(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7518764号
(P7518764)

(45)発行日　令和6年7月18日(2024.7.18)

(24)登録日　令和6年7月9日(2024.7.9)

(51)国際特許分類		FI		
Ａ６１Ｋ　39/395 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ
Ａ６１Ｋ　45/00 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｍ
Ａ６１Ｐ　3/02 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ
Ａ６１Ｐ　7/04 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	45/00	
Ａ６１Ｐ　7/06 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	3/02	

請求項の数　44　（全159頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-521452(P2020-521452)
(86)(22)出願日　平成30年10月26日(2018.10.26)
(65)公表番号　特表2021-501134(P2021-501134A)
(43)公表日　令和3年1月14日(2021.1.14)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/057760
(87)国際公開番号　WO2019/084438
(87)国際公開日　令和1年5月2日(2019.5.2)
審査請求日　令和3年9月22日(2021.9.22)
審判番号　不服2023-8946(P2023-8946/J1)
審判請求日　令和5年5月31日(2023.5.31)
(31)優先権主張番号　62/643,608
(32)優先日　平成30年3月15日(2018.3.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
最終頁に続く

(73)特許権者　503102674
アレクシオン ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 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
(72)発明者　シャフナー， ロリ
アメリカ合衆国 コネチカット ０６４４３， マディソン， ウィックフォード プレイス ４５
(72)発明者　ロッティングハウス， スコット ティー.
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）および非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）の処置のための抗Ｃ５抗体の投薬量および投与

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）または非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）を有するヒト患者を処置する方法において使用するための、抗Ｃ５抗体を含む組成物であって、前記方法は、投与サイクルの間に、前記患者に、前記抗Ｃ５抗体を投与するステップを含み、前記抗Ｃ５抗体が、

（ａ）前記投与サイクルの１日目に１回、≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇの体重の患者に対して２４００ｍｇ、≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇの体重の患者に対して２７００ｍｇ、または≧１００ｋｇの体重の患者に対して３０００ｍｇの用量で；そして

（ｂ）前記投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇの体重の患者に対して３０００ｍｇ、≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇの体重の患者に対して３３００ｍｇ、または≧１００ｋｇの体重の患者に対して３６００ｍｇの用量で

投与されることを特徴とする、組成物であって、

ここで、前記抗Ｃ５抗体が、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および配列番号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み、

ここで、前記抗Ｃ５抗体が、静脈内投与のために製剤化され、

ここで、前記投与サイクルが、合計で２６週間の処置であり、

前記患者が、エクリズマブで以前に処置されたことがある、組成物。

【請求項２】

前記投与サイクルが、前記患者の最後の用量のエクリズマブの少なくとも２週間後に開

始する、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記患者が、前記投与サイクルの１日目の前に少なくとも６ヶ月間エクリズマブで処置されたことがある、請求項１または２に記載の組成物。
【請求項４】
前記患者が、２週間毎に９００ｍｇの用量のエクリズマブで以前に処置されたことがある、請求項１から３のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項５】
前記抗Ｃ５抗体が、ｐＨ７．４および２５℃で、０．１ｎＭ≦K_D≦１ｎＭの範囲にある親和性解離定数（K_D）でヒトＣ５に結合する、請求項１から４のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項６】
前記抗Ｃ５抗体が、ｐＨ６．０および２５℃で、K_D≧１０ｎＭでヒトＣ５に結合する、請求項１から５のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項７】
前記抗Ｃ５抗体が、≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇの体重の患者に、
（ａ）前記投与サイクルの１日目に１回、２４００ｍｇの用量で；そして
（ｂ）前記投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、３０００ｍｇの用量で投与される、請求項１から６のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項８】
前記抗Ｃ５が、≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇの体重の患者に、
（ａ）前記投与サイクルの１日目に１回、２７００ｍｇの用量で；そして
（ｂ）前記投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、３３００ｍｇの用量で投与される、請求項１から６のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項９】
前記抗Ｃ５抗体が、≧１００ｋｇの体重の患者に、
（ａ）前記投与サイクルの１日目に１回、３０００ｍｇの用量で；そして
（ｂ）前記投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、３６００ｍｇの用量で投与される、請求項１から６のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１０】
前記処置が、前記投与サイクルの間、１００μｇ／ｍｌまたはそれよりも高い前記抗Ｃ５抗体の血清トラフ濃度を維持する、請求項１から９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１１】
前記処置が、前記投与サイクルの間、２００μｇ／ｍｌまたはそれよりも高い前記抗Ｃ５抗体の血清トラフ濃度を維持する、請求項１から１０のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１２】
前記処置が、０．３０９μｇ／ｍＬ～０．５μｇ／ｍＬまたはそれ未満の遊離Ｃ５濃度を維持する、請求項１から１１のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１３】
前記処置が、処置期間全体を通して、遊離Ｃ５濃度を９９％よりも大きく低減させる、請求項１から１２のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１４】
前記処置が、処置期間全体を通して、遊離Ｃ５濃度を９９．５％よりも大きく低減させる、請求項１から１３のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１５】
前記抗Ｃ５抗体が、前記投与サイクルの後に、最長２年間、８週間毎に３０００ｍｇ、３３００ｍｇまたは３６００ｍｇの用量で投与される、請求項１から１４のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１６】
前記処置が、終末補体阻害を結果としてもたらす、請求項１から１５のいずれか一項に

記載の組成物。
【請求項１７】
前記処置が、乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）レベルによって評価される溶血の低減を結果としてもたらす、請求項１から１６のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１８】
前記処置が、ＬＤＨレベルの正常化を結果としてもたらす、請求項１から１７のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１９】
前記処置が、処置の少なくとも２４日目までに、ＬＤＨレベルの正常化を結果としてもたらす、請求項１から１８のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２０】
前記処置が、エクリズマブによる処置と比較して、１５％未満の、ＬＤＨレベルにおけるパーセント変化（ＬＤＨ－ＰＣＨＧ）を結果としてもたらす、請求項１から１９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２１】
前記処置が、エクリズマブによる処置と比べて、ブレイクスルー溶血における低減を結果としてもたらす、請求項１から２０のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２２】
前記処置が、処置期間の間に、ブレイクスルー溶血の消失を結果としてもたらす、請求項１から２１のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２３】
前記処置が、ブレイクスルー溶血の処置前ベースライン量と比較して、ブレイクスルー溶血の低減を結果としてもたらす、請求項１から２２のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２４】
前記処置が、腹部疼痛、呼吸困難、嚥下障害、胸部疼痛、勃起機能不全における低減または停止からなる群より選択される少なくとも１つの治療効果を生じる、請求項１から２３のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２５】
前記処置が、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）クローンおよびＤ－ダイマーからなる群より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を生じる、請求項１から２４のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２６】
前記処置が、重症高血圧症、タンパク尿症、尿毒症、嗜眠、疲労、易刺激性、血小板減少症、細血管異常性溶血性貧血および腎機能障害における低減または停止からなる群より選択される少なくとも１つの治療効果を生じる、請求項１から２５のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２７】
前記処置が、Ｂａ因子、可溶性腫瘍壊死因子受容体１［ｓＴＮＦＲ１］、可溶性血管接着分子１［ｓＶＣＡＭ１］、トロンボモジュリン、Ｄ－ダイマーおよびシスタチンＣの正常レベルに向かうシフトを生じる、請求項１から２６のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２８】
前記処置が、ヘモグロビン安定化における処置前ベースラインからの増加を生じる、請求項１から２７のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２９】
前記処置が、輸血の必要性における低減を生じる、請求項１から２８のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３０】
前記処置が、輸血回避における７０％よりも大きい増加を生じる、請求項１から２９のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項３１】
前記処置が、主要な血管系有害事象（ＭＡＶＥ）における低減を生じる、請求項１から３０のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３２】
前記処置が、推定糸球体濾過量（ｅＧＦＲ）およびスポット尿：アルブミン：クレアチニンおよび血漿脳ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）からなる群より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を生じる、請求項１から３１のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３３】
前記処置が、慢性疾患治療の機能的評価（ＦＡＣＩＴ）－疲労スケール、バージョン４および欧州がん研究治療機関の生活の質アンケート－コア３０スケールを介して評価される、生活の質におけるベースラインからの変化を生じる、請求項１から３２のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３４】
前記処置が、前記患者の未処置のベースラインスコアから少なくとも２．０ポイントの、慢性疾患治療の機能的評価（ＦＡＣＩＴ）－疲労スケール、バージョン４および欧州がん研究治療機関の生活の質アンケート－コア３０スケールを介して評価される、生活の質におけるベースラインからの変化を生じる、請求項１から３３のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３５】
ＰＮＨを有するヒト患者を処置する方法において使用するための、請求項１から３４のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３６】
ヒト患者においてＰＮＨまたはａＨＵＳを処置するためのキットであって、
（ａ）ある用量の抗Ｃ５抗体；ならびに
（ｂ）請求項１から３５のいずれか一項に記載の組成物における前記抗Ｃ５抗体を使用するための指示
を含む、キットであって、
前記抗Ｃ５抗体が、
（ｉ）前記投与サイクルの１日目に１回、≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇの体重の患者に対して２４００ｍｇ、≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇの体重の患者に対して２７００ｍｇ、または≧１００ｋｇの体重の患者に対して３０００ｍｇの用量で；そして
（ｉｉ）前記投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇの体重の患者に対して３０００ｍｇ、≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇの体重の患者に対して３３００ｍｇ、または≧１００ｋｇの体重の患者に対して３６００ｍｇの用量で
投与されることを特徴とし、
ここで、前記抗Ｃ５抗体が、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および配列番号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み、
ここで、前記抗Ｃ５抗体が、静脈内投与のために製剤化され、
ここで、前記投与サイクルが、合計で２６週間の処置であり、
前記患者が、エクリズマブで以前に処置されたことがある、キット。
【請求項３７】
前記患者が、２週間毎に９００ｍｇの用量のエクリズマブで以前に処置されたことがある、請求項３６に記載のキット。
【請求項３８】
前記抗Ｃ５抗体が、≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇの体重の患者に、
（ａ）投与サイクルの１日目に１回、２４００ｍｇの用量で；そして
（ｂ）前記投与の１５日目に
投与される、請求項３６または３７に記載のキット。
【請求項３９】

前記抗Ｃ５抗体が、≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇの体重の患者に、
（ａ）投与サイクルの１日目に１回、２７００ｍｇの用量で；そして
（ｂ）前記投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、３３００ｍｇの用量で投与される、請求項３６または３７に記載のキット。
【請求項４０】
前記抗Ｃ５抗体が、≧１００ｋｇの体重の患者に、
（ａ）投与サイクルの１日目に１回、３０００ｍｇの用量で；そして
（ｂ）前記投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、３６００ｍｇの用量で投与される、請求項３６または３７に記載のキット。
【請求項４１】
ヒト患者においてＰＮＨを処置するための、請求項３６から４０のいずれか一項に記載のキット。
【請求項４２】
ＰＮＨ患者における使用のための複数のＩＶ用量の後に、安全で耐容され有効でありかつ十分に非免疫原性であることが決定される、請求項１に記載の組成物。
【請求項４３】
前記抗Ｃ５抗体が、ラブリズマブである、請求項１～３５、および４２のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項４４】
前記抗Ｃ５抗体が、ラブリズマブである、請求項３６～４１のいずれか一項に記載のキット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願に対する相互参照
本出願は、２０１８年６月１５日出願の米国仮特許出願第６２／６８５，５０５号、２０１８年６月１５日出願の米国仮特許出願第６２／６８５，４２５号、２０１８年４月２５日出願の米国仮特許出願第６２／６６２，５０３号、２０１８年３月１５日出願の米国仮特許出願第６２／６４３，６０８号、２０１８年３月１４日出願の米国仮特許出願第６２／６４３，０５６号および２０１７年１０月２６日出願の米国仮特許出願第６２／５７７，２４４号に対する優先権およびその利益を主張する。上述の出願の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
配列表
本出願は、ＡＳＣＩＩフォーマットで電子的に提出された、その全体が参照により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、２０１８年１０月２５日に作成され、名称はＡＸＪ－２２４ＰＣ＿ＳＬ．ｔｘｔであり、サイズは５９，０６６バイトである。
【背景技術】
【０００３】
補体系は、細胞およびウイルス病原体の侵入に対して防御するために、身体の他の免疫学的系と協同して作用する。血漿タンパク質および膜補因子の複雑な収集物として見出される、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％を構成している。補体成分は、一連の複雑であるが正確な酵素的切断および膜結合事象において相互作用することによって、それらの免疫防御機能を達成する。結果として生じた補体カスケードは、オプソニン、免疫調節および溶解の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活性の簡潔な要約は、例えば、The Merck Manual, 16th Edition中に提供されている。
【０００４】
適切に機能している補体系は、感染性微生物に対するロバストな防御を提供するが、補

体経路の不適切な調節または活性化は、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）および非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）を含む種々の障害の病因に関与している。ＰＮＨおよびａＨＵＳは共に、慢性の制御されない補体活性化によって駆動される極めて希少な障害である。結果として生じた炎症および細胞損傷は、これらの疾患の壊滅的な臨床的症状発現をもたらす。

【０００５】

ＰＮＨは、制御されない補体活性が、血管内溶血および血小板活性化を主に介して全身合併症をもたらす状態である（Socie G, et al., French Society of Haematology. Lancet. 1996;348(9027):573-577およびBrodsky, R., Blood. 2014;124(18):2804-2811を参照のこと）。持続性の血管内溶血は、種々のストレッサー、例えば、感染または肉体労作によって誘発され得、これが、平滑筋収縮（遊離ヘモグロビン）、慢性貧血、および重症血栓塞栓症のリスクの増加をもたらす。血栓塞栓症は、ＰＮＨを有する患者における死亡の最も一般的な原因であり、肺高血圧症、ならびに肝臓、腎臓、脳および腸などの重要臓器の終末臓器損傷は、かかる事象の続発症である（Hillmen, P., et al, Am. J. Hematol. 2010;85(8):553-559）。これらの有害な病的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、これには、衰弱性の疲労、慢性疼痛、不良な身体機能、息切れ、腹部疼痛、勃起機能不全、抗凝固の必要性、輸血、および一部の例では、透析の必要性が含まれ得る（Weitz, IC., et al., Thromb Res. 2012;130(3):361-368）。

【０００６】

溶血性尿毒症症候群（ＨＵＳ）は、血小板減少症、細血管異常性溶血性貧血および急性腎不全によって特徴付けられる。ＨＵＳは、以下の２つの型の１つとして分類される：下痢関連（Ｄ＋ＨＵＳ；志賀毒素産生性Ｅ．ｃｏｌｉ（ＳＴＥＣ）－ＨＵＳまたは典型ＨＵＳとも呼ばれる）および非下痢または非典型ＨＵＳ（ａＨＵＳ）。Ｄ＋ＨＵＳは、症例の９０％よりも多くを占める最も一般的な形態であり、志賀様毒素産生性細菌、例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ　Ｏ１５７：Ｈ７による先行する疾病によって引き起こされる。

【０００７】

ａＨＵＳは、遺伝性、後天性または特発性であり得る。ａＨＵＳの遺伝性の形態は、例えば、補体Ｈ因子（ＣＦＨ）、膜補因子タンパク質（ＭＣＰ）、補体Ｉ因子（ＣＦＩ）、Ｃ４ｂ結合タンパク質（Ｃ４ＢＰ）、補体Ｂ因子（ＣＦＢ）および補体成分３（Ｃ３）を含むいくつかのヒト補体成分における変異と関連し得る。例えば、Caprioli et al. (2006) Blood 108:1267-1279を参照のこと。ＣＤ５５をコードする遺伝子中のある特定の変異は、ａＨＵＳとは未だ関連付けられていないものの、ａＨＵＳの重症度と関連する。例えば、Esparza-Gordillo et al. (2005) Hum Mol Genet 14:703-712を参照のこと。

【０００８】

ａＨＵＳは稀であり、最大で２５％の死亡率を有する。この疾患を有する多くの患者は、永久的な神経学的または腎障害を維持し、例えば、ａＨＵＳ患者の少なくとも５０％は、末期腎不全（ＥＳＲＦ）に進行する。例えば、Kavanagh et al. (2006) British Medical Bulletin 77 and 78:5-22を参照のこと。最近まで、ａＨＵＳを有する患者にとっての処置選択肢は限定的であり、血漿注入または血漿交換をしばしば含んだ。一部の症例では、ａＨＵＳ患者は、片側性または両側性の腎摘出術または腎移植を受ける（Artz et al. (2003) Transplantation 76:821-826を参照のこと）。しかし、処置された患者における疾患の再発は、一般的である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００９】

【文献】Capriolilら、Blood(2006)108:1267～1279

【文献】Esparza-Gordilloら、Hum Mol Genet(2005)14:703～712

【文献】Kavanaghら、British Medical Bulletin(2006)77および78:5～22

【文献】Artzら、Transplantation(2003)76:821～826
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【００１０】
ＰＮＨまたはａＨＵＳを有する患者は、実質的な病的状態および死亡のリスクがある。従って、本発明の目的は、ＰＮＨまたはａＨＵＳ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。
【００１１】
ヒト患者においてＰＮＨまたはａＨＵＳを処置するための組成物および方法であって、患者に、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片を投与するステップを含み、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、特定の臨床的投薬量レジメンに従って（すなわち、特定の用量で、具体的な投薬スケジュールに従って）投与される（または投与のためのものである）、組成物および方法が、本明細書で提供される。
【００１２】
任意の適切な抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、本明細書に記載される方法において使用され得る。例示的な抗Ｃ５抗体は、それぞれ配列番号１４および１１に示される配列を有する重鎖および軽鎖を含むラブリズマブ（Ｕｌｔｏｍｉｒｉｓ（商標）、ＡＬＸＮ１２１０および抗体ＢＮＪ４４１としても公知）、またはその抗原結合性断片およびバリアントである。他の実施形態では、抗体は、ラブリズマブの重鎖および軽鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）または可変領域（ＶＲ）を含む。従って、一実施形態では、抗体は、配列番号１２に示される配列を有するラブリズマブの重鎖可変（ＶＨ）領域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインならびに配列番号８に示される配列を有するラブリズマブの軽鎖可変（ＶＬ）領域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号１９、１８および３に示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３重鎖配列ならびにそれぞれ配列番号４、５および６に示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３軽鎖配列を含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号１２および配列番号８に示されるアミノ酸配列を有するＶＨおよびＶＬ領域を含む。別の実施形態では、抗体は、配列番号１３に示される重鎖定常領域を含む。
【００１３】
別の実施形態では、抗体は、ヒト新生児型Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）に結合するバリアントヒト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番号付けで、ネイティブヒトＩｇＧ　Ｆｃ定常領域のメチオニン４２８およびアスパラギン４３４に対応する残基においてＭｅｔ－４２９－ＬｅｕおよびＡｓｎ－４３５－Ｓｅｒ置換を含む。
【００１４】
別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号１９、１８および３に示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３重鎖配列ならびにそれぞれ配列番号４、５および６に示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３軽鎖配列、ならびにヒト新生児型Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）に結合するバリアントヒト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番号付けで、ネイティブヒトＩｇＧ　Ｆｃ定常領域のメチオニン４２８およびアスパラギン４３４に対応する残基においてＭｅｔ－４２９－ＬｅｕおよびＡｓｎ－４３５－Ｓｅｒ置換を含む。
【００１５】
別の実施形態では、抗体は、ｐＨ７．４および２５℃で、０．１ｎＭ≦K_D≦１ｎＭの範囲にある親和性解離定数（K_D）でヒトＣ５に結合する。別の実施形態では、抗体は、ｐＨ６．０および２５℃で、K_D≧１０ｎＭでヒトＣ５に結合する。さらに別の実施形態では、抗体の［（ｐＨ６．０および２５℃におけるヒトＣ５に対する抗体またはその抗原結合性断片のK_D）／（ｐＨ７．４および２５℃におけるヒトＣ５に対する抗体またはその抗原結合性断片のK_D）］は、２５よりも大きい。
【００１６】

別の例示的な抗Ｃ５抗体は、米国特許第８，２４１，６２８号および同第８，８８３，１５８号に記載される７０８６抗体である。一実施形態では、抗体は、７０８６抗体の重鎖および軽鎖ＣＤＲまたは可変領域を含む（米国特許第８，２４１，６２８号および同第８，８８３，１５８号を参照のこと）。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合性断片は、それぞれ配列番号２１、２２および２３に示される配列を有する重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインならびにそれぞれ配列番号２４、２５および２６に示される配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号２７に示される配列を有する７０８６抗体のＶＨ領域および配列番号２８に示される配列を有する７０８６抗体のＶＬ領域を含む。

【００１７】

別の例示的な抗Ｃ５抗体は、これもまた米国特許第８，２４１，６２８号および同第８，８８３，１５８号に記載される８１１０抗体である。一実施形態では、抗体は、８１１０抗体の重鎖および軽鎖ＣＤＲまたは可変領域を含む。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合性断片は、それぞれ配列番号２９、３０および３１に示される配列を有する重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインならびにそれぞれ配列番号３２、３３および３４に示される配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、配列番号３５に示される配列を有する８１１０抗体のＶＨ領域および配列番号３６に示される配列を有する８１１０抗体のＶＬ領域を含む。

【００１８】

別の例示的な抗Ｃ５抗体は、ＵＳ２０１６／０１７６９５４Ａ１に記載される３０５ＬＯ５抗体である。一実施形態では、抗体は、３０５ＬＯ５抗体の重鎖および軽鎖ＣＤＲまたは可変領域を含む。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合性断片は、それぞれ配列番号３７、３８および３９に示される配列を有する重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインならびにそれぞれ配列番号４０、４１および４２に示される配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、配列番号４３に示される配列を有する３０５ＬＯ５抗体のＶＨ領域および配列番号４４に示される配列を有する３０５ＬＯ５抗体のＶＬ領域を含む。

【００１９】

別の例示的な抗Ｃ５抗体は、Fukuzawa T., et al., Rep. 2017 Apr 24;7(1):1080に記載されるＳＫＹ５９抗体である。一実施形態では、抗体は、ＳＫＹ５９抗体の重鎖および軽鎖ＣＤＲまたは可変領域を含む。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号４５を含む重鎖および配列番号４６を含む軽鎖を含む。

【００２０】

別の例示的な抗Ｃ５抗体は、ＵＳ２０１７０３５５７５７に記載されるＲＥＧＮ３９１８抗体（Ｈ４Ｈ１２１６６ＰＰとしても公知）である。一実施形態では、抗体は、配列番号４７を含む重鎖可変領域および配列番号４８を含む軽鎖可変領域を含む。別の実施形態では、抗体は、配列番号４９を含む重鎖および配列番号５０を含む軽鎖を含む。

【００２１】

別の実施形態では、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抗体またはＲＥＧＮ３９１８抗体）と、Ｃ５上の同じエピトープとの結合について競合するおよび／またはＣ５上の同じエピトープに結合する。別の実施形態では、抗体は、上述の抗体と、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％または９９％の可変領域同一性）を有する。

【００２２】

一実施形態では、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の用量は、患者の体重に基づく。例えば、一実施形態では、２４００ｍｇまたは３０００ｍｇの抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、≧４０～＜６０ｋｇの体重の患者に投与される。別の実施形態では、２７００ｍｇまたは３３００ｍｇの抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、≧６０～＜１００ｋｇの体重の患者に投与される。別の実施形態では、３０００ｍｇまたは３６００ｍ

ｇの抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、≧１００ｋｇの体重の患者に投与される。ある特定の実施形態では、投薬量レジメンは、最適な所望の応答（例えば、有効な応答）を提供するために調整される。

【００２３】

別の実施形態では、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片は、１回または複数の投与サイクルで投与される。一実施形態では、投与サイクルは、２６週間である。一実施形態では、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片は、投与サイクルの１日目に１回、投与サイクルの１５日目に１回、およびその後８週間毎に投与される。一実施形態では、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片は、投与サイクルの後に、最長２年間の延長期間、８週間毎に（例えば、３０００ｍｇ、３３００ｍｇまたは３６００ｍｇの用量で）投与される。

【００２４】

別の実施形態では、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片は、１回または複数の投与サイクルで投与される。一実施形態では、投与サイクルは、２６週間である。別の実施形態では、処置は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０または１１サイクルを含む。別の実施形態では、処置は、ヒト患者の生涯にわたって継続される。

【００２５】

別の実施形態では、ＰＮＨまたはａＨＵＳ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、患者に、有効量の、それぞれ配列番号１９、１８および３に示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３重鎖配列ならびにそれぞれ配列番号４、５および６に示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３軽鎖配列を含む抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片を投与するステップを含み、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、

（ａ）投与サイクルの１日目に１回、≧４０～＜６０ｋｇの体重の患者に対して２４００ｍｇ、≧６０～＜１００ｋｇの体重の患者に対して２７００ｍｇ、または≧１００ｋｇの体重の患者に対して３０００ｍｇの用量で；

（ｂ）投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、≧４０～＜６０ｋｇの体重の患者に対して３０００ｍｇ、≧６０～＜１００ｋｇの体重の患者に対して３３００ｍｇ、または≧１００ｋｇの体重の患者に対して３６００ｍｇの用量で

投与される、方法が提供される。

【００２６】

別の実施形態では、ＰＮＨまたはａＨＵＳ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、患者に、有効量の、それぞれ配列番号１９、１８および３に示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３重鎖配列、それぞれ配列番号４、５および６に示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３軽鎖配列、ならびにヒト新生児型Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）に結合するバリアントヒトＦｃ定常領域を含む抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片を投与するステップを含み、バリアントヒトＦｃ　ＣＨ３定常領域が、各々ＥＵ番号付けで、ネイティブヒトＩｇＧ　Ｆｃ定常領域のメチオニン４２８およびアスパラギン４３４に対応する残基においてＭｅｔ－４２９－ＬｅｕおよびＡｓｎ－４３５－Ｓｅｒ置換を含み、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、

（ａ）投与サイクルの１日目に１回、≧４０～＜６０ｋｇの体重の患者に対して２４００ｍｇ、≧６０～＜１００ｋｇの体重の患者に対して２７００ｍｇ、または≧１００ｋｇの体重の患者に対して３０００ｍｇの用量で；

（ｂ）投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、≧４０～＜６０ｋｇの体重の患者に対して３０００ｍｇ、≧６０～＜１００ｋｇの体重の患者に対して３３００ｍｇ、または≧１００ｋｇの体重の患者に対して３６００ｍｇの用量で

投与される、方法が提供される。

【００２７】

別の実施形態では、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片は、≧４０～＜６０ｋｇの体重の患者に、

（ａ）投与サイクルの１日目に１回、２４００ｍｇの用量で；

（ｂ）投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、３０００ｍｇの用量で

投与される。
【００２８】
別の実施形態では、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片は、≧６０～＜１００ｋｇの体重の患者に、
（ａ）投与サイクルの１日目に１回、２７００ｍｇの用量で；
（ｂ）投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、３３００ｍｇの用量で
投与される。
【００２９】
別の実施形態では、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片は、≧１００ｋｇの体重の患者に、
（ａ）投与サイクルの１日目に１回、３０００ｍｇの用量で；
（ｂ）投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、３６００ｍｇの用量で
投与される。
【００３０】
一部の実施形態では、患者は、補体阻害剤で以前に処置されたことがない（例えば、患者は、補体阻害剤処置未経験な患者である）。
【００３１】
他の実施形態では、患者は、１つの抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片で以前に処置されたことがあり、処置の過程の間に別の抗Ｃ５抗体に切り替えられる。例えば、ある特定の実施形態では、異なる抗Ｃ５抗体が、処置の過程の間に投与される。一実施形態では、異なる抗Ｃ５抗体は、別々の処置および延長期間の間に投与される。例えば、一実施形態では、患者は、処置期間の間（例えば、２６週間）、エクリズマブで処置され、その後、例えば延長期間の間、別の抗Ｃ５抗体（例えば、ラブリズマブ、７０８６抗体、８１１０抗体、３０５ＬＯ５抗体、ＳＫＹ５９抗体またはＲＥＧＮ３９１８抗体）で処置される。別の実施形態では、エクリズマブは、誘導期の間、投与サイクルの１、８、１５および２２日目に６００ｍｇの用量で患者に投与され、その後、投与サイクルの１９日目、およびその後２週間毎に（例えば、合計で２６週間）、９００ｍｇの維持用量のエクリズマブが投与され、その後、最長２年間の延長期間、ラブリズマブによる処置が続く。別の実施形態では、患者は、ラブリズマブで（例えば、２６週間）処置され、その後、例えば延長期間の間、別の抗Ｃ５抗体（例えば、エクリズマブ、７０８６抗体、８１１０抗体、３０５ＬＯ５抗体、ＳＫＹ５９抗体またはＲＥＧＮ３９１８抗体）で処置される。
【００３２】
例示的な代替的抗Ｃ５抗体には、（ｉ）ＡＬＸＮ１２１０、（ｉｉ）それぞれ配列番号２１、２２および２３を含む重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインならびにそれぞれ配列番号２４、２５および２６を含む軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインを含む抗体またはその抗原結合性断片、（ｉｉｉ）配列番号２７を含む重鎖可変領域および配列番号２８を含む軽鎖可変領域を含む抗体またはその抗原結合性断片、（ｉｖ）それぞれ配列番号２９、３０および３１を含む重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインならびにそれぞれ配列番号３２、３３および３４を含む軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインを含む抗体またはその抗原結合性断片、（ｖ）配列番号３５を含む重鎖可変領域および配列番号３６を含む軽鎖可変領域を含む抗体またはその抗原結合性断片、（ｖｉ）それぞれ配列番号３７、３８および３９を含む重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインならびにそれぞれ配列番号４０、４１および４２を含む軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインを含む抗体またはその抗原結合性断片、（ｖｉｉ）配列番号４３を含む重鎖可変領域および配列番号４４を含む軽鎖可変領域を含む抗体またはその抗原結合性断片、（ｖｉｉｉ）配列番号４５を含む重鎖および配列番号４６を含む軽鎖を含む抗体またはその抗原結合性断片、（ｉｘ）配列番号４７を含む重鎖可変領域および配列番号４８を含む軽鎖可変領域を含む抗体またはその抗原結合性断片、ならびに（ｘ）配列番号４９を含む重鎖および配列番号５０を含む軽鎖を含む抗体またはその抗原結合性断片が含まれるがこれらに限定されない。

【００３３】
一部の実施形態では、患者は、別の抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片（例えば、ラブリズマブ）に切り替える前に、少なくとも１ヶ月、少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月、少なくとも６ヶ月、少なくとも７ヶ月、少なくとも８ヶ月、少なくとも９ヶ月、少なくとも１０ヶ月、少なくとも１１ヶ月、少なくとも１２ヶ月、少なくとも１８ヶ月または少なくとも２４ヶ月間、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片（例えば、エクリズマブ）で以前に処置されたことがある。特定の実施形態では、患者は、少なくとも６ヶ月間エクリズマブで以前に処置されたことがある。
【００３４】
別の実施形態では、患者（例えば、ＰＮＨまたはａＨＵＳ患者）が、第１の抗Ｃ５抗体で処置され、次いで第２の異なる抗Ｃ５抗体による処置に切り替えられる場合、特に、第２の異なる抗Ｃ５抗体が、第１の抗Ｃ５抗体とは異なるＣ５上のエピトープに結合する場合、投与スケジュールは、第１の抗Ｃ５抗体の半減期を考慮する。例えば、第２の（異なる）抗Ｃ５抗体が投与される前に、第１の抗Ｃ５抗体が患者から除去される（例えば、「洗い流される」）ことを確実にするために（例えば、凝集、免疫複合体形成などと関連する問題を回避するために）、第１の抗Ｃ５抗体の半減期が考慮される。一実施形態では、第２の（異なる）抗Ｃ５抗体は、第１の抗Ｃ５抗体の最終投与の後に、第１の抗Ｃ５抗体の半減期の２、２．５、３、３．５、４、４．５、５、５．５、６、６．５、７または７．５倍に相当する期間が経過するまで投与されない。
【００３５】
別の実施形態では、患者は、エクリズマブで以前に処置されたことがあり、次いで、第２の（異なる）抗Ｃ５抗体（例えば、ラブリズマブ、７０８６抗体、８１１０抗体、３０５ＬＯ５抗体、ＳＫＹ５９抗体またはＲＥＧＮ３９１８抗体）による処置に切り替えられる。エクリズマブが最初に投与される抗体である一実施形態では、第２の（異なる）抗Ｃ５抗体は、エクリズマブの最終投与の後に、例えば、少なくとも３６、４５、５４、６３、７２、８１、９０、９９、１０８、１１７または１２６日が経過するまで投与されない。
【００３６】
別の実施形態では、患者は、ラブリズマブで以前に処置されたことがあり、次いで、異なる抗Ｃ５抗体（例えば、エクリズマブ、７０８６抗体、８１１０抗体、３０５ＬＯ５抗体、ＳＫＹ５９抗体またはＲＥＧＮ３９１８抗体）による処置に切り替えられる。ラブリズマブが最初に投与される抗体である一実施形態では、第２の（異なる）抗Ｃ５抗体は、例えば、ラブリズマブの最終投与の後に、少なくとも１００、１２５、１５０、１７５、２００、２２５、２５０、２７５、３００、３２５、３７５または４００日が経過するまで、投与されない。
【００３７】
さらにまたはあるいは、第２の（異なる）抗Ｃ５抗体による処置に切り替える前に、第１の抗Ｃ５抗体を除去するまたはそのクリアランスを増強するための技術が使用される。例示的な技術には、血漿搬出または輸血が含まれるがこれらに限定されない。別の実施形態では、第１の抗Ｃ５抗体に対する抗体（例えば、抗エクリズマブ抗体、抗ラブリズマブ抗体、抗７０８６抗体、抗８１１０抗体、抗３０５ＬＯ５抗体、抗ＳＫＹ５９抗体または抗ＲＥＧＮ３９１８抗体）が、第２の（異なる）抗Ｃ５抗体が投与される前に、第１の抗Ｃ５抗体を除去するまたはそのクリアランスを増強するために投与される。
【００３８】
別の実施形態では、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片（例えば、ＡＬＸＮ１２１０）が患者に投与され、投与サイクルは、患者の最後の用量のエクリズマブの少なくとも約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週間または少なくとも約８週間後に開始する。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片（例えば、ＡＬＸＮ１２１０）が患者に投与され、投与サイクルは、患者の最後の用量のエクリズマブの少なくとも２週間後に開始する。
【００３９】

一部の実施形態では、本明細書に記載される方法に従って処置される患者は、処置を開始する前３年以内に、または処置を開始する時点で、髄膜炎菌感染に対してワクチン接種されている。一実施形態では、髄膜炎菌ワクチンを受けた後２週間経たずに処置を受けた患者は、ワクチン接種の２週間後まで、適切な予防用抗生物質でも処置される。別の実施形態では、本明細書に記載される方法に従って処置される患者は、髄膜炎菌血清型Ａ、Ｃ、Ｙ、Ｗ１３５および／またはＢに対してワクチン接種される。

【００４０】

別の態様では、記載される処置レジメンは、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性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、一実施形態では、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もしくは４００μｇ／ｍｌまたはそれよりも高い抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の血清トラフ濃度を維持する。一実施形態では、処置は、１００μｇ／ｍｌまたはそれよりも高い抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の血清トラフ濃度を維持する。別の実施形態では、処置は、１５０μｇ／ｍｌまたはそれよりも高い抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の血清トラフ濃度を維持する。別の実施形態では、処置は、２００μｇ／ｍｌまたはそれよりも高い抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の血清トラフ濃度を維持する。別の実施形態では、処置は、２５０μｇ／ｍｌまたはそれよりも高い抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の血清トラフ濃度を維持する。別の実施形態では、処置は、３００μｇ／ｍｌまたはそれよりも高い抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の血清トラフ濃度を維持する。別の実施形態では、処置は、１００μｇ／ｍｌ～２００μｇ／ｍｌの間の抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の血清トラフ濃度を維持する。別の実施形態では、処置は、約１７５μｇ／ｍｌの抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の血清トラフ濃度を維持する。

【００４１】

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

【００４２】

別の実施形態では、有効な応答を得るために、抗Ｃ５抗体は、最小遊離Ｃ５濃度を維持するための量および頻度で、患者に投与される。例えば、一実施形態では、抗Ｃ５抗体は、０．２μｇ／ｍＬ、０．３μｇ／ｍＬ、０．４μｇ／ｍＬ、０．５μｇ／ｍＬまたはそれ未満の遊離Ｃ５濃度を維持するための量および頻度で、患者に投与される。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体は、０．３０９～０．５μｇ／ｍＬまたはそれ未満の遊離Ｃ５濃度を維持するための量および頻度で、患者に投与される。別の実施形態では、本明細書に記載

される処置は、処置期間全体を通して、遊離Ｃ５濃度を９９％よりも大きく低減させる。別の実施形態では、処置は、処置期間全体を通して、遊離Ｃ５濃度を９９．５％よりも大きく低減させる。

【００４３】

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

【００４４】

本明細書で提供される処置方法の有効性は、任意の適切な手段を使用して評価され得る。一実施形態では、ＰＮＨ患者のために、処置は、疲労、腹部疼痛、呼吸困難、嚥下障害、胸部疼痛および勃起機能不全における低減または停止からなる群より選択される少なくとも１つの治療効果を生じる。別の実施形態では、ａＨＵＳ患者のために、処置は、重症高血圧症、タンパク尿症、尿毒症、嗜眠／疲労、易刺激性、血小板減少症、細血管異常性溶血性貧血および腎機能障害（例えば、急性腎不全）における低減または停止からなる群より選択される少なくとも１つの治療効果を生じる。

【００４５】

他の実施形態では、処置は、終末補体阻害を結果としてもたらす。

【００４６】

他の実施形態では、処置は、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）クローンおよびＤ－ダイマーからなる群より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を生じる。別の実施形態では、処置は、ヘモグロビン安定化における患者の処置前ベースラインからの増加を生じる。

【００４７】

他の実施形態では、処置は、推定糸球体濾過量（ｅＧＦＲ）およびスポット尿（spot urine）：アルブミン：クレアチニンおよび血漿脳ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）からなる群より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を生じる。

【００４８】

他の実施形態では、処置は、輸血の必要性における低減を生じる。別の実施形態では、処置は、輸血回避における７０％よりも大きい増加を生じる。

【００４９】

他の実施形態では、処置は、エクリズマブによる処置と比べて、ブレイクスルー溶血における低減を結果としてもたらす。別の実施形態では、処置は、処置期間の間に、ブレイクスルー溶血の消失を結果としてもたらす。別の実施形態では、処置は、ブレイクスルー溶血の処置前ベースライン量と比較して、ブレイクスルー溶血の低減を結果としてもたらす。

【００５０】

他の実施形態では、処置は、主要な血管系有害事象（major adverse vascular event）（ＭＡＶＥ）における低減を生じる。

【００５１】

他の実施形態では、処置は、慢性疾患治療の機能的評価（ＦＡＣＩＴ）－疲労スケール（Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale）、バージョン４および欧州がん研究治療機関の生活の質アンケート－コア３０スケール（European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire-Core 30 Scale）を介して評価される、生活の質におけるベースラインからの変化を生じる。別の実施形態では、処置は、患者の未処置のベースラインスコアから少なくとも７ポイントの、慢性疾患治療の機能的評価（ＦＡＣＩＴ）－疲労スケール、バージョン４および欧州がん研究治療機関の生活の質アンケート－コア３０スケールを介して評価される、生活の質におけるベースラインからの変化を生じる。

【００５２】

別の実施形態では、処置は、ベースラインから１８３日目まで、慢性疾患治療の機能的評価（ＦＡＣＩＴ）－疲労スケール、バージョン４を介して評価される生活の質（ＱｏＬ

）において、変化を結果としてもたらさない。別の実施形態では、処置は、ベースラインから１８３日目まで、慢性疾患治療の機能的評価（ＦＡＣＩＴ）－疲労スケール、バージョン４を介して評価される生活の質（ＱｏＬ）における増加を結果としてもたらす。別の実施形態では、処置は、ベースラインから１８３日目まで、輸血回避を結果としてもたらす。別の実施形態では、処置は、ベースラインから１８３日目まで、輸血なしで、ヘモグロビンレベルにおけるベースラインからの≧２ｇ／ｄＬの減少の回避を結果としてもたらす。

【００５３】

他の実施形態では、乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）レベルが、治療に対する応答性を評価するために使用される（例えば、乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）レベルによって評価される溶血の低減は、ＰＮＨの少なくとも１つの徴候における改善を示す）。例えば、一実施形態では、本明細書に記載される処置は、ＬＤＨレベルの正常化を結果としてもたらす。別の実施形態では、開示される方法に従って処置される患者は、正常レベル近傍への、または正常レベルとみなされるレベルを超えて１０％以内もしくは２０％以内（例えば、１０５～３３３ＩＵ／Ｌ（１リットル当たりの国際単位）以内）への、ＬＤＨレベルにおける低減を経験する。別の実施形態では、患者のＬＤＨレベルは、処置の維持期間全体を通して、正常化される。別の実施形態では、処置された患者のＬＤＨレベルは、処置の維持期間中の時間の少なくとも９５％で正常化される。別の実施形態では、処置された患者のＬＤＨレベルは、処置の維持期間中の時間の少なくとも９０％、８５％または８０％で正常化される。一実施形態では、患者のＬＤＨレベルは、処置を開始する前に、正常値上限を超えて１．５倍以上である（ＬＤＨ≧１．５×ＵＬＮ）。別の実施形態では、処置は、処置の少なくとも２４日目までに、ＬＤＨレベルの正常化を結果としてもたらす。一実施形態では、開示される方法に従って処置される患者は、正常レベル以内への、または正常値上限レベルとみなされるレベル未満１０％、２０％、３０％、４０％以内もしくは５０％以内（例えば、１０５～３３３ＩＵ／Ｌ（１リットル当たりの国際単位）以内）への、ＬＤＨレベルにおける低減を経験する。一実施形態では、患者のＬＤＨレベルは、処置を開始する前に、正常値上限を超えて１．５倍以上である（ＬＤＨ≧１．５×ＵＬＮ）。一実施形態では、処置は、２×正常値上限（ＵＬＮ）未満のＬＤＨレベルを結果としてもたらす。

【００５４】

別の態様では、ＰＮＨまたはａＨＵＳを有する患者への、

（ａ）投与サイクルの１日目に１回、≧４０～＜６０ｋｇの体重の患者に対して２４００ｍｇ、≧６０～＜１００ｋｇの体重の患者に対して２７００ｍｇ、または≧１００ｋｇの体重の患者に対して３０００ｍｇの用量で；

（ｂ）投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、≧４０～＜６０ｋｇの体重の患者に対して３０００ｍｇ、≧６０～＜１００ｋｇの体重の患者に対して３３００ｍｇ、または≧１００ｋｇの体重の患者に対して３６００ｍｇの用量で

投与するための、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およびＣＤＲ３ドメインならびに配列番号８に示される配列を有する軽鎖可変領域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインを含む抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が提供される。

【００５５】

一実施形態では、抗体は、ＰＮＨおよびａＨＵＳ患者における使用のための複数のＩＶ用量の後に、安全で耐容され十分に非免疫原性であることが決定される。

【００５６】

本明細書に記載される方法における使用のために適応された治療有効量で、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片、例えば抗体ラブリズマブ、および薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を含むキットが、さらに提供される。一実施形態では、キットは、

（ａ）ある用量の、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およびＣＤＲ３ドメインならびに配列番号８に示される配列を有する軽鎖可変領域

のＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインを含む抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片；ならびに
（ｂ）本明細書に記載される方法において抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片を使用するための指示
を含む。

【００５７】

一実施形態では、２４００ｍｇまたは３０００ｍｇの抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、≧４０～＜６０ｋｇの体重の患者に投与される。別の実施形態では、２７００ｍｇまたは３３００ｍｇの抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、≧６０～＜１００ｋｇの体重の患者に投与される。別の実施形態では、３０００ｍｇまたは３６００ｍｇの抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、≧１００ｋｇの体重の患者に投与される。

【００５８】

別の態様では、補体関連障害を有するヒト患者を処置する方法が提供される。一実施形態では、方法は、エクリズマブで処置されている補体関連障害を有するヒト患者を処置するステップを含み、エクリズマブによる処置を中止するステップ、および患者を、異なる補体阻害剤による処置に切り替えるステップを含む。別の実施形態では、方法は、ラブリズマブで処置されている補体関連障害を有するヒト患者を処置するステップを含み、ラブリズマブによる処置を中止するステップ、および患者を、異なる補体阻害剤による処置に切り替えるステップを含む。一実施形態では、異なる補体阻害剤は、小分子、ポリペプチド、ポリペプチドアナログ、ペプチド模倣物、ｓｉＲＮＡまたはアプタマーからなる群より選択される。別の実施形態では、異なる補体阻害剤は、補体成分Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４、Ｃ５、Ｃ６、Ｃ７、Ｃ８、Ｃ９、Ｄ因子、Ｂ因子、プロペルジン、ＭＢＬ、ＭＡＳＰ－１、ＭＡＳＰ－２、またはそれらの生物学的に活性な断片の１つまたは複数を阻害する。別の実施形態では、異なる補体阻害剤は、異なる抗Ｃ５抗体（例えば、ラブリズマブ、７０８６抗体、８１１０抗体、３０５ＬＯ５抗体、ＳＫＹ５９抗体またはＲＥＧＮ３９１８抗体）である。

【００５９】

本明細書に記載される方法に従って処置され得る例示的な補体関連状態には、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、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、典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、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、自然流産（spontaneous fetal loss）、血栓性血小板減少性紫斑病、微量免疫型血管炎、表皮水疱症、習慣性流産（recurrent fetal loss）、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／腸管血管障害、血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎、全身性エリテマトーデス関連血管炎、関節リウマチと関連する血管炎、免疫複合体血管炎（immune complex vasculitis）、高安病、拡張型心筋症、糖尿病性血管症、川崎病、静脈ガス塞栓症（venous gas embolus）、ステント留置後の再狭窄、回転式粥腫切除術、経皮経管冠状動脈形成術、重症筋無力症、寒冷凝集素病、皮膚筋炎、発作性寒冷ヘモグロビン尿症、抗リン脂質抗体症候群、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、全身性炎症応答、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、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、ドゴー病および劇症型抗リン脂質抗体症候群（catastrophic antiphospholipid syndrome）が含まれるがこれらに限定されない。一実施形態では、補体関連状態は、ＰＮＨである。別の実施形態では、補体関連状態は、ａＨＵＳである。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目１)

発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）または非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）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、前記患者に、有効量の、それぞれ配列番号１９、１８および３に示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３重

鎖配列ならびにそれぞれ配列番号４、５および６に示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３軽鎖配列を含む抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片を投与するステップを含み、前記抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、

（ａ）前記投与サイクルの１日目に１回、≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇの体重の患者に対して２４００ｍｇ、≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇの体重の患者に対して２７００ｍｇ、または≧１００ｋｇの体重の患者に対して３０００ｍｇの用量で；そして

（ｂ）前記投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇの体重の患者に対して３０００ｍｇ、≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇの体重の患者に対して３３００ｍｇ、または≧１００ｋｇの体重の患者に対して３６００ｍｇの用量で投与される、方法。

(項目２)

発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）または非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）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、前記患者に、有効量の、それぞれ配列番号１９、１８および３に示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３重鎖配列、それぞれ配列番号４、５および６に示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３軽鎖配列、ならびにヒト新生児型Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）に結合するバリアントヒトＦｃ定常領域を含む抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片を投与するステップを含み、前記バリアントヒトＦｃ　ＣＨ３定常領域が、各々ＥＵ番号付けで、ネイティブヒトＩｇＧ　Ｆｃ定常領域のメチオニン４２８およびアスパラギン４３４に対応する残基においてＭｅｔ－４２９－ＬｅｕおよびＡｓｎ－４３５－Ｓｅｒ置換を含み、前記抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、

（ａ）前記投与サイクルの１日目に１回、≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇの体重の患者に対して２４００ｍｇ、≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇの体重の患者に対して２７００ｍｇ、または≧１００ｋｇの体重の患者に対して３０００ｍｇの用量で；そして

（ｂ）前記投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇの体重の患者に対して３０００ｍｇ、≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇの体重の患者に対して３３００ｍｇ、または≧１００ｋｇの体重の患者に対して３６００ｍｇの用量で投与される、方法。

(項目３)

前記患者が、エクリズマブで以前に処置されたことがある、項目１または２に記載の方法。

(項目４)

前記投与サイクルが、前記患者の最後の用量のエクリズマブの少なくとも２週間後に開始する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目５)

前記患者が、前記投与サイクルの１日目の前に少なくとも６ヶ月間エクリズマブで処置されたことがある、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目６)

前記患者が、２週間毎に９００ｍｇの用量のエクリズマブで以前に処置されたことがある、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目７)

前記抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号１２に示される重鎖可変領域および配列番号８に示される軽鎖可変領域を含む、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目８)

前記抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号１３に示される重鎖定常領域をさらに含む、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目９)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、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および配列番号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、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目１０)
前記抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、ｐＨ７．４および２５℃で、０．１ｎＭ≦K_D≦１ｎＭの範囲にある親和性解離定数（K_D）でヒトＣ５に結合する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目１１)
前記抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、ｐＨ６．０および２５℃で、K_D≧１０ｎＭでヒトＣ５に結合する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目１２)
前記抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇの体重の患者に、
（ａ）前記投与サイクルの１日目に１回、２４００ｍｇの用量で；そして
（ｂ）前記投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、３０００ｍｇの用量で投与される、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目１３)
前記抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇの体重の患者に、
（ａ）前記投与サイクルの１日目に１回、２７００ｍｇの用量で；そして
（ｂ）前記投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、３３００ｍｇの用量で投与される、項目１から１１のいずれか一項に記載の方法。
(項目１４)
前記抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、≧１００ｋｇの体重の患者に、
（ａ）前記投与サイクルの１日目に１回、３０００ｍｇの用量で；そして
（ｂ）前記投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、３６００ｍｇの用量で投与される、項目１から１１のいずれか一項に記載の方法。
(項目１５)
前記処置が、前記投与サイクルの間、１００μｇ／ｍｌまたはそれよりも高い前記抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の血清トラフ濃度を維持する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目１６)
前記処置が、前記投与サイクルの間、２００μｇ／ｍｌまたはそれよりも高い前記抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の血清トラフ濃度を維持する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目１７)
前記処置が、０．３０９μｇ／ｍＬ～０．５μｇ／ｍＬまたはそれ未満の遊離Ｃ５濃度を維持する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目１８)
前記処置が、処置期間全体を通して、遊離Ｃ５濃度を９９％よりも大きく低減させる、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目１９)
前記処置が、処置期間全体を通して、遊離Ｃ５濃度を９９．５％よりも大きく低減させる、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目２０)
前記抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、前記投与サイクルの後に、最長２年間、８週間毎に３０００ｍｇ、３３００ｍｇまたは３６００ｍｇの用量で投与される、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目２１)
前記抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、静脈内投与のために製剤化される、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目２２)
前記投与サイクルが、合計で２６週間の処置である、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目２３)
前記処置が、終末補体阻害を結果としてもたらす、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目２４)
前記処置が、乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）レベルによって評価される溶血の低減を結果としてもたらす、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目２５)
前記処置が、ＬＤＨレベルの正常化を結果としてもたらす、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目２６)
前記処置が、処置の少なくとも２４日目までに、ＬＤＨレベルの正常化を結果としてもたらす、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目２７)
前記処置が、エクリズマブによる処置と比較して、１５％未満の、ＬＤＨレベルにおけるパーセント変化（ＬＤＨ－ＰＣＨＧ）を結果としてもたらす、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目２８)
前記処置が、エクリズマブによる処置と比べて、ブレイクスルー溶血における低減を結果としてもたらす、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目２９)
前記処置が、処置期間の間に、ブレイクスルー溶血の消失を結果としてもたらす、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目３０)
前記処置が、ブレイクスルー溶血の処置前ベースライン量と比較して、ブレイクスルー溶血の低減を結果としてもたらす、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目３１)
前記処置が、腹部疼痛、呼吸困難、嚥下障害、胸部疼痛、勃起機能不全における低減または停止からなる群より選択される少なくとも１つの治療効果を生じる、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目３２)
前記処置が、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）クローンおよびＤ－ダイマーからなる群より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を生じる、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目３３)
前記処置が、重症高血圧症、タンパク尿症、尿毒症、嗜眠、疲労、易刺激性、血小板減少症、細血管異常性溶血性貧血および腎機能障害における低減または停止からなる群より選択される少なくとも１つの治療効果を生じる、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目３４)
前記処置が、Ｂａ因子、可溶性腫瘍壊死因子受容体１［ｓＴＮＦＲ１］）、可溶性血管接着分子１［ｓＶＣＡＭ１］、トロンボモジュリン、Ｄ－ダイマーおよびシスタチンＣの正常レベルに向かうシフトを生じる、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目３５)
前記処置が、ヘモグロビン安定化における処置前ベースラインからの増加を生じる、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目３６)
前記処置が、輸血の必要性における低減を生じる、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目３７)
前記処置が、輸血回避における７０％よりも大きい増加を生じる、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目３８)
前記処置が、主要な血管系有害事象（ＭＡＶＥ）における低減を生じる、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目３９)
前記処置が、推定糸球体濾過量（ｅＧＦＲ）およびスポット尿：アルブミン：クレアチニンおよび血漿脳ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）からなる群より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を生じる、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目４０)
前記処置が、慢性疾患治療の機能的評価（ＦＡＣＩＴ）－疲労スケール、バージョン４および欧州がん研究治療機関の生活の質アンケート－コア３０スケールを介して評価される、生活の質におけるベースラインからの変化を生じる、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目４１)
前記処置が、前記患者の未処置のベースラインスコアから少なくとも７ポイントの、慢性疾患治療の機能的評価（ＦＡＣＩＴ）－疲労スケール、バージョン４および欧州がん研究治療機関の生活の質アンケート－コア３０スケールを介して評価される、生活の質におけるベースラインからの変化を生じる、前記項目のいずれか一項に記載の方法。
(項目４２)
ヒト患者においてＰＮＨまたはａＨＵＳを処置するためのキットであって、
（ａ）ある用量の、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およびＣＤＲ３ドメインならびに配列番号８に示される配列を有する軽鎖可変領域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインを含む抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片；ならびに
（ｂ）前記項目のいずれか一項に記載の方法において前記抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片を使用するための指示
を含む、キット。
(項目４３)
前記患者が、エクリズマブで以前に処置されたことがある、項目４２に記載のキット。
(項目４４)
前記患者が、２週間毎に９００ｍｇの用量のエクリズマブで以前に処置されたことがある、項目４３に記載のキット。
(項目４５)
前記抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇの体重の患者に、
（ａ）投与サイクルの１日目に１回、２４００ｍｇの用量で；そして
（ｂ）前記投与の１５日目に
投与される、項目４２から４４のいずれか一項に記載のキット。
(項目４６)
前記抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇの体重の患者に、
（ａ）投与サイクルの１日目に１回、２７００ｍｇの用量で；そして
（ｂ）前記投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、３３００ｍｇの用量で投与される、項目４２から４４のいずれか一項に記載のキット。
(項目４７)
前記抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、≧１００ｋｇの体重の患者に、
（ａ）投与サイクルの１日目に１回、３０００ｍｇの用量で；そして
（ｂ）前記投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、３６００ｍｇの用量で投与される、項目４２から４４のいずれか一項に記載のキット。
(項目４８)
サイクルでの投与のための、配列番号１２に示される配列を有する重鎖可変領域のＣＤ

Ｒ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインならびに配列番号８に示される配列を有する軽鎖可変領域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインを含む抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片であって、

（ａ）前記投与サイクルの１日目に１回、≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇの体重の患者に対して２４００ｍｇ、≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇの体重の患者に対して２７００ｍｇ、または≧１００ｋｇの体重の患者に対して３０００ｍｇの用量で；そして

（ｂ）前記投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、≧４０ｋｇ～＜６０ｋｇの体重の患者に対して３０００ｍｇ、≧６０ｋｇ～＜１００ｋｇの体重の患者に対して３３００ｍｇ、または≧１００ｋｇの体重の患者に対して３６００ｍｇの用量で

投与される、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片。

(項目４９)

前記患者が、エクリズマブで以前に処置されたことがある、項目４８に記載の抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片。

(項目５０)

ＰＮＨ患者における使用のための複数のＩＶ用量の後に、安全で耐容され有効でありかつ十分に非免疫原性であることが決定される、項目４８または４９に記載の抗体。

(項目５１)

エクリズマブで処置されている補体関連障害を有するヒト患者を処置する方法であって、エクリズマブによる処置を中止するステップ、および前記患者を、異なる補体阻害剤による処置に切り替えるステップを含む、方法。

(項目５２)

ラブリズマブで処置されている補体関連障害を有するヒト患者を処置する方法であって、ラブリズマブによる処置を中止するステップ、および前記患者を、異なる補体阻害剤による処置に切り替えるステップを含む、方法。

(項目５３)

エクリズマブで処置されている補体関連障害を有するヒト患者を処置する方法であって、エクリズマブによる処置を中止するステップ、および前記患者を、異なる抗Ｃ５抗体による処置に切り替えるステップを含む、方法。

(項目５４)

ラブリズマブで処置されている補体関連障害を有するヒト患者を処置する方法であって、ラブリズマブによる処置を中止するステップ、および前記患者を、異なる抗Ｃ５抗体による処置に切り替えるステップを含む、方法。

(項目５５)

前記異なる補体阻害剤が、小分子、ポリペプチド、ポリペプチドアナログ、ペプチド模倣物、ｓｉＲＮＡまたはアプタマーからなる群より選択される、項目５１または５２に記載の方法。

(項目５６)

前記異なる補体阻害剤が、補体成分Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４、Ｃ５、Ｃ６、Ｃ７、Ｃ８、Ｃ９、Ｄ因子、Ｂ因子、プロペルジン、ＭＢＬ、ＭＡＳＰ－１、ＭＡＳＰ－２、またはそれらの生物学的に活性な断片の１つまたは複数を阻害する、項目５１または５２に記載の方法。

(項目５７)

前記異なる抗Ｃ５抗体がＡＬＸＮ１２１０である、項目５３に記載の方法。

(項目５８)

前記異なる抗Ｃ５抗体が、

（ｉ）それぞれ配列番号２１、２２および２３を含む重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインならびにそれぞれ配列番号２４、２５および２６を含む軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインを含む抗体またはその抗原結合性断片；

（ｉｉ）配列番号２７を含む重鎖可変領域および配列番号２８を含む軽鎖可変領域を含む抗体またはその抗原結合性断片；

（ｉｉｉ）それぞれ配列番号２９、３０および３１を含む重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインならびにそれぞれ配列番号３２、３３および３４を含む軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインを含む抗体またはその抗原結合性断片；
（ｉｖ）配列番号３５を含む重鎖可変領域および配列番号３６を含む軽鎖可変領域を含む抗体またはその抗原結合性断片；
（ｖ）それぞれ配列番号３７、３８および３９を含む重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインならびにそれぞれ配列番号４０、４１および４２を含む軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインを含む抗体またはその抗原結合性断片；
（ｖｉ）配列番号４３を含む重鎖可変領域および配列番号４４を含む軽鎖可変領域を含む抗体またはその抗原結合性断片；
（ｖｉｉ）配列番号４５を含む重鎖および配列番号４６を含む軽鎖を含む抗体またはその抗原結合性断片；
（ｖｉｉｉ）配列番号４７を含む重鎖可変領域および配列番号４８を含む軽鎖可変領域を含む抗体またはその抗原結合性断片；ならびに
（ｉｘ）配列番号４９を含む重鎖および配列番号５０を含む軽鎖を含む抗体またはその抗原結合性断片
からなる群より選択される、項目５３または５４に記載の方法。
(項目５９)
前記補体関連障害が、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）である、項目５１から５８のいずれか一項に記載の方法。

【図面の簡単な説明】
【００６０】
【図１】図１は、補体阻害剤処置未経験のＰＮＨ患者における第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０１臨床試験のデザインを示す概略図である。
【００６１】
【図２】図２は、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０１における患者の配置を示す概略図である。
【００６２】
【図３】図３は、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０１臨床試験における患者のベースライン特性および人口統計を示す概略図である。
【００６３】
【図４】図４は、２つの共主要評価項目（co-primary endpoint）の重要な有効性結果を示す図式による概略図である。
【００６４】
【図５】図５は、全ての評価項目についてラブリズマブ（ＡＬＸＮ１２１０）が有利であり、グラフ内の赤色の三角形によって示される非劣性マージンを上回ることを示す、重要な副次的評価項目の図式表示である。
【００６５】
【図６】図６は、主要評価項目および副次的評価項目の両方からの重要な結果の図表である。
【００６６】
【図７】図７は、有効性結果の多重感度解析（multiple sensitivity analysis）からの結果を示す表である。
【００６７】
【図８】図８は、ラブリズマブ（ＡＬＸＮ１２１０）がエクリズマブに対して有利であるサブグループを示す図式による概略図である。
【００６８】
【図９】図９は、ラブリズマブ（ＡＬＸＮ１２１０）またはエクリズマブのいずれかで処置された患者の経時的なＬＤＨレベルの図式表示である。
【００６９】

