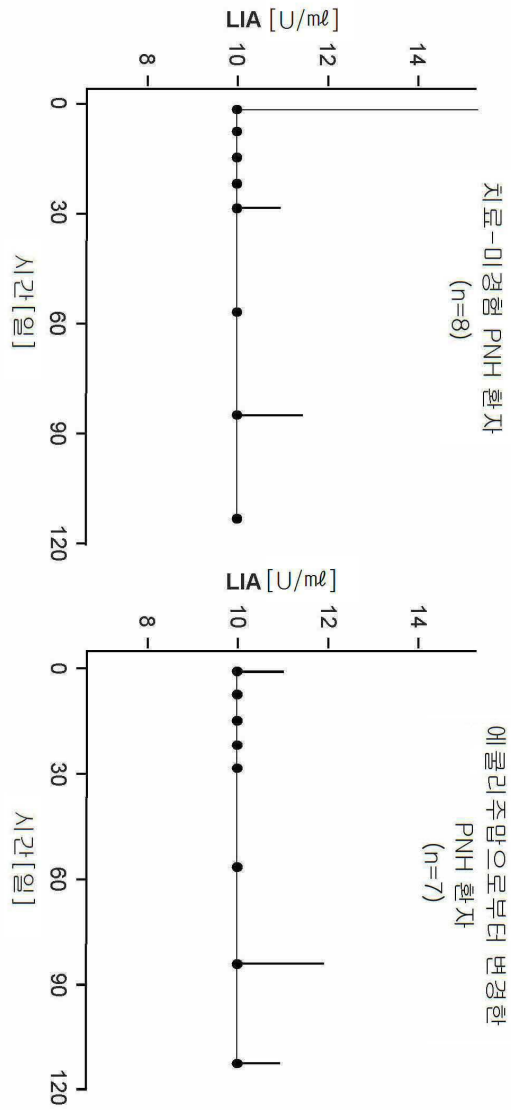
도면6

COMPOSER 파트 4에서 PNH 환자의 기준선 특징			
특징	미경험 (n = 8)	변경 (n = 7)	전체 (n = 15)
중간 연령(범위), 세	55.5 (42-73)	44.0 (29-57)	51.0 (29-73)
남성, n	6	6	12
인종, n			
아시아인	4	2	6
백인	3	3	6
알려지지 않음	1	2	3
중간 체중(범위), kg	80.1 (56.7-100.0)	79.8 (60.4-114.0)	79.8 (56.7-114.0)
RBC 수혈 이력 <sup>a</sup> , n	4	2	6
수혈된 중간 RBC 단위 <sup>a</sup> , n, (범위)	7.0 (2-198)	3.0 (1-5)	5.5 (1-198)
중간 기준선 PNH 과립구 클론 크기(범위), %	86.0 (37.0-97.0)	92.3 (17.9-99.6)	88.7 (17.9-99.6)
중간 기준선 PNH 적혈구 클론 크기(범위), %	17.0 (5.0-58.4)	23.4 (8.7-87.4)	17.0 (5.0-87.4)
제생불량성 빈혈의 이력, n	3	2	5
중간 기준선 표준화된 LDH x ULN(범위)	5.2 (2.3-20.4)	1.1 (0.7-1.3)	2.3 (0.7-20.4)
중간 기준선 헤모글로빈(범위), g/L	89.5 (80-121)	105.0 (78-145)	99.0 (78-145)
<sup>a</sup> 무작위 분류전 1년이내에 발생한 수혈 사건 LDH, 락테이트 데하이드로게나제; RBC, 적혈구; ULN, 정상치 상한			

