

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-511382
(P2025-511382A)

(43)公表日 令和7年4月15日(2025.4.15)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 K	16/18 (2006.01)	C 0 7 K	16/18	4 B 0 6 4	
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/02	4 C 0 8 5	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	4 H 0 4 5	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	U	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全41頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-559004(P2024-559004)		(71)出願人	000003311	
(86)(22)出願日	令和5年4月3日(2023.4.3)			中外製薬株式会社	
(85)翻訳文提出日	令和6年11月27日(2024.11.27)			東京都北区浮間5丁目5番1号	
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/058608		(71)出願人	591003013	
(87)国際公開番号	WO2023/194273			エフ・ホフマンーラ ロシュ アーゲー	
(87)国際公開日	令和5年10月12日(2023.10.12)			F. HOFFMANN-LA ROCHE	
(31)優先権主張番号	22166585.4			E AKTIENGESSELLSCHAFT	
(32)優先日	令和4年4月4日(2022.4.4)			スイス・シーエイチー4070バーゼル	
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)			・グレンツアーヘルストラッセ124	
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,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		(74)代理人	110001508	
	最終頁に続く			弁理士法人 津国	
			(72)発明者	ブアトワ, シモン・ベルトラン・マリー	
				スイス国、4070 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 124、ツェ	
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 抗C5抗体クロバリマブの使用によるギラン・バレー症候群の処置または予防のための投与量および投与レジメン

(57)【要約】

本発明は、対象におけるGBSを処置または予防する方法に使用するための抗C5抗体、特に抗C5抗体クロバリマブの投与量および投与レジメンに関する。本発明の投与量および処置レジメンは、抗C5抗体、好ましくは抗C5抗体クロバリマブの負荷用量での投与と、それに続く抗C5抗体の(a)維持用量の対象への投与とを含み、初回投与負荷用量は対象に静脈内で与えられ、維持用量は静脈内投与負荷用量よりも低い投与量で皮下投与される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象における G B S を処置または予防する方法に使用のための抗 C 5 抗体であって、前記方法が、

a) 1 5 0 0 m g の負荷用量で抗 C 5 抗体を 1 回静脈内投与する工程と、

b) 続いて、3 4 0 m g の少なくとも 1 用量で抗 C 5 抗体を対象に皮下投与する工程と

を含む、抗 C 5 抗体。

【請求項 2】

皮下投与される 3 4 0 m g の用量が、抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 1 日後～3 週間後に、対象に少なくとも 1 回投与される、請求項 1 に記載の使用のための抗 C 5 抗体。

10

【請求項 3】

I V I g が、対象における G B S を処置または予防する方法に使用するための抗 C 5 抗体と組み合わせて使用される、請求項 2 に記載の使用のための抗 C 5 抗体。

【請求項 4】

4 0 0 m g / k g の用量で I V I g が、少なくとも 1 回静脈内投与される、請求項 3 に記載の使用のための抗 C 5 抗体。

【請求項 5】

4 0 0 m g / k g の用量で I V I g が、1 日目、2 日目、3 日目、4 日目および 5 日目に連日静脈内投与される、請求項 4 に記載の使用のための抗 C 5 抗体。

20

【請求項 6】

3 4 0 m g の負荷用量で皮下投与される抗 C 5 抗体が、抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 1 日後に、対象に 1 回投与される、請求項 2 ～ 5 に記載の使用のための抗 C 5 抗体。

【請求項 7】

3 4 0 m g の少なくとも 1 回の追加負荷用量で抗 C 5 抗体が、抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 1 週間後または 2 週間後に、対象に皮下投与される、請求項 2 ～ 6 に記載の使用のための抗 C 5 抗体。

【請求項 8】

3 4 0 m g の追加負荷用量で抗 C 5 抗体が、抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 1 週間後および 2 週間後に、対象に週 1 回皮下投与される、請求項 2 ～ 7 のいずれか一項に記載の使用のための抗 C 5 抗体。

30

【請求項 9】

3 4 0 m g の用量で抗 C 5 抗体の対象への皮下投与が、少なくとも 4 週間の時間間隔で数回繰り返される、請求項 6 または 7 に記載の使用のための抗 C 5 抗体。

【請求項 10】

前記方法が、以下の投与工程：

(i) 1 5 0 0 m g の負荷用量で抗 C 5 抗体を対象に 1 回静脈内投与する工程、

(i i) 抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 1 日後に、3 4 0 m g の用量で抗 C 5 抗体を対象に皮下投与する工程、

(i i i) 抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 1 週間後、2 週間後および 3 週間後に、3 4 0 m g の負荷用量で抗 C 5 抗体を対象に週 1 回皮下投与する工程、

40

によって行われる、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の使用のための抗 C 5 抗体。

【請求項 11】

抗 C 5 抗体が、I V I g と組み合わせて使用され、前記 I V I g が、

(a) 1 (i) の C 5 抗体の負荷用量と同日に 1 回 4 0 0 m g / k g の I V I g を静脈内投与することであり、

(b) 抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 1 日後、2 日後、3 日後および 4 日後に、4 0 0 m g / k g の I V I g を連日静脈内投与することである、

請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の使用のための抗 C 5 抗体。

【請求項 12】

50

対象が、C 5 関連疾患の処置または予防に有用な少なくとも 1 つの薬理学的製品による事前の処置を受けており、1 5 0 0 m g の負荷用量で静脈内投与される抗 C 5 抗体が、薬理学的製品の最終用量の後に対象に投与される、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の使用のための抗 C 5 抗体。

【請求項 1 3】

対象が、1 0 0 k g を超える体重を有する、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の使用のための抗 C 5 抗体。

【請求項 1 4】

前記対象の生物学的試料中で決定される抗 C 5 抗体濃度が、1 0 0 μ g / m l 以上である、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の使用のための抗 C 5 抗体。

【請求項 1 5】

抗 C 5 抗体が、クロバリマブである、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の使用のための抗 C 5 抗体。

【請求項 1 6】

対象、好ましくは 1 0 0 k g を超える体重を有する対象における G B S を処置または予防する方法に使用するための抗 C 5 抗体と I V I g との組み合わせであって、前記方法が、

(i) 1 5 0 0 m g の負荷用量で抗 C 5 抗体を対象に 1 回静脈内投与し、4 0 0 m g / k g の I V I g を同日に 1 回静脈内投与する工程と、

(i i) 前記抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 1 日後に 3 4 0 m g の維持用量で抗 C 5 抗体を対象に皮下投与し、同日に 4 0 0 m g / k g の I V I g を静脈内投与する工程と、

(i i i) 前記抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 2 日後、3 日後および 4 日後に、4 0 0 m g / k g の I V I g を連日静脈内投与する工程と、

(I V) 前記抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 1 週間 (7 日間) 後、2 週間 (1 4 日間) 後および 3 週間 (2 1 日間) 後に、3 4 0 m g の維持用量で抗 C 5 抗体を対象に週 1 回皮下投与する工程と

の連続工程を含む、組み合わせ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、ギラン・バレー症候群 (G B S) を処置または予防する方法に使用するための抗 C 5 抗体、特に抗 C 5 抗体クロバリマブの投与量および投与レジメンに関する。本発明の投与量および処置レジメンは、抗 C 5 抗体、好ましくは抗 C 5 抗体クロバリマブの負荷用量での投与と、それに続く抗 C 5 抗体の維持用量の対象への投与とを含み、初回投与負荷用量は対象に静脈内で与えられ、用量は静脈内投与負荷用量よりも低い投与量で皮下投与される。

【背景技術】

【0 0 0 2】

古典的な経路は、通常、抗原 - 抗体複合体の形成によって活性化される。独立して、レクチン経路の活性化における最初の工程は、マンナン結合レクチン (M B L : m a n n a n - b i n d i n g l e c t i n) 、 H - フィコリン、M - フィコリン、L - フィコリンおよび C 型レクチン C L - 1 1 等の特定のレクチンの結合である。対照的に、副経路は自発的に低レベルの代謝回転活性化を受け、これは外来表面または他の異常表面 (細菌、酵母、ウイルス感染細胞、または損傷組織) で容易に増幅され得る。これらの経路は、補体成分 C 3 が活性プロテアーゼによって切断されて C 3 a および C 3 b が生じる点で収束する。

【0 0 0 3】

ギラン・バレー症候群 (G B S : G u i l l a i n - B a r r e s y n d r o m e) は、通常は感染によって引き起こされる末梢神経および神経根の稀であるが潜在的に致死

10

20

30

40

50

的な疾患である。GBSは、急速に進行する対称性の四肢脱力を特徴とする急性の不均一な麻痺性炎症性末梢神経疾患であり、刺激に対する応答の減少または欠如を筋肉にもたらす[1]。

【0004】

GBSの予後は、急性期の軸索喪失の程度によって決定され、急性期の効果的な早期処置によって軸索損傷が最小限に抑えられる場合、疾患ピークの数ヶ月後に十分な神経再生および生存している運動軸索からの付随的な発芽が予想され得る。静脈内免疫グロブリン(IVIg)(5日間毎日400mg/kg体重)および血漿交換(PE)(1~2週間にわたって5回のセッションで50mL血漿/kg体重)は、両方とも1980年代に導入され、GBSのための確立された処置であり、第一選択処置として等しく有効であると考えられる。PEおよびIVIgは、衰弱の発症から2週間以内に開始した疾患の急性期および亜急性期の回復を加速することが示された[2、3、4]。これらの期間を超えると、有効性に関する証拠が不足しており、これらの処置がギラン・バレー症候群[3、4]患者の長期転帰を十分に改善するかどうかは依然として不明である。IVIgは、血漿交換よりも投与が容易であり、一般的に広く利用可能であるため、通常は選択される治療である。補体の阻害は、GBSを処置するための新規アプローチであり、補体活性化は、GBSにおける神経変性に寄与するようである。早期の急性処置は、補体媒介長期神経損傷を予防し得る。補体活性化は、全てのGBS変異体の病因において重要な役割を果たすと考えられている[5]。C5補体阻害剤(エクリズマブ)の使用を支持するヒト概念実証データは、重症GBS患者における第2相JET研究から入手可能である[6]。この研究は、日本で行われた24週間の多施設二重盲検プラセボ対照無作為化第2相試験であった。この研究では、主要評価項目である第4週までに歩行能力を回復する患者の割合は、エクリズマブ群において所定の応答閾値(50%)を超えなかった。しかしながら、エクリズマブは、副次的評価項目において運動機能の改善の潜在的証拠を示した[6]。クロバリマブは、補体タンパク質C5に高親和性で結合し、それによってC5aおよびC5bへのその切断を阻害し、末端補体複合体C5b-9(MAC)の生成を防止する新規なヒト化抗C5モノクローナル抗体[7]である。クロバリマブは、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)患者における末端補体媒介血管内溶血を阻害することが実証されている[8]。

【0005】

クロバリマブは、pH依存性抗原結合を有するSMART-Ig(Recycling Antibody(商標))技術[7]に基づく。これは、効率的な標的処分および新生児フラグメント結晶化可能受容体(FcRn: neonatal fragment crystallizable receptor)結合の増強、抗体リサイクル効率の改善をもたらし、半減期の延長および補体阻害をもたらす。さらに、クロバリマブの物理化学的特性は、高濃度製剤の開発を裏付けている。SMART-Igと高濃度製剤の組み合わせは、4週間毎(Q4W)のSC投与を可能にする。

【0006】

IVIgおよびクロバリマブの半減期は、エンドソームにおけるFcRn受容体によるリサイクルに依存し、クロバリマブPKに対するIVIgの同時投与の影響は、28日間にわたってC5阻害を維持するための両分子のFcRn受容体への結合競合を考慮する。

【発明の概要】

【0007】

この必要性は、特許請求の範囲に定義される実施形態を提供することによって本発明によって対処される。

【0008】

本発明は、対象におけるGBSを処置または予防する方法に使用するための抗C5抗体に関し、この方法は、

(a) 1500mgの負荷用量の抗C5抗体を対象に1回静脈内投与する工程と、

(b) 続いて、少なくとも1維持用量の340mgの抗C5抗体を対象に皮下投与する工

10

20

30

40

50

程と、
の連続工程を含む。

【0009】

本発明との関連で、処置される対象は、好ましくは体重が100kgを超える患者である。本発明との関連で、処置される対象は、GBSに罹患している対象である。

【0010】

さらに、本発明は、GBSの処置または予防のための抗C5抗体の使用に関する。本発明との関連で、本発明は、抗C5抗体、好ましくはクロバリマブと、標準治療（SOC：Standard of Care）静脈内免疫グロブリン（IVIg）との組み合わせで処置される患者におけるGBSの処置または予防に関する。IVIgは、免疫グロブリンを血漿の他の成分から分離することによって調製された健常ドナーの血漿由来の免疫グロブリンのプールである。IVIgの例は、Asceniv、Bivigam、Carimune、Cutaquig、Cuvitru、Flebogamma、Gammagard、GamaSTAN、Gammaked、Gammaplex、Gamunex-C、Hizentra、Hyqvia、Octagam、Panzyga、Privigen、Xembifyである。したがって、抗C5抗体、特に抗C5抗体クロバリマブの本明細書に記載の投与量および投与レジメンは、抗C5抗体、好ましくはクロバリマブとIVIgとの組み合わせで処置される患者に与えられる。

10

【0011】

したがって、本発明は、対象、好ましくは100kgを超える体重を有する対象においてGBSを処置または予防する方法において使用するための抗C5抗体、好ましくは抗C5抗体クロバリマブに関し、この方法は、

20

（a）1500mgの負荷用量の抗C5抗体を対象に1回静脈内投与する工程と、

（b）続いて、少なくとも1負荷用量の340mgの抗C5抗体を対象に皮下投与する工程と、
の連続工程を含む。

【0012】

「負荷用量」とは、処置の開始時、すなわち処置レジメンの開始時に、GBSに罹患している対象に投与される抗C5抗体の用量を指す。薬物動態学（PK）において、「負荷用量」は、より低い用量に低下する前に処置過程の開始時に患者に与えられ得る薬物の最初のより高い用量である。本発明との関連で、負荷用量は、最初に静脈内投与によって処置される対象に与えられる。本発明との関連で、負荷用量は、1500mgの用量で1回与えられる。したがって、本発明との関連で、静脈内投与のために製剤化された組成物の負荷用量は、皮下投与のために製剤化された医薬組成物の1回用量またはそれを超える用量が皮下で与えられる前に、対象に1回静脈内で与えられる。

30

【0013】

本発明によれば、初期用量の後に、抗C5抗体の濃度を有効な標的レベル以上に維持するのに十分に近い間隔で等量またはより少ない量の抗C5抗体のその後の用量が続く。したがって、本発明との関連で、（a）維持用量は、負荷用量の後に患者に投与される。「維持用量」とは、処置期間中に抗C5抗体の濃度を抗C5抗体濃度の特定の有効閾値より上に維持するためにC5関連疾患に罹患している対象に与えられる抗C5抗体の用量を指す。本発明との関連で、抗C5抗体の標的レベルは、処置期間にわたっておよそ100μg/ml以上の中央値である。本発明内の抗C5濃度の目標レベルは、処置される対象の生物学的試料中で決定され得る。生物学的試料中の抗C5濃度を決定するための手段および方法は、当業者の常識の範囲内であり、例えばイムノアッセイによって決定することができる。好ましくは、本発明との関連で、イムノアッセイはELISAである。好ましくは、維持用量は、1回用量または複数の用量の340mgの抗C5抗体で患者に皮下投与される。したがって、本発明との関連において、少なくとも1つの維持用量またはそれより多い維持用量が対象に与えられ、維持用量は340mgの用量で皮下投与される。本発明との関連で、340mgの抗C5抗体の少なくとも1つの維持用量は、1500mgの

