



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202348249 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：112106878

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 01 月 03 日

(51)Int. Cl.：

*A61K39/395 (2006.01)**A61K47/68 (2017.01)**A61K31/711 (2006.01)**A61P17/00 (2006.01)**A61P29/00 (2006.01)**A61P37/02 (2006.01)*

(30)優先權：2017/04/03

歐洲專利局

17164573.2

2017/06/23

歐洲專利局

17177657.8

2017/09/07

歐洲專利局

17189938.8

(71)申請人：德商因夫萊亞斯有限公司 (德國) INFLARX GMBH (DE)

德國

(72)發明人：郭仁峰 GUO, RENFENG (CN)；瑞迪曼 尼爾斯 RIEDEMANN, NIELS C. (DE)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：7 共 65 頁

(54)名稱

使用 C5A 活性抑制劑於發炎性疾病之治療

(57)摘要

本發明是有關於 C5A 活性抑制劑及其在個體中治療皮膚、嗜中性球、發炎性疾病的用途。

The present invention relates to inhibitors of C5A activity and their use in the treatment of cutaneous, neutrophilic, inflammatory diseases in a subject.

指定代表圖：

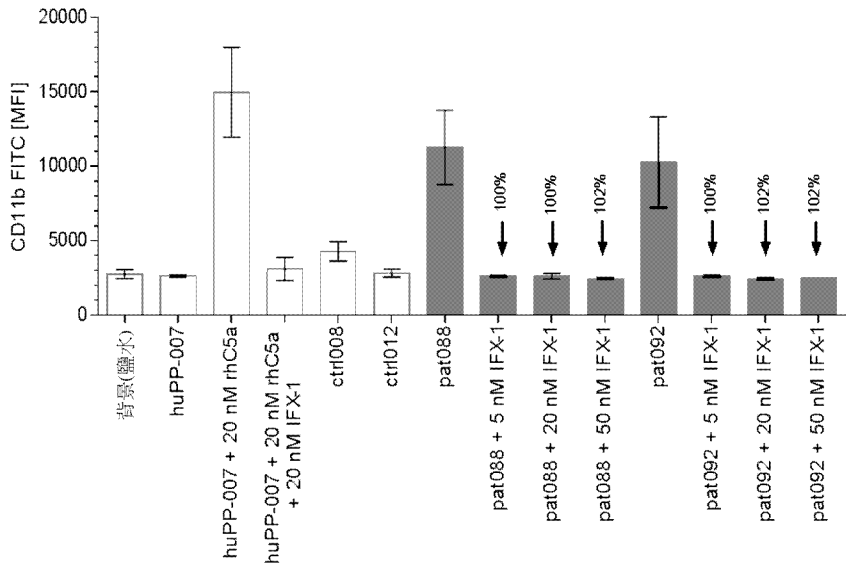


圖 6



【發明摘要】

【中文發明名稱】使用C5A活性抑制劑於發炎性疾病之治療

【英文發明名稱】 TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES WITH
INHIBITORS OF C5A ACTIVITY

【中文】本發明是有關於C5A活性抑制劑及其在個體中治療皮膚、嗜中性球、發炎性疾病的用途。

【英文】 The present invention relates to inhibitors of C5A activity and their use in the treatment of cutaneous, neutrophilic, inflammatory diseases in a subject.

【指定代表圖】圖6

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】使用C5A活性抑制劑於發炎性疾病之治療

【英文發明名稱】 TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES WITH
INHIBITORS OF C5A ACTIVITY

【技術領域】

【0001】 本發明是有關於C5a活性抑制劑及其在個體中治療皮膚、嗜中性球、發炎性疾病的用途。

【先前技術】

【0002】 發炎中目標C5a

【0003】 C5a是其「母分子」C5的一個延伸74個胺基酸的分裂產物，並且代表補體活化級聯的一個評估指標。它可以透過活化至少三個明確的路徑而生成(替代、典型以及MBL路徑)。所有路徑在C3階段合併，形成C5或替代性C5轉化酶，致使C5切割成C5a與C5b。後者與C6、C7、C8和多個C9分子結合，最後使得在例如細菌膜中形成孔洞(末端膜攻擊複合物(**terminal Membrane Attack Complex**) = **MAC**)。C5a是在發炎環境以及其他免疫與發炎性病徵/疾病下補體系統被活化所產生。

【0004】 在補體活化產物中，C5a是最有效的發炎性肽之一，具有廣泛的功能(Guo and Ward, 2005)。C5a透過高親和力C5a受體(C5aR及C5L2)展現其作用(Ward, 2009)。C5aR屬於G蛋白偶合受體的一個視紫質家族，具有七個穿膜段；C5L2具有類似結構，但似乎並不屬於G蛋白偶合。目前咸信C5a主要是透過

C5a-C5aR交互作用展現其生物功能，因為就C5a-C5L2交互作用來說幾乎沒有發現到生物反應。但是，最新的報導證實也會經由C5L2活化來進行傳訊(Rittirsch and others, 2008)。

【0005】 C5aR廣泛表現於包括嗜中性球、嗜酸性球、嗜鹼性球與單核球的骨髓細胞上，還有在許多器官中(尤其是在肺臟與肝臟中)的非骨髓細胞上，表示C5a/C5aR傳訊的重要性。在敗血病發生期間普遍發生C5aR表現上調，而透過抗-C5a或抗C5aR抗體或C5aR拮抗劑來阻斷C5a/C5aR交互作用會在敗血病的嚙齒動物模型中賦予高度保護作用(Czermak and others, 1999; Huber-Lang and others, 2001; Riedemann and others, 2002)。

【0006】 C5a具有各種生物功能(Guo and Ward, 2005)。C5a對於嗜中性球來說是一個強烈的化學吸引因子，而對於單核球與巨噬細胞來說也有化學吸引活性。C5a在嗜中性球中引起氧化爆發(oxidative burst)(O₂消耗)，並提高吞噬作用與顆粒酶的釋放。也發現C5a是一種血管舒張劑。已顯示C5a參與調節不同細胞類型的細胞激素表現，並且升高表現在嗜中性球上之附著分子的表現。高劑量的C5a可能導致嗜中性球的非特異性趨化「減敏」，從而引起明顯的功能異常。許多發炎性疾病是因為C5a的作用，發炎性疾病包括敗血病、急性肺損傷、發炎性腸病、類風溼性關節炎以及其他疾病。在敗血病的實驗環境下，嗜中性球暴露於C5a會使得嗜中性球功能異常還有傳訊路徑癱瘓，導致NADPH氧化酶的裝配有缺陷、MAPK傳訊級聯癱瘓、氧化爆發、吞噬作用以及趨化性受到大幅抑止(Guo and others, 2006；Huber-Lang and others, 2002)。胸腺細胞凋亡以及延遲的嗜中性球凋亡是敗血病生成的兩個重要致病事件，它們取決於C5a的存在。在實驗性敗血病期間，C5a上調在嗜中性球上的β2-整合素表現，以促使細胞遷移至

器官內，這是多重器官衰竭(MOF)的一個主要病因。也發現到C5a促使在實驗性敗血病中發生的凝血路徑活化。C5a刺激促發炎性細胞激素(諸如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8)還有巨噬細胞遷移抑制性因子(MIF)的合成並且從人類白血球釋放。如果補體活化是一個在急性發炎開始期間所發生的事件，則C5a可能在大多數發炎性「細胞激素風暴」出現之前就發揮作用。C5a似乎在協調以及放大細胞激素網絡表現還有形成全身性發炎反應症候群(SIRS)方面扮演關鍵性角色。

【0007】 在後天性免疫之後的免疫調節性網絡中，C5a影響樹狀細胞(DC)與 $\delta\epsilon$ T細胞之間的交談(crosstalk)，而這可能造成大量發炎性媒介物生成，諸如IL-17 (Xu and others, 2010)。已在全身性紅斑狼瘡(SLE)的致病Th17反應產生中確立並定義了C5a的主要角色(Pawaria and others, 2014)。此外已報導C5a是Treg細胞的一個關鍵調節因子，為Treg增殖以及誘導提供強有力的抑制作用(Strainic and others, 2013)。若Treg以及TH17在自體免疫疾病環境中是關鍵作用者為真，則抑制C5a傳訊預期會在自體免疫疾病中明顯降低過度活化的免疫狀態。

【0008】 IFX-1

【0009】 IFX-1是一種嵌合單株IgG4抗體，其特異地結合至可溶性人類補體分裂產物C5a。IFX-1是由1328個胺基酸組成，並具有約148,472道耳頓的約略分子量。IFX-1的CDR以及FR序列揭示於WO 2015/140304 A1中(在第31頁的表3中)，其內容以全文引用的方式併入。

【0010】 IFX-1以重組蛋白的形式表現於哺乳動物CHO細胞株中，並且最終被調配於磷酸鹽緩衝鹽水溶液中供靜脈內投藥。這個抗體結合至人類C5a會透過使C5a無法結合至其對應細胞結合之受體以及與其交互作用來促使高效阻斷C5a-誘導的生物效應。

【0011】 進行各種非臨床研究來評估IFX-1的藥理學以及毒物學方面，可以分成活體外/離體測試以及活體內研究(包括在食蟹獼猴中的GLP毒物學研究(使用IFX-1))。沒有一個進行的非臨床測試以及研究顯示IFX-1有任何毒物學或安全性疑慮。人類第I期試驗指出，安全性實驗室參數、生命徵象以及ECG參數顯示沒有臨床上有意義的時間或劑量相關變化。

【0012】 IFX-1的活體外分析證明有強力結合至可溶性人類C5a的能力以及強烈阻斷C5a誘發之生物效應(諸如自人類嗜中性球釋放出溶菌酶或在人類全血的嗜中性球中上調CD11b)的活性。一IFX-1抗體取得中和2個C5a分子之效應的能力，在實驗活體外條件下近乎100%效率。已在進行使用IFX-1的臨床試驗來測試其於數種發炎性疾病(包括敗血性器官功能異常以及複雜性心臟手術)中的臨床效力。

【0013】 嗜中性球

【0014】 嗜中性球是在循環中壽命短的末端分化細胞，在人類體內是最為豐富的白血球。作為對抗入侵微生物的第一線防禦，嗜中性球的特徵在於其在刺激之後能夠作為吞噬細胞，從其顆粒釋放出溶解酶並且產生活性氧。除了微生物產物以外，其他刺激(諸如免疫複合物)也可以誘發嗜中性球的呼吸爆發(respiratory burst)，導致發炎升高並且招募發炎性細胞(Kaplan, 2013)。

【0015】 在浸潤入發炎組織後，嗜中性球與許多其他細胞類型結合(諸如巨噬細胞、樹狀細胞(DC)、天然殺手細胞、淋巴球以及間葉幹細胞)、調節先天性以及後天性免疫反應。例如，嗜中性球可調控DC成熟以及T細胞的增生與極化，而且它們還可以直接起動抗原特異性第1型輔助T細胞以及第17型輔助T細胞(Abi Abdallah and others, 2011)。不同的刺激會誘發嗜中性球去顆粒反應，包括

C5a、甲醯基-甲硫醯基-白胺醯基-苯丙胺酸(FMLP)、脂多醣、血小板活化因子以及腫瘤壞死因子(TNF) (Kaplan, 2013)。由去顆粒反應釋放出來的內容物以及氧化物與因為嗜中性球活化所產生的細胞激素還有趨化素是主要發炎媒介因子，它們會造成組織損傷，而咸信這個機制促使許多類型的發炎性組織損傷。

【0016】 化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa, HS)

【0017】 HS是一種慢性破壞性皮膚病，影響富含頂漿腺的區域，且其被認為是嗜中性球相關皮膚發炎性疾病之一。在罹病區域中出現結節，而它們逐步地變得腫大而破裂並釋放出膿汁。這個過程重複地發生，引起竇道(sinus tract)形成還有疤痕(Jemec, 2004)。這個疾病進程對病人還有醫師產生令人氣餒的局面。據報導瞬時盛行率(point prevalence)範圍在1%至4%之間(Jemec and others, 1996)。

【0018】 HS的確切病理生理學仍未充分獲得定義。吸菸、飲食習慣以及遺傳傾向性全都與HS有關聯(Kurzen and others, 2008；Slade and others, 2003)。相較於健康對照，NK細胞百分率增加而CD4-淋巴球百分率減少，可能暗指這個病症有自體免疫傾向。已發現IL-1 β 以及IL-17在HS病灶中被上調，與發炎體活化有關聯(Lima and others, 2016)。化膿性汗腺炎(HS)在發炎皮膚中呈現有大量嗜中性球浸潤，特別是在疾病晚期(Lima and others, 2016；Marzano, 2016)。活化的嗜中性球可能是一個重要的效應細胞類型，透過直接有害作用或對其他效應細胞(諸如在疾病環境中的活化T細胞以及TH17)的間接調節作用而致使組織損害。

【0019】 過去這幾年已創建了一個關於某些自體免疫或自體發炎性機制涉及HS致病機轉的假說。這個假說因為在預期安慰劑對照研究中投與TNF拮抗劑的正向結果而更有說服力，該研究使得阿達木單抗(Adalimumab)(一種針對腫

瘤壞死因子 α 的抗體)獲准使用於中度至重度HS的患者中。一個重要但仍未獲得解答的問題在於，嗜中性球是如何被招募至罹病皮膚病灶還有活化嗜中性球會促使疾病發展到甚麼程度。

