

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7520725号
(P7520725)

(45)発行日 令和6年7月23日(2024.7.23)

(24)登録日 令和6年7月12日(2024.7.12)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 13/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/02

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 Z N A

請求項の数 28 (全50頁)

(21)出願番号	特願2020-566282(P2020-566282)	(73)特許権者	503102674
(86)(22)出願日	令和1年5月29日(2019.5.29)		アレクシオン ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド
(65)公表番号	特表2021-525718(P2021-525718 A)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, シーポート ブールバード 1 2 1
(43)公表日	令和3年9月27日(2021.9.27)	(74)代理人	100078282
(86)国際出願番号	PCT/US2019/034293		弁理士 山本 秀策
(87)国際公開番号	WO2019/231983	(74)代理人	100113413
(87)国際公開日	令和1年12月5日(2019.12.5)		弁理士 森下 夏樹
審査請求日	令和4年5月9日(2022.5.9)	(72)発明者	ベイトン, ロリ
(31)優先権主張番号	62/678,455		アメリカ合衆国 コネチカット 0 6 4 4 3, マディソン, ウィックフォード プレイス 4 5
(32)優先日	平成30年5月31日(2018.5.31)	(72)発明者	ロッティングハウス, スコット ティー.
(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】 小児患者における発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の治療のための抗C 5抗体の用量および投与

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）を有するヒト小児患者の治療のための組成物であって、配列番号14に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチドと、配列番号11に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖ポリペプチドとを含む、抗C 5抗体またはその抗原結合断片を含み、前記組成物が、

（a）1日目に1回用量600mgの前記抗C 5抗体または前記その抗原結合断片で体重が5kg以上10kg未満の患者に、600mgの前記抗C 5抗体または前記その抗原結合断片で体重が10kg以上20kg未満の患者に、900mgの前記抗C 5抗体または前記その抗原結合断片で体重が20kg以上30kg未満の患者に、1200mgの前記抗C 5抗体または前記その抗原結合断片で体重が30kg以上40kg未満の患者に、2400mgの前記抗C 5抗体または前記その抗原結合断片で体重が40kg以上60kg未満の患者に、2700mgの前記抗C 5抗体または前記その抗原結合断片で体重が60kg以上100kg未満の患者に、または3000mgの前記抗C 5抗体または前記その抗原結合断片で体重が100kg以上の患者に、および、

（b）15日目におよびその後は4週間ごとに用量300mgの前記抗C 5抗体または前記その抗原結合断片で体重が5kg以上10kg未満の患者に、または600mgの前記抗C 5抗体または前記その抗原結合断片で体重が10kg以上20kg未満の患者に；または15日目におよびその後は8週間ごとに用量2100mgの前記抗C 5抗体または前記その抗原結合断片で体重が20kg以上30kg未満の患者に、2700mgの前記

抗 C 5 抗体または前記その抗原結合断片で体重が 3 0 k g 以上 4 0 k g 未満の患者に、3 0 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体または前記その抗原結合断片で体重が 4 0 k g 以上 6 0 k g 未満の患者に、3 3 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体または前記その抗原結合断片で体重が 6 0 k g 以上 1 0 0 k g 未満の患者に、または 3 6 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体または前記その抗原結合断片で体重が 1 0 0 k g 以上の患者に、投与される、組成物。

【請求項 2】

前記抗 C 5 抗体が、p H 7 . 4 および 2 5 C で、 $0 . 1 \text{ n M} \leq K_D \leq 1 \text{ n M}$ の範囲にある親和性解離定数 (K_D) でヒト C 5 に結合する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記抗 C 5 抗体が、 $K_D \geq 1 0 \text{ n M}$ で、p H 6 . 0 および 2 5 C でヒト C 5 に結合する、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

10

【請求項 4】

前記組成物が、体重 5 k g 以上 1 0 k g 未満の患者に、

(a) 1 日目に 1 回用量 6 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体または前記その抗原結合断片で、および

(b) 1 5 日目におよびその後は 4 週間ごとに用量 3 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体または前記その抗原結合断片で投与される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記組成物が、体重 1 0 k g 以上 2 0 k g 未満の患者に、

(a) 1 日目に 1 回用量 6 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体または前記その抗原結合断片で、および

20

(b) 1 5 日目におよびその後は 4 週間ごとに用量 6 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体または前記その抗原結合断片で投与される、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記組成物が、体重 2 0 k g 以上 3 0 k g 未満の患者に、

(a) 1 日目に 1 回用量 9 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体または前記その抗原結合断片で、および

(b) 1 5 日目におよびその後は 8 週間ごとに用量 2 1 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体または前記その抗原結合断片で投与される、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

30

前記組成物が、体重 3 0 k g 以上 4 0 k g 未満の患者に、

(a) 1 日目に 1 回用量 1 2 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体または前記その抗原結合断片で、および

(b) 1 5 日目におよびその後は 8 週間ごとに用量 2 7 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体または前記その抗原結合断片で投与される、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記組成物が、体重 4 0 k g 以上 6 0 k g 未満の患者に、

(a) 1 日目に 1 回用量 2 4 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体または前記その抗原結合断片で、および

(b) 1 5 日目におよびその後は 8 週間ごとに用量 3 0 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体または前記その抗原結合断片で投与される、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項 9】

前記組成物が、体重 6 0 k g 以上 1 0 0 k g 未満の患者に、

(a) 1 日目に 1 回用量 2 7 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体または前記その抗原結合断片で、および

(b) 1 5 日目におよびその後は 8 週間ごとに用量 3 3 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体または前記その抗原結合断片で投与される、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 0】

前記組成物が、体重 1 0 0 k g 以上の患者に、

(a) 1 日目に 1 回用量 3 0 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体または前記その抗原結合断片で

50

、および

(b) 15日目におよびその後は8週間ごとに用量3600mgの前記抗C5抗体または前記その抗原結合断片で投与される、請求項1～9のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項11】

前記治療が、血清トラフ濃度100μg/mL以上の前記抗C5抗体または前記その抗原結合断片を維持する、請求項1～10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項12】

前記治療が、血清トラフ濃度200μg/mL以上の前記抗C5抗体または前記その抗原結合断片を維持する、請求項1～11のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項13】

前記抗C5抗体または前記その抗原結合断片が、静脈内投与用に製剤化される、請求項1～12のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項14】

前記治療が、合計26週間の治療を含む投与サイクルである、請求項1～13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項15】

前記治療が、終末補体阻害をもたらす、請求項1～14のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項16】

前記治療が、ベースラインと比較して乳酸脱水素酵素(LDH)レベルによって評価された溶血の減少をもたらす、請求項1～15のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項17】

前記治療が、ベースラインと比較して、腹痛、呼吸困難、嚥下障害、胸痛、および勃起障害の減少または停止からなる群から選択される少なくとも一つの治療効果を生じる、請求項1～16のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項18】

前記治療が、遊離ヘモグロビン、ハプトグロビン、網赤血球数、PNH赤血球(RBC)クローン、およびDダイマーからなる群から選択される少なくとも一つの溶血関連血液学的バイオマーカーの標準レベルへ向かう移行を生じる、請求項1～17のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項19】

前記治療が、ベースラインと比較して、輸血の必要性の減少をもたらす、請求項1～18のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項20】

前記治療が、主要有害血管事象(MAVE)の減少をもたらす、請求項1～19のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項21】

前記治療が、推定糸球体ろ過量(eGFR)またはスポット尿：アルブミン：クレアチニンおよび血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)の標準レベルへ向かう移行を生じる、請求項1～20のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項22】

前記治療が、ベースラインと比較して、第4版の慢性疾患治療の機能評価(FACIT)-疲労尺度、および欧州癌研究治療機関、クオリティ・オブ・ライフ質問票-コア30尺度を介して評価されたクオリティ・オブ・ライフのベースラインからの変化を生じる、請求項1～21のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項23】

前記患者が以前にエクリズマブで治療されており、また前記治療の1日目が、前記患者のエクリズマブの最終投与から2週間以上経過している、請求項1～22のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項24】

ヒト小児患者における発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)を治療するためのキット

10

20

30

40

50

であって、

(a) 配列番号 1 4 に記載される アミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチドと、配列番号 1 1 に記載される アミノ酸配列を含む軽鎖ポリペプチドとを含む、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片の用量、および

(b) 請求項 1 に記載の方法において、前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片を使用するための指示書、を含む、キット。

【請求項 2 5】

配列番号 1 4 に記載される アミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチドと、配列番号 1 1 に記載される アミノ酸配列を含む軽鎖ポリペプチドとを含む、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片を含む組成物であって、前記組成物が、

(a) 1 日目に 1 回用量 6 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片で体重が 5 k g 以上 1 0 k g 未満の患者に、用量 6 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片で体重が 1 0 k g 以上 2 0 k g 未満の患者に、用量 9 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片で体重が 2 0 k g 以上 3 0 k g 未満の患者に、用量 1 2 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片で体重が 3 0 k g 以上 4 0 k g 未満の患者に、用量 2 4 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片で体重が 4 0 k g 以上 6 0 k g 未満の患者に、用量 2 7 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片で体重が 6 0 k g 以上 1 0 0 k g 未満の患者に、または用量 3 0 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片で体重が 1 0 0 k g 以上の患者に、および、

(b) 1 5 日目におよびその後は 4 週間ごとに用量 3 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片で体重が 5 k g 以上 1 0 k g 未満の患者に、または用量 6 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片で体重が 1 0 k g 以上 2 0 k g 未満の患者に；または 1 5 日目におよびその後は 8 週間ごとに用量 2 1 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片で体重が 2 0 k g 以上 3 0 k g 未満の患者に、用量 2 7 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片で体重が 3 0 k g 以上 4 0 k g 未満の患者に、用量 3 0 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片で体重が 4 0 k g 以上 6 0 k g 未満の患者に、用量 3 3 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片で体重が 6 0 k g 以上 1 0 0 k g 未満の患者に、または用量 3 6 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片で体重が 1 0 0 k g 以上の患者に、投与される、組成物。

【請求項 2 6】

前記抗体が、P N H 小児患者に使用するための複数回の I V 投与後、安全で、忍容性があり、有効で、かつ十分に非免疫原性であると決定される、請求項 2 5 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記抗 C 5 抗体がラブリズマブである、請求項 1 ～ 2 3、2 5 および 2 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記抗 C 5 抗体がラブリズマブである、請求項 2 4 に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2 0 1 8 年 5 月 3 1 日に出願された米国仮出願番号第 6 2 / 6 7 8 4 5 5 号の優先権と利益を主張する。前述の出願の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

配列表

本出願は配列表を含有し、この配列表は A S C I I フォーマットで電子的に提出されたものであり、かつその全体が参照により本明細書に組み込まれる。この A S C I I コピーは 2 0 1 9 年 5 月 2 1 日に作成され、A X J - 2 4 5 P C _ S L . t x t という名称であり、サイズは 5 0 , 5 8 0 バイトである。

【0 0 0 3】

10

20

30

40

50

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は、補体介在性溶血、血栓症、および骨髓機能不全を特徴とする進行性で消耗性かつ生命に危険を及ぼす疾患である。PNHの推定発生率は世界中で100万人あたり1.3人である。PNHの発症は典型的には成人期であり、小児症例は報告された症例の5%未満である。ごく少数の対象となる集団を考慮すると、PNHを有する小児の研究は、症例報告、症例シリーズ、および小規模な臨床試験に限定されている。

【0004】

成人では、PNHの臨床症状には、ヘモグロビン尿症、慢性腎不全、勃起障害、血栓症、腹痛、呼吸困難、および嚥下障害が含まれる。対照的に、PNHを有する小児は、通常、蒼白、疲労、または黄疸などの根本的な骨髓障害に関連する非特異的症状を呈し、ヘモグロビン尿症はあまり一般的ではない。小児患者における臨床評価では、再生不良性貧血や不応性血球減少症などの骨髓不全症候群もまた明らかになる。小児の骨髓障害が消失するか、PNHクローンが拡大すると（その原因はまだ不明）、この疾患は最終的には、より典型的に発症時の成人で見られる疾患に進化する。

10

【0005】

したがって、小児患者は、成人PNH患者に見られるような溶血に関連するかなりの罹患率を被ることが予想されうる。したがって、本開示の目的は、PNHを有する患者を治療するための改善された方法を提供することである。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

20

【0006】

抗C5抗体またはその抗原結合断片を患者に投与することを含む、ヒト小児患者における発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）を治療するための組成物および方法であって、当該抗C5抗体またはその抗原結合断片が、特定の臨床用量レジメンに従って（例えば、特定の用量で、および特定の投与スケジュールに従って）投与される（または投与用である）組成物および方法が、本明細書において提供される。

【0007】

抗C5抗体の例は、それぞれ配列番号14および11に示される配列を有する重鎖と軽鎖を含有するラブリズマブ、またはその抗原結合断片およびそのバリエーションである。他の実施形態では、抗体は、ラブリズマブの重鎖および軽鎖の相補性決定領域（CDR）または可変領域（VR）を含む。したがって一実施形態では、抗体は、配列番号12に記載される配列を有するラブリズマブの重鎖可変（VH）領域のCDR1ドメイン、CDR2ドメインおよびCDR3ドメインと、配列番号8に記載される配列を有するラブリズマブの軽鎖可変（VL）領域のCDR1ドメイン、CDR2ドメインおよびCDR3ドメインとを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号19、18および3に記載されるCDR1、CDR2、およびCDR3の重鎖配列と、それぞれ配列番号4、5および6に記載されるCDR1、CDR2、およびCDR3の軽鎖配列とを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号12および配列番号8に記載されるアミノ酸配列を有するVH領域およびVL領域を含む。別の実施形態では、抗体は、配列番号13に記載される重鎖定常領域を含む。

30

40

【0008】

別の実施形態では、抗体は、ヒト新生児型Fc受容体（FcRn）に結合するバリエーションヒトFc定常領域を含み、バリエーションヒトFcCH3定常領域は、各々EUナンバリング規定に従って、天然型ヒトIgGFc定常領域のメチオニン428およびアスパラギン434に対応する残基に、Met429LeuおよびAsn435Serの置換を含む。

【0009】

別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号19、18および3に記載されるCDR1、CDR2、およびCDR3の重鎖配列、ならびにそれぞれ配列番号4、5および6に記載されるCDR1、CDR2、およびCDR3の軽鎖配列、ならびにヒト新生児型Fc

50

受容体 (FcRn) に結合するバリエーションヒトFc定常領域を含み、バリエーションヒトFcCH3定常領域は、各々EUナンバリング規定に従って、天然型ヒトIgGFc定常領域のメチオニン428およびアスパラギン434に対応する残基に、Met429LeuおよびAsn435Serの置換を含む。

【0010】

別の実施形態では、抗C5抗体は、BNJ421抗体の重鎖および軽鎖のCDRまたは可変領域を含む (PCT/US2015/019225および米国特許第9,079,949号に記載)。別の実施形態では、抗C5抗体は、7086抗体の重鎖および軽鎖のCDRまたは可変領域を含む (米国特許第8,241,628号および第8,883,158号を参照)。別の実施形態では、抗C5抗体は、8110抗体の重鎖および軽鎖のCDRまたは可変領域を含む (米国特許第8,241,628号および第8,883,158号を参照)。別の実施形態では、抗C5抗体は、305LO5抗体の重鎖および軽鎖のCDRまたは可変領域を含む (米国特許US2016/0176954A1を参照)。別の実施形態では、抗C5抗体は、SKY59抗体の重鎖および軽鎖のCDRまたは可変領域を含む。

10

【0011】

別の実施形態では、抗体は、上述の抗体のいずれかと同じC5上のエピトープと結合に関して競合するか、および／または上述の抗体のいずれかと同じC5上のエピトープに結合する。別の実施形態では、抗体は、上述の抗体のいずれかと、少なくとも約90%の可変領域アミノ酸配列の同一性を有する (例えば、配列番号12または配列番号8と、少なくとも約90%、95%または99%の可変領域同一性)。

20

【0012】

別の実施形態では、抗体は、pH7.4および25°Cで、 $0.1\text{ nM} \leq K_D \leq 1\text{ nM}$ の範囲にある親和性解離定数 (K_D) でヒトC5に結合する。別の実施形態では、抗体は、pH6.0および25°Cで、 $K_D \geq 10\text{ nM}$ でヒトC5に結合する。さらに別の実施形態では、抗体の [$(\text{pH}6.0\text{および}25^\circ\text{C}\text{でのヒトC5に対する抗体またはその抗原結合断片の}K_D) / (\text{pH}7.4\text{および}25^\circ\text{C}\text{でのヒトC5に対する抗体またはその抗原結合断片の}K_D)$] は、25よりも大きい。

【0013】

一実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合断片の用量は、患者の体重に基づく。一実施形態では、例えば、抗C5抗体またはその抗原結合断片の300mgは、体重が5kg以上10kg未満の患者に投与される。別の実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合断片の600mgは、体重が10kg以上20kg未満の患者に投与される。別の実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合断片の900mg、または2100mgは、体重が20kg以上30kg未満の患者に投与される。別の実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合断片の1200mg、または2700mgは、体重が30kg以上40kg未満の患者に投与される。別の実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合断片の2400mg、または3000mgは、体重が40kg以上60kg未満の患者に投与される。別の実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合断片の2700mg、または3300mgは、体重が60kg以上100kg未満の患者に投与される。別の実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合断片の3000mg、または3600mgは、体重が100kg以上の患者に投与される。特定の実施形態では、投与レジメンは、最適な所望の応答 (例えば、有効な応答) を提供するように調節される。

30

40

【0014】

別の実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合断片は、1回以上の投与サイクルの間投与される。一実施形態では、治療 (例えば、投与サイクル) は26週間である。一実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合断片は、1日目に1回 (例えば、投与サイクルの)、15日目に1回 (例えば、投与サイクルの)、及びその後は4週間ごとに投与される。一実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合断片は、1日目に1回 (例えば、投与サイクルの)、15日目に1回 (例えば、投与サイクルの)、及びその後は8週間ご

50

とに投与される。別の実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合断片は、治療（例えば、投与サイクル）後4週間または8週間ごとに、最大2年間の延長期間の間（例えば、300mg、600mg、900mg、1200mg、2100mg、2400mg、2700mg、3000mg、3300mgまたは3600mgの用量で）投与される。

【0015】

別の実施形態では、PNHを有するヒト患者を治療する方法が提供され、方法は、患者に（例えば、投与サイクル中）、それぞれ配列番号19、18および3に記載されるCDR1、CDR2、およびCDR3の重鎖配列と、それぞれ配列番号4、5および6に記載されるCDR1、CDR2、およびCDR3の軽鎖配列とを含む、有効量の抗C5抗体またはその抗原結合断片を投与することを含み、当該抗C5抗体またはその抗原結合断片は、（a）1日目に1回、用量600mgを体重5kg以上10kg未満の患者に、600mgを体重10kg以上20kg未満の患者に、900mgを体重が20kg以上30kg未満の患者に、1200mgを体重30kg以上40kg未満の患者に、2400mgを体重40kg以上60kg未満の患者に、2700mgを体重60kg以上100kg未満の患者に、又は3000mgを体重が100kg以上の患者に；及び（b）15日目におよびその後は4週間ごとに、用量300mgを体重5kg以上10kg未満の患者に、又は600mgを体重10kg以上20kg未満の患者に；または15日目におよびその後は8週間ごとに、用量2100mgを体重20kg以上30kg未満の患者に、2700mgを体重30kg以上40kg未満の患者に、3000mgを体重40kg以上60kg未満の患者に、3300mgを体重60kg以上100kg未満の患者に、または3600mgを体重100kg以上の患者に、投与される。

