

【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】平成29年4月27日 (2017.4.27)

【公表番号】特表2016-520542(P2016-520542A)

【公表日】平成28年7月14日 (2016.7.14)

【年通号数】公開・登録公報2016-042

【出願番号】特願2016-505600(P2016-505600)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/06 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/06 Z N A

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 21/04

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 7/04
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 7/06
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 15/06
 A 6 1 P 9/10 1 0 3
 C 0 7 K 16/18
 C 1 2 N 15/00 G

【手続補正書】

【提出日】平成29年3月24日(2017.3.24)

【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】

ヒトにおける発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)、非定型溶血性尿毒症症候群(aHUS)、志賀毒素大腸菌関連溶血性尿毒症症候群(STEC-HUS)、密沈積症(DDDD)、C3腎症、重症筋無力症、視神経脊髄炎、寒冷凝集素症(CAD)、抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎(AAV)、喘息、加齢性黄斑変性症(AMD)、移植片拒絶反応、グッドパスチャー症候群、糸球体腎炎、血管炎、関節リウマチ、皮膚炎、全身性エリテマトーデス(SLE)、ギラン・バレー症候群(GBS)、皮膚筋炎、乾癬、グレーブス病、橋本甲状腺炎、I型糖尿病、天疱瘡、自己免疫性溶血性貧血(AIHA)、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、ループス腎炎、虚血再灌流損傷、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、寡免疫性血管炎、表皮水疱症、多発性硬化症、自然流産、反復流産、外傷性脳損傷、心筋梗塞、心肺バイパス、及び血液透析に起因する損傷、ならびに溶血、肝酵素上昇、及び低血小板(HELLP)症候群からなる群から選択される障害を処置する方法において使用するための組成物であって、前記組成物は、ヒト補体成分C5に結合する、抗体またはその抗原結合フラグメントを含み、前記方法は、

(i) 前記ヒトにヒト補体成分C5をコードするmRNAに相補的なアンチセンス核酸を投与することによって、前記ヒトの血清中の前記C5の濃度を低下させることと、その後、

(ii) 前記ヒトに前記抗体または前記その抗原結合フラグメントを含む前記組成物を投与することであって、前記ヒトの血清中の低下したC5濃度が、前記ヒトに投与された前記抗体または前記その抗原結合フラグメントの血清半減期を増加させる、投与することと、を含む、組成物。

【請求項 2】

ヒトにおける発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)、非定型溶血性尿毒症症候群(aHUS)、志賀毒素大腸菌関連溶血性尿毒症症候群(STEC-HUS)、密沈積症(DDDD)、C3腎症、重症筋無力症、視神経脊髄炎、寒冷凝集素症(CAD)、抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎(AAV)、喘息、加齢性黄斑変性症(AMD)、移植片拒絶反応、グッドパスチャー症候群、糸球体腎炎、血管炎、関節リウマチ、皮膚炎、全身性エリテマトーデス(SLE)、ギラン・バレー症候群(GBS)、皮膚筋炎、乾癬、グレーブス病、橋本甲状腺炎、I型糖尿病、天疱瘡、自己免疫性溶血性貧血(AIHA)

、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、ループス腎炎、虚血再灌流損傷、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、寡免疫性血管炎、表皮水疱症、多発性硬化症、自然流産、反復流産、外傷性脳損傷、心筋梗塞、心肺バイパス、及び血液透析に起因する損傷、ならびに溶血、肝酵素上昇、及び低血小板（HELLP）症候群からなる群から選択される障害を処置する方法において使用するための組成物であって、前記組成物は、ヒト補体成分C5をコードするmRNAに相補的なアンチセンス核酸を含み、前記方法が、

（i）前記ヒトに前記アンチセンス核酸を含む前記組成物を投与することによって、前記ヒトの血清中の前記C5の濃度を低下させることと、その後、

（ii）前記ヒトにヒト補体成分C5に結合する、抗体またはその抗原結合フラグメントを投与することであって、前記ヒトの血清中の低下したC5濃度が、前記ヒトに投与された前記抗体または前記その抗原結合フラグメントの血清半減期を増加させる、投与することと、を含む、組成物。