40

50

負荷用量の抗 C 5 抗体の静脈内投与後に患者に投与される。皮下投与量は、抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 1 日後から 3 週間後（21 日後）までに、少なくとも 1 回、対象に 340 mg の抗 C 5 抗体を皮下投与される。したがって、本発明との関連で、340 mg の用量の抗 C 5 抗体が、抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 または 21 日目後に少なくとも 1 回、対象に皮下投与される。好ましくは、抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 1 日後に、340 mg の用量の抗 C 5 抗体が対象に皮下投与される。より好ましくは、静脈内投与の開始から 1 日後に、1 回用量の 340 mg の抗 C 5 抗体が皮下投与される。本発明との関連で、340 mg の抗 C 5 抗体の少なくとも 1 回の追加用量が、抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 1 週間（7 日間）後、2 週間（14 日間）後または 3 週間（21 日間）後に対象に皮下投与される。最も好ましくは、抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 1 週間（7 日間）後、2 週間（14 日間）後および 3 週間（21 日間）後に、340 mg の追加用量の抗 C 5 抗体が皮下投与される。したがって、本発明との関連において、1、2、3、4 および／または 5 回の用量が対象に与えられ、負荷用量は、1500 mg の用量で対象に静脈内投与され、1、2、3 または 4 回の用量が、340 mg の用量で患者に皮下で与えられる。本発明との関連で、各々が 340 mg の投与量の抗 C 5 抗体を有する 4 回の負荷用量の皮下投与が好ましく、追加用量は抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 1 日後に 1 回皮下投与され、続いて抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 1 週間後、2 週間後および 3 週間後に 1 回の維持用量の皮下投与が週に 1 回行われる。例えば、1500 mg（1 日目）の静脈内投与に対応する（a）維持用量、続いて 340 mg（2 日目）、340 mg（8 日目）、340 mg（15 日目）および 340 mg（22 日目）の皮下投与によって与えられる抗 C 5 抗体の総量は 2860 mg である。

10

20

【0014】

特に、本発明は、対象、好ましくは 100 kg を超える体重を有する対象における C 5 関連疾患を処置または予防する方法に使用するための抗 C 5 抗体に関し、この方法は、

（i）1500 mg の負荷用量の抗 C 5 抗体を対象に 1 回静脈内投与する工程、

（i i）抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 1 日後に、340 mg の維持用量の抗 C 5 抗体を対象に皮下投与する工程、

（i i i）抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 1 週間（7 日間）後、2 週間（14 日間）後および 3 週間（21 日間）後に、340 mg の維持用量の抗 C 5 抗体を対象に週 1 回皮下投与する工程、
の連続工程を含む。

30

【0015】

「静脈内投与」／「静脈内投与する」という用語は、本発明との関連で、処置される患者の身体がおよそ 15 分以下、好ましくは 5 分以下で抗 C 5 抗体を受けするように、対象の静脈内への抗 C 5 抗体の投与を指す。静脈内投与の場合、抗 C 5 抗体は、シリンジ等の（ただし、これに限定されない）適切なデバイスを介して投与されるように製剤化されなければならない。本発明との関連で、静脈内投与用製剤は、50～350 mg の抗 C 5 抗体、1～100 mM の緩衝剤、例えば 5.5 ± 1.0 の pH を含むヒスチジン／アスパラギン酸、1～100 mM のアミノ酸、例えばアルギニン、および 0.01～0.1 % の非イオン性界面活性剤、例えばポロキサマーを含む。本発明との関連で好ましくは、静脈内投与のための製剤は、以下の成分を含有する 2 mL ガラスバイアルで提供される：170 mg / mL のクロバリマブ、30 mM のヒスチジン／アスパラギン酸（pH 5.8）、100 mM のアルギニン塩酸塩および 0.05 % ポロキサマー 188（商標）。次いで、製剤を、5 分、15 分、30 分、90 分、またはそれ未満等の許容期間内に患者に投与する。さらに、静脈内投与のための製剤は、1 mL～15 mL、好ましくは約 6 mL の注入量で処置される患者に与えられる。

40

【0016】

「皮下投与」／「皮下投与する」という用語は、本発明との関連で、薬物容器からの比較的遅い持続的送達による、好ましくは皮膚と下にある組織との間のポケット内の、動物

50

またはヒト患者の皮膚下への抗 C 5 抗体の導入を指す。ポケットを、皮膚を上にして下にある組織から引き離すことによって作り出してもよい。皮下投与の場合、抗 C 5 抗体は、シリンジ、プレフィルドシリンジ、注射装置、注入ポンプ、ペン型注射器、無針装置等（ただし、これらに限定されない）の適切な装置を介して、または皮下パッチ送達システムを介して投与され得るように製剤化されなければならない。本発明との関連で、皮下投与用製剤は、50～350mgの抗 C 5 抗体、1～100mMの緩衝剤、例えば 5.5±1.0のpHを含むヒスチジン／アスパラギン酸、1～100mMのアミノ酸、例えばアルギニン、および0.01～0.1%の非イオン性界面活性剤、例えばポロキサマーを含む。本発明との関連で好ましくは、静脈内投与のための製剤は、以下の成分を含有する2.25プレフィルドシリンジで提供される：170mg／mlのクロバリマブ、30mMのヒスチジン／アスパラギン酸（pH5.8）、100mMのアルギニン塩酸塩および0.05%ポロキサマー188（商標）。本発明との関連で、皮下投与用の製剤は、針安全装置を備えたプレフィルドシリンジで提供される。皮下投与用の注射装置は、抗 C 5 抗体を含む、約1～15ml以上、好ましくは2.25mlの皮下投与用の製剤を含む。通常の下況下では、皮下投与される注入量は1～15ml、好ましくは2ml（340mgクロバリマブ）または4ml（680mgクロバリマブ）のいずれかである。本発明との関連で、皮下投与は、30分以下、90分以下を含むがこれらに限定されない期間にわたる薬物容器からの比較的ゆっくりとした持続的送達によって処置される患者の皮膚下への抗 C 5 抗体の導入を指す。任意に、投与は、処置される患者の皮膚の下に埋め込まれた薬物送達ポンプの皮下埋め込みによって行われてもよく、ポンプは、30分、90分、または処置レジメンの長さ及び期間等の所定の期間にわたって所定量の抗 C 5 抗体を送達する。

10

20

【0017】

本発明との関連で、上記の投与量および処置レジメンは、IVIgが同時投与される対象におけるGBSの処置または予防に有用であり得る。例えば、本発明の処置レジメンは、GBSを有する患者を処置するのに有用であり得、患者は標準治療も受ける。好ましくは、SOCはIVIgの静脈内投与である。

【0018】

本発明はまた、GBSを処置または予防するためにIVIgと組み合わせて使用するための医薬組成物に関し、組成物は抗 C 5 抗体、好ましくはクロバリマブを含み、以下の投与工程：

30

- (a) 1500mgの負荷用量の抗 C 5 抗体を対象に1回静脈内投与する工程、
 - (b) 少なくとも1維持用量の340mgの抗 C 5 抗体を対象に皮下投与する工程、
- によって投与される。

【0019】

一実施形態では、

- (i) 1500mgの抗 C 5 抗体が対象に静脈内投与1回（負荷用量）され、
- (ii) 抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から1日後に、対象に抗 C 5 抗体340mgが皮下投与される（維持用量）。

【0020】

更なる実施形態では、IVIgを含む医薬組成物は、以下：

40

- (a) 400mg／kgのIVIgを、C 5 抗体の負荷用量と同じ日に対象に1回静脈内投与する工程、
 - (b) 抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から1日後、2日後、3日後および4日後に、対象に400mg／kgのIVIgを連日静脈内投与する工程、
- によって投与される。

【0021】

本発明はまた、GBSを処置または予防するために抗 C 5 抗体、好ましくはクロバリマブと組み合わせて使用するための医薬組成物に関し、組成物はIVIgを含み、以下の投与工程：

50

- (a) C 5 抗体の負荷用量（1500mg）と同じ日に対象に1回静脈内投与する、

(b) 抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 1 日後、2 日後、3 日後および 4 日後に、対象に連日静脈内投与する、
ことによって投与される。

【0022】

一実施形態では、a) の I V I g の静脈内投与用量は $400\text{ mg} / \text{kg}$ である。更なる実施形態では、抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 2 日後、3 日後および 4 日後 (工程 b) の I V I g の静脈内投与用量は、1 日 $400\text{ mg} / \text{kg}$ である。

【0023】

更なる実施形態では、抗 C 5 抗体を含む医薬組成物は、以下：

(i) 1500 mg の抗 C 5 抗体が対象に静脈内投与 1 回 (負荷用量) される工程、

10

(i i) 抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 1 日後に、対象に抗 C 5 抗体 340 mg が皮下投与される (維持用量) 工程、
によって投与される。

【0024】

特に、本発明は、対象、好ましくは 100 kg を超える体重を有する対象における G B S を処置または予防する方法に使用するための抗 C 5 抗体を含む医薬組成物に関し、この方法は、

(i) 1500 mg の負荷用量の抗 C 5 抗体を対象に 1 回静脈内投与する工程と、

(i i) 抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 1 日後に、 340 mg の維持用量の抗 C 5 抗体を対象に皮下投与する工程と、

20

(i i i) 抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 1 週間 (7 日間) 後、2 週間 (14 日間) 後および 3 週間 (21 日間) 後に、 340 mg の維持用量の抗 C 5 抗体を対象に週 1 回皮下投与する工程と
を含み、

抗 C 5 抗体が I V I g と組み合わせて使用され、

(a) $400\text{ mg} / \text{kg}$ の I V I g を、(i) の C 5 抗体の負荷用量と同じ日に対象に 1 回静脈内投与し、

(b) 抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 1 日後、2 日後、3 日後および 4 日後に、対象に $400\text{ mg} / \text{kg}$ の I V I g を連日静脈内投与する。

【0025】

30

抗 C 5 抗体および I V I g の初期用量の投与は、一緒に投与されてもよく、または分離されてもよい。抗 C 5 抗体および I V I g が別々に投与される場合、それらは互いに直接連続して投与され得るか、または時宜を得て間隔を空けて投与され得る。例えば、抗 C 5 抗体の負荷用量を最初に与え、続いてすぐに I V I g の負荷用量を与えるか、または I V I g 負荷用量を最初に投与し、続いてすぐに抗 C 5 抗体の負荷用量を投与してもよい。あるいは、2 つの負荷用量を時宜を得て間隔を空けて投与してもよく、例えば、2 つの負荷用量を 5、10、15、20、30、40、50、60 分、最大 2、3、4、5、6、7、8、9、10 時間、または 1~23 時間、1~16 時間、1~8 時間、1~4 時間、1~2 時間の時間間隔で投与してもよい。例えば、抗 C 5 抗体の負荷用量を朝に投与し、I V I g の初回用量を夕方に投与するか、または I V I g の初回用量を朝に投与し、抗 C 5 抗体の負荷用量を夕方に投与する。

40

【0026】

本発明はまた、対象、好ましくは 100 kg を超える体重を有する対象における G B S を処置または予防する方法に使用するための抗 C 5 抗体と I V I g との組み合わせに関し、上記方法は、

(i) 1500 mg の負荷用量の抗 C 5 抗体を対象に 1 回静脈内投与し、 $400\text{ mg} / \text{kg}$ の I V I g を同じ日に 1 回静脈内投与する工程と、

(i i) 抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 1 日後に 340 mg の維持用量の抗 C 5 抗体を対象に皮下投与し、同じ日に $400\text{ mg} / \text{kg}$ の I V I g を静脈内投与する工程と、

(i i i) 抗 C 5 抗体の静脈内投与の開始から 2 日後、3 日後および 4 日後に、 400

50

mg/kgのIVIgを連日静脈内投与する工程と、

(IV)抗C5抗体の静脈内投与の開始から1週間(7日間)後、2週間(14日間)後および3週間(21日間)後に、340mgの維持用量の抗C5抗体を対象に週1回皮下投与する工程と、
の連続工程を含む。

【0027】

抗C5抗体およびIVIgの初期用量の投与は、一緒に投与されてもよく、または分離されてもよい。抗C5抗体およびIVIgが別々に投与される場合、それらは互いに直接連続して投与され得るか、または時宜を得て間隔を空けて投与され得る。例えば、抗C5抗体の負荷用量を最初に与え、続いてすぐにIVIgの負荷用量を与えるか、またはIVIg負荷用量を最初に投与し、続いてすぐに抗C5抗体の負荷用量を投与してもよい。あるいは、2つの負荷用量を時宜を得て間隔を空けて投与してもよく、例えば、2つの負荷用量を5、10、15、20、30、40、50、60分、最大2、3、4、5、6、7、8、9、10時間、または1~23時間、1~16時間、1~8時間、1~4時間、1~2時間の時間間隔で投与してもよい。例えば、抗C5抗体の負荷用量を朝に投与し、IVIgの初回用量を夕方に投与するか、またはIVIgの初回用量を朝に投与し、抗C5抗体の負荷用量を夕方に投与する。

10

【0028】

本発明との関連で、「週」は、7日の期間を指す。

【0029】

本発明との関連で、「月」は4週間の期間を指す。

20

【0030】

本発明との関連で、「処置」は、の連続する一連の「誘導処置」および少なくとも「維持処置」を含む。典型的には、本発明による処置は、「誘導処置」および少なくとも1つの「維持処置」を含む。典型的には、本発明による処置は、3週間~1ヶ月、例えば28日間であり得る。

【0031】

「誘導処置」は、負荷用量、好ましくは1500mgの用量の抗C5抗体の対象への静脈内投与からなる。本明細書で上述したように、「維持処置」は、連続する一連の(i)1つ以上の維持用量が対象に皮下で与えられる維持期間からなる。本発明との関連で、静脈内投与された負荷用量が対象に与えられた1日後、1週間後(7日間後)、2週間後(14日間後)および3週間後(21日間後)に、340mgの抗C5抗体の維持用量が対象に与えられることが好ましい。好ましくは、静脈内投与される負荷用量は1500mgの用量を有する。処置される対象に皮下で与えられる維持用量は、1360mgの用量を有する。したがって、本発明との関連で、2360mgの用量の抗C5抗体は、処置期間中に処置される対象に静脈内または皮下のいずれかで投与される。

30

【0032】

本発明との関連で、抗C5抗体は好ましくはクロバリマブである。抗C5抗体クロバリマブ(CAS番号:1917321-26-6)の配列の詳細は、WHO Drug Information(2018), Vol. 32, No. 2の302頁および303頁に掲載されている、提唱されるInternational Non-proprietary Names for Pharmaceutical Substances(INN)のリストNo. 119に開示されている。抗C5抗体クロバリマブの配列は、配列番号1(重鎖)および配列番号2(軽鎖)にも示されている。本発明で使用する抗C5抗体クロバリマブの作製は、国際公開第2016/098356号に記載されている(詳細については実施例1.1を参照)。さらに、本発明との関連で、抗C5抗体クロバリマブは、静脈内投与または皮下投与のいずれかのための製剤によって患者に投与される。本発明との関連で好ましくは、(a)固定用量として本明細書で提供される投与量の静脈内または皮下投与である。

40

【0033】

50

静脈内投与用製剤は、50～350mgの抗C5抗体クロバリマブ、1～100mMの緩衝剤、例えば5.5±1.0のpHを含むヒスチジン／アスパラギン酸、1～100mMのアミノ酸、例えばアルギニン、および0.01～0.1%の非イオン性界面活性剤、例えばポロキサマーを含む。本発明との関連で好ましくは、静脈内投与のための製剤は、以下の成分：170mg／mLクロバリマブ、30mMヒスチジン／アスパラギン酸（pH5.8）、100mMアルギニン塩酸塩および0.05%ポロキサマー188（商標）を含有する2mLガラスバイアルで提供される。