【0016】

別の実施形態では、PNHを有するヒト患者を治療する方法が提供され、方法は、患者に（例えば、投与サイクル中）、それぞれ配列番号19、18および3に記載されるCDR1、CDR2、およびCDR3の重鎖配列と、それぞれ配列番号4、5および6に記載されるCDR1、CDR2、およびCDR3の軽鎖配列と、ヒト新生児型Fc受容体（FcRn）に結合するバリエーションヒトFc定常領域とを含む、有効量の抗C5抗体またはその抗原結合断片を投与することを含み、バリエーションヒトFcCH3定常領域は、各々EUナンバリング規定に従って、天然型ヒトIgGFc定常領域のメチオニン428およびアスパラギン434に対応する残基に、Met429LeuおよびAsn435Serの置換を含み、抗C5抗体またはその抗原結合断片は、（a）1日目に1回、用量600mgを体重5kg以上10kg未満の患者に、600mgを体重10kg以上20kg未満の患者に、900mgを体重が20kg以上30kg未満の患者に、1200mgを体重30kg以上40kg未満の患者に、2400mgを体重40kg以上60kg未満の患者に、2700mgを体重60kg以上100kg未満の患者に、又は3000mgを体重が100kg以上の患者に；及び（b）15日目におよびその後は4週間ごとに、用量300mgを体重5kg以上10kg未満の患者に、又は600mgを体重10kg以上20kg未満の患者に；または15日目におよびその後は8週間ごとに、用量2100mgを体重20kg以上30kg未満の患者に、2700mgを体重30kg以上40kg未満の患者に、3000mgを体重40kg以上60kg未満の患者に、3300mgを体重60kg以上100kg未満の患者に、または3600mgを体重100kg以上の患者に、投与される。

【0017】

別の実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合断片は、体重が5kg以上10kg未満の患者に、（a）1日目に1回用量600mgで、および（b）15日目におよびその後は4週間ごとに用量300mgで、投与される。

【0018】

別の実施形態では、抗C5抗体は、体重が10kg以上20kg未満の患者に、（a）1日目に1回用量600mgで、および（b）15日目におよびその後は4週間ごとに用量600mgで、投与される。

【0019】

別の実施形態では、抗C5抗体は、体重が20kg以上30kg未満の患者に、(a) 1日目に1回用量900mgで、および(b) 15日目におよびその後は8週間ごとに用量2100mgで、投与される。

【0020】

別の実施形態では、抗C5抗体は、体重が30kg以上40kg未満の患者に、(a) 1日目に1回用量1200mgで、および(b) 15日目におよびその後は8週間ごとに用量2700mgで、投与される。

【0021】

別の実施形態では、抗C5抗体は、体重が40kg以上60kg未満の患者に、(a) 1日目に1回用量2400mgで、および(b) 15日目におよびその後は8週間ごとに用量3000mgで、投与される。

【0022】

別の実施形態では、抗C5抗体は、体重が60kg以上100kg未満の患者に、(a) 1日目に1回用量2700mgで、および(b) 15日目におよびその後は8週間ごとに用量3300mgで、投与される。

【0023】

別の実施形態では、抗C5抗体は、体重が100kg以上の患者に、(a) 1日目に1回用量3000mgで、および(b) 15日目におよびその後は8週間ごとに用量3600mgで、投与される。

【0024】

一実施形態では、患者は以前にエクリズマブで治療されていない。別の実施形態では、患者は以前にエクリズマブで治療されたことがある。別の実施形態では、患者は以前にエクリズマブで治療されており、1日目(例えば、投与サイクルの)は患者のエクリズマブの最終投与から2週間以上経過している。

【0025】

別の態様では、記載される治療レジメンは、抗C5抗体またはその抗原結合断片の特定の血清トラフ濃度を維持するのに十分なものである。一実施形態では、例えば、治療レジメンは、抗C5抗体またはその抗原結合断片の血清トラフ濃度を50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200、205、210、215、220、225、230、240、245、250、255、260、265、270、280、290、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395、または400μg/mL以上に維持する。一実施形態では、治療レジメンは、抗C5抗体またはその抗原結合断片の血清トラフ濃度を100μg/mL以上、150μg/mL以上、200μg/mL以上、250μg/mL以上、または300μg/mL以上に維持する。別の実施形態では、治療は、抗C5抗体またはその抗原結合断片の血清トラフ濃度を100μg/mL~200μg/mLの間に維持する。別の実施形態では、治療は、抗C5抗体またはその抗原結合断片の血清トラフ濃度を約175μg/mLに維持する。

【0026】

別の実施形態では、有効な応答を得るために、抗C5抗体が、患者の血液の1ミリリットル当たり、少なくとも50μg、55μg、60μg、65μg、70μg、75μg、80μg、85μg、90μg、95μg、100μg、105μg、110μg、115μg、120μg、125μg、130μg、135μg、140μg、145μg、150μg、155μg、160μg、165μg、170μg、175μg、180μg、185μg、190μg、195μg、200μg、205μg、210μg、215μg、220μg、225μg、230μg、235μg、240μg、245μg、250μg、255μgまたは260μgの抗体を維持するための量と頻度で患者に投

10

20

30

40

50

与される。別の実施形態では、抗C5抗体は、患者の血液1ミリリットル当たり50 μ g～250 μ gの抗体を維持するための量および頻度で患者に投与される。別の実施形態では、抗C5抗体は、患者の血液1ミリリットル当たり100 μ g～200 μ gの抗体を維持するための量および頻度で患者に投与される。別の実施形態では、抗C5抗体は、患者の血液1ミリリットル当たり約175 μ gの抗体を維持するための量および頻度で患者に投与される。

【0027】

別の実施形態では、有効な応答を得るために、抗C5抗体は、最小遊離C5濃度を維持するための量および頻度で患者に投与される。一実施形態では、例えば、抗C5抗体は、0.2 μ g/mL、0.3 μ g/mL、0.4 μ g/mL、0.5 μ g/mL以下の遊離C5濃度を維持するための量および頻度で患者に投与される。

10

【0028】

抗C5抗体またはその抗原結合断片は、任意の好適な手段によって患者に投与され得る。一実施形態では、抗体は静脈内投与のために製剤化される。

【0029】

本明細書に提供される治療方法の有効性は、任意の適切な手段を使用して評価することができる。一実施形態では、小児PNH患者について、治療は、ベースラインと比較して、疲労、腹痛、呼吸困難、嚥下障害、および胸痛の減少または停止からなる群から選択される少なくとも一つの治療効果を生じる。別の実施形態では、治療は終末補体阻害をもたらす。別の実施形態では、治療は、ベースラインと比較して乳酸脱水素酵素(LDH)レベルによって評価された溶血の減少をもたらす。別の実施形態では、治療は、例えば、遊離ヘモグロビン、ハプトグロビン、網赤血球数、PNH赤血球(RBC)クローンおよびDダイマーからなる群から選択される少なくとも一つの溶血関連血液学的バイオマーカーの標準レベルへ向かう移行を生じる。別の実施形態では、治療は、ベースラインと比較して輸血の必要性の減少をもたらす。別の実施形態では、治療は、主要有害血管事象(MAVE)の減少をもたらす。別の実施形態では、治療は、推定糸球体ろ過量(eGFR)およびスポット尿：アルブミン：クレアチニンおよび血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)からなる群から選択される慢性疾患関連バイオマーカーの標準レベルへ向かう移行を生じる。別の実施形態では、治療は、ベースラインと比較して、第4版の慢性疾患治療の機能評価(FACIT) - 疲労尺度、および欧州癌研究治療機関、クオリティ・オブ・ライフ質問票 - コア30尺度(Quality of Life Questionnaire - Core 30 Scale)を介して評価されたクオリティ・オブ・ライフのベースラインからの変化を生じる。

20

30

【0030】

特定の実施形態では、LDHレベルは、治療に対する応答性を評価するために使用される(例えば、LDHレベルによって評価された溶血の減少は、PNHの少なくとも一つの兆候における改善を示す)。一実施形態では、開示された方法に従って治療された患者は、LDHレベルが標準レベルに近い、または標準レベルとみなされるレベルよりも上に10%以内、または20%以内(例えば、105～333 IU/L(リットル当たりの国際単位以内)に減少することを経験する。別の実施形態では、患者のLDHレベルは、治療の維持期間を通して標準化される。別の実施形態では、治療された患者のLDHレベルは、治療の維持期間中、少なくとも少なくとも95%の時間で標準化される。別の実施形態では、治療された患者のLDHレベルは、治療の維持期間中、少なくとも少なくとも90%、85%、または80%の時間で標準化される。一実施形態では、患者のLDHレベルは、治療開始前に標準上限の上に1.5倍以上である(LDH $\geq$ 1.5 $\times$ ULN)。

40

【0031】

一実施形態では、開示された方法に従って治療された患者は、LDHレベルが標準レベル以内、またはULNレベルとみなされるレベルよりも下に10%以内、20%、30%、40%、または50%以内(例えば、105～333 IU/L(リットル当たりの国際単位以内)に減少することを経験する。一実施形態では、患者のLDHレベルは、治療

50

開始前にULNの上に1.5倍以上である ($LDH \geq 1.5 \times ULN$)。

【0032】

別の態様では、配列番号12に記載される配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2、およびCDR3ドメインと、配列番号8に記載される配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2、およびCDR3ドメインとを含む、(a) 1日目に1回、用量600mgを体重5kg以上10kg未満の患者に、600mgを体重10kg以上20kg未満の患者に、900mgを体重が20kg以上30kg未満の患者に、1200mgを体重30kg以上40kg未満の患者に、2400mgを体重40kg以上60kg未満の患者に、2700mgを体重60kg以上100kg未満の患者に、又は3000mgを体重が100kg以上の患者に；及び(b) 15日目におよびその後は4週間ごとに、用量300mgを体重5kg以上10kg未満の患者に、又は600mgを体重10kg以上20kg未満の患者に；または15日目におよびその後は8週間ごとに、用量2100mgを体重20kg以上30kg未満の患者に、2700mgを体重30kg以上40kg未満の患者に、3000mgを体重40kg以上60kg未満の患者に、3300mgを体重60kg以上100kg未満の患者に、または3600mgを体重100kg以上の患者に、投与するための、抗C5抗体またはその抗原結合断片が提供される。

10

【0033】

一実施形態では、抗体は、PNH小児患者に使用するための複数回のIV投与後、安全で、忍容性があり、かつ十分に非免疫原性であると決定される。

【0034】

さらに、本明細書に記載の方法での使用のために適合された治療有効量で、抗C5抗体またはその抗原結合断片（例えば、ラブリズマブ）と、薬学的に許容可能な担体とを含有する医薬組成物を含むキットが提供される。一実施形態では、キットは、(a) 配列番号12に記載される配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2、及びCDR3ドメインと、配列番号8に記載される配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2、及びCDR3ドメインとを含む、抗C5抗体またはその抗原結合断片の用量、および(b) 本明細書に記載の方法において抗C5抗体またはその抗原結合断片を使用するための指示書を含む。

20

【0035】

一実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合断片の300mgまたは600mgは、体重が5kg以上10kg未満の患者に投与される。別の実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合断片の600mgは、体重が10kg以上20kg未満の患者に投与される。別の実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合断片の900mg、または2100mgは、体重が20kg以上30kg未満の患者に投与される。別の実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合断片の1200mg、または2700mgは、体重が30kg以上40kg未満の患者に投与される。別の実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合断片の2400mg、または3000mgは、体重が40kg以上60kg未満の患者に投与される。別の実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合断片の2700mg、または3300mgは、体重が60kg以上100kg未満の患者に投与される。別の実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合断片の3000mg、または3600mgは、体重が100kg以上の患者に投与される。

30

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) を有するヒト小児患者の治療方法であって、前記方法が、前記患者に、それぞれ配列番号19、18および3に記載されるCDR1、CDR2、およびCDR3の重鎖配列と、それぞれ配列番号4、5および6に記載されるCDR1、CDR2、およびCDR3の軽鎖配列とを含む、有効量の抗C5抗体またはその抗原結合断片を投与することを含み、前記抗C5抗体またはその抗原結合断片が、

(a) 1日目に1回用量600mgで体重が5kg以上10kg未満の患者に、600mgで体重が10kg以上20kg未満の患者に、900mgで体重が20kg以上30

50

k g未満の患者に、1 2 0 0 m gで体重が3 0 k g以上4 0 k g未満の患者に、2 4 0 0 m gで体重が4 0 k g以上6 0 k g未満の患者に、2 7 0 0 m gで体重が6 0 k g以上1 0 0 k g未満の患者に、または3 0 0 0 m gで体重が1 0 0 k g以上の患者に、および、
(b) 1 5日目におよびその後は4週間ごとに用量3 0 0 m gで体重が5 k g以上1 0 k g未満の患者に、または6 0 0 m gで体重が1 0 k g以上2 0 k g未満の患者に；または1 5日目におよびその後は8週間ごとに用量2 1 0 0 m gで体重が2 0 k g以上3 0 k g未満の患者に、2 7 0 0 m gで体重が3 0 k g以上4 0 k g未満の患者に、3 0 0 0 m gで体重が4 0 k g以上6 0 k g未満の患者に、3 3 0 0 m gで体重が6 0 k g以上1 0 0 k g未満の患者に、または3 6 0 0 m gで体重が1 0 0 k g以上の患者に、投与される、方法。

10

(項目2)

発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)を有するヒト小児患者の治療方法であって、前記方法が、前記患者に、それぞれ配列番号19、18および3に記載されるCDR1、CDR2、およびCDR3の重鎖配列、それぞれ配列番号4、5および6に記載されるCDR1、CDR2、およびCDR3の軽鎖配列、ならびにヒト新生児型Fc受容体(FcRn)に結合するバリエーションヒトFc定常領域であって、各々EUナンバリングで、天然型ヒトIgG Fc定常領域のメチオニン428およびアスパラギン434に対応する残基に、Met429LeuおよびAsn435Serの置換を含む、バリエーションヒトFc定常領域を含む、有効量の抗C5抗体またはその抗原結合断片を投与することを含み、前記抗C5抗体またはその抗原結合断片が、

20

(a) 1日目に1回用量6 0 0 m gで体重が5 k g以上1 0 k g未満の患者に、6 0 0 m gで体重が1 0 k g以上2 0 k g未満の患者に、9 0 0 m gで体重が2 0 k g以上3 0 k g未満の患者に、1 2 0 0 m gで体重が3 0 k g以上4 0 k g未満の患者に、2 4 0 0 m gで体重が4 0 k g以上6 0 k g未満の患者に、2 7 0 0 m gで体重が6 0 k g以上1 0 0 k g未満の患者に、または3 0 0 0 m gで体重が1 0 0 k g以上の患者に、および、
(b) 1 5日目におよびその後は4週間ごとに用量3 0 0 m gで体重が5 k g以上1 0 k g未満の患者に、または6 0 0 m gで体重が1 0 k g以上2 0 k g未満の患者に；または1 5日目におよびその後は8週間ごとに用量2 1 0 0 m gで体重が2 0 k g以上3 0 k g未満の患者に、2 7 0 0 m gで体重が3 0 k g以上4 0 k g未満の患者に、3 0 0 0 m gで体重が4 0 k g以上6 0 k g未満の患者に、3 3 0 0 m gで体重が6 0 k g以上1 0 0 k g未満の患者に、または3 6 0 0 m gで体重が1 0 0 k g以上の患者に、投与される、方法。

30

(項目3)

前記抗C5抗体が、配列番号12に記載される重鎖可変領域と、配列番号8に記載される軽鎖可変領域とを含む、項目1または2に記載の方法。

(項目4)

前記抗C5抗体が、配列番号13に記載される重鎖定常領域をさらに含む、項目1～3のいずれか一項に記載の方法。

(項目5)

前記抗体が、配列番号14に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチドと、配列番号11に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖ポリペプチドとを含む、項目1～4のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目6)

前記抗C5抗体が、pH7.4および25℃で、 $0.1\text{ nM} \leq K_D \leq 1\text{ nM}$ の範囲にある親和性解離定数(K_D)でヒトC5に結合する、項目1～5のいずれか一項に記載の方法。

(項目7)

前記抗C5抗体が、 $K_D \geq 10\text{ nM}$ で、pH6.0および25℃でヒトC5に結合する、項目1～6のいずれか一項に記載の方法。

(項目8)

50

前記抗 C 5 抗体が、体重 5 k g 以上 1 0 k g 未満の患者に、

(a) 1 日目に 1 回用量 6 0 0 m g で、および

(b) 1 5 日目におよびその後は 4 週間ごとに用量 3 0 0 m g で投与される、項目 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9)

前記抗 C 5 抗体が、体重 1 0 k g 以上 2 0 k g 未満の患者に、

(a) 1 日目に 1 回用量 6 0 0 m g で、および

(b) 1 5 日目におよびその後は 4 週間ごとに用量 6 0 0 m g で投与される、項目 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0)

前記抗 C 5 抗体が、体重 2 0 k g 以上 3 0 k g 未満の患者に、

(a) 1 日目に 1 回用量 9 0 0 m g で、および

(b) 1 5 日目におよびその後は 8 週間ごとに用量 2 1 0 0 m g で投与される、項目 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 1)

前記抗 C 5 抗体が、体重 3 0 k g 以上 4 0 k g 未満の患者に、

(a) 1 日目に 1 回用量 1 2 0 0 m g で、および

(b) 1 5 日目におよびその後は 8 週間ごとに用量 2 7 0 0 m g で投与される、項目 1 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2)

前記抗 C 5 抗体が、体重 4 0 k g 以上 6 0 k g 未満の患者に、

(a) 1 日目に 1 回用量 2 4 0 0 m g で、および

(b) 1 5 日目におよびその後は 8 週間ごとに用量 3 0 0 0 m g で投与される、項目 1 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3)

前記抗 C 5 抗体が、体重 6 0 k g 以上 1 0 0 k g 未満の患者に、

(a) 1 日目に 1 回用量 2 7 0 0 m g で、および

(b) 1 5 日目におよびその後は 8 週間ごとに用量 3 3 0 0 m g で投与される、項目 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4)

前記抗 C 5 抗体が、体重 1 0 0 k g 以上の患者に、

(a) 1 日目に 1 回用量 3 0 0 0 m g で、および

(b) 1 5 日目におよびその後は 8 週間ごとに用量 3 6 0 0 m g で投与される、項目 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5)

前記治療が、血清トラフ濃度 1 0 0 μ g / m L 以上の前記抗 C 5 抗体を維持する、項目 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6)

前記治療が、血清トラフ濃度 2 0 0 μ g / m L 以上の前記抗 C 5 抗体を維持する、項目 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7)

前記抗 C 5 抗体が、静脈内投与用に製剤化される、項目 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8)

前記治療が、合計 2 6 週間の治療を含む投与サイクルである、項目 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 9)

前記治療が、終末補体阻害をもたらす、項目 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0)

前記治療が、ベースラインと比較して乳酸脱水素酵素 (L D H) レベルによって評価さ

10

20

30

40

50

れた溶血の減少をもたらす、項目 1 ～ 19 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 21)

前記治療が、ベースラインと比較して、腹痛、呼吸困難、嚥下障害、胸痛、および勃起障害の減少または停止からなる群から選択される少なくとも一つの治療効果を生じる、項目 1 ～ 20 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 22)

