

【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1年8月29日(2019.8.29)

【公表番号】特表2018-529756(P2018-529756A)

【公表日】平成30年10月11日(2018.10.11)

【年通号数】公開・登録公報2018-039

【出願番号】特願2018-525517(P2018-525517)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/24 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00 Z N A

A 6 1 P 7/06

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 7/00

C 0 7 K 16/24

【手続補正書】

【提出日】令和1年7月22日(2019.7.22)

【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】

患者においてヘプシジン媒介性障害を治療するための組成物であって、
治療有効量のIL-6アンタゴニストを含み、

ここで、患者は、TMPRSS6 rs855791メジャー対立遺伝子の少なくとも1つのコピーを有することが決定されている、組成物。

【請求項2】

患者が、TMPRSS6 rs855791メジャー対立遺伝子の少なくとも1つのコピーを有することが以前に決定されている、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

患者は、IL-6の処置前血清レベルが上昇している、請求項1～2のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項4】

患者は、CRPの処置前血清レベルが上昇している、請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項5】

ヘプシジン媒介性障害が慢性疾患の貧血である、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項6】

患者は男性であり、処置前ヘモグロビン(Hb)レベルが14g/dl未満である、請求項5に記

載の組成物。

【請求項 7】

患者は女性であり、処置前Hbレベルが12g/dl未満である、請求項5に記載の組成物。

【請求項 8】

患者は男性であり、処置前ヘマトクリットが40%未満である、請求項5～6のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

患者は、処置前ヘマトクリットが36%未満である、請求項5及び7のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

患者は、ESAの少なくとも1回の処置前投与を受けている、請求項5～9のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

患者は、ESAの少なくとも1回の処置前投与を受けていて、正常なHbレベル又は正常なヘマトクリットを有する、請求項5に記載の組成物。

【請求項 12】

患者は、鉄補給の少なくとも1回の処置前投与を受けている、請求項5～9のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

患者は、鉄補給の少なくとも1回の処置前投与を受けていて、正常なHbレベル又は正常なヘマトクリットを有する、請求項5に記載の組成物。

【請求項 14】

患者は、血液又は濃厚赤血球の少なくとも1回の処置前輸血を受けている、請求項5～9のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

患者は、血液又は濃厚赤血球の少なくとも1回の処置前輸血を受けていて、正常なHbレベル又は正常なヘマトクリットを有する、請求項5に記載の組成物。

【請求項 16】

患者のHbレベルを処置前レベルを上回るように増加させるのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与するためのIL-6アンタゴニストを含む、請求項5～15のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

患者のヘマトクリットを処置前レベルを上回るように増加させるのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与するためのIL-6アンタゴニストを含む、請求項5～16のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

患者のHbレベルを処置直前に存在するレベルを下回るように減少させることなく、患者のESA用量の減少を可能にするのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与するためのIL-6アンタゴニストを含む、請求項10又は11に記載の組成物。

【請求項 19】

患者のヘマトクリットを処置直前に存在するレベルを下回るように減少させることなく、患者のESA用量の減少を可能にするのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与するためのIL-6アンタゴニストを含む、請求項10又は11に記載の組成物。

【請求項 20】

機能的鉄分欠乏を回復するのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与するためのIL-6アンタゴニストを含む、請求項5～19のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 21】

慢性疾患は、慢性腎疾患(CKD)である、請求項5～20のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 22】

患者は、KDOQIステージ1慢性腎疾患、KDOQIステージ2慢性腎疾患、KDOQIステージ3慢性

腎疾患、KDOQI ステージ4慢性腎疾患、又はKDOQI ステージ5慢性腎疾患を有する、請求項21に記載の組成物。

【請求項 2 3】

患者は、KDOQI ステージ5慢性腎疾患を有する、請求項22に記載の組成物。

【請求項 2 4】

患者は、心腎臓症候群(CRS)を有する、請求項21に記載の組成物。

【請求項 2 5】

患者は、CRSタイプ4を有する、請求項24に記載の組成物。

【請求項 2 6】

患者は、少なくとも1回の処置前透析治療を受けている、請求項21～25のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 7】

年齢が合致し、疾患が合致した歴史的対照と比較して、心血管(CV)死亡率を減少させるのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与するためのIL-6アンタゴニストを含む、請求項21～26のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 8】

慢性疾患は、慢性炎症性疾患である、請求項5～20のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 9】

