

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 11 月 4 日 (2021.11.4)

【公表番号】特表 2021-501134 (P2021-501134A)

【公表日】令和 3 年 1 月 14 日 (2021.1.14)

【年通号数】公開・登録公報 2021-002

【出願番号】特願 2020-521452 (P2020-521452)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 13/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 3/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/115 (2010.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 P 13/00

A 6 1 P 29/02

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 15/10

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 3/02

A 6 1 P 7/04

A 6 1 P 7/06

A 6 1 P 13/12

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395 M

A 6 1 K 39/395 N

C 0 7 K 16/18 Z N A

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/115 Z

C 1 2 N 15/113 Z

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 9 月 22 日 (2021.9.22)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）または非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）を有するヒト患者を処置する方法において使用するための、抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片を含む組成物であって、前記方法は、投与サイクルの間に、前記患者に、それぞれ配列番号 19、18 および 3 に示される CDR 1、CDR 2 および CDR 3 重鎖配列ならびにそれぞれ配列番号 4、5 および 6 に示される CDR 1、CDR 2 および CDR 3 軽鎖配列を含む前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片を投与するステップを含み、前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、

（a）前記投与サイクルの 1 日目に 1 回、40 kg ~ < 60 kg の体重の患者に対して 2400 mg、60 kg ~ < 100 kg の体重の患者に対して 2700 mg、または 100 kg の体重の患者に対して 3000 mg の用量で；そして

（b）前記投与サイクルの 15 日目、およびその後 8 週間毎に、40 kg ~ < 60 kg の体重の患者に対して 3000 mg、60 kg ~ < 100 kg の体重の患者に対して 3300 mg、または 100 kg の体重の患者に対して 3600 mg の用量で

投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 2】

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）または非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）を有するヒト患者を処置する方法において使用するための、抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片を含む組成物であって、前記方法は、投与サイクルの間に、前記患者に、それぞれ配列番号 19、18 および 3 に示される CDR 1、CDR 2 および CDR 3 重鎖配列、それぞれ配列番号 4、5 および 6 に示される CDR 1、CDR 2 および CDR 3 軽鎖配列、ならびにヒト新生児型 Fc 受容体（FcRn）に結合するバリアントヒト Fc 定常領域を含む前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片を投与するステップを含み、前記バリアントヒト Fc CH3 定常領域が、各々 EU 番号付けで、ネイティブヒト IgG Fc 定常領域のメチオニン 428 およびアスパラギン 434 に対応する残基において Met - 429 - Leu および Asn - 435 - Ser 置換を含み、前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、

（a）前記投与サイクルの 1 日目に 1 回、40 kg ~ < 60 kg の体重の患者に対して 2400 mg、60 kg ~ < 100 kg の体重の患者に対して 2700 mg、または 100 kg の体重の患者に対して 3000 mg の用量で；そして

（b）前記投与サイクルの 15 日目、およびその後 8 週間毎に、40 kg ~ < 60 kg の体重の患者に対して 3000 mg、60 kg ~ < 100 kg の体重の患者に対して 3300 mg、または 100 kg の体重の患者に対して 3600 mg の用量で

投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 3】

前記患者が、エクリズマブで以前に処置されたことがある、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記投与サイクルが、前記患者の最後の用量のエクリズマブの少なくとも 2 週間後に開始する、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記患者が、前記投与サイクルの 1 日目の前に少なくとも 6 ヶ月間エクリズマブで処置されたことがある、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記患者が、2 週間毎に 900 mg の用量のエクリズマブで以前に処置されたことがある、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 1 2 に示される重鎖可変領域および配列番号 8 に示される軽鎖可変領域を含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 1 3 に示される重鎖定常領域をさらに含む、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 1 4 に示されるアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチドおよび配列番号 1 1 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、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、pH 7.4 および 25 で、0.1 nM K_D 1 nM の範囲にある親和性解離定数 (K_D) でヒト C 5 に結合する、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、pH 6.0 および 25 で、 K_D 10 nM でヒト C 5 に結合する、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、40 kg ~ < 60 kg の体重の患者に、

