

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7486415号
(P7486415)

(45)発行日 令和6年5月17日(2024.5.17)

(24)登録日 令和6年5月9日(2024.5.9)

(51)国際特許分類		F I		
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	U Z N A
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
請求項の数 3 (全42頁)				
(21)出願番号	特願2020-502768(P2020-502768)	(73)特許権者	519356870	
(86)(22)出願日	平成30年1月3日(2018.1.3)		インフラルクス・ゲゼルシャフト・ミッ	
(65)公表番号	特表2020-515643(P2020-515643 A)		ト・ベシュレンクテル・ハフツング	
(43)公表日	令和2年5月28日(2020.5.28)		I n f l a R x G m b H	
(86)国際出願番号	PCT/EP2018/050146		ドイツ0 7 7 4 5 イェーナ、ヴィンツァ	
(87)国際公開番号	WO2018/184739	(74)代理人	100145403	
(87)国際公開日	平成30年10月11日(2018.10.11)		弁理士 山尾 憲人	
審査請求日	令和2年11月20日(2020.11.20)	(74)代理人	100122301	
審判番号	不服2022-12533(P2022-12533/J 1)		弁理士 富田 憲史	
審判請求日	令和4年8月10日(2022.8.10)	(74)代理人	100157956	
(31)優先権主張番号	17164573.2		弁理士 稲井 史生	
(32)優先日	平成29年4月3日(2017.4.3)	(74)代理人	100170520	
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士 笹倉 真奈美	
	最終頁に続く	(74)代理人	100221545	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 C 5 a 活性のインヒビターでの炎症性疾患の処置

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象において皮膚、好中球性、炎症性疾患の処置における使用のための、化合物を含む医薬組成物であって、化合物は、C 5 a 活性のインヒビターであり、皮膚、好中球性、炎症性疾患は、汗腺膿瘍（H S）；P A S H（P G、アクネおよび汗腺膿瘍）；およびP A P A S H（化膿性関節炎、アクネ、P Gおよび汗腺膿瘍）からなる群から選択され、C 5 a 活性のインヒビターが、C 5 a に特異的に結合し、配列番号：6 による重鎖C D R 3 配列、配列番号：1 0 による重鎖C D R 2 配列、および配列番号：1 4 による重鎖C D R 1 配列；ならびに配列番号：8 による軽鎖C D R 3 配列、配列番号：1 2 による軽鎖C D R 2 配列、および配列番号：1 6 による軽鎖C D R 1 配列を含む、抗体またはその抗原結合フラグメントである、医薬組成物。

【請求項 2】

C 5 a 活性のインヒビターが、I F X - 1 またはその抗原結合フラグメントである、請求項 1 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 3】

化合物が、1 週間に 1 回 8 0 0 m g の用量でまたは 1 週間に 2 回 8 0 0 m g の用量で投与される、請求項 1 から 2 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

技術分野

本願発明は、C 5 a 活性のインヒビターおよび対象において皮膚、好中球性、炎症性疾患の処置におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

炎症における標的 C 5 a

C 5 a は、その「マザー分子」C 5 の 7 4 アミノ酸にわたる分解産物であり、補体活性化カスケードの 1 つのエンドポイントを示す。それは、少なくとも 3 つのよく説明される経路（代替、古典および M B L 経路）の活性化を介して生成することできる。全ての経路は、C 3 のレベルで統合し、C 5 または代替 C 5 転換酵素を形成し、C 5 の C 5 a および C 5 b への開裂をもたらす。後者は、C 6、C 7、C 8 および複数の C 9 分子と結合し、例えば細菌膜において孔の形成を最後にもたらす（末端膜侵襲複合体 = M A C）。補体系が炎症および他の免疫学的小および炎症性障害／疾患の状況において活性化されるとき、C 5 a は生成される。

【0003】

補体活性化産物の中で、C 5 a は、最も強力な炎症性ペプチドの 1 つであり、広範囲の機能を有する（Guo and Ward, 2005）。C 5 a は、高親和性 C 5 a 受容体（C 5 a R および C 5 L 2）を介してその効果を発揮する（Ward, 2009）。C 5 a R は、7 回膜貫通セグメントを有する G タンパク質-共役受容体のロドプシンファミリーに属する；C 5 L 2 は、同様の構造を有するが、G タンパク質-共役ではないようである。現在、生物学的応答がほとんど C 5 a - C 5 L 2 相互作用に対して見られないため、C 5 a は C 5 a - C 5 a R 相互作用を主に介してその生物学的機能を発揮すると考えられている。しかしながら、最新のレポートは、C 5 L 2 活性化も介するシグナル伝達を証明している（Rit tirsch and others, 2008）。

【0004】

C 5 a R は、好中球、好酸球、好塩基球、および単球を含む骨髄細胞、および多くの臓器、とりわけ肺および肝臓における非骨髄細胞上に広範に発現され、C 5 a / C 5 a R シグナル伝達の重要性を示す。C 5 a R 発現の広範囲にわたる上方制御は、敗血症の発症中に起こり、抗-C 5 a、または抗-C 5 a R 抗体、または C 5 a R アンタゴニストによる C 5 a / C 5 a R 相互作用の遮断は、敗血症の齧齒動物モデルにおいて保護効果を高度に与える（Czermak and others, 1999; Huber-Lang and others, 2001; Riedemann and others, 2002）。

【0005】

C 5 a は、種々の生物学的機能を有する（Guo and Ward, 2005）。C 5 a は、好中球に対する強力な化学誘引物質であり、また単球およびマクロファージに対する走化性活性を有する。C 5 a は、好中球において酸化的破壊（O₂消費）を引き起こし、食作用および粒状酵素の放出を増強する。C 5 a はまた、血管拡張薬であることが見いだされている。C 5 a は、種々の細胞型からのサイトカイン発現の調節に関与すること、および好中球における接着分子発現の発現を増強することが示されている。高用量の C 5 a は、好中球の非特異的走化性「脱感作」を引き起こし、それにより広範な機能障害を引き起こすことができる。敗血症、急性肺損傷、炎症性腸疾患、リウマチ性関節炎などを含む多くの炎症性疾患は、C 5 a の効果に起因する。敗血症の実験的状況において、好中球の C 5 a への暴露は、好中球機能障害およびシグナル伝達経路のまひを引き起こし、N A D P H オキシダーゼの集合欠損、M A P K シグナル伝達カスケードのまひ、酸化的破壊の重大な鬱病、食作用および走化性を引き起こすことができる（Guo and others, 2006; Huber-Lang and others, 2002）。胸腺細胞のアポトーシスおよび遅延性好中球アポトーシスは、敗血症発症のための 2 つの重要な病原性事象であり、これらは C 5 a の存在に依存する。実験的敗血症中、C 5 a は、好中球における β 2 - インテグリン発現を上方制御し、臓器への細胞遊走を促進し、これは多臓器機能不全（M O F）の主な原因の 1 つである。C 5

aが実験的敗血症において起こる凝固経路の活性化に起因することも見いだされる。C5aは、ヒト白血球からの、炎症性サイトカイン、例えばTNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、およびマクロファージ遊走阻止因子(MIF)の合成および放出を刺激する。補体活性化が急性炎症の発症中に発生する事象であるため、C5aはほとんどの炎症性「サイトカイン・ストーム」の出現前に作用し始める可能性がある。C5aが、サイトカインネットワークの能力および全身性炎症反応症候群(SIRS)の形成を調整することおよび増幅することにおいて重要な役割を果たすようである。

【0006】

適応免疫につながる免疫学的調節ネットワークにおいて、C5aは樹状細胞(DC)および $\delta\epsilon$ T細胞間のクロストークに影響し、これが炎症性メディエーター、例えばIL-17の大量生産をもたらす(Xu and others, 2010)。C5aに対して重要な役割は、全身性エリテマトーデス(SLE)における病原性Th17応答の生成において確立および定義されている(Pawaria and others, 2014)。加えて、C5aが、Treg増殖および誘導の強力な抑制効果を提供するTreg細胞に対する重要な調節因子であることが報告されている(Strainic and others, 2013)。TregおよびTH17が自己免疫疾患状況において重要なプレーヤーであるという事実を考慮すると、C5aシグナル伝達の阻害は、自己免疫疾患において過活動免疫状態を有意に低下させることが期待される。

【0007】

IFX-1

IFX-1は、可溶性ヒト補体分解産物C5aに特異的に結合するキメラモノクローナルIgG4抗体である。IFX-1は、1328アミノ酸から構成され、およそ148,472ダルトンの分子量を有する。IFX-1のCDRおよびFR配列は、以下の表3に記載されている。

【0008】

IFX-1は、組換えタンパク質として哺乳動物CHO細胞系において発現され、静脈内投与のためにリン酸緩衝生理食塩水溶液において最後に製剤化される。ヒトC5aへのこの抗体の結合は、その対応する細胞結合受容体へのC5a結合および該受容体との反応を無効にすることによって、C5a誘導生物学的効果の非常に効果的な遮断を促進する。

【0009】

(IFX-1を使用する)インビトロ／エキソビボ試験およびカニクイザルにおけるGLP毒物学テストを含むインビボ試験に分類することができる様々な非臨床試験が実施され、IFX-1の薬理学的および毒物学的局面を評価した。実施された非臨床テストおよび試験は、IFX-1に対して毒物学的または安全性の懸念を示さなかった。ヒト第I相試験は、安全性実験室パラメーター、バイタルサインおよびECGパラメーターが、臨床的に関連する時間または用量依存的変化を示さなかったことを示した。

【0010】

IFX-1のインビトロ分析は、可溶性ヒトC5aへの強い結合能力ならびにC5a誘導生物学的効果、例えば、ヒト好中球からのリゾチーム放出またはヒト全血における好中球においてCD11b上方制御の高い遮断活性を証明する。1つのIFX-1抗体は、実験的インビトロ状況においてほぼ100%効率で2分子C5aの効果を中和する能力に達する。IFX-1での臨床試験は、敗血症性臓器機能障害を含むいくつかの炎症性疾患および複雑な心臓手術におけるその臨床的有効性を試験するために継続している。

【0011】

好中球

循環中に短い寿命を有する最終分化細胞である好中球は、人体において最も豊富な白血球である。侵入微生物に対する防御の最前線として、好中球は、食細胞として作用し、顆粒から溶菌酵素を放出し、および刺激時に活性酸素種を生成する能力により特徴付けられる。微生物産物に加えて、免疫複合体などの他の刺激もまた、好中球において呼吸バーストを誘導し、増強した炎症および炎症性細胞の補充をもたらすことができる(Kaplan, 2013)。

10

20

30

40

50

【0012】

炎症組織に浸潤した後、好中球は、多数の他の細胞型、例えばマクロファージ、樹状細胞（DC）、ナチュラルキラー細胞、リンパ球および間葉性幹細胞に関与し、自然および適応免疫応答を制御する。例えば、好中球はDC成熟およびT細胞の増殖および極性を調節することができ、そしてそれらはまた抗原特異的Tヘルパー1型およびTヘルパー17型細胞を直接的にプライミングすることもできる（Abi Abdallah and others, 2011）。C5a、ホルミル-メチオニル-ロイシル-フェニルアラニン（FMLP）、リポ多糖類、血小板活性化因子、および腫瘍壊死因子（TNF）を含む種々の刺激が、好中球脱顆粒を誘導する（Kaplan, 2013）。好中球活性化から生じるサイトカインおよびケモカインと共に脱顆粒および酸化種から放出される内容物は、組織損傷を引き起こす主要な炎症性メディエーターであり、このメカニズムは、多くのタイプの炎症性組織傷害に起因すると考えられている。

10

【0013】

汗腺膿瘍（HS）

HSは、アポクリン腺が豊富な領域に影響を与える慢性的な壊滅的な皮膚障害であり、好中球関連皮膚炎症性疾患の1つと考えられている。小節が影響された領域に出現し、膿の放出により腫脹および破裂が進行する。このプロセスは、繰り返し起こり、洞管の形成および瘢痕に至る（Jemec, 2004）。この疾患の経過は、患者だけでなく、医師にとっても苛立たしい状況を作り出す。点有病率は、1%および4%間の範囲であると報告される（Jemec and others, 1996）。

20

【0014】

HSの正確な病態生理学は、明確に定義されていない。喫煙、食習慣および遺伝的素因は、HSと全て関連している（Kurzen and others, 2008; Slade and others, 2003）。健常コントロールと比較して、NK細胞のパーセントは増加し、CD4-リンパ球のパーセントは減少しており、障害に対する自己免疫性の好みの存在を恐らく意味する。IL-1 β およびIL-17は、インフラマソームの活性化と関連するHSの病変において上方調節されることが見いだされている（Lima and others, 2016）。汗腺膿瘍（HS）は、炎症を起こした皮膚、とりわけ疾患の後期において多数の好中球浸潤物でみられる（Lima and others, 2016; Marzano, 2016）。活性化された好中球は、この疾患状況において活動性T細胞およびTH17などの他の効果細胞に対する直接的な有害効果または間接的な調節効果を介する組織損傷を引き起こす重要なエフェクター細胞型であり得る。

30

【0015】

HSの病因におけるいくつかの自己免疫性または自己炎症性メカニズムの関連に関する仮説は、過去数年にわたって作成されている。仮説は、中等度から重度のHSを有する患者においてアダリムマブ（腫瘍壊死因子 α に対する抗体）の承認をもたらす、前向きプラセボ対照試験においてTNFアンタゴニストの投与からの肯定的な結果によってさらに強化される。1つの主ないまだ解明されていない疑問は、好中球が罹患皮膚損傷にどのように動員されるか、および、活性化された好中球が疾患の発症にどの程度寄与するかである。

【0016】

様々な試験によって示唆される広範な起こりうる病原性メカニズムは、HSが外因性因子よりもむしろ宿主メカニズムと関連することを意味し得る。抗感染性（抗生物質）および前感染性（抗-TNF、コルチコステロイド、免疫抑制剤）治療の両方が役立つ可能性があるというパラドックスを考慮すると、HSは毛包先天免疫の欠陥に基づく自己炎症性疾患として現れることがあり（Revuz, 2009）、前炎症性サイトカイン、例えばインターロイキン（IL）-1 β 、および腫瘍壊死因子- α （TNF- α ）が病変および病変周囲の皮膚において著しく増加しているという事実によって支持される（Wollina and others, 2013）。

40

【0017】

好中球性皮膚症

好中球性皮膚症（ND）は、組織学的実験が感染の証拠がない好中球から主に構成され

50

る激しい炎症性浸潤物を表す、皮膚損傷により特徴付けられる障害のグループである。NDは、スイート症候群（SS）、壊疽性膿皮症（PG）、角層下膿疱症（SPD）、他の明確な実体(entities)、およびこれらの非典型的または移行形態を主に含む（Prat and others, 2014）。汗腺膿瘍（HS）は、最近、炎症を起こした皮膚において観察される多数の好中球浸潤物に基づいてNDのファミリーに割り当てられた（Lima and others, 2016; Marzano, 2016）。

【0018】

壊疽性膿皮症（PG）および汗腺膿瘍（HS）は、皮膚における好中球の蓄積の特徴で本来、自己炎症性疾患と見なされる原型の好中球性皮膚症である（Braun-Falco and others, 2012; Marzano and others, 2014）。自己炎症性症候群は、自己免疫性、アレルギー性、および感染症と異なる炎症状態の新たなグループを示す。病態生理学的観点から、全ての自己炎症性症候群、例えばPAPA（化膿性関節炎、PGおよびアクネ）、PASHS（PG、アクネおよび汗腺膿瘍）またはPAPASH（化膿性関節炎、アクネ、PGおよび汗腺膿瘍）は、先天性免疫系の過剰活性化および「無菌」好中球が富む皮膚炎症からなる共通のメカニズムを共有する（Cugno and others, 2017）。

【0019】

好中球および自己免疫疾患

自己免疫疾患は、自己および非自己分子の不完全な区別により定義され、外来構造としての自己分子および組織の不適当な認識、および宿主器官に対する同時免疫攻撃をもたらす。自己免疫疾患の病因は、一般的に、免疫化相およびエフェクター相の2つの相に分類することができる。免疫化相は、自己反応性Tリンパ球の出現により特徴付けられる。次に、これらのT細胞は、種々の他の細胞型（B細胞、細胞毒性T細胞、NK細胞、好中球、マクロファージ、破骨細胞、繊維芽細胞など）を活性化することによって、組織損傷相に至る二次応答を引き起こす。自己反応性T細胞によるこれらのエフェクター細胞の活性化は、自己抗体生産、サイトカインネットワークまたは直接的な細胞-細胞接触を含む複数のレベルによって介在することができるエフェクター相として考慮することができる（Nemeth and Mocsai, 2012）。

【0020】

自己免疫疾患の病態生理学的発症における好中球の役割は、限定的に定義されているが、ますます認識されている。好中球は、抗原提示、他の免疫細胞型の活性の制御、および直接的な組織損傷を含む、自己免疫疾患プロセスの複数の工程に参加することができる。好中球は、活性化されるとき、またはアポトーシスで死ぬとき、または好中球細胞外トラップ（NET）の形成中に、自己抗原を暴露／放出することができる。それらはまた、自己抗体の組織沈着に寄与することができるか、またはエフェクター細胞型として、組織損傷自体を誘導することができる。累積試験により、好中球が、自己免疫疾患、例えば、リウマチ性関節炎（RA）、全身性エリテマトーデス（SLE）、水疱性類天疱瘡、後天性表皮水疱症、ANCA関連脈管炎、家族性地中海熱、クリオピリン関連周期性障害（CAPS）および痛風などの発症において積極的な役割を果たすことを証明されている（Nemeth and Mocsai, 2012; Nemeth and others, 2016）。皮膚が免疫応答に対する容易な標的であるため、皮膚炎症はこれらの自己免疫疾患によって示される最も頻繁な症候群の1つである。