【請求項3】

前記アンチセンス核酸が、ヒト補体成分C5をコードするmRNAに特異的なsiRNAである、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項4】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントが、補体成分C5に結合し、かつC5のフラグメントC5a及びC5bへの切断を阻害する、請求項1～3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項5】

前記抗体が、エクリズマブであるか、または前記抗原結合フラグメントがベキセリズマブである、請求項1～4のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項6】

前記アンチセンス核酸が、C5の血清濃度を少なくとも10%、少なくとも20%または少なくとも40%低下させる、請求項1～5のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項7】

前記アンチセンス核酸および/または前記抗体が、前記ヒトに長期的に投与される、請求項1～6のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項8】

前記アンチセンス核酸が、少なくとも週1回で、少なくとも3週間、少なくとも6週間または少なくとも6ヶ月間、前記ヒトに投与される、請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

前記抗体と前記アンチセンス核酸とが、異なる投薬スケジュールで前記ヒトに投与される、請求項1～8のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項10】

前記抗体または前記その抗原結合フラグメントの血清半減期が、前記アンチセンス核酸を投与しない場合の半減期と比較して2倍、5倍または10倍増加する、請求項1～9のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項11】

前記抗体または前記その抗原結合フラグメントが、低下したC5濃度を有する前記ヒトに治療上有効な量で投与され、前記治療上有効な量が、C5濃度の前記低下なしに必要とされる前記抗体または前記その抗原結合フラグメントの治療上有効な量未満である、請求項1～10のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項12】

低下したC5濃度を有する前記ヒトへの前記抗体または前記その抗原結合フラグメントの投与頻度が、C5濃度の前記低下なしに必要とされる前記ヒトへの前記抗体または前記その抗原結合フラグメントの投与頻度よりも低い、請求項1～11のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項13】

前記障害が、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）または非定型溶血性尿毒症症候群

(a H U S) である、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記抗体または前記その抗原結合フラグメントが、抗原媒介性クリアランスによって少なくとも部分的に枯渇する、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 5】

ヒトにおける補体関連障害を処置する方法において使用するための組成物であって、前記組成物は、ヒト補体成分 C 5 に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントを含み、前記ヒトが、C 5 の血清濃度を低下させる、ヒト補体成分 C 5 をコードする m R N A に相補的なアンチセンス核酸の前記ヒトへの事前投与の結果として、C 5 の正常血清濃度と比較して低下した C 5 の血清濃度を有する、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】0 0 4 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 4 6】

本開示の他の特徴及び利点、例えば、治療薬（例えば、C 5 アンタゴニスト）の半減期を増加させるための方法は、以下の説明、実施例、及び特許請求の範囲から明らかとなるであろう。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

ヒトの血清中の C 5 アンタゴニストの半減期を増加させるための方法であって、

(i) 前記ヒトに前記ヒトの血清中の補体成分 C 5 の濃度を低下させる化合物を投与することによって、前記ヒトの血清中の前記 C 5 濃度を低下させることと、

(i i) 前記ヒトに前記 C 5 アンタゴニストを投与することであって、前記ヒトの血清中の低下した C 5 濃度が、前記ヒトに投与された前記 C 5 アンタゴニストの血清半減期を増加させる、投与することと、を含む、方法。

(項目 2)

前記ヒトが、補体関連障害を有する、有すると疑われる、または発症する危険性がある、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

治療上有効な量の C 5 アンタゴニストが、補体関連障害を有する、有すると疑われる、または発症する危険性があるヒトに投与されなければならない頻度を減少させるための方法であって、

(i) 前記ヒトに前記ヒトの血清中の補体成分 C 5 の濃度を低下させる化合物を投与することによって、前記ヒトの血清中の前記 C 5 濃度を低下させることと、

(i i) 前記ヒトに治療上有効な量の前記 C 5 アンタゴニストを投与することであって、前記ヒトの血清中の低下した C 5 濃度が、治療上有効な量の C 5 アンタゴニストが前記ヒトに投与されなければならない頻度を減少させる、投与することと、を含む、方法。

(項目 4)