【0020】 不同研究所提議的可能廣泛病理機制可能隱喻HS與宿主機制有關，而非外源性因素。考量到抗感染性療法(抗生素)與促感染性療法(抗-TNF、皮質類固醇、免疫抑制藥物)可能有助益的悖論，在促發炎性細胞激素(諸如介白素(IL)- 1β 與腫瘤壞死因子- α (TNF- α))於病灶和圍病灶皮膚中明顯增加的事實(Wollina與其他，2013)所支持下，基於在毛囊先天性免疫的缺陷，HS似乎是一種自體發炎性疾病(Revuz, 2009)。

【0021】 嗜中性球皮膚病(neutrophilic dermatoses)

【0022】 嗜中性球皮膚病(ND)是一類特徵為皮膚病灶的組織學檢驗顯示極度發炎浸潤的病症，浸潤主要是由嗜中性球所組成且並沒有明顯感染的證據。ND主要包括史維特症候群(Sweet syndrome，SS)、壞疽性膿皮病(pyoderma gangrenosum，PG)、角膜下囊胞性皮膚病(subcorneal pustular dermatosis，SPD)、其他明確的實體以及其非典型或過渡性形式(Prat and others, 2014)。因為在發炎皮膚中觀察到有大量的嗜中性球浸潤，化膿性汗腺炎近來已被歸類為ND家族(Lima與其他，2016；Marzano，2016)。

【0023】 壞疽性膿皮病(PG)以及化膿性汗腺炎(HS)是標準嗜中性球皮膚病，它們被認為是源自特徵為嗜中性球累積於皮膚中的自體發炎性疾病(Braun-Falco and others, 2012；Marzano and others, 2014)。自體發炎性症候群表示一群新興的發炎性病況，與自體免疫、過敏還有傳染病都不同。從病理生理學方面來看，所有自體發炎性症候群(諸如PAPA (化膿性關節炎、PG以及粉刺)、

PASH (PG、粉刺以及化膿性汗腺炎)或PAPASH (化膿性關節炎、粉刺、PG與化膿性汗腺炎)有共同的機制，該機制是由過度活化的先天性免疫系統以及「無效的」富含嗜中性球皮膚發炎所構成(Cugno and others, 2017)。

【0024】嗜中性球以及自體免疫疾病

【0025】自體免疫疾病是由自我與非自我分子的區分有缺陷所定義，造成自我分子以及組織被不恰當地辨識為外來結構，並且同時免疫攻擊宿主器官。自體免疫疾病的致病機制通常可分成兩個階段，免疫期以及效應期。免疫期的特徵為出現自體反應性T淋巴球。那些T細胞接而透過活化各種其他細胞類型(B細胞、細胞毒性T細胞、NK細胞、嗜中性球、巨噬細胞、蝕骨細胞、纖維母細胞等)來觸發會導致組織損傷期的繼發性反應。透過自體反應性T細胞活化那些效應細胞可被視為效應期，而效應期是受到多個階段所媒介，包括自體抗體生成、細胞激素網絡或直接細胞-細胞接觸(Nemeth and Mocsai, 2012)。

【0026】嗜中性球在自體免疫疾病的病理生理學發展中已被定義的不多，但逐漸地被認知到。嗜中性球可能參與自體免疫疾病病程的多個步驟，包括抗原呈現、其他免疫細胞類型的活性調控，以及直接組織損傷。嗜中性球被活化時或因為細胞凋亡而死亡時，或在嗜中性球胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NET)形成時可暴露/釋放自體抗原。它們可能也促使自體抗體積存於組織，或者是作為效應細胞類型，它們自身可以誘發組織損傷。累積的研究已證明，嗜中性球在自體免疫疾病(諸如類風溼性關節炎(RA)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、大疱性天疱瘡、後天性水疱性表皮鬆解症、ANCA-相關血管炎、家族性地中海熱、冷炎素(cryopyrin)-相關週期性病症(CAPS)與痛風等)中扮演活躍的角色(Nemeth

and Mocsai, 2012 ; Nemeth and others, 2016)。因為皮膚是免疫反應的一個易受攻擊目標，皮膚發炎是這些自體免疫疾病所呈現的最常見症狀之一。

【發明內容】

【0027】 本發明的技術問題

【0028】 如上文所說明，在先前技術中對於用以治療嗜中性球皮膚病(諸如化膿性汗腺炎(HS))以及皮膚嗜中性球自體免疫疾病的有效療法有需求。

【0029】 發明人目前已意外發現到，抑制C5a傳訊的分子(例如抗-C5a抗體)特別適用於治療化膿性汗腺炎。發明人另外已研究導致嗜中性球活化的生理學機制，並且發現到C5a為嗜中性球活化的一個關鍵驅動因子。

【0030】 因此，發明人預期，抑制C5a活性將會是一個用於治療各種嗜中性球病症(特別是皮膚、嗜中性球以及發炎性疾病)的合適治療方法。

【0031】 發明概述

【0032】 在第一個態樣中，本發明是有關於一種用於在個體中治療皮膚、嗜中性球、發炎性疾病的化合物，其中該化合物為C5a活性抑制劑，且其中該皮膚、嗜中性球、發炎性疾病是選自由下列組成之群：化膿性汗腺炎(HS)；壞疽性膿皮病(PG)；PAPA (化膿性關節炎、PG以及粉刺)；PASH (PG、粉刺以及化膿性汗腺炎)；PAPASH (化膿性關節炎、粉刺、PG與化膿性汗腺炎)；史維特症候群(Sweet syndrome, SS)；角膜下囊胞性皮膚病(subcorneal pustular dermatosis，SPD)；後天性水疱性表皮鬆解症；持久性隆起性紅斑(EED)；嗜中性球性脂層炎；家族性地中海熱、冷炎素-相關病症、痛風以及薛尼茲勒症候群(Schnitzler syndrome)。

【0033】 在第二個態樣中，本發明是有關於一種用於在個體中治療皮膚、嗜中性球、發炎性疾病的方法，包含以下步驟：

向有需要的個體投與治療量的化合物，其中該化合物為C5a活性抑制劑，且其中該皮膚、嗜中性球、發炎性疾病是選自由下列組成之群：化膿性汗腺炎(HS)；壞疽性膿皮病(PG)；PAPA (化膿性關節炎、PG以及粉刺)；PASH (PG、粉刺以及化膿性汗腺炎)；PAPASH (化膿性關節炎、粉刺、PG與化膿性汗腺炎)；史維特症候群(SS)；角膜下囊胞性皮膚病(SPD)；後天性水疱性表皮鬆解症；持久性隆起性紅斑(EED)；嗜中性球性脂層炎；家族性地中海熱、冷炎素-相關病症、痛風以及薛尼茲勒症候群。

【0034】 在第三個態樣中，本發明是有關於一種化合物用於製備供治療皮膚、嗜中性球、發炎性疾病之醫藥組合物的用途，其中該化合物為C5a活性抑制劑，且其中該皮膚、嗜中性球、發炎性疾病是選自由下列組成之群：化膿性汗腺炎(HS)；壞疽性膿皮病(PG)；PAPA (化膿性關節炎、PG以及粉刺)；PASH (PG、粉刺以及化膿性汗腺炎)；PAPASH (化膿性關節炎、粉刺、PG與化膿性汗腺炎)；史維特症候群(SS)；角膜下囊胞性皮膚病(SPD)；後天性水疱性表皮鬆解症；持久性隆起性紅斑(EED)；嗜中性球性脂層炎；家族性地中海熱、冷炎素-相關病症、痛風以及薛尼茲勒症候群。

【0035】 本發明的這個概述並非必然說明本發明的全部特徵。其他具體例將因為檢閱隨後的詳細說明而變得清楚。

【圖式簡單說明】

【0036】 圖1. IFX-1對重組人類C5a (rhC5a)誘導血液嗜中性球上之CD11b上調的阻斷活性。IFX-1-004以及IFX-1-012代表兩種不同的產物批次。人類全血與緩衝液、單獨抗體、單獨rhC5a或不同濃度抗體與rhC5a的組合一起培育。在培育之後，用抗-小鼠CD11b：FITC將細胞染色且藉由流式細胞儀分析CD11b MFI。結果表示為平均值 $\pm$ SD。標明C5a誘導CD11b表現之IFX-1阻斷活性百分率(箭頭)。藉由單向ANOVA計算統計差異， $p < 0.05$ 的p值為統計上顯著的。

【0037】 圖2. IFX-1對內源性人類C5a (eC5a)驅動嗜中性球上之CD11b上調的阻斷活性。經酵母聚糖活化的人類血漿(ZAP)用作為eC5a來源。全血與緩衝液、單獨IFX-1、單獨ZAP或IFX-1與ZAP的組合一起培育。在培育之後，用抗-小鼠CD11b：FITC將細胞染色且藉由流式細胞儀進行分析。結果表示為平均值 $\pm$ SD。標明C5a誘導CD11b表現之IFX-1阻斷活性百分率(箭頭)。藉由單向ANOVA計算統計差異， $p < 0.05$ 的p值為統計上顯著的。

【0038】 圖3. 血液嗜中性球因為酵母聚糖活化以及IFX-1阻斷活性。全血與HBSS、rhCa5和單獨酵母聚糖，或不同濃度IFX-1和rhC5a或酵母聚糖A之組合一起培育。在培育之後，用抗-小鼠CD11b：FITC將細胞染色且藉由流式細胞儀分析CD11b MFI。結果表示為平均值 $\pm$ SD。標明C5a誘導CD11b表現之IFX-1阻斷活性百分率(箭頭)。藉由單向ANOVA計算統計差異， $p < 0.05$ 的p值為統計上顯著的。

【0039】 圖4. 在人類全血中IFX-1抑制酵母聚糖誘導之IL-8生成。IL-8濃度是在人類全血於IFX-1存在(空心圓圈)或不存在(實心圓圈)下與如x軸上所指不同濃度酵母聚糖A培育之後藉由ELISA取得。結果表示為平均值 $\pm$ SD。

【0040】 圖5. C3a (圖5A)、C5a (圖5B)以及C5b-9 (圖5C)在14名健康對照的血漿中以及54名化膿性汗腺炎(HS)患者的血漿中的濃度。圓圈表示異常值而星號表示極端值。P值象徵著患者與對照之間有顯著差異。

【0041】 圖6. HS血漿對於血液嗜中性球活化的作用以及C5a的可能角色。HS血漿樣品與人類血漿在IFX-1存在和不存在下一起培育，並且藉由流動式細胞測量分析來測定血液嗜中性球上的CD11b表現。對照與HS樣品中的C5a位準標記在嵌入的表格中。

【0042】 圖7. 在HS患者中經IFX-1治療後的HiSCR反應。HiSCR反應者定義為發炎性病灶總數(膿腫+發炎性結節)降低 $\geq 50\%$ ，以及膿腫或排膿瘻管相較於基線並無增加。

【實施方式】

【0043】 定義

【0044】 在下面詳細說明本發明之前，應理解本發明不受限於本文所述的特定方法學、程序以及試劑，因為它們可能會有所改變。亦應理解，本文所使用的術語僅是為了說明特定具體例用，且不希望限制本發明的範疇，本發明的範疇將只會受到隨附申請專利範圍限制。除非另有定義，否則本文使用的全部技術以及科學術語具有本發明所屬技藝中具有通常技術者一般理解的相同意思。

【0045】 較佳地，本文所用的術語是如「A multilingual glossary of biotechnological terms: (IUPAC Recommendations)」，Leuenberger, H.G.W, Nagel, B. and Kölbl, H. eds. (1995), Helvetica Chimica Acta, CH-4010 Basel, Switzerland)

中所述來定義。除非上下文另有需要，否則本說明書通篇以及之後的申請專利範圍，單字「包含(comprise)」及諸如「包含(comprises與comprising)」的變體應理解指示包括所說明之整數或或步驟或整數或步驟之群組，但不排除任何其他整數或步驟或整數或步驟之群組。

【0046】 在本說明書內文通篇引用數份文件(例如：專利、專利申請案、科學公開資料、製造商說明書、操作指南、GenBank存取編號序列提交等)。本文不認為是承認本發明不應因為先前發明的早先揭示內容而賦予專利權。本文引用的一些文件的特徵為「以引用的方式併入」。在併入之參考文獻的定義或教示與本說明書中列舉的定義或教示相衝突時，本說明書的內文為優先。

【0047】 序列：本文提到的全部序列揭示於隨附的序列表中，序列的全部內容及揭示內容為本說明書的一部分。

【0048】 在本發明的內文中，C5a特別是指人類C5a。人類C5a是一個具有74個胺基酸的肽，其具有以下胺基酸序列：

TLQKKIEEIA AKYKHSVVKK CCYDGACVNN DETCEQRAAR ISLGPRCIKA
FTECCVVASQ LRANISHKDM QLGR (SEQ ID NO: 1)

【0049】 人類C5的胺基酸序列可以依據存取編號UniProtKB P01031 (CO5_HUMAN)找到。

【0050】 如本文所用，術語「C5a活性抑制劑」意指任何在任何方面降低C5a活性的化合物。這個活性降低可以透過直接或間接降低C5a濃度，或者透過降低C5a的活性，或透過預防C5a對一或多個其受體(例如對C5cR或C5L2)展現其作用，或透過降低一或多個C5a受體的濃度或活性而達成。

