



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년09월07일
(11) 등록번호 10-2576012
(24) 등록일자 2023년09월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01) A61K 47/26 (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01) C07K 16/18 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 39/39591 (2013.01)
A61K 47/02 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7003840
- (22) 출원일자(국제) 2018년07월27일
심사청구일자 2021년07월26일
- (85) 번역문제출일자 2020년02월10일
- (65) 공개번호 10-2020-0034739
- (43) 공개일자 2020년03월31일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/044071
- (87) 국제공개번호 WO 2019/023564
국제공개일자 2019년01월31일
- (30) 우선권주장
62/537,741 2017년07월27일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
US20120230982 A1
W02015134894 A1

- (73) 특허권자
알렉시온 파마슈티칼스, 인코포레이티드
미국 02210 매사추세츠주 보스턴 시포트 블러바드 121
- (72) 발명자
오티즈, 스테판
미국 06437 코네티컷주 길포드 도버 코트 31
젠타일, 질리안
미국 06489 코네티컷주 사우던턴 울프 힐 로드 29
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 김미화

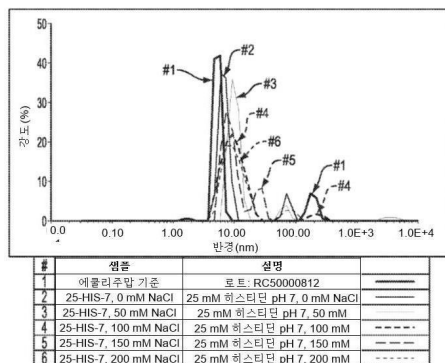
(54) 발명의 명칭 **고농도 항-C5 항체 제형**

(57) 요약

본 개시는 고농도의 항-C5 항체(예: 라블리주맙)를 포함하는 안정한 수용액 및 상기 용액을 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 개시는 용액을 사용하여 보체 관련 장애, 예컨대, 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 및 비정형 용혈요독 증후군(aHUS) 등을 치료 또는 예방하는 방법을 또한 제공한다. 또한, 용액 및 이러한 치료를 요하는 환자에게 용액을 투여하기 위한 수단 중 하나 이상을 포함하는 치료 키트가 포함된다.

대표도

동적 광 산란, 히스티딘 완충액 교환
ALXN1210(50 mg/mL)의 염 적정



(52) CPC특허분류

A61K 47/183 (2013.01)

A61K 47/26 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/08 (2013.01)

A61P 13/00 (2018.01)

C07K 16/18 (2013.01)

(72) 발명자

필로미나탄, 레나

미국 06410 코네티컷주 체셔 코퍼 비치 드라이브
130

로티어, 에릭

미국 06419 코네티컷주 킬링워스 루트 148 307

메이슨, 브루스

미국 06443 코네티컷주 매디슨 레노어 드라이브
31

명세서

청구범위

청구항 1

다음을 포함하는 안정한 수용액:

(a) 약 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체로서, 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 항-C5 항체;

(b) 약 50 mM 인산염 완충액;

(c) 약 5% 수크로오스; 및

(d) 약 25 mM 아르기닌.

이며, 여기서 용어 '약'은 주어진 수치의 $\pm 5\%$ 를 지칭하는 것인 안정한 수용액.

청구항 2

다음을 포함하는 안정한 수용액:

(a) 항-C5 항체로서, 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 항-C5 항체;

(b) 약 50 mM 인산염 완충액;

(c) 약 5% 수크로오스;

(d) 약 0.05% 폴리소르베이트 80; 및

(e) 약 25 mM 아르기닌

이며, 여기서 용어 '약'은 주어진 수치의 $\pm 5\%$ 를 지칭하는 것인 안정한 수용액.

청구항 3

제1항에 있어서, 계면활성제를 추가로 포함하는, 안정한 수용액.

청구항 4

제3항에 있어서, 계면활성제는 약 0.05% 폴리소르베이트 80인, 안정한 수용액.

청구항 5

제2항에 있어서, 항-C5 항체는 약 100 mg/mL의 농도인, 안정한 수용액.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 항-C5 항체는 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합하는 변이체 인간 Fc 불변 영역을 추가로 포함하고, 변이체 인간 Fc CH3 불변 영역은, 천연 인간 IgG Fc 불변 영역의 메티오닌 428 및 아스파라긴 434(각각 EU 넘버링)에 상응하는 잔기에서 Met-429-Leu 및 Asn-435-Ser 치환을 포함하는, 안정한 수용액.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 항-C5 항체는 서열번호 12에 표시된 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8에 표시된 경쇄 가변 영역을 포함하는, 안정한 수용액.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 항-C5 항체는 서열번호 13에 표시된 중쇄 불변 영역을 포함하는, 안정한 수용액.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 항-C5 항체는 서열번호 14에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 폴리펩티드 및 서열번호 11에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 폴리펩티드를 포함하는, 안정한 수용액.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 항-C5 항체는 ALXN1210(라블리주맵)인, 안정한 수용액.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 용액의 pH는 7.2 내지 7.6인, 안정한 수용액.

청구항 12

제11항에 있어서, 용액의 pH는 7.4인, 안정한 수용액.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 용액은 멸균된 것인, 안정한 수용액.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서,

(a) 항-C5 항체가 적어도 6개월 동안 2°C 내지 8°C로 보관되는 동안, SEC-HPLC에 의해 결정했을 때 적어도 97%의 단량체로 유지되고/거나;

(b) SEC-HPLC에 의해 결정했을 때, 용액 중 3% 미만의 항-C5 항체가 응집되고/거나;

(c) 2°C 내지 8°C에서 적어도 6개월 동안 보관하는 동안, 항-C5 항체가 보관 이전의 항-C5 항체와 비교하여, 그의 C5-결합 활성의 적어도 90%를 보유하는,

안정한 수용액.

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, 용액은 정맥 내 투여에 적합한, 안정한 수용액.

청구항 16

제1항에 따른 안정한 수용액을 포함하는 치료 키트.

청구항 17

안정한 농축 항체 용액의 생산 방법으로서, 상기 안정한 농축 항체 용액은: 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 100 mg/mL 농도의 항-CD5 항체; 50 mM 인산염 완충액; 5% 수크로오스; 및 25 mM을 아르기닌을 포함하고, 상기 방법은:

i) 항-C5 항체를 포함하는 제1 수용액을 제공하는 단계로서, 제1 수용액은 항-C5 항체를 0 mg/mL 초과 내지 10 mg/mL 이하의 농도로 포함하는 단계;

ii) 제1 수용액을 50 mM 인산염 완충액, 5% 수크로스, 및 25 mM 아르기닌을 포함하는 pH 7.4의 제형으로 투석 여과하여 제2 수용액을 생성하는 단계; 및

iii) 제2 수용액을 농축시켜 100 mg/mL의 항-C5 항체, 50 mM 인산염 완충액, 5% 수크로스, 및 25 mM 아르기닌

을 포함하는 안정한 농축 항체 용액을 생산하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 18

100 mg/mL 농도의 ALXN1210(라블리주맙), 50 mM 인산 나트륨, 25 mM 아르기닌, 5% 수크로오스, 및 0.05% 폴리 소르베이트 80을 포함하는 안정한 수용액을 함유하며, 안정한 수용액의 pH는 7.4인 단일 용량 바이알.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 7월 27일에 출원된 미국 가출원 일련번호 제62/537,741호의 이익을 주장한다. 상기 참조된 가출원의 전체 내용은 참조로서 본원에 통합된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 전자적으로 제출된 ASCII 포맷의 서열 목록을 포함하며 그 전체는 참조로서 본원에 통합된다. 2018년 7월 26일에 생성된 상기 ASCII 사본은 AXJ-226PC_SL.txt로 명명되며, 32,987바이트 크기이다.

배경 기술

[0005] 보체 시스템은 세포 및 바이러스 병원균의 침입을 방어하기 위해 신체의 다른 면역학적 시스템과 함께 작용한다. 적어도 25개의 보체 단백질이 있었으며, 이들은 혈장 단백질 및 막 보조인자의 복잡한 집합으로 발견되었다. 혈장 단백질은 척추동물 혈청에서 글로불린의 약 10%를 차지한다. 보체 성분은 일련의 복잡하지만 정교한 효소 절단 및 막 결합 이벤트와 상호 작용함으로써 면역 방어 기능을 달성한다. 생성된 보체 반응 기작 (complement cascade)은 옵소닌 기능, 면역 조절 기능, 및 용해 기능을 갖는 산물의 생성을 유도한다. 보체 활성화와 관련된 생물학적 활성의 간략한 요약은, 예를 들어, The Merck Manual 16판에서 제공된다.

[0006] 적절하게 기능하는 보체 시스템은 미생물 감염에 대해 강력한 방어를 제공하는 반면, 보체 경로의 부적절한 조절 또는 활성화는 발작성 야간 혈색뇨(PNH) 및 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS)을 포함하는 다양한 질환의 발병에 연관이 되어 왔다(예: Soci *et al.*, 등, French Society of Haematology, Lancet. 1996;348(9027):573-577; Brodsky, R., Blood. 2014;124(18):2804-2811); Hillmen, P., 등 Am. J. Hematol. 2010;85(8):553-559; Caprioli 등 (2006) *Blood* 108:1267-1279; 및 Kavanagh 등 (2006) *British Medical Bulletin* 77 및 78:5-22 참조).

[0007] PNH 또는 aHUS와 같은 보체 관련 질환이 있는 환자는 상당한 이환율 및 사망률의 위험에 놓여있었다. 따라서, 본 발명의 목적은 보체 관련 질환이 있는 환자를 치료하기 위한 개선된 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.

발명의 내용

[0008] 항-C5 항체의 안정한, 고농도 수용액뿐만 아니라 제형을 제조하고 사용하는 방법이 본원에 제공되어 있다. 본 개시는, 무엇보다도, 고농도 용액 형태의 항-C5 항체("항체 BNJ441" 및 "ALXN1210"로도 알려진 라블리주맙)의 물리적 및 기능적 안정성을 상당한 시간에 걸쳐 유지하기에 적합한 제형화 조건을 제공한다. 예를 들어, 본 개시는 항-C5 항체가 대략 100 mg/mL 이상의 농도의 용액으로 유지되는 경우에도, 2°C 내지 8°C에서 최대 2년 동안 주로 단량체 형태로 상기 항체를 유지할 수 있는 제형화 조건을 제공한다. 또한, 본원에 기술되고 작업 실시예에서 예시된 바와 같이, 이러한 제형은 또한 고농축 용액 내에서 항-C5 항체(라블리주맙(ravulizumab))의 응집, 분열, 또는 분해를 최소화한다. 예를 들어, 본 개시는 항-C5 항체를 고도로 농축된 형태로 2년 동안 유지되, (HPLC-겔 침투와 같은, 크기 배제 크로마토그래피-고성능 액체 크로마토그래피 기술(SEC-HPLC)을 사용하여 결정했을 때) 검출 가능한 항체의 분열 또는 분해 산물이 없고 응집이 2% 이하인 상태로 유지할 수 있는 제형화 조건을 제공한다. 또한, 항-C5 항체, 예컨대 라블리주맙(ravulizumab)의 용액을 200 mg/mL 초과 농도로 제형화하기에 적합한 조건이 본원에 제공된다.

[0009] 안정한 고농도 항-C5 항체 수용액의 이점은 많다. 우선, 환자에게 적은 볼륨의 항체를 투여해야 하는 치료 응용 분야의 경우, 치료 효능은 종종 그렇게 적은 볼륨으로 투여될 수 있는 항체의 양에 좌우된다. 항-C5 항체를 고농도로 제형화할 수 없는 경우, 예를 들어, 피하, 유리체 내, 및/또는 관절 내 전달 경로를 사용하는 것이 종종 배제될 것이다. 이와 관련하여, 고농도 항체 제형은 투여 경로에 대해 더 많은 환자를 선택할 수 있게 한다. 빈번하고 만성적인 투여 및/또는 자기 투여를 요하는 치료 분야의 경우, 고농도 제형에 의해 투여가 가능하며, 이는 정맥 내 주입보다 환자에게는 더 매력적일 수 있다. 예를 들어, 항-C5 항체의 고농도 제형은 환자가, 예를 들어, 피하 주사나 정맥 내 주사에 의해 항체를 자체 투여하게 할 수 있게 한다. 따라서, 고농도로 항체를 제형화하는 능력은 보체 관련 장애가 있는 환자에게 쉽게 가정에서 투여할 수 있는 대안을 제공함으로써 투여 순응도를 증가시킬 수 있다.

[0010] 또한, 본원에 기술된 수용액을 생산하는 방법은 동결 건조 단계를 필요로 하지 않고, 고농도 수용액을 동결 건조된 재료로부터 재구성할 필요도 없다. 즉시 가용한 고농도 항체 용액은 재구성식 동결 건조된 항체 제형에 비해 여러 가지 장점을 제공한다. 우선, 의료 종사자는 동결 건조된 항체 용액을 무균적으로 국소 재구성해야 하는데, 이는 투여 이전에 용액이 미생물로 오염될 확률을 증가시킨다. 또한, 재구성의 경우, 재구성 용기에 함유된 모든 고형분이 용액에 적절하게 용해되었음을 확실히 하기 위한 상당한 주의를 기울여야 한다. 따라서, 본원

에서 제공된 고농도 수용액은 치료 항체의 전달을 요하는 환자에게 치료 항체를 전달하기 위한 빠르고, 쉽고, 안전하고, 효율적인 수단을 의사, 간병인, 및/또는 환자에게 제공한다.

- [0011] 고농도 제형의 다른 장점은, 예를 들어, 벌크 보관 공간 및/또는 제품 충전 회수의 감소에 따른 제조 원가 절감을 포함한다. 또한, 저장 수명이 더 긴 제품을 생산하는 능력은 궁극적으로 더 적은 회수의 생산을 필요로 할 것이고, 이는 궁극적으로 고농도 치료제의 제조자 및 소비자에 대한 비용을 감소시킨다.
- [0012] 예시적인 항-C5 항체는 서열번호 14 및 11에 표시된 서열을 각각 갖는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 라블리주맙(항체 BNJ441 및 ALXN1210으로도 알려짐), 또는 이의 항원 결합 단편 및 변이체이다. 다른 구현예에서, 항체는 라블리주맙의 중쇄 및 경쇄 상보성 결정 영역(CDR) 또는 가변 영역(VR)을 포함한다. 따라서, 일 구현예에서, 항체는 서열번호 12에 표시된 서열을 갖는 라블리주맙의 중쇄 가변(VH) 영역의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인, 및 서열번호 8에 표시된 서열을 갖는 라블리주맙의 경쇄 가변(VL) 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 서열번호 19, 18, 및 3에 각각 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 중쇄 서열, 및 서열번호 4, 5 및 6에 각각 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3 경쇄 서열을 포함한다.
- [0013] 또 다른 구현예에서, 항체는 서열번호 12 및 서열번호 8에 제시된 아미노산 서열을 각각 갖는 VH 및 VL 영역을 포함한다.
- [0014] 또 다른 구현예에서, 항체는 서열번호 13에 제시된 중쇄 불변 영역을 포함한다.
- [0015] 또 다른 구현예에서, 항체는 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합하는 변이체 인간 Fc 불변 영역을 포함하고, 변이체 인간 Fc CH3 불변 영역은, 천연 인간 IgG Fc 불변 영역의 메티오닌 428 및 아스파라긴 434(각각 EU 넘버링)에 상응하는 잔기에서 Met-429-Leu 및 Asn-435-Ser 치환을 포함한다.
- [0016] 또 다른 구현예에서, 항체는 서열번호 19, 18, 및 3에 각각 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중쇄 서열, 서열번호 4, 5, 및 6에 각각 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 경쇄 서열, 및 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합하는 변이체 인간 Fc 불변 영역을 포함하며, 변이체 인간 Fc CH3 불변 영역은, 천연 인간 IgG Fc 불변 영역의 메티오닌 428 및 아스파라긴 434(각각 EU 넘버링)에 상응하는 잔기에서 Met-429-Leu 및 Asn-435-Ser 치환을 포함한다.
- [0017] 또 다른 구현예에서, 항체는 결합을 위해 상기한 항체들과 경쟁하고/하거나, C5 상에서 상기한 항체들과 동일한 에피토프에 결합한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 상기한 항체와 적어도 약 90%의 가변 영역 아미노산 서열 동일성을 갖는다(예를 들어, 서열번호 12 및 서열번호 8과 적어도 약 90%, 95% 또는 99% 가변 영역 동일성을 가짐).
- [0018] 또 다른 구현예에서, 항체는 pH 7.4 및 25°C에서 $0.1 \text{ nM} \leq K_D \leq 1 \text{ nM}$ 범위의 친화도 해리 상수(K_D)로 인간 C5에 결합한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 pH 6.0 및 25°C에서 10 nM 이상의 K_D 로 인간 C5에 결합한다. 또 다른 구현예에서, 항체의 [(pH 6.0 및 25°C에서 인간 C5에 대한 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 K_D)/(pH 7.4 및 25°C에서 인간 C5에 대한 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 K_D)]는 25보다 더 크다.
- [0019] 일 양태에서, 안정한 수용액(예: 멸균 용액)이 제공되며, 상기 용액은 약 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체를 포함하고, 항-C5 항체는: 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1; 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2; 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3; 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1; 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2; 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 용액은 항-C5 항체(예: 라블리주맙)를 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 또는 300 mg/mL의 농도로 또는 이와 유사한 농도로 포함한다.
- [0020] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 하나 이상의 첨가제(예: 안정화제, 완충제, 계면활성제, 및/또는 보존제)를 포함한다. 예를 들어, 일 구현예에서, 안정한 수용액은 안정화제를 포함한다. 예시적인 안정화제는 폴리올, 당(예: 수크로오스 또는 트레할로오스), 아미노산(예: 아르기닌), 아민, 및 염석염(salting out salt)을 포함하되, 이들로 한정되지 않는다. 일 구현예에서, 용액은 적어도 하나의 안정화제를 2% 이상 10% 이하의 농도로 포함한다. 일 구현예에서 용액은 5% 수크로오스를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 용액은 하나 이상의 안정화제를 10 mM 내지 50 mM의 농도로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안정화제는 적어도 20 mM의 농도로 또는 이와 동등하게 용액 내에 존재한다. 또 다른 구현예에서, 안정화제는 적어도 25 mM의 농도로 또는 이와 동등하게 용액

내에 존재한다. 또 다른 구현예에서, 안정화제는 적어도 50 mM의 농도로 또는 이와 동등하게 용액 내에 존재한다. 또 다른 구현예에서, 용액은 25 mM 아르기닌을 포함한다.

[0021] 또 다른 구현예에서, 용액은 적어도 하나 이상의 완충제를 포함한다. 세척액(들)에 포함될 수 있는 전형적인 완충제의 비제한적인 예는 트리스(트리스(히드록시메틸)메틸아민), 비스-트리스, 비스-트리스 프로판, 히스티딘, 트리에탄올아민, 디에탄올아민, 포르메이트, 아세테이트, MES(2-(N-모르폴리노)에탄설폰산), 포스페이트, HEPES(4-(2-히드록시에틸)-피페라지네탄설폰산), 구연산염, MOPS(3-(N-모르폴리노)프로판설폰산), TAPS(3-[[트리스(히드록시메틸)메틸]아미노]

[0022] 프로판설폰산), 바이신(N,N-비스(2-히드록시에틸)글리신), 트리신(N-트리스(히드록시메틸)메틸글리신), TES(2-[[트리스(히드록시메틸)메틸]아미노]에탄설폰산), PIPES(피페라진-N,N'-비스(2-에탄설폰산), 카데일레이트(디메틸아르신산) SSC(식염수 구연산나트륨), 및 인산 나트륨을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 완충제는 아미노산이다. 아미노산은, 예를 들어, 히스티딘(예: L-히스티딘), 세린(예: L-세린), 및 글리신(예: L-글리신)으로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 용액은 둘 이상의 완충제를 포함한다. 특정 구현예에서, 완충제는 인산나트륨이다.

[0023] 또 다른 구현예에서, 용액은 적어도 하나 이상의 안정화제를 10 mM 이상 내지 300 mM 이하의 농도로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 용액은 적어도 하나의 완충제를 10 mM 이상 내지 200 mM 이하의 농도로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 용액은 적어도 하나의 완충제를 10 mM 이상 내지 100 mM 이하의 농도로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 용액은 적어도 하나의 완충제를 10 mM 이상 내지 50 mM 이하의 농도로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 용액은 적어도 하나의 완충제를 20 mM 이상 내지 50 mM 이하의 농도로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 완충제는 적어도 20 mM의 농도로 또는 이와 동등하게 용액 내에 존재한다. 또 다른 구현예에서, 완충제는 적어도 25 mM의 농도로 또는 이와 동등하게 용액 내에 존재한다. 또 다른 구현예에서, 완충제는 적어도 50 mM의 농도로 또는 이와 동등하게 용액 내에 존재한다.

[0024] 또 다른 구현예에서, 용액은 0.1 내지 5%의 농도로 탄수화물 부형제를 포함한다. 일 구현예에서, 탄수화물 부형제는 적어도 1.5%의 농도로 또는 이와 동등하게 용액 내에 존재한다. 또 다른 구현예에서, 탄수화물 부형제는 적어도 3%의 농도로 또는 이와 동등하게 용액 내에 존재한다. 탄수화물 부형제는, 예를 들어, 소르비톨 및 만니톨로 이루어진 군으로부터 선택된 하나일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 용액은 2개 이상의 탄수화물 부형제를 포함한다.

[0025] 또 다른 구현예에서, 용액은 계면활성제를 포함한다. 본 발명의 제형에 사용하기에 적합한 계면활성제는 지방산 에스테르(예: 소르비탄 모노카프릴레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노팔미테이트), 소르비탄 트리올리에이트, 글리세린 지방산 에스테르(예: 글리세린 모노카프릴레이트, 글리세린 모노미리스테이트, 글리세린 모노스테아레이트), 폴리글리세린 지방산 에스테르(예: 데카글리세틸 모노스테아레이트, 데카글리세틸 디스테아레이트, 데카글리세틸 모노리놀레이트), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(예: 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트리올리에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트리스테아레이트), 폴리옥시에틸렌 소르비톨 지방산 에스테르(예: 폴리옥시에틸렌 소르비톨 테트라스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 테트라올리에이트), 폴리옥시에틸렌 글리세린 지방산 에스테르(예: 폴리옥시에틸렌 글리세틸 모노스테아레이트), 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르(예: 폴리에틸렌 글리콜 디스테아레이트), 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르(예: 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르), 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 알킬 에테르(예: 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 프로필 에테르, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 세틸 에테르), 폴리옥시에틸렌 알킬페닐 에테르(예: 폴리옥시에틸렌 노닐페닐 에테르), 폴리옥시에틸렌 수소첨가 피마자유(예: 폴리옥시에틸렌 피마자유, 폴리옥시에틸렌 수소첨가 피마자유), 폴리옥시에틸렌 비즈왁스 유도체(예: 폴리옥시에틸렌 소르비톨 비즈왁스), 폴리옥시에틸렌 라놀린 유도체(예: 폴리옥시에틸렌 라놀린), 및 폴리옥시에틸렌 지방산 아마이드(예: 폴리옥시에틸렌 스테아르산 아마이드); C12-C18 알킬 술페이트(예: 소듐 세틸 술페이트, 소듐 올레일 술페이트), 평균 2 내지 4몰의 에틸렌 옥사이드 단위가 첨가된 폴리옥시에틸렌 C10-C18 알킬 에테르 술페이트(예: 소듐 폴리옥시에틸렌 라우릴 술페이트), 및 C10-C18 알킬 술포숙시네이트 에스테르 염(예: 소듐 라우릴 술포숙시네이트 에스테르); 및 레시틴, 글리세로인지질, 스펅고인지질 (예: 스펅고미엘린), 및 C12-C18 지방산의 수크로오스 에스테르와 같은 천연 계면활성제를 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다.

[0026] 일 구현예에서, 제형 중의 계면활성제는 비-이온성 계면활성제이다. 특정 구현예들에서, 제형 중의 계면활성제

는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 예를 들어 폴리소르베이트 20, 40, 60, 80, 또는 이들 중 하나 이상의 조합이다. 일 구현예에서, 제형 중의 계면활성제는 폴리소르베이트 80(Tween 80)이다. 또 다른 구현예에서, 제형 중의 계면활성제는 폴리소르베이트 60이다. 또 다른 구현예에서, 제형 중의 계면활성제는 폴리소르베이트 40이다. 또 다른 구현예에서, 제형 중의 계면활성제는 폴리소르베이트 20(Tween 20)이다. 용액 중 계면활성제의 농도는, 예를 들어, 0.001% 이상 내지 0.02% 이하일 수 있다. 예를 들어, 계면활성제는 약 0.001% 내지 약 1%, 또는 약 0.001% 내지 약 0.5%, 또는 약 0.01% 내지 약 0.2%의 양으로 제형 중에 존재할 수 있다. 일 구현예에서, 수용액은 적어도 또는 약 0.001%의 농도로(예: 적어도, 또는 약, 0.002, 0.003, 0.004, 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.11, 0.12, 0.13, 0.14, 0.15, 0.16, 0.17, 0.18, 0.19, 0.2, 0.21, 0.22, 0.23, 0.24, 0.25, 0.26, 0.27, 0.28, 0.29, 0.3, 0.31, 0.32, 0.33, 0.34, 0.35, 0.36, 0.37, 0.38, 0.39, 0.4, 0.41, 0.42, 0.43, 0.44, 0.45, 0.46, 0.47, 0.48, 0.49, 또는 0.5% 또는 그 이상의 농도로) 계면활성제를 함유한다. 또 다른 구현예에서, 수용액은 0.2% 이하(예: 0.19, 0.18, 0.17, 0.16, 0.15, 0.14, 0.13, 0.12, 0.11, 0.10, 0.09, 0.08, 0.07, 0.06, 0.05, 0.04, 0.03, 0.02, 0.01, 0.009, 0.008, 0.007, 0.006, 0.005, 0.004, 0.003, 0.002, 또는 0.001% 이하)의 약학적으로 허용 가능한 계면활성제를 함유한다. 특정 구현예에서, 계면활성제는 0.05% 폴리소르베이트 80이다.

[0027] 또 다른 구현예에서, 용액은 보존제를 포함한다. 예시적인 보존제는 벤질 알코올, m-크레졸, 및 페놀을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다.

[0028] 일 구현예에서, 안정한 수용액은 항-C5 항체 이외에 5개 이하의 제제를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 항-C5 항체 이외에 4개 이하의 제제를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 항-C5 항체 이외에 3개 이하의 제제를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 항-C5 항체 이외에 2개 이하의 제제를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 항-C5 항체 이외에 1개 이하의 제제를 포함한다.

[0029] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은: 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 100 ± 20 mg/mL(예: 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 또는 120 mg/mL)의 항-C5 항체; 50 ± 15 mM(예: 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 또는 65 mM)의 인산염 완충액; 5 ± 3%(예: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8%)의 수크로오스; 및 25 ± 10 mM(예: 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 또는 35 mM)의 아르기닌을 포함하되, 용액은 7.4 ± 0.5(예: 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 또는 7.9)의 pH를 갖는다.

[0030] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은: 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 100 ± 20 mg/mL(예: 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 또는 120 mg/mL) 농도의 항-C5 항체; 50 ± 15 mM(예: 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 또는 65 mM)의 인산염 완충액; 5 ± 3%(예: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8%)의 수크로오스; 및 25 ± 10(예: 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 또는 35 mM)의 아르기닌으로 이루어지며, 용액은 7.4 ± 0.5(예: 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 또는 7.9)의 pH를 갖는다.

[0031] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은: 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 100 ± 20 mg/mL(예: 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 또는 120 mg/mL) 농도의 항-

C5 항체; 50 ± 15 mM(예: 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 또는 65 mM)의 인산염 완충액; 5 ± 3%(예: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8%)의 수크로오스; 25 ± 10 mM(예: 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 또는 35 mM)의 아르기닌; 및 0.05 ± 0.03%(예: 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 및 0.08%)의 폴리소르베이트 80을 포함하되, 용액은 7.4 ± 0.5(예: 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 또는 7.9)의 pH를 갖는다.

[0032] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은: 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 100 ± 20 mg/mL(예: 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 또는 120 mg/mL) 농도의 항-C5 항체; 50 ± 15 mg/mL(예: 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 또는 65 mM)의 인산염 완충액; 5 ± 3%(예: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8%)의 수크로오스; 25 ± 10 mM(예: 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 또는 35 mM)의 아르기닌; 및 0.05 ± 0.03%(예: 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 및 0.08%)의 폴리소르베이트 80으로 이루어지며, 용액은 7.4 ± 0.5(예: 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 또는 7.9)의 pH를 갖는다.

[0033] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액(예: 멸균 수용액)이 제공되며, 상기 수용액은 (a) 항-C5 항체(예: 라블리주맵), (b) 약 50 mM 인산염 완충액; (c) 약 5% 수크로오스; 및 (d) 약 25 mM 아르기닌을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액(예: 멸균 수용액)이 제공되며, 상기 수용액은 (a) 약 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체(예: 라블리주맵), (b) 약 50 mM 인산염 완충액; (c) 약 5% 수크로오스; 및 (d) 약 25 mM 아르기닌을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 (a) 항-C5 항체(예: 라블리주맵), (b) 약 50 mM 인산염 완충액; (c) 약 5% 수크로오스; 및 (d) 약 25 mM 아르기닌을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 (a) 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체(예: 라블리주맵), (b) 약 50 mM 인산염 완충액; (c) 약 5% 수크로오스; 및 (d) 약 25 mM 아르기닌을 포함한다.

[0034] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 (a) 항-C5 항체, (b) 약 50 mM 인산염 완충액; (c) 약 5% 수크로오스; 및 (d) 약 0.05% 폴리소르베이트 80, 및 (e) 약 25 mM 아르기닌을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 (a) 약 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, (b) 약 50 mM 인산염 완충액; (c) 약 5% 수크로오스; 및 (d) 약 0.05% 폴리소르베이트 80, 및 (e) 약 25 mM 아르기닌을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 (a) 항-C5 항체, (b) 50 mM 인산염 완충액; (c) 5% 수크로오스; (d) 0.05% 폴리소르베이트 80, 및 (e) 25 mM 아르기닌을 포함한다.

[0035] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 (a) 항-C5 항체, (b) 50 mM 인산염 완충액; (c) 5% 수크로오스; (d) 0.05% 폴리소르베이트 80, 및 (e) 25 mM 아르기닌을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 (a) 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, (b) 50 mM 인산염 완충액; (c) 5% 수크로오스; (d) 0.05% 폴리소르베이트 80, 및 (e) 25 mM 아르기닌을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 (a) 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, (b) 50 mM 인산염 완충액; (c) 5% 수크로오스; (d) 0.05% 폴리소르베이트 80, 및 (e) 25 mM 아르기닌을 포함한다.

[0036] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 항-C5 항체 이외에 4개 이하의 제제를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 항-C5 항체 이외에 3개 이하의 제제를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 항-C5 항체 이외에 2개 이하의 제제를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 항-C5 항체 이외에 1개 이하의 제제를 포함한다.

[0037] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 (a) 약 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, (b) 약 50 mM 인산염 완충액, (c) 약 5% 수크로오스; 및 (d) 약 25 mM 아르기닌으로 이루어진다. 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 (a) 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, (b) 50 mM 인산염 완충액, (c) 5% 수크로오스; 및 (d) 25 mM 아르기닌으로 이루어진다.

[0038] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 (a) 약 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, (b) 약 50 mM 인산염 완충액, (c) 약 5% 수크로오스; 및 (d) 약 0.05% 폴리소르베이트 80, 및 (e) 약 25 mM 아르기닌으로 이루어진다. 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 (a) 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, (b) 50 mM 인산염 완충액; (c) 5% 수크로오스, (d)

0.05% 폴리소르베이트 80, 및 (e) 25 mM 아르기닌으로 이루어진다.

- [0039] 일 구현예에서, 안정한 수용액은: (a) 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 약 100 mg/mL의 항-C5 항체, (b) 약 50 mM 인산염 완충액, (c) 약 5% 수크로오스, 및 (d) 약 25 mM 아르기닌을 포함한다.
- [0040] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은: (a) 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, (b) 50 mM 인산염 완충액, (c) 5% 수크로오스, 및 (d) 25 mM 아르기닌을 포함한다.
- [0041] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은: (a) 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 약 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, (b) 약 50 mM 인산염 완충액, (c) 약 5% 수크로오스, (d) 약 0.05% 폴리소르베이트 80, 및 (e) 약 25 mM 아르기닌을 포함한다.
- [0042] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은: (a) 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, (b) 50 mM 인산염 완충액, (c) 5% 수크로오스, (d) 0.05% 폴리소르베이트 80, 및 (e) 25 mM 아르기닌을 포함한다.
- [0043] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은: (a) 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 약 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, (b) 약 50 mM 인산염 완충액, (c) 약 5% 수크로오스, (d) 약 0.05% 폴리소르베이트 80, 및 (e) 약 25 mM 아르기닌으로 이루어진다.
- [0044] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은: (a) 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, (b) 50 mM 인산염 완충액, (c) 5% 수크로오스, (d) 0.05% 폴리소르베이트 80, 및 (e) 25 mM 아르기닌으로 이루어진다.
- [0045] 일 구현예에서, pH는 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 또는 7.9이다. 또 다른 구현예에서, 용액의 pH는 7.0 내지 7.4이다. 또 다른 구현예에서, 용액의 pH는 7.2 내지 7.8이다. 또 다른 구현예에서, 용액의 pH는 7.2 내지 7.6이다. 특정 구현예에서, 용액의 pH는 7.4이다.
- [0046] 본원에 기술된 용액은 임의의 적절한 투여 모드에 맞게 제형화될 수 있다. 일 구현예에서, 용액은 비경구식 투여 모드(예: 정맥 내 주사, 피하 주사, 복강 내 주사, 근육 내 주사)에 맞게 제형화된다. 특정한 구현예에서, 용액은 피하 투여용으로 제형화된다. 예를 들어, 일 구현예에서, 안정한 수용액은 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체를 포함하고 피하 투여용으로 제형화된다. 또 다른 특정한 구현예에서, 용액은 정맥 내 투여용으로 제형화된다. 예를 들어, 일 구현예에서, 안정한 수용액은 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체를 포함하고 정맥 내 투여용으로 제형화된다.
- [0047] 본원에 기술된 용액 중 어느 하나의 일 구현예에서, 항-C5 항체(예: 라블리주맙)은 적어도 6개월 동안 2°C 내지 8°C에서 보관되는 동안, SEC-HPLC(예: 겔 투과 HPLC)에 의해 결정했을 때 적어도 95(예: 적어도 96, 97, 98, 또는 99)% 단량체로 유지된다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체는 적어도 9개월 동안 2°C 내지 8°C에서 보관되는

동안, SEC-HPLC에 의해 결정했을 때 적어도 95(예: 적어도 96, 97, 98, 또는 99)% 단량체로 유지된다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체는 적어도 1년 동안 2℃내지 8℃에서 보관되는 동안, SEC-HPLC에 의해 결정했을 때 적어도 95(예: 적어도 96, 97, 98, 또는 99)% 단량체로 유지된다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체는 적어도 18개월 동안 2℃내지 8℃에서 보관되는 동안, SEC-HPLC에 의해 결정했을 때 적어도 95(예: 적어도 96, 97, 98, 또는 99)% 단량체로 유지된다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체는 적어도 2년 동안 2℃내지 8℃에서 보관되는 동안, SEC-HPLC에 의해 결정했을 때 적어도 95(예: 적어도 96, 97, 98, 또는 99)% 단량체로 유지된다.

[0048] 본원에 기술된 용액 중 어느 하나의 또 다른 구현예에서, SEC-HPLC(예: 겔 투과 HPLC)에 의해 결정했을 때, 용액 중 항-C5 항체(예: 라블리주맙)의 5% 미만이 응집된다. 또 다른 구현예에서, SEC-HPLC에 의해 결정했을 때, 용액 중 항-C5 항체의 4% 미만이 응집된다. 또 다른 구현예에서, SEC-HPLC에 의해 결정했을 때, 용액 중 항-C5 항체의 3% 미만이 응집된다. 또 다른 구현예에서, SEC-HPLC에 의해 결정했을 때, 용액 중 항-C5 항체의 2% 미만이 응집된다. 또 다른 구현예에서, SEC-HPLC에 의해 결정했을 때, 용액 중 항-C5 항체의 1% 미만이 응집된다.

[0049] 본원에 기술된 용액 중 어느 하나의 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체(예: 라블리주맙)는 2℃내지 8℃에서 적어도 6개월 동안 보관하는 동안, 보관 이전의 항-C5 항체에 상응하는 기준 항-C5 항체와 비교하여, 그의 C5 결합 활성의 적어도 80(예: 적어도 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99)%를 유지한다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체(예: 라블리주맙)는 2℃내지 8℃에서 적어도 9개월 동안 보관하는 동안, 보관 이전의 항-C5 항체에 상응하는 기준 항-C5 항체와 비교하여, 그의 C5 결합 활성의 적어도 80(예: 적어도 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99)%를 유지한다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체(예: 라블리주맙)는 2℃내지 8℃에서 적어도 1년 동안 보관하는 동안, 보관 이전의 항-C5 항체에 상응하는 기준 항-C5 항체와 비교하여, 그의 C5 결합 활성의 적어도 80(예: 적어도 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99)%를 유지한다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체(예: 라블리주맙)는 2℃내지 8℃에서 적어도 18개월 동안 보관하는 동안, 보관 이전의 항-C5 항체에 상응하는 기준 항-C5 항체와 비교하여, 그의 C5 결합 활성의 적어도 80(예: 적어도 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99)%를 유지한다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체(예: 라블리주맙)는 2℃내지 8℃에서 적어도 2년 동안 보관하는 동안, 보관 이전의 항-C5 항체에 상응하는 기준 항-C5 항체와 비교하여, 그의 C5 결합 활성의 적어도 80(예: 적어도 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99)%를 유지한다.

[0050] 본원에 기술된 용액 중 어느 하나의 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체(예: 라블리주맙)는 2℃내지 8℃에서 적어도 9개월 동안 보관하는 동안, 보관 이전의 항-C5 항체에 상응하는 기준 항-C5 항체와 비교하여, 그의 용혈 억제 능력의 적어도 80(예: 적어도 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99)%를 유지한다. 본원에 기술된 용액 중 어느 하나의 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체(예: 라블리주맙)는 2℃내지 8℃에서 적어도 6개월 동안 보관하는 동안, 보관 이전의 항-C5 항체에 상응하는 기준 항-C5 항체와 비교하여, 그의 용혈 억제 능력의 적어도 80(예: 적어도 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99)%를 유지한다. 본원에 기술된 용액 중 어느 하나의 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체(예: 라블리주맙)는 2℃내지 8℃에서 적어도 1년 동안 보관하는 동안, 보관 이전의 항-C5 항체에 상응하는 기준 항-C5 항체와 비교하여, 그의 용혈 억제 능력의 적어도 80(예: 적어도 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99)%를 유지한다. 본원에 기술된 용액 중 어느 하나의 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체(예: 라블리주맙)는 2℃내지 8℃에서 적어도 18개월 동안 보관하는 동안, 보관 이전의 항-C5 항체에 상응하는 기준 항-C5 항체와 비교하여, 그의 용혈 억제 능력의 적어도 80(예: 적어도 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99)%를 유지한다. 본원에 기술된 용액 중 어느 하나의 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체(예: 라블리주맙)는 2℃내지 8℃에서 적어도 2년 동안 보관하는 동안, 보관 이전의 항-C5 항체에 상응하는 기준 항-C5 항체와 비교하여, 그의 용혈 억제 능력의 적어도 80(예: 적어도 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99)%를 유지한다. 본원에 기술된 용액 중 어느 하나의 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체(예: 라블리주맙)는 2℃내지 8℃에서 적어도 3년 동안 보관하는 동안, 보관 이전의 항-C5 항체에 상응하는 기준 항-C5 항체와 비교하여, 그의 용혈 억제 능력의 적어도 80(예: 적어도 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99)%를 유지한다.

- [0051] 또 다른 양태에서, 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, 50 mM 인산염 완충액, 5% 수크로스, 및 25 mM 아르기닌을 포함하는 안정한 농축 항체 용액을 생산하는 방법이 제공되었으며, 상기 방법은:
- [0052] i) 항-C5 항체를 포함하는 제1 수용액을 제공하되, 제1 수용액은 제1 제형을 가지고, 항-C5 항체를 10 mg/mL 이하의 농도로 포함하는 단계;
- [0053] ii) 제1 수용액을 50 mM 인산염 완충액, 5% 수크로스, 및 25 mM 아르기닌을 포함하는 pH 7.4의 제형으로 투석 여과하여 제2 수용액을 생성하되, 제2 수용액은 투석 여과의 결과로서 제2 제형을 갖는 단계; 및
- [0054] iii) 제2 수용액을 농축시켜 100 mg/mL의 항-C5 항체, 50 mM 인산염 완충액, 5% 수크로스, 및 25 mM 아르기닌을 포함하는 안정한 농축 항체 용액을 생산하는 단계를 포함한다.
- [0055] 또 다른 구현예에서, 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, 50 mM 인산염 완충액, 5% 수크로스, 25 mM 아르기닌, 및 0.05% 폴리소르베이트 80을 포함하는 안정한 농축 항체 용액을 생산하는 방법이 제공되며, 상기 방법은:
- [0056] i) 항-C5 항체를 포함하는 제1 수용액을 제공하되, 제1 수용액은 제1 제형을 가지고, 항-C5 항체를 10 mg/mL 이하의 농도로 포함하는 단계;
- [0057] ii) 제1 수용액을 50 mM 인산염 완충액, 5% 수크로스, 25 mM 아르기닌, 및 0.05% 폴리소르베이트 80을 포함하는 pH 7.4의 제형으로 투석 여과하여 제2 수용액을 생성하되, 제2 수용액은 투석 여과의 결과로서 제2 제형을 갖는 단계; 및
- [0058] iii) 제2 수용액을 농축시켜 100 mg/mL의 항-C5 항체, 50 mM 인산염 완충액, 5% 수크로스, 25 mM 아르기닌, 및 0.05% 폴리소르베이트 80을 포함하는 안정한 농축 항체 용액을 생산하는 단계를 포함한다.
- [0059] 또한, 보체-관련 병태를 가진 인간 환자를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은, 본원에 기술된 바와 같은 안정한 수용액을 보체-관련 병태의 치료에 효과적인 양으로 상기 환자에게 투여(예: 피하 투여 또는 정맥 내 투여)하는 단계를 포함한다. 예시적인 보체-연관 병태는 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 항인지질 항체 증후군(antiphospholipid antibody syndrome), 루푸스 신염(lupus nephritis), 허혈 재관류 손상(ischemia-reperfusion injury), 비정형 용혈성 요독 증후군(atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS), 정형 용혈성 요독 증후군(typical hemolytic uremic syndrome), 발작성 야간 혈색뇨(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH), 고밀도 침착 병(dense deposit disease), 시속 척수염(neuromyelitis optica), 다초점 운동 신경병증(multifocal motor neuropathy), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 황반 변성(macular degeneration), HELLP 증후군, 특발성 태내 손실(spontaneous fetal loss), 혈전성 혈소판 감소성 자반병(thrombotic thrombocytopenic purpura), 소수 면역 혈관염(Pauci-immune vasculitis), 수포성 표피 박리증(epidermolysis bullosa), 재발성 태내 손실(recurrent fetal loss), 외상성 뇌 손상(traumatic brain injury), 심근염(myocarditis), 뇌 혈관 장애(cerebrovascular disorder), 말초 혈관 장애(peripheral vascular disorder), 신 혈관 장애(renovascular disorder), 장간막/장 혈관장애(mesenteric/enteric vascular disorder), 맥관염(vasculitis), 헤노흐-쉴라인 자색반 신장염(Henoch-Schönlein purpura nephritis), 전신 홍반성 루푸스 관련 혈관염(systemic lupus erythematosus-associated vasculitis), 류마티스 관절염과 관련된 혈관염(vasculitis associated with rheumatoid arthritis), 면역 복합 혈관염(immune complex vasculitis), 다카야스병(Takayasu's disease), 확장성 심근병증(dilated cardiomyopathy), 당뇨병성 혈관병(diabetic angiopathy), 가와사키병(Kawasaki's disease), 정맥 가스 색전증(venous gas embolus), 스텐트 삽입 후 협착(restenosis following stent placement), 회전식 절제술(rotational atherectomy), 경피 경관 관상 동맥 성형술(percutaneous transluminal coronary angioplasty), 중증 근무력증(myasthenia gravis), 저온 응집병(cold agglutinin disease), 피부 근염(dermatomyositis), 발작성 한랭 혈색소뇨(paroxysmal cold hemoglobinuria), 항인지질 증후군(antiphospholipid syndrome), 그레이브스병(Graves' disease), 죽상 경화증(atherosclerosis), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 전신 염증 반응 패혈증(systemic inflammatory response sepsis), 패혈성 쇼크(septic shock), 척수 손상(spinal cord injury), 사구체 신염(glomerulonephritis), 이식 거부 반응(transplant rejection), 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis); 제1 형 당뇨병(type I diabetes); 건선(psoriasis); 천포창(pemphigus); 자가면역 용혈성 빈혈(autoimmune hemolytic anemia); 특발성 혈소판 감소성 자반증(idiopathic thrombocytopenic purpura); 굿파스처 증후군(Goodpasture's syndrome); 데고스병(Degos disease), 및 치명적 항인지질 증후군(catastrophic antiphospholipid syndrome)을 포함하되, 이들로 한정되지는 않는다. 특정한 구현예에서, 보체-관련 병태는 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS)이다. 또 다른 구현예에서, 보체-관련 병태는 발작성 야간 혈색뇨(PNH)이다.

[0060]

본원에 기술된 방법에 사용하기에 적합한, 본원에 기술된 안정한 수용액의 치료적 유효량을 포함하는 키트가 추가로 제공된다. 일 구현예에서, 키트는 (i) 본원에 기술된 용액 중 어느 한 가지; 및 (ii) 용액을 필요로 하는 환자에게 이를 전달하기 위한 수단(예: 주사기)을 포함한다. 일 구현예에서, 수단은 용액을 환자에게 피하 전달하기에 적합하다. 일 구현예에서, 수단은 용액을 환자에게 정맥 내 전달하기에 적합하다. 또 다른 구현예에서, 키트는 대상체에서 보체-관련 장애를 치료하는데 사용하기 위한 적어도 하나의 추가 활성제를 추가로 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0061]

- 도 1은 히스티딘 완충액 교환된 50 mg/mL의 라블리주맙(ALXN1210)의 염적정에 대한 동적 광 산란 결과를 도시한다.
- 도 2는 완충액 교환된 50 mg/mL의 라블리주맙(ALXN1210)의 L-아르기닌 적정에 대한 동적 광 산란 결과를 도시한다.
- 도 3은 인산염 완충액 교환된 50 mg/mL의 라블리주맙(ALXN1210)의 염적정에 대한 동적 광 산란 결과를 도시한다.
- 도 4는 완충액 교환된 50 mg/mL의 라블리주맙(ALXN1210)의 시차 주사 형광 결과를 도시한다.
- 도 5는 다음 조건의 라블리주맙(ALXN1210)에 대한 동적 광 산란 결과를 도시한다: 10 mg/mL; L-아르기닌이 첨가된 114 mg/mL; 및 L-아르기닌이 첨가되지 않은 114 mg/mL.
- 도 6은 라블리주맙(ALXN1210)에 대한 안정성 데이터를 보여준다(T=0 내지 T=2주차; 2~8°C).
- 도 7은 라블리주맙(ALXN1210)에 대한 안정성 데이터를 보여준다(T=3주차 내지 T=2개월차; 2~8°C).
- 도 8은 라블리주맙(ALXN1210)에 대한 안정성 데이터를 보여준다(T=0 내지 T=3주차; 23~27°C).
- 도 9는 라블리주맙(ALXN1210)에 대한 안정성 데이터를 보여준다(T=1개월차 T=2개월차; 23~27°C).
- 도 10은 라블리주맙(ALXN1210)에 대한 안정성 데이터를 보여준다(T=1주차 내지 T=3주차; 37°C).
- 도 11은 라블리주맙(ALXN1210)에 대한 안정성 데이터를 보여준다(T=1개월차 T=2개월차; 37°C).
- 도 12는 라블리주맙(ALXN1210)에 대한 안정성 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 데이터, 단량체(%)를 보여준다(T=0 내지 T=2개월차; 2~8°C).
- 도 13은 라블리주맙(ALXN1210)에 대한 안정성 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 데이터, 단량체(%)를 보여준다(T=0 내지 T=2개월차; 23~27°C).
- 도 14는 라블리주맙(ALXN1210)에 대한 안정성 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 데이터, 단량체(%)를 보여준다(T=0 내지 T=2개월차; 37°C).
- 도 15는 라블리주맙(ALXN1210) 및 히스티딘 샘플에 대한 안정성 동적 광 산란 데이터를 보여준다(T=0).
- 도 16은 라블리주맙(ALXN1210) 및 히스티딘 AS 샘플에 대한 안정성 동적 광 산란 데이터를 보여준다(T=0).
- 도 17은 라블리주맙(ALXN1210) 및 인산염 샘플에 대한 안정성 동적 광 산란 데이터를 보여준다(T=0).
- 도 18은 라블리주맙(ALXN1210) 및 인산염 샘플에 대한 안정성 동적 광 산란 데이터를 보여준다(T=2개월차, 2~8°C).
- 도 19는 라블리주맙(ALXN1210) 동결 해동에 대한 안정성 데이터를 보여준다(T=0 내지 T=1개월차의 사이클 2까지, -20°C).
- 도 20은 라블리주맙(ALXN1210) 동결 해동 사이클 3 내지 5(T=1개월차, -20°C에 대한 안정성 데이터를 보여준다).
- 도 21은 라블리주맙(ALXN1210)에 대한 안정성 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 데이터, 단량체(%)를 보여준다(T=1개월차 -20°C에서 동결 해동).
- 도 22는 라블리주맙(ALXN1210)에 대한 프로토타입 안정성 데이터를 보여준다(T=0 내지 T=2개월차; 2~8°C).
- 도 23은 라블리주맙(ALXN1210)에 대한 프로토타입 안정성 데이터를 보여준다(T=3개월차 내지 T=6개월차; 2~8°C).

℃).

- 도 24는 라불리주맵(ALXN1210)에 대한 프로토타입 안정성 데이터를 보여준다(T=9개월차 내지 T=12개월차; 2~8℃).
- 도 25는 라불리주맵(ALXN1210)에 대한 프로토타입 안정성 데이터를 보여준다(T=1개월차 내지 T=2개월차; 23~27℃).
- 도 26은 라불리주맵(ALXN1210)에 대한 프로토타입 안정성 데이터를 보여준다(T=3개월차 내지 T=6개월차; 23~27℃).
- 도 27은 라불리주맵(ALXN1210)에 대한 프로토타입 안정성 데이터를 보여준다(T=9개월차 내지 T=12개월차; 23~27℃).
- 도 28은 라불리주맵(ALXN1210)에 대한 프로토타입 안정성 데이터를 보여준다(T=2주차 내지 T=2개월차; 37℃).
- 도 29는 라불리주맵(ALXN1210)에 대한 프로토타입 안정성 데이터를 보여준다(T=1개월차 내지 T=3개월차; -20℃).
- 도 30은 라불리주맵(ALXN1210)에 대한 프로토타입 안정성 데이터를 보여준다(T=6개월차 내지 T=12개월차; -20℃).
- 도 31은 라불리주맵(ALXN1210)에 대한 프로토타입 안정성 연구 결과를 보여준다(T=3개월차 내지 T=6개월차; -80℃).
- 도 32는 라불리주맵(ALXN1210)에 대한 프로토타입 안정성 연구 결과를 보여준다(T=12개월차; -80℃).
- 도 33은 라불리주맵(ALXN1210)에 대한 프로토타입 안정성 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 데이터, 단량체(%)를 보여준다(T=0 내지 T=12개월차; 2~8℃).
- 도 34는 라불리주맵(ALXN1210)에 대한 프로토타입 안정성 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 데이터, 단량체(%)를 보여준다(T=0 내지 T=12개월차; 23~27℃).
- 도 35는 라불리주맵(ALXN1210)에 대한 프로토타입 안정성 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 데이터, 단량체(%)를 보여준다(T=0 내지 T=12개월차; 37℃).
- 도 36은 라불리주맵(ALXN1210)에 대한 프로토타입 안정성 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 데이터, 단량체(%)를 보여준다(T=0 내지 T=12개월차; -20℃).
- 도 37은 라불리주맵(ALXN1210)에 대한 프로토타입 안정성 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 데이터, 단량체(%)를 보여준다(T=0 내지 T=12개월차; -80℃).
- 도 38은 라불리주맵 ALXN1210(75 mg/mL) 및 인산염 샘플에 대한 프로토타입 안정성 동적 광 산란 데이터를 보여준다(T=0).
- 도 39는 라불리주맵(ALXN1210)(75 mg/mL) 및 인산염 샘플에 대한 프로토타입 안정성 동적 광 산란 데이터를 보여준다(T=1개월차, 2~8℃).
- 도 40은 라불리주맵(ALXN1210)(100 mg/mL) 및 인산염 샘플에 대한 프로토타입 안정성 동적 광 산란 데이터를 보여준다(T=1개월차, 2~8℃).
- 도 41은 라불리주맵(ALXN1210)에 대한 프로토타입 안정성 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 데이터, 단량체(%)를 보여준다(T=1개월차; -20℃에서의 동결 해동 사이클 1~3).
- 도 42는 라불리주맵(ALXN1210)에 대한 프로토타입 안정성 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 데이터, 단량체(%)를 보여준다(T=1개월차; -20℃에서의 동결 해동 사이클 4~5).
- 도 43은 라불리주맵(ALXN1210)에 대한 프로토타입 안정성 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 데이터, 단량체(%)를 보여준다(T=3개월차; -80℃에서의 동결 해동 사이클 1~3).
- 도 44는 라불리주맵(ALXN1210)에 대한 프로토타입 안정성 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 데이터, 단량체(%)를 보여준다(T=3개월차; -80℃에서의 동결 해동 사이클 4~5).
- 도 45는 라불리주맵(ALXN1210)에 대한 프로토타입 안정성 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 데이터, 단량체(%)를

보여준다(T=1개월차; -20℃에서의 동결 해동 사이클 1~5).

