

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-528975

(P2018-528975A)

(43) 公表日 平成30年10月4日(2018.10.4)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 39/395 (2006.01)	A 61 K 39/395	N 4 C 085
A61P 7/02 (2006.01)	A 61 P 7/02	4 H 045
A61P 7/06 (2006.01)	A 61 P 7/06	
C07K 16/28 (2006.01)	C 07 K 16/28	Z N A

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁)

(21) 出願番号	特願2018-515541 (P2018-515541)	(71) 出願人	503102674 アレクシオン ファーマシューティカルズ , インコーポレイテッド アメリカ合衆国 O 6 5 1 O コネチカッ ト州, ニュー ヘイブン, カレッジ スト リート 1 0 0
(86) (22) 出願日	平成28年9月23日 (2016. 9. 23)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成30年3月23日 (2018. 3. 23)	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(86) 国際出願番号	PCT/IB2016/001419	(72) 発明者	ノリス, マリーナ イタリア国 2 4 0 2 0 ラーニカーベル ガモ, ヴィア カモツツイ 3, イス ティトゥト ディ リチエルケ フアルマ コロジケ " マリオ ネグリ "
(87) 国際公開番号	W02017/055908		最終頁に続く
(87) 国際公開日	平成29年4月6日 (2017. 4. 6)		
(31) 優先権主張番号	62/233,630		
(32) 優先日	平成27年9月28日 (2015. 9. 28)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	62/235,618		
(32) 優先日	平成27年10月1日 (2015. 10. 1)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 小児患者におけるADAMTS13欠乏および先天性血栓性血小板減少性紫斑病の処置方法

(57) 【要約】

抗C5抗体またはその抗原結合性断片を投与することによる、ADAMTS13欠乏の臨床処置のための方法が提供される。また、抗C5抗体またはその抗原結合性断片を投与することによる、先天性血栓性血小板減少性紫斑病の臨床処置のための方法が提供される。一実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合性断片は、特定の臨床投薬量レジメンに従って（すなわち、特定の用量で、具体的な投薬スケジュールに従って）投与される（または投与のためのものである）。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

A D A M T S 1 3 欠乏を有するヒト小児患者を処置する方法であって、それぞれ配列番号 1、2 および 3 に表記される C D R 1、C D R 2 および C D R 3 重鎖配列、ならびにそれぞれ配列番号 4、5 および 6 に表記される C D R 1、C D R 2 および C D R 3 軽鎖配列を含む抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片を前記患者に投与するステップを含む方法。

【請求項 2】

先天性血栓性血小板減少性紫斑病を有するヒト小児患者を処置する方法であって、それぞれ配列番号 1、2 および 3 に表記される C D R 1、C D R 2 および C D R 3 重鎖配列、ならびにそれぞれ配列番号 4、5 および 6 に表記される C D R 1、C D R 2 および C D R 3 軽鎖配列を含む抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片を前記患者に投与するステップを含む方法。 10

【請求項 3】

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 7 に表記される重鎖可変領域および配列番号 8 に表記される軽鎖可変領域を含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 9 に描写されるアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 10 に描写されるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項 5】

前記抗 C 5 抗体が、エクリズマブである、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。 25

【請求項 6】

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、(a) 9 0 0 m g の用量で週 1 回、4 週間、および(b)その後 1 , 2 0 0 m g の用量で 2 週間毎に 1 回投与される、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。 30

【請求項 7】

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、静脈内投与される、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。 35

【請求項 8】

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、少なくとも 2 0 、 3 0 または 4 0 週間投与される、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。 40

【請求項 9】

前記ヒト小児患者が、抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片による処置の前に、血液中に循環する巨大フォン・ヴィルブランド因子(U L v W F)多量体を有する、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。 45

【請求項 10】

前記ヒト小児患者が、抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片による処置の前に、血漿における上昇したレベルの C 3 a を有する、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。 50

【請求項 11】

前記ヒト小児患者が、抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片による処置の前に、血漿における上昇したレベルの s C 5 b - 9 を有する、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。 55

【請求項 12】

前記ヒト小児患者が、抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片による処置の前に、腎臓生検標本における上昇したレベルの C 3 糯球体沈着を有する、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。 60

【請求項 13】

前記ヒト小児患者が、抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片による処置の前に、 e x - v i v o で内皮細胞に上昇したレベルの血清誘導性 C 5 b - 9 沈着を有する、先行する請 65

求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記 A D A M T S 1 3 欠乏が、1種または複数の A D A M T S 1 3 遺伝子突然変異に関連する、請求項 1 および 3 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記 A D A M T S 1 3 突然変異が、ヌクレオチド 3 , 2 5 1 におけるグアニンからアデニンへの変化である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 16】

前記 A D A M T S 1 3 突然変異が、ヌクレオチド 4 , 0 4 9 におけるシトシンの欠失である、請求項 1 4 に記載の方法。

10

【請求項 17】

前記 A D A M T S 1 3 欠乏が、2種の A D A M T S 1 3 突然変異に関連し、第 1 の A D A M T S 1 3 突然変異が、ヌクレオチド 3 , 2 5 1 におけるグアニンからアデニンへの変化であり、第 2 の A D A M T S 1 3 突然変異が、ヌクレオチド 4 , 0 4 9 におけるシトシンの欠失である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 18】

前記 A D A M T S 1 3 欠乏が、コラーゲン結合アッセイおよび / または蛍光共鳴エネルギー移動 (F R E T) によって評価される、検出不能レベルの A D A M T S 1 3 活性によって決定される、請求項 1 および 3 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 19】

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の投与の前に、抗髓膜炎菌ワクチンおよび / または抗生物質を投与するステップをさらに含む、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記処置が、正常化された血小板数、正常化された乳酸デヒドロゲナーゼ (L D H) および血清クレアチニンレベルならびに正常化された利尿をもたらす、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

前記処置が、3日間以内に、正常化された血小板数、正常化された乳酸デヒドロゲナーゼ (L D H) および正常化された利尿をもたらす、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 22】

前記処置が、2週間以内に、正常化された血清クレアチニンをもたらす、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

A D A M T S 1 3 欠乏を有するヒト小児患者を処置するためのキットであって、
(a) 配列番号 7 に表記される配列を有する重鎖可変領域の C D R 1 、 C D R 2 および C D R 3 ドメイン、ならびに配列番号 8 に表記される配列を有する軽鎖可変領域の C D R 1 、 C D R 2 および C D R 3 ドメインを含む、ある用量の抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片と、

40

(b) 請求項 1 に記載の方法において前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片を使用するための説明書と

を含むキット。

【請求項 24】

先天性血栓性血小板減少性紫斑病を有するヒト小児患者を処置するためのキットであって、

(a) 配列番号 7 に表記される配列を有する重鎖可変領域の C D R 1 、 C D R 2 および C D R 3 ドメイン、ならびに配列番号 8 に表記される配列を有する軽鎖可変領域の C D R 1 、 C D R 2 および C D R 3 ドメインを含む、ある用量の抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片と、

50

(b) 請求項2に記載の方法において前記抗C5抗体またはその抗原結合性断片を使用するための説明書と
を含むキット。

【請求項25】

A D A M T S 1 3 欠乏を有するヒト小児患者を処置する方法であって、エクリズマブを(a)900mgの用量で週1回、4週間、および(b)その後1,200mgの用量で2週間毎に1回、前記患者に静脈内投与するステップを含む方法。

【請求項26】

先天性血栓性血小板減少性紫斑病を有するヒト小児患者を処置する方法であって、エクリズマブを(a)900mgの用量で週1回、4週間、および(b)その後1,200mgの用量で2週間毎に1回、前記患者に静脈内投与するステップを含む方法。 10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、2015年9月28日に提出された米国仮特許出願第62/233,630号および2015年10月1日に提出された米国仮特許出願第62/235,618に対する優先権および利益を主張し、これらは、その全体が本明細書において参照により組み込まれる。

【0002】

本願は、ASCII形式で電子提出された配列表を含有し、その全体は参照により本明細書に組み込まれる。2016年9月15に創出された前記ASCIIの複製は、AXJ-203PC_SL.txtと名付けられ、そのサイズは33,699バイトである。 20

【背景技術】

【0003】

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)は、血小板減少症、微小血管症性溶血性貧血および多臓器機能不全をもたらす広汎な微小血管血栓を特色とする希少疾患である(Galbusera Mら、Semin Thromb Hemost. 2006年；32巻(2号)：81～89頁を参照)。神経性傷害がよく見られ、急性腎臓傷害が顕著な特色である関連する血栓性微小血管症である非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)とTTPを鑑別するのに歴史的に使用してきた(Noris M, Remuzzi G.ら、N. Eng J. Med. 2009年；361巻(17号)：1676～1687頁を参照)。しかし、急性および慢性腎臓疾患は、TTPを有する患者に見られる場合があり、aHUSは、腎外徴候が関与する場合があるため、単に臨床像だけでこの2種の疾患を見分けることは困難となり得る(Cataland SR, Wu HM, Blood Rev.、2014年；28巻(2号)：67～74頁を参照)。TTPは、フォン・ヴィルブランド因子(vWF)多量体を切断する血漿メタロプロテアーゼであるADAMTS13の欠乏に関連し、その結果として、血液循環中に巨大(ultra-large)vWF(ULvWF)多量体が出現する(Tsai HM, Int. J. Hematol. 2010年；91巻(1号)：1～19頁を参照)。TTPにおけるADAMTS13欠乏は、一般に、自己抗体によって起こり、この自己抗体は、寛解の際には典型的にもはや検出不能である。症例の5%～10%において、この酵素欠乏は、先天性であり、ADAMTS13遺伝子における突然変異に起因する(George JN, Blood. 2010年；116巻(20号)：4060～4069頁を参照)。先天性TTPにおける治療の主軸は、ULvWF多量体の切断に十分なADAMTS13タンパク質を供給するための、新鮮凍結血漿注入または血漿交換である(George JN, Blood. 2010年；116巻(20号)：4060～4069頁を参照)。反復性先天性TTPを有する患者において、予防的新鮮凍結血漿は、多くの場合、2～3週間毎に投与されて、ULvWF多量体の切断および微小血栓形成の防止に十分な高さにADAMTS13レベルを維持する(George JN, Blood. 2010年；116巻(20号)： 30

