

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-525860

(P2021-525860A)

(43) 公表日 令和3年9月27日(2021.9.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>G 0 1 N 33/53 (2006.01)</b>	G 0 1 N 33/53 R	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 5
<b>A 6 1 P 13/12 (2006.01)</b>	A 6 1 P 13/12	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/506 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/506	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 31/235 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/235	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 111 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2020-565758 (P2020-565758)	(71) 出願人	504378685 アキリオン ファーマシューティカルズ、 インコーポレーテッド アメリカ合衆国 0651-6624 コ ネティカット州、ニュー ヘイブン、ジョ ージ ストリート 300
(86) (22) 出願日	令和1年5月28日 (2019.5.28)	(74) 代理人	110002572 特許業務法人平木国際特許事務所
(85) 翻訳文提出日	令和3年1月22日 (2021.1.22)	(72) 発明者	ファン、ミンジュン アメリカ合衆国 06511 コネティカ ット州、ニュー ヘイブン、ジョージ ス トリート 300、アキリオン ファーマ シューティカルズ、インコーポレーテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2019/034210		
(87) 国際公開番号	W02019/227102		
(87) 国際公開日	令和1年11月28日 (2019.11.28)		
(31) 優先権主張番号	62/750,048		
(32) 優先日	平成30年10月24日 (2018.10.24)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	62/676,858		
(32) 優先日	平成30年5月25日 (2018.5.25)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 補体代替経路関連腎症バイオマーカー

## (57) 【要約】

代替経路(AP)関連腎症に罹患しているヒト対象を同定するために決定的な尿バイオマーカーを使用する方法が、本明細書において提供される。また、補体媒介性腎症に罹患しているヒト対象が、補体媒介性腎症の処置において、代替補体経路(「AP」)の阻害剤に反応する可能性が高いか否かを決定するために決定的な尿バイオマーカーを使用する方法が本明細書において提供される。補体代替経路の阻害剤の阻害剤(AP阻害剤)を受けているAP関連腎症に罹患しているヒト対象の治療反応を評価するために尿バイオマーカーを使用する方法が、本明細書においてさらに提供される。

【選択図】 図5 A

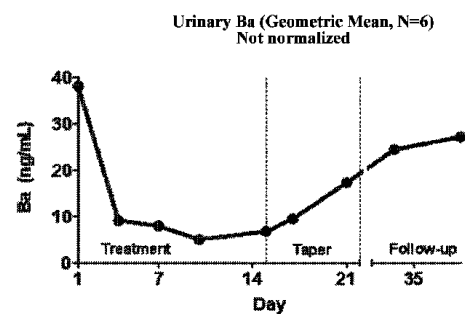


FIG. 5A

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

成分3系球体症(C3G)障害又は膜性増殖性系球体腎炎(MPGN)障害を有するヒト対象を診断する方法であって、

- i. Ba、sC5b-9、C3c又はそれらの組合せから選択されるバイオマーカーの対象の尿中のレベルを分析すること、
  - ii. 対象の尿バイオマーカーのレベルを、C3G障害又はMPGN障害を有さない個体に由来する同じ尿バイオマーカーのレベルの範囲(「正常範囲」)と比較すること、及び
  - iii. 対象の尿バイオマーカーのレベルが、正常範囲より大きい場合に、対象をC3G障害又はMPGN障害を有すると診断すること
- を含む、方法。

10

**【請求項 2】**

成分3系球体症(C3G)障害又は膜性増殖性系球体腎炎(MPGN)障害に罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置の方法であって、

- i. Ba、sC5b-9、C3c又はそれらの組合せから選択されるバイオマーカーの対象の尿中のレベルを分析すること、
  - ii. 対象の尿バイオマーカーのレベルを、C3G障害又はMPGN障害を有さない個体に由来する同じ尿バイオマーカーのレベルの範囲(「正常範囲」)と比較すること、及び
  - iii. 対象の尿バイオマーカーのレベルが、正常範囲より大きい場合に、対象をC3G障害又はMPGN障害を有すると診断し、対象に補体代替経路(AP)阻害剤を投与すること
- を含む、方法。

20

**【請求項 3】**

対象の尿バイオマーカーのレベルが、正常範囲の上限の、少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍又は10倍高い、請求項1又は2に記載の方法。

**【請求項 4】**

対象の尿バイオマーカーのレベルが、正常範囲の上限の、少なくとも100倍、200倍、300倍、400倍又は500倍高い、請求項1又は2に記載の方法。

**【請求項 5】**

成分3系球体症(C3G)障害又は膜性増殖性系球体腎炎(MPGN)障害に罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置の方法であって、

- i. Ba、sC5b-9、C3c又はそれらの組合せから選択されるバイオマーカーの対象の尿中のレベルを分析すること、
  - ii. 対象の尿バイオマーカーのレベルを、C3G障害又はMPGN障害を有する個体に由来する尿バイオマーカーのレベルの範囲(「異常範囲」)と比較すること、及び
  - iii. 対象の尿バイオマーカーのレベルが異常範囲内に入る場合に、対象をC3G障害又はMPGN障害を有すると診断すること
- を含む、方法。

30

**【請求項 6】**

成分3系球体症(C3G)障害又は膜性増殖性系球体腎炎(MPGN)障害に罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置の方法であって、

- i. Ba、sC5b-9、C3c又はそれらの組合せから選択されるバイオマーカーの対象の尿中のレベルを分析すること、
  - ii. 対象の尿バイオマーカーのレベルを、C3G障害又はMPGN障害を有する個体に由来する尿バイオマーカーのレベルの範囲(「異常範囲」)と比較すること、及び
  - iii. 対象の尿バイオマーカーのレベルが異常範囲内に入る場合に、対象をC3G障害又はMPGN障害を有すると診断し、対象にAP阻害剤を投与すること
- を含む、方法。

40

**【請求項 7】**

成分3系球体症(C3G)障害又は膜性増殖性系球体腎炎(MPGN)障害を有し、代替経路(AP)阻害剤を受けているヒト対象において代替経路(AP)阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリ

50

ングする方法であって、

i. Ba、sC5b-9、C3c又はそれらの組合せから選択されるバイオマーカーの対象から得た第1の尿サンプル中のレベルを分析すること、

ii. 対象から得た後続の尿サンプル中の尿バイオマーカーのレベルを分析することであって、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取される、分析すること、

iii. 第1の尿サンプル中のバイオマーカーのレベルを、後続の尿サンプル中のバイオマーカーのレベルと比較すること、及び

iv. 後続の尿サンプル中のバイオマーカーのレベルが、第1の尿サンプル中のバイオマーカーのレベルと等しい又はそれより大きい場合に、対象に投与されているAP阻害剤の用量を増大すること

を含む、方法。

【請求項 8】

成分3系球体症(C3G)障害又は膜性増殖性系球体腎炎(MPGN)障害を有し、代替経路(AP)阻害剤を受けているヒト対象において、代替経路(AP)阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、

i. Ba、sC5b-9、C3c又はそれらの組合せから選択されるバイオマーカーの、対象から得た第1の尿サンプル中のレベルを分析すること、

iii. 対象から得た後続の尿サンプル中の尿バイオマーカーのレベルを分析することであって、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取される、分析すること

ii. 第1の尿サンプル中のバイオマーカーのレベルを、後続の尿サンプル中のバイオマーカーのレベルと比較すること、及び

iv. 後続の尿サンプル中のバイオマーカーのレベルが、第1の尿サンプル中のバイオマーカーのレベルと比較して不十分に低下している場合に、対象に投与されているAP阻害剤の用量を増大すること

を含む、方法。

【請求項 9】

後続の尿サンプル中のバイオマーカーのレベルが、第1の尿サンプル中のバイオマーカーのレベルと比べて10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%又は90%未満低下している、請求項8に記載の方法。

【請求項 10】

成分3系球体症(C3G)障害又は膜性増殖性系球体腎炎(MPGN)障害に罹患しているヒト対象の長期利益を予測する方法であって、

i. C3G障害又はMPGN障害に罹患している対象を、AP阻害剤レジメンを用いて処置すること、

ii. Ba、sC5b-9及びC3c又はそれらの組合せから選択されるバイオマーカーの対象の尿中のレベルを分析すること、及び

iii. 対象の尿バイオマーカーのレベルを、C3G障害又はMPGN障害を有さない個体に由来する尿バイオマーカーのレベルの範囲(「正常範囲」)内に維持すること

を含む、方法。

【請求項 11】

バイオマーカーがBaである、請求項1から10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

バイオマーカーがsC5b-9である、請求項1から10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

バイオマーカーがC3cである、請求項1から10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

バイオマーカーがBa及びsC5b-9である、請求項1から10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

バイオマーカーがBa及びC3cである、請求項1から10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

10

20

30

40

50

バイオマーカーがsC5b-9及びC3cである、請求項1から10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

バイオマーカーがBa、sC5b-9及びC3cである、請求項1から10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

バイオマーカーのレベルが正規化される、請求項1から17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

バイオマーカーのレベルが、尿クレアチニンに対して正規化される、請求項16に記載の方法。

10

【請求項 20】

バイオマーカーのレベルが、尿アルブミンに対して正規化される、請求項19に記載の方法。

【請求項 21】

バイオマーカーのレベルが、尿アルブミン及び尿クレアチニンの両方に対して正規化される、請求項19に記載の方法。

【請求項 22】

AP阻害剤が、D因子(fD)阻害剤である、請求項2から4又は6から21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

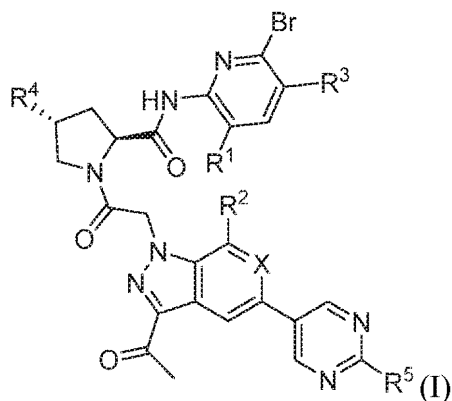
20

fD阻害剤が、BioCryst PharmaceuticalsのfD阻害剤、NovartisのfD阻害剤、Bristol-Myers SquibbのfD阻害剤、Japan Tobacco Inc.のfD阻害剤、FCFD4515S、ナファモスタット、fD用SOMAmer(SomaLogic)、ランパリズムブ、fDに対するアプタマー(Vitrisia Therapeutics)、Ra PharmaceuticalのfD阻害剤、Alexion PharmaceuticalsのfD阻害剤及びAchillion PharmaceuticalsのfD阻害剤から選択される、請求項22に記載の方法。

【請求項 24】

fD阻害剤が、式I:

【化 1】



30

[式中、

40

Xは、N及びCHから選択され、

R<sup>1</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル及びハロゲンから選択され、

R<sup>2</sup>は、水素及びC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルから選択され、

R<sup>3</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル及びハロゲンから選択され、

R<sup>4</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル及びハロゲンから選択され、

R<sup>5</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、ハロゲン及びシアノから選択される]

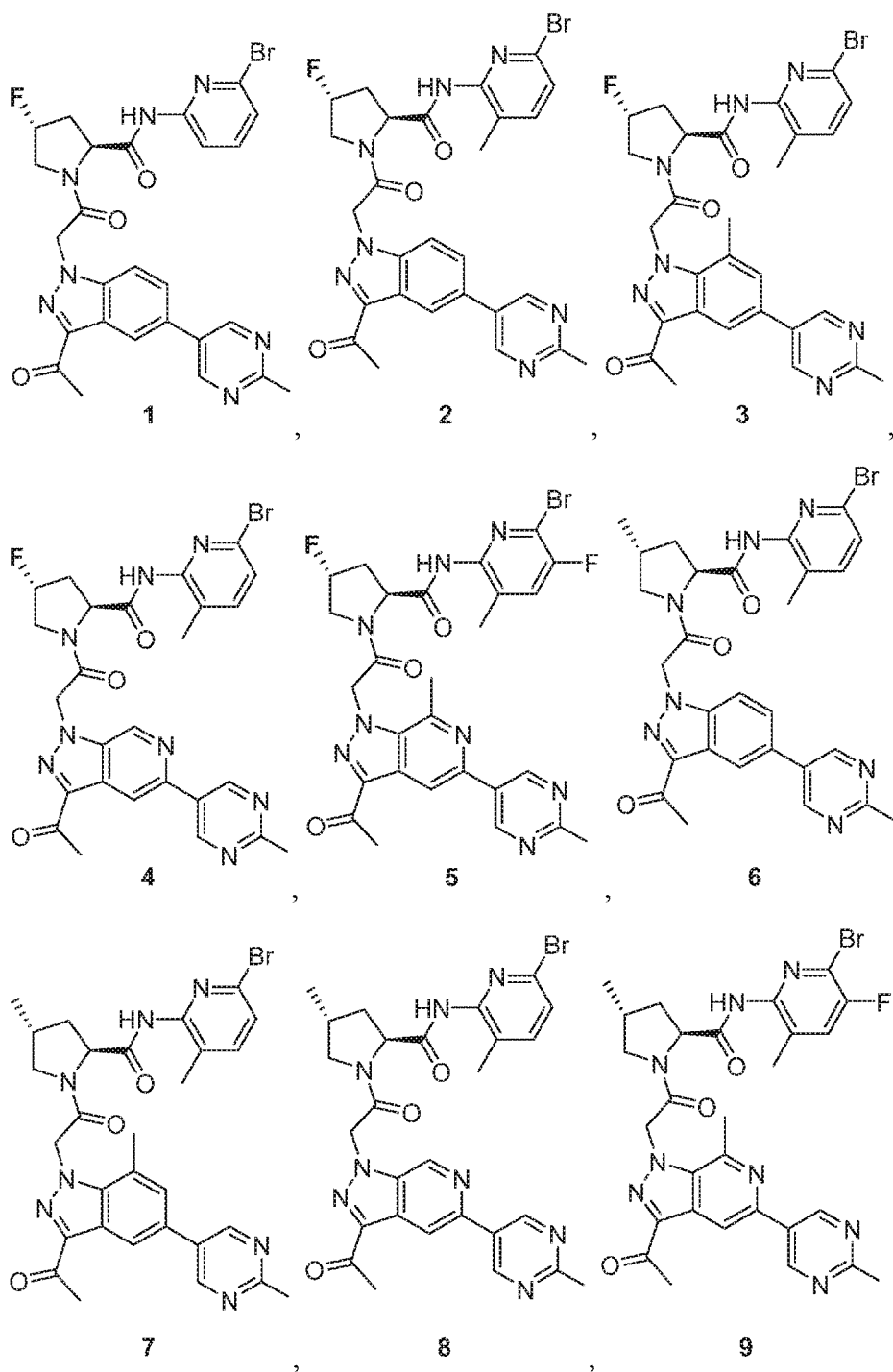
で示される化合物又はその医薬上許容される塩、N-オキシド、同位体誘導体若しくはプロドラッグである、請求項22に記載の方法。

【請求項 25】

化合物が、

50

## 【化 2】

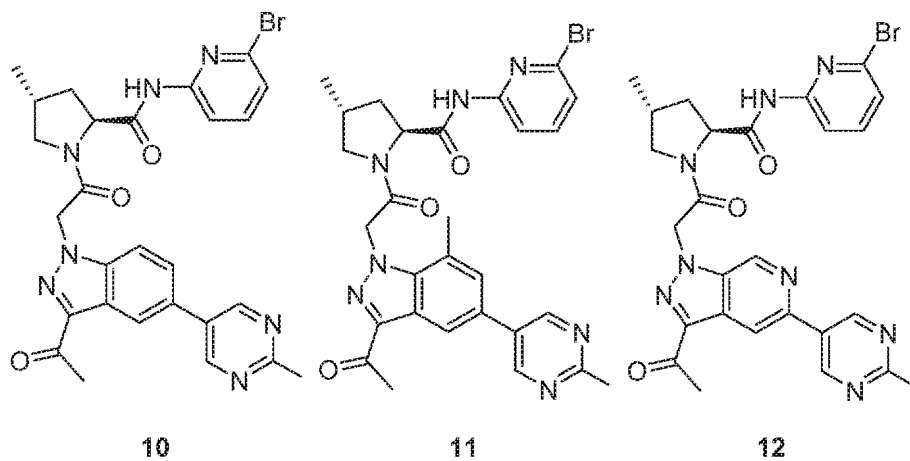


10

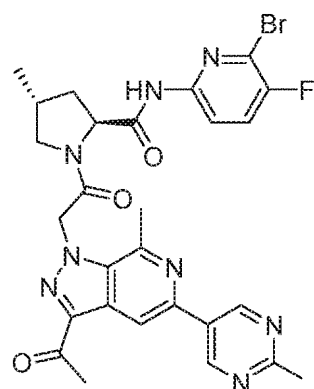
20

30

## 【化 3】



10



20

又は

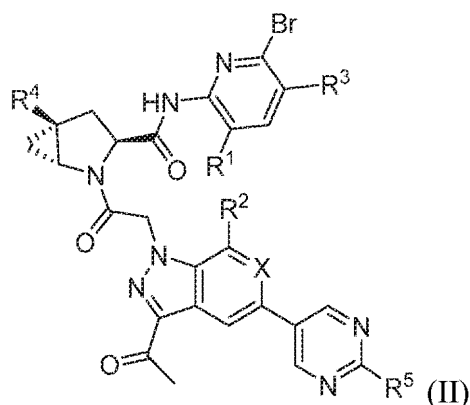
から選択される、請求項24に記載の方法。

## 【請求項 2 6】

fD阻害剤が、式II:

30

## 【化 4】



40

[式中、

Xは、N及びCHから選択され、

R<sup>1</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル及びハロゲンから選択され、R<sup>2</sup>は、水素及びC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルから選択され、R<sup>3</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル及びハロゲンから選択され、R<sup>4</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル及びハロゲンから選択され、R<sup>5</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、ハロゲン及びシアノから選択される]

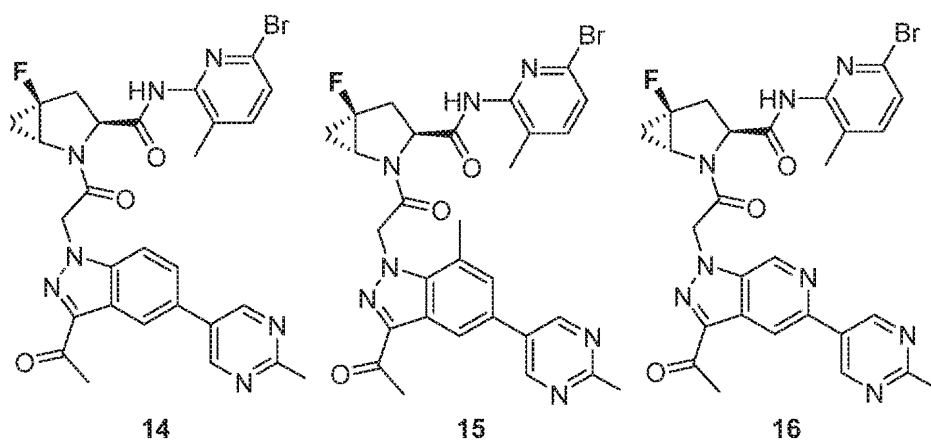
で示される化合物又はその医薬上許容される塩、N-オキシド、同位体誘導体若しくはプロ  
 ドラッグである、請求項22に記載の方法。

50

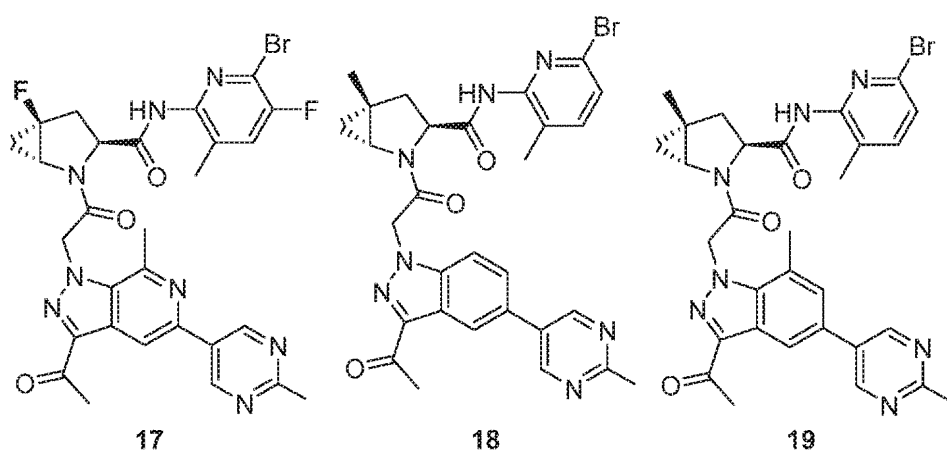
【請求項 27】

化合物が、

【化 5】

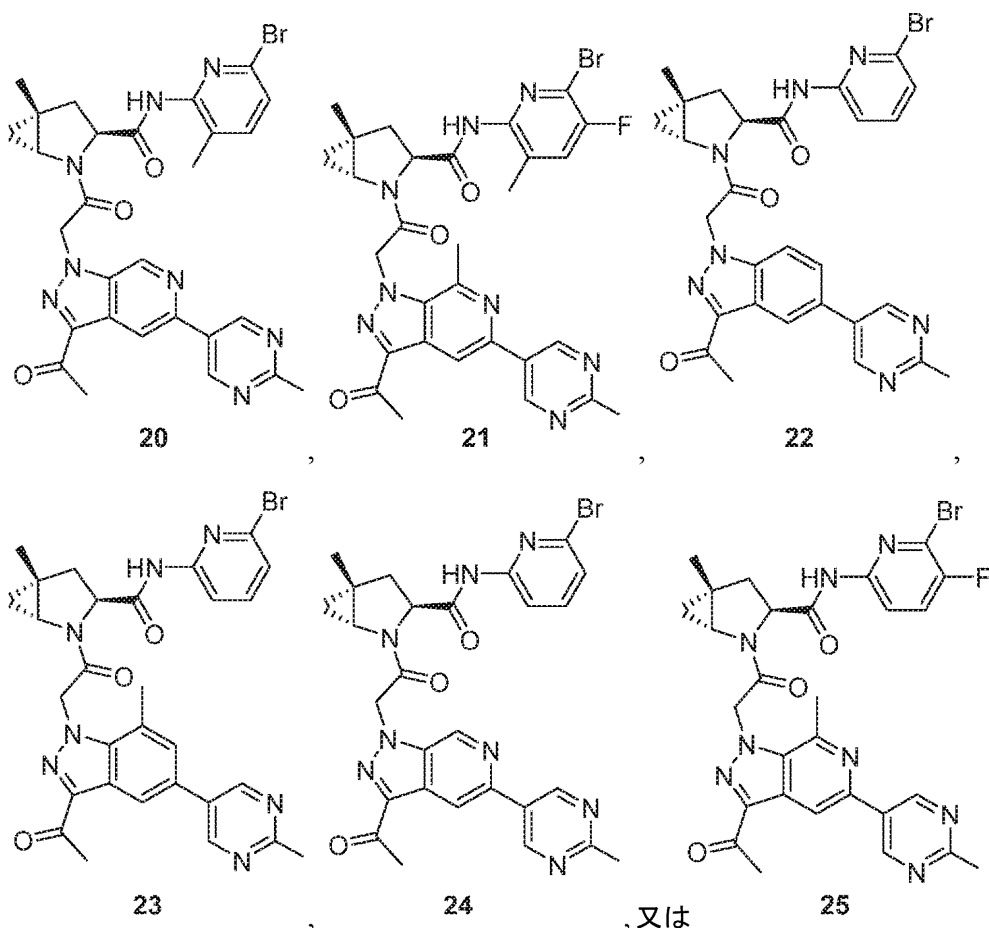


10



20

## 【化 6】



10

20

30

40

50

から選択される、請求項26に記載の方法。

## 【請求項 2 8】

AP阻害剤が、B因子 (fB) 阻害剤である、請求項2から4又は6から21のいずれか一項に記載の方法。

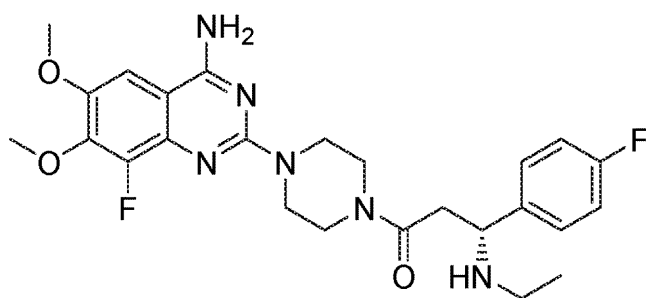
## 【請求項 2 9】

fB阻害剤が、抗FB siRNA、TA106、LNP106、LNP023、コンプリン及びIonis-FB-L<sub>Rx</sub>から選択される、請求項28に記載の方法。

## 【請求項 3 0】

fB阻害剤が、次式：

## 【化 7】



で示される化合物である、請求項28に記載の方法。

## 【請求項 3 1】

AP阻害剤が、補体成分3(C3)阻害剤である、請求項2から4又は6から21のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 3 2】



C3阻害剤が、コンブスタチン、4(1MeW)/APL-1、Cp40/AMY-101、PEG-Cp40、4(1MeW)POT-4及びAMY-201から選択される、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

C3阻害剤が、H17、ミロセプト、sCR1、TT32、HC-1496、CB-2782及びAPL-2から選択される、請求項31に記載の方法。

【請求項34】

AP阻害剤が、C3転換酵素阻害剤である、請求項2から4又は6から21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項35】

C3転換酵素阻害剤が、CRIg/CFH、Mini-CFH、TT30及びrFH(Optherion)から選択される、請求項34に記載の方法。

10

【請求項36】

AP阻害剤が、補体成分3b(C3b)阻害剤である、請求項2から4又は6から21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項37】

C3b阻害剤が、APL-2、4(1MeW)POT-4、PEG-Cp40、H17、ALXN1102/ALXN1103及びrFHから選択される、請求項36に記載の方法。

【請求項38】

C3G障害がC3系球体腎炎(C3GN)である、請求項1から37のいずれか一項に記載の方法。

【請求項39】

20

C3G障害がデンスデポジット病(DDD)である、請求項1から37のいずれか一項に記載の方法。

【請求項40】

MPGN障害が、免疫複合体膜性増殖性系球体腎炎(IC-MPGN)である、請求項1から37のいずれか一項に記載の方法。

【請求項41】

C3系球体腎炎(C3GN)、デンスデポジット病(DDD)及び免疫複合体膜性増殖性系球体腎炎(IC-MPGN)から選択される疑わしい代替経路(AP)関連腎症に罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置の方法であって、

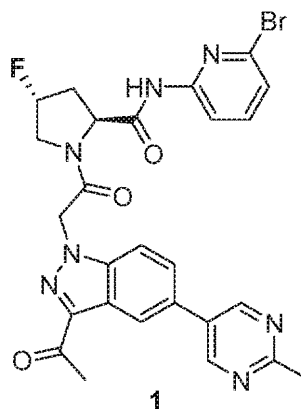
30

i. Ba、sC5b-9、C3c又はそれらの組合せから選択されるバイオマーカーの対象の尿中のレベルを分析すること、

ii. 対象の尿バイオマーカーのレベルを、AP関連腎症を有さない個体に由来する同じ尿バイオマーカーのレベルの範囲(「正常範囲」と比較すること、及び

iii. 対象の尿バイオマーカーのレベルが、正常範囲より大きい場合に、対象に、有効量の化合物1:

【化8】



40

又はその医薬上許容される塩を投与することを含む、方法。

50

【請求項 4 2】

対象の尿バイオマーカーのレベルが、正常範囲の上限の、少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍又は10倍高い、請求項41に記載の方法。

【請求項 43】

対象の尿バイオマーカーのレベルが、正常範囲の上限の、少なくとも100倍、200倍、300倍、400倍又は500倍高い、請求項41に記載の方法。

【請求項 44】

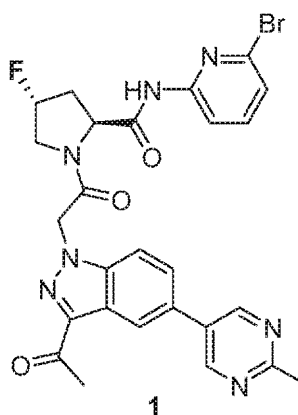
C3系球体腎炎(C3GN)、デンスデポジット病(DDD)及び免疫複合体膜性増殖性糸球体腎炎(IC-MPGN)から選択される疑わしい代替経路(AP)関連腎症に罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置の方法であって、

i. Ba、sC5b-9、C3c又はそれらの組合せから選択されるバイオマーカーの対象の尿中のレベルを分析すること、

ii. 対象の尿バイオマーカーのレベルを、AP関連腎症を有する個体に由来する尿バイオマーカーのレベルの範囲(「異常範囲」と比較すること、及び

iii. 対象の尿バイオマーカーのレベルが異常範囲内に入る場合に、対象に有効量の化合物1:

## 【化 9】

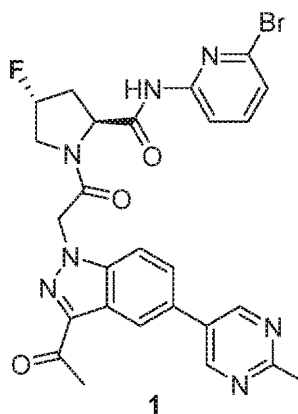


又はその医薬上許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 45】

C3系球体腎炎(C3GN)、デンスデポジット病(DDD)及び免疫複合体膜性増殖性糸球体腎炎(IC-MPGN)から選択されるAP関連腎症を有し、化合物1を受けているヒト対象において、化合物1:

## 【化 1 0】



又はその医薬上許容される塩の処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、

i. Ba、sC5b-9、C3c又はそれらの組合せから選択されるバイオマーカーの対象から得た

第1の尿サンプル中のレベルを分析すること、

ii. 対象から得た後続の尿サンプル中の尿バイオマーカのレベルを分析することであって、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取される、分析すること、

iii. 第1の尿サンプル中のバイオマーカのレベルを、後続の尿サンプル中のバイオマーカのレベルと比較すること、及び

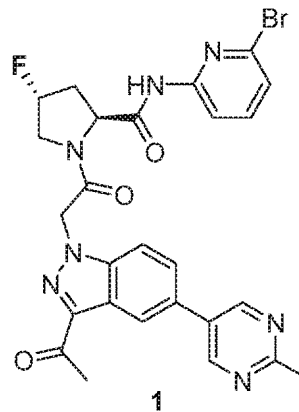
iv. 後続の尿サンプル中のバイオマーカのレベルが、第1の尿サンプル中のバイオマーカのレベルと等しい又はそれより大きい場合に、対象に投与されている化合物1の用量を増大すること

を含む、方法。

【請求項 4 6】

C3系球体腎炎(C3GN)、デンスデポジット病(DDD)及び免疫複合体膜性増殖性糸球体腎炎(IC-MPGN)から選択されるAP関連腎症を有し、化合物1を受けているヒト対象において、化合物1:

【化 1 1】



又はその医薬上許容される塩の処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、

i. Ba、sC5b-9、C3c又はそれらの組合せから選択されるバイオマーカの対象から得た第1の尿サンプル中のレベルを分析すること、

iii. 対象から得た後続の尿サンプル中の尿バイオマーカのレベルを分析することであって、第1の尿サンプルが後続の尿サンプルの採取の前に採取される、分析すること、

ii. 第1の尿サンプル中のバイオマーカのレベルを、後続の尿サンプル中のバイオマーカのレベルと比較すること、及び

iv. 後続の尿サンプル中のバイオマーカのレベルが、第1の尿サンプル中のバイオマーカのレベルと比較して不十分に低下している場合に、対象に投与されている化合物1の用量を増大すること

を含む、方法。

【請求項 4 7】

後続の尿サンプル中のバイオマーカのレベルが、第1の尿サンプル中のバイオマーカのレベルと比べて10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%又は90%未満低下している、請求項46に記載の方法。

【請求項 4 8】

C3系球体腎炎(C3GN)、デンスデポジット病(DDD)及び免疫複合体膜性増殖性糸球体腎炎(IC-MPGN)から選択される代替経路(AP)関連腎症に罹患しているヒト対象の長期利益を予測する方法であって、

i. AP関連腎症に罹患している対象を、化合物1:

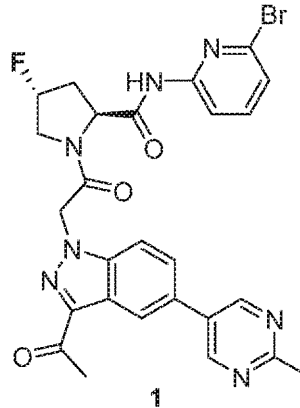
10

20

30

40

## 【化 1 2】



10

又はその医薬上許容される塩のレジメンを用いて処置すること、

ii. Ba、sC5b-9及びC3c又はそれらの組合せから選択されるバイオマーカーの対象の尿中のレベルを分析すること、及び

iii. 対象の尿バイオマーカーのレベルを、AP関連腎症を有さない個体に由来する尿バイオマーカーのレベルの範囲(「正常範囲」)内に維持することを含む、方法。

【請求項 49】

20

バイオマーカーがBaである、請求項41から48のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 50】

バイオマーカーがsC5b-9である、請求項41から48のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 51】

バイオマーカーがC3cである、請求項41から48のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 52】

バイオマーカーがBa及びsC5b-9である、請求項41から48のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 53】

バイオマーカーがBa及びC3cである、請求項41から48のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 54】

30

バイオマーカーがsC5b-9及びC3cである、請求項41から48のいずれか一項に記載の方法。

。

【請求項 55】

バイオマーカーがBa、sC5b-9及びC3cである、請求項41から48のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 56】

バイオマーカーのレベルが正規化される、請求項41から55のいずれか一項に記載の方法。

。

【請求項 57】

バイオマーカーのレベルが、尿クレアチニンに対して正規化される、請求項56に記載の方法。

40

【請求項 58】

バイオマーカーのレベルが、尿アルブミンに対して正規化される、請求項56に記載の方法。

【請求項 59】

バイオマーカーのレベルが、尿アルブミン及び尿クレアチニンの両方に対して正規化される、請求項56に記載の方法。

【請求項 60】

対象にfD阻害剤を投与することを含む、代替経路(AP)関連腎症を有する対象を処置する方法であって、fD阻害剤の投与時に対象が、C5阻害剤の投与を含む治療レジメンを受けて

50

いた、現在受けており、対象の尿中のBaレベルが、AP関連腎症を有さない個体に由来するBa尿レベルの範囲よりも大きい、方法。

【請求項 6 1】

対象の尿中のBaレベルが、AP関連腎症を有さない個体に由来するBa尿レベルの範囲の上限の、少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍又は10倍高い、請求項60に記載の方法。

【請求項 6 2】

対象の尿中のBaレベルが、AP関連腎症を有さない個体に由来するBa尿レベルの範囲の上限の、少なくとも100倍、200倍、300倍、400倍又は500倍高い、請求項60に記載の方法。

【請求項 6 3】

C5阻害剤が、エクリズマブ又はラブリズマブ-Cwvzである、請求項60から62のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 4】

C5阻害剤が、C5の組換えヒトミニボディ、コバーシン、テシドルマブ/LFG316、ARC-1905、RA101348、RA101495、SOBI002、ARC1005、C5のSOMAmer、SSL7、MEDI7814、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸誘導体、RG6107/SKY59、ALXN1210、ALXN5500、TT30、ABP959、抗C5 siRNA、Erdigna、アバシンカブタドペゴール/Zimura(登録商標)、SOBI005、ISU305及びREGN3918から選択される、請求項60から62のいずれか一項に記載の方法。

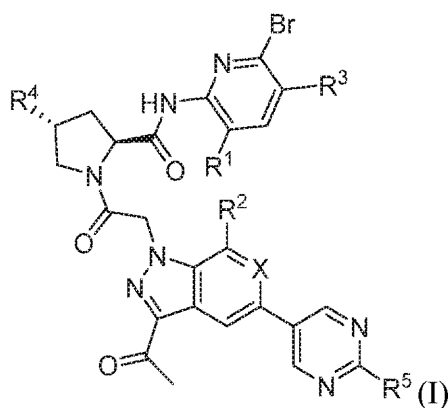
【請求項 6 5】

fD阻害剤が、BioCryst PharmaceuticalsのfD阻害剤、NovartisのfD阻害剤、Bristol-Myers SquibbのfD阻害剤、Japan Tobacco Inc.のfD阻害剤、FCFD4515S、ナファモスタット、fD用SOMAmer(SomaLogic)、ランパリズマブ、fDに対するアプタマー(Vitrisia Therapeutics)、Ra PharmaceuticalのfD阻害剤、Alexion PharmaceuticalsのfD阻害剤及びAchillion PharmaceuticalsのfD阻害剤から選択される、請求項60から64のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 6】

fD阻害剤が、式I:

【化 1 3】



[式中、

Xは、N及びCHから選択され、

R<sup>1</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル及びハロゲンから選択され、

R<sup>2</sup>は、水素及びC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルから選択され、

R<sup>3</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル及びハロゲンから選択され、

R<sup>4</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル及びハロゲンから選択され、

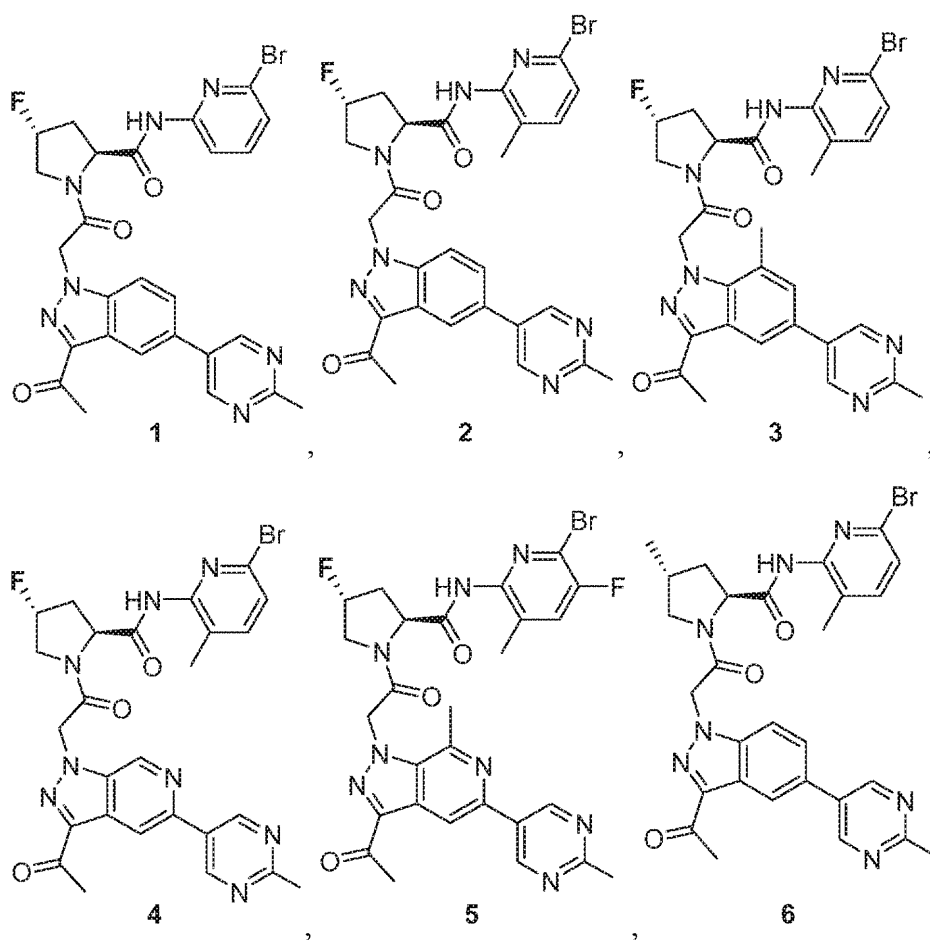
R<sup>5</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、ハロゲン及びシアノから選択される]

で示される化合物又はその医薬上許容される塩、N-オキシド、同位体誘導体若しくはプロドラッグである、請求項60から64のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 67】