【0034】

皮下投与用製剤は、50～350mgの抗C5抗体クロバリマブ、1～100mMの緩衝剤、例えば5.5±1.0のpHを含むヒスチジン／アスパラギン酸、1～100mMのアミノ酸、例えばアルギニン、および0.01～0.1%の非イオン性界面活性剤、例えばポロキサマーを含む。本発明との関連で好ましくは、静脈内投与のための製剤は、以下の成分：170mg／mLクロバリマブ、30mMヒスチジン／アスパラギン酸（pH5.8）、100mMアルギニン塩酸塩および0.05%ポロキサマー188（商標）を含有する2.25プレフィルドシリンジで提供される。

【0035】

本発明との関連で記載される患者は、GBSに罹患している患者である。本発明との関連で好ましい患者は、100kgを超える体重を有する患者である。本発明との関連で、患者は好ましくはIVIgと同時に投与される。

【0036】

好ましくは、IVIgは、抗C5抗体と組み合わせて、GBSに罹患している対象に投与され、400mg／kgのIVIgは、

（a）C5抗体の負荷用量（1500mg）と同じ日に対象に1回静脈内投与される、

（b）抗C5抗体の静脈内投与の開始から1日後、2日後、3日後および4日後に、対象に連日静脈内投与される。

【0037】

さらに、本発明は、対象におけるC5関連疾患を処置または予防する方法であって、この方法は、

（a）1500mgの負荷用量の抗C5抗体を対象に1回静脈内投与する工程と、

（b）少なくとも1維持用量の340mgの抗C5抗体を対象に皮下投与する工程と、の連続工程を含む。

【0038】

本発明との関連で、対象におけるC5関連疾患を処置または予防する方法は、以下の投与工程：

（i）1500mgの負荷用量の抗C5抗体を対象に1回静脈内投与する工程と、

（i i）抗C5抗体の静脈内投与の開始から1日後に、340mgの維持用量の抗C5抗体を対象に皮下投与する工程と、

（i i i）抗C5抗体の静脈内投与の開始から1週間後、2週間後および3週間後に、340mgの負荷用量の抗C5抗体を対象に週1回皮下投与する工程、によって行われることが好ましい。

【0039】

本発明との関連で、対象におけるC5関連疾患を処置または予防する方法は、以下：

（i）1500mgの負荷用量の抗C5抗体を対象に1回静脈内投与し、400mg／kgのIVIgを同じ日に1回静脈内投与する工程と、

（i i）抗C5抗体の静脈内投与の開始から1日後に340mgの維持用量の抗C5抗体を対象に皮下投与し、同じ日に400mg／kgのIVIgを静脈内投与する工程と、

（i i i）抗C5抗体の静脈内投与の開始から2日後、3日後および4日後に、400mg／kgのIVIgを連日静脈内投与する工程と、

（I V）抗C5抗体の静脈内投与の開始から1週間（7日間）後、2週間（14日間）後および3週間（21日間）後に、340mgの維持用量の抗C5抗体を対象に週1回皮

10

20

30

40

50

下投与する工程と、
の工程によって行われることがより一層好ましい。

【0040】

上で説明したように、本発明との関連で、投与量および投与レジメンとの関連で使用される抗C5抗体はクロバリマブであることが好ましい。さらに、上記の定義は、C5関連疾患を処置または予防する上記の方法にも同様に適用される。また、本発明との関連で、処置される対象は、100kgを超える体重を有することが好ましい。

【図面の簡単な説明】

【0041】

図面は以下を示す。

【図1】注射用量の割合としての血清および総放射能における放射標識IVIg薬物動態。

【図2A】Kendrick F, Evans ND, Berlanga O, Harding SJ, Chappell MJ. Parameter identification for a model of neonatal Fc receptor-mediated recycling of endogenous immunoglobulin G in humans. Front Immunol. 10. (2019) より。

【図2】5つの異なる用量についての健常志願者におけるファーストインヒューマン（First-in-Human）研究における単回漸増用量からの平均（SEM）M281 PKプロファイル。Momenta R&D Day 2018提示から抽出された図。

【図3】単回漸増用量（SAD）および複数回漸増用量（MAD）研究におけるM281用量の関数としてのベースライン（%）に対する百分率としての平均血清IgG濃度。Ling LE, Hillson JL, Tiessen RG, et al. M281, an Anti-FcRn Antibody: Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Safety Across the Full Range of IgG Reduction in a First-in-Human Study. Clin Pharmacol Ther. (2018) から抽出した図。

【図4】クロバリマブ、C5、IgG、M281の血清中PK/PDモデルおよびFcRnによるエンドソーム中でのそれらのリサイクル。各ボックスは、表4に定義される実体の濃度（nM）に対応する。[Ab1]、[Ab1Ag]、[AgAb1Ag]、[Ag]、[IgG]、[IgG*]、[M281]は、中枢分画中の濃度である。[Ab1]p、[Ab1Ag]p、[AgAb1Ag]pは、末梢分画中の濃度である。CLAb1およびCLAgは、遊離Ab1および遊離Agのクリアランス（L/日/kg）である。CLE、Ab1、CLE、Ab1Ag、CLE、AgAb1Ag、CLE、IgG、CLE、M281は、Ab1、Ab1Ag、AgAb1Ag、IgGおよびM281のエンドソームへのクリアランス（L/日/kg）である。CLE、Ab1 recy、CLE、IgG recy、CLE、M281 recyは、エンドソームから血漿へのAb1、IgGおよびM281のクリアランス（L/日/kg）である。FcRnに結合していないAb1、IgGおよびM281は、排出定数ke、Ab1、ke、IgGおよびke、M281によって定義される速度で排除される（1日1回）。Vc、Vc IgGおよびVc M281は、Ab1/Ag、IgGおよびM281の中枢分画の容積（L/kg）である。VpAb1、VpAb1Ag、Vp AgAb1AgおよびVp IgGは、末梢分画の容積（L/kg）である。Q Ab1およびQ IgGは、分画間クリアランス（L/日/kg）である。kinAg：Agの生成速度（nmol/日）konAb1（nM/日）およびkoffAb1（1/日）は、Ab1とAgとの会合および解離速度である。

【図5】血清中のAgとAb1の結合モデルのODE式。

【図6】血清中のIgG、IgG*およびM281のODE式。

10

20

30

40

50

【図 7】エンドソームにおける $A b 1$ 、 $I g G$ 、 $I g G *$ および $M 2 8 1$ の $O D E$ 式。

【図 8】血清からエンドソームへの $A b 1$ 配置項 ($D i s p o s i t i o n \ t e r m$) およびエンドソームから血清への $A b 1$ リサイクル項 ($r e c y c l i n g \ t e r m$) を示す図である。

【図 9】エンドソームにおける $A b 1$ の式。

【図 10】COMPOSER パート 1 (健常志願者対象 11001~11007) についての総 $A b 1$ 、総 $A g$ および遊離 $A g$ についてのモデル個別適合度。各列は対象に対応し、行はそれぞれ総 $A b 1$ (別名 $[A b 1]$ 合計 = $[A b 1] + [A b 1 A g] + [A g A b 1 A g]$)、総 $A g$ (別名 $[A g]$ 合計 = $[A g] + [A b 1 A g] + 2 [A g A b 1 A g]$) および遊離 $A g$ (別名 $[A g]$) に対応する。COMPOSER 研究で観察された濃度 (実施例 2. 1) は黒い点として表示され、実線は、各対象の経験的ベイズモデルパラメータ推定値を使用して実行されたシミュレーションである。

10

【図 11】COMPOSER パート 1 (健常志願者対象 11008~11015) についての総 $A b 1$ 、総 $A g$ および遊離 $A g$ についてのモデル個別適合度。各列は対象に対応し、行はそれぞれ総 $A b 1$ (別名 $[A b 1]$ 合計 = $[A b 1] + [A b 1 A g] + [A g A b 1 A g]$)、総 $A g$ (別名 $[A g]$ 合計 = $[A g] + [A b 1 A g] + 2 [A g A b 1 A g]$) および遊離 $A g$ (別名 $[A g]$) に対応する。COMPOSER 研究で観察された濃度 (実施例 2. 1) は黒い点として表示され、実線は、各対象の経験的ベイズモデルパラメータ推定値を使用して実行されたシミュレーションである。

【図 12】COMPOSER パート 2 (ナイーブ PNH 患者) の総 $A b 1$ 、総 $A g$ および遊離 $A g$ のモデル個別適合度。各列は対象に対応し、行はそれぞれ総 $A b 1$ (別名 $[A b 1]$ 合計 = $[A b 1] + [A b 1 A g] + [A g A b 1 A g]$)、総 $A g$ (別名 $[A g]$ 合計 = $[A g] + [A b 1 A g] + 2 [A g A b 1 A g]$) および遊離 $A g$ (別名 $[A g]$) に対応する。COMPOSER 研究で観察された濃度 (実施例 2. 1) は黒い点として表示され、実線は、各対象の経験的ベイズモデルパラメータ推定値を使用して実行されたシミュレーションである。

20

【図 13】COMPOSER パート 4 (ナイーブ PNH 患者) の総 $A b 1$ 、総 $A g$ および遊離 $A g$ のモデル個別適合度。各列は対象に対応し、行はそれぞれ総 $A b 1$ (別名 $[A b 1]$ 合計 = $[A b 1] + [A b 1 A g] + [A g A b 1 A g]$)、総 $A g$ (別名 $[A g]$ 合計 = $[A g] + [A b 1 A g] + 2 [A g A b 1 A g]$) および遊離 $A g$ (別名 $[A g]$) に対応する。COMPOSER 研究で観察された濃度 (実施例 2. 1) は黒い点として表示され、実線は、各対象の経験的ベイズモデルパラメータ推定値を使用して実行されたシミュレーションである。

30

【図 14】血清中の放射標識 $I g G *$ のモデル個別適合度 (上のパネル)、および注射用量によって正規化された全身放射能 (下のパネル)。各列は対象に対応し、行は血清中の正規化された $I g G *$ (すなわち、 $[I g G *] * V c \ I g G / \text{用量}$)、総放射能 (すなわち、 $[V c \ I g G * [I g G *] + V p \ I g G * [I g G *] p + V e * ([I g G *] e + [I g G * - F c R n] e)] / \text{用量}$)。放射標識された研究からの観察結果 (実施例 2. 2) を黒色で表示する。点および実線は、対象ごとの経験的ベイズモデルのパラメータ推定値を使用して実行されたシミュレーションである。

40

【図 15】ベースライン $I g G$ レベルによって正規化された $M 2 8 1 P K$ および内因性 $I g G$ に対するモデル個別適合度。各列は各 $S A D$ および $M A D$ 試験群の平均データに対応し、行は $M 2 8 1 P K$ (別名 $[M 2 8 1]$) および内因性の比に対応する。 $I g G$ からそのベースライン値 (別名 $[I g G] / [I g G]$ ベースライン)。 $M 2 8 1 S A D$ および $M A D$ 研究 (実施例 2. 3) からの観察結果を黒い点として示す。実線は、各研究アームの経験的ベイズモデルパラメータ推定値を使用して実行されたシミュレーションである。

【図 16】クロバリマブのみ (黒色) または $I V I g$ を伴うクロバリマブ (青色) を受けている 33 名の対象についてのシミュレートされた中央値および最小/最大時間プロファイル。全ての濃度は μM 単位である。クロバリマブ単独 (黒線) または $I V I g$ を伴うク

50

クロバリマブ（青線）のいずれかを投与された33人の対象についての中央値（実線）および最小／最大値（点線）のシミュレートされた時間プロファイル；クロバリマブレジメン：100kg未満の患者では1日目に1000mg、100kgを超える患者では1500mgのIV、続いて2、8、15、および22日目に340mgのSC IVIgレジメン：1、2、3、4および5日目に400mg/kg 各パネルは、モデルの異なる出力、すなわち、総Crova = [Ab1] + [Ab1Ag] + [AgAb1Ag]、総C5 = [Ag] + [Ab1Ag] + 2 [AgAb1Ag]、総IgG = [IgG]、Crova遊離パラトープ = 2 [Ab1] + [Ab1Ag]、遊離crova = [Ab1]、遊離C5 = [Ag]に対応する。全ての濃度をuMで表す。

【図17】感度分析#1：[FcRn]総濃度を係数2で除算する。クロバリマブのみ（黒色）またはIVIgを伴うクロバリマブ（青色）を受けている33名の対象についてのシミュレートされた中央値および最小／最大時間プロファイル。全ての濃度はuM単位である。クロバリマブ単独（黒線）またはIVIgを伴うクロバリマブ（青線）のいずれかを投与された33人の対象についての中央値（実線）および最小／最大値（点線）のシミュレートされた時間プロファイル；クロバリマブレジメン：100kg未満の患者では1日目に1000mg、100kgを超える患者では1500mgのIV、続いて2、8、15、および22日目に340mgのSC IVIgレジメン：1、2、3、4および5日目に400mg/kg 各パネルは、モデルの異なる出力、すなわち、総Crova = [Ab1] + [Ab1Ag] + [AgAb1Ag]、総C5 = [Ag] + [Ab1Ag] + 2 [AgAb1Ag]、総IgG = [IgG]、Crova遊離パラトープ = 2 [Ab1] + [Ab1Ag]、遊離crova = [Ab1]、遊離C5 = [Ag]に対応する。全ての濃度をuMで表す。

【図18】感度分析#2：Veに10を乗算。クロバリマブのみ（黒色）またはIVIgを伴うクロバリマブ（青色）を受けている33名の対象についてのシミュレートされた中央値および最小／最大時間プロファイル。全ての濃度はuM単位である。クロバリマブ単独（黒線）またはIVIgを伴うクロバリマブ（青線）のいずれかを投与された33人の対象についての中央値（実線）および最小／最大値（点線）のシミュレートされた時間プロファイル；クロバリマブレジメン：100kg未満の患者については1日目に1000mgのIV、および100kgを超える患者については1500mgのIV、続いて2、8、15、および22日目に340mgのSC。IVIgレジメン：1、2、3、4および5日目に400mg/kg 各パネルは、モデルの異なる出力、すなわち、総Crova = [Ab1] + [Ab1Ag] + [AgAb1Ag]、総C5 = [Ag] + [Ab1Ag] + 2 [AgAb1Ag]、総IgG = [IgG]、Crova遊離パラトープ = 2 [Ab1] + [Ab1Ag]、遊離crova = [Ab1]、遊離C5 = [Ag]に対応する。全ての濃度をuMで表す。

【図19】感度分析#3：IgGベースラインに2を乗算。クロバリマブのみ（黒色）またはIVIgを伴うクロバリマブ（青色）を受けている33名の対象についてのシミュレートされた中央値および最小／最大時間プロファイル。全ての濃度はuM単位である。クロバリマブ単独（黒線）またはIVIgを伴うクロバリマブ（青線）のいずれかを投与された33人の対象についての中央値（実線）および最小／最大値（点線）のシミュレートされた時間プロファイル；クロバリマブレジメン：100kg未満の患者では1日目に1000mg、100kgを超える患者では1500mgのIV、続いて2、8、15、および22日目に340mgのSC IVIgレジメン：1、2、3、4および5日目に400mg/kg 各パネルは、モデルの異なる出力、すなわち、総Crova = [Ab1] + [Ab1Ag] + [AgAb1Ag]、総C5 = [Ag] + [Ab1Ag] + 2 [AgAb1Ag]、総IgG = [IgG]、Crova遊離パラトープ = 2に対応する。[Ab1] + [Ab1Ag]、遊離crova = [Ab1]、遊離C5 = [Ag]。全ての濃度をuMで表す。