도 46은 라블리주맵(ALXN1210)에 대한 프로토타입 안정성 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 데이터, 단량체(%)를 보여준다(T=3개월차; -80℃에서의 동결 해동 사이클 1~5).

도 47은 42명의 건강한 대상체에서 정맥 내 투여된 400 mg의 단일 투약량 라블리주맵(ALXN1210)이나 피하 투여된 위약과 비교하여 피하 투여된 400 mg의 단일 투약량 라블리주맵(ALXN1210)의 안정성, 내약성, PK, PD, 및 면역원성을 평가하기 위해 설계된 1상 연구의 전체 설계를 나타낸다.

도 48은 모든 대상체의 처분에 대한 개요를 제공한다.

도 49는 개별 ALXN1210 혈청 농도 대 명목 시간을 선형 척도를 사용해 보여주는 그래프이다.

도 50은 개별 ALXN1210 혈청 농도 대 명목 시간을 로그-선형 척도를 사용해 보여주는 그래프이다.

도 51은 위약 SC, ALXN1210 SC, 및 ALXN1210 IV를 투여한 대상체를 대상으로 시간 경과에 따라 베이스라인으로부터 유리 C5 혈청 농도의 평균(± SD) 백분율 변화를 나타내는 그래프이다.

도 52는 위약 SC, ALXN1210 SC, 및 ALXN1210 IV를 투여한 대상체를 대상으로 시간 경과에 따라 베이스라인으로부터 총 C5 혈청 농도의 평균(± SD) 백분율 변화를 나타내는 그래프이다.

도 53은 위약 SC, ALXN1210 SC, 및 ALXN1210 IV를 투여한 대상체를 대상으로 시간 경과에 따라 베이스라인으로부터 닭 적혈구(cRBC) 용혈의 평균(± SD) 백분율 변화를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0062] 본 발명은 고농도의 항-C5 항체(예: 라블리주맵)를 함유하는 안정한 수용액을 포함한다. 용액은 다양한 치료 분야, 예컨대 보체 관련 장애를 치료 또는 예방하기 위한 방법에서 사용될 수 있다. 한정하려는 의도는 전혀 없지만, 예시적인 용액, 제형, 치료 키트, 및 전술한 것 중 어느 하나를 제조 및 사용하는 방법이 아래에 하기에 기술되고, 실시예로 예시된다.

[0063] **I. 정의**

[0064] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 조성물이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 조성물이 본원에 기술된다.

[0065] 단수 형태("a", "an", 및 "the")는 문맥상 달리 언급하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다.

[0066] 특히 주어진 수량 또는 수를 참조할 때, 용어 "약"은 ±10%(±10%) 이내(예를 들어, ± 5%)의 편차를 포함하도록 의미를 갖는다.

[0067] 용어 "약학적 제형"은 활성 성분의 생물학적 활성이 명백히 효과적이도록 하는 형태이고, 제형이 투여되는 대상에 대해 현저하게 독성이 있는 추가의 성분을 함유하지 않는 제제를 지칭한다.

[0068] 본원에서 사용되는 바와 같이, "수성" 약학적 조성물은 약학적 용도에 적합한 조성물이고, 여기서 수성 담체는 물이다. 약학적 용도에 적합한 조성물은 멸균성, 균질성 및/또는 등장성일 수 있다. 수성 약학적 조성물은 수성 형태로 직접 제조될 수 있고/있거나 동결 건조물로부터 재구성될 수 있다.

[0069] "등장성" 제형은 인간 혈액과 본질적으로 동일한 삼투압을 갖는 것이다. 등장성 제형은 일반적으로 약 275 내지 350 mOsm/kg의 삼투압을 가지게 된다. 용어 "저장성(hypotonic)"은 인간 혈액의 삼투압보다 낮은 삼투압을 갖는 제형을 기술한다. 상응하게, 용어 "고장성(hypertonic)"은 인간 혈액의 삼투압보다 높은 삼투압을 갖는 제형을 기술하도록 사용된다. 등장성(Isotonicity)은, 예를 들어, 증기압 또는 결빙형(ice-freezing type) 삼투압계를 사용하여 측정할 수 있다. "긴장제(tonicity agent)"는 제형을 등장성으로 만드는 화합물이다.

[0070] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용액의 "오스몰농도(osmolality)"는 용매 킬로그램 당 용질의 오스몰의 수이다. 오스몰농도는 용액에 존재하는 입자의 수의 측정치이고, 입자의 크기 또는 중량과는 무관하다. 이는, 오로지 입자 농도에만 의존적인 용액의 특성을 사용함으로써 측정할 수 있다. 이러한 특성에는 증기압 강하, 빙점 강하, 비등점 상승, 및 삼투압이 있으며, 총괄성(colligative properties)으로서 통칭된다.

[0071] "멸균" 제형은 무균성이거나, 모든 살아있는 미생물 및 그의 포자가 없거나 본질적으로 없는 것이다.

- [0072] 본원에서 사용되는 바와 같이, "안정한" 제형은 보관 시, 본원에서의 항체가 물리적 안정성 및/또는 화학적 안정성 및/또는 생물학적 활성을 본질적으로 보유하는 것이다. 단백질 안정성을 측정하기 위한 다양한 분석 기술들이 당업계에서 이용 가능하며, Peptide and Protein Drug Delivery, 247-301, Vincent Lee Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Pubs. (1991) 및 Jones, A. Adv. Drug Delivery Rev. 10:29-90 (1993)에서 검토된다. 항-C5 항체 제제의 안정성은 선택된 시간 후 선택된 온도에서 측정될 수 있다. 예를 들어, 보관 후 응집 형성의 증가는 수성 항-C5 항체 제형의 불안정성의 지표이다. 응집 형성 외에도, 저장 수명 전반에 걸쳐 원래의 투명도, 색상, 및 냄새의 유지는 본원에 기술된 수성 항-C5 항체 용액의 안정성을 모니터링하는 데 이용되는 지표들이다.
- [0073] 색상 및/또는 투명도의 육안 검사 시, 또는 UV 광 산란이나 크기 배제 크로마토그래피에 의해 측정했을 때, 약학적 제형이 응집, 침전 및/또는 변성의 징후를 실질적으로 나타내지 않는 경우, 항체는 약학적 제형에서 "물리적 안정성을 유지"한다.
- [0074] 용어 "응집(aggregation)"은 천연 접힌 단백질 조립체가 비-천연 구조를 함유하는 응집체를 형성하는 것을 지칭한다. 응집은 생리학적, 비-변성 조건 하에서도 일어날 수 있고, 종종 비가역적이므로, 불활성인 비-천연 응집, 및 때로는 면역원성이면서 독성인 비-천연 응집을 야기한다.
- [0075] 본원에서 사용된 바와 같이, "검출할 수 없을 정도로 낮은 수준의 응집"라는 어구는, 겔 투과 고성능 액체 크로마토그래피(GP-HPLC), 고성능 크기 배제 크로마토그래피(HPSEC), 또는 정전기 광 산란(SLS) 기술에 의해 측정했을 때, 샘플이 5중량% 이하, 4중량% 이하, 3중량% 이하, 2중량% 이하, 1중량% 이하, 0.5중량% 이하의 단백질 응집을 함유하는 것을 지칭한다.
- [0076] 주어진 시간에서의 항체의 화학적 안정성이, 항체가 그의 생물학적 활성을 여전히 보유하는 것으로 여겨지도록 아래에 정의된 바와 같이 되는 경우, 항체는 약학적 제형에서 "그의 화학적 안정성을 유지"한다. 화학적 안정성은 화학적으로 변경된 항체의 형태를 검출하고 정량화함으로써 평가할 수 있다. 화학적 변경은, 크기 배제 크로마토그래피, SDS-PAGE, 매트릭스 보조 레이저 탈착 이온화/비행 시간 질량 분석법(MALDI/TOF MS), 및/또는 이온 교환 크로마토그래피와 같은 알려진 기술을 사용하여 평가할 수 있는 크기 변형(예: 클리핑), 탈아미드화, 라세미화, 가수분해, 산화, 베타 제거, 및 이황화 교환을 포함할 수 있다.
- [0077] 약학적 제형 내의 항체가 의도된 목적에 맞게 생물학적으로 활성인 경우, 항체는 약학적 제형에서 "그의 생물학적 활성"을 유지한다. 예를 들어, 약학적 제형 내의 항체의 생물학적 활성이, 약학적 제형을 제조한 시점에 나타난(예를 들어, 항원 결합 분석에서 결정된 바와 같은) 생물학적 활성의 약 30%, 약 20%, 또는 약 10% 이내(분석의 오류 이내)인 경우, 생물학적 활성이 유지된다. 본원에서, 단클론 항체의 "생물학적 활성"은 항체가 항원에 결합하는 능력을 지칭한다. 이는 항체가 항원에 결합하여, 시험관 내에서 또는 생체 내에서 측정할 수 있는, 측정 가능한 생물학적 반응을 이끌어내는 것을 추가로 포함할 수 있다.
- [0078] 약학적 제품, 예를 들어, 항-C5 항체를 포함하는 수용액의 "저장 수명"은 분해가 일어나기 전까지 제품이 저장되는 기간이다. 예를 들어, 저장 수명은 제품의 0.1%, 0.5%, 1%, 5%, 또는 10%의 분해가 발생하기까지의 시간으로서 정의될 수 있다.
- [0079] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "항체"는 적어도 하나의 항체 유래 항원 결합 부위(예: VH/VL 영역 또는 Fv, 또는 CDR)를 포함하는 폴리펩티드를 기술한다. 항체는 알려진 형태의 항체를 포함한다. 예를 들어, 항체는 인간 항체, 인간화 항체, 이중특이적 항체, 또는 키메라 항체일 수 있다. 항체는 또한 Fab, Fab'2, ScFv, SMIP, 아피바디(affibody®), 나노바디 또는 도메인 항체일 수도 있다. 항체는 하기 이소형 중 어느 하나일 수도 있다: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgAsec, IgD, 및 IgE. 항체는 자연 발생 항체이거나, 단백질 조작 기술에 의해(예: 돌연변이, 결실, 치환, 비-항체 모이어티에 대한 접합에 의해) 변경된 항체일 수 있다. 예를 들어, 항체는 (자연 발생 항체와 비교해) 항체의 특성(예: 기능적 특성)을 변화시키는 하나 이상의 변이체 아미노산을 포함할 수 있다. 예를 들어, 다수의 이러한 변경이 당업계에 공지되어 있고, 이는, 예를 들어, 환자에서의 반감기, 작동자 기능, 및/또는 항체에 대한 면역 반응에 영향을 미친다. 항체라는 용어는 적어도 하나의 항체 유래 항원 결합 부위를 포함하는 인공 또는 조작된 폴리펩티드 작제물을 또한 포함한다.
- [0080] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "특이적 결합", "선택적 결합", "선택적으로 결합하는" 및 "특이적으로 결합하는"은 항체가 다른 항원이 아닌 소정의 항원 상의 에피토프에 결합하는 것을 지칭한다. 일반적으로, 항체는 (i) 예를 들어, BIACORE® 2000 표면 플라즈몬 공명 기기에서 C5와 같은 소정의 항원을 분석물로서 사용하고 항체를 리간드로서 사용해 표면 플라즈몬 공명(SPR) 기술에 의해 결정하거나, 항원 양성 세포에 대한 항체의 결합에 대

한 스캐차드 분석에 의해 결정했을 때, 대략 10^{-7} M 미만, 예컨대 10^{-8} M, 10^{-9} M, 또는 10^{-10} M 또는 그 이하의 평형 해리 상수(K_D)로 결합하고 (ii) 소정의 항원 또는 이와 밀접하게 관련된 항원이 아닌 비특이적 항원(예: BSA, 카세인)에 대한 결합 친화도보다 적어도 2배 더 큰 친화도로 소정의 항원에 결합한다. 따라서, 달리 명시하지 않는 한, "인간 C5에 특이적으로 결합하는" 항체는 10^{-7} M 이하, 예컨대 약 10^{-8} M 미만, 10^{-9} M 미만 또는 10^{-10} M 또는 그 이하의 K_D 로 가용성 인간 C5 또는 세포 결합 인간 C5에 결합한다.

[0081] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "표면 플라즈몬 공명"은, 예를 들어 BIAcore 시스템(Pharmacia Biosensor AB, 스웨덴 옘살라 및 뉴저지주 피스카타웨이 소재)을 사용하여, 바이오센서 매트릭스 내에서 단백질 농도의 변화를 검출함으로써 실시간 생체특이적 상호작용의 분석을 가능하게 하는 광학 현상을 지칭한다. 추가의 설명에 관해서는, 문헌[Jonsson, U., 등의 (1993) *Ann. Biol. Clin.* 51:19-26; Jonsson, U., 등의 (1991) *Biotechniques* 11:620-627; Johnson, B., 등의 (1995) *J. Mol. Recognit.* 8:125-131; 및 Johnson, B., 등의 (1991) *Anal. Biochem.* 198:268-277]을 참조한다.

[0082] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 " K_{off} "는 항체/항원 복합체로부터 항체의 해리를 위한 오프 속도 상수를 지칭하도록 의도된다.

[0083] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 " K_d "는 특정 항체-항원 상호작용의 해리 상수를 지칭하도록 의도된다.

[0084] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체" 또는 "환자"는 본원에서 상호 교환적으로 사용되며, 인간, 마우스, 랫트, 햄스터, 기니피그, 토끼, 고양이, 개, 원숭이, 소, 말, 돼지 등과 같은 포유동물을 지칭한다. 일 구현예에서, 환자는 인간 환자(예: 보체-연관 병태를 가진 인간 환자)이다.

[0085] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료(treat, treating, 및 treatment)"는 본원에 기술된 치료법을 지칭한다. "치료"의 방법은 질환 또는 장애 또는 재발성 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 치유하거나, 지연시키거나, 완화시키거나, 이러한 증상의 중증도를 감소시키기 위해, 또는 이러한 치료가 없는 경우에 예상되는 것보다 대상체의 생존을 연장시키기 위해 본원에 개시된 조합을 대상체에게 투여하는 단계를 채택한다.

[0086] 본원에서 사용되는 바와 같이, "효과적인 치료"는 유익한 효과를 생성하는 치료, 예를 들어, 질환이나 장애의 적어도 하나의 증상을 완화시키는 치료를 지칭한다. 유익한 효과는 베이스라인과 대비되는 개선의 형태, 즉 상기 방법에 따라 치료를 개시하기 전에 실시된 측정이나 관찰과 대비되는 개선의 형태를 취할 수 있다. 효과적인 치료는 질환 또는 병태의 적어도 하나의 증상을 완화시키는 것을 지칭할 수 있다.

[0087] 용어 "유효량(effective amount)"은 원하는 생물학적, 치료적 및/또는 예방적 결과를 제공하는 제제의 양을 지칭한다. 그 결과는 질환 또는 병태의 징후, 증상, 또는 원인 중 하나 이상을 감소, 개선, 경감, 감소, 지연 및/또는 완화가거나, 생물학적 시스템의 임의의 다른 바람직한 변경일 수 있다. 일 실시예에서, "유효량"은 질환 또는 병태의 적어도 하나의 증상을 완화시키는 안정한 수용액의 양이다. 유효량은 1회 이상의 투여량으로 나누어 투여될 수 있다.

[0088] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유도(induction)" 및 "유도 단계(induction phase)"는 상호 교환적으로 사용되며 치료의 제1 단계를 지칭한다.

[0089] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유지(maintenance)" 및 "유지 단계(maintenance phase)"는 상호 교환적으로 사용되며 치료의 제2 단계를 지칭한다. 특정 구현예에서, 치료는 임상적 혜택이 관찰되는 한, 또는 수습할 수 없는 독성 또는 질환 진행이 발생할 때까지 계속된다.

[0090] **II. 항-C5 항체**

[0091] 본원에 기술된 항-C5 항체는 보체 성분 C5(예: 인간 C5)에 결합하여 C5가 C5a와 C5b로 분열되는 것을 억제한다. 진술한 바와 같이, 이러한 항체는 치료 목적으로 사용된 다른 항-C5 항체(예: 에콜리주맙)에 비해, 예를 들어, 약동학적 특성도 개선하였다.

[0092] 본 발명에서 사용하기에 적합한 항-C5 항체(또는 이로부터 유래된 VH/VL 도메인)는 당업계에 널리 공지된 방법을 사용해 생성할 수 있다. 대안적으로, 당업계에 인식된 항-C5 항체를 사용할 수도 있다. C5에 결합하기 위해, 이들 당업계에 인식된 항체 중 어느 하나와 경쟁하는 항체를 사용할 수도 있다.

[0093] 예시적인 항-C5 항체는 서열번호 14 및 11에 표시된 서열을 각각 갖는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 라블리주맙, 또

는 이의 항원 결합 단편 및 변이체이다. 라블리주맵(BNJ441 및 ALXN1210으로도 알려짐)은 PCT/US2015/019225 및 미국 특허 제9,079,949호에 기술되어 있으며, 이들 문헌 및 그 교지는 참조로서 본원에 통합된다. 라블리주맵, BNJ441, 및 ALXN1210이라는 용어는 본 문서 전체에 걸쳐 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 라블리주맵은 인간 보체 단백질 C5에 선택적으로 결합하여, 보체 활성화 동안 C5가 C5a와 C5b로 분열되는 것을 억제한다. 이러한 억제는, 미생물의 흡소산화 및 면역 복합체의 제거에 필수적인 보체 활성화의 근위 또는 초기 성분(예: C3 및 C3b)을 보존하면서, 전염증성 매개인자 C5a의 방출을 방지하고 세포유해성 기공을 형성하는 막 공격 복합체 (MAC) C5b-9의 형성을 방지한다.

[0094] 다른 구현예에서, 항체는 라블리주맵의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함한다. 따라서, 일 구현예에서, 항체는 서열번호 12에 제시된 서열을 갖는 라블리주맵의 VH 영역의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인, 및 서열번호 8에 제시된 서열을 갖는 라블리주맵의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 서열번호 19, 18, 및 3에 각각 제시된 서열을 갖는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열번호 4, 5 및 6에 각각 제시된 서열을 갖는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 서열번호 12 및 서열번호 8에 제시된 아미노산 서열을 각각 갖는 VH 및 VL 영역을 포함한다.

[0095] 또 다른 예시적인 항-C5 항체는 서열번호 20 및 11에 표시된 서열을 각각 갖는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체 BNJ421, 또는 이의 항원 결합 단편 및 변이체이다. BNJ421(ALXN1211으로도 알려짐)은 PCT/US2015/019225 및 미국 특허 제9,079,949호에 기술되어 있으며, 이들 문헌 및 그 교지는 참조로서 본원에 통합된다.

[0096] 다른 구현예에서, 항체는 BNJ421의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함한다. 따라서, 일 구현예에서, 항체는 서열번호 12에 제시된 서열을 갖는 BNJ421의 VH 영역의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인, 및 서열번호 8에 제시된 서열을 갖는 BNJ421의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 서열번호 19, 18, 및 3에 각각 제시된 서열을 갖는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열번호 4, 5 및 6에 각각 제시된 서열을 갖는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 서열번호 12 및 서열번호 8에 제시된 아미노산 서열을 각각 갖는 VH 및 VL 영역을 포함한다.

[0097] CDR의 정확한 경계는 상이한 방법에 따라 다르게 정의되어 왔다. 일부 구현예에서, 경쇄 또는 중쇄 가변 도메인 내의 CDR 또는 프레임워크 영역의 위치는 Kabat 등의 문헌 [(1991) "Sequences of Proteins of Immunological Interest." NIH Publication No. 91-3242, 미국 보건복지부(메릴랜드주 베테스다 소재)에 정의된 바와 같을 수 있다. 이러한 경우, CDR은 "Kabat CDR"(예: "Kabat LCDR2" 또는 "Kabat HCDR1")로서 지칭될 수 있다. 일부 구현예에서, 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 CDR의 위치는 Chothia 등의 문헌 [(1989) *Nature* 342:877-883]에 정의된 바와 같을 수 있다. 따라서, 이들 영역은 "Chothia CDR"(예: "Chothia LCDR2" 또는 "Chothia HCDR3")로서 지칭될 수 있다. 일부 구현예에서, 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 CDR의 위치는 Kabat-Chothia 조합된 정의에 의해 결정된 바와 같을 수 있다. 이러한 구현예에서, 이들 영역은 "조합된 Kabat-Chothia CDR"로서 지칭될 수 있다. Thomas 등의 문헌 [(1996) *Mol Immunol* 33(17/18):1389-1401]은 Kabat 및 Chothia 정의에 따라 CDR 경계를 식별하는 것을 예시한다.

[0098] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항-C5 항체는 하기 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 CDR1을 포함한다: GHIFSNIYWIQ (서열번호 19). 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항-C5 항체는 하기 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 CDR2를 포함한다: EILPGSGHTEYTFENFKD (서열번호 18). 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항-C5 항체는 하기 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다:

[0099] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNIYWIQVVRQAPGQGLEWMGEILPGSGHTEYTFENFKDRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGITLVTVSS (서열번호 12).

[0100] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항-C5 항체는 하기 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다:

[0101] DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCGASENIYALNWIYQQKPKAPKLLIYGATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTKVEIK (서열번호 8).

[0102] 본원에 기술된 항-C5 항체는, 일부 구현예에서, 변이체 인간 Fc 불변 영역을 포함할 수 있는데, 변이체 인간 Fc 불변 영역은 자기가 유래된 천연 인간 Fc 불변 영역에 대한 친화도보다 더 큰 친화도로 인간 신생아 Fc 수용체 (FcRn)에 결합한다. 예를 들어, Fc 불변 영역은 변이체 인간 Fc 불변 영역이 유래된 천연 인간 Fc 불변 영역에 비해 하나 이상의(예: 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 또는 8개 또는 그 이상의) 아미노산 치환을 포함한다. 치환은, 상호작용의 pH 의존성을 유지하면서, pH 6.0에서 변이체 Fc 불변 영역을 함유하는 IgG의 FcRn에 대한 결합 친화도를 증가시킬 수 있다. 항체의 Fc 불변 영역에서의 하나 이상의 치환이 (상호 작용의 pH 의존성을 유지

하면서) pH 6.0에서 FcRn에 대한 Fc 불변 영역의 친화도를 증가시키는지 여부를 시험하는 방법은 당업계에 공지되어 있고 작업 실시예에서 예시되어 있다. 예를 들어, PCT/US2015/019225 및 미국 특허 제9,079,949호를 참조하고, 이들 각각의 개시는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0103] FcRn에 대한 항체 Fc 불변 영역의 결합 친화도를 향상시키는 치환은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, (1) the M252Y/S254T/T256E triple substitution(Dall'Acqua 등) (2006) *J Biol Chem* 281: 23514-23524; (2) the M428L or T250Q/M428L substitutions(Hinton 등) (2004) *J Biol Chem* 279:6213-6216 및 Hinton 등의 (2006) *J Immunol* 176:346-356; 및 (3) the N434A or T307/E380A/N434A substitutions(Petkova 등) (2006) *Int Immunol(Int Immunol)* 18(12):1759-69을 참조한다. 추가적인 치환 페어링: P257I/Q311I, P257I/N434H, 및 D376V/N434H는 예를 들어, Datta-Mannan 등의 (2007) *J Biol Chem* 282(3):1709-1717에 기술되어 있고, 이의 개시는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0104] 일부 구현예에서, 변이체 불변 영역은 발린에 대한 EU 아미노산 잔기 255에서 치환을 갖는다. 일부 구현예에서, 변이체 불변 영역은 아스파라긴에 대한 EU 아미노산 잔기 309에서 치환을 갖는다. 일부 구현예에서, 변이체 불변 영역은 이소류신에 대한 EU 아미노산 잔기 312에서 치환을 갖는다. 일부 구현예에서, 변이체 불변 영역은 EU 아미노산 잔기 386에서 치환을 갖는다.

[0105] 일부 구현예에서, 변이체 Fc 불변 영역은 자신이 유래된 천연 불변 영역에 비해 30개 이하의(예: 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 4, 6, 5, 4, 3, 5, 4, 3, 또는 2개 이하의) 아미노산 치환, 삽입, 또는 결실을 포함한다. 일부 구현예에서, 변이체 Fc 불변 영역은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다: M252Y, S254T, T256E, N434S, M428L, V259I, T250I, 및 V308F. 일부 구현예에서, 변이체 인간 Fc 불변 영역은 (각각 EU 넘버링) 위치 428과 위치 434에서 각각 메티오닌과 아스파라긴을 포함한다. 일부 구현예에서, 변이체 Fc 불변 영역은, 예를 들어, 미국 특허 제8,088,376호에 기술된 바와 같은 428L/434S 이중 치환을 포함한다.

[0106] 일부 구현예에서, 이들 돌연변이의 정밀한 위치는 항체 조작으로 인해 천연 인간 Fc 불변 영역 위치로부터 이동될 수 있다. 예를 들어, IgG2/4 키메라 Fc에서 사용될 때의 428L/434S 이중 치환은, 라블리주맵(BNJ441)에서 발견되고 미국 특허 제 9,079,949호(이의 개시는 그 전체가 참조로써 본원에 통합됨)에 기술된 M429L 및 M435S 변이체에서와 같이, 429L 및 435S에 상응할 수 있다.

[0107] 일부 구현예에서, 변이체 불변 영역은 천연 인간 Fc 불변 영역에 비해 아미노산 위치 237, 238, 239, 248, 250, 252, 254, 255, 256, 257, 258, 265, 270, 286, 289, 297, 298, 303, 305, 307, 308, 309, 311, 312, 314, 315, 317, 325, 332, 334, 360, 376, 380, 382, 384, 385, 386, 387, 389, 424, 428, 433, 434, 또는 436(EU 넘버링)에서 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 치환은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 위치 237의 글리신 대신에 메티오닌; 위치 238의 프롤린 대신에 알라닌; 위치 239의 세린 대신에 리신; 위치 248의 리신 대신에 이소류신; 위치 250의 트레오닌 대신에 알라닌, 페닐알라닌, 이소류신, 메티오닌, 글루타민, 세린, 발린, 트립토판, 또는 티로신; 위치 252의 메티오닌 대신에 페닐알라닌, 트립토판, 또는 티로신; 위치 254의 세린 대신에 트레오닌; 위치 255의 아르기닌 대신에 글루타민산; 위치 256의 트레오닌 대신에 아스파르트산, 글루타민산, 또는 글루타민; 위치 257의 프롤린 대신에 알라닌, 글리신, 이소류신, 류신, 메티오닌, 아스파라긴, 세린, 트레오닌, 또는 발린; 위치 258의 글루타민산 대신에 히스티딘; 위치 265의 아스파르트산 대신에 알라닌; 위치 270의 아스파르트산 대신에 페닐알라닌; 위치 286의 아스파라긴 대신에 알라닌 또는 글루타민산; 위치 289의 트레오닌 대신에 히스티딘; 위치 297의 아스파라긴 대신에 알라닌; 위치 298의 세린 대신에 글리신; 위치 303의 발린 대신에 알라닌; 위치 305에서 발린 대신에 알라닌; 위치 307의 트레오닌 대신에 알라닌, 아스파르트산, 페닐알라닌, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 리신, 류신, 메티오닌, 아스파라긴, 프롤린, 글루타민, 아르기닌, 세린, 발린, 트립토판, 또는 티로신; 위치 308의 발린 대신에 알라닌, 페닐알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 프롤린, 글루타민, 또는 트레오닌; 위치 309의 류신 또는 발린 대신에 알라닌, 아스파르트산, 글루타민산, 프롤린, 또는 아스파라긴; 위치 311의 글루타민 대신에 알라닌, 히스티딘, 또는 이소류신; 위치 312의 아스파르트산 대신에 알라닌 또는 히스티딘; 위치 314의 류신 대신에 리신 또는 아르기닌; 위치 315의 아스파라긴 대신에 알라닌 또는 히스티딘; 위치 317의 리신 대신에 알라닌; 위치 325의 아스파라긴 대신에 글리신; 위치 332의 이소류신 대신에 발린; 위치 334의 리신 대신에 류신; 위치 360의 리신 대신에 히스티딘; 위치 376의 아스파르트산 대신 알라닌; 위치 380의 글루타민산 대신 알라닌; 위치 382의 글루타민산 대신에 알라닌; 위치 384의 아스파라긴 또는 세린 대신에 알라닌; 위치 385의 글리신 대신에 아스파르트산 또는 히스티딘; 위치 386의 글루타민 대신에 프롤린; 위치 387의 프롤린 대신에 글루타민산; 위치 389의 아스파라긴 대신에 알라닌 또는 세린; 위치 424의 세린 대신에 알라닌; 위치 428의 메티오닌 대신에 알라닌, 아스파르트산, 페닐알라닌, 글리신, 히스티딘,

이소류신, 리신, 류신, 아스파라긴, 프롤린, 글루타민, 세린, 트레오닌, 발린, 트립토판, 또는 티로신; 위치 433의 히스티딘 대신에 리신; 위치 434의 아스파라긴 대신에 알라닌, 페닐알라닌, 히스티딘, 세린, 트립토판, 또는 티로신; 및 위치 436의 티로신 또는 페닐알라닌 대신에 히스티딘으로의 치환(모두 EU 넘버링임).

- [0108] 본원에 기술된 방법에 사용하기에 적절한 항-C5 항체는, 일부 구현예에서, 서열번호 14에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 폴리펩티드 및/또는 서열번호 11에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 폴리펩티드를 포함한다. 대안적으로, 본원에 기술된 방법에 사용하기 위한 항-C5 항체는, 일부 구현예에서, 서열번호 20에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 폴리펩티드 및/또는 서열번호 11에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 폴리펩티드를 포함한다.
- [0109] 일 구현예에서, 항체는 pH 7.4 및 25°C에서 (및, 그렇지 않으면, 생리학적 조건 하에서) 적어도 0.1 nM(예: 적어도 0.15, 0.175, 0.2, 0.25, 0.275, 0.3, 0.325, 0.35, 0.375, 0.4, 0.425, 0.45, 0.475, 0.5, 0.525, 0.55, 0.575, 0.6, 0.625, 0.65, 0.675, 0.7, 0.725, 0.75, 0.775, 0.8, 0.825, 0.85, 0.875, 0.9, 0.925, 0.95, 또는 0.975 nM)의 친화도 해리 상수(K_D)로 C5에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 K_D 는 1 nM 이하(예: 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 또는 0.2 nM 이하)이다.
- [0110] 다른 구현예에서, [(pH 6.0 및 °C에서 C5에 대한 항체의 K_D)/(pH 7.4 및 25°C에서 C5에 대한 항체의 K_D)]는 21보다 크다(예: 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 또는 8000보다 크다).
- [0111] 항체가 단백질 항원에 결합하는지의 여부 및/또는 단백질 항원에 대한 항체의 친화도를 결정하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 단백질 항원에 대한 항체의 결합은 웨스턴 블롯, 점 블롯, 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 방법(예: BIAcore system; Pharmacia Biosensor AB, 스웨덴 옘살라 및 뉴저지주 피사카타웨이 소재), 또는 효소-결합 면역흡착 분석 (ELISA)과 같은, 그러나 이들로 한정되지 않는 다양한 기술을 사용해 검출되고/되거나 정량화될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Benny K. C. Lo (2004) "Antibody Engineering: Methods and Protocols," Humana Press (ISBN: 1588290921); Johne 등의 (1993) *J Immunol Meth* 160:191-198; Jonsson 등의 (1993) *Ann Biol Clin* 51:19-26; 및 Jonsson 등의 (1991) *Biotechniques* 11:620-627]을 참조한다. 또한, 친화도(예: 해리 상수 및 결합 상수)를 측정하는 방법이 작업 실시예에 제시되어 있다.
- [0112] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 " k_a "는 항원에 대한 항체의 결합 속도 상수를 지칭한다. 용어 " K_d "는 항체/항원 복합체로부터 항체의 해리 속도 상수를 지칭한다. 그리고, 용어 " K_D "는 항체-항원 상호 작용의 평형 해리 상수를 지칭한다. 평형 해리 상수는 운동 속도 상수(kinetic rate constants)의 비율로부터 추론된다($K_D = k_a/k_d$). 이러한 결정은 바람직하게는 25°C 또는 37°C에서 측정된다(작업 실시예 참조). 예를 들어, 인간 C5에 대한 항체 결합의 동역학은 항-Fc 포획 방법을 사용해 항체를 고정하여, BIAcore 3000 기기를 이용해 표면 플라즈몬 공명 (SPR)을 통해 pH 8.0, 7.4, 7.0, 6.5 및 6.0에서 결정할 수 있다.
- [0113] 일 구현예에서, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 C5 단백질(예: 인간 C5 단백질)의 C5a 및/또는 C5b 활성 단편의 생성 또는 활성을 차단한다. 이러한 차단 효과를 통해, 항체는, 예를 들어, C5a의 전 염증성 효과를 억제하고, C5b-9 막 공격 복합체(MAC)가 세포의 표면에서 발생하는 것을 억제한다.
- [0114] 본원에 기술된 특정 항체가 C5 절단을 억제하는지 여부를 결정하기 위한 방법이 당업계에 공지되어 있다. 인간 보체 성분 C5를 억제하면 대상체의 체액에서 보체의 세포 용해 능력을 감소시킬 수 있다. 체액(들)에 존재하는 보체의 세포 용해 능력의 이러한 감소는 당업계에 알려진 방법에 의해 측정될 수 있는데, 예를 들어, Kabat 및 Mayer(eds.)에 의한 "Experimental Immunology, 2nd Edition," 135-240, Springfield, IL, CC Thomas (1961), 135-139페이지에 기술된 용혈 분석과 같은 통상적인 용혈 분석에 의하거나, 그 분석의 통상적인 변경, 예컨대, Hillmen 등의 (2004) *N Engl J Med* 350(6):552에 기술된 것과 같은 닭 적혈구 용혈법(chicken erythrocyte hemolysis method)에 의해 측정될 수 있다. 후보 화합물이 인간 C5가 C5a 및 C5b로 분열되는 것을 억제하는지 여부를 결정하는 방법은 당업계에 공지되어 있고, Evans 등의 (1995) *Mol Immunol* 32(16):1183-95에 기술되어 있다. 예를 들어, 체액에서 C5a와 C5b의 농도 및/또는 생리학적 활성은 당업계에 널리 공지된 방법에 의해 측정될 수 있다. C5b의 경우, 본원에서 논의된 바와 같은 가용성 C5b-9에 대한 용혈성 분석 또는 검정을 사용할 수 있다. 당업계에 공지된 다른 분석법을 사용할 수도 있다. 이러한 분석법 또는 다른 적합한 유형

의 분석법을 사용하여, 인간 보체 성분 C5를 억제할 수 있는 후보 제제를 스크리닝할 수 있다.

- [0115] ELISA를 포함하나 이로 한정되지 않는 면역학적 기술을 사용하여 C5의 및/또는 이의 분리 산물의 단백질 농도를 측정하여 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 능력을 결정함으로써, C5가 생물학적으로 활성인 산물로 전환하는 것을 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, C5a 생성을 측정한다. 일부 구현예에서, C5b-9 네오에피토프 특이적 항체를 사용해 말단 보체의 형성을 검출한다.
- [0116] 용혈성 분석을 사용해, 보체 활성화 시, 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 억제 활성을 결정할 수 있다. 시험관 내에서, 혈청 시험 용액에서의 고전적인 보체 경로 매개 용혈에 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 미치는 영향을 결정하기 위해, 예를 들어, 용혈소로 코팅된 양 적혈구 또는 항-닭 적혈구 항체로 민감화된 닭 적혈구가 표적 세포로서 사용된다. 용해의 백분율은 억제제 부재 시 발생하는 용해를 100% 용해와 동일하게 간주함으로써 정규화한다. 일부 구현예에서, 고전적인 보체 경로는, 예를 들어, Wieslab® Classical Pathway Complement Kit(Wieslab® COMPL CP310, Euro-Diagnostica, 스웨덴)에서 사용된 것과 같은 인간 IgM 항체에 의해 활성화된다. 요약하자면, 시험 혈청은 인간 IgM 항체의 존재 하에 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 함께 인큐베이션된다. 생성된 C5b-9의 양은, 혼합물을 효소 접합된 항-C5b-9 항체 및 형광 기관과 접촉시키고, 적절한 파장에서 흡광도를 측정함으로써 측정된다. 대조군으로서의 시험 혈청은 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 없는 상태에서 인큐베이션된다. 일부 구현예에서, 시험 혈청은 C5 폴리펩티드로 재구성된 C5 결핍 혈청이다.
- [0117] 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 대안적인 경로 매개 용혈에 미치는 영향을 결정하기 위해, 민감화되지 않은 토끼 또는 기니 피그 적혈구를 표적 세포로서 사용할 수 있다. 일부 구현예에서, 혈청 시험 용액은 C5 폴리펩티드로 재구성된 C5 결핍 혈청이다. 용해의 백분율은 억제제 부재 시 발생하는 용해를 100% 용해와 동일하게 간주함으로써 정규화한다. 일부 구현예에서, 대안적인 보체 경로는, 예를 들어, Wieslab® Alternative Pathway Complement Kit(Wieslab® COMPL AP330, Euro-Diagnostica, 스웨덴)에서 사용된 것과 같은 지질다당류 분자(lipopolysaccharide molecule)에 의해 활성화된다. 요약하자면, 시험 혈청은 지질다당류의 존재 하에 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 함께 인큐베이션된다. 생성된 C5b-9의 양은, 혼합물을 효소 접합된 항-C5b-9 항체 및 형광 기관과 접촉시키고, 적절한 파장에서 형광을 측정함으로써 측정된다. 대조군으로서의 시험 혈청은 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 없는 상태에서 인큐베이션된다.
- [0118] 일부 구현예에서, C5 활성 또는 이의 억제는 CH50eq 분석법을 사용해 정량화한다. CH50eq 분석법은 혈청에서 총 고전적 보체 활성을 측정하는 방법이다. 이러한 시험은 용해 분석법으로서, 고전적인 보체 경로의 활성제로서 항체-민감화된 적혈구를 사용하고, 시험 혈청의 다양한 희석액을 사용해 50% 용해(CH50)를 얻는 데 필요한 양을 결정한다. 용혈 백분율은, 예를 들어, 분광 광도계를 사용해 결정할 수 있다. CH50eq 분석법은 말단 보체 복합체(TCC) 형성의 간접 측정치를 제공하게 되는데, 이는 TCC 자체가 측정되는 용혈에 대해 직접적으로 관여하기 때문이다.
- [0119] 이 분석법은 잘 알려져 있고 당업자에 의해 통상적으로 실시된다. 요약하자면, 고전적인 보체 경로를 활성화하기 위해, 항체-민감화된 적혈구를 함유하는 미분석 웰(microassay well)에 희석되지 않은 혈청 샘플(예: 재구성된 인간 혈청 샘플)을 첨가하여 TCC를 생성한다. 다음으로, 포획 시약(예: TCC의 하나 이상의 성분에 결합하는 항체)으로 코팅된 미분석 웰에서 활성화된 혈청을 희석한다. 활성화된 샘플에 존재하는 TCC는 미분석 웰의 표면을 코팅하는 단클론 항체에 결합한다. 웰을 세척하고, 검출 가능하게 표지되어 결합된 TCC를 인식하는 검출 시약을 각 웰에 첨가한다. 검출 가능한 표지는, 예를 들어, 형광 표지 또는 효소 표지일 수 있다. 분석 결과는 밀리리터 당 CH50 단위 당량(CH50 U Eq/MI)으로 표현된다.
- [0120] 억제제는 (예를 들어, 억제제는 말단 보체 활성화와 관련되므로), 예를 들어, 용혈 분석 또는 CH50eq 분석에서, 유사한 조건 및 등물 농도의 대조군 항체(또는 이의 항원 결합 단편)의 효과와 비교하여, 말단 보체 활성화의 적어도 5%(예: 적어도 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 또는 60%) 감소를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 실질적 억제(substantial inhibition)는 주어진 활성의 적어도 40%(예: 적어도 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% 또는 그 이상)를 억제하는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항-C5 항체는 에쿨리주맵 CDR에 비해 하나 이상의 아미노산 치환을 함유하지만(즉, 서열번호 1~6), 예를 들어, 용혈 분석이나 CH50eq 분석에서는 에쿨리주맵의 보체 억제 활성의 적어도 30%(예: 적어도 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95%)를 유지한다.
- [0121] 본원에 기술된 항-C5 항체는 적어도 20일(예: 적어도 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31,

32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 또는 55 일)의 인간 내 혈청 반감기를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 항-C5 항체는 적어도 40일의 인간 내 혈청 반감기를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 항-C5 항체는 대략 43일의 인간 내 혈청 반감기를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 항-C5 항체는 39 내지 48일의 인간 내 혈청 반감기를 갖는다. 항체 혈청 반감기를 측정하기 위한 방법이 당업계에 공지되어 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은, 예를 들어, 작업 실시예에서 기술된 마우스 모델 시스템(예: C5-결핍/NOD/scid 마우스 또는 hFcRn 유전자 이식 마우스 모델 시스템) 중 하나에서 측정된 바와 같이, 에쿨리주맙의 혈청 반감기보다 적어도 20%(예: 적어도 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 400, 500%) 더 큰 혈청 반감기를 갖는다.

[0122] 일 구현예에서, 항체는 결합을 위해 본원에 기술된 항체와 경쟁하고/하거나, C5 상에서 본원에 기술된 항체와 동일한 에피토프에 결합한다. 2개 이상의 항체를 참조하여 "동일한 에피토프에 결합하는"이라는 용어는, 주어진 방법에 의해 결정했을 때, 항체가 아미노산 잔기의 동일한 절편에 결합하는 것을 의미한다. 항체가 본원에 기술된 항체와 함께 "C5 상의 동일한 에피토프"에 결합하는지 여부를 결정하기 위한 기술은, 예를 들어, 원자 분해능을 제공하는 항원:항체 복합체의 결정의 X-선 분석, 및 수소/중수소 교환 질량 분석(HDX-MS)과 같은 에피토프 맵핑 방법을 포함한다. 항원 서열 내의 아미노산 잔기의 변형으로 인해 종종 결합 상실이 에피토프 성분의 표시로 간주되는 경우에, 펩티드 항원 단편 또는 항원의 돌연변이된 변형에 대한 항체의 결합은 다른 방법에 의해 모니터링된다. 또한, 에피토프 맵핑에 대한 연산 조합 방법이 사용될 수도 있다. 이들 방법은 조합 파지 디스플레이 펩티드 라이브러리로부터 특정 짧은 펩티드를 친화도 단리하는 관심 항체의 능력에 의존한다. 동일한 VH 및 VL 또는 동일한 CDR1, 2 및 3 서열을 갖는 항체는 동일한 에피토프에 결합할 것으로 예상된다.

[0123] "표적에 결합하기 위해 또 다른 항체와 경쟁하는" 항체는 표적에 대한 다른 항체의 결합을 (부분적으로 또는 완전히) 억제하는 항체를 지칭한다. 두 항체가 표적에 결합하기 위해 서로 경쟁하는지 여부, 즉, 하나의 항체가 표적에 대한 다른 항체의 결합을 억제하는지 및 어느 정도까지 억제하는지 여부는 알려진 경쟁 실험을 사용해 결정할 수 있다. 특정 구현예에서, 항체는 또 다른 항체와 경쟁하고, 또 다른 항체가 표적에 결합하는 것을 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%만큼 억제한다. 억제 또는 경쟁의 수준은 어떤 항체가 "차단 항체"인지 (즉, 표적과 함께 먼저 인큐베이션되는 저온 항체(cold antibody)인지)에 따라 상이할 수 있다. 경쟁 항체는 동일한 에피토프인 중첩 에피토프에 결합하거나 (예: 입체 장애에 의해 입증된 바와 같이) 인접한 에피토프에 결합한다.

[0124] 본원에 기술된 방법에서 사용되는 항-C5 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 당업계에서 인지된 다양한 기술을 사용하여 생성할 수 있다. 단클론 항체는 당업자에게 익숙한 다양한 기술에 의해 수득될 수 있다. 요약하자면, 원하는 항원으로 면역화시킨 동물 유래의 비장 세포를, 일반적으로는 골수종 세포와 융합시켜 불멸화시킨다(Kohler & Milstein, Eur. J. Immunol. 6: 511-519 (1976) 참조). 불멸화의 대안적인 방법은 Epstein Barr 바이러스(Epstein Barr Virus), 종양유전자(oncogenes), 또는 레트로바이러스(retrovirus)와의 형질전환, 또는 당업계에 널리 알려진 다른 방법을 포함한다. 단일 불멸화 세포에서 유래된 콜로니를 원하는 특이성 및 항원에 대한 친화도를 갖는 항체의 생산에 대해 스크리닝하고, 이러한 세포에 의해 생산되는 단클론 항체의 수율은, 척추 동물 숙주의 복강 내로의 주입하는 것을 포함하는 다양한 기술에 의해 향상시킬 수 있다. 대안적으로, Huse 등의 Science 246: 1275-1281 (1989)에 요약된 일반적인 프로토콜에 따라 인간 B 세포 유래의 DNA 라이브러리를 스크리닝함으로써 단클론 항체 또는 이의 결합 단편을 암호화하는 DNA 서열을 단리할 수 있다.

[0125] **III. 고농축 항-C5 항체 용액**

[0126] 항-C5 항체(예: 라블리주맙)를 포함하는 안정한 수용액이 제공된다. 본원에 기술된 수용액은, 예를 들어, PNH 또는 aHUS와 같은 보체-관련 장애의 치료 또는 예방을 위해 대상체에게 투여하기 위한 멸균된 제약 등급의 조성물일 수 있다. 본원에 기술된 용액은 표준 방법에 따라 제형화될 수 있다. 약학적 제형은 잘 확립된 기술이며, 예를 들어, Gennaro(2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20th Edition, Lippincott, Williams & Wilkins (ISBN: 0683306472); Ansel 등의 (1999) "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems," 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins Publishers (ISBN: 0683305727); 및 Kibbe (2000) "Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association," 3rd Edition (ISBN: 091733096X)에 추가로 기술되어 있다. 본원에 기술된 고농도 항체 용액에 적합한 제형화 방법이 작업 실시예에서 예시된다.

[0127] 본원에 기술된 수용액은, 라블리주맙과 같은 인간 보체 성분 C5에 결합하는 고농도 항체를 포함한다. 이러한 용액은 때때로 "고농도 항체 용액"으로 지칭된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 수용액 중 "고농도" 항-C5 항체(예: 라블리주맙)의 항체 농도는 적어도 40 mg/mL이거나 그 이상이다(예: 적어도 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 또는 300 mg/mL이거나 그 이상이다). 일 구현예에서, 항-C5 항체는 100 mg/mL보다 높은(예: 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 또는 195 mg/mL보다 높은) 농도로 용액 중에 존재한다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체는 200 mg/mL보다 높은(예: 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 또는 295 mg/mL보다 높은) 농도로 용액 중에 존재한다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체는 300 mg/mL보다 높은 농도로 용액 중에 존재한다. 또 다른 구현예에서, 항체는, 예를 들어, 40 mg/mL 내지 200 mg/mL, 50 mg/mL 내지 200 mg/mL, 60 mg/mL 내지 200 mg/mL, 70 mg/mL 내지 200 mg/mL, 80 mg/mL 내지 200 mg/mL, 90 mg/mL 내지 200 mg/mL, 100 mg/mL 내지 200 mg/mL, 110 mg/mL 내지 200 mg/mL, 120 mg/mL 내지 200 mg/mL, 130 mg/mL 내지 200 mg/mL, 140 mg/mL 내지 200 mg/mL, 150 mg/mL 내지 200 mg/mL, 40 mg/mL 내지 100 mg/mL, 50 mg/mL 내지 100 mg/mL, 60 mg/mL 내지 100 mg/mL, 70 mg/mL 내지 100 mg/mL, 80 mg/mL 내지 100 mg/mL, 90 mg/mL 내지 100 mg/mL, 40 mg/mL 내지 150 mg/mL, 50 mg/mL 내지 150 mg/mL, 60 mg/mL 내지 150 mg/mL, 70 mg/mL 내지 150 mg/mL, 80 mg/mL 내지 150 mg/mL, 90 mg/mL 내지 150 mg/mL, 100 mg/mL 내지 150 mg/mL, 110 mg/mL 내지 150 mg/mL, 120 mg/mL 내지 150 mg/mL, 40 mg/mL 내지 50 mg/mL, 40 mg/mL 내지 250 mg/mL, 50 mg/mL 내지 250 mg/mL, 60 mg/mL 내지 250 mg/mL, 70 mg/mL 내지 250 mg/mL, 80 mg/mL 내지 250 mg/mL, 90 mg/mL 내지 250 mg/mL, 100 mg/mL 내지 250 mg/mL, 110 mg/mL 내지 250 mg/mL, 120 mg/mL 내지 250 mg/mL, 130 mg/mL 내지 250 mg/mL, 140 mg/mL 내지 250 mg/mL, 150 mg/mL 내지 250 mg/mL, 160 mg/mL 내지 250 mg/mL, 170 mg/mL 내지 250 mg/mL, 180 mg/mL 내지 250 mg/mL, 190 mg/mL 내지 250 mg/mL, 200 mg/mL 내지 250 mg/mL, 200 mg/mL 초과(예: 적어도 201 mg/mL) 내지 250 mg/mL, 또는 200 mg/mL 초과(예: 201 mg/mL 이상) 내지 300 mg/mL의 농도로 용액 중에 존재한다.

[0128] 본원에서 기술되고 작업 실시예에서 예시된 바와 같이, 포함된 수용액은 기능적 안정성뿐만 아니라 표시된 물리적 및 화학적 안정성을 갖도록 그 안에서 제형화된 항-C5 항체를 제공한다. 예를 들어, 본원에 기술된 제형은 용액 중에 고농도로 존재하는 항-C5 항체(예: 라블리주맙)의 구조적 완전성을 유지할 수 있다. 일 구현예에서, 용액은 2~8℃(예: 4℃)에서 보관하기에 적합하다. 또 다른 구현예에서, 용액은 0℃미만의 온도에서(예: -20℃ 또는 -80℃) 보관하도록 제형화된다. 또 다른 구현예에서, 용액은 2~8℃에서(예: 4℃) 최대 3년 동안(예: 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년, 1.5년, 2년, 2.5년, 또는 3년) 보관하도록 제형화된다. 또 다른 구현예에서, 용액은 2~8℃(예: 4℃)에서 적어도 1, 2 또는 3년 동안 보관하기에 적합하다.

[0129] 본원에 기술된 작업 실시예에서 예시된 바와 같이, 본원에 기술된 용액은 대략 2℃내지 8℃에서 최대 2년 동안 항-C5 항체를 약 100 mg/mL로 주로 단량체 형태로 유지하기에 적합하다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 특징적인 수용액 중에 고농도로 제형화된 항-C5 항체는, 예를 들어, 크기 배제 크로마토그래피 고성능 액체 크로마토그래피(SEC-HPLC, 예컨대 겔 투과 HPLC)를 사용해 결정했을 때, 용액 중에 존재하는 항체가 적어도 95%(예: 적어도 95.1, 95.2, 95.3, 95.4, 95.5, 95.6, 95.7, 95.8, 95.9, 96, 96.1, 96.2, 96.3, 96.4, 96.5, 96.6, 96.7, 96.8, 96.9, 97, 97.1, 97.2, 97.3, 97.4, 97.5, 97.6, 97.7, 97.8, 97.9, 98, 98.1, 98.2, 98.3, 98.4, 98.5, 98.6, 98.7, 98.8, 98.9, 99, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 99.5, 99.6, 99.7, 99.8, 또는 99.9% 또는 그 이상) 단량체인 경우, "주로 단량체"이거나 "주로 단량체 형태"이다. 일 구현예에서, 본원에 기술된 용액 중의 항-C5 항체는 약 2℃내지 8℃(예: 보관 온도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10℃)에서 적어도 1개월(예: 적어도 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 또는 그 이상) 동안 보관한 후에 주로 단량체로 유지될 수 있다.

