(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6211701号
(P6211701)

(45)発行日　平成29年10月11日(2017.10.11)　(24)登録日　平成29年9月22日(2017.9.22)

(51)Int.Cl.		F I		
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00	ZMD
G01N 33/68	(2006.01)	G01N	33/68	
G01N 33/53	(2006.01)	G01N	33/53	D
A61K 38/02	(2006.01)	G01N	33/53	L
A61K 31/7105	(2006.01)	G01N	33/53	P

請求項の数 20　(全 121 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2016-533403(P2016-533403)
(86)(22)出願日	平成26年8月6日(2014.8.6)
(65)公表番号	特表2016-528235(P2016-528235A)
(43)公表日	平成28年9月15日(2016.9.15)
(86)国際出願番号	PCT/US2014/049957
(87)国際公開番号	WO2015/021166
(87)国際公開日	平成27年2月12日(2015.2.12)
審査請求日	平成28年3月14日(2016.3.14)
(31)優先権主張番号	61/863,299
(32)優先日	平成25年8月7日(2013.8.7)
(33)優先権主張国	米国(US)
(31)優先権主張番号	61/913,180
(32)優先日	平成25年12月6日(2013.12.6)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者　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　０６５１０　コネチカット州，ニュー　ヘイブン，カレッジ　ストリート　１００
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(72)発明者　マックナイト，　スーザン　ファース
アメリカ合衆国　コネチカット　０６３７１，　オールド　ライム，　ストーンウッド　ドライブ　１４

最終頁に続く

(54)【発明の名称】非典型溶血性尿毒症症候群のバイオマーカータンパク質

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）を処置するための組成物であって、該組成物は、補体Ｃ５の阻害剤を含み、ここで、

ａＨＵＳを有するか、ａＨＵＳを有する疑いがあるか、またはａＨＵＳを発症するリスクがある被験体から得た生体液中の少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度は、上昇していると決定されており、該ａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質が、

（ａ）ＴＮＦＲ１と、

（ｂ）ＭＣＰ－１、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－６、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、ｄ－ダイマー、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、アルブミン、ＣＸＣＬ９、ＫＩＭ－１、およびＣＣＬ５、可溶性ＣＤ４０リガンド（ｓＣＤ４０Ｌ）、ＩＣＡＭ－１、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－１２　ｐ７０、ＩＬ－８、および血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）から選択される少なくとも１種の他のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質と

であり、そして

該組成物は、ＴＮＦＲ１の濃度を低下させ、該少なくとも１種の他のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の生理学的変化を引き起こすために十分な量および頻度で該被験体

に投与されるものであることを特徴とし、
該生理学的変化が、以下：
（ｉ）該補体Ｃ５の阻害剤を用いた処置前の該被験体から得た同じ種類の対照生体液の試料中で測定された濃度と比較した、ＭＣＰ－１、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－６、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、ｄ－ダイマー、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、アルブミン、ＣＸＣＬ９、ＫＩＭ－１、ＩＣＡＭ－１、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－１２　ｐ７０、ＩＬ－８、および血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）のうちの少なくとも１種の濃度の低下、ならびに
（ｉｉ）該補体Ｃ５の阻害剤を用いた処置前の該被験体から得た同じ種類の対照生体液の試料中で測定された濃度と比較した、ＣＣＬ５および可溶性ＣＤ４０リガンド（ｓＣＤ４０Ｌ）のうちの少なくとも１種の濃度の増加
からなる群から選択される、組成物。
【請求項２】
前記被験体が、
（ａ）前記補体Ｃ５の阻害剤を用いた処置の直前の３ヶ月以内に透析を少なくとも１回受けている；または
（ｂ）最初の急性ａＨＵＳ発現が生じている
被験体である、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度の低下が前記補体Ｃ５の阻害剤の最初の投与後２週間または２ヶ月以内に起こる、請求項１または２に記載の組成物。
【請求項４】
補体Ｃ５の阻害剤を用いた処置に対する被験体の応答性をモニターするための組成物であって、該組成物は、該被験体から得た生体液中の少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質のバイオマーカーレベルを測定するための材料または試薬を含み、該少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度が決定されることを特徴とし、ここで、
（ａ）該ａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質が、
（ｉ）ＴＮＦＲ１と、
（ｉｉ）ＭＣＰ－１、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－６、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、アルブミン、ＫＩＭ－１、およびＣＣＬ５、可溶性ＣＤ４０リガンド（ｓＣＤ４０Ｌ）、ＩＣＡＭ－１、ＩＬ－１β、およびＩＬ－１２　ｐ７０から選択される少なくとも１種の他のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質と
であり；
（ｂ）該被験体が、ａＨＵＳを有するか、ａＨＵＳを有する疑いがあるか、またはａＨＵＳを発症するリスクがあり；
（ｃ）該被験体が、補体Ｃ５の阻害剤を用いた処置を受けていたまたは受けており；そして
（ｄ）該被験体が、該補体Ｃ５の阻害剤を用いた処置の前に該被験体から得た同じ種類の対照生体液の試料中で測定された濃度と比較したＴＮＦＲ１の濃度の低下と、
（ｉ）該補体Ｃ５の阻害剤を用いた処置の前に該被験体から得た同じ種類の対照生体液の試料中で測定された濃度と比較した、ＭＣＰ－１、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－６、補体成分Ｂ

因子のタンパク質分解断片、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、ｄ－ダイマー、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、アルブミン、ＫＩＭ－１、ＩＣＡＭ－１、ＩＬ－１ベータおよびＩＬ－１２　ｐ７０から選択される少なくとも１種の該他のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度の低下、または

（ｉｉ）該補体Ｃ５の阻害剤を用いた処置前の該被験体から得た同じ種類の対照生体液の試料中で測定された濃度と比較した、ＣＣＬ５および可溶性ＣＤ４０リガンド（ｓＣＤ４０Ｌ）のうちの少なくとも１種の濃度の増加と、

を有する、組成物。

【請求項５】

前記被験体が、補体Ｃ５の阻害剤を用いた処置を長期にわたって受けている、請求項１から４のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項６】

前記阻害剤が

（ｉ）小分子、ポリペプチド、ポリペプチド類似体、ペプチド模倣体、またはアプタマー；

（ｉｉ）抗体または抗体の抗原結合性断片；あるいは

（ｉｉｉ）抗体エクリズマブもしくはエクリズマブのバリアント、または抗原結合性断片パキセリズマブなどの、補体成分Ｃ５に結合し、Ｃ５が切断されて断片Ｃ５ａおよびＣ５ｂになるのを阻害する、抗体またはその抗原結合性断片

である、請求項１から５のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項７】

前記小分子、ポリペプチド、ポリペプチド類似体、ペプチド模倣体、またはアプタマーが、ＭＢ１２／２２、ＭＢ１２／２２－ＲＧＤ、ＡＲＣ１８７、ＡＲＣ１９０５、ＳＳＬ７、およびＯｍＣＩからなる群から選択される、請求項６に記載の組成物。

【請求項８】

前記抗体または抗体の抗原結合性断片が、ヒト化抗体、組換え抗体、ダイアボディ、キメラ化またはキメラ抗体、モノクローナル抗体、脱免疫化抗体、完全ヒト抗体、単鎖抗体、Ｆｖ断片、Ｆｄ断片、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、およびＦ（ａｂ’）$_2$断片から選択される、請求項６に記載の組成物。

【請求項９】

被験体を、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）を有するかまたはａＨＵＳを発症するリスクがあると診断するための組成物であって、該組成物は、被験体から得た生体液中の少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質のバイオマーカーレベルを測定するための材料または試薬を含み、該少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度が決定されることを特徴とし、該ａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質が、

（ｉ）ＴＮＦＲ１と、

（ｉｉ）補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、可溶性ＣＤ４０リガンド（ｓＣＤ４０Ｌ）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ＭＣＰ－１、ＩＦＮ－γ、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、ＩＬ－１８、血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）、ＩＬ－６、ＩＬ－８、およびＣＣＬ５から選択される少なくとも１種の他のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質と

であり、

該少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度が、同じ種類の対照生体液の試料中で測定された該ａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度と比較して

上昇していることは、該被験体がａＨＵＳを有するかまたはａＨＵＳを発症するリスクがあることを示す、組成物。

【請求項１０】

前記少なくとも１種の他のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質が、Ｂ因子のタンパク質分解断片、可溶性ＶＣＡＭ－１（ｓＶＣＡＭ－１）、トロンボモジュリン、Ｄ－ダイマーおよびシスタチン－Ｃから選択される、請求項１から９のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１１】

前記少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質が、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）またはラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）などのイムノアッセイを用いて測定される、請求項１から１０のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１２】

前記生体液が血液、血漿もしくは血清などの血液画分、または尿である、請求項１から１１のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１３】

前記血液画分が血清である、請求項１２に記載の組成物。

【請求項１４】

（ｉ）少なくとも１種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度が、２つまたはそれ超の種類の生体液において測定される；あるいは

（ｉｉ）前記少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質のうちの第１のタンパク質の濃度が１種類の生体液中で測定され、該少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質のうちの第２のタンパク質の濃度が第２の種類の生体液中で測定される、請求項１から１３のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１５】

（ｉ）前記被験体の血清中のＣＸＣＬ９、ＩＦＮ－γ、ＭＣＰ－１、ＣＣＬ５、ｓＣＤ４０Ｌ、またはｓＴＮＦＲ１の濃度が決定される；

（ｉｉ）前記被験体の尿中のβ２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、ＣＸＣＬ９、アルブミン、およびＫＩＭ－１のうちの少なくとも１種の濃度が決定される；

（ｉｉｉ）前記被験体の血漿中のＮＧＡＬ、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、トロンボモジュリン、またはフォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）の濃度が決定される；ならびに／あるいは

（ｉｖ）該被験体から得た血漿中のＢａの濃度が決定される、請求項１から１４のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１６】

ｓＴＮＦＲ１の正常対照濃度が２０００ｐｇ／ｍＬ未満である、請求項９または請求項９を引用する場合の請求項１０から１５のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１７】

前記生体試料中のｓＴＮＦＲ１の濃度が

（ｉ）ｓＴＮＦＲ１の正常対照濃度よりも少なくとも２倍高いとき；または

（ｉｉ）少なくとも１０，０００ｐｇ／ｍＬであるとき

に該生体試料中のｓＴＮＦＲ１の濃度が上昇しているとみなされる、請求項９または請求項９を引用する場合の請求項１０から１６のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１８】

ａＨＵＳの診断において使用するためのアレイまたは診断用キットであって、

（Ａ）該アレイは、複数の結合作用物質を含み、該複数の結合作用物質のそれぞれが該アレイ上に独特のアドレスを有し、該アレイが５００以下の独特のアドレスを含み、該複数の結合作用物質のそれぞれが異なる生物学的分析物タンパク質に結合し、該アレイが、

４種またはそれ超のタンパク質に結合する結合作用物質を含む；または
（Ｂ）該診断用キットは、（ａ）アッセイプレートおよび（ｂ）それぞれが異なる生物学的分析物に結合することが可能である少なくとも３種の結合作用物質を含み、該分析物が、タンパク質であり、
（ｉ）該タンパク質が、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、可溶性ＣＤ４０リガンド（ｓＣＤ４０Ｌ）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ＭＣＰ－１、ＩＦＮ－γ、ＩＣＡＭ－１、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－１２　ｐ７０、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、ＣＸＣＬ９、ＫＩＭ－１、ＩＬ－１８、血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）、ＩＬ－６、アルブミン、ＩＬ－８およびＣＣＬ５から選択され、さらに
（ｉｉ）該タンパク質のうちの１種はＴＮＦＲ１である、
アレイまたは診断用キット。
【請求項１９】
前記結合作用物質が、抗体またはその抗原結合性断片である、請求項１８に記載のアレイまたは診断用キット。
【請求項２０】
（ｉ）前記アレイがタンパク質チップである；
（ｉｉ）該アレイの各アドレスがアッセイプレートのウェルである；
（ｉｉｉ）該アレイが少なくとも１０種の前記分析物タンパク質に結合する抗体を含む；または
（ｉｖ）前記結合作用物質が抗体またはその抗原結合性断片である、請求項１８または１９に記載のアレイまたは診断用キット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の引用
本願は、それぞれ、２０１３年１２月６日および２０１３年８月７日に出願した米国仮出願第６１／９１３，１８０号および同第６１／８６３，２９９号の優先権を主張する。上記出願ならびに本明細書全体を通して引用されたあらゆる特許、特許出願および参考文献の内容全体は、その全体が本明細書中に参考として援用される。
【０００２】
技術分野
本発明の分野は医学、免疫学、分子生物学、およびタンパク質化学である。
【背景技術】
【０００３】
背景
溶血性尿毒症症候群（ＨＵＳ）は、血小板減少症、微小血管症性溶血性貧血、および急性腎不全を特徴とする。ＨＵＳは、以下の２種類のうちの一方に分類される：下痢を伴うＨＵＳ（Ｄ＋ＨＵＳ；志賀毒素産生性Ｅ．ｃｏｌｉ（ＳＴＥＣ）－ＨＵＳまたは典型ＨＵＳとも称される）および非下痢性または非典型ＨＵＳ（ａＨＵＳ）。Ｄ＋ＨＵＳは症例の９０％超を占める最も一般的な形態であり、これは志賀毒素様毒素産生性細菌、例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ　Ｏ１５７：Ｈ７による前述の疾病によって引き起こされる。ａＨＵＳは稀であり、死亡率は２５％に至る。この疾患を有する多くの患者では恒久的な神経または腎臓の機能障害が持続し、例えば、ａＨＵＳ患者の少なくとも５０％が末期腎不全（ＥＳＲＦ）に進行する。例えば、Kavanaghら（２００６年）British Medical Bulletin ７７巻および７８巻：５～２２頁を参照されたい。
【０００４】
ａＨＵＳは、遺伝性、後天性、または特発性であり得る。遺伝性形態のａＨＵＳは、例

えば、補体因子Ｈ（ＣＦＨ）、膜補因子タンパク質（ＭＣＰ）、補体因子Ｉ（ＣＦＩ）、Ｃ４ｂ結合性タンパク質（Ｃ４ＢＰ）、補体因子Ｂ（ＣＦＢ）、および補体成分３（Ｃ３）を含めたいくつものヒト補体成分における変異と関連し得る。例えば、Caprioliら（２００６年）Blood　１０８巻：１２６７～１２７９頁を参照されたい。ＣＤ５５をコードする遺伝子におけるある特定の変異は、まだａＨＵＳに関係づけられていないが、ａＨＵＳの重症度に関連する。例えば、Esparza-Gordilloら（２００５年）Hum　Mol　Genet　１４巻：７０３～７１２頁を参照されたい。

【０００５】

最近まで、ａＨＵＳ患者に対する処置の選択肢は限られており、血漿注入または血漿交換法を伴うことも多い。いくつかの場合には、ａＨＵＳ患者は一側性または両側性腎摘出術または腎移植を受ける（Artzら（２００３年）Transplantation　７６巻：８２１～８２６頁を参照されたい）。しかし、処置を受けた患者において疾患の再発がよく起こる。最近、薬物Ｓｏｌｉｒｉｓ（登録商標）を用いたａＨＵＳ患者の処置が米国およびヨーロッパにおいて承認された。ａＨＵＳ患者を処置するために有用な薬物が最終的にもたらされているにもかかわらず、ａＨＵＳ患者を診断すること、ならびにａＨＵＳの進行および緩和をモニターすることの必要性がなお存在する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００６】

【非特許文献１】Kavanaghら（２００６年）British　Medical　Bulletin　７７巻および７８巻：５～２２頁

【非特許文献２】Caprioliら（２００６年）Blood　１０８巻：１２６７～１２７９頁

【非特許文献３】Esparza-Gordilloら（２００５年）Hum　Mol　Genet　１４巻：７０３～７１２頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００７】

本開示は、とりわけ、ａＨＵＳを患っている患者および／または補体阻害剤療法を受けているａＨＵＳ患者では生体液中の活性および／または濃度が異常である種々のタンパク質を提供する。以下、これらのタンパク質を「ａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質」または「ａＨＵＳバイオマーカータンパク質」と称する。例えば、本発明者らは、血液（例えば、血清および／または血漿）および尿中のいくつかのタンパク質の濃度および／または活性がａＨＵＳ患者では異常であることを観察した。本発明者らは、アンタゴニスト抗Ｃ５抗体（エクリズマブ）をヒトに投与した後にこれらのタンパク質のサブセットの濃度が変化することも観察した。いくつかの場合には、タンパク質のうちの１種または複数種の濃度が正常化する。本開示は、いかなる特定の理論または作用機構にも制約されるものではないが、本発明者らは、補体阻害剤（抗Ｃ５抗体など）を用いた処置を受けた患者を、これらのタンパク質－ａＨＵＳバイオマーカータンパク質－のうちの１種または複数種の濃度の変化についてモニターすることが、例えば、患者を、ａＨＵＳを有するまたはａＨＵＳを発症するリスクがあると診断するために有用であると考える。これらのバイオマーカータンパク質のうちの１種または複数種の状態をモニターすることは、ａＨＵＳ患者が補体阻害剤を用いた療法に応答するかどうかを決定するためにも有用であり得る。さらに、バイオマーカーの１種または複数種の状態を評価することは、ヒトにおけるａＨＵＳバイオマーカータンパク質のうちの１種または複数種の濃度に対する効果に基づいて疾患に対する臨床的に意味のある効果を実現するために十分である（すなわち、ａＨＵＳなどの補体関連疾患を処置するために十分である）、抗Ｃ５抗体などの補体阻害剤の用量－閾値用量－を同定するためにも有用である。

【０００８】

したがって、一態様では、本開示は、被験体（例えば、ヒトなどの哺乳動物）における非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）関連バイオマーカータンパク質の状態をモニター

もしくは評価するための方法または被験体における少なくとも１種の非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）関連バイオマーカータンパク質の濃度および活性レベルの一方もしくは両方を評価するための方法を特徴とする。当該方法は、被験体から得た生体液において、（ｉ）生体液中の少なくとも１種（例えば、少なくとも２種、３種、４種、５種、６種、７種、８種、９種、１０種、１１種、１２種、１３種、１４種、１５種、１６種、１７種、１８種、１９種、２０種）のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度であって、ａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質が表１に記載されているバイオマーカーのいずれか、例えば、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、可溶性ＣＤ４０リガンド（ｓＣＤ４０Ｌ）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、ＩＣＡＭ－１、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－１２　ｐ７０、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、ＣＸＣＬ９、ＫＩＭ－１、ＩＬ－１８、血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）、ＩＬ－６、アルブミン、ＩＬ－８、およびＣＣＬ５からなる群から選択されるものである、濃度の一方または両方を測定するステップを含む。被験体は、例えば、ａＨＵＳを有するか、ａＨＵＳを有する疑いがあるか、またはａＨＵＳを発症するリスクがあるヒトであってよい。被験体は、補体の阻害剤（例えば、抗Ｃ５抗体などの補体成分Ｃ５の阻害剤）を用いた処置を受けていた（または受けている）被験体であってよい。当該処置は、被験体から試料を得る前の１ヶ月未満（例えば、３１日未満、３０日未満、２９日未満、２８日未満、２７日未満、２６日未満、２５日未満、２４日未満、２３日未満、２２日未満、２１日未満、２０日未満、１９日未満、１８日未満、１７日未満、１６日未満、１５日未満、１４日未満、１３日未満、１２日未満、１１日未満、１０日未満、９日未満、８日未満、７日未満、６日未満、５日未満、４日未満、３日未満、２日未満、または１日未満）のうちに行われていてよい。当該方法は、被験体がａＨＵＳを有するかまたはａＨＵＳを発症するリスクがあるかどうかを決定するステップをさらに含み得る。被験体が所定の投薬スケジュールの下で補体阻害剤（例えば、抗Ｃ５抗体）を用いた処置を受けていたまたは受けている場合、当該方法は、患者が補体阻害剤療法に対して（治療的に）応答性であるかどうかを決定するステップをさらに含み得る。

【０００９】

別の態様では、本開示は、被験体（例えば、ヒトなどの哺乳動物）における非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）関連バイオマーカータンパク質の状態をモニターもしくは評価するための方法または被験体における少なくとも１種の非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）関連バイオマーカータンパク質の濃度および活性レベルの一方もしくは両方を評価するための方法を特徴とする。当該方法は、（Ａ）被験体から得た生体液において、生体液中の少なくとも１種（例えば、少なくとも２種、３種、４種、５種、６種、７種、８種、９種、１０種、１１種、１２種、１３種、１４種、１５種、１６種、１７種、１８種、１９種、２０種）のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を測定するステップであって、該ａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質が表１に記載されているバイオマーカーのいずれか、例えば、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、可溶性ＣＤ４０リガンド（ｓＣＤ４０Ｌ）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、ＩＣＡＭ－１、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－１２　ｐ７０、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、ＣＸＣＬ９、ＫＩＭ－１、ＩＬ－１８、血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）、ＩＬ－６、アルブミン、ＩＬ－８、およびＣＣＬ５からなる群から選択されるものであるステップ、および（Ｂ）測定（複数可）の結果を記録する（例えば、電子患者記録に）または測定（複数可）の結果を被験体、被験体の保護者、もしくは被験体の介護を行っている医療専門家に伝達するステップを含む。被験体は、例え

ば、ａＨＵＳを有するか、ａＨＵＳを有する疑いがあるか、またはａＨＵＳを発症するリスクがあるヒトであってよい。被験体は、補体の阻害剤（例えば、抗Ｃ５抗体などの補体成分Ｃ５の阻害剤）を用いた処置を受けていた（または受けている）被験体であってよい。当該処置は、被験体から試料を得る前の１ヶ月未満（例えば、３１日未満、３０日未満、２９日未満、２８日未満、２７日未満、２６日未満、２５日未満、２４日未満、２３日未満、２２日未満、２１日未満、２０日未満、１９日未満、１８日未満、１７日未満、１６日未満、１５日未満、１４日未満、１３日未満、１２日未満、１１日未満、１０日未満、９日未満、８日未満、７日未満、６日未満、５日未満、４日未満、３日未満、２日未満、または１日未満）のうちに行われていてよい。当該方法は、被験体がａＨＵＳを有するまたはａＨＵＳを発症するリスクがあるかどうかを決定するステップをさらに含み得る。被験体が所定の投薬スケジュールの下で補体阻害剤（例えば、抗Ｃ５抗体）を用いた処置を受けていたまたは受けている場合、当該方法は、患者が補体阻害剤療法に対して（治療的に）応答性であるかどうかを決定するステップをさらに含み得る。

【００１０】

さらに別の態様では、本開示は、患者に血栓性微小血管障害が発症するリスクがあるかどうかをモニターまたは決定するための方法を特徴とする。当該方法は、（Ａ）被験体から得た生体液において、生体液中の血栓症または凝固に関連する少なくとも１種（例えば、少なくとも２種、３種、４種）のバイオマーカータンパク質の濃度を測定するステップであって、該バイオマーカータンパク質が表１または表１１に記載されているそのようなバイオマーカーのいずれか、例えば、Ｆ１＋２またはＤ－ダイマーであるステップ、および、（Ｂ）測定（複数可）の結果を記録する（例えば、電子患者記録に）または測定（複数可）の結果を被験体、被験体の保護者、もしくは被験体の介護を行っている医療専門家に伝達するステップを含む。被験体は、例えば、ａＨＵＳを有するか、ａＨＵＳを有する疑いがあるか、またはａＨＵＳを発症するリスクがあるヒトであってよい。被験体は、補体の阻害剤（例えば、抗Ｃ５抗体などの補体成分Ｃ５の阻害剤）を用いた処置を受けていた（または受けている）被験体であってよい。当該処置は、被験体から試料を得る前の１ヶ月未満（例えば、３１日未満、３０日未満、２９日未満、２８日未満、２７日未満、２６日未満、２５日未満、２４日未満、２３日未満、２２日未満、２１日未満、２０日未満、１９日未満、１８日未満、１７日未満、１６日未満、１５日未満、１４日未満、１３日未満、１２日未満、１１日未満、１０日未満、９日未満、８日未満、７日未満、６日未満、５日未満、４日未満、３日未満、２日未満、または１日未満）のうちに行われていてよい。当該方法は、本明細書に記載の方法のいずれかを使用して、被験体がａＨＵＳを有するまたはａＨＵＳを発症するリスクがあるかどうかを決定する（またはａＨＵＳの診断を確認する）ステップをさらに含み得る。被験体が所定の投薬スケジュールの下で補体阻害剤（例えば、抗Ｃ５抗体）を用いた処置を受けていたまたは受けている場合、当該方法は、患者が補体阻害剤療法に対して（治療的に）応答性であるかどうか、すなわち、補体阻害剤を用いた処置後に血栓症または凝固関連バイオマーカーのうちの１種または複数種の濃度の低下が起こるかどうかを決定するステップをさらに含み得る。

【００１１】

別の態様では、本開示は、被験体（例えば、ヒトなどの哺乳動物）における非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）関連バイオマーカータンパク質の状態をモニターもしくは評価するための方法または被験体における少なくとも１種の非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）関連バイオマーカータンパク質の濃度および活性レベルの一方もしくは両方を評価するための方法を特徴とする。当該方法は、（Ａ）被験体から得た生体液において、生体液中の少なくとも１種（例えば、少なくとも２種、３種、４種、５種、６種、７種、８種、９種、１０種、１１種、１２種、または１３種）のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を測定するステップであって、該ａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質が、表１に記載されているバイオマーカーのいずれか、例えば、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、Ｃ５ａ、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ｓＴＮＦ

Ｒ１、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＴＩＭＰ－１、および脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）からなる群から選択されるものであるステップ、および、（Ｂ）測定（複数可）の結果を記録する（例えば、電子患者記録に）または測定（複数可）の結果を被験体、被験体の保護者、もしくは被験体の介護を行っている医療専門家に伝達するステップを含む。被験体は、例えば、ａＨＵＳを有するか、ａＨＵＳを有する疑いがあるか、またはａＨＵＳを発症するリスクがあるヒトであってよい。被験体は、補体の阻害剤（例えば、抗Ｃ５抗体などの補体成分Ｃ５の阻害剤）を用いた処置を受けていた（または受けている）被験体であってよい。当該処置は、被験体から試料を得る前の１ヶ月未満（例えば、３１日未満、３０日未満、２９日未満、２８日未満、２７日未満、２６日未満、２５日未満、２４日未満、２３日未満、２２日未満、２１日未満、２０日未満、１９日未満、１８日未満、１７日未満、１６日未満、１５日未満、１４日未満、１３日未満、１２日未満、１１日未満、１０日未満、９日未満、８日未満、７日未満、６日未満、５日未満、４日未満、３日未満、２日未満、または１日未満）のうちに行われていてよい。当該方法は、被験体がａＨＵＳを有するまたはａＨＵＳを発症するリスクがあるかどうかを決定するステップをさらに含み得る。被験体が所定の投薬スケジュールの下で補体阻害剤（例えば、抗Ｃ５抗体）を用いた処置を受けていたまたは受けている場合、当該方法は、患者が補体阻害剤療法に対して（治療的に）応答性であるかどうかを決定するステップをさらに含み得る。

【００１２】

一部の実施形態では、本明細書に記載の方法のいずれかは、被験体がａＨＵＳを有するまたはａＨＵＳを発症するリスクがあるかどうかを決定するステップをさらに含み得る。一部の実施形態では、Ｂａ、ｓＣ５ｂ－９、Ｃ５ａ、ｓＣＤ４０Ｌ、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、ｖＷＦ、ＦＡＢＰ－１、β２Ｍ、クラスタリン、シスタチンＣ、ＴＩＭＰ－１、アルブミン、ＮＧＡＬ、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、ＩＬ－１８、ＴＮＦＲ１、ＶＣＡＭ－１、ＭＣＰ－１、ＶＥＧＦ、ＣＣＬ５、ＩＬ－６、ＩＦＮγのうちの少なくとも１種の濃度が、同じ種類の正常対照生体液中の濃度と比較して上昇していることにより、被験体がａＨＵＳを有するまたはａＨＵＳを発症するリスクがあることが示される。

【００１３】

一部の実施形態では、本明細書に記載の方法のいずれかは、被験体が補体阻害剤を用いた処置に応答しているかどうかを決定するステップを含む。一部の実施形態では、（ａ）ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、ｄ－ダイマー、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、補体成分Ｃ５ａ、ｓＣ５ｂ９、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、アルブミン、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、およびＫＩＭ－１のうちの少なくとも１種の濃度が、阻害剤を用いた処置の前に被験体から得た同じ種類の生体液の試料中の濃度と比較して低下すること、または（ｂ）ＣＣＬ５の濃度が、阻害剤を用いた処置の前に被験体から得た同じ種類の生体液の試料中の濃度と比較して上昇することにより、被験体が阻害剤を用いた処置に応答することが示される。

【００１４】

別の態様では、本開示は、補体成分Ｃ５の阻害剤を用いた処置に対する被験体（例えば、ヒトなどの哺乳動物）の応答性をモニターするための方法を特徴とする。当該方法は、生体液中の少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を測定するステップであって、該ａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質が、表１に記載されているもののいずれか、例えば、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、可溶性ＣＤ４０リガンド（ｓＣＤ４０Ｌ）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、Ｉ

ＣＡＭ－１、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－１２　ｐ７０、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、ＣＸＣＬ９、ＫＩＭ－１、ＩＬ－１８、血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）、ＩＬ－６、アルブミン、ＩＬ－８、およびＣＣＬ５からなる群から選択されるものであるステップを含む。生体液は、（ｉ）ａＨＵＳを有するか、ａＨＵＳを有する疑いがあるか、またはａＨＵＳを発症するリスクがある被験体および（ｉｉ）所定の投薬スケジュールの下で補体成分Ｃ５の阻害剤を用いた処置を受けている（または、例えば最近、受けていた）被験体から得る。そのような方法によると、（ａ）ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、ｄ－ダイマー、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、アルブミン、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、およびＫＩＭ－１のうちの少なくとも１種の濃度が、阻害剤を用いた処置の前に被験体から得た同じ種類の生体液の試料中の濃度と比較して低下すること、または（ｂ）ＣＣＬ５の濃度が、阻害剤を用いた処置の前に被験体から得た同じ種類の生体液の試料中の濃度と比較して上昇することにより、被験体が阻害剤を用いた処置に応答することが示される。

【００１５】

一部の実施形態では、本明細書に記載の方法のいずれかは、被験体が補体阻害剤を用いた処置に応答しているかどうかを決定するステップを含む。一部の実施形態では、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、Ｃ５ａ、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ｓＴＮＦＲ１、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＴＩＭＰ－１、および脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）のうちの少なくとも１種の濃度が、阻害剤を用いた処置の前に被験体から得た同じ種類の生体液の試料中の濃度と比較して低下すること。

【００１６】

別の態様では、本開示は、補体の阻害剤を用いた処置に対する被験体の応答性をモニターするための方法であって、被験体から得た生体液中の少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を決定するステップであって、該ａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質が、ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－６、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、ｄ－ダイマー、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、アルブミン、ＣＸＣＬ９、ＫＩＭ－１、およびＣＣＬ５からなる群から選択されるステップを含む方法を特徴とする。被験体は、ａＨＵＳを有するか、ａＨＵＳを有する疑いがあるか、またはａＨＵＳを発症するリスクがある被験体であり、また、被験体は、補体の阻害剤を用いた処置を受けていたまたは受けている被験体である。（Ａ）ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－６、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、ｄ－ダイマー、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、アルブミン、ＣＸＣＬ９、およびＫＩＭ－１のうちの少なくとも１種の濃度が、阻害剤を用いた処置の前に被験体から得た同じ種類の生体液の試料中の濃度と比較して低下すること、または（Ｂ）ＣＣＬ５の濃度が、阻害剤を用いた処置の前に被験体から得た同じ種類の生体液の試料中の濃度と比較して上昇することにより、被験体が阻害剤を用いた処置に応答することが示される。

【００１７】
さらに別の態様では、本開示は、血栓症または凝固に関連する少なくとも２種のバイオマーカータンパク質の生理的変化を誘導するために十分な様式で補体阻害剤を使用してＴＭＡの数、頻度、または出現、出現の尤度、またはａＨＵＳを発症するリスクを低下させるための方法を特徴とする。当該方法は、（ａ）被験体から得た生体液中の少なくとも２種のバイオマーカータンパク質の濃度を決定するステップであって、該バイオマーカータンパク質が、表１または表１１から選択され、血栓症および／または凝固に関するもの（例えば、Ｄ－ダイマーまたはＦ１＋２）であるステップ、および、（ｂ）ＴＭＡを有するか、ＴＭＡを有する疑いがあるか、またはＴＭＡを発症するリスクがある被験体に、補体の阻害剤を、バイオマーカータンパク質のうちの２種の少なくともそれぞれの生理的変化を引き起こすために十分な量および頻度で投与するステップであって、該生理的変化が、少なくとも２種のバイオマーカータンパク質の濃度が補体阻害剤を用いた処置の前に被験体から得た同等の生体試料中のマーカーの濃度と比較して低下することであるステップを含む。当該方法は、バイオマーカーの濃度を処置前に測定することと、処置後に測定することの両方を含み得る。
【００１８】
さらに別の態様では、本開示は、所定の投薬スケジュールの下で補体阻害剤を用いた処置を受けたａＨＵＳ患者が、（ｉ）異なる補体阻害剤を用いた処置または（ｉｉ）同じ補体阻害剤を異なる投薬スケジュールの下で用いた処置を必要とするかどうかを決定するための方法を特徴とする。当該方法は、（Ａ）ａＨＵＳ患者が所定の投薬スケジュールの下で補体阻害剤を用いた処置に応答するかどうかを決定するステップであって、被験体から得た生体液において、生体液中の少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度および活性の一方または両方を測定することを含み、該ａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質が、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、可溶性ＣＤ４０リガンド（ｓＣＤ４０Ｌ）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、ＩＣＡＭ－１、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－１２　ｐ７０、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、ＣＸＣＬ９、ＫＩＭ－１、ＩＬ－１８、血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）、ＩＬ－６、アルブミン、ＩＬ－８、およびＣＣＬ５からなる群から選択され、（ａ）ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、ｄ－ダイマー、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、補体成分Ｃ５ａ、ｓＣ５ｂ９、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、アルブミン、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、およびＫＩＭ－１のうちの少なくとも１種の濃度が、阻害剤を用いた処置の前に被験体から得た同じ種類の生体液の試料中の濃度と比較して低下すること、または（ｂ）ＣＣＬ５の濃度が、阻害剤を用いた処置の前に被験体から得た同じ種類の生体液の試料中の濃度と比較して上昇することにより、被験体が阻害剤を用いた処置に応答することが示されるステップ、ならびに（Ｂ）患者が補体阻害剤を用いた処置に応答しない場合、該患者に、異なる補体阻害剤を投与するか、または同じ補体阻害剤を、所定の投薬スケジュールと比較して高用量または高頻度の投薬スケジュールで投与するステップを含む。
【００１９】
さらに別の態様では、本開示は、所定の投薬スケジュールの下で補体阻害剤を用いた処置を受けたａＨＵＳ患者が、（ｉ）異なる補体阻害剤を用いた処置または（ｉｉ）同じ補体阻害剤を異なる投薬スケジュールの下で用いた処置を必要とするかどうかを決定するための方法を特徴とする。当該方法は、（Ａ）ａＨＵＳ患者が所定の投薬スケジュールの下で補体阻害剤を用いた処置に応答するかどうかを決定するステップであって、被験体から

得た生体液において、生体液中の少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度および活性の一方または両方を測定することを含み、該ａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質が、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、Ｃ５ａ、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ｓＴＮＦＲ１、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＴＩＭＰ－１、および脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）からなる群から選択され、（ａ）補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、Ｃ５ａ、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ｓＴＮＦＲ１、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＴＩＭＰ－１、および脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）のうちの少なくとも１種の濃度が、阻害剤を用いた処置の前に被験体から得た同じ種類の生体液の試料中の濃度と比較して低下することにより、被験体が阻害剤を用いた処置に応答することが示されるステップ、ならびに（Ｂ）患者が補体阻害剤を用いた処置に応答しない場合、患者に、異なる補体阻害剤を投与するか、または同じ補体阻害剤を、所定の投薬スケジュールと比較して高用量または高頻度の投薬スケジュールで投与するステップを含む。

【００２０】

タンパク質のうちの１種または複数種の濃度は、例えば、イムノアッセイ（例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）、ウエスタンブロッティング、またはドットブロッティング）またはサイトメトリックビーズアレイ（ＣＢＡ；実施例を参照されたい）を使用して測定することができる。そのような方法ならびに方法を実施するために有用なキットは、本明細書に記載されている。ｖＷＦの活性を測定するための適切な方法は当技術分野で公知であり、本明細書に記載されている。

【００２１】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、少なくとも５種の個々のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、少なくとも１０種の個々のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、少なくとも１５種の個々のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、少なくとも２０種の個々のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を測定する。

【００２２】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、生体液は血液である。一部の実施形態では、生体液は、血液画分、例えば血清または血漿である。一部の実施形態では、生体液は尿である。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、全ての測定を１種の生体液に対して実施する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、被験体から得た少なくとも２種の異なる生体液に対して測定を実施する。一部の実施形態では、少なくとも２種の個々のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を測定し、第１のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を１種類の生体液において測定し、第２のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質を第２の種類の生体液において測定する。

【００２３】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ＩＦＮ－γ、ＩＣＡＭ－１、ＩＬ－１ベータ、およびＩＬ－１２　ｐ７０のうちの少なくとも２種（例えば、少なくとも３種、４種、または全て）の濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ＢａとｓＣ５ｂ９の両方の濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、Ｃ５ａおよびｃ５ｂ９の一方または両方の濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、β２Ｍ、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、およびＦＡＢＰ－１のうちの少なくとも２種（例えば、少なくとも３種、４種、５種、６種、または全て）の濃度を測定する。本明

細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、および／またはＫＩＭ－１の濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、Ｄ－ダイマーおよびＦ１＋２の一方または両方の濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ｓＣＤ４０Ｌ、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、およびＤ－ダイマーのうちの少なくとも２種（例えば、少なくとも３種、４種、または全て）の濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、および／またはｖＷＦの濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、および／またはＴＮＦＲ１の濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ＩＦＮ－γ、ＩＣＡＭ－１、ＩＬ－１ベータ、およびＩＬ－１２　ｐ７０のうちの少なくとも２種（例えば、少なくとも３種、４種、または全て）の濃度を測定する。

【００２４】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－１２　ｐ７０、ＩＦＮ－γ、ＭＣＰ－１、ＣＣＬ５、ｓＣＤ４０Ｌ、および／またはｓＴＮＦＲ１のうちの１種または複数種の濃度を被験体の血清において測定する。一部の実施形態では、補体成分Ｃ５ａ、ｓＣ５ｂ９、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、および／またはＫＩＭ－１のうちの１種または複数種の濃度を被験体の尿において測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ＮＧＡＬ、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、トロンボモジュリン、および／またはフォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）のうちの１種または複数種の濃度を被験体の血漿において測定する。

【００２５】

一部の実施形態では、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、Ｃ５ａ、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ｓＴＮＦＲ１、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＴＩＭＰ－１、および脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）のうちの２種またはそれ超（例えば、３種、４種、５種、６種、７種、８種、９種、１０種、１１種、１２種、または１３種）の濃度を測定する。

【００２６】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、Ｂａ、ｓＣ５ｂ－９、およびＣ５ａからなる群のうちの少なくとも２種の濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ＢａおよびｓＣ５ｂ９の一方または両方の濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、Ｃ５ａおよびＣ５ｂ９の一方または両方の濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、β２Ｍ、クラスタリン、シスタチンＣ、アルブミン、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、およびＦＡＢＰ－１からなる群の少なくとも２種の個々のメンバーの濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、ＩＬ－１８、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＶＥＧＦ、ＩＬ－６、およびＩＦＮγからなる群の少なくとも２種の個々のメンバーの濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ｄ－ダイマーおよびＦ１＋２の一方または両方の濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ｓＣＤ４０Ｌ、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、およびｄ－ダイマーからなる群の少なくとも２種の個々のメンバーの濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、またはｖＷＦの濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ＴＮＦＲ１の濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ＩＦＮ－γ、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、ＩＬ－１８、ＴＮＦＲ１、ＶＣＡＭ－１、ＭＣＰ－１、ＶＥＧＦ、ＣＣＬ５、およびＩＬ－６からなる群の少なくとも２種の個々のメンバーの濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態で

は、ＩＦＮ－γ、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、ＩＬ－１８、ＴＮＦＲ１、ＶＣＡＭ－１、ＭＣＰ－１、ＶＥＧＦ、およびＩＬ－６からなる群から選択される少なくとも１種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、アルブミン、およびＫＩＭ－１からなる群から選択される少なくとも１種のａＨＵＳ関連バイオマーカーの濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、ＩＬ－１８、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＶＥＧＦ、ＩＬ－６、ＣＣＬ５、ＩＦＮγ、ＩＬ－８、ＩＣＡＭ－１、ＩＬ－１ベータ、およびＩＬ－１２　ｐ７０からなる群から選択される少なくとも１種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－１２　ｐ７０、ＩＦＮ－γ、ＭＣＰ－１、ＣＣＬ５、ｓＣＤ４０Ｌ、またはｓＴＮＦＲ１の濃度を被験体の血清において測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、アルブミン、およびＫＩＭ－１からなる群から選択される少なくとも１種のａＨＵＳ関連バイオマーカーの濃度を被験体の尿において測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ＮＧＡＬ、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、トロンボモジュリン、またはフォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）の濃度を被験体の血漿において測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、（例えば、被験体から得た血漿試料中の）Ｂａの濃度を測定する。

【００２７】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、当該方法では、少なくとも１種のａＨＵＳバイオマーカータンパク質の濃度の測定値（複数可）の記録が必要とされる。記録は、書面であってもコンピュータ可読媒体上にあってもよい。当該方法は、少なくとも１種のａＨＵＳバイオマーカータンパク質の濃度の測定値（複数可）を被験体および／または被験体の介護を行う医療従事者に伝達するステップも含み得る。

【００２８】

一部の実施形態では、本明細書に記載の方法はいずれも、被験体が所定の投薬スケジュールの下で阻害剤を用いた処置に応答しない場合に、被験体に補体阻害剤を、所定の投薬スケジュールと比較して高用量でまたは投薬の頻度を増やして投与するステップを含み得る。

【００２９】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、被験体に補体阻害剤を、一部被験体の体重に基づいて所定の投薬スケジュールの下で投与する。例えば、アンタゴニストである抗Ｃ５抗体（例えば、エクリズマブ）の場合では、体重が４０ｋｇ超であるかまたは４０ｋｇに等しい被験体に対して、抗体を被験体に少なくとも７週間にわたって以下のスケジュールの下で投与することができる：少なくとも８００ｍｇの抗体を週あたり１回、４週間連続して；少なくとも８００ｍｇの抗体を第５週の間に１回；および少なくとも８００ｍｇの抗体をその後、隔週で。一部の実施形態では、抗体を被験体に少なくとも７週間にわたって以下のスケジュールの下で投与する：少なくとも９００ｍｇの抗体を週あたり１回、４週間連続して；少なくとも１２００ｍｇの抗体を第５週の間に１回；および少なくとも１２００ｍｇの抗体をその後、隔週で。

【００３０】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、体重が４０ｋｇ未満であるが３０ｋｇ超であるかまたは３０ｋｇに等しい被験体に対して、抗体を被験体に少なくとも７週間にわたって以下のスケジュールの下で投与することができる：少なくとも５００ｍｇの抗体を週あたり１回、２週間連続して；少なくとも７００ｍｇの抗体を第３週の間に

１回；および少なくとも７００ｍｇの抗体をその後、隔週で。一部の実施形態では、抗体を被験体に少なくとも５週間にわたって以下のスケジュールの下で投与する：少なくとも６００ｍｇの抗体を週あたり１回、２週間連続して；少なくとも９００ｍｇの抗体を第３週の間に１回；および少なくとも９００ｍｇの抗体をその後、隔週で。

【００３１】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、被験体の体重は３０ｋｇ未満であるが、２０ｋｇ超であるかまたは２０ｋｇに等しく、抗体を被験体に少なくとも５週間にわたって以下のスケジュールの下で投与する：少なくとも５００ｍｇの抗体を週あたり１回、２週間連続して；少なくとも５００ｍｇの抗体を第３週の間に１回；および少なくとも５００ｍｇの抗体をその後、隔週で。一部の実施形態では、抗体を被験体に少なくとも５週間にわたって以下のスケジュールの下で投与する：少なくとも６００ｍｇの抗体を週あたり１回、２週間連続して；少なくとも６００ｍｇの抗体を第３週の間に１回；および少なくとも６００ｍｇの抗体をその後、隔週で。

【００３２】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、被験体の体重は２０ｋｇ未満であるが、１０ｋｇ超であるかまたは１０ｋｇに等しく、抗体を被験体に少なくとも４週間にわたって以下のスケジュールの下で投与する：少なくとも５００ｍｇの抗体を週に１回、１週間にわたって；少なくとも２００ｍｇの抗体を第２週の間に１回；および少なくとも２００ｍｇの抗体をその後、隔週で。一部の実施形態では、抗体を被験体に少なくとも４週間にわたって以下のスケジュールの下で投与する：少なくとも６００ｍｇの抗体を週に１回、１週間にわたって；少なくとも３００ｍｇの抗体を第２週の間に１回；および少なくとも３００ｍｇの抗体をその後、隔週で。

【００３３】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、被験体の体重は１０ｋｇ未満であるが、５ｋｇ超であるかまたは５ｋｇに等しく、抗体を被験体に少なくとも５週間にわたって以下のスケジュールの下で投与する：少なくとも２００ｍｇの抗体を週あたり１回、１週間にわたって；少なくとも２００ｍｇの抗体を第２週の間に１回；および少なくとも２００ｍｇの抗体をその後、３週間毎に１回。一部の実施形態では、抗体を被験体に少なくとも５週間にわたって以下のスケジュールの下で投与する：少なくとも３００ｍｇの抗体を週あたり１回、１週間にわたって；少なくとも３００ｍｇの抗体を第２週の間に１回；および少なくとも３００ｍｇの抗体をその後、３週間毎に。ａＨＵＳに対するさらなる例示的な抗Ｃ５抗体投薬スケジュール（例えば、長期にわたる投薬スケジュール）は、その開示全体が参照により本明細書に組み込まれる国際特許出願公開第ＷＯ２０１０／０５４４０３号（例えば、ＷＯ２０１０／０５４４０３の表１および表２）に記載されている。

【００３４】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、阻害剤は、抗体またはその抗原結合性断片、小分子、ポリペプチド、ポリペプチド類似体、ペプチド模倣体、またはアプタマーである。一部の実施形態では、阻害剤は、補体成分Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４、Ｃ５、Ｃ６、Ｃ７、Ｃ８、Ｃ９、Ｄ因子、Ｂ因子、プロパージン、ＭＢＬ、ＭＡＳＰ－１、ＭＡＳＰ－２、または上記のいずれかの生物活性のある断片のうちの１種または複数種を阻害するものであってよい。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、補体阻害剤は、Ｃ５ａに関連するアナフィラトキシン活性の発生および／またはＣ５ｂに関連する膜攻撃複合体の集合の一方または両方を阻害する。

【００３５】

組成物は、ＣＲ１、ＬＥＸ－ＣＲ１、ＭＣＰ、ＤＡＦ、ＣＤ５９、Ｈ因子、コブラ毒因子、ＦＵＴ－１７５、コンプレスタチン、およびＫ７６　ＣＯＯＨなどの、天然に存在するまたは可溶性の形態の補体阻害性化合物も含有してよい。

【００３６】

一部の実施形態では、補体阻害剤は、ａ）ＣＲ２（例えば、ヒトＣＲ２）またはその断

片を含むＣＲ２部分、およびｂ）ＦＨまたはその断片を含むＦＨ部分を含む補体受容体２（ＣＲ２）－Ｈ因子（ＦＨ）分子であってよく、ＣＲ２－ＦＨ分子またはその断片はＣＲ２リガンドに結合することが可能であり、ＣＲ２－ＦＨ分子は副経路の補体活性化を阻害することが可能である。例示的なＣＲ２－ＦＨ融合タンパク質は、例えば、それぞれの開示全体が参照により本明細書に組み込まれる、国際特許出願公開第ＷＯ２００７／１４９５６７号および同第ＷＯ２０１１／１４３６３７号に記載および例示されている。一部の実施形態では、補体阻害剤は、例えば、その開示全体が参照により本明細書に組み込まれる国際特許出願公開第ＷＯ２０１１／１６３４１２号に記載の通り、ＣＲ２または抗Ｃ３ｄ抗体などのターゲティングドメインを含む。ターゲティングドメインとＣＤ５９、ＣＤ５５、およびＨ因子様分子などの他の補体阻害剤との融合物を本明細書に記載の方法において補体阻害剤として使用することができる。上記のＷＯ２０１１／１６３４１２を参照されたい。

【００３７】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、補体の阻害剤は、アンタゴニスト抗体またはその抗原結合性断片である。抗体またはその抗原結合性断片は、ヒト化抗体、組換え抗体、ダイアボディ、キメラ化またはキメラ抗体、モノクローナル抗体、脱免疫化（ｄｅｉｍｍｕｎｉｚｅｄ）抗体、完全ヒト抗体、単鎖抗体、Ｆｖ断片、Ｆｄ断片、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、およびＦ（ａｂ’）$_2$断片からなる群から選択することができる。

【００３８】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、アンタゴニスト抗体はエクリズマブなどの抗Ｃ５抗体である。一部の実施形態では、アンタゴニスト抗体は、抗Ｃ５抗体のＣ５結合性断片であるパキセリズマブ（pexelizumab）である。

【００３９】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、補体の阻害剤は、ＭＢ１２／２２、ＭＢ１２／２２－ＲＧＤ、ＡＲＣ１８７、ＡＲＣ１９０５、ＳＳＬ７、およびＯｍＣＩからなる群から選択される。

【００４０】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、従事者がそのうちの１種または複数種（例えば、２種、３種、４種、５種、６種、７種、８種、９種、１０種、またはそれ超）の濃度を決定することができるａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質のサブセットは、Ｂａ、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、ＴＮＦＲ１、Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ＣＸＣＬ１０、ＩＬ－６、クラスタリン、ＴＩＭＰ－１、ＦＡＢＰ－１、β２Ｍ、およびシスタチンＣであってよい。

【００４１】

さらに別の態様では、本開示は、複数の結合作用物質を含むアレイであって、複数の結合作用物質のそれぞれがアレイ上に独特のアドレスを有し、アレイが５００以下の独特のアドレスを含み、複数の結合作用物質のそれぞれが異なる生物学的分析物タンパク質に結合し、アレイが、表１に記載されている、例えば、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、可溶性ＣＤ４０リガンド（ｓＣＤ４０Ｌ）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、ＩＣＡＭ－１、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－１２　ｐ７０、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、ＣＸＣＬ９、ＫＩＭ－１、ＩＬ－１８、血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）、ＩＬ－６、アルブミン、ＩＬ－８、およびＣＣＬ５からなる群から選択される４種またはそれ超の分析物タンパク質に結合する結合作用物質を含むアレイを特徴とする。アレイは本明細書に記載の方法のいずれかにおいて有用である。一部の実施形態では、アレイはタンパク質チップである。一部の実施形態では、アレイの各アドレスはアッセイプレートのウェルである。一部の実施形態で

は、アレイの各アドレスは結合作用物質がその上に固定化された粒子（例えば、ビーズ）である。

【００４２】

本明細書で使用される場合、「結合作用物質」という用語は、抗原（例えば、ａＨＵＳバイオマーカータンパク質）に結合するタンパク質などの、任意の天然に存在する、合成のまたは遺伝子操作された作用物質を包含する。結合作用物質は天然に存在する抗体であってもそれに由来するものであってもよい。結合タンパク質または結合作用物質は、特異的な抗原と結合して複合体を形成することによって抗体と同様に機能し得る。結合作用物質または結合タンパク質は、抗体の単離された抗原結合性断片を含み得る。

【００４３】

一部の実施形態では、アレイは、分析物タンパク質のうちの少なくとも２種（例えば、少なくとも３種、４種、５種、６種、７種、８種、９種、１０種、１１種、１２種、１３種、１４種、１５種、１６種、１７種、１８種、１９種、２０種、２１種、２２種、２３種、２４種、または２５種）に結合する抗体を含む。例えば、アレイは、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、Ｃ５ａ、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ｓＴＮＦＲ１、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＴＩＭＰ－１、および脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）のうちの少なくとも２種（例えば、３種、４種、５種、６種、７種、８種、９種、１０種、１１種、１２種、または１３種）に結合する結合作用物質／抗体を含み得る。

【００４４】

一部の実施形態では、アレイは、２００以下（例えば、１７５以下、１５０以下、１２５以下、１００以下、９０以下、８０以下、７０以下、６０以下、５０以下、４５以下、４０以下、３５以下、３０以下、２５以下、または２０以下）の独特のアドレスを含む。

【００４５】

さらに別の態様では、本開示は、本明細書に記載のアレイのいずれか１つまたは複数、および任意選択で、（ａ）被験体由来の生体試料（例えば、生体液）を得、かつ／もしくは処理するため、および／または（ｂ）被験体由来の生体試料（例えば、生体液）中の１種または複数種の分析物を測定するための指示を含む診断用キットを特徴とする。

【００４６】

別の態様では、本開示は、（ａ）アッセイプレートおよび（ｂ）それぞれが異なる生物学的分析物に結合することが可能である少なくとも３種の結合作用物質を含む診断用キットであって、該分析物が、表１に示されているもの、例えば、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、可溶性ＣＤ４０リガンド（ｓＣＤ４０Ｌ）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、ＩＣＡＭ－１、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－１２　ｐ７０、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、ＣＸＣＬ９、ＫＩＭ－１、ＩＬ－１８、血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）、ＩＬ－６、アルブミン、ＩＬ－８、およびＣＣＬ５からなる群から選択されるものである診断用キットを特徴とする。一部の実施形態では、診断用キットは、ヒト血漿中のｖＷＦの活性を測定するための１つまたは複数の手段を含む。