補体関連障害を有する、有すると疑われる、または発症する危険性があるヒトにおける治療効果に必要とされる C 5 アンタゴニストの投薬量を減少させるための方法であって、

(i) 前記ヒトに前記ヒトの血清中の補体成分 C 5 の濃度を低下させる化合物を投与することによって、前記ヒトの血清中の前記 C 5 濃度を低下させることと、

(i i) 前記ヒトに治療上有効な量の前記 C 5 アンタゴニストを投与することであって、前記ヒトの血清中の低下した C 5 濃度が、前記ヒトにおける治療効果に必要とされる C 5 アンタゴニストの投薬量を減少させる、投与することと、を含む、方法。

(項目 5)

前記化合物が、前記ヒトにおける 1 つ以上の細胞による補体成分 C 5 の発現レベルを低下させる、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6)

前記化合物が、ヒト補体成分 C 5 遺伝子の転写を阻害する、項目 5 に記載の方法。

(項目 7)

前記化合物が、ヒト補体成分 C 5 をコードする m R N A の翻訳を阻害する、項目 5 に記載の方法。

(項目 8)

前記化合物が、ヒト補体成分 C 5 をコードする m R N A の安定性を低下させる、項目 5 に記載の方法。

(項目 9)

前記化合物が、ヒト補体成分 C 5 をコードする m R N A に特異的な s i R N A である、項目 5 に記載の方法。

(項目 1 0)

前記化合物が、ヒト補体成分 C 5 をコードする m R N A に相補的なアンチセンス核酸である、項目 5 に記載の方法。

(項目 1 1)

前記 C 5 アンタゴニストが、M B 1 2 / 2 2、M B 1 2 / 2 2 - R G D、A R C 1 8 7、A R C 1 9 0 5、S S L 7、及び O m C I からなる群から選択される、項目 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 2)

前記 C 5 アンタゴニストが、補体成分 C 5 に結合し、かつ C 5 のフラグメント C 5 a 及び C 5 b への切断を阻害する抗体またはその抗原結合フラグメントである、項目 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 3)

前記抗体またはその抗原結合フラグメントが、ポリクローナル抗体、組み換え抗体、ダイアボディ、キメラ化またはキメラ抗体、脱免疫化抗体、完全ヒト抗体、一本鎖抗体、ドメイン抗体、F v フラグメント、F d フラグメント、F a b フラグメント、F a b ' フラグメント、及び F (a b ') ₂ フラグメントからなる群から選択される、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 4)

前記抗体またはその抗原結合フラグメントが、二重特異性抗体である、項目 1 2 または 1 3 に記載の方法。

(項目 1 5)

前記抗体またはその抗原結合フラグメントが、D V D - I g 抗体である、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記抗体が、エクリズマブである、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 7)

前記抗原結合フラグメントが、ベキセリズマブである、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 8)

前記化合物が、C 5 の血清濃度を少なくとも 1 0 % 低下させる、項目 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 9)

前記化合物が、C 5 の血清濃度を少なくとも 2 0 % 低下させる、項目 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 0)

前記化合物が、C 5 の血清濃度を少なくとも 4 0 % 低下させる、項目 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 1)

前記化合物が、前記ヒトに長期的に投与される、項目 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 2)

前記化合物が、少なくとも週 1 回、少なくとも 3 週間、前記ヒトに投与される、項目 2 1 に記載の方法。

(項目 2 3)

前記化合物が、少なくとも週 1 回、少なくとも 6 週間、前記ヒトに投与される、項目 2 1 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記化合物が、少なくとも週 1 回、少なくとも 6 ヶ月間、前記ヒトに投与される、項目 2 1 に記載の方法。

(項目 2 5)

前記化合物が、前記ヒトに皮下投与される、項目 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 6)

前記 C 5 アンタゴニストが、前記ヒトに長期的に投与される、項目 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 7)

前記 C 5 アンタゴニスト及び前記化合物の両方が、前記ヒトに長期的に投与される、項目 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 8)

前記 C 5 アンタゴニスト及び前記化合物が、異なる投与経路を使用して前記ヒトに投与される、項目 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 9)