慢性炎症性疾患は、関節リウマチ(RA)である、請求項28に記載の組成物。

【請求項 3 0】

患者は、5.1を超える処置前DAS28スコアを有する、請求項29に記載の組成物。

【請求項 3 1】

患者は、3.2～5.1の処置前DAS28スコアを有する、請求項29に記載の組成物。

【請求項 3 2】

患者は、2.6未満の処置前DAS28スコアを有する、請求項29に記載の組成物。

【請求項 3 3】

患者の処置前RAは、中程度に活性であるから重度に活性である、請求項29に記載の組成物。

【請求項 3 4】

患者は、メトトレキサートの少なくとも1回の処置前投与を受けている、請求項29～33のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 5】

患者は、TNF α アンタゴニストの少なくとも1回の処置前投与を受けている、請求項29～34のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 6】

TNF α アンタゴニストは、エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ、セルトリズマブ、及びゴリムマブからなる群から選択される、請求項35に記載の組成物。

【請求項 3 7】

患者は、IL-6アンタゴニストの少なくとも1回の処置前投与を受けている、請求項29～33のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 8】

処置前IL-6アンタゴニストは、トシリズマブである、請求項37に記載の組成物。

【請求項 3 9】

処置前IL-6アンタゴニストは、トファシチニブである、請求項37に記載の組成物。

【請求項 4 0】

処置前IL-6アンタゴニストがMEDI5117である、請求項37～39のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 1】

慢性炎症性疾患は、若年性特発性関節炎、強直性脊椎炎、プラーク乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、及び潰瘍性大腸炎からなる群から選択される、請求項28に

記載の組成物。

【請求項 4 2】

慢性疾患は、癌である、請求項5～20のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 3】

癌は、固形腫瘍、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、血液癌、多発性骨髄腫、白血病、慢性リンパ球性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)、リンパ腫、ホジキンリンパ腫、及び肝臓腺腫からなる群から選択される、請求項42に記載の組成物。

【請求項 4 4】

慢性疾患は、慢性感染症である、請求項5～20のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 5】

慢性疾患は、うっ血性心不全(CHF)である、請求項5～20のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 6】

ヘプシジン媒介性障害は、鉄剤不応性鉄欠乏性貧血(IRIDA)である、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 7】

ヘプシジン媒介性障害は、急性冠症候群である、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 8】

患者は、組成物の初回投与に先立って60日以内に心筋梗塞(MI)に罹患している、請求項47に記載の組成物。

【請求項 4 9】

患者は、組成物の初回投与に先立って30日以内にMIに罹患している、請求項48に記載の組成物。

【請求項 5 0】

患者は、組成物の初回投与に先立って48時間以内にMIに罹患している、請求項49に記載の組成物。

【請求項 5 1】

患者は、組成物の初回投与に先立って24時間以内にMIに罹患している、請求項50に記載の組成物。

【請求項 5 2】

処置前レベルと比較して、心筋収縮性を改善するのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与するためのIL-6アンタゴニストを含む、請求項47～51のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 3】

処置前レベルと比較して、心臓駆出率を改善するのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与するためのIL-6アンタゴニストを含む、請求項47～52のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 4】

処置前レベルと比較して、心臓線維症を減少させるのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与するためのIL-6アンタゴニストを含む、請求項47～53のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 5】

ヘプシジン媒介性障害は、キャッスルマン病である、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 6】

貧血を伴わないIL-6媒介性炎症性疾患を有する患者におけるIL-6媒介性炎症性障害を治療するための組成物であって、

治療有効量のIL-6アンタゴニストを含む、

ここで、患者は、TMPRSS6 rs855791メジャー対立遺伝子の少なくとも1つのコピーを有

することが決定されている、組成物。

【請求項 57】

患者は、TMPRSS6 rs855791メジャー対立遺伝子の少なくとも1つのコピーを有することが以前に決定されている、請求項56に記載の組成物。

【請求項 58】

患者は、IL-6の処置前血清レベルが上昇している、請求項1～57のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 59】

患者は、2.5pg/mlを超える処置前血清IL-6レベルを有する、請求項58に記載の組成物。

【請求項 60】

患者の血清中の遊離IL-6レベルを処置前レベルを下回るように減少させるのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与するためのIL-6アンタゴニストを含む、請求項58～59のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 61】

患者は、C反応性タンパク質(CRP)の処置前レベルが上昇している、請求項1～60のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 62】

患者は、2mg/mlを超える処置前CRPレベルを有する、請求項61に記載の組成物。

【請求項 63】

患者のCRPレベルを処置前レベルを下回るように減少させるのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与するためのIL-6アンタゴニストを含む、請求項61～62のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 64】

患者のCRPレベルを、処置前レベルと比較して少なくとも50%減少させるのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与するためのIL-6アンタゴニストを含む、請求項63に記載の組成物。