【0051】 在本發明內文中，詞句「C5a受體」意指細胞表面上任何可能的C5a結合配體，尤其是C5a可結合並且在該受體上引起反應(例如活化或抑制受體)的任何受體蛋白。術語「C5a受體」特別含括兩個受體，C5aR以及C5L2。C5aR的別名為C5aR1以及CD88。C5L2的別名為C5aR2。

【0052】 在本發明內文中，詞句「蛋白配體」意指不論分子的整體大小為何，由被肽鍵所連接之胺基酸組成，並且能夠特異地結合至另一個分子的任何分子。因此，詞句「蛋白配體」包含寡肽(≤ 100 個胺基酸)以及多肽(> 100 個胺基酸)。詞句「蛋白配體」也包含環狀肽，不論其大小為何。詞句「蛋白配體」尤其含括抗體、抗體的抗原結合片段、抗體樣蛋白以及擬肽物。

【0053】 如本文所用，若第一化合物(例如蛋白配體或核酸適體)對第二化合物(例如目標蛋白)具有下列解離常數 K_d ，則第一化合物被認為「結合」至第二化合物：1 mM或更少、較佳地100 μ M或更少、較佳地50 μ M或更少、較佳地30 μ M或更少、較佳地20 μ M或更少、較佳地10 μ M或更少、較佳地5 μ M或更少、更佳地1 μ M或更少、更佳地900 nM或更少、更佳地800 nM或更少、更佳地700 nM或更少、更佳地600 nM或更少、更佳地500 nM或更少、更佳地400 nM或更少、更佳地300 nM或更少、更佳地200 nM或更少、又更佳地100 nM或更少、又更佳地90 nM或更少、又更佳地80 nM或更少、又更佳地70 nM或更少、又更佳地60 nM或更少、又更佳地50 nM或更少、又更佳地40 nM或更少、又更佳地30 nM或更少、又更佳地20 nM或更少，以及又更佳地10 nM或更少。

【0054】 術語「結合」依據本發明較佳地是有關於一種特異性結合。「特異性結合」表示某個化合物(例如蛋白配體或核酸適體)結合至某一個目標(諸如對其具有特異性的表位)相較於結合至另一個目標更為強烈。若某個化合物以某

個解離常數(K_d)結合至第一目標，而這個解離常數低於對第二目標的解離常數的話，則這個化合物對第一目標的結合比對第二目標更為強烈。較佳地，化合物特異地結合至目標的解離常數(K_d)尤其是比化合物未特異地結合之目標的解離常數(K_d)低超過10倍，較佳地超過20倍、更佳地超過50倍、又更佳地超過100倍、200倍、500倍或1000倍。

【0055】如本文所用，術語「 K_d 」(通常以「mol/L」測量，有時候縮寫為「M」)意欲意指化合物(例如蛋白配體)與目標分子之間特定交互作用的解離平衡常數。

【0056】用於測定化合物之結合親和力(例如用於測定解離常數 K_D)的方法為技藝中具有通常技術者所知且可選自例如下列在技藝中已知的方法：基於表面電漿共振(SPR)的技術、生物層干涉法(BLI)、酶聯免疫吸附分析(ELISA)、流動式細胞測量術、等溫滴定熱量測定法(ITC)、分析型超速離心法、放射免疫分析(RIA或IRMA)以及增強的化學發光(ECL)。通常解離常數 K_D 是在20°C、25°C、30°C或37°C下測定。若未以其他方式特別指明，則本文列舉的 K_D 值是在20°C下藉由ELISA測定。

【0057】「表位」，又已知為抗原決定位，其為被免疫系統(特別是抗體、B細胞或T細胞)所辨識之巨分子的一部分。如本文所用，「表位」是能夠結合至如本文所述之化合物(例如抗體或其抗原結合片段)之巨分子的一部分。在內文中，術語「結合」較佳地與特異性結合有關。表位通常由化學活性表面群集分子(諸如胺基酸或糖側鏈)組成，並且通常具有具體三維結構特徵，還有具體電荷特徵。構型性表位與非構型性表位的區別在於前者在變性溶劑存在下喪失結合，但後者則否。

【0058】「互補位(paratope)」是結合至表位之抗體的一部分。在本發明內文中，「互補位」是如本文所述結合至表位之化合物(例如蛋白配體)的一部分。

【0059】術語「抗體」通常意指包含藉由雙硫鍵相互連結之至少兩條重(H)鏈以及兩條輕(L)鏈的醣蛋白或其抗原結合部分。術語「抗體」也包括抗體所有重組形式，尤其是本文所述抗體的重組形式，例如在原核生物中表現的抗體、未醣基化抗體、在真核生物(例如CHO細胞)中表現的抗體、醣基化抗體以及如下文所述之任何抗原結合抗體片段與衍生物。各個重鏈包含一個重鏈可變區(在本文中縮寫為VH或V_H)以及一個重鏈恆定區。各個輕鏈包含一個輕鏈可變區(在本文中縮寫為VL或V_L)以及一個輕鏈恆定區。VH與VL區可進一步分成具有超變異性的區域(命名為互補決定區(CDR))，其間散佈有較為守恆的區域(命名為骨架區(FR))。各個VH與VL由三個CDR以及四個FR所構成，按下列順序從胺基端往羧基端排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重鏈與輕鏈的可變區含有一個與抗原交互作用的結合域。抗體的恆定區可媒介免疫球蛋白結合至宿主組織或因子，包括免疫系統的各种細胞(例如效應細胞)以及古典補體系統的第一補體(C1q)。

【0060】術語抗體的「抗原結合片段」或(簡單說「結合部分」)如本文所用意指抗體的一或多個片段，其保有特異地結合至抗原的能力。已顯示抗體的抗原結合功能可由全長抗體的片段所執行。被含括在術語抗體之「抗原結合部分」中的結合片段實例包括(i) Fab片段，由VL、VH，CL與CH結構域組成的單價片段；(ii) F(ab')₂片段，包含兩個在樞紐區藉由雙硫橋而連結之Fab片段的二價片段；(iii) Fd片段，由VH與CH結構域組成；(iv) Fv片段，由抗體之單臂的VL與VH結構域組成；(v) dAb片段(Ward et al., (1989) Nature 341: 544-546)，其由VH

結構域組成；(vi)單離的互補決定區(CDR)；以及(vii)兩個或更多個單離的CDR組成，其可視情況藉由一個合成連接子而接合。此外，儘管Fv片段的兩個結構域(VL與VH)是由個別的基因所編碼，但可以使用重組技術透過一個合成連接子使它們接合在一起，使得它們以單一蛋白鏈的方式製造得以成真，其中VL與VH區成對而形成單價分子(已知為單鏈Fv (scFv)；參見例如Bird et al. (1988) *Science* 242: 423-426；以及Huston et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 5879-5883)。此等單鏈抗體也意欲被術語抗體的「抗原結合片段」所包括。又一個實例為結合域免疫球蛋白融合蛋白，其包含：(i)融合至免疫球蛋白樞紐區多肽的結合域多肽；(ii)融合至樞紐區的免疫球蛋白重鏈CH2恆定區；以及(iii)融合至CH2恆定區的免疫球蛋白重鏈CH3恆定區。結合域多肽可以是重鏈可變區或輕鏈可變區。結合域免疫球蛋白融合蛋白更揭示於US 2003/0118592與US 2003/0133939中。這些抗體片段可使用習於技藝者已知的習知技術獲得，並針對實用性以相同方式進行篩選作為完整抗體。「抗原結合片段」的更多實例是所謂的微抗體(microantibody)，其衍生自單一CDR。舉例而言，Heap et al., 2005描述一個具有17個胺基酸殘基的微抗體，其是衍生自指向對抗HIV-1之gp120外膜糖蛋白的抗體的重鏈CDR3 (Heap C.J. et al. (2005) *Analysis of a 17-amino acid residue, virus-neutralizing microantibody*. *J. Gen. Virol.* 86:1791-1800)。其他實例包括小型抗體擬似物，包含兩個或更多個彼此融合的CDR區(較佳是透過同源骨架區)。這樣一個包含藉由同源V_H FR2連結之V_H CDR1與V_L CDR3的小型抗體擬似物是由Qiu et al., 2007所描述(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)。

【0061】 因此，術語「抗體或其抗原結合片段」如本文所用意指免疫球蛋白分子以及免疫球蛋白分子的免疫活性部分，亦即含有免疫特異地結合抗原之抗原結合位點的分子。亦包含免疫球蛋白樣蛋白，其是透過包括例如嗜菌體展示的技術篩選特異地結合至目標分子或目標表位。本發明的免疫球蛋白分子可以是任何類型(例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA與IgY)、類(例如IgG1、IgG2，較佳為IgG2a與IgG2b、IgG3、IgG4、IgA1以及IgA2)或亞類的免疫球蛋白分子。

【0062】 可用於本發明的抗體及其抗原結合片段可以來自任何動物來源，包括鳥類以及哺乳動物。較佳地，抗體或片段是來自人類、黑猩猩、嚙齒動物(小鼠、大鼠、天竺鼠或兔)、雞、火雞、豬、綿羊、山羊、駱駝、牛、馬、驢、貓，或狗來源。尤佳的是抗體為人類或鼠類來源。本發明抗體亦包括嵌合分子，其中衍生自一個物種(較佳為人類)的抗體恆定區與衍生自另一個物種(例如小鼠)的抗原結合位點組合。此外，本發明抗體包括人類化分子，其中衍生自非人類物種(例如來自小鼠)之抗體的抗體結合位點與人類來源的恆定區與骨架區組合。

【0063】 如本文所例示，本發明抗體可直接由表現抗體的融合瘤獲得，或者可選殖並且在宿主細胞(例如CHO細胞或淋巴細胞)中以重組方式表現。宿主細胞的更多實例為微生物(諸如大腸桿菌)以及真菌(諸如酵母菌)。或者，它們在基因轉殖非人類動物或植物中以重組方式製造。

【0064】 術語「嵌合抗體」意指重鏈與輕鏈之胺基酸序列各者的一個部分與衍生自特定物種或屬於特定類之抗體的對應序列為同源，同時維持著鏈的節段與另一物種或類的對應序列為同源。通常輕鏈和重鏈的可變區模擬衍生自哺乳動物某一個物種之抗體的可變區，同時恆定部分則與衍生自另一者之抗體序

列同源。此種嵌合形式的一個明確優點在於可變區能便利地使用可用來自非人類宿主生物體之B細胞或融合瘤而衍生自目前已知的來源組合衍生自例如人類細胞製品的恆定區。雖然可變區具有容易製備還有特異性不受來源所影響的優點，但當注射抗體時，人類恆定區比非人類來源的恆定區還要不能引發人類個體的免疫反應。但是，這個限定並未限制這個特定實例。

【0065】 術語「人類化抗體」意指具有抗原結合位點的分子，該抗原結合位點基本上是衍生自非人類物種的免疫球蛋白，其中分子的其餘免疫球蛋白結構是以人類免疫球蛋白的結構及/或序列為基礎。抗原結合位點可以包含完整可變域融合至恆定域，或指僅互補決定區(CDR)被移植到可變域中的適當骨架區上。抗原結合位點可以是野生型或者經一或多個胺基酸置換修飾，例如修飾成非常類似於人類免疫球蛋白。人類化抗體的一些形式保有全部CDR序列(例如含有小鼠抗體之全部六個CDR的人類化小鼠抗體)。其他形式具有一或多個CDR，其相對於原有抗體有所改變。

【0066】 用於使抗體人類化的不同方法為習於技藝者已知，如同由 Almagro & Fransson, 2008, *Frontiers in Bioscience*, 13:1619-1633所回顧，其內容以整體引用的方式併入本文。Almagro & Fransson的回顧文章簡要歸納於US 2012/0231008 A1中，其為國際專利申請案WO 2011/063980 A1的進入國家階段。US 2012/0231008 A1以及WO 2011/063980 A1的內容以整體引用的方式併入本文。

【0067】 如本文所用，「人類抗體」包括具有衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區以及恆定區的抗體。本發明的人類抗體可包括非由人類生殖系免疫球蛋白序列所編碼的胺基酸殘基(例如因為活體外隨機或定點突變引入的突

變或因為活體內體細胞突變而引入的突變)。本發明的人類抗體包括分離自人類免疫球蛋白庫的抗體或來自經一或多個人類免疫球蛋白基因轉殖且不表現內源性免疫球蛋白的動物，如例如Kucherlapati & Jakobovits在美國專利第5,939,598號中所述。

【0068】術語「單株抗體」如本文所用意指具有單一分子組成的抗體分子製品。單株抗體對特定表位展現出單一結合特異性以及親和力。在一個具體例中，單株抗體是由融合瘤所生產，該融合瘤包括自與不朽細胞融合之非人類動物(例如小鼠)獲得的B細胞。

【0069】術語「重組抗體」如本文所用包括所有透過重組方法製備、表現、創造或分離的抗體，諸如(a)自相對於免疫球蛋白基因經基因轉殖或轉染色體的動物(例如小鼠)或自其製備之融合瘤分離的抗體；(b)自經表現抗體轉形之宿主細胞(例如自轉染瘤)分離的抗體；(c)自重組、組合型抗體庫分離的抗體；以及(d)透過涉及將免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA序列的任何其他方法製備、表現、創造或分離的抗體。

