(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2023-533682
(P2023-533682A)
(43)公表日　令和5年8月4日(2023.8.4)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*13/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*7/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/02		４Ｈ０４５
Ａ６１Ｐ	*27/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/02		
Ａ６１Ｐ	*21/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全101頁）　最終頁に続く

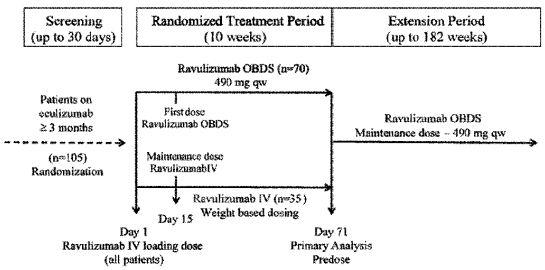
(21)出願番号　特願2022-579955(P2022-579955)
(86)(22)出願日　令和3年5月6日(2021.5.6)
(85)翻訳文提出日　令和5年2月21日(2023.2.21)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/031141
(87)国際公開番号　WO2021/262329
(87)国際公開日　令和3年12月30日(2021.12.30)
(31)優先権主張番号　63/043,613
(32)優先日　令和2年6月24日(2020.6.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
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】　補体関連病態の処置用抗Ｃ５抗体の皮下（ＳＣ）投与

(57)【要約】
補体関連病態の臨床処置のための方法であって、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片を患者に投与することを含む方法が提供され、ここで抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片は、特定の臨床投薬量レジメンに従い（即ち、特定の用量の大きさで、及び具体的な投薬スケジュールに従い）皮下に投与される（又はそのような投与用である）。一実施形態において、患者は、エクリズマブ（ＳＯＬＩＲＩＳ（登録商標））又はラブリズマブ（ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標））；特に静脈内投与のＳＯＬＩＲＩＳ（登録商標）又はＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）による処置歴を過去に有する。

FIG. 5



【特許請求の範囲】
【請求項１】
補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、投与サイクルの間に、配列番号１９、１８及び３にそれぞれ示されるとおりのＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３重鎖配列と、配列番号４、５及び６にそれぞれ示されるとおりのＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３軽鎖配列とを含む、有効量の抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片を前記患者に投与することを含む方法において、前記抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片が皮下（ＳＣ）投与される、方法。
【請求項２】
前記抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片が、前記有効量の前記抗Ｃ５抗体、例えば、ラブリズマブ又はエクリズマブ又はそのバイオシミラー抗体を含む機器、例えば、オンボディデリバリーシステム（ＯＢＤＳ）で皮下投与される、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が、その後毎週４９０ｍｇの用量で投与される、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項４】
前記ヒト患者が皮下投与前に静脈内負荷用量の投与を受ける、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
前記負荷用量が体重換算用量であり、ここで、
ｉ．体重が４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者に２４００ｍｇの用量が投与される、又は
ｉｉ．体重が６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者に２７００ｍｇの用量が投与される、
請求項４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が、ヒト新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）に結合するバリアントヒトＦｃ定常領域を更に含み、前記バリアントヒトＦｃ　ＣＨ３定常領域が、各々ＥＵナンバリングで、天然ヒトＩｇＧ　Ｆｃ定常領域のメチオニン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置換を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項７】
前記抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片が、前記投与サイクルの１５日目及びその後少なくとも７週間にわたって４９０ｍｇ　ｑ１ｗの用量で皮下投与される、請求項４に記載の方法。
【請求項８】
前記投与サイクルが合計１０週間の処置である、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
前記抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片が、４９０ｍｇ　ｑ１ｗの用量で最長３ヵ月、６ヵ月、９ヵ月、１２ヵ月、１５ヵ月、１８ヵ月、２１ヵ月、２年にわたって、又は慢性的に前記患者の生涯にわたって皮下投与される、請求項３に記載の方法。
【請求項１０】
前記患者が、エクリズマブによる処置歴を過去に有する、請求項１～９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
前記投与サイクルが、前記患者のエクリズマブ最終回用量から少なくとも２週間経った後に開始される、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片が、配列番号１２の重鎖可変領域と配列番号８の軽鎖可変領域とを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１３】
前記抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片が、配列番号１３の重鎖定常領域を更に含む、請求項１に記載の方法。

【請求項１４】
前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号１４のアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチドと、配列番号１１のアミノ酸配列を含む軽鎖ポリペプチドとを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１５】
前記抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片が、ｐＨ７．４及び２５℃においてヒトＣ５に０．１ｎＭ≦K_D≦１ｎＭの範囲にある親和性解離定数（K_D）で結合する、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片が、ｐＨ６．０及び２５℃においてヒトＣ５にK_D≧１０ｎＭで結合する、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
前記処置により、前記投与サイクルの間、前記抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度が１００μｇ／ｍＬ以上に維持される、請求項１～１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】
前記補体関連障害が、非定型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、補体介在性血栓性微小血管症（ＣＭ－ＴＭＡ）、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）、視神経脊髄炎スペクトラム障害（ＮＭＯＳＤ）、造血幹細胞移植関連血栓性微小血管症（ＨＳＣＴ－ＴＭＡ）、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、子癇前症・溶血、高値肝酵素、低血小板数（ＰＥ－ＨＥＬＬＰ）、妊娠誘発性ａＨＵＳ（ｐ－ａＨＵＳ）、全身型重症筋無力症（ｇＭＧ）、皮膚筋炎、ギラン・バレー症候群（ＧＢＳ）からなる群から選択される、請求項１～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
前記処置により、終末補体阻害が起こる、請求項１～１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
前記処置により、乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）レベルによって判定したときの溶血の減少が起こる、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
前記処置により、疲労、腹痛、呼吸困難、貧血、嚥下障害、胸痛、及び勃起不全の減少又は停止からなる群から選択される少なくとも１つの治療効果が生じる、請求項１に記載の方法。
【請求項２２】
前記処置により、遊離ヘモグロビン、ハプトグロビン、網状赤血球数、ＰＮＨ赤血球（ＲＢＣ）クローン及びＤ－ダイマーからなる群から選択される溶血関連の血液学的バイオマーカーの正常レベルに向かうシフトが生じる、請求項１に記載の方法。
【請求項２３】
前記処置により、推算糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）及びスポット尿：アルブミン：クレアチニン及び血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）からなる群から選択される慢性疾患関連バイオマーカーの正常レベルに向かうシフトが生じる、請求項１に記載の方法。
【請求項２４】
前記処置により、輸血の必要性及び／又は主要有害血管イベント（ＭＡＶＥ）の減少が生じる、請求項１に記載の方法。
【請求項２５】
前記処置により、前記慢性疾患治療の機能的評価（Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｈｒｏｎｉｃ Ｉｌｌｎｅｓｓ Ｔｈｅｒａｐｙ：ＦＡＣＩＴ）－疲労スケール、第４版、及び前記欧州癌研究治療機関（Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｏｒｇａｎｉｓａｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ）、クオリティ・オブ・ライフ質問票－コア３０スケールによって判定されるクオ

リティ・オブ・ライフのベースラインからの変化が生じる、請求項１に記載の方法。
【請求項２６】
前記抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片が、オンボディデリバリーシステム（ＯＢＤＳ）を使用して皮下投与される、請求項１～２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
前記ＯＢＤＳが、ＳＭＡＲＴＤＯＳＥ　Ｇｅｎ　Ｉデリバリープラットフォームを含む、請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
前記ＯＢＤＳが、５０ｍＭリン酸ナトリウム、２５ｍＭアルギニン、５％スクロース、０．０５％ポリソルベート８０、及び注射用水中のラブリズマブ（７０ｍｇ／ｍＬ）を含む医薬製剤を含む、請求項２６に記載の方法。
【請求項２９】
前記ＳＣ投与により、約２００μｇ／ｍｌ～約１０００μｇ／ｍｌ；好ましくは約４００μｇ／ｍｌ～約８００μｇ／ｍｌ；特に約５５０μｇ／ｍｌ～約６５０μｇ／ｍｌの血清ラブリズマブトラフ濃度（Ｃトラフ）がもたらされる、請求項１～２８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３０】
前記有効量の前記ＳＣ投与により、ラブリズマブを含む静脈内製剤と比較して血清ラブリズマブトラフ濃度（Ｃトラフ）の増加がもたらされ；好ましくは前記Ｃトラフの増加が約５％～約５０％、好ましくは約１５％～約３５％である、請求項１～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１】
前記ＳＣ投与により、前記患者の遊離Ｃ５レベルが減弱し；好ましくは、前記遊離Ｃ５レベルが、前記患者において完全終末補体阻害の規定の閾値、例えば、≦０．５μｇ／ｍｌを下回って減弱する、請求項１～３０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３２】
前記ＳＣ投与により、前記患者においてラブリズマブの完全補体阻害閾値レベル、例えば、≧１７５μｇ／ｍｌのインビボラブリズマブレベルがもたらされる、請求項１～３１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３３】
前記有効量の前記ＳＣ投与により、（ａ）前記患者のブレイクスルー溶血が減弱し；（ｂ）前記患者の輸血回避がもたらされ；（ｃ）前記患者のヘモグロビンレベルが安定化し；（ｄ）前記患者の少なくとも１つのＰＮＨ症状が低下する、請求項１～３２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３４】
前記抗Ｃ５抗体又は前記その抗原結合断片が５～９分の注射で投与される、請求項１～３３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３５】
前記抗Ｃ５抗体又は前記その抗原結合断片がタンデム皮下（ＳＣ）機器で投与される、請求項１～３４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３６】
前記抗Ｃ５抗体又は前記その抗原結合断片が、例えば複数の電気機械的ピンによって、一定流速で投与される、請求項１～３５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３７】
前記患者が、４０ｋｇ～１００ｋｇの成人患者である、請求項１～３６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３８】
抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の皮下投与機器であって、
ａ）オンボディデリバリーシステム（ＯＢＤＳ）；
ｂ）前記抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の皮下製剤

を含む、機器。
【請求項３９】
前記ＯＢＤＳが、ＳＭＡＲＴＤＯＳＥ　Ｇｅｎ　Ｉデリバリープラットフォームを含む、請求項３８に記載の機器。
【請求項４０】
前記抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の前記皮下製剤が、５０ｍＭリン酸ナトリウム、２５ｍＭアルギニン、５％スクロース、０．０５％ポリソルベート８０、及び注射用水中のラブリズマブ（ａｖｕｌｉｚｕｍａｂ）（７０ｍｇ／ｍＬ）を含む、請求項３８に記載の機器。
【請求項４１】
前記機器が、１週間にわたってヒト患者に４９０ｍｇの用量を送達する、請求項３８に記載の機器。
【請求項４２】
補体介在性病態を処置するための有効量の皮下（ＳＣ）製剤を含む機器、特にオンボディデリバリーシステム（ＯＢＤＳ）であって、前記ＳＣ製剤が、抗Ｃ５抗体、例えば、ラブリズマブ又はエクリズマブ又はそのバイオシミラー抗体、又は前記抗Ｃ５抗体の抗原結合断片を含み；特に前記ＳＣ製剤がラブリズマブを含む、オンボディデリバリーシステム（ＯＢＤＳ）。
【請求項４３】
（ａ）前記抗Ｃ５抗体の送達用注射装置（プラットフォーム）、（ｂ）前記プラットフォームに付属する前記抗Ｃ５抗体を含むプレフィルドカートリッジ（ＰＦＣ）；及び（ｃ）伸縮ねじアセンブリ（ＴＳＡ）を含む、請求項４２に記載の機器。
【請求項４４】
前記ＰＦＣが、約７０ｍｇ／ｍｌの濃度で約３．５ｍｌラブリズマブを含む、請求項４２に記載の機器。
【請求項４５】
補体関連疾患又は障害を処置するためのキットであって、
（ａ）請求項３８～４４のいずれか一項に記載の機器；及び
（ｂ）前記抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の皮下投与用の前記機器の使用説明書
を含むキット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本願は、２０２０年６月２４日に出願された米国仮特許出願第６３／０４３６１３号明細書の利益を主張するものであり、その内容は参照により全体として本明細書に援用される。
【０００２】
配列表
本出願は、ＡＳＣＩＩフォーマットで電子的に提出され、参照により全体として本明細書に組み込まれる配列表を含有する。前記ＡＳＣＩＩコピーは、２０２１年４月２８日に作成され、０６３３＿ＷＯ＿ＳＬ．ｔｘｔと命名され、５８，８１８バイトのサイズである。
【背景技術】
【０００３】
補体系は、身体の他の免疫系と連携して作用して細胞及びウイルス病原体の侵入を防御する。血漿タンパク質及び膜補因子の複合集合体として見出される少なくとも２５種の補体タンパク質が存在する。血漿タンパク質は、脊椎動物血清中のグロブリンの約１０％を構成する。補体成分は、一連の複雑であるが正確な酵素的開裂及び膜結合事象を相互作用させることによりそれらの免疫防御機能を達成する。得られる補体カスケードは、オプソ

ニン、免疫調節、及び溶解機能を有する生成物の産生をもたらす。補体活性化と関連する生物学的活動の要約が、例えば、Ｔｈｅ　Ｍｅｒｃｋ　Ｍａｎｕａｌ，１６ｔｈ　Ｅｄｉｔｉｏｎに提供されている。

【０００４】

適正に機能する補体系は感染微生物に対する強固な防御を提供する一方、補体経路の不適切な調節又は活性化は、種々の障害、例として、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）の発病に関与している。ＰＮＨは、慢性的な無制御の補体活性化によって引き起こされる極めてまれな障害である。結果として生じる炎症及び細胞損傷が、この疾患の破壊的な臨床症状につながる。

【０００５】

ＰＮＨは、コントロールされない補体活性が、主に血管内溶血及び血小板活性化を介して全身性合併症をもたらす病態である（Ｓｏｃｉｅ　Ｇ，ｅｔ　ａｌ．，Ｆｒｅｎｃｈ　Ｓｏｃｉｅｔｙ　ｏｆ　Ｈａｅｍａｔｏｌｏｇｙ．Ｌａｎｃｅｔ．１９９６；３４８（９０２７）：５７３－５７７及びＢｒｏｄｓｋｙ，Ｒ．，Ｂｌｏｏｄ．２０１４；１２４（１８）：２８０４－２８１１参照）。持続的な血管内溶血は、種々のストレス因子、例えば、感染症又は身体運動により誘発され得、平滑筋収縮（遊離ヘモグロビン）、慢性貧血、及び重篤な血栓塞栓症のリスク増加をもたらす。血栓塞栓症は、ＰＮＨを有する患者における最も一般的な死因として、肺高血圧症並びに重要な臓器、例えば、肝臓、腎臓、脳及び腸の末端臓器損傷をもたらし得る（Ｈｉｌｌｍｅｎ，Ｐ．，ｅｔ　ａｌ，Ａｍ．Ｊ．Ｈｅｍａｔｏｌ．２０１０；８５（８）：５５３－５５９）。これらの有害病原性プロセスに起因して、ＰＮＨを有する患者は減少した生活の質（ＱｏＬ）を有し、それとしては消耗性疲労、慢性疼痛、不十分な身体機能、息切れ、腹痛、勃起不全、抗凝固療法、輸血の必要性及び一部の場合、透析の必要性を挙げることができる（Ｗｅｉｔｚ，ＩＣ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｔｈｒｏｍｂ　Ｒｅｓ．２０１２；１３０（３）：３６１－３６８）。

ＰＮＨを有する患者には、高い罹患率及び死亡率のリスクがある。したがって、本発明の目的は、ＰＮＨを有する患者を処置するための改善された方法を提供することである。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００６】

【非特許文献１】Ｔｈｅ　Ｍｅｒｃｋ　Ｍａｎｕａｌ，１６ｔｈ　Ｅｄｉｔｉｏｎ

【非特許文献２】Ｓｏｃｉｅ　Ｇ，ｅｔ　ａｌ．，Ｆｒｅｎｃｈ　Ｓｏｃｉｅｔｙ　ｏｆ　Ｈａｅｍａｔｏｌｏｇｙ．Ｌａｎｃｅｔ．１９９６；３４８（９０２７）：５７３－５７７

【非特許文献３】Ｂｒｏｄｓｋｙ，Ｒ．，Ｂｌｏｏｄ．２０１４；１２４（１８）：２８０４－２８１１

【非特許文献４】Ｈｉｌｌｍｅｎ，Ｐ．，ｅｔ　ａｌ，Ａｍ．Ｊ．Ｈｅｍａｔｏｌ．２０１０；８５（８）：５５３－５５９

【非特許文献５】Ｗｅｉｔｚ，ＩＣ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｔｈｒｏｍｂ　Ｒｅｓ．２０１２；１３０（３）：３６１－３６８

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００７】

この本願は、一部には、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）の処置における静脈内ラブリズマブ（ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）ＩＶ）と比較した皮下ラブリズマブ（ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）ＳＣ）を評価する第３相無作為化、非盲検、並行群間、多施設共同研究から得られたデータに基づいている。

【０００８】

本明細書に記載されるとおり、皮下ラブリズマブ（ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）ＳＣ）は、限定はされないが、ＰＮＨ、非定型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、全身型重症筋無力症（ｇＭＧ）、視神経脊髄炎スペクトラム障害（ＮＭＯＳＤ）、造血幹細胞移植

関連血栓性微小血管症（ＨＳＣＴ－ＴＭＡ）、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、補体介在性血栓性微小血管症（ＣＭ－ＴＭＡ）、子癇前症・溶血、高値肝酵素、低血小板数（ＰＥ－ＨＥＬＬＰ）、妊娠誘発性ａＨＵＳ（ｐ－ａＨＵＳ）、特に、ＰＮＨ及びａＨＵＳを含めた種々の補体介在性障害の処置のため、例えば、薬物送達機器を使用して投与することができる。

【０００９】

ＰＮＨは、赤血球の破壊を特徴とする極めてまれな重度の血液障害である。ＰＮＨに起因する慢性溶血により、血餅の形成が生じ（これは全身の至る所にある血管に起こり得る）、重要臓器が損傷し、早期死亡につながる可能性がある。非定型ＨＵＳは、補体系が過剰に応答すると起こり、生体がそれ自身の健康な細胞を攻撃することにつながる。ａＨＵＳは、血管壁の損傷及び血餅によって重要臓器、主に腎臓の進行性の傷害を引き起こし得る。ａＨＵＳは、突然の臓器不全又は時間をかけたゆっくりとした機能喪失－移植が必要になる可能性がある－、及び場合によっては死亡につながり得る。これは成人及び小児の両方に発症し、多くの患者は危篤状態を呈し、集中治療室での透析を含めた支持療法が必要になることが多い。ａＨＵＳの予後は多くの場合に不良であり得るため、患者の転帰を改善するためには、時宜を得た正確な診断が－処置に加えて－決定的に重要である。ａＨＵＳは、他の溶血性疾患とは臨床検査によって区別することができる。

【００１０】

ＰＮＨ治療におけるＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）ＳＣを調べる本研究では、臨床的に安定した、研究登録前の少なくとも３ヵ月間にわたるＳＯＬＩＲＩＳ（登録商標）（エクリズマブ）による処置歴を過去に有する１３６例の成人患者が参加した。この研究の主要目的は、７１日目におけるＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）血清トラフ濃度によって判定したときの、ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）ＩＶと比較したＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）ＳＣの薬物動態学的非劣性を判定することであった。様々な副次的評価項目もまた、安全性、免疫原性及び様々な薬物動態／薬力学（ＰＫ／ＰＤ）、クオリティ・オブ・ライフ、機器性能及び有効性尺度を含め、継続的に評価される。

【００１１】

患者は体重群別に層別化され（４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満及び６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満）、次にＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）ＳＣ又はＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）ＩＶのいずれかを受けるように２：１に無作為化された。全ての患者が１日目に初回ＩＶ負荷用量を受け、１５日目に、ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）ＳＣ群の患者は、週１回自己投与する固定用量のＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）ＳＣを受け始め、ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ　ＩＶ群の患者は、承認されている体重換算ＩＶ用量の単回注入を受けた。

【００１２】

この研究では、その主要評価項目が達成され、ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）ＳＣは、血清ラブリズマブトラフ濃度－$C_{トラフ}$）に基づけば、７１日目時点でＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）ＩＶと比べたＰＫ基準の非劣性を実証した。例えば、$C_{トラフ}$レベルの幾何最小二乗平均（ｇ－ＬＳＭ）分析を用いると、ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ　ＳＣの患者はＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）ＩＶの患者よりも$C_{トラフ}$レベルが高いことが分かった（ＳＣのｇ－ＬＳＭ／ＩＶのｇ－ＬＳＭの比は約１．２５７）。これらのデータは、本願のシステム及び本願の機器を使用してＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）を送達すると、従来の静脈内送達方法と比較して優れたインビボＰＫプロファイルがもたらされることを示している。

【００１３】

Ｃ５マーカーレベルの比較判定では、ＬＤＨレベル、ブレイクスルー溶血及び輸血回避、ヘモグロビン安定性並びにＰＮＨ総体症状などの有効性評価項目の分析と併せると、ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）ＳＣの患者のプロファイルが、ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）ＩＶの患者に優るとは言わないまでも、それに匹敵するものであることが分かった。このため、Ｃ５阻害に関して、ＩＶ群及びＳＣ群の両方で、初回用量の後に無作為化処置期間を通して得られた結果は、０．５μｇ／ｍＬ；完全終末補体阻害の規定の閾値以下

であった。ＳＣ投薬の結果、ラブリズマブ曝露量は１７５μｇ／ｍＬ以上となり、これが、予期せぬＰＫ所見のない全ての対象についての完全補体阻害の閾値として規定された。有効性評価項目に関して、（ａ）両方のアームにおいてブレイクスルー溶血低値で、ＳＣ群では事象なし；（ｂ）ＳＣ群及びＩＶ群のそれぞれ９４％及び８７％で輸血回避が維持された；（ｃ）ＳＣ群及びＩＶ群のそれぞれ９４％及び８２％で安定ヘモグロビン結果が維持された；及び（ｄ）ＳＣ群及びＩＶ群のそれぞれ４５％及び４７％でＰＮＨの症状が観察された。

【００１４】

更に、この研究の７１日間の無作為化処置期間を通じた予備的安全性データは、ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）についての公知の安全性プロファイルと整合し、いかなる予期せぬ安全性所見も生じなかった。ＳＣ処置アームの患者の２６％に投与部位反応が報告された。

【００１５】

１例を除く全ての参加者が、本研究の無作為化対照処置部分を完了し、進行中の非盲検延長期間も継続することを選んだ。延長期間では、全ての患者が更に最長１８２週間にわたってＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）ＳＣを毎週受けることになる。この延長期間は、当局への提出書類用の１２ヵ月間の安全性データを提供することになる。

【００１６】

本開示は、以下の非限定的な実施形態に関する：

一部の実施形態において、本開示は、補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、投与サイクルの間に、配列番号１９、１８及び３にそれぞれ示されるとおりのＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３重鎖配列と、配列番号４、５及び６にそれぞれ示されるとおりのＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３軽鎖配列とを含む、有効量の抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片を患者に投与することを含む方法において、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片が皮下（ＳＣ）投与される、方法に関する。

【００１７】

一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片が、有効量の抗Ｃ５抗体、例えば、ラブリズマブ又はエクリズマブ又はそのバイオシミラー抗体を含む機器、例えば、オンボディデリバリーシステム（ＯＢＤＳ）で皮下投与される、方法に関する。

【００１８】

一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片が、その後毎週４９０ｍｇの用量で投与される、方法に関する。

【００１９】

一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、ヒト患者が皮下投与前に静脈内負荷用量の投与を受ける、方法に関する。

【００２０】

一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、負荷用量が体重換算用量であり、ここで（ｉ）体重が４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者に２４００ｍｇの用量が投与され、又は（ｉｉ）体重が６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者に２７００ｍｇの用量が投与される、方法に関する。

【００２１】

一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片が、ヒト新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）に結合するバリアントヒトＦｃ定常領域を更に含み、バリアントヒトＦｃＣＨ３定常領域が、各々ＥＵナンバリングで、天然ヒトＩｇＧ　Ｆｃ定常領域のメチオニン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置換を含む、方法に関する。

【００２２】
一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片が、投与サイクルの１５日目及びその後少なくとも７週間にわたって４９０ｍｇ　ｑ１ｗの用量で皮下投与される、方法に関する。
【００２３】
一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、投与サイクルが合計１０週間の処置である、方法に関する。
【００２４】
一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片が、４９０ｍｇ　ｑ１ｗの用量で最長３ヵ月、６ヵ月、９ヵ月、１２ヵ月、１５ヵ月、１８ヵ月、２１ヵ月、２年にわたって、又は慢性的に患者の生涯にわたって皮下投与される、方法に関する。
【００２５】
一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、患者が、エクリズマブによる処置歴を過去に有する、方法に関する。
【００２６】
一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、投与サイクルが、患者のエクリズマブ最終回用量から少なくとも２週間経った後に開始される、方法に関する。
【００２７】
一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片が、配列番号１２の重鎖可変領域と配列番号８の軽鎖可変領域とを含む、方法に関する。
【００２８】
一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片が、配列番号１３の重鎖定常領域を更に含む、方法に関する。
【００２９】
一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、抗体又はその抗原結合断片が、配列番号１４のアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチドと、配列番号１１のアミノ酸配列を含む軽鎖ポリペプチドとを含む、方法に関する。
【００３０】
一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片が、ｐＨ７．４及び２５℃においてヒトＣ５に０．１ｎＭ≦K_D≦１ｎＭの範囲にある親和性解離定数（K_D）で結合する、方法に関する。
【００３１】
一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片が、ｐＨ６．０及び２５℃においてヒトＣ５にK_D≧１０ｎＭで結合する、方法に関する。
【００３２】
一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、処置により、投与サイクルの間、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度が１００μｇ／ｍＬ以上に維持される、方法に関する。
【００３３】
一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、補体関連障害が、非定型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、

補体介在性血栓性微小血管症（ＣＭ－ＴＭＡ）、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）、視神経脊髄炎スペクトラム障害（ＮＭＯＳＤ）、造血幹細胞移植関連血栓性微小血管症（ＨＳＣＴ－ＴＭＡ）、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、子癇前症・溶血、高値肝酵素、低血小板数（ＰＥ－ＨＥＬＬＰ）、妊娠誘発性ａＨＵＳ（ｐ－ａＨＵＳ）、全身型重症筋無力症（ｇＭＧ）、皮膚筋炎、ギラン・バレー症候群（ＧＢＳ）からなる群から選択される、方法に関する。

【００３４】

一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、処置により、乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）レベルによって判定したときの終末補体阻害又は溶血の減少が起こる、方法に関する。

【００３５】

一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、処置により、疲労、腹痛、呼吸困難、貧血、嚥下障害、胸痛、及び勃起不全の減少又は停止からなる群から選択される少なくとも１つの治療効果が生じる、方法に関する。

【００３６】

一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、処置により、遊離ヘモグロビン、ハプトグロビン、網状赤血球数、ＰＮＨ赤血球（ＲＢＣ）クローン及びＤ－ダイマーからなる群から選択される溶血関連の血液学的バイオマーカーの正常レベルに向かうシフトが生じる、方法に関する。

【００３７】

一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、処置により、推算糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）及びスポット尿：アルブミン：クレアチニン及び血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）からなる群から選択される慢性疾患関連バイオマーカーの正常レベルに向かうシフトが生じる、方法に関する。

【００３８】

一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、処置により、輸血の必要性及び／又は主要有害血管イベント（ＭＡＶＥ）の減少が生じる、方法に関する。

【００３９】

一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、処置により、慢性疾患治療の機能的評価（Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｈｒｏｎｉｃ Ｉｌｌｎｅｓｓ Ｔｈｅｒａｐｙ：ＦＡＣＩＴ）－疲労スケール、第４版、及び欧州癌研究治療機関（Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｏｒｇａｎｉｚａｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ）、クオリティ・オブ・ライフ質問票－コア３０スケールによって判定されるクオリティ・オブ・ライフのベースラインからの変化が生じる、方法に関する。

【００４０】

一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片が、オンボディデリバリーシステム（ＯＢＤＳ）を使用して皮下投与され；好ましくは、ＯＢＤＳが、ＳＭＡＲＴＤＯＳＥ Ｇｅｎ Ｉデリバリープラットフォームを含み；より好ましくは、ＯＢＤＳが、５０ｍＭリン酸ナトリウム、２５ｍＭアルギニン、５％スクロース、０．０５％ポリソルベート８０、及び注射用水中のラブリズマブ（７０ｍｇ／ｍＬ）を含む医薬製剤を含む、方法に関する。

【００４１】

一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、皮下投与により、約２００μｇ／ｍｌ～約１０００μｇ／ｍｌ；好ましくは約４００μｇ／ｍｌ～約８００μｇ／ｍｌ；特に約５５０μｇ／ｍｌ～約

６５０μｇ／ｍｌの血清ラブリズマブトラフ濃度（Ｃトラフ）がもたらされる、方法に関する。

【００４２】

一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、有効量の皮下投与により、ラブリズマブを含む静脈内製剤と比較して血清ラブリズマブトラフ濃度（Ｃトラフ）の増加がもたらされ；好ましくはＣトラフの増加が約５％～約５０％、好ましくは約１５％～約３５％である、方法に関する。

【００４３】

一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、皮下投与により、患者の遊離Ｃ５レベルが減弱し；好ましくは、遊離Ｃ５レベルが、処置を受けた患者では、完全終末補体阻害の規定の閾値を下回るまでに、例えば、０．５μｇ／ｍｌ以下に減弱する、方法に関する。

【００４４】

一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、皮下投与により、患者においてラブリズマブの完全補体阻害閾値レベル、例えば、１７５μｇ／ｍｌ以上のインビボラブリズマブレベルがもたらされる、方法に関する。

【００４５】

一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、有効量のＳＣ投与により、（ａ）患者のブレイクスルー溶血が減弱し；（ｂ）患者の輸血回避がもたらされ；（ｃ）患者のヘモグロビンレベルが安定化し；（ｄ）患者の少なくとも１つのＰＮＨ症状が低下する、方法に関する。

【００４６】

一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片が５～９分の注射で投与される、方法に関する。

【００４７】

一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片が、シングル又はタンデム皮下（ＳＣ）機器で；好ましくはタンデム機器で投与される、方法に関する。

【００４８】

一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片が、例えば複数の電気機械的ピンによって、一定流速で投与される、方法に関する。

【００４９】

一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法であって、患者が、４０ｋｇ～１００ｋｇの成人患者である、方法に関する。

【００５０】

一部の実施形態において、本開示は、補体介在性病態を処置するための抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の皮下投与機器であって、（ａ）オンボディデリバリーシステム（ＯＢＤＳ）；及び（ｂ）抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の皮下（ＳＣ）製剤を含む機器に関する。

【００５１】

一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体介在性病態を処置するための機器であって、ＯＢＤＳが、ＳＭＡＲＴＤＯＳＥ　Ｇｅｎ　Ｉデリバリープラットフォームを含む、機器に関する。

【００５２】

一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体介在性病態を処置するための機器であって、抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の皮下製剤が、５０ｍＭリン酸ナト

リウム、２５ｍＭアルギニン、５％スクロース、０．０５％ポリソルベート８０、及び注射用水中のラブリズマブ（７０ｍｇ／ｍＬ）を含む、機器に関する。

【００５３】

一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体介在性病態を処置するための機器であって、１週間にわたってヒト患者に４９０ｍｇの用量を送達する機器に関する。

【００５４】

一部の実施形態において、本開示は、補体介在性病態を処置するための有効量の皮下（ＳＣ）製剤を含む機器、特にオンボディデリバリーシステム（ＯＢＤＳ）であって、ＳＣ製剤が、抗Ｃ５抗体、例えば、ラブリズマブ又はエクリズマブ又はそのバイオシミラー抗体、又は抗Ｃ５抗体の抗原結合断片を含み；特にＳＣ製剤がラブリズマブを含む、オンボディデリバリーシステム（ＯＢＤＳ）に関する。

【００５５】

一部の実施形態において、本開示は、上記又は下記に係る補体介在性病態を処置するためのオンボディデリバリーシステム（ＯＢＤＳ）であって、（ａ）抗Ｃ５抗体の送達用注射装置（プラットフォーム）、（ｂ）プラットフォームに付属する抗Ｃ５抗体を含むプレフィルドカートリッジ（ＰＦＣ）；及び（ｃ）伸縮ねじアセンブリ（ＴＳＡ）を含むＯＢＤＳに関する。一部の実施形態において、ＰＦＣは、約７０ｍｇ／ｍｌの濃度の約３．５ｍｌラブリズマブを含む。

【００５６】

一部の実施形態において、本開示は、補体関連疾患又は障害を処置するためのキットであって、（ａ）前述の機器のいずれか１つに係る機器、例えば、オンボディデリバリーシステム（ＯＢＤＳ）；及び（ｂ）患者、例えば、ヒト患者への抗Ｃ５抗体又はその抗原結合断片の皮下投与用の機器の使用説明書を含むキットに関する。

【００５７】

本明細書には、ヒト患者の補体関連病態（例えば、ＰＮＨ）を処置するための組成物及び方法であって、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片を患者に投与することを含む組成物及び方法が提供され、ここで抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片は、特定の臨床投薬量レジメンに従い（即ち、特定の用量の大きさで、及び具体的な投薬スケジュールに従い）皮下に投与される（又はそのような投与用である）。一実施形態において、患者は、エクリズマブ（ＳＯＬＩＲＩＳ（登録商標））又はラブリズマブ（ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標））；特に静脈内投与のＳＯＬＩＲＩＳ（登録商標）又はＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）による処置歴を過去に有する。一部の実施形態において、患者は、処置未経験者、特に、抗Ｃ５抗体、例えば、（ＳＯＬＩＲＩＳ（登録商標））又はラブリズマブ（ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標））又はそのバイオシミラー抗体による処置の未経験者である。

【００５８】

例示的抗Ｃ５抗体は、配列番号１４及び１１にそれぞれ示される配列を有する重鎖及び軽鎖を含むラブリズマブ（別名ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）、ＡＬＸＮ１２１０及び抗体ＢＮＪ４４１）、又はその抗原結合断片及びバリアントである。他の実施形態において、抗体は、ラブリズマブの重鎖及び軽鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）又は可変領域（ＶＲ）を含む。したがって、一実施形態において、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重鎖可変（ＶＨ）領域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３ドメインと、配列番号８に示される配列を有するラブリズマブの軽鎖可変（ＶＬ）領域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメインとを含む。別の実施形態において、抗体は、配列番号１９、１８、及び３にそれぞれ示されるとおりのＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３重鎖配列と、配列番号４、５、及び６にそれぞれ示されるとおりのＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３軽鎖配列とを含む。

【００５９】

別の実施形態において、抗体は、配列番号１２及び配列番号８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＶＨ及びＶＬ領域を含む。別の実施形態において、抗体は、配列番号１

３に示されるとおりの重鎖定常領域を含む。別の実施形態において、抗体は、配列番号１４に示されるとおりの重鎖ポリペプチドと、配列番号１１に示されるとおりの軽鎖ポリペプチドとを含む。別の実施形態において、抗体は、ヒト新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）に結合するバリアントヒトＦｃ定常領域を含み、ここでバリアントヒトＦｃ　ＣＨ３定常領域は、各々ＥＵナンバリングで、天然ヒトＩｇＧ　Ｆｃ定常領域のメチオニン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置換を含む。

【００６０】

別の実施形態において、抗体は、配列番号１９、１８、及び３にそれぞれ示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３重鎖配列、並びに配列番号４、５、及び６にそれぞれ示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３軽鎖配列並びにヒト新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）に結合するバリアントヒトＦｃ定常領域を含み、バリアントヒトＦｃ　ＣＨ３定常領域は、各々ＥＵナンバリングにおける天然ヒトＩｇＧ　Ｆｃ定常領域のメチオニン４２８及びアスパラギン４３４に対応する残基におけるＭｅｔ－４２９－Ｌｅｕ及びＡｓｎ－４３５－Ｓｅｒ置換を含む。

【００６１】

別の実施形態において、抗体は、上記抗体と同じＣ５上のエピトープとの結合について競合し、及び／又はそれに結合する。別の実施形態において、抗体は、上記抗体と少なくとも約９０％の可変領域アミノ酸配列同一性を有する（例えば、配列番号１２及び配列番号８と少なくとも約９０％、９５％又は９９％の可変領域同一性）。

【００６２】

別の実施形態において、抗体は、０．１ｎＭ≦K_D≦１ｎＭの範囲の親和性解離定数（K_D）でｐＨ７．４及び２５℃においてヒトＣ５に結合する。別の実施形態において、抗体は、ｐＨ６．０及び２５℃においてK_D≧１０ｎＭでヒトＣ５に結合する。更に別の実施形態において、抗体の［（ｐＨ６．０及び２５℃におけるヒトＣ５に対する抗体又はその抗原結合断片のK_D）／（ｐＨ７．４及び２５℃におけるヒトＣ５に対する抗体又はその抗原結合断片のK_D）］は、２５超である。

