(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-515076
(P2025-515076A)
(43)公表日　令和7年5月13日(2025.5.13)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　39/395 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ　25/00 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	25/00		４Ｈ０４５
Ａ６１Ｐ　37/00 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	37/00		
Ａ６１Ｐ　37/08 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	37/08		
Ａ６１Ｐ　29/00 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	29/00		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全115頁）　最終頁に続く

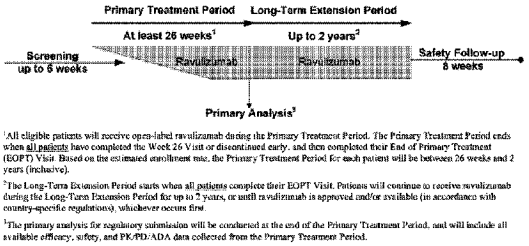
(21)出願番号　特願2024-564870(P2024-564870)
(86)(22)出願日　令和5年5月4日(2023.5.4)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月19日(2024.11.19)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/020944
(87)国際公開番号　WO2023/215443
(87)国際公開日　令和5年11月9日(2023.11.9)
(31)優先権主張番号　63/338,410
(32)優先日　令和4年5月4日(2022.5.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　503102674
アレクシオン ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， シーポート ブールバード １２１
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　視神経脊髄炎スペクトラム障害の治療のための組成物及び方法

(57)【要約】
抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片を使用する視神経脊髄炎スペクトラム障害（ＮＭＯＳＤ）の臨床的治療のための方法が提供される。特定の実施形態では、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１２に示される重鎖可変領域及び配列番号８に示される軽鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１３に示される重鎖定常領域を含む。特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１４のアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチド及び配列番号１１のアミノ酸配列を含む軽鎖ポリペプチドを含む。
【選択図】図１

FIG. 1



[1]All eligible patients will receive open-label ravulizumab during the Primary Treatment Period. The Primary Treatment Period ends when all patients have completed the Week 26 Visit or discontinued early, and then completed their End of Primary Treatment (EOPT) Visit. Based on the estimated enrollment rate, the Primary Treatment Period for each patient will be between 26 weeks and 2 years (inclusive).

[2]The Long-Term Extension Period starts when all patients complete their EOPT Visit. Patients will continue to receive ravulizumab during the Long-Term Extension Period for up to 2 years, or until ravulizumab is approved and/or available (in accordance with country-specific regulations), whichever occurs first.

[3]The primary analysis for regulatory submission will be conducted at the end of the Primary Treatment Period, and will include all available efficacy, safety, and PK/PD/ADA data collected from the Primary Treatment Period.

【特許請求の範囲】
【請求項１】
視神経脊髄炎スペクトラム障害（ＮＭＯＳＤ）の治療を、それを必要とするヒト対象において行う方法であって、有効量の、それぞれ配列番号１９、１８及び３に示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３重鎖配列並びにそれぞれ配列番号４、５及び６に示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３軽鎖配列を含む抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片を前記ヒト対象に投与することであって、前記抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１３に示されるアミノ酸配列を含むＦｃ領域を含み、前記アミノ酸配列は、配列番号１３に示される前記アミノ酸配列において最大で４つのアミノ酸置換を含み、前記アミノ酸置換は、ロイシン３０７及びセリン３１３を含まない、投与することを含み、それにより前記対象においてＮＭＯＳＤを治療する、方法。
【請求項２】
前記抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１２に示される重鎖可変領域及び配列番号８に示される軽鎖可変領域を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１３に示される重鎖定常領域を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
前記抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１４のアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチド及び配列番号１１のアミノ酸配列を含む軽鎖ポリペプチドを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
前記抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片は、ｐＨ７．４及び２５℃において、０．１ｎＭ≦K_D≦１ｎＭの範囲の親和性解離定数（K_D）でヒトＣ５に結合する、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
前記抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片は、ｐＨ６．０及び２５℃において、≧１０ｎＭのK_DでヒトＣ５に結合する、請求項１に記載の方法。
【請求項７】
前記対象は、１８歳以上の年齢である、請求項１に記載の方法。
【請求項８】
前記対象は、抗ＡＱＰ４抗体について陽性である、請求項１に記載の方法。
【請求項９】
前記対象は、過去１２ヶ月間に少なくとも１回の発作又は再発を有する、請求項１に記載の方法。
【請求項１０】
前記対象は、≦７の拡張障害状態スケール（ＥＤＳＳ）スコアを有する、請求項１に記載の方法。
【請求項１１】
前記抗Ｃ５抗体は、追加の免疫抑制療法（ＩＳＴ）なしで投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項１２】
前記抗Ｃ５抗体は、少なくとも１つのＩＳＴと共に投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項１３】
前記少なくとも１つのＩＳＴは、コルチコステロイド、アザチオプリン（ＡＺＡ）、ミコフェノール酸モフェチル（ＭＭＦ）、メトトレキサート（ＭＴＸ）及びタクロリムス（ＴＡＣ）からなる群から選択される、請求項１２記載の方法。
【請求項１４】
前記対象は、少なくとも４０ｋｇの体重である、請求項１に記載の方法。

【請求項１５】
前記治療有効用量は、前記対象の体重に基づく、請求項１に記載の方法。
【請求項１６】
前記対象は、ＮＭＯＳＤの少なくとも１つの症状を示す、請求項１に記載の方法。
【請求項１７】
前記対象が≧４０ｋｇ且つ＜６０ｋｇの体重である場合、
（ａ）前記抗Ｃ５抗体は、投与サイクルの１日目に２４００ｍｇの負荷用量で投与され；及び
（ｂ）前記投与サイクルの１５日目及びその後８週間毎に３０００ｍｇの維持用量で投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項１８】
前記対象が≧６０ｋｇ且つ＜１００ｋｇの体重である場合、
（ａ）前記抗Ｃ５抗体は、投与サイクルの１日目に２７００ｍｇの負荷用量で投与され；及び
（ｂ）前記投与サイクルの１５日目及びその後８週間毎に３３００ｍｇの維持用量で投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項１９】
前記対象が≧１００ｋｇの体重である場合、
（ａ）前記抗Ｃ５抗体は、投与サイクルの１日目に３０００ｍｇの負荷用量で投与され；及び
（ｂ）前記投与サイクルの１５日目及びその後８週間毎に３６００ｍｇの維持用量で投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項２０】
前記治療は、前記投与サイクル中、１００μｇ／ｍＬ以上の前記抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度を維持する、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
前記治療は、前記投与サイクル中、２００μｇ／ｍＬ以上の前記抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度を維持する、請求項１～２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
前記治療は、０．３～０．５μｇ／ｍＬ以下の遊離Ｃ５濃度を維持する、請求項１～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
前記抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片は、前記投与サイクル後、８週間毎に３０００ｍｇ、３３００ｍｇ又は３６００ｍｇの用量で２年間まで投与される、請求項１～２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
前記抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片は、静脈内投与のために処方される、請求項１～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
前記患者は、以前に補体阻害剤で治療されていない、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
前記投与サイクルは、合計２６週間の治療である、請求項１７～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
前記治療は、終末補体阻害をもたらす、請求項１～２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８】
前記対象は、血漿交換（ＰＥ）／プラズマフェレシス（ＰＰ）を受ける、請求項１に記載の方法。
【請求項２９】

前記対象は、ＰＥ／ＰＰが完了した後、４時間以内にラブリズマブの追加用量を任意選択で受ける、請求項２８に記載の方法。
【請求項３０】
前記追加用量は、１２００～１８００ｍｇの抗Ｃ５抗体である、請求項２９に記載の方法。
【請求項３１】
前記ヒト対象は、ラブリズマブの投与後、ＮＭＯＳＤ進行に関する１つ以上の臨床マーカーにおいて臨床的に意味のある改善を経験する、請求項１記載の方法。
【請求項３２】
ＮＭＯＳＤ進行に関する臨床マーカーは、評価された治験中ＡＲＲ、ＥＤＳＳスコア、ＥＱ－５Ｄ、ＳＦ－３６、Ｈａｕｓｅｒ歩行指数（ＨＡＩ）及びＯＳＩＳからなる群から選択される、請求項３１に記載の方法。
【請求項３３】
前記対象は、少なくとも４８週間にわたって無再発のままである、請求項１に記載の方法。
【請求項３４】
前記対象は、少なくとも７３週間にわたって無再発のままである、請求項１に記載の方法。
【請求項３５】
前記対象は、少なくとも９６週間にわたって無再発のままである、請求項１に記載の方法。
【請求項３６】
前記対象は、少なくとも１４４週間にわたって無再発のままである、請求項１に記載の方法。
【請求項３７】
前記対象は、Ｈａｕｓｅｒ歩行指数に基づいて臨床的に重要な悪化を経験しない、請求項１に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２２年５月４日に出願された米国仮特許出願第６３／３３８，４１０号明細書に対する優先権の利益を主張し、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
配列表
本出願は、ＸＭＬファイル形式で電子的に提出された配列表を含み、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。２０２３年４月２６日作成の上記のＸＭＬコピーは、名称が０６８７＿ＷＯ＿ＳＬ．ｘｍｌであり、サイズが６８，７８２バイトである。
【背景技術】
【０００３】
デビック病又はデビック症候群としても知られている、視神経脊髄炎（ＮＭＯ）を含む視神経脊髄炎スペクトラム障害（ＮＭＯＳＤ）は、視神経及び脊髄を主に侵し、多くの場合、失明、単／対／四肢麻痺及び呼吸不全に至る、中枢神経系（ＣＮＳ）の稀で重度の身体障害を伴う自己免疫性炎症性疾患の一種である。ＮＭＯＳＤは、再発する疾患過程を特徴とし、有意な神経学的障害が段階的に蓄積するため、そこからの回復は、不良となることがある。
【０００４】
ＮＭＯの臨床的特徴は、３つを超える椎骨レベルを頻繁に侵す急性視神経炎及び横断性脊髄炎であり、縦方向に広範な横断性脊髄炎（ＬＥＴＭ）として記述される。これらの臨

床事象は、同時に又は単独で起こり得る。視神経及び脊髄を越えた病変に起因する徴候及び症状は、ＮＭＯ患者にも発生する可能性があり、患者の約１５％で報告される。ＮＭＯの臨床像は、極めて多様であり、初回発作時又は２回目の発作時にさえ診断に迷うことがある。

【０００５】

アクアポリン－４（ＡＱＰ４）は、主に星状細胞によりＣＮＳで発現する水チャンネルタンパク質である。ＡＱＰ４免疫グロブリンＧ（ＩｇＧ）は、ＮＭＯＳＤ患者の６５～８８％に存在する抗体であり、炎症性、脱髄性ＣＮＳ障害に特異的な初めてのバイオマーカーである。前臨床データは、ＡＱＰ４－ＩｇＧが補体カスケードを誘発し、炎症及び補体媒介膜攻撃複合体（ＭＡＣ）の形成を導くことを示す。ＡＱＰ４－ＩｇＧ誘発性ＭＡＣは、星状細胞破壊及びバイスタンダー神経損傷に関与しているが、補体阻害薬の存在下では見られない。ＮＭＯ－ＩｇＧの発見により、ＮＭＯの診断基準は、この疾患特異的抗体の試験を含むように２００６年に改訂された。

【０００６】

ＮＭＯは、重大な障害を引き起こす可能性のある疾患であることを踏まえると、ＮＭＯ及び関連疾患を認識し、他の脱髄性疾患と鑑別する能力は、臨床的観点から重要である。再発性ＮＭＯの予後は、不良である。ＮＭＯの５年死亡率は、３０％と報告されており、５０％は、永続的な重度障害、視覚（片眼又は両眼が盲目）又は歩行可能（車椅子を必要とする）を持続する。死亡のほとんどは、高位頸髄又は脳幹病変に続発する神経原性呼吸不全に起因する。頻繁な早期再発は、予後不良を予測する。したがって、再発予防は、主要な治療上の必須要件である。

【０００７】

ＮＭＯに関する治療選択肢が近年承認されている（ＡＱＰ４－ＩｇＧ陽性患者１４例を対象とした非盲検試験において、Ｓｏｌｉｒｉｓ（登録商標）（エクリズマブ）が再発頻度を減少させることが証明されている）が、標準的な治療選択肢には、ステロイド及び他の免疫抑制薬が含まれている。これは、経験及び合意に基づく支持療法である。急性ＮＭＯ再発は、一般に、奏効しない患者に対するレスキュー療法として多くの場合に使用される血漿交換（ＰＥ）を伴う高用量の静注ステロイドで治療される。再発に対する支持療法は、現在、広域スペクトル又は選択的Ｂリンパ球免疫抑制薬を使用している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００８】

免疫抑制剤のうち、コルチコステロイド、ＡＺＡ、ミコフェノール酸モフェチル及びリツキシマブは、おそらく長期予防に最も一般的に使用される。地域の医学的選択肢により、ＮＭＯに対する支持療法の選択肢は、様々であり得る。米国では、選択肢には、コルチコステロイド、ＡＺＡ、ＭＭＦ、リツキシマブ及びミトキサントロンが含まれるが、日本では、経口プレドニゾン又はパルス高用量ステロイド（ＩＶ）を含むコルチコステロイドが一般的な治療である。かなりの数の患者（５０％超）は、さらなる永続的な神経学的欠損及び障害をもたらす発作を起こし続けるであろう。疾患の重症度及び治療の選択肢が限られていることを考慮すると、ＮＭＯのための有効且つ安全な治療のための、満たされていない重大な医学的必要性が依然として存在する。

【課題を解決するための手段】

【０００９】

本明細書では、ＮＭＯＳＤ（例えば、ＮＭＯ）の治療のための材料及び方法が記載される。特に、そのような材料及び方法は、Ｃ５阻害剤（例えば、ラブリズマブ）を含む。

【００１０】

一実施形態において、本開示は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（ＮＭＯＳＤ）の治療を、それを必要とするヒト対象において行う方法であって、有効量の、それぞれ配列番号１９、１８及び３に示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３重鎖配列並びにそれぞれ配列番号４、５及び６に示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３軽鎖配列を含む抗Ｃ５抗

体又はその抗原結合断片をヒト対象に投与することであって、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１３に示されるアミノ酸配列を含むＦｃ領域を含み、アミノ酸配列は、配列番号１３に示されるアミノ酸配列において最大で４つのアミノ酸置換を含み、アミノ酸置換は、ロイシン３０７及びセリン３１３を含まない、投与することを含み、それにより対象においてＮＭＯＳＤを治療する、方法に関する。特定の実施形態では、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１２に示される重鎖可変領域及び配列番号８に示される軽鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１３に示される重鎖定常領域を含む。特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１４のアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチド及び配列番号１１のアミノ酸配列を含む軽鎖ポリペプチドを含む。特定の実施形態では、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片は、ｐＨ７．４及び２５℃において、０．１ｎＭ≦K_D≦１ｎＭの範囲の親和性解離定数（K_D）でヒトＣ５に結合する。特定の実施形態では、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片は、ｐＨ６．０及び２５℃において、≧１０ｎＭのK_DでヒトＣ５に結合する。特定の実施形態では、対象は、１８歳以上の年齢である。特定の実施形態では、対象は、抗ＡＱＰ４抗体について陽性である。特定の実施形態では、対象は、過去１２ヶ月間に少なくとも１つの発作又は再発を有する。特定の実施形態では、対象は、≦７の拡張障害状態スケール（ＥＤＳＳ）スコアを有する。特定の実施形態では、抗Ｃ５抗体は、追加の免疫抑制療法（ＩＳＴ）なしで投与される。特定の実施形態では、抗Ｃ５抗体は、少なくとも１つのＩＳＴと共に投与される。特定の実施形態では、少なくとも１つのＩＳＴは、コルチコステロイド、アザチオプリン（ＡＺＡ）、ミコフェノール酸モフェチル（ＭＭＦ）、メトトレキサート（ＭＴＸ）及びタクロリムス（ＴＡＣ）からなる群から選択される。特定の実施形態では、対象は、少なくとも４０ｋｇの体重である。特定の実施形態では、治療有効用量は、対象の体重に基づく。特定の実施形態では、対象は、ＮＭＯＳＤの少なくとも１つの症状を示す。特定の実施形態では、対象は、≧４０ｋｇ且つ＜６０ｋｇの体重であり、（ａ）抗Ｃ５抗体は、投与サイクルの１日目に２４００ｍｇの負荷用量で投与され；及び（ｂ）投与サイクルの１５日目及びその後８週間毎に３０００ｍｇの維持用量で投与される。特定の実施形態では、対象は、≧６０ｋｇ且つ＜１００ｋｇの体重であり、（ａ）抗Ｃ５抗体は、投与サイクルの１日目に２７００ｍｇの負荷用量で投与され；及び（ｂ）投与サイクルの１５日目及びその後８週間毎に３３００ｍｇの維持用量で投与される。特定の実施形態では、対象は、≧１００ｋｇの体重であり、（ａ）抗Ｃ５抗体は、投与サイクルの１日目に３０００ｍｇの負荷用量で投与され；及び（ｂ）投与サイクルの１５日目及びその後８週間毎に３６００ｍｇの維持用量で投与される。特定の実施形態では、治療は、投与サイクル中、１００μｇ／ｍＬ以上の抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度を維持する。特定の実施形態では、治療は、投与サイクル中、２００μｇ／ｍＬ以上の抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度を維持する。特定の実施形態では、治療は、０．３０９～０．５μｇ／ｍＬ以下の遊離Ｃ５濃度を維持する。特定の実施形態では、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片は、投与サイクル後、８週間毎に３０００ｍｇ、３３００ｍｇ又は３６００ｍｇの用量で２年間まで投与される。特定の実施形態では、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片は、静脈内投与のために処方される。特定の実施形態では、患者は、以前に補体阻害剤で治療されていない。特定の実施形態では、投与サイクルは、合計２６週間の治療である。特定の実施形態では、治療は、終末補体阻害をもたらす。特定の実施形態では、対象は、血漿交換（ＰＥ）／プラズマフェレシス（ＰＰ）を受け、対象は、ＰＥ／ＰＰが完了した後、４時間以内に例えば１２００～１８００ｍｇの抗Ｃ５抗体などのラブリズマブの追加用量を任意選択で受ける。特定の実施形態では、ヒト対象は、ラブリズマブの投与後、ＮＭＯＳＤ進行に関する１つ以上の臨床マーカーにおいて臨床的に意味のある改善を経験する。特定の実施形態では、ＮＭＯＳＤ進行に関する臨床マーカーは、評価された治験中ＡＲＲ（ａｄｊｕｄｉｃａｔｅｄ　Ｏｎ－Ｔｒｉａｌ　ＡＲＲ）、ＥＤＳＳスコア、ＥＱ－５Ｄ、ＳＦ－３６、Ｈａｕｓｅｒ歩行指数（ＨＡＩ）及びＯＳＩＳからなる群から選択される。

【００１１】

いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも４８週間、少なくとも７３週間、少なくとも７３．５週間、少なくとも９６週間、または少なくとも１４４週間にわたって無再発のままである。

【００１２】

いくつかの実施形態では、対象は、Ｈａｕｓｅｒ歩行指数に基づいて臨床的に重要な悪化を経験しない。

【図面の簡単な説明】

【００１３】

【図１】本明細書に開示される臨床試験の全体的な設計の概略図である。

【図２－１】本明細書に開示される臨床試験のための活動のスケジュール（ＳｏＡ）を示す表である。

【図２－２】同上。

【図２－３】同上。

【図２－４】同上。

【図２－５】同上。

【図２－６】同上。

【図２－７】同上。

【図２－８】同上。

【図３－１】本明細書に開示される臨床試験についての再発評価期間についての活動のスケジュール（ＳｏＡ）を示す表である。

【図３－２】同上。

【図４－１】Ｋｕｒｔｚｋｅ拡張障害状態スケールを示す表である。

【図４－２】同上。

【図４－３】同上。

【図５－１】ＥｕｒｏＱｏＬ　５次元（ＥＱ－５Ｄ－３Ｌ）スケールについてのチェックリスト及びチャートである。

【図５－２】同上。

【図６－１】短形健康調査（ＳＦ－３６）である。

【図６－２】同上。

【図６－３】同上。

【図６－４】同上。

【図６－５】同上。

【図６－６】同上。

【図７】ハウザー歩行指数（ＨＡＩ）のチェックリストである。

【図８】視神経脊髄障害スコア（ＯＳＩＳ）のチャートである。

【図９】視神経脊髄障害スケールによって測定された再発重症度を示す表である。

【図１０－１】コロンビア自殺重症度評価スケール（Ｃ－ＳＳＲＳ）－スクリーニング／ベースラインのチェックリストである。

【図１０－２】同上。

【図１０－３】同上。

【図１０－４】同上。

【図１１－１】最終来院以降のコロンビア自殺重症度評価スケール（Ｃ－ＳＳＲＳ）のチェックリストである。

【図１１－２】同上。

【図１２Ａ】試験設計の概略図である。

【図１２Ｂ】プラセボ群及びラブリズマブ群における対象のベースライン特性の表形式の記述である。

【図１３】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象の年間再発率（ＡＲＲ）、ＨＡＩスコア、ＥＱ－５Ｄ指数、ＥＱ－５Ｄ　ＶＡＳスコア、及びＥＤＳＳスコアベースラインから試験終了までの変化の表形式の記述である。ＡＲＲ及びＨ

ＡＩのエンドポイントは満たされた。
【図１４】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象の、年間の評価された再発関連入院、高用量の経口ステロイドの投与、ＩＶメチルプレドニゾロンの投与、及び血漿交換法の投与の表形式の記述である。
【図１５Ａ】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象が経験した有害事象の発生率の表形式の記述である。
【図１５Ｂ】ラブリズマブで観察された髄膜炎菌感染率の要約である。
【図１５Ｃ】他の療法と比較した、Ｃ５阻害剤の有効性の表形式の記述である。
【図１６】ラブリズマブを投与された対象の目標基準、最小基準、及び上限基準（ｕｐｓｉｄｅ　ｃｒｉｔｅｒｉａ）の表形式の記述である。
【図１７】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の経時的なグラフ表示である。治験中の再発が最初に評価されるまでの時間に基づいて、ラブリズマブはプラセボより優れており（ｐ＜０．０００１）、再発リスクは９８．６％減少した。
【図１８】傾向スコアを考慮して分析された、プラセボ群及びラブリズマブ群における対象で治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の経時的なグラフ表示であり、ここで傾向スコアは中央値以下である。
【図１９】傾向スコアを考慮して分析された、プラセボ群及びラブリズマブ群における対象で治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の経時的なグラフ表示であり、ここで傾向スコアは中央値を上回っている。
【図２０】加重分析を使用して分析した、プラセボ群及びラブリズマブ群における対象で治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の経時的なグラフ表示である。
【図２１】試験ＥＣＯ－ＮＭＯ－３０１で観察された無作為化層化変数によって分析された、プラセボ群及びラブリズマブ群における対象の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の経時的なグラフ表示であり、層は２．０以下のベースライン時ＥＤＳＳスコアである。
【図２２】試験ＥＣＯ－ＮＭＯ－３０１で観察された無作為化層化変数によって分析された、プラセボ群及びラブリズマブ群における対象の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の経時的なグラフ表示であり、層は２．５以上かつ７以下のベースライン時ＥＤＳＳスコアである。
【図２３】試験ＥＣＯ－ＮＭＯ－３０１で観察された無作為化層化変数によって分析された、プラセボ群及びラブリズマブ群における対象の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の経時的なグラフ表示であり、層は２．５以上かつ７以下のベースライン時ＥＤＳＳスコアであり、対象は、最後の再発以降も同じＩＳＴを継続している。
【図２４】試験ＥＣＯ－ＮＭＯ－３０１で観察された無作為化層化変数によって分析された、プラセボ群及びラブリズマブ群における対象の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の経時的なグラフ表示であり、層は２．５以上かつ７以下のベースライン時ＥＤＳＳスコアであり、対象は、最後の再発以降はそのＩＳＴを変更している。
【図２５】ステロイドＩＳＴを使用する対象のみを分析した、プラセボ群（Ｎ＝１１）及びラブリズマブ群（Ｎ＝１２）における対象で治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の経時的なグラフ表示である。
【図２６】アザチオプリンＩＳＴを使用する対象のみを分析した、プラセボ群（Ｎ＝１３）及びラブリズマブ群（Ｎ＝７）における対象で治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の経時的なグラフ表示である。
【図２７】ミコフェノール酸モフェチルＩＳＴを使用する対象のみを分析した、プラセボ群（Ｎ＝８）及びラブリズマブ群（Ｎ＝６）における対象で治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の経時的なグラフ表示である。
【図２８】ステロイド、アザチオプリン、及びミコフェノール酸モフェチル以外のＩＳＴを使用する対象のみを分析した、プラセボ群（Ｎ＝２）及びラブリズマブ群（Ｎ＝３）における対象で治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の経時的なグラフ表示である。

【図２９】ＩＳＴを使用しない対象のみを分析した、プラセボ群（Ｎ＝１３）及びラブリズマブ群（Ｎ＝３０）における対象で治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の経時的なグラフ表示である。単剤療法群では、ラブリズマブ（Ｎ＝３０）は９７．９％の再発リスク減少を示し、エクリズマブの結果と一致した。
【図３０】任意のＩＳＴを使用する対象のみを分析した、プラセボ群（Ｎ＝３４）及びラブリズマブ群（Ｎ＝２８）における対象で治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の経時的なグラフ表示である。
【図３１】前年にリツキシマブを使用した対象のみを分析した、プラセボ群（Ｎ＝１７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝２０）における対象で治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の経時的なグラフ表示である。
【図３２】前年にリツキシマブを使用しなかった対象のみを分析した、プラセボ群（Ｎ＝３０）及びラブリズマブ群（Ｎ＝３８）における対象で治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の経時的なグラフ表示である。
【図３３】傾向スコア及び試験ＥＣＯ－ＮＭＯ－３０１層を含む所定のサブグループ別の治験中の再発が最初に評価されるまでの時間のフォレストプロットである。プラセボ群のデータは、ＰＲＥＶＥＮＴ治験、試験ＥＣＵ－ＮＭＯ－３０１の一部として収集した。縦点線は、再発を伴った全体的なプラセボの割合、及び最大の解析対象集団の全体的なハザード比を示す。白丸＝プラセボ、黒丸＝ラブリズマブ。（１）南北アメリカ大陸：ＡＲＧ、ＣＡＮ、及びＵＳＡ；欧州：ＤＥＵ、ＤＮＫ、ＥＳＰ、ＧＢＲ、ＨＲＶ、ＩＴＡ、ＰＯＬ、ＲＵＳ、及びＴＵＲ；アジア太平洋：ＡＵＳ、ＨＫＧ、ＪＰＮ、ＫＯＲ、及びＴＷＮ。（２）人種が不明の場合はフォレストプロット及び相互作用効果モデルから除外した（３）他のＩＳＴとしては、シクロホスファミド、メトトレキサート、及びタクロリムスが挙げられる。（４）処置共変量を用いたＣｏｘ比例ハザードモデルに基づく。治療群及び層の組み合わせで再発が観察されなかった場合はプロファイル尤度信頼限界を用いたファースの調整（Ｆｉｒｔｈ’ｓ　ａｄｊｕｓｔｍｅｎｔ）を適用した。（５）相互作用項を用いたＣｏｘ比例ハザードモデルに基づく。
【図３４】ＥＤＳＳスコア及び地域を含む所定のサブグループ別の治験中の再発が最初に評価されるまでの時間のフォレストプロットである。
【図３５】年齢、性別、及び人種を含む所定のサブグループ別の治験中の再発が最初に評価されるまでの時間のフォレストプロットである。
【図３６】ＩＳＴの使用及びリツキシマブの使用を含む所定のサブグループ別の治験中の再発が最初に評価されるまでの時間のフォレストプロットである。
【図３７】発症からの時間、ベースラインＥＤＳＳスコア、及び過去の年間再発率を含む所定のサブグループ別の治験中の再発が最初に評価されるまでの時間のフォレストプロットである。
【図３８】有害事象を経験したラブリズマブ群における対象のパーセンテージの表形式の記述である。
【図３９】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象の年齢、性別、及び民族性の表形式の記述である。
【図４０】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象の人種、地域、及び体重の表形式の記述である。
【図４１】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象の身長及び肥満度指数（ＢＭＩ）の表形式の記述である。
【図４２】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象の、地域、年齢、性別、及び免疫抑制療法の使用状況別の、傾向スコア中央値の表形式の記述である。
【図４３】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象の、ＥＤＳＳスコア及び過去の年間再発率別の、傾向スコア中央値の表形式の記述である。
【図４４】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象の、地域、年齢、性別、及びＩＳＴの使用状況別の、安定化逆確率重み付けの表形式の記述であ

る。
【図４５】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象の、ベースラインＥＤＳＳスコア及び過去の年間再発率別の、安定化逆確率重み付けの表形式の記述である。
【図４６Ａ】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における免疫抑制療法を使用している対象の割合の表形式の記述である。
【図４６Ｂ】治験の過程にわたる、プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の表形式の記述である。
【図４７】治験の過程にわたる、ラブリズマブ群（Ｎ＝５８）の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の統計解析の表形式の記述である。
【図４８】傾向スコア別に層化した、治験の過程にわたる、プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の表形式の記述である。
【図４９】傾向スコア別に層化した、治験の過程にわたる、ラブリズマブ群（Ｎ＝５８）の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の統計解析の表形式の記述である。
【図５０】加重分析を使用した、治験の過程にわたる、プラセボ群及びラブリズマブ群の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の表形式の記述である。
【図５１】加重分析を使用した、治験の過程にわたる、ラブリズマブ群の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の統計解析の表形式の記述である。
【図５２】任意のＩＳＴを使用したことがある対象のみを考慮した、治験の過程にわたる、プラセボ群（Ｎ＝３４）及びラブリズマブ群（Ｎ＝２８）の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の表形式の記述である。
【図５３】任意のＩＳＴを使用した対象のみを考慮した、治験の過程にわたる、ラブリズマブ群（Ｎ＝２８）の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の統計解析の表形式の記述である。
【図５４】ステロイドを使用したことがある対象のみを考慮した、治験の過程にわたる、プラセボ群（Ｎ＝１１）及びラブリズマブ群（Ｎ＝１２）の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の表形式の記述である。
【図５５】ステロイドを使用したことがある対象のみを考慮した、治験の過程にわたる、ラブリズマブ群（Ｎ＝１２）の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の表形式の記述である。
【図５６】アザチオプリンを使用したことがある対象のみを考慮した、治験の過程にわたる、プラセボ群（Ｎ＝１１）及びラブリズマブ群（Ｎ＝１２）の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の表形式の記述である。
【図５７】アザチオプリンを使用したことがある対象のみを考慮した、治験の過程にわたる、ラブリズマブ群（Ｎ＝１２）の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の統計解析の表形式の記述である。
【図５８】ミコフェノール酸モフェチルを使用したことがある対象のみを考慮した、治験の過程にわたる、プラセボ群（Ｎ＝８）及びラブリズマブ群（Ｎ＝６）の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の表形式の記述である。
【図５９】ミコフェノール酸モフェチルを使用したことがある対象のみを考慮した、治験の過程にわたる、ラブリズマブ群（Ｎ＝６）の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の統計解析の表形式の記述である。
【図６０】ステロイド、アザチオプリン、及びミコフェノール酸モフェチル以外のＩＳＴを使用したことがある対象のみを考慮した、治験の過程にわたる、プラセボ群（Ｎ＝２）及びラブリズマブ群（Ｎ＝３）の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の表形式の記述である。
【図６１】ステロイド、アザチオプリン、及びミコフェノール酸モフェチル以外のＩＳＴを使用したことがある対象のみを考慮した、治験の過程にわたる、ラブリズマブ群（Ｎ＝３）の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の統計解析の表形式の記述である。

【図６２】ＩＳＴを使用したことがない対象のみを考慮した、治験の過程にわたる、プラセボ群（Ｎ＝１３）及びラブリズマブ群（Ｎ＝３０）の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の表形式の記述である。
【図６３】ＩＳＴのない対象のみを考慮した、治験の過程にわたる、ラブリズマブ群（Ｎ＝３０）の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の統計解析の表形式の記述である。
【図６４】治験の過程にわたる、プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）の、最初の治験中の再発までの時間の表形式の記述である。
【図６５】治験の過程にわたる、ラブリズマブ群（Ｎ＝５８）の、最初の治験中の再発までの時間の統計解析の表形式の記述である。
【図６６】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象の、治験中の再発を経験した割合、及び入院を必要とした割合の表形式の記述である。
【図６７】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象の、治験中の再発を経験した割合、及びその後の必要とされた治療の表形式の記述である。
【図６８】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象の、治験中の再発を経験した割合、及び必要とされた再発に関連する血漿交換セッションの回数の表形式の記述である。
【図６９】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象の、治験中の再発の評価を経験した割合、及び入院を必要とした割合の表形式の記述である。
【図７０】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象の、治験中の再発の評価を経験した割合、及びその後の必要とされた治療の表形式の記述である。
【図７１】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象の、治験中の再発の評価を経験した割合、及び必要とされた再発に関連する血漿交換セッションの回数の表形式の記述である。
【図７２】ラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象の、評価された治験中の年間再発率の表形式の記述である。
【図７３】ラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象の、患者の治験中の評価された再発率の統計解析の表形式の記述である。
【図７４】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象の、過去の年間再発率で調整された治験中の評価された再発率の表形式の記述である。
【図７５】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象の、過去の年間再発率で調整された治験中の評価された再発率の統計解析の表形式の記述である。
【図７６】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象の、傾向スコアで調整された治験中の評価された再発率の表形式の記述である。
【図７７】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象の、傾向スコアで調整された治験中の評価された再発率の統計解析の表形式の記述である。
【図７８】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象のＨａｕｓｅｒ歩行指数（ＨＡＩ）スコアの変化の表形式の記述である。
【図７９】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象のＨＡＩスコアの臨床的悪化の表形式の記述である。
【図８０】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象のＨＡＩスコアの臨床的変化のオッズ比分析の表形式の記述である。
【図８１】傾向スコアに基づいて分析された、プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象のＨＡＩスコアの臨床的悪化の表形式の記述である。
【図８２】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象のＥＱ－５Ｄ指数スコアの変化の表形式の記述である。
【図８３】ＡＮＣＯＶＡを用いて計算され、傾向スコアで調整した、傾向スコアに基づいて分析された、プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象の

ＥＱ－５Ｄ指数スコアの変化の表形式の記述である。
【図８４】傾向スコアに基づいて分析された、プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象のＥＱ－５Ｄ　ＶＡＳスコアの変化の表形式の記述である。
【図８５】ＡＮＣＯＶＡを用いて計算され、傾向スコアで調整した、傾向スコアに基づいて分析された、プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象のＥＱ－５Ｄ　ＶＡＳスコアの変化の表形式の記述である。
【図８６】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象の、ＥＤＳＳスコアの臨床的に重要な悪化を経験する対象の表形式の記述である。
【図８７】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における、ＥＤＳＳスコアのベースラインからの変化の表形式の記述である。
【図８８】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における、ＥＤＳＳスコアのベースラインからの変化の表形式の記述である。
【図８９】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における、ＥＤＳＳスコアのベースラインからの変化の表形式の記述である。
【図９０】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における、ＥＤＳＳスコアのベースラインからの変化の統計解析の表形式の記述である。
【図９１】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象のＥＤＳＳスコアの臨床的変化のオッズ比分析の表形式の記述である。
【図９２】傾向スコアに基づいて分析された、全ての対象（Ｎ＝１０５）のＥＤＳＳスコアにおける臨床的に重要な悪化のオッズ比分析の表形式の記述である。
【図９３】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象の治療期間及び治療コンプライアンスの統計解析の表形式の記述である。
【図９４】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象の試験期間中のコンプライアンスの表形式の記述である。
【図９５】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象が経験した緊急の有害事象の表形式の記述である。
【図９６】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象が経験した緊急の有害事象の分析の表形式の記述である。
【図９７】対象のうち１０％以上で発生する事象の基本語別の、プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象が経験した緊急の有害事象の分析の表形式の記述である。
【図９８】プラセボ群（Ｎ＝４７）及びラブリズマブ群（Ｎ＝５８）における対象が経験した緊急の有害感染症事象の分析の表形式の記述である。ＳＯＣ＝器官別大分類；ＰＴ＝基本語。有害事象は、ＭｅｄＤＲＡ　Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ　Ｖｅｒｓｉｏｎ　２５．０を使用して符号化される。プラセボ群のデータは、ＰＲＥＶＥＮＴ治験、試験ＥＣＵ－ＮＭＯ－３０１の一部として収集した。プラセボ群で報告された治療下で発現した有害事象は、事象の開始日がラブリズマブ群における最長試験期間以下である場合にのみ、要約に含める。ＴＥＡＥは、試験薬の初回投与日以降が開始日のＡＥである。割合は、特定の治療群における安全性セット内の患者の総数に基づく。患者が特定のＳＯＣまたはＰＴに関して複数の事象を有していた場合、患者はそのＳＯＣまたはＰＴに関しては１回のみ計数される。ＳＯＣは、アルファベット順に示される。ＰＴは、ラブリズマブ列において頻度の高い順に並んでいる。治療群の患者・年＝治療群の全患者の試験期間（年）の合計；１００ＰＹ当たりの割合＝１００×事象数／患者・年。

【発明を実施するための形態】
【００１４】
本開示は、補体成分５（Ｃ５）に特異的に結合する抗体を投与することにより、視神経脊髄炎スペクトラム障害（ＮＭＯＳＤ）の治療を、それを必要とする対象において行う方法を提供する。特定の実施形態では、Ｃ５に特異的に結合する抗体は、Ｃ５がインビボでＣ５ａ及びＣ５ｂに切断される速度を低下させる。他の実施形態では、Ｃ５に特異的に結合する抗体は、Ｃ５ａ及び／又はＣ５ｂ断片の一方又は両方に結合する。これらの実施形

態のいずれかにおいて、Ｃ５に特異的に結合する抗体は、Ｃ５における補体カスケードを減少させ、それにより炎症誘発性メディエーターの放出及び細胞溶解孔の形成を減少させる。

【００１５】

特定の実施形態では、Ｃ５に特異的に結合する抗体は、ラブリズマブ又はその断片である。ラブリズマブ（ＢＮＪ４４１、ＡＬＸＮ１２１０又はＵｌｔｏｍｉｒｉｓ（登録商標）としても知られる）は、それぞれ配列番号１４及び１１に示される配列を有する重鎖及び軽鎖又はその抗原結合断片及び改変体を含む抗Ｃ５抗体である。ラブリズマブは、ＰＣＴ／米国特許出願公開第２０１５／０１９２２５号明細書及び米国特許第９，０７９，９４９号明細書に記載されており、これらの全教示は、参照により本明細書に組み込まれる。ラブリズマブは、ヒト補体タンパク質Ｃ５に選択的に結合し、補体活性化中にＣ５ａ及びＣ５ｂへのその切断を阻害する。この阻害は、微生物のオプソニン化及び免疫複合体のクリアランスに不可欠な補体活性化の近位又は初期成分（例えば、Ｃ３及びＣ３ｂ）を保存しながら、炎症誘発性メディエーターＣ５ａの放出及び細胞溶解孔形成膜攻撃複合体（ＭＡＣ）、Ｃ５ｂ－９の形成を妨げる。

【００１６】

定義

本明細書で使用される場合、用語「対象」又は「患者」は、ヒト患者（例えば、視神経脊髄炎スペクトラム障害（ＮＭＯＳＤ）を有する患者）である。本明細書で使用される場合、用語「対象」及び「患者」は、交換可能である。

【００１７】

本明細書で使用される場合、臨床的安定性を維持するために「慢性血漿交換を必要とする」という語句は、過去１２ヶ月にわたって少なくとも３ヶ月毎に筋力低下を管理するために、定期的に患者に血漿交換療法を使用することを指す。

【００１８】

本明細書で使用される場合、「有効な治療」は、有益な効果（例えば、疾患又は障害の少なくとも１つの症状の回復）を生じる治療を指す。有益な効果は、ベースラインを上回る改善、即ち本方法による治療の開始前に行われる測定又は観察を上回る改善の形態をとることができる。有効な治療は、ＮＭＯＳＤの少なくとも１つの症状の軽減を指し得る。

【００１９】

用語「有効量」は、所望の生物学的、治療的及び／又は予防的結果を提供する薬剤の量を指す。その結果は、疾患の徴候、症状又は原因の１つ以上の減少、回復、緩和、減少、遅延及び／若しくは軽減又は生物学的系の任意の他の所望の変化であり得る。一例において、「有効量」は、ＮＭＯＳＤの少なくとも１つの症状を軽減することが臨床的に証明された抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の量である。有効量は、１回又は複数回の投与において投与され得る。

【００２０】

本明細書で使用される場合、用語「誘導」及び「誘導段階」は、交換可能に使用され、臨床試験における治療の第一相を指す。

【００２１】

本明細書で使用される場合、用語「維持」及び「維持段階」は、交換可能に使用され、臨床試験における治療の第２の段階を指す。特定の実施形態では、治療は、臨床的利益が観察される限り又は管理不能な毒性若しくは疾患進行が生じるまで継続される。ラブリズマブ投与の維持段階は、６週間～対象の寿命にわたって持続することができる。他の実施形態によれば、維持段階は、２６～５２、２６～７８、２６～１０４、２６～１３０、２６～１５６、２６～１８２、２６～２０８週間又はそれを超えて継続する。他の実施形態では、維持段階は、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、７８、１０４、１３０、１５６又は１８２週間を超えて継続する。他の実施形態によれば、維持段階は、維持段階は、１、２、３、４、５、１０、１５、２

０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０年又はそれを超えて継続する。特定の実施形態では、維持段階は、対象の生涯の残りにわたって継続する。

【００２２】

特定の実施形態では、ラブリズマブ多段階投与レジメンは、第３段階を含む。この第３段階は、ＮＭＯＳＤ患者が臨床的安定性を維持するために救助治療を受けなければならない場合に使用され、血漿交換／プラズマフェレシス（ＰＥ／ＰＰ）を投与することを含む。血漿交換後のこの段階では、血漿交換／プラズマフェレシスで失われた薬物を補充するためにラブリズマブの１用量を投与する。特定の実施形態によれば、ＰＥ／ＰＰ救援療法が非投与日に提供される場合、追加治験薬（又はプラセボ）投与が必要である。別の実施形態では、ＰＥ／ＰＰ注入が投与日に提供される場合、これは、治験薬投与の前に行わなければならない。いくつかの実施形態では、ＰＥ／ＰＰが予定外の投与来院で投与される場合、ＰＥ／ＰＰを受けている患者は、ＰＥ／ＰＰセッションが完了した後１、２、３、４、５、６、７又は８時間以内に追加用量を投与される。いくつかの実施形態では、ＰＥ／ＰＰが予定外の投与来院で投与される場合、ＰＥ／ＰＰを受けている患者は、ＰＥ／ＰＰセッションが完了した後４時間以内に追加用量を投与される。特定の実施形態では、追加用量は、ＰＥ／ＰＰに応じて変化しても又はしなくてもよい。他の実施形態では、ＰＥ／ＰＰが予定された投与来院時に投与される場合、ＰＥ／ＰＰの完了後６０分で定期的な投与に従う。特定の実施形態では、追加用量と定期的な予定用量との間にギャップは必要とされない。

【００２３】

いくつかの実施形態では、ラブリズマブの追加用量は、１０００～２０００ｍｇで投与される。いくつかの実施形態では、ラブリズマブの追加用量は、ラブリズマブの直近の負荷又は維持用量の約半分で投与される。いくつかの実施形態では、直近の負荷用量が２２００ｍｇ～３０００ｍｇのラブリズマブである場合、追加用量は、１０００～１５００ｍｇのラブリズマブである。いくつかの実施形態では、直近の負荷用量が約２４００ｍｇのラブリズマブである場合、追加用量は、約１２００ｍｇのラブリズマブである。いくつかの実施形態では、直近の負荷用量が２４００ｍｇのラブリズマブである場合、追加用量は、１２００ｍｇのラブリズマブである。いくつかの実施形態では、直近の負荷用量が約２７００ｍｇのラブリズマブである場合、追加用量は、約１５００ｍｇのラブリズマブである。いくつかの実施形態では、直近の負荷用量が２７００ｍｇのラブリズマブである場合、追加用量は、１５００ｍｇのラブリズマブである。いくつかの実施形態では、直近の負荷用量が約３０００ｍｇのラブリズマブである場合、追加用量は、約１５００ｍｇのラブリズマブである。いくつかの実施形態では、直近の負荷用量が３０００ｍｇのラブリズマブである場合、追加用量は、１５００ｍｇのラブリズマブである。いくつかの実施形態では、直近の維持用量が約３０００ｍｇのラブリズマブである場合、追加用量は、約１５００ｍｇのラブリズマブである。いくつかの実施形態では、最大維持負荷用量が３０００ｍｇのラブリズマブである場合、追加用量は、１５００ｍｇのラブリズマブである。いくつかの実施形態では、直近の維持用量が約３３００ｍｇのラブリズマブである場合、追加用量は、約１８００ｍｇのラブリズマブである。いくつかの実施形態では、最大維持負荷用量が３３００ｍｇのラブリズマブである場合、追加用量は、１８００ｍｇのラブリズマブである。いくつかの実施形態では、直近の維持用量が約３６００ｍｇのラブリズマブである場合、追加用量は、約１８００ｍｇのラブリズマブである。いくつかの実施形態では、最大維持負荷用量が３６００ｍｇのラブリズマブである場合、追加用量は、１８００ｍｇのラブリズマブである。

【００２４】

本明細書で使用される場合、用語「負荷用量」は、患者に投与される初期用量を指す。いくつかの実施形態では、負荷用量は、２０００～４０００ｍｇのラブリズマブである。いくつかの実施形態では、負荷用量は、２１００～２７００ｍｇ、２４００～３０００ｍｇ又は２７００～３３００ｍｇのラブリズマブである。いくつかの実施形態では、負荷用

量は、２３００～２５００ｍｇ、２６００～２８００ｍｇ又は２９００～３１００ｍｇのラブリズマブである。いくつかの実施形態では、負荷用量は、約２４００ｍｇ、約２７００ｍｇ又は約３０００ｍｇのラブリズマブである。いくつかの実施形態では、負荷用量は、２４００ｍｇ、２７００ｍｇ又は３０００ｍｇのラブリズマブである。負荷用量は、体重に基づいて漸増（ｔｉｔｅｒ）することができる。

【００２５】

いくつかの実施形態では、４０ｋｇ以上であるが６０ｋｇ未満の体重を有する患者は、２１００～２７００ｍｇ、２３００～２５００ｍｇ、約２４００ｍｇ又は２４００ｍｇのラブリズマブを投与される。いくつかの実施形態では、６０ｋｇ以上であるが１００ｋｇ未満の体重を有する患者は、２４００～３０００ｍｇ、２６００～２８００ｍｇ、約２７００ｍｇ又は２７００ｍｇのラブリズマブを投与される。いくつかの実施形態では、１００ｋｇを超える体重を有する患者は、２７００～３３００ｍｇ、２９００～３１００ｍｇ、約３０００ｍｇ又は３０００ｍｇのラブリズマブを投与される。

【００２６】

本明細書で使用される場合、用語「維持用量」又は「維持段階」は、負荷用量の後に患者に投与される用量を指す。いくつかの実施形態では、負荷用量は、２０００～４０００ｍｇのラブリズマブである。いくつかの実施形態では、負荷用量は、２８００～３２００ｍｇ、３１００～３５００ｍｇ又は３４００～３８００ｍｇのラブリズマブである。いくつかの実施形態では、負荷用量は、２９００～３１００ｍｇ、３２００～３４００ｍｇ又は３５００～３７００ｍｇのラブリズマブである。いくつかの実施形態では、負荷用量は、約３０００ｍｇ、約３３００ｍｇ又は約３６００ｍｇのラブリズマブである。いくつかの実施形態では、負荷用量は、３０００ｍｇ、３３００ｍｇ又は３６００ｍｇのラブリズマブである。維持用量は、体重に基づいて漸増することができる。

【００２７】

いくつかの実施形態では、４０ｋｇ以上であるが６０ｋｇ未満の体重を有する患者は、２８００～３２００ｍｇ、２９００～３１００ｍｇ、約３０００ｍｇ又は３０００ｍｇのラブリズマブを投与される。いくつかの実施形態では、６０ｋｇ以上であるが１００ｋｇ未満の体重を有する患者は、３１００～３５００ｍｇ、３２００～３４００ｍｇ、約３３００ｍｇ又は３３００ｍｇのラブリズマブを投与される。いくつかの実施形態では、１００ｋｇを超える体重を有する患者は、３４００～３８００ｍｇ、３５００～３７００ｍｇ、約３６００ｍｇ又は３６００ｍｇのラブリズマブを投与される。

【００２８】

本明細書で使用される場合、用語「血清トラフレベル」は、薬剤（例えば、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片）又は医薬が血清中に存在する最低レベルを指す。対照的に、「ピーク血清レベル」は、血清中の薬剤の最高レベルを指す。「平均血清レベル」は、血清中の薬剤の経時的な平均レベルを指す。

【００２９】

一実施形態において、記載される治療レジメンは、抗Ｃ５抗体又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である。一実施形態では、例えば、治療は、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又は４００μｇ／ｍＬ以上の、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度を維持する。一実施形態では、治療は、１００μｇ／ｍＬ以上の抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度を維持する。別の実施形態では、治療は、１５０μｇ／ｍＬ以上の抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度を維持する。別の実施形態では、治療は、２００μｇ／ｍＬ以上の抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の血清トラ

フ濃度を維持する。別の実施形態では、治療は、２５０μｇ／ｍＬ以上の抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度を維持する。別の実施形態では、治療は、３００μｇ／ｍＬ以上の抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度を維持する。別の実施形態では、治療は、１００μｇ／ｍＬ～２００μｇ／ｍＬの抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度を維持する。別の実施形態では、治療は、約１７５μｇ／ｍＬの抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度を維持する。