【0070】術語「轉染瘤」如本文所用包括表現抗體的重組真核生物宿主細胞，諸如CHO細胞、NS/O細胞、HEK293細胞、HEK293T細胞、植物細胞，或真菌(包括酵母菌細胞)。

【0071】如本文所用，「異源性抗體」是相對於生產此一抗體的基因轉殖生物來進行定義。此術語意指具有對應於在非由基因轉殖生物體構成之生物體內發現的胺基酸序列或編碼核酸序列，而且通常是衍生自該基因轉殖生物體以外的物種的抗體。

【0072】如本文所用，「異源雜合抗體」意指具有不同生物體來源之輕鏈與重鏈的抗體。例如具有人類重鏈與鼠類輕鏈締合的抗體為異源雜合抗體。

【0073】因此，適用於本發明的「抗體及其抗原結合片段」包括，但不限於多株、單株、單價、雙特異性、異型結合、多特異性、重組、異源性、異源雜交、嵌合、人類化(尤其是CDR經移植)、去免疫化或人類抗體、Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、由Fab表現庫製造的片段、Fd、Fv、雙硫鍵連結的Fvs (dsFv)、單鏈抗體(例如scFv)、雙功能抗體或四功能抗體(Holliger P. et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90(14), 6444-6448)、奈米抗體(也已知為單域抗體)、抗-個體基因型(抗-Id)抗體(包括，例如針對本文所述抗體的抗-Id抗體)，以及上述任一者的表位結合片段。

【0074】本文所述抗體較佳經分離。「經分離抗體」如本文所用欲意指一種實質上沒有其他具有不同抗原特異性之抗體的抗體(例如特異地結合至C5a的經分離抗體實質上不含有特異地結合至C5a以外之抗原的抗體)。然而，結合至人類C5a之表位、同型物或變體的經分離抗體可能對其他相關抗原(例如來自其他物種，例如C5a物種同源物，諸如大鼠C5a)具有交叉反應性。此外，經分離抗體可能基本上不含其他細胞材料及/或化學品。在本發明的一個具體例中，「經分離」單株抗體的組合與具有不同特異性並且以明確組成組合的抗體有關。

【0075】當應用於某一個物體時，術語「天然的」如本文所用意指該物體可以在自然界中被找到。例如，存在可於自然界之來源分離並且在實驗室中未經人為修飾的生物體(包括病毒)中的多肽或聚核苷酸序列為天然的。

【0076】如本文所用，術語「核酸適體」意指已經透過重複循環的活體外篩選或SELEX (指數富集的配體系統進化技術)成結合至目標分子而被工程改造

的核酸分子(關於回顧參見：Brody E.N. and Gold L. (2000), Aptamers as therapeutic and diagnostic agents. *J. Biotechnol.* 74(1):5-13)。核酸適體可以是DNA或RNA分子。適體可含有修飾，例如經修飾的核苷酸(諸如2'-氟經取代嘧啶)，及/或可包含一或多個帶有L-核糖單元(或L-去氧核糖)取代標準D-核糖單元(或D-去氧核糖單元)的核苷酸。

【0077】如本文所用，術語「抗體樣蛋白」意指一個已經工程改造(例如透過環的突變誘發)成特異地結合至目標分子的蛋白質。通常這樣的一個抗體樣蛋白含有至少一個可變肽環附接於蛋白質架構的兩端。這個雙重結構大幅增加抗體樣蛋白的結合親和力達到可與抗體的結合親和力相比擬的程度。可變肽環的長度通常是由10至20個胺基酸組成。架構蛋白可以是任何具有良好溶解性的蛋白質。較佳地，架構(scaffold)蛋白是一種小型球蛋白。抗體樣蛋白包括，但不限於親合體(affibodies)、affilin、affimer、affitin、alphabody、anticalin、avimer、DARPin (經過設計的錨蛋白重複蛋白)、fynomer、庫尼茲域肽(Kunitz domain peptide)以及monobody (關於回顧參見：Binz H.K. et al. (2005) *Engineering novel binding proteins from nonimmunoglobulin domains*. *Nat. Biotechnol.* 23(10):1257-1268)。抗體樣蛋白可以衍生自大型突變體庫，例如由大型嗜菌體展示庫淘選並且可以類似於常規抗體的方式進行分離。抗體樣結合蛋白也可以藉由球蛋白的表面暴露殘基的組合突變誘發而獲得。抗體樣蛋白有時候被稱為「肽適體」或「抗體擬似物」。

【0078】如本文所用，「擬肽物」是一種小型蛋白樣鏈，其被設計成模擬肽。擬肽物通常是源自於修飾現有肽以改變分子特性。舉例來說，它們可以源自於改變分子的穩定性或生物活性的修飾。這可以在從現有肽研發出藥物樣化

合物時發揮作用。這些修飾涉及改變肽，而這並不會自然地發生(諸如改變骨架並且併入非天然胺基酸)。

【0079】 在本發明內文中，術語「小分子」意指具有分子量為2 kDa或更少的分子，較佳具有1 kDa或更少的分子。術語「小分子」尤其是意指既非寡肽也非寡核苷酸的分子。

【0080】 在本發明內文中，一般性詞句「其中A與B競爭結合至C」(例如在詞句「其中該抗體或其抗原結合片段與(a)所指抗體之一者競爭結合至C5a」)用於定義在位置A中所列化合物的結合性質。該化合物A結合至C而化合物也結合至C，但化合物A與化合物B無法同時結合至C；亦即A與B結合至C上的相同表位(或至少結合至重疊的表位)。這樣的結合競爭可以透過競爭型ELISA或透過基於表面電漿共振(SPR)的技術或透過在上面測定結合親和力內文中所列其他技術任一者來進行測定。若沒有明確說明，則化合物的競爭結合性質是藉由ELISA在20°C下使用等莫耳濃度的兩種競爭化合物來進行測定。

【0081】 如本文所用，「皮膚、嗜中性球、發炎性疾病」意指任何疾病，其與皮膚發炎，並且與嗜中性球浸潤至罹患該疾病之個體的皮膚(例如至表皮中)有關。術語「皮膚、嗜中性球、發炎性疾病」尤其是意指化膿性汗腺炎(HS)；壞疽性膿皮病(PG)；PAPA (化膿性關節炎、PG以及粉刺)；PASH (PG、粉刺以及化膿性汗腺炎)；PAPASH (化膿性關節炎、粉刺、PG與化膿性汗腺炎)；史維特症候群(SS)；角膜下囊泡性皮膚病(SPD)；後天性水疱性表皮鬆解症；持久性隆起性紅斑(EED)；嗜中性球性脂層炎；家族性地中海熱、冷炎素-相關病症、痛風以及薛尼茲勒症候群。

【0082】如本文所用，詞句「HS相關疾病」包含，但不限於壞疽性膿皮病(PG)；PAPA (化膿性關節炎、PG以及粉刺)；PASH (PG、粉刺以及化膿性汗腺炎)；PAPASH (化膿性關節炎、粉刺、PG與化膿性汗腺炎)；史維特症候群(SS)；以及角膜下囊胞性皮膚病(SPD)。

【0083】 IFX-1 (別名CaCP 29；InflaRx GmbH, Germany)是一種特異地結合至C5a的抗體。IFX-1的CDR序列以及FR序列揭示於WO 2015/140304 A1 (在第31頁的表3中)，其內容以全文引用的方式併入。

【0084】 INab708 (InflaRx GmbH, Germany)是另一個特異地結合至C5a的抗體。IFX-1的CDR序列以及FR序列揭示於WO 2015/140304 A1 (在第31頁的表3中)，其內容以全文引用的方式併入。

【0085】 MEDI-7814 (MedImmune)是一種重組人類化抗-C5a抗體。人類C5a與MEDI7814複合的結晶結構可在RCSB Protein Data Bank依據4UU9找到 (DOI: 10.2210/pdb4uu9/pdb)。

【0086】 ALXN-1007 (Alexion)是一種人類化抗-C5a抗體。

【0087】 NOX-D21 (Noxxon)是一種聚乙二醇化混合型L-RNA/DNA-適體 (Spiegelmer™)，序列為40 kDaPEG-胺基己基-GCG AUG (dU)GG UGG UGA AGG GUU GUU GGG (dU)GU CGA CGC A(dC)G C (SEQ ID NO: 2)。NOX-D21 靶向C5a (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; electronically published ahead of print: March 18, 2017)。

【0088】 依庫珠單抗(Eculizumab)(別名：Soliris™，5G1-1；h5G1.1；Alexion Pharmaceuticals)是一種重組人類化單株IgG2/4；κ抗體，由鼠類骨髓瘤細胞培養物所製造並且透過標準生物程序技術予以純化。依庫珠單抗含有來自人類IgG2序列以及人類IgG4序列的人類恆定區，還有被移植至人類骨架輕鏈與重鏈可變區上的鼠類互補決定區。依庫珠單抗是由兩條448個胺基酸重鏈以及兩條214個胺基酸輕鏈組成，並且具有約148 kDa的分子量。依庫珠單抗的重鏈以及輕鏈揭示於例如WO 2016/061066 A1中分別為SEQ ID NO: 1以及SEQ ID NO: 2。編碼依庫珠單抗之重鏈以及輕鏈的核酸揭示於例如美國專利第6,355,245號中。

【0089】 ALXN1210 (別名：BNJ441；Alexion Pharmaceuticals)是一種抗-C5抗體。ALXN1210的重鏈以及輕鏈揭示於WO 2016/209956 A1中分別為SEQ ID NO: 14以及11。

【0090】 ALXN5500 (Alexion)是一種人類化抗-C5抗體。其為一種次世代依庫珠單抗候選物。

【0091】 LFG316 (別名：Tesidolumab，NOV-4；Morphosys，Novartis)是一種抗-C5抗體。

【0092】 Coversin™ (別名：EV 576；PAS-coversin；rEV 576；組織靶向Coversin™ - Akari；Akari Therapeutics，Evolutec)是一種重組蛋白分子(16.7 kDa)，衍生自非洲鈍緣蟬(*Ornithodros moubata*)壁蝨的唾液分子，其協助寄生蟲進食而不會激起宿主免疫反應。EV576蛋白(亦即Coversin)的胺基酸序列及其編碼核苷酸序列顯示於WO 2008/029167的圖2中。Coversin™結合至C5。

【0093】 RA101495 (Ra Pharma)是C5的一種巨環合成肽抑制劑(Ricardo A, Arata M, DeMarco S, Dhamnaskar K, Hammer R, Fridkis-Hareli M, Rajagopal V,
第 24 頁，共 51 頁(發明說明書)

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)。

【0094】 Zimura® (別名：抗-C5適體；ARC-187；ARC-1905；Avacincaptad pegol sodium；OphthoTech Corporation，Archemix Corporation)是一種聚乙二醇化RNA適體，其抑制補體因子C5。ARC1905 (亦即Zimura)的核苷酸序列顯示於例如WO 2005/079363 A2中為SEQ ID NO: 67，而其結構顯示於WO 2005/079363 A2的圖22中。

【0095】 AMY-201 (Amyndas Pharmaceuticals)是一種因子H的經工程改造形式，其直接連接調節性以及表面識別結構域；因此，其為一類的微型-FH分子。

【0096】 Mirococept (別名：APT070與APT 070C；原產者：Adprotech；開發者：Inflazyme Pharmaceuticals)由人類補體受體1的前三個連續短結構域組成，在重組細菌中製造並且基於天然的膜聯肉豆蔻醯基-靜電轉換肽經膜靶向兩親肽修飾(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)。

【0097】 BikacioMab (Novelmed)是抗因子Bb抗體(名為NM001)的一個F(ab)₂片段。抗體NM001是由以ATCC存取編號PTA-8543寄存的融合瘤細胞株1D3所製造。

【0098】 蘭帕珠單抗(Lampalizumab)(別名：抗-因子D Fab；FCFD4514S；RG7417；TNX-234；原產者：Tanox，開發者：Genentech)是一種人類化抗-因子

D11ab)片段，其透過結合至因子D的外部(exosite)來抑制因子D以及替代性補體路徑。

[(0099)] ALN-CC5 (Alcylam)是一種靶向人類、靈長類動物以及啮齒動物C5的RNAi治療劑。靶向C5基因的例示性iRNA組合物描述於WO 2016/044419中。

[(0100)] Avacopan (已知又名CCX168; Chemocentryx)是一種小分子(MW: 581.66 g/mol)，其具有式II的結構：



[(0101)] Avacopan的IUPAC/化學名為(2R,3S)-2-[4-(環戊基胺基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-[4-甲基-3-(3-氟-4-甲基)苯基]哌啶-3-甲酰胺。

Avacopan是C5aR的一個選擇性抑制劑。在本發明內文中，術語「avacopan」意指如式II的化合物還有其生理學上可耐受之鹽。

[(0102)] 如本文所用，「患者」表示任何哺乳動物或鳥類，其可受益於使用本文所述化合物的治療(亦即使用本文所述的C5a活性抑制劑)。較佳地，「患者」是選自由實驗動物(例如小鼠或大鼠)、家畜(包括例如大鼠、兔、雞、土雞、豬、綿羊、山羊、駱駝、牛、馬、驢、貓或狗)或靈長類動物，包括黑猩猩以及人類。尤佳地，患者為人類。