【００６３】

本明細書に記載される方法に従い処置することのできる例示的補体関連病態としては、限定はされないが、関節リウマチ、抗リン脂質抗体症候群、ループス腎炎、虚血－再灌流傷害、非定型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、定型溶血性尿毒症症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）、デンスデポジット病、視神経脊髄炎スペクトラム障害（ＮＭＯＳＤ）、造血幹細胞移植関連血栓性微小血管症（ＨＳＣＴ－ＴＭＡ）、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、補体介在性血栓性微小血管症（ＣＭ－ＴＭＡ）、子癇前症・溶血、高値肝酵素、低血小板数（ＰＥ－ＨＥＬＬＰ）、妊娠誘発性ａＨＵＳ（ｐ－ａＨＵＳ）、多巣性運動ニューロパチー、多発性硬化症、黄斑変性症、ＨＥＬＬＰ症候群、自然胎児消失、血栓性血小板減少性紫斑病、微量免疫型脈管炎、表皮水疱症、反復胎児消失、外傷性脳傷害、心筋炎、脳血管障害、末梢血管障害、腎血管障害、腸間膜血管／腸内血管障害、脈管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病腎炎、全身性エリテマトーデス関連脈管炎、関節リウマチに関連する脈管炎、免疫複合体性血管炎、高安病、拡張型心筋症、糖尿病性血管障害、川崎病、静脈ガス塞栓、ステント留置後の再狭窄、回転性粥腫切除術、経皮経管冠動脈形成術、全身型重症筋無力症（ｇＭＧ）、寒冷凝集素症、皮膚筋炎、発作性寒冷ヘモグロビン尿症、抗リン脂質症候群、グレーブス病、アテローム性動脈硬化症、アルツハイマー病、全身性炎症反応敗血症、敗血症性ショック、脊髄傷害、糸球体腎炎、移植片拒絶反応、橋本甲状腺炎、Ｉ型糖尿病、乾癬、天疱瘡、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、グッドパスチャー症候群、デゴス病、劇症型抗リン脂質症候群、及び重症急性呼吸器症候群コロナウイルス２（別名「ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２」、「ＣＯＶＩＤ－１９」、及び「コロナウイルス」）が挙げられる。詳細な実施形態において、補体関連病態は、非定型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）である。別の詳細な実施形態において、補体関連病態は、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）である。

【００６４】
一態様において、患者（例えば、ＰＮＨ患者）に抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片（例えば、ラブリズマブ）を４００ｍｇ～６００ｍｇの用量で皮下投与する方法が提供される。一実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片は、患者に４５０～５５０ｍｇの用量で皮下投与される。別の実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片は、患者に約４００ｍｇ、４０５ｍｇ、４１０ｍｇ、４２０ｍｇ、４２５ｍｇ、４３０ｍｇ、４３５ｍｇ、４４０ｍｇ、４４５ｍｇ、４５０ｍｇ、４５５ｍｇ、４６０ｍｇ、４６５ｍｇ、４７０ｍｇ、４７５ｍｇ、４８０ｍｇ、４８５ｍｇ、４９０ｍｇ、４９５ｍｇ、５００ｍｇ、５０５ｍｇ、５１０ｍｇ、５１５ｍｇ、５２０ｍｇ、５２５ｍｇ、５３０ｍｇ、５３５ｍｇ、５４０ｍｇ、５４５ｍｇ、５５０ｍｇ、５５５ｍｇ、５６０ｍｇ、５６５ｍｇ、５７０ｍｇ、５７５ｍｇ、５８０ｍｇ、５８５ｍｇ、５９０ｍｇ、５９５ｍｇ、又は６００ｍｇの用量で皮下投与される。別の実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片は、患者に又は約４９０ｍｇの用量で皮下投与される。

【００６５】
別の実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片は、患者（例えば、ＰＮＨ患者）に又は約４９０ｍｇの用量で週１回（例えば、２週間、３週間、１ヵ月、２ヵ月、３ヵ月、４ヵ月、５ヵ月、６ヵ月、７ヵ月、８ヵ月、９ヵ月、１０ヵ月、１１ヵ月、１年、２年、３年にわたって、又は慢性的に、例えば、患者の生涯にわたって）皮下投与される。

【００６６】
別の態様において、補体関連病態（例えば、ＰＮＨ）を有する患者を処置する方法が提供され、ここで患者は、初回用量（例えば、負荷用量）の抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片（例えば、ラブリズマブ）を静脈内投与され、続いて抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片を（例えば、２週間後に）皮下投与される。一実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の静脈内用量は、患者の体重で換算したものである。例えば、一実施形態において、体重が４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者は、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片による皮下処置の前に、２４００ｍｇの抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片を静脈内投与される。別の実施形態において、体重が６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者は、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片による皮下処置の前に、２７００ｍｇの抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片を静脈内投与される。

【００６７】
別の実施形態において、患者は、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の皮下投与を（例えば、４９０ｍｇの用量で）週１回（例えば、２週間、３週間、１ヵ月、２ヵ月、３ヵ月、４ヵ月、５ヵ月、６ヵ月、７ヵ月、８ヵ月、９ヵ月、１０ヵ月、１１ヵ月、１年、２年、３年にわたって、又は慢性的に、例えば、患者の生涯にわたって）投与される。

【００６８】
別の実施形態において、患者は、ある用量（例えば、２４００ｍｇ又は２７００ｍｇ）の抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片を投与サイクルの１日目に静脈内投与され、続いて抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片を（例えば、４９０ｍｇの用量で）投与サイクルの１５日目及びその後毎週（例えば、２週間、３週間、１ヵ月、２ヵ月、３ヵ月、４ヵ月、５ヵ月、６ヵ月、７ヵ月、８ヵ月、９ヵ月、１０ヵ月、１１ヵ月、１年、２年、３年にわたって、又は慢性的に、例えば、患者の生涯にわたって）皮下投与される。

【００６９】
別の実施形態において、補体関連病態（例えば、ＰＮＨ）を有するヒト患者を処置する方法が提供され、この方法は、投与サイクルの間に有効量の抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片を患者に投与することを含み、ここで抗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、
ｉ．体重が４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者に２４００ｍｇ、又は
ｉｉ．体重が６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者に２７００ｍｇ
の用量で静脈内に；及び

（ｂ）投与サイクルの１５日目及びその後毎週、４９０ｍｇの用量で皮下に投与される。

【００７０】

別の実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片は、体重が４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者に、（ａ）投与サイクルの１日目に１回、２４００ｍｇの用量で静脈内に；及び（ｂ）投与サイクルの１５日目及びその後毎週、４９０ｍｇの用量で皮下に投与される。

【００７１】

別の実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片は、体重が６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者に、（ａ）投与サイクルの１日目に１回、２７００ｍｇの用量で静脈内に；及び（ｂ）投与サイクルの１５日目及びその後毎週、４９０ｍｇの用量で皮下に投与される。

【００７２】

別の実施形態において、補体関連病態（例えば、ＰＮＨ）を有するヒト患者を処置する方法が提供され、この方法は、投与サイクルの間に、配列番号１９、１８、及び３にそれぞれ示されるとおりのＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３重鎖配列と、配列番号４、５、及び６にそれぞれ示されるとおりのＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３軽鎖配列とを含む、有効量の抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片を患者に投与することを含み、ここで抗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、

ｉ．体重が４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者に２４００ｍｇ、又は

ｉｉ．体重が６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者に２７００ｍｇ

の用量で静脈内に；及び

（ｂ）投与サイクルの１５日目及びその後毎週、４９０ｍｇの用量で皮下に投与される。

【００７３】

別の実施形態において、補体関連病態（例えば、ＰＮＨ）を有するヒト患者を処置する方法が提供され、この方法は、投与サイクルの間に、配列番号１９、１８、及び３にそれぞれ示されるとおりのＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３重鎖配列と、配列番号４、５、及び６にそれぞれ示されるとおりのＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３軽鎖配列と、ヒト新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）に結合するバリアントヒトＦｃ定常領域とを含む、有効量の抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片を患者に投与することを含み、ここでバリアントヒトＦｃ　ＣＨ３定常領域は、各々ＥＵナンバリングで、天然ヒトＩｇＧ　Ｆｃ定常領域のメチオニン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、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、

ｉ．体重が４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者に２４００ｍｇ、又は

ｉｉ．体重が６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者に２７００ｍｇ

の用量で静脈内に；及び

（ｂ）投与サイクルの１５日目及びその後毎週、４９０ｍｇの用量で皮下に投与される。

【００７４】

一実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片（例えば、ラブリズマブ）は、静脈内投与用に（例えば、初回負荷用量として）製剤化される。例えば、一実施形態において、静脈内投与用の製剤は、１０ｍＭリン酸ナトリウム、１５０ｍＭ塩化ナトリウム、０．０２％ポリソルベート８０、及び注射用水中の３００ｍｇのラブリズマブ（１０ｍｇ／ｍＬ）を含む。別の実施形態において、静脈内投与用の製剤は、１０ｍＭリン酸ナトリウム、１５０ｍＭ塩化ナトリウム、０．０２％ポリソルベート８０、及び注射用水中の３００ｍｇのラブリズマブ（１０ｍｇ／ｍＬ）からなる。別の実施形態において、静脈内投与用のラブリズマブは、単回使用の３０ｍＬバイアルに入った無菌で保存剤無添加の濃

縮水溶液（１０ｍｇ／ｍＬ）として製剤化される。
【００７５】
一実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片（例えば、ラブリズマブ）は、皮下投与用に製剤化される。例えば、一実施形態において、皮下投与用の製剤は、５０ｍＭリン酸ナトリウム、２５ｍＭアルギニン、５％スクロース、０．０５％ポリソルベート８０、及び注射用水中の２６２．５ｍｇラブリズマブ（７０ｍｇ／ｍＬ）を含む。別の実施形態において、皮下投与用の製剤は、５０ｍＭリン酸ナトリウム、２５ｍＭアルギニン、５％スクロース、０．０５％ポリソルベート８０、及び注射用水中の２６２．５ｍｇラブリズマブ（７０ｍｇ／ｍＬ）からなる。別の実施形態において、皮下投与用の製剤は、５０ｍＭリン酸ナトリウム、２５ｍＭアルギニン、５％スクロース、０．０５％ポリソルベート８０、及び注射用水中の２４５ｍｇラブリズマブ（７０ｍｇ／ｍＬ）を含む。別の実施形態において、皮下投与用の製剤は、５０ｍＭリン酸ナトリウム、２５ｍＭアルギニン、５％スクロース、０．０５％ポリソルベート８０、及び注射用水中の２４５ｍｇラブリズマブ（７０ｍｇ／ｍＬ）からなる。別の実施形態において、皮下投与用のラブリズマブは、７．４のｐＨで製剤化される。
【００７６】
本明細書に記載される方法に従う抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片（例えば、ラブリズマブ）の皮下投与は、任意の好適な手段によって達成することができる。加えて、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片は、医療専門家によって皮下投与することができ、又は自己投与することができる。一実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片は、オンボディデリバリーシステム（ＯＢＤＳ）を使用して皮下投与される。一実施形態において、皮下投与用のラブリズマブは、３．５ｍＬ単回使用カートリッジに供給される。別の実施形態において、皮下投与用のラブリズマブの各カートリッジは、５０ｍＭリン酸ナトリウム、２５ｍＭアルギニン、５％スクロース、０．０５％ポリソルベート８０、及び注射用水中の２６２．５ｍｇラブリズマブ（７０ｍｇ／ｍＬ）を収容する。別の実施形態において、皮下投与用のラブリズマブの各カートリッジは、５０ｍＭリン酸ナトリウム、２５ｍＭアルギニン、５％スクロース、０．０５％ポリソルベート８０、及び注射用水中の２４５ｍｇラブリズマブ（７０ｍｇ／ｍＬ）を収容する。別の実施形態において、皮下投与用のラブリズマブは、単回使用のオンボディデリバリーシステムで使用するように設計された単回使用の３．５ｍＬプレフィルドカートリッジ内にある、無菌で保存剤無添加の濃縮水溶液（７０ｍｇ／ｍＬ）として製剤化される。一実施形態において、ＯＢＤＳは、ＳｍａｒｔＤｏｓｅ（登録商標）ドラッグデリバリープラットフォームである。別の実施形態において、ラブリズマブは、Ｗｅｓｔ　ＳｍａｒｔＤｏｓｅ（登録商標）Ｇｅｎ．Ｉ　３．５ｍＬを使用して単回使用のＯＢＤＳで皮下注射によって投与される。
【００７７】
一実施形態において、投与サイクルは、合計１０週間の処置である。別の実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片は、投与サイクル後週１回、４９０ｍｇの用量で、最長３ヵ月、６ヵ月、９ヵ月、１２ヵ月、１５ヵ月、１８ヵ月、２１ヵ月、２年にわたって、又は慢性的に、例えば、患者の生涯にわたって皮下投与される。一部の実施形態において、本明細書に記載される方法に従い処置される患者は、補体阻害薬による処置歴を過去に有する。一実施形態において、患者は、エクリズマブによる処置歴を過去に有する。別の実施形態において、患者は、少なくとも１ヵ月、少なくとも２ヵ月、少なくとも３ヵ月、少なくとも４ヵ月、少なくとも５ヵ月、少なくとも６ヵ月、少なくとも７ヵ月、少なくとも８ヵ月、少なくとも９ヵ月、少なくとも１０ヵ月、少なくとも１１ヵ月、少なくとも１２ヵ月、少なくとも１８ヵ月、又は少なくとも２４ヵ月にわたるエクリズマブによる処置歴を過去に有する。詳細な実施形態において、患者は、少なくとも６ヵ月にわたるエクリズマブによる処置歴を過去に有する。別の実施形態において、患者は、２週間毎に９００ｍｇの用量のエクリズマブによる処置歴を過去に有する。別の実施形態において、処置は、患者のエクリズマブ最終回用量から少なくとも２週間経った後に開始される。
【００７８】

一部の実施形態において、本明細書に記載される方法に従い処置される患者は、処置の開始前３年以内に、又は開始時点で、髄膜炎菌感染症に対するワクチンを接種済みである。一実施形態において、髄膜炎菌ワクチンを受けた後２週間未満で処置を受けた患者は、ワクチン接種後２週間まで適切な予防的抗生物質によっても処置される。別の実施形態において、本明細書に記載される方法に従い処置される患者は、髄膜炎菌血清型Ａ、Ｃ、Ｙ、Ｗ１３５、及び／又はＢに対するワクチンを接種される。

【００７９】

別の態様において、本明細書に記載される処置レジメンは、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ために十分なものである。例えば、一実施形態において、処置は、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。別の実施形態において、処置により、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度は１００μｇ／ｍｌ以上に維持される。別の実施形態において、処置により、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度は１５０μｇ／ｍｌ以上に維持される。別の実施形態において、処置により、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度は２００μｇ／ｍｌ以上に維持される。別の実施形態において、処置により、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度は２５０μｇ／ｍｌ以上に維持される。別の実施形態において、処置により、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度は３００μｇ／ｍｌ以上に維持される。別の実施形態において、処置により、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度は１００μｇ／ｍｌ～２００μｇ／ｍｌに維持される。別の実施形態において、処置により、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度は約１７５μｇ／ｍｌに維持される。

【００８０】

一部の実施形態において、有効な応答を得るため、抗Ｃ５抗体は、患者の血液１ミリリットル当たり少なくとも５０μｇ、５５μｇ、６０μｇ、６５μｇ、７０μｇ、７５μｇ、８０μｇ、８５μｇ、９０μｇ、９５μｇ、１００μｇ、１０５μｇ、１１０μｇ、１１５μｇ、１２０μｇ、１２５μｇ、１３０μｇ、１３５μｇ、１４０μｇ、１４５μｇ、１５０μｇ、１５５μｇ、１６０μｇ、１６５μｇ、１７０μｇ、１７５μｇ、１８０μｇ、１８５μｇ、１９０μｇ、１９５μｇ、２００μｇ、２０５μｇ、２１０μｇ、２１５μｇ、２２０μｇ、２２５μｇ、２３０μｇ、２３５μｇ、２４０μｇ、２４５μｇ、２５０μｇ、２５５μｇ又は２６０μｇの抗体を維持するための量及び頻度で患者に投与する。別の実施形態において、抗Ｃ５抗体は、患者の血液１ミリリットル当たり５０μｇ～２５０μｇの抗体を維持するための量及び頻度で患者に投与する。別の実施形態において、抗Ｃ５抗体は、患者の血液１ミリリットル当たり１００μｇ～２００μｇの抗体を維持するための量及び頻度で患者に投与する。別の実施形態において、抗Ｃ５抗体は、患者の血液１ミリリットル当たり約１７５μｇの抗体を維持するための量及び頻度で患者に投与する。

【００８１】

本明細書に提供される処置方法の有効性は、任意の好適な手段を用いて判定することができる。一実施形態において、ＰＮＨ患者については、処置により、疲労、腹痛、呼吸困難、貧血［ヘモグロビン＜１０ｇ／ｄＬ］、嚥下障害、胸痛、及び勃起不全の減少又は停止からなる群から選択される少なくとも１つの治療効果が生じる。

【００８２】

別の実施形態において、処置により、終末補体阻害が起こる。

【００８３】
別の実施形態において、処置により、輸血の必要性の減少が生じる。
【００８４】
別の実施形態において、処置により、患者の処置前ベースラインからのヘモグロビン安定化の増加が生じる。
【００８５】
別の実施形態において、処置により、遊離ヘモグロビン、ハプトグロビン、網状赤血球数、ＰＮＨ赤血球（ＲＢＣ）クローン及びＤ－ダイマーからなる群から選択される溶血関連血液学的バイオマーカーの正常レベルに向かうシフトが生じる。
【００８６】
別の実施形態において、処置により、エクリズマブによる処置と比べてブレイクスルー溶血の減少が起こる。別の実施形態において、処置により、処置期間中のブレイクスルー溶血の消失が起こる。別の実施形態において、処置により、処置前ベースラインブレイクスルー溶血量と比較してブレイクスルー溶血の減少が起こる。
【００８７】
別の実施形態において、処置により、主要有害血管イベント（ＭＡＶＥ）の減少が生じる。別の実施形態において、処置により、推算糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）及びスポット尿：アルブミン：クレアチニン及び血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）からなる群から選択される慢性疾患関連バイオマーカーの正常レベルに向かうシフトが生じる。
【００８８】
別の実施形態において、処置により、慢性疾患治療の機能的評価（Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｈｒｏｎｉｃ Ｉｌｌｎｅｓｓ Ｔｈｅｒａｐｙ：ＦＡＣＩＴ）－疲労スケール、第４版及び欧州癌研究治療機関（Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｏｒｇａｎｉｓａｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ）、クオリティ・オブ・ライフ質問票－コア３０スケールによって判定したときのクオリティ・オブ・ライフのベースラインからの変化が生じる。
【００８９】
詳細な実施形態において、乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）レベルを使用して、治療に対する反応性が評価される（例えば、乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）レベルによって判定したときの溶血の減少は、ＰＮＨの少なくとも１つ徴候の改善の指標となる）。例えば、一実施形態において、本明細書に記載される処置により、ＬＤＨレベルの正常化が起こる。
【００９０】
一実施形態において、本開示の方法に従い処置される患者には、ＬＤＨレベルがほぼ正常レベルになる、又は正常レベルと見なされるものから上に１０％以内、又は２０％以内（例えば、１０５～３３３ＩＵ／Ｌ（国際単位毎リットル）の範囲内）になるような減少が見られる。別の実施形態において、患者のＬＤＨレベルは、処置の維持期間全体を通じて正常化する。別の実施形態において、治療された患者のＬＤＨレベルは、処置の維持期間中にある時間の少なくとも少なくとも９５％で正常化する。別の実施形態において、治療された患者のＬＤＨレベルは、処置の維持期間中にある時間の少なくとも少なくとも９０％、８５％又は８０％で正常化する。
【００９１】
一実施形態において、本開示の方法に従い処置される患者には、ＬＤＨレベルが正常レベルの範囲内になる、又は正常レベルの上限と見なされるものから下に１０％、２０％、３０％、４０％以内又は５０％以内（例えば、１０５～３３３ＩＵ／Ｌ（国際単位毎リットル）の範囲内になるような減少が見られる。
【００９２】
別の態様において、
（ａ）投与サイクルの１日目に、
ｉ．体重が４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者に２４００ｍｇ、又は

ｉｉ．体重が６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者に２７００ｍｇの用量で静脈内に；及び

（ｂ）投与サイクルの１５日目及びその後毎週、４９０ｍｇの用量で皮下に投与のための、配列番号１２に示される配列を有する重鎖可変領域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメインと、配列番号８に示される配列を有する軽鎖可変領域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメインとを含む、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片が提供される。

【００９３】

また、本明細書に記載される方法における使用に適している処置有効量の、ラブリズマブなど、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片と、薬学的に許容可能な担体とを含有する医薬組成物を含むキットも提供される。例えば、一実施形態において、補体関連病態（例えば、ＰＮＨ）を有するヒト患者を処置するためのキットが提供され、このキットは、（ａ）配列番号１２に示される配列を有する重鎖可変領域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメインと、配列番号８に示される配列を有する軽鎖可変領域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメインとを含む、ある用量の抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片；及び（ｂ）本明細書に記載される方法における抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の使用についての説明書を含む。一実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片は、体重が４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者に、（ａ）投与サイクルの１日目に１回、２４００ｍｇの用量で静脈内に；及び（ｂ）投与サイクルの１５日目及びその後毎週、４９０ｍｇの用量で皮下に投与される。別の実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片は、体重が６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者に、（ａ）投与サイクルの１日目に１回、２７００ｍｇの用量で静脈内に；及び（ｂ）投与サイクルの１５日目及びその後毎週、４９０ｍｇの用量で皮下に投与される。詳細な実施形態において、抗Ｃ５抗体はラブリズマブである。

【００９４】

更に、オンボディ注射装置と一体に包装された皮下投与用のラブリズマブのプレフィルドカートリッジを含む機器が提供される。一実施形態において、この機器は、無菌であり、単回使用向けであり、ディスポーザブルであり、及び／又は電気機械的である。別の実施形態において、オンボディ注射装置は、２９ゲージ針を含む。別の実施形態において、プレフィルドカートリッジは、３．５ｍＬカートリッジである。別の実施形態において、皮下投与用のラブリズマブは、５０ｍＭリン酸ナトリウム、２５ｍＭアルギニン、５％スクロース、０．０５％ポリソルベート８０、及び注射用水中の２６２．５ｍｇラブリズマブ（７０ｍｇ／ｍＬ）を含む。別の実施形態において、皮下投与用のラブリズマブは、５０ｍＭリン酸ナトリウム、２５ｍＭアルギニン、５％スクロース、０．０５％ポリソルベート８０、及び注射用水中の２６２．５ｍｇラブリズマブ（７０ｍｇ／ｍＬ）からなる。別の実施形態において、皮下投与用のラブリズマブは、５０ｍＭリン酸ナトリウム、２５ｍＭアルギニン、５％スクロース、０．０５％ポリソルベート８０、及び注射用水中の２４５ｍｇラブリズマブ（７０ｍｇ／ｍＬ）を含む。別の実施形態において、皮下投与用のラブリズマブは、５０ｍＭリン酸ナトリウム、２５ｍＭアルギニン、５％スクロース、０．０５％ポリソルベート８０、及び注射用水中の２４５ｍｇラブリズマブ（７０ｍｇ／ｍＬ）からなる。別の実施形態において、皮下投与用のラブリズマブは、約７．４のｐＨで製剤化される。

【図面の簡単な説明】

【００９５】

【図１】慢性疾患治療の機能的評価（Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｈｒｏｎｉｃ Ｉｌｌｎｅｓｓ Ｔｈｅｒａｐｙ：ＦＡＣＩＴ）疲労サブスケール第４版質問票を示す。

【図２Ａ】［図２Ａ－２Ｂ］欧州癌研究治療機関（Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｏｒｇａｎｉｓａｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ）クオリティ・オブ・ライフ質問票（コア３０）を示す。

【図２Ｂ】［図２Ａ－２Ｂ］欧州癌研究治療機関（Ｅｕｒｏｐｅａｎ　Ｏｒｇａｎｉｓａｔｉｏｎ　ｆｏｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　ａｎｄ　Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｃａｎｃｅｒ）クオリティ・オブ・ライフ質問票（コア３０）を示す。
【図３】治療投与満足度質問票、静脈内投与用（Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ　Ｓａｔｉｓｆａｃｔｉｏｎ　Ｑｕｅｓｔｉｏｎｎａｉｒｅ　ｆｏｒ　Ｉｎｔｒａｖｅｎｏｕｓ　Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ：ＴＡＳＱ－ＩＶ）の見本を示す。
【図４】治療投与満足度質問票、皮下投与用（Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ　Ｓａｔｉｓｆａｃｔｉｏｎ　Ｑｕｅｓｔｉｏｎｎａｉｒｅ　ｆｏｒ　Ｓｕｂｃｕｔａｎｅｏｕｓ　Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ：ＴＡＳＱ－ＳＣ）の見本を示す。
【図５】現在エクリズマブ（ＳＯＬＩＲＩＳ（登録商標））で処置されている成人ＰＮＨ患者における（ＩＶ）静脈内に対して皮下投与（ＳＣ）されるラブリズマブ（ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標））の第３相非劣性研究のデザインを図示する概略図である。ラブリズマブ（ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標））ＳＣ投薬量は、以下のとおりである：１日目負荷用量（ＩＶ）＝４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者について２４００ｍｇ及び６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者について２７００ｍｇ；１５日目及び全ての後続のＳＣ用量＝全ての患者について４９０ｍｇ毎週。ラブリズマブ（ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標））ＩＶ投薬量は、以下のとおりである：１日目負荷用量（ＩＶ）＝４０ｍｇ以上６０ｋｇ未満の患者について２４００ｍｇ及び６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者について２７００ｍｇ；１５日目維持用量（ＩＶ）＝４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者について３０００ｍｇ、６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者について３３００ｍｇ。延長期間維持用量（ＳＣ）は、全ての患者について４９０ｍｇ毎週である。
【図６】患者の配分及び解析対象集団の要約。
【図７Ａ】［図７Ａ－７Ｂ］患者の人口統計学的情報及びベースライン特性評価を示す。
【図７Ｂ】［図７Ａ－７Ｂ］患者の人口統計学的情報及びベースライン特性評価を示す。
【図８】一次ＰＫ非劣性分析を示す。以下の略語を用いる：ＳＥ＝標準誤差；ＬＳＭ＝最小二乗平均；ＣＩ＝信頼区間。
【図９】ＰＫ非劣性のフォレストプロットである。
【図１０】血清ラブリズマブ濃度平均値を図示する。
【図１１】遊離Ｃ５濃度を図示する。
【図１２】乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）平均値を図示する。
【図１３】ブレイクスルー溶血及び輸血回避を示す。
【図１４】ヘモグロビン安定性及びＰＮＨ総体症状を示す。
【図１５】治療下で発現した有害事象（ＡＥ）の概要を提供する。
【図１６】重篤有害事象（ＳＡＥ）の要約である。

【発明を実施するための形態】
【００９６】
Ｉ．定義
本明細書で使用されるとき、用語「対象」又は「患者」は、ヒト患者（例えば、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）を有する患者）である。
【００９７】
発作性夜間ヘモグロビン尿症は、成人において最も高頻度で生じる後天性溶血性障害である（Ｂｒｏｄｓｋｙ，ＲＡ．，Ｂｌｏｏｄ．２０１５；１２６：２４５９－６５）。この疾患は、ＰＩＧＡ遺伝子における体細胞突然変異を獲得した造血幹細胞のクローン性増殖から開始する（Ｂｒｏｄｓｋｙ，ＲＡ．，Ｂｌｏｏｄ．２０１４；１２４：２８０４－１１）。結果として、ＰＮＨ血球はグリコホスファチジルイノシトール（ＧＰＩ）アンカータンパク質を欠き、膜結合補体阻害タンパク質ＣＤ５５及びＣＤ５９を欠損している。ＣＤ５５の不存在下で、血球膜表面上の補体タンパク質Ｃ３開裂産物の沈着が増加し、後にＣ５のＣ５ａ及びＣ５ｂへの開裂をもたらす。ＰＮＨを有する患者における病変及び臨床所見は、コントロールされない終末補体活性化により引き起こされる。
【００９８】

Ｃ５ａは、複数の炎症促進及び血栓形成促進活性を媒介する強力なアナフィラトキシン、化学走化性因子、及び細胞活性化分子である（Ｍａｔｉｓ，ＬＡ，ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ．Ｍｅｄ．１９９５；１：８３９－４２；Ｐｒｏｄｉｎｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ．Ｉｎ：Ｐａｕｌ　ＷＥ、ｅｄｉｔｏｒ．Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ　ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ（４ｔｈ　ｅｄ）．Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ：Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ－Ｒａｖｅｎ　Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ；１９９９．ｐ．９６７－９５）。Ｃ５ｂは、終末補体成分Ｃ６、Ｃ７、Ｃ８及びＣ９を動員して炎症促進性で血栓形成促進性の細胞溶解細孔分子Ｃ５ｂ－９を形成し、これは通常の状況下では赤血球（ＲＢＣ）膜上でＣＤ５９により遮断されるプロセスである。しかしながら、ＰＮＨを有する患者において、これらの最終ステップは、チェックされずに進行し、溶血及び遊離ヘモグロビンの放出、並びに血小板活性化に至る（Ｈｉｌｌ，ｅｔ　ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ．２０１３；１２１：４９８５－９６）。ＰＮＨの徴候及び症状は、慢性のコントロールされない補体Ｃ５開裂、並びにＲＢＣ溶血をもたらすＣ５ａ及びＣ５ｂ－９の放出に起因し得、それらが一緒になって、溶血の直接的結果としての細胞内遊離ヘモグロビン及び乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）の循環中への放出、ヘモグロビンによる一酸化窒素（ＮＯ）への不可逆的結合及びその不活性化、並びにＮＯ合成の阻害、血管拡張性ＮＯの不存在に起因する血管収縮及び組織層虚血、並びに腹痛、嚥下困難、及び勃起不全として現れる可能性のある微小血栓、血小板活性化、並びに炎症促進性及び血栓形成促進性状態をもたらす（Ｈｉｌｌ，ｅｔ　ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ　２０１３；１２１：４９８５－９６；Ｂｒｏｄｓｋｙ　ＲＡ．，Ｂｌｏｏｄ．２０１４；１２４：２８０４－１）。

【００９９】

かなりの割合のＰＮＨ患者に腎機能不全及び肺高血圧症が見られる（Ｈｉｌｌｍｅｎ，ｅｔ　ａｌ．，Ａｍ　Ｊ　Ｈｅｍａｔｏｌ．２０１０；８５：５５３－９．［ｅｒｒａｔｕｍ　ｉｎ　Ａｍ　Ｊ　Ｈｅｍａｔｏｌ．２０１０；８５：９１１．］；Ｈｉｌｌ，ｅｔ　ａｌ．，Ｂｒ．Ｊ　Ｈａｅｍａｔｏｌ．２０１２；１５８：４０９－１４．；Ｈｉｌｌ，ｅｔ　ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ　２０１３；１２１：４９８５－９６）。患者にはまた、腹部又は中枢神経系を含めた様々な部位における静脈又は動脈血栓症も見られる（Ｂｒｏｄｓｋｙ　ＲＡ．，Ｂｌｏｏｄ．２０１４；１２４：２８０４－１）。

【０１００】

本明細書で使用されるとき、「有効な処置」とは、有益な効果、例えば、疾患又は障害の少なくとも１つの症状の緩和を生み出す処置を指す。有効な処置とは、ＰＮＨの少なくとも１つの症状（例えば、疲労、腹痛、呼吸困難、貧血、嚥下障害、胸痛、又は勃起不全）の軽減を指し得る。有益な効果は、ベースラインと比べた改善、即ち、本方法に係る治療の開始前に行われた測定又は観察と比べた改善の形をとり得る。

【０１０１】

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、症状若しくは原因の１つ以上の低減、好転、緩和、低下、遅延、及び／又は軽減、又は生物系の任意の他の所望の変更であり得る。一例では、「有効量」は、ＰＮＨの少なくとも１つの症状（例えば、疲労、腹痛、呼吸困難、貧血、嚥下障害、胸痛、又は勃起不全）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回以上の投与で投与することができる。

【０１０２】

本明細書で使用されるとき、用語「誘導」及び「誘導相」は同義的に使用され、処置の第１段階を指す。

【０１０３】

本明細書で使用されるとき、用語「維持」及び「維持相」は同義的に使用され、処置の第２段階を指す。特定の実施形態において、処置は、臨床的有益性が観察されている限り、又は管理不能な毒性若しくは病勢進行が発生するまで継続される。

【０１０４】

本明細書で使用されるとき、用語「負荷用量」は、患者に投与される初期用量を指す。

例えば、負荷量は、２４００ｍｇ又は２７００ｍｇであってもよい。負荷用量は、体重換算で力価が決定され得る。一実施形態において、負荷用量は、患者に静脈内投与される。別の実施形態において、負荷用量は、患者に皮下投与される。

【０１０５】

本明細書で使用されるとき、用語「維持用量」は、負荷用量の後に患者に投与される用量を指す。例えば、維持用量は、約４００ｍｇ、４０５ｍｇ、４１０ｍｇ、４２０ｍｇ、４２５ｍｇ、４３０ｍｇ、４３５ｍｇ、４４０ｍｇ、４４５ｍｇ、４５０ｍｇ、４５５ｍｇ、４６０ｍｇ、４６５ｍｇ、４７０ｍｇ、４７５ｍｇ、４８０ｍｇ、４８５ｍｇ、４９０ｍｇ、４９５ｍｇ、５００ｍｇ、５０５ｍｇ、５１０ｍｇ、５１５ｍｇ、５２０ｍｇ、５２５ｍｇ、５３０ｍｇ、５３５ｍｇ、５４０ｍｇ、５４５ｍｇ、５５０ｍｇ、５５５ｍｇ、５６０ｍｇ、５６５ｍｇ、５７０ｍｇ、５７５ｍｇ、５８０ｍｇ、５８５ｍｇ、５９０ｍｇ、５９５ｍｇ、又は６００ｍｇの用量であってもよい。一実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の維持用量は、４９０ｍｇである。一実施形態において、負荷用量は、患者に皮下投与される。

【０１０６】

本明細書で使用されるとき、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も低いレベルを指す。対照的に、「ピーク血清レベル」は、血清中の薬剤の最も高いレベルを指す。「平均血清レベル」は、時間の経過に伴う血清中の薬剤レベルの平均値を指す。

【０１０７】

一実施形態において、記載される処置レジメンは、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。例えば、一実施形態において、処置により、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度は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、１９５、２００、２０５、２１０、２１５、２２０、２２５、２３０、２４０、２４５、２５０、２５５、２６０、２６５、２７０、２７５、２８０、２８５、２９０、２９５、３００、３０５、３１０、３１５、３２０、３２５、３３０、３３５、３４０、３４５、３５０、３５５、３６０、３６５、３７０、３７５、３８０、３８５、３９０、３９５、又は４００μｇ／ｍｌ以上に維持される。一実施形態において、処置により、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度は１００μｇ／ｍｌ以上に維持される。別の実施形態において、処置により、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度は１５０μｇ／ｍｌ以上に維持される。別の実施形態において、処置により、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度は２００μｇ／ｍｌ以上に維持される。別の実施形態において、処置により、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度は２５０μｇ／ｍｌ以上に維持される。別の実施形態において、処置により、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度は３００μｇ／ｍｌ以上に維持される。別の実施形態において、処置により、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度は１００μｇ／ｍｌ～２００μｇ／ｍｌに維持される。別の実施形態において、処置により、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度は約１７５μｇ／ｍｌに維持される。

【０１０８】

一部の実施形態において、有効な反応を得るため、抗Ｃ５抗体は、患者の血液１ミリリットル当たり少なくとも５０μｇ、５５μｇ、６０μｇ、６５μｇ、７０μｇ、７５μｇ、８０μｇ、８５μｇ、９０μｇ、９５μｇ、１００μｇ、１０５μｇ、１１０μｇ、１１５μｇ、１２０μｇ、１２５μｇ、１３０μｇ、１３５μｇ、１４０μｇ、１４５μｇ、１５０μｇ、１５５μｇ、１６０μｇ、１６５μｇ、１７０μｇ、１７５μｇ、１８０μｇ、１８５μｇ、１９０μｇ、１９５μｇ、２００μｇ、２０５μｇ、２１０μｇ、２１５μｇ、２２０μｇ、２２５μｇ、２３０μｇ、２３５μｇ、２４０μｇ、２４５μｇ、２５０μｇ、２５５μｇ、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。別の実施形態において、抗Ｃ５抗体は、患者の血液１ミリリットル当たり５０μｇ～２５０μｇの抗体を維持する量及び頻度で患者に投与される。別の実施形態において、抗Ｃ５抗体は、患者の血液１ミリリットル当たり１００μｇ～２００μｇの抗体を維持する量及び頻度で患者に投与される。別の実施形態において、抗Ｃ５抗体は、患者の血液１ミリリットル当たり約１７５μｇの抗体を維持する量及び頻度で患者に投与される。