化合物が、

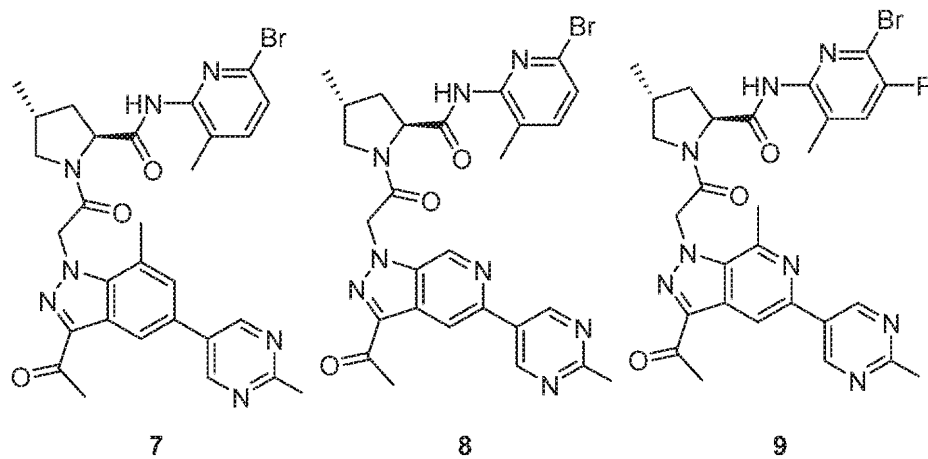
【化 14】



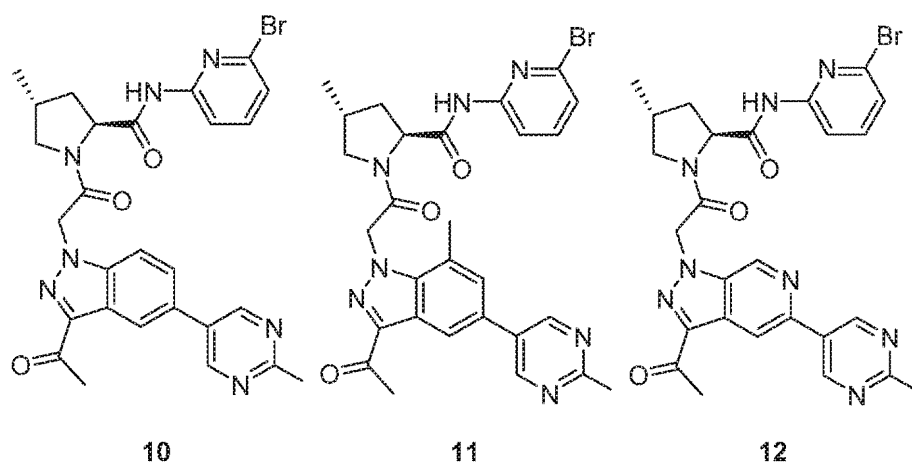
10

20

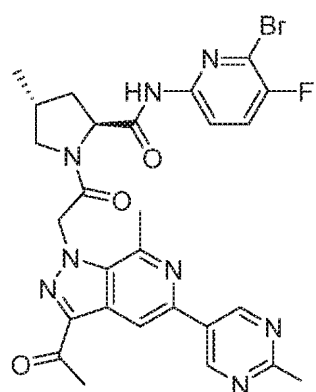
## 【化 1 5】



10



20



30

又は

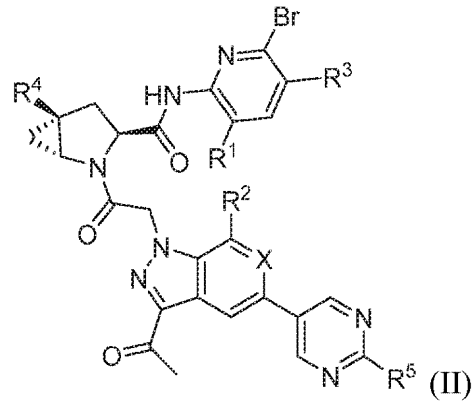
から選択される、請求項66に記載の方法。

40

## 【請求項 6 8】

fD阻害剤が、式II:

## 【化 1 6】



[ 式中、

Xは、N及びCHから選択され、

R<sup>1</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル及びハロゲンから選択され、

R<sup>2</sup>は、水素及びC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルから選択され、

R<sup>3</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル及びハロゲンから選択され、

R<sup>4</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル及びハロゲンから選択され、

R<sup>5</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、ハロゲン及びシアノから選択される]

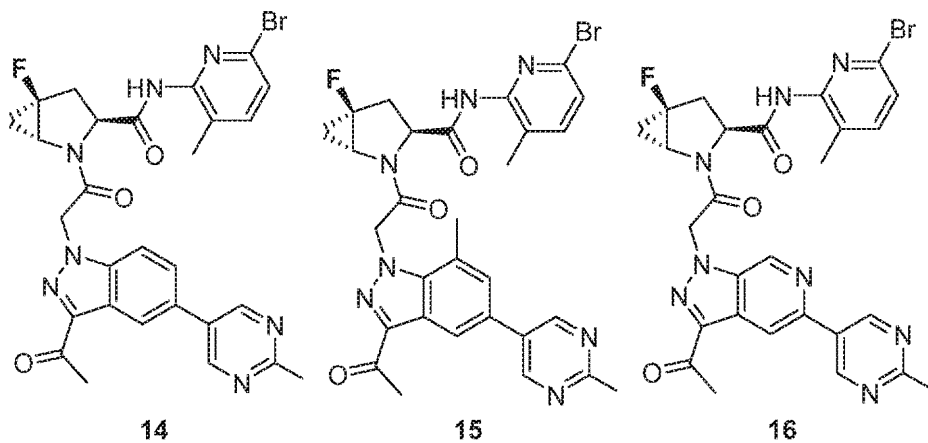
20

で示される化合物又はその医薬上許容される塩、N-オキシド、同位体誘導体若しくはプロドラッグである、請求項60から64のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 6 9】

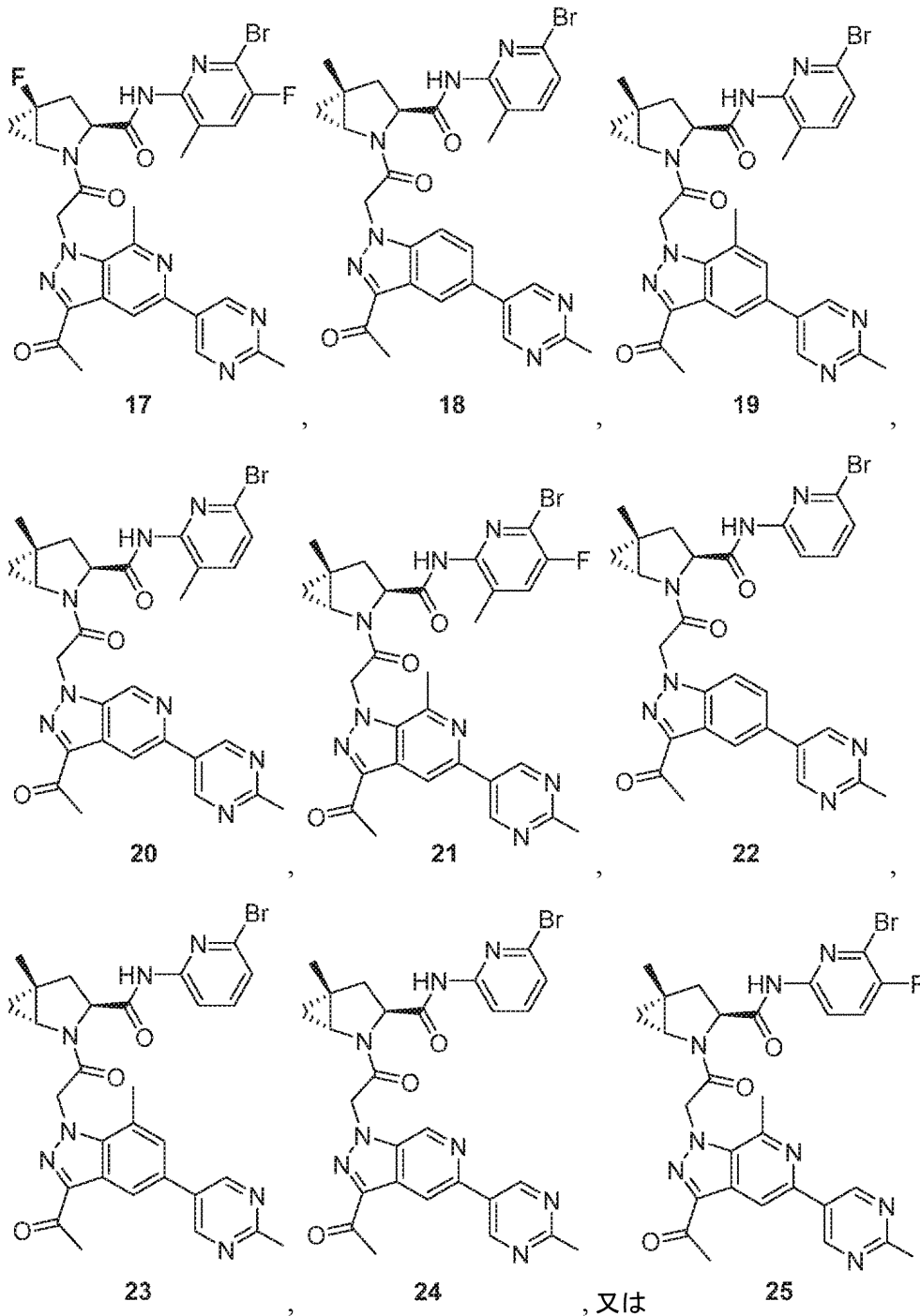
化合物が、

## 【化 1 7】





## 【化 18】



から選択される、請求項68に記載の方法。

## 【請求項 70】

AP関連腎症が、C3系球体腎炎(C3GN)である、請求項60から69のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 71】

AP関連腎症が、デンスデポジット病(DDD)である、請求項60から69のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 72】

AP関連腎症が、免疫複合体膜性増殖性系球体腎炎(IC-MPGN)である、請求項60から69のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 73】

AP関連腎症が、非定型又は定型溶血性尿毒症症候群(HUS)、全身性エリテマトーデス(sy

10

20

30

40

50

stemic lupus erythematosus)(SLE)に起因するループス腎炎、IgA腎症、抗好中球細胞質自己抗体(ANCA)系球体腎炎、強皮症腎クリーゼ、感染後系球体腎炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病(HSP)に起因する系球体腎炎及び脈管炎、抗系球体基底膜(GBM)又はグッドパスチャー病、軽鎖沈着症、造影剤腎症(CIN)、膜性系球体腎炎、クリオグロブリン血症、子癇前症及び子癇並びに微小変化群から選択される、請求項60から69のいずれか一項に記載の方法。

【請求項74】

AP関連腎症が、臓器移植後臓器機能障害(DGF)、抗体媒介性拒絶反応(AMR)又は移植片対宿主病(GvHD)から選択される腎臓移植の障害である、請求項60から69のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項75】

疑わしい代替経路(AP)関連腎症に罹患しているヒト対象の診断方法であって、

i. Ba、sC5b-9及びC3cから選択される少なくとも2つのバイオマーカーの対象の尿中のレベルを分析すること、

ii. 対象の少なくとも2つのバイオマーカーのレベルを、AP関連腎症を有さない個体に由来する少なくとも2つのバイオマーカーのレベルの範囲(「正常範囲」と比較すること、及び

iii. 対象の少なくとも2つのバイオマーカーのレベルが正常範囲よりも大きい場合に、対象をAP関連腎症を有すると診断すること

を含む、方法。

20

【請求項76】

AP関連腎症がC3系球体腎炎(C3GN)である、請求項75に記載の方法。

【請求項77】

AP関連腎症が、デンスデポジット病(DDD)である、請求項75に記載の方法。

【請求項78】

AP関連腎症が、免疫複合体膜性増殖性系球体腎炎(IC-MPGN)である、請求項75に記載の方法。

【請求項79】

AP関連腎症が、非定型又は定型溶血性尿毒症症候群(HUS)、全身性エリテマトーデス(SLE)に起因するループス腎炎、IgA腎症、抗好中球細胞質自己抗体(ANCA)系球体腎炎、強皮症腎クリーゼ、感染後系球体腎炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病(HSP)に起因する系球体腎炎及び脈管炎、抗系球体基底膜(GBM)又はグッドパスチャー病、軽鎖沈着症、造影剤腎症(CIN)、膜性系球体腎炎、クリオグロブリン血症、子癇前症及び子癇並びに微小変化群から選択される、請求項75に記載の方法。

30

【請求項80】

AP関連腎症が、臓器移植後臓器機能障害(DGF)、抗体媒介性拒絶反応(AMR)又は移植片対宿主病(GvHD)から選択される腎臓移植の障害である、請求項75に記載の方法。

【請求項81】

疑わしい代替経路(AP)関連腎症に罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置の方法であって、

40

i. Ba、sC5b-9及びC3cから選択される少なくとも2つのバイオマーカーの対象の尿中のレベルを分析すること、

ii. 対象の少なくとも2つのバイオマーカーのレベルを、AP関連腎症を有さない個体に由来する同じバイオマーカーのレベルの範囲(「正常範囲」と比較すること、及び

iii. 対象の少なくとも2つのバイオマーカーのレベルが正常範囲よりも大きい場合に、対象にAP阻害剤を投与すること

を含む、方法。

【請求項82】

対象の尿バイオマーカーのレベルが、正常範囲の上限の、少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍又は10倍高い、請求項81に記載の方法。

50

**【請求項 8 3】**

対象の尿バイオマーカのレベルが、正常範囲の上限の、少なくとも100倍、200倍、300倍、400倍又は500倍高い、請求項81に記載の方法。

**【請求項 8 4】**

疑わしい代替経路(AP)関連腎症に罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置の方法であって、

i. Ba、sC5b-9、C3cから選択される少なくとも2つのバイオマーカの対象の尿中のレベルを分析すること、

ii. 対象の少なくとも2つのバイオマーカのレベルを、AP関連腎症を有する個体に由来する少なくとも2つのバイオマーカのレベルの範囲(「異常範囲」と比較すること、及び

iii. 対象の少なくとも2つのバイオマーカのレベルが、異常範囲内に入る場合に、対象にAP阻害剤を投与すること

を含む、方法。

**【請求項 8 5】**

AP関連腎症を有し、AP阻害剤を受けているヒト対象において代替経路(AP)阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、

i. Ba、sC5b-9、C3cから選択される少なくとも2つのバイオマーカの対象から得た第1の尿サンプル中のレベルを分析すること、

ii. 対象から得た後続の尿サンプル中の少なくとも2つのバイオマーカのレベルを分析することであって、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取される、分析すること、

iii. 第1の尿サンプル中の少なくとも2つのバイオマーカのレベルを、後続の尿サンプル中の少なくとも2つのバイオマーカのレベルと比較すること、及び

iv. 後続の尿サンプル中の少なくとも2つのバイオマーカのレベルが、第1の尿サンプル中の少なくとも2つのバイオマーカのレベルと等しい又はそれより大きい場合に、対象に投与されているAP阻害剤の用量を増大すること

を含む、方法。

**【請求項 8 6】**

AP関連腎症を有し、AP阻害剤を受けているヒト対象における代替経路(AP)阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、

i. Ba、sC5b-9、C3cから選択される少なくとも2つのバイオマーカの対象から得た第1の尿サンプル中のレベルを分析すること、

iii. 対象から得た後続の尿サンプル中の少なくとも2つのバイオマーカのレベルを分析することであって、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取される、分析すること、

ii. 第1の尿サンプル中の少なくとも2つのバイオマーカのレベルを、後続の尿サンプル中の少なくとも2つのバイオマーカのレベルと比較すること、及び

iv. 後続の尿サンプル中の少なくとも2つのバイオマーカのレベルが、第1の尿サンプル中の少なくとも2つのバイオマーカのレベルと比較して不十分に低下している場合に、対象に投与されているAP阻害剤の用量を増大すること

を含む、方法。

**【請求項 8 7】**

後続の尿サンプル中のバイオマーカのレベルのうち少なくとも1つが、第1の尿サンプル中のバイオマーカのレベルと比べて10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%又は90%未満低下している、請求項86に記載の方法。

**【請求項 8 8】**

代替経路(AP)関連腎症に罹患しているヒト対象の長期利益を予測する方法であって、

i. AP関連腎症に罹患している対象を、AP阻害剤レジメンを用いて処置すること、

ii. Ba、sC5b-9及びC3c又はそれらの組合せから選択される少なくとも2つのバイオマー

10

20

30

40

50

カーの対象の尿中のレベルを分析すること、及び

iii. 対象の少なくとも2つのバイオマーカーのレベルを、AP関連腎症を有さない個体に由来する少なくとも2つのバイオマーカーのレベルの範囲(「正常範囲」)内に維持すること

を含む、方法。

【請求項 89】

バイオマーカーがBa及びsC5b-9である、請求項81から88のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 90】

バイオマーカーがBa及びC3cである、請求項81から88のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 91】

バイオマーカーがsC5b-9及びC3cである、請求項81から88のいずれか一項に記載の方法

。【請求項 92】

バイオマーカーがBa、sC5b-9及びC3cである、請求項81から88のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 93】

バイオマーカーのレベルが正規化される、請求項81から92のいずれか一項に記載の方法

。【請求項 94】

バイオマーカーのレベルが、尿クレアチニンに対して正規化される、請求項93に記載の方法。

【請求項 95】

バイオマーカーのレベルが、尿アルブミンに対して正規化される、請求項93に記載の方法。

【請求項 96】

バイオマーカーのレベルが、尿アルブミン及び尿クレアチニンの両方に対して正規化される、請求項93に記載の方法。

【請求項 97】

AP阻害剤が、D因子(fD)阻害剤である、請求項81から96のいずれか一項に記載の方法。

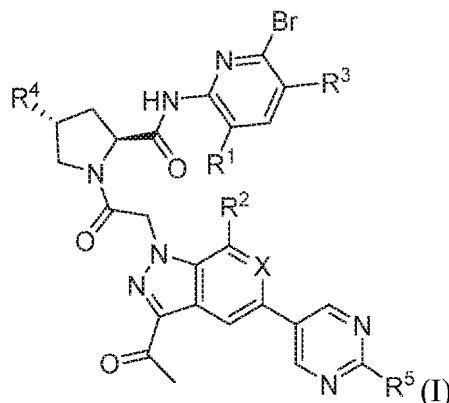
【請求項 98】

fD阻害剤が、BioCryst PharmaceuticalsのfD阻害剤、NovartisのfD阻害剤、Bristol-Myers SquibbのfD阻害剤、Japan Tobacco Inc.のfD阻害剤、FCFD4515S、ナファモスタット、fD用SOMAmer(SomaLogic)、ランパリズムブ、fDに対するアプタマー(Vitrisia Therapeutics)、Ra PharmaceuticalのfD阻害剤、Alexion PharmaceuticalsのfD阻害剤及びAchillion PharmaceuticalsのfD阻害剤から選択される、請求項97に記載の方法。

【請求項 99】

fD阻害剤が、式I:

【化 19】



10

20

30

40

50

[式中、

Xは、N及びCHから選択され、

R<sup>1</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル及びハロゲンから選択され、

R<sup>2</sup>は、水素及びC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルから選択され、

R<sup>3</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル及びハロゲンから選択され、

R<sup>4</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル及びハロゲンから選択され、

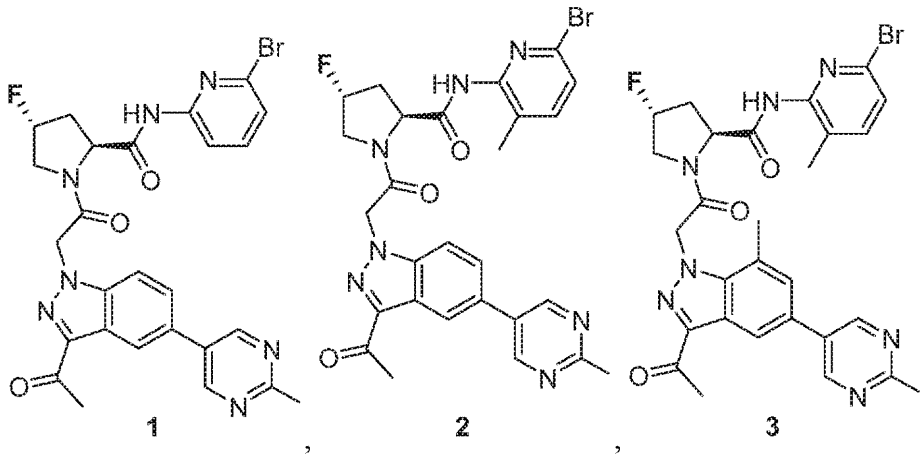
R<sup>5</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、ハロゲン及びシアノから選択される]

で示される化合物又はその医薬上許容される塩、N-オキシド、同位体誘導体若しくはプロドラッグである、請求項97に記載の方法。

【請求項100】

化合物が、

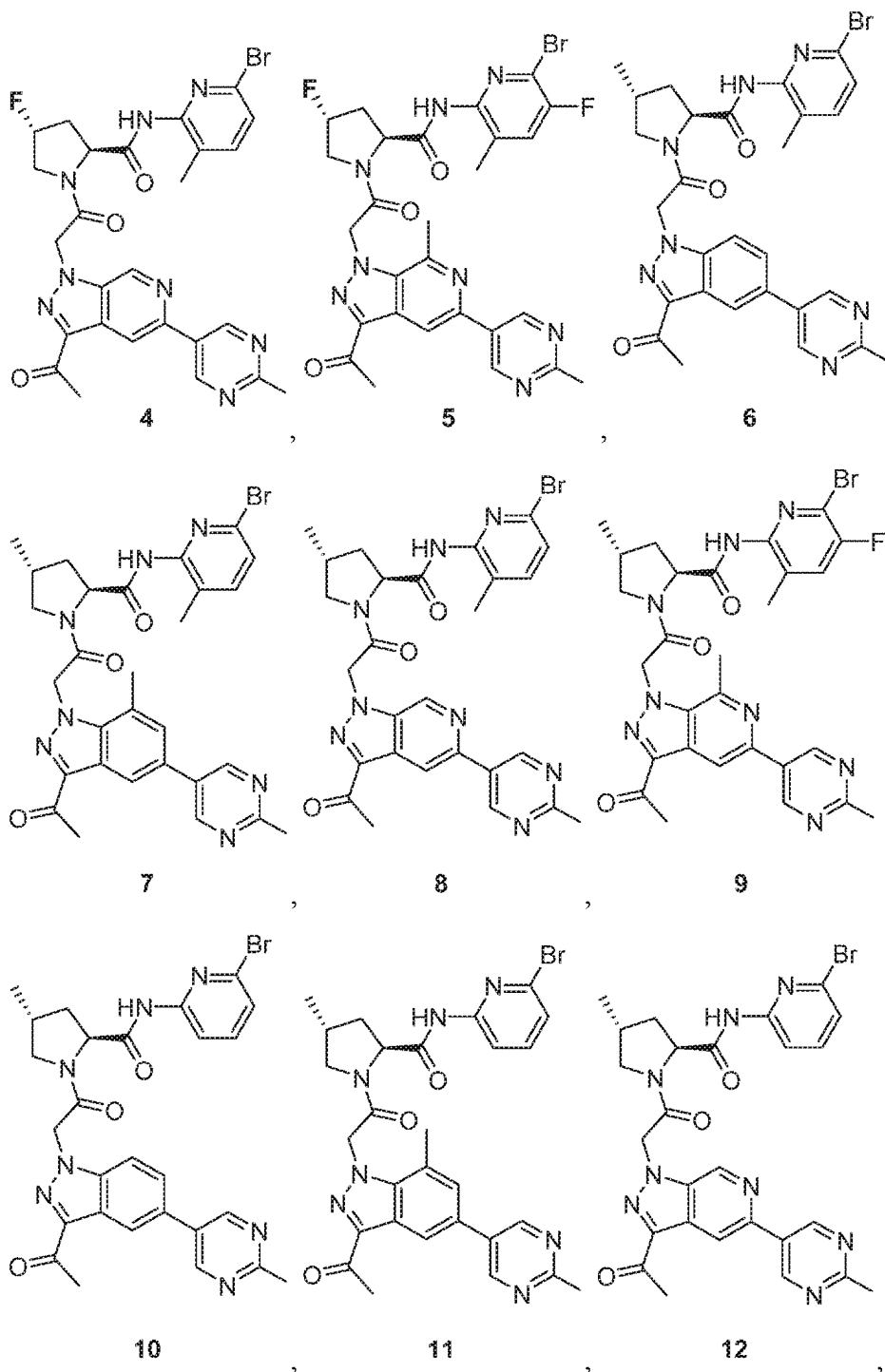
【化20】



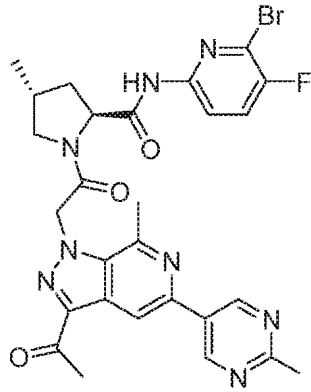
10

20

【化 2 1】



## 【化 2 2】



又は

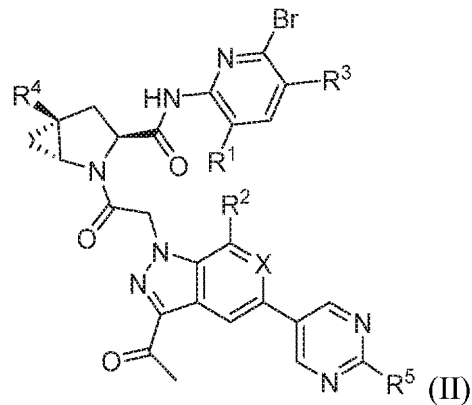
13

から選択される、請求項99に記載の方法。

## 【請求項 1 0 1】

fD阻害剤が、式II:

## 【化 2 3】



(II)

[式中、

Xは、N及びCHから選択され、

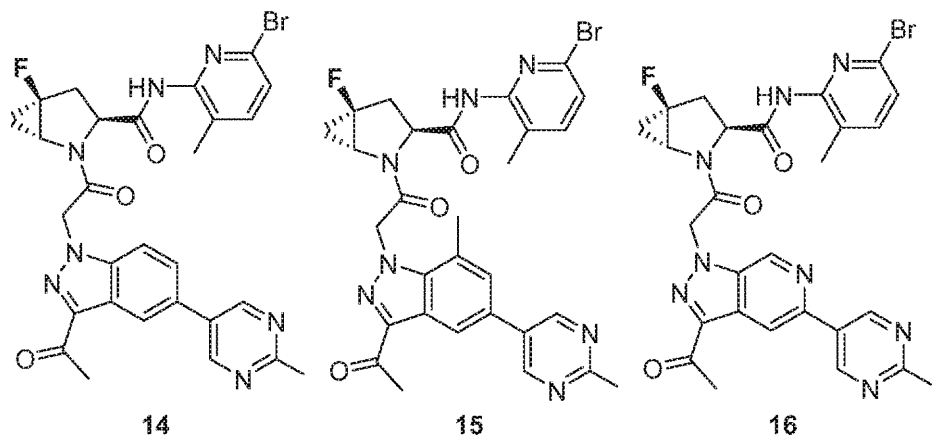
R<sup>1</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル及びハロゲンから選択され、R<sup>2</sup>は、水素及びC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルから選択され、R<sup>3</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル及びハロゲンから選択され、R<sup>4</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル及びハロゲンから選択され、R<sup>5</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、ハロゲン及びシアノから選択される]

で示される化合物又はその医薬上許容される塩、N-オキシド、同位体誘導体若しくはプロドラッグである、請求項99に記載の方法。

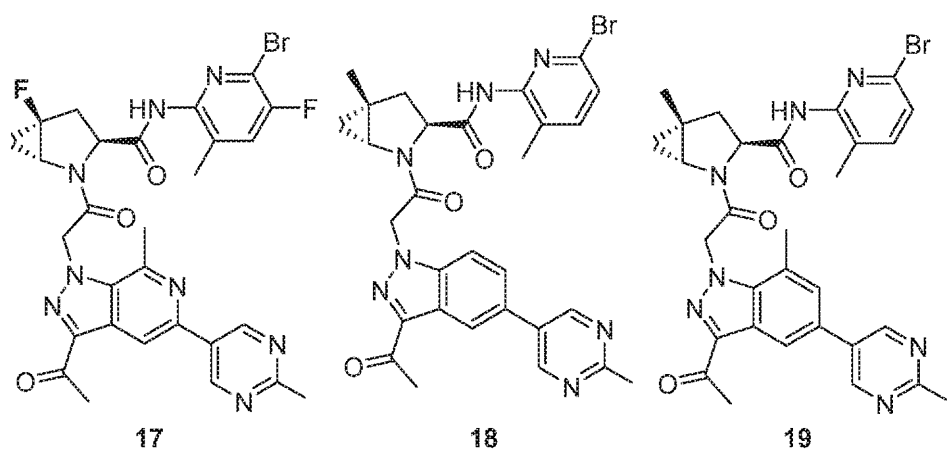
## 【請求項 1 0 2】

化合物が、

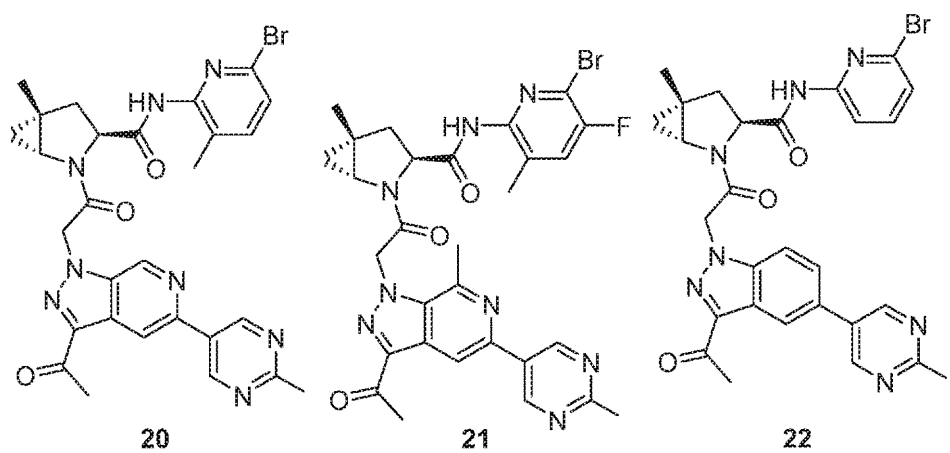
## 【化 2 4】



10



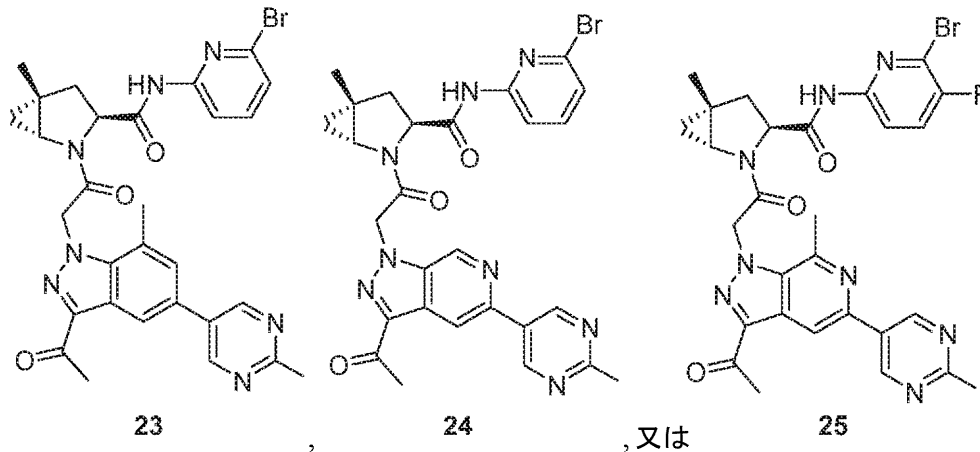
20



30



## 【化 2 5】



10

から選択される、請求項101に記載の方法。

## 【請求項 1 0 3】

AP阻害剤が、B因子 (fB) 阻害剤である、請求項81から96のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 0 4】

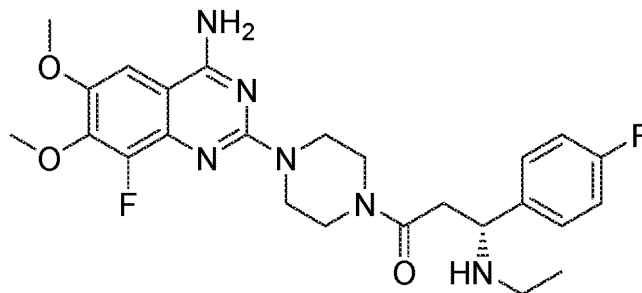
fB阻害剤が、抗FB siRNA、TA106、LNP106、LNP023、コンプリン及びlonis-FB-L<sub>Rx</sub> から選択される、請求項103に記載の方法。

20

## 【請求項 1 0 5】

fB阻害剤が、次式：

## 【化 2 6】



30

で示される化合物である、請求項103に記載の方法。

## 【請求項 1 0 6】

AP阻害剤が、補体成分3(C3)阻害剤である、請求項81から96のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 0 7】

C3阻害剤が、コンプスタチン、4(1MeW)/APL-1、Cp40/AMY-101、PEG-Cp40、4(1MeW)POT-4及びAMY-201から選択される、請求項106に記載の方法。

## 【請求項 1 0 8】

C3阻害剤が、H17、ミロセプト、sCR1、TT32、HC-1496、CB-2782及びAPL-2から選択される、請求項106に記載の方法。

40

## 【請求項 1 0 9】

AP阻害剤が、C3転換酵素阻害剤である、請求項81から96のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 1 0】

C3転換酵素阻害剤が、CRlg/CFH、Mini-CFH、TT30及びrFH(Optherion)から選択される、請求項109に記載の方法。

## 【請求項 1 1 1】

AP阻害剤が、補体成分3b(C3b)阻害剤である、請求項81から96のいずれか一項に記載の方法。

50

**【請求項 1 1 2】**

C3b阻害剤が、APL-2、4(1MeW)POT-4、PEG-Cp40、H17、ALXN1102/ALXN1103及びrFHから選択される、請求項111に記載の方法。

**【請求項 1 1 3】**

AP関連腎症がC3系球体腎炎(C3GN)である、請求項81から112のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 1 1 4】**

AP関連腎症が、デンスデポジット病(DDD)である、請求項81から112のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 1 1 5】**

AP関連腎症が、免疫複合体膜性増殖性系球体腎炎(IC-MPGN)である、請求項81から112のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 1 1 6】**

AP関連腎症が、非定型又は定型溶血性尿毒症症候群(HUS)、全身性エリテマトーデス(SLE)に起因するループス腎炎、IgA腎症、抗好中球細胞質自己抗体(ANCA)系球体腎炎、強皮症腎クリーゼ、感染後系球体腎炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病(HSP)に起因する系球体腎炎及び脈管炎、抗系球体基底膜(GBM)又はグッドパスチャー病、軽鎖沈着症、造影剤腎症(CIN)、膜性系球体腎炎、クリオグロブリン血症、子癇前症及び子癇並びに微小変化群から選択される、請求項81から112のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 1 1 7】**

AP関連腎症が、臓器移植後臓器機能障害(DGF)、抗体媒介性拒絶反応(AMR)又は移植片対宿主病(GvHD)から選択される腎臓移植の障害である、請求項81から112のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 1 1 8】**

疑わしい代替経路(AP)関連腎症に罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置の方法であって、

- i. C3cの対象の尿中のレベルを分析すること、
- ii. 対象のC3cのレベルを、AP関連腎症を有さない個体に由来するC3cのレベルの範囲(「正常範囲」と比較すること、及び
- iii. 対象のC3cのレベルが正常範囲よりも大きい場合に、対象にAP阻害剤を投与することを含む、方法。

**【請求項 1 1 9】**

代替経路(AP)関連腎症を有すると疑われるヒト対象を診断する方法であって、

- i. C3cの対象の尿中のレベルを分析すること、
- ii. 対象のC3cのレベルを、AP関連腎症を有さない個体に由来するC3cのレベルの範囲(「正常範囲」と比較すること、及び
- iii. 対象のC3cのレベルが正常範囲よりも大きい場合に、対象をAP関連腎症を有すると診断することを含む、方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

関連出願の記載

本出願は、2018年5月25日に出願の米国特許仮出願第62/676,858号の利益及び2018年10月24日に出願の米国特許仮出願第62/750,048号の利益を主張する。これらの出願各々の全文がすべての目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

**【0002】**

本発明は、補体代替経路(AP)関連腎症、例えば、成分3系球体症(C3G)障害、例えば、C3系球体腎炎(C3GN)又はデンスデポジット病(DDD)又は膜性増殖性系球体腎炎(MPGN)障害、

10

20

30

40

50

例えば、免疫複合体膜性増殖性糸球体腎炎(IC-MPGN)を有するヒト対象を同定するための非侵襲性尿バイオマーカーを記載する。

【背景技術】

【0003】

免疫障害は、免疫系が正常な方法で実施されない場合に生じる。さまざまな医学的障害は、有害な免疫若しくは炎症反応又は細胞が正常な免疫若しくは炎症性プロセスに対して応答できないことによって引き起こされる。

【0004】

補体系は、宿主の生涯の過程にわたる変化に適応しない自然免疫系の一部であるが、適応免疫系によって補充され、使用される。例えば、抗体及び貪食細胞の病原体を排除する能力を補助又は補完する。この精巧な調節経路は、宿主細胞を破壊から保護しながら病原生物に対する迅速な反応を可能にする。30種を超えるタンパク質及びタンパク質断片が、補体系を構成する。これらのタンパク質は、オプソニン作用(抗原の食作用を増強する)、走化性(マクロファージ及び好中球を誘引する)、細胞溶解(外来細胞の膜を破壊する)及び凝集(病原体と一緒にクラスター形成し、結合する)によって作用する。

10

【0005】

補体の機能不全、又は過剰活性化は、ある特定の自己免疫性、炎症性及び神経変性疾患並びに虚血-再灌流傷害及びがんに関連している。重要なことに、腎臓は過剰の補体活性化に対して特に感受性が高く、多数の腎臓障害は、補体系の代替経路の活性化と特に関連している。このような障害の1つの例示的群として補体成分3糸球体症(C3G)がある。C3Gは、デンスデポジット病(DDD)及びC3糸球体腎炎(C3GN)を含む最近定義された実態であり、代替補体経路及び終末補体経路の活性の上昇が、免疫グロブリン(Ig)のない補体C3のみからなる糸球体沈着物をもたらす慢性腎臓疾患の集団を包含する。補体代替経路活性化と関連する腎臓の他の例示的障害として、膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)、例えば、免疫複合体MPGN(IC-MPGN)、非定型又は定型溶血性尿毒症症候群(HUS)、ループス腎炎、IgA腎症、抗好中球細胞質自己抗体(ANCA)糸球体腎炎、強皮症腎クリーゼ、感染後糸球体腎炎、子癇前症又は子癇に起因する腎不全及び腎臓移植の合併症、例えば、臓器移植後臓器機能障害又は血栓形成のリスクが挙げられる。

20

【0006】

補体カスケードにおける重要なステップは、C3の、C3a及びC3bへの切断であり、古典的及びレクチン又は代替補体経路による(それぞれ、CP、LP又はAP)C3転換酵素の形成につながる(Fervenzaら、「Circulating Complement Levels and C3 Glomerulopathy」、Clin J Am Soc Nephrol. 9巻(11号):1829~1831頁、2014年による総説を参照のこと)。微生物病原体の表面に主に見られる抗原-抗体複合体及び炭水化物部分は、それぞれ、CP又はLPを活性化するために必要とされるが、APは、C3の「チックオーバー(tick-over)」と呼ばれる機序によって自己活性化可能である。この機序は、低割合で自発的に生じ、補体B因子(fB)と結合可能な立体配置的に変更されたC3を生成し、D因子によるfBの切断をもたらす、Ba及びBbを生成する。これは、AP C3転換酵素(C3bBb)の形成につながる。

30

【0007】

補体カスケードの代替経路の活性化におけるその初期の中心的な役割を考慮して、補体D因子(fD)、補体B因子(fB)、補体H因子(fH)、成分3(C3)、成分3b(C3b)及びC3転換酵素はすべて、補体カスケードの阻害又は調節のための魅力的な標的であり、補体代替経路(AP)関連腎症の処置のために企図されてきた。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

残念ながら、AP関連腎症の確定診断には、侵襲性及び有痛性の腎臓生検が必要である。それにもかかわらず、これらの障害の同定において使用するためのいくつかの有望な血液又は血漿バイオマーカーが検討されてきた(Zhangら、Defining the Complement Biomarker Profile of C3 Glomerulopathy、Clin J Am Soc Nephrol. 2014年11月7日;9巻(11号):1

50

876～1882頁;Caliskanら、Novel Biomarkers in Glomerular Disease、Adv Chronic Kidney Dis. 2014年3月;21巻(2号):205～216頁を参照のこと)。例えば、循環補体分解生成物、例えば、C3a、C5a及び膜侵襲複合体(sMAC又はsC5b-9)の可溶性形態の代替経路機能アッセイ(単数及び複数)が、C3G及び/又はMPGN疾患及び処置モニタリングの血清バイオマーカーとして検討されてきた(Fakhouriら、C3 glomerulopathy: a new classification、Nat Rev Nephrol. 2010年8月;6巻(8号):494～9頁;Sethiら、Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity、N Engl J Med. 2012年3月22日;366巻(12号):1119～31頁)。しかし、AP関連腎症の循環補体成分の血液ベースのレベルは常に、疾患状態を示し、処置に対して反応性であるわけではなく、処置有効性のモニタリング及び治療投与量が調整される必要があり得ると示すことを両方とも困難にし、不確実なものにする。さらに、AP関連腎症を有する患者における確定的尿バイオマーカーは、同定されていない(Caliskanら、Novel Biomarkers in Glomerular Disease、Adv Chronic Kidney Dis. 2014年3月;21巻(2号):205～216頁)。

10

#### 【0009】

したがって、代替経路関連腎症に罹患しているヒト対象における代替補体因子阻害剤を用いる処置に対して反応性であるレベルを示す確定バイオマーカーを提供することは、有利であり得る。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0010】

代替経路(AP)関連腎症に罹患しているヒト対象を同定するために決定的な尿バイオマーカーを使用する方法が、本明細書において提供される。また、補体媒介性腎症に罹患しているヒト対象が、補体媒介性腎症の処置において、代替補体経路(「AP」)の阻害剤に反応する可能性が高いか否かを決定するために決定的な尿バイオマーカーを使用する方法が本明細書において提供される。補体代替経路の阻害剤の阻害剤(AP阻害剤)を受けているAP関連腎症に罹患しているヒト対象の治療反応を評価又はモニタリングするために尿バイオマーカーを使用する方法が、本明細書においてさらに提供される。AP関連腎症に罹患している対象の尿中のある特定の補体成分及び/又は分解生成物をモニタリングすることによって、例えば、AP関連腎症の診断を決定するための、疾患のステージ及び重症度を決定するための、代替経路阻害剤又はAP阻害剤の組合せを用いる処置に対する患者適合性及び反応性を決定するための、血清と比較して優れた方法が提供されることを発見した(例えば、実施例3及び4並びに図4A～4F及び5A～5Fを参照のこと)。特に、補体分解生成物Ba(Ba)及び/又はC3c(C3c)及び/又は補体成分可溶性C5b-9(sC5b-9)又は2つ以上のそれらの組合せの尿レベルが、疾患状態及び処置反応両方の予測的評価を提供することを発見した(例えば、実施例4、5及び6並びに図5A～5F、6A～6D及び7A～7Cを参照のこと)。したがって、AP関連腎症に罹患していることが疑われる対象から得た尿中のこれらの補体成分及び/又は分解生成物を測定することによって、対象のAP阻害剤療法の推定有効性を評価することができ、対象の標的化された選択及びAP阻害に対する反応性の改善をもたらす標的化された処置レジメンの制定が可能となる。同様に、現在AP阻害剤を投与されている対象において尿中のこれらの補体成分及び/又は分解生成物を測定することによって、投与された治療レジメンの有効性を評価し、必要に応じて、調整することができる。さらに、Ba、sC5b-9及び/又はC3cの尿レベルをモニタリングすることによって、慢性腎臓障害を有する対象を、末期腎疾患(ESRD)を発症するそのリスクについて評価し、それに応じて処置することができる。一部の実施形態では、AP媒介性障害は、補体成分3系球体症(C3G)である。一部の実施形態では、AP媒介性障害は、デンスデポジット病(DDD)又はC3系球体腎炎(C3GN)である。一部の実施形態では、AP媒介性障害は、膜性増殖性系球体腎炎(MPGN)、例えば、免疫複合体MPGN(IC-MPGN)である。