(a) 前記投与サイクルの 1 日目に 1 回、2400 mg の用量で；そして

(b) 前記投与サイクルの 15 日目、およびその後 8 週間毎に、3000 mg の用量で投与される、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、60 kg ~ < 100 kg の体重の患者に、

(a) 前記投与サイクルの 1 日目に 1 回、2700 mg の用量で；そして

(b) 前記投与サイクルの 15 日目、およびその後 8 週間毎に、3300 mg の用量で投与される、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、100 kg の体重の患者に、

(a) 前記投与サイクルの 1 日目に 1 回、3000 mg の用量で；そして

(b) 前記投与サイクルの 15 日目、およびその後 8 週間毎に、3600 mg の用量で投与される、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記処置が、前記投与サイクルの間、100 μ g / mL またはそれよりも高い前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の血清トラフ濃度を維持する、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 16】

前記処置が、前記投与サイクルの間、200 μ g / mL またはそれよりも高い前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の血清トラフ濃度を維持する、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

前記処置が、0.309 μ g / mL ~ 0.5 μ g / mL またはそれ未満の遊離 C 5 濃度を維持する、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

前記処置が、処置期間全体を通して、遊離 C 5 濃度を 99 % よりも大きく低減させる、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 19】

前記処置が、処置期間全体を通して、遊離 C 5 濃度を 99.5 % よりも大きく低減させ

る、請求項 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、前記投与サイクルの後に、最長 2 年間、8 週間毎に 3 0 0 0 m g、3 3 0 0 m g または 3 6 0 0 m g の用量で投与される、請求項 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、静脈内投与のために製剤化される、請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記投与サイクルが、合計で 2 6 週間の処置である、請求項 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記処置が、終末補体阻害を結果としてもたらず、請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記処置が、乳酸デヒドロゲナーゼ (L D H) レベルによって評価される溶血の低減を結果としてもたらず、請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記処置が、L D H レベルの正常化を結果としてもたらず、請求項 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記処置が、処置の少なくとも 2 4 日目までに、L D H レベルの正常化を結果としてもたらず、請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記処置が、エクリズマブによる処置と比較して、1 5 % 未満の、L D H レベルにおけるパーセント変化 (L D H - P C H G) を結果としてもたらず、請求項 1 から 2 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記処置が、エクリズマブによる処置と比べて、ブレイクスルー溶血における低減を結果としてもたらず、請求項 1 から 2 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 9】

前記処置が、処置期間の間に、ブレイクスルー溶血の消失を結果としてもたらず、請求項 1 から 2 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 0】

前記処置が、ブレイクスルー溶血の処置前ベースライン量と比較して、ブレイクスルー溶血の低減を結果としてもたらず、請求項 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 1】

前記処置が、腹部疼痛、呼吸困難、嚥下障害、胸部疼痛、勃起機能不全における低減または停止からなる群より選択される少なくとも 1 つの治療効果を生じる、請求項 1 から 3 0 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 2】

前記処置が、遊離ヘモグロビン、ハプトグロビン、網状赤血球数、P N H 赤血球 (R B C) クローンおよび D - ダイマーからなる群より選択される溶血関連の血液学的バイオマーカーの正常レベルに向かうシフトを生じる、請求項 1 から 3 1 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記処置が、重症高血圧症、タンパク尿症、尿毒症、嗜眠、疲労、易刺激性、血小板減少症、細血管異常性溶血性貧血および腎機能障害における低減または停止からなる群より選択される少なくとも 1 つの治療効果を生じる、請求項 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記処置が、B a 因子、可溶性腫瘍壊死因子受容体 1 [s T N F R 1])、可溶性血管接着分子 1 [s V C A M 1]、トロンボモジュリン、D - ダイマーおよびシスタチン C の正常レベルに向かうシフトを生じる、請求項 1 から 3 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記処置が、ヘモグロビン安定化における処置前ベースラインからの増加を生じる、請求項 1 から 3 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 6】

前記処置が、輸血の必要性における低減を生じる、請求項 1 から 3 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 7】

前記処置が、輸血回避における 7 0 % よりも大きい増加を生じる、請求項 1 から 3 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 8】