【請求項 65】

患者は、TaqMan(登録商標)リアルタイムPCRアッセイを使用して、TMPRSS6 rs855791メジャー対立遺伝子の少なくとも1つのコピーを有することが決定されている、請求項1～64のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 66】

IL-6アンタゴニストは、抗IL-6抗体又はその抗原結合断片若しくは誘導体である、請求項1～65のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 67】

抗IL-6抗体又はその抗原結合断片若しくは誘導体は、ヒトIL-6への結合について100nM未満のK_Dを有する、請求項66に記載の組成物。

【請求項 68】

抗IL-6抗体又は抗原結合断片若しくは誘導体は、少なくとも7日間の静脈内投与後の排泄半減期を有する、請求項66～67のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 69】

IL-6アンタゴニストは、全長モノクローナル抗IL-6抗体である、請求項66～68のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 70】

抗体は、IgG1又はIgG4抗体である、請求項69に記載の組成物。

【請求項 71】

抗体は、IgG1抗体である、請求項70に記載の組成物。

【請求項 72】

抗IL-6抗体又は抗原結合断片若しくは誘導体は、完全にヒトである、請求項66～71のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 73】

抗IL-6抗体又は抗原結合断片若しくは誘導体は、ヒト化されている、請求項66～71のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7 4】

抗IL-6抗体又は抗原結合断片若しくは誘導体は、MED5117の6つの可変領域CDRをすべて含む、請求項66～73のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7 5】

抗体は、MED5117のVH及びVLを含む、請求項74に記載の組成物。

【請求項 7 6】

抗体は、MED5117である、請求項75に記載の組成物。

【請求項 7 7】

抗IL-6抗体又は抗原結合断片若しくは誘導体は、シルツキシマブ、ゲリリムズマブ、シルクマブ、クラザキズマブ、オロキズマブ、エルシリモマブ、VX30(VOP-R003、Vaccinex)、EB-007(EBI-029、Eleven Bio)、ARGX-109(ArGEN-X)、FM101(Femta Pharmaceuticals、Lonza)及びALD518/BMS-945429(Alder Biopharmaceuticals、Bristol-Myers Squibb)からなる群から選択される抗体の6つの可変領域CDRをすべて含む、請求項66～73のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7 8】

抗IL-6抗体又は抗原結合断片若しくは誘導体は、シルツキシマブ、ゲリリムズマブ、シルクマブ、クラザキズマブ、オロキズマブ、VX30(VOP-R003、Vaccinex)、EB-007(EBI-029、Eleven Bio)、ARGX-109(ArGEN-X)、FM101(Femta Pharmaceuticals、Lonza)及びALD518/BMS-945429(Alder Biopharmaceuticals、Bristol-Myers Squibb)からなる群から選択される抗体由来の重鎖V領域及び軽鎖V領域を含む、請求項77に記載の組成物。

【請求項 7 9】

抗IL-6抗体又は抗原結合断片若しくは誘導体は、シルツキシマブ、ゲリリムズマブ、シルクマブ、クラザキズマブ、オロキズマブ、VX30(VOP-R003、Vaccinex)、EB-007(EBI-029、Eleven Bio)、ARGX-109(ArGEN-X)、FM101(Femta Pharmaceuticals、Lonza)及びALD518/BMS-945429(Alder Biopharmaceuticals、Bristol-Myers Squibb)からなる群から選択される抗体である、請求項78に記載の組成物。

【請求項 8 0】

IL-6アンタゴニストは、単一ドメイン抗体、VHHナノボディ、Fab、又はscFvである、請求項66～68のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8 1】

IL-6アンタゴニストは、抗IL-6R抗体、又はその抗原結合断片若しくは誘導体である、請求項1～65のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8 2】

抗IL-6R抗体、抗原結合断片又は誘導体は、トシリズマブである、請求項81に記載の組成物。

【請求項 8 3】

抗IL-6R抗体、抗原結合断片又は誘導体は、ボバリリズマブである、請求項81に記載の組成物。

【請求項 8 4】

IL-6アンタゴニストは、JAK阻害剤である、請求項1～65のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8 5】

JAK阻害剤は、トファシチニブ(Xeljanz)、デセルノチニブ、ルキシリチニブ、ウパダシチニブ、バリシチニブ、フィルゴチニブ、レスタウルチニブ、パクリチニブ、ペフィシチニブ、INCB-039110、ABT-494、INCB-047986及びAC-410からなる群から選択される、請求項84に記載の組成物。

