【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6年10月29日(2024.10.29)

【国際公開番号】WO2022/087339
【公表番号】特表2023-548046(P2023-548046A)
【公表日】令和5年11月15日(2023.11.15)
【年通号数】公開公報(特許)2023-215
【出願番号】特願2023-524629(P2023-524629)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ 39/395(2006.01)
Ａ６１Ｐ 19/02(2006.01)
Ａ６１Ｐ 29/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ 37/02(2006.01)
Ａ６１Ｐ 13/12(2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/10(2006.01)
Ａ６１Ｐ 13/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ 27/02(2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/02(2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ 15/06(2006.01)
Ａ６１Ｐ 7/04(2006.01)
Ａ６１Ｐ 17/02(2006.01)
Ａ６１Ｐ 17/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ 1/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ 3/10(2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/28(2006.01)
Ａ６１Ｐ 31/04(2006.01)
Ａ６１Ｐ 7/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ 37/06(2006.01)
Ａ６１Ｐ 17/06(2006.01)
Ａ６１Ｐ 7/06(2006.01)
Ｃ０７Ｋ 16/18(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 15/13(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ 39/395　　Ｎ
Ａ６１Ｋ 39/395　　ＤＺＮＡ
Ａ６１Ｐ 19/02
Ａ６１Ｐ 29/00　１０１
Ａ６１Ｐ 37/02
Ａ６１Ｐ 13/12
Ａ６１Ｐ 9/10
Ａ６１Ｐ 13/00
Ａ６１Ｐ 27/02
Ａ６１Ｐ 25/02
Ａ６１Ｐ 25/00
Ａ６１Ｐ 15/06
Ａ６１Ｐ 7/04
Ａ６１Ｐ 17/02

Ａ６１Ｐ １７/００
Ａ６１Ｐ　９/００
Ａ６１Ｐ　１/００
Ａ６１Ｐ　３/１０
Ａ６１Ｐ ２５/２８
Ａ６１Ｐ ３１/０４
Ａ６１Ｐ　７/００
Ａ６１Ｐ ３７/０６
Ａ６１Ｐ １７/０６
Ａ６１Ｐ　７/０６
Ｃ０７Ｋ １６/１８
Ｃ１２Ｎ １５/１３

【手続補正書】
【提出日】令和６年１０月２１日(２０２４.１０.２１)
【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】
補体媒介障害に罹患している患者を処置するための指標として、多価免疫複合体のレベルを得る方法であって、前記患者が、第１の抗Ｃ５抗体で処置されたことがあるか、又は処置されており、前記方法が、
（ａ）補体Ｃ５、前記第１の抗Ｃ５抗体、及び第２の抗Ｃ５抗体を含む、多価免疫複合体の形成に十分な条件下で、前記患者からの生体サンプルを治療用量の第２の抗Ｃ５抗体と接触させること；
（ｂ）（ａ）の下で形成された多価免疫複合体の前記レベルを測定すること；並びに
（ｃ）測定された多価免疫複合体のレベルが閾値レベルを超えているかを決定すること
を含み、
前記閾値レベルを超える、前記患者の測定されたレベルは、前記第２の抗Ｃ５抗体の調整されたレジメンが、測定されたレベルが前記閾値レベルを超える前記患者に投与されるべきことを示し、前記調整されたレジメンが、Ｃ５阻害は維持されるが前記閾値レベルを超えないように、前記第２の抗Ｃ５抗体の用量及び／又は投与タイミングの調整を含む、方法。
【請求項２】
補体媒介障害に罹患している患者を処置するための第２の抗Ｃ５抗体の調整された治療用量及び／又は投与タイミングを含む、調整されたレジメンを決定するための指標として、多価免疫複合体のレベルを得る方法であって、前記患者が、第１の抗Ｃ５抗体で処置されたことがあるか、又は処置されており、前記方法が、
（ａ）補体Ｃ５、前記第１の抗Ｃ５抗体、及び第２の抗Ｃ５抗体を含む、多価免疫複合体の形成に十分な条件下で、前記患者からの生体サンプルを治療用量の前記第２の抗Ｃ５抗体と接触させること；
（ｂ）（ａ）の下で形成された多価免疫複合体の前記レベルを測定すること；並びに
（ｃ）測定された多価免疫複合体のレベルが閾値レベルを超えているかを決定すること
を含み、
前記閾値レベルを超える、前記患者の測定されたレベルは、Ｃ５阻害は維持されるが前記閾値レベルを超えないように、測定されたレベルが前記閾値レベルを超える前記患者への前記第２の抗Ｃ５抗体療法の前記レジメンが調整されるべきであることを示す、方法。