【発明の概要】

【0021】

本願発明の根底にある技術的問題

上記で説明されたように、先行技術において、好中球性皮膚症、例えば汗腺膿瘍（HS）、および皮膚好中球性自己免疫疾患の処置のための効果的な治療のための必要性が存在した。

【0022】

本願発明者らは、今回、驚くべきことに、C5aシグナル伝達を阻害する分子、例えば抗-C5a抗体が、汗腺膿瘍の処置に非常によく適していることを見出した。本願発明者

10

20

30

40

50

らは、さらに、好中球活性化に至る生理学的メカニズムを研究し、C 5 a が好中球活性化の重要な原動力(driver)であることを見出した。

【0023】

したがって、本願発明者らは、C 5 a 活性を阻害することが、種々の好中球性障害、とりわけ皮膚、好中球性、炎症性疾患の処置のための適当な治療アプローチであろうことを予期する。

【0024】

発明の概要

第1の局面において、本願発明は、対象において皮膚、好中球性、炎症性疾患の処置における使用のための化合物であって、化合物は、C 5 a 活性のインヒビターであり、皮膚、好中球性、炎症性疾患は、汗腺膿瘍(HS)；壊疽性膿皮症(PG)；PAPA(化膿性関節炎、PGおよびアクネ)；PASH(PG、アクネおよび汗腺膿瘍)；PAPASH(化膿性関節炎、アクネ、PGおよび汗腺膿瘍)；スイート症候群(SS)；角層下膿疱症(SPД)；後天性表皮水疱症、持久性隆起性紅斑(EED)；好中球性脂肪織炎；家族性地中海熱、クリオピリン関連障害、痛風、およびシュニッツラー症候群からなる群から選択される、化合物に関する。

10

【0025】

第2の局面において、本願発明は、対象において皮膚、好中球性、炎症性疾患の処置のための方法であって、それを必要とする対象に治療量の化合物を投与する工程を含み、化合物は、C 5 a 活性のインヒビターであり、皮膚、好中球性、炎症性疾患は、汗腺膿瘍(HS)；壊疽性膿皮症(PG)；PAPA(化膿性関節炎、PGおよびアクネ)；PASH(PG、アクネおよび汗腺膿瘍)；PAPASH(化膿性関節炎、アクネ、PGおよび汗腺膿瘍)；スイート症候群(SS)；角層下膿疱症(SPД)；後天性表皮水疱症、持久性隆起性紅斑(EED)；好中球性脂肪織炎；家族性地中海熱、クリオピリン関連障害、痛風、およびシュニッツラー症候群からなる群から選択される、方法に関する。

20

【0026】

第3の局面において、本願発明は、皮膚、好中球性、炎症性疾患の処置のための医薬組成物の製造のための化合物の使用であって、化合物は、C 5 a 活性のインヒビターであり、皮膚、好中球性、炎症性疾患は、汗腺膿瘍(HS)；壊疽性膿皮症(PG)；PAPA(化膿性関節炎、PGおよびアクネ)；PASH(PG、アクネおよび汗腺膿瘍)；PAPASH(化膿性関節炎、アクネ、PGおよび汗腺膿瘍)；スイート症候群(SS)；角層下膿疱症(SPД)；後天性表皮水疱症、持久性隆起性紅斑(EED)；好中球性脂肪織炎；家族性地中海熱、クリオピリン関連障害、痛風、およびシュニッツラー症候群からなる群から選択される、使用に関する。

30

【0027】

この発明の概要は、本願発明の全ての特徴を必ずしも説明しない。他の態様は、次の詳細な説明の説明から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0028】

【図1】血中好中球における組換えヒトC 5 a (rhC 5 a)誘導CD 11b上方調節に対するIFX-1の遮断活性。IFX-1-004およびIFX-1-012は、2つの異なる生産バッチを示す。ヒト全血を、バッファー、抗体単独、rhC 5 a単独、または異なる抗体濃度およびrhC 5 aの組合せとインキュベートした。インキュベーション後、細胞を抗-マウスCD 11b：FITCで染色し、CD 11b MFIをフローサイトメトリーによって分析した。結果は平均±SDとして示される。C 5 a誘導CD 11b発現のIFX-1遮断活性のパーセントはマークされている(矢印)。統計的差異は一元配置分散分析によって計算され、 $p < 0.05$ のp値は統計的に有意であった。

40

【0029】

【図2】好中球における内因性C 5 a (eC 5 a)駆動CD 11b上方調節に対するIFX-1の遮断活性。ザイモサン活性化ヒト血漿(ZAP)をeC 5 aの供給源として使用

50

した。全血を、バッファー、IFX-1単独、ZAP単独、またはIFX-1およびZAPの組合せとインキュベートした。インキュベーション後、細胞を抗マウスCD11b:FITCで染色し、フローサイトメトリーによって分析した。結果は平均±SEMとして示される。C5a誘導CD11b発現のIFX-1遮断活性のパーセントはマークされている(矢印)。統計的差異は一元配置分散分析によって計算され、 $p < 0.05$ のp値は統計的に有意であった。

【0030】

【図3】ザイモサンによる血中好中球の活性化およびIFX-1遮断活性。全血を、HBS、rhC5aおよびザイモサンA単独、または異なるIFX-1濃度およびrhC5aまたはザイモサンAの組合せとインキュベートした。インキュベーション後、細胞を抗マウスCD11b:FITCで染色し、CD11b MFIをフローサイトメトリーによって分析した。結果は平均±SDとして示される。C5a誘導CD11b発現のIFX-1遮断活性のパーセントはマークされている(矢印)。統計的差異は一元配置分散分析によって計算され、 $p < 0.05$ のp値は統計的に有意であった。

10

【0031】

【図4】IFX-1は、ヒト全血においてIL-8のザイモサン誘導産生を阻害する。IL-8濃度を、IFX-1の存在(白丸)または非存在(黒丸)下において、ヒト全血とx軸にて示されるとおりの異なるザイモサンA濃度とのインキュベーション後にELISAによって得た。結果は平均±SDとして示された。

【0032】

【図5】14人の健常コントロールおよび54人の汗腺膿瘍(HS)を有する患者の血漿におけるC3a(図5A)、C5a(図5B)およびC5b-9(図5C)の濃度。円は外れ値を示し、アステリスクは極値を示す。P値は、患者およびコントロール間の有意な差異を表す。

20

【0033】

【図6】血中好中球活性化に対するHS血漿の効果およびC5aの起こりうる役割。HS血漿サンプルをIFX-1の存在および非存在下においてヒト血漿とインキュベートし、血中好中球におけるCD11b発現をフローサイトメトリー分析によって決定した。コントロールおよびHSサンプルにおいてC5aレベルは、組み込まれた表において表示されている。

30

【0034】

【図7】HS患者におけるIFX-1処置後のHISCR応答。HISCR応答者は、ベースラインと比較して、炎症病変数(膿瘍+炎症性小結節)の $\geq 50\%$ 減少、および膿瘍または排液性瘻孔の増加なしとして定義される。

【発明を実施するための形態】

【0035】

発明の詳細な説明

定義

本願発明を以下に詳細に説明する前に、本願発明が、変化できるとき本願明細書に記載されている特定の的方法論、プロトコールおよび試薬に限定されないことを理解されたい。本願明細書において使用される用語が、特定の態様のみを説明する目的のためであり、添付の特許請求の範囲のみによって限定される本願発明の範囲を限定することを意図しないことも理解されたい。他に定義されていない限り、本願明細書において使用される全ての専門および科学用語は、本願発明が属する当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。

40

【0036】

好ましくは、本願明細書において使用される用語は、“A multilingual glossary of biotechnological terms: (IUPAC Recommendations)”, Leuenberger, H.G.W, Nagel, B. and Kolbl, H. eds. (1995), Helvetica Chimica Acta, CH-4010 Basel, Switzerland)に記載されているとおりに定義される。本願明細書および添付の特許請求の範囲を通

50

して、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、用語「含む」、および「含み」および「含むこと」などの変形は、記載されている整数もしくは工程または整数もしくは工程の群の包含を意味するが、あらゆる他の整数もしくは工程または整数もしくは工程の群の除外されないと理解される。

【0037】

いくつかの文書（例えば：特許、特許出願、科学刊行物、製造業者の説明書、指示書、GenBank受入番号配列寄託など）は、本願明細書の本文を通して引用されている。本願明細書において、本願発明が以前の発明の理由でかかる記載に先立つ権利がないという承認として解釈されるべきでない。本願明細書に引用される文書のいくつかは、「出典明示により包含させる」として特徴付けられる。かかる組み込まれた文献の定義または教示と本願明細書に引用される定義または教示間で矛盾がある場合、本願明細書の本文が優先される。

10

【0038】

配列：本願明細書において言及される全ての配列は、添付の配列表に記載されており、その全体の内容および記載と共に、本願明細書の一部である。

【0039】

本願発明の文脈において、C5aは、特にヒトC5aを指す。ヒトC5aは、以下のアミノ酸配列を有する74個のアミノ酸ペプチドである：

【化1】

TLQKKIEEIA AKYKHSVVKK CCYDGACVNN DETCEQRAAR ISLGPRCIKA
FTECCVVASQ LRANISHKDM QLGR

20

（配列番号：1）

【0040】

ヒトC5のアミノ酸配列は、受入番号UniProtKB P01031（C05__ヒト）の下に見ることができる。

【0041】

本願明細書において使用されるとき、「C5a活性のインヒビター」なる用語は、C5aの活性を何らかの形で減少させるあらゆる化合物を指す。この活性減少は、C5aの濃度を直接的または間接的に低下させることによって、またはC5aの活性を減少させることによって、またはC5aがその受容体の1つ以上に対する（例えばC5aRまたはC5L2に対する）その効果を発揮することを防止することによって、またはC5aの1つ以上の受容体の濃度または活性を減少させることによって、なし遂げることができる。

30

【0042】

本願発明の文脈において、「C5a受容体」なる表現は、細胞表面上のあらゆる可能性のあるC5a結合リガンド、とりわけC5aが該受容体に結合し、反応（例えば受容体の活性化または阻害）を引き起こす可能性があるあらゆる受容体タンパク質を指す。「C5a受容体」なる用語は、特に、2つの受容体C5aRおよびC5L2を含む。C5aRの代替名は、C5aR1およびCD88である。C5L2の代替名は、C5aR2である。

40

【0043】

本願発明の文脈において、「タンパク質リガンド」なる表現は、別の分子に特異的に結合することができる、分子の総サイズにかかわらず、ペプチド結合によって連結されるアミノ酸から構成されるあらゆる分子を指す。したがって、「タンパク質リガンド」なる表現は、オリゴペプチド（ ≤ 100 アミノ酸）およびポリペプチド（ > 100 アミノ酸）を含む。「タンパク質リガンド」なる表現はまた、それらのサイズにかかわらず、環状ペプチドを含む。「タンパク質リガンド」なる表現は、特に、抗体、抗体の抗原結合フラグメント、抗体様タンパク質、およびペプチド模倣物を含む。

【0044】

50

本願明細書において使用されるとき、第1の化合物（例えばタンパク質リガンドまたは核酸アプタマー）は、1 mM以下、好ましくは100 μ M以下、好ましくは50 μ M以下、好ましくは30 μ M以下、好ましくは20 μ M以下、好ましくは10 μ M以下、好ましくは5 μ M以下、さらに好ましくは1 μ M以下、さらに好ましくは900 nM以下、さらに好ましくは800 nM以下、さらに好ましくは700 nM以下、さらに好ましくは600 nM以下、さらに好ましくは500 nM以下、さらに好ましくは400 nM以下、さらに好ましくは300 nM以下、さらに好ましくは200 nM以下、よりさらに好ましくは100 nM以下、よりさらに好ましくは90 nM以下、よりさらに好ましくは80 nM以下、よりさらに好ましくは70 nM以下、よりさらに好ましくは60 nM以下、よりさらに好ましくは50 nM以下、よりさらに好ましくは40 nM以下、よりさらに好ましくは30 nM以下、よりさらに好ましくは20 nM以下、およびよりさらに好ましくは10 nM以下の第2の化合物への解離定数 K_d を有するとき、第2の化合物（例えば標的タンパク質）に「結合する」と考えられる。

【0045】

本願発明による「結合」なる用語は、好ましくは、特異的結合に関する。「特異的結合」は、化合物（例えばタンパク質リガンドまたは核酸アプタマー）が、別の標的への結合と比較して特異的である標的、例えばエピトープにより強く結合することを意味する。化合物は、第2の標的に対する解離定数よりも低い解離定数（ K_d ）を有する第1の標的に結合するとき、第2の標的と比較して第1の標的により強く結合する。好ましくは、化合物が特異的に結合する標的に対する解離定数（ K_d ）は、化合物が特異的に結合しない標的に対する解離定数（ K_d ）よりも、10倍以上、好ましくは20倍以上、さらに好ましくは50倍以上、よりさらに好ましくは100倍、200倍、500倍または1000倍以上低い。

【0046】

本願明細書において使用されるとき、「 K_d 」（通常「mol/L」において測定される、ときどき「M」として略される）なる用語は、化合物（例えばタンパク質リガンド）と標的分子間の特定の相互作用の解離平衡定数を指すことを意図される。

【0047】

化合物の結合親和性を決定するための、すなわち解離定数 K_D を決定するための方法は、当業者に知られており、例えば当分野で知られている以下の方法から選択することができる：表面プラズモン共鳴（SPR）ベースの技術、バイオレイヤー干渉法（BLI）、酵素免疫吸着法アッセイ（ELISA）、フローサイトメトリー、等温滴定量熱計（ITC）、分析超遠心分離、放射免疫測定法（RIAまたはIRMA）および増強化学発光（ECL）。典型的に、解離定数 K_D は、20°C、25°C、30°C、または37°Cで決定される。他に具体的に示されていないとき、本願明細書に記載される K_D 値は、ELISAによって20°Cで決定される。

【0048】

抗原性決定因子としても知られている「エピトープ」は、免疫系により、具体的には抗体、B細胞、またはT細胞により認識される高分子の一部である。本願明細書において使用されるとき、「エピトープ」は、本願明細書に記載されている化合物（例えば抗体またはその抗原結合フラグメント）に結合することができる高分子の一部である。この文脈において、「結合」なる用語は、好ましくは特異的結合に関する。エピトープは、通常、分子、例えばアミノ酸または糖側鎖の化学的に活性な表面グループからなり、通常、特定の三次元構造的特性、ならびに特定の電荷特性を有する。立体および非立体構造エピトープは、後者ではなく前者への結合は変性溶媒の存在下で喪失されることにおいて区別することができる。

【0049】

「パラトープ」は、エピトープに結合する抗体の一部である。本願発明の文脈において、「パラトープ」は、エピトープに結合する本願明細書に記載されている化合物（例えばタンパク質リガンド）の一部である。

【0050】

「抗体」なる用語は、一般的に、ジスルフィド結合によって相互連結された少なくとも2つの重（H）鎖および2つの軽（L）鎖を含む糖タンパク質、またはその抗原結合部分を指す。「抗体」なる用語はまた、抗体の、特に本願明細書に記載されている抗体、例えば原核生物において発現される抗体、非グリコシル化抗体、真核生物（例えばCHO細胞）において発現される抗体、グリコシル化抗体、および以下に記載されるあらゆる抗原結合抗体フラグメントおよび誘導体の全ての組換え形態を含む。それぞれの重鎖は、重鎖可変領域（本願明細書においてV_HまたはV_Hと省略される）および重鎖定常領域で構成される。それぞれの軽鎖は、軽鎖可変領域（本願明細書においてV_LまたはV_Lと省略される）および軽鎖定常領域で構成される。V_HおよびV_L領域は、フレームワーク領域（FR）と称されるより保存されている領域で散在される相補性決定領域（CDR）と称される超可変性の領域にさらに細分化することができる。それぞれのV_HおよびV_Lは、3つのCDRおよび4つのFRで構成され、アミノ末端からカルボキシー末端に以下の順番において配置される：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重鎖および軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含む。抗体の定常領域は、免疫系の種々の細胞（例えば、エフェクター細胞）および古典的補体系の最初の成分（C1q）を含む宿主組織または因子への免疫グロブリンの結合を媒介し得る。