[0130] 본원에 기술된 용액 중 어느 하나의 일 구현예에서, 항-C5 항체(예: 라블리주맙)은 적어도 6개월 동안 2℃내지 8℃에서 보관되는 동안, SEC-HPLC(예: 겔 투과 HPLC)에 의해 결정했을 때 적어도 95(예: 적어도 96, 97, 98, 또는 99)% 단량체로 유지된다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체는 적어도 9개월 동안 2℃내지 8℃에서 보관되는 동안, SEC-HPLC에 의해 결정했을 때 적어도 95(예: 적어도 96, 97, 98, 또는 99)% 단량체로 유지된다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체는 적어도 1년 동안 2℃내지 8℃에서 보관되는 동안, SEC-HPLC에 의해 결정했을 때 적어

도 95(예: 적어도 96, 97, 98, 또는 99)% 단량체로 유지된다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체는 적어도 18개월 동안 2°C 내지 8°C에서 보관되는 동안, SEC-HPLC에 의해 결정했을 때 적어도 95(예: 적어도 96, 97, 98, 또는 99)% 단량체로 유지된다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체는 적어도 2년 동안 2°C 내지 8°C에서 보관되는 동안, SEC-HPLC에 의해 결정했을 때 적어도 95(예: 적어도 96, 97, 98, 또는 99)% 단량체로 유지된다.

[0131] 또 다른 구현예에서, 용액 중 항체의 5% 미만(예: 4.9, 4.8, 4.7, 4.6, 4.5, 4.4, 4.3, 4.2, 4.1, 4.0, 3.9, 3.8, 3.7, 3.6, 3.5, 3.4, 3.3, 3.2, 3.1, 3.0, 2.9, 2.8, 2.7, 2.6, 2.5, 2.4, 2.3, 2.2, 2.1, 2, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, or 0.1% 미만)이 올리고머화, 응집, 및/또는 단편화된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 항체 단편화는 부적절하게 조립된 성분 또는 전체 항체의 분해 산물로서 전체 항체보다 낮은 분자량을 갖는 산물을 지칭한다. 이러한 단편화 형태는 유리 단량체 중쇄 폴리펩티드, 이량체 중쇄 폴리펩티드(예: 이황화-연결된 중쇄 폴리펩티드), 하나의 경쇄 폴리펩티드에 결합된 이량체 중쇄 폴리펩티드, 하나의 경쇄 폴리펩티드에 결합된 단량체 중쇄 폴리펩티드, 또는 경쇄 또는 중쇄 폴리펩티드의 추가 분해 산물(들) 또는 단편(들)을 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 2°C 내지 8°C에서 적어도 1개월(예: 적어도 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월 또는 그 이상) 동안 보관한 후에 항체의 2% 미만(예: 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 또는 0.1% 미만)이 응집된다. 일부 구현예에서, 2°C 내지 8°C에서 적어도 1개월(예: 적어도 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월 또는 그 이상) 동안 보관한 후에 항체의 1% 미만(예: 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 또는 0.1% 미만)이 단편화된다. 용액 중에 존재하는 항-C5 항체의 올리고머화, 응집, 또는 단편화된 형태의 양뿐만 아니라 단량체 항체의 양을 결정하는 방법이 본원에 기술되고 작업 실시예에 예시된다. 예를 들어, 당업자는 주어진 용액 중에 존재하는 전체 항체, 단편화된 항체, 접하지 않은 중간체 항체, 및/또는 응집된 항체 종들의 백분율을, 예를 들어, 크기 배제 크로마토그래피 고성능 액체 크로마토그래피(SEC-HPLC, 예컨대 겔 투과 HPLC), 정적 광 산란(SLS), 푸리에 변환 적외 분광법(FTIR), 원편광 이색성 분광분석(CD), 요소-유도 단백질 폴림 기술, 고유 트립토판 형광, 비환원성 나트륨 도데실 황산염 폴리아크릴아미드 겔 전기영동(SDS-PAGE), 및 시차주사 열량측정법(DSC)을 사용하여 결정할 수 있다.

[0132] 본원에 기술된 용액 중 어느 하나의 일 구현예에서, SEC-HPLC(예: 겔 투과 HPLC)에 의해 결정했을 때, 용액 중 항-C5 항체(예: 라블리주맙)의 5% 미만이 응집된다. 또 다른 구현예에서, SEC-HPLC에 의해 결정했을 때, 용액 중 항-C5 항체의 4% 미만이 응집된다. 또 다른 구현예에서, SEC-HPLC에 의해 결정했을 때, 용액 중 항-C5 항체의 3% 미만이 응집된다. 또 다른 구현예에서, SEC-HPLC에 의해 결정했을 때, 용액 중 항-C5 항체의 2% 미만이 응집된다. 또 다른 구현예에서, SEC-HPLC에 의해 결정했을 때, 용액 중 항-C5 항체의 1% 미만이 응집된다.

[0133] 본원에 기술되고 작업 실시예에서 예시된 바와 같이, 본원에 포함된 항-C5 항체 함유 용액은 2°C 내지 8°C에서 적어도 1개월(예: 적어도 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 36개월 또는 그 이상) 동안 보관한 후 이들의 생물학적/기능적 활성(예: 인간 C5에 결합하는 능력)의 적어도 90%(예: 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 심지어 100%)를 보유할 수 있다.

[0134] 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 용액 중에 존재하는 항-C5 항체(예: 라블리주맙)는 2°C 내지 8°C에서 적어도 1개월(예: 적어도 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 36개월 또는 그 이상) 동안 보관한 후 용혈을 억제하는 이의 활성의 적어도 90%(예: 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 심지어 100%)를 보유할 수 있다. 포함된 용액 중의 항체가 그의 활성을 보유하는지 여부를 결정하기 위한 적절한 용혈 분석법은 본원에 기술되어 있고, 예를 들어, 조류 또는 돼지 적혈구를 사용하는 시험관 내 용혈 분석법을 포함한다. 인간 보체 성분 C5에 결합하는 항체 제제의 능력을 평가하기 위한 적절한 방법은 당업계에 공지되어 있고 본원에 기술된다.

[0135] 본원에 기술된 용액 중 어느 하나의 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체(예: 라블리주맙)는 2°C 내지 8°C에서 적어도 6개월 동안 보관하는 동안, 보관 이전의 항-C5 항체에 상응하는 기준 항-C5 항체와 비교하여, 그의 C5 결합 활성의 적어도 80(예: 적어도 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또

는 99%)를 유지한다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체(예: 라블리주맙)는 2℃내지 8℃에서 적어도 9개월 동안 보관하는 동안, 보관 이전의 항-C5 항체에 상응하는 기준 항-C5 항체와 비교하여, 그의 C5 결합 활성의 적어도 80(예: 적어도 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%)를 유지한다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체(예: 라블리주맙)는 2℃내지 8℃에서 적어도 1년 동안 보관하는 동안, 보관 이전의 항-C5 항체에 상응하는 기준 항-C5 항체와 비교하여, 그의 C5 결합 활성의 적어도 80(예: 적어도 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%)를 유지한다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체(예: 라블리주맙)는 2℃내지 8℃에서 적어도 18개월 동안 보관하는 동안, 보관 이전의 항-C5 항체에 상응하는 기준 항-C5 항체와 비교하여, 그의 C5 결합 활성의 적어도 80(예: 적어도 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%)를 유지한다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체(예: 라블리주맙)는 2℃내지 8℃에서 적어도 2년 동안 보관하는 동안, 보관 이전의 항-C5 항체에 상응하는 기준 항-C5 항체와 비교하여, 그의 C5 결합 활성의 적어도 80(예: 적어도 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%)를 유지한다. 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체(예: 라블리주맙)는 2℃내지 8℃에서 적어도 3년 동안 보관하는 동안, 보관 이전의 항-C5 항체에 상응하는 기준 항-C5 항체와 비교하여, 그의 C5 결합 활성의 적어도 80(예: 적어도 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%)를 유지한다.

[0136] 본원에 기술된 용액 중 어느 하나의 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체(예: 라블리주맙)는 2℃내지 8℃에서 적어도 9개월 동안 보관하는 동안, 보관 이전의 항-C5 항체에 상응하는 기준 항-C5 항체와 비교하여, 그의 용혈 억제 능력의 적어도 80(예: 적어도 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%)를 유지한다. 본원에 기술된 용액 중 어느 하나의 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체(예: 라블리주맙)는 2℃내지 8℃에서 적어도 6개월 동안 보관하는 동안, 보관 이전의 항-C5 항체에 상응하는 기준 항-C5 항체와 비교하여, 그의 용혈 억제 능력의 적어도 80(예: 적어도 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%)를 유지한다. 본원에 기술된 용액 중 어느 하나의 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체(예: 라블리주맙)는 2℃내지 8℃에서 적어도 1년 동안 보관하는 동안, 보관 이전의 항-C5 항체에 상응하는 기준 항-C5 항체와 비교하여, 그의 용혈 억제 능력의 적어도 80(예: 적어도 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%)를 유지한다. 본원에 기술된 용액 중 어느 하나의 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체(예: 라블리주맙)는 2℃내지 8℃에서 적어도 18개월 동안 보관하는 동안, 보관 이전의 항-C5 항체에 상응하는 기준 항-C5 항체와 비교하여, 그의 용혈 억제 능력의 적어도 80(예: 적어도 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%)를 유지한다. 본원에 기술된 용액 중 어느 하나의 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체(예: 라블리주맙)는 2℃내지 8℃에서 적어도 2년 동안 보관하는 동안, 보관 이전의 항-C5 항체에 상응하는 기준 항-C5 항체와 비교하여, 그의 용혈 억제 능력의 적어도 80(예: 적어도 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%)를 유지한다. 본원에 기술된 용액 중 어느 하나의 또 다른 구현예에서, 항-C5 항체(예: 라블리주맙)는 2℃내지 8℃에서 적어도 3년 동안 보관하는 동안, 보관 이전의 항-C5 항체에 상응하는 기준 항-C5 항체와 비교하여, 그의 용혈 억제 능력의 적어도 80(예: 적어도 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%)를 유지한다.

[0137] 본원에 기술된 수용액은 하나 이상의 공통 제제(예: 하나 이상의 부형제 및/또는 첨가제, 예컨대 완충제, 당 또는 당류, 염, 계면활성제, 가용화제, 희석제, 결합제, 안정화제, 염, 친유성 용매, 아미노산, 킬레이트제 및/또는 보존제)를 포함할 수 있다.

[0138] 일 구현예에서, 수용액은 하나 이상의 완충제를 함유한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "완충제"는 수용액에 첨가되는 경우, 산이나 알칼리 첨가될 때, 또는 용매로 희석할 때 pH가 변하지 않도록 용액을 보호할 수 있는 하나 이상의 성분을 지칭한다. 일 구현예에서, 용액은 적어도 하나 이상의 완충제를 포함한다. 세척액(들)에 포함될 수 있는 통상적인 완충제의 비제한적인 예는 트리스(트리스(히드록시메틸)메틸아민), 비스-트리스, 비스-트리스 프로판, 히스티딘, 트리에탄올아민, 디에탄올아민, 포르메이트, 아세테이트, MES(2-(N-모폴리노)에탄설폰산), 포스페이트, HEPES(4-(2-히드록시에틸-1-피페라진에탄설폰산), 구연산염, MOPS (3-(N-모폴리노)프로판설폰산), TAPS (3-[[트리스(히드록시메틸)메틸]아미노]프로판설폰산), 바이신 (N,N-비스(2-히드록시에틸)글리신), 트리신 (N-트리스(히드록시메틸)메틸글리신), TES (2-[[트리스(히드록시메틸)메틸]아미노]에탄설폰산), PIPES (피페라진-N,N'-비스(2-에탄설폰산), 카코딜레이트 (디메틸아르신산) SSC (살린 구연산나트륨), 및 인산나트륨을 포함한다.

[0139] 또 다른 구현예에서, 완충제는 아미노산이다. 아미노산은, 예를 들어, 히스티딘(예: L-히스티딘), 세린(예: L-

세린), 및 글리신(예: L-글리신)으로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 용액은 둘 이상의 완충제를 포함한다. 특정 구현예에서, 완충제는 인산나트륨이다. 일 구현예에서, 포함된 용액은 완충제로서 유리 아미노산을 포함하지 않는다. 또 다른 구현예에서, 포함된 용액은 완충제로서 하나의 유리 아미노산(예: 히스티딘)만을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 포함된 용액은 완충제로서 2개 이상(예: 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 또는 7개 또는 그 이상)의 상이한 아미노산(예: 세린 및 히스티딘)을 포함할 수 있다.

[0140] 완충액의 농도는 원하는 pH를 유지하기에 충분하며, 예를 들어 제형의 동장성을 유지하기 위해 달라질 수도 있다. 비경구 제형에 사용되는 종래 완충제의 통상적인 농도는 다음에서 찾을 수 있다: Pharmaceutical Dosage Form: Parenteral Medications, Volume 1, 2nd Edition, Chapter 5, p. 194, De Luca and Boylan, "Formulation of Small Volume Parenterals", Table 5: Commonly used additives in Parenteral Product. 일 구현예에서, 제형 중의 하나 이상의 완충제의 농도는 약 10 mM 이상 내지 300 mM 이하이다. 또 다른 구현예에서, 용액은 적어도 하나의 완충제를 10 mM 이상 내지 200 mM 이하의 농도로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 수용액은 완충제를 적어도 10 mM(예: 적어도 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 또는 300 mM 또는 그 이상)의 농도로 함유한다. 또 다른 구현예에서, 수용액은 완충제를 약 10 mM 내지 50 mM, 15 mM 내지 50 mM, 20 mM 내지 50 mM, 25 mM 내지 50 mM, 30 mM 내지 50 mM, 40 mM 내지 50 mM, 10 mM 내지 100 mM, 15 mM 내지 100 mM, 20 mM 내지 100 mM, 25 mM 내지 100 mM, 30 mM 내지 100 mM, 40 mM 내지 100 mM, 10 mM 내지 150 mM, 15 mM 내지 150 mM, 20 mM 내지 150 mM, 25 mM 내지 150 mM, 30 mM 내지 150 mM, 40 mM 내지 150 mM, 50 mM 내지 100 mM, 60 mM 내지 100 mM, 70 mM 내지 100 mM, 80 mM 내지 100 mM, 50 mM 내지 150 mM, 60 mM 내지 150 mM, 70 mM 내지 150 mM, 80 mM 내지 150 mM, 90 mM 내지 150 mM, 100 mM 내지 150 mM, 10 mM 내지 200 mM, 15 mM 내지 200 mM, 20 mM 내지 200 mM, 25 mM 내지 200 mM, 30 mM 내지 200 mM, 40 mM 내지 200 mM, 50 mM 내지 200 mM, 60 mM 내지 200 mM, 70 mM 내지 200 mM, 80 mM 내지 200 mM, 90 mM 내지 200 mM, 100 mM 내지 200 mM, 150 mM 내지 200 mM, 10 mM 내지 250 mM, 15 mM 내지 250 mM, 20 mM 내지 250 mM, 25 mM 내지 250 mM, 30 mM 내지 250 mM, 40 mM 내지 250 mM, 50 mM 내지 250 mM, 60 mM 내지 250 mM, 70 mM 내지 250 mM, 80 mM 내지 250 mM, 90 mM 내지 250 mM, 100 mM 내지 250 mM, 150 mM 내지 250 mM, 또는 200 mM 내지 250 mM의 농도로 함유한다. 또 다른 구현예에서, 제형 중의 완충액의 농도는 약 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM, 50 mM, 55 mM, 60 mM, 65 mM, 70 mM, 75 mM, 80 mM, 90 mM, 95 mM 또는 약 100 mM이다. 또 다른 구현예에서, 완충제는 적어도 20 mM의 농도로 또는 이와 동등하게 용액 내에 존재한다. 또 다른 구현예에서, 완충제는 적어도 25 mM의 농도로 또는 이와 동등하게 용액 내에 존재한다. 또 다른 구현예에서, 완충제는 적어도 50 mM의 농도로 또는 이와 동등하게 용액 내에 존재한다. 포함된 용액이 2개 이상의(예: 적어도 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개 또는 그 이상의) 상이한 완충제를 함유하는 경우, 2개 이상의 완충제 각각은 독립적으로, 예를 들어, 전술한 농도 중 하나로 존재할 수 있다.

[0141] 일 구현예에서, 수용액은 중성 pH를 갖거나, 이를 갖도록 조정될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "중성 pH"는 7 이상 및 8 이하의 pH이다. 따라서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 중성 pH는 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 및 8.0과 같은 특정 pH 값을 포함한다. 일부 구현예에서, 중성 pH는 적어도 pH 7(예: pH 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.7 또는 7.9)이지만, pH 8 미만(예: pH 7.9, 7.8, 7.7, 7.6, 7.5, 7.4, 7.3, 7.2, 또는 7.1 미만)이다. 즉, 일부 구현예에서 중성 pH는, 예를 들어, 적어도 pH 7이지만 pH 7.5 미만이다. 일부 구현예에서, 중성 pH는 pH 7 내지 pH 7.5일 수 있다. 일부 구현예에서, 중성 pH는 pH 7 내지 pH 7.2일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 용액의 pH는 7.0 내지 7.4이다. 또 다른 구현예에서, 용액의 pH는 7.2 내지 7.8이다. 또 다른 구현예에서, 용액의 pH는 7.2 내지 7.6이다. 일부 구현예에서, 중성 pH는, 예를 들어, pH 7일 수 있다. 당업자는 인간 혈액(예컨대 건강한 환자로부터의 인간 혈액)은 본원에서 정의된 바와 같은 중성 pH를 갖는다는 것(예: 인간 혈액의 pH는 대략 pH 7.35 내지 pH 7.45임)을 이해할 것이다. 예를 들어, 문헌[Boron 및 Boulpaep (2003) "Medical physiology: a cellular and molecular approach," W.B. Saunders, New York (ISBN:0721632564)]을 참조한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 고농도 항체 용액의 pH는 약 6.4 이상 및 7.5 이하(예: 약 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6 또는 7.7)이다. 일 구현예에서, 용액의 pH는 7.2 내지 7.6이다. 특정 구현예에서, 용액의 pH는 7.4이다.

[0142] 일 구현예에서, 용액은 음이온성, 양이온성 또는 비이온성 계면활성제와 같은 하나 이상의 계면활성제를 함유한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "계면활성제"는 소수성 부분(알킬 사슬) 및 친수성 부분(예: 카복실기 및 카복실레이트기) 둘 다를 포함하는 표면 활성화 분자를 지칭한다. 본 발명의 제형에 사용하기에 적합한 계면활성제는 지방산 에스테르(예: 소르비탄 모노카프릴레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노팔미테이트), 소르비탄 트리올리에이트, 글리세린 지방산 에스테르(예: 글리세린 모노카프릴레이트, 글리세린 모노미리스테인

트, 글리세린 모노스테아레이트), 폴리글리세린 지방산 에스테르(예: 데카글리세릴 모노스테아레이트, 데카글리세릴 디스테아레이트, 데카글리세릴 모노리놀레이트), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(예: 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트리올리레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트리스테아레이트), 폴리옥시에틸렌 소르비톨 지방산 에스테르(예: 폴리옥시에틸렌 소르비톨 테트라스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 테트라올리레이트), 폴리옥시에틸렌 글리세린 지방산 에스테르(예: 폴리옥시에틸렌 글리세릴 모노스테아레이트), 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르(예: 폴리에틸렌 글리콜 디스테아레이트), 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르(예: 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르), 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 알킬 에테르(예: 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 프로필 에테르, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 세틸 에테르), 폴리옥시에틸렌 알킬페닐 에테르(예: 폴리옥시에틸렌 노닐페닐 에테르), 폴리옥시에틸렌 수소첨가 피마자유(예: 폴리옥시에틸렌 피마자유, 폴리옥시에틸렌 수소첨가 피마자유), 폴리옥시에틸렌 비즈왁스 유도체(예: 폴리옥시에틸렌 소르비톨 비즈왁스), 폴리옥시에틸렌 라놀린 유도체(예: 폴리옥시에틸렌 라놀린), 및 폴리옥시에틸렌 지방산 아마이드(예: 폴리옥시에틸렌 스테아르산 아마이드); C12-C18 알킬 술페이트(예: 소듐 세틸 술페이트, 소듐 라우릴 술페이트, 소듐 올레일 술페이트), 평균 2 내지 4몰의 에틸렌 옥사이드 단위가 첨가된 C10-C18 알킬 에테르 술페이트(예: 소듐 폴리옥시에틸렌 라우릴 술페이트), 및 C10-C18 알킬 술포숙시네이트 에스테르 염(예: 소듐 라우릴 술포숙시네이트 에스테르); 및 레시틴, 글리세로인 지질, 스펅고인지질(예: 스펅고미엘린), 및 C12-C18 지방산의 수크로오스 에스테르와 같은 천연 계면활성제를 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다.

[0143] 일 구현예에서, 제형 중의 계면활성제는 비-이온성 계면활성제이다. 특정 구현예들에서, 제형 중의 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 예를 들어 폴리소르베이트 20, 40, 60, 80, 또는 이들 중 하나 이상의 조합이다. 일 구현예에서, 제형 중의 계면활성제는 폴리소르베이트 80(Tween 80)이다. 또 다른 구현예에서, 제형 중의 계면활성제는 폴리소르베이트 60이다. 또 다른 구현예에서, 제형 중의 계면활성제는 폴리소르베이트 40이다. 또 다른 구현예에서, 제형 중의 계면활성제는 폴리소르베이트 20(Tween 20)이다.

[0144] 제형에 첨가되는 계면활성제의 양은 제형화된 항체의 응집을 감소시키고/시키거나 제형 중 미립자의 형성을 최소화하기에 충분하다. 예를 들어, 계면활성제는 약 0.001% 내지 약 1%, 또는 약 0.001% 내지 약 0.5%, 또는 약 0.01% 내지 약 0.2%의 양으로 제형 중에 존재할 수 있다. 일 구현예에서, 수용액은 적어도 또는 약 0.001%의 농도로(예: 적어도, 또는 약, 0.002, 0.003, 0.004, 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.11, 0.12, 0.13, 0.14, 0.15, 0.16, 0.17, 0.18, 0.19, 0.2, 0.21, 0.22, 0.23, 0.24, 0.25, 0.26, 0.27, 0.28, 0.29, 0.3, 0.31, 0.32, 0.33, 0.34, 0.35, 0.36, 0.37, 0.38, 0.39, 0.4, 0.41, 0.42, 0.43, 0.44, 0.45, 0.46, 0.47, 0.48, 0.49, 또는 0.5% 또는 그 이상의 농도로) 계면활성제를 함유한다. 또 다른 구현예에서, 수용액은 0.2% 이하(예: 0.19, 0.18, 0.17, 0.16, 0.15, 0.14, 0.13, 0.12, 0.11, 0.10, 0.09, 0.08, 0.07, 0.06, 0.05, 0.04, 0.03, 0.02, 0.01, 0.009, 0.008, 0.007, 0.006, 0.005, 0.004, 0.003, 0.002, 또는 0.001% 이하)의 약학적으로 허용 가능한 계면활성제를 함유한다.

[0145] 또 다른 구현예에서, 제형은 약 0.001% 내지 약 0.5%, 약 0.005% 내지 약 0.2%, 약 0.01% 내지 약 0.1%, 또는 약 0.02% 내지 약 0.06%, 또는 약 0.03% 내지 약 0.05%(w/v)의 농도로 폴리소르베이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 0.01%, 또는 0.02%, 또는 0.03%, 또는 0.04%, 또는 0.05%, 또는 0.06%, 또는 0.07%, 또는 0.08%, 또는 0.09%, 또는 0.1%, 또는 0.15%, 또는 0.2%(w/v)의 농도로 폴리소르베이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 계면활성제는 0.02% 또는 약 0.04%(w/v)의 양으로 제형 중에 존재한다. 일 구현예에서, 계면활성제는 0.05%(w/v)의 양으로 제형 중에 존재한다.

[0146] 일 구현예에서, 제형은 적어도 약 0.01%, 적어도 약 0.02%, 적어도 약 0.05%, 적어도 약 0.1%, 적어도 약 0.2%, 적어도 약 0.3%, 적어도 약 0.4%, 또는 적어도 약 0.5%의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 약 0.01% 내지 약 0.5%, 약 0.01% 내지 약 0.3%, 약 0.001% 내지 약 0.2%, 약 0.02% 내지 약 0.5%, 약 0.02% 내지 약 0.3%, 약 0.02% 내지 약 0.2%, 약 0.05% 내지 약 0.5%, 약 0.05% 내지 약 0.3%, 약 0.05% 내지 약 0.2%, 약 0.075% 내지 약 0.5%, 약 0.075% 내지 약 0.3%, 또는 약 0.075% 내지 약 0.2%의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 추가 구현예에서, 제형은 약 0.01%, 약 0.02%, 약 0.05%, 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 또는 약 0.5%의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일 구현예에서, 제형은 약 0.05%의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일 구현예에서, 제형은 약 0.04%의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일 구현예에서, 제형은 약 0.03%의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일 구현예에서, 제형은 약 0.02%의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일 구현예에서, 제형은 약 0.01%의 폴리소르베이트 80을 포함한다.

- [0147] 일 실시예에서, 수용액은 하나 이상의 염, 예를 들어, 염화나트륨, 염화칼륨, 또는 염화마그네슘을 함유한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 수용액은 염을 적어도 10 mM(예: 적어도 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 또는 300 mM 또는 그 이상)의 농도로 함유한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 수용액은 염을 약 200 mM 또는 그 미만(예: 약 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 25, 20, 15, 또는 10 mM 또는 그 미만)의 농도로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 수용액은 염을 약 10 mM 내지 50 mM, 15 mM 내지 50 mM, 20 mM 내지 50 mM, 25 mM 내지 50 mM, 30 mM 내지 50 mM, 40 mM 내지 50 mM, 10 mM 내지 100 mM, 15 mM 내지 100 mM, 20 mM 내지 100 mM, 25 mM 내지 100 mM, 30 mM 내지 100 mM, 40 mM 내지 100 mM, 10 mM 내지 150 mM, 15 mM 내지 150 mM, 20 mM 내지 150 mM, 25 mM 내지 150 mM, 30 mM 내지 150 mM, 40 mM 내지 150 mM, 50 mM 내지 100 mM, 60 mM 내지 100 mM, 70 mM 내지 100 mM, 80 mM 내지 100 mM, 50 mM 내지 150 mM, 60 mM 내지 150 mM, 70 mM 내지 150 mM, 80 mM 내지 150 mM, 90 mM 내지 150 mM, 100 mM 내지 150 mM, 10 mM 내지 200 mM, 15 mM 내지 200 mM, 20 mM 내지 200 mM, 25 mM 내지 200 mM, 30 mM 내지 200 mM, 40 mM 내지 200 mM, 50 mM 내지 200 mM, 60 mM 내지 200 mM, 70 mM 내지 200 mM, 80 mM 내지 200 mM, 90 mM 내지 200 mM, 100 mM 내지 200 mM, 150 mM 내지 200 mM, 10 mM 내지 250 mM, 15 mM 내지 250 mM, 20 mM 내지 250 mM, 25 mM 내지 250 mM, 30 mM 내지 250 mM, 40 mM 내지 250 mM, 50 mM 내지 250 mM, 60 mM 내지 250 mM, 70 mM 내지 250 mM, 80 mM 내지 250 mM, 90 mM 내지 250 mM, 100 mM 내지 250 mM, 150 mM 내지 250 mM, 또는 200 mM 내지 250 mM의 농도로 포함할 수 있다. 포함된 용액이 2개 이상의(예: 적어도 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개 또는 그 이상의) 상이한 염을 함유하는 경우, 2개 이상의 염 각각은 독립적으로, 예를 들어, 전술한 농도 중 하나로 존재할 수 있다.
- [0148] 일 구현예에서, 수용액은 하나 이상의 탄수화물 부형제를 함유한다. 적절한 탄수화물 부형제는, 예를 들어, Katakam 및 Banga (1995) *J Pharm Pharmacol* 47(2):103-107; Andya 등의 (2003) *AAPS PharmSci* 5(2): Article 10; 및 Shire (2009) "Current Trends in Monoclonal Antibody Development and Manufacturing," Volume 11, Springer, 354페이지에 기술되어 있다. 본원에 기술된 용액에 사용하기에 적합한 탄수화물 부형제는, 프룩토오스, 말토오스, 갈락토오스, 글루코오스, D-만노오스, 및 소르비톨과 같은 단당류이당류; 락토오스, 수크로오스, 트레할로오스, 및 셀로비오스 등의 이당류; 말토덱스트린, 텍스트란, 및 전분과 같은 다당류; 및 만니톨, 자일리톨, 말티톨, 락티톨 및 소르비톨과 같은 당 알코올을 제한없이 포함한다. 일 구현예에서, 탄수화물 부형제는 본원에 포함된 용액 중에 적어도, 또는 약 0.5%(적어도, 또는 약 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.25, 3.5, 3.75, 4, 4.25, 4.5, 4.75, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10% 또는 그 이상)의 농도로 존재한다. 포함된 용액이 2개 이상의(예: 적어도 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개 또는 그 이상의) 상이한 탄수화물 부형제를 함유하는 경우, 2개 이상의 탄수화물 부형제 각각은 독립적으로, 예를 들어, 전술한 농도 중 어느 하나로 존재할 수 있다.
- [0149] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 하나 이상의 안정화제를 포함한다. 예시적인 안정화제는 폴리올, 당(예: 수크로오스 또는 트레할로오스), 아미노산(예: 아르기닌), 아민, 및 염석염을 포함하되, 이들로 한정되지 않는다. 일 구현예에서, 용액은 적어도 하나의 안정화제를 2% 이상 10% 이하의 농도로 포함한다. 일 구현예에서, 용액은 5% 수크로오스를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 용액은 하나 이상의 안정화제를 10 mM 내지 50 mM의 농도로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안정화제는 적어도 20 mM의 농도로 또는 이와 동등하게 용액 내에 존재한다. 또 다른 구현예에서, 안정화제는 적어도 25 mM의 농도로 또는 이와 동등하게 용액 내에 존재한다. 또 다른 구현예에서, 안정화제는 적어도 50 mM의 농도로 또는 이와 동등하게 용액 내에 존재한다. 또 다른 구현예에서, 용액은 25 mM 아르기닌을 포함한다.
- [0150] 일 구현예에서, 본원에 기술된 용액은 하나 이상의 보존제를 함유한다.
- [0151] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "보존제"는 세균 작용을 감소시키는 제제로서, 임의로 본원의 제형에 첨가될 수 있는 제제를 지칭한다. 보존제의 첨가는, 예를 들어 다중 사용(다중 투약) 제형의 생산을 용이하게 할 수 있다. 잠재적 보존제의 실시예는 옥타데실디메틸벤질 염화암모늄, 염화헥사코늄, 염화벤즈알코늄(알킬기가 장쇄 화합물인 알킬벤질디메틸암모늄의 혼합물), 및 염화벤제토늄을 포함한다. 다른 유형의 보존제는 페놀, 부틸 및 벤질 알코올, 메틸 또는 프로필 파라벤과 같은 알킬 파라벤, 카테콜, 레조시놀, 시클로헥사놀, 3헥타놀 및 m-크레졸과 같은 방향족 알코올을 포함한다.
- [0152] 일 구현예에서, 안정한 수용액은 항-C5 항체 이외에 5개 이하의 제제를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 항-C5 항체 이외에 4개 이하의 제제를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 항-C5 항체 이

외에 3개 이하의 제제를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 항-C5 항체 이외에 2개 이하의 제제를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 항-C5 항체 이외에 1개 이하의 제제를 포함한다.

[0153] 일 구현예에서, 안정한 수용액은: 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 100 ± 20 mg/mL(예: 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 또는 120 mg/mL)의 항-C5 항체; 50 ± 15 mM(예: 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 또는 65 mM)의 인산염 완충액; 5 ± 3%(예: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8%)의 수크로오스; 및 25 ± 10 mM(예: 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 또는 35 mM)의 아르기닌을 포함하되, 용액은 7.4 ± 0.5(예: 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 또는 7.9)의 pH를 갖는다.

[0154] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은: 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 100 ± 20 mg/mL(예: 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 또는 120 mg/mL)의 항-C5 항체; 50 ± 15 mM(예: 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 또는 65 mM)의 인산염 완충액; 5 ± 3%(예: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8%)의 수크로오스; 및 25 ± 10 mM(예: 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 또는 35 mM)의 아르기닌으로 이루어지며, 용액은 7.4 ± 0.5(예: 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 또는 7.9)의 pH를 갖는다.

[0155] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은: 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 100 ± 20 mg/mL(예: 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 또는 120 mg/mL)의 항-C5 항체; 50 ± 15 mM(예: 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 또는 65 mM)의 인산염 완충액; 5 ± 3%(예: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8%)의 수크로오스; 25 ± 10 mM(예: 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 또는 35 mM)의 아르기닌; 및 0.05 ± 0.03%(예: 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 및 0.08%)의 폴리소르베이트 80을 포함하되, 용액은 7.4 ± 0.5(예: 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 또는 7.9)의 pH를 갖는다.

[0156] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은: 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 100 ± 20 mg/mL(예: 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 또는 120 mg/mL)의 항-C5 항체; 50 ± 15 mg/mL(예: 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 또는 65 mM)의 인산염 완충액; 5 ± 3%(예: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8%)의 수크로오스; 25 ± 10 mM(예: 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 또는 35 mM)의 아르기닌; 및 0.05 ± 0.03%(예: 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 및 0.08%)의 폴리소르베이트 80으로 이루어지며, 용액은 7.4 ± 0.5(예: 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 또는 7.9)의 pH를 갖는다.

[0157] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액(예: 멸균 수용액)이 제공되며, 상기 수용액은 (a) 약 100 mg/mL 농도의 항-

C5 항체(예: 라블리주맙), (b) 약 50 mM 인산염 완충액; (c) 약 5% 수크로스; 및 (d) 약 25 mM 아르기닌을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 (a) 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체(예: 라블리주맙), (b) 약 50 mM 인산염 완충액; (c) 약 5% 수크로스; 및 (d) 약 25 mM 아르기닌을 포함한다.

- [0158] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 (a) 약 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, (b) 약 50 mM 인산염 완충액; (c) 약 5% 수크로스; 및 (d) 약 0.05% 폴리소르베이트 80, 및 (e) 약 25 mM 아르기닌을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 (a) 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, (b) 50 mM 인산염 완충액; (c) 5% 수크로스; (d) 0.05% 폴리소르베이트 80, 및 (e) 25 mM 아르기닌을 포함한다.
- [0159] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 3개 이하의 추가 체제를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 2개 이하의 추가 체제를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 1개 이하의 추가 체제를 포함한다.
- [0160] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 (a) 약 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, (b) 약 50 mM 인산염 완충액, (c) 약 5% 수크로스; 및 (d) 약 25 mM 아르기닌으로 이루어진다. 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 (a) 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, (b) 50 mM 인산염 완충액, (c) 5% 수크로스; 및 (d) 25 mM 아르기닌으로 이루어진다.
- [0161] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 (a) 약 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, (b) 약 50 mM 인산염 완충액, (c) 약 5% 수크로스; 및 (d) 약 0.05% 폴리소르베이트 80, 및 (e) 약 25 mM 아르기닌으로 이루어진다. 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은 (a) 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, (b) 50 mM 인산염 완충액; (c) 5% 수크로스, (d) 0.05% 폴리소르베이트 80, 및 (e) 25 mM 아르기닌으로 이루어진다.
- [0162] 일 구현예에서, 안정한 수용액은: (a) 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 약 100 mg/mL의 항-C5 항체, (b) 약 50 mM 인산염 완충액, (c) 약 5% 수크로오스, 및 (d) 약 25 mM 아르기닌을 포함한다.
- [0163] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은: (a) 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, (b) 50 mM 인산염 완충액, (c) 5% 수크로오스, 및 (d) 25 mM 아르기닌을 포함한다.
- [0164] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은: (a) 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 약 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, (b) 약 50 mM 인산염 완충액, (c) 약 5% 수크로오스, (d) 약 0.05% 폴리소르베이트 80, 및 (e) 약 25 mM 아르기닌을 포함한다.
- [0165] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은: (a) 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, (b) 50 mM 인산염 완충액, (c) 5% 수크로오스, (d) 0.05% 폴리소르베이트 80, 및 (e) 25 mM 아르기닌을 포함한다.
- [0166] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은: (a) 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 약 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, (b) 약 50 mM 인산염 완충액, (c) 약 5% 수크로오스, (d) 약 0.05% 폴리소르베이트 80, 및 (e) 약 25 mM 아르기닌으로 이루어진다.
- [0167] 또 다른 구현예에서, 안정한 수용액은: (a) 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄

CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, (b) 50 mM 인산염 완충액, (c) 5% 수크로오스, (d) 0.05% 폴리소르베이트 80, 및 (e) 25 mM 아르기닌으로 이루어진다.

[0168] **IV. 고농도 항체 용액을 제조하기 위한 방법**

[0169] 고농도 항-C5 항체 용액을 제조하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, 50 mM 인산염 완충액, 5% 수크로스, 및 25 mM 아르기닌을 포함하는 안정한 농축 항체 용액을 생산하는 방법이 제공되며, 상기 방법은:

[0170] i) 항-C5 항체를 포함하는 제1 수용액을 제공하되, 제1 수용액은 제1 제형을 가지고, 항-C5 항체를 10 mg/mL 이하의 농도로 포함하는 단계;

[0171] ii) 제1 수용액을 50 mM 인산염 완충액, 5% 수크로스, 및 25 mM 아르기닌을 포함하는 pH 7.4의 제형으로 투석 여과하여 제2 수용액을 생성하되, 제2 수용액은 투석 여과의 결과로서 제2 제형을 갖는 단계; 및

[0172] iii) 제2 수용액을 농축시켜 100 mg/mL의 항-C5 항체, 50 mM 인산염 완충액, 5% 수크로스, 및 25 mM 아르기닌을 포함하는 안정한 농축 항체 용액을 생산하는 단계를 포함한다.

[0173] 또 다른 구현예에서, 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체, 50 mM 인산염 완충액, 5% 수크로스, 25 mM 아르기닌, 및 0.05% 폴리소르베이트 80을 포함하는 안정한 농축 항체 용액을 생산하는 방법이 제공되며, 상기 방법은:

[0174] i) 항-C5 항체를 포함하는 제1 수용액을 제공하되, 제1 수용액은 제1 제형을 가지고, 항-C5 항체를 10 mg/mL 이하의 농도로 포함하는 단계;

[0175] ii) 제1 수용액을 50 mM 인산염 완충액, 5% 수크로스, 25 mM 아르기닌, 및 0.05% 폴리소르베이트 80을 포함하는 pH 7.4의 제형으로 투석 여과하여 제2 수용액을 생성하되, 제2 수용액은 투석 여과의 결과로서 제2 제형을 갖는 단계; 및

[0176] iii) 제2 수용액을 농축시켜 100 mg/mL의 항-C5 항체, 50 mM 인산염 완충액, 5% 수크로스, 25 mM 아르기닌, 및 0.05% 폴리소르베이트 80을 포함하는 안정한 농축 항체 용액을 생산하는 단계를 포함한다.

[0177] **V. 투여 경로**

[0178] 본원에 기술된 용액은 부분적으로 투여 경로에 따라 달라지는 다양한 방법을 사용해 환자에게 투여될 수 있다. 경로는 비경구 방식, 예를 들어, 정맥 내 주사 또는 주입(IV), 피하 주사(SC), 복강 내(IP) 주사, 안구 내 주사, 관절 내 주사, 또는 근육 내 주사(IM)일 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "비경구 투여", "비경구로 투여되는" 및 기타 이와 문법적으로 등가인 구문은, 장내 투여 및 국소 투여 이외의, 일반적으로 주사에 의한 투여 방식을 지칭하며, 정맥 내(intravenous), 비강 내(intranasal), 안구 내(intraocular), 폐(pulmonary), 근육 내(intramuscular), 동맥 내(intraarterial), 척수 내(intrathecal), 낭 내(intracapsular), 안와 내(intraorbital), 심장 내(intracardiac), 피 내(intradermal), 폐 내(intrapulmonary), 복강 내(intraperitoneal), 기관 경유(transtracheal), 피하(subcutaneous), 표피하(subcuticular), 관절 내(intraarticular), 피막하(subcapsular), 지주막하(subarachnoid), 척수 내(intraspinal), 경막 외(epidural), 뇌 내(intracerebral), 두개 내(intracranial), 경동맥 내(intracarotid), 및 흉골 내(intrasternal) 주사 및 주입을 포함하되, 이들로 한정되지 않는다.

[0179] 특정한 구현예에서, 용액은 피하 주사에 의해 투여된다. 피하 투여는 장치에 의해 달성될 수 있다. 장치 수단은 주사기, 미리 충전된 주사기, 일회용 또는 재사용 가능한 자기주사기(auto-injector), 펜 주사기, 패치 주사기, 착용식 주사기, 피하 주입 세트가 구비된 이동 주사기 주입 펌프, 또는 다른 장치일 수 있다.

[0180] 일 구현예에서, 본원에 기술된 용액은 국소 투여를 통해 대상체에게 전달된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "국소 투여" 또는 "국소 전달"은 혈관계통을 통해 조성물이나 활성제(예: 항-C5 항체)를 이의 표적 조직이나 부위까지 운반하는 것에 의존하지 않는 전달을 지칭한다. 용액 또는 이의 하나 이상의 성분은, 표적 조직이나 부위의 근위에 국소 투여된 다음, 의도된 표적 조직 또는 부위로 확산될 수 있다.

[0181] 예를 들어, 용액은 주사에 의해 전달되거나 용액이 담긴 장치의 이식을 통해 전달될 수 있다. 임플란트는 다공성, 비다공성, 또는 젤라틴성 물질일 수 있고, 시알라스틱 막(sialastic membrane)과 같은 막, 또는 섬유를 포함할 수 있다. 임플란트는 대상체에 대한 용액의 지속 방출 또는 주기적인 방출에 맞게 구성될 수 있다. 예를

들어, 미국 특허 출원 공개 제20080241223호; 미국 특허 제5,501,856호; 제4,863,457호; 및 제3,710,795호; EP488401; 및 EP 430539를 참조하고, 이들 문헌 각각의 개시는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 본원에 기술된 용액은, 예를 들어, 확산 시스템, 침식성 시스템, 또는 대류 시스템에 기초한 이식 가능한 장치, 예를 들어, 삼투 펌프, 생분해성 임플란트, 전기확산 시스템, 전기 삼투압 시스템, 증기압 펌프, 전해성 펌프, 비등성 펌프, 압전 펌프, 침식 기반 시스템, 또는 전자기계 시스템에 의해 대상체에게 전달될 수 있다.

[0182] 일 구현예에서, 본원에 기술된 용액은 관절(예: 관절 연결부)에 국소 투여될 수 있다. 예를 들어, 장애가 관절염인 구현예에서, 치료에 적절한 용액은 관절에(예: 관절 공간 내에) 또는 관절 부근에 직접 투여될 수 있다. 본원에 기술된 조성물이 국소적으로 투여될 수 있는 관절 연결부의 예는, 예를 들어, 고관절, 무릎, 팔꿈치, 손목, 흉쇄골, 악관절, 손목, 부골, 발목, 및 관절염 병태의 대상이 되는 임의의 다른 관절을 포함한다. 본원에 기술된 조성물은, 예를 들어, 견봉(acromial), 이두근요골운활낭(bicipitoradial), 전박요골(cubitoradial), 삼각근(deltoid), 슬개골하(infrapatellar), 좌골(ischial), 및 의학계에 공지된 임의의 다른 점액낭과 같은 점액낭에 투여될 수도 있다.

[0183] 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 용액은 눈에 국소 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "눈"은 눈과 관련된 임의의 및 모든 해부학적 조직 및 구조를 지칭한다. 일 구현예에서, 본원에 기술된 용액은 눈의 후방 공간(posterior chamber)에 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 용액은 유리체 내(intravitreally)에 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 용액은 경공막 내(trans-sclerally)에 투여된다.

[0184] 일부 구현예에서, 예를 들어, COPD 또는 천식과 같은 장애의 치료 또는 예방을 위한 구현예에서, 본원에 기술된 용액은 폐를 통해 대상체에게 투여될 수 있다. 폐 약물 전달은 흡입에 의해 이루어질 수 있으며, 본원에서의 흡입에 의한 투여는 경구 및/또는 비강을 통할 수 있다. 일 구현예에서, 본원에 기술된 용액은 분무기를 통해 대상체의 폐에 투여될 수 있다. 분무기는 압축 공기를 사용하여 화합물을 액화된 에어로졸 또는 박무로서 전달한다. 분무기는, 예를 들어, 제트 분무기(예: 공기 또는 액상 분무기) 또는 초음파 분무기를 포함한다. 추가의 장치 및 폐 내 투여 방법은, 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제20050271660호 및 제20090110679호에 제시되어 있으며, 이들 문헌 각각의 개시는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0185] 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 용액은 단위 투약량 형태로 존재하며, 이는 자가 투여에 특히 적합할 수 있다. 본 개시의 제형화된 제품은 용기 내에, 일반적으로는, 예를 들어, 바이알, 카트리지, 미리 충전된 주사기, 또는 일회용 펜 내에 포함될 수 있다. 미국 특허 제6,302,855호에 기술된 도저 장치(doser device)와 같은 도저가 사용될 수도 있다. 주사 시스템은 미국 특허 제5,308,341호에 기술된 바와 같은 전달 펜을 포함할 수 있다. 당뇨병 환자에 대한 인슐린의 자기 전달용으로 가장 널리 사용되는 펜 장치는 당업계에 잘 알려져 있다. 이러한 장치는 적어도 하나의 바늘(예: 약 5 내지 8 mm 길이의 31 게이지 바늘)을 포함할 수 있고, 일반적으로 용액의 하나 이상의 치료 단위 투약량으로 사전에 충전되고, 가능한 한 통증이 없이 대상체에게 용액을 신속하게 전달하는 데 유용하다.

[0186] **VI. 치료 방법**

[0187] 기술된 용액은 인간 환자에서 다양한 질환 및 병태를 치료하는 데 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 용액은 류마티스 관절염(RA); 항인지질 항체 증후군; 루푸스 신염; 허혈 재관류 손상; 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS); 정형 또는 감염성 용혈성 요독 증후군(tHUS); 고밀도 침착병(DDD); 발작성 야간 혈색뇨(PNH); 시속 척수염(NMO); 다초점 운동 신경병증(MMN); 다발성 경화증(MS); 황반 변성(예: 노화성 황반 변성(AMD)); 용혈, 간효소 수치 상승, 및 혈소판 감소(HELLP) 증후군; 혈전성 혈소판 감소성 자반병(TTP); 특발성 태내 손실; 소수 면역 혈관염; 수포성 표피 박리증; 재발성 태내 손실; 및 외상성 뇌 손상을 포함하되 이들로 한정되지 않는 보체-관련 장애의 치료에 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Holers (2008) *Immunological Reviews* 223:300-316 및 Holers 및 Thurman (2004) *Molecular Immunology* 41:147-152] 참조).

[0188] 또 다른 구현예에서, 보체-관련 장애는, 당뇨-관련 혈관 질환(예: 눈), 중심성 망막 정맥 폐색, 심혈관 질환, 심근염, 뇌혈관 장애, 말초(예: 근골격계) 혈관 장애, 신혈관 장애, 장간막/장 혈관 장애, 이식 및/또는 재이식에 따른 혈관 재생(revascularization to transplants and/or replants), 맥관염, 헤노흐-쉴라인 자색반 혈관염, 전신 홍반성 루푸스 관련 혈관염, 류머티스 관절염과 관련된 혈관염, 면역 복합 혈관염, 다카야스 병, 확장성 심근병증, 당뇨병성 혈관병, 가와사키병(동맥염), 정맥 가스 색전증(VGE), 및 스텐트 삽입, 회전식 절개술, 및 경피 경관 관상 동맥 성형술(PTCA) 후 협착과 같은, 그러나 이들로 한정되지 않는 보체-관련 장애이다(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제20070172483호 참조).

- [0189] 추가의 보체-관련 장애는, 중증 근무력증, 저온 응집병, 피부근염, 그레이브스 병, 죽상경화증, 알츠하이머병, 궤양-바레 증후군, 데고스병, 이식편 거부(예: 이식 거부 반응), 패혈증, 화상(예: 중증 화상), 전신 염증 반응 패혈증, 패혈성 쇼크, 척수 손상, 사구체 신염, 하시모토 갑상선염, 제1형 당뇨병, 건선, 천포창, 자가면역 용혈성 빈혈(AIHA), 특발성 혈소판 감소성 자반증(ITP), 굿파스처 증후군, 항인지질 증후군(APS), 치명적 APS(CAPS), 근위축성 측색 경화증(ALS), 알츠하이머병, 만성 염증성 탈수초성 신경병증을 포함하되, 이들로 한정되지는 않는다.
- [0190] 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 용액은 혈전성 미세혈관증(TMA), 예를 들어, 본원에서 기술된 보체 관련 질환 중 어느 하나와 같은 보체 관련 장애와 관련된 TMA를 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0191] 보체 관련 질환은, 천식, 기관지염, 만성 폐색성 폐 질환(COPD), 간질 폐질환, α -1 항-트립신 결핍, 폐기종, 기관지 확장증, 기관지 폐색, 폐포염, 유육종증, 폐섬유증, 및 콜라겐 혈관 질환과 같은 보체 관련 폐 장애를 포함하되, 이들로 한정되지는 않는다.
- [0192] 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 용액은 대상체에서 보체-관련 염증 반응(예: 보체 관련 장애 중 보체 관련 염증 반응 측면)의 적어도 하나의 증상을 치료, 예방 또는 개선하기 위해 대상체에게 투여된다. 예를 들어, 조성물은 이식편 거부/이식편대숙주병(GVHD), 재관류 손상(예: 심폐 우회 또는 조직 이식 후), 재관류 손상(예를 들어, 심폐 우회 또는 조직 이식 후), 및 화상(예: 중증 화상), 멍푼한 외상, 척추 손상, 또는 동상과 같은 다른 형태의 외상성 상해에 이어지는 조직 손상과 같은 보체 관련 염증 반응과 관련된 하나 이상의 증상을 치료, 예방 및/또는 개선하는데 사용될 수 있다. 예를 들어 Park 등의 (1999) *Anesth Analg* 99(1):42-48; Tofukuji 등의 (1998) *J Thorac Cardiovasc Surg* 116(6):1060-1068; Schmid 등의 (1997) *Shock* 8(2):119-124; 및 Bless 등의 (1999) *Am J Physiol* 276(1):L57-L63을 참조한다.
- [0193] 또 다른 구현예에서, 보체-매개 장애는, 심혈관 질환, 심근염, 뇌혈관 장애, 말초(예: 근골격계) 혈관 장애, 신혈관 장애, 장간막/장 혈관 장애, 이식 및/또는 재이식에 따른 혈관 재생, 맥관염, 헤노흐-췌라인 자색반 혈관염, 전신 홍반성 루푸스 관련 혈관염, 류머티스 관절염과 관련된 혈관염, 면역 복합체 혈관염, 기관 또는 조직 이식, 다카야스 병, 모세혈관 누출 증후군, 확장성 심근병증, 당뇨병성 혈관병, 흉복부 대동맥류, 가와사키병(동맥염), 정맥 가스 색전증(VGE), 및 스텐트 삽입, 회전식 절개술, 및 경피 경관 관상 동맥 성형술(PTCA) 후 협착과 같은, 그러나 이들로 한정되지 않는 보체-매개 장애이다(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제20070172483호 참조).
- [0194] **VII. 병용 치료**
- [0195] 일 구현예에서, 본원에 기술된 용액은 단일 요법으로 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 이들은 하나 이상의 추가 제제 및/또는 다른 요법(예: 보체 관련 장애의 치료에 적절한 요법)과 함께 투여된다. 예를 들어, 병용 요법은 환자에게 치료적 혜택을 제공하는 하나 이상의 추가 제제(예: 항응고제, 항고혈압제, 또는 항염증제(예: 스테로이드))를 인간 환자에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 본원에 기술된 용액은 항염증제(예: NSAID, 코르티코스테로이드, 메토티렉세이트, 히드록시클로로퀸, 에타네르셉트 및 인플릭시맵(infliximab)과 같은 항-TNF 제제, 리툽시맵과 같은 B 세포 고갈제, 인터루킨-1 길항제, 또는 아바타셉트와 같은 T 세포 공자극 차단제 등)와 함께 투여된다.
- [0196] 대상체에서 보체 관련 장애를 치료하기 위한 추가 제제는 치료 중인 특정 장애에 따라 달라질 것이지만, 하나 이상의 항고혈압제(예: 앤지오텐신 전환 효소 억제제, 라베탈롤, 히드랄라진, 니페디핀, 칼슘 채널 길항제, 니트로글리세린, 또는 나트륨 니트로프루시에이트), 항응고제, 코르티코스테로이드(예: 프레드니손), 면역억제제(예: 빈크리스틴 또는 시클로소프린 A), 항응고제(예: 와파린(쿠마딘(Coumadin)), 아스피린, 헤파린, 페닌디온, 폰다파리눅스, 이드라피리눅스), 트롬빈 억제제(예: 아르가트로반, 레피루딘, 비발리루딘, 또는 다비가트란), 섬유 용해제(예: 안크로드, α -아미노카프로산, 항플라스민-a₁, 프로스타시클린, 및 데피브로타이드), 항고혈압제(예: 라베탈롤, 히드랄라진, 니페디핀, 칼슘 채널 길항제, 니트로글리세린, 또는 나트륨 니트로프루시에이트), 지질-강하제(예: 히드록시메틸글루타릴 CoA 환원효소 억제제), 항경련제(예: 황산마그네슘), 항혈전제(예: 헤파린, 항트롬빈, 프로스타시클린, 또는 저용량 아스피린), 교감신경흥분제(예: 알부테롤), 항생제, 데옥시리보뉴클레아제(예: Pulmozyme®), 항콜린제, 항-IgE 억제제(예: 항-IgE 항체), 코르티코스테로이드, 또는 비-스테로이드성 항-염증 약물(NSAID)을 제한없이 포함할 수 있다. 많은 상이한 NSAIDs를 이용할 수 있는데, 이부프로펜(Advil®, Motrin®, Nuprin®) 및 나프록센(Alleve®)을 포함하는 일부는 처방전 없이 구입할 수 있고, 멜록시캄(Mobic®), 에토돌락(Lodine®), 나부메텐(Relafen®), 수린닥(Clinoril®), 톨레멘틴(Tolectin®), 콜린 살리

산마그네슘(Trilasate[®]), 디클로페낙(Cataflam[®], Arthrotec[®]), 디플루시날(Dolobid[®]), 인도메티신(Indocin[®]), 케토프로펜(Orudis[®]), 옥사프로진(Daypro[®]), 및 피록시캄(Feldene[®])을 포함하는 많은 다른 약품들은 처방전에 의해 구입할 수 있다(예: Mihiu 등의 (2007) *J Gastrointest in Liver Dis* 16(4):419-424 참조). 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 용액은 정맥 내 감마 글로불린 요법(IVIG), 플라즈마 분리, 플라즈마 대체, 또는 플라즈마 교환과 함께 환자에게 투여하기 위해 제형화될 수 있다.