前記処置が、主要な血管系有害事象 (M A V E) における低減を生じる、請求項 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 9】

前記処置が、推定糸球体濾過量 (e G F R) およびスポット尿：アルブミン：クレアチニンおよび血漿脳ナトリウム利尿ペプチド (B N P) からなる群より選択される慢性疾患関連バイオマーカーの正常レベルに向かうシフトを生じる、請求項 1 から 3 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 0】

前記処置が、慢性疾患治療の機能的評価 (F A C I T) - 疲労スケール、バージョン 4 および欧州がん研究治療機関の生活の質アンケート - コア 3 0 スケールを介して評価される、生活の質におけるベースラインからの変化を生じる、請求項 1 から 3 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 1】

前記処置が、前記患者の未処置のベースラインスコアから少なくとも 7 ポイントの、慢性疾患治療の機能的評価 (F A C I T) - 疲労スケール、バージョン 4 および欧州がん研究治療機関の生活の質アンケート - コア 3 0 スケールを介して評価される、生活の質におけるベースラインからの変化を生じる、請求項 1 から 4 0 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 2】

ヒト患者において P N H または a H U S を処置するためのキットであって、

(a) ある用量の、配列番号 1 2 に示される配列を有する重鎖可変領域の C D R 1、C D R 2 および C D R 3 ドメインならびに配列番号 8 に示される配列を有する軽鎖可変領域の C D R 1、C D R 2 および C D R 3 ドメインを含む抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片；ならびに

(b) 請求項 1 から 4 1 のいずれか一項に記載の組成物における前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片を使用するための指示を含む、キット。

【請求項 4 3】

前記患者が、エクリズマブで以前に処置されたことがある、請求項 4 2 に記載のキット。

【請求項 4 4】

前記患者が、2 週間毎に 9 0 0 m g の用量のエクリズマブで以前に処置されたことがある、請求項 4 3 に記載のキット。

【請求項 4 5】

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、4 0 k g ~ < 6 0 k g の体重の患者に、

(a) 投与サイクルの1日目に1回、2400mgの用量で；そして

(b) 前記投与の15日目に

投与される、請求項42から44のいずれか一項に記載のキット。

【請求項46】

前記抗C5抗体またはその抗原結合性断片が、60kg～<100kgの体重の患者に、

(a) 投与サイクルの1日目に1回、2700mgの用量で；そして

(b) 前記投与サイクルの15日目、およびその後8週間毎に、3300mgの用量で投与される、請求項42から44のいずれか一項に記載のキット。

【請求項47】

前記抗C5抗体またはその抗原結合性断片が、100kgの体重の患者に、

(a) 投与サイクルの1日目に1回、3000mgの用量で；そして

(b) 前記投与サイクルの15日目、およびその後8週間毎に、3600mgの用量で投与される、請求項42から44のいずれか一項に記載のキット。

【請求項48】

サイクルでの投与のための、配列番号12に示される配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインならびに配列番号8に示される配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む抗C5抗体またはその抗原結合性断片であって、

(a) 前記投与サイクルの1日目に1回、40kg～<60kgの体重の患者に対して2400mg、60kg～<100kgの体重の患者に対して2700mg、または100kgの体重の患者に対して3000mgの用量で；そして

(b) 前記投与サイクルの15日目、およびその後8週間毎に、40kg～<60kgの体重の患者に対して3000mg、60kg～<100kgの体重の患者に対して3300mg、または100kgの体重の患者に対して3600mgの用量で投与される、抗C5抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項49】

前記患者が、エクリズマブで以前に処置されたことがある、請求項48に記載の抗C5抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項50】

PNH患者における使用のための複数のIV用量の後に、安全で耐容され有効でありかつ十分に非免疫原性であることが決定される、請求項48または49に記載の抗体。

【請求項51】

エクリズマブで処置されている補体関連障害を有するヒト患者を処置する方法において使用するための、エクリズマブ以外の補体阻害剤を含む組成物であって、前記方法はエクリズマブによる処置を中止するステップ、および前記患者を、前記組成物による処置に切り替えるステップを含む、組成物。

