



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0138806
(43) 공개일자 2019년12월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) A61K 31/711 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) A61K 47/68 (2017.01)
A61P 17/00 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/40 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61K 31/711 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7031043
(22) 출원일자(국제) 2018년01월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년10월21일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/050146
(87) 국제공개번호 WO 2018/184739
국제공개일자 2018년10월11일
(30) 우선권주장
17164573.2 2017년04월03일
유럽특허청(EPO)(EP)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
인플라알엑스 게엠베하
독일 07745 제나 원저라에르 스트라쎄 2
(72) 발명자
구오 렌펑
미국, 미시건 48103, 앤 아버, 821 갤러리 레인
리데만 닐스 씨.
독일, 07749 제나, 위버 덴 테우펠슬뢰첸 7
(74) 대리인
손민

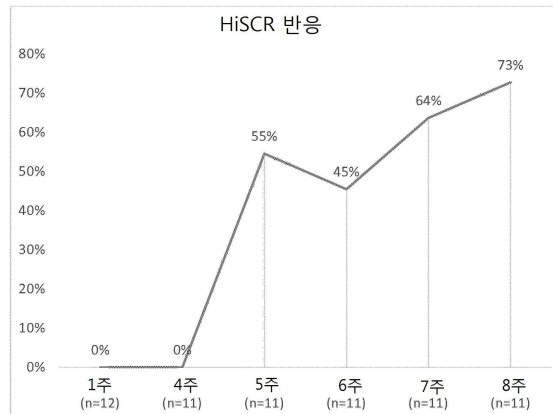
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 C5A 활성 억제제에 의한 염증 질병의 치료

(57) 요약

본 발명은 C5a 활성의 억제제 및 대상체에서 피부의 호중성 염증 질병 치료에서의 그의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도7



(52) CPC특허분류

A61K 47/6807 (2017.08)
A61P 17/00 (2018.01)
C07K 16/2896 (2013.01)
C07K 16/40 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/55 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

(30) 우선권주장

17177657.8 2017년06월23일
유럽특허청(EPO)(EP)
17189938.8 2017년09월07일
유럽특허청(EPO)(EP)

명세서

청구범위

청구항 1

대상체에서 피부의 호중성 염증 질병의 치료에 사용하기 위한 화합물로서, C5a 활성의 억제제이고, 상기 피부의 호중성 염증 질병이 화농성 한선염(hidradenitis suppurativa)(HS); 괴저성 농피증(Pyoderma gangrenosum)(PG); PAPA(화농성 관절염(pyogenic arthritis), PG 및 여드름); PASH(PG, 여드름 및 화농성 한선염); PAPASH(화농성 관절염, 여드름, PG 및 화농성 한선염); 스위트 증후군(Sweet syndrome)(SS); 각질하 농포성 피부병(subcorneal pustular dermatosis)(SPD); 후천성 표피 수포증(epidermolysis bullosa acquisita), 지속 융기 홍반(erythema elevatum diutinum)(EED); 호중성 지방층염(neutrophilic panniculitis); 가족성 지중해열(familial Mediterranean fever), 크라이오피린-관련된 질환(cryopyrin-associated disorders), 통풍(gout), 및 슈니츨러 증후군(Schnitzler syndrome)으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서,

C5a 활성의 억제제가

- C5의 농도를 낮추고;
- C5의 C5a 및 C5b로의 절단을 억제하고;
- C5a의 농도를 낮추고;
- C5a와 C5a 수용체간의 결합을 억제하고;
- C5a 수용체의 농도를 낮추고; 및/또는
- C5a 수용체의 활성을 억제하는

화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

C5a 활성의 억제제가 C5에, 또는 C5a에, 또는 C5a 수용체에 특이적으로 결합하는 단백질 리간드인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서,

단백질 리간드가

- (i) 항체,
- (ii) 항체의 항원-결합 단편,
- (iii) 항체-유사 단백질,
- (iv) C5a의 억제성 변이체(variant),
- (v) C5a 수용체의 억제성 변이체,
- (vi) 보체 경로상에서 작용하는 단백질; 및
- (vii) 펩티드

로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는 화합물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

C5a 활성의 억제제가 C5에, 또는 C5a에, 또는 C5a 수용체에 특이적으로 결합하는 올리고뉴클레오타이드인 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서,

올리고뉴클레오타이드가 DNA-애포머(aptamer), D-RNA 애포머, 및 L-RNA 애포머로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는 화합물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서,

C5a 활성의 억제제가 C5 단백질 또는 C5a 수용체 단백질의 발현을 감소시키는 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서,

C5a 활성의 억제제가 안티센스 DNA, 안티센스 RNA, siRNA 및 miRNA로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는 올리고뉴클레오타이드인 화합물.

청구항 9

제2항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

C5a 수용체가 C5aR 및 C5L2로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

C5a 활성의 억제제가

- (a) IFX-1, INab708, MEDI-7814, ALXN-1007, 또는 NOX-D21, 또는 그의 항원-결합 단편;
- (b) C5a에의 결합에 대해서 (a)하에 나타낸 항체 중 하나와 경쟁하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편;
- (c)에쿨리주맵(Eculizumab), ALXN1210, ALXN5500, 또는 LFG316, 또는 그의 항원-결합 단편;
- (d) C5에의 결합에 대해서 (c)하에 나타낸 항체 중 하나와 경쟁하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편;
- (e) 커버신(Coversin) 또는 RA101495;
- (f) C5에의 결합에 대해서 (e)하에 나타낸 단백질 또는 펩티드 중 하나와 경쟁하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 단백질 또는 거대환상(macrocyclic) 펩티드;
- (g) 지무라(Zimura);
- (h) C5에의 결합에 대해서 지무라와 경쟁하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 애포머;
- (i) AMY-201 또는 미로코셉트(Mirococept);
- (j) C3b에의 결합에 대해서 (i)하에 나타낸 단백질 중 하나와 경쟁하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 단백질;
- (k) 비카시오맵(Bikacimab);
- (l) 인자 B에의 결합에 대해서 비카시오맵과 경쟁하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편;
- (m) 램팔리주맵(Lampalizumab);
- (n) 인자 D에의 결합에 대해서 램팔리주맵과 경쟁하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편;

(o) ALN-CC5; 및

(p) 아바코판(Avacopan)

으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

피부의 호중성 염증 질병이 화농성 한선염(HS); 괴저성 농피증(PG); PAPA(화농성 관절염, PG 및 여드름); PASH(PG, 여드름 및 화농성 한선염); PAPASH(화농성 관절염, 여드름, PG 및 화농성 한선염); 스위트 증후군(SS); 각질화 농포성 피부병(SPD); 후천성 표피 수포증, 지속 용기 홍반(EED); 및 호중성 지방층염으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 자가염증성 질병인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

피부의 호중성 염증 질병이 HS 또는 괴저성 농피증(PG); PAPA(화농성 관절염, PG 및 여드름); PASH(PG, 여드름 및 화농성 한선염); PAPASH(화농성 관절염, 여드름, PG 및 화농성 한선염); 스위트 증후군(SS); 및 각질화 농포성 피부병(SPD)로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 HS-관련된 질병인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

피부의 호중성 염증 질병이 가족성 지중해열, 크라이오피린-관련된 질환, 통풍, 및 슈니츨러 증후군으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 피부 염증을 갖는 자가면역 질병인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

주당 1회 800 mg의 용량으로 또는 주당 2회 800 mg의 용량으로 투여되는 화합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 C5a 활성의 억제제 및 대상체에서 피부의 호중성 염증 질병 치료에서의 그의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] **염증에서 표적 C5a**

[0003] C5a는 그의 "모분자" C5의 74 아미노산에 걸친 분할 생성물이며 보체 활성화 캐스케이드의 하나의 종점을 나타낸다. 상기는 적어도 3개의 충분히-기재된 경로(대체, 고전적 및 MBL 경로)의 활성화를 통해 생성될 수 있다. 모든 경로는 C3의 수준에서 합쳐져서 C5- 또는 대체 C5 전환효소를 형성하여, C5의 C5a 및 C5b로의 절단에 이른다. 후자는 C6, C7, C8 및 다수의 C9 분자와 결합하여 최종적으로, 예를 들어 세균막 중에 기공을 형성시키기에 이른다(말단 막공격 복합체 = MAC). C5a는 보체계가 염증 및 다른 면역학적 및 염증성 질환/질병의 환경에서 활성화될 때 생성된다.

[0004] 보체 활성화 생성물 중에서, C5a는 가장 효능 있는 염증 펩티드 중 하나이며, 광범위한 기능을 갖는다(Guo and Ward, 2005). C5a는 고-친화성 C5a 수용체(C5aR 및 C5L2)를 통해 그의 효과를 발휘한다(Ward, 2009). C5aR은 7개의 막관통 분절을 갖는 G-단백질-결합된 수용체의 로도스핀 패밀리에 속하며; C5L2는 유사한 구조를 갖지만 G-단백질-결합되지 않는 듯하다. 현재 C5a는, C5a-C5L2 상호작용의 경우 생물학적 반응이 거의 발견되지 않았으므로, 주로 C5a-C5aR 상호작용을 통해 그의 생물학적 기능을 발휘하는 것으로 여겨진다. 그러나, 가장 최근의 보고서는 C5L2 활성화를 통해서도 신호를 전달함을 입증하고 있다(Rittirsch and others, 2008).

- [0005] C5aR은 다수의 장기, 특히 C5a/C5aR 신호전달의 중요성을 가리키는 폐 및 간에서 호중구, 호산구, 호염기구 및 단핵구를 포함한 골수세포, 및 비-골수세포상에서 광범위하게 발현된다. C5aR 발현의 광범위한 상향-조절은 패혈증의 개시, 및 항-C5a에 의한 C5a/C5aR 상호작용의 봉쇄 중에 발생하거나, 또는 항-C5aR 항체 또는 C5aR 길항 물질은 패혈증의 설치류 모델에서 고도의 보호 효과를 만들어낸다(Czermak and others, 1999; Huber-Lang and others, 2001; Riedemann and others, 2002).
- [0006] C5a는 다양한 생물학적 기능을 갖는다(Guo and Ward, 2005). C5a는 호중구에 대한 강한 화학유인물질이며 또한 단핵구 및 대식세포에 대해 화학주성 활성을 갖는다. C5a는 호중구에서 산화적 방출(O_2 소비)을 야기하며 식세포작용 및 과립구 효소의 방출을 증대시킨다. C5a는 또한 혈관확장제인 것으로 밝혀졌다. C5a는 다양한 세포 유형으로부터의 사이토킨 발현의 조절에 관련되고 호중구상에서 부착 분자 발현의 발현을 증대시키는 것으로 나타났다. 고용량의 C5a는 호중구의 비특이적인 주화성 "탈감작"을 유발하여, 광범위한 기능장애를 일으킬 수 있다. 패혈증, 급성 폐 손상, 염증성 장 질병, 류머티스성 관절염 등을 포함한 다수의 염증 질병이 C5a의 효과에 기인할 수 있다. 패혈증의 실험 환경에서, 호중구의 C5a에의 노출은 호중구 기능장애 및 신호전달 경로의 마비를 유도하여, NADPH 옥시다제의 결합성 조립, MAPK 신호전달 캐스케이드의 마비, 산화적 방출, 식세포작용 및 주화성의 큰 침하에 이르게 된다(Guo and others, 2006; Huber-Lang and others, 2002). 흉선 림프구 세포사멸 및 지연된 호중구 세포사멸은 패혈증 발생에 중요한 2가지 병원성 사건으로, C5a의 존재에 따른다. 실험 패혈증 중에, C5a는 호중구상의 $\beta 2$ -인테그린 발현을 상향조절하여, 다발성 장기부전(MOF)의 주요 원인 중 하나인 장기내로의 세포이동을 촉진한다. 또한, C5a는 실험 패혈증에서 발생하는 응고 경로의 활성화에 기여할 수 있는 것으로 밝혀졌다. C5a는 염증성 사이토킨, 예를 들어 TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, 및 대식세포 이동 억제인자(MIF)의 인간 백혈구로부터의 합성 및 방출을 자극한다. 보체 활성화가 급성 염증의 개시 중에 일어나는 사건임을 고려하면, C5a는 대부분의 염증성 "사이토킨 폭풍"의 발생 전에 활동하기 시작할 수 있다. C5a는 사이토킨 네트워크의 수행 및 전신 염증반응 증후군(SIRS)의 형성의 조정 및 증폭에 핵심적인 역할을 한다.
- [0007] 적응면역에 뒤따르는 면역학적 조절 네트워크에서, C5a는 수지상세포(DC)와 $\delta \epsilon T$ 세포간의 혼선에 영향을 미치며, 이는 IL-17과 같은 염증 매개인자를 다량 생성시킬 수 있다(Xu and others, 2010). C5a의 필수적인 역할이 전신 홍반성 루푸스(SLE)에서의 병원성 Th17 반응의 생성에서 확립되고 정의되었다(Pawaria and others, 2014). 또한, C5a는 Treg 전과 및 유도에 강력한 억제 효과를 제공하는 Treg 세포의 핵심 조절제임이 보고되었다(Strainic and others, 2013). Treg 및 TH17이 자가면역 질병 환경에 필수적인 참가자라는 점을 고려하면, C5a 신호전달의 억제는 자가면역 질병에서 과민성 면역 상태를 현저하게 감소시킬 수 있다.
- [0008] **IFX-1**
- [0009] IFX-1은 용해성 인간 보체 분할 생성물 C5a에 특이적으로 결합하는 키메라 단클론 IgG4 항체이다. IFX-1은 1328개 아미노산으로 구성되며 148,472 달톤의 대략적인 분자량을 갖는다. IFX-1의 CDR 및 FR 서열은 하기 표 3에 개시되어 있다.
- [0010] IFX-1은 제조용 단백질로서 포유동물 CHO 세포주에서 발현되며 정맥내 투여용 포스포이트 완충된 염수 용액 중에서 최종적으로 제형화된다. 인간 C5a에 대한 상기 항체의 결합은 그의 상응하는 세포-결합된 수용체와의 C5a 결합 및 반응을 할 수 없게 함으로써 C5a-유도된 생물학적 효과의 매우 유효한 봉쇄를 촉진한다.
- [0011] 다양한 비임상 연구가 IFX-1의 약물학적 및 독성학적 태양을 평가하기 위해 수행되었으며, 상기 연구는 키노몰 구스 원숭이에서 GLP 독성학 연구를 포함하여, 시험관내/생체외 시험 및 생체내 연구(IFX-1 사용)로 분류될 수 있다. 상기 수행된 비임상 시험 및 연구 중 어느 것도 IFX-1의 임의의 독성학적 또는 안전성 우려를 밝히지 못했다. 인간 I상 시험은 안전성 실험 매개변수, 활력 징후 및 ECG 매개변수가 임상적으로 적절한 시간 또는 용량-관련된 변화를 보이지 않음을 가리켰다.
- [0012] IFX-1의 시험관내 분석은 용해성 인간 C5a에 대한 강한 결합 능력뿐만 아니라 C5a-유도된 생물학적 효과, 예를 들어 인간 호중구로부터의 라이소자임 방출 또는 인간 전혈 중 호중구에서 CD11b 상향조절에 대한 고도의 차단 활성을 입증한다. 하나의 IFX-1 항체는 실험적 시험관내 환경에서 100% 효율에 가까운, 2 분자 C5a의 효과를 중화시키는 능력에 도달한다. IFX-1에 대한 임상 시험은 패혈성 장기 기능부전을 포함한 다수의 염증 질병 및 복잡한 심장 수술에서 그의 임상 효능을 시험하기 위해 계속 진행되어 왔다.
- [0013] **호중구**
- [0014] 순환에서 짧은 수명을 갖는 말단 분화된 세포인 호중구는 인체에서 가장 풍부한 백혈구이다. 침입 미생물에 대한 제1선 방어로써, 호중구는 식세포성 세포로서 작용하고, 그의 과립으로부터 용해 효소를 방출하고 자극시 받

응성 산소종을 생성시키는 능력을 특징으로 한다. 미생물 생성물 외에, 다른 자극, 예를 들어 면역 복합체가 또한 호중구에서의 호흡 폭발을 유도하여, 증대된 염증 및 염증세포의 모집을 유도할 수 있다(Kaplan, 2013).

[0015] 염증조직내로 침윤 후에, 호중구는 다수의 다른 세포 유형, 예를 들어 대식세포, 수지상 세포(DC), 자연살해 세포, 림프구 및 중간엽 줄기세포와 맞물려, 선천적인 적응 면역 반응을 조절한다. 예를 들어, 호중구는 DC 성숙화 및 T 세포의 증식 및 분화를 조절할 수 있으며, 또한 항원-특이성 T-헬퍼 유형 1 및 T-헬퍼 유형 17 세포를 직접 초회항원자극할 수 있다(Abi Abdallah and others, 2011). C5a, 포르밀-메티오닐-류실-페닐알라닌(FMLP), 리포폴리사카라이드, 혈소판 활성화 인자, 및 종양 괴사인자(TNF)를 포함한 다양한 자극이 호중구 탈과립을 유도한다(Kaplan, 2013). 호중구 활성화로부터 생성된 사이토킨 및 케모킨과 함께 탈과립으로부터 방출된 내용물 및 산화성 종은 조직 손상을 일으키는 1차 염증 매개인자이며, 이러한 기전은 다수의 유형의 염증조직 손상의 원인일 수 있는 것으로 여겨진다.

[0016] 화농성 한선염(Hidradenitis Suppurativa)(HS)

[0017] HS는 아포크린샘이 풍부한 구역에 영향을 미치는 만성적인 지독한 피부 질환이며, 호중구-관련된 피부 염증 질환 중 하나로서 간주된다. 결절이 환부에 나타나며, 고름의 방출과 함께 점진적으로 팽창하고 파열하게 된다. 상기 과정이 반복적으로 발생하여 농루관이 형성되고 흉터가 생성된다(Jemec, 2004). 상기 질병 과정은 환자뿐만 아니라 의사에게도 좌절적인 상황을 발생시킨다. 시점 유병률이 1% 내지 4%의 범위로 보고된다(Jemec and others, 1996).

[0018] HS의 정확한 병태생리학은 충분히 정의되지 않고 있다. 흡연, 식사습관 및 유전적 소인이 모두 HS와 연계되었다(Kurzen and others, 2008; Slade and others, 2003). 건강한 대조군에 비해 NK 세포의 백분율이 증가하였으며 CD4-림프구의 백분율은 감소하였고, 이는 상기 질환의 자가면역 편애의 존재를 암시한다. IL-1 β 및 IL-17은 HS 병변에서 상향조절되는 것으로 밝혀졌으며, 이는 염증의 활성화와 관련된다(Lima and others, 2016). 화농성 한선염(HS)은 염증이 발생한 피부, 특히 질병의 말기에서 다수의 호중구 침윤물과 함께 나타난다(Lima and others, 2016). 활성화된 호중구는 상기 질병 환경에서 활성화 T 세포 및 TH17과 같은 다른 효과 세포에 대한 직접적인 유해 효과 또는 간접적인 조절 효과를 통해 조직 손상을 야기하는 중요한 효과기 세포 유형일 수 있다.

[0019] HS의 병인에서 일부 자가면역 또는 자가염증 기전의 연루에 대한 가설이 최근 수년에 걸쳐 생성되었다. 상기 가설은 전향적인, 위약-조절된 연구에서 TNF 길항물질의 투여로부터 긍정적인 결과[이는 보통 내지 중증 HS 환자에서 아달리뮤맵(종양괴사인자 α 에 대한 항체)의 승인을 낳았다]에 의해 더욱 강화된다. 하나의 주요한, 그러나 여전히 답이 없는 질문은 호중구가 어떻게 병든 피부 병변으로 모여서 어느 정도까지 활성화된 호중구가 질병 발생에 기여하는 지이다.

[0020] 상이한 연구에 의해 제시된 광범위하게 가능한 병원성 기전은 HS가 외인성 인자보다는 숙주 기전과 관련됨을 암시할 수 있다. 항-감염(항생제) 및 프로-감염(항-TNF, 코르티코스테로이드, 면역억제성 약물) 요법이 모두 도움이 될 수 있다는 역설을 고려하면, HS는 모낭 선천면역의 결함에 근거한 자가-염증 질병으로 볼 수 있으며(Revuz, 2009), 이는 염증전 사이토킨, 예를 들어 인터류킨(IL)-1 β 및 종양괴사인자- α (TNF- α)가 병변 및 병변 주변 피부에서 현저하게 증가한다는 사실에 의해 지지된다(Wollina and others, 2013).

[0021] 호중성 피부병(Neutrophilic Dermatosi)

[0022] 호중성 피부병(ND)은 조직 검사로 감염의 증거없이 주로 호중구로 구성된 치밀한 염증 침윤물을 밝혀내는 피부 병변을 특징으로 하는 질환 그룹이다. ND는 주로 스위트 증후군(Sweet syndrome)(SS), 피저성 농피증(pyoderma gangrenosum)(PG), 각질하 농포성 피부병(subcorneal pustular dermatosis)(SPD), 다른 잘-한정된 개체, 및 그의 비전형 또는 이행 형태(Prat and others, 2014)를 포함한다. 화농성 한선염(HS)은 최근에 염증이 발생한 피부에서 관찰되는 다수의 호중성 침윤물을 근거로 ND의 패밀리로 지정되었다(Lima and others, 2016; Marzano, 2016).

[0023] 피저성 농피증(PG) 및 화농성 한선염(HS)은 피부 중 호중구 축적의 특징과 함께 자가염증성 질병이 기원으로서 간주되는 원형 호중성 피부병이다(Braun-Falco and others, 2012; Marzano and others, 2014). 자가염증 증후군은 자가면역성, 알러지성, 및 감염성 질환과 별개인 최근 생겨난 염증 상태 그룹이다. 병태생리학적 관점에서부터, 모든 자가염증 증후군, 예를 들어 PAPA(화농성 관절염, PG 및 여드름), PASH(PG, 여드름 및 화농성 한선염) 또는 PAPASH(화농성 관절염, 여드름, PG 및 화농성 한선염)는 선천면역계의 과활성 및 '감염없는' 호중구-풍부 피부 염증으로 이루어지는 공통의 기전을 공유한다(Cugno and others, 2017).