[0197] 일 구현예에서, 용액과 하나 이상의 추가 제제 및/또는 요법은 동시에 투여된다. 또 다른 구현예에서, 용액은 하나 이상의 추가 제제 및/또는 요법의 투여 이전에 투여된다. 또 다른 구현예에서, 용액은 하나 이상의 추가 제제 및/또는 요법의 투여 이후에 투여된다.

[0198] 본원에 기술된 항체 용액이 제2 활성제와 조합하여 사용될 때, 제제(예: 항-C5 항체 및 제2 제제)는 개별적으로 제형화되거나 함께 제형화될 수 있다. 예를 들어, 용액과 제제를, 예를 들어, 투여 직전에 혼합할 수 있고, 함께 투여하거나, 예를 들어 동시에 또는 다른 시간에 개별적으로 투여할 수 있다.

[0199] **VIII. 키트 및 단위 투약 형태**

[0200] 인간 환자(예: 보체 관련 장애를 갖는 환자)에게 투여하기에 적합한 항-C5 항체, 또는 이의 항원 결합 단편(예: 라블리주맙 또는 BNJ421)을 치료적 유효량으로 함유하는 안정한 수용액을 포함하는 키트가 또한 본원에 제공된다. 키트는, 예를 들어, 투여 스케줄을 포함하여, 투여자(practitioner)(예: 의사, 간호사 또는 환자)가 키트 안에 담긴 조성물을 투여하여 용액을 환자에게 투여할 수 있게 하는 지침을 임의로 포함할 수도 있다.

[0201] 키트는 하나 이상의 용액을 이를 필요로 하는 환자(예: 보체 관련 장애에 걸렸거나, 발병이 의심되거나, 발병 위험이 있는 환자)에게 전달하기 위한 적절한 수단을 포함할 수도 있다. 일 구현예에서, 수단은 환자에게 용액을 침습적으로(예: 혈관 내(예: 정맥 내), 피하, 관절 내, 안구 내, 유리체 내, 또는 근육 내) 전달하기에 적합하다. 또 다른 구현예에서, 수단은 용액을 환자에게 피하 전달하기에 적합하다. 또 다른 구현예에서, 수단은 용액을 환자에게 정맥 내 전달하기에 적합하다. 예를 들어, 수단은 주사기 또는 삼투 펌프일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 용액은 점안액으로 제형될 수 있고, 수단은 점안기(eye dropper)일 수 있다.

[0202] 임의로, 키트는 단일 투약 용액의 다수의 패키지를 포함하며, 각각은 단일 투여를 위한 용액의 유효량을 함유한다. 용액을 투여하는 데 필요한 기기 또는 장치도 키트 내에 포함될 수 있다. 예를 들어, 키트는 용액이 담긴 하나 이상의 미리 충전된 주사기를 제공할 수 있다.

[0203] 본 개시 내용을 읽음으로써 많은 변형 및 등가물이 당업자에게 명백해질 것으로서, 다음의 실시예들은 단지 예시적인 것이며, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0204] 본 출원 전반에 걸쳐 인용된 모든 참조 문헌, Genbank 엔트리, 특허 및 공개된 특허 출원의 내용은 참조로서 본원에 명시적으로 통합된다.

[0205] **실시예**

[0206] **실시예 1: 피하 투여용 라블리주맙(ALXN1210) 고농도 제형의 개발**

[0207] 본 실시예는 피하 투여용 ALXN1210 고농도 제형(예: 50 mM 인산염 완충액, 5% 수크로오스, 25 mM 아르기닌, pH 7.4, 100 mg/mL)의 개발을 요약한 것이다. 초기 제형화 개발 단계에서 예비 실험을 수행하여 예비-제형 스크리닝 데이터를 얻고, ALXN1210에 대한 더 높은 농도에서 유백색 외관의 감소를 평가하였다. ALXN1210의 초기 제형(10 mM 인산염, 150 mM 염화나트륨, pH 7.0, 0.02% Tween 80, 10 mg/mL)은 무색이었고 약간 유백색이었다. ALXN1210의 농도가 증가함에 따라, 유백색 외관도 증가하였다. 사전-제형 스크리닝의 결과에 따라, 안정성 연구를 수행하여 납 안정성 데이터를 얻었다. 초기 안정성 연구를 실시한 후, 프로토타입 안정성 연구를 수행하여 벌크 약물 물질 및 완제 의약품의 최적 제형을 얻었다. 예비 및 안정성 연구는 아래에서 상세히 논의된다.

[0208] **1. 방법**

[0209] **A. 외관**

[0210] 외관은 흑백 백그라운드 모두에 대해 정상적인 실험실 조명을 사용해 육안 관찰에 의해 결정하였다.

[0211] **B. C5 결합**

[0212] C5 결합 ELISA는 ALXN1210에 대한 효능 분석법이다. 이 시험 절차는 비색 검출을 이용하는 직접 결합 면역분석

법으로서, ALXN1210이 표적인 인간 C5 보체 단백질에 결합하는 능력을 시험하는 데 사용된다. 폴리소르프 (Polysorp) 평판배양기(microtiter plate)를 인간 C5 단백질로 코팅하고, 소 혈청 알부민(BSA)로 차단시켰다. ALXN1210 기준 물질로 표준 곡선을 제작하였다. 기준 물질 및 시험 샘플을 분석의 작업 범위 내에 속하는 3개의 희석물로 준비하였다. 기준 물질과 샘플을 인큐베이션한 다음, 배양기를 세척하고, 서양고추냉이 퍼옥시다제 (HRP)에 결합된 마우스 항-인간 IgG4와 함께 인큐베이션하였다. 배양기를 다시 세척한 후, 기질, 2,2'-아지노-비스(3-에틸벤조티아졸린-6-설폰산), (ABTS)을 사용해 다시 개발하였다. 반응한 기질의 양을 405 nm에서 플레이트 판독기를 이용해 분광 광도 측정에 의해 판독하였다. 흡광 판독값은 배양기 상의 C5에 결합된 ALXN1210의 농도에 비례하였다. 4개의 파라미터 곡선을 표준 곡선에 피팅시키고, 기준 물질 및 시험 샘플 결과를 곡선으로부터 보간하였다. 샘플 시험 결과를 기준 물질 결과와 비교하였고, 상대 활성(%)을 보고하였다.

[0213] C. 밀도

[0214] DMA 4500 밀도계를 사용한 밀도 측정치는 U자관 원리를 통해 결정하였다. 중공형 U자형 유리관을 샘플로 충전한 다음, 가능한 가장 낮은 진폭에서 전자적으로 여기시켰다. 밀도는 다음과 같은 관계를 통해 결정하였다:

[0215]
$$\rho = A(\tau^2) - B$$

[0216] ρ = 밀도

[0217] τ = 발진 기간

[0218] A 및 B는 기기 상수로서, 알려진 밀도를 가진 두 물질을 사용하는 기기 교정을 통해 결정된다.

[0219] D. 시차주사 형광

[0220] 시차주사 형광은 Sypro Orange와 같은 형광 염료의 존재 하에 열 변성 곡선을 수행함으로써 열 안정성 변화를 측정한다. 단백질이 접하지 않는 경우, 노출된 소수성 표면이 염료에 결합하여 형광을 증가시키고, 소수성 노출 온도 T_h 에서 특징적인 중간 지점 값을 갖는 안정성 곡선을 생성한다.

[0221] E. 동적 광 산란

[0222] 동적 광 산란은 마이크로 배양기 내의 웰을 이미지화할 수 있는 조명 시스템을 사용하여 마이크로 웰 배양기 내의 단백질, 나노입자 및 다른 거대분자의 크기 및 상호작용을 3메가픽셀 온보드 카메라를 사용해 인 시튜 측정한다. 브라운 운동으로 인한 광 산란의 변동은 용액에 존재하는 입자들의 유체 역학적 반경에 관련된 확산 계수를 제공한다.

[0223] F. HPLC 겔 침투

[0224] 겔 투과 (크기 배제) HPLC를 사용하여, 단량체들의 응집으로 인해 발생할 수 있는 더 큰 다량체 항체 종으로부터 단량체 IgG를 구별하였다. 시험 샘플을 인산염 완충 식염수, pH 7.0으로 평형화된 TSK 겔 G3000 SWXL 컬럼에 주입한 후 등용매 용리를 행하였다. 단백질 피크를 214 nm에서 모니터링하고, 단량체 IgG의 순도 백분율을 혼합된 총 피크 면적의 백분율로서 표현하였다. 더 큰 질량의 다량체는 단량체 피크 이전에 용리되는 피크들을 관찰함으로써 검출하였다.

[0225] G. 영상화 모세관 전기영동(ICE)

[0226] 이 방법은, 모세관 칼럼에서 유리 용액 IEF를 수행하고 전체 컬럼 UV 검출기를 사용하여 집속된 단백질 영역을 검출하는 Protein Simple ICE280 또는 ICE3 시스템을 사용한다. ALXN1210, 담체 양성체(ampholyte) 및 pI 마커를 미리 혼합하여 샘플을 준비하였다. 샘플을 모세관 카트리지에 첨가하고, 모세관의 양단에 있는 전해질 탱크를 산 및 염기로 채운다. 전압을 인가하면 분석물이 그들의 pI에 집속된다. CCD 카메라는 전체 모세관 칼럼의 UV 광 흡수 이미지를 30초마다 촬영하여 집속 단계를 실시간으로 모니터링할 수 있게 하였다. 생성된 분리 패턴을 포획하고 분석하였다. 샘플에 존재하는 단백질의 pI를 샘플 내에 첨가된 pI 마커의 위치로부터 보간하였다.

[0227] H. 랩 온 칩(LoC)

[0228] 이 방법은 산물의 균질성 및 순도를 시험한다. 환원되지 않은 샘플을 리튬 도데실 황산염(LDS)으로 처리하여 변성시켰다. 환원된 샘플은 리튬 도데실 황산염(LDS)으로 처리하여 변성시키고, 디티오트레이톨(DTT)로 이황화 결합을 파괴하였다. LDS에 결합하는 형광 염료와 폴리펩티드 사슬을 혼합하고, 마이크로-모세관 전기영동에 의해 분자 크기에 따라 분리하였다. 단백질을 검출하고 레이저 유도 형광에 의해 정량하였다.

I. 오스몰농도

[0229]

[0230]

샘플 오스몰농도는 빙점 강하 삼투압계(freezing point depression osmometer)를 사용해 결정하였다. 삼투압계는 사용에 앞서, 시판 중인 인증된 오스몰농도 표준을 사용해 50 mOsm/kg 및 850 mOsm/kg로 교정하였으며, 이는 샘플 범위를 나타낸다. 샘플을 시험하기 전에, 기준 290 mOsm/kg 용액을 사용하여 성공적인 교정을 확인하였다. 샘플을 3회 시험하고 샘플 결정값의 평균을 보고하였다.

[0231]

J. pH

[0232]

pH 측정은 단백질 저항성 포화 은 KCl 조합 전극 및 관련 계량기 및 온도 모니터를 사용하여 수행하였다. 사용에 앞서, 적절한 pH 범위(즉, pH 4.0 ~ pH 7.0)의 시판 용액을 사용해 계량기를 교정하였다.

[0233]

K. SoloVPE를 사용한 단백질 농도

[0234]

280 nm에서의 흡광도를 사용해, 이론적으로 결정된 소광 계수 1.479를 사용하는 시험 샘플에서 단백질 농도를 가변 경로길이 기술을 사용해 결정하였다. 방법당 3회의 흡광도 판독을 샘플마다 수행하였다.

[0235]

L. 점도

[0236]

AMVn 점도계를 사용하는 점도 측정값은 롤링 볼 원리를 통해 결정하였다. 중공관을 알려진 밀도의 고형 볼 및 샘플로 충전한 다음 알려진 각도로 기울였다. 볼이 관의 일측으로부터 타측까지 이동하는 데 걸리는 시간을 측정하고, 이를 사용해 다음의 관계를 통해 점도를 계산하였다:

[0237]

$$\eta = K * (\rho_b - \rho_s) * t_r$$

[0238]

$$\eta = \text{동적 점도(mPa*s)}$$

[0239]

K = 비례 상수

[0240]

$$\rho_b = \text{볼 밀도(g/mL)}$$

[0241]

$$\rho_s = \text{샘플 밀도(g/mL)}$$

[0242]

$$t_r = \text{볼의 롤링 시간}$$

[0243]

점도를 계산하기 위해, DMA 4500 M 밀도계를 사용하여 결정된 샘플 밀도를 ρ_s 로서 사용하였다.

[0244]

M. 미세 유동 영상(MFI)에 의한 현미경적 입자의 결정

[0245]

목적은 미세 유동 영상(MFI)에 의해 제형 중의 모든 현미경적 입자를 평가하는 것이다. 2~8°C에서 보관 중인 샘플을 꺼내 BOT1 자동 샘플러를 사용하여 직접 MFI에서 시험하였다. 샘플을 BOT1에 첨가하기 전에 샘플을 6회 전도시켜 입자가 완전히 혼합되도록 하였다. 샘플을 3개의 연속 웰에 첨가하였고, 각 웰은 총 3개의 복제물에 대해 한 번 측정하였다. 3회의 혼합 사이클을 BOT1 내에 구축하여 균일한 혼합을 추가로 보장하였다.

[0246]

2. 제형 개발

[0247]

도 1~5 및 표 1~5는 고농도의 ALXN1210의 초기 제형 개발을 위한 실험 결과를 보여준다.

[0248]

제1 실험에서, 유백색의 인산 나트륨 완충액 중의 ALXN1210에 아미노산 첨가의 효과를 관찰하였다. 유백색의 원인은, 고농도의 용액에서 항체 분자들 간의 전하 반발에 대한 전하의 결여로 인한 것으로 결정하였다. 하기와 같이 일련의 실험을 수행하여, 특정 아미노산을 최적화하였고, 안정하고 투명한 용액을 생산하는데 필요한 농도를 최적화하였다. 이들 실험에 기초하여, 양하전된 아미노산(L-아르기닌)의 첨가가 인산 나트륨 완충액 중의 50 mg/mL ALXN1210 샘플에서 유백색을 감소시킨 것으로 결정하였다. 바이알 육안 검사에 의해 동일한 결론에 도달하였다(데이터 미도시).

[0249]

또한, 10 mg/ml의 ALXN1210 IV 제형을 사용하고, 항체를 농축시키고, 완충액 교환을 수행함으로써 다음의 실험을 수행하여 고농도 ALXN1210 제형을 찾는 데 사용하기 위한 다양한 초기 완충액 시스템을 평가하였다. 하기 표 1에 나타낸 바와 같이, 모든 풀링된 샘플은 원하는 pH를 얻기 위해 1:1000의 최종 완충액 교환을 하였다. 풀링된 샘플은 35.3 내지 54.0 mg/mL 범위의 농도를 가졌다. 완충액 교환 후 회수율(%) 범위는 70.6% 내지 108%이었다. 외관 결과에 따르면, 25 mM 히스티딘 pH 7 및 25 mM 인산염 pH 7 완충액 교환된 바이알이 투명하고 무색으로 에쿨리주매파과 비슷했으며, 다른 모든 완충액 교환 바이알에 내의 용액은 유백색이었다. 영상화 모세관 전기영동(iCE) 결과에 따르면, pI 범위는 5.98 내지 6.54, 주 pI 범위는 6.19 내지 6.24, 면적(%) 범위는 63.1%에

서 65.9%였다. 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 결과는 98.48% 내지 98.98%의 단량체(순도)를 나타냈다.

표 1

10 mg/mL 에서 50 mg/mL 로 ALXN1210 완충액 교환(폴링된 세트 1~3)

완충액	교환 후 완충액의 pH	측정된 농도 (mg/mL)	완충액 교환 회수(%)	외관	ICE	SEC (단량체(%))
25 mM 시트레이트 완충액 pH 5	5.05	54.0	108.0	유백색	pl 범위 6.01~6.53	98.48
25 mM 시트레이트 완충액 pH 6	6.09	41.7	83.4	유백색	pl 범위 6.01~6.53	98.70
25 mM 아세테이트 완충액 pH 5	4.98	42.1	84.2	유백색	pl 범위 6.01~6.53	98.98
25 mM 아세테이트 완충액 pH 6	5.86	35.3	70.6	유백색	pl 범위 6.01~6.53	98.79
25 mM HEPES 완충액 pH 7	6.93	49.7	99.4	유백색	pl 범위 6.01~6.53	98.59
25 mM 히스티딘 pH 6	5.90	37.4	74.8	유백색	pl 범위 6.02~6.53	98.93
25 mM 히스티딘 pH 7	6.94	47.2	94.4	*투명, 무색	pl 범위 5.98~6.48	98.82
25 mM 인산염 pH 7	7.10	48.6	97.2	*투명, 무색	pl 범위 6.01~6.53	98.50
25 mM 시트레이트 완충액 pH 6.8	6.83	49.6	99.2	유백색		
25 mM 인산염-시트레이트 pH 6.9	6.89	46.5	93.1	유백색		
25 mM 인산칼륨 완충액 pH 7	7.05	49.0	97.9	유백색		
25 mM 인산나트륨 완충액 pH 7.5	7.55	44.5	89.1	유백색		

*에콜리주매파와 비슷함

[0250]

[0251]

도 1에 도시된 바와 같이, DLS를 사용해 pH 7의 히스티딘 완충액 교환된 샘플에 대한 염 적정 결과에 따르면, 염 농도가 증가함에 따라, 자기-결합도 ALXN1210에서 증가하였음을 보여준다.

[0252]

도 2에 도시된 바와 같이, 동적 광 산란(DLS)을 이용한 L-아르기닌 적정 결과에 따르면, 50 mg/mL의 ALXN1210의 유백색을 감소시키는 데 요구되는 최소량은 25 mM L-아르기닌임을 보여준다.

[0253]

도 3에 도시된 바와 같이, DLS를 사용해 pH 7의 히스티딘 인산염 완충액 교환된 샘플에 대한 염 적정 결과에 따르면, 염을 첨가하지 않거나 150 mM의 염 첨가 시 ALXN1210에서의 자기 결합이 최소화됨을 보여준다. 2 및 5로 표지된 피크들을 비교한다.

[0254]

도 4에 도시된 바와 같이, DSF를 사용해 완충액 교환한 샘플에서는, 소수성 포켓이 ALXN1210에 노출되지 않음을 보여준다. pH 5 및 6의 시트레이트 및 아세테이트 완충제는 열 안정성이 낮고 최저 용융 온도(Tm)를 가지며, pH 7의 히스티딘 및 인산염 완충제는 가장 안정하며 가장 높은 Tm을 갖는다.

[0255]

표 2에 제시된 외관 결과에 표시된 바와 같이, 약 100 mg/mL의 ALXN1210은 pH 7의 25 mM 인산염 완충액에 25 mM L-아르기닌을 첨가함으로써 투명하고 무색이다.

표 2

ALXN1210 100 mg/mL 샘플의 외관

샘플 ID	완충액	측정된 농도 (mg/mL)	외관
	10 mM 인산나트륨 완충액 pH 7	100.0	유백색
SPPD-14-0042-8	25 mM 히스티딘, pH 7.2	66.0	유백색
SPPD-14-0042-9	10 mM 인산염, 25 mM L-아르기닌, pH 7	114.5	유백색
SPPD-14-0042-제형 C	25 mM 인산염, pH 7	112.0	유백색
L-아르기닌이 첨가된 SPPD-14-0042-제형 C	25 mM 인산염, 25 mM L-아르기닌(첨가됨), pH 7	112.0	투명, 무색

[0256]

[0257]

도 5에 도시된 바와 같이, 10 mg/mL의 ALXN1210, 및 L-아르기닌이 첨가되고 첨가되지 않은 114 mg/mL의 ALXN1210에 대해 DLS를 사용한 결과, 적어도 100 mg/mL 샘플에 25 mM L-아르기닌을 첨가한 것이 10 mg/mL 기준 샘플에 가장 가깝다는 것을 보여주었다. L-아르기닌이 첨가되지 않은 적어도 100 mg/mL 샘플은 고차의 중을 생성하였는데, 이는 자기-결합을 시사한다.

[0258]

표 3에 제시된 오스몰농도에 대한 결과에 따르면, 8% 수크로스 또는 4.5% 소르비톨을 갖는 25 mM 히스티딘 pH 7.2 중의 ALXN1210이 원하는 삼투압 범위 275~320에 포함된다는 것을 보여준다. 7% 수크로스 또는 4% 소르비톨로 보충된 pH 7의 25 mM 인산염, 25 mM L-아르기닌 중의 ALXN1210의 오스몰농도 또한 원하는 오스몰농도 범위 내에 있었다.

표 3

다양한 제형의 ALXN1210 에 대한 오스몰농도

샘플 설명	사용된 완충액	농도 (mg/mL)	부형제(%)	오스몰농도(mOsm/kg)
SPPD-14-0042-8	25 mM 히스티딘 pH 7.2	66.0		55
SPPD-14-0042-8	25 mM 히스티딘 pH 7.2	66.0	8% 수크로스	299
SPPD-14-0042-8	25 mM 히스티딘 pH 7.2	66.0	4.5% 소르비톨	295
L-아르기닌이 첨가된 SPPD-14-0042-제형 C	25 mM 인산염, 25 mM L-아르기닌, pH 7	112.0		69
L-아르기닌이 첨가된 SPPD-14-0042-제형 C	25 mM 인산염, 25 mM L-아르기닌, pH 7	112.0	7% 수크로스	302
L-아르기닌이 첨가된 SPPD-14-0042-제형 C	25 mM 인산염, 25 mM L-아르기닌, pH 7	112.0	4% 소르비톨	317

[0259]

[0260]

표 4에 제시된 점도 결과는, ALXN1210의 농도가 증가함에 따라, 히스티딘 및 인산염 완충액 중의 ALXN1210의 용액에 대한 점도도 증가함을 보여준다. 표 4에 제시된 밀도 결과는, 농도가 변화함에 따라 히스티딘 및 인산염 완충액에 대한 밀도의 유의미한 변화를 나타내지 않는다.

표 4

다양한 농도의 ALXN1210 샘플에 대한 점도 및 밀도

샘플 설명/샘플 매트릭스	ALXN1210 농도 (mg/mL)	동적 점도 (mPa.S)	밀도 (g/cm3)
25 mM 히스티딘, pH 7.2 완충액	0	1.014	0.999
ALXN1210, 히스티딘, pH 7.2	66.0	3.368	1.018
10 mM 인산나트륨 pH 7 완충액	0	1.014	0.999
10 mM 인산나트륨	100	8.788	1.027
25 mM 인산염, 25 mM 아르기닌 pH 7 완충액	0	1.030	1.002
ALXN1210, 인산염, 25 mM 아르기닌 pH 7	114.5	10.387	1.034
ALXN1210, 인산염, 25 mM 아르기닌 pH 7	100.3	6.605	1.002
ALXN1210, 인산염, 25 mM 아르기닌 pH 7	95.1	5.714	1.002
ALXN1210, 인산염, 25 mM 아르기닌 pH 7	90.0	4.906	1.002
ALXN1210, 인산염, 25 mM 아르기닌 pH 7	75.7	3.476	1.002
ALXN1210, 25 mM 인산염, 25 mM L-아르기닌 pH 7, 7% 수크로오스 완충액	0	1.250	1.028
ALXN1210, 25 mM 인산염, 25 mM L-아르기닌 pH 7, 7% 수크로오스 (L-아르기닌이 첨가된 SPPD-14-0042-제형 C)	93.6	4.109	1.056
ALXN1210, 25 mM 인산염, 25 mM L-아르기닌 pH 7, 4% 소르비톨 완충액		1.153	1.016
ALXN1210, 25 mM 인산염, 25 mM L-아르기닌 pH 7, 4% 소르비톨 (L-아르기닌이 첨가된 SPPD-14-0042-제형 C)	80.0	2.877	1.038

[0261]

[0262]

표 5에 나타난 바와 같이, L-아르기닌 염기의 첨가는 샘플의 pH를 상당히 증가시켰다. 제1인산나트륨과 함께 L-아르기닌 QS가 샘플 내에 첨가된 경우 pH가 1 pH 단위만큼 증가하였다. L-아르기닌 HCl이 샘플에 첨가된 경우 pH가 약 0.25 pH 단위만큼 감소하였다. 그러나, L-아르기닌 HCl이 첨가되었을 때의 외관에 비해, L-아르기닌 QS 제1인산나트륨 첨가 내지 L-아르기닌 염기 첨가시의 외관이 감소하였다.

표 5

25 mL L-아르기닌 첨가용 L-아르기닌 완충액, pH, 및 ALXN1210 에 대한 외관 효과

샘플 설명	pH	외관
0.5M L-아르기닌 염기 용액	11.47	
1210-PD-14-0042-제형 C	7.04	
25 mM L-아르기닌이 첨가된 SPPD-14-0042-제형 C	8.85	
0.5M 인산나트륨 단염기 용액	4.23	
0.5M 인산나트륨 이염기 용액	8.94	
0.5M L-아르기닌 염기, 0.5M 제 1 인산나트륨과 QS 가 첨가된 용액	8.31	
25 mM L-아르기닌, QS 제 1 인산나트륨 용액이 첨가된 SPPD-14-0042-제형 C	7.38	
0.5M L-아르기닌 HCl	5.48	
25 mM 인산 나트륨, 7% 수크로오스, pH 7, 25 mM L-아르기닌 HCl 첨가	6.79	
25 mM 인산 나트륨, 4% 소르비톨, pH 7, 25 mM L-아르기닌 HCl 첨가	6.81	
1210-75-25P-7.0-5S 벌크(SPAS-14-007), 25 mM L-아르기닌 HCl 첨가	7.07	짙은 유백색
1210-75-25P-7.0-3So 벌크(SPAS-14-007), 25 mM L-아르기닌 QS 제 1 인산나트륨	7.55	보통 유백색
1210-75-25P-7.0-3So 벌크(SPAS-14-007), 25 mM L-아르기닌 염기	9.17	약간 유백색

[0263]

[0264]

3. 안정성 조건

[0265]

도 6~21은 초기 안정성 연구의 결과를 보여준다. 이러한 결과는, 2~8℃, 23~27℃, 및 37℃에서 2개월 후에 히스티딘 제형이 최소로 안정하고 인산염 제형이 가장 안정적임을 보여준다. 또한, 크기 배제 크로마토그래피에 의해 입증되는 바와 같이, 2~8℃ 및 23~27℃에서 2개월 후 인산염 제형 중의 소르비톨 및 수크로오스가 비슷하였다. 그러나, 2개월 후에 수크로오스와 비교해 소르비톨이 37℃에서 약간 더 안정적이었다. 동적 광 산란 결과는 2~8℃에서 2개월 후 25 mM L-아르기닌이 사용된 인산염 샘플에 있어서 수크로오스 또는 소르비톨의 첨가가 유의한 변화를 나타내지 않았다. T=2개월차의 히스티딘 샘플에 대한 동적 광 산란 결과는 수득물들 간의 높은 다분산성으로 인해 중첩될 수 없었는데, 이는 인산염 제형에 비해 제형이 덜 안정적임을 나타낸다. 5일 동안 동결 해동 사이클 결과는 T=0일차와 5일차 동결 해동 사이클들 간에 유의한 변화를 나타내지 않았다.

[0266]

4. 프로토타입 제형

[0267]

도 22~46은 안정성 프로토타입 연구의 결과를 보여준다.

[0268]

이들 결과는 2~8℃, -20℃, 및 -80℃에서의 안정성 연구 과정에 걸쳐 75 mg/mL 및 100 mg/mL(벌크 약물 물질(BDS) 및 의약 제품(DP))의 모든 인산염 제형이 안정적임을 보여준다. -20℃ 및 -80℃에서의 5회의 동결 해동 사이클 이후 모든 100 mg/mL 벌크 약물 물질 제형은 안정적이었고 유의한 변화를 나타내지 않았다.

[0269]

5. 단기 분해 시험 전의 중간 결론

[0270]

이러한 연구의 결과에 기초하여, ALXN1210 고농도 물질을 위한 최적의 제형을 결정하였다. 예비 실험에서는 100 mg/mL의 ALXN1210의 유백색 외관을 감소시키기 위해 L-아르기닌의 첨가를 제안하였다. 초기 안정성 연구는 50 mg/mL를 초과하는 L-아르기닌이 포함된 인산염 완충액을 선두 제형으로서 선택하였다. 프로토타입 안정성 연구의 결과에 따라 100 mg/mL의 ALXN1210에 대한 초기 최적의 제형이 50 mM 인산염 완충액, 5% 수크로오스, 25 mM 아르기닌, pH 7.4인 것으로 결정하였다.

[0271] 6. **최종적인 최적 제형의 개발**

[0272] 초기 최적의 제형(제형 완충액(50 mM 인산나트륨, 25 mM 아르기닌, 및 5% 수크로오스의 pH 7.4) 중의 100 mg/mL ALXN1210)에 대해 단기 분해 연구를 수행하여 폴리소르베이트 80(PS80) 또는 다른 계면활성제가 분해를 방지하는데 필요한 지 여부를 평가하였다. PS 80의 2개의 브랜드는 0.05%(w/v) NOF America Corporation 폴리소르베이트 80(HX2)TM 및 AVANTORTM 4117, J.T. Baker[®] 폴리소르베이트 80이었는데, 전자는 99% 초과와 순수 올레산으로 구성된 것으로 보고되고, 후자는 올레산과 팔미트산을 포함하는 지방산 배합물로 구성된 널리 사용되는 계면활성제이다. 두 제품 모두는 종종 TWEEN 80[®]로 지칭되며, 폴리에톡실화된 소르비탄 및 올레산으로부터 유래된 비이온성 계면활성제로서, 에틸렌 옥사이드의 중합체로부터 유도된 친수성기를 갖는다.

[0273] 100 mg/mL ALXN1210 제형에서 J.T. baker avantor 4117 PS80의 잠재적인 용도를 평가하기 위해 사용된 시험 방법은 하기 표 6에 나열되어 있다. 자세한 내용 및 방법의 설명에 대해서는 개별 시험 방법을 참조한다.

표 6

J.T. Baker Avantor 4117 PS80 의 잠재적 용도에 대한 시험 방법

시험	분석 유형	목표 및 근거
외관	일반적인 특징	외관의 변화는 제품 분해를 나타낼 수 있다.
단백질 농도	단백질 농도	변경된 단백질 농도 결과는 산물의 용해도 또는 안정성에서의 변화를 나타낼 수 있다.
탁도(UV-vis)	일반적인 특징	탁도의 증가는 산물의 용해도 또는 안정성의 변화를 나타낼 수 있다.
SE UPLC	순도	샘플을 온전하게 유지시키고, 순도 요건 충족시키기.
소 부피 HIAC	일반적인 특징	용액 중 현미경적 입자 수의 변화를 정량화하기. 현미경적 입자의 증가는 안전에 영향을 줄 수 있는 산물 프로파일의 물리적 변화를 나타낼 수 있다.
CE-SDS	순도	CE-SDS 패턴의 변경은 폴리펩티드 사슬(들)의 절단 또는 산물의 응집과 같은 산물의 분해를 나타낼 수 있다.
ICE	동일성	실패 결과는 특징이 없는 이소형의 형성을 수반하는 단백질 분해를 나타낼 수 있다.
동적 광 산란(DLS)	안정성	응집/분해 정도 추정하기.
폴리소르베이트 80 함량	일반적인 특징	제형 중 폴리소르베이트 80 의 농도 정량화하기. 폴리소르베이트 80 농도의 감소는 항체 응집을 초래할 수 있다.
폴리소르베이트 80 분해	일반적인 특징	제형 중 폴리소르베이트 80 의 분해량 정량화하기. 폴리소르베이트 80 분해의 증가는 항체 응집으로 이어질 수 있다.

[0274]

[0275] J.T. Baker avantor 4117 PS80 또는 HX2 NOF PS80 중 하나와 100 mg/mL ALXN1210이 담긴 바이알을 육안 검사하였다. 45°C에서 분해 보관에 노출시키고 추가로 5일 동안 2~8°C에서 추가로 교반한 모든 샘플에 걸쳐 가시적인 입자 또는 구별되는 색상 변화는 어느 샘플에서도 나타나지 않았다. 그 결과는 표 7에 표시되어 있다.

표 7

J.T. Baker avantor 4117 PS80 또는 HX2 NOF PS80 중 하나를 함유한 5 cc 바이알 내 100 mg/mL ALXN1210 의 육안 검사

샘플 ID	선명도	색상	중간 입자	최종 입자
ALXN1210 100 mg/mL + Avantor T=0	투명	약간 황색	실질적으로 입자가 없음	실질적으로 입자가 없음
ALXN1210 100 mg/mL + NOF T=0	투명	약간 황색	실질적으로 입자가 없음	실질적으로 입자가 없음
ALXN1210 100 mg/mL + Avantor T=7 일차 45°C	투명	약간 황색	실질적으로 입자가 없음	실질적으로 입자가 없음
ALXN1210 100 mg/mL + NOF T=7 일차 45°C	투명	약간 황색	실질적으로 입자가 없음	실질적으로 입자가 없음
ALXN1210 100 mg/mL Avantor T = 7 일차 45°C + 2~8°C에서 5 일 진탕	투명	약간 황색	실질적으로 입자가 없음	실질적으로 입자가 없음
ALXN1210 100 mg/mL NOF T = 7 일차 45°C + 2~8°C에서 5 일 진탕	투명	약간 황색	실질적으로 입자가 없음	실질적으로 입자가 없음
ALXN1210 100 mg/mL + Avantor T=4 일차 45°C	투명	약간 황색	실질적으로 입자가 없음	실질적으로 입자가 없음
ALXN1210 100 mg/mL + NOF T=14 일차 45°C	투명	약간 황색	실질적으로 입자가 없음	실질적으로 입자가 없음
ALXN1210 100 mg/mL Avantor T = 14 일차 45°C + 2~8°C에서 5 일 진탕	투명	약간 황색	실질적으로 입자가 없음	실질적으로 입자가 없음
ALXN1210 100 mg/mL NOF T = 14 일차 45°C + 5°C에서 5 일 진탕	투명	약간 황색	실질적으로 입자가 없음	실질적으로 입자가 없음

[0276]

[0277]

ALXN1210의 농도(mg/mL)는 분해 조건에 의해 약간의 감소를 나타낸다. 모든 농도 측정은 표 8을 참조한다.

[0278]

0.05% Avantor PS80 또는 HX2 NOF PS80 중 하나를 함유하는 ALXN1210 100 mg/mL 제형은 도 2에 도시된 것과 동일한 분해 조건에 노출되었을 때 유의한 농도 변화가 없었다.

표 8

농도 측정

샘플 ID	농도 (mg/mL)	샘플 ID	농도 (mg/mL)
ALXN1210 100 mg/mL + Avantor T=0	98.6	ALXN1210 100 mg/mL + NOF T=0	100.5
ALXN1210 100 mg/mL + Avantor T=7 일차 45°C	88.9	ALXN1210 100 mg/mL + NOF T=7 일차 45°C	91.3
ALXN1210 100 mg/mL Avantor T = 7 일차 45°C + 2~8°C에서 5 일 진탕	97.1	ALXN1210 100 mg/mL NOF T = 7 일차 45°C + 2~8°C에서 5 일 진탕	98.2
ALXN1210 100 mg/mL + Avantor T=4 일차 45°C	98.4	ALXN1210 100 mg/mL + NOF T=14 일차 45°C	96.5
ALXN1210 100 mg/mL Avantor T = 14 일차 45°C + 2~8°C에서 5 일 진탕	98.5	ALXN1210 100 mg/mL NOF T = 14 일차 45°C + 5°C에서 5 일 진탕	96.9

[0279]

[0280]

표 8에 나타난 바와 같이, 0.05% Avantor PS80 또는 HX2 NOF PS80 중 하나를 함유하는 ALXN1210 100 mg/mL 제형은 동일한 분해 조건에 노출되었을 때 유의한 농도 변화가 없었다. 농도는 0.05% Avantor PS80 또는 HX2 NOF PS80 중 하나를 함유한 ALXN1210 100 mg/mL 제형들과 비슷하게 유지되었다.

[0281]

650 nm에서 흡광도를 모니터링하여 탁도를 측정하였다. 측정치는 표 9에 표시된다.

[0282]

0.05% Avantor PS80 또는 0.05% HX2 NOF PS80 중 하나를 함유하는 ALXN1210 100 mg/mL 제형은 유의한 탁도 변화를 갖지 않는다. 본 연구에서 모든 시점 및 분해 조건에 걸쳐 탁도는 안정적으로 유지된다.

표 9

650 nm 에서의 항체 모니터링에 의해 측정된 탁도

샘플 ID	항체 (650nm)	샘플 ID	항체 (650nm)
ALXN1210 100 mg/mL + Avantor T=0	5.02E-03	ALXN1210 100 mg/mL + NOF T=0	-9.28E-04
ALXN1210 100 mg/mL + Avantor T=7 일차 45°C	9.10E-04	ALXN1210 100 mg/mL + NOF T=7 일차 45°C	7.31E-03
ALXN1210 100 mg/mL Avantor T = 7 일차 45°C + 2~8°C에서 5 일 진탕	-6.80E-04	ALXN1210 100 mg/mL NOF T = 7 일차 45°C + 2~8°C에서 5 일 진탕	4.02E-04
ALXN1210 100 mg/mL + Avantor T=4 일차 45°C	-1.21E-03	ALXN1210 100 mg/mL + NOF T=14 일차 45°C	1.12E-03
ALXN1210 100 mg/mL Avantor T = 14 일차 45°C + 2~8°C에서 5 일 진탕	6.82E-04	ALXN1210 100 mg/mL NOF T = 14 일차 45°C + 5°C에서 5 일 진탕	2.12E-03

[0283]

[0284]

분해 조건으로 인해 예상한 바와 같이, 45°C에서 7일 동안 인큐베이션한 샘플 또는 14일 동안 인큐베이션하고 추가로 2~8°C에서 진탕한(200RPM) 샘플에서 단량체(%) 감소가 관찰되었다. 그러나, 동일한 시점 및 조건에 노출되었을 때, 0.05% Avantor PS80 또는 0.05% HX2 NOF PS80을 함유하는 ALXN1210 100 mg/mL 제형들 간에는 실질적인 단량체(%) 차이가 없었다.

[0285] 단량체(%) 데이터는 표 10에 나타나 있다. 도 4는, 조건의 하향 변경 후 예상한 대로 단량체(%)가 감소하고, 동일한 시점 및 조건에 노출되었을 때, 0.05% Avantor PS80 또는 0.05% HX2 NOF PS80을 함유하는 ALXN1210 100 mg/mL 제형들 간에는 유의한 단량체(%) 차이가 없었음을 보여준다.

표 10

45°C에서 7 일 동안 인큐베이션한 단량체 샘플 또는 14 일 동안 인큐베이션하고 추가로 2~8°C에서 진탕(200RPM)한 단량체 샘플(%)

샘플 ID	단량체(%)	샘플 ID	단량체(%)
ALXN1210 100 mg/mL + Avantor T=0	98.2	ALXN1210 100 mg/mL + NOF T=0	98.2
ALXN1210 100 mg/mL + Avantor T=7 일차 45°C	93.0	ALXN1210 100 mg/mL + NOF T=7 일차 45°C	93.0
ALXN1210 100 mg/mL Avantor T = 7 일차 45°C + 2~8°C에서 5 일 진탕	92.8	ALXN1210 100 mg/mL NOF T = 7 일차 45°C + 2~8°C에서 5 일 진탕	92.9
ALXN1210 100 mg/mL + Avantor T=4 일차 45°C	88.1	ALXN1210 100 mg/mL + NOF T=14 일차 45°C	88.0
ALXN1210 100 mg/mL Avantor T = 14 일차 45°C + 2~8°C에서 5 일 진탕	85.3	ALXN1210 100 mg/mL NOF T = 14 일차 45°C + 5°C에서 5 일 진탕	87.7

[0286]

[0287] 표 11에 나타낸 바와 같이, ALXN1210을 0.05% J.T. Baker Avantor 폴리소르베이트 80 또는 0.05% HX2 NOF 폴리소르베이트 80 중 하나와 함께 45°C에서 7일 및 14일 동안 인큐베이션한 후, 산성 종을 향한 이동이 등전점 전기영동에 의해 검출되었다. 샘플에 대한 추가적인 진탕은 주요 피크가 산성 종으로 추가적으로 이동하는 것에 상당한 영향을 미치지 않았다.

표 11

CE-SDS 에 의한 등전점 전기영동

샘플 ID	주요 pI	주요 면적(%)	산성 면적(%)	염기성 면적(%)
Avantor-T0	6.2	64.2	23.4	12.4
NOF-T0	6.2	65.0	21.4	13.6
Avantor-7d	6.2	38.9	52.2	8.9
NOF-7D+5D	6.2	41.7	50.4	8.0
Avantor-7d+5d/s	6.2	41.6	49.2	9.2
NOF-7d+5d/s	6.2	42.3	48.7	9.1
T=14D_Avantor_45C	6.2	21.4	74.8	3.8
T=14D_NOF_45C	6.2	18.1	79.0	2.9
T=14D_Avantor_45C+5d/s	6.2	19.3	75.8	4.9
T=14D_NOF_45C+5d/s	6.2	19.3	77.8	2.9

[0288]

[0289] 초기 최적화 제형인, 50 mM 인산나트륨, 25 mM 아르기닌, 및 5% 수크로오스를 함유하는 pH 7.4의 100 mg/mL ALXN1210에 대해 2가지 브랜드의 PS 80가 0.05% 농도로 존재 및 부재하는 중에 진탕 응력 시험을 수행하였다. 현미경적 입자의 형성을 사용해 분해를 평가하였다. 샘플을 2~8°C의 온도에서 200 rpm으로 진탕시켰다. 현미경적 입자가 형성되었는지 여부를 측정하기 위한 시점은 0, 1, 3, 및 5일차였다. 표 12에 나타난 바와 같은 결과

는, 제형에 0.05%의 PS80을 첨가한 경우, 고농도 제형이 200 rpm 진탕과 같은 단기 응력을 받을 때 현미경적 입자의 형성을 상당히 감소된다는 것을 나타낸다.

표 12

PS80의 첨가 및 여과에 의해 현미경적 입자 발생의 감소

샘플 ID	실행 번호	총 입자 농도 (#/mL)	총 입자 카운트(#)	입자 카운트 1~10.5 μm	입자 카운트 11.5~25.5 μm	입자 카운트 >25.5 μm	분석된 부피
미 여과, PS80 없음	1	869,694	454,725	419,989	33,722	1,014	0.5229 mL
여과 후, PS80 없음	1	221,485	115,805	96,661	18,111	1,033	0.5229 mL
미 여과, NOF PS80	1	605,402	316,239	312,238	3,414	587	0.5224 mL
여과 후, NOF PS80	1	199	104	101	2	1	0.5321 mL
여과 후, 4500 PS80	1	185	97	95	1	1	0.5231 mL

[0290]

[0291] 7. 결론

[0292] 결론적으로, 100 mg/ml의 ALXN1210에 대한 최적의 subQ 제형은 50 mM 인산나트륨, 25 mM 아르기닌, 및 5% 수크로스, 및 0.05% PS80을 함유하는 pH 7.4 완충액이다.

[0293] 실시예 2: 건강한 대상체에게 피하 투여된 ALXN1210의 단일 투약량을 정맥 내 투여와 비교하여 평가하기 위한 1상 연구

[0294] 건강한 대상체에서 피하(SC) 투여된 항체 BNJ441(ALXN1210으로도 알려짐)의 안전성, 내약성, 효능 약동학(PK)/약력학(PD), 및 면역원성을 정맥 내(IV) 투여와 비교해 평가하기 위해 1상 연구를 수행하였다.

[0295] 1. 목적

[0296] 본 연구의 주요 목적은 (1) 신체검사 결과, 바이탈 사인 측정, 면역원성, 실험실 분석, 및 이상반응(AE)의 평가에 의해 평가했을 때, 건강한 대상체에서 피하 투여된 단일 투약량의 ALXN1210의 안전성 및 내약성을 정맥 내 투여된 ALXN1210과 비교해 평가하고, (2) 피하 투여되는 ALXN1210의 절대 생체이용률을 결정하는 것이다.

[0297] 부차적인 목적은, 유리 C5 및 닭 적혈구(cRBC) 용혈의 수준에 의해 평가했을 때, 피하 투여된 ALXN1210의 PD 효과를 정맥 내 투여된 ALXN1210과 비교해 평가하기 위한 것이다.

[0298] 2. 연구 설계

[0299] 전체 연구 설계는 도 47에 도시된 바와 같이 수행하였다. 본 설계는 42명의 건강한 대상체에서 피하 투여된 400 mg의 단일 투약량 ALXN1210의 안정성, 내약성, PK, PD, 및 면역원성을 정맥 내 투여된 400 mg의 단일 투약량 ALXN1210이나 피하 투여된 위약과 비교하여 평가하기 위해 설계된 1상 연구였다. 모든 대상체를 적격성에 대해 스크리닝하였다. 적격성 기준을 충족시키지 못한 대상체의 경우, 적격성 부족으로 이어지는 조건이 일시적이고, 자기 제한적이고, 쉽게 치료될 수 있으며, 투약 시점에 해결될 것으로 예상되지 않는 한, 연구 참여를 위해 재 스크리닝하지 않았다.

[0300] 처음에 6명의 대상체를 맹검 방식(blinded fashion)으로 2:1 비율로 코호트 1a에 무작위 배정하여 ALXN1210의 단일 투약량 400 mg을 피하 투여하거나 위약의 단일 투약량을 피하 투여하였다. 코호트 1a의 대상체에 대해 투약 후 처음 48시간의 임상 안전성 데이터를 평가한 후 코호트 1b 또는 2로의 등록을 시작하였다. 그런 다음 36명의 대상체를 2:1 비율로 코호트 1b(N=24) 또는 코호트 2(N=12)로 무작위 배정하였다. 코호트 1b 내에는 24명의 대상체를 맹검 방식으로 5:1 비율로 무작위 배정하고, 이들에게 각각 ALXN1210의 단일 투약량 400 mg을 피하

투여하거나(20명의 대상체) 위약의 단일 투약량을 피하 투여(4명의 대상체)하였다. 코호트 2의 12명의 대상체에
 게는 ALXN1210의 단일 투약량 400 mg을 공개 표지 방식으로 정맥 내 투여하였다.

[0301] 등록된 모든 대상체를 적절하게 분석에 포함시켰다. 코호트 1a 및 1b의 대상체를 분석을 위해 조합하였다. 대상
 체는, 연구 약물 투여 후 최대 70일의 스크리닝 기간과 이어지는 200일의 안정성, PK, PD, 및 면역원성 평가에
 대한 추적 관찰 기간을 포함하여 최대 39주 동안 연구에 참여하였다.

[0302] 다음과 같은 42명의 대상체를 본 연구에서의 주요 목적 및 부차적인 목적에 대해 평가하였다: 코호트 1a에서 6
 명의 대상체(4명에게 ALXN1210을 피하 투여하였고, 2명에게 위약을 피하 투여함); 코호트 1b에서 24명의 대상체
 (20명에게 ALXN1210을 피하 투여하였고, 4명에게 위약을 피하 투여함); 및 코호트 2에서 12명의 대상체
 (ALXN1210 정맥 내 투여함).

[0303] 3. 투약량 근거

[0304] 4 mL와 동등한 400 mg의 단일 투약량을 4 x 1 mL 주사를 통해 복부 부위에 피하 투여하였다. ALXN1210의 단일
 투약량 400 mg을 SC 투여는 허용 가능한 안전성 프로파일을 가질 것으로 예상되었다. 본 임상시험계획서에 기술
 된 바와 같이 투여되는 ALXN1210의 단일 SC 투약량 400 mg 및 위약 SC는, 환자에서 치료적 혈청 농도(> 50 µ
 g/mL)를 달성하는 데 필요한 투약 처방을 수립하기 위해 다중 투약 시뮬레이션을 생성할 수 있는 데이터를 제공
 할 것으로 예상되었다.

[0305] 코호트 1a의 6명의 대상체로부터 얻은 투약 후 처음 48시간의 임상 안전성 데이터를 검토하고, 이에 기초하여
 36명의 대상체를 코호트 1b 및 코호트 2로 동시에 무작위 배정하였다. 코호트 1b 및 코호트 2로의 등록은 표 13
 에 기술된 바와 같이 진행하였다.

[0306] 집단 독성 규칙(group toxicity rule)은 다음과 같았다. 독성(toxicity)이란 임상적으로 유의한 약물 이상반응
 (들)을 의미한다. "코호트 진행(cohort progression)"은 투여 진행 규칙 및 최소 데이터 요구 사항과 일치하는
 연속적인 투약량/투약 처방을 진행하는 것을 지칭한다. "보류(suspension)"는 해당 투약량 수준/투약 처방으로
 IMP를 더 이상 투여하지 않고, 추가적인 코호트 진행을 보류하는 것을 지칭한다.

표 13

독성 규칙

CTCAE 등급	중증도/심각도	영향을 받는 대상체 수	작용	코호트 진행에 미치는 효과
I	약함	해당 없음	투약 처방 계속.	임상 연구 계획서에 따라 연구를 지속함.
		다른 SOC 내 대상체 2명 이하		
		동일한 SOC 내 대상체 2명 또는 다른 SOC 내 대상체 3명	투약 처방 계속.	코호트 1b 및 2에 미친 영향이 없는 경우, 코호트 1b 및 2a 개시함.
II	중간	동일한 SOC 내 대상체 3명 이상, 또는 다른 SOC 내 대상체 4명 이상	독성이 국소적 내약성 이상반응이거나 주사/주입 부위 반응인 경우 영향이 있는 코호트만 보류하되, 그렇지 않을 경우 모든 투약 처방 보류함.	(두 코호트 모두가 중단된 경우) 연구를 계속하기 위해서는 실질적인 수정이 요구됨. (국소적 내약성 이상반응 또는 주사/주입 부위 반응인 경우) 영향이 있는 코호트로 연구를 계속하기 위해서는 실질적인 수정이 요구됨.
		대상체 1명	투약 처방 계속.	코호트 1b 및 2에 미친 영향이 없는 경우, 코호트 1b 및 2a 개시함.
III	중증	대상체 2명 이상	독성이 국소적 내약성 이상반응이거나 주사/주입 부위 반응인 경우 영향이 있는 코호트만 보류하되, 그렇지 않을 경우 모든 투약 처방 보류함.	(두 코호트 모두가 중단된 경우) 연구를 계속하기 위해서는 실질적인 수정이 요구됨. (국소적 내약성 이상반응 또는
		대상체 1명	투약 처방 계속.	코호트 1b 및 2에 미친 영향이 없는 경우, 코호트 1b 및 2a 개시함.