【請求項52】

ラブリズマブで処置されている補体関連障害を有するヒト患者を処置する方法において使用するための、ラブリズマブ以外の補体阻害剤を含む組成物であって、前記方法はラブリズマブによる処置を中止するステップ、および前記患者を、前記組成物による処置に切り替えるステップを含む、組成物。

【請求項53】

エクリズマブで処置されている補体関連障害を有するヒト患者を処置する方法において使用するための、エクリズマブ以外の抗C5抗体を含む組成物であって、前記方法は、エクリズマブによる処置を中止するステップ、および前記患者を、前記組成物による処置に切り替えるステップを含む、組成物。

【請求項54】

ラブリズマブで処置されている補体関連障害を有するヒト患者を処置する方法において使用するための、ラブリズマブ以外の抗C5抗体を含む組成物であって、前記方法は、ラ

ブリズマブによる処置を中止するステップ、および前記患者を、前記組成物による処置に切り替えるステップを含む、組成物。

【請求項 55】

前記補体阻害剤が、小分子、ポリペプチド、ポリペプチドアナログ、ペプチド模倣物、s i R N A またはアプタマーからなる群より選択される、請求項 51 または 52 に記載の組成物。

【請求項 56】

前記補体阻害剤が、補体成分 C 1、C 2、C 3、C 4、C 5、C 6、C 7、C 8、C 9、D 因子、B 因子、プロベルジン、M B L、M A S P - 1、M A S P - 2、またはそれらの生物学的に活性な断片の 1 つまたは複数を阻害する、請求項 51 または 52 に記載の組成物。

【請求項 57】

前記抗 C 5 抗体が A L X N 1 2 1 0 である、請求項 53 に記載の組成物。

【請求項 58】

前記抗 C 5 抗体が、

(i) それぞれ配列番号 2 1、2 2 および 2 3 を含む重鎖 C D R 1、C D R 2 および C D R 3 ドメインならびにそれぞれ配列番号 2 4、2 5 および 2 6 を含む軽鎖 C D R 1、C D R 2 および C D R 3 ドメインを含む抗体またはその抗原結合性断片；

(i i) 配列番号 2 7 を含む重鎖可変領域および配列番号 2 8 を含む軽鎖可変領域を含む抗体またはその抗原結合性断片；

(i i i) それぞれ配列番号 2 9、3 0 および 3 1 を含む重鎖 C D R 1、C D R 2 および C D R 3 ドメインならびにそれぞれ配列番号 3 2、3 3 および 3 4 を含む軽鎖 C D R 1、C D R 2 および C D R 3 ドメインを含む抗体またはその抗原結合性断片；

(i v) 配列番号 3 5 を含む重鎖可変領域および配列番号 3 6 を含む軽鎖可変領域を含む抗体またはその抗原結合性断片；

(v) それぞれ配列番号 3 7、3 8 および 3 9 を含む重鎖 C D R 1、C D R 2 および C D R 3 ドメインならびにそれぞれ配列番号 4 0、4 1 および 4 2 を含む軽鎖 C D R 1、C D R 2 および C D R 3 ドメインを含む抗体またはその抗原結合性断片；

(v i) 配列番号 4 3 を含む重鎖可変領域および配列番号 4 4 を含む軽鎖可変領域を含む抗体またはその抗原結合性断片；

(v i i) 配列番号 4 5 を含む重鎖および配列番号 4 6 を含む軽鎖を含む抗体またはその抗原結合性断片；

(v i i i) 配列番号 4 7 を含む重鎖可変領域および配列番号 4 8 を含む軽鎖可変領域を含む抗体またはその抗原結合性断片；ならびに

(i x) 配列番号 4 9 を含む重鎖および配列番号 5 0 を含む軽鎖を含む抗体またはその抗原結合性断片

からなる群より選択される、請求項 53 または 54 に記載の組成物。

【請求項 59】

前記補体関連障害が、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (P N H) である、請求項 51 から 58 のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0059

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0059】

本明細書に記載される方法に従って処置され得る例示的な補体関連状態には、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、非典型溶血性尿毒症症候群 (a H U S)、典型溶血性尿毒症症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (P N H)、