[(0103)] 如本文所用，「治療(treat、treating或treatment)」疾病或病症表示達到下列之一或多者：(a)降低病症的嚴重程度及/或持續時間；(b)限制或預防待治療病症之特徵症狀生成；(c)抑制待治療病症的特徵症狀惡化；(d)限制或預防

先前患有該病症的患者復發病症；以及(e)限制或預防先前有該病症症狀的患者復發症狀。

【0104】 如本文所用，「預防(prevent、preventing、prevention或prophylaxis)」疾病或病症表示在個體體內預防病症發生。

【0105】 「有效量」為足以達到期望目的之治療劑數量。給定治療劑的有效量將隨著諸如以下的因素而有所不同：藥劑的性質、投藥路徑、接受該治療劑之動物的體型與物種，以及投藥目的。每個個別病例中的有效量是依據技藝中已建立的方法由習於技藝者以實驗的方式來決定。

【0106】 「醫藥上可接受」表示經聯邦或州政府的主管機關核准，或在美國藥典或其他經認可使用於動物(尤其是人類)中的藥典中明列。

【0107】 本發明的具體例

【0108】 現將進一步說明本發明。在下面章節中將更為詳盡地定義本發明的不同態樣。除非明確指出互相對立，否則下文所定義的各個態樣可與任何其他態樣(等)組合。特別地，被指為較佳或有利的任何特徵可以與任何其他被指為較佳或有利的其他特徵(等)組合。

【0109】 在本發明的第一個態樣中是有關於一種用於在個體中治療皮膚、嗜中性球、發炎性疾病的化合物，其中該化合物為C5a活性抑制劑，且其中該皮膚、嗜中性球、發炎性疾病是選自由下列組成之群：化膿性汗腺炎(HS)；壞疽性膿皮病(PG)；PAPA (化膿性關節炎、PG以及粉刺)；PASH (PG、粉刺以及化膿性汗腺炎)；PAPASH (化膿性關節炎、粉刺、PG與化膿性汗腺炎)；史維特症候群(SS)；角膜下囊泡性皮膚病(SPD)；後天性水疱性表皮鬆解症；持久性

隆起性紅斑(EED)；嗜中性球性脂層炎；家族性地中海熱、冷炎素-相關病症、痛風以及薛尼茲勒症候群。

【0110】 在第二個態樣中，本發明是有關於一種用於在個體中治療皮膚、嗜中性球、發炎性疾病的方法，包含以下步驟：

【0111】 向有需要的個體投與治療量的化合物，其中該化合物為C5a活性抑制劑，且其中該皮膚、嗜中性球、發炎性疾病是選自由下列組成之群：化膿性汗腺炎(HS)；壞疽性膿皮病(PG)；PAPA (化膿性關節炎、PG以及粉刺)；PASH (PG、粉刺以及化膿性汗腺炎)；PAPASH (化膿性關節炎、粉刺、PG與化膿性汗腺炎)；史維特症候群(SS)；角膜下囊胞性皮膚病(SPD)；後天性水疱性表皮鬆解症；持久性隆起性紅斑(EED)；嗜中性球性脂層炎；家族性地中海熱、冷炎素-相關病症、痛風以及薛尼茲勒症候群。

【0112】 在第三個態樣中，本發明是有關於一種化合物用於製備供治療皮膚、嗜中性球、發炎性疾病之醫藥組合物的用途，其中該化合物為C5a活性抑制劑，且其中該皮膚、嗜中性球、發炎性疾病是選自由下列組成之群：化膿性汗腺炎(HS)；壞疽性膿皮病(PG)；PAPA (化膿性關節炎、PG以及粉刺)；PASH (PG、粉刺以及化膿性汗腺炎)；PAPASH (化膿性關節炎、粉刺、PG與化膿性汗腺炎)；史維特症候群(SS)；角膜下囊胞性皮膚病(SPD)；後天性水疱性表皮鬆解症；持久性隆起性紅斑(EED)；嗜中性球性脂層炎；家族性地中海熱、冷炎素-相關病症、痛風以及薛尼茲勒症候群。

【0113】 在本發明之任一態樣的一些具體例中，C5a活性抑制劑：

- 降低C5的濃度(例如藉由抑制C3轉化酶形成及/或活性；藉由抑制C5轉化酶形成及/或活性；藉由抑制C5基因的轉錄；藉由阻斷C5 mRNA的轉譯；藉由增加C5 mRNA的降解；藉由增加C5蛋白質的降解；或藉由預防C5自肝臟分泌)；
- 抑制C5裂解成C5a以及C5b (例如藉由抑制C5轉化酶或藉由結合至C5上的裂解位點從而阻斷裂解)；
- 降低C5a的濃度(例如藉由增加C5a蛋白質的降解)；
- 抑制C5a與5Ca受體之間的結合(例如藉由結合至C5a或藉由結合至C5a受體)；
- 降低C5a受體的濃度(例如藉由抑制C5a受體基因的轉錄；藉由阻斷C5a受體mRNA的轉譯；藉由增加C5a受體mRNA的降解；藉由增加C5a受體蛋白質的降解)；及/或
- 抑制C5a受體的活性。

【0114】 在本發明之任一態樣的一些具體例中，C5a活性抑制劑選自由下列組成之群：蛋白配體(如上文所定義)；寡核苷酸；以及小型分子(如上文所定義)。如C5a活性抑制劑發揮作用的寡核苷酸可以例如透過結合至核酸分子(從而抑制轉錄及/或轉譯)或藉由結合至蛋白質(例如當寡核苷酸為核酸適體時)達到其抑制效應。

【0115】 在本發明之任一態樣的一些具體例中，C5a活性抑制劑為蛋白配體，其特異地結合至C5蛋白或結合至C5a蛋白或結合至C5a受體蛋白。在更多具體例中，蛋白配體是選自由下列組成之群：

- (i) 抗體(例如抗-C5抗體、抗-C5a抗體、抗-C5aR抗體或抗C5L2抗體)，
- (ii) 抗體的抗原結合片段，

- (iii) 抗體樣蛋白，
- (iv) C5a的抑制性變體，
- (v) C5a受體(例如誘餌受體)的抑制性變體，
- (vi) 作用於補體路徑的蛋白質(例如Coversin)；以及
- (vii) 肽(例如RA101495 (Ra Pharma, Cambridge, MA))。

【0116】 在本發明之任一態樣的一些具體例中，C5a活性抑制劑為寡核苷酸，其特異地結合至C5或結合至C5a或結合至C5a受體。在更多具體例中，寡核苷酸為核酸適體。核酸適體可選自由DNA-適體、D-RNA適體，以及L-RNA適體(例如Spiegelmers™)組成之群。

【0117】 在本發明之任一態樣的一些具體例中，C5a活性抑制劑降低C5蛋白或C5a受體蛋白的表現。在更多具體例中，降低C5蛋白或C5a受體蛋白的表現的C5a活性抑制劑是選自由反義DNA、反義RNA、siRNA以及miRNA組成之群的寡核苷酸。

【0118】 在本發明之任一態樣的一些具體例中，C5a受體是選自由C5aR以及C5L2組成之群。在本發明之任一態樣的較佳具體例中，C5a受體是C5aR (也熟知為CD88或C5aR1)。

【0119】 在本發明之任一態樣的一些具體例中，C5a活性抑制劑是選自由下列組成之群：

(a) IFX-1、INab708、MEDI-7814、ALXN-1007或NOX-D21，或其抗原結合片段；

(b) 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段與(a)中所指抗體之一競爭結合至C5a；

(c)依庫珠單抗、ALXN1210、ALXN5500或LFG316，或其抗原結合片段；

(d)抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段與(c)中所指抗體之一競爭結合至C5；

(e)Coversin或RA101495；

(f)抗體或其抗原結合片段或蛋白質或巨環肽，其中該抗體或其抗原結合片段或巨環肽與(e)中所指蛋白質或肽之一競爭結合至C5；

(g)Zimura；

(h)抗體或其抗原結合片段或適體，其中該抗體或其抗原結合片段或適體與Zimura競爭結合至C5；

(i) AMY-201或Mirococept；

(j) 抗體或其抗原結合片段或蛋白質，其中該抗體或其抗原結合片段或蛋白質與(i)中所指蛋白質之一競爭結合至C3b；

(k)Bikaciomab；

(l) 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段與Bikaciomab競爭結合至因子B；

(m) 蘭帕珠單抗；

(n)抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段與蘭帕珠單抗競爭結合至因子D；

(o)ALN-CC5；以及

(p)Avacopan。

【0120】 在本發明之任一態樣的一些具體例中，皮膚、嗜中性球、發炎性疾病為：

- 自體免疫性疾病(更精確為：皮膚、嗜中性球、自體免疫性疾病)；或
- 帶有皮膚發炎的自體免疫疾病(更精確為：帶有皮膚、嗜中性球發炎的自體免疫疾病)。

【0121】 在本發明之任一態樣的一些具體例中，該皮膚、嗜中性球、發炎性疾病為選自下列組成之群的自體發炎性疾病：化膿性汗腺炎(HS)；壞疽性膿皮病(PG)；PAPA (化膿性關節炎、PG以及粉刺)；PASH (PG、粉刺以及化膿性汗腺炎)；PAPASH (化膿性關節炎、粉刺、PG與化膿性汗腺炎)；史維特症候群(SS)；角膜下囊泡性皮膚病(SPD)；後天性水疱性表皮鬆解症；持久性隆起性紅斑(EED)；以及嗜中性球性脂層炎。

【0122】 在本發明之任一態樣的一些具體例中，該皮膚、嗜中性球、發炎性疾病為選自下列組成之群的HS或HS相關疾病：壞疽性膿皮病(PG)；PAPA (化膿性關節炎、PG以及粉刺)；PASH (PG、粉刺以及化膿性汗腺炎)；PAPASH (化膿性關節炎、粉刺、PG與化膿性汗腺炎)；史維特症候群(SS)；以及角膜下囊泡性皮膚病(SPD)。

【0123】 在本發明之任一態樣的一些具體例中，該皮膚、嗜中性球、發炎性疾病為帶有皮膚發炎之選自下列組成之群的自體免疫疾病：家族性地中海熱、冷炎素-相關病症，痛風以及薛尼茲勒症候群。

【0124】 在本發明之第一態樣或第三態樣的一些具體例中，化合物以每週一次800 mg的劑量或每週兩次800 mg的劑量被投與。在第一態樣或第三態樣的更多具體例中，

- C5a活性抑制劑為特異地結合至C5a的化合物(較佳地選自由IFX-1、

INab708、MEDI-7814、ALXN-1007、NOX-D21及其抗原結合片段組成之群；更

佳地，C5a活性抑制劑選自由IFX-1、INab708、MEDI-7814、ALXN-1007及其抗原結合片段組成之群；又更佳地，C5a活性抑制劑選自由IFX-1及其抗原結合片段組成之群；最佳地，C5a活性抑制劑為IFX-1)；且

- 該皮膚、嗜中性球、發炎性疾病為化膿性汗腺炎(HS)；且
- 該化合物以每週一次800 mg的劑量或每週兩次800 mg的劑量被投與。

【0125】 在第一態樣或第三態樣的更多具體例中，C5a活性抑制劑經靜脈內投與。在第一態樣或第三態樣的更多具體例中，C5a活性抑制劑在治療第一週以800 mg的劑量每週投與兩次，並且在治療的第二週以及後續週數以800 mg的劑量每週投與一次。在第一態樣或第三態樣的更多具體例中，治療總持續時間介於5至12週(例如5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週或12週)。

【0126】 在本發明之第二態樣的一些具體例中，化合物以每週一次800 mg的劑量或每週兩次800 mg的劑量被投與。在第二態樣的更多具體例中，

- C5a活性抑制劑為特異地結合至C5a的化合物(較佳地選自由IFX-1、INab708、MEDI-7814、ALXN-1007、NOX-D21及其抗原結合片段組成之群；更佳地，C5a活性抑制劑選自由IFX-1、INab708、MEDI-7814、ALXN-1007及其抗原結合片段組成之群；又更佳地，C5a活性抑制劑選自由IFX-1及其抗原結合片段組成之群；最佳地，C5a活性抑制劑為IFX-1)；且

- 該皮膚、嗜中性球、發炎性疾病為化膿性汗腺炎(HS)；且
- 該化合物以每週一次800 mg的劑量或每週兩次800 mg的劑量被投與。

【0127】 在第二態樣的更多具體例中，C5a活性抑制劑經靜脈內投與。在第二態樣的更多具體例中，該化合物在治療第一週以800 mg的劑量每週投與兩次，並且在治療的第二週以及後續週數以800 mg的劑量每週投與一次。在第二

態樣的更多具體例中，治療總持續時間介於5至10週(例如5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週或12週)。

【0128】 醫藥組合物以及投與模式

【0129】 在實施本發明的任何態樣時，化合物(例如本文所述C5a活性抑制劑)或包含該化合物的醫藥組合物可以透過技藝中已確立的任何路徑被投與給患者，其在患者體內提供充分含量的化合物。其可全身性地或局部地被投與。這樣的投與可以是非經腸、穿黏膜(例如經口、經鼻、經直腸、陰道內、舌下、黏膜下、穿皮或透過吸入)。較佳地，投與為非經腸，例如經由靜脈內或腹膜內注射，並且也包括(但不限於)動脈內、肌肉內、皮內以及舌下投與。若本文所述化合物(例如本文所述C5a活性抑制劑)或包含該化合物的醫藥組合物局部地投與，則其可被直接注射至待治療的器官或組織中。