【0051】

本願明細書において使用されるとき、抗体の「抗原結合フラグメント」なる用語（または単に「結合部分」）は、抗原に特異的に結合する能力を保持する抗体の1つ以上のフラグメントを指す。抗体の抗原結合機能は、完全長抗体のフラグメントによって行うことができることが示されている。抗体の「抗原結合部分」なる用語内に包含される結合フラグメントの例は、(i) V_L、V_H、C_LおよびC_Hドメインからなる一価のフラグメントであるFabフラグメント；(ii) ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結される2つのFabフラグメントを含む二価のフラグメントであるF(ab')₂フラグメント；(iii) V_HおよびC_HドメインからなるFdフラグメント；(iv) 抗体の単一アームのV_LおよびV_HドメインからなるFvフラグメント、(v) V_HドメインからなるdAbフラグメント（Ward et al., (1989) Nature 341: 544-546）；(vi) 単離された相補性決定領域（CDR）、および(vii) 所望により合成リンカーによって連結されてもよい2つまたはそれ以上の単離されたCDRの組合せを含む。さらに、Fvフラグメントの2つのドメインであるV_LおよびV_Hが別々の遺伝子によってコードされるが、それらは、組換え方法を使用して、V_LおよびV_H領域が対になって一価の分子を形成する単一のタンパク質鎖として作ることが可能である合成リンカーによって連結することができる（一本鎖Fv（scFv）として知られる；例えば、Bird et al. (1988) Science 242: 423-426; およびHuston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883参照）。かかる一本鎖抗体はまた、抗体の「抗原結合フラグメント」なる用語内に包含されることを意図される。さらなる例は、(i) 免疫グロブリンヒンジ領域ポリペプチドに融合される結合ドメインポリペプチド、(ii) ヒンジ領域に融合される免疫グロブリン重鎖CH₂定常領域、および(iii) CH₂定常領域に融合される免疫グロブリン重鎖CH₃定常領域、を含む結合ドメイン免疫グロブリン融合タンパク質である。結合ドメインポリペプチドは、重鎖可変領域または軽鎖可変領域であってよい。結合ドメイン免疫グロブリン融合タンパク質は、US 2003/0118592およびUS 2003/0133939にさらに記載されている。これらの抗体フラグメントは、当業者に知られている慣用の技術を使用して得られ、フラグメントは、無傷な抗体と同じ様式において有用性についてスクリーニングされる。「抗原結合フラグメント」のさらなる例は、単一のCDRに由来する、いわゆるマイクロ抗体である。例えば、Heap et al., 2005は、HIV-1のgp120エンベロープ糖タンパク質に対する抗体の重鎖CDR3に由来する17アミノ酸残基マイクロ抗体を記載している（Heap C.J. et al. (2005) Analysis of a 17-amino acid residue, virus-neutralizing microantibody. J. Gen. Virol. 86:1791-1800）。他の例は、好ましくはコグネイトフレームワーク領域によって、互いに融

10

20

30

40

50

合される2つまたはそれ以上のCDR領域を含む小さい抗体模倣物を含む。コグネイトV_HFR2によって連結されるV_HCDR1およびV_LCDR3を含むかかる小さい抗体模倣物は、Qiu et al.、2007によって記載されている(Qiu X.-Q. et al. (2007) Small antibody mimetics comprising two complementary-determining regions and a framework region for tumor targeting. Nature biotechnology 25(8):921-929)。

【0052】

したがって、本願明細書において使用されるとき、「抗体またはその抗原結合フラグメント」なる用語は、免疫グロブリン分子および免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、すなわち抗原に免疫特異的に結合する抗原結合部位を含む分子を指す。例えば、標的分子または標的エピトープに特異的に結合するファージディスプレイを含む、技術を介して選択される免疫グロブリン様タンパク質も包含される。本願発明の免疫グロブリン分子は、免疫グロブリン分子のあらゆるタイプ(例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgAおよびIgY)、クラス(例えば、IgG1、IgG2、好ましくはIgG2aおよびIgG2b、IgG3、IgG4、IgA1およびIgA2)またはサブクラスであってよい。

【0053】

本願発明において使用可能な抗体およびその抗原結合フラグメントは、鳥および哺乳動物を含むあらゆる動物起源由来であってよい。好ましくは、抗体またはフラグメントは、ヒト、チンパンジー、齧歯動物(例えばマウス、ラット、モルモット、またはウサギ)、ニワトリ、シチメンチョウ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ラクダ、ウシ、ウマ、ロバ、ネコ、またはイヌ起源からのものである。抗体がヒトまたはマウス起源であることが特に好ましい。本願発明の抗体はまた、1つの種、好ましくはヒトに由来する抗体定常領域が、別の種、例えばマウスに由来する抗原結合部位と組み合わせられているキメラ分子を含む。さらに、本願発明の抗体は、非ヒト種に由来する(例えばマウスに由来する)抗体の抗原結合部位が、ヒト起源の定常およびフレームワーク領域と組み合わせられているヒト化分子を含む。

【0054】

本願明細書に例示されるとき、本願発明の抗体は、抗体を発現するハイブリドーマから直接的に得ることができるか、または宿主細胞(例えば、CHO細胞、またはリンパ球細胞)においてクローニングさせるおよび組換え的に発現させることができる。宿主細胞のさらなる例は、微生物、例えば大腸菌、および真菌、例えば酵母である。あるいは、それらは、トランスジェニック非ヒト動物または植物において組換え的に生産することができる。

【0055】

「キメラ抗体」なる用語は、重鎖および軽鎖のアミノ酸配列のそれぞれの1つの部分が特定の種に由来するかまたは特定のクラスに属する抗体において対応する配列と同種であるが、鎖の残りのセグメントが別の種またはクラスにおいて対応する配列と同種である抗体を指す。一般的には、軽鎖および重鎖の両方の可変領域は哺乳動物の1つの種に由来する抗体の可変領域を模倣するが、定常部分は別の種に由来する抗体の配列と同種である。かかるキメラ形態の1つの明確な利点は、例えばヒト細胞調製物に由来する定常領域と組み合わせ、非ヒト宿主生物からの容易に利用できるB細胞またはハイブリドーマを使用して、可変領域が現在知られている供給源に便利に由来することができることである。可変領域が調製の容易さの利点を有し、特異性が供給源によって影響されないが、ヒトである定常領域は、非ヒト供給源からの定常領域よりも、抗体が注射されるときヒト対象から免疫応答を引き起こす可能性が低い。しかしながら、定義は、この特定の例に限定されない。

【0056】

「ヒト化抗体」なる用語は、非ヒト種からの免疫グロブリンに実質的に由来する抗原結合部位を有し、分子の残りの免疫グロブリン構造がヒト免疫グロブリンの構造および／ま

10

20

30

40

50

たは配列に基づく、分子を指す。抗原結合部位は、定常ドメイン上に融合される完全な可変ドメインまたは可変ドメインにおいて適当なフレームワーク領域上にグラフトされる相補性決定領域（CDR）のみのいずれかを含んでよい。抗原結合部位は、野生型であってもよく、または1つ以上のアミノ酸置換によって修飾されてもよく、例えばより密接にヒト免疫グロブリンに似るように修飾されてもよい。ヒト化抗体のいくつかの形態は、全てのCDR配列（例えばマウス抗体からの全ての6つのCDRを含むヒト化マウス抗体）を保存している。他の形態は、起源抗体に対して変化されている1つ以上のCDRを有する。

【0057】

抗体をヒト化するための種々の方法は、Almagro & Fransson, 2008, *Frontiers in Bioscience*, 13:1619-1633（その内容を出典明示によりその全体において本願明細書に包含させる）により説明されるとおり、当業者に知られている。Almagro & Franssonによるレビュー記事は、国際特許出願WO 2011/063980 A1の国内段階事項であるUS 2012/0231008 A1において簡潔に要約される。US 2012/0231008 A1およびWO 2011/063980 A1の内容を出典明示によりそれら全体において本願明細書に包含させる。

【0058】

本願明細書において使用されるとき、「ヒト抗体」は、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列に由来する可変および定常領域を有する抗体を含む。本願発明のヒト抗体は、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列によってコードされないアミノ酸残基（例えば、インビトロでランダムまたは部位特異的突然変異誘発またはインビボで体細胞突然変異によって導入される突然変異）を含んでよい。本願発明のヒト抗体は、例えばKucherlapati & Jakobovitsによる米国特許第5,939,598号に記載されているとおりの、ヒト免疫グロブリンライブラリーまたは1つ以上のヒト免疫グロブリンに対してトランスジェニック動物から単離され、内因性免疫グロブリンを発現しない、抗体を含む。

【0059】

本願明細書において使用される「モノクローナル抗体」なる用語は、単一の分子組成物の抗体分子の調製物を指す。モノクローナル抗体は、特定のエピトープに対する単一の結合特異性および親和性を示す。1つの態様において、モノクローナル抗体は、不死化細胞に融合された非ヒト動物、例えばマウスから得られるB細胞を含むハイブリドーマにより生産される。

【0060】

本願明細書において使用されるとき、「組換え抗体」なる用語は、組換え手段によって調製、発現、作成または単離される全ての抗体、例えば、（a）免疫グロブリン遺伝子に対してトランスジェニックまたはトランス染色体である動物（例えば、マウス）またはそこから調製されるハイブリドーマから単離される抗体、（b）例えばトランスフェクターマから、抗体を発現するように形質転換された宿主細胞から単離される抗体、（c）組み換えコンビナトリアル抗体ライブラリーから単離される抗体、および（d）免疫グロブリン遺伝子配列の他のDNA配列へのスプライシングを含む他の手段によって調製、発現、作成または単離される抗体を含む。

【0061】

本願明細書において使用されるとき、「トランスフェクターマ」なる用語は、抗体を発現する組換え真核宿主細胞、例えばCHO細胞、NS/O細胞、HEK293細胞、HEK293T細胞、植物細胞、または酵母細胞を含む真菌を含む。

【0062】

本願明細書において使用されるとき、「異種抗体」は、かかる抗体を生産するトランスジェニック生物に関して定義される。この用語は、トランスジェニック生物からならない生物体において見いだされたものに対応し、一般的にトランスジェニック生物以外の種に由来するアミノ酸配列を有する抗体またはコードする核酸配列を指す。

【0063】

本願明細書において使用されるとき、「ヘテロハイブリッド抗体」は、異なる生物起源の軽鎖および重鎖を有する抗体を指す。例えば、マウス軽鎖を伴うヒト重鎖を有する抗体は、ヘテロハイブリッド抗体である。

【0064】

したがって、本願発明における使用のための適当な「抗体およびその抗原結合フラグメント」は、限定はしないが、ポリクローナル、モノクローナル、一価、二重特異性、ヘテロコンジュゲート、多特異的、組換え、異種、ヘテロハイブリッド、キメラ、ヒト化（特にCDRグラフト化）、脱免疫化、またはヒト抗体、Fabフラグメント、Fab'フラグメント、F(ab')₂フラグメント、Fab発現ライブラリーによって生産されるフラグメント、Fd、Fv、ジスルフィド連結Fv(dsfv)、一本鎖抗体（例えばscFv）、ダイアボディまたはテトラボディ（Holliger P. et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90(14), 6444-6448）、ナノボディ（単ドメイン抗体としても知られている）、抗-イディオタイプ（抗-Id）抗体（例えば、本願明細書に記載されている抗体に対する抗-Id抗体を含む）、および上記のいずれかのエピトープ結合フラグメントを含む。

【0065】

本願明細書に記載されている抗体は、好ましくは、単離されている。本願明細書において使用される「単離された抗体」は、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない（例えば、C5aに特異的に結合する単離された抗体は、C5a以外の抗原に特異的に結合する抗体を実質的に含まない）抗体を指すことを意図する。しかしながら、ヒトC5aのエピトープ、アイソフォームまたは変異体に特異的に結合する単離された抗体は、他の関連抗原、例えば他の種からの抗原（例えばC5a種ホモログ、例えばラットC5a）に対して交差反応性を有してもよい。さらに、単離された抗体は、他の細胞物質および／または化学物質を実質的に含まなくてもよい。本願発明の1つの態様において、「単離された」モノクローナル抗体の組合せは、異なる特異性を有し、明確な組成物において組み合わせられている抗体に関する。

【0066】

物体に適用されるとき、本願明細書において使用されるとき、「天然」なる用語は、物体が自然界で見つけることができるという事実を指す。例えば、自然界で供給源から単離することができる生物体（ウイルスを含む）において存在する、および研究室においてヒトによって意図的に修飾されていない、ポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列は、天然である。

【0067】

本願明細書において使用されるとき、「核酸アプタマー」なる用語は、標的分子に結合するように、インビトロ選択またはSELEX（指数関数的増加によるリガンドの系統的展開）の繰り返し処理を介して操作されている核酸分子を指す（説明のために、参照：Brody E.N. and Gold L. (2000), Aptamers as therapeutic and diagnostic agents. J. Biotechnol. 74(1):5-13）。核酸アプタマーは、DNAまたはRNA分子であってよい。アプタマーは、修飾、例えば修飾ヌクレオチド、例えば2'-フッ素置換ピリミジンを含んでよく、および／または標準D-リボース単位（またはD-デオキシリボース単位）の代わりにL-リボース単位（またはL-デオキシリボース）を有する1つ以上のヌクレオチドを含んでよい。

【0068】

本願明細書において使用されるとき、「抗体様タンパク質」なる用語は、標的分子に特異的に結合するように、（例えばループの突然変異誘発により）操作されているタンパク質を指す。一般的に、かかる抗体様タンパク質は、タンパク質スカフォールドに両末端で付着された少なくとも1つの可変ペプチドループを含む。この二重構造の制限は、抗体に匹敵するレベルに抗体様タンパク質の結合親和性を顕著に増加させる。可変ペプチドループの長さは、一般的に、10から20アミノ酸からなる。スカフォールドタンパク質は、良い溶解度特性を有するあらゆるタンパク質であってよい。好ましくは、スカフォールド

タンパク質は、小さい球状のタンパク質である。抗体様タンパク質は、限定されないが、アフィボディ、アフィリン、アフィマー、アフィチン、アルファボディ、アンチカリン、アビマー、DARPin s（設計されたアンキリン反復タンパク質）、ファイノマー、クニツドメインペプチド、およびモノボディを含む（説明のために、参照：Binz H.K. et al. (2005) Engineering novel binding proteins from nonimmunoglobulin domains. Nat. Biotechnol. 23(10):1257-1268）。抗体様タンパク質は、突然変異体の大型ライブラリーから得ることができ、例えば大型ファージディスプレイライブラリーからパニングすることができ、および、通常の抗体と同様に単離することができる。また、抗体様結合タンパク質は、球状のタンパク質における表面に暴露された残基のコンビナトリアル突然変異誘発により得ることができる。抗体様タンパク質は、ときどき、「ペプチドアプタマー」または「抗体模倣物」として称される。

10

【0069】

本願明細書において使用されるとき、「ペプチド模倣物」は、ペプチドを模倣するように設計された小さいタンパク質様鎖である。ペプチド模倣物は、一般的に、分子の特性を変更するために既存のペプチドの修飾から生じる。例えば、それらは、分子の安定性または生物学的活性を変化させるように修飾から生じ得る。これは、既存のペプチドからの薬物様化合物の開発において役割を有することができる。これらの修飾は、天然に起こらないペプチドへの変化を含む（例えば変更された骨格および非天然アミノ酸の取り込み）。

【0070】

本願発明の文脈において、「小分子」なる用語は、2 kDa以下の分子量、好ましくは1 kDa以下の分子量を有する分子を指す。「小分子」なる用語は、特に、オリゴペプチドでもオリゴヌクレオチドでもない分子を指す。

20

【0071】

本願発明の文脈において、（例えば、「該抗体またはその抗原結合フラグメントは、C5aへの結合について（a）の下に示される抗体の1つと競合する」なる表現において）、「Aは、Cへの結合についてBと競合する」なる一般的な表現は、位置Aに列挙された化合物の結合特性を定義するために使用される。該化合物AはCに結合し、化合物BもまたCに結合するが、化合物Aおよび化合物Bは同時にCに結合することができない；すなわち、AおよびBはC上の同じエピトープに（または少なくとも重複エピトープに）結合する。結合においてかかる競合は、競合ELISAまたは表面プラズモン共鳴（SPR）ベースの技術または結合親和性の決定の文脈において上記他の技術のいずれかによって決定することができる。他に明記しない限り、化合物の競合結合特性は、2つの競合する化合物の等モル濃度を使用して20℃でELISAによって決定される。

30

【0072】

本願明細書において使用されるとき、「皮膚、好中球性、炎症性疾患」は、該疾患を患っている個体の皮膚の炎症とおよび皮膚への（例えば表皮への）好中球浸潤と関連するあらゆる疾患を指す。「皮膚、好中球性、炎症性疾患」なる用語は、特に、汗腺膿瘍（HS）；壊疽性膿皮症（PG）；PAPA（化膿性関節炎、PGおよびアクネ）；PASH（PG、アクネおよび汗腺膿瘍）；PAPASH（化膿性関節炎、アクネ、PGおよび汗腺膿瘍）；スイート症候群（SS）；角層下膿疱症（SPD）；後天性表皮水疱症、持久性隆起性紅斑（EED）；好中球性脂肪織炎；家族性地中海熱、クリオピリン関連障害、痛風、およびシュニツラー症候群を指す。

40

【0073】

本願明細書において使用されるとき、「HS関連疾患」なる表現は、限定はしないが、壊疽性膿皮症（PG）；PAPA（化膿性関節炎、PGおよびアクネ）；PASH（PG、アクネおよび汗腺膿瘍）；PAPASH（化膿性関節炎、アクネ、PGおよび汗腺膿瘍）；スイート症候群（SS）；および角層下膿疱症（SPD）を含む。