前記治療が、遊離ヘモグロビン、ハプトグロビン、網赤血球数、PNH 赤血球 (RBC) クローン、および Dダイマーからなる群から選択される少なくとも一つの溶血関連血液学的バイオマーカーの標準レベルへ向かう移行を生じる、項目 1 ～ 21 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 23)

前記治療が、ベースラインと比較して、輸血の必要性の減少をもたらす、項目 1 ～ 22 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 24)

前記治療が、主要有害血管事象 (MAVE) の減少をもたらす、項目 1 ～ 23 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 25)

前記治療が、推定糸球体ろ過量 (eGFR) またはスポット尿：アルブミン：クレアチニンおよび血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) の標準レベルへ向かう移行を生じる、項目 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目 26)

前記治療が、ベースラインと比較して、第 4 版の慢性疾患治療の機能評価 (FACIT) - 疲労尺度、および欧州癌研究治療機関、クオリティ・オブ・ライフ質問票 - コア 30 尺度を介して評価されたクオリティ・オブ・ライフのベースラインからの変化を生じる、項目 1 ～ 25 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 27)

前記患者が以前にエクリズマブで治療されており、また前記治療の 1 日目が、前記患者のエクリズマブの最終投与から 2 週間以上経過している、項目 1 ～ 26 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 28)

ヒト小児患者における発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) を治療するためのキットであって、

30

(a) 配列番号 12 に記載される配列を有する重鎖可変領域の CDR1、CDR2、および CDR3 ドメインと、配列番号 8 に記載される配列を有する軽鎖可変領域の CDR1、CDR2、および CDR3 ドメインとを含む、抗 C5 抗体またはその抗原結合断片の用量、および

(b) 項目 1 又は 2 に記載の方法において、前記抗 C5 抗体またはその抗原結合断片を使用するための指示書、を含む、キット。

(項目 29)

配列番号 12 に記載される配列を有する重鎖可変領域の CDR1、CDR2、及び CDR3 ドメインと、配列番号 8 に記載される配列を有する軽鎖可変領域の CDR1、CDR2、及び CDR3 ドメインとを含む、抗 C5 抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗 C5 抗体またはその抗原結合断片が、

40

(a) 1 日目に 1 回用量 600 mg で体重が 5 kg 以上 10 kg 未満の患者に、600 mg で体重が 10 kg 以上 20 kg 未満の患者に、900 mg で体重が 20 kg 以上 30 kg 未満の患者に、1200 mg で体重が 30 kg 以上 40 kg 未満の患者に、2400 mg で体重が 40 kg 以上 60 kg 未満の患者に、2700 mg で体重が 60 kg 以上 100 kg 未満の患者に、または 3000 mg で体重が 100 kg 以上の患者に、および、

(b) 15 日目におよびその後は 4 週間ごとに用量 300 mg で体重が 5 kg 以上 10 kg 未満の患者に、または 600 mg で体重が 10 kg 以上 20 kg 未満の患者に；また

50

は15日目におよびその後は8週間ごとに用量2100mgで体重が20kg以上30kg未満の患者に、2700mgで体重が30kg以上40kg未満の患者に、3000mgで体重が40kg以上60kg未満の患者に、3300mgで体重が60kg以上100kg未満の患者に、または3600mgで体重が100kg以上の患者に、投与される、抗C5抗体またはその抗原結合断片。

(項目30)

前記抗体が、PNH小児患者に使用するための複数回のIV投与後、安全で、忍容性があり、有効で、かつ十分に非免疫原性であると決定される、項目29に記載の抗体。

【発明を実施するための形態】

【0036】

I. 定義

本明細書で使用される場合、「対象」または「患者」という用語は、ヒト患者（例えば、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）を有する患者）である。

【0037】

本明細書で使用される場合、「小児」患者という用語は、18歳未満（<18歳）のヒト患者である。

【0038】

PNHは、成人に最も頻繁にみられる後天性溶血性疾患である（Brodsky, R., Blood, 126:2459-65, 2015）。この疾患は、まず、PIGA遺伝子で体細胞変異を獲得した造血幹細胞のクローン性増殖から始まる（Brodsky, R., Blood, 124:2804-11, 2014）。結果として、PNH血液細胞は、グリコホスファチジルイノシトール（GPI）アンカータンパク質を欠き、膜結合補体阻害タンパク質CD55およびCD59を欠損する。CD55の不在下では、補体タンパク質C3切断産物の血球膜表面への沈着が増加し、その結果、C5のC5a及びC5bへの切断につながる。PNH患者における病理および臨床症状は、制御不能な終末補体活性化によって促進される。

【0039】

C5aは、強力なアナフィラトキシン、走化性因子、および細胞活性化分子であり、複数の炎症促進性および血栓形成促進性作用を媒介する（Matis, L & Rollins, S., Nat. Med., 1:839-42, 1995; Prodinger et al., Complement. In: Paul WE, 編集者。Fundamental immunology（第4版）。Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999. p. 967-95）。C5bは、終末補体成分C6、C7、C8及びC9を補充し、炎症促進性、血栓形成促進性細胞溶解性細孔分子C5b-9を形成する。この過程は、通常の下では、CD59により赤血球（RBC）膜上で遮断される。しかし、PNH患者では、これらの最終段階はチェックされずに進行し、溶血および遊離ヘモグロビンの放出、ならびに血小板活性化に至る（Hill, A. et al., Blood, 121:4985-96, 2013）。PNHの徴候および症状は、慢性的で制御不能な補体C5の切断、ならびにRBC溶血につながるC5aおよびC5b-9の放出に起因する可能性があり、双方とも結果的に以下に至る：

- ・溶血の直接の結果として、細胞内遊離ヘモグロビンおよび乳酸脱水素酵素（LDH）を循環に放出する、

- ・ヘモグロビンによる一酸化窒素（NO）への不可逆的結合および一酸化窒素（NO）の不活性化、ならびにNO合成の阻害、

- ・血管拡張性NOの不在による血管収縮および組織層虚血、ならびに腹痛、嚥下障害、および勃起障害として顕在化する可能性のある微小血栓、

- ・血小板の活性化、および

- ・炎症促進性および血栓形成促進性の状態。

【0040】

PNH患者のかなりの割合が腎機能障害および肺高血圧症を経験している（Hillm

10

20

30

40

50

en, P. et al., Am. J. Hematol., 85:553-9, 2010 [erratum in Am. J. Hematol., 85:911, 2010]; Hill, A. et al., Br. J. Haematol., 158:409-14, 2012)。また患者は、腹部または中枢神経系を含む様々な部位で静脈血栓症または動脈血栓症も経験する。

【0041】

対照的に、PNHを有する小児は、通常、蒼白、疲労、または黄疸などの根本的な骨髄障害に関連する非特異的症状を呈し、ヘモグロビン尿症はあまり一般的ではない (Ware, R. et al., N. Engl. J. Med., 325:991-6, 1991)。小児患者における臨床評価では、例えば、再生不良性貧血や不応性血球減少症などの骨髄不全症候群もまた明らかになる。(van den Heuvel-Eibrink, M., Paediatr. Drugs, 9:11-6, 2007)。小児の骨髄障害が消失するか、PNHクローンが拡大すると(その原因はまだ不明)、この疾患は最終的には、より典型的に発症時の成人で見られる疾患に進化する。

【0042】

本明細書で使用される場合、「効果的な治療」とは、有益な効果、例えば、疾患または障害の少なくとも一つの症状の改善などを生じさせる治療を指す。有益な効果は、ベースラインを越える改善、例えば、本方法に従う治療を開始する前に行われた測定の結果または観察の結果を越える改善の形態であってもよい。効果的な治療とは、PNHの少なくとも一つの症状(例えば、蒼白、疲労、黄疸、貧血、血球減少症、腹痛、呼吸困難、嚥下障害、胸痛または勃起障害)の軽減を指す場合がある。

【0043】

「有効量」という用語は、望ましい生物学的、治療的、および／または予防的な結果をもたらす剤の量を指す。その結果は、疾患の兆候、症状または原因のうちの一つ以上の減少、改善、緩和、減弱、遅延および／または軽減であってもよく、または生物システムの任意の他の望ましい変化であってもよい。一例では、「有効量」は、PNHの少なくとも一つの症状(例えば、蒼白、疲労、黄疸、貧血、血球減少症、腹痛、呼吸困難、嚥下障害、または胸痛)を軽減することが臨床的に証明された、抗C5抗体またはその抗原結合断片の量である。有効量は、1回以上の投与で投与することができる。

【0044】

本明細書で使用される場合、「負荷用量」という用語は、投与された初回用量(例えば、投与サイクルの間の)を指す。

【0045】

本明細書で使用される場合、「維持」および「維持相」という用語は相互交換可能に使用され、治療の第二相を指す。特定の実施形態では、治療は、臨床利益が観察される限り継続されるか、または管理できない毒性もしくは疾患進行が発生するまで継続される。

【0046】

本明細書で使用される場合、「血清トラフレベル」という用語は、薬剤(例えば、抗C5抗体またはその抗原結合断片)または薬剤が血清中に存在する最低レベルを指す。対照的に、「最高血清レベル」は、血清中の薬剤の最高レベルを指す。「平均血清レベル」は、経時的な血清中の薬剤の平均レベルを指す。

【0047】

「抗体」という用語は、少なくとも一つの抗体由来の抗原結合部位(例えば、VH/VL領域またはFvまたはCDR)を含むポリペプチドを表す。抗体は、公知の抗体型を含み、例えば、抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体、二特異性抗体、またはキメラ抗体とすることができる。抗体はまた、Fab、Fab'2、ScFv、SMIP、Affibody(登録商標)、ナノボディまたは単ドメイン抗体であってもよい。抗体はさらに以下のアイソタイプのいずれかであってもよい: IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgAsec、IgD、IgE、またはその組み合わせ。抗体は天然型抗体、またはタンパク質改変技術(例えば、変異、欠失、置換、非抗体部分との

10

20

30

40

50

複合体化など)により変更された抗体でありうる。抗体は、例えば、抗体の特性(例えば、機能的特性)を変化させる一つ以上のバリエーションアミノ酸(天然型抗体と比較して)を含みうる。例えば、半減期、エフェクター機能、および／または患者内の抗体への免疫反応に影響を与える、多くのそのような改変が当技術分野で公知である。抗体という用語はまた、少なくとも一つの抗体由来の抗原結合部位を含む、人工の、または改変されたポリペプチド構築体も含む。

【0048】

II. 抗C5抗体

本明細書に記載の抗C5抗体は、補体成分のC5(例えば、ヒトC5)に結合し、C5aとC5bの断片にC5が切断されることを阻害する。上述のとおり、当該抗体は例えば、治療目的に使用される他の抗C5抗体(例えば、エクリズマブ)と比較して薬物動態特性も改善されている。

【0049】

本明細書に記載されている方法での使用に適した抗C5抗体(またはそれから誘導されるVH/VLドメイン)は、当技術分野で公知の方法を使用して生成することができる。あるいは、当技術分野で認識されている抗C5抗体を使用できる。C5に結合することについて、これら当技術分野で認識されている抗体または本明細書に記載された抗体のいずれかと競合する抗体もまた使用できる。

【0050】

抗C5抗体の例は、それぞれ配列番号14および11に示される配列を有する重鎖と軽鎖を含有するラブリズマブ、またはその抗原結合断片およびそのバリエーションである。ラブリズマブ(BNJ441およびALXN1210としても知られる)は、国際特許出願第PCT/US2015/019225号および米国特許第9,079,949号に記載されており、その全教示内容は参照により本明細書に援用される。ラブリズマブ、BNJ441およびALXN1210という用語は本書面全体を通じて相互交換可能に使用されてもよいが、すべては同じ抗体を指す。ラブリズマブはヒト補体タンパク質のC5に選択的に結合し、補体活性化の間にC5がC5aとC5bに切断されることを阻害する。この阻害により、炎症促進性メディエーターC5aの放出と、細胞溶解性の孔を形成する膜侵襲複合体(MAC)のC5b-9の形成が妨害される一方で、微生物のオプソニン化と免疫複合体のクリアランスに必須である、補体活性化の基部の構成要素または早期の構成要素(例えば、C3およびC3b)は保存される。

【0051】

他の実施形態では、抗体は、ラブリズマブの重鎖および軽鎖のCDRまたは可変領域を含む。したがって、一実施形態では、抗体は、配列番号12に記載される配列を有するラブリズマブのVH領域のCDR1、CDR2、およびCDR3ドメインと、配列番号8に記載される配列を有するラブリズマブのVL領域のCDR1、CDR2、およびCDR3ドメインとを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号19、18、および3に記載される配列を有する重鎖CDR1、CDR2、およびCDR3ドメインと、それぞれ配列番号4、5、および6に記載される配列を有する軽鎖CDR1、CDR2、およびCDR3ドメインとを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号12および配列番号8に記載されるアミノ酸配列を有するVH領域およびVL領域を含む。

【0052】

別の例示的な抗C5抗体は、それぞれ配列番号20および11で示す配列を有する重鎖および軽鎖を含む抗体BNJ421であるか、またはその抗原結合断片およびバリエーションである。BNJ421(ALXN1211としても知られる)は、国際特許出願第PCT/US2015/019225号および米国特許第9,079,949号に記載されているが、その全教示は参照により本明細書に援用される。

【0053】

他の実施形態では、抗体は、BNJ421の重鎖および軽鎖のCDRまたは可変領域を含む。したがって、一実施形態では、抗体は、配列番号12に記載される配列を有するB

10

20

30

40

50

N J 4 2 1 の V H 領域の C D R 1、C D R 2、および C D R 3 ドメインと、配列番号 8 に記載される配列を有する B N J 4 2 1 の V L 領域の C D R 1、C D R 2、および C D R 3 ドメインとを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号 1 9、1 8、および 3 に記載される配列を有する重鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 ドメインと、それぞれ配列番号 4、5、および 6 に記載される配列を有する軽鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 ドメインとを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号 1 2 および配列番号 8 に記載されるアミノ酸配列を有する V H 領域および V L 領域を含む。

【0054】

C D R の正確な境界は、異なる方法に従い異なる形で定義される。一部の実施形態では、軽鎖可変ドメインまたは重鎖可変ドメイン内の C D R またはフレームワーク領域の位置は、Kabat et al. [(1991) "Sequences of Protein of Immunological Interest." NIH Publication No. 91-3242, U. S. Department of Health and Human Services, Bethesda, MD] に定義されているとおりである。そのような場合には、C D R は、「Kabat C D R」（例えば、「Kabat L C D R 2」または「Kabat H C D R 1」）と称することがある。一部の実施形態では、軽鎖可変領域または重鎖可変領域の C D R の位置は、Chothia et al. (Nature, 342: 877-83, 1989) によって規定されているとおりである。したがって、これらの領域は、「Chothia C D R」（例えば、「Chothia L C D R 2」または「Chothia H C D R 3」）と称することがある。一部の実施形態では、軽鎖可変領域および重鎖可変領域の C D R の位置は、Kabat と Chothia とを (Kabat-Chothia) 組み合わせた定義によって規定される。そのような実施形態では、これらの領域を「Kabat-Chothia コンビ C D R」と称することがある。Thomas, C. et al. (Mol. Immunol., 33: 1389-401, 1996) は、Kabat および Chothia のナンバリングスキームに従う C D R 境界の特定を例示する。

【0055】

別の例示的な抗 C 5 抗体は、米国特許第 8, 241, 628 号および第 8, 883, 158 号に記載される 7086 抗体である。一実施形態では、抗体は、7086 抗体の重鎖および軽鎖の C D R または可変領域を含む（米国特許第 8, 241, 628 号および第 8, 883, 158 号を参照）。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、それぞれ配列番号 21、22、および 23 に記載される配列を有する重鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 ドメインと、それぞれ配列番号 24、25、および 26 に記載される配列を有する軽鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 ドメインとを含む。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 27 に記載される配列を有する 7086 抗体の V H 領域と、配列番号 28 に記載される配列を有する 7086 抗体の V L 領域とを含む。

【0056】

別の例示的な抗 C 5 抗体は、米国特許第 8, 241, 628 号および第 8, 883, 158 号にさらに記載される 8110 抗体である。一実施形態では、抗体は、8110 抗体の重鎖および軽鎖の C D R または可変領域を含む。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、それぞれ配列番号 29、30、および 31 に記載される配列を有する重鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 ドメインと、それぞれ配列番号 32、33、および 34 に記載される配列を有する軽鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 ドメインとを含む。別の実施形態では、抗体は、配列番号 35 に記載される配列を有する 8110 抗体の V H 領域と、配列番号 36 に記載される配列を有する 8110 抗体の V L 領域とを含む。

【0057】

別の例示的な抗 C 5 抗体は、米国特許 US 2016/0176954 A1 に記載される 305LO5 抗体である。一実施形態では、抗体は、305LO5 抗体の重鎖および軽鎖の C D R または可変領域を含む。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、そ

れぞれ配列番号 37、38、および 39 に記載される配列を有する重鎖 CDR1、CDR2、および CDR3 ドメインと、それぞれ配列番号 40、41、および 42 に記載される配列を有する軽鎖 CDR1、CDR2、および CDR3 ドメインとを含む。別の実施形態では、抗体は、配列番号 43 に記載される配列を有する 305LO5 抗体の VH 領域と、配列番号 44 に記載される配列を有する 305LO5 抗体の VL 領域とを含む。

【0058】

別の例示的な抗 C5 抗体は、SKY59 抗体である (Fukuzawa, T. et al., Sci. Rep., 7:1080, 2017)。一実施形態では、抗体は、SKY59 抗体の重鎖および軽鎖の CDR または可変領域を含む。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 45 を含む重鎖、および配列番号 46 を含む軽鎖を含む。

【0059】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 C5 抗体は、以下のアミノ酸配列を含むまたはアミノ酸配列からなる、重鎖 CDR1 を含む：GHIFSNYWIQ (配列番号 19)。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 C5 抗体は、以下のアミノ酸配列を含むまたはアミノ酸配列からなる、重鎖 CDR2 を含む：EILPGSGHTEYTENFKD (配列番号 18)。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 C5 抗体は、以下のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE ILPGSGHTEY TENFKDRV TM TRDTSTSTVYME LSSLRSED TAVYYCARYF FGSSPNWYFD VW GQGTLVTV SS (配列番号 12)。

【0060】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 C5 抗体は、以下のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む：

DIQMTQSPSSLSASVGDRV ITCGASENIY GALNWDYQQK GKAPKLLIYG ATNLADGV PS RFGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQN VLNTPLTFGQ GTKVEIK (配列番号 8)。

【0061】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 C5 抗体は、そこからバリエーションヒト Fc 定常領域が誘導される天然のヒト Fc 定常領域の親和性よりも高い親和性を有するヒト新生児型 Fc 受容体 (FcRn) に結合するバリエーションヒト Fc 定常領域を含むことができる。例えば、Fc 定常領域は、そこからバリエーションヒト Fc 定常領域が誘導される天然のヒト Fc 定常領域と比べて、1 つ以上 (例えば、2、3、4、5、6、7、または 8、またはそれ以上) のアミノ酸置換を含むことができる。置換により、相互作用の pH 依存性を維持しながら、pH 6.0 におけるバリエーション Fc 定常領域を含有する IgG 抗体の FcRn に対する結合親和性を増加させることができる。抗体の Fc 定常領域内の一つ以上の置換が、pH 6.0 における FcRn に対する Fc 定常領域の親和性を増加させる (相互作用の pH 依存性を維持しながら) か否かを試験する方法は、当技術分野で公知であり、実施例に例証する。例えば、国際特許出願第 PCT/US2015/019225 号および米国特許第 9,079,949 号を参照されたく、このそれぞれの開示はその全体が参照により本明細書に援用される。