[0024] **호중구 및 자가면역 질병**

[0025] 자가면역 질병은, 자기 분자 및 조직을 외부 구조로서 부적합하게 인식하고 숙주 장기에 대한 동반되는 면역 공격을 유도하는 자기 및 비-자기 분자의 결합성 분화에 의해 정의된다. 자가면역 질병의 병인은 일반적으로 2개의 단계, 면역화 단계 및 효과기 단계로 분류될 수 있다. 면역화 단계는 자가반응성 T-림프구의 출현을 특징으로 한다. 이어서 상기 T-세포는 다양한 다른 세포 유형(B-세포, 세포독성 T-세포, NK-세포, 호중구, 대식세포, 파골세포, 섬유아세포 등)을 활성화시킴으로써 2차 반응을 촉발하여 조직 손상 단계에 이르게 된다. 자가반응성 T 세포에 의한 상기 효과기 세포의 활성화는 자가항체 생산, 사이토킨 네트워크 또는 직접적인 세포-세포 접촉을 포함하여 다수의 수준에 의해 매개될 수 있는 효과기 단계로서 간주될 수 있다(Nemeth and Mocsai, 2012).

[0026] 자가면역 질병의 병태생리학적 발생에서 호중구의 역할은 제한적으로 정의되었지만, 점점 더 많이 인식되고 있다. 호중구는 항원 제공, 다른 면역세포 유형의 활성화의 조절, 및 직접적인 조직 손상을 포함한 자가면역 질병 과정의 다수의 단계에 참여할 수 있었다. 호중구는 활성화되거나 또는 세포사멸에 의해 사멸될 때, 또는 호중구 세포의 트랩(NET)의 형성 중에 자가항원을 노출/방출할 수 있다. 상기는 또한 자가항체의 조직 침착에 기여하거나, 또는 효과기 세포 유형으로서 조직 손상 자체를 유도할 수 있다. 축적된 연구는 호중구가 자가면역 질병, 예를 들어 류머티스성 관절염(rheumatoid arthritis)(RA), 전신 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus)(SLE), 수포성 유사천포창(bullous pemphigoid), 후천성 표피 수포증(epidermolysis bullosa acquisita), ANCA-관련된 혈관염(ANCA-associated vasculitis), 가족성 지중해열(familial Mediterranean fever), 크라이오피린-관련된 주기적 질환(cryopyrin-associated periodic disorders)(CAPS) 및 통풍 등의 발생에 능동적인 역할을 함을 입증하였다(Nemeth and Mocsai, 2012; Nemeth and others, 2016). 피부는 면역 반응에 대한 용이한 표적이므로, 피부 염증은 이들 자가면역 질병에 의해 나타나는 가장 흔한 증후군 중 하나이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0027] 상기에 설명한 바와 같이, 호중성 피부병, 예를 들어 화농성 한선염(HS) 및 피부 호중성 자가면역 질병의 치료에 유효한 치료법에 대한 필요성이 선행 기술에서 존재하였다.

[0028] 본 발명자는 본 발명에 이르러 놀랍게도 C5a 신호전달을 억제하는 분자, 예를 들어 항-C5a 항체가 화농성 한선염의 치료에 의외로 매우 적합함을 발견하였다. 본 발명자는 호중구 활성화를 유도하는 생리학적 기전을 추가로 연구하였고 C5a가 호중구 활성화의 핵심적인 드라이버임을 발견하였다.

[0029] 따라서, 본 발명자는 C5a 활성화의 억제가 다양한 호중성 질환, 특히 피부의 호중성 염증 질환의 치료에 적합한 치료 접근법일 것임을 예상한다.

과제의 해결 수단

[0030] 첫 번째 태양에서 본 발명은 대상체에서 피부의 호중성 염증 질병의 치료에 사용하기 위한 화합물에 관한 것이며, 여기에서 상기 화합물은 C5a 활성화의 억제제이고, 상기 피부의 호중성 염증 질병은 화농성 한선염(hidradenitis suppurativa)(HS); 괴저성 농피증(Pyoderma gangrenosum)(PG); PAPA(화농성 관절염(pyogenic arthritis), PG 및 여드름); PASH(PG, 여드름 및 화농성 한선염); PAPASH(화농성 관절염, 여드름, PG 및 화농성 한선염); 스위트 증후군(Sweet syndrome)(SS); 각질하 농포성 피부병(subcorneal pustular dermatosis)(SPD); 후천성 표피 수포증(epidermolysis bullosa acquisita), 지속 융기 홍반(erythema elevatum diutinum)(EED); 호중성 지방층염(neutrophilic panniculitis); 가족성 지중해열(familial Mediterranean fever), 크라이오피린-관련된 질환(cryopyrin-associated disorders), 통풍(gout), 및 슈니츨러 증후군(Schnitzler syndrome)으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다.

[0031] 두 번째 태양에서, 본 발명은 대상체에서 피부의 호중성 염증 질병의 치료 방법에 관한 것으로,

[0032] 상기 치료가 필요한 대상체에게 치료량의 화합물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기에서 상기 화합물은 C5a 활성화의 억제제이고, 상기 피부의 호중성 염증 질병은 화농성 한선염(HS); 괴저성 농피증(PG); PAPA(화농성 관절염, PG 및 여드름); PASH(PG, 여드름 및 화농성 한선염); PAPASH(화농성 관절염, 여드름, PG 및 화농성 한선염); 스위트 증후군(SS); 각질하 농포성 피부병(PSD); 후천성 표피 수포증, 지속 융기 홍반(EED); 호중성 지방층염; 가족성 지중해열, 크라이오피린-관련된 질환, 통풍, 및 슈니츨러 증후군으로 이루어지는 그룹 중에서

선택된다.

[0033] 세 번째 태양에서, 본 발명은 피부의 호중성 염증 질병의 치료를 위한 약학 조성물의 제조를 위한 화합물의 용도에 관한 것이며, 여기에서 상기 화합물은 C5a 활성의 억제제이고, 상기 피부의 호중성 염증 질병은 화농성 한선염(HS); 괴저성 농피증(PG); PAPA(화농성 관절염, PG 및 여드름); PASH(PG, 여드름 및 화농성 한선염); PAPASH(화농성 관절염, 여드름, PG 및 화농성 한선염); 스위트 증후군(SS); 각질화 농포성 피부병(SPD); 후천성 표피 수포증, 지속 용기 홍반(EED); 호중성 지방층염; 가족성 지중해열, 크라이오피린-관련된 질환, 통풍, 및 슈니츨러 증후군으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다.

[0034] 본 발명의 상기 요약이 본 발명의 모든 특징을 반드시 기재하는 것은 아니다. 다른 실시태양은 이어지는 상세한 설명의 리뷰로부터 자명해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0035] **도 1. 혈액 호중구상에서 재조합 인간 C5a(rhC5a)-유도된 CD11b 상향조절에 대한 IFX-1의 차단 활성.** IFX-1-004 및 IFX-1-012는 2개의 상이한 생산 배치를 나타낸다. 인간 전혈을 완충제, 항체 단독, rhC5a 단독, 또는 상이한 항체 농도 및 rhC5a의 조합과 배양하였다. 배양 후에, 세포를 항-마우스 CD11b:FITC로 염색하였으며 CD11b MFI를 유식 세포측정에 의해 분석하였다. 결과를 평균±SD로서 나타낸다. C5a-유도된 CD11b 발현의 IFX-1 차단 활성의 백분율을 표시한다(화살표). 통계학적 차이를 일원 ANOVA에 의해 계산하였으며, $p < 0.05$ 의 p 값은 통계학적 유의수준이었다.

도 2. 호중구상에서 내인성 C5a(eC5a)-구동된 CD11b 상향조절에 대한 IFX-1의 차단 활성. 지모산-활성화된 인간 혈장(ZAP)을 eC5a의 공급원으로서 사용하였다. 전혈을 완충제, IFX-1 단독, ZAP 단독, 또는 IFX-1 및 ZAP의 조합과 배양하였다. 배양 후에, 세포를 항-마우스 CD11b:FITC로 염색하였으며 유식 세포측정에 의해 분석하였다. 결과를 평균±SEM으로서 나타낸다. C5a-유도된 CD11b 발현의 IFX-1 차단 활성의 백분율을 표시한다(화살표). 통계학적 차이를 일원 ANOVA에 의해 계산하였으며, $p < 0.05$ 의 p 값은 통계학적 유의수준이었다.

도 3. 지모산 및 IFX-1 차단 활성에 의한 혈액 호중구의 활성화. 전혈을 HBSS, rhC5a 및 지모산 A 단독, 또는 상이한 IFX-1 농도 및 rhC5a 또는 지모산 A의 조합과 배양하였다. 배양 후에, 세포를 항-마우스 CD11b:FITC로 염색하였으며 CD11b MFI를 유식 세포측정에 의해 분석하였다. 결과를 평균±SD로서 나타낸다. C5a-유도된 CD11b 발현의 IFX-1 차단 활성의 백분율을 표시한다(화살표). 통계학적 차이를 일원 ANOVA에 의해 계산하였으며, $p < 0.05$ 의 p 값은 통계학적 유의수준이었다.

도 4. IFX-1은 인간 전혈에서 IL-8의 지모산-유도된 생성을 억제한다. IL-8 농도를, IFX-1의 존재(빈원) 또는 부재(색칠된 원)하에서 x-축상에 표시된 바와 같은 상이한 지모산 A 농도로 인간 전혈의 배양 후에 ELISA에 의해 획득하였다. 결과를 평균±SD로서 나타내었다.

도 5. 14명의 건강한 대조군 및 54명의 화농성 한선염(HS) 환자의 혈장 중 C3a(도 5a), C5a(도 5b) 및 C5b-9(도 5c)의 농도. 원은 이상치를 나타내고, 별표는 극단을 나타낸다. P 값은 환자와 대조군간의 유의미한 차이를 상징한다.

도 6. 혈액 호중구 활성화에 대한 HS 혈장의 효과 및 C5a의 잠재적인 역할. HS 혈장 샘플을 IFX-1의 존재 및 부재하에서 인간 혈장과 배양하였으며, 혈액 호중구상에서의 CD11b 발현을 유식 세포측정 분석에 의해 측정하였다. 대조군 및 HS 샘플중 C5a 수준을, 포함된 표에 표시하였다.

도 7. HS 환자에서 IFX-1 치료후 HiSCR 반응. HiSCR 응답자는 염증 병변수(농양 + 염증성 결절)의 $\geq 50\%$ 감소 및 기준선과 비교시 농양 또는 배액 누공의 증가 없음으로서 정의된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0036] 정의

[0037] 본 발명을 하기에 상세히 기재하기에 앞서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 특정한 방법, 프로토콜 및 시약(이들은 변화할 수 있다)으로 제한되지 않음을 알아야 한다. 또한, 본 명세서에 사용된 용어는 단지 특정한 실시태양을 기재하기 위한 것이며, 오직 첨부된 청구항에 의해서만 제한되는 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아님을 알아야 한다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 숙련가에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

- [0038] 바람직하게, 본 명세서에 사용되는 용어는 문헌["A multilingual glossary of biotechnological terms: (IUPAC Recommendations)", Leuenberger, H.G.W, Nagel, B. and Kolbl, H. eds. (1995), Helvetica Chimica Acta, CH-4010 Basel, Switzerland]에 기재된 바와 같이 정의된다. 본 명세서 및 하기의 청구항 전체를 통해, 문맥상 달리 요구되지 않는 한, "포함하다"란 단어 및 "포함하는"과 같은 변형은 서술된 정수 또는 단계 또는 정수들 또는 단계들의 그룹의 포함을 의미하지만, 임의의 다른 정수 또는 단계 또는 정수들 또는 단계들의 그룹의 제외를 의미하지 않는다.
- [0039] 다수의 문서(예를 들어 특허, 특허 출원, 과학 간행물, 제조사의 명세서, 설명서, 진뱅크(GenBank) 수납 번호 서열 제출 등)가 본 명세서의 본문 전체를 통해 인용된다. 본 명세서에서 어느 것도 본 발명이 선행 발명에 의한 상기와 같은 개시에 선행하는 자격이 없음을 인정하는 것으로서 해석되지 않는다. 본 명세서에 인용된 문서 중 일부는 "참고로 인용되는" 것으로서 특성화된다. 상기와 같이 인용된 참고문헌의 정의 또는 교시와 본 명세서에 나열된 정의 또는 교시간에 갈등이 있는 경우, 본 명세서의 본문이 우선한다.
- [0040] 서열: 본 명세서에서 언급된 모든 서열은, 그의 전체 내용 및 개시와 함께 본 발명의 일부인 첨부된 서열 목록에 개시된다.
- [0041] 본 발명의 상황에서, C5a는 특히 인간 C5a를 지칭한다. 인간 C5a는 하기의 아미노산 서열을 갖는 74 아미노산 펩티드이다:
- TLQKKIEEIA AKYKHSVVKK CCYDGACVNN DETCEQRAAR ISLGPRCIKA
FTECCVVASQ LRANISHKDM QLGR (서열번호 1).
- [0042]
- [0043] 인간 C5의 아미노산 서열을 수납 번호 UniProtKB P01031(C05_HUMAN)하에서 찾을 수 있다.
- [0044] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "C5a 활성의 억제제"란 용어는 임의의 방식으로 C5a의 활성을 감소시키는 임의의 화합물을 지칭한다. 상기 활성 감소는 C5a의 농도를 직접적으로 또는 간접적으로 낮추거나, 또는 C5a의 활성을 감소시키거나, 또는 C5a가 그의 수용체 중 하나 이상(예를 들어 C5aR 또는 C5L2)에서 그의 효과를 발휘하는 것을 방지하거나, 또는 C5a의 하나 이상의 수용체의 농도 또는 활성을 감소시킴으로써 성취될 수 있다.
- [0045] 본 발명의 상황에서, "C5a 수용체"란 표현은 세포 표면상의 임의의 잠재적인 C5a 결합 리간드, 특히 C5a가 상기 수용체에 결합하여 반응(예를 들어 상기 수용체의 활성화 또는 억제)을 이끌어낼 수 있는 임의의 수용체 단백질을 지칭한다. "C5a 수용체"란 용어는 특히 2개의 수용체 C5aR 및 C5L2를 포함한다. C5aR에 대한 대체 명칭은 C5aR1 및 CD88이다. C5L2에 대한 대체 명칭은 C5aR2이다.
- [0046] 본 발명의 상황에서, "단백질 리간드"란 표현은 분자의 전체 크기와 상관없이, 펩티드 결합에 의해 연결되는 아미노산들로 구성된 임의의 분자를 지칭하며, 상기는 또 다른 분자에 특이적으로 결합할 수 있다. 상응하게, "단백질 리간드"란 표현은 올리고펩티드(≤ 100 아미노산) 및 폴리펩티드(>100 아미노산)를 포함한다. "단백질 리간드"란 표현은 또한 그의 크기에 상관없이 환상 펩티드를 포함한다. "단백질 리간드"란 표현은 특히 항체, 항체의 항원-결합 단편, 항체-유사 단백질 및 펩티드유사물질을 포함한다.
- [0047] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 제1 화합물(예를 들어 단백질 리간드 또는 핵산 앵타머(aptamer))은, 상기가 제2 화합물에 1 mM 이하, 바람직하게는 100 μ M 이하, 바람직하게는 50 μ M 이하, 바람직하게는 30 μ M 이하, 바람직하게는 20 μ M 이하, 바람직하게는 10 μ M 이하, 바람직하게는 5 μ M 이하, 보다 바람직하게는 1 μ M 이하, 보다 바람직하게는 900 nM 이하, 보다 바람직하게는 800 nM 이하, 보다 바람직하게는 700 nM 이하, 보다 바람직하게는 600 nM 이하, 보다 바람직하게는 500 nM 이하, 보다 바람직하게는 400 nM 이하, 보다 바람직하게는 300 nM 이하, 보다 바람직하게는 200 nM 이하, 훨씬 더 바람직하게는 100 nM 이하, 훨씬 더 바람직하게는 90 nM 이하, 훨씬 더 바람직하게는 80 nM 이하, 훨씬 더 바람직하게는 70 nM 이하, 훨씬 더 바람직하게는 60 nM 이하, 훨씬 더 바람직하게는 50 nM 이하, 훨씬 더 바람직하게는 40 nM 이하, 훨씬 더 바람직하게는 30 nM 이하, 훨씬 더 바람직하게는 20 nM 이하, 및 훨씬 더 바람직하게는 10 nM 이하의 해리 상수 K_d 를 갖는 경우, 상기 제2 화합물(예를 들어 표적 단백질)에 "결합하는" 것으로 간주된다.
- [0048] 본 발명에 따른 "결합"이란 용어는 바람직하게는 특이적인 결합과 관련된다. "특이적인 결합"은 화합물(예를 들어 단백질 리간드 또는 핵산 앵타머)이 또 다른 표적에의 결합에 비해 특이적인 표적, 예를 들어 에피토프에 더 강하게 결합함을 의미한다. 화합물은 상기가 제1 표적에, 제2 표적에 대한 해리 상수(K_d)보다 낮은 해리 상수로 결합하는 경우 상기 제2 표적에 비해 상기 제1 표적에 더 강하게 결합한다. 바람직하게 화합물이 특이적

으로 결합하는 표적에 대한 해리 상수(K_d)는 상기 화합물이 특이적으로 결합하지 않는 표적에 대한 해리 상수(K_d)보다 10배 더, 바람직하게는 20배 더, 보다 바람직하게는 50배 더, 훨씬 더 바람직하게는 100배, 200배, 500배 또는 1000배 더 낮다.

[0049] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, " K_d "(대개는, 때때로 "M"으로서 약기되는 "몰/L"로 측정된다)란 용어는 화합물(예를 들어 단백질 리간드)과 표적 분자간의 특정한 상호작용의 해리 평형 상수를 지칭하고자 한다.

[0050] 화합물의 결합 친화성, 즉 해리 상수 K_D 를 측정하는 방법은 당해 분야의 통상적인 숙련자에게 공지되어 있으며 예를 들어 당해 분야에 공지된 하기의 방법 중에서 선택될 수 있다: 표면 플라즈몬 공명(SPR) 기반 기술, 바이오-층 간섭측정(BLI), 효소-결합된 면역흡수 분석(ELISA), 유식 세포측정, 등온 적정 열량측정(ITC), 분석학적 한외여과, 방사성면역분석(RIA 또는 IRMA) 및 강화된 화학발광(ECL). 전형적으로, 해리 상수 K_D 를 20 °C, 25 °C, 30 °C, 또는 37 °C에서 측정한다. 달리 구체적으로 지시되지 않는 한, 본 명세서에 인용된 K_D 값을 ELISA에 의해 20 °C에서 측정한다.

[0051] "에피토프"(또한 항원 결정인자로서 공지됨)는 면역계, 구체적으로 항체, B 세포, 또는 T 세포에 의해 인식되는 거대분자의 부분이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "에피토프"는 본 명세서에 기재되는 바와 같은 화합물(예를 들어 항체 또는 그의 항원-결합 단편)에 결합할 수 있는 거대분자의 부분이다. 이와 관련하여, "결합"이란 용어는 바람직하게 특이적인 결합과 관련된다. 에피토프는 대개 아미노산 또는 당 측쇄와 같은 분자의 화학적으로 활성인 표면 그룹으로 이루어지며 대개는 특정한 3-차원 구조 특징뿐만 아니라 특정한 전하 특징을 갖는다. 입체형태성 및 비-입체형태성 에피토프는 후자는 아닌 전자에의 결합이 변성 용매의 존재하에서 상실된다는 점에서 구별될 수 있다.

[0052] "파라토프"는 에피토프에 결합하는 항체의 부분이다. 본 발명의 상황에서, "파라토프"는 에피토프에 결합하는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물(예를 들어 단백질 리간드)의 부분이다.

[0053] "항체"란 용어는 전형적으로 디설파이드 결합에 의해 상호-연결되는 적어도 2개의 중(H)쇄 및 2개의 경(L)쇄를 포함하는 당단백질, 또는 그의 항원-결합 부분을 지칭한다. "항체"란 용어는 또한 모든 재조합 형태의 항체, 특히 본 명세서에 기재된 항체, 예를 들어 원핵생물 중에서 발현된 항체, 글리코실화되지 않은 항체, 진핵생물(예를 들어 CHO 세포)에서 발현된 항체, 글리코실화된 항체, 및 하기에 기재되는 바와 같은 임의의 항원-결합 항체 단편 및 유도체를 포함한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본 명세서에서 VH 또는 V_H 로서 약기된다) 및 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본 명세서에서 VL 또는 V_L 로서 약기된다) 및 경쇄 불변 영역으로 구성된다. VH 및 VL 영역을, 프레임워크 영역(FR)이라 칭하는 보다 보존된 영역과 함께 산재된, 상보성 결정 영역(CDR)이라 칭하는 고가변 영역으로 추가로 세분할 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 하기의 순서로 아미노-말단에서부터 카복시-말단으로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 숙주 조직 또는 면역계의 다양한 세포(예를 들어 효과기 세포) 및 고전적인 보체계의 제1 성분(C1q)을 포함한 인자에의 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다.