前記 C 5 アンタゴニスト及び前記化合物が、異なる投薬スケジュールで前記ヒトに投与される、項目 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 0)

前記 C 5 アンタゴニストの血清半減期が、前記化合物を投与しない場合の半減期と比較して 2 倍増加する、項目 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 1)

前記 C 5 アンタゴニストの血清半減期が、前記化合物を投与しない場合の半減期と比較して 5 倍増加する、項目 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 2)

前記 C 5 アンタゴニストの血清半減期が、前記化合物を投与しない場合の半減期と比較して 10 倍増加する、項目 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 3)

低下した C 5 濃度を有する前記ヒトに投与される前記 C 5 アンタゴニストの治療上有効な量が、前記 C 5 濃度の低下なしに必要とされる前記 C 5 アンタゴニストの治療上有効な量未満である、項目 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 4)

低下した C 5 濃度を有する前記ヒトへの前記 C 5 アンタゴニストの投与頻度が、前記 C 5 濃度の低下なしに必要とされる前記ヒトへの前記 C 5 アンタゴニストの投与頻度よりも低い、項目 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 5)

前記 C 5 アンタゴニストが、抗 C 5 抗体であり、低下した C 5 濃度を有する前記ヒトへの前記 C 5 アンタゴニストの投与頻度が、月に 1 回以下である、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記 C 5 アンタゴニストが、抗 C 5 抗体であり、低下した C 5 濃度を有する前記ヒトへの前記 C 5 アンタゴニストの投与頻度が、2 ヶ月に 1 回以下である、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 7)

前記補体関連障害が、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (P N H)、非定型溶血性尿毒症症

候群 (a H U S)、志賀毒素大腸菌関連溶血性尿毒症症候群 (S T E C - H U S)、密沈積症 (D D D)、C 3 腎症、重症筋無力症、視神経脊髄炎、寒冷凝集素症 (C A D)、抗好中球細胞質抗体 (A N C A) 関連血管炎 (A A V)、喘息、加齢性黄斑変性症 (A M D)、移植片拒絶反応、グッドパスチャー症候群、糸球体腎炎、血管炎、関節リウマチ、皮膚炎、全身性エリテマトーデス (S L E)、ギラン・バレー症候群 (G B S)、皮膚筋炎、乾癬、グレーブス病、橋本甲状腺炎、I 型糖尿病、天疱瘡、自己免疫性溶血性貧血 (A I H A)、特発性血小板減少性紫斑病 (I T P)、ループス腎炎、虚血再灌流損傷、血栓性血小板減少性紫斑病 (T T P)、寡免疫性血管炎、表皮水疱症、多発性硬化症、自然流産、反復流産、外傷性脳損傷、心筋梗塞、心肺バイパス、及び血液透析に起因する損傷、ならびに溶血、肝酵素上昇、及び低血小板 (H E L L P) 症候群からなる群から選択される、項目 2 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 8)

前記 C 5 アンタゴニストが、抗原媒介性クリアランスによって少なくとも部分的に枯渇する、項目 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 9)

補体関連障害に罹患したヒトを処置するための方法であって、前記ヒトに治療上有効な量の補体成分 C 5 のアンタゴニストを投与することを含み、前記ヒトが、C 5 の血清濃度を低下させる化合物の前記患者への事前投与の結果として、C 5 の正常血清濃度と比較して低下した C 5 の血清濃度を有する、方法。

(項目 4 0)

前記化合物が、ヒト補体成分 C 5 遺伝子の転写を阻害する、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記化合物が、ヒト補体成分 C 5 をコードする m R N A の翻訳を阻害する、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記化合物が、ヒト補体成分 C 5 をコードする m R N A の安定性を低下させる、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記化合物が、ヒト補体成分 C 5 をコードする m R N A に特異的な s i R N A である、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記化合物が、ヒト補体成分 C 5 をコードする m R N A に相補的なアンチセンス核酸である、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記 C 5 アンタゴニストが、M B 1 2 / 2 2、M B 1 2 / 2 2 - R G D、A R C 1 8 7、A R C 1 9 0 5、S S L 7、及び O m C I からなる群から選択される、項目 3 9 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 6)