40

40

50

4060～4069頁を参照）。しかし、血漿処置は、アレルギー反応／アナフィラキシーおよび輸血関連急性肺傷害の急性リスク、ならびに感染（歴史的には、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスおよびHIVにより、より最近では、現在の不活性化手順に対し抵抗性であるブリオン関連クロイツフェルト・ヤコブ病（Jacobs）疾患による）の長期リスクを含む、罹患率および死亡率を伴う（Scully M.、Transfus Aphér. Sci. 2014年；51巻（1号）：～14頁を参照）。したがって、本発明の目的は、ADAMSTS13欠乏および／または先天性TTPを有する患者（特に、小児患者）を処置するための改善された方法を提供することである。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】Galbusera Mら、Semin Thromb Hemost. 2006年；32巻（2号）：81～89頁

【非特許文献2】Noris M, Remuzzi G.ら、N. Engl. J. Med. 2009年；361巻（17号）：1676～1687頁

【非特許文献3】Cataland SR, Wu HM、Blood Rev.、2014年；28巻（2号）：67～74頁

【非特許文献4】Tsai HM、Int. J. Hematol. 2010年；91巻（1号）：1～19頁

【非特許文献5】George JN、Blood. 2010年；116巻（20号）：4060～4069頁

【非特許文献6】Scully M.、Transfus Aphér. Sci. 2014年；51巻（1号）：～14頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

抗C5抗体またはその抗原結合性断片を患者に投与するステップを含む、ヒト小児患者におけるADAMSTS13欠乏を処置するための組成物および方法が、本明細書に提供される。抗C5抗体またはその抗原結合性断片を患者に投与するステップを含む、ヒト小児患者における先天性TTPを処置するための組成物および方法も提供される。一実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合性断片は、特定の臨床投薬量レジメンに従って（すなわち、特定の用量で、具体的な投薬スケジュールに従って）投与される（または投与のためのものである）。

【0006】

例示的な抗C5抗体は、それぞれ配列番号10および11に示す配列を有する重鎖および軽鎖を含むエクリズマブ、またはその抗原結合性断片およびバリアントである。他の実施形態では、抗体は、エクリズマブの重鎖および軽鎖CDRまたは可変領域を含む。別の実施形態では、抗体は、配列番号7に表記される配列を有するエクリズマブのVH領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびに配列番号8に表記される配列を有するエクリズマブのVL領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号1、2および3に表記される配列を有する重鎖CDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびにそれぞれ配列番号4、5および6に表記される配列を有する軽鎖CDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号7および配列番号8に表記されるアミノ酸配列を有するVHおよびVL領域を含む。

【0007】

別の例示的な抗C5抗体は、それぞれ配列番号14および11に示す配列を有する重鎖および軽鎖を含む抗体BNJ441（ALXN1210としても公知）、またはその抗原結合性断片およびバリアントである。他の実施形態では、抗体は、抗体BNJ441の重鎖および軽鎖相補性決定領域（CDR）または可変領域（VR）を含む。別の実施形態で

10

20

30

40

50

は、抗体は、配列番号12に示す配列を有する抗体BNJ441の重鎖可変(VH)領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびに配列番号8に示す配列を有する抗体BNJ441の軽鎖可変(VL)領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号19、18および3に表記するCDR1、CDR2およびCDR3重鎖配列、ならびにそれぞれ配列番号4、5および6に表記するCDR1、CDR2およびCDR3軽鎖配列を含む。

【0008】

別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号12および配列番号8に表記されるアミノ酸配列を有するVHおよびVL領域を含む。

【0009】

別の実施形態では、抗体は、配列番号13に表記する重鎖定常領域を含む。

【0010】

別の実施形態では、抗体は、ヒト新生児Fc受容体(FcRn)に結合するバリアントヒトFc定常領域を含み、ここで、バリアントヒトFc-CH3定常領域は、それぞれEUDナンバリングでメチオニン428およびアスパラギン434に対応する残基にMet-429-LeuおよびAsn-435-Ser置換を含む。

【0011】

別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号19、18および3に表記するCDR1、CDR2およびCDR3重鎖配列、ならびにそれぞれ配列番号4、5および6に表記するCDR1、CDR2およびCDR3軽鎖配列、ならびにヒト新生児Fc受容体(FcRn)に結合するバリアントヒトFc定常領域を含み、ここで、バリアントヒトFc-CH3定常領域は、それぞれEUDナンバリングでメチオニン428およびアスパラギン434に対応する残基にMet-429-LeuおよびAsn-435-Ser置換を含む。

【0012】

別の例示的な抗C5抗体は、それぞれ配列番号20および11に示す配列を有する重鎖および軽鎖を含む抗体BNJ421、またはその抗原結合性断片およびバリアントである。別の実施形態では、抗体は、BNJ421の重鎖および軽鎖CDRまたは可変領域を含む。別の実施形態では、抗体は、配列番号12に表記される配列を有するBNJ421のVH領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびに配列番号8に表記される配列を有するBNJ421のVL領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号19、18および3に表記される配列を有する重鎖CDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびにそれぞれ配列番号4、5および6に表記される配列を有する軽鎖CDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号12および配列番号8に表記されるアミノ酸配列を有するVHおよびVL領域を含む。

【0013】

別の実施形態では、抗体は、上述の抗体と同じ、C5におけるエピトープと結合に関して競合する、および/またはこのエピトープに結合する。別の実施形態では、抗体は、上述の抗体と少なくとも約90%可変領域アミノ酸配列同一性(例えば、配列番号12および配列番号8と少なくとも約90%、95%または99%可変領域同一性)を有する。

【0014】

したがって、一態様では、ADAMSTS13欠乏および/または先天性TTPを有するヒト小児患者を処置する方法であって、有効量の抗C5抗体またはその抗原結合性断片を患者に投与するステップを含む方法が提供される。一実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合性断片の用量は、患者の体重に無関係に固定された一定固定用量である。例えば、抗C5抗体またはその抗原結合性断片は、患者の体重を考慮することなく、900mgまたは1,200mgの固定用量で投与することができる。ある特定の実施形態では、投薬量レジメンは、最適な所望の応答(例えば、有効な応答)をもたらすように調整される。

【0015】

10

20

30

40

50

一実施形態では、抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片は、(a) 900 mg の用量で週1回、4週間、および(b)その後1,200 mg の用量で2週間毎に1回投与される。

【0016】

一実施形態では、抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片は、少なくとも 20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、40、45、50、55 または 60 週間投与される。別の実施形態では、抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片は、少なくとも 1、2、3、4、5 または 6 年間投与される。

【0017】

抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片は、任意の適した手段によって患者に投与することができる。一実施形態では、抗体は、静脈内投与のために製剤化される。

10

【0018】

加えて、患者は、抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の投与の前に、1種または複数の適した治療剤を投与されてよい。例えば、一実施形態では、患者は、抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片による処置の前に、抗髄膜炎菌 (antimeningoococcal) ワクチンを投与される。別の実施形態では、患者は、抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片による処置の前に、1種または複数の抗生物質を投与される。

【0019】

一態様では、ADAMTS13 欠乏を有するヒト小児患者を処置する方法であって、有効量の抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片を患者に投与するステップを含む方法が提供される。一実施形態では、ADAMTS13 欠乏は、1種または複数の ADAMTS13 遺伝子突然変異に関連する。例えば、一実施形態では、ADAMTS13 突然変異は、ヌクレオチド 3, 251 におけるグアニンからアデニンへの変化 (アミノ酸 1, 084 におけるシステインからチロシンへの置換を引き起こすと予測される) である。別の実施形態では、ADAMTS13 突然変異は、ヌクレオチド 4, 049 におけるシトシンの欠失 (アミノ酸 1, 351 におけるアルギニンの後にフレームシフトをもたらし、これは、9 アミノ酸後に中途終止コドンをもたらすと予測される) である。別の実施形態では、ADAMTS13 欠乏は、2種の ADAMTS13 突然変異に関連し、第1の ADAMTS13 突然変異は、ヌクレオチド 3, 251 におけるグアニンからアデニンへの変化であり、第2の ADAMTS13 突然変異は、ヌクレオチド 4, 049 におけるシトシンの欠失である。別の実施形態では、ADAMTS13 欠乏は、コラーゲン結合アッセイおよび/または蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) (例えば、ADAMTS13 蛍光発生基質 FRET - rVWF73 を使用) によって評価される、検出不能レベルの ADAMTS13 活性によって決定される。

