201836634

(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 201836634 A

(43)公開日： 中華民國 107 (2018) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：106142894 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 12 月 07 日

(51)Int. Cl.： *A61K38/10 (2006.01)* *A61P7/00 (2006.01)*

(30)優先權：2016/12/07 美國 62/430,959

2017/04/28 美國 62/491,702

2017/06/27 美國 62/525,284

2017/09/08 美國 62/555,711

(71)申請人：美商Ｒａ製藥公司 (美國) RA PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：瑞卡杜　艾隆索 RICARDO, ALONSO (CO)；迪馬可　史蒂芬 DEMARCO, STEVEN JAMES (US)；托比　塞維亞 TOBE, SYLVIA (FR)；霍爾提　蜜雪兒 HOARTY, MICHELLE DENISE (US)；漢莫　羅伯特 HAMMER, ROBERT PAUL (US)；崔科　道格拉斯 TRECO, DOUGLAS A. (US)；賽卜　凱瑟琳 SEYB, KATHLEEN (US)；唐　國慶 TANG, GUO-QING (US)；拉加勾帕　維希納維 RAJAGOPAL, VAISHNAVI (IN)；維席利薩克　道安森 VADYSIRISACK, DOUANGSONE D. (US)；法扎內法　拉明 FARZANEH-FAR, RAMIN (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：60 項　圖式數：24　　共 181 頁

(54)名稱

補體活性之調節劑

MODULATORS OF COMPLEMENT ACTIVITY

(57)摘要

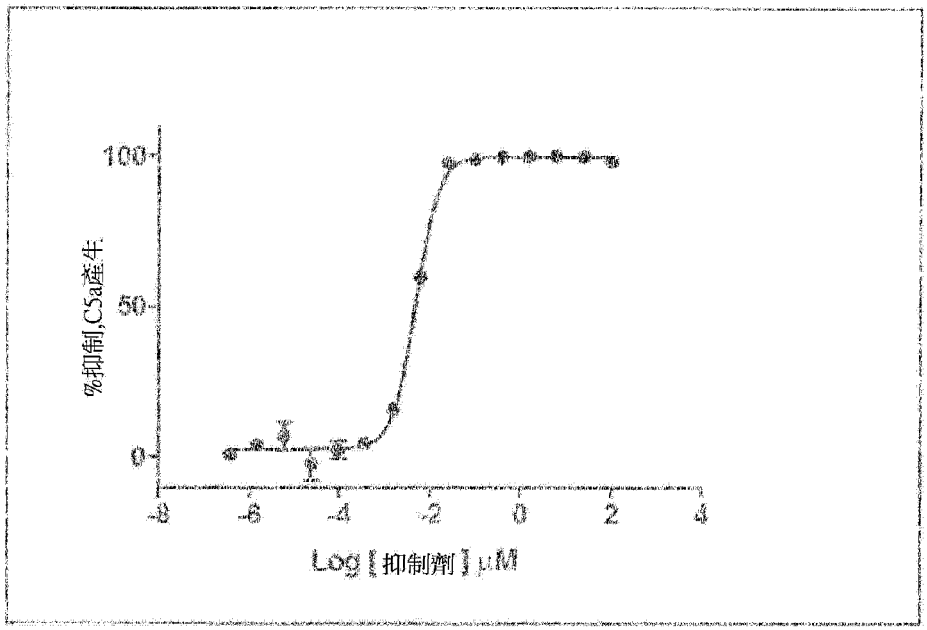
本揭示內容係關於補體活性之多胜肽調節劑，包括環狀多胜肽調節劑。包含利用此等調節劑作為療法的方法。亦提供使用 C5 結合劑測量 C5 及相關複合物之方法。

The present disclosure relates to polypeptide modulators of complement activity, including cyclic polypeptide modulators. Included are methods of utilizing such modulators as therapeutics. Also provided are methods of measuring C5 and related complexes using C5 binding agents.

指定代表圖：

TW 201836634 A

圖 1



【發明說明書】

【中文發明名稱】

補體活性之調節劑

【英文發明名稱】

Modulators of complement activity

相關申請案交互參照

【0001】此申請案主張美國臨時申請案編號62/430,959(標題為Modulators of Complement Activity，2016年12月7日申請)；美國臨時申請案編號62/491,702(標題為Modulators of Complement Activity，2017年4月28日申請)；美國臨時申請案編號62/525,284(標題為Modulators of Complement Activity，2017年6月27日申請)；以及美國臨時申請案編號62/555,711(標題為Modulators of Complement Activity，2017年9月8日申請)之優先權，其各者內容係整體以引用方式併入本文

序列表

【0002】本申請案包含序列表，其以ASCII格式電子檢送且其整體以引用方式併入本文。該ASCII副本，在2017年11月16日產生，命為2011_1022TW_SL.txt且為1,186位元組大小。

【技術領域】

【0003】本揭示內容係關於補體活性之多胜肽調節劑。

【先前技術】

【0004】脊椎動物免疫反應包括適應性(adaptive)及先天性(innate)免疫組分。適應性免疫反應對特定病原體有選擇性且反應緩慢，先天性免疫反應之組分辨識大範圍的病原體且在感染時快速反應。一種這樣的先天性免疫反應組分為補體系統(complement system)。

【0005】補體系統包括約20種循環補體組分蛋白質，主要由肝臟合成。此特定免疫反應之組分首先名為“補體”是因為觀察到其在細菌的破壞中補充抗體反應。這些蛋白質在因應於感染而活化之前係維持不活化形式。藉由病原體辨識而啟動的蛋白酶切割路徑而發生活化並導致病原體破壞。在補體系統中已知三種此等路徑且稱為典型路徑(classical pathway)、凝集素路徑(lectin pathway)、及替代路徑(alternative pathway)。當IgG或IgM分子結合到病原體表面時活化典型路徑。由甘露聚糖結合凝集素蛋白辨識細菌細胞壁的糖殘基啟動凝集素路徑。替代路徑在沒有任何特定刺激時以低量維持活化。所有三種路徑在啟動事件上都不一樣，但所有三種路徑的交集在補體組分C3之切割。C3經切割成二種產物，命為C3a及C3b。其中，C3b變成共價結合於病原體表面，而C3a則作為擴散訊號(diffusible

signal)來促進發炎及召集循環免疫細胞。表面關連之C3b(surface-associated C3b)與其他組分形成複合物來啟動補體系統後續組分之間的一連串反應。由於需要表面附著，所以補體活性維持局部且最小化對非目標細胞的破壞。

【0006】病原體關連之C3b以二種方式協助病原體破壞。在一個路徑中，C3b由吞噬細胞直接辨識且造成吞噬病原體。在第二路徑中，病原體關連之C3b啟動膜攻擊複合物(membrane attack complex)(MAC)的形成。在第一步驟中，C3b與其他補體組分複合而形成C5-轉化酶複合物。依初始補體活化路徑而定，此複合物的組分可能不同。因典型補體路徑形成的C5-轉化酶除了C3b之外還包括C4b及C2a。當由替代路徑形成時，C5-轉化酶包括C3b之二個次單元以及一個Bb組分。

【0007】補體組分C5由任一C5-轉化酶複合物切成C5a及C5b。C5a，比較像C3a，擴散到循環中且促進發炎，作為發炎細胞之化學吸引因子(chemoattractant)。C5b維持附著在細胞表面，其於該處透過與C6、C7、C8及C9之交互作用引發MAC之形成。MAC為親水性孔洞，其跨越膜且促進流體自由流進與流出細胞，藉此破壞之。

【0008】所有免疫活性的一重要構成要素為免疫系統區別自體及非自體細胞的能力。當免疫系統無法做出此區別時，病變發生。在補體系統的例子中，脊椎動物細胞表現保護其免受補體級聯(complement cascade)影響之蛋白質。此確保補體系統的目標限於病原細胞。許多補體相關

之失調及疾病係與補體級聯導致的不正常破壞自體細胞相關。在一例子中，患有陣發性夜間血紅素尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)(PNH)之個體係無法於造血幹細胞合成補體調節蛋白(complement regulatory protein)CD55及CD59之功能性版本(functional version)。此造成補體媒介之溶血及許多下游併發症。其他補體相關之失調及疾病包括，但不限於：自體免疫疾病及失調；神經性疾病及失調；血液疾病及失調；以及感染性疾病及失調。實驗證據顯示許多補體相關之失調透過抑制補體活性而緩解。因此，需要用於選擇性阻礙補體媒介之細胞破壞的組成物及方法以治療相關適應症。本發明藉由提供相關組成物及方法而符合此需求。

【發明內容】

【0009】在一些具體實施例中，本揭示內容提供治療個體之陣發性夜間血紅素尿症(PNH)之方法，其中，個體先前未以依庫珠單抗(eculizumab)治療，該方法包含：以初始速效劑量(initial loading dose)投予R5000到個體以及以初始治療劑量(initial treatment dose)投予R5000到個體，其中，在初始速效劑量之後，係以規律間隔投予初始治療劑量二或更多次。在治療過程期間可監控個體中的乳酸鹽脫氫酶(lactate dehydrogenase)(LDH)量。在以初始治療劑量投予二週或更久之後，初始治療劑量可由R5000的經修改之治療劑量取代。R5000的經修改之治療劑量可包

括增加劑量之R5000。當個體LDH量係等於或小於1.5倍正常值上限(upper limit normal)時，初始治療劑量可由經修改之治療劑量取代。初始速效劑量可包括約0.1 mg/kg至約0.6 mg/kg R5000。初始治療劑量可包括約0.1 mg/kg至約0.3 mg/kg R5000。初始治療劑量可由約0.3 mg/kg至約0.6 mg/kg R5000的經修改之治療劑量取代。個體血清中的溶血可減少。可未觀察到不良事件(adverse event)。R5000的至少一投予可包括自我投予。自我投予(self-administration)可受到監控。自我投予可受到遠端監控(remotely monitor)。可使用智慧型裝置監控自我投予。規律間隔可為約每12小時至約每168小時。

【0010】本揭示內容之方法可包括治療個體的PNH之方法，其中，該個體目前以依庫珠單抗(eculizumab)治療或先前接受依庫珠單抗(eculizumab)治療，該方法包括投予R5000到個體。個體中殘留的溶血活性可減少或消除。可抑制C5與替代路徑C5-轉化酶之間的締合。R5000可與依庫珠單抗(eculizumab)共投予。個體可帶有C5多型性(C5 polymorphism)。多型性可包括p.Arg885His。

【0011】在一些具體實施例中，本揭示內容提供醫藥組成物，包含R5001及至少一醫藥上可接受的賦形劑。至少一醫藥上可接受的賦形劑可包括氯化鈉及磷酸鈉之至少一者。醫藥組成物可包括約25 mM至約100 mM氯化鈉。醫藥組成物可包括約10 mM至約100 mM磷酸鈉。R5001可以濃度為約1 mg/mL至約400 mg/mL存在。

【0012】在一些態樣中，本揭示內容提供治療個體的PNH之方法，該方法包括投予本文所述之醫藥組成物。個體可能先前已用以抗體為基礎的療法(antibody-based therapeutic)治療。個體可能對以抗體為基礎的療法之治療有抗性或無反應。以抗體為基礎的療法可為依庫珠單抗(eculizumab)。醫藥組成物可以約0.01 mg/kg至約10 mg/kg之劑量投予。醫藥組成物可以約0.1 mg/kg至約0.3 mg/kg之劑量投予。醫藥組成物可每日投予達至少二天。醫藥組成物可每日投予達約12週。醫藥組成物可每日投予達至少一年。醫藥組成物可皮下或靜脈內投予。

【0013】在一些具體實施例中，本揭示內容提供藉由使C5與R5001接觸以抑制C5結合到替代路徑C5轉化酶之方法。C5可來自帶有C5多型性之個體。C5多型性可包括p.Arg885His。

【0014】在一些態樣中，本揭示內容提供抑制有PNH之個體中殘留C5活性之方法，其中，該個體目前以依庫珠單抗(eculizumab)治療或先前接受以依庫珠單抗(eculizumab)治療，該方法包括投予R5000到個體。C5與替代路徑C5-轉化酶之間的締合可受到抑制。R5000可與依庫珠單抗(eculizumab)共投予。個體可帶有C5多型性。多型性可包括p.Arg885His。

【0015】在一些具體實施例中，本揭示內容提供測量樣本中的C5量之方法，該方法包括：將捕捉劑(capture agent)固定(immobilizing)在基質(substrate)上，其中，捕

捉劑結合到C5上與依庫珠單抗結合位置(eculizumab binding site)不同的位置；使基質與樣本接觸，其中，固定之捕捉劑結合至樣本中的C5；使基質與偵測劑(detection agent)接觸，其中，偵測劑結合至與固定之捕捉劑結合的C5；以及測量結合的偵測劑之量作為樣本中C5量的指示物(indicator)。偵測劑可包括可偵測的標記(detectable label)。偵測劑可使用二次偵測劑(secondary detection agent)偵測。偵測劑可包括抗-C5抗體(anti-C5 antibody)。可測量游離C5量(free C5 level)及依庫珠單抗-締合之C5量(eculizumab-associated C5 level)兩者。基質可與第二偵測劑接觸，其中，第二偵測劑結合至依庫珠單抗(eculizumab)，且其中，該方法包括測量結合之第二偵測劑的量作為依庫珠單抗-締合之C5量的指示物(indicator)。第二偵測劑可包括可偵測的標記。第二偵測劑可使用二次偵測劑偵測。捕捉劑可包括R5000的變體(variant)。R5000變體可包括N-端生物素化PEG部分(N-terminal biotinylated PEG moiety)及在R5000變體中以正纈胺酸(norvaline)取代R5000的C-端離胺酸。

【0016】本揭示內容之方法可包括測量樣本中游離之依庫珠單抗(eculizumab)量的方法，該方法包括：將捕捉劑固定在基質上，其中，捕捉劑結合到C5上與依庫珠單抗結合位置不同的位置；使基質與過量之C5接觸以形成C5-捕捉劑複合物，其中，C5-捕捉劑複合物包含固定之C5(immobilized C5)；使基質與樣本接觸，其中，固定之

C5結合至樣本中之依庫珠單抗(eculizumab)；使基質與偵測劑接觸，其中，偵測劑結合至依庫珠單抗(eculizumab)；以及測量結合之偵測劑的量作為樣本中游離依庫珠單抗量(free eculizumab level)的指示物(indicator)。捕捉劑可包括R5000的變體。R5000變體可包括N-端生物素化PEG部分及在R5000變體中以正纈胺酸取代R5000的C-端離胺酸。偵測劑可為抗體。偵測劑可包括可偵測的標記。偵測劑可使用二次偵測劑偵測。

【圖式簡單說明】

【0017】從以下本發明之特定具體實施例的描述，以及說明本發明各種具體實施例之原則的所附圖式，能清楚前述及其他目標、特徵及優點。

【0018】圖1為顯示R5000抑制C5a產生之散佈圖(scatter plot)。

【0019】圖2為顯示R5000抑制膜攻擊複合物形成之散佈圖。

【0020】圖3為顯示在石蟹獼猴(Cynomolgus monkey)模式中R5000抑制劑活性的散佈圖。

【0021】圖4為顯示在雄性石蟹獼猴(Cynomolgus monkey)中以0.21 mg/kg多次皮下投予之後，R5000之藥物動力學及藥效學關聯的散佈圖。

【0022】圖5為顯示在雄性石蟹獼猴(Cynomolgus monkey)中以4.2 mg/kg多次皮下投予之後，R5000之藥物

動力學及藥效學關聯的散佈圖。

【0023】圖6為顯示在重覆劑量毒理試驗(repeat-dose toxicology study)中第一次給藥(first dose)之後，石蟹獼猴(Cynomolgus monkey)中R5000之濃度之線性圖。

【0024】圖7為顯示在重覆劑量毒理試驗中最後給藥(last dose)之後，石蟹獼猴(Cynomolgus monkey)中R5000之濃度之線性圖。

【0025】圖8為顯示在每日給藥R5000的男性中預測的R5000血漿濃度之圖。

【0026】圖9A為顯示在人類之單一劑量遞增臨床試驗(single-ascending-dose clinical study)中R5000劑量依賴性最大血漿濃度量(dose-dependent maximum plasma concentration level)之圖。

【0027】圖9B為顯示單一劑量投予R5000之後，隨著時間的血漿濃度之圖。

【0028】圖10A為顯示在人類中單一劑量投予R5000持續4天期間之後，隨著時間的百分比溶血(percent hemolysis)之圖。

【0029】圖10B為顯示在人類中單一劑量投予R5000之後隨著時間的百分比CH_{50}(percent CH_{50})之圖。

【0030】圖10C為顯示在人類中各種劑量持續28天期間的百分比溶血之圖。

【0031】圖11為顯示在人類中單一劑量投予R5000之後隨著時間的百分比補體活性(percent complement activity)

之圖。

【0032】圖12A為顯示在多劑量人類試驗(multi-dose human study)中相關於R5000濃度之百分比溶血的變化之圖。

【0033】圖12B為顯示在多劑量人類試驗中隨時間之R5000血漿濃度之圖。

【0034】圖13A為顯示在多劑量人類試驗中以R5000治療，補體活性隨著時間變化之圖。

【0035】圖13B為顯示在多劑量人類試驗中以R5000治療，補體活性於延長期間變化之圖。

【0036】圖14為顯示在人類中使用R5000之預測藥物血漿濃度及溶血抑制之圖。

【0037】圖15為顯示在人類中R5000的預測之 藥物動力學及藥效學之圖。

【0038】圖16A為顯示在健康人類志願者的R5000單一劑量群之溶血的圖。

【0039】圖16B為顯示有及無R5000的速效劑量(loading dose)的預測之百分比波谷血漿濃度(percent trough plasma concentration)之圖。

【0040】圖16C為顯示在人類中使用0.1 mg/kg R5000的預測之溶血抑制之圖。

【0041】圖17為顯示在患者樣本中藉由mR5000減少溶血之圖。

【0042】圖18A為顯示以R5000治療的六週過程期

間，在患者樣本中的百分比溶血之圖。

【0043】圖18B為顯示以R5000治療的七週過程期間，在患者樣本中的血紅素量的變化之圖。

【0044】圖18C為顯示以R5000治療的七週過程期間，患者乳酸鹽脫氫酶(LDH)量(個別及合併平均)變化之一對圖。

【0045】圖18D為顯示以R5000治療的六週過程期間，在患者樣本中的R5000量之圖。

【0046】圖19為顯示在C5抑制劑結合的表面電漿子共振分析期間所產生的反應單元(隨時間)之圖。

【0047】圖20為顯示在R5000或依庫珠單抗(eculizumab)存在下，PNH患者紅血球的百分比溶血之圖。

【0048】圖21為顯示在R5000或依庫珠單抗(eculizumab)的存在下，PNH患者紅血球的百分比溶血之圖。

【0049】圖22為顯示在暴露於各種濃度的依庫珠單抗(eculizumab)或R5000之後，帶有包含已知多型性p.Arg885His的重組C5之紅血球中的百分比溶血之圖。

【0050】圖23為顯示在PNH患者血清中，C5、C5：依庫珠單抗、及依庫珠單抗的濃度之圖。

【0051】圖24為顯示在R5000或另外的依庫珠單抗存在下，在依庫珠單抗-治療之PNH患者血漿中的百分比殘留溶血(percent residual hemolysis)之圖。

【實施方式】

I. 化合物及組成物

【0052】在一些具體實例中，本揭示內容提供化合物及組成物，其用來調節補體活性。此等化合物及組成物可包括阻礙補體活化之抑制劑。如本文所用，“補體活性(complement activity)”包括補體級聯(complement cascade)之活化、從補體組分諸如C3或C5形成切割產物、切割事件之後下游複合物之組裝、或是伴隨或源自補體組分例如C3或C5之切割的任何過程或事件。補體抑制劑可包括C5抑制劑，其在補體組分C5的層級阻礙補體活化。C5抑制劑可結合C5及避免其切割(藉由C5轉化酶)成切割產物C5a及C5b。如本文所用，“補體組分C5”或“C5”係定義為複合物，其由C5轉化酶切割成至少切割產物，C5a及C5b。根據本發明，“C5抑制劑”包括能抑制切割前補體組分C5複合物之處理或切割或補體組分C5之切割產物的任何化合物或組成物。

【0053】咸瞭解抑制C5切割能避免在多醣磷脂肌醇(glycosylphosphatidylinositol)(GPI)黏附蛋白質-缺陷之紅血球上的細胞溶解膜攻擊複合物(MAC)之組裝及活性。在一些例子中，本文呈現之C5抑制劑亦可結合C5b、避免C6結合及後續之C5b-9 MAC組合。

胜肽為主之化合物

【0054】在一些具體實施例中，本揭示內容之C5抑制劑為多胜肽(polypeptide)。根據本發明，任何胺基酸系分子(amino acid-based molecule)(天然或非天然)可稱為“多胜肽”且此術語涵蓋“胜肽”、“擬肽物(peptidomimetic)”、及“蛋白質(protein)”。“胜肽”傳統認為大小範圍為約4至約50個胺基酸。大於約50個胺基酸之多胜肽一般稱為“蛋白質”。

【0055】C5抑制劑多胜肽可為線性(linear)或環狀(cyclic)。環狀多胜肽包括具有作為其結構之一部分的一或多個環狀特徵(諸如迴圈(loop)及/或內部鍵聯(internal linkage))的任何多胜肽。在一些具體實施例中，當分子作為橋聯部分以連接多胜肽之二或更多個區域時，形成環狀多胜肽。如本文所用，術語“橋聯部分(bridging moiety)”係指多胜肽中之二個相鄰或非相鄰的胺基酸、非天然胺基酸或非胺基酸(non-amino acid)之間所形成之橋(bridge)之一或多個組分。橋聯部分可為任何尺寸或組成。在一些具體實施例中，橋聯部分可包含二個相鄰或非相鄰胺基酸、非天然胺基酸、非胺基酸(non-amino acid)殘基或其組合之間的一或多個化學鍵。在一些具體實施例中，此等化學鍵可介於在相鄰或非相鄰胺基酸、非天然胺基酸、非胺基酸殘基或其組合上之一或多個官能基之間。橋聯部分可包括醯胺鍵(內醯胺)、雙硫鍵、硫醚鍵(thioether bond)、芳香族環、三唑環、及烴鏈之一或多者。在一些具體實施例中，橋聯部分包括胺官能基(amine functionality)及羧酸官能基(carboxylate functionality)之間

的醯胺鍵(各存在於胺基酸、非天然胺基酸或非胺基酸殘基側鏈)。在一些具體實施例中，胺或羧酸官能基為非胺基酸殘基或非天然胺基酸殘基之部分。

【0056】C5抑制劑多胜肽可透過羧基末端、胺基末端、或透過任何其他方便的附著點(諸如，例如，透過半胱胺酸之硫(例如透過序列中二個半胱胺酸殘基之間的雙硫鍵形成)或任何胺基酸殘基之側鏈)而環化。形成環狀迴圈之其他鍵聯可包括，但不限於：順丁烯二醯亞胺鍵聯、醯胺鍵聯、酯鍵聯、醚鍵聯、硫醚鍵聯(thiol ether linkage)、脲鍵聯、或乙醯胺鍵聯。

【0057】在一些具體實施例中，使用內醯胺部分(lactam moiety)形成本發明環狀C5抑制劑多胜肽。此等環狀多胜肽可藉由例如使用標準Fmoc化學(standard Fmoc chemistry)在固態撐體王氏樹脂(Wang resin)上合成而形成。在一些例子中，Fmoc-ASP(烯丙基)-OH及Fmoc-LYS(alloc)-OH併入多胜肽以作為內醯胺橋形成之前驅物單體。

【0058】本發明C5抑制劑多胜肽可為擬肽物(peptidomimetic)。“擬肽物”或“多胜肽擬態物(polypeptide mimetic)”為多胜肽，其中分子包含沒在天然多胜肽(即包括僅20種蛋白胺基酸之多胜肽)中發現的結構元素。在一些具體實施例中，擬肽物能夠概括(recapitulating)或模仿天然胜肽之生物作用。擬肽物可在許多方面與天然多胜肽不同，例如透過在主幹結構改變或透過存在非自然發生之

胺基酸。在一些例子中，擬肽物可包括具有側鏈之胺基酸(未被在已知的20種蛋白胺基酸中發現)；用於造成分子端部或內部部分之間的環化作用之非多胜肽系橋聯部分；由甲基(N-甲基化(N-methylation))或其他烷基取代醯胺鍵氫部分；以對化學或酵素處理有抗性之化學基團或鍵替代胜肽鍵；N-及C-端修飾；及/或與非胜肽延伸(non-peptidic extension)(諸如聚乙二醇、脂質、碳水化合物、核苷、核苷酸、核苷鹼基、各種小分子、或磷酸或硫酸基團)軛合(conjugation)。

【0059】如本文所用，術語“胺基酸”包括天然胺基酸以及非天然胺基酸之殘基。本文以如下1個字母或3個字母命名識別及稱呼20種天然蛋白胺基酸：天門冬胺酸(Asp：D)、異白胺酸(Ile：I)、蘇胺酸(Thr：T)、白胺酸(Leu：L)、絲胺酸(Ser：S)、酪胺酸(Tyr：Y)、麩胺酸(Glu：E)、苯丙胺酸(Phe：F)、 脯胺酸(Pro：P)、組胺酸(His：H)、甘胺酸(Gly：G)、離胺酸(Lys：K)、丙胺酸(Ala：A)、精胺酸(Arg：R)、半胱胺酸(Cys：C)、色胺酸(Trp：W)、纈胺酸(Val：V)、麩醯胺酸(Gln：Q)甲硫胺酸(Met：M)、天冬醯胺酸(Asn：N)。天然發生之胺基酸以其左旋(levorotary)(L)立體異構形式存在。本文所稱之胺基酸為L-立體異構物，除非另有指明。術語“胺基酸”亦包括帶有習知胺基保護基(例如乙醯基或苄氧基羰基(benzyloxycarbonyl))之胺基酸，以及在羧基末端(carboxy terminus)受保護之天然及非天然胺基酸(例如為(C1-C6)烷

基、苯基或苄基酯或醯胺；或為α-甲基苄基醯胺)。其他適當之胺基及羧基保護基為發明所屬技術領域中具有通常知識者已知(見例如，Greene, T. W.; Wutz, P. G. M., Protecting Groups In Organic Synthesis; second edition, 1991, New York, John Wiley & sons, Inc.，及其中引用之文件，其各者內容整體以引用方式併入本文)。本發明多胜肽及/或多胜肽組成物亦可包括經修飾之胺基酸。

【0060】“非天然(unnatural)”胺基酸具有未存在於上列20種天然發生之胺基酸中的側鏈或其他特徵，且包括，但不限於：N-甲基胺基酸、N-烷基胺基酸、α,α經取代之胺基酸(alpha, alpha substituted amino acid)、β-胺基酸、α-羥基胺基酸、D-胺基酸、及其他本技術領域已知的非天然胺基酸(見例如Josephson等人，(2005)J. Am. Chem. Soc. 127: 11727-11735; Forster, A. C.等人(2003)Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100: 6353-6357; Subtelny等人，(2008)J. Am. Chem. Soc. 130: 6131-6136; Hartman, M. C. T.等人(2007) PLoS ONE 2: e972；及Hartman等人，(2006)Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103: 4356-4361)。有用於最佳化本發明多胜肽及/或多胜肽組成物之其他非天然胺基酸包括，但不限於：1,2,3,4-四氫異喹啉-1-羧酸、1-胺基-2,3-氫-1H-茚-1-羧酸、高離胺酸(homolysine)、高精胺酸(homoarginine)、高絲胺酸(homoserine)、2-胺基己二酸、3-胺基己二酸、β-丙胺酸、胺基丙酸(aminopropionic acid)、2-胺基丁酸、4-胺基丁酸、5-胺基戊酸、5-胺基己