[0054] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 항체의 "항원-결합 단편"(또는 간단히 "결합 부분")이란 용어는 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 유지하는 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다. 항체의 항원-결합 기능은 완전길이 항체의 단편에 의해 수행될 수 있는 것으로 입증되었다. 항체의 "항원-결합 부분"이란 용어내에 포함되는 결합 단편의 예는 (i) Fab 단편, VL, VH, CL 및 CH 도메인으로 이루어지는 1가 단편; (ii) F(ab')₂ 단편, 힌지 영역에서 디설파이드 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편; (iii) VH 및 CH 도메인으로 이루어지는 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 가지의 VL 및 VH 도메인으로 이루어지는 Fv 단편; (v) VH 도메인으로 이루어지는 dAb 단편(Ward et al., (1989) Nature 341: 544-546); (vi) 단리된 상보성 결정 영역(CDR), 및 (vii) 합성 링커에 의해 임의로 결합될 수 있는 2개 이상의 단리된 CDR의 조합을 포함한다. 더욱 또한, Fv 단편의 2개 도메인, VL 및 VH는 별도의 유전자에 의해 암호화되지만, 이들을 재조합 방법을 사용하여, 상기 VL 및 VH 영역이 짝을 이루어 1가 분자(단일 쇄 Fv(scFv)로서 공지됨; 예를 들어 문헌[Bird et al. (1988) Science 242: 423-426]; 및 문헌[Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883]을 참조하시오)를 형성하는 단일 단백질 쇄로서 제조될 수 있게 하는 합성 링커에 의해 결합시킬 수 있다. 상기과 같은 단쇄 항체를 또한 항체의 "항원-결합 단편"이란 용어내에 포함시키고자 한다. 추가의 예는 (i) 면역글로불린 힌지 영역 폴리펩티드에 융합된 결합 도메인 폴리펩티드, (ii) 상기 힌지 영역에 융합된 면역글로불린 중쇄 CH2 불변 영역, 및

(iii) 상기 CH2 불변 영역에 융합된 면역글로불린 중쇄 CH3 불변 영역을 포함하는 결합-도메인 면역글로불린 융합 단백질이다. 상기 결합 도메인 폴리펩티드는 중쇄 가변 영역 또는 경쇄 가변 영역일 수 있다. 상기 결합-도메인 면역글로불린 융합 단백질은 US 2003/0118592 및 US 2003/0133939에 추가로 개시되어 있다. 이들 항체 단편을 당해 분야의 숙련자들에게 공지된 통상적인 기법을 사용하여 수득하며, 상기 단편을 온전한 항체의 경우와 같은 방식으로 유용성에 대해 선별한다. "항원-결합 단편"의 추가의 예는 소위 미세항체(단일 CDR로부터 유래된다)이다. 예를 들어 문헌[Heap et al., 2005]은 HIV-1의 gp120 외막 당단백질에 대한 항체의 중쇄 CDR3로부터 유래된 17 아미노산 잔기 미세항체를 기재한다(Heap C.J. et al. (2005) *Analysis of a 17-amino acid residue, virus-neutralizing microantibody*. J. Gen. Virol. 86:1791-1800). 다른 예는, 바람직하게는 동족 프레임워크 영역에 의해 서로 융합된 2개 이상의 CDR 영역을 포함하는 작은 항체 유사물질을 포함한다. 동족 V_H FR2에 의해 연결된 V_H CDR1 및 V_L CDR3를 포함하는 상기와 같은 작은 항체 유사물질이 문헌[Qiu X.-Q. et al. (2007) *Small antibody mimetics comprising two complementary-determining regions and a framework region for tumor targeting*. Nature biotechnology 25(8):921-929]에 기재되었다.

[0055] 따라서, 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "항체 또는 그의 항원-결합 단편"이란 용어는 면역글로불린 분자 및 면역글로불린 분자의 면역학적으로 활성인 부분, 즉 항원에 면역특이적으로 결합하는 항원-결합 부위를 함유하는 분자를 지칭한다. 또한, 예를 들어 표적 분자 또는 표적 에피토프에 특이적으로 결합하는 파지 디스플레이를 포함하는 기법을 통해 선택된 면역글로불린-유사 단백질이 포함된다. 본 발명의 면역글로불린 분자는 면역글로불린 분자의 임의의 유형(예를 들어 IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 부류(예를 들어, IgG1, IgG2, 바람직하게는 IgG2a 및 IgG2b, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 하위부류를 가질 수 있다.

[0056] 본 발명에 유용한 항체 및 그의 항원-결합 단편은 조류 및 포유동물을 포함한 임의의 동물 기원으로부터 유래할 수 있다. 바람직하게, 상기 항체 또는 단편은 인간, 침팬지, 설치류(예를 들어 마우스, 래트, 기니피그, 또는 토끼), 닭, 칠면조, 돼지, 양, 염소, 낙타, 소, 말, 당나귀, 고양이 또는 개로부터 기원한다. 상기 항체는 인간 또는 쥐 기원인 것이 특히 바람직하다. 본 발명의 항체는 또한 하나의 종, 바람직하게는 인간으로부터 유래된 항체 불변 영역이 또 다른 종, 예를 들어 마우스로부터 유래된 항원-결합 부위와 결합된 키메라 분자를 포함한다. 더욱이, 본 발명의 항체는 비-인간 종(예를 들어 마우스)으로부터 유래된 항체의 항원-결합 부위가 인간 기원의 불변 및 프레임워크 영역과 결합된 인간화된 분자를 포함한다.

[0057] 본 명세서에 예시되는 바와 같이, 본 발명의 항체를, 상기 항체를 발현하는 하이브리도마로부터 직접 수득하거나 또는 숙주 세포(예를 들어 CHO 세포 또는 림프구 세포)에서 클로닝하고 재조합적으로 발현시킬 수 있다. 숙주 세포의 추가의 예는 미생물, 예를 들어 이 콜라이, 및 진균, 예를 들어 효모이다. 한편으로, 상기를 트랜스제닉 비-인간 동물 또는 식물에서 재조합적으로 생성시킬 수 있다.

[0058] "키메라 항체"란 용어는 중쇄 및 경쇄의 각각의 아미노산 서열의 하나의 부분이 특정한 종으로부터 유래되거나 특정한 부류에 속하는 항체 중의 상응하는 서열에 상동성인 반면, 상기쇄의 나머지 분절은 또 다른 종 또는 부류 중의 상응하는 서열에 상동성인 항체를 지칭한다. 전형적으로, 경쇄 및 중쇄 모두의 가변 영역은 포유동물의 하나의 종으로부터 유래된 항체의 가변 영역을 모방하는 반면, 불변 부분은 또 다른 종으로부터 유래된 항체의 서열에 상동성이다. 상기와 같은 키메라 형태에 대한 한 가지 분명한 장점은 가변 영역이 편의상, 예를 들어 인간 세포 제제로부터 유래된 불변 영역과 함께 쉽게 입수할 수 있는 비-인간 숙주 유기체로부터의 B-세포 또는 하이브리도마를 사용하여 현재 공지된 공급원으로부터 유래될 수 있다는 것이다. 상기 가변 영역은 제조의 용이성의 장점을 가지며 특이성이 상기 공급원에 의해 영향을 받지 않는 반면, 인간인 불변 영역은 항체를 주사할 때, 비-인간 공급원으로부터의 불변 영역보다 인간 대상체로부터 면역 반응을 덜 이끌어내는 듯하다. 그러나, 상기 정의는 이러한 특정한 예로 제한되지 않는다.

[0059] "인간화된 항체"란 용어는 비-인간 종으로부터의 면역글로불린으로부터 실질적으로 유래되는 항원-결합 부위를 갖는 분자를 지칭하며, 여기에서 상기 분자의 나머지 면역글로불린 구조는 인간 면역글로불린의 구조 및/또는 서열을 기본으로 한다. 상기 항원-결합 부위는 불변 도메인상에 융합된 완전한 가변 도메인을 포함하거나 또는 단지 상기 가변 도메인 중의 적합한 프레임워크 영역상에 그래프트화된 상보성 결정 영역(CDR)만을 포함할 수 있다. 항원-결합 부위는 야생형이거나 또는 하나 이상의 아미노산 치환에 의해 변형될 수 있다, 예를 들어 인간 면역글로불린을 보다 가깝게 닮도록 변형될 수 있다. 일부 형태의 인간화된 항체는 모든 CDR 서열을 보존한다(예를 들어 마우스 항체로부터 6개의 CDR을 모두 함유하는 인간화된 마우스 항체). 다른 형태는 원래 항체에 대해 변경된 하나 이상의 CDR을 갖는다.

[0060] 상이한 항체 인간화 방법이 문헌[Almagro & Fransson, 2008, *Frontiers in Bioscience*, 13:1619-1633](내용 전

체가 본 명세서에 참고로 인용된다)에 의해 리뷰된 바와 같이, 숙련자에게 공지되어 있다. 상기 알마그로와 프랜슨에 의한 리뷰 논문은 US 2012/0231008 A1(국제특허출원 WO 2011/063980 A1의 국내진입 단계이다)에 간단히 요약되어 있다. US 2012/0231008 A1 및 WO 2011/063980 A1의 내용은 전체가 본 명세서에 참고로 인용된다.

- [0061] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "인간 항체"는 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함한다. 본 발명의 인간 항체는 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않은 아미노산 잔기(예를 들어 시험관내에서 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내에서 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 본 발명의 인간 항체는 예를 들어 미국특허 제 5,939,598 호(Kucherlapati & Jakobovits)에 기재된 바와 같이, 인간 면역글로불린 라이브러리로부터 또는 하나 이상의 인간 면역글로불린에 트랜스제닉인 동물로부터 단리되고 내인성 면역글로불린을 발현하지 않는 항체를 포함한다.
- [0062] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "단클론 항체"란 용어는 단일 분자 조성의 항체 분자의 체제를 지칭한다. 단클론 항체는 특정 에피토프에 대한 단일 결합 특이성 및 친화성을 나타낸다. 하나의 실시태양에서, 상기 단클론 항체를 불멸화된 세포에 융합된 비-인간 동물, 예를 들어 마우스로부터 수득된 B 세포를 포함하는 하이브도마에 의해 생성시킨다.
- [0063] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "재조합 항체"란 용어는 재조합 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 단리된 모든 항체, 예를 들어 (a) 면역글로불린 유전자 또는 상기로부터 제조된 하이브리도마에 대해 트랜스제닉 또는 트랜스염색체성인 동물(예를 들어 마우스)로부터 단리된 항체, (b) 항체를 발현하도록 형질전환된 숙주 세포로부터, 예를 들어 형질감염체로부터 단리된 항체, (c) 재조합, 조합 항체 라이브러리로부터 단리된 항체, 및 (d) 면역글로불린 유전자 서열의 다른 DNA 서열에의 이어맞추기를 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 단리된 항체를 포함한다.
- [0064] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "형질감염체"란 용어는 항체를 발현하는 재조합 진핵생물 숙주 세포, 예를 들어 CHO 세포, NS/O 세포, HEK293 세포, HEK293T 세포, 식물 세포, 또는 효모 세포를 포함한 진균을 포함한다.
- [0065] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "이종 항체"는 상기와 같은 항체를 생산하는 트랜스제닉 유기체와 관련하여 정의된다. 상기 용어는 트랜스제닉 유기체로 이루어지지 않고 상기 트랜스제닉 유기체 이외의 종으로부터 일반적으로 유래되는 유기체에서 발견되는 것에 상응하는 아미노산 서열 또는 암호화 핵산 서열을 갖는 항체를 지칭한다.
- [0066] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "이종하이브리드 항체"는 상이한 유기체 기원의 경쇄 및 중쇄를 갖는 항체를 지칭한다. 예를 들어, 쥐 경쇄와 결합된 인간 중쇄를 갖는 항체가 이종하이브리드 항체이다.
- [0067] 따라서, 본 발명에 사용하기에 적합한 "항체 및 그의 항원-결합 단편"은 비제한적으로 다클론, 단클론, 1가, 이중특이성, 이중접합체, 다중특이성, 재조합, 이종, 이종하이브리드, 키메라, 인간화된(특히 CDR-그래프트화된), 탈면역된, 또는 인간 항체, Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, Fab 발현 라이브러리에 의해 생성된 단편, Fd, Fv, 디설파이드-연결된 Fv(dsFv), 단쇄 항체(예를 들어 scFv), 디아바디 또는 테트라바디(Holliger P. et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90(14), 6444-6448), 나노바디(또한 단일 도메인 항체로서 공지됨), 항-유전자형(항-Id) 항체(예를 들어 본 명세서에 기재된 항체에 대한 항-Id 항체), 및 상기 중 어느 하나의 에피토프-결합 단편을 포함한다.
- [0068] 본 명세서에 기재된 항체는 바람직하게는 단리된다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체를 지칭하고자 한다(예를 들어 C5a에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 C5a 이외의 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없다). 그러나, 인간 C5a의 에피토프, 동형 또는 변이체(variant)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 다른 관련된 항원, 예를 들어 다른 종(예를 들어 C5a 종 상동체, 예를 들어 래트 C5a)으로부터의 항원에 교차-반응성을 가질 수 있다. 더욱이, 단리된 항체는 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없을 수도 있다. 본 발명의 하나의 실시태양에서, "단리된" 단클론 항체의 조합은 상이한 특이성을 갖고 잘-한정된 조성으로 결합되는 항체와 관련된다.
- [0069] 사물에 적용되는 바와 같은 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "천연"이란 용어는 사물이 자연에서 발견될 수 있다는 사실을 지칭한다. 예를 들어, 자연의 공급원으로부터 단리될 수 있는 유기체(바이러스 포함) 중에 존재하고 실험실에서 인간에 의해 의도적으로 변형되지 않은 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열이 천연이다.
- [0070] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "핵산 앵타머"란 용어는 표적 분자에의 결합을 위해 반복된 라운드의 시험관

내 선택 또는 SELEX(기하급수적 농축에 의한 리간드의 체계적 진화)를 통해 조작된 핵산 분자를 지칭한다(리뷰를 위해서 하기 문헌을 참조하십시오: Brody E.N. and Gold L. (2000), *Aptamers as therapeutic and diagnostic agents*. J. Biotechnol. 74(1):5-13). 상기 핵산 애포타머는 DNA 또는 RNA 분자일 수 있다. 상기 애포타머는 변형, 예를 들어 2'-불소-치환된 피미리딘과 같은 변형된 뉴클레오타이드를 함유하고/하거나 표준 D-리보스 단위(또는 D-데옥시리보스 단위) 대신에 L-리보스 단위(또는 L-데옥시리보스)를 갖는 하나 이상의 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다.

[0071] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "항체-유사 단백질"이란 용어는 표적 분자에 특이적으로 결합하도록 조작된 (예를 들어 고리의 돌연변이유발에 의해) 단백질을 지칭한다. 전형적으로, 상기와 같은 항체-유사 단백질은 양쪽 단부에서 단백질 스캐폴드에 부착된 적어도 하나의 가변 펩티드 고리를 포함한다. 상기 이중의 구조적 구성은 항체-유사 단백질의 결합 친화성을 항체의 결합 친화성에 필적하는 수준까지 증가시킨다. 상기 가변 펩티드 고리의 길이는 전형적으로 10 내지 20 아미노산으로 이루어진다. 상기 스캐폴드 단백질은 양호한 용해도 성질을 갖는 임의의 단백질일 수 있다. 바람직하게, 상기 스캐폴드 단백질은 작은 구상 단백질이다. 항체-유사 단백질은 비제한적으로 애포바디, 애포핀, 애포머, 애포틴, 알파바디, 안티칼린, 애포머, DARPIn(설계된 안키린 반복 단백질), 피노머, 쿠니츠 도메인 펩티드, 및 모노바디를 포함한다(리뷰를 위해서 하기 문헌을 참조하십시오: Binz H.K. et al. (2005) *Engineering novel binding proteins from nonimmunoglobulin domains*. Nat. Biotechnol. 23(10):1257-1268). 항체-유사 단백질은 돌연변이체의 큰 라이브러리로부터 유래될 수 있고, 예를 들어 큰 파지 디스플레이 라이브러리로부터 선별될 수 있으며 정규 항체와 유사하게 단리될 수 있다. 또한, 항체-유사 결합 단백질을 구상 단백질 중의 표면-노출된 잔기의 조합적 돌연변이유발에 의해 수득할 수 있다. 항체-유사 단백질을 때때로 "펩티드 애포타머" 또는 "항체 유사물질"이라 칭한다.

[0072] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "펩티드 유사물질"은 펩티드를 모방하도록 설계된 작은 단백질-유사 체이다. 펩티드 유사물질은 전형적으로 상기 분자의 성질을 변경시키기 위한 기존 펩티드의 변형으로부터 발생한다. 예를 들어, 상기는 상기 분자의 안정성 또는 생물활성을 변화시키는 변형으로부터 발생한다. 상기는 기존 펩티드로부터 약물-유사 화합물의 발생에 한 역할을 할 수 있다. 이러한 변형은 자연에서 존재하지 않는 펩티드 변형 (예를 들어 변경된 주쇄 및 비-천연 아미노산의 통합)을 수반한다.

[0073] 본 발명의 상황에서, "소분자"란 용어는 2 kDa 이하의 분자량, 바람직하게는 1 kDa 이하의 분자량을 갖는 분자를 지칭한다. "소분자"란 용어는 특히 올리고펩티드도 올리고뉴클레오타이드도 아닌 분자를 지칭한다.

[0074] 본 발명의 상황에서, "A가 B와, C에의 결합에 대해서 경쟁한다"란 일반적인 표현(예를 들어 "여기에서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 C5a에의 결합에 대해서 (a) 하에 나타난 항체 중 하나와 경쟁한다"란 표현에서)은 A 위치에 나열된 화합물의 결합 성질을 정의하는데 사용된다. 상기 화합물 A는 C에 결합하고 화합물 B는 C에 결합하지만 화합물 A 및 화합물 B는 동시에 C에 결합할 수 없다; 즉 A 및 B는 C 상의 동일한 에피토프(또는 적어도 중복되는 에피토프)에 결합한다. 결합에 있어서 상기와 같은 경쟁을 경쟁 ELISA에 의해 또는 표면 플라즈몬 공명(SPR) 기반 기술에 의해 또는 결합 친화성의 측정과 관련하여 상기에 나열된 다른 기법 중 어느 하나에 의해 측정할 수 있다. 달리 명백히 서술되지 않는 한, 화합물의 경쟁 결합 성질을 동물 농도의 2개의 경쟁 화합물을 사용하여 20 °C에서 ELISA에 의해 측정한다.

[0075] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "피부의 호중성 염증 질병"은 상기 질병에 걸린 개인의 피부의 염증 및 상기 피부내로의(예를 들어 표피내로의) 호중성 침윤물과 관련된 임의의 질병을 지칭한다. 상기 "피부의 호중성 염증 질병"이란 용어는 특히 화농성 한선염(HS); 괴저성 농피증(PG); PAPA(화농성 관절염, PG 및 여드름); PASH(PG, 여드름 및 화농성 한선염); PAPASH(화농성 관절염, 여드름, PG 및 화농성 한선염); 스위트 증후군(SS); 각질화 농포성 피부병(SPD); 후천성 표피 수포증, 지속 용기 홍반(EED); 호중성 지방층염; 가족성 지중해열, 크라이오피린-관련된 질환, 통풍, 및 슈니츨러 증후군을 지칭한다.

[0076] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "HS-관련된 질병"이란 표현은 비제한적으로 괴저성 농피증(PG); PAPA(화농성 관절염, PG 및 여드름); PASH(PG, 여드름 및 화농성 한선염); PAPASH(화농성 관절염, 여드름, PG 및 화농성 한선염); 스위트 증후군(SS); 및 각질화 농포성 피부병(SPD)를 포함한다.

[0077] IFX-1(대체 명칭: CaCP 29; InflaRx GmbH, 독일 소재)은 C5a에 특이적으로 결합하는 항체이다. IFX-1의 CDR 서열 및 FR 서열은 WO 2015/140304 A1(31페이지, 표 3에)(내용 전체가 참고로 인용된다)에 개시되어 있다.

[0078] INab708(InflaRx GmbH, 독일 소재)은 C5a에 특이적으로 결합하는 또 다른 항체이다. IFX-1의 CDR 서열 및 FR 서열은 WO 2015/140304 A1(31페이지, 표 3에)(내용 전체가 참고로 인용된다)에 개시되어 있다.

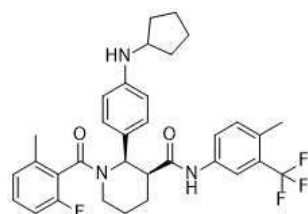
- [0079] MEDI-7814(메드임툼(MedImmune))는 재조합 인간화된 항-C5a 항체이다. MEDI7814와의 복합체에서 인간 C5a의 결정 구조를 RCSB 단백질 데이터 बैं크에서 4UU9(DOI: 10.2210/pdb4uu9/pdb)로 입수할 수 있다.
- [0080] ALXN-1007(알렉시온(Alexion))은 인간화된 항-C5a 항체이다.
- [0081] NOX-D21(녹손(Noxxon))은 서열 40 kDaPEG-아미노핵심-GCG AUG (dU)GG UGG UGA AGG GUU GUU GGG (dU)GU CGA CGC A(dC)G C(서열번호 34)를 갖는 peg화된 혼합된 L-RNA/DNA-애타머(스피겔머(Spiegelmer)TM)이다. NOX-D21은 C5a를 표적화한다(Hyzewicz J, Tanihata J, Kuraoka M, Nitahara-Kasahara Y, Beylier T, Ruegg UT, Vater A, and Takeda S. 2017. *Low-Intensity Training and the C5a Complement Antagonist NOX-D21 Rescue the mdx Phenotype through Modulation of Inflammation*. Am. J. Pathol., 187(5):1147-1161; electronically published ahead of print: March 18, 2017).
- [0082] 에쿨리주맵(대체 명칭: 솔리리스(Soliris)TM, 5G1-1; h5G1.1; 알렉시온 파마슈티칼스(Alexion Pharmaceuticals))은 재조합 인간화된 단클론 IgG2/4이며; 쥐 골수종 세포 배양에 의해 생성되고 표준 생물공정 기술에 의해 정제된 κ 항체이다. 에쿨리주맵은 인간 IgG2 서열 및 인간 IgG4 서열로부터의 인간 불변 영역 및 인간 프레임워크 경- 및 중-쇄 가변 영역상에 그래프트화된 쥐 상보성-결정 영역을 함유한다. 에쿨리주맵은 2 개의 448 아미노산 중쇄 및 2개의 214 아미노산 경쇄로 구성되며 대략 148 kDa의 분자량을 갖는다. 에쿨리주맵의 중쇄 및 경쇄는 예를 들어 WO 2016/061066 A1에 각각 서열번호 1 및 서열번호 34로서 개시되어 있다. 에쿨리주맵의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 핵산이 예를 들어 미국특허 제 6,355,245 호에 개시되어 있다.
- [0083] ALXN1210(대체 명칭: BNJ441; 알렉시온 파마슈티칼스)은 항-C5 항체이다. ALXN1210의 중쇄 및 경쇄는 WO 2016/209956 A1에 각각 서열번호 14 및 11로서 개시되어 있다.
- [0084] ALXN5500(알렉시온)은 인간화된 항-C5 항체이다. 상기는 차세대 에쿨리주맵 후보이다.
- [0085] LFG316(대체 명칭: 테시돌루맵, NOV-4; 몰포시스(Morphosys), 노바티스(Novartis))은 항-C5 항체이다.
- [0086] 커버신(Conversin)TM(대체 명칭: EV 576; PAS-커버신; rEV 576; 조직 표적화된 커버신TM - 아카리(Akari); 아카리 थे라퓨틱스(Akari Therapeutics), 에볼루텍(Evolutec))은 오르니토드로스 모우바타(*Ornithodros moubata*) 진드기로부터의 타액 분자로부터 유래된 재조합 단백질 분자(16.7 kDa)이며, 여기에서 상기 분자는 상기 기생동물에게 숙주 면역반응 유발없이 먹이 공급을 돕는다. EV576 단백질(즉 커버신)의 아미노산 서열뿐만 아니라 그 의 암호화 뉴클레오타이드 서열이 WO 2008/029167의 도 2에 도시되어 있다. 커버신TM은 C5에 결합한다.
- [0087] RA101495(라 팔마(Ra Pharma))는 C5의 거대환상(macrocyclic) 합성 펩티드 억제제이다(Ricardo A, Arata M, DeMarco S, Dhamnaskar K, Hammer R, Fridkis-Hareli M, Rajagopal V, Seyb K, Tang G-Q, Tobe S and Treco D. 2015. *Preclinical Evaluation of RA101495, a Potent Cyclic Peptide Inhibitor of C5 for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*. Blood 126:939).
- [0088] 지무라(Zimura)(등록상표)(대체 명칭: 항-C5 애타머; ARC-187; ARC-1905; 아바신캡테드 페골 나트륨(Avacincaptad pegol sodium); 옵토 테크 코포레이션(OphthoTech Corporation), 알케믹스 코포레이션(Archemix Corporation))는 보체 인자 C5를 억제하는 peg화된 RNA 애타머이다. ARC1905(즉 지무라)의 뉴클레오타이드 서열은 예를 들어 WO 2005/079363 A2에 서열번호 67로서 도시되어 있으며, 그의 구조는 WO 2005/079363 A2의 도 22에 도시되어 있다.
- [0089] AMY-201(아민다스 파마슈티칼스(Amyndas Pharmaceuticals))은 조절 및 표면-인식 도메인을 직접 연결하는 인자 H의 조작된 형태이다; 따라서 상기는 일종의 미니-FH 분자이다.
- [0090] 미로코셉트(Mirococept)(대체 명칭: APT070 및 APT 070C; 창시자: 애드프로테크(Adprotech); 개발자: 인플라자임 파마슈티칼스(Inflazyme Pharmaceuticals))는 재조합 세균 중에서 제조되고 천연 막-결합된 미리스토일-정전기 스위치 펩티드를 기본으로 하는 막-표적화 양친성 펩티드로 변형된, 인간 보체 수용체 1의 처음 3개의 짧은 콘센서스 도메인으로 이루어진다(Souza DG, Esser D, Bradford R, Vieira AT, and Teixeira MM. 2005. *APT070 (Mirococept), a membrane-localised complement inhibitor, inhibits inflammatory responses that follow intestinal ischaemia and reperfusion injury*. Br J Pharmacol 145(8):1027-1034).
- [0091] 비카시오맵(BikacioMab)(노벨메드(Novelmed))은 NM001이라 칭하는 항-인자 Bb 항체의 F(ab)₂ 단편이다. 항체 NM001은 ATCC 수납 번호 PTA-8543으로 기탁된 하이브리도마 세포주 1D3에 의해 생성된다.