20

30

30

【0020】

特定の実施形態では、ADAMTS13 欠乏を有するヒト小児患者を処置する方法であって、エクリズマブを(a) 900 mg の用量で週1回、4週間、および(b)その後1,200 mg の用量で2週間毎に1回、患者に静脈内投与するステップを含む方法が提供される。

40

【0021】

別の特定の実施形態では、先天性 TTP を有するヒト小児患者を処置する方法であって、エクリズマブを(a) 900 mg の用量で週1回、4週間、および(b)その後1,200 mg の用量で2週間毎に1回、患者に静脈内投与するステップを含む方法が提供される。

【0022】

抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片による処置の前に、患者は、1種または複数の特定の特徴を示す可能性がある。例えば、一実施形態では、ヒト小児患者は、処置の前に、血液中を循環する巨大フォン・ヴィルブランド (von Willebrand) 因子 (ULVWF) 多量体を有する。別の実施形態では、ヒト小児患者は、処置の前に、血漿における上昇したレベルの C3a を有する。別の実施形態では、ヒト小児患者は、処置の前

50

に、血漿における上昇したレベルの s C 5 b - 9 を有する。別の実施形態では、ヒト小児患者は、処置の前に、*e x - v i v o*での微小血管内皮細胞における上昇したレベルの血清誘導性 C 5 b - 9 沈着および腎臓生検標本における C 3 糸球体沈着を有する。さらなる実施形態では、ヒト小児患者は、処置の前に、腎臓生検標本における上昇したレベルの C 5 b - 9 糸球体沈着を有する。

【0023】

本明細書に提供される処置方法の有効性は、任意の適した手段を使用して評価することができる。本明細書に開示される方法に従って処置された患者は、好ましくは、A D A M T S 1 3 欠乏および / または先天性 T T P の少なくとも 1 種の徵候における改善を経験する。例えば、処置は、増加し、次いで正常化された血小板数、正常化された乳酸デヒドロゲナーゼ (L D H) レベル、正常化された血清クレアチニンレベルおよび正常化された利尿からなる群から選択される少なくとも 1 種の治療効果を生じることができる。例えば、一実施形態では、処置は、3 日間以内に、正常化された血小板数、正常化された乳酸デヒドロゲナーゼ (L D H) および正常化された利尿 (d i e r e s i s) をもたらす。別の実施形態では、処置は、2 週間以内に、正常化された血清クレアチニンをもたらす。別の実施形態では、乳酸デヒドロゲナーゼ (L D H) レベルを使用して、治療に対する応答性を評価することができる。他の実施形態では、開示されている方法に従って処置された患者は、処置なしと比較して、L D H レベルの約 2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 % またはそれよりも多い低下を経験する。別の実施形態では、開示されている方法に従って処置された患者は、ほとんど正常レベルへの、または正常レベルと考慮されるものを上回る 1 0 % 以内もしくは 2 0 % 以内への、L D H レベルの低下を経験する。

10

20

20

30

40

【0024】

本明細書に記載されている方法における使用に適応された治療有効量で、エクリズマブ、B N J 4 4 1 または B N J 4 2 1 等、抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片と、薬学的に許容される担体とを含有する医薬組成物を含むキットが、さらに提供される。一実施形態では、キットは、

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

(b) 本明細書に記載されている方法のいずれかに従って抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片を使用するための説明書と
を含む。

【0025】

別の実施形態では、キットは、

(a) 配列番号 7 に表記される配列を有する重鎖可変領域の C D R 1、C D R 2 および C D R 3 ドメイン、ならびに配列番号 8 に表記される配列を有する軽鎖可変領域の C D R 1、C D R 2 および C D R 3 ドメインを含む、ある用量の抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片と、

(b) 本明細書に記載されている方法のいずれかに従って抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片を使用するための説明書と
を含む。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図 1】図 1 は、初期臨床事象および治療の開始を描写するタイムラインである。「 U R T 」は、上気道感染を指し、「 A K I 」は、急性腎臓傷害を指す。

【0027】

【図 2】図 2 A ~ 図 2 B は、血小板数 (図 2 A) および *e x - v i v o* アッセイにおける血清誘導性内皮 C 5 b - 9 沈着 (図 2 B) におけるエクリズマブ (E c u) の効果を描写

50

するグラフである。図 2 A に示される処置は、血液透析（H D）および E c u 用量（矢印）を含む。図 2 B に示す結果は、活性化されたヒト微小血管内皮細胞における血清誘導性 C 5 b - 9 沈着の e x v i v o アッセイに関係する。

【0028】

【図 3】図 3 は、第 1 の用量のエクリズマブ（900 mg）の投与後の患者における、血小板数の急速増加および利尿の回復を示す。

【0029】

【図 4】図 4 は、第 1 のエクリズマブ用量後の腎臓機能の回復を描写する。

【0030】

【図 5】図 5 は、0 日目～140 日目の血清クレアチニンレベルを描写する。

10

【0031】

【図 6】図 6 は、患者に見出される 2 種のヘテロ接合性 A D A M T S 1 3 突然変異の表現および局在化である。図は、出現順に、それぞれ配列番号 21、23、22、24、21、23、21 および 23 を開示する。

【発明を実施するための形態】

【0032】

I . 定義

本明細書において使用する場合、用語「対象」または「患者」は、ヒト患者（例えば、A D A M S T S 1 3 欠乏および／または先天性 T T P を有する患者）である。

【0033】

本明細書において使用する場合、用語「小児患者」は、乳児、子供または出生から 18 歳までの青年期を指す。

20

【0034】

本明細書において使用する場合、用語「先天性」は、出生時に存在する遺伝的欠損に関連する状態を指す（例えば、遺伝するのであれ、環境に起因するのであれ）。

【0035】

本明細書において使用する場合、「血栓性血小板減少性紫斑病」（T T P またはモスコウイツツ（M o s c h c o w i t z ）症候群としても公知）は、全身の小血管内に広範な顕微鏡的血餅を形成させる、血液凝固系の希少障害である（例えば、Mo a k e J L（2002 年）、N . E n g l . J . M e d . 3 4 7 卷（8 号）：589～600 頁を参照）。血栓と呼ばれるこのような小型の血餅は、腎臓、心臓および脳を含む多くの臓器を損傷し得る。T T P の大部分の症例は、酵素 A D A M T S 1 3 の著しく低下した活性から起こる。

30

【0036】

A D A M T S 1 3 は、フォン・ヴィルブランド因子の大型の多量体（U L v W F ）の、より小型の単位への切断の原因となるメタロプロテアーゼである。A D A M T S 1 3 欠乏は、循環する U L v W F 多量体をもたらし、これは、特に、細動脈 - 毛細血管接合部における、内皮傷害の区域への血小板接着を増加させる（T s a i H M 、I n t . J . H e m a t o l . 2 0 1 0 年；91 卷（1 号）：1～19 頁を参照）。T T P における A D A M T S 1 3 欠乏は一般に、自己抗体によって起こり、この自己抗体は、観察の際には典型的にもはや検出不能である。症例の 5 %～10 %において、この酵素欠乏は先天性であり、A D A M T S 1 3 遺伝子における突然変異に起因する（G e o r g e J N 、B l o o d . 2 0 1 0 年；116 卷（20 号）：4060～4069 頁を参照）。

40

【0037】

本明細書において使用する場合、「有効な処置」は、有益な効果、例えば、疾患または障害の少なくとも 1 種の改善を生じる処置を指す。有益な効果は、ベースラインを上回る改善、すなわち、本方法に従った治療の開始前に為された測定または観察を上回る改善の形態をとることができる。有効な処置は、A D A M S T S 1 3 欠乏および／または先天性 T T P の少なくとも 1 種の症状（例えば、末梢血小板減少症、微小血管症性溶血性貧血（M A H A ）および／または可変的な重症度の单一もしくは複数臓器不全）の軽減を指すこ

50

とができる。

【0038】

用語「有効量」は、所望の生物学的、治療的および／または予防的結果をもたらす薬剤の量を指す。この結果は、疾患の徴候、症状または原因のうち1種または複数の低下、改善、緩和、低減、遅延および／または軽減、あるいは生物システムの任意の他の所望の変更であり得る。一例では、「有効量」は、A D A M S T S 1 3 欠乏および／または先天性T T P の少なくとも1種の症状を軽減することが臨床的に判明した、抗C 5 抗体またはその抗原結合性断片の量である。有効量は、1回または複数回で投与することができる。

【0039】

本明細書において使用する場合、用語「固定用量」、「一定(f l a t)用量」および「一定固定用量」は、互換的に使用され、患者の体重または体表面積(B S A)を考慮することなく患者に投与される用量を指す。したがって、固定または一定用量は、m g / k g 用量として提示されず、むしろ薬剤(例えば、抗C 5 抗体またはその抗原結合性断片)の絶対量として提示される。