【0074】

IFX-1（代替名：CaCP29；InflaRx GmbH, Germany）は、C5aに特異的に結合する抗体である。IFX-1のCDR配列およびFR配列は、W

50

WO 2015/140304 A1 (31頁の表3中)に記載されており、この内容をその全体において出典明示により本願明細書に包含させる。

【0075】

INab708 (InflaRx GmbH, Germany) は、C5aに特異的に結合する別の抗体である。IFX-1のCDR配列およびFR配列はまた、WO 2015/140304 A1 (31頁の表3中)に記載されており、この内容をその全体において出典明示により包含させる。

【0076】

MEDI-7814 (MedImmune) は、組換えヒト化抗-C5a抗体である。MEDI7814との複合体におけるヒトC5aの結晶構造は、4UU9の下にRCSB Protein Data Bank (DOI: 10.2210/pdb4uu9/pdb)で利用できる。

【0077】

ALXN-1007 (Alexion) は、ヒト化抗-C5a抗体である。

【0078】

NOX-D21 (Noxxon) は、配列40kDaPEG-アミノヘキシル-GCG AUG (dU) GG UGG UGA AGG GUU GUU GGG (dU) GU CGA CGC A (dC) G C (配列番号: 34)を有する Peg 化混合 L-RNA/DNA-アプタマー (SpiegelmerTM) である。NOX-D21は、C5aを標的とする (Hyzewicz J, Tanihata J, Kuraoka M, Nitahara-Kasahara Y, Beylier T, Ruegg UT, Vater A, and Takeda S. 2017. Low-Intensity Training and the C5a Complement Antagonist NOX-D21 Rescue the mdx Phenotype through Modulation of Inflammation. Am. J. Pathol., 187(5):1147-1161;印刷物の前に電子的に発行された: March 18, 2017)。

【0079】

エクリズマブ (代替名: SolirisTM, 5G1-1; h5G1.1; Alexion Pharmaceuticals) は、マウス骨髄腫細胞培養によって生産され、標準バイオプロセス技術によって精製される組換えヒト化モノクローナルIgG2/4; κ抗体である。エクリズマブは、ヒトIgG2配列およびヒトIgG4配列からのヒト定常領域およびヒトフレームワーク軽鎖および重鎖可変領域上にグラフトされたマウス相補性決定領域を含む。エクリズマブは、2つの448アミノ酸重鎖および2つの214アミノ酸軽鎖から構成され、約148kDaの分子量を有する。エクリズマブの重鎖および軽鎖は、例えばWO 2016/061066 A1においてそれぞれ配列番号: 1および配列番号: 34として、記載されている。エクリズマブの重鎖および軽鎖をコードする核酸は、例えば米国特許第6,355,245号において、記載されている。

【0080】

ALXN1210 (代替名: BNJ441; Alexion Pharmaceuticals) は、抗-C5抗体である。ALXN1210の重鎖および軽鎖は、WO 2016/209956 A1においてそれぞれ配列番号: 14および11として記載されている。

【0081】

ALXN5500 (Alexion) は、ヒト化抗-C5抗体である。それは、次世代のエクリズマブ候補物である。

【0082】

LFG316 (代替名: Tesidolumab, NOV-4; Morphosys, Novartis) は、抗-C5抗体である。

【0083】

CoversinTM (代替名: EV 576; PAS-coversin; rEV 576; Tissue targeted CoversinTM - Akari; Akari Therapeutics, Evolutec) は、宿主免疫学的応答を引き起こすことなく寄生生物の給餌を手助けする、Ornithodoros moubata

10

20

30

40

50

ダニからの唾液分子に由来する組換えタンパク質分子（16.7 kDa）である。EV576タンパク質（すなわちCoversin）のアミノ酸配列ならびにそのコードヌクレオチド配列は、WO 2008/029167の図2に示されている。Coversin^T_Mは、C5に結合する。

【0084】

RA101495（Ra Pharma）は、C5の大環状合成ペプチドインヒビターである（Ricardo A, Arata M, DeMarco S, Dhamnaskar K, Hammer R, Fridkis-Hareli M, Rajagopal V, Seyb K, Tang G-Q, Tobe S and Treco D. 2015. Preclinical Evaluation of RA101495, a Potent Cyclic Peptide Inhibitor of C5 for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Blood 126:939）。

10

【0085】

Zimura（登録商標）（代替名：抗-C5アプタマー； ARC-187； ARC-1905； Avacincaptad pegol sodium； Ophthotech Corporation、Archemix Corporation）は、補体因子C5を阻害するペグ化RNAアプタマーである。ARC1905（すなわちZimura）のヌクレオチド配列は、例えばWO 2005/079363 A2において配列番号：67として、示されており、その構造は、WO 2005/079363 A2の図22において示されている。

【0086】

AMY-201（Amyndas Pharmaceuticals）は、調節および表面認識ドメインに直接的に連結するH因子の操作された形態である；したがって、それは、ミニFH分子の一種である。

20

【0087】

Mirococept（代替名：APT070およびAPT 070C； 発案者： Adprotech； developer： Inflazyme Pharmaceuticals）は、組換え細菌において製造され、天然膜結合ミリスチル静電スイッチペプチドに基づく膜標的両親媒性ペプチドで修飾される、ヒト補体受容体1の最初の3つの短いコンセンサスドメインからなる（Souza DG, Esser D, Bradford R, Vieira AT, and Teixeira MM. 2005. APT070 (Mirococept), a membrane-localised complement inhibitor, inhibits inflammatory responses that follow intestinal ischaemia and reperfusion injury. Br J Pharmacol 145(8):1027-1034）。

30

【0088】

BikacioMab（Novelmed）は、NM001と称される抗-Bb因子抗体のF(ab)₂フラグメントである。抗体NM001は、ATCC受入番号PTA-8543の下に寄託されたハイブリドーマ細胞系1D3によって生産される。

【0089】

Lampalizumab（代替名：抗-D因子Fab； FCFD4514S； RG7417； TNX-234； 発案者： Tanox、Developer： Genentech）は、D因子上のエキソサイトへの結合を介して、D因子および代替補体経路を阻害するヒト化抗-D因子Fabフラグメントである。

40

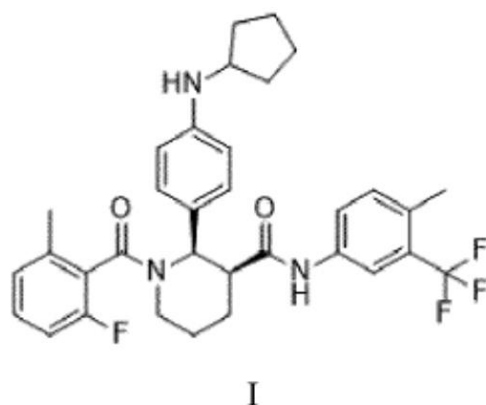
【0090】

ALN-CC5（Alnylam）は、ヒト、霊長類および齧歯動物C5を標的とするRNAi治療物である。C5遺伝子を標的とする例示的なiRNA組成物は、WO 2016/044419に記載されている。

【0091】

Avacopan（名前CCX168； Chemocentryxによっても知られる）は、式I：

【化 2】



10

による構造を有する小分子 ($MW = 581.66 \text{ g/mol}$) である。avacopan の IUPAC / 化学名は、(2R, 3S) - 2 - [4 - (シクロペンチルアミノ) フェニル] - 1 - (2 - フルオロ - 6 - メチルベンゾイル) - N - [4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン - 3 - カルボキサミドである。Avacopan は、C5aR の選択的インヒビターである。本願発明の文脈において、「avacopan」なる用語は、式 I による化合物ならびにその生理学的に許容される塩を指す。

【0092】

20

本願明細書において使用されるとき、「患者」は、本願明細書に記載されている化合物での（すなわち本願明細書に記載されている C5a 活性のインヒビターでの）処置から利益を得ることができるあらゆる哺乳動物または鳥を意味する。好ましくは、「患者」は、実験動物（例えばマウスまたはラット）、家畜動物（例えばモルモット、ウサギ、ニワトリ、シチメンチョウ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ラクダ、ウシ、ウマ、ロバ、ネコ、またはイヌを含む）、またはチンパンジーおよびヒトを含む霊長類からなる群から選択される。「患者」がヒトであることが特に好ましい。

【0093】

本願明細書において使用されるとき、疾患または障害の「処置する」、「処置すること」または「処置」は、以下のものの 1 つ以上を達成することを意味する：（a）障害の重症度および／または期間を減少させること；（b）処置される障害の症状特性の発現を限定または防止すること；（c）処置される障害の症状特性の悪化を阻害すること；（d）以前に障害を有していた患者において障害の再発を限定または防止すること；および（e）障害に対して以前に症候的であった患者において症状の再発を限定または防止すること。

30

【0094】

本願明細書において使用されるとき、疾患または障害の「防止する」、「防止すること」、「防止」、または「予防」は、障害が対象において起こることを防止することを意味する。

【0095】

「有効量」は、意図される目的をなし遂げるために十分な治療剤の量である。所定の治療剤の有効量は、薬剤の性質、投与経路、治療剤を受ける動物のサイズおよび種、および投与の目的などの要因で変化する。それぞれの個々の場合において有効量は、当分野で確立された方法によって当業者により経験的に決定することができる。

40

【0096】

「薬学的に許容される」は、連邦政府または州政府の監督官庁によって承認されているか、または動物、さらに特にヒトにおける使用のための米国薬局方または他の一般的に認識された薬局方に列挙されていることを意味する。

【0097】

本願発明の態様

本願発明は、ここにさらに説明される。以下の段落において、本願発明の異なる局面は

50

、さらに詳細に定義される。以下に定義されるそれぞれの局面は、明確に反対の指示がない限り、あらゆる他の1つの局面または複数の局面と組み合わせでよい。特に、好ましいまたは有利であると示されているあらゆる特徴は、好ましいまたは有利であると示されているあらゆる他の1つの特徴または複数の特徴と組み合わせでよい。

【0098】

第1の局面において、本願発明は、対象において皮膚、好中球性、炎症性疾患の処置における使用のための化合物であって、化合物は、C5a活性のインヒビターであり、皮膚、好中球性、炎症性疾患は、汗腺膿瘍（HS）；壊疽性膿皮症（PG）；PAPA（化膿性関節炎、PGおよびアクネ）；PASH（PG、アクネおよび汗腺膿瘍）；PAPASH（化膿性関節炎、アクネ、PGおよび汗腺膿瘍）；スイート症候群（SS）；角層下膿疱症（SPD）；後天性表皮水疱症、持久性隆起性紅斑（EED）；好中球性脂肪織炎；家族性地中海熱、クリオピリン関連障害、痛風、およびシュニッツラー症候群からなる群から選択される、化合物に関する。

10

【0099】

第2の局面において、本願発明は、対象において皮膚、好中球性、炎症性疾患の処置のための方法であって、それを必要とする対象に治療量の化合物を投与する工程を含み、化合物は、C5a活性のインヒビターであり、皮膚、好中球性、炎症性疾患は、汗腺膿瘍（HS）；壊疽性膿皮症（PG）；PAPA（化膿性関節炎、PGおよびアクネ）；PASH（PG、アクネおよび汗腺膿瘍）；PAPASH（化膿性関節炎、アクネ、PGおよび汗腺膿瘍）；スイート症候群（SS）；角層下膿疱症（SPD）；後天性表皮水疱症、持久性隆起性紅斑（EED）；好中球性脂肪織炎；家族性地中海熱、クリオピリン関連障害、痛風、およびシュニッツラー症候群からなる群から選択される、方法に関する。

20

【0100】

第3の局面において、本願発明は、皮膚、好中球性、炎症性疾患の処置のための医薬組成物の製造のための化合物の使用であって、化合物は、C5a活性のインヒビターであり、皮膚、好中球性、炎症性疾患は、汗腺膿瘍（HS）；壊疽性膿皮症（PG）；PAPA（化膿性関節炎、PGおよびアクネ）；PASH（PG、アクネおよび汗腺膿瘍）；PAPASH（化膿性関節炎、アクネ、PGおよび汗腺膿瘍）；スイート症候群（SS）；角層下膿疱症（SPD）；後天性表皮水疱症、持久性隆起性紅斑（EED）；好中球性脂肪織炎；家族性地中海熱、クリオピリン関連障害、痛風、およびシュニッツラー症候群からなる群から選択される、使用に関する。

30

【0101】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、C5a活性のインヒビターは、
－C5の濃度を低下させる（例えば、C3転換酵素の形成および／または活性を阻害することにより；C5転換酵素の形成および／または活性を阻害することにより；C5遺伝子の転写を阻害することにより；C5 mRNAの翻訳を遮断することにより；C5 mRNAの分解を増加させることにより；C5タンパク質の分解を増加させることにより；または肝臓からのC5の分泌を防止することにより）；

－C5のC5aおよびC5bへの開裂を阻害する（例えば、C5転換酵素を阻害することにより、またはC5上の切断部位に結合し、それにより開裂を遮断することにより）；

40

－C5aの濃度を低下させる（例えば、C5aタンパク質の分解を増加させることにより）；

－C5aおよびC5a受容体間の結合を阻害する（例えば、C5aに結合することにより、またはC5a受容体に結合することにより）；

－C5a受容体の濃度を低下させる（例えば、C5a受容体遺伝子の転写を阻害することにより；C5a受容体 mRNAの翻訳を遮断することにより；C5a受容体 mRNAの分解を増加させることにより；C5a受容体タンパク質の分解を増加させることにより）

；および／または

－C5a受容体の活性を阻害する。

【0102】

50

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、C 5 a 活性のインヒビターは、タンパク質リガンド（上記定義のとおり）；オリゴヌクレオチド；および小分子（上記定義のとおり）からなる群から選択される。C 5 a 活性のインヒビターとして作用するオリゴヌクレオチドは、例えば核酸分子に結合することにより（それにより転写および／または翻訳を阻害する）またはタンパク質に結合することにより（例えばオリゴヌクレオチドが核酸アプタマーであるとき）、阻害効果をなし遂げることができる。

【0103】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、C 5 a 活性のインヒビターは、C 5 タンパク質、またはC 5 a タンパク質、またはC 5 a 受容体タンパク質に特異的に結合するタンパク質リガンドである。さらなる態様において、タンパク質リガンドは、

(i) 抗体（例えば抗-C 5 抗体、抗-C 5 a 抗体、抗-C 5 a R 抗体、または抗-C 5 L 2 抗体）、

(ii) 抗体の抗原結合フラグメント、

(iii) 抗体様タンパク質、

(iv) C 5 a の阻害変異体、

(v) C 5 a 受容体の阻害変異体（例えばデコイ受容体）、

(vi) 補体経路に作用するタンパク質（例えばC o v e r s i n）；および

(vii) ペプチド（例えばR A 1 0 1 4 9 5（R a P h a r m a、C a m b r i d g e、M A））

からなる群から選択される。

【0104】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、C 5 a 活性のインヒビターは、ヒトC 5 a のアミノ酸配列N D E T C E Q R A（配列番号：2）およびS H K D M Q L（配列番号：3）によって形成される立体構造エпитープに特異的に結合する、タンパク質リガンドまたはオリゴヌクレオチド、好ましくはタンパク質リガンドである。配列番号：2および3によるアミノ酸配列によって形成される立体構造への結合は、タンパク質リガンドまたはオリゴヌクレオチドが、配列番号：2によるアミノ酸配列内の少なくとも1つのアミノ酸および配列番号：3によるアミノ酸配列内の少なくとも1つのアミノ酸に結合することを意味する。配列番号：2は、ヒトC 5 a のアミノ酸30-38に対応する。配列番号：3は、ヒトC 5 a のアミノ酸66-72に対応する。

【0105】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、タンパク質リガンドまたはオリゴヌクレオチド、好ましくはタンパク質リガンドは、D E T C E Q R（配列番号：4）によるアミノ酸配列内の少なくとも1つのアミノ酸に結合する。配列番号：4は、ヒトC 5 a のアミノ酸31-37に対応する。

【0106】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、タンパク質リガンドまたはオリゴヌクレオチド、好ましくはタンパク質リガンドは、H K D M Q（配列番号：5）によるアミノ酸配列内の少なくとも1つのアミノ酸、さらに好ましくはアミノ酸配列K D M内の少なくとも1つのアミノ酸に結合する。配列番号：5は、ヒトC 5 a のアミノ酸67-71に対応する；配列K D Mは、ヒトC 5 a のアミノ酸68-70に対応する。

【0107】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、タンパク質リガンドまたはオリゴヌクレオチド、好ましくはタンパク質リガンドは、アミノ酸配列D E T C E Q R（配列番号：4）内の少なくとも1つのアミノ酸およびアミノ酸配列H K D M Q（配列番号：5）内の少なくとも1つのアミノ酸に結合する。

【0108】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、タンパク質リガンドまたはオリゴヌクレオチド、好ましくはタンパク質リガンドは、アミノ酸配列D E T C E Q R（配列番号：4）内の少なくとも1つのアミノ酸およびアミノ酸配列K D M内の少なくとも1つのア