20

30

40

#### 【0011】

AP関連腎症に罹患していることが疑われるヒト対象の尿中の補体成分及び/又は分解生成物、Ba、sC5b-9及び/又はC3cのうち1つ以上のレベルを評価することによって、対象に適切な治療プロトコルを処方できる。例えば、Ba、C3c及び/又はsC5b-9の尿レベルが、

50

対象がAP関連腎症に罹患していることを示す場合には、対象は、APを標的とする適当な投薬、例えば、AP阻害剤が投与され得る。記載された尿バイオマーカーの評価によって識別され得るAP関連腎症として、それだけには限らないが、C3G、C3GN、デンスデポジット病(DDD)、IC-MPGN、非定型又は定型溶血性尿毒症症候群(HUS)、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus)(SLE)に起因するループス腎炎、IgA腎症、抗好中球細胞質自己抗体(ANCA)系球体腎炎、強皮症腎クリーゼ、感染後系球体腎炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病(HSP)に起因する系球体腎炎及び脈管炎、抗系球体基底膜(GBM)又はグッドパスチャー病、軽鎖沈着症、造影剤腎症(contrast-induced nephropathy)(CIN)、膜性系球体腎炎、クリオグロブリン血症、子癇前症及び子癇、及び微小変化群が挙げられる。記載された尿バイオマーカーの評価によってAP媒介性障害を有すると決定された対象に投与され得るAP阻害剤の例として、それだけには限らないが、C3阻害剤、C3b阻害剤、H因子(fH)阻害剤、D因子(fD)阻害剤、B因子(fB)阻害剤、C3転換酵素阻害剤又はBb阻害剤が挙げられる。特定の実施形態では、投与されるAP阻害剤は、fB阻害剤及び/又はfD阻害剤である。特定の実施形態では、AP阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1である。一部の実施形態では、AP関連腎症は、C3系球体腎症(C3G)、例えば、デンスデポジット障害(DDD)又はC3系球体腎炎(C3GN)である。一部の実施形態では、AP関連腎症は、免疫複合体膜性増殖性系球体腎炎(IC-MPGN)である。

10

#### 【0012】

したがって、本発明の第1の態様において、疑わしいAP関連腎症に罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、

20

i. Ba、sC5b-9及びC3cから選択される対象の尿中のバイオマーカーのレベルを、単独で又は組合せて分析すること、

ii. 対象のバイオマーカー尿レベルを、AP関連腎症を有さない個体に由来する同一のバイオマーカー尿レベルの範囲(「正常範囲」)と比較すること、及び

iii. 対象の尿バイオマーカーのレベルが正常範囲より大きい場合に、対象にAP阻害剤を投与すること

を含む方法が提供される。

#### 【0013】

一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、Baである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、sC5b-9である。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、C3cである。一部の実施形態では、分析されるバイオマーカーは、Ba、C3c及びsC5b-9のうち少なくとも2つである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、Ba及びsC5b-9である。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、Ba及びC3cである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、sC5b-9及びC3cである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、Ba、sC5b-9及びC3cである。一部の実施形態では、対象の尿バイオマーカーのレベルが正常(ULN)範囲の上限より大きい場合には、対象は、AP阻害剤を投与される。一部の実施形態では、対象の尿バイオマーカーのレベルは、正常の上限の、少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍高い又は10倍を超えて高い。一部の実施形態では、対象の尿バイオマーカーのレベルは、正常の上限の、少なくとも100倍、200倍、300倍、400倍、500倍を超えて高い。一部の実施形態では、測定されたバイオマーカーのうち1つ以上は、正常範囲よりも大きい。一部の実施形態では、測定されたバイオマーカーのうち2つ以上が、正常範囲よりも大きい。一部の実施形態では、測定されたバイオマーカーの各々が、正常範囲よりも大きい。尿バイオマーカーの正常範囲は、以下に記載されるように容易に決定できる。記載されたアッセイを使用するバイオマーカーの例示的正常範囲は、以下にさらに提供される。一部の実施形態では、投与されるAP阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25から選択される。

30

40

#### 【0014】

本発明の別の態様では、疑わしいAP関連腎症に罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、

50

i. Ba、sC5b-9及びC3cから選択される対象の尿中のバイオマーカのレベルを、単独で又は組合せで分析すること、

ii. 対象のバイオマーカ尿レベルを、AP関連腎症を有する個体に由来するバイオマーカ尿レベルの範囲(「異常範囲」と比較すること、及び

iii. 対象のバイオマーカ尿レベルが異常範囲内に入る場合には、対象にAP阻害剤を投与すること

を含む方法が提供される。

#### 【0015】

一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカは、Baである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカは、sC5b-9である。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカは、C3cである。一部の実施形態では、分析されるバイオマーカは、Ba、C3c及びsC5b-9のうち少なくとも2つである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカは、Ba及びsC5b-9である。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカは、Ba及びC3cである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカは、sC5b-9及びC3cである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカは、Ba、sC5b-9及びC3cである。一部の実施形態では、測定されるバイオマーカのうち1つ以上が、異常範囲内にある。一部の実施形態では、測定されるバイオマーカのうち2つ以上が、異常範囲内にある。一部の実施形態では、測定されるバイオマーカの各々が、異常範囲内にある。一部の実施形態では、投与されるAP阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25から選択される。

#### 【0016】

本明細書において提供されるように、尿バイオマーカのレベルが高い対象は、本明細書において記載されるAP阻害剤での処置に適した、又は感受性の高いものである可能性があり、簡単な尿スクリーンで容易に同定され、適当な処置が迅速に施される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fB阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、別のAP阻害剤と組み合わせられる。一部の実施形態では、fD阻害剤は、fB阻害剤と組み合わせられる。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25から選択されるAP阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1である。一部の実施形態では、AP関連腎症は、C3系球体症(C3G)、例えば、デンスデポジット障害(DDD)又はC3系球体腎炎(C3GN)である。一部の実施形態では、AP関連腎症は、免疫複合体膜性増殖性系球体腎炎(IC-MPGN)である。

#### 【0017】

本発明のさらなる態様において、AP関連腎症を有し、AP阻害剤を受けているヒト対象においてAP阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、

i. Ba、sC5b-9及びC3cから選択される対象から得た第1の尿サンプル中のバイオマーカのレベルを、単独で又は組合せで分析すること、

ii. 対象から得た後続の尿サンプル中の同一のバイオマーカのレベルを分析することであり、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取される、分析すること

、

iii. 第1の尿サンプル中のバイオマーカのレベルを、対象から得た後続の尿サンプル中のバイオマーカのレベルと比較すること、及び

iv. 後続の尿サンプル中のバイオマーカのレベルが、第1の尿サンプル中のバイオマーカのレベルと等しい又はそれより大きい場合、対象に投与されるAP阻害剤レジメンの用量を増大すること

を含む、方法が、本明細書において提供される。

#### 【0018】

一部の実施形態では、第1の尿サンプルは、AP阻害剤治療レジメンの投与の前であるベースラインで採取される。一部の実施形態では、第1の尿サンプルは、AP阻害剤治療レジメンの投与後に採取される。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカは、Baである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカは、sC5b-9である。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカは、C3cである。一部の実施形態では、分析され

るバイオマーカーは、Ba、C3c及びsC5b-9のうち少なくとも2つである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、Ba及びsC5b-9である。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、Ba及びC3cである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、sC5b-9及びC3cである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、Ba、sC5b-9及びC3cである。一部の実施形態では、後続のサンプル中の測定されるバイオマーカーのうち1つ以上は、第1のサンプル中の測定されるバイオマーカーのレベルと等しい又はそれより大きい。一部の実施形態では、後続のサンプル中の測定されるバイオマーカーのうち2つ以上は、第1のサンプル中の測定されたバイオマーカーのレベルと等しい又はそれより大きい。一部の実施形態では、後続のサンプル中の測定されるバイオマーカーの各々は、第1のサンプル中の測定されたバイオマーカーのレベルと等しい又はそれより大きい。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fB阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、別のAP阻害剤と組み合わせられる。一部の実施形態では、fD阻害剤は、fB阻害剤と組み合わせられる。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1である。一部の実施形態では、AP関連腎症は、C3系球体症(C3G)、例えば、デンスデポジット障害(DDD)又はC3系球体腎炎(C3GN)である。一部の実施形態では、AP関連腎症は、免疫複合体膜性増殖性系球体腎炎(IC-MPGN)である。

10

#### 【0019】

本発明の別の態様では、AP関連腎症を有し、AP阻害剤を受けているヒト対象においてAP阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、

20

i. Ba、sC5b-9及びC3cから選択される対象から得た第1の尿サンプル中のバイオマーカーのレベルを、単独で又は組合せで分析すること、

ii. 対象から得た後続の尿サンプル中の同一のバイオマーカーのレベルを分析することであり、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取される、分析すること

、

iii. 第1の尿サンプル中のバイオマーカーのレベルを、後続の尿サンプル中のバイオマーカーのレベルと比較すること、及び

iv. 後続の尿サンプル中のバイオマーカーのレベルが、第1の尿サンプル中のバイオマーカーのレベルと比較して不十分に低下している場合に、対象に投与されるAP阻害剤の用量を増大すること

30

を含む、方法が、本明細書において提供される。

#### 【0020】

一部の実施形態では、第1の尿サンプルは、AP阻害剤治療レジメンの投与の前であるベースラインで採取される。一部の実施形態では、第1の尿サンプルは、AP阻害剤治療レジメンの投与後に採取される。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、Baである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、sC5b-9である。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、C3cである。一部の実施形態では、分析されるバイオマーカーは、Ba、C3c及びsC5b-9のうち少なくとも2つである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、Ba及びsC5b-9である。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、Ba及びC3cである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、sC5b-9及びC3cである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、Ba、sC5b-9及びC3cである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、約10%、20%、30%、40%、50%又は60%未満だけ低下した。一部の実施形態では、後続のサンプル中の測定されるバイオマーカーのうち1つ以上が、第1のサンプル中の測定されたバイオマーカーのレベルと比較して不十分に低下した。一部の実施形態では、後続のサンプル中の測定されるバイオマーカーのうち2つ以上が、第1のサンプル中の測定されたバイオマーカーのレベルと比較して不十分に低下した。一部の実施形態では、後続のサンプル中の測定されるバイオマーカーの各々が、第1のサンプル中の測定されたバイオマーカーのレベルと比較して不十分に低下した。一部の実施形態では、不十分な低下は、正常範囲を上回るバイオマーカーのレベルである。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である

40

50

。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fB阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、別のAP阻害剤と組み合わせられる。一部の実施形態では、fD阻害剤は、fB阻害剤と組み合わせられる。一部の実施形態では、AP阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1である。一部の実施形態では、AP関連腎症は、C3系球体症(C3G)、例えば、デンスデポジット障害(DDD)又はC3系球体腎炎(C3GN)である。一部の実施形態では、AP関連腎症は、免疫複合体膜性増殖性系球体腎炎(IC-MPGN)である。

#### 【0021】

重要なことに、本明細書において提供されるように、対象の尿バイオマーカーのレベルは、AP阻害剤処置レジメンの間モニタリングされ、これまでの測定値又はベースライン測定値と比較されて、対象が療法に反応しているか否かが決定され得る。対象がAP阻害剤療法に十分に反応している場合には、対象のバイオマーカーのレベルは、ベースラインレベル又はこれまでのレベルと比較して大幅な、例えば、25%、35%、50%又はそれより大きい低下を示し、対象は、現在の投薬レジメンで維持され得る。しかし、対象が反応していない、又は不十分にしか反応していない場合は、対象は、増大された投与量のAP阻害剤が投与され得る、又は現在の投与量でより長い期間に延長され得る。例えば、対象が、化合物1を100mgの投与量で1日3回受けており、対象のバイオマーカーのレベルが、ベースラインレベル又はこれまでのレベルと比較して大幅な又は十分な低下を示さない場合には、対象の化合物1の投与量は、例えば、150mg又は200mg、1日3回に増大され得る。

10

#### 【0022】

本発明の別の態様では、疑わしいAP関連腎症に罹患しているヒト対象を診断する方法であって、

20

i. Ba、sC5b-9及びC3cから選択される対象の尿中のバイオマーカーのレベルを、単独で又は組合せて分析すること、

ii. 対象のバイオマーカー尿レベルを、AP関連腎症を有さない個体に由来する同一のバイオマーカー尿レベルの範囲(「正常範囲」)と比較すること、並びに

iii. 対象の尿バイオマーカーレベルが、正常範囲より大きい場合にAP関連腎症を診断すること

を含む、方法が提供される。

30

#### 【0023】

一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、Baである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、sC5b-9である。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、C3cである。一部の実施形態では、分析されるバイオマーカーは、Ba、C3c及びsC5b-9のうち少なくとも2つである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、Ba及びsC5b-9である。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、Ba及びC3cである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、sC5b-9及びC3cである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、Ba、sC5b-9及びC3cである。一部の実施形態では、対象の尿バイオマーカーレベルは、正常の上限の、少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍高い又は10倍を超えて高い。一部の実施形態では、対象の尿バイオマーカーレベルは、正常の上限の、少なくとも100倍、200倍、300倍、400倍、500倍を超えて高い。一部の実施形態では、測定されるバイオマーカーのうち1つ以上が、正常範囲よりも大きい。一部の実施形態では、測定されるバイオマーカーのうち2つ以上が、正常範囲よりも大きい。一部の実施形態では、測定されるバイオマーカーの各々が、正常範囲よりも大きい。一部の実施形態では、AP関連腎症は、C3系球体症(C3G)、例えば、デンスデポジット障害(DDD)又はC3系球体腎炎(C3GN)である。一部の実施形態では、AP関連腎症は、免疫複合体膜性増殖性系球体腎炎(IC-MPGN)である。

40

#### 【0024】

本発明の別の態様では、疑わしいAP関連腎症に罹患しているヒト対象を診断する方法であって、

i. Ba、sC5b-9及びC3cから選択される対象の尿中のバイオマーカーのレベルを、単独で

50



又は組合せで分析すること、

ii. 対象のバイオマーカー尿レベルを、AP関連腎症を有する個体に由来する同一のバイオマーカー尿レベルの範囲(「異常範囲」)と比較すること、並びに

iii. 対象の尿バイオマーカーのレベルが、異常範囲内にある場合にAP関連腎症を診断すること

を含む、方法が提供される。

【0025】

一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、Baである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、sC5b-9である。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、C3cである。一部の実施形態では、分析されるバイオマーカーは、Ba、C3c及びsC5b-9のうち少なくとも2つである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、Ba及びsC5b-9である。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、Ba及びC3cである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、sC5b-9及びC3cである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、Ba、sC5b-9及びC3cである。一部の実施形態では、測定されるバイオマーカーのうち1つ以上が、異常範囲内にある。一部の実施形態では、測定されるバイオマーカーのうち2つ以上が、異常範囲内にある。一部の実施形態では、測定されるバイオマーカーの各々が、異常範囲内にある。一部の実施形態では、AP関連腎症は、C3系球体症(C3G)、例えば、デンスデポジット障害(DDD)又はC3系球体腎炎(C3GN)である。一部の実施形態では、AP関連腎症は、免疫複合体膜性増殖性系球体腎炎(IC-MPGN)である。

10

20

【0026】

本発明の別の態様では、AP関連腎症を有する対象の末期腎疾患への進行のリスクを決定する方法であって、

i. Ba、sC5b-9及びC3cから選択されるヒト対象の尿バイオマーカーのレベルを、単独で又は組合せで分析すること、

ii. 対象のバイオマーカー尿レベルを、AP関連腎症を有さない個体に由来する同一のバイオマーカー尿レベルの範囲(「正常範囲」)と比較すること、並びに

iii. 対象のバイオマーカー尿レベルが、正常範囲よりも大きい場合に、対象を、末期腎疾患を発症するリスクにあると同定すること

を含む、方法が提供される。

30

【0027】

一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、Baである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、sC5b-9である。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、C3cである。一部の実施形態では、分析されるバイオマーカーは、Ba、C3c及びsC5b-9のうち少なくとも2つである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、Ba及びsC5b-9である。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、Ba及びC3cである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、sC5b-9及びC3cである。一部の実施形態では、分析される尿バイオマーカーは、Ba、sC5b-9及びC3cである。一部の実施形態では、対象の尿バイオマーカーのレベルは、正常の上限の、少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍高い又は10倍を超えて高い。一部の実施形態では、対象の尿バイオマーカーのレベルは、正常の上限の、少なくとも100倍、200倍、300倍、400倍、500倍を超えて高い。一部の実施形態では、測定されるバイオマーカーのうち1つ以上が、正常範囲よりも大きい。一部の実施形態では、測定されるバイオマーカーのうち2つ以上が、正常範囲よりも大きい。一部の実施形態では、測定されるバイオマーカーの各々が、正常範囲よりも大きい。一部の実施形態では、対象が末期腎疾患を発症するリスクにあると決定される場合には、対象にAP阻害剤を投与する。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fB阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、別のAP阻害剤と組み合わせられる。一部の実施形態では、fD阻害剤は、fB阻害剤と組み合わせられる。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1である

40

50

。一部の実施形態では、AP関連腎症は、C3系球体症(C3G)、例えば、デンスデポジット障害(DDD)又はC3系球体腎炎(C3GN)である。一部の実施形態では、AP関連腎症は、免疫複合体膜性増殖性系球体腎炎(IC-MPGN)である。

#### 【0028】

一態様では、対象にfD阻害剤を投与することを含む、代替経路関連腎症を有する対象を処置する方法であって、対象が、fD阻害剤の投与の時点で、C5阻害剤の投与を含む治療レジメンを受けていた、又は現在受けており、対象の尿中のBaレベルが、代替経路関連腎症を有さない個体に由来するBa尿レベルの範囲よりも大きい、方法が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、対象の尿バイオマーカーのレベルは、正常の上限の、少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍高い又は10倍を超えて高い。一部の実施形態では、対象の尿バイオマーカーのレベルは、正常の上限の、少なくとも100倍、200倍、300倍、400倍、500倍を超えて高い。特定の実施形態では、補体AP阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1である。C5阻害剤を受けながら、尿中のBaの異常レベルの測定の際に、本明細書において記載されるfD阻害剤を投与する能力は、有効治療剤切り替え戦略を提供し、C5阻害剤の有効性を拡張し、C5阻害剤に対する最適以下の反応を示すAP関連腎症を有する対象の追加の治療選択肢を提供する。一部の実施形態では、AP関連腎症は、C3系球体症(C3G)、例えば、デンスデポジット障害(DDD)又はC3系球体腎炎(C3GN)である。一部の実施形態では、AP関連腎症は、免疫複合体膜性増殖性系球体腎炎(IC-MPGN)である。

10

#### 【0029】

腎臓における水再吸収は、尿溶質濃度に影響を及ぼすので、尿バイオマーカーの濃度は、頻繁に尿クレアチニン(uCr)に対する割合として報告される。したがって、上記の態様のいずれかにおいて、その実施形態では、対象の尿Ba、sC5b-9又はC3cレベルのいずれかは、個別に、又は3つのうち少なくとも2つ若しくは3つすべてのバイオマーカーを含む種々の組合せのいずれかで分析され得る。一部の実施形態では、対象の尿sC5b-9レベルが分析される。別の実施形態では、対象の尿Baレベルが分析される。他の別の実施形態では、対象の尿C3cレベルが分析される。一部の実施形態では、分析されるバイオマーカー又はBa、C3c及びsC5b-9のうち少なくとも2つ。あるいは、対象の尿sC5b-9及び尿Baレベルが分析される。あるいは、対象の尿sC5b-9及び尿C3cレベルが分析される。あるいは、対象の尿Ba及び尿C3cレベルが分析される。さらに他の別の実施形態では、対象の尿sC5b-9、尿Ba及び尿C3cレベルが分析される。ある特定の実施形態では、対象の尿Ba、尿sC5b-9及び/又は尿C3cレベルは正規化され得る。一部の実施形態では、対象の尿Ba、尿sC5b-9及び/又は尿C3cレベルは、尿クレアチニンに対して正規化される。一部の実施形態では、対象の尿Ba、尿sC5b-9及び/又は尿C3cレベルは、尿アルブミンに対して正規化される。一部の実施形態では、対象の尿Ba、尿sC5b-9及び/又は尿C3cレベルは、尿クレアチニン及び尿アルブミンの両方に対して正規化される。

20

30

#### 【0030】

本明細書において提供されるように、以下にさらに記載されるC3関連及びC4関連腎症を含むAP関連腎症を処置するために、本明細書において列挙される方法が利用され得る。上記の態様のいずれかのある特定の実施形態では、AP関連腎症は、C3G又はMPGN障害である。一部の実施形態では、C3G障害は、C3系球体腎炎(C3GN)である。一部の実施形態では、C3G障害は、デンスデポジット病(DDD)である。一部の実施形態では、MPGN障害はIC-MPGNである。一部の実施形態では、AP関連腎症は、慢性腎臓疾患である。

40

#### 【0031】

本明細書において列挙される方法は、すべての種類のAP阻害剤又はその組合せとともに利用され得る。さらに、対象が補体阻害剤、例えば、C3又はC5阻害剤、例えば、C5阻害剤エクリズマブを現在受けている範囲で、対象の尿Baレベル、C3cレベル及び/又はsC5b-9レベル又はその組合せをモニタリングして、対象が、AP阻害剤の追加又はAP阻害剤への変換から利益を受けるであろうか否かを決定できる。例えば、C5又はC3阻害剤を受けながら、対象の尿Baバイオマーカーのレベルが、増大し始める、又は低下に失敗する場合は、対象

50

は、AP阻害剤をさらに投与されてもよい。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fB阻害剤である。特定の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II、化合物1~25、以下に記載されるようなBioCryst Pharmaceuticals製のfD阻害剤、以下に記載されるようなNovartis製のfD阻害剤、以下に記載されるようなBristol-Myers Squibb製のfD阻害剤、以下に記載されるようなJapan Tobacco Inc.製のfD阻害剤、FCFD4515S、ナファモスタット(nafomostat)、fD(SomaLogic)用のSOMAmer、ランパリズマブ、fDに対するアプタマー(Vitrissa Therapeutics)、以下に記載されるようなRa Pharmaceutical製のfD阻害剤、以下に記載されるようなAlexion Pharmaceuticals製のfD阻害剤及び以下に記載されるようなAchillion Pharmaceuticals製のfD阻害剤から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1である。

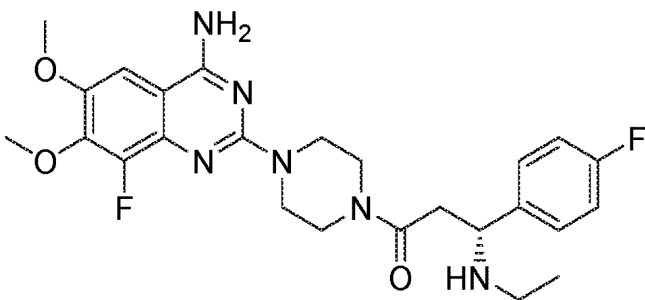
10

#### 【0032】

特定の実施形態では、抗FB siRNA、TA106、LNP106、LNP023、コンプリン(complin)及びIonis-FB-LRxからのfB阻害剤。一部の実施形態では、fB阻害剤は、以下である。

#### 【0033】

#### 【化1】



20

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0034】

【図1】図1は、補体経路の生成の模式図である。直接的な、又は古典的な、及びレクチン経路の増幅におけるAP活性化は、流体及び膜結合C3転換酵素、C3(H<sub>2</sub>O)Bb及びC3bBbのfD依存形式をもたらす一連のタンパク質分解事象を開始する。C3転換酵素は、C3切断を触媒し、C3断片沈着、炎症性活性化及び溶解性終末補体複合体(C5b-9)の組み立てにつながる下流事象を促進する。AP活性は、補体媒介性組織傷害から保護する可溶性及び膜調節タンパク質によって厳しく調節されている。C3GNは、遺伝性又は後天性AP調節不全に関連しており、後者は、補体成分及びレギュレーターに対する自己抗体を安定化又は不活性化することによって媒介される。化合物1は、fDタンパク質分解活性を阻害し、カスケードの複数のステップでのfB切断を妨げ、AP転換酵素形成を妨げ、それによって、AP活性を効率的に遮断する。

30

【図2】図2は、C3系球体腎炎(C3GN)又は免疫複合体媒介性膜性増殖性系球体腎炎(IC-MPGN)を有する患者におけるC3レベルに対する化合物1の効果を決断するための、第2a相の機作証明(Proof-of-mechanism)研究の模式図である。

40

【図3A】図3Aは、スクリーニング、処置、漸減期間及びフォローアップを含む第2a相研究の既定の時点での、患者Aにおける14日の化合物1処置を用いた場合のアルブミン対クレアチニン比(ACR)の低減を示すプロットを示す図である。x軸は、ng/mmolで測定されたACRであり、y軸は、日で測定されている。

【図3B】図3Bは、スクリーニング、処置、漸減期間及びフォローアップを含む第2a相研究の既定の時点での、患者Bにおける14日の化合物1処置を用いた場合のアルブミン対クレアチニン比(ACR)の低減を示すプロットを示す図である。x軸は、ng/mmolで測定されたACRであり、y軸は、日で測定されている。

【図3C】図3Cは、スクリーニング、処置、漸減期間及びフォローアップを含む第2a相研究の既定の時点での、患者Cにおける14日の化合物1処置を用いた場合のアルブミン対クレ

50

アチニン比(ACR)の低減を示すプロットを示す図である。x軸は、ng/mmolで測定されたACRであり、y軸は、日で測定されている。

【図3D】図3Dは、スクリーニング、処置、漸減期間及びフォローアップを含む第2a相研究の既定の時点での、患者Dにおける14日の化合物1処置を用いた場合のアルブミン対クレアチニン比(ACR)の低減を示すプロットを示す図である。14及び17日目に測定された尿タンパク質も含む。左側のx軸は、ng/mmolで測定されたACRであり、右側のx軸は、g/日で測定された24時間尿タンパク質であり、y軸は、日で測定されている。

【図4A】図4Aは、スクリーニング、処置、漸減期間及びフォローアップを含む第2a相研究の既定の時点での14日の化合物1処置を用いた場合の平均(n=4)ex vivo Ba血清産生レベルのプロットを示す図である。x軸は、 $\mu\text{g/ml}$ で測定されたBa血清レベルであり、y軸は、日で測定されている。

10

【図4B】図4Bは、スクリーニング、処置、漸減期間及びフォローアップを含む第2a相研究の既定の時点での14日の化合物1処置を用いた場合の平均(n=4)Bb血漿レベルのプロットを示す図である。x軸は、 $\mu\text{g/ml}$ で測定されたBb血漿レベルであり、y軸は、日で測定されている。

【図4C】図4Cは、スクリーニング、処置、漸減期間及びフォローアップを含む第2a相研究の既定の時点での14日の化合物1処置を用いた場合の平均(n=4)%断片C3レベルのプロットを示す図である。x軸は、パーセントで測定されたC3b/iC3bレベルであり、y軸は、日で測定されている。

【図4D】図4Dは、スクリーニング、処置、漸減期間及びフォローアップを含む第2a相研究の既定の時点での14日の化合物1処置を用いた場合の平均(n=4)C3血清レベルのプロットを示す図である。x軸は、mg/mLで測定されたC3血清レベルであり、y軸は、日で測定されている。

20

【図4E】図4Eは、スクリーニング、処置、漸減期間及びフォローアップを含む第2a相研究の既定の時点での14日の化合物1処置を用いた場合の平均(n=4)fD血清レベルのプロットを示す図である。x軸は、 $\mu\text{g/mL}$ で測定されたfD血清レベルであり、y軸は、日で測定されている。

【図4F】図4Fは、スクリーニング、処置、漸減期間及びフォローアップを含む第2a相研究の既定の時点での14日の化合物1処置を用いた場合の平均(n=4)C4血清レベルのプロットを示す図である。x軸は、mg/dLで測定されたC4血清レベルであり、y軸は、日で測定されている。

30

【図5A】図5Aは、スクリーニング、処置、漸減期間及びフォローアップを含む第2a相研究の既定の時点での14日の化合物1処置を用いた場合の平均非正規化(n=6)Ba尿レベルのプロットを示す図である。x軸は、ng/mLで測定されたBa尿レベルであり、y軸は、日で測定されている。

【図5B】図5Bは、スクリーニング、処置、漸減期間及びフォローアップを含む第2a相研究の既定の時点での14日の化合物1処置を用いた場合の、クレアチニンに対して正規化された平均(n=6)Ba尿レベルのプロットを示す図である。x軸は、 $\mu\text{g/mmol}$ で測定されたBa/Cr尿レベルであり、y軸は、日で測定されている。

【図5C】図5Cは、スクリーニング、処置、漸減期間及びフォローアップを含む第2a相研究の既定の時点での14日の化合物1処置を用いた場合の、アルブミンに対して正規化された平均(n=6)Ba尿レベルのプロットを示す図である。x軸は、ng/mgで測定されたBa/アルブミン尿レベルであり、y軸は、日で測定されている。

40

【図5D】図5Dは、スクリーニング、処置、漸減期間及びフォローアップを含む第2a相研究の既定の時点での14日の化合物1処置を用いた場合の平均非正規化(n=6)sC5b-9尿レベルのプロットを示す図である。x軸は、ng/mLで測定されたsC5b-9尿レベルであり、y軸は、日で測定されている。

【図5E】図5Eは、スクリーニング、処置、漸減期間及びフォローアップを含む第2a相研究の既定の時点での14日の化合物1処置を用いた場合の、クレアチニンに対して正規化された平均(n=6)sC5b-9尿レベルのプロットを示す図である。x軸は、 $\mu\text{g/mmol}$ で測定された

50

sC5b-9/Cr尿レベルであり、y軸は、日で測定されている。

【図5F】図5Fは、スクリーニング、処置、漸減期間及びフォローアップを含む第2a相研究の既定の時点での14日の化合物1処置を用いた場合の、アルブミンに対して正規化された平均(n=6)sC5b-9尿レベルのプロットを示す図である。x軸は、ng/mgで測定されたsC5b-9/アルブミン尿レベルであり、y軸は、日で測定されている。

【図6A】図6Aは、スクリーニング、処置、漸減期間及びフォローアップを含む第2a相研究の既定の時点での14日の化合物1処置を用いた場合の、患者Bの尿中の非正規化補体活性化産物(Ba及びsC5b-9)の最高レベルのプロットを示す図である。左側のx軸は、ng/mLで測定されたBa尿レベルであり、右側のx軸は、ng/mLで測定されたsC5b-9尿レベルであり、y軸は、日で測定されている。

10

【図6B】図6Bは、スクリーニング、処置、漸減期間及びフォローアップを含む第2a相研究の既定の時点での14日の化合物1処置を用いた場合の患者Bの尿中の、クレアチニンに対して正規化された補体活性化産物(Ba及びsC5b-9)の最高レベルのプロットを示す図である。左側のx軸は、 $\mu\text{g}/\text{mmol}$ で測定されたBa/Cr尿レベルであり、右側のx軸は、 $\mu\text{g}/\text{mmol}$ で測定されたsC5b-9/Cr尿レベルであり、y軸は、日で測定されている。

【図6C】図6Cは、スクリーニング、処置、漸減期間及びフォローアップを含む第2a相研究の既定の時点での14日の化合物1処置を用いた場合の患者Cの尿中の非正規化補体活性化産物(Ba及びsC5b-9)の最低レベルのプロットを示す図である。左側のx軸は、ng/mLで測定されたBa尿レベルであり、右側のx軸は、ng/mLで測定されたsC5b-9尿レベルであり、y軸は、日で測定されている。

20

【図6D】図6Dは、スクリーニング、処置、漸減期間及びフォローアップを含む第2a相研究の既定の時点での14日の化合物1処置を用いた場合の患者Cの尿中の、クレアチニンに対して正規化された補体活性化産物(Ba及びsC5b-9)の最高レベルのプロットを示す図である。左側のx軸は、 $\mu\text{g}/\text{mmol}$ で測定されたBa/Cr尿レベルであり、右側のx軸は、 $\mu\text{g}/\text{mmol}$ で測定されたsC5b-9/Cr尿レベルであり、y軸は、日で測定されている。

【図7A】図7Aは、スクリーニング、処置、漸減期間及びフォローアップを含む第2a相研究の既定の時点での14日の化合物1処置を用いた場合の、平均非正規化(n=6)C3c尿レベルのプロットを示す図である。x軸は、ng/mLで測定されたC3c尿レベルであり、y軸は、日で測定されている。

【図7B】図7Bは、スクリーニング、処置、漸減期間及びフォローアップを含む第2a相研究の既定の時点での14日の化合物1処置を用いた場合のクレアチニンに対して正規化された平均(n=6)C3c尿レベルのプロットを示す図である。x軸は、 $\mu\text{g}/\text{mmol}$ で測定されたC3c/Cr尿レベルであり、y軸は、日で測定されている。

30

【図7C】図7Cは、スクリーニング、処置、漸減期間及びフォローアップを含む第2a相研究の既定の時点で14日の化合物1処置を用いた場合の、アルブミンに対して正規化された平均(n=6)C3c尿レベルのプロットを示す図である。x軸は、ng/mgで測定されたC3c/アルブミン尿レベルであり、y軸は、日で測定されている。

【発明を実施するための形態】

【0035】

定義

40

「1つの(a)」及び「1つの(an)」という用語は、量の限定を表すものではなく、むしろ、言及された項目のうち少なくとも1つの存在を表す。「又は」という用語は、「及び/又は」を意味する。値の範囲の列挙は、単に、範囲内に入る別個の値各々を個別に言及する簡単な方法として働くように意図され、本明細書において特に断りのない限り、別個の値各々は、それが個別に本明細書に列挙されるように本明細書に組み込まれる。すべての範囲の端点は、範囲内に含まれ、独立に組合せ可能である。本明細書において記載されるすべての方法は、本明細書において特に断りのない限り、又はそうでなければ文脈によって明確に矛盾しない限り、適した順序で実施され得る。例又は例示的言語(例えば、「など」)の使用は、単に、本発明をより良好に例示するように意図され、別段の請求のない限り、本発明の範囲に対して限定を課すものではない。別に定義されない限り、本明細書に

50

において使用される技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同一の意味を有する。

【0036】

本明細書において記載される方法は、他の動物、例えば、哺乳動物及び脊椎動物種に関して有効であると理解されるべきであるが、処置される「対象」は、通常、ヒト対象である。より詳しくは、「対象」という用語は、アッセイにおいて使用される動物、例えば、それだけには限らないが、マウス、ラット、サル、イヌ、ブタ及びウサギ並びに家畜化されたブタ(swine)(ブタ(pig)及びブタ(hog))、反芻動物、ウマ、家禽、ネコ、ウシ、マウス、イヌなどを含む前臨床試験において使用されるものを含み得る。

【0037】

「医薬上許容される塩」という用語は、本明細書において、医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激作用、アレルギー反応などを伴わない、妥当な利益/リスク比と釣り合った、その意図される使用にとって有効な、並びに可能な場合には、目下開示されている発明の化合物の双極イオン形態の、対象(例えば、ヒト対象)と接触して使用するのに適している塩を指す。

【0038】

したがって、「塩」という用語は、目下開示されている発明の化合物の比較的非毒性の、無機及び有機酸付加塩を指す。これらの塩は、その遊離塩基形態の精製化合物を、適した有機又は無機酸と別個に反応させること及びこのように形成された塩を単離することによって、化合物の最終単離及び精製の際にその場で調製され得る。医薬上許容される塩基付加塩は、金属又はアミン、例えば、アルカリ及びアルカリ土類金属水酸化物、又は有機アミンのものをを用いて形成され得る。カチオンとして使用される金属の例として、それだけには限らないが、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムなどが挙げられる。適したアミンの例として、それだけには限らないが、N、N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン及びプロカインが挙げられる。

【0039】

塩は、無機酸硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩(monohydrogenphosphate)、二水素リン酸塩(dihydrogenphosphate)、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、例えば、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸(hydriodic)、リン酸などから調製され得る。代表的な塩として、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、ホウ酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクチオン酸塩、ラウリルスルホン酸塩及びイセチオン酸塩などが挙げられる。塩はまた、有機酸、例えば、脂肪族モノ-及びジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族及び芳香族スルホン酸等などから調製され得る。代表的な塩として、酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などが挙げられる。医薬上許容される塩として、アルカリ及びアルカリ土類金属、例えば、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどをベースとするカチオン、並びにそれだけには限らないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンなどを含む非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム及びアミンカチオンを挙げることができる。また、アルギニン酸塩、グルコン酸塩、ガラクトuron酸塩などといったアミノ酸の塩も企図される。例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Bergeら、J. Pharm. Sci., 1977

10

20

30

40

50

年、66巻、1～19頁を参照のこと。

【0040】

「医薬組成物」は、少なくとも1つの活性剤及び少なくとも1つの他の物質、例えば、医薬上許容される担体又は医薬上許容される賦形剤を含む組成物である。

【0041】

「医薬上許容される賦形剤」とは、一般的に安全であり、非毒性であり、宿主、通常、ヒトへの投与に生物学的に、又はそうでなくとも不適当ではない医薬組成物の調製において有用である賦形剤を意味する。一部の実施形態では、獣医学的使用に許容される賦形剤が使用される。

【0042】

本明細書において、「プロドラッグ」という用語は、宿主にin vivoで投与される場合に、親薬物に変換される化合物を意味する。本明細書において、「親薬物」という用語は、宿主、通常、ヒトにおいて、本明細書において記載される障害のいずれかを処置するのに、又は本明細書において記載される生理学的若しくは病理学的障害と関連する根底にある原因若しくは症状を制御若しくは改善するのに有用である、目下記載される化合物のいずれかを意味する。プロドラッグは、親薬物の特性を増強するため、又は親の医薬特性若しくは薬物動態特性を改善するためを含む、任意の所望の効果を達成するために使用され得る。親薬物のin vivo生成のための条件の調節において選択を提供するプロドラッグ戦略が存在し、そのすべてが、本明細書に含まれると見なされる。プロドラッグ戦略の限定しない例として、除去可能な基又は除去可能な基の部分の共有結合による付着、例えば、それだけには限らないが、中でも、アシル化、リン酸化、ホスホニル化、ホスホルアミダート誘導体、アミド化、還元、酸化、エステル化、アルキル化、その他のカルボキシ誘導体、スルホキシ又はスルホン誘導体、カルボニル化又は無水が挙げられる。

【0043】

本明細書及び特許請求の範囲を通して、所与の化学式又は名称は、特に記載のない限り、すべての光学及び立体異性体並びにこのような異性体及び混合物が存在するラセミ混合物を包含するものとする。

【0044】

一部の実施形態では、式I、式II又は化合物1～25の化合物は、同位体の天然存在量を上回る量の、すなわち、濃縮された原子の所望の同位体置換を含む。同位体は、同一原子番号であるが、異なる質量数、すなわち、同数のプロトンであるが、異なる数の中性子を有する原子である。一般例として、限定するものではないが、水素の同位体、例えば、重水素( $^2\text{H}$ )及びトリチウム( $^3\text{H}$ )が、記載される構造中のどこでも使用され得る。あるいは、又はさらに、炭素の同位体、例えば、 $^{13}\text{C}$ 及び $^{14}\text{C}$ が使用され得る。好ましい同位体置換は、薬物の性能を改善するための分子上の1つ以上の位置での水素の代わりに重水素である。重水素は、代謝の際の結合切断の位置( -重水素動的同位体効果)又は結合切断の部位の隣の、又はその近く( -重水素動的同位体効果)に結合され得る。

【0045】

重水素などの同位体との置換によって、例えば、in vivo半減期の増大又は必要用量の低減などのより大きな代謝安定性に起因するある特定の治療上の利点を得ることができる。代謝分解の部位での水素の代わりに重水素の置換は、その結合での代謝の速度を低減し得る、又はその結合での代謝を排除し得る。水素原子が存在し得る化合物の任意の位置で、水素原子は、プロチウム( $^1\text{H}$ )、重水素( $^2\text{H}$ )及びトリチウム( $^3\text{H}$ )を含む水素の任意の同位体であり得る。したがって、化合物への本明細書における言及は、文脈が明確に別に示さない限り、すべての可能性ある同位体形態を包含する。

【0046】

「同位体標識された」類似体という用語は、「重水素で置換された類似体」、「 $^{13}\text{C}$ 標識された類似体」又は「重水素で置換された/ $^{13}\text{C}$ 標識された類似体」である類似体を指す。「重水素で置換された類似体」という用語は、H-同位体、すなわち、水素/プロチウム( $^1\text{H}$ )が、H-同位体、すなわち、重水素( $^2\text{H}$ )によって置換される本明細書において記載され