【請求項３】
第１の抗Ｃ５抗体療法による処置は、前記患者から離脱させられるべきであることがさらに示される、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項４】
第１の抗Ｃ５抗体で処置されたことがあるか、又は処置されている、補体媒介障害を有する患者を、第２の抗Ｃ５抗体に切り替えるための指標として、多価免疫複合体のレベルを得る方法であって、前記方法が、
（ａ）補体Ｃ５、前記第１の抗Ｃ５抗体、及び第２の抗Ｃ５抗体を含む、多価免疫複合体の形成に十分な条件下で、前記患者からの生体サンプルを治療用量の第２の抗Ｃ５抗体と接触させること；
（ｂ）（ａ）の下で形成された多価免疫複合体の前記レベルを測定すること；並びに
（ｃ）測定された多価免疫複合体のレベルが閾値レベルを超えているかを決定すること
を含み
前記患者に、前記第２の抗Ｃ５抗体の調整されたレジメンが投与されるべきことが示され、前記調整されたレジメンが、Ｃ５阻害は維持されるが前記閾値レベルを超えないように、前記第２の抗Ｃ５抗体の用量及び／又は投与タイミングの調整を含み、
前記閾値レベルを超える、前記患者の測定されたレベルは、前記第１の抗Ｃ５抗体療法による処置が、測定されたレベルが前記閾値レベルを超える前記患者から離脱させられるべきであり、前記患者を前記第１の抗Ｃ５抗体から前記第２の抗Ｃ５抗体に切り替えることを示す、方法。
【請求項５】
前記第２の抗Ｃ５抗体が、前記閾値を超えなくなるまで、低減された用量及び／又は低減された頻度で投与されるべきであることが示される、請求項１～４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記調整されたレジメンが、
ａ）臨床的に有効な投与レジメン又はスケジュールレジメンの修正；及び／又は
ｂ）標準的なスケジュールと比較して緩和された速度及び／又は間隔での投与
を含む、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記修正が、標準的な治療用量よりも低い用量の投与である、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
前記投与が、より遅い投与速度及び／又はより低頻度の投与を含む、請求項６に記載の方法。
【請求項９】
前記閾値が、前記多価免疫複合体の最小質量からなる、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
前記閾値が、５００ｋＤａ、６００ｋＤａ、７００ｋＤａ、８００ｋＤａ、９００ｋＤａ、１０００ｋＤａ、１１００ｋＤａ、１２００ｋＤａ、１３００ｋＤａ、１４００ｋＤａ、１５００ｋＤａ、１６００ｋＤａ、１７００ｋＤａ、又は１８００ｋＤａを超える質量である、請求項１～９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
前記閾値が、補体Ｃ５の分子に特異的に結合する２つを超える抗Ｃ５抗体を含む多価免疫複合体、例えば、
ａ）２つの抗Ｃ５抗体及び１つのＣ５分子；
ｂ）３つの抗Ｃ５抗体及び２つのＣ５分子；
ｃ）４つの抗Ｃ５抗体及び３つのＣ５分子；又は
ｄ）５つの抗Ｃ５抗体及び４つのＣ５分子
を超える抗体：抗原の化学量論比を含む免疫複合体の形成である、請求項１～８のいずれ

か一項に記載の方法。
【請求項１２】
前記閾値レベルが、サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）及び／又は多角光散乱（ＭＡＬＳ）によって決定される、請求項１～１１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
ステップ（ａ）において、前記患者からの前記生体サンプルを、治療用量の第２の抗Ｃ５抗体と、エクスビボ、又はインビトロで接触させる、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
前記閾値レベルを超える場合、前記患者からの前記第１の抗Ｃ５抗体のクリアランスを可能にするために、前記患者への前記第２の抗Ｃ５抗体の投与が２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、又は４０日延期されるべきであることが示される、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
前記第１及び／又は第２の抗Ｃ５抗体が、全長抗体又はその抗原結合断片、ヒト化抗体、二重特異性抗体、免疫抱合体、キメラ抗体、フィブロネクチン又はアンキリンリピートなどの抗体様特性を有するタンパク質足場、Ｆａｂ、Ｆａｂ’２、ｓｃＦｖ、アフィボディ、アビマー、ナノボディ、及びドメイン抗体からなる群から選択される、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記第１及び／又は第２の抗Ｃ５抗体が、モノクローナル抗体である、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
前記第１及び第２の抗Ｃ５抗体が、Ｃ５上の異なるエピトープに結合する抗体又はＣ５への結合について競合しない抗体であり、好ましくは、前記第１及び／又は前記第２の抗Ｃ５抗体がモノクローナル抗体であり；より好ましくは、前記第１及び／又は前記第２の抗Ｃ５抗体が、Ｃ５の異なるドメインに結合するモノクローナル抗体である、請求項１～１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】
前記第１又は第２の抗Ｃ５抗体が、
（ａ）配列番号１、２及び３にそれぞれ示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３重鎖配列、並びに配列番号４、５及び６にそれぞれ示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３軽鎖配列を含む；
（ｂ）配列番号７に示される重鎖可変領域及び配列番号８に示される軽鎖可変領域を含む；
（ｃ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチド及び配列番号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；及び／又は
（ｄ）ＳＯＬＩＲＩＳ（登録商標）（エクリズマブ）である、
請求項１～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
前記第１又は第２の抗Ｃ５抗体が、（ａ）～（ｄ）の前記抗体を含み、前記調整されたレジメンが、成人患者における前記補体媒介障害の前記治療のための前記治療レジメンの調整を含む、請求項１８に記載の方法。
【請求項２０】
前記治療レジメンが、
（ａ）ＰＮＨの前記処置のために、４週間にわたって週に６００ｍｇ、続いて１週間後に５回目の用量として９００ｍｇ、次いでその後２週間ごとに９００ｍｇ；又は
（ｂ）ａＨＵＳ又はＭＧの前記処置のために、４週間にわたって週に９００ｍｇ、続い