【0130】 適用於經口投與的醫藥組合物可提供如膠囊或錠劑；如散劑或顆粒劑；如溶液、糖漿劑或懸浮液(於水性或非水性液體中)；如可食用發泡體或泡沫；若如乳化液。錠劑或硬明膠膠囊可包含乳糖、澱粉或其衍生物、硬脂酸鎂、糖精鈉、纖維素、碳酸鎂、硬脂酸或其鹽。軟明膠膠囊可包含植物油、蠟、脂質、半固體或液體多元醇等。溶液以及糖漿劑可包含水、多元醇以及糖。

【0131】 希望用於經口投與的活性劑可以包覆能延遲活性劑在胃腸道中崩解及/或吸收的材料或與其混合(例如可使用單硬脂酸酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯)。因此，可在數小時內達到持續釋放活性劑，若需要的話，活性劑可以受到保護免於在胃中降解。用於經口投與的醫藥組合物可以被調配成促使活性劑在特定胃腸位置處因為特定pH或酶條件而釋放出來。

【0132】適用於經皮投與的醫藥組合物可提供如分離貼布，其意欲與接受者的表皮維持緊密接觸歷時一段長的時間期間。適用於局部投與的醫藥組合物可提供如軟膏劑、乳膏劑、懸浮液、乳液、散劑、溶液、糊劑、凝膠、噴霧劑、氣溶膠或油。關於局部投與至皮膚、口、眼或其他外部組織，偏好使用局部軟膏劑或乳膏劑。當調配於軟膏劑中時，活性成分可以採用石蠟或水可互溶軟膏劑基底。或者，活性成分可以使用水包油基底或油包水基底而被調配於乳膏劑中。適用於局部投與至眼的醫藥組合物包括眼滴劑。在這些組合物中，活性成分可溶解或懸浮於適當載劑中，例如在水性溶劑中。適用於在口中局部投與的醫藥組合物包括口含錠、錠劑(pastille)以及漱口水。

【0133】適用於經鼻投與的醫藥組合物可包含固體載劑，諸如散劑(較佳具有範圍在20至500微米內的粒徑)。散劑可依經由鼻子從靠近鼻子的散劑容器吸收鼻粉(例如透過快速吸入)的方式被投與。或者，適用於經鼻投與的組合物可包含液體載劑，例如鼻噴霧劑或鼻滴劑。這些組合物可包含活性成分的水性或油性溶液。用於透過吸入投與的組合物可應用於特應性裝置，包括但(不限於)加壓氣溶膠、噴霧器或吹入器，它們可經過結構設計以提供預定劑量的活性成分。醫藥組合物亦可經由鼻腔被投與至肺。

【0134】適用於經直腸投與的醫藥組合物可提供如栓劑或灌腸劑。適用於經陰道投與的醫藥組合物可提供如子宮托、棉塞、乳膏劑、凝膠、糊劑、發泡體或噴霧劑調配物。

【0135】適用於非經腸投與的醫藥組合物包括水性以及非水性無菌可注射溶液或懸浮液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑以及賦予組合物與期望接受者之血液實質上等張的溶質。可存在與此等組合物中的其他組份包括例如

水、醇、多元醇、甘油以及植物油。適用於非經腸投與的組合物可存在於單位劑量容器或多劑量容器中(例如密封安瓿和小瓶中)，並且以(僅需要在使用之前不久添加例如無菌鹽水溶液供注射之無菌液體載劑)冷凍乾燥(凍乾)條件儲存。即刻注射溶液以及懸浮液可由無菌散劑、顆粒劑以及錠劑製備。

【0136】 在一個較佳具體例中，本文所述的化合物(例如本文所述C5a活性抑制劑)可依據如適用於靜脈內投與給人類之醫藥組合物的常規程序來調配。通常用於靜脈內投與的組合物為無菌等張水性緩衝液中的溶液。若有需要，組合物亦可包括增溶劑以及局部麻醉劑(諸如利多卡因)以舒緩注射部位處的疼痛。一般來說，以單位劑型的方式單獨或混合地提供成分，例如密封容器(諸如安瓿或藥囊)中之指明活性劑數量的凍乾散劑或無水濃縮物。若要透過輸注投與組合物，則其可使用含有無菌醫藥級水或鹽水的輸注瓶予以懸浮。若要透過注射投與組合物，則可提供具有無菌鹽水的安瓿以使得成分能在投藥之前被混合。

【0137】 在另一個具體例中，例如，化合物(例如本文所述C5a活性抑制劑)或含有該化合物的醫藥組合物可以在控制釋放系統中被投藥。舉例而言，該化合物可使用靜脈內輸注、可植入滲透壓泵、經皮貼布、脂質體或其他投藥模式而被投藥。在一個具體例中，可使用泵(參見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)。在另一個具體例中，可以在囊泡中遞送該化合物，尤其是在脂質體中(參見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)。在另一個具體例中，可使用聚合材料(參見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; see also Levy et al. (1985) *Science* **228**:190 ; During et al. (1989) *Ann. Neurol.* **25**: 351; Howard et al. (1989) *J. Neurosurg.* **71**: 105) 。

【0138】 在又另一個具體例中，可將控制釋放系統放置在治療劑的附近，亦即目標細胞、組織或器官，因而僅需要少量的全身性劑量(參見例如Goodson (1984) 115-138 in *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2) 。其他控制釋放系統揭示於Langer的回顧中(1990, *Science* **249**: 1527-1533) 。

【0139】 在一個特定具體例中，需要將本文所述化合物(例如本文所述C5a 活性抑制劑)或含有該化合物的醫藥組合物局部投與至需要治療的區域。這可以透過例如(但不限於)在手術期間局部輸注、局部施用(例如在手術之後與傷口敷料結合)、藉由導管、藉由栓劑或藉由移植物(該移植物可以是多孔、無孔或膠質材料，包括諸如矽膠膜的膜或纖維)達成。

【0140】 較佳有效劑量的選定將由習於技藝者根據考量為技藝中具有通常技術者所知的幾個因素而決定。這些因素包括醫藥組合物的特定形式(例如多肽或載體)，以及其藥物動力學參數(諸如生物可利用性、代謝、半衰期等)，它們將會在用於針對醫藥化合物取得主管機關核可的慣常開發程序期間被確立。更多考量劑量的因素包括待預防或待治療病況或疾病，或在正常個體中要達到的益處、患者的身體質量、投藥路徑、投藥為急性或慢性、伴隨用藥以及已知會影響投與藥劑效力的其他因素。因此，確切劑量將根據標準臨床技術基於醫

師的判斷以及每位患者的情況來決定，例如取決於個體患者的病況以及免疫狀態。

實例

【0141】 提供下面實例用於進一步說明本發明。然而，本發明將不限於以下實例，且以下實例僅是基於上文說明顯示本發明的可行性。

1. 方法

1.1 製備酵母聚糖A原液以及經活化血漿

【0142】 在50 ml無菌鹽水中將酵母聚糖A溶解成2 mg/ml並且在100°C下煮沸歷時1小時。在離心之後，丟棄上清液並將丸粒再懸浮於50 ml無菌鹽水中。在第二次離心步驟之後，將丸粒再懸浮於5 ml無菌鹽水中，得到20 mg/ml原液。將原液分成等分式樣並且儲存在-20°C下直到要使用為止。為了要活化血漿，將酵母聚糖A原液與100 µl血漿混合並在37°C下培育歷時30分鐘。在培育之後，離心試管並且將上清液分成等分式樣且儲存在-20°C下直到要使用為止。

1.2 使用rhC5a或ZAP作為刺激劑的CD11b分析

【0143】 用rhC5a或ZAP刺激人類全血。為了測試IFX-1以及對照IgG4對於rhC5a的阻斷活性，將抗體稀釋成最終Ab/Ag比率為1：1與0.5：1。為了測試IFX-1對於eC5a的阻斷活性，將IFX-1稀釋成達到最終Ab/Ag莫耳比為約4：1/3：1/2：1/1：1/0.5：1。僅添加緩衝液的血液用作為非刺激對照以評估基線CD11b表現。單獨抗體用來確定抗體對未經刺激之人類血液的作用。在37°C下培育完全混合物(Ab/Ag/血液)歷時20分鐘，以刺激C5a-誘發的CD11b上調，並添加抗-小鼠CD11b：FITC且在冰上培育樣品歷時30分鐘以使得背景染色降至最低。圈圍顆

粒球並藉由流式細胞儀檢驗FITC標記顆粒球(表現CD11b)的平均螢光強度(MFI)。

1.3 在全血中使用rhC5a或酵母聚糖A的CD11b分析

【0144】 用rhC5a或酵母聚糖A刺激全血，並且在37°C下培育完全混合物(Ab/Ag/血液)歷時20分鐘以刺激CD11b誘發的C5a-上調。在培育之後，添加2 µl的抗-小鼠CD11b：FITC或同型對照且在冰上培育樣品歷時30分鐘以將背景染色降至最低。在溶解之後，使用流式細胞儀分析細胞。根據FSC/SSC，圈圍顆粒球並針對全細胞組檢驗FITC標記顆粒球(表現CD11b)的平均螢光強度(MFI)。

1.4 細胞激素IL-8 ELISA

【0145】 如在使用手冊於「分析程序」中所建議般實施IL-8 ELISA (eBioscience Inc., San Diego, CA)。簡言之，使用100 µl 1x捕獲抗體在4°C下進行塗覆過夜。使用200 µl 1x分析稀釋液在室溫下阻斷盤歷時1小時。用1x分析稀釋液稀釋標準原液至所需濃度，然後進行6次1：2連續稀釋。依需要在1x分析稀釋液中稀釋樣品上清液。依據「分析程序」，將100 µl標準稀釋液以及樣品稀釋液添加至經塗覆的盤中並且在RT下培育歷時1小時，然後與100 µl 1x偵測抗體(RT，1 h)以及100 µl 1x卵白素-HRP (RT，30分鐘)培育。使用100 µl TMB受質溶液在RT下於暗處進行呈色歷時10分鐘，並且用100 µl停止溶液予以停止。於30分鐘內使用讀盤儀在450 nm下讀取吸光度。所有標準品以及樣品扣除零標準值(空白)。使用納入標準樣品的 $\log(x)/\log(y)$ 標準曲線計算出樣品的細胞激素濃度。

1.5 C5a ELISA

【0146】 捕獲抗體，經純化抗-人類C5a單株抗體(InflaRx GmbH, Jena, Germany)，以0.5 µg/mL的最終濃度被塗覆於ELISA盤上過夜。在阻斷之後，將

稀釋於分析稀釋液(1x PBS, 0.05% Tween20, 2%熱不活化FBS)中的校準樣品(重組人類C5a, Sigma, Taufkirchen, Germany)以及樣品在室溫下培育歷時90分鐘。在分析稀釋液中稀釋成2 µg/mL的小鼠抗-人類C5/C5a抗體株561 (Hycult Biotech, Uden, The Netherlands)在室溫下作為一級偵測抗體被施加歷時60分鐘培育步驟，然後與在分析稀釋液中稀釋成0.05 µg/mL的二級辣根過氧化酶標記抗體(山羊抗-小鼠IgG2a多株抗體, SouthernBiotech, Birmingham, USA)培育歷時30分鐘。使用四甲基聯苯受質溶液(TMB, Biozol, Eching, Germany)進行呈色並且用3.7 N硫酸予以停止。藉由Tecan Infinite® 200讀取儀與Tecan Magellan™ (Tecan Group, Maennedorf, Switzerland)在450 nm的吸光度下讀取OD。依據EMA方針對生物分析方法評估來評估自行開發的C5a ELISA。

【0147】 使用五個不同濃度測試的分析內與分析間的精確性顯示，六個與18個重複分別為0.65 %至4.96 %以及1.50 %至4.88 %的變異數係數(CV)。在緩衝液中摻入重組人類C5a的回收分析於量化下限有 86.98 ± 1.20 % (平均值 $\pm$ SD)的回收率以及在量化上限有 91.50 ± 3.29 %的回收率。偵測到C3、C3a與C4沒有交叉反應性，而偵測到C5b-6的交叉反應性 < 0.01 %。人類IgG4抗體並未干擾分析。20名人類志願者中檸檬酸血漿的C5a含量為 $17.08 \text{ ng/ml} \pm 6.96 \text{ ng/ml}$ ，範圍為7.52 ng/mL至30.17 ng/mL。透過使用這個ELISA，C5a與C5a-去甲基Arg的測量鑑定為無差異。

1.6 補體活化產物的測量

【0148】 藉由ELISA方法測量補體活化產物C3a、C5a以及膜攻擊複合物C5b-9C的濃度。依據製造商操作說明進行C3a ELISA (BD OptEIA™ Human C3a ELISA Kit, BD Bioscience, Germany)。使用經InflaRx驗證的C5b-9 ELISA基於BD

OptEIA™ Human C5b-9 ELISA Set (BD Bioscience)測定C5b-9濃度。使用上文經InflaRx驗證的C5a ELISA測定C5a濃度。

1.7 統計分析

【0149】 所有結果表示為平均值±標準偏差。在基線校正之後，透過單向ANOVA (包括塔基多重比較檢定或透過史徒登t檢定)計算兩組的組間統計差異。0.05的p值在計算時用來決定任兩組之間是否有任何顯著差異。使用GraphPad PRISM® V6.05 (CA, USA)進行繪圖以及統計分析。

