(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2023-501377
(P2023-501377A)
(43)公表日　令和5年1月18日(2023.1.18)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　39/395 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	ＮＺＮＡ	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ　43/00 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ　29/00 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	29/00	１０１	４Ｈ０４５
Ａ６１Ｐ　19/02 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	19/02		
Ａ６１Ｐ　13/12 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	13/12		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全65頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-526120(P2022-526120)
(86)(22)出願日　令和2年11月4日(2020.11.4)
(85)翻訳文提出日　令和4年6月20日(2022.6.20)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/058779
(87)国際公開番号　WO2021/091937
(87)国際公開日　令和3年5月14日(2021.5.14)
(31)優先権主張番号　62/992,319
(32)優先日　令和2年3月20日(2020.3.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/932,674
(32)優先日　令和1年11月8日(2019.11.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　503102674
アレクシオン ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， シーポート ブールバード １２１
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(72)発明者　フィロミナタン， リーナ
アメリカ合衆国 コネチカット ０６４１０， チェシャー， コッパー ビーチ ドライブ １３０
(72)発明者　メイソン， ブルース
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　高濃度抗Ｃ５抗体配合物

(57)【要約】
本開示は、高濃度の抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）を含む安定な水溶液、及び溶液を調製するための方法に関する。本開示は、溶液を用いて、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）、及び非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）を含む血栓性微小血管症（ＴＭＡ）などの補体関連障害を治療又は予防するための方法も提供する。更なる特徴は、溶液のうちの１つ以上を含有する治療用キットである。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、
（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、
（ｃ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、
（ｄ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、
（ｅ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び
（ｆ）注射用の水を含む安定な水溶液であって、
前記溶液は、約７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される、安定な水溶液。
【請求項２】
（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、
（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、
（ｃ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、
（ｄ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、
（ｅ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び
（ｆ）注射用の水からなる安定な水溶液であって、
前記溶液は、約７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される、安定な水溶液。
【請求項３】
（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、
（ｂ）約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、
（ｃ）約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、
（ｄ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、
（ｆ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、
（ｇ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び
（ｈ）注射用の水を含む安定な水溶液であって、
前記溶液は、約７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される、安定な水溶液。
【請求項４】
（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、
（ｂ）約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、
（ｃ）約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、
（ｄ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、
（ｆ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、
（ｇ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び
（ｈ）注射用の水からなる安定な水溶液であって、
前記溶液は、約７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される、安定な水溶液。
【請求項５】
（ａ）１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、
（ｂ）３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、
（ｃ）１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、
（ｄ）０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、
（ｆ）２５ｍＭのＬ－アルギニン、
（ｇ）５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び
（ｈ）注射用の水からなる安定な水溶液であって、
前記溶液は、７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される、安定な水溶液。
【請求項６】

（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、
（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、
（ｃ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、
（ｄ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、
（ｅ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び
（ｆ）注射用の水を含む安定な水溶液であって、
前記溶液は、約７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される、安定な水溶液。
【請求項７】
（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、
（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、
（ｃ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、
（ｄ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、
（ｅ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び
（ｆ）注射用の水からなる安定な水溶液であって、
前記溶液は、約７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される、安定な水溶液。
【請求項８】
（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、
（ｂ）約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、
（ｃ）約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、
（ｄ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、
（ｆ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、
（ｇ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び
（ｈ）注射用の水を含む安定な水溶液であって、
前記溶液は、約７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される、安定な水溶液。
【請求項９】
（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、
（ｂ）約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、
（ｃ）約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、
（ｄ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、
（ｆ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、
（ｇ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び
（ｈ）注射用の水からなる安定な水溶液であって、
前記溶液は、約７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される、安定な水溶液。
【請求項１０】
（ａ）１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、
（ｂ）３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、
（ｃ）１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、
（ｄ）０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、
（ｆ）２５ｍＭのＬ－アルギニン、
（ｇ）５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び
（ｈ）注射用の水からなる安定な水溶液であって、
前記溶液は、７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される、安定な水溶液。
【請求項１１】
前記溶液は滅菌である、請求項１～１０のいずれか一項に記載の安定な水溶液。
【請求項１２】

前記溶液は滅菌で半透明の清澄～帯黄色である防腐剤フリー溶液である、請求項１～１１のいずれか一項に記載の安定な水溶液。
【請求項１３】
前記溶液は１８ヶ月の貯蔵寿命を有する、請求項１～１２のいずれか一項に記載の安定な水溶液。
【請求項１４】
ラブリズマブは、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも６ヶ月間、ＳＥＣ－ＨＰＬＣによって判定して少なくとも９７％のモノマー性を維持する、請求項１～１３のいずれか一項に記載の安定な水溶液。
【請求項１５】
ＳＥＣ－ＨＰＬＣによって判定して、前記溶液中のラブリズマブの３％未満が凝集化する、請求項１～１４のいずれか一項に記載の安定な水溶液。
【請求項１６】
前記溶液は投与の前に５０ｍｇ／ｍＬのラブリズマブの濃度に希釈される、請求項１～１５のいずれか一項に記載の安定な水溶液。
【請求項１７】
前記溶液は投与の前に生理食塩水（０．９％塩化ナトリウム）で希釈される、請求項１６に記載の安定な水溶液。
【請求項１８】
前記溶液は希釈後２℃～８℃（３６°Ｆ～４６°Ｆ）で最大２４時間安定である、請求項１６又は１７に記載の安定な水溶液。
【請求項１９】
前記溶液は静脈内注入による投与に好適である、請求項１～１８のいずれか一項に記載の安定な水溶液。
【請求項２０】
補体関連疾患を患うヒト患者を治療する方法であって、前記補体関連疾患を治療するのに有効な量の請求項１～１９のいずれか一項に記載の安定な水溶液を前記患者に投与することを含む、方法。
【請求項２１】
前記補体関連疾患が、関節リウマチ、抗リン脂質抗体症候群、ループス腎炎、虚血再灌流傷害、血栓性微小血管症（ＴＭＡ）、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、典型溶血性尿毒症症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）、デンスデポジット病、視神経脊髄炎、多巣性運動ニューロパチー、多発性硬化症、黄斑変性症、ＨＥＬＬＰ症候群、自発性流産、血栓性血小板減少性紫斑病、微量免疫性血管炎、表皮水疱症、習慣性流産、外傷性脳損傷、心筋炎、脳血管障害、末梢血管障害、腎血管障害、腸間膜／腸血管障害、血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎、全身性紅斑性狼瘡関連血管炎、関節リウマチ関連血管炎、免疫複合体血管炎、高安病、拡張型心筋症、糖尿病性血管症、川崎病、静脈気体塞栓、ステント留置後再狭窄、回転アテローム切除術、経皮経管冠動脈拡張術、重症筋無力症、寒冷凝集素症、皮膚筋炎、発作性寒冷血色素尿症、抗リン脂質症候群、グレーブス病、アテローム性動脈硬化症、アルツハイマー病、全身炎症反応敗血症、敗血性ショック、脊髄損傷、糸球体腎炎、移植片拒絶反応、橋本甲状腺炎、Ｉ型糖尿病、乾癬、天疱瘡、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、グッドパスチャー症候群、ドゴー病、及び劇症型抗リン脂質症候群からなる群から選択される、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記補体関連疾患はＴＭＡである、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記補体関連疾患はａＨＵＳである、請求項２１に記載の方法。
【請求項２４】
前記補体関連疾患はＰＮＨである、請求項２１に記載の方法。

【請求項２５】
ＰＮＨを患うヒト患者を治療する方法であって、前記患者に安定な水溶液を投与することを含み、前記安定な水溶液は約７．４のｐＨを有し、約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、約２５ｍＭのＬ－アルギニン、約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び注射用の水を含むか、或いはこれらからなり、
前記安定な水溶液は、
（ｅ）１日目に、
体重が≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇの患者に対して２，４００ｍｇ、
体重が≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇの患者に対して２，７００ｍｇ、又は
体重が≧１００ｋｇの患者に対して３，０００ｍｇの用量で；
並びに
（ｂ）１５日目、及びその後８週間ごとに、
体重が≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇの患者に対して３，０００ｍｇ、
体重が≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇの患者に対して３，３００ｍｇ、又は
体重が≧１００ｋｇの患者に対して３，６００ｍｇの用量で、前記ヒト患者に投与される、方法。
【請求項２６】
前記安定な水溶液は、体重が≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に２，４００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後８週間ごとに３，０００ｍｇの用量で投与される、請求項２５に記載の方法。
【請求項２７】
前記安定な水溶液は、体重が≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇのヒト患者に対して、１日目に２，７００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後８週間ごとに３，３００ｍｇの用量で投与される、請求項２５に記載の方法。
【請求項２８】
前記安定な水溶液は、体重が≧１００ｋｇのヒト患者に対して、１日目に３，０００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後８週間ごとに３，６００ｍｇの用量で投与される、請求項２５に記載の方法。
【請求項２９】
ａＨＵＳを患うヒト患者を治療する方法であって、前記患者に安定な水溶液を投与することを含み、前記安定な水溶液は約７．４のｐＨを有し、約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、約２５ｍＭのＬ－アルギニン、約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び注射用の水を含むか、或いはこれらからなり、
前記安定な水溶液は、
（ｆ）１日目に、
体重が≧５ｋｇ～＜１０ｋｇの患者に対して６００ｍｇ、
体重が≧１０ｋｇ～＜２０ｋｇの患者に対して６００ｍｇ、
体重が≧２０ｋｇ～＜３０ｋｇの患者に対して９００ｍｇ、
体重が≧３０ｋｇ～＜４０ｋｇの患者に対して１，２００ｍｇ、
体重が≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇの患者に対して２，４００ｍｇ、
体重が≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇの患者に対して２，７００ｍｇ、又は
体重が≧１００ｋｇの患者に対して３，０００ｍｇの用量で；並びに
（ｂ）１５日目、及びその後４又は８週間ごとに、
体重が≧５ｋｇ～＜１０ｋｇの患者に対して３００ｍｇ、
体重が≧１０ｋｇ～＜２０ｋｇの患者に対して６００ｍｇ、
体重が≧２０ｋｇ～＜３０ｋｇの患者に対して２，１００ｍｇ、
体重が≧３０ｋｇ～＜４０ｋｇの患者に対して２，７００ｍｇ、
体重が≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇの患者に対して３，０００ｍｇ、

体重が≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇの患者に対して３，３００ｍｇ、又は
体重が≧１００ｋｇの患者に対して３，６００ｍｇの用量で、前記ヒト患者に投与される、方法。
【請求項３０】
前記安定な水溶液は、体重が≧５ｋｇ～＜１０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に６００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後４週間ごとに３００ｍｇの用量で投与される、請求項２９に記載の方法。
【請求項３１】
前記安定な水溶液は、体重が≧１０ｋｇ～＜２０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に６００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後４週間ごとに６００ｍｇの用量で投与される、請求項２９に記載の方法。
【請求項３２】
前記安定な水溶液は、体重が≧２０ｋｇ～＜３０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に９００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後８週間ごとに２，１００ｍｇの用量で投与される、請求項２９に記載の方法。
【請求項３３】
前記安定な水溶液は、体重が≧３０ｋｇ～＜４０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に１，２００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後８週間ごとに２，７００ｍｇの用量で投与される、請求項２９に記載の方法。
【請求項３４】
前記安定な水溶液は、体重が≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に２，４００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後８週間ごとに３，０００ｍｇの用量で投与される、請求項２９に記載の方法。
【請求項３５】
前記安定な水溶液は、体重が≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇのヒト患者に対して、１日目に２，７００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後８週間ごとに３，３００ｍｇの用量で投与される、請求項２９に記載の方法。
【請求項３６】
前記安定な水溶液は、体重が≧１００ｋｇのヒト患者に対して、１日目に３，０００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後８週間ごとに３，６００ｍｇの用量で投与される、請求項２９に記載の方法。
【請求項３７】
安定な水溶液は、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアルで供給される、請求項２０～３６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３８】
安定な水溶液は、１，１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアルで供給される、請求項２０～３６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３９】
前記安定な水溶液は静脈内注入によって投与される、請求項２０～３６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４０】
（ｉ）請求項１～１９のいずれか一項に記載の安定な水溶液、及び
（ｉｉ）使用説明書を備える治療用キット。
【請求項４１】
（ｉ）請求項１～１９のいずれか一項に記載の安定な水溶液、
（ｉｉ）生理食塩水（０．９％塩化ナトリウム）、及び
（ｉｉｉ）使用説明書を備える治療用キット。
【請求項４２】
（ｉ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、約０．０５ｗ／ｖ％のポリソル

ベート８０、約２５ｍＭのＬ－アルギニン、及び約５０ｍｇ／ｍＬのスクロースを含むか或いはこれらからなる配合物、
（ｉｉ）生理食塩水（０．９％塩化ナトリウム）、並びに
（ｉｉｉ）使用説明書を備える治療用キット。
【請求項４３】
前記配合物は凍結乾燥されている、請求項４２に記載の治療用キット。
【請求項４４】
約１０ｍｇ／ｍＬ以下の濃度のラブリズマブ、約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、約２５ｍＭのＬ－アルギニン、約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び注射用の水を含む安定な水溶液を生産するための方法であって、
ｉ）約１０ｍｇ／ｍＬのラブリズマブを含む第１の水溶液を提供することと、
ｉｉ）前記第１の水溶液を、ｐＨ７．４で約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、約２５ｍＭのＬ－アルギニン、約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び注射用の水の配合物中にダイアフィルトレーションし、それにより第２の水溶液を生産することと、
ｉｉｉ）前記第２の水溶液を濃縮して、約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、約２５ｍＭのＬ－アルギニン、約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び注射用の水を含む安定な水溶液を生産することと、を含む、方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、それぞれが参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、２０１９年１１月８日出願の米国仮特許出願第６２／９３２，６７４号明細書、及び２０２０年３月２０日出願の米国特許仮出願第６２／９９２，３１９号明細書の利益を主張するものである。
【背景技術】
【０００２】
治療用抗体は、患者への投与に適し、且つ貯蔵及びその後の使用の間にその安定性を維持するように配合されなければならない。例えば、水溶液中の治療用抗体は、溶液が適切に配合されない限り、分解、凝集、又は望ましくない化学的改質をする傾向がある。液体配合物中の抗体の安定性は、配合物に使用される賦形剤の種類、及び賦形剤の量、及び互いに対する比率に依存する。更に、水性抗体配合物を調製する際は粘度及び視覚的品質も考慮に入れなければならない。したがって、治療用抗体を配合する際は、安定性を維持し、適切な濃度の抗体を含有し、好適な粘度を有し、患者に都合よく投与することができる配合物を考案するために相当な配慮が払われなければならない。
【０００３】
抗Ｃ５抗体は当該技術分野で既知である。しかしながら、当該技術分野で、十分に安定であり、且つ患者、例えば、ＰＮＨ又はａＨＵＳなどの補体関連障害を患い、実質的な病的状態及び死亡のリスクを有する患者への投与に好適な抗Ｃ５抗体を含む新規な医薬配合物に対するニーズが依然として存在する。したがって、本発明の目的は、補体関連障害を患う患者を治療するための改善された配合物及び方法を提供することである。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００４】
本明細書で、ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）（別名「抗体ＢＮＪ４４１」及び「ＡＬＸＮ１２１０」）などの安定した高濃度の抗Ｃ５抗体水溶液、並びに配合物を製造及び使用するための方法を提供した。本開示は、態様の中でもとりわけ、高濃

度溶液中でラブリズマブの物理的及び機能的安定性をかなりの時間維持するのに好適な配合物条件を提供する。

【０００５】

安定した高濃度の抗Ｃ５抗体水溶液（例えばラブリズマブ）の利点は非常に多い。第１に、抗体を患者に少量で投与することが必要な治療用途の場合、治療効力は、その少量中で投与することが可能な抗体の量に依存することが多い。

【０００６】

更に、本明細書に記載される水溶液を生産するための方法は、凍結乾燥工程を必要とせず、特徴となる凍結乾燥材料からの再構成が必要な高濃度水溶液も必要としない。本発明で特徴となる高濃度抗体溶液は、再構成された凍結乾燥抗体配合物に勝るいくつかの利点を提供する。第１に、医師は、凍結乾燥した抗体溶液を現地で無菌的に再構成しなくてはならず、このため溶液が投与前に微生物汚染される可能性が増加する。更に、再構成には、再構成容器に収容される全ての固形分が溶液中に適切に溶解したことを確実にするための相当な配慮が必要である。したがって、本明細書で提供される高濃度水溶液は、治療用抗体を必要とする患者に治療用抗体を送達するための迅速、容易、安全、且つ効率的な手段を、医師、介護人、及び／又は患者に提供する。

【０００７】

高濃度配合物のその他の利点としては、例えば、バルク貯蔵の空間及び／又は生成物充填の回数が低減することによる製造コストの節約が挙げられる。加えて、貯蔵寿命の長い生成物を生産する能力のために、最終的に必要な生産工程が少なくなり、このため最終的に高濃度治療用抗体の製造者及び消費者のコストは減少する。

【０００８】

例示的な抗Ｃ５抗体は、それぞれ配列番号１４及び１１に示される配列を有する重鎖及び軽鎖を含むラブリズマブ、又はその抗原結合フラグメント及びバリアントである。その他の実施形態では、抗体は、ラブリズマブの重鎖及び軽鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）又は可変領域（ＶＲ）を含む。したがって、一実施形態では、抗体は、配列番号１２に示される配列を有するラブリズマブの重鎖可変（ＶＨ）領域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ドメイン、並びに配列番号８に示される配列を有するラブリズマブの軽鎖可変（ＶＬ）領域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号１９、１８、及び３に記載されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３重鎖配列、並びにそれぞれ配列番号４、５、及び６に記載されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３軽鎖配列を含む。

【０００９】

別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号１２及び配列番号８に記載のアミノ酸配列を有するＶＨ及びＶＬ領域を含む。

【００１０】

別の実施形態では、抗体は、配列番号１３に記載される重鎖定常領域を含む。

【００１１】

別の実施形態では、抗体は、ヒト新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）に結合するバリアントヒトＦｃ定常領域を含み、ここでバリアントヒトＦｃ　ＣＨ３定常領域は、それぞれＥＵナンバリングで、天然ヒトＩｇＧ　Ｆｃ定常領域のメチオニン４２８及びアスパラギン４３４に対応する残基においてＭｅｔ－４２９－Ｌｅｕ及びＡｓｎ－４３５－Ｓｅｒ置換を含む。

【００１２】

別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号１９、１８、及び３に記載されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３重鎖配列並びにそれぞれ配列番号４、５、及び６に記載されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３軽鎖配列、並びにヒト新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）に結合するバリアントヒトＦｃ定常領域を含み、ここでバリアントヒトＦｃ　ＣＨ３定常領域は、それぞれＥＵナンバリングで、天然ヒトＩｇＧ　Ｆｃ定常領域のメチオニン４２８及びアスパラギン４３４に対応する残基においてＭｅｔ－４２９－Ｌｅｕ及びＡｓｎ

－４３５－Ｓｅｒ置換を含む。

【００１３】

別の実施形態では、抗体は、上記の抗体と、Ｃ５上の同じエピトープとの結合について競合し、且つ／又はＣ５上の同じエピトープに結合する。別の実施形態では、抗体は、上記の抗体と少なくとも約９０％の可変領域アミノ酸配列同一性を有する（例えば、配列番号１２及び／又は配列番号８と少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％の可変領域同一性）。

【００１４】

別の実施形態では、抗体は、ｐＨ７．４及び２５℃で、０．１ｎＭ≦K_D≦１ｎＭの範囲にある親和性解離定数（K_D）でヒトＣ５に結合する。別の実施形態では、抗体は、ｐＨ６．０及び２５℃で、K_D≧１０ｎＭでヒトＣ５に結合する。更に別の実施形態では、抗体の［（ｐＨ６．０及び２５℃におけるヒトＣ５に対する抗体又はその抗原結合フラグメントのK_D）／（ｐＨ７．４及び２５℃におけるヒトＣ５に対する抗体又はその抗原結合フラグメントのK_D）］は、２５超である。

【００１５】

一態様では、安定な水溶液が提供される（例えば滅菌溶液）。別の実施形態では、安定な水溶液は、１つ以上の追加の薬剤（例えば安定化剤、緩衝剤、界面活性剤、及び／又は防腐剤）を含む。例えば、一実施形態では、安定な水溶液は安定剤を含む。例示的な安定剤としては、ポリオール、糖（例えばスクロース又はトレハロース）、アミノ酸（例えばアルギニン）、アミン、及び塩析塩（ｓａｌｔｉｎｇ　ｏｕｔ　ｓａｌｔ）が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、溶液は、２％以上１０％以下の濃度で少なくとも１つの安定化剤を含む。別の実施形態では、溶液は１０ｍＭ以上５０ｍＭ以下の濃度で少なくとも１つ以上の安定化剤を含む。別の実施形態では、安定化剤は、溶液中に少なくとも２０ｍＭ又は２０ｍＭに等しい濃度で存在する。別の実施形態では、安定化剤は、溶液中に少なくとも２５ｍＭ又は２５ｍＭに等しい濃度で存在する。別の実施形態では、安定化剤は、溶液中に少なくとも５０ｍＭ又は５０ｍＭに等しい濃度で存在する。別の実施形態では、溶液は５％のスクロースを含む。別の実施形態では、溶液は、約３０ｍｇ／ｍＬ～６０ｍｇ／ｍＬ（例えば、約３０ｍｇ／ｍＬ、３１ｍｇ／ｍＬ、３２ｍｇ／ｍＬ、３３ｍｇ／ｍＬ、３４ｍｇ／ｍｌ、３５ｍｇ／ｍｌ、３６ｍｇ／ｍＬ、３７ｍｇ／ｍＬ、３８ｍｇ／ｍＬ、３９ｍｇ／ｍＬ、４０ｍｇ／ｍＬ、４１ｍｇ／ｍＬ、４２ｍｇ／ｍＬ、４３ｍｇ／ｍＬ、４４ｍｇ／ｍＬ、４５ｍｇ／ｍＬ、４６ｍｇ／ｍＬ、４７ｍｇ／ｍＬ、４８ｍｇ／ｍＬ、４９ｍｇ／ｍＬ、５０ｍｇ／ｍＬ、５１ｍｇ／ｍＬ、５２ｍｇ／ｍＬ、５３ｍｇ／ｍＬ、５４ｍｇ／ｍＬ、５５ｍｇ／ｍＬ、５６ｍｇ／ｍＬ、５７ｍｇ／ｍＬ、５８ｍｇ／ｍＬ、５９ｍｇ／ｍＬ、又は６０ｍｇ／ｍＬ）のスクロースを含む。特定の実施形態では、溶液は５０ｍｇ／ｍＬのスクロースを含む。別の実施形態では、溶液は、２０～３０ｍＭのアルギニン（例えばＬ－アルギニン）を含む。例えば、一実施形態では、溶液は、２０ｍＭのアルギニン、２１ｍＭのアルギニン、２２ｍＭのアルギニン、２３ｍＭのアルギニン、２４ｍＭのアルギニン、２５ｍＭのアルギニン、２６ｍＭのアルギニン、２７ｍＭのアルギニン、２８ｍＭのアルギニン、２９ｍＭのアルギニン、又は３０ｍＭのアルギニンを含む。特定の実施形態では、溶液は２５ｍＭのＬ－アルギニンを含む。

【００１６】

別の実施形態では、溶液は、少なくとも１つ以上の緩衝剤を含む。洗浄溶液に含まれ得る典型的な緩衝液の非限定的な例としては、トリス（トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン）、ビス－トリス、ビス－トリスプロパン、ヒスチジン、トリエタノールアミン、ジエタノールアミン、ギ酸塩、酢酸塩、ＭＥＳ（２－（Ｎ－モルホリノ）エタンスルホン酸）、リン酸塩、ＨＥＰＥＳ（４－２－ヒドロキシエチル－１－ピペラジンエタンスルホン酸）、クエン酸塩、ＭＯＰＳ（３－（Ｎ－モルホリノ）プロパンスルホン酸）、ＴＡＰＳ（３｛［トリス（ヒドロキシメチル）メチル］アミノ｝プロパンスルホン酸）、ビシン（Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）グリシン）、トリシン（Ｎ－トリス（ヒドロキシメチル）メチルグリシン）、ＴＥＳ（２－｛［トリス（ヒドロキシメチル）メチル］ア