10

20

30

40

50

る化合物を意味する。重水素置換は部分である場合も、完全である場合もある。部分重水素置換とは、少なくとも1つの水素が少なくとも1つの重水素によって置換されていることを意味する。ある特定の実施形態では、同位体は、目的の任意の位置で同位体中で90%、95%若しくは99%又はそれより多く濃縮されている。一部の実施形態では、同位体は、所望の位置で90%、95%又は99%濃縮される重水素である。

#### 【0047】

上記、下記の説明において、及び本明細書において全般的に、式I、式II又は特定の化合物、例えば、化合物1~25に言及する用語のいずれかが使用される場合は常に、医薬上許容される塩、プロドラッグ又は組成物は、別に明記されない限り、又は本文と矛盾しない限り含まれると考えられるということは理解されるべきである。

10

#### 【0048】

本明細書において意図されるように、本明細書において開示される範囲の目的のために、本明細書において記載されるすべての範囲は、同定された範囲内で生じるありとあらゆる数値を含む。例えば、本明細書において意図されるような1~10の範囲、又は1から10の間は、数値1、2、3、4、5、6、7、8、9、10並びにその分数を含む。

#### 【0049】

##### 補体代替経路関連腎症

本明細書において列挙される技術及び方法は、補体代替経路の活性化を伴う腎障害を処置するために使用される。このような障害の例として、C3G、C3GN、デンスデポジット病(DDD)、IC-MPGN、非定型又は定型溶血性尿毒症症候群(HUS)、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus)(SLE)に起因するループス腎炎、IgA腎症、抗好中球細胞質自己抗体(ANCA)系球体腎炎、強皮症腎クリーゼ、感染後系球体腎炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病(HSP)に起因する系球体腎炎及び脈管炎、抗系球体基底膜(GBM)又はグッドパスチャー病、軽鎖沈着症、造影剤腎症(contrast-induced nephropathy)(CIN)、膜性系球体腎炎、クリオグロブリン血症、子癇前症及び子癇並びに微小変化群(minimal change disease)が挙げられる。

20

#### 【0050】

別の実施形態では、本明細書において列挙される技術及び方法は、腎臓移植の障害、例えば、臓器移植後臓器機能障害(DGF)、抗体媒介性拒絶反応(AMR)及び移植片対宿主病(GvHD)を処置するために使用される。さらに、本明細書において列挙される技術及び方法は、血栓形成のハイリスクにある患者のための腎臓移植の際に使用され得る。GvHDでは、ドナーT細胞活性化は、特定の組織損傷につながる。補体系とリンパ球の間の相互作用は、同種移植片拒絶の設定において、アロ反応性T細胞及び抗原提示細胞(APC)機能を調節すると示されている。C3a及び/又はC5aは、T細胞誘導性GvHDをモジュレートすることができ、従って、C3aR/C5aRシグナル伝達を標的化することは、治療上有効であり得る。補体経路はまた、宿主拒絶におけるドナーAPCの活性化に関与している。

30

#### 【0051】

膜性増殖性系球体腎炎(MPGN)は、腎臓の系球体又はフィルターに影響を及ぼす疾患である。最近まで、MPGNは、根底にある病因が同定可能であった場合には、原発性、特発性MPGNとして、又は続発性MPGNとして臨床上分類されていた。原発性MPGNは、主に、超微細構造的容観及び高電子密度沈着物の位置に基づいて、3つの種類(I型、II型及びIII型)にさらに分類された。しかし、臨床的及び病理組織学的スキームの両方が、どちらも疾患病態形成に基づいていないので問題を示した。MPGNの病態形成における補体の役割の理解の改善は、免疫グロブリン媒介性疾患(古典的補体経路によって駆動される)及び非免疫グロブリン媒介性疾患(代替補体経路によって駆動される)への提案された再分類につながった。この再分類は、診断臨床アルゴリズムの改善並びにデンスデポジット病及びC3系球体腎炎によって最良に表されるC3系球体症として知られる疾患の新規グループ分けの出現につながった。

40

#### 【0052】

C3系球体症は、腎臓を機能不全に至らしめる関連状態の群である。C3系球体症の主要な

50



特徴として、尿中の高レベルのタンパク質(タンパク尿)、尿中の血液(血尿)、尿量の低減、低レベルの血中タンパク質及び身体の数多くの領域における膨潤が挙げられる。罹患個体は、特に低いレベルの血中補体成分3(又はC3)を有し得る。C3系球体症と関連する腎臓問題は、経時的に悪化する傾向がある。罹患個体のおよそ半分は、その診断後10年以内に末期腎疾患(ESRD)を発症する。ESRDは、腎臓が身体からの流体及び廃棄物を効率的に濾過することを妨げる命を脅かす状態である。

#### 【0053】

C3系球体症の2つの主要な形態は、同定されている:デンスデポジット病(DDD)及びC3系球体腎炎(C3GN)。2つの障害は同様の腎臓問題を引き起こすが、デンスデポジット病の特徴は、C3系球体腎炎のものよりも早期に、普通は、青年期に現れる傾向がある。しかし、

10

#### 【0054】

デンスデポジット病はまた、腎臓機能と無関係の他の状態と関連している場合がある。例えば、デンスデポジット病を有する人は、後天性限局性脂肪異栄養症、上半身における皮下脂肪(fatty)(脂肪(adipose))組織の欠乏を特徴とする状態を有することがある。さらに、デンスデポジット病を有する人の中には、眼底の光感受性組織(網膜)にドルーセンと呼ばれる黄色を帯びた沈着物の蓄積を発症する人もいる。これらの沈着物は、普通、小児期又は青年期に現れ、人生の後年に視覚障害を引き起こし得る。

#### 【0055】

免疫複合体膜性増殖性系球体腎炎(IC-MPGN)は、多数の臨床的、病理的、遺伝的及び実験室的特徴をC3GNと共有する腎疾患である。IC-MPGNを有する患者の最大40%が、同定可能な根底にある病因を有さず、特発性IC-MPGNを有すると考えられている。特発性IC-MPGNを有する対象は、C3GNにおいて観察されるものと同様の、低C3及び正常C4レベル並びに多数の、異常な代替経路活性と関連する同一の遺伝的又は後天性因子を有し得る。低C3及び正常C4レベルを有するそれらの対象は、代替経路の大幅な活動過剰を有する可能性が高い。C3ネフローゼ因子(C3Nef)の存在は、C3GNを有するものと同程度頻繁にMPGN1型を有する患者において同定される。fH及びfIを含む代替経路タンパク質をコードする遺伝子における突然変異は、IC-MPGN患者において見られる。腎臓生検におけるIgG、IgM及びC1qについての免疫陽性蛍光染色(わずかな症例における)にもかかわらず、IC-MPGN症例のおよそ46%は、低減したC3レベル及び正常C4を示す。これらのデータは、代替経路は、IC-MPGNでは調節不全であることを実証する。

20

30

#### 【0056】

強皮症は、皮膚、血管、筋肉及び内臓への変化をもたらし得る自己免疫障害であり、通常、肥厚した皮膚の領域、硬直、疲労感及び寒冷曝露の際の手足の指の血流不良を特徴とする。全身性硬化症を有する患者における主要な合併症として、悪性高血圧症及び乏尿性又は無尿性急性腎不全の存在を特徴とする強皮症腎クリーゼ(SRC)がある。古典的及び代替補体経路は両方とも、SRCの際に活性であるとわかっている。

#### 【0057】

感染後系球体腎炎(PIGN)は、生物、最も一般的には、群Aベータ-溶血性連鎖球菌の腎炎惹起性株による感染に起因する。原因は未知であるが、微生物抗原は、系球体基底膜と結合し、代替補体経路を活性化し、系球体損傷につながると考えられている。多数のものが、以前の感染から完全に回復するが、長期のPIGNを有する者は、感染が除去された後に代替経路を終結することができないことが多い。補体調節タンパク質又はC3転換酵素に対する抗体における突然変異が原因である可能性がある。後遺症は、補体因子の継続的な系球体沈着であり、結果として炎症を伴い、「非定型」PIGNの発生につながる。

40

#### 【0058】

ヘノッホ・シェンライン紫斑病は、関節痛及び腹痛と組み合わされた、明白な紫斑(皮下出血の小さい隆起部)を引き起こす皮膚、粘膜及び他の臓器の疾患である。少量の血尿及びタンパク尿につながるが、通常、大幅な程度にはつながらない、腎臓関与が起こり得る。一部の場合には、腎臓関与は、慢性腎臓疾患(系球体腎炎)に進行し得る。IgA凝集

50

又は補体との複合体が、標的臓器に沈着され、炎症性メディエーターの生成をもたらす。IgA複合体は補体代替経路を活性化するので、これは、病態形成において中心的な役割を果たし得る。補体経路活性化は、糸球体傷害を増強し得る。

【0059】

抗糸球体基底膜(GBM)病は、グッドパスチャー症候群としても知られ、抗体が肺及び腎臓において基底膜を攻撃し、肺からの出血及び腎不全につながる稀な自己免疫疾患である。代替経路を含むすべての補体経路は、この疾患に関与している。古典的及び代替経路は、患者の腎臓において活性化され、代替経路は、生じる補体誘導性損傷に特に関与し得る。

【0060】

造影剤腎症(contrast-induced nephropathy)(CIN)は、院内感染による急性腎損傷の3番目に一般的な原因であり、造影剤媒体の投与に起因する重篤な合併症である。CINの病理の主な提案された機序は、変更された血行力学による髄質低酸素の増悪を含み、これは、損なわれた適応応答の存在下で、尿細管損傷及び尿細管細胞に対する造影剤の直接的な細胞毒性につながる。代替補体経路の活性化は、造影剤媒体投与後の内皮細胞の直接刺激の際に観察されている。

【0061】

膜性糸球体腎炎は、補体経路活性化を引き起こす免疫複合体沈着疾患である。古典的経路活性化は、疾患を誘導するために必要であるが、代替経路活性化も起こり得る。補体活性化は、タンパク尿を誘導するために必須である。

【0062】

クリオグロブリン血症は、血液が、多量のクリオグロブリン、低温で不溶性になるタンパク質を含有する医学的状態である。クリオグロブリン血症は、クリオグロブリン含有免疫複合体によって引き起こされる腎臓及び皮膚に最も一般的に影響を及ぼす全身性炎症の臨床症候群をもたらす。古典的経路が、通常、活性化されるが、代替経路も関与し得る。正常又は低レベルの成分3(C3)及びしばしば検出不能レベルの成分4(C4)が観察される。

【0063】

子癇前症は、高血圧症及び著しいタンパク尿の発生を特徴とする妊娠の障害である。重症疾患では、腎臓機能不全が生じ得る。障害は、未処置のままにするとてんかん発作をもたらすことがあり、その時点で、子癇として知られる。早期妊娠における過剰の補体及び母体免疫系活性化は、子癇前症の病態形成に関与していると疑われている。重症の場合には、Bbレベルは、母体及び臍帯静脈血液中でより高いとわかっている。代替補体経路の活性化は、母体及び胎児区画の両方において生じる。

【0064】

微小変化群は、尿中タンパク質の著しい量の喪失を特徴とするネフローゼ症候群であり、広範な浮腫及び損なわれた腎臓機能につながる。血清アルブミンに対する糸球体の透過性の増大につながる変更された細胞媒介性免疫応答の結果であると考えられている。I因子及びB因子の血清レベルは、活性疾患を有するものでは低いとわかり、一方でC3の血清レベルは高いとわかった。

【0065】

代替経路(AP)阻害剤

一態様では、本発明の方法は、補体代替経路(AP)の阻害剤の使用を企図する。AP阻害剤は、当技術分野で公知であり、それだけには限らないが、補体D因子(fD)阻害剤、補体B因子(fB)阻害剤、補体H因子(fH)阻害剤、補体成分3(C3)阻害剤、C3転換酵素阻害剤及びC3b阻害剤を挙げることができる。

【0066】

一態様では、患者は、補体D因子(fD)阻害剤を投与される。D因子阻害剤は、以下に記載されるように、当技術分野で公知である。fD阻害剤を説明する以下に列挙されるすべての特許及び刊行物は、参照により本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 6 7 】

一部の実施形態では、fD阻害剤は、D因子の強力な阻害剤である縮合二環式環化合物を記載した、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第6,653,340号、表題「Compounds useful in the complement, coagulate and kallikrein pathways and methods for the ir preparation」においてBioCryst Pharmaceuticalsによって記載されるように使用され得る。

## 【 0 0 6 8 】

一部の実施形態では、fD阻害剤は、参照により本明細書に組み込まれる、「Indole compounds or analogues thereof useful for the treatment of age-related macular degeneration」と題されたPCT特許公開番号WO2012/093101においてNovartisによって記載されるように使用され得る。別の実施形態では、fD阻害剤は、参照により本明細書に組み込まれるNovartis PCT特許公開番号WO2013/164802、WO2013/192345、WO2014/002051、WO2014/002052、WO2014/002053、WO2014/002054、WO2014/002057、WO2014/002058、WO2014/002059、WO2014/005150、WO2014/009833、WO2014/143638、WO2015/009616、WO2015/009977又はWO2015/066241に記載されるように使用され得る。

10

## 【 0 0 6 9 】

一部の実施形態では、fD阻害剤は、参照により本明細書に組み込まれる「Open chain polyl urea-related modulators of androgen receptor function」と題されたPCT特許公開番号WO2004/045518においてBristol-Myers Squibbによって記載されるように使用され得る。

20

## 【 0 0 7 0 】

一部の実施形態では、fD阻害剤は、参照により本明細書に組み込まれる「Amide derivatives and nociceptin antagonists」と題されたPCT特許公開番号WO1999/048492においてJapan Tobacco Inc.によって記載されるように使用され得る。

## 【 0 0 7 1 】

一部の実施形態では、fD阻害剤は、参照により本明細書に組み込まれる、PCT特許公開番号WO1993/020099、表題「CCK and/or gastrin receptor ligands」においてFerring B. V.及びYamanouchi Pharmaceutical Co. LTD.によって記載されるように使用され得る。

## 【 0 0 7 2 】

一部の実施形態では、fD阻害剤は、Genentech/Rocheによって開発されたようなモノクローナル抗体FCFD4515Sである。

30

## 【 0 0 7 3 】

一部の実施形態では、fD阻害剤は、Torri Pharmaceuticalsによって開発されたようなナファモスタット(FUT-175、Futhan)である。

## 【 0 0 7 4 】

一部の実施形態では、fD阻害剤は、SomaLogicによって開発されたようなアプタマー(SOMAmer)である。

## 【 0 0 7 5 】

一部の実施形態では、fD阻害剤は、Rocheによって開発されたようなモノクローナル抗体ランパリズマブである。

40

## 【 0 0 7 6 】

一部の実施形態では、fD阻害剤は、Vitrissa Therapeuticsによって開発されたようなD因子に対するアプタマーである。

## 【 0 0 7 7 】

一部の実施形態では、fD阻害剤は、Ra Pharmaceuticalsによって開発されたようなfD阻害剤である。

## 【 0 0 7 8 】

別の実施形態では、fD阻害剤は、PCT/US17/014458において開示される薬物を含む。

## 【 0 0 7 9 】

一部の実施形態では、fD阻害剤は、参照により本明細書に組み込まれるPCT特許公開番

50

号WO1995/029697、表題「Methods and compositions for the treatment of glomerulonephritis and other inflammatory diseases」においてAlexion Pharmaceuticalsによって記載されるように使用され得る。

【 0 0 8 0 】

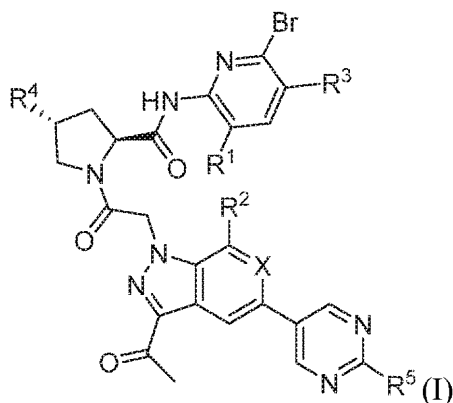
一部の実施形態では、fD阻害剤は、参照により本明細書に組み込まれる「Alkyne Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders」と題されたPCT特許出願番号PCT/US2015/017523及び米国特許出願第14/631,090号、PCT特許出願番号PCT/US2015/017538及び米国特許出願第14/631,233号、標題「Amide Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders」、「Amino Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders」と題されたPCT特許出願番号PCT/US2015/017554及び米国特許出願第14/631,312  
 10  
 「Carbamate, Ester, and Ketone Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders」と題されたPCT特許出願番号PCT/US2015/017583及び米国特許出願第14/631,440号、「Aryl, Heteroaryl, and Heterocyclic Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders」と題されたPCT特許出願番号PCT/US2015/017593及び米国特許出願第14/631,625号、「Ether Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders」と題されたPCT特許出願番号PCT/US2015/017597及び米国特許出願第14/631,683号、「Phosphonate Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders」と題されたPCT特許出願番号PCT/US2015/017600及び米国特許出願第14/631,785号又は「Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders」と題されたPCT特許出願番号PCT/US2015/017609及び米国特許出願第14/631,828号においてAchillion Pharmaceuticalsによって記載  
 20  
 されるように使用され得る。

【 0 0 8 1 】

一部の実施形態では、式IのfD阻害剤：

【 0 0 8 2 】

【 化 2 】



30

[ 式 中、

Xは、N及びCHから選択され、

R<sup>1</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル及びハロゲンから選択され、

40

R<sup>2</sup>は、水素及びC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルから選択され、

R<sup>3</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル及びハロゲンから選択され、

R<sup>4</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル及びハロゲンから選択され、

R<sup>5</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、ハロゲン及びシアノから選択される]

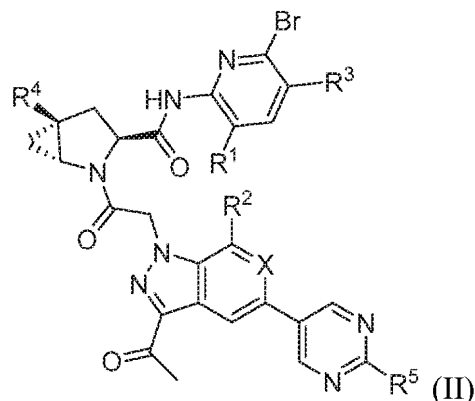
又はその医薬上許容される塩、N-オキシド、同位体誘導体又はプロドラッグが、任意選択で、組成物を形成するための医薬上許容される担体中で、使用され得る。

【 0 0 8 3 】

別の実施形態では、式IIのfD阻害剤：

【 0 0 8 4 】

## 【化 3】



10

【式中、

Xは、N及びCHから選択され、

R<sup>1</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル及びハロゲンから選択され、R<sup>2</sup>は、水素及びC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルから選択され、R<sup>3</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル及びハロゲンから選択され、R<sup>4</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル及びハロゲンから選択され、R<sup>5</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、ハロゲン及びシアノから選択される]

20

又はその医薬上許容される塩、N-オキシド、同位体誘導体又はプロドラッグが、任意選択で、組成物を形成するための医薬上許容される担体中で、使用され得る。

【0085】

a. 式I又は式IIのいずれか一方の一部の実施形態では、R<sup>1</sup>は、水素である。

【0086】

b. 式I又は式IIのいずれか一方の一部の実施形態では、R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルである。

【0087】

c. 式I又は式IIのいずれか一方の一部の実施形態では、R<sup>1</sup>は、メチルである。

【0088】

d. 式I又は式IIのいずれか一方の一部の実施形態では、R<sup>1</sup>は、エチルである。

30

【0089】

e. 式I又は式IIのいずれか一方の一部の実施形態では、R<sup>1</sup>は、ハロゲンである。

【0090】

f. XがNである、実施形態a~eのいずれか1つ。

【0091】

g. XがCHである、実施形態a~eのいずれか1つ。

【0092】

h. R<sup>2</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルである、実施形態a~gのいずれか1つ。

【0093】

i. R<sup>2</sup>が水素である、実施形態a~gのいずれか1つ。

40

【0094】

j. R<sup>2</sup>が、メチルである、実施形態a~gのいずれか1つ。

【0095】

k. R<sup>2</sup>が、エチルである、実施形態a~gのいずれか1つ。

【0096】

l. R<sup>3</sup>が、水素である、実施形態a~kのいずれか1つ。

【0097】

m. R<sup>3</sup>が、メチルである、実施形態a~kのいずれか1つ。

【0098】

n. R<sup>3</sup>が、エチルである、実施形態a~kのいずれか1つ。

50

【 0 0 9 9 】

o. $R^3$ が、フッ素である実施形態a~kのいずれか1つ。

【 0 1 0 0 】

p. $R^4$ が、 $C_1$ - $C_3$ アルキルである、実施形態a~oのいずれか1つ。

【 0 1 0 1 】

q. $R^4$ が、メチルである、実施形態a~oのいずれか1つ。

【 0 1 0 2 】

r. $R^4$ が、ハロゲンである、実施形態a~oのいずれか1つ。

【 0 1 0 3 】

s. $R^5$ が、シアノである、実施形態a~rのいずれか1つ。

10

【 0 1 0 4 】

t. $R^5$ が、 $C_1$ - $C_3$ アルキルである、実施形態a~rのいずれか1つ。

【 0 1 0 5 】

u. $R^5$ が、メチルである、実施形態a~rのいずれか1つ。

【 0 1 0 6 】

v. $R^5$ が、ハロゲンである、実施形態a~rのいずれか1つ。

【 0 1 0 7 】

式I及びIIの化合物は、参照により本明細書に組み込まれるUS20150239868及びUS20170066783において開示される方法を使用して合成され得る。

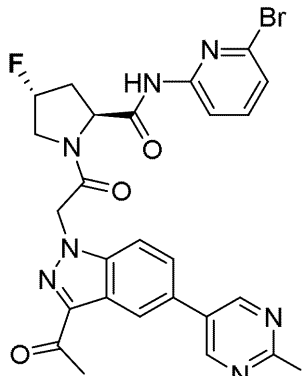
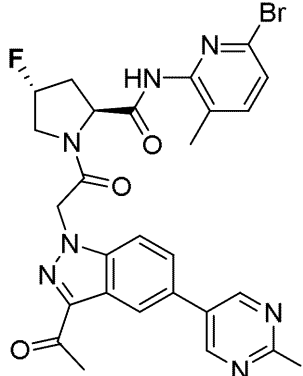
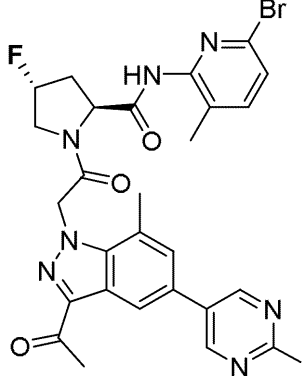
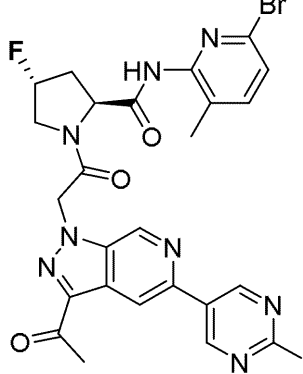
20

【 0 1 0 8 】

式I及びIIの化合物の限定されない例は、表1中に以下に提供される。

【 0 1 0 9 】

表 1

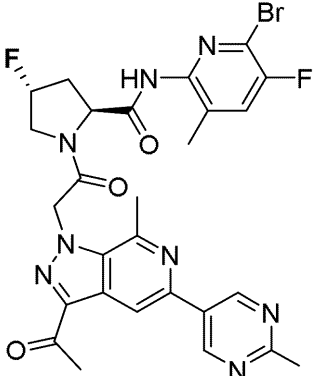
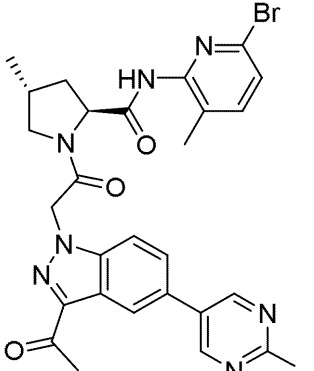
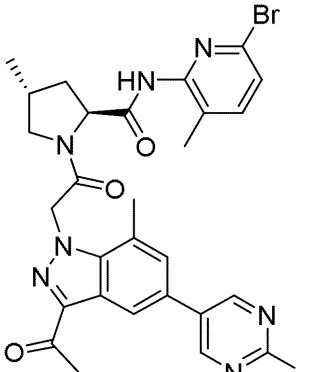
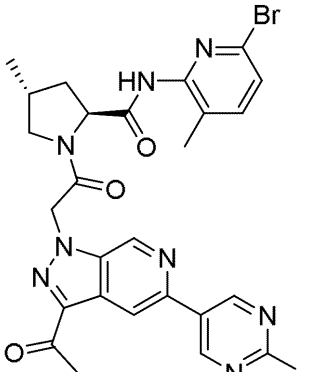
化合物 番号	構造	IUPAC 名
1		(2S, 4R)-1-(2-(3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)アセチル)-N-(6-ブロモピリジン-2-イル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド
2		(2S, 4R)-1-(2-(3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)アセチル)-N-(6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド
3		(2S, 4R)-1-(2-(3-アセチル-7-メチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)アセチル)-N-(6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド
4		(2S, 4R)-1-(2-(3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)アセチル)-N-(6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

5		(2S, 4R)-1-(2-(3-アセチル-7-メチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-1-イル)アセチル)-N-(6-ブromo-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド
6		(2S, 4R)-1-(2-(3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)アセチル)-N-(6-ブromo-3-メチルピリジン-2-イル)-4-メチルピロリジン-2-カルボキサミド
7		(2S, 4R)-1-(2-(3-アセチル-7-メチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)アセチル)-N-(6-ブromo-3-メチルピリジン-2-イル)-4-メチルピロリジン-2-カルボキサミド
8		(2S, 4R)-1-(2-(3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-1-イル)アセチル)-N-(6-ブromo-3-メチルピリジン-2-イル)-4-メチルピロリジン-2-カルボキサミド

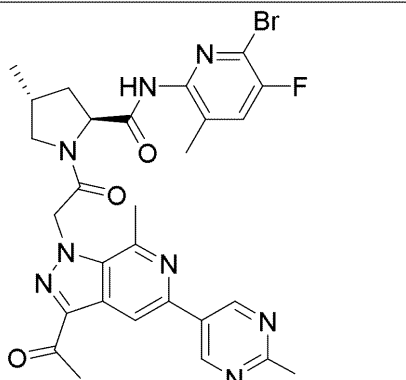
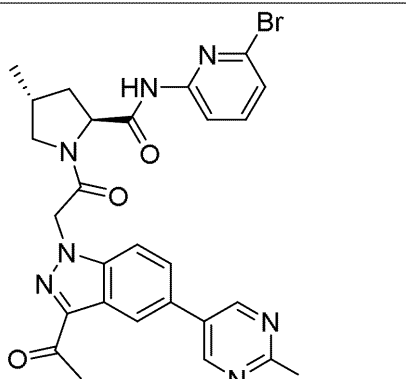
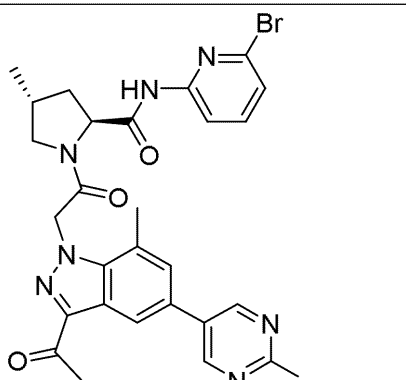
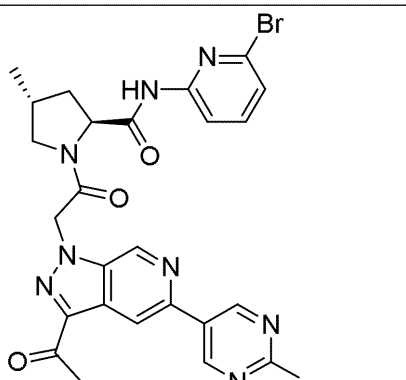
10

20

30

40



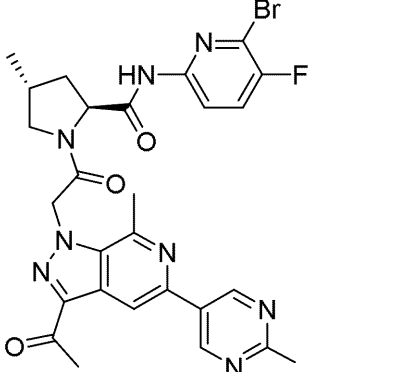
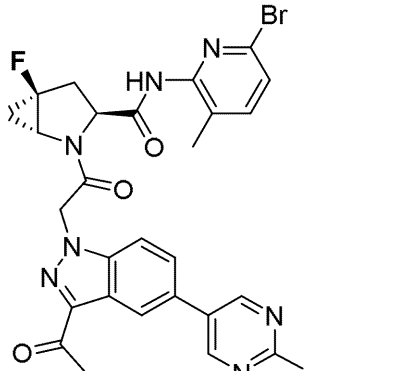
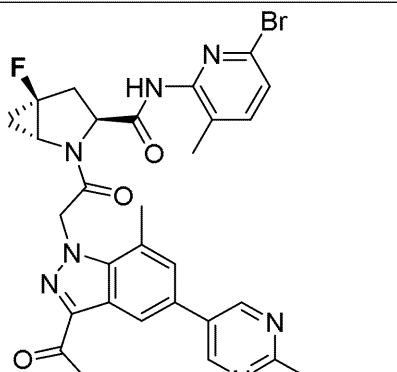
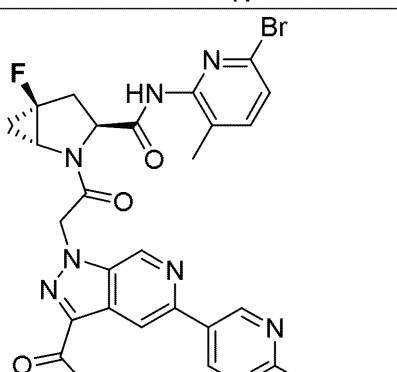
9		(2S, 4R)-1-(2-(3-アセチル-7-メチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-1-イル) アセチル)-N-(6-ブromo-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)-4-メチルピロリジン-2-カルボキサミド
10		(2S, 4R)-1-(2-(3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル) アセチル)-N-(6-ブromoピリジン-2-イル)-4-メチルピロリジン-2-カルボキサミド
11		(2S, 4R)-1-(2-(3-アセチル-7-メチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル) アセチル)-N-(6-ブromoピリジン-2-イル)-4-メチルピロリジン-2-カルボキサミド
12		(2S, 4R)-1-(2-(3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-1-イル) アセチル)-N-(6-ブromoピリジン-2-イル)-4-メチルピロリジン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

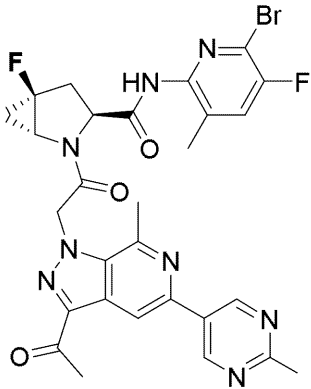
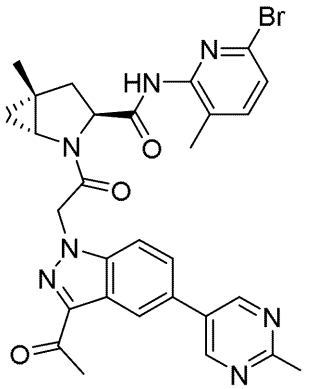
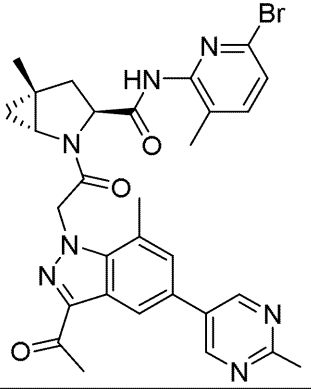
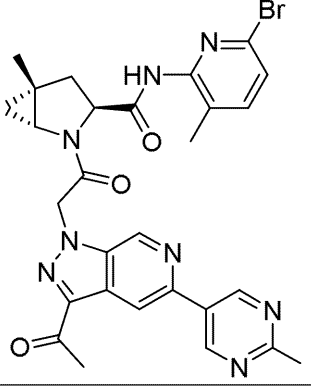
13		(2S, 4R)-1-(2-(3-アセチル-7-メチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-1-イル)アセチル)-N-(6-ブromo-5-フルオロピリジン-2-イル)-4-メチルピロリジン-2-カルボキサミド
14		(1R, 3S, 5S)-2-(2-(3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)アセチル)-N-(6-ブromo-3-メチルピリジン-2-イル)-5-フルオロ-2-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-3-カルボキサミド
15		(1R, 3S, 5S)-2-(2-(3-アセチル-7-メチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)アセチル)-N-(6-ブromo-3-メチルピリジン-2-イル)-5-フルオロ-2-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-3-カルボキサミド
16		(1R, 3S, 5S)-2-(2-(3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-1-イル)アセチル)-N-(6-ブromo-3-メチルピリジン-2-イル)-5-フルオロ-2-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

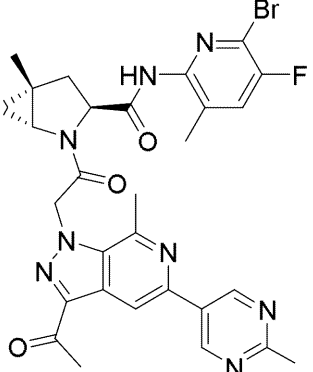
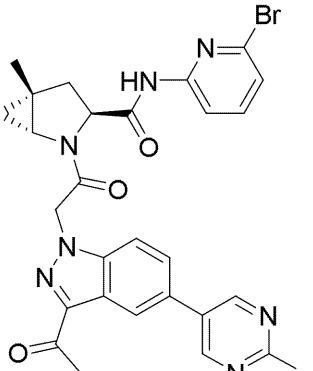
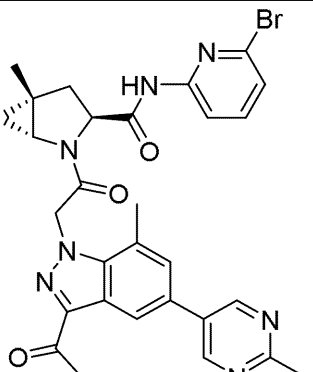
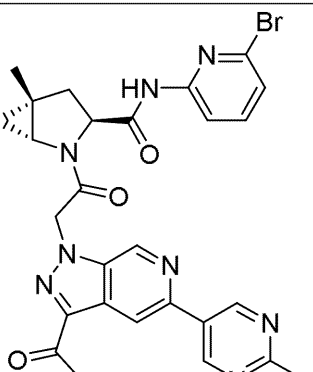
17		(1R, 3S, 5S)-2-(2-(3-アセチル-7-メチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)アセチル)-N-(6-ブromo-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)-5-フルオロ-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド
18		(1R, 3S, 5R)-2-(2-(3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)アセチル)-N-(6-ブromo-3-メチルピリジン-2-イル)-5-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド
19		(1R, 3S, 5R)-2-(2-(3-アセチル-7-メチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)アセチル)-N-(6-ブromo-3-メチルピリジン-2-イル)-5-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド
20		(1R, 3S, 5R)-2-(2-(3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)アセチル)-N-(6-ブromo-3-メチルピリジン-2-イル)-5-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

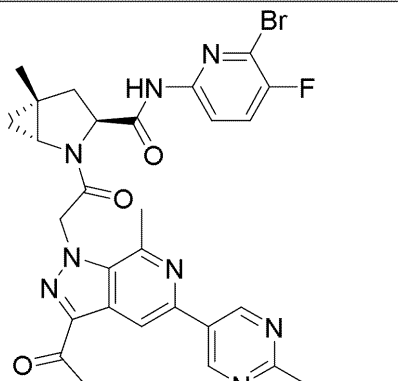
21		(1R, 3S, 5R)-2-(2-(3-アセチル-7-メチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-1-イル)アセチル)-N-(6-ブromo-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)-5-メチル-2-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-3-カルボキサミド
22		(1R, 3S, 5R)-2-(2-(3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)アセチル)-N-(6-ブromoピリジン-2-イル)-5-メチル-2-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-3-カルボキサミド
23		(1R, 3S, 5R)-2-(2-(3-アセチル-7-メチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)アセチル)-N-(6-ブromoピリジン-2-イル)-5-メチル-2-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-3-カルボキサミド
24		(1R, 3S, 5R)-2-(2-(3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-1-イル)アセチル)-N-(6-ブromoピリジン-2-イル)-5-メチル-2-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

25		(1R, 3S, 5R)-2-(2-(3-アセチル-7-メチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)アセチル)-N-(6-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド
----	---	---

10

## 【 0 1 1 0 】

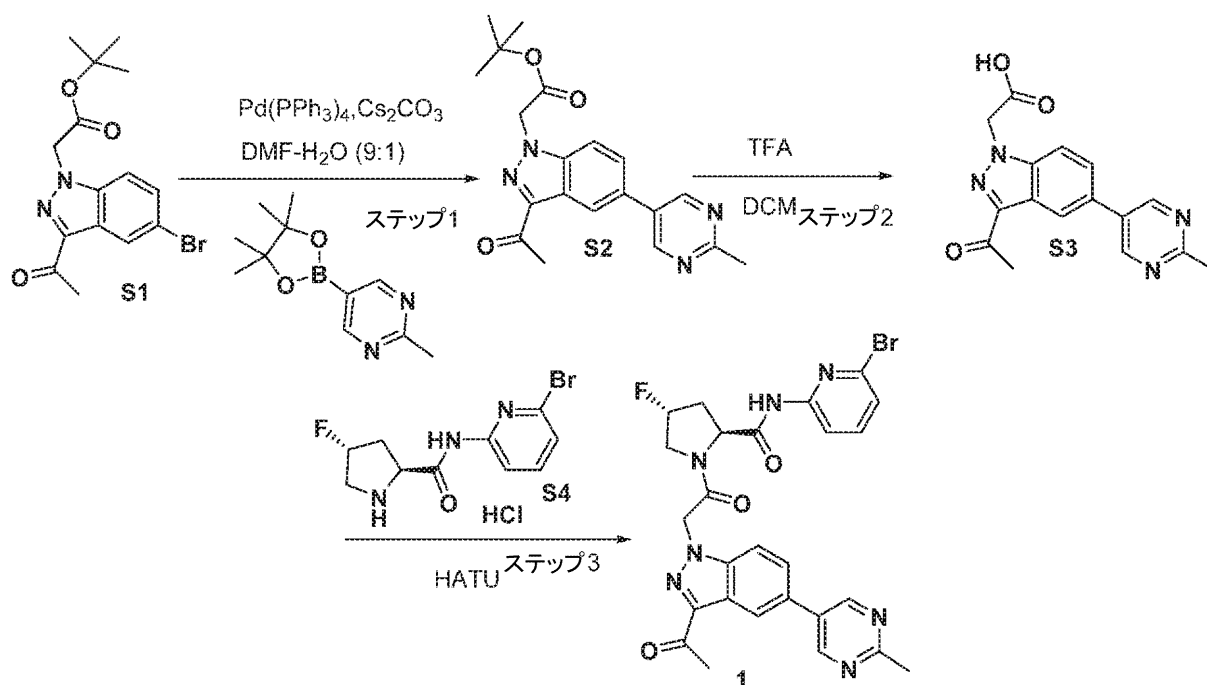
本発明において使用するための例示的fD阻害剤は、例えば、化合物1である。化合物1は、 $K_D=0.54\text{nM}$ のヒトfDに対する結合親和性及び $IC_{50}=17\text{nM}$ のB因子に対するfDの触媒活性の阻害を有する強力なD因子阻害剤である。またin vitroでAP活性を強力に阻害し、ウサギ赤血球溶血について27nMの、PNH赤血球溶血について14nMの、及びWieslabアッセイによって26nMの $IC_{50}$ を示す。

## 【 0 1 1 1 】

化合物1を作製する方法を、以下に提供する：

20

## 【 化 4 】



30

## 【 0 1 1 2 】

D因子阻害剤((2S,4R)-1-(2-(3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)アセチル)-N-(6-ブロモピリジン-2-イル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド)(化合物1)が、これまでに記載されている、参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第2015/0239895号及び同2017/0066783号を参照のこと。化合物1は、当業者に公知の方法によって合成され得る。ステップ1において、塩基の存在下でテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を使用して、t-ブチル2-(3-アセチル-5-ブロモ-1H-インダゾール-1-イル)アセテート(S1)を、2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジンにカップリングして、t-ブチル2-(3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)アセテート(S2)を提供する。ス

50

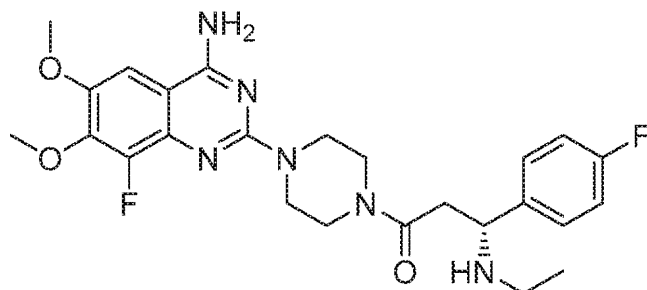
テップ2では、トリフルオロ酢酸を用いるt-ブチル2-(3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)アセテート(S2)の加水分解は、2-(3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)酢酸(S3)を提供する。ステップ3において、2-(3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)酢酸(S3)及び(2S,4R)-N-(6-プロモピリジン-2-イル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド(S4)を、HATUを使用してカップリングして、(2S,4R)-1-(2-(3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル)アセチル)-N-(6-プロモピリジン-2-イル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド(1)を提供する。