2. 臨床前相關數據

2.1 嗜中性球的C5a活化以及IFX-1的阻斷作用

【0150】 因為CD11b上調是嗜中性球活化的一個特徵以及敏感性標記，採用嗜中性球上的CD11b位準來評估嗜中性球活化。在這個研究中使用人類全血模型來評估IFX-1對重組人類C5a的阻斷活性。人類全血與緩衝液、單獨抗體、單獨rhC5a或不同濃度抗體與rhC5a的組合一起培育。在培育之後，用抗-小鼠CD11b：FITC將細胞染色且藉由流式細胞儀針對血液嗜中性球的活化程度分析CD11b MFI。如圖1中所示，重組人類C5a強烈地刺激人類嗜中性球上的CD11b上調。這個作用在抗人類C5a抗體IFX-1存在下被完全地阻斷。這個抑制作用具有高度特異性且非特異性人類IgG4抗體未顯示任何阻斷活性。

【0151】 作為內源性C5a (eC5a)的來源，不同捐贈者的經酵母聚糖活化的血漿(ZAP)被用來刺激血液嗜中性球。在用ZAP刺激之後，使用商用C5a-ELISA來測量血液中的eC5a生成量。本文呈現的數據(圖2)指出，用ZAP中的eC5a刺激全血所誘發的CD11b上調相當於rhC5a-誘發的CD11b上調。IFX-1的存在明顯降低人類嗜中性球上的CD11b表現，即便是在Ab：Ag莫耳比為0.5：1的情況下。

IFX-1對ZAP-誘發的CD11b上調的整體阻斷活性在100%至82%的範圍內，取決於Ab：Ag比率。儘管ZAP中存在有高含量的eC3a與ZAP中的其他補體活化產物，IFX-1能夠阻斷CD11b上調達到100%。因此可斷定在ZAP刺激之後eC5a對於嗜中性球活化來說是唯一的驅動因子，而IFX-1可以將其完全阻斷。

2.2 在人類全血中C5a阻斷會弱化酵母聚糖誘發的發炎性反應

【0152】 酵母聚糖A (作為活性真菌細胞壁組份)在全血中可誘發強烈的發炎性反應，特徵在於活化嗜中性球以及細胞激素與趨化激素的含量增加。在本研究中，在有或沒有IFX-1存在下將人類全血摻入酵母聚糖A，並且藉由流動式細胞測量分析來測量血液嗜中性球上的CD11b。如圖3中所示，當酵母聚糖被摻入人類全血中時，血液嗜中性球上的CD11b被強烈地上調。因為酵母聚糖刺激所致的CD11b表現增加受到壓抑達79% - 93%，取決於所添加的IFX-1濃度而定。作為陽性對照，經rhC5a刺激所致的CD11b上調受到IFX-1阻斷100%。因此，肯定在酵母聚糖A刺激之後血液嗜中性球上的CD11b上調主要是因為eC5a。另外，可斷定eC5a在全血中因為酵母聚糖A而產生之後，會先結合至IFX-1，從而阻斷其接近其天然受體。

【0153】 在相同的實驗設定中，測量IL-8位準並且用來評估發炎性反應。在不同劑量的酵母聚糖A刺激之後，於IFX-1不存在的情況下IL-8濃度範圍為458 pg/ml至3218 pg/ml。如圖4中所示，IFX-1的存在於各種濃度酵母聚糖A刺激之後明顯地降低IL-8生成，且觀察到降低率至多為54%。因此，在發炎的全血背景下，酵母聚糖誘發的發炎性反應大部分與C5a的存在有關。

3. 臨床相關數據

3.1 由臨床樣品取得的數據

3.1.1 HS患者中的補體活化

【0154】 在研究中募集總計54名HS患者以及14健康志願者。在希臘阿迪肯(ATTIKON)大學醫院的免疫感染門診部門對患者進行追蹤。研究經醫院的倫理委員會核可。提供所有患者知情同意書。基於以下條件診斷HS：a)在青春期末後早期發病；b)在富含頂漿腺的皮膚區域中出現皮下結節；以及c)從罹病區域有復發流膿的相容病史。

【0155】 在54名患者與14名健康對照的血漿中，以及在七名患者的膿中測定補體因子C3a與C5a和膜攻擊複合物sC5b-9的循環濃度。如圖5中所示，循環C5a在患者血漿中明顯大於在對照血漿中($P < 0.01$)，且患者與對照之間的C3a和C5b-9差異有同樣顯著性。因此，可斷定HS中發生全身性補體活化。假設補體活化在先天性以及後天性免疫中扮演主要的角色，發明人假設靶向補體活化可能是治療HS的一項治療新策略。

【0156】 但是，由上面的結果看來，不確定C3a、C5a或C5-9b之一，或其他補體活化產物會是這個治療新策略的一個最為有希望的目標還有靶向這些因子中僅一者是否就足矣，或者可以靶向兩個或更多個涉及補體活化的因子。

3.1.2. 阻斷血液嗜中性球上因為HS血漿誘發的CD11b上調

【0157】 為確定C5a在HS血漿樣品中對於嗜中性球活化的角色，選擇具有高位準C5a的HS血漿樣品並且透過採用人類全血模型來進行評估。如圖6中所示，相對於具有低位準C5a的對照血漿(Ctrl008與Ctrl012)，具有高位準C5a的HS血漿樣品(pat088與pat092)強烈地上調血液嗜中性球上的CD11b表現。重組人類C5a用作為陽性對照，而健康志願者的血漿選作為陰性對照。經HS血漿誘發的CD11b上調可受到IFX-1抑制100%，指出C5a在HS血漿中是起始嗜中性球活化最

為重要的活化因子。發明人由這些新穎的結果斷定，在HS患者中阻斷C5a就足以達到強烈抑止嗜中性球活化。

3.2 臨床試驗取得的數據

3.2.1 試驗設計

【0158】於希臘阿迪肯大學醫院的內科部，在11名帶有中度至重度化膿性汗腺炎的患者中進行開放性第II期試驗。

【0159】試驗的主要目標在於探究在8週內投與IFX-1的安全性以及耐受性。試驗的次要目標為評估IFX-1的藥物動力學以及藥效動力學，以及產生關於IFX-1在臨床評估指標方面的初步效力數據(例如關於疾病狀態的HiSCR、DLQI、VAS，關於疼痛的VAS、HS-PGA、經修改Sartorius評分)，以產生更多假說。招募的患者在第一週用800 mg IFX-1治療兩次，並且在之後一週一次，總計8週治療；亦即在第1、4、8、15、22、29、36、43以及50天以九個靜脈內劑量投與800 mg的IFX-1。追蹤所有患者歷時又再12週。

篩選時的納入條件為：

1. ≥ 18 歲的男性或女性患者
2. 知情同意書
3. 診斷為HS至少有1年
4. 在至少2個不同的解剖學區域有HS病灶，其中一者為Hurley第II期或第II期
5. 總AN (膿腫與結節)數 ≥ 3
6. 患者用生物學治療有原發性或繼發性失敗，或不適於用其他生物劑治療

註解：原發性失敗定義為用生物化合物治療至少12週沒有效果，而繼發性失敗為在用生物性化合物治療至少12週後達到初步反應但之後復發

7. 先前抗微生物治療失敗

篩選時的排除條件為：

1. 體重超過150 kg或體重低於60 kg
2. 在基線時有大於30的排膿瘻管數
3. 在接下來的24週內有安排手術
4. 出現HS病發，造成在過去14天內使用靜脈內抗微生物治療
5. 任何其他可能會干擾評估研究產品、結果評估或研究良好度進行的疾病

或病狀

- a) 活動性感染
- b) 嚴重鬱血性心臟衰竭(亦即NYHA第IV型)
- c) 抑鬱症
- d) 全身性紅斑狼瘡或類風濕性關節炎的病史
- e) 任何免疫缺乏病
- f) 活動性血液學或實體惡性腫瘤
- g) 患者先前不曾有過任何其他會干擾評估HS的活動性皮膚疾病或病況

(例如細菌、真菌或病毒感染)

6. 下列異常實驗室結果之一者

- a) 白血球計數 $< 2,500/\text{mm}^3$
- b) 嗜中性球計數 $< 1000/\text{mm}^3$
- c) 血漿肌酐 $> 3 \times$ 正常上限(UNL)

- d) 總膽紅素 > 2 x UNL
- e) 丙胺酸-胺基轉移酶(ALAT) > 2x UNL
- f) B型肝炎、C型肝炎或HIV 1/2篩檢測試為陽性

7. 在最近3個月內有先前投與任何生物性化合物

8. 服用皮質類固醇，定義為最近三周每日服用超過1 mg/kg的強體松或等效物

9. 在最近30天內服用免疫抑制性藥物(例如環孢素、他克莫司)

10. 一般排除條件

a) 懷孕(在有懷孕可能的女性中必須進行尿液懷孕檢測)或哺乳中女性

b) 有懷孕可能(定義為其在兩年內有最後一次月經)但不願意在參與試驗時實施適當避孕措施(例如皮下避孕藥(inplanon)、注射、口服避孕藥、子宮內裝置、伴侶輸精管切除術、禁慾)的女性

c) 在最近三個月內參加任何介入性臨床試驗

d) 濫用已知的靜脈內藥物

e) 研究處的職員，或任何研究工作人員(例如研究員、副研究員或研究護士)的配偶/伴侶或親戚，或與贊助商有關係

3.2.2 臨床試驗研究結果

【0160】 IFX-1在HS患者中充分耐受。在整個治療期間沒有報導藥物相關的嚴重不良事件。

【0161】 常用的效力參數為在化膿性汗腺炎臨床反應(HiSCR)。HiSCR是由三種類型的病灶狀態所定義(定義條件)：膿腫(膿腫，有或沒有流出、觸痛或疼痛)、發炎性結節(觸痛、紅斑、化膿性肉芽腫病灶)以及排膿瘻管(竇道、與皮

膚表面連通、流出的膿液)。反應者對治療的建議定義(HiSCR成功者)為：(i) AN降低至少50%、(ii)膿腫數目無增加，以及(iii)排膿瘻管數相對於基線沒有增加。最近已證實HiSCR作為HS發炎性病癥的一種反應性以及臨床有意義評估指標 (Kimball and others, 2014)。

【0162】 於本研究中調查在8週治療期間的HiSCR反應，而11名已治療患者中有8名至多在第56天有反應，代表反應率為72.7%而95%信賴區間為43%至91%。為了將這些結果與過去的數據相比較，進行文獻研究來查驗使用HiSCR作為效力參數的安慰劑對照臨床研究。下表歸納最近所完成的五個研究：

化合物	N	安慰劑反應者 n (%)	註釋
阿達木單抗 ¹	13	2 (15%)	第 II 期試驗的事後檢定。僅帶有 Hurley III 的患者亞群
阿達木單抗 ¹	70	15 (21%)	研究 313，帶有 Hurley III 的患者亞群
阿達木單抗 ¹	76	13 (17%)	研究 810，帶有 Hurley III 的患者亞群
Anakinra ²	10	3 (30%)	所有患者，10 名患者中有 6 名帶有 Hurley III
MABp1 ³	10	1 (10%)	抗-TNFα 治療失敗

¹ Humira EMA評估報告http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000481/WC500195564.pdf

² Anakinra Study (Tzanetakou and others, 2016).

³ 新聞稿XBiotech (<http://investors.xbiotech.com/phoenix.zhtml?c=253990&p=irol-newsArticle&ID=2246777>)

【0163】 整體來說，在這些研究的安慰劑組中已有179名患者受到治療，其中反應率為19.0%，95%-信賴區間圍14%至25%。因為信賴區間(例如過去安慰劑患者以及用IFX-1治療的患者)並未重疊，斷定IFX-1有明顯治療作用。

【0164】 罹病區域的攝影文件透過大幅降低皮膚上的發炎而證實這些研究結果，如同在治療之後目視可見發炎腫脹與發紅減少。

【0165】 因此，抗-C5a在HS疾病環境中代表一種強有力的抗發炎劑。這個臨床研究結果證明阻斷C5a高度有效降低嗜中性球的活化，從而有效緩和皮膚嗜中性球發炎性病征。

參考文獻

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.

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.
- 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.