【００４７】

別の態様では、本開示は、被験体が非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）を有する、またはａＨＵＳを発症するリスクがあると診断するための方法を特徴とする。当該方法は、生体液において、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、可溶性ＣＤ４０リガンド（ｓＣＤ４０Ｌ）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、ＩＣＡ

Ｍ－１、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－１２　ｐ７０、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、ＣＸＣＬ９、ＫＩＭ－１、ＩＬ－１８、血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）、ＩＬ－６、アルブミン、ＩＬ－８、およびＣＣＬ５からなる群から選択される少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を測定するステップを含む。生体液はａＨＵＳを有する疑いがあるまたはａＨＵＳを発症するリスクがある被験体から得たものである。当該方法によると、Ｂａ、ｓＣ５ｂ－９、Ｃ５ａ、ｓＣＤ４０Ｌ、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、ｄ－ダイマー、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、ｖＷＦ、ＦＡＢＰ－１、β２Ｍ、クラスタリン、シスタチンＣ、ＴＩＭＰ－１、アルブミン、ＮＧＡＬ、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、ＩＬ－１８、ＴＮＦＲ１、ＶＣＡＭ－１、ＭＣＰ－１、ＶＥＧＦ、ＣＣＬ５、ＩＬ－６、またはＩＦＮγのうちの少なくとも１種の濃度が、同じ種類の正常対照生体液中の濃度と比較して上昇していることにより、被験体がａＨＵＳを有するまたはａＨＵＳを発症するリスクがあることが示される。一部の実施形態では、少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカーは、表１１から選択することができる、すなわち、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、Ｃ５ａ、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ｓＴＮＦＲ１、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＴＩＭＰ－１、および脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）のうちの少なくとも２種（例えば、３種、４種、５種、６種、７種、８種、９種、１０種、１１種、１２種、または１３種）であってよい。

【００４８】

本明細書で使用される場合、「正常な」という用語は、「個体」または「被験体」という用語を修飾するために使用される場合、特定の疾患または状態（例えば、ａＨＵＳ）を有さず、また、当該疾患もしくは状態を有する疑いも、当該疾患もしくは状態を発症するリスクもない、個体または個体の群を指す。「正常な」という用語は、本明細書では、正常または健康な個体または被験体（またはそのような被験体の群）から単離した生物検体または試料（例えば、生体液）、例えば、「正常対照試料」または「正常対照生体液」を修飾するためにも使用される。

【００４９】

さらに別の態様では、本開示は、患者に最初の急性非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）発現を経験している（experiencing）かどうかを決定するための方法を特徴とする。当該方法は、Ｄ－ダイマーの濃度（例えば、ｄ－ダイマーの血漿濃度）および脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）の濃度（例えば、ＦＡＢＰ－１の尿濃度（urine concentration））の一方または両方を測定するステップを含み、ｄ－ダイマー濃度が正常対照試料中のｄ－ダイマーの濃度と比較して上昇すること、およびＦＡＢＰ－１濃度が正常対照試料中のＦＡＢＰ－１の濃度と比較して上昇することにより、ａＨＵＳ患者に最初の急性ａＨＵＳ発現を経験していることが示される。一部の実施形態では、ｄ－ダイマーおよびＦＡＢＰ－１の一方または両方の上昇は有意な上昇であり得る。

【００５０】

別の態様では、本開示は、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）を処置するための方法であって、該方法は、ａＨＵＳを有するか、ａＨＵＳを有する疑いがあるか、またはａＨＵＳを発症するリスクがある被験体に補体の阻害剤（例えば、補体成分Ｃ５の阻害剤）を少なくとも１種（例えば、少なくとも２種、３種、４種、５種、６種、７種、８種、９種、１０種、１１種、１２種、１３種、１４種、１５種、１６種、１７種、１８種、１９種、２０種、２１種、２２種、２３種、２４種、または２５種）のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の生理的変化に影響を及ぼすために十分な量および頻度で投与するステップを含み、該生理的変化が、（ａ）ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、ｄ－ダイマー、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、補体成分Ｃ５ａ、ｓＣ５ｂ９、β

２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、アルブミン、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、およびＫＩＭ－１のうちの少なくとも１種の濃度が、阻害剤を用いた処置の前に被験体から得た同じ種類の生体液の試料中の濃度と比較して低下すること、または（ｂ）ＣＣＬ５の濃度が、阻害剤を用いた処置の前に被験体から得た同じ種類の生体液の試料中の濃度と比較して上昇することからなる群から選択される、方法を特徴とする。一部の実施形態では、少なくとも１種のａＨＵＳ関連バイオマーカーは、表１１から選択することができる、すなわち、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、Ｃ５ａ、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ｓＴＮＦＲ１、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＴＩＭＰ－１、および脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）のうちの少なくとも１種（例えば、２種、３種、４種、５種、６種、７種、８種、９種、１０種、１１種、１２種、または１３種）であってよい。

【００５１】

さらに別の態様では、本開示は、少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の生理的変化を誘導するために十分な様式で補体阻害剤を使用して非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）を処置するための方法を特徴とする。当該方法は、（ａ）被験体から得た生体液中の少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を決定するステップであって、該ａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質が、ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－６、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、ｄ－ダイマー、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、アルブミン、ＣＸＣＬ９、ＫＩＭ－１、およびＣＣＬ５からなる群から選択されるステップ、ならびに（ｂ）ａＨＵＳを有するか、ａＨＵＳを有する疑いがあるか、またはａＨＵＳを発症するリスクがある被験体に補体の阻害剤を２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の少なくともそれぞれの生理的変化を引き起こすために十分な量および頻度で投与するステップであって、該生理的変化が、（ａ）ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－６、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、ｄ－ダイマー、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、アルブミン、ＣＸＣＬ９、またはＫＩＭ－１のうちの少なくとも１種の濃度が、阻害剤を用いた処置の前に被験体から得た同じ種類の生体液の試料中の濃度と比較して低下すること、および、（ｂ）ＣＣＬ５の、被験体から得た生体液中の濃度が、阻害剤を用いた処置の前に被験体から得た同じ種類の生体液の試料中の濃度と比較して上昇することからなる群から選択されるステップを含む。当該方法は、生理的変化が起こったかどうかを決定するステップも含み得る。一部の実施形態では、少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカーは、表１１から選択することができる、すなわち、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、Ｃ５ａ、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ｓＴＮＦＲ１、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＴＩＭＰ－１、および脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）のうちの少なくとも２種（例えば、３種、４種、５種、６種、７種、８種、９種、１０種、１１種、１２種、または１３種）であってよい。

【００５２】

一部の実施形態では、当該方法は、生体液中の少なくとも２種の個々のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を測定するステップをさらに含んでよく、ａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質は、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢ

Ｂｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、可溶性ＣＤ４０リガンド（ｓＣＤ４０Ｌ）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、ＩＣＡＭ－１、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－１２　ｐ７０、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、ＣＸＣＬ９、ＫＩＭ－１、ＩＬ－１８、血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）、ＩＬ－６、アルブミン、ＩＬ－８、およびＣＣＬ５からなる群から選択される。生体液は被験体から得たものである。一部の実施形態では、少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカーは、表１１から選択することができる、すなわち、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、Ｃ５ａ、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ｓＴＮＦＲ１、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＴＩＭＰ－１、および脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）のうちの少なくとも２種（例えば、３種、４種、５種、６種、７種、８種、９種、１０種、１１種、１２種、または１３種）であってよい。

【００５３】

一部の実施形態では、本明細書に記載の方法はいずれも、少なくとも２種（例えば、少なくとも３種、４種、５種、６種、７種、８種、９種、１０種、１１種、１２種、１３種、１４種、１５種、１６種、１７種、１８種、１９種、２０種、２１種、２２種、２３種、２４種、または２５種）の生理的変化が起こったかどうかを決定するステップを含み得る。一部の実施形態では、ＩＦＮ－γ、ＩＣＡＭ－１、ＩＬ－１ベータ、およびＩＬ－１２　ｐ７０のうちの少なくとも２種の濃度が低下する。一部の実施形態では、ＢａとｓＣ５ｂ９の両方の濃度が低下する。一部の実施形態では、Ｃ５ａおよびｓＣ５ｂ９のそれぞれの濃度（例えば、尿濃度）が低下する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、β２Ｍ、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、およびＦＡＢＰ－１のうちの少なくとも２種（例えば、少なくとも３種、４種、５種、６種、または全て）の濃度（例えば、尿濃度）が低下する。一部の実施形態では、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、および／またはＫＩＭ－１の濃度（例えば、尿濃度）が低下する。一部の実施形態では、Ｄ－ダイマーおよびＦ１＋２の一方または両方の濃度（例えば、血漿濃度）が低下する。一部の実施形態では、ｓＣＤ４０Ｌ、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、およびＤ－ダイマーのうちの少なくとも２種（例えば、少なくとも３種、または全て）の濃度（例えば、血清および／または血漿濃度）が低下する。一部の実施形態では、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、および／またはｖＷＦの濃度が低下する。一部の実施形態では、ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、およびＴＮＦＲ１の濃度（例えば、血清濃度）が低下する。一部の実施形態では、ＩＦＮ－γ、ＩＣＡＭ－１、ＩＬ－１ベータ、およびＩＬ－１２　ｐ７０のうちの少なくとも２種（例えば、少なくとも３種、４種、または全て）の濃度（例えば、血清濃度）が低下する。一部の実施形態では、少なくとも２種の生理的変化は、表１１から選択される少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカー、すなわち、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、Ｃ５ａ、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ｓＴＮＦＲ１、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＴＩＭＰ－１、および脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）のうちの少なくとも２種（例えば、３種、４種、５種、６種、７種、８種、９種、１０種、１１種、１２種、または１３種）の濃度の低下であり得る。

【００５４】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、Ｂａ濃度（例えば、血漿Ｂａ濃度）が処置の開始後第６週までに少なくとも１０％低下する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、Ｂａ濃度（例えば、血漿Ｂａ濃度）が処置の開始後第１２週までに少なくとも３０％低下する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、Ｃ５ａ濃度（例えば、尿中Ｃ５ａ濃度（urinary　C5a　concentration））が処

置の開始後第３週までに少なくとも４０％低下する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、Ｃ５ａ濃度（例えば、尿中Ｃ５ａ濃度）が処置の開始後第６週までに少なくとも７０％低下する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、Ｃ５ｂ－９濃度（例えば、尿中または血漿Ｃ５ｂ－９濃度）が処置の開始後第３週までに少なくとも５０％低下する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、Ｆ１＋２濃度（例えば、Ｆ１＋２中の血漿濃度）が処置の開始後第６週までに少なくとも２０％低下する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ｄ－ダイマー濃度（例えば、ｄ－ダイマーの血漿濃度）が処置の開始後第６週までに少なくとも４０％低下する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、トロンボモジュリン濃度（例えば、トロンボモジュリンの血清濃度）が処置の開始後第１２週までに少なくとも２０％低下する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ＶＣＡＭ－１濃度（例えば、ＶＣＡＭ－１の血清濃度）が処置の開始後第１２週までに少なくとも２０％低下する。

【００５５】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、補体の阻害剤を被験体に３種またはそれ超のａＨＵＳ関連バイオマーカーの生理的変化に影響を及ぼすために十分な量および頻度で投与する。一部の実施形態では、補体の阻害剤を被験体に少なくとも４種のａＨＵＳ関連バイオマーカーの生理的変化に影響を及ぼすために十分な量および頻度で投与する。一部の実施形態では、補体の阻害剤を被験体に少なくとも５種のａＨＵＳ関連バイオマーカーの生理的変化に影響を及ぼすために十分な量および頻度で投与する。一部の実施形態では、補体の阻害剤を被験体に少なくとも１０種のａＨＵＳ関連バイオマーカーの生理的変化に影響を及ぼすために十分な量および頻度で投与する。一部の実施形態では、補体成分Ｃ５の阻害剤を被験体に１５種またはそれ超のａＨＵＳ関連バイオマーカーの生理的変化に影響を及ぼすために十分な量および頻度で投与する。

【００５６】

一部の実施形態では、少なくとも２種（例えば、少なくとも３種、４種、５種、６種、７種、８種、９種、１０種、１１種、１２種、１３種、１４種、１５種、１６種、１７種、１８種、１９種、２０種、２１種、２２種、２３種、２４種、または２５種またはそれ超）のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の生理的変化は、阻害剤の投与（例えば、長期にわたる投与）後２日以内、３日以内、４日以内、５日以内、６日以内、１週間以内、２週間以内、３週間以内、４週間以内、６週間以内、２ヶ月以内、９週間以内、または３ヶ月以内またはそれ超以内に起こる。

【００５７】

一部の実施形態では、少なくとも１種（例えば、少なくとも２種、３種、４種、５種、６種、７種、８種、９種、１０種、１１種、１２種、１３種、１４種、１５種、１６種、１７種、１８種、１９種、２０種、２１種、２２種、２３種、２４種、または２５種）のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度が阻害剤の投与後に少なくとも５％（例えば、少なくとも１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、または７０％）低下する。

【００５８】

一部の実施形態では、少なくとも１種（例えば、少なくとも２種、３種、４種、５種、６種、７種、８種、９種、１０種、１１種、１２種、１３種、１４種、１５種、１６種、１７種、１８種、１９種、２０種、２１種、２２種、２３種、２４種、または２５種）のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度が、阻害剤を１用量または複数用量投与した後、バイオマーカータンパク質の正常な濃度の５０％（例えば、４９％、４８％、４７％、４６％、４５％、４４％、４３％、４２％、４１％、４０％、３９％、３８％、３７％、３６％、３５％、３４％、３３％、３２％、３１％、３０％、２９％、２８％、２７％、２６％、２５％、２４％、２３％、２２％、２１％、２０％、１９％、１８％、１７％、１６％、１５％、１４％、１３％、１２％、１１％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、または１％）以内にまで低下する。

【００５９】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ＦＡＢＰ－１の濃度（例えば、尿中ＦＡＢＰ－１）がヒト補体の阻害剤（例えば、抗Ｃ５抗体）の投与後に少なくとも８０％（例えば、８５％、９０％、９５％、または１００％まで）低下する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、シスタチン－Ｃの濃度（例えば、尿中シスタチン－Ｃ）がヒト補体の阻害剤（例えば、抗Ｃ５抗体）の投与後に少なくとも８０％（例えば、８５％、９０％、９５％、９９％、または１００％まで）低下する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、クラスタリンの濃度（例えば、尿中クラスタリン）がヒト補体の阻害剤（例えば、抗Ｃ５抗体）の投与後に少なくとも８０％（例えば、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％まで）低下する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、Ｂａ）の濃度がヒト補体の阻害剤（例えば、抗Ｃ５抗体）の投与後に少なくとも１０％（例えば、１５％、２０％、２５％、３０％、または４０％）低下する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ｓＴＮＦＲ１の濃度がヒト補体の阻害剤（例えば、抗Ｃ５抗体）の投与後に少なくとも８０％（例えば、８５％、９０％またはそれ超）低下する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、トロンボモジュリンまたはｓＶＣＡＭ－１の濃度がヒト補体の阻害剤（例えば、抗Ｃ５抗体）の投与後に少なくとも８０％（例えば、８５％、９０％、９５％、または１００％まで）低下する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、Ｆ１＋２またはＤ－ダイマーの一方または両方の濃度がヒト補体の阻害剤（例えば、抗Ｃ５抗体）の投与後に少なくとも８０％（例えば、８５％、９０％、９５％またはそれ超）低下する。

【００６０】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質のうちの少なくとも１種（例えば、少なくとも２種、３種、４種、５種、６種、７種、８種、９種、１０種、１１種、１２種、１３種、１４種、１５種、１６種、１７種、１８種、１９種、２０種、２１種、２２種、２３種、２４種、または２５種）の濃度が阻害剤の投与後に正常化する。一部の実施形態では、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、およびＫＩＭ－１のうちの少なくとも３種の濃度（例えば、尿濃度）が正常化する。

【００６１】
本明細書で使用される場合、「正常化する」という用語または同様の文法用語は、補体阻害剤療法の、ａＨＵＳバイオマーカータンパク質の濃度または活性に対する効果に関して使用される場合、生体液において測定されたバイオマーカータンパク質の濃度または活性が、健康な個体（正常な個体）の群から得た同じ種類の生体液の試料において測定されたａＨＵＳバイオマーカータンパク質の平均濃度または活性範囲の５０％（例えば、４９％、４８％、４７％、４６％、４５％、４４％、４３％、４２％、４１％、４０％、３９％、３８％、３７％、３６％、３５％、３４％、３３％、３２％、３１％、３０％、２９％、２８％、２７％、２６％、２５％、２４％、２３％、２２％、２１％、２０％、１９％、１８％、１７％、１６％、１５％、１４％、１３％、１２％、１１％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、または１％）以内になっていることを指す。例えば、補体阻害剤を用いてａＨＵＳ患者を処置することにより、上昇した尿クラスタリン濃度が、例えば、クラスタリンの正常な平均尿濃度範囲の２０％以内までに正常化し得る。一部の実施形態では、補体阻害剤を用いた処置により、クラスタリンの尿濃度がクラスタリンの正常な平均尿濃度範囲内までに回復する。

【００６２】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、被験体は、阻害剤を用いた処置の前の３ヶ月（例えば、１１週間、１０週間、９週間、８週間、７週間、６週間、５週間、４週間、３週間、２週間、または１週間）以内に透析を少なくとも１回（例えば、少なくとも２回、３回、４回、または５回またはそれ超）受けた。例えば、一部の実施形態

では、被験体は、補体阻害剤療法を受ける２ヶ月前に透析を１回受けている。別の例では、被験体は、補体阻害剤療法を受ける直前の３ヶ月以内に透析を３回受けた被験体であってよい。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、健康な被験体における濃度と比較して、ＴＮＦＲ１、Ｂａ、トロンボモジュリン断片Ｆ１＋２、およびｓＣ５ｂ９のうちの１種または複数種の濃度が上昇する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、健康なヒトにおける濃度（例えば、尿濃度）と比較して、β２Ｍ、ｓＣ５ｂ９、Ｃ５ａ、シスタチンＣ、クラスタリン、ＴＩＭＰ－１、およびＮＧＡＬのうちの１種または複数種の濃度が上昇する。

【００６３】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、被験体（例えば、ヒト被験体）に最初の急性ａＨＵＳ発現を経験している。例えば、補体阻害剤を用いた処置の前に、被験体は、Ｄ－ダイマーおよびＦＡＢＰ－１の一方または両方の正常な濃度と比較して濃度の上昇を有し得る。

【００６４】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、被験体（例えば、ヒト被験体）は、ａＨＵＳを有するが、臨床的寛解にあるとみなされる被験体である（例えば、被験体は、血小板またはＬＤＨまたはハプトグロビンなどの他の血液学的マーカーのレベルが正常な被験体である）。一部の実施形態では、そのような被験体は、これだけに限定されないが、Ｂａ、Ｄ－ダイマー、ＶＣＡＭ－１、およびプロトロンビン断片１＋２のうちの１種または複数種を含めた、本明細書に記載のａＨＵＳバイオマーカーのうちの１種または複数種のレベルが上昇している。

【００６５】

本明細書に記載の方法のいずれかに関して、１種または複数種のａＨＵＳバイオマーカータンパク質の濃度および／または活性を決定することができることが理解される。例えば、一部の実施形態では、従事者は、試料中のｖＷＦ（または他のバイオマーカータンパク質）の濃度の代用として、被験体から得た生体試料中のｖＷＦの活性を測定することができる。表１に記載されているａＨＵＳバイオマーカータンパク質の相対的な活性を評価するための方法は当技術分野で公知である。

【００６６】

本明細書において（例えば、実施例において）詳細に考察されている通り、ａＨＵＳは、慢性の補体調節不全を伴う遺伝性の命にかかわる疾患である。この疾患を患っている患者では、とりわけ、血栓性微小血管障害（ＴＭＡ）に罹患し、結果として脳卒中および腎不全が生じ得る。アンタゴニスト抗Ｃ５抗体であるエクリズマブにより、ａＨＵＳ患者のＴＭＡが劇的に軽減し、血小板レベルが正常化し、また腎機能が改善されることが示されている。ａＨＵＳ患者に対する補体阻害剤療法には明白かつロバストな臨床的利益があるにもかかわらず、一部の患者では処置の前にもなおいくつかのａＨＵＳバイオマーカータンパク質のレベルの上昇を経験する。例えば、本発明者らは、一部の患者では、アンタゴニスト抗Ｃ５抗体を用いた処置後に補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）レベル（例えば、血漿中の）が正常化しないことを発見した。さらに、一部の患者に関しては、プロトロンビン断片１＋２、Ｄ－ダイマー、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、ＴＮＦＲ１、およびＣＸＣＬ１０のレベルは経時的に低下するが、正常化しない。本開示は、いかなる特定の理論または作用機構にも制約されるものではないが、これらの観察結果により、一部の患者に関しては、補体阻害剤療法を用いてさえも、低レベルの炎症および凝固障害が持続し得ることが示唆される。したがって、本開示は、補体阻害剤を、一部のａＨＵＳ患者における低レベルの持続性炎症に対処するための第２の療法と併用投与する方法を意図している。

【００６７】

したがって、さらに別の態様では、本開示は、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）を処置するための方法を特徴とする。当該方法は、ａＨＵＳを有するか、ａＨＵＳを有する疑いがあるか、またはａＨＵＳを発症するリスクがある被験体（例えば、ヒト被験体）

に治療有効量の補体の阻害剤（例えば、補体成分Ｃ５の阻害剤）および治療有効量の（ｉ）抗凝固剤、（ｉｉ）線維素溶解剤；（ｉｉｉ）抗炎症剤；または（ｉｖ）ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＣＸＣＬ－９、ＩＬ－１８、もしくはＶＥＧＦの阻害剤を投与する（例えば、長期にわたって投与する）ステップを含む。一部の実施形態では、補体の２種の阻害剤（例えば、Ｃ５の阻害剤と、抗Ｂ因子抗体、抗Ｃ３抗体または抗Ｃ３ｂ抗体などのＣ３の阻害剤）を使用することができる。一部の実施形態では、Ｃ５の阻害剤を用いた療法の中止時に補体成分Ｃ３の阻害剤を患者に上流の副経路の活性化を低下させるために十分な時間にわたって投与することができる。

【００６８】

一部の実施形態では、当該方法は、１種または複数種のａＨＵＳバイオマーカーの状態をモニターし、第２の療法（補体阻害剤療法に加えて）を開始するまたはａＨＵＳ患者に投与される１種または複数種の第２の療法の投薬レジメンを改変するかどうかを決定するステップを含み得る。例えば、補体阻害剤を用いた処置（例えば、長期にわたる処置）の間に、１種または複数種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を、被験体から得た１種または複数種の生体液において測定することができる。バイオマーカータンパク質のうちの１種または複数種の濃度が正常化せず、かつ／または上昇したままである場合、医療従事者は、バイオマーカーの上昇に起因するあらゆる病態生理学的影響に対処するために被験体に１種または複数種の追加の二次的作用物質（例えば、抗炎症薬）を投与することを選択することができる。

【００６９】

補体阻害剤は本明細書に記載されているもののいずれであってもよい。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、阻害剤は、抗体またはその抗原結合性断片、小分子、ポリペプチド、ポリペプチド類似体、ペプチド模倣体、またはアプタマーである。一部の実施形態では、阻害剤は、補体成分Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４、Ｃ５、Ｃ６、Ｃ７、Ｃ８、Ｃ９、Ｄ因子、Ｂ因子、プロパージン、ＭＢＬ、ＭＡＳＰ－１、ＭＡＳＰ－２、または上記のいずれかの生物活性のある断片のうちの１種または複数種を阻害するものであってよい。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、補体阻害剤は、Ｃ５ａに関連するアナフィラトキシン活性の生成および／またはＣ５ｂに関連する膜攻撃複合体の集合の一方または両方を阻害する。

【００７０】

組成物は、ＣＲ１、ＬＥＸ－ＣＲ１、ＭＣＰ、ＤＡＦ、ＣＤ５９、Ｈ因子、コブラ毒因子、ＦＵＴ－１７５、コンプレスタチン、およびＫ７６　ＣＯＯＨなどの、天然に存在するまたは可溶性の形態の補体阻害性化合物も含有してよい。

【００７１】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、補体の阻害剤は、アンタゴニスト抗体またはその抗原結合性断片である。抗体またはその抗原結合性断片は、ヒト化抗体、組換え抗体、ダイアボディ、キメラ化またはキメラ抗体、モノクローナル抗体、脱免疫化抗体、完全ヒト抗体、単鎖抗体、Ｆｖ断片、Ｆｄ断片、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、およびＦ（ａｂ’）$_2$断片からなる群から選択することができる。

【００７２】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、アンタゴニスト抗体はエクリズマブなどの抗Ｃ５抗体である。一部の実施形態では、アンタゴニスト抗体は、抗Ｃ５抗体のＣ５結合性断片であるパキセリズマブである。

【００７３】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、補体の阻害剤は、ＭＢ１２／２２、ＭＢ１２／２２－ＲＧＤ、ＡＲＣ１８７、ＡＲＣ１９０５、ＳＳＬ７、およびＯｍＣＩからなる群から選択される。

【００７４】

一部の実施形態では、抗凝固剤は、クマリン、ヘパリン、第Ｘａ因子阻害剤、およびトロンビン阻害剤からなる群から選択される。抗凝固剤の例としては、例えば、ワルファリ

ン（クマジン）、アスピリン、ヘパリン、フェニンジオン、フォンダパリヌクス、イドラパリヌクス、およびトロンビン阻害剤（例えば、アルガトロバン、レピルジン、ビバリルジン、またはダビガトラン）が挙げられる。

【００７５】

一部の実施形態では、線維素溶解剤は、アンクロッド、ε－アミノカプロン酸、抗プラスミン薬－a_1、プロスタサイクリン、およびデフィブロタイドからなる群から選択される。

【００７６】

一部の実施形態では、抗炎症剤は、炎症性サイトカインに結合し、そのサイトカインの活性を阻害する抗サイトカイン剤、例えば、アンタゴニスト抗体（またはその抗原結合性断片）または可溶性サイトカイン受容体である。抗サイトカイン剤は、例えば、ＴＮＦ阻害剤（例えば、抗ＴＮＦ抗体または可溶性ＴＮＦ受容体タンパク質）または抗ＣＤ２０剤であってよい。

【００７７】

抗炎症剤としては、例えば、ステロイド（例えば、デキサメタゾン）、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）（例えば、インドメタシン、ナプロキセン、スリンダク、ジクロフェナク、アスピリン、フルルビプロフェン、オキサプロジン、サルサレート、ジフルニサル（difunisal）、ピロキシカム、エトドラク、メクロフェナメート、イブプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、ナブメトン、トルメチン、サリチル酸コリンマグネシウム、ＣＯＸ－２阻害剤、ＴＮＦアルファアンタゴニスト（エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ、ゴリムマブ）、疾患修飾性抗リウマチ薬（ＤＭＡＲＤＳ）（例えば、スルファサラジン、メトトレキセート）、シクロスポリン、レチノイドおよびコルチコステロイドも挙げられる。

【００７８】

さらに別の態様では、本開示は、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）を有するか、ａＨＵＳを有する疑いがあるか、またはａＨＵＳを発症するリスクがある患者において１種または複数種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度が上昇しているかどうかを決定するための方法であって、（ｉ）患者から得た生体試料において、表１１（下記）からの、すなわち、Ｂ因子のタンパク質分解断片、Ｃ５ａ、可溶性Ｃ５ｂ－９（ｓＣ５ｂ－９）、可溶性ＴＮＦＲ１（ｓＴＮＦＲ１）、可溶性ＶＣＡＭ－１（ｓＶＣＡＭ－１）、トロンボモジュリン、プロトロンビン断片１および２（Ｆ１＋２）、Ｄ－ダイマー、クラスタリン、ＴＩＭＰ－１、ＦＡＢＰ－１、ベータ２ミクログロブリン（β２ｍ）、およびシスタチン－Ｃからなる群から選択される少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカーのそれぞれの濃度を測定するステップ、ならびに（ｉｉ）患者のａＨＵＳ関連バイオマーカーのうちの少なくとも２種のそれぞれの濃度が同じ少なくとも２種のバイオマーカーの正常対照濃度と比較して上昇しているかどうかを決定するステップを含む方法を特徴とする。一部の実施形態では、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）またはラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）などのイムノアッセイを使用して少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質を測定する。生体液は、例えば、血液、血液画分（例えば、血漿もしくは血清）、または尿であってよい。上記のａＨＵＳ－バイオマーカーのうちの任意の２種またはそれ超（例えば、３種、４種、５種、６種、７種、８種、９種、１０種、１１種または１２種）の任意の組合せを本明細書に記載の方法に従って測定および分析することができることが理解される。

【００７９】

別の態様では、本開示は、患者を、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）を有すると診断する（または、例えば、患者が実施例１の下で考察されている組み入れ基準の２つまたはそれ超を満たす場合に、ａＨＵＳの診断を確認する）ための方法であって、（ｉ）ａＨＵＳを有する疑いがあるまたはａＨＵＳを発症するリスクがある患者から得た生体試料において、Ｂ因子のタンパク質分解断片、Ｃ５ａ、可溶性Ｃ５ｂ－９（ｓＣ５ｂ－９）、可溶性ＴＮＦＲ１（ｓＴＮＦＲ１）、可溶性ＶＣＡＭ－１（ｓＶＣＡＭ－１）、トロンボ

モジュリン、プロトロンビン断片１および２（Ｆ１＋２）、Ｄ－ダイマー、クラスタリン、ＴＩＭＰ－１、ＦＡＢＰ－１、ベータ２ミクログロブリン（β２ｍ）、およびシスタチン－Ｃからなる群から選択される少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカーのそれぞれの濃度を測定するステップ、ならびに（ｉｉ）ａＨＵＳ関連バイオマーカーのうちの少なくとも２種のそれぞれの濃度が同じ少なくとも２種のバイオマーカーの正常対照濃度と比較して上昇している場合に、患者がａＨＵＳを有すると診断する（またはａＨＵＳの診断を確認する）ステップを含む方法を特徴とする。一部の実施形態では、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）またはラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）などのイムノアッセイを使用して少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質を測定する。生体液は、例えば、血液、血液画分（例えば、血漿もしくは血清）、または尿であってよい。上記のａＨＵＳ－バイオマーカーのうちの任意の２種またはそれ超（例えば、３種、４種、５種、６種、７種、８種、９種、１０種、１１種または１２種）の任意の組合せを本明細書に記載の方法に従って測定および分析することができることが理解される。

【００８０】

正常対照濃度は、本明細書に記載の方法のいずれかにおいて使用される場合、例えば、１または複数（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、または４０またはそれ超）の健康な個体から得た生体試料（複数可）中の所与のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度であってよい（またはそれに基づくものであってよい）。一部の実施形態では、バイオマーカーの正常対照濃度は、例えば、プールした、２またはそれ超（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、または４０またはそれ超）の健康な個体から得た試料中のバイオマーカーの濃度であってよい（またはそれに基づくものであってよい）。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、プールした試料は、健康な個体に由来するものであってもよく、少なくともａＨＵＳを有さないまたはａＨＵＳを有する疑いがない（ａＨＵＳを発症するリスクもない）個体に由来するものであってもよい。例えば、被験体がａＨＵＳを有する被験体であるかどうかを決定するステップには、患者から得た生体試料（またはいくつかの異なる種類の生体試料）中の１種または複数種の補体成分タンパク質（例えば、表１または表１１）の測定された濃度を比較すること、および測定された濃度とプールした健康な試料中の同じタンパク質の平均濃度を比較することが伴い得る。そのような健康なヒト対照濃度は、一部の実施形態では、値の範囲、またはその範囲から得られた中央値もしくは平均値であってよい。

【００８１】

一部の実施形態では、２つまたはそれ超の種類の生体液において少なくとも１種のａＨＵＳ関連バイオマーカーの濃度を測定する。一部の実施形態では、少なくとも２種のａＨＵＳバイオマーカータンパク質のうちの第１のタンパク質の濃度を１種類の生体液において測定し、少なくとも２種のａＨＵＳバイオマーカータンパク質のうちの第２のタンパク質の濃度を第２の種類の体液において測定する。

【００８２】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、Ｂ因子のタンパク質分解断片の濃度を測定する。断片は、例えば、Ｂａであってよい。生体試料は血漿試料であってよい。表１１に記載の通り、Ｂａの正常対照濃度は１０００ｎｇ／ｍＬ未満であり得る。Ｂａの正常対照濃度は６００ｎｇ／ｍＬ未満であり得る。Ｂａの正常対照濃度は３００ｎｇ／ｍＬから６００ｎｇ／ｍＬの間であり得る。

【００８３】

一部の実施形態では、Ｂａの正常対照濃度よりも少なくとも２倍高いときに生体試料中のＢａの濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、Ｂａの正常対照濃度よりも少なくとも５倍高いときに生体試料中のＢａの濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、少なくとも１５００ｎｇ／ｍＬであるときに生体試料中のＢａの濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、少なくとも２５００ｎｇ／ｍＬであるときに生体試料中のＢａの濃度が上昇しているとみなされる。

【００８４】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、Ｃ５ａの濃度を測定する。Ｃ５ａを測定する生体試料は尿試料であってよい。また、一部の実施形態では、Ｃ５ａの正常対照濃度は尿中クレアチニンｍｇあたり２ｎｇ未満である。一部の実施形態では、Ｃ５ａの正常対照濃度は尿中クレアチニンｍｇあたり１ｎｇ未満である。一部の実施形態では、Ｃ５ａの正常対照濃度は尿中クレアチニンｍｇあたり０ｎｇから０．７ｎｇの間である。
【００８５】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、Ｃ５ａの正常対照濃度よりも少なくとも２倍高いときに生体試料中のＣ５ａの濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、Ｃ５ａの正常対照濃度よりも少なくとも１０倍高いときに生体試料中のＣ５ａの濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、Ｃ５ａの正常対照濃度よりも少なくとも４０倍高いときに生体試料中のＣ５ａの濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも５ｎｇであるときに生体試料中のＣ５ａの濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも９ｎｇであるときに生体試料中のＣ５ａの濃度が上昇しているとみなされる。
【００８６】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ｓＣ５ｂ－９の濃度を測定する。ｓＣ５ｂ－９を測定する生体試料は尿試料であってよい。また、一部の実施形態では、ｓＣ５ｂ－９の正常対照濃度は尿中クレアチニンｍｇあたり２ｎｇ未満である。ｓＣ５ｂ－９の正常対照濃度は尿中クレアチニンｍｇあたり１ｎｇ未満であり得る。一部の実施形態では、ｓＣ５ｂ－９の正常対照濃度は尿中クレアチニンｍｇあたり０ｎｇから０．６ｎｇの間である。
【００８７】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ｓＣ５ｂ－９の正常対照濃度よりも少なくとも１０倍高いときに生体試料中のｓＣ５ｂ－９の濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、ｓＣ５ｂ－９の正常対照濃度よりも少なくとも５０倍高いときに生体試料中のｓＣ５ｂ－９の濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、ｓＣ５ｂ－９の正常対照濃度よりも少なくとも１００倍高いときに生体試料中のｓＣ５ｂ－９の濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも２０ｎｇであるときに生体試料中のｓＣ５ｂ－９の濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも３０ｎｇであるときに生体試料中のｓＣ５ｂ－９の濃度が上昇しているとみなされる。
【００８８】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ｓＴＮＦＲ１の濃度を測定する。ｓＴＮＦＲ１を測定する生体試料は血清試料であってよい。また、一部の実施形態では、ｓＴＮＦＲ１の正常対照濃度は２０００ｐｇ／ｍＬ未満である。一部の実施形態では、ｓＴＮＦＲ１の正常対照濃度は１５００ｐｇ／ｍＬ未満である。一部の実施形態では、ｓＴＮＦＲ１の正常対照濃度は４００ｐｇ／ｍＬから１５００ｐｇ／ｍＬの間である。
【００８９】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ｓＴＮＦＲ１の正常対照濃度よりも少なくとも２倍高いときに生体試料中のｓＴＮＦＲ１の濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、ｓＴＮＦＲ１の正常対照濃度よりも少なくとも５倍高いときに生体試料中のｓＴＮＦＲ１の濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、ｓＴＮＦＲ１の正常対照濃度よりも少なくとも１５倍高いときに生体試料中のｓＴＮＦＲ１の濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、少なくとも１０，０００ｐｇ／ｍＬであるときに生体試料中のｓＴＮＦＲ１の濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、少なくとも１５，０００ｐｇ／ｍＬであるときに生体試料中のｓＴＮＦＲ１の濃度が上昇しているとみなされる。

【００９０】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ｓＶＣＡＭ－１の濃度を測定する。ｓＶＣＡＭ－１を測定する生体試料は血清試料であってよい。また、一部の実施形態では、ｓＶＣＡＭ－１の正常対照濃度は５００ｎｇ／ｍＬ未満である。一部の実施形態では、ｓＶＣＡＭ－１の正常対照濃度は３００ｎｇ／ｍＬ未満である。一部の実施形態では、ｓＶＣＡＭ－１の正常対照濃度は１００ｎｇ／ｍＬから５００ｎｇ／ｍＬの間である。
【００９１】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ｓＶＣＡＭ－１の正常対照濃度よりも少なくとも１０％高いときに生体試料中のｓＶＣＡＭ－１の濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、ｓＶＣＡＭ－１の正常対照濃度よりも少なくとも３０％高いときに生体試料中のｓＶＣＡＭ－１の濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、ｓＶＣＡＭ－１の正常対照濃度よりも少なくとも５０％高いときに生体試料中のｓＶＣＡＭ－１の濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、少なくとも５５０ｎｇ／ｍＬであるときに生体試料中のｓＶＣＡＭ－１の濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、少なくとも６５０ｎｇ／ｍＬであるときに生体試料中のｓＶＣＡＭ－１の濃度が上昇しているとみなされる。
【００９２】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、トロンボモジュリンの濃度を測定する。トロンボモジュリンを測定する生体試料は血漿試料であってよい。また、一部の実施形態では、トロンボモジュリンの正常対照濃度は５ｎｇ／ｍＬ未満である。一部の実施形態では、トロンボモジュリンの正常対照濃度は３ｎｇ／ｍＬ未満である。一部の実施形態では、トロンボモジュリンの正常対照濃度は２ｎｇ／ｍＬから６ｎｇ／ｍＬの間である。
【００９３】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、トロンボモジュリンの正常対照濃度よりも少なくとも１０％高いときに生体試料中のトロンボモジュリンの濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、トロンボモジュリンの正常対照濃度よりも少なくとも３０％高いときに生体試料中のトロンボモジュリンの濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、トロンボモジュリンの正常対照濃度よりも少なくとも５０％高いときに生体試料中のトロンボモジュリンの濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、少なくとも８ｎｇ／ｍＬであるときに生体試料中のトロンボモジュリンの濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、少なくとも１０ｎｇ／ｍＬであるときに生体試料中のトロンボモジュリンの濃度が上昇しているとみなされる。
【００９４】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、Ｆ１＋２の濃度を測定する。Ｆ１＋２を測定する生体試料は血漿試料であってよい。また、一部の実施形態では、Ｆ１＋２の正常対照濃度は４００ｐｍｏｌ／Ｌ未満である。一部の実施形態では、Ｆ１＋２の正常対照濃度は３００ｐｍｏｌ／Ｌ未満である。一部の実施形態では、Ｆ１＋２の正常対照濃度は５０ｐｍｏｌ／Ｌから４００ｐｍｏｌ／Ｌの間である。
【００９５】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、Ｆ１＋２の正常対照濃度よりも少なくとも３０％高いときに生体試料中のＦ１＋２の濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、Ｆ１＋２の正常対照濃度よりも少なくとも５０％高いときに生体試料中のＦ１＋２の濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、Ｆ１＋２の正常対照濃度よりも少なくとも１００％高いときに生体試料中のＦ１＋２の濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、少なくとも９００ｐｍｏｌ／Ｌであるときに生体試料中のＦ１＋２の濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、少なくとも１０００ｐｍｏｌ／Ｌであるときに生体試料中のＦ１＋２の濃度が上昇しているとみなされる。

【００９６】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、Ｄ－ダイマーの濃度を測定する。Ｄ－ダイマーを測定する生体試料は血漿試料であってよい。また、一部の実施形態では、Ｄ－ダイマーの正常対照濃度は５００μｇ／Ｌ未満である。一部の実施形態では、Ｄ－ダイマーの正常対照濃度は４００μｇ／Ｌ未満である。一部の実施形態では、Ｄ－ダイマーの正常対照濃度は１００μｇ／Ｌから５００μｇ／Ｌの間である。
【００９７】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、Ｄ－ダイマーの正常対照濃度よりも少なくとも２倍高いときに生体試料中のＤ－ダイマーの濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、Ｄ－ダイマーの正常対照濃度よりも少なくとも５倍高いときに生体試料中のＤ－ダイマーの濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、Ｄ－ダイマーの正常対照濃度よりも少なくとも１０倍高いときに生体試料中のＤ－ダイマーの濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、少なくとも１５００μｇ／Ｌであるときに生体試料中のＤ－ダイマーの濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、少なくとも２５００μｇ／Ｌであるときに生体試料中のＤ－ダイマーの濃度が上昇しているとみなされる。
【００９８】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、クラスタリンの濃度を測定する。クラスタリンを測定する生体試料は尿試料であってよい。また、一部の実施形態では、クラスタリンの正常対照濃度は尿中クレアチニンｍｇあたり５００ｎｇ未満である。クラスタリンの正常対照濃度は、例えば、尿中クレアチニンｍｇあたり４００ｎｇ未満であり得る。一部の実施形態では、クラスタリンの正常対照濃度は尿中クレアチニンｍｇあたり０ｎｇから５００ｎｇの間である。
【００９９】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、クラスタリンの正常対照濃度よりも少なくとも２倍高いときに生体試料中のクラスタリンの濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、クラスタリンの正常対照濃度よりも少なくとも５倍高いときに生体試料中のクラスタリンの濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、クラスタリンの正常対照濃度よりも少なくとも１０倍高いときに生体試料中のクラスタリンの濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも９００ｎｇであるときに生体試料中のクラスタリンの濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも１２００ｎｇであるときに生体試料中のクラスタリンの濃度が上昇しているとみなされる。
【０１００】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ＴＩＭＰ－１の濃度を測定する。ＴＩＭＰ－１を測定する生体試料は尿試料であってよい。また、一部の実施形態では、ＴＩＭＰ－１の正常対照濃度は尿中クレアチニンｍｇあたり１０ｎｇ未満である。一部の実施形態では、ＴＩＭＰ－１の正常対照濃度は尿中クレアチニンｍｇあたり５ｎｇ未満である。一部の実施形態では、ＴＩＭＰ－１の正常対照濃度は尿中クレアチニンｍｇあたり０ｎｇから１０ｎｇの間である。
【０１０１】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ＴＩＭＰ－１の正常対照濃度よりも少なくとも２倍高いときに生体試料中のＴＩＭＰ－１の濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、ＴＩＭＰ－１の正常対照濃度よりも少なくとも１０倍高いときに生体試料中のＴＩＭＰ－１の濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、ＴＩＭＰ－１の正常対照濃度よりも少なくとも２０倍高いときに生体試料中のＴＩＭＰ－１の濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも１５ｎｇであるときに生体試料中のＴＩＭＰ－１の濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも２０ｎｇであるときに生体試料中のＴＩＭＰ－１の濃度が上昇しているとみなされる。

【０１０２】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ＦＡＢＰ－１の濃度（本明細書ではＬ－ＦＡＢＰ－１とも称される）を測定する。Ｃ５ａを測定する生体試料は尿試料であってよい。また、一部の実施形態では、ＦＡＢＰ－１の正常対照濃度は尿中クレアチニンｍｇあたり２０ｎｇ未満である。一部の実施形態では、ＦＡＢＰ－１の正常対照濃度は尿中クレアチニンｍｇあたり１５ｎｇ未満である。一部の実施形態では、ＦＡＢＰ－１の正常対照濃度は尿中クレアチニンｍｇあたり０ｎｇから２０ｎｇの間である。
【０１０３】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ＦＡＢＰ－１の正常対照濃度よりも少なくとも２倍高いときに生体試料中のＦＡＢＰ－１の濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、ＦＡＢＰ－１の正常対照濃度よりも少なくとも１０倍高いときに生体試料中のＦＡＢＰ－１の濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、ＦＡＢＰ－１の正常対照濃度よりも少なくとも２０倍高いときに生体試料中のＦＡＢＰ－１の濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも４０ｎｇであるときに生体試料中のＦＡＢＰ－１の濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも５０ｎｇであるときに生体試料中のＦＡＢＰ－１の濃度が上昇しているとみなされる。
【０１０４】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、β２ｍの濃度を測定する。β２ｍを測定する生体試料は尿試料であってよい。また、一部の実施形態では、β２ｍの正常対照濃度は尿中クレアチニンｍｇあたり５μｇ未満である。一部の実施形態では、β２ｍの正常対照濃度は尿中クレアチニンｍｇあたり３μｇ未満である。一部の実施形態では、β２ｍの正常対照濃度は尿中クレアチニンｍｇあたり０μｇから５μｇの間である。
【０１０５】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、β２ｍの正常対照濃度よりも少なくとも２倍高いときに生体試料中のβ２ｍの濃度が上昇しているとみなされる。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、β２ｍの正常対照濃度よりも少なくとも１０倍高いときに生体試料中のβ２ｍの濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、β２ｍの正常対照濃度よりも少なくとも２０倍高いときに生体試料中のβ２ｍの濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも１５μｇであるときに生体試料中のβ２ｍの濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも２０μｇであるときに生体試料中のβ２ｍの濃度が上昇しているとみなされる。
【０１０６】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、シスタチン－Ｃの濃度を測定する。シスタチン－Ｃを測定する生体試料は尿試料であってよい。また、一部の実施形態では、シスタチン－Ｃの正常対照濃度は尿中クレアチニンｍｇあたり４００ｎｇ未満である。一部の実施形態では、シスタチン－Ｃの正常対照濃度は尿中クレアチニンｍｇあたり３００ｎｇ未満である。一部の実施形態では、シスタチン－Ｃの正常対照濃度は尿中クレアチニンｍｇあたり０ｎｇから４００ｎｇの間である。
【０１０７】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、シスタチン－Ｃの正常対照濃度よりも少なくとも２倍高いときに生体試料中のシスタチン－Ｃの濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、シスタチン－Ｃの正常対照濃度よりも少なくとも１０倍高いときに生体試料中のシスタチン－Ｃの濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、シスタチン－Ｃの正常対照濃度よりも少なくとも２０倍高いときに生体試料中のシスタチン－Ｃの濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも９００ｎｇであるときに生体試料中のシスタチン－Ｃの濃度が上昇しているとみなされる。一部の実施形態では、尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも１２００ｎｇであるときに生体試料中のシスタチン－Ｃの濃度が上昇しているとみ

なされる。

【０１０８】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、Ｂ因子のタンパク質分解断片、Ｃ５ａおよびｓＣ５ｂ－９のうちの２種またはそれ超の濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、Ｃ５ａおよびｓＣ５ｂ－９の濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、ｓＶＣＡＭ－１およびトロンボモジュリンの濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、Ｆ１＋２およびＤ－ダイマーの濃度を測定する。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、クラスタリン、ＴＩＭＰ－１、β２ｍ、ＦＡＢＰ－１、およびシスタチン－Ｃのうちの２種またはそれ超の濃度を測定する。

【０１０９】

さらに別の態様では、本開示は、ａＨＵＳを有するか、ａＨＵＳを有する疑いがあるか、またはａＨＵＳを発症するリスクがある患者において、抗Ｃ５抗体などの補体阻害剤を用いた処置の前、その間、またはその後に、副経路活性化のレベルを評価するための方法を特徴とする。当該方法は、補体の阻害剤（例えば、ヒト補体成分Ｃ５の阻害剤、例えば、抗Ｃ５抗体）を用いた処置を受けた患者から得た生体試料中のＢ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）の濃度を測定するステップを含む。

【０１１０】

さらに別の態様では、本開示は、患者が補体阻害剤を用いた療法に応答したかどうか（例えば、血栓症を発症するリスクが低下したかどうか、または血栓性微小血管障害の数、頻度、または出現が低下したかどうか）を決定するための方法であって、血栓性微小血管障害（ＴＭＡ）のリスクが上昇しているか、ＴＭＡに罹患しているか、またはＴＭＡを有する疑いがあり、補体阻害剤を用いた処置を受けた患者から得た生体試料中の、表１または１１に記載されている１種または複数種の血栓症または凝固に関するバイオマーカー、例えば、Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ｖＷＦ、またはトロンボモジュリンの濃度を測定するステップ、ならびに生体試料中の１種または複数種のバイオマーカーの濃度が補体阻害剤を用いた処置の前に患者から得た同じ種類の生体試料中の１種または複数種のバイオマーカーの濃度と比較して低下している場合、患者が当該療法に応答したことを決定する、または生体試料中の１種または複数種のバイオマーカーの濃度が補体阻害剤を用いた処置の前に患者から得た同じ種類の生体試料中の１種または複数種のバイオマーカーの濃度と比較して低下していない場合、患者が当該療法に応答しなかったことを決定するステップを含む方法を特徴とする。一部の実施形態では、患者は、ａＨＵＳを有するか、ａＨＵＳを有する疑いがあるか、またはａＨＵＳを発症するリスクがある。

【０１１１】

別の態様では、本開示は、ａＨＵＳ患者が補体阻害剤を用いた療法に応答したかどうかを決定するための方法であって、ａＨＵＳを有するか、ａＨＵＳを有する疑いがあるか、またはａＨＵＳを発症するリスクがあり、補体阻害剤（例えば、抗Ｃ５抗体）を用いた処置を受けた患者から得た生体試料中の、表１または１１に記載されている終末補体活性化に関する１種または複数種のバイオマーカー、例えば、Ｃ５ａおよび／またはｓＣ５ｂ－９の濃度を測定するステップ、ならびに生体試料中の１種または複数種のバイオマーカーの濃度が補体阻害剤を用いた処置の前に患者から得た同じ種類の生体試料中の１種または複数種のバイオマーカーの濃度と比較して低下している場合、患者が当該療法に応答したことを決定する、または生体試料中の１種または複数種のバイオマーカーの濃度が補体阻害剤を用いた処置の前に患者から得た同じ種類の生体試料中の１種または複数種のバイオマーカーの濃度と比較して低下していない場合、患者が当該療法に応答しなかったことを決定するステップを含む方法を特徴とする。したがって、当該方法を使用して、補体阻害剤を用いた処置を受けたａＨＵＳ患者における終末補体の遮断を評価またはモニターすることができる。患者が療法に対して非応答性であるか、または療法に対する応答性が低い複数の実施形態では、当該方法は、補体阻害剤の投薬量もしくは投薬頻度を変化させる、または患者の処置において使用するための異なる補体阻害剤（例えば、Ｃ３活性化の阻害

剤）を選択するステップも含み得る。

【０１１２】

別の態様では、本開示は、ａＨＵＳ患者が補体阻害剤を用いた療法に応答したかどうかを決定するための方法であって、ａＨＵＳを有するか、ａＨＵＳを有する疑いがあるか、またはａＨＵＳを発症するリスクがある患者から得た生体試料中の、表１または１１に記載されている血管の炎症または内皮活性化に関する１種または複数種のバイオマーカー、例えば、ｓＴＮＦＲ１、ｓＶＣＡＭ－１、またはトロンボモジュリンの濃度を測定するステップ、ならびに生体試料中の１種または複数種のバイオマーカーの濃度が補体阻害剤を用いた処置の前に患者から得た同じ種類の生体試料中の１種または複数種のバイオマーカーの濃度と比較して低下している場合、患者が当該療法に応答したことを決定する、または生体試料中の１種または複数種のバイオマーカーの濃度が補体阻害剤を用いた処置の前に患者から得た同じ種類の生体試料中の１種または複数種のバイオマーカーの濃度と比較して低下していない場合、患者が当該療法に応答しなかったことを決定するステップを含む方法を特徴とする。したがって、当該方法を使用して、補体阻害剤を用いた処置を受けたａＨＵＳ患者における血管の炎症を評価またはモニターすることができる。患者が療法に対して非応答性であるか、または療法に対する応答性が低い複数の実施形態では、当該方法は、補体阻害剤の投薬量もしくは投薬頻度を変化させる、または患者の処置において使用するための異なる補体阻害剤（例えば、Ｃ３活性化の阻害剤）を選択するステップも含み得る。

【０１１３】

別の態様では、本開示は、ａＨＵＳ患者が補体阻害剤を用いた療法に応答したかどうかを決定するための方法であって、ａＨＵＳを有するか、ａＨＵＳを有する疑いがあるか、またはａＨＵＳを発症するリスクがある患者から得た生体試料中の、表１または１１に記載されている腎傷害に関する１種または複数種のバイオマーカー、例えば、クラスタリン、ＴＩＭＰ－１、ＦＡＢＰ－１、β２ｍ、および／またはシスタチン－Ｃの濃度を測定するステップ、ならびに生体試料中の１種または複数種のバイオマーカーの濃度が補体阻害剤を用いた処置の前に患者から得た同じ種類の生体試料中の１種または複数種のバイオマーカーの濃度と比較して低下している場合、患者が当該療法に応答したことを決定する、または生体試料中の１種または複数種のバイオマーカーの濃度が補体阻害剤を用いた処置の前に患者から得た同じ種類の生体試料中の１種または複数種のバイオマーカーの濃度と比較して低下していない場合、患者が当該療法に応答しなかったことを決定するステップを含む方法を特徴とする。したがって、当該方法を使用して、補体阻害剤を用いた処置を受けたａＨＵＳ患者における腎傷害を評価またはモニターすることができる。患者が療法に対して非応答性であるか、または療法に対する応答性が低い複数の実施形態では、当該方法は、補体阻害剤の投薬量もしくは投薬頻度を変化させる、または患者の処置において使用するための異なる補体阻害剤（例えば、Ｃ３活性化の阻害剤）を選択するステップも含み得る。