【0062】

FcRn に対する抗体 Fc 定常領域の結合親和性を高める置換は、当技術分野で公知であり、例えば、(1) M252Y/S254T/T256E の三つの置換 (Dall'Aquila, W. et al., J. Biol. Chem., 281:23514-24, 2006)、(2) M428L または T250Q/M428L の置換 (Hinton, P. et al., J. Biol. Chem., 279:6213-6, 2004; Hinton, P. et al., J. Immunol., 176:346-56, 2006)、ならびに (3) N434A または T307/E380A/N434A の置換 (Petkova, S. et al., Int. Immunol., 18:1759-69, 2006) を含む。さらなる置換の組み合わせとしては、P257I/Q311I、P257I/N434H、および D376V/N434H (Datta-Mannan, A. et al.

l., J. Biol. Chem., 282:1709-17, 2007)、このそれぞれの開示はその全体が参照により本明細書に援用される。

【0063】

一部の実施形態では、バリエーション定常領域は、EUアミノ酸ポゼイション (posit ion) 255における、バリンに対する置換を有する。一部の実施形態では、バリエーション定常領域は、EUアミノ酸位置309における、アスパラギンに対する置換を有する。一部の実施形態では、バリエーション定常領域は、EUアミノ酸位置312における、イソロイシンに対する置換を有する。一部の実施形態では、バリエーション定常領域は、EUアミノ酸位置386における置換を有する。

【0064】

一部の実施形態では、バリエーションFc定常領域は、その由来である天然の定常領域と比べて、30以下（例えば、29個、28個、27個、26個、25個、24個、23個、22個、21個、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、10個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、または2個）のアミノ酸の置換、挿入または欠失を含む。一部の実施形態では、バリエーションFc定常領域は、以下からなる群から選択される一つ以上のアミノ酸置換を含む：M252Y、S254T、T256E、N434S、M428L、V259I、T250IおよびV308F。一部の実施形態では、バリエーションヒトFc定常領域は、それぞれEUNアンバリングで、天然型ヒトIgG Fc定常領域の428位にメチオニン、および434位にアスパラギンを含む。一部の実施形態では、バリエーションFc定常領域は、例えば、米国特許第8,088,376号に記載される428L/434Sの二つの置換を含む。

【0065】

いくつかの実施形態では、これらの変異の正確な位置は、抗体エンジニアリングによって天然のヒトFc定常領域位置からシフトされてもよい。例えば、IgG2/4キメラFcで使用される場合、428L/434Sの二つの置換は、ラブリズマブに見られて、その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第9,079,949号に記載されている、M429LおよびN435Sバリエーションのように、429Lおよび435Sに対応し得る。

【0066】

一部の実施形態では、バリエーション定常領域は、天然のヒトFc定常領域と比べて、アミノ酸位置237、238、239、248、250、252、254、255、256、257、258、265、270、286、289、297、298、303、305、307、308、309、311、312、314、315、317、325、332、334、360、376、380、382、384、385、386、387、389、424、428、433、434、または436（EUNアンバリング）における置換を含む。一部の実施形態では、置換は、237位におけるグリシンに対するメチオニン；238位におけるプロリンに対するアラニン；239位におけるセリンに対するリシン；248位におけるリシンに対するイソロイシン；250位におけるトレオニンに対する、アラニン、フェニルアラニン、イソロイシン、メチオニン、グルタミン、セリン、バリン、トリプトファン、またはチロシン；252位におけるメチオニンに対する、フェニルアラニン、トリプトファン、またはチロシン；254位におけるセリンに対するトレオニン；255位におけるアルギニンに対するグルタミン酸；256位におけるトレオニンに対する、アスパラギン酸、グルタミン酸、またはグルタミン；257位におけるプロリンに対する、アラニン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、セリン、トレオニン、またはバリン；258位におけるグルタミン酸に対するヒスチジン；265位におけるアスパラギン酸に対するアラニン；270位におけるアスパラギン酸に対するフェニルアラニン；286位におけるアスパラギンに対する、アラニンまたはグルタミン酸；289位におけるトレオニンに対するヒスチジン；297位におけるアスパラギンに対するアラニン；298位におけるセリンに対するグリシン；303位におけるバリンに対するアラニン；305位におけるバリンに対するアラニン；307位におけるトレオ

ニンに対する、アラニン、アスパラギン酸、フェニルアラニン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、リシン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、グルタミン、アルギニン、セリン、バリン、トリプトファン、またはチロシン、308位におけるバリンに対する、アラニン、フェニルアラニン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、プロリン、グルタミン、またはトレオニン；309位におけるロイシンまたはバリンに対する、アラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、プロリン、もしくはアルギニン；311位におけるグルタミンに対する、アラニン、ヒスチジン、またはイソロイシン；312位におけるアスパラギン酸に対する、アラニンまたはヒスチジン；314位におけるロイシンに対する、リシンまたはアルギニン；315位におけるアスパラギンに対する、アラニンまたはヒスチジン；317位におけるリシンに対するアラニン；325位におけるアスパラギンに対するグリシン；332位におけるイソロイシンに対するバリン；334位におけるリシンに対するロイシン；360位におけるリシンに対するヒスチジン；376位におけるアスパラギン酸に対するアラニン；380位におけるグルタミン酸に対するアラニン；382位におけるグルタミン酸に対するアラニン；384位におけるアスパラギンまたはセリンに対するアラニン；385位におけるグリシンに対するアスパラギン酸またはヒスチジン；386位におけるグルタミンに対するプロリン；387位におけるプロリンに対するグルタミン酸；389位におけるアスパラギンに対する、アラニンまたはセリン；424位におけるセリンに対するアラニン；428位におけるメチオニンに対する、アラニン、アスパラギン酸、フェニルアラニン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、リシン、アスパラギン、プロリン、グルタミン、セリン、トレオニン、バリン、トリプトファン、またはチロシン；433位におけるヒスチジンに対するリシン；434位におけるアスパラギンに対するアラニン、フェニルアラニン、ヒスチジン、セリン、トリプトファン、またはチロシン；および、436位におけるチロシンまたはフェニルアラニンに対するヒスチジン、からなる群からのために選択され、すべてEUNANバリングによる。

【0067】

一部の実施形態では、本明細書に記載された方法での使用に適した抗C5抗体は、配列番号14に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチド、および／または配列番号11に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖ポリペプチドを含む。あるいは、一部の実施形態では、本明細書に記載の方法で使用するための抗C5抗体は、配列番号20に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチド、および／または配列番号11に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖ポリペプチドを含む。

【0068】

一実施形態では、抗体は、少なくとも0.1（例えば、少なくとも0.15、0.175、0.2、0.25、0.275、0.3、0.325、0.35、0.375、0.4、0.425、0.45、0.475、0.5、0.525、0.55、0.575、0.6、0.625、0.65、0.675、0.7、0.725、0.75、0.775、0.8、0.825、0.85、0.875、0.9、0.925、0.95または0.975）nMの親和性解離定数（ K_D ）で、pH7.4および25℃（または別手段により生理学的条件下）で、C5に結合する。一部の実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合断片の K_D は、1nM以下（例えば、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3または0.2nM以下）である。

【0069】

他の実施形態では、 $\left[\left(\text{pH} 6.0, 25^\circ\text{C} \text{ での } C5 \text{ に対する抗体の } K_D \right) / \left(\text{pH} 7.4, 25^\circ\text{C} \text{ での } C5 \text{ に対する抗体の } K_D \right) \right]$ は、21よりも大きい（例えば、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、5500、6000、6500、70

00、7500または8000よりも大きい)。

【0070】

抗体がタンパク質抗原に結合しているか否か、および／または、タンパク質抗原に対する抗体の親和性を決定する方法は、当技術分野で公知である。タンパク質抗原に対する抗体の結合は、例えば、以下に限定されないが、ウェスタンブロット、ドットブロット、表面プラズモン共鳴 (SPR) 検出 (例えば、BIAcoreシステム; Pharmacia Biosensor AB社、ウプサラ、スウェーデン、およびニュージャージー州ピスカタウェイ)、または酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA; Benny K. C. Lo (2004) "Antibody Engineering: Methods and Protocols," Humana Press (ISBN: 1588290921) ; John E. B. et al., J. Immunol. Meth., 160: 191-8, 1993; Jonsson, U. et al., Ann. Biol. Clin., 51: 19-26, 1993; Jonsson, U. et al., Biotechniques, 11: 620-7, 1991) などの様々な技術を使用して検出、および／または定量することができる。さらに親和性 (例えば、解離および会合定数) の測定方法を、実施例に記載する。

【0071】

本明細書において使用される場合、「 k_a 」という用語は、抗原に抗体が会合する速度定数を指す。「 k_d 」という用語は、抗体／抗原複合体から抗体が解離する速度定数を指す。そして「 K_D 」という語は、抗体－抗原の相互作用の平衡解離定数を指す。平衡解離定数は、運動速度定数 $K_D = k_a / k_d$ の比から推定される。かかる決定は、例えば、25℃または37℃で測定されうる (実施例を参照されたい)。ヒトC5に結合する抗体の動態は、例えば、抗体を固定する抗Fc抗体捕捉法を使用して、BIAcore 3000機器上のSPRを介して、pH 8.0、7.4、7.0、6.5および6.0で決定することができる。

【0072】

一実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合断片は、C5の、C5aおよびC5bへの切断を遮断する。この遮断効果を通じて、例えば、C5aの炎症促進性効果、および細胞表面でのC5b-9膜侵襲複合体 (MAC) の形成などが阻害される。

【0073】

本明細書に記載される特定の抗体がC5開裂を阻害するか否かを決定する方法は当技術分野で公知である。ヒト補体成分C5の阻害は、対象の体液中の補体の細胞溶解能を低下させることができる。体液中に存在する補体の細胞溶解能のかかる低下は、例えば、溶血性アッセイなどの従来の溶血性アッセイ (Kabat and Mayer (eds.), "Experimental Immunochimistry, 2nd Edition," 135-240, Springfield, IL, CC Thomas (1961), pages 135-139)、または、ニワトリ赤血球溶血法 (Hillmen, P. et al., N. Engl. J. Med., 350: 552-9, 2004) などの、そのアッセイの従来のバリエーションなどによって、当技術分野で公知の方法によって測定されうる。候補化合物がヒトC5の形態C5aおよびC5bへの切断を阻害するかどうかを判断する方法は、当技術分野で公知である (Evans, M. et al., Mol. Immunol., 32: 1183-95, 1995)。体液中のC5aおよびC5bの濃度および／または生理学的活性は、例えば、当技術分野で公知の方法によって測定することができる。C5bについては、溶血性アッセイまたは本明細書に記載される溶解性C5b-9に対するアッセイを使用することができる。当技術分野で公知の他のアッセイも使用することができる。これらのアッセイ、または他の適切なアッセイ型を使用して、ヒト補体成分C5を阻害することができる候補薬剤をスクリーニングすることができる。

【0074】

例えば限定されないがELISAなどの免疫技術を使用して、C5および／またはその分割産物のタンパク質濃度を測定し、抗C5抗体またはその抗原結合断片が、C5が生物

10

20

30

40

50

活性産物へ転換することを阻害する能力を決定することができる。一部の実施形態では、C 5 a の生成が測定される。一部の実施形態では、C 5 b - 9 ネオエピトープ特異的抗体が使用され、M A C 形成が検出される。

【0075】

溶血アッセイを使用して、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片の補体活性化に対する阻害活性を決定することができる。インビトロの血清被験溶液における、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片の、古典的補体経路-介在性溶血に対する効果を決定するために、例えば、溶血素でコーティングされたヒツジの赤血球、または抗ニワトリ赤血球抗体で感受性化させたニワトリの赤血球を標的細胞として使用する。溶血割合は、阻害剤の不在下で発生する溶解を 100% の溶解とすることにより標準化される。一部の実施形態では、例えば Wieslab (登録商標) Classical Pathway Complement Kit (Wieslab (登録商標) COMPL CP310、Euro-Diagnostica 社、スウェーデン) において利用される場合、古典的補体経路はヒト IgM 抗体により活性化される。簡潔に述べると、被験血清を抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片とともにヒト IgM 抗体の存在下でインキュベートする。生成される C 5 b - 9 の量は、抗 C 5 b - 9 抗体と複合体化された酵素、および蛍光発生基質と、この混合物を接触させ、適切な波長の吸光度を測定することにより測定される。対照として、被験血清は、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片の不在下でインキュベートされる。一部の実施形態では、被験血清は、C 5 ポリペプチドを用いて再構成された C 5 欠損血清である。

【0076】

抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片の代替的経路-介在性溶血に対する効果を決定するために、非感受性のウサギまたはモルモットの赤血球を標的細胞として使用することができる。一部の実施形態では、血清被験溶液は、C 5 ポリペプチドを用いて再構成された C 5 欠損血清である。溶血割合は、阻害剤の不在下で発生する溶解を 100% の溶解とすることにより標準化される。一部の実施形態では、例えば Wieslab (登録商標) Alternative Pathway Complement Kit (Wieslab (登録商標) COMPL AP330、Euro-Diagnostica 社、スウェーデン) において利用される場合、代替的補体経路はリポ多糖分子により活性化される。簡潔に述べると、被験血清を抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片とともにリポ多糖体の存在下でインキュベートする。生成される C 5 b - 9 の量は、抗 C 5 b - 9 抗体と複合体化された酵素、および蛍光発生基質と、この混合物を接触させ、適切な波長の蛍光を測定することにより測定される。対照として、被験血清は、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片の不在下でインキュベートされる。

【0077】

一部の実施形態では、C 5 活性またはその阻害は、CH50eq アッセイを使用して定量される。CH50eq アッセイは、血清中の総古典的補体活性を測定する方法である。この検査は溶解アッセイであり、古典的補体経路のアクチベーターとして抗体感受性化赤血球、および様々な希釈の被験血清を使用して、50% の溶解 (CH50) を得るために必要とされる量を決定する。溶血割合は例えば分光光度計を使用して決定することができる。CH50eq アッセイは、終末補体複合体 (TCC: terminal complement complex) 形成の間接的な測定尺度を提供し、TCC それ自体は、測定される溶血の直接的な原因である。このアッセイは公知であり、当分野の当業者により普遍的に実施されている。簡潔に述べると、古典的補体経路を活性化させるために未希釈の血清サンプル (例えば、再構成済みヒト血清サンプル) を、抗体感受性化赤血球が入ったマイクロアッセイウェルに添加し、TCC を発生させる。次に、捕捉試薬 (例えば、TCC の一つ以上の構成要素に結合する抗体) でコーティングされたマイクロアッセイウェル中で活性化された血清を希釈する。活性化サンプル中に存在する TCC は、マイクロアッセイウェルの表面を覆うモノクローナル抗体に結合する。ウェルを洗浄し、検出可能なように標識され、結合した TCC を認識する検出試薬を各ウェルに添加する。検出可能な標識は、例えば、蛍光標識または酵素標識であってもよい。アッセイの結果は、1 ミリリ

ットル当たりのCH50単位当量 (CH50 U Eq/mL) で表される。

【0078】

例えば、終末補体活性に付随した場合の阻害は、例えば、溶血アッセイまたはCH50 Eqアッセイにおける終末補体活性における、類似条件下および等モル濃度での対照抗体（またはその抗原結合断片）の効果と比較して、少なくとも5%（例えば、少なくとも6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55または60%）の減少を含む。本明細書において使用される場合、実質的な阻害とは、少なくとも40%（例えば、少なくとも45、50、55、60、65、70、75、80、85、90または95%以上）の所与の活性（例えば、終末補体活性）の阻害を指す。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗C5抗体は、エクリズマブのCDR（すなわち、配列番号1～6）と比較して一つ以上のアミノ酸置換を含むが、溶血アッセイまたはCH50 Eqアッセイにおけるエクリズマブの補体阻害活性の少なくとも30%（例えば、少なくとも31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、55、60、65、70、75、80、85、90または95%）を保持している。

【0079】

本明細書に記載される抗C5抗体は、少なくとも20日（例えば、少なくとも21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54または55日）のヒトにおける血清半減期を有する。別の実施形態では、本明細書に記載される抗C5抗体は、ヒトにおいて少なくとも40日の血清半減期を有する。別の実施形態では、本明細書に記載される抗C5抗体は、ヒトにおいておよそ43日の血清半減期を有する。別の実施形態では、本明細書に記載される抗C5抗体は、ヒトにおいて39～48日の血清半減期を有する。抗体の血清半減期を測定する方法は当技術分野で公知である。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗C5抗体またはその抗原結合断片は、例えば、実施例に記載されるマウスモデル系（例えば、C5欠損/NOD/scidマウスモデル系またはhFcRnトランスジェニックマウスモデル系）の内の一つにおいて測定されたときに、エクリズマブの血清半減期よりも少なくとも20%（例えば、少なくとも30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、250、300、400、または500%）高い血清半減期を有する。

【0080】

一実施形態では、抗体は、本明細書に記載される抗体と同じC5上のエピトープとの結合に競合するか、および／または本明細書に記載される抗体と同じC5上のエピトープに結合する。二つ以上の抗体に言及して「同じエピトープに結合する」という語は、所与の方法によって決定されるように、抗体がアミノ酸残基のうちの同一セグメントに結合することを意味する。抗体が、本明細書に記載される抗体とC5上の同じエピトープに結合しているか否かを決定する技術としては、例えば、抗原抗体複合体の結晶のX線解析などのエピトープマッピング法、および水素／重水素交換質量分析法（HDX-MS）が挙げられる。その他の方法は、抗原配列内のアミノ酸残基の修飾に起因する結合の喪失が、エピトープ成分の表れとしばしばみなされるものである、ペプチド抗原断片または抗原の突然変異型のバリエーションに対する抗体の結合を監視する。さらに、エピトープマッピングのための計算的なコンビナトリアル法も使用することができる。これらの方法は、コンビナトリアル・ファージディスプレイ・ペプチドライブラリから特定の短いペプチドを親和性単離する、関心の抗体の能力に依存している。同じVHおよびVLまたは同じCDR1、CDR2およびCDR3配列を有する抗体は、同じエピトープに結合することが予想される。

【0081】

「標的との結合に別の抗体と競合する」抗体は、他の抗体の該標的への結合を阻害（一部または完全に）する抗体を指す。二つの抗体が、標的への結合に関して相互に競合する

か否か、すなわち、一方の抗体が、もう一方の抗体の標的への結合を阻害するかどうか、そしてどの程度まで阻害するかを、公知の競合実験を使用して決定することができる。特定の実施形態では、抗体は、少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または100%だけ、別の抗体と競合して、該別の抗体の標的への結合を阻害する。阻害または競合のレベルは、どの抗体が「遮断している抗体」（すなわち、最初に標的と共にインキュベートされた抗体）であるかによって、異なるものでありうる。競合抗体は、例えば、同じエピトープ、オーバーラップするエピトープ、または隣接し合うエピトープ（例えば、立体障害から明らかなように）に結合しうる。