112046-Seq

序列表

<110> 德商因夫萊亞斯有限公司
<120> 使用C5A活性抑制劑於發炎性疾病之治療
<130> 680-11
<150> EP 17164573.2
<151> 2017-04-03
<150> EP 17177657.8
<151> 2017-06-23
<150> EP 17189938.8
<151> 2017-09-07
<160> 2
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 74
<212> PRT
<213> 智人
<400> 1

Thr Leu Gln Lys Lys Ile Glu Glu Ile Ala Ala Lys Tyr Lys His Ser
1 5 10 15

Val Val Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Cys Val Asn Asn Asp Glu
20 25 30

Thr Cys Glu Gln Arg Ala Ala Arg Ile Ser Leu Gly Pro Arg Cys Ile
35 40 45

Lys Ala Phe Thr Glu Cys Cys Val Val Ala Ser Gln Leu Arg Ala Asn
50 55 60

Ile Ser His Lys Asp Met Gln Leu Gly Arg
65 70

<210> 2
<211> 40
<212> RNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 聚乙二醇化混合型L-RNA/DNA-適體NOX-D21

<220>
<221> 雜項特徵
<222> (1)..(1)
<223> 經40 kDaPEG-胺基己基-置換

<220>
<221> 雜項特徵
<222> (7)..(7)
<223> 去氧尿苷

<220>
<221> 雜項特徵
<222> (28)..(28)
<223> 去氧尿苷

<220>
<221> 雜項特徵
<222> (38)..(38)
<223> 去氧胞苷

<400> 2
gcgauguggu ggugaaggggu uguugggugu cgacgcacgc

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種用於在個體中治療皮膚、嗜中性球、發炎性疾病的化合物，其中該化合物為C5a活性抑制劑，且其中該皮膚、嗜中性球、發炎性疾病是選自由下列組成之群：化膿性汗腺炎(HS)；壞疽性膿皮病(PG)；PAPA (化膿性關節炎、PG以及粉刺)；PASH (PG、粉刺以及化膿性汗腺炎)；PAPASH (化膿性關節炎、粉刺、PG與化膿性汗腺炎)；史維特症候群(SS)；角膜下囊胞性皮膚病(SPD)；後天性水疱性表皮鬆解症；持久性隆起性紅斑(EED)；嗜中性球性脂層炎；家族性地中海熱、冷炎素-相關病症、痛風以及薛尼茲勒症候群(Schnitzler syndrome)。

【請求項2】 如請求項1使用之化合物，其中C5a活性抑制劑：

- 降低C5的濃度；
- 抑制C5裂解成C5a與C5b；
- 降低C5a的濃度；
- 抑制C5a與C5a受體之間的結合；
- 降低C5a受體的濃度；及/或
- 抑制C5a受體的活性。

【請求項3】 如請求項1或2使用之化合物，其中C5a活性抑制劑為特異地結合至C5或結合至C5a，或結合至C5a受體的蛋白配體。

【請求項4】 如請求項3使用之化合物，其中該蛋白配體選自由下列組成之群：

- (i) 抗體，
- (ii) 抗體的抗原結合片段，
- (iii) 抗體樣蛋白，

- (iv) C5a的抑制性變體，
- (v) C5a受體的抑制性變體，
- (vi) 作用於補體路徑的蛋白質；以及
- (vii) 肽。

【請求項5】 如請求項1或2使用之化合物，其中C5a活性抑制劑為特異地結合至C5或結合至C5a，或結合至C5a受體的寡核苷酸。

【請求項6】 如請求項5使用之化合物，其中該寡核苷酸選自由DNA-適體、D-RNA適體以及L-RNA適體組成之群。

【請求項7】 如請求項1或2使用之化合物，其中C5a活性抑制劑降低C5蛋白或C5a受體蛋白的表現。

【請求項8】 如請求項7使用之化合物，其中該C5a活性抑制劑是選自由反義DNA、反義RNA、siRNA以及miRNA組成之群的寡核苷酸。

【請求項9】 如請求項2至8中任一項使用之化合物，其中C5a受體是選自由C5aR以及C5L2組成之群。

【請求項10】 如請求項1至9中任一項使用之化合物，其中C5a活性抑制劑是選自由下列組成之群：

- (a) IFX-1、INab708、MEDI-7814、ALXN-1007或NOX-D21，或其抗原結合片段；
- (b) 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段與(a)中所指抗體之一競爭結合至C5a；
- (c) 依庫珠單抗(eculizumab)、ALXN1210、ALXN5500或LFG316，或其抗原結合片段；

- (d) 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段與(c)中所指抗體之一競爭結合至C5；
- (e) Coversin或RA101495；
- (f) 抗體或其抗原結合片段或蛋白質或巨環肽，其中該抗體或其抗原結合片段或蛋白質或巨環肽與(e)中所指蛋白質或肽之一競爭結合至C5；
- (g) Zimura；
- (h) 抗體或其抗原結合片段或適體，其中該抗體或其抗原結合片段或適體與Zimura競爭結合至C5；
- (i) AMY-201或Mirococept；
- (j) 抗體或其抗原結合片段或蛋白質，其中該抗體或其抗原結合片段或蛋白質與(i)中所指蛋白質之一競爭結合至C3b；
- (k) Bikaciomab；
- (l) 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段與Bikaciomab競爭結合至因子B；
- (m) 蘭帕珠單抗(Lampalizumab)；
- (n) 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段與蘭帕珠單抗競爭結合至因子D；
- (o) ALN-CC5；以及
- (p) Avacopan。

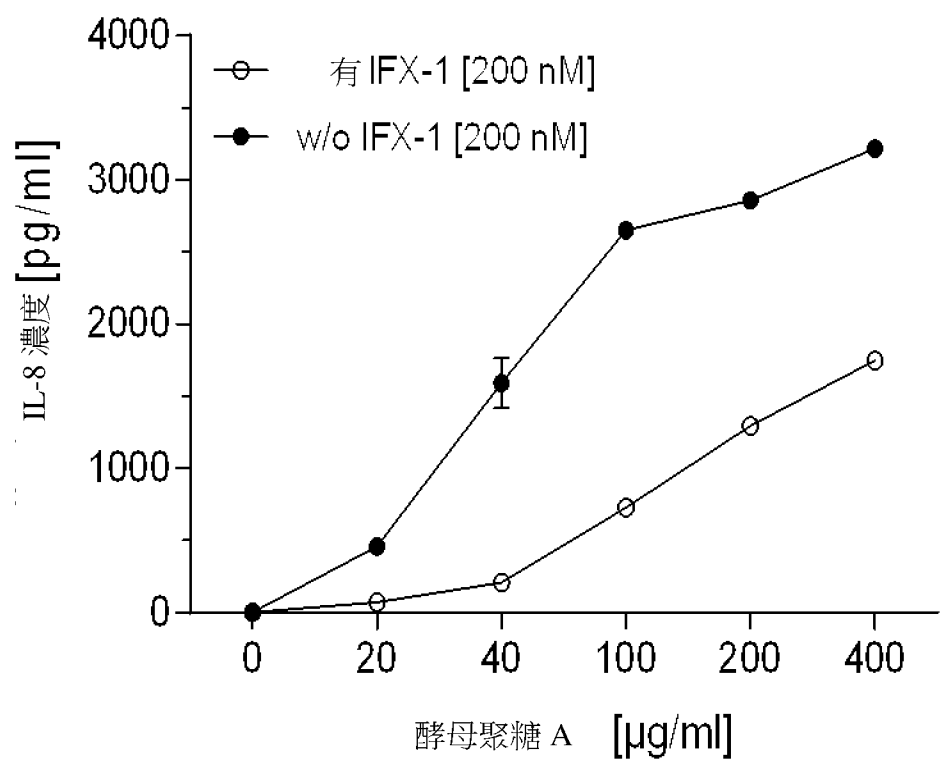


圖 4

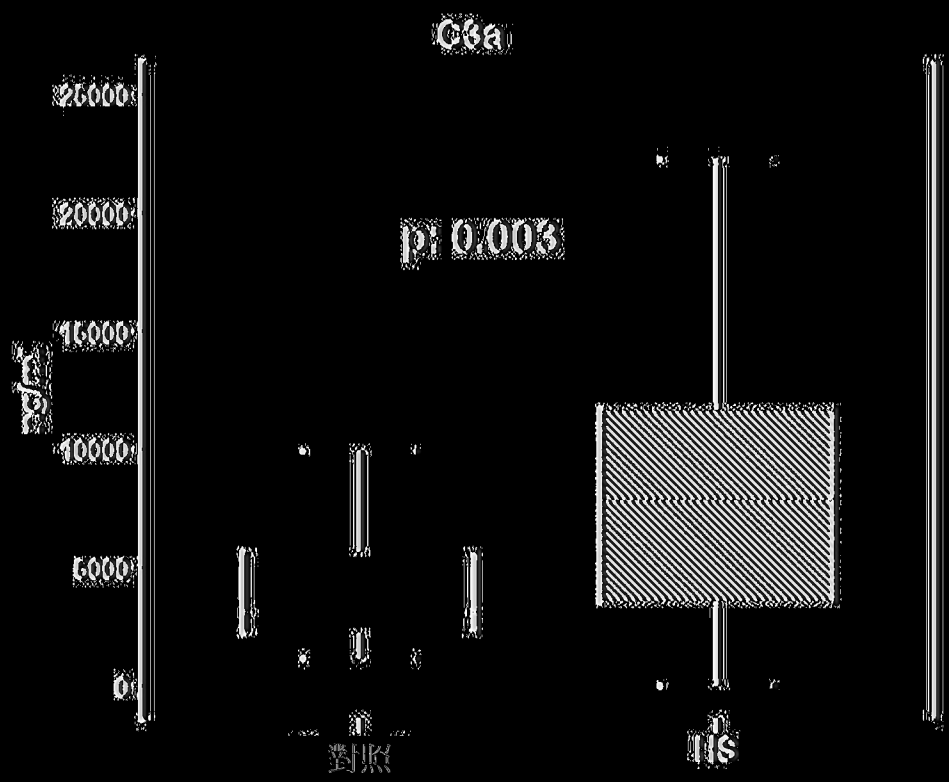


圖 5A

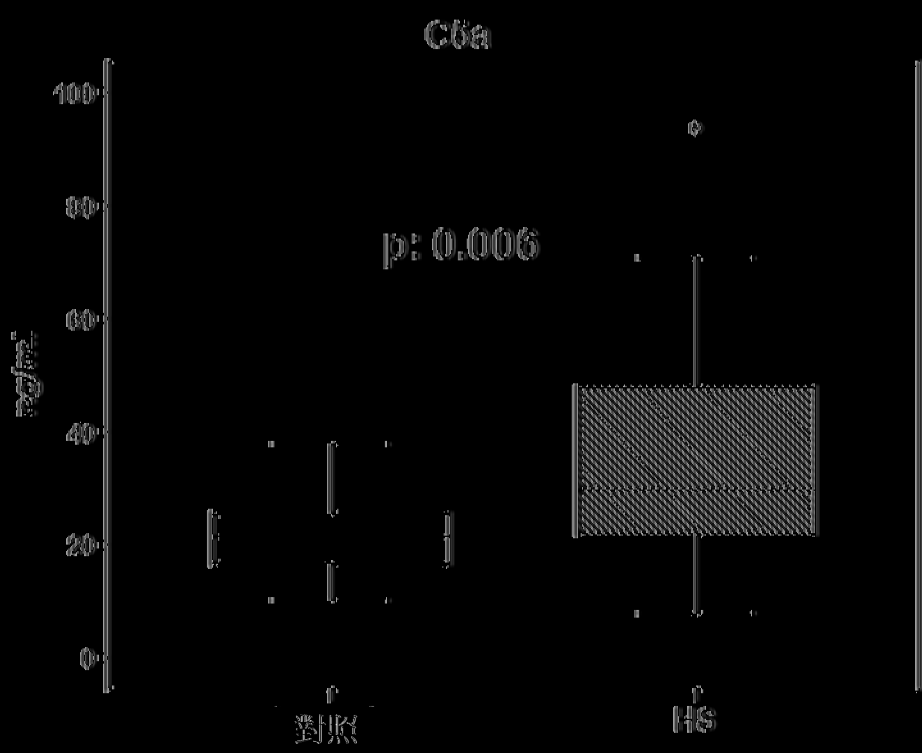


圖 5B

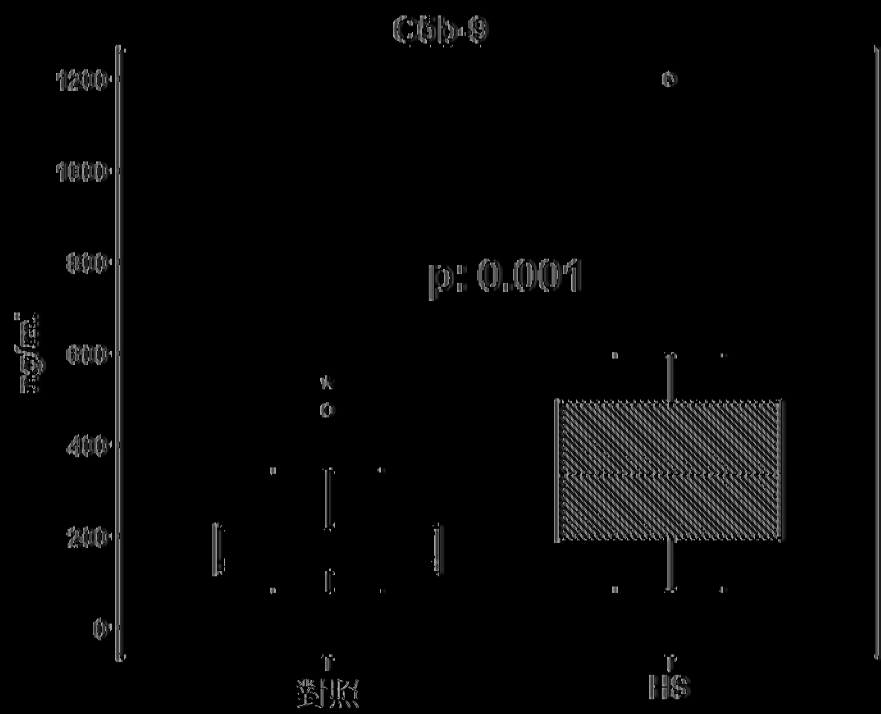


圖 5C