【０１１４】

本発明者らは、ａＨＵＳ患者では、終末補体活性化マーカーＣ５ａおよびｓＣ５ｂ－９濃度（例えば、尿中濃度）の相対的な上昇がこれらの患者における補体副経路活性化マーカー（例えば、Ｂａ）のレベルの相対的な上昇よりもはるかに高いことも発見した。すなわち、ａＨＵＳ患者におけるＣ５ａおよびｓＣ５ｂ－９の濃度の中央値は、正常な健康なヒトにおけるこれらのマーカーの濃度の中央値よりもそれぞれ４５倍および３０５倍高かったが、Ｂａの濃度の中央値は正常な健康なヒトにおけるＢａの濃度の中央値よりもおよそ５倍高いだけであった。いかなる特定の理論または作用機構にも制約されるものではないが、本発明者らは、終末補体活性化の副経路活性化に対する比率はａＨＵＳの有用な診断ツールであると考える。したがって、別の態様では、本開示は、ａＨＵＳを診断するまたはａＨＵＳの診断を確認する方法であって、終末補体（例えば、ｓＣ５ｂ－９またはＣ５ａ）の活性化のレベルと上流の副経路の活性化（例えば、ＢａまたはＢｂ）の活性化のレベルを比較する（正常な健康なヒトと比較して）ステップを含み、終末活性化の程度が

副経路活性化と比較して高いことにより、その患者がａＨＵＳを有することが示される方法を特徴とする。例えば、ａＨＵＳを示す比率は、例えば、終末補体活性化の誘導倍率対副経路活性化の誘導倍率およそ４５：５または３０５：５であり得る。さらに、本発明者らは、この比率は、ａＨＵＳを、そのような終末補体の活性化レベルと上流の副経路の活性化レベルの差異が示されない可能性がある血栓性血小板減少性紫斑病（ＴＴＰ）などの他の補体関連疾患と区別するために有用であり得ると考える。

【０１１５】

「ポリペプチド」、「ペプチド」および「タンパク質」は互換的に使用され、長さまたは翻訳後修飾にかかわらず任意のペプチド連結したアミノ酸の鎖を意味する。本明細書に記載のタンパク質は、野生型タンパク質を含有するものまたは野生型タンパク質であってもよく、５０以下（例えば、１以下、２以下、３以下、４以下、５以下、６以下、７以下、８以下、９以下、１０以下、１２以下、１５以下、２０以下、２５以下、３０以下、３５以下、４０以下、または５０以下）の保存的アミノ酸置換を有するバリアントであってもよい。保存的置換は、一般には、以下の群内の置換を包含する：グリシンおよびアラニン；バリン、イソロイシン、およびロイシン；アスパラギン酸およびグルタミン酸；アスパラギン、グルタミン、セリンおよびトレオニン；リシン、ヒスチジンおよびアルギニン；ならびにフェニルアラニンおよびチロシン。

【０１１６】

本明細書で使用される場合、パーセント（％）アミノ酸配列同一性は、配列をアラインメントし、必要であればギャップを導入して最大のパーセント配列同一性を実現した後に、参照配列内のアミノ酸と同一である候補配列内のアミノ酸の百分率と定義される。パーセント配列同一性を決定するためのアラインメントは、当技術分野の技術の範囲内の種々のやり方で、例えば、ＢＬＡＳＴソフトウェアなどの公的に入手可能なコンピュータソフトウェアを使用して実現することができる。比較される配列の全長にわたって最大のアラインメントを実現するために必要な任意のアルゴリズムを含めた、アラインメントを測定するための適切なパラメータは、公知の方法によって決定することができる。

【０１１７】

本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は、全抗体と全抗体の抗原結合性断片のどちらも包含する。全抗体は、ＩｇＭ抗体、ＩｇＧ抗体、ＩｇＡ抗体、ＩｇＤ抗体、およびＩｇＥ抗体を含めた異なる抗体のアイソタイプを含む。「抗体」という用語は、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ化またはキメラ抗体、ヒト化抗体、霊長類化抗体（primatized antibody）、脱免疫化抗体、および完全ヒト抗体を包含する。抗体は、種々の種、例えば、ヒト、非ヒト霊長類（例えば、オランウータン、ヒヒ、またはチンパンジー）、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、ウサギ、モルモット、スナネズミ、ハムスター、ラット、およびマウスなどの哺乳動物のいずれかで作製されたものであっても、それに由来するものであってもよい。抗体は精製された抗体であっても組換え抗体であってもよい。

【０１１８】

本明細書で使用される場合、「抗体断片」、「抗原結合性断片」という用語または同様の用語は、標的抗原（例えば、ヒトＣ５）に結合し、標的抗原の活性を阻害する能力を保持する抗体の断片を指す。そのような断片としては、例えば、単鎖抗体、単鎖Ｆｖ断片（ｓｃＦｖ）、Ｆｄ断片、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、またはＦ（ａｂ’）$_2$断片が挙げられる。ｓｃＦｖ断片は、ｓｃＦｖが由来する抗体の重鎖可変領域と軽鎖可変領域の両方を含む単一のポリペプチド鎖である。さらに、イントラボディ、ミニボディ、トリアボディ、およびダイアボディも抗体の定義に含まれ、本明細書に記載の方法における使用に適合する。例えば、それぞれの開示全体が参照により本明細書に組み込まれるTodorovskaら（２００１年）Ｊ Immunol Methods ２４８巻（１号）：４７～６６頁；HudsonおよびKortt（１９９９年）Ｊ Immunol Methods ２３１巻（１号）：１７７～１８９頁；Poljak（１９９４年）Structure ２巻（１２号）：１１２１～１１２３頁；およびRondonおよびMarasco（１９９７年）Annual Review of Microbiology ５１巻：２５７～２８３

頁を参照されたい。二重特異性抗体（ＤＶＤ－Ｉｇ抗体を含む；以下を参照されたい）も「抗体」という用語に含まれる。二重特異性抗体とは、少なくとも２種の異なる抗原に対して結合特異性を有するモノクローナル抗体、好ましくはヒトまたはヒト化抗体である。

【０１１９】

本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は、例えば、ラクダ化単一ドメイン抗体などの単一ドメイン抗体も包含する。例えば、その全てがその全体において参照により本明細書に組み込まれる、Muyldermansら（２００１年）Trends Biochem Sci ２６巻：２３０～２３５頁；Nuttallら（２０００年）Curr Pharm Biotech １巻：２５３～２６３頁；Riechmannら（１９９９年）J Immunol Meth ２３１巻：２５～３８頁；ＰＣＴ出願公開第ＷＯ９４／０４６７８号および同第ＷＯ９４／２５５９１号；および米国特許第６，００５，０７９号を参照されたい。一部の実施形態では、本開示は、単一ドメイン抗体が形成されるように改変された２つのＶＨドメインを含む単一ドメイン抗体を提供する。

【０１２０】

特に定義されていなければ、本明細書において使用される全ての技術用語および科学用語は、本開示が関係する技術分野の当業者に一般に理解されるものと同じ意味を有する。好ましい方法および材料が下に記載されているが、本明細書に記載のものと同様または同等である方法および材料も、現在開示されている方法および組成物の実施または試験において使用することができる。本明細書において言及されている全ての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１２１】

本開示の他の特徴および利点、例えば、被験体における補体関連障害を処置するための方法は、以下の記載、実施例から、および特許請求の範囲から明らかである。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

（項目１）

補体の阻害剤を用いた処置に対する被験体の応答性をモニターするための方法であって、該被験体から得た生体液中の少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を決定するステップであって、該ａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質が、ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－６、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、アルブミン、ＣＸＣＬ９、ＫＩＭ－１、およびＣＣＬ５からなる群から選択されるステップを含み、

該被験体が、ａＨＵＳを有するか、ａＨＵＳを有する疑いがあるか、またはａＨＵＳを発症するリスクがあり、該被験体が、補体の阻害剤を用いた処置を受けていたまたは受けており、（ａ）ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－６、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、アルブミン、ＣＸＣＬ９、およびＫＩＭ－１のうちの少なくとも１種の濃度が、該阻害剤を用いた処置の前に該被験体から得た同じ種類の生体液の試料中の濃度と比較して低下すること、または（ｂ）ＣＣＬ５の濃度が、該阻害剤を用いた処置の前に該被験体から得た同じ種類の生体液の試料中の濃度と比較して上昇することにより、該被験体が該阻害剤を用いた処置に応答することが示される、方法。

（項目２）

前記少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質を、イムノアッセイを使用して測定する、項目１に記載の方法。

（項目３）

前記イムノアッセイが酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）またはラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）である、項目２に記載の方法。
（項目４）
前記被験体がヒトである、項目１から３のいずれか一項に記載の方法。
（項目５）
少なくとも５種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を決定する、項目１から３のいずれか一項に記載の方法。
（項目６）
少なくとも１０種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を決定する、項目１から３のいずれか一項に記載の方法。
（項目７）
前記生体液が血液である、項目１から６のいずれか一項に記載の方法。
（項目８）
前記生体液が血液画分である、項目１から６のいずれか一項に記載の方法。
（項目９）
前記血液画分が血漿または血清である、項目８に記載の方法。
（項目１０）
前記生体液が尿である、項目１から６のいずれか一項に記載の方法。
（項目１１）
２つまたはそれ超の種類の生体液において少なくとも１種のａＨＵＳ関連バイオマーカーの濃度を測定する、項目１から１０のいずれか一項に記載の方法。
（項目１２）
前記少なくとも２種のａＨＵＳバイオマーカータンパク質のうちの第１のタンパク質の濃度を１種類の前記生体液において測定し、該少なくとも２種のａＨＵＳバイオマーカータンパク質のうちの第２のタンパク質の濃度を第２の種類の体液において測定する、項目１から１０のいずれか一項に記載の方法。
（項目１３）
Ｂａ、ｓＣ５ｂ－９、およびＣ５ａからなる群のうちの少なくとも２種の濃度を決定する、項目１から１２のいずれか一項に記載の方法。
（項目１４）
ＢａおよびｓＣ５ｂ９の一方または両方の濃度を決定する、項目１から１２のいずれか一項に記載の方法。
（項目１５）
Ｃ５ａおよびＣ５ｂ９の一方または両方の濃度を決定する、項目１から１２のいずれか一項に記載の方法。
（項目１６）
β２Ｍ、クラスタリン、シスタチンＣ、アルブミン、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、およびＦＡＢＰ－１からなる群のうちの少なくとも２種のメンバーの濃度を決定する、項目１から１２のいずれか一項に記載の方法。
（項目１７）
ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＶＥＧＦ、ＩＬ－６、およびＩＦＮγからなる群のうちの少なくとも２種の濃度を決定する、項目１から１２のいずれか一項に記載の方法。
（項目１８）
Ｄ－ダイマーおよびＦ１＋２の一方または両方の濃度を決定する、項目１から１２のいずれか一項に記載の方法。
（項目１９）
ｓＣＤ４０Ｌ、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、およびＤ－ダイマーからなる群のうちの少なくとも２種のメンバーの濃度を決定する、項目１から１２のいずれか一項に記載の方法。

（項目２０）
トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、またはｖＷＦの濃度を決定する、項目１から１２のいずれか一項に記載の方法。
（項目２１）
ＴＮＦＲ１の濃度を決定する、項目１から１２のいずれか一項に記載の方法。
（項目２２）
ＩＦＮ－γ、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、ＴＮＦＲ１、ＶＣＡＭ－１、ＭＣＰ－１、ＶＥＧＦ、ＣＣＬ５、およびＩＬ－６からなる群のうちの少なくとも２種のメンバーの濃度を決定する、項目１から１２のいずれか一項に記載の方法。
（項目２３）
ＩＦＮ－γ、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、ＴＮＦＲ１、ＶＣＡＭ－１、ＭＣＰ－１、ＶＥＧＦ、およびＩＬ－６からなる群から選択される少なくとも１種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を決定する、項目１から１２のいずれか一項に記載の方法。
（項目２４）
β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、アルブミン、およびＫＩＭ－１からなる群から選択される少なくとも１種のａＨＵＳ関連バイオマーカーの濃度を決定する、項目１から１２のいずれか一項に記載の方法。
（項目２５）
ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＶＥＧＦ、ＩＬ－６、ＣＣＬ５、ＩＦＮγ、ＩＬ－８、およびＩＣＡＭ－１からなる群から選択される少なくとも１種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を決定する、項目１から１２のいずれか一項に記載の方法。
（項目２６）
前記被験体の血清中のＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＩＦＮ－γ、ＭＣＰ－１、ＣＣＬ５、ｓＣＤ４０Ｌ、またはｓＴＮＦＲ１の濃度を決定する、項目１から１２のいずれか一項に記載の方法。
（項目２７）
前記被験体の尿中のβ２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、アルブミン、およびＫＩＭ－１からなる群から選択される少なくとも１種のａＨＵＳ関連バイオマーカーの濃度を決定する、項目１から１２のいずれか一項に記載の方法。
（項目２８）
前記被験体の血漿中のＮＧＡＬ、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、トロンボモジュリン、またはフォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）の濃度を決定する、項目１から１２のいずれか一項に記載の方法。
（項目２９）
Ｂａの濃度を決定する、項目１から２８のいずれか一項に記載の方法。
（項目３０）
前記被験体から得た血漿中のＢａの濃度を決定する、項目２９に記載の方法。
（項目３１）
前記被験体が、補体阻害剤を用いた処置を長期にわたって受けている、項目１から３０のいずれか一項に記載の方法。
（項目３２）
前記阻害剤が小分子、ポリペプチド、ポリペプチド類似体、ペプチド模倣体、またはアプタマーである、項目１から３１のいずれか一項に記載の方法。
（項目３３）
前記阻害剤が抗体または抗体の抗原結合性断片である、項目３２に記載の方法。

（項目３４）
前記抗体またはその抗原結合性断片が、ヒト化抗体、組換え抗体、ダイアボディ、キメラ化またはキメラ抗体、モノクローナル抗体、脱免疫化抗体、完全ヒト抗体、単鎖抗体、Ｆｖ断片、Ｆｄ断片、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、およびＦ（ａｂ’）$_2$断片からなる群から選択される、項目３３に記載の方法。
（項目３５）
前記抗体またはその抗原結合性断片が補体成分Ｃ５に結合し、Ｃ５が切断されて断片Ｃ５ａおよびＣ５ｂになるのを阻害する、項目３３または３４に記載の方法。
（項目３６）
前記抗体がエクリズマブである、項目３５に記載の方法。
（項目３７）
前記抗原結合性断片がパキセリズマブである、項目３５に記載の方法。
（項目３８）
前記阻害剤が、ＭＢ１２／２２、ＭＢ１２／２２－ＲＧＤ、ＡＲＣ１８７、ＡＲＣ１９０５、ＳＳＬ７、およびＯｍＣＩからなる群から選択される、項目３２に記載の方法。
（項目３９）
前記被験体がヒトであり、前記抗体を該ヒトに以下の投薬スケジュール：（ｉ）エクリズマブ少なくとも９００ｍｇを毎週、２週間またはそれ超の週間にわたって；および（ｉｉ）（ｉ）の後に、エクリズマブ少なくとも１２００ｍｇを少なくとも１２日毎、の下で投与する、項目３５に記載の方法。
（項目４０）
前記被験体の体重が４０ｋｇ超であるかまたは４０ｋｇに等しい、項目３５に記載の方法。
（項目４１）
前記抗体を前記被験体に少なくとも７週間にわたって以下のスケジュール：
少なくとも８００ｍｇの該抗体を週あたり１回、４週間連続して；
少なくとも８００ｍｇの該抗体を第５週の間に１回；および
少なくとも８００ｍｇの該抗体をその後、隔週で、
の下で投与する、項目４０に記載の方法。
（項目４２）
前記抗体を前記被験体に少なくとも７週間にわたって以下のスケジュール：
少なくとも９００ｍｇの該抗体を週あたり１回、４週間連続して；
少なくとも１２００ｍｇの該抗体を第５週の間に１回；および
少なくとも１２００ｍｇの該抗体をその後、隔週で、
の下で投与する、項目４０に記載の方法。
（項目４３）
前記被験体の体重が４０ｋｇ未満であるが、３０ｋｇ超であるかまたは３０ｋｇに等しい、項目３５に記載の方法。
（項目４４）
前記抗体を前記患者に少なくとも５週間にわたって以下のスケジュール：
少なくとも５００ｍｇの該抗体を週あたり１回、２週間連続して；
少なくとも７００ｍｇの該抗体を第３週の間に１回；および
少なくとも７００ｍｇの該抗体をその後、隔週で、
の下で投与する、項目４３に記載の方法。
（項目４５）
前記抗体を前記被験体に少なくとも５週間にわたって以下のスケジュール：
少なくとも６００ｍｇの該抗体を週あたり１回、２週間連続して；
少なくとも９００ｍｇの該抗体を第３週の間に１回；および
少なくとも９００ｍｇの該抗体をその後、隔週で、
の下で投与する、項目４３に記載の方法。

（項目４６）
前記被験体の体重が３０ｋｇ未満であるが、２０ｋｇ超であるかまたは２０ｋｇに等しい、項目３５に記載の方法。
（項目４７）
前記抗体を前記被験体に少なくとも５週間にわたって以下のスケジュール：
少なくとも５００ｍｇの該抗体を週あたり１回、２週間連続して；
少なくとも５００ｍｇの該抗体を第３週の間に１回；および
少なくとも５００ｍｇの該抗体をその後、隔週で、
の下で投与する、項目４６に記載の方法。
（項目４８）
前記抗体を前記被験体に少なくとも５週間にわたって以下のスケジュール：
少なくとも６００ｍｇの該抗体を週あたり１回、２週間連続して；
少なくとも６００ｍｇの該抗体を第３週の間に１回；および
少なくとも６００ｍｇの該抗体をその後、隔週で、
の下で投与する、項目４６に記載の方法。
（項目４９）
前記被験体の体重が２０ｋｇ未満であるが、１０ｋｇ超であるかまたは１０ｋｇに等しい、項目３５に記載の方法。
（項目５０）
前記抗体を前記被験体に少なくとも４週間にわたって以下のスケジュール：
少なくとも５００ｍｇの該抗体を週に１回、１週間にわたって；
少なくとも２００ｍｇの該抗体を第２週の間に１回；および
少なくとも２００ｍｇの該抗体をその後、隔週で、
の下で投与する、項目４９に記載の方法。
（項目５１）
前記抗体を前記被験体に少なくとも４週間にわたって以下のスケジュール：
少なくとも６００ｍｇの該抗体を週に１回、１週間にわたって；
少なくとも３００ｍｇの該抗体を第２週の間に１回；および
少なくとも３００ｍｇの該抗体をその後、隔週で、
の下で投与する、項目４９に記載の方法。
（項目５２）
前記被験体の体重が１０ｋｇ未満であるが、５ｋｇ超であるかまたは５ｋｇに等しい、項目３５に記載の方法。
（項目５３）
前記抗体を前記被験体に少なくとも５週間にわたって以下のスケジュール：
少なくとも２００ｍｇの該抗体を週あたり１回、１週間にわたって；
少なくとも２００ｍｇの該抗体を第２週の間に１回；および
少なくとも２００ｍｇの該抗体をその後、３週間毎に１回、
の下で投与する、項目５２に記載の方法。
（項目５４）
前記抗体を前記被験体に少なくとも５週間にわたって以下のスケジュール：
少なくとも３００ｍｇの該抗体を週あたり１回、１週間にわたって；
少なくとも３００ｍｇの該抗体を第２週の間に１回；および
少なくとも３００ｍｇの該抗体をその後、３週間毎に、
の下で投与する、項目５２に記載の方法。
（項目５５）
非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）を、少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の生理的変化を誘導するために十分な様式で補体阻害剤を使用して処置するための方法であって、
（ａ）被験体から得た生体液中の少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパ

ク質の濃度を決定するステップであって、該ａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質が、ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－６、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、ｄ－ダイマー、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、アルブミン、ＣＸＣＬ９、ＫＩＭ－１、およびＣＣＬ５からなる群から選択されるステップ、および

（ｂ）ａＨＵＳを有するか、ａＨＵＳを有する疑いがあるか、またはａＨＵＳを発症するリスクがある被験体に、補体の阻害剤を、２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の少なくともそれぞれの生理的変化を引き起こすために十分な量および頻度で投与するステップであって、該生理的変化が、（ａ）ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－６、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、ｄ－ダイマー、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、アルブミン、ＣＸＣＬ９、またはＫＩＭ－１のうちの少なくとも１種の濃度が、該阻害剤を用いた処置の前に該被験体から得た同じ種類の生体液の試料中の濃度と比較して低下すること、および（ｂ）ＣＣＬ５の、該被験体から得た生体液中の濃度が、該阻害剤を用いた処置の前に該被験体から得た同じ種類の生体液の試料中の濃度と比較して上昇することからなる群から選択されるステップ

を含む方法。

（項目５６）

前記少なくとも２種の生理的変化が起こったかどうかを決定するステップをさらに含む、項目５５に記載の方法。

（項目５７）

トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、およびｖＷＦからなる群から選択される少なくとも１種のメンバーの濃度が低下する、項目５５または５６に記載の方法。

（項目５８）

ＢａおよびｓＣ５ｂ９のそれぞれの濃度が低下する、項目５５または５６に記載の方法。

（項目５９）

Ｃ５ａおよびｓＣ５ｂ９のそれぞれの濃度が低下する、項目５５または５６に記載の方法。

（項目６０）

β２Ｍ、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、ＦＡＢＰ－１からなる群から選択される２種のメンバーの少なくともそれぞれの濃度が低下する、項目５５または５６に記載の方法。

（項目６１）

β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、アルブミン、およびＫＩＭ－１のそれぞれの濃度が低下する、項目５５または５６に記載の方法。

（項目６２）

トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、およびｖＷＦのそれぞれの濃度が低下する、項目５５または５６に記載の方法。

（項目６３）

プロトロンビン断片Ｆ１＋２およびＤ－ダイマーの少なくともそれぞれの濃度が低下する、項目５５または５６に記載の方法。

（項目６４）

トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、およびｖＷＦのそれぞれの濃度が低下する、項目

５５または５６に記載の方法。
（項目６５）
ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、およびＴＮＦＲ１のそれぞれの濃度が低下する、項目５５または５６に記載の方法。
（項目６６）
ＩＦＮ－γおよびＶＣＡＭ－１のうちの少なくとも１種の濃度が低下する、項目５５または５６に記載の方法。
（項目６７）
Ｃ５ａ、Ｃ５ｂ－９、Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、シスタチンＣ、またはＴＩＭＰ－１のうちの１種または複数種の濃度が前記補体の阻害剤を用いた処置の開始後少なくとも第１週～第２．５週までに低下する、項目５５または５６に記載の方法。
（項目６８）
Ｂａ、ＴＮＦＲ１、クラスタリン、またはＮＧＡＬのうちの１種または複数種の濃度が前記阻害剤を用いた処置の開始後少なくとも第４週～第６週までに低下する、項目５５または５６に記載の方法。
（項目６９）
ＶＣＡＭ－１、ＦＡＢＰ－１、またはβ２Ｍのうちの１種または複数種の濃度が前記阻害剤を用いた処置の開始後少なくとも第１２週～第１７週までに低下する、項目５５または５６に記載の方法。
（項目７０）
補体成分Ｃ５の阻害剤を、前記ヒトに、前記ａＨＵＳ関連バイオマーカーのうちの３種またはそれ超のそれぞれの生理的変化に影響を及ぼすために十分な量および頻度で投与する、項目５５から６９のいずれか一項に記載の方法。
（項目７１）
前記補体成分Ｃ５の阻害剤を、前記被験体に、前記ａＨＵＳ関連バイオマーカーのうちの少なくとも５種それぞれの生理的変化に影響を及ぼすために十分な量および頻度で投与する、項目５５から６９のいずれか一項に記載の方法。
（項目７２）
前記補体成分Ｃ５の阻害剤を、前記被験体に、前記ａＨＵＳ関連バイオマーカーのうちの少なくとも１０種それぞれの生理的変化に影響を及ぼすために十分な量および頻度で投与する、項目５５から６９のいずれか一項に記載の方法。
（項目７３）
前記補体成分Ｃ５の阻害剤を、前記被験体に、前記ａＨＵＳ関連バイオマーカーのうちの１５種またはそれ超のそれぞれの生理的変化に影響を及ぼすために十分な量および頻度で投与する、項目５５から６９のいずれか一項に記載の方法。
（項目７４）
ＣＣＬ５以外の前記ａＨＵＳ関連バイオマーカーのうちの少なくとも１種の濃度が前記阻害剤の投与後に少なくとも１０％低下する、項目５５または５６に記載の方法。
（項目７５）
ＣＣＬ５以外の前記ａＨＵＳ関連バイオマーカーのうちの少なくとも１種の濃度が前記阻害剤の投与後に少なくとも２０％低下する、項目５５または５６に記載の方法。
（項目７６）
ＣＣＬ５以外の前記ａＨＵＳ関連バイオマーカーのうちの少なくとも１種の濃度が前記阻害剤の投与後に少なくとも３０％低下する、項目５５または５６に記載の方法。
（項目７７）
ＣＣＬ５以外の前記ａＨＵＳ関連バイオマーカーのうちの少なくとも１種の濃度が前記阻害剤の投与後に少なくとも４０％低下する、項目５５または５６に記載の方法。
（項目７８）
ＣＣＬ５以外の前記ａＨＵＳ関連バイオマーカーのうちの少なくとも１種の濃度が前記阻害剤の投与後に少なくとも５０％低下する、項目５５または５６に記載の方法。

（項目７９）
ＣＣＬ５以外の前記ａＨＵＳ関連バイオマーカーのうちの少なくとも１種の濃度が前記阻害剤の投与後に少なくとも６０％低下する、項目５５または５６に記載の方法。
（項目８０）
前記ａＨＵＳ関連バイオマーカーのうちの少なくとも１種の濃度が前記阻害剤の投与後に正常化する、項目５５または５６に記載の方法。
（項目８１）
前記ａＨＵＳ関連バイオマーカーのうちの少なくとも２種それぞれの濃度が前記阻害剤の投与後に正常化する、項目５５または５６に記載の方法。
（項目８２）
前記ａＨＵＳ関連バイオマーカーのうちの少なくとも３種それぞれの濃度が前記阻害剤の投与後に正常化する、項目５５または５６に記載の方法。
（項目８３）
β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、およびＫＩＭ－１からなる群から選択されるバイオマーカーが正常化する、項目８２に記載の方法。
（項目８４）
前記被験体が、前記阻害剤を用いた処置の直前の３ヶ月以内に透析を少なくとも１回受けている、項目５５から８３のいずれか一項に記載の方法。
（項目８５）
同じ種類の生体液の試料中の正常な濃度と比較して、ＴＮＦＲ１、Ｂａ、トロンボモジュリン断片Ｆ１＋２、およびｓＣ５ｂ９からなる群から選択される少なくとも１種のメンバーの濃度が前記補体の阻害剤の投与前には上昇している、項目８４に記載の方法。
（項目８６）
同じ種類の生体液の試料中の正常な濃度と比較して、β２Ｍ、ｓＣ５ｂ９、Ｃ５ａ、シスタチンＣ、クラスタリン、ＴＩＭＰ－１、およびＮＧＡＬのうちの１種または複数種の尿濃度が前記補体の阻害剤の投与前には上昇している、項目８４に記載の方法。
（項目８７）
前記被験体が、最初の急性ａＨＵＳ発現を経験している被験体である、項目５５から８３のいずれか一項に記載の方法。
（項目８８）
前記被験体が、ａＨＵＳを有さない健康な被験体と比較して、Ｄ－ダイマーの上昇およびＦＡＢＰ－１の上昇の一方または両方を有する、項目８７に記載の方法。
（項目８９）
少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質のそれぞれの前記生理的変化が前記阻害剤の最初の投与後２週間以内に起こる、項目５５または５６に記載の方法。
（項目９０）
少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質のそれぞれの前記生理的変化が前記阻害剤の長期にわたる投与を開始してから２ヶ月以内に起こる、項目５５または５６に記載の方法。
（項目９１）
前記被験体が、補体阻害剤を用いた処置を長期にわたって受けている、項目５５から９０のいずれか一項に記載の方法。
（項目９２）
前記阻害剤が小分子、ポリペプチド、ポリペプチド類似体、ペプチド模倣体、またはアプタマーである、項目５５から９１のいずれか一項に記載の方法。
（項目９３）
前記阻害剤が抗体または抗体の抗原結合性断片である、項目９２に記載の方法。
（項目９４）

前記抗体またはその抗原結合性断片が、ヒト化抗体、組換え抗体、ダイアボディ、キメラ化またはキメラ抗体、モノクローナル抗体、脱免疫化抗体、完全ヒト抗体、単鎖抗体、Ｆｖ断片、Ｆｄ断片、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、およびＦ（ａｂ’）$_2$断片からなる群から選択される、項目９３に記載の方法。

（項目９５）

前記抗体またはその抗原結合性断片が補体成分Ｃ５に結合し、Ｃ５が切断されて断片Ｃ５ａおよびＣ５ｂになるのを阻害する、項目９３または９４に記載の方法。

（項目９６）

前記抗体がエクリズマブである、項目９５に記載の方法。

（項目９７）

前記抗原結合性断片がパキセリズマブである、項目９５に記載の方法。

（項目９８）

前記阻害剤が、ＭＢ１２／２２、ＭＢ１２／２２－ＲＧＤ、ＡＲＣ１８７、ＡＲＣ１９０５、ＳＳＬ７、およびＯｍＣＩからなる群から選択される、項目９２に記載の方法。

（項目９９）

前記被験体がヒトであり、前記抗体を該ヒトに以下の投薬スケジュール：（ｉ）エクリズマブ少なくとも９００ｍｇを毎週、２週間またはそれ超の週間にわたって；および（ｉｉ）（ｉ）の後に、エクリズマブ少なくとも１２００ｍｇを少なくとも１２日毎に、の下で投与する、項目９５に記載の方法。

（項目１００）

前記被験体の体重が４０ｋｇ超であるかまたは４０ｋｇに等しい、項目９５に記載の方法。

（項目１０１）

前記抗体を前記被験体に少なくとも７週間にわたって以下のスケジュール：
少なくとも８００ｍｇの該抗体を週あたり１回、４週間連続して；
少なくとも８００ｍｇの該抗体を第５週の間に１回；および
少なくとも８００ｍｇの該抗体をその後、隔週で、
の下で投与する、項目１００に記載の方法。

（項目１０２）

前記抗体を前記被験体に少なくとも７週間にわたって以下のスケジュール：
少なくとも９００ｍｇの該抗体を週あたり１回、４週間連続して；
少なくとも１２００ｍｇの該抗体を第５週の間に１回；および
少なくとも１２００ｍｇの該抗体をその後、隔週で、
の下で投与する、項目１００に記載の方法。

（項目１０３）

前記被験体の体重が４０ｋｇ未満であるが、３０ｋｇ超であるかまたは３０ｋｇに等しい、項目９５に記載の方法。

（項目１０４）

前記抗体を前記患者に少なくとも５週間にわたって以下のスケジュール：
少なくとも５００ｍｇの該抗体を週あたり１回、２週間連続して；
少なくとも７００ｍｇの該抗体を第３週の間に１回；および
少なくとも７００ｍｇの該抗体をその後、隔週で、
の下で投与する、項目４３に記載の方法。

（項目１０５）

前記抗体を前記被験体に少なくとも５週間にわたって以下のスケジュール：
少なくとも６００ｍｇの該抗体を週あたり１回、２週間連続して；
少なくとも９００ｍｇの該抗体を第３週の間に１回；および
少なくとも９００ｍｇの該抗体をその後、隔週で、
の下で投与する、項目１０３に記載の方法。

（項目１０６）

前記被験体の体重が３０ｋｇ未満であるが、２０ｋｇ超であるかまたは２０ｋｇに等しい、項目９５に記載の方法。
（項目１０７）
前記抗体を前記被験体に少なくとも５週間にわたって以下のスケジュール：
少なくとも５００ｍｇの該抗体を週あたり１回、２週間連続して；
少なくとも５００ｍｇの該抗体を第３週の間に１回；および
少なくとも５００ｍｇの該抗体をその後、隔週で、
の下で投与する、項目１０６に記載の方法。
（項目１０８）
前記抗体を前記被験体に少なくとも５週間にわたって以下のスケジュール：
少なくとも６００ｍｇの該抗体を週あたり１回、２週間連続して；
少なくとも６００ｍｇの該抗体を第３週の間に１回；および
少なくとも６００ｍｇの該抗体をその後、隔週で、
の下で投与する、項目１０６に記載の方法。
（項目１０９）
前記被験体の体重が２０ｋｇ未満であるが、１０ｋｇ超であるかまたは１０ｋｇに等しい、項目９５に記載の方法。
（項目１１０）
前記抗体を前記被験体に少なくとも４週間にわたって以下のスケジュール：
少なくとも５００ｍｇの該抗体を週に１回、１週間にわたって；
少なくとも２００ｍｇの該抗体を第２週の間に１回；および
少なくとも２００ｍｇの該抗体をその後、隔週で、
の下で投与する、項目１０９に記載の方法。
（項目１１１）
前記抗体を前記被験体に少なくとも４週間にわたって以下のスケジュール：
少なくとも６００ｍｇの該抗体を週に１回、１週間にわたって；
少なくとも３００ｍｇの該抗体を第２週の間に１回；および
少なくとも３００ｍｇの該抗体をその後、隔週で、
の下で投与する、項目１０９に記載の方法。
（項目１１２）
前記被験体の体重が１０ｋｇ未満であるが、５ｋｇ超であるかまたは５ｋｇに等しい、項目１０５に記載の方法。
（項目１１３）
前記抗体を前記被験体に少なくとも５週間にわたって以下のスケジュール：
少なくとも２００ｍｇの該抗体を週あたり１回、１週間にわたって；
少なくとも２００ｍｇの該抗体を第２週の間に１回；および
少なくとも２００ｍｇの該抗体をその後、３週間毎に１回、
の下で投与する、項目１１２に記載の方法。
（項目１１４）
前記抗体を前記被験体に少なくとも５週間にわたって以下のスケジュール：
少なくとも３００ｍｇの該抗体を週あたり１回、１週間にわたって；
少なくとも３００ｍｇの該抗体を第２週の間に１回；および
少なくとも３００ｍｇの該抗体をその後、３週間毎に、
の下で投与する、項目１１２に記載の方法。
（項目１１５）
複数の結合作用物質を含むアレイであって、該複数の結合作用物質のそれぞれが該アレイ上に独特のアドレスを有し、該アレイが５００以下の独特のアドレスを含み、該複数の結合作用物質のそれぞれが異なる生物学的分析物タンパク質に結合し、該アレイが、表１に記載されている４種またはそれ超のタンパク質に結合する結合作用物質を含む、アレイ。

（項目１１６）
前記結合作用物質が、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、可溶性ＣＤ４０リガンド（ｓＣＤ４０Ｌ）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、ＩＣＡＭ－１、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－１２　ｐ７０、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、ＣＸＣＬ９、ＫＩＭ－１、ＩＬ－１８、血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）、ＩＬ－６、アルブミン、ＩＬ－８、およびＣＣＬ５からなる群から選択される４種またはそれ超のタンパク質に結合する、項目１１５に記載のアレイ。

（項目１１７）
タンパク質チップである、項目１１５または１１６に記載のアレイ。

（項目１１８）
前記アレイの各アドレスがアッセイプレートのウェルである、項目１１５または１１６に記載のアレイ。

（項目１１９）
少なくとも１０種の前記分析物タンパク質に結合する抗体を含む、項目１１５から１１８のいずれか一項に記載のアレイ。

（項目１２０）
少なくとも２０種の前記分析物タンパク質に結合する抗体を含む、項目１１５から１１８のいずれか一項に記載のアレイ。

（項目１２１）
２００以下の独特のアドレスを含む、項目１１５から１２０のいずれか一項に記載のアレイ。

（項目１２２）
１００以下の独特のアドレスを含む、項目１１５から１２０のいずれか一項に記載のアレイ。

（項目１２３）
５０以下の独特のアドレスを含む、項目１１５から１２０のいずれか一項に記載のアレイ。

（項目１２４）
２０以下の独特のアドレスを含む、項目１１５から１２０のいずれか一項に記載のアレイ。

（項目１２５）
前記結合作用物質が抗体またはその抗原結合性断片である、項目１１５から１２４のいずれか一項に記載のアレイ。

（項目１２６）
項目１１５から１２５のいずれか一項に記載のアレイを含む診断用キット。

（項目１２７）
（ａ）アッセイプレートおよび（ｂ）それぞれが異なる生物学的分析物に結合することが可能である少なくとも３種の結合作用物質を含む診断用キットであって、該分析物が、表１に記載されているａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質から選択される、診断用キット。

（項目１２８）
前記分析物が、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、可溶性ＣＤ４０リガンド（ｓＣＤ４０Ｌ）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、ＩＣＡＭ－１、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－１２　ｐ７０、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１

）、ＣＸＣＬ９、ＫＩＭ－１、ＩＬ－１８、血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）、ＩＬ－６、アルブミン、ＩＬ－８、およびＣＣＬ５からなる群から選択される、項目１２７に記載の診断用キット。

（項目１２９）

前記結合作用物質が抗体またはその抗原結合性断片である、項目１２７または１２８に記載の診断用キット。

（項目１３０）

被験体を、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）を有するかまたはａＨＵＳを発症するリスクがあると診断するための方法であって、被験体から得た生体液中の少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を決定するステップであって、該ａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質が、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、可溶性ＣＤ４０リガンド（ｓＣＤ４０Ｌ）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、ＩＣＡＭ－１、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－１２　ｐ７０、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、ＣＸＣＬ９、ＫＩＭ－１、ＩＬ－１８、血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）、ＩＬ－６、アルブミン、ＩＬ－８、およびＣＣＬ５からなる群から選択されるステップを含み、

補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、可溶性ＣＤ４０リガンド（ｓＣＤ４０Ｌ）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、ＩＣＡＭ－１、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－１２　ｐ７０、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、ＣＸＣＬ９、ＫＩＭ－１、ＩＬ－１８、血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）、ＩＬ－６、アルブミン、ＩＬ－８、およびＣＣＬ５のうちの少なくとも１種の濃度が、同じ種類の正常対照生体液中の濃度と比較して上昇していることにより、該被験体がａＨＵＳを有するかまたはａＨＵＳを発症するリスクがあることが示される、方法。

（項目１３１）

少なくとも５種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を決定する、項目１３０に記載の方法。

（項目１３２）

少なくとも１０種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を決定する、項目１３０に記載の方法。

（項目１３３）

前記生体液が血液である、項目１３０から１３２のいずれか一項に記載の方法。

（項目１３４）

前記生体液が血液画分である、項目１３０から１３２のいずれか一項に記載の方法。

（項目１３５）

前記血液画分が血漿または血清である、項目１３４に記載の方法。

（項目１３６）

前記生体液が尿である、項目１３０から１３２のいずれか一項に記載の方法。

（項目１３７）

２つまたはそれ超の種類の生体液において少なくとも１種のａＨＵＳ関連バイオマーカーの濃度を決定する、項目１３０から１３６のいずれか一項に記載の方法。

（項目１３８）

１種類の生体液中の少なくとも２種の前記ａＨＵＳバイオマーカータンパク質のうちの第１のタンパク質の濃度を決定し、第２の種類の体液中の少なくとも２種の該ａＨＵＳバイオマーカータンパク質のうちの第２のタンパク質の濃度を決定する、項目１３０から１

３７のいずれか一項に記載の方法。
（項目１３９）
被験体が最初の急性非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）発現を経験しているかどうかを決定するための方法であって、該被験体由来の生体液中のＤ－ダイマーの濃度および脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）の濃度の一方または両方を決定するステップを含み、ｉ）該Ｄ－ダイマー濃度が同じ種類の正常対照生体液中のＤ－ダイマーの濃度と比較して上昇していること、ｉｉ）該ＦＡＢＰ－１濃度が同じ種類の正常対照生体液中のＦＡＢＰ－１の濃度と比較して上昇していること、またはｉｉｉ）ｉとｉｉの両方により、該被験体が最初の急性ａＨＵＳ発現を経験していることが示される、方法。
（項目１４０）
前記被験体がヒトである、項目１３９に記載の方法。
（項目１４１）
前記被験体から得た血漿の試料中のＤ－ダイマーの濃度を測定する、項目１３９または１４０に記載の方法。
（項目１４２）
前記被験体から得た尿の試料中のＦＡＢＰ－１の濃度を測定する、項目１３９または１４０に記載の方法。
（項目１４３）
非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）を処置するための方法であって、ａＨＵＳを有するか、ａＨＵＳを有する疑いがあるか、またはａＨＵＳを発症するリスクがある被験体に、治療有効量の補体の阻害剤および治療有効量の：（ｉ）抗凝固剤、（ｉｉ）線維素溶解剤；（ｉｉｉ）抗炎症剤；または（ｉｖ）ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＣＸＣＬ－９、ＩＬ－１８、またはＶＥＧＦの阻害剤を投与するステップを含む方法。
（項目１４４）
前記被験体がヒトである、項目１４３に記載の方法。
（項目１４５）
前記補体の阻害剤が抗Ｃ５抗体またはそのＣ５結合性断片である、項目１４３または１４４に記載の方法。
（項目１４６）
前記抗Ｃ５抗体がエクリズマブである、項目１４５に記載の方法。
（項目１４７）
所定の投薬スケジュールの下で補体阻害剤を用いた処置を受けたａＨＵＳ患者が、（ｉ）異なる補体阻害剤を用いた処置または（ｉｉ）同じ補体阻害剤を異なる投薬スケジュールの下で用いた処置を必要とするかどうかを決定するための方法であって、
（Ａ）該ａＨＵＳ患者が該所定の投薬スケジュールの下で該補体阻害剤を用いた処置に応答するかどうかを決定するステップであって、該被験体から得た生体液中の少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度および活性の一方または両方を決定することを含み、該ａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質が、ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－６、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、ｄ－ダイマー、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、アルブミン、ＣＸＣＬ９、ＫＩＭ－１、およびＣＣＬ５からなる群から選択され、
（ａ）ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－６、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、ｄ－ダイマー、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、アルブミン、ＣＸＣＬ９、およびＫＩＭ－１のうちの少なくとも１種の濃度が、該阻害剤を用い

た処置の前に該被験体から得た同じ種類の生体液の試料中の濃度と比較して低下すること、または（ｂ）ＣＣＬ５の濃度が、該阻害剤を用いた処置の前に該被験体から得た同じ種類の生体液の試料中の濃度と比較して上昇することにより、該被験体が該阻害剤を用いた処置に応答することが示されるステップ、ならびに
（Ｂ）該患者が該補体阻害剤を用いた処置に応答しない場合、該患者に、異なる補体阻害剤を投与するか、または同じ該補体阻害剤を該所定の投薬スケジュールと比較して高用量または高頻度の投薬スケジュールで投与するステップ
を含む方法。
（項目１４８）
被験体における少なくとも１種の非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）関連バイオマーカータンパク質の濃度および活性レベルの一方または両方を評価するための方法であって、該被験体から得た生体液において、該生体液中の少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を測定するステップであって、該ａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質が、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、可溶性ＣＤ４０リガンド（ｓＣＤ４０Ｌ）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、ＩＣＡＭ－１、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－１２　ｐ７０、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、ＣＸＣＬ９、ＫＩＭ－１、ＩＬ－１８、血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）、ＩＬ－６、アルブミン、ＩＬ－８、およびＣＣＬ５からなる群から選択されるステップを含む方法。
（項目１４９）
前記Ｂ因子のタンパク質分解断片が断片Ｂａである、項目１から１１４、項目１３０から１３８、および項目１４７のいずれか一項に記載の方法。
（項目１５０）
前記Ｂ因子のタンパク質分解断片が断片Ｂａである、項目１１５から１２５のいずれか一項に記載のアレイ。
（項目１５１）
前記Ｂ因子のタンパク質分解断片が断片Ｂａである、項目１２６から１２９のいずれか一項に記載の診断用キット。
（項目１５２）
患者を、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）を有すると診断するための方法であって、
（ｉ）ａＨＵＳを有する疑いがあるまたはａＨＵＳを発症するリスクがある患者から得た生体試料において、Ｂ因子のタンパク質分解断片、Ｃ５ａ、可溶性Ｃ５ｂ－９（ｓＣ５ｂ－９）、可溶性ＴＮＦＲ１（ｓＴＮＦＲ１）、可溶性ＶＣＡＭ－１（ｓＶＣＡＭ－１）、トロンボモジュリン、プロトロンビン断片１および２（Ｆ１＋２）、Ｄ－ダイマー、クラスタリン、ＴＩＭＰ－１、ＦＡＢＰ－１、ベータ２ミクログロブリン（ｂ２ｍ）、およびシスタチン－Ｃからなる群から選択される少なくとも２種のａＨＵＳ関連バイオマーカーのそれぞれの濃度を測定するステップ、ならびに
（ｉｉ）ａＨＵＳ関連バイオマーカーのうちの少なくとも２種の濃度が同じ少なくとも２種のバイオマーカーの正常対照濃度と比較して上昇している場合に、患者がａＨＵＳを有すると診断するステップ
を含む方法。
（項目１５３）
少なくとも２種の前記ａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質を、イムノアッセイを使用して測定する、項目１５２に記載の方法。
（項目１５４）
前記イムノアッセイが酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）またはラジオイムノア

ッセイ（ＲＩＡ）である、項目１５３に記載の方法。
（項目１５５）
少なくとも３種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を決定する、項目１５２から１５４のいずれか一項に記載の方法。
（項目１５６）
少なくとも５種のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度を決定する、項目１５２から１５４のいずれか一項に記載の方法。
（項目１５７）
前記生体液が血液である、項目１５２から１５６のいずれか一項に記載の方法。
（項目１５８）
前記生体液が血液画分である、項目１５２から１５６のいずれか一項に記載の方法。
（項目１５９）
前記血液画分が血漿または血清である、項目１５８に記載の方法。
（項目１６０）
前記生体液が尿である、項目１５２から１５６のいずれか一項に記載の方法。
（項目１６１）
２つまたはそれ超の種類の生体液において少なくとも１種のａＨＵＳ関連バイオマーカーの濃度を測定する、項目１５２から１６０のいずれか一項に記載の方法。
（項目１６２）
少なくとも２種の前記ａＨＵＳバイオマーカータンパク質のうちの第１のタンパク質の濃度を１種類の生体液において測定し、少なくとも２種の該ａＨＵＳバイオマーカータンパク質のうちの第２のタンパク質の濃度を第２の種類の体液において測定する、項目１５２から１６１のいずれか一項に記載の方法。
（項目１６３）
前記Ｂ因子のタンパク質分解断片の濃度を測定する、項目１５２から１６２のいずれか一項に記載の方法。
（項目１６４）
前記Ｂ因子のタンパク質分解断片が断片Ｂａである、項目１６３に記載の方法。
（項目１６５）
前記生体試料が血漿試料である、項目１６４に記載の方法。
（項目１６６）
Ｂａの正常対照濃度が１０００ｎｇ／ｍＬ未満である、項目１６５に記載の方法。
（項目１６７）
Ｂａの正常対照濃度が６００ｎｇ／ｍＬ未満である、項目１６５に記載の方法。
（項目１６８）
Ｂａの正常対照濃度が３００ｎｇ／ｍＬから６００ｎｇ／ｍＬの間である、項目１６５に記載の方法。
（項目１６９）
前記生体試料中のＢａの濃度がＢａの正常対照濃度よりも少なくとも２倍高いときに該生体試料中のＢａの濃度が上昇しているとみなされる、項目１６４から１６８のいずれか一項に記載の方法。
（項目１７０）
前記生体試料中のＢａの濃度がＢａの正常対照濃度よりも少なくとも５倍高いときに該生体試料中のＢａの濃度が上昇しているとみなされる、項目１６４から１６８のいずれか一項に記載の方法。
（項目１７１）
前記生体試料中のＢａの濃度が少なくとも１５００ｎｇ／ｍＬであるときに該生体試料中のＢａの濃度が上昇しているとみなされる、項目１６４から１６８のいずれか一項に記載の方法。
（項目１７２）

前記生体試料中のＢａの濃度が少なくとも２５００ｎｇ／ｍＬであるときに該生体試料中のＢａの濃度が上昇しているとみなされる、項目１６４から１６８のいずれか一項に記載の方法。
（項目１７３）
Ｃ５ａの濃度を測定する、項目１５２から１６２のいずれか一項に記載の方法。
（項目１７４）
前記生体試料が尿試料である、項目１７３に記載の方法。
（項目１７５）
Ｃ５ａの正常対照濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり２ｎｇ未満である、項目１７４に記載の方法。
（項目１７６）
Ｃ５ａの正常対照濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり１ｎｇ未満である、項目１７４に記載の方法。
（項目１７７）
Ｃ５ａの正常対照濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり０ｎｇから０．７ｎｇの間である、項目１７４に記載の方法。
（項目１７８）
前記生体試料中のＣ５ａの濃度がＣ５ａの正常対照濃度よりも少なくとも２倍高いときに該生体試料中のＣ５ａの濃度が上昇しているとみなされる、項目１７３から１７７のいずれか一項に記載の方法。
（項目１７９）
前記生体試料中のＣ５ａの濃度がＣ５ａの正常対照濃度よりも少なくとも１０倍高いときに該生体試料中のＣ５ａの濃度が上昇しているとみなされる、項目１７３から１７７のいずれか一項に記載の方法。
（項目１８０）
前記生体試料中のＣ５ａの濃度がＣ５ａの正常対照濃度よりも少なくとも４０倍高いときに該生体試料中のＣ５ａの濃度が上昇しているとみなされる、項目１７３から１７７のいずれか一項に記載の方法。
（項目１８１）
前記生体試料中のＣ５ａの濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも５ｎｇであるときに該生体試料中のＣ５ａの濃度が上昇しているとみなされる、項目１７４から１７７のいずれか一項に記載の方法。
（項目１８２）
前記生体試料中のＣ５ａの濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも９ｎｇであるときに該生体試料中のＣ５ａの濃度が上昇しているとみなされる、項目１７４から１７７のいずれか一項に記載の方法。
（項目１８３）
ｓＣ５ｂ－９の濃度を測定する、項目１５２から１６２のいずれか一項に記載の方法。
（項目１８４）
前記生体試料が尿試料である、項目１８３に記載の方法。
（項目１８５）
ｓＣ５ｂ－９の正常対照濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり２ｎｇ未満である、項目１８４に記載の方法。
（項目１８６）
ｓＣ５ｂ－９の正常対照濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり１ｎｇ未満である、項目１８４に記載の方法。
（項目１８７）
ｓＣ５ｂ－９の正常対照濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり０ｎｇから０．６ｎｇの間である、項目１８４に記載の方法。
（項目１８８）

前記生体試料中のｓＣ５ｂ－９の濃度がｓＣ５ｂ－９の正常対照濃度よりも少なくとも１０倍高いときに該生体試料中のｓＣ５ｂ－９の濃度が上昇しているとみなされる、項目１８３から１８７のいずれか一項に記載の方法。

（項目１８９）

前記生体試料中のｓＣ５ｂ－９の濃度がｓＣ５ｂ－９の正常対照濃度よりも少なくとも５０倍高いときに該生体試料中のｓＣ５ｂ－９の濃度が上昇しているとみなされる、項目１８３から１８７のいずれか一項に記載の方法。

（項目１９０）

前記生体試料中のｓＣ５ｂ－９の濃度がｓＣ５ｂ－９の正常対照濃度よりも少なくとも１００倍高いときに該生体試料中のｓＣ５ｂ－９の濃度が上昇しているとみなされる、項目１８３から１８７のいずれか一項に記載の方法。

（項目１９１）

前記生体試料中のｓＣ５ｂ－９の濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも２０ｎｇであるときに該生体試料中のｓＣ５ｂ－９の濃度が上昇しているとみなされる、項目１８４から１８７のいずれか一項に記載の方法。

（項目１９２）

前記生体試料中のｓＣ５ｂ－９の濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも３０ｎｇであるときに該生体試料中のｓＣ５ｂ－９の濃度が上昇しているとみなされる、項目１８４から１８７のいずれか一項に記載の方法。

（項目１９３）

ｓＴＮＦＲ１の濃度を測定する、項目１５２から１６２のいずれか一項に記載の方法。

（項目１９４）

前記生体試料が血清試料である、項目１９３に記載の方法。

（項目１９５）

ｓＴＮＦＲ１の正常対照濃度が２０００ｐｇ／ｍＬ未満である、項目１９４に記載の方法。

（項目１９６）

ｓＴＮＦＲ１の正常対照濃度が１５００ｐｇ／ｍＬ未満である、項目１９４に記載の方法。

（項目１９７）

ｓＴＮＦＲ１の正常対照濃度が４００ｐｇ／ｍＬから１５００ｐｇ／ｍＬの間である、項目１９４に記載の方法。

（項目１９８）

前記生体試料中のｓＴＮＦＲ１の濃度がｓＴＮＦＲ１の正常対照濃度よりも少なくとも２倍高いときに該生体試料中のｓＴＮＦＲ１の濃度が上昇しているとみなされる、項目１９３から１９７のいずれか一項に記載の方法。

（項目１９９）

前記生体試料中のｓＴＮＦＲ１の濃度がｓＴＮＦＲ１の正常対照濃度よりも少なくとも５倍高いときに該生体試料中のｓＴＮＦＲ１の濃度が上昇しているとみなされる、項目１９３から１９７のいずれか一項に記載の方法。

（項目２００）

前記生体試料中のｓＴＮＦＲ１の濃度がｓＴＮＦＲ１の正常対照濃度よりも少なくとも１５倍高いときに該生体試料中のｓＴＮＦＲ１の濃度が上昇しているとみなされる、項目１９３から１９７のいずれか一項に記載の方法。

（項目２０１）

前記生体試料中のｓＴＮＦＲ１の濃度が少なくとも１０，０００ｐｇ／ｍＬであるときに該生体試料中のｓＴＮＦＲ１の濃度が上昇しているとみなされる、項目１９４から１９７のいずれか一項に記載の方法。