ミノ}エタンスルホン酸）、ＰＩＰＥＳ（ピペラジン－Ｎ，Ｎ’－ビス（２－エタンスルホン酸）、カコジル酸塩（ジメチルアルシン酸）、ＳＳＣ（クエン酸ナトリウム食塩液）、一塩基性リン酸ナトリウム、及び二塩基性リン酸ナトリウムが挙げられる。別の実施形態では、緩衝剤はアミノ酸である。アミノ酸は、例えば、アルギニン（例えばＬ－アルギニン）、ヒスチジン（例えばＬ－ヒスチジン）、セリン（例えばＬ－セリン）、及びグリシン（例えばＬ－グリシン）からなる群から選択される１つであってもよい。別の実施形態では、溶液は、２つ以上の緩衝剤を含む。特定の実施形態では、緩衝剤は、一塩基性リン酸ナトリウムである。別の特定の実施形態では、緩衝剤は、二塩基性リン酸ナトリウムである。

【００１７】

別の実施形態では、溶液は１０ｍＭ以上３００ｍＭ以下の濃度で少なくとも１つ以上の緩衝剤を含む。別の実施形態では、溶液は１０ｍＭ以上２００ｍＭ以下の濃度で少なくとも１つの緩衝剤を含む。別の実施形態では、溶液は１０ｍＭ以上１００ｍＭ以下の濃度で少なくとも１つの緩衝剤を含む。別の実施形態では、溶液は１０ｍＭ以上５０ｍＭ以下の濃度で少なくとも１つの緩衝剤を含む。別の実施形態では、溶液は２０ｍＭ以上５０ｍＭ以下の濃度で少なくとも１つの緩衝剤を含む。別の実施形態では、緩衝剤は、溶液中に少なくとも２０ｍＭ又は２０ｍＭに等しい濃度で存在する。別の実施形態では、緩衝剤は、溶液中に少なくとも２５ｍＭ又は２５ｍＭに等しい濃度で存在する。別の実施形態では、緩衝剤は、溶液中に少なくとも５０ｍＭ又は５０ｍＭに等しい濃度で存在する。特定の実施形態では、緩衝剤は、約３３．１ｍＭの濃度の一塩基性リン酸ナトリウムである。別の特定の実施形態では、緩衝剤は、約１６．５ｍＭの濃度の二塩基性リン酸ナトリウムである。

【００１８】

別の実施形態では、溶液は界面活性剤を含む。一実施形態では、配合物中の界面活性剤は非イオン性界面活性剤である。特定の実施形態では、配合物中の界面活性剤は、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、例えば、ポリソルベート２０、４０、６０、８０、又はこれらの１つ以上の組み合わせである。一実施形態では、配合物中の界面活性剤は、ポリソルベート８０（Ｔｗｅｅｎ　８０）である。溶液中の界面活性剤の濃度は、例えば０．００１％以上０．０２％以下であってもよい。例えば、界面活性剤は、配合物中に約０．００１％～約１％、又は約０．００１％～約０．５％、又は約０．０１％～約０．２％の量で存在してもよい。一実施形態では、水溶液は、界面活性剤を、少なくとも、又は約０．００１％（例えば、少なくとも、又は約０．００２、０．００３、０．００４、０．００５、０．００６、０．００７、０．００８、０．００９、０．０１、０．０２、０．０３、０．０４、０．０５、０．０６、０．０７、０．０８、０．０９、０．１、０．１１、０．１２、０．１３、０．１４、０．１５、０．１６、０．１７、０．１８、０．１９、０．２、０．２１、０．２２、０．２３、０．２４、０．２５、０．２６、０．２７、０．２８、０．２９、０．３、０．３１、０．３２、０．３３、０．３４、０．３５、０．３６、０．３７、０．３８、０．３９、０．４、０．４１、０．４２、０．４３、０．４４、０．４５、０．４６、０．４７、０．４８、０．４９、又は０．５％以上）の濃度で含有する。別の実施形態では、水溶液は、０．２％以下（例えば０．１９、０．１８、０．１７、０．１６、０．１５、０．１４、０．１３、０．１２、０．１１、０．１０、０．０９、０．０８、０．０７、０．０６、０．０５、０．０４、０．０３、０．０２、０．０１、０．００９、０．００８、０．００７、０．００６、０．００５、０．００４、０．００３、０．００２、又は０．００１％以下）の薬学的に許容される界面活性剤を含有する。特定の実施形態では、界面活性剤は０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０である。

【００１９】

別の実施形態では、溶液は注射用の水を含む。

【００２０】

別の実施形態では、ｐＨは７．０、７．１、７．２、７．３、７．４、７．５、７．６

、７．７、７．８、又は７．９である。別の実施形態では、溶液のｐＨは７．０～７．４である。別の実施形態では、溶液のｐＨは７．２～７．８である。別の実施形態では、溶液のｐＨは７．２～７．６である。特定の実施形態では、溶液のｐＨは７．４である。

【００２１】

別の実施形態では、溶液は、薬物及びその他の治療用組成物を貯蔵するのに好適な任意の容器中にある。例えば、溶液は、密封及び滅菌されたバイアル、アンプル、シリンジ、カートリッジ、又は瓶などの所定の容積を有するプラスチック又はガラス容器内に収容され得る。本発明の溶液を収容するために、例えばガラス又はプラスチックバイアルを含む様々な種類のバイアルを用いることができる。一実施形態では、バイアルは３ｍＬの単回使用バイアルである。別の実施形態では、バイアルは、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアルである。別の実施形態では、バイアルは１１ｍＬの単回使用バイアルである。別の実施形態では、バイアルは、１，１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアルである。

【００２２】

別の実施形態では、溶液は投与の前に希釈される。例えば、一実施形態では、溶液は投与の前に生理食塩水（０．９％塩化ナトリウム）で希釈される。別の実施形態では、溶液は投与の前に５０±１５ｍｇ／ｍＬのラブリズマブ（例えば、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５ｍｇ／ｍＬのラブリズマブ）の濃度に希釈される。特定の実施形態では、溶液は投与の前に約５０ｍｇ／ｍＬのラブリズマブの濃度に希釈される。別の実施形態では、溶液は希釈後２℃～８℃（３６°Ｆ～４６°Ｆ）で最大２４時間安定である。別の実施形態では、例えば溶液をナトリウム制限（例えば低ナトリウム）食事療法中の患者に投与するときなど、食塩水（例えば塩化ナトリウム）の量を任意選択的に低減してもよい。

【００２３】

一実施形態では、安定な水溶液は、抗Ｃ５抗体、例えばラブリズマブの他に７種以下の剤を含む。別の実施形態では、安定な水溶液は、抗Ｃ５抗体、例えばラブリズマブの他に６種以下の剤を含む。別の実施形態では、安定な水溶液は、抗Ｃ５抗体、例えばラブリズマブの他に５種以下の剤を含む。別の実施形態では、安定な水溶液は、抗Ｃ５抗体、例えばラブリズマブの他に４種以下の剤を含む。別の実施形態では、安定な水溶液は、抗Ｃ５抗体、例えばラブリズマブの他に３種以下の剤を含む。別の実施形態では、安定な水溶液は、抗Ｃ５抗体、例えばラブリズマブの他に２種以下の剤を含む。別の実施形態では、安定な水溶液は、抗Ｃ５抗体、例えばラブリズマブの他に１種以下の剤を含む。

【００２４】

別の実施形態では、安定な水溶液は、１００±２０（例えば、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、又は１２０）ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、５０±１５（例えば、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、又は６５）ｍＭのリン酸緩衝液、５±３（例えば２、３、４、５、６、７、又は８）％のスクロース、及び２５±１０（例えば１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、又は３５）ｍＭのアルギニンを含むか又はこれからなり、ここで溶液は７．４±０．５（例えば６．９、７、７．１、７．２、７．３、７．４、７．５、７．６、７．７、７．８、又は７．９）のｐＨを有する。

【００２５】

一実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、（ｃ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０

、（ｄ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｅ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び（ｆ）注射用の水を含み、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【００２６】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、（ｃ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｄ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｅ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び（ｆ）注射用の水からなり、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【００２７】

一実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、（ｃ）０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｄ）２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｅ）５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び（ｆ）注射用の水からなり、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【００２８】

一実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、（ｃ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｄ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｅ）約５ｗ／ｖ％のスクロース、及び（ｆ）注射用の水を含み、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【００２９】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、（ｃ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｄ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｅ）約５ｗ／ｖ％のスクロース、及び（ｆ）注射用の水からなり、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【００３０】

一実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、（ｃ）０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｄ）２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｅ）５ｗ／ｖ％のスクロース、及び（ｆ）注射用の水からなり、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【００３１】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、（ｃ）約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、（ｄ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｆ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｇ）約５ｗ／ｖ％のスクロース、及び（ｈ）注射用の水を含み、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【００３２】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、（ｃ）約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、（ｄ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｆ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｇ）約５ｗ／ｖ％のスクロース、及び（ｈ）注射用の水からなり、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【００３３】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、（ｃ）１６．５ｍＭの二塩基性リン酸

ナトリウム、（ｄ）０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｆ）２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｇ）５ｗ／ｖ％のスクロース、及び（ｈ）注射用の水からなり、ここで溶液は、７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【００３４】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、（ｃ）約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、（ｄ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｆ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｇ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び（ｈ）注射用の水を含み、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【００３５】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、（ｃ）約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、（ｄ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｆ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｇ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び（ｈ）注射用の水からなり、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【００３６】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、（ｃ）１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、（ｄ）０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｆ）２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｇ）５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び（ｈ）注射用の水からなり、ここで溶液は、７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【００３７】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、（ｃ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｄ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｅ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び（ｆ）注射用の水を含み、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【００３８】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、（ｃ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｄ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｅ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び（ｆ）注射用の水からなり、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【００３９】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、（ｃ）０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｄ）２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｅ）５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び（ｆ）注射用の水からなり、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【００４０】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、（ｃ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｄ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｅ）約５ｗ／ｖ％のスクロース、及び（ｆ）注射用の水を含み、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【００４１】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、（ｃ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｄ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｅ）約５ｗ／ｖ％のスクロース、及び（ｆ）注射用の水からなり、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【００４２】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、（ｃ）０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｄ）２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｅ）５ｗ／ｖ％のスクロース、及び（ｆ）注射用の水からなり、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【００４３】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、（ｃ）約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、（ｄ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｆ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｇ）約５ｗ／ｖ％のスクロース、及び（ｈ）注射用の水を含み、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【００４４】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、（ｃ）約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、（ｄ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｆ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｇ）約５ｗ／ｖ％のスクロース、及び（ｈ）注射用の水からなり、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【００４５】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、（ｃ）１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、（ｄ）０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｆ）２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｇ）５ｗ／ｖ％のスクロース、及び（ｈ）注射用の水からなり、ここで溶液は、７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【００４６】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、（ｃ）約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、（ｄ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｆ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｇ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び（ｈ）注射用の水を含み、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【００４７】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、（ｃ）約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、（ｄ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｆ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｇ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び（ｈ）注射用の水からなり、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【００４８】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、（ｃ）１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、（ｄ）０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｆ）２５ｍＭのＬ－アル

ギニン、（ｇ）５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び（ｈ）注射用の水からなり、ここで溶液は、７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【００４９】

別の実施形態では、安定な水溶液は滅菌である。別の実施形態では、溶液は滅菌で半透明の清澄～帯黄色である防腐剤フリー溶液である。別の実施形態では、溶液は１８ヶ月の貯蔵寿命を有する。

【００５０】

本明細書に記載される溶液は、任意の好適な投与方法用に配合され得る。一実施形態では、溶液は非経口的方法による投与用に配合される（例えば、静脈内、皮下、腹腔内、又は筋肉内注射）。特定の実施形態では、溶液は皮下投与用に配合される。例えば、一実施形態では、安定な水溶液は、１００ｍｇ／ｍＬの濃度の抗Ｃ５抗体を含み、且つ皮下投与用に配合される。別の特定の実施形態では、溶液は（例えば静脈内注入を介した）静脈内投与用に配合される。例えば、一実施形態では、安定な水溶液は、１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブを含み、且つ静脈内注入用に配合される。

【００５１】

本明細書に記載される溶液のうちいずれかの一実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも６ヶ月間、ＳＥＣ－ＨＰＬＣ（例えばゲル透過ＨＰＬＣ）によって判定して少なくとも９５（例えば少なくとも９６、９７、９８、又は９９）％のモノマー性を維持する。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体は、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも９ヶ月間、ＳＥＣ－ＨＰＬＣによって判定して少なくとも９５（例えば少なくとも９６、９７、９８、又は９９）％のモノマー性を維持する。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体は、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも１年間、ＳＥＣ－ＨＰＬＣによって判定して少なくとも９５（例えば少なくとも９６、９７、９８、又は９９）％のモノマー性を維持する。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体は、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも１８ヶ月間、ＳＥＣ－ＨＰＬＣによって判定して少なくとも９５（例えば少なくとも９６、９７、９８、又は９９）％のモノマー性を維持する。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体は、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも２年間、ＳＥＣ－ＨＰＬＣによって判定して少なくとも９５（例えば少なくとも９６、９７、９８、又は９９）％のモノマー性を維持する。

【００５２】

本明細書に記載される溶液のうちいずれかの別の実施形態では、ＳＥＣ－ＨＰＬＣ（例えばゲル透過ＨＰＬＣ）によって判定して、溶液中の抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）の５％未満が凝集化する。別の実施形態では、ＳＥＣ－ＨＰＬＣによって判定して、溶液中の抗Ｃ５抗体の４％未満が凝集化する。別の実施形態では、ＳＥＣ－ＨＰＬＣによって判定して、溶液中の抗Ｃ５抗体の３％未満が凝集化する。別の実施形態では、ＳＥＣ－ＨＰＬＣによって判定して、溶液中の抗Ｃ５抗体の２％未満が凝集化する。別の実施形態では、ＳＥＣ－ＨＰＬＣによって判定して、溶液中の抗Ｃ５抗体の１％未満が凝集化する。

【００５３】

本明細書に記載される溶液のうちいずれかの別の実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、貯蔵前の抗Ｃ５抗体に対応する参照抗Ｃ５抗体と比較して、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも６ヶ月間、そのＣ５結合活性の少なくとも８０（例えば、少なくとも８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９）％を保持する。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、貯蔵前の抗Ｃ５抗体に対応する参照抗Ｃ５抗体と比較して、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも９ヶ月間、そのＣ５結合活性の少なくとも８０（例えば、少なくとも８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９）％を保持する。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、貯蔵前の抗Ｃ５抗体に対応する参照抗Ｃ５抗体と比較して、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも１年間、そのＣ５結合活性の少なくとも８０（例えば、少なくとも８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９

０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９）％を保持する。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、貯蔵前の抗Ｃ５抗体に対応する参照抗Ｃ５抗体と比較して、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも１８ヶ月間、そのＣ５結合活性の少なくとも８０（例えば、少なくとも８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９）％を保持する。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、貯蔵前の抗Ｃ５抗体に対応する参照抗Ｃ５抗体と比較して、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも２年間、そのＣ５結合活性の少なくとも８０（例えば、少なくとも８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９）％を保持する。別の実施形態では、貯蔵前の抗Ｃ５抗体に対応する参照抗Ｃ５抗体と比較して、抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも３年間、そのＣ５結合活性の少なくとも８０（例えば、少なくとも８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９）％を保持する。

【００５４】

本明細書に記載される溶液のうちいずれかの別の実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、貯蔵前の抗Ｃ５抗体に対応する参照抗Ｃ５抗体と比較して、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも９ヶ月間、その溶血を阻害する能力の少なくとも８０（例えば、少なくとも８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９）％を保持する。本明細書に記載される溶液のうちいずれかの別の実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、貯蔵前の抗Ｃ５抗体に対応する参照抗Ｃ５抗体と比較して、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも６ヶ月間、その溶血を阻害する能力の少なくとも８０（例えば、少なくとも８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９）％を保持する。本明細書に記載される溶液のうちいずれかの別の実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、貯蔵前の抗Ｃ５抗体に対応する参照抗Ｃ５抗体と比較して、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも１年間、その溶血を阻害する能力の少なくとも８０（例えば、少なくとも８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９）％を保持する。本明細書に記載される溶液のうちいずれかの別の実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、貯蔵前の抗Ｃ５抗体に対応する参照抗Ｃ５抗体と比較して、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも１８ヶ月間、その溶血を阻害する能力の少なくとも８０（例えば、少なくとも８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９）％を保持する。本明細書に記載される溶液のうちいずれかの別の実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、貯蔵前の抗Ｃ５抗体に対応する参照抗Ｃ５抗体と比較して、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも２年間、その溶血を阻害する能力の少なくとも８０（例えば、少なくとも８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９）％を保持する。本明細書に記載される溶液のうちいずれかの別の実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、貯蔵前の抗Ｃ５抗体に対応する参照抗Ｃ５抗体と比較して、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも３年間、その溶血を阻害する能力の少なくとも８０（例えば、少なくとも８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９）％を保持する。

【００５５】

補体関連疾患を患うヒト患者を治療する方法であって、補体関連疾患を治療するのに有効な量の本明細書に記載される安定な水溶液を（例えば静脈内注入を介して）患者に投与することを含む、方法も提供される。例示的な補体関連疾患としては、関節リウマチ、抗リン脂質抗体症候群、ループス腎炎、虚血再灌流傷害、血栓性微小血管症（ＴＭＡ）、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、典型溶血性尿毒症症候群、発作性夜間ヘモグロビ

ン尿症（ＰＮＨ）、デンスデポジット病、視神経脊髄炎、多巣性運動ニューロパチー、多発性硬化症、黄斑変性症、ＨＥＬＬＰ症候群、自発性流産、血栓性血小板減少性紫斑病、微量免疫性血管炎、表皮水疱症、習慣性流産、外傷性脳損傷、心筋炎、脳血管障害、末梢血管障害、腎血管障害、腸間膜／腸血管障害、血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎、全身性紅斑性狼瘡関連血管炎、関節リウマチ関連血管炎、免疫複合体血管炎、高安病、拡張型心筋症、糖尿病性血管症、川崎病、静脈気体塞栓、ステント留置後再狭窄、回転アテローム切除術、経皮経管冠動脈拡張術、重症筋無力症、寒冷凝集素症、皮膚筋炎、発作性寒冷血色素尿症、抗リン脂質症候群、グレーブス病、アテローム性動脈硬化症、アルツハイマー病、全身炎症反応敗血症、敗血性ショック、脊髄損傷、糸球体腎炎、移植片拒絶反応、橋本甲状腺炎、Ｉ型糖尿病、乾癬、天疱瘡、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、グッドパスチャー症候群、ドゴー病、及び劇症型抗リン脂質症候群が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、補体関連疾患はａＨＵＳである。別の特定の実施形態では、補体関連疾患はＴＭＡである。別の特定の実施形態では、補体関連疾患はＰＮＨである。

【００５６】

一実施形態では、ヒト患者を治療する方法が提供され、方法は、患者の体重に基づいて患者に安定な水溶液を投与することを含む。例えば、一実施形態では、ＰＮＨを患うヒト患者を治療する方法が提供され、方法は、（例えば静脈内注入を介して）患者に安定な水溶液を投与することを含み、ここで安定な水溶液は約７．４のｐＨを有し、約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、約２５ｍＭのＬ－アルギニン、約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び注射用の水を含むか、或いはこれらからなり、ここで安定な水溶液は、

（ａ）１日目に、

体重が≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇの患者に対して２，４００ｍｇ、

体重が≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇの患者に対して２，７００ｍｇ、又は

体重が≧１００ｋｇの患者に対して３，０００ｍｇの用量で；

並びに

（ｂ）１５日目、及びその後８週間ごとに、

体重が≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇの患者に対して３，０００ｍｇ、

体重が≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇの患者に対して３，３００ｍｇ、又は

体重が≧１００ｋｇの患者に対して３，６００ｍｇの用量で、ヒト患者に投与される。

【００５７】

一実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に２，４００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後８週間ごとに３，０００ｍｇの用量で投与される。別の実施形態では、水溶液は、体重が≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇのヒト患者に対して、１日目に２，７００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後８週間ごとに３，３００ｍｇの用量で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧１００ｋｇのヒト患者に対して、１日目に３，０００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後８週間ごとに３，６００ｍｇの用量で投与される。

【００５８】

別の実施形態では、ａＨＵＳを患うヒト患者を治療する方法が提供され、方法は、（例えば静脈内注入を介して）患者に安定な水溶液を投与することを含み、ここで安定な水溶液は約７．４のｐＨを有し、約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、約２５ｍＭのＬ－アルギニン、約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び注射用の水を含むか、或いはこれらからなり、ここで安定な水溶液は、

（ｂ）１日目に、

体重が≧５ｋｇ～＜１０ｋｇの患者に対して６００ｍｇ、

体重が≧１０ｋｇ～＜２０ｋｇの患者に対して６００ｍｇ、

体重が≧２０ｋｇ～＜３０ｋｇの患者に対して９００ｍｇ、
体重が≧３０ｋｇ～＜４０ｋｇの患者に対して１，２００ｍｇ、
体重が≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇの患者に対して２，４００ｍｇ、
体重が≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇの患者に対して２，７００ｍｇ、又は
体重が≧１００ｋｇの患者に対して３，０００ｍｇの用量で；並びに
（ｂ）１５日目、及びその後４又は８週間ごとに、
体重が≧５ｋｇ～＜１０ｋｇの患者に対して３００ｍｇ、
体重が≧１０ｋｇ～＜２０ｋｇの患者に対して６００ｍｇ、
体重が≧２０ｋｇ～＜３０ｋｇの患者に対して２，１００ｍｇ、
体重が≧３０ｋｇ～＜４０ｋｇの患者に対して２，７００ｍｇ、
体重が≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇの患者に対して３，０００ｍｇ、
体重が≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇの患者に対して３，３００ｍｇ、又は
体重が≧１００ｋｇの患者に対して３，６００ｍｇの用量で、ヒト患者に投与される。

【００５９】

一実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧５ｋｇ～＜１０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に６００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後４週間ごとに３００ｍｇの用量で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧１０ｋｇ～＜２０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に６００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後４週間ごとに６００ｍｇの用量で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧２０ｋｇ～＜３０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に９００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後８週間ごとに２，１００ｍｇの用量で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧３０ｋｇ～＜４０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に１，２００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後８週間ごとに２，７００ｍｇの用量で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に２，４００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後８週間ごとに３，０００ｍｇの用量で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇのヒト患者に対して、１日目に２，７００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後８週間ごとに３，３００ｍｇの用量で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧１００ｋｇのヒト患者に対して、１日目に３，０００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後８週間ごとに３，６００ｍｇの用量で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアルで供給される。別の実施形態では、安定な水溶液は、１，１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアルで供給される。

【００６０】

他の実施形態では、安定な水溶液は、患者の体重に関係なく固定された均一固定用量で投与される。例えば、安定な水溶液は、患者の体重に関係なく１０００、１４００、１６００、１８００、２０００、２４００、３０００、又は５４００ｍｇの固定用量で投与され得る。特定の実施形態では、投与レジメンは、最適な所望の応答（例えば、効果的応答）をもたらすように調節される。

【００６１】

別の実施形態では、安定な水溶液は、誘導期の間に３０００ｍｇの用量でヒト患者に投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、誘導期の間に３０００ｍｇの用量で１回ヒト患者に投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、維持期の間に５４００ｍｇの用量でヒト患者に投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、維持期の間に５４００ｍｇの用量で３回ヒト患者に投与される。例えば、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合フラグメントは、投与サイクルの２９日目、及び続いてその後は維持期中に８４日（又は１２週間）ごと、すなわち投与サイクルの１１３日目及び１９７日目に、５４００ｍｇの用量で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、ヒト患者に、（ａ）１日目に３，０００ｍｇの用量、（ｂ）それから４週間後に５，４００ｍｇの用量、及び続いて（ｃ）その後８４日（又は１２週間）ごとに５，４００ｍｇの用量で投与される。別の実施形態