【００３０】

別の実施形態では、有効な応答を得るために、抗Ｃ５抗体は、患者の血液１ミリリットルあたり少なくとも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又は２６０μｇの抗体を維持する量及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ミリリットルあたり５０μｇ～２５０μｇの抗体を維持する量及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ミリリットルあたり１００μｇ～２００μｇの抗体を維持する量及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ミリリットルあたり約１７５μｇの抗体を維持する量及び頻度で患者に投与される。

【００３１】

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濃度を維持する量及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、０．２μｇ／ｍＬ、０．３μｇ／ｍＬ、０．４μｇ／ｍＬ、０．５μｇ／ｍＬ以下の遊離Ｃ５濃度を維持する量及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、０．３０９～０．５μｇ／ｍＬ以下の遊離Ｃ５濃度を維持する量及び頻度で患者に投与される。別の実施形態では、本明細書に記載される治療は、治療期間を通して遊離Ｃ５濃度を、９９％を超えて減少させる。別の実施形態では、治療は、治療期間を通して９９．５％を超えて遊離Ｃ５濃度を減少させる。

【００３２】

用語「終末補体阻害」は、補体カスケードの後期段階の阻害を指す。一実施形態では、終末補体阻害は、補体成分５（「Ｃ５」）がＣ５コンバーターゼによってＣ５ａ及びＣ５ｂに切断されるのを阻害することを指す。

【００３３】

用語「抗体」は、少なくとも１つの抗体由来抗原結合部位（例えば、ＶＨ／ＶＬ領域若しくはＦｖ又はＣＤＲ）を含むポリペプチドを記載する。抗体には、既知の形態の抗体が含まれる。抗体は、例えば、ヒト抗体、ヒト化抗体、ラクダ抗体、二重特異性抗体又はキメラ抗体であり得る。抗体は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’２、ＳｃＦｖ、ＳＭＩＰ、Ａｆｆｉｂｏｄｙ、ナノボディ又はドメイン抗体でもあり得る。抗体は、以下のアイソタイプのいずれかのものでもあり得る：ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＡｓｅｃ、ＩｇＤ及びＩｇＥ。抗体は、天然に存在する抗体であり得るか、又はタンパク質工学技術によって（例えば、突然変異、欠失、置換、非抗体部分への結合によって）改変された抗体であり得る。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１つ以上の改変体アミノ酸（天然に存在する抗体と比較して）を含み得、これは、例えば、抗体の特性（例えば、機能的特性）を変化させる。患者における半減期、エフェクター機能及び／又は抗体に対する免疫応答に影響を及ぼす多数のこのような改変が、当技術分野で公知である。抗体という用語は、少なくとも１つの抗体由来抗原結合部位を含む人工又は操作されたポリペプチド構築物も含む。

【００３４】

Ｃ５結合タンパク質

用語「抗体」は、少なくとも１つの抗体由来抗原結合部位（例えば、ＶＨ／ＶＬ領域若しくはＦｖ又はＣＤＲ）を含むポリペプチドを記載する。抗体には、既知の形態の抗体が含まれる。抗体は、例えば、ヒト抗体、ヒト化抗体、ラクダ抗体、二重特異性抗体又はキメラ抗体であり得る。抗体は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’２、ＳｃＦｖ、ＳＭＩＰ、Ａｆｆｉｂｏｄｙ、ナノボディ又はドメイン抗体でもあり得る。抗体は、以下のアイソタイプのいずれかのものでもあり得る：ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＡｓｅｃ、ＩｇＤ又はＩｇＥ。抗体は、天然に存在する抗体であり得るか、又はタンパク質工学技術によって（例えば、突然変異、欠失、置換、非抗体部分への結合によって）改変された抗体であり得る。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１つ以上の改変体アミノ酸（天然に存在する抗体と比較して）を含み得、これは、例えば、抗体の特性（例えば、機能的特性）を変化させる。患者における半減期、エフェクター機能及び／又は抗体に対する免疫応答に影響を及ぼすこのような改変が、当技術分野で公知である。抗体という用語は、少なくとも１つの抗体由来抗原結合部位を含む人工又は操作されたポリペプチド構築物も含む。

【００３５】

本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、補体成分Ｃ５（例えば、ヒトＣ５）に結合し、Ｃ５の断片Ｃ５ａ及びＣ５ｂへの切断を阻害する。本明細書に記載される方法での使用に適した抗Ｃ５抗体（又はそれに由来する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。代わりに、当技術分野で認識されている抗Ｃ５抗体を使用することができる。Ｃ５への結合についてこれらの当技術分野で認識されている抗体のいずれかと競合する抗体も使用することができる。

【００３６】

エクリズマブ（Ｓｏｌｉｒｉｓ（登録商標）としても知られる）は、それぞれ配列番号１０及び１１に示される配列を有する重鎖及び軽鎖又はその抗原結合断片及び改変体を含む抗Ｃ５抗体である。エクリズマブは、ＰＣＴ／米国特許出願公開第２００７／００６６０６号明細書に記載されており、その教示は、参照により本明細書に組み込まれる。一実施形態では、抗Ｃ５抗体は、配列番号７に示される配列を有するエクリズマブのＶＨ領域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメイン並びに配列番号８に示される配列を有するエクリズマブのＶＬ領域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号１、２及び３に示される配列を有する重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメイン並びにそれぞれ配列番号４、５及び６に示される配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号７及び配列番号８に示されるアミノ酸配列を有するＶＨ及びＶＬ領域を含む。

【００３７】

ラブリズマブ（ＢＮＪ４４１、ＡＬＸＮ１２１０又はＵｌｔｏｍｉｒｉｓ（登録商標）としても知られる）は、それぞれ配列番号１４及び１１に示される配列を有する重鎖及び軽鎖又はその抗原結合断片及び改変体を含む抗Ｃ５抗体である。ラブリズマブは、ＰＣＴ／米国特許出願公開第２０１５／０１９２２５号明細書及び米国特許第９，０７９，９４９号明細書に記載されており、その教示は、参照により本明細書に組み込まれる。ラブリズマブは、ヒト補体タンパク質Ｃ５に選択的に結合し、補体活性化中にＣ５ａ及びＣ５ｂへのその切断を阻害する。この阻害は、微生物のオプソニン化及び免疫複合体のクリアランスに不可欠な補体活性化の近位又は初期成分（例えば、Ｃ３及びＣ３ｂ）を保存しながら、炎症誘発性メディエーターＣ５ａの放出及び細胞溶解孔形成膜攻撃複合体（ＭＡＣ）Ｃ５ｂ－９の形成を妨げる。

【００３８】

一実施形態では、抗体は、ラブリズマブの重鎖及び軽鎖ＣＤＲ又は可変領域を含む。したがって、一実施形態では、抗体は、配列番号１２に示される配列を有するラブリズマブのＶＨ領域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメイン並びに配列番号８に示される配列を有するラブリズマブのＶＬ領域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメインを含む。別

の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号１９、１８及び３に示される配列を有する重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメイン並びにそれぞれ配列番号４、５及び６に示される配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号１２及び配列番号８に示されるアミノ酸配列を有するＶＨ及びＶＬ領域を含む。

【００３９】

別の例示的な抗Ｃ５抗体は、それぞれ配列番号２０及び１１に示される配列を有する重鎖及び軽鎖を含む抗体ＢＮＪ４２１又はその抗原結合断片及び改変体である。ＢＮＪ４２１（ＡＬＸＮ１２１１としても知られる）は、ＰＣＴ／米国特許出願公開第２０１５／０１９２２５号明細書及び米国特許第９，０７９，９４９号明細書に記載されており、その教示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【００４０】

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

【００４１】

ＣＤＲの正確な境界は、異なる方法に従って異なるように定義されている。いくつかの実施形態では、軽鎖又は重鎖可変ドメイン内のＣＤＲ又はフレームワーク領域の位置は、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．[（１９９１）“Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ．” ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．９１－３２４２，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ]によって定義されるとおりであり得る。そのような場合、ＣＤＲは、「Ｋａｂａｔ ＣＤＲ」（例えば、「Ｋａｂａｔ ＬＣＤＲ２」又は「Ｋａｂａｔ ＨＣＤＲ１」）と呼ぶことができる。いくつかの実施形態では、軽鎖又は重鎖可変領域のＣＤＲの位置は、Ｃｈｏｔｈｉａ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３４２：８７７－８３，１９８９によって定義されるとおりであり得る。したがって、これらの領域は、「Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ」（例えば、「Ｃｈｏｔｈｉａ ＬＣＤＲ２」又は「Ｃｈｏｔｈｉａ ＨＣＤＲ３」）と呼ぶことができる。いくつかの実施形態では、軽鎖及び重鎖可変領域のＣＤＲの位置は、Ｋａｂａｔ－Ｃｈｏｔｈｉａ組み合わせ定義によって定義されるとおりであり得る。そのような実施形態では、これらの領域は「Ｋａｂａｔ－Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲの組み合わせ」と呼ぶことができる。Ｔｈｏｍａｓ ｅｔ ａｌ．（Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，３３：１３８９－４０１，１９９６）は、Ｋａｂａｔ及びＣｈｏｔｈｉａの定義によるＣＤＲ境界の特定を例示する。

【００４２】

別の例示的な抗Ｃ５抗体は、米国特許第８，２４１，６２８号明細書及び同第８，８８３，１５８号明細書に記載されている７０８６抗体である。一実施形態では、抗体は、７０８６抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ又は可変領域を含む（米国特許第８，２４１，６２８号明細書及び同第８，８８３，１５８号明細書を参照されたい）。別の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、それぞれ配列番号２１、２２及び２３に示される配列を有する重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメイン並びにそれぞれ配列番号２４、２５及び２６に示される配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２７に示される配列を有する７０８６抗体のＶＨ領域及び配列番号２８に示される配列を有する７０８６抗体のＶＬ領域を含む。

【００４３】
別の例示的な抗Ｃ５抗体は８１１０抗体であり、これも米国特許第８，２４１，６２８号明細書及び同第８，８８３，１５８号明細書に記載されている。一実施形態では、抗体は、８１１０抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ又は可変領域を含む。別の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、それぞれ配列番号２９、３０及び３１に示される配列を有する重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメイン並びにそれぞれ配列番号３２、３３及び３４に示される配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、配列番号３５に示される配列を有する８１１０抗体のＶＨ領域及び配列番号３６に示される配列を有する８１１０抗体のＶＬ領域を含む。
【００４４】
別の例示的な抗Ｃ５抗体は、米国特許出願公開第２０１６／０１７６９５４Ａ１号明細書に記載されている３０５ＬＯ５抗体である。一実施形態では、抗体は、３０５ＬＯ５抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ又は可変領域を含む。別の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、それぞれ配列番号３７、３８及び３９に示される配列を有する重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメイン並びにそれぞれ配列番号４０、４１及び４２に示される配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、配列番号４３に示される配列を有する３０５ＬＯ５抗体のＶＨ領域及び配列番号４４に示される配列を有する３０５ＬＯ５抗体のＶＬ領域を含む。
【００４５】
別の例示的な抗Ｃ５抗体は、Ｆｕｋｕｚａｗａ，Ｔ．ｅｔ　ａｌ．（Ｓｃｉ．Ｒｅｐ．，７：１０８０，２０１７）に記載されているＳＫＹ５９抗体である。一実施形態では、抗体は、ＳＫＹ５９抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ又は可変領域を含む。別の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号４５を含む重鎖及び配列番号４６を含む軽鎖を含む。
【００４６】
別の例示的な抗Ｃ５抗体は、ＰＣＴ／米国特許出願公開第２０１７／０３７２２６号明細書及び米国特許出願公開第２０１７／０３５５７５７Ａ１号明細書に記載されているＨ４Ｈ１２１６６ＰＰ抗体である。一実施形態では、抗体は、Ｈ４Ｈ１２１６６ＰＰ抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ又は可変領域を含む。別の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号４７に示される配列を有するＨ４Ｈ１２１６６ＰＰ抗体のＶＨ領域及び配列番号４８に示される配列を有するＨ４Ｈ１２１６６ＰＰ抗体のＶＬ領域を含む。別の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号４９を含む重鎖及び配列番号５０を含む軽鎖を含む。
【００４７】
一実施形態では、患者をエクリズマブで治療し、次いで７０８６抗体、８１１０抗体、３０５ＬＯ５抗体、ＳＫＹ５９抗体、Ｈ４Ｈ１２１６６ＰＰ抗体又はラブリズマブによる治療に切り替える。別の実施形態では、患者は、治療過程中、抗Ｃ５抗体（例えば、エクリズマブ、７０８６抗体、８１１０抗体、３０５ＬＯ５抗体、ＳＫＹ５９抗体又はＨ４Ｈ１２１６６ＰＰ抗体）から別の抗Ｃ５抗体（例えば、ラブリズマブ）に切り替えられる。特定の実施形態では、患者は、治療過程中、エクリズマブからラブリズマブに切り替えられる。
【００４８】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、以下のアミノ酸配列：ＧＨＩＦＳＮＹＷＩＱ（配列番号１９）を含むか又はそれからなる重鎖ＣＤＲ１を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、以下のアミノ酸配列：ＥＩＬＰＧＳＧＨＴＥＹＴＥＮＦＫＤ（配列番号１８）を含むか又はそれらからなる重鎖ＣＤＲ２を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、以下のアミノ酸配列：
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＨＩＦＳＮＹＷＩＱＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＥＩＬＰＧＳＧＨＴＥＹＴＥＮＦＫＤＲＶＴＭＴＲＤＴＳＴＳＴＶＹ

ＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＹＦＦＧＳＳＰＮＷＹＦＤＶＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１２）
を含む重鎖可変領域を含む。
【００４９】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、以下のアミノ酸配列：ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＧＡＳＥＮＩＹＧＡＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＧＡＴＮＬＡＤＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＮＶＬＮＴＰＬＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号８）
を含む軽鎖可変領域を含む。
【００５０】
本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、いくつかの実施形態では、改変ヒトＦｃ定常領域が由来する天然ヒトＦｃ定常領域よりも高い親和性でヒト新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）に結合する改変ヒトＦｃ定常領域を含み得る。例えば、Ｆｃ定常領域は、改変ヒトＦｃ定常領域が由来する天然ヒトＦｃ定常領域と比較して、１つ以上（例えば、２、３、４、５、６、７又は８つ以上）のアミノ酸置換を含み得る。置換は、相互作用のｐＨ依存性を維持しながら、ｐＨ６．０でＦｃＲｎに対する改変Ｆｃ定常領域を含むＩｇＧ抗体の結合親和性を増加させることができる。抗体のＦｃ定常領域における１つ以上の置換が（相互作用のｐＨ依存性を維持しながら）ｐＨ６．０でのＦｃＲｎに対するＦｃ定常領域の親和性を増加させるか否かを試験するための方法は、当技術分野で公知であり、作業実施例において例示されている（ＰＣＴ／米国特許出願公開第２０１５／０１９２２５号明細書及び米国特許第９，０７９，９４９号明細書、これらのそれぞれの開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。
【００５１】
ＦｃＲｎに対する抗体Ｆｃ定常領域の結合親和性を増強する置換は、当技術分野で公知であり、例えば、（１）Ｄａｌｌ‘Ａｃｑｕａ，Ｗ．ｅｔ　ａｌ．（Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２８１：２３５１４－２４，２００６）によって記載されるＭ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅ三重置換；（２）Ｈｉｎｔｏｎ，Ｐ．ｅｔ　ａｌ．（Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２７９：６２１３－６，２００４）及びＨｉｎｔｏｎ，Ｐ．ｅｔ　ａｌ．（Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１７６：３４６－５６，２００６）に記載されるＭ４２８Ｌ又はＴ２５０Ｑ／Ｍ４２８Ｌ置換；並びに（３）Ｐｅｔｋｏｖａ，Ｓ．ｅｔ　ａｌ．（Ｉｎｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１８：１７５９－６９，２００６）に記載されるＮ４３４Ａ又はＴ３０７／Ｅ３８０Ａ／Ｎ４３４Ａ置換を含む。追加の代替ペア：Ｐ２５７Ｉ／Ｑ３１１Ｉ、Ｐ２５７Ｉ／Ｎ４３４Ｈ及びＤ３７６Ｖ／Ｎ４３４Ｈについても記載されている（Ｄａｔａ－Ｍａｎｎａｎ，Ａ．ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２８２：１７０９－１７，２００７、その開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。
【００５２】
いくつかの実施形態では、改変定常領域は、バリンに対するＥＵアミノ酸残基２５５での置換を有する。いくつかの実施形態では、改変定常領域は、アスパラギンに対するＥＵアミノ酸残基３０９での置換を有する。いくつかの実施形態では、改変定常領域は、イソロイシンに対するＥＵアミノ酸残基３１２での置換を有する。いくつかの実施形態では、改変定常領域は、ＥＵアミノ酸残基３８６に置換を有する。
【００５３】
いくつかの実施形態では、改変Ｆｃ定常領域は、それが由来する天然定常領域に対して３０以下（例えば、２９、２８、２７、２６、２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３又は２つ以下）のアミノ酸置換、挿入又は欠失を含む。いくつかの実施形態では、改変Ｆｃ定常領域は、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、Ｔ２５６Ｅ、Ｎ４３４Ｓ、Ｍ４２８Ｌ、Ｖ２５９Ｉ、Ｔ２５０Ｉ及びＶ３０８Ｆからなる群から選択される１つ以上のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、改変ヒトＦｃ定常領域は、各ＥＵ番号付けにおいて、４２８位にメチオニン及び４３４位にアスパラギンを含む。いくつかの実施形態では、改

変Ｆｃ定常領域は、例えば、米国特許第８，０８８，３７６号明細書に記載されるように、４２８Ｌ／４３４Ｓ二倍置換を含む。

【００５４】

いくつかの実施形態では、これらの変異の正確な位置は、抗体工学に起因して、天然ヒトＦｃ定常領域位置からシフトされ得る。４２８Ｌ／４３４Ｓ二倍置換は、例えば、ＩｇＧ２／４キメラＦｃにおいて使用される場合、ＢＮＪ４４１（ラブリズマブ）において見出され、米国特許第９，０７９，９４９号明細書（その開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されるＭ４２９Ｌ及びＮ４３５Ｓ改変体におけるような４２９Ｌ及び４３５Ｓに対応し得る。

【００５５】

いくつかの実施形態では、改変定常領域は、天然ヒトＦｃ定常領域に対してアミノ酸位置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又は４３６（ＥＵ番号付け）に置換を含む。いくつかの実施形態では、置換は、２３７位のグリシンに対するメチオニン；２３８位のプロリンに対するアラニン；２３９位のセリンに対するリジン；２４８位のリジンに対するイソロイシン；２５０位のトレオニンに対するアラニン、フェニルアラニン、メチオニン、グルタミン、セリン、バリン、トリプトファン又はチロシン；２５２位のメチオニンに対するフェニルアラニン、トリプトファン又はチロシン；２５４位のセリンに対するトレオニン；２５５位のアルギニンに対するグルタミン酸；２５６位のトレオニンに対するアスパラギン酸、グルタミン酸又はグルタミン；２５７位の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、トレオニン又はバリン；２５８位のグルタミン酸に対するヒスチジン；２６５位のアスパラギン酸に対するアラニン；２７０位のアスパラギン酸に対するフェニルアラニン；２８６位のアスパラギンに対するアラニン又はグルタミン酸；２８９位のトレオニンに対するヒスチジン；２９７位のアスパラギンに対するアラニン；２９８位のセリンに対するグリシン；３０３位のバリンに対するアラニン；３０５位のバリンに対するアラニン；３０７位の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、リジン、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、トリプトファン又はチロシン；３０８位の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、グルタミン又はトレオニン；３０９位のロイシン又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、プロリン又はアルギニン；３１１位のグルタミンに対するアラニン、ヒスチジン又はイソロイシン；３１２位のアスパラギン酸に対するアラニン又はヒスチジン；３１４位のロイシンに対するリジン又はアルギニン；３１５位のアスパラギンに対するアラニン又はヒスチジン；３１７位のリジンに対するアラニン；３２５位のアスパラギンに対するグリシン；３３２位のイソロイシンに対するバリン；３３４位のリジンに対するロイシン；３６０位のリジンに対するヒスチジン；３７６位のアスパラギン酸に対するアラニン；３８０位のグルタミン酸に対するアラニン；３８２位のグルタミン酸に対するアラニン；３８４位のアスパラギン又はセリンに対するアラニン；３８５位のグリシンに対するアスパラギン酸又はヒスチジン；３８６位のグルタミンに対するプロリン；３８７位のプロリンに対するグルタミン酸；３８９位のアスパラギンに対するアラニン又はセリン；４２４位のセリンに対するアラニン；４２８位の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、リジン、ロイシン、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、トリプトファン又はチロシン；４３３位のヒスチジンに対するリジン；４３４位の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、トリプトファン又はチロシン；及び４３６位のチロシン又はフェニルアラニンに対するヒスチジン（全てＥＵ番号付けにおいて）からなる群から選

択される。

【００５６】

本明細書に記載される方法において使用するための適切な抗Ｃ５抗体は、いくつかの実施形態では、配列番号１４に示されるアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチド及び／又は配列番号１１に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖ポリペプチドを含む。代わりに、本明細書に記載される方法において使用するための抗Ｃ５抗体は、いくつかの実施形態では、配列番号２０に示されるアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチド及び／又は配列番号１１に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖ポリペプチドを含む。

【００５７】

一実施形態において、抗体は、ｐＨ７．４及び２５℃（又は他に生理学的条件下）で少なくとも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又は０．９７５）ｎＭの親和性解離定数でＣ５に結合する。いくつかの実施形態では、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片のＫＤは、１ｎＭ以下（例えば、０．９、０．８、０．７、０．６、０．５、０．４、０．３又は０．２ｎＭ以下）である。

【００５８】

他の実施形態では、［（２５℃でのｐＨ６．０におけるＣ５に対する抗体のK_D）／（２５℃でのｐＨ７．４におけるＣ５に対する抗体のK_D）］は、２１を超える（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、７０００、７５００又は８０００を超える）。

【００５９】

抗体がタンパク質抗原に結合するか否か及び／又は抗体がタンパク質抗原に結合する親和性を決定するための方法は、当技術分野で公知である。例えば、タンパク質抗原への抗体の結合は、ウェスタンブロット、ドットブロット、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）方法（例えば、ＢＩＡｃｏｒｅ ｓｙｓｔｅｍ；Ｐｈａｒｍａｃｉａ Ｂｉｏｓｅｎｓｏｒ ＡＢ，Ｕｐｐｓａｌａ，Ｓｗｅｄｅｎ及びＰｉｓｃａｔａｗａｙ，Ｎ．Ｊ．）又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）；Ｊｏｈｎｅ，Ｂ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈ．，１６０：１９１－８，１９９３；Ｊｏｅｎｓｓｏｎ，Ｕ．ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ．Ｂｉｏｌ．Ｃｌｉｎ．，５１：１９－２６，１９９３；ａｎｄ Ｊｏｅｎｓｓｏｎ，Ｕ．ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ，１１：６２０－７，１９９１）などであるがこれらに限定されない多様な技術を用いて検出及び／又は定量化することができる。さらに、親和性（例えば、解離定数及び会合定数）を測定するための方法は、作業実施例に記載される。

【００６０】

本明細書で使用される用語「k_a」は、抗原に対する抗体の会合の速度定数を指す。用語「k_d」は、抗体／抗原複合体からの抗体の解離の速度定数を指す。また、用語「K_D」は、抗体－抗原相互作用の平衡解離定数を指す。平衡解離定数は、運動速度定数の比率$k_D = K_a / K_d$から推定される。このような決定は、好ましくは、２５℃又は３７℃で測定される（作業実施例を参照されたい）。例えば、ヒトＣ５に結合する抗体の動態は、ＢＩＡｃｏｒｅ ３０００装置上で、抗Ｆｃ捕捉法を用いて抗体を固定化して、表面プラ

ズモン共鳴（ＳＰＲ）によってｐＨ８．０、７．４、７．０、６．５及び６．０で決定することができる。

【００６１】

一実施形態において、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片は、Ｃ５タンパク質（例えば、ヒトＣ５タンパク質）のＣ５ａ及び／又はＣ５ｂ活性断片の生成又は活性を遮断する。この遮断効果により、抗体は、例えば、Ｃ５ａの炎症誘発効果及び細胞表面でのＣ５ｂ－９膜攻撃複合体（ＭＡＣ）の生成を阻害する。

【００６２】

本明細書に記載される特定の抗体がＣ５切断を阻害するか否かを決定するための方法は、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力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力のそのような低下は、例えば、Ｋａｂａｔ ａｎｄ Ｍａｙｅｒ（ｅｄｓ．），“Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，”１３５－２４０，Ｓｐｒｉｎｇｆｉｅｌｄ，ＩＬ，ＣＣ Ｔｈｏｍａｓ（１９６１），１３５－１３９頁に記載されている溶血アッセイなどの従来の溶血アッセイ又はニワトリ赤血球溶血法などのそのアッセイの従来の変法（Ｈｉｌｌｍｅｎ，Ｐ．ｅｔ ａｌ．，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．，３５０：５５２－９，２００４）など、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。候補化合物がヒトＣ５のＣ５ａ及びＣ５ｂ形態への切断を阻害するか否かを決定するための方法は、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及びＣ５ｂの濃度及び／又は生理活性は、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、本明細書で議論されるように、溶血アッセイ又は可溶性Ｃ５ｂ－９についてのアッセイが使用され得る。当技術分野で知られている他のアッセイも使用することができる。これら又は他の適切なタイプのアッセイを使用して、ヒト補体成分Ｃ５を阻害できる候補薬剤をスクリーニングすることができる。

【００６３】

ＥＬＩＳＡなどであるがこれに限定されない免疫学的技術を用いて、Ｃ５のタンパク質濃度及び／又はそのスプリット生成物を測定して、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片がＣ５の生物学的に活性な生成物への変換を阻害する能力を決定することができる。いくつかの実施形態では、Ｃ５ａ生成が測定される。いくつかの実施形態では、Ｃ５ｂ－９ネオエピトープ特異的抗体を使用して、終末補体の形成を検出する。

【００６４】

いくつかの実施形態では、Ｃ５活性又はその阻害は、ＣＨ５０ｅｑアッセイを用いて定量化される。ＣＨ５０ｅｑアッセイは、血清中の全古典的補体活性を測定するための方法である。この試験は溶解アッセイであり、これは、古典的補体経路のアクチベーターとして抗体感作赤血球を使用し、試験血清の様々な希釈を用いて、５０％溶解（ＣＨ５０）を与えるために必要な量を決定する。溶血パーセントは、例えば、分光光度計を用い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）形成の間接的測定を提供し、これはＴＣＣ自体が測定される溶血に直接関与するためである。

【００６５】

例えば、終末補体活性に関連する阻害は、類似の条件下及び等モル濃度での対照抗体（又はその抗原結合断片）の効果と比較して、終末補体の活性の少なくとも５％（例えば、少なくとも６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５又は６０％）の減少を含む。本明細書で使用される実質的な阻害は、少なくとも４０％（例えば、少なくとも４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０又は９５％以上）の所与の活性（例えば、終末補体活性）の阻害を指す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、エクリズマブのＣＤＲ（即ち配列番号１～６）に対して１つ以上のアミノ酸置換を含むが、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又は９５％）を保持する。
【００６６】
本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、ヒトにおける血清半減期が少なくとも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又は５５日）である。別の実施形態では、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、ヒトにおける血清半減期が少なくとも４０日である。別の実施形態では、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、ヒトにおける血清半減期が約４３日である。別の実施形態では、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、ヒトにおける血清半減期が３９～４８日である。抗体の血清半減期を測定するための方法は、当技術分野で公知である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片は、例えば、作業実施例に記載されるマウスモデル系（例えば、Ｃ５欠損／ＮＯＤ／ｓｃｉｄマウス又はｈＦｃＲｎトランスジェニックマウスモデル系）の１つにおいて測定されるように、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又は５００％）大きい血清半減期を有する。
【００６７】
一実施形態において、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ついて競合し、且つ／又はそのエピトープに結合する。２つ以上の抗体に関する用語「同じエピトープに結合する」は、所与の方法によって決定して、抗体がアミノ酸残基の同じ部分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「同じＣ５上のエピトープ」に結合するか否かを決定するための技術は、例えば、エピトープの原子分解を提供する抗原：抗体複合体の結晶のｘ線分析及び水素／重水素交換質量分析（ＨＤＸ－ＭＳ）のようなエピトープマッピング方法を含む。他の方法は、抗原配列内のアミノ酸残基の修飾による結合の喪失が多くの場合にエピトープ成分の指標と考えられる、ペプチド抗原断片又は抗原の変異体への抗体の結合をモニターする。さらに、エピトープマッピングのための計算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ーから特定の短いペプチドを親和性単離する目的の抗体の能力に依存する。同じＶＨ及びＶＬ又は同じＣＤＲ１、２及び３配列を有する抗体は、同じエピトープに結合すると予想される。
【００６８】
「標的への結合について別の抗体と競合する」抗体は、標的への他方の抗体の結合を（部分的又は完全に）阻害する抗体を指す。２つの抗体が標的への結合について互いに競合するか否か、即ち１つの抗体が標的への他方の抗体の結合を阻害するか否か及びどの程度阻害するかは、公知の競合実験を使用して決定され得る。特定の実施形態では、抗体は、標的への別の抗体と少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又は１００％競合し、その結合を阻害する。阻害又は競合のレベルは、どの抗体が「遮断抗体」（即ち最初に標的とインキュベートされる低温抗体）であるかに依存して異なり得る。競合する抗体は、同じエピトープ、オーバーラップするエピトープ又は隣接するエピトープに結合する（例えば、立体障害によって証明されるように）。
【００６９】
本明細書に記載される方法において使用される、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片は、当技術分野で認識される多様な技術を使用して生成され得る。モノクローナル抗体は、当業者によく知られた様々な技術によって得ることができる。簡潔には、所望の抗原で免疫化された動物由来の脾臓細胞が、一般に骨髄腫細胞との融合によって不死化される（Ｋｏｅｈｌｅｒ，Ｇ．＆Ｍｉｌｓｔｅｉｎ，Ｃ．，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，６：５１１－９，１９７６）。不死化の代替方法は、エプスタイン・バーウイルス、癌遺伝子若しくはレトロウイルス又は当技術分野で周知の他の方法による形質転換を含む。単一の不死化細胞から生じるコロニーを、抗原に対する所望の特異性及び親和

性の抗体の産生についてスクリーニングし、このような細胞によって産生されるモノクローナル抗体の収率は、脊椎動物宿主の腹腔への注射を含む種々の技術によって増強され得る。代わりに、ヒトＢ細胞からＤＮＡライブラリーをスクリーニングすることにより、モノクローナル抗体又はその結合断片をコードするＤＮＡ配列を単離し得る（Ｈｕｓｅ，Ｗ．ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４６：１２７５－８１，１９８９）。

【００７０】

組成物

ラブリズマブを単独で又は予防剤、治療剤及び／若しくは薬学的に許容され得る担体と組み合わせて含む医薬組成物が提供される。本明細書で提供されるラブリズマブを含む医薬組成物は、障害の診断、検出若しくはモニタリング、障害若しくはその１つ以上の症状の予防、治療、管理若しくは回復及び／又は研究における使用のためのものであるが、これらに限定されない。単独で又は予防剤、治療剤及び／若しくは薬学的に許容され得る担体と組み合わせた、医薬組成物の製剤は、当業者に公知である。

【００７１】

一実施形態では、組成物は、配列番号１２に示される配列を有する重鎖可変領域中のＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメイン並びに配列番号８に示される配列を有する軽鎖可変領域中のＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメインを含む抗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及び１１に示される配列を有する重鎖及び軽鎖を含む。

【００７２】

組成物は、例えば、ＮＭＯＳＤの治療又は予防のために対象に投与するための医薬溶液として処方することができる。医薬組成物は、一般に、薬学的に許容され得る担体を含む。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容され得る担体」は、生理学的に適合性である任意の及び全ての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤などを指し、それらを含む。組成物は、薬学的に許容され得る塩、例えば、酸付加塩若しくは塩基付加塩、糖、炭水化物、ポリオール及び／又は浸透圧調整剤を含むことができる。

【００７３】

組成物は、標準的な方法に従って処方することができる。医薬製剤は、よく確立された技術であり、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）；及びＫｉｂｂｅ（２０００）“Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ　Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ，”３ｒｄ　Ｅｄｉｔｉｏｎ（ＩＳＢＮ：０９１７３３０９６Ｘ）にさらに記載されている。いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、適切な濃度で、２～８℃（例えば、４℃）での貯蔵に適切な緩衝溶液として処方され得る。いくつかの実施形態では、組成物は、０℃未満の温度（例えば、－２０℃又は－８０℃）での貯蔵のために処方され得る。いくつかの実施形態では、組成物は、２～８℃（例えば、４℃）で２年間まで（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、１．５年又は２年）貯蔵するために処方され得る。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、２～８℃（例えば、４℃）で少なくとも１年にわたって貯蔵において安定である。

【００７４】

医薬組成物は、多様な形態であり得る。それらの形態は、例えば、液体、半固体及び固体の剤形、例えば液体溶液（例えば、注射可能及び注入可能な溶液）、分散液又は懸濁液

、錠剤、丸剤、粉末、リポソーム及び坐剤）を含む。好ましい剤形は、部分的に、意図される投与様式及び治療適用に依存する。例えば、全身送達又は局所送達が意図される組成物を含む組成物は、注射可能又は注入可能な溶液の形態であり得る。組成物は、非経口様式（例えば、静脈内、皮下、腹腔内又は筋肉内注射）による投与のために処方することができる。本明細書で使用される「非経口投与」、「非経口投与される」及び他の文法的に均等な語句は、通常、注射による経腸及び局所投与以外の投与様式を指し、静脈内、鼻腔内、眼内、肺、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、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、脊髄内、硬膜外、脳内、頭蓋内、頸動脈内及び胸骨内注射及び注入を含むが、これらに限定されない。一実施形態において、抗体は、静脈内投与のために処方される。

【００７５】

治療的又は予防的に有効な量のラブリズマブ又は他の抗Ｃ５抗体、例えば本明細書に提供されるエクリズマブ、ＢＮＪ　４２１、７０８６、８１１０、ＳＫＹ５９及びＨ４Ｈ１２１６６ＰＰについての例示的な非限定的な範囲は、６００～５０００ｍｇ、例えば９００～２０００ｍｇである。軽減される状態のタイプ及び重症度により投与量値が変化し得ることに注意しなければならない。任意の特定の対象について、特定の投与レジメンは、個々の必要性及び組成物を投与し又は投与を監督する人の専門的判断に従って経時的に調製され得、本明細書に示される投与範囲は、例示のみであり、特許請求される方法の範囲又は実践を限定することを意図するものではないことをさらに理解するべきである。

【００７６】

視神経脊髄炎の治療方法

本開示は、Ｃ５に特異的に結合する抗体を投与することにより、ＮＭＯＳＤに罹患している対象を治療する方法を提供する。本明細書で使用される場合、用語「対象」及び「患者」は、交換可能である。特定の実施形態では、対象及び／又は患者は、例えば、霊長類、例えばヒト、げっ歯類、ウサギ類、ラクダ類、有蹄動物、イヌ及びネコを含む哺乳動物である。特定の実施形態では、本明細書に記載されるＮＭＯＳＤに罹患している対象又は患者は、ヒトである。

【００７７】

ＮＭＯＳＤは、再発する疾患過程を特徴とし、有意な神経学的障害が段階的に蓄積するため、そこからの回復は不良となることがある。デビック病又はデビック症候群としても知られる視神経脊髄炎（ＮＭＯ）は、ＮＭＯＳＤの一部であり、視神経及び脊髄を主に侵し、多くの場合、失明、単／対／四肢麻痺及び呼吸不全に至る、中枢神経系（ＣＮＳ）の稀で重度の障害を伴う自己免疫性炎症性疾患である。

【００７８】

いくつかの実施形態では、ＮＭＯは、アクアポリン４に対するＮＭＯ－ＩｇＧ抗体（抗ＡＱＰ４）によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、ＮＭＯ患者のサブセットは、抗ＡＱＰ４$^{+}$である。別の実施形態では、ＮＭＯ患者のサブセットは、抗－ＭＯＧ$^{+}$（ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質）である。

【００７９】

いくつかの実施形態では、ＡＱＰ４自己抗体は、ＮＭＯと診断されるべき臨床要件を満たさないＮＭＯ様症状を有する患者において見出される。いくつかの実施形態では、ＮＭＯと診断されるべき要件の１つは、再燃性且つ同時の視神経及び脊髄炎症である。

【００８０】

いくつかの実施形態では、ＮＭＯＳＤは、縦方向に広範な脊髄炎の単一又は再燃事象及び両側同時又は再燃性視神経炎など、限定された形態のデビック病を包含する。いくつかの実施形態では、ＮＭＯＳＤは、アジア視神経脊髄型ＭＳ（ＯＳＭＳ）又はＡＱＰ４$^{+}$ＯＳＭＳを包含する。いくつかの実施形態では、ＮＭＯＳＤは、全身性自己免疫疾患に関連する縦方向に広範な脊髄炎又は視神経炎及び視床下部、周室核及び脳幹などの特定の脳領域における病変に関連する視神経炎又は脊髄炎をさらに包含する。

【００８１】

特定の実施形態では、ＮＭＯＳＤの治療は、ＮＭＯＳＤに関連する１つ以上の症状の回復又は改善を含む。ＮＭＯＳＤに関連する症状には、視力障害、視力低下、視野欠損、色覚消失、脊髄機能不全、筋力低下、感覚低下及び膀胱又は腸の制御喪失などがある。

【００８２】

他の実施形態では、ＮＭＯＳＤの治療は、ＮＭＯＳＤ進行に関する臨床マーカーの改善を含む。これらのマーカーには、例えば、再発までの時間、年間再発率（ＡＲＲ）、拡張障害スケールスコア（ＥＤＳＳ）、修正ランキンスケール（ｍＲＳ）、生活の質（ＥＤ－５Ｄ）、ハウザー歩行指数（ＨＡＩ）、スネレンチャートを用いた視力の変化及び視神経脊髄障害スコア（ＯＳＩＳ）を用いた再発の重症度が含まれる。

【００８３】

ＮＭＯＳＤ再発は、症状が以前に成功裏に回復した対象において生じるＮＭＯＳＤの症状によって証明される。再発は、視覚又は感覚に関連する症状の発症又は悪化によって示される。ＮＭＯＳＤの再発に関連する視覚の変化には、眼痛の急速な発症、視覚のぼけ、正しく見えない色、視野の欠如、視野内の斑点又は点、視野内の点滅又は明滅、焦点合わせの困難さ、読書の困難さ及び視野が不正確に思われる感覚が含まれる。ＮＭＯＳＤの再発に関連する感覚の変化には、疼痛、刺痛、しびれ、腕、脚又は顔が入眠すると思われる、空間内の位置感覚の喪失、四肢の感覚喪失、僅かな接触が痛い、衣服又はベッドシートが痛みを引き起こし、且つ対象が対象の損傷を検出できないことを含む。年間再発率（ＡＲＲ）は、１年あたりの平均再発数である。

【００８４】

特定の実施形態では、ＮＭＯＳＤについて治療された対象は、ラブリズマブが投与される前の２４ヶ月間に３回以上の再発を有している。他の実施形態では、ＮＭＯについて治療された対象は、ラブリズマブが投与される前の２４ヶ月間に２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２以上の再発を有する。特定の実施形態では、ＮＭＯＳＤについて治療された対象は、ラブリズマブが投与される前の２４ヶ月間に１．０以上のＡＲＲを有する。他の実施形態では、ＮＭＯＳＤについて治療された対象は、ラブリズマブが投与される前の２４ヶ月間に少なくとも１．０、１．２、１．４、１．６、１．８、２．０、２５、３．０、３．５、４．０、４．５、５．０、５．５、６．０、６．５．７．０以上のＡＲＲを有する。

【００８５】

障害は、２つの治療群のベースラインからの変化を比較したＥＤＳＳスコアに基づいて評価することができる。Ｋｕｒｔｚｋｅ拡張障害スケールスコア（ＥＤＳＳ）は、多発性硬化症における障害を定量化する方法である。ＥＤＳＳは、多発性硬化症（ＭＳ）で使用された以前の障害状態スケールを置き換えた。ＥＤＳＳは、障害を８つの機能システム（ＦＳ）に定量化し、神経科医がこれらのそれぞれに機能システムスコア（ＦＳＳ）を割り当てることを可能にした。機能システムは、錐体、小脳、脳幹、感覚、腸及び膀胱、視覚、大脳及びその他である。ＥＤＳＳステップ１．０～４．５は、完全に歩行可能なＭＳ患者を指す。ＥＤＳＳステップ５．０～９．５は、歩行障害によって定義される。障害は、２つの治療群のベースラインからの変化を比較するｍＲＳスコアに基づいても評価する。ｍＲＳスコアは、治験実施計画書に規定された時点で治療医師が評価する。

【００８６】

特定の実施形態では、ＮＭＯＳＤについて治療された対象は、ラブリズマブが投与される前の２４ヶ月間に、少なくとも１．０のＥＤＳＳスコアを有する。他の実施形態では、ＮＭＯＳＤについて治療された対象は、ラブリズマブが投与される前の２４ヶ月間に、少なくとも１．０、１．５、２．０、２．５、３．０、３．５、４．０、４．５、５．０、５．５、６．０、６．５、７．０以上のＥＤＳＳスコアを有する。他の実施形態では、ＮＭＯＳＤについて治療された対象は、ラブリズマブが投与される前の２４ヶ月間に、１．０～７．０のＥＤＳＳスコアを有する。特定の実施形態では、ＮＭＯＳＤについて治療された対象は、ラブリズマブが投与される前の２４ヶ月間に、少なくとも２．０のＨＡＩスコアを有する。他の実施形態では、ＮＭＯＳＤについて治療された対象は、ラブリズマブ

が投与される前の２４ヶ月間に、少なくとも０．０、１．０、２．０、３．０、４．０、５．０、６．０、７．０、８．０又は９．０のＨＡＩスコアを有する。他の実施形態では、ＮＭＯＳＤについて治療された対象は、ラブリズマブが投与される前の２４ヶ月間に、０．０～８．０のＨＡＩスコアを有する。特定の実施形態では、ＮＭＯＳＤについて治療された対象は、ラブリズマブが投与される前の２４ヶ月間に、少なくとも０．０のｍＲＳスコアを有する。他の実施形態では、ＮＭＯＳＤについて治療された対象は、ラブリズマブが投与される前の２４ヶ月間に、少なくとも０．０、１．０、２．０、３．０、４．０、５．０又はそれを超えるｍＲＳスコアを有する。他の実施形態では、ＮＭＯＳＤについて治療された対象は、ラブリズマブが投与される前の２４ヶ月間に、０．０～２．５のｍＲＳスコアを有する。

【００８７】

生活の質（ＱＯＬ）は、治験実施計画書に規定された時点で、患者の自己評価質問票ＥＱ－５Ｄ及びＳＦ－３６により評価することができる。ＥＱ－５Ｄのサンプル質問票を図５に示す。ＥＵＲＯＱＯＬ（ＥＱ－５Ｄ）は、対象が記入する、移動能力、セルフケア、通常の活動、疼痛／不快感及び不安／抑うつの５領域における健康状態の信頼性の高い、検証された調査である。各領域は、レベル１（問題なし）、レベル２（問題あり）、レベル３（極端な問題あり）の３つのレベルを有する。ＥＱ－５Ｄは、１日目、４、８、１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９６及び１０４週目又はＥＴ（来院２、６、８、１０、１６、２２、２８、３４、４０、４６、５２及び５６日目又はＥＴ）に管理される。患者のＥＱ－５Ｄの臨床的に意味のある改善は、２６週間の治療後のスコアの増加として反映される。ＳＦ－３６のサンプル質問票は、図５に示される。

【００８８】

歩行機能は、例えば、ＨＡＩスケールによって評価することができる。視力は、例えば、Ｓｎｅｌｌｅｎチャートを用いて評価することができる。再発の重症度は、例えば、視神経脊髄障害スコア（ＯＳＩＳ）を用いて評価することができる。ＯＳＩＳスコアは、表１に要約される。

【００８９】

特定の実施形態によれば、ラブリズマブを投与された対象は、ＮＭＯＳＤの再発間の時間隔の増加を示す。特定の実施形態では、対象は、６週間を超える再発前の期間を有する。他の実施形態では、再発前の期間は、６、１２、１８、２４、３０、３６、４２、４８、５４、６０、６６、７２、７８、８４、９０、９６、１０２週間以上である。他の実施形態では、再発前の期間は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、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週間以上である。他の実施形態では、再発前の期間は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超える年を超える。他の実施形態では、再発前の期間は、６～５２週間、６～２６週間、６～１０週間、２６～５２週間、１～２年間、１～５年間、５～１０年間であるか、又は再発は、対象の生涯にわたって起こらない。他の実施形態では、再発前の期間は、６、１２、１８、２４、３０、３６、４２、４８、５４、６０、６６、７２、７８、８４、９０、９６、１０２ヶ月以上を超える。

【００９０】

特定の実施形態によれば、ラブリズマブによる治療の過程は、１０８週間継続する。他の実施形態によれば、治療の過程は、２６～５２、２６～７８、２６～１２０、２６～１３０、２６～１５６、２６～１０４、２６～１３０、２６～１５６、２６～１８２、２６～２０８週間以上継続する。他の実施形態では、治療の過程は、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、７８、１０４、１３０、１５６又は１８２週間を超えて継続する。他の実施形態によれば、治療の過程は、１、２、３、４、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０

、６５、７０、７５、８０年以上継続する。特定の実施形態では、治療の過程は、対象の生涯の残りにわたって継続する。

【００９１】

特定の実施形態によれば、治療過程中、ＮＭＯＳＤに関連する１つ以上の症状又はスコアは、治療過程中に改善し、治療を通して改善されたレベルに維持される。ＥＤＳＳは、例えば、Ｃ５に特異的に結合する治療用抗体による２６週間の治療後に改善することができ、次いで、例えば、Ｃ５に特異的に結合する治療用抗体による５２週間の治療であり得る治療中、改善されたレベルにとどまる。Ｃ５に結合する治療用抗体の一例は、ラブリズマブである。

【００９２】

特定の実施形態では、改善の最初の徴候は、Ｃ５に特異的に結合する治療用抗体による２６週間の治療までに生じる。他の実施形態によれば、改善の最初の徴候は、Ｃ５に特異的に結合する治療用抗体による治療の１～２６、２６～５２、５２～７８、７８～１０４、１０４～１３０、１３０～１５６、１５６～１８２又は１８２～２０８週目に生じる。他の実施形態では、改善の最初の徴候は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、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、７８、１０４、１３０、１５６又は１８２週目に生じる。

【００９３】

特定の実施形態によれば、改善の最初の徴候は、ラブリズマブなどのＣ５に特異的に結合する結合タンパク質による治療中、数週間維持される。特定の実施形態によれば、この週数は、少なくとも２６である。他の実施形態によれば、この週数は、１～２６、２６～５２、５２～７８、７８～１０４、１０４～１３０、１３０～１５６、１５６～１８２又は１８２～２０８である。他の実施形態では、この週数は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、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、７８、１０４、１３０、１５６又は１８２である。特定の実施形態によれば、改善の最初の徴候が維持される場合、これは、ＮＭＯＳＤの治療についての測定基準（ｍｅｔｒｉｃ）が改善の最初の徴候の値を下回らないことを意味する。測定基準は、改善し続けることができ、これは、依然として、改善の最初の徴候の維持として定義される。

【００９４】

一実施形態において、抗Ｃ５抗体（例えば、ラブリズマブ）又はその抗原結合断片は、投与サイクルの１日目に１回、投与サイクルの１５日目に１回及びその後８週間毎に投与される。一実施形態において、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片は、投与サイクル後、８週間毎に２年間までの延長期間（例えば、３０００ｍｇ、３３００ｍｇ又は３６００ｍｇの用量で）投与される。

【００９５】

別の実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えば、ラブリズマブ）又はその抗原結合断片は、１つ以上の投与サイクルにわたって投与される。一実施形態では、投与サイクルは、２６週間である。別の実施形態では、治療は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又は１１サイクルを含む。別の実施形態では、治療は、ヒト患者の生涯にわたって継続される。

【００９６】

別の実施形態では、ＮＭＯＳＤを用いてヒト患者を治療する方法が提供され、この方法は、有効量の、それぞれ配列番号１９、１８及び３に示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３重鎖配列並びにそれぞれ配列番号４、５及び６に示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３軽鎖配列を含む抗Ｃ５抗体（例えば、ラブリズマブ）又はその抗原結合断片を投

与サイクル中に患者に投与することを含み、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片は、（ａ）投与サイクルの１日目に１回、体重≧４０～＜６０ｋｇの患者に２４００ｍｇ、体重≧６０～＜１００ｋｇの患者に２７００ｍｇ又は体重≧１００ｋｇの患者に３０００ｍｇの用量で投与され；及び（ｂ）投与サイクルの１５日目及びその後８週間毎に、体重≧４０～＜６０ｋｇの患者に３０００ｍｇ、体重≧６０～＜１００ｋｇの患者に３３００ｍｇ又は体重≧１００ｋｇの患者に３６００ｍｇの用量で投与される。