（項目２０２）

前記生体試料中のｓＴＮＦＲ１の濃度が少なくとも１５，０００ｐｇ／ｍＬであるとき

に該生体試料中のｓＴＮＦＲ１の濃度が上昇しているとみなされる、項目１９４から１９７のいずれか一項に記載の方法。

（項目２０３）

ｓＶＣＡＭ－１の濃度を測定する、項目１５２から１６２のいずれか一項に記載の方法。

（項目２０４）

前記生体試料が血清試料である、項目２０３に記載の方法。

（項目２０５）

ｓＶＣＡＭ－１の正常対照濃度が５００ｎｇ／ｍＬ未満である、項目２０４に記載の方法。

（項目２０６）

ｓＶＣＡＭ－１の正常対照濃度が３００ｎｇ／ｍＬ未満である、項目２０４に記載の方法。

（項目２０７）

ｓＶＣＡＭ－１の正常対照濃度が１００ｎｇ／ｍＬから５００ｎｇ／ｍＬの間である、項目２０４に記載の方法。

（項目２０８）

前記生体試料中のｓＶＣＡＭ－１の濃度がｓＶＣＡＭ－１の正常対照濃度よりも少なくとも１０％高いときに該生体試料中のｓＶＣＡＭ－１の濃度が上昇しているとみなされる、項目２０３から２０７のいずれか一項に記載の方法。

（項目２０９）

前記生体試料中のｓＶＣＡＭ－１の濃度がｓＶＣＡＭ－１の正常対照濃度よりも少なくとも３０％高いときに該生体試料中のｓＶＣＡＭ－１の濃度が上昇しているとみなされる、項目２０３から２０７のいずれか一項に記載の方法。

（項目２１０）

前記生体試料中のｓＶＣＡＭ－１の濃度がｓＶＣＡＭ－１の正常対照濃度よりも少なくとも５０％高いときに該生体試料中のｓＶＣＡＭ－１の濃度が上昇しているとみなされる、項目２０３から２０７のいずれか一項に記載の方法。

（項目２１１）

前記生体試料中のｓＶＣＡＭ－１の濃度が少なくとも６００ｎｇ／ｍＬであるときに該生体試料中のｓＶＣＡＭ－１の濃度が上昇しているとみなされる、項目２０４から２０７のいずれか一項に記載の方法。

（項目２１２）

前記生体試料中のｓＶＣＡＭ－１の濃度が少なくとも６５０ｎｇ／ｍＬであるときに該生体試料中のｓＶＣＡＭ－１の濃度が上昇しているとみなされる、項目２０４から２０７のいずれか一項に記載の方法。

（項目２１３）

トロンボモジュリンの濃度を測定する、項目１５２から１６２のいずれか一項に記載の方法。

（項目２１４）

前記生体試料が血漿試料である、項目２１３に記載の方法。

（項目２１５）

トロンボモジュリンの正常対照濃度が５ｎｇ／ｍＬ未満である、項目２１４に記載の方法。

（項目２１６）

トロンボモジュリンの正常対照濃度が３ｎｇ／ｍＬ未満である、項目２１４に記載の方法。

（項目２１７）

トロンボモジュリンの正常対照濃度が２ｎｇ／ｍＬから６ｎｇ／ｍＬの間である、項目２１４に記載の方法。

（項目２１８）
前記生体試料中のトロンボモジュリンの濃度がトロンボモジュリンの正常対照濃度よりも少なくとも１０％高いときに該生体試料中のトロンボモジュリンの濃度が上昇しているとみなされる、項目２１３から２１７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２１９）
前記生体試料中のトロンボモジュリンの濃度がトロンボモジュリンの正常対照濃度よりも少なくとも３０％高いときに該生体試料中のトロンボモジュリンの濃度が上昇しているとみなされる、項目２１３から２１７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２２０）
前記生体試料中のトロンボモジュリンの濃度がトロンボモジュリンの正常対照濃度よりも少なくとも５０％高いときに該生体試料中のトロンボモジュリンの濃度が上昇しているとみなされる、項目２１３から２１７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２２１）
前記生体試料中のトロンボモジュリンの濃度が少なくとも８ｎｇ／ｍＬであるときに該生体試料中のトロンボモジュリンの濃度が上昇しているとみなされる、項目２１４から２１７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２２２）
前記生体試料中のトロンボモジュリンの濃度が少なくとも１０ｎｇ／ｍＬであるときに該生体試料中のトロンボモジュリンの濃度が上昇しているとみなされる、項目２１４から２１７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２２３）
Ｆ１＋２の濃度を測定する、項目１５２から１６２のいずれか一項に記載の方法。
（項目２２４）
前記生体試料が血漿試料である、項目２２３に記載の方法。
（項目２２５）
Ｆ１＋２の正常対照濃度が４００ｐｍｏｌ／Ｌ未満である、項目２２４に記載の方法。
（項目２２６）
Ｆ１＋２の正常対照濃度が３００ｐｍｏｌ／Ｌ未満である、項目２２４に記載の方法。
（項目２２７）
Ｆ１＋２の正常対照濃度が５０ｐｍｏｌ／Ｌから４００ｐｍｏｌ／Ｌの間である、項目２２４に記載の方法。
（項目２２８）
前記生体試料中のＦ１＋２の濃度がＦ１＋２の正常対照濃度よりも少なくとも３０％高いときに該生体試料中のＦ１＋２の濃度が上昇しているとみなされる、項目２２３から２２７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２２９）
前記生体試料中のＦ１＋２の濃度がＦ１＋２の正常対照濃度よりも少なくとも５０％高いときに該生体試料中のＦ１＋２の濃度が上昇しているとみなされる、項目２２３から２２７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２３０）
前記生体試料中のＦ１＋２の濃度がＦ１＋２の正常対照濃度よりも少なくとも１００％高いときに該生体試料中のＦ１＋２の濃度が上昇しているとみなされる、項目２２３から２２７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２３１）
前記生体試料中のＦ１＋２の濃度が少なくとも９００ｐｍｏｌ／Ｌであるときに該生体試料中のＦ１＋２の濃度が上昇しているとみなされる、項目２２４から２２７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２３２）
前記生体試料中のＦ１＋２の濃度が少なくとも１０００ｐｍｏｌ／Ｌであるときに該生体試料中のＦ１＋２の濃度が上昇しているとみなされる、項目２２４から２２７のいずれ

か一項に記載の方法。
（項目２３３）
Ｄ－ダイマーの濃度を測定する、項目１５２から１６２のいずれか一項に記載の方法。
（項目２３４）
前記生体試料が血漿試料である、項目２３３に記載の方法。
（項目２３５）
Ｄ－ダイマーの正常対照濃度が５００μｇ／Ｌ未満である、項目２３４に記載の方法。
（項目２３６）
Ｄ－ダイマーの正常対照濃度が４００μｇ／Ｌ未満である、項目２３４に記載の方法。
（項目２３７）
Ｄ－ダイマーの正常対照濃度が１００μｇ／Ｌから５００μｇ／Ｌの間である、項目２３４に記載の方法。
（項目２３８）
前記生体試料中のＤ－ダイマーの濃度がＤ－ダイマーの正常対照濃度よりも少なくとも２倍高いときに該生体試料中のＤ－ダイマーの濃度が上昇しているとみなされる、項目２３３から２３７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２３９）
前記生体試料中のＤ－ダイマーの濃度がＤ－ダイマーの正常対照濃度よりも少なくとも５倍高いときに該生体試料中のＤ－ダイマーの濃度が上昇しているとみなされる、項目２３３から２３７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２４０）
前記生体試料中のＤ－ダイマーの濃度がＤ－ダイマーの正常対照濃度よりも少なくとも１０倍高いときに該生体試料中のＤ－ダイマーの濃度が上昇しているとみなされる、項目２３３から２３７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２４１）
前記生体試料中のＤ－ダイマーの濃度が少なくとも１５００μｇ／Ｌであるときに該生体試料中のＤ－ダイマーの濃度が上昇しているとみなされる、項目２３４から２３７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２４２）
前記生体試料中のＤ－ダイマーの濃度が少なくとも２５００μｇ／Ｌであるときに該生体試料中のＤ－ダイマーの濃度が上昇しているとみなされる、項目２３４から２３７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２４３）
クラスタリンの濃度を測定する、項目１５２から１６２のいずれか一項に記載の方法。
（項目２４４）
前記生体試料が尿試料である、項目２４３に記載の方法。
（項目２４５）
クラスタリンの正常対照濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり５００ｎｇ未満である、項目２４４に記載の方法。
（項目２４６）
クラスタリンの正常対照濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり４００ｎｇ未満である、項目２４４に記載の方法。
（項目２４７）
クラスタリンの正常対照濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり０ｎｇから５００ｎｇの間である、項目２４４に記載の方法。
（項目２４８）
前記生体試料中のクラスタリンの濃度がクラスタリンの正常対照濃度よりも少なくとも２倍高いときに該生体試料中のクラスタリンの濃度が上昇しているとみなされる、項目２４３から２４７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２４９）

前記生体試料中のクラスタリンの濃度がクラスタリンの正常対照濃度よりも少なくとも５倍高いときに該生体試料中のクラスタリンの濃度が上昇しているとみなされる、項目２４３から２４７のいずれか一項に記載の方法。

（項目２５０）

前記生体試料中のクラスタリンの濃度がクラスタリンの正常対照濃度よりも少なくとも１０倍高いときに該生体試料中のクラスタリンの濃度が上昇しているとみなされる、項目２４３から２４７のいずれか一項に記載の方法。

（項目２５１）

前記生体試料中のクラスタリンの濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも９００ｎｇであるときに該生体試料中のクラスタリンの濃度が上昇しているとみなされる、項目２４４から２４７のいずれか一項に記載の方法。

（項目２５２）

前記生体試料中のクラスタリンの濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも１２００ｎｇであるときに該生体試料中のクラスタリンの濃度が上昇しているとみなされる、項目２４４から２４７のいずれか一項に記載の方法。

（項目２５３）

ＴＩＭＰ－１の濃度を測定する、項目１５２から１６２のいずれか一項に記載の方法。

（項目２５４）

前記生体試料が血漿試料である、項目２５３に記載の方法。

（項目２５５）

ＴＩＭＰ－１の正常対照濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり１０ｎｇ未満である、項目２５４に記載の方法。

（項目２５６）

ＴＩＭＰ－１の正常対照濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり５ｎｇ未満である、項目２５４に記載の方法。

（項目２５７）

ＴＩＭＰ－１の正常対照濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり０ｎｇから１０ｎｇの間である、項目２５４に記載の方法。

（項目２５８）

前記生体試料中のＴＩＭＰ－１の濃度がＴＩＭＰ－１の正常対照濃度よりも少なくとも２倍高いときに該生体試料中のＴＩＭＰ－１の濃度が上昇しているとみなされる、項目２５３から２５７のいずれか一項に記載の方法。

（項目２５９）

前記生体試料中のＴＩＭＰ－１の濃度がＴＩＭＰ－１の正常対照濃度よりも少なくとも１０倍高いときに該生体試料中のＴＩＭＰ－１の濃度が上昇しているとみなされる、項目２５３から２５７のいずれか一項に記載の方法。

（項目２６０）

前記生体試料中のＴＩＭＰ－１の濃度がＴＩＭＰ－１の正常対照濃度よりも少なくとも２０倍高いときに該生体試料中のＴＩＭＰ－１の濃度が上昇しているとみなされる、項目２５３から２５７のいずれか一項に記載の方法。

（項目２６１）

前記生体試料中のＴＩＭＰ－１の濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも１５ｎｇであるときに該生体試料中のＴＩＭＰ－１の濃度が上昇しているとみなされる、項目２５４から２５７のいずれか一項に記載の方法。

（項目２６２）

前記生体試料中のＴＩＭＰ－１の濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも２０ｎｇであるときに該生体試料中のＴＩＭＰ－１の濃度が上昇しているとみなされる、項目２５４から２５７のいずれか一項に記載の方法。

（項目２６３）

ＦＡＢＰ－１の濃度を測定する、項目１５２から１６２のいずれか一項に記載の方法。

（項目２６４）
前記生体試料が血漿試料である、項目２６３に記載の方法。
（項目２６５）
ＦＡＢＰ－１の正常対照濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり２０ｎｇ未満である、項目２６４に記載の方法。
（項目２６６）
ＦＡＢＰ－１の正常対照濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり１５ｎｇ未満である、項目２６４に記載の方法。
（項目２６７）
ＦＡＢＰ－１の正常対照濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり０ｎｇから２０ｎｇの間である、項目２６４に記載の方法。
（項目２６８）
前記生体試料中のＦＡＢＰ－１の濃度がＦＡＢＰ－１の正常対照濃度よりも少なくとも２倍高いときに該生体試料中のＦＡＢＰ－１の濃度が上昇しているとみなされる、項目２６３から２６７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２６９）
前記生体試料中のＦＡＢＰ－１の濃度がＦＡＢＰ－１の正常対照濃度よりも少なくとも１０倍高いときに該生体試料中のＦＡＢＰ－１の濃度が上昇しているとみなされる、項目２６３から２６７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２７０）
前記生体試料中のＦＡＢＰ－１の濃度がＦＡＢＰ－１の正常対照濃度よりも少なくとも２０倍高いときに該生体試料中のＦＡＢＰ－１の濃度が上昇しているとみなされる、項目２６３から２６７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２７１）
前記生体試料中のＦＡＢＰ－１の濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも４０ｎｇであるときに該生体試料中のＦＡＢＰ－１の濃度が上昇しているとみなされる、項目２６４から２６７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２７２）
前記生体試料中のＦＡＢＰ－１の濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも５０ｎｇであるときに該生体試料中のＦＡＢＰ－１の濃度が上昇しているとみなされる、項目２６４から２６７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２７３）
β２ｍの濃度を測定する、項目１５２から１６２のいずれか一項に記載の方法。
（項目２７４）
前記生体試料が血漿試料である、項目２７３に記載の方法。
（項目２７５）
β２ｍの正常対照濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり５μｇ未満である、項目２７４に記載の方法。
（項目２７６）
β２ｍの正常対照濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり３μｇ未満である、項目２７４に記載の方法。
（項目２７７）
β２ｍの正常対照濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり０μｇから５μｇの間である、項目２７４に記載の方法。
（項目２７８）
前記生体試料中のβ２ｍの濃度がβ２ｍの正常対照濃度よりも少なくとも２倍高いときに該生体試料中のβ２ｍの濃度が上昇しているとみなされる、項目２７３から２７７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２７９）
前記生体試料中のβ２ｍの濃度がβ２ｍの正常対照濃度よりも少なくとも１０倍高いと

きに該生体試料中のβ２ｍの濃度が上昇しているとみなされる、項目２７３から２７７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２８０）
前記生体試料中のβ２ｍの濃度がβ２ｍの正常対照濃度よりも少なくとも２０倍高いときに該生体試料中のβ２ｍの濃度が上昇しているとみなされる、項目２７３から２７７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２８１）
前記生体試料中のβ２ｍの濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも１５μｇであるときに該生体試料中のβ２ｍの濃度が上昇しているとみなされる、項目２７４から２７７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２８２）
前記生体試料中のβ２ｍの濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも２０μｇであるときに該生体試料中のβ２ｍの濃度が上昇しているとみなされる、項目２７４から２７７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２８３）
シスタチン－Ｃの濃度を測定する、項目１５２から１６２のいずれか一項に記載の方法。
（項目２８４）
前記生体試料が血漿試料である、項目２８３に記載の方法。
（項目２８５）
シスタチン－Ｃの正常対照濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり４００ｎｇ未満である、項目２８４に記載の方法。
（項目２８６）
シスタチン－Ｃの正常対照濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり３００ｎｇ未満である、項目２８４に記載の方法。
（項目２８７）
シスタチン－Ｃの正常対照濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり０ｎｇから４００ｎｇの間である、項目２８４に記載の方法。
（項目２８８）
前記生体試料中のシスタチン－Ｃの濃度がシスタチン－Ｃの正常対照濃度よりも少なくとも２倍高いときに該生体試料中のシスタチン－Ｃの濃度が上昇しているとみなされる、項目２８３から２８７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２８９）
前記生体試料中のシスタチン－Ｃの濃度がシスタチン－Ｃの正常対照濃度よりも少なくとも１０倍高いときに該生体試料中のシスタチン－Ｃの濃度が上昇しているとみなされる、項目２８３から２８７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２９０）
前記生体試料中のシスタチン－Ｃの濃度がシスタチン－Ｃの正常対照濃度よりも少なくとも２０倍高いときに該生体試料中のシスタチン－Ｃの濃度が上昇しているとみなされる、項目２８３から２８７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２９１）
前記生体試料中のシスタチン－Ｃの濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも９００ｎｇであるときに該生体試料中のシスタチン－Ｃの濃度が上昇しているとみなされる、項目２８４から２８７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２９２）
前記生体試料中のシスタチン－Ｃの濃度が尿中クレアチニンｍｇあたり少なくとも１２００ｎｇであるときに該生体試料中のシスタチン－Ｃの濃度が上昇しているとみなされる、項目２８４から２８７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２９３）
Ｂ因子のタンパク質分解断片、Ｃ５ａおよびｓＣ５ｂ－９のうちの２種またはそれ超の

濃度を測定する、項目１５２から１６２のいずれか一項に記載の方法。
（項目２９４）
Ｃ５ａおよびｓＣ５ｂ－９の濃度を測定する、項目１５２から１６２のいずれか一項に記載の方法。
（項目２９５）
ｓＶＣＡＭ－１およびトロンボモジュリンの濃度を測定する、項目１５２から１６２のいずれか一項に記載の方法。
（項目２９６）
Ｆ１＋２およびＤ－ダイマーの濃度を測定する、項目１５２から１６２のいずれか一項に記載の方法。
（項目２９７）
クラスタリン、ＴＩＭＰ－１、β２ｍ、ＦＡＢＰ－１、およびシスタチン－Ｃのうちの２種またはそれ超の濃度を測定する、項目１５２から１６２のいずれか一項に記載の方法。

【図面の簡単な説明】
【０１２２】
【図１Ａ】図１Ａは、エクリズマブを用いた処置前のａＨＵＳ患者（Ｐｒｅ－Ｔｘ）の尿とエクリズマブを用いた処置を開始した後の種々の週におけるａＨＵＳ患者の尿の両方におけるＣ５ａの濃度（尿中クレアチンｍｇあたりのｎｇで）を示すドットプロットである。正常な、健康な個体（ＮＯＲＭ）由来の尿における尿中Ｃ５ａ濃度も測定した。
【図１Ｂ】図１Ｂは、エクリズマブを用いた処置前のａＨＵＳ患者（Ｐｒｅ－Ｔｘ）の尿とエクリズマブを用いた処置を開始した後の種々の週におけるａＨＵＳ患者の尿の両方におけるｓＣ５ｂ－９の濃度（尿中クレアチンｍｇあたりのｎｇで）を示すドットプロットである。正常な、健康な個体（ＮＯＲＭ）由来の尿における尿中Ｃ５ｂ９濃度も測定した。
【図１Ｃ】図１Ｃは、エクリズマブを用いた処置前のａＨＵＳ患者（Ｐｒｅ－Ｔｘ）の血漿とエクリズマブを用いた処置を開始した後の種々の週におけるａＨＵＳ患者の血漿の両方における補体成分Ｂａの濃度（ｎｇ／ｍＬで）を示すドットプロットである。正常な、健康な個体（正常）由来の血漿におけるＢａの濃度も測定した。
【図１Ｄ】図１Ｄは、エクリズマブを用いた処置を開始した後のａＨＵＳ患者（Ｎ＝２６）における経時的な尿中Ｃ５ａレベルの平均百分率（％）低下（Ｙ軸）を示す棒グラフである。ｘ軸は、処置開始後の評価のためのａＨＵＳ患者の来診の週を示し、例えば、Ｖ３は、処置開始後第３週における評価のための患者の来診である。
【図１Ｅ】図１Ｅは、エクリズマブを用いた処置を開始した後のａＨＵＳ患者（Ｎ＝２３）における経時的な尿中ｓＣ５ｂ－９レベルの平均百分率（％）低下（Ｙ軸）を示す棒グラフである。ｘ軸は、処置開始後の評価のためのａＨＵＳ患者の来診の週を示し、例えば、Ｖ３は、処置開始後第３週における評価のための患者の来診である。
【図１Ｆ】図１Ｆは、エクリズマブを用いた処置を開始した後のａＨＵＳ患者（Ｎ＝３５）における経時的な血漿中Ｂａレベルの平均百分率（％）低下（Ｙ軸）を示す棒グラフである。ｘ軸は、処置開始後の評価のためのａＨＵＳ患者の来診の週を示し、例えば、Ｖ３は、処置開始後第３週における評価のための患者の来診である。
【図２Ａ－２Ｃ】図２Ａ～２Ｃは、ベースライン（エクリズマブを用いた処置前）およびエクリズマブを用いた処置を開始した後の種々の週における、尿中Ｃ５ａ（図２Ａ）、尿中ｓＣ５ｂ９（図２Ｂ）、および血漿Ｂａ（図２Ｃ）の濃度が正常化したａＨＵＳ患者の百分率を示す棒グラフである。
【図３Ａ】図３Ａは、エクリズマブを用いた処置前のａＨＵＳ患者（Ｐｒｅ－Ｔｘ）の血漿とエクリズマブを用いた処置を開始した後の種々の週におけるａＨＵＳ患者の血漿の両方におけるプロトロンビン断片１＋２の濃度（ｐｍｏｌ／Ｌで）を示すドットプロットである。正常な、健康な個体（正常）由来の血漿における血漿Ｆ１＋２濃度も測定した。

【図３Ｂ】図３Ｂは、エクリズマブを用いた処置前のａＨＵＳ患者（Ｐｒｅ－Ｔｘ）の血漿とエクリズマブを用いた処置を開始した後の種々の週におけるａＨＵＳ患者の血漿の両方におけるＤ－ダイマーの濃度（μｇ／Ｌで）を示すドットプロットである。正常な、健康な個体（正常）由来の血漿における血漿Ｄ－ダイマー濃度も測定した。
【図３Ｃ】図３Ｃは、エクリズマブを用いた処置を開始した後のａＨＵＳ患者における経時的な血漿プロトロンビン断片Ｆ１＋２レベルの平均百分率（％）低下（Ｙ軸）を示す棒グラフである。ｘ軸は、処置開始後の評価のためのａＨＵＳ患者の来診の週を示し、例えば、Ｖ３は、処置開始後第３週における評価のための患者の来診である。
【図３Ｄ】図３Ｄは、エクリズマブを用いた処置を開始した後のａＨＵＳ患者における経時的な血漿ｄ－ダイマーレベルの平均百分率（％）低下（Ｙ軸）を示す棒グラフである。ｘ軸は、処置開始後の評価のためのａＨＵＳ患者の来診の週を示し、例えば、Ｖ３は、処置開始後第３週における評価のための患者の来診である。
【図４Ａ－４Ｂ】図４Ａおよび４Ｂは、ベースライン（エクリズマブを用いた処置前）およびエクリズマブを用いた処置を開始した後の種々の週における、血漿プロトロンビン断片１＋２（図４Ａ）および血漿Ｄ－ダイマー（図４Ｂ）の濃度が正常化したａＨＵＳ患者の百分率を示す棒グラフである。
【図５Ａ】図５Ａは、エクリズマブを用いた処置前のａＨＵＳ患者（Ｐｒｅ－Ｔｘ）の血漿（ＥＤＴＡ処理した血漿）とエクリズマブを用いた処置を開始した後の種々の週におけるａＨＵＳ患者の血漿（ＥＤＴＡ処理した血漿）の両方におけるトロンボモジュリンの濃度（ｎｇ／ｍＬで）を示すドットプロットである。正常な、健康な個体（正常）由来の血漿における血漿トロンボモジュリンの濃度も測定した。ＥＯＳは、「試験終了」時に得た試料の分析結果を示す。
【図５Ｂ】図５Ｂは、エクリズマブを用いた処置前のａＨＵＳ患者（Ｐｒｅ－Ｔｘ）の血清とエクリズマブを用いた処置を開始した後の種々の週におけるａＨＵＳ患者の血清の両方におけるＶＣＡＭ－１の濃度（ｎｇ／ｍＬで）を示すドットプロットである。正常な、健康な個体（正常プール）由来の血清における血清ＶＣＡＭ－１の濃度も測定した。ＥＯＳは、「試験終了」時に得た試料の分析結果を示す。
【図５Ｃ】図５Ｃは、エクリズマブを用いた処置前のａＨＵＳ患者（Ｐｒｅ－Ｔｘ）の血漿（ＥＤＴＡ処理した血漿）とエクリズマブを用いた処置を開始した後の種々の週におけるａＨＵＳ患者の血漿（ＥＤＴＡ処理した血漿）の両方におけるｖＷＦの活性（ｍＵ／ｍＬで）を示すドットプロットである。正常な、健康な個体（正常）由来の血漿におけるｖＷＦの活性も測定した。ＥＯＳは、「試験終了」時に得た試料の分析結果を示す。
【図６Ａ－６Ｂ】図６Ａおよび６Ｂは、ベースライン（エクリズマブを用いた処置前）およびエクリズマブを用いた処置を開始した後の種々の週における、血漿トロンボモジュリン濃度（図６Ａ）および血漿ｖＷＦ活性レベル（図４Ｂ）が正常化したａＨＵＳ患者の百分率を示す棒グラフである。
【図６Ｃ】図６Ｃは、エクリズマブを用いた処置を開始した後のａＨＵＳ患者（Ｎ＝３３）における経時的な血漿トロンボモジュリンレベルの平均百分率（％）低下（Ｙ軸）を示す棒グラフである。ｘ軸は、処置開始後の評価のためのａＨＵＳ患者の来診の週を示し、例えば、Ｖ３は、処置開始後第３週における評価のための患者の来診である。
【図６Ｄ】図６Ｄは、エクリズマブを用いた処置を開始した後のａＨＵＳ患者（Ｎ＝３６）における経時的な血清ＶＣＡＭ－１レベルの平均百分率（％）低下（Ｙ軸）を示す棒グラフである。ｘ軸は、処置開始後の評価のためのａＨＵＳ患者の来診の週を示し、例えば、Ｖ３は、処置開始後第３週における評価のための患者の来診である。
【図７Ａ】図７Ａは、エクリズマブを用いた処置前のａＨＵＳ患者（Ｐｒｅ－Ｔｘ）の血清とエクリズマブを用いた処置を開始した後の種々の週におけるａＨＵＳ患者の血清の両方におけるＴＮＦＲ１の濃度（ｐｇ／ｍＬで）を示すドットプロットである。正常な、健康な個体（正常プール）由来の血清における血清ＴＮＦＲ１濃度も測定した。ＥＯＳは、「試験終了」時に得た試料の分析結果を示す。
【図７Ｂ】図７Ｂは、ベースライン（エクリズマブを用いた処置前）およびエクリズマブ

を用いた処置を開始した後の種々の週における、血清ＴＮＦＲ１濃度が正常化したａＨＵＳ患者の百分率を示す棒グラフである。
【図８Ａ】図８Ａは、エクリズマブを用いた処置前のａＨＵＳ患者（Ｐｒｅ－Ｔｘ）の尿とエクリズマブを用いた処置を開始した後の種々の週におけるａＨＵＳ患者の尿の両方におけるシスタチンＣ（ＣｙｓＣ）の濃度（尿中クレアチンｍｇあたりのｎｇで）を示すドットプロットである。正常な、健康な個体（ＮＯＲＭ）由来の尿における尿中ＣｙｓＣ濃度も測定した。
【図８Ｂ】図８Ｂは、エクリズマブを用いた処置前のａＨＵＳ患者（Ｐｒｅ－Ｔｘ）の尿とエクリズマブを用いた処置を開始した後の種々の週におけるａＨＵＳ患者の尿の両方におけるβ２Ｍの濃度（尿中クレアチンｍｇあたりのμｇで）を示すドットプロットである。正常な、健康な個体（ＮＯＲＭ）由来の尿における尿中β２Ｍ濃度も測定した。
【図８Ｃ】図８Ｃは、エクリズマブを用いた処置前のａＨＵＳ患者（Ｐｒｅ－Ｔｘ）の尿とエクリズマブを用いた処置を開始した後の種々の週におけるａＨＵＳ患者の尿の両方におけるＮＧＡＬの濃度（尿中クレアチンｍｇあたりのｎｇで）を示すドットプロットである。正常な、健康な個体（ＮＯＲＭ）由来の尿における尿中ＮＧＡＬ濃度も測定した。
【図９Ａ－９Ｂ】図９Ａ～９Ｅは、本明細書に記載の試験に登録される前に透析を受けたａＨＵＳ患者（透析）と透析を受けていないａＨＵＳ患者（透析なし）におけるいくつかのａＨＵＳバイオマーカータンパク質の平均レベルの比較を示す一連の棒グラフである。図９Ａは血清ＴＮＦＲ１の平均濃度（ｐｇ／ｍＬで）を示し、図９Ｂは尿中β２Ｍ（尿中クレアチンｍｇあたりのμｇで）の平均濃度を示す。
【図９Ｃ－９Ｅ】図９Ａ～９Ｅは、本明細書に記載の試験に登録される前に透析を受けたａＨＵＳ患者（透析）と透析を受けていないａＨＵＳ患者（透析なし）におけるいくつかのａＨＵＳバイオマーカータンパク質の平均レベルの比較を示す一連の棒グラフである。図９Ｃは血漿Ｂａ濃度（ｎｇ／ｍＬで）を示し、図９Ｄは尿中ｓＣ５ｂ９濃度（尿中クレアチンｍｇあたりのｎｇで）を示し、図９Ｅは尿中Ｃ５ａ濃度（ｎｇ／ｍＬで）を示す。
【図１０Ａ】図１０Ａは、ベースラインおよびエクリズマブを用いた処置開始後第１週～第２．５週の時点での、安定した臨床的パラメータ（臨床的寛解）を示すａＨＵＳ患者（ＴＭＡなし）と、ハプトグロビンおよびＬＤＨレベルの上昇を経験したまま（かつ血小板数が低下したまま）であるａＨＵＳ患者（その他）における血清ＴＮＦＲ１濃度（ｐｇ／ｍＬで）を示すドットプロットである。正常な、健康な個体（正常）由来の血清ＴＮＦＲ１濃度も示されている。
【図１０Ｂ－１０Ｅ】図１０Ｂ～１０Ｅは、それぞれが、血液学的マーカーであるＬＤＨおよびハプトグロビンが正常である患者（「正常な患者」または臨床的寛解にあるとみなされる患者）、血液学的マーカーが異常である（上昇している）患者（「異常な患者」または活動性ａＨＵＳが表れている患者）、および健康な被験体（「正常」）における所与のバイオマーカーの濃度を示す一連の棒グラフである。図１０Ｂはこれらの被験体集団における血漿Ｂａレベル（ｎｇ／ｍＬ）を示す。図１０Ｃは被験体集団における血清ＶＣＡＭ－１レベル（ｎｇ／ｍＬ）を示す。図１０Ｅは集団における血漿プロトロンビン断片１＋２レベル（ｐｍｏｌ／Ｌ）を示し、図１０Ｄは血漿Ｄ－ダイマーレベル（μｇ／Ｌで）を示す。それぞれの群間比較についてのＰ値が図中に示されている。
【図１０Ｆ－１０Ｉ】図１０Ｆ～１０Ｉは、それぞれが、血小板レベルが正常である患者（「正常な患者」）、血小板レベルが異常である（低下している）患者（「異常な患者」）、および健康な被験体（「正常」）における所与のバイオマーカーの濃度を示す一連の棒グラフである。図１０Ｆはこれらの被験体集団における血漿Ｂａレベル（ｎｇ／ｍＬ）を示す。図１０Ｇは被験体集団における血清ＶＣＡＭ－１レベル（ｎｇ／ｍＬ）を示す。図１０Ｉは集団における血漿プロトロンビン断片１＋２レベル（ｐｍｏｌ／Ｌ）を示し、図１０Ｈは血漿Ｄ－ダイマーレベル（μｇ／Ｌで）を示す。それぞれの群間比較についてのＰ値が図中に示されている。
【図１１】図１１は、完全ＴＭＡ奏効（complete TMA response）が得られるａＨＵＳ患者、および依然としてＴＭＡ事象を経験している患者（不完全奏効）における血清ＴＮ

ＦＲ１ならびに尿中クラスタリンレベル、尿中Ｃ５ａレベル、および尿中Ｃ５ｂ９レベルの平均百分率変化を示す棒グラフである。（実施例において記載され、詳述されている通り、完全ＴＭＡ奏効とは、血液学的パラメータの正常化および腎機能の保護を指す）。

【図１２】図１２は、完全ＴＭＡ奏効を経験する、エクリズマブによる処置を受けたａＨＵＳ患者、および完全ＴＭＡ奏効を経験しない、エクリズマブによる処置を受けたａＨＵＳ患者（その他（ｏｔｈｅｒｓ））における血漿Ｂａレベルの平均百分率変化を示す棒グラフである。

【図１３】図１３は、エクリズマブを用いた処置の開始後第１２週～第１７週および第２６週における、血漿Ｂａレベルが正常化したａＨＵＳ患者と、血漿Ｂａレベルの上昇が持続しているａＨＵＳ患者における血小板数（10^9／Ｌ）のベースライン（最初の来診、エクリズマブを用いた処置前）からの平均変化を示す棒グラフである。各観察結果についてのｐ値も図中に提示されている。

【図１４Ａ－１４Ｄ】図１４Ａ～１４Ｄは、ａＨＵＳ患者では、ベースラインにおいてＴＭＡマーカーの異常と共に、ある特定のａＨＵＳ関連バイオマーカーが上昇しているという観察結果を示す一連の棒グラフである。図１４Ａは、尿中のシスタチンＣ（ＣｙｓＣ）の濃度（尿中クレアチンｍｇあたりのｎｇで）を、血小板数が正常（血液μＬあたり＞１５０，０００個）であるａＨＵＳ患者と、血小板数が減少している（血液μＬあたり＜１５０，０００個）患者とで比較して示すものである。図１４Ｂは、尿中のクラスタリンの濃度（尿中クレアチンｍｇあたりのｎｇで）を、血小板数が正常（血液μＬあたり＞１５０，０００個）であるａＨＵＳ患者と、血小板数が減少している（血液μＬあたり＜１５０，０００個）患者とで比較して示すものである。図１４Ｃは、血清中のＶＣＡＭ－１濃度を、ＬＤＨレベルが正常であるａＨＵＳ患者とＬＤＨレベルが上昇している患者とで比較して示すものである。図１４Ｄは、血漿中のｄ－ダイマーの濃度（μｇ／Ｌで）を、ＬＤＨレベルが正常であるａＨＵＳ患者とＬＤＨレベルが上昇している患者とで比較して示すものである。各観察結果についてのｐ値が図中に示されている。

【図１５】図１５は、血漿療法を繰り返し受けたａＨＵＳ患者（繰り返しＰＴ；Ｎ＝２３）のベースラインにおける尿中の、血漿療法を受けていないａＨＵＳ患者（ＰＴなし；Ｎ＝３）のベースラインにおける尿中の、または正常な患者（Ｎ＝９）における尿中のシスタチンＣのレベル（尿中クレアチンｍｇあたりのｎｇ）を示す棒グラフである。

【図１６】図１６は、ベースラインｅＧＦＲ（ｍＬ／分／１．７３m^2）の平均変化を、エクリズマブによる処置後に種々のバイオマーカー（血漿Ｂａ、血清ＶＣＡＭ－１、血漿Ｆ１＋２、血漿ｄ－ダイマー、および尿中シスタチンＣ）のレベルが正常化したａＨＵＳ患者と、これらのバイオマーカーの濃度が上昇したままであるａＨＵＳ患者とを比較して示す一連の棒グラフである。

【図１７Ａ－Ｅ】図１７Ａ～Ｅは、ａＨＵＳ患者では、該患者が血漿交換（ＰＥ）療法または血漿注入（ＰＩ）療法を受けてきたかどうかにかかわらず、補体阻害剤を用いた処置の前にある特定のａＨＵＳ関連バイオマーカーが上昇しているという観察結果を示す一連の棒グラフである。図１７Ａは、正常な健康な志願者（ＮＨＶ）、ＰＥ療法もしくはＰＩ療法を受けているａＨＵＳ患者（ＰＥ／ＰＩ）、またはＰＥ／ＰＩ療法を受けていないａＨＵＳ患者（ＰＥ／ＰＩなし）の血漿中のＢ因子タンパク質分解断片Ｂａの濃度（ｎｇ／ｍＬで）を示す。図１７Ｂは、正常な健康な志願者（ＮＨＶ）、ＰＥ療法もしくはＰＩ療法を受けているａＨＵＳ患者（ＰＥ／ＰＩ）、またはＰＥ／ＰＩ療法を受けていないａＨＵＳ患者（ＰＥ／ＰＩなし）の血清中のｓＴＮＦＲ１の濃度（ｐｇ／ｍＬで）を示す。図１７Ｃは、正常な健康な志願者（ＮＨＶ）、ＰＥ療法もしくはＰＩ療法を受けているａＨＵＳ患者（ＰＥ／ＰＩ）、またはＰＥ／ＰＩ療法を受けていないａＨＵＳ患者（ＰＥ／ＰＩなし）の血清中のｓＶＣＡＭ－１の濃度（ｎｇ／ｍＬで）を示す。図１７Ｄは、正常な健康な志願者（ＮＨＶ）、ＰＥ療法もしくはＰＩ療法を受けているａＨＵＳ患者（ＰＥ／ＰＩ）、またはＰＥ／ＰＩ療法を受けていないａＨＵＳ患者（ＰＥ／ＰＩなし）の血漿中のＤ－ダイマーの濃度（μｇ／Ｌで）を示す。図１７Ｅは、正常な健康な志願者（ＮＨＶ）、ＰＥ療法もしくはＰＩ療法を受けているａＨＵＳ患者（ＰＥ／ＰＩ）、またはＰＥ／

ＰＩ療法を受けていないａＨＵＳ患者（ＰＥ／ＰＩなし）の尿中のシスタチン－Ｃの濃度（尿中クレアチニンｍｇあたりのｎｇで）を示す。各観察結果についてのｐ値が図中に示されている。

【図１８Ａ－Ｅ】図１８Ａ～Ｅは、ａＨＵＳ患者では、補体阻害剤を用いた処置の前に、該患者における血小板レベルにかかわらず、ある特定のａＨＵＳ関連バイオマーカーが上昇しているという観察結果を示す一連の棒グラフである。図１８Ａは、正常な健康な志願者（ＮＨＶ）、血小板レベルが正常である（＞１５０×１０^{9}個）ａＨＵＳ患者、または血小板数が減少している（＜１５０×１０^{9}個）ａＨＵＳ患者の血漿中のＢ因子タンパク質分解断片Ｂａの濃度（ｎｇ／ｍＬで）を示す。図１８Ｂは、正常な健康な志願者（ＮＨＶ）、血小板レベルが正常である（＞１５０×１０^{9}個）ａＨＵＳ患者、または血小板数が減少している（＜１５０×１０^{9}個）ａＨＵＳ患者の血清中のｓＴＮＦＲ１の濃度（ｐｇ／ｍＬで）を示す。図１８Ｃは、正常な健康な志願者（ＮＨＶ）、血小板レベルが正常である（＞１５０×１０^{9}個）ａＨＵＳ患者、または血小板数が減少している（＜１５０×１０^{9}個）ａＨＵＳ患者の血清中のｓＶＣＡＭ－１の濃度（ｎｇ／ｍＬで）を示す。図１８Ｄは、正常な健康な志願者（ＮＨＶ）、血小板レベルが正常である（＞１５０×１０^{9}個）ａＨＵＳ患者、または血小板数が減少している（＜１５０×１０^{9}個）ａＨＵＳ患者の血漿中のＤ－ダイマーの濃度（μｇ／Ｌで）を示す。図１８Ｅは、正常な健康な志願者（ＮＨＶ）、血小板レベルが正常である（＞１５０×１０^{9}個）ａＨＵＳ患者、または血小板数が減少している（＜１５０×１０^{9}個）ａＨＵＳ患者の尿中のシスタチン－Ｃの濃度（尿中クレアチニンｍｇあたりのｎｇで）を示す。各観察結果についてのｐ値が図中に示されている。

【図１９Ａ－Ｅ】図１９Ａ～Ｅは、ａＨＵＳ患者では、ハプトグロビン（Ｈｐ）または乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）レベルにかかわらず、補体阻害剤を用いた処置の前にある特定のａＨＵＳ関連バイオマーカーが上昇しているという観察結果を示す一連の棒グラフである。図１９Ａは、正常な健康な志願者（ＮＨＶ）、ＨｐレベルおよびＬＤＨレベルが正常であるａＨＵＳ患者、またはＨｐ／ＬＤＨが上昇している（異常である）ａＨＵＳ患者の血漿中のＢ因子タンパク質分解断片Ｂａの濃度（ｎｇ／ｍＬで）を示す。図１９Ｂは、正常な健康な志願者（ＮＨＶ）、ＨｐレベルおよびＬＤＨレベルが正常であるａＨＵＳ患者、またはＨｐ／ＬＤＨが上昇している（異常である）ａＨＵＳ患者の血清中のｓＴＮＦＲ１の濃度（ｐｇ／ｍＬで）を示す。図１９Ｃは、正常な健康な志願者（ＮＨＶ）、ＨｐレベルおよびＬＤＨレベルが正常であるａＨＵＳ患者、またはＨｐ／ＬＤＨが上昇している（異常である）ａＨＵＳ患者の血清中のｓＶＣＡＭ－１の濃度（ｎｇ／ｍＬで）を示す。図１９Ｄは、正常な健康な志願者（ＮＨＶ）、ＨｐレベルおよびＬＤＨレベルが正常であるａＨＵＳ患者、またはＨｐ／ＬＤＨが上昇している（異常である）ａＨＵＳ患者の血漿中のＤ－ダイマーの濃度（μｇ／Ｌで）を示す。図１９Ｅは、正常な健康な志願者（ＮＨＶ）、ＨｐレベルおよびＬＤＨレベルが正常であるａＨＵＳ患者、またはＨｐ／ＬＤＨが上昇している（異常である）ａＨＵＳ患者の尿中のシスタチン－Ｃの濃度（尿中クレアチニンｍｇあたりのｎｇで）を示す。各観察結果についてのｐ値が図中に示されている。

【図２０Ａ－Ｂ】図２０Ａ～Ｂは、ａＨＵＳ患者における終末補体活性化に対する、持続的なエクリズマブによる処置の長期的効果を示す箱ひげ図である。図２０Ａは、エクリズマブによる処置後のａＨＵＳ患者の尿中Ｃ５ａ濃度（尿中クレアチニンｍｇあたりのｎｇ）の経時的な変化を、正常な健康な志願者（ＮＨＶ）の尿における尿中Ｃ５ａ濃度と比較して示す。図２０Ｂは、エクリズマブによる処置後のａＨＵＳ患者の尿中ｓＣ５ｂ－９濃度（尿中クレアチニンｍｇあたりのｎｇ）の経時的な変化を正常な健康な志願者（ＮＨＶ）の尿における尿中ｓＣ５ｂ－９濃度と比較して示す。箱ひげ図は、中央値、２５パーセンタイル、７５パーセンタイル、および範囲を示すものである。＊は、レベルがベースライン（ＢＬ）に対して有意に低下した最初の時点であり、各時点におけるベースラインに対するＰ値を、制限付き最尤法に基づく反復測定手法（混合モデル）を使用して算出した。ＮＨＶと比較した場合のＰ値はウィルコクソン順位和検定を使用して算出した。

【図２１Ａ－Ｃ】図２１Ａ～Ｃは、ａＨＵＳ患者における腎傷害に関連するバイオマーカータンパク質の濃度に対する、持続的なエクリズマブによる処置の長期的効果を示す箱ひげ図である。図２０Ａは、エクリズマブによる処置後のａＨＵＳ患者の尿中ＦＡＢＰ－１濃度（尿中クレアチニンｍｇあたりのｎｇ）の経時的な変化を、正常な健康な志願者（ＮＨＶ）の尿における尿中ＦＡＢＰ－１濃度と比較して示す。図２１Ｂは、エクリズマブによる処置後のａＨＵＳ患者の尿中シスタチン－Ｃ濃度（尿中クレアチニンｍｇあたりのｎｇ）の経時的な変化を、正常な健康な志願者（ＮＨＶ）の尿における尿中シスタチン－Ｃ濃度と比較して示す。図２１Ｃは、エクリズマブによる処置後のａＨＵＳ患者の尿中クラスタリン濃度（尿中クレアチニンｍｇあたりのｎｇ）の経時的な変化を、正常な健康な志願者（ＮＨＶ）の尿における尿中クラスタリン濃度と比較して示す。箱ひげ図は、中央値、２５パーセンタイル、７５パーセンタイル、および範囲を示すものである。＊は、レベルがベースライン（ＢＬ）に対して有意に低下した最初の時点であり、各時点におけるベースラインに対するＰ値を、制限付き最尤法に基づく反復測定手法（混合モデル）を使用して算出した。ＮＨＶと比較した場合のＰ値はウィルコクソン順位和検定を使用して算出した。

【図２２】図２２は、ａＨＵＳ患者における補体副経路活性化に対する、持続的なエクリズマブによる処置の長期的効果を示す箱ひげ図である。エクリズマブによる処置後のａＨＵＳ患者の血漿中のＢａの濃度（ｎｇ／ｍＬ）の経時的な変化が正常な健康な志願者（ＮＨＶ）における血漿Ｂａ濃度と一緒に示されている。箱ひげ図は、中央値、２５パーセンタイル、７５パーセンタイル、および範囲を示すものである。＊は、レベルがベースライン（ＢＬ）に対して有意に低下した最初の時点であり、各時点におけるベースラインに対するＰ値を、制限付き最尤法に基づく反復測定手法（混合モデル）を使用して算出した。ＮＨＶと比較した場合のＰ値はウィルコクソン順位和検定を使用して算出した。

【図２３Ａ－Ｃ】図２３Ａ～Ｃは、ａＨＵＳ患者における炎症、内皮細胞活性化、および組織傷害に関連するバイオマーカータンパク質の濃度に対する、持続的なエクリズマブによる処置の長期的効果を示す箱ひげ図である。図２３Ａは、エクリズマブによる処置後のａＨＵＳ患者の血清中のｓＴＮＦＲ１の濃度（ｐｇ／ｍＬ）の経時的な変化を正常な健康な志願者（ＮＨＶ）の血清中のｓＴＮＦＲ１の濃度と比較して示す。図２３Ｂは、エクリズマブによる処置後のａＨＵＳ患者の血清中のｓＶＣＡＭ－１の濃度（ｎｇ／ｍＬ）の経時的な変化を正常な健康な志願者（ＮＨＶ）の血清中の分析物の濃度と比較して示す。図２３Ｃは、エクリズマブによる処置後のａＨＵＳ患者の血漿中のトロンボモジュリンの濃度（ｎｇ／ｍＬ）の経時的な変化を正常な健康な志願者（ＮＨＶ）の血漿中の分析物の濃度と比較して示す。箱ひげ図は、中央値、２５パーセンタイル、７５パーセンタイル、および範囲を示すものである。＊は、レベルがベースライン（ＢＬ）に対して有意に低下した最初の時点であり、各時点におけるベースラインに対するＰ値を、制限付き最尤法に基づく反復測定手法（混合モデル）を使用して算出した。ＮＨＶと比較した場合のＰ値はウィルコクソン順位和検定を使用して算出した。

【図２４Ａ－Ｂ】図２４Ａ～Ｂは、ａＨＵＳ患者における血栓症および凝固に関連するバイオマーカータンパク質の濃度に対する、持続的なエクリズマブによる処置の長期的効果を示す箱ひげ図である。図２４Ａは、エクリズマブによる処置後のａＨＵＳ患者の血漿中のＦ１＋２の濃度（ｐｍｏｌ／Ｌ）の経時的な変化を正常な健康な志願者（ＮＨＶ）の血漿中の分析物の濃度と比較して示す。図２４Ｂは、エクリズマブによる処置後のａＨＵＳ患者の血漿中のＤ－ダイマーの濃度（μｇ／Ｌ）の経時的な変化を正常な健康な志願者（ＮＨＶ）の血漿中の分析物の濃度と比較して示す。箱ひげ図は、中央値、２５パーセンタイル、７５パーセンタイル、および範囲を示すものである。＊は、レベルがベースライン（ＢＬ）に対して有意に低下した最初の時点であり、各時点におけるベースラインに対するＰ値を、制限付き最尤法に基づく反復測定手法（混合モデル）を使用して算出した。ＮＨＶと比較した場合のＰ値はウィルコクソン順位和検定を使用して算出した。

【発明を実施するための形態】

【０１２３】

補体系の概要

補体系は、細胞性病原体およびウイルス病原体の侵入に対する防御のために、体の他の免疫系と協同して作用する。補体タンパク質は少なくとも２５種存在し、これらは血漿タンパク質および膜補因子の複合体の集合（complex collection）として見いだされる。血漿タンパク質は脊椎動物の血清中でグロブリン約１０％を構成する。補体成分の免疫防御機能は、一連の複雑であるが正確な酵素的切断および膜結合事象における相互作用によって実現される。生じた補体カスケードにより、オプソニン機能、免疫調節機能、および溶解機能を有する産物の産生がもたらされる。補体活性化に関連する生物活性の簡潔な要約は、例えば、The Merck Manual、第１６版において提供される。

【０１２４】

補体カスケードは古典経路、副経路、またはレクチン経路を介して進行する。これらの経路は多くの成分を共有し、これらは、最初のステップは異なるが、標的細胞の活性化および破壊に関与する同じ「終末補体」成分（Ｃ５～Ｃ９）に収束し、それらを共有する。

【０１２５】

古典経路（ＣＰ）は、一般には、抗体が標的細胞上の抗原部位を認識し、それに結合することによって開始される。副経路（ＡＰ）は抗体非依存性であり得、病原体表面上のある特定の分子によって開始され得る。さらに、レクチン経路は、一般には、マンノース結合性レクチン（ＭＢＬ）が高マンノース基質に結合することで開始される。これらの経路は、補体成分Ｃ３が活性なプロテアーゼによって切断されてＣ３ａおよびＣ３ｂを生じる点に収束する。補体による攻撃を活性化する他の経路が一連の事象の後期で作用し、それにより補体機能の種々の側面がもたらされ得る。Ｃ３ａはアナフィラトキシンである。Ｃ３ｂは細菌細胞および他の細胞、ならびにある特定のウイルスおよび免疫複合体に結合し、それらを循環から除去するためのタグを付ける。このＣ３ｂのオプソニン機能は、一般に、補体系の最も重要な抗感染作用であると考えられている。Ｃ３ｂは、各経路に独特である他の成分とも複合体を形成して古典的Ｃ５転換酵素または代替Ｃ５転換酵素（alternative C5 convertase）を形成し、これにより、補体成分Ｃ５（以本明細書の以下で「Ｃ５」と称される）がＣ５ａおよびＣ５ｂに切断される。

【０１２６】

Ｃ５が切断されることにより、例えば、強力なアナフィラトキシンかつ走化性因子であるＣ５ａ、および一連のタンパク質相互作用を通じて溶解性の終末補体複合体であるＣ５ｂ－９の形成をもたらすＣ５ｂなどの生物活性のある種が放出される。Ｃ５ａおよびＣ５ｂ－９は、加水分解酵素、反応性酸素種、アラキドン酸代謝産物および種々のサイトカインなどの下流の炎症性因子の放出を増幅することによる多面的な細胞活性化特性も有する。

【０１２７】

Ｃ５ｂは標的細胞の表面でＣ６、Ｃ７、およびＣ８と複合してＣ５ｂ－８複合体を形成する。いくつかのＣ９分子が結合すると、膜攻撃複合体（ＭＡＣ、Ｃ５ｂ－９、終末補体複合体－－ＴＣＣ）が形成される。十分な数のＭＡＣが標的細胞膜に挿入されると、それらにより作り出された開口（ＭＡＣポア）により、標的細胞の急速な浸透性溶解が媒介される。より低い、非溶解性の濃度のＭＡＣにより、他の効果が生じ得る。具体的には、少数のＣ５ｂ－９複合体の内皮細胞および血小板への膜挿入により、有害な細胞活性化が引き起こされ得る。いくつかの場合には、活性化が細胞溶解よりも先に起こり得る。

【０１２８】

上記の通り、Ｃ３ａおよびＣ５ａは活性化された補体成分である。これらにより、好塩基球および肥満細胞からヒスタミンを放出させる肥満細胞の脱顆粒、ならびに他の炎症メディエーターが誘発され、その結果、平滑筋収縮、血管透過性の亢進、白血球活性化、および細胞過形成をもたらす細胞増殖を含めた他の炎症性の現象が生じ得る。Ｃ５ａは、炎症促進性顆粒球を補体活性化の部位に誘引する機能を果たす走化性ペプチドとしても機能する。Ｃ５ａ受容体は、気管支および肺胞の上皮細胞ならびに気管支平滑筋細胞の表面上に見いだされる。Ｃ５ａ受容体は、好酸球、肥満細胞、単球、好中球、および活性化され

たリンパ球にも見いだされている。

【０１２９】

詳細な説明

本明細書に記載され、実施例において例示されている通り、本発明者らは、ａＨＵＳに対するバイオマーカーを同定した。例えば、ある特定のタンパク質の濃度の上昇、またはいくつかの場合には低下がａＨＵＳの存在に関連づけられることが発見された。同様に、補体阻害剤を用いた処置を受けたａＨＵＳ患者から得た生体液中のある特定のタンパク質の濃度（または活性）の低下または上昇により、患者が阻害剤を用いた療法に応答したことが示される。したがって、そのようなタンパク質の濃度および／または活性レベルの分析を使用して、とりわけａＨＵＳについてのリスクを評価すること、ａＨＵＳを診断すること、ａＨＵＳの進行または緩和をモニターすること、および／または補体阻害剤に対する処置応答をモニターすることができる。

【０１３０】

ａＨＵＳバイオマーカータンパク質および適用

ａＨＵＳバイオマーカータンパク質（ならびにそれらが見いだされる例示的な生体液）が表１に記載されている。本出願の出願日時点で入手可能な、ＧｅｎＢａｎｋ（Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｃｅｎｔｅｒ　ｆｏｒ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ（ＮＣＢＩ））にある、表１に列挙されているバイオマーカーのそれぞれの名称に付随するタンパク質配列は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１３１】

【表１－１】

表 1.