【0082】

本明細書に記載され、本明細書に記載される方法で使用される抗C5抗体、またはその抗原結合断片は、当技術分野において認識される様々な技術を使用して生成することができる。モノクローナル抗体は、当業者によく知られている様々な技術によって得られ得る。簡潔に述べると、所望の抗原で免疫化された動物由来の脾臓細胞は、通常、骨髓腫細胞との融合によって不死化される（Kohler, G. & Milstein, C., Eur. J. Immunol., 6:511-9, 1976）。不死化法としては、エプスタイン・バーウイルス、癌遺伝子、またはレトロウイルス、または当技術分野で公知の他の方法を用いた形質転換が挙げられる。単一的不死化細胞から生じるコロニーは、抗原に対して所望の特異性および親和性をもつ抗体の産生のためにスクリーニングされ、かかる細胞によって産生されるモノクローナル抗体の産生量は、脊椎動物宿主の腹腔腔への注射を含めた様々な技術によって増強されてもよい。あるいは、ヒトB細胞からのDNAライブラリをスクリーニングすることによって、モノクローナル抗体またはその結合断片をコードするDNA配列を単離してもよい（Huse, W. et al., Science, 246:1275-81, 1989）。

【0083】

III. 組成物

また、抗C5抗体またはその抗原結合断片を含む組成物も、本明細書において提供される。一実施形態では、組成物は、配列番号12に記載される配列を有する重鎖可変領域におけるCDR1、CDR2、およびCDR3ドメインと、配列番号8に記載される配列を有する軽鎖可変領域におけるCDR1、CDR2、およびCDR3ドメインとを含む、抗C5抗体を含む。別の実施形態では、抗C5抗体は、それぞれ配列番号14および11で示す配列を有する重鎖および軽鎖を含む。別の実施形態では、抗C5抗体は、それぞれ配列番号20および11で示す配列を有する重鎖および軽鎖を含む。

【0084】

組成物は、例えば、補体が関連した障害の治療または予防のための対象への投与用などの、医薬溶液として製剤化されうる。医薬組成物は一般的に、薬学的に許容可能な担体を含む。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能な担体」とは、生理学的に適合性のある、任意のすべての溶媒、分散媒体、コーティング剤、抗菌剤、抗真菌剤、等張剤、吸収遅延剤等を指し、およびこれらを含む。組成物は、薬学的に許容可能な塩、例えば、酸付加塩または塩基付加塩、糖、炭水化物、ポリオールおよび／または張性調節剤を含み得る。

【0085】

組成物は、標準的な方法に従って製剤化されうる。医薬の製剤化は確立された技術である（例えば、Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20th Edition, Lippincott, Williams & Wilkins (ISBN: 0683306472); Ansel et al. (1999) "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems," 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins Publishers (ISBN: 0683305727); およびKibbe (2000) "Handbook of Pharmaceutical Excipients Americ

10

20

30

40

50

an Pharmaceutical Association, "3rd Edition (ISBN: 091733096X) を参照)。一部の実施形態では、組成物は、例えば、適切な濃度での、および 2～8℃（例えば、4℃）での保存に適した緩衝溶液として、製剤化されうる。一部の実施形態では、組成物は、0℃（例えば、-20℃または-80℃）未満の温度で保存するために製剤化され得る。一部の実施形態では、組成物は、2～8℃（例えば、4℃）で、最大 2 年間（例えば、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月、4 ヶ月、5 ヶ月、6 ヶ月、7 ヶ月、8 ヶ月、9 ヶ月、10 ヶ月、11 ヶ月、1 年、1 年半、または 2 年）保存するように製剤化することができる。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、2～8℃（例えば、4℃）で少なくとも 1 年間、保存において安定である。

10

【0086】

医薬組成物は、様々な形態でありうる。これらの形態には、例えば、液体溶液（例えば、注射液および注入液）、分散体または懸濁液、錠剤、丸剤、粉末、リポソームおよび座薬などの、液体、半固体および固体剤形が含まれる。好ましい形態は、部分的には、意図される投与モード及び治療用途に依存する。全身または局所送達を意図する組成物を含有する組成物は、例えば、注射可能な溶液または注入可能な溶液の形態でありうる。したがって、組成物は、非経口様式による投与（例えば、静脈内、皮下、腹腔内、または筋肉内注射）用に製剤化されうる。本明細書において使用される場合、「非経口投与」、「非経口で投与される」および他の文法的に同等の文言は、腸内投与および局所投与以外の投与様式を指し、通常、注射により行われ、限定されないが、静脈内、鼻腔内、眼内、経肺、筋肉内、動脈内、髄腔内、関節包内、眼窩内、心腔内、皮内、肺内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、髄腔内、硬膜外、大脳内、頭蓋内、頸動脈内および胸骨下の注射ならびに点滴が挙げられる。

20

【0087】

IV. 転帰

抗 C5 抗体を患者に投与することを含む、患者における PNH を治療するための方法が本明細書に提供される。PNH の症状には、蒼白、疲労（例えば、疲れ、日常生活動作の実施困難、集中困難、めまい、虚弱など）、痛み（例えば、胃痛、下肢痛または腫脹、胸痛、背部痛など）、暗色の尿、息切れ、嚥下困難、皮膚および／または眼の黄変、貧血、血球減少症、勃起障害、血餅、腎臓病、臓器障害、脳卒中、または心臓発作が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0088】

本明細書に開示される方法に従って治療された患者は、PNH の少なくとも一つの兆候において改善を経験する。治療は、例えば、蒼白、疲労、黄疸、貧血、血球減少症、腹痛、呼吸困難、嚥下障害、胸痛、または勃起障害の減少または停止からなる群から選択される少なくとも一つの治療効果を生じうる。

【0089】

一実施形態では、改善は終末補体阻害によって測定される。

【0090】

別の実施形態では、乳酸脱水素酵素（LDH）レベルは、治療に対する応答性を評価するために使用されうる（例えば、乳酸脱水素酵素（LDH）レベルによって評価された溶血の減少は、PNH の少なくとも一つの兆候における改善を示す）。LDH は血管内溶血のマーカーである（Hill, A. et al., Br. J. Haematol., 149: 414-25, 2010; Hillmen, P. et al., N. Engl. J. Med., 350: 552-9, 2004; Parker, C. et al., Blood, 106: 3699-709, 2005）。赤血球は大量の LDH を含有し、無細胞ヘモグロビンと LDH 濃度との相関が *in vitro* (Van Lente, F. et al., Clin. Chem., 27: 1453-5, 1981)、および *in vivo* (Kato, G. et al., Blood, 107: 2279-85, 2006) で報告されている。溶血の結果は、貧血とは独立している（Hill, A. et al., H

40

50

aematologica, 93 (s1) : 359 Abs. 0903, 2008; Kanakura, Y. et al., Int. J. Hematol., 93:36-46, 2011)。ベースラインで、そしてその後、治療期間を通して連続的に得られたLDH濃度は、溶血の重要な尺度である。無細胞血漿ヘモグロビンのベースラインレベルは、標準上限の1.5倍以上のLDH ($LDH \geq 1.5 \times ULN$) を有するPNH患者において高く上昇し、LDHと無細胞血漿ヘモグロビンとの間に有意な相関が認められた (Hillmen, P. et al., N. Engl. J. Med., 355:1233-43, 2006)。標準LDH値は105~333 IU/L (リットル当たりの国際単位) の範囲である。

【0091】

LDH レベルは、Ferri FF, ed. Ferri's Clinical Advisor 2014. フィラデルフィア ペンシルベニア: Elsevier Mosby; 2014: Section IV-Laboratory tests and interpretation of resultsにより記載されたものなど、任意の適切な試験またはアッセイを使用して測定されうる。LDH濃度は、患者、特に血清サンプルから得られた様々なサンプルで測定することができる。本明細書で使用される場合、用語「サンプル」は、対象からの生体物質を指す。血清LDH濃度には関心があるが、サンプルは、例えば、単一細胞、複数の細胞、組織、腫瘍、生体流体、生体分子、または前述のいずれかの上清もしくは抽出物を含む他の資源に由来しうる。例としては、生検のために除去された組織、切除中に除去された組織、血液、尿、リンパ組織、リンパ液、脳脊髄液、粘液および便サンプルを含む。使用されるサンプルは、アッセイフォーマット、検出方法、及びアッセイされる腫瘍、組織、細胞、または抽出物の性質に基づいて変化しうる。サンプルを調製する方法は当技術分野で公知であり、利用された方法に適合するサンプルを得るために容易に適合させることができる。

【0092】

一実施形態では、開示された方法に従って治療された患者は、LDHレベルが標準レベルか、または標準レベルとみなされるレベルよりも上に10%以内、または20%以内まで減少する (例えば、105~333 IU/L以内)。一実施形態では、患者のLDHレベルは、治療開始前に標準上限の上に1.5倍以上である ($LDH \geq 1.5 \times ULN$)。

【0093】

別の実施形態では、治療は、例えば、遊離ヘモグロビン、ハプトグロビン、網赤血球数、PNH赤血球 (RBC) クローンおよびDダイマーから成る群から選択された溶血関連血液学的バイオマーカーの標準レベルへ向かう移行を生じる。

【0094】

別の実施形態では、治療は、ベースラインと比較して輸血の必要性の減少をもたらす。

【0095】

別の実施形態では、治療は、主要な有害血管事象 (MAVE、例えば、静脈血栓症/深部静脈血栓症、肺動脈塞栓、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、不安定狭心症、腎静脈血栓症/腎動脈血栓症/糸球体血栓症、腎梗塞、急性末梢血管閉塞、腸間膜/内臓静脈/動脈血栓症または梗塞、肝/門脈血栓症、脳動脈閉塞/脳血管障害、脳静脈閉塞、腎動脈血栓症、または多発梗塞性認知症) の減少をもたらす。

【0096】

別の実施形態では、治療は、推定糸球体ろ過量 (eGFR) およびスポット尿: アルブミン: クレアチニンおよび血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) からなる群から選択される慢性疾患関連バイオマーカーの標準レベルへ向かう移行を生じる。

【0097】

別の実施形態では、治療は、ベースラインと比較して、第4版の慢性疾患治療の機能評価 (FACIT) - 疲労尺度、および欧州癌研究治療機関、クオリティ・オブ・ライフ質問票 - コア30尺度 (Quality of Life Questionnaire - Core 30 Scale) を介して評価されたクオリティ・オブ・ライフのベースライン

10

20

30

40

50

からの変化を生じる。

【0098】

V. キットおよび単位剤形

さらに、先行する方法での使用のために適合された治療有効量で、抗C5抗体またはその抗原結合断片（例えば、ラブリズマブ、またはBNJ421）と、薬学的に許容可能な担体とを含有する医薬組成物を含むキットが、本明細書で提供される。キットは任意で、例えば投与スケジュールを含めた説明書を含むこともでき、それにより従事者（例えば、医師、看護師または患者）が、その中に含まれている組成物を投与することが可能となり、PNHを有する患者に組成物が投与される。キットはまた、シリンジを含む。

【0099】

任意で、キットは、上述の方法に従って単回投与するための、各々が有効量の抗C5抗体またはその抗原結合断片を含有する、単回投与医薬組成物の複数のパッケージを含む。医薬組成物の投与に必要な装置またはデバイスもまた、キットに含まれてもよい。例えば、キットは、ある量の抗C5抗体またはその抗原結合断片を含有する一つ以上の前充填シリンジを提供してもよい。

【0100】

一実施形態では、ヒト小児患者のPNHを治療するためのキットは、（a）配列番号12に記載される配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2、及びCDR3ドメインと、配列番号8に記載される配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2、及びCDR3ドメインとを含む、抗C5抗体またはその抗原結合断片の用量、および（b）本明細書に記載の方法のいずれかに従って、抗C5抗体またはその抗原結合断片を使用するための指示書を含む。

【0101】

一実施形態では、キットは、抗C5抗体またはその抗原結合断片の用量を含み、抗C5抗体またはその抗原結合断片は、体重が5kg以上10kg未満の患者に、（a）1日目に用量600mgで1回、および（b）15日目におよびその後は4週間ごとに用量300mgで、投与される。

【0102】

別の実施形態では、キットは、抗C5抗体またはその抗原結合断片の用量を含み、抗C5抗体またはその抗原結合断片は、体重が10kg以上20kg未満の患者に、（a）1日目に用量600mgで1回、および（b）15日目におよびその後は4週間ごとに用量600mgで、投与される。

【0103】

別の実施形態では、キットは、抗C5抗体またはその抗原結合断片の用量を含み、抗C5抗体またはその抗原結合断片は、体重が20kg以上30kg未満の患者に、（a）1日目に用量900mgで1回、および（b）15日目におよびその後は8週間ごとに用量2100mgで、投与される。

【0104】

別の実施形態では、キットは、抗C5抗体またはその抗原結合断片の用量を含み、抗C5抗体またはその抗原結合断片は、体重が30kg以上40kg未満の患者に、（a）1日目に用量1200mgで1回、および（b）15日目におよびその後は8週間ごとに用量2700mgで、投与される。

【0105】

別の実施形態では、キットは、抗C5抗体またはその抗原結合断片の用量を含み、抗C5抗体またはその抗原結合断片は、体重が40kg以上60kg未満の患者に、（a）1日目に用量2400mgで1回、および（b）15日目におよびその後は8週間ごとに用量3000mgで、投与される。

【0106】

別の実施形態では、キットは、抗C5抗体またはその抗原結合断片の用量を含み、抗C5抗体またはその抗原結合断片は、体重が60kg以上100kg未満の患者に、（a）

10

20

30

40

50

1 日目に用量 2 7 0 0 m g で 1 回、および (b) 1 5 日目におよびその後は 8 週間ごとに用量 3 3 0 0 m g で、投与される。

【 0 1 0 7 】

別の実施形態では、キットは、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片の用量を含み、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片は、体重が 1 0 0 k g 以上の患者に、(a) 1 日目に用量 3 0 0 0 m g で 1 回、および (b) 1 5 日目におよびその後は 8 週間ごとに用量 3 6 0 0 m g で、投与される。

【 0 1 0 8 】

以下の実施例は、単に例示的なものであり、何ら本開示の範囲を制限するものとして解釈されるべきではないが、これは、数多くの変化形及び等価物が、本開示を読むことにより当業者に明らかになるからである。本明細書全体を通じて引用される全ての参考文献、G e n b a n k エントリー、特許および公開特許出願の内容は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【実施例】

【 0 1 0 9 】

実施例 1：発作性夜間ヘモグロビン尿症 (P N H) を有する小児及び青年におけるラブリズマブの第 I I I 相非盲検試験

この第 I I I 相非盲検試験では、小児 P N H 患者を対象に、ラブリズマブの薬物動態 (P K)、薬力学 (P D)、有効性、および安全性を評価する。

【 0 1 1 0 】

1. 目的

本試験の主要目的は、小児 P N H 患者におけるラブリズマブ (r a v u l i z i m a b) の P K、P D、安全性及び有効性を評価することである。

【 0 1 1 1 】

2. 評価項目

主要評価項目は、ベースライン時及び 2 週目、1 0 週目、1 8 週目、および 2 6 週目の P K / P D パラメータ (トラフ及びピーク) とする。P K パラメータには、最高血清中濃度 (C m a x)、トラフ血清中濃度 (定常状態で投与間隔終了時に測定、C t r o u g h)、及び蓄積率が含まれる。P D パラメータには、遊離 C 5 濃度及びニワトリ赤血球 (c R B C) 溶血活性の経時的変化の測定が含まれる。

【 0 1 1 2 】

副次評価項目には、以下のパラメータの評価が含まれる：

ベースラインから 1 8 3 日目 (2 6 週目) までの L D H の変化割合；

輸血なしのままの、および 1 8 3 日目 (2 6 週目) までずっと輸血を必要としない患者の割合と定義された、輸血回避 (T A) ；

小児の慢性の治療の機能評価 (P e d i a t r i c F u n c t i o n a l A s s e s s m e n t o f C h r o n i c T h e r a p y (F A C I T)) 疲労質問票 (5 歳以上の患者) により測定された、ベースラインから 1 8 3 日目 (2 6 週目) までのクオリティ・オブ・ライフ (Q o L) の変化；

1 8 3 日目 (2 6 週目) までの輸血不在下でのベースラインからのヘモグロビンレベルの 2 g / d L 以上の低下の回避と定義される、安定化したヘモグロビンを有する患者の割合；

ベースラインから 1 8 3 日目 (2 6 週目) までの遊離ヘモグロビンの変化割合；

補体阻害剤治療未経験で試験に組み入れられた患者の場合の、以前の L D H が治療を受けて標準上限 (U L N) の 1 . 5 倍未満へ低下した後の、L D H の U L N の 2 倍以上への上昇；エクリズマブ治療により安定化して試験に組み入れられた患者の場合の、L D H の U L N の 2 倍以上への上昇のような、L D H 上昇の存在における、血管内溶血の少なくとも一つの新しい、または悪化した症状または徴候 (疲労、ヘモグロビン尿症、腹痛、息切れ [呼吸困難]、貧血、重大な血管有害事象 [M A V E、血栓症を含む]、嚥下障害、又は勃起障害) と定義される、ブレイクスルー溶血を有する患者の割合。

10

20

30

40

50

【0113】

安全性評価項目に関しては、ラブリズマブの安全性及び忍容性は、ベースラインから26週目まで、及び延長期間を通して、身体検査、バイタルサイン、身体成長（身長、体重、及び頭囲〔後者は3歳以下の患者のみ〕）、心電図（ECG）、臨床検査評価、ならびに有害事象（AE）及び重篤な有害事象（SAE）の発生率により評価される。また、抗薬剤抗体（ADA）を発現した患者の割合も評価する。

【0114】

3. 試験デザイン

本試験は、小児（18歳未満）のPNH患者にラブリズマブを静脈内（IV）注入によって投与したときのPK/PD、安全性、および有効性を評価する、第III相、非盲検、単一群、多施設共同試験である。本試験は、4週間のスクリーニング期間、26週間の一次評価期間、及び延長期間で構成される。

【0115】

同意取得患者は、1日目に先立つこと4週間以内に、試験に対する適格性についてスクリーニングを受ける。すべての組み入れ基準及びすべての除外基準を満たしている患者を一次評価期間に登録し、体重に基づくラブリズマブ負荷用量を1日目に投与し、次いで、15日目に、その後は体重20kg以上の患者では8週間ごとに1回（q8w）、体重20kg未満の患者では4週間ごとに1回（q4w）、ラブリズマブで体重に基づく維持療法を実施し、合計26週間の治療を行う。エクリズマブ治療に関する試験に参加する患者の場合、試験治療の1日目は、患者のエクリズマブの最終投与から2週間後である。

【0116】

ラブリズマブのPK及び遊離C5レベルを含むデータの間中解析は、体重5kg以上40kg未満の患者4例が71日目までの投与を完了した後に実施する。患者の登録は、解析が進行中の間、中断なく進められる。得られた安全性及びPK/PDデータを評価し、ラブリズマブ治療の忍容性が良好であり、十分な補体阻害が得られることを確認する。また、独立したデータ監視委員会（DMC）が、本試験の安全性データを定期的に審査する。

【0117】

183日目にすべての評価が完了した後、すべての患者は延長期間に入り、適切な体重に基づくレジメンに従ってラブリズマブの投与を継続する。延長期間は、製品が登録または承認される（国別の規制に従う）まで、または最長2年間のいずれか、到達が早い方まで継続する。試験の終了は、延長期間の最終患者が最後に来院したことをもって定義される。