[0092] 램팔리주맵(Lampalizumab)(대체 명칭: 항-인자 D Fab; FCFD4514S; RG7417; TNX-234; 창시자: 타녹스(Tanox), 개발자: 제넨테크(Genentech))은 인자 D상의 엑소부위의 결합을 통해, 인자 D 및 대체 보체 경로를 억제하는 인간화된 항-인자 D Fab 단편이다.

[0093] ALN-CC5(알니람(Alnylam))은 인간, 영장류 및 설치류 C5를 표적화하는 RNAi 치료제이다. 상기 C5 유전자를 표적화하는 예시적인 iRNA 조성물은 WO 2016/044419에 기재되어 있다.

[0094] 아바코판(Avacopan)(또한 명칭 CCX168에 의해 공지됨; 케모센트릭스(Chemocentryx))은 하기 화학식 I에 따른 구조를 갖는 소분자(MW = 581.66 g/mol)이다:

[0095] [화학식 I]



[0096]

[0097] 아바코판의 IUPAC/화학명은 (2R,3S)-2-[4-(사이클로펜틸아미노)페닐]-1-(2-플루오로-6-메틸벤조일)-N-[4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-3-카복사미드이다. 아바코판은 C5aR의 선택성 억제제이다. 본 발명의 상황에서, "아바코판"이란 용어는 화학식 I에 따른 화합물뿐만 아니라 그의 생리학적으로 허용 가능한 염을 지칭한다.

[0098] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "환자"는 본 명세서에 기재된 화합물(즉 본 명세서에 기재된 C5a 활성의 억제제)에 의한 치료로부터 이득을 얻을 수 있는 임의의 포유동물 또는 조류를 의미한다. 바람직하게, "환자"는 실험 동물(예를 들어 마우스 또는 래트), 가축(예를 들어 기니피그, 토끼, 닭, 칠면조, 돼지, 양, 염소, 낙타, 소, 말, 당나귀, 고양이 또는 개), 또는 침팬지 및 인간을 포함한 영장류로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다. "환자"는 인간이 특히 바람직하다.

[0099] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 질병 또는 질환을 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 하기 중 하나 이상을 완수함을 의미한다: (a) 질환의 중증도 및/또는 지속기간의 감소; (b) 치료되는 질환(들)의 증상 특징 발생의 제한 또는 예방; (c) 치료되는 질환(들)의 증상 특징 악화의 억제; (d) 이전에 질환(들)이 있었던 환자에서 질환(들)의 재발의 제한 또는 예방; 및 (e) 이전에 질환(들)의 증상이 있었던 환자에서 증상의 재발의 제한 또는 예방.

[0100] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 질병 또는 질환을 "예방하다", "예방하는", "예방" 또는 "예방학"은 질병이 대상체에서 발생하는 것을 방지함을 의미한다.

[0101] "유효량"은 의도된 목적을 성취하기에 충분한 치료제의 양이다. 주어진 치료제의 유효량은 작용제의 성질, 투여 경로, 치료제를 수용하는 동물의 크기 및 종, 및 투여 목적과 같은 인자에 따라 변할 것이다. 각각의 개인적인 경우에서 유효량을 당해 분야에 확립된 방법에 따라 숙련가에 의해 경험적으로 측정할 수 있다.

[0102] "약학적으로 허용 가능한"은 동물, 및 보다 특히 인간에서의 사용에 대해 연방 또는 주 정부의 규제 당국에 의해 승인되거나 또는 미국 약전 또는 달리 일반적으로 인정되는 약전에 나열됨을 의미한다.

[0103] 발명의 실시태양

[0104] 본 발명을 이제 추가로 기재할 것이다. 하기의 구절에서 본 발명의 상이한 태양을 보다 상세히 정의한다. 하기에 정의된 각각의 태양을 달리 반박하여 나타내지 않는 한 임의의 다른 태양 또는 태양들과 병용할 수 있다. 특히, 바람직하거나 유리한 것으로서 나타낸 임의의 특징을 바람직하거나 유리한 것으로서 나타낸 임의의 다른 특징 또는 특징들과 함께 사용할 수 있다.

[0105] 첫 번째 태양에서 본 발명은 대상체에서 피부의 호중성 염증 질병의 치료에 사용하기 위한 화합물에 관한 것이며, 여기에서 상기 화합물은 C5a 활성의 억제제이고, 상기 피부의 호중성 염증 질병은 화농성 한선염(HS); 괴저성 농피증(PG); PAPA(화농성 관절염, PG 및 여드름); PASH(PG, 여드름 및 화농성 한선염); PAPASH(화농성 관절염, 여드름, PG 및 화농성 한선염); 스위트 증후군(SS); 각질화 농포성 피부병(SPD); 후천성 표피 수포증, 지속 용기 홍반(EED); 호중성 지방층염; 가족성 지중해열, 크라이오피린-관련된 질환, 통풍, 및 슈니츨러 증후군으로

이루어지는 그룹 중에서 선택된다.

- [0106] 두 번째 태양에서, 본 발명은 대상체에서 피부의 호중성 염증 질병의 치료 방법에 관한 것으로,
- [0107] 상기 치료가 필요한 대상체에게 치료량의 화합물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기에서 상기 화합물은 C5a 활성의 억제제이고, 상기 피부의 호중성 염증 질병은 화농성 한선염(HS); 괴저성 농피증(PG); PAPA(화농성 관절염, PG 및 여드름); PASH(PG, 여드름 및 화농성 한선염); PAPASH(화농성 관절염, 여드름, PG 및 화농성 한선염); 스위트 증후군(SS); 각질화 농포성 피부병(SPD); 후천성 표피 수포증, 지속 용기 홍반(EED); 호중성 지방층염; 가족성 지중해열, 크라이오피린-관련된 질환, 통풍, 및 슈니츨러 증후군으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다.
- [0108] 세 번째 태양에서, 본 발명은 피부의 호중성 염증 질병의 치료를 위한 약학 조성물의 제조를 위한 화합물의 용도에 관한 것이며, 여기에서 상기 화합물은 C5a 활성의 억제제이고, 상기 피부의 호중성 염증 질병은 화농성 한선염(HS); 괴저성 농피증(PG); PAPA(화농성 관절염, PG 및 여드름); PASH(PG, 여드름 및 화농성 한선염); PAPASH(화농성 관절염, 여드름, PG 및 화농성 한선염); 스위트 증후군(SS); 각질화 농포성 피부병(SPD); 후천성 표피 수포증, 지속 용기 홍반(EED); 호중성 지방층염; 가족성 지중해열, 크라이오피린-관련된 질환, 통풍, 및 슈니츨러 증후군으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다.
- [0109] 본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서, 상기 C5a 활성의 억제제는
- [0110] - C5의 농도를 낮추고(예를 들어, C3 전환효소의 형성 및/또는 활성을 억제함으로써; C5 전환효소의 형성 및/또는 활성을 억제함으로써; C5 유전자의 전사를 억제함으로써; C5 mRNA의 번역을 차단함으로써; C5 mRNA의 분해를 증가시킴으로써; C5 단백질의 분해를 증가시킴으로써; 또는 간으로부터 C5의 분비를 방지함으로써);
- [0111] - C5의 C5a 및 C5b로의 절단을 억제하고(예를 들어, C5 전환효소를 억제함으로써 또는 C5상의 절단 부위에 결합하여 절단을 차단함으로써);
- [0112] - C5a의 농도를 낮추고(예를 들어, C5a 단백질의 분해를 증가시킴으로써);
- [0113] - C5a와 C5a 수용체간의 결합을 억제하고(예를 들어 C5a에 결합하거나 또는 C5a 수용체에 결합함으로써);
- [0114] - C5a 수용체의 농도를 낮추고(예를 들어, C5a 수용체 유전자의 전사를 억제시킴으로써; C5a 수용체 mRNA의 번역을 차단함으로써; C5a 수용체 mRNA의 분해를 증가시킴으로써; C5a 수용체 단백질의 분해를 증가시킴으로써); 및/또는
- [0115] - C5a 수용체의 활성을 억제한다.
- [0116] 본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서, C5a 활성의 억제제는 단백질 리간드(상기에 정의된 바와 같은); 올리고뉴클레오타이드; 및 소분자(상기에 정의된 바와 같은)로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다. C5a 활성의 억제제로서 작용하는 올리고뉴클레오타이드는 예를 들어 핵산 분자에서의 결합에 의해서(이에 의해 전사 및/또는 번역을 억제한다) 또는 단백질에서의 결합에 의해서(예를 들어 상기 올리고뉴클레오타이드가 핵산 앵타머인 경우) 그의 억제 효과를 성취할 수 있다.
- [0117] 본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서, C5a 활성의 억제제는 C5 단백질, 또는 C5a 단백질, 또는 C5a 수용체 단백질에 특이적으로 결합하는 단백질 리간드이다. 추가의 실시태양에서, 상기 단백질 리간드는
- [0118] (i) 항체(예를 들어 항-C5 항체, 항-C5a 항체, 항-C5aR 항체 또는 항-C5L2 항체),
- [0119] (ii) 항체의 항원-결합 단편,
- [0120] (iii) 항체-유사 단백질,
- [0121] (iv) C5a의 억제성 변이체,
- [0122] (v) C5a 수용체(예를 들어 유인 수용체)의 억제성 변이체,
- [0123] (vi) 보체 경로상에서 작용하는 단백질(예를 들어 커비신); 및
- [0124] (vii) 펩티드(예를 들어 RA101495(라 팔마, 미국 메사추세츠주 캠브리지 소재))
- [0125] 로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다.
- [0126] 본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서, C5a 활성의 억제제는 인간 C5a의 아미노산 서열 NDETCEQRA(서열번호

호 2) 및 SHKDMQL(서열번호 3)에 의해 형성된 입체형태성 에피토프에 특이적으로 결합하는 단백질 리간드 또는 올리고뉴클레오티드, 바람직하게는 단백질 리간드이다. 서열번호 2 및 3에 따른 아미노산 서열에 의해 형성된 입체형태에의 결합은 상기 단백질 리간드 또는 올리고뉴클레오티드가 서열번호 2에 따른 아미노산 서열내의 적어도 하나의 아미노산 및 서열번호 3에 따른 아미노산 서열내의 적어도 하나의 아미노산에 결합함을 의미한다. 서열번호 2는 인간 C5a의 아미노산 30-38에 상응한다. 서열번호 3은 인간 C5a의 아미노산 66-72에 상응한다.

[0127] 본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서, 단백질 리간드 또는 올리고뉴클레오티드, 바람직하게는 단백질 리간드는 DETCEQR(서열번호 4)에 따른 아미노산 서열내의 적어도 하나의 아미노산에 결합한다. 서열번호 4는 인간 C5a의 아미노산 31-37에 상응한다.

[0128] 본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서, 단백질 리간드 또는 올리고뉴클레오티드, 바람직하게는 단백질 리간드는 HKDMQ(서열번호 5)에 따른 아미노산 서열내의 적어도 하나의 아미노산, 보다 바람직하게는 아미노산 서열 KDM내의 적어도 하나의 아미노산에 결합한다. 서열번호 5는 인간 C5a의 아미노산 67-71에 상응하고; 서열 KDM은 인간 C5a의 아미노산 68-70에 상응한다.

[0129] 본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서, 단백질 리간드 또는 올리고뉴클레오티드, 바람직하게는 단백질 리간드는 아미노산 서열 DETCEQR(서열번호 4) 내의 적어도 하나의 아미노산 및 아미노산 서열 HKDMQ(서열번호 5) 내의 적어도 하나의 아미노산에 결합한다.

[0130] 본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서, 단백질 리간드 또는 올리고뉴클레오티드, 바람직하게는 단백질 리간드는 아미노산 서열 DETCEQR(서열번호 4) 내의 적어도 하나의 아미노산 및 아미노산 서열 KDM 내의 적어도 하나의 아미노산에 결합한다.

[0131] 본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서, C5a의 입체형태성 에피토프를 형성하는 2개의 서열(예를 들어 서열번호 2 및 3; 서열번호 4 및 5; 또는 서열번호 4 및 서열 KDM에 따른 서열쌍들)은 본 발명의 결합 부분에서의 결합에 참여하지 않는 1 내지 50개의 연속적인 아미노산에 의해 분리된다. 하기에서, 본 발명의 결합 부분에서의 결합에 참여하지 않는 상기와 같은 아미노산을 "비-결합 아미노산"이라 칭할 것이다. 상기 입체형태성 에피토프를 형성하는 2개의 서열은 바람직하게는 6 내지 45개의 연속적인 비-결합 아미노산, 보다 바람직하게는 12 내지 40개의 연속적인 비-결합 아미노산, 보다 바람직하게는 18 내지 35개의 연속적인 비-결합 아미노산, 보다 바람직하게는 24 내지 30개의 연속적인 비-결합 아미노산, 보다 바람직하게는 25 내지 29개의 연속적인 비-결합 아미노산, 훨씬 더 바람직하게는 26 내지 28개의 연속적인 비-결합 아미노산, 및 가장 바람직하게는 27개의 연속적인 비-결합 아미노산에 의해 분리된다.

[0132] 본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서, C5a의 입체형태성 에피토프에 특이적으로 결합하는 단백질 리간드 또는 올리고뉴클레오티드, 바람직하게는 단백질 리간드는 인간 C5a에 대해 10 nM 이하, 바람직하게는 9 nM 이하, 보다 바람직하게는 8 nM 이하, 보다 바람직하게는 7 nM 이하, 보다 바람직하게는 6 nM 이하, 보다 바람직하게는 5 nM 이하, 보다 바람직하게는 4 nM 이하, 보다 바람직하게는 3 nM 이하, 보다 바람직하게는 2 nM 이하, 및 훨씬 더 바람직하게는 1 nM 이하의 K_d 값의 결합 상수를 갖는다. 본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서 결합 부분과 인간 C5a간의 해리 상수 K_d 는 1 pM(피코몰) 내지 5 nM(나노몰), 보다 바람직하게는 2 pM 내지 4 nM, 보다 바람직하게는 5 pM 내지 3 nM, 보다 바람직하게는 10 pM 내지 2 nM, 보다 바람직하게는 50 pM 내지 1 nM, 보다 바람직하게는 100 pM 내지 900 pM, 보다 바람직하게는 200 pM 내지 800 pM, 보다 바람직하게는 300 pM 내지 700 pM, 및 훨씬 더 바람직하게는 400 pM 내지 600 pM이다.

[0133] 본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서, C5a에 특이적으로 결합하는 단백질 리간드 또는 올리고뉴클레오티드, 바람직하게는 단백질 리간드는 하나의 분자 C5a, 특히 인간 C5a에 의해 유도된 생물학적 효과의 적어도 75% 차단 활성, 바람직하게는 적어도 80% 차단 활성, 보다 바람직하게는 적어도 85% 차단 활성, 보다 바람직하게는 적어도 90% 차단 활성, 보다 바람직하게는 적어도 95% 차단 활성을 나타낸다. 이들 특정한 차단 활성은, 상기 결합 부분이 C5a, 바람직하게는 인간 C5a에 결합하는 단일 파라토프를 포함하는 실시태양을 지칭한다. 상기 결합 부분이 2개 이상의 C5a-특이성 파라토프를 포함하는 실시태양에서, 하나의 결합-부분 분자가 상기 결합 부분 중에 존재하는 C5a-특이적 파라토프의 수와 동등한 수의 C5a 분자와 접촉하는 경우 적어도 75%, 바람직하게는 적어도 80%, 보다 바람직하게는 적어도 85% 등의 상기 차단 활성이 성취된다. 즉, 본 명세서에 기재된 결합 부분의 파라토프와 C5a가 동물 농도로 존재하는 경우, 상기 결합 부분은 C5a에 의해 유도된 생물학적 효과에 대해서 적어도 75% 차단 활성, 바람직하게는 적어도 80% 차단 활성, 보다 바람직하게는 적어도 85% 차단 활성, 보다 바람직하게는 적어도 90% 차단 활성, 및 보다 바람직하게는 적어도 95% 차단 활성을 나타낸다. 차단되는 바람

직한 생물학적 효과는 인간 전혈 세포로부터 C5a-유도된 라이소자임 방출이다. 상기 C5a-유발된 라이소자임 방출 및 그의 차단을 측정하는 분석이 예를 들어 WO 2011/063980 A1에 기재되어 있다.

- [0134] 본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서 단백질 리간드는 항체 또는 그의 항원-결합 단편이며, 여기에서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은
- [0135] (i) 서열번호 6에 제시된 바와 같은 중쇄 CDR3 서열; 또는
- [0136] (ii) 서열번호 7에 제시된 바와 같은 중쇄 CDR3 서열
- [0137] 을 포함하고, 여기에서 상기 중쇄 CDR3 서열은 1, 2 또는 3개의 아미노산 교환, 바람직하게는 보존적 아미노산 교환, 1, 2 또는 3개의 아미노산 결실, 및/또는 1, 2 또는 3개의 아미노산 부가를 임의로 포함한다.
- [0138] 본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서 단백질 리간드는 항체 또는 그의 항원-결합 단편이며, 여기에서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은
- [0139] (iii) 서열번호 8에 제시된 바와 같은 경쇄 CDR3 서열; 또는
- [0140] (iv) 서열번호 9에 제시된 바와 같은 경쇄 CDR3 서열
- [0141] 을 포함하고, 여기에서 상기 경쇄 CDR3 서열은 1, 2 또는 3개의 아미노산 교환, 바람직하게는 보존적 아미노산 교환, 1, 2 또는 3개의 아미노산 결실, 및/또는 1, 2 또는 3개의 아미노산 부가를 임의로 포함한다.
- [0142] 본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서 단백질 리간드는 항체 또는 그의 항원-결합 단편이며, 여기에서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은
- [0143] (i) 서열번호 6에 제시된 바와 같은 중쇄 CDR3 서열 및 서열번호 8에 제시된 바와 같은 경쇄 CDR3 서열; 또는
- [0144] (ii) 서열번호 7에 제시된 바와 같은 중쇄 CDR3 서열 및 서열번호 9에 제시된 바와 같은 경쇄 CDR3 서열
- [0145] 을 포함하고, 여기에서 상기 중쇄 CDR3 서열은 1, 2 또는 3개의 아미노산 교환, 바람직하게는 보존적 아미노산 교환, 1, 2 또는 3개의 아미노산 결실, 및/또는 1, 2 또는 3개의 아미노산 부가를 임의로 포함하고;
- [0146] 상기 경쇄 CDR3 서열은 1, 2 또는 3개의 아미노산 교환, 바람직하게는 보존적 아미노산 교환, 1, 2 또는 3개의 아미노산 결실, 및/또는 1, 2 또는 3개의 아미노산 부가를 임의로 포함한다.
- [0147] 본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서 단백질 리간드는 항체 또는 그의 항원-결합 단편이며, 여기에서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 하기의 서열 중 적어도 하나를 포함하고:
- [0148] (v) 서열번호 10에 따른 중쇄 CDR2 서열;
- [0149] (vi) 서열번호 11에 따른 중쇄 CDR2 서열;
- [0150] (vii) 서열번호 12에 따른 경쇄 CDR2 서열;
- [0151] (viii) 서열번호 13에 따른 경쇄 CDR2 서열;
- [0152] (ix) 서열번호 14에 따른 중쇄 CDR1 서열;
- [0153] (x) 서열번호 15에 따른 중쇄 CDR1 서열;
- [0154] (xi) 서열번호 16에 따른 경쇄 CDR1 서열; 또는
- [0155] (xii) 서열번호 17에 따른 경쇄 CDR1 서열;
- [0156] 여기에서 상기 중쇄 CDR2 서열은 1, 2 또는 3개의 아미노산 교환, 바람직하게는 보존적 아미노산 교환, 1, 2 또는 3개의 아미노산 결실, 및/또는 1, 2 또는 3개의 아미노산 부가를 임의로 포함하고;
- [0157] 상기 경쇄 CDR2 서열은 1, 2 또는 3개의 아미노산 교환, 바람직하게는 보존적 아미노산 교환, 1, 2 또는 3개의 아미노산 결실, 및/또는 1, 2 또는 3개의 아미노산 부가를 임의로 포함하고;
- [0158] 상기 중쇄 CDR1 서열은 1, 2 또는 3개의 아미노산 교환, 바람직하게는 보존적 아미노산 교환, 1, 2 또는 3개의 아미노산 결실, 및/또는 1, 2 또는 3개의 아미노산 부가를 임의로 포함하고;
- [0159] 상기 경쇄 CDR1 서열은 1, 2 또는 3개의 아미노산 교환, 바람직하게는 보존적 아미노산 교환, 1, 2 또는 3개의 아미노산 결실, 및/또는 1, 2 또는 3개의 아미노산 부가를 임의로 포함한다.