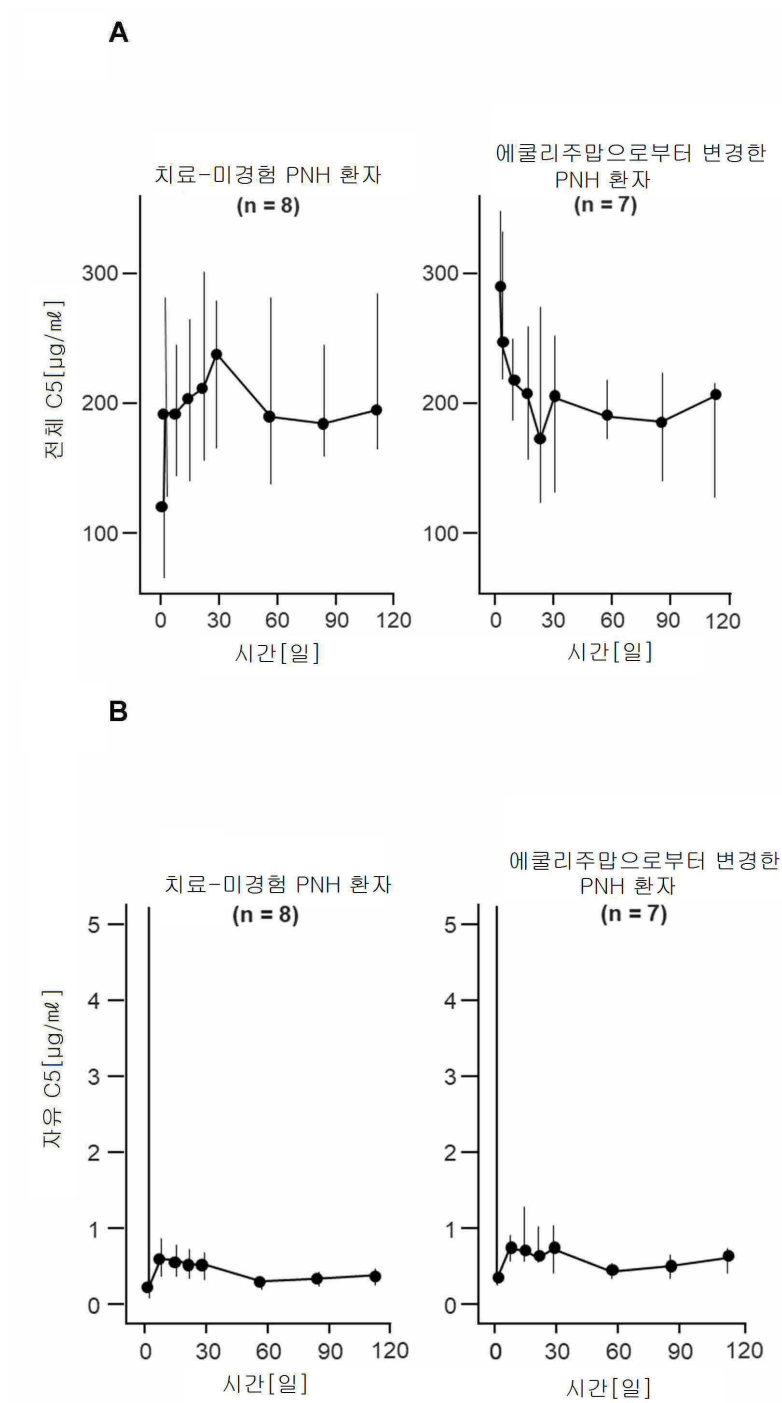
도면7



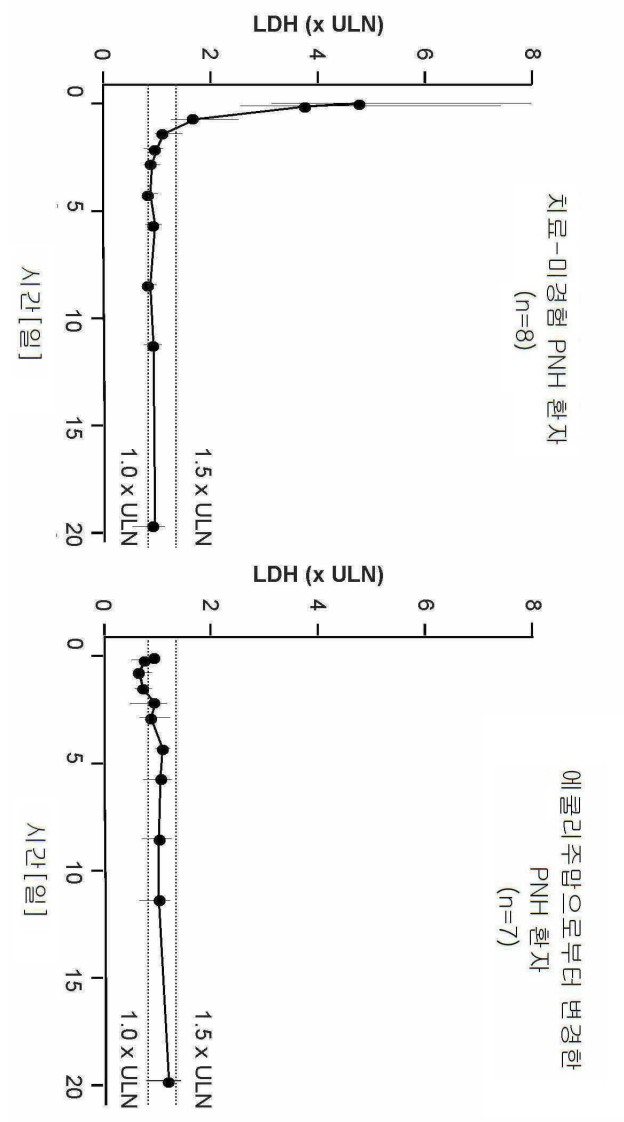
도면8



도면9



도면10



## 도면11

크로발리맵은 충분히 허용되었으며 심한 치료-관련 부작용(AE)이 관찰되지 않았다.

- 종합적으로, 11명의 환자가 총 56개의 AE를 경험하였다.

- 환자의 >10%에서 발생한 AE는 두통(n=4), 비인두염(n=3), 말초 부종(n=3), 인플루엔자(n=2), 무기력(n=2), 피로(n=2) 및 관절통(n=2)이었다.

- 치료의 철회에 이르는 AE는 없었다.

- 용량 변경 또는 치료 중단에 이르는 AE는 없었다.

- 치료-관련 AE는 한 명의 환자에서 피로와 소양감, 및 한 명의 환자에서 비인두염이었다.

- 하나의 주사 부위 반응(주사 부위 통증/변색)이 있었다.