[0307]

CTCAE 등급	중증도/심각도	영향을 받는 대상체 수	작용	코호트 진행에 미치는 효과
				주사/주입 부위 반응인 경우) 영향이 있는 코호트로 연구를 계속하기 위해서는 실질적인 수정이 요구됨.
IV	생명이 위험함	대상체 1명 이상	연구 보류.	연구를 계속하기 위해서는 실질적인 수정이 요구됨.
V	치명적			연구를 계속하기 위해서는 실질적인 수정이 요구됨.
SAE	심각함	대상체 1명 이상	연구 보류.	연구를 계속하기 위해서는 실질적인 수정이 요구됨.

약어; CTCAE = 이상반응에 대한 용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events); SAE = 심각한 이상반응 (serious adverse event); SOC = 기관계 대분류(system organ class).

[0308]

[0309]

4. 평가 일정

[0310]

사용된 연구 절차의 시점은 표 14~15에 제시되어 있다.

표 14

평가 일정: 1차 내원을 통한 스크리닝

연구 일자	스크리닝	- 1 일차	투여 전	내원 1								
				1 일차						2 일차	3 일차	5 일차
평가 ¹	- 70 일차 내지 - 2 일차	일원 - 1 일차	0 시간차 (S OI)	EOI ²	EOI 후 15 분차	EOI 후 30 분차	SOI 후 2 시간차	SOI 후 4 시간차	SOI 후 8 시간차	24 시간	48 시간	96 시간
상태(OP 또는 CRU)	OP	일원	CRU	CRU	CRU	CRU	CRU	CRU	CRU	CRU	CRU	CRU ³
동의서 전달 ⁴	X											
MCV4 면역화(- 56 일차) ⁵	X											
수막구균 결정균 B 면역화(- 56 일차 및 - 28 일차) ⁵	X											
결장 살균 항체(수막구균 결정균 A, C, W135, 및 Y)	X											
병력 및 인구통계	X											
신체 검사	X	X										X
신경, 체중, 및 BMI	X											
QuantIFERON [®] -TB 시험	X											
화학	X	X								X		X
혈액화	X	X								X		X
응고	X	X								X		X
B 형 및 C 형 간염 스크리닝	X											
1 형 및 2 형 HIV 스크리닝	X											
보체 활성화 ⁶	X											
CH50 ⁷		X										
결정 임신 테스트 ⁸	X	X										
알코올 호흡	X	X										

[0311]

연구 일자	스크리닝	-1 일차	내원 1									
			부여 전	1 일차							2 일차	3 일차
평가 ¹	70 일차 내지 -2 일차	일원 -1 일차	0 시간차 (SOI)	EOI ²	EOI 후 15 분차	EOI 후 30 분차	SOI 후 2 시간차	SOI 후 4 시간차	SOI 후 8 시간차	24 시간	48 시간	96 시간
상태(OP 또는 CRU)	OP	일원	CRU	CRU	CRU	CRU	CRU	CRU	CRU	CRU	CRU	CRU ³
검사												
소변 검사 및 소변 화학 물질	X	X								X		X
소변 약물 스크리닝	X	X										
바이탈 사인 측정치	X	X	X ⁹	X		X ⁹	X ⁹	X ⁹	X ⁹	X	X	X
ECG	X		X ¹⁰		X					X	X	X
심장 텔레메트리 ¹¹			X	X (X)	(X)	(X)	(X)					
수막액 배양				X								
연구 약물 투여			X									
PK 샘플			X	X		X	X	X	X	X	X	X
PD 패널(혈청 C5, cRBC 용혈)		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
주입 부위 평가 ¹²			X			X	X	X	X	X	X	
면역원성(ADA)			X									
ALXN1210 의 잠재적 안전성 위험 검토 ¹³	X	X										X
병용 약물			-<지속적으로 모니터링(스크리닝 시에는 ICF 에 서명한 후)->									
이상반응 ¹⁴			-<지속적으로 모니터링(스크리닝 시에는 ICF 에 서명한 후)->									
항생제 예방 치료 ¹⁵			-<항생제 예방->									

[0312]

[0313] ¹ 시험 평가를 위한 허용 가능한 영역은 연구 작업 매뉴얼에 기술되어 있다.

[0314] ² 주입 종료(EOI)는 주입 시작(SOI) 후 약 15분이었다.

[0315] ³ 5일차 평가를 모두 완료한 후 대상체를 임상연구 유닛에서 해제시켰다. 대상체에게는 수막염 감염 증상에 대한 의료 제공자 및 참여자에 대한 정보가 포함된 "연구 참여자 ID 카드"가 제공된다.

[0316] ⁴ 임의의 연구-특이적 스크리닝 절차를 수행하기 전에 날짜와 서명이 기입한 동의서 서식을 받았다.

[0317] ⁵ 이전의 MCV4 면역화 또는 혈청군 B 백신접종을 뒷받침하는 서류가 없는 대상체의 경우, 1일차에 1차 투약이 있기 적어도 56일 전에 MCV4 면역화를 수행하였고, 1일차 투약이 있기 적어도 56일 전에 혈청군 B 수막구균 감염에 대한 백신을 접종한 다음 1일차 투약의 적어도 28일 전에 추가 접종을 실시하였다.

[0318] ⁶ 보체 대체 경로(CAP) ELISA/C5(용혈) 억제와 같은 적절한 분석법에 의해 확인된 보체 활성을 스크리닝 시에 수행하여 대상체에게 보체 결핍이 없음을 확인하였다.

[0319] ⁷ 보체가 정상화되지 않았음을 투약 후 샘플이 나타내도록, -1일차에 채취한 샘플을 후속 분석을 위해 보관하였다.

[0320] ⁸ 여성 대상체가 임신하지 않았음을 확인하기 위한 모든 여성 대상체에 대한 혈청 임신 검사.

[0321] ⁹ 1일차에, 투약 전(SOI 전 15분 이내) 및 주입 종료 후, 주입 종료 30분 후, 주입 시작 2시간 후, 주입 시작 4시간 후, 및 주입 시작 8시간 후에 바이탈 사인 측정치를 평가하였다.

[0322] ¹⁰ 1일차에, 투약 전 및 주입 종료 후 대략 15분차에 12리드 ECG를 3회 수행하였다.

[0323] ¹¹ IV 주입 지속기간에 걸쳐 투약 전 연속적으로(코호트 2) 및 SC 주사 후 3시간 이전에(코호트 1a 및 1b) 연속

적으로 심전도를 등록함.

[0324] ¹² 1일차에, 주입/주사 시작으로부터 15분 이내 및 다른 예정된 시간의 ± 15분에 주입 또는 주사 부위를 평가하였다. 경결(induration) 또는 반응이 1 cm 미만인 경우, 24시간 이상 지속되지 않는 한 이상반응으로서 나열하지 않았다. 주입 또는 주사 부위의 통증은 시각 통증 척도(Visual Analog Scale)(0~10)를 사용해 평가하였다. 통증은 투약 전에는 평가하지 않았다.

[0325] ¹³ 시험자 또는 피지명인은 대상체가 내원할 때마다 만나 ALXN1210의 잠재적 안전성 위험에 대해 논의하고, 대상체의 일부분에 대한 안전성 우려를 해결하였다.

[0326] ¹⁴ 동의서에 서명하는 시점부터 이상반응(AE) 및 중대한 이상반응(SAE) 수집을 개시하였다.

[0327] ¹⁵ 대상체에게는, -1일차 저녁부터 CH50 분석에 의해 결정된 보체 활성이 정상화될 때까지 예방적 항생제 치료와 더불어 경구 페니실린 V 500 mg을 1일 2회(1 X 106 단위와 동등) 투여하였다.

[0328] 약어: ADA = 항약물 항체; BMI = 체질량 지수; cRBC = 닭 적혈구; CRU = 임상 연구 단위; ECG = 심전도; EOI = 주입/주사 종료; HIV = 인간 면역 결핍 바이러스; ICF = 동의서; MCV4 = 4가 수막구균 접합 백신; OP = 외래 환자; SOI = 주입/주사 시작; TB = 결핵

표 15

평가 일정: 내원 2 내지 내원 14 까지

	내원 2	내원 3	내원 4	내원 5	내원 6	내원 7	내원 8	내원 9	내원 10	내원 11	내원 12	내원 13	내원 14
절차	8일차	15일차	22일차	29일차	36일차	43일차	50일차	57일차	71일차	90일차	120일차	150일차	200일차
상태(OP 또는 CRU)	OP	OP	OP	OP	OP	OP	OP	OP	OP	OP	OP	OP	OP
신체 검사		X				X				X	X	X	X
바이탈 사인	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG												X	X
화학	X	X		X		X		X		X	X	X	X
혈액학	X	X		X		X		X		X	X	X	X
응고	X	X		X		X		X		X	X	X	X
소변검사 및 소변 화학 물질		X				X				X	X	X	X
혈청 임신 테스트												X	X
CH50 시험						X		X ¹					
약동학적 샘플	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
약력학 패널(혈청 C5, cRBC 용혈)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
면역원성(ADA)		X		X				X		X	X	X	X
ALXN1210 의 잠재적 안전성 위험 검토 ²	← ALXN1210 의 잠재적 안전성 위험 논의 →												
병용 약물	←---- 지속적 모니터링(스크리닝 시에는 ICF 서명 후)----→												
이상반응 ³	←---- 지속적 모니터링(스크리닝 시에는 ICF 서명 후)----→												
항생제 예방 ⁴ 치료 ⁴	←---- 항생제 예방 ----→												

[0329]

[0330] ¹ 57일차 후에 추가 샘플을 채취하였다.

[0331] ² 시험자 또는 피지명인은 대상체가 내원할 때마다 만나 ALXN1210의 잠재적 안전성 위험에 대해 논의하고, 대상체의 일부분에 대한 안전성 우려를 해결하였다.

[0332] ³ 동의서에 서명하는 시점부터 이상반응 수집을 개시하였다.

[0333] ⁴ 대상체에게는, CH50 분석에 의해 결정했을 때 보체 활성이 정상화될 때까지 예방적 항생제 치료와 더불어 경구 페니실린 V 500 mg을 1일 2회(1 X 106 단위와 동등) 투여하였다.

[0334] 약어: ADA = 항약물 항체; cRBC = 닭 적혈구; CRU = 임상 연구 단위; ECG = 심전도; ICF = 동의서; OP = 외래

환자

- [0335] 5. 시험대상자 선택 및 철회
- [0336] 대상체는 다음 모든 기준을 충족함으로써 연구에 맞는 자격을 갖추었다:
- [0337] 1. 25세 이상 55세 이하의, 투약 시점에 건강한 대상체.
- [0338] 2. 체질량 지수(BMI) 18이상 29.9kg/m² 이하, 체중 50 kg 이상 100 kg 이하.
- [0339] 3. 스크리닝 시 및 1일차의 투여 전에, Fridericia 공식(QTcf)을 사용해 남성의 경우 ≤ 450 msec, 여성의 경우 ≤ 470 msec로 보정한 QT 간격.
- [0340] 4. 서면 동의서 제출 및 연구를 위한 내원 일정 준수의 의지가 있고 이를 수행할 수 있음.
- [0341] 5. 투여로부터 적어도 56일 이전 및 과거 3년을 초과하지 않는 MCV4 접종 기록. 의무 기록에는 연구 약물 투여 전에 면역 반응을 확인하기 위한 양성 항체 역가가 포함되어 있어야 함.
- [0342] 6. 1일차 투여의 적어도 56일 전에 혈청군 B 수막구균 백신 접종을 하였고, 1일차 투여의 적어도 28일 전에 추가 접종을 하였으며, 1차 접종과 2차 접종 간에 적어도 28일의 간격이 있음.
- [0343] 7. 이성애자인 가임 여성 대상체는 스크리닝 시부터 연구 약물 투여 후 적어도 6개월이 경과할 때까지 아래에 정의된 것과 같은 매우 효과적이거나 허용 가능한 피임을 사용해야 함. 본 연구 동안에 항생제 예방치료가 필요했는데, 이는 호르몬 피임의 효능을 손상시킬 수 있다. 따라서 호르몬 피임을 사용하는 대상체는 항생제 예방치료의 지속 기간 동안 장벽 피임(예: 콘돔 또는 살정체가 도포된 페서리)을 병용할 것을 권장하였다. 이성애자이면서 가임 여성 배우자나 파트너, 또는 임신 중이거나 수유 중인 배우자나 파트너를 가진 남성 대상체는 치료 기간 동안 및 연구 약물 투여 후 적어도 6개월 동안 장벽 피임(남성 콘돔)을 사용하는 데 동의해야 한다. 성공적으로 정관절체술을 받은 의무 기록이 있는 경우라도 장벽 피임법을 요구하였다. 남성 대상체의 가임 여성 배우자 또는 파트너는 스크리닝 시부터 연구 약물 투여 후 적어도 6개월이 경과할 때까지 아래에 정의된 것과 같은 매우 효과적인 피임을 사용해야 한다. 남성 피험자는 스크리닝 및 치료 기간 동안 및 연구 약물 투여 후 적어도 6개월 동안 증자를 기증해서는 안된다.
- [0344] 다음의 제외 기준에 부합하는 대상체는 연구에 참여할 자격을 주지 않았다:
- [0345] 1. 2세 미만 또는 65세 초과인 사람들에 밀접하게 장시간 접촉하는 대상체(같은 집에 살거나, 이들을 개인적으로 보살피는 것으로 정의됨); 또는 면역체계가 손상되었거나 다음의 기저 병태 중 하나를 가진 대상체: 해부학적 또는 기능적 무비증(asplenia)(겸상 적혈구병 포함); 선천성 보체, 프로페르딘, 인자 D, 또는 일차 항체 결핍; 후천성 보체 결핍(예: 에쿨리주맙 투여 환자); 또는 인간 면역 결핍 바이러스(HIV).
- [0346] 2. 다음 중 한 가지에 해당하는 대상체: 수막구균 질환에 걸릴 위험이 큰 환경에 노출된 직업인; 수막구균(N meningitides)에 일상적으로 노출되는 연구직, 현장직 및 임상실험실 직원; 채용 훈련 중인 군복무 요원(군복무 요원은 좁은 장소에 수용될 때 수막구균 감염 위험이 증가할 수 있음); 어린이집 근무자; 대학 또는 대학교 캠퍼스에 거주하는 사람; 연구 과정 동안 수막구균 수막염 유행 지역으로의 여행(예: 인디아, 아프리카 사하라 이남 지역, 사우디 아라비아로의 하지(Haji) 순례)이 계획되어 있거나 투여 이전 6개월 이내에 해당 지역에 다녀온 사람.
- [0347] 3. 임의의 *나이세리아균* 감염 이력.
- [0348] 4. 투여 전 90일 이내의 설명되지 않은 재발성 감염, 또는 전신 항생제에 의한 치료를 요하는 감염의 이력.
- [0349] 5. HIV 감염(HIV-1 또는 HIV-2 항체 역가로 뒷받침됨).
- [0350] 6. 급성 또는 만성 B형 간염 바이러스(HBV) 감염. 등록 전 모든 피험자를 대상으로 한 B형 간염 표면 항원(HBsAg) 검사를 요구하였다. HBsAg 양성인 대상체는 등록되지 않는다. HBsAg 음성인 대상체의 경우, 다음의 시험 알고리즘이 필요하였다: B형 간염 핵심 항체(HBcAb)가 음성인 경우, 대상체는 등록할 자격이 있었다. HBcAb가 양성인 경우, B형 간염 표면 항체(HBsAb)를 시험하였다. HBcAb 및 HBsAb 둘 다 양성인 경우, 대상체는 등록할 자격이 있었다. HBcAb가 양성이고 및 HBsAb 음성이었다면, 대상체를 등록시키지 않았다.
- [0351] 7. 급성 또는 만성 C형 간염 바이러스(HCV) 감염(항체 역가에 의해 뒷받침됨).
- [0352] 8. 투여 전 14일 이내의 활성 전신 바이러스 감염 또는 진균 감염.

- [0353] 9. 결핵(TB) 양성이거나, 막연한 QuantiFERON[®]-TB 검사에서 결핵(TB) 감염의 가능성이 나타날 때.
- [0354] 10. 스크리닝 방문 전 8주 이내에 잠복 또는 활동성 TB의 이력, 또는 유행 지역에 대한 노출.
- [0355] 11. 수유 중이거나, 이성애자이면서 피임을 실천할 의향이 실천할 의향이 없으며 폐경 후(postmenopausal)가 아닌 여성 대상체. 폐경 후는 다른 원인 없이 12개월 이상 무월경(amenorrhea)이고, 의무 기록 상 연구 약물 투여 전 6개월 이내에 혈청 모낭 자극 호르몬 수준이 40 mIU/mL 이상이며 에스트라디올 농도가 110 pmol/L 이하인 것으로 정의하였다.
- [0356] 12. 스크리닝 시 또는 -1일차에 혈청 임신 검사 양성.
- [0357] 13. 스크리닝 시 또는 -1일차에, 시험 실험실의 기준 범위의 정상 상한치(ULN)를 초과하는 혈청 크레아티닌.
- [0358] 14. 알라닌 아미노기 전이효소(ALT) 또는 아스파르테이트산 아미노기 전이효소(AST)가 스크리닝 시점에 시험 실험실의 기준 범위의 ULN을 초과하거나, -1일차에 1.5 X ULN을 초과하는 경우.
- [0359] 15. 다음의 혈액학적 결과 중 어느 하나: 헤모글로빈이 남성의 경우 130 g/L 미만, 여성의 경우 115 g/L 미만; 적혈구 용적률(hematocrit)이 남성의 경우 0.37 L/L 미만, 여성의 경우 0.33 L/L 미만; 백혈구(WBC) 계수가 $3.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 미만; 절대 호중구 계수가 $2.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 미만; 및 스크리닝 시점 또는 -1일차에 혈소판 계수가 $150 \times 10^3/\mu\text{L}$ 미만이거나 $400 \times 10^3/\mu\text{L}$ 초과. 임상적으로 관련이 있는 것으로 간주되고 -1일차에 시험자가 허용되지 않는 완전 혈구 계수(CBC)의 임상 실험실 결과.
- [0360] 16. 보체 결핍 이력, 또는 스크리닝 시, CAP ELISA에 의해 평가했을 때, 정상 기준 범위에 미치지 못하는 보체 활성화.
- [0361] 17. 악성 종양 이력으로서, 완치 후 재발의 증거의 없는 비흑색종 피부암 또는 자궁경부의 상피내암은 제외함.
- [0362] 18. 1일차에 투약 이전 30일 이내에 임상 연구에 참여하였거나, 1일차에 투약 이전 30일 이내에 임의의 실험적 소분자 요법을 사용한 경우.
- [0363] 19. mAb의 임상 연구에 2회 이상 참여하였거나, 스크리닝 전 12개월 이내에 mAb의 임상 연구에 참여하고 그 동안에 대상체가 활성 연구 약물에 노출된 경우. mAb 연구에 1회만 참여한 대상체로서, 스크리닝 이전 12개월 훨씬 전에 해당 연구를 완료한 대상체의 경우, 등록을 고려할 수 있었다.
- [0364] 20. ALXN1210에 대한 이전 노출.
- [0365] 21. 투약 전 90일 이내에 대수술 또는 입원.
- [0366] 22. ALXN1210의 부형제(예: 폴리소르베이트 80)에 대한 알레르기 이력.
- [0367] 23. 페니실린 또는 세팔로스포린에 대한 알레르기 이력의 기록.
- [0368] 24. 임의의 제품(음식, 약제 등)에 대한 상당한 알레르기 반응(예: 과민반응 또는 혈관부종)의 이력.
- [0369] 25. 매일 10개피가 넘는 궤련을 피는 현재 흡연자(이전 흡연자는 시험자의 재량에 따라 등록이 허용됨).
- [0370] 26. 불법 약물 남용 이력, 스크리닝 내원 전 1년 이내에 상당한 알코올 남용의 이력, 또는 스크리닝 내원 이전 6개월 이내에 알코올의 규칙적인 사용(주당 14단위를 초과하는 알코올[1단위 = 와인 150 mL, 맥주 360 mL, 또는 40% 알코올 45 mL]).
- [0371] 27. 스크리닝 시 또는 -1일차에 양성 소변 약물 독성 검출.
- [0372] 28. 연구 약물 투약 전 48시간 내에 알코올 섭취하였거나, -1일차에 알코올 호흡 시험에서 양성 반응.
- [0373] 29. 투약 전 7일 이내에 혈장 기증. 투약 전 30일 이내에 50 mL 또는 투약 전 56일 이내에 499 mL를 초과하는 헌혈 또는 혈액 상실(스크리닝에서 채취한 양은 제외함).
- [0374] 30. 연구 약물 투여 전 90일 이내에 28일을 초과하여 스테로이드를 국소적으로 전신에 사용하거나 흡입한 이력, 또는 면역억제 요법을 흡입하거나 국소적으로 사용한 이력.
- [0375] 31. 연구 약물 투여 이전 14일 이내에 처방 약제(경구 피임제 제외)를 사용한 경우(의뢰자의 사전 승인을 받은 경우는 제외함).

- [0376] 32. 연구 약물 투여 이전 14일 이내에, 한방 치료 및 보충제를 포함하여 비처방 약제, 처방전없이 구입할 수 있는 약제를 규칙적으로 사용한 경우. 종합비타민, 일일 2 g 이하의 아세트아미노펜, 및 상당한 전신 흡수가 없는 국소 피부용 제품은 허용된다.
- [0377] 33. 임의의 자가면역 질환 또는 류마티스성 질환의 임상 진단(예: 전신 홍반성 루푸스, 류마티스 관절염).
- [0378] 34. 투약 전 28일차에 약독화된 생 백신으로 면역화하였거나, 연구 과정 동안 접종이 계획된 경우(연구 임상시험계획서에 의해 계획된 접종은 제외함). 불활성화되었거나 재조합 인플루엔자 백신을 사용한 면역화는 허용함.
- [0379] 35. 투약 전 14일 이내에 발열이 있는 경우(확인된 체온이 37.6°C인 경우)(예: 증상성 바이러스 또는 세균 감염과 관련된 발열).
- [0380] 36. 시험자의 견해에서, 대상체가 연구에 완전히 참여하는 것 또는 임상시험계획서를 준수하는 것을 방해할 수 있었던 병력, 병태, 또는 위험을 가졌거나, 대상체에 대한 추가적인 위험을 주거나 대상체 또는 연구 결과의 평가를 혼란스럽게 할 수 있는 대상체.
- [0381] 6. 감염
- [0382] 말단 보체 억제와 관련된 감염 위험을 완화하기 위해, 본 연구의 대상체들에게 다음을 투여하였다:
- [0383] 1. 1일차에 ALXN1210의 투약 전 적어도 56일 전에 MCV4 접종(최근 3년 이내에 MCV4로 접종되지 않았거나, 대상체가 이전에 접종을 받았지만 이전 접종을 검증할 적절한 문서가 없는 경우).
- [0384] 2. 혈청균 B 수막구균 백신의 2회 주사. 첫 주사는 1일차 투여의 적어도 56일 전에 투여되어야 하고, 1일차 투여의 적어도 28일 전에 추가 접종이 이뤄져야 하며, 1차 접종과 2차 접종 간에 적어도 28일의 간격이 있어야 한다.
- [0385] 3. (CH50 분석에 의해 결정했을 때) 보체 활성이 정상화될 때까지 예방적 항생제 치료와 더불어 경구 페니실린 V 500 mg을 1일 2회(1 X 106 단위와 동등) 투여함.
- [0386] 항생제의 1차 투약량을 -1일차 저녁에 경구 투여한 후, 연구 약물을 1일차(투약량 투여)에 투여한다. 연구의 외래환자 부분에 경우, 대상체에게 예정된 각 날짜의 대략 동일한 시간에 항생제를 복용하도록 지시하였다(1일 2회). 항생제 예방 처방을 대상체가 준수하는지 매일 모니터링하기 위해 적절한 시스템(문자 메시지 등)을 사용하였다.
- [0387] 다음의 관찰은 이러한 단일 투약량 연구에서 항생제 예방치료를 뒷받침한다:
- [0388] 1. 페니실린은 보균자에게서 수막염균(*N. meningitidis*)을 근절하는 선택 약물이었다.
- [0389] 2. 2 내지 4년 동안 재발성 수막구균 질환에 대한 예방으로서, 벤자틴 페니실린 G(benzathine penicillin G)를 매월 주사로 투여받은 보체-결핍 환자는 예방치료를 받지 않은 결핍 환자 개개인보다 상당히 적은 나이세리아(*Neisseria*) 감염 증상의 발현을 경험하였다(Figueroa JE, 등의 *Clin. Microbiol. Rev.* 1991 Jul;4(3):359-95 참조).
- [0390] 3. 플라스미드-암호화 β-락타마아제에 의해 야기되는 페니실린에 대한 높은 저항성은 수막구균 균주에서 거의 발생하지 않았다(Yazdankhah SP, 등의 *J. Med. Microbiol.* 2004 Sep;53(Pt 9):821-32 참조).
- [0391] 4. 일부 의사는, 에쿨리주맙으로 치료를 받는 PNH 및 aHUS 환자의 치료에 경구용 페니실린 V 500 mg을 1일 2회 경구 투여하는 항생제 예방을 제공한 적도 있다(Kelly RJ, 등의 *Blood* 2011 Jun 23;117(25):6786-92 및 Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Kings College Hospital NHS Foundation Trust. National Specialised Commissioning Team (NSCT) Service Specification Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH). 2013 참조).
- [0392] 5. 면역체계가 손상된 환자에서 백신의 효과를 둘러싼 불확실성으로 인해 프랑스와 같은 몇몇 국가에서는 PNH 및 aHUS 환자에서 에쿨리주맙 치료가 지속되는 동안 지속적인 항생제 예방을 권고했다(Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat.Rev.Nephrol.* 2012 Nov;8(11):643-57 참조).
- [0393] 7. 이전 약물과 병용 약물 및 그 절차
- [0394] 이전 약물(대상체가 ICF에 서명한 시점 전 14일 이내로부터 연구 약물이 투여되기까지 대상체가 복용한 임의의

약물 또는 물질) 및 병용 약물(연구 약물 투여 이후에 마지막 연구 내원이 완료될 때까지 대상체가 복용한 임의의 약물 또는 물질)을 대상체의 전자 증례 보고서 양식(eCRF)에 기록하였다. 이전 절차(대상체가 동의서에 서명한 시점 이전 14일 이내로부터 연구 약물이 투여될 때까지 수행된 임의의 치료적 중재[예: 수술/생검, 물리치료]) 및 병용 절차(연구 약물 투여 이후에 마지막 연구 내원이 완료될 때까지 수행된 임의의 치료적 중재[예: 수술/생검, 물리치료])를 대상체의 eCRF에 기록하였다.

[0395] 병용 요법은 대상체를 연구에 대해 스크리닝한 시점부터 마지막 연구 내원이 완료될 때까지 투여된 임의의 약물 또는 물질이었다. 연구가 지속되는 동안, 대상자에게는 시험자의 허가를 받지 않은 한, 비처방 약물 및 한방 요법을 포함하여 임의의 새로운 약물을 복용하지 않도록 지시하였다. 처방전 없이 구입할 수 있는 해열제 또는 진통제(예: 아세트아미노펜)를 가끔씩 사용하는 것은 연구 동안 허용하였다.

[0396] 병용 절차는 대상체가 동의서에 서명한 시점으로부터 마지막 연구 내원까지 수행된 임의의 치료적 중재(예: 수술/생검, 물리 치료) 또는 비연구 진단 평가(예: 혈액 가스 측정, 세균 배양)였다. 병용 절차는 의학적으로 명시되지 않은 한 허용하지 않았다.

[0397] 8. 무작위 배정 및 맹검

[0398] 포함과 제외 기준을 충족한 적격의 대상체에게 등록 및 무작위배정을 위한 고유 번호를 할당하였다.

[0399] 이는 다음과 같이 하기 위한 부분적인 맹검 연구였다:

[0400] - **코호트 1a.** 투약량(ALXN1210 SC 또는 위약 SC의 단일 투약량 400 mg)은 이중 맹검이었다. 코호트 1a의 대상체를 2:1 비율로 무작위배정하였다(4명 ALXN1210 SC, 2명 위약 SC; N = 6).

[0401] - **코호트 1b.** 투약량(ALXN1210 SC 또는 위약 SC의 단일 투약량 400 mg)은 이중 맹검이었다. 코호트 1b의 대상체를 5:1 비율로 무작위배정하였다(20명 ALXN1210 SC, 4명 위약 SC; N = 24).

[0402] - **코호트 2.** 투약량(ALXN1210 IV의 단일 투약량 400 mg)은 공개 표지였다(N = 12).

[0403] 코호트 2에 투약하는 동안, 대상체와 현장 의료/간호 스태프 모두는 투여되는 약물/투약량을 알고 있었다.

[0404] 코호트 1a 및 1b에 투약하는 동안, 연구 센터에 있는 대상체와 현장 의료/간호 스태프에 대해서는 연구 약물 배정을 맹검화하였다. SC 주사를 준비하는 약국 스태프는 물론이고 연구 역물 관리자도 맹검화되지 않은 반면, 안전성 평가에 관여하는 다른 모든 연구 센터 스태프들은 연구 약물 배정에 대해 맹검 상태를 유지한다. 의뢰자 스태프는 필요에 따라 (예를 들어, SC 주사가 적절히 제조되고 있는지 모니터링하고, SAE 보고 여부를 결정하기 위해) 맹검 해제되었으며, 연구 약물 배정에 관한 일체의 정보를 연구 센터 스태프와 공유하지 않았다.

[0405] 9. 연구 약물에 대한 설명

[0406] 임상시험용 의약품은 표 16에 기재되어 있다.

표 16

임상시험용 의약품

	임상시험용 의약품		
의약품명	ALXN1210 IV	ALXN1210 SC	위약 SC
투약 형태	주입용 멸균 용액	주사용 멸균 용액	주사용 멸균 용액
단위 투약량	150 mg/바이알 ¹	100 mg/바이알 ²	해당 없음
투여 경로	정맥 내	피하 주사	피하 주사
물리적 설명	멸균, 보존제 없는 용액	멸균, 보존제 없는 용액	0.9% 주사용 염화나트륨, Ph Eur 또는 BP, 멸균, 보존제 없는 용액
제조사	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	영국 내 시판되는 식염수

¹ ALXN1210 IV 의약품의 각 바이알에는 15 mL(150 mg의 ALXN1210)가 투여를 위해 인출될 수 있도록 표시보다 더 많이 포함시켰다.

² ALXN1210 SC 의약품의 각 바이알에는 1 mL(100 mg의 ALXN1210)가 투여를 위해 인출될 수 있도록 표시보다 더 많이 포함시켰다.

약어: BP = 영국 약전; IV = 정맥 내; NA = 해당 없음; Ph Eur = 유럽 약전; SC = 피하

[0407]

[0408]

10. ALXN1210 및 위약

[0409]

ALXN1210 SC의 각 바이알에는 50 mM 인산 나트륨, 25 mM 아르기닌, 5% 수크로오스, 및 0.05% 폴리소르베이트 80의 용액 중에 100mg의 ALXN1210(100 mg/mL)이 담겼다. ALXN1210 SC는 pH 7.4로 제형화되는데, 여기서는 완전히 제형화되어, 멸균되고, 보존제가 없는 100 mg/mL의 ALXN1210 수용액으로서 2 mL 일회용 바이알에 공급하였다. ALXN1210 SC의 각 바이알에는 1 mL(100 mg의 ALXN1210)가 투여를 위해 인출될 수 있도록 표시보다 더 많이 포함시켰다.

[0410]

위약 SC의 각 투약량에는, 코호트 1a 및 1b에 대해 명시한 것과 동일한 부피에 맞게 0.9% 염화나트륨 주사액(Ph Eur 또는 BP)을 포함시켰다.

[0411]

ALXN1210 IV의 각 바이알에는 10 mM 인산나트륨, 150 mM 염화나트륨, 0.02% 폴리소르베이트 80의 용액 중에 150 mg의 ALXN1210, 및 주사용 물을 포함시켰다. ALXN1210 IV는 pH 7.0으로 제형화되는데, 여기서는 완전히 제형화되어, 멸균되고, 보존제가 없는 10 mg/mL의 ALXN1210 수용액으로서 20 mL 크기의 일회용 바이알로 공급하였다. ALXN1210 IV를 0.9% 염화나트륨 주사액(Ph Eur 또는 BP) 중에서 희석하고, 안전성 또는 기술적 이유로 중단하는 경우를 제외하고, 최대 333 mL/시간의 속도로 IV 주입에 의해 투여하였다.

[0412]

ALXN1210 바이알을 2°C 내지 8°C(25°F 내지 46°F)의 냉장 조건에서 보관하고 빛을 차단하였다. ALXN1210 바이알은 동결하거나 진탕하지 않았다.

[0413]

ALXN1210 SC 및 위약 SC를 멍검 방식으로 SC 투여용 주사기로 제조하였다. ALXN1210 SC 또는 위약 SC는 희석하지 않았다. ALXN1210 SC 및 위약 SC를 주사기에 직접 넣었다.

[0414]

ALXN1210 IV는, 안전성 또는 기술적 이유로 중단하는 경우를 제외하고는, 최대 333 mL/시간의 속도로 IV 주입에 의해 투여되도록 시판 중인 식염수(0.9% 염화나트륨 주사액(Ph Eur 또는 BP)) 중에서 희석하도록 설계하였다.

[0415]

ALXN1210 IV는 투여 전에 0.9% 염화나트륨 주사액(Ph Eur 또는 BP)으로 희석하였다(투약 용액). 투약 용액의 사용 중 보관 기한은 실온 15°C 내지 25°C(59°F 내지 77°F)에서 4시간이었다. 투약 용액의 보관 기한 만료일 및 시간은 첫 바이알의 파단 시점으로부터 계산하였다. 투약량은 보관 기한 만료일 및 시간 내에 투여하였다. 인출되어 각각 1 mL 주사기에 담긴 ALXN1210 SC 또는 위약 SC는 바이알에서 주사기로 인출한 후 1시간 이내에 투여

하였다(대상체당 주사기 4개).

11. 투여

ALXN1210 SC 또는 위약 SC의 모든 투약량은 100 mg SC 주사(각각 1 mL)에 의해 4회에 걸쳐 복강 내 부위에 투여 하였다(표 17). 4회의 1 mL 주사는 모두 15분에 걸쳐 투여하였으며, 1명의 대상체에서 주사가 종료되고 다음 대상체에서 주사가 시작되는 사이에는 적어도 15분 동안의 간격을 두어야 했다.

표 17

ALXN1210 SC 및 위약 SC 제조를 위한 투약 기준 차트

코호트	연구 약물 및 투약량	준비한 1-mL 주사기의 수	투여된 총 부피
1a	ALXN1210 SC 또는 위약 SC 1 회 투약량 400 mg	4	4 mL
1b	ALXN1210 SC 또는 위약 SC 1 회 투약량 400 mg	4	4 mL

ALXN1210 IV의 모든 투약량은, 안전성 또는 기술적 이유로 중단하는 경우를 제외하고는, 333 mL/시간의 최대 속도로, 인라인 필터가 구비된 IV 세트를 사용해 IV 주입에 의해 투여하였다. 1명의 대상체에서 주입이 종료되고 다음 대상체에서 주입이 시작되는 사이에는 적어도 15분의 간격을 두어야 했다.

표 18

ALXN1210 IV 제조를 위한 투약 기준 차트

코호트	연구 약물 및 투약량	투약량 당 ALXN1210 부피(mL)	투약량 당 희석액 부피(mL)	주입 부피(mL)	최대 주입 속도(mL/시간)	최소 주입 지속 시간 ¹ (시간)
2	ALXN1210 IV 1 회 투약량 400 mg	40	40	80	333	15(0.25)

¹ 주입 지속 시간은 근사치였다.

12. 연구 약물 투여 도중 잠재적 이상반응의 관리

단클론 항체의 IV 주입으로 치료를 받은 일부 대상체는, 급성 알레르기 반응/과민 반응 또는 사이토카인 방출 증후군으로 분류될 수 있는 징후나 증상을 동반하는 동시 주입 관련 반응을 경험하였다.

연구 약물을 투여하는 동안 및 그 이후에 과민증(anaphylaxis) 및 과민 반응의 임의의 증상에 대해 대상체를 밀접하게 모니터링하였는데, 이에 순환 및/또는 호흡 변화 또는 정지, 또는 두드러기, 관절통, 근육통, 또는 관련 반응의 다른 징후를 포함한다. 적절한 치료를 즉시 이용할 수 있었다. 주입 관련 이상반응이 발생할 수 있었으며, 그 유형 및 중증도에 따라, 주입을 중단할 필요도 있었다. 대상체들에게는 초기 증상과, 두드러기, 부은 얼굴, 눈꺼풀, 입술 또는 혀, 또는 호흡 곤란을 비롯한 과민 반응의 징후를 알려주었다. 급성 주입-반응 알고리즘을 사용하여 주입 관련 반응을 관리하였다. 본 연구에서는, 주입 반응 및 주입 부위 반응을 모니터링하기 위한 정기적인 평가를 수행하였다. 반응이 신속하게 처리되는 것을 보장하기 위해, 1명의 대상체에서의 주입/주사 종료와 다음 대상체에서의 주입/주사 시작 사이에 적어도 15분 간격을 두었다. 일일 투약 대상체는 6명을 넘지 않았다. 임의의 반응들을 치료하였고, 이를 투약 계속/증량 및 독성 규칙에 감안하였다. 과민 반응이 발생한 경우, 영국 심폐 소생술 위원회(UK Resuscitation Council)의 현행 "UK 치료지침(UK Treatment Guideline for Anaphylactic Reactions)"을 따랐다.

13. 약동학(PK) 및 약력학(PD) 평가

연구 약물 투여 후, 혈청 ALXN1210 농도의 결정, 총 C5 농도 및 유리 C5 농도의 분석, cRBC 용혈, 및 C5 활성화에 관한 잠재적으로 다른 측정을 위한 혈청 샘플을 다음의 시점에서 수집하고, 실제 혈청 샘플링의 날짜와 시간을

기록하여 PK 및 PD 계산에 사용하였다:

- [0426] - ALXN1210의 혈청 농도는 다음의 샘플링 시점부터 분석하였다: 투약 전(주입/주사 시작[SOI] 전 15분 이내); 1일차에 주입/주사 종료(EOI) 시, EOI 후 30분차, 및 SOI 이후 다음의 시점: 2시간, 4시간, 및 8시간; 2일차(24시간); 3일차(48시간); 5일차(96시간); 8일차(168시간); 15일차(336시간); 22일차(504시간); 29일차(672시간); 36일차(840시간); 43일차(1008시간); 50일차(1176시간); 57일차(1344시간); 71일차(1680시간); 90일차(2136시간); 120일차(2856시간); 150일차(3576시간); 및 200일차(4776시간).
- [0427] 농도-시간 프로파일의 특성 분석을 위한 적절한 수의 혈청 PK 샘플을 제공한 모든 대상체는 PK 분석 모집단에 포함시켰다. PD 샘플을 제공한 모든 대상체는 PD 분석 모집단에 포함시켰다.
- [0428] 14. 면역원성 평가
- [0429] 혈청 샘플을 다음 시점에 수집하고, ALXN1210에 대한 ADA에 대해 분석하였다: 투여 전(SOI 전 15분 이내), 및 15일차(336시간), 29일차(672시간), 57일차(1344시간), 90일차(2136시간), 120일차(2856시간), 150일차(3576시간), 및 200일차(4776시간). 항체 반응의 추가 특성 분석은 ALXN1210의 PK/PD 및 안전성 데이터에 기초하여 적절히 수행하였다.
- [0430] ADA를 위한 투여 전 및 투여 후 샘플을 제공하는 모든 대상체를 면역원성 분석 모집단에 포함시켰다.
- [0431] 면역원성 분석은 ALXN1210에 대한 항약물 항체(ADA)를 평가하는 것이다. 면역원성 분석을 위한 혈청 샘플의 수집, 처리, 보관, 및 선적을 위한 절차에 대한 상세한 지침을 실험실 매뉴얼에 제공하였다.
- [0432] 15. 안전성 평가
- [0433] 안전성 평가에는 TB 검사, 신체검사 결과, 바이탈 사인 측정, 면역원성(ADA) 시험, 실험실 평가, ECG, 주입 부위 및 주사 부위 평가(예: 출혈, 타박상, 홍반, 부기, 경화, 통증), 및 이상반응의 모니터링을 포함시켰다. 이상반응은 2010년 6월 14일에 공개된 이상반응에 대한 미국 국립 암연구소 판단 기준(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03(CTCAE v4.03)에 따라 등급을 매겼다. 실험실 평가에는 혈액학, 화학, 및 응고 패널; 일반 혈액 검사(CBC with differential); 소변검사; 및 여성 대상체에 대한 혈청 임신 검사를 포함시켰다.
- [0434] ALXN1210의 안전성을 평가하기 위한 임상 및 실험실 평가를 수행하였다. 평가 시점은 평가 일정에 기술되어 있다. 비정상 결과는 해결 또는 안정화될 때까지 추적하였다.
- [0435] 연령, 성별, 인종, 및 민족을 포함하여 인구통계학적 파라미터의 검토는 평가 일정에 기술된 바와 같이 수행하였다. 완전한 병력을 입수하였다.
- [0436] 바이탈 사인 측정은 대상체가 반듯하게 누운 자세 또는 반쯤 누운 자세로 적어도 5분간 휴식을 취한 후 수행하였고, 측정치는 온도(℃, 구강), 호흡 속도, 누운 자세 혈압, 및 맥박을 포함하게 된다. 바이탈 사인의 측정 시점은 평가 일정에 기술되어 있다. 혈압 또는 맥박이 범위를 벗어난 경우, 시험자의 재량에 따라 반복 측정을 실시하였다. 확인된, 임상적으로 유의한 바이탈 사인 측정치는 이상반응으로서 기록하였다.
- [0437] 체중, 신장, 및 BMI를 평가 일정에 기술된 바와 같이 기록하였다. 각 검사에는 다음의 평가를 포함시켰다: 전체 외관; 피부; 머리, 귀, 눈, 코 및 인후; 목; 림프절; 가슴; 심장; 복강; 갈비뼈; 중추 신경계; 및 근골격계.
- [0438] 대상체가 적어도 5분 동안 휴식을 취한 후 12-리드 ECG를 얻었다(3회). ECT 시점은 평가 일정에 기술되어 있다. 또한, 연속적인 심장 등록은 투약량 투여할 때마다 수행하였으며, 코호트 2에서는 투약 전에서 IV 주입 종료까지, 코호트 1a와 1b에서는 투약 전에서 SC 주입 종료 후 3시간까지 수행하였다. 심박수, PR, QRS, RR, 및 QT를 측정하고, 수정된 QTcF 간격을 계산하였다.
- [0439] 혈액학, 임상 화학, 응고 및 바이러스 혈청학을 위한 혈액 샘플, 및 소변검사, 소변 화학, 약물 및 알코올 스크리닝을 위한 소변 샘플을 평가 일정에 기술된 바와 같이 수집하였다.
- [0440] 혈액 샘플들을 다음의 혈액학적 파라미터에 대해 분석하였다: 혈소판, 적혈구(RBC) 계수, 및 WBC 계수; 자동 감별(호중구, 림프구, 단핵구, 호산구, 호염구); 헤모글로빈; 적혈구용적률; 및 RBC 지수(평균 혈구 부피, 평균 혈구 헤모글로빈, 평균 혈구 헤모글로빈 농도). 혈액학 평가 시점은 평가 일정에 기술되어 있다.
- [0441] 혈액 샘플을 다음의 임상 화학 파라미터들에 대해 분석하였다: 혈중 요소 질소; 크레아티닌; 글루코오스; 나트륨; 인; 칼륨; 염화물; 총 이산화탄소; 총 칼슘; 마그네슘; AST; ALT; 감마-글루타미르전이효소; 알칼리 포스파타

아제; 락트산 탈수소효소; 총 직접 및 간접 빌리루빈; 요산; 알부민; 및 총 단백질. 간접 빌리루빈을 총 빌리루빈 및 직접 빌리루빈 값으로부터 계산하였다는 것을 감안하면, 직접 빌리루빈이 정량 한계 미만인 경우에는 간접 빌리루빈 결과를 얻을 수 없다.

- [0442] 혈청 난포 자극 호르몬 수준 및 에스트라디올 농도를 폐경후 여성 대상체에 대한 스크리닝 시 측정하여 폐경후 상태를 확인하였다.
- [0443] 화학 평가 시점은 평가 일정에 기술되어 있다.
- [0444] 혈액 샘플을 프로트롬빈 시간, 국제 표준화 비율(international normalized ratio), 부분 트롬보플라스틴 시간에 대해 분석하였다. 응고 평가 시점은 평가 일정에 기술되어 있다.
- [0445] 소변검사에는 비중, pH, 포도당, 단백질, 혈액 및 케톤이 포함된다. 소변 샘플에 대한 현미경 검사는 비정상적인 소견에 대해서만 수행하였다. 소변 샘플을 병리학 실험실에도 보내, 요단백질:크레아티닌 비율을 계산하기 위한 단백질 및 크레아티닌을 측정하였다. 소변검사 및 소변 화학 평가 시점은 평가 일정에 기술되어 있다.
- [0446] 스크리닝 시에 수집한 혈액 샘플을 HIV-1, HIV-2, HBsAg 및 HCV 항체 역가에 대해 분석하였다. 등록 전 모든 피험자를 대상으로 한 B형 간염 표면 항원 검사를 요구하였다. HBsAg 양성인 대상체는 등록하지 않았다. HBsAg 음성인 대상체의 경우, 다음의 시험 알고리즘이 필요하였다:
 - [0447] 1. HBcAb가 음성인 경우, 대상체는 등록할 자격이 있었다.
 - [0448] 2. HBcAb가 양성인 경우, B형 간염 표면 항체(HBsAb)를 시험하였다.
 - [0449] a. HBcAb 및 HBsAb 둘 다 양성인 경우, 대상체는 등록할 자격이 있었다.
 - [0450] b. HBcAb가 양성이고 및 HBsAb 음성이었다면, 대상체를 등록시키지 않았다.
- [0451] 약물 스크리닝을 위한 소변 샘플을 다음 화합물에 분석하였다: 암페타민, 바르비트루산염, 벤조디아제핀, 코카인, 메타돈, 아편제(opiates), 펜시클리딘, 메탐페타민, 3,4-메틸렌디옥시-메탐페타민, 및 테트라하이드로카나비놀(카나비노이드). 알코올 호흡 검사를 수행하였다. 투약 전에 양성인 경우, 투약을 진행하지 않았다. 소변 약물 및 알코올 호흡 검사 시점은 평가 일정에 기술되어 있다.
- [0452] 임신 테스트(베타 인간 융모성 성선자극호르몬)를 모든 여성 대상체에서 수행하였다. 임신 검사 시점은 평가 일정에 기술되어 있다.
- [0453] Quant iFERON-TB 시험을 위한 혈청 샘플을 평가 일정에 기술된 바와 같이 수집하였다.
- [0454] 보체 활성을 결정하기 위한 적절한 분석법, 예컨대 CAP ELISA/C5(용혈) 억제 등을 스크리닝 시에 수행하여 대상체에게 보체 결핍이 없음을 확인하였다. 보체 결핍인 것으로 확인된 대상체는 연구 참여로부터 제외시켰다.
- [0455] 시험관 내 LIA를 사용해 CH50 활성을 측정하여 보체 활성의 정상화를 확인하기 위해, 혈청 샘플을 베이스라인에서 및 추적관찰 기간 동안 수집하였다. 추적관찰 기간 동안 수집된 대상체의 1차 CH50 샘플로부터 정상 CH50 결과를 얻은 경우, 항생제 예방치료를 중단할 수 있었고 예정된 2차 CH50 샘플이 필요 없었다. 1차 및 2차 CH50 샘플이 정상이 아닌 경우에는 베이스라인 샘플을 분석할 수 있었고, 보체 활성이 회복될 때까지 CH50 샘플을 추가로 수집하였다.
- [0456] 수막구균 혈청군 A, C, W135, 및 Y에 대한 혈청 살균 항체(SBA) 적정을 스크리닝 시에 수행하였다. 측정치를 사용해 면역 반응이 없는 대상체를 투약에서 제외시켰다.
- [0457] 피하 주사 또는 IV 주입 부위 평가를 수행하였다. SC 주사 또는 IV 주입 부위의 통증은 시각 통증 척도(0~10)를 사용해 평가하였다. 통증은 투약 전에는 평가하지 않았다. 경결 또는 반응의 크기가 1 cm 미만인 경우, 24시간 이상 지속되지 않는 한 이상반응으로서 나열하지 않았다.
- [0458] 혈청 샘플을 항약물 항체(ADA)에 대해 분석하였다. ADA 혈청 샘플 수집 시점은 평가 일정에 기술되어 있다.
- [0459] 16. 이상반응 관리
- [0460] 시험자는 모든 이상반응(AE)을 검출, 평가, 문서화, 및 보고해야 할 책임이 있었다. 모든 AE는 동의서 서명 시점부터 임상시험 완료까지 기록하였다. 인과관계가 있는 것으로 간주된 SAE에 대해서는 시간 제한을 두지 않았다.

- [0461] 인과관계와 상관없이, 관찰되었거나 대상체에 의해 알려진 모든 AE를 보고하고 데이터 캡처 시스템에 기록하였다. 대상체 및/또는 그의 부모나 법적 후견인에 의해 보고되고/되었거나 연구진의 개방형 질문에 반응하여 식별되었거나, 관찰, 신체 검사 또는 기타 연구 절차를 통해 드러난 이상반응을 수집하고 기록하였다.
- [0462] AE는, 의약품 또는 절차와의 연관된 것으로 간주되는지 여부와 상관없이, 의약품 또는 절차의 사용과 일시적으로 연관되어 있고, 임상 연구 도중에 발생하는 불량하고 의도치 않은 징후(예: 비정상적인 실험실 결과를 포함함), 증상, 또는 질환으로서 정의하였다.
- [0463] 만성 또는 간헐적 기존 병태의 악화(병태의 빈도 및/또는 강도의 증가를 포함함)는 모두 AE로 간주하였다.
- [0464] 비정상적인 시험 결과는 AE로 간주하였다. 비정상적인 실험실 값이 식별된 경우, 시험자에게 분리된 비정상적인 시험 값보다는 진단, 또는 징후나 증상을 보고할 것을 적극 권장하였다. 다음 조건 중 어느 하나가 충족되는 경우, 비정상적인 시험 결과를 AE로서 기록하였다: 징후나 증상과 연관된 경우; 추가의 진단 검사(반복 검사는 추가 검사로 간주되지 않음)가 필요한 경우; 의료적 또는 수술적 개입이 필요한 경우; 임상시험 계획서에 정의된 투약 외에 연구 투약량의 변화를 유도하거나, 연구 중단을 유도하는 경우; 상당한 추가 치료가 필요한 경우; 상기 조건 중 어느 하나를 충족하지 못한 경우.
- [0465] 이 정의에는 다음과 같은 원인으로 인한 징후 또는 증상도 포함된다: 약물 과용, 약물 철회, 약물 오사용, 약물 상호작용, 혈액 삼출(extravasation), 임신 중 노출, 수유를 통한 노출, 약물 오류, 및 직업상의 노출.
- [0466] AE는 다음을 반드시 포함하지는 않는다:
- [0467] - 의료 시술 또는 외과 수술(예: 수술, 내시경, 발치, 수혈); 수술로 이어지는 병태가 AE인 경우(예: 복강경 담낭절제술은 괴사성 담낭 SAE에 대한 수술 또는 치료였음).
- [0468] - 스크리닝 평가 시에 존재하거나 그 이전에 검출된 기존의 질병이나 병태로서, 악화되지 않는 것.
- [0469] - 원치 않는 의학적 사건이 발생하지 않은 상황(예: 대기 수술을 위해 입원했으나, 연구 시작 전에 계획된 경우; 사회적 입원 및/또는 편입)
- [0470] 아래 나열된 기준 중 어느 하나를 충족하는 임의의 AE는 SAE로 기록하기로 하였다.
- [0471] 원치 않는 의학적 사건으로서 기술된 SAE로서, 임의의 투약량으로:
- [0472] 1. 사망을 초래하는 경우
- [0473] 2. 생명에 위협이 되는 경우^a
- [0474] 3. 입원 또는 입원 연장을 요하는 경우^b (입원은 다음을 반드시 포함하지는 않는다:
- [0475] - 재활/호스피스/양호 시설
- [0476] - 24시간 미만의 응급실 내원
- [0477] - 대기 또는 기 계획된 입원/수술/수술 일
- [0478] - 임상시험에 명시된 입원
- [0479] - 기존의 병태로 인한 입원으로서, 새로운 AE 또는 기존 AE의 악화와 연관되지 않은 병태로 인한 입원
- [0480] 4. 지속적이거나 중대한 장애/불구를 초래하는 경우
- [0481] 5. 선천적 기형/선천적 결손인 경우
- [0482] 6. 중요한 의료 이벤트인 경우^c
- [0483] ^a "심각한"의 정의에 있어서 "생명을 위협하는"이라는 용어는 대상체가 사건 시점에 사망의 위협에 처한 경우를 의미하며; 더 심각했다면 가설적으로 사망을 야기할 수 있었던 사건을 지칭하지는 않는다.
- [0484] ^b 입원은 입원 환자로서의 입원 또는 기존의 입원 기간의 연장을 요한다. 입원 또는 입원 연장과 연관된 AE는 SAE로 간주하였다.