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、自然流産 (spontaneous fetal loss)、血栓性血小板減少性紫斑病、微量免疫型血管炎、表皮水疱症、習慣性流産 (recurrent fetal loss)、外傷性脳傷害、心筋炎、脳血管障害、末梢血管障害、腎血管障害、腸間膜/腸管血管障害、血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎、全身性エリテマトーデス関連血管炎、関節リウマチと関連する血管炎、免疫複合体血管炎 (immune complex vasculitis)、高安病、拡張型心筋症、糖尿病性血管症、川崎病、静脈ガス塞栓症 (venous gas embolus)、ステント留置後の再狭窄、回転式粥腫切除術、経皮経管冠状動脈形成術、重症筋無力症、寒冷凝集素病、皮膚筋炎、発作性寒冷ヘモグロビン尿症、抗リン脂質抗体症候群、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、全身性炎症応答、敗血症、敗血症性ショック、脊髄傷害、糸球体腎炎、移植片拒絶、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、ドゴー病および劇症型抗リン脂質抗体症候群 (catastrophic antiphospholipid syndrome) が含まれるがこれらに限定されない。一実施形態では、補体関連状態は、PNHである。別の実施形態では、補体関連状態は、aHUSである。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) または非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) を有するヒト患者を処置する方法であって、投与サイクルの間に、前記患者に、有効量の、それぞれ配列番号 19、18 および 3 に示される CDR1、CDR2 および CDR3 重鎖配列ならびにそれぞれ配列番号 4、5 および 6 に示される CDR1、CDR2 および CDR3 軽鎖配列を含む抗 C5 抗体またはその抗原結合性断片を投与するステップを含み、前記抗 C5 抗体またはその抗原結合性断片が、

(a) 前記投与サイクルの 1 日目に 1 回、40 kg ~ < 60 kg の体重の患者に対して 2400 mg、60 kg ~ < 100 kg の体重の患者に対して 2700 mg、または 100 kg の体重の患者に対して 3000 mg の用量で；そして

(b) 前記投与サイクルの 15 日目、およびその後 8 週間毎に、40 kg ~ < 60 kg の体重の患者に対して 3000 mg、60 kg ~ < 100 kg の体重の患者に対して 3300 mg、または 100 kg の体重の患者に対して 3600 mg の用量で投与される、方法。

(項目 2)

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) または非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) を有するヒト患者を処置する方法であって、投与サイクルの間に、前記患者に、有効量の、それぞれ配列番号 19、18 および 3 に示される CDR1、CDR2 および CDR3 重鎖配列、それぞれ配列番号 4、5 および 6 に示される CDR1、CDR2 および CDR3 軽鎖配列、ならびにヒト新生児型 Fc 受容体 (FcRn) に結合するバリエーションヒト Fc 定常領域を含む抗 C5 抗体またはその抗原結合性断片を投与するステップを含み、前記バリエーションヒト Fc CH3 定常領域が、各々 EU 番号付けで、ネイティブヒト IgG Fc 定常領域のメチオニン 428 および アスパラギン 434 に対応する残基において Met - 429 - Leu および Asn - 435 - Ser 置換を含み、前記抗 C5 抗体またはその抗原結合性断片が、

(a) 前記投与サイクルの 1 日目に 1 回、40 kg ~ < 60 kg の体重の患者に対して 2400 mg、60 kg ~ < 100 kg の体重の患者に対して 2700 mg、または 100 kg の体重の患者に対して 3000 mg の用量で；そして

(b) 前記投与サイクルの 15 日目、およびその後 8 週間毎に、40 kg ~ < 60 kg の体重の患者に対して 3000 mg、60 kg ~ < 100 kg の体重の患者に対して 3300 mg、または 100 kg の体重の患者に対して 3600 mg の用量で投与される、方法。

(項目 3)

前記患者が、エクリズマブで以前に処置されたことがある、項目 1 または 2 に記載の方

法。

(項目 4)

前記投与サイクルが、前記患者の最後の用量のエクリズマブの少なくとも 2 週間後に開始する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5)