【図20】感度分析#4：C5ベースラインに2を乗算。クロバリマブのみ（黒色）またはIVIgを伴うクロバリマブ（青色）を受けている33名の対象についてのシミュレ

トされた中央値および最小／最大時間プロファイル。全ての濃度はuM単位である。クロバリマブ単独（黒線）またはIVIgを伴うクロバリマブ（青線）のいずれかを投与された33人の対象についての中央値（実線）および最小／最大値（点線）のシミュレートされた時間プロファイル；クロバリマブレジメン：100kg未満の患者では1日目に1000mg、100kgを超える患者では1500mgのIV、続いて2、8、15、および22日目に340mgのSC IVIgレジメン：1、2、3、4および5日目に400mg/kg 各パネルは、モデルの異なる出力、すなわち、総Crova = [Ab1] + [Ab1Ag] + [AgAb1Ag]、総C5 = [Ag] + [Ab1Ag] + 2 [AgAb1Ag]、総IgG = [IgG]、Crova遊離パラトープ=2に対応する。[Ab1] + [Ab1Ag]、遊離crova = [Ab1]、遊離C5 = [Ag]。全ての濃度をuMで表す。

10

【図21】クロバリマブのみ（黒色）またはIVIgを伴うクロバリマブ（青色）を受けている33名の対象についてのシミュレートされた中央値および最小／最大時間プロファイル。全ての濃度はuM単位である。クロバリマブ単独（黒線）またはIVIgを伴うクロバリマブ（青線）のいずれかを投与された33人の対象についての中央値（実線）および最小／最大値（点線）のシミュレートされた時間プロファイル；クロバリマブレジメン：100kg未満の患者では1日目に1000mg、100kgを超える患者では1500mgのIV、続いて2、8、15、および22日目に340mgのSC IVIgレジメン：1、2、3、4および5日目に400mg/kg 各パネルは、モデルの異なる出力、すなわち、総Crova = [Ab1] + [Ab1Ag] + [AgAb1Ag]、総C5 = [Ag] + [Ab1Ag] + 2 [AgAb1Ag]、総IgG = [IgG]、Crova遊離パラトープ=2に対応する。[Ab1] + [Ab1Ag]、遊離crova = [Ab1]、遊離C5 = [Ag]、Endo：遊離IgG = [IgG] e、Endo：遊離Crova = [Ab1] e、Endo：Crova-FcRn = [Ab1-FcRn] e、Endo：遊離IgG = [IgG] e、Endo：IgG-FcRn = [IgG-FcRn] e。全ての濃度をuMで表す。

20

【図22】クロバリマブのみを投与された33人の対象のシミュレートされた個別、中央値および最小／最大時間プロファイル。全ての濃度はuM単位である。クロバリマブ単独を受けている33人の対象についての個々の（連続した太い紫色の線）、中央値（連続した太い黒色の線）およびmin/max（点線）のシミュレートされた時間プロファイル；クロバリマブレジメン：100kg未満の患者では1日目に1000mg、100kgを超える患者では1500mgのIV、続いて2、8、15、および22日目に340mgのSC 各パネルは、モデルの異なる出力、すなわち、総Crova = [Ab1] + [Ab1Ag] + [AgAb1Ag]、総C5 = [Ag] + [Ab1Ag] + 2 [AgAb1Ag]、総IgG = [IgG]、Crova遊離パラトープ=2に対応する。[Ab1] + [Ab1Ag]、遊離crova = [Ab1]、遊離C5 = [Ag]。全ての濃度をuMで表す。

30

【図23】クロバリマブおよびIVIgを投与された33人の対象のシミュレートされた個別、中央値および最小／最大時間プロファイル。全ての濃度はuM単位である。クロバリマブおよびIVIgを受けている33人の対象についての個々の（連続した太い紫色の線）、中央値（連続した太い黒色の線）およびmin/max（点線）のシミュレートされた時間プロファイル；クロバリマブレジメン：100kg未満の患者では1日目に1000mg、100kgを超える患者では1500mgのIV、続いて2、8、15、および22日目に340mgのSC IVIgレジメン：1、2、3、4および5日目に400mg/kg 各パネルは、モデルの異なる出力、すなわち、総Crova = [Ab1] + [Ab1Ag] + [AgAb1Ag]、総C5 = [Ag] + [Ab1Ag] + 2 [AgAb1Ag]、総IgG = [IgG]、Crova遊離パラトープ=2に対応する。[Ab1] + [Ab1Ag]、遊離crova = [Ab1]、遊離C5 = [Ag]。全ての濃度をuMで表す。

40

【発明を実施するための形態】

50

【0042】

実施例

以下の実施例は、本発明を例示する。

実施例1：抗体および臨床試験

1.1 クロバリマブ

抗C5抗体クロバリマブの配列を配列番号1（重鎖）および配列番号2（軽鎖）に示す。さらに、本発明で使用される抗C5抗体クロバリマブの作製は、国際公開第2016/098356号に記載されている。簡潔には、305LO15（配列番号3）の重鎖可変ドメイン（VH）をコードする遺伝子を、改変ヒトIgG1重鎖定常ドメイン（CH）変異体SG115（配列番号4）をコードする遺伝子と組み合わせた。305LO15の軽鎖可変ドメイン（VL）をコードする遺伝子（配列番号5）を、ヒト軽鎖定常ドメイン（CL）をコードする遺伝子（SK1、配列番号6）と組み合わせた。抗体を、重鎖発現ベクターと軽鎖発現ベクターとの組み合わせで同時トランスフェクトしたHEK293細胞で発現させ、タンパク質によって精製した。

10

【0043】

1.2 臨床試験

BN43118は、ギラン・バレー症候群（GBS）患者の処置のための標準治療（SOC）への追加療法として、プラセボと比較したクロバリマブの有効性、安全性、薬物動態（PK）および薬力学（PD）を評価する第III相無作為化二重盲検プラセボ対照多施設臨床研究である。この研究には、バックグラウンド療法に加えてクロバリマブまたはプラセボのいずれかを投与するために1：1の比で二重盲検処置に無作為化されたおよそ136名の参加者が登録される。盲検研究薬（クロバリマブまたはプラセボ）を、SOC（IVIg）に加えて1日目に静脈内投与し、2、8、15および22日目に皮下投与する。研究1日目の前にバックグラウンド療法を受けた患者は、バックグラウンド療法の最後の用量の前に盲検研究薬の最初の用量を受けることができない。研究は、4つの期間：5日間のスクリーニング期間、4週間の処置期間、24週間の処置後追跡調査で構成される。

20

【0044】

IVIgおよびクロバリマブの半減期はエンドソーム中のFcRn受容体によるリサイクルに依存するため[9]、両方の分子のFcRn受容体への結合競合を考慮して、クロバリマブPKに対するIVIgの同時投与の影響を説明するために数学的モデルを構築した。このモデルは、PNHナীব患者について開発され、エンドソームにおけるIVIgとクロバリマブとの間のFcRn競合の追加と共に[10]に報告されたC5へのクロバリマブの結合を記載するクロバリマブPK/PDモデルの拡張である。本報告では、このモデルの様々な構成要素および仮定、ならびにクロバリマブCOMPOSER臨床データ[11]およびIVIgの薬物動態（PK）に関する文献データに基づく較正を詳述する。クロバリマブのPK/PDに対するIVIg注入の影響を測定し、完全なC5阻害が28日間にわたって維持され得るかどうかを評価するために、シミュレーションを行った。

30

【0045】

実施例2：モデル化に用いるデータ

組み合わせたIVIg PKおよびクロバリマブPK/PDモデルを較正するために、3セットのデータをプールした。

- ・クロバリマブCOMPOSER臨床研究PK/PDデータ：個々の患者のデータを使用して、クロバリマブPKを推定し、ならびにC5に対するクロバリマブの結合パラメータを推定した。

- ・IVIg PKデータ：IVIgの放射標識PK時間経過プロファイル[12]を使用して、血清およびエンドソーム中のIVIg PKパラメータを推定した。

- ・M281 PK/PDデータ：モノクローナル抗FcRn抗体M281のPK時間経過[13]および内因性IgGに対するその影響を使用して、エンドソームの容積および

40

50

F c R n 受容体の濃度を推定した。

【0046】

クロバリマブ COMPOSER のデータ、I V I g P K データおよび M 2 8 1 P K / P D データは、実施例 2. 1、実施例 2. 2、実施例 2. 3 にそれぞれ記載される。クロバリマブ、I V I g および M 2 8 1 と F c R n との結合の値は、モデルを確立するために必要であり、実施例 2. 4 に詳述されているように表面プラズモン共鳴 (S P R) によって測定したそれらのインピット値に固定した。最後に、I g G のベースライン値を、文献に報告され、実施例 2. 5 に記載されている平均レベルを表す値に固定した。データチェックおよびアセンブリプロセスは、[10] に記載のものと同一である。

【0047】

2. 1 COMPOSER 研究 B P 3 9 1 4 4

COMPOSER は、健康志願者 (H V ; パート 1) におけるクロバリマブの安全性、忍容性、P K および P D、ならびにエクリズマブに対してナイーブの P N H 患者 (パート 2 および 4) およびエクリズマブからクロバリマブに切り替える P N H 患者 (パート 3 および 4) におけるクロバリマブの安全性、忍容性、P K、P D および有効性を評価するように設計された、4 つの連続部分からなるファーストインヒューマン研究 [11] である。研究設計、使用した用量およびレジメンならびに収集した試料に関する更なる詳細を [10] に示す。

【0048】

2020 年 1 月 29 日のカットオフ日に臨床データベースで利用可能な H V およびナイーブ P N H 患者 (エクリズマブで以前に処置されていない) データをこの分析に含めた。注目すべきことに、B N 4 3 1 1 8 研究に登録された G B S 患者は C 5 阻害剤処置ナイーブであるため、エクリズマブからクロバリマブに切り替えた患者からのデータ (パート 3 および 4) はこの分析に使用されなかった [10]。クロバリマブ、総 C 5 および遊離 C 5 の濃度を、C 5 およびクロバリマブについてそれぞれ 190 k D a、149 k D a の分子量を使用してモル単位 (すなわち n M) で変換した。用量量および用量速度を、ベースラインでの各対象の体重によって正規化し、モル単位 (すなわち、量は n m o l / k g であり、I V 投与の注入速度は n m o l / 日 / k g である) で換算した。

【0049】

血清中の総クロバリマブ、遊離および総 C 5 についての COMPOSER 研究からの分析に利用可能な試料の数を表 1 に示す。

【表 1】

表 1 COMPOSER からのモデリングに利用可能なサンプル数

変数	パート 1 (n=15)	パート 2 (n=10)	パート 4* (n=8)
総クロバリマブ	149	365	113
総 C 5	248	315	113
遊離 C 5	248	315	110

* : COMPOSER パート 4 のエクリズマブナイーブ患者のみが分析に含まれる

【0050】

2. 2 I V I G P K 時間経過プロファイル

図 1 に示される 6 名の個体の I V I g P K 時間経過プロファイルを、K e n d r i k e t a l . [12] による I V I g 放射標識研究に関する文献から抽出した。個々の対象についてのデータは、血清中に残存する I V I g の注射用量の割合の時間経過および体内に残存する用量の割合の時間経過からなる。いくつかの個体は、異なる P K 半減期および血清 I g G 濃度レベルの増加または減少をもたらす健康状態を有する。しかし、この分析では対象の健康状態は考慮されなかった。

【0051】

2. 3 M 2 8 1 P K / P D 時間経過プロファイル

エンドソームの容積およびエンドソームで利用可能な F c R n 受容体の数を定量するた

10

20

30

40

50

めに、高親和性FcRn結合剤 ($K_d = pH = 6.0$ で 28.7 pM)であるM281モノクローナルIgG1抗FcRn抗体 [13] からのデータをモデル較正に使用した。3 mg/kg ($n=3$)、10 mg/kg ($n=6$)、30 mg/kg ($n=6$) および60 mg/kg ($n=6$) の用量についての健常志願者におけるファーストインヒューマン (FIH) 単回漸増用量 (SAD) 研究からの平均PKプロファイルを図2から抽出した ([14] に報告)。M281 MAD研究におけるPKプロファイルは文献から入手できなかったため、SAD研究のみがIgGのPKを知らせた。M281はエンドソームpH=6.0でFcRnに対して高親和性を有し、FcRnに対する内因性IgGの結合を遮断し、血清IgG濃度を低下させる。図3は、SADおよびMAD研究におけるM281の漸増用量についての平均血清内因性IgGプロファイルの減少を示す。これらのデータは、エンドソームにおけるIgGリサイクルに利用可能なFcRn受容体の平均レベルに関する情報を提供する。3 mg/kg ($n=3$)、10 mg/kg ($n=6$)、30 mg/kg ($n=6$) および60 mg/kg ($n=5$) のSAD用量について、ならびに15 mg/kg ($n=3$)、30 mg/kg ($n=3$) のMAD用量について、平均血清IgG濃度 (ベースラインに対するパーセンテージとして) をこの図から抽出した。

10

20

【0052】

M281 MAD研究におけるPKプロファイルが利用できなかったとしても、IgGのMAD時間プロファイルをモデル較正に使用したことに留意されたい。個々の対象のデータがM281について入手できなかったため、本発明者らは、SADおよびMAD研究における異なる用量アームの各平均プロファイルは、モデル較正に使用されるデータセット (クロバリマブおよび個々の放射標識IgG PKプロファイルの個々のデータを含む) における異なる「個体」に対応すると仮定する。

【0053】

2.4 クロバリマブ、IVIgおよびM281 FcRnの結合

クロバリマブ、IgGおよびM281とエンドソーム中のFcRn受容体との相互作用をモデル化するために、クロバリマブ、IgG、M281およびFcRnの間のインビトロ会合速度定数 k_{on} および解離速度定数 k_{off} を文献から得て、表2に報告した。

【表2】

表2 pH=6.0でのFcRn結合速度および定数

分子	k_{on} (nM ⁻¹ 日 ⁻¹)	k_{off} (日 ⁻¹)	K_d (nM) = k_{off}/k_{on}
クロバリマブ	1.35	230	170
IgG	1	100	100
M281	141	3.91	0.0287

30

[7] からの K_d クロバリマブデータ; k_{off} クロバリマブを [16] に報告されるIgG値に設定; [12] からのIgGデータ; M281データは [13] からのものである。

【0054】

2.5 IgGベースライン濃度

内因性ベースラインIgG濃度はデータセットのいずれにおいても利用できなかったため、本発明者らは、モデル較正およびシミュレーションのために、全ての患者が同じベースラインIgG濃度を有したと仮定する。この濃度は、成人における正常なIgG濃度範囲が $0.767 \text{ g/dL} \sim 1.59 \text{ g/dL}$ であると報告されている [17] ため、 1 g/dL (すなわち、IgGについて $150 \text{ e}3 \text{ g/mol}$ の分子量を仮定して 66.7 uM) に固定した。

40

【0055】

実施例3：モデリング

3.1 方法

a) モデル較正戦略

クロバリマブCOMPOSERデータ、IVIg PKデータおよびM281 PK/PDデータからなるプールデータセット (および実施例2に記載) を、クロバリマブPK

50

／PD、IVIg PKおよびM281 PK／PDモデルの同時較正に使用した。母数の推定値は、非線形混合効果（NLME：Non-Linear Mixed Effect）アプローチを使用して得られ、個々のパラメータの推定値は、[10]に記載されているように経験的ベイズ推定値（EBE：empirical Baye estimates）を使用して導出された。

【0056】

3b) ソフトウェア

非線形混合効果分析を、Monolixソフトウェアシステム、バージョン2019R2（Lixoft、フランス国パリ）を使用して実行して、パラメータ推定値を得た。シミュレーションは、R環境バージョン3.6.3のRパッケージmlxRバージョン4.1.5で実行された。

10

【0057】

c) 患者データ組み入れ基準

表1に記載のCOMPOSERパート1、2および4から入手可能な対象／患者データは全て、この分析に含まれる。

【0058】

d) 表記

文献の以下の部分では、表3に定義されたコンパクト表記を使用して、クロバリマブ、C5、内因性IgGまたはIVIg、放射標識IVIg、M281、およびクロバリマブとC5との結合によって形成された複合体の血清濃度を表す。これらの量のいくつかは、末梢分画（接尾辞pを有する）およびエンドソーム（接尾辞eを有する）においても推定される。