【０１０９】

別の実施形態において、有効な反応を得るため、抗Ｃ５抗体は、最低遊離Ｃ５濃度を維持する量及び頻度で患者に投与される。例えば、一実施形態において、抗Ｃ５抗体は、０．２μｇ／ｍＬ、０．３μｇ／ｍＬ、０．４μｇ／ｍＬ、０．５μｇ／ｍＬ又はそれ未満の遊離Ｃ５濃度を維持する量及び頻度で患者に投与される。別の実施形態において、抗Ｃ５抗体は、０．３０９～０．５μｇ／ｍＬ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。別の実施形態において、本明細書に記載される処置により、処置期間全体を通じて遊離Ｃ５濃度が９９％を超えて減少する。別の実施形態において、処置により、処置期間全体を通じて遊離Ｃ５濃度が９９．５％を超えて減少する。

【０１１０】

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。抗体としては、公知の形態の抗体が挙げられる。例えば、抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体、二重特異的抗体、又はキメラ抗体であり得る。抗体は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’２、ＳｃＦｖ、ＳＭＩＰ、Ａｆｆｉｂｏｄｙ（登録商標）、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：ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＡｓｅｃ、ＩｇＤ、及びＩｇＥのいずれかのものでもあり得る。抗体は、天然に存在する抗体であり得、又はタンパク質工学操作技術により（例えば、突然変異、欠失、置換、非抗体部分へのコンジュゲーションにより）変更された抗体であり得る。例えば、抗体は、抗体の特性（例えば、機能的特性）を変化させる１つ以上のバリアントアミノ酸（天然に存在する抗体と比較して）を含み得る。例えば、多数のそのような変更は当技術分野で公知であり、それらは、例えば、患者における抗体の半減期、エフェクター機能、及び／又はそれに対する免疫応答に影響を及ぼす。抗体という用語には、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工学操作ポリペプチド構築物も含まれる。

【０１１１】

ＩＩ．抗Ｃ５抗体

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が断片Ｃ５ａ及びＣ５ｂへと切断されるのを阻害する。本発明での使用に好適な抗Ｃ５抗体（又はそれに由来するＶＨ／ＶＬドメイン）は、当技術分野で周知の方法を用いて生成することができる。或いは、当技術分野で認められている抗Ｃ５抗体を使用することができる。当技術分野で認められているこれらの抗体のいずれかとＣ５への結合に関して競合する抗体もまた使用することができる。

【０１１２】

エクリズマブ（ＳＯＬＩＲＩＳ（登録商標）としても公知）は、配列番号１０及び１１にそれぞれ示される配列を有する重鎖及び軽鎖を含む抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片及びバリアントである。エクリズマブは、ＰＣＴ／ＵＳ１９９５／００５６８８及び米国特許第６，３５５，２４５号に記載されており、それらの教示は参照により本明細書に組み込まれる。一実施形態において、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。別の実施形態において、抗体は、配列番号１、２、及び３にそれぞれ示される配列を有する重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメイン、並びに配列番号４、５、及び６にそれぞれ示される配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態において、抗体は、配列番号７及び配列番号８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＶＨ及びＶＬ領域を含む。

【０１１３】
例示的な抗Ｃ５抗体は、配列番号１４及び１１にそれぞれ示される配列を有する重鎖及び軽鎖を含むラブリズマブ、又はその抗原結合断片及びバリアントである。ラブリズマブ（ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）、ＢＮＪ４４１及びＡＬＸＮ１２１０としても公知）は、ＰＣＴ／ＵＳ２０１５／０１９２２５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、それらの教示は、参照により本明細書に組み込まれる。ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標）、ＢＮＪ４４１、及びＡＬＸＮ１２１０という用語は、本文書全体を通して互換的に使用され得るが、全て同じ抗体を指す。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、補体活性化の間のそのＣ５ａ及びＣ５ｂへの開裂を阻害する。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早期成分（例えば、Ｃ３及び３ｂ）を保存しつつ、炎症促進性メディエーターＣ５ａの放出及び細胞溶解細孔形成膜侵襲複合体（ＭＡＣ）Ｃ５ｂ－９の形成を防止する。

【０１１４】
他の実施形態において、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。例えば、一実施形態において、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。別の実施形態において、抗体は、配列番号１９、１８、及び３にそれぞれ示される配列を有する重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメイン、並びに配列番号４、５、及び６にそれぞれ示される配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態において、抗体は、配列番号１２及び配列番号８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＶＨ及びＶＬ領域を含む。

【０１１５】
別の例示的な抗Ｃ５抗体は、配列番号２０及び１１にそれぞれ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バリアントである。ＢＮＪ４２１（ＡＬＸＮ１２１１としても公知）は、ＰＣＴ／ＵＳ２０１５／０１９２２５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、それらの教示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１１６】
他の実施形態において、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、一実施形態において、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。別の実施形態において、抗体は、配列番号１９、１８、及び３にそれぞれ示される配列を有する重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメイン、並びに配列番号４、５、及び６にそれぞれ示される配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態において、抗体は、配列番号１２及び配列番号８にそれぞれ示されるアミノ酸配列を有するＶＨ及びＶＬ領域を含む。

【０１１７】
ＣＤＲの正確な境界は、様々な方法に従って様々に定義されてきた。一部の実施形態において、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］により定義され得る。このような場合、ＣＤＲは、「Ｋａｂａｔ ＣＤＲ」（例えば、「Ｋａｂａｔ ＬＣＤＲ２」又は「Ｋａｂａｔ ＨＣＤＲ１」）と称することができる。一部の実施形態において、軽鎖又は重鎖可変領域のＣＤＲの位置は、Ｃｈｏｔｈｉａ ｅｔ ａｌ．（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ ３４２：８７７－８８３により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」）と称することができる。一部の実施形態において、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り定義されるとおりであり得る。このような実施形態において、これらの領域は、「組み合わせＫａｂａｔ－Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ」と称することができる。Ｔｈｏｍａｓ　ｅｔ　ａｌ．［（１９９６）Ｍｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　３３（１７／１８）：１３８９－１４０１］は、Ｋａｂａｔ及びＣｈｏｔｈｉａの定義に従うＣＤＲ境界の同定を例示している。

【０１１８】

一部の実施形態において、本明細書に記載の抗Ｃ５抗体は、以下のアミノ酸配列：

【化１】

GHIFSNYWIQ (配列番号19)

を含み、又はそれからなる重鎖ＣＤＲ１を含む。一部の実施形態において、本明細書に記載の抗Ｃ５抗体は、以下のアミノ酸配列：

【化２】

EILPGSGHTEYTENFKD (配列番号18)

を含み、又はそれからなる重鎖ＣＤＲ２を含む。一部の実施形態において、本明細書に記載の抗Ｃ５抗体は、以下のアミノ酸配列：

【化３】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGH
TEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQG
TLVTVSS (配列番号12)

を含む重鎖可変領域を含む。

【０１１９】

一部の実施形態において、本明細書に記載の抗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。

【０１２０】

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号明細書に記載の７０８６抗体である。一実施形態において、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号明細書参照）。別の実施形態において、抗体、又はその抗原結合断片は、配列番号２１、２２、及び２３にそれぞれ示される配列を有する重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメイン、並びに配列番号２４、２５、及び２６にそれぞれ示される配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態において、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。

【０１２１】

別の例示的な抗Ｃ５抗体は、同様に米国特許第８，２４１，６２８号明細書及び同第８，８８３，１５８号明細書に記載の８１１０抗体である。一実施形態において、抗体は、

８１１０抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ又は可変領域を含む。別の実施形態において、抗体、又はその抗原結合断片は、配列番号２９、３０、及び３１にそれぞれ示される配列を有する重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメイン、並びに配列番号３２、３３、及び３４にそれぞれ示される配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態において、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。

【０１２２】

別の例示的な抗Ｃ５抗体は、米国特許出願公開第２０１６／０１７６９５４Ａ１号明細書に記載の３０５ＬＯ５抗体である。一実施形態において、抗体は、３０５ＬＯ５抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ又は可変領域を含む。別の実施形態において、抗体、又はその抗原結合断片は、配列番号３７、３８、及び３９にそれぞれ示される配列を有する重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメイン、並びに配列番号４０、４１、及び４２にそれぞれ示される配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態において、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。

【０１２３】

別の例示的な抗Ｃ５抗体は、Ｆｕｋｕｚａｗａ　Ｔ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｒｅｐ．２０１７　Ａｐｒ　２４；７（１）：１０８０）に記載のＳＫＹ５９抗体である。一実施形態において、抗体は、ＳＫＹ５９抗体の重鎖及び軽鎖ＣＤＲ又は可変領域を含む。別の実施形態において、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。

【０１２４】

別の例示的な抗Ｃ５抗体は、米国特許出願公開第２０１７０３５５７５７号明細書に記載のＲＥＧＮ３９１８抗体（Ｈ４Ｈ１２１６６ＰＰとしても公知）である。一実施形態において、抗体は、配列番号４７を含む重鎖可変領域及び配列番号４８を含む軽鎖可変領域を含む。別の実施形態において、抗体は、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。

【０１２５】

別の実施形態において、抗体は、上述の抗体（例えば、エクリズマブ、ラブリズマブ、７０８６抗体、８１１０抗体、３０５ＬＯ５抗体、ＳＫＹ５９抗体、又はＲＥＧＮ３９１８抗体）と結合に関して競合し、及び／又はそれとＣ５上の同じエピトープに結合する。別の実施形態において、抗体は、上述の抗体と少なくとも約９０％の可変領域アミノ酸配列同一性（例えば、少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％の可変領域同一性）を有する。

【０１２６】

本明細書に記載の抗Ｃ５抗体は、一部の実施形態において、バリアントヒトＦｃ定常領域が由来した天然ヒトＦｃ定常領域の親和性よりも高い親和性でヒト新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）に結合するバリアントヒトＦｃ定常領域を含む。例えば、Ｆｃ定常領域は、バリアントヒトＦｃ定常領域が由来した天然ヒトＦｃ定常領域と比べて１つ以上の（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。ｐＨ６．０において、置換は、相互作用のｐＨ依存性を維持しつつ、バリアントＦｃ定常領域を含有するＩｇＧ抗体のＦｃＲｎに対する結合親和性を増加させ得る。

【０１２７】

抗体のＦｃ定常領域のＦｃＲｎに対する結合親和性を向上させる置換は当技術分野で公知であり、それとしては、例えば、（１）Ｄａｌｌ’Ａｃｑｕａ　ｅｔ　ａｌ．（２００６）Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２８１：２３５１４－２３５２４により記載されているＭ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅ三重置換；（２）Ｈｉｎｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．（２００４）Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２７９：６２１３－６２１６及びＨｉｎｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．（２００６）Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　１７６：３４６－３５６に記載のＭ４２８Ｌ又はＴ２５０Ｑ／Ｍ４２８Ｌ置換；並びに（３）Ｐｅｔｋｏｖａ　ｅｔ　ａｌ．（２００６

）Ｉｎｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ １８（１２）：１７５９－６９に記載のＮ４３４Ａ又はＴ３０７／Ｅ３８０Ａ／Ｎ４３４Ａ置換が挙げられる。追加の置換ペア：Ｐ２５７Ｉ／Ｑ３１１Ｉ、Ｐ２５７Ｉ／Ｎ４３４Ｈ、及びＤ３７６Ｖ／Ｎ４３４Ｈが、例えば、Ｄａｔｔａ－Ｍａｎｎａｎ ｅｔ ａｌ．（２００７）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２８２（３）：１７０９－１７１７に記載されており、その開示は参照により全体として本明細書に組み込まれる。抗体のＦｃ定常領域における１つ以上の置換により、ｐＨ６．０でのＦｃＲｎに対するＦｃ定常領域の親和性が（この相互作用のｐＨ依存性は維持しつつ）増加するかどうかを試験する方法は、当技術分野で公知であり、実施例に例示される。例えば、ＰＣＴ／ＵＳ２０１５／０１９２２５号明細書及び米国特許第９，０７９，９４９号明細書（これらの各々の開示は、全体として参照により本明細書に援用される）を参照のこと。

【０１２８】

一部の実施形態において、バリアント定常領域は、ＥＵアミノ酸残基２５５においてバリンについての置換を有する。一部の実施形態において、バリアント定常領域は、ＥＵアミノ酸残基３０９におけるアスパラギンについての置換を有する。一部の実施形態において、バリアント定常領域は、ＥＵアミノ酸残基３１２においてイソロイシンについての置換を有する。一部の実施形態において、バリアント定常領域は、ＥＵアミノ酸残基３８６における置換を有する。

【０１２９】

一部の実施形態において、バリアントＦｃ定常領域は、それが由来した天然定常領域に対して３０個以下（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。一部の実施形態において、バリアント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。一部の実施形態において、バリアントヒトＦｃ定常領域は、ＥＵナンバリングで各々天然ヒトＩｇＧのＦｃ定常領域の４２８位におけるメチオニン及び４３４位におけるアスパラギンを含む。一部の実施形態において、バリアントＦｃ定常領域は、例えば、米国特許第８，０８８，３７６号明細書に記載のとおり４２８Ｌ／４３４Ｓ二重置換を含む。

【０１３０】

一部の実施形態において、バリアント定常領域は、天然ヒトＦｃ定常領域に対してアミノ酸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位（ＥＵナンバリング）における置換を含む。一部の実施形態において、置換は、全てＥＵナンバリングで、２３７位におけるグリシンに代えてメチオニン；２３８位におけるプロリンに代えてアラニン；２３９位におけるセリンに代えてリジン；２４８位におけるリジンに代えてイソロイシン；２５０位におけるトレオニンに代えてアラニン、フェニルアラニン、イソロイシン、メチオニン、グルタミン、セリン、バリン、トリプトファン、又はチロシン；２５２位におけるメチオニンに代えてフェニルアラニン、トリプトファン、又はチロシン；２５４位におけるセリンに代えてトレオニン；２５５位におけるアルギニンに代えてグルタミン酸；２５６位におけるトレオニンに代えてアスパラギン酸、グルタミン酸、又はグルタミン；２５７位におけるプロリンに代えてアラニン、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位におけるグルタミン酸に代えてヒスチジン；２６５位におけるアスパラギン酸に代えてアラニン；２７０位におけるアスパラギン酸に代えてフェニルアラニン；２８６位におけるアスパラギンに代えてアラニン、又はグルタミン酸；２８９位におけるトレオニンに代えてヒスチジン；２９７位におけるアスパラギンに代えてアラニン；２９８位におけるセリンに代えてグリシン；３０３位における

バリンに代えてアラニン；３０５位におけるバリンに代えてアラニン；３０７位におけるトレオニンに代えてアラニン、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位におけるバリンに代えてアラニン、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位におけるロイシン又はバリンに代えてアラニン、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位におけるグルタミンに代えてアラニン、ヒスチジン、又はイソロイシン；３１２位におけるアスパラギン酸に代えてアラニン又はヒスチジン；３１４位におけるロイシンに代えてリジン又はアルギニン；３１５位におけるアスパラギンに代えてアラニン又はヒスチジン；３１７位におけるリジンに代えてアラニン；３２５位におけるアスパラギンに代えてグリシン；３３２位におけるイソロイシンに代えてバリン；３３４位におけるリジンに代えてロイシン；３６０位におけるリジンに代えてヒスチジン；３７６位におけるアスパラギン酸に代えてアラニン；３８０位におけるグルタミン酸に代えてアラニン；３８２位におけるグルタミン酸に代えてアラニン；３８４位におけるアスパラギン又はセリンに代えてアラニン；３８５位におけるグリシンに代えてアスパラギン酸又はヒスチジン；３８６位におけるグルタミンに代えてプロリン；３８７位におけるプロリンに代えてグルタミン酸；３８９位におけるアスパラギンに代えてアラニン又はセリン；４２４位におけるセリンに代えてアラニン；４２８位におけるメチオニンに代えてアラニン、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位におけるヒスチジンに代えてリジン；４３４位におけるアスパラギンに代えてアラニン、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位におけるチロシン又はフェニルアラニンに代えてヒスチジンからなる群から選択される。

【０１３１】

一部の実施形態において、これらの突然変異の厳密な位置は、抗体操作に起因して天然ヒトＦｃ定常領域の位置からシフトし得る。例えば、ＩｇＧ２／４キメラＦｃで使用されるときの４２８Ｌ／４３４Ｓ二重置換は、米国特許第９，０７９，９４９号明細書（この開示は全体として参照により本明細書に援用される）に記載される、ＢＮＪ４４１（ラブリズマブ）に見られるＭ４２９Ｌ及びＮ４３５Ｓバリアントにあるとき４２９Ｌ及び４３５Ｓに対応し得る。

【０１３２】

本明細書に記載の方法における使用のための好適な抗Ｃ５抗体は、一部の実施形態において、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。或いは、本明細書に記載の方法における使用のための抗Ｃ５抗体は、一部の実施形態において、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。

【０１３３】

一実施形態において、抗体は、２５℃においてｐＨ７．４（そうでなければ生理学的条件下で）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（K_D）でＣ５に結合する。一部の実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片のK_Dは、１ｎＭ以下（例えば、０．９、０．８、０．７、０．６、０．５、０．４、０．３、又は０．２ｎＭ以下）である。

【０１３４】

他の実施形態において、解離指数［（ｐＨ６．０、２５℃におけるＣ５に対する抗体のＫ$_{D}$）／（ｐＨ７．４、２５℃におけるＣ５に対する抗体のＫ$_{D}$）］は、２１超（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超）である。

【０１３５】

抗体がタンパク質抗原に結合するか否か及び／又はタンパク質抗原に対する抗体についての親和性を決定する方法は、当技術分野で公知である。例えば、抗体のタンパク質抗原への結合は、種々の技術、例えば、限定されるものではないが、ウェスタンブロット、ドットブロット、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）法（例えば、ＢＩＡｃｏｒｅシステム；Ｐｈａｒｍａｃｉａ Ｂｉｏｓｅｎｓｏｒ ＡＢ，Ｕｐｐｓａｌａ，Ｓｗｅｄｅｎ ａｎｄ Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，Ｎ．Ｊ．）、又は酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）を使用して検出及び／又は定量化することができる。例えば、Ｂｅｎｎｙ Ｋ．Ｃ．Ｌｏ（２００４）“Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ：Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ，”Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ（ＩＳＢＮ：１５８８２９０９２１）；Ｊｏｈｎｅ ｅｔ ａｌ．（１９９３）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈ １６０：１９１－１９８；Ｊｏｎｓｓｏｎ ｅｔ ａｌ．（１９９３）Ａｎｎ Ｂｉｏｌ Ｃｌｉｎ ５１：１９－２６；及びＪｏｎｓｓｏｎ ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ １１：６２０－６２７参照。更に、親和性（例えば、解離及び会合定数）を測定する方法は実施例に示される。

【０１３６】

本明細書において使用される場合、用語「ｋ$_{a}$」は、抗原への抗体の会合についての速度定数を指す。用語「ｋ$_{d}$」は、抗体／抗原複合体からの抗体の解離についての速度定数を指す。そして、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、速度論的速度定数の比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℃において測定される（実施例参照）。例えば、ヒトＣ５への抗体結合のキネティクスは、抗体を固定化するための抗Ｆｃ捕捉方法を使用してＢＩＡｃｏｒｅ３０００機器での表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）を介してｐＨ８．０、７．４、７．０、６．５及び６．０において決定することができる。

【０１３７】

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。この遮断効果を介して、抗体は、例えば、Ｃ５ａの炎症促進効果及び細胞の表面におけるＣ５ｂ－９膜侵襲複合体（ＭＡＣ）の生成を阻害する。

【０１３８】

本明細書に記載の特定の抗体がＣ５開裂を阻害するか否かを決定する方法は、当技術分野で公知である。ヒト補体成分Ｃ５の阻害は、対象の体液中の補体の細胞溶解能を低減し得る。体液中に存在する補体の細胞溶解能のそのような低減は、当技術分野で周知の方法により、例えば、慣用の溶血アッセイなど、例えば、Ｋａｂａｔ ａｎｄ Ｍａｙｅｒ（ｅｄｓ．），“Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２^{ｎｄ}Ｅｄｉｔｉｏｎ，”１３５－２４０，Ｓｐｒｉｎｇｆｉｅｌｄ，ＩＬ，ＣＣ Ｔｈｏｍａｓ（１９６１），ｐａｇｅｓ １３５－１３９により記載されている溶血アッセイ、又はそのアッセイの慣用の変法、例えば、Ｈｉｌｌｍｅｎ ｅｔ ａｌ．（２００４）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ３５０（６）：５５２に記載のニワトリ赤血球溶血法により測定することができる。候補化合物がヒトＣ５の形態Ｃ５ａ及びＣ５ｂへの開裂を阻害するか否かを決定する方法は、当技術分野で公知であり、Ｅｖａｎｓ ｅｔ ａｌ．（１９９５）Ｍ

ｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　３２（１６）：１１８３－９５に記載されている。例えば、体液中のＣ５ａ及びＣ５ｂの濃度及び／又は生理学的活性は、当技術分野で周知の方法により測定することができる。Ｃ５ｂについては、本明細書に考察される溶血アッセイ又は可溶性Ｃ５ｂ－９についてのアッセイを使用することができる。当技術分野で知られている他のアッセイを使用することもできる。これらの又は他の好適なタイプのアッセイを使用して、ヒト補体成分Ｃ５を阻害し得る候補剤をスクリーニングすることができる。

【０１３９】

免疫学的技術、例えば、限定されるものではないが、ＥＬＩＳＡを使用してＣ５及び／又はその分割産物のタンパク質濃度を測定して抗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。一部の実施形態において、Ｃ５ａの生成を測定する。一部の実施形態において、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。

【０１４０】

溶血アッセイを使用して補体活性化に対する抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の阻害活性を決定することができる。例えば、溶血素で被覆したヒツジ赤血球又は抗ニワトリ赤血球抗体で感作したニワトリ赤血球を標的細胞として使用して、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片がインビトロで血清試液中の古典的補体経路媒介性溶血に及ぼす効果を決定することができる。溶解の割合は、阻害剤の不存在下で生じる溶解に等しい１００％の溶解を考慮することにより正規化する。一部の実施形態において、古典的補体経路は、例えば、Ｗｉｅｓｌａｂ（登録商標）Ｃｌａｓｓｉｃａｌ　Ｐａｔｈｗａｙ　Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ　Ｋｉｔ（Ｗｉｅｓｌａｂ（登録商標）ＣＯＭＰＬ　ＣＰ３１０，Ｅｕｒｏ－Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃａ，Ｓｗｅｄｅｎ）において利用されるように、ヒトＩｇＭ抗体により活性化される。簡潔に述べると、検査血清をヒトＩｇＭ抗体の存在下で抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片とインキュベートする。生成されるＣ５ｂ－９の量は、混合物を酵素コンジュゲート抗Ｃ５ｂ－９抗体及び蛍光性基質と接触させ、適切な波長において吸光度を測定することにより測定する。対照として、検査血清を抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の不存在下でインキュベートする。一部の実施形態において、検査血清は、Ｃ５ポリペプチドで再構成されたＣ５欠損血清である。

【０１４１】

非感作ウサギ又はモルモット赤血球を標的細胞として使用して、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片が代替経路媒介性溶血に及ぼす効果を決定することができる。一部の実施形態において、血清検査溶液は、Ｃ５ポリペプチドで再構成されたＣ５欠損血清である。溶解の割合は、阻害剤の不存在下で生じる溶解に等しい１００％の溶解を考慮することにより正規化する。一部の実施形態において、代替補体経路は、例えば、Ｗｉｅｓｌａｂ（登録商標）Ａｌｔｅｒｎａｔｉｖｅ　Ｐａｔｈｗａｙ　Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ　Ｋｉｔ（Ｗｉｅｓｌａｂ（登録商標）ＣＯＭＰＬ　ＡＰ３３０，Ｅｕｒｏ－Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃａ，Ｓｗｅｄｅｎ）において利用されるように、リポ多糖分子により活性化される。簡潔に述べると、検査血清をリポ多糖の存在下で抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片とインキュベートする。生成されるＣ５ｂ－９の量は、混合物を酵素コンジュゲート抗Ｃ５ｂ－９抗体及び蛍光性基質と接触させ、適切な波長において蛍光度を測定することにより測定する。対照として、検査血清を抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の不存在下でインキュベートする。

【０１４２】

一部の実施形態において、Ｃ５活性、又はその阻害は、ＣＨ５０ｅｑアッセイを使用して定量化する。ＣＨ５０ｅｑアッセイは、血清における総古典的補体活性を測定する方法である。これは溶解アッセイ検査であり、古典的補体経路の活性化因子としての抗体感作赤血球及び検査血清の種々の希釈物を使用して５０％溶解を得るために要求される量（ＣＨ５０）を決定する。溶血率は、例えば、分光光度計を使用して決定することができる。ＣＨ５０ｅｑアッセイは、終末補体複合体（ＴＣＣ）形成の間接的尺度を提供するが、それはＴＣＣ自体が、測定された溶血を直接担うためである。

【０１４３】
このアッセイは周知であり、当業者により一般的に実施される。簡潔に述べると、古典的補体経路を活性化させるため、非希釈血清サンプル（例えば、再構成されたヒト血清サンプル）を、抗体感作赤血球を含有するマイクロアッセイウェルに添加し、それによりＴＣＣを生成する。次に、活性化された血清を、捕捉試薬（例えば、ＴＣＣの１つ以上の成分に結合する抗体）で被覆されたマイクロアッセイウェル中で希釈する。活性化されたサンプル中に存在するＴＣＣは、マイクロアッセイウェルの表面を被覆するモノクローナル抗体に結合する。ウェルを洗浄し、検出可能に標識され、結合したＴＣＣを認識する、検出試薬を各ウェルに添加する。検出可能な標識は、例えば、蛍光標識又は酵素標識であり得る。アッセイ結果は、１ミリリットル当たりのＣＨ５０単位当量（ＣＨ５０Ｕ　Ｅｑ／ｍＬ）で表現する。

【０１４４】
阻害としては、例えば、終末補体活性に関する場合、同様の条件下で等モル濃度において対照抗体（又はその抗原結合断片）の効果と比較して、例えば、溶血アッセイ又はＣＨ５０ｅｑアッセイにおい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）％の減少が挙げられる。有意な阻害は、本明細書において使用される場合、少なくとも４０（例えば、少なくとも４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、若しくは９５又はそれを超える）％の所与の活性（例えば、終末補体活性）の阻害を指す。一部の実施形態において、本明細書に記載の抗Ｃ５抗体は、エクリズマブのＣＤＲ（すなわち、配列番号１～６）に対して１つ以上のアミノ酸置換を含有し、溶血アッセイ又はＣＨ５０ｅｑアッセイにおいて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）％を依然として保持する。

【０１４５】
本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、ヒトにおいて少なくとも２０（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）日の血清半減期を有する。別の実施形態において、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、ヒトにおいて少なくとも４０日の血清半減期を有する。別の実施形態において、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、ヒトにおいて約４３日の血清半減期を有する。別の実施形態において、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、ヒトにおいて３９～４８日の血清半減期を有する。抗体の血清半減期の測定方法は、当技術分野で公知である。一部の実施形態において、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、実施例に記載されるマウスモデル系の１つ（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）で測定したとき、エクリズマブの血清半減期より少なくとも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、５００）％長い血清半減期を有する。

【０１４６】
一実施形態において、抗体は、本明細書に記載の抗体と同じＣ５上のエピトープとの結合について競合し、及び／又はそれに結合する。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、抗体が、所与の方法により決定してアミノ酸残基の同じセグメントに結合することを意味する。抗体が本明細書に記載の抗体と「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としては、例えば、エピトープマッピング法、例えば、エピトープの原子分解能を提供する抗原：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）が挙げられる。他の方法は、抗原のペプチド抗原断片又は突然変異バリエーションへの抗体の結合をモニタリングし、その場合、抗原配列

内のアミノ酸残基の改変に起因する結合の損失がエピトープ成分の指標と見なされることが多い。更に、エピトープマッピングのためのコンビナトリアル計算法を使用することもできる。これらの方法は、コンビナトリアルファージディスプレイペプチドライブラリーから特異的な短いペプチドを親和性単離する目的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ことが予測される。

【０１４７】

「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、すなわち、一方の抗体が他方の抗体の標的への結合を阻害するか否か及びその程度は、公知の競合実験を使用して決定することができる。ある実施形態において、抗体は、別の抗体と競合し、標的への別の抗体の結合を少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又は１００％だけ阻害する。阻害又は競合のレベルは、どの抗体が「遮断抗体」（すなわち、標的と最初にインキュベートされるコールド抗体）であるかに応じて異なり得る。競合する抗体は、同じエピトープ、重複エピトープ、又は隣接エピトープに結合する（例えば、立体障害により証明される）。

【０１４８】

本明細書に記載の方法において使用される本明細書に記載の抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片は、種々の当技術分野で認識されている技術を使用して生成することができる。モノクローナル抗体は、当業者が精通する種々の技術により得ることができる。簡潔に述べると、所望の抗原で免疫された動物からの脾細胞を、一般に骨髄腫細胞との融合により不死化させる（Ｋｏｈｌｅｒ　＆　Ｍｉｌｓｔｅｉｎ，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．６：５１１－５１９（１９７６）参照）。不死化の代替的方法としては、エプスタインバールウイルス、癌遺伝子、若しくはレトロウイルスを用いる形質転換、又は当技術分野で周知の他の方法が挙げられる。単一不死化細胞から生じたコロニーを、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、そのような細胞により産生されたモノクローナル抗体の収率は、種々の技術、例として、脊椎動物宿主の腹腔中への注射により向上させることができる。或いは、Ｈｕｓｅ，ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ２４６：１２７５－１２８１（１９８９）により概説されている一般的なプロトコルに従ってヒトＢ細胞からのＤＮＡライブラリーをスクリーニングすることによりモノクローナル抗体、又はその結合断片をコードするＤＮＡ配列を単離することができる。

【０１４９】

ＩＩＩ．組成物

また、本明細書には、本明細書に記載される処置方法における使用のための、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片を含む組成物（例えば、製剤）も提供される。一実施形態において、この組成物は、配列番号１２に示される配列を有する重鎖可変領域におけるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメインと、配列番号８に示される配列を有する軽鎖可変領域におけるＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメインとを含む抗Ｃ５抗体を含む。別の実施形態において、抗Ｃ５抗体は、配列番号１４及び１１にそれぞれ示される配列を有する重鎖及び軽鎖を含む。別の実施形態において、抗Ｃ５抗体は、配列番号２０及び１１にそれぞれ示される配列を有する重鎖及び軽鎖を含む。

【０１５０】

組成物は、例えば、ＰＮＨなどの補体関連病態の処置又は予防のための対象への投与のための医薬溶液として配合することができる。医薬組成物は一般に、薬学的に許容可能な担体を含む。本明細書において使用される場合、「薬学的に許容可能な担体」は、生理学的に適合性の任意の及び全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌及び抗真菌剤、等張化及び吸収遅延剤などを指し、それらを含む。組成物は、薬学的に許容可能な塩、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／又は張力改変剤を含み得る。

【０１５１】

組成物は、標準的方法に従って配合することができる。医薬配合は、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）に更に記載されている。一部の実施形態において、組成物は、例えば、好適な濃度の２～８℃（例えば、４℃）における貯蔵に好適な緩衝溶液として配合することができる。一部の実施形態において、組成物は、０℃未満の温度（例えば、－２０℃又は－８０℃）における貯蔵のために配合することができる。一部の実施形態において、組成物は、２～８℃（例えば、４℃）における最大で２年（例えば、１か月、２か月、３か月、４か月、５か月、６か月、７か月、８か月、９か月、１０か月、１１か月、１年、１年半又は２年）間の貯蔵のために配合することができる。したがって、一部の実施形態において、本明細書に記載の組成物は、２～８℃（例えば、４℃）における少なくとも１年間の貯蔵において安定である。

【０１５２】

医薬組成物は、種々の形態であり得る。これらの形態としては、例えば、液体、半固体及び固体剤形、例えば、液剤（例えば、注射及び注入液）、分散液又は懸濁液、錠剤、丸剤、散剤、リポソーム及び坐剤が挙げられる。好ましい形態は、部分的に、意図される投与方式及び治療用途に依存する。例えば、全身又は局所送達が意図された組成物を含有する組成物は、注射又は注入液の形態であり得る。したがって、組成物は、非経口方式（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配合することができる。「非経口投与」、「非経口投与する」、及び他の文法的に同等の語句は、本明細書において使用される場合、通常は注射による、腸内及び外用投与以外の投与方式を指し、それとしては、限定されるものではないが、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、髄腔内、硬膜外、脳内、頭蓋内、頸動脈内及び胸骨内注射及び注入が挙げられる。

【０１５３】

一実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片（例えば、ラブリズマブ）は、静脈内投与用に製剤化される。例えば、一実施形態において、静脈内投与用の製剤は、１０ｍＭリン酸ナトリウム、１５０ｍＭ塩化ナトリウム、０．０２％ポリソルベート８０、及び注射用水中の３００ｍｇのラブリズマブ（１０ｍｇ／ｍＬ）を含む。別の実施形態において、静脈内投与用の製剤は、１０ｍＭリン酸ナトリウム、１５０ｍＭ塩化ナトリウム、０．０２％ポリソルベート８０、及び注射用水中の３００ｍｇのラブリズマブ（１０ｍｇ／ｍＬ）からなる。別の実施形態において、静脈内投与用のラブリズマブは、単回使用の３０ｍＬバイアルに入った無菌で保存剤無添加の濃縮水溶液（１０ｍｇ／ｍＬ）として製剤化される。

【０１５４】

一実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片（例えば、ラブリズマブ）は、皮下投与用に製剤化される。例えば、一実施形態において、皮下投与用の製剤は、５０ｍＭリン酸ナトリウム、２５ｍＭアルギニン、５％スクロース、０．０５％ポリソルベート８０、及び注射用水中の２６２．５ｍｇラブリズマブ（７０ｍｇ／ｍＬ）を含む。別の実施形態において、皮下投与用の製剤は、５０ｍＭリン酸ナトリウム、２５ｍＭアルギニン、５％スクロース、０．０５％ポリソルベート８０、及び注射用水中の２６２．５ｍｇラブリズマブ（７０ｍｇ／ｍＬ）を含む。別の実施形態において、皮下投与用の製剤は、

５０ｍＭリン酸ナトリウム、２５ｍＭアルギニン、５％スクロース、０．０５％ポリソルベート８０、及び注射用水中の２４５ｍｇラブリズマブ（７０ｍｇ／ｍＬ）を含む。別の実施形態において、皮下投与用の製剤は、５０ｍＭリン酸ナトリウム、２５ｍＭアルギニン、５％スクロース、０．０５％ポリソルベート８０、及び注射用水中の２４５ｍｇラブリズマブ（７０ｍｇ／ｍＬ）を含む。別の実施形態において、皮下投与用のラブリズマブは、７．４のｐＨで製剤化される。別の実施形態において、皮下投与用のラブリズマブは、３．５ｍＬ単回使用カートリッジに供給される。別の実施形態において、皮下投与用のラブリズマブの各カートリッジは、５０ｍＭリン酸ナトリウム、２５ｍＭアルギニン、５％スクロース、０．０５％ポリソルベート８０、及び注射用水中の２６２．５ｍｇラブリズマブ（７０ｍｇ／ｍＬ）を収容する。別の実施形態において、皮下投与用のラブリズマブの各カートリッジは、５０ｍＭリン酸ナトリウム、２５ｍＭアルギニン、５％スクロース、０．０５％ポリソルベート８０、及び注射用水中の２４５ｍｇラブリズマブ（７０ｍｇ／ｍＬ）を収容する。別の実施形態において、皮下投与用のラブリズマブは、単回使用のオンボディデリバリーシステムで使用するように設計された単回使用の３．５ｍＬプレフィルドカートリッジ内にある、無菌で保存剤無添加の濃縮水溶液（７０ｍｇ／ｍＬ）として製剤化される。

【０１５５】

ＩＶ．方法

本明細書には、ヒト患者の補体関連病態（例えば、ＰＮＨ）を処置するための組成物及び方法であって、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片を患者に投与することを含む組成物及び方法が提供され、ここで抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片は、特定の臨床投薬量レジメンに従い（即ち、特定の用量の大きさで、及び具体的な投薬スケジュールに従い）皮下に投与される（又はそのような投与用である）。一実施形態において、患者は、エクリズマブ（ＳＯＬＩＲＩＳ（登録商標））による処置歴を過去に有する。