酸、6-胺基己酸、2-胺基庚酸、2-胺基異丁酸、3-胺基異丁酸、2-胺基庚二酸、鎖鏈素(desmosine)、2,3-二胺基丙酸、N-乙基甘胺酸、N-乙基天冬醯胺酸、高脯胺酸(homoproline)、羥基離胺酸、別-羥基離胺酸(allo-hydroxylysine)、3-羥基脯胺酸、4-羥基脯胺酸、異鎖鏈素(isodesmosine)、別-異白胺酸(allo-isoleucine)、N-甲基戊基甘胺酸、萘基丙胺酸、鳥胺酸、戊基甘胺酸、硫代脯胺酸(thioproline)、正纈胺酸(norvaline)、三級丁基甘胺酸、苯基甘胺酸、氮雜色胺酸(azatryptophan)、5-氮雜色胺酸、7-氮雜色胺酸、4-氟苯丙胺酸、青黴胺、肌胺酸(sarcosine)、升半胱胺酸(homocysteine)、1-胺基環丙烷羧酸、1-胺基環丁烷羧酸、1-胺基環戊烷羧酸、1-胺基環己烷羧酸、4-胺基四氫-2H-哌喃-4-羧酸、(S)-2-胺基-3-(1H-四唑-5-基)丙酸、環戊基甘胺酸、環己基甘胺酸、環丙基甘胺酸、η-ω-甲基-精胺酸、4-氯苯丙胺酸、3-氯酪胺酸、3-氟酪胺酸、5-氟色胺酸、5-氯色胺酸、瓜胺酸、4-氯-高苯丙胺酸(4-chloro-homophenylalanine)、高苯丙胺酸(homophenylalanine)、4-胺基甲基-苯丙胺酸、3-胺基甲基-苯丙胺酸、辛基甘胺酸、正白胺酸、傳明酸(tranexamic acid)、2-胺基戊酸、2-胺基己酸、2-胺基庚酸、2-胺基辛酸、2-胺基壬酸、2-胺基癸酸、2-胺基十一酸(2-amino undecanoic acid)、2-胺基十二酸(2-amino dodecanoic acid)、胺基戊酸、及2-(2-胺基乙氧基)乙酸、2-哌啶甲酸(pipecolic acid)、2-羧基吖咀(2-carboxy azetidine)、六氟

白胺酸、3-氟纈胺酸、2-胺基-4,4-二氟-3-甲基丁酸、3-氟-異白胺酸、4-氟異白胺酸、5-氟異白胺酸、4-甲基-苯基甘胺酸、4-乙基-苯基甘胺酸、4-異丙基-苯基甘胺酸、(S)-2-胺基-5-疊氮基戊酸((S)-2-amino-5-azidopentanoic acid)(本文亦稱為“X02”)、(S)-2-胺基庚-6-烯酸(本文亦稱為“X30”)、(S)-2-胺基戊-4-炔酸(本文亦稱為“X31”)、(S)-2-胺基戊-4-烯酸(本文亦稱為“X12”)、(S)-2-胺基-5-(3-甲基胍基)戊酸、(S)-2-胺基-3-(4-(胺基甲基)苯基)丙酸、(S)-2-胺基-3-(3-(胺基甲基)苯基)丙酸、(S)-2-胺基-4-(2-胺基苯并[d]噁唑-5-基)丁酸、(S)-白胺醇((S)-leucinol)、(S)-纈胺醇((S)-valinol)、(S)-三級-白胺醇((S)-tert-leucinol)、(R)-3-甲基丁烷-2-胺((R)-3-methylbutan-2-amine)、(S)-2-甲基-1-苯基丙烷-1-胺((S)-2-methyl-1-phenylpropan-1-amine)、及(S)-N,2-二甲基-1-(吡啶-2-基)丙烷-1-胺((S)-N,2-dimethyl-1-(pyridin-2-yl)propan-1-amine)、(S)-2-胺基-3-(噁唑-2-基)丙酸、(S)-2-胺基-3-(噁唑-5-基)丙酸、(S)-2-胺基-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)丙酸、(S)-2-胺基-3-(1,2,4-噁二唑-3-基)丙酸、(S)-2-胺基-3-(5-氟-1H-吲唑-3-基)丙酸、及(S)-2-胺基-3-(1H-吲唑-3-基)丙酸、(S)-2-胺基-3-(噁唑-2-基)丁酸、(S)-2-胺基-3-(噁唑-5-基)丁酸、(S)-2-胺基-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)丁酸、(S)-2-胺基-3-(1,2,4-噁二唑-3-基)丁酸、(S)-2-胺基-3-(5-氟-1H-吲唑-3-基)丁酸、及(S)-2-胺基-3-(1H-吲唑-3-基)丁酸、2-(2’MeO苯基)-2-胺基乙酸、四氫3-異喹啉羧酸及彼等之立體異構物(包括，但不

限於：D及L異構物)。

【0061】有用於最佳化本發明多胜肽或多胜肽組成物之其他非天然胺基酸包括，但不限於：氟化胺基酸，其中一或多個碳鍵結之氫原子係經氟替代。所包括之氟原子之數目的範圍可為1達及包括所有氫原子。此等胺基酸之例子包括，但不限於：3-氟脯胺酸、3,3-二氟脯胺酸、4-氟脯胺酸、4,4-二氟脯胺酸、3,4-二氟脯胺酸(3,4-difluroproline)、3,3,4,4-四氟脯胺酸、4-氟色胺酸、5-氟色胺酸(5-flurotryptophan)、6-氟色胺酸、7-氟色胺酸、及彼等之立體異構物。

【0062】有用於最佳化本發明多胜肽之其他非天然胺基酸包括，但不限於：在α-碳經二取代(disubstitute)者。這些包括在α-碳上的二個取代基為相同之胺基酸，例如α-胺基異丁酸、及2-胺基-2-乙基丁酸，以及其中取代基為不同者，例如α-甲基苯基甘胺酸及α-甲基脯胺酸。此外，在α-碳上之取代基可一起形成環，例如1-胺基環戊烷羧酸、1-胺基環丁烷羧酸、1-胺基環己烷羧酸、3-胺基四氫呋喃-3-羧酸、3-胺基四氫哌喃-3-羧酸、4-胺基四氫哌喃-4-羧酸、3-胺基吡咯啶-3-羧酸、3-胺基哌啶-3-羧酸、4-胺基哌啶-4-羧酸、及彼等之立體異構物。

【0063】有用於最佳化本發明多胜肽或多胜肽組成物之另外的非天然胺基酸包括，但不限於：色胺酸之類似物，其中吲哚環系統係經另一個9或10員雙環環系統(包括0、1、2、3或4個獨立選自N、O、或S之雜原子)替代。各

環系統可為飽和、部分未飽和、或完全未飽和。環系統可在任何可取代之原子經0、1、2、3、或4個取代基取代。各取代基可獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、COOR、CONRR'、側氧基、OR、NRR'。各R及R'可獨立地選自H、C1-C20烷基、或C1-C20烷基-O-C1-20烷基。

【0064】在一些具體實施例中，色胺酸之類似物(本文亦稱為"色胺酸類似物")可有用於最佳化本發明之多胜肽或多胜肽組成物。色胺酸類似物可包括，但不限於：5-氟色胺酸[(5-F)W]、5-甲基-O-色胺酸[(5-MeO)W]、1-甲基色胺酸[(1-Me-W)或(1-Me)W]、D-色胺酸(D-Trp)、氮雜色胺酸(azatryptophan)(包括，但不限於：4-氮雜色胺酸、7-氮雜色胺酸及5-氮雜色胺酸)、5-氯色胺酸、4-氟色胺酸、6-氟色胺酸、7-氟色胺酸、及彼等之立體異構物。除非有相反指示，否則如本文所用之術語"氮雜色胺酸(azatryptophan)"及其縮寫"azaTrp"係指7-氮雜色胺酸。

【0065】有用於最佳化本發明之多胜肽及/或多胜肽組成物之經修飾之胺基酸殘基包括，但不限於：經化學阻擋(chemically blocked)(可逆或不可逆)者；在其N-端胺基基團或其側鏈基團上經化學修飾(chemically modified)者；在醯胺主幹中經化學修飾者，例如，N-甲基化之D(非天然胺基酸)及L(天然胺基酸)立體異構物；或殘基，其中側鏈官能基經化學修飾成另一官能基。在一些具體實施例中，經修飾之胺基酸包括但不限於：甲硫胺酸亞碸(methionine sulfoxide)；甲硫胺酸碸(methionine

sulfone)；天門冬胺酸-(β-甲基酯)，天門冬胺酸之經修飾之胺基酸；N-乙基甘胺酸，甘胺酸之經修飾之胺基酸；丙胺酸甲醯胺(alanine carboxamide)；及/或丙胺酸的經修飾之胺基酸。非天然胺基酸可從Sigma-Aldrich(St. Louis, MO)、Bachem(Torrance, CA)或其他供應商購買。非天然胺基酸可進一步包括US專利公開案號US 2011/0172126的表2所列之任一者，其內容整體以引用方式併入本文。

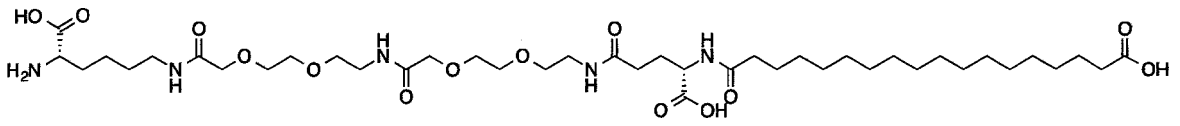
【0066】本發明思及本文呈現之多胜肽的變體(variant)及衍生物(derivative)。這些包括取代(substitutional)、插入(insertional)、刪除(deletional)及共價(covalent)之變體及衍生物。如本文所用，術語“衍生物”與術語“變體”同義地使用且指相對於參考分子或起始分子而言已以任何方式修飾或改變之分子。

【0067】本發明多胜肽可包括任一下列組分、特徵或部分(moiety)，其中本文所用之縮寫包括：“Ac”及“NH2”分別指乙醯基及醯胺化(amidated)末端；“Nvl”代表正纈胺酸；“Phg”代表苯基甘胺酸；“Tbg”代表三級丁基甘胺酸；“Chg”代表環己基甘胺酸；“(N-Me)X”代表胺基酸之N-甲基化形式，由字母或三個字母的胺基酸代號所示的胺基酸代替變量“X”，寫成N-甲基-X [例如(N-Me)D或(N-Me)Asp代表天門冬胺酸之N-甲基化形式或N-甲基-天門冬胺酸]；“azaTrp”代表氮雜色胺酸(azatryptophan)；“(4-F)Phe”代表4-氟苯丙胺酸；“Tyr(OMe)”代表O-甲基酪胺酸、“Aib”代表胺基異丁酸；“(homo)F”或“(homo)Phe”代表高苯丙胺酸

(homophenylalanine)；“(2-OMe)Phg”係指2-O-甲基苯基甘胺酸；“(5-F)W”係指5-氟色胺酸；“D-X”係指給定胺基酸“X”之D-立體異構物[例如(D-Chg)代表D-環己基甘胺酸]；“(5-MeO)W”係指5-甲基-O-色胺酸；“homoC”係指 升半胱胺酸；“(1-Me-W)”或“(1-Me)W”係指1-甲基色胺酸；“Nle”係指正白胺酸；“Tiq”係指四氫異喹啉殘基；“Asp(T)”係指(S)-2-胺基-3-(1H-四唑-5-基)丙酸；“(3-Cl-Phe)”係指3-氯苯丙胺酸；“[(N-Me-4-F)Phe]”或“(N-Me-4-F)Phe”係指N-甲基-4-氟苯丙胺酸；“(m-Cl-homo)Phe”係指間氯高苯丙胺酸(meta-chloro homophenylalanine)；“(des-胺基)C”係指3-硫基丙酸(3-thiopropionic acid)；“(α-甲基)D”係指α-甲基L-天門冬胺酸；“2Nal”係指2-萘基丙胺酸；“(3-胺基甲基)Phe”係指3-胺基甲基-L-苯丙胺酸；“Cle”係指環白胺酸(cycloleucine)；“Ac-哌喃(Ac-Pyran)”係指4-胺基-四氫-哌喃-4-羧酸；“(Lys-C16)”係指N-ε-軟脂醯基離胺酸(N-ε-palmitoyl lysine)；“(Lys-C12)”係指N-ε-月桂基離胺酸(N-ε-lauryl lysine)；“(Lys-C10)”係指N-ε-癸醯基離胺酸(N-ε-capryl lysine)；“(Lys-C8)”係指N-ε-辛酸離胺酸(N-ε-caprylic lysine)；“[x茬基(y, z)]([xXylyl(y, z)])”係指在二個含氫硫基(thiol)之胺基酸之間的茬基橋聯部分，其中，x可為m、p或o，以指使用間-、對-或鄰-二溴茬(分別)產生橋聯部分(bridging moiety)且數字識別符號，y及z，設為於參與環化作用之胺基酸的多胜肽中之胺基酸位置；“[環(y,z)]”係指二個胺基酸殘基之間的鍵形成，其中數字識別

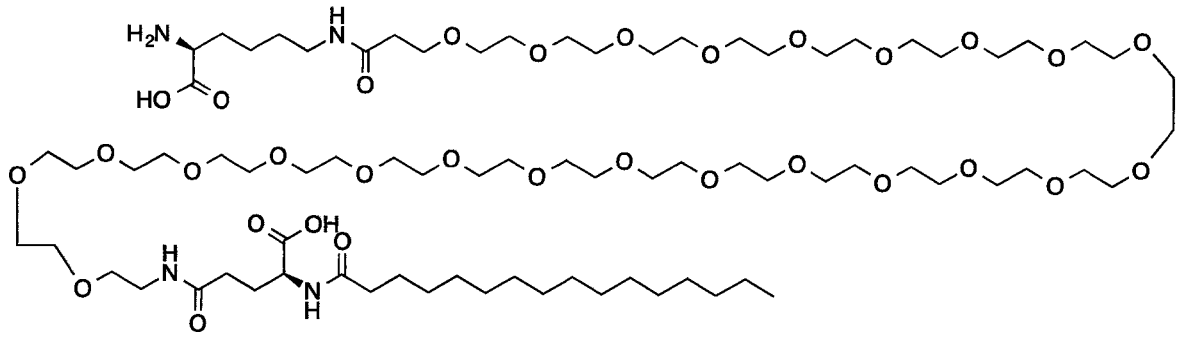
符號，y及z，設為參與該鍵中之殘基的位置；“[環-烯烴基(y,z)]([cyclo-olefinyl(y,z)])”係指藉由烯烴置換(olefin metathesis)而在二個胺基酸殘基之間形成鍵，其中數字識別符號，y及z，設為參與該鍵中之殘基的位置；“[環-硫烷基(y,z)]”係指二個胺基酸殘基之間形成硫醚鍵，其中數字識別符號，y及z，設為參與該鍵中之殘基的位置；“[環-三唑基(y,z)]”係指二個胺基酸殘基之間形成三唑環，其中數字識別符號，y及z，設為參與該鍵中之殘基的位置。“B20”係指N-ε-(PEG2-γ-麩胺酸-N-α-十八碳二酸)離胺酸[亦已知為(1S,28S)-1-胺基-7,16,25,30-四側氧基-9,12,18,21-四氧雜-6,15,24,29-四氮雜四十六烷-1,28,46-三羧酸((1S,28S)-1-amino-7,16,25,30-tetraoxo-9,12,18,21-tetraoxa-6,15,24,29-tetraazahexatetracontane-1,28,46-tricarboxylic acid)]。

B20



【0068】“B28”係指N-ε-(PEG24-γ-麩胺酸-N-α-十六醯基)離胺酸。

B28



【0069】“K14”係指N-ε-1-(4,4-二甲基-2,6-二側氧基環己-1-亞基)-3-甲基丁基-L-離胺酸(N-ε-1-(4,4-dimethyl-2,6-dioxocyclohex-1-ylidene)-3-methylbutyl-L-lysine)。所有其他符號係指標準單字母胺基酸代號。

【0070】一些C5抑制劑多胜肽包括約5個胺基酸至約10個胺基酸、約6個胺基酸至約12個胺基酸、約7個胺基酸至約14個胺基酸、約8個胺基酸至約16個胺基酸、約10個胺基酸至約18個胺基酸、約12個胺基酸至約24個胺基酸、或約15個胺基酸至約30個胺基酸。在一些例子中，C5抑制劑多胜肽包括至少30個胺基酸。

【0071】一些本發明C5抑制劑包括C-端脂質部分(C-terminal lipid moiety)。此等脂質部分可包括脂肪醯基(例如飽和或未飽和脂肪醯基)。在一些例子中，脂肪醯基可為軟脂醯基。

【0072】具有脂肪醯基(fatty acyl group)之C5抑制劑可包括一或多個將脂肪酸加到胜肽之分子連接子。此等分子連接子可包括胺基酸殘基。在一些例子中，L-γ麩胺酸殘基可被用作為分子連接子。在一些例子中，分子連接子

可包括一或多個聚乙二醇(PEG)連接子。本發明PEG連接子可包括約1至約5、約2至約10、約4至約20、約6至約24、約8至約32、或至少32個PEG單元。

【0073】本發明C5抑制劑可具有分子量為約200 g/mol至約600 g/mol、約500 g/mol至約2000 g/mol、約1000 g/mol至約5000 g/mol、約3000 g/mol至約4000 g/mol、約2500 g/mol至約7500 g/mol、約5000 g/mol至約10000 g/mol、或至少10000 g/mol。

【0074】在一些具體實施例中，本發明C5抑制劑多胜肽包括R5000。R5000核心胺基酸序列([環(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-K；SEQ ID NO: 1)包括15個胺基酸(皆L-胺基酸)，包括4個非天然胺基酸[N-甲基-天門冬胺酸或“(N-Me)D”，三級丁基甘胺酸或“Tbg”，7-氮雜色胺酸或“azaTrp”，以及環己基甘胺酸或“Chg”]；多胜肽序列之K1及D6之間的內醯胺橋(lactam bridge)；及具有經修飾之側鏈的C-端離胺酸殘基，形成N-ε-(PEG24-γ-麩胺酸-N-α-十六醯基)離胺酸殘基(本文亦稱為“B28”)。C-端離胺酸側鏈修飾包括聚乙二醇(PEG)間隔子(PEG24)，而PEG24係附著至與軟脂醯基衍生之L-γ麩胺酸殘基。

【0075】在一些具體實施例中，本發明包括R5000之變體(variant)。在一些R5000變體中，C-端離胺酸側鏈部分可經修改。在一些例子中，C-端離胺酸側鏈部分之PEG24間隔子(具有24個PEG次單元)可包括較少或額外之

PEG次單元。在其他例子中，C-端離胺酸側鏈部分之軟脂醯基可經另一飽和或未飽和脂肪酸取代。在其他例子中，C-端離胺酸側鏈部分之L-γ麩胺酸連接子(PEG及醯基之間)可經替代胺基酸或非胺基酸連接子所取代。

【0076】在一些具體實施例中，C5抑制劑可包括R5000的活性(active)代謝物(metabolite)或變體(variant)。代謝物可包括R5001。如本文所用，術語“R5001”係指R5000帶有軟脂醯基尾部(palmitoyl tail)的ω-羥化作用(ω-hydroxylation)之變體。R5001可合成或可藉由R5000前驅物的羥化作用而形成。R5001可能夠以與R5000結合到C5相等或類似的平衡解離常數(equilibrium dissociation constant)(K_D)結合到C5(例如約為R5000結合到C5之K_D的±20%)。R5001可能夠以與R5000相等或類似的半最大抑制濃度(half maximal inhibitory concentration)(IC_{50})(例如為R5000於抑制C5切割之IC_{50}的±20%)來抑制C5切割(C5 cleavage)及/或阻礙與C5切割相關之一或多個下游事件。R5001可能夠以與R5000相等或類似的IC_{50}(例如為約R5000於抑制溶血之IC_{50}的±20%)來抑制補體-依賴性溶血(complement-dependent hemolysis)。

【0077】在一些具體實施例中，R5000變體可包括對R5000中之核心多胜肽序列之修飾，其可與R5000之環狀或C-端離胺酸側鏈部分特徵之一或多者組合使用。此等變體可具有與(SEQ ID NO: 1)之核心多胜肽序列有至少50%、至少55%、至少65%、至少70%、至少80%、至少

85%、至少90%、或至少95%之序列同一性(sequence identity)。

【0078】在一些例子中，R5000變體可藉由在非於R5000中所用之胺基酸之間形成內醯胺橋而環化。

【0079】本發明C5抑制劑可經發展或經修飾以達到特定結合特性。抑制劑結合(inhibitor binding)可藉由測定與特定目標之締合(association)及/或解離(dissociation)之速率而評估。在一些例子中，化合物展現與目標的強且快速之締合，還有慢的解離速率。在一些具體實施例中，本發明C5抑制劑展現與C5的強且快速之締合。此等抑制劑可另展現與C5之慢的解離速率。

【0080】結合至C5補體蛋白質之本發明C5抑制劑可以下述平衡解離常數(K_D)結合至C5補體蛋白質：約0.001 nM至約0.01 nM、約0.005 nM至約0.05 nM、約0.01 nM至約0.1 nM、約0.05 nM至約0.5 nM、約0.1 nM至約1.0 nM、約0.5 nM至約5.0 nM、約2 nM至約10 nM、約8 nM至約20 nM、約15 nM至約45 nM、約30 nM至約60 nM、約40 nM至約80 nM、約50 nM至約100 nM、約75 nM至約150 nM、約100 nM至約500 nM、約200 nM至約800 nM、約400 nM至約1,000 nM或至少1,000 nM。

【0081】在一些具體實施例中，本發明C5抑制劑阻礙由C5形成或產生C5a。在一些例子中，補體活化替代路徑之活化之後，阻礙C5a的形成或產生。在一些例子中，本發明C5抑制劑阻礙膜攻擊複合物(MAC)之形成。此MAC形

成抑制可由C5抑制劑結合到C5b次單元所致。C5抑制劑結合到C5b次單元可避免C6結合，造成阻礙MAC 形成。在一些具體實施例中，此MAC形成抑制係發生在典型、替代、或凝集素路徑活化之後。

【0082】本發明C5抑制劑可使用化學方法合成。在一些例子中，此合成消除了與在哺乳動物細胞株中製造生物產物有關的風險。在一些例子中，化學合成可比生物產生方法更為簡單且更具成本效益。

【0083】在一些具體實施例中，C5抑制劑(例如R5000及/或其活性代謝物或變體)組成物可為醫藥組成物，包含至少一醫藥上可接受的賦形劑。在一些具體實施例中，醫藥上可接受的賦形劑可包括鹽及緩衝劑之至少一者。鹽可為氯化鈉。緩衝劑可為磷酸鈉。氯化鈉可以濃度約0.1 mM至約1000 mM存在。在一些例子中，氯化鈉可以濃度約25 mM至約100 mM存在。磷酸鈉可以濃度約0.1 mM至約1000 mM存在。在一些例子中，磷酸鈉以濃度為約10 mM至約100 mM存在。

【0084】在一些具體實施例中，C5抑制劑(例如R5000及/或其活性代謝物或變體)組成物可包括約0.01 mg/mL至約4000 mg/mL的C5抑制劑。在一些例子中，C5抑制劑以濃度約1 mg/mL至約400 mg/mL存在。

同位素變異(Isotopic variation)

【0085】本發明之多胜肽可包含一或更多為同位素之

原子。如本文所用，術語“同位素(isotope)”係指具有一或多個額外中子之化學元素。在一具體實施例中，本發明之多胜肽可經氘化。如本文所用，術語“氘化(deuterate)”係指具有一或多個氫原子經氘同位素(deuterium isotope)替代之物質。氘同位素為氫的同位素。氫之核含有一質子而氘核則含有質子及中子兩者。本發明之化合物及醫藥組成物可經氘化以改變物理性質諸如安定性，或使之能用在診斷及實驗應用。

II. 使用方法

【0086】本文提供使用本發明之化合物及/或組成物調節補體活性之方法。

治療適應症(Therapeutic indication)

【0087】所有免疫活性(先天性及適應性)之一重要構成要素為免疫系統區別自體及非自體細胞之能力。當免疫系統無法做出此區別時，病變發生。在補體系統的例子，脊椎動物細胞表現抑制性蛋白質，其保護彼等免於受到補體級聯之影響，且此確保補體系統係針對微生物病原體。許多補體相關之失調及疾病係與補體級聯導致的不正常破壞自體細胞相關。

【0088】本發明之方法包括以本發明之化合物及組成物治療補體相關之失調之方法。本文所稱之“補體相關之失調(complement-related disorder)”可包括與補體系統功能

障礙相關之任何狀況，例如補體組分諸如C5之切割或處理。

【0089】在一些具體實施例中，本發明之方法包括在個體中抑制補體活性之方法。在一些例子中，個體中經抑制之補體活性百分比可為至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%、或至少99.9%。在一些例子中，此補體活性之抑制及/或最大抑制的量可在投予後約1小時至投予後約3小時、投予後約2小時至投予後約4小時、投予後約3小時至投予後約10小時、投予後約5小時至投予後約20小時、或投予後約12小時至投予後約24小時達到。補體活性之抑制可持續達至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少2週、至少3週、或至少4週之時期。在一些例子中，此抑制量可透過每日投予達到。此每日投予可包括投予達至少2天、達至少3天、達至少4天、達至少5天、達至少6天、達至少7天、達至少2週、達至少3週、達至少4週、達至少2個月、達至少4個月、達至少6個月、達至少1年、或達至少5年。在一些例子中，個體可經投予本揭示內容之化合物或組成物達此個體之終身。

【0090】在一些具體實施例中，本發明之方法包括抑制個體的C5活性之方法。本文所用之“C5依賴性補體活性(C5-dependent complement activity)”或“C5活性(C5

activity)”係指透過切割C5而活化補體級聯、C5下游切割產物之組裝、或伴隨或源自C5切割之任何其他過程或事件。在一些例子中，個體中經抑制之C5活性百分比可為至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%、或至少99.9%。

【0091】在一些具體實施例中，本發明之方法可包括藉由投予有需要之個體或患者一或多種本發明之化合物或組成物以抑制溶血之方法。根據一些此等方法，溶血可減少約25%至約99%。在其他具體實施例，溶血減少約10%至約40%、約25%至約75%、約30%至約60%、約50%至約90%、約75%至約95%、約90%至約99%、或約97%至約99.5%。在一些例子中，溶血減少至少50%、60%、70%、80%、90%或95%。

【0092】根據一些方法，抑制溶血百分比(percent inhibition of hemolysis)為約≥90%至約≥99%(例如≥91%、≥92%、≥93%、≥94%、≥95%、≥96%、≥97%、≥98%)。在一些例子中，此溶血之抑制及/或最大抑制的量可在投予後約1小時至投予後約3小時、投予後約2小時至投予後約4小時、投予後約3小時至投予後約10小時、投予後約5小時至投予後約20小時或投予後約12小時至投予後約24小時達到。溶血活性量之抑制可持續達至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少2週、

至少3週、或至少4週之時期。在一些例子中，此抑制量可透過每日投予達到。此每日投予可包括投予達至少2天、達至少3天、達至少4天、達至少5天、達至少6天、達至少7天、達至少2週、達至少3週、達至少4週、達至少2個月、達至少4個月、達至少6個月、達至少1年、或達至少5年。在一些例子中，個體可經投予本揭示內容之化合物或組成物達此個體之終身。

【0093】本發明C5抑制劑可用於治療一或多種適應症，其中很少或沒有因C5抑制劑治療而發生的不良反應(adverse effect)。在一些例子中，並無不良的心血管、呼吸、及/或中樞神經系統(CNS)反應發生。在一些例子中，心跳速率及/或動脈血壓並無改變發生。在一些例子中，呼吸速率、潮氣容量、及/或分容量(minute volume)並無改變發生。

【0094】在疾病標記或症狀之文中“下降”或“減少”意指該量顯著降低，通常是統計學上顯著。降低可為例如，至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或更多，較佳為降至沒有這種失調的個體接受的正常範圍內的量。

【0095】在疾病標記或症狀之文中“增加”或“提高”意指該量顯著上升，通常是統計學上顯著。增加可為例如，至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或更多，較佳為達沒有這種失調的個體接受的正常範圍內的量。

【0096】一或多個疾病狀態參數有顯著改善(通常是統計學上顯著)、或者未能惡化或發展其預期之症狀時，

治療或預防效果是明顯的。舉例而言，疾病之可測量參數有至少10%、較佳為至少20%、30%、40%、50%或更多之有利的改變，可表示有效治療。給定化合物或組成物之效力亦可使用本領域已知針對給定疾病之實驗動物模式來判斷。使用實驗動物模式時，當觀察到在標記或症狀上有統計學上顯著的調節時，則治療效力為明顯的。