【図１０】図１０は、ラブリズマブ（ＡＬＸＮ１２１０）またはエクリズマブのいずれかで処置された患者についてのＬＤＨの正常化（ＬＤＨ－Ｎ）に達するまでの時間の図式表示である。
【００７０】
【図１１】図１１は、８日目から１８３日目までの様々な時点でラブリズマブ（ＡＬＸＮ１２１０）またはエクリズマブ下でＬＤＨの正常化を達成している患者のパーセンテージの図式表示である。
【００７１】
【図１２】図１２は、欧州がん研究治療機関の生活の質アンケート－コア３０全般的健康サブスケールに従って、来院ごとの（最大の解析対象集団(full analysis set)）ベースラインから１０点の改善を有する患者のパーセンテージの図式表示である。
【００７２】
【図１３】図１３は、欧州がん研究治療機関の生活の質アンケート－コア３０身体機能サブスケールに従って、来院ごとの（最大の解析対象集団）ベースラインから１０点の改善を有する患者のパーセンテージの図式表示である。
【００７３】
【図１４】図１４は、欧州がん研究治療機関の生活の質アンケート－コア３０疲労サブスケールに従って、来院ごとの（最大の解析対象集団）ベースラインから１０点の改善を有する患者のパーセンテージの図式表示である。
【００７４】
【図１５】図１５は、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０１臨床試験における重要な安全性結果の図表である。
【００７５】
【図１６】図１６は、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０１臨床試験における最も一般的な処置下で発現した有害事象（ＴＥＡＥ）の図表である。
【００７６】
【図１７】図１７は、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０１臨床試験における処置下で発現した重篤な有害事象（ＴＥＳＡＥ）の図表である。
【００７７】
【図１８】図１８は、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０１臨床試験における特に興味深い処置下で発現した有害事象（ＴＥＡＥ）の図表である。
【００７８】
【図１９】図１９は、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０１臨床試験における患者の服薬順守結果の表である。
【００７９】
【図２０】図２０は、各薬物の経時的な血清中濃度を示すラブリズマブ（ＡＬＸＮ１２１０）およびエクリズマブの薬物動態（ＰＫ）の図式描写である（線形目盛）。
【００８０】
【図２１】図２１は、各薬物の経時的な血清中濃度を示すラブリズマブ（ＡＬＸＮ１２１０）およびエクリズマブの薬物動態（ＰＫ）の図式描写である（片対数目盛）。
【００８１】
【図２２】図２２は、各薬物の存在下での経時的な平均Ｃ５濃度を示す、ラブリズマブ（ＡＬＸＮ１２１０）およびエクリズマブの薬力学（ＰＤ）の図式描写である。
【００８２】
【図２３】図２３は、各薬物の存在下での経時的な総血清Ｃ５濃度についてのベースラインからの平均（±９５％ＣＩ）パーセント変化を示すラブリズマブ（ＡＬＸＮ１２１０）およびエクリズマブの薬力学（ＰＤ）の図式描写である。
【００８３】
【図２４】図２４は、臨床プロトコールＡＬＸＮ１２１０－ａＨＵＳ－３１１についてのデザインを示す概略図である。

【００８４】
【図２５】図２５は、少なくとも過去６カ月にわたってエクリズマブで処置されたことがあるＰＮＨ患者における、エクリズマブ以外の補体阻害剤を患者に投与する、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０２臨床試験のデザインを示す概略図である。
【００８５】
【図２６】図２６は、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０２臨床試験における患者に対する、実際の注入日を含めた投薬スケジュールを示す概略図である。
【００８６】
【図２７】図２７は、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０２臨床試験に登録された患者の配置を示す概略図である。
【００８７】
【図２８】図２８は、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０２臨床試験に登録された患者のベースライン特性および人口統計を示す概略図である。
【００８８】
【図２９】図２９は、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０２臨床試験に登録された患者のベースライン疾患特性を示す概略図である。
【００８９】
【図３０】図３０は、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０２臨床試験からの主要評価項目および副次的評価項目の重要な有効性結果を示す図式による概略図である。
【００９０】
【図３１】図３１は、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０２臨床試験からの主要評価項目および副次的評価項目の両方の重要な有効性結果の図表である。
【００９１】
【図３２】図３２は、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０２臨床試験からの主要評価項目についての有効性結果の多重感度解析からの結果を示す表である。
【００９２】
【図３３】図３３は、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０２臨床試験からの主要評価項目についてのサブグループについての有効性結果を示す図式表示である。
【００９３】
【図３４】図３４は、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０２臨床試験に登録された患者についての経時的な平均ＬＤＨレベルの図式表示である。
【００９４】
【図３５】図３５は、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０２臨床試験中にＬＤＨの正常化を達成している患者のパーセンテージの図式表示である。
【００９５】
【図３６】図３６は、慢性疾患治療の機能的評価（ＦＡＣＩＴ）－疲労スケールを使用して評価される、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０２臨床試験に登録された患者についての生活の質の経時的なベースラインと比較した平均変化の図式表示である。
【００９６】
【図３７】図３７は、慢性疾患治療の機能的評価（ＦＡＣＩＴ）－疲労スケールを使用して評価される、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０２臨床試験に登録された患者についての経時的な生活の質の平均値の図式表示である。
【００９７】
【図３８】図３８は、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０２臨床試験からの重要な安全性結果の図表である。
【００９８】
【図３９】図３９は、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０２臨床試験からの処置下で発現した重篤な有害事象（ＴＥＳＡＥ）の図表である。
【００９９】
【図４０】図４０は、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０２臨床試験からの最も

一般的な処置下で発現した有害事象（ＴＥＡＥ）の図表である。
【０１００】
【図４１】図４１は、標準のＭｅｄＤＲＡクエリ（ＳＭＱ）によって決定される、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０２臨床試験からの上気道感染（ＵＲＴＩ）の図表である。
【０１０１】
【図４２】図４２は、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０２臨床試験からの特に興味深い処置下で発現した有害事象の図表である（ＴＥＡＥＳＩ）。
【０１０２】
【図４３】図４３は、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０２臨床試験からの患者の服薬順守結果の表である。
【０１０３】
【図４４】図４４は、各薬物の経時的な血清中濃度を示す、ＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブの薬物動態（ＰＫ）の図式描写である。
【０１０４】
【図４５】図４５は、各薬物の存在下での経時的な平均Ｃ５濃度を示す、ＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブの薬力学（ＰＤ）の図式描写である。
【０１０５】
【図４６】図４６は、各薬物の存在下での経時的な総血清Ｃ５濃度についてのベースラインからの平均（±９５％ＣＩ）変化を示す、ＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブの図式描写である。
【発明を実施するための形態】
【０１０６】
Ｉ．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、断片Ｃ５ａおよびＣ５ｂへのＣ５の切断を阻害する。上記のように、かかる抗体は、治療目的で使用される他の抗Ｃ５抗体（例えば、エクリズマブ）と比べて、例えば、改善された薬物動態学的特性もまた有する。
【０１０７】
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領域すなわちＦｖ、またはＣＤＲ）を含むポリペプチドを記述する。抗体には、公知の形態の抗体が含まれる。例えば、抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体、二特異性抗体またはキメラ抗体であり得る。抗体は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’２、ＳｃＦｖ、ＳＭＩＰ、Ａｆｆｉｂｏｄｙ（登録商標）、ナノボディまたはドメイン抗体でもあり得る。抗体はまた、以下のアイソタイプ：ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＡｓｅｃ、ＩｇＤおよびＩｇＥのいずれかのものであり得る。抗体は、天然に存在する抗体であり得、またはタンパク質操作技術によって（例えば、変異、欠失、置換、非抗体部分へのコンジュゲーションによって）変更された抗体であり得る。例えば、抗体は、（天然に存在する抗体と比較して、）抗体の特性（例えば、機能的特性）を変化させる１つまたは複数のバリアントアミノ酸を含み得る。例えば、例えば、患者における半減期、エフェクター機能、および／または抗体に対する免疫応答に影響を与える多数のかかる変更が、当該技術分野で公知である。抗体という用語は、少なくとも１つの抗体由来抗原結合部位を含む人工のまたは操作されたポリペプチド構築物もまた含む。
【０１０８】
本発明での使用に適切な抗Ｃ５抗体（またはそれに由来するＶＨ／ＶＬドメイン）は、当該技術分野で周知の方法を使用して生成され得る。あるいは、当該技術分野で認識された抗Ｃ５抗体が使用され得る。Ｃ５への結合について、これら当該技術分野で認識された抗体のいずれかと競合する抗体もまた、使用され得る。
【０１０９】
エクリズマブ（Ｓｏｌｉｒｉｓ（登録商標）としても公知）は、それぞれ配列番号１、

２および３に示される配列を有する重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインならびにそれぞれ配列番号４、５および６に示される配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインを含む抗Ｃ５抗体である。エクリズマブは、配列番号７に示されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および配列番号８に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む。エクリズマブの可変領域は、ＰＣＴ／ＵＳ１９９５／００５６８８および米国特許第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。エクリズマブは、配列番号１０に示されるアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号１１に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。エクリズマブの完全重鎖および軽鎖は、ＰＣＴ／ＵＳ２００７／００６６０６に記載されており、その教示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１１０】

例示的な抗Ｃ５抗体は、それぞれ配列番号１４および１１に示される配列を有する重鎖および軽鎖を含むラブリズマブ、またはその抗原結合性断片およびバリアントである。ラブリズマブ（Ｕｌｔｏｍｉｒｉｓ（商標）、ＢＮＪ４４１およびＡＬＸＮ１２１０としても公知）は、ＰＣＴ／ＵＳ２０１５／０１９２２５および米国特許第９，０７９，９４９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。ラブリズマブ、ＢＮＪ４４１およびＡＬＸＮ１２１０という用語は、本文書を通じて相互交換可能に使用され得るが、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、Ｃ５ａおよびｃ５ｂへのその切断を阻害する。この阻害は、微生物のオプソニン化および免疫複合体のクリアランスにとって重要な補体活性化の近位または初期成分（例えば、Ｃ３およびＣ３ｂ）を保全しつつ、炎症促進性メディエーターＣ５ａの放出および細胞溶解性ポア形成性膜侵襲複合体（ＭＡＣ）Ｃ５ｂ－９の形成を防止する。

【０１１１】

他の実施形態では、抗体は、ラブリズマブの重鎖および軽鎖ＣＤＲまたは可変領域を含む。例えば、一実施形態では、抗体は、配列番号１２に示される配列を有するラブリズマブのＶＨ領域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインならびに配列番号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およびＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号１９、１８および３に示される配列を有する重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインならびにそれぞれ配列番号４、５および６に示される配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号１２および配列番号８に示されるアミノ酸配列を有するＶＨおよびＶＬ領域を含む。

【０１１２】

別の例示的な抗Ｃ５抗体は、それぞれ配列番号２０および１１に示される配列を有する重鎖および軽鎖を含む抗体ＢＮＪ４２１、またはその抗原結合性断片およびバリアントである。ＢＮＪ４２１（ＡＬＸＮ１２１１としても公知）は、ＰＣＴ／ＵＳ２０１５／０１９２２５および米国特許第９，０７９，９４９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。

【０１１３】

他の実施形態では、抗体は、ＢＮＪ４２１の重鎖および軽鎖ＣＤＲまたは可変領域を含む。従って、一実施形態では、抗体は、配列番号１２に示される配列を有するＢＮＪ４２１のＶＨ領域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインならびに配列番号８に示される配列を有するＢＮＪ４２１のＶＬ領域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号１９、１８および３に示される配列を有する重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインならびにそれぞれ配列番号４、５および６に示される配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインを含む。

【０１１４】

ＣＤＲの正確な境界は、異なる方法に従って異なって定義されてきた。一部の実施形態

では、軽鎖または重鎖可変ドメイン内のＣＤＲまたはフレームワーク領域の位置は、Kabat et al. [(1991) "Sequences of Proteins of Immunological Interest." NIH Publication No. 91-3242, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, MD]によって定義される通りであり得る。かかる場合には、ＣＤＲは、「Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ」と呼ばれ得る（例えば、「Ｋａｂａｔ　ＬＣＤＲ２」または「Ｋａｂａｔ　ＨＣＤＲ１」）。一部の実施形態では、軽鎖または重鎖可変領域のＣＤＲの位置は、Chothia et al. (1989) Nature 342:877-883によって定義される通りであり得る。従って、これらの領域は、「Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ」と呼ばれ得る（例えば、「Ｃｈｏｔｈｉａ　ＬＣＤＲ２」または「Ｃｈｏｔｈｉａ　ＨＣＤＲ３」）。一部の実施形態では、軽鎖および重鎖可変領域のＣＤＲの位置は、Ｋａｂａｔ－Ｃｈｏｔｈｉａ組合せ定義によって定義される通りであり得る。かかる実施形態では、これらの領域は、「組合せＫａｂａｔ－Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ」と呼ばれ得る。Thomas et al. [(1996) Mol Immunol 33(17/18):1389-1401]は、ＫａｂａｔおよびＣｈｏｔｈｉａの定義に従うＣＤＲ境界の同定を例示している。

【０１１５】

別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号１２および配列番号８に示されるアミノ酸配列を有するＶＨおよびＶＬ領域を含む。別の実施形態では、抗体は、配列番号１３に示される重鎖定常領域を含む。別の実施形態では、抗体は、配列番号１４に示される重鎖ポリペプチドおよび配列番号１１に示される軽鎖ポリペプチドを含む。別の実施形態では、抗体は、ヒト新生児型Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）に結合するバリアントヒト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番号付けで、ネイティブヒトＩｇＧ　Ｆｃ定常領域のメチオニン４２８およびアスパラギン４３４に対応する残基においてＭｅｔ－４２９－ＬｅｕおよびＡｓｎ－４３５－Ｓｅｒ置換を含む。

【０１１６】

別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号１９、１８および３に示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３重鎖配列ならびにそれぞれ配列番号４、５および６に示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３軽鎖配列、ならびにヒト新生児型Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）に結合するバリアントヒト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番号付けで、ネイティブヒトＩｇＧ　Ｆｃ定常領域のメチオニン４２８およびアスパラギン４３４に対応する残基においてＭｅｔ－４２９－ＬｅｕおよびＡｓｎ－４３５－Ｓｅｒ置換を含む。

【０１１７】

別の実施形態では、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、以下のアミノ酸配列：ＧＨＩＦＳＮＹＷＩＱ（配列番号１９）を含むまたはそれからなる重鎖ＣＤＲ１を含む。別の実施形態では、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、以下のアミノ酸配列：ＥＩＬＰＧＳＧＨＴＥＹＴＥＮＦＫＤ（配列番号１８）を含むまたはそれからなる重鎖ＣＤＲ２を含む。

【０１１８】

別の実施形態では、抗体は、ｐＨ７．４および２５℃で、０．１ｎＭ≦K_D≦１ｎＭの範囲にある親和性解離定数（K_D）でヒトＣ５に結合する。別の実施形態では、抗体は、ｐＨ６．０および２５℃で、K_D≧１０ｎＭでヒトＣ５に結合する。さらに別の実施形態では、抗体の［（ｐＨ６．０および２５℃におけるヒトＣ５に対する抗体またはその抗原結合性断片のK_D）／（ｐＨ７．４および２５℃におけるヒトＣ５に対する抗体またはその抗原結合性断片のK_D）］は、２５よりも大きい。

【０１１９】

別の例示的な抗Ｃ５抗体は、米国特許第８，２４１，６２８号および同第８，８８３，１５８号に記載される７０８６抗体である。一実施形態では、抗体は、７０８６抗体の重鎖および軽鎖ＣＤＲまたは可変領域を含む（米国特許第８，２４１，６２８号および同第８，８８３，１５８号を参照のこと）。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合性断片は、それぞれ配列番号２１、２２および２３に示される配列を有する重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインならびにそれぞれ配列番号２４、２５および２６に示され

る配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号２７に示される配列を有する７０８６抗体のＶＨ領域および配列番号２８に示される配列を有する７０８６抗体のＶＬ領域を含む。

【０１２０】

別の例示的な抗Ｃ５抗体は、これもまた米国特許第８，２４１，６２８号および同第８，８８３，１５８号に記載される８１１０抗体である。一実施形態では、抗体は、８１１０抗体の重鎖および軽鎖ＣＤＲまたは可変領域を含む。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合性断片は、それぞれ配列番号２９、３０および３１に示される配列を有する重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインならびにそれぞれ配列番号３２、３３および３４に示される配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、配列番号３５に示される配列を有する８１１０抗体のＶＨ領域および配列番号３６に示される配列を有する８１１０抗体のＶＬ領域を含む。

【０１２１】

別の例示的な抗Ｃ５抗体は、ＵＳ２０１６／０１７６９５４Ａ１に記載される３０５ＬＯ５抗体である。一実施形態では、抗体は、３０５ＬＯ５抗体の重鎖および軽鎖ＣＤＲまたは可変領域を含む。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合性断片は、それぞれ配列番号３７、３８および３９に示される配列を有する重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインならびにそれぞれ配列番号４０、４１および４２に示される配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、配列番号４３に示される配列を有する３０５ＬＯ５抗体のＶＨ領域および配列番号４４に示される配列を有する３０５ＬＯ５抗体のＶＬ領域を含む。

【０１２２】

別の例示的な抗Ｃ５抗体は、Fukuzawa T., et al., Rep. 2017 Apr 24;7(1):1080に記載されるＳＫＹ５９抗体である。一実施形態では、抗体は、ＳＫＹ５９抗体の重鎖および軽鎖ＣＤＲまたは可変領域を含む。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号４５を含む重鎖および配列番号４６を含む軽鎖を含む。

【０１２３】

別の例示的な抗Ｃ５抗体は、ＵＳ２０１７０３５５７５７に記載されるＲＥＧＮ３９１８抗体（Ｈ４Ｈ１２１６６ＰＰとしても公知）である。一実施形態では、抗体は、配列番号４７を含む重鎖可変領域および配列番号４８を含む軽鎖可変領域を含む。別の実施形態では、抗体は、配列番号４９を含む重鎖および配列番号５０を含む軽鎖を含む。

【０１２４】

別の実施形態では、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抗体またはＲＥＧＮ３９１８抗体）と、Ｃ５上の同じエピトープとの結合について競合するおよび／またはＣ５上の同じエピトープに結合する。別の実施形態では、抗体は、上述の抗体と、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％または９９％の可変領域同一性）を有する。

【０１２５】

本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、一部の実施形態では、バリアントヒトＦｃ定常領域が由来したネイティブヒトＦｃ定常領域の親和性よりも高い親和性でヒト新生児型Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）に結合するバリアントヒトＦｃ定常領域を含み得る。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ネイティブヒトＦｃ定常領域と比べて、１つまたは複数の（例えば、２、３、４、５、６、７もしくは８つまたはそれよりも多くの）アミノ酸置換を含み得る。置換は、相互作用のｐＨ依存性を維持しつつ、ｐＨ６．０における、ＦｃＲｎに対する、バリアントＦｃ定常領域を含有するＩｇＧ抗体の結合親和性を増加させ得る。抗体のＦｃ定常領域中の１つまたは複数の置換が、（相互作用のｐＨ依存性を維持しつつ）ｐＨ６．０においてＦｃＲｎに対するＦｃ定常領域の親和性を増加させるかどうかを試験するための方法は、当該技術分野で公知であり、実施例に例示されている。例えば、ＰＣＴ／ＵＳ２０１５／０１９２２５および米国特許第９，０７９，

９４９号を参照のこと。これらの各々の開示は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１２６】

ＦｃＲｎに対する抗体Ｆｃ定常領域の結合親和性を増強する置換は、当該技術分野で公知であり、これには、例えば、（１）Dall'Acqua et al. (2006) J Biol Chem 281: 23514-23524によって記載されるＭ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅ三重置換；（２）Hinton et al. (2004) J Biol Chem 279:6213-6216およびHinton et al. (2006) J Immunol 176:346-356に記載されるＭ４２８ＬまたはＴ２５０Ｑ／Ｍ４２８Ｌ置換；ならびに（３）Petkova et al. (2006) Int Immunol 18(12):1759-69に記載されるＮ４３４ＡまたはＴ３０７／Ｅ３８０Ａ／Ｎ４３４Ａ置換が含まれる。さらなる置換対合：Ｐ２５７Ｉ／Ｑ３１１Ｉ、Ｐ２５７Ｉ／Ｎ４３４Ｈおよび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、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１２７】

一部の実施形態では、バリアント定常領域は、ＥＵアミノ酸残基２５５においてバリンへの置換を有する。一部の実施形態では、バリアント定常領域は、ＥＵアミノ酸残基３０９においてアスパラギンへの置換を有する。一部の実施形態では、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への置換を有する。一部の実施形態では、バリアント定常領域は、ＥＵアミノ酸残基３８６において置換を有する。

【０１２８】

一部の実施形態では、バリアントＦｃ定常領域は、それが由来したネイティブ定常領域と比べて、３０以下（例えば、２９、２８、２７、２６、２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３または２以下）のアミノ酸置換、挿入または欠失を含む。一部の実施形態では、バリアントＦｃ定常領域は、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、Ｔ２５６Ｅ、Ｎ４３４Ｓ、Ｍ４２８Ｌ、Ｖ２５９Ｉ、Ｔ２５０ＩおよびＶ３０８Ｆからなる群より選択される１つまたは複数のアミノ酸置換を含む。一部の実施形態では、バリアントヒトＦｃ定常領域は、各々ＥＵ番号付けで、４２８位におけるメチオニンおよび４３４位におけるアスパラギンを含む。一部の実施形態では、バリアントＦｃ定常領域は、例えば、米国特許第８．０８８，３７６号に記載される４２８Ｌ／４３４Ｓ二重置換を含む。

【０１２９】

一部の実施形態では、これらの変異の正確な場所は、抗体操作に起因して、ネイティブヒトＦｃ定常領域の位置からシフトされ得る。例えば、４２８Ｌ／４３４Ｓ二重置換は、ＩｇＧ２／４キメラＦｃにおいて使用される場合、米国特許第９，０７９，９４９号に記載されるＢＮＪ４４１（ラブリズマブ）において見出されるＭ４２９ＬおよびＮ４３５Ｓバリアントのように、４２９Ｌおよび４３５Ｓに対応し得、その開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１３０】

一部の実施形態では、バリアント定常領域は、ネイティブヒトＦｃ定常領域と比べて、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または４３６位（ＥＵ番号付け）において置換を含む。一部の実施形態では、置換は、全てＥＵ番号付けで、２３７位におけるグリシンからメチオニンへ；２３８位におけるプロリンからアラニンへ；２３９位におけるセリンからリシンへ；２４８位におけるリシンからイソロイシンへ；２５０位におけるスレオニンからアラニン、フェニルアラニン、イソロイシン、メチオニン、グルタミン、セリン、バリン、トリプトファンまたはチロシンへ；２５２位におけるメチオニンからフェニルアラニン、

トリプトファンまたはチロシンへ；２５４位におけるセリンからスレオニンへ；２５５位におけるアルギニンからグルタミン酸へ；２５６位におけるスレオニンからアスパラギン酸、グルタミン酸またはグルタミンへ；２５７位におけるプロリンからアラニン、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、スレオニンまたはバリンへ；２５８位におけるグルタミン酸からヒスチジンへ；２６５位におけるアスパラギン酸からアラニンへ；２７０位におけるアスパラギン酸からフェニルアラニンへ；２８６位におけるアスパラギンからアラニンまたはグルタミン酸へ；２８９位におけるスレオニンからヒスチジンへ；２９７位におけるアスパラギンからアラニンへ；２９８位におけるセリンからグリシンへ；３０３位におけるバリンからアラニンへ；３０５位におけるバリンからアラニンへ；３０７位におけるスレオニンからアラニン、アスパラギン酸、フェニルアラニン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、リシン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、グルタミン、アルギニン、セリン、バリン、トリプトファンまたはチロシンへ；３０８位におけるバリンからアラニン、フェニルアラニン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、プロリン、グルタミンまたはスレオニンへ；３０９位におけるロイシンまたはバリンからアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、プロリンまたはアルギニンへ；３１１位におけるグルタミンからアラニン、ヒスチジンまたはイソロイシンへ；３１２位におけるアスパラギン酸からアラニンまたはヒスチジンへ；３１４位におけるロイシンからリシンまたはアルギニンへ；３１５位におけるアスパラギンからアラニンまたはヒスチジンへ；３１７位におけるリシンからアラニンへ；３２５位におけるアスパラギンからグリシンへ；３３２位におけるイソロイシンからバリンへ；３３４位におけるリシンからロイシンへ；３６０位におけるリシンからヒスチジンへ；３７６位におけるアスパラギン酸からアラニンへ；３８０位におけるグルタミン酸からアラニンへ；３８２位におけるグルタミン酸からアラニンへ；３８４位におけるアスパラギンまたはセリンからアラニンへ；３８５位におけるグリシンからアスパラギン酸またはヒスチジンへ；３８６位におけるグルタミンからプロリンへ；３８７位におけるプロリンからグルタミン酸へ；３８９位におけるアスパラギンからアラニンまたはセリンへ；４２４位におけるセリンからアラニンへ；４２８位におけるメチオニンからアラニン、アスパラギン酸、フェニルアラニン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、リシン、ロイシン、アスパラギン、プロリン、グルタミン、セリン、スレオニン、バリン、トリプトファンまたはチロシンへ；４３３位におけるヒスチジンからリシンへ；４３４位におけるアスパラギンからアラニン、フェニルアラニン、ヒスチジン、セリン、トリプトファンまたはチロシンへ；および４３６位におけるチロシンまたはフェニルアラニンからヒスチジンへからなる群より選択される。

【０１３１】

本明細書に記載される方法における使用に適切な抗Ｃ５抗体は、一部の実施形態では、配列番号１４に示されるアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチドおよび／または配列番号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。あるいは、本明細書に記載される方法における使用のための抗Ｃ５抗体は、一部の実施形態では、配列番号２０に示されるアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチドおよび／または配列番号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。

【０１３２】

一実施形態では、抗体は、ｐＨ７．４および２５℃で（およびさもなければ、生理的条件下で）、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または０．９７５）ｎＭである親和性解離定数（K_D）でＣ５に結合する。一部の実施形態では、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片のK_Dは、１以下（例えば、０．９、０．８、０．７、０．６、０．５、０．４、０．３または０．２以下）のｎＭである。

【０１３３】
他の実施形態では、［（ｐＨ６．０で２５℃におけるＣ５に対する抗体のＫ$_D$）／（ｐＨ７．４で２５℃におけるＣ５に対する抗体のＫ$_D$）］は、２１よりも大きい（例えば、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３５０、４００、４５０、５００、６００、７００、８００、９００、１０００、１５００、２０００、２５００、３０００、３５００、４０００、４５００、５０００、５５００、６０００、６５００、７０００、７５００または８０００よりも大きい）。

【０１３４】
抗体がタンパク質抗原に結合するかどうか、および／またはタンパク質抗原に対する抗体の親和性を決定するための方法は、当該技術分野で公知である。例えば、タンパク質抗原への抗体の結合は、これらに限定されないが、ウエスタンブロット、ドットブロット、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）法（例えば、ＢＩＡｃｏｒｅ ｓｙｓｔｅｍ；Ｐｈａｒｍａｃｉａ Ｂｉｏｓｅｎｓｏｒ ＡＢ、Ｕｐｐｓａｌａ、ＳｗｅｄｅｎおよびＰｉｓｃａｔａｗａｙ、Ｎ．Ｊ．）または酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）などの種々の技術を使用して、検出および／または定量され得る。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；およびJonsson et al. (1991) Biotechniques 11:620-627を参照のこと。さらに、親和性（例えば、解離および会合定数）を測定するための方法は、実施例に示される。

【０１３５】
本明細書で使用される場合、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、動態速度定数の比Ｋ$_D$＝ｋ$_a$／ｋ$_d$から推測される。かかる決定は、好ましくは、２５℃または３７℃において測定される（実施例を参照のこと）。例えば、ヒトＣ５への抗体結合の動態は、抗体を固定化するための抗Ｆｃ捕捉法を使用して、ＢＩＡｃｏｒｅ ３０００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および６．０において決定され得る。

【０１３６】
一実施形態では、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片は、Ｃ５タンパク質（例えば、ヒトＣ５タンパク質）のＣ５ａおよび／またはＣ５ｂ活性断片の生成または活性を遮断する。この遮断効果を介して、抗体は、例えば、Ｃ５ａの炎症促進効果およ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。

【０１３７】
本明細書に記載される特定の抗体がＣ５切断を阻害するかどうかを決定するための方法は、当該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させることができる。体液中に存在する補体の細胞溶解能のかかる低減は、当該技術分野で周知の方法によって、例えば、従来の溶血アッセイ、例えば、Kabat and Mayer (eds.), "Experimental Immunochemistry, 2nd Edition," 135-240, Springfield, IL, CC Thomas (1961), pages 135-139によって記載される溶血アッセイ、またはそのアッセイの従来の変形形態、例えば、Hillmen et al. (2004) N Engl J Med 350(6):552などに記載されるニワトリ赤血球溶血法などによって、測定され得る。候補化合物が、形態Ｃ５ａおよびＣ５ｂへのヒトＣ５の切断を阻害するかどうかを決定するための方法は、当該技術分野で公知であり、Evans et al. (1995) Mol Immunol 32(16):1183-95に記載されている。例えば、体液中のＣ５ａおよびＣ５ｂの濃度および／または生理活性は、当該技術分野で周知の方法によって測定され得る。Ｃ５

ｂについて、本明細書で議論される溶血アッセイまたは可溶性Ｃ５ｂ－９についてのアッセイが使用され得る。当該技術分野で公知の他のアッセイもまた使用され得る。これらまたは他の適切な型のアッセイを使用して、ヒト補体成分Ｃ５を阻害することが可能な候補薬剤がスクリーニングされ得る。

【０１３８】

これに限定されないが、ＥＬＩＳＡなどの免疫学的技術が、生物学的に活性な生成物へのＣ５の変換を阻害する抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の能力を決定するために、Ｃ５および／またはその開裂生成物のタンパク質濃度を測定するために使用され得る。一部の実施形態では、Ｃ５ａ生成が測定される。一部の実施形態では、Ｃ５ｂ－９ネオエピトープ特異的抗体が、終末補体の形成を検出するために使用される。

【０１３９】

溶血アッセイは、補体活性化に対する抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の阻害活性を決定するために使用され得る。血清試験溶液におけるｉｎ　ｖｉｔｒｏの古典的補体経路媒介性溶血に対する抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の効果を決定するために、例えば、溶血素でコーティングされたヒツジ赤血球または抗ニワトリ赤血球抗体で感作されたニワトリ赤血球が、標的細胞として使用される。溶解のパーセンテージは、阻害剤の非存在下で生じる溶解と等しい溶解を１００％とみなすことによって正規化される。一部の実施形態では、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なヒトＩｇＭ抗体によって活性化される。簡潔に述べると、試験血清は、ヒトＩｇＭ抗体の存在下で、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片と共にインキュベートされる。生成されるＣ５ｂ－９の量は、混合物を、酵素コンジュゲートした抗Ｃ５ｂ－９抗体および蛍光原基質と接触させ、適切な波長における吸光度を測定することによって、測定される。対照として、試験血清は、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の非存在下でインキュベートされる。一部の実施形態では、試験血清は、Ｃ５ポリペプチドで再構成されたＣ５欠損血清である。

【０１４０】

代替経路媒介性溶血に対する抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の効果を決定するために、未感作のウサギまたはモルモット赤血球が、標的細胞として使用され得る。一部の実施形態では、血清試験溶液は、Ｃ５ポリペプチドで再構成されたＣ５欠損血清である。溶解のパーセンテージは、阻害剤の非存在下で生じる溶解と等しい溶解を１００％とみなすことによって正規化される。一部の実施形態では、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なリポポリサッカリド分子によって活性化される。簡潔に述べると、試験血清は、リポポリサッカリドの存在下で、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片と共にインキュベートされる。生成されるＣ５ｂ－９の量は、混合物を、酵素コンジュゲートした抗Ｃ５ｂ－９抗体および蛍光原基質と接触させ、適切な波長における蛍光を測定することによって、測定される。対照として、試験血清は、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の非存在下でインキュベートされる。

【０１４１】

一部の実施形態では、Ｃ５活性またはその阻害は、ＣＨ５０ｅｑアッセイを使用して定量される。ＣＨ５０ｅｑアッセイは、血清中の総古典的補体活性を測定するための方法である。この試験は、５０％溶解を得るために必要な量（ＣＨ５０）を決定するために、古典的補体経路の活性化因子として、抗体感作された赤血球を使用し、試験血清の種々の希釈を使用する溶解アッセイである。パーセント溶血は、例えば、分光光度計を使用して決定され得る。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、測定される溶血を直接担うからである。

【０１４２】

アッセイは周知であり、当業者によって一般に実施される。簡潔に述べると、古典的補体経路を活性化するために、未希釈の血清試料（例えば、再構成されたヒト血清試料）が、抗体感作された赤血球を含有するマイクロアッセイウェルに添加され、それによって、ＴＣＣが生成される。次に、活性化された血清は、捕捉試薬（例えば、ＴＣＣの１つまたは複数の成分に結合する抗体）でコーティングされたマイクロアッセイウェル中で希釈される。活性化された試料中に存在するＴＣＣは、マイクロアッセイウェルの表面をコーティングするモノクローナル抗体に結合する。ウェルは洗浄され、各ウェルに、検出可能に標識された、結合したＴＣＣを認識する検出試薬が添加される。検出可能な標識は、例えば、蛍光標識または酵素標識であり得る。アッセイ結果は、１ミリリットル当たりのＣＨ５０単位当量（ＣＨ５０　Ｕ　Ｅｑ／ｍＬ）で表される。

【０１４３】

阻害は、例えば、終末補体活性に関する場合、類似の条件下および等モル濃度における対照抗体（またはその抗原結合性断片）の効果と比較した、例えば、溶血アッセイまたはＣＨ５０ｅｑアッセイにおける、終末補体の活性における少なくとも５（例えば、少なくとも６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５または６０）％の減少を含む。実質的な阻害は、本明細書で使用される場合、少なくとも４０（例えば、少なくとも４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０もしくは９５またはそれより高い）％の、所与の活性（例えば、終末補体活性）の阻害を指す。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、エクリズマブのＣＤＲ（すなわち、配列番号１～６）と比べて１つまたは複数のアミノ酸置換を含有するが、溶血アッセイまたは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または９５）％を依然として保持する。

【０１４４】

本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、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または５５）日である、ヒトにおける血清半減期を有する。別の実施形態では、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、少なくとも４０日であるヒトにおける血清半減期を有する。別の実施形態では、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、およそ４３日であるヒトにおける血清半減期を有する。別の実施形態では、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体は、３９～４８日の間であるヒトにおける血清半減期を有する。抗体の血清半減期を測定するための方法は、当該技術分野で公知である。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片は、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マウスまたはｈＦｃＲｎトランスジェニックマウスモデル系）において測定した場合、エクリズマブの血清半減期よりも、少なくとも２０（例えば、少なくとも３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１２５、１５０、１７５、２００、２５０、３００、４００、５００）％長い血清半減期を有する。

【０１４５】

一実施形態では、抗体は、本明細書に記載される抗体と、Ｃ５上の同じエピトープとの結合について競合するおよび／またはＣ５上の同じエピトープに結合する。２つまたはそれよりも多くの抗体に言及して、「同じエピトープに結合する」という用語は、抗体が、所与の方法によって決定した場合に、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、本明細書に記載される抗体と、「Ｃ５上の同じエピトープ」に結合するかどうかを決定するための技術には、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、および水素／重水素交換質量分析（ＨＤＸ－ＭＳ）が含まれる。他の方法が、ペプチド抗原断片または変異した変形形態の抗原への抗体の結合をモニタリングし、このとき、抗原配列内のアミノ酸残基

の改変に起因する結合の喪失は、エピトープ構成成分の指標とみなされる場合が多い。さらに、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もまた使用され得る。これらの方法は、特定の短いペプチドを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親和性単離する、目的の抗体の能力に依存する。同じＶＨおよびＶＬまたは同じＣＤＲ１、２および３配列を有する抗体は、同じエピトープに結合すると予測される。

【０１４６】

「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（部分的または完全に）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どうか、すなわち、一方の抗体が標的への他方の抗体の結合を阻害するかどうかおよびどの程度まで阻害するかは、公知の競合実験を使用して決定され得る。ある特定の実施形態では、抗体は、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％もしくは１００％、標的への結合について別の抗体と競合し、標的への別の抗体の結合を阻害する。阻害または競合のレベルは、どちらの抗体が「遮断性抗体」（すなわち、標的と最初にインキュベートされるコールドな（cold）抗体）であるかに依存して異なり得る。競合する抗体は、（例えば、立体障害によって明らかなように）同じエピトープ、重複するエピトープまたは隣接エピトープに結合する。

【０１４７】

本明細書に記載される方法において使用される、本明細書に記載される抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片は、種々の当該技術分野で認識された技術を使用して生成され得る。モノクローナル抗体は、当業者に知られた種々の技術によって得られ得る。簡潔に述べると、所望の抗原で免疫化された動物由来の脾臓細胞は、一般的には骨髄腫細胞との融合によって、不死化される（Kohler & Milstein, Eur. J. Immunol. 6: 511-519 (1976)を参照のこと）。不死化の代替的方法には、エプスタイン・バーウイルス、癌遺伝子もしくはレトロウイルスによる形質転換、または当該技術分野で周知の他の方法が含まれる。単一の不死化細胞から生じるコロニーは、抗原に対する所望の特異性および親和性を有する抗体の産生についてスクリーニングされ、かかる細胞によって産生されたモノクローナル抗体の収量は、脊椎動物宿主の腹腔中への注射を含む種々の技術によって増強され得る。あるいは、Huse, et al., Science 246: 1275-1281 (1989)によって概説された一般的なプロトコールに従って、ヒトＢ細胞由来のＤＮＡライブラリーをスクリーニングすることによって、モノクローナル抗体またはその結合性断片をコードするＤＮＡ配列を単離し得る。

【０１４８】

ＩＩ．組成物

また、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片を含む組成物が、本明細書で提供される。一実施形態では、組成物は、配列番号１２に示される配列を有する重鎖可変領域中のＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインならびに配列番号８に示される配列を有する軽鎖可変領域中のＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインを含む抗Ｃ５抗体を含む。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体は、それぞれ配列番号１４および１１に示される配列を有する重鎖および軽鎖を含む。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体は、それぞれ配列番号２０および１１に示される配列を有する重鎖および軽鎖を含む。

【０１４９】

組成物は、例えば、補体関連障害、例えば、ＰＮＨまたはａＨＵＳの処置または予防のための対象への投与のために、薬学的溶液として製剤化され得る。医薬組成物は一般に、薬学的に許容される担体を含む。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」は、生理学的に適合性である、任意のおよび全ての溶媒、分散媒、コーティング、抗細菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを指し、これらを含む。組成物は、薬学的に許容される塩、例えば、酸付加塩もしくは塩基付加塩、糖、炭水化物、ポリオールおよび／または張度改変剤を含み得る。

【０１５０】

組成物は、標準的な方法に従って製剤化され得る。薬学的製剤化は、十分確立された技

術分野であり、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)；およびKibbe (2000) "Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association," 3rd Edition (ISBN: 091733096X)にさらに記載されている。一部の実施形態では、組成物は、例えば、適切な濃度の、２～８℃（例えば、４℃）における貯蔵に適切な緩衝溶液として、製剤化され得る。一部の実施形態では、組成物は、０℃未満の温度（例えば、－２０℃または－８０℃）における貯蔵のために製剤化され得る。一部の実施形態では、組成物は、２～８℃（例えば、４℃）における最長２年間（例えば、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１年、１年半または２年）の貯蔵のために製剤化され得る。従って、一部の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、２～８℃（例えば、４℃）における少なくとも１年間の貯蔵において安定である。

【０１５１】

医薬組成物は、種々の形態であり得る。これらの形態には、例えば、液体、半固体および固体の剤形、例えば、液体液剤（例えば、注射可能なおよび注入可能な液剤）、分散剤または懸濁剤、錠剤、丸剤、散剤、リポソームおよび坐剤が含まれる。好ましい形態は、投与の意図した様式および治療適用に一部依存する。例えば、全身または局所送達のために意図された組成物を含有する組成物は、注射可能なまたは注入可能な溶液の形態であり得る。従って、組成物は、非経口様式（例えば、静脈内、皮下、腹腔内または筋肉内注射）による投与のために製剤化され得る。「非経口投与」、「非経口投与される」および他の文法的に等価な語句は、本明細書で使用される場合、経腸および外用投与以外の、通常は注射による投与の様式を指し、これには、限定なしに、静脈内、鼻腔内、眼内、肺、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、肺内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、硬膜外、脳内、頭蓋内、頸動脈内および胸骨内の注射および注入が含まれる。

【０１５２】

一実施形態では、組成物は、注射のためのＡＬＸＮ１２１０（Ｕｌｔｏｍｉｒｉｓ（商標）、抗体ＢＮＪ４４１またはラブリズマブとしても公知）を含む。一実施形態では、注射は、静脈内使用のための、無菌の、透明から半透明の、わずかに白っぽい色の、防腐剤なしの溶液である。別の実施形態では、各単一用量バイアルは、７．０のｐＨで１０ｍｇ／ｍＬの濃度の、注射のための３００ｍｇのＡＬＸＮ１２１０を含有する。別の実施形態では、注射のためのＡＬＸＮ１２１０は、５ｍｇ／ｍＬの最終濃度への希釈を必要とする。別の実施形態では、各１ｍＬは、ポリソルベート８０（０．２ｍｇ）（植物起源）、塩化ナトリウム（８．７７ｍｇ）、リン酸一水素ナトリウム（１．７８ｍｇ）、リン酸二水素ナトリウム（０．４６ｍｇ）、および注射用蒸留水をさらに含む。

【０１５３】

ＩＩＩ．処置の方法

ヒト患者においてＰＮＨまたはａＨＵＳを処置するための方法であって、患者に、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片を投与するステップを含み、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、特定の臨床的投薬量レジメンに従って（すなわち、特定の用量で、具体的な投薬スケジュールに従って）投与される（または投与のためのものである）、方法が、本明細書で提供される。

【０１５４】

本明細書で使用される場合、用語「誘導」および「誘導期」は、相互交換可能に使用され、臨床試験における処置の第１期を指す。

【０１５５】

本明細書で使用される場合、用語「維持」および「維持期」は、相互交換可能に使用さ

れ、臨床試験における処置の第２期を指す。ある特定の実施形態では、処置は、臨床的利益が観察される限り、または管理不能な毒性もしくは疾患進行が生じるまで、継続される。

【０１５６】

本明細書で使用される場合、用語「対象」または「患者」は、ヒト患者（例えば、補体関連状態、例えば、ＰＮＨまたはａＨＵＳを有する患者）である。

【０１５７】

一実施形態では、補体関連状態は、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）である。ＰＮＨは、成人において最も頻繁に生じる後天性溶血性障害である（Brodsky RA., Blood. 2015;126:2459-65）。疾患は、ＰＩＧＡ遺伝子中の体細胞変異を獲得した造血幹細胞のクローン性の拡大で始まる（Brodsky RA., Blood. 2014;124:2804-1）。結果的に、ＰＮＨ血液細胞は、グリコホスファチジルイノシトール（ＧＰＩ）アンカータンパク質を欠き、膜結合型補体阻害性タンパク質ＣＤ５５およびＣＤ５９が欠損している。ＣＤ５５の非存在下では、血液細胞膜表面上の補体タンパク質Ｃ３切断生成物の沈着の増加が存在し、これは次に、Ｃ５ａおよびＣ５ｂへのＣ５の切断をもたらす。ＰＮＨを有する患者における病理および臨床像は、制御されない終末補体活性化によって駆動される。

【０１５８】

Ｃ５ａは、複数の炎症促進性および血栓形成促進性活性を媒介する、強力なアナフィラトキシン、走化性因子、そして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およびＣ９を動員して、炎症促進性血栓形成促進性細胞溶解性ポア分子Ｃ５ｂ－９を形成するが、これは、正常な状況下ではＣＤ５９によって赤血球（ＲＢＣ）膜上で遮断されるプロセスである。しかし、ＰＮＨを有する患者では、これらの最終ステップは、チェックなしで進行し、溶血および遊離ヘモグロビンの放出、ならびに血小板活性化に至る（Hill, et al., Blood 2013; 121:4985-96）。ＰＮＨの徴候および症状は、溶血の直接的な結果としての、循環中への細胞内遊離ヘモグロビンおよび乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）の放出、ヘモグロビンによる一酸化窒素（ＮＯ）への不可逆的結合およびその不活性化、ならびに血管拡張性ＮＯの非存在に起因するＮＯ合成、血管収縮および組織床虚血の阻害、ならびに腹部疼痛、嚥下障害および勃起機能不全として顕在化する可能な微小血栓、血小板活性化、ならびに／または炎症促進性および血栓形成促進性状態を、一緒になって生じる、慢性の制御されない補体Ｃ５切断、ならびにＣ５ａの放出およびＲＢＣ溶血をもたらすＣ５ｂ－９に帰せられ得る（Hill, et al., Blood 2013; 121:4985-96；Brodsky RA., Blood. 2014;124:2804-1）。ＰＮＨを有する患者の実質的な割合が、腎機能不全および肺高血圧症を経験する（Hillmen, et al., Am J Hematol.2010;85:553-9. [Am J Hematol. 2010;85:911.の正誤表]；Hill, et al., Br. J Haematol. 2012;158:409-14.；Hill, et al., Blood 2013; 121:4985-96）。患者は、腹部または中枢神経系を含む多様な部位における静脈または動脈血栓症もまた経験する（Brodsky RA., Blood. 2014;124:2804-1）。

【０１５９】

別の実施形態では、補体関連状態は、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）である。ａＨＵＳを有する患者の病理および臨床像もまた、終末補体活性化によって駆動される。より具体的には、Ｃ５の活性化および補体活性化の調節不全は、内皮損傷、血小板消費、ならびに血小板減少症、機械的血管内溶血および腎臓傷害によって特徴付けられる血栓性微小血管障害（ＴＭＡ）事象をもたらす。重要なことに、患者のおよそ２０％は、中枢神経系、心、胃腸、遠位四肢および重症全身臓器障害を含む、疾患の腎外症状発現も同様に経験する（Loirat, et al., Orphanet. J. Rare Dis. 2011;6:60）。ａＨＵＳの症状は、希少疾患または腎臓疾患医療の技術分野の当業者に周知であり、これには、例えば、重症高血圧症、タンパク尿症、尿毒症、嗜眠／疲労、易刺激性、血小板減少症、細血管異常性溶血性貧血および腎機能障害（例えば、急性腎不全）が含まれる。

【０１６０】
ａＨＵＳは、遺伝性、後天性または特発性であり得る。ａＨＵＳは、同じ家族の２人もしくはそれよりも多くの（例えば、３、４、５もしくは６人またはそれよりも多くの）成員が、少なくとも６ヶ月離れて疾患に罹患し、かつ共通の誘発剤への曝露が排除されている場合、または１つもしくは複数のａＨＵＳ関連遺伝子変異（例えば、ＣＦＨ、ＭＣＰ／ＣＤ４６、ＣＦＢまたはＣＦＩにおける１つまたは複数の変異）が対象において同定される場合、遺伝性とみなされ得る。例えば、対象は、ＣＦＨ関連ａＨＵＳ、ＣＦＢ関連ａＨＵＳ、ＣＦＩ関連ａＨＵＳまたはＭＣＰ関連ａＨＵＳを有し得る。遺伝性ａＨＵＳの最大３０％が、ＣＦＨにおける変異と、１２％が、ＭＣＰにおける変異と、５～１０％が、ＣＦＩにおける変異と、２％未満が、ＣＦＢにおける変異と関連する。遺伝性ａＨＵＳは、多発性（multiplex）（すなわち、家族性；２人またはそれよりも多くの罹患した家族成員）または単発性（simplex）（すなわち、家族で単一の出現）であり得る。ａＨＵＳは、根底にある環境因子（例えば、薬物、全身疾患、または志賀様外毒素を結果としてもたらさないウイルスもしくは細菌性作用物質）またはトリガーが同定できる場合、後天性とみなされ得る。ａＨＵＳは、トリガー（遺伝性または環境性）が明らかでない場合、特発性とみなされ得る。

【０１６１】
ヒト対象が血小板減少症、細血管異常性溶血性貧血または急性腎機能不全症を有するかどうかを決定するために、実験室試験が実施され得る。血小板減少症は、医療従事者によって、（ｉ）１５０，０００／ｍｍ^{3}未満（例えば、６０，０００／ｍｍ^{3}未満）の血小板数；（ｉｉ）循環における血小板破壊の増強を反映して低減される、血小板生存時間における低減；ならびに（ｉｉｉ）血小板新生の二次的活性化と一致する、末梢スメアにおいて観察される巨大血小板の１つまたは複数として診断され得る。細血管異常性溶血性貧血は、医療従事者によって、（ｉ）１０ｍｇ／ｄＬ未満（例えば、６．５ｍｇ／ｄＬ未満）のヘモグロビン濃度；（ｉｉ）増加した血清乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）濃度（＞４６０Ｕ／Ｌ）；（ｉｉｉ）高ビリルビン血症、網赤血球増加症、循環遊離ヘモグロビン、および低いまたは検出不能なハプトグロビン濃度；ならびに（ｉｖ）陰性クームス試験と併せた、末梢スメアにおけるイカ状赤血球またはヘルメット細胞の典型的態様を有する断片化された赤血球（分裂赤血球）の検出の１つまたは複数として診断され得る。例えば、Kaplan et al. (1992) "Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura," Informa Health Care (ISBN 0824786637) およびZipfel (2005) "Complement and Kidney Disease," Springer (ISBN 3764371668)を参照のこと。Ｃ３およびＣ４の血中濃度もまた、補体活性化または調節不全の尺度として使用され得る。さらに、対象の状態は、ＣＦＩ、ＣＦＢ、ＣＦＨまたはＭＣＰなどのａＨＵＳと関連する遺伝子中に１つまたは複数の変異を有すると対象を同定することによって、さらに特徴付けられ得る（上記）。遺伝子中の変異を検出するために適切な方法には、例えば、ＤＮＡ配列決定および核酸アレイ技術が含まれる。例えば、Breslin et al. (2006) Clin Am Soc Nephrol 1:88-99 およびGoicoechea de Jorge et al. (2007) Proc Natl Acad Sci USA 104:240-245を参照のこと。

【０１６２】
本明細書で使用される場合、「有効な処置」は、有益な効果、例えば、疾患または障害の少なくとも１つの症状の好転(amelioration)を生じる処置を指す。有益な効果は、ベースラインを超える改善、すなわち、方法に従う治療の開始前に行われた測定または観察を超える改善の形態をとり得る。例えば、ＰＮＨの状況では、有効な処置は、疲労、腹部疼痛、呼吸困難、嚥下障害、胸部疼痛および／または勃起機能不全からなる群より選択される１つまたは複数の症状の軽減を指し得る。例えば、ａＨＵＳの状況では、有効な処置は、重症高血圧症、タンパク尿症、尿毒症、嗜眠／疲労、易刺激性、血小板減少症、細血管異常性溶血性貧血および／または腎機能障害（例えば、急性腎不全）からなる群より選択される１つまたは複数の症状の軽減を指し得る。

【０１６３】

用語「有効量」は、所望の生物学的、治療的および／また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、症状もしくは原因のうちの１つまたは複数の、低減、好転、緩和、低下、遅延および／または軽減、あるいは生物システム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、腹部疼痛、呼吸困難、嚥下障害、胸部疼痛または勃起機能不全）またはａＨＵＳの少なくとも１つの症状（例えば、重症高血圧症、タンパク尿症、尿毒症、嗜眠／疲労、易刺激性、血小板減少症、細血管異常性溶血性貧血および腎機能障害（例えば、急性腎不全））を軽減することが臨床的に証明された、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の量である。有効量は、１回または複数の投与で投与され得る。

【０１６４】

一実施形態では、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の用量は、患者の体重に基づく。例えば、一実施形態では、２４００ｍｇまたは３０００ｍｇの抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、≧４０～＜６０ｋｇの体重の患者に投与される。別の実施形態では、２７００ｍｇまたは３３００ｍｇの抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、≧６０～＜１００ｋｇの体重の患者に投与される。別の実施形態では、３０００ｍｇまたは３６００ｍｇの抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、≧１００ｋｇの体重の患者に投与される。ある特定の実施形態では、投薬量レジメンは、最適な所望の応答（例えば、有効な応答）を提供するために調整される。

【０１６５】

別の実施形態では、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片は、１回または複数の投与サイクルで投与される。一実施形態では、投与サイクルは、２６週間である。一実施形態では、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片は、投与サイクルの１日目に１回、投与サイクルの１５日目に１回、およびその後８週間毎に投与される。一実施形態では、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片は、投与サイクルの後に、最長２年間の延長期間、８週間毎に（例えば、３０００ｍｇ、３３００ｍｇまたは３６００ｍｇの用量で）投与される。

【０１６６】

別の実施形態では、ＰＮＨまたはａＨＵＳ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、患者に、有効量の、それぞれ配列番号１９、１８および３に示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３重鎖配列ならびにそれぞれ配列番号４、５および６に示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３軽鎖配列を含む抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片を投与するステップを含み、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、

（ａ）投与サイクルの１日目に１回、≧４０～＜６０ｋｇの体重の患者に対して２４００ｍｇ、≧６０～＜１００ｋｇの体重の患者に対して２７００ｍｇ、または≧１００ｋｇの体重の患者に対して３０００ｍｇの用量で；

（ｂ）投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、≧４０～＜６０ｋｇの体重の患者に対して３０００ｍｇ、≧６０～＜１００ｋｇの体重の患者に対して３３００ｍｇ、または≧１００ｋｇの体重の患者に対して３６００ｍｇの用量で

投与される、方法が提供される。

【０１６７】

別の実施形態では、ＰＮＨまたはａＨＵＳ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、患者に、有効量の、それぞれ配列番号１９、１８および３に示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３重鎖配列、それぞれ配列番号４、５および６に示されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３軽鎖配列、ならびにヒト新生児型Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）に結合するバリアントヒトＦｃ定常領域を含む抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片を投与するステップを含み、バリアントヒトＦｃ　ＣＨ３定常領域が、各々ＥＵ番号付けで、ネイティブヒトＩｇＧ　Ｆｃ定常領域のメチオニン４２８およびアスパラギン４３４に対応する残基においてＭｅｔ－４２９－ＬｅｕおよびＡｓｎ－４３５－Ｓｅｒ置換を含み、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片が、

（ａ）投与サイクルの１日目に１回、≧４０～＜６０ｋｇの体重の患者に対して２４００ｍｇ、≧６０～＜１００ｋｇの体重の患者に対して２７００ｍｇ、または≧１００ｋｇ

の体重の患者に対して３０００ｍｇの用量で；
（ｂ）投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、≧４０～＜６０ｋｇの体重の患者に対して３０００ｍｇ、≧６０～＜１００ｋｇの体重の患者に対して３３００ｍｇ、または≧１００ｋｇの体重の患者に対して３６００ｍｇの用量で
投与される、方法が提供される。
【０１６８】
別の実施形態では、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片は、≧４０～＜６０ｋｇの体重の患者に、
（ａ）投与サイクルの１日目に１回、２４００ｍｇの用量で；
（ｂ）投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、３０００ｍｇの用量で
投与される。
【０１６９】
別の実施形態では、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片は、≧６０～＜１００ｋｇの体重の患者に、
（ａ）投与サイクルの１日目に１回、２７００ｍｇの用量で；
（ｂ）投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、３３００ｍｇの用量で
投与される。
【０１７０】
別の実施形態では、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片は、≧１００ｋｇの体重の患者に、
（ａ）投与サイクルの１日目に１回、３０００ｍｇの用量で；
（ｂ）投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、３６００ｍｇの用量で
投与される。
【０１７１】
一部の実施形態では、患者は、補体阻害剤で以前に処置されたことがない（例えば、患者は、補体阻害剤処置未経験の患者である）。
【０１７２】
他の実施形態では、患者は、１つの抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片で以前に処置されたことがあり、処置の過程の間に別の抗Ｃ５抗体に切り替えられる。例えば、ある特定の実施形態では、異なる抗Ｃ５抗体が、処置の過程の間に投与される。一実施形態では、異なる抗Ｃ５抗体は、別々の処置および延長期間の間に投与される。例えば、一実施形態では、患者は、処置期間の間（例えば、２６週間）、エクリズマブで処置され、その後、例えば延長期間の間、別の抗Ｃ５抗体（例えば、ラブリズマブ、７０８６抗体、８１１０抗体、３０５ＬＯ５抗体、ＳＫＹ５９抗体またはＲＥＧＮ３９１８抗体）で処置される。別の実施形態では、エクリズマブは、誘導期の間、投与サイクルの１、８、１５および２２日目に６００ｍｇの用量で患者に投与され、その後、投与サイクルの１９日目、およびその後２週間毎に（例えば、合計で２６週間）、９００ｍｇの維持用量のエクリズマブが投与され、その後、最長２年間の延長期間、ラブリズマブによる処置が続く。別の実施形態では、患者は、ラブリズマブで（例えば、２６週間）処置され、その後、例えば延長期間の間、別の抗Ｃ５抗体（例えば、エクリズマブ、７０８６抗体、８１１０抗体、３０５ＬＯ５抗体、ＳＫＹ５９抗体またはＲＥＧＮ３９１８抗体）で処置される。
【０１７３】
例示的な代替的抗Ｃ５抗体には、（ｉ）ＡＬＸＮ１２１０、（ｉｉ）それぞれ配列番号２１、２２および２３を含む重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインならびにそれぞれ配列番号２４、２５および２６を含む軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインを含む抗体またはその抗原結合性断片、（ｉｉｉ）配列番号２７を含む重鎖可変領域および配列番号２８を含む軽鎖可変領域を含む抗体またはその抗原結合性断片、（ｉｖ）それぞれ配列番号２９、３０および３１を含む重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインならびにそれぞれ配列番号３２、３３および３４を含む軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインを含む抗体またはその抗原結合性断片、（ｖ）配列番号３５を含む

重鎖可変領域および配列番号３６を含む軽鎖可変領域を含む抗体またはその抗原結合性断片、（ｖｉ）それぞれ配列番号３７、３８および３９を含む重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインならびにそれぞれ配列番号４０、４１および４２を含む軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインを含む抗体またはその抗原結合性断片、（ｖｉｉ）配列番号４３を含む重鎖可変領域および配列番号４４を含む軽鎖可変領域を含む抗体またはその抗原結合性断片、（ｖｉｉｉ）配列番号４５を含む重鎖および配列番号４６を含む軽鎖を含む抗体またはその抗原結合性断片、（ｉｘ）配列番号４７を含む重鎖可変領域および配列番号４８を含む軽鎖可変領域を含む抗体またはその抗原結合性断片、ならびに（ｘ）配列番号４９を含む重鎖および配列番号５０を含む軽鎖を含む抗体またはその抗原結合性断片が含まれるがこれらに限定されない。

【０１７４】

一部の実施形態では、患者は、別の抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片（例えば、ラブリズマブ）に切り替える前に、少なくとも１ヶ月、少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月、少なくとも６ヶ月、少なくとも７ヶ月、少なくとも８ヶ月、少なくとも９ヶ月、少なくとも１０ヶ月、少なくとも１１ヶ月、少なくとも１２ヶ月、少なくとも１８ヶ月または少なくとも２４ヶ月間、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片（例えば、エクリズマブ）で以前に処置されたことがある。特定の実施形態では、患者は、少なくとも６ヶ月間エクリズマブで以前に処置されたことがある。

【０１７５】

別の実施形態では、患者（例えば、ＰＮＨまたはａＨＵＳ患者）が、第１の抗Ｃ５抗体で処置され、次いで第２の異なる抗Ｃ５抗体による処置に切り替えられる場合、特に、第２の異なる抗Ｃ５抗体が、第１の抗Ｃ５抗体とは異なるＣ５上のエピトープに結合する場合、投与スケジュールは、第１の抗Ｃ５抗体の半減期を考慮する。例えば、第２の（異なる）抗Ｃ５抗体が投与される前に、第１の抗Ｃ５抗体が患者から除去される（例えば、「洗い流される」）ことを確実にするために（例えば、凝集、免疫複合体形成などと関連する問題を回避するために）、第１の抗Ｃ５抗体の半減期が考慮される。一実施形態では、第２の（異なる）抗Ｃ５抗体は、第１の抗Ｃ５抗体の最終投与の後に、第１の抗Ｃ５抗体の半減期の２、２．５、３、３．５、４、４．５、５、５．５、６、６．５、７または７．５倍に相当する期間が経過するまで、投与されない。