【０１５６】

本明細書に記載される方法に従い処置することのできる例示的補体関連病態としては、限定はされないが、関節リウマチ、抗リン脂質抗体症候群、ループス腎炎、虚血－再灌流傷害、非定型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、定型溶血性尿毒症症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）、デンスデポジット病、視神経脊髄炎スペクトラム障害（ＮＭＯＳＤ）、造血幹細胞移植関連血栓性微小血管症（ＨＳＣＴ－ＴＭＡ）、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、補体介在性血栓性微小血管症（ＣＭ－ＴＭＡ）、子癇前症・溶血、高値肝酵素、低血小板数（ＰＥ－ＨＥＬＬＰ）、妊娠誘発性ａＨＵＳ（ｐ－ａＨＵＳ）、多巣性運動ニューロパチー、多発性硬化症、黄斑変性症、ＨＥＬＬＰ症候群、自然胎児消失、血栓性血小板減少性紫斑病、微量免疫型脈管炎、表皮水疱症、反復胎児消失、外傷性脳傷害、心筋炎、脳血管障害、末梢血管障害、腎血管障害、腸間膜血管／腸内血管障害、脈管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病腎炎、全身性エリテマトーデス関連脈管炎、関節リウマチに関連する脈管炎、免疫複合体性血管炎、高安病、拡張型心筋症、糖尿病性血管障害、川崎病、静脈ガス塞栓、ステント留置後の再狭窄、回転性粥腫切除術、経皮経管冠動脈形成術、全身型重症筋無力症（ｇＭＧ）、寒冷凝集素症、皮膚筋炎、発作性寒冷ヘモグロビン尿症、抗リン脂質症候群、グレーブス病、アテローム性動脈硬化症、アルツハイマー病、全身性炎症反応敗血症、敗血症性ショック、脊髄傷害、糸球体腎炎、移植片拒絶反応、橋本甲状腺炎、Ｉ型糖尿病、乾癬、天疱瘡、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、グッドパスチャー症候群、デゴス病、劇症型抗リン脂質症候群、及び重症急性呼吸器症候群コロナウイルス２（別名「ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２」、「ＣＯＶＩＤ－１９」、及び「コロナウイルス」）が挙げられる。詳細な実施形態において、補体関連病態は、非定型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）である。別の詳細な実施形態において、補体関連病態は、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）である。

【０１５７】

一態様において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片（例えば、ラブリズマブ）を患者（例えば、ＰＮＨ患者）に４００ｍｇ～６００ｍｇの用量で皮下投与する方法が提供され

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、患者（例えば、ＰＮＨ患者）に４５０～５５０ｍｇの用量で皮下投与される。別の実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片は、患者に約４００ｍｇ、４０５ｍｇ、４１０ｍｇ、４２０ｍｇ、４２５ｍｇ、４３０ｍｇ、４３５ｍｇ、４４０ｍｇ、４４５ｍｇ、４５０ｍｇ、４５５ｍｇ、４６０ｍｇ、４６５ｍｇ、４７０ｍｇ、４７５ｍｇ、４８０ｍｇ、４８５ｍｇ、４９０ｍｇ、４９５ｍｇ、５００ｍｇ、５０５ｍｇ、５１０ｍｇ、５１５ｍｇ、５２０ｍｇ、５２５ｍｇ、５３０ｍｇ、５３５ｍｇ、５４０ｍｇ、５４５ｍｇ、５５０ｍｇ、５５５ｍｇ、５６０ｍｇ、５６５ｍｇ、５７０ｍｇ、５７５ｍｇ、５８０ｍｇ、５８５ｍｇ、５９０ｍｇ、５９５ｍｇ、又は６００ｍｇの用量で皮下投与される。別の実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片は、患者に又は約４９０ｍｇの用量で皮下投与される。

【０１５８】

別の実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片は、補体関連病態（例えば、ＰＮＨ）を有する患者に又は約４９０ｍｇの用量で週１回（例えば、２週間、３週間、１ヵ月、２ヵ月、３ヵ月、４ヵ月、５ヵ月、６ヵ月、７ヵ月、８ヵ月、９ヵ月、１０ヵ月、１１ヵ月、１年、２年、３年にわたって、又は慢性的に、例えば、患者の生涯にわたって）皮下投与される。

【０１５９】

別の態様において、補体関連病態（例えば、ＰＮＨ）を有する患者を処置する方法が提供され、ここで患者は、初回用量（例えば、負荷用量）の抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片（例えば、ラブリズマブ）を静脈内投与され、続いて抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片を（例えば、２週間後に）皮下投与される。一実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の静脈内用量は、患者の体重で換算したものである。例えば、一実施形態において、体重が４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者は、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片による皮下処置の前に、２４００ｍｇの抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片を静脈内投与される。別の実施形態において、体重が６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者は、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片による皮下処置の前に、２７００ｍｇの抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片を静脈内投与される。

【０１６０】

別の実施形態において、患者は、ある用量（例えば、２４００ｍｇ又は２７００ｍｇ）の抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片を投与サイクルの１日目に静脈内投与され、続いて抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片を（例えば、４９０ｍｇの用量で）投与サイクルの１５日目及びその後毎週（例えば、２週間、３週間、１ヵ月、２ヵ月、３ヵ月、４ヵ月、５ヵ月、６ヵ月、７ヵ月、８ヵ月、９ヵ月、１０ヵ月、１１ヵ月、１年、２年、３年にわたって、又は慢性的に、例えば、患者の生涯にわたって）皮下投与される。

【０１６１】

別の実施形態において、補体関連病態（例えば、ＰＮＨ）を有するヒト患者を処置する方法が提供され、この方法は、投与サイクルの間に有効量の抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片を患者に投与することを含み、ここで抗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、

ｉ．体重が４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者に２４００ｍｇ、又は

ｉｉ．体重が６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者に２７００ｍｇ

の用量で静脈内に；及び

（ｂ）投与サイクルの１５日目及びその後毎週、４９０ｍｇの用量で皮下に

投与される。

【０１６２】

別の実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片は、体重が４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者（例えば、ＰＮＨ患者）に、（ａ）投与サイクルの１日目に１回、２４００ｍｇの用量で静脈内に、及び（ｂ）投与サイクルの１５日目及びその後毎週、４９０ｍｇの用量で皮下に投与される。

【０１６３】
別の実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片は、体重が６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者（例えば、ＰＮＨ患者）に、（ａ）投与サイクルの１日目に１回、２７００ｍｇの用量で静脈内に、及び（ｂ）投与サイクルの１５日目及びその後毎週、４９０ｍｇの用量で皮下に投与される。
【０１６４】
別の実施形態において、補体関連病態を有するヒト患者を処置する方法が提供され、この方法は、投与サイクルの間に、配列番号１９、１８、及び３にそれぞれ示されるとおりのＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３重鎖配列と、配列番号４、５、及び６にそれぞれ示されるとおりのＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３軽鎖配列とを含む、有効量の抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片を患者に投与することを含み、ここで抗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、
ｉ．体重が４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者に２４００ｍｇ、又は
ｉｉ．体重が６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者に２７００ｍｇ
の用量で静脈内に；及び
（ｂ）投与サイクルの１５日目及びその後毎週、４９０ｍｇの用量で皮下に
投与される。
【０１６５】
別の実施形態において、補体関連病態（例えば、ＰＮＨ）を有するヒト患者を処置する方法が提供され、この方法は、投与サイクルの間に、配列番号１９、１８、及び３にそれぞれ示されるとおりのＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３重鎖配列と、配列番号４、５、及び６にそれぞれ示されるとおりのＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３軽鎖配列と、ヒト新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）に結合するバリアントヒトＦｃ定常領域とを含む、有効量の抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片を患者に投与することを含み、ここでバリアントヒトＦｃ　ＣＨ３定常領域は、各々ＥＵナンバリングで、天然ヒトＩｇＧ　Ｆｃ定常領域のメチオニン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、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、
ｉ．体重が４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者に２４００ｍｇ、又は
ｉｉ．体重が６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者に２７００ｍｇ
の用量で静脈内に；及び
（ｂ）投与サイクルの１５日目及びその後毎週、４９０ｍｇの用量で皮下に
投与される。
【０１６６】
一実施形態において、投与サイクルは、合計１０週間の処置である。別の実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片は、投与サイクル後週１回、４９０ｍｇの用量で、最長３ヵ月、６ヵ月、９ヵ月、１２ヵ月、１５ヵ月、１８ヵ月、２１ヵ月、２年にわたって、又は慢性的に、例えば、患者の生涯にわたって皮下投与される。
【０１６７】
一部の実施形態において、本明細書に記載される方法に従い処置される患者は、補体阻害薬による処置歴を過去に有する。一実施形態において、患者は、エクリズマブによる処置歴を過去に有する。別の実施形態において、患者は、少なくとも１ヵ月、少なくとも２ヵ月、少なくとも３ヵ月、少なくとも４ヵ月、少なくとも５ヵ月、少なくとも６ヵ月、少なくとも７ヵ月、少なくとも８ヵ月、少なくとも９ヵ月、少なくとも１０ヵ月、少なくとも１１ヵ月、少なくとも１２ヵ月、少なくとも１８ヵ月、又は少なくとも２４ヵ月にわたるエクリズマブによる処置歴を過去に有する。詳細な実施形態において、患者は、少なくとも６ヵ月にわたるエクリズマブによる処置歴を過去に有する。別の実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片（例えば、ラブリズマブ）が患者に投与され、ここで患者は、投与サイクルの１日目に先立つ少なくとも約１ヵ月、少なくとも約２ヵ月、少な

くとも約３ヵ月、少なくとも約４ヵ月、少なくとも約５ヵ月、少なくとも約６ヵ月、少なくとも約７ヵ月、少なくとも約８ヵ月、少なくとも約９ヵ月、少なくとも約１０ヵ月、少なくとも約１１ヵ月、又は少なくとも約１２ヵ月にわたってエクリズマブによる処置歴を有する。別の実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片が患者に投与され、ここで患者は、投与サイクルの１日目に先立つ少なくとも約１年にわたってエクリズマブによる処置歴を有する。別の実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片が患者に投与され、ここで患者は、投与サイクルの１日目に先立つ少なくとも約６ヵ月にわたってエクリズマブによる処置歴を有する。

【０１６８】

一部の実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片が患者に投与され、ここで患者は、２週間毎に約６００ｍｇ、約７００ｍｇ、約８００ｍｇ、又は約９００ｍｇの用量のエクリズマブによる処置歴を過去に有する。別の実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片は患者に投与され、ここで患者は、２週間毎（［ｑ２ｗ］）に約９００ｍｇの用量のエクリズマブによる処置歴を過去に有する。

【０１６９】

一部の実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片（例えば、ラブリズマブ）は患者に投与され、ここで投与サイクルは、患者のエクリズマブ最終回用量から少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約６週間、少なくとも約７週間、又は少なくとも約８週間経った後に開始される。別の実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片（例えば、ラブリズマブ）は患者に投与され、ここで投与サイクルは、患者のエクリズマブ最終回用量から少なくとも２週間経った後に開始される。

【０１７０】

一部の実施形態において、本明細書に記載される方法に従い処置される患者は、処置の開始前３年以内に、又は開始時点で、髄膜炎菌感染症に対するワクチンを接種済みである。一実施形態において、髄膜炎菌ワクチンを受けた後２週間未満で処置を受けた患者は、ワクチン接種後２週間まで適切な予防的抗生物質によっても処置される。別の実施形態において、本明細書に記載される方法に従い処置される患者は、髄膜炎菌血清型Ａ、Ｃ、Ｙ、Ｗ１３５、及び／又はＢに対するワクチンを接種される。

【０１７１】

別の態様において、記載される処置レジメンは、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ために十分なものである。例えば、一実施形態において、処置は、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、１９５、２００、２０５、２１０、２１５、２２０、２２５、２３０、２３５、２４０、２４５、２５０、２５５、２６０、２６５、２７０、２７５、２８０、２８５、２９０、２９５、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。一実施形態において、処置により、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度は１００μｇ／ｍｌ以上に維持される。別の実施形態において、処置により、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度は１５０μｇ／ｍｌ以上に維持される。別の実施形態において、処置により、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度は２００μｇ／ｍｌ以上に維持される。別の実施形態において、処置により、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度は２５０μｇ／ｍｌ以上に維持される。別の実施形態において、処置により、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度は３００μｇ／ｍｌ以上に維持される。別の実施形態において、処置により、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度は１００μｇ／ｍｌ～２００μｇ／ｍｌに維持される。別の実施形態において、処置により、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の血清トラフ濃度は約

１７５μｇ／ｍｌに維持される。
【０１７２】
別の実施形態において、有効な応答を得るため、抗Ｃ５抗体は、患者の血液１ミリリットル当たり少なくとも５０μｇ、５５μｇ、６０μｇ、６５μｇ、７０μｇ、７５μｇ、８０μｇ、８５μｇ、９０μｇ、９５μｇ、１００μｇ、１０５μｇ、１１０μｇ、１１５μｇ、１２０μｇ、１２５μｇ、１３０μｇ、１３５μｇ、１４０μｇ、１４５μｇ、１５０μｇ、１５５μｇ、１６０μｇ、１６５μｇ、１７０μｇ、１７５μｇ、１８０μｇ、１８５μｇ、１９０μｇ、１９５μｇ、２００μｇ、２０５μｇ、２１０μｇ、２１５μｇ、２２０μｇ、２２５μｇ、２３０μｇ、２３５μｇ、２４０μｇ、２４５μｇ、２５０μｇ、２５５μｇ又は２６０μｇの抗体を維持するための量及び頻度で患者に投与する。別の実施形態において、抗Ｃ５抗体は、患者の血液１ミリリットル当たり５０μｇ～２５０μｇの抗体を維持するための量及び頻度で患者に投与する。別の実施形態において、抗Ｃ５抗体は、患者の血液１ミリリットル当たり１００μｇ～２００μｇの抗体を維持するための量及び頻度で患者に投与する。一部の実施形態において、抗Ｃ５抗体は、患者の血液１ミリリットル当たり約１７５μｇの抗体を維持するための量及び頻度で患者に投与する。
【０１７３】
Ｖ．アウトカム
本明細書において、患者におけるＰＮＨを処置する方法が提供される。ＰＮＨの症状としては、限定されるものではないが、疲労（例えば、疲労感、日常活動の実行困難、集中力散漫、眩暈、衰弱）、疼痛（例えば、胃痛、下肢の疼痛又は腫れ、胸痛、背部痛）、暗色尿、息切れ、貧血、嚥下困難、皮膚及び／又は眼の黄変、貧血、血球減少症、勃起不全、凝血塊、腎疾患、臓器損傷、卒中又は心臓発作が挙げられる。本明細書に開示される方法に従って処置される患者は、ＰＮＨの少なくとも１つの徴候の改善を好ましくは経験する。例えば、処置は、疲労、腹痛、呼吸困難、嚥下障害、胸痛及び勃起不全の低減又は停止からなる群から選択される少なくとも１つの治療効果を生じさせ得る。
【０１７４】
ＬＤＨは、血管内溶血のマーカーである（Ｈｉｌｌ，Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ．Ｊ．Ｈａｅｍａｔｏｌ．，１４９：４１４ ２５，２０１０；Ｈｉｌｌｍｅｎ，Ｐ．ｅｔ ａｌ．，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．，３５０：５５２ ９，２００４；Ｐａｒｋｅｒ，Ｃ．ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，１０６：３６９９－７０９，２００５）。赤血球は大量のＬＤＨを含有し、無細胞ヘモグロビンとＬＤＨ濃度との相関がインビトロ（Ｖａｎ Ｌｅｎｔｅ，Ｆ．ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｃｈｅｍ．，２７：１４５３－５，１９８１）及びインビボ（Ｋａｔｏ，Ｇ．ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，１０７：２２７９－８５，２００６）で報告されている。溶血の結果は貧血と無関係である（Ｈｉｌｌ，Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｈａｅｍａｔｏｌｏｇｉｃａ，９３（ｓ１）：３５９ Ａｂｓ．０９０３，２００８；Ｋａｎａｋｕｒａ，Ｙ．ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｈｅｍａｔｏｌ．，９３：３６－４６，２０１１）。ベースライン時及び次いで処置期間全体にわたり連続的に得られるＬＤＨ濃度は、溶血の重要な尺度である。無細胞血漿ヘモグロビンのベースラインレベルは、正常値上限の≧１．５倍超のＬＤＨ（ＬＤＨ≧１．５×ＵＬＮ）のＰＮＨを有する患者において非常に上昇し、ＬＤＨと無細胞血漿ヘモグロビンとの間に有意な相関がある（Ｈｉｌｌｍｅｎ，Ｐ．ｅｔ ａｌ．，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．，３５５：１２３３－４３，２００６）。正常ＬＤＨ値範囲は、１０５～３３３ＩＵ／Ｌ（１リットル当たりの国際単位）である。
【０１７５】
既発表のデータは、ＬＤＨが、ＰＮＨ患者における血管内溶血の信頼性のある客観的で直接的な尺度であることを裏付けており、専門家によれば、ＰＮＨ疾患活動性の顕著な特徴である補体介在性溶血の最良の尺度であると考えられている（Ｄａｌｅ Ｊ．ｅｔ ａｌ．，Ａｃｔａ Ｍｅｄ Ｓｃａｎｄ．，１９１（１－２）：１３３－１３６，１９７２；Ｐａｒｋｅｒ Ｃ．ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ．１０６（１２）：３６９９－３７０９

，２００５；Ｃａｎａｌｅｊｏ Ｋ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｌａｂ Ｈｅｍａｔ．，３６（２）：１２１３－１２２１，２０１３）。エクリズマブ臨床プログラムの結果から、未処置（プラセボ）患者では、ＬＤＨ濃度が著しく上昇したまま変化しなかった一方、エクリズマブで処置した患者では血清ＬＤＨが即時に（処置開始後１週間以内に）正常又はほぼ正常レベルにまで減少したことが明らかになった（Ｂｒｏｄｓｋｙ ＲＡ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，１１１（４）：１８４０－１８４７，２００８；Ｈｉｌｌｍｅｎ Ｐ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ Ｊ Ｈｅｍａｔｏｌ．，８５（８）：５５３－５５９，２０１０．Ｅｒｒａｔｕｍ ｉｎ Ａｍ Ｊ Ｈｅｍａｔｏｌ．２０１０；８５（１１）：９１１）。この減少は、急速な症状低下及び疲労の改善に反映された（Ｈｉｌｌｍｅｎ Ｐ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ Ｊ Ｈｅｍａｔｏｌ．，８５（８）：５５３－５５９，２０１０；Ｂｒｏｄｓｋｙ ＲＡ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，１１１（４）：１８４０－１８４７，２００８）。

【０１７６】

ＬＤＨレベルは、任意の好適な検査又はアッセイ、例えば、Ｆｅｒｒｉ ＦＦ，ｅｄ．Ｆｅｒｒｉ’ｓ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ａｄｖｉｓｏｒ ２０１４．Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ：Ｐａ：Ｅｌｓｅｖｉｅｒ Ｍｏｓｂｙ；２０１４：Ｓｅｃｔｉｏｎ ＩＶ－Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ ｔｅｓｔｓ ａｎｄ ｉｎｔｅｒｐｒｅｔａｔｉｏｎ ｏｆ ｒｅｓｕｌｔｓにより記載されているものを使用して測定することができる。ＬＤＨ濃度は、患者から得られた種々のサンプル、特に血清サンプル中で測定することができる。本明細書において使用される場合、用語「サンプル」は、対象からの生物学的材料を指す。血清ＬＤＨ濃度を対象とするが、サンプルは、他の資源、例として、例えば、単一細胞、複数の細胞、組織、腫瘍、体液、生物学的分子又は上記のもののいずれかの上清若しくは抽出物に由来し得る。例としては、生検のために取り出された組織、切除の間に取り出された組織、血液、尿、リンパ組織、リンパ液、脳脊髄液、粘膜及び糞便サンプルが挙げられる。使用されるサンプルは、アッセイフォーマット、検出方法及びアッセイすべき腫瘍、組織、細胞又は抽出物の性質に基づき変動する。サンプルを調製する方法は当技術分野において公知であり、利用される方法と適合性のサンプルを得るように容易に適合させることができる。

【０１７７】

一実施形態において、ＬＤＨレベルを用いて、治療に対する反応性が評価される（例えば、ＬＤＨレベルによって判定したときの溶血の減少は、ＰＮＨの少なくとも１つの徴候の改善の指標となる）。例えば、一実施形態において、本明細書に記載される処置により、ＬＤＨレベルの正常化が起こる。別の実施形態において、本開示の方法に従い処置される患者には、ＬＤＨレベルがほぼ正常レベルになる、又は正常レベルと見なされるものから上に１０％以内、又は２０％以内（例えば、１０５～３３３ＩＵ／Ｌ（国際単位毎リットル）の範囲内になるような減少が見られる。別の実施形態において、患者のＬＤＨレベルは、処置開始前に正常上限の１．５倍以上（ＬＤＨ≧１．５×ＵＬＮ）である。別の実施形態において、患者のＬＤＨレベルは、処置の維持期間全体を通じて正常化する。別の実施形態において、治療された患者のＬＤＨレベルは、処置の維持期間中にある時間の少なくとも９５％で正常化する。別の実施形態において、治療された患者のＬＤＨレベルは、処置の維持期間中にある時間の少なくとも９０％、８５％又は８０％で正常化する。一実施形態において、患者のＬＤＨレベルは、処置開始前に正常上限の１．５倍以上（ＬＤＨ≧１．５×ＵＬＮ）である。

【０１７８】

別の実施形態において、処置により、エクリズマブによる処置と比べてブレイクスルー溶血の減少が起こる。別の実施形態において、処置により、処置期間中のブレイクスルー溶血の消失が起こる。別の実施形態において、処置により、処置前ベースラインブレイクスルー溶血量と比較してブレイクスルー溶血の減少が起こる。

【０１７９】

別の実施形態において、処置により、輸血の必要性の減少が生じる。別の実施形態にお

いて、処置により、輸血回避の増加が生じる。別の実施形態において、処置により、輸血回避の少なくとも５０％の増加が生じる。別の実施形態において、処置により、輸血回避の少なくとも６０％の増加が生じる。別の実施形態において、処置により、輸血回避の７０％より高い増加が生じる。いずれの場合にも、輸血回避は、処置前における輸血を受ける必要が生じる頻度に対して測定される。

【０１８０】

別の実施形態において、処置により、実施例に更に詳細に記載されるとおりの主要有害血管イベント（ＭＡＶＥ）（例えば、血栓性静脈炎／深部静脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、不安定狭心症、腎静脈血栓症／腎動脈血栓症／糸球体血栓症、腎梗塞、急性末梢血管閉塞、腸間膜／内臓静脈／動脈血栓症又は梗塞、肝静脈／門脈血栓症、大脳動脈閉塞／脳血管発作、脳静脈閉塞、腎動脈血栓症、又は多発脳梗塞性認知症）の減少が生じる。

【０１８１】

別の実施形態において、処置により、遊離ヘモグロビン、ハプトグロビン、網状赤血球数、ＰＮＨ赤血球（ＲＢＣ）クローン及びＤ－ダイマーからなる群から選択される溶血関連血液学的バイオマーカーの正常レベルに向かうシフトが生じる。別の実施形態において、処置により、患者の処置前ベースラインからのヘモグロビン安定化の増加が生じる。

【０１８２】

別の実施形態において、処置により、推算糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）及びスポット尿：アルブミン：クレアチニン及び血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）からなる群から選択される慢性疾患関連バイオマーカーの正常レベルに向かうシフトが生じる。

【０１８３】

別の実施形態において、処置により、慢性疾患治療の機能的評価（Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｈｒｏｎｉｃ Ｉｌｌｎｅｓｓ Ｔｈｅｒａｐｙ：ＦＡＣＩＴ）－疲労スケール、第４版及び欧州癌研究治療機関（Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｏｒｇａｎｉｓａｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ）、クオリティ・オブ・ライフ質問票－コア３０スケールによって判定したときの、及び実施例に更に詳細に記載されるクオリティ・オブ・ライフのベースラインからの変化が生じる。別の実施形態において、処置により、慢性疾患治療の機能的評価（Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｈｒｏｎｉｃ Ｉｌｌｎｅｓｓ Ｔｈｅｒａｐｙ：ＦＡＣＩＴ）－疲労スケール、第４版及び欧州癌研究治療機関（Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｏｒｇａｎｉｓａｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ）、クオリティ・オブ・ライフ質問票－コア３０スケールによって判定したとき、患者の未処置ベースラインスコアから少なくとも７点のクオリティ・オブ・ライフのベースラインからの変化が生じる。

【０１８４】

ＶＩ．キット

また、本明細書には、前出の方法における使用に適している処置有効量の、ラブリズマブなど、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片と、薬学的に許容可能な担体とを含有する医薬組成物を含むキットも提供される。このキットはまた、任意選択で、補体関連病態（例えば、ＰＮＨ）を有する患者に組成物を投与するため実施者（例えば、医師、看護師、又は患者）がそれに入っている組成物を投与することが可能となるように、例えば、投与スケジュールを含む、説明書も含み得る。このキットはまた、シリンジ又はオンボディデリバリーシステム（ＯＢＤＳ）も含み得る。一実施形態において、ＯＢＤＳは、ＳｍａｒｔＤｏｓｅ（登録商標）ドラッグデリバリープラットフォームである。別の実施形態において、ラブリズマブは、Ｗｅｓｔ ＳｍａｒｔＤｏｓｅ（登録商標）Ｇｅｎ．Ｉ ３．５ｍＬを使用して単回使用のＯＢＤＳで皮下注射によって投与される。

【０１８５】

一実施形態において、ヒト患者の補体関連病態（例えば、ＰＮＨ）を処置するためのキットが提供され、このキットは、（ａ）配列番号１２に示される配列を有する重鎖可変領

域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメインと、配列番号８に示される配列を有する軽鎖可変領域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ドメインとを含む、ある用量の抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片；及び（ｂ）本明細書に記載される方法における抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片の使用についての説明書を含む。一実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片は、体重が４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者に、（ａ）投与サイクルの１日目に１回、２４００ｍｇの用量で静脈内に；及び（ｂ）投与サイクルの１５日目及びその後毎週、４９０ｍｇの用量で皮下に投与される。別の実施形態において、抗Ｃ５抗体、又はその抗原結合断片は、体重が６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者に、（ａ）投与サイクルの１日目に１回、２７００ｍｇの用量で静脈内に；及び（ｂ）投与サイクルの１５日目及びその後毎週、４９０ｍｇの用量で皮下に投与される。詳細な実施形態において、抗Ｃ５抗体はラブリズマブである。

【０１８６】

ＶＩＩ．機器

更に、オンボディ注射装置と一体に包装された皮下投与用のラブリズマブのプレフィルドカートリッジを含む機器（例えば、オンボディデリバリーシステム（ＯＢＤＳ）が提供される。一実施形態において、機器は、無菌であり、単回使用向けであり、ディスポーザブルであり、及び／又は電気機械的である。別の実施形態において、オンボディ注射装置は、２９ゲージ針を含む。別の実施形態において、プレフィルドカートリッジは、３．５ｍＬカートリッジである。別の実施形態において、皮下投与用のラブリズマブは、５０ｍＭリン酸ナトリウム、２５ｍＭアルギニン、５％スクロース、０．０５％ポリソルベート８０、及び注射用水中の２６２．５ｍｇラブリズマブ（７０ｍｇ／ｍＬ）を含む。別の実施形態において、皮下投与用のラブリズマブは、５０ｍＭリン酸ナトリウム、２５ｍＭアルギニン、５％スクロース、０．０５％ポリソルベート８０、及び注射用水中の２６２．５ｍｇラブリズマブ（７０ｍｇ／ｍＬ）からなる。別の実施形態において、皮下投与用のラブリズマブは、５０ｍＭリン酸ナトリウム、２５ｍＭアルギニン、５％スクロース、０．０５％ポリソルベート８０、及び注射用水中の２４５ｍｇラブリズマブ（７０ｍｇ／ｍＬ）を含む。別の実施形態において、皮下投与用のラブリズマブは、５０ｍＭリン酸ナトリウム、２５ｍＭアルギニン、５％スクロース、０．０５％ポリソルベート８０、及び注射用水中の２４５ｍｇラブリズマブ（７０ｍｇ／ｍＬ）からなる。別の実施形態において、皮下投与用のラブリズマブは、約７．４のｐＨで製剤化される。

【０１８７】

本明細書に記載されるとおりの皮下投与用のラブリズマブと併せた使用のための例示的機器は、Ｗｅｓｔ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．によって製造されるオンボディデリバリーシステム（ＯＢＤＳ）であり、これは、現在、米国では併用薬としてエボロクマブ（Ｒｅｐａｔｈａ（登録商標））との使用が承認されており、欧州連合ではクラスＩＩＡ医療機器としてＣＥマークが付与されている。一実施形態において、ＯＢＤＳは、ＳｍａｒｔＤｏｓｅ（登録商標）ドラッグデリバリープラットフォームである（ワールド・ワイド・ウェブのｗｅｓｔｐｈａｒｍａ（ｄｏｔ）ｃｏｍ／ｐｒｏｄｕｃｔｓ／ｓｅｌｆ－ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ－ｐｌａｔｆｏｒｍｓ／ｓｍａｒｔｄｏｓｅ／ｓｍａｒｔｄｏｓｅ－ｇｅｎ－Ｉ；Ｗｅｓｔ　Ｃａｔａｌｏｇ　＃　１１２６２　０９１９（２０１９）を参照のこと）。別の実施形態において、機器は、コンパクトな、無菌の、単回使用の、ディスポーザブルの、電気機械的な（電池式、マイクロプロセッサ制御式）、ピストン及び伸縮ねじアセンブリ（ＴＳＡ）付きのプレフィルド打栓済みＣｒｙｓｔａｌ　Ｚｅｎｉｔｈ（登録商標）カートリッジと共に使用するように設計された２９ゲージ一体型針付き治験医療機器（Ｗｅｓｔ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．によって製造される）である。別の実施形態において、ラブリズマブは、Ｗｅｓｔ　ＳｍａｒｔＤｏｓｅ（登録商標）Ｇｅｎ．Ｉ　３．５ｍＬを使用して単回使用のＯＢＤＳで皮下注射によって投与される。別の実施形態において、ＯＢＤＳは、ドラッグデリバリープラットフォーム用の機器構成要素と、組み付けられたＴＳＡを備えた、３．５ｍＬラブリズマブ７０ｍｇ／ｍＬが入ったプレフィルドカートリッジ（ＰＦＣ）とからなる、完全な一体包装型コン

ビネーション製品である。別の実施形態において、「オンボディ注射装置」は、機器構成要素のみ（ＰＦＣ及びＴＳＡのないＯＢＤＳ）である。別の実施形態において、起動力など、ＯＢＤＳを起動させるのに、ユーザー対話が必要である。別の実施形態において、使用の点での、及び使用目的を実現するために必須の設計要件（例えば、送達可能な容積／用量の正確さ）が、関連するリスク／重大性レベル（低い又は高い）に関係なく、基本重要性能要求事項である。別の実施形態において、基本重要性能要求事項は、注射終了時の送達状態通知（即ち、使用者に送達の成否を知らせる通知）である。

【０１８８】

以下の例は単に例示に過ぎず、当業者には、本開示を読めば多数の変形例及び均等物が明らかになるであろうことに伴い、いかなる形であってもそれらの例が本開示の範囲を限定するものと解釈されてはならない。

【０１８９】

本願全体を通じて引用される全ての参考文献、ＧＥＮＢＡＮＫ／ＵＮＩＰＲＯＴ／ＰＵＢＭＥＤエントリー、特許及び特許出願公開の内容は、参照により本明細書に明示的に援用される。

【実施例】

【０１９０】

実施例１：第３相臨床試験

現在エクリズマブで処置されている発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）成人患者におけるラブリズマブの静脈内投与に対する皮下投与の第３相、無作為化、並行群間、多施設共同、非盲検、薬物動態、非劣性研究を以下のプロトコルに従い行う。

【０１９１】

この研究の目的は、臨床的に安定している、及び研究登録前の少なくとも３ヵ月にわたってエクリズマブによる処置歴を過去に有する発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）患者におけるオンボディデリバリーシステム（ＯＢＤＳ）で投与されるラブリズマブ皮下（ＳＣ）の薬物動態（ＰＫ）をラブリズマブ静脈内（ＩＶ）と比較することである。ラブリズマブＩＶのＰＫ曝露量と臨床的有効性との間の確立された関係に基づけば、ラブリズマブＩＶに対してラブリズマブＳＣのＰＫが非劣性であることにより、ラブリズマブＩＶからラブリズマブＳＣへの有効性及び安全性データの橋渡しが可能となる。研究仮説は、７１日目ラブリズマブＳＣ血清$C_{トラフ}$が７１日目ラブリズマブＩＶ血清$C_{トラフ}$と比較して非劣性であるというものである。本研究はまた、ラブリズマブＳＣ、及び薬物－機器コンビネーション製品であるラブリズマブＯＢＤＳの安全性及び忍容性を実証することも意図される。

【０１９２】

１．目的及び評価項目

本研究の主要目的は、成人ＰＮＨ患者における（例えば、７１日目血清ラブリズマブ$C_{トラフ}$（投与前濃度）によって判定したときのラブリズマブＩＶと比べたラブリズマブＳＣのＰＫ非劣性を評価することである。

【０１９３】

副次的目的には、（１）（例えば、時間の経過に伴う$C_{トラフ}$によって判定したときの、ラブリズマブＳＣのＰＫを特徴付けること（２）ラブリズマブＳＣのＰＤ（例えば、時間の経過に伴う遊離血清Ｃ５濃度によって判定したときの）を特徴付けること、（３）（例えば、時間の経過に伴う治療下で発現した抗薬物抗体（ＡＤＡ）の発生率によって判定したときの、ラブリズマブＳＣの免疫原性を特徴付けること（４）ラブリズマブ皮下（ＳＣ）に関する健康関連の生活の質（ＨＲＱｏＬ）及び治療満足度（例えば、（ａ）慢性疾患治療の機能的評価（Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｈｒｏｎｉｃ Ｉｌｌｎｅｓｓ Ｔｈｅｒａｐｙ：ＦＡＣＩＴ）－疲労スケール、第４版のベースラインから１８３日目までの変化、（ｂ）欧州癌研究治療機関（Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｏｒｇａｎｉｓａｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ：ＥＯＲＴＣ）クオリティ・オブ・ライフ質問票－コア３０スケール（ＱＬ

Ｑ－Ｃ３０）第３．０版のベースラインから１８３日目までの変化、及び（ｃ）ベースライン時及び１８３日目における治療投与満足度質問票（Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ　Ｓａｔｉｓｆａｃｔｉｏｎ　Ｑｕｅｓｔｉｏｎｎａｉｒｅ：ＴＡＳＱ）スコアによって測定したときの報告される治療満足度及び患者の選択によって判定したときの）を評価すること、（５）ラブリズマブＳＣ及びラブリズマブＯＢＤＳの安全性（例えば、（ａ）時間の経過に伴う理学的検査、バイタルサイン、心電図、及び臨床検査判定の変化、（ｂ）有害事象及び重篤有害事象の発生率、及び（ｃ）機器による有害作用及び機器による重篤な有害作用の発生率によって判定したときの）を評価すること、（６）ラブリズマブＳＣの有効性（例えば、（ａ）乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）の時間の経過に伴う変化、（ｂ）ブレイクスルー溶血の発生率、（ｃ）輸血回避の達成、及び（ｄ）ヘモグロビン安定化の達成によって判定したときの）を評価すること、及び（７）ラブリズマブＯＢＤＳの性能（例えば、企図した規定用量投与の報告アウトカム（機器の不具合／誤動作を含む）によって判定したときの）を判定することが含まれる。

【０１９４】

２．全般的デザイン

これは、臨床的に安定している、及び研究登録前の少なくとも３ヵ月にわたってエクリズマブによる処置歴を過去に有する成人ＰＮＨ患者における静脈内投与されるラブリズマブＩＶと比較したＯＢＤＳによって投与されるラブリズマブＳＣのＰＫ非劣性を評価するための第３相、無作為化、非盲検、並行群間、多施設共同研究である。

【０１９５】

本研究は、最長３０日間のスクリーニング期間と、１０週間の無作為化処置期間と、最長３．５年（１８２週間）か、又は本製品が（国毎の規制に準じて）登録若しくは承認されるまでか、いずれか先に到来する方までの延長期間とからなる。患者は、体重群別（４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満及び６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満）に層別化され、次にラブリズマブＳＣ又はラブリズマブＩＶのいずれかの投与を受けるように２：１の比で無作為化される。