【0118】

4. 評価スケジュール

評価スケジュールは、スクリーニング及び一次評価期間については表1に、延長期間については表2に記載されている。

【0119】

規定来院以外の追加（予定外）来院は、治験責任医師の判断で許可される。手順、検査及び評価は、治験責任医師の判断で実施する。予定外来院で実施されたすべての検査、手順又は評価を電子症例報告書（eCRF）に記録する。

【0120】

また、ブレイクスルー溶血が疑われる事象が発生した場合、LDH、PK及びPDパラメータを中央検査機関で解析する。予定来院で、ブレイクスルーが疑われる事象が発生しなかった場合、患者の評価及び必要なLDH、PK及びPDパラメータの収集のために予定外来院を実施する。ブレイクスルー溶血を定義する目的で、LDHの評価は中央検査機関の値に基づく。

【0121】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表1：試験来院および評価のスケジュール：一次評価期間の終了時までのスクリーニング

期間	スクリーニ ング	初期評価期間							
試験日	-28~-1	1	15	43	71	99	127	155	183 ^a /ET
ウィンドウ(日)	該当なし		±3	±3	±3	±5	±5	±5	±2
インフォームドコンセント	X								
髄膜炎菌ワクチン接種の確認又は投与 ^b	X	X							
Hインフルエンザ菌B型およびS型肺炎のワクチン接種の確認(地域/国のガイドラインによる)	X								
病歴および人口統計	X								
PNHクローンサイズ ^c	X	X			X				X
頭囲(3歳以下の患者のみ)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身長および体重 ^d	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査 ^e	X	X	X		X		X		X
輸血の記録(来院中および来院間)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PNHの総体的症状 ^f	X	X	X	X	X	X	X	X	X
小児FACIT-疲労質問票 ^g		X	X		X		X		X
身体検査	X								X
簡易身体検査 ^h		X	X	X	X	X	X	X	
バイタルサイン ⁱ	X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全12誘導ECG ^j	X				X				X
LDHを含む化学的検査 ^k	X ^l	X	X	X	X	X	X	X	X
遊離ヘモグロビン及び凝固を含む血液学的検査 ^k	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿検査および尿化学的検査 ^k	X	X	X		X		X		X

【表 1 - 2】

PK/PDサンプリング ^m		X	X		X		X		X
免疫原性 (ADA) ⁿ		X			X		X		X
安全性カードの確認 ^o		X	X	X	X	X	X	X	X
ブレイクスルー溶血 ^p		←連続的に監視→							
併用薬	X	←連続的に監視→							
有害事象	X	←連続的に監視→							
ラブリズマブ投与(体重20kg未満の患者) ^{q, r}		X ^s	X	X	X	X	X	X	
ラブリズマブ投与(体重20kg以上の患者) ^q		X ^s	X		X		X		

略語：ADA＝抗薬剤抗体、ECG＝心電図、eCRF＝電子症例報告書、EOI＝注入終了、ET＝早期終了、FACIT-疲労＝慢性疾患治療の機能評価-疲労尺度、LDH＝乳酸脱水素酵素、N/A＝該当なし、PD＝薬力学、PK＝薬物動態、PNH＝発作性夜間ヘモグロビン尿症、RBC＝赤血球、WBC＝白血球

^a 主要評価項目の評価は、183日目の投与前とする。183日目の投与は、延長期間の開始である。表2の、追加の183日目投与後評価を参照されたい。

^b すべての患者は、被験薬剤開始前の3年間の間に、又は被験薬剤開始時に髄膜炎菌感染症のワクチン接種を受ける。髄膜炎菌ワクチン接種から2週間未満で被験薬剤治療を開始した患者は、ワクチン接種から2週間以内に適切な予防的抗生物質による治療を受ける。ラブリズマブ治療開始前にワクチン接種を受けていない患者は、髄膜炎菌ワクチン接種前、及び髄膜炎菌ワクチン接種後少なくとも2週間予防的抗生物質の投与を受ける。ワクチン接種を受けることができない患者は、全治療期間および最終投与後8ヵ月間、抗生物質の予防的投与を受ける。

^c スクリーニング時および1日目に高感度フローサイトメトリーにより測定したWBC (

顆粒球及び単球) 及び R B C のクローンサイズ; R B C クローンサイズは 7 1 日目及び 1 8 3 日目のみ。

^d ベースライン時及び 1 8 3 日目のみの身長。体重は投与日の投与前に収集する。

^e 妊娠検査は、妊娠の可能性がある(すなわち、初潮を経験した)女性患者のみに実施する必要がある。血清妊娠検査はスクリーニング時及び 1 8 3 日目に実施し、尿妊娠検査はその他すべての必要な時点で実施する。指定された試験来院時、妊娠の可能性がある女性患者に被験薬剤を投与する前に、妊娠検査の結果が陰性であることが必要である。

^f 治験責任医師又は責任者による以下の事象の評価: 疲労、ヘモグロビン尿症、腹痛、呼吸困難、嚥下障害、胸痛、及び勃起障害。投与日には、投与前に評価を実施する。

^g 投与日には、投与前に評価を実施する。5 歳以上の患者のみににおける小児 F A C I T - 疲労(登録時に 8 歳以上の患者により自己報告され、登録時に 5 歳以上 8 歳未満の患者の介護者により報告される)。

^h 簡易身体検査は、治験責任医師(または資格を有する責任者)の判断と患者の症状に基づいた身体システム関連検査からなる。少なくとも一つの身体システムが簡易検査のためにチェックされる。

ⁱ バイタルサイン測定は、患者が少なくとも 5 分間安静にした後に実施され、収縮期血圧及び拡張期血圧(BP)(水銀柱ミリメートル[mmHg])、心拍数(拍/分)、呼吸数(呼吸/分)、及び体温(摂氏[°C]又は華氏[°F])を含む。投与日には、投与前にバイタルサインを測定する。

^j スクリーニング時、ならびに 7 1 日目及び 1 8 3 日目の投与前に単一の 1 2 誘導 E C G を収集する。患者は E C G 収集前に約 5 ~ 1 0 分間仰臥位になり、E C G 収集中は仰臥位(ただし覚醒)を維持する。

^k 臨床検査測定は、投与日の投与前に収集され、ヘパリン処理されたラインからではない。

^l エクリズマブ治療に関する試験に参加する患者については、予定されるエクリズマブ投与前の 2 4 時間の間に L D H のスクリーニングを行う。

^m P K / P D 解析用の血清サンプルは、指定された来院時に収集する。投与日に該当する指定された来院では、投与前(注入開始前 0 . 5 時間以内)及び注入終了時(E O I)(患者の反対側の注入を受けていない腕から E O I 後 0 . 5 時間以内)にサンプルを採取する。患者への針刺しを最小限にするため、投与前のサンプルは、用量の投与前に、用量注入用に作成された静脈アクセスを介して採取する。前述のとおり、投与後のサンプルは、反対側の注入を受けていない腕から採取する。指示された来院が投与日に該当しない場合、その来院日の任意の時にサンプルを採取する。追加的投与を行う場合は、P K / P D サンプルは投与前及び注入終了時に収集する。負荷用量を、2 回の別個の注入として、2 4 時間未満の間隔を開けて投与する場合、P K / P D サンプルは、初回注入前(すなわち、投与前サンプル)及び 2 回目の注入後(すなわち、注入終了時サンプル)に収集する。すべての収集時刻が e C R F に記録される。

ⁿ A D A 血清サンプルは、1 日目、7 1 日目及び 1 2 7 日目の投与前、又は E T 来院中の任意の時に収集する。1 8 3 日目の収集は、延長期間の初回投与前に実施する。

^o 患者/介護者と臨床試験参加者安全性情報カードを確認し、常に安全性カードを携帯することの重要性、および髄膜炎菌感染症のリスクを含むラブリズマブ治療のリスクについて話し合う。

^p ブレイクスルー溶血が疑われる事象が発生した場合、L D H、P K 及び P D パラメータを中央検査機関で解析するべきである。予定来院で、ブレイクスルーが疑われる事象が発生しなかった場合、患者の評価及び必要な L D H、P K 及び P D パラメータの収集のために予定外来院を実施する。

^q 投与レジメンは、試験来院時に得られた体重に基づく。来院前日の夜に被験薬剤を調製する場合、前回の来院時の体重を用いる。

^r 「q 4 w のみ」の来院で患者の体重が 2 0 k g 未満から 2 0 k g 以上へ変化した場合、患者はその日に q 4 w 用量の投与を受ける。患者の次の q 8 w 来院時に、新しい q 8 w 用量が投与される。

10

20

30

40

50

^s エクリズマブ治療に関する試験に参加する患者の場合、1日目は、患者のエクリズマブの最終投与から2週間後である

【0122】

【表2-1】

表2：試験来院および評価のスケジュール：延長期間

試験日	183 ^a	211 ^a q4w	239 ^a	267 ^a q4w	295 ^a	323 ^a q4w	351 ^a	379 ^a q4w	407 ^a	435 ^a q4w	463 ^a	491 ^a q4w	519 ^a	547 ^a q4w	575 ^a	603 ^a q4w	631 ^a	659 ^a q4w	687 ^a	715 ^a q4w	743 ^a	771 ^a q4w	799 ^a	827 ^a q4w	855 ^a	883 ^a q4w	911/ ET/ EOS	
ウィンドウ (日)	±2	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5
PNHクロー ンサイズ ^b							X								X													X
頭囲 (3歳以下の 患者)			X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	X
身長及び体 重 ^c		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査 ^d			X		X		X								X						X							X
輸血の記録			X		X		X								X						X							X
PNHの総体 的症候 ^e			X		X		X								X						X							X
小児FACIT- 疲労質問票 ^f							X								X						X							X
身体検査																												X
簡易身体検 査 ^g			X		X		X								X						X							
バイタルサ イン ^h			X		X		X								X						X							X
安全12誘導 ECG ⁱ																												X
LDHを含む 化学検査 ^j			X		X		X								X						X							X

【表2-2】

遊離ヘモグロビン及び凝固を含む血液学的検査 ¹			X		X		X								X													X
尿検査および尿化学的検査 ¹			X		X		X								X													X
PK/PDサンプリング ^k	X						X								X													X
免疫原性(ADA) ¹							X								X													X
安全性カードの確認 ⁿ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ブレイクスルー溶血 ⁿ	←連続的に監視→																											
併用薬	←連続的に監視→																											
有害事象	←連続的に監視→																											
ラブリズマブ投与(体重20kg未満の患者) ^{o, p}	X ^a	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
ラブリズマブ投与(体重20kg以上の患者) ^o	X ^a		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X			

略語：ADA＝抗薬剤抗体、ECG＝心電図、eCRF＝電子症例報告書、EOS＝治験終了、ET＝早期終了、FACIT-疲労＝慢性疾患治療の機能評価-疲労尺度、LDH＝乳酸脱水素酵素、PD＝薬力学、PK＝薬物動態、PNH＝発作性夜間ヘモグロビン尿症、q4w＝4週間ごとに1回、RBC＝赤血球

^a 延長期間は、183日目の投与開始時に開始する。

^b 高感度フローサイトメトリーにより測定した顆粒球及びRBCクローンサイズ。

^c 575日目及び911日目のみの身長。体重は投与前に収集する。

^d 妊娠検査は、妊娠の可能性がある（すなわち、初潮を経験した）女性患者のみに実施する必要がある。血清妊娠検査は、治験実施施設の方針で義務付けられている場合を除き、早期終了時（ET）にのみ実施する。その他すべての必要な時点での尿妊娠検査。指定された試験来院時、妊娠の可能性がある女性患者に被験薬剤を投与する前に、妊娠検査の結果が陰性であることが必要である。

e 治験責任医師又は責任者による以下の事象の評価：疲労、ヘモグロビン尿症、腹痛、呼吸困難、嚥下障害、胸痛、及び勃起障害。投与日には、投与前に評価を実施する。

f 投与日には、投与前に評価を実施する。5歳以上の患者のみににおける小児FACIT - 疲労（登録時に8歳以上の患者により自己報告され、登録時に5歳以上8歳未満の患者の介護者により報告される）。

g 簡易身体検査は、治験責任医師（または資格を有する責任者）の判断と患者の症状に基づいた身体システム関連検査からなる。少なくとも一つの身体システムが簡易検査のためにチェックされる。

h バイタルサイン測定は、患者が少なくとも5分間安静にした後に実施され、収縮期BP及び拡張期BP（水銀柱ミリメートル [mmHg]）、心拍数（拍／分）、呼吸数（呼吸／分）、及び体温（摂氏 [C] 又は華氏 [°F]）を含む。投与日には、投与前にバイタルサインを測定する。

i 単一の12誘導ECGを、911日目又はET時に収集する。患者はECG収集前に約5～10分間仰臥位になり、ECG収集中は仰臥位（ただし覚醒）を維持する。

j 臨床検査測定は、投与前に収集され、ヘパリン処理されたラインからではない。

k PK/PD解析用の血清サンプルは、183日目の注入終了時に収集する。351日目、575日目、743日目の投与前（注入開始前0.5時間以内）、および注入終了時（注入終了後0.5時間以内）、ならびに911日目又は早期終了時の任意の時。患者への針刺しを最小限にするため、投与前のサンプルは、用量の投与前に、用量注入用に作成された静脈アクセスを介して採取する。注入終了サンプルは、患者の反対側の注入を受けていない腕から採取する。すべての収集時刻が記録される。追加的投与を行う場合に、PK/PD解析のために投与前及び注入終了血液サンプルを収集する。ブレイクスルー溶血の場合、PK/PD解析用の血清サンプルを収集する。

l ADA用サンプルは、投与前、又は被験薬剤の用量を投与しない来院中の任意の時に収集する。

m 患者と臨床試験参加者安全性情報カードを確認し、常に安全性カードを携帯することの重要性、および髄膜炎菌感染のリスクを含むラブリズマブ治療のリスクについて話し合う。

n ブレイクスルー溶血が疑われる事象が発生した場合、LDH、PK及びPDパラメータを中央検査機関で解析する。予定来院で、ブレイクスルーが疑われる事象が発生しなかった場合、患者の評価及び必要なLDH、PK及びPDパラメータの収集のために予定外来院を実施する。

o 投与レジメンは、試験来院時に得られた体重に基づく。来院前日の夜に被験薬剤を調製する場合、前回の来院時の体重を用いる。

p 「q 4 wのみ」の来院で患者の体重が20 kg未満から20 kg以上に変化した場合、患者はその日にq 4 w用量の投与を受ける。患者の次のq 8 w来院時に、新しいq 8 w用量が投与される。

【0123】

5. 試験対象群

PNHの診断が記録されている小児患者（18歳未満）を登録し、世界中のおよそ40の調査治験実施施設においてラブリズマブで治療する。少なくとも10例の評価可能な患者が26週間の期間を確実に完了するため、およそ12例の患者を登録する。この試験に参加する基準を満たさない個人（スクリーニング失敗）は、1回再スクリーニングすることができる。

【0124】

患者は、以下の基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない場合に限り、本試験への登録に適格である：

1. 同意取得時に18歳未満、および体重5 kg以上の男女患者。
2. 顆粒球または単球クローンサイズが5%以上である、赤血球（RBC）および白血球（WBC）の、高感度フローサイトメトリ評価により確認されたPNHの診断記録（Borowitz, M. et al., Cytometry B Clin. Cytom.,

10

20

30

40

50

78:211-30, 2010)。

3. エクリズマブで現在治療されていない患者については、以下のPNH関連の徴候または症状のうち一つ以上がスクリーニングから3ヵ月以内に認められる：疲労、ヘモグロビン尿症、腹痛、息切れ（呼吸困難）、貧血、主要有害血管事象（血栓症を含む）の病歴、嚥下障害、または勃起障害；あるいはPNHによる濃厚赤血球（pRBC）輸血の病歴。

4. 以下のような、スクリーニング時のLDH値：

a. 現在エクリズマブで治療されていない患者については、LDH値がULNの1.5倍以上。

b. エクリズマブを現在服用している患者については、LDHがULNの1.5倍以下（サンプルは、予定されたエクリズマブ投与日に用量投与前に〔すなわち、トラフエクリズマブ値で〕に採取し、中央検査機関で分析しなければならない）。

5. 髄膜炎菌感染症（髄膜炎菌）のリスクを減らすため、すべての患者は、被験薬剤開始前の3年の間に、又は被験薬剤開始時に髄膜炎菌感染症に対するワクチン接種を受けなければならない。髄膜炎菌ワクチン接種から2週間未満で被験薬剤を開始した患者は、ワクチン接種から2週間の間に適切な予防的抗生物質による治療を受ける。ワクチン接種を受けることができない患者は、全治療期間および最終投与後8ヵ月間、抗生物質の予防的投与を受ける。

6. 患者は、ヘモフィルス・インフルエンザb型菌（Hib）および肺炎連鎖球菌に対して、国および現地のワクチン接種スケジュールガイドラインに従って、必要に応じて、ワクチン接種を受けていなければならない。

7. 妊娠の可能性がある（すなわち、初潮を経験した）女性患者、及び妊娠の可能性がある女性パートナーを有する男性患者は、治療中及び被験薬剤の最終投与後8ヵ月間は、妊娠回避に関する治験実施計画に指定されたガイダンスに従う。

【0125】

患者の法定後見人が書面によるインフォームドコンセントを与え、また患者は書面によるインフォームドアセントを与え、試験来院スケジュールを遵守する。

【0126】

以下のいずれかの基準を満たす患者は、試験登録から除外される。

1. スクリーニング時の血小板数が30,000/mm³未満（30×10⁹/L）。

2. スクリーニング時の好中球絶対数が500/L未満（0.5×10⁹/L）。

3. 骨髄移植の病歴。

4. 髄膜炎菌感染症の病歴。

5. 原因不明の再発性の感染症の病歴。

6. 1日目の被験薬剤投与前の最長14日間における、活性的全身性細菌、ウイルス又は真菌感染症。

7. スクリーニングの5年以内の悪性腫瘍の病歴。ただし、十分に治療された非メラノーマ性皮膚癌または子宮頸部の上皮内癌は除く。

8. 治験責任医師又は治験依頼者の見解において、患者の調査臨床試験への参加が妨げられる、心臓、肺、腎臓、内分泌又は肝臓の重大な疾患（例えば、活性的肝炎など）の、病歴または進行中のもの。

9. 治験実施計画の要件を許容する可能性が低い、不安定な医学的状态（例えば、スクリーニングから6ヵ月以内の大手術の必要性が予想される、PNHとは無関係の慢性貧血が併存する、心筋虚血、活性的胃腸出血、重度のうっ血性心不全）。

10. 1日目より前少なくとも2週間に安定したレジメンでない場合、抗凝固薬を併用しないこと。

11. ネズミ科タンパク質に対する過敏症を含む、被験薬剤に含まれる任意の成分に対する過敏症の病歴。

12. 妊娠を計画している女性、または現在妊娠中または授乳中の女性。

13. 妊娠の可能性がある女性で、スクリーニング時または1日目に妊娠検査結果が陽性である女性。

10

20

30

40

50

14. 本試験における、1日目の被験薬剤開始前の30日間の間、又は最長で被験製品の半減期の5倍までの期間の、いずれか長い方の期間における、別の介入治療試験への参加又は何らかの実験的治療の使用。

15. スクリーニング開始前の1年間の間における、薬物又はアルコールの乱用又は依存の病歴又はその疑い。

16. 治験責任医師又は治験依頼者の見解において、患者の試験への全参加の妨げとなる、患者に任意のさらなるリスクをもたらす、又は患者の評価もしくは試験の転帰を混乱させる可能性がある、既知の医学的又は心理的状态又は危険因子。