【００９７】

別の実施形態では、ＮＭＯＳＤを用いてヒト患者を治療する方法が提供され、この方法は、それぞれ配列番号１９、１８及び３に示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３重鎖配列、それぞれ配列番号４、５及び６に示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３軽鎖配列並びにヒト新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）に結合する改変ヒトＦｃ定常領域を含む有効量の抗Ｃ５抗体（例えば、ラブリズマブ）又はその抗原結合断片を投与サイクル中に患者に投与することを含み、改変ヒトＦｃ　ＣＨ３定常領域は、メチオニン４２８及びアスパラギン４３４に対応する残基にＭｅｔ－４２９－Ｌｅｕ及びＡｓｎ－４３５－Ｓｅｒ置換を含み（それぞれＥＵ番号付け）、抗Ｃ５抗体（例えば、ラブリズマブ）又はその抗原結合断片は、（ａ）投与サイクルの１日目に１回、体重≧４０～＜６０ｋｇの患者に２４００ｍｇ、体重≧６０～＜１００ｋｇの患者に２７００ｍｇ又は体重≧１００ｋｇの患者に３０００ｍｇの用量で投与され；及び（ｂ）投与サイクルの１５日目及びその後８週間毎に、体重≧４０～＜６０ｋｇの患者に３０００ｍｇ、体重≧６０～＜１００ｋｇの患者に３３００ｍｇ又は体重≧１００ｋｇの患者に３６００ｍｇの用量で投与される。

【００９８】

別の実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えば、ラブリズマブ）又はその抗原結合断片は、（ａ）投与サイクルの１日目に１回、２４００ｍｇの用量で；及び（ｂ）投与サイクルの１５日目及びその後８週間毎に３０００ｍｇの用量で、体重≧４０～＜６０ｋｇの患者に投与される。

【００９９】

別の実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えば、ラブリズマブ）又はその抗原結合断片は、（ａ）投与サイクルの１日目に１回、２７００ｍｇの用量で；及び（ｂ）投与サイクルの１５日目及びその後８週間毎に３３００ｍｇの用量で、体重≧６０～＜１００ｋｇの患者に投与される。

【０１００】

別の実施形態では、抗Ｃ５抗体（例えば、ラブリズマブ）又はその抗原結合断片は、（ａ）投与サイクルの１日目に１回、３０００ｍｇの用量で；及び（ｂ）投与サイクルの１５日目及びその後８週間毎に３６００ｍｇの用量で、体重≧１００ｋｇの患者に投与される。

【０１０１】

別の実施形態では、患者は、治療過程中、１つのＣ５阻害剤の受容を異なるＣ５阻害剤に切り替える。異なる抗Ｃ５抗体は、別々の治療期間中に投与することができる。一実施形態では、例えば、エクリズマブで治療されている補体関連障害（例えば、ＮＭＯＳＤ、例えばＮＭＯ）を有するヒト患者を治療する方法が提供され、この方法は、エクリズマブによる治療を中止し、患者を代替補体阻害剤（例えば、ラブリズマブ）による治療に切り替えることを含む。別の実施形態では、ラブリズマブで治療されている補体関連障害を有するヒト患者を治療する方法が提供され、この方法は、ラブリズマブによる治療を中止し、患者を代替補体阻害剤による治療に切り替えることを含む。

【０１０２】

例示的な代替補体阻害剤としては、抗体又はその抗原結合断片、小分子、ポリペプチド、ポリペプチドアナログ、ペプチド模倣物、ｓｉＲＮＡ及びアプタマーが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、代替補体阻害剤は、補体成分Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４、Ｃ５、Ｃ６、Ｃ７、Ｃ８、Ｃ９、Ｄ因子、Ｂ因子、プロパージン、ＭＢＬ、ＭＡＳＰ－１、ＭＡＳＰ－２又はそれらの生物学的に活性な断片の１つ以上を阻害する。別の

実施形態では、代替補体阻害剤は、Ｃ５ａに関連するアナフィラトキシー活性の生成及び／又はＣ５ｂに関連する膜攻撃複合体の集合の一方又は両方を阻害する。別の実施形態では、代替補体阻害剤は、ＣＲ１、ＬＥＸ－ＣＲ１、ＭＣＰ、ＤＡＦ、ＣＤ５９、Ｈ因子、コブラ毒因子、ＦＵＴ－１７５、コンプスタチン及びＫ７６　ＣＯＯＨからなる群から選択される。

【０１０３】

別の実施形態では、エクリズマブで治療されている補体関連障害を有するヒト患者を治療する方法が提供され、この方法は、エクリズマブによる治療を中止し、患者を代替抗Ｃ５抗体による治療に切り替えることを含む。別の実施形態では、ラブリズマブで治療されている補体関連障害を有するヒト患者を治療する方法が提供され、この方法は、ラブリズマブによる治療を中止し、患者を代替抗Ｃ５抗体による治療に切り替えることを含む。

【０１０４】

例示的な代替抗Ｃ５抗体としては、（ｉ）エクリズマブ、（ｉｉ）それぞれ配列番号２１、２２及び２３を含む重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメイン並びにそれぞれ配列番号２４、２５及び２６を含む軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメインを含む抗体又はその抗原結合断片、（ｉｉｉ）配列番号２７を含む重鎖可変領域及び配列番号２８を含む軽鎖可変領域を含む抗体又はその抗原結合断片、（ｉｖ）それぞれ配列番号２９、３０及び３１を含む重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメイン並びにそれぞれ配列番号３２、３３及び３４を含む軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメインを含む抗体又はその抗原結合断片、（ｖ）配列番号３５を含む重鎖可変領域及び配列番号３６を含む軽鎖可変領域を含む抗体又はその抗原結合断片、（ｖｉ）それぞれ配列番号３７、３８及び３９を含む重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメイン並びにそれぞれ配列番号４０、４１及び４２を含む軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメインを含む抗体又はその抗原結合断片、（ｖｉｉ）配列番号４３を含む重鎖可変領域及び配列番号４４を含む軽鎖可変領域を含む抗体又はその抗原結合断片、及び（ｖｉｉｉ）配列番号４５を含む重鎖及び配列番号４６を含む軽鎖を含む抗体又はその抗原結合断片が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１０５】

別の実施形態では、患者は、ラブリズマブで治療され、次いで、７０８６抗体、８１１０抗体、３０５ＬＯ５抗体、ＳＫＹ５９抗体、Ｈ４Ｈ１２１６６ＰＰ抗体又はエクリズマブによる治療に切り替えられる。別の実施形態では、患者は、治療過程中、抗Ｃ５抗体（例えば、エクリズマブ、７０８６抗体、８１１０抗体、３０５ＬＯ５抗体、ＳＫＹ５９抗体又はＨ４Ｈ１２１６６ＰＰ抗体）から別の抗Ｃ５抗体（例えば、ラブリズマブ）に切り替えられる。特定の実施形態では、患者は、治療過程中、エクリズマブからラブリズマブに切り替えられる。

【０１０６】

別の態様では、記載される治療レジメンは、抗Ｃ５抗体又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である。一実施形態では、例えば、治療は、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又は４００μｇ／ｍＬ以上の、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度を維持する。一実施形態では、治療は、１００μｇ／ｍＬ以上の抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度を維持する。別の実施形態では、治療は、１５０μｇ／ｍＬ以上の抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度を維持する。別の実施形態では、治療は、２００μｇ／ｍＬ以上の抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度を維持する。別の実施形態では、治療は、２５０μｇ／ｍＬ以上の抗Ｃ５抗体又はその抗

原結合断片の血清トラフ濃度を維持する。別の実施形態では、治療は、３００μｇ／ｍＬ以上の抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度を維持する。別の実施形態では、治療は、１００μｇ／ｍＬ～２００μｇ／ｍＬの抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度を維持する。別の実施形態では、治療は、約１７５μｇ／ｍＬの抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度を維持する。

【０１０７】

別の実施形態では、有効な応答を得るために、抗Ｃ５抗体は、患者の血液１ミリリットルあたり少なくとも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又は２６０μｇの抗体を維持する量及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ミリリットルあたり５０μｇ～２５０μｇの抗体を維持する量及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ミリリットルあたり１００μｇ～２００μｇの抗体を維持する量及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ミリリットルあたり約１７５μｇの抗体を維持する量及び頻度で患者に投与される。

【０１０８】

一実施形態において、抗Ｃ５抗体は、特定の臨床投与レジメンに従って（例えば、特定の用量において且つ／又は特定の投与スケジュールに従って）投与される（又は投与のためである）。

【０１０９】

別の実施形態では、抗Ｃ５抗体の用量は、患者の体重に基づく。一実施形態では、１０ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、５０ｍｇ、７５ｍｇ、１００ｍｇ、１２５ｍｇ、１５０ｍｇ、１７５ｍｇ、２００ｍｇ、２２５ｍｇ、２５０ｍｇ、２７５ｍｇ、３００ｍｇ、３２５ｍｇ、３５０ｍｇ、３７５ｍｇ、４００ｍｇ、４２５ｍｇ、４５０ｍｇ、４７５ｍｇ、５００ｍｇ、５２５ｍｇ、５５０ｍｇ、５７５ｍｇ、６００ｍｇ、６２５ｍｇ、６５０ｍｇ、６７５ｍｇ、７００ｍｇ、７２５ｍｇ、７５０ｍｇ、７７５ｍｇ、８００ｍｇ、８２５ｍｇ、８５０ｍｇ、８７５ｍｇ、９００ｍｇ、９２５ｍｇ、９５０ｍｇ、９７５ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、１８００ｍｇ、１９００ｍｇ、２０００ｍｇ、２１００ｍｇ、２２００ｍｇ、２３００ｍｇ、２４００ｍｇ、２５００ｍｇ、２６００ｍｇ、２７００ｍｇ、２８００ｍｇ、２９００ｍｇ、３０００ｍｇ、３１００ｍｇ、３２００ｍｇ、３３００ｍｇ、３４００ｍｇ、３５００ｍｇ、３６００ｍｇ、３７００ｍｇ、３８００ｍｇ、３９００ｍｇ、４０００ｍｇ、４１００ｍｇ、４２００ｍｇ、４３００ｍｇ、４４００ｍｇ、４５００ｍｇ、４６００ｍｇ、４７００ｍｇ、４８００ｍｇ、４９００ｍｇ、５０００ｍｇ、５１００ｍｇ、５２００ｍｇ、５３００ｍｇ、５４００ｍｇ、５５００ｍｇ、５６００ｍｇ、５７００ｍｇ、５８００ｍｇ、５９００ｍｇ、６０００ｍｇ、６１００ｍｇ、６２００ｍｇ、６３００ｍｇ、６４００ｍｇ、６５００ｍｇ、６６００ｍｇ、６７００ｍｇ、６８００ｍｇ、６９００ｍｇ、７０００ｍｇ、７１００ｍｇ、７２００ｍｇ、７３００ｍｇ、７４００ｍｇ、７５００ｍｇ、７６００ｍｇ、７７００ｍｇ、７８００ｍｇ、７９００ｍｇ、８０００ｍｇ、８１００ｍｇ、８２００ｍｇ、８３００ｍｇ、８４００ｍｇ、８５００ｍｇ、８６００ｍｇ、８７００ｍｇ、８８００ｍｇ、８９００ｍｇ、９０００ｍｇ、９１００ｍｇ、９２００ｍｇ、９３００ｍｇ、９４００ｍｇ、９５００ｍｇ、９６００ｍｇ、９７００ｍｇ、９８００ｍｇ、９９００ｍｇ、１００００ｍｇ、１０１００ｍｇ、１０２００ｍｇ、１０３００ｍｇ、１０４００ｍｇ、１０５００ｍｇ、１０６００ｍｇ、１０７００ｍｇ、１０８００ｍｇ、１０９００ｍｇ又は１１０００ｍｇの抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片が、体重≧４０～＜６０ｋｇの患者に投与される。

【０１１０】
別の実施形態では、１０ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、５０ｍｇ、７５ｍｇ、１００ｍｇ、１２５ｍｇ、１５０ｍｇ、１７５ｍｇ、２００ｍｇ、２２５ｍｇ、２５０ｍｇ、２７５ｍｇ、３００ｍｇ、３２５ｍｇ、３５０ｍｇ、３７５ｍｇ、４００ｍｇ、４２５ｍｇ、４５０ｍｇ、４７５ｍｇ、５００ｍｇ、５２５ｍｇ、５５０ｍｇ、５７５ｍｇ、６００ｍｇ、６２５ｍｇ、６５０ｍｇ、６７５ｍｇ、７００ｍｇ、７２５ｍｇ、７５０ｍｇ、７７５ｍｇ、８００ｍｇ、８２５ｍｇ、８５０ｍｇ、８７５ｍｇ、９００ｍｇ、９２５ｍｇ、９５０ｍｇ、９７５ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、１８００ｍｇ、１９００ｍｇ、２０００ｍｇ、２１００ｍｇ、２２００ｍｇ、２３００ｍｇ、２４００ｍｇ、２５００ｍｇ、２６００ｍｇ、２７００ｍｇ、２８００ｍｇ、２９００ｍｇ、３０００ｍｇ、３１００ｍｇ、３２００ｍｇ、３３００ｍｇ、３４００ｍｇ、３５００ｍｇ、３６００ｍｇ、３７００ｍｇ、３８００ｍｇ、３９００ｍｇ、４０００ｍｇ、４１００ｍｇ、４２００ｍｇ、４３００ｍｇ、４４００ｍｇ、４５００ｍｇ、４６００ｍｇ、４７００ｍｇ、４８００ｍｇ、４９００ｍｇ、５０００ｍｇ、５１００ｍｇ、５２００ｍｇ、５３００ｍｇ、５４００ｍｇ、５５００ｍｇ、５６００ｍｇ、５７００ｍｇ、５８００ｍｇ、５９００ｍｇ、６０００ｍｇ、６１００ｍｇ、６２００ｍｇ、６３００ｍｇ、６４００ｍｇ、６５００ｍｇ、６６００ｍｇ、６７００ｍｇ、６８００ｍｇ、６９００ｍｇ、７０００ｍｇ、７１００ｍｇ、７２００ｍｇ、７３００ｍｇ、７４００ｍｇ、７５００ｍｇ、７６００ｍｇ、７７００ｍｇ、７８００ｍｇ、７９００ｍｇ、８０００ｍｇ、８１００ｍｇ、８２００ｍｇ、８３００ｍｇ、８４００ｍｇ、８５００ｍｇ、８６００ｍｇ、８７００ｍｇ、８８００ｍｇ、８９００ｍｇ、９０００ｍｇ、９１００ｍｇ、９２００ｍｇ、９３００ｍｇ、９４００ｍｇ、９５００ｍｇ、９６００ｍｇ、９７００ｍｇ、９８００ｍｇ、９９００ｍｇ、１００００ｍｇ、１０１００ｍｇ、１０２００ｍｇ、１０３００ｍｇ、１０４００ｍｇ、１０５００ｍｇ、１０６００ｍｇ、１０７００ｍｇ、１０８００ｍｇ、１０９００ｍｇ又は１１０００ｍｇの抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片が、体重≧６０～＜１００ｋｇの患者に投与される。

【０１１１】
別の実施形態では、１０ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、５０ｍｇ、７５ｍｇ、１００ｍｇ、１２５ｍｇ、１５０ｍｇ、１７５ｍｇ、２００ｍｇ、２２５ｍｇ、２５０ｍｇ、２７５ｍｇ、３００ｍｇ、３２５ｍｇ、３５０ｍｇ、３７５ｍｇ、４００ｍｇ、４２５ｍｇ、４５０ｍｇ、４７５ｍｇ、５００ｍｇ、５２５ｍｇ、５５０ｍｇ、５７５ｍｇ、６００ｍｇ、６２５ｍｇ、６５０ｍｇ、６７５ｍｇ、７００ｍｇ、７２５ｍｇ、７５０ｍｇ、７７５ｍｇ、８００ｍｇ、８２５ｍｇ、８５０ｍｇ、８７５ｍｇ、９００ｍｇ、９２５ｍｇ、９５０ｍｇ、９７５ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、１８００ｍｇ、１９００ｍｇ、２０００ｍｇ、２１００ｍｇ、２２００ｍｇ、２３００ｍｇ、２４００ｍｇ、２５００ｍｇ、２６００ｍｇ、２７００ｍｇ、２８００ｍｇ、２９００ｍｇ、３０００ｍｇ、３１００ｍｇ、３２００ｍｇ、３３００ｍｇ、３４００ｍｇ、３５００ｍｇ、３６００ｍｇ、３７００ｍｇ、３８００ｍｇ、３９００ｍｇ、４０００ｍｇ、４１００ｍｇ、４２００ｍｇ、４３００ｍｇ、４４００ｍｇ、４５００ｍｇ、４６００ｍｇ、４７００ｍｇ、４８００ｍｇ、４９００ｍｇ、５０００ｍｇ、５１００ｍｇ、５２００ｍｇ、５３００ｍｇ、５４００ｍｇ、５５００ｍｇ、５６００ｍｇ、５７００ｍｇ、５８００ｍｇ、５９００ｍｇ、６０００ｍｇ、６１００ｍｇ、６２００ｍｇ、６３００ｍｇ、６４００ｍｇ、６５００ｍｇ、６６００ｍｇ、６７００ｍｇ、６８００ｍｇ、６９００ｍｇ、７０００ｍｇ、７１００ｍｇ、７２００ｍｇ、７３００ｍｇ、７４００ｍｇ、７５００ｍｇ、７６００ｍｇ、７７００ｍｇ、７８００ｍｇ、７９００ｍｇ、８０００ｍｇ、８１００ｍｇ、８２００ｍｇ、８３００ｍｇ、８４００ｍｇ、８５００ｍｇ、８６００ｍｇ、８７００ｍｇ、８８００ｍｇ、８９００ｍｇ、９０００ｍｇ、９１００ｍｇ、９２００ｍｇ、９３００ｍｇ、９４００ｍｇ、９５００ｍｇ、９６００ｍｇ、９７００ｍｇ、９８００ｍｇ、９９００ｍｇ

、１００００ｍｇ、１０１００ｍｇ、１０２００ｍｇ、１０３００ｍｇ、１０４００ｍｇ、１０５００ｍｇ、１０６００ｍｇ、１０７００ｍｇ、１０８００ｍｇ、１０９００ｍｇ又は１１０００ｍｇが、体重≧１００ｋｇ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整される。

【０１１２】

別の実施形態では、抗Ｃ５抗体は、ミリグラム／キログラム（ｍｇ／ｋｇ）用量で投与される。例えば、一実施形態では、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片は、０．１ｍｇ／ｋｇ、０．２５ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、０．７５ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、１．２５ｍｇ／ｋｇ、１．５０ｍｇ／ｋｇ、１．７５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、２．２５ｍｇ／ｋｇ、２．５０ｍｇ／ｋｇ、２．７５ｍｇ／ｋｇ、３．０ｍｇ／ｋｇ、３．２５ｍｇ／ｋｇ、３．５０ｍｇ／ｋｇ、３．７５ｍｇ／ｋｇ、４．０ｍｇ／ｋｇ、４．２５ｍｇ／ｋｇ、４．５０ｍｇ／ｋｇ、４．７５ｍｇ／ｋｇ、５．０ｍｇ／ｋｇ、５．２５ｍｇ／ｋｇ、５．５０ｍｇ／ｋｇ、５．７５ｍｇ／ｋｇ、６．０ｍｇ／ｋｇ、６．２５ｍｇ／ｋｇ、６．５０ｍｇ／ｋｇ、６．７５ｍｇ／ｋｇ、７．０ｍｇ／ｋｇ、７．２５ｍｇ／ｋｇ、７．５０ｍｇ／ｋｇ、７．７５ｍｇ／ｋｇ、８．０ｍｇ／ｋｇ、８．２５ｍｇ／ｋｇ、８．５０ｍｇ／ｋｇ、８．７５ｍｇ／ｋｇ、９．０ｍｇ／ｋｇ、９．２５ｍｇ／ｋｇ、９．５０ｍｇ／ｋｇ、９．７５ｍｇ／ｋｇ、１０．０ｍｇ／ｋｇ、１１．２５ｍｇ／ｋｇ、１１．５０ｍｇ／ｋｇ、１１．７５ｍｇ／ｋｇ、１２．０ｍｇ／ｋｇ、１２．２５ｍｇ／ｋｇ、１２．５０ｍｇ／ｋｇ、１２．７５ｍｇ／ｋｇ、１３．０ｍｇ／ｋｇ、１３．２５ｍｇ／ｋｇ、１３．５０ｍｇ／ｋｇ、１３．７５ｍｇ／ｋｇ、１４．０ｍｇ／ｋｇ、１４．２５ｍｇ／ｋｇ、１４．５０ｍｇ／ｋｇ、１４．７５ｍｇ／ｋｇ、１５．０ｍｇ／ｋｇ、１５．２５ｍｇ／ｋｇ、１５．５０ｍｇ／ｋｇ、１５．７５ｍｇ／ｋｇ、１６．０ｍｇ／ｋｇ、１６．２５ｍｇ／ｋｇ、１６．５０ｍｇ／ｋｇ、１６．７５ｍｇ／ｋｇ、１７．０ｍｇ／ｋｇ、１７．２５ｍｇ／ｋｇ、１７．５０ｍｇ／ｋｇ、１７．７５ｍｇ／ｋｇ、１８．０ｍｇ／ｋｇ、１８．２５ｍｇ／ｋｇ、１８．５０ｍｇ／ｋｇ、１８．７５ｍｇ／ｋｇ、１９．０ｍｇ／ｋｇ、１９．２５ｍｇ／ｋｇ、１９．５０ｍｇ／ｋｇ、１９．７５ｍｇ／ｋｇ、２０．０ｍｇ／ｋｇ、２０．２５ｍｇ／ｋｇ、２０．５０ｍｇ／ｋｇ、２０．７５ｍｇ／ｋｇ、２１．０ｍｇ／ｋｇ、２１．２５ｍｇ／ｋｇ、２１．５０ｍｇ／ｋｇ、２１．７５ｍｇ／ｋｇ、２２．０ｍｇ／ｋｇ、２２．２５ｍｇ／ｋｇ、２２．５０ｍｇ／ｋｇ、２２．７５ｍｇ／ｋｇ、２３．０ｍｇ／ｋｇ、２３．２５ｍｇ／ｋｇ、２３．５０ｍｇ／ｋｇ、２３．７５ｍｇ／ｋｇ、２４．０ｍｇ／ｋｇ、２４．２５ｍｇ／ｋｇ、２４．５０ｍｇ／ｋｇ、２４．７５ｍｇ／ｋｇ又は２５．０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。

【０１１３】

一実施形態では、抗Ｃ５抗体は、週に１回、週に２回、週に３回、週に４回、週に５回、週に６回又は毎日投与される。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体は、１日２回投与される。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体は、２週間に１回、３週間に１回、４週間に１回、５週間に１回、６週間に１回、７週間に１回、８週間に１回、９週間に１回、１０週間に１回、１１週間に１回又は１２週間に１回投与される。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体は、１日目に負荷用量で投与され、続いて１５日目及びその後８週間毎に異なる維持用量で投与される。

【０１１４】

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濃度を維持する量及び頻度で患者に投与される。一実施形態では、抗Ｃ５抗体は、０．２μｇ／ｍＬ、０．３μｇ／ｍＬ、０．４μｇ／ｍＬ、０．５μｇ／ｍＬ以下の遊離Ｃ５濃度を維持する量及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、０．３０９～０．５μｇ／ｍＬ以下の遊離Ｃ５濃度を維持する量及び頻度で患者に投与される。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法に従って治療される患者は、治験薬を開始する前の３年以内又は開始時に髄膜炎菌感染症に対してワクチン接種されている

。一実施形態において、髄膜炎菌ワクチンを受けた後２週間未満で治療を開始する患者は、ワクチン接種後２週間まで適切な予防的抗生物質による治療を受ける。別の実施形態では、本明細書に記載される方法に従って治療される患者は、髄膜炎菌血清型Ａ、Ｃ、Ｙ、Ｗ１３５及び／又はＢに対してワクチン接種される。

【０１１６】

本開示によれば、従来の分子生物学、微生物学及び組換えＤＮＡ技術を当業者の範囲内で使用することができる。そのような技術は、文献で全て説明されている。例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ，Ｆｒｉｔｓｃｈ＆Ｍａｎｉａｔｉｓ，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｓｅｃｏｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ（１９８９）Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．（本明細書では「Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，１９８９」）；ＤＮＡ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ，Ｖｏｌｕｍｅｓ Ｉ ａｎｄ ＩＩ（Ｄ．Ｎ．Ｇｌｏｖｅｒ ｅｄ．１９８５）；Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（Ｍ．Ｊ．Ｇａｉｔ ｅｄ．１９８４）；Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｈｙｂｒｉｄｉｚａｔｉｏｎ［Ｂ．Ｄ．Ｈａｍｅｓ＆Ｓ．Ｊ．Ｈｉｇｇｉｎｓ ｅｄｓ．（１９８５）］；Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ Ａｎｄ Ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎ［Ｂ．Ｄ．Ｈａｍｅｓ＆Ｓ．Ｊ．Ｈｉｇｇｉｎｓ，ｅｄｓ．（１９８４）］；Ａｎｉｍａｌ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅ［Ｒ．Ｉ．Ｆｒｅｓｈｎｅｙ，ｅｄ．（１９８６）］；Ｉｍｍｏｂｉｌｉｚｅｄ Ｃｅｌｌｓ Ａｎｄ Ｅｎｚｙｍｅｓ［ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ，（１９８６）］；Ｂ．Ｐｅｒｂａｌ，Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ｇｕｉｄｅ Ｔｏ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ（１９８４）；Ｆ．Ｍ．Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．），Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．（１９９４）を参照されたい。これらの参考文献のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１１７】

特に明記しない限り、本明細書に提供される配列同一性／類似性値は、デフォルトパラメーターを使用するプログラムのＢＬＡＳＴ ２．０スイートを使用して得られる値を指す（その全体が参照により本明細書に組み込まれるＡｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．，２５：３３８９－４０２，１９９７））。

【０１１８】

本明細書で使用される場合、２つのポリペプチド配列の文脈における「配列同一性」又は「同一性」は、特定の比較ウィンドウにわたって最大の対応で整列された場合に同じである２つの配列における残基に対する参照を含む。配列同一性の百分率がタンパク質に関して使用される場合、同一ではない残基位置は、多くの場合、保存的アミノ酸置換によって異なり、ここでアミノ酸残基は、類似の化学的特性（例えば、電荷又は疎水性）を有する他のアミノ酸残基と置換され、したがって、分子の機能的特性を変化させないことが認識される。配列が保存的置換において異なる場合、パーセント配列同一性は、置換の保存的性質を補正するために上方に調節され得る。このような保存的置換によって異なる配列は、「配列類似性」又は「類似性」を有すると言われる。この調整を行うための手段は、当業者に公知である（典型的には、これは完全なミスマッチではなく部分的な置換として保存的置換をスコア化することを含み、それによって配列同一性の百分率を増大させる）。したがって、例えば、同一のアミノ酸に１のスコアが与えられ、非保存的置換に０のスコアが与えられる場合、保存的置換には、０～１のスコアが与えられる。保存的置換のスコアリングは、例えば、Ｍｅｙｅｒｓ，Ｅ．ａｎｄ Ｍｉｌｌｅｒ，Ｗ．（Ｃｏｍｐｕｔｅ．Ａｐｐｌ．Ｂｉｏｓｃｉ．，４：１１－７，１９８８）のアルゴリズムに従って、例えば、プログラムＰＣ／ＧＥＮＥ（Ｉｎｔｅｌｌｉｇｅｎｅｔｉｃｓ，Ｍｏｕｎｔａｉｎ Ｖｉｅｗ，Ｃａｌｉｆ．，ＵＳＡ）において実施されるように計算される。これらの参考文献のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１１９】

本明細書で使用される場合、「配列同一性の百分率」は、比較ウィンドウにわたって２つの最適に整列された配列を比較することによって決定される値を意味し、ここで比較ウィンドウ中のポリヌクレオチド配列の一部は、２つの配列の最適な整列のために、参照配列（付加又は欠失を含まない）と比較して、付加又は欠失（即ちギャップ）を含み得る。百分率は、同一の核酸塩基又はアミノ酸残基が両方の配列において生じる位置の数を決定して、一致した位置の数を得、この一致した位置の数を比較のウィンドウにおける位置の総数で割り、結果に１００を掛けて配列同一性の百分率を得ることによって計算される。

【０１２０】

ポリヌクレオチド配列の文脈における用語「実質的同一性」又は「実質的に同一」は、記載されたアラインメントプログラムの１つを使用して標準パラメーターを用いて参照配列と比較して、ポリヌクレオチドが５０～１００％の配列同一性、例えば少なくとも５０％の配列同一性、少なくとも６０％の配列同一性、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％又は少なくとも９５％の配列同一性を有する配列をポリヌクレオチドが含むことを意味する。当業者は、これらの値がコドン縮重、アミノ酸類似性、リーディングフレーム位置などを考慮することにより、２つのヌクレオチド配列によってコードされるタンパク質の対応する同一性を決定するために適切に調整され得ることを認識するであろう。これらの目的のためのアミノ酸配列の実質的同一性は、通常、５５～１００％、例えば、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％又は少なくとも９５％の配列同一性を意味する。

【実施例】

【０１２１】

実施例１．成人患者における視神経脊髄炎スペクトラム障害（ＮＭＯＳＤ）の治療におけるラブリズマブの有効性及び安全性

１．試験設計

１．１．全体的な設計

これは、ＮＭＯＳＤの成人患者におけるラブリズマブの有効性及び安全性を評価するための第３相外部プラセボ対照非盲検多施設共同試験である。北米、ヨーロッパ、アジア太平洋及び日本からのＮＭＯＳＤを有する約５５人の適格な成人患者を本試験に登録する。

【０１２２】

本試験には、スクリーニング期間、一次治療期間、長期延長期間及び安全性フォローアップ期間の４期がある（図１）。患者は、スクリーニング期間中、６週間まで、適格性についてスクリーニングされる。全患者が２６週目の来院を完了し又は早期に中止したとき、一次治療期間が終了し、長期延長期間が開始し、次いで一次治療期間の終了（ＥＯＰＴ）来院が完了する。全患者は、長期延長期間中、２年間まで又はラブリズマブが承認及び／若しくは利用可能になるまで（国別規制に従い）のいずれかが発生するまで、ラビズマブの受容を継続する。ＮＭＯＳＤ患者の推定登録率に基づけば、各患者の総治療期間は、４年間までである。治験薬の最終投与又は早期中止（ＥＤ）後、患者を８週間追跡する。

【０１２３】

適格患者が試験に登録した場合、患者はラブリズマブの静脈内注入を受ける。各患者のラブリズマブ用量は、体重に基づく。投与レジメンは、負荷投与と、続く８週間毎（ｑ８ｗ）の維持投与からなる。維持投与は、負荷投与の２週間後から開始する必要がある。

【０１２４】

各患者について、試験参加の総期間は、スクリーニング期間（６週間まで）、一次治療期間（２６週間～２年間）、長期延長期間（２年間まで）及び安全性フォローアップ期間（８週間）を含む４年１４週間までである。

【０１２５】

１．２．試験設計の科学的根拠

この試験は、ＮＭＯＳＤ患者の治療に対するラブリズマブの利益－リスクプロファイルを適切に特徴付けるデータを提供するように設計されており、ＮＭＯＳＤの治療に対するエクリズマブの使用を外部対照として検討した別の試験のプラセボデータを用いている。

【０１２６】
外部プラセボ対照としてＮＣＴ０１８９２３４５試験（２０１４～２０１８年に実施）のプラセボ群を用いた単群設計により、ＮＭＯＳＤの治療選択肢としてラブリズマブを確実に評価することが可能となる。可能な限り、有効な比較を保証するために、類似の患者集団を組み入れることを含め、ＮＣＴ０１８９２３４５試験との間で一定性を維持することにより、併用薬、評価手順及びエンドポイントを許容する。
【０１２７】
１．２．１．選択されたエンドポイントの根拠
１．２．１．１．有効性エンドポイント
ＮＭＯＳＤにおいて、測定可能な生物学的局面は、再発及び障害を含む。ＮＭＯＳＤにおける障害は、再発の直接的な結果であり、有効性エンドポイントとして再発を測定することの関連性を支持している。
【０１２８】
本試験では、再発の発生を、一次エンドポイントＴＦＲ及び二次エンドポイントＡＲＲを用いて評価する。最初の再発までの時間は、ラブリズマブの有効性に関する有用な情報を提供する。治療の有効性は、再発の遅延及び／又は減少に基づく可能性があるため、ＮＭＯＳＤにおけるプロスペクティブに設計された試験では、ＴＦＲが有効性の適切なエンドポイントである。ＮＣＴ０１８９２３４５試験の外部プラセボ群は、その試験の一次エンドポイントもＴＦＲであり、判定プロセス及び再燃定義が２試験間で一定であることを考慮すると、適切な対照群として利用される。さらに、ラブリズマブが再発の頻度に及ぼす影響は、評価された治験中（Ａｄｊｕｄｉｃａｔｅｄ　Ｏｎ－Ｔｒｉａｌ）ＡＲＲを用いて測定される。９５％信頼区間は、ＡＲＲの周りで計算される。この試験の目的及びエンドポイントを以下の表１に要約する。

【表１－１】

表1. 目的及びエンドポイント。

目的	エンドポイント
一次	
• NMOSDを有する成人患者における評価された治験中の再発に対するラブリズマブの効果を評価すること	• 最初の評価された治験中の再発までの時間と、再発リスクの低下
二次	
• NMOSDを有する成人患者におけるラブリズマブの安全性を評価すること	• 治療下で発現した有害事象(TEAE)、治療下で発現した重篤な有害事象(TESAE)、及び治験薬中止に至るTEAE
• NMOSDを有する成人患者における判定された年間再発率(ARR)に対するラブリズマブの効果を評価すること	• 評価された治験中の再発
• NMOSDを有する成人患者における疾患関連障害に対するラブリズマブの効果を評価すること	• 拡張障害状態スケール(EDSS)における臨床的に重要な悪化
• NMOSDを有する成人患者における生活の質(QoL)に対するラブリズマブの効果を評価すること	• EuroQoL-5D(EQ-5D)におけるベースラインからの変化
• NMOSDを有する成人患者における神経機能に対するラブリズマブの効果を評価すること	• ハウザー歩行指数(HAI)における臨床的に重要な変化
• NMOSDを有する成人患者におけるラブリズマブの薬物動態(PK)を特徴付けること	• 試験期間にわたる血清ラブリズマブ濃度の変化
• NMOSDを有する成人患者におけるラブリズマブの薬力学(PD)を特徴付けること	• 試験期間にわたる血清遊離C5濃度の変化
• NMOSDを有する成人患者におけるラブリズマブの免疫原性を特徴付けること	• 試験期間にわたる抗薬物抗体(ADA)の存在及び力価
探索的	
• NMOSDを有する成人患者における評価された再発の重症度に対するラブリズマブの効果を評価すること	• 視神経脊髄障害スコア(OSIS)におけるベースラインからの変化
• NMOSDを有する成人患者における神経機能に対するラブリズマブの効果を評価すること	• 視力、色覚、及び対立視野における変化を特徴付ける
• NMOSDを有する成人患者におけるQoLに対するラブリズマブの効果を評価すること	• 短形健康調査(SF-36)におけるベースラインからの変化
• NMOSDを有する成人患者におけるラブリズマブの安全性を評価すること	• バイタルサイン、心電図(ECG)パラメーター、及び臨床検査評価におけるベースラインからの変化 • コロンビア自殺重症度評価スケールにおける

【表１－２】

目的	エンドポイント
	ベースラインからのシフト
● NMOSDを有する成人患者におけるバイオマーカーを特徴付けること	● 補体調節不全、神経炎症及び神経損傷のバイオマーカーのレベルにおけるベースラインからの変化 ● 血液及び脳脊髄液(CSF)NMO-Ig(AQP4 Ab)濃度
●治験中の再発とは、治療医師により決定される、試験治療期間中に生じた再発を指す。全ての再発は、別々の評価委員会によって評価される。	

a治験中の再発とは、治療医師により決定される、試験治療期間中に生じた再発を指す。全ての再発は、別々の評価委員会によって評価される。

【０１２９】

１．２．２．一次治療期間の根拠

この試験では、全患者が２６週目の来院を完了し又は早期に中止したとき、一次治療期間を終了する。その時点で、推定登録率に基づき、最初に登録された患者が約２年間治療中であり、残りの患者が２６週間～２年間（両端を含む）の範囲の治療中の時間を有することが期待される。

【０１３０】

最後の患者のカットオフ値２６週間は、いくつかの理由で選択される。エクリズマブに関する以前の試験では、主要な観察結果をその時間までに得ることができた。エクリズマブ群で観察された３件の評価された治験中の再発のうちの２件が観察され、プラセボ群では、２０件の評価された治験中の再発のうちの１２件が観察されている。この設計により、最初に評価された治験中の再発と判定されるまでの時間の分析において、最初の２６週間に打ち切りとなる患者数が限られることが保証される。また、予想される登録タイムラインに基づき、多くの患者は、最終患者が２６週目の来院を完了するまでに１年以上治療を受けており、ＮＣＴ０１８９２３４５試験のプラセボ群で同様の時間枠で収集したデータとの頑健な比較が可能な有効性及び安全性の経時データが得られることも認識される。

【０１３１】

１．２．３．選択される患者集団の根拠

補体活性化は、抗ＡＱＰ４陽性ＮＭＯＳＤ患者における疾患病因の主要な決定因子である。したがって、ラブリズマブによる終末補体活性化の阻害は、抗ＡＱＰ４陽性ＮＭＯＳＤ患者の治療に対する生物学的に合理的なアプローチとなる。臨床現場でラブリズマブによる治療を受ける可能性が高い抗ＡＱＰ４陽性ＮＭＯＳＤ集団と一致する成人患者集団を反映するように、試験の組み入れ基準を慎重に選択する。

【０１３２】

１．３．用量の妥当性

１．３．１．ラブリズマブ

ＮＭＯＳＤ患者の治療における治療戦略として、完全な終末補体阻害を標的とすることは、エクリズマブ臨床プログラムのデータによって検証されている。ラブリズマブの投与レジメンは、患者における終末補体の即時、完全且つ持続的な阻害を標的とするように設計される。以前のＰＮＨプログラムにおけるラブリズマブの体重に基づく用量は、健康な成人志願者及びＰＮＨ患者における初期及び後期臨床開発試験のＰＫ／ＰＤデータを前提としている。提案されたラブリズマブ投与レジメン（セクション３．１、セクション５．

１．６．１）は、ＰＮＨ患者に対する承認されたレジメンであり（Ｕｌｔｏｍｉｒｉｓ（登録商標）Ｕｎｉｔｅｄ　Ｓｔａｔｅｓ　Ｐｒｅｓｃｒｉｂｉｎｇ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ（ＵＳＰＩ））、ＥＵの初回販売承認申請（ＭＡＡ）においても同じ投与レジメンが含まれている。したがって、本試験では、同じ投与レジメンを選択する。

【０１３３】

１．３．２．追加用量

治験中の再発後の急性期治療として血漿交換（ＰＥ）／プラズマフェレシス（ＰＰ）（セクション３．５．１．３）を受ける患者には、ラブリズマブの追加用量（セクション５．１．６．２）を投与することができる。ラブリズマブの追加用量は、ＰＫシミュレーションに基づいて選択されている。ａＨＵＳの成人及び小児患者、全身型重症筋無力症（ｇＭＧ）の成人患者及びＮＭＯＳＤの成人患者を治療するために承認されているエクリズマブの添付文書と一致して、ＰＰ／ＰＥ併用療法の設定において、５０％の量のラブリズマブの追加投与（バイアルの構成により３００ｍｇの積分値ではない場合には四捨五入）が行われる。

【０１３４】

１．４．一次治療の終了

全患者が２６週目の来院を終了するか又は早期に中止した後、患者は１４日以内に一次治療の終了（ＥＯＰＴ）来院のために戻る：

・ＥＯＰＴ来院が、今後の予定された試験来院と同時の場合、患者はＥＯＰＴ来院の全ての評価を完了する必要があり、また予定された用量のラブリズマブを投与することもできる。

・患者が最初の再発についての再発評価期間にある場合（１日目後の最初の再発と定義）、６週目の再発評価来院は、患者のＥＯＰＴ来院である。

【０１３５】

一次治療期間の終了は、全患者が２６週目の来院を完了した日又は早期に中止し、その後、ＥＯＰＴ来院を完了した日と定義する。

【０１３６】

１．５．試験終了の定義

以下の条件のいずれか１つを満たすことにより、患者は試験を完了したものとみなされる：

・患者が活動のスケジュールに示された最終来院を含む試験の全ての段階を完了する。

・ラブリズマブが登録又は承認されたため、患者が試験を早期に完了する。

【０１３７】

試験の終了は、全世界の治験における最後の患者の最終来院日（図２）と定義される。

【０１３８】

２．試験集団

治験実施計画書の免除又は除外としても知られる、採用及び登録基準に対する治験実施計画書からの逸脱の前向きな承認は、許可されていない。

【０１３９】

２．１．選択基準

参加者は、２．２．１．～２．２．５．の全ての基準が適用される場合にのみ、試験に組み入れる資格がある。

【０１４０】

２．１．１．年齢

インフォームド・コンセントに署名する時点で、患者は１８歳以上でなければならない。

【０１４１】

２．１．２．患者のタイプ及び疾患特性

組み入れのための患者及び疾患特性は、以下のとおりである：

・抗ＡＱＰ４　Ａｂ陽性及び２０１５年国際コンセンサス診断基準（Ｗｉｎｇｅｒｃｈ

ｕｋ，Ｄ．ｅｔ　ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ，８５：１７７－８９，２０１５）によって定義されるＮＭＯＳＤの診断。過去に陽性の抗ＡＱＰ４　Ａｂ試験は、試験が認定された研究室からの許容可能な検証済み細胞ベースのアッセイを用いて実施されている場合、許容可能である。この場合、試験治療を開始する前に、過去の試験結果及び関連情報を、治験依頼者のメディカルモニターが検討及び承認する必要がある。

・スクリーニング期間前の過去１２ヵ月間に少なくとも１回の発作又は再発（注：発作が過去１２ヵ月間に起こった場合、１回の生涯発作の患者は、この選択基準を満たすと考えられる。）

・拡張障害状態スケール（ＥＤＳＳ）スコア≦７

・再発予防のために、併用又は単独療法のいずれかで、支持的ＩＳＴ（例えば、コルチコステロイド、アザチオプリン［ＡＺＡ］、ミコフェノール酸モフェチル［ＭＭＦ］、メトトレキサート［ＭＴＸ］及びタクロリムス［ＴＡＣ］）を受ける治験に参加する患者は、スクリーニング前に十分な期間の安定した投与レジメンを受けていなければならず、以下のように試験期間中の用量を変更するプランはない：

ａ．試験に参加する患者がＡＺＡを受けている場合、患者はＡＺＡの投与を６ヵ月以上受けており、スクリーニング前に２ヵ月を超えて安定した用量を投与されていなければならない。

ｂ．試験に参加する患者が他のＩＳＴ（例えば、ＭＭＦ、ＭＴＸ又はＴＡＣ）を受けている場合、患者はＩＳＴの投与を３ヵ月以上受けており、スクリーニング前に４週間を超えて安定した用量を投与されていなければならない。

ｃ．試験に参加する患者が経口コルチコステロイドを受けている場合、スクリーニング前に４週間を超えて安定した用量を投与されていなければならない。

ｄ．他のＩＳＴを伴う又は伴わない経口コルチコステロイドを受けている患者が治験に入った場合、スクリーニング前の１日コルチコステロイド用量は、プレドニゾン２０ｍｇ／日（又は均等な用量）以下でなければならない。

・ラブリズマブを開始する前の３年以内又は開始時の髄膜炎菌（Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ）に対するワクチン接種。髄膜炎菌ワクチンを受けた後２週間未満で、治験薬治療を開始する患者は、ワクチン接種後２週間まで適切な予防的抗生物質を受けなければならない。

【０１４２】

２．１．３．重量

体重は、４０ｋｇ以上である。

【０１４３】

２．１．４．性別

男女とも、男性又は女性による避妊法の使用は、臨床試験に参加する者の避妊法に関する地域の規制と一致させるべきである。男性患者は、治療期間中及び治験薬最終投与後少なくとも８ヵ月間は、避妊を行うことに同意し、この期間中は精子の提供を控える必要がある。

【０１４４】

女性患者は、妊娠していない、授乳していない及び適用される以下の条件の少なくとも１つが該当する場合、参加に適格である：

・妊娠可能性のある女性（ＷＯＣＢＰ）ではないか、又は

・ＷＯＣＢＰであり、治療期間中及び治験薬最終投与後最低８ヶ月間は、非常に有効又は許容可能な避妊法を用いている。

○治験責任医師は、治験薬の初回投与との関係において、避妊法の有効性を評価する。ＷＯＣＢＰは、治験薬の初回投与前２４時間以内に高感度妊娠検査（血清妊娠検査）が陰性でなければならない。治験責任医師は、妊娠が早期に発見されていない女性を選択するリスクを低下させるため、既往歴、月経歴及び最近の性行為の検討に責任を負う。

【０１４５】

２．１．５．インフォームド・コンセント

インフォームド・コンセント用紙（ＩＣＦ）及び本治験実施計画書に列挙されている要件及び制限事項の遵守を含む署名付きインフォームド・コンセントを与えることができる。

【０１４６】

２．２．除外基準

２．２．１．～２．２．４の基準のいずれかが該当する場合、患者を試験から除外する。

【０１４７】

２．２．１．医学的状態

・髄膜炎菌（Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ）感染症の既往。

・ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）感染症（ＨＩＶ－１又はＨＩＶ－２抗体価により証明される）

・未解明の感染症の既往

・１日目の治験薬投与前１４日以内の活動性の全身性細菌、ウイルス又は真菌感染症

・１日目の治験薬投与前７日以内の３８℃（１００．４°Ｆ）以上の発熱の存在

・マウスタンパク質又はラブリズマブの賦形剤の１つに対する過敏性

・治験責任医師の判断で、患者の治験参加に支障をきたし、患者のリスクが増大するか、又は患者の評価に混乱をきたす虞のある任意の医学的状態。

【０１４８】

２．２．２．事前／同時療法

・補体阻害薬により以前に又は現在治療されている。

・スクリーニング前３ヵ月以内のリツキシマブの使用。

・スクリーニング前３ヵ月以内のミトキサントロンの使用。

・スクリーニング前３週間以内の静脈内免疫グロブリン（ＩＶＩｇ）の使用。

【０１４９】

２．２．３．事前／同時臨床試験の経験及び他の除外

・スクリーニングから３０日以内又は試験薬の５半減期のいずれか長い方の、任意の他の治験薬試験の参加又は治験薬若しくは装置に対する暴露。

・試験過程中の妊娠、授乳又は妊娠の意思

【０１５０】

２．３．生活様式に関する考慮事項

この試験には、生活様式の制約はない。

【０１５１】

２．４．スクリーニング不合格

スクリーニング不合格は、臨床試験への参加に同意したが、その後、治験薬で治療されない患者と定義する。回復が見込まれるか又は回復したという理由により本試験への参加基準を満たさない（スクリーニング不合格）個人は、治験責任医師とメディカルモニターとの協議及び合意に基づいて再スクリーニングを行うことができる。スクリーニング期間中に治験中の再発の治験実施計画書の定義（５．２．３．２項）を満たす再発を経験した患者は、スクリーニング不合格とみなす。このような患者は、再発に対する治療を受けた後、治験責任医師及びメディカルモニターの意見により、患者が医学的に安定している場合、治験への登録のために再スクリーニングを受けることができる（セクション２．１；セクション２．２）。本試験に参加するためには、患者は再スクリーニング時に登録基準を満たさなければならない。

【０１５２】

３．治験薬

治験薬は、治験実施計画書に従って試験患者に投与することを意図した任意の治験薬、市販製品、プラセボ又は医療装置と定義される。

【０１５３】

３．１．投与される治験薬

本試験では、患者は全治療期間中にラブリズマブを非盲検下で受ける（表２；治験薬の投与量及び投与についてのセクション５．１．６を参照し、投与スケジュールについてはＳｏＡ（図２）を参照する）。

【表２】

表2. 治験薬。

治験薬名	ラブリズマブ
タイプ	生物学的
用量処方	アンプル
物理的説明	透明～半透明、僅かに白色、粒子を実質的に含まない
単位用量強度	300mg(10mg/mL濃縮溶液)
投与量レベル (s)[a]	体重に基づく用量、初期負荷用量の2週間後に開始し、その後、維持用量q8w
投与経路	IV注入
使用	実験的
IMP及びNIMP	IMP
調達	治験依頼者又は契約した製造組織によって一元的に提供される
包装及びラベル付け	治験薬は、ガラスバイアル中で提供され、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される。治験薬は、キット内で供給され、必要に応じて国の要件に従ってラベル付けされる。

IMP=治験薬;IV=静脈内;NIMP=非治験薬;q8w=8週間毎に1回
治験薬の用量投与に関する詳細情報は、セクション5.1.6に提供する

【０１５４】

３．２．調製／取扱い／保管／説明責任

治験薬が治験実施医療機関に到着したら、治験薬キットを出荷容器から取り出し、２～８℃（３５～４７°Ｆ）の冷蔵条件下で元々のカートンに保管し、光から保護する。ラブリズマブは凍結されない。治験薬は、毎日温度をモニタリングしながら、安全な、アクセスが制限された保管場所に保管される。

【０１５５】

治験薬の輸液は、無菌的手法を用いて調製されなければならない。ラブリズマブは、適合する希釈液で１：１の比でさらに希釈される。ラブリズマブは、注入時に０．２ミクロンのフィルターで濾過される。さらに、治験薬の注入は、以下の規定に従う：

・治験責任医師又は被指名人は、受領した全ての治験薬について、輸送中に適切な温度条件が維持されていることを確認し、不一致が報告され、治験薬の使用前に解決される。

・試験に登録された患者のみが治験薬を受けることができ、許可された実施医療機関スタッフのみが治験薬を供給又は投与することができる。全ての治験薬は、治験責任医師及び許可された実施医療機関スタッフにアクセスを制限し、表示された保管条件に従って、安全な、環境的に管理され、監視される（手動又は自動）領域に保管される。