前記患者が、前記投与サイクルの 1 日目の前に少なくとも 6 ヶ月間エクリズマブで処置されたことがある、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6)

前記患者が、2 週間毎に 900 mg の用量のエクリズマブで以前に処置されたことがある、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7)

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 12 に示される重鎖可変領域および配列番号 8 に示される軽鎖可変領域を含む、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8)

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 13 に示される重鎖定常領域をさらに含む、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、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および配列番号 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、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 10)

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、pH 7.4 および 25 で、 0.1 nM K_D 1 nM の範囲にある親和性解離定数 (K_D) でヒト C 5 に結合する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 11)

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、pH 6.0 および 25 で、 K_D 10 nM でヒト C 5 に結合する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 12)

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、 $40 \text{ kg} \sim < 60 \text{ kg}$ の体重の患者に、

(a) 前記投与サイクルの 1 日目に 1 回、 2400 mg の用量で；そして

(b) 前記投与サイクルの 15 日目、およびその後 8 週間毎に、 3000 mg の用量で投与される、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 13)

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、 $60 \text{ kg} \sim < 100 \text{ kg}$ の体重の患者に、

(a) 前記投与サイクルの 1 日目に 1 回、 2700 mg の用量で；そして

(b) 前記投与サイクルの 15 日目、およびその後 8 週間毎に、 3300 mg の用量で投与される、項目 1 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 14)

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、 100 kg の体重の患者に、

(a) 前記投与サイクルの 1 日目に 1 回、 3000 mg の用量で；そして

(b) 前記投与サイクルの 15 日目、およびその後 8 週間毎に、 3600 mg の用量で投与される、項目 1 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 15)

前記処置が、前記投与サイクルの間、 $100 \mu\text{g} / \text{ml}$ またはそれよりも高い前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の血清トラフ濃度を維持する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 16)

前記処置が、前記投与サイクルの間、 $200 \mu\text{g} / \text{ml}$ またはそれよりも高い前記抗 C

5 抗体またはその抗原結合性断片の血清トラフ濃度を維持する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7)

前記処置が、 $0.309 \mu\text{g/mL} \sim 0.5 \mu\text{g/mL}$ またはそれ未満の遊離 C 5 濃度を維持する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8)

前記処置が、処置期間全体を通して、遊離 C 5 濃度を 99 % よりも大きく低減させる、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 9)

前記処置が、処置期間全体を通して、遊離 C 5 濃度を 99.5 % よりも大きく低減させる、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0)

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、前記投与サイクルの後に、最長 2 年間、8 週間毎に 3000 mg 、 3300 mg または 3600 mg の用量で投与される、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 1)

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、静脈内投与のために製剤化される、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 2)

前記投与サイクルが、合計で 26 週間の処置である、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3)

前記処置が、終末補体阻害を結果としてもたらず、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 4)

前記処置が、乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) レベルによって評価される溶血の低減を結果としてもたらず、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5)

前記処置が、LDH レベルの正常化を結果としてもたらず、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6)

前記処置が、処置の少なくとも 24 日目までに、LDH レベルの正常化を結果としてもたらず、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7)

前記処置が、エクリズマブによる処置と比較して、15 % 未満の、LDH レベルにおけるパーセント変化 (LDH - PCHG) を結果としてもたらず、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8)

前記処置が、エクリズマブによる処置と比べて、ブレイクスルー溶血における低減を結果としてもたらず、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 9)

前記処置が、処置期間の間に、ブレイクスルー溶血の消失を結果としてもたらず、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 0)

前記処置が、ブレイクスルー溶血の処置前ベースライン量と比較して、ブレイクスルー溶血の低減を結果としてもたらず、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 1)

前記処置が、腹部疼痛、呼吸困難、嚥下障害、胸部疼痛、勃起機能不全における低減または停止からなる群より選択される少なくとも 1 つの治療効果を生じる、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 2)

前記処置が、遊離ヘモグロビン、ハプトグロビン、網状赤血球数、PNH赤血球（RBC）クローンおよびD-ダイマーからなる群より選択される溶血関連の血液学的バイオマーカーの正常レベルに向かうシフトを生じる、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 3)