では、安定な水溶液は、ヒト患者に、（ａ）誘導期中の投与サイクルの１日目に３，０００ｍｇ、並びに（ｂ）維持期中の投与サイクルの２９日目、及び続いてその後８４日（又は１２週間）ごとに５，４００ｍｇの用量で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、ヒト患者に、（ａ）誘導期中の投与サイクルの１日目に３，０００ｍｇ、並びに（ｂ）維持期中の投与サイクルの２９日目、１１３日目、及び１９７日目に５，４００ｍｇの用量で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、１０ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブを含む。別の実施形態では、安定な水溶液は、１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブを含む。

【００６２】

本明細書に記載される安定な水溶液を１００ｍｇ／ｍＬ投与するための注入時間及び速度は、同等の低用量（例えば１０ｍｇ／ｍＬ）の溶液の注入時間及び速度と比較して著しく（例えば少なくとも５０％）低い。注入時間及び速度は、必要に応じて臨床医によって調節可能である。一実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧５ｋｇ～＜１０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に６００ｍｇの用量で、最小注入時間１．４時間及び最大注入速度８ｍＬ／時間で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧５ｋｇ～＜１０ｋｇのヒト患者に対して、１５日目、及びその後４週間ごとに３００ｍｇの用量で、最小注入時間０．８時間及び最大注入速度８ｍＬ／時間で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧１０ｋｇ～＜２０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に６００ｍｇの用量で、最小注入時間０．８時間及び最大注入速度１６ｍＬ／時間で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧１０ｋｇ～＜２０ｋｇのヒト患者に対して、１５日目、及びその後４週間ごとに６００ｍｇの用量で、最小注入時間０．８時間及び最大注入速度１６ｍＬ／時間で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧２０ｋｇ～＜３０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に９００ｍｇの用量で、最小注入時間０．６時間及び最大注入速度３０ｍＬ／時間で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧２０ｋｇ～＜３０ｋｇのヒト患者に対して、１５日目、及びその後８週間ごとに２，１００ｍｇの用量で、最小注入時間１．３時間及び最大注入速度３３ｍＬ／時間で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧３０ｋｇ～＜４０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に１，２００ｍｇの用量で、最小注入時間０．５時間及び最大注入速度４６ｍＬ／時間で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧３０ｋｇ～＜４０ｋｇのヒト患者に対して、１５日目、及びその後８週間ごとに２，７００ｍｇの用量で、最小注入時間１．１時間及び最大注入速度４９ｍＬ／時間で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に２，４００ｍｇの用量で、最小注入時間０．８時間及び最大注入速度６４ｍＬ／時間で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇのヒト患者に対して、１５日目、及びその後８週間ごとに３，０００ｍｇの用量で、最小注入時間０．９時間及び最大注入速度６５ｍＬ／時間で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇのヒト患者に対して、１日目に２，７００ｍｇの用量で、最小注入時間０．６時間及び最大注入速度９２ｍＬ／時間で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇのヒト患者に対して、１５日目、及びその後８週間ごとに３，３００ｍｇの用量で、最小注入時間０．７時間及び最大注入速度９９ｍＬ／時間で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧１００ｋｇのヒト患者に対して、１日目に３，０００ｍｇの用量で、最小注入時間０．４時間及び最大注入速度１４４ｍＬ／時間で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧１００ｋｇのヒト患者に対して、１５日目、及びその後８週間ごとに３，６００ｍｇの用量で、最小注入時間０．５時間及び最大注入速度１４４ｍＬ／時間で投与される。

【００６３】

本明細書に記載される方法で使用するのに適した、本明細書に記載される安定な水溶液を治療的有効量で含むキットが更に提供された。一実施形態では、キットは、（ｉ）本明細書に記載される溶液のうちいずれか、及び（ｉｉ）使用説明書を備える。別の実施形態

では、キットは、（ｉ）本明細書に記載される溶液のうちいずれか、（ｉｉ）生理食塩水（０．９％塩化ナトリウム）、及び（ｉｉｉ）使用説明書を備える。別の実施形態では、キットは、（ｉ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、約２５ｍＭのＬ－アルギニン、及び約５０ｍｇ／ｍＬのスクロースを含むか或いはこれらからなる配合物、（ｉｉ）生理食塩水（０．９％塩化ナトリウム）、並びに（ｉｉｉ）使用説明書を備える。別の実施形態では、配合物は凍結乾燥されている。別の実施形態では、キットは、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアルを含む。別の実施形態では、キットは、１，１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアルを含む。

【００６４】

別の態様では、安定な濃縮抗体溶液を生産するための方法が提供される。一実施形態では、約１０ｍｇ／ｍＬ以下の濃度のラブリズマブ、約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、約２５ｍＭのＬ－アルギニン、約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び注射用の水を含む安定な水溶液を生産するための方法が提供され、方法は、

ｉ）約１０ｍｇ／ｍＬのラブリズマブを含む第１の水溶液を提供することと、

ｉｉ）第１の水溶液を、ｐＨ７．４で約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、約２５ｍＭのＬ－アルギニン、約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び注射用の水の配合物中にダイアフィルトレーションし、それにより第２の水溶液を生産することと、

ｉｉｉ）第２の水溶液を濃縮して、約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、約２５ｍＭのＬ－アルギニン、約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び注射用の水を含む安定な水溶液を生産することと、を含む。

【図面の簡単な説明】

【００６５】

【図１】ＰＮＨ患者における第ＩＩ相臨床試験（「研究２０１」）の設計を示す概略図である。

【発明を実施するための形態】

【００６６】

本開示は、高濃度の抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）を含有する特定の安定な水溶液を特徴とする。溶液は、補体関連障害の治療又は予防するための方法などの様々な治療的用途で使用することができる。断じて限定を意図するものではないが、例示的な溶液、配合物、治療用キット、及び上記のいずれかを製造及び使用するための方法を下記で詳細に説明し、実施例で例示する。

【００６７】

Ｉ．定義

別段の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術及び科学用語は、当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本発明を実施又は試験するために本明細書に記載されるものと同様又は等価の任意の方法及び組成を使用できるが、好ましい方法及び組成を本明細書で記載する。

【００６８】

単数形「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」、及び「その（ｔｈｅ）」は、文脈が別途明確に指示しない限り複数の指示対象を含む。

【００６９】

特に所与の量又は数に関する用語「約」は、プラス又はマイナス１０パーセント（±１０％）（例えば±５％）以内の逸脱を包含することを意味する。

【００７０】

用語「医薬配合物」は、活性成分の生物学的活性が明白に効果的であることを可能にす

るような形態であり、また配合物が投与される対象に対して有意な毒性のある追加成分を含有しない、製剤を指す。

【００７１】

本明細書で使用するとき、「水性」医薬組成物とは、水性担体が水である、医薬的用途に好適な組成物である。医薬的用途に好適な組成物は、滅菌、均質、且つ／又は等張性であり得る。水性医薬組成物は、水性形態で直接調製することもでき、且つ／或いは、凍結乾燥物から再構成することもできる。

【００７２】

「等張性」配合物とは、ヒトの血液と本質的に同じ浸透圧を有するものである。等張性配合物は、一般に、約２７５～３５０ｍＯｓｍ／ｋｇの浸透圧を有する。用語「低張性」とは、浸透圧がヒト血液のそれよりも低い配合物を表す。同様に、用語「高張性」は、浸透圧がヒト血液のそれよりも高い配合物を表す。等張性は、例えば蒸気圧又は氷冷式浸透圧計を用いて測定することができる。「等張化剤」とは、配合物を等張性にする化合物である。

【００７３】

本明細書で使用するとき、溶液の「オスモル濃度」とは、溶媒１キログラムあたりの溶質のオスモル数である。オスモル濃度は、溶液中に存在する粒子の数の指標であり、粒子のサイズ又は重量に依存しない。これは、粒子濃度にのみ依存する溶液の性質を用いることによってのみ測定することが可能である。これらの性質とは、蒸気圧降下、凝固点降下、沸点上昇、及び浸透圧であり、これらは集合的に束一的性質と称される。

【００７４】

「滅菌」配合物とは、無菌であり、すなわちあらゆる生きた微生物及びその胞子が存在しないか又は本質的に存在しない。

【００７５】

「安定な」配合物とは、本明細書で使用するとき、その中の抗体が貯蔵時にその物理的安定性及び／若しくは化学的安定性並びに／又は生物学的活性を本質的に保持するものである。タンパク質の安定性を測定するための様々な分析手法が当該技術分野で利用可能であり、Ｐｅｐｔｉｄｅ ａｎｄ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ，２４７－３０１，Ｖｉｎｃｅｎｔ Ｌｅｅ Ｅｄ．，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，Ｐｕｂｓ．（１９９１）及びＪｏｎｅｓ，Ａ．Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖ．１０：２９－９０（１９９３）で論評されている。抗Ｃ５抗体配合物の安定性は、選択された期間の後に選択された温度で測定することができる。例えば、貯蔵後の凝集体形成の増加は、水性抗Ｃ５抗体配合物の不安定性の指標である。凝集体形成に加えて、貯蔵寿命を通した元の清澄度、色、及び臭気の保持は、本明細書に記載される水性抗Ｃ５抗体溶液の安定性を観察するために用いられる指標である。

【００７６】

抗体は、色彩及び／若しくは透明度を目視検査して、又は紫外線散乱若しくはサイズ排除クロマトグラフィーにより測定して凝集、沈殿、及び／又は変性の徴候を実質的に示していない場合、抗体は、医薬配合物中で「その物理的安定性を保持している」。

【００７７】

用語「凝集」とは、天然の折り畳みタンパク質が集合して非天然構造を含む凝集体を形成することを指す。凝集は、生理学的な非変性状態下であっても起こり得、これは不可逆的であり、不活性且つ場合によっては免疫原性及び毒性の非天然凝集体をもたらす場合が多い。

【００７８】

本明細書で使用するとき、用語「低～検出不可能レベルの凝集」とは、ゲル透過高速液体クロマトグラフィー（ＧＰ－ＨＰＬＣ）、高速サイズ排除クロマトグラフィー（ＨＰＳＥＣ）、又は静的光散乱（ＳＬＳ）技術によって測定して、タンパク質の重量に対して約５％以下、約４％以下、約３％以下、約２％以下、約１％以下、及び約０．５％以下の凝集を含有する試料を指す。

【００７９】
抗体は、所与の時間における化学的安定性が、抗体が下記で定義されるその生物学的活性を依然として保持すると見なされるものである場合、医薬配合物中で「その化学的安定性を保持している」。化学的安定性は、抗体の化学的に変化した形態を検出して定量化することによって評価することができる。化学的変化は、既知の技術、例えば、サイズ排除クロマトグラフィー、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、マトリックス支援レーザー脱離イオン化／飛行時間型質量分析（ＭＡＬＤＩ／ＴＯＦ　ＭＳ）、及び／又はイオン交換クロマトグラフィーを用いて評価することが可能な、サイズ変更（例えばクリッピング）、アミド分解、ラセミ化、加水分解、酸化、β脱離、及びジスルフィド交換を伴い得る。
【００８０】
医薬配合物中の抗体がその用途に関して生物学的に活性である場合、抗体は医薬配合物中で「その生物学的活性を保持している」。例えば、医薬配合物中の抗体の生物学的活性が、医薬配合物の調製時点で示される生物学的活性の（アッセイの誤差内で）約３０％、約２０％、又は約１０％以内である場合（例えば、抗原結合アッセイで判定して）、生物学的活性は、保持されている。本明細書では、モノクローナル抗体の「生物学的活性」とは、抗体が抗原に結合する能力を指す。これは、抗原に結合し、インビトロ又はインビボで測定され得る測定可能な生物学的応答をもたらす抗体を更に含み得る。
【００８１】
医薬生成物、例えば抗Ｃ５抗体を含む水溶液の「貯蔵寿命」とは、分解が起きるまでに生成物が貯蔵される時間の長さである。例えば、貯蔵寿命は、生成物の０．１％、０．５％、１％、５％、又は１０％が分解するだけの時間として定義され得る。
【００８２】
本明細書で使用するとき、用語「抗体」とは、少なくとも１つの抗体由来抗原結合部位（例えば、ＶＨ／ＶＬ領域若しくはＦｖ、又はＣＤＲ）を含むポリペプチドを表す。抗体は既知の形態の抗体を含む。例えば、抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体、二重特異性抗体、又はキメラ抗体であり得る。抗体は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’２、ＳｃＦｖ、ＳＭＩＰ、Ａｆｆｉｂｏｄｙ（登録商標）、ナノボディ、又はドメイン抗体でもあり得る。抗体は、次のアイソタイプのうちいずれかのものであってもよい：ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＡｓｅｃ、ＩｇＤ、及びＩｇＥ。抗体は、天然の抗体であってもよく、タンパク質改変技術によって（例えば、突然変異、欠失、置換、非抗体部分へのコンジュゲーションによって）変更された抗体であってもよい。例えば、抗体は、抗体の特性（例えば、機能特性）を変化させる１つ以上のバリアントアミノ酸（天然の抗体と比較して）を含んでもよい。例えば、例えば半減期、エフェクター機能、及び／又は患者における抗体に対する免疫応答に影響を与える多くのこうした変化が当該技術分野で既知である。用語抗体は、少なくとも１つの抗体由来抗原結合部位を含む人工的又は改変ポリペプチド構築物を更に含む。
【００８３】
本明細書で使用するとき、用語「特異的結合」、「選択的結合」、「選択的に結合する」、及び「特異的に結合する」とは、抗体が、所定の抗原のエピトープに結合するが、他の抗原には結合しないことを指す。典型的に、抗体は、（ｉ）例えば所定の抗原、例えばＣ５を分析質として、且つ抗体をリガンドとして用いるＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）２０００表面プラズモン共鳴機器における表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）技術、又は抗原陽性細胞に対する抗体の結合のスキャッチャード分析などによって判定して、約10^{-8}Ｍ、10^{-9}Ｍ、若しくは10^{-10}Ｍ、又は更にはそれ未満などの約10^{-7}Ｍ未満の平衡解離定数（K_D）で結合し、（ｉｉ）所定の抗原又は近縁の抗原以外の非特異性抗原（例えばＢＳＡ、カゼイン）に対するその結合の親和性よりも少なくとも２倍高い親和性で所定の抗原に結合する。したがって、別段の指摘がない限り、「ヒトＣ５に特異的に結合する」抗体とは、約10^{-8}Ｍ、10^{-9}Ｍ、若しくは10^{-10}Ｍ、又は更にはそれ未満などの10^{-7}Ｍ以下のK_Dで可溶性又は細胞結合性ヒトＣ５に結合する抗体を指す。
【００８４】

本明細書で使用するとき、用語「表面プラズモン共鳴」は、例えばＢＩＡｃｏｒｅシステム（Ｐｈａｒｍａｃｉａ　Ｂｉｏｓｅｎｓｏｒ　ＡＢ，Ｕｐｐｓａｌａ，Ｓｗｅｄｅｎ　ａｎｄ　Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，Ｎ．Ｊ．）を使用してバイオセンサーマトリックス内のタンパク質濃度の変化を検出することにより実時間生体特異的相互作用の分析を可能にする光学現象を指す。更なる説明に関しては、Ｊｏｎｓｓｏｎ，Ｕ．，ｅｔ　ａｌ．（１９９３）Ａｎｎ．Ｂｉｏｌ．Ｃｌｉｎ．５１：１９－２６；Ｊｏｎｓｓｏｎ，Ｕ．，ｅｔ　ａｌ．（１９９１）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　１１：６２０－６２７；Ｊｏｈｎｓｓｏｎ，Ｂ．，ｅｔ　ａｌ．（１９９５）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｒｅｃｏｇｎｉｔ．８：１２５－１３１；及びＪｏｈｎｎｓｏｎ，Ｂ．，ｅｔ　ａｌ．（１９９１）Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．１９８：２６８－２７７を参照されたい。

【００８５】

本明細書で使用するとき、用語「K_{off}」は、抗体／抗原複合体からの抗体の解離の解離速度定数（ｏｆｆ　ｒａｔｅ　ｃｏｎｓｔａｎｔ）を指すことが意図される。

【００８６】

本明細書で使用するとき、用語「K_d」とは、特定の抗体－抗原相互作用の解離定数を指すことが意図される。

【００８７】

本明細書で使用するとき、用語「対象」又は「患者」は本明細書では互換的に使用され、ヒト、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、サル、雌ウシ、ウマ、ブタなどの哺乳動物を指す。一実施形態では、患者はヒト患者（例えば補体関連疾患を有するヒト患者）である。

【００８８】

本明細書で使用するとき、用語「治療する」、「治療すること」、及び「治療」は、本明細書に記載される療法的処置を指す。「治療」の方法は、疾患若しくは障害又は再発性疾患若しくは障害の１つ以上の症状を治癒するか、遅延させるか、その重症度を低減させるか、又は回復させるために、或いは、対象の生存を、こうした治療が存在しない場合に予期されるよりも長引かせるために、本明細書に開示される組み合わせを対象に投与することを用いる。

【００８９】

本明細書で使用するとき、「効果的な治療」とは、有益な効果、例えば疾患又は障害の少なくとも１つの症状の回復をもたらす治療を指す。有益な効果は、ベースラインを上回る改善、すなわち、本方法による療法の開始前に行われた測定又は観察を上回る改善の形態を取り得る。有効な治療とは、疾患又は状態の少なくとも１つの症状の緩和を指し得る。

【００９０】

用語「有効量」とは、所望の生物学的、治療的、及び／又は予防的な結果を提供する剤の量を指す。この結果とは、疾患又は状態の徴候、症状、若しくは原因のうち１つ以上の低減、改善、軽減、減少、遅延、及び／若しくは緩和、又は生体系の任意の他の所望の変化であり得る。一実施例では、「有効量」とは、疾患又は状態の少なくとも１つの症状を緩和させるだけの安定な水溶液の量である。有効量は、１回以上の投与で投与され得る。

【００９１】

本明細書で使用するとき、用語「誘導」及び「誘導期」は、互換的に使用され、治療の第１段階を指す。

【００９２】

本明細書で使用するとき、用語「維持」及び「維持期」は、互換的に使用され、治療の第２段階を指す。特定の実施形態では、治療は、臨床的有益性が観察される限り、或いは制御できない毒性又は疾患進行が起きるまで、継続される。

【００９３】

ＩＩ．抗Ｃ５抗体

本発明の使用に好適な抗Ｃ５抗体（又はそれから誘導されるＶＨ／ＶＬドメイン）は、

当該技術分野で周知の方法を用いて生成することができる。或いは、当該技術分野で認知される抗Ｃ５抗体を用いてもよい。Ｃ５への結合に関してこれら当該技術分野で認知される抗体のうちいずれかと競合する抗体を用いてもよい。

【００９４】

例示的な抗Ｃ５抗体は、それぞれ配列番号１４及び１１に示される配列を有する重鎖及び軽鎖を含むＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）、又はその抗原結合フラグメント及びバリアントである。ラブリズマブ（別名ＢＮＪ４４１及びＡＬＸＮ１２１０）は、その教示が参照により本明細書に組み込まれる国際公開ＵＳ２０１５／０１９２２５号パンフレット及び米国特許第９，０７９，９４９号明細書で説明されている。用語ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）、ラブリズマブ、ＢＮＪ４４１、及びＡＬＸＮ１２１０は、本書全体を通して互換的に使用され得る。ラブリズマブは、ヒト補体タンパク質Ｃ５に選択的に結合して、補体活性化中にそれがＣ５ａ及びＣ５ｂに開裂することを阻害する。この阻害が、微生物のオプソニン化及び免疫複合体の除去に不可欠補体活性化の近位又は初期成分（例えばＣ３及びＣ３ｂ）を保存しながら、炎症促進性媒介物質Ｃ５ａの放出、及び細胞溶解性孔形成膜攻撃複合体（ＭＡＣ）Ｃ５ｂ－９の形成を防ぐ。

【００９５】

他の実施形態では、抗体は、ラブリズマブの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ又は可変領域を含む。したがって、一実施形態では、抗体は、配列番号１２に記載される配列を有するラブリズマブのＶＨ領域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ドメイン、並びに配列番号８に記載される配列を有するラブリズマブのＶＬ領域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号１９、１８、及び３に記載される配列を有する重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ドメイン、並びにそれぞれ配列番号４、５、及び６に記載される配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号１２及び配列番号８に記載されるアミノ酸配列を有するＶＨ及びＶＬ領域を含む。

【００９６】

別の例示的な抗Ｃ５抗体は、それぞれ配列番号２０及び１１に示される配列を有する重鎖及び軽鎖を含む抗体ＢＮＪ４２１、又はその抗原結合フラグメント及びバリアントである。ＢＮＪ４２１（別名ＡＬＸＮ１２１１）は、その教示が参照により本明細書に組み込まれる国際公開ＵＳ２０１５／０１９２２５号パンフレット及び米国特許第９，０７９，９４９号明細書で説明されている。

【００９７】

他の実施形態では、抗体は、ＢＮＪ４２１の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ又は可変領域を含む。したがって、一実施形態では、抗体は、配列番号１２に記載される配列を有するＢＮＪ４２１のＶＨ領域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ドメイン、並びに配列番号８に記載される配列を有するＢＮＪ４２１のＶＬ領域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号１９、１８、及び３に記載される配列を有する重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ドメイン、並びにそれぞれ配列番号４、５、及び６に記載される配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号１２及び配列番号８に記載されるアミノ酸配列を有するＶＨ及びＶＬ領域を含む。

【００９８】

ＣＤＲの厳密な境界は、様々な方法に応じて様々に定義されている。いくつかの実施形態では、軽鎖又は重鎖可変ドメイン内のＣＤＲ又はフレームワーク領域の位置は、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．［（１９９１）“Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ．”ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．９１－３２４２，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ］によって定義される通りであり得る。こうした場合、ＣＤＲは「Ｋａｂａｔ ＣＤＲ」（例えば「Ｋａｂａｔ ＬＣＤＲ２」又は「Ｋａｂａｔ ＨＣＤＲ１」）と称されてもよい。いくつかの実施形態では、

軽鎖又は重鎖可変領域のＣＤＲの位置は、Ｃｈｏｔｈｉａ　ｅｔ　ａｌ．（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ　３４２：８７７－８８３によって定義される通りであり得る。したがって、これらの領域は「Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ」（例えば「Ｃｈｏｔｈｉａ　ＬＣＤＲ２」又は「Ｃｈｏｔｈｉａ　ＨＣＤＲ３」）と称されてもよい。いくつかの実施形態では、軽鎖及び重鎖可変領域のＣＤＲの位置は、Ｋａｂａｔ－Ｃｈｏｔｈｉａの組み合わせの定義によって定義される通りであり得る。こうした実施形態では、これらの領域は「組み合わせＫａｂａｔ－Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ」と称され得る。Ｔｈｏｍａｓ　ｅｔ　ａｌ．［（１９９６）Ｍｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　３３（１７／１８）：１３８９－１４０１］は、Ｋａｂａｔ及びＣｈｏｔｈｉａの定義に従うＣＤＲ境界の同定を例示している。

【００９９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、以下のアミノ酸配列を含むか、或いはこれらからなる重鎖ＣＤＲ１を含む：

【化１】

GHIFSNYWIQ (配列番号19)

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、以下のアミノ酸配列を含むか、或いはこれらからなる重鎖ＣＤＲ２を含む：

【化２】

EILPGSGHTEYTENFKD (配列番号18)

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、以下のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む：

【化３】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGH
TEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQG
TLVTVSS (配列番号12)

【０１００】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、以下のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む：

ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＧＡＳＥＮＩＹＧＡＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＧＡＴＮＬＡＤＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＮＶＬＮＴＰＬＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号８）。