陣發性夜間血紅素尿症(Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)

【0097】在一些具體實施例中，本文提供以本發明之化合物或組成物例如醫藥組成物治療陣發性夜間血紅素尿症(PNH)之方法。PNH為罕見的補體相關之失調，成因為磷脂酸肌醇聚醣錨定物生合成(phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis)之第A類(PIG-A)基因的後天性突變(起於多能造血幹細胞)(Pu, J. J.等人，Clin Transl Sci. 2011 Jun; 4(3): 219-24)。PNH特徵為骨髓失調(bone marrow disorder)、溶血性貧血及血栓。PIG-A基因產物對於產生醣脂類錨定物(glycolipid anchor)之多醣磷脂肌醇(glycosylphosphatidylinositol)(GPI)(其用於將蛋白質拴於細胞膜)是必要的。負責保護細胞免於端補體複合物之溶解活性的二個補體-調節蛋白，CD55(衰退加速因子(decay accelerating factor))及CD59(反應性溶解(reactive lysis)的膜抑制劑(membrane inhibitor))，在無GPI下變成無功能。此導致C5活化且累積特定補體蛋白質在紅血球(RBC)表面，造成這些細胞的補體媒介之破壞。

【0098】患有PNH之患者一開始呈現有血紅素尿(hemoglobinuria)、腹痛、平滑肌張力不全(smooth muscle dystonias)、及疲勞，例如PNH相關之症狀或失調。PNH特徵還有血管內溶血(intravascular hemolysis)(疾病之主要臨床表現)及靜脈血栓(venous thrombosis)。靜脈血栓可發生在不尋常位置，包括，但不限於：肝靜脈、腸繫膜靜脈、大腦靜脈、及皮膚靜脈。(Parker, C.等人，2005. Blood. 106: 3699-709及Parker, C. J., 2007. Exp Hematol. 35: 523-33)。目前，依庫珠單抗(eculizumab) (SOLIRIS®, Alexion Pharmaceuticals, Cheshire, CT)，一種C5抑制劑單株抗體，為唯一核准治療PNH。

【0099】以依庫珠單抗(eculizumab)治療在多數PNH患者造成對血管內溶血的適當控制(Schrezenmeier, H.等人，2014. Haematologica. 99: 922-9)。然而，Nishimura及同僚已描述在日本有11位患者(有PNH患者之3.2%)在C5基因具有突變，其使依庫珠單抗(eculizumab)無法結合到C5且對抗體治療無反應(Nishimura, J-I.等人，2014. N Engl J Med. 370: 632-9)。再者，在醫療專業人員監督下每2週以IV輸注投予依庫珠單抗(eculizumab)，對患者不方便且造成負擔。

【0100】長期IV投予有可能導致嚴重併發症諸如感染、局部血栓、血腫、及逐漸減少靜脈通路(venous access)。此外，依庫珠單抗(eculizumab)為大蛋白質，與免疫原性及過敏之風險相關。最後，依庫珠單抗(eculizumab)結合

C5及避免C5b產生，然透過不完全抑制產生的任何C5b會啟動MAC形成並造成溶血。

【0101】患PNH患者之周邊血液可在正常與不正常細胞的比例有變化。疾病可根據International PNH Interest Group依照臨床特徵、骨髓特徵、及GPI-AP-缺陷之多型核白血球(PMN)之百分比，而作次分類。因為GPI-AP-缺陷之紅血球(GPI-AP-deficient red blood cell)在PNH患者中對破壞更敏感，PMN之流式細胞儀分析被認為更有情報性(Parker, C. J., 2012. Curr Opin Hematol. 19: 141-8)。在典型PNH之流式細胞儀分析顯示50至100% GPI-AP-缺陷PMN。

【0102】PNH之溶血性貧血係獨立於自體抗體(Coombs陰性)且源自補體替代路徑(AP)不受控之活化。

【0103】在一些具體實施例中，本發明之化合物及組成物，例如醫藥組成物，特別有用於治療PNH。此等化合物及組成物可包括C5抑制劑(例如R5000及/或其活性代謝物或變體)。有用於治療PNH之本發明C5抑制劑可在一些例子中，阻礙C5切割成C5a及C5b。在一些例子中，本發明C5抑制劑可用作為對PNH之依庫珠單抗(eculizumab)療法之替代方案。不像依庫珠單抗(eculizumab)，本發明C5抑制劑可結合C5b、避免C6結合及後續之C5b-9 MAC之組裝。

【0104】在一些例子中，R5000及/或其活性代謝物或變體，單獨或在組成物中，可用於治療個體之PNH。該等

個體可包括已對其他治療(例如依庫珠單抗(eculizumab))具有不良反應、無反應、展現減少的反應性、或展現抗性之個體。在一些具體實施例中，以本揭示內容之化合物及組成物治療可以劑量依賴性方式(dose dependent manner)抑制PNH紅血球溶血。

【0105】在一些具體實施例中，在治療方案中R5000及/或其活性代謝物或變體係組合依庫珠單抗(eculizumab)投予，可涉及並行治療(parallel treatment)或連續治療(serial treatment)。

【0106】依據序列及結構數據，R5000及/或其活性代謝物或變體可特別有用於在有限數目的帶有C5基因多型性的患者(使依庫珠單抗(eculizumab)無法結合到C5)中治療PNH。此患者的一例子為具有單一誤義(missense)C5異型組合(heterozygous)突變c.2654G->A(其預測多型性p.Arg885His (R885H；用於描述在位置885的此及其他多型性，見Nishimura, J. et al., N Engl J Med. 2014. 370 (7): 632-9，其內容整體以引用方式併入本文))者。此突變破壞依庫珠單抗(eculizumab)結合到帶有突變的C5之能力。然而，R5000及R5001能夠結合帶有R885H取代(R885H substitution)之C5。因此，在一些具體實施例中，本揭示內容之方法包括在帶有多型性p.Arg885His之患者中抑制C5活性及/或治療PNH。

【0107】像依庫珠單抗(eculizumab)，R5000及R5001阻礙C5被蛋白分解切割成C5a及C5b。不像依庫珠單抗

(eculizumab)，R5000及R5001亦可結合到C5b及阻礙與C6之締合，避免MAC之後續組裝。因此，有利地，避免任何因為R5000及/或R5001不完全抑制所產生的C5b與C6結合及避免MAC之完成組裝。

【0108】在一些例子中，R5000及/或其活性代謝物或變體可用作為於PNH患者替代依庫珠單抗(eculizumab)之療法，且可提供增加之效力，而無IV投予之不方便和不利條件及已知與單株抗體相關的免疫原性及過敏之風險。再者，長期IV投予的嚴重併發症諸如感染、靜脈通路損失、局部血栓、及血腫，可由皮下(SC)注射給予R5000及/或R5001克服。

【0109】在一些具體實施例中，本揭示內容之方法包括治療先前未以依庫珠單抗(eculizumab)治療的個體之PNH。此方法可包括投予C5抑制劑到個體。C5抑制劑可包括R5000及/或其代謝物或變體。在一些態樣中，以規律間隔投予C5抑制劑二或更多次。間隔可為約每小時至約每12小時、約每2小時至約每24小時、約每4小時至約每36小時、約每8小時至約每48小時、約每12小時至約每60小時、約每18小時至約每72小時、約每30小時至約每84小時、約每40小時至約每96小時、約每50小時至約每108小時、約每60小時至約每120小時、約每70小時至約每132小時、約每80小時至約每168小時、約每天至約每週、約每週至約每月、或長於每月。C5抑制劑投予可包括以初始速效劑量(initial loading dose)投予C5抑制劑。初始速效劑量

可為約0.01 mg/kg至約1 mg/kg、約0.05 mg/kg至約2 mg/kg、約0.1 mg/kg至約3 mg/kg、約0.2 mg/kg至約4 mg/kg、約0.3 mg/kg至約5 mg/kg、約0.6 mg/kg至約6 mg/kg、約1.5 mg/kg至約10 mg/kg、或約5 mg/kg至約50 mg/kg。C5抑制劑投予可包括以初始治療劑量投予C5抑制劑。初始治療劑量可包括在初始速效劑量之後以規律間隔投予C5抑制劑二或更多次。初始治療劑量可為約0.01 mg/kg至約1 mg/kg、約0.05 mg/kg至約2 mg/kg、約0.1 mg/kg至約3 mg/kg、約0.2 mg/kg至約4 mg/kg、約0.3 mg/kg至約5 mg/kg、約0.6 mg/kg至約6 mg/kg、約1.5 mg/kg至約10 mg/kg、或約5 mg/kg至約50 mg/kg。以初始治療劑量投予一段時期之後，可以經修改之治療劑量取代初始治療劑量。該時期可為約1天至約10天、約1週至約3週、約2週至約4週、或超過4週。經修改之治療劑量(modified treatment dose)可為約0.01 mg/kg至約1 mg/kg、約0.05 mg/kg至約2 mg/kg、約0.1 mg/kg至約3 mg/kg、約0.2 mg/kg至約4 mg/kg、約0.3 mg/kg至約5 mg/kg、約0.6 mg/kg至約6 mg/kg、約1.5 mg/kg至約10 mg/kg、或約5 mg/kg至約50 mg/kg。經修改之治療劑可包括所投予之C5抑制劑量的增加。在治療過程期間可監控個體之乳酸鹽脫氫酶(LDH)量。初始治療劑量可依據所觀察之LDH量的變化而以經修改之治療劑量取代。在一些態樣中，在偵測到LDH量等於或低於1.5倍正常值上限之後，個體轉變為經修改之治療劑量。在一些具體實施例中，個體血清中的溶

血減少。在一些具體實施例中，未因治療觀察到不良事件(例如注射反應或全身性感染)。C5抑制劑投予可包括自我投予(例如使用自動注射器裝置)。自我投予可受到例如醫療專業人員的監控。在一些態樣中，自我投予可受到遠端監控。可使用智慧型裝置進行監控。

【0110】已報導模擬強活化的條件下(在體外(in vitro))，依庫珠單抗(eculizumab)未完全廢除C5活性，可能使患者容易受到不適當的疾病控制(見Brodsky et al., 2017. Blood 129; 922-923 and Harder et al., 2017. Blood. 129: 970-980)。這稱為殘留C5活性(residual C5 activity)。殘留C5活性可因為依庫珠單抗(eculizumab)無法避免C5與替代路徑C5-轉化酶(包含C3b的二個次單位以及一個Bb組分)締合所致。在一些具體實施例中，R5000及/或其活性代謝物或變體可用來抑制C5與替代路徑C5-轉化酶之間的締合。

【0111】在依庫珠單抗(eculizumab)可結合之前，強補體活化導致C5切割時，也會存在殘留C5活性。像依庫珠單抗(eculizumab)，R5000及其活性代謝物或變體結合到C5且抑制C5切割及末端補體級聯(terminal complement cascade)的活化。然而，R5000及R5001在不同於依庫珠單抗(eculizumab)的位置結合C5且因而具有不同的抑制分子機制。再者，R5000及R5001在切割之後可與C5b締合以避免後續溶血。在一些具體實施例中，在用依庫珠單抗(eculizumab)治療期間或之後持續有一些溶血活性的狀況

下，R5000及/或其活性代謝物或變體可用來改良補體抑制。因此，在一些具體實施例中，本揭示內容提供藉由使C5與R5000及/或其活性代謝物接觸以抑制殘留C5活性的方法。C5可為患有PNH之個體的C5。C5可為有C5多型性(例如pArg885His)之個體的C5。在一些具體實施例中，本揭示內容之方法包括藉由投予R5000及/或其活性代謝物或變體，治療患有PNH之個體(其在先前或目前以依庫珠單抗(eculizumab)治療之後仍有殘留C5活性)。

發炎適應症

【0112】在一些具體實施例中，本發明之化合物及組成物例如醫藥組成物可用於治療患有與發炎相關之疾病、失調及/或病症的個體。在補體系統蛋白分解級聯期間可能使發炎上調(upregulate)。雖然發炎可能具有有益效果，但過度發炎可導致許多病變(Markiewski等人2007. Am J Pathol. 17: 715-27)。因此，本發明之化合物及組成物可用於減少或消除與補體活化相關之發炎。

無菌性發炎(Sterile inflammation)

【0113】在一些具體實施例中，本發明之化合物及組成物例如醫藥組成物可用於治療、預防或延遲無菌性發炎發展。無菌性發炎為因刺激而非感染所引發的發炎。無菌性發炎可為對壓力的一般反應，諸如因物理、化學或代謝有害刺激導致的基因體壓力(genomic stress)、缺氧壓力

(hypoxic stress)、營養壓力(nutrient stress)或內質網壓力(endoplasmic reticulum stress)。無菌性發炎可造成許多疾病的發病，諸如，但不限於：缺血誘發之損傷(ischemia-induced injuries)、類風濕性關節炎、急性肺損傷、藥物誘發之肝臟損傷、發炎腸道疾病(inflammatory bowel diseases)及/或其他的疾病、失調或病症。無菌性發炎之機制及用於治療、預防及/或延遲無菌性發炎症狀之方法及組成物可包括Rubartelli等人在Frontiers in Immunology, 2013, 4:398-99、Rock等人在Annu Rev Immunol. 2010, 28: 321-342或在美國專利案號8,101,586(其各者內容整體以引用方式併入本文)中所教示的彼等之任一者。

全身性發炎反應症候群(SIRS)及敗血症

【0114】在一些具體實施例中，本發明之化合物及組成物例如醫藥組成物可用於治療及/或預防全身性發炎反應症候群(systemic inflammatory response syndrome)(SIRS)。SIRS為影響全身的發炎。當SIRS因為感染導致時，指敗血症。SIRS亦可因非感染性事件諸如創傷、損傷、燒燙傷、缺血、出血及/或其他狀況造成。與SIRS及/或敗血症相關之負面結果(negative outcome)中尤為多重器官衰竭(multi-organ failure)(MOF)。在革蘭氏陰性敗血症(Gram-negative sepsis)中C3水平之補體抑制顯著保護器官免於大腸桿菌誘發之進行性MOF(E. coli-induced progressive MOF)，但亦阻礙細菌清除。本文所述之化合

物及組成物包括C5補體組分抑制劑，其可投予到有敗血症之個體以提供器官保護之益處，而不會有害地改變細菌清除。

【0115】在一些具體實施例中，本揭示內容提供治療敗血症之方法。敗血症(sepsis)可為因微生物感染誘發。微生物感染可包括至少一革蘭氏陰性感染媒介物(Gram-negative infectious agent)。如本文所用，術語“感染媒介物(infectious agent)”係指入侵或者感染樣本或個體之細胞、組織、器官、腔室(compartment)、或流體之任何實體。在一些例子中，感染媒介物可為細菌、病毒、或其他病原體。革蘭氏陰性感染媒介物為革蘭氏陰性細菌(Gram-negative bacteria)。革蘭氏陰性感染媒介物可包括但不限於大腸桿菌(E. coli)。

【0116】治療敗血症之方法可包括投予一或更多C5抑制劑到個體。C5抑制劑可為R5000。根據一些方法，可減少或避免補體活化。補體活性之減少或避免可由偵測個體樣本中一或更多補體活性之產物而測定。此等產物可包括C5切割產物(例如C5a及C5b)或因為C5切割所形成之下游複合物(例如C5b-9)。在一些具體實施例中，本揭示內容提供以R5000治療敗血症之方法，其中在個體及/或在得自個體之至少一樣本中，C5a及/或C5b-9之量係減少或消除。例如，與未以R5000治療之個體(或個體樣本)(包括以其他補體抑制劑治療之個體)相比或與相同個體(或個體樣本)在治療前時期(pre-treatment period)或治療早期(earlier

period of treatment)期間相比，在投予R5000之個體中(或在得自此個體之樣本中)的C5a及/或C5b-9量可減少約0%至約0.05%、約0.01%至約1%、約0.05%至約2%、約0.1%至約5%、約0.5%至約10%、約1%至約15%、約5%至約25%、約10%至約50%、約20%至約60%、約25%至約75%、約50%至約100%。

【0117】在一些具體實施例中，R5000治療所減少的C5b-9量為與補體活化之典型路徑、補體活化之替代路徑、及補體活化之凝集素路徑一或多者相關之C5b-9量。

【0118】在一些具體實施例中，與敗血症相關之一或多個因素的存在、消失及/或量係可藉由投予R5000至有敗血症的個體而調節。此等因素的存在或消失可使用對其偵測的分析而測定。因素量之改變的測定可藉由：測定有敗血症之個體中於R5000治療之後此等因素之量且將這些量與相同個體中較早時之量(R5000治療之前或者一或多個治療早期期間)或與未以R5000治療之個體中的量(包括未接受治療之敗血症個體或接受一些其他形式之治療的個體)進行比較。比較之呈現可為R5000治療之個體及未以R5000治療之個體之間的因素量(factor level)百分比差異。

【0119】C5切割產物可包括任何可因C5切割所致之蛋白質或複合物。在一些例子中，C5切割產物可包括但不限於C5a及C5b。C5b切割產物可繼續形成與補體蛋白質C6、C7、C8、及C9之複合物(本文稱為“C5b-9”)。因此，

包括C5b-9之C5切割產物可被偵測及/或定量以測定補體活性是否已減少或避免。可進行C5b-9沈積(deposition)之偵測，例如，通過使用WIESLAB® ELISA(Euro Diagnostica, Malmo, Sweden)套組。切割產物之定量可以其他人(例如參見Bergseth G等人，2013. Mol Immunol. 56: 232-9，其內容整體以引用方式併入本文)所述之“補體任意單位(complement arbitrary unit)”(CAU)測量。

【0120】在一些具體實施例中，以C5抑制劑(例如R5000)治療敗血症可減少或預防C5b-9產生。

【0121】根據本發明，投予R5000到個體可造成在個體及/或在至少一得自個體的樣本中調節細菌清除(bacterial clearance)。本文所稱之細菌清除(bacterial clearance)為部分或完全移除/減少個體或樣本的細菌。清除(clearance)可由殺死或者使得細菌無法生長及/或複製而發生。在一些例子中，細菌清除可通過細菌溶解及/或免疫破壞(例如通過吞噬作用(phagocytosis)、細菌細胞溶解(bacterial cell lysis)、助噬作用(opsonization)等)發生。根據一些方法，以C5抑制劑(例如R5000)治療之個體中的細菌清除可對細菌清除無影響或具有益之影響。此可因沒有或降低C5抑制對C3b量之效果而發生。在一些具體實施例中，以R5000治療敗血症之方法可避免干擾C3b依賴性助噬作用(C3b-dependent opsonization)或增強C3b依賴性助噬作用。

【0122】在一些例子中，相較於在未治療個體或以其

他形式之補體抑制劑(例如，C3抑制劑)治療之個體中之細菌清除，以R5000治療之細菌清除可經增強。在一些具體實施例中，與未以R5000治療之個體(包括以其他補體抑制劑治療之個體)中的細菌清除相比或與相同個體在以R5000治療之前或R5000之治療早期期間之早期細菌清除量相比，以R5000治療之敗血症個體可經歷0%至至少100%增強之細菌清除。例如，與未以R5000治療之個體(包括以其他補體抑制劑治療之個體)相比及/或與得自此個體之樣本相比或與相同個體在治療前時期或治療早期期間相比及/或與得自相同個體在治療前時期或治療早期期間之樣本相比，以R5000治療之個體中及/或至少一得自此個體之樣本中的細菌清除可增強約0%至約0.05%、約0.01%至約1%、約0.05%至約2%、約0.1%至約5%、約0.5%至約10%、約1%至約15%、約5%至約25%、約10%至約50%、約20%至約60%、約25%至約75%、約50%至約100%。

【0123】可由直接測量個體及/或個體樣本之細菌量或由測量細菌清除之一或多種指示物(indicator)(例如細菌溶解之後釋出的細菌成分量)測量個體中細菌清除。細菌清除量(bacterial clearance level)可之後藉由比較先前測量之細菌或指示物量或比較無接受治療或接受不同治療之個體中細菌/指示物量而測定。在一些例子中，檢驗自收集之血液所得之菌落形成單位(colony forming unit)(cfu)(例如產生cfu/ml血液)以測定細菌量

【0124】在一些具體實施例中，以R5000治療敗血症

的實施可對吞噬作用無影響或未實質上損害吞噬作用。此可包括嗜中性球依賴性(neutrophil-dependent)及/或單核球依賴性(monocyte-dependent)吞噬作用。以R5000治療而未損害或實質上未損害吞噬作用可因為以R5000治療對C3b量之有限或未存在變化。

【0125】氧化爆發(oxidative burst)為C5a依賴性過程(C5a-dependent process)，特徵在於病原體挑戰(challenge by a pathogen)之後，由某些細胞(特別是巨噬細胞及嗜中性球)產生過氧化物(見Mollnes T. E.等人，2002. Blood 100, 1869-1877，其內容整體以引用方式併入本文)。

【0126】在一些具體實施例中，以R5000治療之後在敗血症個體中之氧化爆發可減少或避免。此可為因為以R5000依賴性C5抑制而減少C5a量。與未以R5000治療之個體(包括以其他補體抑制劑治療之個體)相比或與相同個體在治療前時期或治療早期期間相比，在投予R5000之個體中的氧化爆發可減少約0%至約0.05%、約0.01%至約1%、約0.05%至約2%、約0.1%至約5%、約0.5%至約10%、約1%至約15%、約5%至約25%、約10%至約50%、約20%至約60%、約25%至約75%、約50%至約100%。

【0127】脂多醣(lipopolysaccharide)(LPS)為細菌細胞外層(bacterial cell coat)之成分，其為已知之免疫刺激物。補體依賴性溶菌作用(complement-dependent bacteriolysis)可導致釋出LPS，造成發炎反應，諸如敗血症的該些特徵。在一些具體實施例中，以R5000治療敗血症可減少

LPS量。此可因為以抑制C5依賴性補體活性而減少補體媒介之溶菌作用。在一些具體實施例中，與未以R5000治療之個體(或個體樣本)(包括以其他補體抑制劑治療之個體)相比或與相同個體(或個體樣本)在治療前時期或治療早期期間之相比，在投予R5000之個體(或在得自此個體之樣本)中，LPS量可減少或消除約0%至約0.05%、約0.01%至約1%、約0.05%至約2%、約0.1%至約5%、約0.5%至約10%、約1%至約15%、約5%至約25%、約10%至約50%、約20%至約60%、約25%至約75%、約50%至約100%。

【0128】在一些具體實施例中，與未以R5000治療之敗血症個體(或個體樣本)(包括接受一或多種其他形式之治療的個體)相比或與相同個體(或個體樣本)在治療前時期或治療早期期間相比，以R5000治療敗血症個體(或個體樣本)中，LPS量可減少100%。

【0129】在一些本揭示內容之具體實施例中，一或多種細胞激素之敗血症誘發量(sepsis-induced level)可以R5000治療減少。細胞激素包括許多刺激對感染的免疫反應之細胞傳訊分子。“細胞激素風暴(cytokine storm)”為至少四種細胞激素，介白素(IL)-6、IL-8、單核球趨化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1)(MCP-1)、及腫瘤壞死因子α(TNFα)，之顯著上調節(dramatic upregulation)，其可因細菌感染所致及造成敗血症。C5a已知誘發這些細胞激素之合成及活性。C5抑制劑可因而藉由減少C5a量而減少細胞激素量。可評估在個體或個體樣本中之細胞激素

量以評估C5抑制劑減少一或多種在敗血症期間上調節之發炎細胞激素量之能力。與未以R5000治療之個體(包括以其他補體抑制劑治療之個體)相比或與相同個體在治療前時期或治療早期期間相比，IL-6、IL-8、MCP-1及/或TNFα量在投予R5000之個體中可降低約0%至約0.05%、約0.01%至約1%、約0.05%至約2%、約0.1%至約5%、約0.5%至約10%、約1%至約15%、約5%至約25%、約10%至約50%、約20%至約60%、約25%至約75%、約50%至約100%。在一些具體實施例中，與未以R5000治療之敗血症個體(包括接受一或多種其他形式之治療的個體)相比或與相同個體在治療前時期或治療早期期間相比，在以R5000治療之敗血症個體中，IL-6、IL-8、MCP-1、及/或TNFα量可減少100%。

【0130】與敗血症相關之一種併發症為凝固作用(coagulation)及/或纖維蛋白分解(fibrinolysis)路徑之調節異常(Levi M.，等人，2013. Seminars in thrombosis and hemostasis 39, 559-66; Rittirsch D.，等人，2008. Nature Reviews Immunology 8, 776-87；及Dempfle C., 2004. A Thromb Haemost. 91(2): 213-24，其各者內容整體以引用方式併入本文)。這些路徑的受控局部活化對於防禦病原體為重要的，但全身性、未受控之活化可為有害的。與細菌感染相關之補體活性可促進凝固作用及/或纖維蛋白分解調節異常，因為增加與MAC形成相關之宿主細胞及組織損害。在一些具體實施例中，以R5000治療敗血症可使凝

固作用及/或纖維蛋白分解路徑正常化。

【0131】與敗血症相關之凝固作用及/或纖維蛋白分解之調節異常(dysregulation)可包括廣泛性血管內凝固(disseminated intravascular coagulation)(DIC)。DIC為因為凝固作用活化及血液凝塊形成於小血管中而造成組織及器官損害之病症。此活性減少血液流到組織及器官且消耗在身體其他部位凝固作用所需之血液因子(blood factor)。在血流中沒有這些血液因子可造成身體其他部位不受控出血。在一些具體實施例中，以R5000治療敗血症可降低或消除DIC。

【0132】與敗血症相關之凝固作用功能障礙(coagulation dysfunction)可由測量活化部分凝血活酶時間(activated partial thromboplastin time)(APTT)及/或凝血酶原時間(prothrombin time)(PT)偵測。這些為在血漿樣本進行的測試以測定凝血因子量(coagulation factor level)是否為低。在有DIC的個體中，APTT及/或PT延長此係因為減少量的凝血因子(coagulation factor)。在一些具體實施例中，以R5000治療敗血症個體可使得自經治療個體的樣本中之APTT及/或PT降低及/或正常化。

【0133】與敗血症相關之凝固作用功能障礙可進一步透過分析凝血酶-抗凝血酶(thrombin-antithrombin)(TAT)複合物量及/或組織因子(Tissue Factor)(TF)mRNA之白血球表現來評估。TAT複合物及TF mRNA之白血球表現的增加量係與凝固作用功能障礙相關且與DIC一致。在一些具體

實施例中，與未以R5000治療之個體(包括以其他補體抑制劑治療之個體)相比或與相同個體在治療前時期或治療早期期間相比，以R5000治療敗血症可造成減少TAT量及/或白血球TF mRNA量約0.005%至約0.05%、約0.01%至約1%、約0.05%至約2%、約0.1%至約5%、約0.5%至約10%、約1%至約15%、約5%至約25%、約10%至約50%、約20%至約60%、約25%至約75%、約50%至約100%。在一些具體實施例中，與未以R5000治療之敗血症個體(包括接受一或多種其他形式之治療的個體)相比或與相同個體在治療前時期或治療早期期間相比，TAT量及/或白血球TF mRNA量在以R5000治療之敗血症個體中可降低100%。

【0134】因子XII對血漿中正常凝固作用為重要之因子。因子XII量在從有凝固作用功能障礙(例如DIC)之個體取得的血漿樣本中可為降低，因為在小血管中與凝固作用相關之因子XII的消耗。在一些具體實施例中，以R5000治療敗血症可降低因子XII消耗。因此，因子XII量在R5000治療之後的從敗血症個體取得的血漿樣本中可增加。與未以R5000治療之個體(包括以其他補體抑制劑治療之個體)相比或與從相同個體在治療前時期或治療早期期間取得之血漿樣本相比，因子XII量在血漿樣本中可增加約0.005%至約0.05%、約0.01%至約1%、約0.05%至約2%、約0.1%至約5%、約0.5%至約10%、約1%至約15%、約5%至約25%、約10%至約50%、約20%至約60%、約25%至約75%、約50%至約100%。在一些具體實施例中，與來自未