【0127】

6. 試験治療

ラブリズマブは、チャイニーズハムスター細胞で産生されるヒト化抗C5mAbである。ラブリズマブ製剤は、単回使用バイアル中の保存剤を含まない10mg/mLの滅菌溶液として臨床試験用に供給され、市販の生理食塩水（0.9%塩化ナトリウム注射液、国別薬局方）に希釈して、IV点滴を介する投与のための点滴用に設計されている（表3参照）。

【表3】

表3：被験薬剤

製品名	ラブリズマブ
剤型	点滴用濃縮液(10 mg/mL)
投与経路	静脈内注入
物理的性質	透明から半透明、わずかに白色、実質的に粒子が無い
製造	Alexion Pharmaceuticals, Inc. または受託製造部門

【0128】

ラブリズマブは、米国薬局方／欧州薬局方1型ホウケイ酸ガラスバイアルに包装され、アルミニウムオーバーシール及びフリップオフキャップ付きブチルゴム栓で栓をする。被験薬剤はキットで提供される。

【0129】

試験実施施設に被験薬剤キットが到着したら、薬剤師又は責任者は速やかに被験薬剤キットを発送用冷却器から取り出し、元の箱に入れて2C～8C（35°F～47°F）の冷蔵条件下で遮光して保管する。ラブリズマブは冷凍されていない。被験薬剤は、安全でアクセスが制限された保管エリアに保管し、温度を毎日モニタリングする。

【0130】

混合製剤は、投与前に室温にする。材料は、常温によって以外で加熱されない（例えば、電子レンジまたは他の熱源を使用して）。

【0131】

ラブリズマブは、静脈内（IV）プッシュおよびボラス注射として投与されない。被験薬剤の注入液は、無菌技術を使用して調製される。患者のラブリズマブの必要用量は、表4に規定された量で市販の生理食塩水（0.9%塩化ナトリウム、国別薬局方）にさらに希釈される。ラブリズマブ混合液は、注入ポンプを介してIV管投与セット（IV tubing administration set）を使用して患者に投与される。ラブリズマブの注入中は、0.2ミクロンのフィルターを使用する必要がある。

【表 4－1】

表 4：ラブリズマブの用量調製に関する投与基準チャート

用量タイプ	体重(kg) ^a	用量 (mg)	ラブリズマ ブの量(mL)	生理食 塩水量 (mL)	総容量 (mL)	最短期間分 滴期間分 (時間)	最大点滴 速度 (mL/ 時)
ロード 中...	5以上10未満	600	60	60	120	228 (3.8)	31.5
	10以上20未 満	600	60	60	120	113 (1.9)	63.1
	20以上30未 満	900	90	90	180	86 (1.5)	120.0
	30以上40未 満	1200	120	120	240	77 (1.3)	184.6
	40以上60未 満	2400	240	240	480	114 (1.9)	253
	60以上100未 満	2700	270	270	540	102 (1.7)	318

10

【表 4－2】

	100以上	3000	300	300	600	108 (1.8)	333
維持	5以上10未満	300	30	30	60	113 (1.9)	31.5
	10以上20未 満	600	60	60	120	113 (1.9)	63.1
	20以上30未 満	2100	210	210	420	194 (3.3)	127.2
	30以上40未 満	2700	270	270	540	167 (2.8)	192.8
	40以上60未 満	3000	300	300	600	140 (2.4)	250
	60以上100未 満	3300	330	330	660	120 (2.0)	330
	100以上	3600	360	360	720	132 (2.2)	328

20

30

^a 体重は試験来院時に測定する。来院前日の夜に被験薬剤を調製する場合、前回の来院時の体重を用いる。

【0132】

被験薬剤の用量は、資格を有する試験関係者のみが調製し、投薬する。被験薬剤は、参加に適格であることが確認された登録患者のみに投薬される。患者用に被験薬剤を調製したら、その患者にのみ投与する。被験薬剤のバイアルは1回のみ使用し、バイアルに残ったいかなる製剤も別の患者に使用しない。注入管(infusion tubing)または注入バッグに残っているいかなる薬物も、別の患者に使用しない。

40

【0133】

患者には、1日目にラブリズマブの負荷用量を投与し、その後15日目にラブリズマブの維持投与を、そして表5に示すように、その後は体重が20kg以上の患者には8週間ごとに1回(q8w)、又は体重が20kg未満の患者には4週間ごとに1回(q4w)投与する。医療モニターの同意を得た上で、体重が5kg以上10kg未満の患者には、600mgの負荷用量を、間隔が24時間を超えないような2回の別個の注入として投与することができる。また、ラブリズマブの追加的投与も可とする。投与量は、投与日に

50

記録された患者の体重、又は最後に記録された体重に基づく。エクリズマブ治療に関する試験に参加する患者の場合、試験治療の1日目は、患者のエクリズマブの最終投与から2週間後である。

【表5】

表5：負荷と維持の治療レジメン

体重範囲(kg) ^a	負荷用量(mg)	維持用量(mg)	維持投与頻度
5以上10未満	600 ^b	300	q4w
10以上20未満	600	600	q4w
20以上30未満	900	2100	q8w
30以上40未満	1200	2700	q8w
40以上60未満	2400	3000	q8w
60以上100未満	2700	3300	q8w
100以上	3000	3600	q8w

略語：q 4 w = 4週間ごとに1回、q 8 w = 8週間ごとに1回

^a 投与レジメンは、試験来院時に得られた体重に基づく。来院前日の夜に被験薬剤を調製する場合、前回の来院時の体重を用いる。

^b 600mgの負荷用量を、体重が5kg以上10kg未満の患者に、間隔が24時間を超えないような2回の別個の注入として投与することができる。

【0134】

一次評価期間後、すべての患者は延長期間に移行し、体重に基づくラブリズマブの維持用量を183日目に、その後は体重20kg以上の患者には8週間ごとに1回（q8w）、体重20kg未満の患者には4週間ごとに1回（q4w）、製品が登録又は承認されるまで（国別の規制に従う）、あるいは最長2年間のいずれか、到達が早い方まで継続する。

【0135】

任意の追加的投与又は2回の別個の注入として投与された用量を含む、すべての投与の実際の時刻を記録する。ラブリズマブの使用で、その作用機序のため、患者は髄膜炎菌感染症（*N. meningitidis*）を起こしやすくなる。髄膜炎菌感染症のリスクを減らすため、すべての患者は、被験薬剤開始前の3年間の間に、又は被験薬剤開始時に髄膜炎菌感染症に対するワクチン接種を受ける。髄膜炎菌ワクチン接種から2週間未満で被験薬剤を開始した患者は、ワクチン接種から2週間の間に適切な予防的抗生物質による治療を受ける。血清型A、C、Y、W135、およびB（利用可能な場合）に対するワクチンは、一般的な病原性髄膜炎菌の血清型を予防するために推奨される。患者は、現在の国のワクチン接種ガイドラインまたはエクリズマブを伴うワクチン接種の現地の慣行に従って、ワクチン接種または再ワクチン接種を受ける。ワクチン接種だけでは髄膜炎菌感染症の予防に十分でないことがある。抗菌薬及びワクチン接種の適正使用については、公式ガイダンス及び現地の慣行ごとに検討される。すべての患者に対して髄膜炎菌感染症の早期兆候をモニタリングし、感染が疑われるかどうかの評価を迅速に行い、必要に応じて適切な抗生物質により治療する。また、患者はHibおよびS型肺炎に対しても、国および現地のワクチン接種スケジュールガイドラインに従ってワクチン接種を受ける。

【0136】

7. 有効性評価

濃厚赤血球（pRBC）輸血の投与は、ヘモグロビンの結果及び輸血を誘発した症状、輸血した単位数を含め、電子症例報告書（eCRF）に記録する。

【0137】

評価スケジュールに示された時点で、血液および尿サンプルを収集する。

【0138】

以下の疾患関連の臨床検査パラメータを試験中に測定する：LDH、遊離ヘモグロビン、潜血、尿、総C5、ハプトグロビン、網赤血球数、高感度フローサイトメトリーで評価したPNH RBCクローンサイズ、および推定糸球体ろ過量率（Schwartzの式

を用いて算出)。

【0139】

治験責任医師または責任者は、各患者について、以下のPNHの徴候および症状の有無を記録する：疲労、胸痛、ヘモグロビン尿症、腹痛、呼吸困難、嚥下障害、勃起障害、および赤色／暗尿またはヘモグロビン尿症。

【0140】

小児FACIT－疲労尺度は、過去7日間の疲労、及び日常生活動作及び機能へ疲労が与える影響を評価する13項目の質問票である。各項目は5点尺度で採点し、合計スコアは0～52であり、スコアが高いほどQoLが良好であることを意味する。質問票は、登録時に8歳以上の患者によって自己報告され、登録時に5歳以上8歳未満の患者の介護者によって報告される。5歳未満の患者を評価する。小児FACIT疲労尺度を表6に示す。

【表6－1】

表6：小児FACIT疲労尺度

	全くない	少しある	時々ある	ほとんどの場合そう	常にそうである
--	------	------	------	-----------	---------

【表6－2】

				である	
疲れた感じがする.....	0	1	2	3	4
エネルギー(または力)を持っている.....	0	1	2	3	4
家でいつものことができた.....	0	1	2	3	4
疲れ過ぎていたために、物事を始めるのに苦労した.....	0	1	2	3	4
疲れ過ぎていたために、物事を完了するのに苦労した.....	0	1	2	3	4
日中の睡眠が必要だった.....	0	1	2	3	4
疲れ過ぎていてやりたいことができないことに動揺した.....	0	1	2	3	4
疲れているせいで、友達と好きなだけ遊んだり出かけたりするのが難しくなった.....	0	1	2	3	4
家でいつものことをするのに手伝いが必要だった.....	0	1	2	3	4
脱力を感じる.....	0	1	2	3	4
疲れ過ぎて食べられなかった.....	0	1	2	3	4
疲れたために悲しくなった.....	0	1	2	3	4
疲れたために気性が激しくなった(怒り).....	0	1	2	3	4

【0141】

主要有害血管事象(MAVE)は、有害事象(AE)に対する計画された評価の一部と

して評価される。診断方法（例えば、磁気共鳴画像法、超音波、血管造影）、診断日、及び解消日（又は継続中）を含むMAVEの説明を、患者の病歴（ベースライン前）の一部としてeCRFに収集する。MAVEは次のように定義される：静脈血栓症／深部静脈血栓症、肺動脈塞栓、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、不安定狭心症、腎静脈血栓症、急性末梢血管閉塞、腸間膜／内臓静脈血栓症または梗塞、腸間膜／内臓動脈血栓症または梗塞、肝／門静脈血栓症（バッド・キアリ症候群）、脳動脈閉塞／脳血管障害、脳静脈閉塞、腎動脈血栓症、壊疽（非外傷性；非糖尿病性）、切断（非外傷性；非糖尿病性）、および皮膚血栓症。

【0142】

8. 安全性評価

年齢、性別、人種および民族を含む人口統計パラメータの検討が実施される。完全な病歴を収集し、記録する。体重及び身長を記録する。3歳以下の患者の頭囲を記録する。患者のPNHの病歴（PNH症状、診断日、PNHクローンサイズ、pRBC輸血及びMAVEの病歴を含む）は、スクリーニング来院時に記録する。

【0143】

患者の病歴（前の及び付随する状態／障害、輸血歴を含む）は、スクリーニング来院時に記録する。また、スクリーニング開始前28日間の間の薬物（ビタミン剤及び／又はハーブサプリメントを含む処方薬又は市販薬）の使用についても記録する。用量レベルおよび頻度を含む、エクリズマブによる前治療の詳細が収集される。被験薬剤の初回投与前の3年間の間の髄膜炎菌ワクチン接種、出生時からのHib及びS型肺炎のワクチン接種歴もまた記録する。

【0144】

身体検査には、以下の評価が含まれる：全身外観；皮膚；頭部、耳、眼、鼻および喉；頸部；リンパ節；胸部；心臓；腹腔；肢；中枢神経系；および筋骨格系。簡易身体検査は、治験責任医師の判断と患者の症状に基づいた身体システム関連検査からなる。身体成長（身長、体重、および頭囲〔後者は3歳以下の患者のみ〕）を評価する。

【0145】

バイタルサイン測定は、患者が少なくとも5分間安静にした後に実施され、収縮期血圧及び拡張期血圧（BP；水銀柱ミリメートル〔mmHg〕）、心拍数（拍／分）、呼吸数（呼吸／分）、及び体温（摂氏〔C〕又は華氏〔°F〕）を含む。

【0146】

血清妊娠、血液学的検査、化学的検査、凝固、及び尿検査用のサンプルは、評価スケジュールに規定された時点で実施する。特定の臨床検査評価を表7に示す。臨床検査評価用サンプルは、各被験薬剤投与前に収集する。採血量が少ない乳児には、別の採血スケジュールを使用する必要がある。ブレイクスルー溶血の疑いのある事象が発生した場合、予定外来院を実施し、中央検査機関によるLDH及びPK／PDの解析のためにサンプルを収集する。

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7：検査室評価

血液学的検査 遊離ヘモグロビン ハプトグロビン ヘマトクリット ヘモグロビン 平均赤血球ヘモグロビン量 血小板数 RBC数 RBC分布幅 RBC平均赤血球容積 網赤血球数 WBC数 WBC分画 凝固パネル 国際標準比 部分トロンボプラスチン時間 プロトロンビン時間 尿検査 外観 ビリルビン 血液 色調 グルコース ケトン 亜硝酸塩 pH 比重 ウロビリノーゲン 尿化学的検査 微量アルブミン	臨床化学 アラニンアミノトランスフェラーゼ アルブミン アルカリホスファターゼ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 重炭酸塩 血中尿素窒素 カルシウム 塩化物 クレアチニン ガンマグルタミルトランスフェラーゼ グルコース 乳酸脱水素酵素 マグネシウム リン カリウム ナトリウム 総ビリルビン(直接および間接) 総タンパク質 尿酸 その他 抗薬剤抗体 ベータヒト絨毛性ゴナドトロピン(妊娠の可能性のある女性のみ) ニワトリRBCアッセイ 遊離及び総C5 薬物動態アッセイ PNHクローンサイズ
---	--

10

20

30

略語：C 5＝補体成分 5、P N H＝発作性夜間ヘモグロビン尿症、R B C＝赤血球、W B C＝白血球

【0 1 4 7】

基礎疾患により、標準値範囲外となる検査値も想定される。治験責任医師は、これらの値の臨床的意義を評価する際には、医学的判断を下す必要がある。臨床的意義は、医学的に関連性があり、医療上の変更につながる、任意の臨床検査測定値の変動と定義される。臨床的に有意な臨床検査値のベースライン値からの変化が認められた場合、その変化を有害事象として記録する。また、治験責任医師は、臨床的に有意なすべての範囲外の値について、試験治療との関連性を評価する。治験責任医師は、（1）値が標準範囲又はベースラインレベルに回復するまで、又は（2）治験責任医師の判断により、標準範囲から外れた値が、被験薬剤投与および他の治験実施計画書に特異的な手順と関連しないまで、追加の臨床検査評価により患者をモニタリングする。

40

【0 1 4 8】

妊娠の可能性がある（すなわち、初潮を経験した）女性については、評価スケジュールに従って、血清又は尿妊娠検査（ベーターヒト絨毛性ゴナドトロピン [β - h C G] ）を実施する。

【0 1 4 9】

血液サンプルは、表 7 に示す血液学的パラメータについて分析される。血液サンプルは

50

また、表 7 に示す血清化学パラメータについても分析される。間接ビリルビンは、総ビリルビン値及び直接ビリルビン値から算出する。したがって、直接ビリルビンが定量限界を下回った場合、間接ビリルビンの結果は得られない。

【0150】

化学的評価は、評価スケジュールに規定された時点で実施する。推定糸球体ろ過量率は、血清化学が収集されるすべての来院について、Schwartz の式を用いて計算される。血液サンプルはまた、表 7 に示す凝固パラメータについても分析される。

【0151】

尿サンプルは、表 7 に示すパラメータについて分析される。巨視的分析の結果が異常であった場合、尿サンプルの顕微鏡検査を行う。

【0152】

各患者について、評価スケジュールに従って、単一の 12 誘導デジタル心電図（ECG）を収集する。患者は ECG 収集前に約 5 ～ 10 分間仰臥位になり、ECG 収集中は仰臥位（ただし覚醒）を維持する。ECG が標準限度内にあるかどうかを確認し、結果の臨床的意義を判定するために、ECG が評価される。

【0153】

評価スケジュールに示されている通り、血液サンプルは、被験薬剤投与前に血清中のラブリズマブに対する抗薬剤抗体の存在および力価を検査するために収集される。抗体反応のさらなる特徴解析は、ラブリズマブの結合および中和抗体、PK/PD、安全性、ならびに活性を含み、必要に応じて実施される。

【0154】

有害事象とは、医薬品を投与された患者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり、必ずしも本治療と因果関係があるとは限らない。したがって有害事象とは、一時的に医薬品使用に伴う望まない、または意図していない兆候（例えば、異常な検査室所見）、症状、あるいは疾患のことでありえ、医薬品に関連すると考えられるかどうかを問わない。

【0155】

好ましくない医療上のできごとが発生しなかった状況（例えば、本試験の開始前に予定されていたものであった場合の予約手術のための入院、社会的および／または利便性からの入院）、及び悪化しない試験開始時に存在又は検出された既存の疾患又は状態の予期される日々の変動は、有害事象ではない。輸血は有効性評価項目として扱う。入院患者または外来患者の状況で実施される輸血は、有害事象または重篤な有害事象として特定されない限り、有害事象または重篤な有害事象として記録してはならない。臨床試験の目的は薬効を確立することであるため、臨床試験における薬効の欠如は有害事象ではない。

【0156】

投薬ミス（製品の意図的な誤用、乱用、過剰摂取を含む）又は治験実施計画書で定義された以外の使用は、投薬ミスの結果として好ましくない医療上のできごとがない限り、有害事象とはみなされない。

【0157】

母体又は父方の被験製品への曝露中に妊娠した症例は、治験責任医師／治験実施施設の認識から 24 時間以内に報告する。胎児の転帰及び授乳に関するデータは、規制当局への報告及び安全性評価のために収集する。

【0158】

有害事象の重大度は、有害事象共通用語基準（CTCAE）バージョン 4.03 以降を用いてグレード分類する。グレード化（重大度）の尺度を、各有害事象の用語について示す。各 CTCAE 用語は、国際医薬用語集（MedDRA（登録商標））に基づく最低レベル用語（LLT）である。各 LLT は MedDRA 基本語（PT）にコード化される。グレードとは、有害事象の重大度を指す。CTCAE では、表 8 に示す通り、グレード 1 から 5 までのグレードを割り当て、各有害事象の重大度の臨床的な説明を一意に行う。

【0159】

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8：有害事象重大度グレード化尺度

グレード	説明
グレード1	軽度；無症候性または軽度の症状；臨床所見または診断所見のみ；介入の必要を示さない
グレード2	中等度；最小限、局所的又は非侵襲的な介入を要する；年齢相応の器械ADLが限られる ^a
グレード3	重度又は医学的に重大であるが、直ちに生命を脅かすものではない。入院又は入院期間の延長を要する。日常生活に支障をきたす。身の回りのADLが限られる ^b
グレード4	生命を脅かす結果、緊急介入を要する。
グレード5	AEに関連する死亡。