【０１０１】

本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、いくつかの実施形態では、バリアントヒトＦｃ定常領域が誘導される天然ヒトＦｃ定常領域の親和性よりも高い親和性でヒト新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）に結合するバリアントヒトＦｃ定常領域を含み得る。例えば、このＦｃ定常領域は、バリアントヒトＦｃ定常領域が誘導される天然ヒトＦｃ定常領域に対して１つ以上（例えば２、３、４、５、６、７、又は８以上）のアミノ酸置換を含み得る。この置換は、相互作用のｐＨ依存性を維持しながら、ｐＨ６．０でのＦｃＲｎに対するバリアントＦｃ定常領域を含有するＩｇＧ抗体の結合親和性を増加させ得る。抗体中のＦｃ定常領域における１つ以上の置換が（相互作用のｐＨ依存性を維持しながら）ｐＨ６．０でのＦｃＲｎに対するＦｃ定常領域の親和性を増加させるかどうかを試験するための方法は、当該技術分野で既知であり、実施例で例示されている。例えば、それぞれの開示全体が参照により本明細書に組み込まれる国際公開ＵＳ２０１５／０１９２２５号パンフレット及び米国特許第９，０７９，９４９号明細書を参照されたい。

【０１０２】
ＦｃＲｎに対する抗体Ｆｃ定常領域の結合親和性を強化する置換は、当該技術分野で既知であり、例えば、（１）Ｄａｌｌ’Ａｃｑｕａ ｅｔ ａｌ．（２００６）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２８１：２３５１４－２３５２４によって説明されるＭ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅ三重置換；（２）Ｈｉｎｔｏｎ ｅｔ ａｌ．（２００４）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７９：６２１３－６２１６及びＨｉｎｔｏｎ ｅｔ ａｌ．（２００６）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １７６：３４６－３５６で説明されるＭ４２８Ｌ又はＴ２５０Ｑ／Ｍ４２８Ｌ置換；及び（３）Ｐｅｔｋｏｖａ ｅｔ ａｌ．（２００６）Ｉｎｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ １８（１２）：１７５９－６９で説明されるＮ４３４Ａ又はＴ３０７／Ｅ３８０Ａ／Ｎ４３４Ａ置換が挙げられる。追加の置換対合：Ｐ２５７Ｉ／Ｑ３１１Ｉ、Ｐ２５７Ｉ／Ｎ４３４Ｈ、及びＤ３７６Ｖ／Ｎ４３４Ｈが、例えば、その開示全体が参照により本明細書に組み込まれるＤａｔｔａ－Ｍａｎｎａｎ ｅｔ ａｌ．（２００７）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２８２（３）：１７０９－１７１７に記載される。

【０１０３】
いくつかの実施形態では、バリアント定常領域は、ＥＵアミノ酸残基２５５においてバリンへの置換を有する。いくつかの実施形態では、バリアント定常領域は、ＥＵアミノ酸残基３０９においてアスパラギンへの置換を有する。いくつかの実施形態では、バリアント定常領域は、ＥＵアミノ酸残基３１２においてイソロイシンへの置換を有する。いくつかの実施形態では、バリアント定常領域は、ＥＵアミノ酸残基３８６において置換を有する。

【０１０４】
いくつかの実施形態では、バリアントＦｃ定常領域は、それが誘導された天然定常領域に対して、３０以下（例えば、２９、２８、２７、２６、２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、又は２以下）のアミノ酸置換、挿入、又は欠失を含む。いくつかの実施形態では、バリアントＦｃ定常領域は、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、Ｔ２５６Ｅ、Ｎ４３４Ｓ、Ｍ４２８Ｌ、Ｖ２５９Ｉ、Ｔ２５０Ｉ、及びＶ３０８Ｆからなる群から選択される１つ以上のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、バリアントヒトＦｃ定常領域は、各々ＥＵナンバリングで、４２８位にメチオニン、及び４３４位にアスパラギンを含む。いくつかの実施形態では、バリアントＦｃ定常領域は、例えば、米国特許第８，０８８，３７６号明細書に記載される４２８Ｌ／４３４Ｓ二重置換を含む。

【０１０５】
いくつかの実施形態では、これらの変異の正確な位置は、抗体改変のために天然ヒトＦｃ定常領域位置から移動している場合がある。例えば、ＩｇＧ２／４キメラＦｃで使用される場合の４２８Ｌ／４３４Ｓ二重置換は、ラブリズマブ（ＢＮＪ４４１）で見出されるＭ４２９Ｌ及びＮ４３５Ｓバリアント中にあり、その開示全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第９，０７９，９４９号明細書に記載される、４２９Ｌ及び４３５Ｓに対応し得る。

【０１０６】
いくつかの実施形態では、バリアント定常領域は、天然ヒトＦｃ定常領域に対して２３７、２３８、２３９、２４８、２５０、２５２、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２６５、２７０、２８６、２８９、２９７、２９８、３０３、３０５、３０７、３０８、３０９、３１１、３１２、３１４、３１５、３１７、３２５、３３２、３３４、３６０、３７６、３８０、３８２、３８４、３８５、３８６、３８７、３８９、４２４、４２８、４３３、４３４、又は４３６のアミノ酸位（ＥＵナンバリング）に置換を含む。いくつかの実施形態では、置換は、２３７位でのメチオニンからグリシン；２３８位でのアラニンからプロリン；２３９位でのリジンからセリン；２４８位でのイソロイシンからリジン；２５０位でのアラニン、フェニルアラニン、イソロイシン、メチオニン、グルタミン、セリン、バリン、トリプトファン、又はチロシンからスレオニン；２５２位でのフェニルアラニン、トリプトファン、又はチロシンからメチオニン；２５４位でのスレオニンか

らセリン；２５５位でのグルタミン酸からアルギニン；２５６位でのアスパラギン酸、グルタミン酸、又はグルタミンからスレオニン；２５７位でのアラニン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、セリン、スレオニン、又はバリンからプロリン；２５８位でのヒスチジンからグルタミン酸；２６５位でのアラニンからアスパラギン酸；２７０位でのフェニルアラニンからアスパラギン酸；２８６位でのアラニン又はグルタミン酸からアスパラギン；２８９位でのヒスチジンからスレオニン；２９７位でのアラニンからアスパラギン；２９８位でのグリシンからセリン；３０３位でのアラニンからバリン；３０５位でのアラニンからバリン；３０７位でのアラニン、アスパラギン酸、フェニルアラニン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、リジン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、グルタミン、アルギニン、セリン、バリン、トリプトファン、又はチロシンからスレオニン；３０８位でのアラニン、フェニルアラニン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、プロリン、グルタミン、又はスレオニンからバリン；３０９位でのアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、プロリン、又はアルギニンからロイシン又はバリン；３１１位でのアラニン、ヒスチジン、又はイソロイシンからグルタミン；３１２位でのアラニン又はヒスチジンからアスパラギン酸；３１４位でのリジン又はアルギニンからロイシン；３１５位でのアラニン又はヒスチジンからアスパラギン；３１７位でのアラニンからリジン；３２５位でのグリシンからアスパラギン；３３２位でのバリンからイソロイシン；３３４位でのロイシンからリジン；３６０位でのヒスチジンからリジン；３７６位でのアラニンからアスパラギン酸；３８０位でのアラニンからグルタミン酸；３８２位でのアラニンからグルタミン酸；３８４位でのアラニンからアスパラギン又はセリン；３８５位でのアスパラギン酸又はヒスチジンからグリシン；３８６位でのプロリンからグルタミン；３８７位でのグルタミン酸からプロリン；３８９位でのアラニン又はセリンからアスパラギン；４２４位でのアラニンからセリン；４２８位でのアラニン、アスパラギン酸、フェニルアラニン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、リジン、ロイシン、アスパラギン、プロリン、グルタミン、セリン、スレオニン、バリン、トリプトファン、又はチロシンからメチオニン；４３３位でのリジンからヒスチジン；４３４位でのアラニン、フェニルアラニン、ヒスチジン、セリン、トリプトファン、又はチロシンからアスパラギン；及び４３６位でのヒスチジンからチロシン又はフェニルアラニンからなる群から選択される（全てＥＵナンバリング）。

【０１０７】

本明細書に記載される方法で使用するのに好適な抗Ｃ５抗体は、いくつかの実施形態では、配列番号１４に示されるアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチド、及び／又は配列番号１１に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖ポリペプチドを含む。或いは、本明細書に記載される方法で使用するのに好適な抗Ｃ５抗体は、いくつかの実施形態では、配列番号２０に示されるアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチド、及び／又は配列番号１１に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖ポリペプチドを含む。

【０１０８】

一実施形態では、抗体は、ｐＨ７．４及び２５℃で（及び、さもなければ生理学的条件下で）、少なくとも０．１（例えば、少なくとも０．１５、０．１７５、０．２、０．２５、０．２７５、０．３、０．３２５、０．３５、０．３７５、０．４、０．４２５、０．４５、０．４７５、０．５、０．５２５、０．５５、０．５７５、０．６、０．６２５、０．６５、０．６７５、０．７、０．７２５、０．７５、０．７７５、０．８、０．８２５、０．８５、０．８７５、０．９、０．９２５、０．９５、又は０．９７５）ｎＭの親和性解離定数（K_D）で、Ｃ５に結合する。いくつかの実施形態では、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合フラグメントのK_Dは、１ｎＭ以下（例えば、０．９、０．８、０．７、０．６、０．５、０．４、０．３、又は０．２ｎＭ以下）である。

【０１０９】

その他の実施形態では、［（ｐＨ６．０及びＣにおけるＣ５に対する抗体のK_D）／（ｐＨ７．４及び２５℃におけるＣ５に対する抗体のK_D）］は、２１超（例えば、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６

０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３５０、４００、４５０、５００、６００、７００、８００、９００、１０００、１５００、２０００、２５００、３０００、３５００、４０００、４５００、５０００、５５００、６０００、６５００、７０００、７５００、又は８０００超）である。

【０１１０】

抗体がタンパク質抗原に結合するかどうか、及び／又はタンパク質抗原に対する抗体の親和性を判定するための方法は、当該技術分野において既知である。例えば、タンパク質抗原に対する抗体の結合は、ウエスタンブロット、ドットブロット、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）法（例えば、ＢＩＡｃｏｒｅシステム；Ｐｈａｒｍａｃｉａ Ｂｉｏｓｅｎｓｏｒ ＡＢ，Ｕｐｐｓａｌａ，Ｓｗｅｄｅｎ ａｎｄ Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，Ｎ．Ｊ．）、又は酵素結合免疫測定アッセイ（ＥＬＩＳＡ）などであるがこれらに限定されない様々な技術を用いて検出及び／又は定量化が可能である。例えば、Ｂｅｎｎｙ Ｋ．Ｃ．Ｌｏ（２００４）“Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ：Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ，”Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ（ＩＳＢＮ：１５８８２９０９２１）；Ｊｏｈｎｅ ｅｔ ａｌ．（１９９３）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈ １６０：１９１－１９８；Ｊｏｎｓｓｏｎ ｅｔ ａｌ．（１９９３）Ａｎｎ Ｂｉｏｌ Ｃｌｉｎ ５１：１９－２６；及びＪｏｎｓｓｏｎ ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ １１：６２０－６２７を参照されたい。更に、親和性（例えば解離及び結合定数）を測定する方法が、実施例に記載される。

【０１１１】

本明細書で使用するとき、用語「k_a」は、抗原に対する抗体の結合の速度定数を指す。用語「k_d」は、抗体／抗原複合体からの抗体の解離の速度定数を指す。また、用語「K_D」は、抗体－抗原相互作用の平衡解離定数を指す。平衡解離定数は、運動速度定数の比から推定される（$K_D = k_a / k_d$）。こうした判定は、２５℃又は３７℃で測定することが好ましい（実施例を参照されたい）。例えば、ヒトＣ５に結合する抗体の動態は、ＢＩＡｃｏｒｅ３０００機器上の表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）を介し、抗体を不動化する抗Ｆｃ捕捉法を用いて、ｐＨ８．０、７．４、７．０、６．５、及び６．０で判定され得る。

【０１１２】

一実施形態では、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合フラグメントは、Ｃ５タンパク質（例えばヒトＣ５タンパク質）のＣ５ａ及び／又はＣ５ｂ活性フラグメントの生成又は活性を遮断する。この遮断効果によって、抗体は、例えばＣ５ａの炎症促進効果、及び細胞の表面におけるＣ５ｂ－９膜攻撃複合体（ＭＡＣ）の生成を阻害する。

【０１１３】

本明細書に記載される特定の抗体がＣ５の開裂を阻害するかどうかを判定するための方法は、当該技術分野で既知である。ヒト補体成分Ｃ５の阻害は、対象の体液中の補体の細胞溶解能力を低減することができる。体液中に存在する補体の細胞溶解能力のこうした低減は、例えば、Ｋａｂａｔ ａｎｄ Ｍａｙｅｒ（ｅｄｓ．），“Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，”１３５－２４０，Ｓｐｒｉｎｇｆｉｅｌｄ，ＩＬ，ＣＣ Ｔｈｏｍａｓ（１９６１），ｐａｇｅｓ １３５－１３９によって記載される溶血アッセイなどの従来の溶血アッセイ、又は、例えばＨｉｌｌｍｅｎ ｅｔ ａｌ．（２００４）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ３５０（６）：５５２に記載されるニワトリ赤血球溶血法などの、このアッセイの従来型変形によるものなどの、当該技術分野で周知される方法によって測定することができる。候補化合物がヒトＣ５から形態Ｃ５ａ及びＣ５ｂへの開裂を阻害するかどうかを判定するための方法は当該技術分野で既知であり、Ｅｖａｎｓ ｅｔ ａｌ．（１９９５）Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ ３２（１６）：１１８３－９５で説明されている。例えば、体液中のＣ５ａ及びＣ５ｂの濃度及び／又は生理学的活性は、当該技術分野で周知される方法によって測定することがで

きる。Ｃ５ｂの場合、溶血アッセイ、又は本明細書で論じられる可溶性Ｃ５ｂ－９のためのアッセイを用いることができる。当該技術分野で既知のその他のアッセイを用いてもよい。これら、又はその他の好適な種類のアッセイを用いて、ヒト補体成分Ｃ５を阻害することのできる候補薬剤をスクリーニングすることができる。

【０１１４】

ＥＬＩＳＡなどであるがこれに限定されない免疫学的技法を用いて、Ｃ５から生物学的活性産物への変換を阻害する抗Ｃ５抗体又はその抗原結合フラグメントの能力を判定するために、Ｃ５及び／又はその分解産物のタンパク質濃度を測定することができる。いくつかの実施形態では、Ｃ５ａの生成が測定される。いくつかの実施形態では、Ｃ５ｂ－９ネオエピトープ特異性抗体を用いて、終末補体の形成を検出する。

【０１１５】

溶血アッセイを用いて、補体活性化に対する抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合フラグメントの阻害活性を判定することができる。インビトロでの血清試験溶液中の古典的な補体経路媒介性溶血に対する抗Ｃ５抗体又はその抗原結合フラグメントの効果を判定するために、例えば、溶血素でコーティングしたヒツジ赤血球又は抗ニワトリ赤血球抗体で感作したニワトリ赤血球を標的細胞として使用する。溶解のパーセンテージは、１００％溶解をその阻害剤の不在下で起きる溶解と等しいと見なすことによって正規化される。いくつかの実施形態では、古典的補体経路は、例えば、Ｗｉｅｓｌａｂ（登録商標）Ｃｌａｓｓｉｃａｌ Ｐａｔｈｗａｙ Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ Ｋｉｔ（Ｗｉｅｓｌａｂ（登録商標）ＣＯＭＰＬ ＣＰ３１０，Ｅｕｒｏ－Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃａ，Ｓｗｅｄｅｎ）において利用されるヒトＩｇＭ抗体によって活性化される。簡潔には、試験血清は、ヒトＩｇＭ抗体の存在下で抗Ｃ５抗体又はその抗原結合フラグメントと共にインキュベートされる。生成されるＣ５ｂ－９の量は、混合物を酵素標識抗Ｃ５ｂ－９抗体及び蛍光原基質と接触させ、適切な波長で吸光度を測定することによって測定される。対照として、試験血清が抗Ｃ５抗体又はその抗原結合フラグメントの不在下でインキュベートされる。いくつかの実施形態では、試験血清は、Ｃ５ポリペプチドで再構成したＣ５欠乏血清である。

【０１１６】

代替経路媒介性溶血に対する抗Ｃ５抗体又はその抗原結合フラグメントの効果を判定するために、非感作ウサギ又はモルモット赤血球が標的細胞として使用され得る。いくつかの実施形態では、血清試験溶液は、Ｃ５ポリペプチドで再構成したＣ５欠乏血清である。溶解のパーセンテージは、１００％溶解をその阻害剤の不在下で起きる溶解と等しいと見なすことによって正規化される。いくつかの実施形態では、代替的補体経路は、例えば、Ｗｉｅｓｌａｂ（登録商標）Ａｌｔｅｒｎａｔｉｖｅ Ｐａｔｈｗａｙ Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ Ｋｉｔ（Ｗｉｅｓｌａｂ（登録商標）ＣＯＭＰＬ ＡＰ３３０，Ｅｕｒｏ－Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃａ，Ｓｗｅｄｅｎ）において利用されるリポ多糖分子によって活性化される。簡潔には、試験血清は、リポ多糖の存在下で抗Ｃ５抗体又はその抗原結合フラグメントと共にインキュベートされる。生成されるＣ５ｂ－９の量は、混合物を酵素標識抗Ｃ５ｂ－９抗体及び蛍光原基質と接触させ、適切な波長で蛍光を測定することによって測定される。対照として、試験血清が抗Ｃ５抗体又はその抗原結合フラグメントの不在下でインキュベートされる。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、Ｃ５活性又はその阻害は、ＣＨ５０ｅｑアッセイを使用して定量化される。ＣＨ５０ｅｑアッセイは、血清中の全古典的補体活性を測定するための方法である。この試験は、５０％溶解を得るために必要な量（ＣＨ５０）を判定するために、古典的補体経路の活性化因子として抗体感作された赤血球、及び試験血清の種々の希釈を使用する溶解アッセイである。溶血パーセントは、例えば、分光光度計を使用して判定され得る。ＣＨ５０ｅｑアッセイは、終末補体複合体（ＴＣＣ）形成の間接的な尺度を提供するが、それは、ＴＣＣ自体が、測定される溶血を直接司るからである。

【０１１８】

アッセイは周知されており、当業者によって一般的に実施される。簡潔には、古典的補

体経路を活性化するために、未希釈血清試料（例えば、再構成されたヒト血清試料）が、抗体感作された赤血球を含有するマイクロアッセイウェルに添加され、それによってＴＣＣが生成される。次に、活性化された血清は、捕捉試薬（例えば、ＴＣＣの１つ以上の成分に結合する抗体）でコーティングされたマイクロアッセイウェル中で希釈される。活性化された試料中に存在するＴＣＣは、マイクロアッセイウェルの表面をコーティングするモノクローナル抗体に結合する。ウェルは洗浄され、各ウェルに、検出可能に標識されて、結合されたＴＣＣを認識する検出試薬が添加される。検出可能な標識は、例えば、蛍光標識又は酵素標識であり得る。アッセイの結果は、１ミリリットルあたりのＣＨ５０単位当量（ＣＨ５０　Ｕ　Ｅｑ／ｍＬ）で表される。

【０１１９】

阻害は、例えば、終末補体活性に関する場合、類似の条件下及び等モル濃度における対照抗体（又はその抗原結合フラグメント）の効果と比較した、例えば、溶血アッセイ又はＣＨ５０ｅｑアッセイにおける、終末補体の活性における少なくとも５（例えば、少なくとも６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、又は６０）％の減少を含む。実質的な阻害とは、本明細書で使用するとき、少なくとも４０（例えば、少なくとも４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０若しくは９５又はそれを超える）％の、所与の活性（例えば、終末補体活性）の阻害を指す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、エクリズマブのＣＤＲ（すなわち、配列番号１～６）に対して１つ以上のアミノ酸置換を含有するが、溶血アッセイ又はＣＨ５０ｅｑアッセイにおいて、エクリズマブの補体阻害活性の少なくとも３０（例えば、少なくとも３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、又は９５）％を依然として保持する。

【０１２０】

本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、少なくとも２０（例えば、少なくとも２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、又は５５）日である、ヒトにおける血清半減期を有する。別の実施形態では、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、少なくとも４０日であるヒトにおける血清半減期を有する。別の実施形態では、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、約４３日であるヒトにおける血清半減期を有する。別の実施形態では、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、３９～４８日であるヒトにおける血清半減期を有する。抗体の血清半減期を測定するための方法は、当該技術分野で既知である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体又はその抗原結合フラグメントは、例えば、実施例に記載されるマウスモデル系のうちの１つ（例えば、Ｃ５欠損／ＮＯＤ／ｓｃｉｄマウス、又はｈＦｃＲｎトランスジェニックマウスモデル系）において測定して、エクリズマブの血清半減期よりも少なくとも２０（例えば、少なくとも３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１２５、１５０、１７５、２００、２５０、３００、４００、５００）％長い血清半減期を有する。

【０１２１】

一実施形態では、抗体は、本明細書に記載される抗体と、Ｃ５上の同じエピトープとの結合について競合し、且つ／又はＣ５上の同じエピトープに結合する。２つ以上の抗体に関する、「同じエピトープに結合する」という用語は、抗体が、所与の方法によって決定して、アミノ酸残基の同じセグメントに結合することを意味する。抗体が、本明細書に記載される抗体と、「Ｃ５上の同じエピトープ」に結合するかどうかを判定するための技術としては、例えば、エピトープマッピング法、例えば、エピトープの原子分解能を提供する抗原：抗体複合体の結晶のｘ線分析、及び水素／重水素交換質量分析（ＨＤＸ－ＭＳ）が挙げられる。他の方法は、ペプチド抗原フラグメント又は変異した変形形態の抗原への抗体の結合を監視し、ここで抗原配列内のアミノ酸残基の改変に起因する結合の喪失は、エピトープ成分の指標と見なされる場合が多い。更に、エピトープマッピングのためのコ

ンビナトリアル計算法もまた使用され得る。これらの方法は、特定の短いペプチドをコンビナトリアルファージディスプレイペプチドライブラリから親和性単離する、目的の抗体の能力に依存する。同じＶＨ及びＶＬ又は同じＣＤＲ１、２、及び３配列を有する抗体は、同じエピトープに結合すると予測される。

【０１２２】

「標的への結合について別の抗体と競合する」抗体とは、標的に対する他の抗体の結合を（部分的又は完全に）阻害する抗体を指す。２つの抗体が標的への結合について互いに競合するかどうか、すなわち、一方の抗体が標的に対する他方の抗体の結合を阻害するかどうか、及びどの程度まで阻害するかは、既知の競合実験を用いて判定され得る。特定の実施形態では、抗体は、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、又は１００％、標的への結合について別の抗体と競合し、且つ標的に対する別の抗体の結合を阻害する。阻害又は競合のレベルは、どちらの抗体が「遮断性抗体」（すなわち、最初に標的と共にインキュベートされる寒冷抗体（ｃｏｌｄ ａｎｔｉｂｏｄｙ））であるかに応じて異なり得る。競合する抗体は、（例えば、立体障害によって明らかであるように）同じエピトープ、重複エピトープ、又は隣接エピトープに結合する。

【０１２３】

本明細書に記載される方法で使用される、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体又はその抗原結合フラグメントは、様々な当該技術分野で認識された技術を用いて生成され得る。モノクローナル抗体は、当業者に知られた様々な技術によって得ることができる。簡潔には、所望の抗原で免疫化された動物由来の脾臓細胞は、一般的には骨髄腫細胞との融合によって不死化される（Ｋｏｈｌｅｒ＆Ｍｉｌｓｔｅｉｎ，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．６：５１１－５１９（１９７６）を参照されたい）。代替的な不死化の方法としては、エプスタインバーウイルス、癌遺伝子、若しくはレトロウイルスによる形質転換、又は当該技術分野で周知される他の方法が挙げられる。単一の不死化細胞から生じるコロニーは、抗原に対する所望の特異性及び親和性を有する抗体の産生についてスクリーニングされ、かかる細胞によって産生されたモノクローナル抗体の収量は、脊椎動物宿主の腹腔中への注射を含む様々な技術によって増強され得る。或いは、Ｈｕｓｅ，ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４６：１２７５－１２８１（１９８９）によって概説された一般的プロトコルに従って、ヒトＢ細胞由来のＤＮＡライブラリをスクリーニングすることによって、モノクローナル抗体又はその結合フラグメントをコードするＤＮＡ配列を単離することができる。