【0040】

用語「抗体」は、少なくとも1個の抗体由来抗原結合部位(例えば、V H / V L 領域またはF v またはC D R)を含むポリペプチドについて記載する。抗体は、公知の形態の抗体を含む。例えば、抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体、二重特異性抗体またはキメラ抗体であり得る。抗体は、F a b 、F a b ' 2 、S c F v 、S M I P 、A f f i b o d y (登録商標)、ナノボディまたはドメイン抗体でもあり得る。抗体は、次のアイソタイプのいずれかの抗体でもあり得る:I g G 1 、I g G 2 、I g G 3 、I g G 4 、I g M 、I g A 1 、I g A 2 、I g A s e c 、I g D およびI g E 。抗体は、天然起源の抗体であっても、(例えば、変異、欠失、置換、非抗体部分へのコンジュゲーションによって)変更された抗体であってもよい。例えば、抗体は、抗体の特性(例えば、機能特性)を変化させる1個または複数個のバリアントアミノ酸(天然起源の抗体と比較して)を含むことができる。例えば、多数のかかる変更は、当該技術分野で公知であり、これらは、例えば、患者における半減期、エフェクター機能および／または抗体に対する免疫応答に影響を与える。用語、抗体は、少なくとも1個の抗体由来抗原結合部位を含む人工ポリペプチド構築物も含む。

I I . 抗C 5 抗体

【0041】

本明細書に記載されている抗C 5 抗体は、補体成分C 5 (例えば、ヒトC 5)に結合し、C 5 から断片C 5 a およびC 5 b への切断を阻害する。本発明における使用に適した抗C 5 抗体(またはそれに由来するV H / V L ドメイン)は、当該技術分野で周知の方法を使用して作製することができる。あるいは、当該技術分野で認識されている抗C 5 抗体を使用することができる。C 5 への結合に関してこれらの当該技術分野で認識されている抗体のいずれかと競合する抗体を使用することもできる。

【0042】

例示的な抗C 5 抗体は、それぞれ配列番号1 0 および1 1 に示す配列を有する重鎖および軽鎖を含むエクリズマブ、またはその抗原結合性断片およびバリアントである。エクリズマブ(S o l i r i s (登録商標)としても公知)は、米国特許第6 , 3 5 5 , 2 4 5 号に記載されており、その教示するところは、参照により本明細書に組み込まれている。エクリズマブは、終末補体阻害剤である、ヒト化モノクローナル抗体である。

【0043】

他の実施形態では、抗体は、エクリズマブの重鎖および軽鎖C D R または可変領域を含む。したがって、一実施形態では、抗体は、配列番号7に表記される配列を有するエクリズマブのV H 領域のC D R 1 、C D R 2 およびC D R 3 ドメイン、ならびに配列番号8に表記される配列を有するエクリズマブのV L 領域のC D R 1 、C D R 2 およびC D R 3 ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号1 、2 および3 に表記される配列を有する重鎖C D R 1 、C D R 2 およびC D R 3 ドメイン、ならびにそれぞれ配列

10

20

30

40

50

番号4、5および6に表記される配列を有する軽鎖CDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号7および配列番号8に表記されるアミノ酸配列を有するVHおよびVL領域を含む。

【0044】

別の例示的な抗C5抗体は、それぞれ配列番号14および11に示す配列を有する重鎖および軽鎖を含む抗体BNJ441、またはそれらの抗原結合性断片およびバリエントである。BNJ441(ALXN1210としても公知)は、PCT/US2015/019225および米国特許第9,079,949号に記載されており、それらの教示(the

teachings or which)は参照により本明細書に組み込まれている。
BNJ441は、エクリズマブ(Soliris(登録商標))に構造的に関係するヒト化モノクローナル抗体である。BNJ441は、ヒト補体タンパク質C5に選択的に結合し、補体活性化の間のC5aおよびC5bへのその切断を阻害する。この阻害は、微生物のオプソニン化および免疫複合体のクリアランスに必須の補体活性化の近位または初期成分(例えば、C3およびC3b)を保存しつつ、炎症促進性メディエータC5aの放出および細胞溶解ポア形成膜攻撃複合体C5b-9の形成を防止する。

【0045】

他の実施形態では、抗体は、BNJ441の重鎖および軽鎖CDRまたは可変領域を含む。したがって、一実施形態では、抗体は、配列番号12に表記される配列を有するBNJ441のVH領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびに配列番号8に表記される配列を有するBNJ441のVL領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号19、18および3に表記される配列を有する重鎖CDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびにそれぞれ配列番号4、5および6に表記される配列を有する軽鎖CDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号12および配列番号8に表記されるアミノ酸配列を有するVHおよびVL領域を含む。

【0046】

別の例示的な抗C5抗体は、それぞれ配列番号20および11に示す配列を有する重鎖および軽鎖を含む抗体BNJ421、またはその抗原結合性断片およびバリエントである。BNJ421(ALXN1211としても公知)は、PCT/US2015/019225および米国特許第9,079,949号に記載されており、それらの教示は参照により本明細書に組み込まれている。

【0047】

他の実施形態では、抗体は、BNJ421の重鎖および軽鎖CDRまたは可変領域を含む。したがって、一実施形態では、抗体は、配列番号12に表記される配列を有するBNJ421のVH領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびに配列番号8に表記される配列を有するBNJ421のVL領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号19、18および3に表記される配列を有する重鎖CDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびにそれぞれ配列番号4、5および6に表記される配列を有する軽鎖CDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号12および配列番号8に表記されるアミノ酸配列を有するVHおよびVL領域を含む。

【0048】

CDRの正確な境界は、異なる方法に従って異なって定義された。一部の実施形態では、軽鎖または重鎖可変ドメイン内のCDRまたはフレームワーク領域の位置は、Katabataから

[(1991年) 「Sequences of Proteins of Immunological Interest.」 NIH

出版番号91-3242、米国保健社会福祉省(U.S. Department of Health and Human Services), Bethesda, MD]

10

20

30

40

50

によって定義されたものであってよい。このような場合、CDRは、「Kabat CDR」(例えば、「Kabat LCDR2」または「Kabat HCDR1」)と称することができる。一部の実施形態では、軽鎖または重鎖可変領域のCDRの位置は、Chothiaら(1989年)Nature 342巻:

877~883頁によって定義されたものであってよい。したがって、これらの領域は、「Chothia CDR」(例えば、「Chothia LCDR2」または「Chothia HCDR3」)と称することができる。一部の実施形態では、軽鎖および重鎖可変領域のCDRの位置は、Kabat-Chothiaの組み合わせた定義によって定義されたものであってよい。かかる実施形態では、これらの領域は、「組み合わせたKabat-Chothia CDR」と称することができる。Thomasら[(1996年) Mol Immunol 33巻(17/18号):1389~1401頁]は、KabatおよびChothia定義に従ったCDR境界の同定を例証する。

【0049】

抗体がタンパク質抗原に結合するかどうか、および/またはタンパク質抗原に対する抗体の親和性を決定するための方法は、当該技術分野で公知である。例えば、タンパク質抗原への抗体の結合は、ウエスタンプロット、ドットプロット、表面プラズモン共鳴(SPR)方法(例えば、BIAcoreシステム; Pharmacia Biosensor

AB、Uppsala、SwedenおよびPiscataway、N.J.)または酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)等が挙げられるがこれらに限定されない、種々の技法を使用して検出および/または定量化することができる。例えば、Benny K.

C. Lo(2004年)「Antibody Engineering: Methods and Protocols」Humana Press (ISBN: 1588290921); Johnenら(1993年)J Immunol Meth 160巻:191~198頁; Jonssonら(1993年)Ann Biol Clin 51巻:19~26頁; およびJonssonら(1991年)Biotechniques 11巻:620~627頁を参照されたい。

【0050】

一実施形態では、抗体は、本明細書に記載されている抗体と同じ、C5におけるエピトープと結合に関して競合する、および/またはこのエピトープに結合する。2種またはそれよりも多い抗体に関する用語「同じエピトープに結合する」は、抗体が、所定の方法によって決定される通り、アミノ酸残基の同じセグメントに結合することを意味する。抗体が、本明細書に記載されている抗体と「同じ、C5におけるエピトープ」に結合するかどうかを決定するための技法は、例えば、エピトープの原子分解能をもたらす抗原：抗体複合体の結晶のX線解析等、エピトープマッピング方法および水素/重水素交換質量分析(HDX-MS)を含む。他の方法は、ペプチド抗原断片または抗原の突然変異した変種への抗体の結合をモニタリングし、この方法において、抗原配列内のアミノ酸残基の改変による結合の喪失は、多くの場合、エピトープ成分の指標と考慮される。加えて、エピトープマッピングのための計算的コンビナトリアル方法を使用することもできる。これらの方法は、コンビナトリアルファージディスプレイペプチドライブラリーから特異的な短いペプチドを親和性単離する、目的の抗体の能力に頼る。同じVHおよびVLまたは同じCDR1、2および3配列を有する抗体は、同じエピトープに結合すると予想される。