【請求項 8 6】

IL-6アンタゴニストは、STAT3阻害剤である、請求項1～65のいずれか一項に記載の組成

物。

【請求項 87】

組成物は、非経口投与される、請求項66～83のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 88】

組成物は、皮下投与される、請求項87に記載の組成物。

【請求項 89】

組成物が経口投与される、請求項84又は85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】0356

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0356】

本発明は、例えば以下の実施形態を包含する：

〔実施形態 1〕ヘプシジン媒介性障害を治療するための方法であって、

治療有効量の IL-6 アンタゴニストを、ヘプシジン媒介性障害を有する患者に投与することを含み、

ここで、患者は、TMPRSS6 rs855791 メジャー対立遺伝子の少なくとも1つのコピーを有することが決定されている、方法。

〔実施形態 2〕患者が、TMPRSS6 rs855791 メジャー対立遺伝子の少なくとも1つのコピーを有することが以前に決定されている、実施形態1に記載の方法。

〔実施形態 3〕患者が、TMPRSS6 rs855791 メジャー対立遺伝子の少なくとも1つのコピーを有することを決定する初期ステップをさらに含む、実施形態1に記載の方法。

〔実施形態 4〕患者は、IL-6 の処置前血清レベルが上昇している、実施形態1～3のいずれかに記載の方法。

〔実施形態 5〕患者は、CRP の処置前血清レベルが上昇している、実施形態1～4のいずれかに記載の方法。

〔実施形態 6〕ヘプシジン媒介性障害が慢性疾患の貧血である、実施形態1～5のいずれかに記載の方法。

〔実施形態 7〕患者は男性であり、処置前ヘモグロビン(Hb)レベルが14g/dl未満である、実施形態6に記載の方法。

〔実施形態 8〕患者は、処置前Hbレベルが13g/dl未満である、実施形態7に記載の方法。

〔実施形態 9〕患者は、処置前Hbレベルが12g/dl未満である、実施形態8に記載の方法。

〔実施形態 10〕患者は、処置前Hbレベルが11g/dl未満である、実施形態9に記載の方法

。

〔実施形態 11〕患者は女性であり、処置前Hbレベルが12g/dl未満である、実施形態6に記載の方法。

〔実施形態 12〕患者は、処置前Hbレベルが11g/dl未満である、実施形態11に記載の方法

。

〔実施形態 13〕患者は、処置前Hbレベルが10g/dl未満である、実施形態12に記載の方法

。

〔実施形態 14〕患者は、処置前Hbレベルが9g/dl未満である、実施形態13に記載の方法

。

〔実施形態 15〕患者は男性であり、処置前ヘマトクリットが40%未満である、実施形態6～10のいずれかに記載の方法。

〔実施形態 16〕患者は、処置前ヘマトクリットが35%未満である、実施形態15に記載の方法。

〔実施形態 17〕患者は、処置前ヘマトクリットが30～34%である、実施形態16に記載の方法。

〔実施形態 18〕患者は、処置前ヘマトクリットが36%未満である、実施形態6及び11～14

のいずれかに記載の方法。

〔実施形態19〕患者は、処置前ヘマトクリットが30%未満である、実施形態18に記載の方法。

〔実施形態20〕患者は、処置前ヘマトクリットが26～29%である、実施形態19に記載の方法。

〔実施形態21〕患者は、ESAの少なくとも1回の処置前投与を受けている、実施形態6～20のいずれかに記載の方法。

〔実施形態22〕患者は、ESAの少なくとも1回の処置前投与を受けていて、正常なHbレベル又は正常なヘマトクリットを有する、実施形態6に記載の方法。

〔実施形態23〕患者は、鉄補給の少なくとも1回の処置前投与を受けている、実施形態6～20のいずれかに記載の方法。

〔実施形態24〕患者は、鉄補給の少なくとも1回の処置前投与を受けていて、正常なHbレベル又は正常なヘマトクリットを有する、実施形態6に記載の方法。

〔実施形態25〕患者は、血液又は濃厚赤血球の少なくとも1回の処置前輸血を受けている、実施形態6～20のいずれかに記載の方法。

〔実施形態26〕患者は、血液又は濃厚赤血球の少なくとも1回の処置前輸血を受けていて、正常なHbレベル又は正常なヘマトクリットを有する、実施形態6に記載の方法。

〔実施形態27〕IL-6アンタゴニストは、患者のHbレベルを処置前レベルを上回るように増加させるのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与される、実施形態6～26のいずれかに記載の方法。

〔実施形態28〕IL-6アンタゴニストは、患者のヘマトクリットを処置前レベルを上回るように増加させるのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与される、実施形態6～27のいずれかに記載の方法。