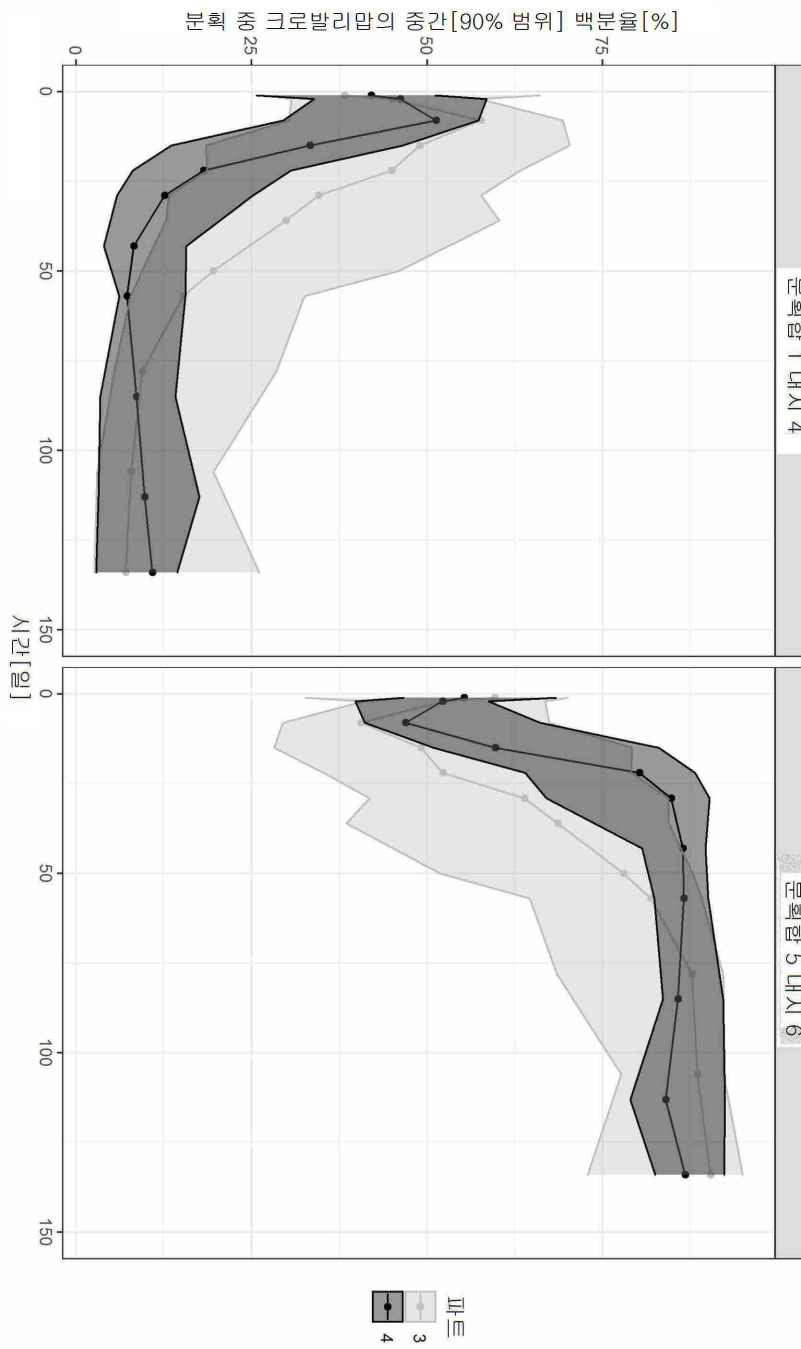
- 한 명의 환자가 심한 단독(erysipelas) 부작용을 경험하였으며, 이는 조사자에 의해 크로발리맵과 관련되지 않은 것으로 평가되었다.