て１週間後に５回目の用量として１２００ｍｇ、次いでその後２週間ごとに１２００ｍｇの用量を含む、請求項１８又は１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記第１又は第２の抗Ｃ５抗体が、（ａ）～（ｄ）の前記抗体を含み、前記調整されたレジメンが、小児患者における前記補体媒介障害の前記治療のための前記第２の抗体の前記治療レジメンの調整を含む、請求項１８に記載の方法。
【請求項２２】
前記治療レジメンが、以下の用量：
（ａ）体重４０ｋｇ以上のａＨＵＳ患者には、４週間にわたって週に９００ｍｇ、続いて１週間後に５回目の用量として１２００ｍｇ、次いでその後２週間ごとに１２００ｍｇの用量；
（ｂ）体重３０ｋｇから４０ｋｇ未満のａＨＵＳ患者には、２週間にわたって週に６００ｍｇ、続いて１週間後に３回目の用量として９００ｍｇ、次いでその後２週間ごとに９００ｍｇの用量；
（ｃ）体重２０ｋｇから３０ｋｇ未満のａＨＵＳ患者には、２週間にわたって週に６００ｍｇ、続いて１週間後に３回目の用量として６００ｍｇ、次いでその後２週間ごとに６００ｍｇの用量；
（ｄ）体重１０ｋｇから２０ｋｇ未満のａＨＵＳ患者には、１週間にわたって週に６００ｍｇ、続いて１週間後に２回目の用量として３００ｍｇ、次いでその後２週間ごとに３００ｍｇの用量；又は
（ｅ）体重５ｋｇから１０ｋｇ未満のａＨＵＳ患者には、１週間にわたって週に３００ｍｇ、続いて１週間後に２回目の用量として３００ｍｇ、次いでその後３週間ごとに３００ｍｇの用量
の前記第１又は第２の抗Ｃ５抗体の投与を含む、請求項１８又は２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記第１又は第２の抗Ｃ５モノクローナル抗体が、
（ａ）配列番号１９、１８及び３にそれぞれ示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３重鎖配列、並びに配列番号４、５及び６にそれぞれ示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３軽鎖配列を含む；
（ｂ）配列番号１２に示される重鎖可変領域及び配列番号８に示される軽鎖可変領域を含む；
（ｃ）配列番号１４に示されるアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチド及び配列番号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；
（ｄ）配列番号１９、１８、及び３にそれぞれ示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３重鎖配列、並びに配列番号４、５、及び６にそれぞれ示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３軽鎖配列、並びに配列番号１３に示される重鎖定常領域を含む；及び／又は
（ｅ）ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）である、
請求項１～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
前記第１又は第２の抗Ｃ５抗体が、（ａ）～（ｅ）の前記抗体を含み、前記調整されたレジメンが、成人患者における前記補体媒介障害の前記治療のための前記第２の抗体の前記治療レジメンの調整を含む、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記第２の抗Ｃ５抗体の前記治療レジメンが、
（ａ）前記投与サイクルの１日目に１回；≧４０～＜６０ｋｇの体重の患者に２４００ｍｇ、≧６０～＜１００ｋｇの体重の患者に２７００ｍｇ、又は≧１００ｋｇの体重の患者に３０００ｍｇの用量；及び
（ｂ）前記投与サイクルの１５日目及びそれ以降８週間ごとに≧４０～＜６０ｋｇの体重の患者に３０００ｍｇ、≧６０～＜１００ｋｇの体重の患者に３３００ｍｇ、又は≧１００ｋｇの体重の患者に３６００ｍｇの用量