前記 C 5 アンタゴニストが、補体成分 C 5 に結合し、かつ C 5 のフラグメント C 5 a 及び C 5 b への切断を阻害する抗体またはその抗原結合フラグメントである、項目 3 9 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 7)

前記抗体またはその抗原結合フラグメントが、ポリクローナル抗体、組み換え抗体、ダイアボディ、キメラ化またはキメラ抗体、脱免疫化抗体、完全ヒト抗体、一本鎖抗体、ドメイン抗体、F v フラグメント、F d フラグメント、F a b フラグメント、F a b ' フラグメント、及び F (a b ')₂ フラグメントからなる群から選択される、項目 4 6 に記載の方法。

(項目 4 8)

前記抗体が、エクリズマブである、項目 4 6 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記抗原結合フラグメントが、ペキセリズマブである、項目 4 6 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記化合物が、C 5 の血清濃度を少なくとも 1 0 % 低下させる、項目 3 9 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 1)

前記化合物が、C 5 の血清濃度を少なくとも 2 0 % 低下させる、項目 3 9 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 2)

前記化合物が、C 5 の血清濃度を少なくとも 4 0 % 低下させる、項目 3 9 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 3)

前記化合物が、前記ヒトに長期的に投与される、項目 3 9 ~ 5 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 4)

前記化合物が、少なくとも週 1 回、少なくとも 3 週間、前記ヒトに投与される、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記化合物が、少なくとも週 1 回、少なくとも 6 週間、前記ヒトに投与される、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記化合物が、少なくとも週 1 回、少なくとも 6 ヶ月間、前記ヒトに投与される、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 7)

前記化合物が、前記ヒトに皮下投与される、項目 3 9 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 8)

前記 C 5 アンタゴニストが、前記ヒトに長期的に投与される、項目 3 9 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 9)

前記 C 5 アンタゴニスト及び前記化合物の両方が、前記ヒトに長期的に投与される、項目 3 9 ~ 5 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 0)

前記 C 5 アンタゴニスト及び前記化合物が、異なる投与経路を使用して前記ヒトに投与される、項目 3 9 ~ 5 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 1)

前記 C 5 アンタゴニスト及び前記化合物が、異なる投薬スケジュールで前記ヒトに投与される、項目 3 9 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 2)

前記 C 5 アンタゴニストの血清半減期が、前記化合物を投与しない場合の半減期と比較して少なくとも 2 倍増加する、項目 3 9 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 3)

前記 C 5 アンタゴニストの血清半減期が、前記化合物を投与しない場合の半減期と比較して少なくとも 5 倍増加する、項目 3 9 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 4)

前記 C 5 アンタゴニストの血清半減期が、前記化合物を投与しない場合の半減期と比較して少なくとも 1 0 倍増加する、項目 3 9 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 5)

低下した C 5 濃度を有する前記ヒトに投与される前記 C 5 アンタゴニストの治療上有効な量が、前記 C 5 濃度の低下なしに必要とされる前記 C 5 アンタゴニストの治療上有効な量未満である、項目 3 9 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 6)

低下した C 5 濃度を有する前記ヒトへの前記 C 5 アンタゴニストの投与頻度が、前記 C 5 濃度の低下なしに必要とされる前記ヒトへの前記 C 5 アンタゴニストの投与頻度よりも低い、項目 3 9 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 7)

前記 C 5 アンタゴニストが、抗 C 5 抗体であり、低下した C 5 濃度を有する前記ヒトへの前記 C 5 アンタゴニストの投与頻度が、月に 1 回以下である、項目 6 6 に記載の方法。

(項目 6 8)

前記 C 5 アンタゴニストが、抗 C 5 抗体であり、低下した C 5 濃度を有する前記ヒトへの前記 C 5 アンタゴニストの投与頻度が、2 ヶ月に 1 回以下である、項目 6 6 に記載の方法。

(項目 6 9)