#### 【0113】

別の態様では、患者は、補体B因子(fB)阻害剤を投与される。fB阻害剤は、当技術分野で公知である。fB阻害剤の代表例として、それだけには限らないが、抗FB siRNA (Alnylam Pharmaceuticals、Cambridge、MA)、TA106(モノクローナル抗体、Alexion Pharmaceuticals、コネチカット州、ニューヘブン)、LNP023(小分子、Novartis、スイス、バーゼル)、SOMAmer(アプタマー、SomaLogic、Boulder、CO)、ピカシオマブ(bikacimab)(Novelmed Therapeutics、オハイオ州、クリーブランド)、コンプリン(complin)(Kadamら、J. Immunol. 2010年、DOI:10.409/jimmunol.10000200を参照のこと)、Ionis-FB-L<sub>Rx</sub>(リガンドがコンジュゲートされたアンチセンス薬、Ionis Pharmaceuticals、カリフォルニア州、カールスバッド)又はそれらの組合せが挙げられる。別の実施形態では、fB阻害剤は、PCT/U S17/39587に開示される薬物を含む。別の実施形態では、fB阻害剤は、米国特許出願公開第2016/0024079号(Novartis AGに帰属する)に開示される薬物を含む。一部の実施形態では、fB阻害剤は、以下である：

#### 【0114】

#### 【化5】



#### 【0115】

一部の実施形態では、fB阻害剤は、抗FB siRNAである。抗FB siRNAは、Alnylam Pharmaceuticalsによって開発された。

#### 【0116】

一部の実施形態では、fB阻害剤は、TA106である。TA106は、Alexion Pharmaceuticalsによって開発されたモノクローナル抗体である。

#### 【0117】

一部の実施形態では、fB阻害剤は、LNP023である。LNP023は、Novartisによって開発されたfBの小分子阻害剤である。LNP023及び関連阻害剤は、Maibaumら Nat. Chem. Biol. 2016年、12巻:1105~1110頁に記載されている。

#### 【0118】

一部の実施形態では、fB阻害剤は、コンプリンである。コンプリンは、Kadamら J. Immunol. 2010年184巻(12号):7116~24頁に記載されるペプチド阻害剤である。

#### 【0119】

一部の実施形態では、fB阻害剤は、Ionis-FB-L<sub>Rx</sub>である。Ionis-FB-L<sub>Rx</sub>は、Ionis Pharmaceuticalsによって開発されたリガンドがコンジュゲートされたアンチセンス薬である。

#### 【0120】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、患者は、補体H因子(fH)阻害剤を投与される。fH阻害剤は、当技術分野で公知である。一部の実施形態では、fH阻害剤は、5C6/AMY-301(Amyndas)である。一部の実施形態では、fH阻害剤は、5C6/コンボソルビン(composorbin)(Amyndas)である。

【0121】

別の態様では、患者は、補体成分3(C3)阻害剤を投与される。C3阻害剤は、当技術分野で公知である。一部の実施形態では、C3阻害剤は、コンボスタチン及び/又はコンボスタチン類似体である。コンボスタチン及びコンボスタチン類似体は、公知であり、C3の有効な阻害剤であることがわかっている、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第9,056,076号、同8,168,584号、同9,421,240号、同9,291,622号、同8,580,735号、同9,371,365号、同9,169,307号、同8,946,145号、同7,989,589号、同7,888,323号、同6,319,897号及び米国特許出願公開第2016/0060297号、同2016/0015810号、同2016/0215022号、同2016/0215020号、同2016/0194359号、同2014/0371133号、同2014/0323407号、同2014/0050739号、同2013/0324482号及び同2015/0158915号を参照のこと。一部の実施形態では、C3阻害剤は、コンボスタチン類似体である。一部の実施形態では、コンボスタチン類似体は、4(1MeW)/APL-1である。別の実施形態では、コンボスタチン類似体は、Cp40/AMY-101である。さらに別の実施形態では、コンボスタチン類似体は、PEG-Cp40である。さらに別の実施形態では、コンボスタチン類似体は、4(1MeW)POT-4である。4(1MeW)POT-4は、Potentialによって開発された。さらに別の実施形態では、コンボスタチン類似体は、AMY-201である。AMY-201は、Amyndas Pharmaceuticalsによって開発された。

10

20

【0122】

一部の実施形態では、C3阻害剤は、H17(モノクローナル抗体、EluSys Therapeutics、ニュージャージー州、パインブルック)、ミロコセプト(mirococept)(CR1ベースのタンパク質)、sCR1(CR1ベースのタンパク質、Celldex、ニュージャージー州、ハンプトン)、TT32(CR-1ベースのタンパク質、Alexion Pharmaceuticals、コネチカット州、ニューヘブーン)、HC-1496(組換えペプチド)、CB2782(酵素、Catalyst Biosciences、カリフォルニア州、サウスサンフランシスコ)、APL-2(ペグ化合成環状ペプチド、Apellis Pharmaceuticals、ケンタッキー州、クレストウッド)又はそれらの組合せから選択される。

【0123】

一部の実施形態では、C3阻害剤は、H17である。H17は、EluSys Therapeuticsによって開発中のヒトモノクローナル抗体である。H17は、参照により本明細書に組み込まれるP

30

。

【0124】

一部の実施形態では、C3阻害剤は、ミロコセプトである。ミロコセプトは、Inflazyme Pharmaceuticalsによって開発されたCR1ベースのタンパク質である。

【0125】

一部の実施形態では、C3阻害剤は、sCR1である。sCR1は、Celldexによって開発されたCR1タンパク質の可溶性形態である。

【0126】

一部の実施形態では、C3阻害剤は、TT32である。TT32は、Alexion Pharmaceuticalsによって開発されたCR-1ベースのタンパク質である。

40

【0127】

一部の実施形態では、C3阻害剤は、HC-1496である。HC-1496は、InCodeによって開発された組換えペプチドである。

【0128】

一部の実施形態では、C3阻害剤は、CB2782である。CB2782は、Catalyst Biosciencesによって開発されたヒト膜型セリンプロテアーゼ1(MTSP-1)に由来する新規プロテアーゼである。

【0129】

一部の実施形態では、C3阻害剤は、APL-2である。APL-2は、Apellis Pharmaceuticals

50

によって開発されたAPL-1のペグ化(PEG付加)バージョンである。

【0130】

別の態様では、患者は、C3転換酵素阻害剤を投与される。C3転換酵素阻害剤は、当技術分野で公知である。一部の実施形態では、C3転換酵素阻害剤は、CRIg/CFHである。一部の実施形態では、C3転換酵素阻害剤は、Mini-CFH(Amyndas)である。一部の実施形態では、C3転換酵素阻害剤は、TT30(CR2/CFH)(Alexion Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C3転換酵素阻害剤は、rFH(Optherion)である。

【0131】

別の態様では、患者は、C3b阻害剤を投与される。C3b阻害剤は、当技術分野で公知である。一部のC3阻害剤はまた、C3bの阻害剤、例えば、上記のAPL-2(Apellis)、4(1MeW)POT-4(Potential)、PEG-Cp40(Amyndas)及びH17(EluSys Therapeutics)である。一部の実施形態では、C3b阻害剤は、ALXN1102/ALXN1103(TT30)(Alexion Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C3b阻害剤は、rFH(Optherion)である。

【0132】

一部の態様では、AP阻害剤は、Bb阻害剤である。一部の実施形態では、Bb阻害剤は、Bbに対するモノクローナル抗体である。

【0133】

C5阻害剤

本発明の一部の態様では、患者は、C5阻害剤を現在又はこれまでに投与されている。C5阻害剤は、当技術分野で公知である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、C5を標的とするモノクローナル抗体である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、エクリズマブ(Soliris(商標)Alexion Pharmaceuticals、コネチカット州、ニューヘブン、例えば、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第9,352,035号を参照のこと)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ラブリズマブCwvz(Ultomiris(商標)Alexion Pharmaceuticals、コネチカット州、ニューヘブン、例えば、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第9,371,377号、同9,079,949号及び同9,663,574号を参照のこと)である。

【0134】

一部の実施形態では、C5阻害剤は、それだけには限らないが、組換えヒトミニボディ、例えば、Mubodina(登録商標)(モノクローナル抗体、Adienne Pharma and Biotech、イタリア、ベルガモ、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第7,999,081号を参照のこと)、コパーシン(coversin)(小動物タンパク質、Volution Immuno-pharmaceuticals、スイス、ジュネーヴ、例えば、参照により本明細書に組み込まれるPenabadら Lupus、2012年、23巻(12号):1324~6頁を参照のこと)、LFG316(モノクローナル抗体、Novartis、スイス、バーゼル及びMorphosys、ドイツ、プラネック、各々参照により本明細書に組み込まれる米国特許第8,241,628号及び同8,883,158号を参照のこと)、ARC-1905(ペグ化RNAアプタマー、Iveric Bio、ニュージャージー州、プリンストン及びニューヨーク州、ニューヨーク、各々参照により本明細書に組み込まれるKeefeら、Nature Reviews Drug Discovery、9巻、537~550頁を参照のこと)、RA101348及びRA101495(大環状ペプチド、Ra Pharmaceuticals、マサチューセッツ州、ケンブリッジ)、SOBI002(アフィボディ、Swedish Orphan Biovitrum、スウェーデン、ストックホルム)、ALN-CC5(Si-RNA、Alynham Pharmaceuticals、マサチューセッツ州、ケンブリッジ)、ARC1005(アプタマー、Novo Nordisk、デンマーク、パウスベア)、SOMAmer(アプタマー、SomaLogic、コロラド州、ボールダー)、SSL7(細菌タンパク質毒素、例えば、参照により本明細書に組み込まれるLaursenら Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.、107巻(8号):3681~6頁を参照のこと)、MEDI7814(モノクローナル抗体、MedImmune、ミッドランド州、ゲイザースバーグ)、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸誘導体(Aurin Biotech、プリティッシュコロンビア州、バンクーバー、参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第2013/003592号を参照のこと)、RG6107(抗C5 リサイクリング抗体、Roche Pharmaceuticals、スイス、バーゼル)、ALXN1210及びALXN5500(モノクローナル抗体、Alexion Pharmaceuticals、コネチカット州、ニューヘブン)、TT30(融合タンパク質、Alexion Pharmaceuticals、コネチカット州、ニュー

10

20

30

40

50



ヘブン)、REGN3918(モノクローナル抗体、Regeneron、ニューヨーク州、タリータウン)、ABP959(エクリズマブバイオシミラー、Amgen、カリフォルニア州、サウザンドオークス)又はそれらの組合せであり得る。

【0135】

一部の実施形態では、C5阻害剤は、組換えヒトミニボディ、例えば、Mubodina(登録商標)である。Mubodina(登録商標)は、Adienne Pharma and Biotechによって開発された完全ヒト組換え抗体C5である。Mubodina(登録商標)は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第7,999,081号に記載されている。

【0136】

一部の実施形態では、C5阻害剤は、コパーシンである。コパーシンは、Akari Therapeuticsによって組換えタンパク質として現在開発されているオルニトドロス・モウバタ(Ornithodoros moubata)マダニの唾液において発見されたタンパク質に由来する組換えタンパク質である。コパーシンは、参照により本明細書に組み込まれるPenabadら Lupus 2012年、23巻(12号):1324~6頁に記載されている。

【0137】

一部の実施形態では、C5阻害剤は、テシドルマブ(Tesidolumab)/LFG316である。テシドルマブは、Novartis及びMorphosysによって開発されたモノクローナル抗体である。テシドルマブは、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第8,241,628号及び同8,883,158号に記載されている。

【0138】

一部の実施形態では、C5阻害剤は、ARC-1905である。ARC-1905は、Iveric Bioによって開発されたペグ化RNAアプタマーである。ARC-1905は、参照により本明細書に組み込まれるKeefeら Nature Reviews Drug Discovery、9巻:537~550頁に記載されている。

【0139】

一部の実施形態では、C5阻害剤は、RA101348である。RA101348は、Ra Pharmaceuticalsによって開発された大環状ペプチドである。

【0140】

一部の実施形態では、C5阻害剤は、RA101495である。RA101495は、Ra Pharmaceuticalsによって開発された大環状ペプチドである。

【0141】

一部の実施形態では、C5阻害剤は、SOBI002である。SOBI002は、Swedish Orphan Biovitrumによって開発されたアフィボディである。

【0142】

一部の実施形態では、C5阻害剤は、ARC1005である。ARC1005は、Novo Nordiskによって開発されたアプタマーである。

【0143】

一部の実施形態では、C5阻害剤は、C5のSOMAmerである。SOMAmerは、SomaLogicによって開発されたアプタマーである。

【0144】

一部の実施形態では、C5阻害剤は、SSL7である。SSL7は、参照により本明細書に組み込まれるLaursenら Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.、107巻(8号):3681~6頁に記載された細菌タンパク質毒素である。

【0145】

一部の実施形態では、C5阻害剤は、MEDI7814である。MEDI7814は、MedImmuneによって開発されたモノクローナル抗体である。

【0146】

一部の実施形態では、C5阻害剤は、アウリントリカルボン酸である。別の実施形態では、C5阻害剤は、アウリントリカルボン酸誘導体である。これらのアウリン誘導体は、Aurin Biotechによって開発され、参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第2013/003592号にさらに記載されている。

10

20

30

40

50

## 【0147】

一部の実施形態では、C5阻害剤は、RG6107/SKY59である。RG6107/SKY59は、Roche Pharmaceuticalsによって開発された抗C5リサイクリング抗体である。

## 【0148】

一部の実施形態では、C5阻害剤は、ALXN5500である。ALXN5500は、Alexion Pharmaceuticalsによって開発されたモノクローナル抗体である。

## 【0149】

一部の実施形態では、C5阻害剤は、TT30である。TT30は、Alexion Pharmaceuticalsによって開発された融合タンパク質である。

## 【0150】

一部の実施形態では、C5阻害剤は、ABP959である。ABP959は、Amgenによって開発されたエクリズマブバイオシミラーモノクローナル抗体である。

## 【0151】

一部の実施形態では、C5阻害剤は、抗C5 siRNAである。抗C5 siRNAは、Alnylam Pharmaceuticalsによって開発された。

## 【0152】

一部の実施形態では、C5阻害剤は、Erdigna(登録商標)である。Erdigna(登録商標)は、Adienne Pharmaによって開発された抗体である。

## 【0153】

一部の実施形態では、C5阻害剤は、アバシンカプトドペゴール(avacincaptad pegol)/Zimura(登録商標)である。アバシンカプトドペゴールは、Iveric Bioによってアブタマー開発中である。

## 【0154】

一部の実施形態では、C5阻害剤は、SOBI005である。SOBI005は、Swedish Orphan Biovitrumによって開発中のタンパク質である。

## 【0155】

一部の実施形態では、C5阻害剤は、ISU305である。ISU305は、ISU ABXISによって開発されたモノクローナル抗体である。

## 【0156】

一部の実施形態では、C5阻害剤は、REGN3918である。REGN3918は、Regeneronによって開発されたモノクローナル抗体である。

## 【0157】

処置の方法

一部の実施形態では、疑わしいAP経路関連腎症に罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBaのレベルを分析すること、対象のBa尿レベルを、AP経路関連腎症を有さない個体に由来するBa尿レベルの範囲(「正常Ba範囲」)と比較すること、及び対象のBa尿レベルが、正常Ba範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

## 【0158】

一部の実施形態では、疑わしいC3GNに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBaのレベルを分析すること、対象のBa尿レベルをC3GNを有さない個体に由来するBa尿レベルの範囲(「正常Ba範囲」)と比較すること、及び対象のBa尿レベルが正常Ba範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

10

20

30

40

50

## 【0159】

一部の実施形態では、疑わしいDDDに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBaのレベルを分析すること、対象のBa尿レベルを、DDDを有さない個体に由来するBa尿レベルの範囲(「正常Ba範囲」)と比較すること、及び対象のBa尿レベルが正常Ba範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

## 【0160】

一部の実施形態では、疑わしいIC-MPGNに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBaのレベルを分析すること、対象のBa尿レベルを、IC-MPGNを有さない個体に由来するBa尿レベルの範囲(「正常Ba範囲」)と比較すること、及び対象のBa尿レベルが正常Ba範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

10

## 【0161】

一部の実施形態では、疑わしいAP経路関連腎症に罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のsC5b-9のレベルを分析すること、対象のsC5b-9尿レベルを、AP経路関連腎症を有さない個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「正常sC5b-9範囲」)と比較すること、及び対象のsC5b-9尿レベルが正常sC5b-9範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

20

## 【0162】

一部の実施形態では、疑わしいC3GNに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のsC5b-9のレベルを分析すること、対象のsC5b-9尿レベルを、C3GNを有さない個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「正常sC5b-9範囲」)と比較すること、及び対象のsC5b-9尿レベルが正常sC5b-9範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

30

## 【0163】

一部の実施形態では、疑わしいDDDに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のsC5b-9のレベルを分析すること、対象のsC5b-9尿レベルを、DDDを有さない個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「正常sC5b-9範囲」)と比較すること、及び対象のsC5b-9尿レベルが正常sC5b-9範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

40

## 【0164】

一部の実施形態では、疑わしいIC-MPGNに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のsC5b-9のレベルを分析すること、対象のsC5b-9尿レベルを、IC-MPGNを有さない個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「正常sC5b-9範囲」)と比較すること、及び対象のsC5b-9尿レベルが正常sC5b-9範囲よりも大きい場合に

50

、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

【0165】

一部の実施形態では、疑わしいAP経路関連腎症に罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のC3cのレベルを分析すること、対象のC3c尿レベルを、AP経路関連腎症を有さない個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「正常C3c範囲」)と比較すること、及び対象のC3c尿レベルが正常C3c範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤、例えば、化合物1又はその医薬上許容される塩を投与することを含む方法が提供される。

10

【0166】

一部の実施形態では、疑わしいC3GNに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のC3cのレベルを分析すること、対象のC3c尿レベルを、C3GNを有さない個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「正常C3c範囲」)と比較すること、及び対象のC3c尿レベルが正常C3c範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤、例えば、化合物1又はその医薬上許容される塩を投与することを含む方法が提供される。

【0167】

一部の実施形態では、疑わしいDDDに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のC3cのレベルを分析すること、対象のC3c尿レベルを、DDDを有さない個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「正常C3c範囲」)と比較すること、及び対象のC3c尿レベルが正常C3c範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤、例えば、化合物1又はその医薬上許容される塩を投与することを含む方法が提供される。

20

【0168】

一部の実施形態では、疑わしいIC-MPGNに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のC3cのレベルを分析すること、対象のC3c尿レベルを、IC-MPGNを有さない個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「正常C3c範囲」)と比較すること、及び対象のC3c尿レベルが正常C3c範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤、例えば、化合物1又はその医薬上許容される塩を投与することを含む方法が提供される。

30

【0169】

一部の実施形態では、疑わしいAP経路関連腎症に罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBa及びsC5b-9のレベルを分析すること、対象のBa及びsC5b-9尿レベルを、AP経路関連腎症を有さない個体に由来するBa尿レベルの範囲(「正常Ba範囲」)及びAP経路関連腎症を有さない個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「正常sC5b-9範囲」)と比較すること、並びに対象のBa尿レベルが正常Ba範囲よりも大きい場合に、及び/又は対象のSC5b-9尿レベルが正常sC5b-9範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

40

【0170】

一部の実施形態では、疑わしいC3GNに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBa及びsC5b-9のレベルを分析すること、対象のBa及びsC5b-9尿レベルを、C3GNを有さない個体に由来するBa尿レベルの範囲(「正常Ba範囲」)及びC3GNを有さない個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「正常sC5b-9範囲」)と比較すること、並びに対象のBa尿レベルが正常Ba範囲よりも大きい場合に、及び/又は対象のSC5b-9尿レベルが正常sC5b-9範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される

50

塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

【0171】

一部の実施形態では、疑わしいDDDに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBa及びsC5b-9のレベルを分析すること、対象のBa及びsC5b-9尿レベルを、DDDを有さない個体に由来するBa尿レベルの範囲(「正常Ba範囲」)及びDDDを有さない個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「正常sC5b-9範囲」)と比較すること、並びに対象のBa尿レベルが正常Ba範囲よりも大きい場合に、及び/又は対象のSC5b-9尿レベルが正常sC5b-9範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

10

【0172】

一部の実施形態では、疑わしいIC-MPGNに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBa及びsC5b-9のレベルを分析すること、対象のBa及びsC5b-9尿レベルを、IC-MPGNを有さない個体に由来するBa尿レベルの範囲(「正常Ba範囲」)及びIC-MPGNを有さない個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「正常sC5b-9範囲」)と比較すること、並びに対象のBa尿レベルが正常Ba範囲よりも大きい場合に、及び/又は対象のSC5b-9尿レベルが正常sC5b-9範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

20

【0173】

一部の実施形態では、疑わしいAP経路関連腎症に罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBa及びC3cのレベルを分析すること、対象のBa及びC3c尿レベルを、AP経路関連腎症を有さない個体に由来するBa尿レベルの範囲(「正常Ba範囲」)及びAP経路関連腎症を有さない個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「正常C3c範囲」)と比較すること、並びに対象のBa尿レベルが正常Ba範囲よりも大きい場合に、及び/又は対象のC3c尿レベルが正常C3c範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

30

【0174】

一部の実施形態では、疑わしいC3GNに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBa及びC3cのレベルを分析すること、対象のBa及びC3c尿レベルを、C3GNを有さない個体に由来するBa尿レベルの範囲(「正常Ba範囲」)及びC3GNを有さない個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「正常C3c範囲」)と比較すること、並びに対象のBa尿レベルが正常Ba範囲よりも大きい場合に、及び/又は対象のC3c尿レベルが正常C3c範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

40

【0175】

一部の実施形態では、疑わしいDDDに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBa及びC3cのレベルを分析すること、対象のBa及びC3c尿レベルを、DDDを有さない個体に由来するBa尿レベルの範囲(「正常Ba範囲」)及びDDDを有さない個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「正常C3c範囲」)と比較すること、並

50

びに対象のBa尿レベルが正常Ba範囲よりも大きい場合に、及び/又は対象のC3c尿レベルが正常C3c範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

【0176】

一部の実施形態では、疑わしいIC-MPGNに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBa及びC3cのレベルを分析すること、対象のBa及びC3c尿レベルを、IC-MPGNを有さない個体に由来するBa尿レベルの範囲(「正常Ba範囲」)及びIC-MPGNを有さない個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「正常C3c範囲」)と比較すること、並びに対象のBa尿レベルが正常Ba範囲よりも大きい場合に、及び/又は対象のC3c尿レベルが正常C3c範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である

10

【0177】

一部の実施形態では、疑わしいAP経路関連腎症に罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のsC5b-9及びC3cのレベルを分析すること、対象のsC5b-9及びC3c尿レベルを、AP経路関連腎症を有さない個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「正常sC5b-9範囲」)及びAP経路関連腎症を有さない個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「正常C3c範囲」)と比較すること、並びに対象のsC5b-9尿レベルが正常sC5b-9範囲よりも大きい場合に、及び/又は対象のC3c尿レベルが正常C3c範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

20

【0178】

一部の実施形態では、疑わしいC3GNに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のsC5b-9及びC3cのレベルを分析すること、対象のsC5b-9及びC3c尿レベルを、C3GNを有さない個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「正常sC5b-9範囲」)及びC3GNを有さない個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「正常C3c範囲」)と比較すること、並びに対象のsC5b-9尿レベルが正常sC5b-9範囲よりも大きい場合に、及び/又は対象のC3c尿レベルが正常C3c範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

30

【0179】

一部の実施形態では、疑わしいDDDに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のsC5b-9及びC3cのレベルを分析すること、対象のsC5b-9及びC3c尿レベルを、DDDを有さない個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「正常sC5b-9範囲」)及びDDDを有さない個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「正常C3c範囲」)と比較すること、並びに対象のsC5b-9尿レベルが正常sC5b-9範囲よりも大きい場合に、及び/又は対象のC3c尿レベルが正常C3c範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

40

【0180】

一部の実施形態では、疑わしいIC-MPGNに罹患しているヒト対象の標的化された選択及

50

び処置のための方法であって、対象の尿中のsC5b-9及びC3cのレベルを分析すること、対象のsC5b-9及びC3c尿レベルを、IC-MPGNを有さない個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「正常sC5b-9範囲」)及びIC-MPGNを有さない個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「正常C3c範囲」)と比較すること、並びに対象のsC5b-9尿レベルが正常sC5b-9範囲よりも大きい場合に、及び/又は対象のC3c尿レベルが正常C3c範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

#### 【0181】

一部の実施形態では、疑わしいAP経路関連腎症に罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBa、sC5b-9及びC3cのレベルを分析すること、対象のBa、sC5b-9及びC3c尿レベルを、AP経路関連腎症を有さない個体に由来するBa尿レベルの範囲(「正常Ba範囲」)、AP経路関連腎症を有さない個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「正常sC5b-9範囲」)及びAP経路関連腎症を有さない個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「正常C3c範囲」)と比較すること、並びに対象のBa尿レベルが正常Ba範囲よりも大きい場合に、対象のsC5b-9尿レベルが正常sC5b-9範囲よりも大きい場合に、及び/又は対象のC3c尿レベルが正常C3c範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

#### 【0182】

一部の実施形態では、疑わしいC3GNに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBa、sC5b-9及びC3cのレベルを分析すること、対象のBa、sC5b-9及びC3c尿レベルを、C3GNを有さない個体に由来するBa尿レベルの範囲(「正常Ba範囲」)、C3GNを有さない個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「正常sC5b-9範囲」)及びC3GNを有さない個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「正常C3c範囲」)と比較すること、並びに対象のBa尿レベルが正常Ba範囲よりも大きい場合に、対象のsC5b-9尿レベルが正常sC5b-9範囲よりも大きい場合に、及び/又は対象のC3c尿レベルが正常C3c範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

#### 【0183】

一部の実施形態では、疑わしいDDDに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBa、sC5b-9及びC3c尿レベルを分析すること、対象のBa、sC5b-9及びC3c尿レベルを、DDDを有さない個体に由来するBa尿レベルの範囲(「正常Ba範囲」)、DDDを有さない個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「正常sC5b-9範囲」)及びDDDを有さない個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「正常C3c範囲」)と比較すること、並びに対象のBa尿レベルが正常Ba範囲よりも大きい場合に、対象のsC5b-9尿レベルが正常sC5b-9範囲よりも大きい場合に、及び/又は対象のC3c尿レベルが正常C3c範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

#### 【0184】

一部の実施形態では、疑わしいIC-MPGNに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBa、sC5b-9及びC3cのレベルを分析すること、対象のBa、sC5b-9及びC3c尿レベルを、IC-MPGNを有さない個体に由来するBa尿レベルの

範囲(「正常Ba範囲」)、IC-MPGNを有さない個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「正常sC5b-9範囲」)及びIC-MPGNを有さない個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「正常C3c範囲」)と比較すること、並びに対象のBa尿レベルが正常Ba範囲よりも大きい場合に、対象のsC5b-9尿レベルが正常sC5b-9範囲よりも大きい場合に、及び/又は対象のC3c尿レベルが正常C3c範囲よりも大きい場合に、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

#### 【0185】

上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも2倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも3倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも4倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも5倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも6倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも7倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも8倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも9倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも10倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも100倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも200倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも300倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも400倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも500倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも500倍を超えて高い。

#### 【0186】

上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のsC5b-9尿レベルは、正常sC5b-9範囲の上限よりも少なくとも2倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のsC5b-9尿レベルは、正常sC5b-9範囲の上限よりも少なくとも3倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のsC5b-9尿レベルは、正常sC5b-9範囲の上限よりも少なくとも4倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のsC5b-9尿レベルは、正常sC5b-9範囲の上限よりも少なくとも5倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のsC5b-9尿レベルは、正常sC5b-9範囲の上限よりも少なくとも6倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のsC5b-9尿レベルは、正常sC5b-9範囲の上限よりも少なくとも7倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のsC5b-9尿レベルは、正常sC5b-9範囲の上限よりも少なくとも8倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のsC5b-9尿レベルは、正常sC5b-9範囲の上限よりも少なくとも9倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のsC5b-9尿レベルは、正常sC5b-9範囲の上限よりも少なくとも10倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のsC5b-9尿レベルは、正常sC5b-9範囲の上限よりも少なくとも100倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のsC5b-9尿レベルは、正常sC5b-9範囲の上限よりも少なくとも200倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のsC5b-9尿レベルは、正常sC5b-9範囲の上限よりも少なくとも300倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のsC5b-9尿レベルは、正常sC5b-9範囲の上限よりも少なくとも400倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のsC5b-9尿レベルは、正常sC5b-9範囲の上限よりも少なくとも500倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のsC5b-9尿



レベルは、正常sC5b-9範囲の上限よりも500倍を超えて高い。

【0187】

上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のC3c尿レベルは、正常C3c範囲の上限よりも少なくとも2倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のC3c尿レベルは、正常C3c範囲の上限よりも少なくとも3倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のC3c尿レベルは、正常C3c範囲の上限よりも少なくとも4倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のC3c尿レベルは、正常C3c範囲の上限よりも少なくとも5倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のC3c尿レベルは、正常C3c範囲の上限よりも少なくとも6倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のC3c尿レベルは、正常C3c範囲の上限よりも少なくとも7倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のC3c尿レベルは、正常C3c範囲の上限よりも少なくとも8倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のC3c尿レベルは、正常C3c範囲の上限よりも少なくとも9倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のC3c尿レベルは、正常C3c範囲の上限よりも少なくとも10倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のC3c尿レベルは、正常C3c範囲の上限よりも少なくとも100倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のC3c尿レベルは、正常C3c範囲の上限よりも少なくとも200倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のC3c尿レベルは、正常C3c範囲の上限よりも少なくとも300倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のC3c尿レベルは、正常C3c範囲の上限よりも少なくとも400倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のC3c尿レベルは、正常C3c範囲の上限よりも少なくとも500倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のC3c尿レベルは、正常C3c範囲の上限よりも500倍を超えて高い。

10

20

【0188】

一部の実施形態では、疑わしいAP関連腎症に罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBaのレベルを分析すること、対象のBa尿レベルを、AP関連腎症を有する個体に由来するBa尿レベルの範囲(「異常Ba範囲」)と比較すること、及び対象のBa尿レベルが異常Ba範囲内に入る場合には、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

30

【0189】

一部の実施形態では、疑わしいC3GNに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBaのレベルを分析すること、対象のBa尿レベルを、C3GNを有する個体に由来するBa尿レベルの範囲(「C3GN Ba範囲」)と比較すること、及び対象のBa尿レベルがC3GN Ba範囲内に入る場合には、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

40

【0190】

一部の実施形態では、疑わしいDDDに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBaのレベルを分析すること、対象のBa尿レベルを、DDDを有する個体に由来するBa尿レベルの範囲(「DDD Ba範囲」)と比較すること、及び対象のBa尿レベルがDDD Ba範囲内に入る場合には、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

【0191】

50

一部の実施形態では、疑わしいIC-MPGNに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBaのレベルを分析すること、対象のBa尿レベルを、IC-MPGNを有する個体に由来するBa尿レベルの範囲(「IC-MPGN Ba範囲」)と比較すること、及び対象のBa尿レベルがIC-MPGN Ba範囲内に入る場合には、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

【0192】

一部の実施形態では、疑わしいAP関連腎症に罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のC3cのレベルを分析すること、対象のC3c尿レベルを、AP関連腎症を有する個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「異常C3c範囲」)と比較すること、及び対象のC3c尿レベルが異常C3c範囲内に入る場合には、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

10

【0193】

一部の実施形態では、疑わしいC3GNに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のC3cのレベルを分析すること、対象のC3c尿レベルを、C3GNを有する個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「C3GN C3c範囲」)と比較すること、及び対象のC3c尿レベルがC3GN C3c範囲内に入る場合には、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

20

【0194】

一部の実施形態では、疑わしいDDDに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のC3cのレベルを分析すること、対象のC3c尿レベルを、DDDを有する個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「DDD C3c範囲」)と比較すること、及び対象のC3c尿レベルがDDD C3c範囲内に入る場合には、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

30

【0195】

一部の実施形態では、疑わしいIC-MPGNに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のC3cのレベルを分析すること、対象のC3c尿レベルを、IC-MPGNを有する個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「IC-MPGN C3c範囲」)と比較すること、及び対象のC3c尿レベルが、IC-MPGN C3c範囲内に入る場合には、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

40

【0196】

一部の実施形態では、疑わしいAP関連腎症に罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBa及びsC5b-9のレベルを分析すること、対象のBa尿レベルを、AP関連腎症を有する個体に由来するBa尿レベルの範囲(「異常Ba範囲」)と、及び対象のsC5b-9尿レベルを、AP関連腎症を有する個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「異常sC5b-9範囲」)と比較すること、並びに対象のBa尿レベルが異常Ba範囲内

50

に入る、及び/又は対象のsC5b-9尿レベルが異常sC5b-9範囲内に入る場合には、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

【0197】

一部の実施形態では、疑わしいC3GNに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBa及びsC5b-9のレベルを分析すること、対象のBa尿レベルを、C3GNを有する個体に由来するBa尿レベルの範囲(「C3GN Ba範囲」)と、及び対象のsC5b-9尿レベルを、C3GNを有する個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「C3GN sC5b-9範囲」)と比較すること、並びに対象のBa尿レベルがC3GN Ba範囲内に入る、及び/又は対象のsC5b-9尿レベルがC3GN sC5b-9範囲内に入る場合には、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

【0198】

一部の実施形態では、疑わしいDDDに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBa及びsC5b-9のレベルを分析すること、対象のBa尿レベルを、DDDを有する個体に由来するBa尿レベルの範囲(「DDD Ba範囲」)と、及び対象のsC5b-9尿レベルを、DDDを有する個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「DDD sC5b-9範囲」)と比較すること、並びに対象のBa尿レベルがDDD Ba範囲内に入る、及び/又は対象のsC5b-9尿レベルがDDD sC5b-9範囲内に入る場合には、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

【0199】

一部の実施形態では、疑わしいIC-MPGNに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBa及びsC5b-9のレベルを分析すること、対象のBa尿レベルを、IC-MPGNを有する個体に由来するBa尿レベルの範囲(「IC-MPGN Ba範囲」)と、及び対象のsC5b-9尿レベルを、IC-MPGNを有する個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「IC-MPGN sC5b-9範囲」)と比較すること、並びに対象のBa尿レベルがIC-MPGN Ba範囲内に入る、及び/又は対象のsC5b-9尿レベルがIC-MPGN sC5b-9範囲内に入る場合には、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

【0200】

一部の実施形態では、疑わしいAP関連腎症に罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBa及びC3cのレベルを分析すること、対象のBa尿レベルを、AP関連腎症を有する個体に由来するBa尿レベルの範囲(「異常Ba範囲」)と、及び対象のC3c尿レベルを、AP関連腎症を有する個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「異常C3c範囲」)と比較すること、並びに対象のBa尿レベルが異常Ba範囲内に入る、及び/又は対象のC3c尿レベルが異常C3c範囲内に入る場合には、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

【0201】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、疑わしいC3GNに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBa及びC3cのレベルを分析すること、対象のBa尿レベルを、C3GNを有する個体に由来するBa尿レベルの範囲(「C3GN Ba範囲」)と、及び対象のC3c尿レベルを、C3GNを有する個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「C3GN C3c範囲」)と比較すること、並びに対象のBa尿レベルがC3GN Ba範囲内に入る、及び/又は対象のC3c尿レベルがC3GN C3c範囲内に入る場合には、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

10

#### 【0202】

一部の実施形態では、疑わしいDDDに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBa及びC3cのレベルを分析すること、対象のBa尿レベルを、DDDを有する個体に由来するBa尿レベルの範囲(「DDD Ba範囲」)と、及び対象のC3c尿レベルを、DDDを有する個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「DDD C3c範囲」)と比較すること、対象のBa尿レベルがDDD Ba範囲内に入る、及び/又は対象のC3c尿レベルがDDD C3c範囲内に入る場合には、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

20

#### 【0203】

一部の実施形態では、疑わしいIC-MPGNに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBa及びC3cのレベルを分析すること、対象のBa尿レベルを、IC-MPGNを有する個体に由来するBa尿レベルの範囲(「IC-MPGN Ba範囲」)と、及び対象のC3c尿レベルを、IC-MPGNを有する個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「IC-MPGN C3c範囲」)と比較すること、並びに対象のBa尿レベルがIC-MPGN Ba範囲内に入る、及び/又は対象のC3c尿レベルがIC-MPGN C3c範囲内に入る場合には、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

30

#### 【0204】

一部の実施形態では、疑わしいAP関連腎症に罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のsC5b-9及びC3cのレベルを分析すること、対象のsC5b-9尿レベルを、AP関連腎症を有する個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「異常sC5b-9範囲」)と、及び対象のC3c尿レベルを、AP関連腎症を有する個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「異常C3c範囲」)と比較すること、並びに対象のsC5b-9尿レベルが異常sC5b-9範囲内に入る、及び/又は対象のC3c尿レベルが異常C3c範囲内に入る場合には、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

40

#### 【0205】

一部の実施形態では、疑わしいC3GNに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のsC5b-9及びC3cのレベルを分析すること、対象のsC5b-9尿レベルを、C3GNを有する個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「C3GN sC5b-9範囲」)と、及び対象のC3c尿レベルを、C3GNを有する個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「C3GN C3c範囲」)と比較すること、並びに対象のsC5b-9尿レベルが、C3GN sC5b-9範囲内に入る、及び/又は対象のC3c尿レベルが、C3GN C3c範囲内に入る場合に、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD

50

阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

【0206】

一部の実施形態では、疑わしいDDDに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のsC5b-9及びC3cのレベルを分析すること、対象のsC5b-9尿レベルを、DDDを有する個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「DDD sC5b-9範囲」)と、及び対象のC3c尿レベルを、DDDを有する個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「DDD C3c範囲」)と比較すること、並びに対象のsC5b-9尿レベルが、DDD sC5b-9範囲内に入る、及び/又は対象のC3c尿レベルが、DDD C3c範囲内に入る場合には、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

10

【0207】

一部の実施形態では、疑わしいIC-MPGNに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のsC5b-9及びC3cのレベルを分析すること、対象のsC5b-9尿レベルを、IC-MPGNを有する個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「IC-MPGN sC5b-9範囲」)と、及び対象のC3c尿レベルを、IC-MPGNを有する個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「IC-MPGN C3c範囲」)と比較すること、並びに対象のsC5b-9尿レベルが、IC-MPGN sC5b-9範囲内に入る、及び/又は対象のC3c尿レベルが、IC-MPGN C3c範囲内に入る場合には、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

20

【0208】

一部の実施形態では、疑わしいAP関連腎症に罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBa、sC5b-9及びC3cのレベルを分析すること、対象のBa尿レベルを、AP関連腎症を有する個体に由来するBa尿レベルの範囲(「異常Ba範囲」)と、対象のsC5b-9尿レベルを、AP関連腎症を有する個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「異常sC5b-9範囲」)と、及び対象のC3c尿レベルを、AP関連腎症を有する個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「異常C3c範囲」)と比較すること、並びに対象のBa尿レベルが異常Ba範囲内に入る、対象のsC5b-9尿レベルが異常sC5b-9範囲内に入る、及び/又は対象のC3c尿レベルが異常C3c範囲内に入る場合には、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

30

【0209】

一部の実施形態では、疑わしいC3GNに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBa、sC5b-9及びC3cのレベルを分析すること、対象のBa尿レベルを、C3GNを有する個体に由来するBa尿レベルの範囲(「C3GN Ba範囲」)と、対象のsC5b-9尿レベルを、C3GNを有する個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「C3GN sC5b-9範囲」)と、及び対象のC3c尿レベルを、C3GNを有する個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「C3GN C3c範囲」)と比較すること、並びに対象のBa尿レベルがC3GN Ba範囲内に入る、対象のsC5b-9尿レベルがC3GN sC5b-9範囲内に入る、及び/又は対象のC3c尿レベルがC3GN C3c範囲内に入る場合には、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

40

50

## 【0210】

一部の実施形態では、疑わしいDDDに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBa、sC5b-9及びC3cのレベルを分析すること、対象のBa尿レベルを、DDDを有する個体に由来するBa尿レベルの範囲(「DDD Ba範囲」)と、対象のsC5b-9尿レベルを、DDDを有する個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「DDD sC5b-9範囲」)と、及び対象のC3c尿レベルを、DDDを有する個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「DDD C3c範囲」)と比較すること、並びに対象のBa尿レベルがDDD Ba範囲内に入る、対象のsC5b-9尿レベルがDDD sC5b-9範囲内に入る、及び/又は対象のC3c尿レベルが、DDD C3c範囲内に入る場合には、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

## 【0211】

一部の実施形態では、疑わしいIC-MPGNに罹患しているヒト対象の標的化された選択及び処置のための方法であって、対象の尿中のBa、sC5b-9及びC3cのレベルを分析すること、対象のBa尿レベルを、IC-MPGNを有する個体に由来するBa尿レベルの範囲(「IC-MPGN Ba範囲」)と、対象のsC5b-9尿レベルを、IC-MPGNを有する個体に由来するsC5b-9尿レベルの範囲(「IC-MPGN sC5b-9範囲」)と、及び対象のC3c尿レベルを、IC-MPGNを有する個体に由来するC3c尿レベルの範囲(「IC-MPGN C3c範囲」)と比較すること、並びに対象のBa尿レベルがIC-MPGN Ba範囲内に入る、対象のsC5b-9尿レベルがIC-MPGN sC5b-9範囲内に入る、及び/又は対象のC3c尿レベルがIC-MPGN C3c範囲内に入る場合に、対象に有効量のAP阻害剤を投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

## 【0212】

一部の実施形態では、AP関連腎症を有し、AP阻害剤を受けているヒト対象においてAP阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、対象から得た第1の尿サンプル中のBaレベルを分析すること、対象から得た後続の尿サンプル中のBaレベルを分析することであり、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取されること、対象から得た第1の尿サンプル中のBaレベルを、後続の尿サンプル中のBaレベルと比較すること、及び後続の尿サンプル中のBaレベルが、第1の尿サンプル中のBaレベルと等しい又はそれより大きい場合、対象に投与されるAP阻害剤の用量を増大することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