以R5000治療之敗血症個體(包括接受一或多種其他形式之治療的個體)之血漿樣本相比或與從相同個體在治療前時期或治療早期期間取得之血漿樣本相比，在以R5000治療之敗血症個體之血漿樣本中之因子XII量可增加100%。

【0135】纖維蛋白分解(fibrinolysis)是因為酵素活性而造成纖維蛋白(fibrin)崩解，為對凝塊形成(clot formation)重要的過程。纖維蛋白分解調節異常(fibrinolysis dysregulation)可發生在嚴重的敗血症且經報告影響以大腸桿菌(E. coli)挑戰之狒狒中的正常凝結(P. de Boer J. P.，等人，1993. Circulatory shock. 39, 59-67，其內容整體以引用方式併入本文)。敗血症依賴性纖維蛋白分解功能障礙(sepsis-dependent fibrinolysis dysfunction)(包括，但不限於與DIC相關之纖維蛋白分解功能障礙)的血漿指示物(plasma indicator)可包括，但不限於：降低之纖維蛋白原量(顯示形成纖維蛋白凝塊的能力降低)、增加之組織性血漿蛋白原活化劑(tissue plasminogen activator)(tPA)量、增加之第1型血漿蛋白原活化劑抑制劑(plasminogen activator inhibitor type 1)(PAI-1)量、增加之胞漿素-抗胞漿素(plasmin-antiplasmin)(PAP)量、增加之纖維蛋白原/纖維蛋白降解產物、及增加之D-二聚體量。在一些具體實施例中，與來自未以R5000治療之個體(包括以其他補體抑制劑治療之個體)的血漿樣本中之量相比或與從相同個體在治療前時期或治療早期期間取得之血漿樣本中之量相比，以R5000治療敗血症可造成減少血漿纖維蛋白原量及/或增加

tPA、PAI-1、PAP、纖維蛋白原/纖維蛋白降解產物、及/或D-二聚體之血漿量約0.005%至約0.05%、約0.01%至約1%、約0.05%至約2%、約0.1%至約5%、約0.5%至約10%、約1%至約15%、約5%至約25%、約10%至約50%、約20%至約60%、約25%至約75%、約50%至約100%。在一些具體實施例中，與來自以R5000治療之敗血症個體的血漿樣本中之量相比，敗血症相關之血漿纖維蛋白原量減少及/或敗血症相關之tPA、PAI-1、PAP、纖維蛋白原/纖維蛋白降解產物、及/或D-二聚體血漿量增加可相差至少10,000%。

【0136】與敗血症相關之過度活化補體活性的另一後果為紅血球減少，因為補體依賴性溶血及/或C3b依賴性助噬作用。根據本揭示內容以R5000治療敗血症之方法可包括減少補體依賴性溶血。評估與敗血症相關之補體依賴性溶血之一種方法涉及獲得全血細胞計數(complete blood cell count)。全血細胞計數可透過計數血液樣本中存在的細胞類型之自動化流程獲得。全血細胞計數分析的結果典型包括血容比(hematocrit)、紅血球(RBC)計數、白血球(WBC)計數、及血小板之量。血容比量用來測定由紅血球構成之血液百分比(體積計)。血容比量、血小板量、RBC量、及WBC量在敗血症中可因為溶血而降低。在一些具體實施例中，以R5000治療敗血症增加血容比量、血小板量、RBC量、及/或WBC量。增加可為立即性或可隨著治療時間(例如單一或多劑量治療)發生。

【0137】在一些具體實施例中，以R5000治療個體可減少與敗血症相關之白血球(例如嗜中性球及巨噬細胞)活化。在白血球之內容中本文所用之“活化(activation)”係指這些細胞之動員(mobilization)及/或成熟(maturation)以進行相關免疫功能。以R5000治療減少之白血球活化可由評估經治療之個體或得自經治療之個體的樣本來測定。

【0138】在一些具體實施例中，以R5000治療敗血症可改良經治療個體之一或多種生命徵象。此等生命徵象可包括，但不限於心跳速率、平均全身動脈壓(mean systemic arterial pressure)(MSAP)、呼吸率、氧飽和(oxygen saturation)、及體溫。

【0139】在一些具體實施例中，以R5000治療敗血症可穩定或減少與敗血症相關之微血管滲漏(capillary leak)及/或內皮屏障功能障礙(endothelial barrier dysfunction)(即維持或改良微血管滲漏及/或內皮屏障功能障礙)。穩定或減少微血管滲漏及/或內皮屏障功能障礙可由測量總血漿蛋白質量及/或血漿白蛋白量來測定。相較於與敗血症相關之血漿量，任一量之增加可指示降低之微血管滲漏。因此，以R5000治療敗血症可增加總血漿蛋白質及/或血漿白蛋白之量。

【0140】本揭示內容之方法可包括以R5000治療敗血症之方法，其中一或多個急性期蛋白質之量減少。急性期蛋白質(acute phase protein)為由肝臟在發炎狀況下產生之蛋白質。R5000治療可減少與敗血症相關之發炎及導致減

低由肝臟產生急性期蛋白質。

【0141】根據一些本發明方法，以R5000治療可降低、逆轉、或避免敗血症誘導之器官損害及/或器官功能障礙。隨改良之器官功能而可減少之指示物可包括，但不限於：血漿乳酸鹽(plasma lactate)(展現改良之血管灌注(vascular perfusion)及清除(clearance))、肌酸酐(creatinine)、血液尿素氮(blood urea nitrogen)(兩者顯示改良之腎臟功能)、及肝臟轉胺酶(liver transaminase)(顯示改良之肝臟功能)。在一些具體實施例中，發熱反應(febrile response)、二次感染(secondary infection)風險及/或敗血症復發風險在以R5000治療敗血症個體中減少。

【0142】本揭示內容之方法可包括通過以R5000治療而避免與敗血症相關之死亡及/或改良受敗血症折磨之個體的存活時間。改良存活時間可透過將經R5000治療個體之存活時間與未經治療之個體(包括以一或多種其他治療形式治療的個體)之存活時間相比來測定。在一些具體實施例中，存活時間增加至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少2週、至少1個月、至少2個月、至少4個月、至少6個月、至少1年、至少2年、至少5年、或至少10年。

【0143】在一些具體實施例中，以單一劑量(single dose)進行投予R5000。在一些具體實施例中，以多劑量(multiple dose)進行投予R5000。例如，R5000投予可包括投予初始劑量、接著一或更多重複劑量。重複劑量(repeat

dose)可在前次劑量之後約1小時至約24小時、約2小時至約48小時、約4小時至約72小時、約8小時至約96小時、約12小時至約36小時、或約18小時至約60小時投予。在一些例子中，重複劑量可在前次劑量之後1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、2週、4週、2個月、4個月、6個月、或多於6個月投予。在一些例子中，可依需投予重複劑量以穩定或減少敗血症或穩定或減少個體中與敗血症相關之一或多種影響。重複劑量可包括相同量之R5000或可包括不同量。

【0144】本發明化合物及組成物可用於控制及/或平衡補體活化以預防及治療SIRS、敗血症及/或MOF。施用補體抑制劑以治療SIRS及敗血症之方法可包括在美國專利公開案號US2013/0053302或美國專利案號8,329,169中的那些，其各者內容整體以引用方式併入本文。

急性呼吸窘迫症候群(ARDS)

【0145】在一些具體實施例中，本發明化合物及組成物例如醫藥組成物可用於治療及/或預防急性呼吸窘迫症候群(acute respiratory distress syndrome)(ARDS)之發展。ARDS為肺廣泛性發炎且可因創傷、感染(例如敗血症)、嚴重肺炎及/或吸入有害物質造成。ARDS通常為嚴重、危及生命的併發症。研究顯示嗜中性球藉由影響多形核細胞(polymorphonuclear cell)在肺受損之肺泡及間質組織之累積而可造成發展ARDS。因此，本發明化合物及組成物可

投予以減少及/或預防在肺泡嗜中性球中產生組織因子。在一些例子中，根據國際公開案號WO2009/014633(其內容整體以引用方式併入本文)中所教示之方法任一，本發明化合物及組成物可進一步用於治療、預防及/或延遲ARDS。

牙周病(Periodontitis)

【0146】在一些具體實施例中，本發明化合物及組成物例如醫藥組成物可用於治療或預防發展牙周病及/或相關病症。牙周病是廣泛、慢性發炎，導致破壞為支撐及環繞牙齒之組織的牙周組織。病症亦涉及齒槽骨損失(alveolar bone loss)(保持牙齒的骨頭)。牙周病可由缺乏口腔衛生導致細菌累積在牙齦線(gum line)(亦已知為牙斑(dental plaque))而造成。某些健康病症諸如糖尿病或營養不良及/或習慣諸如抽煙可增加牙周病風險。牙周病可增加中風、心肌梗塞、動脈粥樣硬化、糖尿病、骨質疏鬆症、早產陣痛、以及其他健康議題之風險。研究證實牙周病及局部補體活性之間的關聯。牙周細菌可抑制或活化補體級聯某些組分。因此，本發明化合物及組成物可用於預防及/或治療牙周病及相關疾病及病症。補體活化抑制劑及治療方法可包括由Hajishengallis in Biochem Pharmacol. 2010, 15; 80(12): 1及Lambris或在美國專利公開案號US2013/0344082所教示之該等者任一，其各者內容整體以引用方式併入本文。

皮肌炎(Dermatomyositis)

【0147】在一些具體實施例中，本發明化合物、組成物例如醫藥組成物、及/或方法可用於治療皮肌炎。皮肌炎為發炎肌病變，特徵為肌肉無力及慢性肌肉發炎。皮肌炎通常始於皮膚皮疹(rash)，其同時與肌肉無力相關或先於肌肉無力。本發明化合物、組成物、及/或方法可用於減少或預防皮肌炎。

傷口及損傷

【0148】本發明化合物及組成物例如醫藥組成物可用於治療及/或促進不同類型之傷口及/或損傷癒合。如本文所用，術語“損傷”通常係指身體創傷，但可包括局部感染或疾病過程。損傷之特徵可為由外在事件影響身體部位及/或器官造成的有害、損害或破壞。傷口與對皮膚之切割、炸傷、燒燙傷及/或其他影響有關，使皮膚破裂或受損害。傷口及損傷通常為急性，但若未適當癒合，其可能會導致慢性併發症及/或發炎。

傷口及燒燙傷傷口

【0149】在一些具體實施例中，本發明化合物及組成物例如醫藥組成物可用於治療及/或促進傷口癒合。健康皮膚提供防水、對抗病原體及其他環境效應物之保護屏障。皮膚亦控制體溫及流體蒸發。當皮膚受傷，這些功能

中斷，使皮膚癒合受挑戰。受傷啟動一套與免疫系統相關之生理過程以修復及再生組織。補體活化為這些過程中之一者。補體活化研究已辨識數個涉及傷口癒合之補體組分，如van de Goot等人在J Burn Care Res 2009, 30: 274-280及Cazander等人Clin Dev Immunol, 2012, 2012: 534291所教示，其各者內容整體以引用方式併入本文。在一些例子中，補體活化可為過度，造成細胞死亡及增強之發炎(導致受損之傷口癒合及慢性傷口)。在一些例子中，本發明化合物及組成物可用於減少或消除此等補體活化以促進傷口癒合。可根據國際公開案號WO2012/174055(其內容整體以引用方式併入本文)所揭露的任一治療傷口方法進行以本發明化合物及組成物治療。

頭部創傷

【0150】在一些具體實施例中，本發明化合物及組成物例如醫藥組成物可用於治療及/或促進頭部創傷癒合。頭部創傷包括對頭皮、顱骨或腦之損傷。頭部創傷之例子包括，但不限於：腦震盪、挫傷、顱骨骨折、創傷性腦損傷及/或其他損傷。頭部創傷可為輕微或嚴重。在一些例子中，頭部創傷可導致長期身體及/或精神併發症或死亡。研究指出頭部創傷可誘發不適當的顱內補體級聯活化，其可導致局部發炎反應，造成因為腦水腫發展及/或神經元死亡的二次腦損害(Stahel等人在Brain Research Reviews, 1998, 27: 243-56，其內容整體以引用方式併入本

文)。本發明化合物及組成物可用於治療頭部創傷及/或減少或預防相關二次併發症。使用本發明化合物及組成物來控制頭部創傷之補體級聯活化之方法可包括Holers等人在美國專利案號8,911,733(其內容整體以引用方式併入本文)所教示之該等者任一。

擠壓損傷(Crush injury)

【0151】在一些具體實施例中，本發明化合物及組成物例如醫藥組成物可用於治療及/或促進擠壓損傷之癒合。擠壓損傷為因為力或壓力置於身體造成出血、瘀血(bruising)、骨折、神經損傷、傷口及/或其他對身體的損害所導致的損傷。本發明化合物及組成物可用於減少擠壓損傷之後的補體活化，因而促進擠壓損傷之後的癒合(例如藉由促進神經再生、促進骨折癒合、避免或治療發炎、及/或其他相關併發症)。可根據在美國專利案號8,703,136；國際公開案號WO2012/162215；WO2012/174055；或美國專利公開案號US2006/0270590 (其各者內容整體以引用方式併入本文)所教示之任一方法將本發明化合物及組成物用於促進癒合。

缺血/再灌注損傷(Ischemia/reperfusion injury)

【0152】在一些具體實施例中，本揭示內容之化合物、組成物例如醫藥組成物、及/或方法可用於治療與缺血及/或再灌注相關之損傷。此等損傷可與手術介入(例如

移植)相關。因此，本揭示內容之化合物、組成物、及/或方法可用於減少或預防缺血及/或再灌注損傷。

自體免疫疾病

【0153】本發明化合物及組成物例如醫藥組成物可用於治療有自體免疫疾病及/或失調之個體。免疫系統可分成先天性及適應性系統，分別指非專一性立即防禦機制及更複雜之抗原專一性系統。補體系統為先天性免疫系統一部份，辨識及消除病原體。此外，補體蛋白質可調節適應性免疫，連結先天性及適應性反應。自體免疫疾病及失調為免疫異常，造成系統標定自體組織及物質。自體免疫疾病可涉及身體某些組織或器官。本發明化合物及組成物可用於在治療及/或預防自體免疫疾病中調節補體。在一些例子中，此化合物及組成物可根據在Ballanti等人Immunol Res(2013)56:477-491(其內容整體以引用方式併入本文)中呈現的方法使用。

抗磷脂質症候群(APS)及災難性抗磷脂質症候群(CAPS)

【0154】在一些具體實施例中，本發明化合物及組成物，例如醫藥組成物可用於預防及/或治療由補體活化控制之抗磷脂質症候群(anti-phospholipid syndrome)(APS)。APS為因為抗磷脂質抗體導致血液凝塊造成的自體免疫病症。APS可導致器官中復發靜脈或動脈血栓、及在胎盤循環中之併發症，造成懷孕相關之併發症，諸如流產、死

胎、子癇前症、早產及/或其他併發症。災難性抗磷脂質症候群(catastrophic anti-phospholipid syndrome)(CAPS)為類似病症的極度及急性版本，導致同時在幾個器官中靜脈阻塞。研究顯示補體活化可造成APS相關之併發症，包括懷孕相關之併發症、血栓性(凝結)併發症、及血管併發症。本發明化合物及組成物可藉由減少或消除補體活化而用於治療APS相關之病症。在一些例子中，可根據Salmon等人Ann Rheum Dis 2002; 61(Suppl II): ii46-ii50及Mackworth-Young在Clin Exp Immunol 2004, 136:393-401(其內容整體以引用方式併入本文)所教示之方法使用本發明之化合物及組成物以治療APS及/或APS相關之併發症。

冷凝集素病

【0155】在一些具體實施例中，本發明化合物及組成物例如醫藥組成物可用於治療冷凝集素病(cold agglutinin disease)(CAD)，亦稱為冷凝集素媒介之溶血。CAD為自體免疫疾病，源自高濃度之IgM抗體與紅血球在低範圍體溫交互作用[Engelhardt等人Blood, 2002, 100(5): 1922-23]。CAD可導致病症諸如貧血、疲勞、呼吸困難、血紅素尿及/或凍瘡。CAD與強大的補體活化相關且研究已顯示CAD可以補體抑制劑療法治療。因此，本發明提供使用本發明化合物及組成物治療CAD 之方法。在一些例子中，可根據Roth等人在Blood, 2009, 113: 3885-86或在國際公開案號WO2012/139081(其各者內容整體以引用方式併入本文)所

教示之方法使用本發明之化合物及組成物以治療CAD。

重症肌無力

【0156】在一些具體實施例中，本發明之化合物、組成物例如醫藥組成物、及/或方法可用來治療重症肌無力(Myasthenia gravis)。重症肌無力(MG)為罕見補體-媒介之自體免疫疾病，其特徵為產生標定蛋白質(其對於自神經正常傳輸電訊號到肌肉而言為重要)的自體抗體。雖然MG的預後一般為良性，但在10%至15%的患者中，不是無法以目前療法達成疾病控制，就是導致免疫抑制治療的嚴重副作用。此嚴重形式的MG已知為難治性MG (rMG)，且影響美國大約9,000個個體。

【0157】患者表現出肌肉無力，特徵為隨重複使用而變得更嚴重且在休息後恢復。肌肉無力可以定位到特定的肌肉，諸如負責眼部動作的肌肉，但通常進展為更廣泛性肌肉無力。當肌肉無力牽涉負責呼吸的橫膈膜及其他胸壁肌肉時，rMG甚可變成危及生命。這是rMG的最令人擔心的併發症，已知為重症肌無力危機(myasthenic crisis)，且需要住院、插管和機械通氣。大約15%至20%的患者在診斷的二年內經歷重症肌無力危機。

【0158】MG中自體抗體最常見的標的為乙醯膽鹼受體，或AchR，位於神經肌肉會合處(neuromuscular junction)，運動神經元將訊號傳輸給骨骼肌肉纖維之點。抗-AchR自體抗體結合到肌肉終板導致典型補體級聯活化及沈積MAC

在突觸後肌肉纖維，造成對肌肉膜的局部損害，且減少肌肉對神經元刺激的反應。

【0159】抑制末端補體活性(terminal complement activity)可用來阻礙來自MG及/或rMG的補體-媒介之損害。在一些具體實施例中，本揭示內容之化合物及/或組成物可用來治療MG及/或rMG。此方法可用來抑制C5活性以減少或預防與MG及/或rMG相關之神經肌肉問題。

格林-巴利症候群

【0160】在一些具體實施例中，本發明化合物、組成物例如醫藥組成物、及方法可用於治療格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)(GBS)。GBS為自體免疫疾病，涉及自體免疫攻擊週邊神經系統。本發明化合物、組成物、及/或方法可用於減少或預防與GBS相關之週邊神經問題。

血管適應症

【0161】在一些具體實施例中，本發明化合物及組成物例如醫藥組成物可用於治療影響血管(例如動脈、靜脈及微血管)之血管適應症。此適應症可影響血液循環、血壓、血流、器官功能及/或其他身體功能。

血栓性微血管病(TMA)

【0162】在一些具體實施例中，本發明化合物及組成

物例如醫藥組成物可用於治療及/或預防血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy)(TMA)及相關疾病。微血管病影響身體小血管(微血管),造成微血管壁變得厚、脆弱、及易於出血及減緩血液循環。TMA傾向導致發展血管血栓、內皮細胞損傷、血小板減少症(thrombocytopenia)、及溶血。器官諸如腦、腎臟、肌肉、胃腸系統、皮膚、及肺可受影響。TMA可自醫療操作及/或病症包括但不限於造血幹細胞移植(hematopoietic stem cell transplantation)(HSCT)、腎失調、糖尿病及/或其他病症而發生。TMA可因為潛在的補體系統功能障礙造成,如Meri等人在European Journal of Internal Medicine, 2013, 24: 496-502所述,其內容整體以引用方式併入本文。一般而言,TMA可因為某些補體組分增加量導致血栓。在一些例子中,此可因為在補體蛋白質或相關酵素突變所造成。產生的補體功能障礙可造成補體標定內皮細胞及血小板,造成增加血栓。在一些具體實施例中,以本發明化合物及組成物可預防及/或治療TMA。在一些例子中,以本發明化合物及組成物治療TMA之方法可根據在美國專利公開案號US2012/0225056或US2013/0246083(其各者內容整體以引用方式併入本文)所述之該者進行。

廣泛性血管內凝固(DIC)

【0163】在一些具體實施例中,本發明化合物及組成物例如醫藥組成物可藉由控制補體活化而用於預防及/或

治療廣泛性血管內凝固(disseminated intravascular coagulation)(DIC)。DIC為病理狀況，其中血液中凝結級聯(clotting cascade)被廣泛活化且造成形成血液凝塊，特別在微血管中。DIC可導致組織受阻血流且可最終損傷器官。此外，DIC影響血液凝結的正常過程，其可能導致嚴重出血。本發明化合物及組成物可藉由調節補體活性而用於治療、預防或減少DIC之嚴重性。在一些例子中，可根據美國專利案號8,652,477(其內容整體以引用方式併入本文)所教示之任一治療DIC之方法使用本發明化合物及組成物。

血管炎

【0164】在一些具體實施例中，本發明化合物及組成物例如醫藥組成物可用於預防及/或治療血管炎(vasculitis)。一般而言，血管炎為與血管(包括靜脈及動脈)發炎相關之失調，特徵為白血球攻擊組織及造成血管腫脹。血管炎可與感染相關(諸如在落磯山斑點熱(Rocky Mountain spotted fever))或與自體免疫相關。與自體免疫相關之血管炎的例子為抗嗜中性球細胞質自體抗體(Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibody)(ANCA)血管炎。ANCA血管炎是因為異常抗體攻擊身體自己的細胞與組織造成。ANCA攻擊某些白血球及嗜中性球的細胞質，造成它們攻擊身體某些器官及組織中之血管壁。ANCA血管炎可影響皮膚、肺、眼睛及/或腎臟。研究顯示ANCA疾病活化替代補體路徑及產生某些補體組分，其造成發炎放大迴

路(inflammation amplification loop)，造成血管損傷(Jennette等人2013, Semin Nephrol. 33(6): 557-64，其內容整體以引用方式併入本文)。在一些例子中，本發明化合物及組成物可藉由抑制補體活化而用於預防及/或治療ANCA血管炎。

非典型溶血性尿毒症候群

【0165】在一些具體實施例中，本揭示內容之化合物、組成物例如醫藥組成物、及/或方法可用於治療非典型溶血性尿毒症候群(atypical hemolytic uremic syndrome)(aHUS)。aHUS為因為未經檢查之補體活化造成的罕見疾病，特徵為血液凝塊形成在小血管中。本發明組成物及方法可用於減少或避免與aHUS相關之補體活化。

神經性適應症

【0166】本發明化合物及組成物例如醫藥組成物可用於預防、治療及/或緩和神經性適應症之症狀，包括，但不限於神經退化性疾病及相關失調。神經退化一般係關於神經元之結構或功能喪失，包括神經元死亡。這些失調可藉由使用本發明化合物及組成物抑制補體對神經元細胞的影響而治療。神經退化性相關失調包括，但不限於：肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(Amyelotrophic Lateral Sclerosis)(ALS)、多發性硬化症(Multiple Sclerosis) (MS)、帕金森氏症(Parkinson's disease)及阿茲海默症(Alzheimer's

disease)。

肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)

【0167】在一些具體實施例中，本發明化合物及組成物例如醫藥組成物可用於預防、治療及/或緩解ALS症狀。ALS為致命的運動神經元疾病，特徵在於脊髓神經元、腦幹及運動皮質退化。ALS造成肌力喪失，最終導致呼吸衰竭。補體功能障礙可造成ALS，因此可藉由以本發明化合物及組成物之療法針對補體活性以預防、治療ALS及/或可減少症狀。在一些例子中，本發明化合物及組成物可用於促進神經再生。在一些例子中，可根據在美國專利公開案號US2014/0234275或US2010/0143344(其各者內容整體以引用方式併入本文)所教示之任一方法，使用本發明化合物及組成物作為補體抑制劑。

阿茲海默症

【0168】在一些具體實施例中，藉由控制補體活性，本發明化合物及組成物例如醫藥組成物可用於預防及/或治療阿茲海默症。阿茲海默症為慢性神經退化性疾病，症狀可包括定向力障礙(disorientation)、記憶喪失、情緒波動(mood swings)、行為問題及最終喪失身體功能。阿茲海默症被認為是由類澱粉蛋白之細胞外腦沉積物造成，其與發炎相關之蛋白質諸如補體蛋白質相關(Sjoberg等人2009. Trends in Immunology. 30(2): 83-90，其內容整體以引用

方式併入本文)。在一些例子中，根據在美國專利公開案號US2014/0234275(其內容整體以引用方式併入本文)所教示之任一阿茲海默治療方法，可使用本發明化合物及組成物作為補體抑制劑。

腎臟相關之適應症

【0169】本發明化合物及組成物例如醫藥組成物在一些例子中可藉由抑制補體活性以用於治療某些與腎臟相關之疾病、失調及/或病症。腎臟為負責從血流移除代謝廢物產物之器官。腎臟調節血壓、泌尿系統、及體內恆定功能且因此對許多身體功能為必要。因為獨特結構特徵及暴露於血液，腎臟可受到發炎更嚴重的影響(當與其他器官相比)。腎臟亦產生其自己的補體蛋白質，其可在感染、腎臟疾病、及腎移植時活化。在一些例子中，可根據Quigg, J Immunol 2003; 171: 3319-24(其內容整體以引用方式併入本文)所教示之方法，使用本發明化合物及組成物作為於治療某些腎臟疾病、病症、及/或失調之補體抑制劑。

狼瘡性腎炎

【0170】在一些具體實施例中，藉由抑制補體活性，本發明化合物及組成物例如醫藥組成物可用於預防及/或治療狼瘡性腎炎(lupus nephritis)。狼瘡性腎炎為因為稱作全身性紅斑狼瘡(systemic lupus erythematosus)(SLE)之自

體免疫疾病造成的腎臟發炎。狼瘡性腎炎的症狀包括高血壓；泡沫尿；腿、腳、手或臉的腫脹；關節痛；肌肉痛；發燒；及皮疹。可藉由控制補體活性之抑制劑，包括本發明化合物及組成物，以治療狼瘡性腎炎。藉由補體抑制用於預防及/或治療狼瘡性腎炎之方法及組成物可包括在美國專利公開案號US2013/0345257或美國專利案號8,377,437所教示之彼等任一，其各者內容整體以引用方式併入本文。在一些具體實施例中，本揭示內容之化合物及/或組成物可藉由結合C5及預防狼瘡性腎炎中腎臟疾病的進展，而用來預防及/或治療狼瘡性腎炎。藉由避免C5活性及阻礙對腎臟細胞之補體媒介之損害，結合到C5可預防及/或治療狼瘡性腎炎。

膜狀腎絲球腎炎(MGN)

【0171】在一些具體實施例中，本發明化合物及組成物例如醫藥組成物可藉由抑制某些補體組分活化以用於預防及/或治療膜狀腎絲球腎炎(membranous glomerulonephritis)(MGN)失調。MGN為腎臟失調，可導致發炎及結構改變。MGN由結合到腎臟微血管(腎絲球)中可溶性抗原之抗體導致。MGN可影響腎臟功能諸如過濾流體及可導致腎臟衰竭。可根據在美國專利公開案號US2010/0015139或在國際公開案號WO2000/021559(其各者內容整體以引用方式併入本文)所教示之藉由補體抑制來預防及/或治療MGN之方法使用本發明化合物及組成物。

血液透析併發症

【0172】在一些具體實施例中，本發明化合物及組成物例如醫藥組成物可藉由抑制補體活化而用於預防及/或治療與血液透析相關之併發症。血液透析為用於維持有腎臟衰竭個體之腎臟功能的醫療程序。在血液透析中，外部執行從血液移除廢物產物諸如肌酸酐、尿素、及游離水。血液透析治療之一常見併發症為慢性發炎，由血液及透析膜之間接觸所造成。另一常見併發症為血栓，係指形成阻礙血液循環之血液凝塊。研究已顯示這些併發症係與補體活化相關。血液透析可與補體抑制劑療法組合以提供控制發炎反應及病變及/或預防或治療經歷血液透析個體中因為腎臟衰竭導致血栓之手段。使用本發明化合物及組成物治療血液透析併發症之方法可根據DeAngelis等人在Immunobiology, 2012, 217(11): 1097-1105或Kourtzelis等人Blood, 2010, 116(4): 631-639(其各者內容整體以引用方式併入本文)所教示之任一方法進行。