〔実施形態29〕IL-6アンタゴニストは、患者のHbレベルを処置直前に存在するレベルを下回るように減少させることなく、患者のESA用量の減少を可能にするのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与される、実施形態21又は22に記載の方法。

〔実施形態30〕IL-6アンタゴニストは、患者のヘマトクリットを処置直前に存在するレベルを下回るように減少させることなく、患者のESA用量の減少を可能にするのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与される、実施形態21又は22に記載の方法。

〔実施形態31〕IL-6アンタゴニストは、処置前のESA用量と比較して、患者のESA用量の少なくとも10%減少を可能にするのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与される、実施形態21、22、29、又は30のいずれかに記載の方法。

〔実施形態32〕IL-6アンタゴニストは、処置前のESA用量と比較して、患者のESA用量の少なくとも20%減少を可能にするのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与される、実施形態31に記載の方法。

〔実施形態33〕IL-6アンタゴニストは、処置前のESA用量と比較して、患者のESA用量の少なくとも50%減少を可能にするのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与される、実施形態32に記載の方法。

〔実施形態34〕IL-6アンタゴニストは、機能的鉄分欠乏を回復するのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与される、実施形態6～33のいずれかに記載の方法。

〔実施形態35〕慢性疾患は、慢性腎疾患(CKD)である、実施形態6～34のいずれかに記載の方法。

〔実施形態36〕患者は、KDOQIステージ1慢性腎疾患、KDOQIステージ2慢性腎疾患、KDOQIステージ3慢性腎疾患、KDOQIステージ4慢性腎疾患、又はKDOQIステージ5慢性腎疾患を有する、実施形態35に記載の方法。

〔実施形態37〕患者は、KDOQIステージ5慢性腎疾患を有する、実施形態36に記載の方法。

〔実施形態38〕患者は、心腎臓症候群(CRS)を有する、実施形態35に記載の方法。

〔実施形態39〕患者は、CRSタイプ4を有する、実施形態38に記載の方法。

〔実施形態40〕患者は、少なくとも1回の処置前透析治療を受けている、実施形態35～3

9のいずれかに記載の方法。

〔実施形態41〕IL-6アンタゴニストは、年齢が合致し、疾患が合致した歴史的対照と比較して、心血管(CV)死亡率を減少させるのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与される、実施形態35～40のいずれかに記載の方法。

〔実施形態42〕慢性疾患は、慢性炎症性疾患である、実施形態6～34のいずれかに記載の方法。

〔実施形態43〕慢性炎症性疾患は、関節リウマチ(RA)である、実施形態42に記載の方法。

〔実施形態44〕患者は、5.1を超える処置前DAS28スコアを有する、実施形態43に記載の方法。

〔実施形態45〕患者は、3.2～5.1の処置前DAS28スコアを有する、実施形態43に記載の方法。

〔実施形態46〕患者は、2.6未満の処置前DAS28スコアを有する、実施形態43に記載の方法。

〔実施形態47〕患者の処置前RAは、中程度に活性であるから重度に活性である、実施形態43に記載の方法。

〔実施形態48〕患者は、メトトレキサートの少なくとも1回の処置前投与を受けている、実施形態43～47のいずれかに記載の方法。

〔実施形態49〕患者は、TNF α アンタゴニストの少なくとも1回の処置前投与を受けている、実施形態43～48のいずれかに記載の方法。

〔実施形態50〕TNF α アンタゴニストは、エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ、セルトリズマブ、及びゴリムマブからなる群から選択される、実施形態49に記載の方法。

〔実施形態51〕患者は、IL-6アンタゴニストの少なくとも1回の処置前投与を受けている、実施形態43～47のいずれかに記載の方法。

〔実施形態52〕処置前IL-6アンタゴニストは、トシリズマブである、実施形態51に記載の方法。

〔実施形態53〕処置前IL-6アンタゴニストは、トファシチニブである、実施形態51に記載の方法。

〔実施形態54〕処置IL-6アンタゴニストがMEDI5117である、実施形態51～53のいずれかに記載の方法。

〔実施形態55〕慢性炎症性疾患は、若年性特発性関節炎、強直性脊椎炎、プラーク乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、及び潰瘍性大腸炎からなる群から選択される、実施形態42に記載の方法。

〔実施形態56〕慢性疾患は、癌である、実施形態6～34のいずれかに記載の方法。

〔実施形態57〕癌は、固形腫瘍、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、血液癌、多発性骨髄腫、白血病、慢性リンパ球性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)、リンパ腫、ホジキンリンパ腫、及び肝臓腺腫からなる群から選択される、実施形態56に記載の方法。