## 【0213】

一部の実施形態では、C3GNを有し、AP阻害剤を受けているヒト対象においてAP阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、対象から得た第1の尿サンプル中のBaレベルを分析すること、対象から得た後続の尿サンプル中のBaレベルを分析することであり、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取されること、対象から得た第1の尿サンプル中のBaレベルを、後続の尿サンプル中のBaレベルと比較すること、及び後続の尿サンプル中のBaレベルが、第1の尿サンプル中のBaレベルと等しい又はそれより大きい場合、対象に投与されるAP阻害剤の用量を増大することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

## 【0214】

一部の実施形態では、DDDを有し、AP阻害剤を受けているヒト対象においてAP阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、対象から得た第1の尿サンプル中

のBaレベルを分析すること、対象から得た後続の尿サンプル中のBaレベルを分析することであり、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取されること、対象から得た第1の尿サンプル中のBaレベルを、後続の尿サンプル中のBaレベルと比較すること、及び後続の尿サンプル中のBaレベルが、第1の尿サンプル中のBaレベルと等しい又はそれより大きい場合、対象に投与されるAP阻害剤の用量を増大することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

【0215】

一部の実施形態では、IC-MPGNを有し、化合物1を受けているヒト対象においてAP阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、対象から得た第1の尿サンプル中のBaレベルを分析すること、対象から得た後続の尿サンプル中のBaレベルを分析することであり、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取されること、対象から得た第1の尿サンプル中のBaレベルを、後続の尿サンプル中のBaレベルと比較すること、及び後続の尿サンプル中のBaレベルが、第1の尿サンプル中のBaレベルと等しい又はそれより大きい場合、対象に投与されるAP阻害剤の用量を増大することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

10

【0216】

一部の実施形態では、AP関連腎症を有し、AP阻害剤を受けているヒト対象においてAP阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、対象から得た第1の尿サンプル中のsC5b-9レベルを分析すること、対象から得た後続の尿サンプル中のsC5b-9レベルを分析することであり、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取されること、対象から得た第1の尿サンプル中のsC5b-9レベルを、後続の尿サンプル中のsC5b-9レベルと比較すること、及び後続の尿サンプル中のsC5b-9レベルが、第1の尿サンプル中のsC5b-9レベルと等しい又はそれより大きい場合、対象に投与されるAP阻害剤の用量を増大することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

20

30

【0217】

一部の実施形態では、C3GNを有し、AP阻害剤を受けているヒト対象においてAP阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、対象から得た第1の尿サンプル中のsC5b-9レベルを分析すること、対象から得た後続の尿サンプル中のsC5b-9レベルを分析することであり、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取されること、対象から得た第1の尿サンプル中のsC5b-9レベルを、後続の尿サンプル中のsC5b-9レベルと比較すること、及び後続の尿サンプル中のsC5b-9レベルが、第1の尿サンプル中のsC5b-9レベルと等しい又はそれより大きい場合、対象に投与されるAP阻害剤の用量を増大することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

40

【0218】

一部の実施形態では、DDDを有し、AP阻害剤を受けているヒト対象においてAP阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、対象から得た第1の尿サンプル中のsC5b-9レベルを分析すること、対象から得た後続の尿サンプル中のsC5b-9レベルを分析することであり、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取されること、対象から得た第1の尿サンプル中のsC5b-9レベルを、後続の尿サンプル中のsC5b-9レベルと比較すること、及び後続の尿サンプル中のsC5b-9レベルが、第1の尿サンプル中のsC5b-

50

9レベルと等しい又はそれより大きい場合、対象に投与されるAP阻害剤の用量を増大することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

#### 【0219】

一部の実施形態では、IC-MPGNを有し、AP阻害剤を受けているヒト対象においてAP阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、対象から得た第1の尿サンプル中のsC5b-9レベルを分析すること、対象から得た後続の尿サンプル中のsC5b-9レベルを分析することであり、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取されること、対象から得た第1の尿サンプル中のsC5b-9レベルを、後続の尿サンプル中のsC5b-9レベルと比較すること、及び後続の尿サンプル中のsC5b-9レベルが、第1の尿サンプル中のsC5b-9レベルと等しい又はそれより大きい場合、対象に投与されるAP阻害剤の用量を増大することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

10

#### 【0220】

一部の実施形態では、AP関連腎症を有し、AP阻害剤を受けているヒト対象においてAP阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、対象から得た第1の尿サンプル中のC3cレベルを分析すること、対象から得た後続の尿サンプル中のC3cレベルを分析することであり、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取されること、対象から得た第1の尿サンプル中のC3cレベルを、後続の尿サンプル中のC3cレベルと比較すること、及び後続の尿サンプル中のC3cレベルが、第1の尿サンプル中のC3cレベルと等しい又はそれより大きい場合、対象に投与されるAP阻害剤の用量を増大することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

20

#### 【0221】

一部の実施形態では、C3GNを有し、AP阻害剤を受けているヒト対象においてAP阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、対象から得た第1の尿サンプル中のC3cレベルを分析すること、対象から得た後続の尿サンプル中のC3cレベルを分析することであり、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取されること、対象から得た第1の尿サンプル中のC3cレベルを、後続の尿サンプル中のC3cレベルと比較すること、及び後続の尿サンプル中のC3cレベルが、第1の尿サンプル中のC3cレベルと等しい又はそれより大きい場合、対象に投与されるAP阻害剤の用量を増大することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

30

#### 【0222】

一部の実施形態では、DDDを有し、AP阻害剤を受けているヒト対象においてAP阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、対象から得た第1の尿サンプル中のC3cレベルを分析すること、対象から得た後続の尿サンプル中のC3cレベルを分析することであり、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取されること、対象から得た第1の尿サンプル中のC3cレベルを、後続の尿サンプル中のC3cレベルと比較すること、及び後続の尿サンプル中のC3cレベルが、第1の尿サンプル中のC3cレベルと等しい又はそれより大きい場合、対象に投与されるAP阻害剤の用量を増大することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

40

50



## 【0223】

一部の実施形態では、IC-MPGNを有し、AP阻害剤を受けているヒト対象においてAP阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、対象から得た第1の尿サンプル中のC3cレベルを分析すること、対象から得た後続の尿サンプル中のC3cレベルを分析することであり、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取されること、対象から得た第1の尿サンプル中のC3cレベルを、後続の尿サンプル中のC3cレベルと比較すること、及び後続の尿サンプル中のC3cレベルが、第1の尿サンプル中のC3cレベルと等しい又はそれより大きい場合、対象に投与されるAP阻害剤の用量を増大することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

10

## 【0224】

一部の実施形態では、AP関連腎症を有し、AP阻害剤を受けているヒト対象においてAP阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、対象から得た第1の尿サンプル中のBaレベルを分析すること、対象から得た後続の尿サンプル中のBaレベルを分析することであり、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取されること、第1の尿サンプル中のBaレベルを、後続の尿サンプル中のBaレベルと比較すること、及び後続の尿サンプル中のBaレベルが、第1の尿サンプル中のBaレベルと比較して不十分に低下している場合に、対象に投与されるAP阻害剤の用量を増大することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

20

## 【0225】

一部の実施形態では、C3GNを有し、AP阻害剤を受けているヒト対象においてAP阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、対象から得た第1の尿サンプル中のBaレベルを分析すること、対象から得た後続の尿サンプル中のBaレベルを分析することであり、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取されること、第1の尿サンプル中のBaレベルを、後続の尿サンプル中のBaレベルと比較すること、及び後続の尿サンプル中のBaレベルが、第1の尿サンプル中のBaレベルと比較して不十分に低下している場合に、対象に投与されるAP阻害剤の用量を増大することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

30

## 【0226】

一部の実施形態では、DDDを有し、AP阻害剤を受けているヒト対象においてAP阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、対象から得た第1の尿サンプル中のBaレベルを分析すること、対象から得た後続の尿サンプル中のBaレベルを分析することであり、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取されること、第1の尿サンプル中のBaレベルを、後続の尿サンプル中のBaレベルと比較すること、及び後続の尿サンプル中のBaレベルが、第1の尿サンプル中のBaレベルと比較して不十分に低下している場合に、対象に投与されるAP阻害剤の用量を増大することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

40

## 【0227】

一部の実施形態では、IC-MPGNを有し、AP阻害剤を受けているヒト対象においてAP阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、対象から得た第1の尿サンプル中のBaレベルを分析すること、対象から得た後続の尿サンプル中のBaレベルを分析することであり、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取されること、第1の尿サンプル中のBaレベルを、後続の尿サンプル中のBaレベルと比較すること、及び後続の

50

尿サンプル中のBaレベルが、第1の尿サンプル中のBaレベルと比較して不十分に低下している場合に、対象に投与されるAP阻害剤の用量を増大することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

#### 【0228】

一部の実施形態では、AP関連腎症を有し、AP阻害剤を受けているヒト対象においてAP阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、対象から得た第1の尿サンプル中のsC5b-9レベルを分析すること、対象から得た後続の尿サンプル中のsC5b-9レベルを分析することであり、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取されること、第1の尿サンプル中のsC5b-9レベルを、後続の尿サンプル中のsC5b-9レベルと比較すること、及び後続の尿サンプル中のsC5b-9レベルが、第1の尿サンプル中のsC5b-9レベルと比較して不十分に低下している場合に、対象に投与されるAP阻害剤の用量を増大することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

10

#### 【0229】

一部の実施形態では、C3GNを有し、AP阻害剤を受けているヒト対象においてAP阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、対象から得た第1の尿サンプル中のsC5b-9レベルを分析すること、対象から得た後続の尿サンプル中のsC5b-9レベルを分析することであり、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取されること、第1の尿サンプル中のsC5b-9レベルを、後続の尿サンプル中のsC5b-9レベルと比較すること、及び後続の尿サンプル中のsC5b-9レベルが、第1の尿サンプル中のsC5b-9レベルと比較して不十分に低下している場合に、対象に投与されるAP阻害剤の用量を増大することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

20

#### 【0230】

一部の実施形態では、DDDを有し、AP阻害剤を受けているヒト対象においてAP阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、対象から得た第1の尿サンプル中のsC5b-9レベルを分析すること、対象から得た後続の尿サンプル中のsC5b-9レベルを分析することであり、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取されること、第1の尿サンプル中のsC5b-9レベルを、後続の尿サンプル中のsC5b-9レベルと比較すること、及び後続の尿サンプル中のsC5b-9レベルが、第1の尿サンプル中のsC5b-9レベルと比較して不十分に低下している場合に、対象に投与されるAP阻害剤の用量を増大することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1~25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

30

40

#### 【0231】

一部の実施形態では、IC-MPGNを有し、AP阻害剤を受けているヒト対象においてAP阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、対象から得た第1の尿サンプル中のsC5b-9レベルを分析すること、対象から得た後続の尿サンプル中のsC5b-9レベルを分析することであり、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取されること、第1の尿サンプル中のsC5b-9レベルを、後続の尿サンプル中のsC5b-9レベルと比較すること、及び後続の尿サンプル中のsC5b-9レベルが、第1の尿サンプル中のsC5b-9レベルと比較して不十分に低下している場合に、対象に投与されるAP阻害剤の用量を増大することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の

50

の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

【0232】

一部の実施形態では、AP関連腎症を有し、AP阻害剤を受けているヒト対象においてAP阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、対象から得た第1の尿サンプル中のC3cレベルを分析すること、対象から得た後続の尿サンプル中のC3cレベルを分析することであり、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取されること、第1の尿サンプル中のC3cレベルを、後続の尿サンプル中のC3cレベルと比較すること、及び後続の尿サンプル中のC3cレベルが、第1の尿サンプル中のC3cレベルと比較して不十分に低下している場合に、対象に投与されるAP阻害剤の用量を増大することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

10

【0233】

一部の実施形態では、C3GNを有し、AP阻害剤を受けているヒト対象においてAP阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、対象から得た第1の尿サンプル中のC3cレベルを分析すること、対象から得た後続の尿サンプル中のC3cレベルを分析することであり、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取されること、第1の尿サンプル中のC3cレベルを、後続の尿サンプル中のC3cレベルと比較すること、及び後続の尿サンプル中のC3cレベルが、第1の尿サンプル中のC3cレベルと比較して不十分に低下している場合に、対象に投与されるAP阻害剤の用量を増大することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

20

【0234】

一部の実施形態では、DDDを有し、AP阻害剤を受けているヒト対象においてAP阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、対象から得た第1の尿サンプル中のC3cレベルを分析すること、対象から得た後続の尿サンプル中のC3cレベルを分析することであり、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取されること、第1の尿サンプル中のC3cレベルを、後続の尿サンプル中のC3cレベルと比較すること、及び後続の尿サンプル中のC3cレベルが、第1の尿サンプル中のC3cレベルと比較して不十分に低下している場合に、対象に投与されるAP阻害剤の用量を増大することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

30

【0235】

一部の実施形態では、IC-MPGNを有し、AP阻害剤を受けているヒト対象においてAP阻害剤処置レジメンの有効性をモニタリングする方法であって、対象から得た第1の尿サンプル中のC3cレベルを分析すること、対象から得た後続の尿サンプル中のC3cレベルを分析することであり、第1の尿サンプルが、後続の尿サンプルの採取の前に採取されること、第1の尿サンプル中のC3cレベルを、後続の尿サンプル中のC3cレベルと比較すること、及び後続の尿サンプル中のC3cレベルが、第1の尿サンプル中のC3cレベルと比較して不十分に低下している場合に、対象に投与されるAP阻害剤の用量を増大することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、AP阻害剤は、fD阻害剤である。一部の実施形態では、fD阻害剤は、式I、式II及び化合物1～25又はその医薬上許容される塩から選択される。一部の実施形態では、fD阻害剤は、化合物1又はその医薬上許容される塩である。

40

【0236】

上記の実施形態のうちのいずれにおいても、Baレベルは、約10%未満だけ低下した。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、Baレベルは、約20%未満だけ低下した。上記の

50

実施形態のうちのいずれにおいても、Baレベルは、約30%未満だけ低下した。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、Baレベルは、約40%未満だけ低下した。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、Baレベルは、約50%未満だけ低下した。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、Baレベルは、約60%未満だけ低下した。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、Baレベルは、約70%未満だけ低下した。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、Baレベルは、約80%未満だけ低下した。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、Baレベルは、約90%未満だけ低下した。

#### 【0237】

上記の実施形態のうちのいずれにおいても、sC5b-9レベルは、約10%未満だけ低下した。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、sC5b-9レベルは、約20%未満だけ低下した。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、sC5b-9レベルは、約30%未満だけ低下した。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、sC5b-9レベルは、約40%未満だけ低下した。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、sC5b-9レベルは、約50%未満だけ低下した。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、sC5b-9レベルは、約60%未満だけ低下した。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、sC5b-9レベルは、約70%未満だけ低下した。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、sC5b-9レベルは、約80%未満だけ低下した。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、sC5b-9レベルは、約90%未満だけ低下した。

10

#### 【0238】

上記の実施形態のうちのいずれにおいても、C3cレベルは、約10%未満だけ低下した。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、C3cレベルは、約20%未満だけ低下した。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、C3cレベルは、約30%未満だけ低下した。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、C3cレベルは、約40%未満だけ低下した。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、C3cレベルは、約50%未満だけ低下した。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、C3cレベルは、約60%未満だけ低下した。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、C3cレベルは、約70%未満だけ低下した。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、C3cレベルは、約80%未満だけ低下した。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、C3cレベルは、約90%未満だけ低下した。

20

#### 【0239】

一部の実施形態では、AP経路関連腎症を有する対象を処置する方法は、対象に有効量の化合物1又はその医薬上許容される塩を投与することを含むことを提供し、対象は、化合物1の投与時点で、C5阻害剤の投与を含む治療レジメンを受けていた、又は現在受けており、対象の尿中のBaレベルは、AP経路関連腎症を有さない個体に由来するBa尿レベルの範囲よりも大きい。特定の実施形態では、C5阻害剤は、C5に対するモノクローナル抗体である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、エクリズマブである。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ラブリズマブ-Cwvzである。一部の実施形態では、C5阻害剤は、組換えヒトミニボディ、例えば、Mubodina(登録商標)(Adienne Pharma and Biotech)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、コパーシン(Akari Therapeutics)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、テシドルマブ/LFG316(Novartis/Morphosys)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ARC-1905(Iveric Bio)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、RA101348(Ra Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、RA101495(Ra Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、SOBI002(Swedish Orphan Biovitrum)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ARC1005(Novo Nordisk)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、C5のSOMAmer(SomaLogic)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、SSL7である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、MEDI7814(MedImmune)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、アウリントリカルボン酸(Aurin Biotech)である。別の実施形態では、C5阻害剤は、アウリントリカルボン酸誘導体(Aurin Biotech)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、RG6107/SKY59(Roche Pharmaceuticals)である。別の実施形態では、C5阻害剤は、ALXN5500(Alexion Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、TT30(Alexion Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害

30

40

50

剤は、ABP959(Amgen)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、抗C5 siRNA(Alnylam Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、Erdigna(Adienne Pharma)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、アバシンカブタドペゴール/Zimura(登録商標)(Iveric Bio)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、SOBI005(Swedish Orphan Biovitrum)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ISU305(ISU ABXIS)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、REGN3918(Regeneron)である。一部の実施形態では、対象は、化合物1の投与の前に少なくとも3か月間C5治療レジメンを受けていた。一部の実施形態では、100mgの化合物1が、1日3回投与される。一部の実施形態では、150mgの化合物1が、1日3回投与される。一部の実施形態では、200mgの化合物1が、1日3回投与される。

【0240】

一部の実施形態では、C3GNを有する対象を処置する方法は、対象に有効量の化合物1又はその医薬上許容される塩を投与することを含むことを提供し、対象は、化合物1の投与時点で、C5阻害剤の投与を含む治療レジメンを受けていた、又は現在受けており、対象の尿中のBaレベルは、C3GNを有さない個体に由来するBa尿レベルの範囲よりも大きい。特定の実施形態では、C5阻害剤は、C5に対するモノクローナル抗体である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、エクリズマブである。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ラブリズマブ-Cwvzである。一部の実施形態では、C5阻害剤は、組換えヒトミニボディ、例えば、Mubodina(登録商標)(Adienne Pharma and Biotech)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、コパーシン(Akari Therapeutics)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、テシドルマブ/LFG316(Novartis/Morphosys)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ARC-1905(Iveric Bio)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、RA101348(Ra Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、RA101495(Ra Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、SOBI002(Swedish Orphan Biovitrum)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ARC1005(Novo Nordisk)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、C5のSOMAmer(SomaLogic)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、SSL7である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、MEDI7814(MedImmune)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、アウリントリカルボン酸(Aurin Biotech)である。別の実施形態では、C5阻害剤は、アウリントリカルボン酸誘導体(Aurin Biotech)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、RG6107/SKY59(Roche Pharmaceuticals)である。別の実施形態では、C5阻害剤は、ALXN5500(Alexion Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、TT300(Alexion Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ABP959(Amgen)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、抗C5 siRNA(Alnylam Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、Erdigna(Adienne Pharma)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、アバシンカブタドペゴール/Zimura(登録商標)(Iveric Bio)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、SOBI005(Swedish Orphan Biovitrum)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ISU305(ISU ABXIS)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、REGN3918(Regeneron)である。一部の実施形態では、対象は、化合物1の投与の前に少なくとも3か月間C5治療レジメンを受けていた。一部の実施形態では、100mgの化合物1が、1日3回投与される。一部の実施形態では、150mgの化合物1が、1日3回投与される。一部の実施形態では、200mgの化合物1が、1日3回投与される。

【0241】

一部の実施形態では、DDDを有する対象を処置する方法は、対象に有効量の化合物1又はその医薬上許容される塩を投与することを含むことを提供し、対象は、化合物1の投与時点で、C5阻害剤の投与を含む治療レジメンを受けていた、又は現在受けており、対象の尿中のBaレベルは、DDDを有さない個体に由来するBa尿レベルの範囲よりも大きい。特定の実施形態では、C5阻害剤は、C5に対するモノクローナル抗体である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、エクリズマブである。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ラブリズマブ-Cwvzである。一部の実施形態では、C5阻害剤は、組換えヒトミニボディ、例えば、Mubodina(登録商標)(Adienne Pharma and Biotech)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、コパーシン(Akari Therapeutics)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、テシドルマ

ブ/LFG316(Novartis/Morphosys)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ARC-1905(Iveric Bio)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、RA101348(Ra Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、RA101495(Ra Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、SOBI002(Swedish Orphan Biovitrum)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ARC1005(Novo Nordisk)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、C5のSOMAmer(SomaLogic)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、SSL7である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、MEDI7814(MedImmune)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、アウリントリカルボン酸(Aurin Biotech)である。別の実施形態では、C5阻害剤は、アウリントリカルボン酸誘導体(Aurin Biotech)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、RG6107/SKY59(Roche Pharmaceuticals)である。別の実施形態では、C5阻害剤は、ALXN5500(Alexion Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、TT30(Alexion Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ABP959(Amgen)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、抗C5 siRNA(Alnylam Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、Erdigna(Adienne Pharma)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、アバシンカプタドペゴール/Zimura(登録商標)(Iveric Bio)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、SOBI005(Swedish Orphan Biovitrum)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ISU305(ISU ABXIS)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、REGN3918(Regeneron)である。一部の実施形態では、対象は、化合物1の投与の前に少なくとも3か月間C5治療レジメンを受けていた。一部の実施形態では、100mgの化合物1が、1日3回投与される。一部の実施形態では、150mgの化合物1が、1日3回投与される。一部の実施形態では、200mgの化合物1が、1日3回投与される。

10

20

30

40

50

#### 【0242】

一部の実施形態では、IC-MPGNを有する対象を処置する方法は、対象に有効量の化合物1又はその医薬上許容される塩を投与することを含むことを提供し、対象は、化合物1の投与時点で、C5阻害剤の投与を含む治療レジメンを受けていた、又は現在受けており、対象の尿中のBaレベルは、IC-MPGNを有さない個体に由来するBa尿レベルの範囲よりも大きい。特定の実施形態では、C5阻害剤は、C5に対するモノクローナル抗体である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、エクリズマブである。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ラブリズマブ-Cwvzである。一部の実施形態では、C5阻害剤は、組換えヒトミニボディ、例えば、Mubodina(登録商標)(Adienne Pharma and Biotech)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、コパーシン(Akari Therapeutics)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、テシドルマブ/LFG316(Novartis/Morphosys)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ARC-1905(Iveric Bio)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、RA101348(Ra Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、RA101495(Ra Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、SOBI002(Swedish Orphan Biovitrum)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ARC1005(Novo Nordisk)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、C5のSOMAmer(SomaLogic)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、SSL7である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、MEDI7814(MedImmune)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、アウリントリカルボン酸(Aurin Biotech)である。別の実施形態では、C5阻害剤は、アウリントリカルボン酸誘導体(Aurin Biotech)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、RG6107/SKY59(Roche Pharmaceuticals)である。別の実施形態では、C5阻害剤は、ALXN5500(Alexion Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、TT30(Alexion Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ABP959(Amgen)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、抗C5 siRNA(Alnylam Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、Erdigna(Adienne Pharma)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、アバシンカプタドペゴール/Zimura(登録商標)(Iveric Bio)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、SOBI005(Swedish Orphan Biovitrum)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ISU305(ISU ABXIS)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、REGN3918(Regeneron)である。一部の実施形態では、対象は、化合物1の投与の前に少なくとも3か月間C5治療レジメンを受けていた。一部の実施形態では、100mgの化合

物1が、1日3回投与される。一部の実施形態では、150mgの化合物1が、1日3回投与される。一部の実施形態では、200mgの化合物1が、1日3回投与される。

【0243】

上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも2倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも3倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも4倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも5倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも6倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも7倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも8倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも9倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも10倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも100倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも200倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも300倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも400倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも少なくとも500倍高い。上記の実施形態のうちのいずれにおいても、対象のBa尿レベルは、正常Ba範囲の上限よりも500倍を超えて高い。

【0244】

一部の実施形態では、AP経路関連腎症を有する対象を処置する方法は、対象に有効量の化合物1又はその医薬上許容される塩を投与することを含むことを提供し、対象は、化合物1の投与時点で、C5阻害剤の投与を含む治療レジメンを受けていた、又は現在受けており、対象の尿中のBaレベルは、AP経路関連腎症を有する個体に由来するBa尿レベルの範囲内に入る。特定の実施形態では、C5阻害剤は、C5に対するモノクローナル抗体である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、エクリズマブである。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ラブリズマブ-Cwvzである。一部の実施形態では、C5阻害剤は、組換えヒトミニボディ、例えば、Mubodina(登録商標)(Adienne Pharma and Biotech)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、コパーシン(Akari Therapeutics)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、テシドルマブ/LFG316(Novartis/Morphosys)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ARC-1905(Iveric Bio)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、RA101348(Ra Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、RA101495(Ra Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、SOBI002(Swedish Orphan Biovitrum)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ARC1005(Novo Nordisk)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、C5のSOMAmer(SomaLogic)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、SSL7である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、MEDI7814(MedImmune)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、アウリントリカルボン酸(Aurin Biotech)である。別の実施形態では、C5阻害剤は、アウリントリカルボン酸誘導体(Aurin Biotech)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、RG6107/SKY59(Roche Pharmaceuticals)である。別の実施形態では、C5阻害剤は、ALXN5500(Alexion Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、TT30(Alexion Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ABP959(Amgen)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、抗C5 siRNA(Alnylam Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、Erdigna(Adienne Pharma)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、アバシンカブタドペゴール/Zimura(登録商標)(Iveric Bio)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、SOBI005(Swedish Orphan Biovitrum)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ISU305(ISU ABXIS)である。一部の実施形態で

は、C5阻害剤は、REGN3918(Regeneron)である。一部の実施形態では、対象は、化合物1の投与の前に少なくとも3か月間C5治療レジメンを受けていた。一部の実施形態では、100mgの化合物1が、1日3回投与される。一部の実施形態では、150mgの化合物1が、1日3回投与される。一部の実施形態では、200mgの化合物1が、1日3回投与される。

【0245】

一部の実施形態では、C3GNを有する対象を処置する方法は、対象に有効量の化合物1又はその医薬上許容される塩を投与することを含むことを提供し、対象は、化合物1の投与時点で、C5阻害剤の投与を含む治療レジメンを受けていた、又は現在受けており、対象の尿中のBaレベルは、C3GNを有する個体に由来するBa尿レベルの範囲内に入る。特定の実施形態では、C5阻害剤は、C5に対するモノクローナル抗体である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、エクリズマブである。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ラブリズマブ-Cwvzである。一部の実施形態では、C5阻害剤は、組換えヒトミニボディ、例えば、Mubodina(登録商標)(Adienne Pharma and Biotech)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、コパーシン(Akari Therapeutics)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、テシドルマブ/LFG316(Novartis/Morphosys)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ARC-1905(Iveric Bio)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、RA101348(Ra Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、RA101495(Ra Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、SOBI002(Swedish Orphan Biovitrum)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ARC1005(Novo Nordisk)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、C5のSOMAmer(SomaLogic)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、SSL7である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、MEDI7814(MedImmune)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、アウリントリカルボン酸(Aurin Biotech)である。別の実施形態では、C5阻害剤は、アウリントリカルボン酸誘導体(Aurin Biotech)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、RG6107/SKY59(Roche Pharmaceuticals)である。別の実施形態では、C5阻害剤は、ALXN5500(Alexion Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、TT30(Alexion Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ABP959(Amgen)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、抗C5 siRNA(Alnylam Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、Erdigna(Adienne Pharma)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、アバシンカブタドペゴール/Zimura(登録商標)(Iveric Bio)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、SOBI005(Swedish Orphan Biovitrum)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ISU305(ISU ABXIS)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、REGN3918(Regeneron)である。一部の実施形態では、対象は、化合物1の投与の前に少なくとも3か月間C5治療レジメンを受けていた。一部の実施形態では、100mgの化合物1が、1日3回投与される。一部の実施形態では、150mgの化合物1が、1日3回投与される。一部の実施形態では、200mgの化合物1が、1日3回投与される。

【0246】

一部の実施形態では、DDDを有する対象を処置する方法は、対象に有効量の化合物1又はその医薬上許容される塩を投与することを含むことを提供し、対象は、化合物1の投与時点で、C5阻害剤の投与を含む治療レジメンを受けていた、又は現在受けており、対象の尿中のBaレベルは、DDDを有する個体に由来するBa尿レベルの範囲内に入る。特定の実施形態では、C5阻害剤は、C5に対するモノクローナル抗体である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、エクリズマブである。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ラブリズマブ-Cwvzである。一部の実施形態では、C5阻害剤は、組換えヒトミニボディ、例えば、Mubodina(登録商標)(Adienne Pharma and Biotech)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、コパーシン(Akari Therapeutics)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、テシドルマブ/LFG316(Novartis/Morphosys)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ARC-1905(Iveric Bio)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、RA101348(Ra Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、RA101495(Ra Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、SOBI002(Swedish Orphan Biovitrum)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ARC1005(Novo Nordisk)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、C5



のSOMAmer(SomaLogic)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、SSL7である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、MEDI7814(MedImmune)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、アウリントリカルボン酸(Aurin Biotech)である。別の実施形態では、C5阻害剤は、アウリントリカルボン酸誘導体(Aurin Biotech)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、RG6107/SKY59(Roche Pharmaceuticals)である。別の実施形態では、C5阻害剤は、ALX N5500(Alexion Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、TT30(Alexion Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ABP959(Amgen)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、抗C5 siRNA(Alnylam Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、Erdigna(Adienne Pharma)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、アパシнкаブタドペゴール/Zimura(登録商標)(Iveric Bio)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、SOBI005(Swedish Orphan Biovitrum)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ISU305(ISU ABXIS)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、REGN3918(Regeneron)である。一部の実施形態では、対象は、化合物1の投与の前に少なくとも3か月間C5治療レジメンを受けていた。一部の実施形態では、100mgの化合物1が、1日3回投与される。一部の実施形態では、150mgの化合物1が、1日3回投与される。一部の実施形態では、200mgの化合物1が、1日3回投与される。

10

20

30

40

50

#### 【0247】

一部の実施形態では、IC-MPGNを有する対象を処置する方法は、対象に有効量の化合物1又はその医薬上許容される塩を投与することを含むことを提供し、対象は、化合物1の投与時点で、C5阻害剤の投与を含む治療レジメンを受けていた、又は現在受けており、対象の尿中のBaレベルは、IC-MPGNを有する個体に由来するBa尿レベルの範囲内に入る。特定の実施形態では、C5阻害剤は、C5に対するモノクローナル抗体である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、エクリズマブである。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ラブリズマブ-Cwvzである。一部の実施形態では、C5阻害剤は、組換えヒトミニボディ、例えば、Mubodina(登録商標)(Adienne Pharma and Biotech)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、コパーシン(Akari Therapeutics)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、テシドルマブ/LFG316(Novartis/Morphosys)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ARC-1905(Iveric Bio)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、RA101348(Ra Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、RA101495(Ra Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、SOBI002(Swedish Orphan Biovitrum)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ARC1005(Novo Nordisk)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、C5のSOMAmer(SomaLogic)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、SSL7である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、MEDI7814(MedImmune)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、アウリントリカルボン酸(Aurin Biotech)である。別の実施形態では、C5阻害剤は、アウリントリカルボン酸誘導体(Aurin Biotech)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、RG6107/SKY59(Roche Pharmaceuticals)である。別の実施形態では、C5阻害剤は、ALXN5500(Alexion Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、TT30(Alexion Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ABP959(Amgen)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、抗C5 siRNA(Alnylam Pharmaceuticals)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、Erdigna(Adienne Pharma)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、アパシнкаブタドペゴール/Zimura(登録商標)(Iveric Bio)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、SOBI005(Swedish Orphan Biovitrum)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、ISU305(ISU ABXIS)である。一部の実施形態では、C5阻害剤は、REGN3918(Regeneron)である。一部の実施形態では、対象は、化合物1の投与の前に少なくとも3か月間C5治療レジメンを受けていた。一部の実施形態では、100mgの化合物1が、1日3回投与される。一部の実施形態では、150mgの化合物1が、1日3回投与される。一部の実施形態では、200mgの化合物1が、1日3回投与される。

#### 【0248】

医薬組成物及び剤形

所望の治療結果を達成する任意の適したアプローチを使用して本明細書において記載さ

れる障害のいずれかを処置するために、本明細書において記載されるAP阻害剤、例えば、fB又はfD阻害剤又はその塩、同位体類似体又はプロドラッグが、有効量で宿主に投与され得る。投与される活性化合物の量及びタイミングは、もちろん、処置されている宿主、監督専門医の指示、曝露の経時的推移、投与方法、特定の活性化合物の薬物動態特性及び処方医師の判断に応じて変わる。したがって、宿主ごとの変動性のために、以下で示される投与量は、ガイドラインであり、医師が宿主にとって適当と考える処置を達成するために、医師は化合物の用量を用量設定できる。望まれる処置の程度を考慮して、医師は、種々の因子、例えば、宿主の年齢及び体重、既存の疾患の存在並びに他の疾患の存在のバランスをとることができる。

#### 【0249】

医薬組成物は、医薬上有用な形態、例えば、エアゾール、クリーム、ゲル、丸剤、注射液又は輸液、カプセル剤、錠剤、シロップ、経皮パッチ、皮下パッチ、ドライパウダー、医学デバイス中の吸入製剤、坐剤、口腔又は舌下製剤、非経口製剤又は点眼用溶液として製剤化され得る。いくつかの剤形、例えば、錠剤及びカプセル剤は、適当な量の活性成分、例えば、所望の目的を達成するための有効量を含む適した大きさの単位用量に細分される。

#### 【0250】

本明細書において記載される任意の活性化合物の治療上有効な投与量は、対象の状態、サイズ及び年齢並びに送達経路に応じて医療従事者によって決定される。1つの非限定的実施形態では、約0.1～約200mg/kgの投与量は、治療効力を有し、塩が使用される場合を含めて、すべての重量は、活性化合物の重量に基づいて算出される。一部の実施形態では、投与量は、約0.1、0.5、1、5、10、25、50、75、100、125、150、175若しくは200mg/kgである、又はそれより多い。一部の実施形態では、投与量は、最大約10nM、50nM、100nM、200nM、300nM、400nM、500nM、600nM、700nM、800nM、900nM、1  $\mu$ M、5  $\mu$ M、10  $\mu$ M、20  $\mu$ M、30  $\mu$ M又は40  $\mu$ Mの活性化合物の血清濃度を提供するために必要とされる化合物の量であり得る。

#### 【0251】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、単位剤形中に約0.1mg～約2000mg、約10mg～約1000mg、約100mg～約800mg又は約200mg～約600mgの活性化合物及び任意選択で、約0.1mg～約2000mg、約10mg～約1000mg、約100mg～約800mg又は約200mg～約600mgの追加の活性薬剤を含む剤形である。例として、少なくとも5、10、15、20、25、50、100、200、250、300、400、500、600、700又は750mgの活性化合物又はその塩を含む剤形が挙げられる。医薬組成物はまた、所望の結果を達成する比で、活性化合物及び追加の活性薬剤のモル比を含み得る。

#### 【0252】

本明細書において開示される、又は本明細書において記載されるように使用される化合物は、従来の医薬上許容される担体を含む投与単位製剤で、経口的に、局所的に、非経口的に、吸入又はスプレーによって、舌下に、眼科インプラントを含むインプラントによって、経皮的に、口腔投与によって、直腸性に、点眼用溶液として、眼内注射を含む注射、静脈内、筋肉内、吸入、大動脈内、頭蓋内、皮下、腹腔内、皮下、経鼻、舌下又は直腸、又は他の手段によって投与され得る。眼への送達のために、化合物は、要望どおり、例えば、硝子体内、基質内、前房内、テノン嚢下、網膜下、眼球後、眼球周囲、上脈絡膜(suprachoroidal)、結膜、結膜下、上強膜、眼窩周囲、経強膜、眼球後、後強膜近傍(posterior juxtасcleral)、角膜周囲又は涙管注射によって、又は粘液、ムチン若しくは粘膜閉鎖を介して、即時放出又は徐放様式で、又は眼用デバイスによって投与され得る。

#### 【0253】

目下開示されている方法と一致して、経口投与は、固体、ゲル又は溶液、懸濁液若しくはエマルジョンを含む液体など、任意の所望の形態においてであり得る。一部の実施形態では、化合物又は塩は、リポソーム懸濁液として吸入、静脈内に、又は筋肉内に投与される。吸入によって投与される場合には、活性化合物又は塩は、任意の所望の粒径、例えば

10

20

30

40

50

、約0.01、0.1又は0.5～約5、10、20又はそれより大きいミクロン、任意選択で、約1～約2ミクロンを有する複数の固体粒子又は液滴の形態であり得る。本発明において開示されるような化合物は、例えば、経口又は静脈内経路によって投与された場合に、良好な薬物動態及び薬動力学特性を実証した。

#### 【0254】

医薬製剤は、任意の医薬上許容される担体中に、本明細書において記載される活性化合物又はその医薬上許容される塩を含み得る。溶液が望まれる場合には、時には、水が、水溶性化合物又は塩のための選択された担体であり得る。水溶性化合物又は塩に関して、有機ビヒクル、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール又はそれらの混合物が適したものであり得る。後者の場合では、有機ビヒクルは、相当量の水を含有し得る。いずれの例でも、次いで、溶液を、当業者に公知の適した方法で、例示のために、0.22ミクロンフィルターを通す濾過によって滅菌できる。滅菌に続いて、溶液を適当な容器、例えば、脱パイロジェンガラスバイアル中に分注できる。分注は、任意選択で、無菌法によって行われる。次いで、滅菌クロージャをバイアル上に置くことができ、必要に応じて、バイアル内容物を凍結乾燥できる。

#### 【0255】

担体として、賦形剤及び希釈剤が挙げられ、それらを処置されている対象への投与に適したものにするためには、十分に高純度及び十分に低毒性のものでなくてはならない。担体は、不活性である場合があり、それ自体が製薬上の利点を有する場合がある。化合物1とともに使用される担体の量は、単位用量の化合物あたりの投与のための材料の実際量を

#### 【0256】

担体のクラスとして、それだけには限らないが、結合剤、緩衝剤、着色剤、希釈剤、崩壊剤、乳化剤、香味剤(flavorant)、流動促進剤(glident)、滑沢剤、保存料、安定化剤、界面活性剤、錠剤化剤(tableting agent)及び湿潤剤が挙げられる。いくつかの担体は、2つ以上のクラスで列挙され得る、例えば、植物油は、いくつかの製剤では滑沢剤として、他のものでは、希釈剤として使用され得る。例示的な医薬上許容される担体として、糖、デンプン、セルロース、粉末トラガカント、麦芽、ゼラチン、タルク及び植物油が挙げられる。本発明の化合物の活性に実質的に干渉しない任意選択の活性薬剤が医薬組成物中に含まれてもよい。

#### 【0257】

さらに、このようなビヒクル中に、補助物質、例えば、湿潤剤又は乳化剤、生物学的緩衝物質、界面活性剤などが存在し得る。生物学的バッファーは、薬理的に許容され、所望のpH、すなわち、生理学的に許容される範囲のpHを有する製剤を提供する任意の溶液であり得る。バッファー溶液の例として、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、Tris緩衝生理食塩水、ハanks緩衝生理食塩水などが挙げられる。

#### 【0258】

意図される投与方法に応じて、医薬組成物は、例えば、好ましくは、正確な投与量の単回投与に適した単位剤形の、錠剤、坐剤、丸剤、カプセル剤、散剤、液体、懸濁液、クリーム、軟膏、ローション剤などといった固体、半固体又は液体剤形の形態であり得る。組成物は、有効量の選択された薬物を医薬上許容される担体と組み合わせて含み、さらに、他の製薬物質、アジュバント、希釈剤、バッファーなどを含み得る。

#### 【0259】

したがって、本開示の組成物は、経口(口腔及び舌下を含む)、直腸、鼻腔、局所、肺、膣又は非経口(筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、皮下及び静脈内を含む)投与に適したもの又は吸入若しくは吹送(insufflation)による投与に適した形態のものを含む医薬製剤として投与され得る。好ましい投与方法は、苦痛の程度に従って調整され得る好都合な1日投与レジメンを使用する静脈内又は経口である。

#### 【0260】

固体組成物のための、従来の非毒性固体担体として、例えば、医薬等級のマニトール

、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどが挙げられる。液体の医薬上投与可能な組成物は、例えば、本明細書において記載されるような活性化合物及び任意選択の製薬アジュバントを、例えば、水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、エタノールなどといった賦形剤中に溶解、分散し、それによって、溶液又は懸濁液を形成することなどによって調製され得る。必要に応じて、投与されるべき医薬組成物はまた、微量の非毒性補助物質、例えば、湿潤剤又は乳化剤、pH緩衝剤など、例えば、酢酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、酢酸トリエタノールアミンナトリウム、オレイン酸トリエタノールアミンなどを含有し得る。このような剤形を調製する実際の方法は、当業者に公知である、又は明らかとなる、例えば、上記で言及されたRemington's Pharmaceutical Sciencesを参照のこと。

10

#### 【0261】

さらに別の実施形態では、ポリカチオン(キトサン及びその第四級アンモニウム誘導体、ポリ-L-アルギニン、アミノ化ゼラチン)、ポリアニオン(N-カルボキシメチルキトサン、ポリアクリル酸)及びチオール化ポリマー(カルボキシメチルセルロース-システイン、ポリカルボフィル-システイン、キトサン-チオブチルアミジン、キトサン-チオグリコール酸、キトサン-グルタチオンコンジュゲート)などのポリマーを含む浸透促進剤賦形剤の使用がある。