を含む、請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
前記第１又は第２の抗Ｃ５抗体が、（ａ）～（ｅ）の前記抗体を含み、前記調整されたレジメンが、小児患者における前記補体媒介障害の前記治療のための前記第２の抗体の前記治療レジメンの調整を含む、請求項２３に記載の方法。
【請求項２７】
小児患者におけるＰＮＨ又はａＨＵＳを処置するための前記第１又は第２の抗Ｃ５抗体の前記治療レジメンが、
（ａ）１日目に１回、≧５～＜１０ｋｇの体重の患者に６００ｍｇ、≧１０～＜２０ｋｇの体重の患者に６００ｍｇ、≧２０～＜３０ｋｇの体重の患者に９００ｍｇ、≧３０～＜４０ｋｇの体重の患者に１２００ｍｇ、≧４０～＜６０ｋｇの体重の患者に２４００ｍｇ、≧６０～＜１００ｋｇの体重の患者に２７００ｍｇ、又は≧１００ｋｇの体重の患者に３０００ｍｇの用量；及び
（ｂ）１５日目及びそれ以降４週間ごとに≧５～＜１０ｋｇの体重の患者に３００ｍｇ若しくは≧１０～＜２０ｋｇの体重の患者に６００ｍｇの用量において；又は１５日目及びそれ以降８週間ごとに≧２０～＜３０ｋｇの体重の患者に２１００ｍｇ、≧３０～＜４０ｋｇの体重の患者に２７００ｍｇ、≧４０～＜６０ｋｇの体重の患者に３０００ｍｇ、≧６０～＜１００ｋｇの体重の患者に３３００ｍｇ、若しくは≧１００ｋｇの体重の患者に３６００ｍｇの用量
を含む、請求項２３又は２６に記載の方法。
【請求項２８】
前記第１の抗Ｃ５抗体が、エクリズマブ及びラブリズマブからなる群から選択される、請求項１～２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９】
前記第１又は前記第２の抗Ｃ５抗体が、７０８６抗体、８１１０抗体、３０５ＬＯ５抗体、ＳＫＹ５９抗体、及びポゼリマブ（ＲＥＧＮ３９１８抗体）、テシドルマブ（ＬＦＧ３１６）、クロバリマブ（ＲＧ６１０７）、ＡＢＰ９５９抗体、ＥＬＩＺＡＲＩＡ（登録商標）、ＢＣＤ－１４８（ＪＳＣ　ＢＩＯＣＡＤ）及び／又はＳＢ１２、又はそれらの抗原結合断片を含むものからなる群から選択される、請求項１～２８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３０】
前記生体サンプルが、血液、血清、血漿、尿、唾液、リンパ、髄液、細胞間液、硝子体液、及び汗からなる群から選択される、請求項１～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１】
前記生体サンプルが、血液である、請求項３０に記載の方法。
【請求項３２】
前記第１及び／又は第２の抗Ｃ５抗体が、静脈内又は皮下投与されるべきであることが示される、請求項１～３１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３３】
前記補体関連状態が、関節リウマチ、抗リン脂質抗体症候群、ループス腎炎、虚血再灌流傷害、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、典型溶血性尿毒症症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）、デンスデポジット病、視神経脊髄炎、多巣性運動ニューロパチー、多発性硬化症、黄斑変性症、ＨＥＬＬＰ症候群、自然流産、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、外傷性脳損傷、心筋炎、脳血管障害、末梢血管障害、腎血管障害、腸間膜／腸管血管障害、血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病腎炎、全身性エリテマトーデス関連血管炎、関節リウマチに伴う血管炎、免疫複合体血管炎、高安病、拡張型心筋症、糖尿病性血管症、川崎病、静脈ガス塞栓症（ｖｅｎｏｕｓ　ｇａｓ　ｅｍｂｏｌｕｓ）、ステント留置、回転性粥腫切除術、経皮経管冠動脈形成術後の再狭窄、重症筋無力症、寒冷凝集素症、皮膚筋炎、発作性寒冷ヘモグロビン尿症、抗リン脂質症候群、グレーブス病、アテローム性動脈硬化症、アルツハイマー病、

全身性炎症反応敗血症、敗血症性ショック、脊髄損傷、糸球体腎炎、移植拒絶反応、橋本甲状腺炎、Ｉ型糖尿病、乾癬、天疱瘡、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、グッドパスチャー症候群、デゴス病、及び劇症型抗リン脂質症候群からなる群から選択される、請求項１～３２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３４】

前記補体関連状態が、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）である、請求項３３に記載の方法。

【請求項３５】

前記補体関連状態が、非定型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）である、請求項３３に記載の方法。

【請求項３６】

前記処置が、前記第２の抗Ｃ５抗体の投与の結果として形成される多価免疫複合体に関連する毒性を伴わずに、前記補体媒介障害の少なくとも１つの徴候又は症状を消散させるためのものである、請求項１～３５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３７】

第１の抗Ｃ５抗体で処置されているか、又は処置されたことがある患者における補体媒介疾患（例えば、ａＨＵＳ、ＰＮＨ、ＨＳＣＴ－ＴＭＡ、ＣＭ－ＴＭＡ、ＮＭＯＳＤ、ｇＭＧ又はＡＬＳ）の処置における使用のための組成物であって、第１の抗Ｃ５抗体と非競合的である第２の抗Ｃ５抗体を含み、前記組成物が、前記第１及び前記第２の抗Ｃ５抗体並びに補体Ｃ５を含む多価免疫複合体の形成が防止又は低減されるように、前記患者の系（例えば、血液）中の前記第１の抗Ｃ５抗体のレベルを低減するのに十分なウォッシュアウト後に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項３８】

前記多価免疫複合体が、補体Ｃ５抗原に特異的に結合する少なくとも１つの第１の抗体及び少なくとも１つの第２の抗体、並びに任意選択で、追加のＣ５抗原を含む、請求項３７に記載の組成物。