【０１２４】

ＩＩＩ．高濃度抗Ｃ５抗体溶液

抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）を含む安定な水溶液が本明細書で提供される。本明細書に記載される水溶液は、例えば、ＰＮＨ、ＴＭＡ、又はａＨＵＳなどの補体関連障害を治療又は予防するために対象に投与するための、滅菌の医薬グレード組成物であり得る。本明細書に記載される溶液は、標準法に従って配合され得る。医薬配合物は、十分に確立した技術分野であり、例えば、Ｇｅｎｎａｒｏ（２０００）“Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，”２０th Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ（ＩＳＢＮ：０６８３３０６４７２）；Ａｎｓｅｌ ｅｔ ａｌ．（１９９９）“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，”７th Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ（ＩＳＢＮ：０６８３３０５７２７）；及びＫｉｂｂｅ（２０００）“Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ，”３rd Ｅｄｉｔｉｏｎ（ＩＳＢＮ：０９１７３３０９６Ｘ）で更に説明されている。本明細書に記載される高濃度抗体溶液に好適な配合は、実施例で例示されている。

【０１２５】

本明細書に記載される水溶液は、ラブリズマブなどのヒト補体成分Ｃ５に結合する高濃度の抗体を含む。こうした溶液は、本明細書では、「高濃度抗体溶液」と称される場合もある。本明細書で使用するとき、水溶液中で「高濃度」の抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）とは、少なくとも４０ｍｇ／ｍＬであるか、これに等しいか、又はこれを超える（例えば、少なくとも４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１０５、１１０、１１５、１２０、１２５、１３０、１３５、１４０、１４５、１５０、１５５、１６０、１６５、１７０、１７５、１８０、１８５、１９０、１９５、２００、２０５、２１０、２１５、２２０、２２５、２３０、２３５、２４０、２４５、２５０、２５５、２６０、２６５、２７０、２７５、２８０、２８５、２９０、２９５、又は３００ｍｇ／ｍＬであるか、これに等しいか、又はこれを超える）抗体の濃度である。一実施形態では、抗Ｃ５抗体は溶液中に１００ｍｇ／ｍＬ超（例えば１０５、１１０、１１５、１２０、１２５、１３０、１３５、１４０、１４５、１５０、１５５、１６０、１６５、１７０、１７５、１８０、１８５、１９０、又は１９５ｍｇ／ｍＬ超）の濃度で存在する。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体は溶液中に２００ｍｇ／ｍＬ超（例えば２００、２０５、２１０、２１５、２２０、２２５、２３０、２３５、２４０、２４５、２５０、２５５、２６０、２６５、２７０、２７５、２８０、２８５、２９０、又は２９５ｍｇ／ｍＬ超）の濃度で存在する。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体は、溶液中に３００ｍｇ／ｍＬ超の濃度で存在する。別の実施形態では、抗体は、溶液中に、例えば４０ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬ、５０ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬ、６０ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬ、７０ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬ、８０ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬ、９０ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬ、１００ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬ、１１０ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬ、１２０ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬ、１３０ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬ、１４０ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬ、１５０ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬ、４０ｍｇ／ｍＬ～１００ｍｇ／ｍＬ、５０ｍｇ／ｍＬ～１００ｍｇ／ｍＬ、６０ｍｇ／ｍＬ～１００ｍｇ／ｍＬ、７０ｍｇ／ｍＬ～１００ｍｇ／ｍＬ、８０ｍｇ／ｍＬ～１００ｍｇ／ｍＬ、９０ｍｇ／ｍＬ～１００ｍｇ／ｍＬ、４０ｍｇ／ｍＬ～１５０ｍｇ／ｍＬ、５０ｍｇ／ｍＬ～１５０ｍｇ／ｍＬ、６０ｍｇ／ｍＬ～１５０ｍｇ／ｍＬ、７０ｍｇ／ｍＬ～１５０ｍｇ／ｍＬ、８０ｍｇ／ｍＬ～１５０ｍｇ／ｍＬ、９０ｍｇ／ｍＬ～１５０ｍｇ／ｍＬ、１００ｍｇ／ｍＬ～１５０ｍｇ／ｍＬ、１１０ｍｇ／ｍＬ～１５０ｍｇ／ｍＬ、１２０ｍｇ／ｍＬ～１５０ｍｇ／ｍＬ、４０ｍｇ／ｍＬ～５０ｍｇ／ｍＬ、４０ｍｇ／ｍＬ～２５０ｍｇ／ｍＬ、５０ｍｇ／ｍＬ～２５０ｍｇ／ｍＬ、６０ｍｇ／ｍＬ～２５０ｍｇ／ｍＬ、７０ｍｇ／ｍＬ～２５０ｍｇ／ｍＬ、８０ｍｇ／ｍＬ～２５０ｍｇ／ｍＬ、９０ｍｇ／ｍＬ～２５０ｍｇ／ｍＬ、１００ｍｇ／ｍＬ～２５０ｍｇ／ｍＬ、１１０ｍｇ／ｍＬ～２５０ｍｇ／ｍＬ、１２０ｍｇ／ｍＬ～２５０ｍｇ／ｍＬ、１３０ｍｇ／ｍＬ～２５０ｍｇ／ｍＬ、１４０ｍｇ／ｍＬ～２５０ｍｇ／ｍＬ、１５０ｍｇ／ｍＬ～２５０ｍｇ／ｍＬ、１６０ｍｇ／ｍＬ～２５０ｍｇ／ｍＬ、１７０ｍｇ／ｍＬ～２５０ｍｇ／ｍＬ、１８０ｍｇ／ｍＬ～２５０ｍｇ／ｍＬ、１９０ｍｇ／ｍＬ～２５０ｍｇ／ｍＬ、２００ｍｇ／ｍＬ～２５０ｍｇ／ｍＬ、２００ｍｇ／ｍＬ超（例えば、少なくとも２０１ｍｇ／ｍＬ）～２５０ｍｇ／ｍＬ、又は２００ｍｇ／ｍＬ超（例えば、２０１ｍｇ／ｍＬ以上）～３００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。

【０１２６】

特徴となる水溶液は、顕著な物理的及び化学的安定性、並びに機能的安定性を備える、その中に配合された抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）を提供する。例えば、本明細書に記載される配合物は、溶液中に高濃度で存在する抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）の構造的一体性を維持することができる。一実施形態では、溶液は２～８℃（例えば４℃）での貯蔵に好適である。別の実施形態では、溶液は０℃未満（例えば－２０℃又は－８０℃）の温度での貯蔵用に配合される。別の実施形態では、溶液は、２～８℃（例えば４℃）で最大３年間（例えば、１ヶ月間、２ヶ月間、３ヶ月間、４ヶ月間、５ヶ月間、６ヶ月間、７ヶ月間、８ヶ月間、９ヶ月間、１０ヶ月間、１１ヶ月間、１年間、１年半、２年間、２年半、又は３年間）の貯蔵用に配合される。別の実施形態では、溶液は、２～８℃（例

えば４℃）で少なくとも１、２、又は３年間の貯蔵に好適である。

【０１２７】

本明細書に記載される実施例で例示されるように、本明細書に記載される溶液は、約２℃～８℃で最大２年間、抗Ｃ５抗体を主にモノマー形態で約１００ｍｇ／ｍＬにて維持するのに好適である。本明細書で使用するとき、特徴となる水溶液中で高濃度で配合される抗Ｃ５抗体は、例えばサイズ排除クロマトグラフィー高速液体クロマトグラフィー（ゲル透過ＨＰＬＣなどのＳＥＣ－ＨＰＬＣ）を用いて判定して、溶液中に存在する抗体が、少なくとも９５％（例えば、少なくとも９５．１、９５．２、９５．３、９５．４、９５．５、９５．６、９５．７、９５．８、９５．９、９６、９６．１、９６．２、９６．３、９６．４、９６．５、９６．６、９６．７、９６．８、９６．９、９７、９７．１、９７．２、９７．３、９７．４、９７．５、９７．６、９７．７、９７．８、９７．９、９８、９８．１、９８．２、９８．３、９８．４、９８．５、９８．６、９８．７、９８．８、９８．９、９９、９９．１、９９．２、９９．３、９９．４、９９．５、９９．６、９９．７、９９．８、若しくは９９．９％、又はこれを超えて）モノマー性である場合は、「主にモノマー性」であるか、又は「主にモノマー形態」である。一実施形態では、本明細書に記載される溶液中の抗Ｃ５抗体は、約２℃～８℃で貯蔵（例えば、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０℃で貯蔵）後少なくとも１ヶ月間（例えば、少なくとも２ヶ月間、３ヶ月間、４ヶ月間、５ヶ月間、６ヶ月間、７ヶ月間、８ヶ月間、９ヶ月間、１０ヶ月間、１１ヶ月間、１２ヶ月間、１３ヶ月間、１４ヶ月間、１５ヶ月間、１６ヶ月間、１７ヶ月間、１８ヶ月間、１９ヶ月間、２０ヶ月間、２１ヶ月間、２２ヶ月間、２３ヶ月間、２４ヶ月間、又はこれ以上）、主にモノマー性であり続けることができる。

【０１２８】

本明細書に記載される溶液のうちいずれかの一実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも６ヶ月間、ＳＥＣ－ＨＰＬＣ（例えばゲル透過ＨＰＬＣ）によって判定して少なくとも９５（例えば少なくとも９６、９７、９８、又は９９）％のモノマー性を維持する。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体は、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも９ヶ月間、ＳＥＣ－ＨＰＬＣによって判定して少なくとも９５（例えば少なくとも９６、９７、９８、又は９９）％のモノマー性を維持する。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体は、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも１年間、ＳＥＣ－ＨＰＬＣによって判定して少なくとも９５（例えば少なくとも９６、９７、９８、又は９９）％のモノマー性を維持する。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体は、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも１８ヶ月間、ＳＥＣ－ＨＰＬＣによって判定して少なくとも９５（例えば少なくとも９６、９７、９８、又は９９）％のモノマー性を維持する。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体は、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも２年間、ＳＥＣ－ＨＰＬＣによって判定して少なくとも９５（例えば少なくとも９６、９７、９８、又は９９）％のモノマー性を維持する。

【０１２９】

別の実施形態では、溶液中の抗体の５％未満（例えば、４．９、４．８、４．７、４．６、４．５、４．４、４．３、４．２、４．１、４．０、３．９、３．８、３．７、３．６、３．５、３．４、３．３、３．２、３．１、３．０、２．９、２．８、２．７、２．６、２．５、２．４、２．３、２．２、２．１、２、１．９、１．８、１．７、１．６、１．５、１．４、１．３、１．２、１．１、１、０．９、０．８、０．７、０．６、０．５、０．４、０．３、０．２、又は０．１％未満）が、オリゴマーであり、凝集し、且つ／又はフラグメント化している。本明細書で使用するとき、抗体フラグメント化とは、全抗体よりも低い分子量を有する、全抗体の不適切に集合した構成成分又は分解生成物を指す。こうしたフラグメント化形態としては、遊離モノマー重鎖ポリペプチド、ダイマー重鎖ポリペプチド（例えば、ジスルフィド結合重鎖ポリペプチド）、１つの軽鎖ポリペプチドに結合したダイマー重鎖ポリペプチド、１つの軽鎖ポリペプチドに結合したモノマー重鎖ポリペプチド、又は軽鎖若しくは重鎖ポリペプチドの更なる分解生成物又はフラグメントが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、抗体の２％未満（

例えば、１．９、１．８、１．７、１．６、１．５、１．４、１．３、１．２、１．１、１、０．９、０．８、０．７、０．６、０．５、０．４、０．３、０．２、又は０．１％未満）が、２℃～８℃で貯蔵後に少なくとも１ヶ月間（例えば、少なくとも２ヶ月間、３ヶ月間、４ヶ月間、５ヶ月間、６ヶ月間、７ヶ月間、８ヶ月間、９ヶ月間、１０ヶ月間、１１ヶ月間、１２ヶ月間、１３ヶ月間、１４ヶ月間、１５ヶ月間、１６ヶ月間、１７ヶ月間、１８ヶ月間、１９ヶ月間、２０ヶ月間、２１ヶ月間、２２ヶ月間、２３ヶ月間、２４ヶ月間、又はこれ以上）凝集化する。いくつかの実施形態では、抗体の１％未満（例えば、０．９、０．８、０．７、０．６、０．５、０．４、０．３、０．２、又は０．１％未満）が、２℃～８℃で貯蔵後に少なくとも１ヶ月間（例えば、少なくとも２ヶ月間、３ヶ月間、４ヶ月間、５ヶ月間、６ヶ月間、７ヶ月間、８ヶ月間、９ヶ月間、１０ヶ月間、１１ヶ月間、１２ヶ月間、１３ヶ月間、１４ヶ月間、１５ヶ月間、１６ヶ月間、１７ヶ月間、１８ヶ月間、１９ヶ月間、２０ヶ月間、２１ヶ月間、２２ヶ月間、２３ヶ月間、２４ヶ月間、又はこれ以上）フラグメント化する。溶液中に存在するモノマー性抗体の量及び抗Ｃ５抗体のオリゴマー、凝集、又はフラグメント化形態の量を判定するための方法は、本明細書に記載され、且つ実施例で例示される。例えば、当業者であれば、例えば、サイズ排除クロマトグラフィー高速液体クロマトグラフィー（ゲル透過ＨＰＬＣなどのＳＥＣ－ＨＰＬＣ）、静的光散乱（ＳＬＳ）、フーリエ変換赤外分光（ＦＴＩＲ）、円二色性（ＣＤ）、尿素誘導タンパク質アンフォールディング技術、内在性トリプトファン蛍光、非還元ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動（ＳＤＳ－ＰＡＧＥ）、及び示差走査熱量測定（ＤＳＣ）を用いて、所与の溶液中に存在する全ての、フラグメント化され、フォールディングされていない中間体、及び／又は凝集化抗体種のパーセンテージを判定することができる。

【０１３０】

本明細書に記載される溶液のうちいずれかの一実施形態では、ＳＥＣ－ＨＰＬＣ（例えばゲル透過ＨＰＬＣ）によって判定して、溶液中の抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）の５％未満が凝集化する。別の実施形態では、ＳＥＣ－ＨＰＬＣによって判定して、溶液中の抗Ｃ５抗体の４％未満が凝集化する。別の実施形態では、ＳＥＣ－ＨＰＬＣによって判定して、溶液中の抗Ｃ５抗体の３％未満が凝集化する。別の実施形態では、ＳＥＣ－ＨＰＬＣによって判定して、溶液中の抗Ｃ５抗体の２％未満が凝集化する。別の実施形態では、ＳＥＣ－ＨＰＬＣによって判定して、溶液中の抗Ｃ５抗体の１％未満が凝集化する。

【０１３１】

本明細書に記載されるように、本明細書で特徴となる溶液を含有する抗Ｃ５抗体は、２℃～８℃で貯蔵後少なくとも１ヶ月間（例えば、少なくとも２ヶ月間、３ヶ月間、４ヶ月間、５ヶ月間、６ヶ月間、７ヶ月間、８ヶ月間、９ヶ月間、１０ヶ月間、１１ヶ月間、１２ヶ月間、１３ヶ月間、１４ヶ月間、１５ヶ月間、１６ヶ月間、１７ヶ月間、１８ヶ月間、１９ヶ月間、２０ヶ月間、２１ヶ月間、２２ヶ月間、２３ヶ月間、２４ヶ月間、２５月間、２６ヶ月間、２７ヶ月間、２８ヶ月間、２９ヶ月間、３０ヶ月間、３１ヶ月間、３２ヶ月間、３３ヶ月間、３４ヶ月間、３５ヶ月間、３６ヶ月間、又はこれ以上）、その生物学的／機能的活性（例えばヒトＣ５に結合する能力）の少なくとも９０（例えば、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は更には１００）％を保つことができる。

【０１３２】

別の実施形態では、本明細書に記載される溶液中に存在する抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、２℃～８℃で貯蔵後少なくとも１ヶ月間（例えば、少なくとも２ヶ月間、３ヶ月間、４ヶ月間、５ヶ月間、６ヶ月間、７ヶ月間、８ヶ月間、９ヶ月間、１０ヶ月間、１１ヶ月間、１２ヶ月間、１３ヶ月間、１４ヶ月間、１５ヶ月間、１６ヶ月間、１７ヶ月間、１８ヶ月間、１９ヶ月間、２０ヶ月間、２１ヶ月間、２２ヶ月間、２３ヶ月間、２４ヶ月間、２５月間、２６ヶ月間、２７ヶ月間、２８ヶ月間、２９ヶ月間、３０ヶ月間、３１ヶ月間、３２ヶ月間、３３ヶ月間、３４ヶ月間、３５ヶ月間、３６ヶ月間、又はこれ以上）、その溶血を阻害する活性の少なくとも９０（例えば、９１、９２、９３、９４、９

５、９６、９７、９８、９９、又は更には１００）％を保つことができる。特徴となる溶液中の抗体がその活性を保つかどうかを判定するための好適な溶血アッセイ法は、本明細書に記載されており、且つ当該技術分野で既知である（例えば、トリ又はブタ赤血球を用いたインビトロ溶血アッセイ）。抗体製剤がヒト補体成分Ｃ５に結合する能力を評価するための好適な方法は当該技術分野で既知であり、且つ本明細書に記載されている。

【０１３３】

本明細書に記載される溶液のうちいずれかの別の実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、貯蔵前の抗Ｃ５抗体に対応する参照抗Ｃ５抗体と比較して、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも６ヶ月間、そのＣ５結合活性の少なくとも８０（例えば、少なくとも８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９）％を保持する。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、貯蔵前の抗Ｃ５抗体に対応する参照抗Ｃ５抗体と比較して、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも９ヶ月間、そのＣ５結合活性の少なくとも８０（例えば、少なくとも８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９）％を保持する。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、貯蔵前の抗Ｃ５抗体に対応する参照抗Ｃ５抗体と比較して、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも１年間、そのＣ５結合活性の少なくとも８０（例えば、少なくとも８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９）％を保持する。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、貯蔵前の抗Ｃ５抗体に対応する参照抗Ｃ５抗体と比較して、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも１８ヶ月間、そのＣ５結合活性の少なくとも８０（例えば、少なくとも８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９）％を保持する。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、貯蔵前の抗Ｃ５抗体に対応する参照抗Ｃ５抗体と比較して、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも２年間、そのＣ５結合活性の少なくとも８０（例えば、少なくとも８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９）％を保持する。別の実施形態では、貯蔵前の抗Ｃ５抗体に対応する参照抗Ｃ５抗体と比較して、抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも３年間、そのＣ５結合活性の少なくとも８０（例えば、少なくとも８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９）％を保持する。

【０１３４】

本明細書に記載される溶液のうちいずれかの別の実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、貯蔵前の抗Ｃ５抗体に対応する参照抗Ｃ５抗体と比較して、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも９ヶ月間、その溶血を阻害する能力の少なくとも８０（例えば、少なくとも８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９）％を保持する。本明細書に記載される溶液のうちいずれかの別の実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、貯蔵前の抗Ｃ５抗体に対応する参照抗Ｃ５抗体と比較して、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも６ヶ月間、その溶血を阻害する能力の少なくとも８０（例えば、少なくとも８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９）％を保持する。本明細書に記載される溶液のうちいずれかの別の実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、貯蔵前の抗Ｃ５抗体に対応する参照抗Ｃ５抗体と比較して、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも１年間、その溶血を阻害する能力の少なくとも８０（例えば、少なくとも８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９）％を保持する。本明細書に記載される溶液のうちいずれかの別の実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、貯蔵前の抗Ｃ５抗体に対応する参照抗Ｃ５抗体と比較して、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも１８ヶ月間、その溶血を阻害する能力の少なくとも８

０（例えば、少なくとも８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９）％を保持する。本明細書に記載される溶液のうちいずれかの別の実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、貯蔵前の抗Ｃ５抗体に対応する参照抗Ｃ５抗体と比較して、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも２年間、その溶血を阻害する能力の少なくとも８０（例えば、少なくとも８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９）％を保持する。本明細書に記載される溶液のうちいずれかの別の実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えばラブリズマブ）は、貯蔵前の抗Ｃ５抗体に対応する参照抗Ｃ５抗体と比較して、２℃～８℃で貯蔵中に少なくとも３年間、その溶血を阻害する能力の少なくとも８０（例えば、少なくとも８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、又は９９）％を保持する。

【０１３５】

本明細書に記載される水溶液は、１つ以上の一般的薬剤（例えば、１つ以上の賦形剤及び／又は添加剤、例えば緩衝剤、糖若しくはサッカライド、塩、界面活性剤、可溶化剤、希釈剤、結合剤、安定剤、塩、親油性溶媒、アミノ酸、キレート剤、及び／又は防腐剤）を含有することができる。

【０１３６】

一実施形態では、水溶液は、１つ以上の緩衝剤を含む。本明細書で使用するとき、用語「緩衝剤」とは、水溶液に添加されると、酸又はアルカリを添加したときに、又は溶媒で希釈したときのｐＨの変動から溶液を保護することが可能な１つ以上の成分を指す。一実施形態では、溶液は、少なくとも１つ以上の緩衝剤を含む。洗浄溶液に含まれ得る典型的な緩衝液の非限定的な例としては、トリス（トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン）、ビス－トリス、ビス－トリスプロパン、ヒスチジン、トリエタノールアミン、ジエタノールアミン、ギ酸塩、酢酸塩、ＭＥＳ（２－（Ｎ－モルホリノ）エタンスルホン酸）、リン酸塩、ＨＥＰＥＳ（４－２－ヒドロキシエチル－１－ピペラジンエタンスルホン酸）、クエン酸塩、ＭＯＰＳ（３－（Ｎ－モルホリノ）プロパンスルホン酸）、ＴＡＰＳ（３｛［トリス（ヒドロキシメチル）メチル］アミノ｝プロパンスルホン酸）、ビシン（Ｎ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）グリシン）、トリシン（Ｎ－トリス（ヒドロキシメチル）メチルグリシン）、ＴＥＳ（２－｛［トリス（ヒドロキシメチル）メチル］アミノ｝エタンスルホン酸）、ＰＩＰＥＳ（ピペラジン－Ｎ，Ｎ’－ビス（２－エタンスルホン酸）、カコジル酸塩（ジメチルアルシン酸）、ＳＳＣ（クエン酸ナトリウム食塩液）、及びリン酸ナトリウムが挙げられる。

【０１３７】

別の実施形態では、緩衝剤はアミノ酸である。アミノ酸は、例えば、ヒスチジン（例えばＬ－ヒスチジン）、セリン（例えばＬ－セリン）、及びグリシン（例えばＬ－グリシン）からなる群から選択される１つであってもよい。別の実施形態では、溶液は、２つ以上の緩衝剤を含む。

【０１３８】

一実施形態では、特徴となる溶液は、緩衝剤として遊離アミノ酸を含まない。別の実施形態では、特徴となる溶液は、緩衝剤として１つだけの遊離アミノ酸（例えばヒスチジン）を含む。別の実施形態では、特徴となる溶液は、緩衝剤として、２つ以上（例えば、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、又は７つ以上）の異なるアミノ酸、例えばセリン及びヒスチジンを含んでもよい。

【０１３９】

緩衝液の濃度は、所望のｐＨを維持するのに十分であり、また、例えば配合物の等張性を維持するように変化してもよい。非経口配合物に用いられる従来の緩衝剤の典型的な濃度は、以下で見出すことができる：Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍ：Ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ Ｍｅｄｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｖｏｌｕｍｅ １，２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃｈａｐｔｅｒ ５，ｐ．１９４，Ｄｅ Ｌｕｃａ ａｎｄ Ｂｏｙｌａ