・治験責任医師、医療機関又は医療機関の長（該当する場合）は、治験薬の説明責任、調整及び記録の維持（例えば、受領、調整及び最終処分記録）に責任を負う。

・未使用の治験薬の最終処分についてのさらなるガイダンス及び情報は、薬局マニュアルに提供される。

【０１５６】

３．３．バイアスを最小限に抑えるための対策：無作為化及び盲検化

これは単群非盲検試験である。治験の実施に直接関連する全ての試験患者、実施医療機関の職員、治験依頼者の被指名人及び全てのスタッフは、患者の治療割り付けについて盲

検解除される。
【０１５７】
この非盲検試験におけるバイアスの可能性を最小限に抑えるために、有効性エンドポイント及び評価プロセスに関する運用上の尺度が採用される。治験データベースは、予め指定されたガイドラインに従ってモニタリングされて、全ての潜在的な再発が収集及び解析されることを確認する。独立した再発評価委員会は、各治験中の再発を評価し、それがＮＭＯＳＤ再発の治験実施計画書に定義された基準を満たしているか否かを確認した（セクション５．２．３．２）。さらに、ＥＤＳＳ評価者は、全ての患者がラブリズマブを投与されていることを認識しているが、ＥＤＳＳ評価者は、評価を行う際に全ての治験データを知らされていない。
【０１５８】
３．４．治験薬の遵守状況
患者への治験薬の注入は、試験中の適切な時点で患者が適切な用量を投与されることを保証するため、治験責任医師又はその被指名人の監督下に置かれる。
【０１５９】
クリニックで投与された各用量の日付と時刻を原資料に記録し、症例報告書（ＣＲＦ）に記録する。
【０１６０】
投与時、治験薬投与者以外の治験実施医療機関スタッフにより、治験薬の用量及び試験患者の識別が確認される。
【０１６１】
３．５．併用療法
患者が登録時に受けているか又は試験中に受けているあらゆる薬剤（市販薬若しくは処方薬、ビタミン、ミネラル及び／又はハーブサプリメントを含む）又はワクチンは、患者の原資料／医療カルテ及び電子症例報告書（ｅＣＲＦ）に以下と一緒に記録される：
・使用理由
・投与開始日及び終了日を含む投与日
・用量及び頻度を含む投与量情報
【０１６２】
併用薬の変更があった場合、患者の原資料／医療カルテ及びｅＣＲＦにも記録する。可能であれば、ラブリズマブの初回注入から患者が試験を中止又は完了するまで併用薬を記録する。
【０１６３】
ステロイドを含むＩＳＴの使用に関する情報を収集する。髄膜炎菌感染症の予防のために投与された髄膜炎菌ワクチン接種及び抗生物質（該当する場合）も記録する。
【０１６４】
試験中に患者のケアに必要と判断された併用薬又はＡＥの治療に必要と判断された併用薬は、セクション３．５．２の禁止薬以外の他の薬剤と共に、治験責任医師の判断により投与することができる。ただし、治験責任医師は、全ての薬剤に関する詳細を患者の原資料／医療カルテ及びｅＣＲＦに完全に確実に記録する責任を負う。
【０１６５】
併用療法又は前治療に関して何らかの疑問がある場合、メディカルモニターに連絡する。
【０１６６】
３．５．１．許容される薬物及び治療法
本試験では、以下の併用薬及び治療法を許容する。
【０１６７】
３．５．１．１．緩和ケアと支持療法
基礎疾患に対しては、治験過程中、緩和ケア及び支持療法を許可する。
【０１６８】

３．５．１．２．免疫抑制剤
再発予防のための支持的免疫抑制療法（ＩＳＴ）は、併用療法又は単独療法のいずれにおいても、治験責任医師の判断により以下のように認められる：
・コルチコステロイド
・アザチオプリン（ＡＺＡ）
・ミコフェノール酸モフェチル（ＭＭＦ）
・メトトレキサート（ＭＴＸ）
・タクロリムス（ＴＡＣ）
・シクロスポリン
・シクロホスファミド
【０１６９】
患者が試験前に支持的ＩＳＴを受け、試験中に安定した維持療法を継続している場合、試験基準（セクション２）に記載されているように、患者が本試験に必要な限界内で安定した用量で投与されていることを保証するために、ＩＳＴに関する要件の選択基準（セクション２．１）を参照する。
【０１７０】
患者が再発又は安全性事象を経験し、治験責任医師が患者の安全性を保証するためにＩＳＴの用量又はレジメンの変更が必要と判断した場合を除き、各患者について、最初の１０６週間は、ＩＳＴの用量の調整は行わず、新規ＩＳＴは認められない。
【０１７１】
免疫抑制療法の変更は、併用薬の原資料及びｅＣＲＦページに記録する。
【０１７２】
３．５．１．３．再発に対する標準治療
再発の治療は、治療医師の判断で行う。専門家の意見に従い、確認された治験中の再発に対する以下の標準化された治療レジメン（セクション５．２．３．２）が推奨される：
１グラム（１ｇ）のメチルプレドニゾロン（ＩＶＭＰ）静注を毎日３～５日間行い、その後、経口プレドニゾンを漸減する。
・患者が改善した場合、本治験実施計画書のスケジュールに従って治験評価を継続する。
・ＩＶＭＰに対する応答がないか又は最小限である場合、ＰＥ／ＰＰは、治療する神経科医の判断で許可される。ＩＶＭＰに反応しない発作の治療には、それぞれ１．０～１．５容量の循環血漿を除去する５サイクルのＰＥが推奨される。
○患者が治療期間中に治験中の再発に対するＰＥ／ＰＰを受ける場合、セクション５．１．６．２の追加用量に記載されているとおり、各ＰＥ／ＰＰ後に治験薬の追加用量を投与する必要がある。追加用量を受けた後、患者はＳｏＡ（図２）の治験実施計画書で規定された投与スケジュールを継続する。
【０１７３】
３．５．２．否認される薬剤及び治療法
試験中、以下の薬剤及び治療法を禁止する。
・ミトキサントロン
・リツキシマブ又はトシリズマブなどの他の生物学的製剤
・インターフェロンβ－１ｂ；インターフェロンβ－１ａ、酢酸グラチラマー、ナタリズマブ、アレムツズマブ、フマル酸ジメチル、テリフルノミド、シポニモド及びフィンゴリモドを含む免疫調節療法。
・再発予防のためのＩＶＩｇ
・再発予防のためのＰＥ
【０１７４】
３．６．用量変更
本試験では、用量変更は認められない。
【０１７５】

３．７．試験終了後の介入

最後に予定された投与を行った後の患者には、ラブリズマブは提供されない（図２及び図３）。治験薬の最終投与又は早期中止後さらに８週間、全患者の安全性を追跡する。

【０１７６】

４．治験薬の中止及び患者の中止又は離脱

４．１．治験薬の中止

稀に、患者は、治験薬を永久的に中止する（最終的な中止）必要がある場合がある。治験薬が最終的に中止された場合、安全性フォローアップの評価のために患者は試験を継続する。治験薬の中止時及びフォローアップ時に収集すべきデータ並びに完了する必要があるさらなる評価については、ＳｏＡ（図２及び図３）を参照されたい。

【０１７７】

試験中に以下のいずれかが発生した場合、患者は、治験薬の中止を検討する：

・重篤な過敏反応；

・制御不能の重症感染症；

・セクション３．５．２に定義されている禁止薬の使用

・妊娠若しくは計画された妊娠；又は

・治験依頼者若しくは治験責任医師が患者に必要であると判断する。

【０１７８】

４．２．患者の試験中止／離脱

スクリーニング手順を実施する前に、患者が試験参加を遵守する意思を有することを保証するためにあらゆる努力を払うべきである。試験スタッフは、可能な限り速やかに全ての治験離脱を治験依頼者及びその実施医療機関モニターに通知するものとする。患者の中止理由を原資料及びｅＣＲＦに記録する。

・患者は、自らの要求によりいつでも試験から離脱することができるか、又は安全性、行動遵守若しくは管理上の理由により、治験責任医師の判断によりいつでも離脱することができる。これは珍しいことが予想される。

・試験を中止した時点で、可能であれば、ＳｏＡ（図２）に示すように早期中止来院を実施する。早期に中止した患者は、さらに８週間、安全性を追跡し、完了する必要があるさらなる評価について追跡する。

・患者は、その時点で治験薬及び試験の両方を永久に中止する。

・患者が今後の情報開示に対する同意を撤回した場合、治験依頼者は、そのような同意撤回前に収集したデータを保存し、継続して使用し得る。

【０１７９】

４．３．フォローアップ不能

患者が受け入れ可能な来院時間枠内で予定来院のために戻らないか又は利用できない場合（図２）、実施医療機関の試験スタッフは、患者と連絡を取り、予約漏れの理由を決定する合理的な試みを行う。

【０１８０】

予定された来院のために戻らなかった患者は、実施医療機関の試験スタッフから連絡を受けて、予約漏れの理由を決定する。来院しなかった患者の来院情報を入手することは、来院しなかった患者がＡＥ又は再発の可能性によるものではないことを保証するために重要であるため、治験実施計画書に規定された安全性フォローアップ手順を実施するためにあらゆる努力を払う。

【０１８１】

患者が検査のために治験実施医療機関に来ることができないか又は来ない例外的な状況では、患者は、その地域の神経科医又は医師の診察を受けるように指導される。この場合、可能であれば、治療医師又は被指名人が地域の神経科医又は医師に連絡を取って、患者の医学的及び神経学的状態について可能な限り多くの情報を入手し、必要に応じて臨床ガイダンスを提供する。治験実施医療機関は、地域の医師の診察から関連する診療記録を文書として入手し、関連するデータを再発評価来院フォーム又は必要に応じてＡＥフォーム

に記入する。
【０１８２】
患者が予定された来院のために戻らないことを繰り返しており、治験実施医療機関から連絡を受けることができない場合、フォローアップ不能とみなす。
【０１８３】
患者が必要な試験来院のためにクリニックに戻らなかった場合、以下の措置を講じる：
・実施医療機関は、患者と連絡をとり、逃した来院をできるだけ早く再スケジュールし、割り付けられた来院スケジュールを維持することの重要性について患者にカウンセリングを行い、患者が試験を希望し、且つ／又は継続すべきか否かを確認する。
・患者がフォローアップ不能と判断される前に、治験責任医師又は被指名人は、患者との連絡を取り戻すためにあらゆる努力を払う（可能であれば、電話３回及び必要に応じて患者の最後に知っている郵送住所への配達証明便又は地域の同等の方法）。これらの接触の試みは、患者の医療記録に記録される。
・患者が到達不能であり続ける場合、フォローアップ不能とみなす。
【０１８４】
５．試験の評価及び手順
試験の手順及びそれらのタイミングをＳｏＡ（図２）に要約する。治験実施計画書の免除又は除外は認められない。患者が治験薬の投与を受けるべきか否かを判断するために、安全性に関する即座の懸念を発現又は認識した時点で直ちに治験依頼者と話し合う。ＳｏＡに規定されているものを含む試験設計要件の遵守は、試験実施に不可欠であり、必要である。全てのスクリーニング評価を完了及び検討して、潜在的な患者が全ての適格基準を満たしていることを確認する。治験責任医師は、スクリーニングログを維持して、スクリーニングした全患者の詳細を記録し、適格性を確認し又はスクリーニング不合格の理由を必要に応じて記録する。患者のルーチンの臨床管理（例えば、血球数）の一部として実施され、ＩＣＦの署名前に得られた手順は、その手順が治験実施計画書に規定された基準を満たし、ＳｏＡで定義された時間枠内に実施されるならば、スクリーニング又はベースライン目的のために利用することができる。
【０１８５】
５．１．一般的な評価及び手順
５．１．１．インフォームド・コンセント
治験責任医師又は資格を有する被指名人は、試験手順を実施する前に、各患者から署名と日付が記入されたインフォームド・コンセントを入手する。スクリーニングの手順を実施する前に、患者が治験参加を遵守する意思を有することを保証するためにあらゆる努力を払う。
【０１８６】
５．１．２．治療医師
治療医師は、患者の適格性評価、治験薬投与の監督、ＡＥの記録及び治療並びに安全性評価のモニタリングを含む、患者管理全般を担当する、試験のための治験責任医師（ＰＩ）／治験分担医師である。
【０１８７】
再発時には、治療医師は、完全な神経学的検査を行い、患者の症状及び徴候が治験中の再発の基準（セクション５．２．３．２）を満たすか否かを判断する。治療医師は、患者の再発を、推奨される治験中の再発治療レジメンに従って治療する場合もある。最終的には、治験中の再発に対する治療及び治療選択肢並びに治験中の再発後のＩＳＴの変化は、治療医師の判断である。
【０１８８】
５．１．３．病歴及びＮＭＯＳＤ病歴
治験責任医師は、患者の病歴及び診断を検討し、スクリーニング来院時に以下を記録した：
・ＮＭＯＳＤ診断日及び診断に寄与する以前の磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）。患者が診断

のために満たす特定の基準を含む、ＮＭＯ診断のための国際パネル（ＩＰＮＤ）基準（セクション７．１）によって定義されるＮＭＯＳＤ診断の確認。抗ＡＱＰ４抗体陽性及びそれ以外に２０１５年ＩＰＮＤ基準を満たす患者のみが参加に適格である。

・以下を含む、スクリーニング前に起こり、過去の再発の治験実施計画書の定義（セクション５．２．３．１）を満たす再発に関する全ての入手可能な情報を記録する

○再発の回数（発症日）

○各再発の臨床像（例えば、視神経炎［ＯＮ］、横断性脊髄炎［ＴＭ］、脳幹、最後野又はその他）

○急性期及び維持段階の治療及び投与レジメン、及び

○ＥＤＳＳスコアなどの任意の障害測定値。

【０１８９】

５．１．４．ワクチン及び抗生物質による予防

終末補体アンタゴニストと同様に、ラブリズマブの使用は、髄膜炎菌感染症（髄膜炎菌（Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ））に対する患者の感受性を高める。髄膜炎菌感染症のリスクを低下させるために、治験薬開始前３年以内又は開始時、全ての患者に髄膜炎菌感染症のワクチンを接種する。

・髄膜炎菌ワクチンを受けた後２週間未満で治験薬を開始した患者は、ワクチン接種後２週間まで適切な予防的抗生物質による治療を受ける。

・患者は、補体阻害剤（例えば、エクリズマブ、ラブリズマブ）を用いたワクチン使用のために、現行の国家ワクチン接種ガイドライン又は現地慣行に従い、ワクチン接種又は再接種を行う。

・一般的な病原性髄膜炎菌血清型を予防するために、利用可能であれば、血清型Ａ、Ｃ、Ｙ、Ｗ１３５、Ｂに対するワクチンが推奨される。

・ワクチン接種は、髄膜炎菌感染を予防するのに十分ではない場合がある。抗菌薬の適切な使用については、公的なガイダンス及び現地慣行に従って考慮される。

・全ての患者を髄膜炎菌感染の初期徴候についてモニタリングし、感染が疑われる場合には直ちに評価し、必要に応じて適切な抗生物質で治療する。

【０１９０】

５．１．５．選択／除外の基準

選択基準（セクション２．１）及び除外基準（セクション２．２）は、全て、治験責任医師又は資格を有する被指名人が検討して、患者が試験参加に適格であることを保証する。治験責任医師及び治験依頼者の両方は、登録前に患者の適格性を承認しなければならない。

【０１９１】

５．１．６．治験薬投与

本セクションでは、治験薬の投与レジメンについて記載する。予定された投与来院時（図２）に、ＰＫ及び遊離Ｃ５についての投与後採血を除いて、他の全ての試験及び治療が完了した後に治験薬投与を実施する。

【０１９２】

５．１．６．１．ラブリズマブ

患者は、１日目にＩＶ注入を介したラブリズマブの体重に基づく負荷用量を受け、その後、１５日目（表３）、その後、８週間に１回（ｑ８ｗ）、体重に基づく維持用量を受ける。全治療期間は、４年間までであり、全ての患者が２年間の長期延長期間を完了するか、又はラブリズマブが承認され、且つ／若しくは利用可能になるまで（国別規制に従って）のいずれかが発生するまでである。

【０１９３】

再発が起こった時期によっては、ラブリズマブの予定された投与来院と再発評価来院及び／又はフォローアップ再発評価来院とが重複する場合もあれば、重複しない場合もある。ラブリズマブの投与来院は、再発評価期間中に予定通り継続する。

【表３】

表3. ラブリズマブの体重に基づく用量。

	体重(kg)[a]	用量(mg)
負荷用量	≧40～＜60	2400
	≧60～＜100	2700
	≧100	3000
維持用量	≧40～＜60	3000
	≧60～＜100	3300
	≧100	3600

投与レジメンは、最後に記録された試験来院時の体重に基づく。治験薬が来院前夜に準備される場合、直近の治験来院時の体重を使用しなければならない。

【０１９４】

５．１．６．２．追加用量

試験中、ＰＥ／ＰＰは、治験中の再発のために治療医師の判断で許可される（セクション３．５．１．３）。ＳｏＡ（図２）で規定した非投与来院時にＰＥ／ＰＰを投与した場合、ＰＥ／ＰＰの完了後４時間以内に追加用量を投与し、直近に投与されたラブリズマブの用量に基づいて投与する（表４）。ＳｏＡ（図２）で規定した予定された投与来院時にＰＥ／ＰＰを投与した場合、ラブリズマブの追加用量は投与しない。患者はＰＥ／ＰＰ完了から６０～１２０分後にラブリズマブの定期的な用量を受ける（セクション５．１．６．１）（治験中の再発中のＰＫ及び遊離Ｃ５サンプル収集については、セクション５．６．２を参照されたい）。

【０１９５】

追加用量を受けた後、患者は、治験実施計画書に規定された投与スケジュール（図２）に従って治験薬の注入を継続する。

【０１９６】

【表４】

表4. 治験中の再発に対するPE/PP治療後の予定外の投与来院時に投与されるラブリズマブの追加用量。

用量名	直近の予定された用量	追加用量(mg)
負荷用量	2400	1200
	2700	1500
	3000	1500
維持用量	3000	1500
	3300	1800
	3600	1800

【０１９７】
５．２．有効性評価
５．２．１．神経学的検査
完全な全身神経学的検査は、試験期間を通じて、治験責任医師であり、且つ臨床評価者として適切に訓練された治療医師、好ましくは同じ治療医師（セクション５．１．２）が、予定した来院時に実施する（図２）。
【０１９８】
完全な全身神経学的検査には、以下の系の評価が含まれる：精神状態、眼底検査、脳神経、深部腱反射、足底反応、パワー／強度、感覚、協調運動及び歩行／バランス。
【０１９９】
５．２．２．ＮＭＯ症状カード及び評価
１日目の来院時に治験薬の初回投与を受ける前に、ＮＭＯＳＤ再発の潜在的徴候及び症状と連絡先を列挙するＮＭＯ症状カードを患者に渡す。
【０２００】
試験期間を通じて、来院のたびに、試験スタッフは、患者がＮＭＯ症状カードを有することを確認する。治療医師は、再発を示す徴候又は症状について患者の検討及び評価を行う。
【０２０１】
５．２．３．再発
５．２．３．１．過去の再発
過去の再発は、最初のＮＭＯＳＤ発作を含む、スクリーニング来院前に起こった再発である。この治験実施計画書では、過去の再発とは、２４時間を超えて持続する、神経学的検査（臨床所見若しくはＭＲＩ所見又はその両方）で客観的変化が認められる神経症状の新規発現又は既存の神経症状の悪化と定義される。３０日以内に発生した事象は、１回の再発とみなす。
【０２０２】
５．２．３．２．治験中の再発
５．２．３．２．１　治験中の再発の定義
治験中の再発は、試験治療期間中に発生する急性発作である。この治験実施計画書では、「治験中の再発」とは、治療医師が確認して、２４時間を超えて持続する、神経学的検

査で客観的な変化（臨床徴候）が認められる神経症状の新規発現又は既存の神経症状の悪化と定義される（セクション５．１．２）。徴候及び症状は、ＮＭＯＳＤに起因しなければならない（即ち感染症、過剰な運動又は過度に高い周囲温度などの識別可能な原因によって引き起こされない）。ＭＲＩ又は他の画像検査で孤立性の変化が認められ、関連する臨床所見が認められない場合、治験中の再発とみなさない。

【０２０３】

５．２．３．２．２　治験中の再発の評価

治験中の再発は、試験期間を通じてモニタリングされる。治験責任医師又は資格を有する被指名人は、来院のたびに患者と共に再発の可能性がある徴候及び症状を詳細に検討する。

【０２０４】

患者には、ＮＭＯＳＤ再発の潜在的徴候及び症状について教育し、再発の可能性がある最初の徴候又は症状が現れた時点で治験実施医療機関に連絡するよう指導する。

【０２０５】

再発の可能性を示唆する徴候又は症状の通知から２４時間以内（且つ４８時間以降ではない）に患者を評価する。

【０２０６】

治験中の再発の評価には、以下が含まれる：

・臨床徴候、症状及び検査所見が治験中の再発の定義に合致するか否かを判定するための完全な神経学的検査

・ＯＳＩＳに基づく再発重症度の評価（セクション５．２．８；図８）。ＯＳＩＳ視力（ＶＡ）サブスケールスコアは、ＯＮの重症度を分類するために使用される。ＯＳＩＳ運動サブスケールスコア及び感覚サブスケールスコアは、ＴＭの重症度を分類するために使用される。

・Ｋｕｒｔｚｋｅの機能システムスコア（ＦＳＳ）に基づく神経機能システムの評価及びＥＤＳＳスコアに基づく障害レベル（セクション５．２．４）。

・ＨＡＩを用いた歩行機能評価（セクション５．２．７）。

・ＶＡ、対立視野（ＶＦ）及び色覚を含む眼科学的検査（セクション５．２．９）。

・ＭＲＩ　＋／ガドリニウム及び／又は眼球干渉断層撮影（ＯＣＴ）検査を実施して、治験責任医師が判定した再発の可能性を評価する（セクション５．２．１０）。

・ＳｏＡ（図３）に規定されている追加の試験及びフォローアップ評価

【０２０７】

５．２．３．２．３　治験中の再発に対する治療

再発が疑われる時点で、治療医師（セクション５．１．２）は、患者が治験中の再発を経験しているか否かを判断するために、完全な神経学的検査を実施した。治療医師により治験中の再発と判定された場合、再発に対する治療及び再燃後のＩＳＴの変化は、治験責任医師の判断による。

【０２０８】

治験中の再発に対する推奨される標準治療は、セクション３．５．１に提供されている。

【０２０９】

治験中の再発中のラブリズマブ追加用量の投与については、セクション５．１．６を参照されたい。

【０２１０】

５．２．３．２．４　治験中の再発のフォローアップ

再発の過程をモニタリングするための再発評価来院は、ＳｏＡに規定されたスケジュールに従って行われる（図３）。規定時点以外の追加（予定外）のフォローアップ再発評価来院は、治験責任医師又は治験分担医師の判断により行う。

【０２１１】

再発後、患者と治験責任医師／治験分担医師が治験薬の受容を継続することが適切と判

断した場合、患者は、治験を継続することができる。
【０２１２】
可能性のある再発の全ての報告及び可能性のある再発に対する行為は、患者の原資料に記録し、ｅＣＲＦに記録する。
【０２１３】
５．２．３．２．５　治験中の再発の評価
治験中の再発は、ＮＭＯＳＤに特化した専門知識を有し、治験中の再発の独立した検討を実施する医師で構成される再発評価委員会（Ｒｅｌａｐｓｅ　Ａｄｊｕｄｉｃａｔｉｏｎ　Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ）（ＲＡＣ）により独立して検討される。委員会は、過半数の投票により、報告された各治験中の再発が治験中の再発の客観的基準を満たすか否かを決定する。別の憲章には、本試験の全ての判定基準及び手順が記述されている。
【０２１４】
５．２．４　拡張障害状態スケール（ＥＤＳＳ）
１０点Ｋｕｒｔｚｋｅ　ＥＤＳＳ（セクション７．２）は、障害を定量化し、障害の変化を経時的にモニタリングするための有効なツールとして広く使用され、受け入れられている（Ｋｕｒｔｚｋｅ，Ｊ．，Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ，３３：１４４４－５２，１９８３）。ＥＤＳＳスケールの範囲は、０～１０．０で、０．５単位刻みである。
【０２１５】
５．２．４．１．拡張障害状態スケール
総ＥＤＳＳスコアは、以下に記載するように、２つの因子：歩行及びＦＳＳ（セクション５．２．４．２）によって決定される：
・４．０未満のＥＤＳＳスコアは、ＦＳＳ単独によって決定される。
・ＥＤＳＳスコアが４．０以上の人は、ある程度の歩行障害を有する可能性がある。
・４．０～９．５のＥＤＳＳスコアは、歩行能力及びＦＳＳの両方によって決定される。
【０２１６】
５．２．４．２．機能システムスコア
機能システム（ＦＳ）は、特定のタスク／機能を担うニューロンシステムのネットワークを表す。ＥＤＳＳは、以下の８つのＦＳにおける機能障害を評価するＦＳＳを用いて、患者の臨床状態に重症度スコアを割り当てる（セクション７．２）。機能システム１～７のＦＳは、臨床的に観察される障害のレベルを最もよく反映するために、０（低レベルの問題）～５又は６（高レベルの問題）のスケールでスコア付けされる。「その他」のカテゴリーは、ＮＭＯＳＤに起因する他のあらゆる神経学的所見からなり、２値であり、０はなし、１はいずれかが存在する。
【０２１７】
５．２．４．３．ＥＤＳＳ及びＦＳＳの評価者
ＥＤＳＳ及びＦＳＳは、訓練された評価者によって直接投与される。ＥＤＳＳ評価者は、完全なＫｕｒｔｚｋｅ神経学的検査を実施し、ＦＳＳ及びＥＤＳＳスコアを記録する。以下の規則が適用される：
・ＥＤＳＳ評価者は、ＰＩではなく、治験患者の管理に直接関与することはできない。可能であれば、ＥＤＳＳ評価者は医師であるべきである。医師以外のＥＤＳＳ評価者（例えば、専門看護師）を使用する場合、評価を実施する前に、評価者を治験依頼者が承認しなければならない。
・ＥＤＳＳ評価者は、他の全ての試験データ及び他の全ての患者の臨床データに対して盲検性を維持している。
・盲検化されたＥＤＳＳ評価者は、再発時を含む試験期間を通じてＥＤＳＳ評価を実施する責任を負う。可能であれば、同じ盲検化された評価者がＳｏＡに指定された来院時に各患者のＥＤＳＳを実施する。
・ＥＤＳＳ評価者は、セクション７．２に記載されるように、完全なＫｕｒｔｚｋｅ神経学的検査を実施し、機能システムスコア（ＦＳＳ）及びＥＤＳＳスコアを記録した（Ｋ

ｕｒｔｚｋｅ，１９８３）。

【０２１８】

ＥＤＳＳ評価者の資格認定に関する具体的な要件については、治験依頼者が提供する訓練資料を参照されたい。治験責任医師及びＥＤＳＳ評価者の役割及び責任については、表５を参照されたい。

【０２１９】

【表５】

表5. 治験責任医師/治療医師及びEDSS評価者の役割及び責任。

治療医師	EDSS評価者
治験実施計画書に規定された時点で: • 試験に対する患者適格性を決定する • 治験薬投与及び安全性評価を含む、試験中の全体的な患者管理	治験実施計画書に規定された時点で: • Kurtzke神経学的評価 • FSSを記録する • EDSSスコアを記録する
再発時に: • 初期患者評価 • EDSS評価者にFSS及びEDSSスコアを記録させる[a] • 完全な神経学的検査を実施する • 患者が治験中の再発を経験したか否かを決定する • OSISによって再発重症度を決定する • VA[a]、対立視野、及び色覚[a]を評価する • HAI[a]によって歩行を評価する • 患者にEQ-5D及びSF-36を完成させる • 再発を治療する	再発時に: • Kurtzke神経学的評価を実施する • FSSを記録する • EDSSスコアを記録する

EDSS =拡張障害状態スケール;EQ-5D=ヨーロッパ生活の質-5次元;FSS=機能システムスコア;HAI=ハウザー歩行指数;
OSIS=視神経脊髄障害スコア;SF-36=短形健康調査;VA=視力。
[a]は、治験責任医師又は被指名人が行うことができる。

【０２２０】

５．２．５．ＥｕｒｏＱｏＬ　５次元（ＥＱ－５Ｄ）

ヨーロッパ生活の質（ＥＱ－５Ｄ）（図５）は、ＮＭＯＳＤを含む広範囲の健康状態において使用されている、健康関連ＱｏＬを測定するための自己評価の標準化された手段である（Ｓｃｈｒａｇ，Ａ．ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｎｅｕｒｏｌ．Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ．Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ，６９：６７－７３，２０００）。ＥＱ－５Ｄは、ＥＱ－５Ｄ記述システムとＥＱ視覚的アナログスケール（ＥＱ　ＶＡＳ）の２ページからなる（図５）。ＥＱ－５Ｄは、各来院時に他の試験手順の前に行われる。

【０２２１】
５．２．５．１．ＥＱ－５Ｄ記述システム
記述システムは、移動能力、セルフケア、通常の活動、疼痛／不快感及び不安／抑うつを含む５要素のスケールである。各レベルは、その領域における問題の程度を記述するスケールで評価される。
【０２２２】
５．２．５．２．ＥＱ視覚的アナログスケール
ＥＱ－５Ｄ　ＶＡＳは、患者が健康状態を記述するために０～１００の数を選択する全体的な健康状態スケールであり、１００は「想像できる最良の健康状態」であり、０は「想像できる最悪の健康状態」である。
【０２２３】
この情報は、個々の回答者によって判断される健康転帰の定量的尺度として使用することができる。ＥｕｒｏＱｏｌグループのメンバーが以前に発表した試験では、この手段の実現可能性、信頼性及び妥当性の予備的証拠が示されている。
【０２２４】
５．２．６．短形健康調査（ＳＦ－３６）
ＳＦ－３６は、健康関連の生活の質の３６項目の自己報告である（Ｓｔｅｗａｒｔ，Ａ．Ｌ．，＆Ｗａｒｅ，Ｊ．Ｅ．，Ｊｒ．（Ｅｄｓ．）．（１９９２）．Ｍｅａｓｕｒｉｎｇ ｆｕｎｃｔｉｏｎｉｎｇ ａｎｄ ｗｅｌｌ－ｂｅｉｎｇ：Ｔｈｅ ｍｅｄｉｃａｌ ｏｕｔｃｏｍｅｓ ｓｔｕｄｙ ａｐｐｒｏａｃｈ．Ｄｕｒｈａｍ，ＮＣ：Ｄｕｋｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ．；Ｗａｒｅ，Ｊ．Ｅ．，Ｊｒ．（１９８８）．Ｈｏｗ ｔｏ ｓｃｏｒｅ ｔｈｅ ｒｅｖｉｓｅｄ ＭＯＳ ｓｈｏｒｔ－ｆｏｒｍ ｈｅａｌｔｈ ｓｃａｌｅｓ．Ｂｏｓｔｏｎ：Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｉｍｐｒｏｖｅｍｅｎｔ ｏｆ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｃａｒｅ ａｎｄ Ｈｅａｌｔｈ，Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｃｅｎｔｅｒ．）。これは、健康関連の生活の質の異なる領域を測定する８つのサブスケールを含む：身体機能、身体的問題による役割制限、身体的疼痛、一般的な健康認識、活力、社会的機能、情緒的問題による役割制限及び精神的健康。２つの要約スコアは、身体的要素の要約と精神的要素の要約である。ＳＦ－３６について単一の総合スコアは存在しない。
【０２２５】
５．２．７．ハウザー歩行指数（ＨＡＩ）
ＨＡＩは、２５フィート歩くのに必要とされる補助の時間及び程度を評価することによって移動能力を評価するために開発された評価スケールである（図７）。治療医師又は適切に訓練された被指名人は、以下に簡単に説明するように、治験実施計画書に規定された来院時にＨＡＩ試験を実施する（図３）。
・患者は、可能な限り迅速且つ安全に、印を付けた２５フィートのコースを歩くように求められる。
・検査者は、必要な補助の時間及びタイプ（例えば、つえ、歩行器、松葉づえ）を記録する。評価スケールは、歩行できない患者のためのカテゴリーも有する。
【０２２６】
患者の歩行は計時されるが、この時間は直接使用されず、しかし他の因子と併せて利用されて、１１の階調の順序スケールで患者を評価する（Ｂｅｔｈｏｕｘ，Ｆ．ａｎｄ Ｂｅｎｎｅｔｔ，Ｓ．，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｒｅ，１３：４－１４，２０１１）。この評価は、本試験の全患者について実施する。
【０２２７】
５．２．８．視神経脊髄障害スコア（ＯＳＩＳ）
ＯＳＩＳは、再発の重症度を評価するためのスコアリングシステムである（図８）。ＯＳＩＳ　ＶＡサブスケールスコアは、ＯＮの重症度を分類するために使用される。ＯＳＩＳ運動サブスケールスコア及び感覚サブスケールスコアは、ＴＭの重症度を分類するために使用される。ＯＳＩＳは、ベースライン時及び治験中の再発時、治療医師により評価さ

れる。治験中の再発のＯＳＩＳ評価に関するさらなる指示は、セクション５．２．３．２に提供されている。

【０２２８】

５．２．９．眼科学的検査

５．２．９．１．対立視野

対立ＶＦは、治療医師が評価する。この評価では、ベースラインの眼科学的状態を把握しておくことが重要であり、その結果、検査における変化を用いて以前の及び継続中のＯＮの評価を行うことができる。中心暗点は、ＯＮを経験する患者において一般的である。しかしながら、視野欠損は、広いスペクトルのパターンを示し得る（Ｋｅｌｔｎｅｒ，Ｊ．ｅｔ　ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ．，１２８：５４３－５３，１９９９）。

【０２２９】

５．２．９．２．色覚

色覚は、治療医師又は任意の適切に訓練された被指名人により、石原プレートを使用して評価される。色覚喪失は、ＯＮのマーカーであり得、従ってＮＭＯＳＤにおける重要な評価ツールである。

【０２３０】

５．２．９．３．視力

視力は、通常ＯＮの影響を受け、数時間から数日の期間にわたって進行する。ランドルトＣリングチャートは、ＶＡを評価するために使用される。

【０２３１】

ランドルトＣは、ギャップを有するリングからなり、それ故、文字Ｃと同様に見える。ギャップは、様々な位置（通常、左、右、下、上及びその間の４５°の位置）にあることができ、試験される人のタスクは、ギャップがいずれの側にあるかを決定することである。Ｃのサイズ及びそのギャップは、患者が特定のエラー率を生じるまで減少される。ギャップの最小の知覚可能な角度は、視力の尺度として採用される。

【０２３２】

治療医師又は適切に訓練された被指名人は、以下に記載されるように、治験実施計画書に規定された来院時にＶＡ試験を実施する（図３）。

・試験は、標準的な距離、典型的には６メートル又は２０フィートで行われる。

・ランドルトチャートは、典型的には、視力比距離（６メートル又は２０フィート）として記録されるため、通常のＶＡについては、２０／２０又は６／６として記録される。これは、ランドルト分数（米国）の分母又は小数（米国外）として入力されることがある。

・試験は、常に、必要に応じて、可能な限り最良の矯正（例えば、眼鏡の装着）で行われ、各眼は独立して試験される。

【０２３３】

５．２．１０　磁気共鳴画像法及び眼球干渉断層撮影

脳、頸椎及び胸椎のベースラインＭＲＩ（コントラストは任意）とＯＣＴ検査を実施する。例外は、Ａｌｅｘｉｏｎメディカルモニターによって承認された場合、（例えば、試験に利用可能な最近の病歴結果に基づいて）付与され得る。

【０２３４】

再発時には、臨床的に重要であると判断された場合、治験責任医師の判断により、脳、頸椎及び／若しくは胸椎のＭＲＩ（コントラストは任意）並びに／又はＯＣＴを実施して、再発の可能性を評価する。

【０２３５】

治験責任医師が適応と判断した場合、治験中の再発後、速やかにフォローアップ評価を実施する（セクション５．２．３）。

【０２３６】

５．３．安全性評価

全ての安全性評価の予定時点をＳｏＡ（図２及び３）に提供する。

【０２３７】

５．３．１．身体検査

完全な身体検査には、少なくとも以下の臓器／身体系の評価が含まれる：皮膚、頭部、耳、眼、鼻、咽喉、頸部、リンパ節、脈拍、胸部、心臓、腹部、四肢及び筋骨格。標的身体検査には、少なくとも、治験責任医師の判断及び患者の症状に基づく身体系に関連する検査が含まれる。

【０２３８】

治験責任医師は、過去の重篤な疾患に関連する臨床徴候に特に注意を払う。一貫性を保つために、各試験来院時に資格を有する同じ試験スタッフが身体検査を実施するように全ての努力を払う。治験責任医師の判断により、試験中に医学的に示されるように追加の身体検査を実施することができる。

【０２３９】

５．３．２．身長及び重量

体重は、ポンド又はキログラムで測定される。身長は、インチ又はセンチメートルで測定される。

【０２４０】

５．３．３．バイタルサイン

口腔温（℃又は°Ｆ）、脈拍数、呼吸数（ＲＲ）、収縮期及び拡張期血圧（ＢＰ）（ｍｍ　Ｈｇ）を評価する。血圧及び脈拍の測定値は、完全に自動化された装置を用いて評価される。手動技術は、自動化された装置が利用できない場合にのみ使用される。血圧及び脈拍の測定に先立って、気を散らすことなく（例えば、テレビ、携帯電話）静かな環境で患者を少なくとも５分間休ませる。理想的には、各患者に対して同じ群が測定のために使用される。

【０２４１】

５．３．４．心電図

単一の１２誘導心電図は、心拍数とＰＲ、ＱＲＳ、ＱＴ及びＱＴｃ間隔の測定値とを得るためにＥＣＧ装置を用いて、ＳｏＡ（図２及び図３）の治験実施計画書に規定された来院時に実施する。患者は、ＥＣＧ収集の約５～１０分前から仰臥位になり、ＥＣＧ収集中は仰臥位のままであるが覚醒状態にある。治験責任医師又は資格を有する被指名人は、心電図が正常範囲内にあるか否かを評価し、結果の臨床的意義を判定するため、心電図を検討する責任を負う。これらの評価は、原資料及びｅＣＲＦに記録される。

【０２４２】

５．３．５．患者安全カード

治験薬の初回投与前には、常に携帯するために患者安全カードを試験患者に渡す。このカードは、感染症、特に髄膜炎菌感染症のリスクに対する患者の認識を高め、試験期間中に試験患者が経験する感染症の潜在的な徴候又は症状の迅速な認識及び開示を促進し、感染症の徴候又は症状を経験している場合にどのような措置を講じなければならないかを患者に知らせるために提供される。

【０２４３】

試験中の各来院において、試験スタッフは、患者が患者安全カードを持っていることを確実にする。

【０２４４】

５．３．６．事前及び同時医学的検討

治験責任医師又は資格を有する被指名人が、試験開始前及び各来院時に患者が服用している各薬剤を検討することが重要である。

【０２４５】

５．３．６．１．前治療薬

スクリーニング開始前３０日以内又はラブリズマブの初回投与前のスクリーニング期間中に患者が服用し又は受けた前治療薬及び／又はワクチン（ビタミン、ハーブ製剤、除外

基準セクション２．２で考察したものを含む）、並びに手技（手術／生検又は理学療法などの治療的介入）、並びに過去３年以内に投与された髄膜炎菌ワクチンを、患者のｅＣＲＦに記録する。さらに、ラブリズマブの初回投与前に、ＮＭＯＳＤの再発予防又は急性期治療にこれまで使用した全ての薬剤又は治療法（ステロイドを含む）を収集する。

【０２４６】

５．３．６．２．併用薬

試験中、併用薬及び非薬物療法（セクション６．５）の使用を評価する。各来院時、最終来院以降の新たな薬剤若しくは非薬物療法又は併用薬及び非薬物療法への変更について患者に質問する。併用薬及び非薬物療法は、原資料及び患者のｅＣＲＦに記録する。

【０２４７】

５．３．７．臨床安全性研究所評価（Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｓａｆｅｔｙ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔｓ）

治験責任医師は研究所報告書を検討し、この検討内容を文書化し、試験期間中に生じた臨床的に重要な変化をＣＲＦのＡＥセクションに記録する。研究所報告書は、原資料と共に提出される。臨床的に有意な異常な研究所所見は、治験責任医師が患者の状態について予測されるよりも重度であると判断した場合を除き、基礎疾患と関連のないものを指す。

【０２４８】

試験参加中又は治験薬最終投与後８週間以内に臨床的に有意な異常と考えられる値を有する全ての臨床検査を、値が正常若しくはベースラインに回復するか、又は治験責任医師若しくはメディカルモニターによりもはや臨床的に重要ではないと判断されるまで繰り返す。治験責任医師が妥当と判断した期間内にそのような値が正常／ベースラインに回復しない場合、病因を特定し、治験依頼者に知らせる。付録２に定義されているように、治験実施計画書が要求する全ての研究所評価は、研究所マニュアル及びＳｏＡに従って実施される。施設の地元の研究所で実施された、治験実施計画書に規定されていない研究所評価による研究所値が、患者管理の変更を必要とした場合又は治験責任医師により臨床的に重要と判断された場合（又は例えばＡＥ又は用量変更など）、その結果をＣＲＦに記録する。

【０２４９】

５．３．８．自殺念慮及び行動リスクのモニタリング

治験薬は神経学的適応症で評価されているため、治験薬の投与を受けている患者を適切にモニタリングし、特に治験薬過程の開始時と終了時又は用量変更時間に、自殺念慮若しくは行動又は他の異常な行動の変化について綿密に観察する。

【０２５０】

自殺念慮及び行動のベースライン評価並びに介入により出現した自殺念慮及び行動は、コロンビア自殺重症度評価スケール（Ｃ－ＳＳＲＳ）を用いて本試験中にモニタリングする。

【０２５１】

試験中に実施されるＣ－ＳＳＲＳ評価には、ベースライン時のＣ－ＳＳＲＳ（図１０）と最終来院以降のＣ－ＳＳＲＳ（図１１）の２種類がある。Ｃ－ＳＳＲＳは、自殺念慮又は行動を経験している患者が適切に認識され、十分に管理され又はさらなる評価のために紹介されていることを保証するために、ＳｏＡに指定された来院時に治療医師又は適切に訓練された被指名人が実施する。必要に応じて、追加のＣ－ＳＳＲＳ評価が許可される。

【０２５２】

５．４．有害事象及び重篤な有害事象

有害事象は、患者（又は適切な場合、介護者、代理人若しくは患者の代諾者）によって治験責任医師に報告される。

【０２５３】

治験責任医師及び資格を有する被指名人は、ＡＥ又はＳＡＥの定義を満たす事象を検出、記述及び記録する責任を負い、また重篤な、治験薬若しくは試験手順との関連性があると考えられるか、又は患者に治験薬の中止を促すＡＥのフォローアップの責任を負う（セ

クション４を参照されたい）。
【０２５４】
本治験では、ＳＡＥ基準を満たさない再発に関する情報を、再発評価来院の一部として原資料及びｅＣＲＦに記録し、ＡＥとして報告しない。
【０２５５】
５．４．１．有害事象及び重篤な有害事象情報を収集するための期間及び頻度
全てのＡＥ及びＳＡＥは、ＩＣＦの署名から、ＳｏＡに指定された時点での最終来院まで収集される（図２及び３）。
【０２５６】
全てのＳＡＥを記録し、直ちに治験依頼者又は被指名人に報告し、図２及び３に示すように、いかなる状況下でもこれが２４時間を超えることはない。治験責任医師は、ＳＡＥの最新データを、知り得てから２４時間以内に治験依頼者に提出する。
【０２５７】
治験責任医師は、試験参加の終了後にＡＥ又はＳＡＥを積極的に求める義務はない。しかしながら、治験責任医師は、対象が試験を中止した後、死亡を含むＳＡＥが発現し、治験薬又は試験参加と合理的に関連があると判断した場合、速やかに治験依頼者に通知する。
【０２５８】
５．４．２．ＡＥ及びＳＡＥの検出方法
ＡＥ及び／又はＳＡＥを検出する際に、バイアスを生じさせないよう注意する。患者のオープンエンドで先導的ではない口頭質問は、ＡＥの発生について質問するための好ましい方法である。
【０２５９】
５．４．３．ＡＥ及びＳＡＥのフォローアップ
初回のＡＥ／ＳＡＥ報告後、治験責任医師は、その後の来院／接触時に各患者を積極的にフォローアップすることが求められる。全てのＳＡＥ及び特に注目すべきＡＥ（ＡＥＳＩ；セクション５．４．６で定義）については、回復、安定化、他の理由による事象の説明又は患者のフォローアップ不能（セクション４．３で定義）が認められるまでフォローアップを行う。治験実施計画書に規定された安全性フォローアップ手順を実施するため、あらゆる努力が払われる。
【０２６０】
５．４．４．ＳＡＥの規制報告要件
治験責任医師がＳＡＥを治験依頼者に速やかに通知することは、患者の安全性及び臨床調査下での治験薬の安全性に関する法的義務及び倫理的責任を満たすために不可欠である。
【０２６１】
治験依頼者は、臨床調査下での治験薬の安全性について、各国の規制当局及び他の規制当局の双方に通知する法的責任を有する。治験依頼者は、規制当局、治験審査委員会（ＩＲＢ）／独立倫理委員会（ＩＥＣ）及び治験責任医師への安全性報告に関する各国固有の規制要件を遵守する。
【０２６２】
予測できない重篤な副作用（ＳＵＳＡＲ）が疑われる場合、各国の規制要件及び治験依頼者の方針に従って報告し、必要に応じて治験責任医師に転送する。
【０２６３】
治験依頼者からＳＡＥ又は他の特定の安全性情報（例えば、ＳＡＥの要約又は一覧表）を記載した治験責任医師の安全性報告書を受領した治験責任医師は、検討した後、治験薬概要書と共に提出し、現地の要件に従って適切であればＩＲＢ／ＩＥＣに通知する。
【０２６４】
５．４．５．妊娠
妊娠検査は、ＳｏＡ（図２及び図３）の治験実施計画書で規定された時点で、全ＷＯＣ

ＢＰに対して実施する。妊娠検査（尿又は血清）は、治験責任医師の判断により試験中のいずれかの時点で実施することもできる。

【０２６５】

治験薬投与前のＷＯＣＢＰには、妊娠検査が陰性であることが必要である。以下の規則が適用される：

・女性患者及び適応があれば男性患者の女性パートナーの全妊娠の詳細を、治験薬開始後及び妊娠終了まで収集する。

・妊娠が報告された場合、治験責任医師は、妊娠を知ってから２４時間以内に治験依頼者に通知する。

・妊娠の異常な転帰（例えば、自然流産、胎児死亡、死産、先天異常、子宮外妊娠）は、ＳＡＥとみなす。妊娠のみでは、ＡＥとはみなされない。

【０２６６】

患者が妊娠した場合、治験薬を直ちに中止し、治験依頼者に通知する。各妊娠は、満期まで追跡され、治験依頼者は転帰に関して通知される。

【０２６７】

５．４．６．特に注目すべき有害事象

髄膜炎菌感染症は、特に注目すべき有害事象（ＡＥＳＩ）として収集される。

【０２６８】

５．５．過量投与の治療

本試験では、治験実施計画書で規定された用量を超える治験薬の投与は、過量投与とみなす。

【０２６９】

臨床検査値異常及び臨床症状との関連が認められない偶発的な過量投与は、ＡＥとはみなされない。過量投与は、ＡＥの有無にかかわらず、治験責任医師が２４時間以内に治験依頼者に報告する。

【０２７０】

治験依頼者は、過量投与に対する特定の治療を推奨しない。

【０２７１】

過量投与の場合、治験責任医師は、

・直ちにメディカルモニターに連絡する。

・ＡＥ／ＳＡＥについて患者を綿密にモニタリングする。

・メディカルモニターの要請があれば、ＰＫ解析用の血漿サンプルを採取する（ケースバイケースで判定）。

・過剰投与の量及び過量投与の時期をＣＲＦに記録する。

【０２７２】

投与中断の判断は、患者の臨床評価に基づき、治験責任医師がメディカルモニターと協議の上、行う。

【０２７３】

５．６．薬物動態及び薬力学

血清中薬物濃度の測定用及びＰＤ評価用の血液サンプルは、ＳｏＡ（図２及び図３）に規定された時点で治験薬投与前後に収集する。ＰＫ及びＰＤ評価のための脳脊髄液（ＣＳＦ）サンプルは、治験実施計画書に規定された時点で任意であり（図２及び３）、ＣＳＦ収集に同意した患者からのみ得る。生物学的サンプルの収集及び取扱いについての指示は、治験依頼者により提供される。各サンプルの実際の日付及び時刻（２４時間の時計時刻）は、ｅＣＲＦ及び中央検査依頼書に記録される。血液量要件を含む、サンプル収集に関する追加情報は、研究所マニュアルに提供されている。

【０２７４】

５．６．１　試験期間中のサンプル収集

ベースライン（Ｂ）及びトラフ（Ｔ）のＰＫ及びＰＤの血液サンプルは、ＳｏＡ（セクション１．３）に規定された来院時に治験薬を投与する前９０分以内に、投与前に収集す

る。投与前の血液サンプルは、用量の投与前に、用量注入のために作成された静脈アクセスを介して採取することができる。投与後（Ｐ）のＰＫ及びＰＤの血液サンプルは、投与後、治験薬注入完了後１２０分以内に収集する。投与後の血液サンプルは、患者の反対側の非注入腕から採取する。非投与来院時の血液サンプルは、任意の時間に収集することができる。予定外の来院があった場合、可能な限り速やかにＰＫ及びＰＤ用血液サンプルを収集する。