10

20

30

40

50

ミノ酸に結合する。

【0109】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、C5aの立体構造エピトープを形成する2つの配列（例えば配列番号：2および3；配列番号：4および5；または配列番号：4および配列KDMによる配列対）は、本願発明の結合部分への結合において参加しない1-50個の隣接するアミノ酸によって分離される。以下において、本願発明の結合部分への結合において参加しないかかるアミノ酸は、「結合しないアミノ酸」と称される。立体構造エピトープを形成する2つの配列は、好ましくは6-45個の隣接する結合しないアミノ酸、さらに好ましくは12-40個の隣接する結合しないアミノ酸、さらに好ましくは18-35個の隣接する結合しないアミノ酸、さらに好ましくは24-30個の隣接する結合しないアミノ酸、さらに好ましくは25-29個の隣接する結合しないアミノ酸、よりさらに好ましくは26-28個の隣接する結合しないアミノ酸、およびより好ましくは27個の隣接する結合しないアミノ酸によって分離される。

10

【0110】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、C5aの立体構造エピトープに特異的に結合する、タンパク質リガンドまたはオリゴヌクレオチド、好ましくはタンパク質リガンドは、10 nM以下、好ましくは9 nM以下、さらに好ましくは8 nM以下、さらに好ましくは7 nM以下、さらに好ましくは6 nM以下、さらに好ましくは5 nM以下、さらに好ましくは4 nM以下、さらに好ましくは3 nM以下、さらに好ましくは2 nM以下、およびよりさらに好ましくは1 nM以下の K_d 値でのヒトC5aへの結合定数を有する。本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、結合部分およびヒトC5a間の解離定数 K_d は、1 pM（ピコモル）および5 nM（ナノモル）間、さらに好ましくは2 pMおよび4 nM間、さらに好ましくは5 pMおよび3 nM間、さらに好ましくは10 pMおよび2 nM間、さらに好ましくは50 pMおよび1 nM間、さらに好ましくは100 pMおよび900 pM間、さらに好ましくは200 pMおよび800 pM間、さらに好ましくは300 pMおよび700 pM間、およびよりさらに好ましくは400 pMおよび600 pM間である。

20

【0111】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、C5aに特異的に結合する、タンパク質リガンドまたはオリゴヌクレオチド、好ましくはタンパク質リガンドは、1つの分子C5a、特にヒトC5aによって誘導される生物学的効果に対して少なくとも75%遮断活性、好ましくは少なくとも80%遮断活性、さらに好ましくは少なくとも85%遮断活性、さらに好ましくは少なくとも90%遮断活性、さらに好ましくは少なくとも95%遮断活性を示す。これらの特定の遮断活性は、結合部分がC5a、好ましくはヒトC5aに結合する単一のパラトープを含むこれらの態様に言及する。結合部分が2つまたはそれ以上のC5a特異的パラトープを含む態様において、少なくとも75%、好ましくは少なくとも80%、さらに好ましくは少なくとも85%などの該遮断活性は、1つの結合部分分子が結合部分に存在するC5a特異的パラトープの数と等しい多くのC5a分子と接触されるとき、なし遂げられる。言い換えれば、本願明細書に記載されている結合部分のパラトープおよびC5aが当モル濃度で存在するとき、結合部分は、C5aによって誘導される生物学的効果に対して少なくとも75%遮断活性、好ましくは少なくとも80%遮断活性、さらに好ましくは少なくとも85%遮断活性、さらに好ましくは少なくとも90%遮断活性、およびさらに好ましくは少なくとも95%遮断活性を示す。遮断される好ましい生物学的効果は、ヒト全血細胞からのC5a誘導リゾチーム放出である。このC5a誘導リゾチーム放出およびその遮断を決定するためのアッセイは、例えばWO 2011/063980 A1において記載されている。

30

40

【0112】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、タンパク質リガンドは、抗体またはその抗原結合フラグメントであり、該抗体またはその抗原結合フラグメントは、

(i) 配列番号：6に示されている重鎖CDR3配列；または

50

(i i) 配列番号：7 に示されている重鎖 C D R 3 配列；
を含み、重鎖 C D R 3 配列は、所望により、1、2、または3つのアミノ酸交換、好ましくは保存的アミノ酸交換、1、2、または3つのアミノ酸欠失、および／または1、2、または3つのアミノ酸付加を含む。

【0113】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、タンパク質リガンドは、抗体またはその抗原結合フラグメントであり、該抗体またはその抗原結合フラグメントは、

(i i i) 配列番号：8 に示されている軽鎖 C D R 3 配列；または

(i v) 配列番号：9 に示されている軽鎖 C D R 3 配列；

を含み、軽鎖 C D R 3 配列は、所望により、1、2、または3つのアミノ酸交換、好ましくは保存的アミノ酸交換、1、2、または3つのアミノ酸欠失、および／または1、2、または3つのアミノ酸付加を含む。

10

【0114】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、タンパク質リガンドは、抗体またはその抗原結合フラグメントであり、該抗体またはその抗原結合フラグメントは、

(i) 配列番号：6 に示されている重鎖 C D R 3 配列および配列番号：8 に示されている軽鎖 C D R 3 配列；または

(i i) 配列番号：7 に示されている重鎖 C D R 3 配列および配列番号：9 に示されている軽鎖 C D R 3 配列；

を含み、重鎖 C D R 3 配列は、所望により、1、2、または3つのアミノ酸交換、好ましくは保存的アミノ酸交換、1、2、または3つのアミノ酸欠失、および／または1、2、または3つのアミノ酸付加を含む；および

20

軽鎖 C D R 3 配列は、所望により、1、2、または3つのアミノ酸交換、好ましくは保存的アミノ酸交換、1、2、または3つのアミノ酸欠失、および／または1、2、または3つのアミノ酸付加を含む。

【0115】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、タンパク質リガンドは、抗体またはその抗原結合フラグメントであり、該抗体またはその抗原結合フラグメントは、少なくとも1つの以下の配列：

(v) 配列番号：10 による重鎖 C D R 2 配列；

30

(v i) 配列番号：11 による重鎖 C D R 2 配列；

(v i i) 配列番号：12 による軽鎖 C D R 2 配列；

(v i i i) 配列番号：13 による軽鎖 C D R 2 配列；

(i x) 配列番号：14 による重鎖 C D R 1 配列；

(x) 配列番号：15 による重鎖 C D R 1 配列；

(x i) 配列番号：16 による軽鎖 C D R 1 配列；または

(x i i) 配列番号：17 による軽鎖 C D R 1 配列；

を含み、重鎖 C D R 2 配列は、所望により、1、2、または3つのアミノ酸交換、好ましくは保存的アミノ酸交換、1、2、または3つのアミノ酸欠失、および／または1、2、または3つのアミノ酸付加を含む；

40

軽鎖 C D R 2 配列は、所望により、1、2、または3つのアミノ酸交換、好ましくは保存的アミノ酸交換、1、2、または3つのアミノ酸欠失、および／または1、2、または3つのアミノ酸付加を含む；

重鎖 C D R 1 配列は、所望により、1、2または3つのアミノ酸交換、好ましくは保存的アミノ酸交換、1、2、または3つのアミノ酸欠失、および／または1、2、または3つのアミノ酸付加を含む；および

軽鎖 C D R 1 配列は、所望により、1、2、または3つのアミノ酸交換、好ましくは保存的アミノ酸交換、1、2、または3つのアミノ酸欠失、および／または1、2、または3つのアミノ酸付加を含む。

【0116】

50

特定の態様において、配列番号：６、配列番号：７、配列番号：８、配列番号：９、配列番号：１０、配列番号：１１、配列番号：１３、配列番号：１４、配列番号：１５、配列番号：１６、および配列番号：１７によるアミノ酸配列のそれぞれ１つにおいて上記列挙されたこれらの所望の変化の総数、すなわちそれぞれの配列において交換、欠失および付加の総数は、１または２である。

【０１１７】

特定の態様において、抗体またはその抗原結合フラグメントにおいて存在する全てのＣＤＲについて合計された交換、欠失および付加の総数は、１から５つの間（例えば１、２、３、４、または５つ）である。

【０１１８】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、タンパク質リガンドは、抗体またはその抗原結合フラグメントであり、以下の表１に列挙された重鎖ＣＤＲ３、重鎖ＣＤＲ２、および重鎖ＣＤＲ１配列のセットの１つを含み、

それぞれの重鎖ＣＤＲ３配列は、所望により、１、２、または３つのアミノ酸交換、好ましくは保存的アミノ酸交換、１、２、または３つのアミノ酸欠失、および／または１、２、または３つのアミノ酸付加を含み；

それぞれの重鎖ＣＤＲ２配列は、所望により、１、２、または３つのアミノ酸交換、好ましくは保存的アミノ酸交換、１、２、または３つのアミノ酸欠失、および／または１、２、または３つのアミノ酸付加を含み；および

それぞれの重鎖ＣＤＲ１配列は、所望により、１、２、または３つのアミノ酸交換、好ましくは保存的アミノ酸交換、１、２、または３つのアミノ酸欠失、および／または１、２、または３つのアミノ酸付加を含む。

表１：本願発明の抗体またはそれらのフラグメントにおける使用のために適当な重鎖ＣＤＲ配列のセット

【表１】

重鎖セットの記号	ＣＤＲ３配列	ＣＤＲ２配列	ＣＤＲ１配列
A	配列番号：６	配列番号：１０	配列番号：１４
B	配列番号：６	配列番号：１０	配列番号：１５
C	配列番号：６	配列番号：１１	配列番号：１４
D	配列番号：６	配列番号：１１	配列番号：１５
E	配列番号：７	配列番号：１０	配列番号：１４
F	配列番号：７	配列番号：１０	配列番号：１５
G	配列番号：７	配列番号：１１	配列番号：１４
H	配列番号：７	配列番号：１１	配列番号：１５

【０１１９】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、タンパク質リガンドは、抗体またはその抗原結合フラグメントであり、表２に列挙された軽鎖ＣＤＲ３、軽鎖ＣＤＲ２、および軽鎖ＣＤＲ１配列の以下のセットの１つを含み、

それぞれの軽鎖ＣＤＲ３配列は、所望により、１、２、または３つのアミノ酸交換、好ましくは保存的アミノ酸交換、１、２、または３つのアミノ酸欠失、および／または１、２、または３つのアミノ酸付加を含み；

それぞれの軽鎖ＣＤＲ２配列は、所望により、１、２、または３つのアミノ酸交換、好ましくは保存的アミノ酸交換、１、２、または３つのアミノ酸欠失、および／または１、２、または３つのアミノ酸付加を含み；および

それぞれの軽鎖ＣＤＲ１配列は、所望により、１、２、または３つのアミノ酸交換、好ましくは保存的アミノ酸交換、１、２、または３つのアミノ酸欠失、および／または１、２、または３つのアミノ酸付加を含む。

表 2：本願発明の抗体またはそれらのフラグメントにおける使用のために適当な軽鎖 C D R 配列のセット

抗体 I F X - 1 の C D R 2 軽鎖配列（配列番号：1 2）が抗体 I N a b 7 0 8 の C D R 2 軽鎖配列（配列番号：1 3）と同一であるため、配列番号：1 3 を含むセットは、配列番号：1 2 を含むセットと冗長であるはずである。したがって、表は、軽鎖 C D R 配列の 4 つのセットのみを列挙する。

【表 2】

軽鎖セットの記号	CDR 3 配列	CDR 2 配列	CDR 1 配列
I	配列番号：8	配列番号：1 2	配列番号：1 6
I I	配列番号：8	配列番号：1 2	配列番号：1 7
I I I	配列番号：9	配列番号：1 2	配列番号：1 6
I V	配列番号：9	配列番号：1 2	配列番号：1 7

10

【0 1 2 0】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、タンパク質リガンドは、抗体またはその抗原結合フラグメントであり、上記表 1 に列挙された重鎖 C D R セット A - H の 1 つおよび上記表 2 に列挙された軽鎖 C D R セット I - I V の 1 つ、すなわちセットの以下の組合せの 1 つ：A - I、A - I I、A - I I I、A - I V、B - I、B - I I、B - I I I、B - I V、C - I、C - I I、C - I I I、C - I V、D - I、D - I I、D - I I I、D - I V、E - I、E - I I、E - I I I、E - I V、F - I、F - I I、F - I I I、F - I V、G - I、G - I I、G - I I I、G - I V、H - I、H - I I、H - I I I、または H - I V（ここで、組合せ A - I および H - I V がとりわけ好ましい）を含み、それぞれの重鎖 C D R 3 配列は、所望により、1、2、または 3 つのアミノ酸交換、好ましくは保存的アミノ酸交換、1、2、または 3 つのアミノ酸欠失、および／または 1、2、または 3 つのアミノ酸付加を含み；

20

それぞれの重鎖 C D R 2 配列は、所望により、1、2、または 3 つのアミノ酸交換、好ましくは保存的アミノ酸交換、1、2、または 3 つのアミノ酸欠失、および／または 1、2、または 3 つのアミノ酸付加を含み；

30

それぞれの重鎖 C D R 1 配列は、所望により、1、2、または 3 つのアミノ酸交換、好ましくは保存的アミノ酸交換、1、2、または 3 つのアミノ酸欠失および／または 1、2、または 3 つのアミノ酸付加を含み；

それぞれの軽鎖 C D R 3 配列は、所望により、1、2、または 3 つのアミノ酸交換、特に保存的アミノ酸交換、1、2、または 3 つのアミノ酸欠失、および／または 1、2、または 3 つのアミノ酸付加を含み；

それぞれの軽鎖 C D R 2 配列は、所望により、1、2、または 3 つのアミノ酸交換、好ましくは保存的アミノ酸交換、1、2、または 3 つのアミノ酸欠失、および／または 1、2、または 3 つのアミノ酸付加を含み；および

それぞれの軽鎖 C D R 1 配列は、所望により、1、2、または 3 つのアミノ酸交換、好ましくは保存的アミノ酸交換、1、2、または 3 つのアミノ酸欠失および／または 1、2、または 3 つのアミノ酸付加を含む。

40

【0 1 2 1】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、タンパク質リガンドは、抗体またはその抗原結合フラグメントであり、(i) I F X - 1 の V H ドメインまたは (i i) I N a b 7 0 8 の V H ドメインを含む、本質的にからなる、またはからなる V H ドメインを含む。

【0 1 2 2】

I F X - 1 および I N a b 7 0 8 の V H ドメインを定義する F R 1、C D R 1、F R 2、C D R 2、F R 3、C D R 3、および F R 4 配列は、以下の表 3 に示される。

50

【0123】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、タンパク質リガンドは、抗体またはその抗原結合フラグメントであり、(i) IFX-1のVLDメインまたは(ii) INab708のVLDメインを含む、本質的にからなる、またはからなるVLDメインを含む。

【0124】

IFX-1およびINab708のVLDメインを定義するFR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、およびFR4配列は、以下の表3に示される。

表3：抗体IFX-1およびINab708のCDRおよびFR配列（Chothia分類モード）

【表3】

IFX-1：	INab708：
<u>重鎖：</u>	<u>重鎖：</u>
FR1：QVQLQQSGPQLVRP GTSVKIS（＝配列番号：18）	FR1：VQLLESGAELMKPG ASVKIS（配列番号：26）
CDR1：CKASGYSFTTFWMD D（＝配列番号：14）	CDR1：CKATGNTFSGYWI E（＝配列番号：15）
FR2：WVKQRPGQGLEWIG R（配列番号：19）	FR2：WVKQRPGHGLEWIG E（配列番号：27）
CDR2：IDPSDSESRLDQ（ ＝配列番号：10）	CDR2：ILPGSGSTNYNE（ ＝配列番号：11）
FR3：RFKDRATLTVDKSS STVYMQLLSSPTSEDSAVY Y（配列番号：20）	FR3：KFKGKATLTADTSS NTAYMQLLSSLTSEDSAVY Y（配列番号：28）
CDR3：CARGNDGYGFA Y（＝配列番号：6）	CDR3：CTRRGLYDGSSYF AY（＝配列番号：7）
FR4：WGQGTLVTVSS（配 列番号：21）	FR4：WGQGTLVTVSA（配 列番号：29）
<u>軽鎖：</u>	<u>軽鎖：</u>
FR1：DIVLTQSPASLAVS LGQRATIS（配列番号：22）	FR1：DIVLTQSPASLAVS LGQRATIS（配列番号：30）
CDR1：CKASQSVDYDGDS YMK（＝配列番号：16）	CDR1：CKASQSVDYDGDS YMN（＝配列番号：17）
FR2：WYQQKPGQPPKLL（ 配列番号：23）	FR2：WYQQKPGQPPKLL（ 配列番号：31）
CDR2：IYAASNL（＝配 列番号：12）	CDR2：IYAASNL（＝配 列番号：13）
FR3：QSGIPARFSGSGS GTDFTLNHPVEEEDAATY Y（配列番号：24）	FR3：GSGIPARFSGSGS GTDFTLNHPVEEEVAATY Y（配列番号：32）
CDR3：CQQSNEDPYT（＝ 配列番号：8）	CDR3：CQQNNEDPLT（＝ 配列番号：9）
FR4：FGGGTKLEIK（配 列番号：25）	FR4：FGAGTLLELK（配 列番号：33）

【0125】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、C5a活性のインヒビターは、C5、またはC5a、またはC5a受容体に特異的に結合するオリゴヌクレオチドである。さ

らなる態様において、オリゴヌクレオチドは、核酸アプタマーである。核酸アプタマーは、DNA-アプタマー、D-RNAアプタマー、およびL-RNAアプタマー（例えば、SpiegelmersTM）からなる群から選択されてよい。