【０１７６】

別の実施形態では、患者は、エクリズマブで以前に処置されたことがあり、次いで、第２の（異なる）抗Ｃ５抗体（例えば、ラブリズマブ、７０８６抗体、８１１０抗体、３０５ＬＯ５抗体、ＳＫＹ５９抗体またはＲＥＧＮ３９１８抗体）による処置に切り替えられる。エクリズマブが最初に投与される抗体である一実施形態では、第２の（異なる）抗Ｃ５抗体は、エクリズマブの最終投与の後に、例えば、少なくとも３６、４５、５４、６３、７２、８１、９０、９９、１０８、１１７または１２６日が経過するまで投与されない。

【０１７７】

別の実施形態では、患者は、ラブリズマブで以前に処置されたことがあり、次いで、異なる抗Ｃ５抗体（例えば、エクリズマブ、７０８６抗体、８１１０抗体、３０５ＬＯ５抗体、ＳＫＹ５９抗体またはＲＥＧＮ３９１８抗体）による処置に切り替えられる。ラブリズマブが最初に投与される抗体である一実施形態では、第２の（異なる）抗Ｃ５抗体は、例えば、ラブリズマブの最終投与の後に、少なくとも１００、１２５、１５０、１７５、２００、２２５、２５０、２７５、３００、３２５、３７５または４００日が経過するまで投与されない。

【０１７８】

さらにまたはあるいは、第２の（異なる）抗Ｃ５抗体による処置に切り替える前に、第１の抗Ｃ５抗体を除去するまたはそのクリアランスを増強するための技術が使用される。例示的な技術には、血漿搬出または輸血が含まれるがこれらに限定されない。別の実施形態では、第１の抗Ｃ５抗体に対する抗体が、第２の（異なる）抗Ｃ５抗体が投与される前に、第１の抗Ｃ５抗体（例えば、抗エクリズマブ抗体、抗ラブリズマブ抗体、抗７０８６

抗体、抗８１１０抗体、抗３０５ＬＯ５抗体、抗ＳＫＹ５９抗体または抗ＲＥＧＮ３９１８抗体）を除去するまたはそのクリアランスを増強するために投与される。

【０１７９】

別の実施形態では、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片（例えば、ＡＬＸＮ１２１０）が患者に投与され、投与サイクルは、患者の最後の用量のエクリズマブの少なくとも約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週間または少なくとも約８週間後に開始する。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片（例えば、ＡＬＸＮ１２１０）が患者に投与され、投与サイクルは、患者の最後の用量のエクリズマブの少なくとも２週間後に開始する。

【０１８０】

一部の実施形態では、本明細書に記載される方法に従って処置される患者は、処置を開始する前３年以内に、または処置を開始する時点で、髄膜炎菌感染に対してワクチン接種されている。一実施形態では、髄膜炎菌ワクチンを受けた後２週間経たずに処置を受けた患者は、ワクチン接種の２週間後まで、適切な予防用抗生物質でも処置される。別の実施形態では、本明細書に記載される方法に従って処置される患者は、髄膜炎菌血清型Ａ、Ｃ、Ｙ、Ｗ１３５および／またはＢに対してワクチン接種される。

【０１８１】

本明細書で使用される場合、用語「血清トラフレベル」は、薬剤（例えば、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片）または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、経時的な血清中の薬剤の平均レベルを指す。

【０１８２】

一実施形態では、記載される処置レジメンは、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性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、一実施形態では、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もしくは４００μｇ／ｍｌまたはそれよりも高い抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の血清トラフ濃度を維持する。一実施形態では、処置は、１００μｇ／ｍｌまたはそれよりも高い抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の血清トラフ濃度を維持する。別の実施形態では、処置は、１５０μｇ／ｍｌまたはそれよりも高い抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の血清トラフ濃度を維持する。別の実施形態では、処置は、２００μｇ／ｍｌまたはそれよりも高い抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の血清トラフ濃度を維持する。別の実施形態では、処置は、２５０μｇ／ｍｌまたはそれよりも高い抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の血清トラフ濃度を維持する。別の実施形態では、処置は、３００μｇ／ｍｌまたはそれよりも高い抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の血清トラフ濃度を維持する。別の実施形態では、処置は、１００μｇ／ｍｌ～２００μｇ／ｍｌの間の抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の血清トラフ濃度を維持する。別の実施形態では、処置は、約１７５μｇ／ｍｌの抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片の血清トラフ濃度を維持する。

【０１８３】

別の実施形態では、有効な応答を得るために、抗Ｃ５抗体は、患者の血液１ミリリットル当たり少なくとも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、２１５

μｇ、２２０μｇ、２２５μｇ、２３０μｇ、２３５μｇ、２４０μｇ、２４５μｇ、２５０μｇ、２５５μｇまたは２６０μｇの抗体を維持するための量および頻度で、患者に投与される。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体は、患者の血液１ミリリットル当たり５０μｇ～２５０μｇの間の抗体を維持するための量および頻度で、患者に投与される。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体は、患者の血液１ミリリットル当たり１００μｇ～２００μｇの間の抗体を維持するための量および頻度で、患者に投与される。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体は、患者の血液１ミリリットル当たり約１７５μｇの抗体を維持するための量および頻度で、患者に投与される。

【０１８４】

別の実施形態では、有効な応答を得るために、抗Ｃ５抗体は、最小遊離Ｃ５濃度を維持するための量および頻度で、患者に投与される。例えば、一実施形態では、抗Ｃ５抗体は、０．２μｇ／ｍＬ、０．３μｇ／ｍＬ、０．４μｇ／ｍＬ、０．５μｇ／ｍＬまたはそれ未満の遊離Ｃ５濃度を維持するための量および頻度で、患者に投与される。別の実施形態では、抗Ｃ５抗体は、０．３０９～０．５μｇ／ｍＬまたはそれ未満の遊離Ｃ５濃度を維持するための量および頻度で、患者に投与される。別の実施形態では、本明細書に記載される処置は、処置期間全体を通して、遊離Ｃ５濃度を９９％よりも大きく低減させる。別の実施形態では、処置は、処置期間全体を通して、遊離Ｃ５濃度を９９．５％よりも大きく低減させる。

【０１８５】

別の態様では、補体関連障害を有するヒト患者を処置する方法が提供される。一実施形態では、方法は、エクリズマブで処置されている補体関連障害を有するヒト患者を処置するステップを含み、エクリズマブによる処置を中止するステップ、および患者を、異なる補体阻害剤による処置に切り替えるステップを含む。別の実施形態では、方法は、ラブリズマブで処置されている補体関連障害を有するヒト患者を処置するステップを含み、ラブリズマブによる処置を中止するステップ、および患者を、異なる補体阻害剤による処置に切り替えるステップを含む。一実施形態では、異なる補体阻害剤は、小分子、ポリペプチド、ポリペプチドアナログ、ペプチド模倣物、ｓｉＲＮＡまたはアプタマーからなる群より選択される。別の実施形態では、異なる補体阻害剤は、補体成分Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４、Ｃ５、Ｃ６、Ｃ７、Ｃ８、Ｃ９、Ｄ因子、Ｂ因子、プロペルジン、ＭＢＬ、ＭＡＳＰ－１、ＭＡＳＰ－２、またはそれらの生物学的に活性な断片の１つまたは複数を阻害する。別の実施形態では、異なる補体阻害剤は、異なる抗Ｃ５抗体（例えば、ラブリズマブ、７０８６抗体、８１１０抗体、３０５ＬＯ５抗体、ＳＫＹ５９抗体またはＲＥＧＮ３９１８抗体）である。

【０１８６】

本明細書に記載される方法に従って処置され得る例示的な補体関連状態には、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、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、典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、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、自然流産、血栓性血小板減少性紫斑病、微量免疫型血管炎、表皮水疱症、習慣性流産、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／腸管血管障害、血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎、全身性エリテマトーデス関連血管炎、関節リウマチと関連する血管炎、免疫複合体血管炎、高安病、拡張型心筋症、糖尿病性血管症、川崎病、静脈ガス塞栓症、ステント留置後の再狭窄、回転式粥腫切除術、経皮経管冠状動脈形成術、重症筋無力症、寒冷凝集素病、皮膚筋炎、発作性寒冷ヘモグロビン尿症、抗リン脂質抗体症候群、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、全身性炎症応答、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、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、ドゴー病および劇症型抗リン脂質抗体症候群が含まれるがこれらに限定されない。一実施形態では、補体関連状態は、ＰＮＨである。別の実施形態では、補体関連状態は、ａＨＵＳである。

【０１８７】
ＩＶ．転帰
患者においてＰＮＨまたはａＨＵＳを処置するための方法であって、患者に、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片を投与するステップを含む方法が、本明細書で提供される。
【０１８８】
ＰＮＨの症状には、疲労（例えば、疲労感、日常活動の遂行の困難、集中力のなさ（trouble concentrating）、めまい感、衰弱）、疼痛（例えば、胃疼痛、脚の疼痛または腫脹、胸部疼痛、背部疼痛）、暗色尿、息切れ、嚥下困難、皮膚および／もしくは眼の黄変、勃起機能不全、血餅、腎臓疾患、臓器への損傷、脳卒中または心臓発作が含まれるがこれらに限定されない。本明細書に開示される方法に従って処置される患者は、好ましくは、ＰＮＨの少なくとも１つの徴候における改善を経験する。例えば、処置は、疲労、腹部疼痛、呼吸困難、嚥下障害、胸部疼痛および勃起機能不全における低減または停止からなる群より選択される少なくとも１つの治療効果を生じ得る。
【０１８９】
ａＨＵＳの症状には、重症高血圧症、タンパク尿症、尿毒症、嗜眠／疲労、易刺激性、血小板減少症、細血管異常性溶血性貧血および腎機能障害（例えば、急性腎不全）が含まれるがこれらに限定されない。本明細書に開示される方法に従って処置される患者は、好ましくは、ａＨＵＳの少なくとも１つの徴候における改善を経験する。例えば、処置は、高血圧症、タンパク尿症、尿毒症、嗜眠／疲労、易刺激性、血小板減少症、細血管異常性溶血性貧血および腎機能障害における低減または停止からなる群より選択される少なくとも１つの治療効果を生じ得る。
【０１９０】
他の実施形態では、処置は、終末補体阻害を結果としてもたらす。
【０１９１】
他の実施形態では、処置は、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）クローンおよびＤ－ダイマーからなる群より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を生じる。別の実施形態では、処置は、ヘモグロビン安定化における患者の処置前ベースラインからの増加を生じる。
【０１９２】
他の実施形態では、処置は、推定糸球体濾過量（ｅＧＦＲ）およびスポット尿：アルブミン：クレアチニンおよび血漿脳ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）からなる群より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を生じる。
【０１９３】
他の実施形態では、処置は、輸血の必要性における低減を生じる。別の実施形態では、処置は、輸血回避における７０％よりも大きい増加を生じる。
【０１９４】
他の実施形態では、処置は、エクリズマブによる処置と比べて、ブレイクスルー溶血における低減を結果としてもたらす。別の実施形態では、処置は、処置期間の間に、ブレイクスルー溶血の消失を結果としてもたらす。別の実施形態では、処置は、ブレイクスルー溶血の処置前ベースライン量と比較して、ブレイクスルー溶血の低減を結果としてもたらす。
【０１９５】
他の実施形態では、処置は、主要な血管系有害事象（ＭＡＶＥ）における低減を生じる。
【０１９６】
他の実施形態では、処置は、慢性疾患治療の機能的評価（ＦＡＣＩＴ）－疲労スケール、バージョン４および欧州がん研究治療機関の生活の質アンケート－コア３０スケールを介して評価される、生活の質におけるベースラインからの変化を生じる。別の実施形態では、処置は、患者の未処置のベースラインスコアから少なくとも７ポイントの、慢性疾患治療の機能的評価（ＦＡＣＩＴ）－疲労スケール、バージョン４および欧州がん研究治療機関の生活の質アンケート－コア３０スケールを介して評価される、生活の質におけるベ

ースラインからの変化を生じる。

【０１９７】

別の実施形態では、処置は、ベースラインから１８３日目まで、慢性疾患治療の機能的評価（ＦＡＣＩＴ）－疲労スケール、バージョン４を介して評価される生活の質（ＱｏＬ）において、変化を結果としてもたらさない。別の実施形態では、処置は、ベースラインから１８３日目まで、慢性疾患治療の機能的評価（ＦＡＣＩＴ）－疲労スケール、バージョン４を介して評価される生活の質（ＱｏＬ）における増加を結果としてもたらす。別の実施形態では、処置は、ベースラインから１８３日目まで、輸血回避を結果としてもたらす。別の実施形態では、処置は、ベースラインから１８３日目まで、輸血なしで、ヘモグロビンレベルにおけるベースラインからの≧２ｇ／ｄＬの減少の回避を結果としてもたらす。

【０１９８】

他の実施形態では、乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）レベルが、治療に対する応答性を評価するために使用される（例えば、乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）レベルによって評価される溶血の低減は、ＰＮＨの少なくとも１つの徴候における改善を示す）。ＬＤＨは、血管内溶血のマーカーである（Hill, A. et al., Br. J. Haematol., 149:414-25, 2010；Hillmen, P. et al., N. Engl. J. Med., 350:552-9, 2004；Parker, C. et al., Blood, 106:3699-709, 2005）。赤血球は、大量のＬＤＨを含有し、無細胞ヘモグロビンとＬＤＨ濃度との間の相関は、ｉｎ ｖｉｔｒｏ（Van Lente, F. et al., Clin. Chem., 27:1453-5, 1981）およびｉｎ ｖｉｖｏ（Kato, G. et al., Blood, 107:2279-85, 2006）で報告されている。溶血の帰結は、貧血とは無関係である（Hill, A. et al., Haematologica, 93(s1):359 Abs.0903, 2008；Kanakura, Y. et al., Int. J. Hematol., 93:36-46, 2011）。ベースラインにおいて、および次いで処置期間全体を通して連続的に得られる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、正常値上限を超えて１．５倍以上であるＬＤＨ（ＬＤＨ≧１．５×ＵＬＮ）で、ＰＮＨを有する患者において高度に上昇し、ＬＤＨと無細胞血漿ヘモグロビンとの間には顕著な相関がある（Hillmen, P. et al., N. Engl. J. Med., 355:1233-43, 2006）。正常ＬＤＨ値の範囲は、１０５～３３３ＩＵ／Ｌ（１リットル当たりの国際単位）である。

【０１９９】

ＬＤＨレベルは、Ferri FF, ed. Ferri's Clinical Advisor 2014. Philadelphia: Pa: Elsevier Mosby; 2014: Section IV- Laboratory tests and interpretation of resultsによって記載されるものなどの、任意の適切な試験またはアッセイを使用して測定され得る。ＬＤＨ濃度は、患者から得られた種々の試料、特に血清試料において測定され得る。本明細書で使用される場合、用語「試料」は、対象由来の生物学的材料を指す。血清ＬＤＨ濃度が目的とされるが、試料は、例えば、単一の細胞、複数の細胞、組織、腫瘍、生体液、生物学的分子、または上述のいずれかの上清もしくは抽出物を含む、他の供給源に由来し得る。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、粘膜および糞便試料が含まれる。使用される試料は、アッセイ形式、検出方法、およびアッセイされる腫瘍、組織、細胞または抽出物の性質に基づいて変動する。試料を調製するための方法は、当該技術分野で公知であり、利用される方法と適合性の試料を得るために容易に適応され得る。

【０２００】

一実施形態では、本明細書に記載される処置は、ＬＤＨレベルの正常化を結果としてもたらす。別の実施形態では、開示される方法に従って処置される患者は、正常レベル近傍への、または正常レベルとみなされるレベルを超えて１０％以内もしくは２０％以内（例えば、１０５～３３３ＩＵ／Ｌ（１リットル当たりの国際単位）以内）への、ＬＤＨレベルにおける低減を経験する。別の実施形態では、患者のＬＤＨレベルは、処置の維持期間全体を通して、正常化される。別の実施形態では、処置された患者のＬＤＨレベルは、処置の維持期間中の時間の少なくとも９５％で正常化される。別の実施形態では、処置され

た患者のＬＤＨレベルは、処置の維持期間中の時間の少なくとも９０％、８５％または８０％で正常化される。一実施形態では、患者のＬＤＨレベルは、処置を開始する前に、正常値上限を超えて１．５倍以上である（ＬＤＨ≧１．５×ＵＬＮ）。別の実施形態では、処置は、処置の少なくとも２４日目までに、ＬＤＨレベルの正常化を結果としてもたらす。一実施形態では、開示される方法に従って処置される患者は、正常レベル以内への、または正常値上限レベルとみなされるレベル未満１０％、２０％、３０％、４０％以内もしくは５０％以内（例えば、１０５～３３３ＩＵ／Ｌ（１リットル当たりの国際単位）以内）への、ＬＤＨレベルにおける低減を経験する。一実施形態では、患者のＬＤＨレベルは、処置を開始する前に、正常値上限を超えて１．５倍以上である（ＬＤＨ≧１．５×ＵＬＮ）。一実施形態では、処置は、２×正常値上限（ＵＬＮ）未満のＬＤＨレベルを結果としてもたらす。

【０２０１】

Ｖ．キットおよび単位剤形

本明細書に記載される方法における使用のために適応された治療有効量で、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片、例えばラブリズマブ、および薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を含むキットもまた、本明細書で提供される。キットは、必要に応じて、ＰＮＨまたはａＨＵＳを有する患者に組成物を投与するために、その中に含有される組成物を実務者（例えば、医師、看護師または患者）が投与するのを可能にするための、例えば、投与スケジュールを含む指示もまた含み得る。キットは、シリンジもまた含み得る。

【０２０２】

必要に応じて、キットは、上に提供される方法に従う単回投与のための、有効量の抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片を各々が含有する単一用量医薬組成物の複数のパッケージを含む。医薬組成物（複数可）を投与するために必要な機器またはデバイスもまた、キット中に含まれ得る。例えば、キットは、ある量の抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片を含有する、１つまたは複数の予め充填されたシリンジを提供し得る。

【０２０３】

一実施形態では、本発明は、ヒト患者においてＰＮＨまたはａＨＵＳを処置するためのキットであって、

（ａ）ある用量の、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およびＣＤＲ３ドメインならびに配列番号８に示される配列を有する軽鎖可変領域のＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３ドメインを含む抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片；ならびに

（ｂ）本明細書に記載される方法のいずれかに従って抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片を使用するための指示

を含むキットを提供する。

【０２０４】

一実施形態では、キットは、ある用量の抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片を含み、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片は、≧４０～＜６０ｋｇの体重の患者に、

（ａ）投与サイクルの１日目に１回、２４００ｍｇの用量で；

（ｂ）投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、３０００ｍｇの用量で

投与される。

【０２０５】

別の実施形態では、キットは、ある用量の抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片を含み、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片は、≧６０～＜１００ｋｇの体重の患者に、

（ａ）投与サイクルの１日目に１回、２７００ｍｇの用量で；

（ｂ）投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、３３００ｍｇの用量で

投与される。

【０２０６】

別の実施形態では、キットは、ある用量の抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片を含み、抗Ｃ５抗体またはその抗原結合性断片は、≧１００ｋｇの体重の患者に、

（ａ）投与サイクルの１日目に１回、３０００ｍｇの用量で；
（ｂ）投与サイクルの１５日目、およびその後８週間毎に、３６００ｍｇの用量で投与される。

【０２０７】
多くの変形形態および等価物は、本開示を読めば当業者に明らかになるので、以下の実施例は、単なる例示であり、本開示の範囲を限定すると決して解釈すべきではない。

【０２０８】
本出願を通じて引用される全ての参考文献、Ｇｅｎｂａｎｋエントリー、特許および公開された特許出願の内容は、明示的に参照により本明細書に組み込まれる。

【実施例】

【０２０９】
（実施例１）
発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）を有する補体阻害剤未経験の成人患者におけるＡＬＸＮ１２１０（ラブリズマブ）　対　エクリズマブの第ＩＩＩ相ランダム化非盲検実対照試験
第Ｉｂ／ＩＩ相試験において、ラブリズマブを延長された投薬間隔で投与する処置により、ＰＮＨの患者における補体媒介性溶血の迅速かつ持続的な低減が達成された。これらの試験では、薬物／曝露と応答の関係が実証され、ラブリズマブトラフ曝露（１８００ｍｇ－ｑ４ｗコホート）が高いことが、他の全てのコホートと比べて溶血のリスクが低いとみなされる血漿ＬＤＨレベルに達する（正常化［または１．５×ＵＬＮを下回る］）患者の割合が大きいこと、遊離ヘモグロビンが減少すること、およびブレイクスルー溶血がないことと関連した。これらの結果およびその後の曝露－応答解析に基づき、補体阻害剤による処置未経験であるＰＮＨの成人患者への静脈内（ＩＶ）注入によって投与されるＡＬＸＮ１２１０（ラブリズマブ）　対　エクリズマブの安全性および有効性を評価するために第ＩＩＩ相非盲検ランダム化実対照多施設試験を行った。本第ＩＩＩ相試験では、ラブリズマブにランダム化された患者は、１日目に負荷用量（４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者に対しては２４００ｍｇ、６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者に対しては２７００ｍｇ、１００ｋｇ以上の患者に対しては３０００ｍｇ）を受け、その後、１５日目およびそれ以降ｑ８ｗで維持用量のラブリズマブ（４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者に対しては３０００ｍｇ、６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者に対しては３３００ｍｇ、１００ｋｇ以上の患者に対しては３６００ｍｇ）を受けた。

【０２１０】
１．目的
本試験の主目的は、補体阻害剤を用いた処置を受けたことがないＰＮＨの成人患者におけるＡＬＸＮ１２１０（ラブリズマブ）のエクリズマブと比較した非劣性を評価することであった。

【０２１１】
２６週間の処置後に、１）輸血回避（ＴＡ）率の差異（ＡＬＸＮ１２１０－エクリズマブ）についての９５％信頼区間（ＣＩ）の下限が－２０％よりも大きく、かつ２）乳酸脱水素酵素の正常化（ＬＤＨ－Ｎ）に関してＡＬＸＮ１２１０とエクリズマブを比較したオッズ比についての９５％ＣＩの下限が０．３９よりも大きい場合、非劣性を主張した。

【０２１２】
副次目的には、この患者集団におけるＡＬＸＮ１２１０の安全性および忍容性を特徴付けること、ＡＬＸＮ１２１０の有効性を追加的な有効性評価基準によって評価すること、ＡＬＸＮ１２１０の薬物動態／薬力学（ＰＫ／ＰＤ）および免疫原性を特徴付けること、ならびにＡＬＸＮ１２１０の長期間の安全性および有効性を評価することが含まれた。

【０２１３】
２．試験デザイン
全体的な試験デザイン、処置および試験の持続時間が図１に示されている。ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０１試験は、補体阻害剤による処置未経験であるＰＮＨの成人患者に

静脈内（ＩＶ）注入によって投与されるＡＬＸＮ１２１０　対　エクリズマブの安全性および有効性を評価するための第ＩＩＩ相非盲検ランダム化実対照多施設試験である。デザインされた試験にはおよそ２１４名の患者（処置群当たり１０７名の患者）が含まれたが、最終的に２４６名の対象が登録され、少なくとも１８３日間の処置を完了した。試験完了時に、２４６名の対象が続けて延長試験に登録され、２名の対象が中止となった。本試験は、４週間のスクリーニング期間、２６週間のランダム化処置期間、および最長２年間の延長期間からなった。患者を輸血歴（試験薬の初回投薬前１年以内のｐＲＢＣ単位数が０、１～１４、または＞１４）およびスクリーニングＬＤＨレベル（１．５×ＵＬＮ～３×ＵＬＮ未満または３×ＵＬＮ以上）に基づいて６群のうちの１つに層別化した。６群のそれぞれの患者をＡＬＸＮ１２１０またはエクリズマブを受けるように１：１の比でランダムに割り当てた。過去１年以内に輸血歴がない患者の登録は２０％までという上限を設けた。

【０２１４】

ランダム化の前、かつ１日目に試験薬を投与する前５日以内に、各患者のヘモグロビンを各実施施設（ｌｏｃａｌ　ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ）または中央検査機関（ｃｅｎｔｒａｌ　ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ）のいずれかで評価した。その時点で患者のヘモグロビン値がプロトコールに規定された輸血ガイドラインに該当した場合には、患者にｐＲＢＣを輸血して、ヘモグロビンレベルがランダム化に適格となるためのプロトコールに規定された輸血閾値を上回るようにした。患者の輸血後ヘモグロビン値がプロトコールに規定された輸血閾値を上回っていることを各実施施設または中央検査機関で確認した。

【０２１５】

ＡＬＸＮ１２１０群にランダムに割り当てられた患者は、合計２６週間の処置にわたり、１日目に負荷用量のＡＬＸＮ１２１０（体重４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者に対しては２４００ｍｇ、体重６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者に対しては２７００ｍｇ、体重１００ｋｇ以上の患者に対しては３０００ｍｇ）を受け、その後、１５日目、およびそれ以降８週間毎に（ｑ８ｗ）、維持用量のＡＬＸＮ１２１０（体重４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者に対しては３０００ｍｇ、体重６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者に対しては３３００ｍｇ、体重１００ｋｇ以上の患者に対しては３６００ｍｇ）を受けた。エクリズマブ群にランダムに割り当てられた患者は、合計２６週間の処置にわたり、１日目、８日目、１５日目、および２２日目にエクリズマブＩＶ　６００ｍｇを用いた導入処置を受け、その後、２９日目、およびそれ以降２週間毎に（ｑ２ｗ）エクリズマブ９００ｍｇを用いた維持処置を受けた。１８３日目に全ての評価が完了した後、患者は延長期間に入り、延長期間中、患者は、ＡＬＸＮ１２１０を当該製品が登録または認可されるまで（国固有の規制に従って）または最長２年間のいずれか最初に起こるまで受けた。１８３日目から開始して、ＡＬＸＮ１２１０処置群にランダム化された患者は、維持用量（上記の通り）のＡＬＸＮ１２１０をｑ８ｗで最長２年間受け、エクリズマブ群にランダム化された患者は、負荷用量（上記の通り）のＡＬＸＮ１２１０を受け、その後、２週間後およびそれ以降ｑ８ｗで体重に基づく維持用量のＡＬＸＮ１２１０を受けた。患者のヘモグロビン値が９ｇ／ｄＬもしくはそれ未満であり、輸血の根拠になる十分な重症度の徴候もしくは症状が伴う場合、または臨床徴候もしくは症状が存在するかどうかにかかわらずヘモグロビン値が７ｇ／ｄＬもしくはそれ未満である場合にはｐＲＢＣ輸血を施行した。

【０２１６】

３．評価項目

本試験の共主要（ｃｏｐｒｉｍａｒｙ）有効性評価項目は、（１）１８３日目（第２６週）までプロトコールに規定されたガイドラインに従って輸血を受けないままであり、輸血を必要としない患者の割合と定義される輸血回避、および（２）２９日目（維持投薬の開始後最初の予定された評価の状態）から１８３日目（第２６週）までのＬＤＨ－Ｎレベルによって直接測定される溶血であった。

【０２１７】

本試験の重要な副次的有効性評価項目（階層的に試験した）は以下のものであった：

１．ＬＤＨのパーセンテージのベースラインから１８３日目（第２６週）までの変化；
２．慢性疾患治療の機能的評価（ＦＡＣＩＴ）－疲労スケール、バージョン４によって評価される生活の質（ＱｏＬ）のベースラインから１８３日目（第２６週）までの変化；
３．以前治療中にＬＤＨが＜１．５×正常値上限［ＵＬＮ］まで低下した後、ＬＤＨが≧２×ＵＬＮに上昇している中での、少なくとも１つの新しいまたは悪化している血管内溶血の症状または徴候（疲労、ヘモグロビン尿、腹部疼痛、息切れ［呼吸困難］、貧血［ヘモグロビン＜１０ｇ／ｄＬ］、主要な血管系有害事象［ＭＡＶＥ、血栓症を含む］、嚥下障害、または勃起機能不全）と定義されるブレイクスルー溶血を有する患者の割合；および
４．１８３日目（第２６週）まで輸血がなされず、ヘモグロビンレベルのベースラインから２ｇ／ｄＬ以上の低下が回避されていることと定義されるヘモグロビンの安定化を有する患者の割合。

【０２１８】
本試験の他の副次的有効性評価項目は以下のものであった：
・欧州がん研究治療機関（ＥＯＲＴＣ）の生活の質アンケート－コア３０スケール（ＱＬＱ－Ｃ３０）、バージョン３．０のベースラインから１８３日目（第２６週）までの変化；
・ＬＤＨ－Ｎが最初に起こるまでの時間；
・１８３日目（第２６週）までに輸血された濃厚赤血球（ｐＲＢＣ）の単位の総数；
・ＰＮＨの臨床的症状発現（疲労、ヘモグロビン尿、腹部疼痛、息切れ、貧血、嚥下障害、および勃起機能不全）のベースラインから１８３日目（第２６週）までの変化；ならびに
・１８３日目（第２６週）までにＭＡＶＥを経験した患者の割合。

【０２１９】
本試験の薬物動態および薬力学評価項目は以下のものであった：血清ＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブ濃度の経時的な変化、ニワトリ赤血球（ｃＲＢＣ）溶血活性の経時的な変化（探索的）、ならびに遊離補体成分５（Ｃ５）濃度の経時的な変化。

【０２２０】
探索的評価項目には、患者申告のＰＮＨ症状および医療資源の利用を含めた。ＡＬＸＮ１２１０のエクリズマブと比較した安全性および忍容性を身体検査、バイタルサイン、心電図（ＥＣＧ）、検査室評価、ならびに有害事象（ＡＥ）および重篤な有害事象（ＳＡＥ）の発生率によって評価する。抗薬物抗体（ＡＤＡ）が生じた患者の割合も評価した。

【表１】

表1:　試験来院および評価のスケジュール:スクリーニングからランダム化処置期間の終わりまで

期間	スクリーニング	ランダム化処置期間															
試験日	−28から1−1まで	1	8	15	22	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	183/ET
ウインドウ(日数)	N/A		±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2
インフォームドコンセント	X																
髄膜炎菌ワクチン接種の確認または施行[a]	X	X															
病歴および人口統計	X																
HIV検査	X																
PNHクローンサイズ[b]	X	X							X								X
身長	X																
体重	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査[c]	X	X		X					X				X				X
輸血および輸血パラメーターの記録[d]	X[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PNH総体的症状[f,g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACIT−疲労[g]	X	X	X			X			X				X				X
EORTC QLQ-C30[g]	X	X	X			X			X				X				X
PNH症状に関する患者アンケート[g]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
資源利用に関する患者アンケート[g]		X				X			X				X				X
身体検査	X																
簡易身体検査[h]		X							X								X
バイタルサイン[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全12誘導ECG[j]	X							X									X
LDHを含めた化学[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
遊離ヘモグロビンおよび凝固を含めた血液学[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿検査および尿化学[k]	X	X		X		X			X				X				X
PK/PD試料採取		X[l]	X[m]	X[l]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[l]	X[m]	X[m]	X[m]	X[l]	X[m]	X[m]	X[m]	X[l]
免疫原性(ADA)[n]		X							X				X				X
安全性カードの審査		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ブレイクスルー溶血[o]		←継続的にモニタリング→															
併用薬	X	←継続的にモニタリング→															
有害事象	X	←継続的にモニタリング→															
ランダム化[p]		X															
ALXN1210投与[q]		X		X					X				X				--[r]
エクリズマブ投与		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

略語:ADA=抗薬物抗体;ECG=心電図;EORTC　QLQ-C30=欧州がん研究治療機関の生活の質アンケート-コア30スケール;ET=早期中止;FACIT-疲労=慢性疾患治療の機能的評価-疲労スケール;LDH=乳酸脱水素酵素;N/A=該当なし;PD=薬力学;PK=薬物動態;PNH=発作性夜間ヘモグロビン尿症;RBC=赤血球;WBC=白血球

[a]　全患者が、試験薬開始前3年以内または試験薬開始時に髄膜炎菌感染に対するワクチン接種を受けた。髄膜炎菌ワクチンを受けた後2週間経たずに試験薬による処置が開始される患者は、ワクチン接種の2週間後まで適切な予防用抗生物質を用いた処置を受けなければならない。

[b]　スクリーニング時および1日目に高感度フローサイトメトリーによってWBC(顆粒球および単球)およびRBCクローンサイズを測定した;71日目および183日目はRBCクロー

ンサイズのみ。
[c] 妊娠可能な女性の患者のみ。スクリーニング時および183日目に血清妊娠検査;全ての他の必要時点で尿妊娠検査。示されている来院時に妊娠可能な女性の患者にALXN1210またはエクリズマブを投与する前に尿検査の結果が陰性であることが必要であった。
[d] 来院中および来院間に行われた輸血を記録した。
[e] ランダム化の前、かつ1日目に試験薬を投与する前5日以内に、各患者のヘモグロビンを各実施施設または中央検査機関のいずれかで評価した。その時点で患者のヘモグロビン値がプロトコールに規定された輸血ガイドラインに該当した場合には、ランダム化に適格となるようにするために、患者にpRBCを輸血して、ヘモグロビンレベルがプロトコールに規定された輸血閾値を上回るようにした。患者の輸血後ヘモグロビン値がプロトコールに規定された輸血閾値を上回っていることを各実施施設または中央検査機関で確認した。
[f] 以下の事象の試験責任医師または被指名人による評価:疲労、腹部疼痛、呼吸困難、嚥下障害、胸部疼痛、および勃起機能不全。
[g] 医師申告の評価および患者申告の評価を試験薬投与前に実施した。
[h] 簡易身体検査は、試験責任医師(または被指名人)による判断および患者の症状に基づく身体系関連検査からなる。簡易身体検査では少なくとも1つの身体系を検査した。
[i] 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得し、これは、収縮期および拡張期BP(ミリメートル水銀柱[mmHg])、心拍数(回/分)、呼吸数(呼吸/分)、および口腔温度または鼓膜温度(摂氏温度[℃]または華氏温度[°F])を含む。投薬日には、試験薬投与前にバイタルサインを取得した。
[j] スクリーニング時ならびに57日目および183日目の投薬前に単一12誘導ECGを採取する。患者は、ECG収集前におよそ5～10分にわたって仰臥位でいなければならず、ECG収集中は仰臥位のままであるが覚醒していなければならない。
[k] 臨床検査測定値は、投薬日には投薬前に収集した。卵胞刺激ホルモンレベルは、閉経後の状態であることを確認するためにスクリーニング中にのみ測定した。
[l] PK/PD解析用の血清試料は、投薬前(注入開始前0.5時間以内)および注入終了時(注入終了後0.5時間以内)に採取した。注入終了時試料は、患者の反対側の注入されていない腕から抜き取った。全ての採取時間をeCRFに記録した。ブレイクスルー溶血の場合には、PK/PD解析用の血清試料を採取する。
[m] PK/PD解析用の血清試料を、エクリズマブで処置された患者については投薬前(注入開始前0.5時間以内)に採取し、ALXN1210で処置された患者については任意の時点で採取した。全ての採取時間をeCRFに記録した。ブレイクスルー溶血の場合には、PK/PD解析用の血清試料を採取する。
[n] ADA用の試料は投薬前に採取した。試験の結果が陽性であった場合、測定された力価および安全性評価に基づいて、結果が陰性になるかまたは安定化するまで、3カ月毎に検査を繰り返すことができる。
ブレイクスルー溶血が疑われる事象が起こっている場合、LDH、PK、およびPDパラメーターを中央検査機関において分析した。ブレイクスルーが疑われる事象が予定来院時に起こっていない場合、患者の評価ならびに必要なLDH、PK、およびPDパラメーターの採取のために不定期来院を行う。
双方向音声またはウェブ応答システム(IxRS)を通じ、スクリーニングでのLDH結果および輸血歴に基づいて患者を処置にランダムに割り当てた。
ALXN1210の用量は、患者の最後に記録された試験来院時の体重に基づく。
主要有効性評価項目の評価は183日目の投薬前に行う。183日目の投薬は、延長期間の開始である。表2および表3の追加的な183日目の投薬後手順を参照されたい。

【表２】

表2: 試験来院および評価のスケジュール:延長期間−ALXN1210群からの患者の組み入れ

期間	延長期間													
試験日	183[a]	239	295	351	407	463	519	575	631	687	743	799	855	911 EOS/ET
ウインドウ(日数)	±2	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7
PNHクローンサイズ[b]		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
妊娠検査[c]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
輸血および輸血パラメーターの記録[d]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PNH総体的症状[e]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACIT−疲労[f]				X				X			X			X
EORTC QLQ-C30[f]				X				X			X			X
PNH症状に関する患者アンケート[f]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
資源利用に関する患者アンケート[f]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
簡易身体検査[g]		X		X		X		X		X		X		X
バイタルサイン[h]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全12誘導ECG[i]														X
LDHを含めた化学[j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
遊離ヘモグロビンおよび凝固を含めた血液学[j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿検査および尿化学[j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PK/PD試料採取[k]	X			X				X			X			X
免疫原性(ADA)[l]		X		X		X		X		X		X		X
安全性カードの審査		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ブレイクスルー溶血[m]	←継続的にモニタリング→													
併用薬	←継続的にモニタリング→													
有害事象	←継続的にモニタリング→													
ALXN1210投与[n]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

略語:ADA=抗薬物抗体;ECG=心電図;EORTC QLQ-C30=欧州がん研究治療機関の生活の質アンケート-コア30スケール;EOS=試験終了;ET=早期中止;FACIT-疲労=慢性疾患治療の機能的評価-疲労スケール;LDH=乳酸脱水素酵素;PD=薬力学;PK=薬物動態;PNH=発作性夜間ヘモグロビン尿症;RBC=赤血球

[a] 延長期間に繰り越された患者は全員、183日目に全ての評価を実施した後、ALXN1210を受ける。

[b] 351日目および743日目に顆粒球およびRBCクローンサイズを高感度フローサイトメトリーによって測定した;他の来院時はRBCクローンサイズのみを測定した。

[c] 妊娠可能な女性の患者のみ。血清妊娠検査はET時のみ;尿妊娠検査は他の時点の全てにおいて。投薬日に妊娠可能な女性の患者にALXN1210を投与する前には尿検査の結果が陰性であることが必要である。

[d] 来院中および来院間に行われた輸血を記録した。

[e] 以下の事象の試験責任医師または被指名人による評価:疲労、腹部疼痛、呼吸困難、嚥下障害、胸部疼痛、および勃起機能不全。

[f] 医師申告の評価および患者申告の評価を試験薬投与前に実施した。

[g] 簡易身体検査は、試験責任医師(または被指名人)による判断および患者の症状に基づく身体系関連検査からなる。簡易身体検査では少なくとも1つの身体系を検査しなければならない。

[h] 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得し、これは、収縮期および拡張期BP(ミリメートル水銀柱[mmHg])、心拍数(回/分)、呼吸数(呼吸/分)、および口腔温度または鼓膜温度(摂氏温度[℃]または華氏温度[°F])を含む。バイタルサインは各試験薬投与の前に取得した。

i 単一12誘導ECGを911日目またはET時に採取する。患者は、ECG収集前におよそ5～10分にわたって仰臥位でいなければならず、ECG収集中は仰臥位のままであるが覚醒していなければならない。

j 臨床検査測定値は、投薬日には投薬前に収集した。

k PK/PD解析用の血清試料を183日目の注入終了時;351日目、575日目、および743日目の投薬前(注入開始前0.5時間以内)および注入終了時(注入終了後0.5時間以内);ならびに911日目の任意の時点またはET時に採取した。注入終了時試料は、患者の反対側の注入されていない腕から抜き取った。全ての採取時間をeCRFに記録した。ブレイクスルー溶血の場合には、PK/PD解析用の血清試料を採取する。

l ADA用の試料は投薬前に採取した。試験の結果が陽性であった場合、測定された力価および安全性評価に基づいて、結果が陰性になるかまたは安定化するまで、3カ月毎に検査を繰り返すことができる。

m ブレイクスルー溶血が疑われる事象が起こっている場合、LDH、PK、およびPDパラメーターを中央検査機関において分析した。ブレイクスルーが疑われる事象が予定来院時に起こっていない場合、患者の評価ならびに必要なLDH、PK、およびPDパラメーターの採取のために不定期来院を行う。

n ALXN1210の用量は、患者の最後に記録された試験来院時の体重に基づく。

【表３】

表3: 試験来院および評価のスケジュール:延長期間–エクリズマブ群からの患者の組み入れ

期間	延長期間														
試験日	183[a]	197	253	309	365	421	477	533	589	645	701	757	813	869	925 EOS/ET
ウインドウ(日数)	±2	±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7
PNHクローンサイズ[b]		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
妊娠検査[c]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
輸血および輸血パラメーターの記録[d]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PNH総体的症状[e]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACIT–疲労[f]					X				X			X			X
EORTC QLQ-C30[f]					X				X			X			X
PNH症状に関する患者アンケート[f]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
資源利用に関する患者アンケート[f]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
簡易身体検査[g]		X	X		X		X		X		X		X		X
バイタルサイン[h]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全12誘導ECG[i]															X
LDHを含めた化学[j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
遊離ヘモグロビンおよび凝固を含めた血液学[j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿検査および尿化学[j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PK/PD試料採取[k]	X	X			X				X			X			X
免疫原性(ADA)[l]			X		X		X		X		X		X		X
安全性カードの審査		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ブレイクスルー溶血[m]	←継続的にモニタリング→														
併用薬	←継続的にモニタリング→														
有害事象	←継続的にモニタリング→														
ALXN1210投与[n]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

略語:ADA=抗薬物抗体;ECG=心電図;EORTC QLQ-C30=欧州がん研究治療機関の生活の質アンケート-コア30スケール;EOS=試験終了;ET=早期中止;FACIT-疲労=慢性疾患治療の機能的評価-疲労スケール;LDH=乳酸脱水素酵素;PD=薬力学;PK=薬物動態;PNH=発作性夜間ヘモグロビン尿症;RBC=赤血球

a 延長期間に繰り越された患者は全員、183日目に全ての評価が実施された後、ALXN1210を受ける。

b　365日目および757日目に高感度フローサイトメトリーによって顆粒球およびRBCクローンサイズを測定した;他の来院時はRBCクローンサイズのみを測定した。
c　妊娠可能な女性の患者のみ。血清妊娠検査はET時のみ;尿妊娠検査は他の時点の全てにおいて。投薬日に妊娠可能な女性の患者にALXN1210を投与する前には尿検査の結果が陰性であることが必要である。
d　来院中および来院間に行われた輸血を記録した。
e　以下の事象の試験責任医師または被指名人による評価:疲労、腹部疼痛、呼吸困難、嚥下障害、胸部疼痛、および勃起機能不全。
f　医師申告の評価および患者申告の評価を試験薬投与前に実施する。
g　簡易身体検査は、試験責任医師(または被指名人)による判断および患者の症状に基づく身体系関連検査からなる。簡易身体検査では少なくとも1つの身体系を検査する。
h　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得し、これは、収縮期および拡張期BP(ミリメートル水銀柱[mmHg])、心拍数(回/分)、呼吸数(呼吸/分)、および口腔温度または鼓膜温度(摂氏温度[℃]または華氏温度[°F])を含む。バイタルサインは各試験薬投与の前に取得した。
i　単一12誘導ECGを925日目またはET時に採取する。患者は、ECG収集前におよそ5～10分にわたって仰臥位でいなければならず、ECG収集中は仰臥位のままであるが覚醒していなければならない。
j　臨床検査測定値は、投薬日には投薬前に収集した。
k　PK/PD解析用の血清試料は、197日目、365日目、589日目、および757日目の投薬前(注入開始前0.5時間以内)および注入終了時(注入終了後0.5時間以内);183日目の注入終了時;ならびに925日目の任意の時点またはET時に採取した。注入終了時試料は、患者の反対側の注入されていない腕から抜き取った。全ての採取時間をeCRFに記録した。ブレイクスルー溶血の場合には、PK/PD解析用の血清試料を採取する。
l　ADA用の試料は投薬前に採取した。試験の結果が陽性であった場合、測定された力価および安全性評価に基づいて、結果が陰性になるかまたは安定化するまで、3カ月毎に検査を繰り返すことができる。
m　ブレイクスルー溶血が疑われる事象が起こった場合、LDH、PK、およびPDパラメーターを中央検査機関において分析した。ブレイクスルーが疑われる事象が予定来院時に起こっていない場合、患者の評価ならびに必要なLDH、PK、およびPDパラメーターの採取のために不定期来院を行うべきである。
n　ALXN1210の用量は、患者の最後に記録された試験来院時の体重に基づく。

【０２２１】

４．試験集団

世界中でおよそ３００カ所の研究実施施設において、記録されたＰＮＨを有する患者合計およそ２４６名を登録し、ＡＬＸＮ１２１０またはエクリズマブのいずれかを用いた処置にランダムに割り当てた。本試験への参加基準を満たさなかった個体（スクリーニング不合格）を再スクリーニングすることができた。プロトコール放棄または免除としても公知である、募集および登録基準に対するプロトコール逸脱の将来の承認は許可しなかった。

【０２２２】

患者は、以下の基準の全てを満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない場合にのみ、本試験への登録に適格とされた：

１．男性または女性、同意時に１８歳またはそれよりも年長であること。

２．ＲＢＣおよび白血球（ＷＢＣ）の高感度フローサイトメトリー評価によって確認され（Borowitz MJ, et al., "Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry", Cytometry Part B. 2010;78B:211-230）、顆粒球または単球クローンサイズが≧５％である、ＰＮＨの診断の記録があること。

３．スクリーニングの３カ月以内に以下のＰＮＨ関連徴候または症状が１つまたは複数存在していたこと：疲労、ヘモグロビン尿、腹部疼痛、息切れ（呼吸困難）、貧血（ヘモ

グロビン＜１０ｇ／ｄＬ）、主要な血管系有害事象歴（血栓症を含む）、嚥下障害もしくは勃起機能不全；またはＰＮＨに起因したｐＲＢＣ輸血歴。
４．スクリーニング時のＬＤＨレベルが１．５×ＵＬＮ以上であること。
５．髄膜炎菌感染（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ）のリスクを低減するために、全患者が試験薬開始前３年以内または試験薬開始時に髄膜炎菌感染に対するワクチン接種を受けていなければならない。髄膜炎菌ワクチンを受けた後２週間経たずに試験薬による処置が開始される患者は、ワクチン接種の２週間後まで適正な予防用抗生物質を用いた処置を受けなければならない。
６．妊娠可能な女性の患者および妊娠可能な女性パートナーをもつ男性の患者は、処置を受けている間および試験薬の最後の用量後８カ月にわたって妊娠を回避するためにプロトコールに規定されたガイダンスに従わなければならない。
７．患者は、書面のインフォームドコンセントを提出し、患者データを直接記録するために任意のデータ採取デバイス（複数可）を使用することを含めた試験来院および手順の全てを承諾しなければならない。

【０２２３】

患者が以下の基準のいずれかに該当する場合、当該患者を試験への登録から除外した：
１．補体阻害剤を用いた処置を現在受けているまたは以前に受けていたこと。
２．スクリーニング時の血小板数が＜３０，０００／mm^3（３０×10^9／Ｌ）であること。
３．スクリーニング時の絶対好中球数が＜５００／μＬ（０．５×10^9／Ｌ）であること。
４．骨髄移植歴があること。
５．スクリーニング時に体重が４０ｋｇ未満であること。
６．Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ感染歴があること。
７．原因不明の再発性感染歴があること。
８．１日目に試験薬を投与する前１４日以内に活動性かつ全身性の細菌感染、ウイルス感染または真菌感染があること。
９．１日目に試験薬を投与する前７日以内に≧３８℃（１００．４°Ｆ）の発熱が存在すること。
１０．ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）感染（ＨＩＶ－１またはＨＩＶ－２抗体価によって証明される）。
１１．１日目に試験薬を投与する前１カ月の間に弱毒生ワクチンを用いた免疫化を受けていること。
１２．処置され、再発の証拠がない非黒色腫皮膚がんまたは子宮頸部の上皮内癌を例外として、スクリーニングの５年以内に悪性疾患歴があること。
１３．試験責任医師または試験依頼者の意見によると治験への患者の参加を妨げる、主要な心疾患、肺疾患、腎疾患、内分泌疾患、または肝疾患（例えば、活動性肝炎）の病歴があるまたは継続中であること。
１４．プロトコール（例えば、輸血ガイドライン）の要件を許容する見込みをなくす不安定な医学的状態（例えば、ランダム化の６カ月以内に大手術の必要性が予測される、ＰＮＨとは無関係の慢性貧血と共存する、心筋虚血、活動性胃腸出血、重症うっ血性心不全）。
１５．以下の薬剤のいずれかの併用は、スクリーニング前の示されている期間にわたる安定なレジメンでない場合には禁止した：
ａ）エリスロポエチンまたは免疫抑制剤、少なくとも８週間
ｂ）全身性コルチコステロイド、少なくとも４週間
ｃ）ビタミンＫアンタゴニスト（例えば、ワルファリン）、国際標準化比（ＩＮＲ）が安定している場合、少なくとも４週間
ｄ）鉄補給剤または葉酸、少なくとも４週間
ｅ）低分子量ヘパリン、少なくとも４週間

１６．マウスタンパク質または試験薬の賦形剤のいずれか（例えば、ポリソルベート８０）に対する過敏症歴。
１７．妊娠の計画があるまたは現在妊娠中であるもしくは授乳中の女性。
１８．スクリーニング時または１日目の妊娠検査結果が陽性の女性。
１９．本試験において１日目に試験薬を開始する前３０日以内または治験製品の半減期の５倍の期間内（いずれか長い方）における、別の介入処置試験の参加または任意の実験的治療の使用
２０．スクリーニングの開始前１年以内の薬物またはアルコールの乱用または依存歴が分かっているまたはその疑いがあること。
２１．試験責任医師の意見によると、試験への患者の完全な参加に干渉する、患者に対する任意の追加的なリスクを提起する、または患者の評価もしくは試験の転帰に交絡を生じさせる可能性がある医学的または心理学的状態（複数可）または危険因子が分かっていること。

【０２２４】
患者は、任意の時点で試験から離脱する権利を有する。患者が同意を撤回する場合、早期中止（ＥＴ）来院に関して規定された評価を実施した。試験から離脱する患者の補充は行わなかった。

【０２２５】
患者は、処置を停止することが患者の最善の利益であれば、試験薬を中止することができる。患者が試験薬を中止した場合、患者は、異なる補体標的化治療が開始されるまで、患者の予定されたプロトコールによる来院の残りに戻ることを推奨された。

【０２２６】
患者が、現在進行している有害事象、または、有意に基準範囲外であり、臨床的に有意である未解決の検査結果を有したまま試験を中止する場合、試験責任医師は、検査結果または有害事象の十分な臨床的解決が達成されるまでフォローアップを提供するよう試みた。

【０２２７】
試験依頼者または監督当局は妥当な理由で試験を終結させることができる。試験の終了は、延長期間中、最後の患者の最終来院の日と定義される。

【０２２８】
５．試験処置
本試験における試験薬は、ＡＬＸＮ１２１０（ラブリズマブ）およびエクリズマブ（実対照薬）であった。ＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブはどちらもヒト化抗Ｃ５モノクローナル抗体であった。

【０２２９】
エクリズマブは、ヒト定常領域ならびにヒトフレームワーク軽鎖および重鎖可変領域に移植されたマウス相補性決定領域からなるＩｇＧ２／４カッパ免疫グロブリンである。明確にするために、ＩｇＧ２／４は、ＩｇＧ２重鎖に由来するエレメントとＩｇＧ４重鎖に由来するエレメントの両方を含む、天然に存在しないタンパク質工学的に操作された重鎖を記載する省略表現である。この独特の重鎖は、エクリズマブに関して抗Ｃ５抗体への使用について最初に記載された。エクリズマブは、４４８アミノ酸の重鎖２つと２１４アミノ酸の軽鎖２つで構成される。

【０２３０】
ＡＬＸＮ１２１０は、抗体半減期を延長するためにエクリズマブの重鎖に４つの独特のアミノ酸置換を導入することによるエクリズマブの最小の標的化工学的操作によって導き出された。ＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブは、９９％超の一次アミノ酸配列同一性を共有し、非常に類似した薬理学を有する。

【０２３１】
ＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブ製剤は、使い捨てバイアル中の滅菌された保存剤を含まない１０ｍｇ／ｍＬ溶液として臨床試験に供給され、ＩＶ注入による投与用の市販の生理食塩水（０．９％塩化ナトリウム注射液；国固有の薬局方）に希釈することによる

注入のために設計された。表４、現行のＡＬＸＮ１２１０　ＩＢ、および承認されたエクリズマブの現地のラベル表示または現行のエクリズマブＩＢにより追加的な情報がもたらされる。

【表４】

表4: 試験薬

	試験薬	
製品名	ALXN1210	エクリズマブ
剤形	注入用の濃縮溶液 (10mg/mL)	注入用の濃縮溶液 (10mg/mL)
投与経路	静脈内注入	静脈内注入
物理的説明	透明～半透明、 わずかに白っぽい色、 事実上粒子を含まない	透明、無色の溶液、 事実上粒子を含まない
製造者	Alexion Pharmaceuticals, Inc. または医薬品製造受託機関	Alexion Pharmaceuticals, Inc. または医薬品製造受託機関

【０２３２】

ＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブを米国薬局方／ヨーロッパ薬局方１型ホウケイ酸ガラスバイアルに詰め、アルミニウムオーバーシールおよびフリップオフキャップを有するブチルゴム栓で栓をした。試験薬をキットとして供給する。適用可能な規制に基づいて要求される必須文書を受け取ったら、試験薬を各施設（ｓｉｔｅ）に向けてリリースする。

【０２３３】

試験実施施設（ｓｔｕｄｙ　ｓｉｔｅ）に試験薬キットが到着したら、薬剤師または被指名人が即座に試験薬キットを配送用クーラーから取り出し、それらを元の箱に入った状態で２℃～８℃（３５°Ｆ～４７°Ｆ）の冷蔵条件下で保管し、光から保護する。ＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブは凍結させなかった。試験薬を安全な出入りが制限された保管領域内で保管し、温度を毎日モニタリングしなければならない。

【０２３４】

製剤は投与前に室温にする。材料は周囲空気温度によるもの以外では加熱しない（例えば、マイクロ波または他の熱源を使用することによって）。

【０２３５】

エクリズマブまたはＡＬＸＮ１２１０はＩＶプッシュ注射またはボーラス注射としては投与しなかった。試験薬の注入は無菌技法を使用して調製した。患者に必要な用量のＡＬＸＮ１２１０またはエクリズマブを市販の生理食塩水（０．９％塩化ナトリウム；国固有の薬局方）中に、ＡＬＸＮ１２１０については表５において、またはエクリズマブについては表６において指定されている体積でさらに希釈する（エクリズマブについては承認された現地のラベル表示または現行のＩＢも参照されたい）。希釈剤中ＡＬＸＮ１２１０またはエクリズマブ溶液を患者に、ＩＶチューブ投与セットを使用して注入ポンプを介して投与する。注入用のインラインフィルターの使用が必要である。

【表５】

表5: ALXN1210用量調製のための投薬参照チャート

用量の型	体重 (kg)[a]	用量 (mg)	ALXN1210 の体積 (mL)	生理 食塩水 の体積 (mL)	総体積 (mL)	最小注入 持続時間 (分(時間))	最大 注入速度 (mL/時間)
負荷	40kg以上60kg未満	2400	240	240	480	114 (1.9)	253
	60kg以上100kg未満	2700	270	270	540	102 (1.7)	333
	100kg以上	3000	300	300	600	108 (1.8)	333
維持	40kg以上60kg未満	3000	300	300	600	138 (2.3)	267
	60kg以上100kg未満	3300	330	330	660	120 (2.0)	333
	100kg以上	3600	360	360	720	132 (2.2)	333

注:追加的な用量調製指示に関してはPharmacy Manualを参照されたい。
[a]最後の試験来院時に記録された体重。

【表６】

表6: エクリズマブ用量調製のための投薬参照チャート

用量の型	用量(mg)	エクリズマブ の体積 (mL)	生理食塩水 の体積 (mL)	総体積 (mL)	注入 持続時間 (分)	およその 注入速度 (mL/時間)
導入	600	60	60	120	35	200
維持	900	90	90	180	35	300

【０２３６】

試験薬の用量は、薬剤師または医学的に資格のあるスタッフメンバーだけが調製し、投薬した。試験薬は、本試験への参加に適格となることが確認された登録患者だけに投薬する。試験薬を患者に対して調製したら、その患者だけに投与する。試験薬のバイアルは１回限りの使用のためのものであり、バイアル中に残った製剤は一切別の患者に使用しなかった。注入チューブまたは注入バッグ中に残った薬物は一切別の患者に使用しなかった。

【０２３７】

本試験は、ＡＬＸＮ１２１０と実対照薬であるエクリズマブの直接比較を伴う。患者を、ＡＬＸＮ１２１０またはエクリズマブのいずれかを２６週間にわたって受けるように１：１の比でランダムに割り当てた。試験薬を緩徐なＩＶ注入として投与した（表５および表６参照）。

【０２３８】

ＡＬＸＮ１２１０の用量レジメンは、１日目に負荷用量、その後、１５日目およびそれ以降ｑ８ｗで維持用量であった。ＡＬＸＮ１２１０の投薬量は、表７に示されている通り、用量投与時の患者の体重に基づくものであった。

【表７】

表7: ALXN1210の体重に基づく投薬量

ALXN1210処置群の体重	負荷用量	維持用量
40 kg以上 60 kg未満	2400 mg	3000 mg
60 kg以上 100 kg未満	2700 mg	3300 mg
100 kg以上	3000 mg	3600 mg

【０２３９】

エクリズマブ群にランダムに割り当てられた患者は、エクリズマブを、週１回の導入用量を４回、その後、維持用量を第５週に開始してｑ２ｗである、ＰＮＨ適応症に対して承認された投薬レジメンに従って受けた（表８）。

【表８】

表8: エクリズマブ投薬量

エクリズマブ処置群	導入用量	維持用量
全患者	600 mg	900 mg

【０２４０】
ランダム化処置期間後、全患者が延長期間に入り、ＡＬＸＮ１２１０を、当該製品が登録または認可されるまで（国固有の規制に従って）または最長２年間のいずれか最初に起こるまで受けた。１８３日目から開始して、ＡＬＸＮ１２１０処置群にランダム化された患者は、体重に基づく維持用量のＡＬＸＮ１２１０をｑ８ｗで受け、エクリズマブ群にランダム化された患者は、体重に基づく負荷用量のＡＬＸＮ１２１０を受け、その後、２週間後およびそれ以降ｑ８ｗで体重に基づく維持用量のＡＬＸＮ１２１０を受けた（表７）。
【０２４１】
全ての用量投与の実際の時間を患者のｅＣＲＦに記録した。登録の基準を全て満たす患者を、ベースライン来院（１日目）に、ＡＬＸＮ１２１０またはエクリズマブを用いた試験処置にランダムに割り当てた。処置群の割り当ては、双方向音声またはウェブ応答システム（ＩｘＲＳ）を使用し、コンピューターにより作成されたランダム配列によって決定した。ランダム化は、層別化ランダム化であった。患者を輸血歴（試験薬の初回投薬前１年以内のｐＲＢＣ単位数が０、１～１４、または＞１４）およびスクリーニング乳酸脱水素酵素（ＬＤＨ）レベル（１．５×ＵＬＮ～３×ＵＬＮ未満または３×ＵＬＮ以上）に基づいて６群のうちの１つに層別化した。次いで、６群のそれぞれの患者を、２６週間のランダム化処置期間中ＡＬＸＮ１２１０またはエクリズマブを受けるように１：１の比でランダムに割り当てた。
【０２４２】
本試験におけるＡＬＸＮ１２１０の体重に基づく投薬量（表７）は、健康な成人志願者における初期開発試験のＰＫ／ＰＤデータ、ならびに継続中の第Ｉｂ相用量探索試験（ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－１０３）および継続中の第ＩＩ相概念実証試験（ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－２０１）においてＰＮＨの患者から入手可能なデータを前提とするものであった。ＡＬＸＮ１２１０用量レジメンの選択は、ＰＮＨの患者における終末補体の即時、完全かつ持続的な阻害の標的化に基づく。
【０２４３】
エクリズマブ投薬量は、ＰＮＨの患者の処置に関してラベルに表示された用量である（Ｓｏｌｉｒｉｓ（登録商標）ＵＳＰＩおよびＳｍＰＣ）。
【０２４４】
他のモノクローナル抗体の注入には、一般には注入中または注入完了直後に発症するインフュージョンリアクションが伴っている。患者が、スクリーニングの開始前２８日以内（または髄膜炎菌ワクチン接種の記録については３年以内）から試験薬の初回投薬までに摂取したまたは受けた、除外基準および手順において考察されているもの（外科手術／生検または理学療法などのあらゆる治療介入）を含めた以前の薬剤（ビタミンおよび生薬製剤を含む）を患者のｅＣＲＦに記録した。
【０２４５】
最初の試験薬投与前１年以内に受けたｐＲＢＣの輸血を患者のｅＣＲＦに記録した。
【０２４６】
試験中に行われた全ての薬剤の使用および手順を患者の原文書／カルテおよびｅＣＲＦに記録する。この記録は、全ての処方薬、生薬製品、ビタミン、無機物、市販薬、およびＰＮＨに対する現行の薬剤を含む。併用薬を試験薬の最初の注入から患者の試験薬の最後の用量の５６日後まで記録した。併用薬のいかなる変化も患者の原文書／カルテおよびｅＣＲＦに記録した。試験中の患者の標準治療のために、または何らかのＡＥを処置するために必要であるとみなされた併用薬はいずれも、試験責任医師の自由裁量で、下記の許容される薬剤と一緒に提供される。しかし、試験責任医師には、全ての薬剤に関する詳細が