ｎ，“Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ ｏｆ Ｓｍａｌｌ Ｖｏｌｕｍｅ Ｐａｒｅｎｔｅｒａｌｓ”，Ｔａｂｌｅ ５：Ｃｏｍｍｏｎｌｙ ｕｓｅｄ ａｄｄｉｔｉｖｅｓ ｉｎ Ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ Ｐｒｏｄｕｃｔ。一実施形態では、配合物中の１つ以上の緩衝剤の濃度は、約１０ｍＭ以上３００ｍＭ以下である。別の実施形態では、溶液は１０ｍＭ以上２００ｍＭ以下の濃度で少なくとも１つの緩衝剤を含む。別の実施形態では、本明細書に記載される水溶液は、少なくとも１０ｍＭ（例えば、少なくとも１５、２０、２５、３０、３５、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、又は３００ｍＭ以上）の濃度で緩衝剤を含む。別の実施形態では、水溶液は、約１０ｍＭ～５０ｍＭ、１５ｍＭ～５０ｍＭ、２０ｍＭ～５０ｍＭ、２５ｍＭ～５０ｍＭ、３０ｍＭ～５０ｍＭ、４０ｍＭ～５０ｍＭ、１０ｍＭ～１００ｍＭ、１５ｍＭ～１００ｍＭ、２０ｍＭ～１００ｍＭ、２５ｍＭ～１００ｍＭ、３０ｍＭ～１００ｍＭ、４０ｍＭ～１００ｍＭ、１０ｍＭ～１５０ｍＭ、１５ｍＭ～１５０ｍＭ、２０ｍＭ～１５０ｍＭ、２５ｍＭ～１５０ｍＭ、３０ｍＭ～１５０ｍＭ、４０ｍＭ～１５０ｍＭ、５０ｍＭ～１００ｍＭ、６０ｍＭ～１００ｍＭ、７０ｍＭ～１００ｍＭ、８０ｍＭ～１００ｍＭ、５０ｍＭ～１５０ｍＭ、６０ｍＭ～１５０ｍＭ、７０ｍＭ～１５０ｍＭ、８０ｍＭ～１５０ｍＭ、９０ｍＭ～１５０ｍＭ、１００ｍＭ～１５０ｍＭ、１０ｍＭ～２００ｍＭ、１５ｍＭ～２００ｍＭ、２０ｍＭ～２００ｍＭ、２５ｍＭ～２００ｍＭ、３０ｍＭ～２００ｍＭ、４０ｍＭ～２００ｍＭ、５０ｍＭ～２００ｍＭ、６０ｍＭ～２００ｍＭ、７０ｍＭ～２００ｍＭ、８０ｍＭ～２００ｍＭ、９０ｍＭ～２００ｍＭ、１００ｍＭ～２００ｍＭ、１５０ｍＭ～２００ｍＭ、１０ｍＭ～２５０ｍＭ、１５ｍＭ～２５０ｍＭ、２０ｍＭ～２５０ｍＭ、２５ｍＭ～２５０ｍＭ、３０ｍＭ～２５０ｍＭ、４０ｍＭ～２５０ｍＭ、５０ｍＭ～２５０ｍＭ、６０ｍＭ～２５０ｍＭ、７０ｍＭ～２５０ｍＭ、８０ｍＭ～２５０ｍＭ、９０ｍＭ～２５０ｍＭ、１００ｍＭ～２５０ｍＭ、１５０ｍＭ～２５０ｍＭ、又は２００ｍＭ～２５０ｍＭの濃度で緩衝剤を含む。別の実施形態では、配合物中の緩衝液の濃度は、約２０ｍＭ、２５ｍＭ、３０ｍＭ、３５ｍＭ、４０ｍＭ、４５ｍＭ、５０ｍＭ、５５ｍＭ、６０ｍＭ、６５ｍＭ、７０ｍＭ、７５ｍＭ、８０ｍＭ、９０ｍＭ、９５ｍＭ、又は約１００ｍＭである。別の実施形態では、緩衝剤は、溶液中に少なくとも２０ｍＭ又は２０ｍＭに等しい濃度で存在する。別の実施形態では、緩衝剤は、溶液中に少なくとも２５ｍＭ又は２５ｍＭに等しい濃度で存在する。別の実施形態では、緩衝剤は、溶液中に少なくとも５０ｍＭ又は５０ｍＭに等しい濃度で存在する。特徴となる溶液が、２つ以上（例えば、少なくとも２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、又は１０以上）の異なる緩衝剤を含有する実施形態では、２つ以上の緩衝剤のそれぞれが、独立して、例えば上記の濃度のうちの１つで存在することができる。

【０１４０】

特定の実施形態では、緩衝剤は、一塩基性リン酸ナトリウムである。別の特定の実施形態では、緩衝剤は、二塩基性リン酸ナトリウムである。別の特定の実施形態では、緩衝剤は、約３３．１ｍＭの濃度の一塩基性リン酸ナトリウムである。別の特定の実施形態では、緩衝剤は、約１６．５ｍＭの濃度の二塩基性リン酸ナトリウムである。

【０１４１】

一実施形態では、溶液は、１つ以上の界面活性剤、例えばアニオン性、カチオン性、又は非イオン性界面活性剤を含有する。本明細書で使用するとき、用語「界面活性剤」とは、疎水性部分（例えばアルキル鎖）及び親水性部分（例えばカルボキシル基及びカルボキシレート基）の両方を含有する表面活性分子を指す。一実施形態では、配合物中の界面活性剤は非イオン性界面活性剤である。特定の実施形態では、配合物中の界面活性剤は、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、例えば、ポリソルベート２０、４０、６０、８０、又はこれらの１つ以上の組み合わせである。一実施形態では、配合物中の界面活性剤は、ポリソルベート８０（Ｔｗｅｅｎ ８０）である。配合物に添加される界面活性剤の量は、配合された抗体の凝集を低減し、且つ／又は配合物中の粒子の形成を最小化するのに十分である。例えば、界面活性剤は、配合物中に約０．００１％～約１％、又は約

０．００１％～約０．５％、又は約０．０１％～約０．２％の量で存在してもよい。一実施形態では、水溶液は、界面活性剤を、少なくとも、又は約０．００１％（例えば、少なくとも、又は約０．００２、０．００３、０．００４、０．００５、０．００６、０．００７、０．００８、０．００９、０．０１、０．０２、０．０３、０．０４、０．０５、０．０６、０．０７、０．０８、０．０９、０．１、０．１１、０．１２、０．１３、０．１４、０．１５、０．１６、０．１７、０．１８、０．１９、０．２、０．２１、０．２２、０．２３、０．２４、０．２５、０．２６、０．２７、０．２８、０．２９、０．３、０．３１、０．３２、０．３３、０．３４、０．３５、０．３６、０．３７、０．３８、０．３９、０．４、０．４１、０．４２、０．４３、０．４４、０．４５、０．４６、０．４７、０．４８、０．４９、又は０．５％以上）の濃度で含有する。別の実施形態では、水溶液は、０．２％以下（例えば０．１９、０．１８、０．１７、０．１６、０．１５、０．１４、０．１３、０．１２、０．１１、０．１０、０．０９、０．０８、０．０７、０．０６、０．０５、０．０４、０．０３、０．０２、０．０１、０．００９、０．００８、０．００７、０．００６、０．００５、０．００４、０．００３、０．００２、又は０．００１％以下）の薬学的に許容される界面活性剤を含有する。

【０１４２】

別の実施形態では、配合物は、約０．００１％～約０．５％、約０．００５％～約０．２％、約０．０１％～約０．１％、又は約０．０２％～約０．０６％、又は約０．０３％～約０．０５％（ｗ／ｖ）の濃度でポリソルベートを含む。特定の実施形態では、配合物は、０．０１％、又は０．０２％、又は０．０３％、又は０．０４％、又は０．０５％、又は０．０６％、又は０．０７％、又は０．０８％、又は０．０９％、又は０．１％、又は０．１５％、又は０．２％（ｗ／ｖ）の濃度でポリソルベートを含む。特定の実施形態では、界面活性剤は、配合物中に０．０２％又は約０．０４％（ｗ／ｖ）の量で存在する。一実施形態では、界面活性剤は、配合物中に０．０５％（ｗ／ｖ）の量で存在する。

【０１４３】

一実施形態では、配合物は、少なくとも約０．０１％、少なくとも約０．０２％、少なくとも約０．０５％、少なくとも約０．１％、少なくとも約０．２％、少なくとも約０．３％、少なくとも約０．４％、又は少なくとも約０．５％のポリソルベート８０を含む。特定の実施形態では、配合物は、約０．０１％～約０．５％、約０．０１％～約０．３％、約０．００１％～約０．２％、約０．０２％～約０．５％、約０．０２％～約０．３％、約０．０２％～約０．２％、約０．０５％～約０．５％、約０．０５％～約０．３％、約０．０５％～約０．２％、約０．０７５％～約０．５％、約０．０７５％～約０．３％、又は約０．０７５％～約０．２％のポリソルベート８０を含む。更なる実施形態では、配合物は、約０．０１％、約０．０２％、約０．０５％、約０．１％、約０．２％、約０．３％、約０．４％、又は約０．５％のポリソルベート８０を含む。一実施形態では、配合物は、約０．０５％のポリソルベート８０を含む。一実施形態では、配合物は、約０．０４％のポリソルベート８０を含む。一実施形態では、配合物は、約０．０３％のポリソルベート８０を含む。一実施形態では、配合物は、約０．０２％のポリソルベート８０を含む。一実施形態では、配合物は、約０．０１％のポリソルベート８０を含む。

【０１４４】

一実施形態では、水溶液は、１つ以上の塩、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、又は塩化マグネシウムを含有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される水溶液は、少なくとも１０ｍＭ（例えば、少なくとも１５、２０、２５、３０、３５、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、又は３００ｍＭ以上）の濃度で塩を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される水溶液は、２００ｍＭ未満又は約２００ｍＭ（例えば１９０、１８０、１７０、１６０、１５０、１４０、１３０、１２０、１１０、１００、９０、８０、７０、６０、５０、４０、３０、２５、２０、１５、若しくは１０ｍＭ未満、又は約１９０、１８０、１７０、１６０、１５０、１４０、１３０、１２０、１１０、

１００、９０、８０、７０、６０、５０、４０、３０、２５、２０、１５、若しくは１０ｍＭ）の濃度で塩を含み得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される水溶液は、約１０ｍＭ～５０ｍＭ、１５ｍＭ～５０ｍＭ、２０ｍＭ～５０ｍＭ、２５ｍＭ～５０ｍＭ、３０ｍＭ～５０ｍＭ、４０ｍＭ～５０ｍＭ、１０ｍＭ～１００ｍＭ、１５ｍＭ～１００ｍＭ、２０ｍＭ～１００ｍＭ、２５ｍＭ～１００ｍＭ、３０ｍＭ～１００ｍＭ、４０ｍＭ～１００ｍＭ、１０ｍＭ～１５０ｍＭ、１５ｍＭ～１５０ｍＭ、２０ｍＭ～１５０ｍＭ、２５ｍＭ～１５０ｍＭ、３０ｍＭ～１５０ｍＭ、４０ｍＭ～１５０ｍＭ、５０ｍＭ～１００ｍＭ、６０ｍＭ～１００ｍＭ、７０ｍＭ～１００ｍＭ、８０ｍＭ～１００ｍＭ、５０ｍＭ～１５０ｍＭ、６０ｍＭ～１５０ｍＭ、７０ｍＭ～１５０ｍＭ、８０ｍＭ～１５０ｍＭ、９０ｍＭ～１５０ｍＭ、１００ｍＭ～１５０ｍＭ、１０ｍＭ～２００ｍＭ、１５ｍＭ～２００ｍＭ、２０ｍＭ～２００ｍＭ、２５ｍＭ～２００ｍＭ、３０ｍＭ～２００ｍＭ、４０ｍＭ～２００ｍＭ、５０ｍＭ～２００ｍＭ、６０ｍＭ～２００ｍＭ、７０ｍＭ～２００ｍＭ、８０ｍＭ～２００ｍＭ、９０ｍＭ～２００ｍＭ、１００ｍＭ～２００ｍＭ、１５０ｍＭ～２００ｍＭ、１０ｍＭ～２５０ｍＭ、１５ｍＭ～２５０ｍＭ、２０ｍＭ～２５０ｍＭ、２５ｍＭ～２５０ｍＭ、３０ｍＭ～２５０ｍＭ、４０ｍＭ～２５０ｍＭ、５０ｍＭ～２５０ｍＭ、６０ｍＭ～２５０ｍＭ、７０ｍＭ～２５０ｍＭ、８０ｍＭ～２５０ｍＭ、９０ｍＭ～２５０ｍＭ、１００ｍＭ～２５０ｍＭ、１５０ｍＭ～２５０ｍＭ、又は２００ｍＭ～２５０ｍＭの濃度で塩を含み得る。特徴となる溶液が、２つ以上（例えば、少なくとも２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、又は１０以上）の異なる塩を含有する実施形態では、２つ以上の塩のそれぞれが、独立して、例えば上記の濃度のうちの１つで存在することができる。特定の実施形態では、水溶液は塩化ナトリウムを含有する。

【０１４５】

一実施形態では、水溶液は、１つ以上の炭水化物賦形剤を含む。好適な炭水化物賦形剤は、例えば、Ｋａｔａｋａｍ ａｎｄ Ｂａｎｇａ（１９９５）Ｊ Ｐｈａｒｍ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ ４７（２）：１０３－１０７；Ａｎｄｙａ ｅｔ ａｌ．（２００３）ＡＡＰＳ ＰｈａｒｍＳｃｉ ５（２）：Ａｒｔｉｃｌｅ １０；及びＳｈｉｒｅ（２００９）“Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｔｒｅｎｄｓ ｉｎ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ａｎｄ Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｉｎｇ，”Ｖｏｌｕｍｅ １１，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ，３５４ ｐａｇｅｓに記載されている。本明細書に記載される溶液中で使用するのに好適な炭水化物賦形剤としては、限定するものでないが、フルクトース、マルトース、ガラクトース、グルコース、Ｄ－マンノース、及びソルボースなどの単糖類、ラクトース、スクロース、トレハロース、及びセロビオースなどの二糖類、マルトデキストリン、デキストラン、及びデンプンなどの多糖類、並びにマンニトール、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、及びソルビトールなどの糖アルコール類が挙げられる。一実施形態では、炭水化物賦形剤は、本発明で特徴となる溶液中に、少なくとも、又は約０．５％（例えば、少なくとも、又は約０．６、０．７、０．８、０．９、１、１．１、１．２、１．３、１．４、１．５、１．６、１．７、１．８、１．９、２、２．１、２．２、２．３、２．４、２．５、２．６、２．７、２．８、２．９、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．２５、４．５、４．７５、５、５．５、６、６．５、７、７．５、８、８．５、９、９．５、１０％、又はこれ以上）の濃度で存在する。特徴となる溶液が、２つ以上（例えば、少なくとも２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、又は１０以上）の異なる炭水化物賦形剤を含有する実施形態では、各賦形剤は、独立して、上記の濃度のうちのいずれかで存在することができる。

【０１４６】

別の実施形態では、安定な水溶液は、１つ以上の安定化剤を含む。

【０１４７】

例示的な安定剤としては、ポリオール、糖（例えばスクロース又はトレハロース）、アミノ酸（例えばアルギニン）、アミン、及び塩析塩（ｓａｌｔｉｎｇ ｏｕｔ ｓａｌｔ）が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、溶液は、２％以上１０％以

下の濃度で少なくとも１つの安定化剤を含む。別の実施形態では、溶液は１０ｍＭ以上５０ｍＭ以下の濃度で少なくとも１つ以上の安定化剤を含む。別の実施形態では、安定化剤は、溶液中に少なくとも２０ｍＭ又は２０ｍＭに等しい濃度で存在する。別の実施形態では、安定化剤は、溶液中に少なくとも２５ｍＭ又は２５ｍＭに等しい濃度で存在する。別の実施形態では、安定化剤は、溶液中に少なくとも５０ｍＭ又は５０ｍＭに等しい濃度で存在する。別の実施形態では、溶液は５％のスクロースを含む。別の実施形態では、溶液は、約３０ｍｇ／ｍＬ～６０ｍｇ／ｍＬ（例えば、約３０ｍｇ／ｍＬ、３１ｍｇ／ｍＬ、３２ｍｇ／ｍＬ、３３ｍｇ／ｍＬ、３４ｍｇ／ｍｌ、３５ｍｇ／ｍｌ、３６ｍｇ／ｍＬ、３７ｍｇ／ｍＬ、３８ｍｇ／ｍＬ、３９ｍｇ／ｍＬ、４０ｍｇ／ｍＬ、４１ｍｇ／ｍＬ、４２ｍｇ／ｍＬ、４３ｍｇ／ｍＬ、４４ｍｇ／ｍＬ、４５ｍｇ／ｍＬ、４６ｍｇ／ｍＬ、４７ｍｇ／ｍＬ、４８ｍｇ／ｍＬ、４９ｍｇ／ｍＬ、５０ｍｇ／ｍＬ、５１ｍｇ／ｍＬ、５２ｍｇ／ｍＬ、５３ｍｇ／ｍＬ、５４ｍｇ／ｍＬ、５５ｍｇ／ｍＬ、５６ｍｇ／ｍＬ、５７ｍｇ／ｍＬ、５８ｍｇ／ｍＬ、５９ｍｇ／ｍＬ、又は６０ｍｇ／ｍＬ）のスクロースを含む。特定の実施形態では、溶液は５０ｍｇ／ｍＬのスクロースを含む。別の実施形態では、溶液は、２０～３０ｍＭのアルギニン（例えばＬ－アルギニン）を含む。例えば、一実施形態では、溶液は、２０ｍＭのアルギニン、２１ｍＭのアルギニン、２２ｍＭのアルギニン、２３ｍＭのアルギニン、２４ｍＭのアルギニン、２５ｍＭのアルギニン、２６ｍＭのアルギニン、２７ｍＭのアルギニン、２８ｍＭのアルギニン、２９ｍＭのアルギニン、又は３０ｍＭのアルギニンを含む。特定の実施形態では、溶液は２５ｍＭのＬ－アルギニンを含む。

【０１４８】

別の実施形態では、溶液は注射用の水を含む。

【０１４９】

別の実施形態では、ｐＨは７．０、７．１、７．２、７．３、７．４、７．５、７．６、７．７、７．８、又は７．９である。別の実施形態では、溶液のｐＨは７．０～７．４である。別の実施形態では、溶液のｐＨは７．２～７．８である。別の実施形態では、溶液のｐＨは７．２～７．６である。特定の実施形態では、溶液のｐＨは７．４である。

【０１５０】

別の実施形態では、溶液は、薬物及びその他の治療用組成物を貯蔵するのに好適な任意の容器中にある。例えば、溶液は、密封及び滅菌されたバイアル、アンプル、シリンジ、カートリッジ、又は瓶などの所定の容積を有するプラスチック又はガラス容器内に収容され得る。本発明の溶液を収容するために、例えばガラス又はプラスチックバイアルを含む様々な種類のバイアルを用いることができる。一実施形態では、バイアルは３ｍＬの単回使用バイアルである。別の実施形態では、バイアルは、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアルである。別の実施形態では、バイアルは１１ｍＬの単回使用バイアルである。別の実施形態では、バイアルは、１，１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアルである。

【０１５１】

別の実施形態では、溶液は投与の前に希釈される。例えば、一実施形態では、溶液は投与の前に生理食塩水（０．９％塩化ナトリウム）で希釈される。別の実施形態では、溶液は投与の前に５０±１５ｍｇ／ｍＬのラブリズマブ（例えば、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５ｍｇ／ｍＬのラブリズマブ）の濃度に希釈される。特定の実施形態では、溶液は投与の前に約５０ｍｇ／ｍＬのラブリズマブの濃度に希釈される。別の実施形態では、溶液は希釈後２℃～８℃（３６°Ｆ～４６°Ｆ）で最大２４時間安定である。別の実施形態では、例えば溶液をナトリウム制限（例えば低ナトリウム）食事療法中の患者に投与するときなど、食塩水（例えば塩化ナトリウム）の量を任意に低減してもよい。

【０１５２】

一実施形態では、安定な水溶液は、抗Ｃ５抗体、例えばラブリズマブの他に７種以下の

剤を含む。別の実施形態では、安定な水溶液は、抗Ｃ５抗体、例えばラブリズマブの他に６種以下の剤を含む。別の実施形態では、安定な水溶液は、抗Ｃ５抗体、例えばラブリズマブの他に５種以下の剤を含む。別の実施形態では、安定な水溶液は、抗Ｃ５抗体、例えばラブリズマブの他に４種以下の剤を含む。別の実施形態では、安定な水溶液は、抗Ｃ５抗体、例えばラブリズマブの他に３種以下の剤を含む。別の実施形態では、安定な水溶液は、抗Ｃ５抗体、例えばラブリズマブの他に２種以下の剤を含む。別の実施形態では、安定な水溶液は、抗Ｃ５抗体、例えばラブリズマブの他に１種以下の剤を含む。

【０１５３】

別の実施形態では、安定な水溶液は、１００±２０（例えば、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、又は１２０）ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、５０±１５（例えば、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、又は６５）ｍＭのリン酸緩衝液、５±３（例えば２、３、４、５、６、７、又は８）％のスクロース、及び２５±１０（例えば１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、又は３５）ｍＭのアルギニンを含むか又はこれからなり、ここで溶液は７．４±０．５（例えば６．９、７、７．１、７．２、７．３、７．４、７．５、７．６、７．７、７．８、又は７．９）のｐＨを有する。

【０１５４】

一実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、（ｃ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｄ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｅ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び（ｆ）注射用の水を含み、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【０１５５】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、（ｃ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｄ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｅ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び（ｆ）注射用の水からなり、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【０１５６】

一実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、（ｃ）０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｄ）２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｅ）５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び（ｆ）注射用の水からなり、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【０１５７】

一実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、（ｃ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｄ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｅ）約５ｗ／ｖ％のスクロース、及び（ｆ）注射用の水を含み、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【０１５８】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、（ｃ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｄ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｅ）約５ｗ／ｖ％のスクロース、及び（ｆ）注射用の水からなり、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブ

を含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【０１５９】

一実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、（ｃ）０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｄ）２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｅ）５ｗ／ｖ％のスクロース、及び（ｆ）注射用の水からなり、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【０１６０】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、（ｃ）約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、（ｄ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｆ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｇ）約５ｗ／ｖ％のスクロース、及び（ｈ）注射用の水を含み、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【０１６１】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、（ｃ）約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、（ｄ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｆ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｇ）約５ｗ／ｖ％のスクロース、及び（ｈ）注射用の水からなり、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【０１６２】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、（ｃ）１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、（ｄ）０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｆ）２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｇ）５ｗ／ｖ％のスクロース、及び（ｈ）注射用の水からなり、ここで溶液は、７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、（ｃ）約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、（ｄ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｆ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｇ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び（ｈ）注射用の水を含み、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【０１６３】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、（ｃ）約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、（ｄ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｆ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｇ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び（ｈ）注射用の水からなり、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【０１６４】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、（ｃ）１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、（ｄ）０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｆ）２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｇ）５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び（ｈ）注射用の水からなり、ここで溶液は、７．４のｐＨを有し、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【０１６５】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、（ｃ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８

０、（ｄ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｅ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び（ｆ）注射用の水を含み、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【０１６６】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、（ｃ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｄ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｅ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び（ｆ）注射用の水からなり、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【０１６７】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、（ｃ）０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｄ）２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｅ）５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び（ｆ）注射用の水からなり、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【０１６８】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、（ｃ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｄ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｅ）約５ｗ／ｖ％のスクロース、及び（ｆ）注射用の水を含み、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【０１６９】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、（ｃ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｄ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｅ）約５ｗ／ｖ％のスクロース、及び（ｆ）注射用の水からなり、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【０１７０】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約５０ｍＭのリン酸ナトリウム、（ｃ）０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｄ）２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｅ）５ｗ／ｖ％のスクロース、及び（ｆ）注射用の水からなり、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【０１７１】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、（ｃ）約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、（ｄ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｆ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｇ）約５ｗ／ｖ％のスクロース、及び（ｈ）注射用の水を含み、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【０１７２】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、（ｃ）約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、（ｄ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｆ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｇ）約５ｗ／ｖ％のスクロース、及び（ｈ）注射用の水からなり、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【０１７３】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、（ｃ）１６．５ｍＭの二塩基性リン酸

ナトリウム、（ｄ）０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｆ）２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｇ）５ｗ／ｖ％のスクロース、及び（ｈ）注射用の水からなり、ここで溶液は、７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、（ｃ）約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、（ｄ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｆ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｇ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び（ｈ）注射用の水を含み、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【０１７４】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、（ｃ）約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、（ｄ）約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｆ）約２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｇ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び（ｈ）注射用の水からなり、ここで溶液は、約７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【０１７５】