【0126】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、C5a活性のインヒビターは、C5タンパク質またはC5a受容体タンパク質の発現を減少させる。さらなる態様において、C5タンパク質またはC5a受容体タンパク質の発現を減少させる該C5a活性のインヒビターは、アンチセンスDNA、アンチセンスRNA、siRNA、およびmiRNAからなる群から選択されるオリゴヌクレオチドである。

【0127】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、C5a受容体は、C5aRおよびC5L2からなる群から選択される。本願発明の任意の局面の好ましい態様において、C5a受容体は、C5aR（CD88またはC5aR1としても知られている）である。

【0128】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、C5a活性のインヒビターは、
(a) IFX-1、INab708、MEDI-7814、ALXN-1007、またはNOX-D21、またはそれらの抗原結合フラグメント；

(b) C5aへの結合について(a)の下に示される抗体の1つと競合する、抗体またはその抗原結合フラグメント；

(c) エクリズマブ、ALXN1210、ALXN5500、またはLFG316、またはそれらの抗原結合フラグメント；

(d) C5への結合について(c)の下に示される抗体の1つと競合する、抗体またはその抗原結合フラグメント；

(e) CoversinまたはRA101495；

(f) C5への結合について(e)の下に示されるタンパク質またはペプチドの1つと競合する、抗体またはその抗原結合フラグメントまたはタンパク質または大環状ペプチド；

(g) Zimura；

(h) C5への結合についてZimuraと競合する、抗体またはその抗原結合フラグメントまたはアプタマー；

(i) AMY-201またはMirococept；

(j) C3bへの結合について(i)の下に示されるタンパク質の1つと競合する、抗体またはその抗原結合フラグメントまたはタンパク質；

(k) Bikaciomab；

(l) Factor Bへの結合についてBikaciomabと競合する、抗体またはその抗原結合フラグメント；

(m) Lampalizumab；

(n) Factor Dへの結合についてLampalizumabと競合する、抗体またはその抗原結合フラグメント；

(o) ALN-CC5；および

(p) Avacopan

からなる群から選択される。

【0129】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、皮膚、好中球性、炎症性疾患は、
- 自己炎症性疾患（より正確には：皮膚、好中球性、自己炎症性疾患）；または
- 皮膚炎症を伴う自己免疫疾患（より正確には：皮膚、好中球炎症を伴う自己免疫疾患）である。

【0130】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、皮膚、好中球性、炎症性疾患は、汗腺膿瘍（HS）；壊疽性膿皮症（PG）；PAPA（化膿性関節炎、PGおよびアクネ）；PASH（PG、アクネおよび汗腺膿瘍）；PAPASH（化膿性関節炎、アクネ、P

10

20

30

40

50

Gおよび汗腺膿瘍)；スイート症候群(SS)；角層下膿疱症(SPD)；後天性表皮水疱症、持久性隆起性紅斑(EED)；および好中球性脂肪織炎からなる群から選択される自己炎症性疾患である。

【0131】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、皮膚、好中球性、炎症性疾患は、壊疽性膿皮症(PG)；PAPA(化膿性関節炎、PGおよびアクネ)；PASH(PG、アクネおよび汗腺膿瘍)；PAPASH(化膿性関節炎、アクネ、PGおよび汗腺膿瘍)；スイート症候群(SS)；および角層下膿疱症(SPD)からなる群から選択されるHSまたはHS関連疾患である。

【0132】

本願発明の任意の局面のいくつかの態様において、皮膚、好中球性、炎症性疾患は、家族性地中海熱、クリオピリン関連障害、痛風、およびシュニッツラー症候群からなる群から選択される皮膚炎症を伴う自己免疫疾患である。

【0133】

本願発明の第1または第3の局面のいくつかの態様において、化合物は、1週間に1回800mgの用量でまたは1週間に2回800mgの用量で投与される。第1または第3の局面のさらなる態様において、

ーC5a活性のインヒビターは、C5aに特異的に結合する化合物である(好ましくは、IFX-1、INab708、MEDI-7814、ALXN-1007、NOX-D21、およびそれらの抗原結合フラグメントからなる群から選択される；さらに好ましくは、C5a活性のインヒビターは、IFX-1、INab708、MEDI-7814、ALXN-1007およびそれらの抗原結合フラグメントからなる群から選択される；よりさらに好ましくは、C5a活性のインヒビターは、IFX-1およびその抗原結合フラグメントからなる群から選択される；より好ましくは、C5a活性のインヒビターは、IFX-1である)；および

ー皮膚、好中球性、炎症性疾患は、汗腺膿瘍(HS)である；および

ー化合物は、1週間に1回800mgの用量でまたは1週間に2回800mgの用量で投与される。

【0134】

第1または第3の局面のさらなる態様において、C5a活性のインヒビターは、静脈内に投与される。第1または第3の局面のさらなる態様において、C5a活性のインヒビターは、処置の第1の週において800mgの用量で1週間に2回および処置の第2および後の週において800mgの用量で1週間に1回投与される。第1または第3の局面のさらなる態様において、処置の総期間は、5から12週間(例えば5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、または12週間)である。

【0135】

本願発明の第2の局面のいくつかの態様において、化合物は、1週間に1回800mgの用量でまたは1週間に2回800mgの用量で投与される。第2の局面のさらなる態様において、

ーC5a活性のインヒビターは、C5aに特異的に結合する化合物である(好ましくは、IFX-1、INab708、MEDI-7814、ALXN-1007、NOX-D21、およびそれらの抗原結合フラグメントからなる群から選択される；さらに好ましくは、C5a活性のインヒビターは、IFX-1、INab708、MEDI-7814、ALXN-1007およびそれらの抗原結合フラグメントからなる群から選択される；よりさらに好ましくは、C5a活性のインヒビターは、IFX-1およびその抗原結合フラグメントからなる群から選択される；より好ましくは、C5a活性のインヒビターは、IFX-1である)；および

ー皮膚、好中球性、炎症性疾患は、汗腺膿瘍(HS)である；および

ー化合物は、1週間に1回800mgの用量でまたは1週間に2回800mgの用量で投与される。

10

20

30

40

50

【0136】

第2の局面のさらなる態様において、C5a活性のインヒビターは、静脈内に投与される。第2の局面のさらなる態様において、化合物は、処置の第1の週において800mgの用量で1週間に2回および処置の第2および後の週において800mgの用量で1週間に1回投与される。第2の局面のさらなる態様において、処置の総期間は、5から10週間（例えば5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、または12週間）である。

【0137】

医薬組成物および投与様式

本願発明の任意の局面の実施において、化合物（例えば本願明細書に記載されているC5a活性のインヒビター）または該化合物を含む医薬組成物は、患者において化合物の十分なレベルを提供する当分野で確立されたあらゆる経路によって、患者に投与されてよい。全身的または局所的に投与することができる。かかる投与は、非経腸的、経粘膜的、例えば、経口、経鼻、経直腸、膈内、舌下、粘膜下の、経皮、または吸入的であってよい。好ましくは、投与は、例えば、静脈内または腹腔内注射を介する、限定はしないが、動脈内、筋肉内、皮内および皮下投与も含む、非経口である。本願明細書に記載されている化合物（例えば本願明細書に記載されているC5a活性のインヒビター）または該化合物を含む医薬組成物が局所的に投与されるとき、処置される臓器または組織に直接的に注射することができる。

【0138】

経口投与のために適合される医薬組成物は、カプセルまたは錠剤；粉末または顆粒；溶液、シロップまたは懸濁液（水性または非水性液体中）；食用のフォーム（foam）またはホイップ；またはエマルジョンとして提供されてよい。錠剤または硬ゼラチンカプセルは、ラクトース、デンプンまたはその誘導体、ステアリン酸マグネシウム、サッカリン酸ナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウム、ステアリン酸またはその塩を含んでよい。軟ゼラチンカプセルは、植物油、ワックス、脂肪、半固体、または液体ポリオールなどを含んでよい。溶液およびシロップ剤は、水、ポリオールおよび糖を含んでよい。

【0139】

経口投与のために意図される活性剤は、胃腸管において活性剤の分解および／または吸収を遅延させる物質（例えば、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリルが使用され得る）でコーティングまたはと混合されてよい。したがって、活性剤の持続放出は、数時間にわたってなし遂げられることができ、必要な時、活性剤は、胃内で破壊されることから保護されることができる。経口投与のための医薬組成物は、特定のpHまたは酵素条件によって特定の消化器位置で活性剤の放出を容易にするように製剤化されてもよい。

【0140】

経皮投与のために適合される医薬組成物は、長期間、レシピエントの表皮との密接な接触でとどまることを意図される別々のパッチとして提供されてよい。局所投与のために適合される医薬組成物は、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉末、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾルまたはオイルとして提供されてよい。皮膚、口、眼または他の外部組織への局所投与のために、局所軟膏またはクリームが好ましくは使用される。軟膏において製剤化されるとき、活性成分は、パラフィンまたは水混和性軟膏ベースのいずれかで使用されてよい。あるいは、活性成分は、水中油型ベースまたは油中水型ベースでクリームにおいて製剤化されてもよい。眼への局所投与のために適合される医薬組成物は、点眼薬を含む。これらの組成物において、活性成分は、適当な担体、例えば、水性溶媒において溶解または懸濁させることができる。口において局所投与のために適合される医薬組成物は、ドロップ、トローチおよび口内洗浄液を含む。

【0141】

経鼻投与のために適合される医薬組成物は、固体担体、例えば粉末（好ましくは20から500ミクロンの範囲の粒径を有する）を含んでよい。粉末は、嗅ぎ薬を取る様式にお

10

20

30

40

50

いて、すなわち、鼻の近くに保持された粉末の容器から鼻を介する迅速な吸入により、投与することができる。あるいは、経鼻投与のために採用される組成物は、液体担体、例えば、鼻腔用スプレーまたは点鼻薬を含んでよい。これらの組成物は、活性成分の水性または油性溶液を含んでよい。吸入による投与のための組成物は、活性成分のあらかじめ決められた用量を提供するように構築することができる、限定はしないが、加圧エアロゾル、噴霧器または吸入器を含む、特別に適合されるデバイスにおいて供給されてよい。医薬組成物はまた、鼻腔を介して肺へ投与されてよい。

【0142】

経直腸投与のために適合される医薬組成物は、坐薬またはかん腸剤として提供されてよい。腔内投与のために適合される医薬組成物は、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレー製剤として提供されてよい。

10

【0143】

非経口投与のために適合される医薬組成物は、抗酸化剤、バッファー、静菌剤および組成物を意図されるレシピエントの血液と実質的に等張にさせる溶質を含んでよい、水性および非水性滅菌注射可能な溶液または懸濁液を含む。このような組成物において存在してもよい他の成分は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセリンおよび植物油を含む。非経口投与のために適合される組成物は、単位用量または複数用量の容器、例えば密封アンプルおよびバイアルにおいて提供されてよく、および使用の直前に、注射のための滅菌液体担体、例えば滅菌塩水の付加のみを必要とするフリーズドライされた（凍結乾燥された）状態において保存されてよい。即時注射溶液および懸濁液は、滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製されてよい。

20

【0144】

好ましい態様において、本願明細書に記載されている化合物（例えば本願明細書に記載されているC5a活性のインヒビター）は、ヒトへの静脈内投与のために適合される医薬組成物として日常的な処理にしたがって製剤化される。一般的には、静脈内投与のための組成物は、滅菌等張水性バッファーの溶液である。必要なとき、組成物はまた、注射の部位に痛みを和らげるために、可溶化剤および局所麻酔、例えばリドカインを含んでよい。一般的には、成分は、例えば、活性剤の量を示すアンプルまたは小袋(sachette)などの密封容器において凍結乾燥粉末または無水濃縮物として、単位投与形態において別々にまたは互いに混合されてのいずれかで提供される。組成物が注入により投与される場合、滅菌医薬品グレード水または塩水を含む注入ボトルで分配することができる。組成物が注入により投与される場合、投与前に成分を混合することができるように、滅菌塩水のアンプルが提供されてもよい。

30

【0145】

他の態様において、例えば、化合物（例えば本願明細書に記載されているC5a活性のインヒビター）または該化合物を含む医薬組成物は、制御放出システムで送達することができる。例えば、化合物は、静脈内注入、移植可能な浸透圧ポンプ、経皮パッチ、リポソーム、または他の投与様式を使用して、投与されてもよい。1つの態様において、ポンプを使用してよい（Sefton (1987) CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201; Buchwald et al. (1980) Surgery 88:507; Saudek et al. (1989) N. Eng. J. Med. 321: 574参照）。他の態様において、化合物は、小胞、特にリポソームにおいて送達することができる（Langer (1990) Science 249:1527-1533; Treat et al. (1989) in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, N.Y., 353-365; WO 91/04014; U.S. 4,704,355参照）。他の態様において、ポリマー物質を使用することができる（Medical Applications of Controlled Release (1974) Langer and Wise (eds.), CRC Press: Boca Raton, Fla.; Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, (1984) Smolen and Ball (eds.), Wiley: N.Y.; Ranger and Peppas (1953) J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23: 61参照; Levy et al. (1985) Science 228:190; During et al. (1989) Ann. Neurol. 25: 351; Howard et al. (1989) J. Neurosurg. 71: 105も

40

50

参照)。

【0146】

さらに他の態様において、制御放出システムは、治療標的、すなわち、標的細胞、組織または臓器の近接に置くことができ、したがって全身用量の一部のみを必要とする（例えば、Goodson (1984) 115-138 in Medical Applications of Controlled Release, vol. 2参照）。他の制御放出システムは、Langer (1990, Science 249: 1527-1533) によるレビューにおいて説明される。

【0147】

特定の態様において、処置を必要とする領域に局所的に、本願明細書に記載されている化合物（例えば本願明細書に記載されているC5a活性のインヒビター）または該化合物を含む医薬組成物を投与することが望ましい可能性がある。このことは、例えば、限定ではなく、手術中の局所注入、例えば、手術後の創傷被覆材と共に、局所適用、注射により、カテーテルの手段により、坐薬の手段により、またはインプラントの手段によりによってなし遂げられてよく、該インプラントは、シラスティック膜などの膜、または繊維を含む、多孔性、非多孔性、またはゼラチン状物質である。

【0148】

好ましい有効用量の選択は、当業者に知られるいくつかの因子を考慮することに基づいて当業者によって決定される。かかる因子は、医薬組成物の特定の形態、例えばポリペプチドまたはベクター、およびその薬物動態パラメーター、例えばバイオアベイラビリティ、代謝、半減期などを含み、医薬化合物について規制当局の承認を得ることにおいて一般的に使用される通常の開発処理中に確立される。用量を考慮することにおけるさらなる因子は、防止およびまたは処置される状態または疾患または正常個体においてなし遂げられる利益、患者の体重、投与経路、投与が急性または慢性であるか、併用投薬、および投与される医薬品の有効性に影響することがよく知られている他の因子を含む。したがって、正確な用量は、標準臨床技術によって、例えば個々の患者の状態および免疫状態に依存して、開業医の判断およびそれぞれの患者の状況にしたがって決定されるべきである。

【実施例】

【0149】

実施例

以下の実施例は、本願発明のさらなる説明のために提供される。しかしながら、本願発明は、これらに限定されず、以下の実施例は、上記記載に基づいて本願発明の実施可能性を単に示す。

【0150】

1. 方法

1.1 ザイモサンA貯蔵溶液および活性化血漿の調製

ザイモサンAを50ml滅菌塩水において2mg/mlに溶解し、100℃で1時間沸騰させた。遠心分離後、上清を廃棄し、ペレットを50ml滅菌塩水に再懸濁した。第2の遠心分離工程後、ペレットを5ml滅菌塩水に再懸濁し、20mg/ml貯蔵溶液を得た。貯蔵溶液をアリコートし、使用まで-20℃で貯蔵した。血漿を活性化するために、ザイモサンA貯蔵溶液および100μl血漿を混合し、37℃で30分間インキュベートした。インキュベーション後、チューブを遠心し、上清をアリコートし、使用まで-20℃で貯蔵した。

【0151】

1.2 刺激物としてrhC5aまたはZAPを使用するCD11bアッセイ

ヒト全血をrhC5aまたはZAPで刺激した。rhC5aに対するIFX-1およびコントロールIgG4の遮断活性を試験するために、抗体を1:1および0.5:1の最終Ab/Ag比率に希釈した。eC5aに対するIFX-1の遮断活性を試験するために、IFX-1を希釈し、約4:1/3:1/2:1/1:1/0.5:1の最終Ab/Agモル比に到達させた。バッファーのみを有する血液が非刺激コントロールとして役割を担い、ベースラインCD11b発現を評価した。抗体単独を使用し、非刺激ヒト血液に対

する抗体の効果を決定した。完全な混合物（A b / A g / 血液）を 37℃で 20 分間インキュベートし、C D 1 1 b の C 5 a 誘導上方制御を刺激し、抗-マウス C D 1 1 b : F I T C を加え、サンプルを氷上で 30 分間インキュベートし、背景染色を最小限にした。顆粒球をゲートし(gated)、F I T C 標識（C D 1 1 b 発現）顆粒球の平均蛍光強度（M F I）をフローサイトメーターにより試験した。