- [0485] ° 중요한 의료 이벤트: 즉각적인 생명의 위협이 아니거나 사망 또는 입원을 초래하지 않을 수 있지만, 대상체를 위험하게 할 수 있거나, 상기 정의에 나열된 기타 결과들 중 하나를 방지하기 위해 개입이 필요할 수 있는 중요한 의료 이벤트와 같은 다른 상황에서, 신속 보고가 적절했는지 여부를 결정함에 있어서 의학적 및 과학적 판단력을 행사해야 한다. 이들도 일반적으로는 심각한 것으로 간주되어야 한다. 이러한 이벤트의 예로는 응급실 또는 가정에서 알레르기성 기관지 경련에 대한 집중 치료; 입원으로 이어지지 않는 혈액 이형성증 또는 경련; 또는 약물 의존성 또는 약물 남용에 의한 발병이 있다.
- [0486] 중증도 및 심각도는 구분하기로 했다. 중증도는 AE의 강도를 기술하는 반면, 위에서 기술된 바와 같이, 심각도라는 용어는 SAE에 대한 기준을 충족한 AE를 지칭한다.
- [0487] 모든 AE는 2010년 6월 14일에 공개된 CTCAE v4.03의 다음 기준에 따라 등급화를 매겼다.
- [0488] - 등급 1: 경증(징후 또는 증상을 알지만 쉽게 참아냄)
- [0489] - 등급 2: 중간(정상적인 활동에 방해하기에 충분한 불편함)
- [0490] - 등급 3: 중증(정상적인 활동을 수행할 수 없는, 무력증)
- [0491] - 등급 4: 생명이 위험함
- [0492] - 등급 5: 치명적
- [0493] AE의 중증도 변화를 문서화하여 각각의 강도 수준에서의 AE 지속기간의 평가를 가능할 수 있게 하였다. 간헐적인 것을 특징으로 하는 이상 반응의 경우, 간헐적 이벤트의 중증도가 변한 경우, 각 에피소드의 발생 및 지속기간에 대한 문서화할 필요가 있었다.
- [0494] 모든 AE(심각하지 않은 것과 심각한 것 모두)에 대해 시험자의 인과성 평가를 제공하였다. 이러한 평가는 데이터 캡처 시스템에 기록하고, 필요에 따라 임의의 추가 형태로 기록하였다. 인과성 평가에 대한 정의는 다음과 같았다:
- [0495] - 관계 없음(무관함): 이 관계는 임상시험용 의약품과 보고된 사건 사이에 연관성이 없음을 시사한다.
- [0496] - 관련성이 거의 없음: 이 관계는 임상 사진이 임상시험용 의약품 이외의 원인과 고도로 일치하나, 그 속성에 대한 절대적 확신을 가질 수 없으며, 임상시험용 의약품과 AE 사이의 관계를 완전한 확신을 가지고 배제할 수 없음을 시사한다.
- [0497] - 관련될 가능성이 있음: 이 관계는 임상시험용 의약품에 의한 치료가 AE의 원인이 되었거나 이에 기여했을 수 있음을 시사한다. 즉, 이벤트는 연구 약물 투여 시점으로부터 합리적인 시간적 순서를 따르고/따르거나, 임상시험용 의약품의 알려진 반응 패턴을 따르지만, 다른 요인에 의해 생성되었을 수도 있음을 시사한다.
- [0498] - 관련되었을 것임: 이 관계는 임상시험용 의약품 투여와 이벤트의 합리적인 시간적 순서뿐만 아니라, 임상시험용 의약품과 이벤트의 적당한 관련성이 존재함을 시사한다. 이는 임상시험용 의약품의 알려진 약리학적 작용, 임상시험용 의약품 또는 약물 분류에 대한 알려졌거나 이전에 보고된 이상반응, 또는 시험자의 임상 경험에 기초한 판단을 기반으로 할 것이다.
- [0499] - 확실히 관련됨: 임상시험용 의약품에 대한 시간적 관계. 이벤트를 설명할 다른 병태(동시 질환, 동시 약물 반응, 또는 질병 상태의 진행/발현)는 없으며; 이벤트는 알려진 약학적 프로파일과 상응하고; 중단 시 개선되며; 재투여 시 재현된다.
- [0500] 대상자가 SAE를 경험하고 결국 사망한 경우, 다음 절차를 수행하였다: 사망을 초래한 SAE는 "사망/치명적"으로 문서화된 결과를 갖고, 종료일은 사망일이다. 대상체의 사망 시점에 추가적인 AE/SAE가 진행 중인 경우, 이러한 이벤트는 종료일 없이 "진행 중"인 것으로 문서화하였다. 부검 보고서나 시험자의 진술에 달리 명시되지 않는 한, 하나의 이벤트에만 사망/치명적의 결과가 기록된다.
- [0501] 17. 통계
- [0502] 공식적인 통계적 분석 계획(SAP)을 개발하여 데이터베이스 잠금 전에 마무리하였다.
- [0503] 안전성 모집단은 적어도 1회 투약량의 연구 약물을 투여받은 모든 대상체로 구성된다. 이 모집단의 대상체를 안전성 분석에 사용하였다.

- [0504] 충분한 혈청 농도를 가진 모든 대상체로 PK 모집단을 구성하여 PK 파라미터의 계산을 가능하게 하였다. PK 모집단을 PK 요약에 사용하였다.
- [0505] PD 모집단은 충분한 총 C5 농도 데이터 및 유리 C5 농도 데이터, 및 cRBC 용혈 데이터를 가진 모든 대상체로 구성된다. PD 모집단을 PD 요약에 사용하였다.
- [0506] 면역원성 분석 모집단은, 투여 전 및 투여 후에 ADA 샘플을 채취한 모든 대상체로 구성된다.
- [0507] 36명의 대상체(코호트 1의 ALXN1210 SC 대상체 24명 및 코호트 2의 ALXN1210 IV 대상체 12명)로 이루어진 총 평가 가능 샘플 크기는, 절대 생체 이용률 0.6 및 변동 계수 0.35를 가정할 때, ALXN1210 SC 대 IV의 생체 이용률의 비에 대한 90% 신뢰 구간의 하한이 0.4보다 크다는 것을 추론할 수 있는 80%보다 큰 검정력을 제공하였다. 추가로, 6명의 대상체(코호트 1a에서 2명 및 코호트 1b에서 4명)에게 위약 SC를 투여하였다. ALXN1210 SC 또는 위약 SC 중 하나를 투여할 수 있도록, 무작위배정은 코호트 1a의 경우 2:1 비율로, 코호트 1b는 5:1 비율로 수행하였다. 이로 통해 총 계획된 대상체 수가 N=42가 되었다.
- [0508] 일반적으로, 연속 변수에 대한 기술 통계에는 비결측값, 산술 평균, 표준 편차, 중앙값, 최소값, 최대값이 포함된다. PK 파라미터에 대한 기술 통계에는 관찰 횟수, 산술 평균, 표준 편차, 산술 변동 계수(%CV), 중앙 값, 최소, 최대, 기하학적 평균 및 기하학적 %CV를 포함시켰다. 카테고리 변수는 코호트 및 시점별로 백분율 및 빈도 계수를 사용하여 요약하였다.
- [0509] 모든 대상체는 대상체 배치 요약서에 포함시켰고, 요약서는 코호트별로 연구를 완료했거나 중단한 대상체에 대한 스크리닝 및 치료 빈도와 비율과 함께, 중단 시에는 중단 사유도 요약되어 있다. 인구통계학적 특성 및 베이시라인 특성은 각 코호트별로 모든 대상체에 대해 요약하였고, 전체로도 요약하였다.
- [0510] 안전성 분석은 안전성 모집단을 대상으로 수행하였으며, 각 코호트별로 보고하였다. 안전성 분석에는 모든 AE, ECG, 임상 실험실 데이터, 신체 검사, 및 바이탈 사인 측정의 분석을 포함시켰고, 기술 통계를 사용하여 제시하였다. 본 연구의 안전성 파라미터에 대한 추정 통계 분석은 계획되어 있지 않다. 치료로 발생한 AE 및 SAE의 발생률을, 연구 약물과의 연관성에 의해, 기관계 대분류 및 대표 용어별로 각 코호트에 대해 및 전체적으로 요약하였다. 치료로 발생한 AE 또한 중증도에 따라 코호트별로 및 전체적으로 요약하였다. 연구 철회를 초래한 AE 및 중대한 AE를 열거하였다. 하나의 카테고리(예: 전체, 기관계 대분류, 대표 용어) 내에서 다중 AE를 갖는 대상체는 해당 카테고리에서 한 번만 계수하였다. 중증도 표의 경우, 카테고리 내에서 대상체의 가장 중증인 이벤트를 계수하였다.
- [0511] 바이탈 사인의 베이시라인 대비 변화 및 실험실 평가(예: 화학, 일반 혈액 검사(CBC with differentiation), 및 소변검사)를 각 코호트별로 요약하였다. 실험실 파라미터 값은 CTCAE에 따라 등급을 매겼다. 이들 실험실 파라미터에 대해 코호트별 이동 표를 생성하였다. 이들 표에는 기준 범위에 비해 각 베이시라인 등급을 갖는 대상체의 수 및 연구 도중 투약 이전에 평가된 최악 최고 등급에 대한 변화를 요약하였다.
- [0512] ECG 파라미터는 특정 시점에서 측정하였으며, 이에 심박동수, PR, RR, QRS, QT 및 보정된 QTcF 간격이 포함된다. 수집된 시점에서 3회 ECG 판독의 평균을 계산하고, 치료 전 베이시라인 값으로부터의 변화를 각 코호트별로 평가하였다.
- [0513] 각 내원 시, 코호트별로 다음의 이상치(outlier) 기준을 충족하는 대상체의 빈도와 백분율을 요약한 이상치 분석을 수행하였다:
- [0514] - QT, QTcF 간격 > 450 msec
- [0515] - QT, QTcF 간격 > 480 msec
- [0516] - QT, QTcF 간격 > 500 msec
- [0517] - QT, QTcF 간격은 베이시라인에서 30 msec보다 많이 증가한다
- [0518] - QT, QTcF 간격은 베이시라인에서 60 msec보다 많이 증가한다
- [0519] 모든 병용 약물을 WHO 약물 사전을 사용하여 코드화하고, 병용 약물의 빈도와 백분율을 요약하였다.
- [0520] 실제 샘플링 날짜 및 시간이 기록된 ALXN1210 치료 대상체에 대한 개별 혈청 농도 데이터를 사용하여, Phoenix WinNonlin 6.3 이상을 사용하여 비구획 분석법(noncompartmental analyses)에 의해 PK 파라미터를 도출하였다.

- [0521] 다음의 PK 파라미터를 유도하였다: 관찰된 최대 혈청 농도 (C_{max}), 관찰된 최대 혈청 농도까지의 시간(T_{max}), 시간 0에서 정량화 가능한 마지막 농도까지 혈청 농도 대 시간 곡선 아래 면적(AUC_t), 시간 0에서 무한대까지의 곡선 아래 면적(AUC_{∞}), 말단 소실 속도 상수(λ_z), 말단 소실 반감기($T_{1/2}$), 총 소실(CL 또는 CL/F), 및 분포 부피(V_d 또는 V_d/F).
- [0522] 기하 평균 비율(ALXN1210 SC/ALXN1210 IV)과 그 90% CI를 C_{max} , AUC_t , 및 AUC_{∞} 에 대해 연산하여 표로 나타냈다. CI는 대상체 간의 편차를 사용하여 연산하였다. 시간 경과에 따른 농도 평가를 제시하였다.
- [0523] ALXN1210 SC 및 IV의 PD 효과는 혈청 총 C5 농도 및 유리 C5 농도, cRBC 용혈, 및 시간 경과에 따른 C5 활성화 측정치의 변화를 평가하여 평가하였다. 분석은 평가 일정에 기술된 바와 같이 수집한 샘플에 대해 수행하였다.
- [0524] ADA에 의해 측정되는 면역원성을 코호트별로 및 대상체 목록별로 표 형식으로 요약하였다.
- [0525] **실시예 3: 건강한 대상체에게 피하 투여된 ALXN1210의 단일 투약량을 정맥 내 투여와 비교하여 평가하기 위한 1상 연구 결과**
- [0526] 다음은 실질적으로 실시예 2에서 기술된 바와 같이 수행된 단일 투약량 1상 연구 데이터의 요약이다. 구체적으로, 본 연구는 설계는 42명의 건강한 대상체에서 피하 투여된 400 mg의 단일 투약량 ALXN1210의 안정성, 내약성, PK, PD, 및 면역원성을 정맥 내 투여된 400 mg의 단일 투약량 ALXN1210이나 피하 투여된 위약과 비교하여 평가하기 위해 설계되었다.
- [0527] 1. 대상체의 배치
- [0528] 스크리닝된 161명의 대상체 중, 42명(26.09%)의 대상체를 연구 약물을 투여받도록 무작위배정하였다: 위약 SC(n=6), ALXN1210 SC(n=24), 및 ALXN1210 IV(n=12)(도 48). 무작위배정된 대상체 중 연구를 조기에 중단한 대상체는 없었다.
- [0529] 2. 임상시험계획서 편차
- [0530] 36명의 대상체에 대하여 적어도 하나의 임상시험계획서 편차가 보고되었다(위약 SC: n = 6; ALXN1210 SC: n = 20; 및 ALXN1210 IV: n = 10). 임상시험계획서 편차의 카테고리에는 시간 대역 편차(time window deviation), 대상체 순응도, 평가 미실시, 제외 기준, 및 투약량 투여가 포함되었다.
- [0531] ALXN1210 IV 그룹의 2명의 대상체에서, 임상시험계획서 편차가 메이저(major)로서 평가되었다. 한 대상체의 경우, 대상체가 추적 치료 내원 시에 참석하지 않아서 29일차의 ADA, PK, PD 및 실험실 평가를 수행하지 못했다. 다른 한 대상체의 경우, 대상체가 추적 치료 내원 시에 참석하지 않아서, 71일차에 PK 및 PD 샘플은 수집하지 못했다. 이러한 편차는 연구 설계(PK 관련 일차 평가변수)의 속성 상 메이저로서 평가되었지만, 결과의 해석에는 이러한 편차가 영향을 미치지 않은 것으로 간주되었다. 다른 임상시험계획서 편차 중 어느 것도 결과의 해석 또는 대상체의 안전성에 영향을 미치는 것으로 간주되지 않았다. 혈청 임신 시험 결과는 연구가 진행되는 동안 모든 대상체에서 음성이었다.
- [0532] 3. 약동학, 약력학 및 면역원성 평가
- [0533] 42명의 무작위배정된 대상체 모두에게 연구 약물을 투여하였고, 이들을 안전성 세트에 포함시켰다(표 19). 이들 대상체 모두를 정의에 기초하여 PD 세트 및 면역원성 분석 세트에도 포함시켰다. ALXN1210 SC 또는 ALXN1210 IV 중 어느 하나가 투여된 안전성 세트 내의 36명의 대상체는 PK 파라미터의 계산을 가능하게 할 정도로 충분한 혈청 농도를 가졌으며, 이들을 PK 세트에 포함시켰다(표 19).

표 19

분석 모집단(무작위배정된 모든 대상체)

	위약 SC (N = 6) n(%)	ALXN1210 SC (N = 24) n(%)	ALXN1210 IV (N = 12) n(%)
안전성 세트	6(100.0)	24(100.0)	12(100.0)
약동학 세트	0	24(100.0)	12(100.0)
약력학 세트	6(100.0)	24(100.0)	12(100.0)
면역원성 분석 세트	6(100.0)	24(100.0)	12(100.0)

참고: 백분율(%)은 n/N×100 과 동등함.

약어: IV = 정맥 내; N = 대상체의 총수; n = 대상체의 수; SC = 피하.

[0534]

[0535]

4. 인구통계 및 기타 베이스라인 특성

[0536]

치료군에 걸쳐, 대부분의 대상체는 남성(66.7%) 및 백인(69.0%)이었고, 평균(± SD) 연령은 35.0(± 7.65)세였다. 전체 모집단에 대한 평균(± SD) BMI는 24.035(± 3.1582)였다. 일반적으로, 인구통계는 치료군 전체적으로 균형이 잘 맞았다(표 20).

표 20

인구통계 데이터 - 처리에 의한 기술 통계(안전성 세트)

인구통계 파라미터		시험약 SC(n = 6)	ALXN1210 SC(N = 24)	ALXN1210 IV(N = 12)	전체 (N=42)
성별, n(%)	남성	4(66.7)	16(66.7)	8(66.7)	28(66.7)
	여성	2(33.3)	8(33.3)	4(33.3)	14(33.3)
연령(세)	N	6	24	12	42
	평균(± SD)	34.2(± 6.46)	36.2(± 7.73)	33.2(± 8.20)	35.0(± 7.65)
체중(kg)	N	6	24	12	42
	평균(± SD)	71.30(± 6.727)	72.69(± 12.892)	72.45(± 11.882)	72.42(± 11.698)
BMI(kg/m ²)	N	6	24	12	42
	평균(± SD)	23.220(± 2.4948)	23.846(± 3.3895)	24.820(± 3.0353)	24.035(± 3.1582)
민족, n(%)	히스패닉계 또는 라틴계	0	1(4.2)	1(8.3)	2(4.8)
	히스패닉계 또는 라틴계 아님	6(100.0)	23(95.8)	11(91.7)	40(95.2)
인종, n(%)	아시아인	1(16.7)	2(8.3)	2(16.7)	5(11.9)
	흑인 또는 아프리카계	1(16.7)	5(20.8)	0	6(14.3)
	미국인				
	백인	2(33.3)	17(70.8)	10(83.3)	29(69.0)
	기타	2(33.3)	0	0	2(4.8)

참고: 백분율(%)은 n/Nx100 과 동등함.

약어: BMI = 체질량 지수; IV = 정맥 내; max = 최대; min = 최소; N = 대상체의 총수; n = 대상체의 수; SC = 피하; SD = 표준 편차.

[0537]

[0538]

ALXN1210 SC군에서 5명(20.8%)의 대상체가 이전 약물의 사용을 보고하였다. 위약 SC 및 ALXN1210 IV군에서는 이전 약물의 사용에 대한 보고가 없었다. 병용 약물의 사용은 위약 SC군, ALXN1210 SC군, 및 ALXN1210 IV군에서 각각 3명(50.0%), 13명(54.2%), 및 8명(66.7%)이 보고하였다. 가장 흔히 사용된 병용 약물은 아닐리드, 예컨대, AE의 치료를 위한 아세트아미노펜/파라세타몰(15명)이었으며, 그 다음으로는 피임을 위한 정해진 조합의 프로게스토겐 및 에스트로젠(7명)이었다. 보고된 병용 약물 중 연구 결과에 영향을 미쳤을 것으로 예상되는 것은

없다.

[0539] 비약물학적 치료 및 절차를 취한 대상체는 없었다. ALXN1210 SC 또는 위약 SC의 모든 투약량은 100 mg SC 주사 (각각 1 mL)에 의해 4회에 걸쳐 복강 내 부위에 투여하였다. ALXN1210 IV의 모든 투약량은 인라인 필터가 구비된 IV 세트를 사용해 IV 주입에 의해 투여하였다. 모든 대상체에게 할당된 투약량을 투여하였다.

[0540] 5. 약동학, 약력학 및 면역원성 결과, 및 개별 대상체 데이터에 대한 표 작성

[0541] ALXN1210 SC 또는 ALXN1210 IV 중 어느 하나가 투여되었고, PK 파라미터의 계산을 가능하게 할 정도로 충분한 혈청 농도를 가진 안전성 세트 내의 모든 대상체로 이루어진 PK 세트에 대해 PK 분석을 수행하였다.

[0542] 도 49-50은 ALXN1210(선형 및 로그-선형 척도)의 SC 및 IV 투여 후 건강한 대상체에 대한 평균(± SD) 혈청 농도-시간 프로파일을 도시한다. 개별 ALXN1210 혈청 농도 대 명목 시간의 도표는 선형 척도(도 49) 및 로그-선형 척도(도 50)를 사용해 각각 제시된다.

[0543] ALXN1210의 SC 및 IV 투여 후 ALXN1210의 약동학적 파라미터는 표 21에 요약되어 있다. ALXN1210 SC는 총 24명의 대상체에게 투여되었고; SC 주사 후 중앙 값(범위) t_{max} 는 169.8(96.0 내지 508.1) 시간이었다. 기하학적 평균(CV%) $t_{1/2}$ 은 ALXN1210 SC 및 IV 투여의 경우 31.3일차(13.6)일차 및 29.9일차(15.4)에 각각 비슷하였다. ALXN1210의 소실은 IV 경로와 SC 경로 간에 유사하였다(도 49).

표 21

ALXN1210 약동학적 파라미터 요약(약동학 세트)

		C_{max}	t_{max}	AUC_t	AUC_{∞}	λ_z	$t_{1/2}$	CL 또는 CL/F	V_d 또는 V_d/f
치료	통계	[$\mu\text{g}/\text{mL}$]	[시간]	[시간* $\mu\text{g}/\text{mL}$]	[시간* $\mu\text{g}/\text{mL}$]	[/시간]	[시간]	[L/시간]	[L]
ALXN1210 SC(N = 24)	기하학적 평균	35.1	169.8 ^a	46734.5	47653.4	0.001	751.6	0.009	9.1
	기하학적 CV(%)	32.9	해당 없음	28.4	28.5	0.00	13.6	27.7	24.7
	범위 (최소, 최대)	19.5, 65.2	96.0, 508.1	26294.3, 99354.7	26834.0, 103195.2	0.001, 0.001	614.4, 1012.2	0.004, 0.015	5.7, 14.3
ALXN1210 IV(n = 12)	기하학적 평균	134.6	0.8 ^a	77892.8	78902.9	0.001	718.4	0.005	5.3
	기하학적 CV(%)	19.0	해당 없음	24.9	25.4	0.00	15.4	22.6	24.8
	범위 (최소, 최대)	99.6, 170.0	0.27, 2.0	57748.3, 151090.9	58146.6, 155019.7	0.001, 0.001	601.5, 990.1	0.003, 0.007	3.1, 7.1

^a t_{max} 로 제시된 중앙값.

참고: ALXN1210 SC 치료의 경우, CL 및 V_d 컬럼은 CL/F 및 V_d/f 를 각각 나타낸다.

약어: AUC_t = 시간 0에서 정량화 가능한 마지막 농도까지의 혈청 농도 대 시간 곡선 아래 면적;

AUC_{∞} = 시간 0에서 무한대까지의 혈청 농도 대 시간 곡선 아래 면적; CL 또는 CL/F =

혈청으로부터 약물의 총 신체 소실; C_{max} = 관찰된 최대 혈청 농도; CV = 변동 계수; h = 시간; IV =

정맥 내; L = 리터; max = 최대; min = 최소; n = 대상체 수; NA = 해당 없음; SC = 피하; $t_{1/2}$ = 말단

소실 반감기; t_{max} = 관찰된 최대 혈청 농도까지의 시간; V_d 또는 V_d/f = 분포 부피; λ_z = 말단 소실

속도 상수.

[0544]

[0545] 표 22는 ALXN1210 SC의 절대 생체 이용률을 요약한 것이다. ALXN1210 SC에 대한 PK 파라미터(C_{max} , AUC_t , 및 AUC_{Δ})를 데이터의 로그 변환 후 혼합 모델을 사용하여 통계적 분석에 의해 기준(ALXN1210 IV)과 비교하였다. ALXN1210(SC/IV)에 대한 C_{max} 의 GMR은 26.1%(95% CI: 21.3, 32.0)이었다. AUC_{Δ} 추정치(SC/IV)의 GMR에 기초하여 결정된 ALXN1210 SC의 절대 생체 이용률은 60.4%(95% CI: 49.7, 73.3)이었다.

표 22

ALXN1210 피하 투여의 절대 생체이용률의 통계적 분석(약동학 세트)

약동학적 파라미터	기하학적 평균				
	ALXN1210 SC (n = 24)	ALXN1210 IV (n = 12)	GMR(%)	90% CI	95% CI
C _{max} [µg/mL]	35.1	134.6	26.1	22.0~30.9	21.3~32.0
AUC _t [시간*µg/mL]	46734.5	77892.8	60.0	51.1~70.4	49.5~72.8
AUC _∞ [시간*µg/mL]	47653.4	78902.9	60.4	51.4~71.0	49.7~73.3

참고: 비율은 ALXN1210 SC 군의 기하학적 평균을 ALXN1210 IV 군의 기하학적 평균으로 나누고 이에 100을 곱한 것으로서 정의된다. 대상체에 대해 고정적이고 무작위적인 영향을 미치는 선형 혼합 모델을 사용하였다.

약어: AUC_t= 시간 0에서 정량화 가능한 마지막 농도까지의 혈청 농도 대 시간 곡선 아래 면적; AUC_∞= 시간 0에서 무한대까지의 혈청 농도 대 시간 곡선 아래 면적; CI = 신뢰 구간; C_{max}= 관찰된 최대 혈청 농도; GMR = 기하학적 평균 비율; h = 시간; IV = 정맥 내; n = 대상체 수; SC = 피하.

[0546]

[0547]

PD 분석은, 충분한 유리 및 총 C5 농도 데이터 및 cRBC 용혈 데이터를 가진 안전성 세트의 모든 대상체로 이루어진 PD 세트에 대해 수행하였다.

[0548]

도 51은 위약 SC, ALXN1210 SC, 및 ALXN1210 IV를 투여한 대상체를 대상으로 시간 경과에 따라 베이스라인으로부터 유리 C5 혈청 농도의 평균(± SD) 백분율 변화를 도시한다. 평균 유리 C5는 위약의 SC 투여 후 비교적 일정하게 유지되었다. ALXN1210의 단일 투약량 400 mg을 IV 투여한 결과, IV 투여 후 8일차까지 유리 C5의 즉각적이고 완전하게 가까운 억제(≥ 99%)가 나타났다. ALXN1210의 단일 투약량 400 mg을 SC 투여해도 유리 C5가 감소하였지만, IV 투여 후 보여진 것과 같은 정도가 아니었거나, 그 정도로 신속하게 나타나지 않았다. ALXN1210 SC 투여 후, 유리 C5(77%)의 평균적인 최대 억제는 투여 후 1주차에 발생했다.

[0549]

감소된 평균 C5 농도의 지속 시간 및 정도는 노출 의존적이었다. 도 52는 위약 SC, ALXN1210 SC, 및 ALXN1210 IV를 투여한 대상체를 대상으로 시간 경과에 따라 베이스라인으로부터 총 C5 혈청 농도의 평균(± SD) 백분율 변화를 나타낸다. 평균 총 C5 농도는 위약의 SC 투여 후 비교적 일정하게 유지되었다. 그러나, ALXN1210의 단일 투약량 400 mg을 투여한 결과 총 C5의 최대 평균은 SC 및 IV 투약 후 각각 베이스라인 대비 82%와 107% 증가하였다.

[0550]

도 53은 위약 SC, ALXN1210 SC, 및 ALXN1210 IV를 투여한 대상체를 대상으로 시간 경과에 따라 베이스라인으로부터 닭 적혈구(cRBC) 용혈의 평균(± SD) 백분율 변화를 나타낸다. 평균 cRBC 용혈은 위약의 SC 투여 후 비교적 일정하게 유지되었다. ALXN1210의 단일 투약량 400 mg을 IV 투여한 결과, 평균 cRBC 용혈을 즉시 억제하였으며, 최대 평균 감소는 88%였다. ALXN1210의 단일 투약량 400 mg을 SC 투여해도 cRBC 용혈이 억제되었지만, IV 투여와 비교해 같은 정도가 아니었거나, 그 정도로 신속하게 나타나지 않았다. cRBC 용혈의 최대 평균 억제인 29%는 ALXN1210 SC 투약 후 대략 1주일차에 발생했다. cRBC 억제의 지속 시간 및 정도는 노출 의존적이었다.

[0551]

면역원성 분석은 투여 전 및 투여 후 ADA 샘플을 채취한 안전성 세트의 모든 대상체로 이루어진 면역원성 분석 세트에 대해 수행하였다. 항약물 항체 검사는 투약 전 및 투약 후 15, 29, 57, 90, 120, 150 및 200일차에 수행하였다.

[0552]

ALXN1210 SC 치료군 내의 한 명의 대상체(대상체 0344-185)는 베이스라인(투약 전) 및 모든 투약 후 샘플에서 확인된 ADA 양성 샘플을 가졌다. 이 대상체 내의 모든 투약 후 항체 역가는 투약 전 역가 값 미만이었다. 이 대상체에서의 항약물 항체 양성 반응은 임상적으로 유의하거나 ALXN1210과 관련이 있는 것으로 간주되지 않았다. 따라서, 이 대상체는 아래에 제공된 면역원성 요약에 포함되지 않는다.

[0553]

총 4명의 대상체(ALXN1210 SC 군: 3/23명[13%] 및 ALXN1210 IV 군: 1/12명[8.3%])에서 치료로 인한 ADA가 나타났다. ALXN1210 SC 군에서: 첫 번째 대상체는 57, 90, 120, 150 및 200일차에 ADA 양성이었다. 모든 ADA 양성 값은 에콜리주맙 교차 반응성에 대해 양성이었다. 두 번째 대상체는 29, 57, 90, 120, 150, 및 200일차에 ADA 양성이었다. 모든 ADA 양성 값은 90일차에 음성인 것을 제외하고는 에콜리주맙 교차 반응성에 대해 양성이었다.

세 번째 대상체는 90, 120, 150, 및 200일차에 ADA 양성이었다. 모든 ADA 양성 값은 에쿨리주맙 교차 반응성에 대해 양성이었다.

[0554] ALXN1210 IV 그룹에서: 한 명의 대상체가 15, 29, 90, 120, 150 및 200일차에 ADA 양성이었다. 모든 ADA 양성 값은 에쿨리주맙 교차 반응성에 대해 음성이었다.

[0555] 투약 후 가장 빠른 양성 ADA 반응은 SC 및 IV 투여의 경우 각각 29일차 및 15일차에 나타났다. ADA 양성 샘플에 대한 ADA 역가는 낮았으며 < 1.0 내지 27이었다. SC 투여 후 대부분의 ADA 양성 샘플에서, ADA는 에쿨리주맙에 대해 교차 반응하였다. IV 투여 후, ADA는 에쿨리주맙에 교차 반응하지 않았다. 모든 ADA 양성 대상체는 추적 치료 기간 종료 시까지 양성을 유지하였다. ADA 양성 대상체의 수가 적었기 때문에, PK 및 PD에 대한 ADA의 공식적인 영향 평가를 수행할 수 없었다. 이들 대상체에서 제한된 개별 PK 및 PD 결과의 검사는 ALXN1210의 PK 또는 PD에 대한 면역원성의 명백한 영향이 없음을 시사한다.

[0556] 6. 약동학, 약력학 및 면역원성 결론

[0557] SC 주사 후 중앙값(범위) t_{max} 는 169.8(96.0 내지 508.1시간)이었다. 기하학적 평균 말단 소실 반감기는 ALXN1210 SC 및 IV 투여 후 각각 31.3일 및 29.9일로 유사하였다.

[0558] C_{max} 추정치(SC/IV)의 GMR은 26.1%(95% CI: 21.3, 32.0)이었다. AUC Δ 추정치(SC/IV)의 GMR에 기초한 ALXN1210 SC의 절대 생체 이용률은 60.4%(95% CI: 49.7, 73.3)이었다.

[0559] 유리 및 총 C5 혈청 농도 및 cRBC 용혈에 의해 평가한 바와 같이, PD 반응의 정도와 지속 시간은 노출 의존적이었다. ALXN1210의 단일 투약량 400 mg을 IV 투여한 결과, 연구 약물 투여 후 8일차까지 유리 C5의 즉각적이고 완전하게 가까운 억제($\geq 99\%$)가 나타났다. 4회의 100 mg SC 주사로 투여된, ALXN1210의 단일 투약량 400 mg의 투여도 유리 C5를 감소시켰지만, IV 투여와 같은 정도가 아니었거나, 그 정도로 신속하게 나타나지 않았다. 유리 C5에서의 최대 평균 억제는 77%로서, SC 투여 후 대략 1주차에 나타났다. ALXN1210의 단일 투약량 400 mg을 투여한 결과 총 C5의 최대 평균은 SC 및 IV 투약 후 각각 베이스라인 대비 82%와 107% 증가하였다. ALXN1210의 단일 투약량 400 mg을 IV 투여한 결과, 평균 cRBC 용혈이 즉시 억제되었으며, 최대 평균 감소는 87%였다. ALXN1210의 단일 투약량 400 mg을 SC 투여해도 cRBC 용혈이 억제되었지만, IV 투여와 비교해 같은 정도가 아니었거나, 그 정도로 신속하게 나타나지 않았다. cRBC 용혈의 최대 평균 억제인 29%는 SC 투여 후 대략 8일차에 발생했다.

[0560] 치료로 발생한 ADA는 ALXN1210 SC 및 ALXN1210 IV 군에서 각각 3/23명(13%)과 1/12명(8.3%)으로 보고되었으며, 낮은 ADA 역가 값은 <1.0 내지 27이었다. 투약 후 가장 빠른 ADA 반응은 SC 및 IV 투여의 경우 각각 29일차 및 15일차에 나타났다. SC 투여 후 대부분의 ADA 양성 샘플에서, ADA는 에쿨리주맙에 대해 교차 반응하였다. IV 투여 후, ADA는 에쿨리주맙에 교차 반응하지 않았다. 모든 ADA 양성 대상체는 추적 치료 기간 종료 시까지 양성을 유지하였다. ALXN1210의 PK 또는 PD에 대한 면역원성의 명백한 영향은 없었다.

[0561] ALXN1210 SC 치료군 내의 한 명의 추가 대상체가 베이스라인(투약 전) 및 모든 투약 후 샘플에서 확인된 ADA 양성 샘플을 가졌다. 이 대상체 내의 모든 투약 후 항체 역가는 투약 전 역가 값 미만이었다. 이 대상체에서의 항약물 항체 양성 반응은 ALXN1210과 관련이 없었다.

[0562] 7. 노출 정도

[0563] 단일 투약량의 위약을 투여한 모든 대상체를 다음과 같이 안전성 세트(N 42)에 포함시켰다: 위약 SC(n = 6); ALXN1210 SC(n = 24); 및 ALXN1210 IV(n = 12). ALXN1210을 IV 투여받도록 배정된 각 대상체에게, 총 주입 부피(80 mL)의 연구 약물을 투여하였다. 한 명의 대상체에서, 완전한 주입에 불충분한 시간이 펌프에 프로그래밍되어 있었기 때문에, 주입을 1분 동안 중단시켰다. ALXN1210 SC 또는 위약 SC가 투여된 각 대상체에게, 총 주입 부피(4 mL)의 연구 약물을 투여하였다.

[0564] 8. 이상 반응

[0565] 3개의 치료군에 걸쳐, 35/42명(83.3%)의 대상체가 75건의 TEAE(모두 등급 1)를 경험하였다. 적어도 1건의 TEAE를 경험한 대상체의 비율은 ALXN1210 IV 군, 위약 SC 군, 및 ALXN1210 SC 군에서 각각 91.7%, 83.3%, 및 79.2%이었다. 연구 기간 동안 사망이나 SAE는 보고되지 않았다. TEAE로 인해 연구 약물을 중단하거나 연구를 철회한 대상체는 없었다(표 23). 모든 TEAE는 연구 과정이 진행되는 동안 해결되었다. TEAE의 대부분은 임의의 약물을 필요로 하지 않았고, 임의의 시점에 비약리학적 중재를 요구한 대상체도 없었다.

[0566] [표 22]

치료 후 발생한 이상반응(TEAE) - 종합 요약(안전성 세트)

	위약 SC (n = 6)		ALXN1210 SC (N = 24)		ALXN1210 IV (N = 12)		전체 (N=42)	
	E	n(%)	E	n(%)	E	n(%)	E	n(%)
적어도 1 개의 TEAE 를 경험한 대상체	15	5(83.3)	38	19(79.2)	22	11(91.7)	75	35(83.3)
관련 TEAE	0	0	2	2(8.3)	1	1(8.3)	3	3(7.1)
무관한 TEAE	15	5(83.3)	36	18(75.0)	21	11(91.7)	72	34(81.0)
등급 1	15	5(83.3)	38	19(79.2)	22	11(91.7)	75	35(83.3)
등급 2	0	0	0	0	0	0	0	0
등급 3	0	0	0	0	0	0	0	0
등급 4	0	0	0	0	0	0	0	0
등급 5	0	0	0	0	0	0	0	0
적어도 1 개의 SAE 를 경험한 대상체	0	0	0	0	0	0	0	0
중단을 초래한 TEAE 를 앓는 대상체	0	0	0	0	0	0	0	0
연구 약물 투여 중 TEAE 를 경험한 대상체 *	0	0	0	0	0	0	0	0
사망	0	0	0	0	0	0	0	0

참고: 백분율(%)은 n/Nx100 과 동등함.

등급 1 = 경증; 등급 2 = 중간; 등급 3 = 중증; 등급 4 = 생명이 위험하거나 불구화; 등급 5 = TEAE 와 관련하여 사망.

관련이 있는 TEAE = TEAE 와 관련될 가능성이 있음, 관련될 가능성이 있거나 확실히 관련됨; 무관한 TEAE = TEAE 와 관계가 없거나 관련성이 거의 없음.

* ALXN1210 IV 의 경우, 주입 도중에 TEAE 가 발생했다면, TEAE 는 연구 약물이 투입되는 동안 발생한 것으로 간주하였으며; 위약 SC 및 ALXN1210 SC 의 경우, 이상반응이 첫 번째 주사와 마지막 주사 사이에 발생했다면, 이상반응은 연구 약물이 투여되는 동안 발생한 것으로 간주하였다.

약어: E = 이벤트 수; IV = 정맥 내; N = 위험이 있는 대상체의 총 수; n = AE 가 나타난 대상체의 수; SC = 피하; SAE = 중대한 이상 반응; TEAE = 치료로 발생한 이상반응

[0567]

[0568] 총 75건의 TEAE가 35명의 대상체에서 보고되었다. 치료군에 걸쳐 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 비인두염(23/42명, 54.8%)과 두통(7/42명, 16.7%)이었다. 모든 TEAE는 기관계 대부분류(SOC) 및 대표 용어에 따라 표 23에 요약되어 있다.

표 23

치료 후 발생한 이상반응 - 기관계 대분류 및 대표 용어(안전성 세트)에 의한 빈도표

주요 기관계 대분류 대표 용어	위약 SC (n = 6)		ALXN1210 SC (N = 24)		ALXN1210 IV (N = 12)		전체 (N=42)	
	E	n(%)	E	n(%)	E	n(%)	E	n(%)
TEAE 를 경험한 대상체	15	5(83.3)	38	19(79.2)	22	11(91.7)	75	35(83.3)
감염 및 감염증	10	5(83.3)	18	14(58.3)	9	8(66.7)	37	27(64.3)
비인두염	7	5(83.3)	13	11(45.8)	8	7(58.3)	28	23(54.8)
하기도 감염, 칸디다 귀두염	1	1(16.7)	1	1(4.2)	0	0	2	2(4.8)
봉와직염	0	0	0	0	1	1(8.3)	1	1(2.4)
위장염	1	1(16.7)	0	0	0	0	1	1(2.4)
족부백선	0	0	1	1(4.2)	0	0	1	1(2.4)
상기도 감염, 바이러스성 상기도 감염	0	0	1	1(4.2)	0	0	1	1(2.4)
위음질 칸디다증	1	1(16.7)	0	0	0	0	1	1(2.4)
신경계 장애	3	3(50.0)	5	3(12.5)	4	4(33.3)	12	10(23.8)
두통	3	3(50.0)	2	1(4.2)	3	3(25.0)	8	7(16.7)
편두통	0	0	2	2(8.3)	1	1(8.3)	3	3(7.1)
전조증상을 동반하는 편두통	0	0	1	1(4.2)	0	0	1	1(2.4)
위장관 장애	2	1(16.7)	4	3(12.5)	3	3(25.0)	9	7(16.7)
설사	1	1(16.7)	2	1(4.2)	1	1(8.3)	4	3(7.1)
메스꺼움	1	1(16.7)	0	0	1	1(8.3)	2	2(4.8)
소화불량	0	0	1	1(4.2)	0	0	1	1(2.4)
치통	0	0	0	0	1	1(8.3)	1	1(2.4)
구토	0	0	1	1(4.2)	0	0	1	1(2.4)
근골격 및 결합 조직 장애	0	0	3	3(12.5)	3	3(25.0)	6	6(14.3)
근골격계 통증	0	0	1	1(4.2)	1	1(8.3)	2	2(4.8)
근육통	0	0	1	1(4.2)	1	1(8.3)	2	2(4.8)
요통	0	0	1	1(4.2)	0	0	1	1(2.4)
사지 통증	0	0	0	0	1	1(8.3)	1	1(2.4)
호흡기, 흉부 및 중격동 장애	0	0	3	3(12.5)	3	3(25.0)	6	6(14.3)
기침	0	0	0	0	2	2(16.7)	2	2(4.8)
비출혈	0	0	1	1(4.2)	1	1(8.3)	2	2(4.8)
알레르기성 부비동염	0	0	1	1(4.2)	0	0	1	1(2.4)
구강인두 통증	0	0	1	1(4.2)	0	0	1	1(2.4)
부상, 중독, 및 시술 후 합병증	0	0	2	2(8.3)	0	0	2	2(4.8)
절지동물에 의한 교상	0	0	1	1(4.2)	0	0	1	1(2.4)

[0569]

주요 기관계 대분류 대표 용어	위약 SC (n = 6)		ALXN1210 SC (N = 24)		ALXN1210 IV (N = 12)		전체 (N=42)	
	E	n(%)	E	n(%)	E	n(%)	E	n(%)
관절 탈구	0	0	1	1(4.2)	0	0	1	1(2.4)
전신 장애 및 투여 부위 병태	0	0	1	1(4.2)	0	0	1	1(2.4)
혈관 천공 부위 타박상	0	0	1	1(4.2)	0	0	1	1(2.4)
면역계 장애	0	0	1	1(4.2)	0	0	1	1(2.4)
계절성 알레르기	0	0	1	1(4.2)	0	0	1	1(2.4)
피부 및 피하조직 장애	0	0	1	1(4.2)	0	0	1	1(2.4)
구진성 발진	0	0	1	1(4.2)	0	0	1	1(2.4)

참고: 백분율(%)은 n/Nx100 과 동등함.
 각 대상체는 이상반응의 실제 발생 회수에 상관없이 주어진 SOC 및 대표 용어에 대해 한 번만 계수된다.
 SOC 및 대표 용어 분류는 MedDRA v20.0 에 따른다.
 약어: E = 이상반응 수; IV = 정맥 내; MedDRA = 국제 의학 용어; N = 위험이 있는 대상체의 총 수; n = 이상반응이 나타난 대상체의 수; SC = 피하; SOC = 기관계 대분류; TEAE = 치료로 발생한 이상반응

[0570]

[0571]

대부분의 TEAE(72/75개의 TEAE, 96%)는 ALXN1210 치료와 관련이 없는 것으로 간주되었다. 치료군에 걸쳐, 3/42명(7.1%)의 대상체가 다음과 같은 3건의 TEAE를 보고하였고, 이는 시험자에 의해 ALXN1210 치료와 관련이 있고 ("관련될 가능성이 있음") 등급 1(경증)로 평가되었다: (1) ALXN1210 SC 군의 대상체 한 명의 상기도 감염, (2) ALXN1210 SC 중 한 명의 편두통, 및 (3) ALXN1210 IV 군의 한 명의 두통. 75건의 TEAE는 등급 1(경증)으로 분

류하였다. TEAE로 인해 사망하거나, SAE를 경험했거나, 연구 약물 또는 연구를 중단한 대상체는 없었다.

- [0572] 전체적으로, 혈액학, 응고, 혈액 화학, 소변 검사 및 소변 화학 물질에 대한 평균 값은 기준 범위 내에 있었고, 베이스라인 대비 평균이 변화하는 뚜렷한 경향이 없었다.
- [0573] 대부분의 대상체가 연구에 들어갈 때는 혈액학, 소변 검사, 응고, 혈액 화학, 소변 화학 물질 파라미터가 정상 값이었다(즉, 기준 범위 내에 있었음). 치료군에 걸쳐 명백한 변화의 경향은 관찰되지 않았다. 실험실 파라미터 중 일부에 대해서는 연구가 진행되는 동안 베이스라인 정상치에서 비정상치(등급 1[경증] 또는 등급 2[중간])로 변화하는 것이 관찰되었지만, 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않았다. 대부분의 변화는 일시적이었고 연구 도중에 해결되었다.
- [0574] 연구가 진행되는 동안 ALXN1210 SC 군의 3명의 대상체에서 등급 3 비정상치로의 변화가 보고되었다. 등급 3 비정상치로의 변화 중 AE로서 보고된 것은 없었다.
- [0575] 첫 째, 한 명의 대상체에서 호중구 계수의 감소가 보고되었다. 베이스라인에서의 호중구 계수는 $3.77 \times 10^9/L$ 이었다. 43일차에 평가된 호중구 계수는 $0.95 \times 10^9/L$ 이었다(정상 범위: $2.0 \sim 7.5 \times 10^9/L$). 호중구 계수는 57일차에 정상 범위 내에 있었다.
- [0576] 두 명의 대상체에서 칼륨 수준 증가(정상 범위: 3.5 내지 5.1 mmol/L)가 보고되었다. 베이스라인 칼륨 수준이 4.5 mmol/L였던 한 명의 대상체에서, 150일차에 평가된 칼륨 수준은 6.1 mmol/L이었다. 같은 날(예정되지 않은 내원) 반복 측정된 칼륨 수준은 정상 범위 내에 있었다. 베이스라인 칼륨 수준이 4.6 mmol/L였던 또 다른 대상체에서, 90일차에 평가된 칼륨 수준은 6.4 mmol/L였다. 이 대상체는 스크리닝 시(다른 날짜의 스크리닝을 내원 중에는 5.2 내지 6.2 mmol/L 범위였음) 및 대부분의 연구 내원 기간에 걸쳐 비정상적인 칼륨 값을 나타냈다. 칼륨 수준의 증가는 일시적이었고; 기록된 값은 150일차와 200일차에 정상 범위 내에 있었다.
- [0577] 바이탈 사인 측정치에 있어서는 베이스라인 대비 주목할 변화가 없었고, 개별 대상체를 대상으로 일관되게 관찰한 바이탈 사인에 있어서도 임상적으로 유의한 이상이 관찰되지 않았다.
- [0578] AE로서 보고된 소견 이외에, 임상적으로 유의한 신체검사 소견을 가진 대상체는 없었다. ECG 또는 원격계측 모니터링 결과에서 베이스라인 대비 주목할만한 평균 변화가 없었다.
- [0579] QT 간격의 변화는 Fridericia 공식(QTcF)을 사용하여 보정하였다. 위약 SC 군의 한 명의 대상체에서, 500 msec를 초과하는 평균 QT 간격이 스크리닝 시(510.0 msec), 2일차(508.7 msec), 150일차(516.6 msec) 및 200일차(612.9 msec)에 관찰되었다. 동일한 대상체에서의 평균 QTcF 간격은 스크리닝 시, 2일차, 150일차, 및 200일차에 각각 449.7msec, 443.7msec, 451.9msec, 및 501.3msec였다. QT 및 QTcF 간격의 증가는 위약군의 본 여성 대상체에서 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않았다. 이러한 변화는 AE로 보고되지도 않았다. 연구가 진행되는 동안, 평균 QT와 QTcF 간격에 있어서 베이스라인 대비 주목할만한 변화는 관찰되지 않았다.
- [0580] 주입 또는 주사 부위 평가는 SOI로부터 15분 이내, 30분 ± 15분, 2시간차, 4시간차, 8시간차, 2일차(48시간), 및 3일차(72시간, 총 6회 평가)에 수행하였다. 경결 또는 반응이 1 cm 미만인 경우, 24시간 이상 지속되지 않는 한 AE로서 간주되지 않았다. ALXN1210 SC 군의 5/24명의 대상체에서 EOI 후 30분만에 홍반이 관찰되었고, 1명의 대상체에서는, 2/4 주사 부위에서 주사 후 2시간만에 최소(3 mm) 홍반이 나타났으며 마지막 시점에서는 나타나지 않았다. ALXN1210 SC 군에서 1/24명의 대상체에서 EOI 후 30분만에 최소 경결 또는 부기(10 mm)가 보고되었으며, 이는 마지막 평가에서는 관찰되지 않았다. 그러나, 이들 중 AE로 간주될 정도로 임상연구계획서에 정의된 기준을 만족한 것은 없었다. 주입 또는 주사 부위의 통증을 VAS를 사용해 대상체별로 평가하였다(0 내지 100 mm). 대부분의 주입 및 주사의 경우, 주입 부위에서의 통증은 모든 평가에서 0 mm로 평가하였다. SC 군의 2명의 대상체가 1일차에 3~5 mm의 일시적인 통증을 보고하였고, IV 군의 3명의 대상체는 주입 후 최소(1~5 mm) 통증을 보고하였다.
- [0581] 9. 안전성 결론
- [0582] 단일 투약량의 연구 약물(위약 SC, ALXN1210 SC, 또는 ALXN1210 IV)을 투여한 모든 대상체를 안전성 세트(N = 42)에 포함시켰다. 3개의 치료군에 걸쳐, 35/42명(83.3%)의 대상체가 75건의 TEAE를 경험하였다. 3/75건의 TEAE(4%)만이 ALXN1210과 관련이 있는 것으로 간주된 반면, 72/75건(96%)은 ALXN1210 치료와 관련이 없는 것으로 간주되었다. 모든 TEAE는 경증(등급 1)이었고, 연구 과정이 진행되는 동안 해결되었다. TEAE의 대부분은 아무런 약물을 필요로 하지 않았고, 임의의 시점에 비약리학적 중재를 요구한 대상체도 없었다. 가장 빈번하게 보

고된 TEAE는 비인두염(23/42명, 54.8%)과 두통(7/42명, 16.7%)이었다.

[0583] 연구 기간 동안 사망이나 SAE는 없었다. 보고된 TEAE 중 연구 약물 중단 또는 연구로부터 대상체의 철회로 이어진 경우는 없었다. 전체적으로, 연구 기간 또는 추적 치료 동안 실험실 파라미터, 바이탈 사인, 신체 검사, ECG 또는 원격계측에 있어서 임상적으로 유의한 변화는 없었다. 임의의 단일 용량으로 SC 주사 또는 IV 주입하는 동안 또는 그 이후 과민증의 임상적 증거는 없었다. ADA 양성 결과를 보인 대상체에서는 알레르기 반응 또는 과민증과 관련된 임상적 징후나 증상이 나타나지 않았다.

[0584] 10. 논의 및 종합적 결론

[0585] 본 임상 제1상 연구의 목적은 건강한 대상체에서 단일 용량의 ALXN1210 400 mg SC의 안전성, 내약성, PK, PD, 및 면역원성을 단일 용량인 400 mg의 ALXN1210 IV 또는 위약 SC와 비교하여 평가하는 것이다. 총 42명의 대상체를 무작위배정하였고, 이들에게 다음의 연구 약물을 투여하였다: 위약 SC(n = 6); ALXN1210 SC(n = 24); 및 ALXN1210 IV(n = 12).

[0586] 400 mg의 투약량으로 SC 경로를 통해 투여된 ALXN1210는 건강한 대상체에서 내약성이 양호하였다. AUC_{Δ} 추정치 (SC/IV)의 GMR에 기초한 ALXN1210 SC의 절대 생체 이용률은 60.4%(95% CI: 49.7, 73.3)이었다. 기하학적 평균 $t_{1/2}$ 추정치는 ALXN1210 SC 및 IV 투여 후 각각 31.3일과 29.9일이었다. 유리 및 총 C5 혈청 농도 및 cRBC 용혈에 의해 평가한 바와 같이, PD 반응의 정도와 지속 시간은 노출 의존적이었다.