- 사망은 없었다.

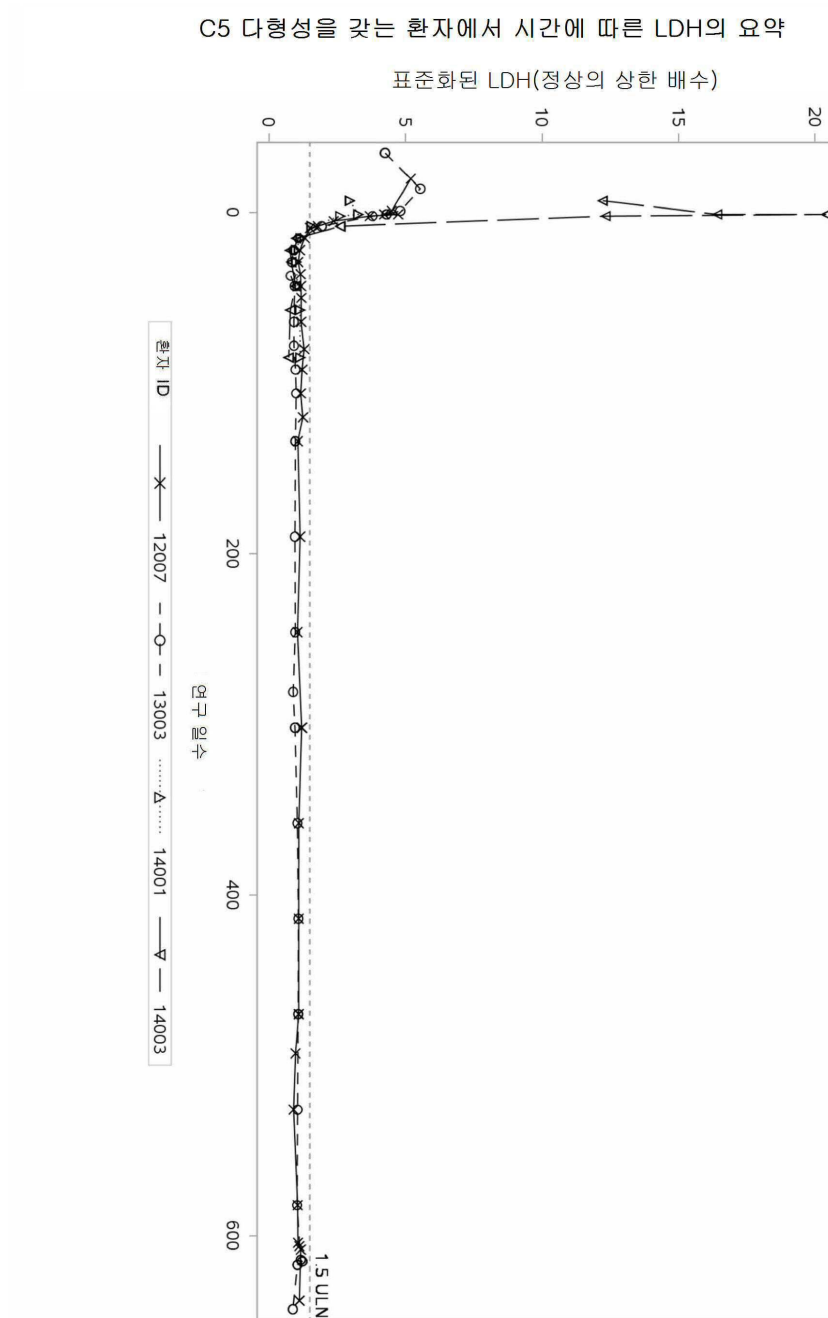
- 에쿨리주맵에서 크로발리맵으로 변경한 환자에서 III형 민감성 반응은 없었다.