10

略語：A D L＝日常生活動作、A E＝有害事象

^a 器械 A D L とは、食事の準備、食料品や衣類の買い物、電話の使用、金銭の管理などを指す。

^b 身の回りの A D L とは、入浴、着衣、脱衣、食事、トイレの使用、薬の服用、および寝たきりではない状態を指す。

【0160】

重大度と重大性は差別化される。重大度とは、有害事象の強度を表し、重大性とは、重篤な有害事象の特定の基準を満たした有害事象を指す。表 9 に記載された通り、すべての有害事象（重篤及び非重篤の両方）について、治験責任医師の医学的判断、及び事象に関連する観察された症状に基づき、因果関係評価（因果関係なし、低い可能性、可能性あり、可能性多大にあり、确实）を示す。

20

【表 9】

表 9：因果関係評価の説明

評価	説明
関連しない／無関係	被験製品と報告された事象との間に因果関連性が無かったことが提唱される。
関連した可能性は低い	臨床像が被験製品以外の原因と高度に一致したが、寄与を絶対的确实性で無かったことにはできず、被験製品と A E との間の関係性を完全な信頼で排除することはできないことが提唱される。
関連したと思われる	被験製品を用いた治療が A E の原因または寄与していた可能性が提唱される（すなわち、当該事象は、被験薬剤投与時からの合理的な時系列に従ったもの、および／または被験製品に対する公知の反応パターンに従ったものだが、他の因子により発生する場合もあり得る）。
おそらく関連した	当該事象の被験製品投与との合理的な時系列が存在し、当該事象と被験製品との因果関連性の可能性を示唆する。これは、被験製品の公知の薬理学的作用、被験製品もしくは薬物群に対して公知の、または過去に報告された有害反応、または治験責任医師の臨床経験に基づく判断に基づく。
完全に関連した	他の状態（同時に発生した病気、同時に発生した投薬反応、または疾患状態の進行／発現）の時間的關係性が、当該事象を説明しないようであり、被験製品が、既知の薬学的プロファイル、中断での改善、再投与での再発と一致する。

30

40

【0161】

S A E は、死亡を招く、生命を脅かす（すなわち、患者は事象の時に死の危機にある）、入院を要する、または入院の長期化を要する、持続的または大幅な障害／無能力を招く、または先天性異常／先天性欠損であるという任意の好ましくない医療上のできごとである。

【0162】

50

死をもたらさないが、生命を即座に脅かしうる、または入院を必要としうる重要な医学的事象は、適切な医学的判断に基づき、それらが患者を脅かす場合、または上に列記される転帰のうちの一つを回避するための介入を必要とする場合、重篤な有害事象とみなされる。

【0163】

予期せぬ重篤な副作用の疑い（SUSAR）は、治験薬概要書に記載されていない、および被験製品又は手順に関連すると治験責任医師が特定する重篤な事象である。

【0164】

すべての有害事象は、ET患者の被験薬剤の最終投与後56日目まで、または試験を完了した患者の被験薬剤の最終投与後56日目まで、インフォームド Consent 用紙（ICF）への署名から収集される。すべての有害事象は、その発生を認識した時点でeCRFに記録する。治験責任医師は、重篤な有害事象を、その評価を含めて（例えば、重大度、重大性、及び被験薬剤との関連性の可能性）報告するよう指示される。

【0165】

9. 薬物動態（PK）及び薬力学（PD）

血清中薬物濃度の判定及びPD評価のための血液サンプルは、評価スケジュールに示した時点で、被験薬剤投与前及び投与後に収集する。各サンプリングの実際の日時（24時間表記）を記録する。ブレイクスルー溶血の事象の場合、追加のPK/PDサンプルが必要である。

【0166】

PK及びPD評価用の注入終了時血液サンプルは、薬物注入に使用された腕とは反対側の腕から収集する。PK/PD用の評価は以下の通り：経時的な血清中ラブリズマブ濃度、経時的な遊離及び総C5濃度、および経時的なcRBC溶血活性

【0167】

10. 統計手法及び計画された解析

臨床試験報告書（CSR）は、26週間の一次評価期間の終了時（183日目）まで収集された有効性、安全性、PK、PD及び免疫原性データに基づいて作成する。長期有効性、安全性、PK、PD及び免疫原性パラメータを要約するための最終CSRは、試験完了時に作成する。

【0168】

本試験は、小児患者の希少疾患であるため、記述的な性質を有し、仮説検定のための統計的検出力を有しない。少なくとも10例の評価可能な患者が26週間の試験期間を確実に完了するため、およそ12例の患者を登録する。症例数が10例であれば、小児PNH患者におけるPK/PDを十分に説明できると考えられる。有効性解析は、最大の解析対象集団（FAS）に対して実施する。FASには、ラブリズマブの少なくとも1用量を投与され、ベースライン後評価を少なくとも1回受けたすべての患者が含まれる。

【0169】

安全性解析は、ラブリズマブの少なくとも1用量を投与された全患者と定義される安全性解析対象集団（Safety Set）に対して実施する。

【0170】

薬物動態及びPD解析は、ラブリズマブの少なくとも1用量を投与され、PK及びPDの評価可能なデータを有するすべての患者に対して実施する。

【0171】

患者の人口統計及びベースライン時の特性を、病歴及び輸血歴を含め、臨床試験報告書（FAS）及び安全性解析対象集団のために要約する。すべての患者は、スクリーニングされたおよび治療された、ならびに試験を完了または離脱した患者の頻度および割合、ならびに試験離脱の理由を記載した、患者の動態の要約に含まれる。

【0172】

治療されている、治療を中止した（治療中止理由とともに）、一次評価期間を完了した又は離脱した（離脱理由とともに）、延長期間に移行した、および延長期間を完了した又

10

20

30

40

50

は離脱した（離脱理由とともに）患者数を集計する。

【0173】

各患者の過去の治療薬及び併用薬の使用は、世界保健機関の薬物辞書を用いてコード化し、併用薬の頻度及び割合を要約する。医薬品は、安全性解析対象集団の患者の頻度カウント及び割合を用いて、解剖治療化学分類法及び一般名により要約する。FAS及び安全性解析対象集団について、患者1例あたりの注入回数を集計する。有効性の解析はFASを用いて行う。連続変数は、観察数及び平均値、SD値、中央値、最小値、最大値を含む記述統計値を用いて要約する。カテゴリ変数は、患者の頻度カウント及び割合により要約する。解析は、治療歴のない患者およびエクリズマブ治療歴のある患者に対して個別に実施される。

10

【0174】

有害事象について、以下の定義を用いる。治療前有害事象とは、インフォームドコンセントを提供した後だが、被験薬剤の初回注入前に、発生したあらゆる有害事象をいう。治療下で発生した有害事象とは、被験薬剤の初回注入中又は注入後に発生するあらゆる有害事象をいう。治療下で発生した重篤な有害事象とは、重篤である、治療下で発生したAE（TEAE）である。

【0175】

TEAE、試験離脱に至ったTEAE、試験治療中止に至ったTEAE、薬剤に関連するTEAE、被験薬剤投与中のTEAE、重度のTEAE及びSAEの発生率を要約する。すべての有害事象はMedDRAバージョン18以降でコード化し、器官別大分類及び基本語別に要約する。患者別の詳細な、TEAE、SAE、関連するTEAE、被験薬剤投与中のTEAE、試験離脱に至ったTEAE、および試験治療中止に至ったTEAEのリストが提供される。

20

【0176】

身体検査所見のベースラインからの有害変化は、有害事象として分類され、それに応じて分析される。

【0177】

バイタルサインは、ベースライン時点及びベースライン後の時点で、ならびに治療群別にベースラインからの変化について、記述的に要約する。

【0178】

身長、体重及び頭囲（後者は3歳以下の患者のみ）は、ベースライン及びベースライン後の時点で、ならびに治療群別にベースラインからの変化について、記述的に要約する。

30

【0179】

ベースラインからベースライン後までの試験時点の臨床化学、血液学的検査及び尿検査の結果における変化を記述的に要約する。シフト表を、該当する場合、すべての中央検査機関に、標準範囲値に基づく標準値、低値、または高値を用いて経時的に提示する。異常結果のあった患者のリストを提供する。患者ごとのECGパラメータのデーター一覧を示す。心電図間隔（PR、RR、QT、及びQTcF）のベースラインからの変化を示す。QT間隔は、Fridericiaの式（QTcF）を用いて心拍数で補正する。

【0180】

ラブリズマブに対する抗薬剤抗体（ADA）の発生率及び力価を表形式で要約する。ラブリズマブの少なくとも1用量を投与され、評価可能なPKデータを有する全患者の個々の血清中濃度データを用いて、ラブリズマブのPKパラメータを導出する。

40

【0181】

平均血清中濃度－時間プロファイルのグラフを作成する。また、個々の患者の血清中濃度－時間プロファイルのグラフも提供する。実際の用量投与及びサンプリング時間は、すべての計算に用いる。各サンプリング時の血清中濃度データについて、必要に応じて記述統計値を算出する。集団PKの評価は、本試験のデータを用いて、又は他の試験のデータと組み合わせて検討する。

【0182】

50

PD解析は、ラブリズマブの少なくとも1用量を投与され、PDの評価可能なデータを有するすべての患者に対して実施する。

【0183】

すべてのラブリズマブPD評価項目に対して、記述統計値を各サンプリング時で示す。ラブリズマブのIV投与のPD効果は、総及び遊離C5血清中濃度のベースラインからの絶対値及び変化量及び変化率、並びにcRBC溶血のベースラインからの経時的変化を、必要に応じて、評価することにより評価する。

【0184】

ラブリズマブのPK／PD関係の評価は、本試験のデータを用いて、又は他の試験のデータと組み合わせて調査する。解析は、治療歴のない患者およびエクリズマブ治療歴のある患者に対して個別に実施される。

【0185】

1日目の評価が欠測の場合、スクリーニング評価をベースライン評価として使用する。

【表10-1】

配列の概要
配列番号1
GYIFSNYWIQ

10

20

30

40

50

【表 10 - 2】

配列番号2	EILPGSGSTEYTFKD
配列番号3	YFFGSSPNWYFDV
配列番号4	GASENIYGALN
配列番号5	GATNLAD
配列番号6	QNVLNTPLT
配列番号7	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE ILPGSGSTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF FGSSPNWYFD VWGQGTLLTV SS
配列番号8	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCGASENIY GALNWYQQKP GKAPKLLIYG ATNLADGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN VLNTPLTFGQ GTKVEIK
配列番号9	ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDPKPS NTKVDKTVR KCCVECPPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDS GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSLGK
配列番号10	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE ILPGSGSTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF FGSSPNWYFD VWGQGTLLTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSNFGT QTYTCNVDPK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSLGK
配列番号11	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCGASENIY GALNWYQQKP GKAPKLLIYG ATNLADGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN VLNTPLTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSPVTKSFN RGEK
配列番号12	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE ILPGSGHTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF FGSSPNWYFD VWGQGTLLTV SS
配列番号13	

10

20

30

40

50

【表 10 - 3】

ASTKGPSVFP	LAPCSRSTSE	STAALGCLVK	DYFPEPVTVS	WNSGALTSGV
HTFPAVLQSS	GLYSLSSVVT	VPSSNFGTQT	YTCNVDPKPS	NTKVDKTVR
KCCVECPPCP	APPVAGPSVF	LFPPKPKDTL	MISRTPEVTC	VVVDVSQEDP
EVQFNWYVDG	VEVHNAKTKP	REEQFNSTYR	VVSVLTVLHQ	DWLNGKEYKC
KVSNKGLPSS	IEKTISKAKG	QPREPQVYTL	PPSQEEMTKN	QVSLTCLVKG
FYPDSIAVEW	ESNGQPENNY	KTPPVLDSD	GSFFLYSRLT	VDKSRWQEGN
VFSCSVLHEA	LHSHYTQKSL	SLSLGK		
配列番号14				
QVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SCKASGHIFS	NYWIQWVRQA	PGQGLEWMGE
ILPGSGHTEY	TENFKDRVIM	TRDTSTSTVY	MELSSLRSED	TAVYYCARYF
FGSSPNWYFD	VWGQGTITV	SSASTKGPSV	FPLAPCSRST	SESTAALGCL
VKDYFPEPVT	VSWNSGALTS	GVHTFPAVLQ	SSGLYSLSSV	VTVPSSNFGT
QTYTCNVDPK	PSNTKVDKTV	ERKCCVECPP	CPAPPVAGPS	VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV	TCVVVDVSQE	DPEVQFNWYV	DGVEVHNAKT	KPREEQFNST
YRVVSVLTVL	HQDWLNGKEY	KCKVSNKGLP	SSIEKTISKA	KGQPREPQVY
TLPPSQEEMT	KNQVSLTCLV	KGFYPSDIAV	EWESNGQPEN	NYKTPPVLD
SDGSFFLYSR	LTVDKSRWQE	GNVFSCSVLH	EALHSHYTQK	SLSLSLGK
配列番号15				
ASTKGPSVFP	LAPCSRSTSE	STAALGCLVK	DYFPEPVTVS	WNSGALTSGV
HTFPAVLQSS	GLYSLSSVVT	VTSSNFGTQT	YTCNVDPKPS	NTKVDKTVR
KCCVECPPCP	APPVAGPSVF	LFPPKPKDTL	YITREPEVTC	VVVDVSHEDP
EVQFNWYVDG	MEVHNAKTKP	REEQFNSTFR	VVSVLTVVHQ	DWLNGKEYKC
KVSNKGLPAP	IEKTISKTKG	QPREPQVYTL	PPSREEMTKN	QVSLTCLVKG
FYPDSIAVEW	ESNGQPENNY	KTPPMLDSD	GSFFLYSKLT	VDKSRWQQGN
VFSCSVMHEA	LHNHYTQKSL	SLSPGK		
配列番号16				
QVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SCKASGYIFS	NYWIQWVRQA	PGQGLEWMGE
ILPGSGSTEY	TENFKDRVIM	TRDTSTSTVY	MELSSLRSED	TAVYYCARYF
FGSSPNWYFD	VWGQGTITV	SSASTKGPSV	FPLAPCSRST	SESTAALGCL
VKDYFPEPVT	VSWNSGALTS	GVHTFPAVLQ	SSGLYSLSSV	VTVTSSNFGT
QTYTCNVDPK	PSNTKVDKTV	ERKCCVECPP	CPAPPVAGPS	VFLFPPKPKD
TLYITREPEV	TCVVVDVSHE	DPEVQFNWYV	DGMEVHNAKT	KPREEQFNST
FRVVSVLTVV	HQDWLNGKEY	KCKVSNKGLP	APIEKTISK	KGQPREPQVY
TLPPSREEMT	KNQVSLTCLV	KGFYPSDIAV	EWESNGQPEN	NYKTPPMLD
SDGSFFLYSK	LTVDKSRWQQ	GNVFSCSVMH	EALHNHYTQK	SLSLSPGK
配列番号17				
GASENIYHALN				
配列番号18				
EILPGSGHTEYTENFKD				
配列番号19				
GHIFSNIWIQ				
配列番号20				
QVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SCKASGHIFS	NYWIQWVRQA	PGQGLEWMGE
ILPGSGHTEY	TENFKDRVIM	TRDTSTSTVY	MELSSLRSED	TAVYYCARYF
FGSSPNWYFD	VWGQGTITV	SSASTKGPSV	FPLAPCSRST	SESTAALGCL
VKDYFPEPVT	VSWNSGALTS	GVHTFPAVLQ	SSGLYSLSSV	VTVPSSNFGT
QTYTCNVDPK	PSNTKVDKTV	ERKCCVECPP	CPAPPVAGPS	VFLFPPKPKD

10

20

30

40

50

【表 10 - 4】

TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGLK	
配列番号21	
SYAIS	
配列番号22	
GIGPFFGTANYAQKFQG	
配列番号23	
DTPYFDY	10
配列番号24	
SGDSIPNYYVY	
配列番号25	
DDSNRPS	
配列番号26	
QSFDSLSNAEV	
配列番号27	
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISVWRQA PGQGLEWMGG IGPFFGTANY AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDT PYFDYWGGT LTVSS	
配列番号28	
DIELTQPPSV SVAPGQTARI SCSGDSIPNY YVYWYQQKPG QAPVLVIYDD SNRPSGIPER FSGSNSGNTA TLISGTQAE DEADYYCQSF DSSLNAEVFG GGTKLTVL	20
配列番号29	
NYIS	
配列番号30	
IIDPDDSYTEYSPSFQG	
配列番号31	
YEYGGFDI	
配列番号32	
SGDNIGNSYVH	
配列番号33	
KDNRPS	
配列番号34	
GTYDIESYV	30
配列番号35	
EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT NYISWVRQMP GKGLEWMGII DPDDSYTEYS PSFQGQVTIS ADKSISTAYL QWSSLKASDT AMYYCARYEY GGFDIWGGT LTVSS	
配列番号36	
SYELTQPPSV SVAPGQTARI SCSGDNIGNS YVHWYQQKPG QAPVLVIYKD NDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLISGTQAE DEADYYCGTY DIESYVFGGG TKLTVL	
配列番号37	
SSYYVA	
配列番号38	40

【表 1 0 - 5】

AIYTGSGATYKASWAKG
配列番号39 DGGYDYPHAMHY
配列番号40 QASQNIGSSLA
配列番号41 GASKTHS
配列番号42 QSTKVGSSYGNH
配列番号43 QVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTSH SSYYVAWVRQ APGKGLEWVG AIYTGSGATY KASWAKGRFT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCASD GGYDYPHAM HYWGQGTILVT VSS
配列番号44 DVVMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCQASQNIG SSLAWYQQKP GQAPRLLIYG ASKTHSGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDVATYYCQS TKVGSSYGNH FGGGTKVEIK
配列番号45 QVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTVH SSYYMAWVRQ APGKGLEWVG AIFTGSGAEY KAEWAKGRVT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCASD AGYDYPHAM HYWGQGTILVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTPVSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL RRGPKVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVLHEALHA HYTRKELSLS P
配列番号46 DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCRASQGIS SSLAWYQQKP GKAPKLLIYG ASETESGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN TKVGSSYGNT FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLISKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC

10

20

30

【配列表】

0007520725000001.app

40

50

フロントページの続き

- アメリカ合衆国 コネチカット 06420, セーレム, エメラルド グレン レーン 45
(72)発明者 ブラダーン, ラジェンドラ
アメリカ合衆国 コネチカット 06510, ニュー ヘブン, カレッジ ストリート 254,
アパートメント 4ビー
(72)発明者 オルティス, ステファン
アメリカ合衆国 コネチカット 06437, ギルフォード, ドーバー コート 31
(72)発明者 小川 雅代
アメリカ合衆国 コネチカット 06525, ウッドブリッジ, ペック ヒル ロード 91
(72)発明者 ガオ, シャン
アメリカ合衆国 コネチカット 06437, ギルフォード, フランクリンズ ウェイ 7
審査官 濱田 光浩
(56)参考文献 国際公開第2017/123636 (WO, A1)
特表2017-512463 (JP, A)
特表2021-501134 (JP, A)
Soliris International non-proprietary name: ECULIZUMAB, Assessment report, Procedure
No. EMEA/H/C/000791/II/0050, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-re
port/soliris-h-c-791-ii-0050-epar-assessment-report-variation_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/soliris-h-c-791-ii-0050-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A61K 39/395
A61P 13/02
C07K 16/18
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
Caplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)