20

30

40

50

【表 3】

表 3 血清、末梢分画およびエンドソーム中の遊離分子、複合体を記載するために使用される表記

分子	血清中濃度	末梢分画中の濃度	エンドソーム中の濃度	解釈
A b 1	[A b 1]	[A b 1] p	[A b 1] e	遊離クロバリマブ
A g	[A g]			血清中の遊離 C 5
A b 1 A g	[A b 1 A g]	[A b 1 A g] p		1つの C 5 に結合したクロバリマブ
A g A b 1 A g	[A g A b 1 A g]	[A g A b 1 A g] p		2つの C 5 に結合したクロバリマブ
A b 1 遊離 パラトープ	2 [A b 1] + [A b 1 A g]			A b 1 遊離パラトープ
I g G	[I g G]	[I g G] p	[I g G] e	内因性 I g G および I V I g
I g G *	[I g G*]	[I g G*] p	[I g G*] e	放射標識 I V I g
M 2 8 1	[M 2 8 1]		[M 2 8 1] e	M 2 8 1 濃度
F c R n			[F c R n] e	遊離 F c R n
F c R n - A b 1			[F c R n - A b 1] e	A b 1 に結合した F c R n
F c R n - I g G			[F c R n - I g G] e	I g G に結合した F c R n
F c R n - I g G *			[F c R n - I g G*] e	放射標識された F c R n に結合
I g G				
F c R n - M 2 8 1 [			F c R n - I g G*] e	M 2 8 1 に結合した F c R n
	[A b 1] 合計			総 A b 1 濃度
	[A g] 合計			総 A g 濃度
	[F c R n] 合計			総 F c R n 濃度

10

20

30

【0059】

3. 2. エンドソームにおける F c R n リサイクルを伴う A b 1、A g、I V I g および M 2 8 1 のモデル

a) モデルの説明

A b 1 (クロバリマブ) と A g (C 5) との結合およびエンドソームにおける F c R n リサイクルについての I g G との競合を説明するモデルを図 4 に示す。それは以下の構成要素を含む。

□ 血清中の A b 1 P K / P D モデル：図 4 の上部は、複合体 A b 1 A g を形成するための遊離 A b 1 抗体の一方のアームへの 1 つの A g タンパク質の連続的な結合プロセス、続いて複合体 A g A b 1 A g を形成するために同じ抗体の第 2 のアームに結合する第 2 の A g タンパク質を記述する 2 つの結合サブモデルを含む ([10] に記載)。遊離 A b 1 および複合体 A b 1 A g および A g A b 1 A g の 2 つの異なる分布容積を有する遊離および結合 A b 1 のための末梢分布分画を含めた。モデリングプロセス中、データは A g の末梢分画の添加を支持しないことが観察された。遊離 A b 1 (すなわち、[A b 1])、遊離 A g (すなわち、[A g])、ならびに 1 つの A g (すなわち、[A b 1 A g]) および 2 つの A g (すなわち、[A g A b 1 A g]) に結合した A b 1 の濃度を記述する常微分方程式 (ODE) を図 5 に示す。

40

・血清中 I g G P K モデル：図 4 の左下部分は、内因性 I g G または I V I g および放射標識 I V I g の 2 コンパートメント線形配置モデルである (星印、すなわち I g G * で注釈が付けられている)。分布容積およびクリアランスは、I g G および I g G * につ

50

いて同一であると仮定される。血清中の $I g G$ および $I g G^*$ の濃度を記載する $O D E$ を図 6 に示す。

・血清中の $M 2 8 1$ P K モデル：1 コンパートメント線形配置モデルを使用して $M 2 8 1$ P K を記載する。血清中の $M 2 8 1$ の濃度を記載する $O D E$ を図 6 に示す。

・エンドソームモデル：エンドソームへの内在化後、クロバリマブ、 $I g G$ 、 $I g G^*$ および $M 2 8 1$ 抗体は $F c R n$ に結合し、血清にリサイクルされ得る。 $F c R n$ に結合しなかった抗体は、エンドソームから排除される。 $A b 1$ は $p H$ 依存性リサイクル技術（すなわち $S M A R T - I g$ リサイクル（登録商標））を用いて設計されているため、本発明者らは、抗体がエンドソーム内で内在化されると、解離定数 $K d A b 1$ の $1 0 0 0$ 倍の増加により、抗体複合体 $A b 1 A g$ および $A g A b 1 A g$ から $A g$ が解離すると仮定する（[7] を参照）。したがって、エンドソーム中には遊離 $A b 1$ のみが存在する。エンドソームにおける $F c R n$ への結合を説明する $O D E$ を図 7 に示す。

10

【0060】

モデルパラメータの定義および説明を表 4 に示す。

【表 4】

表 4：モデルパラメータの定義および単位

パラメータ	説明	単位
$k_{on}^{Ab_1-Ag}$	$A b_1 - A g$ 会合速度	$n M$
$k_{off}^{Ab_1-Ag}$	$A b_1 - A g$ 解離速度	$^{-1} 日$
k_{in}^{Ag}	遊離 $A g$ の生成率	$n m o l / 日$
$Input(t)$	投薬入力	$n m o l / 日$
CL_{Ag}	遊離 $A g$ のクリアランス率	$L / 日 / k g$
CL_{e, Ab_1}	エンドソームへの遊離 $A b_1$ のクリアランス	$L / 日 / k g$
$CL_{e, Ab_1 Ag}$	エンドソームへの $A b_1 A g$ 複合体のクリアランス	$L / 日 / k g$
$CL_{e, Ag Ab_1 Ag}$	$A g A b_1 A g$ 複合体のエンドソームへのクリアランス	$L / 日 / k g$
$CL_{e, IgG}$	エンドソームへの $I g G$ のクリアランス	$L / 日 / k g$
$CL_{e, M281}$	エンドソームへの $M 2 8 1$ のクリアランス	$L / 日 / k g$
V_{e, Ab_1}	$A b_1$ および $A g$ についての中枢分画容積	$L / k g$
$V_{e, IgG}$	$I g G$ についての中枢分画容積	$L / k g$
$V_{e, M281}$	$M 2 8 1$ についての中枢分画容積	$L / k g$
Q_{Ab_1}	$A b_1$ 、 $A b_1 A g$ および $A g A b_1 A g$ 分画間クリアランス	$L / 日 / k g$
Q_{IgG}	$I g G$ 分画間クリアランス	$L / 日 / k g$
V_{p, Ab_1}	遊離 $A b_1$ についての末梢分画容積	$L / k g$
$V_{p, Ab_1 Ag}$	$A b_1 A g$ についての末梢分画容積	$L / k g$
$V_{p, Ag Ab_1 Ag}$	$A g A b_1 A g$ についての末梢分画容積	$L / k g$
$V_{p, IgG}$	$I g G$ についての末梢分画容積	$L / k g$
$V_{p, M281}$	$M 2 8 1$ についての末梢分画容積	$L / k g$
$[FcRn]_{e, total}$	エンドソーム中の $F c R n$ の総数	$n M$
V_e	容積エンドソーム	$L / k g$
$k_{on}^{Ab_1-FcRn}$	$A b_1 - F c R n$ 会合速度	$n M$
$k_{off}^{Ab_1-FcRn}$	$A b_1 - F c R n$ 解離速度	$^{-1} 日$
$k_{on}^{IgG-FcRn}$	$I g G - F c R n$ 会合速度	$n M$
$k_{off}^{IgG-FcRn}$	$I g G - F c R n$ 解離速度	$^{-1} 日$
$k_{on}^{M281-FcRn}$	$M 2 8 1 - F c R n$ 会合速度	$n M$
$k_{off}^{M281-FcRn}$	$M 2 8 1 - F c R n$ 解離速度	$^{-1} 日$
$CL_{e, Ab_1 recy}$	エンドソーム中の複合体 $A b_1 - F c R n$ から血漿中への $A b_1$ のリサイクルを表すクリアランス	$L / 日 / k g$
$CL_{e, IgG recy}$	エンドソーム中の複合体 $I g G - F c R n$ から血漿中への $I g G$ のリサイクルを表すクリアランス	$L / 日 / k g$
$CL_{e, M281 recy}$	エンドソーム中の複合体 $M 2 8 1 - F c R n$ から血漿中への $M 2 8 1$ のリサイクルを表すクリアランス	$L / 日 / k g$

20

30

40

【0061】

結合定数 $k_{on} A b 1 - A g$ および $k_{off} A b 1 - A g$ は、 $A b 1$ 抗体の 1 つのアー

50

ムと A g との結合を表す。したがって、利用可能な 2 つの遊離 F a b アームを有する遊離抗体は、1 つのアームが既に 1 つの A g に結合している抗体よりも遊離 A g に結合する確率が 2 倍高い。これは、図 5 の遊離 A b 1 の結合方程式における $2 k_{on} A b 1 - A g$ としてモデル方程式に反映される。同様に、2 つの A g に結合した抗体は、1 つの A g のみに結合した抗体よりも A g 分子を失う確率が 2 倍高い。これは、解離速度に対して 2 倍、すなわち図 5 の $2 k_{off} A b 1$ だけ抗体（すなわち A g A b 1 A g）に結合した 2 つの A g の解離を説明する式に反映される。

【0062】

A b 1 のエンドソーム内部移行および F c R n リサイクルを説明するために、クリアランス項 C L e、A b 1 を、図 8 に示すように血清中の A b 1 の O D E 式に負の符号を付加する。同じ項が、図 9 に示されるようなエンドソーム中の遊離 A b 1 を説明する方程式において正の符号（および血清 V c とエンドソーム V e との間の異なる分布容積の調整後）を伴って現れる。F c R n に結合した後、A b 1 はクリアランス項 C L e、A b 1 r e c y を介して血清にリサイクルされ、これはエンドソーム中の図 9 の複合体 A b 1 - F c R n の O D E 方程式において負の符号を有し、図 8 の A b 1 の血清方程式において正の符号を有する。エンドソーム中の F c R n に結合していない A b 1 抗体は、図 9 の項 k e、A b 1 で排除される。

【0063】

図 7 に示すように、I g G、I g G * および M 2 8 1 の内部移行およびリサイクルを説明するために、同様のパラメータおよび方程式をモデルに導入した。

【0064】

b) モデルの仮定の概要

このモデルの主な仮説は以下のとおりである：

- ・ A b 1 に対する A g の結合速度 ($k_{on} A b 1 - A g$ および $k_{off} A b 1 - A g$) は、A b 1 抗体の第 2 アームが遊離しているかまたは既に別の A g タンパク質に結合している場合、同一である。

- ・ $k_{off} A b 1$ は、この定数のインビトロ表面プラズモン共鳴 (S P R) 推定がインビボ状況を反映すると仮定して、各対象について固定値に設定した。

- ・ A b 1 への A g の結合は、中枢分画でのみ起こる（末梢組織では結合しない）。

- ・ 内因性 A g の産生速度 ($k_{in} A g$) および排出速度 (C L A g) は経時的に一定である。

- ・ エンドソームへのクリアランスプロセスは直線的であり、飽和性ではない

- ・ エンドソームにおいて、p H 依存性リサイクル技術 S M A R T - I g R e c y c l i n g（登録商標）により、A b 1 は A g に結合していないと仮定しているので、遊離 A b 1 抗体のみがリサイクルされる（すなわち、A b 1 A g および A g A b 1 A g は A b 1 としてリサイクルされる）。

- ・ 総 [F c R n] 総濃度は経時的に一定であると仮定する。

- ・ エンドソームから血清への F c R n リサイクルプロセスは、(F c R n に結合した後) 線形であり、飽和性ではないと仮定される

- ・ アルブミンは I g G とは異なる F c R n エピトープに結合するので、本発明者らは、アルブミンが I g G 抗体の F c R n リサイクル飽和プロセスに関与していないと考える。

- ・ エンドソームから遊離 A b 1、I g G、I g G * および M 2 8 1 のみが除去される（すなわち、F c R n に結合した全ての分子が血清にリサイクルされる）

- ・ 本発明者らは、A b 1、I g G、I g G * および M 2 8 1 についてエンドソーム中で同じ排出定数、すなわち $k_{e} A b 1 = k_{e} I g G = k_{e} M 2 8 1$ と仮定する。

- ・ 体内からの抗体除去はエンドソーム内でのみ起こると仮定する。

したがって、他の排出定数の追加を必要とする他の並列プロセスは考慮されない。

【0065】

実施例 4：シミュレーションおよび感度分析

4.1 ベースケースシミュレーション

10

20

30

40

50

クロバリマブ単独またはIVIgと同時投与のいずれかを受けている患者（両方の処置が同じ日に開始される）のシミュレーションを、以下のレジメンを使用して行った。

・クロバリマブ：100kg未満の患者では1日目に1000mg、100kgを超える患者では1500mgのIV、続いて2、8、15、および22日目に340mgのSC

・IVIg：1、2、3、4および5日目に400mg/kg

・シミュレーションは、モデル較正に含まれるCOMPOSER研究の33人の対象から得られたEBEを使用して実施した。放射標識されたIVIgおよびM281研究からの対象のEBEは、C5阻害に関する情報を含まないため、シミュレーションには使用しなかった。

・各対象について、70ug/mLのC5ベースライン濃度および1g/dLのIgGベースライン濃度を仮定した。

・これらのシミュレーションの主な出力は、以下についての中央値および最小／最大時間経過プロファイル値である。

・総Ab1薬物濃度（uM単位）

・総IgG濃度（uM単位）

・遊離Ab1（uM単位）

・遊離Ab1パラトープ濃度（uM）、すなわちAgへの結合に利用可能な遊離Ab1アームの数。この量は、合計 $2 \times [Ab1] + [Ab1Ag]$ によって与えられる。

【0066】

さらに、遊離FcRn、遊離IgG、遊離クロバリマブおよび複合体FcRn-クロバリマブ、FcRn-IgGのエンドソーム時間経過プロファイルを付録に提供する。

【0067】

クロバリマブ単独とクロバリマブとIVIgとのシミュレーションを比較するために使用される主な測定基準は、トラフ（クロバリマブ投与時）および完全なC5阻害の持続時間でのPK濃度中央値の最大減少である。

【0068】

4.2 感度分析

ベースケースシミュレーションの堅牢性を評価するために、以下のシナリオでFcRnリサイクルを飽和させる閾値を下げるために感度分析を実行した：

・エンドソーム中のFcRn受容体の濃度を2除算する

・エンドソームの容積を10で乗算する

・ベースラインIgG濃度を2で乗算する

【0069】

さらに、GBSは急性症状であるため、C5レベルの個々の変動は未知であり、次いで、この感度分析において、70ug/mLから140ug/mLへのベースラインC5濃度の増加を仮定したシミュレーションを行った。

【0070】

全てのシミュレーションは、同じ投薬レジメン、実施例4.1に記載されている同じ33人の患者を表す同じパラメータセットを使用して実施した。さらに、同じメトリックを使用して、IVIg共投与ありまたはなしの感度分析を比較した。

【0071】

実施例5：結果

5.1 モデリング

Ag（すなわち、C5）とAb1（すなわち、クロバリマブ）との結合およびエンドソーム中のIgGとのその競合を記載するモデル（図4を参照）を、それぞれ。COMPOSERパート1における15人の健常志願者、パート2および4からの10および8人のナイーブPNH患者からのデータならびに実施例2に記載の放射標識IgG*およびM281データを使用して較正した。総Ab1、総Ag、遊離AgについてのCOMPOSERパート1、2および4から入手可能な試料の数を表1に示す。

10

20

30

40

50

【0072】

モデルのエンドソーム部分の導入による推定の不確実性を減らすために、中心分布容積、 $A b 1$ および $A g$ とのその複合体の容積および分画間クリアランス、ならびに $A g$ 産生およびクリアランス速度についての母数を、エンドソームモデルなしで得られ、[10] に記載されている値に固定した。これらの値を表5に報告する。