【０２７５】

５．６．２　試験期間中のサンプル収集

ＰＫ及びＰＤ解析用の血液サンプルは、予定された再発評価来院中の任意の時点で収集する。しかしながら、再発に伴う血液サンプル収集スケジュールがＳｏＡ（図２及び図３）に規定された定期的なサンプル収集と一致する場合、試験中の定期的なＰＫ及びＰＤサンプル収集の指示（セクション５．６．１）に従わなければならない。

【０２７６】

治験中の再発中、患者が再発評価来院時にＰＥ／ＰＰ及びラブリズマブの追加投与を受けた場合、ＰＫ及びＰＤ用の３回の血液サンプルを以下の間隔で収集する：

１．ＰＥ／ＰＰの約５～９０分前

２．ＰＥ／ＰＰ後且つ治験薬注入前

３．治験薬注入の完了から少なくとも６０分後

【０２７７】

患者が再発評価来院以外のいずれかの来院時にＰＥ／ＰＰを受けた場合、ＰＥ／ＰＰの各セッションの直前及び直後にＰＫ及びＰＤ用の血液サンプルを収集する。投与後のサンプル（例えば、追加治験薬注入の完了の１時間後）も収集される。

【０２７８】

５．７．遺伝学

本試験では、事前に規定した遺伝子解析は存在しない。

【０２７９】

５．８．バイオマーカー研究

５．８．１．探索的バイオマーカー研究

バイオマーカー研究用の血液サンプルは、ＳｏＡ（図２及び３）に規定された時点で全患者から収集する。ＣＳＦサンプルは、バイオマーカー研究用の任意のサンプルであり、ＣＳＦサンプル収集に同意した患者からのみ収集すべきである。バイオマーカーは、測定され、以下の評価を含むが、これらに限定されない：

・再発評価期間中を含む、治験実施計画書に規定された時点（セクション１．３　ＳｏＡ）におけるＡＱＰ４－Ａｂ（詳細は、セクション５．２．３．２を参照されたい）。

・補体生成物

・インターロイキン６（ＩＬ－６）などの神経炎症のマーカー

・ニューロフィラメント軽鎖（ＮｆＬ）などの神経損傷のマーカー

【０２８０】

５．８．２．将来のバイオマーカー研究

ＤＮＡ及びＲＮＡサンプルの収集は、任意である。ＤＮＡ及びＲＮＡの血液サンプルは、それに同意した患者からのみ収集しなければならない。これらのサンプルに関する将来のＤＮＡ及びＲＮＡ検査には、特定の候補遺伝子／全ゲノム解析が含まれるが、これらに限定されない。

【０２８１】

薬物動態、薬力学、免疫原性及びバイオマーカー検査の残余サンプルは、将来のバイオマーカー研究のために保管する。ＮＭＯＳＤの活動性／進行又はラブリズマブに対する治療応答に役割を果たすと考えられるバイオマーカー変異について解析を実施することがある。これらのサンプルは、治験薬標的、疾患過程、疾患状態に関連する経路及び／又は治験薬の作用機序に関連する方法、アッセイ、予後及び／又はコンパニオン診断を開発するためにも使用され得る。

【０２８２】
サンプルは、さらなる解析を可能にするために、治験依頼者によって選択された施設での試験のための最後の患者の最終来院後、地域の規則に従って最大期間保管され得る。
【０２８３】
５．９．免疫原性評価
ラブリズマブに対する抗薬物抗体（ＡＤＡ）は、ＳｏＡ（図２及び図３）に従って全患者から投与前（治験薬の注入開始前５～９０分以内）に収集した血清サンプルで評価する。
【０２８４】
さらに、治験薬を中止した患者又は試験を離脱した患者からも、最終来院時に血清サンプルを収集するべきである。
【０２８５】
ラブリズマブに結合する抗体について血清サンプルをスクリーニングし、陽性が確認されたサンプルの力価を報告する。ラブリズマブに対する抗体の安定性を検証するため及び／又はラブリズマブの免疫原性をさらに特徴付けるために、他の解析を実施し得る。
【０２８６】
ラブリズマブに対する抗体の検出及び特徴付けは、検証されたアッセイ方法を用いて、治験依頼者の監督によって又は監督下で実施する。必要と考えられる場合、サンプルをさらに特徴付けて、力価及び中和抗体の存在を決定し得る。ラブリズマブに対する免疫応答をさらに解析できるように、治験依頼者が選択した施設において、試験のための最後の患者の最終来院後、地域の規制に従い、サンプルを最長期間保管し得る。
【０２８７】
５．１０．医療資源利用及び健康経済学
医療資源利用及び医療経済学的データは、医療上の遭遇に関連して、治験責任医師及び治験実施医療機関の職員が試験を通して全ての患者についてＣＲＦに収集する。治験実施計画書に定められた手順、試験及び遭遇は、除外する。
【０２８８】
収集されたデータは、探索的経済解析を実施するために使用することができ、以下を含む：
・手術件数及び他の選択された治療（入院患者及び外来患者）
・入院期間
・診断及び治療の検査及び手順の数及びタイプ
【０２８９】
６．統計的考察
６．１．統計的仮説
最初の評価された治験中の再発までの期間は、ログランク検定を用いて評価し、帰無仮説は、ラブリズマブ投与群とプラセボ投与群の生存曲線に差がないこととする。代替仮説は、２つの生存曲線間に差があり、ラブリズマブがプラセボよりも優れているというものであろう。
【０２９０】
評価されたＡＲＲに９５％信頼区間（ＣＩ）を提示して、ラブリズマブで治療された患者の評価されたＡＲＲ率の推定値を提供する。評価されたＡＲＲの正式な仮説検定は実施しないが、ラブリズマブで治療された患者は低いＡＲＲを有し、９５％　ＣＩの上限は、０．２５再発／患者・年を超えないと予想される。
【０２９１】
ＨＡＩについては、帰無仮説は、より良好な成績のオッズは、ラブリズマブ群とプラセボ群間で同じであるというものになる。代替仮説は、治療群間でより良好な治療成績のオッズに差があり、ラブリズマブは、より良好な臨床成績のオッズがより高いというものになる。
【０２９２】

ＥＱ－５Ｄ指数及びＥＱ－５Ｄ　ＶＡＳについては、帰無仮説は、ラブリズマブ群とプラセボ群の分布に差がないことになる。代替仮説は、治療群の分布に差があり、ラブリズマブがプラセボより優れていることになる。

【０２９３】

ＥＤＳＳについては、帰無仮説は、より不良な成績のオッズは、ラブリズマブ群とプラセボ群間で同じであるというものになる。代替仮説は、治療群間でより不良な治療成績のオッズに差があり、より不良な治療成績のオッズは、プラセボ群の方が高いというものになる。

【０２９４】

６．２．サンプルサイズ決定

本試験は、ＮＭＯＳＤ患者においてラブリズマブを評価するための非盲検、外部プラセボ対照試験であり、最初の評価された治験中の再発までの時間を一次エンドポイントとする。ＮＣＴ０１８９２３４５試験におけるプラセボ治療群は、外部対照としての役割を果たす。

【０２９５】

一次エンドポイントである最初の再発までの時間を用いた本試験のサンプルサイズ及び検出力計算の前提は、以下のとおりである：

・ラブリズマブとプラセボの比較のためのログランク検定
・プラセボ治療群における４７患者
・検出力９０％
・両側５％の有意水準
・ドロップアウト率２～１０％
・１２ヵ月時点でのラブリズマブ群の無再発率９２％
・１２ヵ月時点でのプラセボ群の無再燃率６３％

【０２９６】

これらの仮定により、ラブリズマブ治療群の最大サンプルサイズ約５５患者は、最初に陽性と評価された再発までの時間における治療差を検出する少なくとも９０％の検出力を提供する。

【０２９７】

６．３．解析のための集団

解析の目的のために、以下の集団を表６に示すように定義する。

【表６】

表6. 解析のための集団。

集団	説明
完全解析セット(FAS)	治験薬を少なくとも1用量受ける全患者。
安全性セット	治験薬を少なくとも1用量受ける全患者。
治験実施計画書に適合した対象集団(PPS)	PPSはFASのサブセットであり、大幅な実施計画書逸脱を有する患者を除外する。PP集団は、 • 有効性に潜在的に影響を与える可能性がある大幅な実施計画書逸脱又は重要な選択/除外基準逸脱を有さない、 • 患者が治療期間にある間、必要な治療用量の少なくとも80%を服用した患者 である全患者を含む。 さらなる詳細は、統計解析計画書(SAP)に提供される。
薬物動態解析セット(PKS)	治験薬の少なくとも1用量を受け、評価可能な薬物動態データを有する全患者

【０２９８】

６．４．統計解析

一次解析は、全患者が一次治療期間を完了したときに実施する。この解析には、規制当局への提出を目的とした全ての有効性、安全性、ＰＫ／ＰＤ試験データが含まれ、一次治療期間の最終解析となる。一次解析をサポートするＳＡＰは、治験実施計画書が最終的なものとなった直後に開発され、最終的なものとなる。必要に応じて、長期延長期間の完了前に最終ＳＡＰを開発して、追加の長期有効性及び安全性解析を記述する。本セクションは、有効性の一次エンドポイント、二次エンドポイントの計画された統計解析及び安全性解析の概要である。

【０２９９】

要約統計量は、治療群毎及び該当する場合には来院毎に計算及び表示される。連続変数の記述統計には、最小限に患者数、平均、標準偏差、最小値、中央値及び最大値が含まれる。カテゴリー変数については、頻度及び百分率が提示される。グラフィック表示は、必要に応じて提供される。全ての統計解析は、特に断らない限り、５％の両側タイプＩエラーに基づいて行われる。欠落したデータは、帰属されない。

【０３００】

解析は、ＳＡＳ（登録商標）ソフトウエアバージョン９．４以降を使用して行う。

【０３０１】

６．４．１．有効性解析

ラブリズマブ群と外部プラセボ対照とのベースライン特性の潜在的な差を説明するため、有効性解析には、必要に応じて共変量調整方法論を含める。詳細は、ＳＡＰに提供される。

【０３０２】

６．４．１．１．一次エンドポイント

有効性の一次エンドポイントは、最初に治験中の再発と評価されるまでの期間である。一次エンドポイントである最初に評価された治験中の再発までの期間について、ラブリズマブ治療群とプラセボ群との間に統計学的な有意差（例えば、ｐ値＜０．０５）が認めら

れた場合、その治験は、その一次有効性目的を満たしたとみなされる。一次エンドポイントに対する治療群の比較には、ログランク検定を用いる。ハザード比及びリスク低減は、Ｃｏｘ比例ハザードモデルから要約される。信頼区間（９５％）は、補完的な両対数変換に基づいて、様々な時点（例えば、２６週目、５０週目）で無再発である患者の推定割合について提示する。両治療群のＫａｐｌａｎ－Ｍｅｉｅｒ曲線を作成する。

【０３０３】

一次エンドポイントの感度解析は、ＳＡＰに記載される。

【０３０４】

６．４．１．２．二次エンドポイント

６．４．１．２．１．評価された治験中のＡＲＲ

評価された治験中のＡＲＲを提示し、これは、ラブリズマブ治療群の推定値と、試験期間中の時間の対数をオフセット変数とし、過去のＡＲＲをモデルの共変量とするポアソン回帰モデルからの９５％　ＣＩとを記述的に示す。このエンドポイントは、９５％　ＣＩの上限が１年あたり≦０．２５回の再発であれば、統計的に有意であると考えられる。

【０３０５】

６．４．１．２．２．ＥｕｒｏＱｏＬ　５次元（ＥＱ－５Ｄ）指数スコア及びＥＱ－５ＤＶＡＳ

ＥＱ－５Ｄ指数スコアのベースラインから再発後６週間／一次治療期間終了時点までの変化（即ちプラセボ群について、再発した患者について再発後６週間又は再発しなかった患者について試験のＮＣＴ０１８９２３４５試験終了（ＥＯＳ）；ラブリズマブ群について、再発した患者について最初に観察された再発後６週間、再発しなかった患者について一次治療期間終了時のＥＱ－５Ｄ指数スコア）を、ベースラインＥＱ－５Ｄ指標スコアで調整したノンパラメトリック共分散分析（ＡＮＣＯＶＡ）を用いて解析する。ベースラインとは、治療群にかかわらず、全ての患者について治療前の最後の利用可能な評価と定義される。

【０３０６】

ＥＱ－５Ｄ　ＶＡＳにおけるベースラインから再発後６週間／ＥＯＰＴ期間時点までの変化を、ベースラインＥＱ－５Ｄ　ＶＡＳについて調整したノンパラメトリックＡＮＣＯＶＡを用いて、ＥＱ－５Ｄ指数スコアの変化について記載したように分析する。

【０３０７】

６．４．１．２．３．拡張障害状態スケール（ＥＤＳＳ）

ＥＤＳＳスコアのベースラインから再発後６週間／ＥＯＰＴ期間解析時点までの変化を、ＥＱ－５Ｄエンドポイントについて記載したように計算する。ＥＤＳＳについては、このベースラインからの変化は、臨床的に重要な悪化（悪化なし、臨床的悪化）に分類する。このエンドポイントは、治療群及びベースラインのＥＤＳＳを共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて解析する。詳細は、ＳＡＰに提供される。

【０３０８】

６．４．１．２．４．ハウザー歩行指数（ＨＡＩ）

ＨＡＩスコアのベースラインから再発後６週間／ＥＯＰＴ期間分析時点までの変化を、ＥＱ－５Ｄエンドポイントについて記載したように計算する。ＨＡＩについては、このベースラインからの変化は、臨床的に重要な変化（臨床的改善、安定、臨床的悪化）に分類する。この３段階のエンドポイントは、治療群及びベースラインのＨＡＩを共変量として含む比例オッズモデルを用いて解析する。詳細は、ＳＡＰに提供する。

【０３０９】

６．４．１．２．５．多重比較の説明

一次エンドポイント及び二次エンドポイントの解析のためのＩ型エラーを制御するために、クローズドテスト手順が適用される。一次エンドポイントがラブリズマブを支持する統計学的に有意である場合、二次エンドポイントは、以下の順位に従って評価する：

１．評価された治験中のＡＲＲ

２．ＨＡＩで測定した歩行機能のベースラインからの臨床的に重要な変化

３．ＥＱ－５Ｄ指数スコアのベースラインからの変化
４．ＥＱ－５Ｄ　ＶＡＳスコアのベースラインからの変化
５．ＥＤＳＳスコアのベースラインからの臨床的に重要な悪化

【０３１０】

仮説検定は、評価された治験中のＡＲＲの最高ランク（＃１）からＥＤＳＳスコアの最低ランク（＃５）に進み、エンドポイントで統計的有意性が得られない場合（ｐ≧０．０５又はＡＲＲの上限ＣＩが＞０．２５）、下位ランクのエンドポイントは、統計的に有意ではないと考えられる。信頼区間及びｐ値は、クローズドテスト手順の結果にかかわらず、記述目的のために全ての二次有効性エンドポイントについて提示する。

【０３１１】

６．４．１．３．三次／探索的エンドポイント

三次及び探索的エンドポイントの要約及び解析は、ＳＡＰに記載される。

【０３１２】

６．４．２．安全性解析

安全性セットを使用して、全ての安全性データを要約する。

【０３１３】

６．４．２．１．有害事象の解析

ＡＥの解析及び報告は、ラブリズマブの初回投与時又は初回投与後に発現したＡＥと定義される、治療下で発現した有害事象（ＴＥＡＥ）に基づく。ＴＥＡＥの発生率は、器官別大分類（ＳＯＣ）及び基本語により要約され、さらに重症度、治験薬との関連性、治験薬中止に至ったＴＥＡＥ及び死亡に至ったＴＥＡＥを要約する。ＴＥＳＡＥの要約もＳＯＣ及び基本語別により要約され、治験薬との関連性を示す要約を追加する。これらの要約は、治療群（ラブリズマブ、プラセボ）により提示する。

【０３１４】

６．４．２．２．臨床検査パラメーター、バイタルサイン測定値及び心電図パラメーターの解析

検査測定値及びそれらの来院時のベースラインからの変化及び該当する場合、ベースラインからのシフトを要約する。ＥＣＧ解釈心拍数、ＰＲ、ＱＲＳ、ＱＴ及びＱＴｃを含むＥＣＧを要約し、バイタルサインも要約する。

【０３１５】

６．４．２．３．他の安全性解析

Ｃ－ＳＳＲＳの各カテゴリーにおける患者の数及び百分率並びにベースラインからのシフトを提示する。

【０３１６】

６．４．３．人口統計学及びベースライン特性

安全性セットを使用して、患者の人口統計学及びベースライン特性を治療群毎に要約する。要約統計を提示する。正式な仮説検定は実施しない。

【０３１７】

６．４．４．患者の内訳

スクリーニングした患者数、治療した患者数、試験を完了した患者数、試験を中止した患者数、中止理由及び各解析セットに含まれた患者数を要約する。主な治験実施計画書からの逸脱は、予め定められた逸脱カテゴリーによって要約される。

【０３１８】

６．４．５．既往歴及び手術歴及び視神経脊髄炎スペクトラム障害歴

既往歴及び手術歴は、Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ　ｆｏｒ　Ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ（ＭｅｄＤＲＡ）Ａｃｔｉｖｉｔｉｅｓ，Ｖｅｒｓｉｏｎ　２１．０又はそれ以降、ＳＯＣ及びＰＴにより要約する。ＮＭＯＳＤ歴についても要約する。

【０３１９】

６．４．６．前治療薬及び併用薬

治験薬の初回投与前に服用した薬剤を前治療薬とみなし、治験薬の初回投与時又は後に

服用した薬剤を併用薬とみなす。再発予防及び急性再発治療のためのＩＳＴを含め、安全性解析セットの全患者について、前治療薬及び併用薬を要約する。薬剤は、世界保健機関薬物辞書（Ｗｏｒｌｄ Ｈｅａｌｔｈ Ｏｒｇａｎｉｚａｔｉｏｎ Ｄｒｕｇ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ）（ＷＨＯＤｒｕｇ；解析時に入手可能な最新バージョン）を使用してコード化される。

【０３２０】

６．４．７．薬物動態、薬力学及び抗薬物抗体の解析

ラブリズマブを少なくとも１用量受け、ＰＫデータが評価可能な全患者の個々の血清濃度データを使用して、ラブリズマブのＰＫパラメーターを導出する。

【０３２１】

平均血清濃度－時間プロファイルのグラフを構築する。個々の患者の血清濃度－時間プロファイルのグラフを提供することもできる。実際の用量投与及びサンプル採取時間を全ての計算に使用する。各サンプル採取時の血清濃度データについて、適宜、記述統計量を計算する。集団－ＰＫの評価は、この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考慮し得る。

【０３２２】

薬力学的解析は、ラブリズマブを少なくとも１用量受け、評価可能なＰＤデータを有する全ての患者について実施する。

【０３２３】

各サンプリング時点（セクション１．３）における全てのラブリズマブＰＤエンドポイントについて記述統計を提示する。ラブリズマブのＰＤ効果は、適宜、遊離Ｃ５血清濃度の絶対値並びにベースラインからの経時的な変化及び変化率を評価することにより評価する。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探索することができる。

【０３２４】

免疫原性の評価のために、確認された陽性ＡＤＡの存在を要約する。さらに、陽性ＡＤＡの確認後、サンプルをＡＤＡ力価及び中和抗体の存在について評価する。

【０３２５】

６．５．中間解析

一次解析は、全患者が一次治療期間を完了したときに実施する。この解析には、規制当局への提出を目的とした全ての有効性、安全性、ＰＫ／ＰＤ試験データが含まれ、一次治療期間の最終解析となる。この解析は、中間解析とはみなされない。長期延長中に収集されたデータを含む中間解析は、提出要件をサポートするために実施することができる。

【０３２６】

６．６．データモニタリング委員会（ＤＭＣ）

この試験には、ＤＭＣは、含まれない。

【０３２７】

７．文書化及び運用上の考慮事項のサポート

７．１．付録１：視神経脊髄炎スペクトラム障害の診断基準

ＡＱＰ４－ＩｇＧを用いたＮＭＯＳＤのＮＭＯ診断基準に関する国際パネル（Ｗｉｎｇｅｒｃｈｕｋ，Ｄ．ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ，８５：１７７－８９，２０１５）－この試験では、ＮＭＯＳＤの診断のために、以下の３つの基準全てを満たさなければならない：

１．少なくとも１つの中心的な臨床的特徴：

○視神経炎

○急性脊髄炎

○最後野症候群：説明のつかないしゃっくり又は吐き気と嘔吐のエピソード

○急性脳幹症候群

○ＮＭＯＳＤに典型的な間脳ＭＲＩ病変を伴う症候性ナルコレプシー又は急性間脳臨床症候群

○ＭＲＩで視覚化されるＮＭＯＳＤに典型的な脳病変を伴う症候性脳症候群
２．利用可能な最良の検出方法（この試験で必要とされる細胞ベースのアッセイ）を用いた抗ＡＱＰ４　Ａｂ陽性試験
３．代替診断の除外
【０３２８】
７．２．付録２：拡張障害状態スケール（ＥＤＳＳ）
Ｋｕｒｔｚｋｅ　ＥＤＳＳは、多発性硬化症（ＭＳ）における障害を定量化する方法である。ＥＤＳＳは、ＭＳで使用されていた以前の障害状態スケールを置き換えた。ＥＤＳＳは、８つの機能システム（ＦＳ）の障害を定量化し、神経科医がこれらのそれぞれに機能システムスコア（ＦＳＳ）を割り当てることを可能にする。ＦＳは、
・錐体
・小脳
・脳幹
・感覚
・腸及び膀胱
・視覚
・大脳
・その他
である。
【０３２９】
図４に示すように、ＥＤＳＳステップ１．０～４．５は、完全に歩行可能なＭＳ患者を指し、ＥＤＳＳステップ５．０～９．５は、歩行障害によって定義される。

【表７－１】

表7. 略語。

略語	定義
Ab	抗体
ADA	抗薬物抗体
AE	有害事象
AESI	特に注目すべき有害事象
aHUS	異型溶血性尿毒症症候群
ANCOVA	共分散分析
AQP4	アクアポリン-4
ARR	年間再発率
AZA	アザチオプリン
B	ベースライン(サンプル)
BP	血圧
C5	補体成分5
CFR	連邦規則集
CI	信頼区間
CIOMS	医科学国際組織委員会
CNS	中枢神経系
CRF	症例報告書
CSF	脳脊髄液
C-SSRS	コロンビア自殺重症度評価スケール
CTCAE	有害事象の共通用語基準
D	日
DMC	データモニタリング委員会
ECG	心電図
eCRF	電子症例報告書
ED	早期中止
EDC	電子データキャプチャ
EDSS	拡張障害状態スケール
EOPT	一次治療の終了
EOS	試験の終了
EOT	治療の終了
EQ-5D	ヨーロッパ生活の質・健康5項目質問票
EQ VAS	ヨーロッパ生活の質・視覚的アナログスケール
EuroQoL	EuroQoLヨーロッパ生活の質

【表７－２】

略語	定義
FAS	最大の解析対象集団
FDA	食品医薬品局
FS	機能システム
FSS	機能システムスコア
FU	フォローアップ
GCP	臨床試験実施基準
gMG	全身型重症筋無力症
HAI	ハウザー歩行指数
HIPAA	医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HRT	ホルモン補充療法
ICF	インフォームドコンセントフォーム
ICH	ハーモナイゼーション国際会議
IEC	独立倫理委員会
IgG	免疫グロブリンG
IL-6	インターロイキン6
IMP	治験薬
IPND	NMO診断国際パネル
IRB	治験審査委員会
IST	免疫抑制療法
IV	静脈内
IVIg	静脈内免疫グロブリン
IVMP	静脈内メチルプレドニゾロン
L	低
MAA	医薬品販売承認申請
mAb	モノクローナル抗体
MCV	平均赤血球容積
MedDRA	国際医薬用語集
MMF	ミコフェノール酸モフェチル
MRC	医学研究審議会
MRI	磁気共鳴画像法
MS	多発性硬化症
MTX	メトトレキサート
N	正常

【表７－３】

略語	定義
NA	該当なし
NfL	ニューロフィラメント軽鎖
NMO	視神経脊髄炎
NMOSD	視神経脊髄炎スペクトラム障害
OCT	眼球干渉断層撮影
ON	視神経炎
OSIS	視神経脊髄障害スコア
P	投与後(サンプル)
PD	薬力学
PE	血漿交換
PI	治験責任医師
PK	薬物動態
PNH	発作性夜間血色素尿症
PP	プラスマフェレシス
PT	一次治療
q2w	2週間毎
q8w	8週間毎
QoL	生活の質
QT	ECGにおけるQ波の始まりとT波の終わりの間隔
QTc	補正QT間隔
RAC	再発評価委員会
RBC	赤血球
RD	再発日
RND	リボ核酸
RR	呼吸数
SAE	重篤な有害事象
SAP	統計解析計画書
SF	短形健康調査
SoA	活動スケジュール
SOC	器官別大分類
SUSAR	予測できない重篤な副作用の疑い
T	トラフ
TAC	タクロリムス
TEAE	治療下で発現した有害事象

【表７－４】

略語	定義
TESAE	治療下で発現した重篤な有害事象
TFR	最初の再発までの時間
TM	横断性脊髄炎
UMN	上位運動ニューロン
USPI	米国添付文書
VA	視力
VAS	視覚的アナログスケール
VF	視野
W	週
WBC	白血球
WHODrug	世界保健機関医薬品辞書
WOCBP	妊娠可能性のある女性

【０３３０】
実施例２．ＮＭＳＯＤを有する成人におけるラブリズマブの試験
ＮＭＯＳＤを有する成人患者におけるＵＬＴＯＭＩＲＩＳ　ＩＶの有効性及び安全性を試験で評価した。この試験は、プラセボに対するＵＬＴＯＭＩＲＩＳの優位性を実証するための外部比較物としてのＮＭＯＳＤにおけるプラセボに対する非盲検、多施設、単群試験として設計された。本試験に参加した患者は、一次治療期間にＵＬＴＯＭＩＲＩＳを投与され、この一次治療期間は最後の登録患者が５０週目に達した時点で終了した。続いて、患者は長期延長期間に入ることが許可され、その間、すべての患者がＵＬＴＯＭＩＲＩＳを投与された。
【０３３１】
本試験の概要を以下に箇条書きで示す。
●本試験で強固な有効性が実証された
●７３．５週間の治療期間中央値で、治療された患者における再発は観察されなかった
●プラセボと比較して９８．６％の再発リスクの減少
重要な二次エンドポイントは統計学的に有意であった（年間再発率及びＨａｕｓｅｒ歩行指数を含む）。
●安全性プロファイルは、Ｓｏｌｉｒｉｓ及びＵｌｔｏｍｉｒｉｓと一致している
●２つの髄膜炎菌感染症。しかし、適応症全体にわたる全体的な発生率は依然としてＳｏｌｉｒｉｓと同様である
【０３３２】
本試験では、抗ＡＱＰ４抗体の血清学的検査が陽性であり、スクリーニング期間前の最後の１２ヶ月間に少なくとも１回の発作または再発があり、かつ拡張障害状態スケール（ＥＤＳＳ）スコアが≦７である、ＮＭＯＳＤを有する成人患者５８名を登録した。予防的な免疫抑制療法（ＩＳＴ）（コルチコステロイド、アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス、またはリツキシマブ）による前治療は、登録に必要ではなかった。しかしながら、選択されたＩＳＴを受けている患者は、試験期間全体を通して治療を継続することが許された。更

に、レスキュー療法（高用量コルチコステロイド、ＰＥ／ＰＰを含む）は、試験プロトコルによって定義されるように、患者が再発を経験した場合に許可された。

【０３３３】

合計で５６人（９７％）の患者が、試験の一次治療期間を完了した。図３９～４６及び表８に示すように、患者のベースライン特性の大部分は、２つの治療群の間で均衡を保っていた。

【表８】

表８：本試験のＵＬＴＯＭＩＲＩＳ群及び比較プラセボ群における患者の病歴及びベースライン特性

変数	統計	プラセボ (N = 47)	ULTOMIRIS (N = 58)
人口統計学			
性別 男性 女性	n (%)	 5 (10.6) 42 (89.4)	 6 (10.3) 52 (89.7)
年齢群 18～< 65 歳 ≥ 65 歳	n (%)	 44 (93.6) 3 (6.4)	 51 (87.9) 7 (12.1)
NMOSD 病歴			
NMOSD の最初の臨床所見時の年齢(年)	平均(SD)	38.5 (14.98)	42.3 (15.15)
	中央値	38.0	42.5
	最小、最大	12, 73	16, 73
NMOSD の最初の臨床所見から試験薬の初回投与までの時間(年)	平均(SD)	6.601 (6.5863)	5.194 (6.3724)
	中央値	3.760	1.955
	最小、最大	0.51, 29.10	0.19, 24.49
スクリーニングの 24 ヶ月前以内の過去の ARR	平均(SD)	2.07 (1.037)	1.74 (1.455)
	中央値	1.92	1.44
	最小、最大	1.0, 6.4	0.5, 6.7
ベースライン特性			
ベースライン HAI スコア	平均(SD)	2.1 (1.40)	1.2 (1.49)
	中央値	2.0	1.0
	最小、最大	0, 6	0, 7
ベースライン EDSS スコア	平均(SD)	4.26 (1.51)	3.29 (1.59)
	中央値	4.00	3.25
	最小、最大	1.0, 6.5	0.0, 7.0
過去のリツキシマブの使用	n (%)	20 (42.6)	X (X)
試験登録時に安定したコルチコステロイド投与を受けれていた患者の数	n (%)	23 (48.9)	19 (32.8)
試験登録時にいかなる IST も投与されていなかった患者の数	n (%)	13 (27.7)	31 (54.3)

略語：ＡＲＲ＝年間再発率；ＥＤＳＳ＝拡張障害状態スケール；ＨＡＩ＝Ｈａｕｓｅｒ歩行指数；ＩＳＴ＝免疫抑制療法；Ｍａｘ＝最大；Ｍｉｎ＝最小；ＮＭＯＳＤ＝視神経脊髄炎スペクトラム障害；ＳＤ＝標準偏差。

【０３３４】
本試験の一次エンドポイントは、独立委員会により評価された、最初の治験中の再発までの時間であった。ＵＬＴＯＭＩＲＩＳでは、プラセボと比較して、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間に対して有意な効果が観察された（ｐ＜０．０００１）（図１７）。プラセボと比較したＵＬＴＯＭＩＲＩＳのハザード比（９５％信頼区間［ＣＩ］）は、０．０１４（０．０００、０．１０３）であり、再発リスクが９７．９％低減したことを表している。４８週目で、ＵＬＴＯＭＩＲＩＳで治療された患者の１００％が再発しなかった（プラセボで治療された患者では６３．２％であったのに対して）。この効果は９６週目まで持続し、その時点でＵＬＴＯＭＩＲＩＳで治療された患者の１００％が再発しないままであった（プラセボで治療された患者では５１．９％であったのに対して）。ＵＬＴＯＭＩＲＩＳで治療された患者は、所定のサブグループ（ＩＳＴの使用なし（単剤療法）、ステロイドのみを使用、アザチオプリンを使用、ミコフェノール酸モフェチルを使用、任意のＩＳＴを使用、スクリーニング前の１年間でリツキシマブを使用）のすべてにわたって、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間の点でプラセボ群の患者よりも一貫した改善を経験した。

【０３３５】
ＵＬＴＯＭＩＲＩＳの場合では、評価された治験中の年間再発率（ＡＲＲ）（９５％ＣＩ）は０（Ｎ／Ａ、Ｎ／Ａ）であり、これは０．２５（４患者・年あたり１回の評価された治験中の年間再発）よりも統計的に有意に低いＡＲＲを表す（ｐ＜０．０００１）（図６９）。

【０３３６】
機能障害（図７８に示すＨＡＩ［ｐ＜０．０１２２］及びＥＤＳＳ［ｐ＜０．０５８８］）及び生活の質（ＥＱ－５Ｄ指数［ｐ＜０．０５６７］及びＥＱ－５Ｄ　ＶＡＳ［ｐ＜０．０２９７］）に関する、ベースラインから試験期間の終了時（一次治療期間の終了時または最初の治験中の再発のための６週目の再発フォローアップ来院のいずれか）までの変化の分布は、ＵＬＴＯＭＩＲＩＳではプラセボよりも統計的に有意かつ臨床的に重要であった。これらの各変数の結果を、それぞれ図７８、図８６、図８２、及び図８４に要約する。

【０３３７】
プラセボと比較すると、ＵＬＴＯＭＩＲＩＳによる治療は、治験中の再発関連入院（プラセボの１４に対して０、ｐ＜０．０００１）（図６９に示す）及び急性再発治療（メチルプレドニゾロンＩＶ：プラセボの１１５に対して０、ｐ＜０．０００１；血漿交換：プラセボの７に対して０、ｐ＜０．０００２）（図６９及び７０に示す）の両方の年間発生率を低下させた。

【０３３８】
本試験は、７３．５週間の治療期間中央値にわたって、ＵＬＴＯＭＩＲＩＳを服用した全５８人の患者が再発しないままであったという驚くべき観察結果を示す。

【０３３９】
安全性の要約を箇条書きで以下に示す。
●試験期間の中央値：Ｕｌｔｏｍｉｒｉｓでは７３．５週間（Ｓｏｌｉｒｉｓの一次治療期間は９０．９３週間）、８４．１患者・年
●試験期間の中央値は、ＰＲＥＶＥＮＴのプラセボの期間（４３．１週間）を超え、安全性最新報告時におけるＰＲＥＶＥＮＴのエクリズマブに匹敵する（約９９週間）
●１００％の治療コンプライアンス
●安全性プロファイルは、他の適応症におけるＳｏｌｉｒｉｓ及びＵｌｔｏｍｉｒｉｓ（ならびにＮＭＯＳＤにおけるＳｏｌｉｒｉｓ）と一致している
●２つの髄膜炎菌感染症。しかし、適応症全体にわたる全体的な発生率は依然としてＳｏｌｉｒｉｓと同様である。

【表９－１】

配列の概要

配列番号1 GYIFSNYWIQ
配列番号2 EILPGSGSTEYTENFKD
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 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARY FFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS
配列番号8 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGA TNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTK VEIK

【表９－２】

配列番号9 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKC CVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号10 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL* *VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT* *CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR* *TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT* *VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT* *KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV* *DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK*
配列番号11 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYG ATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQ GTKVEIK*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN* *ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV* *TKSFNRGEC*
配列番号12 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEW MGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS
配列番号13 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK
配列番号14 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS *ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL* *VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT* *CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR*

【表９－３】

TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK
配列番号15 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKC CVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQF NWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号16 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNF GTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKP KDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQ FNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
配列番号17 GASENIYHALN
配列番号18 EILPGSGHTEYTENFKD
配列番号19 GHIFSNYWIQ
配列番号20 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEW MGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQT YTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK*
配列番号21 SYAIS

【表９－４】

配列番号22 GIGPFFGTANYAQKFQG
配列番号23 DTPYFDY
配列番号24 SGDSIPNYYVY
配列番号25 DDSNRPS
配列番号26 QSFDSSLNAEV
配列番号27 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISVWRQAPGQGLEWMG GIGPFFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTP YFD YWGQGTLVTVSS
配列番号28 DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLVIYDDSNR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSFDSSLNAEVFGGGTK LTVL
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 KDNDRPS
配列番号34 GTYDIESYV
配列番号35 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIID PDDSYTEYSPSFQGQVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGG FDI WGQGTLVTVSS

【表９－５】

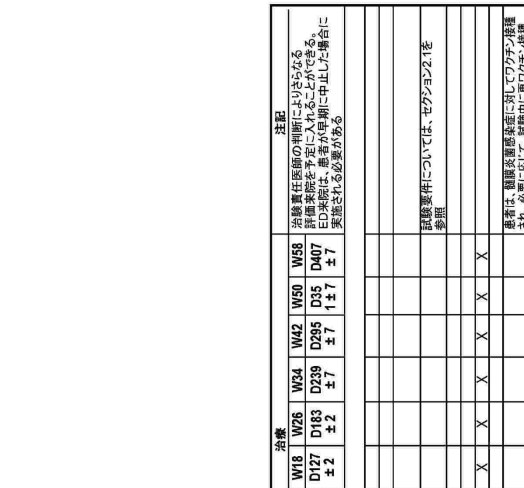
配列番号36 SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDND RPSGIPERFSGSNSGNT ATLTISGTQAEDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTV L
配列番号37 SSYYVA
配列番号38 AIYTGSGATYKASWAKG
配列番号39 DGGYDYPTHAMHY
配列番号40 QASQNIGSSLA
配列番号41 GASKTHS
配列番号42 QSTKVGSSYGNH
配列番号43 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSHSSYYVAWVRQAPGKGLEWV GAIYTGSGATYKASWAKGRFTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCA SDGGYDYPTHAMHYWGQGTLVTVSS
配列番号44 DVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIGSSLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SKTHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQSTKVGSSYGNHFGG GTKVEIK
配列番号45 QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQAPGKGLEWV GAIFTGSGAEYKAEWAKGRVTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAS DAGYDYPTHAMHYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELRRGPKVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHAHYTRKELSLSP

【表９－６】

配列番号46 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSSLAWYQQKPGKAPKLLIYGASE TESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNTKVGSSYGNTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
配列番号47 QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYY SGSSNYNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMI FDYWGQGTLVTVSS
配列番号48 AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFAGRGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIK
配列番号49 QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYY SGSSNYNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMI FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号50 AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFAGRGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図面】

【図１】



[1]全ての適格患者は、一次治療期間中、非盲検ラプリズマブを受ける。一次治療期間は、全患者が26週目来院を完了し、又は早期に中止し、次いで患者の一次治療の終了(EOPT)来院を完了した後、終了する。推定登録率に基づけば、各患者の一次治療期間は、26週間～2年間(両端を含む)である。

[2]長期延長期間は、全患者がEOPT来院を完了したときに開始する。患者は、長期延長期間中、2年間まで、又はラプリズマブが承認され及び直しくは利用可能になるまで(国別の規制に従ってのどちらかが発生するまで、ラプリズマブを受け続ける。

[3]当局への提出のための一次解析は、一次治療期間の終了時に実施され、一次治療期間に収集された全ての入手可能な有効性、安全性、及びPK/PD DIADAデータを含む。

【図２－１】

来院[2]	スクリーニング	治療												注記
日及び期間	W-6～-1	D1	W2 D15 ±2	W6 D43 ±2	W10 D71 ±2	W18 D127 ±2	W26 D183 ±2	W34 D239 ±7	W42 D295 ±7	W50 D351 ±7	W58 D407 ±7			治験責任医師の判断によりさらなる評価来院を予定に入れることができる。ED来院は、患者が早期に中止した場合に実施される必要がある
一般的な評価/手順														
インフォームド・コンセント	X													
病歴			X											
NMOSD診断			X											
抗AQP4 Ab試験(血清)			X											試験要件については、セクション2.1を参照
選択的外科的病理学	X													
体重	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
身長	X		X											
髄膜炎菌(*N. meningitidis*)ワクチン接種			X											患者は、髄膜炎菌感染症に対してワクチン接種され、必要に応じて髄膜炎菌に対してワクチン接種されている必要があるセクション5.1.4)
HIV検査			X											検査は、HIV-1及びHIV-2を含む。
妊娠検査(WOCBPのみ)			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	ベースライン時の血清試験が必要である。指示された来院時、及び治験責任医師の判断により必要な場合、尿検査
患者安全カード及びNMO症状カードを分配			X											安全カードを常に携帯し、両方のカードを予定された来院時に持ってくるように患者に指示する(セクション5.2.2;セクション5.3.5)
薬物動態及び薬力学評価														
PK(遊離C5)血液サンプル		B/P	T/P	X	T/P	T/P	T/P	T/P	T/P		T/P			B(ベースライン)、T(投与前)、P(投与後)及びX(任意の時間)のサンプルを収集する(セクション5.6)
PK(遊離C5 CSFサンプル		B		T			T							任意:CSF収集に同意した患者からB(ベースライン)及びT(投与前)のサンプルを収集する(セクション5.6)

【図２－２】

続き

来院[2]	スクリーニング	治療												注記
日及び期間	W-6～-1	D1	W2 D15 ±2	W6 D43 ±2	W10 D71 ±2	W18 D127 ±2	W26 D183 ±2	W34 D239 ±7	W42 D295 ±7	W50 D351 ±7	W58 D407 ±7			治験責任医師の判断によりさらなる評価来院を予定に入れることができる。ED来院は、患者が早期に中止した場合に実施される必要がある
投与														
連続モニタリング														
併用非薬物療法/手順														
連続モニタリング														
AE														
連続モニタリング														
臨床検査	X	X	X	X	X	X	X		X			X		検査のリストについてはセクション7.2参照
患者安全カード検討		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		悪性度の徴候及び症状を検討
C-SSRS		X		X		X	X		X			X		2種類のC-SSRS評価、ベースライン(第1日)及び最終来院以降(セクション5.3.8)
有効性評価														
神経学的検査[1]	X	X	X	X	X	X	X		X			X		
NMO症状カード及び評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		NMO症状は、治験責任医師により評価されるセクション5.2.2)
EQ-5D	X	X		X		X	X		X			X		可能な場合、他の手順の前に行う
SF-36	X	X		X		X	X		X			X		可能な場合、他の手順の前に行う
EDSS(FSSを含む)	X	X		X		X	X		X			X		盲検化EDSS評価者により実施するセクション5.2.4)

【図２－３】

続き

来院[2]	スクリーニング	治療												注記
日及び期間	W-6～-1	D1	W2 D15 ±2	W6 D43 ±2	W10 D71 ±2	W18 D127 ±2	W26 D183 ±2	W34 D239 ±7	W42 D295 ±7	W50 D351 ±7	W58 D407 ±7			治験責任医師の判断によりさらなる評価来院を予定に入れることができる。ED来院は、患者が早期に中止した場合に実施される必要がある
HAI	X	X		X		X	X		X			X		治験責任医師又は訓練された被指名人により実施
OSIS[1]	X													
眼科検査	X	X		X		X	X		X			X		対立視野検査、色覚及び視力を含む(セクション5.2.9)
OCT	X													
MRI	X													脳、脊椎、及び腕椎コントラストは任意である
バイオマーカー研究														
血液サンプル			X	X	X		X			X				DNA及びRNA用の血液サンプルは任意であるDNA用の血液は、1日目のみ収集される。
CSFサンプル		X		X			X							任意
治験薬の投与														
ラプリズマブ			X		X	X	X	X	X	X	X			必要な他の全ての試験手順の後に投与される

略語:ADA=抗薬物抗体;AE=有害事象;AQP4=アクアポリン4抗体;B=ベースライン;C5=補体成分5;CSF=脳脊髄液;C-SSRS=コロンビア自殺重症度評価スケール;D=日;DNA=デオキシリボ核酸;ECG=心電図;ED=早期中止;EDSS=拡張障害状態5スケール;EQ-5D=EuroQol—5D;FSS=機能システムスコア;HAI=ハウザー歩行指数;HIV=ヒト免疫不全ウイルス;MRI=核磁気共鳴画像法;NMOSD=視神経脊髄炎スペクトラム障害;OCT=眼球干渉断層撮影;OSIS=視神経脊髄障害スコア;P=投与後サンプル;PK=薬物動態;RNA=リボ核酸;SF-36=短形健康調査;T=トラフサンプル;W=週;WPCBP=妊娠可能性のある女性

[1]試験期間を通じて、治験責任医師であり、且つ評価を適切に訓練された治療医師、好ましくは同じ治療医師により実施

[2]患者が実施医療機関での試験来院に適ことができない合理的な偶発的な状況下では、Alexionメディカルモニターとの協議後に治験依頼者によって家庭訪問が許可され得る。これはケース・バイ・ケースの決定である。

【図２－４】



続き

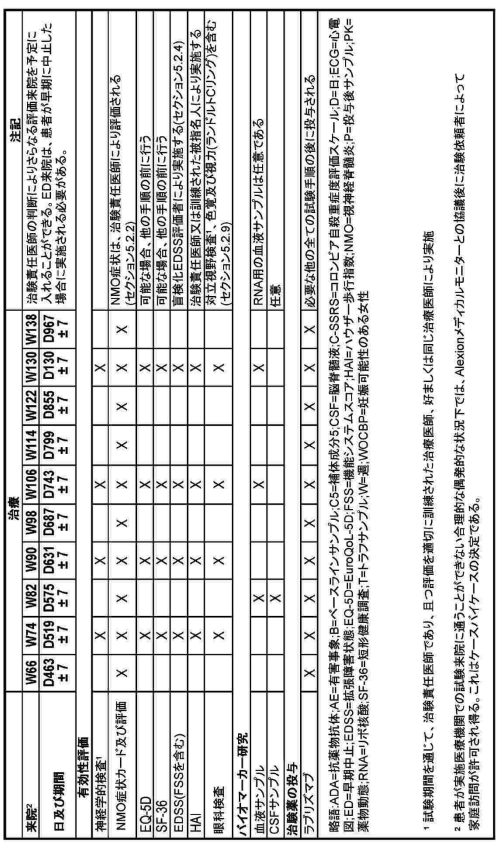
	治療																				注記
来院[2]	W66	W74	W82	W90	W98	W106	W114	W122	W130	W138	治験責任医師の判断によりさらなる評価来院を予定に入れることができる。EDT来院は、患者が早期に中止した場合に実施される必要がある。
日及び期間	D463 ±7	D519 ±7	D575 ±7	D631 ±7	D687 ±7	D743 ±7	D799 ±7	D855 ±7	D130 ±7	D967 ±7	
一般的な評価/手順											
体重	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
髄膜炎菌(*N.meningitidis*)ワクチン接種											患者は、髄膜炎菌感染症に対してワクチン接種され、必要に応じて、試験中に再ワクチン接種されている必要がある(セクション5.1.4)
妊娠検査(WOCBPのみ)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	ベースライン時の血清試験が必要である。指示された来院時、及び治験責任医師の判断により必要な場合、尿検査
薬物動態及び薬力学評価											
PK/遊離C5血液サンプル	T/P		T/P			T/P			T/P		T(投与前)、P(投与後)のサンプルを収集する(セクション5.6)
PK/遊離C5 CSFサンプル			T						T		任意:CSF収集に同意した患者からサンプルT(投与前)を収集する(セクション5.6)
ADA血液サンプル									T		T(投与前)サンプルを収集する(セクション5.9)
安全性評価											
標的身体検査											治験責任医師が必要と判断する場合に実施する(セクション5.3.1)
バイタルサイン											
ECG											
併用薬	連続モニタリング										
併用非薬物療法/手順	連続モニタリング										
AE	連続モニタリング										
臨床検査								X		X	検査のリストについてはセクション4.2参照
患者安全カード検討	X	X	X		X			X	X	X	感染症の徴候及び症状を検討する(セクション5.3.5)
EDSS(FSSを含む)					X			X		X	盲検化EDSS評価者により実施する(セクション5.2.4)
HAI					X			X		X	治験責任医師又は訓練された被指名人により実施する
眼科検査					X			X		X	対立視野検査*、色覚及び視力(ランドルトCリング)を含む(セクション5.2.9)
バイオマーカー研究											
血液サンプル					X			X		X	RNA用の血液サンプルは任意である
CSFサンプル					X						任意
治験薬の投与											
ラブリズマブ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	必要な他の全ての試験手順の後に投与される

略語:ADA=抗薬物抗体;AE=有害事象;B=ベースライン;C5=補体成分5;CSF=脳脊髄液;C-SSRS=コロンビア自殺重症度評価スケール;D=日;ECG=心電図;ED=早期中止;EDSS=拡張障害状態尺度;EQ-5D=EuroQoL-5D;FSS=疲労重症度システムスコア;HAI=ハンサゲー歩行指数;NMO=視神経脊髄炎;P=投与後サンプル;PK=薬物動態;RNA=リボ核酸;SF-36=短形健康調査;T=トラフサンプル;W=週;WOCBP=妊娠可能性のある女性

¹ 試験期間を通じて、治験責任医師であり、且つ評価を適切に訓練された治療医師、好ましくは同じ治療医師により実施

² 患者が実施医療機関での試験来院に進むことができない合理的な構造的な状況下では、Alexionバイアルリモーターとの協議後に治験依頼者によって緊急的期が許可され得る。これはケースバイケースの決定である。

【図２－５】



続き

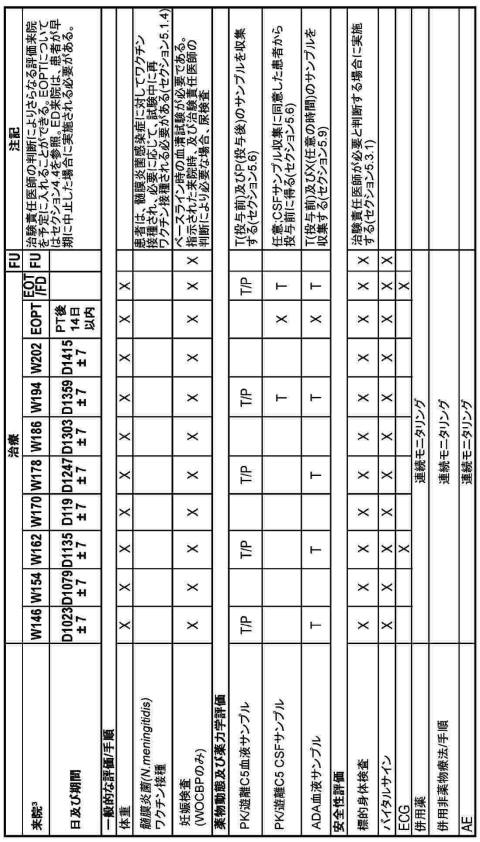
	治療										注記
来院[2]	W66	W74	W82	W90	W98	W106	W114	W122	W130	W138	治験責任医師の判断によりさらなる評価来院を予定に入れることができる。ED来院は、患者が早期に中止した場合に実施される必要がある。
日及び期間	D463 ±7	D519 ±7	D575 ±7	D631 ±7	D687 ±7	D743 ±7	D799 ±7	D855 ±7	D130 ±7	D967 ±7	
有効性評価											
神経学的検査[1]		X		X			X				
NMO症状カード及び評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	NMO症状は、治験責任医師により評価される(セクション5.2.2)
EQ-5D		X		X		X			X		可能な場合、他の手順の前に行う
SF-36		X		X		X			X		可能な場合、他の手順の前に行う
EDSS(FSSを含む)		X		X		X			X		盲検化EDSS評価者により実施する(セクション5.2.4)
HAI		X		X		X			X		治験責任医師又は訓練された被指名人により実施する
眼科検査		X		X		X			X		対立視野検査*、色覚及び視力(ランドルトCリング)を含む(セクション5.2.9)
バイオマーカー研究											
血液サンプル			X			X			X		RNA用の血液サンプルは任意である
CSFサンプル			X								任意
治験薬の投与											
ラブリズマブ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	必要な他の全ての試験手順の後に投与される