【０１９６】

無作為化処置期間中のラブリズマブＩＶ投薬は、診療所にて、施設研究チームの熟練したメンバーによって投与される。研究治療の１日目は、患者のエクリズマブ最終回用量から１２～１６日に行われる。治験薬投与及び投与前ＰＫサンプル採取のタイミングは、評価可能なＰＫデータのある患者を適切な人数だけ確保するのに決定的に重要である（表１）。１日目に投与される用量の開始時間が、全ての後続用量及びＰＫ／ＰＤサンプル採取についての名目時間である。具体的には、無作為化処置期間中の全ての後続用量が、１日目にその用量が投与されたのと同じ時刻に投与される。ＰＫサンプルは、用量の投与に（又は投与のない日は１日目用量の開始による名目時間から）可能な限り近い時点で採取される。

【０１９７】

ラブリズマブＯＢＤＳは、単回使用注射装置と一体に包装された無菌の単回使用プレフィルドカートリッジアセンブリに２４５ｍｇのラブリズマブＳＣを含むキットで供給される。２つのキットを使用して規定の４９０ｍｇ用量のラブリズマブＳＣを送達する。

【０１９８】

ラブリズマブＩＶ負荷用量及び維持用量は、表１に示されるとおり、投薬来院毎の投与前患者体重で換算したものである。

【０１９９】

無作為化処置期間中、ラブリズマブＳＣ群に割り付けられた患者は、１日目にラブリズマブＩＶの負荷用量を受け、続いて１５日目及びその後毎週（ｑｗ）、無作為化処置期間の完了まで、ラブリズマブＳＣの維持用量を受ける。ラブリズマブＩＶ群に割り付けられた患者は、表１に示されるとおり、１日目にラブリズマブＩＶの負荷用量を受け、続いて１５日目にラブリズマブＩＶの維持用量を受ける。

【０２００】

【表１】

表 1: 治験薬の投薬

処置群	無作為化処置期間 (10 週間)		延長期間 (最長 182 週間)
ラブリズマブ SC	**1 日目に負荷用量:** ラブリズマブ IV 2400 mg[a] 又は ラブリズマブ IV 2700 mg[b]	**15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 及び 64 日目に SC 用量:** ラブリズマブ SC 490 mg[c] (各週用量につきラブリズマブ OBDS キット 2 つ)	**71 日目及び 1275 日目まで毎週(qw)維持用量:** ラブリズマブ SC 490 mg[d] (各週用量につきラブリズマブ OBDS キット 2 つ)
ラブリズマブ IV		**15 日目に維持用量:** ラブリズマブ IV 3000 mg[a] 又は ラブリズマブ IV 3300 mg[b]	

[a] 体重群 40 kg 以上 60 kg 未満。

[b] 体重群 60 kg 以上 100 kg 未満。

[c] 15 日目、ラブリズマブ SC 群に無作為化された患者は、在宅自己投与に向けた必要な訓練プログラムの一環として、診療所にて熟練した研究施設職員の監視下にラブリズマブ SC を自己投与する。29、43、57、及び 64 日目、ラブリズマブ SC は、診療所にて熟練した研究施設職員の監視下に患者が自己投与する。22、36、及び 50 日目、ラブリズマブ投薬は、患者が自宅で自己投与することができる。許可を得て、患者はこれらの来院時に診療所でラブリズマブ SC を自己投与することができる。

[d] 患者が自宅で自己投与するか、又は予定来院日に診療所にて熟練した研究施設職員の監視下に自己投与する。許可を得て、患者は、予定された対面診療来院でない投薬日に診療所でラブリズマブ SC を自己投与することができる。71 日目、ラブリズマブ IV 群に無作為化された患者は、在宅自己投与に向けた必要な訓練プログラムの一環として、診療所にて熟練した研究施設職員の監視下にラブリズマブ SC を自己投与する。

【０２０１】

７１日目は無作為化処置期間の終わりであり、延長期間の始まりである。投薬前に完了した全ての７１日目判定は、無作為化処置期間のパートと考える。７１日目の投薬が、延長期間の始まりである。延長期間中、ラブリズマブＳＣ群に無作為化された患者は、７１日目及びその後毎週、延長期間の終わり（最長１２７５日目）まで、引き続き２つのＯＢＤＳキットを使用して４９０ｍｇのラブリズマブＳＣを受ける。ラブリズマブＩＶ群に無作為化された患者は、７１日目及びその後毎週、延長期間の終わり（最長１２７５日目）まで、２つのＯＢＤＳキットを使用した４９０ｍｇのラブリズマブＳＣに切り替える。

【０２０２】

延長期間中のラブリズマブＳＣ投薬は、ラブリズマブＳＣが診療所において投与される場合を除き、患者が自宅で自己投与することができる。ラブリズマブＩＶ群に無作為化された患者については、７１日目のラブリズマブＳＣ　４９０ｍｇ用量は、在宅自己投与に向けた必要な訓練プログラムの一環として、診療所にて熟練した研究施設職員の監督下に患者が自己投与する。全ての患者について、活動スケジュールに指定された研究来院と重なる用量は、診療所にて熟練した研究施設職員の監督下に患者が自己投与する。許可を得て、患者は、予定された対面診療来院でない投薬日に診療所でラブリズマブＳＣを（熟練した研究施設職員の監督下に）自己投与することができる。

【０２０３】

各患者の研究の終了は、安全性フォローアップが完了したときに発生する。安全性フォローアップは、最終回用量の３０日後の電話連絡からなる。安全性フォローアップ中のデ

ータ収集は、有害事象の訴え及び併用薬物療法に限られる。患者が処置を中断したが、研究は中断していない場合、かかる患者の研究終了は、その最終回用量から３０日を超えている限りにおいて、その最終回の来院である。研究の終了は、患者来院又は安全性フォローアップ最終日のいずれか遅く到来する方として定義される。

【０２０４】

本研究には、約１０５例の患者（ラブリズマブＳＣ群に７０例の患者及びラブリズマブＩＶ群に３５例の患者）が登録する。標本サイズ再推定のための中間分析が行われ、標本サイズを最大１４４例の患者にまで増加させることができる。

【０２０５】

３．組入れ及び除外基準

患者は全ての組入れ基準を満たし、及びいかなる除外基準も満たしてはならない。研究適格性のない患者は、討議及び合意に基づき１度再スクリーニングすることができる。患者は、以下判定基準の全てを満たしている場合に限り、本研究への組入れに適格である：

Ａ．患者はインフォームドコンセントへの署名時点で少なくとも１８歳でなければならない。

Ｂ．研究登録前の少なくとも３ヵ月にわたってＰＮＨについての推奨用量表示（１４日±２日毎に９００ｍｇ）に従いエクリズマブで処置され、研究登録前の２ヵ月以内に用量を抜かしたことがなく、及び来院ウィンドウ外が２用量を超えなかった。

Ｃ．スクリーニング時、中央検査室によれば、乳酸デヒドロゲナーゼレベル≦１．５×ＵＬＮ（正常上限）。サンプルは、予定されているエクリズマブ用量投与前の２４時間以内又はその直前に（即ち、トラフエクリズマブレベルで）入手しなければならない。

Ｄ．高感度フローサイトメトリー評価によって確認されたＰＮＨの診断の文書記録がある（例えば、Ｂｏｒｏｗｉｔｚ ｅｔ ａｌ．，「フローサイトメトリーによる発作性夜間ヘモグロビン尿症及び関連障害の診断及びモニタリングガイドライン（Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ ｆｏｒ ｔｈｅ ｄｉａｇｎｏｓｉｓ ａｎｄ ｍｏｎｉｔｏｒｉｎｇ ｏｆ ｐａｒｏｘｙｓｍａｌ ｎｏｃｔｕｒｎａｌ ｈｅｍｏｇｌｏｂｉｎｕｒｉａ ａｎｄ ｒｅｌａｔｅｄ ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ ｂｙ ｆｌｏｗ ｃｙｔｏｍｅｔｒｙ）」，Ｃｙｔｏｍｅｔｒｙ Ｂ．Ｃｌｉｎ．Ｃｙｔｏｍ．２０１０；７８（４）：２１１－２３０を参照のこと）。

Ｅ．治験薬の開始前３年以内に、又は開始時点で、髄膜炎菌感染症に対するワクチン接種済みであり、髄膜炎菌感染症（髄膜炎菌（Ｎ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ））のリスクが低下している。

Ｆ．体重４０ｋｇ以上１００ｋｇ未満であり、研究期間中、この体重範囲内にとどまるものと見込まれる。

Ｇ．妊娠可能な女性患者及び妊娠可能な女性パートナーを持つ男性患者は、処置継続中及び治験薬の最終回用量後少なくとも８ヵ月にわたってプロトコル指定の避妊の手引きに従わなければならない。

Ｈ．患者は、書面によるインフォームドコンセントを提出し、及び、ラブリズマブＳＣ用量の自己投与、及び患者データを直接記録する任意の１つ又は複数のデータ収集機器の使用を含め、全ての研究来院及び手順を遵守する意思及び能力がなければならない。

【０２０６】

患者は、以下の判定基準のいずれかを満たした場合、研究から除外される：

Ａ．研究登録前３ヵ月以内の１回を超えるＬＤＨ値＞２×ＵＬＮ。

Ｂ．研究登録前の６ヵ月における主要有害血管イベント（ＭＡＶＥ）。

Ｃ．スクリーニング時に血小板数＜３０，０００／ｍｍ^3（３０×１０^9／Ｌ）。

Ｄ．スクリーニング時に好中球絶対数＜５００／μＬ（０．５×１０^9／Ｌ）。

Ｅ．骨髄移植歴。

Ｆ．髄膜炎菌（Ｎ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ）への感染症歴。

Ｇ．原因不明の感染症歴。

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

。

Ｉ．１日目の治験薬投与前７日以内に発熱≧３８℃（１００．４°Ｆ）がある。

Ｊ．ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）感染症（ＨＩＶ－１又はＨＩＶ－２抗体力価によるエビデンスあり）。

Ｋ．スクリーニングから５年以内の悪性腫瘍歴、但し、処置済みで再発のエビデンスのない非黒色腫皮膚癌又は子宮頸部上皮内癌は例外とする。

Ｌ．治験臨床研究への患者の参加の妨げとなる重大な心疾患、肺疾患、腎疾患、内分泌疾患、又は肝疾患（例えば、活動性肝炎）の既往歴がある又はそれが進行中である。

Ｍ．患者がプロトコルの要件を忍容しなくなるであろうと思われる不安定な医学的状態（例えば、心筋虚血、活動性の胃腸出血、重症うっ血性心不全、１日目から６ヵ月以内の予想される大手術の必要性、ＰＮＨと無関係な合併する慢性貧血））。

Ｎ．マウスタンパク質に対する過敏症を含め、治験薬に含まれる任意の原料に対する過敏症歴。

Ｏ．妊娠する計画がある、又は現在妊娠中若しくは授乳中である女性患者。

Ｐ．スクリーニング時又は１日目の妊娠検査結果が陽性の女性患者。

Ｑ．本研究への患者の完全参加を妨げる可能性のある１つ又は複数の公知の医学的若しくは心理学的病態又はリスク要因は、患者に更なるリスクをもたらし、又は本研究のアウトカムを混同させる。

Ｒ．スクリーニング前の１年以内における既知の又は疑われる薬物又はアルコール乱用歴又は依存症歴。

Ｓ．ＳＣ自己投与の要求事項を完遂できない。

Ｔ．無作為化処置期間中、指定された来院のため診療所まで出向くことができない、又は治験薬の物流要件を満たすことができない。

Ｕ．研究登録前の少なくとも２週間にわたって安定レジメンを継続中でない場合、抗凝固薬の併用は禁止される。

Ｖ．本研究の治験薬開始前３０日以内又はその治験製品の５半減期以内のいずれか長い方における別の研究への参加又は任意の実験的治療法の使用（観察研究［例えば、ＰＮＨＲｅｇｉｓｔｒｙ］への参加は除く）。

Ｗ．任意の時点で任意の他の実験的Ｃ５拮抗薬を受けた。

【０２０７】

４．活動スケジュール

スクリーニング及び無作為化処置期間の活動スケジュール（ＳｏＡ）を、ラブリズマブＳＣ群について表２に、ラブリズマブＩＶ群について表３に提供する。７１日目が無作為化処置期間の終わりである。７１日目の判定は全て、投薬前に実施される。１５日目、施設研究チームの資格のあるメンバーが、ＯＢＤＳキットを使用したラブリズマブＳＣの自己投与に関して、ラブリズマブＳＣに無作為化された患者を患者による自己投与前に訓練する。患者は、ラブリズマブＳＣの１５日目用量を診療所にて熟練した研究施設職員の監督下に自己投与する。２２、３６、及び５０日目、ラブリズマブＳＣは、患者が自宅で自己投与することができる。これらの日は、許可を得て、患者は診療所で（熟練した研究施設職員の監督下に）ラブリズマブＳＣを自己投与することができる。２９、４３、５７、及び６４日目、ラブリズマブＳＣは、診療所にて熟練した研究施設職員の監督下に患者が自己投与する。

【０２０８】

延長期間の評価スケジュールを表４及び表５に提供する。７１日目の投薬が、延長期間の始まりである。無作為化処置期間中にラブリズマブＩＶに無作為化された患者のラブリズマブＳＣの初回用量は、７１日目である。７１日目、施設研究チームの資格のあるメンバーが、ＯＢＤＳキットを使用したラブリズマブＳＣの自己投与に関して、ラブリズマブＩＶに無作為化された患者を患者による自己投与前に訓練する。患者は、ラブリズマブＳＣの７１日目用量を診療所にて熟練した研究施設職員の監督下に自己投与する。ラブリズマブＳＣに無作為化された患者について、７１日目の投薬は、対面診療来院中の自己投与

による。延長期間の残りについては、全ての患者のラブリズマブＳＣの毎週の投薬が、患者による自宅での又は診療所にて表４及び表５に指定される来院時における自己投与によることができる。許可を得て、患者は、予定された対面診療来院でない投薬日に診療所で（熟練した研究施設職員の監督下に）ラブリズマブＳＣを自己投与することができる。

【０２０９】

患者のルーチンの臨床管理（例えば、血液学判定）の一環として行われる、及びインフォームドコンセント用紙（ＩＣＦ）への署名前に達成される手順は、それらの手順がプロトコル指定の判定基準を満たし、及び評価スケジュールに指定された時間フレーム内に実施された場合には、スクリーニング目的で利用されてもよい。

【０２１０】

本研究全体を通じて、クオリティ・オブ・ライフ判定が施行され、書類上記録される。ラブリズマブＳＣ投薬に関連するデータは、それが延長期間中に在宅セッティングで投与される場合、患者ｅ－ダイアリーに記録される。

【０２１１】

施設は、無作為化処置期間中（ラブリズマブＳＣに無作為化された患者）、予定されている在宅投薬日に、患者によるラブリズマブＳＣの自己投与を患者への電話連絡でモニタして、患者が治験薬の投与用量及び機器状態に関して問い合わせを受けることを確実にする。延長期間中、施設は７８日目に患者に電話によって連絡して、患者に治験薬投与及び患者ｅ－ダイアリーの記入に関して問い合わせる。７８日目の後、施設は患者ｅ－ダイアリーでラブリズマブＳＣの自己投与をモニタする。

【０２１２】

検査標本の取扱い及び処理の指図は、研究検査室マニュアルに提供される。血液サンプルは、ヘパリン添加ラインからは採取しない。ＩＶ用量後（両方のコホートについて１日目、及びラブリズマブＩＶコホートについては１５日目も）の血液サンプルは、反対側の腕から採取しなければならない。

【０２１３】

プロトコル指定の来院外に発生する予定外の来院は、自由裁量で許可される。予定外の来院の間に行われる手順、検査、及び判定は、自由裁量で実施される。

【０２１４】

ブレイクスルー溶血が疑われる場合、中央検査室での分析のため、ＬＤＨ、ＰＫ、ＰＤ、及び抗薬物抗体（ＡＤＡ）サンプルを採取しなければならない。ブレイクスルー溶血の疑われる事象が、予定されている来院外に発生した場合、患者は、必要なＬＤＨ、ＰＫ、ＰＤ、及びＡＤＡサンプルの評価及び採取のための予定外来院に施設を再訪することが予想される。ブレイクスルー溶血を確定する目的上、ＬＤＨの判定は、中央検査値に基づかなければならない。

【０２１５】

【表２－１】

表 2: ラブリズマブ皮下処置群: 研究来院及び活動スケジュール – スクリーニングから無作為化処置期間終了まで

研究日	スクリーニング –30 - –1	1	15	22	29	36	43	50	57	64	71[a]
研究週			2	3	4	5	6	7	8	9	10
施設来院 (V) 又はラブリズマブ SC の在宅投薬 (H)		V	V	H	V	H	V	H	V	V	V
用量ウィンドウ (1 日目の初回用量の開始からの時間数で見た名目時間)[b]			± 1	± 6	± 6	± 6	± 6	± 6	± 1	± 1	± 1
インフォームドコンセント	X										
組入れ/除外	X	X									
病歴及び人口統計学的情報	X										
髄膜炎菌ワクチン接種の確認又は投与[c]	X	X									
HIV 検査	X										
PNH クローンサイズ[d]	X	X									X
身長	X										
体重	X	X	X		X		X		X	X	X
妊娠検査[e]	X	X	X								X
無作為化		X									
ラブリズマブ IV 負荷用量投与[f]		X									
ラブリズマブ SC 投与[g]			X[h]	X[i]	X[h]	X[i]	X[h]	X[i]	X[h]	X[h]	
用量投与に関する患者訓練[j]			X								
予定されている電話連絡[k]				X		X		X			
注入部位評価[l]		X	X		X		X		X	X	
PK/PD サンプル採取 (投与前 30 分以内)[m]		X	X						X	X	X
投与後 PK/PD サンプル採取 (投与後 30 分以内)		X									
免疫原性 (ADA) (投与前 30 分以内)[m]		X									X
PNH 総体症状	X	X	X				X				X
FACIT-疲労	X	X					X				X
EORTC QLQ-C30	X	X					X				X
TASQ-IV[n]	X	X	X								
TASQ-SC[o]							X				X
バイタルサイン[p]	X	X	X		X		X		X	X	X
安全性 12 リード ECG	X										X
化学, LDH を含む[q]	X	X	X		X		X		X		X

【０２１６】

【表２－２】

研究日	**スクリーニング –30 - –1**	**1**	**15**	**22**	**29**	**36**	**43**	**50**	**57**	**64**	**71[a]**
研究週			**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
施設来院 (V) 又はラブリズマブ SC の在宅投薬 (H)		**V**	**V**	**H**	**V**	**H**	**V**	**H**	**V**	**V**	**V**
用量ウィンドウ (1 日目の初回用量の開始からの時間数で見た名目時間)[b]			**± 1**	**± 6**	**± 6**	**± 6**	**± 6**	**± 6**	**± 1**	**± 1**	**± 1**
血液学, 凝固を含む	X	X	X		X		X		X		X
検尿及び尿化学	X	X	X		X		X		X		X
理学的検査	X										
簡易理学的検査[r]		X	X		X		X		X		X
安全性カードのレビュー		X	X		X		X		X	X	X

研究日	**スクリーニング –30 - –1**	**1**	**15**	**22**	**29**	**36**	**43**	**50**	**57**	**64**	**71[a]**
研究週			**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
施設来院 (V) 又はラブリズマブ SC の在宅投薬 (H)		**V**	**V**	**H**	**V**	**H**	**V**	**H**	**V**	**V**	**V**
用量ウィンドウ (1 日目の初回用量の開始からの時間数で見た名目時間)[b]			**± 1**	**± 6**	**± 6**	**± 6**	**± 6**	**± 6**	**± 1**	**± 1**	**± 1**
ブレイクスルー溶血[s]		←常時モニタする→									
有害事象/機器による有害作用	←常時モニタする→										
併用薬物療法	←常時モニタする→										
輸血及び輸血パラメータの記録	←常時モニタする→										

[a] 無作為化処置期間の 71 日目の判定は、71 日目の投与前に実施しなければならない。

[b] 無作為化処置期間中、用量は、指示される来院日に投与しなければならない。1 日目以降の用量は、1 日目の用量と同じ名目時間に投与されることが期待される。

[c] 患者は全て、治験薬開始前の 3 年以内、又は開始時点で髄膜炎菌感染症に対するワクチンを接種していなければならない。

[d] スクリーニング時及び 1 日目に高感度フローサイトメトリーによって測定される白血球（顆粒球及び単球）及び赤血球クローンサイズ; 71 日目は赤血球クローンサイズのみ。

[e] 妊娠可能な女性患者のみ: スクリーニング時及び 71 日目に血清妊娠検査; 他の全ての必要とされる時点で尿妊娠検査。指示される来院時に妊娠可能な女性患者にラブリズマブを投与する前に尿検査結果が陰性である必要がある。

【０２１７】

【表２－３】

[f] 1日目の判定が実施された後、1日目のラブリズマブIV体重換算用量（40 kg以上60 kg未満の患者について2400 mg及び60 kg以上100 kg未満の患者について2700 mg）が投与される。
[g] 15日目及びそれ以降、ラブリズマブSC 490 mg qw維持用量。
[h] ラブリズマブSC診療所にて自己投与される。
[i] ラブリズマブSC自宅で自己投与される。許可を得て、患者はこれらの日に診療所で（熟練した研究施設職員の監視下に）ラブリズマブSCを自己投与することができる。
[j] 施設研究チームの資格のあるメンバーが、どのようにすれば2つの必要とされるOBDSキットを使用してラブリズマブSCを適切に自己投与できるかに関して初回の（及び適宜進行中に）訓練を提供する。
[k] 施設は、予定されている投薬時間に患者に電話で連絡して、治験薬用量投与及び機器の状態に関して患者が問い合わせを受けることを確実にする。
[l] 新規の異常又は異常の悪化は、有害事象（AE）として報告されなければならない。
[m] PKサンプル採取のタイミングは、本研究の主要評価項目にとって決定的に重要である。PK/PD/ADA分析用の血清サンプルは、可能な限り近い時点で、但し、投薬前30分以内に採取する。71日目の投薬は、延長期間に含まれる。サンプルは、IV投薬に使用したのと反対側の腕から採取する。サンプルは、ヘパリン添加ラインからは採取しない。
[n] スクリーニング時、患者は、そのエクリズマブ用量を受けてから24時間以内にTASQ-IVを記入する。
[o] ラブリズマブSC群に無作為化された患者は、スクリーニング時、1日目及び15日目にTASQ-IVを記入し、次に43日目及び71日目にTASQ-SCを記入する。
[p] 投薬日は、治験薬投与前にバイタルサインを入手する。
[q] 閉経後状態の確認のため、スクリーニング時にのみ卵胞刺激ホルモンレベルを測定する。
[r] 簡易理学的検査は、治験責任医師（又は被指名人）の判断及び患者症状に基づく身体各系の関連性のある検査からなる。少なくとも1つの身体系について、簡易理学的検査を行わなければならない。
[s] ブレイクスルー溶血が疑われる事象が発生した場合、LDH、PK、PD、及びADAパラメータ用の血液サンプルを採取し、分析のため中央検査室に送る。ブレイクスルーが疑われる事象が予定の来院時に発生したのでない場合、患者の評価及び必要な血液サンプルの採取のための予定外の来院が発生する。

【０２１８】

【表３－１】

表 3: ラブリズマブ静脈内処置群: 研究来院及び活動スケジュール – スクリーニングから無作為化処置期間終了まで

研究日	スクリーニング –30 - –1	1	15	29	43	57	71[a]
研究週			2	4	6	8	10
施設来院 (V)		V	V	V	V	V	V
用量ウィンドウ (1 日目の初回用量の開始からの時間数で見た名目時間)[b]			± 1				± 1
インフォームドコンセント	X						
組入れ/除外	X	X					
病歴及び人口統計学的情報	X						
髄膜炎菌ワクチン接種の確認又は投与[c]	X	X					
HIV 検査	X						
PNH クローンサイズ[d]	X	X					X
身長	X						
体重	X	X	X				X
妊娠検査[e]	X	X	X				X
無作為化		X					
ラブリズマブ IV 負荷用量投与[f]		X					
ラブリズマブ IV 投与[g]			X				
注入部位評価[h]		X	X				
PK/PD サンプル採取 (投与前 30 分以内)[i]		X	X				X
投与後 PK/PD サンプル採取 (投与後 30 分以内)		X	X			X[j]	
免疫原性 (ADA) (投与前 30 分以内)[i]		X					X
PNH 総体症状	X	X	X		X		X
FACIT-疲労	X	X			X		X
EORTC QLQ-C30	X	X			X		X
TASQ-IV	X[k]	X			X		X
バイタルサイン[l]	X	X	X	X	X	X	X

【０２１９】

【表３－２】

安全性 12 リード ECG	X						X
化学, LDH を含む [m]	X	X	X	X	X	X	X
血液学, 凝固を含む	X	X	X	X	X	X	X
検尿及び尿化学	X	X	X	X	X	X	X
理学的検査	X						
簡易理学的検査 [n]		X	X	X	X	X	X
安全性カードのレビュー		X	X	X	X	X	X
ブレイクスルー溶血 [o]		←常時モニタする→					
有害事象	←常時モニタする→						
併用薬物療法	←常時モニタする→						
輸血及び輸血パラメータの記録		←常時モニタする→					

[a] 無作為化処置期間の 71 日目の判定は、71 日目の投与前に実施しなければならない。
[b] 無作為化処置期間中、用量は、指示される来院日に投与しなければならない。1 日目以降の用量は、1 日目の用量と同じ名目時間に投与されることが期待される。
[c] 患者は全て、治験薬開始前の 3 年以内、又は開始時点で髄膜炎菌感染症に対するワクチンを接種していなければならない。
[d] スクリーニング時及び 1 日目に高感度フローサイトメトリーによって測定される白血球（顆粒球及び単球）及び赤血球クローンサイズ; 71 日目は赤血球クローンサイズのみ。
[e] 妊娠可能な女性患者のみ。スクリーニング時及び 71 日目に血清妊娠検査; 他の全ての必要とされる時点で尿妊娠検査。指示される来院時に妊娠可能な女性患者にラブリズマブを投与する前に尿検査結果が陰性である必要がある。
[f] 1 日目の判定が実施された後、1 日目のラブリズマブ IV 体重換算負荷用量（体重が 40 kg 以上 60 kg 未満の患者について 2400 mg 及び体重が 60 kg 以上 100 kg 未満の患者について 2700 mg）が投与される。
[g] 15 日目のラブリズマブ体重体重換算維持用量投薬は、体重が 40 kg 以上 60 kg 未満の患者について 3000 mg 及び体重が 60 kg 以上 100 kg 未満の患者について 3300 mg である。
[h] 新規の異常又は異常の悪化は、有害事象として報告されなければならない。
[i] PK サンプル採取のタイミングは、本研究の主要評価項目にとって決定的に重要である。PK/PD/ADA 分析用の血清サンプルは、可能な限り近い時点で、但し、投薬前 30 分以内に採取する。71 日目の投薬は、延長期間に含まれる。サンプルは、IV 投薬に使用したのと反対側の腕から採取する。サンプルは、ヘパリン添加ラインからは採取しない。
[j] 57 日目に投与されるラブリズマブ用量はない; サンプルは、57 日目の判定中、任意の時点で採取する。
[k] スクリーニング中、患者は、エクリズマブの用量を受けてから 24 時間以内に TASQ-IV を記入する。
[l] 投薬日は、治験薬投与前にバイタルサインを入手する。
[m] 閉経後状態の確認のため、スクリーニング時にのみ卵胞刺激ホルモンレベルを測定する。
[n] 簡易理学的検査は、治験責任医師（又は被指名人）の判断及び患者症状に基づく身体各系の関連性のある検査からなる。少なくとも 1 つの身体系について、簡易理学的検査を行う。
[o] ブレイクスルー溶血が疑われる事象が発生した場合、LDH、PK、PD、及び ADA パラメータ用の血液サンプルを採取し、中央検査室に送る。ブレイクスルーが疑われる事象が予定の来院時に発生したのでない場合、患者の評価及び必要な血液サンプルの採取のための予定外の来院が発生する。

【０２２０】

【表４－１】

表 4: 研究来院及び活動スケジュール, 延長期間 365 日目まで (1 年)

研究日	**71**	**78**	**85**	**99**	**127**	**183**	**239**	**295**	**365**
研究週	**10**		**12**	**14**	**18**	**26**	**34**	**42**	**52**
施設来院 (V) 又は ラブリズマブ SC の在宅投薬 (H)	**V**	**H**	**V**	**V**	**V**	**V**	**V**	**V**	**V**
来院ウィンドウ (± 日数)	**NA**		**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**
用量ウィンドウ (1 日目の初回用量の開始からの時間数で見た名目時間)[a]	**± 1**								
用量投与に関する患者訓練 [b]	X								
ラブリズマブ SC 投与	X	X	X	X	X	X	X	X	X
電話連絡による確認		X[c]							
注入部位評価 [d]	X		X	X	X	X	X	X	X
PK/PD サンプル採取 [e]	X		X	X	X	X	X	X	X
免疫原性 (ADA)[e]			X	X	X	X	X	X	X
PNH 総体症状				X	X	X		X	X
FACIT-疲労		X		X		X		X	X
EORTC QLQ-C30		X		X		X		X	X
TASQ-SC			X						X
バイタルサイン [f]			X	X	X	X	X	X	X
化学, LDH を含む			X	X	X	X	X	X	X
血液学, 凝固を含む			X	X	X	X	X	X	X
検尿及び尿化学			X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査 [g]			X	X	X	X	X	X	X

【０２２１】

【表４－２】

研究日	71	78	85	99	127	183	239	295	365
研究週	10		12	14	18	26	34	42	52
体重			X	X	X	X	X	X	X
簡易理学的検査[h]			X	X	X	X	X	X	X
安全性カードのレビュー			X	X	X	X	X	X	X
eダイアリーによる治療アドヒアランスのモニタリング		←毎週の投薬時→							
ブレイクスルー溶血[i]	←常時モニタする→								
輸血及び輸血パラメータの記録	←常時モニタする→								
併用薬物療法	←常時モニタする→								
有害事象	←常時モニタする→								

[a] 71日目の投薬が、延長期間の始まりである。71日目の用量は、1日目の用量と同じ名目時間に投与されるべきである。71日目のラブリズマブSC 490 mg用量は、診療所にて自己投与される。ラブリズマブIV群に無作為化された患者については、これは、要求される訓練プログラムの一環である。

[b] ラブリズマブIV群に無作為化された患者については、施設研究チームの資格のあるメンバーが、どのようにすれば2つの必要とされるOBDSキットを使用してラブリズマブSCを適切に自己投与できるかに関して初回の（及び適宜進行中に）訓練を提供する。全ての患者について、研究来院日と重なる用量は、診療所にて熟練した研究施設職員の監視下に自己投与される。他の用量は全て、自宅で自己投与することができる。許可を得て、患者は、予定された対面診療来院でない投薬日に診療所で（熟練した研究施設職員の監視下に）ラブリズマブSCを自己投与することができる。

[c] 施設は患者に電話で連絡して、ラブリズマブSC投与及び患者eダイアリーの記入に関して患者に問い合わせる。

[d] 新規の異常又は異常の悪化は、有害事象として報告されなければならない。

[e] PK/PD/ADA分析用の血清サンプルは、投与前に採取する（71日目を含む）。サンプルは、ヘパリン添加ラインからは採取しない。

[f] バイタルサインは治験薬投与前に入手する。

[g] 妊娠可能な女性患者についてのみ。指示される来院時に妊娠可能な女性患者にラブリズマブを投与する前に尿検査結果が陰性である必要がある。

[h] 簡易理学的検査は、治験責任医師（又は被指名人）の判断及び患者症状に基づく身体各系の関連性のある検査からなる。少なくとも1つの身体系について、簡易理学的検査を行う。

[i] ブレイクスルー溶血が疑われる事象が発生した場合、LDH、PK、PD、及びADAパラメータ用の血液サンプルを採取し、分析のため中央検査室に送る。ブレイクスルーが疑われる事象が予定の来院時に発生したのでない場合、患者の評価及び必要な血液サンプルの採取のための予定外の来院が発生する。

【０２２２】

【表５－１】

表 5: 研究来院及び活動スケジュール – 延長期間, 421 日目から 1275 日目まで (3.5 年)

研究日	**421**	**477**	**533**	**589**	**645**	**701**	**757**	**813**	**869**	**925**	**981**	**1037**	**1093**	**1149**	**1205**	**1275/ET**	**安全性フォローアップ**
研究週	**60**	**68**	**76**	**84**	**92**	**100**	**108**	**116**	**124**	**132**	**140**	**148**	**156**	**164**	**172**	**182**	
施設来院ウィンドウ (± 日数)	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	
ラブリズマブ SC 投与 [a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
電話連絡による確認																	X[b]
PK/PD サンプル採取 [c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
免疫原性 (ADA)[c]		X		X		X		X		X		X		X		X	
FACIT-疲労							X						X			X	
EORTC QLQ-C30							X						X			X	
TASQ-SC							X						X			X	
バイタルサイン [d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
安全性 12 リード ECG																X	
化学, LDH を含む	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

【０２２３】

【表５－２】

研究日	421	477	533	589	645	701	757	813	869	925	981	1037	1093	1149	1205	1275/ET	安全性フォローアップ
研究週	60	68	76	84	92	100	108	116	124	132	140	148	156	164	172	182	
施設来院ウィンドウ(± 日数)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
血液学, 凝固を含む	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
検尿及び尿化学	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
妊娠検査[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
体重	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
簡易理学的検査[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
理学的検査																X	
安全性カードのレビュー	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
eダイアリーによる治療アドヒアランスのモニタリング	←毎週の投薬時→																

【０２２４】

【表５－３】

研究日	421	477	533	589	645	701	757	813	869	925	981	1037	1093	1149	1205	1275/ET	安全性フォローアップ
研究週	60	68	76	84	92	100	108	116	124	132	140	148	156	164	172	182	
施設来院ウィンドウ(± 日数)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
ブレイクスルー溶血[g]	←常時モニタする→																
輸血及び輸血パラメータの記録	←常時モニタする→																
併用薬物療法	←常時モニタする→																
有害事象	←常時モニタする→																

[a] 全ての患者について、研究来院日と重なる用量は、診療所にて熟練した研究施設職員の監視下に自己投与することができる。他の用量は全て、自宅で自己投与することができる。

[b] 治験薬の最終回用量の 30 日後にフォローアップ電話連絡を行うべきであり、この連絡は有害事象及び併用薬物療法のモニタリングに限られる。

[c] PK/PD/ADA 分析用の血清サンプルは、投与前に採取する。サンプルは、ヘパリン添加ラインからは採取しない。

[d] バイタルサインは治験薬投与前に入手する。

[e] 妊娠可能な女性患者についてのみ。ET 時のみ血清妊娠検査; 他の全ての時点で尿妊娠検査。指示される来院時に妊娠可能な女性患者にラブリズマブを投与する前に尿検査結果が陰性である必要がある。

[f] 簡易理学的検査は、治験責任医師（又は被指名人）の判断及び患者症状に基づく身体各系の関連性のある検査からなる。少なくとも1つの身体系について、簡易理学的検査を行う。

[g] ブレイクスルー溶血が疑われる事象が発生した場合、LDH、PK、PD、及び ADA パラメータ用の血液サンプルを採取し、分析のため中央検査室に送る。ブレイクスルーが疑われる事象が予定の来院時に発生したのでない場合、患者の評価及び必要な血液サンプルの採取のための予定外の来院が発生する。

【０２２５】

５．ラブリズマブ

治験薬製剤を表６に示す。

【０２２６】

【表６】

表 6: 治験薬製剤

処置	製剤	デリバリー機構
ラブリズマブ IV	150 mM 塩化ナトリウム, 0.02% ポリソルベート 80, 及び注射用水を含有する 10 mM リン酸ナトリウム, pH 7.0 中 10 mg/mL ラブリズマブ	静脈内注入
ラブリズマブ SC	25 mM アルギニン, 5%スクロース, 0.05%ポリソルベート 80, 及び注入用水を含有する 50 mM リン酸ナトリウム, pH 7.4 中 70 mg/mL ラブリズマブ	オンボディデリバリーシステム (OBDS)による皮下注入

【０２２７】

ラブリズマブＳＣはｐＨ７．４で製剤化され、３．５ｍＬ単回使用カートリッジに供給される。ラブリズマブＳＣの各カートリッジには、５０ｍＭリン酸ナトリウム、２５ｍＭアルギニン、５％スクロース、０．０５％ポリソルベート８０、及び注射用水中の２４５ｍｇのラブリズマブ（７０ｍｇ／ｍＬ）が入っている。