【0073】

モデル較正から得られた母数値を表6に報告する。

【0074】

図10、図11、図12、図13に報告された個々の適合度プロットは、COMPOSER研究からの総[Ab1]、総[Ag] および遊離[Ag]の濃度時間経過がモデルによって適切に説明されることを示す。

10

【0075】

図14の個々の適合度プロットは、モデルが、上部パネルの血清中の用量正規化された放射標識IgG*および下部パネルの全身放射能を十分に記載したことを示す。

【0076】

同様に、図15は、M281 PKおよびベースラインの正規化された内因性IgG濃度に対するその影響が、SADおよびMAD研究の各アームのモデルによって適切に記載されていることを示す。

【表5】

表5 エンドソームなしのモデルから得られ、[10] に報告され、エンドソームモデルで固定されたモデル母数推定値。

20

パラメータ	単位	中央値 (RSE%)	個体間変動 (RSE%)
固定効果およびランダム効果			
k_{asc}	1/日	0.114	CV=113%
k_{in}^{Ag}	nM/日	232	CV=22.5%
CL_{Ag}	L/日/kg	0.0166	CV=22.8%
$K_d^{Ab1Ag} = k_{off}^{Ab1Ag} / k_{on}^{Ab1Ag}$	nM	0.0236	CV=25.1%
k_{off}^{Ab1Ag}	1/日	18.8 ^a	-
V_c	L/kg	0.0428	CV=20.2%
$V_{p\ Ab1}$	L/kg	0.0807	CV=55.2%
$V_{p\ Ab1Ag}$	L/kg	0.0065	CV=71.1%
Q_{Ab1}	L/日/kg	0.0244	CV=157%
共変量効果			
クリアランスに対するWTの効果	-	-0.25 ^b	-

モデルパラメータを表4に定義する。RSE=推定値の相対標準誤差、CV=変動係数、OFV=目的関数値、AIC: 赤池情報量基準、BIC: ベイズ情報量基準 WT=体重、a=付加誤差、b=比例誤差SD。

40

クリアランスに対するWTの効果を下記のパラメータに適用した: CL_{Ag} および Q_{Ab1}

^a ランダム効果のない固定値

【表 6】

表 6 モデル母数推定値

パラメータ	単位	中央値 (R S E %)	個体間変動 (R S E %)
固定効果およびランダム効果			
CL _e , Ab1	L / 日 / k g	0.00696 (76%)	CV=211% (32%)
CL _e , Ab1Ag = CL _e , AgAb1Ag	L / 日 / k g	0.0103 (7%)	CV=28.4% (20%)
CL _e , IgG	L / 日 / k g	0.0079 (100%)	CV=82% (42%)
CL _e , M281	L / 日 / k g	0.0198 (17%)	CV=36.3% (36%)
V _c IgG	L/kg	0.0227 (101%)	CV=102% (31%)
V _c M281	L/kg	0.0503 (5%)	CV=6.7% (61%)
V _p IgG	L/kg	0.367 (141%)	CV=424% (26%)
Q IgG	L / 日 / k g	0.00259 (104%)	CV=109% (35%)
[F c R n] 合計	nM	4.23e+4 (65%)	CV=55.3% (113%)
Ve	L/kg	0.00204 (109%)	CV=213% (26%)
CL _e , Ab1 recy	L / 日 / k g	0.0132 (125%)	CV=82.5% (229%)
CL _e , IgG recy	L / 日 / k g	0.0725 (120%)	CV=88.8% (76%)
CL _e , M281 recy	L / 日 / k g	1.15e-115 (NaN)	CV=9080% (NaN)
k _e Ab1 = k _e IgG = k _e M281	1 / 日	90.2 (86%)	CV=150% (38%)
共変量効果			
クリアランスに対するWTの効果	-	-0.25 ^b	-
誤差モデル			
[A b 1] 合計 : a (付加)	%	2.2e-16 (14%)	-
[A b 1] 合計 : b (比例)	%	20.5 (3%)	-
[A g] 合計 : b (比例)	%	24 (3%)	-
[A g] a (付加)	%	0.112 (30%)	-
[A g] b (比例)	%	27.5 (4%)	-
[I g G*] 血清 : a (付加)	%	2.4e-6 (1.67e+5%)	-
[I g G*] 血清 : b (比例)	%	5.9 (24%)	-
[I g G*] 総放射能 : a (付加)	%	0.0028 (78%)	-
[I g G*] 総放射能 : b (比例)	%	0.52 (57%)	-
[M 2 8 1] a (付加)	%	70.8 (25%)	-
[M 2 8 1] b (比例)	%	3.5 (47%)	-
[I g G] M 2 8 1 の場合 : a (付加)	%	4.5 (20.5%)	-
[I g G] M 2 8 1 の場合 : b (比例)	%	5.04e-5 (2.87e+4%)	-
OFV: 22781, AIC: 22871, BIC: 23083, ラン名: RUN1__R2019__27APR20__wM281			

【0077】

モデルパラメータを表 4 に定義する。R S E = 推定値の相対標準誤差、C V = 変動係数、O F V = 目的関数値、A I C : 赤池情報量基準、B I C : ベイズ情報量基準、W T = 体重、a = 付加誤差、b = 比例誤差 S D。クリアランスに対する W T の効果を以下のパラメータに適用した : C L _e、A b 1、C L _e、A b 1 A g、C L _e、A g A b 1 A g、C L _e、I g G、C L _e、M 2 8 1、Q I g G、C L _e、A b 1 r e c y、C L _e、I g G、r e c y、C L _e、M 2 8 1 r e c

【0078】

実施例 6 : シミュレーションおよび感度分析

6.1 ベースケースシミュレーション

モデル較正に使用したCOMPOSER研究からの33人の対象の個々のパラメータ推定値（すなわち、EBE）を使用して、シミュレーションを実施した。

【0079】

クロバリマブのみまたはIVIgを伴うクロバリマブのいずれかを投与された対象に対するシミュレーションの結果を図16に示し、時間0は処置が開始される1日目に対応する。

【0080】

血清中およびエンドソーム中のクロバリマブおよびIgGの濃度についての中央値および最小／最大シミュレーションプロファイルを図21の付録1に示す。クロバリマブのみまたはクロバリマブとIVIgの両方を受けている対象についての33個の個々のプロファイルをそれぞれ図22および図23に示す。

【0081】

クロバリマブがFcRnリサイクルについて競合することから、GBS中推奨用量でIVIgと同時に投与した場合、クロバリマブの血清濃度の低下が観察される。クロバリマブのトラフ濃度中央値は、IVIgの存在下で8日目に19%低下した。

【0082】

シミュレートされた時間にわたるクロバリマブ濃度の中央値は、およそ100ug/mL 閾値濃度を超えたままであり、これは完全なC5活性阻害を達成するための参照として使用される値である。完全な阻害が観察される予想される遊離C5プロファイルを見ると、完全な阻害が確認される。さらに、クロバリマブ遊離パラトープの最小値は常に0を上回ったままであり、72日間にわたって遊離C5分子を捕捉するためのクロバリマブ結合予備力（binding reserve）が常に存在することを示している。

【0083】

6.2 感度分析

モデルで行われた仮定の堅牢性を評価するために、FcRnリサイクルの効率に影響を及ぼすモデルパラメータに対して感度分析を行った。さらに、GBSは急性症状であるため、C5レベルの個々の変動は未知であり、次いで、ベースラインC5濃度の増加を想定したシミュレーションを行った。

【0084】

この分析は、クロバリマブPKの変化によって誘導されるC5阻害の減少に関して潜在的な「最悪のシナリオ」を表す。以下のモデルパラメータは、以下のように意図的に1つつ修正された。

1. エンドソーム [FcRn] 合計中のFcRnの総濃度を係数22で除算し、エンドソームV_eの容積に係数10を乗算する。

3. 内因性IgGの産生速度が2倍に増加し、その結果、IgGのベースライン濃度が2g/dLの値に倍増する。

4. ベースラインでのC5の濃度は、70ug/mLから140ug/mLに2倍増加した。

【0085】

感度解析No. 1の結果を図17に示す。クロバリマブのPKに対するIVIgの影響は、エンドソーム中のFcRnの濃度 [FcRn] 合計を係数2で除算した場合により大きく、このシナリオでは、クロバリマブの中央濃度は、IVIgの存在下、トラフで8日目に27%低下する。注目すべきことに、ベースケースシミュレーションでは、この減少は約19%であった。40日間にわたって、プロファイルの中央値は100ug/mLの閾値を超えたままであり、クロバリマブを含まないパラトープの最小値は常に厳密に正のままであり、完全なC5阻害を確実にする。

【0086】

図18の感度分析No. 2の結果は、エンドソームの体積を10倍増加させると、クロバリマブのPKプロファイルが変化することを実証している。しかし、IVIg同時投与

10

20

30

40

50

の有無にかかわらず、クロバリマブの中央値濃度に差は認められない。

【0087】

分析番号3では、図19に示すようにIgGのベースライン内因性レベルを2倍（1g/dLから2g/dL）増加させると、8日目にクロバリマブ濃度中央値が22%低下したが、クロバリマブ遊離パラトープの値は、40日間の期間中、常に厳密に正である。注目すべきことに、ベースケースシミュレーションでは、この減少は約19%であった。

【0088】

最後に、感度分析No. 4では、ベースラインC5濃度（140ug/mL）の2倍の増加を仮定したシミュレーションを実施し、結果を図20に提供する。クロバリマブのトラフ濃度中央値は8日目に22%低下した。

【0089】

これらの感度分析は、提案されたクロバリマブ投与戦略が、FcRnによるクロバリマブのリサイクルを駆動するいくつかの重要なパラメータの不確実性を考慮した場合であっても、中央PKプロファイルに基づいて少なくとも40日間C5の適切な阻害を提供すると予想されることを実証している。

【0090】

実施例7 考察

【10】に報告されているクロバリマブの以前に開発されたモデルは、IVIgを同時投与した場合のFcRnリサイクルの飽和を説明するために拡張された。このモデルの重要な仮定は、抗体の排除が、抗体がFcRnに結合していないときに（文献[9]において通常仮定されるように）エンドソームにおいてのみ起こるということである。したがって、抗体の半減期は、抗体がエンドソーム中のFcRn受容体にどれだけ結合でき、リサイクルされ得るかによって左右される。したがって、FcRn受容体の濃度およびエンドソームの体積は、FcRnリサイクルが飽和し、クロバリマブ血清濃度に影響を与えるときに定量するために推定される重要なパラメータである。本発明者らのデータセットにおけるM281 PK/PDプロファイルの追加は、FcRnへのM281の結合が、図3に示されるようにエンドソームから血清へのIgGのリサイクルを明らかに飽和させるので、これらの2つのパラメータを推定するために必要な情報を提供した。本発明者らは、表6に報告されたエンドソーム中のFcRn受容体濃度についての集団推定値[FcRn]合計=42.3uMが、Kendrickの刊行物[12]に報告された41.2uM（すなわち、[FcRn]合計=Rtot/v3=14umol/0.34L）の値と一致することに注目する。しかしながら、エンドソームの推定体積Ve=0.14L（体重70kgと仮定）は、同じ刊行物（すなわち、v3=0.34L）で報告されたものよりも2.4低く、このパラメータを推定するためにM281データを使用する動機づけとなっている。

【0091】

較正後、モデルは、図10、図11、図12および図13に示されるように、図14におけるIVIgのPKおよびC5阻害におけるクロバリマブのPK/PDについての適切な適合度を提供した。しかしながら、図10、図11、図12および図13の第二列に見られるように、総[Ag]の変動の一部を個々のレベルで捉えることはできなかった。このモデルでは、Agの生成速度（すなわち、kinAg）が経時的に一定であると仮定されているため、このモデルは全Agの変動に一致する能力を有していない。これは、プラセボ（すなわち、対象11002、11003、11006、11010、11012、11015）を受けている6人の健常志願者についての図10および図11で特に強調されており、これらの志願者は一定の予測総Ag濃度（すなわち、水平の緑色ライン）を有するが、測定された総Agは300nMの範囲内で変動する。

【0092】

集団レベルでは、IgGおよびM281の個々のデータが限られているため、表6に示すように、パラメータは通常、低い精度（すなわち、RSEが50%を超える）で推定された。

10

20

30

40

50

【0093】

これらの知見は、モデリング構築プロセス中に、血清中のクロバリマブおよびC5のPK/PDを記述するモデルパラメータを表5に示す集団値に固定して、FcRnリサイクルプロセスを記述するパラメータの推定の不確実性を低減した理由を正当化した。表5の値は、エンドソーム内で起こるプロセスを明示的に記述していないモデルを用いて得られたものであり、[10]に与えられている。

【0094】

母数推定値に不確実性を伝播させないために、個々のEBEパラメータを使用したシミュレーションのみを実行した。これらのEBEを、COMPOSER臨床研究においてクロバリマブを投与された33名の対象について得た。放射標識されたIVIgおよびM281研究から得られた対象について得られたEBEパラメータは、クロバリマブのPK/PDに関する情報を何ら有していなかったため、シミュレーションでは使用しなかった。

【0095】

シミュレーションは、選択されたクロバリマブ投薬レジメン（100kg未満の患者については1日目に1000mgのIV、100kgを超える患者については1500mgのIV、続いて2、8、15、および22日目に340mgのSC）が、400mg/kgの用量で5日間連続してIVIgと同時投与された場合に、100ug/mLの参照閾値（完全なC5阻害について）を超えるクロバリマブPKプロファイルの中央値を提供することを示した。IVIg共投与の最大効果は8日目に起こり、血清クロバリマブ濃度の中央値は19%低下した。図23の個々のプロファイルで観察できる予測の最小値（少数の対象に対応する）を考慮しても、遊離パラトープのレベルは72日間にわたって常に厳密に正のままである。

【0096】

感度分析は、FcRn受容体の濃度を2分の1に減少させ、エンドソームの体積を10倍増加させ、IgGのベースラインレベルを2倍だけ増加させる影響を評価することによって、結果の堅牢性を実証した。これらの全ての場合において、クロバリマブ血清中濃度の中央値は40日間にわたって100ug/mLを超えたままであり、遊離パラトープの最小値は40日間にわたって厳密に正のままである。

【0097】

C5ベースラインの70ug/mLから140ug/mLへの増加は、8日目の血清中クロバリマブ濃度の中央値の減少が19%から22%に増加したため、PK中央値レベルに軽度の影響を及ぼした。この増加は、遊離クロバリマブ（すなわち、 CL_e 、 $Ab1 = 0.00696L/日/kg$ および CL_e 、 $Ab1Ag = CL_e$ 、 $AgAb1Ag = 0.0103L/日/kg$ ）と比較して、クロバリマブ-C5複合体のより速いエンドソーム内部移行によって駆動され、クロバリマブの全体的により速い排除をもたらす。

【0098】

したがって、選択されたクロバリマブ（corvalimab）投薬レジメンは、IVIgの同時投与にもかかわらず28日間にわたって持続的な完全C5阻害を維持するという治療目的をカバーすると予想される。

【0099】

実施例8 概要／結論

両方の処置を同時に受けている対象におけるクロバリマブのPKプロファイルおよびPDプロファイルに対するIVIg注入の影響を、機構的数学モデルを使用して調べた。このPK/PDモデルは、クロバリマブとC5との結合を記載し、遊離C5および遊離クロバリマブパラトープの経時的な濃度を予測する（C5分子に結合するために利用可能な遊離クロバリマブ部位の予備を定量する）。

【0100】

このモデルは、血清中の内因性IgGのPKモデル、ならびにエンドソーム中のFcRn受容体に結合するIgGおよびクロバリマブの競合も含む。モデルのこの部分は、クロバリマブPK濃度に対するIVIgの推奨治療用量の影響を定量することを可能にする。