- [0160] 특정한 실시태양에서, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 및 서열번호 17에 따른 각각 하나의 아미노산 서열 중 상기에 인용된 임의의 변화의 총수, 즉 각각의 서열 중 교환, 결실 및 부가의 총수는 1 또는 2이다.
- [0161] 특정한 실시태양에서 항체 또는 그의 항원-결합 단편 중에 존재하는 모든 CDR에 대해 부가되는 교환, 결실 및 부가의 총수는 1 내지 5(예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5)이다.
- [0162] 본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서 단백질 리간드는 항체 또는 그의 항원-결합 단편이고, 하기 표 1에 나열된 바와 같은 중쇄 CDR3, 중쇄 CDR2, 및 중쇄 CDR1 서열의 세트 중 하나를 포함하며, 여기에서
- [0163] 각각의 중쇄 CDR3 서열은 1, 2 또는 3개의 아미노산 교환, 바람직하게는 보존적 아미노산 교환, 1, 2 또는 3개의 아미노산 결실 및/또는 1, 2 또는 3개의 아미노산 부가를 임의로 포함하고;
- [0164] 각각의 중쇄 CDR2 서열은 1, 2 또는 3개의 아미노산 교환, 바람직하게는 보존적 아미노산 교환, 1, 2 또는 3개의 아미노산 결실 및/또는 1, 2 또는 3개의 아미노산 부가를 임의로 포함하고;
- [0165] 각각의 중쇄 CDR1 서열은 1, 2 또는 3개의 아미노산 교환, 바람직하게는 보존적 아미노산 교환, 1, 2 또는 3개의 아미노산 결실 및/또는 1, 2 또는 3개의 아미노산 부가를 임의로 포함한다:

표 1

[0166] **본 발명의 항체 또는 그의 단편에 사용하기에 적합한 중쇄 CDR 서열의 세트**

중쇄 세트의 기호	CDR3 서열	CDR2 서열	CDR1 서열
A	서열번호 6	서열번호 10	서열번호 14
B	서열번호 6	서열번호 10	서열번호 15
C	서열번호 6	서열번호 11	서열번호 14
D	서열번호 6	서열번호 11	서열번호 15
E	서열번호 7	서열번호 10	서열번호 14
F	서열번호 7	서열번호 10	서열번호 15
G	서열번호 7	서열번호 11	서열번호 14
H	서열번호 7	서열번호 11	서열번호 15

- [0167] 본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서 단백질 리간드는 항체 또는 그의 항원-결합 단편이고, 하기 표 2에 나열된 바와 같은 경쇄 CDR3, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR1 서열의 세트 중 하나를 포함하며, 여기에서
- [0168] 각각의 경쇄 CDR3 서열은 1, 2 또는 3개의 아미노산 교환, 바람직하게는 보존적 아미노산 교환, 1, 2 또는 3개의 아미노산 결실 및/또는 1, 2 또는 3개의 아미노산 부가를 임의로 포함하고;
- [0169] 각각의 경쇄 CDR2 서열은 1, 2 또는 3개의 아미노산 교환, 바람직하게는 보존적 아미노산 교환, 1, 2 또는 3개의 아미노산 결실 및/또는 1, 2 또는 3개의 아미노산 부가를 임의로 포함하고;
- [0170] 각각의 경쇄 CDR1 서열은 1, 2 또는 3개의 아미노산 교환, 바람직하게는 보존적 아미노산 교환, 1, 2 또는 3개의 아미노산 결실 및/또는 1, 2 또는 3개의 아미노산 부가를 임의로 포함한다:

표 2

본 발명의 항체 또는 그의 단편에 사용하기에 적합한 경쇄 CDR 서열의 세트

항체 IFX-1의 CDR2 경쇄 서열(서열번호 12)은 항체 INab708의 CDR2 경쇄 서열(서열번호 13)과 동일하므로, 서열번호 13을 포함하는 세트는 서열번호 12를 포함하는 세트에 중복될 것이다. 따라서, 표는 단지 4개의 경쇄 CDR 서열 세트만을 나열한다.

경쇄 세트의 번호	CDR3 서열	CDR2 서열	CDR1 서열
I	서열번호 8	서열번호 12	서열번호 16
II	서열번호 8	서열번호 12	서열번호 17
III	서열번호 9	서열번호 12	서열번호 16
IV	서열번호 9	서열번호 12	서열번호 17

[0171]

[0172]

본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서 단백질 리간드는 항체 또는 그의 항원-결합 단편이고, 상기 표 1에서 나열된 중쇄 CDR 세트 A-H 중 하나 및 상기 표 2에서 나열된 경쇄 CDR 세트 I-IV 중 하나, 즉 하기 조합의 세트 중 하나를 포함하며: A-I, A-II, A-III, A-IV, B-I, B-II, B-III, B-IV, C-I, C-II, C-III, C-IV, D-I, D-II, D-III, D-IV, E-I, E-II, E-III, E-IV, F-I, F-II, F-III, F-IV, G-I, G-II, G-III, G-IV, H-I, H-II, H-III, 또는 H-IV(여기에서 조합 A-I 및 H-IV가 특히 바람직하다), 여기에서

[0173]

각각의 중쇄 CDR3 서열은 1, 2 또는 3개의 아미노산 교환, 바람직하게는 보존적 아미노산 교환, 1, 2 또는 3개의 아미노산 결실 및/또는 1, 2 또는 3개의 아미노산 부가를 임의로 포함하고;

[0174]

각각의 중쇄 CDR2 서열은 1, 2 또는 3개의 아미노산 교환, 바람직하게는 보존적 아미노산 교환, 1, 2 또는 3개의 아미노산 결실 및/또는 1, 2 또는 3개의 아미노산 부가를 임의로 포함하고;

[0175]

각각의 중쇄 CDR1 서열은 1, 2 또는 3개의 아미노산 교환, 바람직하게는 보존적 아미노산 교환, 1, 2 또는 3개의 아미노산 결실 및/또는 1, 2 또는 3개의 아미노산 부가를 임의로 포함하고;

[0176]

각각의 경쇄 CDR3 서열은 1, 2 또는 3개의 아미노산 교환, 바람직하게는 보존적 아미노산 교환, 1, 2 또는 3개의 아미노산 결실 및/또는 1, 2 또는 3개의 아미노산 부가를 임의로 포함하고;

[0177]

각각의 경쇄 CDR2 서열은 1, 2 또는 3개의 아미노산 교환, 바람직하게는 보존적 아미노산 교환, 1, 2 또는 3개의 아미노산 결실 및/또는 1, 2 또는 3개의 아미노산 부가를 임의로 포함하고;

[0178]

각각의 경쇄 CDR1 서열은 1, 2 또는 3개의 아미노산 교환, 바람직하게는 보존적 아미노산 교환, 1, 2 또는 3개의 아미노산 결실 및/또는 1, 2 또는 3개의 아미노산 부가를 임의로 포함한다.

[0179]

본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서 단백질 리간드는 항체 또는 그의 항원-결합 단편이고, (i) IFX-1의 VH 도메인 또는 (ii) INab708의 VH 도메인을 포함하거나, 이들로 필수적으로 이루어지거나 또는 이들로 이루어지는 VH 도메인을 포함한다.

[0180]

IFX-1 및 INab708의 VH 도메인을 한정하는 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, 및 FR4 서열을 하기 표 3에 나타낸다.

[0181]

본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서 단백질 리간드는 항체 또는 그의 항원-결합 단편이고, (i) IFX-1의 VL 도메인 또는 (ii) INab708의 VL 도메인을 포함하거나, 이들로 필수적으로 이루어지거나 또는 이들로 이루어지는 VL 도메인을 포함한다.

[0182]

IFX-1 및 INab708의 VL 도메인을 한정하는 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, 및 FR4 서열을 하기 표 3에 나타낸다.

표 3

항체 IFX-1 및 INab708의 CDR 및 FR 서열(코티아 분류 방식)

IFX-1:	INab708:
<u>중쇄:</u>	<u>중쇄:</u>
FR1: QVQLQQSGPQLVRPGTSVKIS	FR1: VQLLESGAELMKPGASVKIS
(= 서열번호 18)	(서열번호 26)
CDR1: CKASGYSFTTFWMD	CDR1: CKATGNTFSGYWIE
(= 서열번호 14)	(= 서열번호 15)
FR2: WVKQRPGQGLEWIGR	FR2: WVKQRPGHGLEWIGE
(서열번호 19)	(서열번호 27)
CDR2: IDPSDSESRLDQ	CDR2: ILPGSGSTNYNE
(= 서열번호 10)	(= 서열번호 11)
FR3:	FR3:
RFKDRATLTVDKSSSTVYMQLSPTSSEDSAVYY	KFKGKATLTADTSSNTAYMQLSLTSSEDSAVYY
(서열번호 20)	(서열번호 28)
CDR3: CARGNDGYGFAY	CDR3: CTRGLYDGSSYFAY
(= 서열번호 6)	(= 서열번호 7)
FR4: WGQGTLTVSS	FR4: WGQGTLTVSA
(서열번호 21)	(서열번호 29)

[0183]

<u>경쇄:</u> FR1: DIVLTQSPASLAVSLGQRATIS (서열번호 22) CDR1: CKASQSVDDYDGSYMK (= 서열번호 16) FR2: WYQQKPGQPPKLL (서열번호 23) CDR2: IYAASNL (= 서열번호 12) FR3: QSGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYY (서열번호 24) CDR3: CQQSNEPDYPT (= 서열번호 8) FR4: FGGGTKLEIK (서열번호 25)	<u>경쇄:</u> FR1: DIVLTQSPASLAVSLGQRATIS (서열번호 30) CDR1: CKASQSVDDYDGSYMN (= 서열번호 17) FR2: WYQQKPGQPPKLL (서열번호 31) CDR2: IYAASNL (= 서열번호 13) FR3: GSGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEVAATYY (서열번호 32) CDR3: CQQNNEPLT (= 서열번호 9) FR4: FGAGTLLELK (서열번호 33)
--	--

[0184]

[0185]

본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서, C5a 활성의 억제제는 C5에, 또는 C5a에, 또는 C5a 수용체에 특이적으로 결합하는 올리고뉴클레오티드이다. 추가의 태양에서, 상기 올리고뉴클레오티드는 핵산 앵타머이다. 상기 핵산 앵타머는 DNA-앵타머, D-RNA 앵타머, 및 L-RNA 앵타머(예를 들어 스피겔머스(Spiegelmers)TM)로 이루어지는 그룹 중에서 선택될 수 있다.

[0186]

본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서, C5a 활성의 억제제는 C5 단백질 또는 C5a 수용체 단백질의 발현을 감소시킨다. 추가의 실시태양에서, C5 단백질 또는 C5a 수용체 단백질의 발현을 감소시키는 상기 C5a 활성의 억제제는 안티센스 DNA, 안티센스 RNA, siRNA 및 miRNA로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는 올리고뉴클레오티드이다.

[0187]

본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서, C5a 수용체는 C5aR 및 C5L2로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다. 본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서, C5a 수용체는 C5aR(또한 CD88 또는 C5aR1으로서 공지됨)이다.

[0188]

본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서, C5a 활성의 억제제는

[0189]

(a) IFX-1, INab708, MEDI-7814, ALXN-1007, 또는 NOX-D21, 또는 그의 항원-결합 단편;

[0190]

(b) 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 여기에서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 C5a에의 결합에 대해서 (a)하에 나타낸 항체 중 하나와 경쟁하며;

- [0191] (c)에쿨리주맵, ALXN1210, ALXN5500, 또는 LFG316, 또는 그의 항원-결합 단편;
- [0192] (d) 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 여기에서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 C5에의 결합에 대해서 (c)하에 나타난 항체 중 하나와 경쟁하며;
- [0193] (e) 커버신 또는 RA101495;
- [0194] (f) 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 단백질 또는 거대환상 펩티드, 여기에서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 거대환상 펩티드는 C5에의 결합에 대해서 (e)하에 나타난 단백질 또는 펩티드 중 하나와 경쟁하고;
- [0195] (g) 지무라;
- [0196] (h) 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 앵타머, 여기에서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 앵타머는 C5에의 결합에 대해서 지무라와 경쟁하고;
- [0197] (i) AMY-201 또는 미로코셉트;
- [0198] (j) 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 단백질, 여기에서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 단백질은 C3b에의 결합에 대해서 (i)하에 나타난 단백질 중 하나와 경쟁하고;
- [0199] (k) 비카시오맵;
- [0200] (l) 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 여기에서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 인자 B에의 결합에 대해서 비카시오맵과 경쟁하고;
- [0201] (m) 램팔리주맵;
- [0202] (n) 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 여기에서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 인자 D에의 결합에 대해서 램팔리주맵과 경쟁하고;
- [0203] (o) ALN-CC5; 및
- [0204] (p) 아바코판
- [0205] 으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다.
- [0206] 본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서, 피부의 호중성 염증 질병은
- [0207] - 자가염증성 질병(보다 정확하게는: 피부의 호중성 자가염증성 질병); 또는
- [0208] -피부 염증을 갖는 자가면역 질병(보다 정확하게는: 피부의 호중성 염증을 갖는 자가면역 질병)이다.
- [0209] 본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서, 피부의 호중성 염증 질병은 화농성 한선염(HS); 괴저성 농피증(PG); PAPA(화농성 관절염, PG 및 여드름); PASH(PG, 여드름 및 화농성 한선염); PAPASH(화농성 관절염, 여드름, PG 및 화농성 한선염); 스위트 증후군(SS); 각질화 농포성 피부병(SPD); 후천성 표피 수포증, 지속 용기 홍반(EED); 및 호중성 지방층염으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 자가염증성 질병이다.
- [0210] 본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서, 피부의 호중성 염증 질병은 HS 또는 괴저성 농피증(PG); PAPA(화농성 관절염, PG 및 여드름); PASH(PG, 여드름 및 화농성 한선염); PAPASH(화농성 관절염, 여드름, PG 및 화농성 한선염); 스위트 증후군(SS); 및 각질화 농포성 피부병(SPD)로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 HS-관련된 질병이다.
- [0211] 본 발명의 임의의 태양의 일부 실시태양에서, 피부의 호중성 염증 질병은 가족성 지중해열, 크라이오피린-관련된 질환, 통풍, 및 슈니צל러 증후군으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 피부 염증을 갖는 자가면역 질병이다.
- [0212] 본 발명의 첫 번째 또는 세 번째 태양의 일부 실시태양에서, 화합물을 주당 1회 800 mg의 용량으로 또는 주당 2회 800 mg의 용량으로 투여해야 한다. 첫 번째 또는 세 번째 태양의 추가의 실시태양에서,
- [0213] - C5a 활성의 억제제는 C5a에 특이적으로 결합하는 화합물이고(바람직하게는 IFX-1, INab708, MEDI-7814, ALXN-1007, NOX-D21, 및 그의 항원-결합 단편으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고; 보다 바람직하게는 C5a 활성의 억제제는 IFX-1, INab708, MEDI-7814, ALXN-1007 및 그의 항원-결합 단편으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고; 훨씬 더 바람직하게는, C5a 활성의 억제제는 IFX-1 및 그의 항원-결합 단편으로 이루어지는 그룹 중에

서 선택되고; 가장 바람직하게 C5a 활성의 억제제는 IFX-1이다);

[0214]

- 피부의 호중성 염증 질병은 화농성 한선염(HS)이고;

[0215]

- 화합물을 주당 1회 800 mg의 용량으로 또는 주당 2회 800 mg의 용량으로 투여해야 한다.

[0216]

첫 번째 또는 세 번째 태양의 추가의 실시태양에서, C5a 활성의 억제제를 정맥내로 투여해야 한다. 첫 번째 또는 세 번째 태양의 추가의 실시태양에서, C5a 활성의 억제제를 치료 첫 번째 주에서 주당 2회 800 mg의 용량으로 및 치료 두 번째 및 후속 주에서 주당 1회 800 mg의 용량으로 투여해야 한다. 첫 번째 또는 세 번째 태양의 추가의 실시태양에서, 전체 치료 지속기간은 5 내지 12주(예를 들어, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주 또는 12주)이다.

[0217]

본 발명의 두 번째 태양의 일부 실시태양에서, 화합물을 주당 1회 800 mg의 용량으로 또는 주당 2회 800 mg의 용량으로 투여한다. 두 번째 태양의 추가의 실시태양에서,

[0218]

- C5a 활성의 억제제는 C5a에 특이적으로 결합하는 화합물이고(바람직하게는 IFX-1, INab708, MEDI-7814, ALXN-1007, NOX-D21, 및 그의 항원-결합 단편으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고; 보다 바람직하게는 C5a 활성의 억제제는 IFX-1, INab708, MEDI-7814, ALXN-1007 및 그의 항원-결합 단편으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고; 훨씬 더 바람직하게는, C5a 활성의 억제제는 IFX-1 및 그의 항원-결합 단편으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고; 가장 바람직하게 C5a 활성의 억제제는 IFX-1이다);

[0219]

- 피부의 호중성 염증 질병은 화농성 한선염(HS)이고;

[0220]

- 화합물을 주당 1회 800 mg의 용량으로 또는 주당 2회 800 mg의 용량으로 투여한다.

[0221]

두 번째 태양의 추가의 실시태양에서, C5a 활성의 억제제를 정맥내로 투여한다. 두 번째 태양의 추가의 실시태양에서, 화합물을 치료 첫 번째 주에서 주당 2회 800 mg의 용량으로 및 치료 두 번째 및 후속 주에서 주당 1회 800 mg의 용량으로 투여한다. 두 번째 태양의 추가의 실시태양에서, 전체 치료 지속기간은 5 내지 10주(예를 들어, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주 또는 12주)이다.

[0222]

약학 조성물 및 투여 방식

[0223]

본 발명의 임의의 태양의 실시에서, 화합물(예를 들어 본 명세서에 기재된 C5a 활성의 억제제) 또는 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물을 환자에서 상기 화합물의 충분한 수준을 제공하는 당해 분야에 확립된 임의의 경로에 의해 상기 환자에게 투여할 수 있다. 상기를 전신적으로 또는 국소적으로 투여할 수 있다. 상기와 같은 투여는 비경구, 점막통과, 예를 들어 경구, 비내, 직장, 질내, 설하, 점막하, 경피, 또는 흡입에 의할 수 있다. 바람직하게, 투여는 비경구, 예를 들어 정맥내 또는 복강내 주사를 통해서이며, 또한 비제한적으로 동맥-내, 근육내, 피내 및 피하 투여를 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어 본 명세서에 기재된 C5a 활성의 억제제) 또는 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물을 국소적으로 투여하는 경우, 상기를 치료하고자 하는 장기 또는 조직에 직접 주사할 수 있다.

[0224]

경구 투여에 적합한 약학 조성물을 캡슐 또는 정제로서; 분말 또는 과립으로서; 용액, 시럽 또는 현탁액(수성 또는 비-수성 액체 중의)으로서; 식용 폼 또는 웨이크로서; 또는 유화액으로서 제공할 수 있다. 정제 또는 경질 젤라틴 캡슐은 락토스, 전분 또는 그의 유도체, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 셀룰로스, 마그네슘 카보네이트, 스테아르산 또는 그의 염을 포함할 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐은 식물성 오일, 왁스, 지방, 반-고체, 또는 액체 폴리올 등을 포함할 수 있다. 용액 및 시럽은 물, 폴리올 및 당을 포함할 수 있다.

[0225]

경구 투여용 활성제를 위장관에서 상기 활성제의 분해 및/또는 흡수를 지연시키는 물질(예를 들어 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 사용할 수 있다)로 코팅하거나 상기와 혼합할 수 있다. 따라서, 활성제의 지속적인 방출을 수시간에 걸쳐 성취할 수 있으며, 필요한 경우 상기 활성제를 위내 분해로부터 보호할 수 있다. 경구 투여용 약학 조성물을 특정 pH 또는 효소 조건으로 인한 특정한 위장 장소에서의 활성제의 방출을 촉진하도록 제형화할 수 있다.

[0226]

경피 투여에 적합한 약학 조성물을 연장된 기간 동안 수용자의 표피와 긴밀히 접촉하면서 남아있도록 분리된 패치로서 제공할 수 있다. 국소 투여에 적합한 약학 조성물을 연고, 크림, 현탁액, 로션, 분말, 용액, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸 또는 오일로서 제공할 수 있다. 피부, 입, 눈 또는 다른 외부 조직에 국소 투여하기 위해서 국소 연고 또는 크림이 바람직하게 사용된다. 연고로 제형화시, 활성 성분을 파립된 또는 수-혼화성 연고 베이스와 함께 사용할 수 있다. 한편으로, 활성 성분을 수중 유적형 베이스 또는 유중 수적형 베이스와 함

게 크림으로 제형화할 수 있다. 눈에의 국소 투여에 적합한 약학 조성물은 점안제를 포함한다. 상기 조성물에서, 활성 성분을 적합한 담체에, 예를 들어 수성 용매에 용해시키거나 분산시킬 수 있다. 입 안에 국소 투여하기에 적합한 약학 조성물은 로젠지, 파스티유 및 구강청결제를 포함한다.