〔実施形態58〕慢性疾患は、慢性感染症である、実施形態6～34のいずれかに記載の方法。

〔実施形態59〕慢性疾患は、うっ血性心不全(CHF)である、実施形態6～34のいずれかに記載の方法。

〔実施形態60〕ヘプシジン媒介性障害は、鉄剤不応性鉄欠乏性貧血(IRIDA)である、実施形態1～5のいずれかに記載の方法。

〔実施形態61〕ヘプシジン媒介性障害は、急性冠症候群である、実施形態1～5のいずれかに記載の方法。

〔実施形態62〕患者は、IL-6アンタゴニストの初回投与に先立って60日以内に心筋梗塞(MI)に罹患している、実施形態61に記載の方法。

〔実施形態63〕患者は、IL-6アンタゴニストの初回投与に先立って30日以内にMIに罹患している、実施形態62に記載の方法。

〔実施形態64〕患者は、IL-6アンタゴニストの初回投与に先立って48時間以内にMIに罹患している、実施形態63に記載の方法。

〔実施形態65〕患者は、IL-6アンタゴニストの初回投与に先立って24時間以内にMIに罹患している、実施形態64に記載の方法。

〔実施形態66〕IL-6アンタゴニストが、処置前レベルと比較して、心筋収縮性を改善するのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与される、実施形態61～65のいずれかに記載の方法。

〔実施形態67〕IL-6アンタゴニストは、処置前レベルと比較して、心臓駆出率を改善するのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与される、実施形態61～66のいずれかに記載の方法。

〔実施形態68〕IL-6アンタゴニストは、処置前レベルと比較して、心臓線維症を減少させるのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与される、実施形態61～67のいずれかに記載の方法。

〔実施形態69〕ヘプシジン媒介性障害は、キャスルマン病である、実施形態1～5のいずれかに記載の方法。

〔実施形態70〕ヘプシジン媒介性障害の治療を改善するための方法であって、ヘプシジン媒介性障害を有する患者にIL-6アンタゴニストの投与を中止することを含み、

ここで、患者は、TMPRSS6 rs855791マイナー対立遺伝子に対してホモ接合性であると決定されている、方法。

〔実施形態71〕患者は、TMPRSS6 rs855791マイナー対立遺伝子に対してホモ接合性であると以前に決定されている、実施形態70に記載の方法。

〔実施形態72〕患者が、TMPRSS6 rs855791マイナー対立遺伝子に対してホモ接合性であることを決定する初期ステップをさらに含む、実施形態70に記載の方法。

〔実施形態73〕慢性炎症性の貧血を伴わない患者におけるIL-6媒介性炎症性障害を治療するための方法であって、

貧血を伴わないIL-6媒介性炎症性疾患を有する患者に治療有効量のIL-6アンタゴニストを投与することを含み、

ここで、患者は、TMPRSS6 rs855791メジャー対立遺伝子の少なくとも1つのコピーを有することが決定されている、方法。

〔実施形態74〕患者は、TMPRSS6 rs855791メジャー対立遺伝子の少なくとも1つのコピーを有することが以前に決定されている、実施形態73に記載の方法。

〔実施形態75〕患者が、TMPRSS6 rs855791メジャー対立遺伝子の少なくとも1つのコピーを有することを決定する初期ステップをさらに含む、実施形態73に記載の方法。

〔実施形態76〕患者は、IL-6の処置前血清レベルが上昇している、実施形態1～75のいずれかに記載の方法。

〔実施形態77〕患者は、2.5pg/mlを超える処置前血清IL-6レベルを有する、実施形態76に記載の方法。

〔実施形態78〕患者は、5pg/mlを超える処置前血清IL-6レベルを有する、実施形態77に記載の方法。

〔実施形態79〕患者は、7.5pg/mlを超える処置前血清IL-6レベルを有する、実施形態78に記載の方法。

〔実施形態80〕患者は、10pg/mlを超える処置前血清IL-6レベルを有する、実施形態79に記載の方法。

〔実施形態81〕患者は、12.5pg/mlを超える処置前血清IL-6レベルを有する、実施形態80に記載の方法。

〔実施形態82〕IL-6アンタゴニストは、患者の血清中の遊離IL-6レベルを処置前レベルを下回るように減少させるのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与される、実施形態76～81のいずれかに記載の方法。

〔実施形態83〕IL-6アンタゴニストは、遊離IL-6レベルを、処置前レベルと比較して少

なくとも10%減少させるのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与される、実施形態82に記載の方法。

〔実施形態84〕 IL-6アンタゴニストは、患者の血清中の遊離IL-6レベルを、処置前レベルと比較して少なくとも20%減少させるのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与される、実施形態83に記載の方法。