このモデルはまた、FcRn受容体の濃度およびエンドソームの容積を推定するために使用されるM281抗FcRn抗体PKおよびPDの記載を含む。

【0101】

集団アプローチを使用して、クロバリマブPK/PDモデル、IVIg PKモデルおよびM281 PK/PDモデルを同時に校正した。33人の健常志願者およびナイブPNH患者におけるクロバリマブCOMPOSERデータ、6人の対象における文献[12]からの放射標識IgGデータならびにM281モノクローナル抗FcRn抗体[13、14]についての公開されたPK/PD SADおよびMADデータを含むプールデータセットを構築し、モデル校正に使用した。

【0102】

次いで、シミュレーションおよび感受性分析を実施して、臨床研究COMPOSERから33人の対象から得られた個々のパラメータ推定値を使用して、クロバリマブのPKおよびPDプロファイルに対するIVIg同時投与の影響を定量した。これらのデータは、校正データセットに含まれていた。

【0103】

クロバリマブおよびIVIgの以下の用量および投薬レジメンをこれらのシミュレーションで使用した。

- ・クロバリマブ：100kg未満の患者では1日目に1000mg、100kgを超える患者では1500mgのIV、続いて2、8、15、および22日目に340mgのSC

- ・IVIg：1、2、3、4および5日目に400mg/kg

【0104】

IVIg用量および投薬レジメンは、急性GBSの標準処置（5日間連続して400mg/kg QDで）に基づく。

【0105】

このモデリングおよびシミュレーション分析の主な結論は以下の通りである。

- ・同時にIVIgを投与した場合、クロバリマブ血清中濃度の中央値の予測された最大減少は、8日目に19%であった。

- ・クロバリマブ血清中中央値濃度は72日間にわたっておよそ100ug/mLを超えたままであり、これは完全なC5活性を提供すると予想される参照閾値である。この期間は、28日間のBN43118研究の予想される目標治療期間をカバーしている。

- ・遊離パラトープのレベルは常に厳密に正のままであり、クロバリマブ結合予備力が常に利用可能であることを示す。

- ・感度分析は、FcRn受容体の濃度、IgGおよびC5のベースラインレベルおよびエンドソームの容積等のモデルパラメータが、FcRnによるクロバリマブのリサイクルを減少させる方向に変化した場合でも、40日間にわたって完全なC5阻害が維持されることを実証した。

【0106】

全体として、シミュレーション結果および感度分析によれば、選択されたクロバリマブ投薬レジメンは、少なくとも40日間、完全なC5阻害を提供する。

【0107】

要約すると、提示されたモデリングアプローチは、FcRnリサイクルに対するIVIgとクロバリマブの相互作用を理解し、クロバリマブPKレベル、クロバリマブ遊離結合部位および遊離C5に対するIVIgの影響をシミュレーションによって定量するためのツールを提供する。

【0108】

この試験結果によれば、以下の投薬レジメンが臨床研究BN43118で試験されるように選択される。

- ・クロバリマブ：100kg未満の患者では1日目に1000mg、100kgを超える患者では1500mgのIV、続いて2、8、15、および22日目に340mgのS

10

20

30

40

50

C

【0109】

しかしながら、選択された用量が完全なC5阻害を達成するのに十分であることを確実にするために、用量確認工程が研究BN43118において計画されており、10人のGBS対象からの実際のPKデータを評価して、選択された用量の妥当性を確認する。

【表7】

略語の用語集

AbI	クロバリマブ
Ag	C5
AIC	赤池情報量基準
AUC	血清濃度－時間曲線下面積
BIC	ベイズ情報量基準
BLQ	定量下限未満
BW	体重
C5	補体成分5
Cavg	C平均
CCOD	臨床カットオフ日
CL	クリアランス
Cmax	最大濃度
Ctrough	トラフ／最小濃度
CV	変動係数
DV	従属変数（観測濃度）
EBE	経験的ベイズ推定量
FcRn	新生児Fc受容体
GBS	ギラン・バレー症候群
GPI-APs	グリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）アンカー型タンパク質
IPRED	個別予測値
IVIg, IVIG	静脈内免疫グロブリン
IWRES	個別重み付き残差
ka	吸収定数
kg	キログラム
L	リットル
LIA	リボソーム免疫アッセイ
LOESS	局所的に重み付けされた散布図平滑化
LOQ	定量限界
LRT	対数尤度比検定
μ	マイクロ
M	モル濃度
MAC	膜侵襲複合体
MW	分子量
m2	平方メートル
mg	ミリグラム
min	分
mL	ミリリットル
mol	モル
n	ナノ
No	番号
NLME	非線形混合効果モデル
ODE	常微分方程式
OFV	目的関数値
PD	薬力学
pI	等電点

10

20

30

40

50

P K	薬物動態
P K / P D	薬物動態 / 薬力学
P N H	発作性夜間ヘモグロビン尿症
P R E D	集団予測値
Q	分画間クリアランス
R S E	相対標準誤差
S A E	重篤な有害事象
S D	標準偏差
S D T M	研究データタビュレーションモデル
S M A R T - I g	逐次モノクローナル抗体リサイクル技術
S P R	表面プラズモン共鳴
s s	定常状態
t 1 / 2	半減期
U	単位
U A	評価できない
V	分布容積
V P C	視覚的事後予測チェック
W R E S	重み付き残差
W T	重量

10

20

30

40

50

【表 8】

配列：

配列 番号	説明	配列
1	クロバリマブ重鎖	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQ APGKGLEWVGAI FTGSGAEYKA EWAKGRVTISKDT SKNQV VLTMTNMDPVD TATYYCASDAGYDYP THAMHYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL RRGPKVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVLHEALHA HYTRKELSLSP*
2	クロバリマブ軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQG ISSLAWYQQKP GKAPKLLIYGASETESGVP SRFSGSGSGTDFTLT ISSLQP EDFATYYCQNTKVGSSYGNTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVT KSFNRGEC*
3	305LO15の 重鎖可変ドメイン (VH)	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQ APGKGLEWVGAI FTGSGAEYKA EWAKGRVTISKDT SKNQV VLTMTNMDPVD TATYYCASDAGYDYP THAMHYWGQGTLVT VSS*
4	改変ヒトIgG1 重鎖定常ドメイン (CH) 変異体 SG115	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELRRG PKVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVLHEALHAHYT RKELSLSP*
5	305LO15の 軽鎖可変ドメイン (VL)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQG ISSLAWYQQKP GKAPKLLIYGASETESGVP SRFSGSGSGTDFTLT ISSLQP EDFATYYCQNTKVGSSYGNTFGGGTKVEIK*
6	ヒト軽鎖定常 ドメイン (CL) (SK1)	RTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC*

10

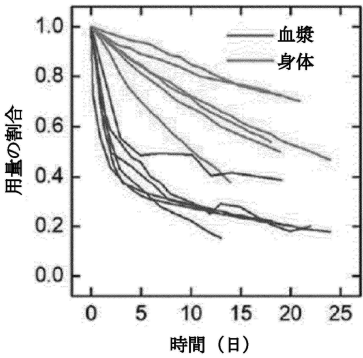
20

30

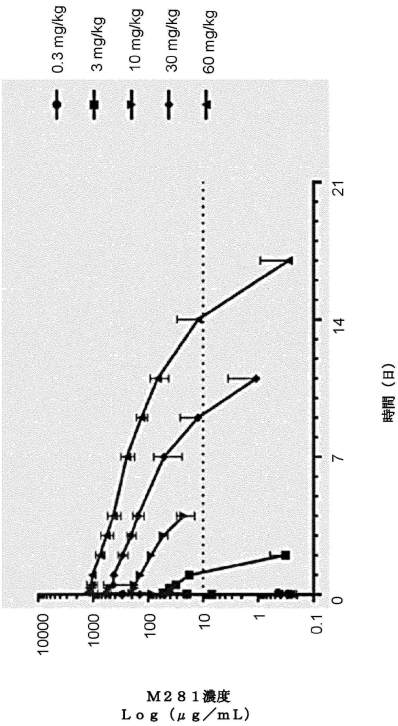
40

50

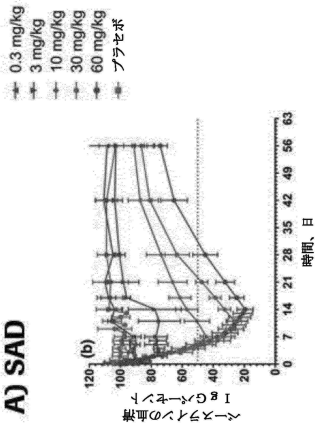
【図面】
【図 1】



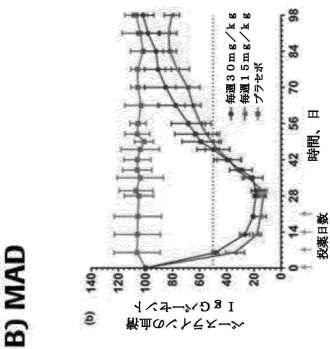
【図 2】



【図 3 A】



【図 3 B】



10

20

30

40

50

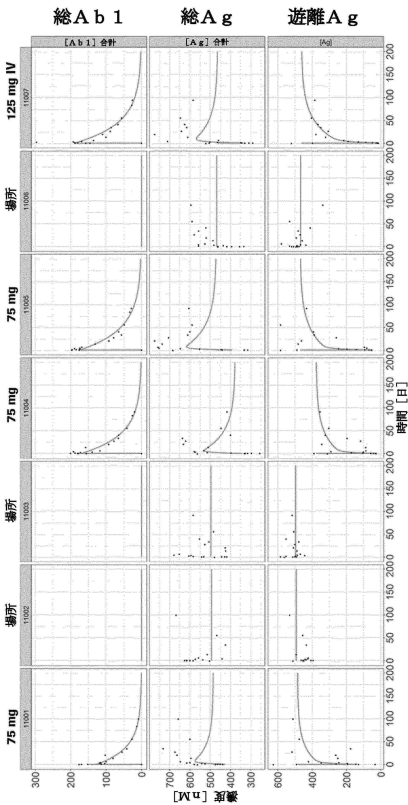
【図 8】

$$\frac{d[Ab_1]}{dt} = \dots - \frac{CL_{e,Ab_1}}{V_c} [Ab_1] + \frac{CL_{e,Ab_1\,recy}}{V_c} [Ab_1-FcRn]_e \dots$$

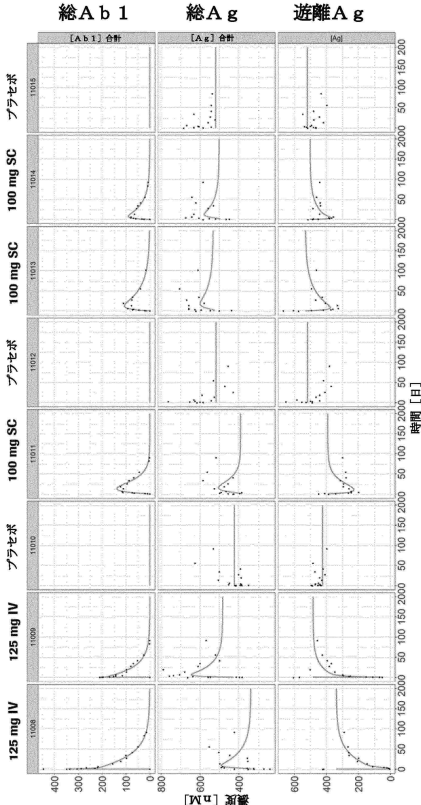
【図 9】

$$\begin{aligned} \frac{d[Ab_1]_e}{dt} &= \frac{CL_{e,Ab_1}}{V_e} [Ab_1] - k_{e,Ab_1} [Ab_1]_e - k_{on}^{Ab_1-FcRn} [FcRn]_e [Ab_1]_e + k_{off}^{Ab_1-FcRn} [Ab_1-FcRn]_e \\ \frac{d[Ab_1-FcRn]_e}{dt} &= - \frac{CL_{e,Ab_1\,recy}}{V_e} [Ab_1-FcRn]_e + k_{on}^{Ab_1-FcRn} [Ab_1]_e [FcRn]_e - k_{off}^{Ab_1-FcRn} [Ab_1-FcRn]_e \end{aligned}$$