患者の原文書／カルテおよびｅＣＲＦに完全に記録されることを確実にする責任がある。
【０２４７】
以下の併用薬が以下の条件に当てはまる場合許容され、ランダム化処置期間中の用量調整は予測されなかった：
・エリスロポエチン、患者が、スクリーニング前少なくとも８週間にわたって安定な用量を受けている場合。
・免疫抑制剤、患者が、スクリーニング前少なくとも８週間にわたって安定な用量を受けている場合。
・コルチコステロイド、患者が、スクリーニング前少なくとも４週間にわたって安定な用量を受けている場合。
・ビタミンＫアンタゴニスト（例えば、ワルファリン）、ＩＮＲがスクリーニング前少なくとも４週間にわたって安定している場合。
・鉄補給剤または葉酸、患者が、スクリーニング前少なくとも４週間にわたって安定な用量を受けている場合。
・低分子量ヘパリン、患者が、スクリーニング前少なくとも４週間にわたって安定な用量を受けている場合。
【０２４８】
患者の最善の利益であるとみなされる場合、上記の薬剤のいずれかの頻度または用量レベルを調整することができた。
【０２４９】
エクリズマブまたはＡＬＸＮ１２１０を使用すると、それらの作用機構に起因して、患者の髄膜炎菌感染（Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ）に対する易罹患性が増大する。髄膜炎菌感染のリスクを低減するために、全患者が、試験薬開始前３年以内または試験薬開始時に髄膜炎菌感染に対するワクチン接種を受けた。髄膜炎菌ワクチンを受けた後２週間経たずに試験薬による処置を開始した患者は、適正な予防用抗生物質を用いた処置をワクチン接種の２週間後まで受けた。一般的な病原性髄膜炎菌血清型を防止するために、入手可能な場合、血清型Ａ、Ｃ、Ｙ、Ｗ１３５、およびＢに対するワクチンが推奨された。患者は、補体阻害剤（例えば、エクリズマブ）を伴うワクチン接種の使用に関する現行の国のワクチン接種ガイドラインまたは現地の慣行に従ってワクチン接種を受けたまたは再度ワクチン接種を受けた。
【０２５０】
ワクチン接種は髄膜炎菌感染を防止するために十分でない可能性がある。抗細菌剤の適正使用について公式ガイダンスおよび現地の慣行に従って考慮した。全患者を髄膜炎菌感染の初期徴候についてモニタリングし、感染が疑われる場合には直ちに評価し、必要であれば適正な抗生物質を用いて処置した。
【０２５１】
６．有効性評価
患者のヘモグロビン値が９ｇ／ｄＬもしくはそれ未満であり、輸血の根拠になる十分な重症度の徴候もしくは症状が伴う場合、または臨床徴候もしくは症状が存在するかどうかにかかわらず、ヘモグロビン値が７ｇ／ｄＬもしくはそれ未満である場合、ｐＲＢＣ輸血を施行した。
【０２５２】
一般には患者の輸血必要性に関連するまたはそれを引き起こす徴候または症状を個々の患者についてｅＣＲＦに記録した。輸血の根拠になる典型的な貧血関連症状には、狭心症、精神的状態の変化（例えば、失神、もうろう状態（light headedness）、錯乱、脳卒中、一過性脳虚血発作）、重症のまたは悪化する息切れ、および重症のまたは悪化する疲労が含まれた。
【０２５３】
患者が試験中にいずれかの輸血基準を満たした場合、試験責任医師が輸血するｐＲＢＣの単位の適正な数を決定した。輸血は、輸血の原因となるヘモグロビンの決定から４８時

間以内に実施することが推奨された。ヘモグロビンの結果および輸血を誘発する症状、ならびに輸血する単位数を含めた輸血の施行をｅＣＲＦに記録した。

【０２５４】

ランダム化の前、かつ１日目に試験薬を投与する前５日以内に、各患者のヘモグロビンを各実施施設または中央検査機関のいずれかで評価した。その時点で患者のヘモグロビン値がこれらの輸血ガイドラインに該当した場合、ランダム化に適格となるようにするために、患者にｐＲＢＣを輸血して、ヘモグロビンレベルが輸血閾値を上回るようにした。患者の輸血後ヘモグロビン値が輸血閾値を上回っていることを各実施施設または中央検査機関で確認した。

【０２５５】

Ａ．ＬＤＨおよびその他疾患関連検査パラメーター

血液および尿試料を採取した。試験中、以下の疾患関連検査パラメーターを測定した：ＬＤＨ、遊離ヘモグロビン、尿潜血、総Ｃ５、ハプトグロビン、網状赤血球数、高感度フローサイトメトリーによって評価されるＰＮＨ　ＲＢＣクローンサイズ、Ｄ－ダイマー濃度、推定糸球体濾過量（腎疾患における食事の変更（Ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｄｉｅｔ　ｉｎ　Ｒｅｎａｌ　Ｄｉｓｅａｓｅ）式を使用して算出される）、スポット尿アルブミン：クレアチニン比、およびＣ反応性タンパク質。

【０２５６】

Ｂ．患者申告の転帰評価基準

２つの検証されたＱｏＬスケールを患者に試験薬投与前に施行した。ＦＡＣＩＴ－疲労スケール、バージョン４．０は、慢性疾病に起因する疲労症状の管理に関するＱｏＬアンケートの収集物である。ＦＡＣＩＴ－疲労は、直前の７日間にわたる自己申告疲労および日常活動および機能に対するその影響を評価する１３項目のアンケートである。患者は、各項目を５点スケール：０（全くない）～４（非常に大きい）でスコア化する。総合スコアは０から５２までにわたり、スコアが高いほどＱｏＬがより良好であることが示される。

【０２５７】

欧州がん研究治療機関（ＥＯＲＴＣ）の生活の質アンケート－コア３０スケール（ＱＬＱ－Ｃ３０）、バージョン３．０は、がん患者のＱｏＬを評価するために開発されたアンケートである。このアンケートは、以下のサブスケールを含む：全体的な健康、機能スケール（身体機能、役割機能（role functioning）、情動機能（emotional functioning）、認知機能、および社会的活動）、症状スケール（疲労、悪心および嘔吐、および疼痛）、ならびに単一項目（呼吸困難、不眠症、食欲不振、便秘、下痢、および財政的困難）。３０個の質問がＱｏＬに関連するものであり、最初の２８個の質問は４点スケール（１＝全くない～４＝非常に大きい）でスコア化され、患者の全体的な健康およびＱｏＬを探る最後の２個の質問は、１（非常に劣る）～７（優れた）のスケールでスコア化される。各サブスケールは０～１００％の範囲を有し、高スコアは、応答レベルがより高いことを表す。したがって、機能スケールの高スコアは高レベルの機能を表すが、症状スケールの高スコアは、高レベルの総体的症状／問題を表す。

【０２５８】

疾病負荷を評価するために、患者に２つの追加的なアンケートを完成させた。これらのアンケートは患者に試験薬の注入前に施行した。ＰＮＨ症状アンケートには、以下の症状が列挙されている：眼の黄変、尿の変色、胸部疼痛、息切れ、頭痛、疲労、腹部疼痛、錯乱、勃起機能不全、嚥下困難、およびその他。患者は、症状のそれぞれをこの１週間に経験したかどうかを示し、経験した場合、頻度（まれに～ほぼ絶えずにわたる４点スケール）、重症度（軽微～非常に重症にわたる４点スケール）、およびそれに関連する窮迫／困惑の程度（全くない～非常に大きいにわたる５点スケール）を評価する。

【０２５９】

資源利用アンケートは、患者に過去１カ月以内に、主にＰＮＨの処置のために医療提供者の元を訪れた回数（プロトコールに規定された試験来院は除く）、主にＰＮＨの処置のために緊急治療室に入った回数、主にＰＮＨの処置のために病院に入院した回数、暗色尿

を有した回数、および／またはＰＮＨの症状の結果として欠勤した回数を提示するように尋ねるものである。

【０２６０】

Ｃ．主要な血管系有害事象

主要な血管系有害事象（ＭＡＶＥ）を有害事象（ＡＥ）についての計画された評価の一部として評価した。ＭＡＶＥの説明、解剖学的部位、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、および消散日（または継続中）を、患者の病歴（ベースライン前）の一部として、および試験中に、ｅＣＲＦに収集した。

ＭＡＶＥは以下の通り定義される：

ａ）血栓性静脈炎／深部静脈血栓症

ｂ）肺塞栓症

ｃ）心筋梗塞

ｄ）一過性脳虚血発作

ｅ）不安定狭心症

ｆ）腎静脈血栓症

ｇ）急性末梢血管閉塞

ｈ）腸間膜／臓側静脈血栓症または梗塞

ｉ）腸間膜／臓側動脈血栓症または梗塞

ｊ）肝臓／門脈血栓症（バッド・キアリ症候群）

ｋ）大脳動脈閉塞症／脳血管発作

ｌ）大脳静脈閉塞症

ｍ）腎動脈血栓症

ｎ）壊疽（非外傷性；非糖尿病性）

ｏ）切断（非外傷性；非糖尿病性）

ｐ）皮膚血栓症

ｑ）その他、明記する

【０２６１】

Ｄ．主要な血管系有害事象

年齢、性別、人種、および民族性を含めた人口統計パラメーターについての総括を実施した。完全な病歴を取得し、記録した。体重および身長を記録した。身長はスクリーニング時にのみ測定した。

【０２６２】

最初のＰＮＨ症状の発症、診断日、ＰＮＨクローンサイズ、ｐＲＢＣ輸血、および任意のＭＡＶＥ歴を含めた患者のＰＮＨ病歴をスクリーニング来院時に記録した。

【０２６３】

以前のおよび併発している状態／障害ならびに輸血歴を含めた患者の病歴をスクリーニング来院時に記録した。スクリーニングの開始前２８日間（または髄膜炎菌ワクチン接種の記録については３年）にわたる薬剤（ビタミンおよび／または生薬補給剤を含めた処方薬または市販薬）の使用も、髄膜炎菌ワクチン接種に加えて記録した。

【０２６４】

身体検査には以下の評価を含めた：全身外観；皮膚；頭部、耳、眼、鼻、およびのど；頸部；リンパ節；胸部；心臓；腹腔；肢；中枢神経系；ならびに筋骨格系。簡易身体検査は、試験責任医師の判断および患者の症状に基づく身体系関連検査からなった。

【０２６５】

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得し、これは、収縮期血圧および拡張期血圧（ＢＰ；ミリメートル水銀柱［ｍｍＨｇ］）、心拍数（回／分）、呼吸数（呼吸／分）、ならびに口腔温度または鼓膜温度（摂氏温度［℃］または華氏温度［°Ｆ］）を含む。

【０２６６】

血清妊娠、血液学、化学、凝固、および尿検査のための試料を実施した。検査室評価の

ための試料は各試験薬投与前に採取した。ブレイクスルー溶血が疑われる事象が起こった場合、中央検査機関でのＬＤＨおよびＰＫ／ＰＤの分析のための試料を採取する不定期来院を行う。

【０２６７】

基礎疾患に起因していくつかの検査値が正常値範囲を外れることが予測された。試験責任医師は、これらの値の臨床的意義を評価する際に医学的判断を使用した。臨床的意義は、医学的関連性を有し、診療の変化を生じさせる検査測定値のあらゆる変動と定義される。ベースライン値からの臨床的に意義のある検査的変化が認められた場合、その変化をＡＥとしてＡＥ　ｅＣＲＦに記録した。試験責任医師はまた、臨床的に意義のある範囲外値全てについて試験処置との関係も評価した。試験責任医師は、患者を、（１）値が正常範囲もしくはベースラインレベルに戻るまで、または（２）試験責任医師の判断で、正常範囲から外れた値が試験薬の投与または他のプロトコールに特有の手順に関連しなくなるまで、追加的な検査室評価によって継続してモニタリングした。

【０２６８】

血液試料を血清化学的パラメーターについて分析した。間接ビリルビンは総ビリルビン値および直接ビリルビン値から算出される；したがって、直接ビリルビンが定量限界を下回る場合には間接ビリルビンの結果は入手不可能であった。閉経後の女性の患者に関しては閉経後の状態であることを確認するために血清ＦＳＨレベルをスクリーニング中に測定した。化学的評価を実施した。血清化学を収集した来院時の全てで推定糸球体濾過量を腎疾患における食事の変更式を使用して算出した。血液試料を凝固パラメーターについて分析した。

【０２６９】

尿試料を分析した。肉眼での分析の結果が異常だった場合には尿試料の顕微鏡検査を実施した。尿タンパク質：クレアチニン比を算出するために、尿試料を分析してタンパク質およびクレアチニンも測定した。

【０２７０】

ヒト免疫不全ウイルス１型（ＨＩＶ－１）およびヒト免疫不全ウイルス２型（ＨＩＶ－２）に対するＨＩＶ検査が全患者について登録前に必要である。既知のＨＩＶ陽性患者は登録しなかった。

【０２７１】

各患者について、単一１２誘導デジタルＥＣＧを採取した。患者は、ＥＣＧ収集前におよそ５～１０分にわたって仰臥位でいなければならず、ＥＣＧ収集中は仰臥位のままであるが覚醒していなければならない。

【０２７２】

試験薬投与前の血清中のＡＬＸＮ１２１０またはエクリズマブに対するＡＤＡの存在および力価を試験するために血液試料を採取した。試験の結果が陽性であった場合、測定された力価および安全性評価に基づいて、結果が陰性になるかまたは安定化するまで、３カ月毎に試験を繰り返した。必要に応じて、結合性および中和抗体、ＰＫ／ＰＤ、安全性、ならびにＡＬＸＮ１２１０またはエクリズマブの活性を含めた抗体応答のさらなる特徴付けを行った。

【０２７３】

ＡＥとは、医薬製品を投与された患者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり、必ずしも当該処置との因果関係（ｃａｕｓａｌ　ｒｅｌａｔｉｏｎｓｈｉｐ）を有するものではない。したがって、ＡＥは、医薬品に関連するとみなされるかどうかにかかわらず、医薬品の使用に時間的に関連するあらゆる好ましくないまたは意図しない徴候（例えば、異常な検査所見）、症状、または疾患であり得る。

【０２７４】

好ましくない医療上のできごとが起こらない状況（例えば、試験の開始前に計画されていた場合の待機的手術のための入院、社会的理由でのまたは便宜上の入院）、および悪化しない、試験開始時に存在するまたは検出された既存の疾患（複数可）または状態（複数

可）の予測される日々の変動はＡＥではない。

【０２７５】

臨床試験の目的は薬物の効果を確立することであるので、薬物の効果がないことは、臨床試験においてはＡＥではない。

【０２７６】

薬物適用の誤り（製品の意図的な誤用、乱用、および過量投薬を含む）またはプロトコールにおいて定義されているもの以外の使用は、薬物適用の誤りの結果として好ましくない医療上のできごとが存在しない限り、ＡＥとはみなされない。

【０２７７】

治験製品への母系または父系曝露中に妊娠が生じた場合は、試験責任医師／施設が認識してから２４時間以内に報告された。胎児転帰および授乳に関するデータを規制報告および安全性評価のために採取する。

【０２７８】

有害事象は同意署名時から記録した。インフォームドコンセント後であるが試験薬投与前に報告されたＡＥは処置前ＡＥとみなされる。

【０２７９】

Ｃ５阻害により、莢膜を有する細菌、特にＮ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓによって引き起こされる感染に対する易罹患性が増大することが分かっている。以下の事象は、本試験における重要な同定されたリスクであった：髄膜炎菌感染、敗血症、重篤な感染、Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ感染、およびインフュージョンリアクション。本試験における追加的な目的の事象には以下が含まれた：重篤な皮膚有害反応、心臓障害（心室細動を含む）、および血管性浮腫。

【０２８０】

有害事象共通用語基準（ＣＴＣＡＥ）バージョン４．０３またはそれ以降のものを使用してＡＥの重症度に類別した。各ＡＥ用語に関して類別（重症度）スケールが提供された。各ＣＴＣＡＥ用語は、医薬品規制用語集（ＭｅｄＤＲＡ（登録商標））に従った下層語（ＬＬＴ）である。各ＬＬＴがＭｅｄＤＲＡ基本語（ＰＴ）にコード付けされる。

【０２８１】

グレードとは、ＡＥの重症度を指す。ＣＴＣＡＥでは、グレード１～５が、各ＡＥについて重症度の独特の臨床的説明と共に割り当てられる（表９）。

【表９】

表9: 有害事象重症度類別スケール

グレード	説明
グレード1	軽症;無症状または軽度の症状;臨床観察または診断観察のみ; 介入の必要は示されない
グレード2	中等症;最小限、局所的または非侵襲的介入の必要性が示される; 年齢相応の手段的日常生活動作(ADL)の制限[a]
グレード3	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長の必要性が示される;活動不能（disabling）; 身の回りのADLの制限[b]
グレード4	生命を脅かす結果;緊急介入の必要性が示される。
グレード5	AEに関連する死亡。

略語:ADL=日常生活動作;AE=有害事象

[a] 手段的ADLとは、食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などを指す。

[b] 身の回りのADLとは、入浴、着衣および脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服、および寝たきりでないことを指す。

【０２８２】

試験責任医師は、全てのＡＥ（重篤なものおよび重篤でないもののどちらも）について、試験責任医師の医学的判断および観察された事象に関連する症状に基づいて因果関係（

ｃａｕｓａｌｉｔｙ）評価（なし、おそらくなし、可能性あり、おそらくあり、明らかにあり）を示さなければならない（表１０）。この評価をｅＣＲＦおよび必要に応じて任意の追加的なフォームに記録した。

【表１０－１】

表10: 因果関係(causality)評価の説明

評価	説明
関連なし(not relateed/unrelated)	治験製品と報告された事象との間に因果関係(causal association)がないことが示唆される。
おそらく関連なし	臨床像が治験製品以外の原因と高度に一致するが、絶対的な確信をもってそれに帰することができず、また、治験製品とAEの関係を完全な信頼度で除外することができないことが示唆される。

【表１０－２】

関連がある かもしれない	治験製品を用いた処置がAEを引き起こしたまたはそれに寄与した可能性がある(すなわち、事象が薬物投与時から妥当な時系列に従い、 かつ/または治験製品に対する既知の応答パターンに従うが、 他の因子によって生じた可能性もある)ことが示唆される。
おそらく 関連あり	治験製品投与で妥当な時系列の事象が存在し、事象の治験製品との因果関係(causal association)の可能性が高いことが示唆される。 これは治験製品の既知の薬理学的作用、治験製品もしくは薬物のクラスに対する既知のもしくは以前報告された有害反応、または試験責任医師の臨床経験に基づいた判断に基づく。
明確に関連する	治験製品との時間的関係、他の状態(同時発生した疾病、同時発生した薬剤反応、または病態の進行/発現)では事象が説明されないと 思われる、既知の医薬プロファイルと一致する、中止すると改善される、 再投薬すると再出現する。

【０２８３】

重篤な有害事象（ＳＡＥ）とは、死亡に至る、生命を脅かす（すなわち、患者が、事象が生じた時に死亡のリスクがあった）、入院患者としての入院または現在の入院の延長が必要になる、持続性のまたは著しい能力障害／無能に至る、かつ／または先天性異常／先天性欠損である、あらゆる好ましくない医療上のできごとである。

【０２８４】

死亡に至らない可能性がある、ただちに生命を脅かすものではない可能性がある、または入院が必要にならない可能性がある重要な医療上の事象は、適正な医学的判断に基づいて、患者が危険にさらされるまたは上に列挙されている転帰のうちの１つを防止するために介入が必要になる可能性がある場合、重篤な有害事象とみなされ得る。

【０２８５】

予測できない重篤な有害反応の疑い（ＳＵＳＡＲ）は、ＩＢには列挙されておらず、試験責任医師により治験製品または手順に関連するものと同定された重篤な事象であった。

【０２８６】

ＥＴの患者については試験薬の最後の用量から５６日後までまたは試験を完了した患者については試験薬の最後の用量から５６日後まで、ＩＣＦの徴候から全てのＡＥ（重篤なものおよび重篤でないもの）を収集した。

【０２８７】

７．薬物動態および薬力学

血清薬物濃度の決定およびＰＤ評価用の血液試料を試験薬の投与の前後に採取した。各試料採取の実際の日時（２４時間での時刻）を記録する。任意の所与の患者についてのＰＫ試料採取時点の数は現在計画されている時点の数を超えなかった；ブレイクスルー溶血

の場合には、追加的なＰＫ／ＰＤ試料が必要であった。
【０２８８】
ＰＫおよびＰＤ評価のための血液試料は、薬物の注入に使用した腕とは反対の腕から抜き取った。
【０２８９】
ＰＫ／ＰＤの評価は以下の通りであった：血清ＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブ濃度の経時的な変化、ｃＲＢＣ溶血活性の経時的な変化（探索的）、ならびに遊離Ｃ５濃度および総Ｃ５濃度の経時的な変化。
【０２９０】
８．統計学的方法および計画解析
収集された全てのデータが概略図表に示される。全てのデータ、ならびにデータから導き出されるあらゆる転帰は、詳細なデータ一覧表で表される。適切な場合、グラフ表示も提示する。解析は全てＳＡＳ（登録商標）リリース、バージョン９．４またはそれ以降のもの（ＳＡＳ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ Ｉｎｃ．、Ｃａｒｙ、ＮＣ、ＵＳＡ）または他の検証された統計学的ソフトウェアを使用して行った。連続変数を、観察の数ならびに平均値、標準偏差、メジアン、最小値、および最大値を含めた記述統計を使用して要約した。カテゴリー変数を患者の頻度数およびパーセンテージによって要約した。特に指定のない限り、統計検定は全て両側５％水準の有意性に基づいて行った。データベースを確定し、ロックする前に、各患者についての解析からのデータの組入れまたは除外に関する全ての決定を適正な医学的および統計学的人員によって決定した。ありとあらゆる除外を患者一覧表に記録した。
【０２９１】
下記の統計解析の詳細をデータベースのロックおよび解析前に別の統計解析プラン（Ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓ Ｐｌａｎ）（ＳＡＰ）において指定した。プロトコールに記載されているデータ解析方法に対するあらゆる変化は、それにより主目的もしくは重要な副次目的または試験管理が変化する場合にのみ修正が必要になる。プロトコールまたはＳＡＰに記載されているデータ解析方法に対する任意の他の変化、および変化を行うことの正当化を試験総括報告書（clinical study report）（ＣＳＲ）に記載する。適正であるとみなされるデータの追加的な探索的解析を行った。
【０２９２】
ＣＳＲを２６週間のランダム化処置期間の終わり（１８３日目）までに採取された有効性、安全性、ＰＫ、およびＰＤデータに基づいて作成した。長期間にわたる有効性、安全性、ＰＫ、およびＰＤパラメーターを要約するための最終的なＣＳＲを試験完了時に作成した。
【０２９３】
少なくとも１９３名の患者が評価可能になることを確実にするために（脱落率が１０％以下と仮定する）、およそ２４６名の患者を、ＡＬＸＮ１２１０（Ｎ＝１０７）またはエクリズマブ（Ｎ＝１０７）を受けるように１：１の比でランダムに割り当てた。サンプルサイズ推定は、ＡＬＸＮ１２１０で処置された患者とエクリズマブで処置された患者を比較する非劣性デザインに基づくものであった。２９日目から１８３日目までのＬＤＨの正常化（ＬＤＨ－Ｎ）および１８３日目まで輸血回避（ＴＡ）を達成した患者の割合によって直接測定される溶血の共主要評価項目を使用して、非劣性を評価した。サンプルサイズは、より多くの患者数を必要とする評価項目に基づく。
【０２９４】
共主要評価項目であるＬＤＨ－Ｎについて、プラセボに対するエクリズマブの相対的利益０．３９および片側２．５％の第１種の過誤に基づく非劣性マージン（ＮＩＭ）を使用し、最低１４２名の患者により、ＡＬＸＮ１２１０のエクリズマブに対する非劣性を実証するための８０％の検出力がもたらされる。ＮＩＭを、プラセボに対するエクリズマブの相対的利益がオッズ比６．５で示されたランダム化プラセボ対照試験に基づいて決定した（Hillmen P., et al., N. Engl. J. Med., 2006; 355: 1233-1243）。これは

、いくつかの因子に基づくものであった。ベースラインＬＤＨは正常化の率の予測因子であるので、定常性の仮定を保存するために、ＬＤＨ－Ｎの率を算出し、現行のＡＬＸＮ１２１０第Ｉｂ相および第ＩＩ相データの観察されたベースラインＬＤＨ－Ｎに対して調整した。次いで、エクリズマブについてのＬＤＨ－Ｎの推定値を算出して、２９日目から１８３日目までのＬＤＨ－Ｎの割合の重み付けされた平均になるようにし、本試験の提唱された解析計画と一致するようにした。プラセボで処置された患者についてのＬＤＨ－Ｎの割合は全ての来院時に０％であったので、オッズ比を算出することができるように９５％ＣＩの上限を使用した。最終的な利益の推定値は、エクリズマブで処置された患者について４２％およびプラセボについて１０％であるＬＤＨ－Ｎの割合に基づくものであった。従来のＮＩＭの選択は、≦５０％の利益喪失を伴うものであり、その結果、ＮＩＭのオッズ比は０．３９になる。ＮＩＭの算出はＮｇ　Ｔ－Ｈ（Statist. Med. 2008; 27: 5392-5406）に従い、Ｎｇ　Ｔ－Ｈでは、ＮＩＭが１／｛ＯＲ$^{0.5}$｝で示され、ここで、ＯＲはプラセボと比較したエクリズマブのオッズ比を表し、［０．４２／（１－０．４２）］／［０．１／（１－０．１）］によって示され、０．５は、保護される利益の分率である。この手法では、２０１０ Ｆｏｏｄ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ（ＦＤＡ）Ｇｕｉｄａｎｃｅ ｆｏｒ Ｉｎｄｕｓｔｒｙ：Ｎｏｎ－Ｉｎｆｅｒｉｏｒｉｔｙ Ｃｌｉｎｉｃａｌ ＴｒｉａｌｓのＳｅｃｔｉｏｎ ＩＶに記載されている通り、対数オッズスケールでＮＩＭを選択する。エクリズマブについての９５％ＣＩの下限を使用するなど、ＮＩＭを構築するためのより保存的な手法を使用することができるが、得られる推定サンプルサイズは、ＰＮＨが稀であることおよびエクリズマブ未経験の患者の不足を踏まえると本試験を操作上実行不可能にするものになる。

【０２９５】

他方の共主要評価項目である１８３日目まで輸血を一切受けなかった患者の割合に関して、－２０％のＮＩＭおよび片側２．５％の第１種の過誤を使用すると、最低１９３名の患者により、処置アーム間の非劣性を実証する８０％の検出力がもたらされる。ＮＩＭを、エクリズマブで処置された患者が２０１２年またはそれ以降に登録簿に登録される国際ＰＮＨレジストリ（Ｓｏｌｉｒｉｓ Ｔｙｐｅ ＩＩ Ｖａｒｉａｔｉｏｎ Ｐｒｏｃｅｄｕｒｅ Ｎｏ． ＥＭＥＡ／Ｈ／Ｃ／０００７９１／ＩＩ／６６）に基づいて決定した。輸血歴は、処置下での輸血の予測因子であり、したがって、定常性の仮定を保存するために、ＮＩＭを、本試験における登録期待値に比例して、処置された患者および無処置の患者から入手可能なデータに基づいて評価した。エクリズマブを用いて処置された患者（ＴＡ率５７．１％）では無処置の患者（ＴＡ率１８．６％）に比して利益が示され、登録前１２カ月の輸血歴について調整後の差異はおよそ４０％（３８．５％）であった。調整は、輸血歴がない患者の予測される割合を２０％以下することによってもたらされる。定常性が達成されることを確実にするために、本試験への患者の登録には輸血歴がない患者は２０％までという上限を設けた。

【０２９６】

従来のＮＩＭの選択は、およそ－２０％のＮＩＭをもたらす、≦５０％の利益喪失を伴うものである。率の差異についての９５％ＣＩの下限を使用し、より保存的なＮＩＭを使用することができるが、得られる推定サンプルサイズは、ＰＮＨが稀であること、ならびに、輸血歴を有するおよび有さない、エクリズマブ未経験の患者の不足を踏まえると、試験を操作上実行不可能にするものになる。さらに、第Ｉｂ／ＩＩ相プログラムからの予備段階の結果においてＴＡが観察された患者の割合を考慮すると、検出力の低下を限定し、所与のサンプルサイズに対して、より保存的なＮＩＭを用いて非劣性を実証することができる。

【０２９７】

ＬＤＨ－Ｎに基づくサンプルサイズ推定値はＴＡに基づくものよりも小さいので（表１１）、本試験のために選択された最終的なサンプルサイズ推定値は、ＴＡ評価項目に基づくものであった。可能性のある１０％の脱落率を調整し、およそ２４６名の患者を本試験に登録した。

【表１１】

表11: 共主要評価項目を用いたサンプルサイズの推定において使用した
パラメーターの要約

パラメーター	LDH正常化 (LDH-N)	輸血回避 (TA)
検出力	80%	80%
第1種の過誤	片側 0.025	片側 0.025
非劣性マージン	0.39	-0.20
割り当て比	1:1	1:1
エクリズマブ応答の平均値	0.42[a]	0.57[b]
エクリズマブ応答の標準偏差	NA	NA
仮定される処置の差異	1	0
推定サンプルサイズ(SS)	142	193
10%脱落について調整したSS	158	214

注:ソフトウェアパッケージ:Hintze, J. (2011). PASS 11. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, US. www.ncss.com

a. ベースラインLDHについて調整したTRIUMPH試験での奏効率。

b. 輸血歴について調整したGlobal PNH Registryでの奏効率。

【０２９８】

有効性解析を最大の解析対象集団（Ｆｕｌｌ Ａｎａｌｙｓｉｓ Ｓｅｔ）（ＦＡＳ）に対して実施した。共主要有効性評価項目解析、ならびに重要な副次的評価項目解析をプロトコールに適合した（ＰＰ）解析対象集団（Ｐｅｒ Ｐｒｏｔｏｃｏｌ（ＰＰ）ｓｅｔ）に対して実施した。ＦＡＳは、全ての有効性解析のための主要な集団である。ＦＡＳは、少なくとも１用量のＡＬＸＮ１２１０またはエクリズマブを受け、最初の注入後の少なくとも１つの有効性評価を有する全患者を含む。

データベースをロックする前に確定されるＰＰ解析対象集団は、以下の基準の全てを満たすＦＡＳ患者からなる：

ａ）２６週間のランダム化処置期間中にいかなる用量のＡＬＸＮ１２１０も受け損ねなかったまたは１用量以下のエクリズマブを受け損ねた

ｂ）組み入れ基準＃２、３、および４を満たした

ｃ）除外基準＃１にも＃２にも＃３にも＃４にも該当しなかった

ｄ）間違ったランダム化処置を受けていない

ｅ）プロトコールに規定された輸血ガイドラインに従っていた

【０２９９】

安全性解析を、少なくとも１用量の試験薬を受けた全患者と定義される安全性解析対象集団（Ｓａｆｅｔｙ Ｓｅｔ）に対して実施した。薬物動態およびＰＤ解析を、少なくとも１用量の試験薬を受け、評価可能なＰＫおよびＰＤデータを有する全患者に対して実施した。

【０３００】

病歴および輸血歴を含めた患者の人口統計およびベースライン特性を処置群ごと、ならびにＦＡＳ、安全性解析対象集団、およびＰＰ解析対象集団全体について要約した。正式な統計比較は行わなかった。

【０３０１】

処置群ごとに、スクリーニングされ、処置を受けた患者および試験を完了したまたは中止した患者の頻度およびパーセンテージを、中止の理由と共に記載する患者の配置の要約に全患者を含めた。試験を中止した全患者を同定し、当該患者の試験への参加の程度を報告した。分かっている場合、中止の理由を示す。処置を受けた患者の数、処置を中止した患者の数（処置中止の理由と共に）、延長期間に入った患者の数、および延長期間を中止した患者の数（中止の理由と共に）を処置群ごとおよび全体的に表にした。

【０３０２】
Ｗｏｒｌｄ Ｈｅａｌｔｈ Ｏｒｇａｎｉｚａｔｉｏｎ Ｄｒｕｇ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙを使用して各患者の以前の薬剤使用および併用薬使用をコード化し、併用薬の頻度およびパーセンテージを要約する。薬剤を、ＦＡＳ、安全性解析対象集団、およびＰＰ解析対象集団における患者の頻度数およびパーセンテージを使用し、解剖治療化学（ＡＴＣ）クラスごとおよび好ましい薬物名ごとに要約した。
【０３０３】
共主要有効性評価項目は、１）１８３日目までＴＡを達成した患者の割合の処置群間での差異、および２）オッズ比として表される、２９日目から１８３日目までのＬＤＨ－Ｎの処置間の相対的効果であった。輸血回避は、輸血を受けておらず、輸血に関するプロトコールに規定されたガイドラインに該当しなかった患者によってのみ達成される。９５％ＣＩでＴＡを達成する患者のパーセンテージを１８３日目にＡＬＸＮ１２１０処置群およびエクリズマブ処置群ならびにランダム化層の両方についてコンピューター計算する。２つの処置群におけるＴＡを達成する患者のパーセンテージの差異をＡＬＸＮ１２１０処置群とエクリズマブ処置群の間で、差異についての９５％ＣＩと共に算出する。ＡＬＸＮ１２１０処置群とエクリズマブ処置群の間の差異を層別化群内のＡＬＸＮ１２１０処置群とエクリズマブ処置群の間の重み付けされた差異の組合せとしてコンピューター計算する（Ｍａｎｔｅｌ－Ｈａｅｎｓｚｅｌを使用する）。ＡＬＸＮ１２１０処置群とエクリズマブ処置群の間の差異についての９５％ＣＩを、層別化Ｎｅｗｃｏｍｂｅ信頼区間方法を使用して算出する。
【０３０４】
ＬＤＨ－Ｎを、各来院時のＬＤＨ－Ｎの反復測定を説明する一般化推定方程式（ＧＥＥ）手法を使用して解析した（Liang K-Y, et al., Biometrika. 1986; 73 (1): 13-22）。ＧＥＥ手法では、処置効果のオッズ比およびＣＩがもたらされると同時に、所与の患者の来院とその他ベースライン因子の間の相関が制御される。２９日目から１８３日目までのＬＤＨ－Ｎを処置についての従属変数および指示変数として使用し、輸血歴（層別化因子レベルに基づくカテゴリー変数として）およびベースラインＬＤＨレベル（連続変数として）を説明変数としてモデルに含めた。患者内相関は、時間が最も近い来院間に最も高い相関があると仮定する一次自己回帰構造を仮定するものである。２９日目は、維持投薬の開始後の最初の予定された評価であり、エクリズマブでの経験および第Ｉｂ／ＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０データから、４週間の処置によるＬＤＨのほぼ最大の抑制が実証される。このモデルからの結果を、９５％信頼区間を伴うオッズ比として示した。
【０３０５】
ＡＬＸＮ１２１０がエクリズマブに対して非劣性であると結論づけるために、両方の共主要評価項目について個別に非劣性を実証する必要がある。差異（ＡＬＸＮ１２１０－エクリズマブ）についての９５％ＣＩの下限が、ＴＡについて－２０％のＮＩＭよりも大きく、ＡＬＸＮ１２１０とエクリズマブを比較したオッズ比についての９５％ＣＩの下限が、ＬＤＨ－Ｎについて０．３９のＮＩＭよりも大きい場合、ＡＬＸＮ１２１０による処置はエクリズマブに対して非劣性であると結論づけた。非劣性が両方の共主要評価項目に当てはまり、共主要評価項目のいずれかにおいてＡＬＸＮ１２１０についてより大きな効果が観察された場合には、Ｈｏｃｈｂｅｒｇ多重比較手法を使用して優位性を評価した。
【０３０６】
４つの重要な副次的有効性評価項目を、ベースライン時および２６週間のランダム化処置期間中にこれらの評価を収集した試験来院時にランダム化層ごとおよび処置群ごとに要約した。ベースラインから第２６週までのＦＡＣＩＴ－疲労の変化（かつＬＤＨのパーセント変化）を、反復測定のための混合モデル（ＭＭＲＭ；例えば、Mallinckrodt CH, et al., J. Biopharm. Stat. 2001; 11: 9-21およびMallinckrodt CH, et al., Clinical Trials. 2004; 1: 477-489を参照されたい）を使用し、固定した処置のカテゴリー効果、輸血歴（試験薬の初回投薬前１年以内のｐＲＢＣ単位数が０、１～１４、または＞１４）およびスクリーニングＬＤＨレベル（１．５×ＵＬＮ～３×ＵＬＮ未満ま

たは３×ＵＬＮ以上）の層別化ランダム化指標、試験来院および試験来院と処置群の交互作用、ならびに、ベースラインＦＡＣＩＴ－疲労（またはＬＤＨ）およびベースラインＦＡＣＩＴ－疲労（またはＬＤＨ）と来院の交互作用の固定連続共変数を共変数として用いて解析する。ＬＤＨのパーセント変化については、ベースラインＬＤＨレベルを連続変数として含める。Ｋｅｎｗａｒｄ－Ｒｏｇｅｒ近似を使用して、分母の自由度を推定する。ＡＬＸＮ１２１０処置群とエクリズマブ処置群の間の差異を両側９５％ＣＩと共に算出する。

【０３０７】

ブレイクスルー溶血およびヘモグロビンの安定化に関しては、ＴＡに関して使用したものと同じ手法を使用した。共主要評価項目について非劣性が断言されたという条件で、これらの重要な副次的評価項目を階層的に試験した。重要な副次的評価項目について非劣性が確立され、ＡＬＸＮ１２１０についてより大きな効果が観察された場合には、各パラメーターについて両側０．０５検定を使用して優位性を評価した。

【０３０８】

重要な副次的有効性評価項目についての解析を行う場合、閉検定手順を使用し、したがって、検定の有意性の欠如によりその後の検定の評価が妨げられた。これらの重要な副次的有効性評価項目の全てについて、検定の有意性の欠如によりその後の検定の評価が妨げられるかどうかとは無関係に、推定値およびＣＩをコンピューター計算した。ベースラインから第２６週までのＬＤＨのパーセンテージの変化のＡＬＸＮ１２１０処置群とエクリズマブ処置群の間の差異についての９５％ＣＩの上限が２０％のＮＩＭを下回った場合には、ＡＬＸＮ１２１０をこのパラメーターに関して非劣性であると断言し、次のパラメーターを試験した。ＦＡＣＩＴ－疲労のベースラインからの変化のＡＬＸＮ１２１０処置群とエクリズマブ処置群の間の差異についての９５％ＣＩの下限が－５のＮＩＭよりも大きい場合には、ＡＬＸＮ１２１０をこのパラメーターについて非劣性であると断言し、次のパラメーターを試験した。ブレイクスルー溶血を有する患者の割合のＡＬＸＮ１２１０処置群とエクリズマブ処置群の間の差異についての９５％ＣＩの上限が２０％のＮＩＭを下回った場合には、ＡＬＸＮ１２１０をこのパラメーターに関して非劣性であると断言し、次のパラメーターを試験する。ヘモグロビンの安定化を有する患者の割合のＡＬＸＮ１２１０処置群とエクリズマブ処置群の間の差異についての９５％ＣＩの下限が－２０％のＮＩＭを上回った場合には、ＡＬＸＮ１２１０をこのパラメーターに関して非劣性であると断言した。階層的検定の順序を予め指定したので、第１種の過誤の調整は必要なかった。

【０３０９】

ＥＯＲＴＣ－ＱＬＱ－Ｃ３０のベースラインからの変化を、ベースライン時およびこれらの評価を収集した試験来院時に処置群ごとに要約した。ＰＮＨの臨床的症状発現のベースラインからのシフトをこれらの評価を収集した試験来院時に処置群ごとに要約した。処置下で発現したあらゆるＭＡＶＥの数（ｎ）および事象を有する患者の数（ｎ、％）を処置群ごとに示した。処置中に輸血されたｐＲＢＣの単位の総数を処置群ごとに要約した。両方の処置群についてのカプラン・マイヤー曲線および最初の試験薬からＬＤＨ－Ｎが最初に起こるまでの時間の推定値を作成した。これらのパラメーターの統計学的推測は計画しない。

【０３１０】

全ての安全性解析を少なくとも１用量のＡＬＸＮ１２１０またはエクリズマブを受けた全患者と定義される安全性解析対象集団に対して実施した。最大１８３日目まで、安全性結果を処置群ごとに報告した。

【０３１１】

ＡＥに関して以下の定義を使用した：

ａ）処置前有害事象：インフォームドコンセントを提出した後であるが、試験薬の最初の注入前に始まるあらゆるＡＥ

ｂ）処置下で発現した有害事象：試験薬の最初の注入中または注入後に始まるあらゆるＡＥ。

ｃ）処置下で発現したＳＡＥ：重篤である、処置下で発現したＡＥ（ＴＥＡＥ）。ＴＥＡＥの発生率、ＴＥＡＥによる中止、薬物関連ＴＥＡＥ、試験薬投与中のＴＥＡＥ、重症ＴＥＡＥ、およびＳＡＥを要約した。ＭｅｄＤＲＡバージョン１８またはそれ以降のものを使用して全てのＡＥをコード化し、器官別大分類（ＳＯＣ）およびＰＴ毎に要約した。ＴＥＡＥ、ＳＡＥ、ＴＥＡＥ、薬物関連ＴＥＡＥ、試験薬投与中のＴＥＡＥ、およびＴＥＡＥによる中止の詳細な患者ごとの一覧表を提示した。身体検査所見のベースラインからの有害な変化はＡＥとして分類し、したがって、解析した。

【０３１２】

バイタルサインを、ベースライン時およびベースライン後の時点で、ベースラインからの変化について、処置群ごとに説明的に要約した。患者ごとのデータ一覧表を提示した。ベースラインからベースライン後の試験時点までの臨床化学結果、血液学結果、および尿検査結果の変化を処置群ごとに説明的に要約した。ＣＴＣＡＥ　ｖ４．０３の類別基準を使用して適用可能な中央検査機関における値の全てについて経時的なシフト表を示した。異常な結果を有する患者の一覧表を提示した。

【０３１３】

ＥＣＧパラメーターの患者ごとのデータ一覧表を提示した。心電図の間隔（ＰＲ、ＲＲ、ＱＴ、およびＱＴｃＦ）のベースラインからの変化を処置群ごとに提示した。ＱＴ間隔を、心拍数に対してＦｒｉｄｅｒｉｃｉａの式を使用して補正する（ＱＴｃＦ）。

【０３１４】

ＡＬＸＮ１２１０またはエクリズマブに対するＡＤＡの発生率および力価を含めた異常な免疫原性所見を処置群ごとに表フォーマットで要約した。常に陽性の患者の割合および常に陰性の患者の割合を探求した。

【０３１５】

少なくとも１用量の試験薬（すなわち、ＡＬＸＮ１２１０またはエクリズマブ）を受け、評価可能なＰＫデータを有していた全患者についての個々の血清中濃度データを使用して、ＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブについてのＰＫパラメーターを導き出した。平均血清中濃度時間プロファイルのグラフを構築した。個々の患者についての血清中濃度時間プロファイルのグラフも提示する。実際の用量投与および試料採取時間を全ての算出のために使用した。必要に応じて、各試料採取時間における血清中濃度データについて記述統計を算出した。集団－ＰＫの評価を、本試験のデータを使用してまたは他の試験のデータと組み合わせて考察した。

【０３１６】

少なくとも１用量のＡＬＸＮ１２１０またはエクリズマブを受け、評価可能なＰＤデータを有していた全患者についてＰＤ解析を実施した。各試料採取時間における全てのＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブのＰＤ評価項目について記述統計を示した。ＩＶ投与されたＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブのＰＤ効果を、必要に応じて時間をわたっての総Ｃ５血清中濃度および遊離Ｃ５血清中濃度ならびにｃＲＢＣ溶血の絶対値およびベースラインからの変化およびパーセンテージ変化を評価することによって評価した。

【０３１７】

（実施例２）

補体阻害剤未経験のＰＮＨの成人患者におけるＡＬＸＮ１２１０（ラブリズマブ）　対エクリズマブの第ＩＩＩ相ランダム化非盲検実対照試験の結果

以下は、上の実施例１に記載されているプロトコールに従って実施した継続中の非盲検、第ＩＩＩ相臨床試験から得られたデータの要約である。有効性および安全性結果の要約を以下に示す。

【０３１８】

１．試験の要約

この第ＩＩＩ相ヒト臨床試験は、補体阻害剤処置未経験のＰＮＨの成人患者におけるＡＬＸＮ１２１０　対　Ｓｏｌｉｒｉｓ（登録商標）（エクリズマブ）の非劣性を比較するランダム化非盲検実対照試験であった。本試験には、全部で２４６名の患者が登録された。

合計２４４名の患者が試験を完了し、このパープロトコール解析に含まれた。試験の過程中に中止した対象は２名のみであった。

【０３１９】

この第ＩＩＩ相試験は、その主目的を達成し、ＡＬＸＮ１２１０（ラブリズマブ）がＳｏｌｉｒｉｓ（登録商標）（エクリズマブ）に対して非劣性であることが実証された。具体的には、本試験は、ＦＤＡにより求められる１０％のマージンよりも良好な、ＬＤＨ正常化（ＬＤＨ－Ｎ）および輸血回避（ＴＡ）について予め規定した非劣性マージン（ＮＩＭ）を達成した。さらに、ＴＡ評価項目では５％未満のＮＩＭが達成された。さらに、４つの重要な副次的評価項目の全てでＡＬＸＮ１２１０が有利であり、Ｓｏｌｉｒｉｓ（登録商標）（エクリズマブ）に対する非劣性が実証された。ブレイクスルー溶血（ＢＴＨ）も、ラブリズマブがエクリズマブに対して、それぞれ４％対１０．７％で有利であるという数値的傾向が実証されたが、本試験ではタブ（tab）を達成するまではいかなかった（ｐ＜０．０７４）。ブレイクスルー溶血の発生率は、Ｓｏｌｉｒｉｓ（登録商標）群ではＡＬＸＮ１２１０群の２倍を超え、この差異は、Ｓｏｌｉｒｉｓ（登録商標）群における最適以下のＣ５阻害に関連付けられ、これにより、ＡＸＬＮ１２１０が一定の完全なＣ５阻害を通じて患者のブレイクスルー溶血のリスクを低減することが示唆される。

【０３２０】

要するに、ラブリズマブは、共主要評価項目および全ての重要な副次的評価項目の両方についてエクリズマブに対して統計的に有意に非劣性であった：輸血回避（７３．６％対６６．１％；差異６．８％［９５％ＣＩ、－４．７、１８．１］）、ＬＤＨ正常化（５３．６％対４９．４％、オッズ比［１．１９（０．８０、１．７７）］）、ＬＤＨのパーセント低下（７６．８％対７６．０％；差異［９５％ＣＩ］、－０．８３％［－５．２、３．６］）、ＦＡＣＩＴ－疲労スコアの変化（７．１対６．４；差異［９５％ＣＩ］、０．６７［－１．２、２．６］）、ブレイクスルー溶血（４．０％対１０．７％；差異［９５％ＣＩ］、－６．７％［－１４．２１、０．１８］）、およびヘモグロビンの安定化（６８．０％対６４．５％；差異［９５％ＣＩ］、２．９［－８．８、１４．６］）。重要なことに、感度解析により、全ての有効性評価項目に関してロバストな結果が実証された。データを添付の図面および表に示し、以下により詳細に考察する。

【０３２１】

ＡＬＸＮ１２１０とエクリズマブを比較する非劣性試験のデザインを図１に示す。本試験では、補体阻害剤処置未経験のＰＮＨ患者における非劣性を示すために、ＡＬＸＮ１２１０についての個別化された体重に基づく投薬スキームとエクリズマブについての既存の承認された投薬スキームをＰＮＨにおいて比較する。ＡＬＸＮ１２１０について選択される用量は体重に基づくものであり、１日目に負荷用量（４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者に対しては２４００ｍｇ、６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者に対しては２７００ｍｇ、１００ｋｇ以上の患者に対しては３０００ｍｇ）、その後、１５日目およびそれ以降ｑ８ｗでの維持用量のＡＬＸＮ１２１０（４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者に対しては３０００ｍｇ、６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者に対しては３３００ｍｇ、１００ｋｇ以上の患者に対しては３６００ｍｇ）を含む。図１を参照されたい。対照的に、エクリズマブの用量は、１日目、８日目、１５日目および２２日目に、６００ｍｇの導入用量を４回、その後、２９日目およびそれ以降２週間毎にＩＶ投与される９００ｍｇの維持用量を含む。図１を参照されたい。

【０３２２】

本試験には、元々の計画よりも多くの患者を登録した。具体的には、２４６名の患者を本試験に登録し、ＡＬＸＮ１２１０群またはエクリズマブ群のいずれかにランダム化した。図２を参照されたい。合計３９名の対象がスクリーニングを合格しなかった。２６週間の処置期間に入り、それを完了した２４６名の患者のうち、２４３名は継続中の延長試験に進んだ。図２を参照されたい。試験集団のベースライン特性および人口統計を図３に示す。

【０３２３】

処置を受けた患者２４６名全員（ＡＬＸＮ１２１０群の１２５名の患者およびエクリズマブ群の１２１名の患者）を、表１２に記載の通りＦＡＳおよび安全性解析対象集団に含めた。２名の患者がＰＰ解析対象集団から除外された。ＡＬＸＮ１２１０群の患者１名およびエクリズマブ群の患者１名が、ｐＲＢＣ輸血に関するプロトコールに規定された基準（ヘモグロビン≦７ｇ／ｄＬ）に該当したが、その時点でも主要評価期間中の他のいずれの時点でも輸血を受けなかった。特定の来院時に輸血基準に該当したものの輸血を受けなかった患者が他にもいたが、これらの患者は、輸血基準に従って少なくとも１回の輸血を受けていたので、ＰＰ解析対象集団に含めた。

【表１２】

表12: 解析データセット(ランダム化された全患者)

	ALXN1210 n (%)	エクリズマブ n (%)	合計 n (%)
ランダム化された患者の数	125 (100)	121 (100)	246 (100)
FAS内の患者の数 FASから除外された患者の数	125 (100) 0	121 (100) 0	246 (100) 0
PP解析対象集団内の患者の数 PP解析対象集団から除外された患者の数	124 (99.2) 1 (0.8)	120 (99.2) 1 (0.8)	244 (99.2) 2 (0.8)
安全性解析対象集団内の患者の数 安全性解析対象集団から除外された患者の数	125 (100) 0	121 (100) 0	246 (100) 0
PK解析対象集団内の患者の数 PK解析対象集団から除外された患者の数	125 (100) 0	121 (100) 0	246 (100) 0

略語:FAS=最大の解析対象集団;PP=プロトコールに適合した

【０３２４】

ＬＤＨ群について観察された層別化（１．５×ＵＬＮ～３×ＵＬＮ未満のＬＤＨ対３×ＵＬＮ以上のＬＤＨ）と比較してランダム化時の実際の層別化に差異はなかった（表１３参照）。０単位のｐＲＢＣに層別化された４４名の患者のうち、１名の患者が１～１４単位のｐＲＢＣを受けたことが観察された。１～１４単位のｐＲＢＣに層別化された１５７名の患者のうち、３名の患者が＞１４単位のｐＲＢＣを受けたことが観察された。＞１４単位のｐＲＢＣに層別化された４５名の患者のうち、１名の患者が１～１４単位のｐＲＢＣを受けたことが観察された。

【表１３】

表13: ランダム化時の層別化群および観察された層別化群(最大の解析対象集団)

変数	ALXN1210 (N = 125)	エクリズマブ (N = 121)	合計 (N = 246)
ランダム化時のLDH層別化群、n(%)			
1.5×ULN～3×ULN未満	18 (14.4)	16 (13.2)	34 (13.8)
3×ULN以上	107 (85.6)	105 (86.8)	212 (86.2)
観察されたLDH層別化群、n(%)			
1.5×ULN～3×ULN未満	18 (14.4)	16 (13.2)	34 (13.8)
3×ULN以上	107 (85.6)	105 (86.8)	212 (86.2)
ランダム化時のpRBC層別化群、n(%)			
0単位	23 (18.4)	21 (17.4)	44 (17.9)
1～14単位	79 (63.2)	78 (64.5)	157 (63.8)
>14単位	23 (18.4)	22 (18.2)	45 (18.3)
観察されたpRBC層別化群、n(%)			
0単位	22 (17.6)	21 (17.4)	43 (17.5)
1～14単位	80 (64.0)	76 (62.8)	156 (63.4)
>14単位	23 (18.4)	24 (19.8)	47 (19.1)
ランダム化時の全体的な層別化群分け、n(%)			
pRBC=0単位かつLDH=1.5×ULN～3×ULN未満	9 (7.2)	8 (6.6)	17 (6.9)
pRBC=1～14単位かつLDH=1.5×ULN～3×ULN未満	6 (4.8)	6 (5.0)	12 (4.9)
pRBC>14単位かつLDH=1.5×ULN～3×ULN未満	3 (2.4)	2 (1.7)	5 (2.0)
pRBC=0単位かつLDH=3×ULN以上	14 (11.2)	13 (10.7)	27 (11.0)
pRBC=1～14単位かつLDH=3×ULN以上	73 (58.4)	72 (59.5)	145 (58.9)
pRBC>14単位かつLDH=3×ULN以上	20 (16.0)	20 (16.5)	40 (16.3)
全体的な観察された層別化群分け、n(%)			
pRBC=0単位かつLDH=1.5×ULN～3×ULN未満	8 (6.4)	8 (6.6)	16 (6.5)
pRBC=1～14単位かつLDH=1.5×ULN～3×ULN未満	7 (5.6)	6 (5.0)	13 (5.3)
pRBC>14単位かつLDH=1.5×ULN～3×ULN未満	3 (2.4)	2 (1.7)	5 (2.0)
pRBC=0単位かつLDH=3×ULN以上	14 (11.2)	13 (10.7)	27 (11.0)
pRBC=1～14単位かつLDH=3×ULN以上	73 (58.4)	70 (57.9)	143 (58.1)
pRBC>14単位かつLDH=3×ULN以上	20 (16.0)	22 (18.2)	42 (17.1)

注:ベースラインを試験薬の初回投薬前の最後の非欠損値と定義した。LDHのULNは、246 U/Lである。
略語:LDH=乳酸脱水素酵素;pRBC=濃厚赤血球;ULN=正常値上限

【０３２５】

ベースライン疾患特性は２つの処置群間で同様であった（表１４）。総集団において、ＰＮＨ診断からインフォームドコンセントまでの時間の平均値は６．６年であった（メジアン＝３．９年）。

【０３２６】

全患者が、スクリーニング時にフローサイトメトリーによって確認されたＰＮＨ診断を有した。総ＰＮＨ　ＲＢＣクローンサイズの平均値は３８．５７％であり、総ＰＮＨ顆粒球クローンサイズの平均値は８４．７４％であり、総ＰＮＨ単球クローンサイズの平均値は８７．９９％であった。

【表１４－１】

表14: 疾患特性(最大の解析対象集団)

変数 カテゴリー	ALXN1210 (N = 125)	エクリズマブ (N = 121)	合計 (N = 246)
PNH診断時の年齢(歳)			
n	123	118	241
平均値 (SD)	37.9 (14.90)	39.6 (16.65)	38.7 (15.77)
メジアン	34.0	36.5	35.0
Min, Max	15, 81	13, 82	13, 82
最初のPNH診断の方法、n(%)			
フローサイトメトリー	94 (75.2)	96 (79.3)	190 (77.2)
ハム試験	10 (8.0)	5 (4.1)	15 (6.1)
スクロース溶血試験	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.8)
その他[a]	21 (16.8)	18 (14.9)	39 (15.9)
診断からインフォームドコンセントまでの年数			
n	123	118	241
平均値(SD)	6.7 (8.14)	6.4 (7.54)	6.6 (7.84)
メジアン	3.8	3.9	3.9
Min, max	0, 41	0, 34	0, 41
ベースライン時のPNHクローンサイズ			
PNH RBC II型クローンサイズ(%)			
n	124	120	244
平均値 (SD)	12.36 (20.539)	13.70 (17.672)	13.02 (19.155)
メジアン	4.00	6.15	5.00
Min, max	0.1, 99.5	0.1, 95.3	0.1, 99.5
PNH RBC III型クローンサイズ(%)			
n	124	120	244
平均値 (SD)	26.29 (17.246)	25.21 (16.944)	25.76 (17.071)
メジアン	26.35	21.20	24.10
Min, max	0.1, 82.0	0.4, 75.6	0.1, 82.0
総PNH RBCクローンサイズ(%)			
n	125	121	246
平均値(SD)	38.40 (23.748)	38.74 (23.194)	38.57 (23.430)
メジアン	33.60	34.20	33.75
Min, max	3.0, 99.6	2.2, 98.0	2.2, 99.6

【表１４－２】

総PNH顆粒球クローンサイズ(%)			
n	125	121	246
平均値 (SD)	84.22 (20.956)	85.28 (18.977)	84.74 (19.973)
メジアン	93.80	92.40	92.55
Min, max	4.2, 99.9	8.0, 100.0	4.2, 100.0
総PNH単球クローンサイズ(%)			
n	125	121	246
平均値 (SD)	86.86 (18.078)	89.15 (15.189)	87.99 (16.725)
メジアン	94.00	95.10	94.80
Min, max	8.5, 99.9	17.0, 99.9	8.5, 99.9

注:総RBC、顆粒球、単球クローンサイズ=それぞれII型とIII型の合計のRBC、顆粒球、単球クローンサイズ。ベースラインを試験薬の初回投薬前の最後の非欠損値と定義した。
[a] 「その他」カテゴリーには、クームス試験、Flaer試験、臨床徴候/症状(すなわち、臨床データ、臨床像、または臨床診断)、免疫表現型検査、診断に使用される方法の組合せ、浸透圧抵抗試験、別の病院における診断、および不明が含まれた。
略語:max=最大値;min=最小値;SD=標準偏差;PNH=発作性夜間ヘモグロビン尿症;RBC=赤血球

【０３２７】

以前０単位のＲＢＣ層への登録は、前年に輸血歴を有さない患者の登録に関するプロトコールに規定された２０％の上限に達したら打ち切った。したがって、表１５に記載の通り、大多数の患者（８２．５％）が試験薬の初回投薬の前年にｐＲＢＣ輸血歴を有した。総集団では、平均６．２ｐＲＢＣ／全血輸血が施行され、初回投薬前の１２カ月の間に平均８．８単位が輸血された。輸血回数および輸血された単位数は２つの処置群間で同様であった。

【表１５－１】

表15: 初回投薬前12カ月以内の赤血球輸血(最大の解析対象集団)

変数 カテゴリー	ALXN1210 (N = 125)	エクリズマブ (N = 121)	合計 (N = 246)
初回投薬前12カ月以内にpRBC/全血輸血をした患者の数、n(%)	103 (82.4)	100 (82.6)	203 (82.5)
初回投薬前12カ月以内のpRBC/全血輸血			
合計	677	572	1249
平均値(SD)	6.6 (6.04)	5.7 (5.53)	6.2 (5.80)
メジアン	4.0	3.0	4.0
Min, Max	1, 28	1, 28	1, 28
初回投薬前12カ月以内に輸血されたpRBC/全血の単位			

【表１５－２】

変数 カテゴリー	ALXN1210 (N = 125)	エクリズマブ (N = 121)	合計 (N = 246)
合計	925	861	1786
平均値(SD)	9.0 (7.74)	8.6 (7.90)	8.8 (7.81)
メジアン	6.0	6.0	6.0
Min, Max	1, 44	1, 32	1, 44

略語:max=最大値;min=最小値;pRBC=濃厚赤血球;SD=標準偏差

【０３２８】

プロトコールによる要求の通り、全患者が、ベースライン時に少なくとも１つのＰＮＨに関連する症状を有した。インフォームドコンセント前に患者が経験したＰＮＨ症状の型は処置群間で同様であり、最も一般的なもの（全患者の＞２０％）は、疲労または無力症（全身衰弱）、赤色または暗色尿、息切れ（呼吸困難）、黄疸（皮膚または眼の黄変）、腹部疼痛、および頭痛、めまい感、または集中困難などのＣＮＳ関連症状であった。