【請求項３９】

前記第２の抗体が、エクリズマブ及びラブリズマブ又はそれらのバイオシミラーから選択される前記第１の抗体と非競合的である、請求項３７に記載の組成物。

【請求項４０】

前記第１の抗体が、エクリズマブ及びラブリズマブ又はそれらのバイオシミラーから選択され、前記第２の抗体が、３０５ＬＯ５、ＳＫＹ５９、ポゼリマブ、テシドルマブ、クロバリマブ、ＡＢＰ９５９、又はそのバイオシミラーから選択され；好ましくは、第２の抗体が、ポゼリマブ、テシドルマブ、又はクロバリマブである、請求項３７に記載の組成物。

【請求項４１】

前記補体媒介障害が、ａＨＵＳ又はＰＮＨである、請求項３７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】０２０４

【補正方法】変更

【補正の内容】

【０２０４】

【表５】

NPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号50 AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP SRFAGRGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目１)

補体媒介障害に罹患している患者を処置する方法であって、前記患者が、第１の抗Ｃ５抗体で処置されたことがあるか、又は処置されており、前記方法が、

（ａ）補体Ｃ５、前記第１の抗Ｃ５抗体、及び第２の抗Ｃ５抗体を含む、多価免疫複合体の形成に十分な条件下で、前記患者からの生体サンプルを治療用量の第２の抗Ｃ５抗体と接触させること；

（ｂ）（ａ）の下で形成された多価免疫複合体のレベルを測定すること；

（ｃ）測定された多価免疫複合体のレベルが閾値レベルを超えているかを決定すること；並びに

（ｄ）測定されたレベルが前記閾値レベルを超える前記患者に、前記第２の抗Ｃ５抗体の調整されたレジメンを投与することであって、前記調整されたレジメンが、Ｃ５阻害は維持されるが前記閾値レベルを超えないように、前記第２の抗Ｃ５抗体の用量及び／又は投与タイミングの調整を含むこと

を含む、方法。

(項目２)

補体媒介障害に罹患している患者を処置するための第２の抗Ｃ５抗体の調整された治療用量及び／又は投与タイミングを含む、調整されたレジメンを決定する方法であって、前記患者が、第１の抗Ｃ５抗体で処置されたことがあるか、又は処置されており、前記方法が、

（ａ）補体Ｃ５、前記第１の抗Ｃ５抗体、及び第２の抗Ｃ５抗体を含む、多価免疫複合体の形成に十分な条件下で、前記患者からの生体サンプルを治療用量の前記第２の抗Ｃ５抗体と接触させること；

（ｂ）（ａ）の下で形成された多価免疫複合体のレベルを測定すること；

（ｃ）測定された多価免疫複合体のレベルが閾値レベルを超えているかを決定すること；並びに

（ｄ）測定されたレベルが前記閾値レベルを超える前記患者に、Ｃ５阻害は維持されるが前記閾値レベルを超えないように、前記第２の抗Ｃ５抗体療法の前記レジメンを調整すること

を含む、方法。

(項目３)

前記患者を第１の抗Ｃ５抗体療法による処置から離脱させることをさらに含む、項目１又は２に記載の方法。

(項目４)

第１の抗Ｃ５抗体で処置されたことがあるか、又は処置されている、補体媒介障害を有する患者を、第２の抗Ｃ５抗体に切り替える方法であって、前記方法が、

（ａ）補体Ｃ５、前記第１の抗Ｃ５抗体、及び第２の抗Ｃ５抗体を含む、多価免疫複合体の形成に十分な条件下で、前記患者からの生体サンプルを治療用量の第２の抗Ｃ５抗体と接触させること；
（ｂ）（ａ）の下で形成された多価免疫複合体のレベルを測定すること；
（ｃ）測定された多価免疫複合体のレベルが閾値レベルを超えているかを決定すること；並びに
（ｄ）前記患者に、前記第２の抗Ｃ５抗体の調整されたレジメンを投与することであって、前記調整されたレジメンが、Ｃ５阻害は維持されるが前記閾値レベルを超えないように、前記第２の抗Ｃ５抗体の用量及び／又は投与タイミングの調整を含むこと；並びに
（ｄ）測定されたレベルが前記閾値レベルを超える前記患者を前記第１の抗Ｃ５抗体療法による処置から離脱させ、それにより、前記患者を前記第１の抗Ｃ５抗体から前記第２の抗Ｃ５抗体に切り替えること
を含む、方法。
(項目５)
前記第２の抗Ｃ５抗体が、前記閾値を超えなくなるまで、低減された用量及び／又は低減された頻度で投与される、項目１～４のいずれか一項に記載の方法。
(項目６)
前記調整されたレジメンが、
ａ）臨床的に有効な投与レジメン又はスケジュールレジメンの修正；及び／又は
ｂ）標準的なスケジュールと比較して緩和された速度及び／又は間隔での投与
を含む、項目１～５のいずれか一項に記載の方法。
(項目７)
前記修正が、標準的な治療用量よりも低い用量の投与である、項目６に記載の方法。
(項目８)
前記投与が、より遅い投与速度及び／又はより低頻度の投与を含む、項目６に記載の方法。
(項目９)
前記閾値が、前記多価免疫複合体の最小質量からなる、項目１～８のいずれか一項に記載の方法。
(項目１０)
前記閾値が、５００ｋＤａ、６００ｋＤａ、７００ｋＤａ、８００ｋＤａ、９００ｋＤａ、１０００ｋＤａ、１１００ｋＤａ、１２００ｋＤａ、１３００ｋＤａ、１４００ｋＤａ、１５００ｋＤａ、１６００ｋＤａ、１７００ｋＤａ、又は１８００ｋＤａを超える質量である、項目１～９のいずれか一項に記載の方法。
(項目１１)
前記閾値が、補体Ｃ５の分子に特異的に結合する２つを超える抗Ｃ５抗体を含む多価免疫複合体、例えば、
ａ）２つの抗Ｃ５抗体及び１つのＣ５分子；
ｂ）３つの抗Ｃ５抗体及び２つのＣ５分子；
ｃ）４つの抗Ｃ５抗体及び３つのＣ５分子；又は
ｄ）５つの抗Ｃ５抗体及び４つのＣ５分子
を超える抗体：抗原の化学量論比を含む免疫複合体の形成である、項目１～８のいずれか一項に記載の方法。
(項目１２)
前記閾値レベルが、サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）及び／又は多角光散乱（ＭＡＬＳ）によって決定される、項目１～１１のいずれか一項に記載の方法。
(項目１３)
ステップ（ａ）において、前記患者からの前記生体サンプルを、治療用量の第２の抗Ｃ５抗体と、インビボ、エクスビボ、又はインビトロで接触させる、項目１～１２のいずれか一項に記載の方法。