【０２２８】

ラブリズマブＩＶはｐＨ７．０で製剤化され、３０ｍＬ単回使用バイアルに供給される。ラブリズマブＩＶの各バイアルには、１０ｍＭリン酸ナトリウム、１５０ｍＭ塩化ナトリウム、０．０２％ポリソルベート８０、及び注射用水中の３００ｍｇのラブリズマブ（１０ｍｇ／ｍＬ）が入っている。

【０２２９】

ラブリズマブＳＣ製剤及びラブリズマブＩＶ製剤の両方とも、ヒトへの使用に好適であり、医薬品適正製造基準（ｃｕｒｒｅｎｔ Ｇｏｏｄ Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｉｎｇ Ｐｒａｃｔｉｃｅｓ）に基づいて製造される。

【０２３０】

ラブリズマブＳＣ製剤及びラブリズマブＩＶ製剤に関する詳細を表７に掲載する。ラブリズマブＳＣ群及びラブリズマブＩＶ群の投薬参照表を、それぞれ、表８及び表９に掲載する。

【０２３１】

【表７】

表 7: 投与される治験薬

	ラブリズマブ SC (試験治療)	ラブリズマブ IV (参照治療)
剤形	単回使用オンボディデリバリーシステムでの使用向けに設計された単回使用 3.5mL プレフィルドカートリッジに入った無菌で保存剤無添加の濃縮水溶液(70 mg/mL)	単回使用 30mL バイアルに入った無菌で保存剤無添加の濃縮水溶液(10 mg/mL)
投与経路	ラブリズマブ OBDS による SC 注入 [a]	市販の生理食塩水（0.9%塩化ナトリウム注射; 国毎の薬局方）に希釈することによる静脈内注入
包装及び供給	ラブリズマブ一次密閉容器は、ブチルゴム栓及び伸縮ねじアセンブリで打栓された環状オレフィン系ポリマーcrystal zenith カートリッジである。 ラブリズマブ OBDS は、プレフィルドカートリッジ及び機器が一体に包装されたキットに供給される。	アルミシール及びフリップオフキャップと共にブチルゴム栓で打栓した米国薬局方/欧州薬局方 1 型ホウケイ酸ガラスバイアル。 治験薬はキットに供給される。
治験薬の物理的性質	澄明乃至半透明, やや黄色がかっている, 事実上粒子がない	澄明乃至半透明, やや白っぽい色, 事実上粒子がない
製造者	Alexion 又は受託製造機関	Alexion 又は受託製造機関

[a] ラブリズマブオンボディデリバリーシステム(OBDS)は、ラブリズマブが入ったプレフィルドカートリッジと、SC 投与用に一体に包装される West SmartDose 機器との薬物－機器コンビネーション製品である。

【０２３２】

【表８】

表 8: ラブリズマブ皮下群の投薬参照表

用量の種類	体重 (kg)[a]	用量 (mg)	ラブリズマブ容積 (mL)	生理食塩水容積 (mL)	総容積 (mL)	最小注入時間 分数 (時間数)	最大注入速度 (mL/h)
負荷 (IV)	≥ 40 - < 60	2400[a]	240	240	480	114 (1.9)	253
	≥ 60 - < 100	2700[a]	270	270	540	102 (1.7)	318
維持 (SC)	≥ 40 - < 100	490	3.5 mL × 2	NA	7.0 mL	9 分 (0.15)[b]	23.3

注記: 用量調製に関する更なる指示は、調剤マニュアルに提供される。

[a] ラブリズマブ IV 用量は、最後に記録された研究来院時の体重で換算した用量である。

[b] SC 注入速度は予め機器にプログラムされる。9 分というのは、使用説明書に基づく近似値である。

【０２３３】

【表９】

表 9: ラブリズマブ静脈内群の投薬参照表

用量の種類	体重 (kg)[a]	用量 (mg)	ラブリズマブ容積 (mL)	生理食塩水容積 (mL)	総容積 (mL)	最小注入時間分数 (時間数)	最大注入速度 (mL/h)
負荷 (IV)	≥ 40 - < 60	2400	240	240	480	114 (1.9)	253
	≥ 60 - < 100	2700	270	270	540	102 (1.7)	318
維持 (IV)	≥ 40 - < 60	3000	300	300	600	140 (2.4)	250
	≥ 60 - < 100	3300	330	330	660	120 (2.0)	330
延長 (SC)	≥ 40 - < 100	490	3.5 mL × 2	NA	7.0 mL	9 分 (0.15)[b]	23.3

注記: 用量調製に関する更なる指示は、調剤マニュアルに提供される。

[a] ラブリズマブ IV 用量は、最後に記録された研究来院時の体重で換算した用量である。

[b] SC 注入速度は予め機器にプログラムされる。9 分というのは、使用説明書に基づく近似値である。

略語: IV = 静脈内; NA = 該当なし; SC = 皮下。

【０２３４】

ラブリズマブＩＶは、施設研究チームの熟練したメンバーによって調製及び投与される。ラブリズマブＳＣは、ラブリズマブＳＣの自己投与に必要とされる訓練を完了した患者が自己投与することができる。治験薬は、参加が適格との確認が得られている登録済みの患者にのみ分配されるべきである。

【０２３５】

無作為化処置期間中１５日目（ラブリズマブＳＣに無作為化された患者について）及び延長期間中７１日目（ラブリズマブＩＶに無作為化された患者について）、施設研究チームの資格のあるメンバーが、どのようにすれば２つの必要とされるＯＢＤＳキットを使用してラブリズマブＳＣを適切に自己投与できるかに関して初回の（及び適宜進行中に）訓練を提供する。必要とされる訓練の完了後、全ての患者が、活動スケジュールに指定された日にその週１回ＳＣ注入を自宅で、又は診療所にて（熟練した研究施設職員の監督下に）自己投与する。許可を得て、患者は、予定された対面診療来院でない投薬日に診療所でラブリズマブＳＣを自己投与することができる。

【０２３６】

患者は、使用説明書（ＩＦＵ）の記載どおりに従うよう求められる。治験薬の自己投与に関する詳細な説明は、ＩＦＵに提供される。

【０２３７】

ＯＢＤＳの誤動作で用量又は用量の一部が送達されない場合には、患者は新しいＯＢＤＳを使用し、患者が少なくとも４９０ｍｇのラブリズマブＳＣを受けることを確実にする。

【０２３８】

ラブリズマブＩＶは、ＩＶプッシュ又はボーラス注射としては投与されない。ラブリズマブＩＶの注入は無菌法を用いて調製される。患者のラブリズマブ所要用量は、表７及び表８に指定されるとおり更に希釈される。患者用の投薬溶液が調製され次第、それは当該の患者にのみ投与することができる。薬物は、ＩＶチューブセットを使用して輸液ポンプによって投与される。ラブリズマブＩＶの注入時、０．２ミクロンフィルタの使用が求められる。治験薬のバイアルは１回の使用に限り、バイアルに残った薬物製品があっても、それを別の患者に使用しない。

【０２３９】

投薬溶液の使用時有効期間は、周囲温度で６時間である。投薬溶液の有効期限の日時は

、１本目のバイアルの超過から計算する。用量は、有効期限の日時を過ぎないうちに投与する。

【０２４０】

ラブリズマブＩＶの一次包装は、栓及びシール付きの３０ｍＬバイアル（Ｉ型ホウケイ酸ガラス）からなる。二次包装は、一重のバイアル用ボール箱からなる。一次（バイアル）及び二次（ボール箱）の両方の包装とも、関連情報が載ったブックレットラベルを含む。

【０２４１】

６．オンボディデリバリーシステム

ラブリズマブＳＣは、維持用量の投薬用にラブリズマブＯＢＤＳを使用して診療所又は在宅セッティングでＳＣ注入によって自己投与されることが意図される。ＳＣ機器の選択を促す要因となるのは、用量容積容量、実証された信頼性、及び患者中心の使用性要件、即ち、手順が最小限で使い勝手が良い、不快感が最小限である、針が隠れている、並びに注入中に、歩く、手を伸ばす、及び体を曲げるなど、動き回ったり、適度の身体活動を行ったりできることなどであった。Ｗｅｓｔ　ＳｍａｒｔＤｏｓｅ　Ｇｅｎ　１機器プラットフォームは、これらの基準を満たしている。

【０２４２】

ラブリズマブＯＢＤＳ薬物－機器コンビネーション製品は、ラブリズマブＳＣが入ったプレフィルドカートリッジとオンボディ注射装置とからなる。ラブリズマブＯＢＤＳは、コンパクトで、無菌で、単回使用の、電気機械的な装着型輸液用機器であり、一定用量のラブリズマブをプレフィルドカートリッジアセンブリからＳＣ組織内へとステンレス鋼２９ゲージ針を通じて一定速度で投与する。この機器は、医療機器指令（Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｄｅｖｉｃｅ　Ｄｉｒｅｃｔｉｖｅ）９３／４２／ＥＥＣによる定義に従えば、一時的使用のための無菌で単回使用の外科的侵襲性を伴う能動医療機器である。この機器は、取り外しができない電池を含み、生体適合性粘着パッチを備えている。粘着剤を含むこの機器は、用量投与完了後に皮膚から取り外される。

【０２４３】

一次密閉容器（カートリッジ）は、クロロブチルエラストマーセプタム、クロロブチルエラストマーピストン、及びピストンに螺入されているＴＳＡを有する５ｍＬ　ＣＺカートリッジからなる。このプレフィルドＣＺカートリッジは、２区画に仕切られたブリスタートレイにオンボディ注射装置と共に一体に包装される。プレフィルドカートリッジアセンブリは、患者が使用直前に機器に装填する。この機器は、提供される３．５ｍＬプレフィルドカートリッジとの使用向けにのみ設計されている。

【０２４４】

カートリッジが機器に装填され、機器が皮膚に接着され、機器が作動した後、１０分未満で３．５ｍＬ用量が送達される。

【０２４５】

施設研究チームの資格のあるメンバーによる機器の使用訓練の完了後、全ての患者がＳｏＡに指定されるとおりラブリズマブＳＣ用量を自己投与する。更なる指示はＩＦＵに提供される。この機器に関する更なる詳細については、ラブリズマブＯＢＤＳ治験薬概要書に見出される。

【０２４６】

ラブリズマブＯＢＤＳ薬物－機器コンビネーションは、２つの部品：ラブリズマブが入ったプレフィルドカートリッジとオンボディ注射装置とからなる。プレフィルドカートリッジ及び機器構成要素部品は、無菌バリアを提供するため機器が入った区画を覆うタイベック（Ｔｙｖｅｋ）製の蓋の付いた熱成形ブリスターパックに一体包装される。二次包装は、ブリスターパックと関連する説明書が載ったブックレットラベルとが入った無地のボール箱からなる。

【０２４７】

タイベック（Ｔｙｖｅｋ）カバー付きのブリスターに、機器の側面に付される通し番号

ラベルである識別トレースラベルが付され、及び各カートリッジにシングルパネルラベルが貼られる。

【０２４８】

７．ラブリズマブＩＶ及びラブリズマブＳＣ－対面診療投与

適用され得る規制に基づく全ての必要書類を受領次第、各施設に治験薬キットが出荷される。

【０２４９】

治験薬キットが研究施設に届き次第、薬剤師又は被指名人が速やかに配送用クーラーから治験薬キットを取り出し、それらを元のボール箱に入れて２℃～８℃（３５°Ｆ～４７°Ｆ）の遮光された冷蔵条件下に保存する。

【０２５０】

ラブリズマブＩＶ混合薬物製品及びラブリズマブＯＢＤＳキットは、投与前に周囲温度である。材料を（例えば、マイクロ波又は他の熱源を使用することにより）加熱してはならない。

【０２５１】

権限を与えられた施設スタッフのみが、治験薬を供給し、又は時に投与し得る。

【０２５２】

患者は、施設研究チームの資格のあるメンバーによる訓練を受けることにより、１５日目に（ラブリズマブＳＣに無作為化された患者）、及び延長期間中の７１日目に（ラブリズマブＩＶに無作為化された患者）、ラブリズマブＯＢＤＳを使用して自己投与する。訓練の完了後、注記される時点で患者が自宅でラブリズマブＳＣを自己投与するか、又は診療所にて熟練した研究施設職員の監督下に自己投与することができる。治験薬は全て、アクセスが治験責任医師及び権限を与えられた施設スタッフに限られた、表示されている保存条件に従う、安全で環境制御された、及び監視下（手動又は自動）にある区域に保存しなければならない。

【０２５３】

治験責任医師、機関、薬剤師、又は医療機関の代表（該当する場合）は、治験薬の出納、照合、及び記録管理（即ち、受領、照合、及び最終的な配分の記録）の責任を負う。

【０２５４】

機関内手順上、使用済みラブリズマブＩＶ薬物を直ちに破壊することが必要でない限り、使用済み及び未使用のＩＶ治験薬バイアルに関して出納管理が実施される。

【０２５５】

ラブリズマブＯＢＤＳは、薬物投与後にバイオ廃棄物用容器に直ちに処分される単回使用機器である。使用済み及び未使用のカートリッジ及び機器に関して出納管理が実施される。

【０２５６】

治験薬キットの供給、分配、及び続く破壊時、又はＡｌｅｘｉｏｎへの返送時。

【０２５７】

８．ラブリズマブＳＣ－在宅投与

自己投与用のラブリズマブＯＢＤＳキットは、地域及び現場の要件に従い患者に提供される。

【０２５８】

ラブリズマブＯＢＤＳキットを受領次第、患者はＩＦＵに従いそれを速やかに保存することが期待される。

【０２５９】

患者は、各投薬日に、そのラブリズマブ用量の適切な投与を確実にするため、訓練指示及びＩＦＵに従うことが期待される。研究施設職員は、無作為化処置期間中、予定されている在宅投薬日に患者への電話連絡でラブリズマブＳＣの自己投与をモニタして、患者が治験薬の投与用量及び機器状態に関して問い合わせを受けることを確実にする。延長期間中、ラブリズマブＳＣは、患者が自宅で自己投与するか、又は予定の来院日に診療所にて

熟練した研究施設職員の監督下に自己投与する。許可を得て、患者は、予定された対面診療来院でない投薬日に診療所でラブリズマブＳＣを自己投与することができる。７１日目、ラブリズマブＩＶ群に無作為化された患者は、在宅での自己投与に向けた必要な訓練プログラムの一環として、診療所にて熟練した研究施設職員の監督下にラブリズマブＳＣを自己投与する。

【０２６０】

使用済みのラブリズマブＯＢＤＳの自宅での処分のため、各患者にバイオ廃棄物用容器が供給される。

【０２６１】

９．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、非盲検研究である。可能性のあるバイアスを低減するために実行される対策としては、層別化及び無作為化が挙げられる。体重による層別化（４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満又は６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満）の後、集中型音声又はウェブ自動応答装置を使用して各患者を処置群に２：１の比で無作為に割り付ける。

【０２６２】

１０．先行治療及び併用治療

スクリーニングの開始前２８日以内から治験薬の初回用量までに患者が服用する又は受ける、除外基準で考察したものを含めた、先行する薬物療法（ビタミン類及び生薬製剤を含む）及び手技（手術／生検又は理学療法など、任意の治療介入）を患者の電子症例報告書（ｅＣＲＦ）に記録する。加えて、治験薬の初回用量に先立つ３年間の髄膜炎菌ワクチン接種歴を収集する。

【０２６３】

初回治験薬投与に先立つ１年以内に受けた濃厚赤血球の輸血を患者のｅＣＲＦに記録する。

【０２６４】

研究中に行われる薬物療法使用及び手技は全て、患者の原資料／カルテ及びｅＣＲＦに記録する。この記録には、全ての処方薬、生薬製品、ビタミン、ミネラル、市販の薬物療法、及び現行のＰＮＨに対する薬物療法が含まれる。患者がＰＮＨに対する別の処置に移行しない限り、治験薬の初回注入から患者の治験薬最終回用量の３０日後までの併用薬物療法を記録する。併用薬物療法のいかなる変更も、患者の原資料／カルテ及びｅＣＲＦに記録する。研究中、患者の標準治療に必要と見なされるか、又は任意のＡＥの処置に必要と見なされる任意の併用薬物療法が、以下に記載する許容される薬物療法と共に自由裁量で与えられてよい。

【０２６５】

抗凝固薬の併用は、研究登録前の少なくとも２週間にわたって安定用量レジメンを継続中でない場合、禁止される。患者の割り付けられた研究処置以外の補体阻害薬の使用は、禁止される。

【０２６６】

１１．用量又は処置群の修正

無作為化処置期間中にラブリズマブＩＶを受けた患者は、延長期間の開始時にラブリズマブＳＣ　４９０ｍｇ週１回に切り替え、研究期間中にわたってその処置を継続する。

【０２６７】

無作為化処置期間中、ラブリズマブＩＶを投与される任意の患者が７１日目までに体重１００ｋｇ以上に達した場合、主要評価項目分析からその患者のデータを除外し、患者は研究を中断する。７１日目に患者の体重が１００ｋｇ未満である場合、その患者のデータは一次分析に組み入れる。その患者は７１日目の投与前判定の完了後に研究を中断する。

【０２６８】

無作為化処置期間中、ラブリズマブＳＣを投与される任意の患者が体重１００ｋｇ以上に達した場合、その患者は処置を中断する。その患者のかかる体重が初めて観察されたのが７１日目の判定時であった場合を除き、その患者のデータは主要評価項目分析に組み入

れない。その患者は研究を中断する。
【０２６９】
ラブリズマブＳＣを投与される任意の患者が体重１００ｋｇ以上に達した場合、その患者は処置を中断する。
【０２７０】
研究中、他の用量又は処置群修正は許可されない。
【０２７１】
１２．潜在的な及び確認されたリスク
髄膜炎菌（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ）による感染症への易罹患性の増加は、終末補体阻害に関連する公知のリスクである。エクリズマブと同様に、ラブリズマブに関連する主要なリスクは、髄膜炎菌感染症リスクである。
【０２７２】
このリスクに対処するため、特別なリスク軽減対策が設けられる。
【０２７３】
ラブリズマブを含め、任意の治療用タンパク質を投与すると、免疫原性反応が誘導され、ＡＤＡが生じる可能性があり得る。潜在的な臨床的帰結の範囲には、重篤な過敏症型反応及び中和ＡＤＡの発生に起因する有効性（ＰＫ及び／又はＰＤ中和）の低下が含まれ得る。
【０２７４】
ラブリズマブＩＶ臨床研究においてラブリズマブで処置した２６１例のＰＮＨ患者のうち１例の患者に、治療下で発現したＡＤＡが発生した。治療下で発現したＡＤＡは、研究ＡＬＸＮ１２１０－ＳＣ－１０１では、ラブリズマブＳＣで処置した３例の健常対象及びラブリズマブＩＶで処置した１例の健常対象に、及び研究ＡＬＸＮ１２１０－ＨＶ－１０４では４例の健常な日本人対象に観察されている。ＡＤＡ陽性力価値はいずれも低く、エクリズマブ交差反応性に関して陰性であった。ラブリズマブのＰＫ又はＰＤに対する免疫原性の影響は明らかでなかった。
【０２７５】
非定型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）を有する患者の研究では、治療下で発現したＡＤＡはラブリズマブで１例のみ報告されている。
【０２７６】
ＳＣ又はＩＶのいずれかで投与されるタンパク質療法には、局所的な反応（注入部位反応）及び全身性の反応（注入関連反応）を引き起こす潜在的リスクがある。注入部位反応は、ＳＣ又はＩＶ薬物投与部位に限局的なものであり、紅斑、掻痒、及び皮下出血などの反応が含まれ得る。注入関連反応は、全身的な性質の、概して薬物投与から数時間以内に発生する免疫介在性又は非免疫介在性のものであり得る。免疫介在性反応にはアレルギー反応が含まれてもよく（例えば、アナフィラキシー）、一方、非免疫介在性反応は非特異的である（例えば、頭痛、眩暈、悪心）。これらの反応のモニタリングは、本研究のルーチンの安全性判定の一環として行われる。
【０２７７】
ラブリズマブの研究が妊婦で行われたことはない。
【０２７８】
妊娠中又は授乳中の女性患者は本臨床試験から除外される。本研究に登録した患者、及びその配偶者／パートナーは、高度に有効な又は許容される避妊方法を用いる。妊娠した場合には、その患者は治験薬を中断する。
【０２７９】
ラブリズマブＯＢＤＳの臨床経験はない。これは治験医療機器と見なされ、そのため機器の不具合又は使用者の過失によって生じる潜在的リスクを幾らか負っている。リスクマネージメント活動（リスク管理及び軽減対策）が行われている。機器のより完全な説明及び潜在的利益／リスクについては、ラブリズマブＯＢＤＳ治験薬概要書を参照し得る。
【０２８０】

ラブリズマブＯＢＤＳの開発を裏付けるデータには、ＳｍａｒｔＤｏｓｅ機器を使用した健常ボランティア研究からのデータが含まれ、そこでは、この機器が良好に忍容され、安全に使用できることが示された。ラブリズマブＯＢＤＳに関してＡｌｅｘｉｏｎ及びＷｅｓｔ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，Ｉｎｃ．によりリスクマネージメント研究が実施され、ＥＮ ＩＳＯ １４９７１：２０１２に従いリスク分析が実施された。このリスク判定の結果は、全ての残存リスクが、低い／許容できる又は中間／要調査のリスク分類に入ることを示している。中間／要調査の分類のリスクを更に軽減するため、管理戦略が設けられる。したがって、これらの潜在的リスクは、慢性処置を必要とする患者における代替的な、より便利な薬物投与方法としてラブリズマブＯＢＤＳを開発する機会によってバランスが保たれると考えられる。

【０２８１】

１３．研究終了の定義

各患者の研究の終了は、安全性フォローアップが完了したときに発生する。安全性フォローアップは、最終回用量の３０日後の電話連絡からなる。安全性フォローアップ中のデータ収集は、有害事象の訴え及び併用薬物療法に限られる。患者が処置を中断したが、研究は中断していない場合、かかる患者の研究終了は、その最終回用量から３０日を超えている限りにおいて、その最終回の来院である。研究の終了は、患者来院又は安全性フォローアップ最終日のいずれか遅く到来する方として定義される。

【０２８２】

１４．有効性判定

評価スケジュールに指示される時点で血液及び尿サンプルを採取する。研究中、以下の疾患関連臨床検査パラメータを測定する：（１）乳酸デヒドロゲナーゼ、（２）網状赤血球数、（３）高感度フローサイトメトリーによって評価される発作性夜間ヘモグロビン尿症ＲＢＣクローンサイズ、（４）推算糸球体濾過率（ＭＤＲＤ（Ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｄｉｅｔ ｉｎ Ｒｅｎａｌ Ｄｉｓｅａｓｅ）の式を用いて計算する）。

【０２８３】

輸血回避の達成は、輸血を用いないままであった、治験薬の初回用量後に輸血が必要なかった患者として定義される。

【０２８４】

ブレイクスルー溶血は、中央検査室が判定したときの、上昇したＬＤＨ≧２×ＵＬＮの存在下における血管内溶血の少なくとも１つの新規の又は悪化する症状又は徴候（疲労、ヘモグロビン尿症、腹痛、息切れ［呼吸困難］、貧血［ヘモグロビン＜１０ｇ／ｄＬ］、血栓症を含むＭＡＶＥ、嚥下障害、又は勃起不全）として定義される。

【０２８５】

安定化ヘモグロビンは、ベースラインから目的の期間の終了まで輸血がない中でのヘモグロビンレベルのベースラインからの２ｇ／ｄＬ以上の低下の回避として定義される。

【０２８６】

治験責任医師又は被指名人は、各患者について、以下が含まれ得るＰＮＨの徴候及び症状を判定する：疲労、胸痛、腹痛、呼吸困難、嚥下障害、勃起の

【０２８７】

治験薬投与前及び評価スケジュールに指定される時点で、２つのバリデートされたＨＲＱｏＬ評価尺度が患者に対して施行される。慢性疾患治療の機能的評価（Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｈｒｏｎｉｃ Ｉｌｌｎｅｓｓ Ｔｈｅｒａｐｙ：ＦＡＣＩＴ）－疲労スケール、第４．０版は、慢性病に起因する疲労症状の管理に関する一群のＨＲＱｏＬ質問票である（図１を参照）。ＦＡＣＩＴ－疲労は、１３項目の質問票であり、直近７日間の自己申告による疲労並びにそれが日常の活動及び機能に与える影響を判定する。患者は、各項目に５段階評価で点数を付ける：０（全くない）～４（とてもある）。合計点数は０～５２の範囲であり、点数が高いほど、ＨＲＱｏＬが良好であることを示している。

【０２８８】

欧州癌研究治療機関（European Organisation for Research and Treatment of Cancer：EORTC）クオリティ・オブ・ライフ質問票－コア３０スケール（ＱＬＱ－Ｃ３０）、第３．０版は、癌患者のＨＲＱｏＬを判定するために開発された質問票である（図２Ａ～図２Ｂを参照）。この質問票は、以下の下位尺度を含む：全般的健康状態、機能尺度（身体機能、役割機能、情緒的機能、認知機能、及び社会的活動）、症状尺度（疲労、悪心嘔吐、及び疼痛）、及び単独項目（呼吸困難、不眠症、食欲不振、便秘、下痢、及び金銭的困難）。３０個の質問がＨＲＱｏＬに関係し、ここで最初の２８個の質問は、４段階評価で点数が付けられ（１＝全くない～４＝とてもある）、患者の全般的な健康及びＨＲＱｏＬを探る最後の２個の質問は、１（極めて悪い）～７（極めて良い）の段階で点数が付けられる。各下位尺度が０％～１００％の範囲を有し、ここでは高い点数が、より高い回答レベルに相当する。したがって、機能尺度の高い点数は、高いレベルの機能に相当し、しかし症状尺度の高いスコアは、高いレベルの総体症状／問題に相当する。

【０２８９】

評価スケジュールに指定される時点で、治療満足度もまた判定されることになる。治療投与満足度質問票（Treatment Administration Satisfaction Questionnaire：ＴＡＳＱ）は、エクリズマブＩＶ、ラブリズマブＩＶ、又はラブリズマブＳＣ処置に関する患者の見解及び満足度を判定することになるバリデートされた質問票である（図３、図４、及びTheodore－Oklota et al.，Patient Prefer Adherence．２０１６；１０：１７６７－１７７６を参照）。ＴＡＳＱは、５つのドメイン：身体的影響、心理的影響、ＡＤＬへの影響、便利さ、及び満足度を通じて治療満足度に点数を付ける。各ドメインが最大５つの回答選択肢を提供し、ここでは低い点数が、より肯定的な回答を示す。５つのドメインの各々を足し合わせることにより、点数評価が完成する。

【０２９０】

ＦＡＣＩＴ－疲労、ＥＯＲＴＣ　ＱＬＱ－Ｃ３０、及びＴＡＳＱ－ＩＶ／ＴＡＳＱ－ＳＣが施行され、書類上記録される。

【０２９１】

１５．安全性判定

治験責任医師又は被指名人が患者と面会し、ラブリズマブＳＣ、ラブリズマブＯＢＤＳ、及びラブリズマブＩＶの潜在的安全性リスクについて話し合うことにより、治験責任医師に、患者の本研究に関する安全性への任意の懸念に対処する機会が与えられる。

【０２９２】

全ての安全性判定の時点は、評価スケジュールに提供される。

【０２９３】

主要有害血管イベント（ＭＡＶＥ）の記載は、診断方法（例えば、磁気共鳴画像法、超音波、血管造影図）、診断日、及び解消した日（又は進行中）を含め、患者の病歴の一部として（ベースライン前）、及び研究全体を通じてｅＣＲＦに収集される。

【０２９４】

ＭＡＶＥは、以下のとおり定義される：血栓性静脈炎／深部静脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、不安定狭心症、腎静脈血栓症、急性末梢血管閉塞、腸間膜／内臓静脈血栓症又は梗塞、腸間膜／内臓動脈血栓症又は梗塞、肝静脈／門脈血栓症（バッド・キアリ症候群）、大脳動脈閉塞／脳血管発作、脳静脈閉塞、腎動脈血栓症、壊疽（非外傷性；非糖尿病性）、切断（非外傷性；非糖尿病性）、皮膚血栓症、又はその他（具体的に記すこと）

【０２９５】

理学的検査には、以下の判定が含まれる：全体的な外観；皮膚；頭部、耳、眼、鼻、及び咽頭；頸部；リンパ節；胸部；心臓；腹腔；肢；中枢神経系；及び筋骨格系。簡易理学的検査は、治験責任医師の判断及び患者の症状に基づく身体の各系についての関連する検査からなる。

【０２９６】
評価スケジュールに指定される時点で皮下又は静脈内注入部位評価を実施する。
【０２９７】
バイタルサイン測定値は、患者が少なくとも５分間安静にした後に取り、これには、収縮期及び拡張期血圧（ＢＰ；ｍｍＨｇ）、心拍数（拍／分）、呼吸数（回／分）、及び体温（℃又は°Ｆ）が含まれる。
【０２９８】
単極１２誘導心電図（ＥＣＧ）は、評価スケジュールに概説されるとおり、心拍数及び測定値ＰＲ、ＱＲＳ、ＱＴ、及びＱＴｃ間隔を自動で計算するＥＣＧ機械を使用して入手する。
【０２９９】
患者は、ＥＣＧ収集前の約５～１０分間は仰臥位とし、ＥＣＧ収集の間、仰臥位のままで、但し覚醒していなければならない。
【０３００】
治験責任医師又は被指名人は、ＥＣＧを判読して、そのＥＣＧが正常範囲内にあるかどうかを判定し、結果の臨床的意義を決定することに責任を負う。これらの判定は、ｅＣＲＦに指示される。
【０３０１】
尿サンプルは、表１０に掲載されるパラメータに関して分析する。肉眼的分析の結果が異常であった場合、尿サンプルの顕微鏡検査を実施する。尿サンプルはまた、タンパク質及びクレアチニンの測定のため分析し、尿タンパク：クレアチニン比も計算する。
【０３０２】

【表１０】

表 10: プロトコルによって要求される安全性臨床検査判定

臨床検査判定	パラメータ		
血液学	血小板数 赤血球(RBC)数 ヘモグロビン ヘマトクリット	RBC 指標: 分布幅 平均赤血球容積 平均赤血球血色素量 %網赤血球	白血球(WBC)数分画: 好中球 リンパ球 単球 好酸球 好塩基球
臨床化学	血中尿素窒素(BUN) C 反応性タンパク質 クレアチニン	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)/血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(SGOT)	総ビリルビン及び直接ビリルビン
	塩化物 カリウム 重炭酸塩 ナトリウム	アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)/血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(SGPT)	総タンパク量
	グルコース(非絶食時)	アルカリホスファターゼ, γグルタミルトランスフェラーゼ, 乳酸デヒドロゲナーゼ	アルブミン 尿酸
凝固	D-ダイマー, 国際標準化比, 部分トロンボプラスチン時間, プロトロンビン時間		
通常の尿検査	- 外観, 色, 比重, pH, グルコース, タンパク質, 血液, ケトン, ビリルビン, ウロビリノーゲン, 亜硝酸塩, クレアチニン及びタンパク質:クレアチニン比 - 顕微鏡検査(血液又はタンパク質が異常な場合)		
他のスクリーニング検査	- 血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)妊娠検査 (妊娠可能な女性について必要に応じて) - 卵胞刺激ホルモン検査 - ヒト免疫不全ウイルス(HIV)-1 及び HIV-2 抗体 各検査の結果は eCRF に入力しなければならない。		
補体活性	遊離 C5, PNH クローンサイズ		

【０３０３】

登録前に、ＨＩＶ－１及びＨＩＶ－２に関するヒト免疫不全ウイルス検査が全ての患者に必須である。ＨＩＶ陽性の患者は登録されない。

【０３０４】

治験薬投与前、血清中のラブリズマブに対するＡＤＡの存在に関して検査するため、血液サンプルを採取する。ラブリズマブの結合抗体及び中和抗体、ＰＫ／ＰＤ、安全性、及び活性を含め、抗体応答の更なる特徴付けを適宜行ってもよい。ラブリズマブに対する抗体は、評価スケジュールに従い全ての患者から採取した血清サンプルで評価する。ラブリズマブに結合する抗体に関して血清サンプルをスクリーニングし、確認された陽性サンプルの力価を報告する。バリデートされたアッセイを用いてラブリズマブに対する抗体の検出及び特徴付けを実施する。

【０３０５】

有害事象及び重篤有害事象を報告する。有害事象（ＡＥ）は、医薬製品を投与された患者における任意の厄介な医学的出来事であり、この処置と必ずしも因果関係があるわけではない。したがって有害事象とは、医薬品に関係すると見なされるか否かにかかわらず、

時間的に医薬品の使用と関連性のある任意の好ましくない又は意図しない徴候（例えば、異常な臨床検査所見）、症状、又は疾患であり得る。

【０３０６】

有害事象の定義に該当する事象には、以下が含まれる：（１）治験責任医師の医学的及び科学的判断で臨床的に重大と見なされる（即ち、基礎疾患の進行とは関係のない）、ベースラインから悪化するものを含めた、任意の異常な臨床検査結果（血液学、臨床化学、又は検尿）又は他の安全性判定（例えば、ＥＣＧ、Ｘ線スキャン、バイタルサイン測定値）、（２）病態の頻度及び／又は強度のいずれかの増加を含めた、慢性又は間欠性の既存病態の増悪、（３）研究開始前に存在していた可能性があるとしても、治験薬投与後に検出又は診断される新規の病態、（４）疑わしい薬物間相互作用の徴候、症状、又は臨床的続発症、（５）本質的にＡＥ又はＳＡＥとして報告されるものである「有効性の欠如」又は「期待された薬理作用の不足」。かかる事例は、有効性判定において捕捉される。しかしながら、有効性の欠如によって生じる徴候、症状、及び／又は臨床的続発症は、それがＡＥ又はＳＡＥの定義を満たす場合には、ＡＥ又はＳＡＥとして報告される、及び（６）有効性の欠如によって生じる徴候、症状、及び／又は臨床的続発症は、それがＡＥ又はＳＡＥの定義を満たす場合には、ＡＥ又はＳＡＥとして報告される。

【０３０７】

有害事象の定義に該当しない事象には、以下が含まれる：（１）医学的又は外科的手技（例えば、内視鏡検査、虫垂切除術）：その手技につながる病態は、ＡＥである。厄介な医学的出来事が発生しなかった状況（例えば、ＩＣＦへの署名前に計画されていた場合の待機手術のための入院、社会的理由又は便宜上の措置入院）、（２）研究開始時に存在する又は検出される既存の１つ又は複数の疾患又は１つ又は複数の病態で悪化しないものについての見込まれる日々の変動、（３）臨床試験の目的は薬物効果を確立することであるため、薬物効果の欠如は臨床試験におけるＡＥではない、（４）投薬過誤の結果として厄介な医学的出来事が発生しない限り、投薬過誤（製品の意図的な不正使用、乱用、及び過量摂取を含む）又はプロトコルに定義されたもの以外の使用は、ＡＥとは見なされない、及び（５）治験製品への母性又は父性曝露中に発生する妊娠の症例は、治験責任医師／施設が把握してから２４時間以内に報告される。規制当局への報告及び安全性判定のため、胎児アウトカム及び母乳哺育に関するデータが収集される。

【０３０８】

ある事象が、上記の定義に従うところの有害事象でない場合には、それが重篤な状態（例えば、研究中の疾患の徴候／症状による入院、疾患の進行に起因する死亡）に該当したとしても、それを重篤有害事象（ＳＡＥ）とすることはできない。入院患者又は外来患者セッティングで投与される輸血は、有害事象又は重篤有害事象としては捉えず、但し、治験責任医師がそのようなものとして特定した場合はその限りでない。重篤有害事象の定義は表１１に示す。