略語:ADA=抗薬物抗体;AE=有害事象;B=ベースライン;C5=補体成分5;CSF=脳脊髄液;C-SSRS=コロンビア自殺重症度評価スケール;D=日;ECG=心電図;ED=早期中止;EDSS=拡張障害状態尺度;EQ-5D=EuroQoL-5D;FSS=疲労重症度システムスコア;HAI=ハンサゲー歩行指数;NMO=視神経脊髄炎;P=投与後サンプル;PK=薬物動態;RNA=リボ核酸;SF-36=短形健康調査;T=トラフサンプル;W=週;WOCBP=妊娠可能性のある女性

¹ 試験期間を通じて、治験責任医師であり、且つ評価を適切に訓練された治療医師、好ましくは同じ治療医師により実施

² 患者が実施医療機関での試験来院に進むことができない合理的な構造的な状況下では、Alexionバイアルリモーターとの協議後に治験依頼者によって緊急的期が許可され得る。これはケースバイケースの決定である。

【図２－６】

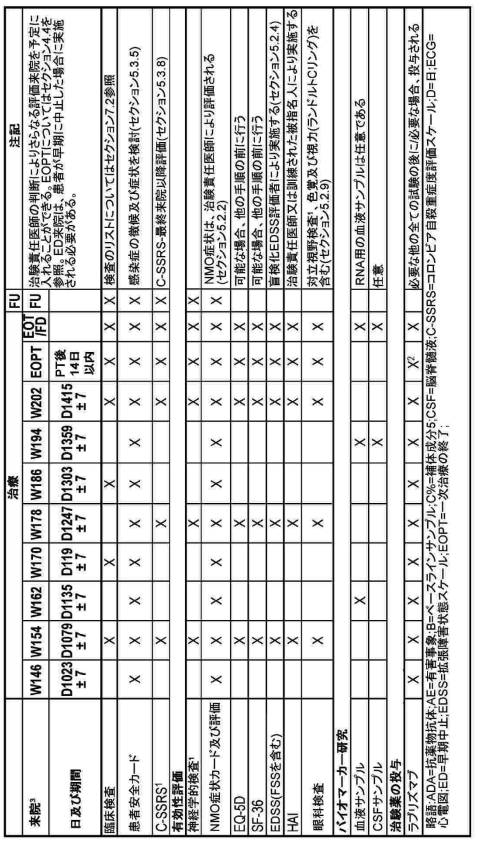


続き

	治療										FU	注記
来院[3]	W146	W154	W162	W170	W178	W186	W194	W202	EOPT	EOT/FD	FU	治験責任医師の判断によりさらなる評価来院を予定に入れることができる。EOPTについては セクション4.4を参照。ED来院は、患者が早期に中止した場合に実施される必要がある。
日及び期間	D1023 ±7	D1079 ±7	D1135 ±7	D119 ±7	D1247 ±7	D1303 ±7	D1359 ±7	D1415 ±7	PT後14日以内			
体重	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
髄膜炎菌(*N.meningitidis*)ワクチン接種												患者は、髄膜炎菌感染症に対してワクチン接種されている必要がある(セクション5.1.4)
妊娠検査(WOCBPのみ)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	ベースライン時の血清試験が必要である。指示された来院時、及び治験責任医師の判断により必要な場合、尿検査
PK/遊離C5血液サンプル	T/P		T/P		T/P		T/P		T/P			T(投与前)、P(投与後)のサンプルを収集する(セクション5.6)
PK/遊離C5 CSFサンプル							T		X	T		任意:CSF収集に同意した患者から投与前に得る(セクション5.6)
ADA血液サンプル	T		T		T		T		X	T		T(投与前)及びX(任意の時間)のサンプルを収集する(セクション5.9)
標的身体検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	治験責任医師が必要と判断する場合に実施する(セクション5.3.1)
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ECG				X						X		
併用薬	連続モニタリング											
併用非薬物療法/手順	連続モニタリング											
AE	連続モニタリング											
臨床検査		X		X		X	X	X	X	X	X	検査のリストについてはセクション7.2参照
患者安全カード	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	感染症の徴候及び症状を検討(セクション5.3.5)
C-SSRS[1]		X			X		X	X	X	X	X	C-SSRS=最終来院以降評価(セクション5.3.8)
有効性評価												
神経学的検査[3]		X			X		X	X	X	X		
NMO症状カード及び評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	NMO症状は、治験責任医師により評価される(セクション5.2.2)
EQ-5D		X			X		X	X	X	X		可能な場合、他の手順の前に行う
SF-36		X			X		X	X	X	X		可能な場合、他の手順の前に行う
EDSS(FSSを含む)		X			X		X	X	X	X		盲検化EDSS評価者により実施する(セクション5.2.4)
HAI		X			X		X	X	X	X		治験責任医師又は訓練された被指名人により実施する
眼科検査		X			X		X	X	X	X		対立視野検査*、色覚及び視力(ランドルトCリング)を含む(セクション5.2.9)
バイオマーカー研究												
血液サンプル			X			X				X	X	RNA用の血液サンプルは任意である
CSFサンプル						X				X		任意
治験薬の投与												
ラブリズマブ	X	X	X	X	X	X	X	X[2]	X	X	X	必要な他の全ての試験手順の後に必要な場合、投与される

略語:ADA=抗薬物抗体;AE=有害事象;B=ベースライン;C5=補体成分5;CSF=脳脊髄液;C-SSRS=コロンビア自殺重症度評価スケール;D=日;ECG=心電図;ED=早期中止;EDSS=拡張障害状態スケール;EOPT=一次治療の終了;

【図２－７】



続き

	治療										FU	注記
来院[3]	W146	W154	W162	W170	W178	W186	W194	W202	EOPT	EOT/FD	FU	治験責任医師の判断によりさらなる評価来院を予定に入れることができる。EOPTについてはセクション4.4を参照。ED来院は、患者が早期に中止した場合に実施される必要がある。
日及び期間	D1023 ±7	D1079 ±7	D1135 ±7	D119 ±7	D1247 ±7	D1303 ±7	D1359 ±7	D1415 ±7	PT後14日以内			
臨床検査		X		X		X	X	X	X	X	X	検査のリストについてはセクション7.2参照
患者安全カード	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	感染症の徴候及び症状を検討(セクション5.3.5)
C-SSRS[1]		X			X		X	X	X	X	X	C-SSRS=最終来院以降評価(セクション5.3.8)
有効性評価												
神経学的検査[3]		X			X		X	X	X	X		
NMO症状カード及び評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	NMO症状は、治験責任医師により評価される(セクション5.2.2)
EQ-5D		X			X		X	X	X	X		可能な場合、他の手順の前に行う
SF-36		X			X		X	X	X	X		可能な場合、他の手順の前に行う
EDSS(FSSを含む)		X			X		X	X	X	X		盲検化EDSS評価者により実施する(セクション5.2.4)
HAI		X			X		X	X	X	X		治験責任医師又は訓練された被指名人により実施する
眼科検査		X			X		X	X	X	X		対立視野検査*、色覚及び視力(ランドルトCリング)を含む(セクション5.2.9)
バイオマーカー研究												
血液サンプル			X			X				X	X	RNA用の血液サンプルは任意である
CSFサンプル						X				X		任意
治験薬の投与												
ラブリズマブ	X	X	X	X	X	X	X	X	X[2]	X	X	必要な他の全ての試験手順の後に必要な場合、投与される

略語:ADA=抗薬物抗体;AE=有害事象;B=ベースライン;C5=補体成分5;CSF=脳脊髄液;C-SSRS=コロンビア自殺重症度評価スケール;D=日;ECG=心電図;ED=早期中止;EDSS=拡張障害状態尺度;EQ-5D=EuroQoL-5D;FSS=疲労重症度システムスコア;HAI=ハンサゲー歩行指数;NMO=視神経脊髄炎;P=投与後サンプル;PK=薬物動態;RNA=リボ核酸;SF-36=短形健康調査;T=トラフサンプル;W=週;WOCBP=妊娠可能性のある女性

¹ 試験期間を通じて、治験責任医師であり、且つ評価を適切に訓練された治療医師、好ましくは同じ治療医師により実施

² 患者が実施医療機関での試験来院に進むことができない合理的な構造的な状況下では、Alexionバイアルリモーターとの協議後に治験依頼者によって緊急的期が許可され得る。これはケースバイケースの決定である。

【図２－８】

続き

	治療										FU	注記
来院[3]	W146	W154	W162	W170	W178	W186	W194	W202	EOPT	EOT/FD	FU	治験責任医師の判断によりさらなる評価来院を予定に入れることができる。EOPTについてはセクション4.4を参照。ED来院は、患者が早期に中止した場合に実施される必要がある。
日及び期間	D1023±7	D1079±7	D1135±7	D119±7	D1247±7	D1303±7	D1359±7	D1415±7	PT後14日以内			
EOT=治療の終了;EQ-5D=EuroQoL-5D;FSS=機能システムスコア;FU=フォローアップ;HAI=ハウサー歩行指数;NMO=視神経脊髄炎;P=投与後サンプル;PK=薬物動態;PT=一次治療;RNA=リボ核酸;SF-36=短形健康調査;T+=ラプサンプル;W=週;WOCBP=妊娠可能性のある女性												
[1] 試験期間を通じて、治験責任医師であり、且つ評価を適切に訓練された治療医師、好ましくは同じ治験責任医師により実施。 [2] EOPT来院が予定された投与来院と同時の場合、ラプリズマブ用量を投与する必要がある。 [3] 患者が実施医療機関での試験来院に通うことができない合理的な臨床的な状況では、Alexionメディカルモニターとの協議後に治験依頼者によって家庭訪問が許可され得る。これはケース・バイ・ケースの決定である。												

【図３－１】

	再発評価期間				再発FU来院			注記
来院	再発評価来院							治験責任医師が再発の可能性を通知した24時間以内、且つ48時間を超えずに、潜在的な再発を評価するようにあらゆる努力を払う必要がある。
週	24～48時間以内	+1週間	+4週間	+6週間	不定期[1]			
日及び期間	RD1	RD8±2	RD29±2	RD43±2	NA			
一般的な評価/手順								
抗AQP4 Ab(血清)	X					X	X	
薬物動態及び薬力学評価								
PK(遊離C5血液サンプル	X	X	X	X	X	X	X	再発中のサンプル収集については、セクション6.6を参照
安全性評価								
ハイタルサイン	X	X	X	X	X		X	
併用薬	連続モニタリング							
AE	連続モニタリング							
臨床検査	X				X		X	試験のリストについては、セクション7.2を参照
患者安全カード	X	X	X	X	X		X	感染症の徴候及び症状を検討する(セクション5.3.5)
C-SSRS					X			C-SSRS-最終来院以降評価を実施する(セクション5.3.8)
有効性評価								
神経学的検査[2]	X	X	X	X	X		X	
NMO症状カード及び評価	X	X	X	X	X		X	NMO症状は、治療医師により評価される(セクション5.2.2)
EQ-5D	X	X	X	X	X		X	可能な場合、他の手順の前に行う
SF-36	X	X	X	X	X		X	可能な場合、他の手順の前に行う
EDSS(FSSを含む)	X	X	X	X	X		X	盲検化EDSS評価者により実施する(セクション5.2.4)
HAI	X	X	X	X	X		X	治験責任医師又は訓練された被指名人により実施する
OSIS[3]	X	X	X	X	X		X	対応指標検査、色覚及び視力(ランドルトCリング)を含む(セクション5.2.9)
眼科検査	X	X	X	X	X		X	治験責任医師が臨床的に必要と判断する場合に実施する(セクション5.2.10)
MRI	X							

【図３－２】

続き

	再発評価期間				再発FU来院			注記
来院	再発評価来院							治験責任医師が再発の可能性を通知した24時間以内、且つ48時間を超えずに、潜在的な再発を評価するようにあらゆる努力を払う必要がある。
週	24～48時間以内	+1週間	+4週間	+6週間	不定期[1]			
日及び期間	RD1	RD8±2	RD29±2	RD43±2	NA			
OCT	X							治験責任医師が臨床的に必要と判断する場合に実施する(セクション5.2.10)
バイオマーカー研究								
血液サンプル	X	X		X	X			RNA用の血液サンプルは任意である。
CSFサンプル	X							任意
治験薬の投与								
ラプリズマブ								再発中の治験薬投与の指示については、セクション5.1.6を参照

略語:ADA=抗薬物抗体;AE=有害事象;C5=補体成分5;CSF=脳脊髄液;C-SSRS=コロンビア自殺重症度評価スケール;EDSS=拡張障害状態スケール;EQ-5D=EuroQoL-5D;FSS=機能システムスコア;FU=フォローアップ;HAI=ハウサー歩行指数;MRI=核磁気共鳴画像法;NA=該当なし;NMO=視神経脊髄炎;OCT=眼球干渉断層撮影;OSIS=視神経脊髄炎スコア;PK=薬物動態;RD=再発日;RNA=リボ核酸;SF-36=短形健康調査;T+=ラプサンプル;W=週;WOCBP=妊娠可能性のある女性

[1] 治験責任医師の判断によりさらなる予定外フォローアップ再発評価来院が可能である。
[2] 試験期間を通じて、治験責任医師であり、且つ評価を適切に訓練された治療医師、好ましくは同じ治験責任医師により実施。

【図４－１】

Kurtzke拡張障害状態スケール	
0.0	正常な神経学的検査
1.0	障害なし、1つのFSIに最小限の徴候
1.5	障害なし、2つ以上のFSIに最小限の徴候
2.0	1つのFSIに最小限の障害
2.5	1つのFSIに軽度の障害、又は2つのFSIに最小限の障害
3.0	1つのFSIに中等度の障害、又は3若しくは4つのFSIに軽度の障害。完全に歩行可能
3.5	完全に歩行可能であるが、1つのFSIに軽度の障害、及びいくつかのその他に最小限を超える障害
4.0	比較的重度の障害にもかかわらず、1日約12時間まで補助なしで完全に歩行可能、自給自足;補助なし又は約500メートルで休息して歩くことができる

【図４－２】

続き

4.5	1日の大部分まで補助なしで完全に歩行可能、1日中働くことができる、それ以外の場合は、完全な活動にある程度の制限があるか、又は最小限の支援を必要とする可能性;比較的重度の障害により特徴付けられる;補助なし又は約300メートルで休息して歩くことができる
5.0	補助なし又は約200メートルで休息して歩行可能;完全な日々の活動(特別な準備なしで一日中働く)を損なうほど重度の障害
5.5	補助なし又は約100メートルで休息して歩行可能;完全な日々の活動を妨げるほど重度の障害
6.0	休息し又は休息せずに約100メートル歩くのに断続的な又は片側の持続的な支援(つえ、松葉づえ、装具)が必要
6.5	休息せずに約20メートル歩くのに持続的な両側支援(つえ、松葉づえ、装具)が必要
7.0	補助ありでも約5メートルを超えて歩くことができず、基本的に車いすに制限される;標準的な車いす内で自分で動かし、単独で移動する;1日約12時間まで車いす内

【図４－３】

続き

7.5	数歩しか歩けない;車いすに制限される;移動するのに補助が必要な場合がある;車いすを自分で動かすが、標準的な車いすで1日中進み続けることができない;電動車いすが必要である可能性
8.0	基本的にベッド若しくは椅子に制限され、又は車いすで歩き回るが、1日の大半はベッドから出ている可能性;多くのセルフケア機能を保持;一般に腕を有効に使用する
8.5	基本的に1日の大半をベッドに制限される;一般に腕を幾分か有効に使用する、一部のセルフケア機能を保持
9.0	ベッドに拘束される;意思疎通及び食事は依然として可能
9.5	完全に無力なベッドの患者;有効に意思疎通できず、又は飲食が不可能
10.0	MSによる死

【図５－１】

以下の各グループの1つのボックスにチェックを入れることによって、貴方自身の今日の健康状態を最もよく表している記述を示して下さい 。

移動性
- 歩き回ることに問題ありません ☐
- 歩き回ることに幾分問題があります ☐
- ベッドに拘束されています ☐

セルフケア
- セルフケアに問題ありません ☐
- 自己の清浄又は着衣に幾分問題があります ☐
- 自己の清浄又は着衣ができません ☐

通常の活動(例えば、仕事、勉強、家事家族又は余暇活動)
- 通常の活動を行うのに問題ありません ☐
- 通常の活動を行うのに幾分問題があります ☐
- 通常の活動を行うことができません ☐

痛み/不快感
- 痛み又は不快感はありません ☐
- 中等度の痛み又は不快感があります ☐
- 極度の痛み又は不快感があります ☐

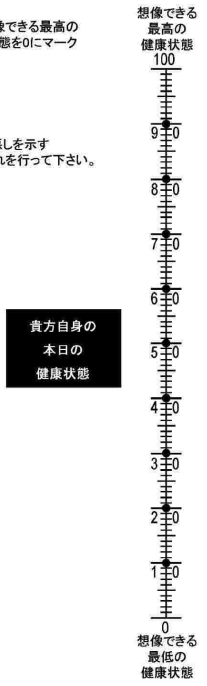
不安/抑うつ
- 不安又は抑うつではありません ☐
- 中等度の不安又は抑うつです ☐
- 極度の不安又は抑うつです ☐

【図５－２】

続き

健康状態の善し悪しを表現するために、貴方が想像できる最高の状態を100にマークし、貴方が想像できる最低の状態を0にマークするスケール(体温計のような)を描きました。

貴方自身の本日の健康状態の善し悪しを、貴方の見解でこのスケール上で示して下さい。
下のボックスから、本日の貴方の健康状態の善し悪しを示すスケール上のポイントまで線を描くことによって、これを行って下さい。



【図６－１】

貴方の健康及び幸福度

この調査は、貴方の健康に関する貴方の意見を訪ねます。この情報は、貴方がどのように感じ、貴方の通常の活動がどのくらい可能であるかを追跡します。*この調査を完了して下さることに感謝します!*

以下の質問のそれぞれについて、貴方の回答を最もよく記述する1つのボックスに☒をマークして下さい。

1. 一般に、貴方の健康は:

極めて良好	非常に良好	良好	普通	不良
☐1	☐2	☐3	☐4	☐5

2. 1年前と比較して、一般に貴方の現在の健康をどのように評価しますか?

現在は1年前よりも遥かに良好	現在は1年前よりも幾分良好	1年前とほぼ同じ	現在は1年前よりも幾分不良	現在は1年前よりも遥かに不良
☐1	☐2	☐3	☐4	☐5

【図６－２】

続き

3. 以下の質問は、典型的な日中に貴方が行う可能性のある活動です。現在、貴方の健康によりこれらの活動が制限されていますか?もしはいであれば、どのくらいですか?

	はい、大きく制限されている	はい、少々制限されている	いいえ、全く制限されていない
a 走る、重い物を上げる、激しいスポーツに参加するなどの活発な活動	☐1	☐2	☐3
b テーブルを移動する、掃除機をかける、ボウリング、又はゴルフをするなどの中程度の活動	☐1	☐2	☐3
c 食料品を上げる又は運ぶ	☐1	☐2	☐3
d 階段の数個のフライトを上る	☐1	☐2	☐3
e 階段の1つのフライトを上る	☐1	☐2	☐3
f 屈伸、ひざまずき、又は前かがみ	☐1	☐2	☐3
g 1マイルを超えて歩く	☐1	☐2	☐3
h 数百ヤード歩く	☐1	☐2	☐3
i 100ヤード歩く	☐1	☐2	☐3
j 入浴又は着衣	☐1	☐2	☐3

【図６－３】

続き

4. 過去4週間の間、全身の健康に起因して、貴方の仕事又は他の定期的な日々の活動で以下の問題をどのくらいの時間有しましたか?

	常に	殆ど常に	時々	非常に時々	全くない
a 仕事又は他の活動に使った時間量の削減	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5
b 望むよりも少ない達成	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5
c 仕事又は他の活動の種類が制限された	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5
d 仕事又は他の活動の遂行が困難であった(例えば、余分な努力が必要であった)	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5

5. 過去4週間の間、情緒的問題に起因して、貴方の仕事又は他の定期的な日々の活動で以下の問題をどのくらいの時間有しましたか?

	常に	殆ど常に	時々	非常に時々	全くない
a 仕事又は他の活動に使った時間量の削減	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5
b 望むよりも少ない達成	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5
c 仕事又は他の活動での注意力が通常よりも低かった	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5

【図６－４】

続き

6. 過去4週間の間、どの程度、貴方の全身の健康又は情緒的問題が家族、友人、隣人又はグループとの通常の社会活動を妨げましたか?

全くない	僅かに	中程度	かなり	非常に
☐1	☐2	☐3	☐4	☐5

7. 過去4週間の間にどのくらい身体的疼痛がありましたか?

なし	非常に軽度	軽度	中等度	重度	非常に重度
☐1	☐2	☐3	☐4	☐5	☐6

8. 過去4週間の間、疼痛がどのくらい貴方の通常の仕事を妨げましたか(野外の仕事及び家事の両方を含む?

全くない	わずかに	中程度	かなり	非常に
☐1	☐2	☐3	☐4	☐5

【図６－５】

続き

9. これらは、過去4週間の間の貴方の感情及び物事との関わりについての質問です。各質問について、貴方の感情に一番近い回答を1つ選択してください。過去4週間の間、どのくらいの時間・・・

	常に	殆ど常に	時々	非常に時々	全くない
a 活気にあふれていましたか?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
b とても緊張しましたか?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
c 元気づけるものが何もないほど、落ち込んだ気分になりましたか?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
d 穏やかで平和に感じましたか?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
e 多くのエネルギーを持っていましたか?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
f 気落ちし、憂鬱に感じましたか?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
g 消耗したように感じましたか?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
h 幸福でしたか?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
i 疲れを感じましたか?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5

10. 過去4週間の間、どのくらいの時間、貴方の全身の健康又は情緒的問題が貴方の社会活動(友人、親戚を訪ねるなど)を妨げましたか?

常に	殆ど常に	時々	非常に時々	全くない
❑1	❑2	❑3	❑4	❑5

【図６－６】

続き

11. 以下の記述のそれぞれは、貴方にどれくらい当てはまりますか?

	当てはまる	殆ど当てはまる	分からない	殆ど当てはまらない	全く当てはまらない
a 私は、他の人よりも病気に罹りやすいようだ	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
b 私は、私が知っている誰とも同じくらい健康だ	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
c 私は、私の健康が悪化すると予想する	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
d 私の健康は極めてよい	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5

質問に回答頂きましてありがとうございます!

SF-36v2™ Health Survey © 1996, 2000 by QualityMetric Incorporated and Medical Outcomes Trust. All Rights Reserved.
SF-36®はMedical Outcomes Trustの登録商標です。
(SF-36v2 Standard, US Version 2.0)

【図７】

0 = 無症状;完全に活動的。

1 = 正常に歩くが、運動競技又は他の厳しい活動を妨げる疲労を報告。

2 = 異常な歩行又は突発的な不均衡; 歩行障害は、家族及び友人が気づく; 10秒以下で25フィート(8メートル)歩くことができる。

3 = 独立して歩く; 20秒以下で25フィート歩くことができる。

4 = 歩くのに片側支持(つえ又は松葉づえ)が必要; 20秒以下で25フィート歩く。

5 = 両側支持(つえ、松葉づえ又は歩行器)が必要であり、20秒以下で25フィート歩く; 又は片側支持が必要だが25フィート歩くのに20秒超が必要。

6 = 両側支持が必要であり、25フィート歩くのに20秒超が必要; 時には車いす[1]を使用する場合がある。

7 = 歩くのは両側支持を用いて数歩に限られる; 25フィート歩くことができない; 殆どの活動に車いす[1]を使用し得る。

8 = 車いすに制限される; 独立して移動することができる。

9 = 車いすに制限される; 独立して移動することができない。

[1] 車いすの使用は、ライフスタイル及び動機によって決定され得る。グレード7の患者は、グレード5又は6の患者よりも頻繁に車いすを使用する。しかしながら、5～7の範囲のグレードの割り付けは、所与の距離を歩く患者の能力によって決定され、患者が車いすを使用する程度ではない。

【図８】

視力(VA)

0 正常
1 暗点、ただし20/30よりも良好なVA(補正)
2 VA 20/30 - 20/59
3 VA 20/60-20/100
4 VA 20/101 - 201200
5 VA 20/201 - 20/800
6 指数弁のみ
7 光覚弁のみ
8 光覚なし

運動機能

0 正常
1 脱力感を有さない異常な徴候(反射亢進、バビンスキー徴候)
2 罹患四肢における軽度の脱力感(Medical Research Council[MRC]グレード5-又は4+)
3 罹患四肢における1又は2の上位運動ニューロン(UMN)筋肉の中等度の脱力感(グレード3又は4)
4 罹患四肢における3のUMN筋肉の中等度の脱力感(グレード3又は4)
5 罹患四肢における1以上の筋肉の重度の脱力感(グレード2)
6 1以上の四肢における幾分かの麻痺(グレード0又は1)筋肉
7 1以上の四肢における全筋肉の麻痺(グレード0又は1)

感覚機能

0 正常
1 振動における軽度の低下
2 一刺し/温度/固有受容感覚における軽度の低下、又は振動における中等度の低下
3 接触/ピン/固有受容感覚における中等度の低下、又は基本的に喪失した振動感覚
4 全ての感覚モダリティの喪失
5 不明

括約筋機能

0 正常
1 軽度の尿意切迫又は排尿躊躇;便秘
2 中等度の尿意切迫、排尿躊躇、又は膀胱若しくは腸の貯留、まれな尿失禁(週1回未満)
3 断続的な膀胱カテーテル挿入又は積極的な(手動の)腸の補助を必要とする頻繁な尿失禁又は貯留
4 留置した尿路カテーテル又は括約筋制御の非存在
5 不明

【図９】

視神経炎		
視力サブスケールスコア(事象の時点で最大の変化を有する眼から得られる)		再発記述子
再発前	再発後	
0-1	0-2	軽度
0-1	3+	重度
2-7	1ポイント増加	軽度
2-7	≧2ポイント増加	重度
横断性脊髄炎		
運動サブスケールスコア		再発記述子
再発前	再発後	
0-1	0-2	軽度
0-1	3+	重度
2-6	1ポイント増加	軽度
2-6	≧2ポイント増加	重度
感覚サブスケールスコア		再発記述子
固有受容感覚喪失のみに基づく	≧1以上の重度の喪失の場合、以前の正常な機能又は軽度の固有受容感覚の喪失を伴う四肢	重度

【図１０－１】

自殺念慮

質問1及び2を行う。両方ともいいえの場合、「自殺行動」セクションに進む。質問2の回答がはいの場合、質問3、4及び5を行う。質問1及び/又は2の回答がはいの場合、下記の「念慮の強さ」セクションを完了する。

	生涯、最も自殺思考があった時期	過去__カ月
1. 死にたいと望む: 対象は、死にたいと望み又はもはやこれ以上生きていたくないという考えを支持し、又は眠りにつき、目を覚ましたくないと望む。 *質力は考んでいることを望み又は睡眠して目を覚ませないことを望んだことがありますか?* はい でありれば、説明して下さい:	はい いいえ ☐ ☐	はい いいえ ☐ ☐
2. 非特異的な能動的自殺思考 評価期間中の、自殺の方法(関連した方法、意図又は計画の思考を含まない、人生を終わりにしたいという一般的な、非特異的な思考(例えば、「自殺を考えたことがある」) 実際に自殺の思考を有したことがありますか? はい でありれば、説明して下さい:	はい いいえ ☐ ☐	はい いいえ ☐ ☐
3. 行動を意図しない、方法(プランではないを伴う能動的な自殺念慮 対象は、評価期間中、自殺の思考を支持し、及び少なくとも1つの方法を考えた。これは、計画した時間、場所又は方法の詳細を伴う特定のプランとは異なる(例えば、自殺方法の思考であるが特定のプランではない)。「私は過剰摂取を考えましたが、実際にいつ、どこで又はどのように行うかの特定のプランは立てたことがなく、それを決して行いません」と言う人を含む。 *質力はこれをどのように行うか考えたことはありますか?* はい でありれば、説明して下さい:	はい いいえ ☐ ☐	はい いいえ ☐ ☐
4. 特定のプランを伴わない、能分行動の意図がある能動的な自殺念慮 能動的な自殺思考であり、対象は「私は思考を持っているが、そのいずれも絶対に行いません」に反して、<u>そのような</u>思考について能分行動の意図があると報告する。 これらの思考を有し、それらについて能分行動の意図を有したことがありますか? はいでありれば、説明して下さい:	はい いいえ ☐ ☐	はい いいえ ☐ ☐
5. 特定のプラン及び意図を伴う能動的な自殺思考 完全又は部分的に計画された詳細を伴う自殺思考であり、対象はそれを実行する能分かの意図を有する。 自殺の方法の詳細の計画を開始し、又は計画しましたかそのプランを実行する意図がありますか? はいでありれば、説明して下さい:	はい いいえ ☐ ☐	はい いいえ ☐ ☐

【図１０－２】

続き

念慮の強さ		
以下の特徴は、最も重度のタイプの念慮に関して評価される必要がある(即ち、上記からの1~5、1は重度が最も低く、5は最も高い)。自殺願望が最も高かった時期について尋ねる。		
生涯 - 最も重度の念慮: タイプ(1-5)	念慮の説明	最も重度
過去__カ月 - 最も重度の念慮: タイプ(1-5)	念慮の説明	最も重度
頻度 これらの思考を何回持ちましたか? (1) 週に1回未満 (2) 週に1回 (3) 週に2~5回 (4) 毎日又はほぼ毎日 (5) 毎日多数回		
持続時間 思考を持つとき、どのくらい長く持続しますか? (1) 一時 - 数秒又は数分 (2) 1時間未満/時々 (3) 1~4時間/多くの時間 (4) 4~8時間/一日の殆ど (5) 8時間超/持続的又は連続		
可制御性 望む場合に自殺を考えること又は死を欲することを止めることができましたか? (1) 思考を制御すること が容易に可能 (2) 殆ど困難を伴わずに思考を制御することができる (3) 幾分困難だが思考を制御することができる (4) 非常に困難だが思考を制御することができる (5) 思考を制御することが不可能 (0) 思考を制御するよう 試みない		
抑止物 *貴方が死を望むことを止めさせ又は自殺する思考に影響を与えた人又は物(例えば、家族、宗教、死の痛み)がありますか?* (1) 抑止物は、貴方の自殺の試みを完全に止めた (2) 抑止物は、おそらく貴方を止めた (3) 抑止物が貴方を止めたかどうかは不明確 (4) 抑止物が貴方を止めたかどうかは不明確 (5) 抑止物は、絶対に貴方を止めなかった (0) 該当なし		
念慮の理由 *貴方が死を望む又は自殺することについて、どのような理由が当てはまりましたか?痛みを終わらせる、苦しむ貴方の感情を止めるための憎悪すれば、この痛みを苦しむ(感情を伴ったままを生き続けることができなかった)、又は他人の注意、復讐、苦しむ反応を得るためのでしたか?又は貴方ですか?* (1) 完全に他人の注意、復讐、苦しむ反応を得るため (2) 殆ど他人の注意、復讐、苦しむ反応を得るため (3) 同等に、他人の注意、復讐、苦しむ反応を得るため と痛みを終わらせ/止めるため (4) 殆ど痛みを終わらせ/止めるため(痛み苦しむ感情を伴ったままを生き続けることができなかった) (5) 完全に痛みを終わらせ/止めるため(痛み苦しむ感情を伴ったままを生き続けることができなかった) (0) 該当なし		

【図１０－３】

続き

自殺行動 *(例々の事象である限り、適合するものの全てにチェックする。全タイプについて尋ねる必要がある*		**最終来院以降**
実際の試み: 自己破壊的、おそらく死をもたらすことを望む潜在的な致死行為。行動は、自殺方法おいての尋常の一部であった。意図は100%で死ぬの意はない。行為に関連して死の意図(希望)がある場合。実際の自殺の試みとみなすことができる。外傷又は書の可能性のみである。 錠が口内にあると共に引き金を引いたが、銃が横れて外傷がない場合、これは試みとみなされる。 意図の推測:個人が意図/死の願望を否定する場合、行動又は状況から臨床的に推測することができる。例えば、明らかに事故ではなく、従って自殺以外の意図が推測できない非常に致命的な行為(例えば、頭部への銃撃、高層階の窓から飛び降りること)、また、死の意図を否定するが、起こした行動が致命的であると考えた場合、意図が推測され得る。 *自殺を試みたことがありますか?* *自身を傷つけるために何かを行ったことがありますか?* *死の可能性がある危険なことを行ったことがありますか?* *何故(苦しむ)?* *人生を終わらせる方法として_____しましたか?* *_____しと共に死にたいと少しでも思いましたか?* *_____しと共に人生を終わらせようとしましたか?* *又は_____によって死ぬ可能性があると考えましたか?* *又は終わりに他の理由で(自殺の意図が全くなく、それを行いましたか(例えば、ストレスを和らげる、気分を良くする、同情を得る、又は何かが他のことを起こすため)(自殺の意図なしでの自傷行動)* はい でありれば、説明して下さい:		はい いいえ ☐ ☐
対象は、非自殺的自傷行動に関与しましたか?		はい いいえ ☐ ☐
妨害された試み: 潜在的な自傷行為の開始が妨害された(外部状況により)場合(それがなければ、実際の試みが生じていた)。 過剰摂取:ピルを手に持っていたが、摂取を止めさせられた、ピルをいくつかでも摂取したら、これは妨害された試みではなく、試みとなる。 銃殺:自身に向けた銃を有し、他人によって銃を取り去られ、又はならかの方法によって引き金を引くことが防がれる。引き金を引けば、銃が発砲しなかった場合であっても、これは試みである。飛び降り:飛び降りようとし、つかまれ、岩棚から下ろされる。首吊り:首の周りに縄があるが、まだ首吊り主開始していない、それを行うのを妨止させられる。 人生を終わらせるために何かを始めたが、実際に行う前に誰かが貴方を止めたことがありますか?		はい いいえ ☐ ☐ 中断された合計#
はい でありれば、説明して下さい:		

【図１０－４】

続き

念慮の強さ *以下の特徴は、最も重度のタイプの念慮に関して評価される必要がある(即ち、上記から0～5、1は重度が最も低く、5は最も高い)。* *最も重度の念慮:* タイプ例(1-5) ＿＿＿＿＿＿ **念慮の説明**	最も重度 ＿＿＿＿
頻度 *これらの思考を何回持ちましたか?* (1) 週に1回未満 (2) 週に1回 (3) 週に2～5回 (4) 毎日又はほぼ毎日 (5) 毎日多数回	＿＿＿＿
持続時間 *思考を持つとき、どのくらい長く持続しますか?* (1) 一時・数秒又は数分 (4) 4～8時間/一日の殆ど (2) 1時間未満/時々 (5) 8時間超/持続的又は連続 (3) 1～4時間/多くの時間	＿＿＿＿
可制御性 *望む場合に自殺を考えること又は死を欲することを止めることができましたか/できますか?* (1) 患者を制御することが容易に可能 (4) 非常に困難だが思考を制御することができる (2) 殆ど困難を伴わずに思考を制御することができる (5) 患者を制御することが不可能 (3) 実分困難だが思考を制御することができる (0) 患者を制御するよう試みない	＿＿＿＿
抑止物 *貴方が死を望むことを止めさせ又は自殺する思考に影響を与えた人又は物(例えば、家族、宗教、死の痛み)がありますか?* (1) 抑止物が貴方の自殺の試みを完全に止めた (4) 抑止物が貴方を止めた可能性は非常に低い (2) 抑止物は、おそらく貴方を止めなかった (5) 抑止物は、絶対に貴方を止めなかった (3) 抑止物が貴方を止めたかどうかは不明確 (0) 該当なし	＿＿＿＿
念慮の理由 *死を望む又は自殺することについて、どのような理由があましたか?痛みを終わらせる、若しくは貴方の感情を止めるための(尋ねすれば、この痛みを若しくは感情を伴ったまま生き続けることができなかった)、又は他人の注意、復讐、若しくは反応を得るためでしたか?* *又は両方ですか?* (1) 完全に他人の注意、復讐、若しくは反応を得るため (4) 殆ど痛みを終わらせ止めるため/痛み若しくは感情を伴 (2) 殆ど他人の注意、復讐、若しくは反応を得るため ったまま生き続けることが できなかった) (3) 同等に、他人の注意、復讐、若しくは反応を得るためと痛みを終わらせ/止めるため (5) 完全に痛みを終わらせ/止めるため/痛み若しくは感情を伴ったまま生き続けることができなかった) (0) 該当なし	＿＿＿＿

【図１１－１】

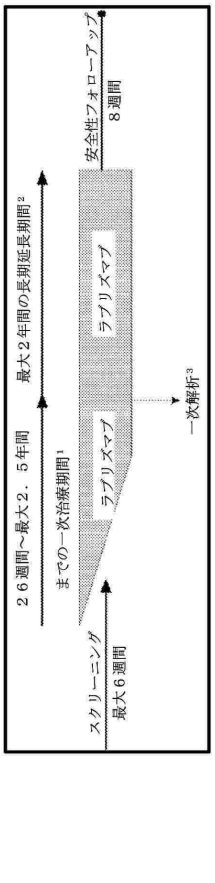
自殺念慮 *質問1及び2を行う。両方ともいいえの場合、「自殺行動」セクションに進む。質問2の回答がはいえの場合、質問3、4及びSを行う。* *質問1及び又は2の回答がはいえの場合、下記の「念慮の強さ」セクションを完了させる。*	前回の訪問以来
1. 死にたいと望む *対象は、死にたいと望み又はもはやこれ以上生きていたくないという考えを支持し、又は望んでいる。* *貴方は死んでいることを望み又は瞬間して自を望まさないことを望んだことがありますか?* はい でもあれば、説明して下さい:	はい いいえ □ □
2. 非特異的な能動的自殺思考 *評価期間中の、自殺の方法/関連した方法、意図又は計画の思考を有さない、人生を終わりにしたいという一般的な、非特異的な思考(例えば、「自殺を考えたことがある」)* *実際に自殺の思考を有したことがありますか?* はい でもあれば、説明して下さい:	はい いいえ □ □
3. 行動を意図しない、方法(プランではない)を伴う能動的な自殺念慮 *対象は、評価期間中、自殺の思考を支持し、及び少なくとも1つの方法を考えた。これは、計画した時間、場所又は方法の詳細を伴う特定のプランとは異なる(例えば、自殺方法の思考であるが特定のプランではない)。「私は過剰摂取を考えましたが、実際にいつ、どこで又はどのようにの特定のプランは立てたことがなく、それを決して行いません。」と言う人を含む。* *貴方はこれまでのように行為や考えたことはありますか?* はい でもあれば、説明して下さい:	はい いいえ □ □
4. 特定のプランを伴わない、致死行動の意図がある能動的な自殺念慮 *能動的な自殺思考であり、対象は「私は思考を持っているが、そのいずれも絶対に行いません。」に反して、そのような思考について個分行動の意図があると報告する。* *これらの思考を有し、それらについて個分行動の原因を有したことがありますか?* はい でもあれば、説明して下さい:	はい いいえ □ □
5. 特定のプラン及び意図を伴う能動的な自殺思考 *完全又は部分的に計画された詳細を伴う自殺思考であり、対象はそれを実行する幾分かの意図を有する。* *自殺の方法の詳細の計画を開始し、又は計画しましたかそのプランを実行する意図がありますか?* はい でもあれば、説明して下さい:	はい いいえ □ □

【図１１－２】

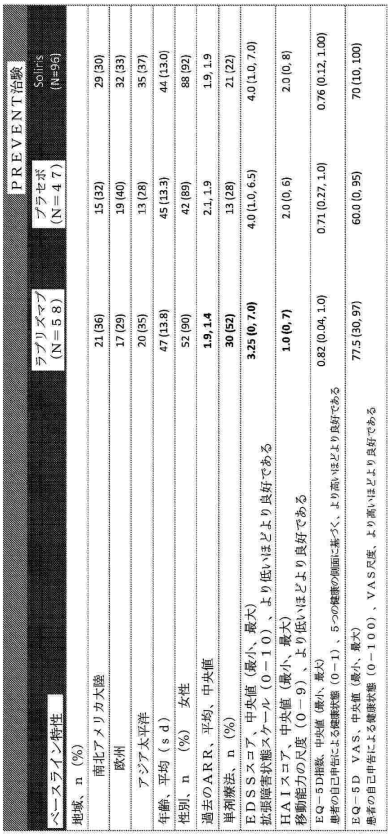
続き

念慮の強さ *以下の特徴は、最も重度のタイプの念慮に関して評価される必要がある(即ち、上記から0～5、1は重度が最も低く、5は最も高い)。* *最も重度の念慮:* タイプ例(1-5) ＿＿＿＿ **念慮の説明**	最も重度 ＿＿＿＿
頻度 *これらの思考を何回持ちましたか?* (1) 週に1回未満 (2) 週に1回 (3) 週に2～5回 (4) 毎日又はほぼ毎日 (5) 毎日多数回	＿＿＿＿
持続時間 *思考を持つとき、どのくらい長く持続しますか?* (1) 一時・数秒又は数分 (4) 4～8時間/一日の殆ど (2) 1時間未満/時々 (5) 8時間超/持続的又は連続 (3) 1～4時間/多くの時間	＿＿＿＿
可制御性 *望む場合に自殺を考えること又は死を欲することを止めることができましたか/できますか?* (1) 患者を制御することが容易に可能 (4) 非常に困難だが思考を制御することができる (2) 殆ど困難を伴わずに思考を制御することができる (5) 患者を制御することが不可能 (3) 実分困難だが思考を制御することができる (0) 患者を制御するよう試みない	＿＿＿＿
抑止物 *貴方が死を望むことを止めさせ又は自殺する思考に影響を与えた人又は物(例えば、家族、宗教、死の痛み)がありますか?* (1) 抑止物が貴方の自殺の試みを完全に止めた (4) 抑止物が貴方を止めた可能性は非常に低い (2) 抑止物は、おそらく貴方を止めなかった (5) 抑止物は、絶対に貴方を止めなかった (3) 抑止物が貴方を止めたかどうかは不明確 (0) 該当なし	＿＿＿＿
念慮の理由 *死を望む又は自殺することについて、どのような理由があましたか?痛みを終わらせる、若しくは貴方の感情を止めるための(尋ねすれば、この痛みを若しくは感情を伴ったまま生き続けることができなかった)、又は他人の注意、復讐、若しくは反応を得るためでしたか?* *又は両方ですか?* (1) 完全に他人の注意、復讐、若しくは反応を得るため (4) 殆ど痛みを終わらせ止めるため/痛み若しくは感情を伴 (2) 殆ど他人の注意、復讐、若しくは反応を得るため ったまま生き続けることが できなかった) (3) 同等に、他人の注意、復讐、若しくは反応を得るためと痛みを終わらせ/止めるため (5) 完全に痛みを終わらせ/止めるため/痛み若しくは感情を伴ったまま生き続けることができなかった) (0) 該当なし	＿＿＿＿

【図１２Ａ】

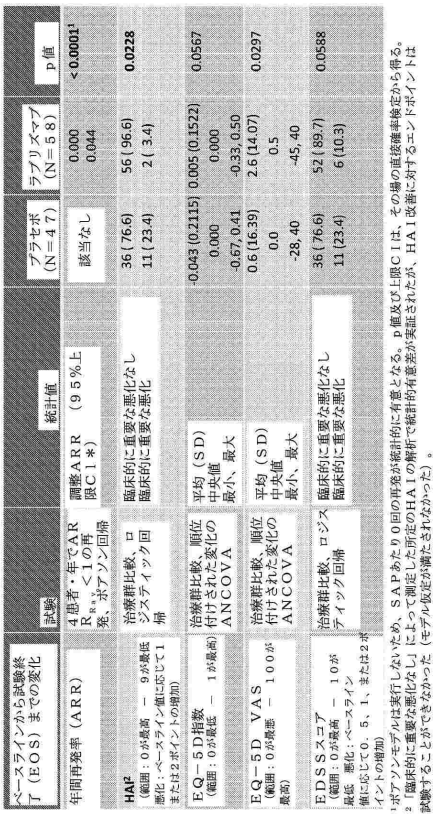


【図１２Ｂ】



		PREVENT治験		
ベースライン特性		ラブリズマブ（N＝５８）	プラセボ（N＝４７）	Soliris（N=96）
地域、ｎ（%）				
南北アメリカ大陸		21 (36)	15 (32)	29 (30)
欧州		17 (29)	19 (40)	32 (33)
アジア太平洋		20 (35)	13 (28)	35 (37)
年齢、平均（ｓｄ）		47 (13.8)	45 (13.3)	44 (13.0)
性別、ｎ（%）	女性	52 (90)	42 (89)	88 (92)
過去のＡＲＲ、平均、中央値		1.9, 1.4	2.1, 1.9	1.9, 1.9
単剤療法、ｎ（%）		30 (52)	13 (28)	21 (22)
ＥＤＳＳスコア 中央値（最小、最大）		3.25 (0, 7.0)	4.0 (1.0, 6.5)	4.0 (1.0, 7.0)
拡張障害状態スケール（０－１０）、より低いほどより良好である				
ＨＡＩスコア、中央値（最小、最大） 移動能力の尺度（０－９）、より低いほどより良好である		1.0 (0, 7)	2.0 (0, 6)	2.0 (0, 8)
ＥＱ－５Ｄ指数、中央値（最小、最大）		0.82 (0.04, 1.0)	0.71 (0.27, 1.0)	0.76 (0.12, 1.00)
患者の自己申告による健康状態（０－１）、５つの健康の側面に基づく、より高いほどより良好である				
ＥＱ－５Ｄ ＶＡＳ、中央値（最小、最大）		77.5 (30, 97)	60.0 (0, 95)	70 (10, 100)
患者の自己申告による健康状態（０－１００）、ＶＡＳ尺度、より高いほどより良好である				

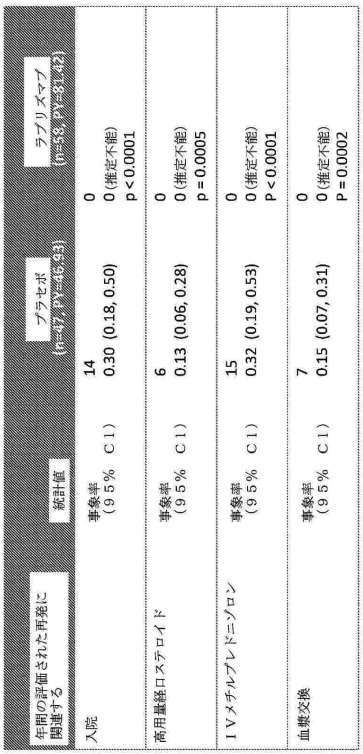
【図１３】



ベースラインから試験終了（ＥＯＳ）までの変化	試験	統計値		プラセボ（Ｎ＝４７）	ラブリズマブ（Ｎ＝５８）	p 値
年間再発率（ＡＲＲ）	４週ごと・年でＡＲＲ＜１の再発、ポアソン回帰	調整ＡＲＲ　（９５％上限Ｃｌ＊）	該当なし	0.000 0.044		<0.0001[1]
HAI[2] （範囲：０が最高　－　９が最低または２ポイントの増加） 悪化＝ベースライン値に比べて１	治療群比較、ロジスティック回帰	臨床的に重要な悪化なし 臨床的に重要な悪化		36 (76.6) 11 (23.4)	56 (96.6) 2 (3.4)	**0.0228**
ＥＱ－５Ｄ指数 （範囲：０が最低　－　１が最高）	治療群比較、順位付けされた変化のＡＮＣＯＶＡ	平均（ＳＤ） 中央値 最小、最大		-0.043 (0.2115) 0.000 -0.67, 0.41	0.005 (0.1522) 0.000 -0.33, 0.50	0.0567
ＥＱ－５Ｄ ＶＡＳ （範囲：０が最悪　－　１００が最高）	治療群比較、順位付けされた変化のＡＮＣＯＶＡ	平均（ＳＤ） 中央値 最小、最大		0.6 (16.39) 0.0 -28, 40	2.6 (14.07) 0.5 -45, 40	0.0297
ＥＤＳＳスコア （範囲：０が最高　－　１０が最低；ベースラインの値に応じて０．５、１、または２ポイントの増加）	治療群比較、ロジスティック回帰	臨床的に重要な悪化なし 臨床的に重要な悪化		36 (76.6) 11 (23.4)	52 (89.7) 6 (10.3)	0.0588