前記処置が、重症高血圧症、タンパク尿症、尿毒症、嗜眠、疲労、易刺激性、血小板減少症、細血管異常性溶血性貧血および腎機能障害における低減または停止からなる群より選択される少なくとも1つの治療効果を生じる、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 4)

前記処置が、Ba因子、可溶性腫瘍壊死因子受容体1 [s T N F R 1]）、可溶性血管接着分子1 [s V C A M 1]、トロンボモジュリン、D-ダイマーおよびシスタチンCの正常レベルに向かうシフトを生じる、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 5)

前記処置が、ヘモグロビン安定化における処置前ベースラインからの増加を生じる、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 6)

前記処置が、輸血の必要性における低減を生じる、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 7)

前記処置が、輸血回避における70%よりも大きい増加を生じる、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 8)

前記処置が、主要な血管系有害事象（MAVE）における低減を生じる、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 9)

前記処置が、推定糸球体濾過量（eGFR）およびスポット尿：アルブミン：クレアチニンおよび血漿脳ナトリウム利尿ペプチド（BNP）からなる群より選択される慢性疾患関連バイオマーカーの正常レベルに向かうシフトを生じる、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 0)

前記処置が、慢性疾患治療の機能的評価（FACIT）- 疲労スケール、バージョン4および欧州がん研究治療機関の生活の質アンケート - コア30スケールを介して評価される、生活の質におけるベースラインからの変化を生じる、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 1)

前記処置が、前記患者の未処置のベースラインスコアから少なくとも7ポイントの、慢性疾患治療の機能的評価（FACIT）- 疲労スケール、バージョン4および欧州がん研究治療機関の生活の質アンケート - コア30スケールを介して評価される、生活の質におけるベースラインからの変化を生じる、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 2)

ヒト患者においてPNHまたはaHUSを処置するためのキットであって、

（a）ある用量の、配列番号12に示される配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインならびに配列番号8に示される配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む抗C5抗体またはその抗原結合性断片；ならびに

（b）前記項目のいずれか一項に記載の方法において前記抗C5抗体またはその抗原結合性断片を使用するための指示を含む、キット。

(項目 4 3)

前記患者が、エクリズマブで以前に処置されたことがある、項目42に記載のキット。

(項目 4 4)

前記患者が、2週間毎に900mgの用量のエクリズマブで以前に処置されたことがある、項目43に記載のキット。

(項目 4 5)

前記抗C5抗体またはその抗原結合性断片が、40kg<60kgの体重の患者に、

(a)投与サイクルの1日目に1回、2400mgの用量で；そして

(b)前記投与の15日目に

投与される、項目42から44のいずれか一項に記載のキット。

(項目 4 6)

前記抗C5抗体またはその抗原結合性断片が、60kg<100kgの体重の患者に、

(a)投与サイクルの1日目に1回、2700mgの用量で；そして

(b)前記投与サイクルの15日目、およびその後8週間毎に、3300mgの用量で投与される、項目42から44のいずれか一項に記載のキット。

(項目 4 7)

前記抗C5抗体またはその抗原結合性断片が、100kgの体重の患者に、

(a)投与サイクルの1日目に1回、3000mgの用量で；そして

(b)前記投与サイクルの15日目、およびその後8週間毎に、3600mgの用量で投与される、項目42から44のいずれか一項に記載のキット。

(項目 4 8)

サイクルでの投与のための、配列番号12に示される配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインならびに配列番号8に示される配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む抗C5抗体またはその抗原結合性断片であって、

(a)前記投与サイクルの1日目に1回、40kg<60kgの体重の患者に対して2400mg、60kg<100kgの体重の患者に対して2700mg、または100kgの体重の患者に対して3000mgの用量で；そして

(b)前記投与サイクルの15日目、およびその後8週間毎に、40kg<60kgの体重の患者に対して3000mg、60kg<100kgの体重の患者に対して3300mg、または100kgの体重の患者に対して3600mgの用量で投与される、抗C5抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 4 9)

前記患者が、エクリズマブで以前に処置されたことがある、項目48に記載の抗C5抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 5 0)