眼部疾病

【0173】在一些具體實施例中，本發明化合物及組成物例如醫藥組成物可用於預防及/或治療某些眼部相關疾病、失調及/或病症。在健康的眼睛中，補體系統以低量活化且由保護對抗病原體之膜結合和可溶性眼內蛋白質持續調節。因此，補體活化在數種與眼睛相關之併發症扮演

重要角色且控制補體活化可用於治療此等疾病。根據Jha等人在Mol Immunol. 2007; 44(16): 3901-3908或在美國專利案號8,753,625(其各者內容整體以引用方式併入本文)所教示之任一方法，可使用本發明化合物及組成物作為治療眼部疾病之補體抑制劑。

老年性黃斑部病變(AMD)

【0174】在一些具體實施例中，本發明化合物及組成物例如醫藥組成物可藉由抑制眼部補體活化而用於預防及/或治療老年性黃斑部病變(age-related macular degeneration)(AMD)。AMD是慢性眼部疾病，造成模糊的中央視力，中央視力的盲點及/或最終喪失中央視力。中央視力(central vision)影響閱讀、開車及/或辨識臉孔之能力。AMD一般分成兩種，非滲出性(non-exudative)(乾性)及滲出性(exudative)(濕性)。乾性AMD係指黃斑部(為視網膜中央的組織)老化。濕式AMD係指視網膜下血管衰退，導致血液及流體滲漏。數個人類及動物研究已辨識與AMD相關之補體蛋白質及新穎療法策略包括控制補體活化路徑，如Jha等人在Mol Immunol. 2007; 44(16): 3901-8所討論。涉及使用本發明化合物及組成物預防及/或治療AMD之本發明方法可包括在美國專利公開案號US2011/0269807或US2008/0269318所教示之彼等任一，其各者內容整體以引用方式併入本文。

角膜疾病

【0175】在一些具體實施例中，本發明化合物及組成物例如醫藥組成物可藉由抑制眼部補體活化而用於預防及/或治療角膜疾病。補體系統在保護角膜免於病原性粒子及/或發炎抗原上扮演重要角色。角膜為覆蓋及保護虹膜、瞳孔及眼前房之眼睛最前面的部分且因此暴露於外部因子。角膜疾病包括，但不限於圓錐角膜(keratoconus)、角膜炎(keratitis)、眼部皰疹(ocular herpes)及/或其他疾病。角膜併發症可導致疼痛、模糊視力、流淚、發紅、光敏感及/或角膜疤痕。補體系統對角膜保護為重要，但在當某些補體化合物大量地表現而清除感染之後，補體活化可導致對角膜組織的損傷。在治療角膜疾病中調節補體活性之本發明方法可包括Jha等人在Mol Immunol. 2007; 44(16): 3901-8所教示之彼等任一，其內容整體以引用方式併入本文。

自體免疫眼色素層炎(Autoimmune uveitis)

【0176】在一些具體實施例中，本發明化合物及組成物例如醫藥組成物可用於預防及/或治療眼色素層炎(uveitis)，其為眼睛色素層(uveal layer)發炎。眼色素層(uvea)為眼睛色素區，包括眼睛的脈絡膜、虹膜及睫狀體。眼色素層炎導致發紅、模糊視力、疼痛、虹膜黏連(synechia)且可最終造成失明。研究指出補體活化產物存在於有自體免疫眼色素層炎之患者的眼睛中且補體在疾病

發展扮演重要角色。在一些例子中，根據Jha等人在Mol Immunol. 2007. 44(16): 3901-8(其內容整體以引用方式併入本文)所確定之任一方法，可使用本發明化合物及組成物以治療及/或預防眼色素層炎。

糖尿病視網膜病變

【0177】在一些具體實施例中，本發明化合物及組成物例如醫藥組成物可用於預防及/或治療糖尿病視網膜病變(diabetic retinopathy)，其為在糖尿病患者視網膜血管之變化造成的疾病。視網膜病變可造成血管腫脹及流體滲漏及/或異常血管生長。糖尿病視網膜病變影響視力且可最終導致失明。研究已顯示補體活化在糖尿病視網膜病變發展中具有重要角色。在一些例子中，根據Jha等人Mol Immunol. 2007；44(16): 3901-8(其內容整體以引用方式併入本文)所述之糖尿病視網膜病變治療之方法，可使用本發明化合物及組成物。

視神經脊髓炎(NMO)

【0178】在一些具體實施例中，本發明化合物、組成物例如醫藥組成物、及/或方法可用於治療視神經脊髓炎(neuromyelitis optica)(NMO)。NMO為導致破壞視神經之自體免疫疾病。本發明化合物及/或方法可用於預防有NMO個體之神經破壞。

休格倫氏症候群

【0179】在一些具體實施例中，本發明化合物、組成物例如醫藥組成物、及/或方法可用於治療休格倫氏症候群(Sjorgren's syndrome)。休格倫氏症候群為眼部疾病，特徵在於可能會發熱及/或癢之乾眼。其為免疫系統標定眼睛及嘴巴中負責濕潤這些區域的腺體之自體免疫失調。本揭示內容之化合物、組成物、及/或方法可用於治療及/或降低休格倫氏症候群之症狀。

子癇前症及HELLP-症候群

【0180】在一些具體實施例中，本發明化合物及組成物例如醫藥組成物可藉由補體抑制劑療法而用於預防及/或治療子癇前症(pre-eclampsia)及/或HELLP(縮寫代表1)溶血、2)升高之肝臟酵素及3)低血小板計數之症候群特徵)症候群。子癇前症為懷孕之失調，有症狀包括升高之血壓、腫脹、呼吸急促、腎臟功能障礙、受損之肝臟功能及/或低血液血小板計數。子癇前症通常由高尿蛋白質之量及高血壓診斷。HELLP症候群為溶血、升高之肝臟酵素及低血小板病症之組合。溶血為涉及紅血球破裂之疾病，導致從紅血球釋出血紅素。升高之肝臟酵素可指懷孕誘發之肝臟病症。低血小板量導致降低之凝結能力，造成過度出血之危險。HELLP為與子癇前症及肝臟失調相關。HELLP症候群典型在懷孕後期階段期間或分娩之後發生。其通常由血液測試顯示其涉及存在三種病症來診斷。典型地，HELLP

通過誘導分娩治療。

【0181】研究建議補體活化發生在HELLP症候群及子癇前症期間且某些補體組分在HELLP及子癇前症期間以增加量存在。補體抑制劑可用作為治療劑以預防及/或治療這些病症。可根據Heager等人在Obstetrics & Gynecology, 1992, 79(1): 19-26或在國際公開案號WO201/078622(其各者內容整體以引用方式併入本文)所教示之預防及/或治療HELLP及子癇前症之方法使用本發明化合物及組成物。

調配物

【0182】在一些具體實施例中，本發明之化合物或組成物例如醫藥組成物係調配在水溶液中。在一些例子中，水溶液進一步包括一或多種鹽及/或一或多種緩衝劑。鹽可包括氯化鈉，其可以濃度約0.05 mM至約50 mM、約1 mM至約100 mM、約20 mM至約200 mM、或約50 mM至約500 mM含括在內。其他溶液可包含至少500 mM氯化鈉。在一些例子中，水溶液包括磷酸鈉。磷酸鈉可以濃度約0.005 mM至約5 mM、約0.01 mM至約10 mM、約0.1 mM至約50 mM、約1 mM至約100 mM、約5 mM至約150 mM、或約10 mM至約250 mM含括在水溶液中。在一些例子中，使用至少250 mM磷酸鈉濃度。

【0183】本發明之組成物可包括濃度約0.001 mg/mL至約0.2 mg/mL、約0.01 mg/mL至約2 mg/mL、約0.1 mg/mL至約10 mg/mL、約0.5 mg/mL至約5 mg/mL、約1

mg/mL至約20 mg/mL、約15 mg/mL至約40 mg/mL、約25 mg/mL至約75 mg/mL、約50 mg/mL至約200 mg/mL、或約100 mg/mL至約400 mg/mL之C5抑制劑。在一些例子中，本發明之組成物包括濃度至少400 mg/mL之C5抑制劑。

【0184】本發明之組成物可包含濃度大致、約或正好是下述值任一者之C5抑制劑：0.001 mg/mL、0.2 mg/mL、0.01 mg/mL、2 mg/mL、0.1 mg/mL、10 mg/mL、0.5 mg/mL、5 mg/mL、1 mg/mL、20 mg/mL、15 mg/mL、40 mg/mL、25 mg/mL、75 mg/mL、50 mg/mL、200 mg/mL、100 mg/mL、或400 mg/mL。在一些例子中，本發明之組成物包括濃度至少40 mg/mL之C5抑制劑。

【0185】在一些具體實施例中，本發明之組成物包括水性組成物，至少包含水及C5抑制劑(例如環狀C5抑制劑多胜肽)。本發明之C5抑制劑水性組成物可進一步包括一或多種鹽及/或一或多種緩衝劑。在一些例子中，本發明之水性組成物包含水、環狀C5抑制劑多胜肽、鹽及緩衝劑。

【0186】本發明之C5抑制劑水性調配物可具有 pH水平為約2.0至約3.0、約2.5至約3.5、約3.0至約4.0、約3.5至約4.5、約4.0至約5.0、約4.5至約5.5、約5.0至約6.0、約5.5至約6.5、約6.0至約7.0、約6.5至約7.5、約7.0至約8.0、約7.5至約8.5、約8.0至約9.0、約8.5至約9.5、或約9.0至約10.0。

【0187】在一些例子中，本發明之化合物及組成物係

根據良好作業規範(GMP)及/或現行GMP(cGMP)製備。用於實施GMP及/或cGMP之基準可自US Food and Drug Administration(FDA)、World Health Organization(WHO)、及International Conference on Harmonization(ICH)之一或多者獲得。

劑量及投予

【0188】用於治療人類個體，可將C5抑制劑(例如R5000及/或其活性代謝物或變體)調配為醫藥組成物。視欲治療之個體、投予模式及所需治療類型(例如預防、預防法、或療法)而定，可以符合這些參數的方式調配C5抑制劑。此等技術的摘要可在Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins,(2005)；及Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York找到，其各者以引用方式併入本文。

【0189】可以治療有效量提供本發明C5抑制劑(例如R5000及/或其活性代謝物或變體)。在一些例子中，本發明C5抑制劑治療有效量(therapeutically effective amount)可藉由投予劑量為約0.1 mg至約1 mg、約0.5 mg至約5 mg、約1 mg至約20 mg、約5 mg至約50 mg、約10 mg至約100 mg、約20 mg至約200 mg、或至少200 mg之一或多種C5抑制劑而達到。

【0190】在一些具體實施例中，根據此個體體重，可

投予治療量之C5抑制劑(例如R5000及/或其活性代謝物或變體)至個體。在一些例子中，以劑量為約0.001 mg/kg至約1.0 mg/kg、約0.01 mg/kg至約2.0 mg/kg、約0.05 mg/kg至約5.0 mg/kg、約0.03 mg/kg至約3.0 mg/kg、約0.01 mg/kg至約10 mg/kg、約0.1 mg/kg至約2.0 mg/kg、約0.2 mg/kg至約3.0 mg/kg、約0.4 mg/kg至約4.0 mg/kg、約1.0 mg/kg至約5.0 mg/kg、約2.0 mg/kg至約4.0 mg/kg、約1.5 mg/kg至約7.5 mg/kg、約5.0 mg/kg至約15 mg/kg、約7.5 mg/kg至約12.5 mg/kg、約10 mg/kg至約20 mg/kg、約15 mg/kg至約30 mg/kg、約20 mg/kg至約40 mg/kg、約30 mg/kg至約60 mg/kg、約40 mg/kg至約80 mg/kg、約50 mg/kg至約100 mg/kg、或至少100 mg/kg投予C5抑制劑。此範圍可包括適於投予到人類個體之範圍。劑量程度可高度依賴於病症之本質；藥物效力；患者之狀況；執行者的判斷；以及投予頻率與模式。在一些具體實施例中，R5000及/或其活性代謝物或變體可以約0.01 mg/kg至約10 mg/kg之劑量投予。在一些例子中，R5000及/或其活性代謝物或變體可以約0.1 mg/kg至約3 mg/kg之劑量投予。

【0191】在一些例子中，以經調整以達到樣本、生物系統、或個體中所需C5抑制劑量(例如個體中血漿量)的濃度來提供本發明C5抑制劑(例如R5000及/或其活性代謝物或變體)。在一些例子中，樣本、生物系統、或個體中所需C5抑制劑濃度可包括為約0.001 μM至約0.01 μM、約0.005 μM至約0.05 μM、約0.02 μM至約0.2 μM、約0.03

μM至約0.3 μM、約0.05 μM至約0.5 μM、約0.01 μM至約2.0 μM、約0.1 μM至約50 μM、約0.1 μM至約10 μM、約0.1 μM至約5 μM、約0.2 μM至約20 μM、約5 μM至約100 μM、或約15 μM至約200 μM之濃度。在一些例子中，所需之個體血漿中C5抑制劑濃度可為約0.1 μg/mL至約1000 μg/mL。所需之個體血漿中C5抑制劑濃度可為約0.01 μg/mL至約2 μg/mL、約0.02 μg/mL至約4 μg/mL、約0.05 μg/mL至約5 μg/mL、約0.1 μg/mL至約1.0 μg/mL、約0.2 μg/mL至約2.0 μg/mL、約0.5 μg/mL至約5 μg/mL、約1 μg/mL至約5 μg/mL、約2 μg/mL至約10 μg/mL、約3 μg/mL至約9 μg/mL、約5 μg/mL至約20 μg/mL、約10 μg/mL至約40 μg/mL、約30 μg/mL至約60 μg/mL、約40 μg/mL至約80 μg/mL、約50 μg/mL至約100 μg/mL、約75 μg/mL至約150 μg/mL、或至少150 μg/mL。在其他具體實施例，C5抑制劑係以足以達到至少0.1 μg/mL、至少0.5 μg/mL、至少1 μg/mL、至少5 μg/mL、至少10 μg/mL、至少50 μg/mL、至少100 μg/mL、或至少1000 μg/mL之最大血清濃度(maximum serum concentration)(C_{max})的劑量投予。

【0192】在一些具體實施例中，提供足以維持C5抑制劑量為約0.1 μg/mL至約30 μg/mL之劑量以減少個體中的溶血約25%至約99%。

【0193】在一些具體實施例中，以足以遞送每kg體重之個體約0.1 mg/天至約60 mg/天之劑量每日投予C5抑制劑(例如R5000及/或其活性代謝物或變體)。在一些例子中，

各劑量達到C_{max}為約0.1 μg/mL至約1000 μg/mL。在此例中，劑量之間的曲線下之面積(area under the curve)(AUC)可為約200 μg*hr/mL至約10,000 μg*hr/mL。

【0194】根據本發明一些方法，以需要達到所欲效果之濃度提供本發明C5抑制劑(例如R5000及/或其活性代謝物或變體)。在一些例子中，以降低給定反應或過程達一半所需之量提供本發明化合物及組成物。達到此降低所需之濃度本文稱為半最大抑制濃度(half maximal inhibitory concentration)、或“IC_{50}”。或者，可以增加給定反應、活性或過程達一半所需之量提供本發明化合物及組成物。對此增加所需之濃度本文稱作半最大有效濃度(half maximal effective concentration)或“EC_{50}”。

【0195】本發明C5抑制劑(例如R5000及/或其活性代謝物或變體)可以總計為組成物總重量的0.1至95重量%之量存在。在一些例子中，以靜脈內(IV)投予提供C5抑制劑。在一些例子中，以皮下(SC)投予提供C5抑制劑。

【0196】SC投予本發明C5抑制劑(例如R5000及/或其活性代謝物或變體)可在一些例子中提供優於IV投予之優點。SC投予可提供患者自我治療。此治療有利於使患者可在自己家裡提供本身治療，避免需前往提供處或醫療場所。再者，SC治療可使患者避免與IV投予相關之長期併發症諸如感染、靜脈通路喪失、局部血栓、及血腫。在一些具體實施例中，SC治療可能增加患者順從性、患者滿意度、生活品質、降低治療成本及/或藥物需求。

【0197】在一些例子中，每日SC投予提供穩定狀態C5抑制劑濃度，其可在1至3次給藥、2至3次給藥、3至5次給藥、或5至10次給藥中達到。在一些例子中，每日SC劑量為0.1 mg/kg可達到大於或等於2.5 μg/mL的持續C5抑制劑量(sustained C5 inhibitor level)及/或抑制補體活性達大於90%。

【0198】本發明C5抑制劑(例如R5000及/或其活性代謝物或變體)在SC投予之後可呈現緩慢吸收動力學(slow absorption kinetics)(達最大觀察濃度之時間大於4至8小時)及高的生體可用率(bioavailability)(約75%至約100%)。

【0199】在一些具體實施例中，改變劑量及/或投予以調節個體中或在個體流體(例如血漿)中之C5抑制劑量的半衰期($t_{1/2}$)。在一些例子中，$t_{1/2}$為至少1小時、至少2小時、至少4小時、至少6小時、至少8小時、至少10小時、至少12小時、至少16小時、至少20小時、至少24小時、至少36小時、至少48小時、至少60小時、至少72小時、至少96小時、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少2週、至少3週、至少4週、至少5週、至少6週、至少7週、至少8週、至少9週、至少10週、至少11週、至少12週、或至少16週。

【0200】在一些具體實施例中，本發明C5抑制劑(例如R5000及/或其活性代謝物或變體)可呈現長的終末$t_{1/2}$(terminal $t_{1/2}$)。延長的終末$t_{1/2}$可係因廣的目標結合及/或

額外的血漿蛋白質結合所致。在一些例子中，本發明C5抑制劑呈現在血漿及全血中大於24小時之$t_{1/2}$值。在一些例子中，在37℃人類全血中培育16小時之後，C5抑制劑未喪失功能活性。

【0201】在一些具體實施例中，改變劑量及/或投予以調節C5抑制劑之穩定狀態分布體積(steady state volume of distribution)。在一些例子中，C5抑制劑之穩定狀態分布體積為約0.1 mL/kg至約1 mL/kg、約0.5 mL/kg至約5 mL/kg、約1 mL/kg至約10 mL/kg、約5 mL/kg至約20 mL/kg、約15 mL/kg至約30 mL/kg、約10 mL/kg至約200 mL/kg、約20 mL/kg至約60 mL/kg、約30 mL/kg至約70 mL/kg、約50 mL/kg至約200 mL/kg、約100 mL/kg至約500 mL/kg、或至少500 mL/kg。在一些例子中，調整C5抑制劑之劑量及/或投予以確保穩定狀態分布體積等於總血液體積之至少50%。在一些具體實施例中，C5抑制劑分佈可限於血漿區室(plasma compartment)。

【0202】在一些具體實施例中，本發明C5抑制劑 (例如R5000及/或其活性代謝物或變體)呈現總清除率(total clearance rate)為約0.001 mL/hr/kg至約0.01 mL/hr/kg、約0.005 mL/hr/kg至約0.05 mL/hr/kg、約0.01 mL/hr/kg至約0.1 mL/hr/kg、約0.05 mL/hr/kg至約0.5 mL/hr/kg、約0.1 mL/hr/kg至約1 mL/hr/kg、約0.5 mL/hr/kg至約5 mL/hr/kg、約0.04 mL/hr/kg至約4 mL/hr/kg、約1 mL/hr/kg至約10 mL/hr/kg、約5 mL/hr/kg至約20 mL/hr/kg、約15

mL/hr/kg至約30 mL/hr/kg、或至少30 mL/hr/kg。

【0203】可藉由改變劑量及/或投予(例如皮下投予)而調整在個體中(例如在個體血清中)維持C5抑制劑最大濃度之時間(T_{max}值)。在一些例子中，C5抑制劑具有T_{max}值為約1分鐘至約10分鐘、約5分鐘至約20分鐘、約15分鐘至約45分鐘、約30分鐘至約60分鐘、約45分鐘至約90分鐘、約1小時至約48小時、約2小時至約10小時、約5小時至約20小時、約10小時至約60小時、約1天至約4天、約2天至約10天、或至少10天。

【0204】在一些具體實施例中，可投予本發明C5抑制劑 (例如R5000及/或其活性代謝物或變體)而無脫靶效應(off-target effect)。在一些例子中，本發明C5抑制劑不會抑制hERG(人類ether-a-go-go相關基因)，即便以少於或等於300 μM之濃度。劑量程度達10 mg/kg的本發明C5抑制劑之SC注射可為耐受性良好且未導致任何心血管系統(例如延長心室再極化(prolonged ventricular repolarization)之風險升高)及/或呼吸系統之不良反應。

【0205】可利用在另一種族中觀察到的無觀察到不良反應之量(no observed adverse effect level)(NOAEL)來定C5抑制劑劑量。此等種族可包括，但不限於：猴、大鼠、兔及小鼠。在一些例子中，人體等效劑量(human equivalent dose)(HED)可由在其他種族中觀察到的NOAEL之異速增長模型推算(allometric scaling)而定。在一些例子中，HED造成治療極限(therapeutic margin)為約2倍至約5倍、約4倍

至約12倍、約5倍至約15倍、約10倍至約30倍、或至少30倍。在一些例子中，藉由利用於靈長類暴露(exposure in primates)及在人類中估算的人類C_{max}量來定治療極限。

【0206】在一些具體實施例中，在感染例子中(其中延長補體系統抑制證明是有害的)，本發明C5抑制劑使能有快速的洗除期間(washout period)。

【0207】根據本發明之C5抑制劑投予可經修飾以減少對個體之潛在臨床風險。腦膜炎雙球菌(Neisseria meningitidis)之感染為C5抑制劑(包括依庫珠單抗)的已知風險。在一些例子中，腦膜炎雙球菌(Neisseria meningitides)之感染風險藉由建立一或多個預防性步驟而最小化。此種步驟可包括排除可能已經被這些細菌移生(colonize)的個體。在一些例子中，預防性步驟可包括與一或多種抗生素共同投予。在一些例子中，可共同投予賽普沙辛(ciprofloxacin)。在一些例子中，可以劑量為約100 mg至約1000 mg(例如500 mg)口服共同投予賽普沙辛(ciprofloxacin)。

【0208】在一些具體實施例中，可使用自動注射器裝置進行C5抑制劑投予。此等裝置可允許自我投予(例如每日投予)。

【0209】在一些具體實施例中，R5000及/或其活性代謝物或變體可與依庫珠單抗(eculizumab)共投予。可進行共投予(co-administration)以減少與依庫珠單抗(eculizumab)單獨治療相關之殘留C5活性(例如因為不完全抑制所致)。

劑量頻率(Dosage frequency)

【0210】在一些具體實施例中，本發明C5抑制劑 (例如R5000及/或其活性代謝物或變體)以下述頻率投予：每小時、每2小時、每4小時、每6小時、每12小時、每18小時、每24小時、每36小時、每72小時、每84小時、每96小時、每5天、每7天、每10天、每14天、每週、每2週、每3週、每4週、每月、每2個月、每3個月、每4個月、每5個月、每6個月、每年、或至少每年。在一些例子中，每日一次或一天當中以適當間隔投予2、3、或更多次劑量(sub-dose)，來投予C5抑制劑。

【0211】在一些具體實施例中，以多每日劑量投予C5抑制劑。在一些例子中，每日投予C5抑制劑7天。在一些例子中，每日投予C5抑制劑7至100天。在一些例子中，每日投予C5抑制劑至少100天。在一些例子中，每日投予C5抑制劑無限期。

【0212】可藉由輸液(infusion)遞送一段時期，諸如5分鐘、10分鐘、15分鐘、20分鐘、或25分鐘時期，以靜脈內遞送(delivered intravenously)C5抑制劑。可重複投予例如，以規律的基礎諸如每小時、每日、每週、每雙週(即每二週)，達1個月、2個月、3個月、4個月、或比4個月更久。初始治療方案(initial treatment regimen)之後，可以較少頻率基礎投予治療。例如，每雙週投予達3個月之後，可每月重複投予一次達6個月或1年或更久。投予 C5

抑制劑可減少、降低、增加或改變結合或任何生理有害過程(例如在患者細胞、組織、血液、尿液或其他區室)至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80 %或至少90%或更多。

【0213】投予全劑量C5抑制劑及/或C5抑制劑組成物之前，可以少劑量投予患者，諸如5%之全劑量，且監控不良反應，諸如過敏反應或輸液反應(infusion reaction)、或升高之脂質的量或血壓。在另一例子中，可監控患者非所欲之免疫刺激效果，諸如增加的細胞激素(例如TNF-α、IL-1、IL-6、或IL-10)量。

【0214】基因傾向(genetic predisposition)在某些疾病或失調發展扮演角色。因此，可藉由取得家族病史或例如，篩選一或多種基因標記或變體來辨識需要C5抑制劑之患者。健康照護提供者，諸如醫生、護士或家族成員，在處方或投予本發明治療組成物之前可分析家族病史。

C5分析

【0215】在一些具體實施例中，本揭示內容提供化合物及方法來偵測樣本中C5及/或C5-相關因子。以一些方法，偵測總C5。總C5可包括游離C5及與一或多個C5-相關因子締合之C5兩者。C5-相關因子可包括抗體(例如依庫珠單抗(eculizumab)或結合到類似表位(epitope)的類似抗體)。根據此等具體實施例，樣本可加到基質，其中，基

質包括與C5相關之捕捉劑。捕捉劑可在C5中與被C5-相關因子辨識的C5蛋白質的部分未重疊的區域與C5結合。游離C5及與一或多個C5-相關因子締合之C5兩者可被捕捉劑捕捉以使用一或多個偵測劑協助偵測。如本文所用，“偵測劑(detection agent)”為協助辨識分析物、交互作用、反應、過程或事件之任何因子。在一些具體實施例中，偵測劑為偵測抗體。偵測劑可結合到分析物以協助辨識分析物的存在或不存在。用來偵測游離C5的捕捉之偵測劑可結合到C5中與由捕捉劑或C5-相關因子所結合之區域未重疊的區域。用來偵測捕捉與一或多個C5-相關因子締合之C5的偵測劑可結合到C5-相關因子。偵測劑可包括可偵測的標記。

【0216】如本文所用，術語“可偵測的標記(detectable label)”係指與另一實體附接、合併或締合之一或多個標幟物、訊號、或部分，其中標幟物、訊號或部分藉由所屬技術領域中已知的方法輕易偵測，包括但不限於放射線攝影術、螢光、化學發光、酵素活性、吸光度等。可偵測的標記可包括，但不限於：放射性同位素、螢光團、發色團、酵素、染料、金屬離子、配體(例如生物素(biotin)、抗生物素蛋白(avidin)、鏈親和素(streptavidin)、及半抗原(haptens)，諸如地谷新配質(digoxigenin))、量子點等。可偵測的標記可位在其附接、合併或締合之實體的任何位置。例如，當與胜肽或蛋白質附接、合併或締合，可偵測的標記可在胺基酸、胜肽或蛋白質內，或位於N-或C-端。

【0217】在一些具體實施例中，偵測劑可使用二次偵測劑(secondary detection agent)偵測，二次偵測劑結合到偵測劑或與偵測劑締合之可偵測的標記。二次偵測劑可包括抗體。二次偵測劑可與可偵測的標記締合以協助偵測(例如透過螢光、放射線攝影、比色、酵素、或其他偵測方法)。在一具體實施例中，偵測劑包括地谷新配質。地谷新配質可使用抗-地谷新配質抗體偵測。

【0218】分析基質(assay substrate)可包括能夠保留捕捉劑之表面。捕捉劑可固定到基質，例如透過共價或非共價交互作用。在一些具體實施例中，捕捉劑經生物素化(biotinylate)以協助與具有生物素-交互作用化合物(例如抗生物素蛋白、中性抗生物素蛋白(neutravidin)、或鏈親和素)之基質的基質固定(substrate immobilization)。基質可包括但不限於分析盤。在一些具體實施例中，基質為珠。