도면12



도면13



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> F. Hoffmann-La Roche AG

<120> DOSAGE AND ADMINISTRATION REGIMEN FOR THE TREATMENT OR PREVENTION OF C5-RELATED DISEASES BY THE USE OF THE ANTI-C5 ANTIBODY CROVALIMAB

<130> AC2429 PCT S3

<140> PCT/EP2020/071555

<141> 2020-07-30

<150> EP 20179591.1

<151> 2020-06-11

<150> EP 20174790.4

<151> 2020-05-14

<150> EP 19189442.7

<151> 2019-07-31

<160> 13

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Eculizumab heavy chain

<400> 1

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> 2

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Eculizumab light chain

<400> 2

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                      5                      10                      15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys 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> 3  
 <211> 451  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Crovalimab heavy chain  
 <400> 3  
 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 Ala Ser Thr Lys Gly



115                      120                      125  
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly  
 130                      135                      140  
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
  
 145                      150                      155                      160  
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
 165                      170                      175  
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180                      185                      190  
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val  
 195                      200                      205  
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys  
  
 210                      215                      220  
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu  
 225                      230                      235                      240  
 Arg Arg Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
 245                      250                      255  
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
 260                      265                      270  
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
  
 275                      280                      285  
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
 290                      295                      300  
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
 305                      310                      315                      320  
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser  
 325                      330                      335  
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
  
 340                      345                      350  
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln  
 355                      360                      365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
385 390 395 400

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

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
420 425 430

Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu Leu Ser  
435 440 445

Leu Ser Pro

450

<210> 4

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Crovalimab light chain

<400> 4

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 Arg Thr

100 105 110  
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu  
115 120 125  
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro  
  
130 135 140  
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly  
145 150 155 160  
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr  
165 170 175  
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His  
180 185 190  
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val

195 200 205  
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215  
<210> 5  
<211> 448  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220>  
<223> Ravulizumab heavy chain  
<400> 5  
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 His 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 His 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 Leu His Glu Ala  
 420 425 430  
 Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 435 440 445  
  
 <210> 6  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Ravulizumab light chain  
 <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 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> 7

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> An artificially synthesized sequence