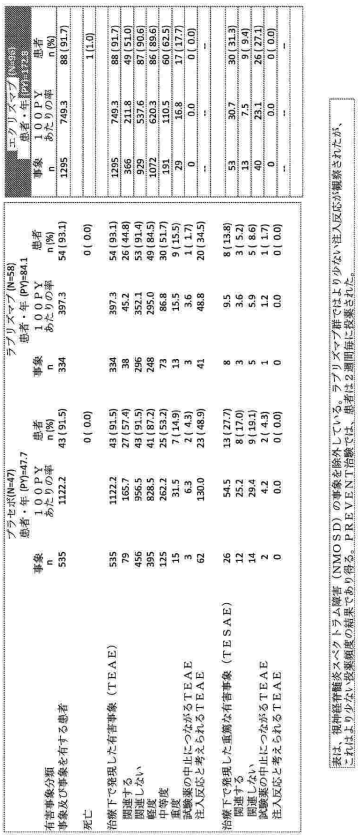
[1]ポアソンモデルは実行しないため、ＳＡＰあたり０回の平均が統計的に有意となる。ｐ値及び上限ＣＩは、その場の直接確率検定から得る。
[2]「臨床的に重要な悪化なし」によって測定した所定のＨＡＩの解析で統計的有意差が実証されたが、ＨＡＩ改善に対するエンドポイントは試験することができなかった（モデル仮定が満たされなかった）。

【図１４】



年間の評価された再発に関連する	統計値	プラセボ（n=47; PY=45.53）	ラブリズマブ（n=58; PY=57.62）
入院	事象率（９５％　Ｃｌ）	14 0.30 (0.18, 0.50)	0 0 (推定不能) p<0.0001
高用量経口ステロイド	事象率（９５％　Ｃｌ）	6 0.13 (0.06, 0.28)	0 0 (推定不能) p = 0.0005
ＩＶメチルプレドニゾロン	事象率（９５％　Ｃｌ）	15 0.32 (0.19, 0.53)	0 0 (推定不能) P < 0.0001
血漿交換	事象率（９５％　Ｃｌ）	7 0.15 (0.07, 0.31)	0 0 (推定不能) P = 0.0002

【図１５Ａ】



	プラセボ(N=47)			ラブリズマブ(N=58)		
	患者・年(PY=47.7			患者・年(PY=64.1		
有害事象分類	事象	１００ＰＹあたりの率	患者	事象	１００ＰＹあたりの率	患者
事象及び事象を有する患者	n		n (%)	n		n (%)
	535	1122.2	43 (91.5)	334	397.3	54 (93.1)
死亡			0 (0.0)			0 (0.0)
治療下で発現した有害事象（ＴＥＡＥ）	535	1122.2	43 (91.5)	334	397.3	54 (93.1)
関連する	79	165.7	27 (57.4)	38	45.2	26 (44.8)
関連しない	456	956.5	43 (91.5)	296	352.1	53 (91.4)
軽度	395	828.5	41 (87.2)	248	295.0	49 (84.5)
中等度	125	262.2	15 (31.9)	73	86.8	30 (51.7)
重度	15	31.5	7 (14.9)	13	15.5	9 (15.5)
試験薬の中止につながるＴＥＡＥ	3	6.3	2 (4.3)	3	3.6	1 (1.7)
注入反応と考えられるＴＥＡＥ	62	130.0	23 (48.9)	41	48.8	20 (34.5)
治療下で発現した重篤な有害事象（ＴＥＳＡＥ）	26	54.5	13 (27.7)	8	9.5	8 (13.8)
関連する	12	25.2	8 (17.0)	3	3.6	3 (5.2)
関連しない	14	29.4	9 (19.1)	5	5.9	5 (8.6)
試験薬の中止につながるＴＥＡＥ	2	4.2	2 (4.3)	1	1.2	1 (1.7)
注入反応と考えられるＴＥＡＥ	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)

表は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（ＮＭＯＳＤ）の事象を除外している。ラブリズマブ群ではより少ない注入反応が報告されたが、これはより少ない投薬頻度の結果であり得る。ＰＲＥＶＥＮＴ治験では、患者は２週間毎に投薬された。

【図１５Ｂ】

事象のタイプ	プラセボ(N=47) 患者・年 (PY)=47.7 事象 n	100PY あたりの率	患者 n (%)	ラプリズマブ (N=58) 患者・年 (PY)=84.1 事象 n	100PY あたりの率	患者 n (%)
基本語						
髄膜炎菌感染症	0	0.0	0(0.0)	2	2.4	2(3.4)
髄膜炎菌性脳炎	0	0.0	0(0.0)	1	1.2	1(1.7)
髄膜炎菌性敗血症	0	0.0	0(0.0)	1	1.2	1(1.7)

患者１：スペイン在住の４３歳の女性
・適切にＡＣＷＹ及びＢに対するワクチン投与を受けた
・他のＩＳＴなし
・ラプリズマブの１回目の投与から２１日後に血清型Ｗ１３５の髄膜炎菌感染を発症
・迅速に抗生物質及び集中治療で処置し、完全に回復し、後遺症はない
・薬物を中断し、患者は試験の中止を選択した

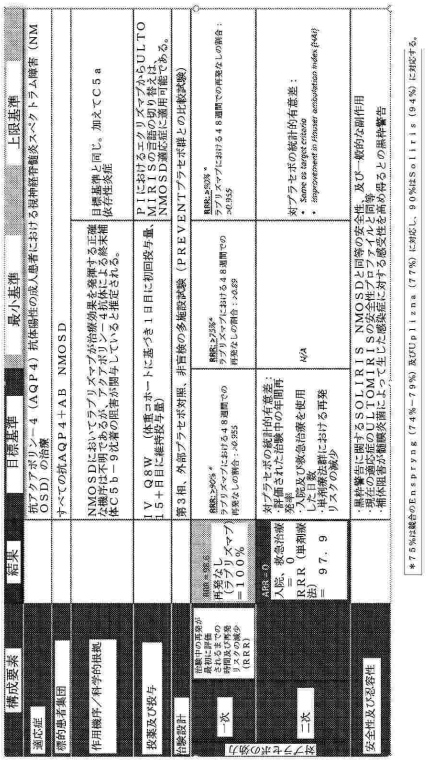
患者２：オーストラリア在住の２０歳の大学生
・適切にＡＣＷＹ及びＢに対するワクチン投与を受けた
・ミコフェノール酸モフェチル及びプレドニゾンを併用
・過去のリツキシマブ（２＋年前）による持続的なＢ細胞枯渇
・ラプリズマブの１回目の投与から４８３日後に血清型Ｂの髄膜炎菌感染を発症
・迅速に抗生物質及び集中治療で処置し、完全に回復し、後遺症はない
・患者は治験でラプリズマブを継続する

【図１５Ｃ】

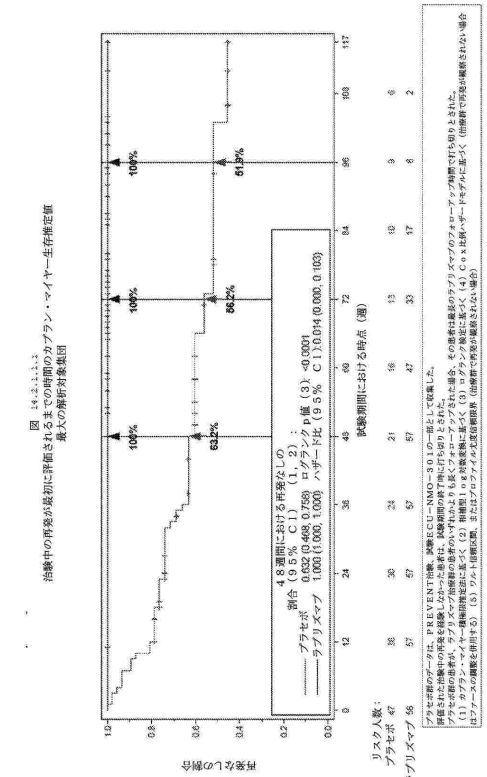
	Ensprying (サトラリズマブ)	Uplizna (イネビリズマブ)
Sotrovimab		
Chaperonin10 (n=63)	Prevent治験 (n=581)	N-MOmentum治験
Remdesivir	SakuraSky治験	SakuraStar治験

MOA	C5	C5	IL6		CD-19
ROA (維持)	Q8W	Q2W IV	Q8W SC (n (1mL)		Q6M IV
集団	AQP4+ 100% 18+ +/-IST	AQP4+100% 18+ +/-IST	AQP4+ 69% 12-74 歳 +IST	AQP4+ 65% 18+ 単剤療法	AQP4 + 92% 18+ 単剤療法
活性薬物群でAEを有する患者、n (%)	54 (93)	88 (92)	37 (90)	58 (92)	125 (72)
活性薬物群でSAEを有する患者、n (%)	8 (14)	25 (26)	7 (17)	12 (19)	8 (5)
死亡	死亡なし	1名が死亡（肺結胸）	死亡なし	死亡なし	OL期間中に2名が死亡（原因不明の重篤な事作及び悪性）
再発リスクの減少 (AQP4+)*	98.6%	94%	79%	74%	77%
再発なし% (AQP4+)*	48 週 -100% 96 週 -100% 144 週 -100%	48 週 -98% 96 週 -96% 144 週 -96%	48 週 -92% 96 週 -92% 144 週 -92%	48 週 -83% 96 週 -77% - -	28 週 -88% 52 週 -85% - -
重要な安全性リスク	髄膜炎菌リスク	髄膜炎菌リスク	感染症リスク 肝臓トランスアミナーゼの上昇		PML を含む感染症リスク 低ガンマグロブリン血症
認可日 US EU		2019年1月 2019年8月	2020年8月 2021年6月		2020年6月 2022年5月

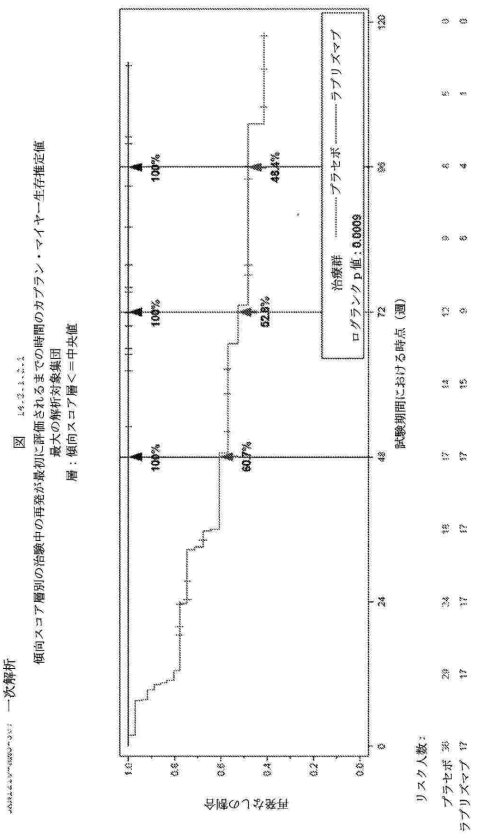
【図１６】



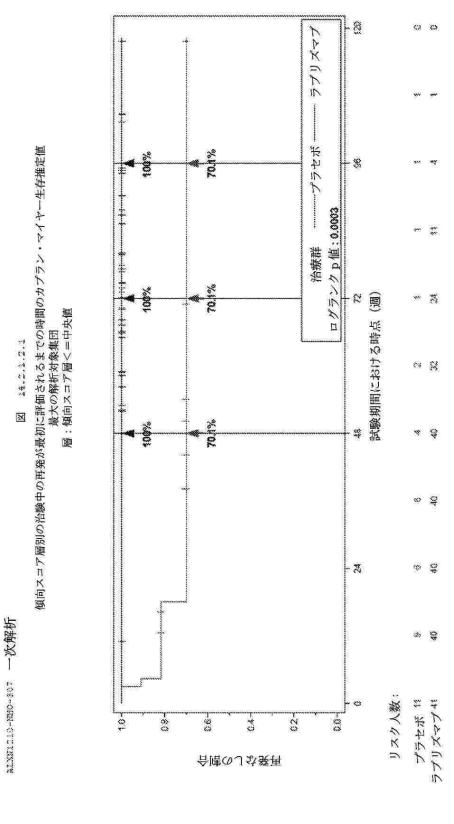
【図１７】



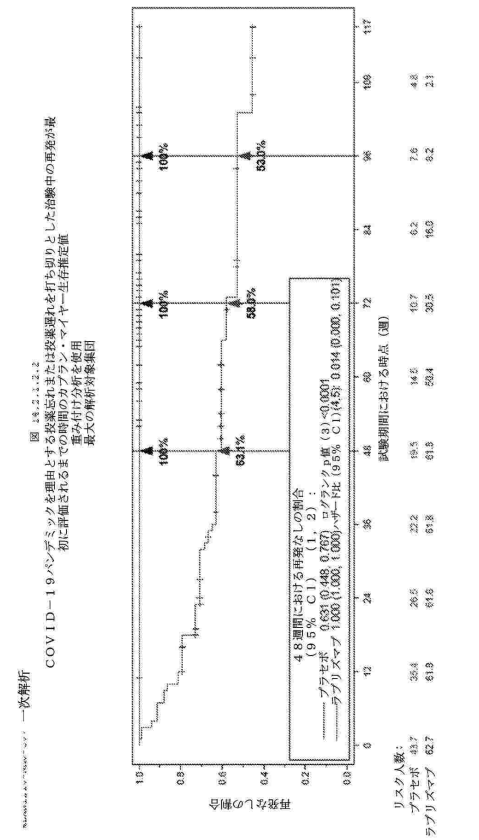
【図１８】



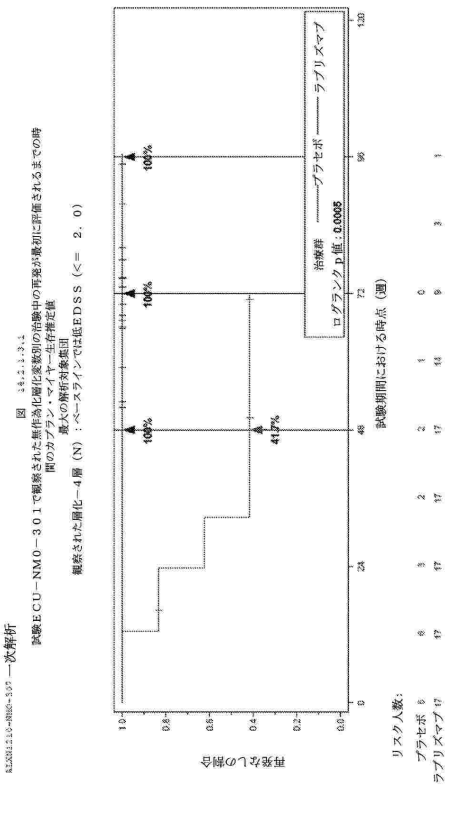
【図１９】



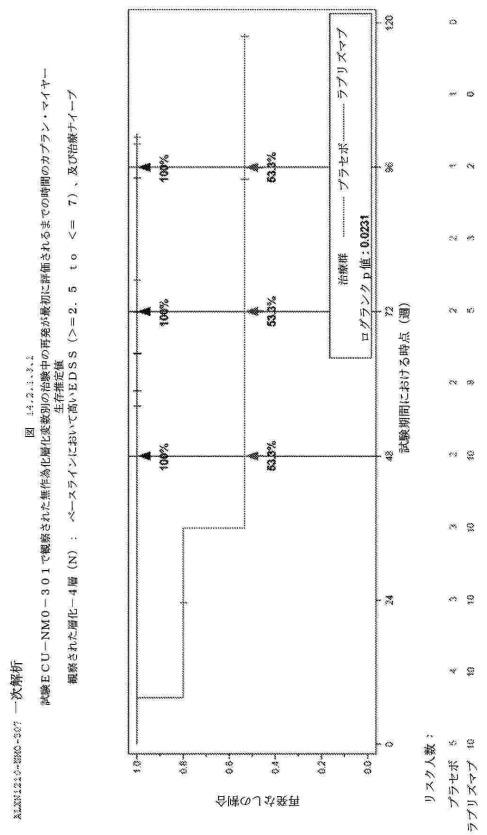
【図２０】



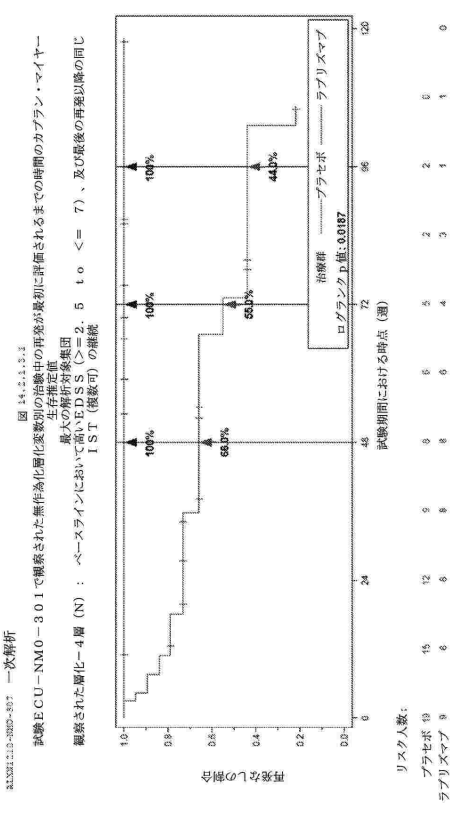
【図２１】



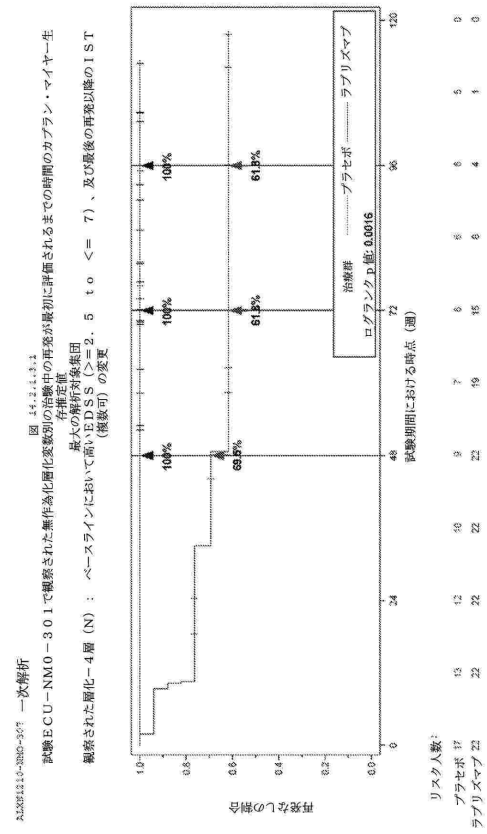
【図２２】



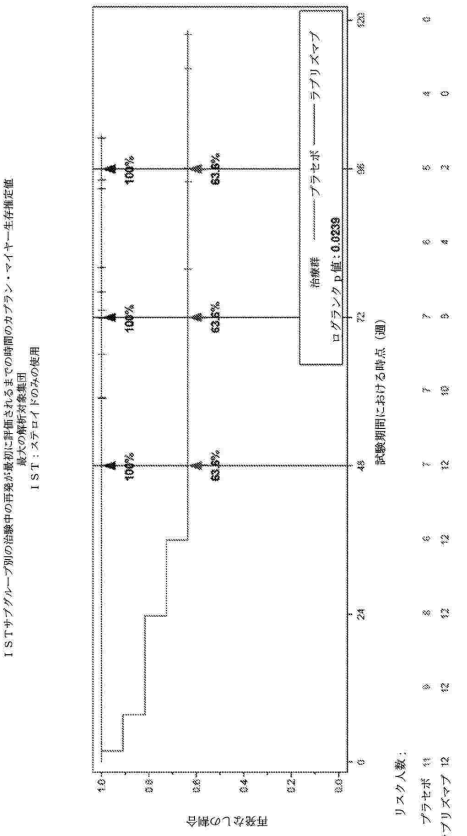
【図２３】



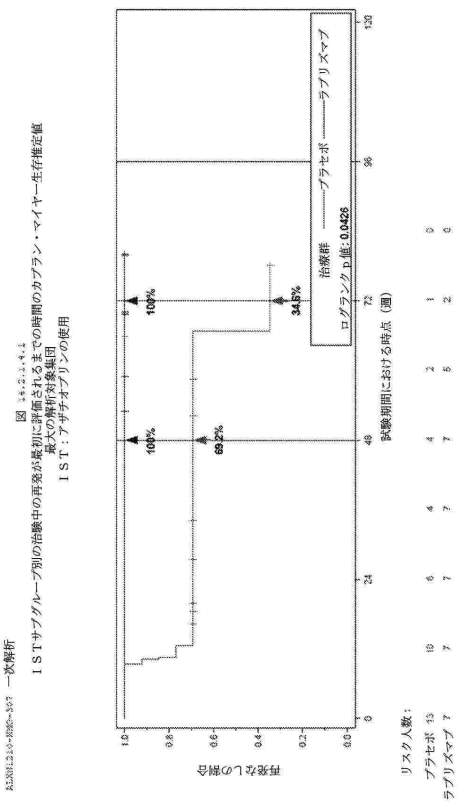
【図２４】



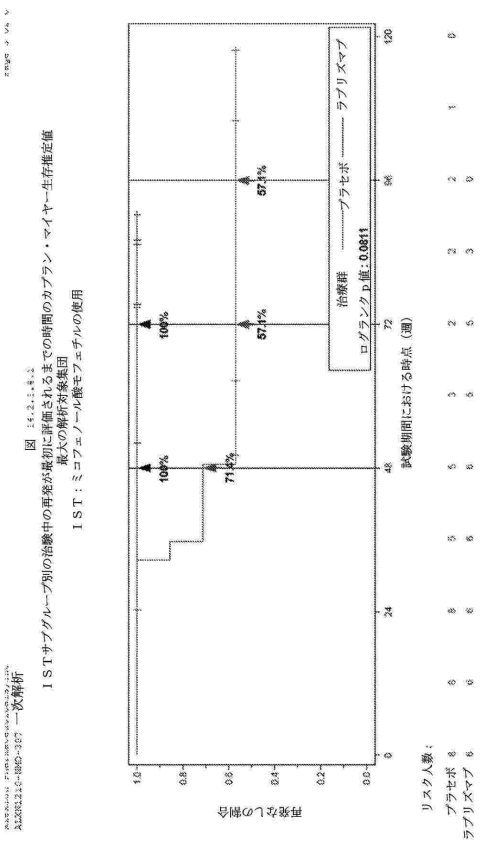
【図２５】



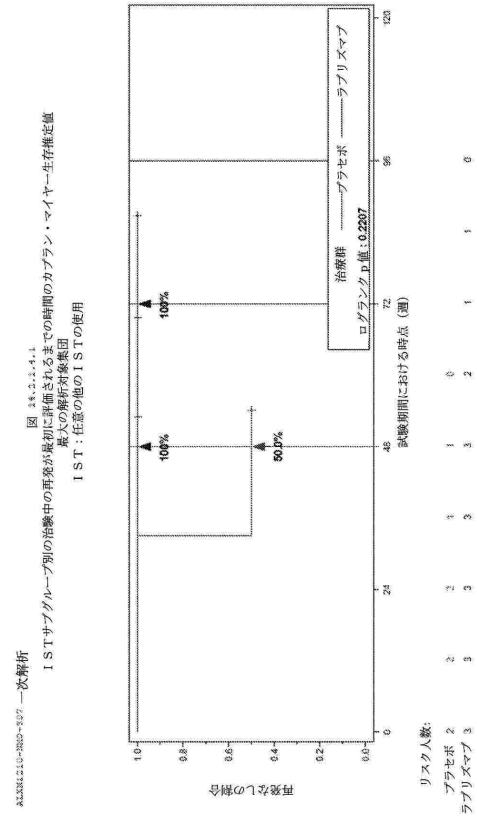
【図２６】



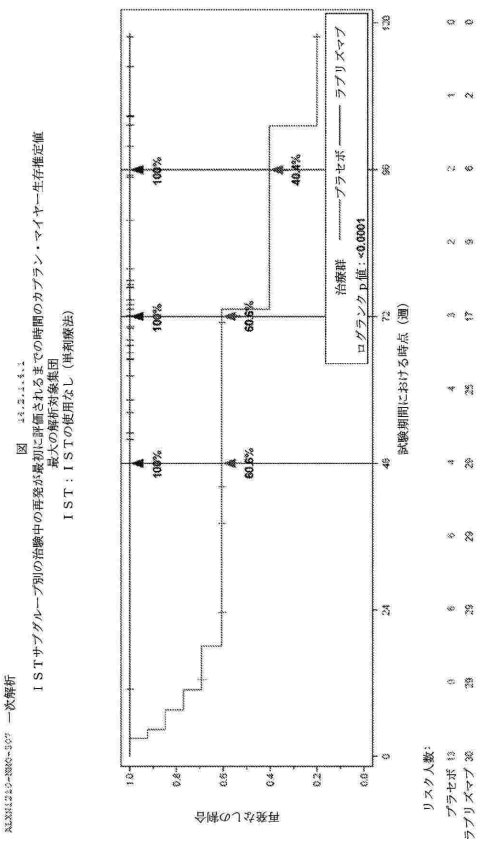
【図２７】



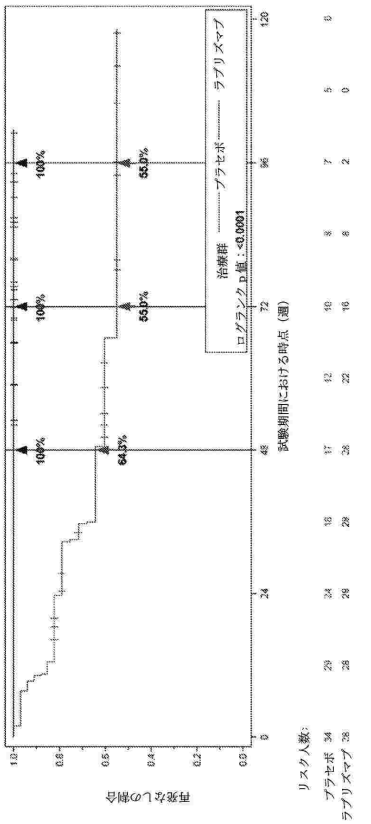
【図２８】



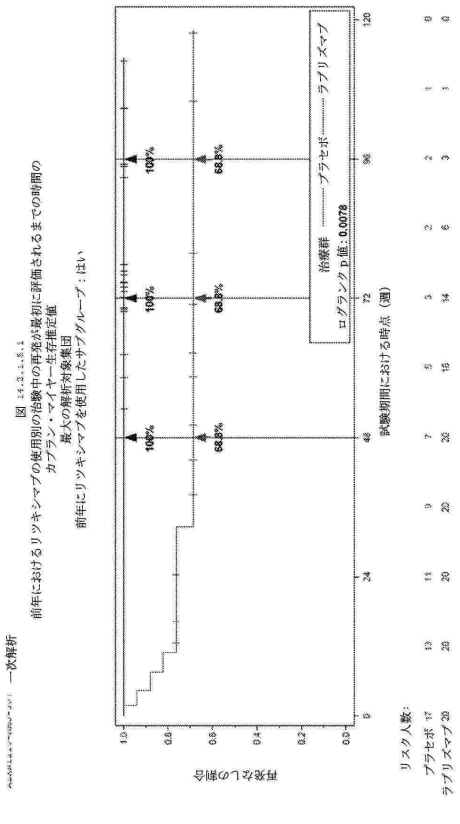
【図２９】



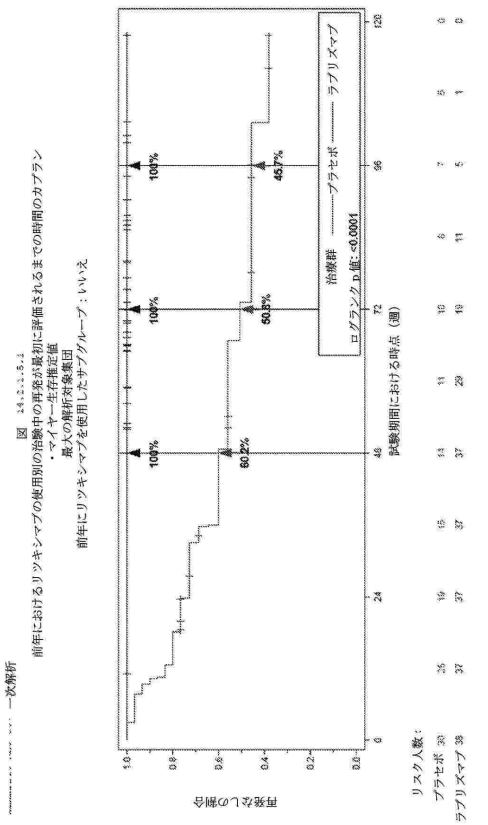
【図３０】



【図３１】

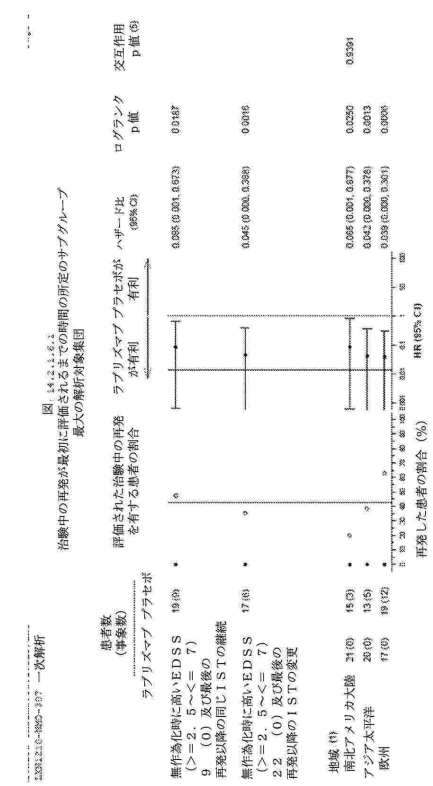


【図３２】

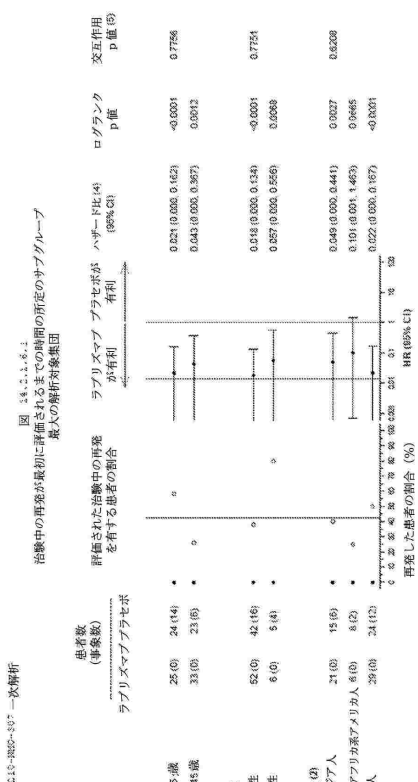


【図３３】

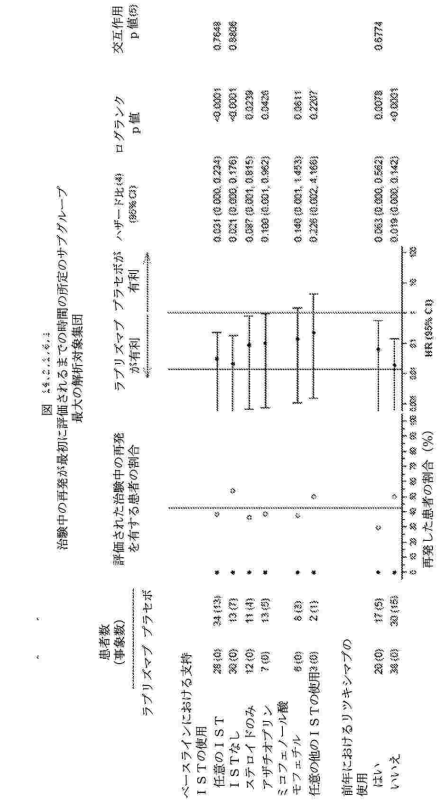
【図３４】



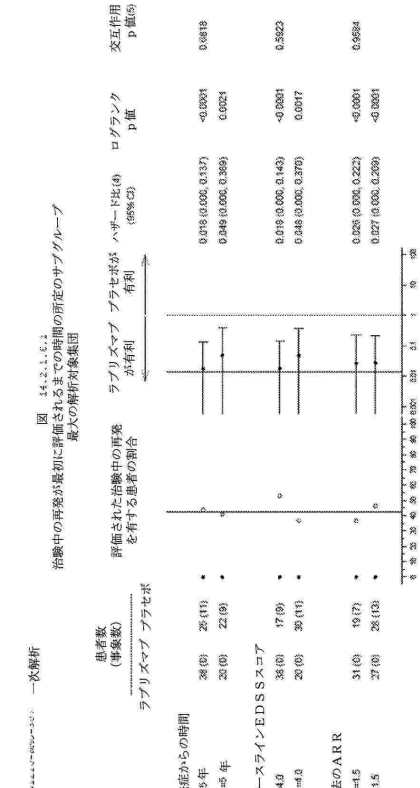
【図３５】



【図３６】



【図３７】



【図３８】

表 14.1.1.4
患者の処置
全ての治療された患者

	ラブリズマブ (N=58)	
	全体 n (%)	ＣＯＶＩＤ－１９関連 (1) n (%)
治療済み	58	
一次治療期間を完了した	56 (96.6)	
一次治療期間を中止した	2 (3.4)	--
有害事象	2 (3.4)	--
Continuing in the Study	57 (98.3)	
Discontinued the Study	1 (1.7)	0 (0.0)
Adverse Event	1 (1.7)	0 (0.0)

【図３９】

ALAN1210-RMOA-307 primary 一次解析

表 14.1.2.1.1
治療群別の人口統計データ及びベースライン特性
安全性セット

変数	統計値	プラセボ (N=47)	ラブリズマブ (N=58)
初回投薬時の年齢（歳）	n	47	58
	平均（ＳＤ）	45.0 (13.29)	47.4 (13.84)
	中央値	44.0	46.0
	Q1, Q3	33.0, 54.0	40.0, 59.0
	最小、最大	21, 75	19, 74
年齢群			
< 45 歳	n (%)	24 (51.1)	25 (43.1)
>= 45 歳	n (%)	23 (48.9)	33 (56.9)
年齢群			
18 to < 65 歳	n (%)	44 (93.6)	51 (87.9)
>= 65 歳	n (%)	3 (6.4)	7 (12.1)
性別			
男性	n (%)	5 (10.6)	6 (10.3)
女性	n (%)	42 (89.4)	52 (89.7)
民族性			
ヒスパニックまたはラテン・アメリカ人	n (%)	3 (6.4)	9 (15.5)
ヒスパニックまたはラテン・アメリカ人ではない	n (%)	41 (87.2)	45 (77.6)
報告なし	n (%)	1 (2.1)	4 (6.9)
不明	n (%)	2 (4.3)	0 (0.0)

【図４０】

表 14.1.2.1.1
治療群別の人口統計データ及びベースライン特性
安全性セット

変数	統計値	プラセボ (N=47)	ラブリズマブ (N=58)
人種			
アジア人	n (%)	15 (31.9)	21 (36.2)
黒人またはアフリカ系アメリカ人	n (%)	8 (17.0)	6 (10.3)
白人	n (%)	24 (51.1)	29 (50.0)
不明	n (%)	0 (0.0)	2 (3.4)
日本人の患者			
はい	n (%)	5 (10.6)	9 (15.5)
いいえ	n (%)	42 (89.4)	49 (84.5)
地域 (1)			
南北アメリカ大陸	n (%)	15 (31.9)	21 (36.2)
欧州	n (%)	19 (40.4)	17 (29.3)
アジア太平洋	n (%)	13 (27.7)	20 (34.5)
体重 (kg)	n	47	58
	平均（ＳＤ）	69.65 (16.481)	69.85 (19.843)
	中央値	67.20	63.80
	Q1, Q3	56.60, 83.00	56.70, 78.90
	最小、最大	46.1, 116.0	41.0, 124.7

【図４１】

表 14.1.2.1.1
治療群別の人口統計データ及びベースライン特性
安全性セット

変数	統計値	プラセボ (N=47)	ラブリズマブ (N=58)
身長（ｃｍ）	n	47	56
	平均（ＳＤ）	164.50 (8.147)	162.84 (9.157)
	中央値	163.50	160.00
	Q1, Q3	158.00, 169.00	156.55, 165.75
	最小、最大	149.9, 193.0	149.0, 193.0
BMI (kg/m^2)	n	47	56
	平均（ＳＤ）	25.65 (5.249)	26.68 (6.501)
	中央値	24.73	25.65
	Q1, Q3	21.06, 30.11	21.59, 29.18
	最小、最大	17.7, 38.9	17.7, 45.8

10 20 30 40 50

【図４２】

ALXN1210-HMG-307 一次解析

表 14.1.2.7.1
傾向スコア層及び治療群別の傾向スコアに含まれるベースライン共変量の概要
最大の解析対象集団

変数	統計値	<= 傾向スコア中央値 プラセボ (N=36)	<= 傾向スコア中央値 ラブリズマブ (N=17)	<= 傾向スコア中央値 標準化平均差	> 傾向スコア中央値 プラセボ (N=11)	> 傾向スコア中央値 ラブリズマブ (N=41)	> 傾向スコア中央値 標準化平均差
地域 (1)							
南北アメリカ大陸	n (%)	9 (25.0)	7 (41.2)	0.35	6 (54.5)	14 (34.1)	-0.42
欧州	n (%)	17 (47.2)	6 (35.3)	-0.24	2 (18.2)	11 (26.8)	0.21
アジア太平洋	n (%)	10 (27.8)	4 (23.5)	-0.10	3 (27.3)	16 (39.0)	0.25
初回投薬時の年齢（歳）	n	36	17		11	41	
	平均（SD）	46.1 (14.06)	42.3 (10.56)	-0.30	41.5 (10.23)	49.6 (14.67)	0.64
	中央値	47.0	41.0		39.0	49.0	
	Q1, Q3	33.5, 58.5	34.0, 46.0		32.0, 53.0	93.0, 62.0	
	最小、最大	21, 75	27, 68		26, 58	18, 74	
性別							
男性	n (%)	4 (11.1)	1 (5.9)	-0.19	1 (9.1)	5 (12.2)	0.10
女性	n (%)	32 (88.9)	16 (94.1)	0.19	10 (90.9)	36 (87.8)	-0.10
未区別	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	
不明	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	
ＩＳＴの使用なし（単剤療法）	n (%)	5 (13.9)	4 (23.5)	0.25	8 (72.7)	26 (63.4)	-0.20

【図４３】

表 14.1.2.7.x
傾向スコア層及び治療群別の傾向スコアに含まれるベースライン共変量の要約
最大の解析対象集団

変数	統計値	<= 傾向スコア中央値 プラセボ (N=36)	<= 傾向スコア中央値 ラブリズマブ (N=17)	<= 傾向スコア中央値 標準化平均差	> 傾向スコア中央値 プラセボ (N=11)	> 傾向スコア中央値 ラブリズマブ (N=41)	> 傾向スコア中央値 標準化平均差
ベースラインＥＤＳＳスコア	n	36	17		11	41	
	平均（SD）	4.56 (1.368)	4.35 (1.529)	-0.14	3.27 (1.535)	2.97 (1.405)	-0.20
	中央値	4.50	4.00		3.50	3.00	
	Q1, Q3	3.75, 6.00	3.00, 6.00		2.00, 4.00	2.00, 3.50	
	最小、最大	1.5, 6.5	2.0, 7.0		1.0, 6.0	0.0, 6.5	
過去の年間再発率（スクリーニングの２４か月前以内）	n	36	17		11	41	
	平均（SD）	2.2 (1.07)	2.3 (1.35)	0.05	1.7 (0.86)	1.7 (1.48)	0.03
	中央値	1.9	1.9		1.4	1.4	
	Q1, Q3	1.4, 2.4	1.0, 2.8		1.0, 1.9	0.9, 2.0	
	最小、最大	1, 6	0, 7		1, 4	0, 7	

【図４４】

表 14.1.2.8.1
治療群別の傾向スコアに含まれるベースライン共変量のＳＩＰＴＷで重み付けした要約
最大の解析対象集団

変数	統計値	プラセボ (N=47)	ラブリズマブ (N=53)	標準化平均差
ｓＩＰＴＷ　で重み付けしたN	N	43.7	62.7	--
地域 (1)				
南北アメリカ大陸	n (%)	16.9 (36.5)	20.6 (31.8)	-0.09
欧州	n (%)	18.7 (38.7)	25.6 (39.5)	0.13
アジア太平洋	n (%)	13.1 (30.0)	17.7 (28.3)	-0.04
初回投薬時の年齢（歳）	平均（SD）	44.0 (12.81)	46.0 (12.52)	0.16
	中央値	43.0	46.0	
	Q1, Q3	33.0, 53.0	41.0, 52.0	
	最小、最大	21, 75	18, 74	
性別				
男性	n (%)	3.8 (8.4)	4.8 (7.7)	-0.03
女性	n (%)	39.9 (91.4)	57.8 (92.3)	0.03
未区別	n (%)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	
不明	n (%)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	
ＩＳＴの使用なし（単剤療法）	n (%)	17.4 (39.5)	24.6 (38.2)	-0.03

【図４５】

表 14.1.2.8.1
治療群別の傾向スコアに含まれるベースライン共変量のＳＩＰＴＷで重み付けした要約
最大の解析対象集団

変数	統計値	プラセボ (N=47)	ラブリズマブ (N=53)	標準化平均差
ベースラインＥＤＳＳスコア	平均（SD）	3.85 (1.545)	4.04 (1.959)	0.10
	中央値	3.50	4.00	
	Q1, Q3	3.00, 5.50	2.50, 6.00	
	最小、最大	1.0, 6.5	0.0, 7.0	
過去の年間再発率（スクリーニングの２４か月前以内）	平均（SD）	2.0 (1.00)	1.8 (1.57)	-0.15
	中央値	1.9	1.4	
	Q1, Q3	1.4, 2.4	0.5, 2.0	
	最小、最大	1, 6	0, 7	

10 20 30 40 50

【図４６Ａ】

表 14.2.4.2.1
ベースラインにおける支持ＩＳＴ使用のサブグループ
安全性セット

ＩＳＴの分類	統計値	プラセボ (N=47)	ラブリズマブ (N=58)
任意のＩＳＴの使用	n (%)	34 (72.3)	28 (48.3)
ステロイドのみ	n (%)	11 (23.4)	12 (20.7)
ＡＺＡサブグループ	n (%)	13 (27.7)	7 (12.1)
ＡＺＡのみ	n (%)	6 (12.8)	3 (5.2)
ＡＺＡ ＋ ステロイド	n (%)	7 (14.9)	4 (6.9)
MMFサブグループ	n (%)	8 (17.0)	6 (10.3)
MMFのみ	n (%)	5 (10.6)	2 (3.4)
MMF ＋ ステロイド	n (%)	3 (6.4)	4 (6.9)
他のＩＳＴ（複数可）	n (%)	2 (4.3)	3 (5.2)
他のＩＳＴ（複数可）のみ	n (%)	0 (0.0)	2 (3.4)
他のＩＳＴ（複数可） ＋ ステロイド	n (%)	2 (4.3)	1 (1.7)
ＩＳＴの使用なし（単剤療法）	n (%)	13 (27.7)	30 (51.7)

【図４６Ｂ】

表 14.2.1.1.1
ＣＯＶＩＤ－１９パンデミックを理由とする投薬忘れまたは投薬遅れの時
点で打ち切りとした治験中の再発が最初に評価されるまでの時間
最大の解析対象集団

変数	統計値		プラセボ (N=47)	ラブリズマブ (N=58)
評価された治験中の再発を有する患者	n (%)		20 (42.6)	0 (0.0)
フォローアップ時間（週）	中央値（最小、最大）		96.00 (1.86, 117.71)	73.50 (11.00, 117.71)
以下の時点で再発のない患者の推定割合	累積確率	(1) (95% CI (2))		
24 週			0.740 (0.587, 0.843)	1.000 (1.000, 1.000)
48 週			0.632 (0.468, 0.758)	1.000 (1.000, 1.000)
72 週			0.562 (0.389, 0.703)	1.000 (1.000, 1.000)
96 週			0.519 (0.341, 0.670)	1.000 (1.000, 1.000)
120 週			NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
144 週			NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
再発なしの時間（週）	パーセンタイル(1)			
10%			7.71	NA
25%			23.71	NA
50%			103.14	NA

【図４７】

表 14.2.1.1.1
COVID-19パンデミックを理由とする投薬忘れまたは投薬遅れの
時点で打ち切りとした治験中の再発が最初に評価されるまでの時間
最大の解析対象集団

変数	統計値	プラセボ (N=47)	ラブリズマブ (N=58)
治療効果			
p値 (3)			<0.0001
ハザード比 (4) (ラブリズマブ/プラセボ)			0.018
95% CI (5)			(0.000, 0.103)
減少% (4) (ラブリズマブ/プラセボ)			98.6
95% CI (5)			(89.7, 100.0)
E値			
推定			24.83
上限95%CL (6)			8.38

【図４８】

表 14.2.1.4.1
感受性解析:COVID-19パンデミックを理由とする投薬忘れまたは投薬遅れの
時点で打ち切りとした治験中の再発が最初に評価されるまでの時間
傾向スコア別で層化
最大の解析対象集団

変数	統計値		プラセボ (N=47)	ラブリズマブ (N=58)
評価された治験中の再発を有する患者	n (%)		20 (42.6)	0 (0.0)
フォローアップ時間(週)	中央値(最小、最大)		96.00 (1.86, 117.71)	73.50 (11.00, 117.71)
以下の時点で再発のない患者の推定割合	累積確率 (1) (95% CI (2))			
24 週			0.740 (0.587, 0.843)	1.000 (1.000, 1.000)
48 週			0.632 (0.468, 0.758)	1.000 (1.000, 1.000)
72 週			0.562 (0.389, 0.703)	1.000 (1.000, 1.000)
96 週			0.519 (0.341, 0.670)	1.000 (1.000, 1.000)
120 週			NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
144 週			NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
再発なしの時間(週)	パーセンタイル (1)			
10%			7.71	NA
25%			23.71	NA
50%			103.14	NA

【図４９】

表 14.2.2.4.2
感受性解析:COVID-19パンデミックを理由とする投薬忘れまたは投薬遅れの時点で打ち切りとした治験中の再発が最初に評価されるまでの時間
傾向スコアで層化
最大の解析対象集団

変数	統計値	プラセボ (N=473)	ラブリズマブ (N=583)
治療効果			
	p値 (3)		<0.0001
	ハザード比 (4) (ラブリズマブ/プラセボ)		0.619
	95% CI (5)		(0.495, 0.775)
	減少% (4) (ラブリズマブ/プラセボ)		38.1
	95% CI (5)		(22.5, 49.8)
	中央値 (6) (ラブリズマブ/プラセボ)		98.4
	95% CI (5)		(84.7, 120.0)
	差		
	推定		21.13
	上限95%CL (6)		6.45

【図５０】

表 14.2.2.5.2
感受性解析:COVID-19パンデミックを理由とする投薬忘れまたは投薬遅れの時点で打ち切りとした治験中の再発が最初に評価されるまでの時間
重み付け分析を使用
最大の解析対象集団

変数	統計値	プラセボ (N=483.7)	ラブリズマブ (N=602.3)
評価された治験中の再発を有する患者	n (%)	183.3 (42.3)	0 (0.0)
フォローアップ時間(週)	中央値(最小、最大)	56.00 (2.86, 147.71)	72.86 (12.00, 147.71)
以下の時点で再発のない患者の推定割合	累積確率 (1) (95% CI) (2)		
	24 週	0.708 (0.634, 0.828)	1.000 (1.000, 1.000)
	48 週	0.484 (0.448, 0.747)	1.000 (1.000, 1.000)
	72 週	0.360 (0.359, 0.736)	1.000 (1.000, 1.000)
	96 週	<0.832 (0.385, 0.693)	1.000 (1.000, 1.000)
	120 週	欠損 (欠損, 欠損)	欠損 (欠損, 欠損)
	144 週	欠損 (欠損, 欠損)	欠損 (欠損, 欠損)
再発なしの時間(週)	パーセンタイル(3)		
	25%	7.857	欠損
	50%	18.14	欠損
	60%	105.14	欠損

【図５１】

表 14.2.2.4.3
感受性解析:COVID-19パンデミックを理由とする投薬忘れまたは投薬遅れの時点で打ち切りとした治験中の再発が最初に評価されるまでの時間
重み付け分析を使用
最大の解析対象集団

変数	統計値	プラセボ (N=483.7)	ラブリズマブ (N=602.3)
評価された治験中の再発を有する患者	n (%)	183.3 (38.2)	0 (0.0)
フォローアップ時間(週)	中央値(最小、最大)	42.29 (1.86, 147.71)	74.00 (12.14, 101.00)
以下の時点で再発のない患者の推定割合	累積確率 (1) (95% CI) (2)		
	24 週	0.791 (0.622, 0.894)	1.000 (1.000, 1.000)
	48 週	0.649 (0.485, 0.786)	1.000 (1.000, 1.000)
	72 週	0.558 (0.343, 0.715)	1.000 (1.000, 1.000)
	96 週	0.558 (0.343, 0.715)	1.000 (1.000, 1.000)
	120 週	欠損 (欠損, 欠損)	欠損 (欠損, 欠損)
	144 週	欠損 (欠損, 欠損)	欠損 (欠損, 欠損)
再発なしの時間(週)	パーセンタイル(3)		
	25%	10.29	欠損
	50%	18.00	欠損
	60%	欠損	欠損

【図５２】

表 14.2.2.4.4
COVID-19パンデミックを理由とする投薬忘れまたは投薬遅れの時点で打ち切りとした、治験薬及びISTサブグループ別の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間
最大の解析対象集団