【0219】C5捕捉劑可包括能夠與C5締合之任何化合物。在一些具體實施例中，捕捉劑包括胜肽或胜肽-為主之化合物。捕捉劑可包括R5000或其變體。在一些分析，使用R5000變體，其中，變體包括N-端生物素化PEG部分以協助基質固定。一些R5000變體可進一步包括以另一化合物取代C-端離胺酸。化合物可為另一胺基酸，例如，任何天然或非天然胺基酸。一些R5000變體具有以正纈胺酸取代C-端離胺酸。

【0220】在一些具體實施例中，本揭示內容提供測量在樣本中的C5或C5量之方法，藉由：將捕捉劑固定在

基質上，其中，捕捉劑結合到C5上與依庫珠單抗(eculizumab)結合位置不同的位置；使基質與樣本接觸，其中，固定之捕捉劑結合到樣本中的C5；使基質與偵測劑(例如抗體)接觸，以及測量偵測劑的存在或量作為樣本中C5量的指示物。偵測劑可包括可偵測的標記。偵測劑可利用二次偵測劑偵測。偵測劑可為抗-C5抗體(例如依庫珠單抗(eculizumab)或非-依庫珠單抗(eculizumab)抗-C5抗體)。方法可包括使基質與第二偵測劑(例如抗體)接觸，其中，第二偵測劑結合到C5-相關因子(例如依庫珠單抗(eculizumab))。可進行測量結合到基質之第二偵測抗體的量作為樣本中C5-相關因子量的指示物。在一些具體實施例中，游離C5量及與依庫珠單抗(eculizumab)-締合之C5量兩者使用本文揭露的分析測量。量可為合併量，產生具有兩者形式之樣本中的總C5量。在一些具體實施例中，可區別游離C5量及依庫珠單抗(eculizumab)-締合之C5量。

【0221】在一些具體實施例中，本揭示內容提供測量樣本中游離依庫珠單抗(eculizumab)量之方法，藉由：將捕捉劑固定於基質上，，其中，捕捉劑結合到C5上與依庫珠單抗(eculizumab)結合位置不同的位置；使基質與過量之C5接觸以形成C5-捕捉劑複合物，其中，C5-捕捉劑複合物包含固定之C5；使基質與樣本接觸，其中，固定之C5結合到樣本中之依庫珠單抗(eculizumab)；使基質與偵測劑接觸，其中，偵測劑結合到依庫珠單抗(eculizumab)；以及測量結合之偵測劑的量作為樣本中游離依庫珠單抗

(eculizumab)量的指示物。捕捉劑可包括R5000或其變體。在一些分析中，使用R5000之變體，其中，變體包括N-端生物素化PEG部分以協助基質固定。R5000變體可包括以另一化合物取代C-端離胺酸。化合物可為另一胺基酸，例如，任何天然或非天然的胺基酸。R5000變體可具有以正纈胺酸取代C-端離胺酸。偵測劑可為抗體。偵測劑可包括可偵測的標記或使用二次偵測劑偵測。

III. 套組

【0222】本文所述之任何C5抑制劑(例如R5000及/或其活性代謝物或變體)可提供作為套組的一部份。在非限制性例子中，可包括C5抑制劑在治療疾病之套組中。套組可包括無菌、乾燥C5抑制劑粉之小瓶(vial)、溶解乾燥之粉的無菌溶液、及用於投予C5抑制劑之輸液套(infusion set)的注射器(syringe)。

【0223】C5抑制劑提供為乾燥粉時，預期提供10微克(microgram)及1000毫克(milligram)之間的C5抑制劑、或至少或至多這些量在本發明套組中。

【0224】典型套組可包括至少一個小瓶、試管、燒瓶、瓶子、注射器及/或其他容器或裝置，於其中放置C5抑制劑調配物，較佳地，適當地分配。套組亦可包括一或多種無菌次級容器、醫藥上可接受之緩衝液及/或其他稀釋劑。

【0225】在一些具體實施例中，提供本發明化合物或

組成物在硼矽酸鹽小瓶(borosilicate vial)中。此等小瓶可包括蓋子(例如橡膠塞)。在一些例子中，蓋子包括FLUROTEC®塗覆之橡膠塞。蓋子可以頂封(overseal)(包括，但不限於鋁翻蓋頂封(aluminum flip-off overseal))牢固。

【0226】套組可進一步包括使用套組組分以及使用任何其他不含在套組中之試劑之使用說明書。使用說明書可包括可實施的變化(variation)。

IV. 定義

【0227】*生體可用率*(Bioavailability)：如本文所用，術語“生體可用率”係指投予到個體之給定量化合物(例如C5抑制劑)的全身性可用率(systemic availability)。生體可用率可由投予化合物到個體之後測量曲線下之面積(area under the curve)(AUC)或化合物未改變形式之最大血清或血漿濃度(C_{max})來分析。AUC為繪製化合物血清或血漿濃度(沿著縱座標(Y軸))對時間(沿著橫座標(X軸))之圖時的曲線下之面積的測定。一般而言，特定化合物之AUC可使用發明所屬技術領域中具有通常知識者已知的方法及/或如G. S. Banker, Modern Pharmaceutics, Drugs 及 Pharmaceutical Sciences, v. 72, Marcel Dekker, New York, Inc., 1996所述方法計算，其內容整體以引用方式併入本文。

【0228】*生物系統*(Biological system)：如本文所用，術語“生物系統”係指細胞、細胞群、組織、器官、器官

群、胞器、生物流體、生物傳訊路徑(例如受體活化傳訊路徑、電荷活化傳訊路徑、代謝路徑、細胞傳訊路徑等)、蛋白質群、核酸群、或分子群(包括，但不限於生物分子)，其在細胞膜、細胞區室、細胞、細胞培養物、組織、器官、器官系統、有機體、多細胞有機體、生物流體或任何生物實體中進行至少一生物功能或生物任務。在一些具體實施例中，生物系統為包括細胞內及/或細胞外傳訊生物分子之細胞傳訊路徑。在一些具體實施例中，生物系統包括蛋白分解級聯(例如補體級聯)。

【0229】*緩衝劑*(Buffering agent)：如本文所用，術語“緩衝劑”係指為了抵抗pH改變之目的而用於溶液中之化合物。此化合物可包括，但不限於：乙酸、己二酸、乙酸鈉、苄酸(benzoic acid)、檸檬酸、苄酸鈉、順丁烯二酸、磷酸鈉、酒石酸、乳酸、偏磷酸鉀、甘胺酸、重碳酸鈉、磷酸鉀、檸檬酸鈉、及酒石酸鈉。

【0230】*清除率*(Clearance rate)：如本文所用，術語“清除率”係指特定化合物從生物系統或流體清除之速度。

【0231】*化合物*(Compound)：如本文所用，術語“化合物”係指獨特化學實體。在一些具體實施例中，特定化合物可以一或更多異構或同位素形式(包括，但不限於：立體異構物、幾何異構物及同位素)存在。在一些具體實施例中，僅一單一此等形式提供或利用化合物。在一些具體實施例中，以二或更多種此等形式之混合物(包括，但不限於：立體異構物之消旋混合物) 提供或利用化合物。

發明所屬技術領域中具有通常知識者將瞭解一些化合物以不同形式存在、顯示不同性質及/或活性(包括，但不限於：生物活性)。在此例中，選擇或避免使用特定形式之化合物以用於本發明係屬發明所屬技術領域中具有通常知識者之通常技術。例如，包含非對稱取代之碳原子的化合物可以光學活性或消旋形式單離。

【0232】*環狀或環化*：如本文所用，術語“環狀(cyclic)”係指存在連續迴圈(continuous loop)。環狀分子不需要是圓形，只要結合形成次單元的不間斷鏈。環狀多胜肽可包括“環狀迴圈(cyclic loop)”，當二個胺基酸由橋聯部分連接時形成。環狀迴圈包括沿著存在於橋聯之胺基酸之間之多胜肽的胺基酸。環狀迴圈可包含2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多個胺基酸。

【0233】*下游事件*(Downstream event)：如本文所用，術語“下游”或“下游事件”係指發生在另一事件之後及/或由於另一事件而發生的任何事件。在一些例子中，下游事件為在C5切割及/或補體活化之後及由於C5切割及/或補體活化而發生的事件。此等事件可包括，但不限於：產生C5切割產物、MAC之活化、溶血、及溶血相關之疾病(例如PNH)。

【0234】*平衡解離常數*(Equilibrium dissociation constant)：如本文所用，術語“平衡解離常數”或“K_D”係指代表二或更多物(例如兩蛋白質)可逆地分開之傾向之值。在一些例子中，K_D係指次級物(secondary agent)總量的半

數與初級物(primary agent)結合時的初級物濃度。

【0235】*半衰期*(Half-life)：如本文所用，術語“半衰期”或“$t_{1/2}$”係指給定程序或化合物濃度到達最終值之一半所花的時間。“終末半衰期(terminal half-life)”或“終末$t_{1/2}$”係指在因子之濃度已達到假平衡(pseudo-equilibrium)之後，因子血漿濃度降低一半所需的時間。

【0236】*溶血*(Hemolysis)：如本文所用，術語“溶血”係指紅血球之破壞。

【0237】*同一性*(Identity)：如本文所用，當是指多胜肽或核酸時，術語“同一性”係指序列之間的比較關係。使用術語描述聚合性序列之間的序列相關性程度，可包括匹配單體組分與間隙對齊(gap alignment)(若有)之百分比，其由特定數學模式或電腦程式(即“演算法”)完成。相關多胜肽之同一性可由已知方法輕易地計算。此等方法包括，但不限於：其他人先前描述者(Lesk, A. M., ed., Computational Molecular Biology, Oxford University Press, New York, 1988; Smith, D. W., ed., Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Academic Press, New York, 1993; Griffin, A. M. et al., ed., Computer Analysis of Sequence Data, Part 1, Humana Press, New Jersey, 1994; von Heinje, G., Sequence Analysis in Molecular Biology, Academic Press, 1987; Gribskov, M. et al., ed., Sequence Analysis Primer, M. Stockton Press, New York, 1991；及Carillo et al., Applied Math, SIAM J, 1988, 48, 1073)。

【0238】*抑制劑*(Inhibitor)：如本文所用，術語“抑制劑”係指阻礙或導致減少發生特定事件；細胞訊號；化學路徑；酵素反應；細胞過程；二或更多實體之間的交互作用；生物事件；疾病；失調；或病症的任何試劑。

【0239】*初始速效劑量*(Initial loading dose)：如本文所用，“初始速效劑量”係指可不同於一或多個後續劑量的治療劑之第一劑量。在投予後續劑量之前，初始速效劑量可用來達到治療劑的初始濃度或活性量。

【0240】*靜脈內*(Intravenous)：如本文所用，術語“靜脈內”係指在血管內的區域。靜脈內投予典型係指透過在血管(例如靜脈)內注射遞送化合物到血液。

【0241】*體外*(In vitro)：如本文所用，術語“體外”係指發生在人工環境(例如在試管或反應槽、在細胞培養、在培養皿等)中，而非在有機體(例如動物、植物、或微生物)內的事件。

【0242】*活體內*(In vivo)：如本文所用，術語“活體內”係指發生在有機體(例如動物、植物、或微生物或其細胞或組織)內的事件。

【0243】*內醯胺橋*(Lactam bridge)：如本文所用，術語“內醯胺橋”係指在分子中的化學基團之間形成橋的醯胺鍵。在一些例子中，內醯胺橋是形成在多胜肽的胺基酸之間。

【0244】*連接子*(Linker)：本文所用之術語“連接子”係指用於結合二或更多實體的原子群(例如10至1,000原

子)、分子、或其他化合物。連接子可透過共價或非共價(例如離子性或疏水性)而結合此等實體。連接子可包括二或更多聚乙二醇(PEG)單元之鏈。在一些例子中，連接子可為可切割的。

【0245】*分容量*(Minute volume)：如本文所用，術語"分容量"係指個體的肺每分鐘吸入或呼出空氣的體積。

【0246】*非蛋白*(Non-proteinogenic)：如本文所用，術語"非蛋白"係指任何非天然蛋白質，諸如具有非天然組分諸如非天然胺基酸者。

【0247】*患者*(Patient)：如本文所用，"患者"係指可能尋求或需求治療、需要治療、正在接受治療、將接受治療之個體，或針對特定疾病或病症在受訓之專業照護下之個體。

【0248】*醫藥組成物*(Pharmaceutical composition)：如本文所用，術語"醫藥組成物"係指包括以允許活性成份為治療有效之形式及量的至少一活性成份(例如C5抑制劑)之組成物。

【0249】*醫藥上可接受*(Pharmaceutically acceptable)：本文使用用語"醫藥上可接受"乃指為(在合理的醫療判斷範圍內)適合用於接觸人類及動物之組織，而沒有過量毒性、刺激、過敏反應、或其他問題或併發症，與合理的利益/風險比相稱之該些化合物、材料、組成物、及/或劑量形式。

【0250】*醫藥上可接受的賦形劑*(Pharmaceutically

acceptable excipient)：如本文所用用語“醫藥上可接受的賦形劑”乃指活性劑(例如活性劑R5000及/或其活性代謝物或其變體)之外的任何成份，存在於醫藥組成物且具有在患者體內實質上無毒性及無發炎性之特性。在一些具體實施例中，醫藥上可接受的賦形劑為能夠懸浮或溶解活性劑的媒劑。賦形劑可包括例如：抗附著劑、抗氧化劑、黏結劑、塗覆、壓縮輔助劑、崩解劑(disintegrant)、染料(色彩)、軟化劑(emollient)、乳化劑、填充劑(稀釋劑)、成膜劑或塗覆、調味劑、香料、助滑劑(glidant)(流動增強劑)、潤滑劑、防腐劑、印刷油墨、吸附劑、懸浮或分散劑、甜味劑、及水合水(waters of hydration)。例示性賦形劑包括，但不限於：二丁基羥基甲苯(BHT)、碳酸鈣、磷酸鈣(二元)、硬脂酸鈣、交聯羧甲基纖維素(croscarmellose)、交聯聚乙烯吡咯啶酮(crosslinked polyvinyl pyrrolidone)、檸檬酸、交聯聚維酮(crospovidone)、半胱胺酸、乙纖維素、明膠、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、乳糖、硬脂酸鎂、麥芽糖醇(maltitol)、甘露醇(mannitol)、甲硫胺酸、甲基纖維素、對羥苯甲酸甲酯(methyl paraben)、微晶型纖維素(microcrystalline cellulose)、聚乙二醇、聚乙烯吡咯啶酮、聚維酮(povidone)、預糊化澱粉(pregelatinized starch)、對羥苯甲酸丙酯(propyl paraben)、軟脂酸視網酯(retinyl palmitate)、蟲膠、二氧化矽、羧甲基纖維素鈉(sodium carboxymethyl cellulose)、檸檬酸鈉、澱粉羥乙酸鈉(sodium starch glycolate)、山梨醇、澱粉(玉米)、硬脂

酸、蔗糖、滑石、二氧化鈦、維生素A、維生素E、維生素C、及木糖醇。

【0251】*血漿區室*(Plasma compartment)：如本文所用，術語“血漿區室”係指由血漿所佔之血管內空間。

【0252】*鹽*：如本文所用，術語“鹽”係指陽離子與鍵結之陰離子構成之化合物。此等化合物可包括氯化鈉(NaCl)或其他類別的鹽，包括，但不限於：乙酸鹽、氯化物、碳酸鹽、氰化物、亞硝酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽和磷酸鹽。

【0253】*樣本*：如本文所用，術語“樣本”係指從來源取得及/或提供用於分析或處理之等分試樣(aliquot)或部分(portion)。在一些具體實施例中，樣本為來自生物來源，諸如組織、細胞或組分部分(例如體液，包括但不限於：血液、黏液、淋巴液、滑液、腦脊液、唾液、羊水、羊水臍帶血(amniotic cord blood)、尿液、陰道液及精液)。在一些具體實施例中，樣本可為或包括從整個有機體或其組織、細胞或組分部分之子集合、或其片段或部分製備之均質物、溶解物或萃取物，包括但不限於，例如：血漿、血清、脊髓液、淋巴液、皮膚外部、呼吸、腸道、及生殖泌尿道、淚水、唾液、乳汁、血液細胞、腫瘤、或器官。在一些具體實施例中，樣本為或包括培養基，諸如營養培養液或膠體，其可包含細胞組分，諸如蛋白質。在一些具體實施例中，“初級(primary)”樣本為來源之等分試樣。在一些具體實施例中，初級樣本係接受一或更多處理(例如分

離、純化等)步驟來製備用於分析或其他用途之樣本。

【0254】*皮下*(Subcutaneous):如本文所用,術語"皮下"係指皮膚底下的空間。皮下投予為遞送化合物於皮膚下面遞送化合物。

【0255】*個體*(Subject):如本文所用,術語"個體"係指依據本發明化合物可為了例如實驗、診斷、預防、及/或治療目的而投予之任何有機體。典型個體包括動物(例如哺乳動物諸如小鼠、大鼠、兔、豬個體、非人靈長類動物、及人類)。

【0256】*實質上*(Substantially):如本文所用,術語"實質上"係指展現所關注之特徵或特性的總體或接近總體程度或等級之定性情況。在生物領域中具有通常知識者將瞭解生物及化學現象極少(如果有的話)朝向完成及/或繼續完全或達到或避免絕對結果。術語"實質上"因此在本文用於捕捉在許多生物及化學現象中固有之潛在缺乏完全。

【0257】*治療有效量*(Therapeutically effective amount):如本文所用,術語"治療有效量"意指投予到患有或易患有疾病、失調、及/或病症之個體時足以對疾病、失調、及/或病症進行治療、改善症狀、診斷、預防、及/或延遲發作的欲遞送之劑(例如C5抑制劑)的量。

【0258】*潮氣容量*(Tidal volume):如本文所用,術語"潮氣容量"係指在呼吸之間位移之正常肺空氣體積(無任何額外努力)。

【0259】T_{max}:如本文所用,術語"T_{max}"係指維持個

體或流體中化合物最大濃度的時期。

【0260】*治療*：如本文所用，術語“治療”係指對於特定疾病、失調、及/或病症之一或多種症狀或特徵能部分或完全緩解、改善、改良、舒緩、延遲發作、抑制進展、減少嚴重性、及/或減少發生率。可投予治療到未呈現疾病、失調、及/或病症之跡象的個體及/或到僅呈現疾病、失調、及/或病症之早期跡象的個體，達降低發展與疾病、失調、及/或病症相關之病變的風險之目的。

【0261】*治療劑量*：如本文所用，“治療劑量”係指在解決或減輕治療適應症的過程中，所投予的一或更多治療劑劑量。治療劑量可經調整以維持治療劑在體液或生物系統中的所欲濃度或活性量。

【0262】*分布體積*(Volume of distribution)：如本文所用，術語“分布體積”或“V_{dist}”係指要包含與在血液或血漿中相同濃度的體內化合物總量所需之流體體積。分布體積可反映化合物存在於血管外組織的程度。大的分布體積反映化合物結合到組織組分的傾向(相較於血漿蛋白質組分)。在臨床設定中，V_{dist}可用來測定化合物達到該化合物穩定狀態濃度的速效劑量(loading dose)。

V. 相當者及範疇

【0263】本發明各種具體實施例已經具體顯示且描述，發明所屬技術領域中具有通常知識者將瞭解各種形式及細節的改變可在本文做出而不悖離隨附之申請專利範圍

所定義之本發明的精神及範疇。

【0264】發明所屬技術領域中具有通常知識者以不超常規實驗即能瞭解或能夠確認許多與依照本文所述之本發明的具體實施例相當者。本發明之範疇不欲受限於上述描述，而是如隨附之申請專利範圍所述者。

【0265】在申請專利範圍中，冠詞諸如“一(a)”、“一(an)”及“該”可表示一或多於一，除非有相反的指示或從上下文顯見的。若一、超過一或所有群組組員存在於、應用於、或者相關於給定之物或過程時，視為滿足包括介於群組之一或更多組員之間的“或”之申請專利範圍或描述，除非有相反的指示或從上下文顯見的。本發明包括其中群組的正好一組員存在於、應用於、或者相關於給定之物或過程之具體實施例。本發明包括其中超過一或所有的群組組員存在於、應用於、或者相關於給定之物或過程相關之具體實施例。

【0266】亦注意到術語“包括”意為開放式且允許但不要求包含額外元件或步驟。當術語“包括”用於本文時，因此亦涵蓋並揭示術語“由...組成”及“或包含”。

【0267】給定範圍時，包括端點。再者，應瞭解除非另有指明或從上下文顯見及發明所屬技術領域中具有通常知識者瞭解，以範圍表示的值可認為是任何特定值或在本發明不同具體實施例中記載之範圍的次範圍，到範圍下限單位的十分之一，除非上下文另清楚指明。

【0268】此外，應瞭解落入先前技術中的任何本發明

特定具體實施例可明確在申請專利範圍任一或多者之外。由於此等具體實施例對發明所屬技術領域中具有通常知識者而言視為已知，其可被除外，即便在本文未明確提出除外。本發明組成物之任何具體實施例(例如任何核酸或由此編碼的蛋白質；任何產生方法；任何使用方法等等)可就任何理由，無論是否與先前技術的存在有關，而在任一或多個申請專利範圍之外。

【0269】所有引用來源例如文獻、刊物、資料庫、資料庫條目、及本文引用之技術，均以引用方式併入此案，即便未明確地記載在引證中。在引用來源與本案陳述衝突的情況下，本案之陳述應控制。

【0270】章節及表標題不意於造成限制。

實施例

實施例1. 製備R5000水溶液

【0271】使用標準固相Fmoc/tBu方法(standard solid-phase Fmoc/tBu method)合成多胜肽。合成是在Liberty自動微波胜肽合成器(Liberty automated microwave peptide synthesizer)(CEM, Matthews NC)上使用標準程序與Rink醯胺樹脂進行，然而亦可使用其他沒有微波能力的自動合成器。從商業來源獲得所有胺基酸。所用的偶合劑為2-(6-氯-1-H-苯并三唑-1基)-1,1,3,3,-四甲基胺鎓六氟磷酸鹽(2-(6-chloro-1-H-benzotriazole-1yl)-1,1,3,3,-tetramethylaminium hexafluorophosphate)(HCTU)及鹼為二異丙基乙基胺

(diisopropylethylamine)(DIEA)。以95% TFA、2.5% TIS及2.5%水從樹脂切割多胜肽3小時且以醚沈澱而單離。以30分鐘期間於逆相製備HPLC(reverse phase preparative HPLC)使用C18管柱以乙腈/水0.1% TFA梯度20%至50%來純化粗多胜肽(crude polypeptide)。收集且凍乾包含純多胜肽之部份(fraction)及以LC-MS分析所有多胜肽。

【0272】製備R5000(SEQ ID NO：1)為包含15個胺基酸(其中4個為非天然胺基酸)、乙醯基化N-端、及C-端羧酸之環狀胜肽。核心胜肽(core peptide)之C-端離胺酸具有經修飾之側鏈，形成N-ε-(PEG24-γ-麩胺酸-N-α-十六醯基)離胺酸殘基。此經修飾之側鏈包括附著到與軟脂醯基(palmitoyl group)衍生之L-γ麩胺酸殘基的聚乙二醇間隔子(PEG24)。R5000環化作用是透過L-Lys1及L-Asp6側鏈之間的內醯胺橋。R5000中所有胺基酸為L-胺基酸。R5000具有分子量為3562.23 g/mol及化學式$C_{172}H_{278}N_{24}O_{55}$。

【0273】像依庫珠單抗(eculizumab)，R5000阻礙C5被蛋白分解切割(proteolytic cleavage)成C5a及C5b。不像依庫珠單抗(eculizumab)，R5000亦可結合到C5b及阻礙C6結合，這避免了後續MAC組裝。

【0274】R5000製備為注射用水溶液，包含40 mg/mL之R5000在50 mM磷酸鈉及76 mM氯化鈉的調配物中，pH為7.0。依據目前的Good Manufacturing Practices (cGMPs)，將所得組成物用來製備醫藥產品，醫藥產品包括帶有29規(guage)、½英寸押針(staked needle)(位在自我投予裝置中)

的1 ml注射器。

實施例2. R5000投予及儲存

【0275】皮下(SC)或靜脈內(IV)注射以投予R5000且依據個體體重調整投予之劑量(劑量體積)(以mg/kg基準)。此以使用一組固定劑量(配於一組重量階級(weight bracket))達成。總言之，人類給藥支持廣的重量範圍43至109 kg。存在有較高體重(>109 kg)之個體依逐案基礎(case-by-case basis)納之，諮詢醫療監控者。

【0276】R5000儲存在2℃至8℃[36°至46°F]。一旦分配到個體，R5000儲存在經控制之室溫(20℃至25℃[68°F至77°F])達30天，且受保護免於過度溫度波動(excessive temperature fluctuation)之來源諸如高熱或暴露於光。較佳避免儲存R5000在室溫之外部。在這些條件下，R5000可儲存達30天。

實施例3. 安定性測試

【0277】安定性測試是根據International Conference on Harmonisation(ICH) Q1A “Stability of New Drug Substances and Products”進行。實施例1水溶液之樣本維持在3個溫度：-20℃、5℃、及25℃。測試間隔為1、2、及3個月，且之後每3個月達24個月。測試樣本外觀(例如清澈度(clarity)、顏色、沈澱物存在)、pH、滲透壓、濃度、純度、目標活性(target activity)(例如藉由RBC溶解分

析)、微粒量、內毒素量、及無菌。若在每個測試的溫度條件下，樣本具有澄清、無色外觀及無可目視之粒子；pH為7±0.3；滲透壓為260至340 mOsm/kg；純度≥95%(及無單一雜質>3%)；目標活性可比參考標準品；對於≥10 μm 粒子之微粒量≤6,000微粒(每小瓶)及對於≥25 μm粒子之量≤600微粒(每小瓶)；內毒素量≤100 EU/mL；且無微生物生長，則樣本被視為安定。

實施例4. 凍融安定性(Freeze-thaw stability)

【0278】進行研究測試實施例1水溶液在暴露於多次冷凍及融化循環時之安定性。在5次冷凍及融化循環之後，R5000顯示並無降解或其他變化。

實施例5. 表面電漿子共振(SPR)-為主之結合評估

【0279】使用表面電漿子共振(surface plasmon resonance)測量R5000與C5之間的結合交互作用。R5000以平衡解離常數(K_D)在25℃為0.42 nM(n=3)及在37℃之K_D為0.78 nM(n=3)結合C5。與高解析度共晶體結構(high-resolution co-crystal structure)分析組合時，總體表面電漿子共振數據指出R5000呈現特定(specific)、強烈且快速與C5締合(association)以及緩慢的解離速率。

實施例6. C5切割抑制之評估

【0280】藉由C5a切割產物及C5b-9膜攻擊複合物

(MAC)形成的ELISA分析來評估R5000抑制C5切割成C5a及C5b。R5000於宿主C5之抑制活性為選擇藥物安全性之適當動物模式的重要因子。C5切割之抑制為依庫珠單抗(eculizumab)(目前唯一核准治療PNH的療法)之臨床效力的基礎。R5000證實有劑量依賴性抑制典型路徑活化之後之C5a形成(IC_{50}=4.8 nM；圖1)及當典型及替代補體路徑活化時之劑量依賴性抑制C5b(以C5b-9或MAC形成測量)(IC_{50}=5.1 nM；圖2)。

實施例7. 抑制補體誘導之紅血球(RBC)溶血

【0281】RBC溶解分析為可靠方法以從各個種類篩選在血清/血漿中之補體抑制劑及比較測試物件的相關活性。使用體外功能分析(in vitro functional assay)以評量胜肽(包括R5000)在數種物種中對補體功能之抑制活性。此分析測試典型路徑補體組分溶解(lyse)預先覆有兔抗綿羊RBC抗體(anti-sheep RBC antibodies)之綿羊RBC的功能能力。當覆有抗體之RBC(antibody-coated RBC)與測試血清一起培養時，啟動補體典型路徑且藉由血紅素之釋出監控溶血結果。使用抗體敏化之綿羊紅血球作為此分析中溶解的媒劑(vehicle)且在其預定50%溶血補體活性(CH50)，使用各種物種的血清及/或血漿。