(項目１４)
前記閾値レベルを超える場合、前記患者からの前記第１の抗Ｃ５抗体のクリアランスを可能にするために、前記患者への前記第２の抗Ｃ５抗体の投与が２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、又は４０日延期される、項目１～１３のいずれか一項に記載の方法。
(項目１５)
前記第１及び／又は第２の抗Ｃ５抗体が、全長抗体又はその抗原結合断片、ヒト化抗体、二重特異性抗体、免疫抱合体、キメラ抗体、フィブロネクチン又はアンキリンリピートなどの抗体様特性を有するタンパク質足場、Ｆａｂ、Ｆａｂ’２、ｓｃＦｖ、アフィボディ、アビマー、ナノボディ、及びドメイン抗体からなる群から選択される、項目１～１４のいずれか一項に記載の方法。
(項目１６)
前記第１及び／又は第２の抗Ｃ５抗体が、モノクローナル抗体である、項目１～１５のいずれか一項に記載の方法。
(項目１７)
前記第１及び第２の抗Ｃ５抗体が、Ｃ５上の異なるエピトープに結合する抗体又はＣ５への結合について競合しない抗体であり、好ましくは、前記第１及び／又は前記第２の抗Ｃ５抗体がモノクローナル抗体であり；より好ましくは、前記第１及び／又は前記第２の抗Ｃ５抗体が、Ｃ５の異なるドメインに結合するモノクローナル抗体である、項目１～１６のいずれか一項に記載の方法。
(項目１８)
前記第１又は第２の抗Ｃ５抗体が、
（ａ）配列番号１、２及び３にそれぞれ示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３重鎖配列、並びに配列番号４、５及び６にそれぞれ示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３軽鎖配列を含む；
（ｂ）配列番号７に示される重鎖可変領域及び配列番号８に示される軽鎖可変領域を含む；
（ｃ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチド及び配列番号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；及び／又は
（ｄ）ＳＯＬＩＲＩＳ（登録商標）（エクリズマブ）である、
項目１～１７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１９)
前記第１又は第２の抗Ｃ５抗体が、（ａ）～（ｄ）の前記抗体を含み、前記調整されたレジメンが、成人患者における前記補体媒介障害の前記治療のための前記治療レジメンの調整を含む、項目１８に記載の方法。
(項目２０)
前記治療レジメンが、
（ａ）ＰＮＨの前記処置のために、４週間にわたって週に６００ｍｇ、続いて１週間後に５回目の用量として９００ｍｇ、次いでその後２週間ごとに９００ｍｇ；又は
（ｂ）ａＨＵＳ又はＭＧの前記処置のために、４週間にわたって週に９００ｍｇ、続いて１週間後に５回目の用量として１２００ｍｇ、次いでその後２週間ごとに１２００ｍｇの用量を含む、項目１８又は１９に記載の方法。
(項目２１)
前記第１又は第２の抗Ｃ５抗体が、（ａ）～（ｄ）の前記抗体を含み、前記調整されたレジメンが、小児患者における前記補体媒介障害の前記治療のための前記第２の抗体の前記治療レジメンの調整を含む、項目１８に記載の方法。
(項目２２)
前記治療レジメンが、以下の用量：