【0051】

「標的への結合に関して別の抗体と競合する」抗体は、該標的への他の抗体の結合を阻害する(部分的にまたは完全に)抗体を指す。2種の抗体が、標的への結合に関して互いに競合するかどうか、すなわち、一方の抗体が、標的への他方の抗体の結合を阻害するかどうかおよびどの程度まで阻害するかは、公知の競合実験を使用して決定することができる。ある特定の実施形態では、抗体は、別の抗体と競合し、標的への別の抗体の結合を少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または100%阻害する。阻害または競合のレベルは、どちらの抗体が「遮断抗体」(すなわち、標的と最初にインキュベートされるコールドな(cold)抗体)であるかに応じ

10

20

30

40

50

て異なる場合がある。競合抗体は、同じエピトープ、重複するエピトープまたは隣接するエピトープに結合する（例えば、立体障害によって証明される通り）。

【0052】

本明細書に記載されている方法において使用される、本明細書に記載されている抗C5抗体またはその抗原結合性断片は、種々の当該技術分野で認識されている技法を使用して作製することができる。

【0053】

モノクローナル抗体は、当業者によく知られている様々な技法によって得ることができる。簡潔に説明すると、一般的に、所望の抗原で免疫した動物由来の脾臓細胞を骨髄腫細胞と融合することにより不死化する（Kohler & Milstein, Eur. J. Immunol. 6巻: 511~519頁(1976年)を参照）。不死化の代替方法は、エプスタイン・バーウイルス、癌遺伝子もしくはレトロウイルスによる形質転換、または当該技術分野で周知の他の方法を含む。単一の不死化細胞から生じるコロニーを、抗原に対する所望の特異性および親和性の抗体の産生に関してスクリーニングし、かかる細胞によって産生されるモノクローナル抗体の収量を、脊椎動物宿主の腹膜腔への注射を含む様々な技法によって増強することができる。あるいは、Huseら、Science 246巻: 1275~1281頁(1989年)に概要が述べられている一般プロトコールに従ってヒトB細胞由来のDNAライブラリーをスクリーニングすることにより、モノクローナル抗体またはその結合断片をコードするDNA配列を単離することができる。

I I I . 組成物

【0054】

また、抗C5抗体またはその抗原結合性断片を含む組成物が本明細書に提供される。一実施形態では、組成物は、配列番号7に表記される配列を有するエクリズマブのVH領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびに配列番号8に表記される配列を有するエクリズマブのVL領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む抗体を含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号1、2および3に表記される配列を有する重鎖CDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびにそれぞれ配列番号4、5および6に表記される配列を有する軽鎖CDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号7および配列番号8に表記されるアミノ酸配列を有するVHおよびVL領域を含む。

【0055】

別の実施形態では、抗体は、BNJ441の重鎖および軽鎖CDRまたは可変領域を含む。別の実施形態では、抗体は、配列番号12に表記される配列を有するBNJ441のVH領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびに配列番号8に表記される配列を有するBNJ441のVL領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号19、18および3に表記される配列を有する重鎖CDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびにそれぞれ配列番号4、5および6に表記される配列を有する軽鎖CDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号12および配列番号8に表記されるアミノ酸配列を有するVHおよびVL領域を含む。別の実施形態では、抗体は、含む。

【0056】

別の実施形態では、抗体は、配列番号12に表記される配列を有するBNJ421のVH領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびに配列番号8に表記される配列を有するBNJ421のVL領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号19、18および3に表記される配列を有する重鎖CDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびにそれぞれ配列番号4、5および6に表記される配列を有する軽鎖CDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号12および配列番号8に表記されるアミノ酸配列を有するVHおよびVL領域を含む。

10

20

30

40

50

【0057】

組成物は、例えば、補体関連の障害の処置または防止のための対象への投与のための、医薬品溶液として製剤化することができる。医薬組成物は一般に、薬学的に許容される担体を含むであろう。本明細書において使用する場合、「薬学的に許容される担体」は、生理的に適合性である、ありとあらゆる溶媒、分散媒、コーティング、抗細菌および抗真菌剤、等張および吸収遅延剤その他を指し、これらを含む。組成物は、薬学的に許容される塩、例えば、酸付加塩もしくは塩基付加塩、糖、炭水化物、ポリオールおよび／または浸透圧修飾因子を含むことができる。

【0058】

組成物は、標準方法に従って製剤化することができる。医薬品製剤は、十分に確立された技術であり、例えば、Gennaro(2000年)「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」、第20版、Lippincott, Williams & Wilkins (ISBN: 0683306472); Anselら(1999年)「Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems」、第7版、Lippincott Williams & Wilkins Publishers (ISBN: 0683305727); およびKibbe(2000年)「Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association」、第3版 (ISBN: 091733096X) にさらに記載されている。一部の実施形態では、組成物は、例えば、適した濃度で、2~8 (例えば、4) における貯蔵に適した緩衝溶液として製剤化することができる。一部の実施形態では、組成物は、0 を下回る温度 (例えば、-20 または -80) における貯蔵のために製剤化することができる。一部の実施形態では、組成物は、2~8 (例えば、4) における最大2年間 (例えば、1ヶ月間、2ヶ月間、3ヶ月間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間、10ヶ月間、11ヶ月間、1年間、1年半または2年間) の貯蔵のために製剤化することができる。よって、一部の実施形態では、本明細書に記載されている組成物は、少なくとも1年間、2~8 (例えば、4) における貯蔵で安定している。

【0059】

医薬組成物は、種々の形態をとることができる。これらの形態は、例えば、液体の溶液 (例えば、注射可能および注入可能 (infusible) な溶液)、分散液 (dispersion) または懸濁液、錠剤、丸剤、粉末、リポソームおよび坐剤等、液体、半固体および固体剤形を含む。好ましい形態は、一部には、意図される投与機序および治療適用に依存する。例えば、全身性または局所的送達を意図される組成物を含有する組成物は、注射可能または注入可能な溶液の形態をとることができる。したがって、組成物は、非経口的機序 (例えば、静脈内、皮下、腹腔内または筋肉内注射) による投与のために製剤化することができる。「非経口的投与」、「非経口的に投与される」およびその他の文法上同等な語句は、本明細書において使用する場合、通常、注射による、経腸および外用投与以外の投与機序を指し、静脈内、鼻腔内、眼球内、肺、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、関節内、眼窩内、心臓内、真皮内、肺内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節腔内、囊下、クモ膜下、脊髄内、硬膜外、脳内、頭蓋内、頸動脈内および胸骨内 (intrasternal) 注射および注入を限定することなく含む。

IV. 成績

【0060】

ヒト小児患者におけるADAMTS13欠乏を処置するための方法であって、抗C5抗体を患者に投与するステップを含む方法が、本明細書に提供される。ヒト小児患者における先天性TTPを処置するための方法であって、抗C5抗体を患者に投与するステップを含む方法も提供される。先天性TTPの症状として、深刻な末梢血小板減少症 (例えば、血小板の減少)、微小血管症性溶血性貧血 (MAHA、例えば、小血管における機械的因素に起因する溶血性貧血 (破壊による赤血球細胞の喪失) のサブグループ) および可変的

10

20

30

30

40

50

な重症度の単一または複数臓器不全が挙げられるがこれらに限定されない。

【0061】

一実施形態では、ヒト小児患者は、処置の前に、血液中を循環する巨大フォン・ヴィルブランド因子（U L v W F）多量体を有する。別の実施形態では、ヒト小児患者は、処置の前に、血漿における上昇したレベルの C 3 a を有する。別の実施形態では、ヒト小児患者は、処置の前に、血漿における上昇したレベルの s C 5 b - 9 を有する。別の実施形態では、ヒト小児患者は、処置の前に、e x v i v o での微小血管内皮細胞における上昇したレベルの血清誘導性 C 5 b - 9 沈着および腎臓生検標本における C 3 糸球体沈着を有する。さらなる実施形態では、ヒト小児患者は、処置の前に、腎臓生検標本における上昇したレベルの C 5 b - 9 糸球体沈着を有する。

10

【0062】

本明細書に開示されている方法に従って処置された患者は、好ましくは、A D A M T S 1 3 欠乏および / または先天性 T T P の少なくとも 1 種の徵候における改善を経験する。例えば、処置は、正常化された血小板数、正常化された乳酸デヒドロゲナーゼ（L D H）レベル、正常化された血清クレアチニンレベルおよび正常化された利尿（d i e r e s i s）からなる群から選択される少なくとも 1 種の治療効果を生じることができる。一実施形態では、処置は、3 日間以内に、正常化された血小板数、正常化された乳酸デヒドロゲナーゼ（L D H）および正常化された利尿（d i e r e s i s）をもたらす。別の実施形態では、処置は、2 週間以内に、正常化された血清クレアチニンをもたらす。別の実施形態では、血小板数は、増加し、次いで正常化する。別の実施形態では、乳酸デヒドロゲナーゼ（L D H）レベルを使用して、治療に対する応答性を評価することができる。他の実施形態では、開示されている方法に従って処置された患者は、処置なしと比較して、L D H レベルの約 2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 % またはそれよりも多い低下を経験する。別の実施形態では、開示されている方法に従って処置された患者は、ほとんど正常レベルへの、または正常レベルと考慮されるものを上回る 1 0 % 以内もしくは 2 0 % 以内への、L D H レベルの低下を経験する。