ISTサブグループ:伝染のISTの使用

変数	統計値	プラセボ (N=94)	ラブリズマブ (N=26)
評価された治験中の再発を有する患者	n (%)	42 (59.2)	0 (0.0)
フォローアップ時間(週)	中央値(最小、最大)	42.29 (1.86, 147.71)	74.00 (32.14, 101.00)
以下の時点で再発のない患者の推定割合	累積確率 (1) (95% CI) (2)		
	24 週	0.791 (0.622, 0.894)	1.000 (1.000, 1.000)
	48 週	0.649 (0.485, 0.786)	1.000 (1.000, 1.000)
	72 週	0.558 (0.343, 0.715)	1.000 (1.000, 1.000)
	96 週	0.558 (0.343, 0.715)	1.000 (1.000, 1.000)
	120 週	欠損 (欠損, 欠損)	欠損 (欠損, 欠損)
	144 週	欠損 (欠損, 欠損)	欠損 (欠損, 欠損)
再発なしの時間(週)	パーセンタイル(3)		
	25%	10.29	欠損
	50%	18.00	欠損
	60%	欠損	欠損

【図５３】

表 14.2.1.3.1
COVID-19パンデミックを理由とする投薬忘れまたは投薬遅れの時点で打ち切りとした、治療群及びＩＳＴサブグループ別の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間
最大の解析対象集団

ISTサブグループ:任意のISTの使用

変数	統計値	プラセボ (N=34)	ラブリズマブ (N=25)
治療効果			
	p値 (3)		<0.0001
	ハザード比 (4) (ラブリズマブ/プラセボ)		0.031
	95% CI (5)		(0.006, 0.234)
	減少% (4) (ラブリズマブ/プラセボ)		96.9
	95% CI (5)		(76.6, 100.0)
	E値		
	推定		16.59
	上限95%CL (6)		4.79

【図５４】

表 14.2.1.3.1
COVID-19パンデミックを理由とする投薬忘れまたは投薬遅れの時点で打ち切りとした、治療群及びＩＳＴサブグループ別の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間
最大の解析対象集団

ISTサブグループ:ステロイドのみ

変数	統計値	プラセボ (N=13)	ラブリズマブ (N=12)
評価された治験中の再発を有する患者	n (%)	9 (69.2)	0 (0.0)
フォローアップ時間(週)	中央値(最小、最大)	94.00 (1.86, 117.71)	78.64 (58.86, 101.00)
以下の時点で再発のない患者の推定割合	累積確率 (1) (95% CI (2))		
24 週		0.727 (0.371, 0.903)	1.000 (1.000, 1.000)
48 週		0.636 (0.297, 0.845)	1.000 (1.000, 1.000)
72 週		0.636 (0.297, 0.845)	1.000 (1.000, 1.000)
96 週		0.636 (0.297, 0.845)	1.000 (1.000, 1.000)
120 週		NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
144 週		NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
再発なしの時間(週)	パーセンタイル (1)		
	10%	7.71	NA
	25%	23.71	NA
	50%	NA	NA

【図５５】

表 14.2.1.3.2
COVID-19パンデミックを理由とする投薬忘れまたは投薬遅れの時点で打ち切りとした、治療群及びＩＳＴサブグループ別の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間
最大の解析対象集団

ISTサブグループ:ステロイドのみ

変数	統計値	プラセボ (N=13)	ラブリズマブ (N=12)
治療効果			
	p値 (3)		0.0238
	ハザード比 (4) (ラブリズマブ/プラセボ)		0.087
	95% CI (5)		(0.001, 0.815)
	減少% (4) (ラブリズマブ/プラセボ)		91.3
	95% CI (5)		(18.5, 99.9)
	E値		
	推定		9.28
	上限95%CL (6)		1.57

【図５６】

表 14.2.1.3.1
COVID-19パンデミックを理由とする投薬忘れまたは投薬遅れの時点で打ち切りとした、治療群及びＩＳＴサブグループ別の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間
最大の解析対象集団

ISTサブグループ:AZAサブグループ

変数	統計値	プラセボ (N=13)	ラブリズマブ (N=7)
評価された治験中の再発を有する患者	n (%)	5 (38.5)	0 (0.0)
フォローアップ時間(週)	中央値(最小、最大)	19.86 (5.43, 76.14)	69.71 (59.00, 89.00)
以下の時点で再発のない患者の推定割合	累積確率 (1) (95% CI (2))		
24 週		0.692 (0.378, 0.872)	1.000 (1.000, 1.000)
48 週		0.692 (0.378, 0.872)	1.000 (1.000, 1.000)
72 週		0.846 (0.617, 0.760)	1.000 (1.000, 1.000)
96 週		NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
120 週		NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
144 週		NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
再発なしの時間(週)	パーセンタイル (1)		
	10%	10.29	NA
	25%	12.57	NA
	50%	46.71	NA

10 20 30 40 50

【図５７】

表 14.2.1.3.1
COVID-19パンデミックを理由とする投薬忘れまたは投薬遅れの時点で打ち切りとした、
治療群及びＩＳＴサブグループ別の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間
最大の解析対象集団

ISTサブグループ:AZAサブグループ

変数	統計値	プラセボ (N=13)	ラブリズマブ (N=7)
治療効果			
	p値 [3]		0.0426
	ハザード比 [4] (ラブリズマブ/プラセボ)		0.100
	95% CI [5]		(0.001, 0.862)
	減少% [4] (ラブリズマブ/プラセボ)		90.0
	95% CI [5]		(13.8, 99.3)
	E値		
	推定		6.48
	上限95%CL [6]		1.19

【図５８】

表 14.2.1.3.1
COVID-19パンデミックを理由とする投薬忘れまたは投薬遅れの時点で打ち切りとした、
治療群及びＩＳＴサブグループ別の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間
最大の解析対象集団

ISTサブグループ:MMFサブグループ

変数	統計値	プラセボ (N=8)	ラブリズマブ (N=6)
評価された治験中の再発を有する患者	n (%)	5 (37.5)	0 (0.0)
フォローアップ時間(週)	中央値(最小、最大)	49.36 (24.29, 117.71)	80.29 (52.14, 90.29)
以下の時点で再発のない患者の推定割合	累積確率 [1] (95% CI [2])		
24 週		1.000 (1.000, 1.000)	1.000 (1.000, 1.000)
48 週		0.714 (0.258, 0.920)	1.000 (1.000, 1.000)
72 週		0.571 (0.172, 0.837)	1.000 (1.000, 1.000)
96 週		0.571 (0.172, 0.837)	NA (NA, NA)
120 週		NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
144 週		NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
再発なしの時間(週)	パーセンタイル [1]		
	10%	32.71	NA
	25%	85.71	NA
	50%	NA	NA

【図５９】

表 14.2.1.3.1
COVID-19パンデミックを理由とする投薬忘れまたは投薬遅れの時点で打ち切りとした、
治療群及びＩＳＴサブグループ別の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間
最大の解析対象集団

ISTサブグループ:MMFサブグループ

変数	統計値	プラセボ (N=5)	ラブリズマブ (N=6)
治療効果			
	p値 [3]		0.0811
	ハザード比 [4] (ラブリズマブ/プラセボ)		0.140
	95% CI [5]		(0.001, 1.453)
	減少% [4] (ラブリズマブ/プラセボ)		86.0
	95% CI [5]		(-45.3, 99.9)
	E値		
	推定		6.84
	上限95%CL [6]		NA

【図６０】

表 14.2.1.3.1
COVID-19パンデミックを理由とする投薬忘れまたは投薬遅れの時点で打ち切りとした、
治療群及びＩＳＴサブグループ別の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間
最大の解析対象集団

ISTサブグループ:他のIST(複数可)

変数	統計値	プラセボ (N=2)	ラブリズマブ (N=5)
評価された治験中の再発を有する患者	n (%)	1 (50.0)	0 (0.0)
フォローアップ時間(週)	中央値(最小、最大)	43.57 (33.00, 54.14)	69.71 (33.00, 96.86)
以下の時点で再発のない患者の推定割合	累積確率 [1] (95% CI [2])		
24 週		1.000 (1.000, 1.000)	1.000 (1.000, 1.000)
48 週		0.500 (0.036, 0.910)	1.000 (1.000, 1.000)
72 週		NA (NA, NA)	1.000 (1.000, 1.000)
96 週		NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
120 週		NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
144 週		NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
再発なしの時間(週)	パーセンタイル [1]		
	10%	33.00	NA
	25%	33.00	NA
	50%	NA	NA

【図６１】

表 14.2.1.8.1
COVID-19パンデミックを理由とする投薬忘れまたは投薬遅れの時点で打ち切りとした、
治療群及びＩＳＴサブグループ別の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間
最大の解析対象集団

ISTサブグループ:他のIST(複数可)

変数	統計値	プラセボ (N=2)	ラブリズマブ (N=3)
治療効果			
	p値 (3)		0.2207
	ハザード比 (4) (ラブリズマブ/プラセボ)		0.226
	95% CI (5)		(0.002, 4.166)
	減少% (4) (ラブリズマブ/プラセボ)		77.4
	95% CI (5)		(-316.6, 99.8)
	E値		
	推定		4.91
	上限95%CL (6)		NA

【図６２】

表 [illegible]
COVID-19パンデミックを理由とする投薬忘れまたは投薬遅れの時点で打ち切りとした、
治療群及びＩＳＴサブグループ別の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間
最大の解析対象集団

ISTサブグループ:ISTなし(単剤療法)

変数	統計値	プラセボ (N=13)	ラブリズマブ (N=30)
評価された治験中の再発を有する患者	n (%)	7 (53.8)	0 (0.0)
フォローアップ時間(週)	中央値(最小、最大)	23.57 (3.00, 117.71)	73.50 (11.00, 117.71)
以下の時点で再発のない患者の推定割合	累積確率 (1) (95% CI (2))		
24 週		0.606 (0.264, 0.814)	1.000 (1.000, 1.000)
48 週		0.606 (0.294, 0.814)	1.000 (1.000, 1.000)
72 週		0.606 (0.294, 0.814)	1.000 (1.000, 1.000)
96 週		0.404 (0.083, 0.719)	1.000 (1.000, 1.000)
120 週		NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
144 週		NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
再発なしの時間(週)	パーセンタイル (1)		
	10th	4.43	NA
	25th	10.86	NA
	50th	73.14	NA

【図６３】

表 14.2.1.8.1
COVID-19パンデミックを理由とする投薬忘れまたは投薬遅れの時点で打ち切りとした、
治療群及びＩＳＴサブグループ別の、治験中の再発が最初に評価されるまでの時間
最大の解析対象集団

ISTサブグループ:ISTなし(単剤療法)

変数	統計値	プラセボ (N=13)	ラブリズマブ (N=30)
治療効果			
	p値 (3)		<0.0001
	ハザード比 (4) (ラブリズマブ/プラセボ)		0.021
	95% CI (5)		(0.000, 0.176)
	減少% (4) (ラブリズマブ/プラセボ)		97.9
	95% CI (5)		(82.4, 100.0)
	E値		
	推定		20.18
	上限95%CL (6)		5.55

【図６４】

表 14.2.1.15.1
COVID-19パンデミックを理由とする投薬忘れまたは投薬遅れの
時点で打ち切りとした治験中の再発が最初に評価されるまでの時間
最大の解析対象集団

変数	統計値	プラセボ (N=37)	ラブリズマブ (N=58)
評価された治験中の再発を有する患者	n (%)	23 (62.2)	2 (3.4)
フォローアップ時間(週)	中央値(最小、最大)	36.00 (0.57, 117.71)	72.64 (11.00, 117.71)
以下の時点で再発のない患者の推定割合	累積確率 (1) (95% CI (2))		
24 週		0.616 (0.461, 0.738)	0.982 (0.882, 0.959)
48 週		0.506 (0.355, 0.636)	0.965 (0.867, 0.991)
72 週		0.423 (0.275, 0.564)	0.965 (0.867, 0.991)
96 週		0.353 (0.213, 0.505)	0.965 (0.867, 0.991)
120 週		NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
144 週		NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
再発なしの時間(週)	パーセンタイル (1)		
	10th	4.43	NA
	25th	12.57	NA
	50th	48.47	NA

【図６５】

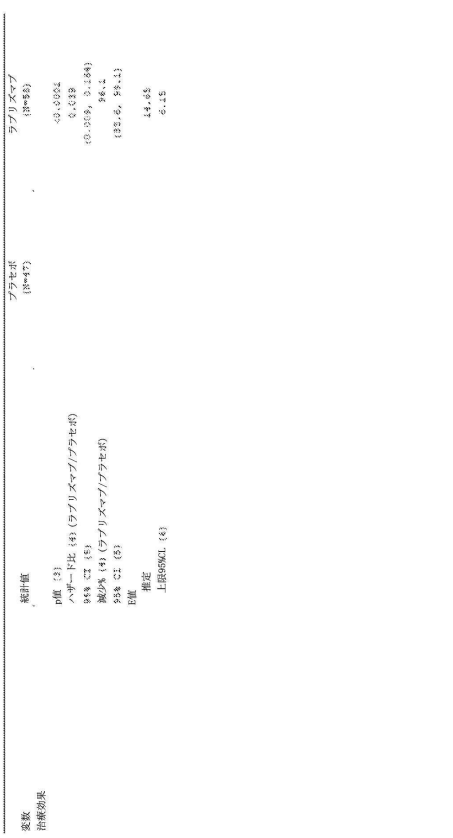


表 xx.x.x.x-x
COVID-19パンデミックを理由とする投薬または投薬計画の
時点で打ち切りとした治験中の再発が最初に評価されるまでの時間
最大の解析対象集団

変数	統計値	プラセボ (N=47)	ラブリズマブ (N=88)
治療効果			
	統計値		
	p値 (1)		<0.0001
	ハザード比 (1) (ラブリズマブ/プラセボ)		0.539
	95% CI (1)		(0.359, 0.784)
	減少% (1) (ラブリズマブ/プラセボ)		46.1
	95% CI (1)		(21.6, 59.1)
	P値		
	推定		14.65
	上限95%CL (1)		6.15

【図６６】

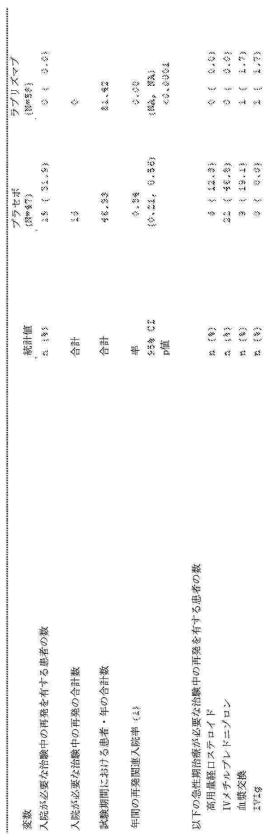


表 14.2.1.25.1
治療群別の治療中の再発の治療及び入院の概要
最大の解析対象集団

変数	統計値	プラセボ (N=47)	ラブリズマブ (N=88)
入院が必要な治療中の再発を有する患者の数	n, (%)	15 (31.9)	0 (0.0)
入院が必要な治療中の再発の合計数	合計	15	0
試験期間における患者・年の合計数	合計	46.93	81.42
年間の再発間進入院率 (1)	率	0.96	0.00
	95% CI	(0.52, 0.56)	(NaN, NA)
	p値		<0.0001
以下の急性期治療が必要な治療中の再発を有する患者の数			
高用量経口ステロイド	n, (%)	9 (19.1)	0 (0.0)
IVメチルプレドニゾロン	n, (%)	22 (46.8)	0 (0.0)
血漿交換	n, (%)	9 (19.1)	1 (1.1)
ITT2g	n, (%)	9 (0.0)	1 (1.1)

【図６７】

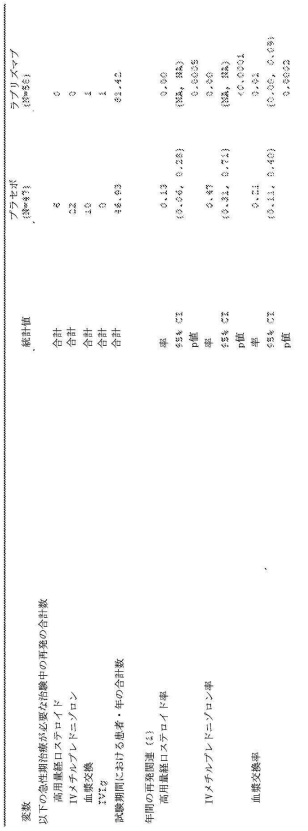


表 14.2.1.25.1
治療群別の治療中の再発の治療及び入院の概要
最大の解析対象集団

変数	統計値	プラセボ (N=47)	ラブリズマブ (N=88)
以下の急性期治療が必要な治療中の再発の合計数			
高用量経口ステロイド	合計	6	0
IVメチルプレドニゾロン	合計	22	0
血漿交換	合計	10	1
ITT2g	合計	0	1
試験期間における患者・年の合計数	合計	46.93	81.42
年間の再発間進 (1)			
高用量経口ステロイド率	率	0.13	0.00
	95% CI	(0.056, 0.28)	(NA, NA)
	p値		0.0005
IVメチルプレドニゾロン率	率	0.47	0.00
	95% CI	(0.33, 0.714)	(NA, NA)
	p値		<0.0001
血漿交換率	率	0.21	0.01
	95% CI	(0.111, 0.40)	(0.00, 0.09)
	p値		0.0002

【図６８】

表 14.2.1.26.2
治療群別の治療中の再発の治療及び入院の概要
最大の解析対象集団

変数	統計値	プラセボ (N=47)	ラブリズマブ (N=88)
IVIg率	率	0.60	0.02
	95% CI	(0.30, 0.80)	(0.00, 0.09)
再発に関連する血漿交換セッションの数			
	n	10	1
	平均(SD)	5.0 (2.26)	5.0 (NA)
	中央値	5.0	5.0
	Q1, Q3	3, ?	5, 5
	最小, 最大	1, 9	5, 5
	合計	50	5

【図６９】

表 14.2.1.27.2
治療群別の評価された治験中の再発の治療及び入院の概要
最大の解析対象集団

変数	統計値	プラセボ (N=47)	ラブリズマブ (N=55)
入院が必要な評価された治験中の再発を有する患者の数	n (%)	14 (29.8)	0 (0.0)
入院が必要な評価された治験中の再発の合計数	合計	14	0
試験期間における患者・年の合計数	合計	46.93	51.42
年間の再発関連入院率 (2)	率	0.90	0.00
	95% CI	(0.438, 0.593)	(NA, NA)
	p値		<0.0001
以下の急性期治療が必要な評価された治験中の再発を有する患者の数			
高用量経口ステロイド	n (%)	6 (12.8)	0 (0.0)
IVメチルプレドニゾロン	n (%)	15 (31.9)	0 (0.0)
血漿交換	n (%)	7 (14.9)	0 (0.0)
ｴﾗｰ	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)

【図７０】

表 14.2.1.28.2
治療群別の評価された治験中の再発の治療及び入院の概要
最大の解析対象集団

変数	統計値	プラセボ (N=47)	ラブリズマブ (N=55)
以下の急性期治療が必要な評価された治験中の再発の合計数			
高用量経口ステロイド	合計	6	0
IVメチルプレドニゾロン	合計	15	0
血漿交換	合計	7	0
ｴﾗｰ	合計	0	0
試験期間における患者・年の合計数	合計	46.93	51.42
年間の再発関連 (2)			
高用量経口ステロイド率	率	0.13	0.00
	95% CI	(0.068, 0.220)	(NA, NA)
	p値		0.0005
IVメチルプレドニゾロン率	率	0.32	0.00
	95% CI	(0.226, 0.439)	(NA, NA)
	p値		<0.0001
血漿交換率	率	0.15	0.00
	95% CI	(0.07, 0.31)	(NA, NA)
	p値		0.0032

【図７１】

表 14.2.1.26.2
治療群別の評価された治験中の再発の治療及び入院の概要
最大の解析対象集団

変数	統計値	プラセボ (N=47)	ラブリズマブ (N=55)
IVIg率	率	0.60	0.00
	95% CI	(NA, NA)	(NA, NA)
再発に関連する血漿交換セッションの数	n	7	0
	平均(SD)	4.9 (2.34)	
	中央値	5.0	
	Q1, Q3	3, 7	
	最小, 最大	1, 8	
	合計	34	

【図７２】

COVID-19パンデミックを理由とする投薬忘れまたは投薬遅れを考慮した評価された治験中の年間再発率
最大の解析対象集団

変数	統計値	ラブリズマブ (N=55)
以下の合計再発数を有する患者の数		
0	n (%)	53 (100.0)
1	n (%)	0 (0.0)
2	n (%)	0 (0.0)
再発の合計数	合計	0
試験期間における患者・年の合計数	合計	54.04
未調整の年間再発率 (2)	率	0.000
	95% CI	(NA, NA)
調整された年間再発率 (2)	率	0.000
	ポアソンモデル	
	95% CI	(NA, NA)
	p値	NA
	頻度ベース (3)	
	95% CI	(NA, 0.044)
	p値	<0.0001

【図７３】

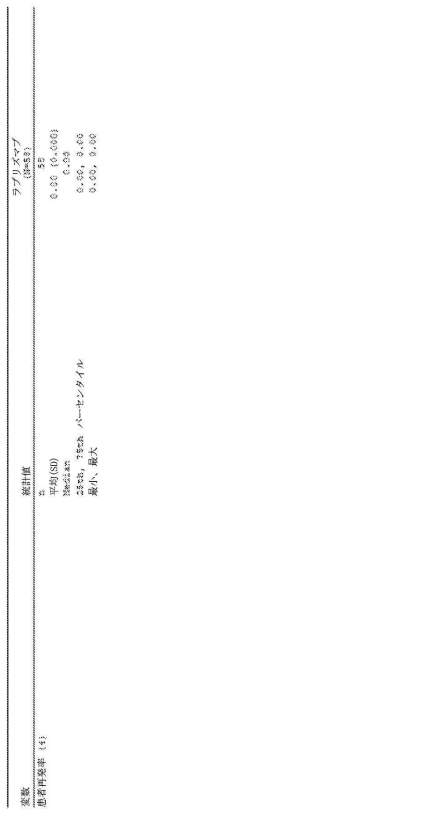


表 14.2.2.2.2.1
感受性解析：治療群別の評価された治験中の年間再発率
過去のABR で調整
最大の解析対象集団

変数	統計値	プラセボ (N=47)	ラプリズマブ (N=58)
治療効果 (a)	率の比 (ラプリズマブ/プラセボ)		0.000
	95% CI		(NA, NA)
	p値		<0.0001
患者再発率 (b)	n	47	58
	平均 (SD)	1.14 (1.770)	0.00 (0.000)
	中央値	0.00	0.00
	Q1, Q3	0.00, 1.71	0.00, 0.00
	最小, 最大	0.00, 6.82	0.00, 0.00

【図７４】

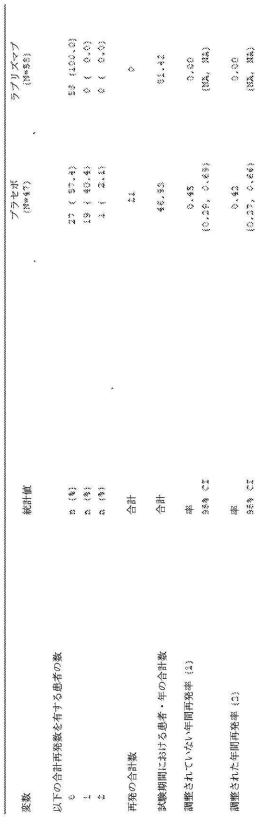


表 14.2.2.2.2.2
感受性解析：治療群別の評価された治験中の年間再発率
過去のABR で調整
最大の解析対象集団

変数	統計値	プラセボ (N=47)	ラプリズマブ (N=58)
以下の合計再発数を有する患者の数			
0	n (%)	27 (57.4)	58 (100.0)
1	n (%)	19 (40.4)	0 (0.0)
2	n (%)	1 (2.1)	0 (0.0)
再発の合計数	合計	21	0
試験期間における患者・年の合計数	合計	46.85	61.42
調整されていない年間再発率 (a)	率	0.45	0.00
	95% CI	(0.26, 0.68)	(NA, NA)
調整された年間再発率 (c)	率	0.43	0.00
	95% CI	(0.25, 0.64)	(NA, NA)

【図７５】

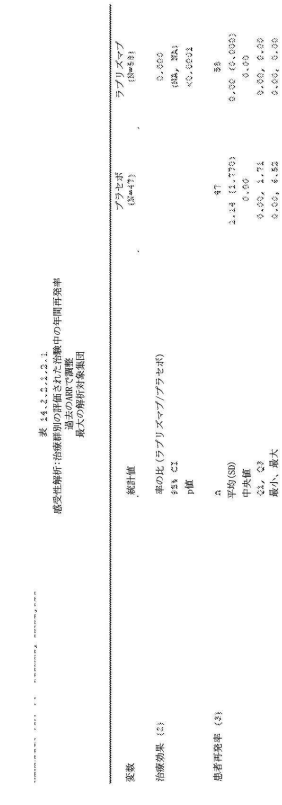


表 14.2.2.2.2.1
感受性解析：治療群別の評価された治験中の年間再発率
過去のABR で調整
最大の解析対象集団

変数	統計値	プラセボ (N=47)	ラプリズマブ (N=58)
以下の合計再発数を有する患者の数			
0	n (%)	27 (57.4)	58 (100.0)
1	n (%)	19 (40.4)	0 (0.0)
2	n (%)	1 (2.1)	0 (0.0)
再発の合計数	合計	21	0
試験期間における患者・年の合計数	合計	46.85	61.42
未調整の年間再発率 (a)	率	0.45	0.00
	95% CI	(0.26, 0.68)	(NA, NA)
調整された年間再発率 (c)	率	0.46	0.00
	95% CI	(0.25, 0.75)	(NA, NA)

【図７６】

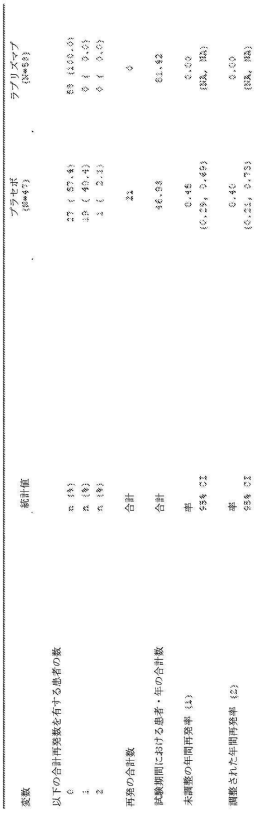


表 14.2.2.2.2.2
感受性解析：治療群別の評価された治験中の年間再発率
過去のABR で調整
最大の解析対象集団

変数	統計値	プラセボ (N=47)	ラプリズマブ (N=58)
以下の合計再発数を有する患者の数			
0	n (%)	27 (57.4)	58 (100.0)
1	n (%)	19 (40.4)	0 (0.0)
2	n (%)	1 (2.1)	0 (0.0)
再発の合計数	合計	21	0
試験期間における患者・年の合計数	合計	46.85	61.42
調整されていない年間再発率 (a)	率	0.45	0.00
	95% CI	(0.26, 0.68)	(NA, NA)
調整された年間再発率 (c)	率	0.43	0.00
	95% CI	(0.25, 0.64)	(NA, NA)

【図７７】

表 [illegible]
感受性解析：治療経験の評価された治験中の年間再発率
最大の解析対象集団

変数	統計値	プラセボ (N=47)	ラプリズマブ (N=58)
治療効果 (2)	率の比 (ラプリズマブ/プラセボ)		0.030
	95% CI		(0.014, 0.063)
	p値		<0.0001
	n	47	58
患者再発率 (3)		1.14 (1.77)	0.03 (0.093)
	平均(SD)	0.00	0.00
	中央値	0.00, 1.71	0.00, 0.00
	Q1, Q3	0.00, 6.82	0.00, 0.00
	最小、最大		

【図７８】

表 [illegible]
試験期間終了時におけるHALスコアのベースラインからの臨床的に重要な変化
最大の解析対象集団

	統計値	プラセボ (N=47)	ラプリズマブ (N=58)
HALスコアのベースラインから試験期間終了までの臨床的に重要な変化	n	47	58
	臨床的改善	9 (19.1)	4 (6.9)
	安定	32 (68.1)	52 (89.7)
	臨床的悪化	11 (23.4)	2 (3.4)
治療効果	比例オッズ値 (1)		0.0422
	上り良好な転帰のオッズ比 (ラプリズマブ/プラセボ) (95% CI)		-
	p値 (2)		-

【図７９】

表 [illegible]
試験期間終了時におけるHALスコアのベースラインからの臨床的に重要な悪化
最大の解析対象集団

	プラセボ (N=47)	ラプリズマブ (N=58)
ベースラインから試験期間終了までのHALスコアの臨床的に重要な悪化	n	47	58
	臨床的に重要な悪化なし	36 (76.6)	56 (96.6)
	臨床的に重要な悪化	11 (23.4)	2 (3.4)
治療効果	臨床的に重要な悪化のオッズ比 (ラプリズマブ/プラセボ) (95% CI)	0.135 (0.033, 0.772)	
	p値	0.0228	

【図８０】

表 [illegible]
感度解析：試験期間終了時におけるHALスコアのベースラインからの臨床的に重要な変化
順序ロジスティック回帰
最大の解析対象集団

	合計 (N=105)	パラメータ推定 p値 (1)	比例オッズ値 (2)
より良好な転帰のオッズ比 (ラプリズマブ/プラセボ) (95% CI)	1.946 (0.697, 6.341)	0.2695	0.0222
他のモデル項：	オッズ比推定値 (95% CI)		
ベースラインHALOIポイントの増加あたりのオッズ比		0.0243	
	1.461 (0.944, 2.203)	0.0904	
改善対安定/悪化のオッズ比			
改善/安定対悪化のオッズ比	5.742 (0.827, 1.044)	0.0663	
傾向スコア（中央値対中央値）のオッズ比	2.736 (0.719, 15.875)	0.1396	0.2014

【図８１】

表 14.2.2.2.4.2
感度解析：試験期間終了時におけるHAISコアのベースラインからの臨床的に重要な悪化
傾向スコア層別で層化
最大の解析対象集団

層		合計 (N=115)	p値
全体			
	臨床的に重要な悪化のオッズ比	0.367	0.0629
	(プラリズマブ/プラセボ) (95% CI)	(0.0339, 1.0829)	
	ベースラインHAIS(1ポイントの増加あたりの)オッズ比	1.480	0.0758
		(0.9864, 2.1423)	
	<= 中央値		
	n	58	
	臨床的に重要な悪化のオッズ比	0.155	
	(プラリズマブ/プラセボ) (95% CI)	(0.0237, 1.0429)	
	> 中央値		
	n	52	
	臨床的に重要な悪化のオッズ比	0.478	
	(プラリズマブ/プラセボ) (95% CI)	(0.0229, 9.1395)	

【図８２】

表 14.2.2.2.5.1
試験期間終了時におけるEQ-5D指数スコアのベースラインからの変化
最大の解析対象集団

変数	統計値	プラセボ (N=47)	プラリズマブ (N=68)	p値
ベースラインから試験期間終了時までのEQ-5D指数スコアの変化	n	47	68	0.0567
	平均(SD)	-0.043 (0.2218)	0.008 (0.1522)	
	中央値	0.000	0.000	
	Q1, Q3	-0.094, 0.049	-0.064, 0.083	
	最小, 最大	-0.67, 0.41	-0.33, 0.90	
ベースラインのEQ-5D指数スコア	n	47	68	
	平均(SD)	0.680 (0.1964)	0.766 (0.2203)	
	中央値	0.706	0.815	
	Q1, Q3	0.594, 0.827	0.706, 0.860	
	最小, 最大	0.27, 1.00	0.04, 1.00	
試験期間終了時のEQ-5D指数スコア	n	47	68	
	平均(SD)	0.637 (0.2374)	0.771 (0.2342)	
	中央値	0.687	0.827	
	Q1, Q3	0.468, 0.810	0.706, 0.944	
	最小, 最大	0.06, 1.00	0.04, 1.00	

【図８３】

表 14.2.2.2.5.2
感度解析：試験期間終了時におけるEQ-5D指数スコアのベースラインからの変化
傾向スコア層で調整するANOVAを使用
最大の解析対象集団

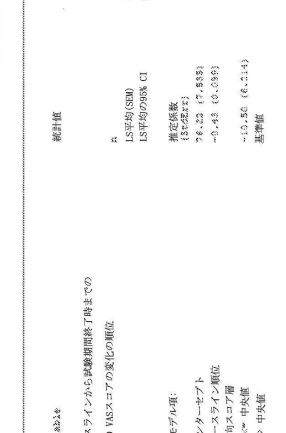
変数	統計値	プラセボ (N=47)	プラリズマブ (N=68)	LS平均及び95% CIの差	p値
ベースラインから試験期間終了時までのEQ-5D指数スコアの変化の順位					
	n	47	68		0.2018
	LS平均(SEM)	48.62 (4.464)	56.49 (3.662)	7.87 (6.582)	
	LS平均の95% CI	(39.63, 57.61)	(49.13, 63.85)	(-4.45, 20.19)	
他のモデル術:	推定係数 (SE=SE2)				
インターセプト		70.59 (3.448)			<0.0001
ベースライン順位		-0.35 (0.069)			0.0004
傾向スコア層					0.2671
<= 中央値		-7.28 (6.462)			
> 中央値		基準値			

【図８４】

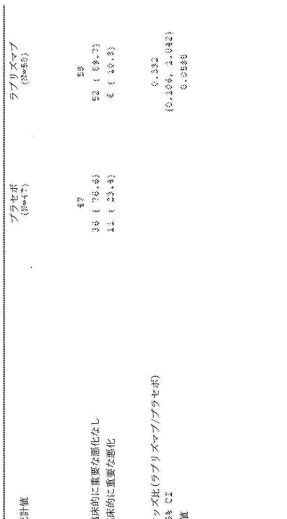
表 14.2.2.2.5.3
試験期間終了時におけるEQ-5D VASスコアのベースラインからの変化
最大の解析対象集団

変数	統計値	プラセボ (N=47)	プラリズマブ (N=68)	p値
ベースラインから試験期間終了時までのEQ-5D VASスコアの変化	n	47	68	0.0257
	平均(SD)	0.6 (16.59)	2.6 (14.07)	
	中央値	0.0	0.5	
	Q1, Q3	-12.0, 16.0	-5.0, 20.0	
	最小, 最大	-29, 40	-45, 40	
ベースラインのEQ-5D VASスコア	n	47	68	
	平均(SD)	59.1 (20.89)	73.4 (14.81)	
	中央値	60.0	75.0	
	Q1, Q3	50.0, 72.0	70.0, 82.0	
	最小, 最大	0, 95	30, 97	
試験期間終了時のEQ-5D VASスコア	n	47	68	
	平均(SD)	59.7 (20.87)	76.0 (16.50)	
	中央値	60.0	80.0	
	Q1, Q3	48.0, 75.0	70.0, 86.0	
	最小, 最大	2, 100	18, 98	

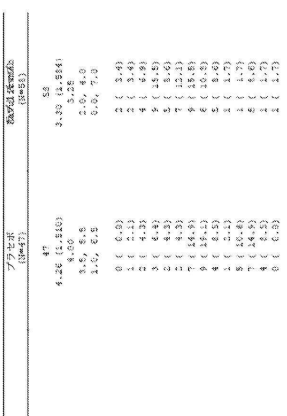
【図８５】



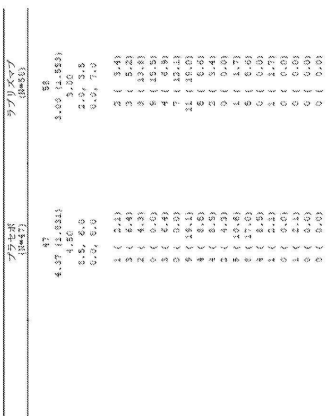
【図８６】



【図８７】



【図８８】



【図８９】

表 14.2.2.2.5.2.2
ベースラインから試験期間終了時までのEDSSスコアの変化の概要
最大の解析対象集団

統計値		プラセボ (N=47)	ラプリズマブ (N=53)
n		47	53
平均 (SD)		0.32 (0.645)	-0.26 (0.913)
中央値		0.00	0.00
Q1, Q3		-0.5, 0.5	-0.5, 0.0
最小, 最大		-2.0, 2.5	-3.0, 1.0
以下の患者のベースラインからの変化			
悪化なし	n	36	52
	平均 (SD)	-0.28 (0.5412)	-0.48 (0.6842)
	中央値	0.00	0.00
	Q1, Q3	-0.5, 0.0	-0.5, 0.0
	最小, 最大	-2.0, 0.5	-3.0, 0.5
臨床的に重要な悪化がある	n	11	6
	平均 (SD)	1.45 (0.688)	1.00 (0.000)
	中央値	1.50	1.00
	Q1, Q3	0.5, 2.0	1.0, 1.0
	最小, 最大	0.5, 2.5	1.0, 1.0

【図９０】

表 14.2.2.2.5.3.2
試験期間終了時におけるEDSSスコアのベースラインからの臨床的に重要な悪化
モデルの詳細
最大の解析対象集団

	合計 (N=100)	p値
安定または改善対臨床的に重要な悪化のオッズ比(ラプリズマブ:プラセボ) (95% CI)	0.832 (0.496, 1.042)	0.0598
他のモデル語:	オッズ比推定値 (95% CI)	
ベースラインEDSSの1ポイントの増加あたりのオッズ比	0.679 (0.443, 1.043)	0.4603

【図９１】

表 14.2.2.2.5.3.2
感度解析:試験期間終了時におけるEDSSスコアのベースラインからの臨床的に重要な悪化
傾向スコア別で層化
最大の解析対象集団

層		合計 (N=100)	p値
全体	安定または改善対臨床的に重要な悪化のオッズ比(ラプリズマブ:プラセボ) (95% CI)	0.855 (0.504, 1.2333)	0.0979
	ベースラインEDSSの1ポイントの増加あたりのオッズ比	0.668 (0.536, 1.2566)	0.4639
ベース中央値	n	93	
	安定または改善対臨床的に重要な悪化のオッズ比(ラプリズマブ:プラセボ) (95% CI)	0.837 (0.522, 1.3327)	
ベース中央値	n	85	
	安定または改善対臨床的に重要な悪化のオッズ比(ラプリズマブ:プラセボ) (95% CI)	0.854 (0.505, 1.4454)	

【図９３】

治療群別の試験期間、治療期間、及び治療コンプライアンス
安全性セット

変数	統計値	プラセボ (N=47)	ラブリズマブ (N=93)
試験期間（週）(1)	n	47	96
	平均(SD)	69.00 (50.475)	75.63 (37.995)
	中央値	48.14	73.50
	Q1, Q3	19.86, 78.86	65.86, 98.86
	最小, 最大	8.9, 208.6	13.7, 147.7
	合計	2770.1	4936.3
	合計患者・年	53.1	94.1
治療期間（週）(2)	n	47	96
	平均(SD)	57.22 (51.899)	72.29 (28.903)
	中央値	42.14	70.14
	Q1, Q3	16.14, 85.86	65.14, 93.14
	最小, 最大	6.4, 208.1	1.0, 117.4
	合計	2689.8	6932.1
	合計患者・年	51.5	80.8
治療コンプライアンス(%) (3)	n	47	93
	平均(SD)	97.7 (4.76)	100.0 (0.09)
	中央値	100.0	100.0
	Q1, Q3	97.1, 100.0	100.0, 100.0
	最小, 最大	80, 100	100, 100

【図９４】

治療群別の試験期間、治療期間、及び治療コンプライアンス
安全性セット

変数	統計値	プラセボ (N=47)	ラブリズマブ (N=93)
	n (%)	47 (100.0)	93 (100.0)
コンプライアンス率>= 80%の患者の合計数			
試験期間中のコンプライアンス			
>= 100%	n (%)	33 (70.2)	56 (60.2)
>= 90% かつ < 100%	n (%)	10 (21.3)	0 (0.0)
>= 80% かつ < 90%	n (%)	4 (8.5)	0 (0.0)
>= 70% かつ < 80%	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 60% かつ < 70%	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 50% かつ < 60%	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 40% かつ < 50%	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 30% かつ < 40%	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 20% かつ < 30%	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 10% かつ < 20%	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 0% かつ < 10%	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
0%	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)

【図９５】

治療群別の全ての治療下で発現した有害事象（TEAE）の概要
安全性セット

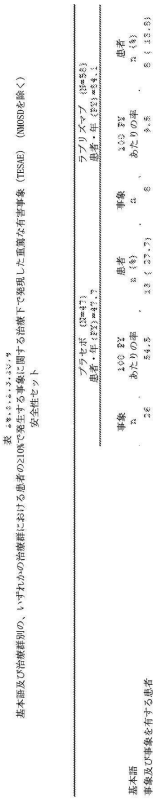
	プラセボ (N=47)			ラブリズマブ (N=93)		
	患者・年 (EY)=47.7			患者・年 (EY)=94.2		
有害事象分類	事象 n	100 PY あたりの率	患者 n (%)	事象 n	100 PY あたりの率	患者 n (%)
事象及び事象を有する患者	553	1160.0	45 (95.7)	534	567.0	84 (90.3)
死亡		0	0 (0.0)		0	0 (0.0)
治療下で発現した有害事象(TEAE)	553	1160.0	45 (95.7)	534	567.0	84 (90.3)
関連する	79	165.7	27 (57.4)	98	104.0	26 (28.0)
関連しない	474	994.2	45 (95.7)	436	462.9	83 (89.2)
軽度	396	830.6	42 (89.4)	248	263.3	69 (74.2)
中等度	135	283.2	30 (63.8)	270	286.8	35 (37.6)
重度	22	46.1	12 (25.5)	16	17.0	9 (9.7)
試験薬の中止につながるTEAE	3	6.3	2 (4.3)	3	3.2	1 (1.1)
注入反応と考えられるTEAE	62	130.0	23 (48.9)	41	43.5	20 (21.5)

【図９６】

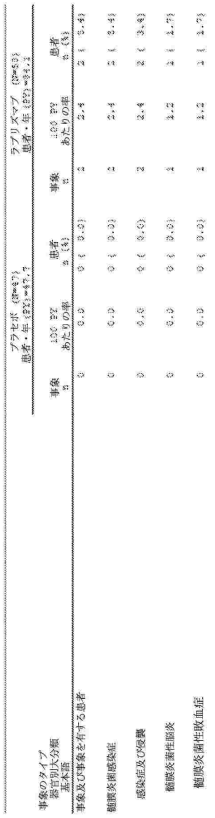
表 [illegible]
治療群別の全ての治療下で発現した有害事象（TEAE）の概要
安全性セット

	プラセボ (N=47)			ラブリズマブ (N=93)		
	患者・年 (EY)=47.7			患者・年 (EY)=94.1		
有害事象分類	事象 n	100 PY あたりの率	患者 n (%)	事象 n	100 PY あたりの率	患者 n (%)
治療下で発現した重篤な有害事象（TESAE）	44	92.3	26 (55.3)	9	9.6	9 (9.7)
関連する	12	25.2	8 (17.0)	5	5.3	5 (5.4)
関連しない	32	67.1	24 (51.1)	5	5.3	5 (5.4)
試験薬の中止につながるTESAE	2	4.2	2 (4.3)	1	1.1	1 (1.1)
注入反応と考えられるTESAE	0	0.0	0 (0.0)	0	0.0	0 (0.0)
重篤ではない治療下で発現した有害事象	509	1067.7	43 (91.5)	526	557.6	56 (60.2)
関連する	67	140.5	24 (51.1)	35	41.6	24 (43.4)
関連しない	442	927.1	43 (91.5)	231	244.8	53 (56.4)
軽度	393	824.3	41 (87.2)	248	255.0	46 (49.5)
中等度	113	237.0	25 (46.9)	71	34.5	30 (32.3)
重度	3	6.3	2 (4.3)	7	8.3	6 (10.8)
重篤ではない試験薬の中止につながるTEAE	1	2.1	1 (2.1)	2	2.4	1 (1.1)
重篤ではない注入反応と考えられるTEAE	62	130.0	23 (48.9)	41	48.8	20 (34.9)

【図９７】



【図９８】



【配列表】

2025515076000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/020944

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - C07K 16/18 (2023.01)
ADD. - A61K 39/395; A61P 25/00; C07K 16/46; C12N 15/13 (2023.01)

CPC - INV. - C07K 16/18; A61P 25/00 (2023.08)
ADD. - C07K 2317/56 (2023.08)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
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 database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/118999 A1 (ALEXION PHARMACEUTICALS INC.) 17 June 2021 (17.06.2021) entire document	1, 2, 4-20, 26, 28-37
A	US 2020/0095307 A1 (ALEXION PHARMACEUTICALS INC.) 26 March 2020 (26.03.2020) entire document	1, 2, 4-20, 26, 28-37
A	US 2020/0031913 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 30 January 2020 (30.01.2020) entire document	1, 2, 4-20, 26, 28-37

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 August 2023	SEP 06 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/020944

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☒ forming part of the international application as filed.

   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),

      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/020944

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.: 21-25, 27
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:

See extra sheet(s).

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.:

1, 2, 4-20, 26, 28-37

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/020944

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-20, 26, and 28-37 are drawn to methods of treating neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in a human subject in need thereof, comprising administering to the human subject an effective amount of an anti-C5 antibody or antigen binding fragment thereof.

The first invention of Group I+ is restricted to an anti-C5 antibody comprising a heavy chain polypeptide comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:14 and a light chain polypeptide comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:11, and methods of treating neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in a human subject in need thereof. It is believed that claims 1, 2, 4-20, 26, and 28-37 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on SEQ ID NOs: 11 and 14.

Applicant is invited to elect additional antibody VH and VL, and their respective, corresponding, SEQ ID NOs to be searched in a specific combination by paying additional fee for each set of election. An exemplary election would be an anti-C5 antibody comprising a heavy chain variable region (VH) depicted in SEQ ID NO:20 and a light chain variable region (VL) depicted in SEQ ID NO:11, and methods of treating neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in a human subject in need thereof. Additional antibody VH and VL, and their respective, corresponding, SEQ ID NOs will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulas do not share a significant structural element, requiring the selection of alternative antibody VH and VL where "an anti-C5 antibody or antigen binding fragment thereof, comprising CDR1, CDR2 and CDR3 heavy chain sequences as set forth in SEQ ID NOs:19, 18 and 3, respectively, and CDR1, CDR2 and CDR3 light chain sequences as set forth in SEQ ID NOs:4, 5 and 6, respectively."

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a method of treating neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in a human subject in need thereof, comprising administering to the human subject an effective amount of an anti-C5 antibody or antigen binding fragment thereof, comprising CDR1, CDR2 and CDR3 heavy chain sequences as set forth in SEQ ID NOs:19, 18 and 3, respectively, and CDR1, CDR2 and CDR3 light chain sequences as set forth in SEQ ID NOs:4, 5 and 6, respectively, wherein the anti-C5 antibody or antigen binding fragment thereof comprises an Fc region comprising the amino acid sequence set forth in SEQ ID NO:13, wherein the amino acid sequence comprises at most four amino acid substitutions in the amino acid sequence set forth in SEQ ID NO:13, and wherein the amino acid substitutions do not include leucine 307 and serine 313, thereby treating NMOSD in the subject, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, WO 2021/118999 A1 to Alexion Pharmaceuticals Inc. (hereinafter, "Alexion") teaches a method of treating neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in a human subject in need thereof (Claim 1, method of treating neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in a human subject in need thereof), comprising administering to the human subject an effective amount of an anti-C5 antibody or antigen binding fragment thereof (Claim 1, comprising administering to the human subject an effective amount of an anti -C 5 antibody or antigen binding fragment thereof), comprising CDR1, CDR2 and CDR3 heavy chain sequences as set forth in SEQ ID NOs:19, 18 and 3, respectively, and CDR1, CDR2 and CDR3 light chain sequences as set forth in SEQ ID NOs:4, 5 and 6, respectively (Claim 1, comprising CDR1, CDR2 and CDR3 heavy chain sequences as set forth in SEQ ID NOs:19, 18 and 3, respectively, and CDR1, CDR2 and CDR3 light chain sequences as set forth in SEQ ID NOs:4, 5 and 6, respectively), wherein the anti-C5 antibody or antigen binding fragment thereof comprises an Fc region comprising the amino acid sequence set forth in SEQ ID NO:13 (Claim 1, wherein the anti-C5 antibody or antigen binding fragment thereof comprises an Fc region comprising the amino acid sequence set forth in SEQ ID NO: 13), wherein the amino acid sequence comprises at most four amino acid substitutions in the amino acid sequence set forth in SEQ ID NO:13, and wherein the amino acid substitutions do not include leucine 307 and serine 313 (Claim 1, wherein the amino acid sequence comprises at most four amino acid substitutions in the amino acid sequence set forth in SEQ ID NO: 13, and wherein the amino acid substitutions do not include leucine 307 and serine 313), thereby treating NMOSD in the subject (Claim 1, thereby treating NMOSD in the subject).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical features.

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI	テーマコード（参考）
C07K 16/18 (2006.01)	C07K 16/18 ZNA	

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁護士　山本 健策

(72)発明者　アレン， カースティン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， シーポート ブールバード １２１，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 気付

(72)発明者　ユーンス， マーカス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， シーポート ブールバード １２１，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 気付

(72)発明者　オルティス， ステファン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， シーポート ブールバード １２１，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 気付

(72)発明者　オブライエン， ファニー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， シーポート ブールバード １２１，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 気付

Ｆターム（参考）　4C085　AA14 BB11 DD62 EE01 GG02
4H045　AA10 AA11 AA30 BA10 CA40 DA75 DA76 EA20