（ａ）体重４０ｋｇ以上のａＨＵＳ患者には、４週間にわたって週に９００ｍｇ、続いて１週間後に５回目の用量として１２００ｍｇ、次いでその後２週間ごとに１２００ｍｇの用量；
（ｂ）体重３０ｋｇから４０ｋｇ未満のａＨＵＳ患者には、２週間にわたって週に６００ｍｇ、続いて１週間後に３回目の用量として９００ｍｇ、次いでその後２週間ごとに９００ｍｇの用量；
（ｃ）体重２０ｋｇから３０ｋｇ未満のａＨＵＳ患者には、２週間にわたって週に６００ｍｇ、続いて１週間後に３回目の用量として６００ｍｇ、次いでその後２週間ごとに６００ｍｇの用量；
（ｄ）体重１０ｋｇから２０ｋｇ未満のａＨＵＳ患者には、１週間にわたって週に６００ｍｇ、続いて１週間後に２回目の用量として３００ｍｇ、次いでその後２週間ごとに３００ｍｇの用量；又は
（ｅ）体重５ｋｇから１０ｋｇ未満のａＨＵＳ患者には、１週間にわたって週に３００ｍｇ、続いて１週間後に２回目の用量として３００ｍｇ、次いでその後３週間ごとに３００ｍｇの用量
の前記第１又は第２の抗Ｃ５抗体の投与を含む、項目１８又は２１に記載の方法。
(項目２３)
前記第１又は第２の抗Ｃ５モノクローナル抗体が、
（ａ）配列番号１９、１８及び３にそれぞれ示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３重鎖配列、並びに配列番号４、５及び６にそれぞれ示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３軽鎖配列を含む；
（ｂ）配列番号１２に示される重鎖可変領域及び配列番号８に示される軽鎖可変領域を含む；
（ｃ）配列番号１４に示されるアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチド及び配列番号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；
（ｄ）配列番号１９、１８、及び３にそれぞれ示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３重鎖配列、並びに配列番号４、５、及び６にそれぞれ示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３軽鎖配列、並びに配列番号１３に示される重鎖定常領域を含む；及び／又は
（ｅ）ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）（ラブリズマブ）である、
項目１～１７のいずれか一項に記載の方法。
(項目２４)
前記第１又は第２の抗Ｃ５抗体が、（ａ）～（ｅ）の前記抗体を含み、前記調整されたレジメンが、成人患者における前記補体媒介障害の前記治療のための前記第２の抗体の前記治療レジメンの調整を含む、項目２３に記載の方法。
(項目２５)
前記第２の抗Ｃ５抗体の前記治療レジメンが、
（ａ）前記投与サイクルの１日目に１回；≧４０～＜６０ｋｇの体重の患者に２４００ｍｇ、≧６０～＜１００ｋｇの体重の患者に２７００ｍｇ、又は≧１００ｋｇの体重の患者に３０００ｍｇの用量；及び
（ｂ）前記投与サイクルの１５日目及びそれ以降８週間ごとに≧４０～＜６０ｋｇの体重の患者に３０００ｍｇ、≧６０～＜１００ｋｇの体重の患者に３３００ｍｇ、又は≧１００ｋｇの体重の患者に３６００ｍｇの用量
を含む、項目２４に記載の方法。
(項目２６)
前記第１又は第２の抗Ｃ５抗体が、（ａ）～（ｅ）の前記抗体を含み、前記調整されたレジメンが、小児患者における前記補体媒介障害の前記治療のための前記第２の抗体の前記治療レジメンの調整を含む、項目２３に記載の方法。
(項目２７)
小児患者におけるＰＮＨ又はａＨＵＳを処置するための前記第１又は第２の抗Ｃ５抗体の前記治療レジメンが、

（ａ）１日目に１回、≧５～＜１０ｋｇの体重の患者に６００ｍｇ、≧１０～＜２０ｋｇの体重の患者に６００ｍｇ、≧２０～＜３０ｋｇの体重の患者に９００ｍｇ、≧３０～＜４０ｋｇの体重の患者に１２００ｍｇ、≧４０～＜６０ｋｇの体重の患者に２４００ｍｇ、≧６０～＜１００ｋｇの体重の患者に２７００ｍｇ、又は≧１００ｋｇの体重の患者に３０００ｍｇの用量；及び

（ｂ）１５日目及びそれ以降４週間ごとに≧５～＜１０ｋｇの体重の患者に３００ｍｇ若しくは≧１０～＜２０ｋｇの体重の患者に６００ｍｇの用量において；又は１５日目及びそれ以降８週間ごとに≧２０～＜３０ｋｇの体重の患者に２１００ｍｇ、≧３０～＜４０ｋｇの体重の患者に２７００ｍｇ、≧４０～＜６０ｋｇの体重の患者に３０００ｍｇ、≧６０～＜１００ｋｇの体重の患者に３３００ｍｇ、若しくは≧１００ｋｇの体重の患者に３６００ｍｇの用量

を含む、項目２３又は２６に記載の方法。

(項目２８)

前記第１の抗Ｃ５抗体が、エクリズマブ及びラブリズマブからなる群から選択される、項目１～２７のいずれか一項に記載の方法。

(項目２９)