前記補体関連障害が、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (P N H)、非定型溶血性尿毒症症候群 (a H U S)、志賀毒素大腸菌関連溶血性尿毒症症候群 (S T E C - H U S)、密沈積症 (D D D)、C 3 腎症、重症筋無力症、視神経脊髄炎、寒冷凝集素症 (C A D)、抗好中球細胞質抗体 (A N C A) 関連血管炎 (A A V)、喘息、加齢性黄斑変性症 (A M D)、移植片拒絶反応、グッドパスチャー症候群、糸球体腎炎、血管炎、関節リウマチ、皮膚炎、全身性エリテマトーデス (S L E)、ギラン・バレー症候群 (G B S)、皮膚筋炎、乾癬、グレーブス病、橋本甲状腺炎、I 型糖尿病、天疱瘡、自己免疫性溶血性貧血 (A I H A)、特発性血小板減少性紫斑病 (I T P)、ループス腎炎、虚血再灌流損傷、血栓性血小板減少性紫斑病 (T T P)、寡免疫性血管炎、表皮水疱症、多発性硬化症、自然流産、反復流産、外傷性脳損傷、心筋梗塞、心肺バイパス、及び血液透析に起因する損傷、ならびに溶血、肝酵素上昇、及び低血小板 (H E L L P) 症候群からなる群から選択される、項目 3 9 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 0)

前記 C 5 アンタゴニストが、抗原媒介性クリアランスによって少なくとも部分的に枯渇する、項目 3 9 ~ 6 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 1)

補体関連障害に罹患したヒトを処置するための方法であって、前記ヒトに補体成分 C 5 の血清濃度を低下させる化合物を投与することを含み、前記ヒトが、C 5 アンタゴニストでも治療される、方法。

(項目 7 2)

前記化合物が、ヒト補体成分 C 5 遺伝子の転写を阻害する、項目 7 1 に記載の方法。

(項目 7 3)

前記化合物が、ヒト補体成分 C 5 をコードする m R N A の翻訳を阻害する、項目 7 1 に記載の方法。

(項目 7 4)

前記化合物が、ヒト補体成分 C 5 をコードする m R N A の安定性を低下させる、項目 7 1 に記載の方法。

(項目 7 5)

前記化合物が、ヒト補体成分 C 5 をコードする m R N A に特異的な s i R N A である、項目 7 1 に記載の方法。

(項目 7 6)

前記化合物が、ヒト補体成分 C 5 をコードする m R N A に相補的なアンチセンス核酸である、項目 7 1 に記載の方法。

(項目 7 7)

前記 C 5 アンタゴニストが、M B 1 2 / 2 2、M B 1 2 / 2 2 - R G D、A R C 1 8 7、A R C 1 9 0 5、S S L 7、及び O m C I からなる群から選択される、項目 7 1 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 8)

前記 C 5 アンタゴニストが、補体成分 C 5 に結合し、かつ C 5 のフラグメント C 5 a 及び C 5 b への切断を阻害する抗体またはその抗原結合フラグメントである、項目 7 1 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 9)

前記抗体またはその抗原結合フラグメントが、ポリクローナル抗体、組み換え抗体、ダイアボディ、キメラ化またはキメラ抗体、脱免疫化抗体、完全ヒト抗体、一本鎖抗体、ドメイン抗体、F v フラグメント、F d フラグメント、F a b フラグメント、F a b ' フラグメント、及び F (a b ')₂ フラグメントからなる群から選択される、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 0)

前記抗体が、エクリズマブである、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 1)

前記抗原結合フラグメントが、ペキセリズマブである、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 2)

前記化合物が、C 5 の血清濃度を少なくとも 1 0 % 低下させる、項目 7 1 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 3)

前記化合物が、C 5 の血清濃度を少なくとも 2 0 % 低下させる、項目 7 1 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 4)

前記化合物が、C 5 の血清濃度を少なくとも 4 0 % 低下させる、項目 7 1 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 5)

前記化合物が、前記ヒトに長期的に投与される、項目 7 1 ~ 8 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 6)

前記化合物が、少なくとも週 1 回、少なくとも 3 週間、前記ヒトに投与される、項目 8 5 に記載の方法。

(項目 8 7)

前記化合物が、少なくとも週 1 回、少なくとも 6 週間、前記ヒトに投与される、項目 8 5 に記載の方法。

(項目 8 8)