〔実施形態85〕 IL-6アンタゴニストは、患者の血清中の遊離IL-6レベルを、処置前レベルと比較して少なくとも50%減少させるのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与される、実施形態84に記載の方法。

〔実施形態86〕 患者は、C反応性タンパク質(CRP)の処置前レベルが上昇している、実施形態1～85のいずれかに記載の方法。

〔実施形態87〕 患者は、2mg/mlを超える処置前CRPレベルを有する、実施形態86に記載の方法。

〔実施形態88〕 患者は、3mg/mlを超える処置前CRPレベルを有する、実施形態87に記載の方法。

〔実施形態89〕 患者は、5mg/mlを超える処置前CRPレベルを有する、実施形態88に記載の方法。

〔実施形態90〕 患者は、7.5mg/mlを超える処置前CRPレベルを有する、実施形態89に記載の方法。

〔実施形態91〕 患者は、10mg/mlを超える処置前CRPレベルを有する、実施形態90に記載の方法。

〔実施形態92〕 IL-6アンタゴニストは、患者のCRPレベルを処置前レベルを下回るように減少させるのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与される、実施形態86～91のいずれかに記載の方法。

〔実施形態93〕 IL-6アンタゴニストは、患者のCRPレベルを、処置前レベルと比較して少なくとも50%減少させるのに十分な用量、スケジュール、及び期間で投与される、実施形態92に記載の方法。

〔実施形態94〕 患者は、TaqMan(登録商標)リアルタイムPCRアッセイを使用して、TMPRSS6 rs855791メジャー対立遺伝子の少なくとも1つのコピーを有することが決定されている、実施形態1～93のいずれかに記載の方法。

〔実施形態95〕 IL-6アンタゴニストは、抗IL-6抗体又はその抗原結合断片若しくは誘導体である、実施形態1～94のいずれかに記載の方法。

〔実施形態96〕 抗IL-6抗体又はその抗原結合断片若しくは誘導体は、ヒトIL-6への結合について100nM未満の K_D を有する、実施形態95に記載の方法。

〔実施形態97〕 抗体又は抗原結合断片若しくは誘導体は、ヒトIL-6への結合について50nM未満の K_D を有する、実施形態96に記載の方法。

〔実施形態98〕 抗体又は抗原結合断片若しくは誘導体は、ヒトIL-6への結合について10nM未満の K_D を有する、実施形態97に記載の方法。

〔実施形態99〕 抗体又は抗原結合断片若しくは誘導体は、ヒトIL-6への結合について1nM未満の K_D を有する、実施形態98に記載の方法。

〔実施形態100〕 抗IL-6抗体又は抗原結合断片若しくは誘導体は、少なくとも7日間の静脈内投与後の排泄半減期を有する、実施形態95～99のいずれかに記載の方法。

〔実施形態101〕 抗IL-6抗体又は抗原結合断片若しくは誘導体は、少なくとも14日間の静脈内投与後の排泄半減期を有する、実施形態100に記載の方法。

〔実施形態102〕 抗IL-6抗体又は抗原結合断片若しくは誘導体は、少なくとも21日間の静脈内投与後の排泄半減期を有する、実施形態101に記載の方法。

〔実施形態103〕 抗IL-6抗体又は抗原結合断片若しくは誘導体は、少なくとも30日間の静脈内投与後の排泄半減期を有する、実施形態102に記載の方法。

〔実施形態104〕 IL-6アンタゴニストは、全長モノクローナル抗IL-6抗体である、実施形態95～103のいずれかに記載の方法。

〔実施形態105〕 抗体は、IgG1又はIgG4抗体である、実施形態104に記載の方法。

〔実施形態106〕抗体は、IgG1抗体である、実施形態105に記載の方法。

〔実施形態107〕抗IL-6抗体又は抗原結合断片若しくは誘導体は、完全にヒトである、実施形態95～106のいずれかに記載の方法。

〔実施形態108〕抗IL-6抗体又は抗原結合断片若しくは誘導体は、ヒト化されている、実施形態95～106のいずれかに記載の方法。

〔実施形態109〕抗IL-6抗体又は抗原結合断片若しくは誘導体は、MED5117の6つの可変領域CDRをすべて含む、実施形態95～108のいずれかに記載の方法。

〔実施形態110〕抗体は、MED5117のVH及びVLを含む、実施形態109に記載の方法。

〔実施形態111〕抗体は、MED5117である、実施形態110に記載の方法。

〔実施形態112〕抗IL-6抗体又は抗原結合断片若しくは誘導体は、シルツキシマブ、ゲリリムズマブ、シルクマブ、クラザキズマブ、オロキズマブ、エルシリモマブ、VX30(VOP-R003、Vaccinex)、EB-007(EBI-029、Eleven Bio)、ARGX-109(ArGEN-X)、FM101(Femta Pharmaceuticals、Lonza)及びALD518/BMS-945429(Alder Biopharmaceuticals、Bristol-Myers Squibb)からなる群から選択される抗体の6つの可変領域CDRをすべて含む、実施形態95～108のいずれかに記載の方法。