[0227] 코 투여에 적합한 약학 조성물은 고체 담체, 예를 들어 분말(바람직하게는 20 내지 500 마이크론 범위의 입자 크기를 갖는다)을 포함할 수 있다. 분말을 냄새를 맡는 방식으로, 즉 코에 가깝게 유지된 분말 용기로부터 코를 통한 빠른 흡입에 의해 투여할 수 있다. 한편으로, 코 투여용 조성물은 액체 담체, 예를 들어 코 스프레이 또는 코 점적제를 포함할 수 있다. 상기 조성물은 활성 성분의 수성 또는 유성 용액을 포함할 수 있다. 흡입 투여용 조성물을 특수 적응 장치, 예를 들어 비제한적으로, 가압된 에어로졸, 분무기 또는 취입기(이들은 활성 성분의 소정 투여량을 제공하도록 제작될 수 있다) 중에서 공급할 수 있다. 약학 조성물을 또한 비강을 통해 폐로 투여할 수도 있다.

[0228] 직장 투여용 약학 조성물을 좌약 또는 관장제로서 제공할 수 있다. 질 투여에 적합한 약학 조성물을 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 또는 스프레이 제형으로서 제공할 수 있다.

[0229] 비경구 투여에 적합한 약학 조성물은 산화방지제, 완충제, 세균발육저지제 및 상기 조성물을 목적하는 수용자의 혈액과 실질적으로 등장성으로 만드는 용질을 함유할 수 있는 수성 또는 비-수성 멸균 주사액 또는 현탁액을 포함한다. 상기와 같은 조성물 중에 존재할 수 있는 다른 성분은 예를 들어 수, 알콜, 폴리올, 글리세린 및 식물성 오일을 포함한다. 비경구 투여에 적합한 조성물을 단위-용량 또는 수회-용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰폴 및 바이알에 제공할 수 있으며, 사용 직전에 단지 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용 멸균 염수 용액의 첨가만을 요하는 동결-건조된(동결건조된) 상태로 보관할 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액을 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조할 수 있다.

[0230] 바람직한 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어 본 명세서에 기재된 C5a 활성의 억제제)을 인간에의 정맥내 투여에 적합한 약학 조성물로서 통상적인 과정에 따라 제형화한다. 전형적으로, 정맥내 투여용 조성물은 멸균 등장성 수성 완충제 중의 용액이다. 필요한 경우, 상기 조성물은 또한 용해제 및 주사부위의 통증을 완화시키기 위한 국소 마취제, 예를 들어 리도카인을 포함할 수 있다. 일반적으로, 성분을 별도로 또는 단위 투여형으로 함께 혼합하여, 예를 들어 활성제의 양을 나타내는 앰폴 또는 사쇄와 같은 용봉된 용기 중의 건조한 동결건조된 분말 또는 무수 농축물로서 공급한다. 조성물을 주입에 의해 투여하고자 하는 경우, 상기를 멸균 약제 등급수 또는 염수를 함유하는 주입 병으로 분배할 수 있다. 조성물을 주사에 의해 투여하는 경우, 성분을 투여전에 혼합할 수 있도록 멸균 염수의 앰폴을 제공할 수 있다.

[0231] 또 다른 실시태양에서, 예를 들어 화합물(예를 들어 본 명세서에 기재된 C5a 활성의 억제제) 또는 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물을 조절-방출 시스템으로 전달할 수 있다. 예를 들어 상기 화합물을 정맥내 주입, 이식성 삼투펌프, 경피 패치, 리포솜, 또는 다른 투여 방식을 사용하여 투여할 수 있다. 하나의 실시태양에서, 펌프를 사용할 수 있다(하기를 참조하십시오: Sefton (1987) *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* **14**: 201; Buchwald et al. (1980) *Surgery* **88**:507; Saudek et al. (1989) *N. Eng. J. Med.* **321**: 574). 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물을 소낭, 특히 리포솜 중에서 전달할 수 있다(하기를 참조하십시오: Langer (1990) *Science* **249**:1527-1533; Treat et al. (1989) in *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, N.Y., 353-365; WO 91/04014; U.S. 4,704,355). 또 다른 실시태양에서, 중합체성 물질을 사용할 수 있다(하기를 참조하십시오: *Medical Applications of Controlled Release* (1974) Langer and Wise (eds.), CRC Press: Boca Raton, Fla.; *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, (1984) Smolen and Ball (eds.), Wiley: N.Y.; Ranger and Peppas (1953) *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* **23**: 61; see also Levy et al. (1985) *Science* **228**:190; During et al. (1989) *Ann. Neurol.* **25**: 351; Howard et al. (1989) *J. Neurosurg.* **71**: 105).

[0232] 더욱 또 다른 실시태양에서, 조절된 방출 시스템을 치료 표적, 즉 표적 세포, 조직 또는 장기에 가깝게 놓을 수 있으며, 따라서 전신 용량의 단지 분획만이 필요하다(예를 들어 문헌[Goodson (1984) 115-138 in *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2]을 참조하십시오). 다른 조절된 방출 시스템이 문헌[Langer (1990, *Science* **249**: 1527-1533)]에 논의되어 있다.

[0233] 특정한 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어 본 명세서에 기재된 C5a 활성의 억제제) 또는 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물을 치료가 필요한 구역에 국소로 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 이를 예를 들어, 비제한적으로, 수술 중 국소 주입, 국소 적용, 예를 들어 수술후 상처 드레싱과 함께, 주사에 의해, 카테터에 의해, 좌약에 의해, 또는 임플란트에 의해 성취할 수 있으며, 상기 임플란트는 멤브레인, 예를 들어 실라

스틱 멤브레인, 또는 섬유를 포함한 다공성, 비-다공성 또는 젤라틴성 물질의 것일 수 있다.

[0234] 바람직한 유효 용량의 선택은 당해 분야의 통상적인 숙련자에게 공지되는 다수의 인자를 고려하여 숙련가에 의해 결정될 것이다. 상기와 같은 인자는 약학 조성물의 특정 형태, 예를 들어 폴리펩티드 또는 벡터, 및 그의 약동학적 매개변수, 예를 들어 생물학적 이용효능, 대사, 반감기 등을 포함하며, 이는 약학 화합물에 대해 승인된 규제를 획득하는데 전형적으로 사용되는 통상적인 개발 절차 중에 확립될 것이다. 용량을 고려함에 있어서 추가적인 인자는 예방 및 또는 치료되는 상태 또는 질병 또는 정상적인 개인에서 성취되는 이득, 환자의 체질량, 투여 경로, 투여가 급성인지 만성인지의 여부, 동반 투약, 및 투여된 약제의 효능에 영향을 미치는 것으로 주지된 다른 인자를 포함한다. 따라서 정확한 투여량은 의사의 판단 및 각 환자의 상황에 따라, 예를 들어 개인 환자의 상태 및 면역 상태에 따라, 표준 임상 기법에 따라 결정되어야 한다.

[0235] 실시예

[0236] 하기의 실시예를 본 발명의 추가의 예시를 위해 제공한다. 그러나, 본 발명은 이들로 제한되지 않으며, 하기의 실시예는 단지 상기 기재를 토대로 본 발명의 실행가능성을 나타낼 뿐이다.

[0237] 1. 방법

[0238] 1.1 지모산 A 모액 및 활성화된 혈장의 제조

[0239] 지모산 A를 50 ml 멸균 염수 중에 2 mg/ml로 용해시키고 100 °C에서 1h 동안 비등시켰다. 원심분리 후에, 상등액을 버리고 펠릿을 50 ml 멸균 염수에 재현탁시켰다. 두 번째 원심분리 단계 후에, 펠릿을 5 ml 멸균 염수 중에 재현탁시켜 20 mg/ml 모액(stock solution)을 수득하였다. 모액을 분액하고 사용시까지 -20 °C에서 보관하였다. 혈장을 활성화시키기 위해서, 지모산 A 모액 및 100 μ l 혈장을 혼합하고 37 °C에서 30분간 배양하였다. 배양 후에, 튜브를 원심분리시키고 상등액을 분액하고 사용시까지 -20 °C에서 보관하였다.

[0240] 1.2 자극제로서 rhC5a 또는 ZAP를 사용하는 CD11b 분석

[0241] 인간 전혈을 rhC5a 또는 ZAP로 자극하였다. rhC5a에 대한 IFX-1 및 대조용 IgG4의 차단 활성을 시험하기 위해서, 항체를 1:1 및 0.5:1의 최종 Ab/Ag 비로 희석하였다. eC5a에 대한 IFX-1의 차단 활성을 시험하기 위해서, IFX-1을 대략 4:1/3:1/2:1/1:1/0.5:1의 최종 Ab/Ag 물비에 도달하도록 희석하였다. 오직 완충제만 있는 혈액을 기준선 CD11b 발현을 평가하기 위한 비-자극 대조용으로서 사용하였다. 항체를 단독으로 사용하여 비-자극된 인간 혈액에 대한 항체의 영향을 측정하였다. 완전한 혼합물(Ab/Ag/혈액)을 37 °C에서 20분간 배양하여 CD11b의 C5a-유도된 상향조절을 자극하고 항-마우스 CD11b:FITC를 가하고 샘플을 빙상에서 30분간 배양하여 배경 염색을 최소화하였다. 과립구를 게이팅하고 FITC 표지된(CD11b 발현) 과립구의 평균 형광 강도(MFI)를 유식 세포계에 의해 검사하였다.

[0242] 1.3 전혈 중 rhC5a 또는 지모산 A를 사용하는 CD11b 분석

[0243] 인간 혈액을 rhC5a 또는 지모산 A로 자극하고, 완전한 혼합물(Ab/Ag/혈액)을 37 °C에서 20분간 배양하여 CD11b의 C5a-유도된 상향조절을 자극하였다. 배양 후에, 2 μ l의 항-마우스 CD11b:FITC 또는 아이소타입 대조용을 가하고 샘플을 빙상에서 30분간 배양하여 배경 염색을 최소화하였다. 용해 후에, 세포를 유식 세포계를 사용하여 분석하였다. FSC/SSC에서, 과립구를 게이팅하고 FITC 표지된(CD11b 발현) 과립구의 평균 형광 강도(MFI)를 전체 샘플 세트에 대해 검사하였다.

[0244] 1.4 사이토킨 IL-8 ELISA

[0245] 인간 IL-8 ELISA를 "분석 과정" 섹션하의 설명 매뉴얼에 권장된 바와 같이 수행하였다(이바이오사이언스 인코포레이티드(eBioscience Inc.), 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재). 간단히, 코팅을 4 °C에서 100 μ l 1x 포획 항체를 사용하여 밤새 수행하였다. 플레이트를 RT에서 1h 동안 200 μ l 1x 분석 희석제를 사용하여 차단하였다. 표준 모액을 1x 분석 희석제로 목적하는 농도로 희석한 다음, 6회 연속해서 1:2 희석하였다. 샘플 상등액을 1x 분석 희석제 중에서 필요한 대로 희석하였다. 상기 "분석 과정"에 따라, 100 μ l의 표준 희석액 및 샘플 희석액을 상기 코팅된 플레이트에 가하고 RT에서 1h 동안 배양한 다음 100 μ l 1x 검출 항체(RT, 1h) 및 100 μ l 아비딘-HRT(RT, 30분)와 함께 배양하였다. 색상 발색을 암실에서 RT에서 10분간 100 μ l TMB 기질 용액으로 수행하고 100 μ l 정지 용액으로 정지시켰다. 흡광도를 450 nm에서 플레이트 판독기를 사용하여 30분 이내에 판독하였다. 제로 표준값(블랭크)을 모든 표준물 및 샘플로부터 공제하였다. 샘플의 사이토킨 농도를 배양된 표준 샘플의 $\log(x)/\log(y)$ 표준 곡선을 사용하여 계산하였다.

[0246] 1.5 C5a ELISA

[0247] 포획 항체, 정제된 항-인간 C5a 단클론 항체(InflaRx GmbH, 독일 예나 소재)를 ELISA 플레이트상에서 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 최종 농도로 밤새 코팅하였다. 차단 후에, 교정 샘플(재조합 인간 C5a, 시그마, 독일 타우프키르켄 소재) 및 분석 희석제(1x PBS, 0.05% 트윈20, 2% 열-불활성화된 FBS) 중에서 희석된 샘플을 실온에서 90분간 배양하였다. 분석 희석제 중에서 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 희석된 마우스 항-인간 C5/C5a 항체 클론 561(하이컬트 바이오테크(Hycult Biotech), 네덜란드 우덴 소재)을 실온에서 60-분 배양 단계 동안 1차 검출 항체로서 적용한 다음, 분석 희석제 중에서 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 희석된 2차 양고추냉이 페록시다제 표지된 항체(염소 항-마우스 IgG2a 다클론 항체, 서던 바이오테크(SouthernBiotech), 미국 버밍햄 소재)와 30-분 배양하였다. 색상 발색을 테트라메틸벤지딘 기질 용액(TMB, 비오졸(Biozol), 독일 에칭 소재)으로 수행하고 3.7 N 황산으로 정지시켰다. OD를 테칸 인피니트(Tecan Infinite)(등록상표) 200 판독기 및 테칸 마젤란(Tecan Magellan)TM(테칸 그룹, 스위스 마엔네도르프 소재)에 의해 450 nm의 흡광도에서 판독하였다. 사내 개발된 C5a ELISA를 생물분석 방법 확인에 대한 EMA 지침에 따라 확인하였다.

[0248] 5개의 상이한 농도로 시험된 분석-내 및 분석-간 정확성은 각각 6 및 18회 반복에 대해 0.65% 대 4.96% 및 1.50% 대 4.88%의 변동계수(CV)를 보였다. 완충제 중에 첨가된 재조합 인간 C5a의 회수 분석은 정량분석의 하한에서 $86.98 \pm 1.20\%$ (평균 $\pm$ SD) 및 정량분석의 상한에서 $91.50 \pm 3.29\%$ 의 회수율을 생성시켰다. C3, C3a 및 C4에 대한 교차 반응성 부재 및 C5b-6에 대한 <0.01%의 교차 반응성이 검출되었다. 인간 IgG4 항체는 상기 분석을 방해하지 않았다. 시트레이트 혈장 중 20명의 인간 자원자로부터의 C5a 수준은 7.52 ng/ml 내지 30.17 ng/ml의 범위로 $17.08 \text{ ng/ml} \pm 6.96 \text{ ng/ml}$ 을 생성시켰다. 상기 ELISA를 사용함으로써 C5a 및 C5a-desArg의 측정에 대한 차이가 없음이 확인되었다.

[0249] 1.6 보체 활성화 생성물의 측정

[0250] 보체 활성화 생성물 C3a, C5a 및 막공격 복합체 5b-9의 농도를 ELISA 방법에 의해 측정하였다. C3a ELISA(BD OptEIATM 인간 C3a ELISA 키트, BD 바이오사이언스(BD Bioscience), 독일 소재)를 제조사의 설명에 따라 수행하였다. C5b-9 농도를 BD OptEIATM 인간 C5b-9 ELISA 세트(BD 바이오사이언스)를 기본으로 하는 InflaRx에 의해 확인된 C5b-9 ELISA를 사용하여 측정하였다. C5a 농도를 상술한 InflaRx에 의해 확립되고 확인된 하나의 C5a ELISA를 사용하여 측정하였다.

[0251] 1.7 통계학적 분석

[0252] 모든 결과를 평균 $\pm$ 표준 편차로서 나타내었다. 2개의 그룹에 대한 그룹간의 통계학적 차이를 기준선 보정 후에, 터키의 다중 비교 검증을 포함한 일원 ANOVA에 의해 또는 스튜던츠 t-검정에 의해 계산하였다. 0.05의 p 값을 상기 계산에 사용하여 임의의 2개 그룹간에 임의의 유의수준 차이가 존재하는지를 측정하였다. 그래프의 생성 및 통계학적 분석을 그래프패드 PRISM(등록상표) V6.05(미국 캘리포니아주 소재)로 수행하였다.

[0253] 2. 임상전 관련 데이터

[0254] 2.1 호중구의 C5a 활성화 및 IFX-1의 차단 효과

[0255] CD11b 상향조절은 호중구 활성화에 대한 특징이자 민감성 마커이므로, 호중구상의 CD11b 수준을 사용하여 호중구 활성화를 평가하였다. 인간 전혈 모델을 사용하여 상기 연구에서 재조합 인간 C5a에 대한 IFX-1의 차단 활성을 평가하였다. 인간 전혈을 완충제, 항체 단독, rhC5a 단독, 또는 상이한 항체 농도와 rhC5a의 조합과 배양하였다. 배양 후에, 세포를 항-마우스 CD11b:FITC로 염색하고 CD11b MFI를 혈액 호중구의 활성화 수준에 대해 유식 세포측정에 의해 분석하였다. 도 1에 나타난 바와 같이, 재조합 인간 C5a는 인간 호중구상의 CD11b 상향조절을 강하게 자극한다. 상기 효과는 항-인간 C5a 항체 IFX-1의 존재하에서 완전하게 차단될 수 있다. 이러한 억제제는 매우 특이적이며 비특이적인 인간 IgG4 항체는 어떠한 차단 활성화도 나타내지 않았다.

[0256] 내인성 C5a(eC5a)에 대한 공급원으로서, 상이한 공여자로부터의 지모산-활성화된 혈장(ZAP)을 사용하여 혈액 호중구를 자극하였다. ZAP로 자극후 혈액 중의 eC5a 생성량을 상업적인 C5a-ELISA를 사용하여 측정하였다. 여기에 제공된 데이터(도 2)는 ZAP 중 eC5a에 의한 전혈의 자극이 rhC5a-유도된 CD11b 상향조절에 필적하는 CD11b 상향 조절을 유도하였음을 지적하였다. IFX-1의 존재는 0.5:1의 Ab:Ag 몰비에서조차 인간 호중구상의 CD11b 발현을 현저하게 감소시켰다. ZAP-유도된 CD11b 상향조절에 대한 IFX-1의 전체적인 차단 활성은 Ab:Ag 비에 따라 100% 내지 82%의 범위였다. ZAP 중의 높은 수준의 eC3a 및 다른 보체 활성화 생성물이 ZAP 중에 존재함에도 불

구하고, IFX-1은 CD11b 상향조절을 100%까지 차단시킬 수 있었다. 따라서, eC5a는 ZAP 자극시 호중구 활성화에 대한 유일한 드라이버이며 IFX-1은 이를 완전하게 차단할 수 있다는 결론을 내릴 수 있다.

[0257] 2.2 C5a 봉쇄는 인간 전혈에서 지모산-유도된 염증 반응을 약화시킨다

[0258] 활성화의 진균벽 성분으로서 지모산 A는 호중구의 활성화 및 사이토킨 및 케모킨의 증가된 수준을 특징으로 하는, 전혈 중 강한 염증 반응을 유도할 수 있다. 상기 연구에서, 인간 전혈에 IFX-1의 존재 또는 부재하에 지모산 A를 첨가하였으며, 혈액 호중구상의 CD11b를 유식 세포측정 분석에 의해 측정하였다. 도 3에 도시된 바와 같이, 혈액 호중구상의 CD11b는 지모산이 인간 전혈에 첨가되었을 때 강하게 상향조절되었다. 지모산 자극에 의한 CD11b 발현의 증가는 첨가된 IFX-1의 농도에 따라 79% 내지 93%까지 억제될 수 있다. 양성 대조용으로서, rhC5a에 의해 자극된 CD11b 상향조절은 IFX-1에 의해 100% 차단되었다. 따라서, 지모산 A 자극시 혈액 호중구상의 CD11b 상향조절이 주로 eC5a에 의해 야기된다 것에 동의한다. 또한, eC5a는 일단 지모산 A에 의해 전혈 중에 생성되었으면 IFX-1에 먼저 결합하고, 이에 의해 그의 천연 수용체와의 접근이 차단된다는 결론을 내릴 수 있다.

[0259] 동일한 실험 셋업에서, IL-8 수준을 측정하고 이를 사용하여 염증 반응을 또한 평가하였다. 다양한 용량의 지모산 A 자극 후 IL-8 농도는 IFX-1의 부재하에서 458 pg/ml 내지 3218 pg/ml의 범위였다. 도 4에 도시된 바와 같이, IFX-1의 존재는 다양한 농도의 지모산 A로 자극시 IL-8 생성을 현저하게 감소시켰으며 54%까지의 감소를 이 관찰되었다. 따라서, 염증의 전혈 환경에서 지모산-유도된 염증 반응은 주로 C5a의 존재에 의존한다.

[0260] 3. 임상 관련 데이터

[0261] 3.1 임상 샘플로부터 획득된 데이터

[0262] 3.1.1 HS 환자에서 보체 활성화

[0263] 총 54명의 HS 환자 및 14명의 건강한 자원자가 연구에 등록하였다. 환자는 그리스의 ATTIKON 대학 병원 감염면역 외래에서 추적조사 중에 있다. 연구는 병원 윤리위원회에 의해 승인되었다. 모든 환자에 의해 서면 동의가 제공되었다. HS의 진단은 하기의 기준: a) 사춘기후 조기 발병; b) 아포크린샘이 풍부한 피부 구역에서 피하 결절의 존재; 및 c) 환부로부터 재발성 고름 배농의 양립성 전력에 근거하였다.

[0264] 막 공격 복합체 sC5b-9뿐만 아니라 보체 인자 C3a 및 C5a의 순환 농도를 54명의 환자 및 14명의 건강한 대조군의 혈장뿐만 아니라 7명의 환자의 고름에서 측정하였다. 도 5에 도시된 바와 같이, 순환하는 C5a는 대조용 혈장에서보다 환자 혈장에서 현저하게 더 높았으며($P < 0.01$), 환자와 대조군간의 C3a 및 C5b-9의 차이는 유사한 유의수준을 가졌다. 따라서, 전신 보체 활성화가 HS에서 발생한다는 결론을 내릴 수 있다. 선천성 및 후천성 면역에서 보체 활성화의 본질적인 역할을 고려하여, 발명자는 보체 활성화의 표적화가 HS 치료에 새로운 치료 전략이 될 수 있음을 추정하였다.

[0265] 그러나, 상기 결과로부터 C3a, C5a 또는 C5-9b 또는 다른 보체 활성화 생성물 중 하나가 상기 새로운 치료 전략에 가장 유망한 표적일 수 있고 상기가 이들 표적 중 단지 하나만을 표적화하기에 충분하지의 여부 또는 보체 활성화에 관련된 2개 이상의 인자를 표적화해야 하는지의 여부는 명확하지 않았다.