20

V . キットおよび単位剤形

【0063】

先述の方法における使用に適応された治療有効量で、エクリズマブ等の抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片と、薬学的に許容される担体とを含有する医薬組成物を含むキットも、本明細書に提供される。キットは、任意選択で、例えば、投与スケジュールを含む説明書を含むこともでき、この説明書は、施術者（例えば、医師、看護師または患者）が、キットに含有される組成物を投与して、A D A M T S 1 3 欠乏および / または先天性 T T P を有する患者に組成物を投与することを可能にする。キットは、シリンジを含むこともできる。

30

【0064】

任意選択で、キットは、上に提供する方法に従った単一投与のための、有効量の抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片をそれぞれ含有する、単一用量医薬組成物の複数パッケージを含む。医薬組成物（複数可）の投与に必要な機器またはデバイスも、キットに含まれてよい。例えば、キットは、ある量の抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片を含有する 1 個または複数の予め充填された（p r e - f i l l e d）シリンジを提供することができる。

40

【0065】

一実施形態では、本発明は、ヒト小児患者における A D A M T S 1 3 欠乏を処置するためのキットであって、

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

50

(b) 本明細書に記載されている方法のいずれかに従って、抗 C 5 抗体またはその抗原

結合性断片を使用するための説明書と
を含むキットを提供する。

【0066】

別の実施形態では、本発明は、ヒト小児患者におけるADAMTS13欠乏を処置するためのキットであって、

(a) 配列番号7に表記される配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびに配列番号8に表記される配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む、ある用量の抗C5抗体またはその抗原結合性断片と、

(b) 本明細書に記載されている方法のいずれかに従って、抗C5抗体またはその抗原結合性断片を使用するための説明書と

を含むキットを提供する。

【0067】

別の実施形態では、本発明は、ヒト小児患者における先天性TTPを処置するためのキットであって、

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

(b) 本明細書に記載されている方法のいずれかに従って、抗C5抗体またはその抗原結合性断片を使用するための説明書と

を含むキットを提供する。

【0068】

別の実施形態では、本発明は、ヒト小児患者における先天性TTPを処置するためのキットであって、

(a) 配列番号7に表記される配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびに配列番号8に表記される配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む、ある用量の抗C5抗体またはその抗原結合性断片と、

(b) 本明細書に記載されている方法のいずれかに従って、抗C5抗体またはその抗原結合性断片を使用するための説明書と

を含むキットを提供する。

【0069】

本開示を読めば、当業者には多くの変種および均等物が明らかとなり、そのため、次の実施例は、単に説明を目的としており、決して本開示の範囲を限定するものと解釈すべきではない。

【0070】

本願を通して引用されているあらゆる参考文献、Genbankエントリ、特許および公開された特許出願の内容は、明示的に参照により本明細書に組み込まれている。

【実施例】

【0071】

(実施例1)

小児患者の症例研究

処置および観察

12歳のイタリア人少年は、抗生素で処置した上気道感染が先行する、クームス試験(Coombs)陰性溶血性貧血(ヘモグロビン、7.8g/dL; 乳酸デヒドロゲナーゼ、1,449IU/L; 検出不能ハプトグロビンおよび血液塗抹における分裂赤血球)、血小板減少症(血小板数、93103/mL)、血液透析を要求する急性腎臓傷害(推定糸球体濾過率[eGFR]、7mL/min/1.73m²、ベッドサイドシュワルツ(Schwartz)方程式(Schwartz GJ, Work DF., Clin.

10

20

30

40

50

J. Am. Soc. Nephrol. 2009年；4巻(11号)：1832～1843頁)を使用して計算)および全般発作により、2012年初めにPediatric Nephrology Unit of Santobono-Pausilipon Hospitalを受診した。完全実験室値を表1に提示し、入院直前および直後の事象のタイムラインを図1に示す。

【表1】

表1.入院時の実験室パラメータ

パラメータ	値	参考範囲
ナトリウム、mEq/L	120	134-145
カリウム、mEq/L	5.8	3.5-5
カルシウム、mg/dL	8.9	8.2-10.2
リン、mg/dL	8.2	2.5-4.5
クレアチニン、mg/dL	9.31	0.5-1.2
推定糸球体濾過率(eGFR), mL/min/1.73 m ²	7	80-120
血清尿素窒素、mg/dL	364	10-20
白血球細胞数、3103/mL	8.3	4.5-11
赤血球細胞数、3106/mL	3.6	4.5-6
ヘモグロビン、g/dL	7.8	14-18
血小板、3103/mL	9	150-400
乳酸デヒドロゲナーゼ、IU/L	1,449	120-290
ハプトクロビン、g/L	0.08	0.4-0.8

【0072】

小児期発病、著しく減少した腎臓機能、前駆下痢の非存在、志賀様毒素産生 *Escherichia coli* に関する陰性検査結果(便培養および血清学による)および終末補体複合体SC5b-9の上昇した血漿レベル(520ng/mL [参考範囲、<400ng/mL]、MicroVue SC5b-9酵素イムノアッセイ[Quidel]を使用して測定)は全て、補体媒介性aHUSの診断と一貫した(Noris M、Ruzziz G.、N. Engl. J. Med. 2009年；361巻(17号)：1676～1687頁を参照)。TTPを除外するために、規制当局の推奨は、エクリズマブ(eculizumab)処置を開始する前に血漿ADAMTS13活性をアッセイすることである(Agenzia Italiana del Farmaco、Pubblicazione schede di monitoraggio Registro SOLIRIS (SEUA)、<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-soliris-seua-12012015>を参照)。しかし、患者の臨床状態の重症度を考慮し、臨床医は、入院4日後に、ADAMTS13検査結果を利用できるようになる前に、エクリズマブ(900mg静脈内、週1回で計4回；続いて1,200mgをおよそ2週間毎に；図2)を開始した(エクリズマブ開始前に、抗髄膜炎菌ワクチン接種および抗生素質予防法を投与した)。応答は優れており(図2～図5)、3日間以内に、血小板数、乳酸デヒドロゲナーゼレベルおよび利尿が正常化した。したがって、透析治療を中断した。血清クレアチニンレベルは、1.78mg/dL(eGFR、36mL/分/1.73m²)まで減少し、患者の貧血の重症度が低減した(ヘモグロビン、8.9g/dL)。6回目のエクリズマブ用量の後に、その後の注入の間隔をあける(space out)試みは、正常な腎臓機能(eGFR、115mL/分/1.73m²)による、血小板減少症(113103/mLの血小板数、びまん性点状出血病変を伴う)および微小血管症溶血をもたらした。この時点で、患者の血清のex vivo検査は、微小血管内皮細胞における上昇

10

20

30

40

50

した C 5 b - 9 沈着を示した。よって、エクリズマブ (1, 200 mg) を再導入し、24 時間以内に血小板減少症を迅速に回復させ、点状出血病変は、48 時間以内に消失した（図 2）。

【0073】

エクリズマブ処置後に、患者の血清の ex vivo 検査は、上昇した C 5 b - 9 沈着をもはや示さなかった。具体的には、図 2B に示す結果は、活性化されたヒト微小血管内皮細胞における血清誘導性 C 5 b - 9 沈着の ex vivo アッセイに関係する。手短に言えば、健康対照由来、または E cu が投与される前 (E cu 前) ならびに E cu 投与 3 および 15 日後 (E cu 後) の再発中の患者由来の血清（検査培地で 1 : 2 希釀）と共に、細胞を 4 時間インキュベートした。インキュベーション後に、細胞を洗浄し、固定し、抗ヒト補体 C 5 b - 9 複合体抗体と、続く蛍光コンジュゲートした二次抗体で染色した。15 個の視野を解析することにより、内皮細胞表面における蛍光染色（ピクセル² / 視野）を計算した。灰色の領域は、健康対照 (n = 3) 由来の血清によって誘導された C 5 b - 9 沈着の範囲を示す。^o P < 0.001、対対照血清、* P < 0.001、対 E cu 前。データは、平均 ± 標準誤差である。

10

【0074】

患者は、140 日目まで隔週でエクリズマブを受け続け、その時点で、中断するまで投与間隔を延長させた。翌年、患者は、多くの場合上気道感染を伴う、5 種の血液学的再発（腎または神経性症状なし）を有し、これらのそれぞれは、単一用量のエクリズマブにより有効に処置された。2013 年夏の扁桃摘出術後に、さらなる 22 ヶ月間の薬物を用いない追跡調査において、さらなる再発は起こらなかった。

20

【0075】

患者は、処置を既に受けていたが、Ion Torrent Personal Genome Machine (Life Technologies) における次世代配列決定を使用して、aHUS 関連遺伝子 (CFH [補体因子 H]、CD46 [メンブレンコファクタープロテインをコード]、CFI、CFB、C3 および THBD [トロンボモジュリンをコード]) のスクリーニングを行った。これは、いかなる突然変異を示すこともできなかった。しかし、他の補体関連の遺伝子における遺伝的異常の存在を除外することはできなかった。

30

【0076】

エクリズマブ開始の前と後の両方で、抗 CFH 抗体は、血漿酵素結合免疫吸着測定法により検出不能であった (Dragon-Durey MAら、J. Am. Soc. Nephrol. 2005 年；16 卷 (2 号) : 555 ~ 563 頁に記載されている通りに実施)。急性期に、また、寛解において、ADAMTS13 活性 (クエン酸 (citrate) 血漿における) の測定は、検出不能レベル (コラーゲン結合アッセイを使用して < 6%、ADAMTS13 蛍光発生基質 FRET - rVWF73 を使用した蛍光共鳴エネルギー移動 [FRET] により < 3%) を示し、阻害性自己抗体の証拠はなかった (Palila Rら、Thromb. Haemost. 2011 年；105 卷 (2 号) : 381 ~ 385 頁を参照)。