前記化合物が、少なくとも週 1 回、少なくとも 6 ヶ月間、前記ヒトに投与される、項目 8 5 に記載の方法。

(項目 8 9)

前記化合物が、前記ヒトに皮下投与される、項目 7 1 ~ 8 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9 0)

前記 C 5 アンタゴニストが、前記ヒトに長期的に投与される、項目 7 1 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9 1)

前記 C 5 アンタゴニスト及び前記化合物の両方が、前記ヒトに長期的に投与される、項目 7 1 ~ 9 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9 2)

前記 C 5 アンタゴニスト及び前記化合物が、異なる投与経路を使用して前記ヒトに投与される、項目 7 1 ~ 9 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9 3)

前記 C 5 アンタゴニスト及び前記化合物が、前記ヒトに異なる投薬スケジュールで投与される、項目 7 1 ~ 9 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9 4)

前記 C 5 アンタゴニストの血清半減期が、前記化合物を投与しない場合の半減期と比較して少なくとも 2 倍増加する、項目 7 1 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9 5)

前記 C 5 アンタゴニストの血清半減期が、前記化合物を投与しない場合の半減期と比較して少なくとも 5 倍増加する、項目 7 1 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9 6)

前記 C 5 アンタゴニストの血清半減期が、前記化合物を投与しない場合の半減期と比較して少なくとも 1 0 倍増加する、項目 7 1 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9 7)

低下した C 5 濃度を有する前記ヒトに投与される前記 C 5 アンタゴニストの治療上有効な量が、前記 C 5 濃度の低下なしに必要とされる前記 C 5 アンタゴニストの治療上有効な量未満である、項目 7 1 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9 8)

低下した C 5 濃度を有する前記ヒトへの前記 C 5 アンタゴニストの投与頻度が、前記 C 5 濃度の低下なしに必要とされる前記ヒトへの前記 C 5 アンタゴニストの投与頻度よりも低い、項目 7 1 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9 9)

前記 C 5 アンタゴニストが、抗 C 5 抗体であり、低下した C 5 濃度を有する前記ヒトへの前記 C 5 アンタゴニストの投与頻度が、月に 1 回以下である、項目 9 8 に記載の方法。

(項目 1 0 0)

前記 C 5 アンタゴニストが、抗 C 5 抗体であり、低下した C 5 濃度を有する前記ヒトへの前記 C 5 アンタゴニストの投与頻度が、2 ヶ月に 1 回以下である、項目 9 8 に記載の方法。

(項目 1 0 1)

前記補体関連障害が、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (P N H)、非定型溶血性尿毒症症候群 (a H U S)、志賀毒素大腸菌関連溶血性尿毒症症候群 (S T E C - H U S)、密沈積症 (D D D)、C 3 腎症、重症筋無力症、視神経脊髄炎、寒冷凝集素症 (C A D)、抗好中球細胞質抗体 (A N C A) 関連血管炎 (A A V)、喘息、加齢性黄斑変性症 (A M D)、移植片拒絶反応、グッドパスチャー症候群、糸球体腎炎、血管炎、関節リウマチ、皮膚炎、全身性エリテマトーデス (S L E)、ギラン・バレー症候群 (G B S)、皮膚筋炎、乾癬、グレーブス病、橋本甲状腺炎、I 型糖尿病、天疱瘡、自己免疫性溶血性貧血 (A I H A)、特発性血小板減少性紫斑病 (I T P)、ループス腎炎、虚血再灌流損傷、血栓性血小板減少性紫斑病 (T T P)、寡免疫性血管炎、表皮水疱症、多発性硬化症、自然流産、反復流産、外傷性脳損傷、心筋梗塞、心肺バイパス、及び血液透析に起因する損傷、ならびに溶血、肝酵素上昇、及び低血小板 (H E L L P) 症候群からなる群から選択される、項目 7 1 ~ 1 0 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0 2)

前記 C 5 アンタゴニストが、抗原媒介性クリアランスによって少なくとも部分的に枯渇する、項目 7 1 ~ 1 0 1 のいずれか 1 項に記載の方法。