#### 【0262】

経口投与用には、組成物は、全般的に、錠剤、カプセル剤、ソフトゲルカプセル剤の形態をとる、又は水性若しくは非水性溶液、懸濁液若しくはシロップであり得る。錠剤及びカプセル剤は、好ましい経口投与形態である。経口使用のための錠剤及びカプセル剤は、1種以上のよく使用される担体、例えば、ラクトース及びコーンスターチを含み得る。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も、通常、添加される。通常、本開示の組成物は、経口、非毒性、医薬上許容される不活性担体、例えば、ラクトース、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、第二リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトールなどと組み合わせられ得る。さらに、望まれる場合又は必要な場合には、適した結合剤、滑沢剤、崩壊剤及び着色剤も、混合物中に組み込まれ得る。適した結合剤として、デンプン、ゼラチン、天然糖、例えば、グルコース又はベータ-ラクトース、トウモロコシ甘味料、天然及び合成ゴム、例えば、アラビアガム、トラガカント又はアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが挙げられる。これらの剤形において使用される滑沢剤として、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤として、限定するものではないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが挙げられる。

20

30

#### 【0263】

液体懸濁液が使用される場合には、活性薬剤は、任意の経口、非毒性、医薬上許容される不活性担体、例えば、エタノール、グリセロール、水などと、並びに乳化剤及び懸濁剤と組み合わせられ得る。必要に応じて、矯味剤、着色剤及び/又は甘味剤も同様に添加され得る。本明細書において経口製剤に組み込むための他の任意選択の成分として、それだけには限らないが、保存料、懸濁剤、増粘剤などが挙げられる。

40

#### 【0264】

非経口製剤は、液体溶液若しくは懸濁液、注射に先立つ液体での可溶化若しくは懸濁液に適した固体形態のような、又はエマルジョンのような従来の形態に調製され得る。好ましくは、滅菌注射用懸濁液は、適した担体、分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、当技術分野で公知の技術に従って製剤化される。滅菌注射用製剤はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液又は懸濁液であり得る。使用され得る許容されるビヒクル及び溶媒の中に、水、リンゲル溶液及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌、硬化油、脂肪エステル又はポリオールは、溶媒又は懸濁媒として従来

50

使用されている。さらに、非経口投与は、一定レベルの投与量が維持されるような持続放出又は徐放系の使用を含み得る。

【0265】

非経口投与として、関節内、静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内及び皮下経路が挙げられ、抗酸化物質、バッファー、静菌剤及び製剤を意図されるレシピエントの血液と等張性にする溶質を含有し得る、水性及び非水性、等張性滅菌注射溶液並びに懸濁剤、可溶化剤、増粘剤、安定化剤及び保存料を含み得る、水性及び非水性滅菌懸濁液を含む。ある特定の非経口経路による投与は、本開示の製剤を、滅菌シリンジ又は連続注入系などのいくつかの他の機械的デバイスによって推進されるニードル又はカテーテルによって対象の身体中に導入することを含み得る。本開示によって提供される製剤は、シリンジ、インジェクター、ポンプ又は非経口投与のために当技術分野で認識される任意の他のデバイスを使用して投与され得る。

10

【0266】

活性化化合物又はその塩に加えて、医薬製剤は、他の添加物、例えば、pH調整添加物を含有し得る。特に、有用なpH調整剤として、塩酸などの酸、乳酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム又はグルコン酸ナトリウムなどの塩基又はバッファーが挙げられる。さらに、製剤は、抗菌保存料を含有し得る。有用な抗菌保存料として、メチルパラベン、プロピルパラベン及びベンジルアルコールが挙げられる。抗菌防腐剤は、通常、製剤が、複数回用量使用のために設計されたバイアルに入れられる場合に使用される。本明細書において記載される医薬製剤は、当技術分野で周知の技術を使用して凍結乾燥され得る。

20

【0267】

経口投与のために、医薬組成物は、溶液懸濁液、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤などの形態をとることができる。クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸カルシウムなどの種々の賦形剤を含有する錠剤は、結合剤、例えば、ポリビニルピロリドン、スクロース、ゼラチン及びアラビアガムと一緒に、種々の崩壊剤、例えば、デンプン(例えば、ジャガイモ又はタピオカデンプン)及びある特定の複合ケイ酸塩とともに使用され得る。さらに、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクは、錠剤化目的のために極めて有用であることが多い。同様の種類の固体組成物は、ソフト及びハード充填ゼラチンカプセル剤において充填剤として使用され得る。これに関連して材料はまた、ラクトース又は乳糖並びに高分子量ポリエチレングリコールも含む。経口投与のために水性懸濁液及び/又はエリキシルが望まれる場合には、目下開示されている宿主物質の化合物は、種々の甘味剤、香味剤、着色剤、乳化剤及び/又は懸濁剤並びに水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン及びそれらの種々の同様の組合せなどの希釈剤と組み合わせられ得る。

30

【0268】

本明細書において記載される宿主物質のさらに別の実施形態では、密閉容器中の単位剤形での、本明細書において記載されるような活性化化合物又はその塩を含む注射用の、安定な、滅菌製剤が提供される。化合物又は塩は、宿主へのその注射に適した液体製剤を形成するために適した医薬上許容される担体を用いて再構成されることが可能である凍結乾燥物の形態で提供される。化合物又は塩が実質的に水に不溶性である場合には、生理学的に許容される、十分な量の乳化剤は、水性担体中で化合物又は塩を乳化するのに十分な量で使用され得る。特に有用な乳化剤として、ホスファチジルコリン及びレシチンが挙げられる。

40

【0269】

本明細書において提供されるさらなる実施形態として、本明細書において開示される活性化化合物のリボソーム製剤がある。リボソーム懸濁液を形成する技術は、当技術分野で周知である。投与のための化合物が水溶性塩である場合には、従来のリボソーム技術を使用して、それを脂質小胞中に組み込むことができる。このような場合では、活性化化合物の水溶解度のために、活性化化合物は、リボソームの親水性中心又はコア内に実質的に取り込ま

50

れ得る。使用される脂質層は、任意の従来の組成物のものである場合も、コレステロールを含有する場合も、コレステロール不含である場合もある。目的の活性化合物が水に不溶性である場合には、やはり、従来のリボソーム形成技術を使用して、塩は、リボソームの構造を形成する疎水性脂質二重層内に実質的に取り込まれ得る。いずれの場合においても、標準超音波処理及び均質化技術の使用を介してのように、產生されるリボソームは大きさが低減され得る。本明細書において開示される活性化合物を含むリボソーム製剤は、凍結乾燥物を生成するために凍結乾燥されてもよく、これは、リボソーム懸濁液を再生するために、医薬上許容される担体、例えば、水を用いて再構成され得る。

#### 【0270】

吸入によるエアゾールとしての投与に適している医薬製剤もまた、提供される。これらの製剤は、本明細書において記載される所望の化合物若しくはその塩の溶液若しくは懸濁液、又は化合物若しくは塩の複数の固体粒子を含む。所望の製剤は、小さいチャンバー中に入れられ、噴霧され得る。噴霧は、圧縮空気によって、又は超音波エネルギーによって達成され、化合物又は塩を含む複数の液滴又は固体粒子を形成し得る。液滴又は固体粒子は、例えば、約0.5～約10ミクロン、任意選択で、約0.5～約5ミクロンの範囲の粒径を有し得る。一部の実施形態では、固体粒子は、分解性ポリマーの使用によって徐放を提供する。固体粒子は、固体化合物又はその塩を、当技術分野で公知の任意の適当な方法で、例えば、微粒子化によって処理することによって得ることができる。任意選択で、固体粒子又は液滴の大きさは、約1～約2ミクロンであり得る。この点において、この目的を達成するために、市販の噴霧器が利用可能である。化合物は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第5,628,984号に示された方法で、呼吸性粒子のエアゾール懸濁液によって投与され得る。

10

20

#### 【0271】

当技術分野で公知のような分解性ポリマーの使用を介してを含む、本明細書において記載される化合物の徐放を提供する医薬製剤もまた、提供される。

#### 【0272】

化合物1～25の代表的な投薬レジメン

一部の実施形態では、対象に投与される化合物1～25のいずれかの用量は、約25mgから約225mgの間である。実施形態では、対象に投与される用量は、約75mgから約125mgの間である。一部の実施形態では、投与される投与量は、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約150mg、約200mg又は約250mgである。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、約50mgの単回用量で投与される。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、約75mgの単回用量で投与される。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、約100mgの単回用量で投与される。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、約150mgの単回用量で投与される。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、約200mgの単回用量で投与される。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、約225mgの単回用量で投与される。

30

#### 【0273】

一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、処置の間、1日に少なくとも2回投与される。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、1日に2回投与され、各用量はおおよそ12時間、間隔が空けられる。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、28日間にわたり、1日に2回投与され、各用量は、おおよそ12時間、間隔が空けられる。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、4週、5週、6週又は12週の間、1日に2回投与される。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、3ヶ月、6ヶ月又は9か月の間、1日に2回投与される。一部の実施形態では、150mgの化合物1～25のいずれも、1日に2回投与され、各用量は、おおよそ12時間、間隔が空けられる。一部の実施形態では、200mgの化合物1～25のいずれも、1日に2回投与され、各用量は、おおよそ12時間、間隔が空けられる。一部の実施形態では、225mgの化合物1～25のいずれも、1日に2回投与され、各用量は、おおよそ12時間、間隔が空けられる。

40

#### 【0274】

一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、処置の間、1日に3回投与される。一部

50

の実施形態では、化合物1～25のいずれも、1日に3回投与され、各用量は、均等に間隔が空けられる。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、1日に3回投与され、各用量は、約8時間間隔が空けられる。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、合計28日間の間、1日に3回投与され、各用量は、約8時間、間隔が空けられる。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、4週、5週、6週又は12週の間、1日に3回投与される。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、3ヶ月、6ヶ月又は9か月の間、1日に3回投与される。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、連続的に毎日投与される。

#### 【0275】

一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、約50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg又は200mgの用量で1日3回投与される。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、約75mgの用量で1日3回投与される。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、約75mgの用量で1日3回投与され、各用量は、およそ8時間、間隔が空けられる。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、約100mgの用量で1日3回投与される。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、約100mgの用量で1日3回投与され、各用量は、およそ8時間、間隔が空けられる。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、約125mgの用量で1日3回投与される。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、約125mgの用量で1日3回投与され、各用量は、およそ8時間、間隔が空けられる。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、約150mgの用量で1日3回投与される。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、約150mgの用量で1日3回投与され、各用量は、およそ8時間、間隔が空けられる。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、約175mgの用量で1日3回投与される。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、約175mgの用量で1日3回投与され、各用量は、およそ8時間、間隔が空けられる。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、約200mgの用量で1日3回投与される。一部の実施形態では、化合物1～25のいずれも、約200mgの用量で1日3回投与され、各用量は、およそ8時間、間隔が空けられる。

#### 【0276】

アルブミン対クレアチニン比(ACR)

尿中の増大した量のタンパク質(アルブミン)の存在、又は微量アルブミン尿は、腎臓機能の重要な指標であり、腎臓疾患を有する患者の健康をモニタリングするために日常的に使用されている。アルブミンは、高濃度で身体中を循環し、正常には腎臓によって濾過される、しかし、一部の疾患状態では、腎臓は、タンパク質が通過し、尿中に排出されることを可能にする。尿サンプル中のアルブミンの量は、いくつかのポイントオブケア技術を用いて定量的及び定性的の両方で容易に測定され得る。尿ストリップを使用して、総タンパク質及び具体的にアルブミンの両方を推定できる。定量的イムノアッセイは、タンパク質の正確な特異的尺度を与えることが可能である。尿クレアチニン推定のために利用可能ないくつかの試験があり、その大部分が、化学的又は酵素的反応を含む。ACR測定は、mgアルブミン/gクレアチニンで報告され、腎臓機能の指標として広く受け入れられている。現在、全米腎臓財団は、ACR範囲30～300mg/gを正常を上回ると定義しており、3ヶ月間にわたるこの範囲における複数試験は、問題を示唆する。

#### 【0277】

ACRを測定する方法は、当業者に公知であり、一般に、ディップスティックイムノアッセイキットを使用して臨床リファレンスラボにおいて測定される。ACR結果及びACR結果を得るための方法は、実施例2に示されている。

#### 【0278】

ヒト尿、血漿及び血清中のB因子のBa断片の定量化

代替補体経路は、特異的抗体の不在下で微生物病原体に対する自然保護を提供する。この補体経路の活性化は、微生物多糖又は脂質、グラム陰性菌リボ多糖並びにいくつかのウイルス、寄生生物、ウイルス感染した哺乳動物細胞及びがん細胞に存在する表面決定基を含む種々の物質によって誘発され得る。自己免疫疾患では、代替補体経路は、組織損傷に直接的に寄与し得る。

#### 【0279】

10

20

30

40

50

代替経路活性化の間に生じる中心的な重要な反応は、93Kdの分子量のB因子チモーゲンの、活性タンパク質分解酵素への変換である。これは、2ステップ反応で達成される。第1の反応ステップの際に、B因子は、C3(H<sub>2</sub>O)又はC3bとマグネシウム依存性複合体を形成する。C3(H<sub>2</sub>O)、B複合体は、流体相でのみ形成されるのに対し、C3b、B複合体は、流体相又は標的表面のいずれかで形成され得る。C3(H<sub>2</sub>O)、B又はC3b、B複合体中に存在するB因子は、代替経路酵素、D因子による第2の反応ステップでBa(33Kd)及びBb(60Kd)断片に切断される。

#### 【0280】

代替経路活性化は、主に、特異的抗体の不在下で生じると考えられているが、代替経路活性化が古典的経路活性化の結果として生じ得る多数の状況が発生している。例えば、自己免疫疾患患者において存在する免疫複合体は、古典的補体経路活性化を誘発することができ、その結果、C3b断片が生成する。上記のように、これらのC3b分子は、B因子と結合可能であり、Ba及びBb断片へのその切断を開始する。したがって、代替経路活性化は、抗体媒介性自己免疫疾患状態で生じることがあり、補体活性化の増強及び同時に起こる組織破壊に大きく寄与し得る。

10

#### 【0281】

試験試料中のB因子切断産物を評価することによって、調査中の疾患状態におけるサンプル採取の時点で生じている代替経路利用の程度を推定することができる。

#### 【0282】

Baレベルの濃度は、例えば、Quidel Microvue Ba EIAキットA033によって提供されるような、ELISAベースのイムノアッセイを含む当技術分野で公知の多数の方法によって測定され得る。Baの結果、並びに血清及び尿中のBaレベルを得るための方法は、実施例3及び4に示されている。尿中のBaの「正常」レベルの参照範囲は、定量化の下限未満(0.033ng/ml)～3.32ng/mlの範囲とした。正常参照範囲よりも多いBa尿レベルは、AP関連腎症、例えば、C3G又はIC-MPGNを示し得る。

20

#### 【0283】

ヒト尿、血漿及び血清中のB因子のBb断片の定量化

代替補体経路は、特異的抗体の不在下で微生物病原体に対する自然保護を提供する。この補体経路の活性化は、微生物多糖又は脂質、グラム陰性菌リボ多糖並びにいくつかのウイルス、寄生生物、ウイルス感染した哺乳動物細胞及びがん細胞に存在する表面決定基を含む種々の物質によって誘発され得る。自己免疫疾患では、代替補体経路は、組織損傷に直接的に寄与し得る。

30

#### 【0284】

代替経路活性化の際に生じる中心的な重要な反応は、93Kdの分子量のB因子チモーゲンの、活性タンパク質分解酵素への変換である。これは、2ステップ反応で達成される。第1の反応ステップの際に、B因子は、C3(H<sub>2</sub>O)又はC3bとマグネシウム依存性複合体を形成する。C3(H<sub>2</sub>O)、B複合体は、流体相でのみ形成されるのに対し、C3b、B複合体は、流体相又は標的表面のいずれかで形成され得る。C3(H<sub>2</sub>O)、B又はC3b、B複合体中に存在するB因子は、代替経路酵素、D因子による第2の反応ステップでBa(33Kd)及びBb(60Kd)断片に切断される。得られたC3b、Bb二分子の複合体は、代替経路のC3転換酵素の酵素である。Bbサブユニットは、C3のC3a及びC3b断片への切断可能である複合体の触媒的に活性な部位である。この方法で生成された追加のC3b断片は、代替経路のC5転換酵素であるC3b、Bb、C3b三分子複合体を形成し得る。このC5転換酵素は、C5をC5a及びC5b断片に切断可能である。

40

#### 【0285】

代替経路のC3及びC5転換酵素は、ヒト血漿又は血清1～4中に普通存在する代替経路の成分であるP因子(プロパージンとも呼ばれる)によって、又は過剰代替経路活性化を起こしている一部の患者において産生される自己抗体であるC3腎炎因子によって安定化され得る。代替経路のC3及びC5転換酵素は、自発的崩壊解離によって、又はH因子若しくは補体レセプター1(CR1)の結合によって、解離され、それによって不活性化され得る。いずれかの転換酵素から解離されているBb断片は、いくつかの生物学的活性、例えば、機能的溶血活

50



性の保持、マクロファージ伝播を誘導する能力及びプラスミノゲン活性化を保持する。

【0286】

代替経路活性化は、主に、特異的抗体の不在下で生じると考えられているが、代替経路活性化が、古典的経路活性化の結果として生じる可能性がある多数の状況が発生している。例えば、自己免疫疾患患者において存在する免疫複合体は、古典的補体経路活性化を引き起こすことができ、結果として、C3b断片が生成する。上記のように、これらのC3b分子は、B因子と結合可能であり、Ba及びBb断片へのその切断を開始する。したがって、代替経路活性化は、抗体媒介性自己免疫疾患状態において生じることがあり、補体活性化の増強及び同時に起こる組織破壊に大きく寄与し得る。

【0287】

Bbレベルの濃度は、ELISAベースのイムノアッセイを含む当技術分野で公知の多数の方法によって測定され得る。Bbの結果、並びに血漿中のBbレベルを得るための方法は、実施例3に示されている。血漿中のBbの「正常」レベルの参照範囲は、0.49~1.42 µg/mLであった。参照正常範囲よりも多いBb血漿レベルは、AP関連腎症を示し得る。

【0288】

ヒト尿におけるsC5b-9複合体の定量化

終末補体複合体(TCC、sC5b-9)は、古典的、レクチン又は代替経路のいずれかによる補体系の活性化の結果としてC5からC9の組み立てによって生成される。膜侵襲複合体(MAC)、TCCの一形態は、補体活性化と関連する不可逆的標的細胞膜損傷を媒介する安定な複合体である。標的膜の不在下で形成された複合体は、可溶性、非溶解性TCCを形成する組み立てのC5b-7段階で、天然に存在する調節血清タンパク質、例えば、Sタンパク質と結合する。この文書の目的上、本発明者らは、安定な終末補体複合体のすべての形態をTCC及びsC5b-9と同義的に呼び、クラスタリンのような他の補体調節タンパク質も、これらの安定な複合体を形成し、sC5b-9アッセイにおいて検出可能であることを認識する。

【0289】

sC5b-9の濃度は、ELISAベースのイムノアッセイを含む当技術分野で公知の多くの方法によって測定されることができ、それによって、試料中の終末補体経路の状態の指標が与えられる。ELISAベースのイムノアッセイの例として、ヒト尿、血漿及び血清におけるsC5b-9の定量化のためのA020 Micro Vue sC5b-9酵素イムノアッセイが挙げられる。sC5b-9の結果、及び尿中のsC5b-9レベルを得るための方法は、実施例3及び4に示されている。尿中のsC5b-9レベルの「正常」レベルの参照範囲は、定量化の下限未満(8.8ng/mL)とした。3.09ng/mLより高いsC5b-9尿レベルは、AP関連腎症、例えば、C3G又はIC-MPGNを示し得る。

【0290】

ヒト尿中のC3c断片の定量化

補体系は、感染に対する宿主防御、炎症反応の開始、免疫複合体の処理及びクリアランス並びに免疫応答の調節に関与するいくつかの必須の生物学的機能を媒介する。補体活性化の3つの経路がある：古典的経路は、免疫複合体によって開始され、レクチン経路は、表面に結合されたマンナン結合レクチンによって開始され、代替経路は、それに対して特異的に保護されていないすべての表面によって開始される。各補体経路は、中心補体タンパク質C3を切断し、主要な切断断片C3bを生成する、C3転換酵素、セリンプロテアーゼを生成する。C3bは、オプソニンであり、補体カスケードを駆動する主転換酵素のうちの1つの一部である。補体調節分子の存在下で、C3bはさらに、iC3b、C3c、C3dg及びC3dに逐次分解され得る。ほとんどの補体バイオマーカーの不利点は、その短い半減期であり、これは、信頼のおけるサンプル採取及び測定を困難にする。C3cは、他のC3断片とは異なり、病原体、細胞表面(受容体)及び他の血漿タンパク質のような他の構造と結合しない。したがって、C3cは、他のC3ベースの生成物の干渉を受けることなく流体相においてのみ現れる安定な補体バイオマーカーである。C3cの測定は、(制御されない)補体活性化の証拠を提供し、炎症状態の指標として使用され得る。

【0291】

C3cレベルを測定する方法は、当技術分野で公知であり、例えば、Hycult Biotech HK36

10

20

30

40

50

8製のヒトC3c ELISAキットに記載されるように、排他的にC3cのエピトープに対して高度に特異的な抗体に基づく、C3c ELISAアッセイが挙げられる。C3cの結果、及び尿中のC3cレベルを得るための方法は、実施例6に示されている。血清中のC3の「正常」レベルの参照範囲は、<LLOQ(1.6ng/ml)と決定された。正常参照範囲より高いC3c尿レベルは、AP関連腎症、例えば、C3G又はIC-MPGNを示し得る。

#### 【0292】

血清中のD因子レベルの定量化

補体の代替経路は、微生物攻撃に対する天然防御の重要な体液性成分を表す。タンパク質C3、B因子及びD因子の相互作用は、代替C3-及びC5-転換酵素、すなわち、C3bBb及びC3bBbC3b(n)の形成をもたらす。これらの多成分酵素は、補体アクチベーターの代替経路の表面で組み立てられ、プロパージン(P)によって安定化される。補体の代替経路の参加は、さまざまなヒト疾患の病態形成に関与してきた。

#### 【0293】

D因子、代替補体経路の24kDセリンプロテアーゼは、前駆体単鎖分子として合成される。D因子は、タンパク質分解活性の発現のための酵素的切断も、その制御のためのセルピンによる活性化も必要としないので、セリンプロテアーゼの中で独特である。D因子は、高度に特異的であり、C3bと結合しているB因子を切断し、C3bBb酵素を生成する。D因子は、代替経路の速度-連結型(rate-linking)C3転換酵素酵素である。さらに、D因子は、補体タンパク質としてのその役割とは別に脂肪組織において役割を果たす。ヒトEDTA血漿中の正常値は、 $1.05 (\pm 0.27) \mu\text{g/ml}$ である。健常個体では、D因子は腎臓によって迅速に排除され、改変された腎外異化作用も、合成における変化も、腎不全を有する患者において観察されるD因子レベルの上昇に寄与しない。慢性腎不全(CRF)を有する患者におけるレベルは、最大 $4.35 (\pm 3.03) \mu\text{g/ml}$ に、末期腎疾患(ERDS)では、最大 $12.1 (\pm 3.53) \mu\text{g/ml}$ に増大する。D因子の測定可能な量は、健常個体の85%の尿中で検出された( $0.62 \pm 0.33\text{ng/ml}$ )。尿細管タンパク尿を有する患者におけるD因子の尿濃度は、 $230 (\pm 313)\text{ng/ml}$ に上昇する。

#### 【0294】

D因子レベルを測定する方法は、当技術分野で公知であり、ヒトD因子に対して高度に特異的な抗体に基づく、D因子ELISAアッセイが挙げられる。D因子の結果、及び血清中のD因子レベルを得るための方法は、実施例3に示されている。血清中D因子の「正常」レベルの参照範囲は、 $1.73 \sim 3.24 \mu\text{g/mL}$ である。実施例3に示されるように、血清中のD因子レベルは、AP関連腎症の確定診断にもかかわらず正常範囲内にあり、これは、D因子の血清レベルがAP関連腎症を予測しないことを示唆する。

#### 【0295】

血清中のC3レベルの定量化

補体成分3(C3)は、3つの補体活性化経路のすべてにおいて中心的な役割を果たす。C3前駆体は、1,663個のアミノ酸を含有し、約180kDaの分子量を有する。ヒトC3は、アミノ酸レベルでマウスC3に対して77%の同一性を有する。C3は、C3転換酵素によって2つの活性化された断片C3a及びC3bに切断される。アナフィラトキシンC3aは、血管作用性ペプチドであり、局所炎症プロセスのメディエーターである。受容体との複合体中のC3bは、病原体表面と共有結合によって結合して、食作用を促進し得る。後天性C3欠乏症は、重症再発性髄膜炎菌及び肺炎球菌感染と関連している。血漿C3及びC3aレベルは、虚血性卒中の原因不明、大型血管疾患サブタイプにおいて上昇する。

#### 【0296】

C3レベルを測定する方法は、当技術分野で公知であり、ヒトC3に対して高度に特異的な抗体に基づくC3 ELISAアッセイが挙げられる。C3の結果、及び血清中のC3レベルを得るための方法は、実施例3に示されている。血清中のC3の「正常」レベルの参照範囲は、 $0.78 \sim 1.82\text{mg/mL}$ である。実施例3に示されるように、血清中のC3レベルは、AP関連腎症の確定診断にもかかわらず正常範囲内にあり、これは、C3の血清レベルがAP関連腎症を予測しないことを示唆する。

#### 【0297】

10

20

30

40

50

## 血清中のC4レベルの定量化

補体成分4(C4)は、古典的補体経路の活性化において重要な役割を果たす。C4は、単鎖前駆体分子(200kDa)として合成されるが、アルファ(93kDa)、ベータ(78kDa)及びガンマ(33kDa)鎖を有する3鎖のジスルフィド連結された構造にプロセッシングされ、その後、分泌される。C4は、C1による活性化後、C4a及びC4bにプロセッシングされる。C4aアナフィラトキシンは、局所炎症のメディエーターであり、平滑筋収縮を誘導する。C4b、主要活性化生成物は、古典的補体経路のC3及びC5転換酵素の必須のサブユニットである。C4欠乏症は、全身性エリテマトーデスと関連している。C4b分解生成物C4dは、同種移植片における体液性拒絶反応のマーカーである。

【0298】

10

C4レベルを測定するための方法は、当技術分野で公知であり、ヒトC4に対して高度に特異的な抗体に基づく、C4 ELISAアッセイが挙げられる。C4の結果、及び血清中のC4レベルを得るための方法は、実施例4に示されている。血清中のC4の「正常」レベルの参照範囲は、10~40mg/mLである。実施例3に示されるように、血清中のC4レベルは、AP関連腎症の確定診断にもかかわらず正常範囲内にあり、これは、C4の血清レベルが、AP関連腎症を予測しないことを示唆する。

【0299】

例示的实施例

[実施例1]

C3系球体症(C3G)又は免疫複合体膜性増殖性系球体腎炎(IC-MPGN)のいずれかによる低C3レベルを有する患者におけるC3レベルに対する化合物1の効果を決定するための、第2a相メカニズムの証明、オープンラベル研究(臨床試験、政府の識別子:NCT03124368)

20

【0300】

この研究の主目的は、化合物1が、C3系球体症(C3G)又は免疫複合体膜性増殖性系球体腎炎(IC-MPGN)のいずれかによる低C3レベルを有する参加者において血液C3レベルを増大し得るか否かを決定することである。

【0301】

C3系球体症(C3G)又は免疫複合体膜性増殖性系球体腎炎(IC-MPGN)のいずれかを有する10人の患者は、2つの用量群にわたって登録されるものとする。群1は、100mg TID×14日と、それに続く、7日の漸減で投薬された化合物1を受ける2人の患者を含有する。群2は、200mg TID×14日と、それに続く、7日の漸減で投薬された化合物1を受ける最大8人の追加の患者を含有する。組み入れ基準は、研究中心病理医による腎生検の再検討によって確認された病理診断を伴う、投薬に先立つ少なくとも3ヶ月の間の腎生検によるC3G(C3系球体腎炎[C3GN]又はデンスデポジット病[DDD]、2種類のC3G)又は特発性免疫複合体膜性増殖性系球体腎炎(IC-MPGN)の臨床診断を含む。患者は、低C3レベル(正常の下限の50%未満)及び正常又は正常に近いC4レベル(正常の下限の90%超)を有さなくてはならない。群1は、2人の計画された患者のうち登録された2人を有し、群2は、8人の計画された患者のうち登録された4人を有する。臨床試験の概要は、図2に提供されている。

30

【0302】

以下の表1は、群1及び2の両方に登録された6人の対象について重要な人口統計情報を提供する。

40

【0303】

【表 1】

表 1

群	患者	腎臓生検診断
1	A	C3GN
1	B	IC-MPGN
2	C	C3GN
2	D	C3GN
2	E	膜性増殖性パターンを有する C3 系球体症
2	F	C3GN

10

## 【0304】

## [実施例2]

14日化合物1処置を用いたACRの低減

化合物1を用いる投薬の前、その間及びその後のプロトコールによって指定された時点で患者A、B、C、D、E及びFから尿サンプルを採取した。尿ディップスティック法を使用して中央リファレンスラボによって尿サンプルにおいてアルブミン及びクレアチニンレベルを測定した。非研究健常ボランティアから得た尿は、対照サンプルとして働いた。8mg/dL超のアルブミンの検出のための色素を用いて自動尿化学分析器を使用した。また、銅-クレアチニン複合体のペルオキシダーゼ活性を使用するクレアチニンの検出のためのパッドが、ディップスティック上に存在していた。ACR比は、アルブミン及びクレアチニン試験パッドの光吸収読み取りに基づいて分析器によって自動算出された。

20

## 【0305】

患者A、B、C、E及びFは、化合物1を用いる2週間の処置の間にACRのおよそ50%の低減を示した(患者A、B及びCに関しては図3A～3Cを参照のこと)。患者Dは、高度に可変のACR値を示し、従って、14及び17日目に24時間の尿タンパク質を採取した。患者の体重は39kgしかなく、普通の可変尿クレアチニンレベルを観察した(図3Dを参照のこと)。6人の患者すべての結果が以下の表2に示されている。

30

## 【0306】

【表 2】

表 2

報告された ACR mg/mmol	A	C	B	D	E	F	平均	幾何平均	N
スクリーン 1	ND	128	ND	160	ND	ND			
スクリーン	228	44	486	579	ND	308			
1 日目/0 時間	259	58	580	224	424	293	306.4	249.6	6
4 日目	218	27	264	279	418	152	226.3	174.0	6
7 日目/0 時間	233	22	249	322	533	94	242.1	164.9	6
10 日目	228	35	253	648	625	ND			
14 日目	175	30	343	286	264	184	213.8	171.4	6
15 日目漸減	144	44	325	328	327	720	314.6	232.4	6
16 日目漸減	143	26	329	ND	277	235			
17 日目漸減	115	32	263	586	475	475	324.2	224.2	6
21 日目漸減	140	23	373	564	257	348	284.0	197.9	6
フォローアップ 24 日目	138	32	469	282	303	279	250.6	191.6	6
フォローアップ 28 日目	132	47	381	577	307	253	282.6	217.5	6
フォローアップ 35 日目	160	ND	ND	398	ND	168			
フォローアップ 49 日目	147	20	140	636	327	564	305.6	191.1	6

10

20

## 【0307】

## [実施例3]

全身の補体タンパク質:14日の化合物1処置を用いる傾向

血清Ba、血漿Bb、血清C3、血清D因子、血清C4及び断片C3%を含む全身の補体タンパク質を、血清及び血漿において測定した。化合物1を用いる投薬の前、その間及びその後のプロトコールによって指定された時点で患者A、B、C、D、E及びFから血清及び血漿サンプルを採取した。

30

## 【0308】

## 血清中のBa生成

血清Ba生成を測定するために、外因性C3の存在下、37℃で30分間血清サンプルをインキュベートした後ex vivoで血清サンプル測定を実施した。次いで、血清中のBaの定量化のためにMicroVue Ba及び酵素イムノアッセイを利用して患者サンプルを試験した。これは、ヒトBaと特異的に結合するマウスモノクローナル抗体でコーティングされたマイクロアッセイプレート、西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)がコンジュゲートされたポリクローナル抗ヒトB因子及び発色基質を利用する3ステップ手順である。ステップ1では、標準、対照及び試験試料を、特異的抗Baモノクローナル抗体を用いてプレコーティングされたマイクロアッセイウェルに添加した。標準、対照又は試料中に存在するBaは、固定された抗Baモノクローナル抗体と結合するが、B因子又は他の補体活性化産物は結合しない。インキュベーション後、洗浄サイクルによって未結合材料を除去した。ステップ2では、西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)がコンジュゲートされたポリクローナル抗B因子抗体を、各試験ウェルに添加した。酵素がコンジュゲートされた抗B因子は、マイクロアッセイウェル中に捕捉されたBaと結合する。インキュベーション後、洗浄サイクルによって、未結合の過剰のコンジュゲートを除去した。ステップ3では、発色酵素基質を各マイクロアッセイウェルに添加した。結合されたHRPコンジュゲートは、基質と反応し、青色を形成した

40

50

。インキュベーション後、酵素反応を化学的に停止し、色が黄色に変化し、色強度を450nmで分光光度的に測定した。反応混合物の色強度は、試験試料、標準及び対照中に存在するBaの濃度に比例する。患者A、B、C及びDの結果をプールし、図4Aに示す。患者E及びF(示されていない)は、同様の結果を示す。ex vivo血清Ba生成、AP C3転換酵素形成の機能的アッセイは、化合物1処置を用いて阻害された。

#### 【0309】

##### 血漿中のBbレベル

血漿Bb生成を測定するために、血漿中のBbの定量化のためにMicroVue Bb酵素イムノアッセイを利用して患者サンプルを試験した。これは、ヒトBbと特異的に結合するマウスモノクローナル抗体でコーティングされたマイクロアッセイプレート、西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)がコンジュゲートされたポリクローナル抗ヒトB因子及び発色基質を利用する3ステップ手順である。ステップ1では、標準、対照及び試験試料を、特異的抗Bbモノクローナル抗体を用いてプレコーティングされたマイクロアッセイウェルに添加した。標準、対照又は試料中に存在するBbは、固定された抗Bbモノクローナル抗体と結合するが、B因子又は他の補体活性化産物は結合しない。インキュベーション後、洗浄サイクルによって未結合材料を除去した。ステップ2では、西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)がコンジュゲートされたポリクローナル抗B因子抗体を、各試験ウェルに添加した。酵素がコンジュゲートされた抗B因子は、マイクロアッセイウェル中に捕捉されたBbと結合する。インキュベーション後、洗浄サイクルによって、未結合の過剰のコンジュゲートを除去した。ステップ3では、発色酵素基質を各マイクロアッセイウェルに添加した。結合されたHRPコンジュゲートは、基質と反応し、青色を形成した。インキュベーション後、酵素反応を化学的に停止し、色が黄色に変化し、色強度を450nmで分光光度的に測定した。反応混合物の色強度は、試験試料、標準及び対照中に存在するBbの濃度に比例する。患者A、B、C及びDの結果をプールし、図4Bに示す。患者E及びF(示されていない)は、同様の結果を示す。血漿Bbは、化合物1処置を用いて低減した。

#### 【0310】

##### 血清中のC3レベル

化合物1を用いる投薬の前、その間及びその後のプロトコールによって指定された時点で患者A、B、C、D、E及びFから血清及び血漿サンプルを採取した。血清中のC3レベルを、定量的サンドウィッチ酵素イムノアッセイ技術を使用して測定した。ヒトC3に対して特異的なモノクローナル抗体を、マイクロアッセイプレート上にプレコーティングした。標準及びサンプルをピペットでウェルに入れ、存在する任意のC3が、固定された抗体によって結合された。任意の未結合物質を洗浄除去した後、ヒトC3に対して特異的な酵素結合ポリクローナル抗体を、ウェルに添加した。洗浄して任意の未結合抗体酵素試薬を除去した後、ウェルに基質溶液を添加し、最初のステップにおいて結合されたC3の量に比例して、発色する。発色を停止し、色の強度を測定した。血清C3は、化合物1処置を用いて増大し(図4D、プールされた患者A、B、C及びDを示す)、断片C3%の低減を伴い(図4C、プールされた患者A、B、C及びDを示す)、in vivoでのより低いC3消費を示す。患者E及びFは、同様の結果を示す。

#### 【0311】

##### 血漿中のD因子レベル

化合物1を用いる投薬の前、その間及びその後のプロトコールによって指定された時点で患者A、B、C、D、E及びFから血清及び血漿サンプルを採取した。血清中のD因子レベルを、定量的サンドウィッチ酵素イムノアッセイ技術を使用して測定した。ヒト補体D因子に対して特異的なモノクローナル抗体を、マイクロアッセイプレート上にプレコーティングした。標準及びサンプルをピペットでウェルに入れ、存在する任意の補体D因子が、固定された抗体によって結合された。任意の未結合物質を洗浄除去した後、ヒト補体D因子に対して特異的な酵素結合ポリクローナル抗体を、ウェルに添加した。洗浄して任意の未結合抗体酵素試薬を除去した後、ウェルに基質溶液を添加し、最初のステップにおいて結合された補体D因子の量に比例して、発色する。発色を停止し、色の強度を450nmで分光光

学的に測定した。プールされた患者A、B、C及びDを示す図4Eに示されるように、血清D因子は、化合物1処置の間未変化のままであった。患者E及びFは、同様の結果を示す。

#### 【0312】

##### 血清中のC4レベル

化合物1を用いる投薬の前、その間及びその後のプロトコールによって指定された時点で患者A、B、C及びDから、血清及び血漿サンプルを採取した。血清中のC4レベルを、定量的サンドウィッチ酵素イムノアッセイ技術を使用して測定した。ヒトC4に対して特異的なモノクローナル抗体を、マイクロアッセイプレート上にプレコーティングした。標準及びサンプルをピペットでウェルに入れ、存在する任意のC4が、固定された抗体によって結合された。任意の未結合物質を洗浄除去した後、ヒトC4に対して特異的な酵素結合ポリクローナル抗体を、ウェルに添加した。洗浄して任意の未結合抗体酵素試薬を除去した後、ウェルに基質溶液を添加し、最初のステップにおいて結合されたC4の量に比例して、発色する。発色を停止し、色の強度を450nmで分光光学的に測定した。プールされた患者A、B、C及びDを示す図4Fに示されるように、血清C4は、化合物1処置の間未変化のままであった。患者E及びFは、同様の結果を示す。

#### 【0313】

##### [実施例4]

尿補体バイオマーカー：14日の化合物1処置を用いる傾向

化合物1を用いる投薬の前、その間及びその後のプロトコールによって指定された時点で患者A、B、C、D、E及びFから、尿サンプルを採取した。尿Ba濃度を測定するために、尿中のBaの定量化のためにMicroVue Ba酵素イムノアッセイを利用して患者尿サンプルを試験した。これは、ヒトBaと特異的に結合するマウスモノクローナル抗体でコーティングされたマイクロアッセイプレート、西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)がコンジュゲートされたポリクローナル抗ヒトB因子及び発色基質を利用する3ステップ手順である。ステップ1では、標準、対照及び試験試料を、特異的抗Baモノクローナル抗体を用いてプレコーティングされたマイクロアッセイウェルに添加した。標準、対照又は試料中に存在するBaは、固定された抗Baモノクローナル抗体と結合するが、B因子又は他の補体活性化産物は結合しない。インキュベーション後、洗浄サイクルによって未結合材料を除去した。ステップ2では、西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)がコンジュゲートされたポリクローナル抗B因子抗体を、各試験ウェルに添加した。酵素がコンジュゲートされた抗B因子は、マイクロアッセイウェル中に捕捉されたBaと結合する。インキュベーション後、洗浄サイクルによって、未結合の過剰のコンジュゲートを除去した。ステップ3では、発色酵素基質を各マイクロアッセイウェルに添加した。結合されたHRPコンジュゲートは、基質と反応し、青色を形成した。インキュベーション後、酵素反応を化学的に停止し、色が黄色に変化し、色強度を450nmで分光光度的に測定した。反応混合物の色強度は、試験試料、標準及び対照中に存在するBaの濃度に比例する。6人の患者の結果をプールし、非正規化(図5A、表3、個別に各患者に関して)、クレアチニンに対して正規化(図5B、表4、個別に各患者に関して)及びアルブミンに対して正規化(図5C、表5、個別に各患者に関して)として報告した。尿中のBaの「正常」レベルの参照範囲は、定量化の下限未満(0.033ng/ml)~3.32ng/ml(表6)の範囲であった。尿濾過速度の変化によるバイオマーカーのレベルの変動を考慮して、尿バイオマーカーの測定値は、通常、尿クレアチニン及び/又はアルブミンレベルに対して正規化されている。尿Ba濃度は、ベースラインで採取された患者尿サンプル中の正常を上回って上昇した。尿Baレベルは、化合物1を用いる2週間の処置の間に大幅に低減した。尿クレアチニン又はアルブミンレベルに対して正規化された尿Baレベルもまた、化合物1を用いる2週間の処置の間に大幅に低減した。

#### 【0314】

【表 3】

表 3

尿 Ba ng/mL	A	C	B	D	E	F	平均	幾何平均	N
スクリーン 1	ND	ND	ND	ND	ND	ND			
スクリーン	28.3	0.12	348	84.4	ND	ND			
1 日目/0 時間	47.1	0.30	793	14.2	252	74.9	197	38.1	6
4 日目	14.7	0.08	158	4.4	129	5.7	52	9.1	6
7 日目/0 時間	11.6	0.21	149	2.4	142	2.1	51	7.9	6
10 日目	8.6	0.08	53	1.8	106	2.1	28	5.0	6
14 日目	ND	0.09	238	4.1	41	9.8			
15 日目漸減	11.9	0.15	209	8.4	11	2.8	41	6.8	6
16 日目漸減	17.4	0.15	318	ND	20	2.2			
17 日目漸減	21.2	0.13	164	5.0	47	6.9	41	9.5	6
21 日目漸減	79.8	0.49	129	18.6	42	6.6	46	17.2	6
フォローアップ 24 日目	115.3	0.14	251	28.7	156	2.2	92	18.4	6
フォローアップ 28 日目	100.8	0.62	175	30.0	234	2.8	90	24.5	6
フォローアップ 35 日目	ND	ND	ND	ND	ND	ND			
フォローアップ 49 日目	16.5	0.16	1727	9.4	207	44.4	334	27.2	6