40

【0077】

ADAMTS13 を配列決定することにより、2 種のヘテロ接合性突然変異が検出された。第 1 の突然変異は、相補的 DNA のヌクレオチド 3, 251 におけるグアニンからアデニンへの変化であり、これは、アミノ酸 1, 084 におけるシステインからチロシンへの置換を引き起こすと予測され、TTP を有する患者において以前に報告された（例えば、Loirat C ら、Curr. Opin. Pediatr. 2013 年；25 卷 (2 号) : 216 ~ 224 頁；Lotta LA ら、Blood. 2012 年；120 卷 (2 号) : 440 ~ 448 頁；および Hing Z ら、Br. J. Haematol. 2013 年；160 卷 (6 号) : 825 ~ 837 頁を参照）。第 2 の突然変異は、アミノ酸 1, 351 におけるアルギニンの後の、以前に発表されていないフレームシフト [相補的 DNA のヌクレオチド 4, 049 におけるシトシンの欠失による] であり、これは

50

、9アミノ酸後に中途終止コドンをもたらすと予測される(図6を参照)。まとめると、スクリーニング結果は、先天性TTPの診断と一貫した。

【0078】

要約すると、これは、補体阻害剤、エクリズマブにより処置された先天性TTPの最初の症例である。発病および再燃の両方におけるエクリズマブ処置後の迅速な疾患寛解は、副補体経路が、ADAMTS13欠乏の存在下で活性化されるという近年の考えを支持し、補体が、微小血管血栓症において病原的役割を果たすことを示唆する(Norisら、Nat. Rev. Nephrol. 2012年；8巻(11号)：622～633頁)。後天性TTPおよび抗ADAMTS13抗体を有する23名の患者による一試験において、補体活性化マーカー(C3aおよびsC5b-9)の血漿レベルは、急性期において上昇され、寛解時に正常化されることが判明した(Retiら、J. Thromb. Haemost. 2012年；10巻(5号)：791～798頁を参照)。加えて、8名の患者(4名は後天性TTPを有し、4名は先天性TTPを有する)由来の血清が、微小血管内皮細胞において、对照由来の血清よりも多くのC3およびC5b-9沈着を引き起こすことが以前に実証された(Ruiz-Torresら、Thromb. Haemost. 2005年；93巻(3号)：443～452頁)。より最近では、糸球体C3およびC5b-9沈着が、先天性TTPを有する2名の患者の腎臓生検標本において報告され、これにより、TTPにおいて、補体が、腎微小血管系で活性化されることが確認されている(Tati-Rら、J. Immunol. 2013年；191巻(5号)：2184～2193頁を参照)。補体が、TTPにおいてどのように活性化されるかは、集中的な調査の問題である。近年のin vitro試験は、副補体経路の成分(C3、CFB、CFDおよびプロバージン)が、内皮細胞に繫留されたULvWF鎖に結合し、これは、C3コンバターゼの形成に先行することを実証した(Tati-Rら、J. Immunol. 2013年；191巻(5号)：2184～2193頁；およびTurner-NAら、PLoS One. 2013年；8巻(3号)：e59372頁を参照)。これらの知見は、ULvWFをより小型の多量体へと切断する際のADAMTS13の認識される役割と共に、TTPにおける補体活性化と、本明細書に記載されている患者において本出願人らが観察した抗C5処置に対する急速かつ劇的な応答に関するもっともらしい分子的な説明を提供する。さらに、より小型のvWF多量体は、CFIによるC3活性化産物C3bの分解を好むが、TTPを有する患者の循環中に存在するULvWF多量体は、これを好まず(Fengら、Blood. 2015年；125巻(6号)：1034～1037頁)、このことは、ADAMTS13が、副補体経路のモジュレートにおける役割を果たすという仮説をさらに支持する。この患者において、ADAMTS13欠乏は、おそらく、過剰なアセンブリを引き起こし、微小血管内皮に繫留されたULvWF多量体における補体成分の分解と共に補体媒介性傷害を損なった筈であり、これは、aHUSの遺伝的補体調節不全に伴う事象を模倣する。Chapinらは、抗ADAMTS13抗体によるADAMTS13欠乏のためにTTPの診断を得た患者について記載し、この患者は、血漿交換、グルココルチコイド、リツキシマブおよびピンクリスチンに対し不応性であったが、最終的にエクリズマブに応答した(Chapinら、Br. J. Haematol. 2012年；157巻(6号)：772～774頁を参照)。しかし、再発の際に採取された血漿試料は、aHUSを有する患者の5%～10%に見出された抗CFH抗体が陽性であり、著者らは、この例外的な症例が、TTPおよびaHUSの両方が関与する共存疾患過程を有したと結論した(Dragon-Dureyら、Am. Soc. Nephrol. 2005年；16巻(2号)：555～563頁；およびTsai-Eら、Br. J. Haematol. 2013年；162巻(4号)：558～559頁を参照)。広範な調査が、本明細書で報告された症例において公知の遺伝的または後天性補体異常を明らかにしなかったことを考慮すると、また、患者は、エクリズマブ単独による処置後に寛解を達成したことから、エクリズマブが、先天性ADAMTS13欠乏の状況でTMAを制御し得ることが仮定される。

10

20

30

40

50

【表2-1】

配列要約

配列番号 :1 エクリズマブの重鎖CDR1のアミノ酸配列 (組み合わせたKabat-Chothia定義により定義) GYIIFSNYWIQ	
配列番号 :2 エクリズマブの重鎖CDR2のアミノ酸配列 (組み合わせたKabat-Chothia定義により定義) EILPGSGSTEYTFNFKD	10
配列番号 :3 エクリズマブの重鎖CDR3のアミノ酸配列 (組み合わせたKabat-Chothia定義により定義) YFFGSSPNWYFDV	
配列番号 :4 エクリズマブの軽鎖CDR1のアミノ酸配列 (組み合わせたKabat-Chothia定義により定義) GASENIYGALN	20
配列番号 :5 エクリズマブの軽鎖CDR2のアミノ酸配列 (組み合わせたKabat-Chothia定義により定義) GATNLAD	
配列番号 :6 エクリズマブの軽鎖CDR3のアミノ酸配列 (組み合わせたKabat-Chothia定義により定義) QNVLNTPLT	30
配列番号 :7 エクリズマブの重鎖可変領域のアミノ酸配列 QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTFNFKDRVTMTRDTSTVYMELSSLRSEDTVYYCARY FFGSSPNWYFDVWGQGTLTVSS	
配列番号 :8 エクリズマブ、BNJ441抗体およびBNJ421抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGA TNLADGVPSRFSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQQGT VEIK	40
配列番号 :9 エクリズマブおよびBNJ421抗体の重鎖定常領域のアミノ酸配列	

【表2-2】

<p>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKC CVECPCPAPPVAGPSVFLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</p>	
<p>配列番号10 エクリズマブの重鎖全体のアミノ酸配列</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFS NYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEY TENFKDRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVVGQGTLTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPCPAPPVAGPSVFLFPPPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTV VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</p>	10
<p>配列番号11 エクリズマブ、BNJ441抗体およびBNJ421抗体の軽鎖全体のアミノ酸配列</p> <p>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIY GALNWYQQKPGKAPKLLIYG ATNLADGVPSRFSGGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQ GTKVEIKRTVAAPS FIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC</p>	20
<p>配列番号12 BNJ441抗体およびBNJ421抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFS NYWIQWVRQAPGQGLEW MGEILPGSGHTEY TENFKDRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYC ARYFFGSSPNWYFDVVGQGTLTVSS</p>	30
<p>配列番号13 BNJ441抗体の重鎖定常領域のアミノ酸配列</p> <p>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTPPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER KCCVECPCPAPPVAGPSVFLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCS VLHEALHSHYTQKSLSLSLGK</p>	40
<p>配列番号14 BNJ441抗体の重鎖全体のアミノ酸配列</p>	