別の実施形態では、安定な水溶液は：（ａ）１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、（ｂ）３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、（ｃ）１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、（ｄ）０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、（ｆ）２５ｍＭのＬ－アルギニン、（ｇ）５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び（ｈ）注射用の水からなり、ここで溶液は、７．４のｐＨを有し、１１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアル中に収容される。

【０１７６】

別の実施形態では、安定な水溶液は滅菌である。別の実施形態では、溶液は滅菌で半透明の清澄～帯黄色である防腐剤フリー溶液である。別の実施形態では、溶液は１８ヶ月の貯蔵寿命を有する。

【０１７７】

本明細書に記載される溶液は、任意の好適な投与方法用に配合され得る。一実施形態では、溶液は非経口的方法による投与用に配合される（例えば、静脈内、皮下、腹腔内、又は筋肉内注射）。特定の実施形態では、溶液は皮下投与用に配合される。例えば、一実施形態では、安定な水溶液は、１００ｍｇ／ｍＬの濃度の抗Ｃ５抗体を含み、且つ皮下投与用に配合される。別の特定の実施形態では、溶液は（例えば静脈内注入を介した）静脈内投与用に配合される。例えば、一実施形態では、安定な水溶液は、１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブを含み、且つ静脈内注入用に配合される。

【０１７８】

ＩＩＩ．治療方法

記載される溶液は、ヒト患者における様々な疾患及び状態を治療するために用いられ得る。一実施形態では、溶液は、関節リウマチ（ＲＡ）、抗リン脂質抗体症候群、ループス腎炎、虚血再灌流傷害、血栓性微小血管症（ＴＭＡ）、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、典型又は感染性溶血性尿毒症症候群（ｔＨＵＳ）、デンスデポジット病（ＤＤＤ）、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）、視神経脊髄炎（ＮＭＯ）、多巣性運動ニューロパチー（ＭＭＮ）、多発性硬化症（ＭＳ）、黄斑変性症（例えば、加齢性黄斑変性症（ＡＭＤ））、溶血、肝酵素増加、及び低血小板（ＨＥＬＬＰ）症候群、血栓性血小板減少性紫斑病（ＴＴＰ）、自発性流産、微量免疫性血管炎、表皮水疱症、習慣性流産、及び外傷性脳損傷が挙げられるがこれらに限定されない補体関連障害を治療するために用いられ得る（例えば、Ｈｏｌｅｒｓ（２００８）Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｒｅｖｉｅｗｓ ２２３：３００－３１６及びＨｏｌｅｒｓ ａｎｄ Ｔｈｕｒｍａｎ（２００４）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ４１：１４７－１５２を参照されたい）。

【０１７９】

別の実施形態では、補体関連障害は、糖尿病関連血管障害（例えば、眼の）、網膜中心静脈閉塞症、心臓血管障害、心筋炎、脳血管障害、末梢（例えば、筋骨格）血管障害、腎血管障害、腸間膜／腸血管障害、移植片及び／又は再移植片への血管再生、血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎、全身性紅斑性狼瘡関連血管炎、関節リウマチ関連血管炎、免疫複合体血管炎、高安病、拡張型心筋症、糖尿病性血管症、川崎病（動脈炎）、静脈気体塞栓（ＶＧＥ）、及びステント留置後再狭窄、回転アテローム切除術、並びに経皮経管冠動脈拡張術（ＰＴＣＡ）などであるがこれらに限定されない補体関連血管障害である（例えば、米国特許出願公開第２００７０１７２４８３号明細書を参照されたい）。

【０１８０】

追加の補体関連障害としては、重症筋無力症、寒冷凝集素症、皮膚筋炎、グレーブス病、アテローム性動脈硬化症、アルツハイマー病、ギラン・バレー症候群、ドゴー病、移植片拒絶反応（例えば移植拒絶反応）、敗血症、熱傷（例えば重度熱傷）、全身炎症反応敗血症、敗血性ショック、脊髄損傷、糸球体腎炎、橋本甲状腺炎、Ｉ型糖尿病、乾癬、天疱瘡、自己免疫性溶血性貧血（ＡＩＨＡ）、特発性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、グッドパスチャー症候群、抗リン脂質症候群（ＡＰＳ）、劇症型ＡＰＳ（ＣＡＰＳ）、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、アルツハイマー病、及び慢性炎症性脱髄性ニューロパチーが挙げられるがこれらに限定されない。

【０１８１】

別の実施形態では、本明細書に記載される溶液は、血栓性微小血管症（ＴＭＡ）、例えば、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）を含む本明細書に記載される補体関連障害のうちのいずれかなどの補体関連障害に付随するＴＭＡを治療するために用いることができる。

【０１８２】

補体関連障害としては、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、間質性肺疾患、α－１抗トリプシン欠乏症、気腫、気管支拡張症、閉塞性細気管支炎、歯槽炎、サルコイドーシス、肺線維症、及び膠原血管病などであるがこれらに限定されない補体関連肺障害も挙げられる。

【０１８３】

別の実施形態では、本明細書に記載される溶液は、対象における補体関連炎症反応（例えば、補体関連障害の補体関連炎症反応態様）の少なくとも１つの症状を治療、予防、又は改善するために、対象に投与される。例えば、組成物を用いて、移植片拒絶反応／移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、再灌流傷害（例えば、心肺バイパス又は組織移植後の）、及び熱傷（例えば重度熱傷）、鈍的外傷、脊髄損傷、又は凍傷などの外傷のその他の形態に続く組織損傷などの補体関連炎症反応に付随する１つ以上の症状を治療、予防、及び／又は改善することができる。例えば、Ｐａｒｋ ｅｔ ａｌ．（１９９９）Ａｎｅｓｔｈ Ａｎａｌｇ ９９（１）：４２－４８；Ｔｏｆｕｋｕｊｉ ｅｔ ａｌ．（１９９８）Ｊ Ｔｈｏｒａｃ Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ Ｓｕｒｇ １１６（６）：１０６０－１０６８；Ｓｃｈｍｉｄ ｅｔ ａｌ．（１９９７）Ｓｈｏｃｋ ８（２）：１１９－１２４；及びＢｌｅｓｓ ｅｔ ａｌ．（１９９９）Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ ２７６（１）：Ｌ５７－Ｌ６３を参照されたい。

【０１８４】

別の実施形態では、補体媒介性障害は、心臓血管障害、心筋炎、脳血管障害、末梢（例えば、筋骨格）血管障害、腎血管障害、腸間膜／腸血管障害、移植片及び／又は再移植片への血管再生、血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎、全身性紅斑性狼瘡関連血管炎、関節リウマチ関連血管炎、免疫複合体血管炎、臓器又は組織移植、高安病、毛細管漏出症候群、拡張型心筋症、糖尿病性血管症、胸腹部大動脈瘤、川崎病（動脈炎）、静脈気体塞栓（ＶＧＥ）、及びステント留置後再狭窄、回転アテローム切除術、並びに経皮経管冠動脈拡張術（ＰＴＣＡ）などであるがこれらに限定されない補体媒介性血管障害である（例えば、米国特許出願公開第２００７０１７２４８３号明細書を参照されたい）。

一実施形態では、ヒト患者を治療する方法が提供され、方法は、患者の体重に基づいて患

者に安定な水溶液を投与することを含む。例えば、一実施形態では、ＰＮＨを患うヒト患者を治療する方法が提供され、方法は、（例えば静脈内注入を介して）患者に安定な水溶液を投与することを含み、ここで安定な水溶液は約７．４のｐＨを有し、約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、約２５ｍＭのＬ－アルギニン、約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び注射用の水を含むか、或いはこれらからなり、ここで安定な水溶液は、
（ｃ）１日目に、
体重が≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇの患者に対して２，４００ｍｇ、
体重が≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇの患者に対して２，７００ｍｇ、又は
体重が≧１００ｋｇの患者に対して３，０００ｍｇの用量で；
並びに
（ｂ）１５日目、及びその後８週間ごとに、
体重が≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇの患者に対して３，０００ｍｇ、
体重が≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇの患者に対して３，３００ｍｇ、又は
体重が≧１００ｋｇの患者に対して３，６００ｍｇの用量で、ヒト患者に投与される。

【０１８５】

一実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に２，４００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後８週間ごとに３，０００ｍｇの用量で投与される。別の実施形態では、水溶液は、体重が≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇのヒト患者に対して、１日目に２，７００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後８週間ごとに３，３００ｍｇの用量で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧１００ｋｇのヒト患者に対して、１日目に３，０００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後８週間ごとに３，６００ｍｇの用量で投与される。

【０１８６】

別の実施形態では、ａＨＵＳを患うヒト患者を治療する方法が提供され、方法は、（例えば静脈内注入を介して）患者に安定な水溶液を投与することを含み、ここで安定な水溶液は約７．４のｐＨを有し、約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、約２５ｍＭのＬ－アルギニン、約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び注射用の水を含むか、或いはこれらからなり、ここで安定な水溶液は、
（ｄ）１日目に、
体重が≧５ｋｇ～＜１０ｋｇの患者に対して６００ｍｇ、
体重が≧１０ｋｇ～＜２０ｋｇの患者に対して６００ｍｇ、
体重が≧２０ｋｇ～＜３０ｋｇの患者に対して９００ｍｇ、
体重が≧３０ｋｇ～＜４０ｋｇの患者に対して１，２００ｍｇ、
体重が≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇの患者に対して２，４００ｍｇ、
体重が≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇの患者に対して２，７００ｍｇ、又は
体重が≧１００ｋｇの患者に対して３，０００ｍｇの用量で；並びに
（ｂ）１５日目、及びその後４又は８週間ごとに、
体重が≧５ｋｇ～＜１０ｋｇの患者に対して３００ｍｇ、
体重が≧１０ｋｇ～＜２０ｋｇの患者に対して６００ｍｇ、
体重が≧２０ｋｇ～＜３０ｋｇの患者に対して２，１００ｍｇ、
体重が≧３０ｋｇ～＜４０ｋｇの患者に対して２，７００ｍｇ、
体重が≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇの患者に対して３，０００ｍｇ、
体重が≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇの患者に対して３，３００ｍｇ、又は
体重が≧１００ｋｇの患者に対して３，６００ｍｇの用量で、ヒト患者に投与される。

【０１８７】

一実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧５ｋｇ～＜１０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に６００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後４週間ごとに３００ｍｇの用

量で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧１０ｋｇ～＜２０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に６００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後４週間ごとに６００ｍｇの用量で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧２０ｋｇ～＜３０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に９００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後８週間ごとに２，１００ｍｇの用量で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧３０ｋｇ～＜４０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に１，２００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後８週間ごとに２，７００ｍｇの用量で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に２，４００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後８週間ごとに３，０００ｍｇの用量で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇのヒト患者に対して、１日目に２，７００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後８週間ごとに３，３００ｍｇの用量で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧１００ｋｇのヒト患者に対して、１日目に３，０００ｍｇの用量で、並びに１５日目、及びその後８週間ごとに３，６００ｍｇの用量で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアルで供給される。別の実施形態では、安定な水溶液は、１，１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアルで供給される。

【０１８８】

その他の実施形態では、ヒト患者を治療する方法が提供され、方法は、安定な水溶液を、患者の体重に関係なく固定された均一固定用量で患者に投与することを含む。例えば、安定な水溶液は、患者の体重に関係なく１０００、１４００、１６００、１８００、２０００、２４００、３０００、又は５４００ｍｇの固定用量で投与され得る。特定の実施形態では、投与レジメンは、最適な所望の応答（例えば、効果的応答）をもたらすように調節される。

【０１８９】

別の実施形態では、安定な水溶液は、誘導期の間に３０００ｍｇの用量でヒト患者に投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、誘導期の間に３０００ｍｇの用量で１回ヒト患者に投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、維持期の間に５４００ｍｇの用量でヒト患者に投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、維持期の間に５４００ｍｇの用量で３回ヒト患者に投与される。例えば、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合フラグメントは、投与サイクルの２９日目、及び続いてその後は維持期中に８４日（又は１２週間）ごと、すなわち投与サイクルの１１３日目及び１９７日目に、５４００ｍｇの用量で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、ヒト患者に、（ａ）１日目に３，０００ｍｇの用量、（ｂ）それから４週間後に５，４００ｍｇの用量、及び続いて（ｃ）その後８４日（又は１２週間）ごとに５，４００ｍｇの用量で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、ヒト患者に、（ａ）誘導期中の投与サイクルの１日目に３，０００ｍｇ、並びに（ｂ）維持期中の投与サイクルの２９日目、及び続いてその後８４日（又は１２週間）ごとに５，４００ｍｇの用量で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、ヒト患者に、（ａ）誘導期中の投与サイクルの１日目に３，０００ｍｇ、並びに維持期中の投与サイクルの２９日目、１１３日目、及び１９７日目に５，４００ｍｇの用量で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、１０ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブを含む。別の実施形態では、安定な水溶液は、１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブを含む。

【０１９０】

本明細書に記載される安定な水溶液を１００ｍｇ／ｍＬ投与するための注入時間及び速度は、同等の低用量（例えば１０ｍｇ／ｍＬ）の溶液の注入時間及び速度と比較して著しく（例えば少なくとも５０％）低い。注入時間及び速度は、必要に応じて臨床医によって調節可能である。一実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧５ｋｇ～＜１０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に６００ｍｇの用量で、最小注入時間１．４時間及び最大注入速度８ｍＬ／時間で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧５ｋｇ～＜１

０ｋｇのヒト患者に対して、１５日目、及びその後４週間ごとに３００ｍｇの用量で、最小注入時間０．８時間及び最大注入速度８ｍＬ／時間で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧１０ｋｇ～＜２０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に６００ｍｇの用量で、最小注入時間０．８時間及び最大注入速度１６ｍＬ／時間で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧１０ｋｇ～＜２０ｋｇのヒト患者に対して、１５日目、及びその後４週間ごとに６００ｍｇの用量で、最小注入時間０．８時間及び最大注入速度１６ｍＬ／時間で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧２０ｋｇ～＜３０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に９００ｍｇの用量で、最小注入時間０．６時間及び最大注入速度３０ｍＬ／時間で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧２０ｋｇ～＜３０ｋｇのヒト患者に対して、１５日目、及びその後８週間ごとに２，１００ｍｇの用量で、最小注入時間１．３時間及び最大注入速度３３ｍＬ／時間で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧３０ｋｇ～＜４０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に１，２００ｍｇの用量で、最小注入時間０．５時間及び最大注入速度４６ｍＬ／時間で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧３０ｋｇ～＜４０ｋｇのヒト患者に対して、１５日目、及びその後８週間ごとに２，７００ｍｇの用量で、最小注入時間１．１時間及び最大注入速度４９ｍＬ／時間で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇのヒト患者に対して、１日目に２，４００ｍｇの用量で、最小注入時間０．８時間及び最大注入速度６４ｍＬ／時間で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇのヒト患者に対して、１５日目、及びその後８週間ごとに３，０００ｍｇの用量で、最小注入時間０．９時間及び最大注入速度６５ｍＬ／時間で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇのヒト患者に対して、１日目に２，７００ｍｇの用量で、最小注入時間０．６時間及び最大注入速度９２ｍＬ／時間で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇのヒト患者に対して、１５日目、及びその後８週間ごとに３，３００ｍｇの用量で、最小注入時間０．７時間及び最大注入速度９９ｍＬ／時間で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧１００ｋｇのヒト患者に対して、１日目に３，０００ｍｇの用量で、最小注入時間０．４時間及び最大注入速度１４４ｍＬ／時間で投与される。別の実施形態では、安定な水溶液は、体重が≧１００ｋｇのヒト患者に対して、１５日目、及びその後８週間ごとに３，６００ｍｇの用量で、最小注入時間０．５時間及び最大注入速度１４４ｍＬ／時間で投与される。

【０１９１】

ＩＶ．併用療法

一実施形態では、本明細書に記載される溶液は、単独療法として患者に投与される。別の実施形態では、これらは、１つ以上の追加の薬剤、及び／又はその他の療法（例えば、補体関連障害の治療に好適な）と共に投与される。例えば、併用療法は、ヒト患者に、患者に治療的有益性を提供する１つ以上の追加の薬剤（例えば、抗凝血剤、降圧薬、又は抗炎症薬（例えばステロイド））を投与することを含み得る。一実施形態では、本明細書に記載される溶液は、抗炎症剤（例えば、ＮＳＡＩＤ、コルチコステロイド、メトトレキサート、ヒドロキシクロロキン、エタネルセプト及びインフリキシマブなどの抗ＴＮＦ剤、リツキシマブなどのＢ細胞涸渇剤、インターロイキン－１アンタゴニスト、又はアバタセプトなどのＴ細胞共刺激遮断剤）と組み合わせて投与される。

【０１９２】

対象における補体関連障害を治療するための追加の薬剤は、治療対象の特定の疾患に応じて変化するが、これとしては、限定するものでないが、１つ以上の降圧薬（例えば、アンギオテンシン転換酵素阻害剤、ラベタロール、ヒドララジン、ニフェジピン、カルシウムチャネルアンタゴニスト、ニトログリセリン、又はニトロフェリシアン化ナトリウム）、抗凝血剤、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン）、免疫抑制剤（例えば、ビンクリスチン又はシクロスポリンＡ）、抗凝血剤（例えば、ワルファリン（Ｃｏｕｍａｄｉｎ）、アスピリン、ヘパリン、フェニンジオン、フォンダパリヌクス、イドラパリヌクス

）、トロンビン阻害剤（例えば、アルガトロバン、レピルジン、ビバリルジン、又はダビガトラン）、α線維素溶解剤（例えば、アンクロド、α－アミノカプロン酸、抗プラスミン－ａ１、プロスタサイクリン、及びデフィブロチド）、降圧剤（例えば、ラベタロール、ヒドララジン、ニフェジピン、カルシウムチャネルアンタゴニスト、ニトログリセリン、又はニトロフェリシアン化ナトリウム）、脂質低下剤（例えば、ヒドロキシメチルグルタリルＣｏＡ還元酵素の阻害剤）、抗てんかん剤（例えば硫酸マグネシウム）、抗血栓剤（例えば、ヘパリン、アンチトロンビン、プロスタサイクリン、又は低用量アスピリン）、交感神経興奮作用剤（例えば、アルブテロール）、抗生物質、デオキシリボヌクレアーゼ（例えば、Ｐｕｌｍｏｚｙｍｅ（登録商標））、抗コリン作動薬、抗ＩｇＥ阻害剤（例えば、抗ＩｇＥ抗体）、コルチコステロイド、又は非ステロイド系抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）が挙げられ得る。多種多様なＮＳＡＩＤが入手可能であり、そのうちいくつかはイブプロフェン（Ａｄｖｉｌ（登録商標）、Ｍｏｔｒｉｎ（登録商標）、Ｎｕｐｒｉｎ（登録商標））及びナプロキセン（Ａｌｌｅｖｅ（登録商標））を含む市販薬であり、メロキシカム（Ｍｏｂｉｃ（登録商標））、エトドラク（Ｌｏｄｉｎｅ（登録商標））、ナブメトン（Ｒｅｌａｆｅｎ（登録商標））、スリンダク（Ｃｌｉｎｏｒｉｌ（登録商標））、トレメンチン（Ｔｏｌｅｃｔｉｎ（登録商標））、コリンサリチル酸マグネシウム（Ｔｒｉｌａｓａｔｅ（登録商標））、ジクロフェナク（Ｃａｔａｆｌａｍ（登録商標）、Ｖｏｌｔａｒｅｎ（登録商標）、Ａｒｔｈｒｏｔｅｃ（登録商標））、ジフルシナル（Ｄｏｌｏｂｉｄ（登録商標））、インドメチシン（ｉｎｄｏｍｅｔｈｉｃｉｎ）（Ｉｎｄｏｃｉｎ（登録商標））、ケトプロフェン（Ｏｒｕｄｉｓ（登録商標）、Ｏｒｕｖａｉｌ（登録商標））、オキサプロジン（Ｄａｙｐｒｏ（登録商標））、及びピロキシカム（Ｆｅｌｄｅｎｅ（登録商標））を含む多くのその他が処方により入手可能である（例えば、Ｍｉｈｕｅｔ ａｌ．（２００７）Ｊ Ｇａｓｔｒｏｉｎｔｅｓｔｉｎ Ｌｉｖｅｒ Ｄｉｓ １６（４）：４１９－４２４を参照されたい）。別の実施形態では、本明細書に記載される溶液は、静脈内ガンマグロブリン療法（ＩＶＩＧ）、プラスマフェレーシス、血漿置換、又は血漿交換と共に患者に投与するために配合され得る。

【０１９３】

一実施形態では、溶液並びに１つ以上の追加の薬剤及び／又は療法は、同時に投与される。別の実施形態では、溶液は、１つ以上の追加の薬剤及び／又は療法を投与する前に投与される。別の実施形態では、溶液は、１つ以上の追加の薬剤及び／又は療法を投与した後で投与される。

本明細書に記載される抗体溶液が第２の活性剤と組み合わせて用いられる場合は、剤（例えば、抗Ｃ５抗体及び第２の剤）は、別個に配合されてもよく、共に配合されてもよい。例えば、溶液と剤とは、例えば投与直前に混合されて共に投与されてもよく、或いは別個に、例えば同時に又は異なる時間に投与されてもよい。

【０１９４】

Ｖ．キット及び単位剤形

ヒト患者（例えば、補体関連障害を有する患者）への投与に好適な治療的有効量でラブリズマブなどの抗Ｃ５抗体又はその抗原結合フラグメントを含有する安定な水溶液を含むキットも本明細書で提供される。キットは、任意に、例えば、実践者（例えば、医師、看護師、又は患者）が、これに収容される組成物を投与して患者に溶液を投与することができるようにするための投与スケジュールを含む指示も含み得る。

【０１９５】

キットは、１つ以上の溶液を、これを必要とする患者、例えば、補体関連障害を患う、これを有することが疑われる、又はこれを発症するリスクのある患者に送達するための好適な手段も収容し得る。一実施形態では、この手段は、溶液を患者に静脈内送達するのに好適である。

【０１９６】

任意に、キットは、それぞれ単回投与のための有効量の溶液を含有する単回用量溶液の複数のパッケージを含む。溶液を投与するために必要な機器又はデバイスもキットに含ま

れ得る。例えば、キットは、溶液を含有する１つ以上の予め充填されたシリンジを提供することができる。

【０１９７】

一実施形態では、キットは、（ｉ）本明細書に記載される溶液のうちいずれか、及び（ｉｉ）使用説明書を備える。別の実施形態では、キットは、（ｉ）本明細書に記載される溶液のうちいずれか、（ｉｉ）生理食塩水（０．９％塩化ナトリウム）、及び（ｉｉｉ）使用説明書を備える。別の実施形態では、キットは、（ｉ）約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、約２５ｍＭのＬ－アルギニン、及び約５０ｍｇ／ｍＬのスクロースを含むか或いはこれらからなる配合物、（ｉｉ）生理食塩水（０．９％塩化ナトリウム）、並びに（ｉｉｉ）使用説明書を備える。別の実施形態では、配合物は凍結乾燥されている。別の実施形態では、キットは、３００ｍｇのラブリズマブを含む３ｍＬの単回使用バイアルを含む。別の実施形態では、キットは、１，１００ｍｇのラブリズマブを含む１１ｍＬの単回使用バイアルを含む。

【０１９８】

ＶＩ．高濃度抗体溶液を調製するための方法

高濃度抗Ｃ５抗体溶液を調製するための方法も本明細書で提供される。一実施形態では、約１０ｍｇ／ｍＬ以下の濃度のラブリズマブ、約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、約２５ｍＭのＬ－アルギニン、約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び注射用の水を含む安定な水溶液を生産するための方法が提供され、方法は、

ｉ）約１０ｍｇ／ｍＬのラブリズマブを含む第１の水溶液を提供することと、

ｉｉ）第１の水溶液を、ｐＨ７．４で約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、約２５ｍＭのＬ－アルギニン、約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び注射用の水の配合物中にダイアフィルトレーションし、それにより第２の水溶液を生産することと、

ｉｉｉ）第２の水溶液を濃縮して、約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のラブリズマブ、約３３．１ｍＭの一塩基性リン酸ナトリウム、約１６．５ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、約０．０５ｗ／ｖ％のポリソルベート８０、約２５ｍＭのＬ－アルギニン、約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び注射用の水を含む安定な水溶液を生産することと、を含む。