PNH患者における使用のための複数のIV用量の後に、安全で耐容され有効でありかつ十分に非免疫原性であることが決定される、項目48または49に記載の抗体。

(項目 5 1)

エクリズマブで処置されている補体関連障害を有するヒト患者を処置する方法であって、エクリズマブによる処置を中止するステップ、および前記患者を、異なる補体阻害剤による処置に切り替えるステップを含む、方法。

(項目 5 2)

ラブリズマブで処置されている補体関連障害を有するヒト患者を処置する方法であって、ラブリズマブによる処置を中止するステップ、および前記患者を、異なる補体阻害剤による処置に切り替えるステップを含む、方法。

(項目 5 3)

エクリズマブで処置されている補体関連障害を有するヒト患者を処置する方法であって、エクリズマブによる処置を中止するステップ、および前記患者を、異なる抗C5抗体による処置に切り替えるステップを含む、方法。

(項目 5 4)

ラブリズマブで処置されている補体関連障害を有するヒト患者を処置する方法であって、ラブリズマブによる処置を中止するステップ、および前記患者を、異なる抗 C 5 抗体による処置に切り替えるステップを含む、方法。

(項目 5 5)

前記異なる補体阻害剤が、小分子、ポリペプチド、ポリペプチドアナログ、ペプチド模倣物、s i R N A または アプタマー からなる群より選択される、項目 5 1 または 5 2 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記異なる補体阻害剤が、補体成分 C 1、C 2、C 3、C 4、C 5、C 6、C 7、C 8、C 9、D 因子、B 因子、プロペルジン、M B L、M A S P - 1、M A S P - 2、またはそれらの生物学的に活性な断片の 1 つまたは複数を阻害する、項目 5 1 または 5 2 に記載の方法。

(項目 5 7)

前記異なる抗 C 5 抗体が A L X N 1 2 1 0 である、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 8)

前記異なる抗 C 5 抗体が、

(i) それぞれ配列番号 2 1、2 2 および 2 3 を含む重鎖 C D R 1、C D R 2 および C D R 3 ドメインならびにそれぞれ配列番号 2 4、2 5 および 2 6 を含む軽鎖 C D R 1、C D R 2 および C D R 3 ドメインを含む抗体またはその抗原結合性断片；

(i i) 配列番号 2 7 を含む重鎖可変領域および配列番号 2 8 を含む軽鎖可変領域を含む抗体またはその抗原結合性断片；

(i i i) それぞれ配列番号 2 9、3 0 および 3 1 を含む重鎖 C D R 1、C D R 2 および C D R 3 ドメインならびにそれぞれ配列番号 3 2、3 3 および 3 4 を含む軽鎖 C D R 1、C D R 2 および C D R 3 ドメインを含む抗体またはその抗原結合性断片；

(i v) 配列番号 3 5 を含む重鎖可変領域および配列番号 3 6 を含む軽鎖可変領域を含む抗体またはその抗原結合性断片；

(v) それぞれ配列番号 3 7、3 8 および 3 9 を含む重鎖 C D R 1、C D R 2 および C D R 3 ドメインならびにそれぞれ配列番号 4 0、4 1 および 4 2 を含む軽鎖 C D R 1、C D R 2 および C D R 3 ドメインを含む抗体またはその抗原結合性断片；

(v i) 配列番号 4 3 を含む重鎖可変領域および配列番号 4 4 を含む軽鎖可変領域を含む抗体またはその抗原結合性断片；

(v i i) 配列番号 4 5 を含む重鎖および配列番号 4 6 を含む軽鎖を含む抗体またはその抗原結合性断片；

(v i i i) 配列番号 4 7 を含む重鎖可変領域および配列番号 4 8 を含む軽鎖可変領域を含む抗体またはその抗原結合性断片；ならびに

(i x) 配列番号 4 9 を含む重鎖および配列番号 5 0 を含む軽鎖を含む抗体またはその抗原結合性断片

からなる群より選択される、項目 5 3 または 5 4 に記載の方法。

(項目 5 9)

前記補体関連障害が、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (P N H) である、項目 5 1 から 5 8 のいずれか一項に記載の方法。