【表2-3】

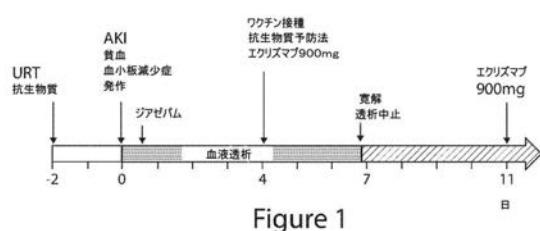
<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFS NYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGHTEY TENFKDRVTMTRDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGTLTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKV DKTVERKCCVECP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTPREEQFN STYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESEN GQ PENNYK TTPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK</p>	10
<p>配列番号15 YTE置換を含むIgG2重鎖定常領域バリアントのアミノ酸配列</p>	
<p>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFP AVLQSSGLYSLSSVTVTSSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKV DKTVERKC CVECP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQF NWYVDGMEVHN AKTPREEQFN STFRV SVLT VVHQ DWLNGKEYKCKV SNKGLPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESEN GQ PENNYK TTPML DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>	20
<p>配列番号16 配列番号15(上述)に描写される重鎖定常領域を含むエクリズマブバリアントの重鎖全体のアミノ酸配列</p>	
<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFS NYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEY TENFKDRVTMTRDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVTSSNF GTQTYTCNV DHKPSNTKV DKTVERKCCVECP CPAPPVAGPSVFLFPPKP KDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHN AKTPREEQ FN STFRV SVLT VVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESEN GQ PENNYK TTP PM LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSL PGK</p>	30
<p>配列番号17 配列番号4と比べて位置8にグリシンからヒスチジンへの置換を有するエクリズマブの軽鎖CDR1の アミノ酸配列(Kabat定義により定義)</p>	
<p>GASENIYHALN</p>	
<p>配列番号18 配列番号2と比べて位置8におけるセリンがヒスチジンに置換された、エクリズマブの重鎖CDR2の アミノ酸配列を描写する</p>	40
<p>EILPGSGHTEY TENFKD</p>	
<p>配列番号19 位置2(配列番号1と比べて)におけるチロシンがヒスチジンに置換された、エクリズマブの重鎖CDR1の アミノ酸配列</p>	

【表2-4】

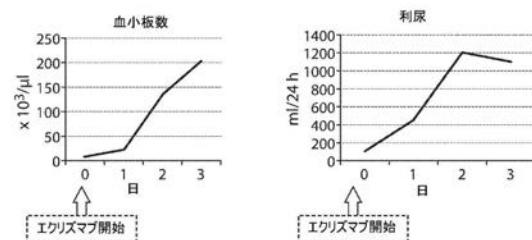
GHIFS NYWIQ
配列番号20 BNJ421抗体の重鎖全体のアミノ酸配列
QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGH <u>I</u> FSNYWIQWVRQAPGQGLEW MGEILPGSG <u>H</u> TEY TENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTPSSNFGTQT YTCNVVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYV DGEV HNAKTKPREEQFN STYRV VSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSV <u>M</u> HEALHNHYTQKSLSL LGK

10

【図1】



【図3】



【図2】

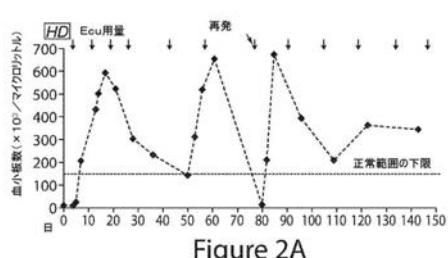


Figure 3

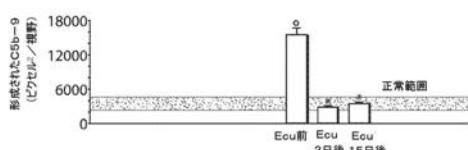
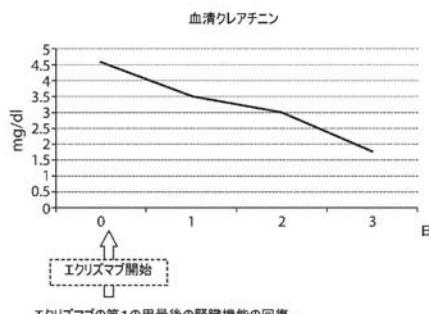


Figure 2B

【図4】



エクリズマブの第1の用量後の腎臓機能の回復。

Figure 4

【図5】

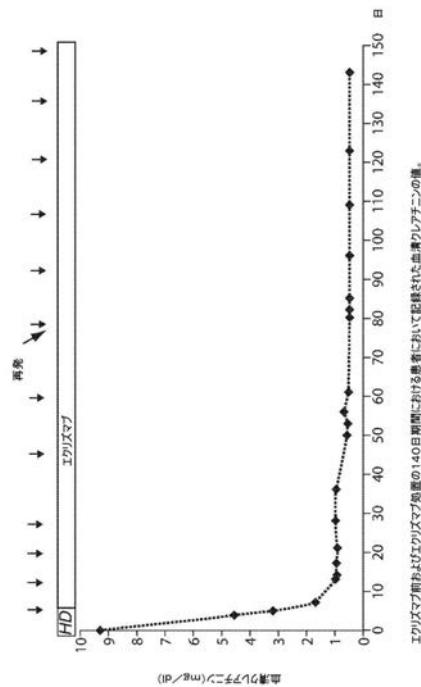
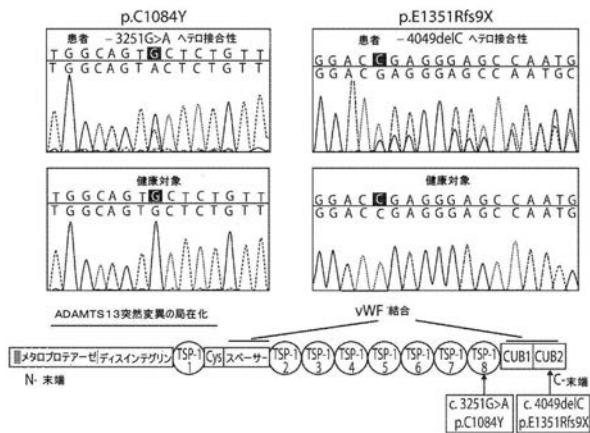


Figure 5

【図6】



患者において見出される2種のヘテロ接合性ADAMTS13突然変異の表現および局在化。

Figure 6

【配列表】

2018528975000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/IB2016/001419						
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K16/18 A61K39/395 A61P7/00 ADD. A61K39/00 G01N35/00								
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 G01N								
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 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px; vertical-align: top;"> CARMINE PECORARO ET AL: "Treatment of Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura With Eculizumab", AMERICAN JOURNAL OF KIDNEY DISEASES., vol. 66, no. 6, 26 September 2015 (2015-09-26), pages 1067-1070, XP055327893, US ISSN: 0272-6386, DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.06.032 the whole document ----- -/-/ </td> <td style="padding: 2px; vertical-align: top;">1-26</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	CARMINE PECORARO ET AL: "Treatment of Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura With Eculizumab", AMERICAN JOURNAL OF KIDNEY DISEASES., vol. 66, no. 6, 26 September 2015 (2015-09-26), pages 1067-1070, XP055327893, US ISSN: 0272-6386, DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.06.032 the whole document ----- -/-/	1-26
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
X	CARMINE PECORARO ET AL: "Treatment of Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura With Eculizumab", AMERICAN JOURNAL OF KIDNEY DISEASES., vol. 66, no. 6, 26 September 2015 (2015-09-26), pages 1067-1070, XP055327893, US ISSN: 0272-6386, DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.06.032 the whole document ----- -/-/	1-26						
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 9 December 2016		Date of mailing of the international search report 02/01/2017						
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lechner, Oskar						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2016/001419

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHAPIN, JOHN C ET AL.: "Use of Anti-C5 Monoclonal Antibody Eculizumab in the Treatment of a Patient with Refractory Idiopathic Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) - Abstract 4666", BLOOD, vol. 118, no. 21 , XP055327905, Retrieved from the Internet: URL: http://www.bloodjournal.org/content/118/21/4666?ssq-checked=true > the whole document	1-26
X	EUGENIA TSAI: "Eculizumab in the treatment of refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura", BRITISH JOURNAL OF HEMATOLOGY, vol. 162, 21 August 2013 (2013-08-21), pages 547-569, XP055327899, the whole document	1-26
A	US 2015/166676 A1 (DEMOPULOS GREGORY A [US] ET AL) 18 June 2015 (2015-06-18)	1-26
A	US 2014/056888 A1 (ZHOU XIAO-HONG [US] ET AL) 27 February 2014 (2014-02-27)	1-26
A	F. A. SAYANI ET AL: "How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura", BLOOD, vol. 125, no. 25, 18 June 2015 (2015-06-18), pages 3860-3867, XP055327903, US ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2014-11-551580	1-26
A	T. BARBOUR ET AL: "Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders", NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION., vol. 27, no. 7, 1 July 2012 (2012-07-01), pages 2673-2685, XP055327896, GB ISSN: 0931-0509, DOI: 10.1093/ndt/gfs279 the whole document	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2016/001419

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 2015166676	A1 18-06-2015	NONE		
US 2014056888	A1 27-02-2014	AU 2012201364 A1 20-09-2012	NZ 598610 A 25-07-2014	
		US 2012230982 A1 13-09-2012	US 2014056888 A1 27-02-2014	
		US 2016215044 A1 28-07-2016	US 2016272700 A1 22-09-2016	

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,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,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,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,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,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,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA

(72)発明者 ペコラーロ , カルミーネ

イタリア国 226 ナポリ , ヴィア ポジッリポ , サントボーノ - パウズィリポン ホスピタル , ピーディアトリック ネフロロジー ユニット

(72)発明者 レムツツイ , ジュゼッペ

イタリア国 24020 ラーニカ - ベルガモ , ヴィア カモツツイ 3 , イスティトゥト ディ リチェルケ ファルマコロジケ "マリオ ネグリ "

F ターム(参考) 4C085 AA14 DD62 EE01 GG02

4H045 AA30 BA10 DA75 EA22 EA24 FA71