【０３０９】

【表１１】

表 11: 重篤有害事象

重篤有害事象とは、任意の用量で、以下を招く任意の厄介な医学的出来事として定義される:
1. 死亡に至る
2. 生命を脅かすものである 「重篤」の定義において用語「生命を脅かす」は、その事象時点で患者に死亡リスクがあった事象を指す。これは、仮説上で重症度が更に高かったならば死亡を引き起こした可能性のある事象は指さない。
3. 入院又は現在の入院の延長が必要となる 一般に、入院とは、医師の診察室又は外来患者セッティングでは不適当であろう観察及び／又は処置のために患者が病院又は救急病棟に（通常、少なくとも1泊の滞在を伴い）拘束されていることを意味する。入院中に起こる合併症は AE である。合併症により入院が長引く場合、又は任意の他の重大な判定基準を満たす場合、その事象は重篤である。「入院」が行われたか、又は必要であったかどうかに関して疑わしいときは、その AE は重篤と見なされる。 ベースラインからの悪化がなかった既存の病態の選択的処置のための入院は、AE とは見なされない。
4. 永続的な身体障害/無能力が生じる ● 用語の身体障害は、人が通常の生活機能を営む能力の実質的な破綻を意味する。 ● この定義には、日常生活機能を損ない得る又は妨げ得るが、実質的な破綻となることはない合併症のない頭痛、悪心、嘔吐、下痢、インフルエンザ、及び事故による外傷（例えば、足首の捻挫）など、医学的重要性が比較的軽微な経験は含まれないことが意図される。
5. 先天異常/出生時欠損である
6. 他の状況: 直ちに生命を脅かすものでない、又は死亡若しくは入院に至らないものであり得るが、適切な医学的判断に基づけば、患者が危険に曝され得るか、又は上記の定義に列挙される以外のアウトカムのうちの1つを防止する医学的若しくは外科的介入が必要となり得る重要な医学的事象など、他の状況において SAE として報告することが適切であるかどうかの決定においては、医学的又は科学的判断が行使されなければならない。これらの事象は、通常、重篤と見なされなければならない。

【０３１０】

疑わしい予期せぬ重篤有害反応（ＳＵＳＡＲ）は、ＩＢに掲載されていない、及び治験責任医師が治験製品又は手技に関係があると特定する重篤な事象である。

【０３１１】

機器による有害作用（ＡＤＥ）は、治験医療機器の使用に関係があると見なされる有害事象である。これには、治験医療機器の使用説明書、開発、設置、操作に不足がある又はそれが不適切であること、又は任意の誤動作によって生じる任意の有害事象が含まれる。ＡＤＥには、使用過誤又は意図的な不正使用の結果である任意の事象が含まれる。使用過誤とは、製造者又は使用者が意図したものと異なる機器反応を生じさせる行為又は行為の省略を指す。対象の予期せぬ生理学的反応は、それ自体は使用過誤を成さない。機器の使用に伴い発生する投薬漏れ（未投薬）及び部分投薬（過少投薬）投薬過誤は、ＡＤＥと見なされる。各ＡＤＥが、１つの研究機器（即ち、現在の研究では１つのＯＢＤＳキット）と関連付けられなければならない。複数のＯＢＤＳキットが関わるラブリズマブＳＣ過量摂取は、ＳＣ薬物投与経路に関する投薬過誤であり、したがってＡＤＥとは見なされない。

【０３１２】

ＡＤＥは、以下の場合に発生し得る：（１）通常の使用例：いかなる明らかな機器不具合、機器の使用過誤又は異常使用にも関連しない注射部位反応（２）機器不具合の例：注射部位の裂傷につながる曲がった針、（３）使用過誤の例：ＩＦＵに従って必要な投薬を完了しようとする意図が精一杯ありながら、対象が体毛を取り除いて機器適用部位の皮膚を適切に準備するのを忘れたため、投薬の最中に機器が剥がれ落ちることにつながり、それが部分投薬につながった、（４）不正使用（異常使用）の例：対象が、ラブリズマブＯＢＤＳ　ＩＢに指定される機器の使用説明に反して、治験薬以外の物質の投与に機器を使用したため、その物質から毒性が生じることになった。

【０３１３】

２つのＯＢＤＳキットを使用して規定の４９０ｍｇ用量のラブリズマブＳＣを送達する。研究機器又は研究機器の使用に関連する投薬漏れ（未投薬）及び部分投薬（過少投薬）といった投薬過誤は、ＡＤＥと見なされる。ＯＢＤＳを使用したラブリズマブＳＣ投与に関連するいかなる用量の送達漏れ又は用量の未送達も、ＡＤＥと見なされる。ＡＤＥと共に、未投薬ＡＤＥに関連するキット番号を記録しなければならない。部分投薬後、１つの機器に関連するＡＤＥがあり得る。したがって、１例の部分投薬ＡＤＥが１つのＯＢＤＳユニットに関連し、部分投薬ＡＤＥの記録においては、１つのキット番号が必要である。

【０３１４】

機器による重篤な有害作用（ＳＡＤＥ）は、ＳＡＥに特有の帰結のいずれかを起こすことになったＡＤＥである。

【０３１５】

予期せぬ機器による重篤な有害作用（ＵＳＡＤＥ）は、その性質上、現行版のラブリズマブＯＢＤＳ　ＩＢにおいて発生率、重症度又はアウトカムが予想される事象として特定されていないＳＡＤＥである。

【０３１６】

機器不具合は、その識別性、品質、耐久性、信頼性、安全性又は性能に関係する治験医療機器の不適切さである。これは、誤動作、不正使用、使用者の過誤、不適切な表示又は製造者によって提供される情報の不足に起因し得る。投薬過誤が機器不具合／誤動作に関連する場合、それはＡＤＥと見なされる。

【０３１７】

治験責任医師は、研究中に報告される各ＡＥ及びＳＡＥについて重症度の判定を行い、それを、２０１０年６月１４日刊行の国立癌研究所（Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ）有害事象共通用語規準（Ｃｏｍｍｏｎ　Ｔｅｒｍｉｎｏｌｏｇｙ　Ｃｒｉｔｅｒｉａ　ｆｏｒ　Ａｄｖｅｒｓｅ　Ｅｖｅｎｔｓ）（ＣＴＣＡＥ）ｖ４．０３による以下の分類のうちの１つに割り当てる。各ＣＴＣＡＥ用語は、ＭｅｄＤＲＡによる下層語（Ｌｏｗｅｓｔ　Ｌｅｖｅｌ　Ｔｅｒｍ：ＬＬＴ）である。各ＬＬＴが、ＭｅｄＤＲＡ基本語にコード化されることになる：（１）グレード１：軽度（無症候又は軽度の症状；臨床観察又は診断観察のみ；介入は適応されない）、（２）グレード２：中等度（最小限の、局所的な又は非侵襲性の介入が適応される；年齢に応じた手段的ＡＤＬの制限）、（３）グレード３：重度（重度又は医学的に重大であるが、直ちに生命を脅かすものではない；入院又は入院の延長の適応；身体障害がある；セルフケアＡＤＬの制限）、（４）グレード４：生命を脅かす（緊急介入の適応）、及び（５）グレード５：致死的（ＡＥに関連する死亡）。ＡＥの重症度に変化があれば、ｅＣＲＦ記入ガイドライン（ｅＣＲＦ　Ｃｏｍｐｌｅｔｉｏｎ　Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ）の具体的な指針に基づいて文書記録に残さなければならない。重症度と重篤度とは区別しなければならない：重症度は、ＡＥの強度を表し、一方、重篤度という用語は、上記に記載したとおりのＳＡＥの具体的な判定基準を満たしたＡＥを指す。

【０３１８】

治験責任医師は、治験薬と各ＡＥ／ＳＡＥの発生との間、及び研究機器と各ＡＤＥ／ＳＡＤＥの発生との間の関係を判定する義務がある。治験責任医師の因果関係判定は、全てのＡＥ及びＡＤＥ（非重篤及び重篤の両方）について提供されなければならない。この判

定は、ｅＣＲＦ及び任意の追加的なフォームに適宜、記録されなければならない。因果関係判定の定義は以下のとおりである：（１）関係なし（無関係）：薬物が有害事象を引き起こしたという合理的な可能性があったことを示唆するエビデンスはない、及び（２）関係あり：薬物が有害事象を引き起こしたという合理的な可能性があったことを示唆するエビデンスがある。治験責任医師は、臨床上の判断を用いて治験薬又は治験医療機器との関係を決定することになる。１つ又は複数の基礎疾患、併用療法、及び他のリスク要因などの別の原因、並びに事象と治験薬投与との時間的関係が考察され、調査される。このプロトコルは、現行のＩＢを安全性参照資料（Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ　Ｓａｆｅｔｙ　Ｄｏｃｕｍｅｎｔ）として使用する。ＳＡＥの予測可能性及び報告基準は、治験依頼者が安全性参照資料（Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ　Ｓａｆｅｔｙ　Ｄｏｃｕｍｅｎｔ）に基づき決定する。ＳＡＥが発生し、治験責任医師が初回報告に載せる最小限の情報しか有しないという状況があり得る。しかしながら、ＳＡＥデータの初回送信前に、あらゆる事象について治験責任医師が常に因果関係の判定を行うことが極めて重要である。

【０３１９】

評価スケジュールに指定されるＩＣＦの署名からフォローアップ連絡まで、全ての事象を収集する。

【０３２０】

任意の終末補体拮抗薬と同様に、ラブリズマブを使用すると、髄膜炎菌感染症（髄膜炎菌（Ｎ　ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ））への患者の易罹患性が増加する。髄膜炎菌感染症のリスクを低減するため、全ての患者が、治験薬の開始前３年以内に、又は開始時点で、髄膜炎菌感染症に対するワクチンを接種済みでなければならない。髄膜炎菌ワクチンを受けた後２週間未満で治験薬処置を開始する患者は、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処置を受けなければならない。

【０３２１】

利用可能な場合、共通の病原性髄膜炎菌血清型の予防のため、血清型Ａ、Ｃ、Ｙ、Ｗ１３５、及びＢに対するワクチンが推奨される。患者は、現行の国のワクチン接種指針又は現地の補体阻害薬（例えば、エクリズマブ）とのワクチン使用慣行に基づきワクチンを接種又は再接種しなければならない。

【０３２２】

ワクチン接種が髄膜炎菌感染症の予防に十分でないこともある。公式のガイダンス及び現地の適切な抗菌剤使用に関する慣行に従い検討を行わなければならない。全ての患者について、髄膜炎菌感染症の初期徴候をモニタし、感染が疑われる場合には直ちに評価し、必要であれば、適切な抗生物質で処置する。

【０３２３】

研究の過程で患者が見舞われる感染症についてのリスク認識を高め、任意の可能性のある徴候又は症状の速やかな開示を促すため、患者に安全性カードが提供され、患者はそれを常時携帯する。来院毎に、評価スケジュールに記載されるとおりの患者安全性カードのレビューの一環として、潜在的リスク、徴候、及び症状に関する更なる議論及び説明が発生する。髄膜炎菌（Ｎ　ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ）の１つ又は複数のワクチン接種は、患者のｅＣＲＦに記録される。

【０３２４】

注入部位反応は、ＳＣ又はＩＶ投薬部位に限局的なものであり、紅斑、掻痒、及び皮下出血などといったものが含まれ得る。注入関連反応は、全身的な性質の、概して薬物投与から数時間以内に発生する免疫介在性又は非免疫介在性のものであり得る。免疫介在性反応にはアレルギー反応が含まれてもよく（例えば、アナフィラキシー）、一方、非免疫介在性反応は非特異的である（例えば、頭痛、眩暈、悪心）。これらの反応のモニタリングは、本研究のルーチンの安全性判定の一環として行われる。

【０３２５】

注入関連反応は、ＩＶ又はＳＣ注入中、又はその開始から２４時間以内に発生する、治験責任医師によって治験薬と関係があると判定される全身性の有害事象（例えば、発熱、

悪寒、潮紅、心拍数及びＢＰの変化、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、及び全身性の皮膚発疹）として定義される。

【０３２６】

機器性能は、ＩＦＵの要件に従い、企図される規定用量投与の報告アウトカム（機器の不具合／誤動作を含む）を用いて判定される。

【０３２７】

機器不具合の場合、投薬漏れに関連するか否かにかかわらず、ラブリズマブＯＢＤＳは分析のため中心検査室に送られ得る。

【０３２８】

この研究について、プロトコルに指定／要求されるよりも高い任意のＩＶ又はＳＣラブリズマブ用量は、過量摂取の投薬過誤と見なされる。過量摂取は、それによって生じる厄介な医学的出来事がない限り、ＡＥ又はＡＤＥとは見なされない投薬過誤である。

【０３２９】

ＯＢＤＳによるラブリズマブのＳＣ投与に関連する過量摂取とは、２本の全量ＯＢＤＳカートリッジに含まれる用量よりも多いラブリズマブＳＣの投与として定義される。この定義は、規定用量のラブリズマブＳＣ投与が、一定用量／容積のラブリズマブが入ったカートリッジを各々備えた複数のＯＢＤＳユニットの使用を伴うという実際上の考慮点のために作られる。この定義は、治験薬についての過量摂取の定義及び以前に臨床試験が行われたラブリズマブの広い安全許容用量範囲（最大５４００ｍｇ　ＩＶ、１０本以下の規定量ＯＢＤＳカートリッジ中のラブリズマブに相当する）に基づく。

【０３３０】

１６．薬物動態判定

ＰＫ用サンプルの採取タイミングは、本研究の主要評価項目にとって決定的に重要である。１日目に投与される用量の開始時間が、全ての後続用量、及び関連するサンプルの名目時間である。割り当てられたＰＫ来院ウィンドウ外で入手されたサンプルは、プロトコル逸脱と見なされる。次のサンプル採取タイミングは、依然として１日目の用量投与開始の名目時間に対するタイミングのままである。

【０３３１】

血清薬物濃度を決定するための血液サンプルは、評価スケジュールに指示される時点及びウィンドウ内で治験薬の投与前に採取する。ＳＣ群の１日目並びにＩＶ群の１及び１５日目については、注入終了から３０分以内に投与後血液サンプルを採取する。ＩＶ群の５７日目については、血液サンプルは施設来院時に採取する；５７日目に用量は投与されない。各サンプル取得の日付及び時刻（２４時制）を記録する。

【０３３２】

ブレイクスルー溶血が起こった場合、追加のＰＫサンプルが必要となる。必要に応じて追加のラブリズマブ関連判定を実施するため、未使用のサンプルを最長５年間にわたって確保しておいてもよい。

【０３３３】

主要評価項目（７１日目の$C_{トラフ}$）を目的の主要ＰＫパラメータとして、時間の経過に伴う血清ラブリズマブ濃度を評価する。他のＰＫパラメータを探索してもよい。

【０３３４】

１７．薬力学

時間の経過に伴う遊離Ｃ５濃度を評価する。血液サンプルは、評価スケジュールに指示される時点及びウィンドウ内で治験薬の投与前に採取する。ＳＣ群の１日目並びにＩＶ群の１及び１５日目については、注入終了から３０分以内に投与後血液サンプルを採取する。ＩＶ群の５７日目については、血液サンプルは施設来院時に採取する；５７日目に用量は投与されない。割り当てられた来院ウィンドウ外で入手されたサンプルは、プロトコル逸脱と見なされる。ブレイクスルー溶血が起こった場合、追加のＰＤサンプルが必要となる。必要に応じて追加の判定を実施するため、未使用のサンプルを最長５年間にわたって確保しておいてもよい。

【０３３５】
サンプル採取に関する更なる詳細は、血液量の要件を含め、臨床検査マニュアルに提供される。
【０３３６】
１８．統計的方法及び計画上の分析
統計的仮説は、ＯＢＤＳによってラブリズマブＳＣで処置した患者の７１日目Ｃトラフ濃度が、ラブリズマブＩＶで処置した患者に対して非劣性であるというものである。
【０３３７】
Ｃトラフの幾何平均比（ＳＣ／ＩＶ）が１．０３であり、変動係数が０．４であると仮定すると、ラブリズマブＳＣ群の６２例の患者及びラブリズマブＩＶ比較群の３１例の患者が、０．０５のαレベル及び０．８のＰＫ非劣性境界（ＮＩＢ）で片側検定を用いて非劣性を検出する９０％の検出力を達成した。αレベル及びＮＩＢは、それぞれ米国食品医薬品局（Ｆｏｏｄ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）及び欧州医薬品庁（Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｍｅｄｉｃｉｎｅｓ Ａｇｅｎｃｙ）からの指針書「生物学的同等性を確立するための標準的アプローチ（Ｓｔａｎｄａｒｄ Ａｐｐｒｏａｃｈｅｓ ｔｏ Ｅｓｔａｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｂｉｏｅｑｕｉｖａｌｅｎｃｅ）」及び「生物学的同等性研究のガイドライン（Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅ ｏｎ ｔｈｅ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎ ｏｆ Ｂｉｏｅｑｕｉｖａｌｅｎｃｅ）」にある推奨に基づく。ＰＫ解析対象集団への組入れ判定基準を満たさない患者が最大１０％あり得るという可能性を考慮して、この標本サイズを１０５例の患者（ラブリズマブＳＣ群に７０例の患者及びラブリズマブＩＶ群に３５例の患者）に増加させる。無益性を評価し、標本サイズ再推定を実施する中間分析を実施する。この標本サイズ再推定は、最大１４４例の患者（最大でラブリズマブＳＣ群の９６例の患者及びラブリズマブＩＶ比較群の４８例の患者）の増加につながり得る。
【０３３８】
分析集団を表１２に定義する。ＰＫ解析対象集団に組み入れるための投薬ウィンドウを表１３に提示する。
【０３３９】
【表１２】

表 12: 解析対象集団

集団	説明
登録	インフォームドコンセント用紙(ICF)に署名し、且つ無作為化される全ての患者。
PD 解析対象集団	少なくとも1用量のラブリズマブの投与を受け、且つ評価可能な PD データがある全ての患者。
PK 解析対象集団	評価可能な PK データ[a]があり、且つその患者について、以下のとおりである全ての患者: 1. 最長 64 日目までの全ての用量が、表に指定される計画用量及び投薬時間ウィンドウを遵守している。 2. 71 日目の投与前 PK サンプルが 1 日目の初回用量の名目時間から±3 時間以内に採取された。
プロトコル遵守解析対象集団	PK 解析対象集団のうち、本研究の全ての主要な適格性判定基準(組入れ基準 2、3、4、6、8 及び除外基準 1～4;第 5 節に記載されるとおり)を満たした全ての患者。
最大解析対象集団	少なくとも 1 用量のラブリズマブの投与を受ける全ての患者。
安全性解析対象集団	少なくとも 1 用量のラブリズマブの投与を受ける全ての患者。患者は、実際に投与を受けた治験薬に応じて分析されることになる。

[a] 評価可能な PK データとは、サンプル採取、保存、出荷、及びバイオ分析の間のサンプル完全性要件に適合するサンプルから生成された欠測値でない結果として定義される。

【０３４０】
【表１３】

表 13: 薬物動態解析対象集団への組入れのための投薬ウィンドウ要件

研究日	15	22	29	36	43	50	57	64
PK 解析対象集団に組み入れるために遵守していなければならない投薬ウィンドウ (1 日目の初回用量の開始からの時間数で見た名目時間)	±3	±6	±6	±6	±6	±6	±3	±3

【０３４１】
一次分析には、ＰＫ解析対象集団を使用する。
【０３４２】
全てのデータ及びデータから導き出される全てのアウトカムを詳細なデータ一覧又は要約表にして提示する。適切な場合には、グラフもまた提供し得る。分析は全て、ＳＡＳ（登録商標）リリース、バージョン９．４以降（ＳＡＳ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ Ｉｎｃ．，Ｃａｒｙ，ＮＣ，ＵＳＡ）又は他のバリデートされた統計ソフトウェアを使用して実施することになる。連続変数は、観察件数及び平均値、標準偏差、中央値、最小値、及び最大値を含め、記述統計量を用いて要約する。カテゴリー変数は、患者の頻度数及び百分率によって要約する。
【０３４３】
データベース固定及び分析前に、別個の統計解析計画書（ＳＡＰ）に、以下に記載する統計的分析の詳細を指定する。プロトコルに記載されるデータ分析方法の任意の変更について、それによって主要目的又は研究実施が変わる場合に限り修正が必要である。プロトコル又はＳＡＰに記載されるデータ分析方法の任意の他の変更、及び変更を行うことを正当化する理由は、臨床研究報告書に記載される。適切と見なされる場合、更なる探索的データ分析を行い得る。
【０３４４】
無作為化処置期間におけるプロトコルによって要求される全ての判定が全ての患者について完了した後に、ラブリズマブＩＶと比較したラブリズマブＳＣの血清$C_{トラフ}$の非劣性を評価する一次分析を行う。
【０３４５】
一次分析は、ＰＫ解析対象集団で実施する。
【０３４６】
主要評価項目は、７１日目血清ラブリズマブ$C_{トラフ}$である。ラブリズマブＩＶ群からの幾何平均$C_{トラフ}$に対するラブリズマブＳＣ群からの幾何平均$C_{トラフ}$の比を両側９０％ＣＩと共に計算する。幾何平均比（ラブリズマブＳＣ／ラブリズマブＩＶ）に関する９０％ＣＩの下限が８０％のＮＩＢよりも高い場合、ラブリズマブＳＣ処置はラブリズマブＩＶ処置に対して非劣性であると結論付けられる。
【０３４７】
上述の９０％ＣＩを入手するため、考慮中の$C_{トラフ}$データを分散分析を用いて分析する。製剤（ＳＣ又はＩＶ）に加えて、この統計的分析モデルは体重を考慮に入れる。データは分析前に対数変換を用いて変換する。対数変換したパラメータの差の平均について点推定値及びＣＩを計算し、作成する。これらを次に逆変換して、比のスケールで提示する。
【０３４８】
評価可能なＰＫデータのある最大解析対象集団（ＦＡＳ）患者及びプロトコル遵守対象集団（ＰＰＳ）に対してこの一次分析を繰り返すことにより、感度分析を実施する。
【０３４９】

二次分析は、最大解析対象集団（ＦＡＳ）に対して実施する。適用可能な場合、無作為化処置期間の結果を処置群別に並行して提示し、但し、正式な比較が実施されることはない。患者がラブリズマブのＳＣ投与を受けている間の時間の経過に伴うデータの要約は、ラブリズマブＳＣへの初回曝露から経った時間に基づく。延長期間の開始時、ＳＣ群に無作為化された患者についてはラブリズマブＳＣのその初回用量から５６日経っている一方、当初ＩＶ群に無作為化された患者は、ラブリズマブＳＣのその初回用量を受けることになる。この曝露量の差を考慮に入れて、例として、（ラブリズマブＳＣの初回用量から）１８３日目の要約には、ＳＣ群に無作為化された患者からの研究１８３日目のデータ及びＩＶ群に無作為化された患者からの研究２３９日目のデータを使用する。

【０３５０】

ＰＫ解析対象集団において記載したとおりの、ＦＡＳからの評価可能なＰＫデータを有する全ての患者について薬物動態分析を実施する。これは多施設患者研究であるため、サンプル採取又は取扱いミスが推測される場合には、ＰＫ又はＰＤデータの打ち切りが検討されてもよい。

【０３５１】

時間に対する血清ラブリズマブ濃度平均値のグラフを作成する。個々の患者についての時間に対する血清濃度のグラフもまた提供し得る。全ての計算に、実際の用量投与及びサンプル採取時間を用いる。必要に応じて、各サンプル採取時間における血清濃度データについて記述統計量を計算する。

【０３５２】

ＦＡＳからの評価可能なＰＤデータを有する全ての患者について、薬力学的分析を実施する。時間の経過に伴う遊離Ｃ５血清濃度の絶対値の判定により、ラブリズマブのＰＤ効果を評価する。適宜、各サンプル採取時点毎にＰＤデータの記述統計量を計算する。血清遊離Ｃ５濃度の更なる判定を適宜考慮し得る。

【０３５３】

クオリティ・オブ・ライフは、ＦＡＣＩＴ－疲労第４版質問票、並びにＥＯＲＴＣ　ＱＬＱ－Ｃ３０第３．０版質問票を用いて評価する。これらの質問票からのデータは、ベースライン時及び１８３日目に、並びにベースライン後の各適用可能な時点で、観察された値の連続変数の記述統計量、並びにベースラインからの変化を用いて要約する。

【０３５４】

処置に対する患者満足度は、ＴＡＳＱスコアを用いて評価する。これらのデータは、ベースライン時及び１８３日目に、並びにベースライン後の各適用可能な時点で、観察された値の連続変数の記述統計量、並びにベースラインからの変化を用いて要約する。この質問票から生成された任意の安全性データは、治験責任医師の医学的判断に従いＡＥ　ｅＣＲＦに有害事象として文書記録に残す。

【０３５５】

乳酸デヒドロゲナーゼは、ベースライン時及びベースライン後の各適用可能な時点で、観察された値の連続変数の記述統計量、並びにベースラインからの変化を用いて要約する。

【０３５６】

ベースライン後の各適用可能な時点についてブレイクスルーがある患者の数及び比率を両側９５％ＣＩと共に提示することにより、ブレイクスルー溶血がある患者の数及び比率を時間の経過に伴い要約する。輸血が不要な患者の数及び比率、並びに安定化ヘモグロビンを有する患者の数及び比率も同様に要約する。

【０３５７】

安全性分析は全て、少なくとも１用量のラブリズマブの投与を受ける全ての患者として定義される安全性対象集団について行う。

【０３５８】

ＡＥ及びＡＤＥについては、以下の定義を使用する。処置前有害事象とは、インフォームドコンセントの提供後、但し治験薬の初回注入前に始まる任意の有害事象である。治療

下で発現したＡＥ（ＴＥＡＥ）とは、治験薬の初回注入の最中又はその後に始まる任意の有害事象である。ＡＤＥは全て、定義上、初回注入の最中又はその開始後に発生するものである。

【０３５９】

ＴＥＡＥの発生率は、全体として器官別大分類（ＳＯＣ）及び基本語別に、重症度別、並びに処置との関係別に要約する。ＳＡＥの発生率もまた要約する。ＡＤＥ及びＳＡＤＥの発生率も同様に、ＳＯＣ及び基本語別並びに重症度別に要約する。ＡＥ及びＡＤＥは全て、国際医薬用語集（Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ　ｆｏｒ　Ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ　Ａｃｔｉｖｉｔｉｅｓ）、第１８版以降を使用してコード化する。

【０３６０】

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

【０３６１】

全ての適用可能な研究来院について、ＥＣＧ、バイタルサイン、及び臨床検査判定の観察された値及びベースラインからの変化（ラブリズマブ前の最後の判定）を要約する。全ての適用可能な研究来院について、正常範囲値に基づき正常、低値、又は高値に分類することのできる検査結果についての分類のベースラインからのシフトを要約する。

【０３６２】

全ての適用可能な研究来院について、ＥＣＧ間隔（ＰＲ、ＲＲ、ＱＴ、及びＱＴｃＦ）のベースラインからの変化を要約する。ＱＴ間隔は、フリデリシア（Ｆｒｉｄｅｒｉｃｉａ）の式を用いて心拍数で補正する（ＱＴｃＦ）。

【０３６３】

免疫原性データについて、ラブリズマブに対するＡＤＡを生じる患者の数及び比率並びに力価値を要約する。時間の経過に伴う少なくとも１回の陽性ＡＤＡ結果がある患者の比率（かつて陽性）及び常に陰性の患者の比率を調べてもよい。

【０３６４】

機器性能は、企図された全ての規定用量投与のうち、完全な投与が成功した用量の数及び比率によって評価する。完全に投与されなかった用量について理由を要約する。「機器に関連する技術的故障」として報告される理由については、それらの技術的故障を更にカテゴリー別に要約する。

【０３６５】

必要と考えられる場合には、ＰＫ、ＰＤ、ラブリズマブＯＢＤＳ性能データ、及び患者報告アウトカムの更なる探索を実施してもよい。

【０３６６】

計画された患者（ｎ＝１０５）の５０％の主要評価項目を判定し終えたとき（即ち、ラブリズマブＳＣ群の３４例の患者及びラブリズマブＩＶ比較群の１７例の患者）、中間分析を実施する。これにより、ＰＫ解析対象集団への組入れ基準を満たす患者が少なくとも４５例生じることが期待される。

【０３６７】

分析の初期パートは、有意な最終結果につながる可能性が低い場合に治験依頼者が研究を早期中止することが可能となるように、無益性を判定することである。これにより、非劣性である可能性は極めて低いと見られる場合には資源が保護されることになり、それ以上の患者が治験薬に曝露されることがなくなる。

【０３６８】

無益性判定後、但し同じセットの患者及びデータを使用して、主要評価項目の推定に基づき研究に必要なサイズを再判定する標本サイズ再推定の中間分析もまた実施する。

【０３６９】

この分析が進行している間、中断なしに患者の登録を進める。

【０３７０】

中間分析時点では、非劣性を実証するために研究を中止する計画はない。

【０３７１】
２０％の非劣性の条件付き検出力（ＣＰｎｉ）に基づく拘束力のない（ｎｏｎｂｉｎｄｉｎｇ）無益性境界を使用し、そのため治験依頼者が研究を継続すると決めた場合、無益性境界が交差したとしても、一次分析の第１種の過誤率に影響はない。
【０３７２】
標本サイズ再推定（ＳＳＲ）分析はまた、この中間分析で得られた結果を用いて計算されるＣＰｎｉに基づく。ＣＰｎｉは、「観察された効果」値を仮定して計算される；即ち、集団平均$C_{トラフ}$は、標本サイズ再推定時点での標本平均$C_{トラフ}$に等しい。最大患者総数は１４４例である。標本サイズは、１０５例の患者という計画の標本サイズから決して減少させない。１０５例の患者という計画の総標本サイズについてＣＰｎｉが少なくとも９０％である場合には、標本サイズの増加は行わない。
【０３７３】
この標本サイズ再推定分析に基づき行われる決定は、以下の規則に従う（表１４を参照のこと）：
【０３７４】
ＣＰｍｉｎ≦ＣＰｎｉ＜０．９の場合、１４４例の患者という上限を設けて、ＣＰｎｉが９０％に増加するのにちょうどぴったりの量だけ標本サイズを増加させる。範囲ＣＰｍｉｎ≦ＣＰｎｉ＜０．９は、非劣性の見込みのある区域（ｐｒｏｍｉｓｉｎｇ ｚｏｎｅ）と呼ばれる。具体的には、ＣＰｎｉがその見込みのある区域にあるとき、この決定規則により、１４４例の患者又はＣＰｎｉを９０％にまで押し上げるのに必要な数のうち小さい方にまで標本サイズが増加する。
【０３７５】
【表１４】

表 14: 無益性分析及び標本サイズ再推定の判定基準

	決定
CPni ≤ 20%	無益のため中止を検討する
20% < CPni < CPmin%	N = 105 を継続する
CPmin% ≤ CPni < 90%	N = 144 又は CPni = 90%に必要な N の小さい方にまで増加させる
90% ≤ CPni	N = 105 を継続する

略語: CPmin = CPni = 非劣性に関する条件付き検出力; N = [患者の]数。

【０３７６】
見込みのある区域の下限、ＣＰｍｉｎは、Ｍｅｈｔａ ｅｔ ａｌ．（Ｍｅｈｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｓｔａｔ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ．２０１１；３０：３２６７－３２８４）に説明される手法に従い決定し、この標本サイズ再推定分析に基づき行われた任意の決定後に研究バイアスが生じる可能性を回避するため、ここでは明示的に述べない。更なる詳細はＳＡＰに提供する。
【０３７７】
１日目の判定が欠測している場合、スクリーニング判定をベースライン判定として使用する。
【０３７８】
ＨＲＱｏＬインストルメントの欠測データは、各インストルメントの説明書に指定されるとおり取り扱われる。
【０３７９】
実施例２：第３相臨床試験の中間結果
エクリズマブ（ＳＯＬＩＲＩＳ（登録商標））で３ヵ月以上安定している成人ＰＮＨ患者において、実質的に上記の実施例１に示すプロトコルに従い、静脈内投与されるラブリズマブ（ＲＡＶ－ＩＶ）と比べた皮下投与されるラブリズマブ（ＵＬＴＯＭＩＲＩＳ（登録商標））（ＲＡＶ－ＳＣ）の第３相、無作為化、並行群間、多施設共同、非盲検、ＰＫ

非劣性研究（「ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０３」と称される）を行った。

【０３８０】

具体的には、本研究は、ＲＡＶ－ＩＶと比べたＲＡＶ－ＳＣの第３相、無作為化、並行群間、非盲検、ＰＫ非劣性研究である。エクリズマブで３ヵ月以上安定している成人ＰＮＨ患者で切り替えを行った。無作為化（２：１、ＳＣ対ＩＶ）は、ベースライン体重カテゴリー別に層別化した（４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満及び６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満）。無作為化処置期間は、１０週間にわたって２：１で処置アームに無作為化した（ｒａｖＲＡＶ－ＳＣ対ＲＡＶ－ＩＶ）。

【０３８１】

１３６例の参加者が登録し、少なくとも１用量を受けた。施設０６５７の７例の参加者は全員、原資料管理の逸脱が理由で主要解析対象集団から除外した。１例の参加者は、無作為化処置期間の完了前に中断した。１１３例の患者を一次解析対象集団（ＰＫ解析対象集団）に組み入れる。

【０３８２】

全ての患者が、１日目に体重換算ＩＶ負荷用量を受けた。１５～７１日目：患者は、ＱＷ　ＳＣ用量（２つのＲＡＶ－ＯＢＤＳによる４９０ｍｇ）又はシングルＱ８Ｗ　ＲＡＶＩＶ維持用量のいずれかを受けた。延長期間については、全ての患者がＱＷ　ＳＣ用量（２つのＲＡＶ－ＯＢＤＳによる４９０ｍｇ）を最長１８２週間まで自己投与した。標本サイズは１０５例（７０例のＳＣ及び３５例のＩＶ）であった。計画された総標本サイズの５０％が主要評価項目判定を完了したとき、無益性分析及び標本サイズ再推定分析を行った（２０２０年１月に行った）。登録中止はなかった。研究スキームを図５に示す。患者の配分及び解析対象集団を図６に要約する。患者の人口統計学的情報及びベースライン特性評価を図７Ａ～図７Ｂに示す。

【０３８３】

具体的な投薬は、以下のとおりである：

ラブリズマブＳＣ投薬量：１日目負荷用量（ＩＶ）＝４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者について２４００ｍｇ及び６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者について２７００ｍｇ；１５日目及び延長期間維持用量（ＳＣ）＝全ての患者について４９０ｍｇ　ｑｗ。

【０３８４】

ラブリズマブＩＶ投薬量：１日目負荷用量（ＩＶ）＝４０ｍｇ以上６０ｋｇ未満の患者について２４００ｍｇ及び６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者について２７００ｍｇ；１５日目維持用量（ＩＶ）＝４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者について３０００ｍｇ、６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者について３３００ｍｇ。

【０３８５】

延長期間維持用量（ＳＣ）＝全ての患者について４９０ｍｇ　ｑｗ。

【０３８６】

Ａ．目的及び評価項目

主要目的は、静脈内投与と比べた皮下投与のラブリズマブトラフ濃度の非劣性を実証することであった。主要評価項目は、７１日目血清ラブリズマブトラフ濃度（Ｃトラフ）であった。データを組み入れ、過去に本研究を中断したことのない全ての患者に関する１０週間無作為化処置期間からのものである。

【０３８７】

安全性目的は、皮下投与されるラブリズマブ及びラブリズマブオンボディデリバリーシステム（ＯＢＤＳ）の安全性を評価することであった。安全性評価項目には、理学的検査、バイタルサイン、臨床検査判定、機器による有害作用（ＡＤＥ）を含めた有害事象（ＡＥ）が含まれた。

【０３８８】

副次的目的及び評価項目には、（１）ラブリズマブＳＣのＰＫ、ＰＤ、及び免疫原性を特徴付けること（即ち、時間の経過に伴うＣ$_{トラフ}$、遊離Ｃ５、及び抗薬物抗体）、（２）ラブリズマブＳＣに関する健康関連の生活の質及び治療満足度を評価すること（即ち、

ＦＡＣＩＴ－疲労、ＥＯＲＴＣ　ＱＬＱ－３０、治療投与満足度質問票）、（３）ラブリズマブＳＣの有効性を評価すること（即ち、ＬＤＨ、ブレイクスルー溶血、輸血回避、安定ヘモグロビン、ＰＮＨ総体症状）、及び（４）ラブリズマブＯＢＤＳの性能を判定すること（即ち、企図した規定用量投与の報告アウトカム）が含まれた。中間評価項目は、２０２０年６月までのものであり、無作為化処置期間（１０週間）からのデータに限定される。

【０３８９】

Ｂ．一次分析

ＰＫ解析対象集団に対して一次分析を実施した。これには、評価可能なＰＫデータを有する患者であって、その患者について、（１）最長６４日目までの全ての用量が、計画用量及びプロトコルに指定される投薬時間ウィンドウを遵守している、及び（２）７１日目の投与前ＰＫサンプルが１日目の初回用量の名目時間から±３時間以内に採取された全ての患者が含まれる。

【０３９０】

幾何平均比（ラブリズマブＳＣ／ラブリズマブＩＶ）に９０％ＣＩがある。これは、標本サイズ再推定中間分析を考慮に入れ、第１種の過誤が膨らむのを回避するため、重み付き検定統計量を用いて行った。ＣＩの下限が８０％の非劣性境界値（ＮＩＢ）よりも高い場合には、非劣性を主張した。