[0266] 3.1.2 HS 혈장에 의해 유도된 혈액 호중구상의 CD11b 상향조절의 차단

[0267] 호중구 활성화에 대한 HS 혈장 샘플 중 C5a의 역할을 측정하기 위해서, 높은 수준의 C5a를 갖는 HS 혈장 샘플을 선택하고 인간 전혈 모델을 사용하여 평가하였다. 도 6에 도시된 바와 같이, 낮은 C5a 수준을 갖는 대조용 혈장 샘플(Ctrl1008 및 Ctrl1012)과 대조적으로, 높은 수준의 C5a를 갖는 HS 혈장 샘플(pat088 및 pat092)은 혈액 호중구상에서의 CD11b 발현을 강하게 상향조절하였다. 재조합 인간 C5a는 양성 대조용으로서 사용된 반면, 건강한 자원자로부터의 혈장은 음성 대조용으로서 선택되었다. HS 혈장에 의해 유도된 CD11b 상향조절은 IFX-1에 의해 100% 억제될 수 있으며, 이는 C5a가 호중구 활성화를 개시시키는데 HS 혈장에서 가장 중요한 활성제임을 가리킨다. 이러한 새로운 결과로부터 발명자는 HS 환자에서 C5a의 봉쇄가 호중구 활성화의 강한 억제를 성취하기에 충분하다는 결론을 내렸다.

[0268] 3.2 임상 시험으로부터 획득된 데이터

[0269] 3.2.1 시험 설계

[0270] 보통 내지 심한 화농성 한선염을 갖는 11명의 환자에서 개방 표지 II상 시험을 그리스의 ATTIKON 대학 병원 내에서 수행하였다.

- [0271] 상기 시험의 주목적은 8주에 걸쳐 투여된 IFX-1의 안전성 및 허용성을 탐구하는 것이었다. 두 번째 시험 목적은 IFX-1의 약동학 및 약역학을 평가할뿐만 아니라 임상적 종점(예를 들어 질병 상태에 대한 HiSCR, DLQI, VAS, 통증에 대한 VAS, HS-PGA, 변형된 사토리우스 점수)에 대한 IFX-1의 효능에 대한 예비 데이터를 생성시켜 추가의 가설을 생성시키는 것이었다. 등록된 환자를 총 8-주 치료 동안 첫 번째 주에 2회 및 그 후에 1주일에 1회 800 mg IFX-1으로 치료하였다; 즉 IFX-1을 1, 4, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 및 50일에 9회의 정맥내 용량으로 800 mg IFX-1을 투여하였다. 모든 환자를 12주 추가 추적조사하였다.
- [0272] 선별시 포함 기준:
- [0273] 1. ≥ 18 세의 남성 또는 여성 환자
- [0274] 2. 서면 동의
- [0275] 3. 적어도 1년간 HS 진단
- [0276] 4. 적어도 2개의 뚜렷한 해부학적 구역에서 HS 병변, 이중 하나는 헐리(Hurley) II기 또는 III기이다
- [0277] 5. 총 AN(농양 및 결절) 수 ≥ 3
- [0278] 6. 생물학적 치료에 1차 또는 2차 실패하거나 다른 생물제에 의한 치료에 부합하지 않는 환자
- [0279] 주: 1차 실패는 효과 없이 생물학적 화합물에 의한 적어도 12주 치료로서 정의되고 2차 실패는 생물학적 화합물에 의한 적어도 12주 치료 후 초기 반응을 성취하지 못하고 이어서 재발하는 것으로서 정의된다.
- [0280] 7. 선행 항균 치료의 실패
- [0281] 선별시 제외 기준:
- [0282] 1. 150 kg 초과 체중 또는 60 kg 미만 체중
- [0283] 2. 기준선에서 30개 초과 배액 누공수를 가짐
- [0284] 3. 다음 24주 이내에 계획된 수술적 중재
- [0285] 4. 최근 14일 이내에 정맥내 항균 치료를 도출한 HS의 갑작스러운 악화 발생
- [0286] 5. 연구 생성물의 평가, 결과 평가 또는 만족스러운 연구 수행을 방해하는 듯한 임의의 다른 질병 및 상태
- [0287] a) 활동성 감염
- [0288] b) 중증 울혈성 심부전(즉 NYHA IV 부류)
- [0289] c) 우울증
- [0290] d) 전신 홍반성 루푸스 또는 류머티스성 관절염의 전력
- [0291] e) 임의의 면역결핍 질병
- [0292] f) 활동성 혈액 또는 고형 악성 종양
- [0293] g) 환자는 HS의 평가를 방해할 수도 있는 임의의 다른 활동성 피부 질병 또는 상태(예를 들어 세균, 진균 또는 바이러스 감염)을 가져서는 안 된다.
- [0294] 6. 하기의 이상 실험 결과 중 하나
- [0295] a) 백혈구수 $< 2,500/\text{mm}^3$
- [0296] b) 호중구수 $< 1000/\text{mm}^3$
- [0297] c) 혈청 크레아티닌 $> 3x$ 정상 상한치(UNL)
- [0298] d) 총 빌리루빈 $> 2x$ UNL
- [0299] e) 알라닌-아미노트랜스퍼라제(ALAT) $> 2x$ UNL
- [0300] f) B형 간염, C형 간염, 또는 HIV 1/2에 대한 양성 선별 시험
- [0301] 7. 최근 3개월내에 임의의 생물학적 화합물의 선행 투여

- [0302] 8. 최근 3주간 1 mg/kg 이상의 프레드니손의 매일 복용으로서 정의된 코르티코스테로이드의 복용
- [0303] 9. 과거 30일 이내에 면역억제성 약물(예를 들어 사이클로스포린, 타크롤리무스)의 복용
- [0304] 10. 일반적인 제외 기준
- [0305] a) 임신부(가임기 여성에서 소변 임신 검사를 수행해야 한다) 또는 수유부
- [0306] b) 시험에 참여하는 동안 적합한 피임 수단(예를 들어 임플란트, 주사, 경구 피임제, 자궁내 장치, 정관수술한 상대, 금욕)을 실행하고자 하지 않는 가임기 여성(마지막 생리 2년 이내로서 정의됨)
- [0307] c) 최근 3개월 이내에 임의의 중재적인 임상 시험에 참여
- [0308] d) 알고있는 정맥내 약물 남용
- [0309] e) 연구 사이트의 고용인, 임의의 연구 스태프(예를 들어 조사자, 부-조사자, 연구 간호사)의 배우자/상대 또는 친척 또는 스폰서와의 관계
- [0310] 3.2.2 임상 시험 발견
- [0311] IFX-1은 HS 환자에서 잘 허용된다. 치료 기간에 걸쳐 약물-관련된 심한 부작용은 보고되지 않았다.
- [0312] 화농성 한선염 임상 반응(HiSCR)에서 통상적으로 사용된 효능 매개변수. HiSCR은 3가지 유형의 병변 상태(한정 기준): 농양(파동성, 배액 있거나 없음, 쓰리거나 통증이 있는), 염증성 결절(쓰린, 홍반성, 화농성 육아종 병변) 및 배액 누공(동성 연결로, 피부 표면과 연통하는, 배액 화농액)에 의해 정의된다. 치료에 대한 응답자(HiSCR 성취자)의 제안된 정의는 (i) An의 적어도 50% 감소, (ii) 농양수의 증가 없음, 및 (iii) 기준선으로부터 배액 누공수의 증가 없음이다. HiSCR은 최근에 HS의 염증성 징후의 응답성이면서 임상적으로 의미있는 종점으로서 확인되었다(Kimball and others, 2014).
- [0313] 8주의 치료 기간에 걸친 HiSCR 반응을 본 연구에서 조사하였으며 이미 56일까지 치료된 11명의 환자 중 8명이 응답하였고, 이들은 72.7%의 반응률 및 43% 내지 91%의 95% 신뢰도 구간을 나타낸다. 이들 결과를 역사적 데이터와 비교하기 위해서 문헌 검색을 수행하여 효능 매개변수로서 HiSCR을 사용한 위약 조절된 임상 연구를 검출하였다. 하기의 표 4는 최근에 완료된 5개의 연구를 요약한다:

표 4

화합물	N	위약 응답자 n(%)	비고
아달리무맵 ¹	13	2(15%)	II상 시험의 사후 분석. 혈리 III을 갖는 환자의 하위그룹만
아달리무맵 ¹	70	15(21%)	연구 313, 혈리 III을 갖는 환자의 하위그룹
아달리무맵 ¹	76	13(17%)	연구 810, 혈리 III을 갖는 환자의 하위그룹
아나킨라 ²	10	3(30%)	모든 환자, 10명의 환자 중 6명이 혈리 III을 가졌다
MABp1 ³	10	1(10%)	항-TNFα 치료 실패

¹휴미라(Humira) EMA 평가 보고서 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000481/WC500195564.pdf

²아나킨라 연구(Tzanetakou and others, 2016).

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

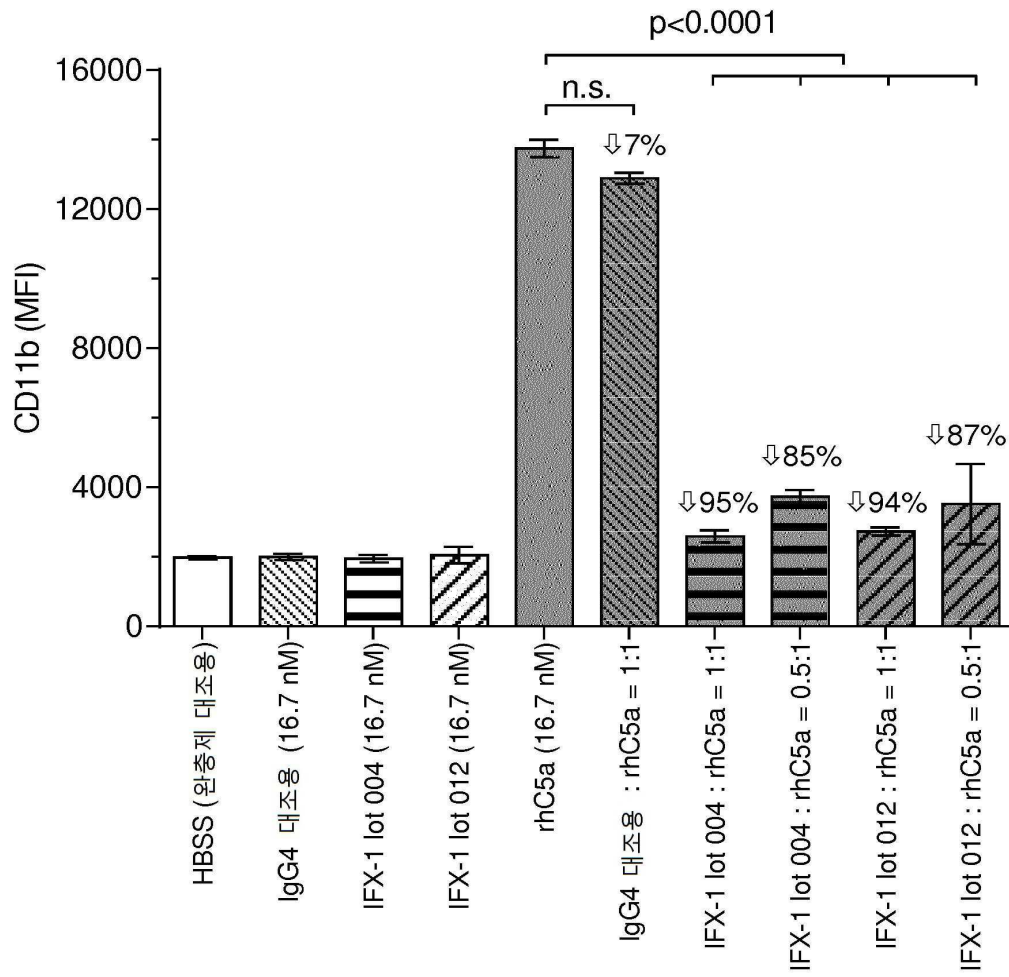
- [0315] 종합하면, 179명의 환자가 상기 연구의 위약 그룹에서, 14% 내지 25%의 95%-신뢰도 구간으로 19.0%의 반응률로 치료되었다. 2개의 신뢰도 구간(예를 들어 역사적 위약 환자 및 IFX-1으로 치료된 환자) 모두 중복되지 않으므로, IFX-1의 유의수준의 치료 효과를 결론내릴 수 있다.
- [0316] 환부의 사진문서조사는 염증성 팽창 및 치료후 발적의 시각적 감소에 의해 입증된 바와 같이, 대단히 감소된 피부상 염증에 의해 상기 발견을 입증하였다.

- [0317] 따라서, 항-C5a는 HS의 질병 환경에서 강력한 소염제를 나타낸다. 이러한 임상적 발견은 C5a의 봉쇄가 호중구의 활성화를 감소시켜, 피부 호중성 염증 질환을 유효하게 경감시키는데 매우 유효함을 입증한다.
- [0318] 참고문헌
- [0319] Abi Abdallah DS, Egan CE, Butcher BA, Denkers EY. 2011. Mouse neutrophils are professional antigen-presenting cells programmed to instruct Th1 and Th17 T-cell differentiation. *Int Immunol* 23(5):317-326.
- [0320] Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P, Ruzicka T. 2012. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)--a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol* 66(3):409-415.
- [0321] Cugno M, Borghi A, Marzano AV. 2017. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. *Am J Clin Dermatol*.
- [0322] Czermak BJ, Sarma V, Pierson CL, Warner RL, Huber-Lang M, Bless NM, Schmal H, Friedl HP, Ward PA. 1999. Protective effects of C5a blockade in sepsis. *Nat Med* 5(7):788-792.
- [0323] Guo RF, Riedemann NC, Sun L, Gao H, Shi KX, Reuben JS, Sarma VJ, Zetoune FS, Ward PA. 2006. Divergent signaling pathways in phagocytic cells during sepsis. *J Immunol* 177(2):1306-1313.
- [0324] Guo RF, Ward PA. 2005. Role of C5a in inflammatory responses. *Annu Rev Immunol* 23:821-852.
- [0325] Huber-Lang MS, Sarma JV, McGuire SR, Lu KT, Guo RF, Padgaonkar VA, Younkin EM, Laudes IJ, Riedemann NC, Younger JG and others. 2001. Protective effects of anti-C5a peptide antibodies in experimental sepsis. *FASEB J* 15(3):568-570.
- [0326] Huber-Lang MS, Younkin EM, Sarma JV, McGuire SR, Lu KT, Guo RF, Padgaonkar VA, Curnutte JT, Erickson R, Ward PA. 2002. Complement-induced impairment of innate immunity during sepsis. *J Immunol* 169(6):3223-3231.
- [0327] Jemec GB. 2004. Medical treatment of hidradenitis suppurativa. *Expert Opin Pharmacother* 5(8):1767-1770.
- [0328] Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. 1996. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol* 35(2 Pt 1):191-194.
- [0329] Kaplan MJ. 2013. Role of neutrophils in systemic autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther* 15(5):219.
- [0330] Kimball AB, Jemec GB, Yang M, Kageleiry A, Signorovitch JE, Okun MM, Gu Y, Wang K, Mulani P, Sundaram M. 2014. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol* 171(6):1434-1442.
- [0331] Kurzen H, Kurokawa I, Jemec GB, Emtestam L, Sellheyer K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Nagy I, Bechara FG, Sartorius K, Lapins J and others. 2008. What causes hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol* 17(5):455-456; discussion 457-472.
- [0332] Lima AL, Karl I, Giner T, Poppe H, Schmidt M, Presser D, Goebeler M, Bauer B. 2016. Keratinocytes and neutrophils are important sources of proinflammatory molecules in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 174(3):514-521.
- [0333] Marzano AV. 2016. Hidradenitis suppurativa, neutrophilic dermatoses and autoinflammation: what's the link? *Br J Dermatol* 174(3):482-483.
- [0334] Marzano AV, Ceccherini I, Gattorno M, Fanoni D, Caroli F, Rusmini M, Grossi A, De Simone C, Borghi OM, Meroni PL and others. 2014. Association of pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) shares genetic and cytokine profiles with other autoinflammatory diseases. *Medicine (Baltimore)* 93(27):e187.

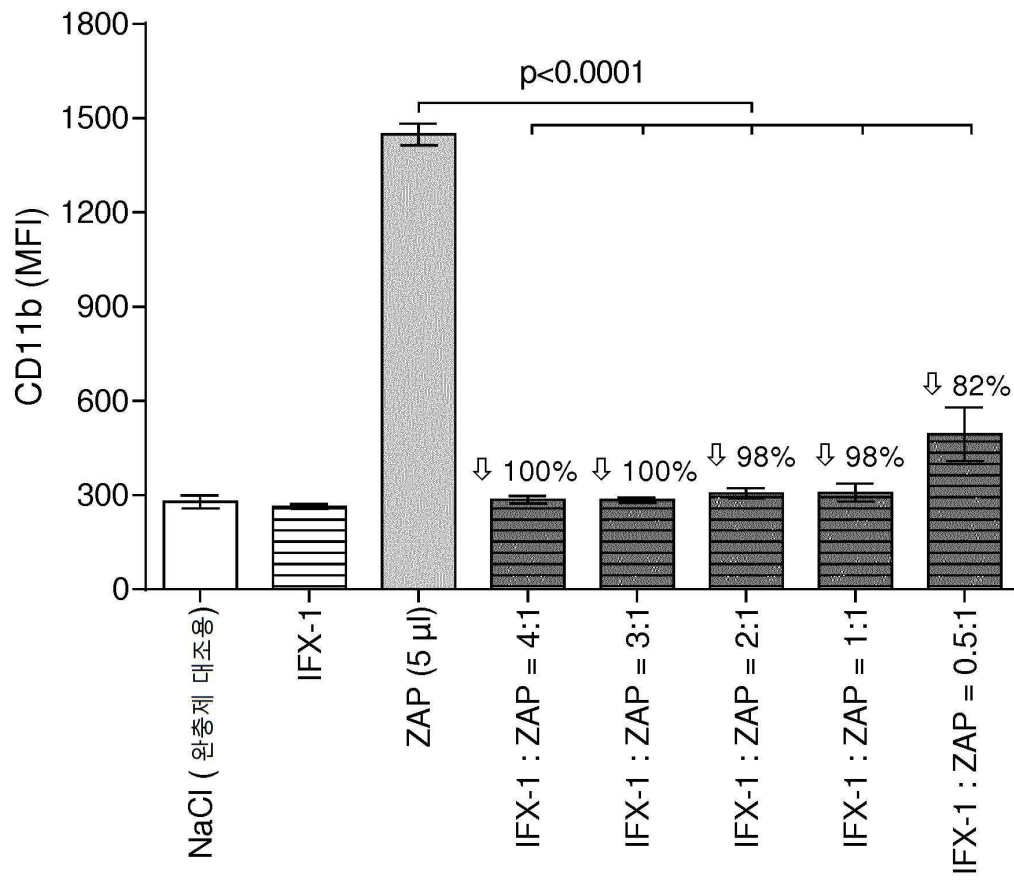
- [0335] Nemeth T, Mocsai A. 2012. The role of neutrophils in autoimmune diseases. *Immunol Lett* 143(1):9-19.
- [0336] Nemeth T, Mocsai A, Lowell CA. 2016. Neutrophils in animal models of autoimmune disease. *Semin Immunol* 28(2):174-186.
- [0337] Pawaria S, Ramani K, Maers K, Liu Y, Kane LP, Levesque MC, Biswas PS. 2014. Complement component C5a permits the coexistence of pathogenic Th17 cells and type I IFN in lupus. *J Immunol* 193(7):3288-3295.
- [0338] Prat L, Bouaziz JD, Wallach D, Vignon-Pennamen MD, Bagot M. 2014. Neutrophilic dermatoses as systemic diseases. *Clin Dermatol* 32(3):376-388.
- [0339] Revuz J. 2009. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23(9):985-998.
- [0340] Riedemann NC, Guo RF, Neff TA, Laudes IJ, Keller KA, Sarma VJ, Markiewski MM, Mastellos D, Strey CW, Pierson CL and others. 2002. Increased C5a receptor expression in sepsis. *J Clin Invest* 110(1):101-108.
- [0341] Rittirsch D, Flierl MA, Nadeau BA, Day DE, Huber-Lang M, Mackay CR, Zetoune FS, Gerard NP, Cianflone K, Kohl J and others. 2008. Functional roles for C5a receptors in sepsis. *Nat Med* 14(5):551-557.
- [0342] Slade DE, Powell BW, Mortimer PS. 2003. Hidradenitis suppurativa: pathogenesis and management. *Br J Plast Surg* 56(5):451-461.
- [0343] Strainic MG, Shevach EM, An F, Lin F, Medof ME. 2013. Absence of signaling into CD4(+) cells via C3aR and C5aR enables autoinductive TGF-beta1 signaling and induction of Foxp3(+) regulatory T cells. *Nat Immunol* 14(2):162-171.
- [0344] Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S, Katoulis A, Papadavid E, Netea MG, Dinarello CA, van der Meer JW, Rigopoulos D, Giamarellos-Bourboulis EJ. 2016. Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 152(1):52-59.
- [0345] Ward PA. 2009. Functions of C5a receptors. *J Mol Med (Berl)* 87(4):375-378.
- [0346] Wollina U, Koch A, Heinig B, Kittner T, Nowak A. 2013. Acne inversa (Hidradenitis suppurativa): A review with a focus on pathogenesis and treatment. *Indian Dermatol Online J* 4(1):2-11.
- [0347] Xu R, Wang R, Han G, Wang J, Chen G, Wang L, Li X, Guo R, Shen B, Li Y. 2010. Complement C5a regulates IL-17 by affecting the crosstalk between DC and gammadelta T cells in CLP-induced sepsis. *Eur J Immunol* 40(4):1079-1088.