【0282】在人類、非人靈長類動物、及豬之血清及/或血漿中，R5000證實有效力抑制補體誘導之RBC溶血(見表1)。

表 1. 在多物種中R5000的紅血球溶血抑制

物種	IC_{50} (nM)
人類	6.6
非人靈長類動物(4 物種)	3.5 至17.6
狗	> 4700
兔	> 67000
豬(2 物種)	51.9至118.6
嚙齒類(3 物種)	591至> 100000

【0283】在大鼠血漿中觀察到弱活性(>100倍低於石蟹獼猴(Cynomolgus monkey))及在其他嚙齒類、狗、或兔中見到幾無活性。來自人類C5和與R5000密切關係之分子的共結晶(co-crystalization)的結構數據，透過小心分析在目標蛋白質之藥物結合位置之初級胺基酸序列，提供就此物種選擇性之解釋。靈長類序列為100%保存(conserve)於負責R5000交互作用之殘基中，在嚙齒類及特別在狗中這些殘基顯著不同(其中蛋白質的相同部分不存在)。這些胺基酸差異足以解釋R5000在不同物種中之活性概況。

【0284】亦測試透過典型及替代補體活化路徑，R5000抑制補體媒介之紅血球溶解的能力。使用二種不同分析利用抗體敏化綿羊紅血球(antibody-sensitized sheep erythrocyte)評估典型路徑。在一方法中，使用1%正常人類血清評估溶血，而第二次分析利用包含0.5 nM人類C5的1.5%C5-耗盡之人類血清(C5-depleted human sera)。使用兔紅血球在6%正常人類血清(無鈣)評估抑制替代補體活化路徑(見表2)。

表2. 補體活化路徑中R5000的溶血抑制

路徑	IC_{50}
典型路徑	4.9
C5-耗盡血清-典型路徑	2.4
替代路徑	59.2

【0285】R5000證實補體媒介之溶解，在典型路徑分析及替代路徑分析兩者中。

實施例8.於石蟹獼猴(Cynomolgus monkey)之藥效學

【0286】R5000為靈長類中有效力之補體抑制劑，因此選擇石蟹獼猴(Cynomolgus monkey)於多劑量研究以評估R5000在動物模式中之抑制活性。由LC-MS測定血漿藥物濃度且使用前述之RBC溶解分析來分析補體活性。來自這些研究之整體結果指出血漿藥物量在猴中應為或大於2.5 μg/mL以達到>90%補體活性抑制(見圖3)。

【0287】在7天研究中以多次每日劑量透過皮下注射(SC)將R5000投予到石蟹獼猴(Cynomolgus monkey)。在指定時間點(對第1、4、及7天，報告數據為第一次給藥之後天數，但在個別天數給藥之前)，分析血液樣本之溶血，作為補體活性之指示物，在分析中以1%血漿，使用離體綿羊RBC溶解分析(ex vivo sheep RBC lysis assay)。從相同樣本使用LC-MS方法(特定於R5000)測定藥物量。如表3及圖4及5所示，當每日以0.21或4.2 mg/kg投予R5000達7天時，在整個給藥時期看見最小(<3%之給藥前)補體活性。

表 3. 平均藥效學值

給藥動物之#	每日劑量(mg/kg)	途徑	最後收集點(天數)	%溶血						
				第1天	第4天	第7天	第8天	第12天	第14天	第18天
2	0.21	SC	18	2.9	1.9	2.4	5.4	75.4	> 95	> 95
2	4.2	SC	18	< 1	< 1	< 1	1.1	8.7	45.7	87.3

【0288】在0.21 mg/kg群組中第一次給藥之後，離體分析(ex vivo assay)中的溶血維持低於基線之90%，在整個給藥時期及到最後一次給藥之後24小時。治療中斷之後見到增加溶血量。最後劑量投予之後第4天(在圖4的264小時)，溶血為>75%之基線。此與給藥期間及之後對化合物所測得之血漿量極為相關(圖4中虛線)。對多劑量研究中第二組動物投予每日4.2 mg/kg劑量之R5000。在此組中，整個給藥時期之溶血基本上完全被抑制(在<1%)且在最後給藥之後48小時維持低於3%(第9天；圖5中216小時)。最後給藥之後4天(圖5中264小時)，溶血達到大約基線之10%。此結果再次證實抑制補體活性在整個給藥時期(與給藥前結果相比)，與血漿藥物濃度相關且證實藥物動力學及藥效學值之間優異的關聯性。

【0289】在28天重複劑量研究中，於石蟹獼猴(Cynomolgus monkey)使用離體RBC溶血分析來評估R5000補體抑制活性。以0、1、2、或4 mg/kg/天經由皮下注射每日投予R5000達28天(第1天：圖6及第28天：圖7)。從第一次給藥投予之後2小時到給藥28天，結果證實完全抑制溶血，在1、2、及4 mg/kg/天之組中的溶血百分比為<5%(相較於對照組中的>90%)。28天恢復期之後，樣本值回到幾

乎基線溶血量且觀察到幾乎無抑制補體系統。在恢復期尾聲無補體抑制活性顯示藥物從動物中清除。

【0290】在石蟹獼猴(Cynomolgus monkey)中，亦測試補體抑制，為13週重複劑量研究之部分。使用離體RBC溶血分析來分析猴樣本。以0、0.25、1、2、或10 mg/kg/天劑量經由皮下注射每日投予R5000達13週。與28天研究類似，從第一次給藥投予之後2小時到給藥13週，13週研究結果證實完全抑制離體溶血，在0.25、1、2、及10 mg/kg/天之組中溶血百分比為<5%(相較於對照組中>90%)。28天恢復期之後，樣本值回到幾乎基線溶血量且觀察到幾乎無抑制補體系統。在恢復期尾聲，無補體抑制活性顯示藥物從動物中清除。

【0291】研究期間，氧化代謝導致形成與偵測帶有棕櫚醯基尾部的ω-羥化作用(ω-hydroxylation)之R5000的羥化代謝物(本文稱為“R5001”)。

【0292】使用抗體-敏化之綿羊紅血球在1%正常人類血清中測試R5001抑制透過典型補體活化路徑的補體媒介之紅血球溶解的能力。R5001以IC_{50}為4.5 nM展現有力抑制補體誘發之溶血。

實施例9. 人類藥物動力學之藥物動力學/藥效學模式(modeling)及模擬

【0293】使用石蟹獼猴(Cynomolgus monkey)中獲得的活體內數據以電腦(in silico)建構PK/PD模式(PK/PD

model)。藉由比較模擬結果與新產生的實驗數據評判模式擬合(model fit)及準確度。一旦在猴中驗證，藉由將異速增長模型推算(allometric scaling)應用到其參數，使用最終模式(final model)來預測人類藥物動力學。所得模擬支持每日一次或更少頻率地在人類中預計給藥間隔，每日劑量為0.1 mg/kg，維持接近90%目標抑制在穩定狀態(見圖8)。由於R5000的長半衰期，需要數次給藥以達到最終高峰(peak)及波谷(trough)藥物量。當藥物量達到穩定狀態時，預期在一週的每日給藥之後的血漿C_{max}會比第一次給藥時高約3倍。

實施例10. R5000的第1期單一劑量遞增臨床研究

【0294】進行在健康人類志願者中的第1期單一劑量遞增臨床藥理研究(Phase 1 single-ascending-dose clinical pharmacology study)，設計在皮下(SC)注射之後評估R5000之安全性、耐受性(tolerability)、藥物動力學及藥效學。藉由群(cohort)之劑量需求與個體重量決定劑量體積(dose volume)。排除懷孕或哺乳個體以及有全身性感染或腦膜炎雙球菌(Neisseria meningitides)移生(colonization)之任何個體。該研究是隨機(randomized)、雙盲(double-blinded)和安慰劑(PBO)對照的(placebo (PBO)-controlled)，有4個SC單一劑量遞增群住在臨床藥理學單位3天。所有個體接受賽普沙辛(ciprofloxacin)之預防(prophylaxis)，且最高單一劑量群(即0.4 mg/kg)之個體在研究前至少14天接種

腦膜炎雙球菌(Neisseria meningitides)疫苗。在第1天所有個體接受1劑量之R5000。4個個體(2個接受R5000而2個接受PBO)投予最低劑量水平(0.05 mg/kg)而每群6個個體(4個接受R5000而2個接受PBO)後續投予3個較高劑量水平(0.1、0.2、及0.4 mg/kg)。個體人口統計資訊(demographic information)提供在表4。

表 4. 個體統計資料

	安慰劑治療，n=8	**R5000**治療，**0.05 mg/kg, n=2**	**R5000**治療，**0.1 mg/kg, n=4**	**R5000**治療，**0.2 mg/kg, n=4**	**R5000**治療，**0.4 mg/kg, n=4**	全部，**n=22**
男性：女性比	2 : 6	0 : 2	0 : 4	0 : 4	1 : 3	3 : 19
平均年齡，歲(最小，最大)	39 (20, 59)	23 (22, 23)	27 (20, 37)	34 (22, 65)	32 (21, 58)	33 (20, 65)
平均身體質量指數，kg/m2	24	20	21	26	27	24
白人:黑人:亞洲人	7 : 1 : 0	2 : 0 : 0	2 : 1 : 1	3 : 0 : 1	4 : 0 : 0	18 : 2 : 2

【0295】藉由密集臨床監控評估安全性，且獲得頻繁血液樣本以藉由液相層析術/高解析度質譜術測定R5000濃度以及在離體抗體-敏化之綿羊紅血球溶血分析(ex vivo antibody-sensitized sheep erythrocyte hemolysis assay)中抑制補體媒介之RBC溶解的能力。

【0296】在此研究中測量的藥物動力學(PK)參數包括清除(clearance)(CL)、C_{max}(最大血漿藥物濃度，圖9A)、T_{max}(藥物投予之後達到最大血漿濃度所需時間)、$t_{1/2}$(半衰期)、AUC_{0-24}(從時間0至24小時之血漿濃度-時間曲線下之面積；見圖9B為隨著時間的血漿濃度)、AUC_{0-inf}(從時間0至無限之血漿濃度-時間曲線下之面積；見圖9B為隨著時間的血漿濃度)、V_z(末期的擬分布體積(apparent volume of

distribution))、K(排除速率(elimination rate))、及F(分率(fraction))。各參數的結果呈現於表5。

表5. 藥物動力學參數

PK參數	統計	R5000 (0.05 mg/kg) N=2	R5000 (0.10 mg/kg) N=4	R5000 (0.20 mg/kg) N=4	R5000 (0.40 mg/kg) N=4
C_{max} (ng/mL)	平均值 (SD)	1010 (14.142)	1550 (197.82)	2970 (317.80)	5873 (440.71)
T_{max} (h)	中位數 (最小，最大)	4.5 (3, 6)	3.0 (3, 24)	4.5 (3, 48)	4.6 (3, 6)
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	平均值 (SD)	21440 (1020.9)	33230 (4605.6)	60350 (4624.8)	112300 (8623.2)
AUC_{0-last} (ng*h/mL)	平均值 (SD)	179800 (3214.7)	375400 (47513)	655100 (113710)	822600 (120760)
AUC_{0-inf} (ng*h/mL)	平均值 (SD)	190700 (3081.0)	408600 (52716)	702900 (143630)	863200 (134870)
$t_{½}$ (h)	平均值 (SD)	163.5 (10.9)	185.4 (6.4)	172.0 (24.8)	155.6 (14.3)
K_{el} (l/h)	平均值 (SD)	0.004248 (0.000283)	0.003743 (0.000128)	0.004092 (0.00058001)	0.004482 (0.00041984)
CL/F (mL/h/kg)	平均值 (SD)	0.2622 (0.0042)	0.2481 (0.0353)	0.2933 (0.0574)	0.4711 (0.0660)
V_Z/F (mL/kg)	平均值 (SD)	61.89 (5.13)	66.41 (10.20)	71.43 (7.52)	105.10 (11.68)

【0297】所有群達到C_{max}量與來自電腦模擬PK模式(使用來自非人類靈長類(NHP)研究的數據產生)的預測值一致。單一SC注射的血漿濃度顯示C_{max}與劑量水平之間的線性關係(圖9A)及確定跨所有劑量水平的劑量依賴性暴露(圖9B)。跨劑量之平均最大血漿濃度(C_{max})範圍為1010至5873 ng/mL。跨劑量之給藥後時間0至24小時的濃度-時間曲線下之面積(AUC_{0-24})的平均值範圍為21,440至112,300 ng*h/mL。這些結果指出在隨著R5000劑量增加，在血漿濃度(C_{max})及暴露(AUC_{0-24})有大約按比例的增加。跨劑量之至最大觀察血漿濃度時間(t_{max})的中位數(median)範圍為

3.0至4.6小時，指出從SC空間到中央(血液)腔室，R5000呈現中等吸收率。R5000投予之後的平均擬總體清除(mean apparent total body clearance)(CL/F)為低且範圍為0.2481至0.4711 mL/h/kg。跨劑量水平之平均半衰期($t_{1/2}$)一致且範圍為155.6至185.4小時。在血管外投予之後，在末期的平均擬總分布體積(mean apparent total volume of distribution)(V_z/F)範圍為61.89至105.1 mL/kg，其指出R5000初始位於循環血液腔室(circulating blood compartment)(有最少血管外分布)。跨所有群測定大約$t_{1/2}$為7天。

【0298】R5000亦呈現快速劑量依賴性抑制溶血[直接溶血(圖10A)及%CH_{50} (圖10B)及在1%血漿中隨著時間之紅血球溶解(圖10C)]與補體活性的抑制(如在單一劑量之後，在所有個體中由WIESLAB® ELISA測定，見圖11)。在給藥之後大約3小時觀察到最大藥效學效果(maximum pharmacodynamics effect)。結果證實在最大血漿濃度下，相較於基線，對0.1、0.2、及0.4 mg/kg劑量群，最大抑制溶血百分比(maximal percent inhibition of hemolysis)達到>90%，而對最低劑量(0.05 mg/kg)群，達到60%。對0.1、0.2、及0.4 mg/kg劑量群，觀察到高達4天的劑量依賴性抑制溶血。值得注意的是，在0.05 mg/kg群，平均溶血維持高於基線達2天，在0.1 mg/kg群則達4天，而在0.2及0.4 mg/kg群則達7天。

【0299】同樣地，補體活性分析證實在0.4 mg/kg注射之後，補體活性之抑制在經4天的過程仍保持強勁(見圖

11)。採自接受0.4 mg/kg注射的個體之人類血漿樣本進行WIESLAB® ELISA (Euro Diagnostica, Malmo, Sweden)分析。此分析測量替代路徑的補體活性。如透過此分析所測量，在給藥之後3小時的補體活性抑制到3%且在接受R5000之後96小時維持低於13%。

【0300】R5000的單一SC劑量在健康志願者中為安全且良好耐受。在生命徵象、臨床實驗室參數、體檢及ECG上未觀察到臨床顯著變化。

【0301】此研究顯示低的每日劑量可達到適合>80%溶血抑制的穩定狀態量且每週一次給藥可為足夠。具體而言，0.2 mg/kg可導致補體活性的完全抑制及完全溶血抑制。

實施例11. R5000多劑量臨床研究

【0302】進行在健康人類志願者中第1期多劑量臨床藥理研究，設計在每日一次皮下(SC)注射7之後，評估R5000的安全性、耐受性、藥物動力學及藥物動力學與藥效學。研究為單中心(single-center)、隨機、雙盲、及安慰劑(PBO)對照。個體接受每日SC劑量為0.2 mg/kg之R5000或相稱之PBO達7天，住在臨床藥理學單位。由群(cohort)的劑量需求(dose requirement)與個體重量決定劑量體積(dose volume)。排除懷孕或哺乳個體以及任何有全身性感染或腦膜炎雙球菌移生的個體。所有個體接受賽普沙辛(ciprofloxacin)預防，且在多劑量群中的個體在

研究前至少14天接種腦膜炎雙球菌疫苗。藉由密集臨床監控分析安全性及在給藥之前與就在每天的給藥之後3小時、及6小時獲得每日血液樣本以藉由液體層析法(liquid chromatography)/高解析度質譜術(high resolution mass spectroscopy)測定R5000濃度及測定離體抗體敏化綿羊紅血球溶血分析(ex vivo antibody-sensitized sheep erythrocyte hemolysis assay)中抑制補體媒介之RBC溶解之能力。

【0303】招募總數6個個體到研究中(4個接受R5000及2個接受PBO)。個體統計資料呈現在表6中。

表6. 個體統計資料

	安慰劑治療，n=2	R5000治療，n=4
男性：女性比	0:2	1:3
平均年齡，歲(最小，最大)	27 (25, 29)	24 (22, 26)
平均身體質量指數， kg/m^2	21	23
白人:亞洲人	2:0	3:1

【0304】如表7及相關圖12A (展現7天期間之百分比溶血及血漿濃度)所見，在給藥7天期間血漿濃度顯示穩定增加暴露。從這些數據，判定R5000半衰期為7天。血漿量在第15天回到約2000 ng/ml及在第21天回到約1000 ng/ml(圖12B)。

表 7. R5000的血漿濃度

時間點 (小時)	R5000 濃度 (ng/ml)			
	個體1	個體2	個體3	個體4
0	0	0	0	0
3	2510	2410	2560	2520
6	2300	2390	2410	2650
24	1890	1750	1810	2220
27	3870	4050	4280	4110
30	3650	3730	4310	4000
48	2910	2650	3370	3330
51	5200	4910	5330	5500
54	4820	4220	5100	4900
72	3680	3340	3780	4460
75	6310	5240	5280	6110
78	5720	5570	5880	6140
96	4650	3790	4840	4540
99	6660	5320	6860	6770
102	7000	5440	6550	6820
120	4840	4430	5200	5280
123	7210	6410	7210	7700
126	7290	5850	6880	7020
144	5170	4210	4920	5430
147	7430	6320	7490	7780
150	6920	6130	7630	7110
168	5750	4940	5730	5670

【0305】多劑量SC投予(0.2 mg/kg/天)7天之後R5000的PK參數呈現在表8中。所測量的藥物動力學(PK)參數包括清除(CL)、C_{max}(最大血漿藥物濃度)、T_{max}(藥物投予之後達到最大血漿濃度所需時間)、$t_{1/2}$(半衰期)、AUC_{tau}(從時間0至24小時之血漿濃度-時間曲線下之面積)、AUC_{0-inf}(從時間0至無限之血漿濃度-時間曲線下之面積)、V_z/F(擬分布體積)、K_{el}(排除速率)、及F(分率)。

表 8. PK參數彙整

PK 參數	統計	R5000 (0.20 mg/kg) (N=4)	
		第1天	第7天
Cmax (ng/mL)	平均值 (SD)	2533 (100.1)	7290 (662.4)
T_{max} (h)	中位數 (最小，最大)	3 (3, 6)	3 (3, 6)
AUC_{tau} (ng*h/mL)	平均值 (SD)	50010 (3334.0)	151300 (12042)
AUC0-inf (ng*h/mL)	平均值 (SD)	NC	1101000 (108220)
$t_{½}$ (h)	平均值 (SD)	NC	161.9 (14.8)
K_{el} (1/h)	平均值 (SD)	NC	0.004309 (0.00041325)
CL/F (mL/h/kg)	平均值 (SD)	NC	1.330 (0.114)
V_Z/F (mL/kg)	平均值 (SD)	NC	311.6 (51.4)

【0306】第1天平均C_{max}及AUC_{tau}分別為2533 ng/mL及50,010 ng*h/mL，與0.2 mg/kg單一劑量群在相同給藥後時期的結果一致。每日SC投予7天之後，C_{max}及AUC_{tau}分別增加大約2.9倍(平均第7天C_{max}=7290 ng/mL)及3.0倍(平均第7天AUC_{tau}=151,300 ng*h/mL)。在第7天之至最大血漿濃度時間(T_{max})的中位數為3.0小時，其與單一劑量SC投予之後的T_{max}(中位數，第1天T_{max}=3.0至4.6小時)一致。此顯示重複給藥之R5000吸收的一致速率。相較於0.2 mg/kg單一SC劑量之後總體清除(total body clearance)[單一劑量遞增(SAD)0.2 mg/kg CL/F=0.29 mL/h/kg]，R5000的平均的第7天擬總體清除(apparent total body clearance)(第7天CL/F=1.3 mL/h/kg)稍微增加。然而，R5000排除速率常數(elimination rate constant)(K_{el})在單一及重複給藥(0.2 mg/kg SAD平均K_{el}=0.0041h^{-1}；0.2 mg/kg MD平均的第7天

K_{el}=0.0043h^{-1})之後為一致，顯示R5000清除並未隨重複給藥而顯著改變。R5000之擬分布體積(apparent volume of distribution)(V_z/F)顯示隨著投予多劑量R5000(0.2 mg/kg SAD平均V_z/F=71.4 mL/kg；0.2 mg/kg MD平均的第7天V_z/F=311.6 mL/kg)有一些增加。然而，R5000第7天V_z/F仍少於總身體水，顯示在重複SC投予時R5000並未分布到血管外空間(extravascular space)。

【0307】在個體血清樣本中測量平均的抑制溶血百分比(mean percent inhibition of hemolysis)以決定是否低每日劑量會適合達到穩定狀態量及完全與持續的補體抑制及溶血抑制(見表9)。

表9. 溶血分析

時間點	% 溶血(經治療)				% 溶血(安慰劑)	
(小時)	個體1	個體2	個體3	個體4	個體5	個體6
0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
3	5.8	1.9	5.0	2.9	99.4	102.7
6	6.0	1.6	5.2	2.3	90.8	99.4
24	9.3	2.4	8.9	2.9	105.8	100.7
27	4.9	1.2	4.0	1.0	112.3	96.1
30	4.6	1.5	4.6	2.2	110.5	100.6
48	6.6	2.0	6.9	2.1	120.6	107.2
51	4.0	1.4	3.6	1.9	118.4	97.3
54	3.7	1.4	3.6	1.8	133.5	98.0
72	5.0	1.6	3.8	1.7	114.4	97.9
75	2.9	0.8	2.7	1.3	121.4	98.2
78	3.0	0.9	4.7	1.5	119.4	94.6
96	3.9	1.1	4.0	6.5	111.5	95.2
99	2.9	0.9	2.7	1.0	122.0	101.1
102	3.6	1.4	3.8	1.7	135.1	101.4
120	4.0	2.1	3.8	2.3	115.4	95.7
123	2.7	1.3	2.7	1.6	114.1	92.2
126	3.3	1.3	3.2	1.3	113.5	96.9
144	3.4	1.2	3.8	1.4	108.8	95.7
147	2.5	1.2	2.6	1.2	121.7	103.7
150	3.4	1.3	3.0	1.4	121.3	98.3
168	3.4	1.5	3.1	1.8	119.1	102.0

【0308】相較於基線，平均的抑制溶血百分比(mean percent inhibition of hemolysis)達≥95%，始於給藥之後第一時間點、第1天給藥之後3小時、及持續整個給藥7天。所有個別個體在所有時間點顯示溶血減少≥90%。觀察到第8天(接受最後劑量之後24小時)溶血為≤3%(在所有個體)。最後劑量之後二週內，溶血回到給藥前量(pre-dose level)。

【0309】研究顯示低每日劑量將達到適於完全及持續抑制補體及抑制溶血的穩定狀態量(steady-state level)。研究亦建議一週一次給藥在人類中可足以抑制補體活性及降低溶血。

【0310】由WIESLAB® ELISA(Euro Diagnostica, Malmo, Sweden)分析來測定個體血漿樣本中之補體活性。此分析測量補體活化之替代路徑。經由此分析所測量，在所有個體中，補體活性抑制為快速、完全及持續整個給藥時期(見圖13A及表10)。在表中，SEM顯示平均的標準誤差。

表10. 在多劑量研究中之%補體活性

	第一次治療之後小時數		
	3	**48**	**96**
最小%補體活性(SEM)	1.8 (0.8)	6.9 (0.3)	2.1 (0.1)
平均%補體活性(SEM)	3.1 (0.6)	8.2 (1.1)	3.1 (0.8)

【0311】在所有個體中，觀察到第8天(最後劑量之後24小時)補體活性為≤5%。最後劑量之後二週內，補體活性回到給藥前量(圖13B)。

【0312】在健康志願者中R5000為安全且良好耐受(well-tolerated)。在生命徵象、臨床實驗室參數(血液學(hematology)、血液化學(blood chemistry)、凝固作用(coagulation)、及尿分析(urinalysis))、體檢及ECG上未觀察到臨床顯著變化。

【0313】在研究的多劑量部分(multi-dose arm)之0.20 mg/kg劑量組中測量R5000及代謝物R5001，且偵測兩者。

實施例12. 對第II期研究之人類藥物動力學之藥物動力學/藥效學模式(modeling)及模擬

【0314】發展PK/PD模式來描述R5000及其代謝物之血漿濃度，及其在離體紅血球溶解分析(ex vivo red blood cell lysis assay)中的活性。模式係基於目標-媒介之藥物體內動向模式(target-mediated drug disposition model)之準穩定狀態近似(quasi-steady-state approximation)。在以R5000之第I期研究的多劑量部分(multi-dose arm)中，所有個體達到的藥物量與來自電腦模擬PK模式(使用單一劑量人類PK與PD數據產生)的預測值一致。R5000之人類PK/PD模擬支持預計給藥方案：0.3 mg/kg速效劑量，接著為每日劑量0.1 mg/kg，產生≥90%目標抑制(在第一劑量後與在穩定狀態)(圖14)。

實施例13. 第II期臨床試驗研究設計

【0315】依據預測之穩定狀態藥物量(predicted steady

state drug level)選擇R5000之0.1 mg/kg/天劑量為標稱(nominal)，還有最大劑量(依據重量分級(weight bracketing))。結果示於表11。在表中，C_{max}係指最大血漿藥物濃度(maximum plasma drug concentration)，AUC_{0-24}指是從時間0至24小時之血漿濃度-時間曲線下之面積，SD是指單一劑量(single dose)，QD是指每日一次劑量(once daily dose)，而最大劑量旁的*是指基於重量分級給藥下之患者接受的潛在最大劑量(potential maximum dose)。

表11. 實驗及預測之PK值

藥物動力學參數	統計	**R5000 (0.2 mg/kg) QDx7; 第7天人類 (SD)**	**R5000 (0.1 mg/kg)** 穩定狀態在人類中預測	
			標稱 (最小) **0.1 mg/kg** 每日一次	最大劑量* **0.14 mg/kg** 每日一次
C_{max} (μg/mL)	平均值	7.29 (0.66)	6.57	7.12
AUC_{0-24} (h*μg/mL)	平均值	151.3 (12)	141.5	152.8

【0316】以每日劑量0.1 mg/kg R5000及速效劑量0.3 mg/kg R5000(在給藥的第一天投予，依據第I期研究)，預計溶血的抑制總是維持在≥90%。此預測由預計的R5000血漿濃度(在穩定狀態)與得自健康志願者的第1期研究之PK/PD關係的重疊所支持(圖15)。充分和持續的控制溶血為治療陣發性夜間血紅素尿症(PNH)之效力與安全性兩者的關鍵要素。在此疾病中，即使是適度的暫時減少補體阻斷(complement blockade)也會造成立即的“突進(breakthrough)”血管內溶血及復發嚴重PNH症狀。此考量對於解釋錯失劑量(missed dose)的可能性特別重要。

【0317】為了有效達到且維持溶血控制，設計第2期研究，併入單一速效劑量(single loading dose)0.3 mg/kg，以在第一次劑量之後充分抑制溶血。在健康志願者之第1期研究的單一劑量群中，良好耐受的單一劑量達0.4 mg/kg(皮下注射)(圖16A)，這對於在預計的R5000血漿波谷濃度(第一次劑量之後)與得自健康志願者的第1期研究之PK/PD關係的重疊之後使用0.3 mg/kg速效劑量提供了基礎。未預期速效劑量(loading dose)影響穩定狀態的預計暴露(expected exposures at steady state)。速效劑量0.3 mg/kg預測能達到目標藥效學效果(>90%溶血抑制)(在波谷量(trough levels))，以促使在第一次劑量之後立刻控制溶血(見圖16B所呈現的PK/PD模式)。依據PK/PD模式，若在達到穩定狀態之後個體錯失一劑，則所提之起始劑量方案(starting dose regimen)預計維持溶血抑制在≥90%達至少72小時(見圖16C所呈現的模式)。