10

20

【 0 3 1 5 】



【表 4】

表 4

Ba/Cr ug/mmol	A	C	B	D	E	F	平均	幾何平均	N
スクリーン 1	ND	ND	ND	ND	ND	ND			
スクリーン	3.4	0.065	47.1	11.1	ND	ND			
1 日目/0 時間	5.7	0.168	129.9	2.5	14.2	7.6	26.7	5.7	6
4 日目	1.8	0.040	12.4	1.0	6.2	1.2	3.8	1.4	6
7 日目/0 時間	1.8	0.056	10.2	2.1	9.2	0.5	4.0	1.5	6
10 日目	1.4	0.053	7.0	1.8	8.0	ND			
14 日目	ND	0.068	14.2	1.3	1.8	1.1			
15 日目漸減	1.6	0.099	19.0	2.0	1.2	0.5	4.1	1.2	6
16 日目漸減	2.3	0.078	25.2	ND	2.0	0.6			
17 日目漸減	2.1	0.058	14.5	1.7	6.0	0.7	4.2	1.6	6
21 日目漸減	9.2	0.175	15.9	4.4	5.5	0.5	6.0	2.6	6
フォローアップ 24 日目	11.5	0.075	41.1	4.2	12.5	0.4	11.6	3.0	6
フォローアップ 28 日目	10.2	0.213	24.6	6.2	14.1	0.6	9.3	3.8	6
フォローアップ 35 日目	ND	ND	ND	ND	ND	ND			
フォローアップ 49 日目	3.8	0.036	108.0	2.4	13.1	8.2	22.6	3.9	6

10

20

【 0 3 1 6 】

30

【表 5】

表 5

Ba/ALB ng/mg	A	C	B	D	E	F	平均	幾何平均	N
スクリーン 1	ND	ND	ND	ND	ND	ND			
スクリーン	15.0	1.5	97	19.2	ND	ND			
1 日目/0 時間	22.1	2.9	225	10.9	33.5	25.9	53.4	22.6	6
4 日目	8.4	1.5	47	3.5	14.7	7.6	13.8	7.8	6
7 日目/0 時間	7.5	2.6	41	6.5	17.3	5.7	13.4	8.9	6
10 日目	6.1	1.5	28	2.8	12.8	ND			
14 日目	ND	2.2	54	4.6	6.9	5.8			
15 日目漸減	11.4	2.2	58	4.3	3.6	0.6	13.4	4.9	6
16 日目漸減	16.3	3.0	77	ND	7.2	2.6			
17 日目漸減	18.6	1.8	55	2.9	12.7	1.6	15.4	6.9	6
21 日目漸減	65.5	7.5	43	7.8	21.6	1.5	24.5	13.2	6
フォローアップ 24 日目	83.3	2.3	87	14.9	41.2	1.5	38.5	15.7	6
フォローアップ 28 日目	77.1	4.5	65	10.8	46.1	2.5	34.3	17.4	6
フォローアップ 35 日目	ND	ND	ND	ND	ND	ND			
フォローアップ 49 日目	26.5	1.7	771	3.8	40.0	14.5	143.0	20.7	6

10

20

【0317】

【表 6】

表 6

健康対照	サンプル 1 (uBa (ng/ml))	サンプル 2 (uBa (ng/ml))	サンプル 3 (uBa (ng/ml))
1	2.76	3.05	3.32
2	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
3	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ

30

【0318】

尿sC5b-9生成を測定するために、尿中のsC5b-9の定量化のためのMicroVue sC5b-9酵素イムノアッセイを利用して患者の尿サンプルを試験した。化合物1を用いる投薬の前、その間及びその後のプロトコールによって指定された時点で患者A、B、C、D、E及びFから、尿サンプルを採取した。sC5b-9尿の定量化のためにMicroVue sC5b-9酵素イムノアッセイを利用してサンプルを試験し、これは、sC5b-9のC9環と特異的に結合するマウスモノクローナル抗体でコーティングされたマイクロアッセイプレート、HRPがコンジュゲートされたsC5b-9の抗原に対する抗体及び発色基質を利用する3ステップ手順である。ステップ1では、標準、対照及び試験試料を、抗sC5b-9特異的モノクローナル抗体を用いてプレコーティングされたマイクロアッセイウェルに添加する。標準、対照又は試料中に存在するsC5b-9は、固定されたsC5b-9モノクローナル抗体と結合する。インキュベーション後、洗浄サ

40

50

イクルによって未結合材料を除去する。C9を含む終末補体複合体(TCC)の構成タンパク質は、この抗体と結合せず、洗浄サイクルの際に洗浄除去される。ステップ2では、西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)がコンジュゲートされたsC5b-9の抗原に対する抗体を各試験ウェルに添加する。酵素がコンジュゲートされた抗体は、マイクロアッセイウェルの表面に結合されたモノクローナル抗sC5b-9によって捕捉されたsC5b-9と結合する。インキュベーション後、洗浄サイクルによって、未結合の過剰のコンジュゲートを除去する。ステップ3では、発色酵素基質を各マイクロアッセイウェルに添加する。結合されたHRPコンジュゲートは、基質と反応し、青色を形成する。インキュベーション後、酵素反応を化学的に停止し、色が黄色に変化し、色強度を450nmで分光光度的に測定する。反応混合物の色強度は、試験試料、標準及び対照中に存在するsC5b-9の濃度に比例する。6人の患者の結果をプールし、非正規化(図5D、表7、個別に各患者に関して)、クレアチニンに対して正規化(図5E、表8、個別に各患者に関して)及びアルブミンに対して正規化(図5F、表9、個別に各患者に関して)として報告した。尿中のsC5b-9レベルの「正常」レベルの参照範囲は、定量化の下限(8.8ng/ml)未満(表10)であった。尿sC5b-9濃度は、ベースラインで採取された患者の尿サンプルにおける正常を上回って上昇した。尿濾過速度の変化によるバイオマーカーレベルの変動を考慮して、尿バイオマーカーの測定値は、通常、尿クレアチニン又はアルブミンレベルに対して正規化される。尿sC5b-9レベルは、化合物1を用いる2週間の処置の間に大幅に低減した。尿クレアチニンレベル又は尿アルブミンレベルに対して正規化された尿sC5b-9レベルもまた、化合物1を用いる2週間の処置の間に大幅に低減した。

10

20

30

40

【 0 3 1 9 】

【 表 7 】

表 7

尿 sC5b-9 ng/mL	A	C	B	D	E	F	平均	幾何平均	N
スクリーン 1	ND	57.4	ND	ND	ND	ND			
スクリーン	76.3	32.1	2598	148.7	ND	ND			
1 日目投与前	81.2	21.5	5280	28.1	959	348	1120	210	6
4 日目	84.2	<8.8	2139	18.5	538	43	472	94	6
7 日目	70.4	<8.8	2266	15.8	484	54	483	91	6
10 日目	52.0	<8.8	1073	8.9	212	34	231	56	6
14 日目	ND	<8.8	4010	12.0	112	62			
15 日目漸減	56.9	<8.8	3334	20.3	70	35	588	66	6
16 日目漸減	66.2	<8.8	4784	ND	42	25			
17 日目漸減	84.4	<8.8	2693	15.3	74	55	488	71	6
21 日目漸減	85.8	10.3	2469	44.0	97	104	468	99	6
フォローアップ 24 日目	95.0	11.0	3958	39.9	188	51	724	108	6
フォローアップ 28 日目	79.7	21.2	2376	57.8	141	65	457	113	6
フォローアップ 35 日目	ND	ND	ND	ND	ND	ND			
フォローアップ 49 日目	57.5	14.0	14132	40.3	217	180	2440	162	6

【 0 3 2 0 】

【表 8】

表 8

sC5b-9/ALB ng/mg	A	C	B	D	E	F	平均	幾何平均	N
スクリーン 1	ND	422	ND	ND	ND	ND			
スクリーン	40	387	724	34	ND	ND			
1 日目/0 時間	38	203	1500	22	127	120	335.0	125.0	6
4 日目	48	173	637	15	61	58	165.3	80.6	6
7 日目/0 時間	46	110	624	43	59	147	171.5	102.8	6
10 日目	37	160	563	14	26	ND			
14 日目	ND	220	911	13	19	37			
15 日目漸減	54	131	929	10	23	8	192.6	48.2	6
16 日目漸減	62	176	1154	ND	15	30			
17 日目漸減	74	126	907	9	20	12	191.3	51.5	6
21 日目漸減	70	158	821	18	50	24	190.1	76.3	6
フォローアップ 24 日目	69	186	1380	21	50	34	289.8	92.3	6
フォローアップ 28 日目	61	154	882	21	28	57	200.5	80.5	6
フォローアップ 35 日目	ND	ND	ND	ND	ND	ND			
フォローアップ 49 日目	92	149	6312	16	42	59	1111.7	123.3	6

10

20

【 0 3 2 1 】

【表 9】

表 9

sC5b-9/Cr ug/mmol	A	C	B	D	E	F	平均	幾何平均	N
スクリーン 1	ND	52.2	ND	ND	ND	ND			
スクリーン	9.2	16.9	351	19.6	ND	ND			
1 日目/0 時間	9.9	11.9	866	4.8	54.0	35.2	163.6	31.3	6
4 日目	10.5	4.63	168	4.1	25.7	8.8	37.0	14.0	6
7 日目/0 時間	10.7	2.38	155	14.3	31.5	13.9	38.0	17.1	6
10 日目	8.4	5.50	143	8.9	16.1	ND			
14 日目	ND	6.77	240	3.9	5.0	6.7			
15 日目漸減	7.8	5.87	303	4.8	7.5	5.8	55.8	11.9	6
16 日目漸減	8.8	4.63	380	ND	4.2	7.0			
17 日目漸減	8.5	4.00	238	5.3	9.4	5.9	45.3	11.6	6
21 日目漸減	9.9	3.67	305	10.5	12.7	8.2	58.3	15.2	6
フォローアップ 24 日目	9.5	6.11	649	5.9	15.1	9.5	115.8	17.8	6
フォローアップ 28 日目	8.0	7.32	335	12.0	8.5	14.4	64.2	17.6	6
フォローアップ 35 日目	ND	ND	ND	ND	ND	ND			
フォローアップ 49 日目	13.4	3.04	883	10.3	13.7	33.2	159.5	23.5	6

10

20

【 0 3 2 2 】

【表 10】

表 10

健康対照	サンプル 1 (usC5b-9 (ng/ml))	サンプル 2 (usC5b-9 (ng/ml))	サンプル 3 (usC5b-9 (ng/ml))
1	<LL0Q	, <LL0Q	<LL0Q
2	<LL0Q	<LL0Q	<LL0Q
3	<LL0Q	<LL0Q	<LL0Q

30

【 0 3 2 3 】

[実施例5]

尿補体タンパク質:選択された個々の患者

2人の患者、患者B及び患者Cでは、化合物1を用いる投薬の前、その間及びその後のプロトコルによって指定された時点で採取された尿サンプルから尿Baレベル及び尿sC5b-9レベルを測定した。尿Baレベル及び尿sC5b-9レベルを、上記の方法を使用して決定した。尿中の最高レベルの補体活性化産物を表す結果が、患者Bにおいて示された。非正規化結果は、図6Aに示されており、クレアチニンに対して正規化された結果が、図6Bに示されている。尿中の最低レベルの補体活性化産物を表す結果が、患者Cにおいて示された。非正規化結果は、図6Cに示され、クレアチニンに対して正規化された結果は、図6Dに示されている。絶対、クレアチニン正規化、及びアルブミン正規化尿Baレベル及び尿sC5b-9レベルは、患者の間でベースラインで広く異なっていた。患者Bは、ベースラインで最高程度のタ

40

50

ンパク尿を有し、また最高の絶対及び正規化尿Baレベル及び尿sC5b-9レベルを有していた。患者Cは、ベースラインで最低程度のタンパク尿を有し、また最低の絶対及び正規化尿Baレベル及び尿sC5b-9レベルを有していた。ベースラインレベルにかかわらず、尿Baレベル及び尿sC5b-9レベルは、化合物1を用いる2週間の処置の間にすべての患者で低減した。

【0324】

[実施例6]

尿サンプル中のC3cの測定

尿C3c生成を測定するために、尿中のC3cの定量化のためのHycult BiotechヒトC3c Elisaキット(HK368)を利用して患者尿サンプルを試験した。化合物1を用いる投薬の前、その間及びその後のプロトコールによって指定された時点で患者A、B、C、D、E及びFから、尿サンプルを採取した。尿サンプルを解凍し、15,000rpmで1分間遠心分離した。上清を新鮮なチューブに移し、C3c希釈バッファーを用いて希釈した。サンプル及び標準を、ヒトC3cを認識する抗体でコーティングされたマイクロタイターウェルに添加し、15~25 で1時間インキュベートした。インキュベーション後、ウェルを、洗浄溶液で、各回1分のインキュベーション時間を用いて4回洗浄した。ビオチン化トレーサー抗体を添加し、捕捉されたヒトC3cと結合するために使用した。次いで、ビオチン化トレーサー抗体と結合するように、ストレプトアビジン-ペルオキシダーゼコンジュゲートを添加した。次いで、ストレプトアビジン-ペルオキシダーゼコンジュゲートにテトラメチルベンジジン(TMB)を添加した。シュウ酸の添加によって酵素反応を停止させた。分光光度計を用いて450nmでの吸光度を測定した。吸光度(線形)対ヒトC3c標準の対応する濃度(log)をプロットすることによって、標準曲線が得られた。標準と同時に流すサンプルのヒトC3c濃度を、標準曲線から決定した。

【0325】

腎臓疾患の任意の徴候を有さない7人の個体(「健常対照」)におけるC3c尿「正常」参照範囲レベルを、上記のように決定し、LLOQ(1.6ng/ml)未満のC3cng/ml尿レベルを示す(表11)。6人の患者の結果をプールし、非正規化(図7A、表12、個別に各患者に関して)、クレアチニンに対して正規化(図7B)、及びアルブミンに対して正規化(図7C)として報告した。尿C3c濃度は、ベースラインで採取された患者の尿サンプルにおける正常を上回って上昇した。尿濾過速度の変化によるバイオマーカーレベルの変動を考慮して、尿バイオマーカーの測定値は、通常、尿クレアチニンレベル又は尿アルブミンレベルに対して正規化される。尿C3cレベルは、化合物1を用いる2週間の処置の間に大幅に低減した。尿クレアチニンレベル又は尿アルブミンレベルに対して正規化された尿C3cレベルもまた、化合物1を用いる2週間の処置の間に大幅に低減した。

【0326】

【表11】

表11

正常尿							
健康対照	1	2	3	4	5	6	7
uC3c (ng/ml)	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ

【0327】

10

20

30

40

【表 1 2】

表12

uC3c ng/mL	A	C	B	D	E	F
スクリーン	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1 日目投与前	25. 4	<1. 6	771. 1	8. 8	159. 6	216. 3
4 日目	15. 2	<1. 6	369. 0	5. 3	137. 7	63. 0
7 日目 0 時間	7. 1	<1. 6	289. 2	<1. 6	168. 2	25. 8
10 日目	9. 9	<1. 6	256. 0	<1. 6	123. 2	43. 9
14 日目	3. 6	<1. 6	462. 7	3. 7	64. 4	31. 8
15 日目漸減	6. 8	<1. 6	682. 8	3. 6	39. 7	24. 2
16 日目漸減	4. 1	ND	534. 1	ND	46. 8	30. 0
17 日目漸減	8. 5	<1. 6	290. 8	4. 8	107. 0	32. 4
21 日目	7. 8	<1. 6	513. 5	5. 8	41. 2	64. 0
24 日目	11. 4	2. 1	744. 1	5. 1	89. 6	34. 4
28 日目	15. 6	<1. 6	285. 3	5. 1	97. 8	41. 5
35 日目	ND	ND	ND	ND	ND	ND
49 日目	32. 8	<1. 6	>1000	7. 0	120. 3	154. 5

10

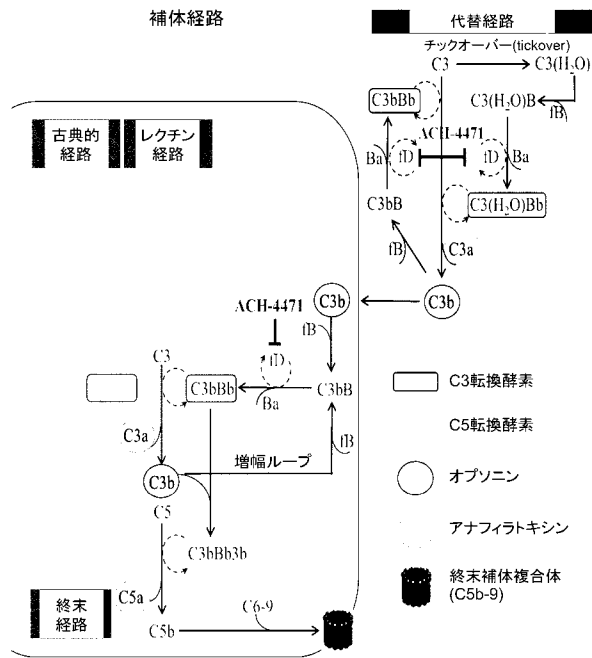
20

## 【 0 3 2 8】

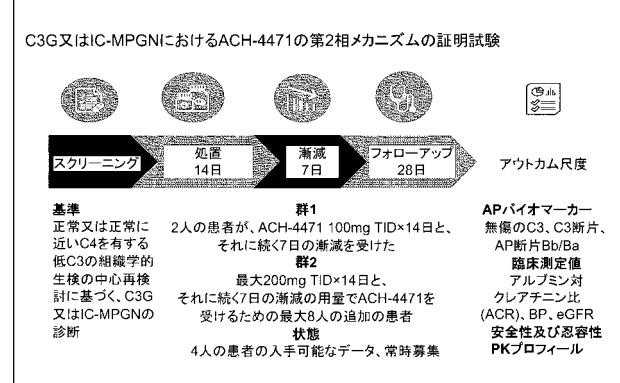
本明細書では、本発明の実施形態を参照して説明してきた。本発明は、添付の実施例によって例示される分類された実施形態を参照して説明されてきた。しかし、本発明は、異なる形態で具体化されてもよく、本明細書において示される実施形態に限定されると解釈されるべきではない。本明細書における教示を考慮すると、当業者ならば、本発明を所望の目的のために改変でき、このような変法は本発明の範囲内と考えられる。

30

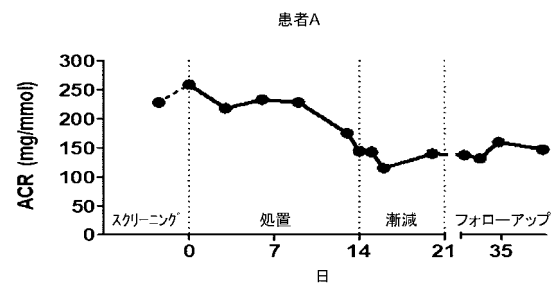
【図 1】



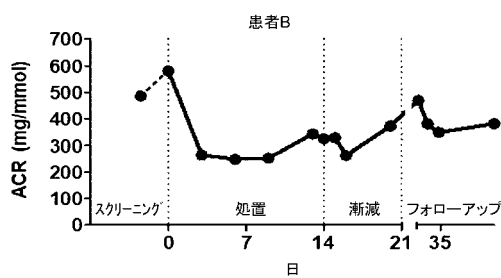
【図 2】



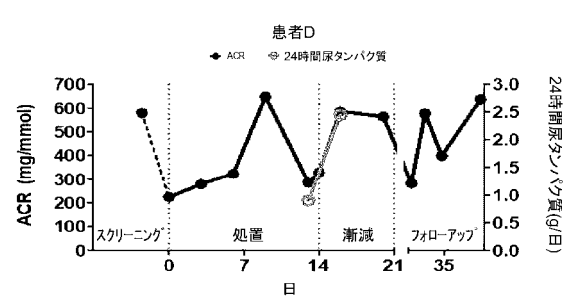
【図 3 A】



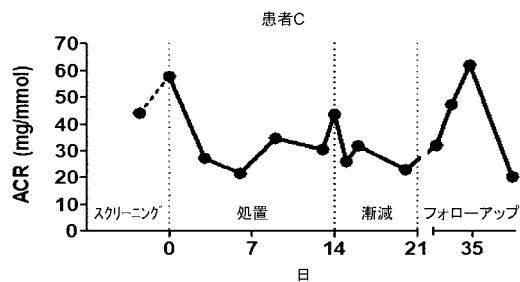
【図 3 B】



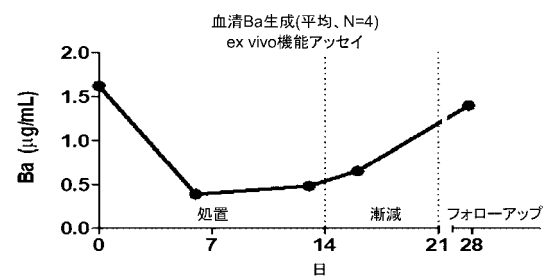
【図 3 D】



【図 3 C】

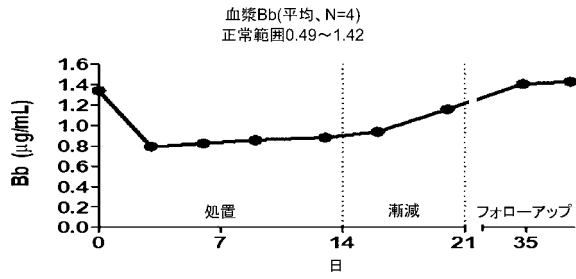


【図 4 A】

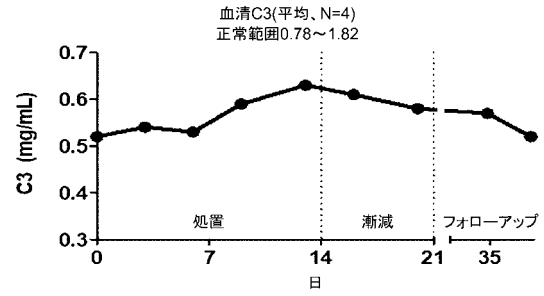




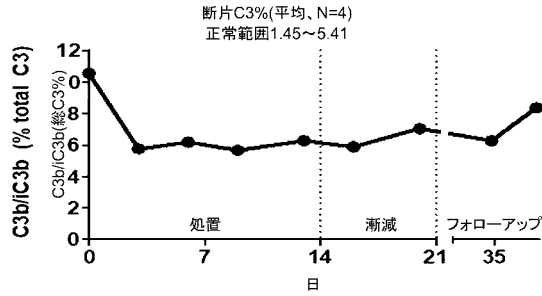
【図4B】



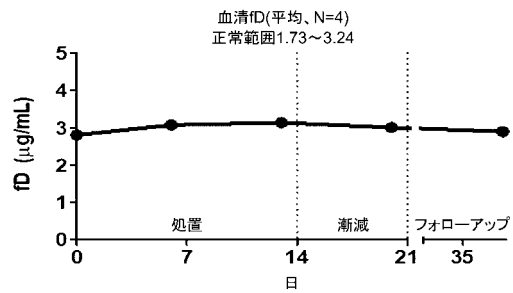
【図4D】



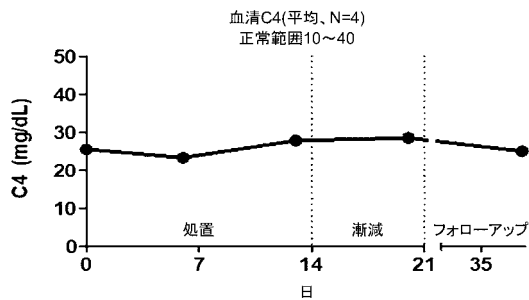
【図4C】



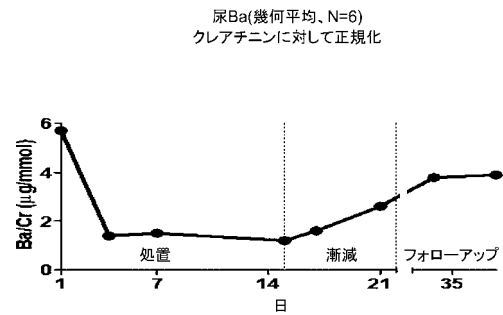
【図4E】



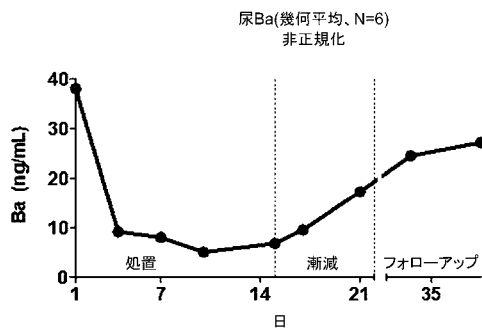
【図4F】



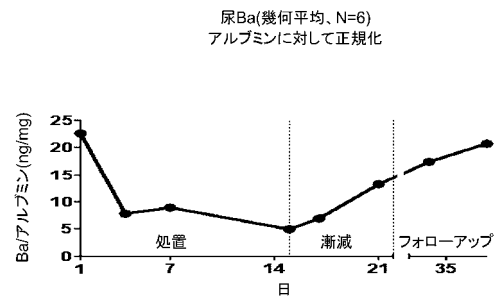
【図5B】



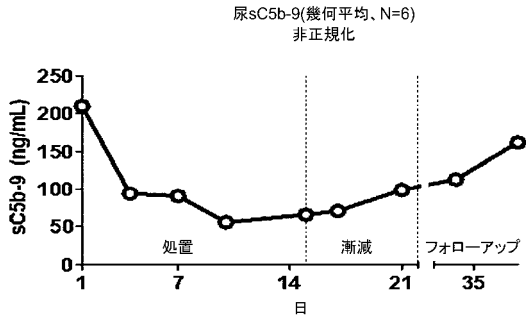
【図5A】



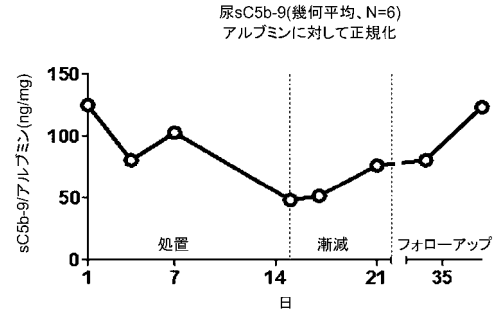
【図5C】



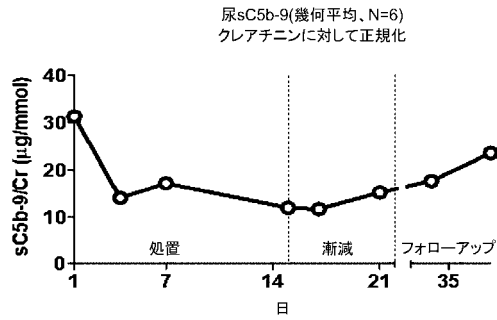
【図 5 D】



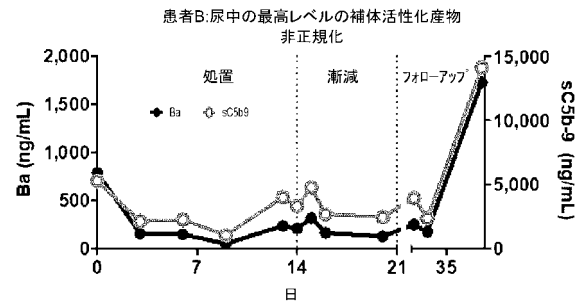
【図 5 F】



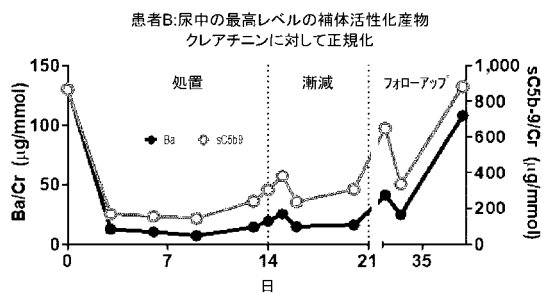
【図 5 E】



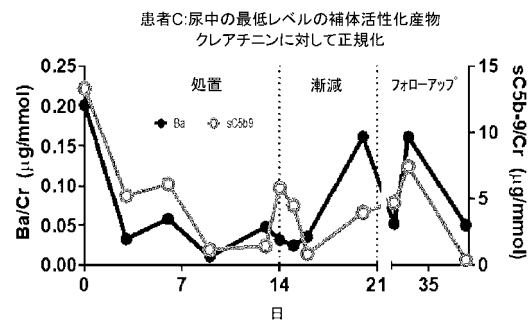
【図 6 A】



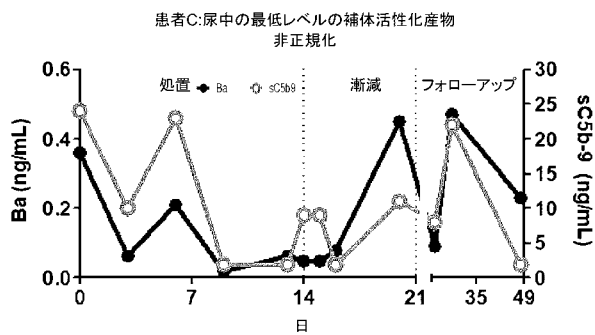
【図 6 B】



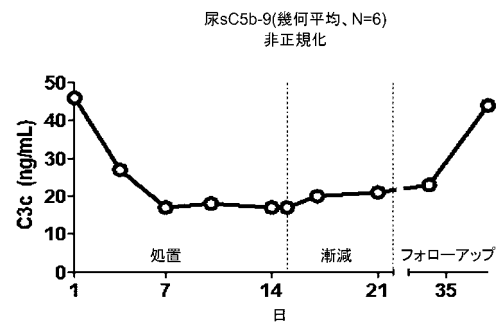
【図 6 D】



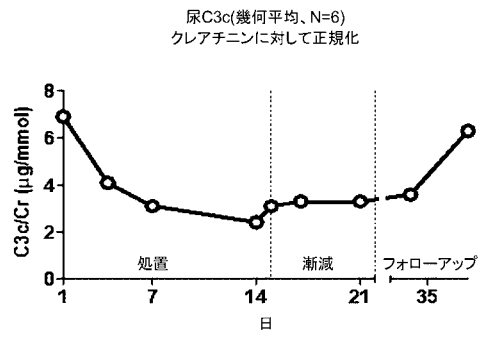
【図 6 C】



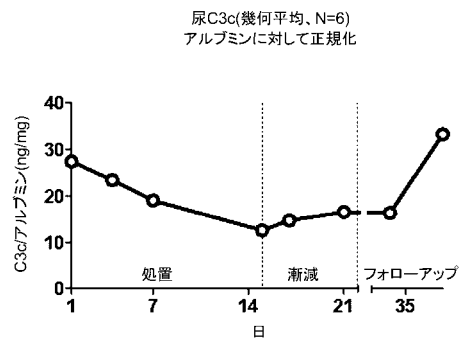
【図 7 A】



【図 7 B】



【図 7 C】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP19/34210															
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC - C07K 16/18, 16/40; A61K 31/33, 31/395, 31/40, 31/41, 31/435, 39/395, 45/06 (2019.01) CPC - C07K 16/18, 16/40; A61K 31/33, 31/395, 31/40, 31/41, 31/435, 39/395, 45/06; A61P 13/12; G01N 33/48, 33/487, 33/493, 33/50 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document																	
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>(WEHLING, C et al.) Monitoring of complement activation biomarkers and eculizumab in complement-mediated renal disorders. Clinical &amp; Experimental Immunology. February 2017, Epub 25 November 2016, Vol. 187, No. 2; pages 304-315; Title; abstract; page 305, 1st column, 1st paragraph; page 309, 1st column, 1st paragraph; page 310, 1st column, 1st paragraph; page 310, 1st column, 3rd paragraph; page 310, 2nd column, 2nd paragraph; page 311, 1st column, 1st paragraph; page 312, 1st column, 3rd paragraph; page 312, 2nd column, 2nd paragraph; Figures 2, 4; Supplementary Table 1; DOI: 10.1111/cei.12890</td> <td>1-2, 3/1-2, 5-10, 75-82, 84-88, 89/81-82, 89/84-88</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2015/021166 A2 (ALEXION PHARMACEUTICALS, INC.) 12 February 2015; page 2, 2nd paragraph; page 5, 1st paragraph; page 31, 1st paragraph; page 31, 4th paragraph; page 32, 1st paragraph</td> <td>4/1-2, 41-48, 49/41-48, 50/41-48, 51/41-48, 52/41-42, 52/44-48, 53/41-48, 54/41-48, 55/41-48, 83, 89/83, 90/81-88, 91/81-82, 91/84-88, 92/81-82, 92/84-88, 118-119</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>(YUAN, X et al.) Small-molecule factor D inhibitors selectively block the alternative pathway of complement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome. Haematologica. March 2017, Epub 3 November 2016, Vol. 102, No. 3; pages 466-475; abstract; Figure 3; DOI: 10.3324/haematol.2016.153312</td> <td>4/1-2, 43, 49/43, 50/43, 51/43, 52/43, 53/43, 54/43, 55/43, 60-62, 63/60-62, 64/60-62, 83, 89/83, 90/83, 91/83, 92/83</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>(YUAN, X et al.) Small-molecule factor D inhibitors selectively block the alternative pathway of complement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome. Haematologica. March 2017, Epub 3 November 2016, Vol. 102, No. 3; pages 466-475; abstract; Figure 3; DOI: 10.3324/haematol.2016.153312</td> <td>41-48, 49/41-48, 50/41-48, 51/41-42, 51/44-48, 52/41-48, 53/41-48, 54/41-48, 55/41-48, 60-62, 63/60-62</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	(WEHLING, C et al.) Monitoring of complement activation biomarkers and eculizumab in complement-mediated renal disorders. Clinical & Experimental Immunology. February 2017, Epub 25 November 2016, Vol. 187, No. 2; pages 304-315; Title; abstract; page 305, 1st column, 1st paragraph; page 309, 1st column, 1st paragraph; page 310, 1st column, 1st paragraph; page 310, 1st column, 3rd paragraph; page 310, 2nd column, 2nd paragraph; page 311, 1st column, 1st paragraph; page 312, 1st column, 3rd paragraph; page 312, 2nd column, 2nd paragraph; Figures 2, 4; Supplementary Table 1; DOI: 10.1111/cei.12890	1-2, 3/1-2, 5-10, 75-82, 84-88, 89/81-82, 89/84-88	Y	WO 2015/021166 A2 (ALEXION PHARMACEUTICALS, INC.) 12 February 2015; page 2, 2nd paragraph; page 5, 1st paragraph; page 31, 1st paragraph; page 31, 4th paragraph; page 32, 1st paragraph	4/1-2, 41-48, 49/41-48, 50/41-48, 51/41-48, 52/41-42, 52/44-48, 53/41-48, 54/41-48, 55/41-48, 83, 89/83, 90/81-88, 91/81-82, 91/84-88, 92/81-82, 92/84-88, 118-119	Y	(YUAN, X et al.) Small-molecule factor D inhibitors selectively block the alternative pathway of complement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome. Haematologica. March 2017, Epub 3 November 2016, Vol. 102, No. 3; pages 466-475; abstract; Figure 3; DOI: 10.3324/haematol.2016.153312	4/1-2, 43, 49/43, 50/43, 51/43, 52/43, 53/43, 54/43, 55/43, 60-62, 63/60-62, 64/60-62, 83, 89/83, 90/83, 91/83, 92/83	Y	(YUAN, X et al.) Small-molecule factor D inhibitors selectively block the alternative pathway of complement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome. Haematologica. March 2017, Epub 3 November 2016, Vol. 102, No. 3; pages 466-475; abstract; Figure 3; DOI: 10.3324/haematol.2016.153312	41-48, 49/41-48, 50/41-48, 51/41-42, 51/44-48, 52/41-48, 53/41-48, 54/41-48, 55/41-48, 60-62, 63/60-62
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	(WEHLING, C et al.) Monitoring of complement activation biomarkers and eculizumab in complement-mediated renal disorders. Clinical & Experimental Immunology. February 2017, Epub 25 November 2016, Vol. 187, No. 2; pages 304-315; Title; abstract; page 305, 1st column, 1st paragraph; page 309, 1st column, 1st paragraph; page 310, 1st column, 1st paragraph; page 310, 1st column, 3rd paragraph; page 310, 2nd column, 2nd paragraph; page 311, 1st column, 1st paragraph; page 312, 1st column, 3rd paragraph; page 312, 2nd column, 2nd paragraph; Figures 2, 4; Supplementary Table 1; DOI: 10.1111/cei.12890	1-2, 3/1-2, 5-10, 75-82, 84-88, 89/81-82, 89/84-88															
Y	WO 2015/021166 A2 (ALEXION PHARMACEUTICALS, INC.) 12 February 2015; page 2, 2nd paragraph; page 5, 1st paragraph; page 31, 1st paragraph; page 31, 4th paragraph; page 32, 1st paragraph	4/1-2, 41-48, 49/41-48, 50/41-48, 51/41-48, 52/41-42, 52/44-48, 53/41-48, 54/41-48, 55/41-48, 83, 89/83, 90/81-88, 91/81-82, 91/84-88, 92/81-82, 92/84-88, 118-119															
Y	(YUAN, X et al.) Small-molecule factor D inhibitors selectively block the alternative pathway of complement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome. Haematologica. March 2017, Epub 3 November 2016, Vol. 102, No. 3; pages 466-475; abstract; Figure 3; DOI: 10.3324/haematol.2016.153312	4/1-2, 43, 49/43, 50/43, 51/43, 52/43, 53/43, 54/43, 55/43, 60-62, 63/60-62, 64/60-62, 83, 89/83, 90/83, 91/83, 92/83															
Y	(YUAN, X et al.) Small-molecule factor D inhibitors selectively block the alternative pathway of complement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome. Haematologica. March 2017, Epub 3 November 2016, Vol. 102, No. 3; pages 466-475; abstract; Figure 3; DOI: 10.3324/haematol.2016.153312	41-48, 49/41-48, 50/41-48, 51/41-42, 51/44-48, 52/41-48, 53/41-48, 54/41-48, 55/41-48, 60-62, 63/60-62															
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																	
<table border="0"> <tr> <td>* Special categories of cited documents:</td> <td>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>"D" document cited by the applicant in the international application</td> <td>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</td> <td>"&amp;" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"D" document cited by the applicant in the international application	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"&" document member of the same patent family	"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention																
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone																
"D" document cited by the applicant in the international application	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art																
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"&" document member of the same patent family																
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)																	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means																	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																	
Date of the actual completion of the international search 21 August 2019 (21.08.2019)		Date of mailing of the international search report <b>13 SEP 2019</b>															
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300															

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US19/34210

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2015/054569 A1 (VIROPHARMA HOLDINGS LIMITED) 16 April 2015; paragraphs [0012], [0032]	64/60-62
A	(COFIELL, R et al.) Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. Blood. 21 May 2015, Epub 1 April 2015, Vol. 125, No. 21; pages 3253-3262; DOI: 10.1182/blood-2014-09-600411	1-2, 3/1-2, 4/1-2, 5-10, 41-48, 49/41-48, 50/41-48, 51/41-48, 52/41-48, 53/41-48, 54/41-48, 55/41-48, 60-62, 63/60-62, 64/60-62, 75-88, 89/81-88, 90/81-88, 91/81-88, 92/81-88, 118-119
A	US 2017/0202821 A1 (CHEMOCENTRYX, INC.) 20 July 2017; entire document	1-2, 3/1-2, 4/1-2, 5-10, 41-48, 49/41-48, 50/41-48, 51/41-48, 52/41-48, 53/41-48, 54/41-48, 55/41-48, 60-62, 63/60-62, 64/60-62, 75-88, 89/81-88, 90/81-88, 91/81-88, 92/81-88, 118-119
A	WO 2018/026722 A1 (OMEROS CORPORATION et al.) 8 February 2018; entire document	1-2, 3/1-2, 4/1-2, 5-10, 41-48, 49/41-48, 50/41-48, 51/41-48, 52/41-48, 53/41-48, 54/41-48, 55/41-48, 60-62, 63/60-62, 64/60-62, 75-88, 89/81-88, 90/81-88, 91/81-88, 92/81-88, 118-119
P, X	WO 2019/070714 A1 (ALEXION PHARMACEUTICALS, INC.) 11 April 2019; entire document	1-2, 3/1-2, 4/1-2, 5-10, 41-48, 49/41-48, 50/41-48, 51/41-48, 52/41-48, 53/41-48, 54/41-48, 55/41-48, 60-62, 63/60-62, 64/60-62, 75-88, 89/81-88, 90/81-88, 91/81-88, 92/81-88, 118-119

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US19/34210

**Box No. II** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 11-40, 56-59, 65-74, 93-117  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III** Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード ( 参考 )
<b>A 6 1 K 39/395 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395	N
<b>A 6 1 K 48/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 48/00	
<b>A 6 1 K 31/7088 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/7088	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 ポドス, スティーヴン, ディー .

アメリカ合衆国 0 6 5 1 1 コネティカット州, ニュー ヘイブン, ジョージ ストリート 3  
0 0, アキリオン ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド

(72)発明者 ヤン, ウェンガン

アメリカ合衆国 0 6 5 1 1 コネティカット州, ニュー ヘイブン, ジョージ ストリート 3  
0 0, アキリオン ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド

(72)発明者 ジャオ, ヨンセン

アメリカ合衆国 0 6 5 1 1 コネティカット州, ニュー ヘイブン, ジョージ ストリート 3  
0 0, アキリオン ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド

F ターム(参考) 4C084 AA13 AA17 NA05 ZA811

4C085 AA14 CC23 EE01

4C086 AA01 AA02 BC42 CB05 EA16 MA01 MA04 NA14 ZA81

4C206 AA01 AA02 HA31 MA01 MA04 NA14 ZA81