【0152】

1. 3 全血において r h C 5 a または ザイモサン A を使用する C D 1 1 b アッセイ

ヒト血液を r h C 5 a または ザイモサン A で刺激し、完全な混合物（A b / A g / b l o o d）を 37℃で 20 分間インキュベートし、C D 1 1 b の C 5 a 誘導上方制御を刺激した。インキュベーション後、2 μ l の抗-マウス C D 1 1 b : F I T C または アイソタイプコントロールを加え、サンプルを氷上で 30 分間インキュベートし、背景染色を最小限にした。溶解後、フローサイトメーターを使用して細胞を分析した。F S C / S S C に関して、顆粒球をゲートし(gated)、F I T C 標識（C D 1 1 b 発現）顆粒球の平均蛍光強度（M F I）を全サンプルセットについて試験した。

【0153】

1. 4 サイトカイン I L - 8 E L I S A

取扱説明書において「Assay procedure」(eBioscience Inc., San Diego, CA)の下に推奨されるとおりに、ヒト I L - 8 E L I S A を行った。簡潔には、100 μ l 1 x 捕捉抗体を使用して一晩 4℃で被覆を行った。200 μ l 1 x アッセイ希釈剤を使用して R T で 1 時間プレートをブロックした。標準貯蔵溶液を 1 x アッセイ希釈剤で所望の濃度に希釈し、次に 6 連続 1 : 2 希釈した。必要に応じて 1 x アッセイ希釈剤においてサンプル上清を希釈した。「Assay procedure」によると、100 μ l の標準希釈物およびサンプル希釈物を被覆プレートに加え、R T で 1 時間インキュベートし、次に、100 μ l 1 x 検出抗体（R T、1 時間）および 100 μ l 1 x アビジン-HRP（R T、30 分）とインキュベーションした。暗所で R T で 10 分間 100 μ l T M B 基質溶液で発色を行い、100 μ l 停止溶液で停止させた。450 nm でプレートリーダーを使用して、吸光度を 30 以内に読み出した。全ての標準およびサンプルからゼロ標準値（blank）を引いた。サンプルのサイトカイン濃度を、含まれる標準サンプルの $\log(x)$ / $\log(y)$ 標準曲線を使用して計算した。

【0154】

1. 5 C 5 a E L I S A

精製された抗-ヒト C 5 a モノクローナル抗体（InflaRx GmbH, Jena, Germany）である捕捉抗体を、E L I S A プレート上で 0.5 μ g / m L の最終濃度で一晩被覆した。遮断後、アッセイ希釈剤（1 x P B S、0.05 % T w e e n 20、2 % 加熱不活性化 F B S）において希釈されたキャリブレーションサンプル（組換えヒト C 5 a、Sigma, Taufkirchen, Germany）およびサンプルを室温で 90 分インキュベートした。アッセイ希釈剤において 2 μ g / m L に希釈されたマウス抗-ヒト C 5 / C 5 a 抗体 クローン 561（Hycult Biotech, Uden, The Netherlands）を、室温で 60 分インキュベーション工程について一次検出抗体として適用し、次にアッセイ希釈剤において 0.05 μ g / m L に希釈された二次セイヨウワサビペルオキシダーゼ標識抗体（ヤギ抗-マウス I g G 2 a ポリクローナル抗体、SouthernBiotech, Birmingham, USA）と 30 分インキュベーションした。テトラメチルベンジジン基質溶液（TMB, Biozol, Eching, Germany）で発色を行い、3.7 N 硫酸で停止させた。T e c a n I n f i n i t e（登録商標）200 reader および T e c a n M a g e l l a nTM（Tecan Group, Maennedorf, Switzerland）により 450 nm の吸光度で O D を読んだ。社内で開発された C 5 a E L I S A を、生物学的分析方法検証に関する E M A ガイドラインにしたがって検証した。

【0155】

5 つの異なる濃度で試験されたアッセイ内およびアッセイ間精度は、それぞれ 6 および 18 回の繰り返しに対して 0.65 % から 4.96 % および 1.50 % から 4.88 % の変動係数（C V）を示した。バッファーにおけるスパイクされた組換えヒト C 5 a の回収

分析は、定量化の下限で $86.98 \pm 1.20\%$ (平均 $\pm$ SD) および定量化の上限で $91.50 \pm 3.29\%$ の回収をもたらした。C3、C3a および C4 についての交差反応性は無いことが検出され、C5b-6 について $< 0.01\%$ の交差反応性が検出された。ヒト IgG4 抗体は、アッセイを妨げなかった。クエン酸血漿中の 20 人のヒトボランティアからの C5a レベルは、 7.52 ng/mL から 30.17 ng/mL の範囲で $17.08 \text{ ng/mL} \pm 6.96 \text{ ng/mL}$ を引き起こした。この ELISA を使用することによって、C5a および C5a-desArg の測定について違いが同定されなかった。

【0156】

1.6 補体活性化産物の測定

補体活性化産物 C3a、C5a および膜侵襲複合体 C5b-9 の濃度を、ELISA 方法により測定した。C3a ELISA (BD OptEIA™ Human C3a ELISA Kit, BD Bioscience, Germany) を、製造業者の指示にしたがって行った。BD OptEIA™ Human C5b-9 ELISA Set (BD Bioscience) に基づく Influx により検証された C5b-9 ELISA を使用して、C5b-9 濃度を決定した。上記 Influx により確立および検証された 1 つの C5a ELISA を使用して、C5a 濃度を測定した。

【0157】

1.7 統計分析

全ての結果を平均 $\pm$ 標準偏差として示した。グループ間の統計的差異を、ベースライン補正後、Tukey の多重比較試験を含む一元配置分散分析により、または 2 グループについてスチューデントの t 検定により計算した。0.05 の p 値を計算において使用して、任意の 2 グループ間の有意な差異があるか否かを決定した。グラフの作成および統計分析を、GraphPad PRISM (登録商標) V6.05 (CA, USA) で行った。

【0158】

2. 前臨床関連データ

2.1 好中球の C5a 活性化および IFX-1 の遮断効果

CD11b 上方制御が好中球活性化について特徴的および感受性マーカーであるため、好中球における CD11b レベルを使用して、好中球活性化を評価した。この試験において、ヒト全血モデルを使用して、組換えヒト C5a に対する IFX-1 の遮断活性を評価した。ヒト全血をバッファー、抗体単独、rhC5a 単独、または異なる抗体濃度および rhC5a の組合せとインキュベートした。インキュベーション後、細胞を抗-マウス CD11b:FITC で染色し、血中好中球の活性化レベルについて CD11b MFI をフローサイトメトリーにより分析した。図 1 に示されるとおり、組換えヒト C5a は、ヒト好中球における CD11b 上方制御を強く刺激する。この効果は、抗-ヒト C5a 抗体 IFX-1 の存在下で完全に遮断することができる。この阻害は強く特異的であり、非特異的ヒト IgG4 抗体は遮断活性を示さなかった。

【0159】

内因性 C5a (eC5a) の供給源として、異なるドナーからのザイモサン活性化血漿 (ZAP) を使用して、血中好中球を刺激した。ZAP で刺激後の血液における eC5a 生産の量を、市販の C5a-ELISA を使用して測定した。ここに提示されたデータ (図 2) は、ZAP において eC5a での全血の刺激が、rhC5a 誘導 CD11b 上方制御に匹敵する CD11b 上方制御を誘導したことを指摘する。IFX-1 の存在は、0.5:1 の Ab:Ag モル比であっても、ヒト好中球における CD11b 発現を有意に減少させた。ZAP 誘導 CD11b 上方制御に対する IFX-1 の総遮断活性は、Ab:Ag 比率に依存して、100% から 82% の範囲であった。ZAP において高レベルの eC3a および他の補体活性化産物が、ZAP に存在することにもかかわらず、IFX-1 は、CD11b 上方調節を最大 100% 遮断することができる。したがって、eC5a は ZAP 刺激時の好中球活性化の唯一の原動力であり、IFX-1 はそれを完全に遮断することができる」と結論付けることができる。

【0160】

10

20

30

40

50

2. 2 C 5 a遮断は、ヒト全血においてザイモサン誘導炎症性応答を弱力させる

活性な真菌壁構成成分としてのザイモサンAは、好中球の活性化およびサイトカインおよびケモカインの増加したレベルにより特徴付けられるように、全血において強い炎症性応答を誘導することができる。この試験において、ヒト全血をIFX-1の存在または非存在下でザイモサンAとスパイクし、血中好中球におけるCD11bをフローサイトメトリ分析により測定した。図3に示されるとおり、血中好中球におけるCD11bは、ザイモサンがヒト全血においてスパイクされたときに、強く上方制御された。ザイモサン刺激によるCD11b発現の増加は、加えられたIFX-1の濃度に依存して79%-93%に抑制することができる。ポジティブコントロールとして、rhC5aによって刺激されたCD11b上方制御は、IFX-1によって100%遮断された。したがって、ザイモサンA刺激時の血中好中球におけるCD11b上方制御はeC5aによって主に引き起こされることが肯定される。加えて、eC5aは、ザイモサンAによって全血において生成されると、最初にIFX-1に結合し、それによりその天然受容体へのその接近を遮断すると結論付けることができる。

【0161】

同じ実験設定において、IL-8レベルを測定し、使用して、炎症性応答も評価した。種々の用量のザイモサンA刺激後のIL-8濃度は、IFX-1の非存在下で458 pg/mlから3218 pg/mlの範囲であった。図4に示されるとおり、IFX-1の存在は、種々の濃度のザイモサンAでの刺激時にIL-8生成を有意に低下させ、最大54%の減少率が観察された。したがって、炎症の全血環境において、ザイモサン誘導炎症性応答はC5aの存在に大きく依存する。

【0162】

3. 臨床関連データ

3. 1 臨床サンプルから得られるデータ

3. 1. 1 HS患者における補体活性化

HSを有する合計54人の患者および14人の健常者を、試験において登録した。患者をギリシャのATTIKON大学病院の感染症の免疫の外来部門において追跡下である。試験は、病院の倫理委員会によって承認された。書面によるインフォームド Consentが全ての患者によって提供された。HSの診断は、以下の基準：a) 思春期後の早期発症；b) アポクリン腺にて豊富な皮膚の領域における皮下結節の存在；およびc) 患部からの膿の反復性排膿の適合履歴、に基づいた。

【0163】

補体因子C3aおよびC5aならびに膜侵襲複合体sC5b-9の循環濃度を、54人の患者および14人の健常コントロールの血漿において、ならびに7人の患者の膿において決定した。図5に示されるとおり、循環C5aは、コントロール血漿よりも患者血漿において有意に大きく($P < 0.01$)、患者およびコントロール間のC3aおよびC5b-9の違いは、同様の有意性であった。したがって、全身補体活性化がHSにおいて起こると結論付けることができる。自然免疫および適応免疫における補体活性化の本質的な役割を考慮すると、本願発明者らは、補体活性化の標的化がHSの処置のための新規な治療戦略となる可能性があるとして想定した。

【0164】

しかしながら、上記結果から、C3a、C5aまたはC5-9bまたは他の補体活性化産物のどの1つがこの新規な治療戦略のための最も有望な標的であるか、およびこれらの因子の1つのみを標的化することが十分であるか否か、または補体活性化に關与する2つまたはそれ以上の因子が標的化されるべきであるか否かは、不明であった。

【0165】

3. 1. 2 HS血漿によって誘導される血中好中球におけるCD11b上方調節の遮断

好中球活性化にてHS血漿サンプルにおいてC5aの役割を決定するために、高レベルのC5aを有するHS血漿サンプルを選択し、ヒト全血モデルを使用することによって評価した。図6に示されるとおり、低いC5aレベルを有するコントロール血漿サンプル（

10

20

30

40

50

C t r l 0 0 8 および C t r l 0 1 2) と対照的に、高レベルの C 5 a を有する H S 血漿サンプル (p a t 0 8 8 および p a t 0 9 2) は、血中好中球における C D 1 1 b 発現を強く上方調節した。組換えヒト C 5 a をポジティブコントロールとして使用したが、健常者からの血漿をネガティブコントロールとして使用した。H S 血漿によって誘導される C D 1 1 b 上方調節は、I F X - 1 によって 1 0 0 % 抑制することができ、C 5 a が好中球活性化を開始するための H S 血漿において最も重要な活性化因子であることを示す。これらの新規な結果から、本願発明者らは、H S 患者において C 5 a の遮断が、好中球活性化の強い抑制をなし遂げるために十分であると結論付けた。

【0166】

3. 2 臨床試験から得られるデータ

10

3. 2. 1 試験設計

中程度から重度の汗腺膿瘍を有する 11 人の患者においてオープンラベル第 I I 相試験を、ギリシャの A T T I K O N 大学病院の内科で実施した。

【0167】

試験の一次的な目的は、8 週間にわたって投与される I F X - 1 の安全性および忍容性を調査することであった。試験の二次的な目的は、I F X - 1 の薬物動態学および薬力学を評価すること、ならびにさらなる仮説を生成するために臨床エンドポイントにおける I F X - 1 の有効性の予備データを生成すること (例えば、H i S C R、D L Q I、疾患状態について V A S、疼痛について V A S、H S - P G A、修飾された S a r t o r i u s S c o r e) であった。登録された患者を、最初の週に 8 0 0 m g I F X - 1 で 2 回および合計 8 週間処置のためにその後 1 週間に 1 回で処置した ; すなわち、I F X - 1 を 1、4、8、15、22、29、36、43、および 50 日目に 8 0 0 m g I F X - 1 の 9 回静脈内用量において投与した。全ての患者を、さらに 12 週間追跡した。

20

【0168】

スクリーニングでの包含基準 :

1. 男性または女性患者 ≥ 18 歳
2. 書面によるインフォームドコンセント
3. 少なくとも 1 年間の H S の診断
4. 1 つが H u r l e y S t a g e I I または I I I である少なくとも 2 つの異なる解剖学的領域の H S 病変
5. 総 A N (膿瘍および小節) 数 ≥ 3
6. 生物学的処置の一次的または二次的機能不全のいずれかを有する、または他の生物学的処置に適していない患者

30

注意 : 一次的機能不全は、効果なしの生物学的化合物での少なくとも 12 週処置として、二次的機能不全は、生物学的化合物での少なくとも 12 週処置後の最初の反応を成し遂げ、次に再発として定義される

7. 以前の抗菌剤処置の失敗

【0169】

スクリーニングでの除外基準 :

1. 150 k g を超える体重または 60 k g 未満の体重
2. ベースラインでの 30 以上の排液性瘻孔数を有する
3. 次の 24 週以内に計画される外科的操作
4. 過去 14 日間以内に静脈内抗菌剤処置に至る H S の再燃の発生
5. 試験製品の評価、結果評価、または試験の満足な実施を妨げる可能性のある他の疾患および状態
 - a) 活動性感染
 - b) 重度の鬱血性心不全 (すなわち、N Y H A クラス I V)
 - c) 鬱病
 - d) 全身性エリテマトーデスまたはリウマチ性関節炎の病歴
 - e) 免疫不全疾患

40

50

f) 活動性血液または固形悪性腫瘍

g) 患者は、HSの評価を妨げる可能性のある他の活動性皮膚疾患または状態（例えば、細菌、真菌、またはウイルス感染）を有してはならない

6. 次の異常な検査結果の1つ

a) 白血球数 $< 2,500 / \text{mm}^3$

b) 好中球数 $< 1000 / \text{mm}^3$

c) 血清クレアチニン $> 3 \times$ 正常上限 (UNL)

d) 総ビリルビン $> 2 \times$ UNL

e) アラニン-アミノトランスフェラーゼ (ALT) $> 2 \times$ UNL

f) B型肝炎、C型肝炎、またはHIV 1/2について陽性スクリーニング試験

10

7. 過去3月において生物学的化合物の事前投与

8. 過去3週間の $1 \text{ mg} / \text{kg}$ 以上のプレドニゾンまたは同等物の1日摂取として定義されるコルチコステロイドの摂取；

9. 過去30日間以内の免疫抑制剤の摂取（例えば、シクロスポリン、タクロリムス）

10. 一般的な除外基準

a) 妊娠中（妊娠可能性のある女性において、尿妊娠検査が実施されるべきである）または授乳中の女性

b) 試験に参加している間、適当な避妊手段を実践する意思がない（例えば、インプラノン、注射、経口避妊薬、子宮内避妊具、精管切除術パートナー、自制）妊娠可能性のある女性（最後の月経から2年以内と定義される）

20

c) 過去3か月以内の介入臨床試験への参加

d) 既知の静脈内薬物乱用

e) 治験実施施設の従業員、治験スタッフ（例えば、治験担当医、治験分担医師、または治験看護師）の配偶者／パートナーまたは親族、またはスポンサーとの血縁関係

【0170】

3.2.2 臨床試験結果

IFX-1は、HS患者において良好な忍容性である。処置期間にわたって報告された薬物関連の重篤な有害事象はなかった。

【0171】

汗腺膿瘍臨床反応 (HISCAR) において一般的に使用される有効性パラメーター。HISCARは、（基準を定義する）病変の3種の状態：膿瘍（流動性、排膿の有無にかかわらず、圧痛または疼痛）、炎症性小結節（圧痛、紅斑、化膿性肉芽腫病変）および排液性瘻孔（洞管、皮膚表面への伝達あり、排液性膿性液）により定義される。処置に対する応答者 (HISCAR達成者) の提案される定義は、(i) ANにおいて少なくとも50%減少、(ii) 膿瘍の数において増加なし、および(iii) ベースラインから排液性瘻孔の数の増加なしである。HISCARは、HSの炎症性兆候の応答性および臨床的に意味のあるエンドポイントとして、最近、検証されている (Kimball and others, 2014)。