バイオマーカー	略語	供給源の組織			NCBI 参照配列番号*
		血清	血漿	尿	
炎症/血小板または内皮活性化のマーカー					
ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド 9	CXCL9	X			NP_002407.1
ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド 10	CXCL-10	X			NP_001556.2

【表１－２】

バイオマーカー	略語	供給源の組織			NCBI 参照配列番号*
		血清	血漿	尿	
インターロイキン-1 ベータ	IL-1β	X			NP_000567.1
インターロイキン-6	IL-6	X			NP_000591.1
インターロイキン-8	IL-8	X			NP_000575.1
インターロイキン-12 p70	IL-12p70	X			NP_000873.2 (p35) NP_002178.2 (p40)
インターフェロン-ガンマ	IFN-γ	X			NP_000610.2
血小板-セレクチン	p-セレクチン	X			NP_002996.2
内皮-セレクチン	e-セレクチン	X			NP_000441.2
細胞間接着分子-1	ICAM-1	X			NP_000192.2
血管細胞接着分子-1	VCAM-1	X			NP_001069.1
単球走化性タンパク質-1	MCP-1	X			NP_002973.1
血管内皮増殖因子	VEGF	X			NP_001020537.2
活性化の際に調節される、正常な T 細胞の発現および分泌 (CCL5)	CCL5	X			NP_002976.2
可溶性 CD40 リガンド	sCD40L	X			NP_000065.1**
可溶性腫瘍壊死因子受容体 1	sTNFR1	X			NP_001056.1**
インターロイキン-18	IL-18	X			NP_001553.1
炎症/腎傷害のマーカー					
好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン	NGAL			X	NP_005555.2
腎傷害分子-1	KIM-1			X	NP_001092884.1
オステオポンチン	OPN			X	NP_001035147.1
組織メタロプロテイナーゼインヒビター1	TIMP-1			X	NP_003245.1

【表１－３】

バイオマーカー	略語	供給源の組織			NCBI 参照配列番号*
		血清	血漿	尿	
インターロイキン-18	IL-18			X	上記
ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド 9	CXCL9			X	上記
ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド 10	CXCL10			X	上記
クラスタリン	CLU			X	NP_001822.3
シスタチン C	CyC			X	NP_000090.1
アルブミン	ALB			X	NP_000468.1
肝臓-脂肪酸結合タンパク質	L-FABP			X	NP_001434.1
ベータ-2-ミクログロブリン	β2M			X	NP_004039.1
トレフォイルファクター3	TFF-3			X	NP_003217.3
N-アセチル-ベータ-D-グルコサミニダーゼ	NAG			X	NP_000511.2
π-グルタチオン S-転移酵素	π-GST			X	NP_000843.1
アルファ-グルタチオン S-転移酵素	α-GST			X	NP_665683.1
補体					
補体 Ba	Ba		X		配列番号 1; Morley および Campbell(1984 年)EMBO J 3 巻(1 号):153～157 頁の図 2 も参照されたい
補体 C3a	C3a		X		配列番号 2
補体 C5a	C5a		X	X	配列番号 3
可溶性 MAC	sC5b9		X	X	NA
CH_{50}(溶血)	CH_{50}	X			NA
補体 C5	C5	X	X		NP_001726.2
血栓症/凝固					
D-ダイマー	D-ダイマー		X		**P02671*** **
プロトロンビン F1+2	F1+2		X		活性化断片 1(配列番号 4)は配列番号 6 のアミノ酸 44～198 に対応する。活性化断片 2(配列番号 5)は配列番号 4 のアミノ酸 199～327 に対応する

【表１－４】

バイオマーカー	略語	供給源の組織			NCBI 参照配列番号*
		血清	血漿	尿	
フォン・ヴィルブランド因子	vWF		X		NP_000543.2
フォン・ヴィルブランド因子活性	vWF 活性		X		同文献
トロンボモジュリン	TM		X		NP_000352.1

* 表中に列挙されている各バイオマーカータンパク質について、例示的なヒト配列についての NCBI 受託番号が提示されている。

** 可溶性形態の受容体は膜結合した形態の受容体からタンパク質分解プロセシングによって生じる。

*** UniProtKB(consortium:European Bioinformatics Institute、Cambridge、UK;Swiss Institute of Bioinformatics;Geneva、Switzerland;および Protein Information Resource、Washington、D.C)トロンビンによって切断されてフィブリンを形成するヒトフィブリノーゲンアルファについての指定（designation）。D-ダイマーは、フィブリンの分解生成物である。フィブリノーゲンからフィブリン、フィブリンから D-ダイマーへの切断に基づく変化（transition）についての記載は Soheir ら(2009 年)Blood 113 巻(13 号):2878～2887 頁に記載されており、少なくとも D-ダイマーの形成に関するその開示全体が本明細書に組み込まれる。

【０１３２】

本発明で提供されるバイオマーカーは、単独でまたは組み合わせで、例えば、ａＨＵＳを発症するリスクを評価するため、ａＨＵＳを診断するため、被験体にａＨＵＳの最初の急性症状（acute presentation）を経験しているかどうかを決定するため、ａＨＵＳの進行もしくは緩和をモニターするため、および／または補体阻害剤を用いた処置への応答をモニターするもしくはそのような処置を最適化するための指標として使用することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載の個々のａＨＵＳバイオマーカータンパク質を使用することができる。一部の実施形態では、表１から選択される少なくとも２種、３種、４種、５種、６種、７種、８種、９種、１０種、１１種、１２種、１３種、１４種、１５種、１６種、１７種、１８種、１９種、２０種、２１種、２２種、２３種、２４種、または２５種またはそれ超）のａＨＵＳバイオマーカータンパク質を組み合わせてパネルとして使用することができる。

【０１３３】

一部の実施形態では、ａＨＵＳバイオマーカータンパク質は、補体成分Ｂ因子のタンパク質分解断片（例えば、ＢａまたはＢｂ）、可溶性Ｃ５ｂ９（ｓＣ５ｂ９）、トロンボモジュリン、ＶＣＡＭ－１、フォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）、可溶性ＣＤ４０リガンド（ｓＣＤ４０Ｌ）、プロトロンビン断片Ｆ１＋２、Ｄ－ダイマー、ＣＸＣＬ１０、ＭＣＰ－１、ＴＮＦＲ１、ＩＦＮ－γ、ＩＣＡＭ－１、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－１２　ｐ７０、補体成分Ｃ５ａ、β２ミクログロブリン（β２Ｍ）、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＡＧ、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、脂肪酸結合タンパク質１（ＦＡＢＰ－１）、ＣＸＣＬ９、ＫＩＭ－１、ＩＬ－１８、血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）、ＩＬ－６、アルブミン、ＩＬ－８、およびＣＣＬ５から選択される。表１のバイオマーカーの１種または複数種（または本明細書で言及されるバイオマーカーのサブセットのいずれか）の濃度および／または活性を測定することができる。

【０１３４】

一部の実施形態では、ｄ－ダイマー濃度が正常対照試料中のｄ－ダイマーの濃度と比較して上昇すること、およびＦＡＢＰ－１濃度が正常対照試料中のＦＡＢＰ－１の濃度と比較して上昇することにより、ａＨＵＳ患者に最初の急性ａＨＵＳ発現を経験していることが示される。いくつかの場合には、これらのａＨＵＳバイオマーカータンパク質の一方または両方の上昇は、正常対照と比較して有意な上昇である。

【０１３５】

一部の実施形態では、ａＨＵＳ患者から得た生体試料中のＴＮＦＲ１、Ｂａ、Ｃ５ｂ－

９、Ｆ１＋２、β２Ｍ、クラスタリン、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、ＣｙｓＣ、およびＣ５ａ（表７参照）のうちの１種または複数種の濃度が、例えば、反復透析を受けていないａＨＵＳ患者由来の試料のプールから得られる分析物の対照濃度と比較して上昇していることにより、その患者が反復透析を受けた患者であることが示される。

【０１３６】

一部の実施形態では、ａＨＵＳ患者から得た生体試料中のＣ５ａおよびＦＡＢＰ－１（例えば、尿中Ｃ５ａおよびＦＡＢＰ－１）の一方または両方の濃度が、例えば、腎移植を受けていないａＨＵＳ患者由来の試料のプールから得られる分析物の対照濃度と比較して上昇していることにより、その患者が腎移植を受けた患者であることが示される。

【０１３７】

一部の実施形態では、ａＨＵＳ患者から得た生体試料中のシスタチンＣ（例えば、尿中シスタチンＣ）の濃度が、例えば、反復血漿療法を受けていないａＨＵＳ患者由来の試料のプールから得られる分析物の対照濃度と比較して上昇していることにより、その患者が反復血漿療法を受けた患者であることが示される。

【０１３８】

一部の実施形態では、Ｂａ濃度（例えば、血漿Ｂａ濃度）が、処置後に、その被験体から処置前に得た同じ種類の生体液の試料中のＢａ濃度と比較して少なくとも１０％（例えば、少なくとも１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％）低下することにより、その被験体が完全血栓性微小血管障害（ｔｈｒｏｍｂｏｍｉｃｒｏａｎｇｉｏｐａｔｈｙ）（ＴＭＡ）奏効（すなわち、ＴＭＡ事象の休止）を有するまたはそれが実現する可能性があることが示される。一部の実施形態では、低下は、補体阻害剤を用いた最初の処置後第１２週までに起こる。一部の実施形態では、低下は、補体阻害剤を用いた最初の処置後第１２週～第１７週以内に起こる。一部の実施形態では、低下は、補体阻害剤を用いた最初の処置後第２６週までに起こる。

【０１３９】

一部の実施形態では、ＣＣＬ５およびｓＣＤ４０Ｌの一方または両方が、処置後に、その被験体から処置前に得た同じ種類の生体液の試料（複数可）中のそれぞれの濃度と比較して少なくとも１０％（例えば、少なくとも１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％）低下することにより、その被験体が、血小板数の増加（例えば、血小板の回復）を有するまたはそれが実現される可能性があることが示される。一部の実施形態では、Ｂａ濃度（例えば、血漿Ｂａ濃度）が、処置後に、その被験体から処置前に得た同じ種類の生体液の試料中のＢａ濃度と比較して少なくとも１０％（例えば、少なくとも１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％）低下すること（またはＢａ濃度が正常化すること）により、その被験体が完全血栓性微小血管障害（ｔｈｒｏｍｂｏｍｉｃｒｏａｎｇｉｏｐａｔｈｙ）（ＴＭＡ）奏効（すなわち、ＴＭＡ事象の休止）を有するまたはそれが実現される可能性があることが示される。

【０１４０】

一部の実施形態では、本明細書に記載のａＨＵＳバイオマーカーのうちの１種または複数種の状態により、補体阻害剤を用いた処置を受けたａＨＵＳ患者についての推定糸球体濾過速度（ｅＧＦＲ）の改善を予測することができる。例えば、プロトロンビンＦ１＋２の濃度が低下すること（例えば、長期的な処置レジメンにおける最初の処置後４週間以内、５週間以内または６週間以内に）、および／またはｄ－ダイマーの濃度が低下すること（例えば、長期的な処置レジメンにおける最初の処置後１２週間以内、１３週間以内、１４週間以内、１５週間以内、１６週間以内、または１７週間以内に）ことにより、補体阻害剤を用いた処置を受けたａＨＵＳ患者においてｅＧＦＲの臨床的に意味のある改善が実現されたまたは実現される可能性があることが示される。ｅＧＦＲの臨床的に意味のある改善の実現または実現の可能性は、ＩＬ－６およびＩＦＮ－γの濃度が正常化すること（例えば、長期的な処置レジメンにおける補体阻害剤を用いた最初の処置後４週間以内、５週間以内または６週間以内に）によっても示される。ｅＧＦＲの臨床的に意味のある改善の実現または実現の可能性は、Ｂａ、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、およびｖＷＦの濃度が

正常化すること（例えば、長期的な処置レジメンにおける補体阻害剤を用いた最初の処置後１２週間以内、１３週間以内、１４週間以内、１５週間以内、１６週間以内、または１７週間以内に）によっても示される。一部の実施形態では、ｅＧＦＲの臨床的に意味のある改善の実現または実現の可能性は、Ｂａ、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、β２Ｍ（例えば、尿中）、ＣｙｓＣ（例えば、尿中）、ｖＷＦ、ｄ－ダイマー、クラスタリン（例えば、尿中）、および／またはＦＡＢＰ－１（例えば、尿中）の濃度が正常化すること（例えば、長期的な処置レジメンにおける補体阻害剤を用いた最初の処置後２６週間以内に）によっても示される。

【０１４１】

被験体（例えば、哺乳動物、例えば、ヒト）における１種または複数種の非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）関連バイオマーカータンパク質の状態をモニターまたは評価するための方法は、被験体から得た生体液において、（ｉ）生体液中の少なくとも１種（例えば、少なくとも２種、３種、４種、５種、６種、７種、８種、９種、１０種、１１種、１２種、１３種、１４種、１５種、１６種、１７種、１８種、１９種、または２０種）のａＨＵＳ関連バイオマーカータンパク質の濃度の一方または両方を測定するステップを含む。

【０１４２】

生体試料中のタンパク質の発現レベルの測定または決定は、任意の適切な方法によって実施することができる（例えば、HarlowおよびLane（１９８８年）「Antibodies: A Laboratory Manual」、Cold Spring Harbor Laboratory: Cold Spring Harbor、NYを参照されたい）。一般に、タンパク質レベルは、被験体から得た生体試料をａＨＵＳバイオマーカータンパク質のうちの１種または複数種に対する結合作用物質と接触させ、試料（例えば、生体液）において、結合作用物質に結合する１種または複数種のａＨＵＳバイオマーカータンパク質のレベルを検出し、試料中の１種または複数種のａＨＵＳバイオマーカータンパク質のレベルを対照試料（例えば、正常な試料）中の対応するタンパク質バイオマーカーのレベルと比較することによって決定する。ある特定の実施形態では、適切な結合作用物質は、ペプチド成分、ＲＮＡ分子、またはポリペプチド（例えば、タンパク質マーカーのポリペプチド配列、そのペプチドバリアント、またはそのような配列の非ペプチド模倣物を含むポリペプチド）を伴うまたは伴わないリボソームである。

【０１４３】

適切な結合作用物質は、本明細書に記載のａＨＵＳバイオマーカータンパク質に特異的な抗体（例えば、表１に列挙されている任意のバイオマーカーに特異的な抗体）も含む。本発明の方法において使用するために適した抗体は、モノクローナル抗体およびポリクローナル抗体ならびに抗体の抗原結合性断片（例えば、Ｆａｂ断片またはｓｃＦｖ）を含む。モノクローナル抗体およびポリクローナル抗体、断片およびキメラを含めた抗体は、当技術分野で公知の方法を使用して調製することができる（例えば、KohlerおよびMilstein（１９７５年）Nature ２５６巻：４９５～４９７頁；Kozborら（１９８５年）J Immunol Methods ８１巻：３１～４２頁；Coteら（１９８３年）Proc Natl Acad Sci USA ８０巻：２０２６～２０３頁；およびZhangら（２００２年）J Biol Chem ２７７巻：３９３７９～３９３８７頁を参照されたい）。本発明の方法において使用する抗体は、当技術分野で周知の方法によって精製することができる。抗体は、商業的な供給源から入手することもできる。

【０１４４】

ある特定の実施形態では、結合作用物質を、検出可能部分を用いて直接または間接的に標識する。検出可能な作用物質の役割は、結合作用物質とタンパク質マーカー（またはその断片）の結合によって形成される複合体の可視化を可能にすることによって診断方法の検出ステップを容易にすることである。検出可能な作用物質は、その作用物質により、測定することができ、かつ分析される試料中に存在するタンパク質マーカーの量にその強度が関連する（好ましくは比例する）シグナルが生じるように選択することができる。ポリペプチドおよび抗体などの生体分子を標識するための方法は当技術分野で周知である。多

種多様な検出可能な作用物質のいずれも本発明の実施において使用することができる。適切な検出可能な作用物質としては、これだけに限定されないが、種々のリガンド、放射性核種、蛍光色素、化学発光剤、微小粒子（例えば、量子ドット、ナノ結晶、リン光体などのような）、酵素（例えば、ＥＬＩＳＡにおいて使用されるもの、すなわち、西洋ワサビペルオキシダーゼ、ベータガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼなど）、比色標識、磁気標識、およびビオチン、ジゴキシゲニンまたは抗血清またはモノクローナル抗体が利用可能である他のハプテンおよびタンパク質が挙げられる。

【０１４５】

ある特定の実施形態では、結合作用物質（例えば、抗体）を担体または支持体（例えば、ビーズ、磁性粒子、ラテックス粒子、マイクロタイタープレートウェル、キュベット、または他の反応槽）上に固定化することができる。適切な担体または支持材料の例としては、アガロース、セルロース、ニトロセルロース、デキストラン、Ｓｅｐｈａｄｅｘ（登録商標）、Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ（登録商標）、リポソーム、カルボキシメチルセルロース、ポリアクリルアミド、ポリスチレン、斑糲岩、濾紙、磁鉄鉱、イオン交換樹脂、プラスチックフィルム、プラスチックチューブ、ガラス、ポリアミン－メチルビニル－エーテル－マレイン酸共重合体、アミノ酸共重合体、エチレン－マレイン酸共重合体、ナイロン、絹などが挙げられる。結合作用物質は、第１の結合作用物質に特異的な第２の結合作用物質を使用して間接的に固定化することができる（例えば、タンパク質マーカーに特異的なマウス抗体を、担体または支持体にコーティングしたヒツジ抗マウスＩｇＧ　Ｆｃ断片特異的抗体を使用して固定化することができる）。

【０１４６】

生体試料中のタンパク質の発現レベルは、イムノアッセイを使用して決定することができる。そのようなアッセイの例は、時間分解蛍光イムノアッセイ（ＴＲ－ＦＩＡ）、ラジオイムノアッセイ、酵素イムノアッセイ（例えば、ＥＬＩＳＡ）、免疫蛍光、免疫沈降、ラテックス凝集、赤血球凝集、ウエスタンブロット、および組織化学的試験であり、これらは当技術分野で周知の従来の方法である。結合作用物質とタンパク質マーカーの結合によって形成される複合体によって生じるシグナルの検出および定量の方法は、アッセイの性質および検出可能部分（例えば、蛍光部分）の性質に依存する。

【０１４７】

一つの例では、遺伝子のタンパク質発現（例えば、表１に示されているａＨＵＳバイオマーカータンパク質）の存在または量は、ウエスタンブロッティング技法を使用して決定することができる。例えば、生体試料から溶解物を調製することもでき、生体試料（例えば、生体液）自体をＬａｅｍｍｌｉ緩衝液と接触させ、ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動（ＳＤＳ－ＰＡＧＥ）に供することもできる。次いで、サイズによって分けられた、ＳＤＳ－ＰＡＧＥにより分離されたタンパク質を濾過膜（例えば、ニトロセルロース）に転写し、目的のタンパク質に特異的な、検出可能に標識した抗体を使用した免疫ブロッティング技法に供することができる。結合した検出可能に標識した抗体の存在または量により、生体試料中のタンパク質の存在または量が示される。

【０１４８】

別の例では、ａＨＵＳバイオマーカータンパク質（例えば、表１に示されているもの）のタンパク質発現を検出および／または測定するために、イムノアッセイを使用することができる。上記の通り、検出のために、検出部分（例えば、蛍光剤または酵素）を有する抗体を用いてイムノアッセイを実施することができる。生体試料由来のタンパク質は、固相マトリックス（例えば、マルチウェルアッセイプレート、ニトロセルロース、アガロース、Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ（登録商標）、コード化粒子、または磁性ビーズ）に直接コンジュゲートすることもでき、特異的な結合対（例えば、ストレプトアビジンまたはビオチン）の第２のメンバーと結合すると固相マトリックスに結合する特異的な結合対（例えば、ビオチンまたはストレプトアビジン）の第１のメンバーとコンジュゲートすることもできる。固相マトリックスへのそのような結合により、精製されるタンパク質を、検出用抗体と接触する前に生体試料の他の干渉成分または無関連の成分から離すことが可能になり、

また、結合していない抗体をその後に洗浄することも可能になる。ここで、上記の通り、結合した検出可能に標識した抗体の存在または量により、生体試料中のタンパク質の存在または量が示される。

【０１４９】

あるいは、タンパク質の発現レベルは、タンパク質を検出するための、当技術分野で公知の質量分析に基づく方法または画像に基づく方法を使用して決定することができる。他の適切な方法としては、２Ｄ－ゲル電気泳動、ゲルから回収された個々のタンパク質の同定（例えば、質量分析またはＮ末端の配列決定によって）などのプロテオミクスに基づく方法および／またはバイオインフォマティクスが挙げられる。

【０１５０】

タンパク質の発現を検出または測定するための方法は、任意選択で、多数の試料を迅速に調製、処理、および分析することを可能にする様式で実施することができる。これは、例えば、マルチウェルアッセイプレート（例えば、９６ウェルもしくは３８６ウェル）またはアレイ（例えば、タンパク質チップ）におけるものであり得る。種々の試薬のストック溶液は、手動でまたはロボットにより（robotically）もたらすことができ、その後の試料の調製、ピペット操作、希釈、混合、分配、洗浄、インキュベート（例えば、ハイブリダイゼーション）、試料の読み取り、データ収集（光学データ）および／または解析（コンピュータを利用した画像解析）は、市販の解析ソフトウェア、ロボット工学、およびアッセイにより生じたシグナルを検出することができる検出器械を使用してロボットにより行うことができる。そのような検出器の例としては、これだけに限定されないが、分光光度計、ルミノメーター、蛍光光度計、および放射性同位元素の崩壊を測定するデバイスが挙げられる。例示的なハイスループットな細胞に基づくアッセイ（例えば、細胞内の標的タンパク質の存在またはレベルの検出）では、ＡｒｒａｙＳｃａｎ（登録商標）ＶＴＩ ＨＣＳ ＲｅａｄｅｒまたはＫｉｎｅｔｉｃＳｃａｎ（登録商標）ＨＣＳ Ｒｅａｄｅｒ技術（Ｃｅｌｌｏｍｉｃｓ Ｉｎｃ．、Ｐｉｔｔｓｂｕｒｇ、ＰＡ）を利用することができる。

【０１５１】

ｖＷＦの活性を決定するための方法も当技術分野で公知であり、本明細書（例えば、実施例）に記載されている。例えば、Horvathら（２００４年）Exp Clin Cardiol ９巻（１０号）：３１～３４頁も参照されたい。市販のキットも入手可能である－Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔａｔｉｏｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ（Ｂｅｄｆｏｒｄ、ＭＡ；カタログ番号：００２０００４７００）およびＱｕｅｓｔ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ（Ｍａｄｉｓｏｎ、ＮＪ）。

【０１５２】

一部の実施形態では、少なくとも２種のａＨＵＳバイオマーカータンパク質（例えば、少なくとも３種のタンパク質、少なくとも４種のタンパク質、少なくとも５種のタンパク質、少なくとも６種のタンパク質、少なくとも７種のタンパク質、少なくとも８種のタンパク質、少なくとも９種のタンパク質、少なくとも１０種のタンパク質、少なくとも１１種のタンパク質、少なくとも１２種のタンパク質、少なくとも１３種のタンパク質、少なくとも１４種のタンパク質、少なくとも１５種のタンパク質、少なくとも１６種のタンパク質、少なくとも１７種のタンパク質、少なくとも１８種のタンパク質、少なくとも１９種のタンパク質、少なくとも２０種のタンパク質、少なくとも２１種のタンパク質、少なくとも２２種のタンパク質、少なくとも２３種のタンパク質、または少なくとも２４種のタンパク質またはそれ超）のタンパク質の発現レベル（または活性）を評価および／または測定することができる。

【０１５３】

一部の実施形態では、ａＨＵＳバイオマーカータンパク質を測定する生体液は血液である。一部の実施形態では、生体液は、血液画分、例えば血清または血漿である。一部の実施形態では、生体液は尿である。一部の実施形態では、全ての測定を１種の生体液試料（例えば、血清試料）に対して実施する。一部の実施形態では、測定は被験体から得た少な

くとも２種の異なる生体液に対して実施する。例えば、一部の実施形態では、患者から得た血清試料中の１種または複数種のａＨＵＳバイオマーカータンパク質の濃度または活性を測定する。一部の実施形態では、２つの異なる試料マトリックス中の異なる分析物の試験を可能にするために、血液試料および尿試料が利用可能である。

【０１５４】

被験体は、例えば、ａＨＵＳを有するか、ａＨＵＳを有する疑いがあるか、またはａＨＵＳを発症するリスクがあるヒトであってよい。被験体は、補体の阻害剤（例えば、抗Ｃ５抗体などの補体成分Ｃ５の阻害剤）を用いた処置を受けていた（または受けている）被験体であってよい。当該処置は、被験体から試料を得る前の１ヶ月未満（例えば、３１日未満、３０日未満、２９日未満、２８日未満、２７日未満、２６日未満、２５日未満、２４日未満、２３日未満、２２日未満、２１日未満、２０日未満、１９日未満、１８日未満、１７日未満、１６日未満、１５日未満、１４日未満、１３日未満、１２日未満、１１日未満、１０日未満、９日未満、８日未満、７日未満、６日未満、５日未満、４日未満、３日未満、２日未満、または１日未満）のうちに行われていてよい。

【０１５５】

当該方法は、被験体がａＨＵＳを有するかまたはａＨＵＳを発症するリスクがあるかどうかを決定するステップをさらに含み得る。被験体が所定の投薬スケジュールの下で補体阻害剤（例えば、抗Ｃ５抗体）を用いた処置を受けていたまたは受けている場合、当該方法は、患者が補体阻害剤療法に対して（治療的に）応答性であるかどうかを決定するステップをさらに含み得る。

【０１５６】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、当該方法では、少なくとも１種のａＨＵＳバイオマーカータンパク質の濃度の測定値（複数可）の記録が必要とされる。記録は、書面であってもコンピュータ可読媒体上にあってもよい。当該方法は、少なくとも１種のａＨＵＳバイオマーカータンパク質の濃度の測定値（複数可）を被験体および／または被験体の介護を行う医療従事者に伝達するステップも含み得る。

【０１５７】

一部の実施形態では、本明細書に記載の方法はいずれも、被験体が所定の投薬スケジュールの下で補体阻害剤を用いた処置に応答しない場合に、被験体に該阻害剤を所定の投薬スケジュールと比較して高用量でまたは投薬の頻度を増やして投与するステップを含み得る。

【０１５８】

本明細書に記載の方法のいくつかは、測定されたａＨＵＳバイオマーカータンパク質の濃度または活性（被験体から得た生体試料において測定した）を対照試料と比較することを伴う。一部の実施形態では、対照試料は、被験体に補体阻害剤（例えば、エクリズマブなどのＣ５阻害剤）を投与する前に被験体から得る。一部の実施形態では、対照試料は、例えば、補体阻害剤の投与を受けていない１または複数（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、または４０またはそれ超）の健康な個体から得た試料の収集物（またはそれに基づくもの）であってよい。一部の実施形態では、対照試料は、例えば、２またはそれ超（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、または４０またはそれ超）の個体から得た、プールした試料（またはそれに基づくもの）であってよい。本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、プールした試料は、健康な個体、または少なくとも、ａＨＵＳを有さないかまたはａＨＵＳを有する疑いがない（ａＨＵＳを発症するリスクもない）個体に由来するものであってよい。例えば、被験体がａＨＵＳを有する被験体であるかどうかを決定するステップは、被験体において１種または複数種の血清バイオマーカーの測定された濃度を比較し、測定された濃度をプールした健康な試料中の同じバイオマーカーの平均濃度と比較することを伴ってよい。同様に、ａＨＵＳ関連バイオマーカーの濃度または活性が補体阻害剤を用いた処置後に低下したかどうかを決定するステップは、補体阻害剤を用いた処置の前に被験体から得た生体液中の該タンパク質の濃度または活性を、該阻害

剤を用いた処置後（例えば、該阻害剤を用いた処置（例えば、長期にわたる療法における一連の処置の最初）の１日後、２日後、３日後、４日後、５日後、６日後、１週間後、２週間後、３週間後、１ヶ月後、６週間後、２ヶ月後、または３ヶ月後）に患者から得た同じ生体液の試料中のタンパク質の濃度と比較することを伴ってよい。

【０１５９】

一部の実施形態では、補体阻害剤によりヒトにおける所望の効果（例えば、ａＨＵＳバイオマーカータンパク質の濃度または活性の低下）が生じたかどうの決定を、処置後のタンパク質の濃度がヒトによる補体阻害剤に対する応答性を示す所定の範囲内に入るかどうかを照会することによって実施することができる。一部の実施形態では、補体阻害剤によりヒトにおける所望の効果が生じたかどうかの決定は、処置後の１種または複数種のａＨＵＳバイオマーカータンパク質の濃度または活性が所定のカットオフ値を上回るかまたはそれを下回るかを照会することを含み得る。カットオフ値は、一般には、それを上回るまたは下回ることにより、ある特定の表現型－例えば補体阻害剤を用いた療法に対する応答性が示されると考えられる、所与の生体液中の所与のタンパク質の濃度または活性である。

【０１６０】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、同じ従事者が、補体阻害剤を被験体に投与した後に、１種または複数種のａＨＵＳバイオマーカータンパク質の濃度または活性の変化が生じたかどうかを決定することができるが、一部の実施形態では、該阻害剤を被験体に投与する従事者と、被験体において応答が生じたかどうかを決定する従事者は異なる。一部の実施形態では、従事者は、該阻害剤を投与する前に被験体から生体試料（例えば、血液試料）を得ることができる。一部の実施形態では、従事者は、該阻害剤を被験体に投与した後に被験体から生体試料（例えば、血液試料）を得ることができる。一部の実施形態では、処置後の試料を、該阻害剤を被験体に投与した後４８時間未満（例えば、４７時間未満、４６時間未満、４５時間未満、４４時間未満、４３時間未満、４２時間未満、４１時間未満、４０時間未満、３９時間未満、３８時間未満、３７時間未満、３６時間未満、３５時間未満、３４時間未満、３３時間未満、３２時間未満、３１時間未満、３０時間未満、２９時間未満、２８時間未満、２７時間未満、２６時間未満、２５時間未満、２４時間未満、２３時間未満、２２時間未満、２１時間未満、２０時間未満、１９時間未満、１８時間未満、１７時間未満、１６時間未満、１５時間未満、１４時間未満、１３時間未満、１２時間未満、１１時間未満、１０時間未満、９時間未満、８時間未満、７時間未満、６時間未満、５時間未満、４時間未満、３時間未満、２時間未満、またはさらには１時間未満）のうちに被験体から得ることができる。一部の実施形態では、処置後の試料を、被験体に該阻害剤を投与した後２０日未満（例えば、１９日未満、１８日未満、１７日未満、１６日未満、１５日未満、１４日未満、１３日未満、１２日未満、１１日未満、１０日未満、９日未満、８日未満、７日未満、６日未満、５日未満、４日未満、３日未満、２日未満、または１日未満）のうちに被験体から得ることができる。一部の実施形態では、生体試料を、該阻害剤を被験体に投与した後２０日以内（例えば、１９日以内、１８日以内、１７日以内、１６日以内、１５日以内、１４日以内、１３日以内、１２日以内、１１日以内、１０日以内、９日以内、８日以内、７日以内、６日以内、５日以内、４日以内、３日以内、２日以内、または１日以内）に被験体から得る。

【０１６１】

一部の実施形態では、本明細書に記載の方法の種々のステップは、２人以上の従事者が実施することができる。例えば、１人の従事者が被験体から得た処置前の試料および処置後の試料の分析を行う（例えば、当該試料中の１種または複数種のａＨＵＳバイオマーカータンパク質の濃度または活性を測定する）ことができる。別の従事者が試料の分析に関する情報を第１の従事者から受けとり、それにより、例えば、被験体が補体阻害剤を用いた処置に応答しているかどうかを決定することができる。一部の実施形態では、さらに別の従事者が患者から処置前の生体試料を得ることができ、第４の従事者が被験体から処置後の生体試料を得ることができる。一部の実施形態では、全てのステップを同じ従事者が

行う。

【０１６２】

生体試料および試料の収集

本明細書に記載の方法において使用するために適した生体試料としては、例えば、任意の生体液が挙げられる。生体試料は、例えば、被験体（例えば、ヒトなどの哺乳動物）から得た検体であってもよく、そのような被験体に由来するものであってもよい。生体試料は、尿、全血またはその画分（例えば、血漿または血清）、唾液、精液、痰、脳脊髄液、涙、または粘液などの生体液であってもよい。生体試料は、所望であれば、目的の特定の分析物（例えば、タンパク質）を含有する画分にまでさらに分画することができる。例えば、全血試料を血清または特定の型のタンパク質を含有する画分にまで分画することができる。所望であれば、生体試料は、２種の異なる体液の組合せなどの、被験体由来の異なる生体試料の組合せであってよい。

【０１６３】

本発明に適した生体試料は、被験体から収集した新鮮な試料もしくは凍結試料、または診断歴、処置歴および／もしくは転帰歴が既知の保存用試料（archival sample）であり得る。生体試料は、被験体、例えば、ａＨＵＳなどの補体関連障害を有するか、補体関連障害を有する疑いがあるか、または補体関連障害を発症するリスクがある被験体から得ることができる。生体試料を得るための任意の適切な方法を使用することができるが、例示的な方法として、例えば、静脈切開術、スワブ（例えば、頬側スワブ）、洗浄（lavage）、または穿刺吸引生検手順が挙げられる。生体試料は、骨髄から得ることもできる。

【０１６４】

一部の実施形態では、生体試料からタンパク質抽出物を調製することができる。一部の実施形態では、タンパク質抽出物は、タンパク質含有量の全てを含有する。タンパク質抽出の方法は当技術分野で周知である。例えば、Roe（２００１年）、「Protein Purification Techniques: A Practical Approach」、第２版、Oxford University Pressを参照されたい。体液および組織からタンパク質を抽出するために多数の異なる多用途のキットを使用することができ、これらは、例えば、ＢｉｏＲａｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ（Ｈｅｒｃｕｌｅｓ、ＣＡ）、ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ Ｃｌｏｎｔｅｃｈ（Ｍｏｕｎｔａｉｎ Ｖｉｅｗ、ＣＡ）、Ｃｈｅｍｉｃｏｎ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ、Ｉｎｃ.（Ｔｅｍｅｃｕｌａ、ＣＡ）、Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ（Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ）、Ｐｉｅｒｃｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（Ｒｏｃｋｆｏｒｄ、ＩＬ）、およびＩｎｖｉｔｒｏｇｅｎ Ｃｏｒｐ.（Ｃａｒｌｓｂａｄ、ＣＡ）から市販されている。

【０１６５】

生体試料中の細胞の活性または完全性が保持される、試料を得、かつ／または保管するための方法は当業者には周知である。例えば、生体試料を、タンパク質の構造を保存するまたは変化（例えば、容量オスモル濃度またはｐＨの変化）を最小限にすることを意図した作用物質である、適切な緩衝剤および／またはプロテアーゼ阻害剤を含めた阻害剤などの１種または複数種の追加の作用物質とさらに接触させることができる。そのような阻害剤としては、例えば、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、エチレングリコール四酢酸（ＥＧＴＡ）などのキレート化剤、フッ化フェニルメチルスルホニル（ＰＭＳＦ）、アプロチニン、およびロイペプチンなどのプロテアーゼ阻害剤が挙げられる。細胞全体を保管するまたは他の方法で操作を行うための適切なバッファおよび条件は、例えば、PollardおよびWalker（１９９７年）、「Basic Cell Culture Protocols」、Methods in molecular biology、７５巻、Humana Press；Masters（２０００年）、「Animal cell culture: a practical approach」、Practical approach series、２３２巻、Oxford University Press；およびJones（１９９６年）「Human cell culture protocols」、Methods in molecular medicine、２巻、Humana Pressに記載されている。

【０１６６】

干渉性物質の存在を排除するまたは最小限にするように試料を処理することもできる。例えば、生体試料を分画または精製して、目的のものではない１種または複数種の材料（

例えば、細胞）を除去することができる。生体試料を分画または精製する方法としては、これだけに限定されないが、フローサイトメトリー、蛍光活性化細胞選別、および沈降が挙げられる。

【０１６７】

補体阻害剤

ヒト補体成分のいずれかに結合してそれを阻害する、または他のやり方でヒト補体成分のいずれかの生成および／または活性を阻害する任意の化合物を本開示に従って利用することができる。例えば、補体の阻害剤は、例えば、小分子、核酸もしくは核酸類似体、ペプチド模倣体、または核酸もしくはタンパク質ではない巨大分子であってよい。これらの作用物質としては、これだけに限定されないが、小有機分子、ＲＮＡアプタマー、Ｌ－ＲＮＡアプタマー、Ｓｐｉｅｇｅｌｍｅｒ、アンチセンス化合物、二本鎖ＲＮＡ、低分子干渉ＲＮＡ、ロックド核酸阻害剤、およびペプチド核酸阻害剤が挙げられる。一部の実施形態では、補体阻害剤は、タンパク質またはタンパク質断片であってよい。

【０１６８】

一部の実施形態では、組成物は、ヒト補体成分に特異的な抗体を含有する。いくつかの化合物は、補体成分Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４、Ｃ５、Ｃ６、Ｃ７、Ｃ８、Ｃ９、Ｄ因子、Ｂ因子、Ｐ因子、ＭＢＬ、ＭＡＳＰ－１、ＭＡＳＰ－２、プロパージン、または上記のいずれかの生物学的に活性な断片を対象とする抗体を含み、したがって、Ｃ５ａに関連するアナフィラトキシン活性の発生を予防し、かつ／または膜攻撃複合体Ｃ５ｂ－９の集合を予防するものである。

【０１６９】

組成物は、ＣＲ１、ＬＥＸ－ＣＲ１、ＭＣＰ、ＤＡＦ、ＣＤ５９、Ｈ因子、コブラ毒因子、ＦＵＴ－１７５、コンプレスタチン、およびＫ７６　ＣＯＯＨなどの、天然に存在するまたは可溶性の形態の補体阻害性化合物も含有してよい。ヒト補体成分のいずれかに結合するまたは他のやり方でヒト補体成分のいずれかの生成および／または活性を遮断するために利用することができる他の化合物としては、これだけに限定されないが、タンパク質、タンパク質断片、ペプチド、小分子、ＡＲＣ１８７（Ａｒｃｈｅｍｉｘ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ、ＭＡから市販されている）を含めたＲＮＡアプタマー、Ｌ－ＲＮＡアプタマー、ｓｐｉｅｇｅｌｍｅｒ、アンチセンス化合物、セリンプロテアーゼ阻害剤、ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）に利用することができる分子、例えば、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）を含めた二本鎖ＲＮＡ、ロックド核酸（ＬＮＡ）阻害剤、ペプチド核酸（ＰＮＡ）阻害剤などが挙げられる。

【０１７０】

一部の実施形態では、補体阻害剤は、補体の活性化を阻害する。例えば、補体阻害剤は、Ｃ１（例えば、Ｃ１ｑ、Ｃ１ｒ、もしくはＣ１ｓ）に結合し、それの補体活性化活性を阻害することができ、または補体阻害剤は、Ｃ２、Ｃ３、もしくはＣ４に結合し、それを阻害する（例えば、その切断を阻害する）ことができる。一部の実施形態では、該阻害剤は、補体の副経路および／または古典経路のＣ３転換酵素および／またはＣ５転換酵素の形成または集合を阻害する。一部の実施形態では、補体阻害剤は、終末補体の形成、例えば、Ｃ５ｂ－９膜攻撃複合体の形成を阻害する。例えば、抗体補体阻害剤は抗Ｃ５抗体を含み得る。そのような抗Ｃ５抗体は、Ｃ５および／またはＣ５ｂと直接相互作用し、したがって、Ｃ５ｂの形成および／またはそれの生理機能を阻害し得る。

【０１７１】

一部の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、ヒト補体成分Ｃ５の阻害剤（例えば、ヒト補体成分Ｃ５タンパク質またはＣ５ａもしくはＣ５ｂなどの生物学的に活性なその断片に結合する抗体またはその抗原結合性断片）を含有してよい。本明細書で使用される場合、「補体成分Ｃ５の阻害剤」とは、（ｉ）補体成分Ｃ５タンパク質の発現、またはそれの適切な細胞内輸送もしくは細胞による分泌；（ｉｉ）Ｃ５切断断片Ｃ５ａまたはＣ５ｂの活性（例えば、Ｃ５ａとそのコグネイト細胞受容体との結合またはＣ５ｂのＣ６および／または終末補体複合体の他の成分との結合；上記を参照されたい）；（ｉｉｉ）Ｃ５

ａおよびＣ５ｂが形成されるヒトＣ５タンパク質の切断；（ｉｖ）補体成分Ｃ５タンパク質の適切な細胞内輸送または細胞による分泌、または（ｖ）Ｃ５タンパク質またはＣ５タンパク質をコードするｍＲＮＡの安定性を阻害する任意の作用物質である。補体成分Ｃ５タンパク質の発現の阻害は、ヒトＣ５タンパク質をコードする遺伝子の転写の阻害；ヒトＣ５タンパク質をコードするｍＲＮＡの分解の増加；ヒトＣ５タンパク質をコードするｍＲＮＡの翻訳の阻害；ヒトＣ５タンパク質の分解の増加；プレープロヒトＣ５タンパク質の適切なプロセシングの阻害；またはヒトＣ５タンパク質の適切な輸送または細胞による分泌の阻害を含む。候補作用物質がヒト補体成分Ｃ５の阻害剤であるかどうかを決定するための方法は当技術分野で公知であり、本明細書に記載されている。

【０１７２】

ヒト補体成分Ｃ５の阻害剤は、例えば、小分子、ポリペプチド、ポリペプチド類似体、核酸、または核酸類似体であってよい。

【０１７３】

「小分子」とは、本明細書で使用される場合、分子量が好ましくは約６ｋＤａ未満、最も好ましくは約２．５ｋＤａ未満である作用物質を指すものとする。多くの医薬品会社は、本出願のアッセイのいずれかを用いてスクリーニングすることができる、小分子のアレイ、多くの場合、真菌抽出物、細菌抽出物、または藻類抽出物を含む化学的混合物および／または生物学的混合物の広範囲にわたるライブラリーを有する。本出願では、とりわけ、小さな化学的ライブラリー、ペプチドライブラリー、または天然産物の収集物の使用が意図されている。Ｔａｎらにより、小型化された細胞に基づくアッセイに適合する、２百万種を超える合成化合物のライブラリーが記載されている（Ｊ Ａｍ Ｃｈｅｍ Ｓｏｃ（１９９８年）１２０巻：８５６５～８５６６頁）。そのようなライブラリーを、目的の標的抗原（例えば、補体成分Ｃ５）に結合する作用物質をスクリーニングするために使用することができることは、本出願の範囲内に入る。Ｃｈｅｍｂｒｉｄｇｅ ＤＩＶＥＲＳｅｔなどの市販の化合物ライブラリーが多数存在する。ライブラリーは、例えば、ＮＣＩ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔａｌ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ ｐｒｏｇｒａｍからの多様性セット（Ｄｉｖｅｒｓｉｔｙ ｓｅｔ）など、学術的な研究者からも入手可能である。合理的な薬物設計（ｒａｔｉｏｎａｌ ｄｒｕｇ ｄｅｓｉｇｎ）も使用することができる。例えば、合理的な薬物設計では、ヒト補体成分Ｃ５タンパク質に関する結晶または溶液構造情報の使用を用いることができる。例えば、Hagemannら（２００８年）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２８３巻（１２号）：７７６３～７５頁およびZuiderwegら（１９８９年）Biochemistry ２８巻（１号）：１７２～８５頁に記載の構造を参照されたい。合理的な薬物設計は、公知の化合物、例えば、公知のＣ５の阻害剤（例えば、ヒト補体成分Ｃ５タンパク質に結合する抗体またはその抗原結合性断片）に基づいて実現することもできる。

【０１７４】

ペプチド模倣体は、対象ポリペプチドの少なくとも一部分が改変された化合物であってよく、ペプチド模倣体の３次元構造は依然として対象ポリペプチドの３次元構造と実質的に同じである。ペプチド模倣体は、それ自体が対象ポリペプチド配列内に１つまたは複数の置換または他の改変を含有するポリペプチドである本開示の対象ポリペプチドの類似体であってよい。あるいは、対象ポリペプチド配列の少なくとも一部分が、対象ポリペプチドの３次元構造が実質的に保持されように非ペプチド構造物で置き換えられていてもよい。言い換えれば、対象ポリペプチド配列内の１つ、２つまたは３つのアミノ酸残基が非ペプチド構造物で置き換えられていてよい。さらに、対象ポリペプチドの他のペプチド部分が非ペプチド構造物で置き換えられていてもよいがかならずしもそうではない。ペプチド模倣体（ペプチド類似体および非ペプチジル類似体の両方）は、改善された性質（例えば、タンパク質分解の減少、保持の増大または生物学的利用能の増大）を有し得る。ペプチド模倣体は、一般に、経口的な利用可能性が改善されており、これにより、ヒトまたは動物における障害の処置に特に適したものになっている。ペプチド模倣体は、類似した２次元化学構造を有しても有さなくてもよいが、共通の３次元の構造的特徴および幾何学的形状を共有することに留意するべきである。各ペプチド模倣体は、１つまたは複数の独特の

追加の結合性エレメントをさらに有し得る。

【０１７５】

目的の標的抗原に結合させ、それを阻害するために、核酸阻害剤を使用することができる。核酸アンタゴニストは、例えば、アプタマーであってよい。アプタマーは、細胞表面タンパク質を含めたほぼ全ての分子を認識させ、それに特異的に結合させるために使用することができる短いオリゴヌクレオチド配列である。指数関数的富化（ＳＥＬＥＸ）プロセスによるリガンドの系統的進化は強力であり、これを使用して、そのようなアプタマーを容易に同定することができる。アプタマーは、増殖因子および細胞表面抗原などの療法および診断に重要な広範囲のタンパク質に対して作製することができる。これらのオリゴヌクレオチドは、それらの標的に抗体と同様の親和性および特異性で結合する（例えば、Ulrich（２００６年）Handb Exp Pharmacol. １７３巻：３０５～３２６頁を参照されたい）。

【０１７６】

一部の実施形態では、補体阻害剤は、非抗体足場タンパク質である。これらのタンパク質は、一般に、既存の抗原結合性のタンパク質をコンビナトリアルケミストリーに基づいて適応させることによって得られる。例えば、コンビナトリアルケミストリーを使用してヒトトランスフェリン受容体に対するヒトトランスフェリンの結合部位を改変して、トランスフェリンバリアントの多様なライブラリーを創製することができ、それらのいくつかは異なる抗原に対する後天的な親和性を有する。Aliら（１９９９年）J Biol Chem ２７４巻：２４０６６～２４０７３頁。受容体との結合に関与しないヒトトランスフェリンの部分は変化させずに残し、これは、抗体のフレームワーク領域と同様に、バリアント結合部位を提示するための足場としての機能を果たす。次いで、ライブラリーを、抗体ライブラリーと同様に、目的の標的抗原に対してスクリーニングして、標的抗原に対して最適な選択性および親和性を有するバリアントを同定する。非抗体足場タンパク質は、機能が抗体と同様でありながら、抗体と比較していくつもの利点を有するとうたわれており、その利点としては、とりわけ、溶解性および組織透過性が増強されていること、製造費用が低いこと、および目的の他の分子とのコンジュゲーションが容易であることが挙げられる。Heyら（２００５年）TRENDS Biotechnol ２３巻（１０号）：５１４～５２２頁。

【０１７７】

非抗体足場タンパク質の足場部分は、例えば、Ｓ．ａｕｒｅｕｓプロテインＡのＺドメイン、ヒトトランスフェリン、ヒト第１０フィブロネクチンＩＩＩ型ドメイン、ヒトトリプシンインヒビターのクニッツドメイン、ヒトＣＴＬＡ－４、アンキリンリピートタンパク質、ヒトリポカリン、ヒトクリスタリン、ヒトユビキチン、またはＥ．ｅｌａｔｅｒｉｕｍ由来のトリプシンインヒビターの全部または一部を含み得ることが当業者には理解されよう。同文献。

【０１７８】

一部の実施形態では、補体阻害剤は、ヒト補体成分Ｃ５タンパク質に結合する抗体またはその抗原結合性断片である。（以下、抗体は、時には「抗Ｃ５抗体」と称され得る）

【０１７９】

一部の実施形態では、抗Ｃ５抗体は、ヒト補体成分Ｃ５タンパク質のアルファ鎖にあるエピトープに結合し得る。Ｃ５のアルファ鎖に結合する抗体は、例えば、ＰＣＴ出願公開第ＷＯ２０１０／０１５６０８号および米国特許第６，３５５，２４５号に記載されている。一部の実施形態では、抗Ｃ５抗体は、ヒト補体成分Ｃ５タンパク質のベータ鎖にあるエピトープに結合し得る。Ｃ５ベータ鎖に結合する抗体は、例えば、Moongkarndiら（１９８２年）Immunobiol １６２巻：３９７頁；Moongkarndiら（１９８３年）Immunobiol １６５巻：３２３頁；およびMollnesら（１９８８年）Scand J Immunol ２８巻：３０７～３１２頁に記載されている。

【０１８０】

さらなる例示的なヒト補体成分Ｃ５の抗原断片は、例えば、その開示が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第６，３５５，２４５号に開示されている。

【０１８１】
本明細書に記載の融合タンパク質に使用するために適した追加の抗Ｃ５抗体およびその抗原結合性断片は、例えば、その開示全体が参照により本明細書に組み込まれるＰＣＴ出願公開第ＷＯ２０１０／０１５６０８号に記載されている。
【０１８２】
一部の実施形態では、抗Ｃ５抗体は、ヒト補体成分Ｃ５タンパク質（例えば、配列番号１に示されているアミノ酸配列を有するヒトＣ５タンパク質）に特異的に結合する。「特異的な結合」または「特異的に結合する」という用語は、生理的条件下で比較的安定な複合体（例えば、抗体と補体成分Ｃ５タンパク質との間の複合体）を形成する２つの分子を指す。一般には、結合は、会合定数（K_a）が10^6M^{-1}よりも高ければ特異的であるとみなされる。したがって、抗体は、Ｃ５タンパク質に少なくとも10^6M^{-1}（または10^6M^{-1}超）（例えば、少なくとも10^7M^{-1}、10^8M^{-1}、10^9M^{-1}、$10^{10}M^{-1}$、$10^{11}M^{-1}$　$10^{12}M^{-1}$、$10^{13}M^{-1}$、$10^{14}M^{-1}$、もしくは$10^{15}M^{-1}$もしくはそれ超、または10^7M^{-1}超、10^8M^{-1}超、10^9M^{-1}超、$10^{10}M^{-1}$超、$10^{11}M^{-1}$超$10^{12}M^{-1}$超、$10^{13}M^{-1}$超、$10^{14}M^{-1}$超、もしくは$10^{15}M^{-1}$超もしくはそれ超）のK_aで特異的に結合することができる。ヒト補体成分Ｃ５タンパク質に特異的に結合する抗体の例は、例えば、その開示全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第６，３５５，２４５号に記載されている。
【０１８３】
本明細書に記載の抗Ｃ５抗体は、補体成分Ｃ５タンパク質（例えば、ヒトＣ５タンパク質）のＣ５ａおよび／またはＣ５ｂ活性断片の生成または活性の遮断における活性を有し得る。この遮断効果を通じて、抗Ｃ５抗体は、例えば、Ｃ５ａの炎症促進効果および細胞の表面におけるＣ５ｂ－９膜攻撃複合体（ＭＡＣ）の生成を阻害する。Ｃ５ａの生成を遮断する能力を有する抗Ｃ５抗体は、例えば、Moongkarndiら（１９８２年）Immunobiol　１６２巻：３９７頁およびMoongkarndiら（１９８３年）Immunobiol　１６５巻：３２３頁に記載されている。
【０１８４】
一部の実施形態では、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片は、Ｃ５タンパク質のヒト補体成分Ｃ３ｂ（例えば、ＡＰまたはＣＰ　Ｃ５転換酵素複合体内に存在するＣ３ｂ）に結合する能力を５０％超（例えば、５５％超、６０％超、６５％超、７０％超、７５％超、８０％超、８５％超、９０％超、または９５％超またはそれ超）低下させることができる。一部の実施形態では、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片は、Ｃ５タンパク質に結合すると、Ｃ５タンパク質の補体成分Ｃ４ｂ（例えば、ＣＰ　Ｃ５転換酵素内に存在するＣ４ｂ）に結合する能力を５０％超（例えば、５５％超、６０％超、６５％超、７０％超、７５％超、８０％超、８５％超、９０％超、または９５％超またはそれ超）低下させることができる。抗体が、補体成分Ｃ５タンパク質のＣ５ａおよび／またはＣ５ｂ活性断片の生成または活性、または補体成分Ｃ４ｂまたはＣ３ｂへの結合を遮断することができるかどうかを決定するための方法は当技術分野で公知であり、例えば米国特許第６，３５５，２４５号およびWurznerら（１９９１年）Complement　Inflamm　８巻：３２８～３４０頁に記載されている。
【０１８５】
一部の実施形態では、組成物はエクリズマブ（Ｓｏｌｉｒｉｓ（登録商標）；Ａｌｅｘｉｏｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．、Ｃｈｅｓｈｉｒｅ、ＣＴ）を含み、かつ／または抗体がエクリズマブ（Ｓｏｌｉｒｉｓ（登録商標）；Ａｌｅｘｉｏｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．、Ｃｈｅｓｈｉｒｅ、ＣＴ）である。（例えば、Kaplan（２００２年）Curr　Opin　Investig　Drugs　３巻（７号）：１０１７～２３頁；Hill（２００５年）Clin　Adv　Hematol　Oncol　３巻（１１号）：８４９～５０頁；およびRotherら（２００７年）Nature　Biotechnology　２５巻（１１号）：１２５６～１４８８頁を参照されたい）。一部の実施形態では、組成物がパキセリズマブ（Ａｌｅ

ｘｉｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．、Ｃｈｅｓｈｉｒｅ、ＣＴ）を含み、かつ／または、抗体がパキセリズマブ（Ａｌｅｘｉｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．、Ｃｈｅｓｈｉｒｅ、ＣＴ）である。（例えば、Whiss（２００２年）Curr Opin Investig Drugs ３巻（６号）：８７０～７頁；Patelら（２００５年）Drugs Today（Barc）４１巻（３号）：１６５～７０頁；およびThomasら（１９９６年）Mol Immunol ３３巻（１７～１８号）：１３８９～４０１頁を参照されたい。）

【０１８６】

一部の実施形態では、Ｃ５阻害剤は、Ｃ５ａに結合する抗体である（時には、本明細書では、「抗Ｃ５ａ抗体」と称される）。一部の実施形態では、抗体はＣ５ａに結合するが全長Ｃ５には結合しない。一部の実施形態では、抗体がＣ５ａに結合することにより、Ｃ５ａの生物活性が阻害され得る。Ｃ５ａ活性を測定するための方法としては、例えば、走化性アッセイ、ＲＩＡ、またはＥＬＩＳＡが挙げられる（例えば、WardおよびZvaifler（１９７１年）Ｊ Clin Invest ５０巻（３号）：６０６～１６頁およびWurznerら（１９９１年）Complement Inflamm ８巻：３２８～３４０頁を参照されたい）。一部の実施形態では、抗体がＣ５ａに結合することにより、Ｃ５ａとＣ５ａＲ１との間の相互作用が阻害され得る。Ｃ５ａとＣ５ａＲ１との間の相互作用（抗体の存在下で、および不在下で）を検出および／または測定するための適切な方法は当技術分野で公知であり、例えばMaryおよびBoulay（１９９３年）Eur Ｊ Haematol ５１巻（５号）：２８２～２８７頁；Kanekoら（１９９５年）Immunology ８６巻（１号）：１４９～１５４頁；Gianniniら（１９９５年）Ｊ Biol Chem ２７０巻（３２号）：１９１６６～１９１７２頁；ならびに米国特許出願公開第２００６０１６０７２６号に記載されている。例えば、検出可能に標識した（例えば、放射標識した）Ｃ５ａのＣ５ａＲ１を発現している末梢血単核細胞への結合を、抗体の存在下で、および不在下で評価することができる。抗体の存在下でＣ５ａＲ１に結合する検出可能に標識したＣ５ａの量が、抗体の不在下で結合する量と比較して減少することにより、その抗体がＣ５ａとＣ５ａＲ１との間の相互作用を阻害することが示される。一部の実施形態では、抗体がＣ５ａに結合することにより、Ｃ５ａとＣ５Ｌ２との間の相互作用が阻害され得る（以下を参照されたい）。Ｃ５ａとＣ５Ｌ２との間の相互作用を検出および／または測定するための方法は当技術分野で公知であり、例えばWard（２００９年）Ｊ Mol Med ８７巻（４号）：３７５～３７８頁およびChenら（２００７年）Nature ４４６巻（７１３２号）：２０３～２０７頁（下記参照）に記載されている。

【０１８７】

一部の実施形態では、Ｃ５阻害剤は、Ｃ５ｂに結合する抗体である（時には、本明細書では、「抗Ｃ５ｂ抗体」と称される）。一部の実施形態では、抗体はＣ５ｂに結合するが、全長Ｃ５には結合しない。Ｃ５ｂの構造は、例えば、Mueller-Eberhard（１９８５年）Biochem Soc Symp ５０巻：２３５～２４６頁；およびYamamotoおよびGewurz（１９７８年）Ｊ Immunol １２０巻（６号）：２００８～２０１５頁に記載されている。上記の通り、Ｃ５ｂは標的細胞の表面でＣ６、Ｃ７、およびＣ８と組み合わさってＣ５ｂ－８複合体複合体を形成する。一連の組合せの間に形成されるタンパク質複合体中間体として、Ｃ５ｂ－６（Ｃ５ｂおよびｃ６を含む）、Ｃ５ｂ－７（Ｃ５ｂ、Ｃ６、およびＣ７を含む）、ならびにＣ５ｂ－８（Ｃ５ｂ、Ｃ６、Ｃ７、およびＣ８を含む）が挙げられる。いくつかのＣ９分子が結合すると、膜攻撃複合体（ＭＡＣ、Ｃ５ｂ－９終末補体複合体（ＴＣＣ））が形成される。十分な数のＭＡＣが標的細胞膜に挿入されると、それらにより引き起こされる開口（ＭＡＣポア）により、標的細胞の迅速な浸透性溶解が媒介される。

【０１８８】

一部の実施形態では、抗体がＣ５ｂに結合することにより、Ｃ５ｂとＣ６との間の相互作用が阻害され得る。一部の実施形態では、抗体がＣ５ｂに結合することにより、Ｃ５ｂ－９　ＭＡＣ－ＴＣＣの集合または活性が阻害され得る。一部の実施形態では、抗体がＣ５ｂに結合することにより、補体依存性細胞溶解（例えば、ｉｎ ｖｉｔｒｏおよび／またはｉｎ ｖｉｖｏ）が阻害され得る。抗体により補体依存性溶解が阻害されるかどうか

を評価するための適切な方法としては、例えば、溶血アッセイまたは可溶性Ｃ５ｂ－９の活性を検出するための他の機能アッセイが挙げられる。例えば、抗体の存在下での補体の細胞溶解能力の低下は、KabatおよびMayer（編）、「Experimental Immunochemistry、第２版」、１３５～２４０頁、Springfield、IL、CC Thomas（１９６１年）、１３５～１３９頁に記載されている溶血アッセイ、または、例えばHillmenら（２００４年）N Engl J Med ３５０巻（６号）：５５２頁に記載されているニワトリ赤血球溶血法などの、そのアッセイの従来の変形によって測定することができる。

【０１８９】

Ｃ５ｂに結合する抗体ならびにそのような抗体を作製するための方法は当技術分野で公知である。市販の抗Ｃ５ｂ抗体が、例えば、Ｈｙｃｕｌｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（カタログ番号：ＨＭ２０８０；クローン ５６８）およびＡｂｃａｍ（商標）（ａｂ４６１５１またはａｂ４６１６８）を含めたいくつものベンダーから入手可能である。

【０１９０】

特定の作用物質がヒト補体成分Ｃ５の阻害剤であるかどうかを決定するための方法は、本明細書に記載されており、当技術分野で公知である。例えば、体液中のＣ５ａおよびＣ５ｂの濃度および／または生理活性を当技術分野で周知の方法によって測定することができる。Ｃ５ａ濃度または活性を測定するための方法としては、例えば、走化性アッセイ、ＲＩＡ、またはＥＬＩＳＡが挙げられる（例えば、WardおよびZvaifler（１９７１年）J Clin Invest. ５０巻（３号）：６０６～１６頁およびWurznerら（１９９１年）Complement Inflamm. ８巻：３２８～３４０頁を参照されたい）。Ｃ５ｂに関しては、溶血アッセイまたは本明細書で考察されている可溶性Ｃ５ｂ－９についてのアッセイを使用することができる。当技術分野で公知の他のアッセイも使用することができる。これらのまたは他の適切な種類のアッセイを使用して、例えば、本明細書に記載の方法において有用な化合物を同定し、そのような化合物の適切な投薬レベルを決定するために、抗Ｃ５抗体などのヒト補体成分Ｃ５を阻害することが可能な候補作用物質をスクリーニングすることができる。

【０１９１】

候補化合物によりヒトＣ５のＣ５ａ形態およびＣ５ｂ形態への切断が阻害されるかどうかを決定するための方法は当技術分野で公知であり、例えばMoongkarndiら（１９８２年）Immunobiol １６２巻：３９７頁；Moongkarndiら（１９８３年）Immunobiol １６５巻：３２３頁；Isenmanら（１９８０年）J Immunol １２４巻（１号）：３２６～３１頁；Thomasら（１９９６年）Mol. Immunol ３３巻（１７～１８号）：１３８９～４０１頁；およびEvansら（１９９５年）Mol. Immunol ３２巻（１６号）：１１８３～９５頁に記載されている。

【０１９２】

ヒト補体成分Ｃ５の阻害により、被験体の体液中の補体の細胞溶解能力も低下し得る。存在する補体のそのような細胞溶解能力の低下は、例えば、KabatおよびMayer（編）、「Experimental Immunochemistry、第２版」、１３５～２４０頁、Springfield、IL、CC Thomas（１９６１年）、１３５～１３９頁に記載されている溶血アッセイなどの従来の溶血アッセイ、または、例えばHillmenら（２００４年）N Engl J Med ３５０巻（６号）：５５２頁に記載されている、ニワトリ赤血球溶血法などの、そのアッセイの従来の変形によるものなどの、当技術分野で周知の方法によって測定することができる。

【０１９３】

Ｃ３ｂに結合し、例えば、Ｃ３ｂ転換酵素を阻害する抗体も当技術分野で周知である。例えば、それぞれの開示全体が参照により本明細書に組み込まれる、ＰＣＴ出願公開第ＷＯ２０１０／１３６３１１号、同第ＷＯ２００９／０５６６３１号、および同第ＷＯ２００８／１５４２５１号を参照されたい。アンタゴニストである抗Ｃ６抗体および抗Ｃ７抗体は、例えば、Brauerら（１９９６年）Transplantation ６１巻（４号）：５８８～５９４頁および米国特許第５，６７９，３４５号に記載されている。

【０１９４】

一部の実施形態では、抗体は、抗Ｂ因子抗体（ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－６２３０によって産生されるモノクローナル抗体１３７９など）である。抗Ｂ因子抗体は、例えば、Uedaら（１９８７年）Ｊ Immunol １３８巻（４号）：１１４３～９頁；Tanhehcoら（１９９９年）Transplant Proc ３１巻（５号）：２１６８～７１頁；米国特許第７，９９９，０８２号および同第７，９６４，７０５号；ならびにＰＣＴ公開第ＷＯ０９／０２９６６９号にも記載されている。

【０１９５】

一部の実施形態では、抗体は、抗Ｄ因子抗体、例えば、Pascualら（１９９０年）Ｊ Immunol Methods １２７巻：２６３～２６９頁；Sahuら（１９９３年）Mol Immunol ３０巻（７号）：６７９～６８４頁；Pascualら（１９９３年）Eur Ｊ Immunol ２３巻：１３８９～１３９２頁；Niemannら（１９８４年）Ｊ Immunol １３２巻（２号）：８０９～８１５頁；米国特許第７，４３９，３３１号；または米国特許出願公開第２００８０１１８５０６号に記載されている抗体である。

【０１９６】

一部の実施形態では、抗体は、抗プロパージン抗体である。適切な抗プロパージン抗体も当技術分野において周知であり、それらとしては、例えば、米国特許出願公開第２０１１００１４６１４号およびＰＣＴ出願公開第ＷＯ２００９１１０９１８号が挙げられる。

【０１９７】

処置方法

本発明では、被験体（例えば、ヒト）におけるａＨＵＳを処置または予防するための組成物および方法も提供される。組成物（例えば、補体阻害剤および／または二次的作用物質）は、被験体、例えば、ヒト被験体に、投与経路にある程度依存する種々の方法を使用して投与することができる。経路は、例えば、静脈内注射または注入（ＩＶ）、皮下注射（ＳＣ）、腹腔内（ＩＰ）注射、または筋肉内注射であってよい。

【０１９８】

投与は、例えば、局所注入、注射によって、または埋め込み物によって実現することができる。埋め込み物は、シラスティック膜（sialastic membrane）などの膜、または線維を含めた多孔質材料、非多孔質材料、またはゼラチン質材料の埋め込み物であってよい。埋め込み物は、組成物が被験体に持続的または周期的に放出されるように配置することができる。例えば、それぞれの開示全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許公開第２００８０２４１２２３号；米国特許第５，５０１，８５６号；同第４，８６３，４５７号；および同第３，７１０，７９５号；ならびに欧州特許第ＥＰ４８８４０１号および同第ＥＰ４３０５３９号を参照されたい。例えば、拡散性、浸食性のまたは対流性の系に基づく埋め込み型デバイス、例えば、浸透性ポンプ、生分解性埋め込み物、電気拡散系、電気浸透系、蒸気圧ポンプ、電解質ポンプ、発泡性ポンプ、圧電性ポンプ、浸食に基づく系、または電気機械的な系を介して組成物を被験体に送達することができる。

【０１９９】

補体阻害剤（例えば、抗Ｃ５抗体またはその断片）の適切な用量は、被験体におけるａＨＵＳを処置または予防することができる用量であり、例えば、処置される被験体の年齢、性別、および体重ならびに使用する特定の阻害剤化合物を含めた種々の因子に依存し得る。例えば、ａＨＵＳの被験体を処置するために必要なヒトＣ５に特異的なｓｉＲＮＡの用量は、同じ患者を処置するために必要な抗Ｃ５抗体の用量と比較して異なる場合がある。被験体に投与される用量に影響を及ぼす他の因子としては、例えば、ａＨＵＳの型または重症度が挙げられる。例えば、ＣＦＨ関連ａＨＵＳを有する被験体には、ＭＣＰ関連ａＨＵＳの被験体とは異なる投薬量で該阻害剤を投与する必要があり得る。他の因子としては、例えば、同時にまたは以前に被験体が冒された他の医学的障害、被験体の全体的な健康、被験体の遺伝的素因、食事、投与時間、排出速度、薬物の組合せ、および被験体に投与される任意の他の追加の治療薬を挙げることができる。任意の特定の被験体に対する特定の投薬量および処置レジメンは、処置にあたっている医療従事者（例えば、医師または看護師）の判断に依存することも理解されるべきである。

【０２００】
上記阻害剤は、固定用量として、またはキログラムあたりのミリグラムである「ｍｇ／ｋｇ」用量で投与することができる。一部の実施形態では、用量は、組成物中の１種または複数種の活性作用物質に対する抗体の産生または他の宿主の免疫応答が低下するまたは回避されるように選択することができる。決してこれだけに限定するものではないが、抗Ｃ５抗体などの阻害剤の例示的な投薬量としては、例えば、１～１００ｍｇ／ｋｇ体重、０．５～５０ｍｇ／ｋｇ体重、０．１～１００ｍｇ／ｋｇ体重、０．５～２５ｍｇ／ｋｇ体重、１～２０ｍｇ／ｋｇ体重、および１～１０ｍｇ／ｋｇ体重が挙げられる。
【０２０１】
一部の実施形態では、ヒトに、抗Ｃ５抗体（例えば、エクリズマブ）を、約１２日毎（例えば、約１０日、１１日、１３日、１４日、１５日、１６日、１７日、１８日、１９日、２０日、２１日、２８日、３０日、４２日、または４９日またはそれ超毎）に約９００ｍｇの用量で静脈内投与することができる。例えば、Hillら（２００５年）Blood　１０６巻（７号）：２５５９頁を参照されたい。
【０２０２】
一部の実施形態では、ヒトに、抗Ｃ５抗体（例えば、エクリズマブ）を、毎週約６００ｍｇ（例えば、約６２５ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７２５ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８２５ｍｇ、８５０ｍｇ、８７５ｍｇ、９００ｍｇ、９２５ｍｇ、９５０ｍｇ、または１，０００ｍｇまたはそれ超）の用量で、任意選択で、２週間またはそれ超（例えば、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、または８週間またはそれ超）にわたって、静脈内投与することができる。最初の処置後、ヒトに、抗体を、約１４日毎（例えば、約１１日、１２日、１３日、１４日、１５日、１６日、１７日、１８日、１９日、２０日、２１日、２８日、３０日、４２日、または４９日またはそれ超毎）に約９００ｍｇの用量で、例えば、維持用量として投与することができる。例えば、Hillmenら（２００４年）N Engl J Med. ３５０巻（６号）：５５２～９頁およびDmytrijukら（２００８年）The Oncologist　１３巻（９号）：９９３頁を参照されたい。
【０２０３】
一部の実施形態では、ヒトに、抗Ｃ５抗体（例えば、エクリズマブ）を、毎週約９００ｍｇ（例えば、９２５ｍｇ、９５０ｍｇ、９７５ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、または１２００ｍｇまたはそれ超）の用量で、任意選択で、２週間またはそれ超（例えば、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、または８週間またはそれ超）にわたって静脈内投与することができる。最初の処置後、ヒトに、抗体を、約１２００ｍｇの用量で、約１４日毎（例えば、約１１日、１２日、１３日、１４日、１５日、１６日、１７日、１８日、１９日、２０日、２１日、２８日、３０日、４２日、または４９日またはそれ超毎）に、例えば、維持用量として投与することができる。例えば、国際特許出願公開第ＷＯ２０１０／０５４４０３号を参照されたい。
【０２０４】
本明細書で使用される場合、「長期にわたって投与する」、「長期にわたる処置」、「長期にわたって処置する」、または同様のその文法上の変形は、患者における全身補体活性を長期間にわたって完全にまたは実質的に抑制するために、患者の血液中で治療剤のある特定の閾値濃度を維持するために使用する処置レジメンを指す。したがって、補体阻害剤を用いた長期にわたる処置を受ける患者は、２週間超であるかまたは２週間に等しい（例えば、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間、３１週間、３２週間、３３週間、３４週間、３５週間、３６週間、３７週間、３８週間、３９週間、４０週間、４１週間、４２週間、４３週間、４４週間、４５週間、４６週間、４７週間、４８週間、４９週間、５０週間、５１週間、または５２週間；１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、または１２ヶ月；または１年、１．５年、２年、２．

５年、３年、３．５年、４年、４．５年、５年、５．５年、６年、６．５年、７年、７．５年、８年、８．５年、９年、９．５年、１０年、１０．５年、または１２年または患者の残りの生涯）期間にわたって、該阻害剤を、患者の血液中の該阻害剤を患者における全身補体活性が阻害されるまたは実質的に阻害される濃度に維持するために十分な量および投薬頻度で用いた処置を受け得る。一部の実施形態では、補体阻害剤を、それを必要とする患者に、血清溶血活性を２０％未満または２０％（例えば、１９％、１８％、１７％、１６％、１５％、１４％、１３％、１２％、１１％、１０％、９％、８％、７％、６％、または５％）に維持するために有効な量および頻度で長期にわたって投与することができる。例えば、Hillら（２００５年）Blood　１０６巻（７号）：２５５９頁を参照されたい。一部の実施形態では、補体阻害剤を、患者に、血清乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）レベルをＬＤＨの正常範囲の少なくとも２０％（例えば、１９％、１８％、１７％、１６％、１５％、１４％、１３％、１２％、１１％、１０％、９％、８％、７％、６％、または５％）以内に維持するために有効な量および頻度で投与することができる。Hillら（２００５年）、上記を参照されたい。一部の実施形態では、補体阻害剤を患者に、血清ＬＤＨレベルを５５０ＩＵ／Ｌ未満（例えば、５４０ＩＵ／Ｌ未満、５３０ＩＵ／Ｌ未満、５２０ＩＵ／Ｌ未満、５１０ＩＵ／Ｌ未満、５００ＩＵ／Ｌ未満、４９０ＩＵ／Ｌ未満、４８０ＩＵ／Ｌ未満、４７０ＩＵ／Ｌ未満、４６０ＩＵ／Ｌ未満、４５０ＩＵ／Ｌ未満、４４０ＩＵ／Ｌ未満、４３０ＩＵ／Ｌ未満、４２０ＩＵ／Ｌ未満、４１０ＩＵ／Ｌ未満、４００ＩＵ／Ｌ未満、３９０ＩＵ／Ｌ未満、３８０ＩＵ／Ｌ未満、３７０ＩＵ／Ｌ未満、３６０ＩＵ／Ｌ未満、３５０ＩＵ／Ｌ未満、３４０ＩＵ／Ｌ未満、３３０ＩＵ／Ｌ未満、３２０ＩＵ／Ｌ未満、３１０ＩＵ／Ｌ未満、３００ＩＵ／Ｌ未満、２９０ＩＵ／Ｌ未満、２８０ＩＵ／Ｌ未満、または２７０ＩＵ／Ｌ未満）に維持するために有効な量および頻度で投与する。患者における全身補体阻害を維持するために、補体阻害剤を、患者に、例えば、週に１回、２週間毎に１回、週２回、１日１回、１ヶ月に１回、または３週間毎に１回、長期にわたって投与することができる。

【０２０５】

医薬組成物は、治療有効量のヒト補体成分Ｃ５の阻害剤（例えば、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片）を含み得る。そのような有効量は、当業者が、投与される阻害剤の効果、または、２種以上の作用物質を使用する場合には抗体と１種または複数種の追加の活性作用物質との組合せの効果に一部基づいて容易に決定することができる。治療有効量のヒト補体成分Ｃ５の阻害剤（例えば、抗Ｃ５抗体）は、個体の病態、年齢、性別、および体重、ならびに抗体（および１種または複数種の追加の活性作用物質）の、個体における所望の応答、例えば、少なくとも１つの状態パラメータの好転、例えば、ａＨＵＳの少なくとも１つの症状の好転を引き出す能力などの因子に応じても変動し得る。例えば、治療有効量のヒト補体成分Ｃ５の阻害剤（例えば、抗Ｃ５抗体）により、血小板減少症、微小血管症性溶血性貧血、腎不全、および／または当技術分野で公知のまたは本明細書に記載のａＨＵＳの症状の任意の１つを阻害し（その重症度を低下させるまたは出現を排除する）、かつ／または予防することができる。治療有効量は、組成物のあらゆる毒性の影響または有害な影響よりも治療的に有益な影響が上回る量でもある。

【０２０６】

本明細書で使用される「治療有効量」または「治療有効用量」という用語または同様の用語は、所望の生物学的または医学的応答（例えば、ａＨＵＳの１つまたは複数の症状の改善）を引き出す作用物質（例えば、ヒト補体成分５の阻害剤）の量を意味するものとする。一部の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、治療有効量のヒト補体成分Ｃ５の阻害剤を含有する。一部の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、治療有効量の、補体成分Ｃ５タンパク質に結合する抗体またはその抗原結合性断片を含有する。一部の実施形態では、該組成物は、組成物が全体として治療的に有効になるように、２種またはそれ超（例えば、３種、４種、５種、６種、７種、８種、９種、１０種、または１１種またはそれ超）の異なるヒト補体成分Ｃ５の阻害剤を含有する。例えば、組成物は、ヒトＣ５タンパク質に結合する抗体、およびヒトＣ５タンパク質をコードするｍＲＮＡに結合し、そ

の分解を促進するｓｉＲＮＡを含有してよく、この場合、抗体およびｓｉＲＮＡのそれぞれの濃度は、組み合わさった際に治療的に有効な濃度である。一部の実施形態では、上記組成物は、該組成物全体として治療的に有効になるように上記阻害剤および１種または複数種の第２の活性作用物質を含有する。例えば、上記組成物は、ヒトＣ５タンパク質に結合する抗体、およびａＨＵＳを処置または予防するために有用な別の作用物質を含有してよい。

【０２０７】

そのような組成物の毒性および治療有効性は、細胞培養物または実験動物（ａＨＵＳの動物モデル）において公知の薬学的手順によって決定することができる。これらの手順は、例えば、LD_{50}（集団の５０％に対して致死的な用量）およびED_{50}（集団の５０％において治療的に有効な用量）を決定するために使用することができる。毒性効果と治療効果との間の用量比は治療指数であり、LD_{50}／ED_{50}比として表すことができる。治療指数が高い組成物、または組成物の阻害剤（例えば、抗Ｃ５抗体）が好ましい。毒性の副作用を示す組成物を使用することができるが、そのような化合物を患部組織の部位にターゲティングし、正常細胞に対する潜在的な損傷を最小限にし、それにより、副作用を低下させる送達系を設計するようにすべきである。

【０２０８】

細胞培養アッセイおよび動物試験から得られたデータを、ヒトにおいて使用するための様々な投薬量の処方に使用することができる。適切なａＨＵＳの動物モデルは当技術分野で公知であり、例えば、Atkinsonら（２００７年）Journal of Experimental Medicine ２０４巻（６号）：１２４５～１２４８頁に記載されている。そのような阻害剤の投薬量は、一般に、毒性をほとんどまたは全く伴わないED_{50}を含む、該阻害剤（例えば、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片）の循環濃度の範囲内に入る。投薬量は、使用する剤形および利用する投与経路に応じて、この範囲内で変動し得る。本明細書に記載の通り使用される（例えば、ａＨＵＳを処置または予防するため）ヒト補体成分Ｃ５の阻害剤（例えば、抗Ｃ５抗体）については、最初に細胞培養アッセイから治療有効用量を推定することができる。用量を、動物モデルにおいて、細胞培養において決定されるIC_{50}（すなわち、症状の最大半量の阻害が実現される試験化合物の濃度）を含む循環血漿濃度範囲が実現されるように設定することができる。そのような情報を使用して、ヒトにおける有用な用量をより正確に決定することができる。血漿中のレベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィーによって測定することができる。

【０２０９】

一部の実施形態では、ヒト補体成分Ｃ５の阻害剤の必要な用量は、被験体の血液中のヒトＣ５タンパク質の濃度に基づいて決定することができる。例えば、循環ヒトＣ５タンパク質レベルの濃度が高い被験体には、循環ヒトＣ５のレベルが低い被験体よりも高用量のヒトＣ５阻害剤が必要になる場合がある。被験体からの血液由来の体液試料中のヒト補体成分Ｃ５の濃度を決定するための方法は当技術分野で公知であり、例えば、Rawalら（１９９８年）Ｊ Biol Chem ２７３巻（２７号）：１６８２８～１６８３５頁に記載されている。

【０２１０】

一部の実施形態では、当該方法は、ａＨＵＳに対する他の療法と併せて実施することができる。例えば、組成物を、被験体に、腎摘出術（例えば、両側性の腎摘出術）、透析、血漿交換法、または血漿注入と同時に、それよりも前に、またはそれよりも後に投与することができる（例えば、Norisら（２００５年）「Non-shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome」：Zipfel Ｐ（編）、Complement and Kidney Disease. Basel: Birkhauser-Verlag、６５～８３頁を参照されたい）。

【０２１１】

「被験体」とは、本明細書で使用される場合、任意の哺乳動物であり得る。例えば、被験体は、ヒト、非ヒト霊長類（例えば、サル、ヒヒ、またはチンパンジー）、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、ウサギ、モルモット、スナネズミ、ハムスター、ラ

ット、またはマウスであり得る。一部の実施形態では、被験体は、乳児（例えば、ヒト乳児）である。

【０２１２】

本明細書で使用される場合、「予防を必要とする」、「処置を必要とする」または「それを必要とする」被験体とは、適切な医療従事者（例えば、ヒトの場合では医師、看護師、または看護従事者；非ヒト哺乳動物の場合では獣医師）の判断により、所与の処置（例えば、ヒト補体成分Ｃ５の阻害剤を含む組成物を用いた処置など）が適度に有益である被験体を指す。

【０２１３】

本明細書で使用される場合、「ａＨＵＳを発症するリスクがある」被験体とは、当該障害を発症する危険因子を１つまたは複数（例えば、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、または８つまたはそれ超）有する被験体である。ａＨＵＳに関する危険因子は医学の技術分野で周知であり、それらとして、例えば、当該状態を発症する素因、すなわち、当該状態の家族歴または当該状態を発症する遺伝的素因、例えば、補体因子Ｈ（ＣＦＨ）、膜補因子タンパク質（ＭＣＰ；ＣＤ４６）、Ｃ４ｂ結合性タンパク質、補体因子Ｂ（ＣＦＢ）、または補体因子Ｉ（ＣＦＩ）の１つまたは複数の変異などが挙げられる。例えば、Warwickerら（１９９８年）Kidney Int ５３巻：８３６～８４４頁；Richardsら（２００１年）Am J Hum Genet ６８巻：４８５～４９０頁；Caprioliら（２００１年）Am Soc Nephrol １２巻：２９７～３０７頁；Neumanら（２００３年）J Med Genet ４０巻：６７６～６８１頁；Richardsら（２００６年）Proc Natl Acad Sci USA １００巻：１２９６６～１２９７１頁；Fremeaux－Bacchiら（２００５年）J Am Soc Nephrol １７巻：２０１７～２０２５頁；Esparza－Gordilloら（２００５年）Hum Mol Genet １４巻：７０３～７１２頁；Goicoechea de Jorgeら（２００７年）Proc Natl Acad Sci USA １０４巻（１号）：２４０～２４５頁；Blomら（２００８年）J Immunol １８０巻（９号）：６３８５～９１頁；およびFremeaux－Bacchiら（２００４年）J Medical Genet ４１巻：ｅ８４頁）を参照されたい。Kavanaghら（２００６年）、上記も参照されたい。危険因子としては、例えば、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅによる感染症、妊娠、がん、抗がん剤（例えば、キニーネ、マイトマイシンＣ、シスプラチン、またはブレオマイシン）への曝露、免疫療法剤（例えば、シクロスポリン、ＯＫＴ３、またはインターフェロン）への曝露、抗血小板剤（例えば、チクロピジンまたはクロピドグレル）への曝露、ＨＩＶ感染症、移植、自己免疫疾患、および混合型のメチルマロン酸尿症およびホモシスチン尿症（ｃｂｌＣ）も挙げられる。例えば、Constantinescuら（２００４年）Am J Kidney Dis ４３巻：９７６～９８２頁；George（２００３年）Curr Opin Hematol １０巻：３３９～３４４頁；Gottschallら（１９９４年）Am J Hematol ４７巻：２８３～２８９頁；Valavaaraら（１９８５年）Cancer ５５巻：４７～５０頁；Miralbellら（１９９６年）J Clin Oncol １４巻：５７９～５８５頁；Dragon－Dureyら（２００５年）J Am Soc Nephrol １６巻：５５５～６３頁；およびBeckerら（２００４年）Clin Infect Dis ３９巻：Ｓ２６７～Ｓ２７５頁を参照されたい。したがって、ａＨＵＳを発症するリスクがあるヒトは、例えば、ａＨＵＳの家族歴を有するヒトおよび／またはＨＩＶ感染症を有するヒトであってよい。上記から、「ａＨＵＳを発症するリスクがある」被験体が目的の種の中に入る被験体の全てではないことが明らかになる。

【０２１４】

「ａＨＵＳを有する疑いがある」被験体とは、当該状態の１つまたは複数の症状を有する被験体である。この状態の症状は、医学の当業者に周知であり、それらとして、例えば、重症高血圧症、タンパク尿、尿毒症、嗜眠／疲労、被刺激性、血小板減少症、微小血管症性溶血性貧血、および腎機能障害（例えば、急性腎不全）が挙げられる。「ａＨＵＳを有する疑いがある」被験体が目的の種の中に入る被験体の全てではないことは上記の節から明らかである。

【０２１５】

ａＨＵＳは、遺伝性、後天性、または特発性であり得る。ａＨＵＳは、同じ家族の２またはそれ超（例えば、３、４、５、または６またはそれ超）のメンバーが少なくとも６ヶ月離れて当該疾患の影響を受け、共通の誘発因子への曝露が除外される場合、または被験体において１つまたは複数のａＨＵＳ関連遺伝子変異（例えば、ＣＦＨ、ＭＣＰ／ＣＤ４６、ＣＦＢ、またはＣＦＩの１つまたは複数の変異）が同定される場合、遺伝性とみなすことができる。例えば、被験体は、ＣＦＨ関連ａＨＵＳ、ＣＦＢ関連ａＨＵＳ、ＣＦＩ関連ａＨＵＳ、またはＭＣＰ関連ａＨＵＳを有し得る。遺伝性ａＨＵＳの３０％に至るまでがＣＦＨの変異に関連し、１２％がＭＣＰの変異に関連し、５～１０％がＣＦＩの変異に関連し、２％未満がＣＦＢ変異に関連する。遺伝性ａＨＵＳは、多発性（multiplex）（すなわち、家族性；家族のメンバーの２またはそれ超が影響を受ける）または単発性（simplex）（すなわち、家族内で単一の出現）であり得る。ａＨＵＳは、基礎をなす環境因子（例えば、薬物、全身性疾患、また志賀毒素様外毒素を生じないウイルス病原体もしくは細菌病原体）を同定することができる場合、後天性とみなすことができる。ａＨＵＳは、誘発因子（遺伝的または環境的なもの）が不明の場合、特発性とみなすことができる。

【０２１６】

一部の実施形態では、当該方法は、被験体を、ａＨＵＳを有するか、ａＨＵＳを有する疑いがあるか、またはａＨＵＳを発症するリスクがある被験体だと同定するステップを含み得る。本明細書に記載のａＨＵＳバイオマーカープロファイリングの使用に加えて、検査室での検査を実施して、ヒト被験体が血小板減少症、微小血管症性溶血性貧血、または急性腎不全を有するかどうかを決定することができる。血小板減少症は、医療専門家により、（ｉ）血小板数が１５０，０００／ｍｍ^{3}未満（例えば、６０，０００／ｍｍ^{3}未満）であること；（ｉｉ）循環中の血小板破壊の増強を反映する、血小板生存時間の短縮が低下すること、；および（ｉｉｉ）血小板産生の二次的な活性化と一致する、末梢血塗抹標本中に巨大な血小板が観察されることのうちの１つまたは複数で診断され得る。微小血管症性溶血性貧血は、医療専門家により、（ｉ）ヘモグロビン濃度が１０ｍｇ／ｄＬ未満（例えば、６．５ｍｇ／ｄＬ未満）であること；（ｉｉ）血清乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）濃度が上昇していること（＞４６０Ｕ／Ｌ）；（ｉｉｉ）高ビリルビン血症、網状赤血球増加症、遊離ヘモグロビンが循環していること、およびハプトグロビン濃度が低いまたは検出不可能であること；ならびに（ｉｖ）末梢血塗抹標本中に有棘赤血球またはヘルメット形赤血球の典型的な外観を有する断片化された赤血球（分裂赤血球）が検出されるともに、クームス試験が陰性であることのうちの１つまたは複数で診断され得る。例えば、Kaplanら（１９９２年）「Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura」、Informa Health Care（ISBN 0824786637）およびZipfel（２００５年）、「Complement and Kidney Disease」、Springer（ISBN3764371668）を参照されたい。

【０２１７】

Ｃ３およびＣ４の血中濃度を補体活性化または調節不全の尺度として使用することもできる。さらに、被験体の状態は、該被験体がＣＦＩ、ＣＦＢ、ＣＦＨ、またはＭＣＰなどのａＨＵＳに関連する遺伝子に１つまたは複数の変異（上記）を有すると同定することによってさらに特徴付けることができる。遺伝子の変異を検出するための適切な方法としては、例えば、ＤＮＡ配列決定および核酸アレイ技法が挙げられる。例えば、Breslinら（２００６年）Clin Am Soc Nephrol １巻：８８～９９頁およびGoicoechea de Jorgeら（２００７年）Proc Natl Acad Sci USA １０４巻：２４０～２４５頁を参照されたい。

【０２１８】

一部の実施形態では、ヒト補体成分Ｃ５の阻害剤（例えば、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片）を単独療法として被験体に投与することができる。あるいは、上記の通り、該阻害剤を別の処置、例えばａＨＵＳに対する別の処置との併用療法として被験体に投与することができる。例えば、併用療法は、被験体（例えば、ヒト患者）に、ａＨＵＳを有するか、またはａＨＵＳを発症するリスクがある被験体に治療的利益をもたらす１種また

は複数種の追加の作用物質（例えば、抗高血圧薬）を投与することを含み得る。一部の実施形態では、ヒト補体成分Ｃ５の阻害剤および１種または複数種の追加の活性作用物質を同時に投与する。他の実施形態では、上記阻害剤を第１の丁度良い時間に（first in time）投与し、１種または複数種の追加の活性作用物質を第２の丁度良い時間に投与する。一部の実施形態では、１種または複数種の追加の活性作用物質を第１の丁度良い時間に投与し、上記阻害剤を第２の丁度良い時間に投与する。

【０２１９】

ヒト補体成分Ｃ５の阻害剤により、以前施されていたまたは現在施されている療法を置き換えるまたは増強することができる。例えば、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片を用いて処置すると、１種または複数種の追加の活性作用物質の投与を止めるまたは減らす、例えば、より低いレベルで投与することができる。一部の実施形態では、以前の療法の施行を維持することができる。一部の実施形態では、ヒトＣ５の阻害剤のレベルが治療効果をもたらすために十分なレベルに到達するまで、以前の療法を維持する。２つの療法を組み合わせて施行することができる。

【０２２０】

本明細書で定義されているとおり、被験体（例えば、ヒト患者）をａＨＵＳの改善についてモニターすることとは、被験体を、疾患パラメータの変化、例えば、疾患の１つまたは複数の症状の改善について評価することを意味する。そのような症状は、本明細書に記載のａＨＵＳの症状のいずれも含む。一部の実施形態では、処置開始の少なくとも１時間後、例えば、少なくとも２時間後、４時間後、６時間後、８時間後、１２時間後、２４時間後、または４８時間後、または少なくとも１日後、２日後、４日後、１０日後、１３日後、２０日後またはそれ超後、または少なくとも１週間後、２週間後、４週間後、１０週間後、１３週間後、２０週間またはそれ超後に評価を実施する。上記被験体を以下の１つまたは複数の期間に評価することができる：処置開始前；処置中；または処置の１種または複数種の要素が投与された後。評価は、さらなる処置の必要性を評価すること、例えば、投薬量、投与の頻度、または処置の持続時間を変更すべきかどうかを評価することを含み得る。評価は、選択された治療モダリティを追加または中断する、例えば、本明細書に記載のａＨＵＳに対する処置のいずれかを追加または中断する必要性を評価することも含み得る。

【０２２１】

キット

本明細書に記載の方法を実行するために有用な種々の試薬および材料を含むキットも提供される。本明細書に記載の測定、診断、評価（evaluating）、および／または評価（assessing）の手順は、診断検査所、実験検査所、または個別の従事者によって実施され得る。本発明は、これらの環境のいずれかまたは全てにおいて使用することができるキットを提供する。

【０２２２】

一部の実施形態では、本明細書に記載のキットは、とりわけ、本明細書において提供される方法に従って生体試料（例えば、生体液）を特徴付けるもしくは処理するため、バイオマーカーレベル（例えば、タンパク質または核酸レベル）を測定するため、被験体においてａＨＵＳを診断するため、または被験体における処置への応答をモニターするための材料および試薬を含む。ある特定の実施形態では、本発明のキットは、１種または複数種のａＨＵＳバイオマーカータンパク質（例えば、表１から選択されるもの）のタンパク質レベルを特異的に検出する少なくとも１種、または複数種の試薬、および、任意選択で、キットを使用するための指示を含む。キットは、例えば、本明細書に記載のアレイのいずれかを含み得る。

【０２２３】

一部の実施形態では、キットは、適切な対照試料（例えば、正常な健康な個体由来の生体液または既知の対照量の目的の特定の分析物を含む溶液）を含み得る。一部の実施形態では、本発明のキットは、本明細書に記載の１つまたは複数の方法に従ってキットを使用

するための指示を含み得、また、被験体から得た生体試料（例えば、生体液）を処理するためおよび／もしくは試験を実施するための指示または結果を解釈するための指示を含み得る。

【０２２４】

以下の実施例は、本発明を例示するものであり、それを限定するものではない。

【実施例】

【０２２５】

ａＨＵＳの病態をよりよく理解するために、本発明者らは、ａＨＵＳを有するまたはａＨＵＳを有する疑いがある患者から、補体阻害剤（抗Ｃ５抗体であるエクリズマブ）を用いた処置の開始前、および開始後のいくつかの時点で生体液（全血、血清、血漿、および尿）の試料を収集した。この試験の１つの目的は、患者の補体阻害剤を用いた処置に対する応答性ならびに疾患およびその進行または緩和のマーカーをモニターするために使用することができる、一連の臨床的に定義できるパラメータを定義することであった。本発明者らは、その発現および／または活性がａＨＵＳの疾患状態および／またはａＨＵＳ患者の補体阻害剤を用いた処置に対する応答性のいずれかと相関するいくつかのタンパク質を同定した。そのタンパク質は、補体および／または内皮細胞活性化、炎症、腎傷害、および凝固に関与または関連するものであった（表１参照）。

【０２２６】

試験のために、ａＨＵＳの診断が確認された合計４１名の成人被験体（女性２７名および男性１２名）を補充し（recruited）、正常な健康な成人志願者も補充した。患者は全員、以下の特性の１つまたは複数に基づくスクリーニングでａＨＵＳが確認された患者であった：血小板数が１５０×１０^{9}／Ｌ未満であること；ヘモグロビンレベルが正常値下限を下回ること；ＬＤＨレベルが正常値上限の１．５倍超であるかまたは１．５倍に等しいこと；血清クレアチニンレベルが正常値上限を上回るかまたは正常値上限に等しいこと；およびＡＤＡＭＴＳ１３活性レベルが５％超であること。患者全員が志賀毒素に関して陰性と検査された。

【０２２７】

組入れ時の平均患者年齢は４０．３歳であった。患者の６８％が女性であり、２名（４．８％）が黒人またはアフリカ系アメリカ人であり、１名（２．４％）がアジア人血統の患者であった。ａＨＵＳの家族歴を報告した患者は６名（１４．６％）であった。少なくとも１つの同定された補体調節タンパク質の変異を有したまたは補体調節タンパク質に結合する自己抗体に関して陽性と検査された患者は２０名（４８．７％）であった。ａＨＵＳの最初の臨床症状を示していた患者は３０名（７３．２％）であった。血漿交換／注入（ＰＥ／ＰＩ）を使用せずにエクリズマブをすぐに開始した患者は６名（１４％）であった。ベースライン（エクリズマブによる処置の前）の時点で透析を受けていた患者は２４名（５８．５％）であった。以前に腎移植を受けたことがある患者は９名（２２％）であった。血小板数が１５０×１０^{9}／Ｌ未満の患者は２７名（６６％）であった。血清ＬＤＨレベルが正常値上限を上回る患者は３２名（７８％）であった。このコホートの患者についての平均ハプトグロビン（Ｈｐ）レベルは０．６±０．４ｇ／Ｌであり、この患者コホートにおける平均血清クレアチニンレベルは４１１±２６４．６μｍｏｌ／Ｌ（Ｎ＝４０）であった。

【０２２８】

生体液を、試験への登録時（処置前）、次いで、処置後、薬物の各投与時に収集した。エクリズマブを被験体に以下のスケジュールの下で投与した：９００ｍｇを週あたり１回、４週間にわたって；１２００ｍｇを５回目の投薬として；および１２００ｍｇを、その後２週間毎に１回、最大５５週間にわたって、第２相臨床試験の一部として。

【０２２９】

（実施例１）

材料および方法

【０２３０】

尿試料

新しく収集した尿をすぐにプロテアーゼ阻害剤と混合した。被験体から収集した尿中のＮＧＡＬ、シスタチンＣ、クラスタリン、ＴＩＭＰ－１、β２－ミクログロブリン、Ｃ５ｂ９、Ｃ５ａ、およびクレアチニンを含めたいくつかの分析物の濃度を、以下に簡単に記載されている通り、市販のキットを使用して測定した。

【０２３１】

尿中のＮＧＡＬレベルを、市販のキット（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ、ＭＮ；カタログ番号：ＤＬＣＮ２０）を使用して測定した。簡単に述べると、尿試料を、キットに含まれている（kit　supplied）較正希釈剤ＲＤ５－２４を使用して１：３に希釈した。各試料またはキットの標準対照（ＮＳ０で発現させた組換えヒトリポカリン－２）５０μＬを、それぞれのウェルがキットに含まれているＡｓｓａｙ　Ｄｉｌｕｅｎｔ　ＲＤ１－５２を１００μＬずつ含有するアッセイプレートのウェルに２連で添加した。冷蔵庫内、４℃で２時間インキュベートした後、ウェルあたり２００μＬの洗浄溶液を用いてウェルを４回洗浄した。酵素（西洋ワサビペルオキシダーゼ）標識した抗ＮＧＡＬコンジュゲートをウェルあたり２００μＬ添加し、冷蔵庫内、４℃で２時間インキュベートした。ウェルあたり２００μＬの洗浄溶液を用いてウェルを４回洗浄し、キットに含まれているＴＭＢ　Ｓｕｂｓｔｒａｔｅ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎ（抗ＮＧＡＬコンジュゲートの酵素の基質）をウェルあたり２００μＬ添加することによって発色させ、暗所中、室温で３０分インキュベートした。ＴＭＢは西洋ワサビペルオキシダーゼの基質であり、ＥＬＩＳＡにおいて使用されることも多い。ＥＬＩＳＡウェルにおける、基質と、抗体にコンジュゲートしている固定化した西洋ワサビペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）との間の反応により、青色を呈した溶液が生じる。所望の呈色強度に達した後、停止溶液（stop　solution）（酸性）を添加することによって反応を終了させると溶液の呈色が青色から黄色に変化する。したがって、インキュベーション後に各ウェルにキットに含まれているＳｔｏｐ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎをウェルあたり５０μＬ添加することによって反応を停止させ、４５０ｎｍにおける吸光度を読み取った。

【０２３２】

シスタチンＣレベルを、市販のキット（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ、ＭＮ；カタログ番号：ＤＳＣＴＣ０）を用いて測定した。簡単に述べると、尿試料を、キットに含まれている較正希釈剤ＲＤ５－２４を使用して１：３に希釈した。各試料またはキットの標準対照（組換えヒトＣｙｓＣ）５０μＬを、それぞれのウェルがキットに含まれているＡｓｓａｙ　Ｄｉｌｕｅｎｔ　ＲＤ１－５２を１００μＬずつ含有するアッセイプレートのウェルに２連で添加した。冷蔵庫内、４℃で２時間インキュベートした後、ウェルあたり２００μＬの洗浄溶液を用いてウェルを４回洗浄した。酵素標識した抗ＣｙｓＣコンジュゲートをウェルあたり２００μＬ添加し、冷蔵庫内、４℃で２時間インキュベートした。ウェルあたり２００μＬの洗浄溶液を用いてウェルを４回洗浄し、キットに含まれているＴＭＢ　Ｓｕｂｓｔｒａｔｅ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎ（抗ＣｙｓＣコンジュゲートの酵素の基質）をウェルあたり２００μＬ添加することによって発色させ、暗所中、室温で３０分インキュベートした。インキュベーション後に、各ウェルにキットに含まれているＳｔｏｐ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎをウェルあたり５０μＬ添加することによって反応を停止させ、４５０ｎｍにおける吸光度を読み取った。

【０２３３】

クラスタリンレベルを、市販のキット（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ、ＭＮ；カタログ番号：ＤＣＬＵ００）を用いて測定した。簡単に述べると、尿試料を、キットに含まれている較正希釈剤ＲＤ５Ｔを使用して１：３に希釈した。各試料またはキットの標準対照（組換えヒトクラスタリン）５０μＬを、それぞれのウェルがキットに含まれているＡｓｓａｙ　Ｄｉｌｕｅｎｔ　ＲＤ１－１９を１００μＬずつ含有するアッセイプレートのウェルに２連で添加した。５００ｒｐｍに設定したオービタルシェーカー上、室温で２時間インキュベートした後、ウェルあたり２００μＬの洗浄溶液を用いてウェルを４回洗浄した。酵素標識した抗クラスタリンコンジュゲートをウェルあたり２０

０μＬ添加し、５００ｒｐｍに設定したオービタルシェーカー上、室温で２時間インキュベートした。ウェルあたり２００μＬの洗浄溶液を用いてウェルを４回洗浄し、ＴＭＢ Ｓｕｂｓｔｒａｔｅ Ｓｏｌｕｔｉｏｎをウェルあたり２００μＬ添加することによって発色させ、暗所中、室温で３０分インキュベートした。インキュベーション後に、各ウェルにウェルあたり５０μＬのＳｔｏｐ Ｓｏｌｕｔｉｏｎを添加することによって反応を停止させ、４５０ｎｍにおける吸光度を読み取った。

【０２３４】

ＴＩＭＰ－１レベルを、市販のキット（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ、ＭＮ；カタログ番号：ＤＴＭ１００）を用いて測定した。簡単に述べると、尿試料を、キットに含まれている較正希釈剤ＲＤ５Ｐを使用して１：２に希釈した。各試料またはキットの標準対照（組換えヒトＴＩＭＰ－１）５０μＬを、それぞれのウェルがキットに含まれているＡｓｓａｙ Ｄｉｌｕｅｎｔ ＲＤ１Ｘを１００μＬずつ含有するアッセイプレートのウェルに２連で添加した。５００ｒｐｍに設定したオービタルシェーカー上、室温で２時間インキュベートした後、ウェルあたり２００μＬの洗浄溶液を用いてウェルを３回洗浄した。酵素標識した抗ＴＩＭＰ－１コンジュゲートをウェルあたり２００μＬ添加し、５００ｒｐｍに設定したオービタルシェーカー上、室温で２時間インキュベートした。ウェルあたり２００μＬの洗浄溶液を用いてウェルを４回洗浄し、ＴＭＢ Ｓｕｂｓｔｒａｔｅ Ｓｏｌｕｔｉｏｎをウェルあたり２００μＬ添加することによって発色させ、暗所中、室温で３０分インキュベートした。インキュベーション後に、各ウェルにウェルあたり５０μＬのＳｔｏｐ Ｓｏｌｕｔｉｏｎを添加することによって反応を停止させ、４５０ｎｍにおける吸光度を読み取った。

【０２３５】

β２Ｍレベルを、市販のキット（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ、ＭＮ；カタログ番号：ＤＢＭ２００）を用いて測定した。簡単に述べると、尿試料を、キットに含まれているＳａｍｐｌｅ Ｄｉｌｕｅｎｔを使用して１：１０に希釈した。各試料、キット対照物質またはキットの標準物質２０μＬを、酵素標識した抗β２Ｍコンジュゲートを含有する溶液１００μＬを含有するウェルに２連で添加した。室温で１時間インキュベートした後、ウェルあたり２００μＬの洗浄溶液を用いてウェルを６回洗浄した。ウェルあたり１００μＬのＴＭＢ Ｓｕｂｓｔｒａｔｅ Ｓｏｌｕｔｉｏｎを添加することによってウェルを発色させ、暗所中、室温で１５分インキュベートした。インキュベーション後に、各ウェルにウェルあたり１００μＬのＳｔｏｐ Ｓｏｌｕｔｉｏｎを添加することによって反応を停止させ、４５０ｎｍにおける吸光度を読み取った。

【０２３６】

クレアチニンレベルを、市販のキット（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ、ＭＮ；カタログ番号：ＫＧＥ００５）を用いて測定した。簡単に述べると、尿試料を、水を使用して１：２０に希釈し、試料、キット対照物質またはキットの標準物質５０μＬを、キットに含まれているＡｌｋａｌｉｎｅ Ｐｉｃｒａｔｅ Ｓｏｌｕｔｉｏｎ １００μＬを含有するウェルに２連で添加した。室温で３０分インキュベートした後、４９０ｎｍにおける吸光度を測定した。

【０２３７】

Ｃ５ｂ－９レベルを、市販のキット（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｓａｎ Ｊｏｓｅ、ＣＡ；カタログ番号：５５８３１５）およびｏｐｔＥＩＡ ｒｅａｇｅｎｔ ｓｅｔ Ｂ（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｓａｎ Ｊｏｓｅ、ＣＡ；カタログ番号：５５０５３４）を用いて測定した。簡単に述べると、抗Ｃ５ｂ－９捕捉抗体をコーティング緩衝液中１：２５０に希釈し、その１００μＬを９６ ｗｅｌｌ ｍａｘｉｓｏｒｐ ｐｌａｔｅ（Ｎｕｎｃ；カタログ番号：４３９４５４）の各ウェルに添加し、冷蔵庫内、４℃で終夜インキュベートした。ウェルあたり２００μＬの洗浄溶液を用いてウェルを３回洗浄し、キットに含まれているＡｓｓａｙ Ｄｉｌｕｅｎｔをウェルあたり２００μＬ添加することにより、室温で１時間にわたってブロッキングした。ウェルあたり２００μＬの洗浄溶液を用いてウェルを３回洗浄し、尿試料またはキットの標準物質１００μＬをウェル

に２連で添加した。室温で２時間インキュベートした後、ウェルあたり２００μＬの洗浄溶液を用いてウェルを３回洗浄した。各ウェルにキットに含まれているＣ５ｂ－９　Ｗｏｒｋｉｎｇ　Ｄｅｔｅｃｔｏｒ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎを１００μＬ添加し、室温で１時間インキュベートした。ウェルあたり２００μＬの洗浄溶液を用いてウェルを７回洗浄し、ウェルあたり１００μＬのＴＭＢ　Ｓｕｂｓｔｒａｔｅ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎを添加することによって発色させ、暗所中、室温で３０分インキュベートした。インキュベーション後に、各ウェルにウェルあたり５０μＬのＳｔｏｐ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎを添加することによって反応を停止させ、４５０ｎｍにおける吸光度を読み取った。

【０２３８】

Ｃ５ａレベルを、市販のキット（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｓａｎ　Ｊｏｓｅ、ＣＡ；カタログ番号：５５７９６５）を用いて測定した。簡単に述べると、尿試料またはキットの標準物質１００μＬを、キットに含まれているＥＬＩＳＡ　Ｄｉｌｕｅｎｔを５０μＬ含有するウェルに２連で添加した。室温で２時間インキュベートした後、ウェルあたり２００μＬの洗浄溶液を用いてウェルを５回洗浄した。各ウェルに、キットに含まれているＣ５ａ　Ｗｏｒｋｉｎｇ　Ｄｅｔｅｃｔｏｒ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎを１００μＬずつ添加し、室温で１時間インキュベートした。ウェルあたり２００μＬの洗浄溶液を用いてウェルを７回洗浄し、ウェルあたり１００μＬのＴＭＢ　Ｓｕｂｓｔｒａｔｅ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎを添加することによって発色させ、暗所中、室温で３０分インキュベートした。インキュベーション後に、各ウェルにウェルあたり５０μＬのＳｔｏｐ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎを添加することによって反応を停止させ、４５０ｎｍにおける吸光度を読み取った。