[0587] 항약물 항체는 ALXN1210 SC 및 ALXN1210 IV 군에서 각각 3/23명(13%)과 1/12명(8.3%)의 대상체에서 보고되었으며, ADA 양성 역가 값은 <1.0 내지 27이었다. 투약 후 가장 빠른 반응은 SC 및 IV 투여의 경우 각각 29일차 및 15일차에 나타났다. SC 투여 후 대부분의 ADA 양성 샘플에서, ADA는 에콜리주맙에 대해 교차 반응하였다. 양성 ADA 반응을 나타내는 대상체의 경우, 알레르기 반응 또는 과민증(과민반응(anaphylaxis) 포함)과 일치하는 임상 징후나 증상이 없었다. 또한, ALXN1210의 PK 또는 PD에 대한 명백한 영향을 확인할 수 없었다.

[0588] 연구가 진행되는 동안, 어떠한 치료군에서도 예상치 못한 안전성 문제는 없었다. 연구가 진행되는 동안 사망이나 SAE는 발생하지 않았으며, 연구 약물 중단 또는 연구 철회로 이어지는 TEAE를 경험한 대상체도 없었다.

서열 요약

<p>서열번호 1 에콜리주맙의 중쇄 CDR1의 아미노산 서열(조합된 Kabat-Chothia 정의 하에 정의됨) GYIFSNYWIQ</p>
<p>서열번호 2 에콜리주맙의 중쇄 CDR2의 아미노산 서열(Kabat 정의 하에 정의됨) EILPGSGSTEYTENFKD</p>
<p>서열번호 3 에콜리주맙의 중쇄 CDR3의 아미노산 서열(조합된 Kabat 정의 하에 정의됨) YFFGSSPNWYFDV</p>
<p>서열번호 4 에콜리주맙의 경쇄 CDR1의 아미노산 서열(Kabat 정의 하에 정의됨) GASENIYGALN</p>
<p>서열번호 5 에콜리주맙의 경쇄 CDR2의 아미노산 서열(Kabat 정의 하에 정의됨) GATNLAD</p>
<p>서열번호 6 에콜리주맙의 경쇄 CDR3의 아미노산 서열(Kabat 정의 하에 정의됨) QNVLNTPLT</p>
<p>서열번호 7 에콜리주맙의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEY TENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARY FFGSSPNWYFDVWGQGITLVTVSS</p>
<p>서열번호 8 에콜리주맙, 라블리주맙, 및 BNJ421 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGATNLADGVPSRFSGSGGIDFTLTISSLPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTKVEIK</p>
<p>서열번호 9 에콜리주맙 및 BNJ421 항체의 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열 ASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDK TVERKC CVECPCPAPPVAGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNYHTQKSLSLGK</p>
<p>서열번호 10 에콜리주맙의 전체 중쇄의 아미노산 서열</p>

[0589]

<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYIFSNYWIQWVRQAPGGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVIMTRDTSSTVYMESSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSSASTKGPSVFPPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYLSVVTVSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVRKCCEPCPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHIALHNHYTQKSLSLGLGK</p>
<p>서열번호 11 에콜리주맵, 라블리주맵, 및 BNJ421 항체의 전체 경쇄의 아미노산 서열</p> <p>DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCGASENIYGALNWIYQQKPKAPKLLIYG ATNLAADGVPSRFSGSGSDFTLTITSSLQPEDFATYQCQVNLNPLTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSYISLSTLTLSKADYERHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC</p>
<p>서열번호 12 라블리주맵 및 BNJ421 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGHIFSNYWIQWVRQAPGGLEW MGEILPGSGHTEYTENFKDRVIMTRDTSSTVYMESSLRSEDTAVYYC ARYFFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSS</p>
<p>서열번호 13 라블리주맵의 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열</p> <p>ASTKGPSVFPPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYLSVVTVSSNFGTQTYTCNVVDHKPSNTKVDKTVR KCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVDVVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVLHEALHSHYEQKSLSLGLGK</p>
<p>서열번호 14 라블리주맵의 전체 중쇄의 아미노산 서열</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGHIFSNYWIQWVRQAPGGLEWM GEILPGSGHTEYTENFKDRVIMTRDTSSTVYMESSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSSASTKGPSVFPPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYLSVVTVSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVRKCCEPCPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYEQKSLSLGLGK</p>
<p>서열번호 15 YTE 치환을 포함하는 IgG2 중쇄 불변 영역 변이체의 아미노산 서열</p> <p>ASTKGPSVFPPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH</p>

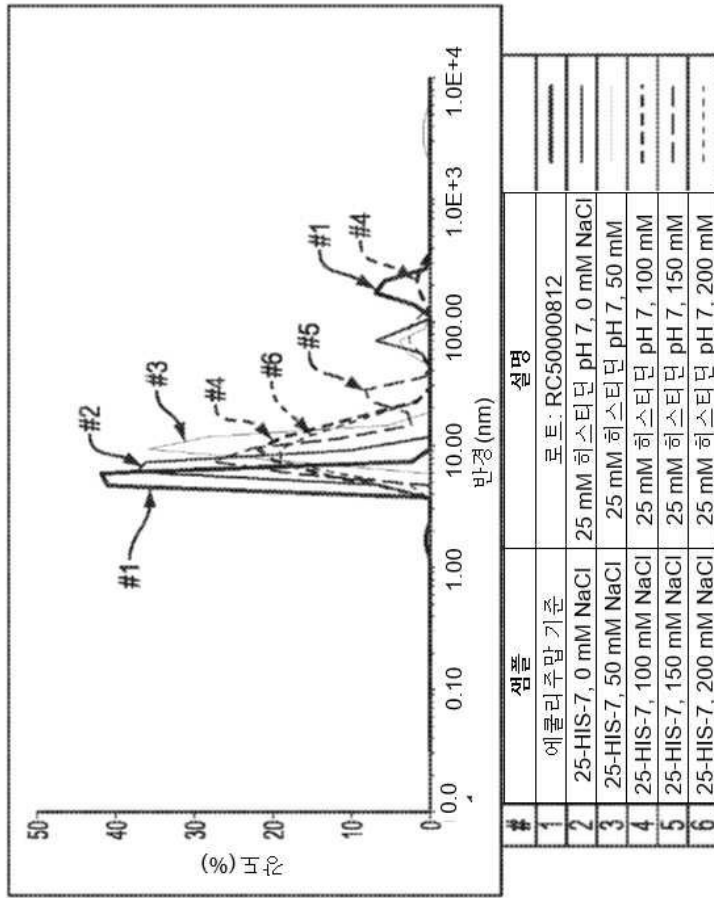
[0590]

<p>TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVVDHKPSNTKVDKTVERKC CVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDYLITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQF NWWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS VLTVHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYF SDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>서열번호 16 서열번호 15(위)에 표시된 중쇄 불변 영역을 포함하는 에쿨리주맙 변이체의 전체 중쇄의 아미노산 서열</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHIFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNF GTQTYTCNVVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPCPAPPVAGPSVFLFPPK KDTLITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWWYVDGMEVHNAKTKPREEQ FNSTFRVVS VLTVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSL PGK</p>
<p>서열번호 17 서열번호 4에 대한 위치 8에서 글리신이 히스티딘으로 치환되는 에쿨리주맙의 경쇄 CDR1의 아미노산 서열(Kabat 정의 하에 정의됨)</p> <p>GASENIYHALN</p> <p>서열번호 18 서열번호 2에 대한 위치 8에서 세린이 히스티딘으로 치환되는 에쿨리주맙의 중쇄 CDR2의 아미노산 서열을 도시함.</p> <p>EILPGSGHTEYTENFKD</p> <p>서열번호 19 (서열번호 1에 대한) 위치 2에서 티로신이 히스티딘으로 치환되는 에쿨리주맙의 중쇄 CDR1의 아미노산 서열</p> <p>GHIFSNYWIQ</p> <p>서열번호 20 BNJ421 항체의 전체 중쇄의 아미노산 서열</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGGLEW MGEILPGSGHTEYTENFKDRVMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVY ARYFFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHIFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQ YTCNVVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDILMIS RTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRIVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK</p>

[0591]

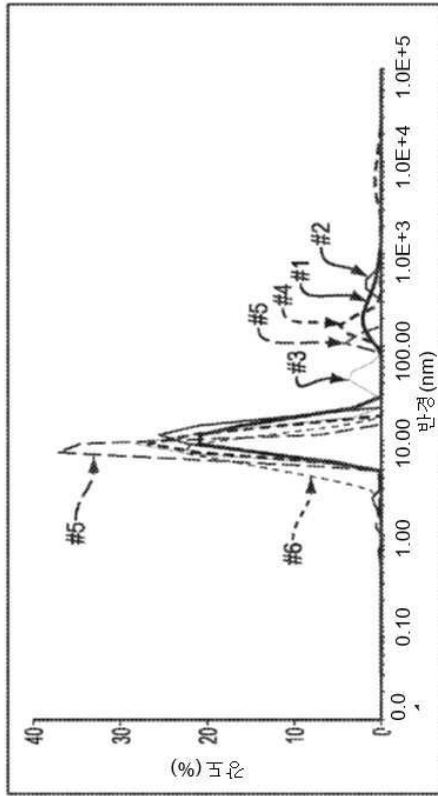
도면
도면1

동적 광 산란, 히스티딘 완충액 교환
ALXN1210(50 mg/mL)의 염적정



도면2

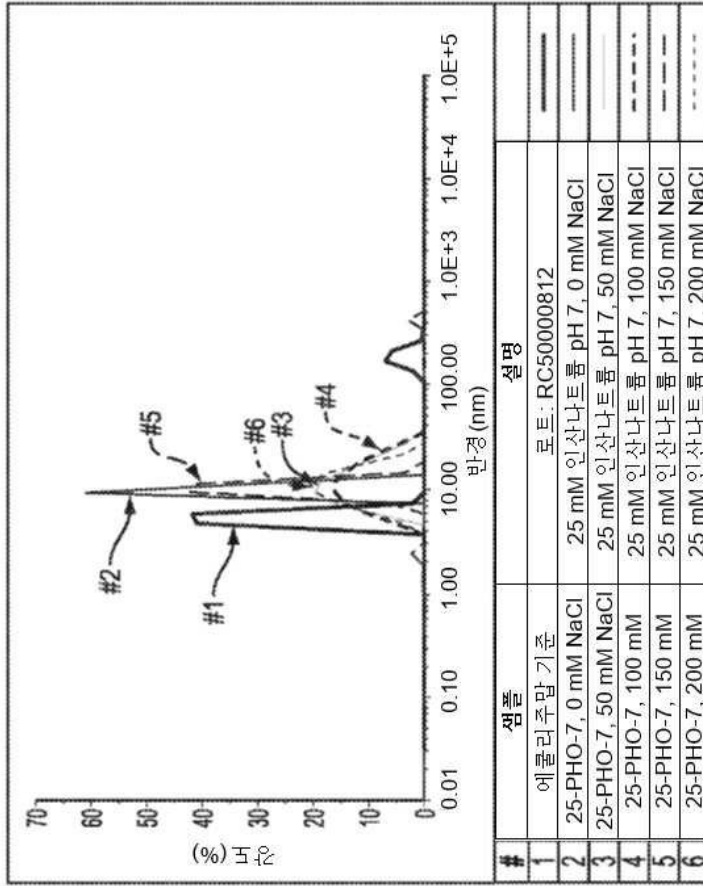
동적 광 산란, 완충액 교환 ALXN1210(50 mg/mL)의 L-아르기닌 적정



#	샘플	설명
1	1210-SPPD-14-023, 0 mM L-아르기닌	10 mM 인산나트륨, 150 mM NaCl, pH 7, 50 mg/mL, 0 mM L-아르기닌
2	1210-SPPD-14-023, 1 mM L-아르기닌	10 mM 인산나트륨, 150 mM NaCl, pH 7, 50 mg/mL, 1 mM L-아르기닌
3	1210-SPPD-14-023, 2 mM L-아르기닌	10 mM 인산나트륨, 150 mM NaCl, pH 7, 50 mg/mL, 2 mM L-아르기닌
4	1210-SPPD-14-023, 5 mM L-아르기닌	10 mM 인산나트륨, 150 mM NaCl, pH 7, 50 mg/mL, 5 mM L-아르기닌
5	1210-SPPD-14-023, 10 mM L-아르기닌	10 mM 인산나트륨, 150 mM NaCl, pH 7, 50 mg/mL, 10 mM L-아르기닌
6	1210-SPPD-14-023, 25 mM L-아르기닌	10 mM 인산나트륨, 150 mM NaCl, pH 7, 50 mg/mL, 25 mM L-아르기닌

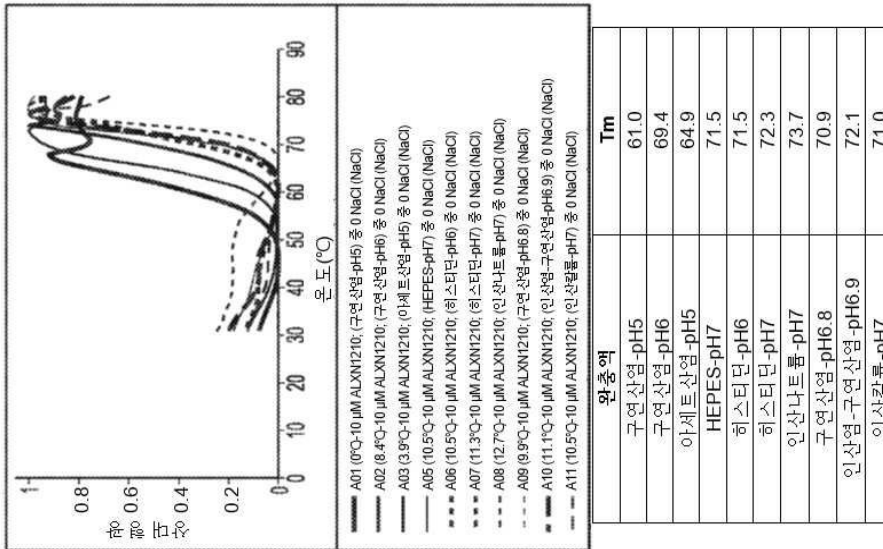
도면3

동적 광 산란, 인산염 완충액 교환된 ALXN1210(50 mg/mL)의 염적정



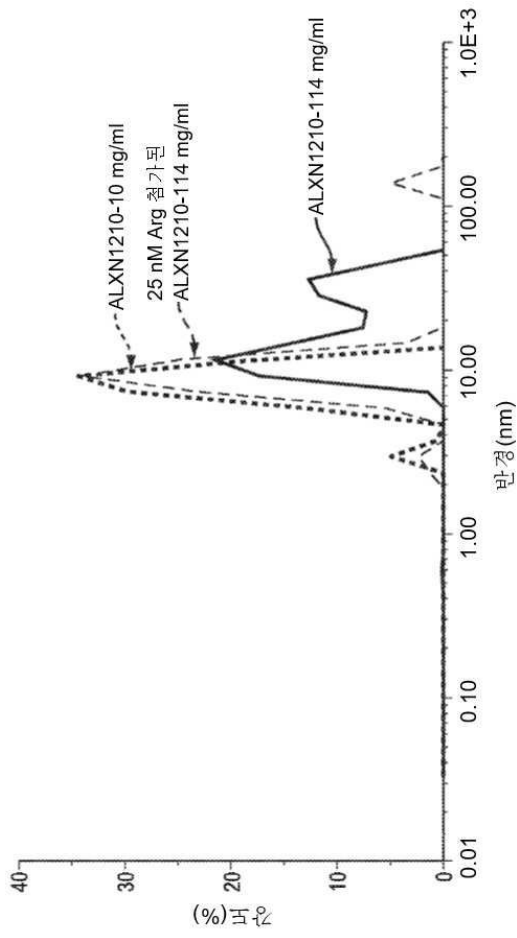
도면4

시차 주사 열광, 완충액 교환된 ALXN1210(50 mg/mL)



도면5

동적 광 산란, L-아르기닌이 없는 10 mg/mL 및 114 mg/mL 의 ALXN1210, 및 L-아르기닌이 첨가된 114 mg/mL 의 ALXN1210



도면6

2-8°C에서 T=0 주차 내지 T=2 주차의 ALXN1210 에 대한 단기 안정성 연구 결과

2-8°C		T=0				1 주차				2 주차					
샘플 ID	샘플 설명	외관	오스몰농도(m Osm/kg)	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	iCE	외관	pH	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	iCE	외관	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	iCE
1210-25H-8Suc-7.2	ALXN1210, 25 mM 히스타딘 pH 7.2, 8%		299	58.4	98.9	범위 6.02~6.53		6.99	58.0	98.9	범위 6.01~6.51		58.6	98.8	범위 6.02~6.53
	1210-25H-5Sor-7.2		338	47.2	98.9	범위 6.01~6.53		7.02	46.6	98.9	범위 6.01~6.52		46.8	98.8	범위 6.02~6.53
1210-AS-25H-8Suc-7.2	ALXN1210, 25 mM 히스타딘 pH 7.2, 8%		301	73.2	98.2	범위 6.02~6.53	약간 유백색, 심각적으 로 입자가 없음	7.76	74.9	98.1	범위 5.91~6.52		75.8	98.0	범위 6.01~6.52
	1210-AS-25H-5Sor-7.2		339	59.3	98.2	범위 6.01~6.53		7.78	60.8	98.2	범위 6.01~6.53		61.5	98.0	범위 6.01~6.53
1210-25P-25Arg-8Suc-7	ALXN1210, 25 mM 인산염 pH 7, 8% 수크로오스		349	93.2	99.2	범위 6.02~6.53		8.89	92.9	99.2	범위 6.01~6.54		95.0	99.1	범위 6.00~6.52
	1210-25P-25Arg-5Sor-7		378	75.2	99.3	범위 6.01~6.53		9.09	75.3	99.2	범위 6.01~6.53		75.5	99.2	범위 6.01~6.51

도면7

2~8°C에서 T=3주차 내지 T=2개월치의 ALXN1210에 대한 단기 안정성 연구 결과

시험 ID	시험 내용	3주차			1개월차			1.5개월차			2개월차		
		외관	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	ICE	외관	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	ICE	외관	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	ICE
1210-25H-8Suc-7.2	ALXN1210, 25 mM 히스타딘 pH 7.2, 8% 수크로오스	외관	58.9	98.7	미 범위 6.02~6.53	외관	58.2	98.6	미 범위 6.02~6.61	외관	58.2	98.4	미 범위 6.02~6.52
	ALXN1210, 25 mM 히스타딘 pH 7.2, 5% 소르비톨	외관	51.7	98.7	미 범위 6.02~6.52	외관	46.9	98.6	미 범위 6.01~6.58	외관	46.8	98.3	미 범위 6.03~6.52
1210-AS-25H-8Suc-7.2	ALXN1210, 25 mM 히스타딘 pH 7.2, 8% 수크로오스	외관	75.4	97.8	미 범위 6.02~6.52	외관	73.7	97.6	미 범위 6.01~6.52	외관	72.5	97.3	미 범위 6.03~6.52
	ALXN1210, 25 mM 히스타딘 pH 7.2, 5% 소르비톨	외관	62.0	97.8	미 범위 6.02~6.52	외관	60.7	97.6	미 범위 6.01~6.52	외관	59.5	97.2	미 범위 6.02~6.52
1210-25P-25A9-8Suc-7	ALXN1210, 25 mM 인산염 pH 7, 8% 수크로오스	외관	93.3	99.1	미 범위 6.02~6.52	외관	93.3	99.0	미 범위 6.01~6.52	외관	94.2	98.9	미 범위 6.02~6.52
	ALXN1210, 25 mM 인산염 pH 7, 5% 소르비톨	외관	75.9	99.1	미 범위 6.02~6.52	외관	75.2	99.1	미 범위 6.01~6.52	외관	76.0	99.0	미 범위 6.02~6.52

도면8

23~27°C에서 T=0 주차 내지 T=3 주차의 ALXN1210 에 대한 단기 안정성 연구 결과

시험 ID	시험 설명	1 주차				2 주차				3 주차			
		외관	약도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	ICE	외관	약도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	ICE	외관	약도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	ICE
1210-25H-8Suc-7.2	ALXN1210, 25 mM 히스타딘 pH 7.2, 8%	유백색, 경입자	58.5	98.8	6.02~6.53	유백색, 매우 탁함, 경입자	59.1	98.8	6.02~6.52	유백색, 매우 탁함, 경입자	59.3	99.0	6.02~6.52
1210-25H-5Sor-7.2	ALXN1210, 25 mM 히스타딘 pH 7.2, 5% 소르비톨	유백색, 경입자	47.0	98.8	6.02~6.53	유백색, 경입자	48.1	98.6	6.01~6.52	유백색, 경입자	49.4	98.4	6.02~6.52
1210-25P-25Arg-8Suc-7	ALXN1210, 25 mM 히스타딘 pH 7, 8% 수크로오스	약간 유백색, 심광적으로 입자가 없음	95.3	99.1	6.01~6.52	약간 유백색, 심광적으로 입자가 없음	94.5	98.7	5.91~6.53	약간 유백색, 심광적으로 입자가 없음	93.8	98.5	5.92~6.37
1210-25P-25Arg-5Sor-7	ALXN1210, 25 mM 히스타딘 pH 7, 5% 소르비톨	약간 유백색, 심광적으로 입자가 없음	75.6	99.2	5.92~6.53	약간 유백색, 심광적으로 입자가 없음	76.2	98.7	5.92~6.52	약간 유백색, 심광적으로 입자가 없음	75.0	98.7	5.92~6.38

도면9

23-27°C에서 T=1개월차 내지 T=2개월차의 ALXN1210에 대한 단기 안정성 연구 결과

시험 ID	시험 방법	1개월차				1.5개월차				2개월차				
		외관	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	ICE	외관	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	ICE	외관	오스몰농도(m Osm/kg)	pH	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)
1210-25H-8Suc-7.2	ALXN1210, 25 mM 히스타딘 pH 7.2, 8% 수크로오스	유백색, 매우 탁함, 증입자	59.7	99.0	p범위 6.01~6.52	유백색, 매우 탁함, 증입자	59.6	92.7	p범위 6.12~6.62	유백색, 매우 탁함, 증입자	531	59.2	79.6	p범위 6.13~6.68
1210-25H-5Sor-7.2	ALXN1210, 25 mM 히스타딘 pH 7.2, 5% 소르비톨	유백색, 증입자	51.2	98.1	p범위 6.04~6.53	유백색, 증입자	53.3	97.5	p범위 6.01~6.52	유백색, 증입자	379	53.8	95.7	p범위 6.02~6.52
1210-25P-25Arg-8Suc-7	ALXN1210, 25 mM 인산염 pH 7, 8% 수크로오스	유백색, 증입자	94.7	98.2	p범위 5.92~6.37	유백색, 증입자	93.3	98.1	p범위 5.85~6.52	유백색, 증입자	432	94.8	97.9	p범위 5.85~6.38
1210-25P-25Arg-5Sor-7	ALXN1210, 25 mM 인산염 pH 7, 5% 소르비톨	약간 유백색, 침전적으로 입자가 없음	75.9	98.3	p범위 5.85~6.38	약간 유백색, 침전적으로 입자가 없음	75.6	98.1	p범위 5.85~6.38	약간 유백색, 침전적으로 입자가 없음	371	76.2	97.6	p범위 5.79~6.37

도면10

37°C에서 T=1 주차 내지 T=3 주차의 ALXN1210 에 대한 단기 안정성 연구 결과

샘플 ID	시험 배양	1 주차			2 주차			3 주차					
		외관	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	iCE	외관	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	iCE	외관	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	iCE
1210-25H-8Suc-7.2	ALXN1210, 25 mM 히스타딘 pH 7.2, 8%	유백색, 경입자	66.2	98.7	범위 6.01~6.52	유백색, 경입자	64.3	98.7	범위 6.01~6.52	유백색, 경입자	64.4	97.3	범위 6.02~6.51
1210-25H-5Sor-7.2	ALXN1210, 25 mM 히스타딘 pH 7.2, 5% 소르비톨	유백색, 경입자	48.9	97.5	범위 6.02~6.52	유백색, 경입자	59.1	95.3	범위 6.02~6.64	유백색, 중간 입자	71.5	94.7	범위 6.02~6.62
1210-AS-25H-8Suc-7.2	ALXN1210, 25 mM 히스타딘 pH 7.2, 8% 수크로오스	유백색, 경입자	78.7	96.5	범위 6.02~6.53	유백색, 매우 탁함, 경입자	78.5	95.0	범위 5.93~6.63	유백색, 매우 탁함, 경입자	76.7	90.9	범위 5.94~6.61
1210-AS-25H-5Sor-7.2	ALXN1210, 25 mM 히스타딘 pH 7.2, 5% 소르비톨	유백색, 경입자	67.6	97.7	범위 5.92~6.52	유백색, 경입자	69.4	97.2	범위 5.92~6.37	유백색, 경입자	69.6	97.0	범위 5.88~6.37
1210-25P-25Avg-8Suc-7	ALXN1210, 25 mM 인산염 pH 7, 8% 수크로오스	약간 유백색, 실질적으로 입자가 없음	93.6	97.1	범위 5.91~6.53	약간 유백색, 실질적으로 입자가 없음	93.4	95.0	범위 5.76~6.37	약간 유백색, 실질적으로 입자가 없음	94.4	92.8	범위 5.73~6.24
1210-25P-25Avg-5Sor-7	ALXN1210, 25 mM 인산염 pH 7, 5% 소르비톨	약간 유백색, 실질적으로 입자가 없음	74.7	97.0	범위 5.92~6.52	약간 유백색, 실질적으로 입자가 없음	75.8	94.5	범위 5.77~6.38	약간 유백색, 실질적으로 입자가 없음	76.3	92.7	범위 5.78~6.24

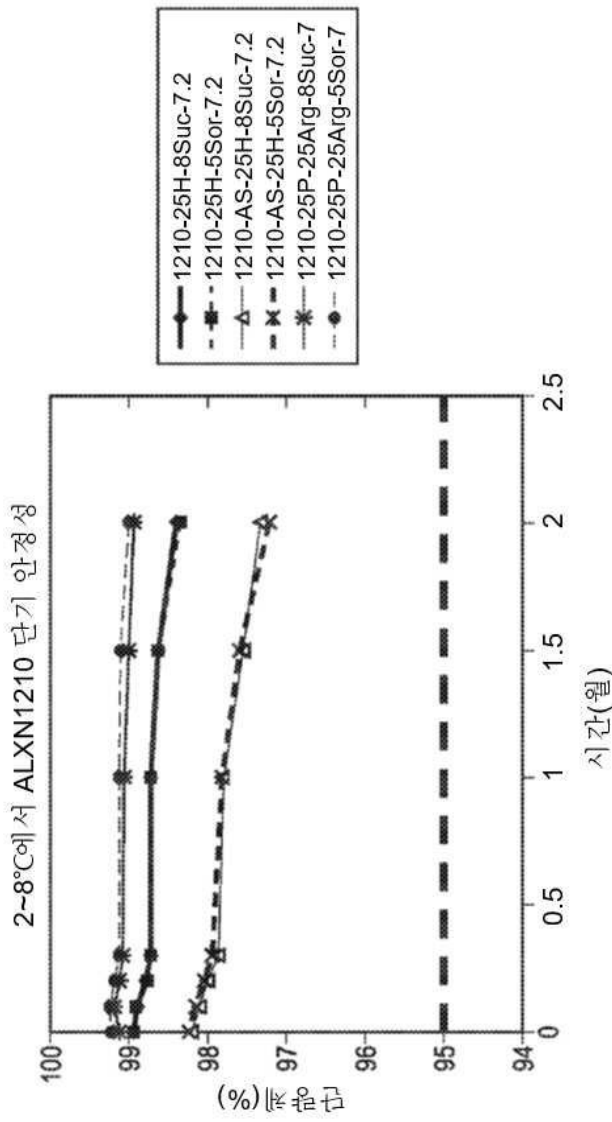
도면11

37°C에서 T=1 개월차 내지 T=2 개월차의 ALXN1210 에 대한 단기 안정성 연구 결과

샘플 ID	시험 방법	1 개월차				1.5 개월차				2 개월차					
		외관	야도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	ICE	외관	야도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	ICE	외관	야도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	ICE		
1210-25H-8Suc-7.2	ALXN1210, 25 mM 히스티딘 pH 7.2, 8% 수크로오스	유백색, 중간 입자	64.9	94.1	6.50	유백색, 중간 입자	64.3	78.8	6.12-6.36	유백색, 황색 색조, 중간 입자	568	3.96	64.5	46.1	결과 없음, 샘플 분해됨
1210-25H-5Sor-7.2	ALXN1210, 25 mM 히스티딘 pH 7.2, 5% 소르비톨	유백색, 중간 입자	78.9	93.7	6.62	유백색, 중간 입자	82.4	92.3	5.93-6.62	유백색, 황색 색조, 중간 입자	393	7.01	78.1	91.2	pi 범위 5.94-6.62
1210-AS-25H-8Suc-7.2	ALXN1210, 25 mM 히스티딘 pH 7.2, 8% 수크로오스	유백색, 매우 탁함, 정입자	78.8	82.4	6.23	유백색, 매우 탁함, 정입자	75.7	54.8	결과 없음, 샘플 분해됨	유백색, 황색 색조, 매우 혼탁함, 정입자	546	4.08	77.2	25.1	
1210-AS-25H-5Sor-7.2	ALXN1210, 25 mM 히스티딘 pH 7.2, 5% 소르비톨	유백색, 정입자	72.3	94.9	6.37	유백색, 정입자	72.1	96.3	pi 범위 5.95-6.62	유백색, 황색 색조, 정입자	400	7.21	54.8	91.1	결과 없음, 샘플 분해됨
1210-25P-25Arg-8Suc-7	ALXN1210, 25 mM 인산염 pH 7, 8% 수크로오스	약간 유백색, 실질적으로 입자가 없음	95.3	91.0	6.25	약간 유백색, 실질적으로 입자가 없음	94.8	87.6	pi 범위 6.00-6.52	약간 유백색, 황색 색조, 정입자	388	7.79	93.7	84.9	
1210-25P-25Arg-5Sor-7	ALXN1210, 25 mM 인산염 pH 7, 5% 소르비톨	약간 유백색, 실질적으로 입자가 없음	76.7	90.8	6.26	약간 유백색, 실질적으로 입자가 없음	76.6	87.5	pi 범위 6.00-6.51	약간 유백색, 황색 색조, 실질적으로 입자가 없음	376	8.90	76.3	83.1	

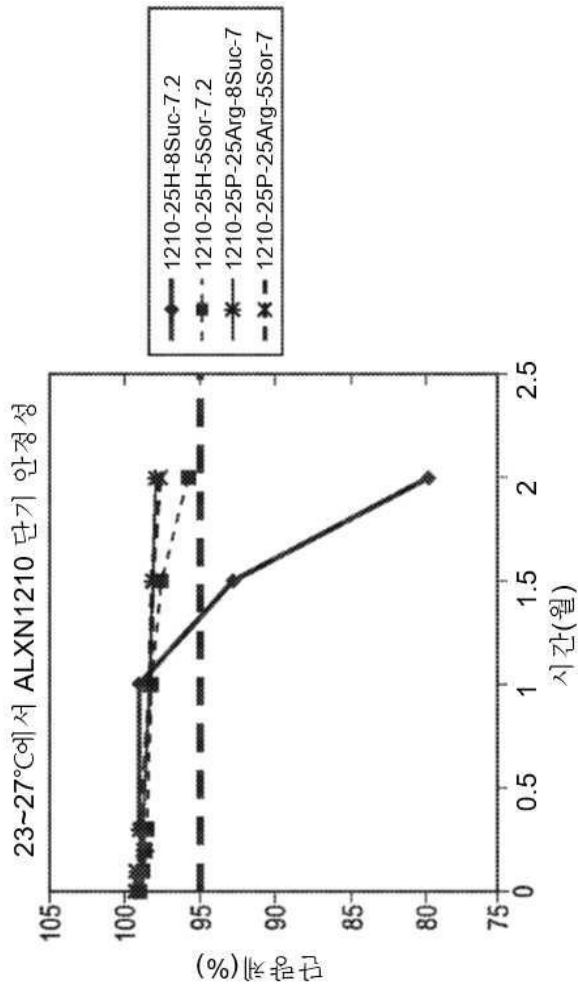
도면12

2~8°C에서 T=0 개월차 내지 T=2 개월차의
ALXN1210 에 대한 단기 안정성 SEC, 단량체(%)



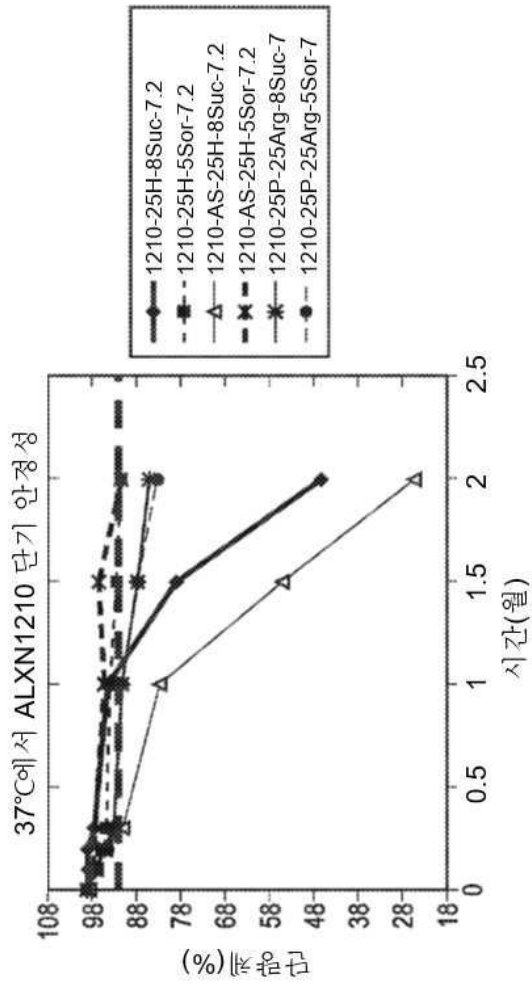
도면13

23~27°C에서 T=0 개월차 내지 T=2 개월차의 ALXN1210 에 대한 단기 안정성 SEC, 단량체(%)



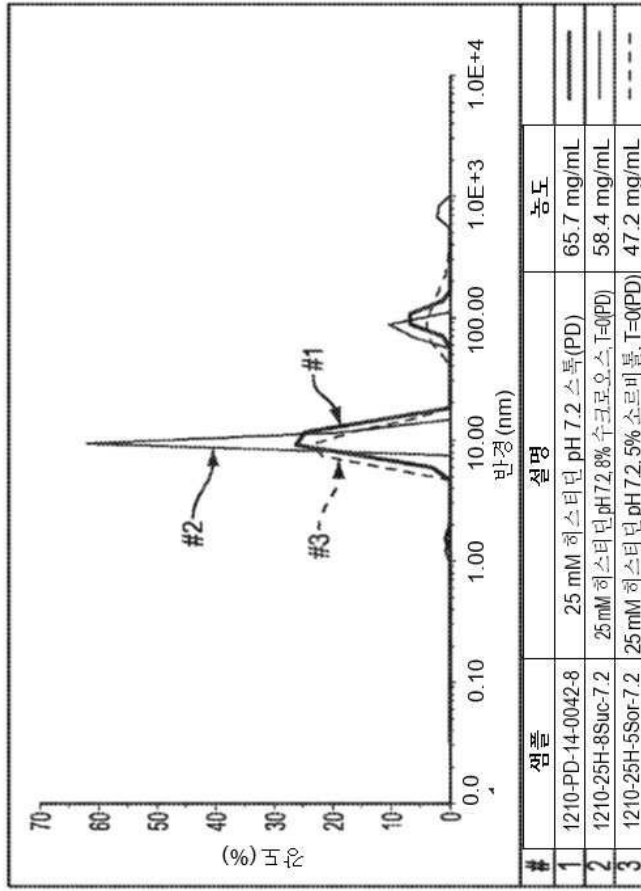
도면14

37°C에서 T=0 개월차 내지 T=2 개월차의
ALXN1210 에 대한 단기 안정성 SEC, 단량체(%)



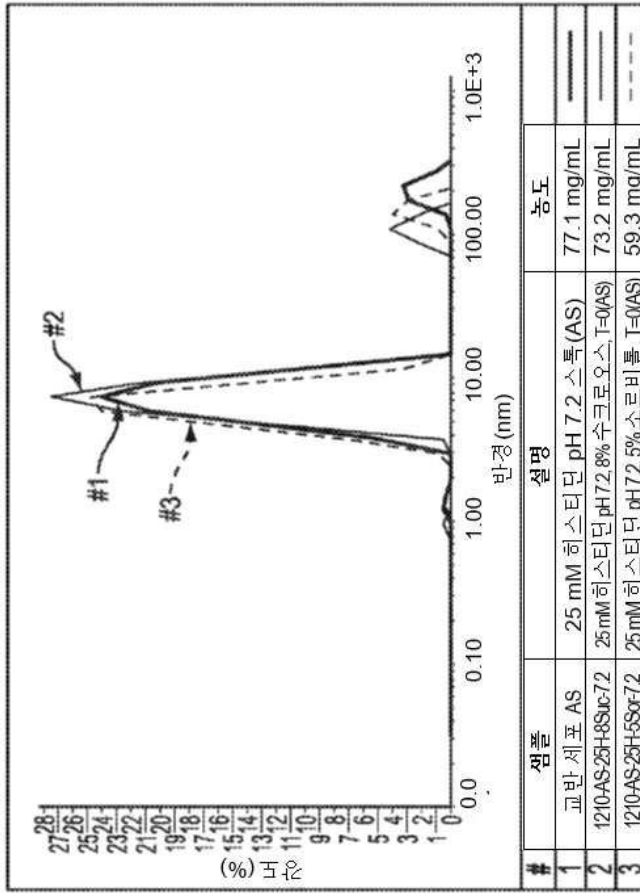
도면15

단기 안정성, 동적 광 산란, ALXN1210 히스티딘 샘플,
T=0 개월차



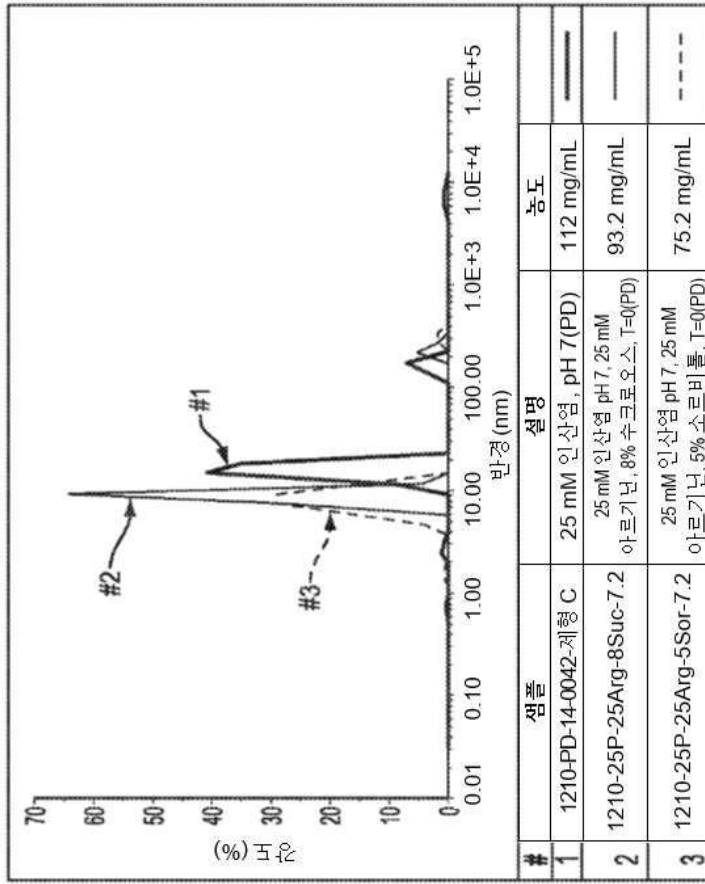
도면16

단기 안정성, 동적 광 산란, ALXN1210 히스티딘 AS
 샘플, T=0 개월차



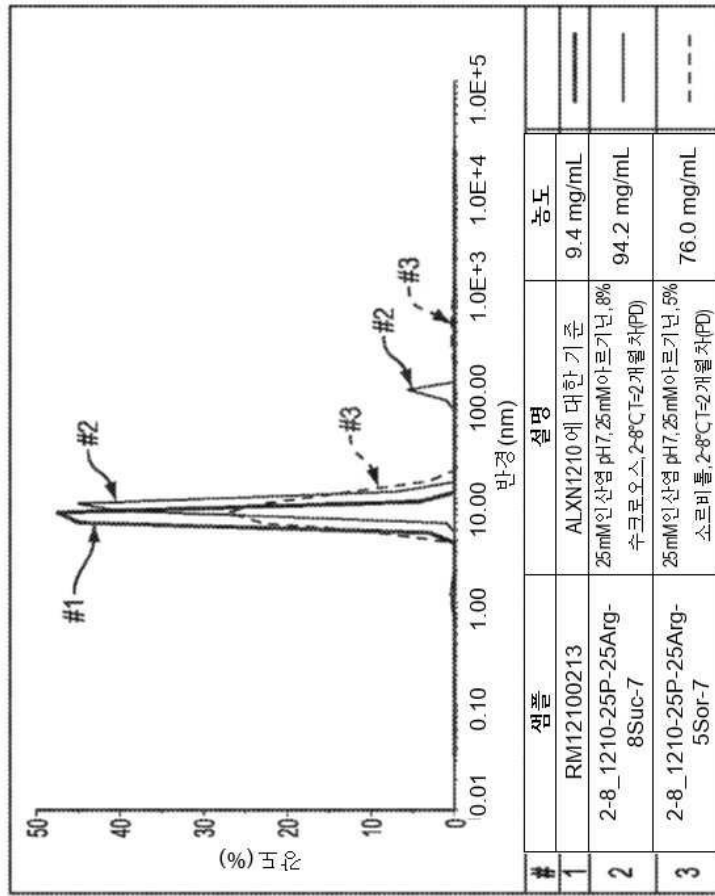
도면17

단기 안정성, 동적 광 산란, ALXN1210 인산염 샘플,
T=0 개월차



도면18

단기 안정성, 동적 광 산란, ALXN1210 인산염 샘플,
T=2 개월차, 2~8°C



도면19

ALNXN1210 에 대한 단기 안정성 연구 결과
T=0 내지 T=1개월차 -20°C에서 동결 해동 사이클 2

샘플 ID	샘플 설명	T=0				FT1				FT2			
		외관	약도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	iCE	외관	약도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	iCE	외관	약도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	iCE
1210-25H-8Suc-7.2	ALNXN1210, 25 mM 히스티딘 pH 7.2, 8%	약간 유백색, 실질적으 로 입자가 없음	58.4	98.9	pi 범위 6.02~6.53	외관	58.0	98.7	pi 범위 6.02~6.60	외관	58.8	98.8	pi 범위 6.02~6.60
1210-25H-5Sor-7.2	ALNXN1210, 25 mM 히스티딘 pH 7.2, 5% 소르비톨	약간 유백색, 실질적으 로 입자가 없음	47.2	98.9	pi 범위 6.01~6.53	외관	46.4	98.8	pi 범위 6.00~6.52	외관	46.5	98.8	pi 범위 6.00~6.52
1210-25P-25Arg-8Suc-7	ALNXN1210, 25 mM 인산염 pH 7, 8% 수크로오스	외관	93.2	99.1	pi 범위 6.02~6.53	외관	94.1	99.1	pi 범위 6.01~6.52	외관	93.8	99.2	pi 범위 6.01~6.52
1210-25P-25Arg-5Sor-7	ALNXN1210, 25 mM 인산염 pH 7, 5% 소르비톨	외관	75.2	99.2	pi 범위 6.01~6.53	외관	75.2	99.2	pi 범위 6.01~6.52	외관	74.5	99.2	pi 범위 6.01~6.52

도면20

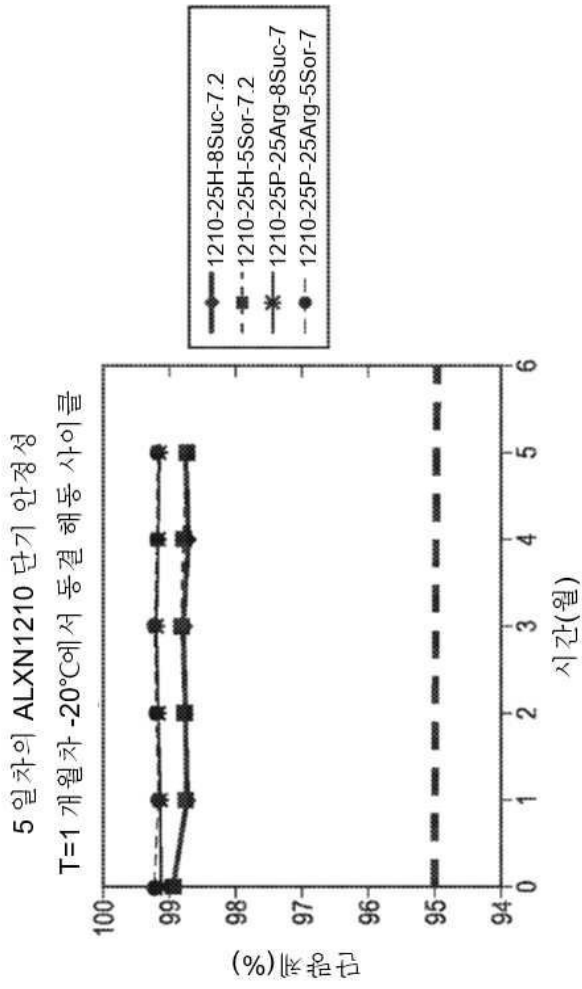
ALXN1210 에 대한 단기 안정성 연구 결과
T=1 개월차 -20°C에서 동결 해동 사이클 3 내지 사이클 5

-20°C		FT3			FT4			FT5		
샘플 ID	시험액 조성	외관	하도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	ICE	외관	하도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	ICE	
1210-25H-8Suc-7.2	ALXN1210, 25 mM 히스티딘 pH 7.2, 8%	약간 유백색, 실질적으로 입자가 없음	57.9	98.8	pi 범위 6.02~6.52		56.9	98.8	pi 범위 6.02~6.52	
	ALXN1210, 25 mM 히스티딘 pH 7.2, 5% 소르비톨		46.7	98.8	pi 범위 6.03~6.61		46.2	98.7	pi 범위 6.02~6.52	
1210-25P-25Atg-8Suc-7	ALXN1210, 25 mM 인산염 pH 7, 8% 수크로오스	약간 유백색, 실질적으로 입자가 없음	94.5	99.2	pi 범위 6.01~6.52		91.9	99.2	pi 범위 6.02~6.52	
	ALXN1210, 25 mM 인산염 pH 7, 5% 소르비톨		75.1	99.2	pi 범위 6.01~6.59		74.7	99.2	pi 범위 6.02~6.52	

도면21

ALXN1210 에 대한 단기 안정성 SEC, 단량체(%)

T=1 개월차 -20°C에서 동결 해동



도면22

ALXN1210 에 대한 프로토타입 안정성 연구 결과
T=0 내지 T=2 개월 차 2~8°C(SPAS-14-007)

2-8°C		T=0										1 개월 차		2 개 월 차		
샘플 ID	샘플 설명	외관	오염농도 (mOsm/kg)	pH	약도 (mg/mL)	SEC 단량체 (%)	점도 (mPas)	밀도 (g/cm3)	비 아	LOC 비감수	LOC 감수	ICE	외관	약도 (mg/mL)	SEC 단량체 (%)	SEC 단량체 (%)
1210-75-25P-7.0-5S-25R	ALXN1210, 75 mg/mL, 25 mM 인산염, pH 7.0, 5% 수크로오스, 25 mM L-아르기닌		287	7.45	73.3	98.7	3.408	1.045	기준에 비해 94% 활성	에인 밴드로서 98.1% IgG	중입자 및 경입자로 서 100%	피펫위 6.03~6.52		74.9	98.5	98.4
1210-75-25P-7.0-3S-25R	ALXN1210, 75 mg/mL, 25 mM 인산염, pH 7.0, 3% 소르비톨, 25 mM L-아르기닌		296	7.50	71.2	98.8	3.156	1.036	기준에 비해 107% 활성	에인 밴드로서 98.0% IgG	중입자 및 경입자로 서 100%	피펫위 6.02~6.52		72.2	98.6	98.4
1210-100-25P-7.0-5S-25R_BDS	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH 7.0, 5% 수크로오스, 25 mM L-아르기닌, BDS	약간 유백색, 실질적으로 입자가 없음	275	7.44	96.4	98.4			기준에 비해 91% 활성	에인 밴드로서 98.1% IgG	중입자 및 경입자로 서 100%	피펫위 6.01~6.52	약간 유백색, 실질적으로 입자가 없음	99.2	98.0	97.9
1210-100-25P-7.0-3S-25R_BDS	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH 7.0, 3% 소르비톨, 25 mM L-아르기닌, BDS		271	7.37	100.4	98.4	6.497	1.040	기준에 비해 96% 활성	에인 밴드로서 98.1% IgG	중입자 및 경입자로 서 100%	피펫위 6.03~6.52		99.4	98.1	98.3
1210-100-25P-7.0-5S-25R_DP	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH 7.0, 5% 수크로오스, 25 mM L-아르기닌, DP		275	7.42	96.0	98.4			기준에 비해 111% 활성	에인 밴드로서 98.1% IgG	중입자 및 경입자로 서 100%	피펫위 6.03~6.52		96.3	97.9	
1210-100-25P-7.0-3S-25R_DP	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH 7.0, 3% 소르비톨, 25 mM L-아르기닌, DP		288	7.36	95.7	98.4	7.237	1.041	기준에 비해 108% 활성	에인 밴드로서 98.1% IgG	중입자 및 경입자로 서 100%	피펫위 6.02~6.52		101.0	98.1	

도면23

ALNX1210 에 대한 프로토타입 안정성 연구 결과
T=3 개월 내지 T=6 개월 차 2~8°C(SPAS-14-007)

샘플 ID	2~8°C		3 개월 차						6 개월 차						
	매 패 량 명	의 관	양 노 (mg/mL)	SEC 단 광 책 (%)	파 양	LOC 피 각 소	LOC 각 소	ICE	의 관	양 노 (mg/mL)	SEC 단 광 책 (%)	파 양	LOC 피 각 소	LOC 각 소	ICE
1210-75-25P-7.0-5S-25R	ALNX1210, 75 mg/mL, 25 mM 인산염, pH 7.0, 5% 수크로오스, 25 mM L-아르기닌 히도클라이드	약간 유백색, 심질적으로 입자가 없음	79.9	98.48	기준에 비해 99% 이상	에인 펜드로서 97.5% IgG	중입자 및 경입자로서 100%	피 범위 6.00~6.51	유백색, 심질적으로 입자가 없음	80.0	98.1	102	에인 펜드로서 96.8% IgG	중입자 및 경입자로서 100%	피 범위 6.0~6.5
1210-75-35S-25R	ALNX1210, 75 mg/mL, 25 mM 인산염, pH 7.0, 3% 소르비톨, 25 mM L-아르기닌	약간 유백색, 심질적으로 입자가 없음	72.8	98.7	기준에 비해 96% 이상	에인 펜드로서 97.5% IgG	중입자 및 경입자로서 100%	피 범위 6.01~6.52	유백색, 심질적으로 입자가 없음	72.9	98.5	101	에인 펜드로서 97.5% IgG	중입자 및 경입자로서 100%	피 범위 6.0~6.5
1210-100-25P-7.0-5S-25R_BDS	ALNX1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH 7.0, 5% 수크로오스, 25 mM L-아르기닌, BDS	약간 유백색, 심질적으로 입자가 없음	101.7	98.14		에인 펜드로서 97.6% IgG	중입자 및 경입자로서 100%	피 범위 6.00~6.51	유백색, 심질적으로 입자가 없음	104.6	97.6	101	에인 펜드로서 96.7% IgG	중입자 및 경입자로서 100%	피 범위 6.0~6.5
1210-100-35S-25R_BDS	ALNX1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH 7.0, 3% 소르비톨, 25 mM L-아르기닌, BDS	약간 유백색, 심질적으로 입자가 없음	102.1	98.16	기준에 비해 96% 이상	에인 펜드로서 97.6% IgG	중입자 및 경입자로서 100%	피 범위 6.02~6.51	유백색, 심질적으로 입자가 없음	101.6	97.9	99	에인 펜드로서 97.6% IgG	중입자 및 경입자로서 100%	피 범위 6.0~6.5
1210-100-25P-7.0-5S-25R_DP	ALNX1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH 7.0, 5% 수크로오스, 25 mM L-아르기닌, DP	약간 유백색, 심질적으로 입자가 없음	98.9	97.81		에인 펜드로서 97.6% IgG	중입자 및 경입자로서 100%	피 범위 6.02~6.51	유백색, 심질적으로 입자가 없음	104.6	97.8		에인 펜드로서 96.7% IgG	중입자 및 경입자로서 100%	피 범위 6.0~6.5
1210-100-25P-7.0-35S-25R_DP	ALNX1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH 7.0, 3% 소르비톨, 25 mM L-아르기닌, DP	약간 유백색, 심질적으로 입자가 없음	100.2	98.21	기준에 비해 96% 이상	에인 펜드로서 97.5% IgG	중입자 및 경입자로서 100%	피 범위 6.01~6.51	유백색, 심질적으로 입자가 없음	101.6	97.9		에인 펜드로서 96.4% IgG	중입자 및 경입자로서 100%	피 범위 6.0~6.5