30

【0172】

8週間の処置期間にわたるHISCAR応答がこの試験において調査され、最大56日まですでに処置された11人の患者のうち8人が応答し、これは72.7%の応答率および43%から91%の95%信頼区間を示す。これらの結果を病歴データと比較するために、有効性パラメーターとしてHISCARを使用したプラセボ対照臨床試験を検出するために文献検索を行った。以下の表4は、最近完了された5つの試験を要約する：

40

表4

【表 4】

化合物	N	プラセボ応答者 n (%)	コメント
アダリムマブ ¹	13	2 (15%)	Phase II 試験の事後分析。Hurley III を有する患者のサブグループのみ
アダリムマブ ¹	70	15 (21%)	Study 313、Hurley III を有する患者のサブグループ
アダリムマブ ¹	76	13 (17%)	Study 810、Hurley III を有する患者のサブグループ
アナキンラ ²	10	3 (30%)	全患者。10人の患者のうち6人はHurley III を有する
MABp1 ³	10	1 (10%)	抗TNFα 処置機能不全

10

¹ Humira EMA 評価レポート http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000481/WC500195564.pdf

20

² アナキンラ試験 (Tzanetakou and others, 2016)

³ プレスリリース X Biotech (<http://investors.xbiotech.com/phoenix.zhtml?c=253990&p=irol-newsArticle&ID=2246777>)

【0173】

合計で179人の患者が、これらの試験のプラセボグループにおいて19.0%の応答率で14%から25%の95%信頼区間で処置されている。両方の信頼区間（例えば、病歴プラセボ患者およびIFX-1で処置された患者）が重複しないため、IFX-1の有意な処置効果を結論付けることができる。

30

【0174】

患部の写真記録は、処置後の炎症肥大および発赤の視覚的減少によって証明されたとおり、皮膚において高度に低下した炎症によりこれらの見出したことを確認した。

【0175】

したがって、抗C5aは、HSの疾患環境における強力な抗炎症剤を示す。この臨床的所見は、C5aの遮断が、好中球の活性化を低下させるために高度に有効であり、それにより皮膚好中球炎症性疾患を効果的に緩和するということを証明する。

【0176】

文献

40

50

【表 5】

- Abi Abdallah DS, Egan CE, Butcher BA, Denkers EY. 2011. Mouse neutrophils are professional antigen-presenting cells programmed to instruct Th1 and Th17 T-cell differentiation. *Int Immunol* 23(5):317-326.
- Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P, Ruzicka T. 2012. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)--a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol* 66(3):409-415.
- Cugno M, Borghi A, Marzano AV. 2017. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. *Am J Clin Dermatol*.
- Czermak BJ, Sarma V, Pierson CL, Warner RL, Huber-Lang M, Bless NM, Schmal H, Friedl HP, Ward PA. 1999. Protective effects of C5a blockade in sepsis. *Nat Med* 5(7):788-792.
- Guo RF, Riedemann NC, Sun L, Gao H, Shi KX, Reuben JS, Sarma VJ, Zetoune FS, Ward PA. 2006. Divergent signaling pathways in phagocytic cells during sepsis. *J Immunol* 177(2):1306-1313.

10

20

30

40

50

【表 6】

- Guo RF, Ward PA. 2005. Role of C5a in inflammatory responses. *Annu Rev Immunol* 23:821-852.
- Huber-Lang MS, Sarma JV, McGuire SR, Lu KT, Guo RF, Padgaonkar VA, Younkin EM, Laudes IJ, Riedemann NC, Younger JG and others. 2001. Protective effects of anti-C5a peptide antibodies in experimental sepsis. *FASEB J* 15(3):568-570.
- Huber-Lang MS, Younkin EM, Sarma JV, McGuire SR, Lu KT, Guo RF, Padgaonkar VA, Curnutte JT, Erickson R, Ward PA. 2002. Complement-induced impairment of innate immunity during sepsis. *J Immunol* 169(6):3223-3231.
- Jemec GB. 2004. Medical treatment of hidradenitis suppurativa. *Expert Opin Pharmacother* 5(8):1767-1770.
- Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. 1996. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol* 35(2 Pt 1):191-194.
- Kaplan MJ. 2013. Role of neutrophils in systemic autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther* 15(5):219.
- Kimball AB, Jemec GB, Yang M, Kageleiry A, Signorovitch JE, Okun MM, Gu Y, Wang K, Mulani P, Sundaram M. 2014. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol* 171(6):1434-1442.
- Kurzen H, Kurokawa I, Jemec GB, Emtestam L, Sellheyer K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Nagy I, Bechara FG, Sartorius K, Lapins J and others. 2008. What causes hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol* 17(5):455-456; discussion 457-472.
- Lima AL, Karl I, Giner T, Poppe H, Schmidt M, Presser D, Goebeler M, Bauer B. 2016. Keratinocytes and neutrophils are important sources of proinflammatory molecules in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 174(3):514-521.
- Marzano AV. 2016. Hidradenitis suppurativa, neutrophilic dermatoses and autoinflammation: what's the link? *Br J Dermatol* 174(3):482-483.
- Marzano AV, Ceccherini I, Gattorno M, Fanoni D, Caroli F, Rusmini M, Grossi A, De Simone C, Borghi OM, Meroni PL and others. 2014. Association of pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) shares genetic and cytokine profiles with other autoinflammatory diseases. *Medicine (Baltimore)* 93(27):e187.
- Nemeth T, Mocsai A. 2012. The role of neutrophils in autoimmune diseases. *Immunol Lett* 143(1):9-19.
- Nemeth T, Mocsai A, Lowell CA. 2016. Neutrophils in animal models of autoimmune disease. *Semin Immunol* 28(2):174-186.
- Pawaria S, Ramani K, Maers K, Liu Y, Kane LP, Levesque MC, Biswas PS. 2014. Complement component C5a permits the coexistence of pathogenic Th17 cells and type I IFN in lupus. *J Immunol* 193(7):3288-3295.
- Prat L, Bouaziz JD, Wallach D, Vignon-Pennamen MD, Bagot M. 2014. Neutrophilic dermatoses as systemic diseases. *Clin Dermatol* 32(3):376-388.
- Revuz J. 2009. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23(9):985-998.
- Riedemann NC, Guo RF, Neff TA, Laudes IJ, Keller KA, Sarma VJ, Markiewski MM, Mastellos D, Strey CW, Pierson CL and others. 2002. Increased C5a receptor expression in sepsis. *J Clin Invest* 110(1):101-108.
- Rittirsch D, Flierl MA, Nadeau BA, Day DE, Huber-Lang M, Mackay CR, Zetoune FS, Gerard NP, Cianflone K, Kohl J and others. 2008. Functional roles for C5a receptors in sepsis. *Nat Med* 14(5):551-557.
- Slade DE, Powell BW, Mortimer PS. 2003. Hidradenitis suppurativa: pathogenesis and management. *Br J Plast Surg* 56(5):451-461.

10

20

30

40

50

【表 7】

- Strainic MG, Shevach EM, An F, Lin F, Medof ME. 2013. Absence of signaling into CD4(+) cells via C3aR and C5aR enables autoinductive TGF-beta1 signaling and induction of Foxp3(+) regulatory T cells. *Nat Immunol* 14(2):162-171.
- Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S, Katoulis A, Papadavid E, Netea MG, Dinarello CA, van der Meer JW, Rigopoulos D, Giamarellos-Bourboulis EJ. 2016. Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 152(1):52-59.
- Ward PA. 2009. Functions of C5a receptors. *J Mol Med (Berl)* 87(4):375-378.
- Wollina U, Koch A, Heinig B, Kittner T, Nowak A. 2013. Acne inversa (Hidradenitis suppurativa): A review with a focus on pathogenesis and treatment. *Indian Dermatol Online J* 4(1):2-11.
- Xu R, Wang R, Han G, Wang J, Chen G, Wang L, Li X, Guo R, Shen B, Li Y. 2010. Complement C5a regulates IL-17 by affecting the crosstalk between DC and gammadelta T cells in CLP-induced sepsis. *Eur J Immunol* 40(4):1079-1088.

10

20

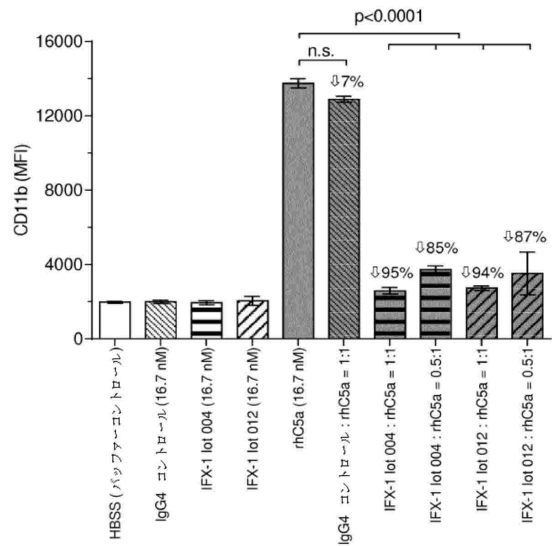
30

40

50

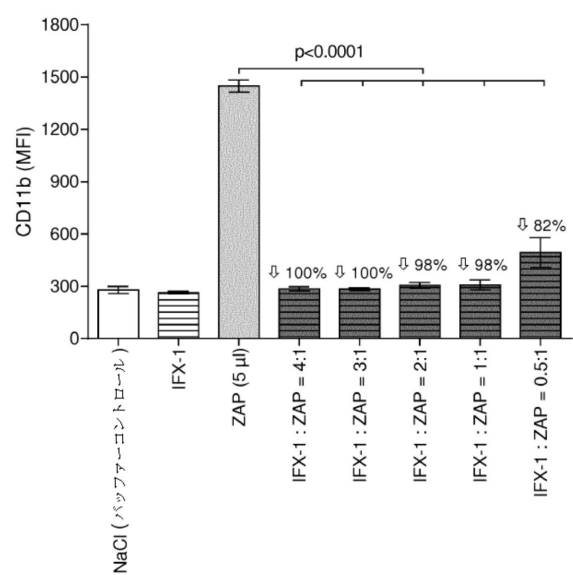
【図面】
【図 1】

Fig. 1



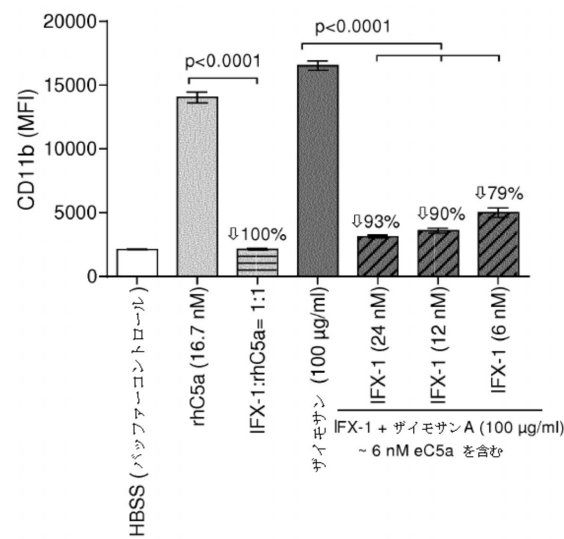
【図 2】

Fig. 2



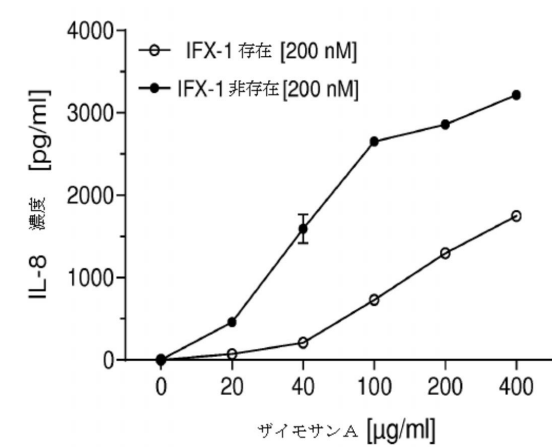
【図 3】

Fig. 3



【図 4】

Fig. 4



10

20

30

40

50

【図 5 - 1】

Fig. 5A

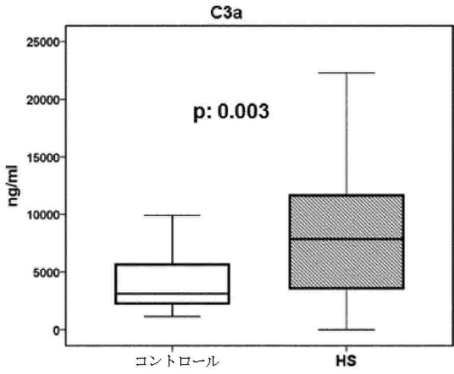
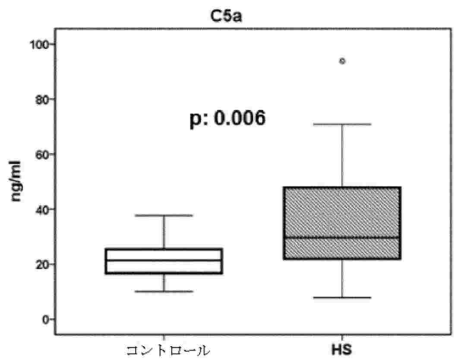
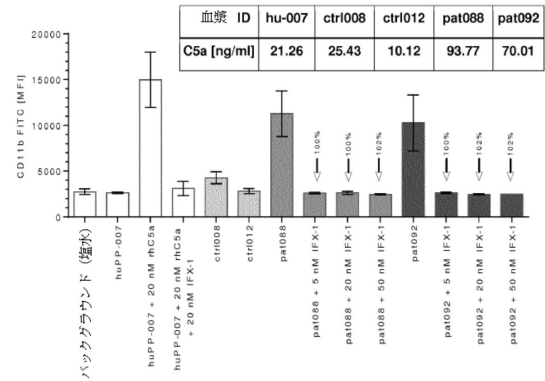


Fig. 5B



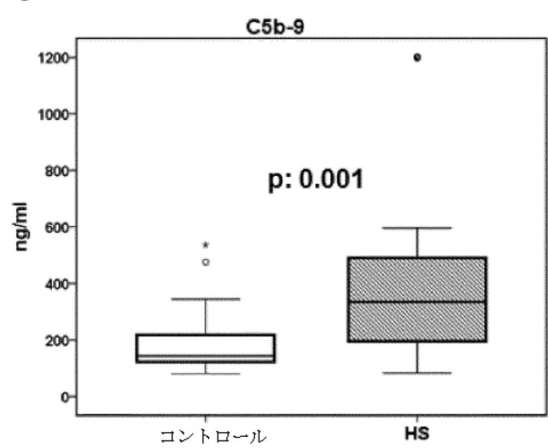
【図 6】

Fig. 6



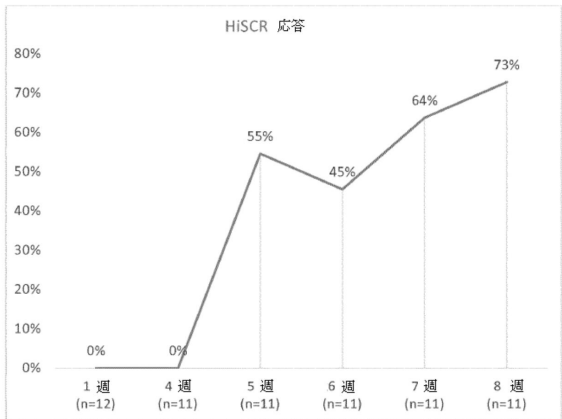
【図 5 - 2】

Fig. 5C



【図 7】

Fig. 7



10

20

30

40

50

【配列表】
0007486415000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

欧州特許庁(EP)

(31)優先権主張番号 17177657.8

(32)優先日 平成29年6月23日(2017.6.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関

欧州特許庁(EP)

(31)優先権主張番号 17189938.8

(32)優先日 平成29年9月7日(2017.9.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関

欧州特許庁(EP)

弁理士 白江 雄介

(72)発明者 レンフォン・グオ

アメリカ合衆国48103ミシガン州アナーバー、ギャラリー・レイン821番

(72)発明者 ニールス・ツェー・リーデマン

ドイツ07749イエーナ、ユーパー・デン・トイフェルスレッヒャーン7番

合議体

審判長 松波 由美子

審判官 吉田 佳代子

審判官 岡山 太一郎

(56)参考文献 国際公開第2015/140304 (WO, A1)

特表2016-518331 (JP, A)

Study NCT03001622 on Date: March 20, 2017 (v3

)、Clinical Trials. gov [online]、2017年3月20日

Nature Reviews、2015年、Vol. 14、p. 857-877

炎症、1986年、Vol. 6、No. 1、p. 5-14

Molecular Medicine Reports、2015年2月4日発行、Vo

l. 11、No. 6、p. 4183-4189

Front. Pharmacol.、2017年、Vol. 8、#10

Journal of Investigative Dermatology、2021年

、Vol. 141、p. 2966-2969

International Journal of Rheumatology、2017

年8月20日、Vol. 2017、Article ID 8018192

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K45/00-45/08

A61K39/00-39/44

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

PubMed

CaPlus/Biosis/Medline/Embase (STN)