〔実施形態113〕抗IL-6抗体又は抗原結合断片若しくは誘導体は、シルツキシマブ、ゲリリムズマブ、シルクマブ、クラザキズマブ、オロキズマブ、VX30(VOP-R003、Vaccinex)、EB-007(EBI-029、Eleven Bio)、ARGX-109(ArGEN-X)、FM101(Femta Pharmaceuticals、Lonza)及びALD518/BMS-945429(Alder Biopharmaceuticals、Bristol-Myers Squibb)からなる群から選択される抗体由来の重鎖V領域及び軽鎖V領域を含む、実施形態112に記載の方法。具体的な実施形態において、抗IL-6抗体は、シルツキシマブ、ゲリリムズマブ、シルクマブ、クラザキズマブ、オロキズマブ、VX30(VOP-R003、Vaccinex)、EB-007(EBI-029、Eleven Bio)、ARGX-109(ArGEN-X)、FM101(Femta Pharmaceuticals、Lonza)及びALD518/BMS-945429(Alder Biopharmaceuticals、Bristol-Myers Squibb)からなる群から選択される抗体である。

〔実施形態114〕抗IL-6抗体又は抗原結合断片若しくは誘導体は、シルツキシマブ、ゲリリムズマブ、シルクマブ、クラザキズマブ、オロキズマブ、VX30(VOP-R003、Vaccinex)、EB-007(EBI-029、Eleven Bio)、ARGX-109(ArGEN-X)、FM101(Femta Pharmaceuticals、Lonza)及びALD518/BMS-945429(Alder Biopharmaceuticals、Bristol-Myers Squibb)からなる群から選択される抗体である、実施形態113に記載の方法。具体的な実施形態において、抗IL-6抗体は、シルツキシマブ、ゲリリムズマブ、シルクマブ、クラザキズマブ、オロキズマブ、VX30(VOP-R003、Vaccinex)、EB-007(EBI-029、Eleven Bio)、ARGX-109(ArGEN-X)、FM101(Femta Pharmaceuticals、Lonza)及びALD518/BMS-945429(Alder Biopharmaceuticals、Bristol-Myers Squibb)からなる群から選択される抗体である。

〔実施形態115〕IL-6アンタゴニストは、単ドメイン抗体、VHHナノボディ、Fab、又はscFvである、実施形態95～103のいずれかに記載の方法。

〔実施形態116〕IL-6アンタゴニストは、抗IL-6R抗体、又はその抗原結合断片若しくは誘導体である、実施形態1～94のいずれかに記載の方法。

〔実施形態117〕抗IL-6R抗体、抗原結合断片又は誘導体は、トシリズマブである、実施形態116に記載の方法。

〔実施形態118〕抗IL-6R抗体、抗原結合断片又は誘導体は、ボバリリズマブである、実施形態116に記載の方法。

〔実施形態119〕IL-6アンタゴニストは、JAK阻害剤である、実施形態1～94のいずれかに記載の方法。

〔実施形態120〕JAK阻害剤は、トファシチニブ(Xeljanz)、デセルノチニブ、ルキシロチニブ、ウパダシチニブ、バリシチニブ、フィルゴチニブ、レスタウルチニブ、パクリチニブ、ペフィシチニブ、INCB-039110、ABT-494、INCB-047986及びAC-410からなる群から選択される、実施形態119に記載の方法。

〔実施形態121〕IL-6アンタゴニストは、STAT3阻害剤である、実施形態1～94のいずれかに記載の方法。

〔実施形態 1 2 2〕 IL-6アンタゴニストは、非経口投与される、実施形態95～118のいずれかに記載の方法。

〔実施形態 1 2 3〕 IL-6アンタゴニストは、皮下投与される、実施形態122に記載の方法

。

〔実施形態 1 2 4〕 IL-6アンタゴニストが経口投与される、実施形態119又は120に記載の方法。

6. 参照による組み込み

本出願に引用されたすべての刊行物、特許、特許出願及び他の書面は、個々の刊行物、特許、特許出願又は他の書面の各々がすべての目的で参照により組み込まれるように個別に示されているかのように同程度にすべての目的で、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。