【０３２９】

表１６に示されている通り、総集団において、患者の９８．０％が、インフォームドコンセント前に診断された、記録されたＰＮＨに関連する状態を有した。患者の大多数（８４．６％）が以前に貧血の診断を受けており、患者の３２．１％が再生不良性貧血を有し

、患者の１２．２％が腎不全歴を有し、患者の５．３％が骨髄異形成症候群を有した。
【表１６】

表16: インフォームドコンセント前の任意の時点で診断されたPNHに関連する状態
（最大の解析対象集団）

PNHに関連する状態、n(%)	ALXN1210 (N=125)	エクリズマブ (N=121)	合計 (N=246)
インフォームドコンセント前にいずれかのPNH状態を有する患者	121 (96.8)	120 (99.2)	241 (98.0)
貧血	103 (82.4)	105 (86.8)	208 (84.6)
血尿またはヘモグロビン尿	81 (64.8)	75 (62.0)	156 (63.4)
再生不良性貧血	41 (32.8)	38 (31.4)	79 (32.1)
腎不全	19 (15.2)	11 (9.1)	30 (12.2)
骨髄異形成症候群	7 (5.6)	6 (5.0)	13 (5.3)
妊娠合併症	3 (2.4)	4 (3.3)	7 (2.8)
その他[a]	27 (21.6)	13 (10.7)	40 (16.3)

注:患者は、1つよりも多くのカテゴリーに計数されている場合がある。
[a] 「その他」カテゴリーには、最も一般的に(n≧2)報告された状態が含まれた。「その他」カテゴリーはまた、少なくとも1つの他のPNHに関連する状態の履歴も有し、血小板減少症(n=5)、慢性腎疾患(n=4)、汎血球減少(n=3)、AST上昇(n=2)、腎実質性疾患(n=2)、白血球減少症/血小板減少症(n=2)、胆石(n=2)が含まれ、肝脾腫、骨髄性および巨核球性形成不全、溶血事象、骨髄細胞減少、汎血球減少、骨髄形成不全、溶血の徴候、慢性溶血、両側性腎実質性疾患/低カリウム血症、再生不良性貧血疑い、流産、虚血性脳卒中/慢性腎疾患、骨髄過形成、血小板減少症/鼻出血、ビリルビン増加、骨髄形成不全、または白血球減少症/血小板減少症/脾摘出術の履歴がそれぞれ1名の患者で報告された。
略語:PNH=発作性夜間ヘモグロビン尿症
【０３３０】
２４６名の全患者が、以前の薬剤使用歴を有した。全患者が１日目までに髄膜炎菌ワクチンを受けた。最も一般的に報告された（患者の１０％以上）髄膜炎菌ワクチン以外の以前の薬剤の群分けは、ビタミンＢ１２および葉酸（５２．８％）、抗血栓剤（２９．７％）、全身使用コルチコステロイド（２４．８％）、消化性潰瘍および胃食道逆流疾患に対する薬物（２２．８％）、鉄剤（１５．４％）、ベーターラクタム抗細菌薬（ペニシリン）（１５．０％）、全身使用抗ヒスタミン薬（１３．０％）、主に血管への効果がある選択的カルシウムチャネル遮断薬（１１．４％）、ならびにその他の鎮痛薬および解熱薬（１１．０％）であった。
【０３３１】
全体的に、患者の９５．９％（ＡＬＸＮ１２１０群では９８．４％およびエクリズマブ群では９３．４％）が少なくとも１つの併用薬を服用していた。最も一般的に報告された（患者の１０％以上）併用薬の群分けは、ビタミンＢ１２および葉酸（５４．９％）、他の鎮痛薬および解熱薬（３８．６％）、ベーターラクタム抗細菌薬（ペニシリン）（３８．６％）、抗血栓剤（３１．３％）、消化性潰瘍および胃食道逆流疾患に対する薬物（２９．３％）、キノロン抗細菌薬（２６．０％）、全身使用抗ヒスタミン薬（２４．８％）、全身使用コルチコステロイド（２４．４％）、抗炎症および抗リウマチ製品（２１．１％）、鉄剤（１７．１％）、他のベーターラクタム抗細菌薬（１３．０％）、鎮咳薬との組合せを除いた去痰薬（１１．４％）、主に血管事象を伴う選択的カルシウムチャネル遮断薬（１２．６％）および免疫抑制剤（１０．２％）であった。試験中、合計３０．９％の患者が非薬理学的医学的手技を受けた。
【０３３２】
２．主要／副次的評価項目および疾患関連パラメーター
輸血回避（ＴＡ）およびＬＤＨ正常化（ＬＤＨ－Ｎ）の２つの共主要有効性評価項目を、図４に示されている通り、非常に明白に達成し、上回った。図４の赤色の三角形は、Ｆ

ＤＡにより要求された非劣性マージンを示す。ＴＡ評価項目およびＬＤＨ－Ｎ評価項目の両方について、２０％の非劣性マージンを実質的に上回った。実際、ＴＡ評価項目は単に２０％のマージンを達成せず、５％のマージンを達成した。同様に、ＬＤＨ－Ｎは２０％のマージンを上回り、さらに１０％のマージン相当を達成した。図４を参照されたい。

【０３３３】

重要な副次的評価項目であるＬＤＨパーセント変化（ＬＤＨ－ＰＣＨＧ）、ＦＡＣＩＴ疲労スコアの変化、ブレイクスルー溶血（ＢＴＨ）およびヘモグロビン安定化（ＨＧＢ－Ｓ）も陽性であり、ＡＬＸＮ１２１０はエクリズマブに対して有利であった。図５を参照されたい。さらに、副次的評価項目の全てでＡＬＸＮ１２１０が有利であっただけでなく、これら全てが、グラフ内の赤色の三角形によって示される非劣性マージンを実質的に上回った。図５を参照されたい。

【０３３４】

重要な主要評価項目および副次的評価項目が図６において表で示されている。ＡＬＸＮ１２１０がエクリズマブに対して有利である、各評価項目についての処置効果も示されている。例えば、最初の行は、ＡＬＸＮ１２０の輸血回避に対する処置効果はエクリズマブと比して６．８％であり、－２０％である、求められる非劣性マージンよりもはるかに大きく、非劣性であるという所見がもたらされることを示す。同様に、全ての主要評価項目および副次的評価項目でＡＬＸＮ１２１０がエクリズマブに対して非劣性であるという同じ結論が導かれた。言い換えると、ＡＬＸＮ１２１０は、エクリズマブよりも良好であるが、優越であるという統計学的結論に達するにはサンプルサイズが不十分であったことが見いだされた。図６を参照されたい。

【０３３５】

本試験の有効性データを多数の異なる感度解析に供した。図７に結果が示されている。例えば、１２１０についての処置効果（点推定値）は、エクリズマブよりも良好な６．８％であり、９５％信頼区間（ＣＩ）は－４．７％～１８．１％であった。－４．７％という数字は、予め定義された非劣性マージンである－２０％よりも実質的に良好である。この表は、種々の感度解析を示し、これらは全て、主解析のロバストな所見を裏付けるものである。この一貫性はこの型の臨床試験に関しては普通ではなく、本試験が非常に高い質で行われたという観念が裏付けられることは注目に値する。

【０３３６】

ＬＤＨ－Ｎ主要評価項目についての有効性結果を患者集団のサブグループとして解析し、それが図８に示されている。ＬＤＨ－Ｎ（乳酸脱水素酵素の正常化）とは、２９日目から１８３日目までのＬＤＨレベルが１×ＵＬＮ未満または１×ＵＬＮと等しいことを指す。ＬＤＨ－Ｎについてのサブグループ解析により、ＡＬＸＮ１２１０が有利であるエビデンスが優勢であることが明らかになった。灰色の線は９５％信頼区間であり、青色の四角は点推定値である。推定は、一般化推定方程式（ＧＥＥ）手法に基づくものであった。モデルには以下の用語が含まれた：処置群、輸血歴およびベースラインＬＤＨレベル。１よりも右側の推定値はＡＬＸＮ１２１０が有利であり、左側の推定値はエクリズマブが有利である。点推定値は全てが予め定義された非劣性マージン（赤色の三角形）（－２０％）よりも右側になった。エクリズマブが有利な評価項目が３つだけあり、そのうちの２つはサンプルサイズが小さかった。結論として、サブグループの大部分でＡＬＸＮ１２１０がエクリズマブに対して明白に有利であった。図８を参照されたい。

【０３３７】

図９に示されている通り、ＬＤＨの平均値は、約２２日目～２４日目までに患者集団において正常値上限（１×ＵＬＮのＬＤＨ）まで正常化され、試験全体を通してそのレベルのままであった。図９の点線は、ＬＤＨの正常値上限の値または１×ＵＬＮのＬＤＨを示す。グラフの下の枠は、その日の平均に寄与した各群の患者の数を示す。結論として、ＡＬＸＮ１２１０下の患者におけるＬＤＨの平均値が危険レベルである１．５×ＵＬＮを下回ったままであったことが明らかである。図９を参照されたい。

【０３３８】

ＡＬＸＮ１２１０による処置群およびエクリズマブによる処置群の両方についてＬＤＨ正常化に達するまでの時間を図１０に示す。ＡＬＸＮ１２１０下の患者は、エクリズマブ下の患者よりも約５日早く正常化に達した。図１０を参照されたい。平均でＡＬＸＮ１２０患者は２４日目までに正常化に達し、それに対してエクリズマブを用いて処置された患者は２９日目までに正常化に達した。グラフの下の数字を伴う枠は、その日の平均を算出するために使用された各群の患者の数を示す。図１０を参照されたい。

【０３３９】

試験の過程中の様々な時点でＬＤＨ正常化を達成した患者のパーセンテージを図１１に示す。一般に、ＡＬＸＮ１２１０の患者の５０％よりも多くが試験全体を通して正常な範囲内にとどまったが、エクリズマブによる処置を受けた患者で試験中および１８３日目まで正常な範囲内にとどまったのは５０％未満であった。図１１を参照されたい。

【０３４０】

さらに、ベースライン時、平均ＥＯＲＴＣ　ＱＬＱ－Ｃ３０全般的健康サブスケールスコアは、ＡＬＸＮ１２１０群については５６．１３であり、エクリズマブ群については５７．５１であった。ＥＯＲＴＣ　ＱＬＱ－Ｃ３０の３つのサブスケール、全般的健康、身体機能、およびＥＯＲＴＣ－疲労の１０点以上の改善を、臨床的に意味のある改善を示すものとみなす（King, 1996;Osoba, 1998）。図１２、１３、および１４に示されている通り、エクリズマブ群と比較して、より高いパーセンテージのＡＬＸＮ１２１０群の患者が、２９日目および主要評価期間全体を通してＥＯＲＴＣ　ＱＬＱ－Ｃ３０、全般的健康、身体機能、および疲労サブスケールスコアの少なくとも１０点の改善を有した。

【０３４１】

３．安全性

ＡＬＸＮ１２１０による処置を受けた患者とエクリズマブによる処置を受けた患者の間で有害事象（ＡＥ）または重篤な有害事象（ＳＡＥ）に注目すべき安全性の差異は観察されなかった。図１５および１６を参照されたい。さらに、主要評価期間中、髄膜炎菌感染、ＡＥによる中止および死亡は観察されなかった。図１７および１８を参照されたい。最も頻度の高いＡＥは頭痛であり、３５％であった。図１６を参照されたい。

【０３４２】

表１７に記載の通り、全体で患者の１７．１％で１つまたは複数のＭＡＶＥ歴が報告された。

【表１７】

表17: 主要な血管系有害事象歴(最大の解析対象集団)

MAVEカテゴリー	ALXN1210 (N=125)	エクリズマブ (N=121)	合計 (N=246)
MAVE歴を有する患者	17 (13.6)	25 (20.7)	42 (17.1)
血栓性静脈炎/深部静脈血栓症	4 (3.2)	8 (6.6)	12 (4.9)
肝臓/門脈血栓症(バッド・キアリ症候群)	4 (3.2)	4 (3.3)	8 (3.3)
大脳動脈閉塞症/脳血管発作	4 (3.2)	2 (1.7)	6 (2.4)
腸間膜/臓側静脈血栓症または梗塞	3 (2.4)	2 (1.7)	5 (2.0)
大脳静脈閉塞症	1 (0.8)	3 (2.5)	4 (1.6)
肺塞栓症	0	4 (3.3)	4 (1.6)
皮膚血栓症	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)
心筋梗塞	0	3 (2.5)	3 (1.2)
急性末梢血管閉塞	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
腸間膜/臓側動脈血栓症または梗塞	0	2 (1.7)	2 (0.8)
一過性脳虚血発作	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
切断(非外傷性;非糖尿病性)	0	0	0
壊疽(非外傷性;非糖尿病性)	0	0	0
腎動脈血栓症	0	0	0
腎静脈血栓症	0	0	0
不安定狭心症	0	0	0
その他	0	2 (1.7)	2 (0.8)

注:患者は、1つよりも多くのカテゴリーに計数されている場合がある。
略語:MAVE=主要な血管系有害事象

【０３４３】

ＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブのそれぞれについて、処置下で発現した抗薬物抗体（ＡＤＡ）の症例が１件観察された。中和抗体が産生されることもなく、これらの明らかに一過性のＡＤＡによってＰＫ、ＰＤ、有効性または安全性への影響もなかった。図１５は、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０１臨床試験における重要な安全性結果を図表化したものである。

【０３４４】

図１９に示されている通り、この臨床試験に関して服薬順守はほぼ完全なものであった。図１９に示されている通り、エクリズマブアームにおいて服薬不履行が１回のみ発生した。

【０３４５】

４．薬物動態結果

それぞれの処置群についての平均（±ＳＤ）ＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブ血清中濃度対時間プロファイル（線形目盛）が図２０に示されている。それぞれの処置群についての平均（±ＳＤ）ＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブ血清中濃度対時間プロファイル（片対数目盛）が図２１に示されている。

【０３４６】

ＡＬＸＮ１２１０についての薬物動態パラメーターが、それぞれ最初の（導入）用量および最後の（維持）用量について表１８および表１９に要約されている。全患者における初回投薬後のＡＬＸＮ１２１０の幾何平均（幾何ＣＶ％）C_{max}およびC_{trough}は、それぞれ７５３．７μｇ／ｍＬ（２２．４５）および３７６．４４μｇ／ｍＬ（２６．１７）であった。最後のＡＬＸＮ１２１０の投薬後、全患者における幾何平均（％ＣＶ）C_{max}およびC_{trough}は、それぞれ１３５０．５μｇ／ｍＬ（２０．８）および４

４６．１μｇ／ｍＬ（３６．２）であった。

【表１８－１】

表18: ALXN1210の最初の(負荷)用量後のALXN1210薬物動態パラメーター
(C_{max}およびC_{trough})(薬物動態解析対象集団)

パラメーター	統計値	全患者 (N=125)	40kg以上 60kg未満 (N=41)	60kg以上 100kg未満 (N=79)	100kg以上 (N=5)
C_{max} (μg/mL)	平均値	771.4	846.7	740.3	645.0
	SD	165.89	174.34	146.62	181.25
	CV%	21.51	20.59	19.80	28.10
	メジアン	761.0	846.0	736.0	656.0
	最小値	403	470	414	403
	最大値	1310	1160	1310	905
	幾何平均	753.7	828.6	726.2	623.9
	幾何CV%	22.45	21.60	20.99	29.96
C_{trough} (μg/mL)	平均値	391.21	424.15	377.8	333.6
	SD	136.774	116.191	146.30	93.26
	CV%	34.96	27.39	38.73	27.96

【表１８－２】

パラメーター	統計値	全患者 (N=125)	40kg以上 60kg未満 (N=41)	60kg以上 100kg未満 (N=79)	100kg以上 (N=5)
	メジアン	358.00	412.00	351.0	308.0
	最小値	199.0	199.0	257	252
	最大値	1500.0	775.0	1500	482
	幾何平均	376.44	409.51	363.8	324.2
	幾何CV%	26.17	27.30	24.56	26.71

略語:C_{max}=最高血清中濃度;C_{trough}=トラフ血清中濃度;CV=変動係数;SD=標準偏差

【表１９】

表19: ALXN1210の最後の維持用量後のALXN1210薬物動態パラメーター(C_{max}およびC_{trough})(薬物動態解析対象集団)

パラメーター	統計値	全患者 (N=124)	40kg以上 60kg未満 (N=41)	60kg以上 100kg未満 (N=77)	100kg以上 (N=6)
C_{max} (μg/mL)	平均値	1378.5	1528.8	1292.9	1450.0
	SD	275.94	279.47	242.83	219.00
	CV%	20.02	18.28	18.78	15.10
	メジアン	1365.0	1520.0	1280.0	1365.0
	最小値	780	909	780	1260
	最大値	2100	2100	1790	1790
	幾何平均	1350.5	1502.8	1269.6	1436.9
	幾何CV%	20.80	19.17	19.63	14.63
C_{trough} (μg/mL)	平均値	472.7	548.3	438.8	391.8
	SD	157.94	167.99	139.25	143.75
	CV%	33.41	30.64	31.74	36.69
	メジアン	463.5	538.0	433.0	353.5
	最小値	135	257	135	250
	最大値	1000	1000	790	579
	幾何平均	446.1	524.0	415.5	370.8
	幾何CV%	36.22	31.47	35.61	37.44

略語:C_{max}=最高血清中濃度;C_{trough}=トラフ血清中濃度;CV=変動係数;SD=標準偏差

【０３４７】

ノンコンパートメントＰＫパラメーターをＡＬＸＮ１２１０群についてのみ測定した。ＡＬＸＮ１２１０の最後の維持用量後の結果を表２０に示す。体重に基づく維持用量の全てについての複数回用量の投与後にＡＬＸＮ１２１０　ＰＫ定常状態が達成された（表２１）。

【表２０】

表20: 最後のALXN1210維持用量後のALXN1210ノンコンパートメント解析薬物動態パラメーターの要約(薬物動態解析対象集団)

PKパラメーター (単位)	全患者 (N=124) 平均±SD (%CV)	40kg以上60kg未満 (N=41) 平均±SD (%CV)	60kg以上100kg未満 (N=77) 平均±SD (%CV)	100kg以上 (N=6) 平均±SD (%CV)
t_{max} (h)[a]	2.5 (2.0, 335.8)	2.75 (2.4, 309.1)	2.3 (2.0, 335.8)	2.6 (2.3, 2.9)
C_{max} (μg/mL)	1378.5 ± 275.9 (20.0)	1528.8 ± 279.5 (18.3)	1292.9 ± 242.8 (18.8)	1450.0 ± 219.0 (15.1)
C_{trough} (μg/mL)	472.7 ± 157.9 (33.4)	548.3 ± 168.0 (30.6)	438.8 ± 139.25 (31.7)	391.8 ± 143.75 (36.7)
AUC_{τ} (h·μg/mL)	1007169.4 ± 23 7539.3 (23.6)	1148146.3 ± 2356 21.5 (20.5)	939779.2 ± 2054 02.5 (21.9)	908666.7 ± 2409 77.7 (26.5)
CL (mL/h)	2.0 ± 0.8 (41.6)	1.5 ± 0.5 (34.3)	2.2 ± 0.9 (38.9)	2.5 ± 0.9 (36.6)
V_z (mL)	2989.4 ± 715.0 (23.9)	2494.8 ± 568.0 (22.8)	3194.7 ± 646.0 (20.2)	3653.3 ± 691.1 (18.9)

【０３４８】
【表２１】

表21: ALXN1210薬物動態定常状態到達の評価(薬物動態解析対象集団)

定常状態到達	mg単位の維持用量（体重群）	傾き	95%CI下限	95%CI上限	定常状態に達したか?
15日目,71日目、127日目、183日目	3000（40kg以上60kg未満）	0.00007432	-0.00010259	0.00025123	達した
15日目,71日目、127日目、183日目	3300（60kg以上100kg未満）	0.00000884	-0.00008491	0.00010259	達した
15日目,71日目、127日目、183日目	3600（100kg以上）	0.00001494	-0.00026602	0.00029591	達した
15日目,71日目、127日目、183日目	全患者	0.00001751	-0.00007316	0.00010817	達した

略語:CI=信頼区間

【０３４９】
５．薬力学結果
ＡＬＸＮ１２１０を用いた処置により、８週間の投薬間隔全体を通して即時、完全、かつ持続的な補体Ｃ５阻害がもたらされた。図１９を参照されたい。図１９に示されている通り、８週間毎の体重に基づく投薬により、最大の定常状態およびトラフ曝露がもたらされた。

【０３５０】
表２２に、ＡＬＸＮ１２１０を用いた処置（体重に基づく用量、ｑ８ｗ）またはエクリズマブ（９００ｍｇ、ｑ２ｗ）後の血清中遊離Ｃ５濃度のベースラインからの平均パーセント変化を要約する。一部の遊離Ｃ５試料は、生物学的に妥当性に欠けるとみなされ、除外された。ＰＫ試料と遊離Ｃ５試料は同じ採血により採取されたので、対になるＰＫデータを用いてこの除外を確証した。これらの除外は以下の通りである：ＡＬＸＮ１２１０群：３名（２．４％）の患者に関して、１日目の注入終了時の遊離Ｃ５試料の値が処置前の値と類似していた。エクリズマブ群：３名（２．５％）の患者に関して、１日目の処置前の時点の遊離Ｃ５試料が定量限界（ＢＬＱ）を下回った；５名（４．１％）の患者に関して、１日目のＥＯＩ時の遊離Ｃ５試料の値が処置前の値と類似していた。

【０３５１】
ＡＬＸＮ１２１０群では、平均血清中遊離Ｃ５濃度が早ければ最初の注入終了時およびその後の全てのトラフ時点で＜０．５μｇ／ｍＬであった。エクリズマブ群ではこの閾値が一貫して達成されなかった。さらに、標的遊離Ｃ５閾値である０．５μｇ／ｍＬを超える個々の遊離Ｃ５値がエクリズマブ群ではＡＬＸＮ１２１０群よりも多く認められた。この遊離Ｃ５制御の不均衡は、処置群間で認められたブレイクスルー溶血事象の差異が原因であると思われる（ＡＬＸＮ１２１０：ｎ＝５、エクリズマブ：ｎ＝１５）。

【表２２－１】

表22: 経時的な平均血清中遊離C5濃度および血清中遊離C5濃度が>0.05μg/mLであった患者の数(パーセンテージ)(最大の解析対象集団)

	ALXN1210			エクリズマブ		
来院[a]	n	平均血清中遊離C5濃度、μg/mL	血清中遊離C5濃度が>0.5μg/mLであった患者のn(%)	n	平均血清中遊離C5濃度、μg/mL	血清中遊離C5濃度が>0.5μg/mLであった患者のn(%)
1日目	122	0.01	0	114	0.01	10 (8.62)
8日目	120	0.04	0	116	3.60	1 (0.85)
15日目	125	0.05	0	117	0.28	0
22日目	124	0.03	0	117	0.05	0
29日目	125	0.03	0	116	0.05	0

【表２２－２】

	ALXN1210			エクリズマブ		
来院[a]	n	平均血清中遊離C5濃度、μg/mL	血清中遊離C5濃度が>0.5μg/mLであった患者のn(%)	n	平均血清中遊離C5濃度、μg/mL	血清中遊離C5濃度が>0.5μg/mLであった患者のn(%)
43日目	125	0.04	0	116	0.05	1 (0.87)
57日目	124	0.05	0	115	0.26	2 (1.74)
71日目	125	0.06	0	115	0.76	1 (0.88)
85日目	124	0.03	0	114	0.18	3 (2.61)
99日目	124	0.04	0	115	0.70	2 (1.74)
113日目	124	0.05	0	115	0.22	2 (1.72)
127日目	124	0.06	0	116	0.29	1 (0.86)
141日目	125	0.04	0	116	0.15	4 (3.45)
155日目	125	0.05	0	116	0.53	4 (3.48)
169日目	123	0.06	0	115	0.94	5 (4.31)
183日目	125	0.07	0	116	3.00	10 (8.62)

【０３５２】

平均遊離Ｃ５レベルは、ＡＬＸＮ１２１０の最初の注入の終了時までに９９％よりも大きく阻害され、試験処置期間の持続時間にわたって９９％よりも大きく阻害されたままであった。対照的に、エクリズマブ群では、遊離Ｃ５は常に９９％よりも大きく阻害されていたわけではなかった（図２２を参照されたい）。

【０３５３】

総Ｃ５レベルはＡＬＸＮ１２１０群およびエクリズマブ群のどちらについても同様であった。総血清Ｃ５濃度対時間プロファイルについてのベースラインからの平均（±９５％ＣＩ）パーセント変化が図２３に示されている。血清総Ｃ５の変化の率および大きさは処置間で同様であった。ベースラインを試験薬の初回投薬前の最後の非欠損評価値と定義した。^は、１日目のデータは注入終了時のものであるが、８日目、２２日目、２９日目、４３日目、５７日目、８５日目、９９日目、１１３日目、１４１日目、１５５日目、および１６９日目のデータは、ＡＬＸＮ１２１０群については任意の時点のものであり、エクリズマブ群については投薬前のものであることを示す；１５日目、７１日目、および１２７日目のデータは、どちらの処置群についても投薬前のものであり、１８３日目のデータは、どちらの処置群についてもランダム化処置期間終了時のものである。

【０３５４】
（実施例３）
非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）を有する補体阻害剤未経験の成人患者におけるＡＬＸＮ１２１０の第ＩＩＩ相単一アーム多施設試験
非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）を有する補体阻害剤による処置未経験の成人および青年患者におけるＡＬＸＮ１２１０の単一アーム試験（ＡＬＸＮ１２１０－ａＨＵＳ－３１１）を行った。
【０３５５】
ａＨＵＳは、血栓性微小血管症（ＴＭＡ）、補体の副経路（ＡＰＣ）に関与するタンパク質をコードする遺伝子の変異によって、またはＡＰＣ調節タンパク質に対する自己抗体によって引き起こされることが多い（Noris, et al., Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010; 5: 1844-59）。ａＨＵＳを有する患者は、血小板減少症、血管内溶血、急性腎不全、および腎外組織損傷を含めた内皮損傷に起因する疾患の生命を脅かす症状発現のリスクがある。重要なことに、患者のおよそ２０％で中枢神経系、心臓、ＧＩ、遠位四肢、および重症全身臓器障害を含めた疾患の腎外症状発現が生じる（Loirat, et al., Orphanet J. Rare Dis. 2011; 6: 60およびBrodsky, Blood. 2015; 126: 2459-65）。エクリズマブが利用可能になる前に、ａＨＵＳを有する患者の死亡率は、疾患の急性進行期中に１５％という高さである（Noris, et al., Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010; 5: 1844-59）およびSellier-Leclerc, J. Am. Soc. Nephrol. 2007; 18: 2392-2400）。患者の５０％に至るまでで多くの場合に疾患の発症から１年以内に末期腎疾患（ＥＳＫＤ）に進行し、生命を維持するために透析または腎移植が必要になる。慢性の制御されていない終末補体活性化、具体的には、補体成分５（Ｃ５）の活性化および補体活性の調節不全がａＨＵＳの病因およびこの疾患の破壊的な症状発現の中核をなす。結果として、Ｃ５ａおよびＣ５ｂ－９の生成の選択的阻害を用いたＣ５の標的化遮断は、処置の重要な治療機構を表す。
【０３５６】
１．目的
本試験の主目的は、補体阻害剤による処置未経験のａＨＵＳを有する青年および成人患者における、血小板減少症、溶血、および腎障害を特徴とする補体媒介性ＴＭＡを阻害するためのＡＬＸＮ１２１０の有効性を評価することである。
【０３５７】
本試験の副次目的は、（１）この患者集団におけるＡＬＸＮ１２１０の安全性および忍容性を特徴付けること、（２）ＡＬＸＮ１２１０の有効性を追加的な評価基準（例えば、透析が必要な状態かどうか、完全なＴＭＡ応答までの時間、経時的な完全なＴＭＡ応答の状態、推定糸球体濾過量（ｅＧＦＲ）の観察値およびベースラインからの変化、慢性腎疾患（ＣＫＤ）のステージ（選択標的日に評価され、ベースラインと比較して改善された、安定している（変化なし）、または悪化したに分類される）、血液パラメーター（血小板、ＬＤＨ、ヘモグロビン）の観察値およびベースラインからの変化、ヘモグロビンのベースラインから２０ｇ／Ｌ以上の増加（少なくとも４週間空けて得られた少なくとも２つの連続した測定値にわたって持続したもの）、生活の質（ＱｏＬ）のベースラインからの変化（ＥｕｒｏＱｏｌ ５ ｄｉｍｅｎｓｉｏｎｓ ３ ｌｅｖｅｌ（ＥＱ－５Ｄ－３Ｌ；全患者）アンケート、慢性疾患治療の機能的評価（ＦＡＣＩＴ）疲労バージョン４アンケート（１８歳未満の患者）、および小児ＦＡＣＩＴ疲労アンケート（１８歳未満の患者）によって測定される）によって評価すること、（３）ＡＬＸＮ１２１０のＰＫ／薬力学（ＰＤ）を経時的な血清ＡＬＸＮ１２１０濃度の変化および経時的な遊離Ｃ５濃度の変化によって特徴付けること、ならびに（４）ＡＬＸＮ１２１０の長期間の安全性および有効性を評価することである。
【０３５８】
２．評価項目
本試験の主要有効性評価項目は、血液学的パラメーター（血小板数およびＬＤＨ）の正

常化ならびに血清クレアチニンのベースラインから２５％以上の改善によって証明され、少なくとも４週間空けて得た２つの連続した測定値によって確認される、２６週間の初期評価期間中の完全なＴＭＡ応答である。

【０３５９】

本試験の副次的有効性評価項目は以下の通りである：

Ａ．透析が必要な状態かどうか；

Ｂ．完全なＴＭＡ応答までの時間；

Ｃ．経時的な完全なＴＭＡ応答の状態；

Ｄ．ｅＧＦＲの観察値およびベースラインからの変化；

Ｅ．選択標的日に試験責任医師によって評価され、ベースラインと比較して改善された、安定している（変化なし）、または悪化したに分類されるＣＫＤのステージ；

Ｆ．血液パラメーター（血小板、ＬＤＨ、ヘモグロビン）の観察値およびベースラインからの変化；

Ｇ．少なくとも４週間空けて得た少なくとも２つの連続した測定値にわたって持続した、ヘモグロビンのベースラインから２０ｇ／Ｌ以上の増加；

Ｈ．ＥＱ－５Ｄ－３Ｌアンケート（全患者）、ＦＡＣＩＴ疲労バージョン４アンケート（１８歳以上の患者）、および小児ＦＡＣＩＴ疲労アンケート（１８歳未満の患者）によって測定される、ＱｏＬのベースラインからの変化。

【０３６０】

本試験の薬物動態（ＰＫ）および薬力学（ＰＤ）評価項目は、経時的な血清ＡＬＸＮ１２１０濃度の変化および経時的な遊離Ｃ５濃度の変化である。

【０３６１】

ＡＬＸＮ１２１０の安全性および忍容性を、身体検査、バイタルサイン、心電図（ＥＣＧ）、検査室評価、およびＡＥおよびＳＡＥの発生率によって評価する。抗薬物抗体（ＡＤＡ）が生じた患者の割合も評価する。

【０３６２】

ＰＤ効果の探索的バイオマーカーとして、これだけに限定されないが、補体調節不全のマーカー（例えば、Ｂａ因子）、血管炎症のマーカー（例えば、可溶性腫瘍壊死因子受容体１［ｓＴＮＦＲ１］）、内皮活性化／損傷のマーカー（例えば、可溶性血管接着分子１［ｓＶＣＡＭ１］、トロンボモジュリン）、凝固のマーカー（例えば、Ｄ－ダイマー）、および腎傷害のマーカー（例えば、シスタチンＣ）のレベルのベースラインからの変化が挙げられる。追加的な評価は、尿中へのＡＬＸＮ１２１０排泄、ニワトリ赤血球（ｃＲＢＣ）溶血、総Ｃ５、補体タンパク質に対する自己抗体（例えば、抗Ｈ因子）およびＡＰＣ活性（例えば、改変ハム試験、補体沈着アッセイ）の測定を含み得る。

【０３６３】

ａＨＵＳに関連することが分かっている遺伝子の遺伝的バリアントを調査するため、ならびにａＨＵＳ、補体調節不全、またはＡＬＸＮ１２１０の代謝もしくは有効性に関連する新規の遺伝的バリアントを同定するために、探索的遺伝学を実施することができる。患者は探索的遺伝学のための試料の提供から離脱することができ、それでもなお本試験に参加することができる。

【０３６４】

３．試験デザインの要約

ＡＬＸＮ１２１０－ａＨＵＳ－３１１試験は、ａＨＵＳを有する青年（１２歳～１８歳未満）および成人（１８歳以上）患者に静脈内（ＩＶ）注入によって投与されるＡＬＸＮ１２１０の安全性および有効性を評価するための第ＩＩＩ相、非盲検、単一アーム、多施設試験である。本試験では、ＡＬＸＮ１２１０を受けるおよそ５５名の患者を登録する。図２４に試験デザインが例示されている。全患者が補体阻害剤による処置未経験であり、以前に腎移植を受けている少なくとも６名かつ最大で１０名の青年（スクリーニング時に１２歳～１８歳未満）患者および少なくとも１０名かつ最大で２５名の患者を含む。

【０３６５】

本試験は、最大で７日間のスクリーニング期間、２６週間の初期評価期間、および最長２年間の延長期間からなる。投薬量は、患者の最後に記録された試験来院時の体重に基づく（表２７）。患者は、合計２６週間の処置にわたり、１日目に負荷用量のＡＬＸＮ１２１０　ＩＶ（体重４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者に対しては２４００ｍｇ、体重６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者に対しては２７００ｍｇ、体重１００ｋｇ以上の患者に対しては３０００ｍｇ）、その後、１５日目およびそれ以降８週間毎に（ｑ８ｗ）、維持用量のＡＬＸＮ１２１０　ＩＶ（体重４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者に対しては３０００ｍｇ、体重６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者に対しては３３００ｍｇ、体重１００ｋｇ以上の患者に対しては３６００ｍｇ）を受ける。初期評価期間後、患者は延長期間に入り、ＡＬＸＮ１２１０を、当該製品が登録もしくは承認されるまで（国固有の規制に従って）または最長２年間のいずれか最初に起こるまで受ける。試験の終了は、最後の患者の最終来院と定義される。

【０３６６】

この第ＩＩＩ相、非盲検、単一アーム試験では、ＡＬＸＮ１２１０を用いた処置の安全性および有効性を評価する。本試験に関しては正式な比較分析は計画されていないが、ＡＬＸＮ１２１０処置を受けた患者からの結果を、歴史的対照群であるエクリズマブを用いて処置された患者において観察された結果に対して評価する。歴史的対照群は、効果量に影響を及ぼす可能性がある試験デザインおよび目的の実施特徴が本試験と同様であったＣ０８－００２Ａ／Ｂ、Ｃ１０－００３およびＣ１０－００４前向き登録試験においてエクリズマブを用いて処置された、ａＨＵＳを有する患者で構成される。さらに、対照群は、本試験についての適格性基準とさらに整合させるために、１２歳以上であり、エクリズマブによる処置前の４週間またはそれ未満ＰＥ／ＰＩ下にあった患者に限られている。

【０３６７】

スクリーニングのための評価および初期評価期間のスケジュールを表２３に示す。延長期間についての評価のスケジュールを表２４に示す。規定された来院以外の追加的な（不定期の）来院が試験責任医師の自由裁量で許可された。手順、試験、および評価は試験責任医師の自由裁量で実施される。不定期来院時に行われるあらゆる試験、手順、または評価を電子症例報告書（ｅＣＲＦ）に記録する。不定期来院での試験には各施設検査室または中央検査機関での分析を使用する。しかし、各施設検査室での検査を使用すべきであり、不定期来院時に中央検査機関での試験のために２連の試料を採取する。

【表２３－１】

表23: 試験来院および評価のスケジュール:スクリーニングから初期評価期間の終了まで

期間	スクリーニング	初期評価期間															
試験日	–7から–1まで	1	8	15	22	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	183/ET
ウインドウ（日数）	N/A		±2	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±2
インフォームドコンセント	X																
髄膜炎菌ワクチン接種の確認または施行[a]	X																
病歴および人口統計	X																
ADAMTS13	X																
HIVスクリーニング[b]	X																
連鎖球菌肺炎HUS検査	X																
ST-HUSスクリーニング[c]	X																
身長	X																
体重	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査[d]	X	X		X					X				X				X
FACIT−疲労アンケート／小児FACIT−疲労アンケート[e,f]		X	X			X			X				X				X
EQ-5D-3Lアンケート[f]		X	X			X			X				X				X
患者申告のaHUS症状アンケート[f]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

【表２３－２】

期間	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ	初期評価期間															
試験日	–7 から –1まで	1	8	15	22	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	183ｳｨﾙ/ET
ウインドウ（日数）	N/A		±2	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±2
資源利用に関する患者ｱﾝｹｰﾄ[f]		X				X			X				X				X
身体検査	X																X
簡易身体検査[g]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
aHUSの腎外の徴候または症状の評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ﾊﾞｲﾀﾙｻｲﾝ[h]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全12誘導ECG[i]	X							X									X
化学[j]	X[u]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
LDHｱｲｿｻﾞｲﾑ[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
遊離ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝおよび凝固を含めた血液学[l]	X[u]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿検査および尿化学	X	X		X		X		X		X		X		X			X
PK/PD試料採取[m]		X[m]		X[m]		X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]
尿試料[n]		X		X		X			X								
探索的APC活性[o]		X		X			X		X		X		X		X		X
探索的ﾊﾞｲｵﾏｰｶｰ[p]		X		X					X				X				X
探索的遺伝学試料[q]		X															
免疫原性ic(ADA)[r]		X							X				X				X
安全性カードの審査		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬[s]		←継続的にモニタリング→															
血漿交換の記録		←継続的にモニタリング→															
有害事象		←継続的にモニタリング→															
ALXN1210投与[t]		X		X					X				X				

略語:ADA=抗薬物抗体;ADAMTS13=トロンボスポンジン1型モチーフを有するディスインテグリンおよびメタロプロテイナーゼ、メンバー13;aHUS=非典型溶血性尿毒症症候群;APC=補体の副経路;ECG=心電図;EQ-5D-3L=EuroQol5 dimensions 3 level;ET=早期中止;FACIT=慢性疾患治療の機能的評価;HUS=溶血性尿毒症症候群;LDH=乳酸脱水素酵素;N/A=該当なし;PD=薬力学;PK=薬物動態;QoL=生活の質;ST-HUS=志賀毒素関連溶血性尿毒症症候群。

[a] 全患者が、髄膜炎菌感染に対するワクチン接種を試験薬開始前3年以内または試験薬開始時に受けている。髄膜炎菌ワクチンを受けた後2週間経たずに試験薬による処置が開始される患者は、適切な予防用抗生物質を用いた処置をワクチン接種の2週間後まで受

ける。ALXN1210による処置の開始前にワクチン接種を受けていない患者は、髄膜炎菌ワクチン接種を受ける前および受けた後少なくとも2週間にわたって予防用抗生物質を受ける。

[b] ヒト免疫不全ウイルス1型およびヒト免疫不全ウイルス2型スクリーニング。

[c] 志賀毒素酵素イムノアッセイ用の便試料。

[d] 妊娠可能な女性の患者のみ。スクリーニング時および183日目に血清妊娠検査;全ての他の必要時点で尿妊娠検査。妊娠可能な女性の患者に可能性のある試験来院時に試験薬を投与する前に尿検査の結果が陰性であることが必要である。

[e] 18歳以上の患者に対してはスクリーニング時にFACIT疲労バージョン4を使用する。18歳未満の患者に対してはスクリーニング時に小児FACIT疲労を使用する。

[f] 投薬日には、投薬前に患者申告の評価を行う。

[g] 簡易身体検査は、試験責任医師(または被指名人)による判断および患者の症状に基づく身体系関連検査からなる。簡易検査では少なくとも1つの身体系を検査する。

[h] 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得し、これは、収縮期および拡張期BP(ミリメートル水銀柱[mmHg])、パルスオキシメトリー、心拍数(回/分)、呼吸数(呼吸/分)、および口腔温度または鼓膜温度(摂氏温度[℃]または華氏温度[°F])を含む。投薬日には、投薬前にバイタルサインを取得する。

[i] 単一12誘導ECGはスクリーニング時、57日目、および183日目の投薬前に採取する。患者は、ECG収集前におよそ5～10分間仰臥位でいて、ECG収集中には仰臥位のままであるが覚醒している。

[j] 臨床的な安全性検査測定値は投薬日の投薬前に採取する。適格性についてのLDHは化学的評価から決定される。卵胞刺激ホルモンレベルは、閉経後の状態であることを確認するためだけにスクリーニング中に測定される。

[k] LDHアイソザイム試験用の血清試料は、試料試験の利用可能性に応じて、選択された施設においてのみ、ALXN1210投薬前の任意の/全ての時点で採取される。

[l] 安全性、ならびに主要評価項目および副次的評価項目についての評価。

[m] PK/PD解析用の血清試料は、1日目、15日目、71日目、および127日目の投薬前(注入開始前0.5時間以内)および注入終了時(EOI)(EOI後0.5時間以内);ならびに29日目、43日目、57日目、85日目、99日目、113日目、141日目、155日目、および169日目の任意の時点;ならびに183日目の投薬前に採取する(延長期間の一部として183日目にPK/PD用の追加的な試料を採取することに留意する)。注入終了時の試料は患者の反対側の注入されていない腕から採取する。全ての採取時間をeCRFに記録する。

[n] 薬物測定用の尿試料は1日目、15日目、および71日目の注入終了時(EOI)(EOI後0.5時間以内);ならびに29日目の任意の時点に採取する。

[o] 血清試料の採取は、投薬日には投薬前および投薬しない日については任意の時刻に行う。全ての採取時間をeCRFに記録する。

[p] 探索的バイオマーカー分析用の血清、血漿および尿の採取は、ベースライン時およびALXN1210投薬の直前の処置後の時点に行う。

[q] 遺伝子検査に同意した患者からの単回全血採取は試験中いつでも行うことができる。

[r] ADA血清試料は1日目、71日目、および127日目の投薬前に採取する。183日目の採取は延長期間の初回投薬前に行う。全ての採取時間をeCRFに記録する。試験の結果が陽性の場合、測定された力価および安全性評価に基づいて結果が陰性になるかまたは安定化するまで試験を3カ月毎に繰り返す。

[s] 併用薬は全ての試験来院時に収集し、禁止薬剤一覧に照らして確認しなければならない。

[t] ALXN1210の用量は、患者の最後に記録された試験来院時の体重に基づく。

[u] スクリーニング時に適格性を決定するために各施設検査室または中央検査機関での分析を使用することができる。しかし、各施設検査室での検査を使用する場合、その来院時にLDH、血小板数、ヘモグロビン、および血清クレアチニンについて2連の試料を中央検査機関での試験のために採取する。

[v] 主要有効性評価項目の評価は183日目の投薬前に行う。183日目の投薬は、延長期

間の開始である。

【表２４－１】

表24: 試験来院および評価のスケジュール:延長期間

期間	延長期間													
試験日	183[j]	239	295	351	407	463	519	575	631	687	743	799	855	911/ET/EOS
ウインドウ(日数)	±2	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7
体重		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査[a]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACIT−疲労アンケート/小児FACIT−疲労アンケート[b,c]				X				X			X			X
EQ-5D-3Lアンケート[c]				X				X			X			X
患者申告のaHUS症状アンケート[c]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
資源利用に関する患者アンケート[c]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体検査														X
簡易身体検査[d]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
aHUSの腎外の徴候または症状の評価		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン[e]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全12誘導ECG[f]														X
化学		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液学および凝固[g]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿検査および尿化学		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PK/PD試料採取[h]	X[h]			X[h]				X[h]			X[h]			X[h]
探索的バイオマーカー[i]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
免疫原性(ADA)[j]				X[j]				X[j]			X[j]			X[j]
安全性カードの審査		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬[k]	←継続的にモニタリング→													

【表２４－２】

期間	延長期間													
試験日	183[j]	239	295	351	407	463	519	575	631	687	743	799	855	911/ET/EOS
ウインドウ(日数)	±2	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7
血漿交換の記録	←継続的にモニタリング→													
有害事象	←継続的にモニタリング→													
ALXN1210投与[l]	X[l]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

略語:ADA=抗薬物抗体;aHUS=非典型溶血性尿毒症症候群;ECG=心電図;EOS=試験終了;EQ-5D=EuroQol 5 dimensions;ET=早期中止;FACIT=慢性疾患治療の機能的評価;PD=薬力学;PK=薬物動態;QoL=生活の質

a 妊娠可能な女性の患者のみ。血清妊娠検査はET時のみ;全ての他の必要時点で尿妊娠検査。示されている試験来院時に妊娠可能な女性の患者にALXN1210を投与する前に尿検査の結果が陰性であることが必要である。

b 18歳以上の患者に対してはスクリーニング時にFACIT疲労バージョン4を使用する。18歳未満の患者に対してはスクリーニング時に小児FACIT疲労を使用する。

c 投薬日には、投薬前に患者申告の評価を行う。

[d] 簡易身体検査は、試験責任医師の判断および患者の症状に基づく身体系関連検査からなる。
[e] 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得し、これは、収縮期および拡張期BP(ミリメートル水銀柱[mmHg])、パルスオキシメトリー、心拍数(回/分)、呼吸数(呼吸/分)、および口腔温度または鼓膜温度(摂氏温度[℃]または華氏温度[°F])を含む。投薬日には、投薬前にバイタルサインを取得する。
[f] 単一12誘導ECGを911日目またはET時に採取する。患者は、ECG収集前におよそ5～10分にわたって仰臥位でいなければならず、ECG収集中は仰臥位のままであるが覚醒していなければならない。
[g] 安全性、ならびに主要評価項目および副次的評価項目についての評価。
[h] PK/PD解析用の血清試料は、351日目、575日目、および743日目の投薬前(注入開始前0.5時間以内)およびEOI(EOI後0.5時間以内);183日目のEOI(EOI後0.5時間以内);ならびに911日目の任意の時点またはET時に採取する。注入終了時の試料は、患者の反対側の注入されていない腕から採取する。全ての採取時間をeCRFに記録する。
[i] 探索的バイオマーカー分析用の血清、血漿および尿は、示されている時点のALXN1210投薬の直前;および911日目の任意の時点またはET時に採取する。全ての採取時間をeCRFに記録する。
[j] 投薬前血清試料を351日目、575日目、および743日目に採取する。血清試料を911日目の任意の時点またはET時にも採取する。全ての採取時間をeCRFに記録する。試験の結果が陽性の場合、測定された力価および安全性評価に基づいて結果が陰性になるかまたは安定化するまで試験を3カ月毎に繰り返す。
[k] 併用薬を全ての試験来院時に収集し、禁止薬剤一覧に照らして確認する。
[l] 延長期間は、183日目の投薬の開始時から始まる。ALXN1210の用量は、患者の最後に記録された試験来院時の体重に基づく。

【０３６８】

４．試験集団

合計およそ５５名の、記録されたａＨＵＳを有する患者を登録し、世界中のおよそ２００カ所の研究実施施設におけるＡＬＸＮ１２１０を用いた処置に割り当てる。本試験には、以前に腎移植を受けている少なくとも６名かつ最大で１０名の青年（スクリーニング時に１２歳～１８歳未満）患者および少なくとも１０名かつ最大で２５名の患者が登録される。

【０３６９】

本試験への参加基準を満たさない個体（スクリーニング不合格）を再スクリーニングすることができる。患者を最大で２回再スクリーニングすることができる。プロトコール放棄または免除としても公知である、募集および登録基準に対するプロトコール逸脱の将来の承認は許可されない。

【０３７０】

患者は、以下の基準の全てを満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない場合、本試験への登録に適格となる：

【０３７１】

同意時に１２歳以上かつ４０ｋｇ以上である男性または女性の患者。

・以下のスクリーニング来院検査所見に基づく血小板減少症、溶血のエビデンス、および腎機能不全を含めたＴＭＡのエビデンス：血小板数が１５０，０００／マイクロリットル（μＬ）未満、かつＬＤＨが１．５×正常値上限（ＵＬＮ）以上、かつヘモグロビンが年齢および性別ごとの正常値下限（ＬＬＮ）以下、かつ血清クレアチニンレベルが成人（１８歳以上）ではＵＬＮ以上または青年（１２歳～１８歳未満）ではスクリーニング時の年齢ごとの９７．５パーセンタイル以上（急性腎傷害のために透析が必要な患者も適格となる）。

・腎移植を受けている患者の中で：現在の腎移植前の既知のａＨＵＳ歴、または既知のａＨＵＳ歴がないこと、およびカルシニューリン阻害剤（［ＣＮＩ］；例えば、シクロス

ポリン、タクロリムス）またはラパマイシンの哺乳動物標的の阻害剤（［ｍＴＯＲｉ］；例えば、シロリムス、エベロリムス）の投薬を一時的に中止した後の最短で４日間最長で７日間のＴＭＡの持続性エビデンス。

・分娩後ＴＭＡが発症した患者の中で、分娩日から＞３日間にわたるＴＭＡの持続性エビデンス。

・髄膜炎菌感染（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ　ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ）のリスクを低減するために、全患者が試験薬開始前３年以内または試験薬開始時に髄膜炎菌感染に対するワクチン接種を受けている。髄膜炎菌ワクチンを受けた後２週間経たずにＡＬＸＮ１２１０による処置が開始される患者は、適正な予防用抗生物質を用いた処置をワクチン接種の２週間後まで受ける。ＡＬＸＮ１２１０による処置の開始前にワクチン接種を受けていない患者は、髄膜炎菌ワクチン接種を受ける前および受けた後少なくとも２週間にわたって予防用抗生物質を受ける。

・１８歳未満の患者は、国および各実施施設のワクチン接種スケジュールガイドラインに従ってＨａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ　ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ　ｔｙｐｅ　ｂ（Ｈｉｂ）およびＳｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅに対してワクチン接種を受けていなければならない。

・妊娠可能な女性の患者および妊娠可能な女性パートナーをもつ男性の患者は、処置を受けている間および試験薬の最後の用量後８カ月にわたって妊娠を回避するためにプロトコールに規定されたガイダンスに従わなければならない。

・書面のインフォームドコンセントを提出し、かつ試験来院スケジュールに応じる意志があり、それらを行うことができる。１８歳未満の患者に関しては、患者の法的な保護者が書面のインフォームドコンセントを提出する意志があり、それを行うことができなければならず、かつ患者は、書面のインフォームドコンセントを提出する意志がなければならない。

【０３７２】

スクリーニング時に採取された試料は、各実施施設または中央検査機関のいずれかで試験することができる。ＬＤＨ、血小板数、ヘモグロビン、および血清クレアチニンについて各実施施設での試験を使用する場合、解析用のベースラインおよびベースライン後測定値が中央検査機関に由来することを確実にするために、中央検査機関での試験用に２連の試料を採取する。適格性の評価をはかどらせるために各実施施設の検査結果を使用することができるが、これらの組み入れ基準の最終的な決定は、中央検査機関での結果に基づく。

【０３７３】

患者が以下の基準のいずれかに該当した場合、その患者は試験登録から除外した：

Ａ．既知の「トロンボスポンジン１型モチーフを有するディスインテグリンおよびメタロプロテイナーゼ、メンバー１３」（ＡＤＡＭＴＳ１３）欠損（活性＜５％）。

Ｂ．志賀毒素関連溶血性尿毒症症候群（ＳＴ－ＨＵＳ）。

Ｃ．直接クームス試験陽性およびＳｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅによる感染（例えば、培養、抗原試験）によって証明されるＳｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ関連溶血性尿毒症症候群（ＨＵＳ）。

Ｄ．既知のヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）感染。

Ｅ．消散していない全身性髄膜炎菌性疾患。

Ｆ．スクリーニングの開始前７日以内に血液培養陽性であり、抗生物質を用いた処置を受けていないと定義される、継続中の敗血症の確定診断を受けている患者。

Ｇ．試験責任医師の意見によると、ａＨＵＳの正確な診断に交絡を生じさせるまたはａＨＵＳ疾患を管理する能力を妨害する可能性がある活動性の処置されていない全身性細菌感染の存在または疑い。

Ｈ．妊娠または授乳。

Ｉ．心臓移植、肺移植、小腸移植、または肝移植。

Ｊ．腎移植を受けている患者の中で、以下のいずれか：

ａ．Ｂａｎｆｆ　２０１３基準に従った急性抗体媒介性拒絶反応（ＡＭＲ）の診断と

一致する、移植から４週間以内の急性腎機能不全、または
ｂ．急性ＡＭＲの臨床的診断と一致する、移植から４週間以内の急性腎機能不全およびドナー特異的抗体（ＤＳＡ）の上昇。
ｃ．多嚢胞性腎疾患歴。
Ｋ．収縮期血圧（ＳＢＰ）≧１７０ｍｍＨｇを示している１８歳以上の患者、または高血圧の臨床的診断を示している１２歳～１８歳未満の患者の中で、以下のいずれか：
ａ．≦１４０ｍｍＨｇまで血圧（ＢＰ）が低下した後４日未満のＴＭＡ（組み入れ基準番号２）の持続性のエビデンス。
ｂ．既知の左室肥大。
ｃ．超音波での既知の小さな高エコー腎臓。
Ｌ．同定された薬物曝露関連ＨＵＳ。
Ｍ．現在のＴＭＡについて、スクリーニングの開始前に２８日間またはそれよりも長くＰＥ／ＰＩを受けていること。
Ｎ．処置され、再発の証拠がない非黒色腫皮膚がんまたは子宮頸部の上皮内癌を例外として、スクリーニングの５年以内の悪性疾患歴。
Ｏ．スクリーニングの開始前９０日以内の骨髄移植（ＢＭＴ）／造血幹細胞移植（ＨＳＣＴ）。
Ｐ．ビタミンＢ１２欠乏に関連するＨＵＳ。
Ｑ．既知の全身性硬化症（強皮症）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、または抗リン脂質抗体陽性または症候群。
Ｒ．慢性透析（ＥＳＫＤに対する腎代替療法としての定期的な透析と定義される）。
Ｓ．スクリーニングの開始前８週間以内に、無関係の医学的状態（例えば、低ガンマグロブリン血症）に対するものを除いて、慢性静脈内免疫グロブリン（ＩＶＩｇ）を受けている患者；またはスクリーニングの開始前１２週間以内に慢性リツキシマブ治療を受けている患者。
Ｔ．ステロイド、ｍＴＯＲｉ（例えば、シロリムス、エベロリムス）、ＣＮＩ（例えば、シクロスポリンまたはタクロリムス）などの他の免疫抑制療法を受けている患者は除外されるが、以下の場合は除く：
ａ）確立された移植後抗拒絶反応レジメンの一部、またはｂ）患者が、免疫抑制療法が必要になる確認された抗補体因子抗体を有する、またはｃ）ａＨＵＳ以外の状態（例えば、喘息）に対してステロイドが使用されている。
Ｕ．本試験において１日目に試験薬を開始する前３０日以内または治験製品の半減期の５倍の期間内（いずれか長い方）における、別の介入処置試験の参加または任意の実験的治療の使用
Ｖ．エクリズマブまたは他の補体阻害剤の以前の使用。
Ｗ．マウスタンパク質に対するまたは賦形剤の１つに対する過敏症。
Ｘ．試験責任医師の意見によると、試験に参加することにより患者のリスクが増大するまたは試験の転帰に交絡を生じさせる可能性があるあらゆる医学的または心理学的状態。
Ｙ．スクリーニングの開始前１年以内の薬物またはアルコールの乱用または依存歴が分かっているまたはその疑いがあること。

【０３７４】
除外基準番号１についての検査結果は、初回投薬前には入手可能でない場合がある。除外基準番号Ａについての後の結果により、中止および患者の補充が導かれる可能性がある。

【０３７５】
患者は、任意の時点で試験から離脱する権利を有する。患者が同意を撤回する場合、早期中止（ＥＴ）来院に関して規定された評価を実施する。試験から離脱する患者は補充しない。患者は、試験責任医師または試験依頼者が、処置を停止することが患者の最善の利益であると考える理由がある場合、試験薬を中止することができる。

【０３７６】
ＡＭＲが発生しており（Ｃ４ｄ陽性腎臓生検）、以前に腎移植を受けており、リツキシ

マブが適正な治療であるとみなされる患者は、試験を離脱し、標準治療による治療を受けなければならない。中止の主な理由および他のあらゆる理由（複数可）をｅＣＲＦに記録する。

【０３７７】

患者が、現在進行しているＡＥ、または、有意に基準範囲外であり、臨床的に有意である未解決の検査結果を有したまま試験を中止する場合、試験責任医師は、検査結果または有害事象の十分な臨床的解決が達成されるまでフォローアップを提供するよう試みる。

【０３７８】

試験依頼者または監督当局は、試験を妥当な理由で終結させることができる。試験の終結が正当化される条件としては、これだけに限定されないが、（１）試験に登録された患者に対する予想外の、重篤な、または許容されないリスクの発見、（２）試験薬の試験、評価、または開発を一時的に中止するまたは中止するという試験依頼者による決定、（３）試験責任医師が承認されたプロトコール、関係するガイドライン、および／または規制に従うことができないこと、ならびに（４）試験責任医師から試験依頼者および／または規制当局に故意に誤った情報が提出されたことが挙げられる。

【０３７９】

少なくとも１用量の治験製品を受けた後に患者のスクリーニングデータが以下の組み入れ／除外基準（組み入れ基準番号２または除外基準番号１）の１つまたは複数に合致しないことがいずれかの時点で決定された場合（例えば、適格性基準を確認するために使用された患者の各施設検査室でのデータが、その後に中央検査機関により、もはや適格性基準を満たさないことが決定された場合）、その患者は、試験を中止し、補充を行うことができる。早期に終結する患者に対しては早期中止手順を実施し、患者の試験薬の最後の用量の６０日後まで全てのＡＥを収集する。

【０３８０】

試験の終了は、延長期間中、最後の患者の最終来院の日と定義される。

【０３８１】

５．試験処置

２つの４４８アミノ酸の重鎖と２つの２１４アミノ酸の軽鎖で構成されるヒト化抗Ｃ５モノクローナル抗体であるＡＬＸＮ１２１０は、ヒト定常領域ならびにヒトフレームワーク軽鎖および重鎖可変領域に移植されたマウス相補性決定領域からなるＩｇＧ２／４カッパ免疫グロブリンである。ＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブは、９９％超の一次アミノ酸配列同一性を共有し、非常に類似した薬理学を有する。

【０３８２】

ＡＬＸＮ１２１０製剤は、臨床試験のために、使い捨てバイアル中の滅菌された保存剤を含まない１０ｍｇ／ｍＬ溶液として供給され、ＩＶ注入による投与用の市販の生理食塩水（０．９％塩化ナトリウム注射液；国固有の薬局方）に希釈することによる注入のために設計された。表２５および現行のＩＢにより追加的な情報がもたらされる。

【表２５－１】

表25: 試験薬

製品名	ALXN1210
剤形	注入用の濃縮溶液(10mg/mL)
投与経路	静脈内注入
物理的説明	透明～半透明、わずかに白っぽい色、事実上粒子を含まない

【表２５－２】

製品名	ALXN1210
製造者	Alexion Pharmaceuticals, Inc.または医薬品製造受託機関

【０３８３】

ＡＬＸＮ１２１０は、米国薬局方（ＵＳＰ）／欧州連合薬局方（ＥＰ）１型ホウケイ酸ガラスバイアルに詰め、アルミニウムオーバーシールおよびフリップオフキャップを有するブチルゴム栓で栓をした。試験薬はキットとして供給される。適用可能な規制に基づいて要求される全ての必須文書を受け取ったら、ＡＬＸＮ１２１０を各試験実施施設に向けてリリースする。

【０３８４】

試験実施施設に試験薬キットが到着したら、薬剤師（または訓練された被指名人）が即座に試験薬キットを配送用クーラーから取り出し、それらを元の箱に入った状態で２℃～８℃（３５°Ｆ～４７°Ｆ）の冷蔵条件下で保管し、光から保護する。ＡＬＸＮ１２１０は凍結させない。試験薬を安全な、出入りが制限された保管領域に保管し、温度を毎日モニタリングする。

【０３８５】

製剤は投与前に室温にする。材料は周囲空気温度によるもの以外で（例えば、マイクロ波または他の熱源を使用することによって）は加熱しない。

【０３８６】

ＡＬＸＮ１２１０はＩＶプッシュ注射またはボーラス注射としては投与しなかった。試験薬の注入は無菌技法を使用して調製する。患者に必要な用量のＡＬＸＮ１２１０を市販の生理食塩水（０．９％塩化ナトリウム；国固有の薬局方）中に、表２６において指定されている体積でさらに希釈する。希釈剤中ＡＬＸＮ１２１０溶液を患者に、ＩＶチューブ投与セットを使用して注入ポンプを介して投与する。注入用のインラインフィルターの使用が必要である。