<400> 7

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> 8

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> An artificially synthesized sequence

<400> 8

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> 9

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> An artificially synthesized sequence

<400> 9

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys 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> 10

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> An artificially synthesized sequence

<400> 10

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

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> 11																
<211> 650																
<212> PRT																
<213> Artificial Sequence																
<220>																
<223> Immunoglobulin, anti-(human complement C5 -chain); heavy chain;																
CAS Registry Number: 219685-50-4																
<400> 11																
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 Gly Glu Arg Pro

210 215 220

Ala Gln Gly Gly Arg Val Ser Ala Gly Ser Gln Ala Gln Pro Ser Cys

225 230 235 240

Leu Asp Ala Pro Arg Leu Cys Ser Pro Ser Pro Gly Gln Gln Gly Arg

245 250 255

Pro His Leu Ser Pro His Pro Glu Ala Ser Ala Arg Pro Thr His Ala

260 265 270

Gln Gly Glu Gly Leu Leu Ala Phe Ser Thr Arg Leu Gln Ala Gly Thr

275 280 285

Gly Trp Val Pro Leu Pro Gln Ala Leu His Thr Gln Gly Gln Val Leu

290 295 300

Gly Ser Asp Leu Pro Lys Ala Ile Ser Gly Arg Thr Leu Pro Pro Asp

305 310 315 320

Leu Ser Arg Pro Gln Gly Gln Thr Val His Ser Leu Ser Ser Asp Thr

325 330 335

Phe Leu Ser Ser Gln Ile Arg Val Thr Pro Asn Leu Leu Ser Ala Glu

340 345 350

Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Gly Lys Pro Ala Gln

355 360 365

Ala Ser Pro Ser Ser Ser Arg Arg Asp Arg Cys Pro Arg Val Ala Cys

370 375 380

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

385                      390                      395                      400  
 Ser Ser Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
  
                     405                      410                      415  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
                     420                      425                      430  
 Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp  
                     435                      440                      445  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
                     450                      455                      460  
 Glu Gln Phe Asn Ser Thr Asp Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
  
 465                      470                      475                      480  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Thr  
                     485                      490                      495  
 Lys Ala Ser Arg Pro Pro Ser Arg Lys Pro Ser Pro Lys Pro Lys Val  
                     500                      505                      510  
 Gly Pro Thr Gly Cys Glu Gly His Met Asp Arg Gly Gln Leu Gly Pro  
                     515                      520                      525  
 Pro Ser Ala Leu Gly Val Thr Ala Val Pro Thr Ser Val Pro Thr Gly  
  
 530                      535                      540  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu  
 545                      550                      555                      560  
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Leu Tyr  
                     565                      570                      575  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
                     580                      585                      590  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
  
                     595                      600                      605  
 Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn  
                     610                      615                      620  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 625                      630                      635                      640



Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

645

650

<210> 12

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin, anti-(human complement C5 -chain); light chain;

CAS Registry Number: 219685-50-4

<400> 12

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 Arg 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> 13

<211> 1676

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

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 Tyr

1010 1015 1020  
Leu Glu Thr Gly Asn His Trp Asn Ile Phe His Ser Asp Pro Leu Ile

1025 1030 1035 1040  
Glu Lys Gln Lys Leu Lys Lys Lys Leu Lys Glu Gly Met Leu Ser Ile

1045 1050 1055  
Met Ser Tyr Arg Asn Ala Asp Tyr Ser Tyr Ser Val Trp Lys Gly Gly

1060 1065 1070  
Ser Ala Ser Thr Trp Leu Thr Ala Phe Ala Leu Arg Val Leu Gly Gln

1075 1080 1085  
Val Asn Lys Tyr Val Glu Gln Asn Gln Asn Ser Ile Cys Asn Ser Leu

1090 1095 1100  
Leu Trp Leu Val Glu Asn Tyr Gln Leu Asp Asn Gly Ser Phe Lys Glu

1105 1110 1115 1120  
Asn Ser Gln Tyr Gln Pro Ile Lys Leu Gln Gly Thr Leu Pro Val Glu