【０２３９】

血漿

血漿試料を以下の通り調製した。血液を、ＥＤＴＡを含有する１０ｍＬのＢＤ（商標）Ｐ１００　ｔｕｂｅ（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ）中に収集した。全血を収集後６０分以内に冷蔵遠心分離機（４～８℃に維持されるように設定した）において３０００ｒｐｍで１０分遠心分離した。次いで、血漿を遠心分離後の試料から得た。溶血した試料は廃棄した。

【０２４０】

被験体から収集した血液の血漿画分中のＢａ、プロトロンビン断片１＋２、トロンボモジュリン、ｖＷＦ、ｓＣ５ｂ－９、およびＣ５ａを含めたいくつかの分析物の濃度を、以下に簡単に記載されている通り、市販のキットを使用して測定した。

【０２４１】

Ｂａレベルを、市販のキット（Ｑｕｉｄｅｌ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ；カタログ番号：Ａ０３３）を用いて測定した。簡単に述べると、洗浄溶液を用いてアッセイプレートのウェルを３回洗浄した。血漿試料を、キットに含まれている検体希釈剤を用いて１：１０００に希釈し、希釈した血漿試料、キット対照物質および標準物質１００μＬをウェルに２連で添加した。室温で６０分インキュベートした後、ウェルあたり２００μＬの洗浄溶液を用いてウェルを５回洗浄した。各ウェルに酵素標識した抗Ｂａ抗体コンジュゲート１００μＬを添加し、室温で６０分インキュベートした。洗浄液を用いて５回洗浄した後、各ウェルにＴＭＢ基質１００μＬを添加し、光から保護し、室温で１５分インキュベートした。ウェルあたり１００μＬの停止液（ｓｔｏｐ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ）を添加して反応を停止させ、４５０ｎｍにおける吸光度を読み取った。

【０２４２】

ＥＤＴＡ血漿中のプロトロンビン断片１＋２レベルを、Ｅｎｚｙｇｎｏｓｔ　Ｆ１＋２　ｋｉｔ（Ｓｉｅｍｅｎｓ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ；カタログ番号：ＯＰＢＤ０３）を用いて測定した。簡単に述べると、血漿試料を、試料緩衝液を用いて１：２に希釈し、希釈した試料、または標準物質（既知濃度の組換えヒトプロトロンビン断片１＋２を含有する）５０μＬをウェルに添加した。３７℃で３０分インキュベートした後、ウェルあたり２００μＬの洗浄溶液を用いてウェルを３回洗浄した。各ウェルに酵素標識した抗プロトロ

ンビン断片１＋２抗体コンジュゲート１００μＬを添加し、３７℃で１５分インキュベートした。さらに３回洗浄した後、各ウェルにクロマゲン（ｃｈｒｏｍａｇｅｎ）基質１００μＬを添加し、光から保護し、室温で１５分インキュベートした。各ウェルに停止液（ｓｔｏｐ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ）１００μＬを添加することによって反応を停止させ、４５０ｎｍにおける吸光度を読み取った。

【０２４３】

ＥＤＴＡ血漿中のトロンボモジュリン（ＴＭ）のレベルを、ＴＭ　ＥＬＩＳＡ　ｋｉｔ（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃａ、Ｓｔａｍｆｏｒｄ、ＣＴ；カタログ番号：８３７）を用いて評価した。簡単に述べると、血漿試料を、試料緩衝液を用いて１：４に希釈し、希釈した試料または標準物質（既知濃度の組換えＴＭを含有する）２００μＬをウェルに添加した。室温で６０分インキュベートした後、ウェルあたり２００μＬの洗浄溶液を用いてアッセイプレートのウェルを４回洗浄した。酵素標識した抗ＴＭ抗体の溶液を添加し（ウェルあたり２００μＬ）し、室温で３０分インキュベートした。４回洗浄した後、各ウェルに基質２００μＬを添加し、ウェルを光から保護し、室温で２０分インキュベートした。０．５ＭのH_2SO_4、１００μＬを用いて反応を停止させ、４５０ｎｍにおける吸光度を測定した。

【０２４４】

ＥＤＴＡ血漿中のフォン・ヴィルブランド因子（ｖＷＦ）活性のレベルを、ｖＷＦコラーゲン結合性部位に特異的な捕捉用抗体を利用するＥＬＩＳＡキット（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃａ；カタログ番号：８８５）で決定した。血漿試料およびキット対照物質を、アッセイ希釈剤（ａｓｓａｙ　ｄｉｌｕｅｎｔ）を用いて１：２０に希釈し、希釈した試料および対照物質１００μＬをウェルに２連で添加した。室温で６０分インキュベートした後、洗浄溶液を用いてウェルを５回洗浄し、各ウェルに酵素標識した抗ｖＷＦコンジュゲート１００μＬを添加した。ウェルを室温で１５分インキュベートし、洗浄用液を用いて５回洗浄した。各ウェルにＴＭＢ基質（酵素により切断されると検出可能なシグナルを生じる）１００μＬを添加した。ウェルを光から保護し、室温で１５分インキュベートし、その後、各ウェルにキットに含まれている停止溶液（ｓｔｏｐ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ）１００μＬを添加した。ｓｔｏｐ　ｓｏｌｕｔｉｏｎの添加後３０分以内に４５０ｎｍにおける吸光度を測定した。

【０２４５】

ｓＣ５ｂ－９の循環レベルを、ヒトＣ５ｂ－９　ＥＬＩＳＡ　ｓｅｔ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ；カタログ番号：５５８３１５）およびＢＤ　ｏｐｔＥＩＡ　ｒｅａｇｅｎｔ　ｓｅｔ　Ｂ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ；カタログ番号：５５０５３４）を用いて決定した。簡単に述べると、抗Ｃ５ｂ－９捕捉抗体をキットに含まれているコーティング緩衝液中１：２５０に希釈し、その１００μＬを９６　ｗｅｌｌ　ｍａｘｉｓｏｒｐ　ｐｌａｔｅ（Ｎｕｎｃ）のウェルに添加し、４℃で終夜インキュベートした。洗浄溶液で３回洗浄した後、キットに含まれている２００μＬのａｓｓａｙ　ｄｉｌｕｅｎｔを用いて室温で１時間にわたってウェルをブロッキングした。洗浄溶液を用いてさらに３回洗浄した後、血漿試料（アッセイ希釈剤（ａｓｓａｙ　ｄｉｌｕｅｎｔ）中１：１００に希釈）または標準物質（既知濃度の精製ｓＣ５ｂ－９を含有する）１００μＬを添加し、室温で２時間インキュベートした。洗浄溶液を用いてウェルを３回洗浄し、各ウェルにｗｏｒｋｉｎｇ　ｄｅｔｅｃｔｏｒ（ビオチン標識した抗Ｃ５ｂ－９検出用抗体およびストレプトアビジン標識した西洋ワサビペルオキシダーゼを含有し、ａｓｓａｙ　ｄｉｌｕｅｎｔ中１：２５０に希釈したもの）１００μＬを添加した。室温で１時間インキュベートした後、洗浄溶液を用いてウェルを７回洗浄し、各ウェルに基質ＴＭＢ溶液１００μＬを添加した。光から保護し、室温で３０分、反応物を発色させた。各ウェルに停止溶液（ｓｔｏｐ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ）５０μＬを添加した後、４５０ｎｍにおける吸光度を決定した。

【０２４６】

Ｃ５ａの循環レベルを、ＢＤ　ｏｐｔＥＩＡ　ｒｅａｇｅｎｔ　ｓｅｔ　Ｂ（ＢＤ　Ｂ

ｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ；カタログ番号：５５０５３４）を利用したサンドイッチＥＬＩＳＡを用いて決定した。全てのインキュベーションをｆｕｔｈａｎ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ；カタログ番号：５５０２３６）の存在下で実施した。簡単に述べると、抗Ｃ５ａ捕捉抗体をキットに含まれているコーティング緩衝液中２μｇ／ｍＬに希釈し、その１００μＬを９６　ｗｅｌｌ　ｍａｘｉｓｏｒｐ　ｐｌａｔｅ（Ｎｕｎｃ）のウェルに添加し、その後、４℃で終夜インキュベートした。洗浄溶液で３回洗浄した後、２００μＬのアッセイ希釈剤（ａｓｓａｙ　ｄｉｌｕｅｎｔ）を用いて室温で１時間にわたってウェルをブロッキングした。洗浄溶液を用いてさらに３回洗浄した後、血漿試料（ａｓｓａｙ　ｄｉｌｕｅｎｔ中１：５に希釈したもの）または標準物質（既知濃度のＣ５ａを含有する）５０μＬを添加し、室温で１時間インキュベートした。洗浄溶液を用いてウェルを４回洗浄し、各ウェルにｗｏｒｋｉｎｇ　ｄｅｔｅｃｔｏｒ（ビオチン標識した抗Ｃ５ａ検出用抗体およびストレプトアビジン標識した西洋ワサビペルオキシダーゼを含有し、ａｓｓａｙ　ｄｉｌｕｅｎｔ中１：２５０に希釈したもの）１００μＬを添加した。室温で１時間インキュベートした後、洗浄溶液を用いてウェルを７回洗浄し、各ウェルに基質ＴＭＢ溶液１００μＬを添加した。光から保護し、室温で３０分、反応物を発色させた。各ウェルに停止溶液（ｓｔｏｐ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ）５０μＬを添加した後、４５０ｎｍにおける吸光度を測定した。

【０２４７】

血清

血清試料を以下の通り処理した。血液を１０ｍＬのバキュテナー血清分離（ＳＳＴ）チューブ中に収集した。チューブを５回反転させ、室温で少なくとも３０分、２時間以下にわたって血液を凝固させた。チューブを、ブレーキをオンにし、１８００ｒｃｆで遠心分離に供した。溶血した試料は廃棄した。

【０２４８】

血清中の種々の分析物の定量的決定を、ヒトＣｙｔｏｍｅｔｒｉｃ　Ｂｅａｄ　Ａｒｒａｙ（ＣＢＡ）Ｆｌｅｘ　Ｓｅｔ　Ｋｉｔｓ（ＣＢＡ　Ｆｌｅｘ　Ｓｅｔ；Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ）を使用して行い、フローサイトメーター（ＦＡＣＳ　ＬＳＲ　ＩＩ、Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ）により、製造者の指示に従って取得した。Ｆｌｅｘ　Ｓｅｔ捕捉用ビーズは、別個の蛍光強度を有し、可溶性タンパク質に特異的な捕捉用抗体でコーティングされた単一のビーズ集団である。各ビーズ集団はＢＤ　ＣＢＡ　Ｆｌｅｘ　Ｓｅｔシステムの他のビーズに対するその位置を示す英数字の位置名を与えられている。アッセイにおいて位置が異なるビーズを組み合わせて多重アッセイを創出することができる。Ｆｌｅｘ　Ｓｅｔ　ａｓｓａｙでは、捕捉用ビーズ、ＰＥとコンジュゲートした検出用試薬、および標準物質または試験試料を一緒にインキュベートしてサンドイッチ複合体を形成させる。

【０２４９】

簡単に述べると、各分析物に対する標準物質を混合し、アッセイ希釈剤（ａｓｓａｙ　ｄｉｌｕｅｎｔ）を使用して段階希釈を実施した。各分析物に対する捕捉用ビーズ（Capture bead diluent）を調製し、血清／血漿用の捕捉用ビーズ希釈剤を使用してプールした。血清試料を適切に希釈し、標準物質と共に、混合した捕捉用ビーズと一緒に、総体積１００μＬ中、室温で１時間インキュベートした。全ての分析物について検出用フィコエリトリン（ＰＥ）試薬を混合し、チューブ（５０μＬ）に添加した。試料を暗所中、室温で２時間インキュベートした後に洗浄緩衝液を用いて洗浄し、洗浄緩衝液中のペレットの再構成後にフローサイトメーターによって取得した。

【０２５０】

以下のビーズセットを、キットに含まれているアッセイ希釈剤（ａｓｓａｙ　ｄｉｌｕｅｎｔ）中１：４に希釈した血清試料と一緒にインキュベートした（指定されたバイオマーカータンパク質はビーズとコンジュゲートした捕捉抗体を示す）：ＩＦＮ－γ（Ｂｅａｄ　Ｅ７；カタログ番号：５５８２８３）；ＩＬ－１２　ｐ７０（Ｂｅａｄ　Ｅ５；カタログ番号：５５８２８３）；ＩＬ－１β（Ｂｅａｄ　Ｂ４；カタログ番号：５５８２７９

）；ＩＬ－６（Ｂｅａｄ　Ａ７；カタログ番号：５５８２７６）；ＩＬ－８（Ｂｅａｄ　Ａ９；カタログ番号：５５８２７７）；ＣＸＣＬ－９（Ｂｅａｄ　Ｅ８；カタログ番号：５５８２８６）；ＣＸＣＬ－１０（Ｂｅａｄ　Ｂ５；カタログ番号：５５８２８０）；ＭＣＰ－１（Ｂｅａｄ　Ｄ８；カタログ番号：５５８２８７）；ＶＥＧＦ（Ｂｅａｄ　Ｂ８；カタログ番号：５５８３３６）；およびｓＣＤ４０Ｌ（Ｂｅａｄ　Ｃ７；カタログ番号　５６０３０５）。以下のビーズセットを、キットに含まれている希釈剤中１：５０に希釈した血清試料と一緒にインキュベートした：ＩＣＡＭ－１（Ｂｅａｄ　Ａ４；カタログ番号：５６０２６９）；ＶＣＡＭ－１（Ｂｅａｄ　Ｄ６；カタログ番号：５６０４２７）；ＴＮＦＲ１（Ｂｅａｄ　Ｃ４；カタログ番号：５６０１５６）；Ｅ－セレクチン（Ｂｅａｄ　Ｄ９；カタログ番号：５６０４１９）；Ｐ－セレクチン（Ｂｅａｄ　Ｄ７；カタログ番号：５６０４２６）；およびＣＣＬ５（Ｂｅａｄ　Ｄ４；カタログ番号：５５８３２４）。

【０２５１】

（実施例２）

結果

進行している補体活性化のマーカー

以下の表２に要約されている通り、大多数のａＨＵＳ患者では、健康な志願者由来の生体液の試料中の濃度と比較して補体成分ＢａおよびｓＣ５ｂ９の血漿濃度ならびにＣ５ａおよびｓＣ５ｂ－９の尿濃度が上昇していた。図１も参照されたい。

【０２５２】

【表２】

表 2.

aHUS バイオマーカータンパク質	ベースラインの時点で上昇していた n/N(%)	P 値
血漿 Ba	35/35 (100.0)	<0.0001
血漿 sC5b-9	37/38 (97.4)	<0.0001
尿 C5a	26/29 (89.7)	0.0007
尿 sC5b-9	23/27 (85.2)	0.0025

＊「N」は、所与のバイオマーカーについて評価された患者の総数を示し、「n」はバイオマーカータンパク質のレベルが上昇していた、「N」患者のうちの数を示す。

【０２５３】

これらの結果により、ａＨＵＳ患者において有意な全身性副経路補体活性化が進行していることが示される。

【０２５４】

エクリズマブを用いた処置後、これらのａＨＵＳバイオマーカーの平均レベル（濃度）は低下した（図１Ａ～Ｃ）。尿中Ｃ５ａおよびｓＣ５ｂ－９の平均レベルは処置開始後１週間～２．５週間の間に有意に低下し、そのままになる。尿中Ｃ５ａレベルの平均百分率低下は処置後第３週の時点で４０％を超え、第６週までに７０％を超えた（図１Ｄ）。尿中ｓＣ５ｂ－９レベルは第３週までに６０％超低下した（図１Ｅ）。これらのマーカーは最終的に正常化した。血漿Ｂａレベルもエクリズマブを用いた処置の約４～６週間後に有意に低下し（ｐ＝０．００５３）、これにより、時間と共にエクリズマブにより補体の古典経路の開始または増幅が低下することが示唆された（図１Ｃ）。しかし、血漿Ｂａレベルの平均百分率低下は第６週の時点では約１０％であり、第１２週までに３０％を超えた（図１Ｆ）。

【０２５５】
補体バイオマーカータンパク質レベルの経時的な正常化を経験した、処置を受けたａＨＵＳ患者の百分率が図２Ａ～Ｃに示されている。例えば、図２Ｂに示されている通り、処置を受けたａＨＵＳ患者の５０％がエクリズマブを用いた処置開始後２．５週までに尿中ｓＣ５ｂ－９のレベルが正常化したことを示している。処置開始後１７週までに、処置を受けたａＨＵＳ患者の７９％がｓＣ５ｂ－９レベルの正常化を示した。しかし、Ｂａレベルは大部分の患者で正常化しない（図１Ｃおよび図２Ｃ）。これらのデータにより、エクリズマブ療法を用いてさえも、一部の患者では補体活性化が低レベルで継続する場合のあることが示される。

【０２５６】
血小板および止血活性化のマーカー
以下の表３に要約されている通り、大多数のａＨＵＳ患者では、健康な志願者由来の生体液の試料中の濃度と比較してｓＣＤ４０Ｌの血清濃度およびプロトロンビン断片１＋２およびＤ－ダイマーの血漿レベルが有意に上昇していた。図３Ａ～Ｂも参照されたい。

【０２５７】
【表３】
表 3.

aHUS バイオマーカータンパク質	ベースラインの時点で上昇していた n/N(%)	P 値
sCD40L	36/38 (94.7)	<0.0001
プロトロンビン断片 F1+2	36/38 (94.7)	<0.0001
D-ダイマー	34/36 (94.4)	=0.0002

＊「N」は、所与のバイオマーカーについて評価された患者の総数を示し、「n」はバイオマーカータンパク質のレベルが上昇していた、「N」患者のうちの数を示す。

【０２５８】
ｓＣＤ４０Ｌの放出は、一般に、血小板代謝および活性に関連する。プロトロンビン断片Ｆ１＋２はプロトロンビンのトロンビンへの変換の間に生成し、Ｄ－ダイマーは、線維素溶解を示すフィブリン分解生成物である。

【０２５９】
エクリズマブを用いた処置後、これらのａＨＵＳバイオマーカーの平均レベル（濃度）は低下した。Ｆ１＋２およびＤ－ダイマーの血漿レベルの平均レベルは処置の開始後１週間～２．５週間の間に有意に低下し（それぞれｐ＝０．００７８および０．００８３）、そのままになる。図３Ｃに示されている通り、Ｆ１＋２の平均百分率低下は第３週までに約１５％になり、第１２週までに５０％を超えた。ｄ－ダイマーレベルの平均百分率低下は第６週の時点で約４０％であったが、第１２週までに６０％を超えた。これらのデータにより、エクリズマブ療法には凝固および線維素溶解経路に対する即効性があることが示される。図４Ａ～Ｂに示されている通り、処置を受けたａＨＵＳ患者の３２％が処置の開始後第２６週までにＦ１＋２レベルの正常化を示し、患者の４６％でＤ－ダイマーのレベルが正常化した。対照的に、ｓＣＤ４０Ｌレベルは試験全体を通して上昇したままであった。

【０２６０】
内皮細胞損傷および／または活性化のマーカー
以下の表４に要約されている通り、ａＨＵＳ患者では、健康な志願者由来の生体液の試

料中の濃度と比較してトロンボモジュリンおよびｖＷＦの血漿濃度ならびにＶＣＡＭ－１の血清濃度が有意に上昇していた。図５Ａ～Ｃも参照されたい。

【０２６１】

【表４】

表 4.

aHUS バイオマーカータンパク質	ベースラインの時点で上昇していた n/N(%)	P 値
トロンボモジュリン	33/34 (97.1)	<0.0001
VCAM-1	36/38 (94.7)	<0.0001
フォン・ヴィルブランド因子抗原	15/38 (39.5)	<0.02

＊「N」は、所与のバイオマーカーについて評価された患者の総数を示し、「n」はバイオマーカータンパク質のレベルが上昇していた、「N」患者のうちの数を示す。n.s.は有意でないことを示す。

【０２６２】

ａＨＵＳ患者の生体液中のトロンボモジュリンおよびＶＣＡＭ－１の濃度が高いことは、有意な内皮細胞活性化を示すものである。トロンボモジュリンはＣ３ａに応答して放出され、これにより、ａＨＵＳ患者において補体活性化が継続していることがさらに強調される。ｖＷＦ濃度も有意に上昇する。ｖＷＦには血小板接着および凝固を含めたいくつもの生理的役割があり、ｖＷＦも同様に内皮の損傷および活性化のマーカーである。

【０２６３】

エクリズマブを用いた処置後、これらのａＨＵＳバイオマーカーの平均レベル（濃度）は低下した（図５Ａ～Ｃ）。トロンボモジュリンおよびＶＣＡＭ－１の平均レベルは処置の開始後第１７週までにベースラインから有意に低下した（それぞれｐ＝０．０００７および＜０．０００１）（図６Ｃおよび図６Ｄを参照されたい）。第２６週までに、ＶＣＡＭ－１およびｖＷＦのレベルも低下した。しかし、ｖＷＦは処置を受けたａＨＵＳ患者の約７０％では処置の開始後第１７週までに正常化したが（図６Ｂ）、トロンボモジュリンおよびＶＣＡＭ－１レベルは上昇したままであった。興味深いことに、トロンボモジュリンレベルが正常化した患者の１０％のうち（図６Ａ）、トロンボモジュリンレベルとｖＷＦレベルの両方が正常化した患者は１名のみであった。これらのデータにより、エクリズマブ療法には、内皮細胞損傷および活性化を修正する急速かつ頑健な正の効果があることが示される。

【０２６４】

炎症のマーカー

表５（下記）に、血漿および／または血清において検出された一連の分析物を示し、また、それぞれの分析物が補体阻害剤療法を用いた処置の前に上昇していたａＨＵＳ患者の百分率を示す。

【０２６５】

【表５】

表 5.

aHUS バイオマーカータンパク質	ベースラインの時点で上昇していた n/N(%)	P 値
血清 CXCL10	23/38 (60.5)	P<0.0001
血清 CXCL9	33/38 (86.8)	P<0.0001
IL-18	19/38 (50.0)	P<0.0001
MCP-1	34/38 (89.5)	P<0.0001
TNFR1	38/38 (100.0)	P<0.0001
VEGF	25/38 (65.8)	P<0.0001
IL-6	21/34 (61.8)	P=0.0019
CCL5	4/38 (10.5)	P=0.0045
IFN-γ	5/34 (14.7)	P=0.0353
IL-8	22/38 (57.9)	n.s. (P=0.0640)
ICAM-1	2/34 (5.9)	n.s
IL-1β	1/38 (2.6)	n.s
IL-12p70	2/34 (5.9)	n.s

* 「N」は、所与のバイオマーカーについて評価された患者の総数を示し、「n」はバイオマーカータンパク質のレベルが上昇していた、「N」患者のうちの数を示す。
** 「血清」と記された 2 種の分析物の濃度は血清において測定したものである。表中の他の全ての分析物の濃度は血漿において測定したものである。n.s.は有意でないことを示す。

【０２６６】

エクリズマブを用いた療法の前に、ａＨＵＳ患者では、例えば、ＣＸＣＬ－１０、ＣＸＣＬ－９、ＩＬ－１８、ＴＮＦＲ１、ＭＣＰ－１、ＶＥＧＦ、ＩＬ－６、およびＩＬ－８を含めた循環炎症性サイトカインおよびケモカインのレベルが上昇していた。しかし、処置開始後に最も早く有意に低下した炎症性マーカーはＴＮＦＲ１であった（第６週までに、ｐ＝０．００１２）（図７Ａ）。その後の全ての来診時にＴＮＦＲ１の平均濃度はベースラインよりも有意に低いままであったが（Ｐ＜０．０００１）、正常化したのはａＨＵＳ患者のたった６％であった（図７Ｂ）。同様に、ＣＸＣＬ１０の平均レベルは第２６週までに有意に低下したが（ｐ＝０．００５５）、全てのａＨＵＳ患者で正常化する訳ではなかった（患者の３１％で正常化しなかった）。第２６週までに、ＩＦＮ－γの平均レベルは患者のおよそ５０％で正常化したが、血清ＩＬ－８（ｐ＝０．０１）、ＣＸＣＬ－９（ｐ＝０．０１）、ＩＬ－１８（ｐ＜０．０００１）およびＶＥＧＦ（ｐ＜０．０００１）の平均レベルは大多数のａＨＵＳ患者において正常対照と比較して上昇したままであり

、ベースラインから有意に異ならなかった。血清ＩＬ－６は第２６週の時点でベースラインから有意に低下し（ｐ＝０．０４）、第２６週の時点で正常対照と比較して上昇したままであった。

【０２６７】

対照的に、ＣＣＬ－５の平均レベルは処置の開始後第１７週までに有意に上昇し、その後上昇していた（第１２週～第１７週および第２６週の時点でそれぞれｐ＝０．００７２および０．００２１）。マウスにおいて、血管傷害に応答してＣＣＬ５が上方制御され、これにより、血管創傷治癒応答の一部として選択的なＴ細胞浸潤が促進される。例えば、Rookmaakerら（２００７年）Am J Physiol Renal Physiol ２９３巻（２号）：Ｆ６２４～６３０頁を参照されたい。これらのデータにより、エクリズマブ療法には、多くのａＨＵＳ患者における炎症に対する急速かつ頑健な正の効果があるが、これらの患者には処置中であっても低レベルの炎症が存在し得ることが示される。

【０２６８】

腎尿細管および糸球体の傷害のマーカー

表６Ａ（下記）に、患者から収集した尿において検出された一連の分析物を示し、また、それぞれの分析物が補体阻害剤療法を用いた処置の前に上昇していたａＨＵＳ患者の百分率を示す。

【０２６９】

【表６Ａ】

表 6A.

バイオマーカー	ベースラインの時点で上昇していた n/N(%)	P 値
ベータ-2 ミクログロブリン(β 2M)	20/28 (71.4)	P<0.0001
クラスタリン	24/29 (82.8)	P<0.0001
シスタチン C	18/29 (62.1)	P=0.0002
TIMP-1	22/29 (75.9)	P=0.0003
FABP-1	22/29 (75.9)	P=0.0130
NGAL	5/29 (17.2)	P=0.0151
NAG	3/23 (13.0)	P=0.0413
CXCL10	2/29 (6.9)	n.s.
CXCL9	2/29 (6.9)	n.s.
KIM-1	2/29 (6.9)	n.s.

＊「N」は、所与のバイオマーカーについて評価された患者の総数を示し、「n」はバイオマーカータンパク質のレベルが上昇していた、「N」患者のうちの数を示す。n.s.は有意でないことを示す。

【０２７０】

エクリズマブを用いた処置前に、β２Ｍ、クラスタリン、シスタチンＣ、およびＮＡＧを含めた、通常は腎臓により濾過される低分子量分子がａＨＵＳ患者の尿では上昇していた。ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬおよびＬ－ＦＡＢＰなどの、傷害に応答して腎尿細管上皮細胞によって産生される分子も上昇していた。しかし、エクリズマブを用いた処置後には、ＣｙｓＣ（ｐ＝０．００１２）（図８Ａ）、クラスタリン（ｐ＝０．０４４６）、およびＴＩＭＰ－１（ｐ＝０．０３５３）は処置開始後１週間～２．５週間までに有意に低下し

、試験の過程全体を通して有意に低下したままであった。ＮＧＡＬ（ｐ＝０．０００３）（図８Ｃ）、Ｌ－ＦＡＢＰ（ｐ＝０．０３６６）、およびＮＡＧ（ｐ＝０．０３６９）は処置開始後４週間～６週間までにベースラインから有意に低下し、その後そのままであった。β２Ｍは１２週間～１７週間の時点で有意に低下し（ｐ＝０．０００８）、それ以降低下していた（図８Ｂ）。第２６週までに、処置を受けたａＨＵＳ患者において全ての分析物の平均尿中レベルが正常化した。

【０２７１】

これらのデータにより、エクリズマブ療法には、多くのａＨＵＳ患者によって経験された腎尿細管および糸球体の傷害を直す急速、強力かつ長続きする正の効果があることが示される。

【０２７２】

概要

以下の表に、ａＨＵＳ患者においてエクリズマブを用いた処置前には上昇しているがエクリズマブを用いた処置後に有意に低下する例示的なａＨＵＳバイオマーカーの要約を提示する（しかし網羅的な一覧ではない）。表（表６Ｂ）には、ａＨＵＳバイオマーカーの有意な低下が起こった、エクリズマブを用いた処置を開始してからの平均時間も提示する。

【０２７３】

【表６Ｂ】

表 6B.

バイオマーカー	第 1 週～第 2.5 週	第 4 週～第 6 週	第 12 週～第 17 週	第 26 週
U-C5a	X			
U-C5b-9	X			
F1+2	X			
D-ダイマー	X			
U-Cys-C	X			
U-TIMP-1	X			
血漿 Ba		X		
TNFR1		X		
U-CLU		X		
U-NGAL		X		
トロンボモジュリン			X	
VCAM			X	
L-FABP			X	
B2M			X	
CXCL10				X
IFN-γ				X

【０２７４】

透析を受けたａＨＵＳ患者および／または腎移植を受けたａＨＵＳ患者におけるベースラインのａＨＵＳマーカーレベル

【０２７５】

エクリズマブを用いた療法の前に透析を受けたａＨＵＳ患者の血漿および尿の補体マーカー、炎症マーカー、および腎傷害マーカーの濃度も評価した。表７（下記）に示されている通り、反復透析（例えば、処置前の６ヶ月以内に２回またはそれ超）を受けたａＨＵＳ患者では、試験に登録される前（処置前）に反復透析を受けていないａＨＵＳ患者と比較して、血清ＴＮＦＲ１、血漿Ｂａ、Ｃ５ｂ９、プロトロンビン断片１＋２、β２Ｍ、クラスタリン、ｓＣ５ｂ９、ＴＩＭＰ－１、ＮＧＡＬ、ＣｙｓＣ、およびＣ５ａの平均濃度が有意に上昇していた。図９Ａ～Ｅも参照されたい。

【０２７６】

【表７】
表 7.

分析物	反復透析で高値
TNFR1(血清)	p=<0.0001
β2m(尿中)	p=0.0009
クラスタリン(尿中)	p=0.0020
Ba(血漿)	p= 0.0021
C5b-9(尿中)	p= 0.0042
TIMP-1(尿中)	p= 0.0070
NGAL(尿中)	p= 0.0110
CysC(尿中)	p= 0.020
F1+2(血漿)	p=0.0191
C5b-9(血漿)	p=0.0476
C5a(尿中)	p=0.0477

** 「血清」と記された分析物の濃度は血清において測定したものである。「尿中」と示されている分析物の濃度は尿において測定したものであり、「血漿」と記された分析物の濃度は患者から得た血漿において測定したものである。

【０２７７】
さらに、エクリズマブを用いた処置前に腎移植を受けたａＨＵＳ患者では、ベースラインの時点で尿中Ｃ５ｂ－９および尿中ＦＡＢＰ－１が腎移植を受けていない患者と比較して低かった。
【０２７８】
ベースラインのａＨＵＳマーカーレベルとＴＭＡマーカーとの比較
一部のａＨＵＳ患者におけるいくつかのａＨＵＳ関連バイオマーカーのレベルは、血小板数の減少、ＬＤＨの上昇、およびハプトグロビンレベルの上昇などの、血栓性微小血管障害（ＴＭＡ）マーカーの異常と相関した。例えば、ベースラインの時点で血小板数が減少している（血液μＬあたり＜１５０，０００個）ａＨＵＳ患者では、尿中シスタチンＣ（Ｐ＝０．０２７６）および尿中クラスタリン（Ｐ＝０．０４０１）のレベルの上昇が示された。図１４Ａ～Ｂを参照されたい。ＬＤＨレベルが上昇しているａＨＵＳ患者では、ＶＣＡＭ－１（Ｐ＝０．０２２６）（図１４Ｃ）、ｄ－ダイマー（Ｐ＝０．０３６９）（図１４Ｄ）、ＩＬ－１８、トロンボモジュリン、およびＴＮＦＲ１のレベルの上昇が示された（以下を参照されたい）。ＩＬ－１８レベルが上昇しているａＨＵＳ患者では、多くの場合ハプトグロビンレベルの上昇が示された。

【０２７９】
血漿療法を受けたａＨＵＳ患者におけるベースラインのａＨＵＳマーカーレベル
エクリズマブを用いた処置前に反復血漿療法を用いたａＨＵＳ患者では、ベースラインの時点でより高い尿中シスタチンＣの平均レベルが示された（図１５を参照されたい）。
【０２８０】
バイオマーカーレベルと臨床的パラメータとの間の相関
【０２８１】
血小板
ＣＣＬ５のレベルの上昇はベースラインの時点で血小板数がより多いことと正に相関した（ｐ＝＜０．０００１；ｃｃ（相関係数）＝０．８１０６）。ｓＣＤ４０Ｌのレベルの上昇もベースラインの時点で血小板数がより多いことと相関した（ｐ＝＜０．００１；ｃｃ＝０．６３１３）。
【０２８２】
さらに、エクリズマブによる処置後にＢａレベルが正常化した患者では、処置後にＢａレベルが上昇したままである患者よりも有意に高い血小板の増加が示される。図１３を参照されたい。
【０２８３】
推定糸球体濾過速度（ｅＧＦＲ）、ＬＤＨ、および尿中補体
血漿Ｂａレベルの上昇とｅＧＦＲ低下との間にも相関が認められた（ｐ＜０．０００１；ｃｃ＝－０．７２１９）。処置前のａＨＵＳ患者の血清中のＴＮＦＲ１の濃度の上昇は、乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）レベルと相関したが（ｐ＝０．０２７；ｃｃ＝０．３５８６）、低ｅＧＦＲとより有意に相関した（ｐ＜０．０００１；ｃｃ＝－０．６１３４）。さらに、尿中補体成分Ｃ５ａおよびｓＣ５ｂ－９ならびに腎傷害マーカー（β２Ｍ、クラスタリン、シスタチンＣ、ＮＧＡＬ、およびＴＩＭＰ－１）が高レベルであることは、低ｅＧＦＲと中程度に相関した（ｐ＝０．０００２～０．０２４２；ｃｃ＝－０．４２８６～－０．６７１４）。
【０２８４】
尿中ｓＣ５ｂ－９、クラスタリン、およびＴＩＭＰ－１のレベルの上昇は、タンパク尿と適度に（modestly）相関し（ｐ＝０．００８６～０．０２８４；ｃｃ＝０．４０～０．４７８８）、血漿Ｂａ（ｐ＝０．００１７；ｃｃ＝０．５１７）、β２Ｍ、クラスタリン、尿中ｓＣ５ｂ－９、およびシスタチンＣのレベルの上昇は、エクリズマブを用いた処置前の患者の尿中のクレアチニンの上昇と相関した（ｐ＝０．０４４０～０．００１８；ｃｃ＝０．３９８２～０．６４５７）。
【０２８５】
ａＨＵＳの最初の臨床症状
最初のａＨＵＳ発現を経験している患者とベースライン（エクリズマブによる処置の前）の時点で血漿Ｄ－ダイマーレベルまたは尿中ＦＡＢＰ－１が有意に上昇していることとの間の相関も観察された（表８参照）。
【０２８６】
【表８】
表 8.

	上昇していたバイオマーカー(n%)		
バイオマーカー	単一の aHUS 発現	複数の発現	p 値
血漿 D-ダイマー（μg/L）	27 (100.0)	7 (77.8)	0.0571
尿 FABP-1(クレアチニンに対して正規化した ng/mg)	19 (90.5)	3 (37.5)	0.0079

【０２８７】

くすぶり型疾患

本試験に参加したａＨＵＳ患者のうち６名は登録時に血液学的パラメータ（ハプトグロビン、ＬＤＨ、および血小板レベルを含む）が正常化していた。しかし、これらの患者では、安定な臨床像にもかかわらず慢性炎症および補体活性化の証拠が依然として示されていた。これらの患者の血清ＴＮＦＲ１のレベルは有意に上昇しており（図１０Ａに示されている通り）、同様にトロンボモジュリン、Ｂａ（図１０Ｂ）、プロトロンビン断片１＋２（図１０Ｅ）、ＶＣＡＭ－１（図１０Ｃ）、およびｄ－ダイマー（図１０Ｄ）のレベルも有意に上昇していた。同様に、ベースラインの時点で血小板レベルが正常（μＬあたり血小板＞１５０×１０^{9}個）であった患者で依然として大多数のバイオマーカー（例えば、Ｂａ（図１０Ｆ）、ＶＣＡＭ－１（図１０Ｇ）、Ｄ－ダイマー（図１０Ｈ）、およびＦ１＋２（図１０Ｉ）のレベルの上昇が示されている。総合すると、これらの所見により、処置後に臨床的寛解にあるとみなされるａＨＵＳ患者のサブセットでさえも、低レベルの補体活性、凝固障害、および炎症が継続している可能性があることが示される。

【０２８８】

バイオマーカーレベルと臨床転帰との間の相関

【０２８９】

血液学的奏効

完全な血液学的奏効を有する患者では、ＴＮＦＲ１、尿中クラスタリン、および尿中補体レベル（Ｃ５ａおよびＣ５ｂ－９）のより劇的な低下が示されている（図１１）。例えば、これらのａＨＵＳバイオマーカータンパク質の濃度の低下が示された患者の８６％で、エクリズマブを用いた処置の開始後第１２週～第１７週までに完全な血液学的奏効（血小板およびＬＤＨの正常化）が達成された。さらに、これらの患者では、完全な血液学的奏効が実現されなかった患者よりも大きな血清ＴＮＦＲ１、尿中クラスタリン、尿中Ｃ５ａ、および尿中Ｃ５ｂ－９の平均百分率低下が示された。

【０２９０】

ＴＮＦＲ１の低下の迅速性（例えば、第１７週またはその後と比べて第１２週までに）が完全な血液学的奏効（ｐ＝０．０００８）と相関することも観察された。Ｄ－ダイマーの正常化の速度は完全な血液学的奏効と有意に関連した（ｐ＝０．０１０９；ｃｃ＝６．２６）。

【０２９１】

さらに、データにより、第１２週～第１７週（ｐ＝０．００２２）および第２６週（ｐ＝０．０１１０）における血小板数の有意により大きな増加が、血漿Ｂａ濃度が正常化した（それぞれ第１２週～第１７週および第２６週）、エクリズマブによる処置を受けたａＨＵＳ患者で実現されたことが示される。血小板の改善は、第４週～第６週（Ｐ＝０．０１４８；ｃｃ＝－０．４０８７）および第１２週～第１７週（Ｐ＝０．００７３；ｃｃ＝－０．４３９６）の時点での平均Ｆ１＋２レベルの有意な低下とも相関し、また、第１２週～第１７週の時点でのｄ－ダイマーレベルの低下とより適度に相関した（Ｐ＝０．０４７０；ｃｃ＝－０．３３８１）。それにもかかわらず、ある患者のサブセットでは、第４週～第２６週の時点で血小板数のより大きな増加が実証されたにもかかわらず、プロトロンビン断片１＋２、トロンボモジュリン、尿中β２Ｍ、クラスタリン、ＴＩＭＰ－１、およびシスタチンＣのレベルの有意な上昇が継続して示され、これにより、基礎疾患活性が進行していたことが示唆された。

【０２９２】

本試験から収集されたデータを解析することにより、他のバイオマーカータンパク質濃度の変化と血小板の回復との間の相関も明らかになった。例えば、ＣＣＬ５、ＭＣＰ－１、およびｓＣＤ４０Ｌの濃度は、以下の表９に示されている通り、エクリズマブによる処置を受けた患者における血小板数の増加と正に相関した。

【０２９３】

【表９】
表 9.

エクリズマブを用いた処置の開始後の週	バイオマーカー	P 値	相関係数
1-2.5	CCL-5	p<0.0001	0.7419
	sCD40L	P=0.0141	0.3950
	VEGF	P=0.0014	0.5002
4-6	CCL-5	p<0.0001	0.7743
	sCD40L	p<0.0001	0.6818
	MCP-1	P=0.0114	0.4169
12-17	CCL5	P=0.0003	0.5656
26	CCL-5	p<0.0001	0.7845
	sCD40L	P=0.0012	0.5398

【０２９４】
血栓性微小血管障害（ｔｈｒｏｍｂｏｍｉｃｒｏａｎｇｉｏｐａｔｈｙ）（ＴＭＡ）
血漿Ｂａレベルが大きく低下した、エクリズマブによる処置を受けたａＨＵＳ患者では、完全ＴＭＡ奏効（例えば、血液学的パラメータ（例えば、血小板数およびＬＤＨレベル）の正常化および腎機能の保護）が実現される頻度が高かった。例えば、患者の７２．７％で第１２週～第１７週までに完全ＴＭＡ奏効が達成され、患者の８５．２９％で第２６週までに完全ＴＭＡ奏効が実現された。図１２に示されている通り、これらの患者では、完全ＴＭＡ奏効が実現されなかった患者よりも大きな血漿Ｂａ濃度の平均百分率低下が示された（それぞれｐ＝０．００１８およびｐ＝０．００６）。
【０２９５】
処置後ｅＧＦＲ
ある特定のバイオマーカーの低下および／または正常化とｅＧＦＲの改善との間の関係も観察された。例えば、ｅＧＦＲの有意に大きな改善（表１０）（例えば、ｅＧＦＲ≧１５ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}が少なくとも４週間空けて得られる少なくとも２回の連続した測定で維持されること）が、ＭＣＰ－１、ＩＬ－６、およびＩＦＮ－γが正常化した患者（第４週～第６週の時点で）、ＶＣＡＭ－１、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、およびＢａが正常化した患者（第１２週～第１７週の時点で）、およびＢａ、尿中β２Ｍ、尿中ＣｙｓＣ、ｖＷＦ、Ｄ－ダイマー、クラスタリン、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、尿中ＦＡＢＰ－１、およびその他が正常化した患者（第２６週の時点で）の間で観察された（表１０）。図１６も参照されたい。
【０２９６】

【表１０】

表 10.

エクリズマブを用いた処置の開始後の週	正常化したバイオマーカー	p 値
1-2.5	*	*
4-6	MCP-1 IL-6 VCAM-1	0.0002 0.0251 0.0166
12-17	VCAM-1 CXCL-10 Ba CXCL-9	0.0003 0.0071 0.0299 0.0441
26	VCAM-1 シスタチン C Ba U-β2m CXCL9 CXCL10 vWF D-ダイマー L-FABP クラスタリン F1+2	<0.0001 <0.0001 0.0002 0.0013 0.0027 0.0172 0.0052 0.0224 0.0230 0.0300 0.0460

【０２９７】

（実施例３）

選択されたａＨＵＳバイオマーカータンパク質のａＨＵＳ患者におけるベースラインレベル

【０２９８】

ａＨＵＳ患者において、血漿交換／血漿注入の使用、または血小板数、ＨｐもしくはＬＤＨの検査値が正常であることにかかわらず、エクリズマブによる処置の前のベースラインの時点で有意な補体活性化、血管の炎症／損傷、および器官傷害の実質的な証拠が観察された。表１１に記載されているデータによって証明される通り、補体活性、血管の炎症、内皮活性化および損傷、凝固、ならびに腎傷害のａＨＵＳバイオマーカーの濃度は、ａＨＵＳ患者において健康な被験体と比較して有意に上昇していた。

【０２９９】

【表１１－１】

表 11.

疾患プロセス	バイオマーカー (NHV 範囲;単位)	BL におけるレベルの 中央値[範囲] (NHV に対する P 値**)	BL において 上昇していた n/N(%)	BL における NHV に 対する増加倍率
CAP 活性化	血漿 Ba(388.0～588.0ng/mL)	2676.4 [935.0 - 3668.0] (<0.0001)	35/35 (100)	5.53
終末補体活性化	U-C5a(0.0～0.7 ng/mg U-creat)	9.00 [0.3 - 76.6] (0.0007)	26/29 (89.7)	45
	U-sC5b-9(0.0～0.6 ng/mg U-creat)	30.50 [0.2 - 665.7] (0.0025)	23/27 (85.2)	305
炎症	sTNFR1(407.3～1391.3 pg/mL)	17616.85 [4008.5 - 54158.2] (<0.0001)	38/38 (100)	18.71
内皮活性化	sVCAM-1(159.2～444.7 ng/mL)	659.75 [375.4 - 1865.5] (<0.0001)	36/38 (94.7)	1.99
内皮損傷	TM(2.0～3.6 ng/mL)	10 [3.4 - 24.1] (<0.0001)	33/34 (97.1)	3.64
凝固	F1+2(82.9～305.5 pmol/L)	1017.55 [217.7 - 5774.0] (<0.0001)	36/38 (94.7)	5.46
	D-ダイマー(157.0～395.9 μg/L)	2735 [330.0 - 44100.0] (0.0002)	34/36 (94.4)	9.84
腎傷害	U-クラスタリン(5.7～437.1ng/mg U-creat)	1232.30 [129.9 - 6091.2] (<0.0001)	24/29 (82.8)	8.62
	U-TIMP-1 (0.0～5.4 ng/mg U-creat)	23.8 [1.4 - 230.4] (0.0003)	22/29 (75.9)	39.67
	U-L-FABP-1 (0.0～16.9 ng/mg U-creat)	58.00 [3.7 - 1309.8] (0.0130)	22/29 (75.9)	48.33
	U-β2m (0.0～2.7 μg/mg U-creat)	18.4 [0.4 - 127.7] (<0.0001)	20/28 (71.4)	46
	U-シスタチン-C (0.3～301.3 ng/mg	1256.9 [14.3 - 7189.6] (0.0001)	18/26 (69.2)	23.85

【表１１－２】

疾患プロセス	バイオマーカー (NHV 範囲;単位)	BL におけるレベルの 中央値[範囲] (NHV に対する P 値**)	BL において 上昇していた n/N(%)	BL における NHV に 対する増加倍率
	U-creat)			

NHV は、表中に列挙されている所与の aHUS バイオマーカータンパク質についての正常なヒト値または濃度を意味する。
「creat」はクレアチニンを意味し、その濃度を表中に列挙されているある特定のバイオマーカー濃度を正規化するために使用する。
CAP とは、補体の副経路を指す(上記を参照されたい)。
「BL」は、「ベースライン」、すなわち、エクリズマブを用いた処置前を指す。
「N」は、所与の疾患のプロセスおよびバイオマーカーについて分析された患者の総数である。「n」は、所与のバイオマーカーが上昇していた、「N」患者のうちの数である。
「U」は、分析物を尿において測定したこと示す。
＊P 値は、群間の差異を検定する、ウィルコクソン順位和検定を使用して算出した。

【０３００】

さらに、本発明者らは、血漿交換（ＰＥ）または血漿注入（ＰＩ）療法を受けたことがあるまたは受けている患者において観察されたある特定のａＨＵＳバイオマーカーのベースラインにおけるレベルの上昇が、ＰＥまたはＰＩ療法を受けていない患者におけるａＨＵＳバイオマーカーの上昇のレベルと比較して統計的有意性がないことを観察した。例えば、Ｂａ、ｓＴＮＦＲ１、ｓＶＣＡＭ－１、およびＤ－ダイマーの濃度はＰＥ／ＰＩ療法を受けてきた患者では低下または正常化しなかった（図１７Ａ～Ｄ）。図１７Ａ～Ｄにおいて提示されているデータ解析を行った患者２６名のうち３名のみがＰＥ／ＰＩを受けていなかったことに留意されたい。大多数の患者（ｎ＝２３）でシスタチンＣのレベルが正常な健康な志願者と比較して上昇していた。シスタチンＣは腎傷害マーカー（糸球体傷害）であるので、ＰＥ／ＰＩを受けていない患者は腎臓の損傷が少なく、したがって、尿中の腎傷害関連バイオマーカータンパク質のレベルが低下していた可能性がある。

【０３０１】

同様に、エクリズマブ療法の前のベースラインの時点で、補体活性化のタンパク質マーカー（例えば、Ｂａ）、炎症のタンパク質マーカー（例えば、ｓＴＮＦＲ１）、内皮細胞活性化のタンパク質マーカー（ｓＶＣＡＭ－１）、凝固のタンパク質マーカー（Ｄ－ダイマー）、および腎傷害のタンパク質マーカー（シスタチン－Ｃ）の濃度は血小板数が正常なａＨＵＳ患者において上昇していた。図１８Ａ～Ｅを参照されたい。また、ＨｐレベルおよびＬＤＨレベルが正常な患者では補体活性化、炎症、内皮細胞活性化、凝固および腎傷害が継続している証拠が示された（図１９Ａ～Ｅを参照されたい）。

【０３０２】

上記のことを考慮して、補体活性、血管の炎症、内皮活性化および損傷、凝固ならびに腎傷害を反映するバイオマーカーの濃度は、ａＨＵＳ患者では正常な健康な被験体と比較して慢性的に上昇していた。ＰＥ／ＰＩを受けたａＨＵＳ患者では、補体活性化、血管の炎症、内皮活性化、凝固および腎傷害が有意に継続している強固な証拠が示された。一部の患者ではＰＥ／ＰＩにより正常な血小板数およびＬＤＨが一過性に維持される可能性があるが、上記の結果により、基礎をなす補体調節不全およびＴＭＡプロセスが持続することが実証される。血小板数、ＬＤＨ、およびＨｐの検査値が正常であるにもかかわらず、これらの試験により、ａＨＵＳ患者において補体活性化、血管の炎症、内皮活性化、凝固および腎傷害が有意に継続していることが示される。

【０３０３】

（実施例４）

エクリズマブを用いた持続的処置のａＨＵＳバイオマーカー濃度に対する効果

本発明者らは、ａＨＵＳ患者において、持続的なエクリズマブによる処置により、補体

活性化および終末補体媒介性腎傷害の慢性的な上昇が阻害され、また、炎症、内皮損傷および血栓症リスクが低下することを観察した。例えば、持続的なエクリズマブによる処置により、Ｃ５ａおよびｓＣ５ｂ－９（例えば、尿中Ｃ５ａおよびｓＣ５ｂ－９）の両方の濃度が低下することよって示される通り、終末補体活性化が急速かつ完全に阻害された。図２０Ａ～Ｂを参照されたい。ベースラインの時点で、ａＨＵＳ患者では、一部の患者におけるＰＥ／ＰＩの使用、または血小板数が正常であることにもかかわらず、ＮＨＶと比較して有意な終末補体活性化が示された。実際、ａＨＵＳ患者では、ＮＨＶよりも４５倍高い尿中Ｃ５ａレベルおよび３０５倍高い尿中ｓＣ５ｂ－９レベルが実証された。しかし、持続的なエクリズマブによる処置の間、ａＨＵＳ患者全員において、急速かつ強力に終末補体が遮断され、病原性の終末補体活性化産物が完全に正常化し、ＮＨＶと比較してレベルに差異がないことが実証された。

【０３０４】

さらに、持続的なエクリズマブによる処置により、腎傷害のバイオマーカータンパク質の濃度が正常化された（図２１Ａ～Ｃ）。エクリズマブ療法を開始する前には、大多数の患者において、以下のバイオマーカーのレベルが上昇していた：尿細管間質性傷害および腎機能の劣化（例えば、Ｌ－ＦＡＢＰ－１、ＮＨＶよりも約４８倍高い）、糸球体濾過（例えば、シスタチンＣ、ＮＨＶよりも約２４倍高い）、近位尿細管傷害（例えば、クラスタリン、ＮＨＶよりも８．６倍高い）。しかし、持続的なエクリズマブを用いた処置により、ＦＡＢＰ－１（１００％まで）、シスタチンＣ（９９％まで）、およびクラスタリン（９８％まで）の尿中濃度が劇的に低下した。この低下は全ての時点にわたって有意であり（全てについてＰ＜０．０００１）、全ての腎傷害マーカーに関して、低下した濃度はＮＨＶにおけるレベルと異ならなかった。追加の腎傷害マーカー（例えば、ＴＩＭＰ－１およびβ２－ミクログロブリン）も正常化した（上記の実施例２を参照されたい）。これらの結果により、臓器虚血および損傷は完全に終末補体依存性であり得ることが示唆され、また、補体媒介性ＴＭＡの持続的な阻害により、臨床的に意味のあるｅＧＦＲ改善および透析の中止がもたらされることが実証される臨床データが確認される。

【０３０５】

持続的なエクリズマブを用いた処置により、補体副経路活性化も有意に低下する（図２２を参照されたい）。エクリズマブによる処置の前には、ａＨＵＳ患者全員でＣ５の上流の有意な全身ＣＡＰ活性化が示され、ＢａのレベルはＮＨＶと比較して５．５倍高かった。しかし、エクリズマブ療法を開始した後、ＣＡＰ活性化の上流のバイオマーカーの濃度（例えば、Ｂａレベル）は３０％低下し、第４週～第６週の後の低下は、全ての時点にわたってＮＨＶにおける当該マーカーの濃度と比較して有意であった（ｐ＜０．００５）。それでもエクリズマブを用いた処置を受けたａＨＵＳ患者においてＢａレベルは正常化せず、これにより、ａＨＵＳ患者における基礎をなす補体調節不全を反映するＣＡＰ活性化が持続していることが示唆された。明確にすると、それにもかかわらず、エクリズマブを用いた終末補体の遮断により、患者は、進行するＣＡＰ活性化の臨床的帰結（clinical consequence）から保護された。

【０３０６】

さらに、ａＨＵＳ患者のエクリズマブを用いた長期にわたる処置により、炎症、内皮活性化、および組織傷害に関連するバイオマーカーの濃度が有意に低下した（図２３Ａ～Ｃ）。血清ｓＴＮＦＲ１レベルはａＨＵＳ患者の１００％においてベースラインの時点で上昇していた（ＮＨＶレベルよりも１８．７倍高い）。持続的なエクリズマブを用いた処置により、ｓＴＮＦＲ１が最大９４％有意に低下した。第４週～第６週の時点でのこれらのバイオマーカーの濃度の低下は全ての時点にわたって有意であった（Ｐ＜０．０００１）。可溶性ＶＣＡＭ－１レベルおよびＴＭレベルはａＨＵＳ患者の＞９５％でベースラインの時点で、ＮＨＶと比較してそれぞれ２倍および３．６倍上昇しており、これにより、エクリズマブ療法の前の有意な内皮細胞活性化および損傷が実証された。ＴＭ濃度およびｓＶＣＡＭ－１濃度もエクリズマブによる処置の間に有意に低下した。第１２週～第１７週の後、内皮損傷のバイオマーカーの濃度の低下は以後の時点全てにわたって有意であった