【表２６】

表26: ALXN1210用量調製のための投薬参照チャート

用量の型	体重 (kg)[a]	用量 (mg)	ALXN 1210 の体積 (mL)	生理食塩水の体積 (mL)	総体積 (mL)	最小注入持続時間 (分(時間))	最大注入速度 (mL/時間)
負荷	40kg以上60kg未満	2400	240	240	480	114 (1.9)	253
	60kg以上100kg未満	2700	270	270	540	102 (1.7)	333
	100kg以上	3000	300	300	600	108 (1.8)	333
維持	40kg以上60kg未満	3000	300	300	600	138 (2.3)	267
	60kg以上100kg未満	3300	330	330	660	120 (2.0)	333
	100kg以上	3600	360	360	720	132 (2.2)	333

追加的な用量調製指示に関してはPharmacy Manualを参照されたい。

[a] 最後の試験来院時に記録された体重。

【０３８７】

試験薬の用量は、薬剤師または医学的に資格のあるスタッフメンバーだけが調製し、投薬する。試験薬は、本試験への参加に適格となることが確認された登録患者だけに投薬する。試験薬を患者に対して調製したら、その患者だけに投与する。試験薬のバイアルは、１回限りの使用のためのものであり、バイアル中に残った製剤は一切別の患者に使用しな

い。注入チューブまたは注入バッグ中に残った薬物は一切別の患者に使用しない。

【０３８８】

全ての臨床試験材料を安全な場所で保管し、適切に訓練された人が割り当て、投薬する。受け取った、投薬した、および破棄した治験製品の量の詳細な記録を維持する。特に通知のない限り、空のバイアルおよび材料が残留しているバイアルを、本試験のモニタリングによる検査および説明責任のために残しておき、その後、それらを各実施施設の臨床試験薬の薬剤標準操作手順（ＳＯＰ）に従って破壊するまたは取り扱う。薬物説明責任に関する規制要件を満たすために、本試験の最後に残っているＡＬＸＮ１２１０の在庫目録の全てを照合確認し、適用可能な規制に従って破棄するまたはＡｌｅｘｉｏｎに返却する。

【０３８９】

患者は、ＡＬＸＮ１２１０を２６週間にわたって受ける。ＡＬＸＮ１２１０は、緩徐なＩＶ注入としておよそ２時間にわたって投与する。ＡＬＸＮ１２１０は、ＩＶプッシュ注射またはボーラス注射としては投与しなかった。

【０３９０】

初期評価期間中のＡＬＸＮ１２１０の用量レジメンは、患者の最後に記録された試験来院時の体重に基づく（表２７）。患者は、１日目に負荷用量のＡＬＸＮ１２１０　ＩＶを受け、その後、１５日目およびそれ以降はｑ８ｗで（８週間毎に）維持用量のＡＬＸＮ１２１０　ＩＶを受ける。

【表２７】

表27: 負荷および維持処置レジメン

体重[a]	負荷用量(1日目)	維持用量(15日目、71日目、および 127日目)
40kg以上60kg未満	2400 mg	3000 mg
60kg以上100kg未満	2700 mg	3300 mg
100kg以上	3000 mg	3600 mg

[a] 最後の試験来院時に記録された体重。

【０３９１】

初期評価期間後、全患者が最長２年間の延長期間に繰り越され、延長期間中は全患者がＡＬＸＮ１２１０をｑ８ｗで（８週間毎に）受ける。全ての用量投与の実際の時間を患者のｅＣＲＦに記録する。

【０３９２】

これは非盲検試験である。登録の基準を全て満たす患者をベースライン来院時（１日目）にＡＬＸＮ１２１０を用いた試験処置に割り当てる。双方向音声またはウェブ応答システム（ＩｘＲＳ）を使用してＡＬＸＮ１２１０を含有するバイアルを各患者に割り当てる。

【０３９３】

本試験におけるＡＬＸＮ１２１０の体重に基づく投薬量（表２７）は、健康な成人志願者における初期開発試験からのＰＫ／ＰＤデータ、ならびに継続中の第Ｉｂ相用量探索試験（ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－１０３）および継続中の第ＩＩ相概念実証試験（ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－２０１）においてＰＮＨの患者から入手可能なデータを前提としている。ａＨＵＳを有する患者に対するＡＬＸＮ１２１０用量レジメンの選択は、ＰＮＨおよびａＨＵＳ患者におけるエクリズマブの臨床試験データで示されているａＨＵＳを有する患者における終末補体の即時、完全かつ持続的な阻害に対応することが予想される、ＰＮＨの患者における終末補体の即時、完全かつ持続的な阻害の標的化に基づく。

【０３９４】

他のモノクローナル抗体の注入には、一般には注入中または注入完了直後に発症するインフュージョンリアクションが伴っている。

【０３９５】

患者が、スクリーニングの開始前２８日以内（または髄膜炎菌ワクチン接種の記録につ

いては３年以内）からＡＬＸＮ１２１０の初回投薬までに摂取したまたは受けた、除外基準および手順において考察されているもの（外科手術／生検または理学療法などのあらゆる治療介入）を含めた以前の薬剤（ビタミンおよび生薬製剤を含む）を患者のｅＣＲＦに記録した。

【０３９６】

分析目的では、最初のＡＬＸＮ１２１０投薬の直後１４日の期間内の透析はいずれも「新規透析」とはみなされない。

【０３９７】

試験中に行われた全ての薬剤の使用および手順を患者の原文書／カルテおよびｅＣＲＦに記録する。この記録は、全ての処方薬、生薬製品、ビタミン、無機物、市販薬、および現行の薬剤を含む。併用薬を試験薬の最初の注入から患者の試験薬の最後の用量の５６日後まで記録する。併用薬のあらゆる変化もまた患者の原文書／カルテおよびｅＣＲＦに記録する。試験中の患者の標準治療のために、または何らかのＡＥを処置するために必要であるとみなされた併用薬はいずれも、試験責任医師の自由裁量で、下記の許容される薬剤と一緒に提供される。しかし、試験責任医師には、全ての薬剤に関する詳細が患者の原文書／カルテおよびｅＣＲＦに完全に記録されることを確実にする責任がある。

【０３９８】

患者は、試験薬の初回投薬後のあらゆる時点で以下の薬剤のいずれかおよび手順を受けることが禁止される：エクリズマブまたは他の補体阻害剤、臨床試験の一部としてのあらゆる他の試験薬またはデバイスの使用、ＩＶＩｇ（無関係の医学的必要性、例えば、低ガンマグロブリン血症に対するものを除く）、リツキシマブ、初回投薬後のＰＥ／ＰＩ、および、（１）利尿薬に不応答性の循環血液量過多症、（２）不応性電解質不均衡、または（３）尿毒症性脳障害の新規発症によって評価される説得力のある医学的必要性がある場合を除いた、ＡＬＸＮ１２１０の初回投薬後最初の４８時間の期間での新規透析。例外は透析の施行前に個々の場合に応じて試験依頼者によって承認されなければならない。

【０３９９】

以下の併用薬および手順はある特定の状況下で認められ、以下の制限を有する：スクリーニング前または試験中の他の免疫抑制療法（例えば、ステロイド、ｍＴＯＲｉ［例えば、シロリムス、エベロリムス］、ＣＮＩ［例えば、シクロスポリンまたはタクロリムス］など）の使用は、ａ）確立された移植後抗拒絶反応レジメンの一部である場合、またはｂ）患者が、免疫抑制療法を必要とする確認された抗補体因子抗体抗体を有する場合、またはｃ）ａＨＵＳ以外の状態（例えば、喘息）に対してステロイドが使用されている場合を除き、認められない。

【０４００】

試験薬の初回投薬後に他の補体阻害剤（エクリズマブを含む）を受けているまたはＰＥ／ＰＩが進行している患者はいずれも本試験から離脱する。

【０４０１】

ＡＬＸＮ１２１０の使用により、その作用機構に起因して、患者の感染に対する易罹患性が増大する。感染のリスクを低減するために、全患者が、Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ、Ｈｉｂ、およびＳｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅに対するワクチン接種を受ける。

【０４０２】

患者は、ＡＬＸＮ１２１０の初回投薬前の３年以内に、または初回投薬時にＮ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓに対するワクチン接種を受ける。髄膜炎菌ワクチンを受けた後２週間経たずに薬物で処置される患者は、適正な予防用抗生物質を用いた処置をワクチン接種の２週間後まで受ける。一般的な病原性髄膜炎菌血清型を防止するために、入手可能な場合、血清型Ａ、Ｃ、Ｙ、Ｗ１３５、およびＢに対するワクチンが推奨される。患者は、補体阻害剤（例えば、エクリズマブ）を伴うワクチン接種の使用に関する現行の国のワクチン接種ガイドラインまたは現地の慣行に従ってワクチン接種を受けるまたは再度ワクチン接種を受ける。

【０４０３】
ＡＬＸＮ１２１０の初回投薬を受ける前３年以内にＮ．ｍｅｎｉｎｇｉｄｉｔｉｓに対するワクチン接種を受けていない一部の患者が初回投薬時にワクチン接種を受けることができない可能性があることが理解される。ＡＬＸＮ１２１０による処置の開始前にワクチン接種を受けていない患者は、髄膜炎菌ワクチン接種を受ける前および受けた後少なくとも２週間にわたって予防用抗生物質を受ける。
【０４０４】
ワクチン接種は髄膜炎菌感染を防止するために十分でない可能性がある。抗細菌剤の適正使用について公式ガイダンスおよび現地の慣行に従って考慮すべきである。全患者を髄膜炎菌感染の初期徴候についてモニタリングし、感染が疑われる場合には直ちに評価し、必要であれば適正な抗生物質を用いて処置する。リスク認識を増大させ、試験の過程中に患者が経験した感染のあらゆる潜在的徴候または症状の迅速な開示を促進するために、患者は、常に携帯するよう安全性カードを提供される。潜在的なリスク、徴候、および症状の追加的な考察および説明は患者の安全性カードについての審査の一部として特定の時点で、評価のスケジュールに記載されている通り試験全体を通して行う（表２３および表２４）。
【０４０５】
患者は、ＡＬＸＮ１２１０の初回投薬を受ける前、または初回投薬時にＨａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ ｔｙｐｅ ｂ（Ｈｉｂ）およびＳｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅに対するワクチン接種を国および各実施施設のワクチン接種スケジュールガイドラインに従って受ける。Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ、Ｈｉｂ、およびＳ．ｐｎｅｍｏｎｉａｅに対するワクチン接種の状態を患者のｅＣＲＦに記録する。
【０４０６】
患者には、試験責任医師または被指名人の監督の下で管理された状況で試験薬を投与し、それにより、試験薬投与の順守を確実にする。試験責任医師または被指名人は、全患者が本試験のプロトコールを順守することが求められる特定の投薬レジメンを適切に通知されることを確実にし、患者が試験中の規定された時点で適正な用量を受けること、および注入中に適切な安全性モニタリングが行われることを確実にする。
【０４０７】
試験薬を受ける前、閉経後であると自身で考えている女性の患者は、少なくとも１年にわたって無月経であることと、血清卵胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）レベルが上昇していること（＞３０ＩＵ／Ｌ）（例えば、ホルモン補充療法、食事性植物エストロゲンの不在下で）の組合せに基づく閉経のエビデンスを提出しなければならない。
【０４０８】
妊娠可能な女性の患者は、高度に有効な避妊方法（下で定義される通り）を、スクリーニング時から使用し始め、試験薬の最後の用量後少なくとも８カ月にわたって継続する。高度に有効な避妊方法＊としては、排卵の阻害を伴うホルモン避妊、子宮内デバイス、子宮内ホルモン放出系、両側卵管閉塞、パートナーの精管切除（パートナーが患者の唯一の性的パートナーであるという条件で）、禁欲（試験薬による処置に付随するリスクがある全期間中、異性との性交を絶つことと定義される；禁欲の信頼度を、臨床試験の持続時間と患者が好む通常の生活様式との関連で評価する必要がある）、男性コンドームと、殺精子剤を有するキャップ、避妊ペッサリー、またはスポンジのいずれかの組合せ（二重障壁方法）が挙げられる。出産可能性のある女性の配偶者／パートナーまたは妊娠中もしくは授乳中の配偶者またはパートナーを有する男性の患者は、処置を受けている間および試験薬の最後の用量後少なくとも８カ月にわたって、二重障壁避妊（男性コンドームプラス女性パートナーの適正な障壁方法）に同意する。精管切除術の外科的成功に関する文書により証明された医学的評価があったとしても二重障壁避妊が必要である。
【０４０９】
男性の患者は、処置を受けている間および試験薬の最後の用量後少なくとも８カ月にわたって精子を供与しない。

【０４１０】
６．有効性評価
主要な有効性評価は、２６週間の初期評価期間中の完全なＴＭＡ応答である。完全なＴＭＡ応答の基準は、（１）血小板数の正常化、（２）ＬＤＨの正常化、および（３）血清クレアチニンのベースラインから２５％以上の改善である。
【０４１１】
少なくとも４週間空けて得た２つの連続した測定値によって確認される、完全なＴＭＡ応答基準の全てを満たす患者は、主要有効性評価項目を満たしたとして分類される。
【０４１２】
以下の副次有効性評価を試験中に測定する：
Ａ．透析が必要な状態かどうか
Ｂ．完全なＴＭＡ応答までの時間
Ｃ．経時的な完全なＴＭＡ応答の状態
Ｄ．ｅＧＦＲの観察値およびベースラインからの変化
Ｅ．選択標的日に試験責任医師によって評価され、ベースラインと比較して改善された、安定している（変化なし）、または悪化したに分類されるＣＫＤのステージ
Ｆ．血液パラメーター（血小板、ＬＤＨ、ヘモグロビン）の観察値およびベースラインからの変化
Ｇ．少なくとも４週間空けて得られた少なくとも２つの連続した測定値にわたって持続した、ヘモグロビンのベースラインから２０ｇ／Ｌ以上の増加
Ｈ．ＥＱ－５Ｄ－３Ｌアンケート（全患者）、ＦＡＣＩＴ疲労バージョン４アンケート（１８歳以上の患者）、および小児ＦＡＣＩＴ疲労アンケート（１８歳未満の患者）によって測定される、ＱｏＬのベースラインからの変化。
【０４１３】
７．安全性評価
ＡＬＸＮ１２１０の潜在的な安全性リスクを考察するため、および試験責任医師に患者の試験に関する安全性の懸念に対処する機会をもたらすために、試験責任医師または患者の被指名人が患者と面会する。
【０４１４】
ＡＥの収集を、インフォームドコンセントを得た時から試験完了までモニタリングする。試験責任医師は、あらゆるＡＥをそれらの結末（消散または安定化）まで追跡する。患者が試験から離脱した場合には、ＡＥモニタリングを可能であれば最後の患者の最後の試験来院まで継続する。臨床評価および検査室評価のタイミングは、評価のスケジュール（表２３および２４）に従って実施する。あらゆる臨床的に意義のある異常な結果を消散または安定化まで追跡する。
【０４１５】
年齢、性別、人種、および民族性を含めた人口統計パラメーターについての調査を行う。完全な病歴を取得し、記録する。体重および身長を記録する。身長はスクリーニング時にのみ測定する。
【０４１６】
患者の、最初のａＨＵＳ症状の発症および診断日を含めたａＨＵＳ歴をスクリーニング来院時に記録する。
【０４１７】
以前のおよび併発している状態／障害を含めた患者の病歴をスクリーニング来院時に記録する。髄膜炎菌ワクチン接種に加えて、スクリーニングの開始前２８日間（または髄膜炎菌ワクチン接種の記録については３年）にわたる薬剤（ビタミンおよび／または生薬補給剤を含めた処方薬または市販薬）の使用も記録する。
【０４１８】
身体検査は、以下の評価を含む：全身外観；皮膚；頭部、耳、眼、鼻、およびのど；頸部；リンパ節；胸部；心臓；腹腔；肢；中枢神経系；ならびに筋骨格系。簡易身体検査は

、試験責任医師の判断および患者の症状に基づく身体系関連検査からなる。バイタルサイン測定値は患者が少なくとも５分安静にした後取得し、これらは、収縮期および拡張期ＢＰ（ミリメートル水銀柱［ｍｍＨｇ］）、パルスオキシメトリー、心拍数（回／分）、呼吸数（呼吸／分）、および口腔温度または鼓膜温度（摂氏温度［℃］または華氏温度［°Ｆ］）を含む。

【０４１９】

血清妊娠、血液学、化学、凝固、および尿検査のための試料は評価のスケジュール（表２３および２４）の規定された時点で行う。検査室評価のための試料は各試験薬投与前に採取する。

【０４２０】

スクリーニング時に採取された試料は、各実施施設または中央検査機関のいずれかで試験することができる。ＬＤＨ、血小板数、ヘモグロビン、および血清クレアチニンについて各実施施設での試験を使用する場合、解析用のベースラインおよびベースライン後の測定値が中央検査機関からのものであることを確実にするために、中央検査機関での試験用に２連の試料を採取する。２連の試料が各実施施設および中央検査機関に由来する場合には、中央検査機関での結果を解析に使用する。

【０４２１】

基礎疾患に起因していくつかの検査値が正常値範囲を外れることが予測される。試験責任医師は、これらの値の臨床的意義を評価する際に医学的判断を使用すべきである。臨床的意義は、医学的関連性を有し、診療の変化を生じさせる検査測定値のあらゆる変動と定義される。ベースライン値からの臨床的に意義のある検査的変化が認められた場合、その変化をＡＥとしてＡＥ　ｅＣＲＦに記録する。試験責任医師は、臨床的に意義のある範囲外値全てについて試験処置との関係を評価する。試験責任医師は、患者を、（１）値が正常範囲もしくはベースラインレベルに戻るまで、または（２）試験責任医師の判断で、正常範囲から外れた値が試験薬の投与または他のプロトコールに特有の手順に関連しなくなるまで、追加的な検査室評価によって継続してモニタリングする。

【０４２２】

妊娠可能性のある女性に関しては、血清または尿妊娠検査（すなわち、ベータ－ヒト絨毛膜ゴナドトロピン［β－ｈＣＧ］）を評価のスケジュール（表２３および２４）に従って実施する。血液試料を血液学パラメーターについて分析する。

【０４２３】

血液試料を血清化学的パラメーターについて分析する。間接ビリルビンは総ビリルビン値および直接ビリルビン値から算出される；したがって、直接ビリルビンが定量限界を下回る場合には、間接ビリルビンの結果は入手不可能である。閉経後の女性の患者に関しては閉経後の状態であることを確認するために血清ＦＳＨレベルをスクリーニング中に測定する。

【０４２４】

化学的評価を評価のスケジュール（表２３および２４）に規定された時点で実施する。血清化学を収集する来院時の全てで、ｅＧＦＲを、１８歳以上の患者における腎疾患における食事の変更式および１８歳未満の患者における腎疾患における食事の変更シュワルツ式を使用して算出する。

【０４２５】

血液試料を凝固パラメーターについて分析する。

【０４２６】

尿試料を分析する。肉眼での分析の結果が異常である場合には尿試料の顕微鏡検査を実施する。尿中総タンパク質量：クレアチニン比を算出するために、タンパク質およびクレアチニンを測定するためにも尿試料を分析する。

【０４２７】

各患者について、単一１２誘導デジタルＥＣＧを評価のスケジュール（表２３および２４）に従って収集する。患者は、ＥＣＧ収集前におよそ５～１０分にわたって仰臥位でい

なければならず、ＥＣＧ収集中は仰臥位のままであるが覚醒していなければならない。試験責任医師または被指名人は、ＥＣＧが正常範囲内であるかどうかを評価するため、および結果の臨床的意義を決定するためにＥＣＧを精査する責任がある。これらの評価をＣＲＦに示す。

【０４２８】

評価のスケジュールに示されている通り、試験薬投与前の血清中のＡＬＸＮ１２１０に対するＡＤＡの存在および力価を試験するために血液試料を採取した（表２３および２４を参照されたい）。試験の結果が陽性であった場合、測定された力価および安全性評価に基づいて、結果が陰性になるかまたは安定化するまで、３カ月毎に検査を繰り返すことができる。必要に応じて、結合性および中和抗体、ＰＫ／ＰＤ、安全性、ならびにＡＬＸＮ１２１０の活性を含めた抗体応答のさらなる特徴付けを行うことができる。

【０４２９】

ＡＥとは、医薬製品を投与された患者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり、必ずしも当該処置との因果関係（ｃａｕｓａｌ　ｒｅｌａｔｉｏｎｓｈｉｐ）を有するものではない。したがって、ＡＥは、医薬品に関連するとみなされるかどうかにかかわらず、医薬品の使用に時間的に関連するあらゆる好ましくないまたは意図しない徴候（例えば、異常な検査所見）、症状、または疾患であり得る。

【０４３０】

好ましくない医療上のできごとが起こらない状況（例えば、試験の開始前に計画されていた場合の待機的手術のための入院、社会的理由または便宜上の入院）、および悪化しない、試験開始時に存在するまたは検出された既存の疾患（複数可）または状態（複数可）の予測される日々の変動はＡＥではない。

【０４３１】

臨床試験の目的は薬物の効果を確立することであるので、薬物の効果がないことは、臨床試験においてはＡＥではない。

【０４３２】

薬物適用の誤り（製品の意図的な誤用、乱用、および過量投薬を含む）またはプロトコールにおいて定義されているもの以外の使用は、薬物適用の誤りの結果として好ましくない医療上のできごとが存在しない限り、ＡＥとはみなされない。

【０４３３】

治験製品への母系または父系曝露中に妊娠が生じた場合は、試験責任医師／施設が認識してから２４時間以内に報告すべきである。胎児転帰および授乳に関するデータを規制報告および安全性評価のために採取する。

【０４３４】

有害事象を同意署名時から記録する。インフォームドコンセント後であるが試験薬投与前に報告されたＡＥは処置前ＡＥとみなされる。

【０４３５】

以下の事象は、本試験における重要な同定されたリスクである：髄膜炎菌感染。

【０４３６】

有害事象共通用語基準（ＣＴＣＡＥ）バージョン４．０３またはそれ以降のものを使用してＡＥの重症度に類別する。各ＡＥ用語に関して類別（重症度）スケールが提供される。各ＣＴＣＡＥ用語は、医薬品規制用語集（ＭｅｄＤＲＡ（登録商標））に従った下層語（ＬＬＴ）である。各ＬＬＴがＭｅｄＤＲＡ基本語にコード化される。グレードとは、ＡＥの重症度を指す。ＣＴＣＡＥでは、グレード１～５が、各ＡＥについて重症度の独特の臨床的説明と共に割り当てられる（表２８）。

【表２８】

表28: 有害事象重症度類別スケール

グレード	説明
グレード1	軽症;無症状または軽度の症状;臨床観察または診断観察のみ;介入の必要は示されない
グレード2	中等症;最小限、局所的または非侵襲的介入の必要性が示される;年齢相応の手段的日常生活動作(ADL)の制限[a]
グレード3	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない;入院または入院期間の延長の必要性が示される;活動不能;身の回りのADLの制限[b]
グレード4	生命を脅かす結果;緊急介入の必要性が示される。
グレード5	AEに関連する死亡。

略語:ADL=日常生活動作;AE=有害事象

[a] 手段的ADLとは、食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などを指す

[b] 身の回りのADLとは、入浴、着衣および脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服、および寝たきりでないことを指す。

【０４３７】

ＡＥの重症度のあらゆる変化をｅＣＲＦ完成ガイドライン内の特有のガイドラインに基づいて記録する。重症度と重篤度は区別される：重症度はＡＥの強さを説明するものであり、一方、重篤度という用語は、重篤な有害事象（ＳＡＥ）に関する特有の基準に合致したＡＥを指す。

【０４３８】

試験責任医師は、全てのＡＥ（重篤なものおよび重篤でないもののどちらも）について、試験責任医師の医学的判断および観察された事象に関連する症状に基づいて因果関係（ｃａｕｓａｌｉｔｙ）評価（なし、おそらくなし、可能性あり、おそらくあり、明らかにあり）を提示しなければならない（表２９）。この評価をｅＣＲＦおよび必要に応じて任意の追加的なフォームに記録する。

【表２９－１】

表29: 因果関係(causality)評価の説明

評価	説明
関連なし (not related/unrelated)	治験製品と報告された事象との間に因果関係(causal association)がないことが示唆される。
おそらく関連なし	臨床像が治験製品以外の原因と高度に一致するが、絶対的な確信をもってそれに帰することができず、また、治験製品とAEの関係を完全な信頼度で除外することができないことが示唆される。
関連があるかもしれない	治験製品を用いた処置がAEを引き起こしたまたはそれに寄与した可能性がある(すなわち、事象が薬物投与時から妥当な時系列に従い、かつ/または治験製品に対する既知の応答パターンに従うが、他の因子によって生じた可能性もある)ことが示唆される。

【表２９－２】

評価	説明
おそらく関連あり	治験製品投与で妥当な時系列の事象が存在し、事象の治験製品との因果関係(causal association)の可能性が高いことが示唆される。これは、治験製品の既知の薬理学的作用、治験製品もしくは薬物のクラスに対する既知のもしくは以前報告された有害反応、または試験責任医師の臨床経験に基づいた判断に基づく。
明確に関連する	治験製品との時間的関係、他の状態(同時発生した疾病、同時発生した薬剤反応、または病態の進行/発現)では事象が説明されないと思われる、既知の医薬プロファイルと一致する、中止すると改善される、再投薬すると再出現する。

【０４３９】
重篤な有害事象（ＳＡＥ）は、以下のあらゆる好ましくない医療上のできごとである：
・死亡に至る
・生命を脅かす（すなわち、患者が、事象が生じた時に死亡のリスクがあった）
・入院患者としての入院または現在の入院の延長が必要になる
・持続性のまたは著しい能力障害／無能に至る
・先天性異常／先天性欠損である
【０４４０】
死亡に至らない可能性がある、ただちに生命を脅かすものではない可能性がある、または入院が必要にならない可能性がある重要な医療上の事象は、適正な医学的判断に基づいて、患者が危険にさらされるまたは上に列挙されている転帰のうちの１つを防止するために介入が必要になる可能性がある場合、重篤な有害事象とみなされ得る。
【０４４１】
予測できない重篤な有害反応の疑い（ＳＵＳＡＲ）は、ＩＢには列挙されておらず、試験責任医師により治験製品または手順に関連するものと同定される重篤な事象である。Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｔｉｔｌｅ ２１ Ｃｏｄｅ ｏｆ Ｆｅｄｅｒａｌ Ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎｓ（ＣＦＲ）３１２．３２およびＥｕｒｏｐｅａｎ Ｕｎｉｏｎ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｔｒｉａｌ Ｄｉｒｅｃｔｉｖｅ ２００１／２０／ＥＣおよび付随する詳細なガイダンスまたは参加国の国の規制要件でＳＵＳＡＲの報告が求められている。
【０４４２】
ＥＴの患者については試験薬の最後の用量から６０日後までまたは試験を完了した患者については試験薬の最後の用量から５６日後まで、ＩＣＦの徴候から全てのＡＥ（重篤なものおよび重篤でないもの）を収集した。全てのＡＥが、試験責任医師または患者の職員がそれらの発生に気づいたらｅＣＲＦに記録される。
【０４４３】
因果関係（ｃａｕｓａｌｉｔｙ）に関する試験責任医師の評価にかかわらず全てのＳＡＥを記録する。試験薬と因果関係があると思われるＳＡＥの報告期限はない。試験責任医師はＳＡＥを任意の時点で因果関係（ｃａｕｓａｌｉｔｙ）とは無関係に自由に報告する。
【０４４４】
全てのＳＡＥについて、試験責任医師は以下を提示しなければならない：適正かつ必要なフォローアップ情報、ＳＡＥ（複数可）の因果関係（ｃａｕｓａｌｉｔｙ）、ＳＡＥ（複数可）に対する処置／介入、ＳＡＥ（複数可）の転帰、および診療記録および検査／診断情報の裏付け。
【０４４５】

全患者および男性の患者の女性の配偶者／パートナーについて本試験中に妊娠データを収集する。妊娠中の曝露（子宮内曝露とも称される）は、母系曝露または父系曝露後の精液を介した製剤の伝達のいずれかの結果であり得る。妊娠自体は、治験製品が避妊薬の効果に干渉した可能性があるという疑いがなければ、ＡＥとはみなされない。しかし、妊娠の合併症および妊娠の異常な転帰はＡＥであり、ＳＡＥについての基準に合致し得る（例えば、子宮外妊娠、自然流産、子宮内胎児死亡、新生児死亡、または先天性異常）。合併症を伴わない人工妊娠中絶はＡＥとして報告すべきでない。

【０４４６】

８．薬物動態および薬力学評価

血清薬物濃度の決定およびＰＤ評価用の血液試料を評価のスケジュール（表２３および２４を参照されたい）に示されている時点で試験薬の投与の前後に採取する。各試料採取の実際の日時（２４時間での時刻）を記録する。任意の所与の患者についてのＰＫ試料採取時点の数は、現在計画されている時点の数を超えない。

【０４４７】

ＰＫおよびＰＤ評価のための血液試料を薬物の注入に使用した腕とは反対の腕から採取する。ＰＫ／ＰＤの評価は、以下の通りである：（１）経時的な血清ＡＬＸＮ１２１０濃度の変化および（２）遊離Ｃ５濃度の変化。

【０４４８】

９．探索的評価

探索的バイオマーカー分析のために、ベースラインからの実際の変化およびパーセンテージの変化について統計値の要約を示す。

【０４４９】

ＡＬＸＮ１２１０濃度と探索的バイオマーカーの関係または臨床的利益と重要な探索的バイオマーカーの相関を図式表示によって評価することができる。臨床転帰、ＰＫ／ＰＤ、遺伝子プロファイル、およびバイオマーカーレベルの探索的分析およびそれらの間の潜在的な関係を実施することができる。ＡＰＣ活性および自己抗体の結果を評価する場合には要約する。

【０４５０】

ａＨＵＳに関連することが分かっている遺伝子の遺伝的バリアントを調査するため、ならびにａＨＵＳ、補体調節不全、またはＡＬＸＮ１２１０の代謝もしくは有効性に関連する新規の遺伝的バリアントを同定するために、探索的遺伝学を実施することができる。

【０４５１】

ａＨＵＳに関する既知の臨床的関連性の遺伝的変異は試験責任医師から適正な遺伝相談と共に患者または患者の保護者に伝えられる。臨床的意義が分かっていない遺伝的バリアントは患者または試験責任医師には伝えられない。

【０４５２】

資源利用に関する患者アンケートおよび患者申告のａＨＵＳ症状アンケートを使用してａＨＵＳの追加的な徴候または症状を評価する。

【０４５３】

バイタルサインおよび臨床検査を含めたａＨＵＳの腎外徴候または症状の構成成分をベースライン時およびベースライン後の時点でおよびベースラインからの変化について説明的に要約することができる。患者ごとの一覧表を提示することができる。

【０４５４】

徴候、総体症状、および資源利用の分析は、転帰を反復測定を用いてまたは用いずにカテゴリー化するための標準の手法を含み得る。

【０４５５】

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

【０４５６】

２６週間の初期評価期間中の完全なＴＭＡ応答（主要評価項目）を評価するために、完全なＴＭＡ応答の定義の一部である有効性評価が欠損しているがなお試験下にある患者は

、最終観察繰越（ｌａｓｔ　ｏｂｓｅｒｖａｔｉｏｎ　ｃａｒｒｉｅｄ　ｆｏｒｗａｒｄ）（ＬＯＣＦ）を有する。第２６週よりも前に試験を中止した患者については、中止時点までのデータを使用して完全なＴＭＡ応答を評価する。

【０４５７】

ＱｏＬ計器の欠損データは、各計器についての指示に指定されている通り取り扱う。

【０４５８】

本試験について、全患者が２６週間の初期評価期間を完了したまたはそれから離脱した後、２６週間の初期評価期間の最後に暫定解析が計画される。さらに、長期間にわたる有効性、安全性、およびＰＫパラメーターを要約するための第２の解析を２年間の延長期間の最後に実施する。

【０４５９】

（実施例４）

以前にエクリズマブを用いた処置を受けた発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）の成人患者におけるＡＬＸＮ１２１０　対　エクリズマブの第ＩＩＩ相ランダム化非盲検実対照試験。

【０４６０】

少なくとも６カ月にわたってエクリズマブで処置されたことがあるＰＮＨの成人患者に静脈内（ＩＶ）注入によって投与されるＡＬＸＮ１２１０（Ｕｌｔｏｍｉｒｉｓ（商標）、抗体ＢＮＪ４４１、またはラブリズマブとしても公知）　対　エクリズマブの安全性および有効性を評価するために第ＩＩＩ相非盲検ランダム化実対照多施設試験を行った。

【０４６１】

１．目的および評価項目

主目的は、少なくとも６カ月にわたってエクリズマブで処置されたことがあるＰＮＨの成人患者におけるＡＬＸＮ１２１０（ラブリズマブ）のエクリズマブと比較した非劣性を評価することであった。

【０４６２】

２６週間の処置後にＬＤＨレベルのパーセント変化（ＬＤＨ－ＰＣＨＧ）の差異（ＡＬＸＮ１２１０－エクリズマブ）についての９５％信頼区間（ＣＩ）の上限が１５％未満であった場合、非劣性を主張した。

【０４６３】

副次目的には、エクリズマブからＡＬＸＮ１２１０に切り替えた患者におけるＡＬＸＮ１２１０の安全性および忍容性を特徴付けること、ＡＬＸＮ１２１０の有効性を追加的な有効性評価基準によって評価すること、ＡＬＸＮ１２１０の薬物動態／薬力学（ＰＫ／ＰＤ）および免疫原性を特徴付けること、ならびにＡＬＸＮ１２１０の長期間の安全性および有効性を評価することが含まれた。

【０４６４】

本試験の主要有効性評価項目は、ベースラインから１８３日目までの乳酸脱水素酵素レベル（ＬＤＨ－ＰＣＨＧ）のパーセント変化によって直接測定される溶血であった。本試験の重要な副次的有効性評価項目（階層的に試験される）は以下のものであった：

１．ＬＤＨが≧２×正常値上限（ＵＬＮ）に上昇している中での、少なくとも１つの新しいまたは悪化している血管内溶血の症状または徴候（疲労、ヘモグロビン尿、腹部疼痛、息切れ（呼吸困難）、貧血（ヘモグロビン＜１０ｇ／ｄＬ）、主要な血管系有害事象（ＭＡＶＥ）（血栓症を含む）、嚥下障害、または勃起機能不全）と定義されるブレイクスルー溶血を有する患者の割合

２．慢性疾患治療の機能的評価（ＦＡＣＩＴ）－疲労スケール、バージョン４によって測定される生活の質（ＱｏＬ）のベースラインから１８３日目までの変化

３．ベースラインから１８３日目まで、プロトコールに規定されたガイドラインに従って輸血を受けないままであり、輸血を必要としない患者の割合と定義される輸血回避（ＴＡ）

４．ベースラインから１８３日目まで輸血がなされず、ヘモグロビンレベルのベースラ

インから２ｇ／ｄＬ以上の低下が回避されていることと定義されるヘモグロビンの安定化を有する患者の割合

【０４６５】

本試験の他の副次的有効性評価項目には、（１）ベースラインから１８３日目までの、輸血された濃厚赤血球（ｐＲＢＣ）の単位の総数（２）１８３日目にＬＤＨが正常範囲内である患者の割合（３）欧州がん研究治療機関（ＥＯＲＴＣ）の生活の質アンケート－コア３０スケール（ＱＬＱ－Ｃ３０）、バージョン３．０のベースラインから１８３日目までの変化（４）ＰＮＨの臨床的症状発現（疲労、ヘモグロビン尿、腹部疼痛、息切れ、貧血、嚥下障害、および勃起機能不全）のベースラインから１８３日目までの変化および（５）ベースラインから１８３日目までのＭＡＶＥを経験した患者の割合の評価を含めた。

【０４６６】

薬物動態および薬力学評価項目には、（１）血清ＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブ濃度の経時的な変化、（２）ニワトリ赤血球（ｃＲＢＣ）溶血活性の経時的な変化（探索的）、および（３）経時的な遊離Ｃ５濃度の変化の評価を含めた。

【０４６７】

探索的評価項目には、患者申告のＰＮＨ症状および医療資源の利用の評価を含めた。

【０４６８】

ＡＬＸＮ１２１０のエクリズマブと比較した安全性および忍容性を、身体検査、バイタルサイン、心電図（ＥＣＧ）、検査室評価、ならびに有害事象（ＡＥ）および重篤な有害事象（ＳＡＥ）の発生率によって評価した。試験終了までの抗薬物抗体（ＡＤＡ）が生じた患者の割合も評価した。

【０４６９】

２．試験デザイン

本試験は、少なくとも過去６カ月にわたってエクリズマブで処置されたことがあるＰＮＨの成人患者に静脈内（ＩＶ）注入によって投与されるＡＬＸＮ１２１０（ラブリズマブ）　対　エクリズマブの安全性および有効性を評価するためのものであった。したがってデザインされた試験にはおよそ１９２名の患者（処置群当たり９６名の患者）が含まれると予測されたが、最終的に１９５名の対象を本試験に登録し、１８６名の対象についてパープロトコール解析の一部として解析した。本試験は、４週間のスクリーニング期間、２６週間のランダム化処置期間、および最長２年間の延長期間を含んだ。患者を、輸血歴（１日目の前１２カ月以内に濃厚赤血球（ｐＲＢＣ）の輸血を受けたか、または受けていないか）に基づいて２群のうちの一方に層別化した。２群のそれぞれの患者を、エクリズマブを継続するかまたはＡＬＸＮ１２１０に切り替えるかのいずれかに１：１の比でランダムに割り当てた。９７名の患者をＡＬＸＮ１２１０群に割り当て、９８名の患者をエクリズマブ群に割り当てた。試験完了時に、４名の対象（ＡＬＸＮ１２１０群の１名およびエクリズマブ群の３名）が処置を中止したので、１９１名の対象を続けて延長試験に登録した。

【０４７０】

ランダム化の前、かつ１日目に試験薬を投与する前５日以内に、各患者のヘモグロビンを各実施施設または中央検査機関のいずれかで評価した。その時点で患者のヘモグロビン値がプロトコールに規定された輸血ガイドラインに該当した場合、ランダム化に適格となるようにするために、患者にｐＲＢＣを輸血して、ヘモグロビンレベルがプロトコールに規定された輸血閾値を上回るようにした。患者の輸血後ヘモグロビン値がプロトコールに規定された輸血閾値を上回っていることを各実施施設または中央検査機関のいずれかで確認した。

【０４７１】

試験処置の１日目は、患者のエクリズマブの最後の用量から２週間後に行った。ＡＬＸＮ１２１０群にランダムに割り当てられた患者は、合計２６週間の処置にわたり、１日目に負荷用量（表７参照）のＡＬＸＮ１２１０、その後、１５日目、およびそれ以降８週間毎に（ｑ８ｗ）維持用量のＡＬＸＮ１２１０を受けた。エクリズマブ群にランダムに割り当てられた患者は、合計２６週間の試験処置にわたり、ＰＮＨの処置に関して承認された

用量のエクリズマブ（２週間毎に［ｑ２ｗ］９００ｍｇ）を継続して受けた。

【０４７２】

１８３日目に全ての評価が完了した後、患者は、延長期間に入り、ＡＬＸＮ１２１０を受け、当該製品が登録または認可されるまで（国固有の規制に従って）または最長２年間のいずれか最初に起こるまで継続して受ける。１８３日目から開始して、ＡＬＸＮ１２１０処置群にランダム化された患者は、維持用量（上記の通り）のＡＬＸＮ１２１０を８週間毎に（ｑ８ｗ）受け、エクリズマブ群にランダム化された患者は、負荷用量（上記の通り）のＡＬＸＮ１２１０を受け、その後、２週間後およびそれ以降８週間毎に（ｑ８ｗ）体重に基づく維持用量のＡＬＸＮ１２１０を受けた。図２５および２６に試験デザインが例示されている。

【０４７３】

患者のヘモグロビン値が９ｇ／ｄＬまたはそれ未満であり、輸血の根拠になる十分な重症度の徴候または症状が伴う場合、または臨床徴候もしくは症状が存在するかどうかにかかわらず、ヘモグロビン値が７ｇ／ｄＬもしくはそれ未満である場合、ｐＲＢＣ輸血を施行した。

【０４７４】

評価のスケジュールは、スクリーニングおよびランダム化処置期間については表３０に提示され、延長期間については表３１（ＡＬＸＮ１２１０群から延長期間に入った患者）および表３２（エクリズマブ群から延長期間に入った患者）に提示されている。

【０４７５】

規定された来院以外の追加的な（不定期の）来院が試験責任医師の自由裁量で許可された。手順、試験、および評価は試験責任医師の自由裁量で実施された。不定期来院で行われたあらゆる試験、手順、または評価を電子症例報告書（ｅＣＲＦ）に記録した。

【０４７６】

さらに、ブレイクスルー溶血が疑われる事象が起こった場合、ＬＤＨ、ＰＫ、およびＰＤパラメーターを中央検査機関において分析した。予定来院時にブレイクスルーが疑われる事象が起こっていなかった場合には、患者の評価ならびに必要なＬＤＨ、ＰＫ、およびＰＤパラメーターの採取のために不定期来院を行った。ブレイクスルー溶血を定義する目的では、ＬＤＨの評価は中央検査機関における値に基づくものであった。

【表３０】

表30: 試験来院および評価のスケジュール:スクリーニングからランダム化処置期間の終わりまで

期間	スクリーニング	ランダム化処置期間															
試験日	−28から−1まで	1	8	15	22	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	183/ET
ウインドウ(日数)	N/A		±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2
インフォームドコンセント	X																
髄膜炎菌ワクチン接種の確認または施行[a]	X	X															
病歴および人口統計	X																
HIV検査	X																
PNHクローンサイズ[b]	X	X							X								X
身長	X																
体重	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査[c]	X	X		X					X				X				X
輸血および輸血パラメーターの記録[d]	X[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PNH総体的症状[f,g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACIT−疲労[g]	X	X	X			X			X				X				X
EORTC QLQ-C30[g]	X	X	X			X			X				X				X
PNH症状に関する患者アンケート[g]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
資源利用に関する患者アンケート[g]		X				X			X				X				X
身体検査	X																
簡易身体検査[h]		X							X								X
バイタルサイン[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全12誘導ECG[j]	X							X									X
LDHを含めた化学[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
遊離ヘモグロビンおよび凝固を含めた血液学的検検査[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿検査および尿化学[k]	X	X		X		X			X				X				X
PK/PD試料採取		X[l]	X[m]	X[l]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[l]	X[m]	X[m]	X[m]	X[l]	X[m]	X[m]	X[m]	X[l]
免疫原性(ADA)[n]		X							X				X				X
安全性カードの審査		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ブレイクスルー溶血[o]		←継続的にモニタリング→															
併用薬	X	←継続的にモニタリング→															
有害事象	X	←継続的にモニタリング→															
ランダム化[p]		X															
ALXN1210投与[q]		X		X					X				X				--[r]
エクリズマブ投与		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

略語:ADA=抗薬物抗体;ECG=心電図;EORTC QLQ-C30=欧州がん研究治療機関の生活の質アンケート-コア30スケール;ET=早期中止;FACIT-疲労=慢性疾患治療の機能的評価-疲労スケール;HIV=ヒト免疫不全ウイルス;LDH=乳酸脱水素酵素;N/A=該当なし;PD=薬力学;PK=薬物動態;PNH=発作性夜間ヘモグロビン尿症

[a] 全患者が、試験薬開始前3年以内または試験薬開始時に髄膜炎菌感染に対するワクチン接種を受けた。髄膜炎菌ワクチンを受けた後2週間経たずに試験薬による処置を開始した患者は、予防用抗生物質を用いた処置をワクチン接種の2週間後まで受けた。

[b] 白血球(WBC;顆粒球および単球)および赤血球(RBC)クローンサイズをスクリーニング時および1日目に高感度フローサイトメトリーによって測定した;71日目および183日目

はRBCクローンサイズのみ。

c 妊娠可能な女性の患者のみ。スクリーニング時および183日目に血清妊娠検査;全ての他の必要時点で尿妊娠検査。示されている来院時に妊娠可能な女性の患者にALXN1210またはエクリズマブを投与する前に尿検査の結果が陰性であることが必要であった。

d 来院中および来院間に行われた輸血を記録した。

e ランダム化の前、かつ1日目に試験薬を投与する前5日以内に、各患者のヘモグロビンを各実施施設または中央検査機関のいずれかで評価した。その時点で患者のヘモグロビン値がプロトコールに規定された輸血ガイドラインに該当した場合、ランダム化に適格となるようにするために、患者にpRBCを輸血して、ヘモグロビンレベルがプロトコールに規定された輸血閾値を上回るようにした。患者の輸血後ヘモグロビン値がプロトコールに規定された輸血閾値を上回っていることを各実施施設または中央検査機関で確認した。

f 以下の事象の試験責任医師または被指名人による評価:疲労、腹部疼痛、呼吸困難、嚥下障害、胸部疼痛、および勃起機能不全。

g 医師申告の評価および患者申告の評価を試験薬投与前に実施した。

h 簡易身体検査は、試験責任医師(または被指名人)による判断および患者の症状に基づく身体系関連検査からなった。簡易身体検査では少なくとも1つの身体系を検査した。

i 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得し、これには、収縮期血圧および拡張期血圧(ミリメートル水銀柱[mmHg])、心拍数(回/分)、呼吸数(呼吸/分)、および温度(摂氏温度[℃]または華氏温度[°F])が含まれた。投薬日には、試験薬投与前にバイタルサインを取得した。

j 単一12誘導ECGをスクリーニング時ならびに57日目および183日目の投薬前に収集した。患者はECG収集前およそ5～10分にわたって仰臥位でいて、ECG収集中は仰臥位のままであるが覚醒している。

k 臨床検査測定値は、投薬日には投薬前に収集した。卵胞刺激ホルモンレベルは、閉経後の状態であることを確認するために、スクリーニング中にのみ測定した。

l PK/PD解析用の血清試料は、投薬前(注入開始前0.5時間以内)および注入終了時(注入終了後0.5時間以内)に採取した。患者への針刺しを最小限にするために、投薬前試料を、用量注入のために創出した静脈アクセスを通じて、用量の投与前に抜き取ることができる。注入終了時試料は、患者の反対側の注入されていない腕から抜き取った。183日目の注入終了時試料は延長期間評価とみなされることに留意されたい(表31および表32参照)。全ての採取時間をeCRFに記録した。ブレイクスルー溶血の場合には、PK/PD解析用の血清試料を採取した。

m PK/PD解析用の血清試料を、エクリズマブで処置された患者については投薬前(注入開始前0.5時間以内)に採取し、ALXN1210で処置された患者については任意の時点で採取した。全ての採取時間をeCRFに記録した。ブレイクスルー溶血の場合には、PK/PD解析用の血清試料を採取した。

n ADA用の試料は投薬前に採取した。

o ブレイクスルー溶血が疑われる事象が起こったら、LDH、PK、およびPDパラメーターを中央検査機関において分析した。予定来院時にブレイクスルーが疑われる事象が起こっていなかった場合には、患者の評価ならびに必要なLDH、PK、およびPDパラメーターの採取のために不定期来院を行った。

p 双方向音声またはウェブ応答システム(IxRS)を通じて患者を処置にランダムに割り当てた。

q ALXN1210の用量は、患者の最後に記録された試験来院時の体重に基づくものであった。

r 主要有効性評価項目の評価は、183日目の投薬前に行った。183日目の投薬は延長期間の開始であった。表31および表32の追加的な183日目の投薬後手順を参照されたい。

【表３１】

表31: 試験来院および評価のスケジュール:延長期間−ALXN1210群からの患者の組み入れ

期間	延長期間													
試験日	183[a]	239	295	351	407	463	519	575	631	687	743	799	855	911 EOS /ET
ウインドウ(日数)	±2	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7
PNHクローンサイズ[b]		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
妊娠検査[c]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
輸血および輸血パラメーターの記録[d]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PNH総体的症状[e]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACIT−疲労[f]				X				X			X			X
EORTC QLQ-C30[f]				X				X			X			X
PNH症状に関する患者アンケート[f]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
資源利用に関する患者アンケート[f]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
簡易身体検査[g]		X		X		X		X		X		X		X
バイタルサイン[h]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全12誘導ECG[i]														X
LDHを含めた化学[j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
遊離ヘモグロビンおよび凝固を含めた血液学[j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿検査および尿化学[j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PK/PD試料採取[k]	X			X				X			X			X
免疫原性(ADA)[l]		X		X		X		X		X		X		X
安全性カードの審査		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ブレイクスルー溶血[m]	←継続的にモニタリング→													
併用薬	←継続的にモニタリング→													
有害事象	←継続的にモニタリング→													
ALXN1210投与[n]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

略語:ADA=抗薬物抗体;ECG=心電図;EORTC QLQ-C30=欧州がん研究治療機関の生活の質アンケート-コア30スケール;EOS=試験終了;ET=早期中止;FACIT-疲労=慢性疾患治療の機能的評価-疲労スケール;LDH=乳酸脱水素酵素;PD=薬力学;PK=薬物動態;PNH=発作性夜間ヘモグロビン尿症

[a] 延長期間に繰り越された全患者は、183日目に全ての評価が実施された後にALXN1210を受けた。

[b] 顆粒球および赤血球(RBC)クローンサイズを351日目および743日目に高感度フローサイトメトリーによって測定した;他の来院時はRBCクローンサイズのみを測定した。

[c] 妊娠可能な女性の患者のみ。血清妊娠検査はET時のみ;尿妊娠検査は他の時点の全てにおいて。投薬日に妊娠可能な女性の患者にALXN1210を投与する前に尿検査の結果が陰性であることが必要であった。

[d] 来院中および来院間に行われた輸血を記録した。

[e] 以下の事象の試験責任医師または被指名人による評価:疲労、腹部疼痛、呼吸困難、嚥下障害、胸部疼痛、および勃起機能不全。

[f] 医師申告の評価および患者申告の評価を試験薬投与前に実施した。

[g] 簡易身体検査は、試験責任医師(または被指名人)による判断および患者の症状に基づく身体系関連検査からなった。簡易身体検査では少なくとも1つの身体系を検査した。

[h] 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得し、これには、収縮期血圧および拡張期血圧(ミリメートル水銀柱[mmHg])、心拍数(回/分)、呼吸

数(呼吸/分)、および温度(摂氏温度[℃]または華氏温度[°F])が含まれた。バイタルサインは各試験薬投与の前に取得した。

[i] 単一12誘導ECGを911日目またはET時に収集した。患者はECG収集前およそ5～10分にわたって仰臥位でいて、ECG収集中は仰臥位のままであるが覚醒している。

[j] 臨床検査測定値は、投薬日には投薬前に収集した。

[k] PK/PD解析用の血清試料を183日目の注入終了時;351日目、575日目、および743日目の投薬前(注入開始前0.5時間以内)および注入終了時(注入終了後0.5時間以内);ならびに911日目の任意の時点またはET時に採取した。患者への針刺しを最小限にするために、投薬前試料は、用量注入のために創出した静脈アクセスを通じて、用量の投与前に抜き取った。注入終了時試料は、患者の反対側の注入されていない腕から抜き取った。全ての採取時間をeCRFに記録した。ブレイクスルー溶血の場合には、PK/PD解析用の血清試料を採取した。

[l] ADA用の試料は投薬前に採取した。

[m] ブレイクスルー溶血が疑われる事象が起こったら、LDH、PK、およびPDパラメーターを中央検査機関において分析した。予定来院時にブレイクスルーが疑われる事象が起こっていなかった場合には、患者の評価ならびに必要なLDH、PK、およびPDパラメーターの採取のために不定期来院を行った。

[n] ALXN1210の用量は、患者の最後に記録された試験来院時の体重に基づくものであった。

【表３２】

表32: 試験来院および評価のスケジュール:延長期間−エクリズマブ群からの患者の組み入れ

期間	延長期間															
試験日	183[a]	197	225	253	309	365	421	477	533	589	645	701	757	813	869	925 EOS/ET
ウインドウ(日数)	±2	±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7
PNHクローンサイズ[b]		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
妊娠検査[c]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
輸血および輸血パラメーターの記録[d]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PNH総体的症状[e]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACIT−疲労[f] [f]						X				X			X			X
EORTC QLQ-C30[f]						X				X			X			X
PNH症状に関する患者アンケート[f]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
資源利用に関する[i]患者アンケート[f]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
簡易身体検査[g]		X	X	X		X		X		X		X		X		X
バイタルサイン[h]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全12誘導ECG[i]																X
LDHを含めた化学[j][g]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
遊離ヘモグロビンおよび凝固を含めた血液学[j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿検査および尿化学[j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PK/PD試料採取[k]	X	X	X			X				X			X			X
免疫原性				X		X		X		X		X		X		X
安全性カードの審査		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ブレイクスルー溶血[m]		←継続的にモニタリング→														
併用薬		←継続的にモニタリング→														
有害事象		←継続的にモニタリング→														
ALXN1210投与[n]	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

略語:ADA=抗薬物抗体;ECG=心電図;EORTC QLQ-C30=欧州がん研究治療機関の生活の質アンケート-コア30スケール;EOS=試験終了;ET=早期中止;FACIT-疲労=慢性疾患治療の機能的評価-疲労スケール;LDH=乳酸脱水素酵素;PD=薬力学;PK=薬物動態;PNH=発作性夜間ヘモグロビン尿症

[a] 延長期間に繰り越された全患者は、183日目に全ての評価を行った後にALXN1210を受けた。

[b] 顆粒球および赤血球(RBC)クローンサイズを365日目および757日目に高感度フローサイトメトリーによって測定した;他の来院時はRBCクローンサイズのみを測定した。

[c] 妊娠可能な女性の患者のみ。血清妊娠検査はET時のみ;尿妊娠検査は他の時点の全てにおいて。投薬日に妊娠可能な女性の患者にALXN1210を投与する前に尿検査の結果が陰性であることが必要であった。

[d] 来院中および来院間に行われた輸血を記録した。

[e] 以下の事象の試験責任医師または被指名人による評価:疲労、腹部疼痛、呼吸困難、嚥下障害、胸部疼痛、および勃起機能不全。

[f] 医師申告の評価および患者申告の評価を試験薬投与前に実施した。

[g] 簡易身体検査は、試験責任医師(または被指名人)による判断および患者の症状に基

づく身体系関連検査からなった。簡易身体検査では少なくとも1つの身体系を検査した。

[h] 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得し、これには、収縮期血圧および拡張期血圧(ミリメートル水銀柱[mmHg])、心拍数(回/分)、呼吸数(呼吸/分)、および温度(摂氏温度[℃]または華氏温度[°F])が含まれた。バイタルサインは各試験薬投与の前に取得した。

[i] 単一12誘導ECGを925日目またはET時に収集した。患者はECG収集前およそ5～10分にわたって仰臥位でいて、ECG収集中は仰臥位のままであるが覚醒している。

[j] 臨床検査測定値は、投薬日には投薬前に収集した。

[k] PK/PD解析用の血清試料は、197日目、365日目、589日目、および757日目の投薬前(注入開始前0.5時間以内)および注入終了時(注入終了後0.5時間以内);183日目の注入終了時;ならびに225日目および925日目の任意の時点またはET時に採取した。患者への針刺しを最小限にするために、投薬前試料は、用量注入のために創出した静脈アクセスを通じて、用量の投与前に抜き取った。注入終了時試料は、患者の反対側の注入されていない腕から抜き取った。全ての採取時間をeCRFに記録した。ブレイクスルー溶血の場合には、PK/PD解析用の血清試料を採取した。

[l] ADA用の試料は投薬前に採取した。

[m] ブレイクスルー溶血が疑われる事象が起こったら、LDH、PK、およびPDパラメーターを中央検査機関において分析した。予定来院時にブレイクスルーが疑われる事象が起こっていなかった場合には、患者の評価ならびに必要なLDH、PK、およびPDパラメーターの採取のために不定期来院を行った。

[n] ALXN1210の用量は、患者の最後に記録された試験来院時の体重に基づくものであった。

【０４７７】

３．試験集団

合計１９５名の記録されたＰＮＨを有する患者を登録し、世界中のおよそ５０カ所の研究実施施設においてＡＬＸＮ１２１０（ラブリズマブ）またはエクリズマブのいずれかを用いた処置にランダムに割り当てた。本試験への参加基準を満たさなかった個体（スクリーニング不合格）を再スクリーニングすることができた。プロトコール放棄または免除としても公知である、募集および登録基準に対するプロトコール逸脱の将来の承認は許可しなかった。

【０４７８】

患者は、以下の基準の全てを満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない場合にのみ、本試験への登録に適格とされた：

１．男性または女性、同意時に１８歳またはそれよりも年長であること。

２．１日目の前少なくとも６カ月にわたって、エクリズマブをＰＮＨに対するラベル表示された投薬推奨に従って用いた処置を受けていること。

３．スクリーニング時に乳酸脱水素酵素（ＬＤＨ）が１．５×ＵＬＮ以下であること。試料は、予定されたエクリズマブ投薬日に、用量投与前に（すなわち、トラフエクリズマブレベルで）得、中央検査機関で分析しなければならない。

４．ＲＢＣおよび白血球（ＷＢＣ）の高感度フローサイトメトリー評価によって確認される、ＰＮＨの診断の記録があり（Borowitz MJ et al., Cytometry Part B, 78B:211-230, 2010）、顆粒球または単球クローンサイズが≧５％であること。

５．髄膜炎菌感染（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ）のリスクを低減するために、全患者が、試験薬開始前３年以内または試験薬開始時に髄膜炎菌感染に対するワクチン接種を受けていなければならない。髄膜炎菌ワクチンを受けた後２週間経たずに試験薬による処置を開始した患者は、適正な予防用抗生物質を用いた処置をワクチン接種の２週間後まで受けた。

６．妊娠可能な女性の患者および妊娠可能な女性パートナーをもつ男性の患者は、処置を受けている間および試験薬の最後の用量後８カ月にわたって妊娠を回避するためにプロトコールに規定されたガイダンスに従うよう義務付けられた。

７．患者は、書面のインフォームドコンセントを提出することおよび患者データを直接記録するために任意のデータ採取デバイス（複数可）を使用することを含めた試験来院および手順の全てを承諾する意志があり、それができなければならない。

【０４７９】

患者が以下の基準のいずれかに該当する場合、当該患者を試験への登録から除外した：

１．１日目の前６カ月の間にＬＤＨ値が２×ＵＬＮを超えたことがあること。

２．１日目の前６カ月の間にＭＡＶＥが生じたこと。

３．スクリーニング時の血小板数が＜３０，０００／mm^3（３０×10^9／Ｌ）未満であること。

４．スクリーニング時の絶対好中球数が＜５００／μＬ（０．５×10^9／Ｌ）であること。

５．骨髄移植歴があること。

６．スクリーニング時に体重が４０ｋｇ未満であること。

７．Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ感染歴があること。

８．原因不明の再発性感染歴があること。

９．１日目に試験薬を投与する前１４日以内に活動性かつ全身性の細菌感染、ウイルス感染または真菌感染があること。

１０．１日目に試験薬を投与する前７日以内に≧３８℃（１００．４°Ｆ）の発熱が存在すること。

１１．ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）感染（ＨＩＶ－１またはＨＩＶ－２抗体価によって証明される）。

１２．１日目に試験薬を投与する前１カ月の間に弱毒生ワクチンを用いた免疫化を受けていること。

１３．スクリーニングの５年以内に、処置され、再発の証拠がない非黒色腫皮膚がんまたは子宮頸部の上皮内癌を例外とした悪性疾患歴があること。

１４．試験責任医師または試験依頼者の意見によると治験への患者の参加を妨げる主要な心疾患、肺疾患、腎疾患、内分泌疾患、または肝疾患（例えば、活動性肝炎）の病歴があるまたは継続中であること。

１５．プロトコール（例えば、輸血ガイドライン）の要件を許容する見込みをなくす、不安定な医学的状態（例えば、ＰＮＨとは無関係の慢性貧血と共存する、ランダム化の６カ月以内に大手術の必要性が予測される心筋虚血、活動性胃腸出血、重症うっ血性心不全）。

１６．抗凝固薬の併用は、１日目の前少なくとも２週間にわたる安定なレジメンでない場合には禁止した。

１７．マウスタンパク質に対する過敏症を含めた、試験薬に含有されるいずれかの成分に対する過敏症歴。

１８．妊娠の計画があるまたは現在妊娠中であるもしくは授乳中の女性。

１９．スクリーニング時または１日目に妊娠検査の結果が陽性であった女性。

２０．本試験において１日目に試験薬を開始する前３０日以内または治験製品の半減期の５倍の期間内（いずれか長い方）における、別の介入処置試験の参加または任意の実験的治療の使用

２１．スクリーニングの開始前１年以内の薬物またはアルコールの乱用または依存歴が分かっているまたはその疑いがあること。

２２．試験責任医師の意見によると、試験への患者の完全な参加に干渉する、患者に対する任意の追加的なリスクを提起する、または患者の評価もしくは試験の転帰に交絡を生じさせる可能性がある医学的または心理学的状態（複数可）または危険因子が分かっていること。