【図 1 0】



【図 1 1】



10

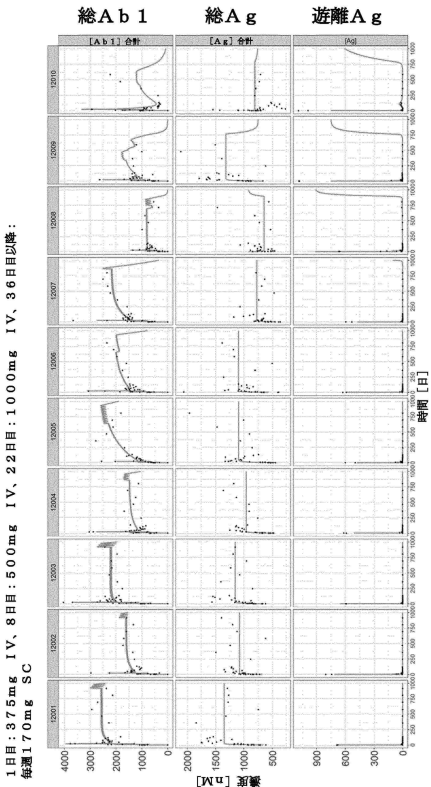
20

30

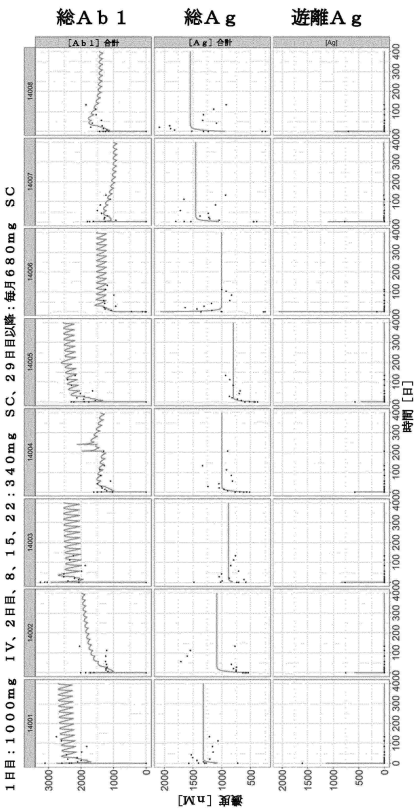
40

50

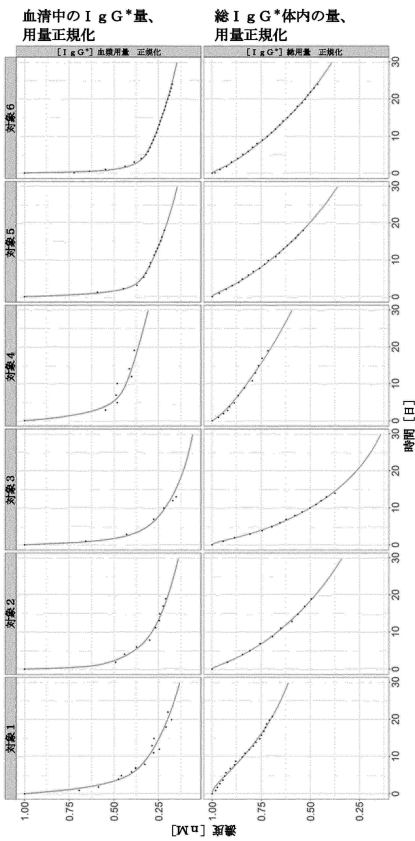
【図 1 2】



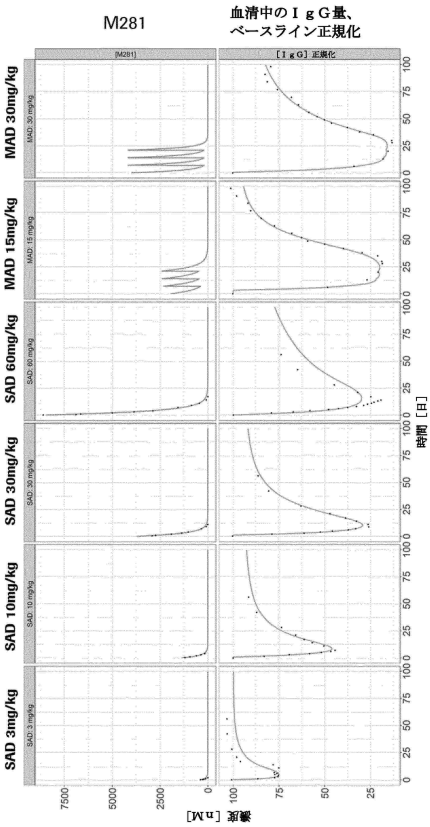
【図 1 3】



【図 1 4】



【図 1 5】



10

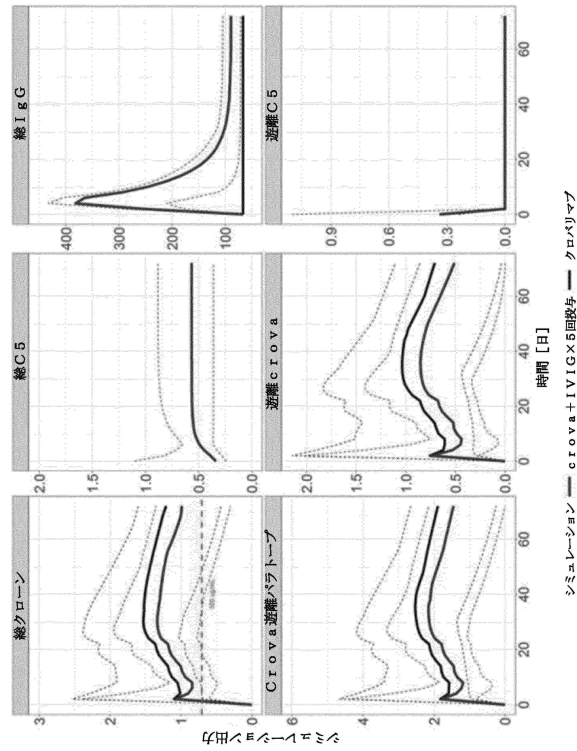
20

30

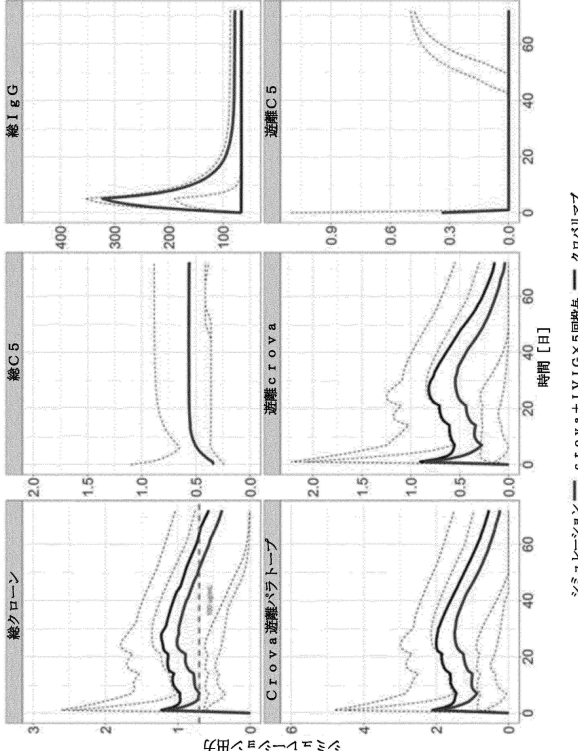
40

50

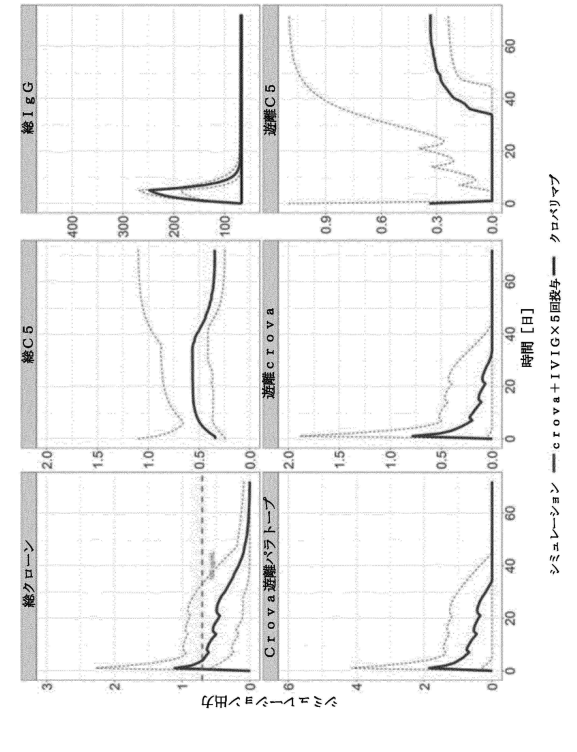
【図 16】



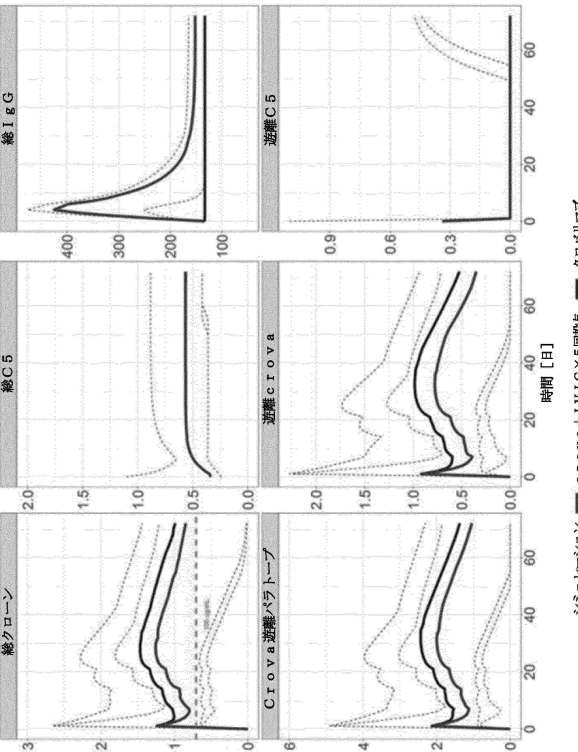
【図 17】



【図 18】



【図 19】



10

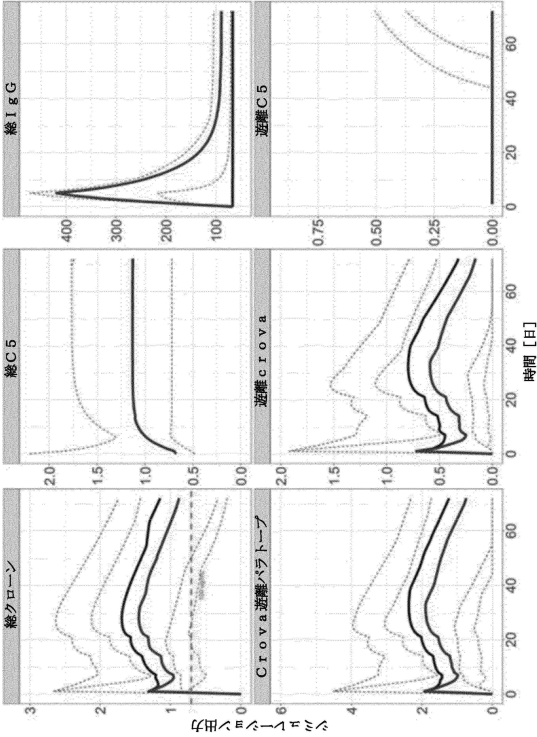
20

30

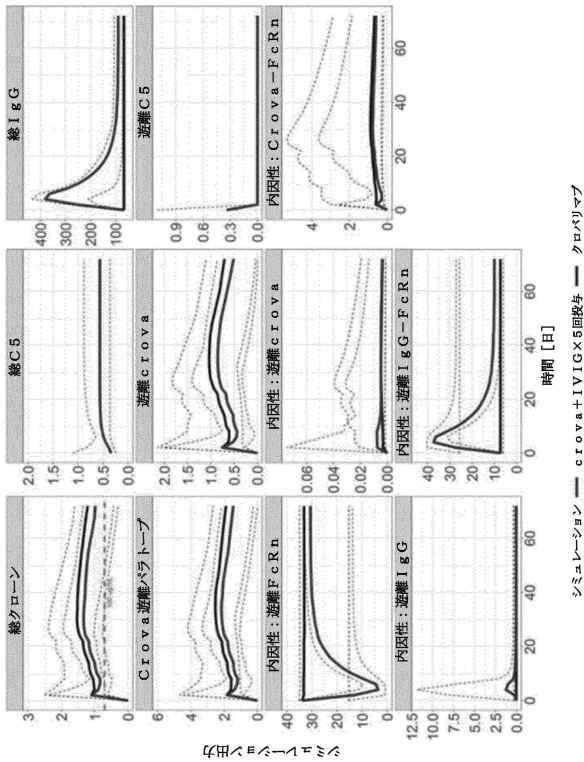
40

50

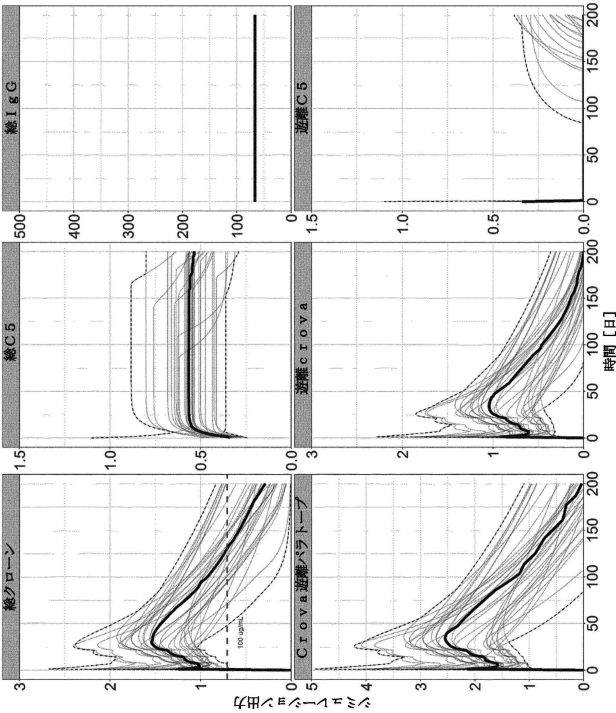
【図 20】



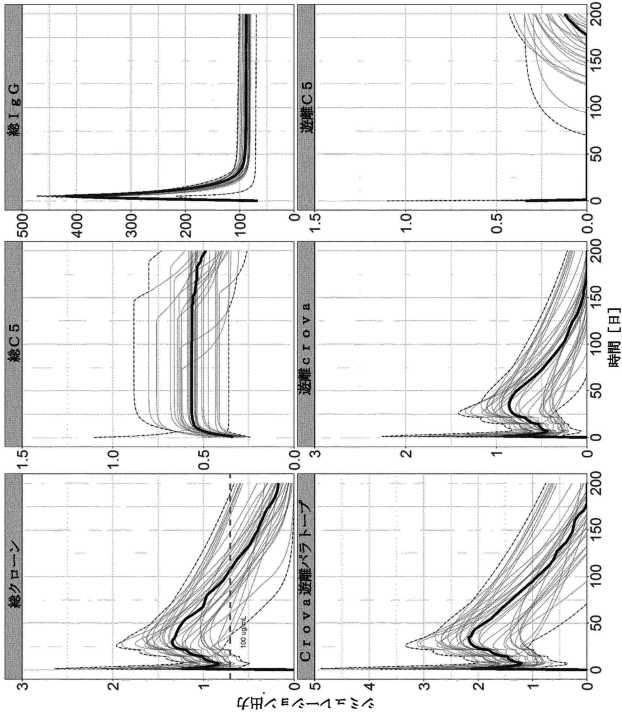
【図 21】



【図 22】



【図 23】



【配列表】

2025511382000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/058608

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07K16/18	A61P7/00	A61P37/06 A61K39/00
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) C07K A61K A61P		
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, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/030505 A2 (ALEXION PHARMA INC [US]; HALSTEAD SUSAN [GB] ET AL.) 13 March 2008 (2008-03-13) example all -----	1-16
A	WO 2019/023564 A1 (ALEXION PHARMACEUTICAL INC [US]) 31 January 2019 (2019-01-31) page 56 - page 61; example all -----	1-16
X	WO 2021/019033 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 4 February 2021 (2021-02-04) page 1; claim all; figure 5; example all -----	1-16
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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 23 May 2023		Date of mailing of the international search report 06/06/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fellows, Edward

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2023/058608

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.
- b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2023/058608

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008030505 A2	13-03-2008	AU 2007293013 A1	13-03-2008
		BR PI0715869 A2	30-07-2013
		CA 2662480 A1	13-03-2008
		DK 2061810 T3	16-02-2015
		EP 2061810 A2	27-05-2009
		EP 2380907 A1	26-10-2011
		EP 2913342 A1	02-09-2015
		EP 3199549 A1	02-08-2017
		ES 2530428 T3	02-03-2015
		ES 2616204 T3	09-06-2017
		HK 1126793 A1	11-09-2009
		IL 197148 A	30-06-2016
		JP 5695317 B2	01-04-2015
		JP 2010502708 A	28-01-2010
		JP 2014240438 A	25-12-2014
		KR 20090051063 A	20-05-2009
		NZ 575018 A	27-04-2012
		PL 2061810 T3	29-05-2015
		PT 2061810 E	05-02-2015
		SI 2061810 T1	30-04-2015
		US 2010143343 A1	10-06-2010
		WO 2008030505 A2	13-03-2008
WO 2019023564 A1	31-01-2019	AU 2018306612 A1	16-01-2020
		AU 2022279414 A1	02-03-2023
		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 7079844 B2	02-06-2022
		JP 2020528894 A	01-10-2020
		JP 2022105625 A	14-07-2022
		KR 20200034739 A	31-03-2020
		US 2020369751 A1	26-11-2020
		US 2023106734 A1	06-04-2023
		WO 2019023564 A1	31-01-2019
WO 2021019033 A1	04-02-2021	AU 2020319677 A1	06-01-2022
		CA 3144921 A1	04-02-2021
		CN 114466660 A	10-05-2022
		CN 115137815 A	04-10-2022
		CR 20220040 A	02-03-2022
		EP 4003408 A1	01-06-2022
		IL 288636 A	01-02-2022
		JP 2021038197 A	11-03-2021
		JP 2022104920 A	12-07-2022
		KR 20210016332 A	15-02-2021
		TW 202120124 A	01-06-2021
		US 2022275071 A1	01-09-2022
		WO 2021019033 A1	04-02-2021

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 1 2 N 15/13 (2006.01)
C 1 2 P 21/08 (2006.01)

F I

A 6 1 K 39/395
C 1 2 N 15/13
C 1 2 P 21/08

テーマコード (参考)

D
Z N A

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,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
—/オー・エフ・ホフマン—ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 五反田 圭介

東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号 中外製薬株式会社内

(72)発明者 四宮 賢治

東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号 中外製薬株式会社内

(72)発明者 ソステリー, アレクサンドル・アントワヌ・ベルナール

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ・ホフマン—ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 ソウブレト, アントワヌ・パウル・マクセンス

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ・ホフマン—ラ・ロシュ・アーゲー

F ターム (参考) 4B064 AG27 CA10 CA19 CC24 DA01

4C085 AA13 AA14 BB11 BB14 BB36 CC14 EE01 EE03 GG02 GG04

4H045 AA11 AA30 BA10 CA40 DA76 EA20 FA74