前記第１又は前記第２の抗Ｃ５抗体が、７０８６抗体、８１１０抗体、３０５ＬＯ５抗体、ＳＫＹ５９抗体、及びポゼリマブ（ＲＥＧＮ３９１８抗体）、テシドルマブ（ＬＦＧ３１６）、クロバリマブ（ＲＧ６１０７）、ＡＢＰ９５９抗体、ＥＬＩＺＡＲＩＡ（登録商標）、ＢＣＤ－１４８（ＪＳＣ　ＢＩＯＣＡＤ）及び／又はＳＢ１２、又はそれらの抗原結合断片を含むものからなる群から選択される、項目１～２８のいずれか一項に記載の方法。

(項目３０)

前記生体サンプルが、血液、血清、血漿、尿、唾液、リンパ、髄液、細胞間液、硝子体液、及び汗からなる群から選択される、項目１～２９のいずれか一項に記載の方法。

(項目３１)

前記生体サンプルが、血液である、項目３０に記載の方法。

(項目３２)

前記第１及び／又は第２の抗Ｃ５抗体が、静脈内又は皮下投与される、項目１～３１のいずれか一項に記載の方法。

(項目３３)

前記補体関連状態が、関節リウマチ、抗リン脂質抗体症候群、ループス腎炎、虚血再灌流傷害、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、典型溶血性尿毒症症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）、デンスデポジット病、視神経脊髄炎、多巣性運動ニューロパチー、多発性硬化症、黄斑変性症、ＨＥＬＬＰ症候群、自然流産、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、外傷性脳損傷、心筋炎、脳血管障害、末梢血管障害、腎血管障害、腸間膜／腸管血管障害、血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病腎炎、全身性エリテマトーデス関連血管炎、関節リウマチに伴う血管炎、免疫複合体血管炎、高安病、拡張型心筋症、糖尿病性血管症、川崎病、静脈ガス塞栓症（ｖｅｎｏｕｓ　ｇａｓ　ｅｍｂｏｌｕｓ）、ステント留置、回転性粥腫切除術、経皮経管冠動脈形成術後の再狭窄、重症筋無力症、寒冷凝集素症、皮膚筋炎、発作性寒冷ヘモグロビン尿症、抗リン脂質症候群、グレーブス病、アテローム性動脈硬化症、アルツハイマー病、全身性炎症反応敗血症、敗血症性ショック、脊髄損傷、糸球体腎炎、移植拒絶反応、橋本甲状腺炎、Ｉ型糖尿病、乾癬、天疱瘡、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、グッドパスチャー症候群、デゴス病、及び劇症型抗リン脂質症候群からなる群から選択される、項目１～３２のいずれか一項に記載の方法。

(項目３４)

前記補体関連状態が、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）である、項目３３に記載の方法。

(項目３５)

前記補体関連状態が、非定型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）である、項目３３に記載の方法。
(項目３６)
前記処置が、前記第２の抗Ｃ５抗体の投与の結果として形成される多価免疫複合体に関連する毒性を伴わずに、前記補体媒介障害の少なくとも１つの徴候又は症状を消散させる、項目１～３５のいずれか一項に記載の方法。
(項目３７)
第１の抗Ｃ５抗体で処置されているか、又は処置されたことがある患者における補体媒介疾患（例えば、ａＨＵＳ、ＰＮＨ、ＨＳＣＴ－ＴＭＡ、ＣＭ－ＴＭＡ、ＮＭＯＳＤ、ｇＭＧ又はＡＬＳ）の処置のための、第１の抗Ｃ５抗体と非競合的である治療有効量の第２の抗Ｃ５抗体の使用であって、前記第２の抗Ｃ５抗体が、前記第１及び前記第２の抗Ｃ５抗体並びに補体Ｃ５を含む多価免疫複合体の形成が防止又は低減されるように、前記患者の系（例えば、血液）中の前記第１の抗Ｃ５抗体のレベルを低減するのに十分なウォッシュアウト後に投与される、使用。
(項目３８)
前記多価免疫複合体が、補体Ｃ５抗原に特異的に結合する少なくとも１つの第１の抗体及び少なくとも１つの第２の抗体、並びに任意選択で、追加のＣ５抗原を含む、項目３７に記載の使用。
(項目３９)
前記第２の抗体が、エクリズマブ及びラブリズマブ又はそれらのバイオシミラーから選択される前記第１の抗体と非競合的である、項目３７に記載の使用。
(項目４０)
前記第１の抗体が、エクリズマブ及びラブリズマブ又はそれらのバイオシミラーから選択され、前記第２の抗体が、３０５ＬＯ５、ＳＫＹ５９、ポゼリマブ、テシドルマブ、クロバリマブ、ＡＢＰ９５９、又はそのバイオシミラーから選択され；好ましくは、第２の抗体が、ポゼリマブ、テシドルマブ、又はクロバリマブである、項目３７に記載の使用。
(項目４１)
前記補体媒介障害が、ａＨＵＳ又はＰＮＨである、項目３７に記載の使用。