【０１９９】

別途定義しない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する分野の当業者によって一般的に理解される意味と同じ意味を有する。本開示で使用するための方法及び材料を本明細書に記載する。当該技術分野で既知のその他の好適な方法及び材料を用いることもできる。材料、方法、及び実施例は単なる例示であり、限定を意図するものではない。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、配列、データベースエントリ（例えば、ＰＵＢＭＥＤ、ＮＣＢＩ、又はＵＮＩＰＲＯＴ受託番号）、及びその他の引用文献は、参照によりその全体が組み込まれる。

【実施例】

【０２００】

実施例１：配合物

ｐＨ７．４で、５０ｍＭリン酸ナトリウム、２５ｍＭのＬ－アルギニン、５％（ｗ／ｖ）のスクロース、０．０５％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０中に１００ｍｇ／ｍＬの濃度のＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）を含有する滅菌水溶液を、共栓付きの３ｍｌ及び１１ｍＬガラスバイアル中で配合した。溶液は、市販の生理食塩水（０．９％塩化ナトリウム）中に希釈することによって注入用に設計される。

【０２０１】

Ａ．製剤

製剤の定量的及び定性的組成を表１に示す。賦形剤は、米国薬局方（ＵＳＰ）、欧州薬局方（Ｐｈ．Ｅｕｒ．）及び／又は日本薬局方（ＪＰ）に対して試験する。ラブリズマブ

のバイアル含有量は抽出可能量に基づく。

【０２０２】

【表１】

表 1: ULTOMIRIS® (ラブリズマブ)製剤組成

成分 (配合物濃度)	品質標準	機能	量/バイアル	
ラブリズマブ (100 mg/mL)	インハウス標準	活性成分	1100 mg	300 mg
一塩基性リン酸ナトリウム 33.1 mM [1] (4.57 mg/mL)	USP, Ph. Eur.	緩衝剤	50.3 mg	13.7 mg
二塩基性リン酸ナトリウム 16.5 mM [1] (4.42 mg/mL)	USP, Ph. Eur.	緩衝剤	48.6 mg	13.3 mg
L-アルギニン 25 mM (4.33 mg/mL)	USP, Ph. Eur., JP	安定剤	47.6 mg	13.0 mg
スクロース 50 mg/mL	NF, Ph. Eur., JP	等張化剤 及び安定剤	550 mg	150 mg
ポリソルベート 80 0.05% w/v	NF, Ph. Eur., JP	界面活性剤	5.5 mg	1.5 mg
注射用の水	USP, Ph. Eur., JP	溶媒	QS	QS

[1]リン酸ナトリウム濃度は約 50mM であり、これは、一塩基性リン酸ナトリウム及び二塩基性リン酸ナトリウムからなる。

【０２０３】

容器閉鎖システムは、ＵＳＰ／Ｐｈ．Ｅｕｒ．タイプ１ガラスバイアル、Ｆｌｕｒｏｔｅｃ（登録商標）をラミネートしたブチルゴム製ストッパ、及びポリプロピレン製フリップオフキャップを備えるアルミニウムシールからなる。

【０２０４】

ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）注射１００ｍｇ／ｍＬは、静脈内用途の滅菌で半透明の清澄～帯黄色である防腐剤フリー溶液である。各単回用量バイアルは、７．４のｐＨで、１００ｍｇ／ｍＬの濃度で３００ｍｇ又は１，１００ｍｇのＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）を含有する。各ｍＬは、ポリソルベート８０（０．５ｍｇ）（植物由来）、塩化ナトリウム（８．７７ｍｇ）、二塩基性リン酸ナトリウム（４．４２ｍｇ）、一塩基性リン酸ナトリウム（４．５７ｍｇ）、Ｌ－アルギニン（４．３３ｍｇ）、スクロース（５０ｍｇ）、及び注射用の水も含有する（ＵＳＰ）。

【０２０５】

生成物は、１カートンあたり以下の力価の単回使用バイアルとして供給される防腐剤フリー溶液として入手可能である。

【０２０６】

【表２】

表 2: ULTOMIRIS® (ラブリズマブ)製剤組成

濃度	容量	バイアルあたり力価	全米医薬品コード(NDC)
100 mg/mL	3 mL	300 mg	NDC 25682-025-01
100 mg/mL	11 mL	1,100 mg	NDC 25682-028-01

【０２０７】

ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）バイアルは、光から保護するために元のカートン中、２℃～８℃（３６°Ｆ～４６°Ｆ）で冷蔵貯蔵される。これらは冷凍又は振盪してはならない。

【０２０８】

Ｂ．適応

ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）は、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）を患う成人患者の治療、並びに非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）を患う１ヶ月齢以上の成人及び小児患者の補体媒介性血栓性微小血管症（ＴＭＡ）を阻害するための治療に適応される。ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）は、志賀毒素大腸菌関連溶血性尿毒症症候群（Ｓｈｉｇａ ｔｏｘｉｎ Ｅ．ｃｏｌｉ ｒｅｌａｔｅｄ ｈｅｍｏｌｙｔｉｃ ｕｒｅｍｉｃ ｓｙｎｄｒｏｍｅ、ＳＴＥＣ－ＨＵＳ）を患う患者の治療には適応しない。

【０２０９】

Ｃ．投薬及び投与

患者は、深刻な感染症のリスクを軽減するために、現行のＡＣＩＰガイドラインに従って髄膜炎菌性疾患のワクチン接種を受ける。ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）療法開始から２週間前未満でＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）を即座に開始してワクチンを投与する場合、２週間の抗菌剤予防法が患者に施される。

【０２１０】

体重４０ｋｇ以上のＰＮＨを患う成人患者における推奨投薬レジメンは、静脈内注入によって投与される負荷用量、及びそれに続く維持投薬から構成される。表３に示すように、用量は患者の体重に基づいて投与される。負荷用量の投与から２週間後に開始して、維持用量は８週間に１回の間隔で開始する。投薬スケジュールは、時にはスケジュールされた注入日から７日以内で変更してもよい（ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）の最初の維持用量を除く）が、後続の用量は元のスケジュールに従って投与されるべきである。

【０２１１】

【表３】

表 3:ULTOMIRIS®(ラブリズマブ)体重ベースの投薬レジメン-PNH

体重範囲(kg)	負荷用量 (mg)	維持用量 (mg)及び投薬間隔	
40 以上～60 未満	2,400	3,000	8 週間ごと
60 以上～100 未満	2,700	3,300	
100 以上	3,000	3,600	

【０２１２】

体重５ｋｇ以上のａＨＵＳを患う成人及び１ヶ月齢以上の小児患者における推奨投薬レ

ジメンは、静脈内注入によって投与される負荷用量、及びそれに続く維持投薬から構成される。表４に示すように、用量は患者の体重に基づいて投与される。負荷用量の投与から２週間後に開始して、維持用量は（体重に応じて）８週間ごと又は４週間ごとに１回で開始する。

【０２１３】

投薬スケジュールは、時にはスケジュールされた注入日から７日以内で変更してもよい（ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）の最初の維持用量を除く）が、後続の用量は元のスケジュールに従って投与される。

【０２１４】

【表４】

表 4:　ULTOMIRIS® (ラブリズマブ)体重ベースの投薬レジメン-aHUS

体重範囲(kg)	負荷用量 (mg)	維持用量 (mg)及び投薬間隔	
5 以上～10 未満	600	300	4 週間ごと
10 以上～20 未満	600	600	
20 以上～30 未満	900	2,100	8 週間ごと
30 以上～40 未満	1,200	2,700	
40 以上～60 未満	2,400	3,000	
60 以上～100 未満	2,700	3,300	
100 以上	3,000	3,600	

【０２１５】

ＳＯＬＩＲＩＳ（登録商標）（エクリズマブ）からＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）へと切り替え中である患者に対しては、ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）の負荷用量は、最後のエクリズマブ注入から２週間後に投与され、続いて維持用量が、負荷用量の投与から２週間後に開始して、（体重に応じて）８週間ごと又は４週間ごとに１回投与される。

ＰＥ／ＰＩ（プラスマフェレーシス若しくは血漿交換、又は新鮮凍結血漿注入）の投与は、ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）の血清中濃度を低下させ得る。

【０２１６】

Ｄ．調製

ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）の各バイアルは、単回用量のみを目的とする。ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）は、単回用量バイアル中３００ｍｇ／３ｍＬ（１００ｍｇ／ｍＬ）及び単回用量バイアル中１，１００ｍｇ／１１ｍＬ（１００ｍｇ／ｍＬ）で供給される。ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）の１００ｍｇ／ｍＬ（３ｍＬ及び１１ｍＬバイアル）と１０ｍｇ／ｍＬ（３０ｍＬバイアル）とは混合すべきではない。

【０２１７】

ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）は、３ｍＬ及び１１ｍＬバイアルで５０ｍｇ／ｍＬの最終濃度、又は３０ｍＬバイアルで５ｍｇ／ｍＬの最終濃度への希釈を必要とする。ＵＬＴＯＭＩＲＩＳの調製には以下の無菌技術が用いられる。

１．希釈されるバイアルの数は個々の患者の体重及び処方用量に基づいて決定する。

２．希釈前にバイアル中の溶液を目視検査する。溶液はいかなる粒子状物質又は沈殿物も含むべきではない。粒子状物質又は沈殿物の証拠が存在する場合その溶液は使用されない。

３．算出された量のＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）を適切な数のバイ

アルから取り出し、注入バッグ中で０．９％塩化ナトリウム注入（ＵＳＰ）を用いて、３ｍＬ及び１１ｍＬバイアルで５０ｍｇ／ｍＬの最終濃度又は３０ｍＬバイアルで５ｍｇ／ｍＬの最終濃度に希釈する。生成物を穏やかに混合する。これは冷凍又は振盪すべきではなく、また光から保護すべきである。
４．調製された溶液を調製直後に投与する。注入液は、０．２又は０．２２マイクロメートルフィルタを介して投与する。
５．希釈されたＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）注入溶液を即座に使用しない場合、２℃～８℃（３６°Ｆ～４６°Ｆ）で冷蔵貯蔵し、これは予想される注入時間を含めて２４時間を超えてはならない。冷蔵から取り出したら、希釈されたＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）注入溶液は、ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）３ｍＬ又は１１ｍＬバイアルで調製された場合は６時間以内に投与する。

【０２１８】

Ｅ．投与

ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）は静脈内注入として投与する。ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）は、１００ｍｇ／ｍＬ配合物（３ｍＬ及び１１ｍＬバイアル）の場合は５０ｍｇ／ｍＬの最終濃度に希釈する。ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）は、０．２又は０．２２マイクロメートルフィルタを介して投与する。ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）１００ｍｇ／ｍＬ（３ｍＬ及び１１ｍＬバイアル）の負荷用量及び維持用量は下記の表５及び６に記載される。

【０２１９】

【表５】

表 5:ULTOMIRIS® (ラブリズマブ) 100mg/mL(3mL 及び 11mL バイアル) の負荷用量投与参照表

体重範囲 (kg)[a]	負荷用量 (mg)	ULTOMIRIS 容量(mL)	NaCl 希釈液[b]の容量 (mL)	合計容量 (mL)	最小注入時間 (hr)	最大注入速度 (mL/ hr)
5 以上～10 未満	600	6	6	12	1.4	8
10 以上～20 未満	600	6	6	12	0.8	16
20 以上～30 未満	900	9	9	18	0.6	30
30 以上～40 未満	1,200	12	12	24	0.5	46
40 以上～60 未満	2,400	24	24	48	0.8	64
60 以上～100 未満	2,700	27	27	54	0.6	92
100 以上	3,000	30	30	60	0.4	144

[a] 治療時の体重

[b] ULTOMIRIS は 0.9%塩化ナトリウム注射(USP)のみを用いて希釈する。

【０２２０】

【表６】

表 6:ULTOMIRIS®(ラブリズマブ)100mg/mL(3mL 及び 11mL バイアル) の維持用量投与参照表

体重範囲 (kg)[a]	維持用量 (mg)	ULTOMIRIS 容量(mL)	NaCl 希釈液[b] の容量 (mL)	合計容量 (mL)	最小注入時間 (hr)	最大注入速度 (mL/ hr)
5 以上～10 未満	300	3	3	6	0.8	8
10 以上～20 未満	600	6	6	12	0.8	16
20 以上～30 未満	2,100	21	21	42	1.3	33
30 以上～40 未満	2,700	27	27	54	1.1	49
40 以上～60 未満	3,000	30	30	60	0.9	65
60 以上～100 未満	3,300	33	33	66	0.7	99
100 以上	3,600	36	36	72	0.5	144

[a] 治療時の体重

[b]ULTOMIRIS は 0.9%塩化ナトリウム注射(USP)のみを用いて希釈する。

【０２２１】

投与前に、混合物を室温（１８℃～２５℃、６４°Ｆ～７７°Ｆ）に調節させる。混合物は、周囲空気温度以外のいかなる熱源でも加熱しない。

【０２２２】

ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）の投与中に有害反応が生じた場合は、注入は医師の判断で減速又は中止してよい。患者は、注入完了から少なくとも１時間は注入反応の徴候又は症状に関して観察される。

【０２２３】

実施例２：ＰＮＨを患う患者における静脈内ラブリズマブ１００ＭＧ／ＭＬ配合物の効力、安全性、及び薬物動態を評価する第２相研究の中間分析

ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）は、２つの大規模第３相治験及び現実世界のＰＮＨ集団において実証済みの効力（例えば、血管内溶血制御、輸血非依存性、及び最低限度のブレイクスルー溶血）及び安全性を示している。したがって、配合物の変更（１０ｍｇ／ｍＬ静脈内（ＩＶ）から１００ｍｇ／ｍＬ　ＩＶへの）後のＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）の効力、安全性、薬物動態（ＰＫ）、及び免疫原性を特性決定するために、第２相非盲検複数漸増用量研究延長期間（ＮＣＴ０２６０５９９３）の中間分析を実施した。

【０２２４】

要約すると、ＰＮＨを患う補体阻害剤にナイーブな成人に、その内容が参照により本明細書に明示的に組み込まれる国際公開第２０１７／１２３６３６号パンフレットに記載されるプロトコルに従って４つの異なるＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）投薬レジメンを投与した（コホート１～４；図面を参照されたい）。延長相では、コホート１～３は体重ベースの投薬に切り替え、それに続き、延長期間の後期に、全てのコホートがＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）１０ｍｇ／ｍＬ　ＩＶから１００ｍｇ／ｍＬ　ＩＶへと変更した。続いて配合物を変更する前後のデータを比較した。効力（乳酸デヒドロゲナーゼレベル）、安全性、ＰＫ（血清ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）トラフ濃度）、及び免疫原性を評価した。コホート１～３（８週間ごとに（ｑ８ｗ）体重ベースの投薬を受けた）の分析をグループ分けした。コホート４（１２

週間ごとに投与）の結果は別に提示した。有害事象（ＡＥ）を、Ｍｅｄｉｃａｌ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｆｏｒ Ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ Ａｃｔｉｖｉｔｉｅｓ ｖｅｒｓｉｏｎ ２１．０を用いてコード化した。患者はインフォームドコンセントを与えられ、関連する医療機関内倫理委員会が承認を与えた。

【０２２５】

合計で２５人のＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）１０ｍｇ／ｍＬ ＩＶを投与された患者が、１００ｍｇ／ｍＬ ＩＶに切り替えた。患者の大半は男性であった（７６．０％、ｎ＝１９）。民族性は、非ヒスパニック又はラテンアメリカ人（８４．０％、ｎ＝２１）であると報告されたか、ヒスパニック又はラテンアメリカ人（４．０％、ｎ＝１）であると報告されたか、或いは提供されなかった（１２．０％、ｎ＝３）。患者は、その人種を、白人（６０．０％、ｎ＝１５）であると報告したか、アジア人（２４．０％、ｎ＝６）であると報告したか、「その他」（４．０％、ｎ＝１）であると報告したか、或いはこの情報を開示しなかった（１２．０％、ｎ＝３）。初回注入時の平均（標準偏差［ＳＤ］）年齢は４４．６（１６．５）歳であった。ベースラインでは、平均（ＳＤ）体重、身長、及び肥満指数は、それぞれ７８．１（１４．８）ｋｇ、１７４．８（１０．６）ｃｍ、及び２５．４（３．２）ｋｇ／ｍ^{2}であった。配合物変更後に平均乳酸デヒドロゲナーゼレベル又は血清トラフ濃度の大きな差は観察されなかった。治療中に発生した有害反応（ＴＥＡＥ）及び重篤ＡＥの全体暴露調整率は、両方の配合物で同等であり、全ての報告されたＴＥＡＥは、ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）とは無関係であると見なされた。配合物を変更する前後で、死亡、中断、又は抗薬物抗体陽性応答は発生しなかった。体重４０～６０ｋｇの成人患者の場合、１００ｍｇ／ｍＬの配合物を使用することで、１０ｍｇ／ｍＬの製剤と比較して注入時間が８７分短縮した（５７分［１００ｍｇ／ｍＬ］対１４４分［１０ｍｇ／ｍＬ］）。注入時間は、体重６０～１００ｋｇの患者の場合は７８分短縮し（４２分［１００ｍｇ／ｍＬ］対１２０分［１０ｍｇ／ｍＬ］）、体重＞１００ｋｇの患者の場合は１０２分短縮した（３０分［１００ｍｇ／ｍＬ］対１３２分［１０ｍｇ／ｍＬ］）。

【０２２６】

この中間分析において、ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）ＩＶ １００ｍｇ／ｍＬの効力、安全性、ＰＫ、及び免疫原性は、ＩＶ １０ｍｇ／ｍＬ配合物と同等であり、高濃度配合物はＰＮＨを患う患者において耐用性が良好であった。ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）ＩＶ １００ｍｇ／ｍＬ配合物は、低濃度配合物と比較して注入時間の大幅な短縮を可能にし（１０ｍｇ／ｍＬ配合物と比較して成人における維持用量注入時間を７８～１０２分短縮）、患者の利便性を改善した。

【０２２７】

【表７】

配列の一覧

配列番号1 GYIFSNYWIQ
配列番号2 EILPGSGSTEYTENFKD
配列番号3 YFFGSSPNWYFDV
配列番号4 GASENIYGALN
配列番号5 GATNLAD
配列番号6 QNVLNTPLT

【０２２８】

【表８】

配列番号7 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARY FFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS
配列番号8 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGA TNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTK VEIK
配列番号9 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKC CVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号10 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号11 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYG ATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
配列番号12 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEW MGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS

【０２２９】

【表９】

配列番号13 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK
配列番号14 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK
配列番号15 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKC CVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQF NWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号16 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNF GTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKP KDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQ FNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
配列番号17 GASENIYHALN

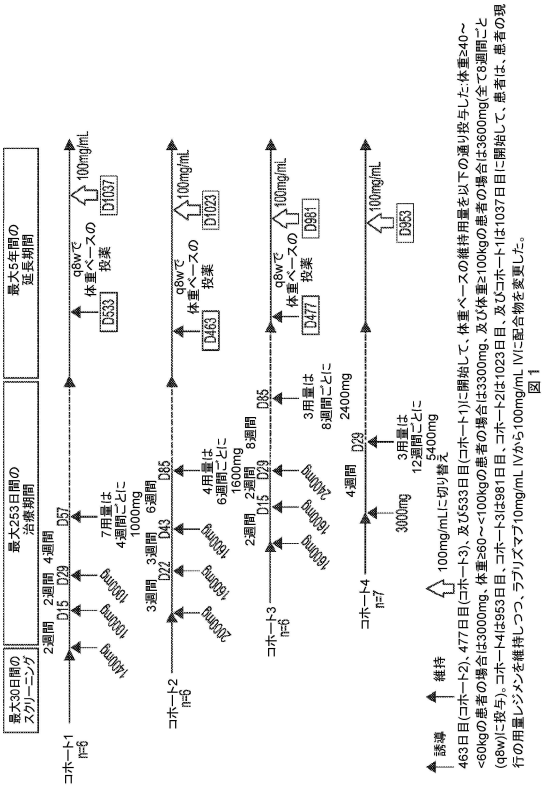
【０２３０】

【表１０】

配列番号18 EILPGSGHTEYTENFKD
配列番号19 GHIFSNYWIQ
配列番号20 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEW MGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQT YTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【図面】

【図１】



【配列表】

<u>20235013770000001.app</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/058779

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K39/395 C07K16/18
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2019/023564 A1 (ALEXION PHARMACEUTICAL INC [US]) 31 January 2019 (2019-01-31) the whole document in particular, the claims and pages 17, 95 and 96	1-44
Y	WO 2017/123636 A1 (ALEXION PHARMA INC [US]) 20 July 2017 (2017-07-20) cited in the application the whole document in particular, see the claims and pages 3 and 102	1-44
Y	WO 2019/084438 A1 (ALEXION PHARMA INC [US]) 2 May 2019 (2019-05-02) the whole document in particular, the claims and page 3	1-44

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
9 February 2021	18/02/2021

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Pérez-Mato, Isabel

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/058779

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Anonymous: "HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - ULTOMIRIS (ravulizumab-cwvz) injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2018", , 1 October 2019 (2019-10-01), XP055699416, Retrieved from the Internet: URL:ULTOMIRIS (ravulizumab-cwvz) injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2018 [retrieved on 2020-05-28] the whole document in particular, sections 2.2 and 2.3 and tables 1 and 2 -----	25-39
Y	ANONYMOUS: "Recipe: Sodium phosphate", COLD SPRING HARBOR PROTOCOLS , pages 1-3, XP002737558, ISSN: 1559-6095, DOI: 10.1101/PDB.REC8303 Retrieved from the Internet: URL:http://cshprotocols.cshlp.org/content/2006/1/pdb.rec8303.full?text_only=true [retrieved on 2015-03-20] the whole document -----	3-6,8-10

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/058779

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2020/058779

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019023564 A1	31-01-2019	AU 2018306612 A1	16-01-2020
		BR 112020001703 A2	21-07-2020
		CA 3069756 A1	31-01-2019
		CN 111315411 A	19-06-2020
		CO 2020001960 A2	13-04-2020
		EP 3658184 A1	03-06-2020
		JP 2020528894 A	01-10-2020
		KR 20200034739 A	31-03-2020
		US 2020369751 A1	26-11-2020
		WO 2019023564 A1	31-01-2019
WO 2017123636 A1	20-07-2017	EP 3402816 A1	21-11-2018
		US 2019023775 A1	24-01-2019
		WO 2017123636 A1	20-07-2017
WO 2019084438 A1	02-05-2019	AU 2018354404 A1	16-04-2020
		BR 112020008182 A2	27-10-2020
		CA 3080187 A1	02-05-2019
		CN 111868081 A	30-10-2020
		CO 2020004838 A2	29-05-2020
		EP 3700928 A1	02-09-2020
		JP 2021501134 A	14-01-2021
		KR 20200070355 A	17-06-2020
		US 2020254092 A1	13-08-2020
		WO 2019084438 A1	02-05-2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*7/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/02	
Ａ６１Ｐ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	
Ａ６１Ｐ	*13/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/02	
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ	*25/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/02	
Ａ６１Ｐ	*27/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02	
Ａ６１Ｐ	*15/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	15/06	
Ａ６１Ｐ	*17/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00	
Ａ６１Ｐ	*9/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ	*21/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/04	
Ａ６１Ｐ	*25/28*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	１０１
Ａ６１Ｐ	*31/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｐ	*37/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04	
Ａ６１Ｐ	*5/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06	
Ａ６１Ｐ	*3/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	5/14	
Ａ６１Ｐ	*17/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10	
Ａ６１Ｐ	*7/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/06	
Ａ６１Ｋ	*9/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/06	
Ａ６１Ｋ	*47/26*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08	
Ａ６１Ｋ	*47/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26	
Ａ６１Ｋ	*47/18*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/04	
Ｃ０７Ｋ	*16/18*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/18	
			Ｃ０７Ｋ	16/18	

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

アメリカ合衆国 コネチカット ０６４４３， マディソン， レノア ドライブ ３１

Ｆターム（参考） 4C076 AA12 DD09 DD21 DD26 DD51 DD67 EE23 FF63
4C085 AA14 BB11 DD11 EE05 EE07 GG02
4H045 AA10 AA30 BA09 CA40 DA76 EA20 FA74