1125 1130 1135  
Ala Arg Glu Asn Ser Leu Tyr Leu Thr Ala Phe Thr Val Ile Gly Ile

1140 1145 1150



Arg Lys Ala Phe Asp Ile Cys Pro Leu Val Lys Ile Asp Thr Ala Leu

1155 1160 1165

Ile Lys Ala Asp Asn Phe Leu Leu Glu Asn Thr Leu Pro Ala Gln Ser

1170 1175 1180

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

1185 1190 1195 1200

Thr His Pro Gln Phe Arg Ser Ile Val Ser Ala Leu Lys Arg Glu Ala

1205 1210 1215

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

1220 1225 1230

Gln 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 Ile

1250 1255 1260

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

1265 1270 1275 1280

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

1285 1290 1295

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

1300 1305 1310

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

1315 1320 1325

Thr Asp Lys Asn Phe Leu Gly Arg Pro Val Glu Val Leu Leu Asn Asp

1330 1335 1340

Asp Leu Ile Val Ser Thr Gly Phe Gly Ser Gly Leu Ala Thr Val His

1345 1350 1355 1360

Val Thr Thr Val Val His Lys Thr Ser Thr Ser Glu Glu Val Cys Ser

1365 1370 1375

Phe Tyr Leu Lys Ile Asp Thr Gln Asp Ile Glu Ala Ser His Tyr Arg

1380 1385 1390

Gly Tyr Gly Asn Ser Asp Tyr Lys Arg Ile Val Ala Cys Ala Ser Tyr

1395                      1400                      1405  
 Lys Pro Ser Arg Glu Glu Ser Ser Ser Gly Ser Ser His Ala Val Met  
 1410                      1415                      1420  
 Asp Ile Ser Leu Pro Thr Gly Ile Ser Ala Asn Glu Glu Asp Leu Lys  
  
 1425                      1430                      1435                      1440  
 Ala Leu Val Glu Gly Val Asp Gln Leu Phe Thr Asp Tyr Gln Ile Lys  
 1445                      1450                      1455  
 Asp Gly His Val Ile Leu Gln Leu Asn Ser Ile Pro Ser Ser Asp Phe  
 1460                      1465                      1470  
 Leu 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 Gln  
  
 1490                      1495                      1500  
 Cys Thr Met Phe Tyr Ser Thr Ser Asn Ile Lys Ile Gln Lys Val Cys  
 1505                      1510                      1515                      1520  
 Glu Gly Ala Ala Cys Lys Cys Val Glu Ala Asp Cys Gly Gln Met Gln  
 1525                      1530                      1535  
 Glu Glu Leu Asp Leu Thr Ile Ser Ala Glu Thr Arg Lys Gln Thr Ala  
 1540                      1545                      1550  
 Cys Lys Pro Glu Ile Ala Tyr Ala Tyr Lys Val Ser Ile Thr Ser Ile  
  
 1555                      1560                      1565  
 Thr Val Glu Asn Val Phe Val Lys Tyr Lys Ala Thr Leu Leu Asp Ile  
 1570                      1575                      1580  
 Tyr Lys Thr Gly Glu Ala Val Ala Glu Lys Asp Ser Glu Ile Thr Phe  
 1585                      1590                      1595                      1600  
 Ile Lys Lys Val Thr Cys Thr Asn Ala Glu Leu Val Lys Gly Arg Gln  
 1605                      1610                      1615  
 Tyr Leu Ile Met Gly Lys Glu Ala Leu Gln Ile Lys Tyr Asn Phe Ser  
  
 1620                      1625                      1630  
 Phe Arg Tyr Ile Tyr Pro Leu Asp Ser Leu Thr Trp Ile Glu Tyr Trp  
 1635                      1640                      1645

Pro Arg Asp Thr Thr Cys Ser Ser Cys Gln Ala Phe Leu Ala Asn Leu  
 1650 1655 1660  
 Asp Glu Phe Ala Glu Asp Ile Phe Leu Asn Gly Cys  
 1665 1670 1675