【0318】從第2週前訪(visit onwards)，未達到充分反應的個體(定義為乳酸鹽脫氫酶量為比正常值上限低1.5倍)，及由研究者及醫療監控者接續評估的安全性及耐受性數據，計畫將劑量升高到每日0.3 mg/kg。若觀察到明顯突進性溶血事件(例如血紅素尿(hemoglobinuria))，則計畫將劑量提高到每日0.3 mg/kg。

實施例14. 第II期研究劑量、投予及禁忌

【0319】在第II期臨床研究期間，藉由在初始速效劑

量0.3 mg/kg(給藥第一天(第1研究天))之後以SC自我投予劑量0.1 mg/kg而每日一次(每24小時)投予R5000。一些個體可接受較高劑量0.3 mg/kg以優化溶血控制。依據所分配的劑量及患者的體重，決定各注射的劑量(劑量體積)。未預計R5000的過量劑量會導致急性或特異性全身不良事件。如果用藥過量，由臨床情境(clinical scenario)決定臨床適宜的支持措施之進行，並諮詢醫療監控者。

【0320】R5000每日給藥具有達到一致且持續抑制補體的潛力，並因此減少突進性溶血(breakthrough hemolysis)的風險。選擇R5000給藥方案以避免血漿濃度有大的高峰對波谷比(peak to trough ratio)，如在每二週投予單珠抗體中所見。在約7天的血漿半衰期，每日投予R5000預計保持在窄的血漿濃度範圍，在連續抑制下有效地“壓制(clamping)”末端補體活性(terminal complement activity)且避免“突進性溶血(breakthrough hemolysis)”現象。

【0321】這與目前的照護標準依庫珠單抗(eculizumab)相反。一定比例的接受依庫珠單抗之患者經報告對疾病的控制不充分，導致在使用批准的劑量雙週900 mg於接近2-週給藥間隔尾聲時發生突進性溶血(Hillmen P，等人Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 2013; 162:62-73及Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2014;124:2804-2811)。依庫珠單抗(eculizumab)臨床批准的治療程序為雙週，即每

12至16天一次。溶血在治療週期的第一天中受到良好控制，但通常效力會下降，因為依庫珠單抗(eculizumab)的血漿量在再投予之前的最後一天會消退。此使用依庫珠單抗(eculizumab)時不足的疾病控制已造成需要增加劑量到高過准許劑量，而此並未進行過臨床試驗以確立安全性或效力。英國(UK)PNH國家服務報告(National Service Reports)顯示以依庫珠單抗(eculizumab)治療的患者有將近22%的需要非標準劑量，因為在標準劑量時有突進性溶血。

【0322】指示個體在大約每天的相同時間每日(每24小時)自我投予SC劑量。個體受指導注射在腹部，然亦可使用注射到大腿或上臂。在研究中，個體需要每日文件證明確認給藥及注射位置。目前可得的療法依庫珠單抗(eculizumab)需要在醫療監督下每2週以靜脈內輸液投予。相較之下，R5000已發展出在家皮下自我投予，因此對於患者而言為方便的療法形式。

【0323】對R5000或其任一賦形劑有過敏之個體未接受R5000之治療。個體有腦膜炎雙球菌之移生(colonization)、或未解決或疑似感染亦禁止接受R5000之治療。

實施例15. R5000第II期臨床試驗之安全性評估

【0324】臨床研究包括安全性評估以監控不良事件(包括注射反應及全身性感染)、臨床實驗室測試(包括對於肝及胰臟功能的標記)、ECG、生命徵象、及體檢。第II期

研究合併頻繁的監控訪視且前4週有每週排定臨床訪視，接著之後每2週。長期延伸研究(long-term extension study)包括持續監控且前3個月每個月臨床訪視，而之後每3個月，預計監控及臨床訪視持續到累積長期安全性及耐受性數據。

實施例16. 溶血抑制，使用R5000-相關之胜肽與因C5突變而對依庫珠單抗無反應之紅血球

【0325】分析來自二位日本PNH患者(對依庫珠單抗的反應不良)的血液/血漿樣本。二位患者先前顯示具有單一誤義(single missense)C5異型組合(heterozygous)突變，c.2654G->A，其預測多型性p.Arg885His(對此多型性之描述，見Nishimura, J. et al., N Engl J Med. 2014. 370(7): 632-9，其內容整體以引用方式併入本文)。在研究中，在患者血清樣本測試mR5000。mR5000與R5000相同，除了C-端離胺酸未經修飾。化合物mR5000具有與R5000類似的抗-溶血活性，但當投予到個體時，有較短的半衰期。患者血清，在存在(+)或不存在(-)mR5000下，經酸化(acidified)且與RBC混合。於存在mR5000下觀察到完全溶血抑制(圖17)。

實施例17. 對依庫珠單抗無反應的患者之R5000治療

【0326】依據R5000不同結合位置，使用R5000治療在C5基因有突變而使依庫珠單抗無法結合到C5之患者的

PNH。R5000結合到C5上與依庫珠單抗(eculizumab)不同的位置，可因此避免在對依庫珠單抗無反應的患者(因為在其於C5上的結合位置附近有突變)中之C5的活化。

實施例18. R5000與抗體-為主之C5抑制劑之間的比較

【0327】藉由兔子或PNH患者紅血球的溶血，且藉由ELISA測量C5a及C5b-9的產生，以評估補體活性之抑制。在PNH患者樣本中以ELISA測量C5與C5-依庫珠單抗複合物的量，使用C5-結合試劑捕捉C5或複合物且以抗-C5抗體然後為HRP-軛合二次抗體(HRP-conjugated secondary antibody)(總C5)來偵測或使用HRP-軛合二次以偵測依庫珠單抗(C5-依庫珠單抗複合物)。藉由SPR測量對C5結合到替代路徑(AP)C5轉化酶的抑制。

【0328】在以依庫珠單抗治療之後，已顯示存在殘留的溶血活性(見Brodsky et al., 2017. Blood 129; 922-923及Harder et al., 2017. Blood. 129:970-980)。許多體外分析(in vitro)(使用依庫珠單抗(Alexion Pharmaceuticals, New Haven, CT)，明顯有殘留溶血)中，R5000完全抑制補體活性，包括溶血活性及C5a及C5b-9之產生。在來自以依庫珠單抗治療之PNH患者的血清中，正常人類血清的大約30%之溶血活性保留在兔子紅血球溶解分析中，即便加入過量的依庫珠單抗 (高達12.5 μM)。加入R5000完全消除此殘留溶血活性。最後，R5000完全抑制C5結合到AP C5轉化酶，如SPR所測定，而依庫珠單抗僅部分抑制C5結合。總

結，這些結果顯示在依庫珠單抗產生部分抑制之情況下，R5000的抑制機制促進完全抑制溶血。

實施例19. 在第7週二個患者中的群A結果

【0329】評估R5000之安全性、耐受性、初步效力(preliminary efficacy)、藥物動力學、及藥效學之劑量發現研究(dose-finding study)在有PNH之患者中進行。研究為有長期延伸(long-term extension)之開放12週研究(open-label 12 week study)。全球進行研究程序且經設計給3個PNH族群：(群A)依庫珠單抗(eculizumab)單純個體(eculizumab naïve subject)；(群B)從依庫珠單抗轉換成R5000之個體；以及(群C)對依庫珠單抗有不當反應之個體。患者接受R5000皮下注射，以第1天速效劑0.3 mg/kg，接著每日劑量為0.1 mg/kg(前二週)。從第2週前訪(visit onward)，其中乳酸鹽脫氫酶(LDH)量為等於或大於1.5倍正常值上限，則每日劑量可增加到0.3 mg/kg。研究的主要效力終點(primary efficacy endpoint)為達到從基線到平均量之LDH量的改變(從研究的第6週到第12週)。

【0330】在群A(有100%順從(compliance)(無劑量中斷，使用遠端監控裝置遠端監控)治療方案)中的二位患者(患者001及患者002)，達到在第7週接近完全抑制溶血活性。在各時間點的百分比溶血(percent hemolysis)及血紅素量(hemoglobin level)分別顯示於圖18A及圖18B。患者001為56歲女性，在2007年4月診斷有PNH。患者001具有

80%的顆粒球選殖尺寸(granulocyte clone size)及25%的RBC選殖尺寸(RBC clone size)，並在參加之前無接受輸血(transfusion)。患者002為65歲女性，在2017年4月診斷有PNH。患者002具有99%的顆粒球選殖尺寸及47%的RBC選殖尺寸。患者002在參加之前依賴輸血(transfusion-dependent)，且在研究的第4週及第6週接受輸血。在二位患者中觀察到LDH快速下降且在第7週的平均LDH為1.55倍正常值上限(圖18C)。整個第6週R5000量保持相對穩定(圖18D)。觀察到與併發不適(inter-current illness)相關之一短暫事件的突進性溶血。確認無安全性或耐受性疑慮。無觀察到嚴重或相關不良事件且無觀察到注射位置反應(injection site reaction)。

實施例20. C5抑制劑結合的表面電漿子共振 (SPR)測量

【0331】藉由表面電漿子共振(urface Plasmon Resonance)(SPR)分析以檢驗R5000與依庫珠單抗(eculizumab)結合到替代路徑C5-轉化酶。在25℃，於ProteOn XPR36 SPR站(Bio-Rad, Hercules, CA)進行SPR測量。於pH 4.5的10 mM乙酸鈉，透過胺偶合(NHS/EDC偶合套組，來自Bio-Rad)將依庫珠單抗(eculizumab)固定到Bio-Rad GLH感測晶片且在25℃以乙醇胺(Bio-Rad)阻礙(block)。生物素化R5000個別被捕捉到Bio-Rad NLC感測晶片。對於依庫珠單抗(eculizumab)及R5000，C5結合的動力學/親和性數據(Kinetic/affinity data)係藉由流入連續稀釋(serial diluted)

之C5(Complement Technologies, TX)到依庫珠單抗或R5000之表面而分別進行。整個過程使用相同運行/分析緩衝液(running/assay buffer)(10 mM磷酸鉀pH 7.4及6.0，150 mM NaCl，1% DMSO，及0.01%界面活性劑P-20)。使用10 mM甘胺酸(pH 1.5)之一注射液然後流動運行緩衝液(running buffer)以達到表面再生(surface regeneration)。使用1：1 Langmuir程式(Langmuir mode)進行數據分析(親和性及動力學參數)。

【0332】根據供應者程序，生物素化人類補體組分C3b(Complement Technologies, TX)係藉由混合EZ-連接順丁烯二亞醯胺-PEG2-生物素(EZ-link maleimide-PEG2-biotin)(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)與C3b母液(C3b stock)而製備。未使用的生物素透過脫鹽管柱(desalting column)與生物素化C3b分離。根據標準程序，生物素化C3b被捕捉在Bio-Rad NLC感測晶片。為召集替代路徑(AP)C5-轉化酶於經捕捉C3b表面，使用共注射模式(co-injection mode)進行人類補體組分(全購自Complement Technologies, Tyler, TX)的連續注射(serial injection)。共注射模式包括預混合因子B(fB；150 nM)及因子D(fD；10 nM)之第一注射(25μl/min達60s)，接著500nM C3(25μl/min達120s)，之後為C5 (400nM)單獨或與連續稀釋之R5000或依庫珠單抗混合(25μl/min達60s)。解離時間(dissociation time)為360s。在37℃於10 mM HEPES pH 7.4，150 mM NaCl，1% DMSO，及0.01%界面活性劑P-20

中進行所有分析。為在不同抑制劑濃度下定量分析C5結合，在注射C5之後，將個別SPR感應圖譜(sensorgram) 標準化(normalize)到C5注射的時間點，且計算SPR訊號的分率(fraction)。結果證實在R5000及依庫珠單抗存在下，減少了C5結合到AP C5-轉化酶 (如降低對C5的反應所證實，見圖19)，其中2 μM R5000具有較強效果。

實施例21. 抑制PNH患者紅血球溶血

【0333】在R5000及依庫珠單抗(eculizumab)存在或不存在下，評估PNH患者之紅血球的溶血抑制。從PNH患者血液樣本收集紅血球，藉由1000 x g離心3分鐘成團塊(pellet)，且以Alsever氏溶液(Alsever's solution)洗滌3次。細胞團塊再懸浮1：2在GVB^{++}緩衝液(Complement Technology, Tyler, TX)。藉由加入HCl，捐贈者-符合(Donor-matched)的正常人類血清經酸化到pH 6.4。PNH患者紅血球(2.5% v/v)與50%酸化之捐贈者-符合血清培育在透明96-孔分析盤且在37°C指示(indicate)化合物濃度18小時。之後以1000 x g離心細胞3分鐘且將100 μl的上清液轉移到另外的透明96-孔分析盤供偵測412 nm的吸光度(absorbance)。

【0334】來自二位患者的結果分別示於圖20及圖21，證實R5000完全阻礙PNH患者紅血球的溶血，然而依庫珠單抗(eculizumab)部分抑制溶血。包含已知多型性p.Arg885His(其對依庫珠單抗有抗性)的重組C5，被用來作

為替代路徑溶血分析(使用C5耗盡血清(C5 depleted serum)及兔子紅血球)中唯一的C5來源。在分析中測試增加R5000或依庫珠單抗的濃度以評估其抑制溶血的能力(見圖22)。結果證實R5000能夠結合及抑制由C5 p.Arg885His媒介之溶血，而依庫珠單抗則無效。

實施例22. 測量在PNH患者血漿中之C5、依庫珠單抗、及C5/依庫珠單抗複合物量

【0335】藉由三種ELISA形式之一，各使用R5000之變體作為捕捉劑，測量在PNH患者血漿中之C5、依庫珠單抗及C5/依庫珠單抗複合物的量。R5000分析變體(R5000 assay variant)包括N-端生物素化PEG部分(N-terminal biotinylated PEG moiety)及以正纈胺酸取代經修飾之C-端離胺酸殘基。將每孔5 pmol的R5000變體固定在中性抗生物素蛋白(NeutrAvidin)塗佈之96-孔微孔板(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)上作為C5捕捉劑。在室溫於分析緩衝液(25 mM Tris-HCl、150 mM NaCl、0.05% Tween-20及1 mg/mL BSA)中進行固定2小時，之後以分析緩衝液洗滌3次。

【0336】為了偵測總C5，將血漿在分析緩衝液中稀釋1：10,000倍且將100 µL加到分析盤孔中。製備C5標準品(從100 ng/mL，3-倍連續稀釋在分析緩衝液中)且加到分析盤孔中。將盤在室溫培育1小時並以分析緩衝液洗滌5次。之後添加依庫珠單抗(1 µg/mL在分析緩衝液中)到各

孔且室溫培育1小時以結合樣本中未與依庫珠單抗(eculizumab)複合的任何C5。加入辣根過氧化物酶(Horseradish peroxidase)(HRP)-軛合之山羊抗人類IgG (Abcam, Cambridge, UK；1：5000稀釋)作為二次抗體以偵測結合到C5之依庫珠單抗並室溫培育30分鐘。之後加入TMB基質(UltraTMB ELISA, Thermo Fisher Scientific)到盤中並培育30分鐘。以2N硫酸溶液停止反應，且在SPECTRAMAX® M3讀盤器(Molecular Devices, Sunnyvale, CA)上於450 nm讀取吸光度。相對於C5標準曲線計算總C5量。

【0337】使用上述相同方法但不添加過量依庫珠單抗，進行偵測C5/依庫珠單抗複合物量。此分析使用經稀釋之預混合C5/依庫珠單抗複合物(1：1莫耳比，從100 ng/mL，3-倍連續稀釋)作為標準品。

【0338】為了測量游離依庫珠單抗，將100 µl之1 µg/ml C5在分析緩衝液中之溶液加到塗佈C5結合胜肽之分析盤且室溫培育1小時。在分析緩衝液中稀釋1：10,000之患者血漿加到測試孔且使用稀釋之依庫珠單抗(從100 ng/mL，3-倍連續稀釋)作為標準品。

【0339】來自以依庫珠單抗(eculizumab)治療之PNH患者或來自正常正常人類血清之樣本中偵測的總C5、依庫珠單抗-結合之C5、及游離依庫珠單抗的濃度呈現在圖23。這些結果證實在PNH患者樣本中存在充分的依庫珠單抗(eculizumab)以飽和C5並形成C5：依庫珠單抗複合物。

實施例23. R5000對在依庫珠單抗-治療之PNH患者血漿中的殘留溶血之效果

【0340】在額外依庫珠單抗(eculizumab)及C5抑制劑胜肽(R5000)存在下，在設計來偵測替代路徑之活化的分析中，測試來自以依庫珠單抗治療之患者的血漿之溶血活性。在37℃，96-孔透明分析盤中，兔子紅血球(Ers; #B302; Complement Technology Inc., Tyler, TX)與25%依庫珠單抗-治療之患者血漿在MgEGTA(B106; Complement Technology Inc., Tyler, TX)；12.5μM、4.2μM及1.4μM之補體抑制劑；與分析緩衝液(GVB°；#B101；Complement Technology Inc., Tyler, TX)存在下培育30分鐘。培育之後，在1000 x g離心該盤且將100 μL的上清液轉移到新的96-孔透明分析盤，並在412nm測量吸光度。將吸光度值(absorbance value)標準化(normalize)到25%(最終濃度)正常人類血清(#NHS; Complement Technology Inc., Tyler, TX)之盤對照組(設定為100%溶血)。

【0341】示於圖24的結果顯示，即使存在足夠的依庫珠單抗以結合到所有患者樣本中可得的C5，仍有充分的替代補體路徑活化以誘導兔子紅血球的溶血。以額外依庫珠單抗治療僅提供適度的溶血抑制，確認溶血活性不是因為樣本中的依庫珠單抗(eculizumab)不足。而加入R5000則完全消除殘留溶血活性，證實殘留活性為C5-依賴性且顯示在過量的依庫珠單抗存在下，R5000仍可進一步抑制溶血。

【序列表】

<110> Ra製藥公司

<120> 補體活性之調節劑

<130> 2011.1022TW

<140> xxxxxx
<141> 2017-XX-XX

<150> 62/555,711
<151> 2017-09-08

<150> 62/525,284
<151> 2017-06-27

<150> 62/491,702
<151> 2017-04-28

<150> 62/430,959
<151> 2016-12-07

<160> 1

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /note="人工序列之描述：合成胜肽"

<220>
<223> N-term Ac

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(6)
<223> /note="殘基之間的內醯胺橋"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> N-甲基-天門冬胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 三級丁基甘胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 7-氮雜色胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 環己基甘胺酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> **N-ε-(PEG24-γ-麩胺酸-N-α-十六醯基)Lys**

<400> 1
Lys Val Glu Arg Phe Asp Xaa Xaa Tyr Xaa Glu Tyr Pro Xaa Lys
1 5 10 15

201836634
專利案號：106142894

【發明摘要】

【中文發明名稱】

補體活性之調節劑

【英文發明名稱】

Modulators of complement activity

【中文】

本揭示內容係關於補體活性之多胜肽調節劑，包括環狀多胜肽調節劑。包含利用此等調節劑作為療法的方法。亦提供使用C5結合劑測量C5及相關複合物之方法。

【英文】

The present disclosure relates to polypeptide modulators of complement activity, including cyclic polypeptide modulators. Included are methods of utilizing such modulators as therapeutics. Also provided are methods of measuring C5 and related complexes using C5 binding agents.

【指定代表圖】第(1)圖。
【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種R5000用於製造治療個體之陣發性夜間血紅素尿症(PNH)的藥劑之用途，其中，該個體先前未以依庫珠單抗(eculizumab)治療，且其中：

R5000係用於製備初始速效劑量(initial loading dose)；以及

R5000係用於製備初始治療劑量，其中，在該初始速效劑量之後，以規律間隔投予二或更多次該初始治療劑量。

【第2項】

如申請專利範圍第1項之用途，其中，個體中的乳酸鹽脫氫酶(LDH)量在治療過程期間受到監控。

【第3項】

如申請專利範圍第1或2項之用途，其中，R5000係用於製備經修改之治療劑量，且其中，在以該初始治療劑量投予二週或更久之後，以R5000的經修改之治療劑量取代該初始治療劑量。

【第4項】

如申請專利範圍第3項之用途，其中，R5000的經修改之治療劑量包括增加劑量之R5000。

【第5項】

如申請專利範圍第4項之用途，其中，個體LDH量等於或小於1.5倍正常值上限(upper limit normal)時，以該經

修改之治療劑量取代該初始治療劑量。

【第6項】

如申請專利範圍第1或2項之用途，其中，該初始速效劑量包含約0.1 mg/kg至約0.6 mg/kg R5000。

【第7項】

如申請專利範圍第1或2項之用途，其中，該初始治療劑量包含約0.1 mg/kg至約0.3 mg/kg R5000。

【第8項】

如申請專利範圍第7項之用途，其中，該初始治療劑量係以約0.3 mg/kg至約0.6 mg/kg R5000的經修改之治療劑量取代。

【第9項】

如申請專利範圍第1或2項之用途，其中，個體血清中的溶血減少。

【第10項】

如申請專利範圍第1或2項之用途，其中，沒有觀察到不良事件。

【第11項】

如申請專利範圍第1或2項之用途，其中，R5000的至少一投予包含自我投予。

【第12項】

如申請專利範圍第11項之用途，其中，該自我投予受到監控。

【第13項】

如申請專利範圍第12項之用途，其中，該自我投予受到遠端監控。

【第14項】

如申請專利範圍第12或13項之用途，其中，使用智慧型裝置監控該自我投予。

【第15項】

如申請專利範圍第1或2項之用途，其中，規律間隔為約每12小時至約每168小時。

【第16項】

一種R5000用於製造治療個體之PNH的藥劑之用途，其中，該個體目前以依庫珠單抗治療或先前接受依庫珠單抗治療。

【第17項】

如申請專利範圍第16項之用途，其中，個體中的殘留溶血活性係減少或消除。

【第18項】

如申請專利範圍第17項之用途，其中，C5與替代路徑C5-轉化酶之間的締合受到抑制。

【第19項】

如申請專利範圍第1、2及16至18項中任一項之用途，其中，R5000與依庫珠單抗(eculizumab)共投予。

【第20項】

如申請專利範圍第1、2及16至18項中任一項之用途，其中，該個體帶有C5多型性(polymorphism)。

【第21項】

如申請專利範圍第20項之用途，其中，該多型性包含p.Arg885His。

【第22項】

一種醫藥組成物，包含：

R5001；以及

至少一醫藥上可接受的賦形劑。

【第23項】

如申請專利範圍第22項之醫藥組成物，其中，至少一醫藥上可接受的賦形劑包含氯化鈉及磷酸鈉之至少一者。

【第24項】

如申請專利範圍第22或23項之醫藥組成物，包含約25 mM至約100 mM氯化鈉。

【第25項】

如申請專利範圍第23或24項之醫藥組成物，包含約10 mM至約100 mM磷酸鈉。

【第26項】

如申請專利範圍第22或23項之醫藥組成物，其中，R5001以濃度為約1 mg/mL至約400 mg/mL存在。

【第27項】

一種如申請專利範圍第22至26項中任一項之醫藥組成物的用途，其係用於製造治療個體之PNH的藥劑。

【第28項】

如申請專利範圍第27項之用途，其中，該個體先前已

用以抗體為基礎的療法(antibody-based therapeutic)治療。

【第29項】

如申請專利範圍第28項之用途，其中，該個體對以抗體為基礎的療法之治療有抗性或無反應。

【第30項】

如申請專利範圍第28或29項之用途，其中，以抗體為基礎的療法為依庫珠單抗。

【第31項】

如申請專利範圍第27至29項中任一項之用途，其中，以約0.01 mg/kg至約10 mg/kg之劑量投予該醫藥組成物。

【第32項】

如申請專利範圍第31項之用途，其中，以約0.1 mg/kg至約0.3 mg/kg之劑量投予該醫藥組成物。

【第33項】

如申請專利範圍第27至29項中任一項之用途，其中，該醫藥組成物係每日投予達至少二天。

【第34項】

如申請專利範圍第33項之用途，其中，該醫藥組成物係每日投予達約12週。

【第35項】

如申請專利範圍第33項之用途，其中，該醫藥組成物係每日投予達至少一年。

【第36項】

如申請專利範圍第27至29項中任一項之用途，其中，

該醫藥組成物係皮下或靜脈內投予。

【第37項】

一種抑制C5結合到替代路徑C5轉化酶之方法，包含使C5與R5001接觸。

【第38項】

如申請專利範圍第37項之方法，其中，C5係來自帶有C5多型性之個體。

【第39項】

如申請專利範圍第38項之方法，其中，C5多型性包含p.Arg885His。

【第40項】

一種R5000用於製造抑制有PNH之個體中的殘留C5活性的藥劑之用途，其中，該個體目前以依庫珠單抗治療或先前接受以依庫珠單抗治療。

【第41項】

如申請專利範圍第40項之用途，其中，C5與替代路徑C5-轉化酶之間的締合係受抑制。

【第42項】

如申請專利範圍第40項之用途，其中，R5000係與依庫珠單抗(eculizumab)共投予。

【第43項】

如申請專利範圍第40項之用途，其中，該個體帶有C5多型性。

【第44項】

如申請專利範圍第43項之用途，其中，該多型性包含p.Arg885His。

【第45項】

一種測量樣本中之C5量之方法，該方法包含：

將捕捉劑固定在基質上，其中，該捕捉劑結合到C5上與依庫珠單抗結合位置不同的位置；

使該基質與該樣本接觸，其中，固定之捕捉劑結合到該樣本中的C5；

使基質與偵測劑接觸，其中，該偵測劑結合到與固定之捕捉劑結合的C5；以及

測量結合的偵測劑之量作為該樣本中C5量的指示物。

【第46項】

如申請專利範圍第45項之方法，其中，該偵測劑包含可偵測的標記。

【第47項】

如申請專利範圍第45項之方法，其中，該偵測劑係使用二次偵測劑來偵測。

【第48項】

如申請專利範圍第45至47項中任一項之方法，其中，該偵測劑為抗-C5抗體。

【第49項】

如申請專利範圍第45至47項中任一項之方法，其中，測量游離C5量及依庫珠單抗-締合之C5量兩者。

【第50項】

如申請專利範圍第49項之方法，其中，該基質與第二偵測劑接觸，其中，該第二偵測劑結合到依庫珠單抗(eculizumab)，且其中，該方法包括測量結合之第二偵測劑的量作為依庫珠單抗-締合之C5量的指示物。

【第51項】

如申請專利範圍第50項之方法，其中，該第二偵測劑包含可偵測的標記。

【第52項】

如申請專利範圍第50項之方法，其中，該第二偵測劑係使用二次偵測劑來偵測。

【第53項】

如申請專利範圍第45至47項中任一項之方法，其中，該捕捉劑包含R5000之變體(variant)。

【第54項】

如申請專利範圍第53項之方法，其中，該R5000變體包含：

N-端生物素化PEG部分(N-terminal biotinylated PEG moiety)；以及

在該R5000變體中以正纈胺酸(norvaline)取代R5000的C-端離胺酸。

【第55項】

一種測量樣本中之游離依庫珠單抗量之方法，該方法包含：

將捕捉劑固定在基質上，其中，該捕捉劑結合到C5上

與依庫珠單抗結合位置不同的位置；

使該基質與過量之C5接觸以形成C5-捕捉劑複合物，其中，該C5-捕捉劑複合物包含固定之C5；

使該基質與該樣本接觸，其中，該固定之C5結合到該樣本中之依庫珠單抗；

使該基質與偵測劑接觸，其中，該偵測劑結合到依庫珠單抗；以及

測量結合之偵測劑的量作為該樣本中游離依庫珠單抗量的指示物。

【第56項】

如申請專利範圍第55項之方法，其中，該捕捉劑包含R5000的變體。

【第57項】

如申請專利範圍第56項之方法，其中，該R5000變體包含：

N-端生物素化PEG部分；以及

在該R5000變體中，以正纈胺酸取代R5000的C-端離胺酸。

【第58項】

如申請專利範圍第55至57項中任一項之方法，其中，該偵測劑為抗體。

【第59項】

如申請專利範圍第55至57項中任一項之方法，其中，該偵測劑包含可偵測的標記。

【第60項】

如申請專利範圍第55至57項中任一項之方法，其中，該偵測劑係使用二次偵測劑來偵測。