도면24

ALXN1210 에 대한 프로토타입 안정성 연구 결과
T=9 개월 내지 T=12 개월차 2~8°C(SPAS-14-007)

6개월차		9개월차						12개월차								
샘플 ID	샘플 설명	외관	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	LOC 비감소	LOC 감소	ICE	외관	pH	오스몰농도(mOsm/kg)	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	비유	LOC 비감소	LOC 감소	ICE
1210-75-25P-7.0-5S-25R	ALXN1210 75mg/mL, 25mL 인산염 pH7.0, 5% 수크로오스, 25mL-이르기엔	유백색, 침전적으로 입자가 없음	74.0	98.6	메인 밴드로서 97.3% IgG	중입자 및 미분위 중입자로서 100.0%	6.0~6.5	매우 유백색, 침전적으로 입자가 없음	7.58	294	75.2	98.2	기준에 비해 86% 활성	메인 밴드로서 96.3% IgG	중입자 및 미분위 중입자로서 100%	6.0~6.5
1210-75-25P-7.0-3S0-25R	ALXN1210 75mg/mL, 25mL 인산염 pH7.0, 3% 수크로오스, 25mL-이르기엔	유백색, 침전적으로 입자가 없음	74.7	98.4	메인 밴드로서 97.3% IgG	중입자 및 미분위 중입자로서 100.0%	6.0~6.5	유백색, 침전적으로 입자가 없음	7.59	310	76.0	97.8	기준에 비해 85% 활성	메인 밴드로서 96.3% IgG	중입자 및 미분위 중입자로서 100%	6.0~6.5
1210-100-25P-7.0-5S-25R_BDS	ALXN1210 100mg/mL, 25mL 인산염 pH7.0, 5% 수크로오스, 25mL-이르기엔 BDS	유백색, 침전적으로 입자가 없음	116.4	97.8	메인 밴드로서 97.3% IgG	중입자 및 미분위 중입자로서 100.0%	6.0~6.5	유백색, 침전적으로 입자가 없음	7.47		122.5	97.3	기준에 비해 85% 활성	메인 밴드로서 96.3% IgG	중입자 및 미분위 중입자로서 100%	6.0~6.5
1210-100-3S0-25R_BDS	ALXN1210 100mg/mL, 25mL 인산염 pH7.0, 3% 수크로오스, 25mL-이르기엔 BDS	유백색, 침전적으로 입자가 없음	105.8	98.0	메인 밴드로서 97.3% IgG	중입자 및 미분위 중입자로서 100.0%	6.0~6.5	유백색, 침전적으로 입자가 없음	7.45	278	102.0	97.5	기준에 비해 75% 활성	메인 밴드로서 96.2% IgG	중입자 및 미분위 중입자로서 100%	6.0~6.5
1210-100-25P-7.0-5S-25R_DP	ALXN1210 100mg/mL, 25mL 인산염 pH7.0, 5% 수크로오스, 25mL-이르기엔 DP	유백색, 침전적으로 입자가 없음	104.6	98.0	메인 밴드로서 97.5% IgG	중입자 및 미분위 중입자로서 100.0%	6.0~6.5	유백색, 침전적으로 입자가 없음	7.51	286	100.8	97.4	기준에 비해 78% 활성	메인 밴드로서 96.3% IgG	중입자 및 미분위 중입자로서 100%	6.0~6.5
1210-100-25P-7.0-3S0-25R_DP	ALXN1210 100mg/mL, 25mL 인산염 pH7.0, 3% 수크로오스, 25mL-이르기엔 DP	유백색, 침전적으로 입자가 없음	104.7	97.8	메인 밴드로서 98.0% IgG	중입자 및 미분위 중입자로서 100.0%	6.0~6.5	유백색, 침전적으로 입자가 없음	7.46	274	103.4	97.5	기준에 비해 92% 활성	메인 밴드로서 96.2% IgG	중입자 및 미분위 중입자로서 100%	6.0~6.5

도면25

ALXN1210 에 대한 프로토타입 안정성 연구 결과
T=1 개월 내지 T=2 개월차 23~27°C(SPAS-14-007)

23~27°C		1 개월차						2 개월차		
샘플 ID	샘플 설명	외관	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	활성	LOC 비감소	LOC 감소	ICE	pH	SEC 단량체(%)
1210-75-25P-7.0-5S-25R	ALXN1210, 75 mg/mL, 25 mM 인산염, pH 7.0, 5% 수크로오스, 25 mM L-아르기닌		82.0	97.9	104% 상대 활성	메인 밴드로서 96.8% IgG	중입자 및 경입자로서 100.0%	범위 6.02~6.51	7.41	96.6
1210-75-25P-7.0-3So-25R	ALXN1210, 75 mg/mL, 25 mM 인산염, pH 7.0, 3% 소르비톨, 25 mM L-아르기닌		74.0	97.3	92% 상대 활성	메인 밴드로서 96.4% IgG	중입자 및 경입자로서 100.0%	범위 6.01~6.51	7.47	94.5
1210-100-25P-7.0-5S-25R_BDS	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH 7.0, 5% 수크로오스, 25 mM L-아르기닌, BDS	약간 유백색, 실질적으로 입자가 없음	102.2	97.4	110% 상대 활성	메인 밴드로서 96.7% IgG	중입자 및 경입자로서 100.0%	범위 6.02~6.52	7.4	95.5
1210-100-25P-7.0-3So-25R_BDS	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH 7.0, 3% 소르비톨, 25 mM L-아르기닌, BDS		102.7	97.0	90% 상대 활성	메인 밴드로서 96.4% IgG	중입자 및 경입자로서 100.0%	범위 6.02~6.52	7.41	94.3
1210-100-25P-7.0-5S-25R_DP	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH 7.0, 5% 수크로오스, 25 mM L-아르기닌, DP		97.3	97.6	99% 상대 활성	메인 밴드로서 96.8% IgG	중입자 및 경입자로서 100.0%	범위 6.01~6.52	7.34	
1210-100-25P-7.0-3So-25R_DP	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH 7.0, 3% 소르비톨, 25 mM L-아르기닌, DP		98.6	97.2	94% 상대 활성	메인 밴드로서 96.5% IgG	중입자 및 경입자로서 100.0%	범위 6.01~6.51	7.17	

ALXN1210 에 대한 프로토타입 안정성 연구 결과
T=3개월 내지 T=6개월차 23~27°C(SPAS-14-007)

샘플 ID	23-27°C	3개월차						6개월차						
		의관	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	표상	LOC 비감소	LOC 감소	ICE	외관	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	LOC 비감소	LOC 감소	ICE
1210-75-25P-7.0-5S-25R	ALXN1210, 75 mg/mL, 25 mL 인산염, pH 7.0, 5% 수크로오스, 25 mL L-아르기닌	약간 유행색, 심결적으로 입자가 없음	127.9	96.1		메인 밴드로서 94.8% IgG	중입자 및 경입자로서 100.0%	피범위 5.92~6.51						
1210-75-25P-7.0-3S-25R	ALXN1210, 75 mg/mL, 25 mL 인산염, pH 7.0, 3% 소르비톨, 25 mL L-아르기닌	약간 유행색, 실질적으로 입자가 없음	78.2	93.4	기준에 비해 88% 활성	메인 밴드로서 92.9% IgG	중입자 및 경입자로서 100.0%	피범위 5.86~6.51	유백색, 투명하므로 입자가 없음	85.6	87.2	메인 밴드로서 87.9% IgG	중입자 및 경입자로서 92.5%	5.8~6.4
1210-100-25P-7.0-5S-25R_BDS	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mL 인산염, pH 7.0, 5% 수크로오스, 25 mL L-아르기닌, BDS	약간 유행색, 실질적으로 입자가 없음	122.4	94.5		메인 밴드로서 93.5% IgG	중입자 및 경입자로서 100.0%	피범위 5.92~6.51	유백색, 실질적으로 입자가 없음	180.9	87.9	메인 밴드로서 87.6% IgG	중입자 및 경입자로서 98.4%	5.6~6.4
1210-100-25P-7.0-3S-25R_BDS	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mL 인산염, pH 7.0, 3% 소르비톨, 25 mL L-아르기닌, BDS	약간 유행색, 실질적으로 입자가 없음	103.6	93.1	기준에 비해 90% 활성	메인 밴드로서 93.3% IgG	중입자 및 경입자로서 100.0%	피범위 5.93~6.51	유백색, 실질적으로 입자가 없음	110.0	87	메인 밴드로서 86.8% IgG	중입자 및 경입자로서 94.0%	5.6~6.6
1210-100-25P-7.0-5S-25R_DP	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mL 인산염, pH 7.0, 5% 수크로오스, 25 mL L-아르기닌, DP	약간 유행색, 경입자	100.7	96.3		메인 밴드로서 95.2% IgG	중입자 및 경입자로서 100.0%	피범위 5.93~6.51	유백색, 중입자	104.3	95.8	메인 밴드로서 91.8% IgG	중입자 및 경입자로서 98.5%	5.6~6.6
1210-100-25P-7.0-3S-25R_DP	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mL 인산염, pH 7.0, 3% 소르비톨, 25 mL L-아르기닌, DP	약간 유행색, 실질적으로 입자가 없음	100.0	93.8	기준에 비해 96% 활성	메인 밴드로서 93.7% IgG	중입자 및 경입자로서 100.0%	피범위 5.93~6.51	유백색, 실질적으로 입자가 없음	101.0	88.4	메인 밴드로서 88.3% IgG	중입자 및 경입자로서 100.0%	5.6~6.5

도면27

ALXN1210 에 대한 프로토타입 안정성 연구 결과
T=9 개월 내지 T=12 개월 차 23~27°C(SPAS-14-007)

샘플 ID	23~27°C	9개월차						12개월차							
		외관	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	표양	LOC 비감소	LOC 감소	ICE	외관	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	표양	LOC 비감소	LOC 감소	ICE
1210-75-25P-7.0-3S-25R	ALXN1210, 75 mg/mL, 25 mM 인산염, pH7.0, 5% 수크로오스, 25 mM-L-아르기닌														
1210-75-25P-7.0-3S-25R	ALXN1210, 75 mg/mL, 25 mM 인산염, pH7.0, 3% 소르비톨, 25 mM-L-아르기닌	유백색, 사실상 입자가 없는 맑은 황색 계열	933	811	기준에 비해 61% 활성	메인 밴드로서 70.0% gG	중입자 및 중입자로 서 87.3%	미분위 5.6~6.4	유백색, 사실상 입자가 없는 맑은 황색 계열	933	773	기준에 비해 40% 활성	메인 밴드로서 67.7% gG	중입자 및 중입자로 서 84.9%	미분위 5.5~6.6
1210-100-25P-7.0-3S-25R_BOS	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH7.0, 5% 수크로오스, 25 mM-L-아르기닌, BOS														
1210-100-25P-7.0-3S-25R_BOS	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH7.0, 3% 소르비톨, 25 mM-L-아르기닌, BOS	유백색, 사실상 입자가 없는 맑은 황색 계열	1211	812	기준에 비해 75% 활성	메인 밴드로서 76.7% gG	중입자 및 중입자로 서 97.4%	미분위 5.7~6.4	유백색, 사실상 입자가 없는 맑은 황색 계열	1222	750	기준에 비해 49% 활성	메인 밴드로서 71.4% gG	중입자 및 중입자로 서 87.3%	미분위 5.7~6.5
1210-100-25P-7.0-5S-25R_DP	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH7.0, 5% 수크로오스, 25 mM-L-아르기닌, DP	유백색, 맑은 황색 계열, 중입자	1054	935	기준에 비해 77% 활성	메인 밴드로서 88.5% gG	중입자 및 중입자로 서 100%	미분위 5.7~6.4	유백색, 맑은 황색 계열, 중입자	1111	892	기준에 비해 69% 활성	메인 밴드로서 85.6% gG	중입자 및 중입자로 서 95.1%	미분위 5.5~6.5
1210-100-25P-7.0-3S-25R_DP	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH7.0, 3% 소르비톨, 25 mM-L-아르기닌, DP	유백색, 사실상 입자가 없는 맑은 황색 계열	1034	832	기준에 비해 75% 활성	메인 밴드로서 77.6% gG	중입자 및 중입자로 서 94.0%	미분위 5.7	유백색, 사실상 입자가 없는 맑은 황색 계열	1069	779	기준에 비해 47% 활성	메인 밴드로서 73.9% gG	중입자 및 중입자로 서 80.1%	미분위 5.6~6.5

도면28

ALXN1210 에 대한 프로토타입 안정성 연구 결과
T=2 주 내지 T=2개월차 37°C(SPAS-14-007)

샘플 ID	37°C 시험 설명	T=2 주차						1개월차						2개월차		
		외관	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	표양	LOC 비감소	LOC 감소	iCE	외관	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	표양	LOC 비감소	LOC 감소	iCE	SEC 단량체(%)
1210-75-25P-70-3S-25R	ALXN1210, 75 mg/mL, 25 mM 인산염, pH7.0, 3% 슈크로스, 25 mM L-이노기닌	약간 음백색, 침전물이 없음	85.2	93.0	기준에 비해 85% 활성	메인 밴드로서 94.0% gG	중입자 및 경입자로서 95.5%	5.93~6.52	약간 음백색, 침전물이 없음	71.1	90.8	기준에 비해 75% 활성	메인 밴드로서 88.6% gG	중입자 및 경입자로서 95.2%	5.92~6.51	73.2
			74.8	92.2	기준에 비해 81% 활성	메인 밴드로서 93.4% gG	중입자 및 경입자로서 98.3%	5.93~6.52		91.1	81.7	기준에 비해 83% 활성	메인 밴드로서 88.6% gG	중입자 및 경입자로서 95.3%	5.91~6.51	
1210-100-25P-70-3S-25R_DP	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH7.0, 5% 슈크로스, 25 mM L-이노기닌, DP	약간 음백색, 침전물이 없음	120.1	93.1	기준에 비해 86% 활성	메인 밴드로서 94.0% gG	중입자 및 경입자로서 98.8%	5.93~6.52	약간 음백색, 침전물이 없음	106.6	84.1	기준에 비해 84% 활성	메인 밴드로서 86.3% gG	중입자 및 경입자로서 94.9%	5.04~6.37	92.0
			102.7	92.0	기준에 비해 81% 활성	메인 밴드로서 93.4% gG	중입자 및 경입자로서 98.9%	5.93~6.51								

도면29

ALXN1210 에 대한 프로토타입 안정성 연구 결과
T=1 개월 내지 T=3 개월차 -20°C(SPAS-14-007)

샘플 ID	-20°C 시험 설명	1개월차						3개월차					
		외관	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	표상	LOC 비감소	LOC 감소	ICE	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	LOC 비감소	LOC 감소	ICE
1210-100-25P-7-0-5S-25R_BDS	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염 pH7.0, 5% 소르비톨, 25 mL L-아르기닌, BDS	약간 우백색, 심질적으 로 인자가 없음	97.4	98.2	기존에 비해 106% 환상	메인 밴드로서 97.6% IgG	중입자 및 중입자로 100.0%	미분위 6.02~6.52	103.9	98.5	메인 밴드로서 97.5% IgG	중입자 및 중입자로 100%	미분위 6.00~6.51
1210-100-25P-7-0-3S-25R_BDS	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염 pH7.0, 3% 소르비톨, 25 mL L-아르기닌, BDS	약간 우백색, 심질적으 로 인자가 없음	99.5	98.2	기존에 비해 118% 환상	메인 밴드로서 97.6% IgG	중입자 및 중입자로 100.0%	미분위 6.02~6.52	101.5	98.6	메인 밴드로서 97.5% IgG	중입자 및 중입자로 100%	미분위 6.02~6.51

도면30

ALXN1210에 대한 프로토타입 안정성 연구 결과
T=6개월 내지 T=12개월차 -20°C(SPAS-14-007)

-20°C		6개월차					12개월차							
샘플 ID	실험 방법	외관	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	LOC 비감소	LOC 감소	ICE	외관	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	표능	LOC 비감소	LOC 감소	ICE
1210-100-25P-7.0-5S-25R_BDS	ALXN1210, 100mg/mL, 25mL 인산염, pH7.0, 5% 수크로오스, 25mL-아르기닌, BDS	유백색, 정립자	111.4	98.2	메인 밴드로서 97.6% IgG	중입자 및 경입자로서 100%	6.0~6.5	유백색, 정립자	99.9	96.3	기준에 비해 95% 이상	메인 밴드로서 98.1% IgG	중입자 및 경입자로서 의 %	6.0~6.5
1210-100-25P-7.0-3S0-25R_BDS	ALXN1210, 100mg/mL, 25mL 인산염, pH7.0, 3% 소르비톨, 25mL-아르기닌, BDS	유백색, 정립자	101.9	98.3	메인 밴드로서 97.5% IgG	중입자 및 경입자로서 100%	6.0~6.5	유백색, 정립자	100.6	98.3	기준에 비해 95% 이상	메인 밴드로서 98.2% IgG	중입자 및 경입자로서 의 %	6.0~6.5

도면31

ALXN1210에 대한 프로토타입 안정성 연구 결과
T=3개월 내지 T=6개월차 -80°C(SPAS-14-007)

샘플 ID	-80°C 시험 설명	3개월차						6개월차					
		외관	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	LOC 비감소	LOC 감소	ICE	외관	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	LOC 비감소	LOC 감소	ICE
1210-100- 29F-7 0-5S- 25R_BDS	ALXN1210, 100mg/mL, 25mM 인산염, pH7.0, 5% 소르비톨, 25 mM-L-아르기닌, BDS	약간 유백색, 정입자	100.6 98.5	98.5	메인 밴드로서 97.5% IgG	증입자 및 증입자로서 100%	6.01~ 6.51	약간 유백색, 정입자	99.1	99.1	메인 밴드로서 97.5% IgG	증입자 및 증입자로서 100%	p 범위 6.0~ 6.5
1210-100- 29F-7 0- 350- 25R_BDS	ALXN1210, 100mg/mL, 25mM 인산염, pH7.0, 3% 소르비톨, 25 mM-L-아르기닌, BDS	약간 유백색, 정입자	101.8 98.6	98.6	메인 밴드로서 97.6% IgG	증입자 및 증입자로서 100%	6.02~ 6.51	약간 유백색, 정입자	102.9 98.3	98.3	메인 밴드로서 97.5% IgG	증입자 및 증입자로서 100%	p 범위 6.0~ 6.5

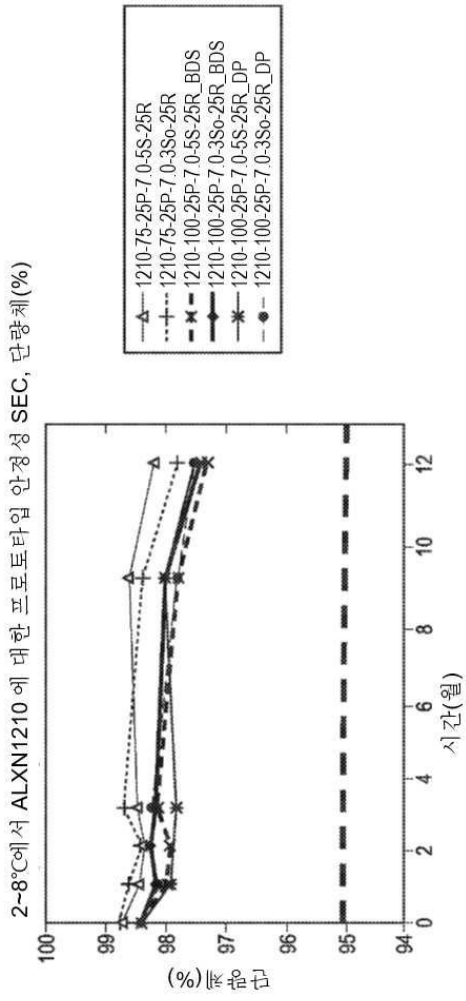
도면32

ALXN1210 에 대한 프로토타입 안정성 연구 결과
-80°C 에서 T=12 개월차(SPAS-14-007)

-80°C		12 개월차						
샘플 ID	검해 설명	외관	농도 (mg/mL)	SEC 단량체(%)	활성	LOC 비감소	LOC 감소	iCE
1210-100-25P-7.0-5S-25R_BDS	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH 7.0, 5% 수크로오스, 25 mM L-아르기닌, BDS	유백색, 경입자	106.4	98.3	기준에 비해 85% 활성	메인 밴드로서 98.1% IgG	중입자 및 경입자로서 의 %	pl 범위 6.0~6.5
1210-100-25P-7.0-3So-25R_BDS	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH 7.0, 3% 소르비톨, 25 mM L-아르기닌, BDS	유백색, 경입자	103.3	98.3	기준에 비해 83% 활성	메인 밴드로서 98.1% IgG	중입자 및 경입자로서 의 %	pl 범위 6.0~6.5

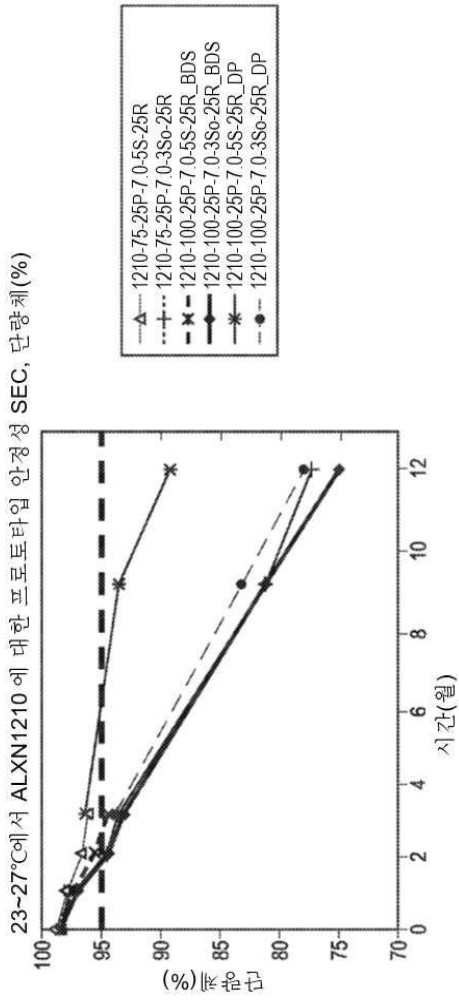
도면33

2~8°C에서 T=0 내지 T=12 개월차의 ALXN1210 에
 대한 프로토타입 안정성 SEC, 단량체(%)



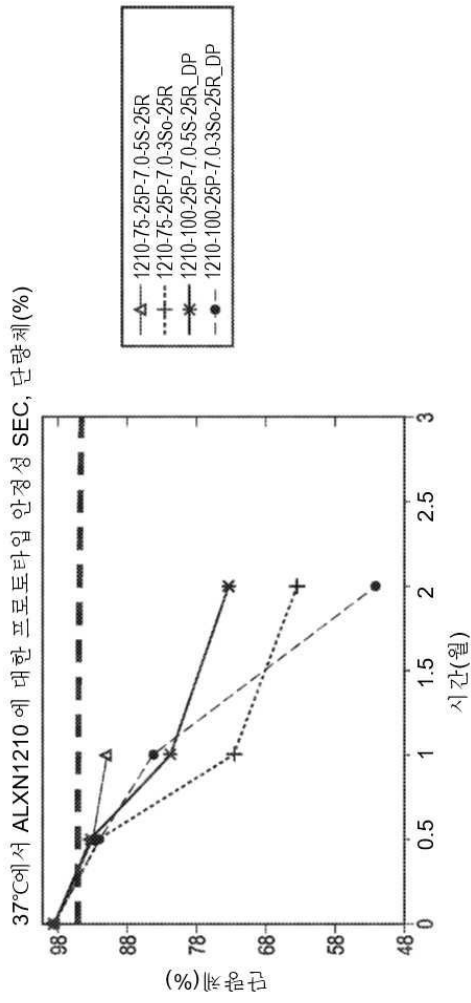
도면34

23~27°C에서 T=0 내지 T=12개월차의 ALXN1210에
대한 프로토타입 안정성 SEC, 단량체(%)



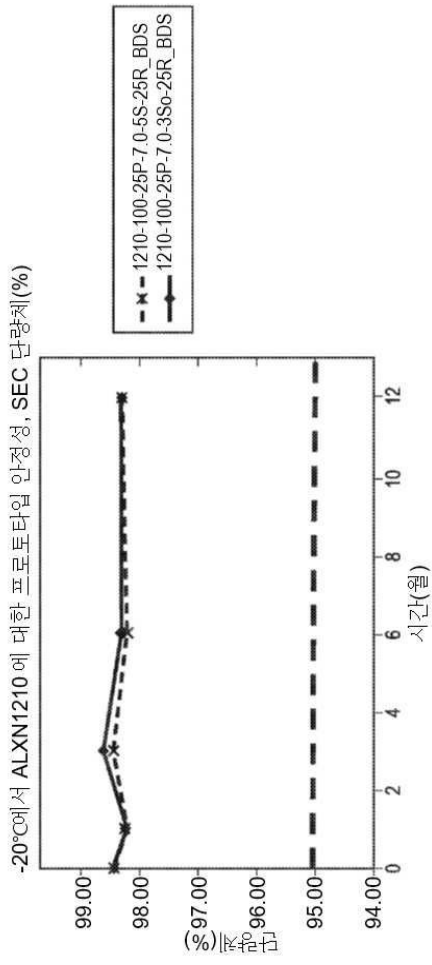
도면35

37°C에서 T=0 내지 T=12 개월차의 ALXN1210 에 대한 프로토타입 안정성 SEC, 단량체(%)



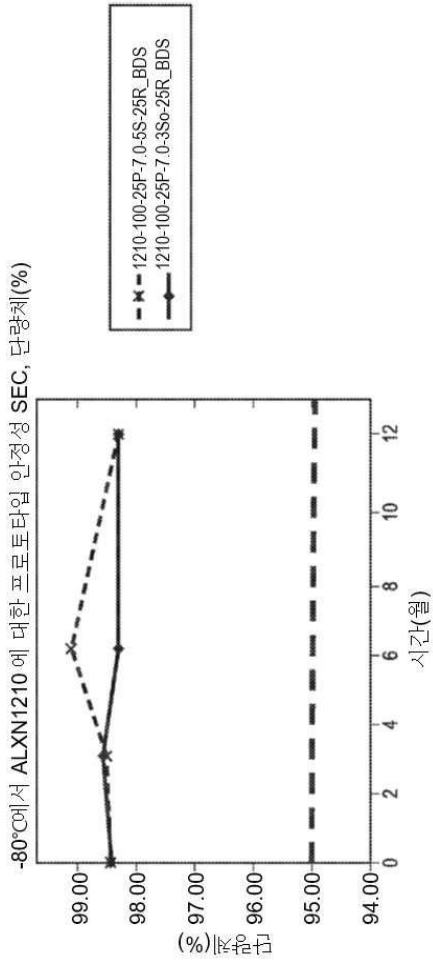
도면36

-20°C에서 T=0 내지 T=12 개월차의 ALXN1210 에
대한 프로토타입 안정성 SEC, 단량체(%)



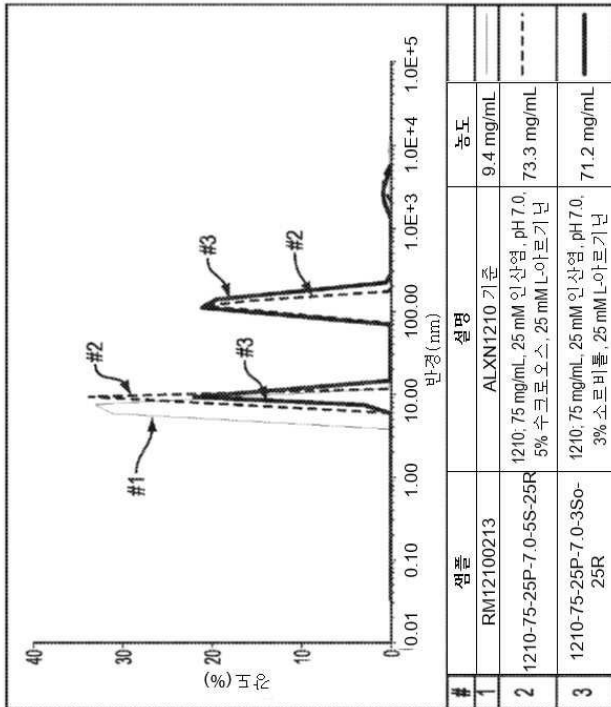
도면37

-80°C에서 T=0 내지 T=12개월차의 ALXN1210에 대한 프로토타입 안정성 SEC, 단량체(%)



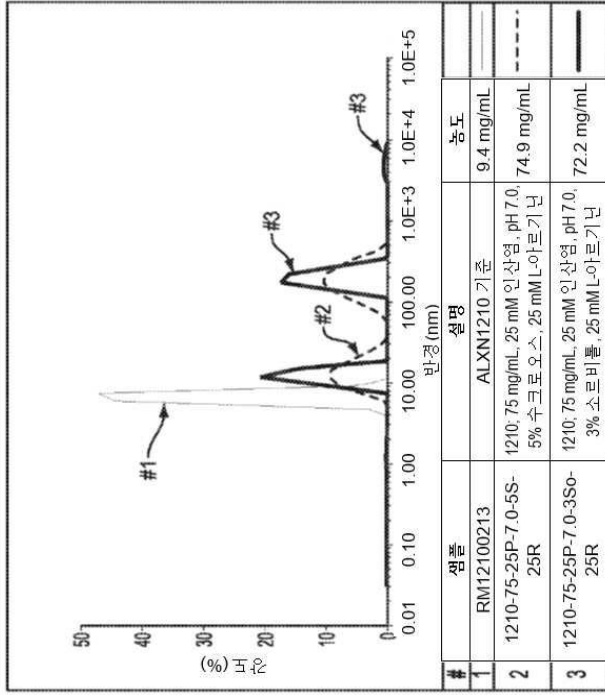
도면38

프로토타입 안정성, 동적 광 산란 75 mg/mL의 ALXN1210 인산염 샘플, T=0개월차



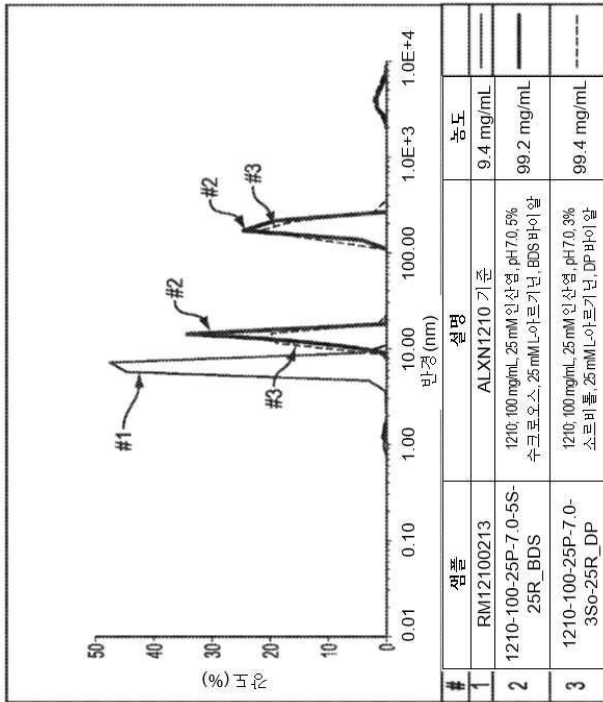
도면39

프로토타입 안정성, 동적 광 산란 75 mg/mL 의
ALXN1210 인산염 샘플, T=1 개월차, 2~8°C



도면40

프로토타입 안정성, 동적 광 산란 100 mg/mL 의
ALXN1210 인산염 샘플, T=1 개월차, 2~8°C



도면41

ALXN1210 에 대한 프로토타입 안정성 연구 결과, SEC 단량체(%)
T=1 개월차 -20°C에서의 동결 해동 사이클 1~3(SPAS-14-007)

샘플 ID		-20°C			FT1			FT2			FT3			
		외관	SEC 단량체(%)	ICE	외관	SEC 단량체(%)	농도(mg/mL)	외관	SEC 단량체(%)	농도(mg/mL)	외관	SEC 단량체(%)	ICE	
1210-100-25P- 7.0-5S-25R_BDS	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH7.0, 0.5% 수크로오스, 25mM L-아르기닌, BDS	약간 유백색, 심질적으 로 입자가 없음	97.4	98.2	6.00~ 6.51	97.7	98.1	97.6	98.2	6.03~ 6.52	약간 유백색, 심질적으 로 입자가 없음	97.6	98.1	6.01~ 6.52
	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH7.0, 0.3% 소르비톨, 25 mM L-아르기닌, BDS	99.5	98.2	6.02~ 6.51	101. 9	98.5	97.6	98.1	6.01~ 6.52					

도면42

ALXN1210 에 대한 프로토타입 안정성 연구 결과 SEC, 단량체(%) - T=1 개월차 -20°C에서의 동결 해동 사이클 4-5(SPAS-14-007)

-20°C		FT4		FT5	
샘플 ID	샘플 설명	외관	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	iCE
1210-100-25P-7.0-5S-25R_BDS	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH7.0, 5%수크로오스, 25 mL-아르기닌, BDS	약간 유백색, 심질적으로 입자가 없음	96.7	98.0	6.01~6.51
1210-100-25P-7.0-3So-25R_BDS	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH7.0, 3%소르비톨, 25 mL-아르기닌, BDS	약간 유백색, 심질적으로 입자가 없음	98.2	97.9	6.02~6.51

도면43

ALXN1210 에 대한 프로토타입 안정성 연구 결과 SEC, 단량체(%)
T=3 개월차 -80°C에서의 동결 해동 사이클 1~3(SPAS-14-007)

샘플 ID		시험 조건		-80°C			
				FT1		FT2	
1210-100-25P-7.0-5S-25R_BDS	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH7.0, 5% 수크로오스, 25mM L-아르기닌, BDS	외관	약간 유백색, 실질적으로 입자가 없음	외관	약간 유백색, 실질적으로 입자가 없음	외관	약간 유백색, 실질적으로 입자가 없음
		농도(mg/mL)	100.6	농도(mg/mL)	99.5	농도(mg/mL)	99.2
1210-100-25P-7.0-3So-25R_BDS	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH7.0, 3% 소르비톨, 25 mM L-아르기닌, BDS	외관	약간 유백색, 실질적으로 입자가 없음	외관	약간 유백색, 실질적으로 입자가 없음	외관	약간 유백색, 실질적으로 입자가 없음
		농도(mg/mL)	101.8	농도(mg/mL)	101.2	농도(mg/mL)	101.3
		SEC 단량체(%)	98.5	SEC 단량체(%)	98.2	SEC 단량체(%)	98.3
		ICE	pi 범위 6.01~6.51	ICE	pi 범위 6.02~6.51	ICE	pi 범위 6.00~6.51

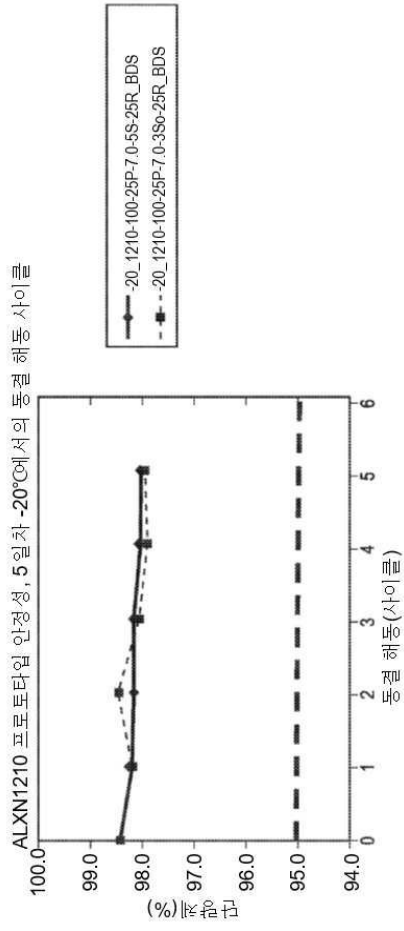
도면44

ALXN1210 에 대한 프로토타입 안정성 연구 결과 SEC, 단량체(%) - T=3 개월 차 -80°C에서의 동결 해동 사이클 4~5(SPAS-14-007)

-80°C		FT4		FT5				
샘플 ID	샘플 설명	외관	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	외관	농도(mg/mL)	SEC 단량체(%)	ICE
1210-100-25P-7.0-5S-25R_BDS	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH 7.0, 8% 수크로오스, 25 mM L-아르기닌, BDS	약간 유백색, 실질적으로 입자가 없음	100.1	97.9	약간 유백색, 실질적으로 입자가 없음	99.4	98.04	범위 6.01~6.52
1210-100-25P-7.0-3S0-25R_BDS	ALXN1210, 100 mg/mL, 25 mM 인산염, pH 7.0, 3% 소르비톨, 25 mM L-아르기닌, BDS	약간 유백색, 실질적으로 입자가 없음	101	98.0	약간 유백색, 실질적으로 입자가 없음	100.7	98.00	범위 6.01~6.51

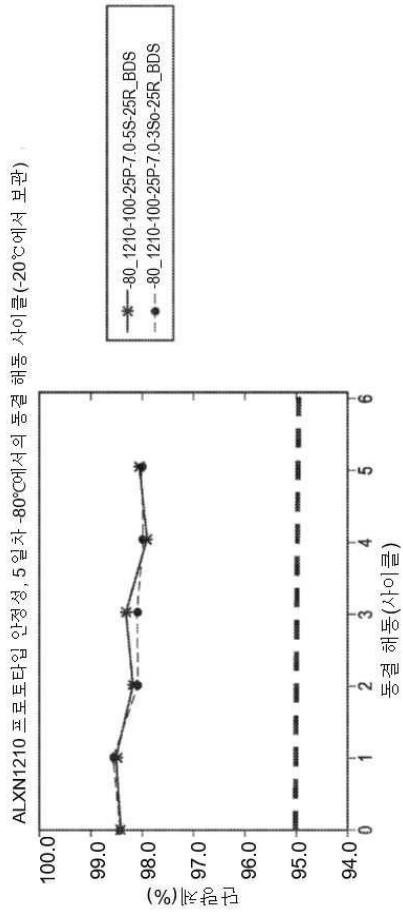
도면45

ALXN1210 에 대한 프로토타입 안정성 SEC,
 단량체(%), T=1 개월차 -20°C에서의 동결 해동 사이클
 1~5(SPAS-14-007)

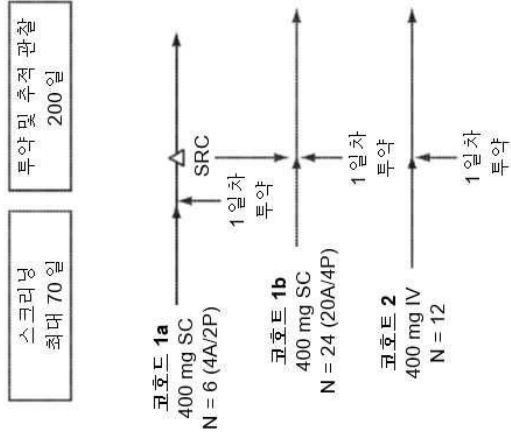


도면46

ALXN1210 에 대한 프로토타입 안정성 SEC,
 단량체(%), T=3 개월차 -80°C에서의 동결 해동 사이클
 1~5(SPAS-14-007)



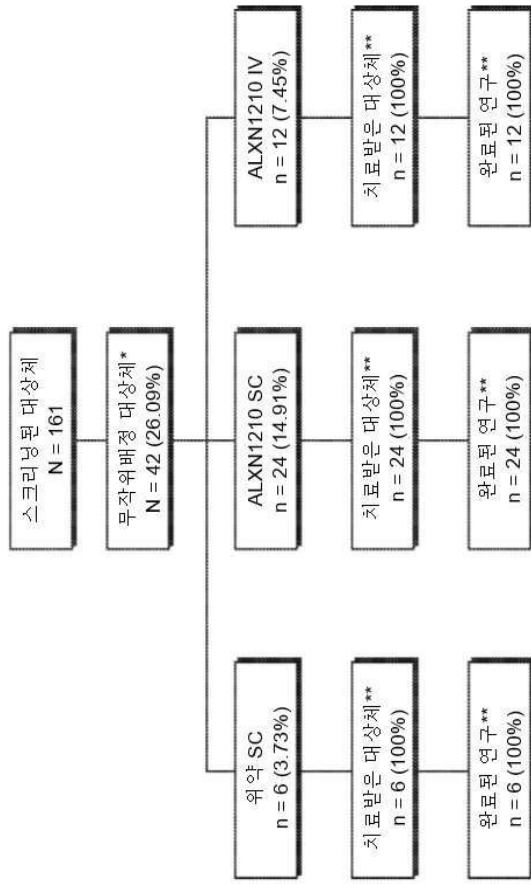
도면47



약어: A = 활성 약물; IV = 정맥 내; P = 위약; SC = 피하; SRC = 안전성 검토 위원회
참고: SRC는, 코호트 1a의 투여 후 첫 48 시간 동안의 안전성 데이터를 코호트 1b 또는 2의 등록을 개시하기 전에 검토할 것이다.

도면48

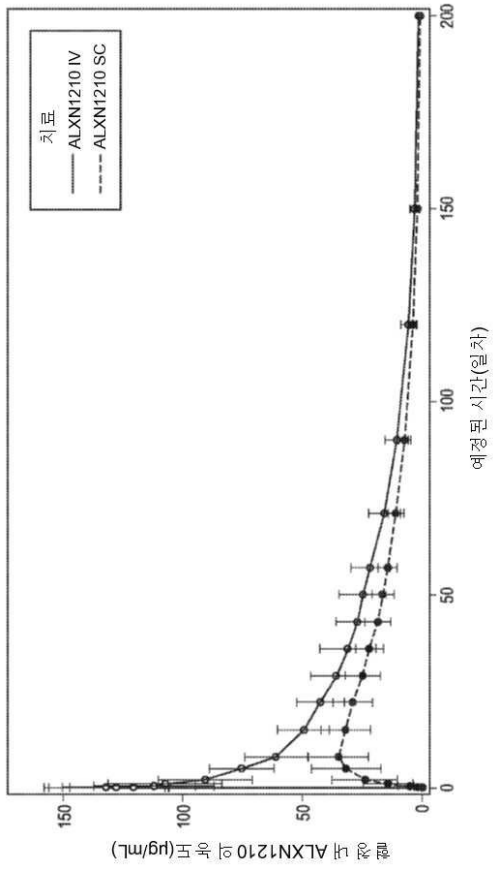
대상체 배치 - 모든 대상체



*백분율은 스크리닝된 대상체의 수를 기준으로 한다.
 **백분율은 각 치료군 내 무작위배정 대상체의 수를 기준으로 한다.
 약어: IV = 정맥내; N = 대상체 총 수; n = 대상체 수; SC = 피하.

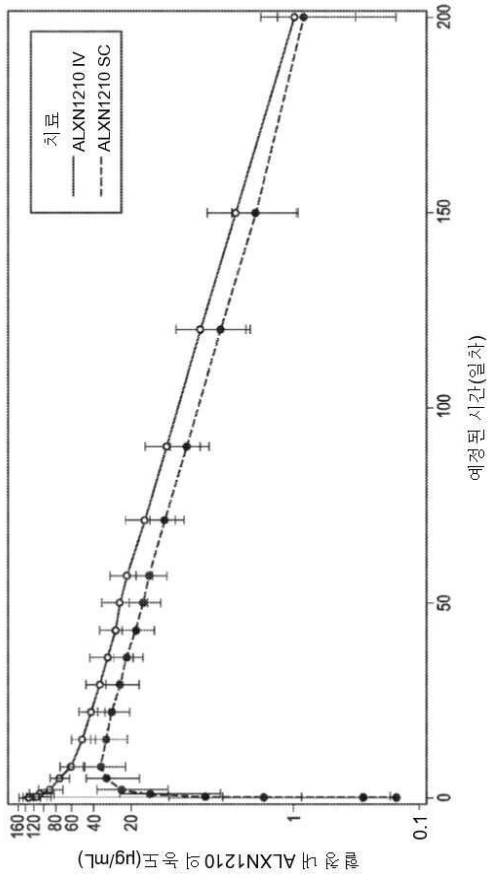
도면49

평균 (±SD) 혈청 농도 대 시간 프로파일
(약동학 세트) - 선형 척도



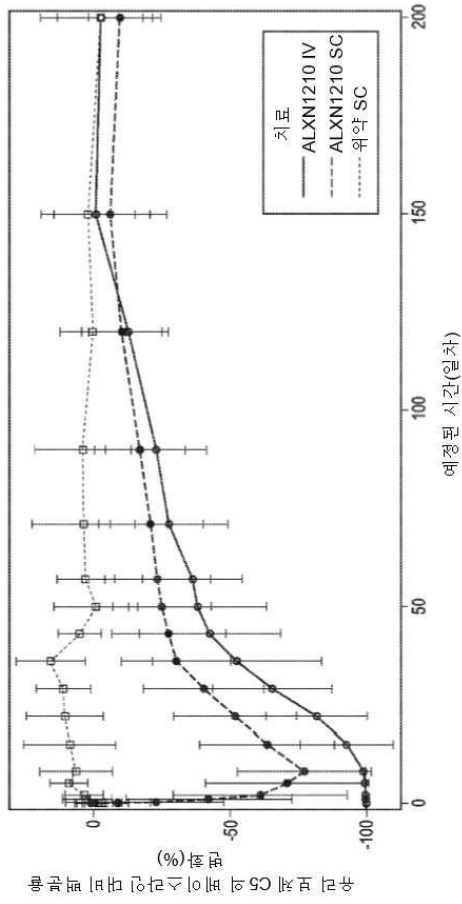
도면50

평균 (± SD) 혈청 농도 대 시간 프로파일
(약동학 세트) - 로그-선형 척도



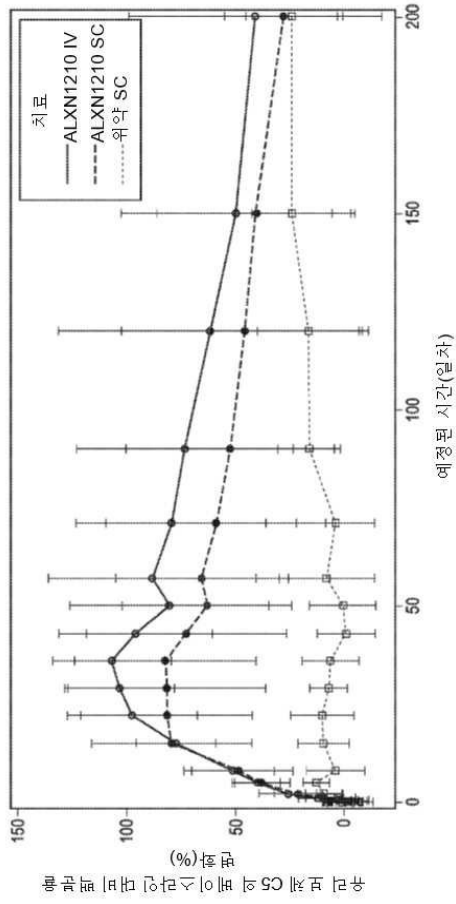
도면51

베이스라인 대 명목시간 대비 유리 보체 C5의 혈청 농도 평균 (± SD) 백분율 변화 (약리학 세트)

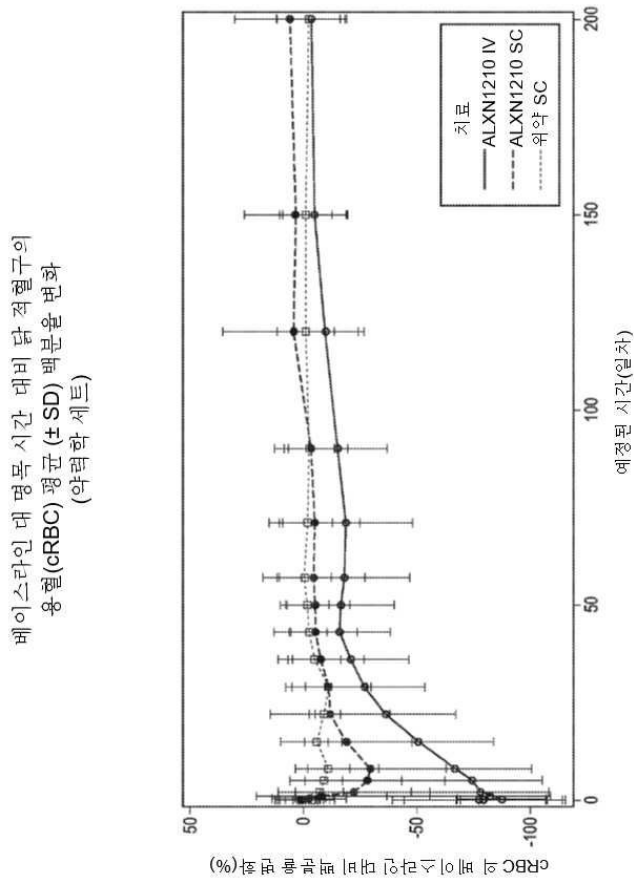


도면52

베이스라인 때 명목 시간 대비 총 보체 C5의 혈청 농도 평균 (±SD) 백분율 변화 (약력학 세트)



도면53



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> ALEXION PHARMACEUTICALS, INC.

<120> HIGH CONCENTRATION ANTI-C5 ANTIBODY FORMULATIONS

<130> AXJ-226PC

<140><141><150> 62/537,741

<151> 2017-07-27

<160> 20

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1

Gly Tyr Ile Phe Ser Asn Tyr Trp Ile Gln

1 5 10

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 2

Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Glu Tyr Thr Glu Asn Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 3

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 3

Tyr Phe Phe Gly Ser Ser Pro Asn Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 4

Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala Leu Asn

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 5

Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp

1 5

<210> 6

<211> 9

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 6

Gln Asn Val Leu Asn Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 7

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 7

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
 115 120

<210> 8

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 8

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

165 170 175
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
 275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320

Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 10

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 10

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

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> 11
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 11
 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> 12

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 12

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
 115 120

<210> 13

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 13

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

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325
 <210> 14
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 14
 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> 15
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <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 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 Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

 115 120 125
 Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

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

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

 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325
 <210> 16
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 16

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

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

Pro Pro Ser Arg 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 Met Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

Arg Trp Gln Gln 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 Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 17

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 17

Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr His Ala Leu Asn

1 5 10

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 18

Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly His Thr Glu Tyr Thr Glu Asn Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 19

Gly His Ile Phe Ser Asn Tyr Trp Ile Gln

1 5 10

<210> 20

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 20

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 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

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 1

【변경전】

다음을 포함하는 안정한 수용액:

- (a) 약 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체로서, 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 항-C5 항체;
- (b) 약 50 mM 인산염 완충액;
- (c) 약 5% 수크로오스; 및
- (d) 약 25 mM 아르기닌.

이며, 여기서 용어 약은 주어진 수치의 $\pm 5\%$ 를 지칭하는 것인 안정한 수용액.

【변경후】

다음을 포함하는 안정한 수용액:

- (a) 약 100 mg/mL 농도의 항-C5 항체로서, 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 항-C5 항체;
- (b) 약 50 mM 인산염 완충액;
- (c) 약 5% 수크로오스; 및
- (d) 약 25 mM 아르기닌.

이며, 여기서 용어 '약'은 주어진 수치의 $\pm 5\%$ 를 지칭하는 것인 안정한 수용액.

【직권보정 2】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 2

【변경전】

다음을 포함하는 안정한 수용액:

- (a) 항-C5 항체로서, 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 항-C5 항체;
- (b) 약 50 mM 인산염 완충액;
- (c) 약 5% 수크로오스;
- (d) 약 0.05% 폴리소르베이트 80; 및
- (e) 약 25 mM 아르기닌

이며, 여기서 용어 약은 주어진 수치의 $\pm 5\%$ 를 지칭하는 것인 안정한 수용액.

【변경후】

다음을 포함하는 안정한 수용액:

- (a) 항-C5 항체로서, 서열번호 19에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 18에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 3에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 4에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 항-C5 항체;
- (b) 약 50 mM 인산염 완충액;

(c) 약 5% 수크로오스;

(d) 약 0.05% 폴리소르베이트 80; 및

(e) 약 25 mM 아르기닌

이며, 여기서 용어 '약'은 주어진 수치의 $\pm 5\%$ 를 지칭하는 것인 안정한 수용액.