【０４８０】

患者は、任意の時点で試験から離脱する権利を有した。患者が同意を撤回する場合、早期中止（ＥＴ）来院に関して規定された評価を実施した。試験から離脱する患者の補充は

行わなかった。

【０４８１】

以下のいずれかが試験中に生じた場合、患者はＡＬＸＮ１２１０による処置を恒久的に中止した：

１．薬物投与の１～１４日後に顕在化する重篤なインフュージョンリアクション（例えば、喘鳴を伴うもしくは人工呼吸器補助を必要とする気管支痙攣または症候性低血圧など）または血清病様反応；

２．重症の制御されていない感染；

３．妊娠または計画妊娠；または

４．それが患者の最善の利益である場合。

【０４８２】

患者が試験薬を中止した場合、患者は、異なる補体標的化治療が開始されるまで、患者の予定されたプロトコールによる来院の残りに戻ることを推奨された。

【０４８３】

患者が、有害事象が継続中のまま、または試験責任医師の意見によると有意に基準範囲外であり、臨床的に有意である検査結果が未解決のまま本試験を中止した場合、試験責任医師は、検査結果または有害事象の十分な臨床的解決が達成されるまでフォローアップを提供するよう試みた。女性患者が妊娠によりＡＬＸＮ１２１０による処置を恒久的に中止した場合、試験責任医師は妊娠の転帰までフォローアップするよう試みた。

【０４８４】

試験依頼者または保健衛生当局は、妥当な理由で試験を終結させることができる。試験の終了を、延長期間中、最後の患者の最終来院の日と定義した。

【０４８５】

６．試験処置

本試験における試験薬は、ＡＬＸＮ１２１０（ラブリズマブ）およびエクリズマブ（実対照薬）であった。ＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブはどちらもヒト化、抗Ｃ５モノクローナル抗体である。

【０４８６】

ＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブ製剤は、使い捨てバイアル中の滅菌された保存剤を含まない１０ｍｇ／ｍＬ溶液として臨床試験に供給され、ＩＶ注入による投与用の市販の生理食塩水（０．９％塩化ナトリウム注射液；国固有の薬局方）に希釈することによる注入のために設計された（表３３参照）。

【表３３】

表33: 試験薬

	試験薬	
製品名	ALXN1210	エクリズマブ
剤形	注入用の濃縮溶液(10mg/mL)	注入用の濃縮溶液(10mg/mL)
投与経路	静脈内注入	静脈内注入
物理的説明	透明～半透明、わずかに白っぽい色、事実上粒子を含まない	透明、無色の溶液、事実上粒子を含まない
製造者	Alexion Pharmaceuticals, Inc. または医薬品製造受託機関	Alexion Pharmaceuticals, Inc. または医薬品製造受託機関

【０４８７】

ＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブを米国薬局方／ヨーロッパ薬局方１型ホウケイ酸

ガラスバイアルに詰め、アルミニウムオーバーシールおよびフリップオフキャップを有するブチルゴム栓で栓をした。試験薬はキットとして供給した。適用可能な規制に基づいて要求される全ての文書を受け取ったら、試験薬注文品を各試験実施施設に向けてリリースする。

【０４８８】

試験実施施設に試験薬キットが到着したら、薬剤師または被指名人は即座に試験薬キットを配送用クーラーから取り出し、それらの元の箱に入った状態で２℃～８℃（３５°Ｆ～４７°Ｆ）の冷蔵条件下で保管し、光から保護する。ＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブは凍結させなかった。試験薬は安全な、出入りが制限された保管領域内で保管し、温度を毎日モニタリングした。

【０４８９】

エクリズマブまたはＡＬＸＮ１２１０は、ＩＶプッシュ注射またはボーラス注射としては投与しなかった。試験薬の注入は無菌技法を使用して調製した。患者に必要な用量のＡＬＸＮ１２１０またはエクリズマブを、市販の生理食塩水（０．９％塩化ナトリウム；国固有の薬局方）中に、ＡＬＸＮ１２１０については表３４において、またはエクリズマブについては表３５において指定されている体積で希釈した（エクリズマブについては承認された現地のラベル表示または現行のＩＢも参照されたい）。ＡＬＸＮ１２１０またはエクリズマブ混和物を患者にＩＶチューブ投与セットを使用して注入ポンプを介して投与した。ＡＬＸＮ１２１０の注入中は０．２ミクロンフィルターの使用が必要であった。

【表３４】

表34: ALXN1210用量調製のための投薬参照チャート

用量の型	体重 (kg)[a]	用量 (mg)	ALXN1210 の体積 (mL)	生理 食塩水 の体積 (mL)	総体積 (mL)	最小注入 持続時間 (分(時間))	最大 注入速度 (mL/時間)
負荷	40kg以上60kg未満	2400	240	240	480	114 (1.9)	253
	60kg以上100kg未満	2700	270	270	540	102 (1.7)	318
	100kg以上	3000	300	300	600	108 (1.8)	333
維持	40kg以上60kg未満	3000	300	300	600	140 (2.4)	250
	60kg以上100kg未満	3300	330	330	660	120 (2.0)	330
	100kg以上	3600	360	360	720	132 (2.2)	328

注:追加的な用量調製指示に関してはPharmacy Manualを参照されたい。

[a]最後の試験来院時に記録された体重。

【表３５】

表35: エクリズマブ用量調製のための投薬参照チャート

用量の型	用量(mg)	エクリズマブ の体積 (mL)	生理食塩水 の体積 (mL)	総体積 (mL)	注入持続 時間(分)	およその 注入速度 (mL/時間)
維持	900	90	90	180	35	300

【０４９０】

試験薬の用量は、薬剤師または医学的に資格のあるスタッフメンバーだけが調製し、投薬した。試験薬は、本試験への参加に適格となることが確認された登録患者だけに投薬した。患者に対して試験薬を調製したら、その試験薬はその患者だけに投与した。試験薬のバイアルは、１回限りの使用のためのものであり、バイアル中に残った製剤は一切別の患者に使用しなかった。注入チューブまたは注入バッグ中に残った薬物は一切別の患者に使用しなかった。

【０４９１】

患者を、２６週間にわたってエクリズマブを継続するかまたはＡＬＸＮ１２１０に切り

替えるかのいずれかに１：１の比でランダムに割り当てた。試験薬を緩徐なＩＶ注入として投与した（表３４および表３５参照）。試験処置の１日目は、患者のエクリズマブの最後の用量から２週間後に行った。

【０４９２】

ＡＬＸＮ１２１０の用量レジメンは、１日目に負荷用量、その後、１５日目およびそれ以降８週間毎に（ｑ８ｗ）維持用量であった。表３６に示されている通り、ＡＬＸＮ１２１０の投薬量は、患者の最後に記録された試験来院時の体重に基づくものであった。

【表３６】

表36: ALXN1210の体重に基づく投薬量

ALXN1210処置群の体重	負荷用量	維持用量
40kg以上60kg未満	2400 mg	3000 mg
60kg以上100kg未満	2700 mg	3300 mg
100kg以上	3000 mg	3600 mg

【０４９３】

エクリズマブの継続にランダムに割り当てられた患者は、９００ｍｇ、ｑ２ｗである、ＰＮＨ適応症に対して承認された投薬レジメンに従ったエクリズマブ維持投薬を継続して受けた。

【０４９４】

ランダム化処置期間後、全患者が延長期間に入り、ＡＬＸＮ１２１０を受け、当該製品が登録または認可されるまで（国固有の規制に従って）または最長２年間のいずれか最初に起こるまで継続して受けた。１８３日目から開始して、患者を、体重に基づく維持用量のＡＬＸＮ１２１０を８週間毎に（ｑ８ｗ）受けるＡＬＸＮ１２１０処置群にランダム化し、患者を、体重に基づく負荷用量のＡＬＸＮ１２１０、その後、体重に基づく維持用量のＡＬＸＮ１２１０を２週間後およびそれ以降８週間毎に（ｑ８ｗ）受けるエクリズマブ群にランダム化した（表３６；図２６）。全ての用量投与の実際の時間を患者の電子症例報告書（ｅＣＲＦ）に記録した。

【０４９５】

登録の基準全てを満たす患者を、ベースライン来院時（１日目）にＡＬＸＮ１２１０またはエクリズマブを用いた試験処置にランダムに割り当てた。処置群の割り当ては、双方向音声またはウェブ応答システム（ＩｘＲＳ）を使用し、コンピューターにより作成されたランダム配列によって決定した。ランダム化は、層別化ランダム化であった。患者を輸血歴に基づいて２群のうちの一方に層別化した（１日目の前１２カ月以内にｐＲＢＣの輸血を受けたか、または受けていないか）。次いで、両群内の患者を、２６週間のランダム化処置期間中、エクリズマブを継続するかまたはＡＬＸＮ１２１０に切り替えるかに１：１の比でランダムに割り当てた。

【０４９６】

本試験におけるＡＬＸＮ１２１０の体重に基づく投薬量（表３６）は、健康な成人志願者における初期開発試験のＰＫ／ＰＤデータ、ならびに継続中の第Ｉｂ相用量探索試験（ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－１０３）および継続中の第ＩＩ相概念実証試験（ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－２０１）においてＰＮＨの患者から入手可能なデータを前提とするものであった。ＡＬＸＮ１２１０用量レジメンの選択は、ＰＮＨの患者における終末補体の即時、完全かつ持続的な阻害の標的化に基づくものであった。

【０４９７】

エクリズマブ投薬量は、ＰＮＨの患者の処置に関して承認された用量であった（Ｓｏｌｉｒｉｓ（登録商標）Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｐｒｅｓｃｒｉｂｉｎｇ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ［ＵＳＰＩ］およびＳｕｍｍａｒｙ ｏｆ Ｐｒｏｄｕｃｔ Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｓｔｉｃｓ［ＳｍＰＣ］）。

【０４９８】

他のモノクローナル抗体の注入には、一般には注入中または注入完了直後に発症するインフュージョンリアクションが伴った。患者が、スクリーニングの開始前２８日以内（または髄膜炎菌ワクチン接種の記録については３年以内）から試験薬の初回投薬までに摂取したまたは受けた、除外基準および手順において考察されているもの（外科手術／生検または理学療法などのあらゆる治療介入）を含めた以前の薬剤（ビタミンおよび生薬製剤を含む）を患者の電子症例報告書（ｅＣＲＦ）に記録した。

【０４９９】

最初の試験薬投与前１年以内に受けたｐＲＢＣの輸血を患者のｅＣＲＦに記録した。

【０５００】

試験中に行われた全ての薬剤の使用および手順を患者の原文書／カルテおよびｅＣＲＦに記録した。この記録は、全ての処方薬、生薬製品、ビタミン、無機物、市販薬、およびＰＮＨに対する現行の薬剤を含んだ。併用薬を試験薬の最初の注入から患者の試験薬の最後の用量の５６日後まで記録した。併用薬のいかなる変化も患者の原文書／カルテおよびｅＣＲＦに記録した。試験中の患者の標準治療のために、または何らかの有害事象（ＡＥ）を処置するために必要とみなされる併用薬はいずれも、試験責任医師の自由裁量で、下記の許容される薬剤と一緒に提供された。

【０５０１】

抗凝固薬の併用は、１日目の前少なくとも２週間にわたる安定な用量レジメンでない場合には禁止した。患者に割り当てられた試験処置以外の補体阻害剤の使用は禁止した。

【０５０２】

エクリズマブまたはＡＬＸＮ１２１０を使用すると、それらの作用機構に起因して、患者の髄膜炎菌感染（Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ）に対する易罹患性が増大する。髄膜炎菌感染のリスクを低減するために、全患者が、試験薬開始前３年以内または試験薬開始時に髄膜炎菌感染に対するワクチン接種を受けた。髄膜炎菌ワクチンを受けた後２週間経たずに試験薬による処置を開始した患者は、適正な予防用抗生物質を用いた処置をワクチン接種の２週間後まで受けた。一般的な病原性髄膜炎菌血清型を防止するために、入手可能な場合、血清型Ａ、Ｃ、Ｙ、Ｗ１３５、およびＢに対するワクチンが推奨された。患者は、補体阻害剤（例えば、エクリズマブ）を伴うワクチン接種の使用に関する現行の国のワクチン接種ガイドラインまたは現地の慣行に従ってワクチン接種を受けたまたは再度ワクチン接種を受けた。

【０５０３】

ワクチン接種は髄膜炎菌感染を防止するために十分でない可能性がある。抗細菌剤の適正使用について公式ガイダンスおよび現地の慣行に従って考慮することができた。全患者を髄膜炎菌感染の初期徴候についてモニタリングし、感染が疑われる場合には直ちに評価し、必要であれば適正な抗生物質を用いて処置することができた。

【０５０４】

７．有効性評価

患者について、

・ヘモグロビン値が９ｇ／ｄＬまたはそれ未満であり、輸血の根拠になる十分な重症度の徴候または症状が伴う場合、

・臨床徴候または症状が存在するかどうかにかかわらず、ヘモグロビン値が７ｇ／ｄＬもしくはそれ未満である場合、

濃厚赤血球（ｐＲＢＣ）輸血を施行した。

【０５０５】

一般には患者の輸血必要性に関連するまたはそれを引き起こす徴候または症状を個々の患者についてｅＣＲＦに記録した。輸血の根拠になる典型的な貧血関連症状には、狭心症、精神的状態の変化（例えば、失神、もうろう状態、錯乱、脳卒中、一過性脳虚血発作）、重症のまたは悪化する息切れ、および重症のまたは悪化する疲労が含まれた。輸血の潜在的な必要性を引き起こす他の症状は、輸血を提供する前の医学的モニタリングで考察することができた。

【０５０６】
患者が試験中にいずれかの輸血基準を満たした場合、試験責任医師が輸血するｐＲＢＣの単位の適正な数を決定した。輸血は、輸血の原因となるヘモグロビンの決定から４８時間以内に実施することが推奨された。ヘモグロビンの結果および輸血を誘発する症状、ならびに輸血する単位数を含めた輸血の施行をｅＣＲＦに記録した。
【０５０７】
ランダム化の前、かつ１日目に試験薬を投与する前５日以内に、各患者のヘモグロビンを各実施施設または中央検査機関のいずれかで評価した。その時点で患者のヘモグロビン値がこれらの輸血ガイドラインに該当した場合、ランダム化に適格となるようにするために、患者にｐＲＢＣを輸血して、ヘモグロビンレベルが輸血閾値を上回るようにした。患者の輸血後ヘモグロビン値が輸血閾値を上回っていることを各実施施設または中央検査機関で確認した。
【０５０８】
Ｅ．ＬＤＨおよびその他疾患関連検査パラメーター
血液および尿試料を採取した。試験中、以下の疾患関連検査パラメーターを測定した：ＬＤＨ、遊離ヘモグロビン、尿潜血、総Ｃ５、ハプトグロビン、網状赤血球数、高感度フローサイトメトリーによって評価されるＰＮＨ　ＲＢＣクローンサイズ、Ｄ－ダイマー濃度、推定糸球体濾過量（腎疾患における食事の変更式を使用して算出される）、スポット尿アルブミン：クレアチニン比、およびＣ反応性タンパク質。
【０５０９】
Ｆ．生活の質、ＰＮＨの追加的な徴候および症状、ならびに資源利用アンケート。
２つの検証されたＱｏＬスケールを患者に試験薬投与前に施行した。ＦＡＣＩＴ－疲労スケール、バージョン４．０は、慢性疾病に起因する疲労症状の管理に関するＱｏＬアンケートの収集物である。ＦＡＣＩＴ－疲労は、直前の７日間にわたる自己申告疲労および日常活動および機能に対するその影響を評価する１３項目のアンケートである。患者は、各項目を５点スケール：０（全くない）～４（非常に大きい）でスコア化した。総合スコアは０から５２までにわたり、スコアが高いほどＱｏＬがより良好であることが示される。
【０５１０】
欧州がん研究治療機関（ＥＯＲＴＣ）の生活の質アンケート－コア３０スケール（ＱＬＱ－Ｃ３０）、バージョン３．０は、がん患者のＱｏＬを評価するために開発されたアンケートである。このアンケートは、以下のサブスケールを含む：全体的な健康、機能スケール（身体機能、役割機能、情動機能、認知機能、および社会的活動）、症状スケール（疲労、悪心および嘔吐、および疼痛）、ならびに単一項目（呼吸困難、不眠症、食欲不振、便秘、下痢、および財政的困難）。３０個の質問がＱｏＬに関連するものであり、最初の２８個の質問は４点スケール（１＝全くない～４＝非常に大きい）でスコア化され、患者の全体的な健康およびＱｏＬを探る最後の２個の質問は１（非常に劣る）～７（優れた）のスケールでスコア化された。各サブスケールは０～１００％の範囲を有し、高スコアは、応答レベルがより高いことを表す。したがって、機能スケールの高スコアは高レベルの機能を表すものであったが、症状スケールの高スコアは高レベルの総体的症状／問題を表すものであった。
【０５１１】
疾病負荷を評価するために、患者に２つの追加的なアンケートを完成させた。これらのアンケートを、患者に試験薬の注入前に施行した。ＰＮＨ症状アンケートは、以下の症状を列挙するものであった：眼の黄変、尿の変色、胸部疼痛、息切れ、頭痛、疲労、腹部疼痛、錯乱、勃起機能不全、嚥下困難、およびその他。患者は、症状のそれぞれをこの１週間に経験したかどうかを示し、経験した場合には、頻度（まれに～ほぼ絶えずにわたる４点スケール）、重症度（軽微～非常に重症にわたる４点スケール）、およびそれに関連する窮迫／困惑の程度（全くない～非常に大きいにわたる５点スケール）を評価した。
【０５１２】
資源利用アンケートは、患者に過去１カ月以内に、主にＰＮＨの処置のために医療提供

者の元を訪れた回数（プロトコールに規定された試験来院は除く）、主にＰＮＨの処置のために緊急治療室に入った回数、主にＰＮＨの処置のために病院に入院した回数、暗色尿を有した回数、および／またはＰＮＨの症状の結果として欠勤した回数を提示するように尋ねるものである。

【０５１３】

ａ）主要な血管系有害事象

主要な血管系有害事象（ＭＡＶＥ）を有害事象（ＡＥ）についての計画された評価の一部として評価した。診断方法、および消散日（または継続中）を含めたＭＡＶＥの説明を患者の病歴（ベースライン前）の一部としてｅＣＲＦに収集した。

【０５１４】

ＭＡＶＥを以下の通り定義した：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／臓側静脈血栓症または梗塞、腸間膜／臓側動脈血栓症または梗塞、肝臓／門脈血栓症（バッド・キアリ症候群）、大脳動脈閉塞症／脳血管発作、大脳静脈閉塞症、腎動脈血栓症、壊疽（非外傷性；非糖尿病性）、切断（非外傷性；非糖尿病性）、および皮膚血栓症、他。

【０５１５】

Ｇ．安全性評価

ＡＬＸＮ１２１０（ラブリズマブ）およびエクリズマブの潜在的な安全性リスクを考察するため、ならびに試験責任医師に患者の試験に関するあらゆる安全性の懸念に対処する機会をもたらすために、試験責任医師または患者の被指名人が患者と面会した。試験責任医師は、あらゆるＡＥをそれらの結末（消散または安定化）まで追跡する。臨床評価および検査室評価のタイミングは、評価のスケジュールに規定されている。あらゆる臨床的に意義のある異常な結果を消散または安定化まで追跡した。

【０５１６】

年齢、性別、人種、および民族性を含めた人口統計パラメーターについての総括を実施した。完全な病歴を取得し、記録した。体重および身長を記録した。身長はスクリーニング時にのみ測定した。

【０５１７】

最初のＰＮＨ症状の発症、診断日、ＰＮＨクローンサイズ、ｐＲＢＣ輸血、および任意のＭＡＶＥ歴を含めた患者のＰＮＨ病歴をスクリーニング来院時に記録した。

【０５１８】

以前のおよび併発している状態／障害ならびに輸血歴を含めた患者の病歴をスクリーニング来院時に記録した。スクリーニングの開始前２８日以内の薬剤（ビタミンおよび／または生薬補給剤を含めた処方薬または市販薬）の使用および試験薬の初回投薬前３年以内の髄膜炎菌ワクチン接種も記録した。

【０５１９】

身体検査には以下の評価を含めた：全身外観；皮膚；頭部、耳、眼、鼻、およびのど；頸部；リンパ節；胸部；心臓；腹腔；肢；中枢神経系；ならびに筋骨格系。簡易身体検査は、試験責任医師の判断および患者の症状に基づく身体系関連検査からなった。

【０５２０】

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得し、これには、収縮期血圧および拡張期血圧（ＢＰ；ミリメートル水銀柱［ｍｍＨｇ］）、心拍数（回／分）、呼吸数（呼吸／分）、および口腔温度または鼓膜温度（摂氏温度［℃］または華氏温度［°Ｆ］）が含まれた。

【０５２１】

血清妊娠、血液学、化学、凝固、および尿検査のための試料を取得した。検査室評価のための試料は各試験薬投与前に採取した。ブレイクスルー溶血が疑われる事象が起こったら、不定期来院を行い、その際に中央検査機関でのＬＤＨおよびＰＫ／ＰＤの分析用の試料を採取した。

【０５２２】

基礎疾患に起因していくつかの検査値が正常値範囲を外れることが予測された。試験責任医師は、これらの値の臨床的意義を評価する際に医学的判断を使用した。臨床的意義は、医学的関連性を有し、診療の変化を生じさせる検査測定値のあらゆる変動と定義される。ベースライン値からの臨床的に意義のある検査的変化が認められた場合、その変化をＡＥとしてＡＥ　ｅＣＲＦに記録した。試験責任医師はまた、臨床的に意義のある範囲外値全てについて試験処置との関係も評価した。試験責任医師は、患者を、（１）値が正常範囲もしくはベースラインレベルに戻るまで、または（２）試験責任医師の判断で、正常範囲から外れた値が試験薬の投与もしくは他のプロトコールに特有の手順に関連しなくなるまで、追加的な検査室評価によって継続してモニタリングした。

【０５２３】

妊娠可能性のある女性に関しては、血清または尿妊娠検査（すなわち、ベータ－ヒト絨毛膜ゴナドトロピン［β－ｈＣＧ］）を実施した。

【０５２４】

血液試料を血清化学的パラメーターについて分析した。間接ビリルビンを総ビリルビン値および直接ビリルビン値から算出した；したがって、直接ビリルビンが定量限界を下回る場合には間接ビリルビンの結果は入手不可能であった。閉経後の女性の患者に関しては閉経後の状態であることを確認するために血清ＦＳＨレベルをスクリーニング中に測定した。化学的評価を実施した。血清化学を収集した来院時の全てで推定糸球体濾過量を腎疾患における食事の変更式を使用して算出した。血液試料を凝固パラメーターについて分析した。

【０５２５】

尿試料を分析した。肉眼での分析の結果が異常だった場合には尿試料の顕微鏡検査を実施した。尿タンパク質：クレアチニン比を算出するために、尿試料を分析してタンパク質およびクレアチニンも測定した。

【０５２６】

ヒト免疫不全ウイルス１型（ＨＩＶ－１）およびヒト免疫不全ウイルス２型（ＨＩＶ－２）に対するＨＩＶ検査が登録前に全患者に必要であった。既知のＨＩＶ陽性患者は登録しなかった。

【０５２７】

各患者について、単一１２誘導デジタルＥＣＧを採取した。患者はＥＣＧ収集前およそ５～１０分にわたって仰臥位でいて、ＥＣＧ収集中は仰臥位のままであるが覚醒している。

【０５２８】

試験薬投与前の血清中のＡＬＸＮ１２１０またはエクリズマブに対するＡＤＡの存在および力価を試験するために血液試料を採取した。必要に応じて、結合性および中和抗体、ＰＫ／ＰＤ、安全性、ならびにＡＬＸＮ１２１０またはエクリズマブの活性を含めた抗体応答のさらなる特徴付けを行った。

【０５２９】

有害事象（ＡＥ）とは、医薬製品を投与された患者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり、必ずしも当該処置との因果関係（ｃａｕｓａｌ　ｒｅｌａｔｉｏｎｓｈｉｐ）を有するものではなかった。したがって、ＡＥは、医薬品に関連するとみなされるかどうかにかかわらず、医薬品の使用に時間的に関連するあらゆる好ましくないまたは意図しない徴候（例えば、異常な検査所見）、症状、または疾患である可能性があった。

【０５３０】

好ましくない医療上のできごとが起こらない状況（例えば、試験の開始前に計画されていた場合の待機的手術のための入院、社会的理由でのまたは便宜上の入院）、および悪化しない、試験開始時に存在するまたは検出された既存の疾患（複数可）または状態（複数可）の予測される日々の変動はＡＥではない。

【０５３１】

臨床試験の目的は薬物の効果を確立することであったので、臨床試験においては薬物の効果がないことはＡＥではなかった。

【０５３２】
薬物適用の誤り（製品の意図的な誤用、乱用、および過量投薬を含む）またはプロトコールにおいて定義されているもの以外の使用は、薬物適用の誤りの結果として好ましくない医療上のできごとが存在しない限り、ＡＥとはみなされなかった。
【０５３３】
治験製品への母系または父系曝露中に妊娠が生じた場合は、試験責任医師／施設が認識してから２４時間以内に報告された。胎児転帰および授乳に関するデータを規制報告および安全性評価のために採取した。
【０５３４】
有害事象は同意署名時から記録した。インフォームドコンセント後であるが試験薬投与前に報告されたＡＥを処置前ＡＥとみなした。
【０５３５】
Ｃ５阻害により、莢膜を有する細菌、特にＮ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓによって引き起こされる感染に対する易罹患性が増大することが分かっている。以下の事象は、本試験における重要な同定されたリスクであった：髄膜炎菌感染、敗血症、重篤な感染、Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ感染、インフュージョンリアクション。本試験における追加的な目的の事象には以下が含まれた：重篤な皮膚有害反応、心臓障害（心室細動を含む）、および血管性浮腫。
【０５３６】
有害事象（ＡＥ）の重症度を、有害事象共通用語基準（ＣＴＣＡＥ）バージョン４．０３またはそれ以降のものを使用して類別した。各ＡＥ用語に関して類別（重症度）スケールが提供された。各ＣＴＣＡＥ用語は医薬品規制用語集（ＭｅｄＤＲＡ（登録商標））に従った下層語（ＬＬＴ）であった。各ＬＬＴはＭｅｄＤＲＡ基本語（ＰＴ）にコード化された。
【０５３７】
グレードは、ＡＥの重症度を指すものであった。ＣＴＣＡＥでは、グレード１～５が、各ＡＥについて重症度の独特の臨床的説明と共に割り当てられた（表３７）。
【表３７】

表37: 有害事象重症度類別スケール

グレード	説明
グレード 1	軽症;無症状または軽度の症状;臨床観察または診断観察のみ; 介入の必要は示されない
グレード 2	中等症;最小限、局所的または非侵襲的介入の必要性が示される; 年齢相応の手段的日常生活動作(ADL)の制限[a]
グレード 3	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長の必要性が示される;活動不能;身の回りのADLの制限[b]
グレード 4	生命を脅かす結果;緊急介入の必要性が示される。
グレード 5	AEに関連する死亡。

略語:ADL=日常生活動作;AE=有害事象
[a] 手段的ADLは、食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などを指した
[b] 身の回りのADLは、入浴、着衣および脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服、および寝たきりでないことを指した。
【０５３８】
ＡＥの重症度のあらゆる変化をｅＣＲＦ完成ガイドライン内の特有のガイドラインに基づいて記録した。重症度と重篤度を区別した：重症度はＡＥの強さを説明するものであり、一方、重篤度という用語は、ＳＡＥに関する特有の基準に合致したＡＥを指す。
【０５３９】
試験責任医師は、全てのＡＥ（重篤なものおよび重篤でないもののどちらも）について、試験責任医師の医学的判断および観察された事象に関連する症状に基づいて因果関係（ｃａｕｓａｌｉｔｙ）評価（なし、おそらくなし、可能性あり、おそらくあり、明らかに

あり）を示さなければならない（表３８）。この評価をｅＣＲＦおよび必要に応じて任意の追加的なフォームに記録した。

【表３８】

表38: 因果関係(causality)評価の説明

評価	説明
関連なし(not related /unrelated)	治験製品と報告された事象との間に因果関係(causal association)がないことが示唆される。
おそらく関連なし	臨床像が治験製品以外の原因と高度に一致するが、絶対的な確信をもってそれに帰することができず、また、治験製品とAEの関係を完全な信頼度で除外することができないことが示唆される。
関連がある かもしれない	治験製品を用いた処置がAEを引き起こしたまたはそれに寄与した可能性がある(すなわち、事象が薬物投与時から妥当な時系列に従い、かつ/または治験製品に対する既知の応答パターンに従うが、他の因子によって生じた可能性もある)ことが示唆される。
おそらく関連あり	治験製品投与で妥当な時系列の事象が存在し、事象の治験製品との因果関係(causal association)の可能性が高いことが示唆される。これは治験製品の既知の薬理学的作用、治験製品もしくは薬物のクラスに対する既知のもしくは以前報告された有害反応、または試験責任医師の臨床経験に基づいた判断に基づく。
明確に関連する	治験製品との時間的関係、他の状態(同時発生した疾病、同時発生した薬剤反応、または病態の進行/発現)では事象が説明されないと思われる、既知の医薬プロファイルと一致する、中止すると改善される、再投薬すると再出現する。

【０５４０】

重篤な有害事象（ＳＡＥ）は、以下のあらゆる好ましくない医療上のできごとであった：

１．死亡に至った

２．生命を脅かした（すなわち、患者が、事象が生じた時に死亡のリスクがあった）

３．入院患者としての入院または現在の入院の延長が必要になった

４．持続性のまたは著しい能力障害／無能に至った

５．先天性異常／先天性欠損であった

【０５４１】

死亡に至らなかった可能性がある、ただちに生命を脅かすものではなかった可能性がある、または入院が必要にならなかった可能性がある重要な医療上の事象は、適正な医学的判断に基づいて、患者が危険にさらされるまたは上に列挙されている転帰のうちの１つを防止するために介入が必要になった場合、重篤な有害事象とみなすことができた。

【０５４２】

予測できない重篤な有害反応の疑い（ＳＵＳＡＲ）は、ＩＢには列挙されておらず、試験責任医師により治験製品または手順に関連するものと同定された重篤な事象であった。

【０５４３】

ＥＴの患者については試験薬の最後の用量から５６日後までまたは試験を完了した患者については試験薬の最後の用量から５６日後まで、ＩＣＦの徴候から全てのＡＥ（重篤なものおよび重篤でないもの）を収集した。

【０５４４】

（ｉ）薬物動態および薬力学

血清薬物濃度の決定およびＰＤ評価用の血液試料を試験薬の投与の前後に採取した。各試料採取の実際の日時（２４時間での時刻）を記録した。任意の所与の患者についてのＰ

Ｋ試料採取時点の数は現在計画されている時点の数を超えなかった。ブレイクスルー溶血の場合には、追加的なＰＫ／ＰＤ試料が必要であった。

【０５４５】

注入終了時のＰＫおよびＰＤ評価のための血液試料は、薬物の注入に使用した腕とは反対の腕から集めた。

【０５４６】

ＰＫ／ＰＤの評価は以下の通りであった：血清ＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブ濃度の経時的な変化、ｃＲＢＣ溶血活性の経時的な変化（探索的）、ならびに遊離Ｃ５濃度および総Ｃ５濃度の経時的な変化。

【０５４７】

（ｉｉ）統計学的方法および計画解析

収集された全てのデータを概略図表に提示した。全てのデータ、ならびにデータから導き出されるあらゆる転帰を詳細なデータ一覧表に提示した。適切な場合、グラフ表示も提示する。解析は全てＳＡＳ（登録商標）リリース、バージョン９．４またはそれ以降のもの（ＳＡＳ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ　Ｉｎｃ．、Ｃａｒｙ、ＮＣ、ＵＳＡ）または他の検証された統計学的ソフトウェアを使用して行った。連続変数を、観察の数ならびに平均値、標準偏差、メジアン、最小値、および最大値を含めた記述統計を使用して要約した。カテゴリー変数を患者の頻度数およびパーセンテージによって要約した。別段の指定がない限り、実施した統計的検定は全て、両側５％レベルの有意性に基づくものであった。ありとあらゆる除外を患者一覧表に記録した。

【０５４８】

下記の統計解析の詳細をデータベースのロックおよび解析前に別の統計解析プラン（ＳＡＰ）において指定した。プロトコールに記載されているデータ解析方法に対するあらゆる変化は、それにより主目的もしくは重要な副次目的または試験管理が変化する場合にのみ修正が必要であった。プロトコールまたはＳＡＰに記載されているデータ解析方法に対する任意の他の変化、および変化を行うことの正当化を試験総括報告書（ＣＳＲ）に記載した。適正であるとみなされるデータの追加的な探索的解析を行った。

【０５４９】

試験に留まっている全患者が２６週間のランダム化処置期間を完了した時の有効性、安全性、ＰＫ、およびＰＤ、ならびに免疫原性データに基づいてＣＳＲを作成する。長期間にわたる有効性、安全性、ＰＫ、およびＰＤ、ならびに免疫原性データを要約するための最終的なＣＳＲを試験完了時に作成する。

【０５５０】

少なくとも１７２名の患者が評価可能になることを確実にするために（脱落率が１０％以下と仮定する）、１９５名の患者をエクリズマブの継続（Ｎ＝９８）またはＡＬＸＮ２１０への切り替え（Ｎ＝９７）１：１の比でランダムに割り当てた。サンプルサイズ推定は、ＡＬＸＮ１２１０で処置された患者とエクリズマブで処置された患者を比較する非劣性デザインに基づくものであった。主要評価項目である、ベースラインから１８３日目までのＬＤＨ－ＰＣＨＧによって直接測定される溶血を使用して非劣性を評価した。

【表３９】

表39: サンプルサイズの推定に使用したパラメーターの要約

パラメーター	LDHのパーセント変化
検出力	90%
第1種の過誤	片側 0.025
非劣性マージン	0.15
割り当て比	1:1
エクリズマブ/ALXN1210応答の標準偏差	0.30/0.30
仮定される処置の差異	0
推定サンプルサイズ(SS)	172
10%脱落について調整したSS	192

注:ソフトウェアパッケージ:Hintze J. (2011). PASS 11. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, US. www.ncss.com

【０５５１】

最大の解析対象集団（ＦＡＳ）に対して有効性解析を実施した。主要有効性評価項目解析、ならびに重要な副次的評価項目解析もプロトコールに適合した（ＰＰ）解析対象集団に対して実施した。ＦＡＳは、全ての有効性解析のための主要な集団であった。ＦＡＳには、少なくとも１用量のＡＬＸＮ１２１０またはエクリズマブを受けた全患者が含まれた。

【０５５２】

データベースをロックする前に確定されたＰＰ解析対象集団は、以下の基準の全てを満たすＦＡＳ患者からなる：

・２６週間のランダム化処置期間中にいかなる用量のＡＬＸＮ１２１０も受け損ねなかったまたは１用量以下のエクリズマブを受け損ねた

・組み入れ基準＃２、３、および４を満たした

・除外基準＃１にも＃２にも＃３にも＃４にも＃５にも該当しなかった

・間違ったランダム化処置を受けていない

・プロトコールに規定された輸血ガイドラインに従っていた

【０５５３】

安全性解析を、少なくとも１用量のＡＬＸＮ１２１０またはエクリズマブを受けた全患者と定義される安全性解析対象集団に対して実施した。薬物動態およびＰＤ解析を、少なくとも１用量の試験薬を受け、評価可能なＰＫおよびＰＤデータを有していた全患者に対して実施した。病歴および輸血歴を含めた患者の人口統計およびベースライン特性を処置群ごと、ならびにＦＡＳ、および安全性解析対象集団の全体について要約した。患者毎の受けた注入の数を、処置群ごと、ＦＡＳおよび安全性解析対象集団について表にした。

【０５５４】

主要有効性評価項目は、ベースラインから１８３日目までのＬＤＨ－ＰＣＨＧの処置アーム間での差異であった。ベースラインを、最初の試験薬投与の前に中央検査機関で解析された全ての評価の平均と定義した。

【０５５５】

ＬＤＨのパーセンテージの変化を、反復測定のための混合モデル（ＭＭＲＭ）を使用し、処置、試験来院、および試験来院と処置群の交互作用である固定したカテゴリー効果、ならびにベースラインＬＤＨおよび層別化ランダム化指標であるｐＲＢＣ輸血歴（１日目の前１２カ月以内にあり／なし）の固定連続共変数を用いて解析した。Ｋｅｎｗａｒｄ－Ｒｏｇｅｒ近似を使用して分母の自由度を推定した。ＡＬＸＮ１２１０処置群とエクリズマブ処置群の間のＬＤＨ－ＰＣＨＧの差異を両側９５％ＣＩと共に算出した。

【０５５６】

差異（ＡＬＸＮ１２１０－エクリズマブ）についての９５％ＣＩの上限が１５％のＮＩＭを下回った場合には、ＡＬＸＮ１２１０による処置をエクリズマブに対して非劣性であると結論づけた。非劣性が確立され、ＡＬＸＮ１２１０に関してより大きな効果が観察さ

れた場合には、両側５％検定を使用して優位性を評価した。

【０５５７】

重要な副次的有効性評価項目であるブレイクスルー溶血を有する患者の割合、ＦＡＣＩＴ－疲労のベースラインからの変化、輸血を必要としなかった患者の割合、およびヘモグロビンの安定化を有する患者の割合を処置群ごとに要約した。ブレイクスルー溶血を有する患者のパーセンテージをＡＬＸＮ１２１０処置群およびエクリズマブ処置群の両方についてコンピューター計算した。２つの処置群におけるブレイクスルー溶血を有する患者のパーセンテージの差異を差異についての９５％ＣＩと共に算出した。ＡＬＸＮ１２１０処置群とエクリズマブ処置群の間の差異についての９５％ＣＩを、Ｎｅｗｃｏｍｂｅ信頼区間方法を使用して算出した。輸血回避およびヘモグロビンの安定化について同じ手法を使用した。輸血回避は、輸血を受けず、輸血に関するプロトコールに規定されたガイドラインに該当しなかった患者だけに達成されるものとした。ＦＡＣＩＴ－疲労のベースラインからの変化について、主要評価項目に使用したものと同じ手法を使用した。

【０５５８】

主要評価項目について非劣性が断言されたという条件で、これらの重要な副次的評価項目を階層的に試験した。重要な副次的評価項目について非劣性が確立され、かつＡＬＸＮ１２１０についてより大きな効果が観察された場合には、各パラメーターについて両側０．０５検定を使用して優位性を評価した。

【０５５９】

重要な副次的有効性評価項目についての解析を行う場合、閉検定手順を使用し、検定の有意性の欠如によりその後の検定の評価が妨げられた。重要な副次的有効性評価項目の全てについて、検定の有意性の欠如によりその後の検定の評価が妨げられるかどうかにかかわらず、推定値およびＣＩをコンピューター計算した。

【０５６０】

１．ブレイクスルー溶血を有する患者の割合のＡＬＸＮ１２１０処置群とエクリズマブ処置群の間の差異についての９５％ＣＩの上限が２０％のＮＩＭよりも小さかった場合には、ＡＬＸＮ１２１０をこのパラメーターについて非劣性であると断言し、次のパラメーターを試験した。

【０５６１】

２．ＦＡＣＩＴ－疲労のベースラインからの変化のＡＬＸＮ１２１０処置群とエクリズマブ処置群の間の差異についての９５％ＣＩの下限が－３のＮＩＭを上回った場合には、ＡＬＸＮ１２１０をこのパラメーターについて非劣性であると断言し、次のパラメーターを試験した。

【０５６２】

３．ＴＡに関するＡＬＸＮ１２１０処置群とエクリズマブ処置群の間の差異についての９５％ＣＩの下限が－２０％のＮＩＭを上回った場合には、ＡＬＸＮ１２１０をエクリズマブに対して非劣性であると断言し、次のパラメーターを試験した。

【０５６３】

４．ヘモグロビンの安定化を有する患者の割合のＡＬＸＮ１２１０処置群とエクリズマブ処置群の間の差異についての９５％ＣＩの下限が－２０％のＮＩＭを上回った場合には、ＡＬＸＮ１２１０をこのパラメーターについて非劣性であると断言した。

【０５６４】

処置中に輸血されたｐＲＢＣの単位の総数および各試験来院時のＬＤＨが正常範囲内である患者の数（％）をＡＬＸＮ１２１０処置群およびエクリズマブ処置群の両方についてコンピューター計算した。ＥＯＲＴＣ－ＱＬＱ－Ｃ３０のベースラインからの変化を、ベースライン時およびこれらの評価を収集した試験来院時の処置群ごとに要約した。ＰＮＨの臨床的症状発現のベースラインからのシフトをこれらの評価を収集した試験来院時に処置群ごとに要約した。処置下で発現したあらゆるＭＡＶＥの数（ｎ）および事象を有する患者の数（ｎ、％）を処置群ごとに示した。

【０５６５】

全ての安全性解析を、少なくとも１用量のＡＬＸＮ１２１０またはエクリズマブを受ける全患者と定義される安全性解析対象集団に対して実施した。安全性結果を処置群ごとに報告した。

【０５６６】

ＡＥに関して以下の定義を使用した：

・処置前有害事象：インフォームドコンセントを提出した後であるが、試験薬の最初の注入前に始まった何らかのＡＥ。

・処置下で発現した有害事象（ＴＥＡＥ）：試験薬の最初の注入中または注入後に始まった何らかのＡＥ。

【０５６７】

ＴＥＡＥの発生率、試験からの離脱を導くＴＥＡＥ、試験処置中止を導くＴＥＡＥ、薬物関連ＴＥＡＥ、試験薬投与中のＴＥＡＥ、重症ＴＥＡＥ、およびＳＡＥを要約した。ＭｅｄＤＲＡバージョン１８またはそれ以降のものを使用して全てのＡＥをコード化し、器官別大分類（ＳＯＣ）およびＰＴ毎に要約した。

【０５６８】

身体検査所見のベースラインからの有害な変化はＡＥとして分類し、したがって、解析した。バイタルサインをベースライン時およびベースライン後時点で、処置群毎のベースラインからの変化について説明的に要約した。

【０５６９】

臨床化学、血液学、および尿検査の観察値およびベースラインからの変化をベースライン時および各ベースライン後時点で説明的に要約した。正常範囲値に基づいて正常、低いまたは高いに分類することができる検査結果について、分類のベースラインからのシフトを全ての試験来院について要約した。

【０５７０】

ＥＣＧパラメーターの患者ごとのデータ一覧表を提示した。心電図の間隔（ＰＲ、ＲＲ、ＱＴ、およびＱＴｃＦ）のベースラインからの変化を処置群ごとに提示した。ＱＴ間隔を心拍数に対してＦｒｉｄｅｒｉｃｉａの式（ＱＴｃＦ）を使用して補正した。

【０５７１】

ＡＬＸＮ１２１０またはエクリズマブに対するＡＤＡの発生率および力価を含めた異常な免疫原性所見を処置群ごとに表フォーマットに要約した。常に陽性の患者の割合および常に陰性の患者の割合を探究することができた。

【０５７２】

少なくとも１用量の試験薬（すなわち、ＡＬＸＮ１２１０またはエクリズマブ）を受け、評価可能なＰＫデータを有していた全患者についての個々の血清中濃度データを使用して、ＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブについてのＰＫパラメーターを導き出した。

【０５７３】

平均血清中濃度時間プロファイルのグラフを構築した。個々の患者についての血清中濃度時間プロファイルのグラフも提示することができた。実際の用量投与および試料採取時間を全ての算出に使用した。必要に応じて、各試料採取時間における血清中濃度データについて記述統計を算出した。集団－ＰＫの評価を本試験のデータを使用してまたは他の試験のデータと組み合わせて考察することができた。

【０５７４】

各試料採取時間における全てのＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブのＰＤ評価項目について記述統計を示した。ＩＶ投与されたＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブのＰＤ効果を、必要に応じて時間をわたっての総Ｃ５血清中濃度および遊離Ｃ５血清中濃度ならびにｃＲＢＣ溶血の絶対値およびベースラインからの変化およびパーセンテージ変化を評価することによって評価した。ＡＬＸＮ１２１０　ＰＫ／ＰＤ関係の評価を、本試験のデータを使用してまたは他の試験のデータと組み合わせて探究することができた。

【０５７５】

１日目の評価が欠損した場合、スクリーニング評価をベースライン評価として使用した

。ＱｏＬ計器の欠損データは、各計器についての指示に指定されている通り取り扱った。
【０５７６】
（実施例５）
以前にエクリズマブを用いた処置を受けた発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）の成人患者におけるＡＬＸＮ１２１０　対　エクリズマブの第ＩＩＩ相ランダム化非盲検実対照試験の結果
以下は、上の実施例４に記載されているプロトコールに従って実施された継続中の非盲検第ＩＩＩ相臨床試験から得られたデータの要約である。有効性および安全性結果の要約を以下に示す。
【０５７７】
１．試験の要約
この第ＩＩＩ相ヒト臨床試験は、少なくとも６カ月にわたってエクリズマブで処置されたことがあるＰＮＨの成人患者に静脈内（ＩＶ）注入によって投与されるＡＬＸＮ１２１０（Ｕｌｔｏｍｉｒｉｓ（商標）、抗体ＢＮＪ４４１、またはラブリズマブとしても公知）　対　エクリズマブ（Ｓｏｌｉｒｉｓ（登録商標））の安全性および有効性を評価するために実施された非盲検ランダム化実対照多施設試験であった。本試験には、合計１９５名の患者を登録した。合計１９１名の患者が試験を完了し、これらの患者のうち１８６名がこのパープロトコール解析に含まれた。試験の過程中に中止した対象は４名だけであった（ＡＬＸＮ１２１０群から１名およびエクリズマブ群から３名）。
【０５７８】
この第ＩＩＩ相試験は、その主目的を達成し、ＡＬＸＮ１２１０（ラブリズマブ）がエクリズマブに対して非劣性であることが実証された。具体的には、本試験は、ＦＤＡにより求められ、プロトコールにおいて規定された１５％のマージンよりも良好な、ベースラインからのＬＤＨパーセント変化（ＬＤＨ－ＰＣＨＧ）についての予め規定した非劣性マージン（ＮＩＭ）を達成したが、本試験において優位性を達成するまではいかなかった（ｐ＜０．０５８３）。さらに、４つの重要な副次的評価項目の全てでＡＬＸＮ１２１０が有利であり、エクリズマブに対する非劣性が実証された。ブレイクスルー溶血（ＢＴＨ）も、ＡＬＸＮ１２１０がエクリズマブに対して、それぞれ０％対５．１％で有利であるという数値的傾向が実証された。実際、ＡＬＸＮ１２１０下の患者ではＢＴＨは生じず、それと比較してエクリズマブでは５例が生じた（エクリズマブ患者１名が３つのＢＴＨ事象を有した）。重要なことに、感度解析により、全ての有効性評価項目に関してロバストな結果が実証された。データを添付の図面および表に示し、以下により詳細に考察する。
【０５７９】
ＡＬＸＮ１２１０とエクリズマブを比較する非劣性試験のデザインが図２５に示されている。本試験では、エクリズマブを本試験の開始前少なくとも６カ月にわたって受けたＰＮＨ患者における非劣性を示すために、ＡＬＸＮ１２１０についての個別化された体重に基づく投薬スキームとエクリズマブについての既存の承認された投薬スキームをＰＮＨにおいて比較した。ＡＬＸＮ１２１０について選択される用量は体重に基づくものであり、１日目に負荷用量（４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者に対しては２４００ｍｇ、６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者に対しては２７００ｍｇ、１００ｋｇ以上の患者に対しては３０００ｍｇ）、その後、１５日目およびそれ以降８週間毎に維持用量のＡＬＸＮ１２１０（４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者に対しては３０００ｍｇ、６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者に対しては３３００ｍｇ、１００ｋｇ以上の患者に対しては３６００ｍｇ）を含んだ。図２５を参照されたい。対照的に、エクリズマブの用量は、１日目およびそれ以降２週間毎にＩＶ投与される９００ｍｇの維持用量を含む。図２５を参照されたい。実施例４に記載の通り、試験の完了後、ＡＬＸＮ１２１０群およびエクリズマブ群の両方の対象はどちらも延長期間に入った。延長期間中、ＡＬＸＮ１２１０群はＡＬＸＮ１２１０を継続して８週間毎に受けた。エクリズマブ群は、１８３日目にＡＬＸＮ１２１０の負荷用量（４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者に対しては２４００ｍｇ、６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者に対しては２７００ｍｇ、１００ｋｇ以上の患者に対しては３０００ｍｇ）、そ

の後、１９７日目およびそれ以降８週間毎に維持用量のＡＬＸＮ１２１０（４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者に対しては３０００ｍｇ、６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者に対しては３３００ｍｇ、１００ｋｇ以上の患者に対しては３６００ｍｇ）を受けた。ＡＬＸＮ１２１０群およびエクリズマブ群の両方についての完全な投薬概略図が図２６に示されている。

【０５８０】

本試験には、元々の計画よりも多くの患者が登録された。具体的には、１９５名の患者を本試験に登録し、ＡＬＸＮ１２１０群またはエクリズマブ群のいずれかにランダム化した（図２７を参照されたい）。合計１３名の対象がスクリーニングを合格しなかった。２６週間の処置期間に入り、それを完了した１９５名の患者のうち、１９１名が継続中の延長試験に進んだ（図２７を参照されたい）。試験集団のベースライン特性および人口統計を図２８に示す。疾患のベースライン特性を図２９に示す。

【０５８１】

以下の表４０に示す通り、ランダム化された患者１９７名のうち、処置を受けた患者１９５名（ＡＬＸＮ１２１０群の患者９７名およびエクリズマブ群の患者９８名）をＦＡＳおよび安全性解析対象集団に含めた。

【表４０】

表40: 解析データセット(ランダム化された全患者)

	ALXN1210 n (%)	エクリズマブ n (%)	合計 n (%)
ランダム化された患者の数	98 (100)	99 (100)	197 (100)
FAS内の患者の数 FASから除外された患者の数	97 (99.0) 1 (1.0)	98 (99.0) 1 (1.0)	195 (99.0) 2 (1.0)
PP解析対象集団内の患者の数 PP解析対象集団から除外された患者の数	93 (94.9) 5 (5.1)	93 (93.9) 6 (6.1)	186 (94.4) 11 (5.6)
安全性解析対象集団内の患者の数 安全性解析対象集団から除外された患者の数	97 (99.0) 1 (1.0)	98 (99.0) 1 (1.0)	195 (99.0) 2 (1.0)
PK解析対象集団内の患者の数 PK解析対象集団から除外された患者の数	97 (99.0) 1 (1.0)	98 (99.0) 1 (1.0)	195 (99.0) 2 (1.0)

略語:FAS=最大の解析対象集団;PP=プロトコールに適合した

【０５８２】

１１名の患者がＰＰ解析対象集団から除外された（ＡＬＸＮ１２１０：ｎ＝５、エクリズマブ、ｎ＝６）。以下が除外の理由である。２名の患者はランダム化されたが、初回投薬前に患者が離脱したことにより処置を受けなかった（表４１参照）。ＡＬＸＮ１２１０群の２名の患者は、１日目の前６カ月以内のＰＮＨに対するラベル表示された投薬推奨に従った（１４±２日間毎のエクリズマブ）エクリズマブを用いた処置に関する基準を、エクリズマブの用量のいくつかがウインドウの±２日外に投与されたことが理由で満たさないことが決定された。エクリズマブ群の２名の患者は、１日目の前６カ月以内にＬＤＨ値２×ＵＬＮを有したことが決定された。５名の患者（ＡＬＸＮ１２１０：ｎ＝２、エクリズマブ：ｎ＝３）はｐＲＢＣ輸血に関するプロトコールに規定された基準（ヘモグロビン≦７ｇ／ｄＬ）に該当したが、その時点でも主要評価期間中の他のいずれの時点でも輸血を受けなかった。特定の来院時に輸血基準に該当したものの輸血を受けなかった患者が他にもいたが、これらの患者は、輸血基準に従って少なくとも１回の輸血を受けていたので、ＰＰ解析対象集団に含めた。

【０５８３】

表４１に記載の通り、本試験では、ランダム化時の実際の層別化において、輸血歴につ

いて観察された層別化と比較して３つの差異が生じた。輸血歴「あり」に層別化された２４名の患者のうち、１名の患者が輸血歴を有さないことが決定された。輸血歴「なし」に層別化された１７３名の患者のうち、２名の患者が以前の輸血歴を有した。

【表４１】

表41: ランダム化時の層別化群および観察された層別化群(ランダム化された全患者)

ランダム化時の層別化群	観察された層別化群	ALXN1210 (N=98)	エクリズマブ (N=99)	合計 (N=197)
輸血歴、n(%)				
あり	あり	12 (12.2)	11 (11.1)	23 (11.7)
あり	なし	0	1 (1.0)	1 (0.5)
なし	あり	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
なし	なし	85 (86.7)	86 (86.9)	171 (86.8)

注:ベースラインを試験薬の初回投薬前の最後の非欠損値と定義した。LDHのULNは246U/Lである。

【０５８４】

表４２に示されている通り、安定病態を有する患者の試験集団では、試験薬の初回投薬の前年にｐＲＢＣ輸血歴を有したのはたった１２．８％であった。初回投薬の１年以内の輸血回数の平均はＡＬＸＮ１２１０群においてエクリズマブ群よりも高く、輸血された単位の平均数も同様であった。この差は、重度の輸血依存性のＡＬＸＮ１２１０の患者２名に起因する。

【表４２】

表42: 初回投薬前12カ月以内の赤血球輸血(最大の解析対象集団)

変数 カテゴリー	ALXN1210 (N=97)	エクリズマブ (N=98)	合計 (N=195)
初回投薬前の1年以内にpRBC/全血輸血をした患者の数、n(%)	13 (13.4)	12 (12.2)	25 (12.8)
初回投薬前の1年以内のpRBC/全血輸血回数			
合計	64	30	94
平均値(SD)	4.9 (5.51)	2.5 (2.32)	3.8 (4.38)
メジアン	3.0	1.5	2.0
Min, max	1, 17	1, 8	1, 17
初回投薬前の1年以内に輸血されたpRBC/全血の単位数			
合計	103	50	153
平均値(SD)	7.9 (8.78)	4.2 (3.83)	6.1 (7.00)
メジアン	4.0	2.5	3.0
Min, max	1, 32	2, 15	1, 32

略語:max=最大値;min=最小値;pRBC=濃厚赤血球;SD=標準偏差

【０５８５】

インフォームドコンセント前に患者が経験したＰＮＨ症状の型は処置群間で同様であり、最も一般的なもの（全患者の＞２０％）は、疲労または無力症（全身衰弱）、赤色または暗色尿、腹部疼痛、息切れ（呼吸困難）、頭痛、めまい感、または集中困難などのＣＮＳ関連症状、黄疸（皮膚または眼の黄変）、および嚥下障害であった。

【０５８６】

表４３に記載の通り、総集団において患者の９５．４％がインフォームドコンセント前

に診断された記録されたＰＮＨに関連する状態を有した。注目すべきことに、患者の３７．４％が再生不良性貧血歴を有し、患者の９．２％が腎不全歴を有し、患者の４．６％が骨髄異形成症候群を有した。

【表４３】

表43: インフォームドコンセント前の任意の時点で診断されたPNHに関連する状態（最大の解析対象集団）

PNHに関連する状態、n(%)	ALXN1210 (N = 97)	エクリズマブ (N = 98)	合計 (N = 195)
インフォームドコンセント前にいずれかのPNH状態を有した患者	90 (92.8)	96 (98.0)	186 (95.4)
貧血	64 (66.0)	67 (68.4)	131 (67.2)
血尿またはヘモグロビン尿	47 (48.5)	48 (49.0)	95 (48.7)
再生不良性貧血	34 (35.1)	39 (39.8)	73 (37.4)
腎不全	11 (11.3)	7 (7.1)	18 (9.2)
妊娠合併症	4 (4.1)	9 (9.2)	13 (6.7)
骨髄異形成症候群	3 (3.1)	6 (6.1)	9 (4.6)
その他[a]	14 (14.4)	14 (14.3)	28 (14.4)

注:患者の診療記録に記録された状態。患者は、1つよりも多くのカテゴリーに計数されている場合がある。

[a] 「その他」カテゴリーには、好中球減少(n=3)、タンパク尿、腎機能不全(n=3)、リンパ様過形成、汎血球減少(n=2)、血小板減少(n=3)、鉄欠乏性貧血(n=2)、非重症形成不全、脾腫、肝臓細胞溶解グレード1(n=2)、溶血性貧血、ハプトグロビン崩壊、肺高血圧症、モノソミー7、軽症骨髄細胞減少、三血球系造血の低減、髄質形成不全、ハプトグロビン欠乏および網状赤血球増加症、白血球減少、顆粒球形成異常（dysgranulopoiesis）、赤血球形成異常（dyserythropoiesis）、赤血球形成異常（dysplasia dyserythropoiesis）、特発性髄質形成不全の再発、血小板増加症、血小板減少症、白血球増加症、筋肉の痛みと疼痛および胆石が含まれた。

略語:PNH=発作性夜間ヘモグロビン尿症

【０５８７】

以下の表４４に示す通り、患者全体の２５．６％について１つまたは複数のＭＡＶＥ歴が報告された。

【表４４－１】

表44: 主要な血管系有害事象歴(最大の解析対象集団)

MAVEカテゴリー	ALXN1210 (N=97)	エクリズマブ (N=98)	合計 (N=195)
MAVE歴を有する患者	28 (28.9)	22 (22.4)	50 (25.6)
血栓性静脈炎/深部静脈血栓症	11 (11.3)	5 (5.1)	16 (8.2)
肝臓/門脈血栓症(バッド・キアリ症候群)	8 (8.2)	6 (6.1)	14 (7.2)
大脳動脈閉塞症/脳血管発作	5 (5.2)	6 (6.1)	11 (5.6)
大脳静脈閉塞症	3 (3.1)	2 (2.0)	5 (2.6)
腸間膜/臓側動脈血栓症または梗塞	2 (2.1)	3 (3.1)	5 (2.6)
腸間膜/臓側静脈血栓症または梗塞	1 (1.0)	4 (4.1)	5 (2.6)
肺塞栓症	5 (5.2)	0 (0.0)	5 (2.6)
皮膚血栓症	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.0)

【表４４－２】

MAVEカテゴリー	ALXN1210 (N=97)	エクリズマブ (N=98)	合計 (N=195)
一過性脳虚血発作	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
心筋梗塞	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
急性末梢血管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
切断(非外傷性;非糖尿病性)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
壊疽(非外傷性;非糖尿病性)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎動脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安定狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他[a]	2 (2.1)	3 (3.1)	5 (2.6)

注:患者は、1つよりも多くのカテゴリーに計数されている場合がある。
[a] 「その他」カテゴリーには、経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術の再発性血栓症、下大静脈血栓症、網膜静脈血栓症、左心房血栓、左下腿表在性血栓症、虚血性腸炎が含まれた。
略語:MAVE=主要な血管系有害事象

【０５８８】
要求されるように、１９５名の患者全てがエクリズマブ使用歴を有した。ＡＬＸＮ１２１０群の患者２名が、試験薬開始前の３年以内でも開始時でも髄膜炎菌感染に対するワクチン接種を受けていなかった。他の患者は全てが１日目までに髄膜炎菌ワクチンを受けていた。

【０５８９】
髄膜炎菌ワクチン以外の以前の薬剤の最も一般的に報告された（患者の１０％以上）群分けは、ビタミンＢ１２および葉酸（５９．５％）、ベーターラクタム抗細菌薬（ペニシリン）（４３．１％）、抗血栓剤（１９．０％）、消化性潰瘍および胃食道逆流疾患に対する薬物（１５．４％）、およびその他の鎮痛薬および解熱薬（１２．８％）であった。全体的に、患者の９７．９％（ＡＬＸＮ１２１０群で９７．９％およびエクリズマブ群で９８．０％）が少なくとも１つの併用薬を服用していた。最も一般的に報告された（患者の１０％以上）併用薬の群分けは、ビタミンＢ１２および葉酸（６２．１％）、ベーターラクタム抗細菌薬（ペニシリン）（５２．８％）、他の鎮痛薬および解熱薬（３６．９％）、細菌ワクチン（２９．２％）、抗血栓剤（２２．６％）、ウイルスワクチン（１９．５％）、消化性潰瘍および胃食道逆流疾患に対する薬物（１９．０％）、キノロン抗細菌薬（１６．４％）、抗炎症および抗リウマチ製品、非ステロイド薬（１３．３％）およびオピオイド（１０．３％）であった。試験中、合計３０．３％の患者が非薬理学的医学的手技を受けた。