도면

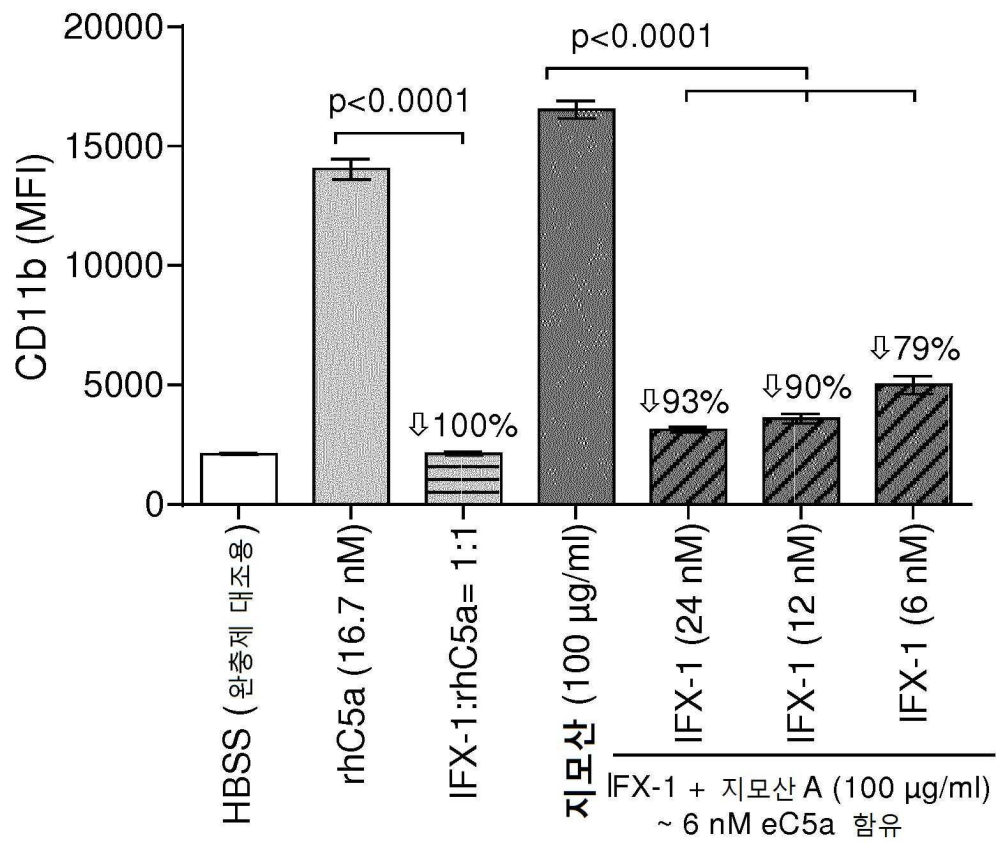
도면1



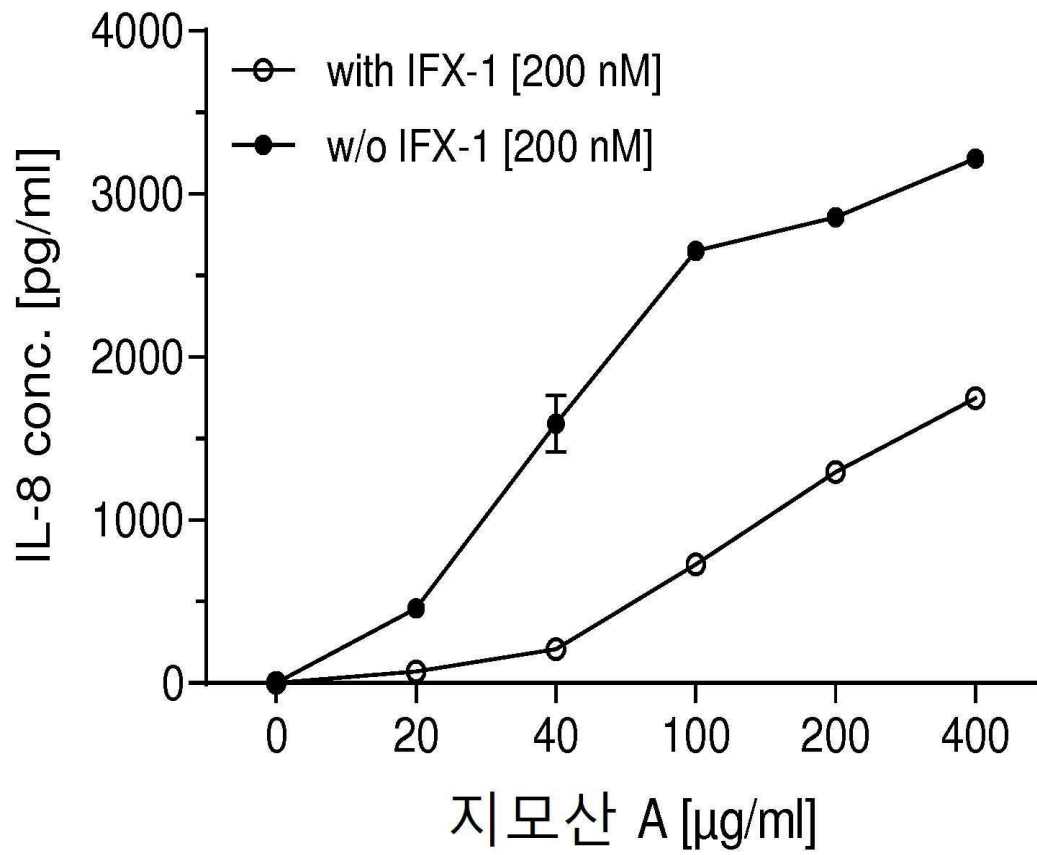
도면2



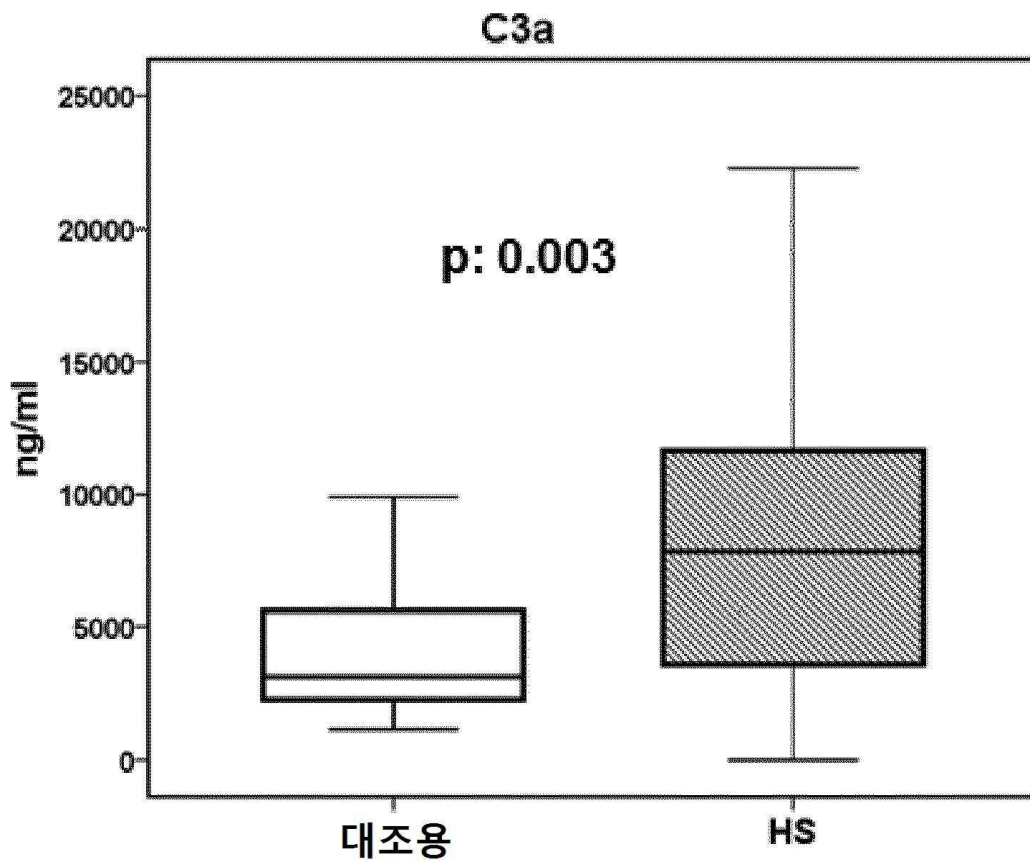
도면3



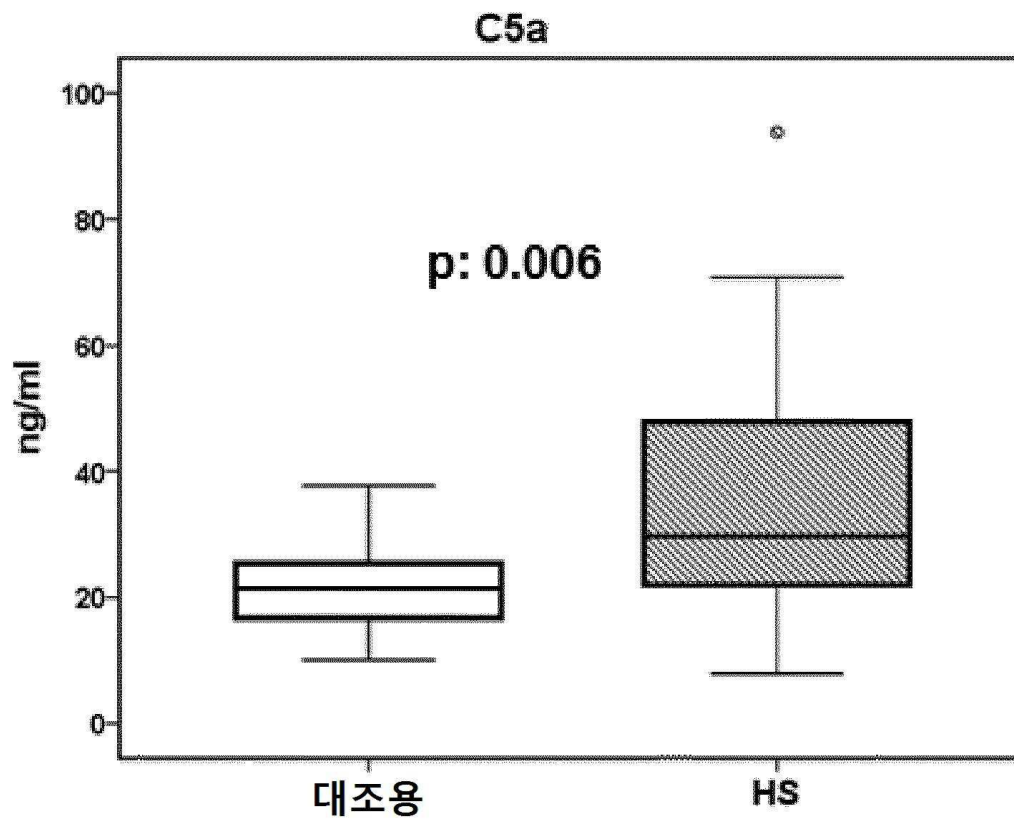
도면4



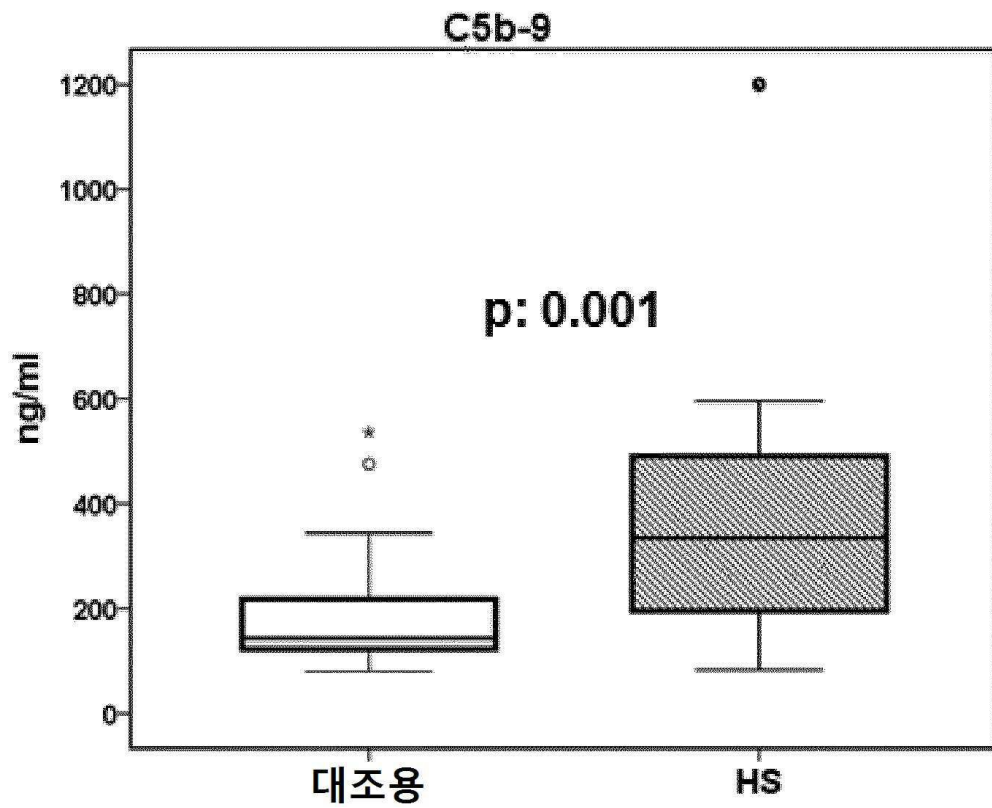
도면5a



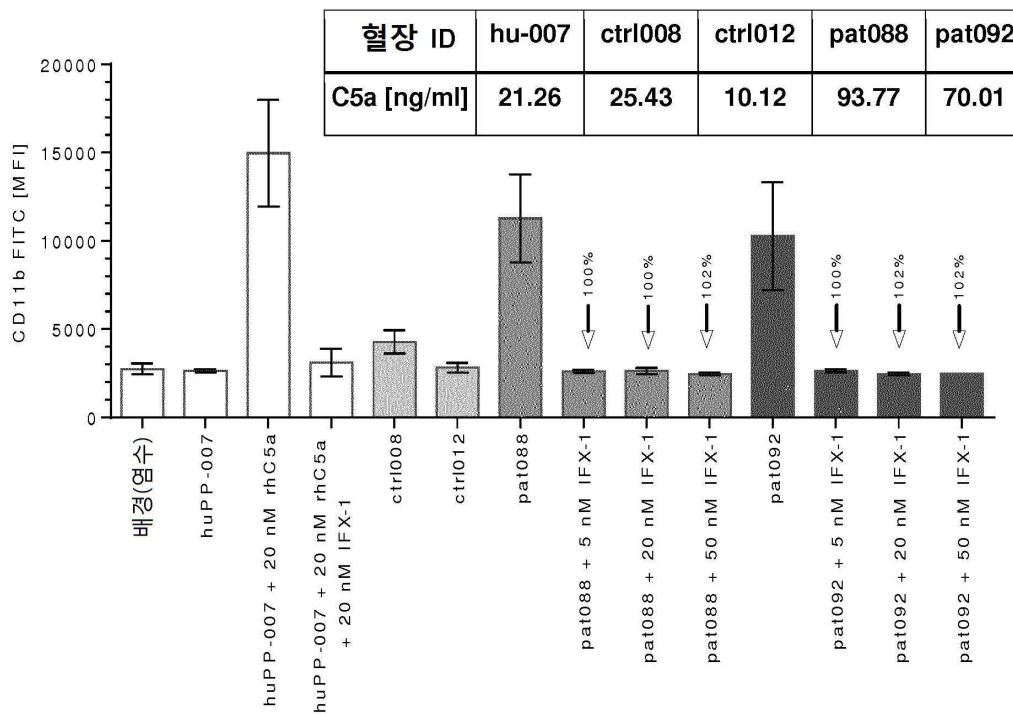
도면5b



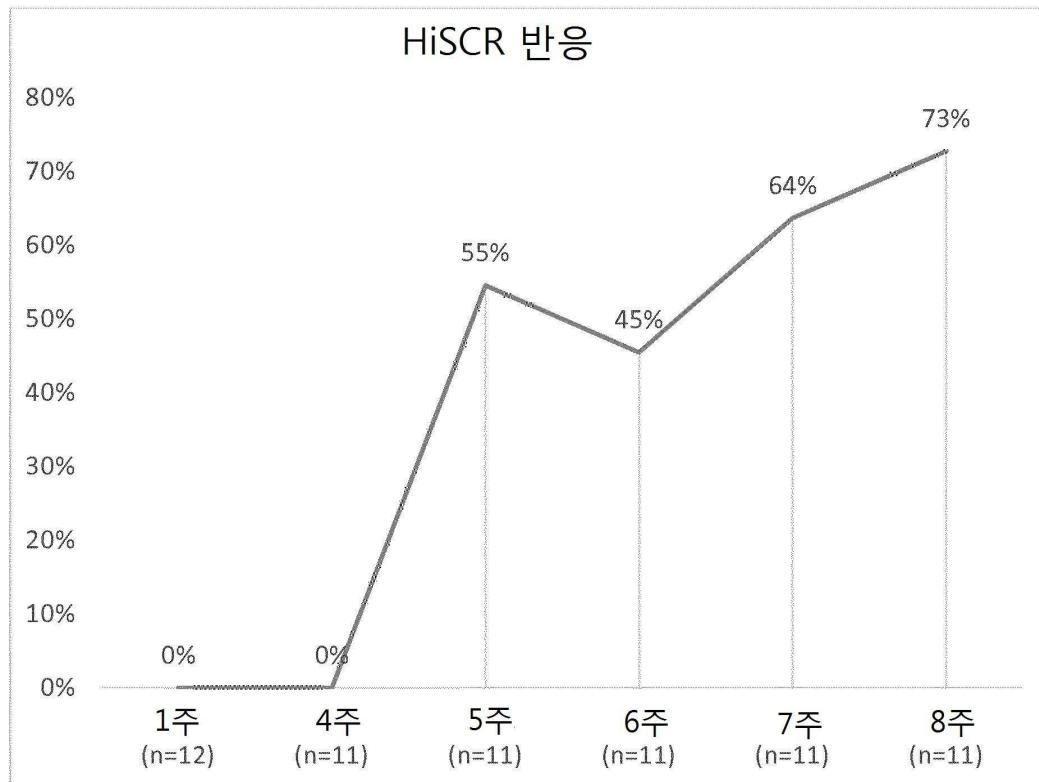
도면5c



도면6



도면7



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> INFLARX GMBH

<120> TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES WITH INHIBITORS OF C5A ACTIVITY

<130> IPA191252-DE

<150> EP 17164573.2

<151> 2017-04-03

<150> EP 17177657.8

<151> 2017-06-23

<150> EP 17189938.8

<151> 2017-09-07

<160> 34

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 74

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Thr Leu Gln Lys Lys Ile Glu Glu Ile Ala Ala Lys Tyr Lys His Ser

1 5 10 15

Val Val Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Cys Val Asn Asn Asp Glu

20 25 30

Thr Cys Glu Gln Arg Ala Ala Arg Ile Ser Leu Gly Pro Arg Cys Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ile Ser His Lys Asp Met Gln Leu Gly Arg

65 70

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Asn Asp Glu Thr Cys Glu Gln Arg Ala

1 5

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Ser His Lys Asp Met Gln Leu

1 5

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Asp Glu Thr Cys Glu Gln Arg

1 5

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

His Lys Asp Met Gln

1 5

<210> 6

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IFX-1 CDR3 heavy chain

<400> 6

Cys Ala Arg Gly Asn Asp Gly Tyr Tyr Gly Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 7

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> INab708 CDR3 heavy chain

<400> 7

Cys Thr Arg Arg Gly Leu Tyr Asp Gly Ser Ser Tyr Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 8

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IFX-1 CDR3 light chain

<400> 8

Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Tyr Thr

1 5 10

<210> 9

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> INab708 CDR3 light chain

<400> 9

Cys Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Leu Thr

1 5 10

<210> 10

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IFX-1 CDR2 heavy chain

<400> 10

Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Ser Arg Leu Asp Gln

1 5 10

<

210> 11

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> INab708 CDR2 heavy chain

<400> 11

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

1 5 10

<210> 12

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IFX-1 CDR2 light chain

<400> 12

Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu

1 5

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> INab708 CDR2 light chain

<400> 13

Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu

1 5

<210> 14

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IFX-1 CDR1 heavy chain

<400> 14

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Phe Trp Met Asp

1 5 10

<210> 15

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> INab708 CDR1 heavy chain

<400> 15

Cys Lys Ala Thr Gly Asn Thr Phe Ser Gly Tyr Trp Ile Glu

1 5 10

<210> 16

<211>

> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IFX-1 CDR1 light chain

<400> 16

Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Lys

1 5 10 15

<210> 17

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> INab708 CDR1 light chain

<400> 17

Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn

1 5 10 15

<210> 18

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IFX-1 FR1 heavy chain

<400> 18

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser

20

<210> 19

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IFX-1 FR2 heavy chain

<400> 19

Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg

1 5 10 15

<210> 20

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IFX-1 FR3 heavy chain

<400> 20

Arg Phe Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr

1 5 10 15

Val Tyr Met Gln Leu Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr

20 25 30

Tyr

<210> 21

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IFX-1 FR4 heavy chain

<400> 21

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 22

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IFX-1 FR1 light chain

<400> 22

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser

20

<210> 23

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IFX-1 FR2 light chain

<400> 23

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu

1 5 10

<210> 24

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IFX-1 FR3 light chain

<400> 24

Gln Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

1 5 10 15
Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
 20 25 30
Tyr

<210> 25

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IFX-1 FR4 light chain

<400> 25

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 26

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> INab708 FR1 heavy chain

<400> 26

Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Ile Ser

20

<210> 27

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> INab708 FR2 heavy chain

<400> 27

Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu

1 5 10 15

<210> 28

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> INab708 FR3 heavy chain

<400> 28

Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr

1 5 10 15

Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr

20 25 30

Tyr

<210> 29

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> INab708 FR4 heavy chain

<400> 29

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

1 5 10

<210> 30

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> INab708 FR1 light chain

<400> 30

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser

20

<210> 31

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> INab708 FR2 light chain

<400> 31

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu

1 5 10

<210> 32

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> INab708 FR3 light chain

<400> 32

Gly Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

1 5 10 15

Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Val Ala Ala Thr Tyr

20 25 30

Tyr

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> INab708 FR4 light chain

<400> 33

Phe Gly Ala Gly Thr Leu Leu Glu Leu Lys

1 5 10

<210> 34

<211> 40

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> pegylated mixed L-RNA/DNA-aptamer NOX-D21

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> substituted by 40 kDaPEG-aminohexyl-

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> desoxy uridine

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> desoxy uridine

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> desoxy cytidine

<400> 34

gcgauguggu ggugaaggggu uguugggugu cgacgcacgc

40