が（ＴＭ；Ｐ＜０．０００１）、それでもＮＨＶと比較して適度に上昇していた。可溶性ＴＭレベルの劇的な低下は、血栓症リスクに対して保護的である膜結合したＴＭの回復を反映し得る。

【０３０７】

最後に、エクリズマブを用いた長期にわたる処置により、血栓症リスクおよび凝固に関連するバイオマーカーの濃度が急速かつ有意に低下した（図２４Ａ～Ｂ）。凝固バイオマーカーであるＦ１＋２およびＤ－ダイマーの濃度は、ａＨＵＳ患者の９４％超においてベースラインの時点で有意に上昇していた（ＮＨＶよりも５．５倍および９．８倍高い）（それぞれＰ＜０．０００１およびＰ＝０．０００２）。しかしＦ１＋２およびＤ－ダイマーはエクリズマブを用いた処置を開始した後２．５週の時点で有意に低下した。持続的なエクリズマブによる処置でＦ１＋２の濃度は最大８８％低下し（全ての時点に関してＰ＜０．０５）、Ｄ－ダイマー濃度は最大９９％低下した（Ｐ＜０．０００１　全ての時点に関して）。しかし、これらの２種のマーカーは正常な健康な被験体におけるそれぞれの濃度よりも適度に上昇したままであった。

【０３０８】

結論

上記のデータを考慮して、本発明者らはいくつもの結論を引き出すことができた。第１に、ベースラインの時点で、全ての血栓性微小血管障害（ＴＭＡ）バイオマーカーのレベルが、ａＨＵＳ患者では正常な健康な志願者（ＮＨＶ）由来の試料におけるレベルと比較して上昇していることが明らかであった。ＰＥ／ＰＩを受けた患者または血小板、ＨｐまたはＬＤＨが正常である患者を含めた全ての患者群において、ａＨＵＳ患者ではＮＨＶと比較して以下の尺度の有意な上昇が実証された：終末補体活性化（ＮＨＶレベルよりも４５～３０５倍高い）；生命維持に必要な器官の損傷；補体活性化の副経路（例えば、Ｂａレベルで表される；ＮＨＶレベルよりも５．５倍高い）；血管の炎症；内皮活性化および損傷；および凝固。

【０３０９】

ａＨＵＳ患者の持続的なエクリズマブによる処置により、高度に上昇した終末補体活性化のマーカーが有意に低下し、正常化した。エクリズマブを用いた終末補体活性化の阻害により、器官損傷のマーカーも劇的に低下し、正常化した。副経路活性化の上流のバイオマーカーも有意に低下したが、正常化はしなかった。また、低レベルの副経路活性化が処置を受けた患者において持続し、これは、ａＨＵＳ患者における基礎をなす補体調節不全を反映していた。と言うことで、データにより、エクリズマブを用いた終末補体の遮断により、ａＨＵＳ患者が副経路活性化の継続の臨床的帰結から保護されることが明白に示される。

【０３１０】

さらに、持続的なエクリズマブによる処置により、以下ももたらされた：（ｉ）血管の炎症のマーカーの有意かつ持続的な低下（最大９４％まで）；（ｉｉ）内皮活性化のマーカーの有意な阻害（最大６０％まで）；（ｉｉｉ）終末補体活性化と内皮損傷との間の明白な関係を実証するものである、内皮損傷のマーカーの正常なレベル付近までの有意かつ持続的な低下（最大７７％まで）；および（ｉｖ）これらの患者においてクロット形成の潜在性が減少し、したがってＴＭＡの発生率が低下する可能性がある、血栓症リスクのバイオマーカーの濃度の顕著な低下（最大９９％まで）。本発明者らは、いかなる理論または作用機構に縛られるものではないが、ａＨＵＳにおける終末補体阻害の喪失により、重度に増幅された終末補体活性化の急速な上昇がもたらされ、その後、基礎をなす無症状性内皮活性化の増加、内皮損傷の有意な加速、血栓症リスクの顕著な上昇、ならびに破局的な血管虚血および生命維持に必要な器官損傷の初期および進行するリスクがもたらされるので、エクリズマブを用いた終末補体活性化の阻害を持続させなければならないと結論付ける。さらに、これらのデータにより、腎傷害、血管の炎症、および内皮損傷および活性化が、終末補体活性に全体的にまたは部分的に依存し、この活性はエクリズマブを使用して有効かつ安全に阻害されることが示される。

【０３１１】

本開示は、その特定の実施形態に言及して記載されているが、当業者は、本開示の真の趣旨および範囲から逸脱することなく、種々の変化を行うことができ、また等価物で代用することができることが理解されるべきである。さらに、多くの改変を行って、特定の状況、材料、組成物、プロセス、またはプロセスの１つまたは複数のステップを本開示の目的、趣旨および範囲に適合させることができる。そのような改変は全て、本開示の範囲内に入るものとする。

【図１Ａ】

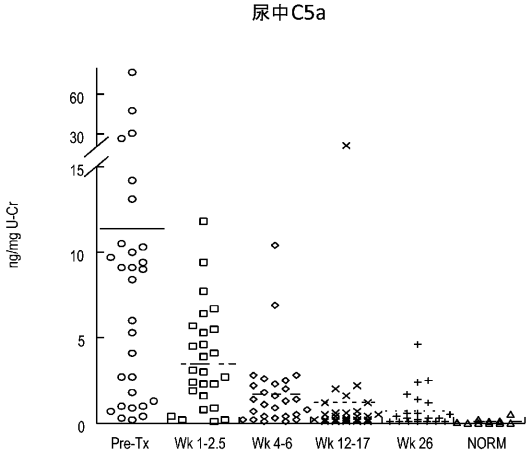


Fig. 1A

【図１Ｂ】

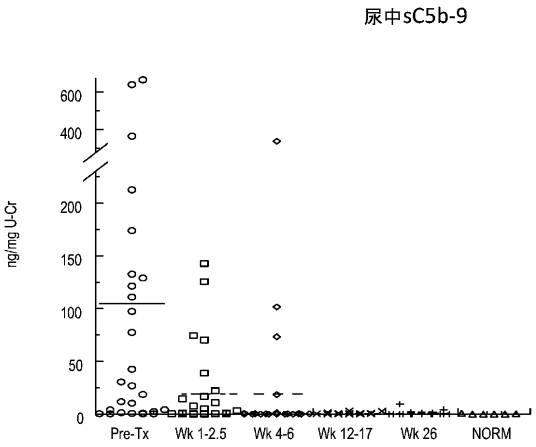


Fig. 1B

【図１Ｃ】

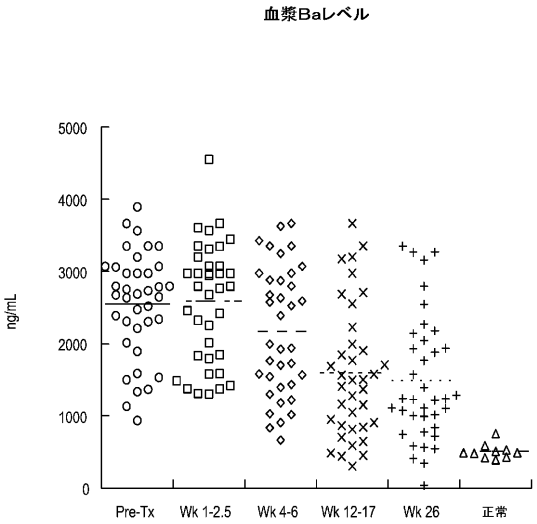


Fig. 1C

【図１Ｄ】

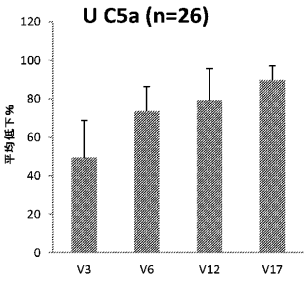


Fig. 1D

【図１Ｅ】

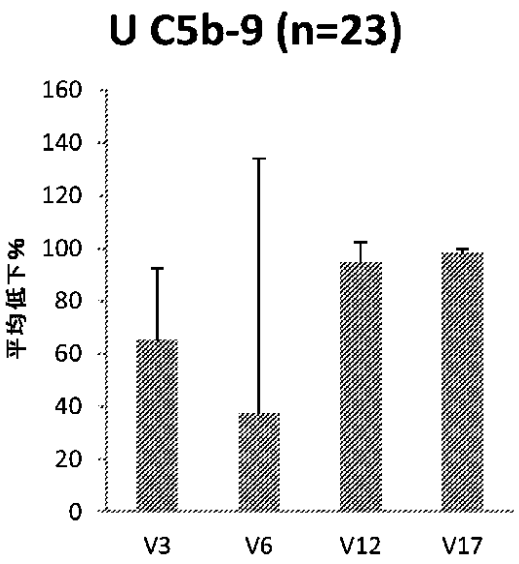


Fig. 1E

【図１Ｆ】

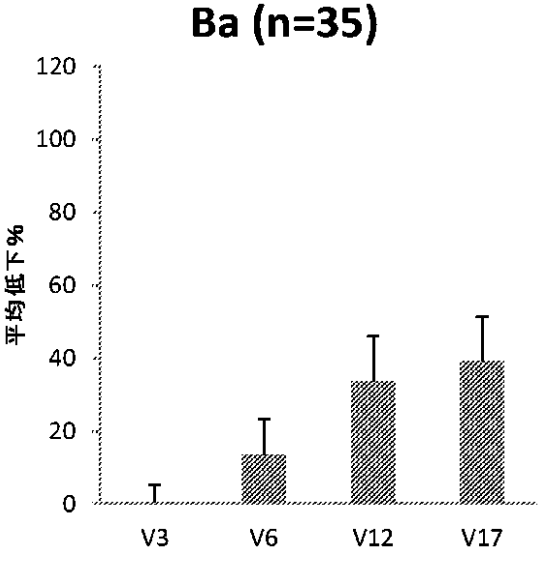
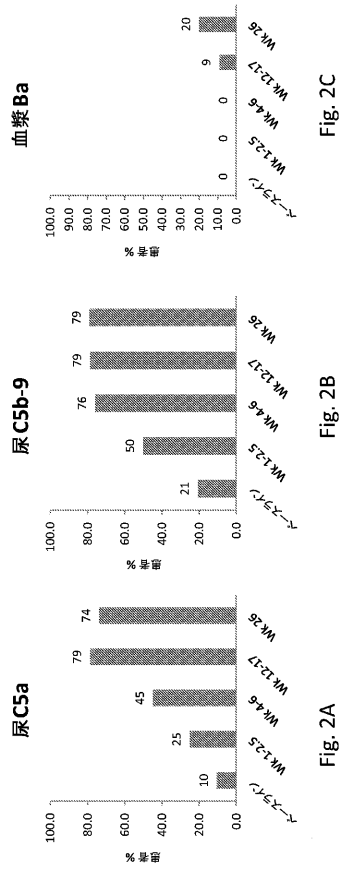


Fig. 1F

【図２Ａ－２Ｃ】



【図３Ａ】

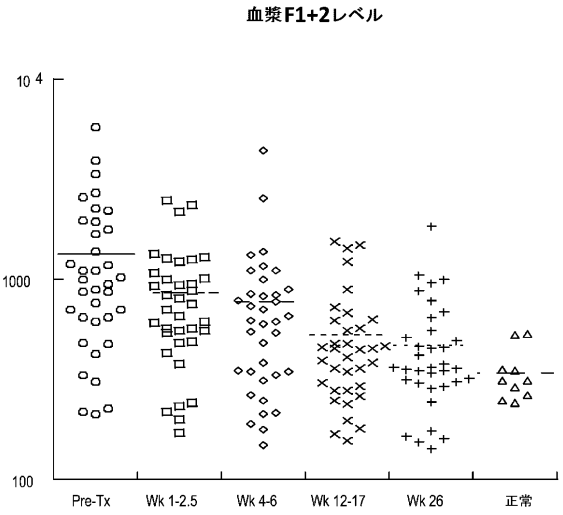


Fig. 3A

【図３Ｂ】

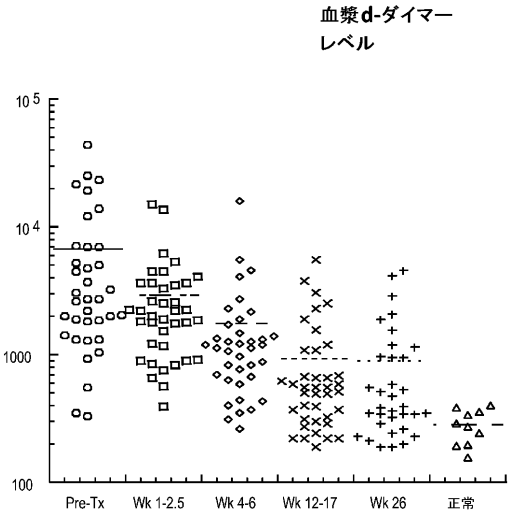


Fig. 3B

【図３Ｃ】

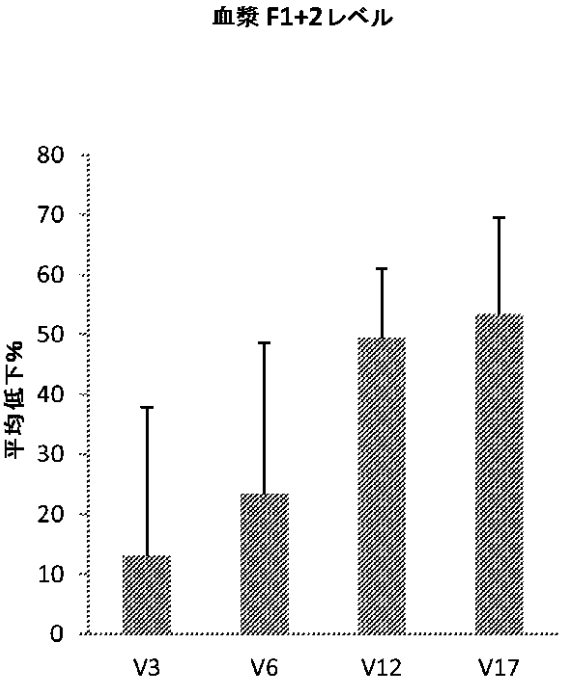


Fig. 3C

【図３Ｄ】

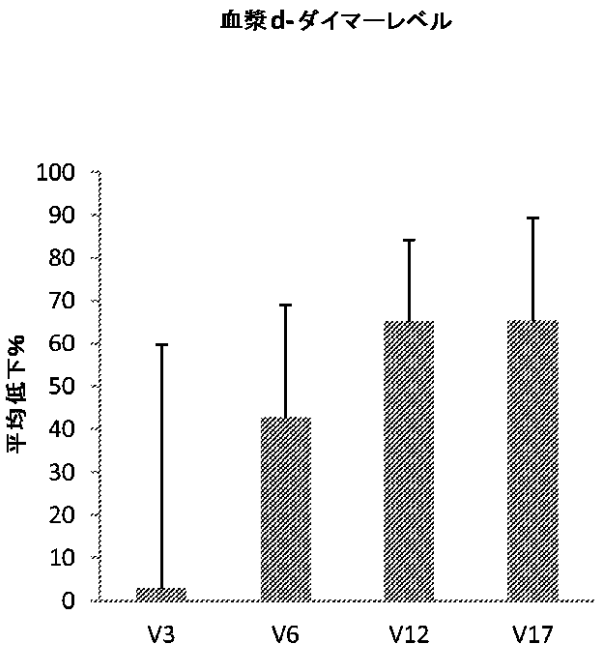


Fig. 3D

【図４Ａ－４Ｂ】

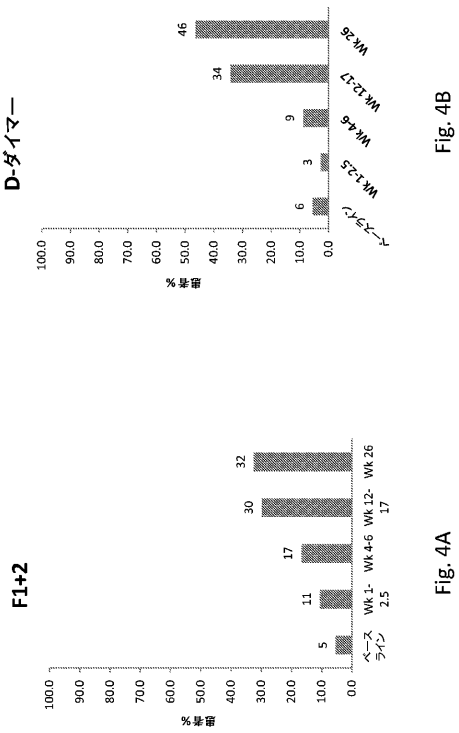


Fig. 4B

Fig. 4A

【図５Ａ】

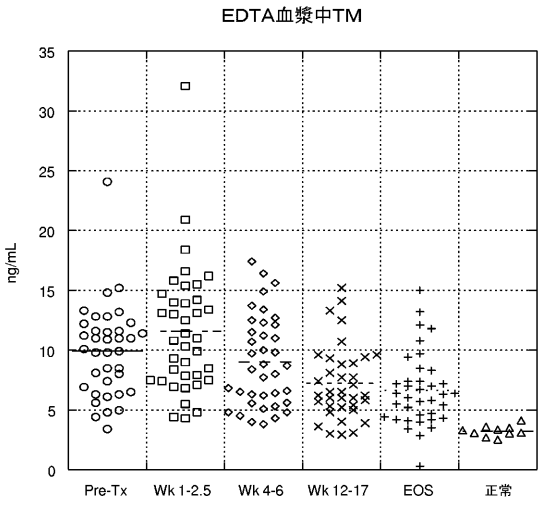


Fig. 5A

【図５Ｂ】

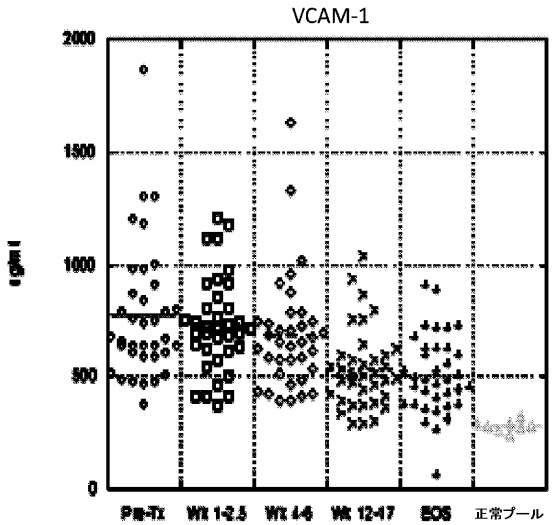


Fig. 5B

【図５Ｃ】

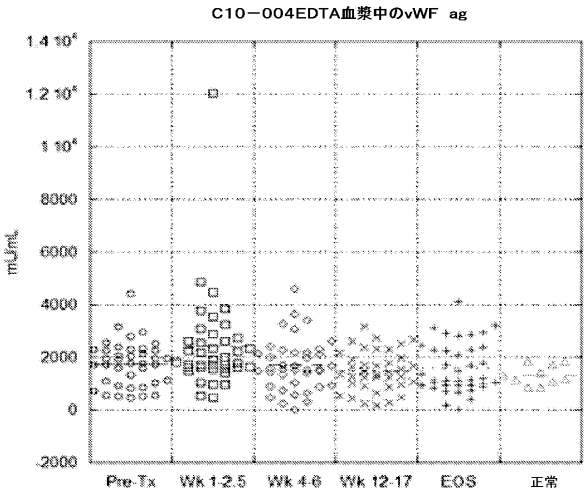


Fig. 5C

【図６Ａ－６Ｂ】

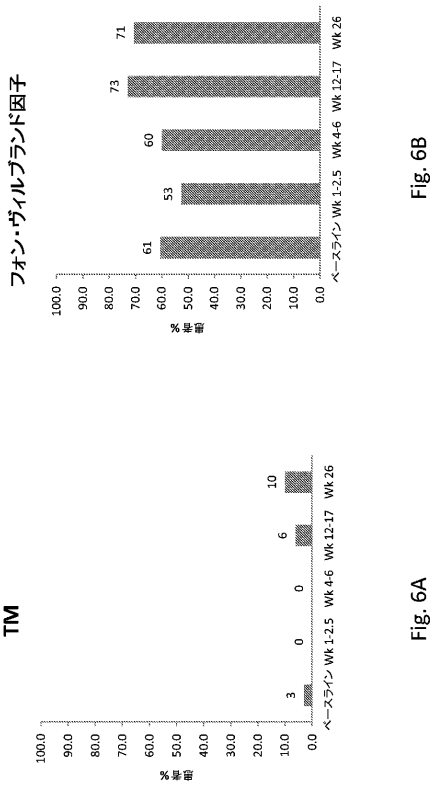


Fig. 6B

Fig. 6A

【図６Ｃ】

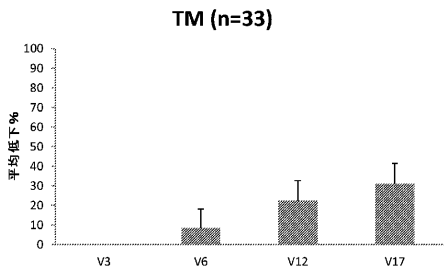


Fig. 6C

【図６Ｄ】

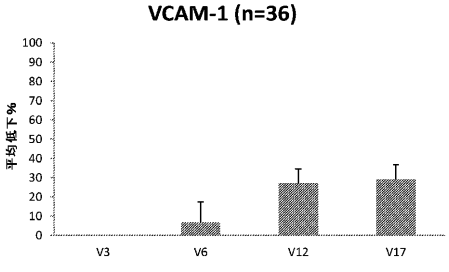


Fig. 6D

【図７Ａ】

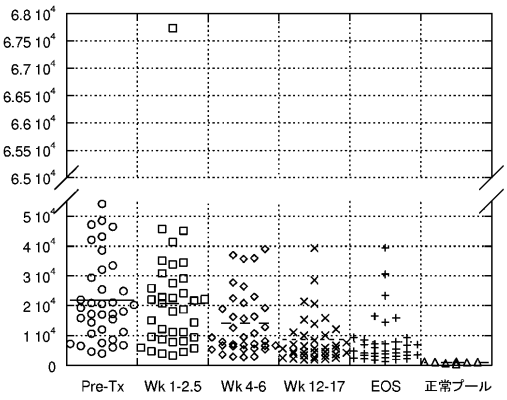


Fig. 7A

【図７Ｂ】

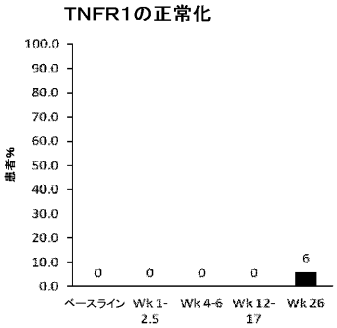


Fig. 7B

【図８Ａ】

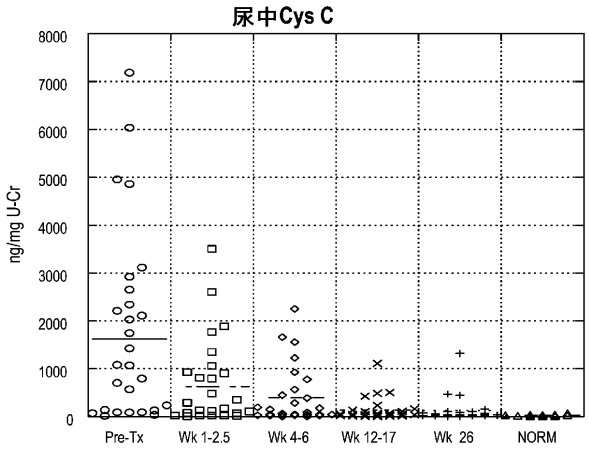


Fig. 8A

【図８Ｂ】

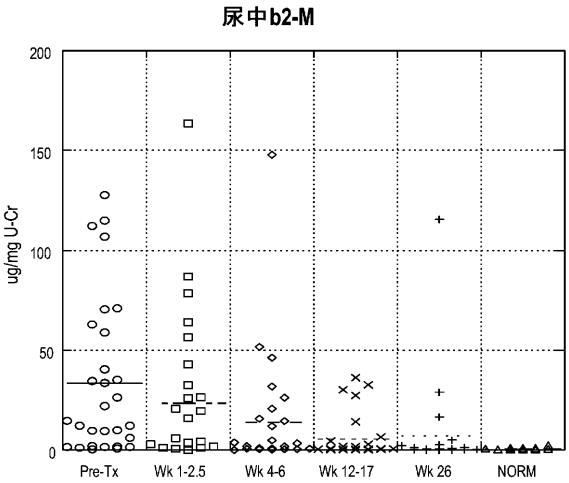


Fig. 8B

【図８Ｃ】

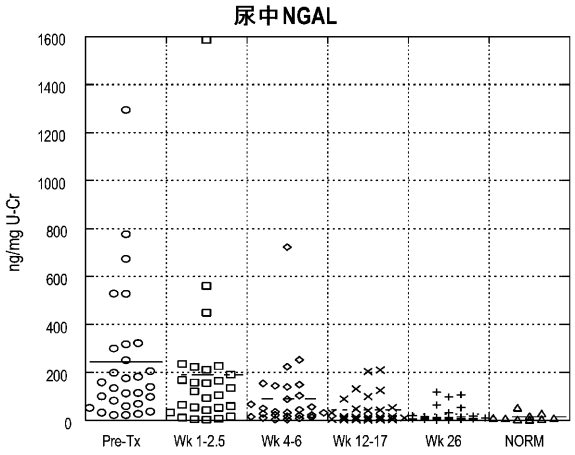


Fig. 8C

【図９Ａ－９Ｂ】

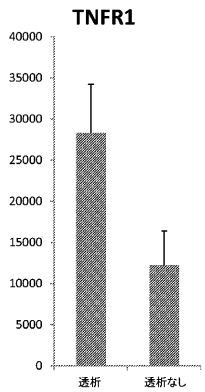


Fig. 9A

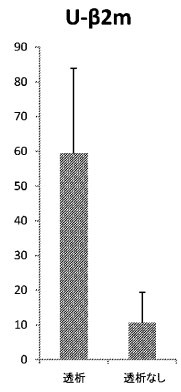
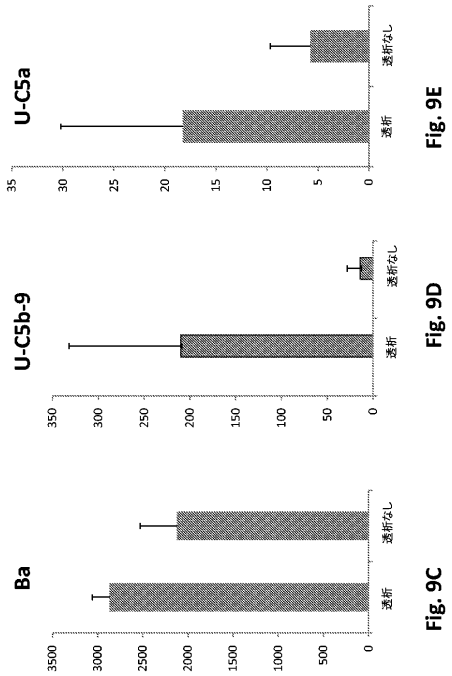


Fig. 9B

【図９Ｃ－９Ｅ】



【図１０Ａ】

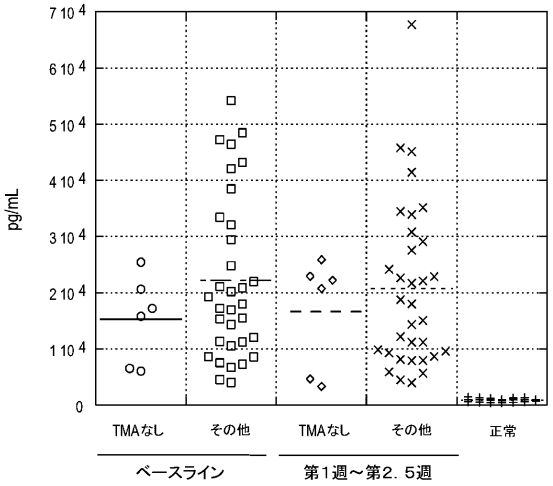
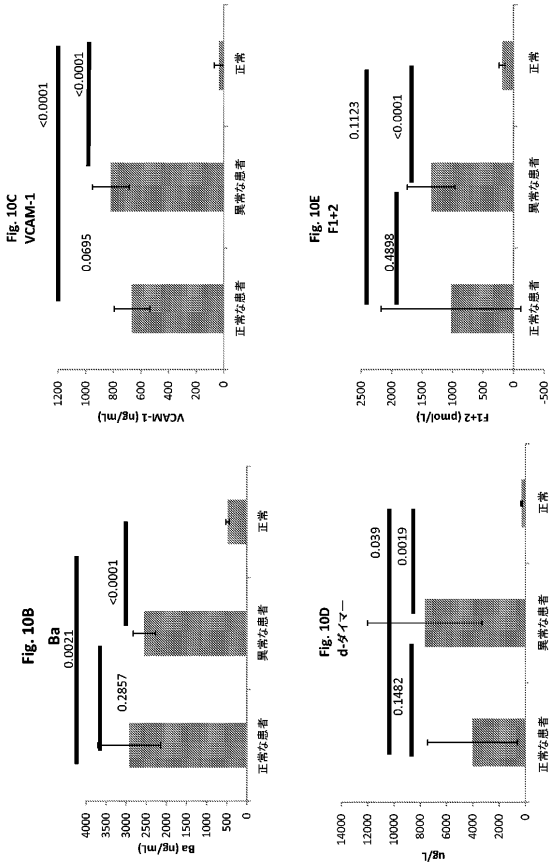
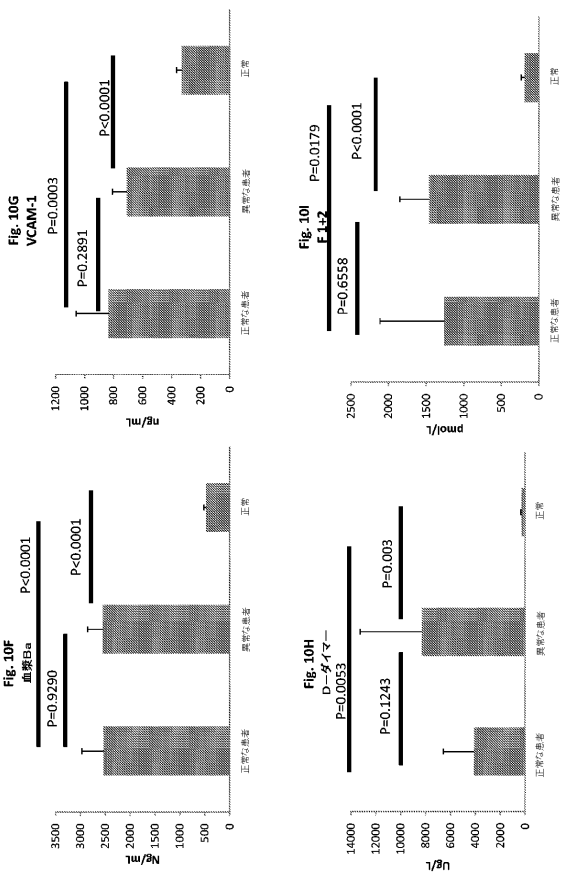


Fig. 10A

【図１０Ｂ－１０Ｅ】



【図１０Ｆ－１０Ｉ】



【図１１】

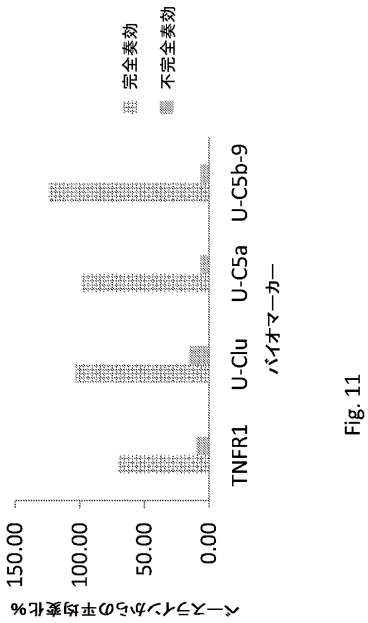


Fig. 11

【図１２】

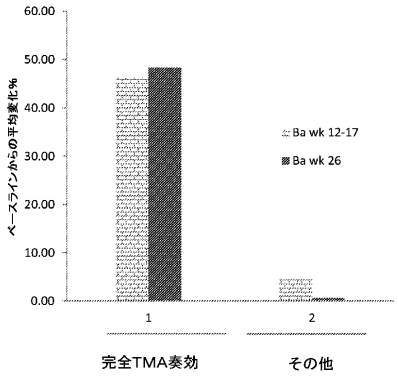


Fig. 12

【図１３】

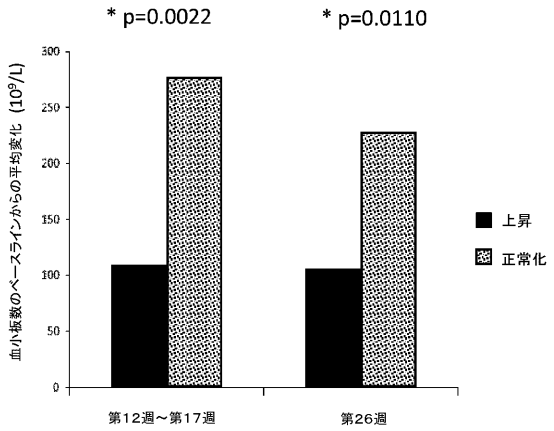


Fig. 13

【図１４Ａ－１４Ｄ】

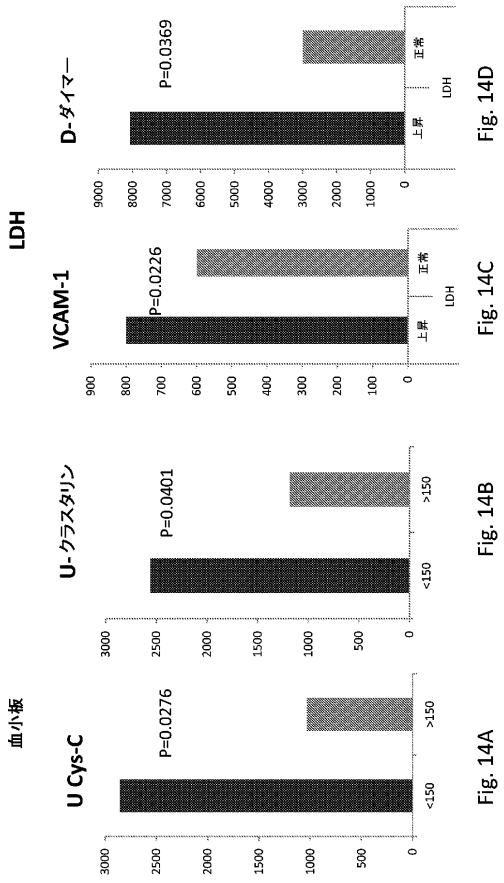


Fig. 14D

Fig. 14C

Fig. 14B

Fig. 14A

【図１５】

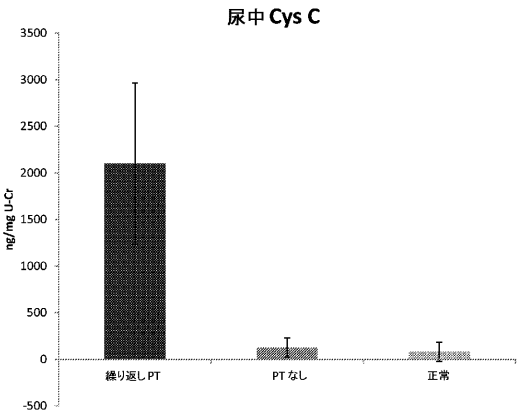


Fig. 15

【図１６】

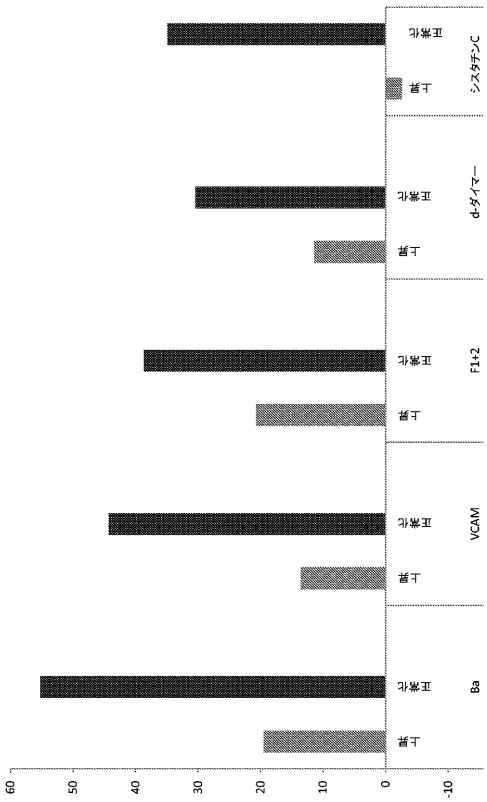
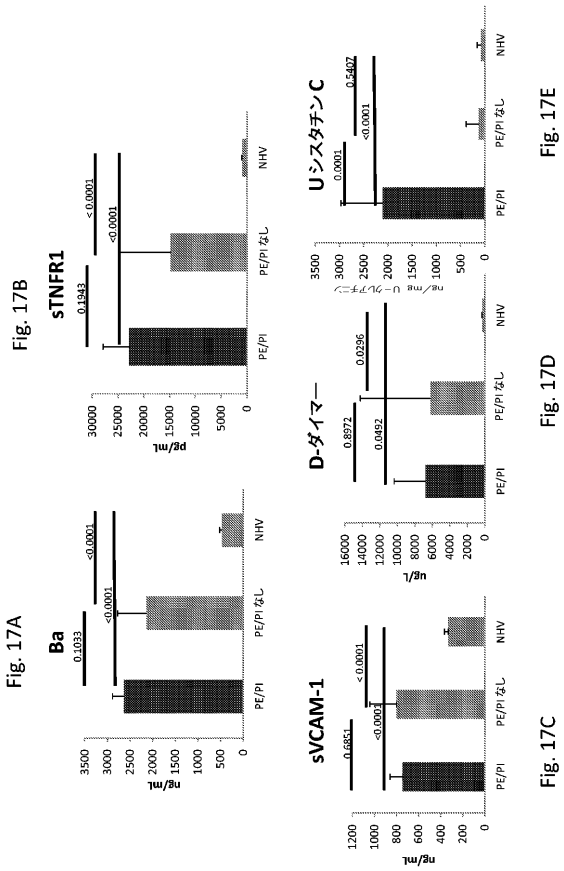
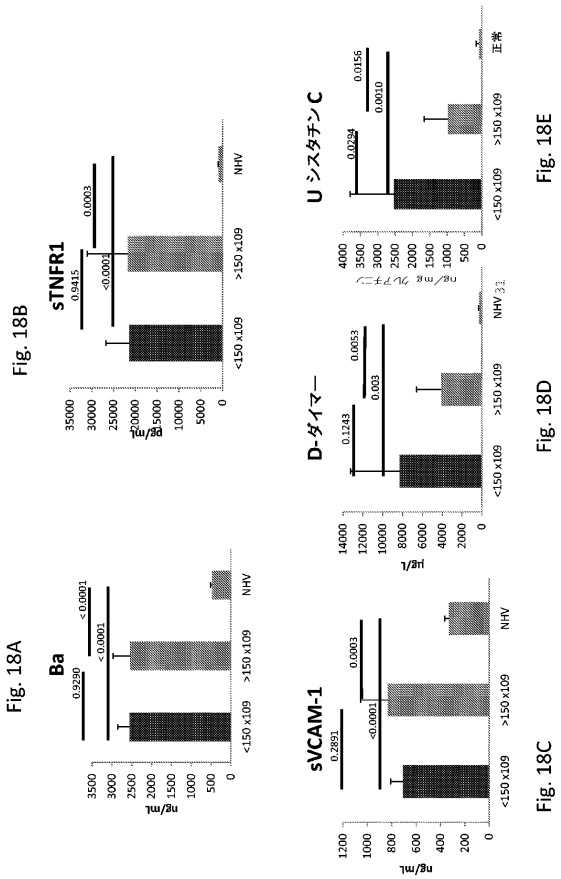


Fig. 16

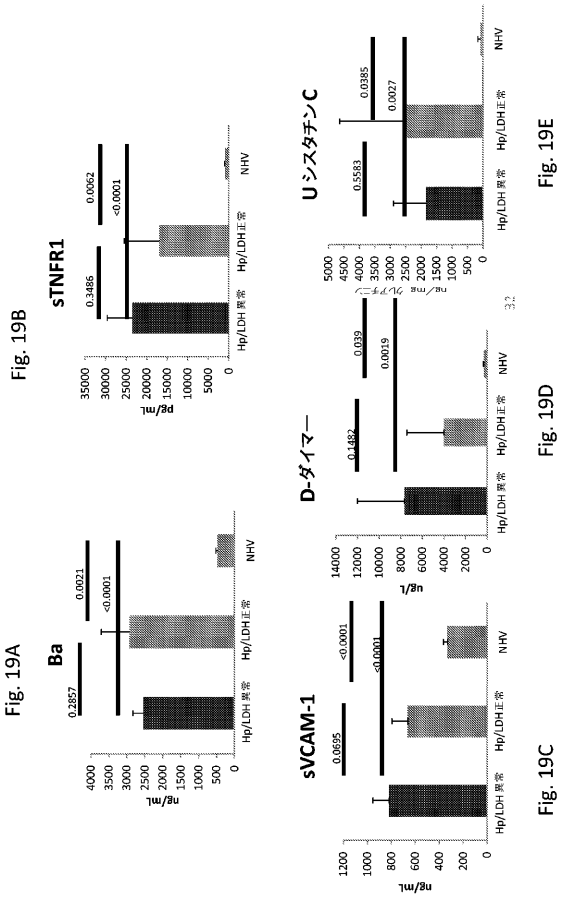
【図１７Ａ－Ｅ】



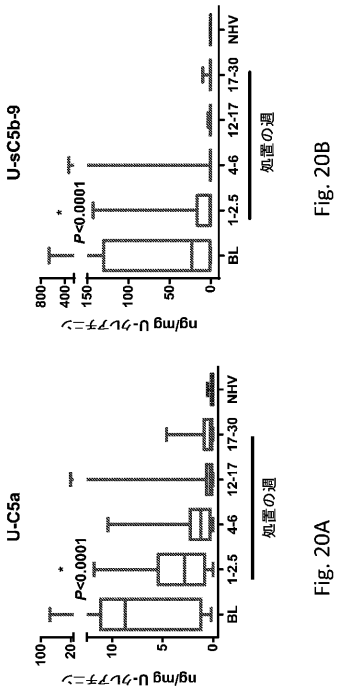
【図１８Ａ－Ｅ】



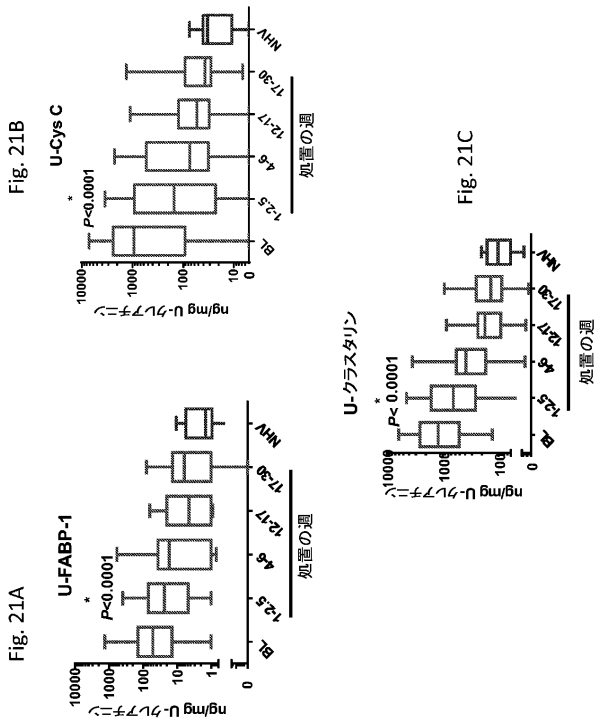
【図１９Ａ－Ｅ】



【図２０Ａ－Ｂ】



【図２１Ａ－Ｃ】



【図２２】

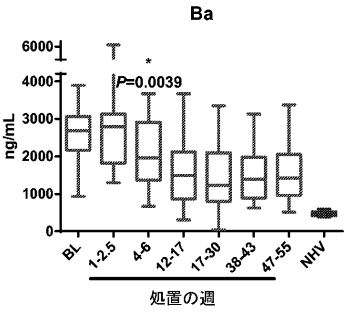


Fig. 22

【図２３Ａ－Ｃ】

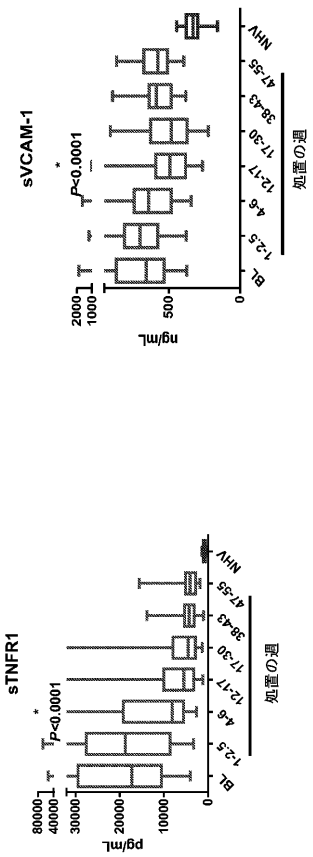


Fig. 23A

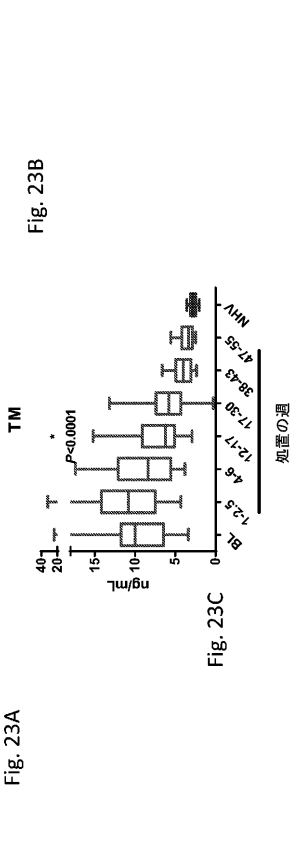


Fig. 23B

Fig. 23C

【図２４Ａ－Ｂ】

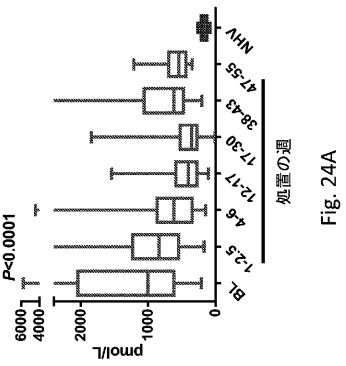


Fig. 24A

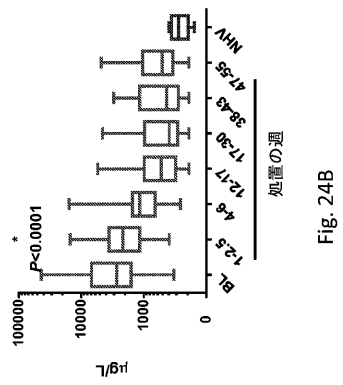


Fig. 24B

【配列表】

0006211701000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
A61K	***39/395***	***(2006.01)***	G01N	33/53	R
A61P	***13/12***	***(2006.01)***	A61K	38/02	
A61P	***43/00***	***(2006.01)***	A61K	31/7105	
C12M	***1/00***	***(2006.01)***	A61K	39/395	D
C07K	*14/47*	*(2006.01)*	A61K	39/395	N
			A61P	13/12	
			A61P	43/00	111
			C12M	1/00	ZNAA
			C07K	14/47	

(72)発明者 コフィール, ロクサンヌ
アメリカ合衆国 コネチカット ０６０３３, グラストンベリー, ニードルツリー レーン ８３
(72)発明者 ククレジャ, アンジリ
アメリカ合衆国 コネチカット ０６８２４, フェアフィールド, メモリー レーン ３０
(72)発明者 ベダード, クリステイン エー.
アメリカ合衆国 コネチカット ０６４１０－１７３１, チェシャー, ウォルフ ヒル コート ７３
(72)発明者 ヤン, ヤン
アメリカ合衆国 コネチカット ０６４１０, チェシャー, ノース ポンド ロード １８

審査官 天野 貴子

(56)参考文献 特表２０１２－５０８２６２（ＪＰ，Ａ）
特表２００９－５１０４７８（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１１／１３７３９５（WO，Ａ１）
特表２０１２－５３１４１８（ＪＰ，Ａ）
PEDIATRIC NEPHROLOGY, ２０１１年 ５月１０日, VOL.26, no.8, pp.1325-1329, ＵＲＬ, http://dx.doi.org/10.1007/s00467-011-1879-9
Nephrology Dialysis Transplantation, ２０１４年 ５月, vol.29, Supp.3, iii339-iii350, MP035
blood, ２０１３年１１月１５日, vol.122, no.21, p.2184, [online]. [retrieved on 2017-01-16]. Retrieved from the Internet:, ＵＲＬ, http://www.bloodjournal.org./content/122/21/2184

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ４５／００
Ａ６１Ｋ ３１／７１０５
Ａ６１Ｋ ３８／０２
Ａ６１Ｋ ３９／３９５
Ａ６１Ｐ １３／１２
Ａ６１Ｐ ４３／００
Ｃ１２Ｍ １／００
Ｇ０１Ｎ ３３／５３
Ｇ０１Ｎ ３３／６８
Ｃ０７Ｋ １４／４７
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

专利名称(译)	非典型溶血性尿毒症综合征的生物标志物蛋白		
公开(公告)号	JP6211701B2	公开(公告)日	2017-10-11
申请号	JP2016533403	申请日	2014-08-06
申请(专利权)人(译)	Alexion公司制药公司		
当前申请(专利权)人(译)	Alexion公司制药公司		
[标]发明人	マックナイトスーザンファース コフィールロクサンヌ ククレジャアンジリ ベダードクリステインエー ヤンヤン		
发明人	マックナイト, スーザン ファース コフィール, ロクサンヌ ククレジャ, アンジリ ベダード, クリステイン エー. ヤン, ヤン		
IPC分类号	A61K45/00 G01N33/68 G01N33/53 A61K38/02 A61K31/7105 A61K39/395 A61P13/12 A61P43/00 C12M1/00 C07K14/47		
CPC分类号	A61K2039/505 C07K16/18 C07K2317/21 C07K2317/24 C07K2317/54 C07K2317/55 C07K2317/622 C07K2317/626 C07K2317/76 G01N33/6863 G01N33/6893 G01N2333/4716 G01N2333/485 G01N2333/522 G01N2333/5412 G01N2333/5421 G01N2333/5434 G01N2333/545 G01N2333/57 G01N2333/70503 G01N2333/70525 G01N2333/70539 G01N2333/7151 G01N2333/745 G01N2333/7452 G01N2333/75 G01N2333/775 G01N2333/8139 G01N2333/8146 G01N2333/974 G01N2800/226 G01N2800/347 G01N2800/50 G01N2800/52 A61P13/12 A61P43/00		
FI分类号	A61K45/00.ZMD G01N33/68 G01N33/53.D G01N33/53.L G01N33/53.P G01N33/53.R A61K38/02 A61K31/7105 A61K39/395.D A61K39/395.N A61P13/12 A61P43/00.111 C12M1/00.ZNA.A C07K14/47		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	61/863299 2013-08-07 US 61/913180 2013-12-06 US		
其他公开文献	JP2016528235A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本公开提供了生物标志物蛋白，其浓度或活性水平的变化与具有非典型溶血性尿毒症综合征（aHUS）或补体抑制剂的aHUS的临床有意义的治疗相关。还提供了用于研究生物流体中一种或多种生物标志物蛋白质的浓度和/或活性的组合物和方法。该组合物和方法特别可用于评估发展aHUS的风险，用于诊断aHUS，用于确定受试者是否正经历aHUS，aHUS进展或放松的初始急性症状。用于监测补体抑制剂对治疗的反应和/或优化这种治疗是的。

(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6211701号
(P6211701)
(45)発行日　平成29年10月11日(2017.10.11)　(24)登録日　平成29年9月22日(2017.9.22)

(51)Int.Cl.　　F I
A61K 45/00 (2006.01)　A61K 45/00 ZMD
G01N 33/68 (2006.01)　G01N 33/68
G01N 33/53 (2006.01)　G01N 33/53 D
A61K 38/02 (2006.01)　G01N 33/53 L
A61K 31/7105 (2006.01)　G01N 33/53 P
請求項の数 20　(全 121 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2016-533403(P2016-533403)
(86)(22)出願日　平成26年8月6日(2014.8.6)
(65)公表番号　特表2016-528235(P2016-528235A)
(43)公表日　平成28年9月15日(2016.9.15)
(86)国際出願番号　PCT/US2014/049957
(87)国際公開番号　WO2015/021166
(87)国際公開日　平成27年2月12日(2015.2.12)
審査請求日　平成28年3月14日(2016.3.14)
(31)優先権主張番号　61/863,299
(32)優先日　平成25年8月7日(2013.8.7)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　61/913,180
(32)優先日　平成25年12月6日(2013.12.6)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　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　０６５１０　コネチカット州，ニュー　ヘイブン，カレッジ　ストリート　１００
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(72)発明者　マックナイト，　スーザン　ファース
アメリカ合衆国　コネチカット　０６３７１，　オールド　ライム，　ストーンウッド　ドライブ　１４

最終頁に続く

(54)【発明の名称】非典型溶血性尿毒症症候群のバイオマーカータンパク質