【０３９１】

分析には、以下が含まれた：（１）処置（ＳＣ及びＩＶ）及び体重カテゴリーを制御するＡＮＯＶＡ、（２）分析前に対数変換した$C_{トラフ}$データ、（３）対数変換データの平均値の差について求めた点推定値及びＣＩ、及び（４）比のスケールで提示するため逆変換したもの。

【０３９２】

Ｃ．他の解析対象集団：

プロトコル遵守対象集団、ＰＫ対象集団中で以下の判定基準の全てもまた満たした全ての患者：

（１）以下の組入れ基準を満たした：

＃１：研究登録前の少なくとも３ヵ月にわたってＰＮＨについての推奨用量表示（１４日±２日毎に９００ｍｇ）に従いエクリズマブで処置され、研究登録前の２ヵ月以内に用量を抜かしたことがなく、及び来院ウィンドウ外が２用量を超えなかった。

＃２：スクリーニング時、中央検査室によれば、乳酸デヒドロゲナーゼレベル≦１．５×ＵＬＮ。サンプルは、予定されているエクリズマブ用量投与前の２４時間以内又はその直前に（即ち、トラフエクリズマブレベルで）入手しなければならない。

＃３：高感度フローサイトメトリー評価によって確認されたＰＮＨの診断の文書記録がある。

＃４：体重４０ｋｇ以上１００ｋｇ未満であり、治験責任医師の見解では、研究期間中、この体重範囲内にとどまるものと見込まれる。

＃５：患者は、書面によるインフォームドコンセントを提出し、及び、ラブリズマブＳＣ用量の自己投与、及び患者データを直接記録する任意の１つ又は複数のデータ収集機器の使用を含め、全ての研究来院及び手順を遵守する意思及び能力がなければならない。

（２）以下の除外基準のいずれも満たさなかった：

＃１：研究登録前３ヵ月以内の１回を超えるＬＤＨ値＞２×ＵＬＮ。

＃２：研究登録前６ヵ月のＭＡＶＥ。

＃３：スクリーニング時に血小板数＜３０，０００／mm^3（３０×10^9／Ｌ）。

＃４：スクリーニング時に好中球絶対数＜５００／μＬ（０．５×10^9／Ｌ）

ＰＤ解析対象集団には、少なくとも１用量のラブリズマブの投与を受けた、及び評価可能なＰＤデータを有した全ての患者が含まれた。最大解析対象集団及び安全性対象集団には、少なくとも１用量のラブリズマブの投与を受けた登録済みの解析対象集団中の全ての患者（施設０６５７の者を除く）が含まれた。修正最大解析対象集団及び修正安全性対象

集団には、ＦＡＳ及び安全性対象集団中の全ての患者が含まれたが、少なくとも１用量のラブリズマブの投与を受けた施設０６５７の患者もまた含まれた。

【０３９３】

Ｄ．結果：

一次ＰＫ非劣性分析を図８に示す。ステージ１集団は、標本サイズ再推定分析に含まれる全ての患者である。ステージ２集団は、標本サイズ再推定分析の一部として分析されない全ての患者である。混合モデルは対数変換したパラメータで実施しており、処置及び層別化した体重群を固定効果として含む。幾何最小二乗平均は、元のスケールに逆変換した後の混合モデルからの最小二乗平均である。９０％信頼区間は、元のスケールに逆変換した後に提示される。ｚスコアはステージ毎に計算し、０．５及び０．５の予め指定された重みを使用して複合スコアとして示す。重み付けした全体のｚスコアが１．６４５を超える場合に統計的有意性に達した。ＰＫ非劣性のフォレストプロットを図９に示す。血清ラブリズマブ濃度平均値を図１０に示す。遊離Ｃ５濃度を図１１に図示する。

【０３９４】

静脈内と比べた皮下トラフラブリズマブ濃度の非劣性がＰＫ解析対象集団で実証された。１．２５７の幾何平均比（ＧＭＲ）で９０％ＣＩ（１．１６０，１．３６１）、ｐ値＜０．０００１であった。薬物動態学（ＰＫ）及び薬力学（ＰＤ）に関して、両方の処置群とも、初回用量後に無作為化処置期間を通じて得られた全ての遊離Ｃ５結果が、０．５μｇ／ｍＬ（即ち、完全終末補体阻害の規定の閾値）以下であった。予期せぬＰＫ所見のない全ての対象について、皮下投薬の結果、ラブリズマブ曝露量が、完全補体阻害の閾値として規定された１７５μｇ／ｍＬ以上となった。いずれの参加者にも、治療下で発現したＡＤＡ陽性結果は観察されなかった。

【０３９５】

有効性に関して、平均乳酸デヒドロゲナーゼを図１２に示し、ブレイクスルー溶血／輸血回避を図１３に示し、及びヘモグロビン安定性／ＰＮＨ総体症状を図１４に示す。ブレイクスルー溶血は、両方のアームとも低かった（即ち、皮下アームについて事象はなかったのに対し、静脈内アームでは１例の事象があった）。皮下群及び静脈内群の両方について、参加者のそれぞれ９４％及び８７％で輸血回避が維持された。輸血回避とは、無輸血を保ち、治験薬の初回用量後に輸血を必要としなかった患者として定義される。皮下群及び静脈内群について、参加者のそれぞれ９４％及び８２％で安定ヘモグロビン結果が維持された。皮下群及び静脈内群について、参加者のそれぞれ４５％及び４７％でＰＮＨの症状が観察された。

【０３９６】

安全性に関して、いずれの参加者にも、治療下で発現したＡＤＡ陽性結果は観察されなかった。治療下で発現したＡＥの概要を図１５に示し、及び重篤有害事象の要約を図１６に示す。少なくとも１つの有害事象（ＡＥ）がある患者の比率が、それぞれ８１％及び６０％と、皮下アームでは静脈内アームと比べて高かった。機器による有害作用（ＡＤＥ）を除外したとき、比率は同程度であった：皮下（６４％）に対して静脈内（６０％）。ＡＤＥについて、２３％は注射関係であり、４％は接触に関係するものであった。重篤有害事象（ＳＡＥ）について、皮下の結果は５／８４例（６％）であり、対して静脈内１／４５例（２％）であった。機器による重篤な有害作用（ＳＡＤＥ）は報告されなかった。髄膜炎菌症例はなかった。

【０３９７】

安全性に関して、焦点となる主要な分野は２つある：（１）ＴＥＡＥ（ＡＤＥに関係しないもの）及び（２）ＡＤＥ。ＴＥＡは、皮下アームで発生率が高かった：（１）発熱－６例の患者、全てＧ１、全て無関係、（２）無力症－４例の患者、大多数がＧ１、２例は関係あり、及び２例は無関係、（３）疲労－６例の患者（２例が疲労の悪化）、大多数がＧ１、１例は関係あり、及び（４）下痢－１０例の患者（１１例の事象）、全てＧ１、３例は関係のある事象。ＡＤＥについて、ｎ：３８例（４５．２％）Ｅ＝１０７。（１）適用部位事象：ｎ＝３例（３．６％）Ｅ＝３、（２）注射部位事象ｎ＝１９例（２２．６％

）Ｅ＝７３、及び（３）機器使用ｎ＝２０例（２３．８％）Ｅ＝３１があった。

【０３９８】

Ｅ．まとめ：

要約すれば、一次結果から、ＰＫ解析対象集団における静脈内と比べた皮下トラフラブリズマブ濃度の非劣性が実証され、幾何平均比（ＧＭＲ）は１．２５７で９０％ＣＩ（１．１６０，１．３６１）、ｐ値＜０．０００１であった。ＰＫ／ＰＤに関して、両方の処置群とも、初回用量後に無作為化処置期間を通じて得られた遊離Ｃ５結果は全て、０．５μｇ／ｍＬ；完全終末補体阻害の規定の閾値以下であった。予期せぬＰＫ所見のない全ての対象について、皮下投薬の結果、ラブリズマブ曝露量が、完全補体阻害の閾値として規定された１７５μｇ／ｍＬ以上となった。いずれの参加者にも、治療下で発現したＡＤＡ陽性結果は観察されなかった。安全性に関して、少なくとも１つのＡＥを有する患者の比率は、それぞれ８１％及び６０％と、皮下アームでは静脈内アームと比べると高かった。機器による有害作用（ＡＤＥ）を除外すると、比率は同程度であった：ＳＣ　６４％に対してＩＶ　６０％。ＡＤＥについて、投与部位病態があった：２６％（注射関係：２３％、接触関係：４％）。ＳＡＥについて：ＳＣ　５／８４例（６％）対ＩＶ　１／４５例（２％）。ＳＡＤＥは報告されず、髄膜炎菌性症例はなかった。

【０３９９】

有効性に関して、ブレイクスルー溶血は両方のアームとも低かった：ＳＣ（事象なし）に対してＩＶ（１事象）。ＳＣ群及びＩＶ群の参加者のそれぞれ９４％及び８７％で輸血回避が維持された。ＳＣ群及びＩＶ群について、参加者のそれぞれ９４％及び８２％において安定したヘモグロビン結果が維持された。ＳＣ群及びＩＶ群について、参加者のそれぞれ４５％及び４７％にＰＮＨの症状が観察された。

【０４００】

【表Ａ－１】

配列概要

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
配列番号 9 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKC CVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【０４０１】

【表Ａ－２】

配列番号 10 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 11 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYG ATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN 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 TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK

【０４０２】

【表Ａ－３】

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 ARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQT YTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【０４０３】

【表Ａ－４】

配列番号 21 SYAIS
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 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISVWRQAPGQGLEWMGGIGPF FGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFD YWGQGTLVTVSS
配列番号 28 DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSG IPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSFDSSLNAEVFGGGTK 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

【０４０４】

【表Ａ－５】

配列番号 33 KDNDRPS
配列番号 34 GTYDIESYV
配列番号 35 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDS YTEYSPSFQGQVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDI WGQGTLVTVSS
配列番号 36 SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPS GIPERFSGSNSGNT 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 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSHSSYYVAWVRQAPGKGLEWVGAIYT GSGATYKASWAKGRFTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCASDGGYDYPT HAMHYWGQGTLVTVSS
配列番号 44 DVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIGSSLAWYQQKPGQAPRLLIYGASKTH SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQSTKVGSSYGNHFGGGTKVEIK

【０４０５】

【表Ａ－６】

配列番号 45 QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQAPGKGLEWVGAIF TGSGAEYKAEWAKGRVTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCASDAGYDYP THAMHYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELRRGPKVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHE ALHAHYTRKELSLSP
配列番号 46 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSSLAWYQQKPGKAPKLLIYGASETES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNTKVGSSYGNTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 47 QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGS SNYNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWG QGTLVTVSS
配列番号 48 AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS GVPSRFAGRGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIK
配列番号 49 QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGS SNYNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLGK
配列番号 50 AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS GVPSRFAGRGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図面】

【図１】

図1

FACIT疲労スケール（第4版）

以下は、あなたの病気と持っている他の人々が重要だと述べた意見のリストです。
各項目をつけるかいて、あなたの回答を教えてください。
又は印をつけるかいて、あなたの回答を教えてください。

		全く当てはまる	少し当てはまる	かなり当てはまる	とても当てはまる
GP1	疲労感がある	0	1	2	3	4
GP2	全身がだるい	0	1	2	3	4
GP3	気力が低下している（疲れ切っている）	0	1	2	3	4
GP4	倦怠感がある	0	1	2	3	4
GP5	倦怠感があるため何か始めるのがつらい	0	1	2	3	4
GP6	倦怠感があるため何か終わらせるのがつらい	0	1	2	3	4
GP7	元気がある	0	1	2	3	4
GP8	通常の活動ができている	0	1	2	3	4
GP9	日中に眠気をもよおす事がある	0	1	2	3	4
GP10	倦怠感で食事をとれないことがある	0	1	2	3	4
GP11	通常の活動をこなすのに手助けが要る	0	1	2	3	4
GP12	倦怠感でやりたいことができず、 イライラする	0	1	2	3	4
GP13	倦怠感で社会的活動を 控えざるを得ない	0	1	2	3	4

Copyright © 1997-2007, FACIT.org

【図２Ａ】

図2A

EORTC QLQ-C30 (第3版)

あなたご自身のことや、あなたの健康についてお伺いします。該当よく当てはまる番号を丸で囲んで、各質問にお答えください。正しい答えはありません。いただいた情報は厳守します。

ファーストネームの頭文字を記入してください
[ ]
生年月日（月、年）:
[ ][ ] / [ ][ ][ ][ ]
記入日（日、月、年）:
[ ][ ] / [ ][ ] / [ ][ ][ ][ ]

		全く ない	少し ある	かなり ある	とても ある
1.	長い距離を歩くなど、一つずつ大変さなどの日常に支障がありますか。	1	2	3	4
2.	長い距離を歩くのに支障がありますか。	1	2	3	4
3.	屋外の短い距離を歩くのに支障がありますか。	1	2	3	4
4.	日中にベッドや椅子で過ごす必要がありますか。	1	2	3	4
5.	食事、着替え、入浴、トイレへの用を使いる必要がありますか。	1	2	3	4

この1週間について:

		全く なかった	少し あった	かなり あった	とても あった
6.	仕事や日の日常生活の活動を行うのに制限がありましたか。	1	2	3	4
7.	趣味や他のレジャーを行うのに制限がありましたか。	1	2	3	4
8.	息が切れましたか。	1	2	3	4
9.	息切がありましたか。	1	2	3	4
10.	休息などる必要がありましたか。	1	2	3	4
11.	睡眠に支障がありましたか。	1	2	3	4
12.	体力が弱くなったと感じましたか。	1	2	3	4
13.	食欲がないことがありましたか。	1	2	3	4
14.	吐き気がありましたか。	1	2	3	4
15.	吐いたことがありましたか。	1	2	3	4

次のページに記述ください

【図２Ｂ】

図2B

この1週間について:

		全く なかった	少し あった	かなり あった	とても あった
16.	便秘がありましたか。	1	2	3	4
17.	下痢がありましたか。	1	2	3	4
18.	疲れがありましたか。	1	2	3	4
19.	痛みが日常生活の活動の妨げになりましたか。	1	2	3	4
20.	病院を続け、テレビを見るなど、ものごとに集中しにくいことがありましたか。	1	2	3	4
21.	緊張しましたか。	1	2	3	4
22.	心配がありましたか。	1	2	3	4
23.	怒りっぽいがありましたか。	1	2	3	4
24.	落ち込んだ気分でしたか。	1	2	3	4
25.	病のを思い出せないことがありましたか	1	2	3	4
26.	二息の体験や治療が家庭生活の妨げになったことがありましたか。	1	2	3	4
27.	二息の体験や治療が社会生活の妨げになったことがありましたか。	1	2	3	4
28.	二息の体験や治療が経済的な問題になりましたか。	1	2	3	4

次の質問では、1から7のうち最もよく当てはまる数字を丸で囲んでください。

29.	この一週間の健康全体的に見てどうでしたか。						
	1	2	3	4	5	6	7
	とても悪かった						とても良かった
30.	この一週間の生活の質は全体的に見てどうでしたか。						
	1	2	3	4	5	6	7
	とても悪かった						とても良かった

© Copyright 1995 EORTC Quality of Life Group. All rights reserved. Version 3.0

【図２Ｂ】

【図３】

図3

10.0.3.31 治療後令和症候群調査 - 静脈内

説明：二息体のクリリスB細胞治療に基づき、以下の質問をでに二息入る治療いたします。
クリリスB細胞治療入れにおける治療とは、静脈に、皮膚に作れたクリリスB細胞の静脈に皮膚入れにおける治療とは、静脈に、皮膚に作れたクリリスB細胞の1ヶ月入る**ついて**作成ください。

1. IV注入についてを入てみて、IV注入にの倦怠感及び点満足ですか。
とても悪かった　どちらでも　満足できる
いいえ　ない

2. IV注入について考えてみて、薬物治療時間にはどの程度の痛み、違和、又は痛みの点と感じ
程度　中程度　重度　極めて重度

3. IV注入について考えてみて、IV注入の後と同じどの程度の痛みの痛みの点と感じますか。
なし　軽度　中程度　重度　極めて重度

4. IV注入について考えてみて、IV注入の前時点予定どおりですか。
はるかに遅い　やや遅い　どおり　やや早い　はるかに早い

5. IV注入を受け点数、注入に不安はありますか。
全くない　少しある　どちらとも言えない　かなりある　とてもある

6. IV注入を受けている点で、皆様が安心なの立ちにおりますか。
全くない　少しある　どちらとも言えない　かなりある　とてもある

7. IV注入を受けている点で、二息体の痛みのことを考えて不安になることはありますか。
全くない　少しある　どちらとも言えない　かなりある　とてもある

8. IV注入について考えてみて、IV注入にような不安感が治療されている点の実感はありますか。
全くない　少しある　どちらとも言えない　かなりある　とてもある

9. IV治療を受けている点で、IV注入にように治療されている点の実感はありますか。
全くない　少しある　どちらとも言えない　かなりある　とてもある

10. IV注入について考えてみて、IV注入を受けることの倦怠感の点ですか。
とても　かなり　どちらとも　いいえ　全くである
倦怠である　悪くない　言えない　ない　ない

11. IV注入について考えてみて、IV注入を受けるのにかかる時間はどのように感じますか。
短過ぎる　ちょうどいい　長過ぎる

12. IV注入について考えてみて、IV注入を受ける時間の長さは予定どおりでしたか。
予想より　予想より　予想より　予想より
はるかに　やや　やや　はるかに
短かった　短かった　長かった　長かった

13. IV注入について考えてみて、注入を受けるのにどのくらい時間がかかるか
気になりますか。　少し　かなり　かなり　とても
全く　気になる　気になる　気になる　気になる

14. IV注入は
a)書類の点数や自然な治療の時がどれくらいですか。
全くない　少しある　どちらとも言えない　かなりある　とてもある
b)自然な治療に時間がかかりますか。
全くない　少しある　どちらとも言えない　かなりある　とてもある

15. IV注入の治療時間の点を考えると、他のことに時点を時間を多くとった感じますか。
あるいは時間を長くとった感じますか。
全くない　少しある　どちらとも言えない　かなりある　多くの時間
多くとった　多くとった　いくらか長くとった　時間がいくらか長くとった

16. IV注入治療を受けると点と、担当の看護師及び又は医師に自身の病気について不安に感じますか。
全くない　少しある　どちらとも言えない　かなりある　とてもある

17. 担当の看護師及び又は医師に二息体の病気について十分説明を受けましたか。
はい、ただし、担当の看護師及び又は医師に担当する時間がもっと多くあればよかった
全くない　少しある　どちらとも言えない　かなりある　とてもある

18. IV注入治療を受けると点と、担当の看護師及び又は医師に二息体の病気について不安に感じますか。
全くない　少しある　どちらとも言えない　かなりある　とてもある

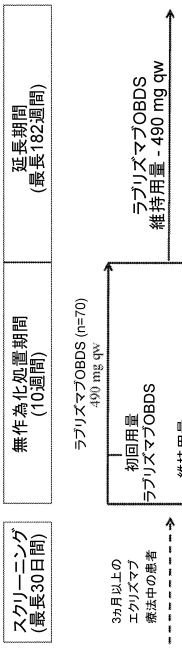
19. IV注入について考えてみて、IV注入にように治療されたかったと、どちらと言えますか
いいえ又は思いつくままの数字を丸で囲んでください。
1つ又は複数つ又はそれ以上の

【図４】

図4

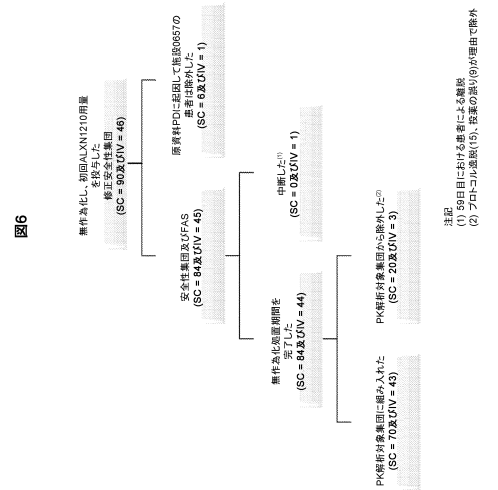
【図５】

図5



【図６】

図6



【図７Ａ】

図7A

人口統計学的情報及びベースライン特性評価(FAS)

	ラプリズマブIV (N=45)	ラプリズマブSC (N=84)	合計 (N=129)
変数			
性別, n (%)			
男性	20 (44.4)	40 (47.6)	60 (46.5)
人種, n (%)			
白人	29 (64.4)	63 (75.0)	92 (71.3)
未報告	6 (13.3)	13 (15.5)	19 (14.7)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	4 (8.9)	3 (3.6)	7 (5.4)
アジア人	2 (4.4)	0	2 (1.6)
不明又はその他	3 (6.6)	5 (6.0)	8 (6.2)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	1 (2.2)	0	1 (0.8)
インフォームドコンセント時の年齢(歳)			
n	45	84	129
平均値 (SD)	46.4 (13.22)	45.3 (14.47)	45.7 (14.00)
中央値	44.0	42.5	44.0
最小値, 最大値	24, 77	18, 79	18, 79

【図７Ｂ】

図7B
人口統計学的情報及びベースライン特性評価(FAS) [続き]

変数	ラブリズマブIV (N=45)	ラブリズマブSC (N=84)	合計 (N=129)
インフォームドコンセント時の年齢(歳)区分, n (%)			
18–65歳	41 (91.1)	75 (89.3)	116 (89.9)
65歳超	4 (8.9)	9 (10.7)	13 (10.1)
ベースライン体重(kg)			
n	45	84	129
平均値 (SD)	73.68 (12.655)	72.52 (12.611)	72.92 (12.589)
中央値	73.00	72.15	72.30
最小値, 最大値	52.0, 98.4	43.5, 98.0	43.5, 98.4
ベースライン体重(kg)区分, n (%)			
40kg以上60kg未満	8 (17.8)	13 (15.5)	21 (16.3)
60kg以上100kg未満	37 (82.2)	71 (84.5)	108 (83.7)

【図８】

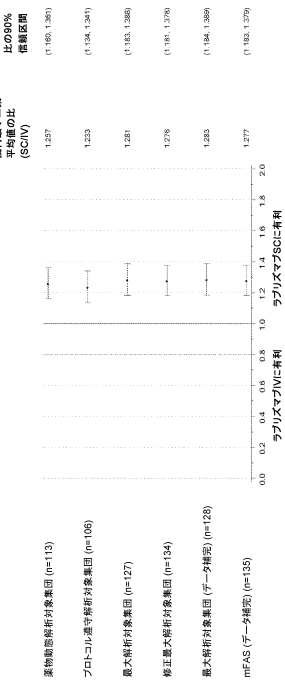
図8
一次PK非劣性分析

	ラブリズマブIV (N=43)			ラブリズマブSC (N=70)			幾何最小二乗平均値の比		
$C_{トラフ}$ (μg/mL)	n	Geomet 幾何LSM	SE	n	Geomet 幾何LSM	SE	(SC/IV)	比の90% CI	zスコア	p値
ステージ1	17	476.85	1.066	33	560.69	1.053	1.176	(1.046, 1.322)	5.526	
ステージ2	26	468.43	1.060	37	627.80	1.054	1.340	(1.197, 1.500)	7.640	
重み付けした全体結果							1.257	(1.160, 1.361)	9.310	<.0001

注記: SE = 標準誤差; LSM = 最小二乗平均; CI = 信頼区間。
注記: ステージ1集団は、標本サイズ再推定分析に組み入れられる全ての患者である。
ステージ2集団は、標本サイズ再推定分析の一部として分析されない全ての患者である。
注記: 混合モデルは対数変換したパラメータで実施して折り、処置及び層別化した体重群を固定効果として含む。
注記: 幾何最小二乗平均値は、元の尺度に逆変換した後の混合モデルからの最小二乗平均値である。
注記: 90%信頼区間は、元の尺度に逆変換した後に提示される。
注記: zスコアはステージ毎に計算し、0.5及び0.5の予め指定された重みを使用して複合スコアとして示す。重み付けした全体のzスコアが1.645を超える場合、統計的有意性に達している。

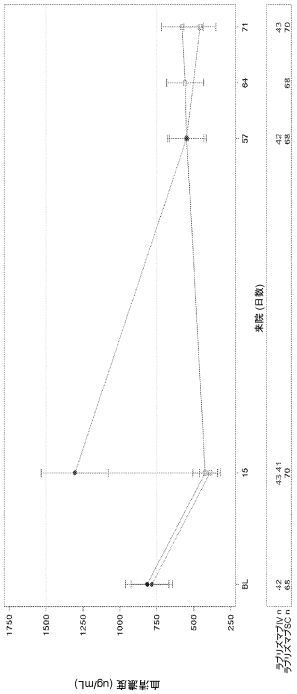
【図９】

図9
フォレストプロット: PK非劣性



【図１０】

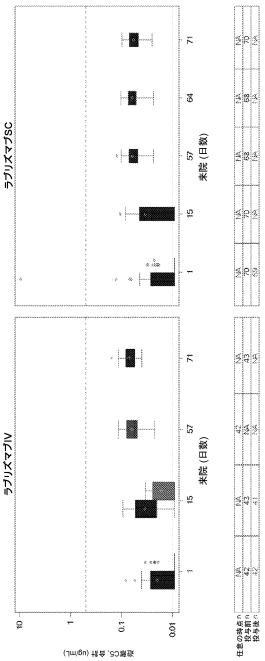
図10
血清ラブリズマブ濃度: 平均値 (±SD)



【図１１】

図11

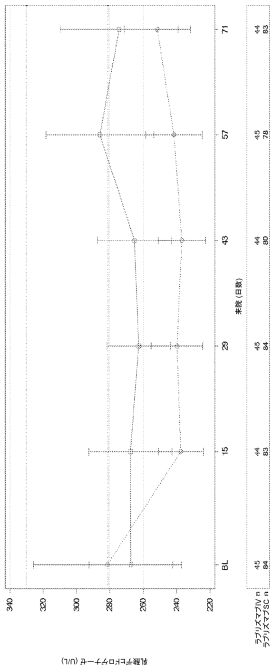
遊離C5濃度



【図１２】

図12

乳酸デヒドロゲナーゼ: 平均値 (±SD)



【図１３】

図13

ブレイクスルー溶血及び輸血回避

		ラブリズマブIV (N=45)				ラブリズマブSC (N=84)			
		ブレイクスルー溶血を起こした患者				ブレイクスルー溶血を起こした患者			
		患者数 (n)	患者数 (m)	パーセント(%)	95% CI	患者数 (n)	患者数 (m)	パーセント(%)	95% CI
71日目まで		1	45	2.2	(0.06, 11.77)	0	84	0	(0.00, 4.30)
		輸血回避を維持している患者				輸血回避を維持している患者			
		患者数 (n)	患者数 (m)	パーセント(%)	95% CI	患者数 (n)	患者数 (m)	パーセント(%)	95% CI
71日目まで		39	45	86.7	(73.21, 94.95)	79	84	94.0	(86.65, 98.04)

【図１４】

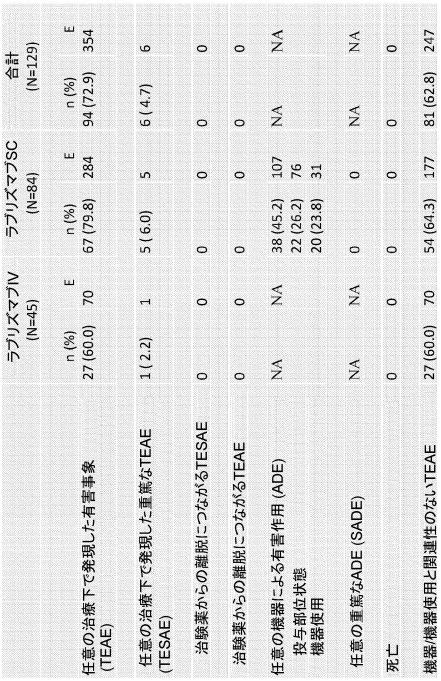
図14

ヘモグロビン安定性及びPNH総体症状

		ラブリズマブIV (N=45)				ラブリズマブSC (N=84)			
		安定化ヘモグロビンを維持している患者				安定化ヘモグロビンを維持している患者			
		患者数 (n)	患者数 (m)	パーセント(%)	95% CI	患者数 (n)	患者数 (m)	パーセント(%)	95% CI
71日目まで		36	44	81.8	(67.29, 91.81)	73	78	93.6	(85.67, 97.89)
		PNHの症状を示す患者				PNHの症状を示す患者			
		患者数 (n)	患者数 (m)	パーセント(%)	95% CI	患者数 (n)	患者数 (m)	パーセント(%)	95% CI
71日目まで		21	45	46.7	(31.66, 62.13)	38	84	45.2	(34.34, 56.48)

【図１５】

図15
治療下で発現したAEの概要



	ラブリズマブIV (N=45)		ラブリズマブSC (N=84)		合計 (N=129)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
任意の治療下で発現した有害事象 (TEAE)	27 (60.0)	70	67 (79.8)	284	94 (72.9)	354
任意の治療下で発現した重篤なTEAE (TESAE)	1 (2.2)	1	5 (6.0)	5	6 (4.7)	6
治験薬からの離脱につながるTESAE	0	0	0	0	0	0
治験薬からの離脱につながるTEAE	0	0	0	0	0	0
任意の機器による有害作用 (ADE)	NA	NA	38 (45.2)	107	NA	NA
投与部位状態			22 (26.2)	76		
機器使用			20 (23.8)	31		
任意の重篤なADE (SADE)	NA	NA	0	0	NA	NA
死亡	0	0	0	0	0	0
機器/機器使用と関連性のないTEAE	27 (60.0)	70	54 (64.3)	177	81 (62.8)	247

【図１６】

図16
重篤な有害事象

	ラブリズマブIV (N=45)		ラブリズマブSC (N=84)		合計 (N=129)	
基本語 (PT)	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
治療下で発現した重篤な有害事象を伴う患者	1 (2.2)	1	5 (6.0)	5	6 (4.7)	6
好中球減少症	0	0	1 (1.2)	1	1 (0.8)	1
水晶体脱臼	0	0	1 (1.2)	1	1 (0.8)	1
胆嚢炎	1 (2.2)	1	0	0	1 (0.8)	1
胃腸炎	0	0	1 (1.2)	1	1 (0.8)	1
顔面痙攣	0	0	1 (1.2)	1	1 (0.8)	1
尿閉	0	0	1 (1.2)	1	1 (0.8)	1

【配列表】
<u>20235336820000001.app</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/031141

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. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/031141

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P7/00 C07K16/18
ADD. A61K39/00 A61M5/142

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)
A61P A61K A61M C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/092549 A1 (ALEXION PHARMA INC [US]) 7 May 2020 (2020-05-07) the whole document	1-14, 26-28, 34-45
X	WO 2015/134894 A1 (ALEXION PHARMA INC [US]) 11 September 2015 (2015-09-11) page 4, line 26 - page 5, line 2	1,2,6, 37,42

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 July 2021	20/07/2021

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Galli, Ivo

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/031141

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JONG WOOK LEE ET AL: "Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study", BLOOD, vol. 133, no. 6, 3 December 2018 (2018-12-03), pages 530-539, XP055821991, US the whole document	1-14, 26-28, 34-45
A	KULASEKARARAJ AUSTIN G. ET AL: "Abstract", BLOOD, vol. 133, no. 6, 7 February 2019 (2019-02-07), pages 540-549, XP055821920, US ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2018-09-876805 Retrieved from the Internet: URL:http://ashpublications.org/blood/article-pdf/133/6/540/1750573/blood876805.pdf> the whole document	1-14, 26-28, 34-45
A	MCKEAGE KATE: "Ravulizumab: First Global Approval", DRUGS, vol. 79, no. 3, 14 February 2019 (2019-02-14), pages 347-352, XP055821930, the whole document	1-14, 26-28, 34-45
A	WO 2017/123636 A1 (ALEXION PHARMA INC [US]) 20 July 2017 (2017-07-20) page 35, line 11 page 23 - page 34	1-14, 26-28, 34-45

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/031141

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.: 15-25, 29-33(completely); 1-14, 26-28, 34-37(partially)
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

International Application No. PCT/US2021/031141

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 15-25, 29-33(completely); 1-14, 26-28, 34-37(partially)

Claims 15-16 define the antibody exclusively by functional characteristics, without any indication of the technical features necessary to achieve them. Such claims so lack clarity under Art. 5 PCT that they cannot be searched.

Claim 1 defines the condition to be treated as any C5-related disease. This definition is far to vague. Moreover, support and disclosure is present only for PNH (Art. 5-6 PCT). The claim will be construed as referring to PNH, and the scope of the search will be so limited. This reason, claim 18 will not be searched as it is redundant in view of the said limitation.

Claims 17, 19-25, 29-33 define the scope of protection exclusively by the desired clinical outcome. These claims so lack clarity, support and disclosure that they cannot be searched at all.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/031141

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020092549 A1	07-05-2020	AU 2019370295 A1	03-06-2021
		CA 3118282 A1	07-05-2020
		CN 112996561 A	18-06-2021
		CO 2021006290 A2	10-06-2021
		WO 2020092549 A1	07-05-2020
WO 2015134894 A1	11-09-2015	AR 099698 A1	10-08-2016
		AU 2015226977 A1	08-09-2016
		AU 2019236617 A1	17-10-2019
		AU 2020267324 A1	10-12-2020
		BR 112016020454 A2	23-01-2018
		CA 2942165 A1	11-09-2015
		CN 106459189 A	22-02-2017
		CY 1118018 T1	17-05-2017
		DK 2970455 T3	28-11-2016
		DK 3095795 T3	14-10-2019
		EA 201691764 A1	30-12-2016
		EA 202090275 A2	30-11-2020
		EP 2970455 A1	20-01-2016
		EP 3095795 A1	23-11-2016
		EP 3594235 A1	15-01-2020
		ES 2589230 T3	11-11-2016
		ES 2749978 T3	24-03-2020
		HK 1217207 A1	30-12-2016
		HR P20161146 T1	18-11-2016
		HU E030944 T2	28-06-2017
		HU E046091 T2	28-01-2020
		IL 247331 A	30-04-2020
		JP 6112469 B1	12-04-2017
		JP 6894265 B2	30-06-2021
		JP 2017113028 A	29-06-2017
		JP 2017512463 A	25-05-2017
		JP 2019193635 A	07-11-2019
		JP 2021036870 A	11-03-2021
		KR 20160126080 A	01-11-2016
		KR 20170125420 A	14-11-2017
		KR 20210046863 A	28-04-2021
		LT 2970455 T	25-10-2016
		MA 38859 B1	31-01-2017
		ME 02629 B	20-06-2017
		MX 368909 B	21-10-2019
		NZ 631007 A	30-10-2015
		NZ 711451 A	27-05-2016
		PL 2970455 T3	31-07-2017
		PL 3095795 T3	30-04-2020
		PT 2970455 T	25-10-2016
		PT 3095795 T	28-10-2019
		SI 3095795 T1	29-11-2019
		SM T201600366 B	10-11-2016
		TW 201542590 A	16-11-2015
		TW 201940509 A	16-10-2019
		TW 202106709 A	16-02-2021
		US 9079949 B1	14-07-2015
		US 9107861 B1	18-08-2015
		US 2015299305 A1	22-10-2015
		US 2016108115 A1	21-04-2016
		US 2016251433 A1	01-09-2016
		US 2017298123 A1	19-10-2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/031141

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2018009885 A1	11-01-2018
		US 2019263897 A1	29-08-2019
		US 2020157200 A1	21-05-2020
		WO 2015134894 A1	11-09-2015
WO 2017123636 A1	20-07-2017	EP 3402816 A1	21-11-2018
		US 2019023775 A1	24-01-2019
		WO 2017123636 A1	20-07-2017

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

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）
Ａ６１Ｐ	*21/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/02		
Ａ６１Ｐ	*17/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/04		
Ａ６１Ｐ	*37/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00		
Ａ６１Ｋ	*9/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02		
Ａ６１Ｋ	*47/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08		
Ａ６１Ｋ	*47/18*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/02		
Ａ６１Ｋ	*47/26*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/18		
Ａ６１Ｋ	*47/10*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26		
Ｃ０７Ｋ	*16/18*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/10		
			Ｃ０７Ｋ	16/18		ＺＮＡ

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,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　ミアーノ， ディーノ シー.
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

(72)発明者　ワン， ウェイルン エイミー
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

(72)発明者　メジェボフスキー， タチアナ
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

Ｆターム（参考）　4C076　AA12 BB16 CC07 DD09 DD26 DD51 DD67 EE23
4C085　AA13 BB36 BB42 EE01 GG02 GG04
4H045　AA11 AA30 DA76 EA22 EA28