【０５９０】
２．主要／副次的評価項目および疾患関連パラメーター
ＡＬＸＮ１２１０は、ＦＡＳについて、主要評価項目であるベースラインから１８３日目までのＬＤＨのパーセント変化（ＬＤＨ－ＰＣＨＧ）に関して、エクリズマブと比較して統計的に有意な非劣性を達成した。具体的には、図３０に示されている通り、ＬＤＨパーセント変化（ＬＤＨ－ＰＣＨＧ）の主要有効性評価項目を非常に明白に達成し、上回った。図３０の赤色の三角形は、ＦＤＡにより要求され、プロトコールにおいて規定された非劣性マージンを示す。ＬＤＨ－ＰＣＨＧ評価項目に関して、１５％の非劣性マージンを実質的に上回り、１％よりも良好な非劣性マージンを達成した。図３０を参照されたい。

【０５９１】
重要な副次的評価項目であるブレイクスルー溶血（ＢＴＨ）、ＦＡＣＩＴ疲労スコアの変化、輸血回避（ＴＡ）およびヘモグロビン安定化（ＨＧＢ－Ｓ）も陽性であり、ＡＬＸＮ１２１０はエクリズマブに対して有利であった（図３０を参照されたい）。さらに、副

次的評価項目の全てでＡＬＸＮ１２１０が有利であっただけでなく、これら全てが、グラフ内の赤色の三角形によって示される非劣性マージンを実質的に上回った（図３０を参照されたい）。

【０５９２】

重要な主要評価項目および副次的評価項目が図３１において表で示されている。ＡＬＸＮ１２１０がエクリズマブに対して有利である、各評価項目についての処置効果も示されている。例えば、最初の行は、ＡＬＸＮ１２１０のＬＤＨパーセント変化（ＬＤＨ－ＰＣＨＧ）に対する処置効果はエクリズマブと比して－９．２％であり、求められる非劣性マージン１５％よりもはるかに大きく、非劣性であるという明白な所見がもたらされることを示す。同様に、全ての主要評価項目および副次的評価項目でＡＬＸＮ１２１０がエクリズマブに対して非劣性であるという同じ結論が導かれた。言い換えると、ＡＬＸＮ１２１０はエクリズマブよりも良好であることが見いだされた；おそらくサンプルサイズに起因して、統計学的優位性の結論に達することはできなかった（図３１を参照されたい）。

【０５９３】

本試験のＬＤＨ－ＰＣＨＧに関する有効性データを多数の異なる感度解析に供した。図３２に結果が示されている。例えば、１２１０についての処置効果（点推定値）は、エクリズマブよりも良好な－９．２％であり、９５％信頼区間（ＣＩ）は－１８．８％～０．４２％であった。０．４２％という数字は、予め定義された非劣性マージンである１５％よりも実質的に良好である。この表は、種々の感度解析を示し、これらは全て、主解析のロバストな所見を裏付けるものである。この一貫性はこの型の臨床試験に関しては普通ではなく、本試験が非常に高い質で行われたという観念が裏付けられることは注目に値する。

【０５９４】

ＬＤＨ－ＰＣＨＧ主要評価項目についての有効性結果を患者集団のサブグループとして解析し、それが図３３に示されている。ＬＤＨ－ＰＣＨＧ（乳酸脱水素酵素パーセント変化）は、ベースラインから１８３日目までのＬＤＨのパーセンテージの変化を指す。ＬＤＨ－ＰＣＨＧについてのサブグループ解析から、ＡＬＸＮ１２１０が有利とするエビデンスが優勢であることが明らかになった。灰色の線は９５％信頼区間であり、青色の四角は点推定値である。推定は、一般化推定方程式（ＧＥＥ）手法に基づくものであった。モデルには以下の用語が含まれた：処置群、輸血歴およびベースラインＬＤＨレベル。１よりも右側の推定値はＡＬＸＮ１２１０が有利であり、左側の推定値はエクリズマブが有利である。全ての点推定値が予め定義された非劣性マージン（赤色の三角形）（１５％）の右側にあった。エクリズマブが明白に有利な評価項目はなかった。結論として、サブグループの全てにおいて、ＡＬＸＮ１２１０はエクリズマブに対して有利であった（図３３を参照されたい）。

【０５９５】

図３４は、ＬＤＨの経時的なベースラインからのパーセント変化の平均値（上のパネル）および総レベル（下のパネル）の両方を示す。図３４に示されている通り、ＬＤＨの平均値レベルは、試験開始時に患者集団について正常範囲内であり、ＡＬＸＮ１２１０による処置群については試験全体を通して正常値上限（１×ＵＬＮのＬＤＨ）未満にとどまった。対照的に、エクリズマブによる処置群では、２９日目、１１３日目および１２７日目に平均ＬＤＨレベルはこの正常値上限を上回った。図３４の点線は、ＬＤＨの正常値上限の値または１×ＵＬＮのＬＤＨを示す。グラフの下の枠は、その日の平均に寄与した各群の患者の数を示す。結論として、ＡＬＸＮ１２１０下の患者におけるＬＤＨの平均値が危険レベルである１．５×ＵＬＮを下回ったままであったことが明らかである（図３４を参照されたい）。試験の過程中の様々な時点でＬＤＨ正常化を維持していた患者のパーセンテージが図３５に示されている。ＡＬＸＮ１２１０患者およびエクリズマブ患者のどちらも５０％よりも多くが試験全体を通して正常な範囲内にとどまった（図３５を参照されたい）。図３６は、慢性疾患治療の機能的評価（ＦＡＣＩＴ）－疲労スケール、バージョン４によって経時的に評価される生活の質のベースラインからの平均変化を示す。図３７は、経時的なＦＡＣＩＴ疲労についての評価値の平均を示す。図３６に示されている通り、

ベースラインからの平均変化は、ＡＬＸＮ１２１０による処置群については試験全体を通して改善が示され、最大時点ではエクリズマブによる処置群について見られる改善よりも高い傾向があった。しかし、破線で示されている通り、ＦＡＣＩＴ疲労スコアがベースラインよりも改善されたにもかかわらず、いずれの群でも３点を超える（＞３点）平均増大は実証されなかった。グラフの下の枠は、その日の平均に寄与した各群の患者の数を示す。図３７に示されている通り、ＦＡＣＩＴ疲労スケール（０～５２、スコアが高いほど疲労が少ないことが示される）で評価されたスコアの平均を示し、全ての時点でＡＬＸＮ１２１０による処置群においてエクリズマブによる処置群よりも高い平均ＦＡＣＩＴ疲労スコアが示された。

【０５９６】

主要評価項目および副次的評価項目に加えて、試験中、以下の疾患関連検査パラメーターを測定した：遊離ヘモグロビン、尿潜血、総Ｃ５、ハプトグロビン、網状赤血球数、ＰＮＨ　ＲＢＣクローンサイズ、Ｄ－ダイマー濃度、ｅＧＦＲ、スポット尿アルブミン：クレアチニン比、およびＣ反応性タンパク質。総ＰＮＨ　ＲＢＣクローンサイズはベースライン時に処置群間で同様であり、試験中いずれの群においても注目すべき変化はなかった。ベースラインからの経時的な遊離ヘモグロビン変化の平均に明らかな傾向はいずれの処置群でも観察されなかった。平均Ｄダイマーレベルは、いずれの処置群においても大多数のベースライン後の試験来院時にベースラインから低下していた。平均ハプトグロビンは、どちらの処置群においてもベースライン時および２６週間の処置期間全体を通して低かった（基準範囲：０．４～２．４ｇ／Ｌ）（ベースラインから１８３日目まで、ＡＬＸＮ１２１０：０．２８３ｇ／Ｌ～０．２９８ｇ／Ｌ；エクリズマブ：０．２５５ｇ／Ｌ～０．２５７ｇ／Ｌ）。尿潜血は、ＡＬＸＮ１２１０処置群およびエクリズマブ処置群のどちらにおいても大多数の患者で陰性であり、処置期間中陰性のままであった。網状赤血球／赤血球比は安定しており、どちらの群においても２６週間の処置期間全体を通して一貫していた（ベースラインから１８３日目まで、ＡＬＸＮ１２１０：５．７０％～６．５４％；エクリズマブ：５．５４％～５．８７％）。どちらの処置群においても平均尿中ミクロアルブミン：クレアチニン比に注目すべきベースラインからの変化は経時的に観察されなかった。平均Ｃ反応性タンパク質レベルはベースライン時に処置群間で同様であり、いずれの処置群でも経時的にわずかな変化が認められた。

【０５９７】

３．安全性

図３８は、第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ１２１０－ＰＮＨ－３０１臨床試験における重要な安全性結果の図表化である。主要評価期間中に有害事象（ＡＥ）の全体的な安全性の差異がＡＬＸＮ１２１０とエクリズマブの間で概して同様の率で観察され、ＡＥまたは死亡による中止は観察されなかった（図３８を参照されたい）。図３９に示されている通り、重篤な有害事象（ＳＡＥ）は、ＡＬＸＮ１２１０ではエクリズマブと比較して頻度が低かった（４％対８％）。最も頻度の高いＡＥは、図４０および４１に示されている通り、頭痛（２７％対１７％）および鼻咽頭炎（２２％対２０％）であった。さらに、主要評価期間中に髄膜炎菌感染はみられなかった（図４２を参照されたい）。

【０５９８】

処置下で発現した抗薬物抗体（ＡＤＡ）の症例はＡＬＸＮ１２１０では観察されず、エクリズマブについては１症例が観察された。中和抗体は産生されず、ＰＫ／ＰＤ、有効性または安全性に対する明らかな影響はなかった。

【０５９９】

服薬順守はこの臨床試験に関しては完全であり、６カ月の処置期間にわたって１００％服薬順守が実証された（図４３を参照されたい）。

【０６００】

２．薬物動態結果

ＡＬＸＮ１２１０についての薬物動態パラメーターを、それぞれ最初の（導入）用量および最後の（維持）用量について以下の表４５および４６に要約する。全患者における初

回投薬後のＡＬＸＮ１２１０の幾何平均（幾何ＣＶ％）ＣｍａｘおよびＣｔｒｏｕｇｈは、それぞれ８２２．３（２２．０３）および３９０．９（２６．７８）μｇ／ｍＬであった。最後のＡＬＸＮ１２１０の投薬後、全患者における幾何平均（％ＣＶ）ＣｍａｘおよびＣｔｒｏｕｇｈは、それぞれ１３５９．３（１９．５０）および４７９．８（３０．６８）μｇ／ｍＬであった。

【表４５】

表45:ALXN1210の最初の(負荷)用量後のALXN1210薬物動態パラメーター

(C_{max}およびC_{trough})(薬物動態解析対象集団)

パラメーター	統計値	全患者 (N=96)	40kg以上 60kg未満 (N=26)	60kg以上 100kg未満 (N=63)	100kg以上 (N=7)
C_{max} (μg/mL)	n	95	26	62	7
	平均値	842.9	903.2	823.1	794.7
	SD	203.47	150.42	216.00	239.70
	CV%	24.14	16.65	26.24	30.16
	メジアン	811.0	893.0	779.5	802.0
	最小値	511	656	536	511
	最大値	1750	1450	1750	1240
	幾何平均	822.3	892.6	801.0	765.1
	幾何CV%	22.03	15.41	22.77	30.39
C_{trough} (μg/mL)	n	96	26	63	7
	平均値	405.4	448.2	394.5	344.3
	SD	121.24	151.41	108.28	50.29
	CV%	29.91	33.78	27.45	14.61
	メジアン	384.0	440.5	373.0	352.0
	最小値	197	219	197	294
	最大値	1040	1040	896	421
	幾何平均	390.9	428.6	382.1	341.2
	幾何CV%	26.78	30.34	25.37	14.61

略語:C_{max}=最高血清中濃度;C_{trough}=トラフ血清中濃度;CV=変動係数;SD=標準偏差

【表４６】

表46:ALXN1210の最後の維持用量後のALXN1210薬物動態パラメーター(C_{max}およびC_{trough})(薬物動態解析対象集団)

パラメーター	統計値	全患者 (N = 96)	40kg以上60kg未満 (N = 27)	60kg以上100kg未満 (N = 61)	100kg以上 (N = 8)
C_{max} (μg/mL)	n	96	27	61	8
	平均値	1384.5	1561.1	1347.4	1071.1
	SD	267.61	261.30	231.75	115.87
	CV%	19.33	16.74	17.20	10.82
	メジアン	1395.0	1520.0	1360.0	1040.0
	最小値	902	1040	902	924
	最大値	2320	2320	1850	1240
	幾何平均	1359.3	1540.8	1327.6	1065.8
	幾何CV%	19.50	16.57	17.60	10.68
C_{trough} (μg/mL)	n	95	27	60	8
	平均値	500.8	560.7	484.1	423.5
	SD	143.17	135.18	143.05	108.74
	CV%	28.59	24.11	29.55	25.68
	メジアン	508.0	542.0	472.5	472.5
	最小値	232	340	240	232
	最大値	854	854	853	520
	幾何平均	479.8	544.9	462.9	408.9
	幾何CV%	30.68	25.00	31.38	30.43

略語:C_{max}=最高血清中濃度;C_{trough}=トラフ血清中濃度;CV=変動係数;SD=標準偏差

【０６０１】

ＡＬＸＮ１２１０の最後の維持用量後のノンコンパートメントＰＫパラメーターを表４７に示す。体重に基づく維持用量の全てについての複数回用量の投与後にＡＬＸＮ１２１０　ＰＫ定常状態が達成された（表４８）。

【表４７】

表47:最後のALXN1210維持用量後のALXN1210ノンコンパートメント解析薬物動態パラメーターの要約(薬物動態解析対象集団)

PKパラメーター(単位)	全患者 (N = 96)	40kg以上60kg未満 (N = 27)	60kg以上100kg未満 (N = 61)	100kg以上 (N = 8)
	平均±SD (%CV)	平均±SD (%CV)	平均±SD (%CV)	平均±SD (%CV)
t_{max} (h)[a]	2.42 (2.0, 307.0)	2.58 (2.3, 3.5)	2.32 (2.0, 307.0)	2.43 (2.3, 2.8)
C_{max} (μg/mL)	1384.5 ± 267.6 (19.3)	1561.1 ± 261.3 (16.7)	1347.4 ± 231.8 (17.2)	1071.1 ± 115.9 (10.8)
C_{trough} (μg/mL)	500.8 ± 143.2 (28.6)	560.7 ± 135.2 (24.1)	484.1 ± 143.1 (29.6)	423.5 ± 108.7 (25.7)
AUC_{τ} (h·μg/mL)	1043617.0 ± 205648.0 (19.7)	1178769.2 ± 185661.1 (29.8)	1004866.7 ± 192953.0 (19.2)	895000.0 ± 137834.3 (15.4)
CL (L/h)	0.0015 ± 0.0006 (35.8)	0.0019 ± 0.0004 (29.0)	0.002 ± 0.0007 (34.5)	0.0022 ± 0.0007 (33.1)
V_z (L)	3.0± 0.7 (22.7)	2.4 ± 0.4 (18.2)	3.2 ± 0.5 (17.3)	3.8 ± 0.9 (23.7)

注:平均半減期は、治療上維持投薬が継続されていたので確実に推定することができなかった。
[a] t_{max}値はメジアン(最小値、最大値)として示されている。
略語:AUC_{τ}=投薬間隔にわたる血清中濃度対時間曲線下面積;C_{max}=観察された最高血清中濃度;C_{trough}=投薬間隔終了時の濃度;CL=総クリアランス;CV=変動係数;SD=標準偏差;t_{max}=観察された最高血清中濃度までの時間;V_z=定常状態での分布体積。
【０６０２】
【表４８】

表48: ALXN1210薬物動態定常状態到達の評価(薬物動態解析対象集団)

定常状態到達	mg単位の維持用量(体重別の群)	傾き	95%CI下限	95%CI上限	定常状態に達したか?
15, 71, 127, 183日目	3000(40kg以上60kg未満)	-0.00001448	-0.00019039	0.00016143	達した
15, 71, 127, 183日目	3300(60kg以上100kg未満)	0.00003648	-0.00006497	0.00013793	達した
15, 71, 127, 183日目	3600(100kg以上)	-0.00001702	-0.00021949	0.00018545	達した
15, 71, 127, 183日目	全患者	0.00001648	-0.00007798	0.00011093	達した

略語:CI=信頼区間。
【０６０３】
図４４は、試験全体を通した各試験薬、ＡＬＸＮ１２１０およびエクリズマブの平均血清中濃度を示す。図４４に示されている通り、８週間毎の体重に基づく投薬により、最大の定常状態およびトラフ曝露がもたらされた。さらに、ＡＬＸＮ１２１０の血清中濃度は、各時点でエクリズマブの対応する濃度よりも一貫して高かった（図４４を参照されたい）。
【０６０４】
４．薬力学
図４５に示されている通り、ＡＬＸＮ１２１０を用いた処置では、試験全体を通しておよび各投薬間隔において持続的かつ完全な補体Ｃ５阻害がもたらされ、それと比較して、エクリズマブによる処置群ではより大きなゆらぎが見られた。ＡＬＸＮ１２１０（体重に基づく用量、ｑ８ｗ）またはエクリズマブ（９００ｍｇ、ｑ２ｗ）を用いた処置後の経時的な平均血清中遊離Ｃ５濃度および血清中遊離Ｃ５濃度が０．５μｇ／ｍＬ以上の患者の数（%）を表４９に要約する。平均遊離Ｃ５レベルは、ＡＬＸＮ１２１０の最初の注入の終了時までに９９%よりも大きく阻害され、試験処置期間の持続時間にわたって９９%よりも大きく阻害されたままであった（図４５を参照されたい、上のパネル）。対照的に、エクリズマブ群では、遊離Ｃ５は常に９９%よりも大きく阻害されていたわけではなかった（図４５を参照されたい、下のパネル）。

【表４９】

表49: 経時的な平均血清中遊離C5濃度および血清中遊離C5濃度が0.5μg/mL以上の患者の数(パーセンテージ)(最大の解析対象集団)

来院	ALXN1210 (N=97) n	平均血清中遊離C5濃度 μg/mL	血清中遊離C5濃度が0.5 μg/mL以上の患者の n (%)	エクリズマブ (N=98) n	平均血清中遊離C5濃度 μg/mL	血清中遊離C5濃度が0.5 μg/mL以上の患者の n (%)
ベースライン	96	0.02	0	97	0.05	0
1日目, EOI	97	0.01	0	98	0.02	0
8日目	95	0.02	0	98	0.03	0
15日目 投薬前	96	0.02	0	96	0.06	1 (1.0)
15日目, EOI	93	0.01	0	94	0.02	0
22日目	95	0.02	0	96	0.03	0
29日目	95	0.02	0	96	0.55	2 (2.1)
43日目	96	0.04	0	97	0.20	3 (3.1)
57日目	96	0.05	0	97	0.33	2 (2.1)
71日目 投薬前	96	0.06	0	96	0.52	2 (2.1)
71日目, EOI	94	0.02	0	92	0.02	0
85日目	95	0.04	0	97	0.12	2 (2.1)
99日目	93	0.05	0	96	0.26	3 (3.1)
113日目	94	0.06	0	96	0.06	1 (1.0)
127日目 投薬前	96	0.08	0	95	0.44	1 (1.1)
127日目, EOI	95	0.02	0	91	0.02	0
141日目	96	0.05	0	95	0.07	1 (1.1)
155日目	95	0.06	0	95	0.06	1 (1.1)
169日目	95	0.07	0	94	0.49	1 (1.1)
183日目	95	0.08	0	94	0.36	3 (3.2)

注:各処置群からの1日目のベースライン遊離C5試料の1つは、データが生物学的に妥当性に欠けるとみなされたことから除外された。PK試料と遊離C5試料が同じ抜き取りで採取されたので、対になるPKデータを用いてこの除外を確証した。
注:29日目、43日目、57日目、85日目、99日目、113日目、141日目、155日目、および169日目は、ALXN1210については任意の時点を表し、エクリズマブについては投薬前を表す。遊離C5について、BLOQであった結果に対してはBLOQ/2=0.00915μg/mLを利用した。パーセンテージはnを分母として使用して算出した。
ALXN1210およびエクリズマブ遊離C5データは、異なる生物分析アッセイで生成されたものである。
略語:BLOQ=定量限界を下回る;C5=補体成分5;EOI=注入終了時

【０６０５】

総血清Ｃ５濃度対時間プロファイルについてのベースラインからの変化の平均（±９５％ＣＩ）が図４６に示されている。血清総Ｃ５値はベースライン時には処置間で同様であり、処置期間全体を通して比較的安定したままであり、ＡＬＸＮ１２１０について全ての注入後のＥＯＩ時に総Ｃ５濃度の一過性の低下が観察された。

【０６０６】

（実施例６）

上記の第ＩＩＩ相ＡＬＸＮ－ＰＮＨ－３０１およびＡＬＸＮ－ＰＮＨ－３０２からのラブリズマブの薬物動態パラメーターの記述統計を以下の表５０に記載する。

【表５０】

表50:第III相試験(ALXN-PNH-301およびALXN-PNH-302)におけるラブリズマブについてのPKモデルパラメーターの集団の要約。

投薬用量群	算術平均(SD) メジアン[2.5～97.5パーセンタイル]					
	CL (L/h)	Q (L/h)	Vc (L)	Vp (L)	Vss (L)	*t1/2β* (days)
2400/3000 mg (N = 68)	0.00266 (0.000544) 0.00260 [0.00172 – 0.00388]	0.0131 (0.000803) 0.0133 [0.0114 – 0.0141]	2.87 (0.401) 2.86 [2.18 – 3.76]	1.55 (0.121) 1.58 [1.28 – 1.78]	4.42 (0.475) 4.47 [3.52 – 5.34]	50.6 (8.38) 50.9 [38.0 – 64.3]
2700/3300 mg (N = 141)	0.00354 (0.000897) 0.00341 [0.00220 – 0.00584]	0.0165 (0.00140) 0.0162 [0.0144 – 0.0196]	3.65 (0.529) 3.61 [2.63 – 4.71]	2.02 (0.216) 1.98 [1.68 – 2.45]	5.67 (0.668) 5.69 [4.44 – 6.92]	49.5 (9.25) 48.9 [33.5 – 69.2]
3000/3600 mg (N = 13)	0.00441 (0.000964) 0.00440 [0.00334 – 0.00608]	0.0208 (0.00108) 0.0202 [0.0199 – 0.0231]	4.28 (0.709) 4.08 [3.30 – 5.58]	2.48 (0.221) 2.42 [2.20 – 2.94]	6.77 (0.830) 6.53 [5.71 – 8.34]	47.1 (8.29) 50.3 [34.5 – 58.2]
第III相の全患者 (N = 222)	0.00332 (0.000941) 0.00320 [0.00190 – 0.00576]	0.0157 (0.00236) 0.0155 [0.0118 – 0.0203]	3.45 (0.652) 3.44 [2.41 – 4.75]	1.91 (0.321) 1.88 [1.38 – 2.50]	5.35 (0.916) 5.35 [3.74 – 7.06]	49.7 (8.94) 49.5 [34.2 – 66.1]

【０６０７】

略語:CL=クリアランス;CV=変動係数;PK=薬物動態;Q=コンパートメント間クリアランス;SD=標準偏差;t1/2β=終末相消失半減期;Vc=中心コンパートメントにおける分布体積;Vp=末梢コンパートメントにおける分布体積。

【０６０８】

ラブリズマブについてのクリアランス（ＣＬ）の平均推定値は、０．００３３２Ｌ／ｈ（標準偏差（ＳＤ）、０．０００９４）であった。平均ＳＤクリアランスは、体重が４０ｋｇ以上６０ｋｇ未満の患者については０．００２６６Ｌ／ｈ（０．０００５４）、体重が６０ｋｇ以上１００ｋｇ未満の患者については０．００３５４Ｌ／ｈ（０．０００９０）、および体重が１００ｋｇ以上の患者については０．００４４１Ｌ／ｈ（０．０００９６）であった。第ＩＩＩ相のＰＮＨの患者２２２名におけるラブリズマブの平均（ＳＤ）終末相消失半減期は、１１９３時間または４９．７（８．９４）日間であった。ラブリズマブの平均（ＳＤ）Ｖｓｓは５．３５（０．９１６）Ｌであった。

【０６０９】

エクリズマブを使用した第ＩＩＩ相試験（ＥＣＵ－ＭＧ－３０１）に関する個々のベイズ法推定値についての要約を以下の表５１に記載する。

【表５１】

表51: ECU-MG-301試験に関する薬物動態モデル(Run72)の最終集団の個々のベイズ法推定値の要約

	CL (L/h)	V1 (L)	V2 (L)	Q (L/h)	観察された Cmax (ug/mL)	SS Cmax (ug/mL)	SS Ctrough (ug/mL)	Term ½ life (h)	AUC SS (ug*h/
平均値	0.0106	2.54	2.73	0.251	939	845	348	436	154000
SD	0.00783	0.758	0.554	0.107	353	295	180	152	68600
メジアン	0.00785	2.44	2.61	0.218	912	878	348	453	153000
最小値	0.00362	1.32	1.76	0.0956	265	253	29.6	136	26800
最大値	0.0448	5.25	4.26	0.605	1640	1580	831	952	331000

SS=定常状態;SD=標準偏差;AUCssは以下の通り算出された:DOSE/CLi、ここで、DOSEは、試験に特有の維持用量(ECU-MG-301については1200mg)であり、CLiは個々の事後クリアランスである。

【０６１０】

エクリズマブに関しては、第ＩＩＩ相ＥＣＵ－ＭＧ－３０１試験での終末相消失半減期の平均は、４３６時間すなわち１８．１日間であった。

【０６１１】

補体関連障害（例えば、ＰＮＨまたはａＨＵＳ）を有する患者を第１の抗Ｃ５抗体で処置し、次いで、第２の異なる抗Ｃ５抗体を用いた処置に切り替える。好ましい実施形態では、第２の抗Ｃ５抗体は、第１の抗Ｃ５抗体とは異なるエピトープに結合する。第２の（異なる）抗Ｃ５抗体を投与する前に第１の抗Ｃ５抗体が患者から除去される（例えば、「洗い流される」）ことを確実にするために（例えば、凝集、免疫複合体形成などに関連する問題を回避するために）、第１の抗Ｃ５抗体の半減期を考慮に入れる。一実施形態では、第２の（異なる）抗Ｃ５抗体は、第１の抗Ｃ５抗体の最終投与の後に、第１の抗Ｃ５抗体の半減期の２、２．５、３、３．５、４、４．５、５、５．５、６、６．５、７、または７．５倍に相当する期間が経過するまで投与されない。

【０６１２】

１つの例では、患者は、エクリズマブで以前に処置されたことがあり、次いで異なる抗Ｃ５抗体（例えば、ラブリズマブ、７０８６抗体、８１１０抗体、３０５ＬＯ５抗体、ＳＫＹ５９抗体、またはＲＥＧＮ３９１８抗体）による処置に切り替える。エクリズマブが最初に投与される抗体である場合、第２の（異なる）抗Ｃ５抗体は、例えば、エクリズマブの最終投与の後に、少なくとも３６、４５、５４、６３、７２、８１、９０、９９、１０８、１１７、または１２６日が経過するまで投与しない。

【０６１３】

別の例では、患者は、ラブリズマブで以前に処置されたことがあり、次いで異なる抗Ｃ５抗体（例えば、エクリズマブ、７０８６抗体、８１１０抗体、３０５ＬＯ５抗体、ＳＫＹ５９抗体、またはＲＥＧＮ３９１８抗体）による処置に切り替える。ラブリズマブが最初に投与される抗体である場合、第２の（異なる）抗Ｃ５抗体は、例えば、ラブリズマブの最終投与の後に、少なくとも１００、１２５、１５０、１７５、２００、２２５、２５

０、２７５、３００、３２５、３７５、または４００日が経過するまで投与しない。

【０６１４】

さらにまたはあるいは、第２の（異なる）抗Ｃ５抗体による処置に切り替える前に第１の抗Ｃ５抗体を除去するまたはそのクリアランスを増強するための技術が使用される。例示的な技術としては、これだけに限定されないが、血漿搬出、輸血、または、第１の抗Ｃ５抗体に対する抗体（例えば、抗エクリズマブ抗体、抗ラブリズマブ抗体、抗７０８６抗体、抗８１１０抗体、抗３０５ＬＯ５抗体、抗ＳＫＹ５９抗体、もしくは抗ＲＥＧＮ３９１８抗体）を投与して、第２の（異なる）抗Ｃ５抗体の投与前に第１の抗Ｃ５抗体を除去するまたはそのクリアランスを増強することが挙げられる。

【化１】

配列の要約

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
配列番号 :10 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【化２】

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
配列番号 :15 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKC CVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQF NWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【化３】

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
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

【化４】

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
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

【化５】

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
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

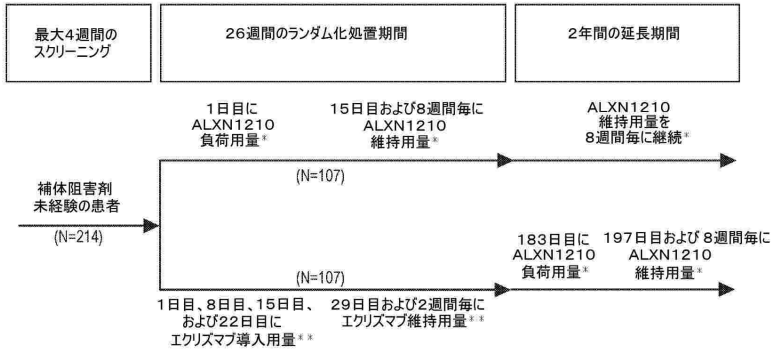
【化６】

EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLGK
配列番号 :50 AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS GVPSRFAGRGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図面】

【図１】

臨床プロトコールALXN1210－PNH－301についての試験デザイン概略図



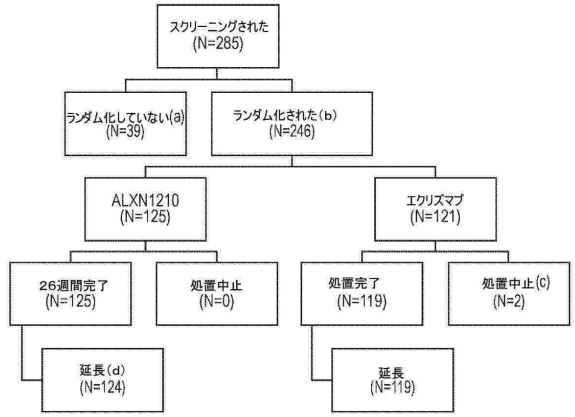
*ALXN1210投薬量：負荷用量＝体重40kg以上60kg未満の患者に対しては2400mg、体重60kg以上100kg未満の患者に対しては2700mg、体重100kg以上の患者に対しては3000mg；維持用量＝体重40kg以上60kg未満の患者に対しては3000mg、体重60kg以上100kg未満の患者に対しては3300mg、体重100kg以上の患者に対しては3600mg

**エクリズマブ投薬量：導入用量＝600mg；維持用量＝900mg

FIG. 1

【図２】

患者の配置



*パープロトコール解析には244／246が含まれた

(a)39名の対象がスクリーニングを合格しなかったが、1回よりも多くのスクリーニングを合格しなかった数名の対象に起因して46例のスクリーニング不合格が存在した。(b)ランダム化された＝処置を受けた；(c)医師による決定(N＝1)、対象による決定(N＝1)；(d)継続して延長に入らないという対象による決定

FIG. 2

【図３】

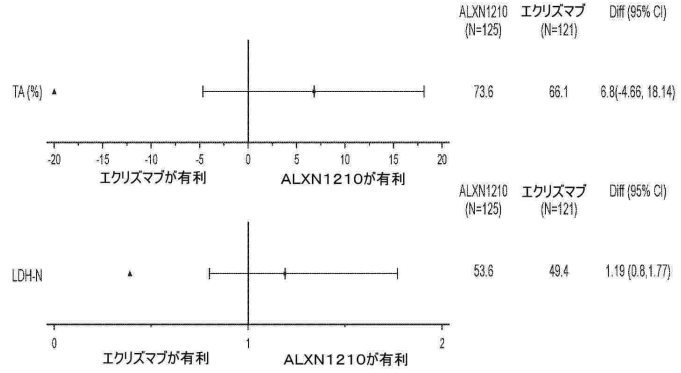
ベースライン特性および人口統計学

変数	統計値	ALXN1210 (N=125)	エクリズマブ (N=121)	合計 (N=246)
性別				
男性	N (%)	65 (52%)	69 (57%)	134 (54%)
女性		60 (48%)	52 (43%)	112 (46%)
注入時の年齢（歳）	平均 (SD)	44.8 (15.2)	46.2 (16.2)	45.5 (15.7)
民族性(ﾗﾃﾝｱﾒﾘｶ系/ﾗﾃﾝ系でない)	N (%)	116 (93%)	102 (84%)	218 (89%)
人種	N (%)			
アジア人		72 (58%)	57 (47%)	129 (52%)
非日本人		53 (42%)	42 (35%)	95 (39%)
日本人		19 (15%)	15 (12%)	34 (14%)
白人		43 (34%)	51 (42%)	94 (38%)
その他		10 (8%)	13 (11%)	23 (9%)
体重（kg）	平均（SD）	68.2 (15.6)	69.2 (14.9)	68.7 (15.2)
身長（cm）	平均（SD）	166.3 (9.0)	166.2 (10.7)	166.2 (9.8)
LDH (Rando)				
1.5 - <3xULN	N (%)	18 (14%)	16 (13%)	34 (14%)
> 3xULN		107 (86%)	105 (87%)	212 (86%)
pRBC (Rando)				
0 単位	N (%)	23 (18%)	21 (17%)	43 (18%)
1-14 単位		79 (63%)	78 (64%)	156 (63%)
>14 単位		23 (18%)	22 (18%)	45 (19%)

FIG. 3

【図４】

共主要評価項目に関する重要な有効性結果



注：CI＝信頼区間；Diff＝差異；TA＝輸血回避；LDH－N＝LDH正常化

注：黒色の三角形は非劣性マージンを示す

注：評価項目TAに関しては、Diff（95%CI）は95%CIでのパーセントでの推定差異に基づく。LDH－Nに関しては、Diff（95%CI）はオッズ比に基づく。処置による差異はALXN1210－エクリズマブについて推定されたものである。

FIG. 4

【図５】

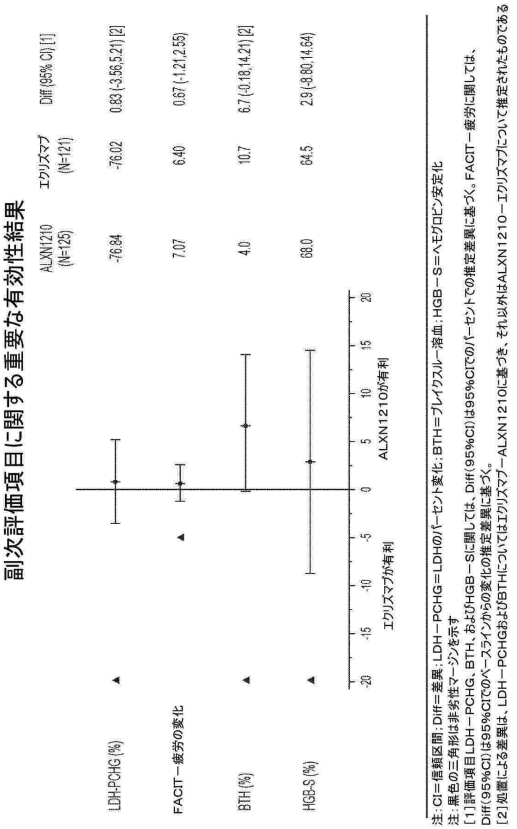


FIG. 5

【図６】

主要評価項目および副次評価項目に関する重要な有効性結果

評価項目	ALXN1210 (N=125)	エリスマブ (N=121)	処置の比較のための統計量	処置の効果	NIM		結論 (1)
主要							
TA	73.6% (65.9%, 81.3%)	66.1% (57.7%, 74.6%)	率の差異	6.8% (**-4.7%**, 18.1%)	-20%		非劣性
LDH-N	53.6% (45.9%, 61.2%)	49.4% (41.7%, 57.0%)	オッズ比	1.19 (**0.80**, 1.77)	0.39		非劣性
重要な副次							
LDH-PCHG	-76.8% (-80.0%, -73.7%) (N=124)	-76.0% (-79.2%, -72.8%) (N=118)	ベースラインからの%変化の差異	-0.83% (-5.2%, **3.6%**)	20%		非劣性
FACIT	7.1 (5.6, 8.6) (N=125)	6.4 (4.9, 8.0) (N=119)	ベースラインからの変化の差異	0.67 (**-1.2**, 2.6)	-5.0		非劣性
BTH	4.0% (0.6%, 7.4%)	10.7% (5.2%, 16.3%)	率の差異	-6.7% (-14.2%, **0.18%**)	20%		非劣性
HGB-S	68.0% (59.8%, 76.2%)	64.5% (55.9%, 73.0%)	率の差異	2.9% (**-8.8%**, 14.6%)	-20%		非劣性

FIG. 6

【図７】

TAについての感度解析

解析	処置の効果(95%CI)
全解析	6.8% (-4.7%, 18.1%)
プロトコールに適合した	7.2% (-4.1%, 18.9%)
pRBCカテゴリー：0単位、1～4単位、＞4～14単位および＞14単位	7.5% (-4.1%, 18.9%)
プロトコールに規定されたガイドラインから独立した	6.9% (-4.6%, 18.1%)
ランダム化因子から独立した	7.5% (-4.0%, 18.7%)

FIG. 7

【図８】

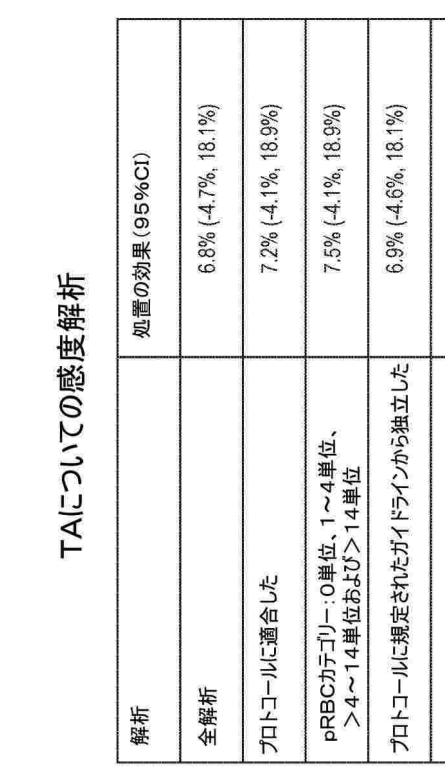


FIG. 8

【図９】

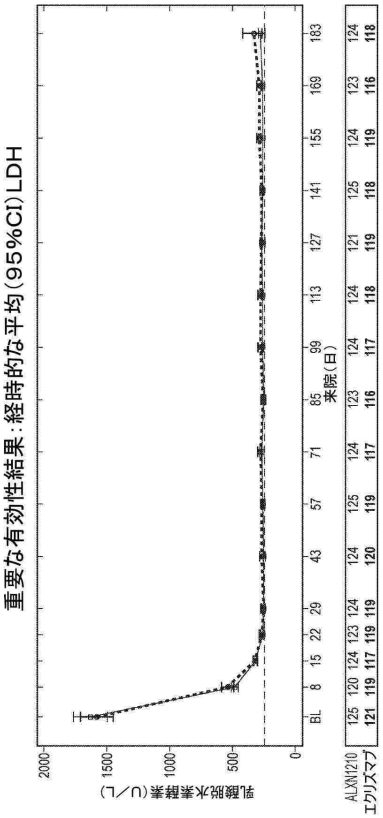


FIG. 9

【図１０】

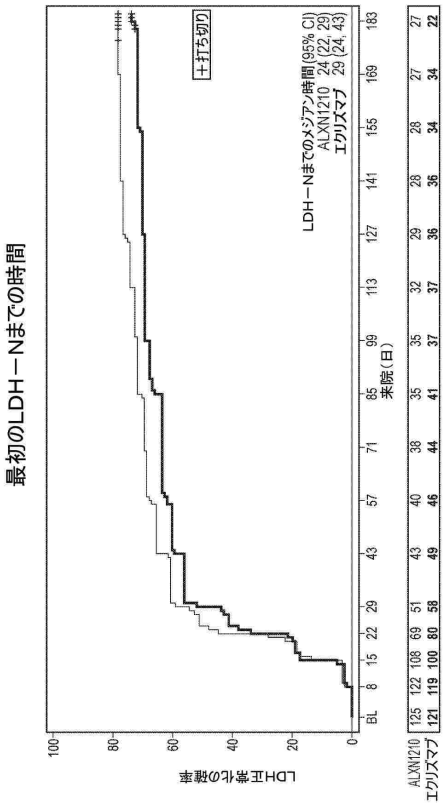


FIG. 10

【図１１】

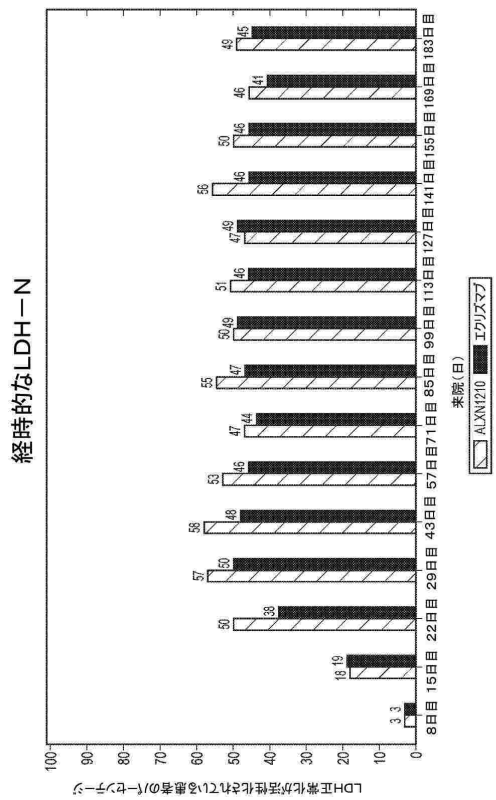


FIG. 11

【図１２】

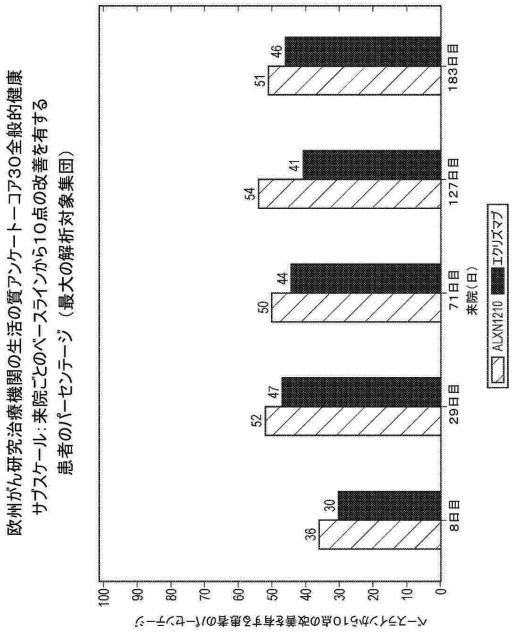


FIG. 12

【図１３】

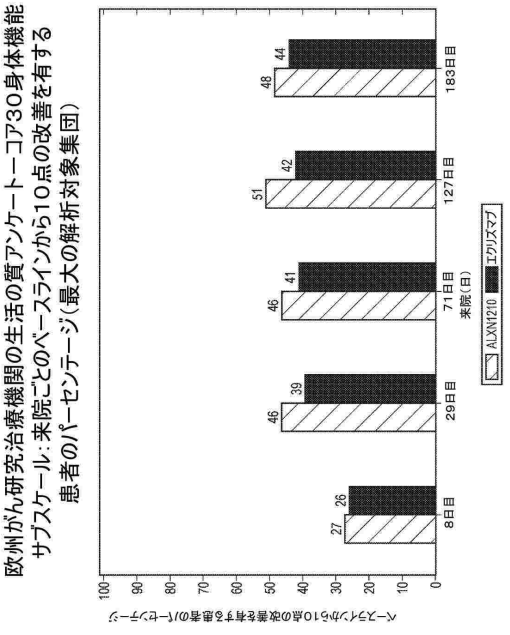


FIG. 13

【図１４】

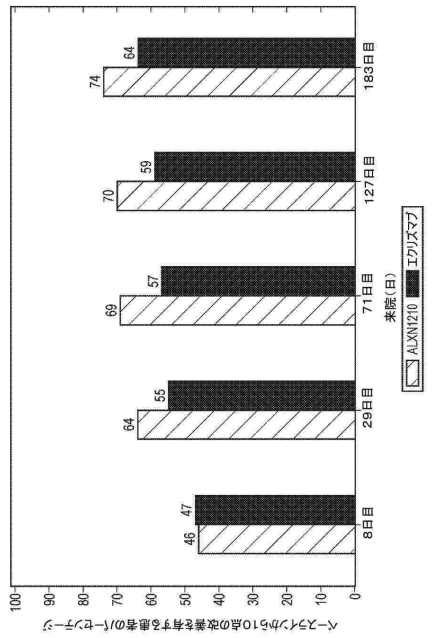


FIG. 14

【図１５】

重要な安全性結果の概要

	ALXN1210 (N=125)		エクリズマブ (N=121)		合計 (N=246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
あらゆる有害事象（AE）	110 (88.0)	566	105 (86.8)	556	215 (87.4)	1122
あらゆる重篤なAE（SAE）	11 (8.8)	15	9 (7.4)	13	20 (8.1)	28
死亡	0 (0.0)	0	1 (0.8)	1	1 (0.4)	1
試験薬からの離脱を導くAE	0 (0.0)	0	1 (0.8)	1	1 (0.4)	1
試験薬からの離脱を導くSAE	0 (0.0)	0	1 (0.8)	1	1 (0.4)	1
関連性ごとのAE						
関連あり [a]	51 (40.8)	118	50 (41.3)	117	101 (41.1)	235
明確に関連する	3 (2.4)	3	7 (5.8)	15	10 (4.1)	18
おそらく関連あり	17 (13.6)	27	22 (18.2)	35	39 (15.9)	62
関連があるかもしれない	38 (30.4)	88	30 (24.8)	67	68 (27.6)	155
関連なし	103 (82.4)	448	101 (83.5)	439	204 (82.9)	887
おそらく関連なし	32 (25.6)	78	37 (30.6)	77	69 (28.0)	155
関連なし	94 (75.2)	370	94 (77.7)	362	188 (76.4)	732
毒性ごとのAE						
グレード1	98 (78.4)	379	94 (77.7)	388	192 (78.0)	767
グレード2	65 (52.0)	149	56 (46.3)	130	121 (49.2)	279
グレード3	21 (16.8)	33	19 (15.7)	35	40 (16.3)	68
グレード4	5 (4.0)	5	2 (1.7)	2	7 (2.8)	7
グレード5	0 (0.0)	0	1 (0.8)	1	1 (0.4)	1
関連性ごとのSAE						
関連あり [a]	4 (3.2)	5	1 (0.8)	1	5 (2.0)	6
明確に関連する	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
おそらく関連あり	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
関連があるかもしれない	4 (3.2)	5	1 (0.8)	1	5 (2.0)	6
関連なし	7 (5.6)	10	8 (6.6)	12	15 (6.1)	22
おそらく関連なし	2 (1.6)	2	3 (2.5)	3	5 (2.0)	5
関連なし	5 (4.0)	8	5 (4.1)	9	10 (4.1)	17

FIG. 15

【図１６】

最も一般的な TEAE (≥5%)

器官別大分類 好ましい用語	ALXN1210 (N=125)		エクリズマブ (N=121)		合計 (N=246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
胃腸障害	11 (8.8)	14	10 (8.3)	14	21 (8.5)	28
悪心	10 (8.0)	12	5 (4.1)	7	15 (6.1)	19
腹部疼痛	7 (5.6)	7	7 (5.8)	7	14 (5.7)	14
消化不良	4 (3.2)	6	6 (5.0)	7	10 (4.1)	13
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	6 (4.8)	7	13 (10.7)	16	19 (7.7)	23
感染症および寄生虫症						
上咽頭炎	11 (8.8)	14	18 (14.9)	20	29 (11.8)	34
上気道感染	13 (10.4)	15	7 (5.8)	7	20 (8.1)	22
ウイルス性上気道感染	9 (7.2)	10	10 (8.3)	12	19 (7.7)	22
代謝および栄養障害						
低カリウム血症	6 (4.8)	11	6 (5.0)	8	12 (4.9)	19
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	8 (6.4)	12	8 (6.6)	9	16 (6.5)	21
筋肉痛	7 (5.6)	8	9 (7.4)	12	16 (6.5)	20
四肢痛	9 (7.2)	10	7 (5.8)	8	16 (6.5)	18
背部痛	7 (5.6)	9	6 (5.0)	6	13 (5.3)	15
神経系障害						
頭痛	45 (36.0)	70	40 (33.1)	72	85 (34.6)	142
めまい感	9 (7.2)	9	7 (5.8)	10	16 (6.5)	19
精神障害						
不眠症	2 (1.6)	2	6 (5.0)	7	8 (3.3)	9
呼吸器、胸部および縦隔障害						
中咽頭痛	8 (6.4)	10	6 (5.0)	6	14 (5.7)	16
咳	4 (3.2)	4	8 (6.6)	11	12 (4.9)	15

FIG. 16

【図１７】

処置下に発現する重篤な有害事象

器官別大分類	ALXN1210 (N=125) n (%)	E	エクリズマブ (N=121) n (%)	E	合計 (N=246) n (%)	E
処置下に発現する重篤な有害事象を有する患者	11 (8.8)	15	9 (7.4)	13	20 (8.1)	28
血液およびリンパ系障害	4 (3.2)	5	0 (0.0)	0	4 (1.6)	5
心臓障害	2 (1.6)	2	0 (0.0)	0	2 (0.8)	2
胃腸障害	0 (0.0)	0	2 (1.7)	3	2 (0.8)	3
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	1	2 (1.7)	2	3 (1.2)	3
感染症および寄生虫症	2 (1.6)	2	4 (3.3)	5	6 (2.4)	7
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.8)	2	2 (1.7)	2	3 (1.2)	4
腎および尿路障害	1 (0.8)	1	1 (0.8)	1	2 (0.8)	2
血管障害	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1

FIG. 17

【図１８】

特に興味深い処置下に発現するAE

	ALXN1210 (N=125) n (%)	E	エクリズマブ (N=121) n (%)	E	合計 (N=246) n (%)	E
特に興味深いAE						
髄膜炎菌感染	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
アスペルギルス感染	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
その他の重篤な感染	2 (1.6)	2	4 (3.3)	5	6 (2.4)	7
敗血症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
注入反応	11 (8.8)	12	10 (8.3)	10	21 (8.5)	22
重篤な皮膚有害反応	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
心臓障害	2 (1.6)	2	0 (0.0)	0	2 (0.8)	2
血管浮腫	3 (2.4)	4	0 (0.0)	0	3 (1.2)	4

[a]：関連するAEは、試験処置に関連するかもしれない、おそらく関連する、または明確に関連するAEと定義される。
関連しないAEは、試験処置におそらく関連しない、または関連しないAEと定義される。
注：患者は複数の事象がある場合には各関連性および重症度カテゴリーに計数される。
注：%＝n／N*100、E＝事象の数
注：処置下に発現するAEは、試験において最初の投薬日またはそれよりも後に始まるAEである。
注：グレード1＝軽症；グレード2＝中等症；グレード3＝重症；グレード4＝生命を脅かす；グレード5＝致死的
注：AEの重症性は、CTCAEバージョン4．03またはそれ以降のものを使用して類別される。
注：AEはMedDRAバージョン20．1を使用してコード化される。

FIG. 18

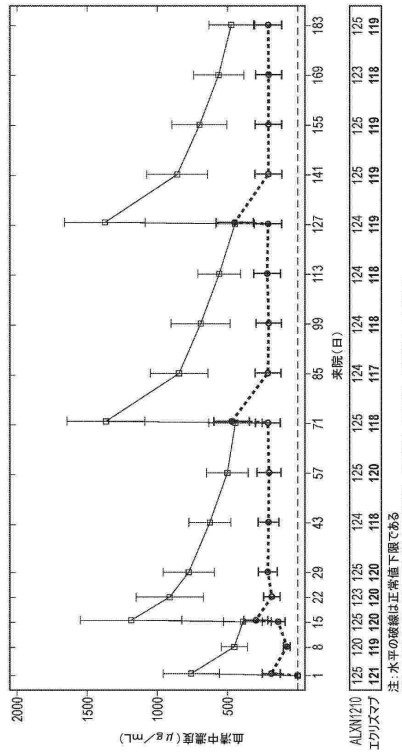
【図１９】

服薬遵守

変数	ALXN1210 (N=125)	エクリズマブ (N=121)
1日目から183日目までの遵守、n (%)		
100%以上	125 (100)	120 (99.2)
100%以上 100%未満	0 (0.0)	1 (0.8)
90%以上 90%未満	0 (0.0)	0 (0.0)
80%以上 80%未満	0 (0.0)	0 (0.0)
70%以上 70%未満	0 (0.0)	0 (0.0)
60%以上 60%未満	0 (0.0)	0 (0.0)
50%以上 50%未満	0 (0.0)	0 (0.0)
40%以上 40%未満	0 (0.0)	0 (0.0)
30%以上 30%未満	0 (0.0)	0 (0.0)
20%以上 20%未満	0 (0.0)	0 (0.0)
10%以上 10%未満	0 (0.0)	0 (0.0)
0%以上 10%未満	0 (0.0)	0 (0.0)

FIG. 19

【図２０】



注：水平の破線は正常値下限である
注2：8日目、22日目、29日目、43日目、57日目、85日目、99日目、113日目、
141日目、155日目および169日目は、ALXN1210に関しては任意の時点を表し、
エクリズマブについては投薬前を表す。

FIG. 20

【図２１】

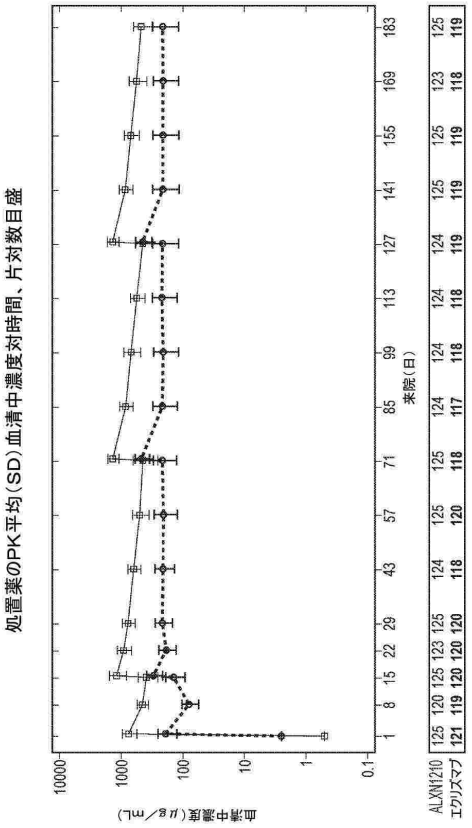


FIG. 21

【図２２】

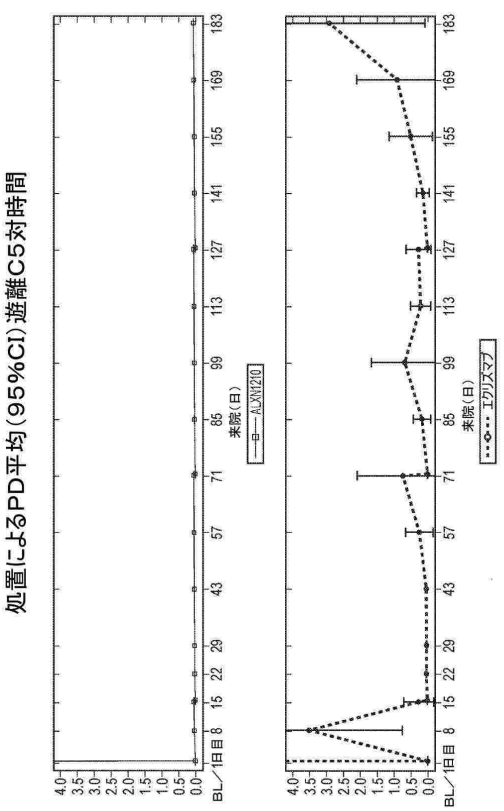


FIG. 22

【図２３】

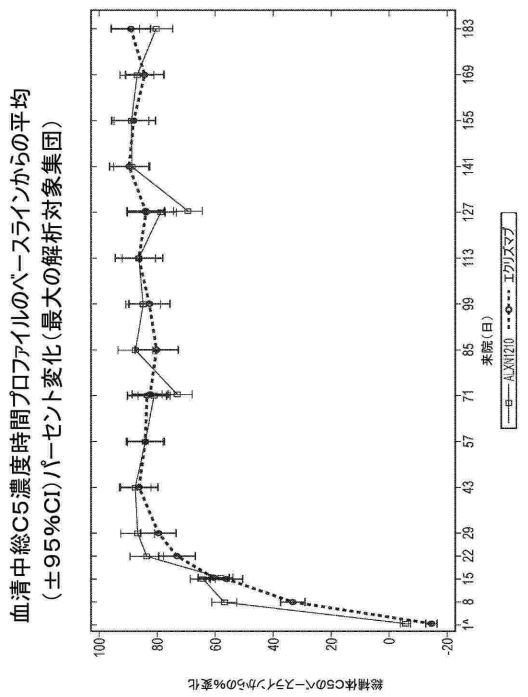


FIG. 23

【図２４】

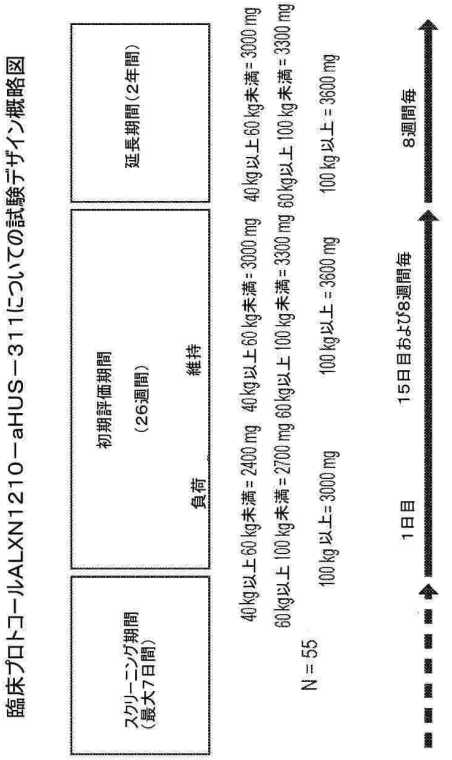


FIG. 24

【図２５】

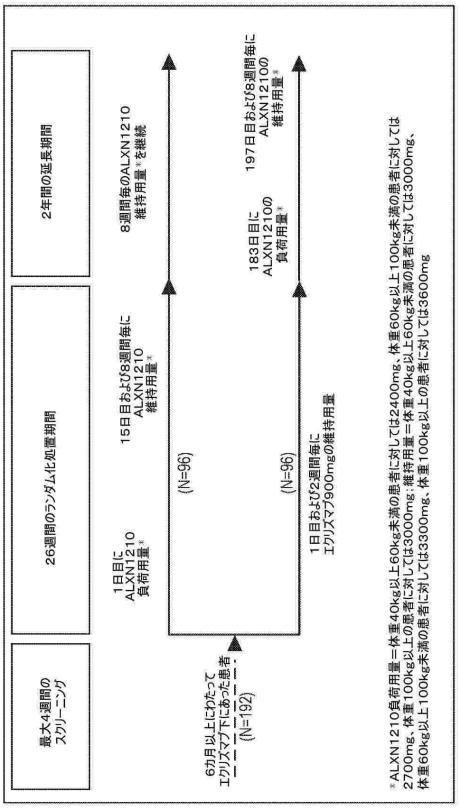


FIG. 25

【図２６】

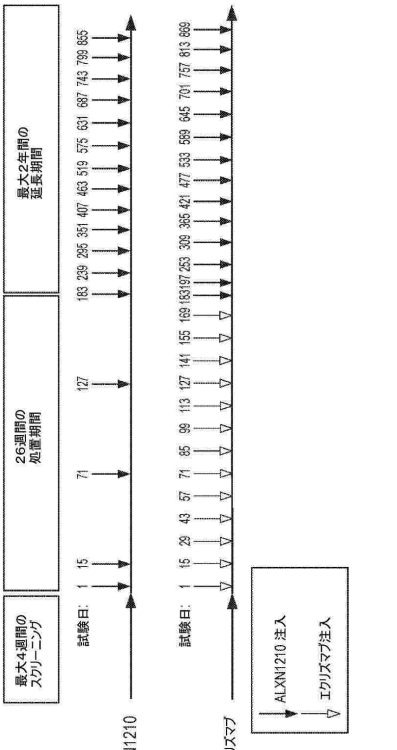


FIG. 26

【図２７】

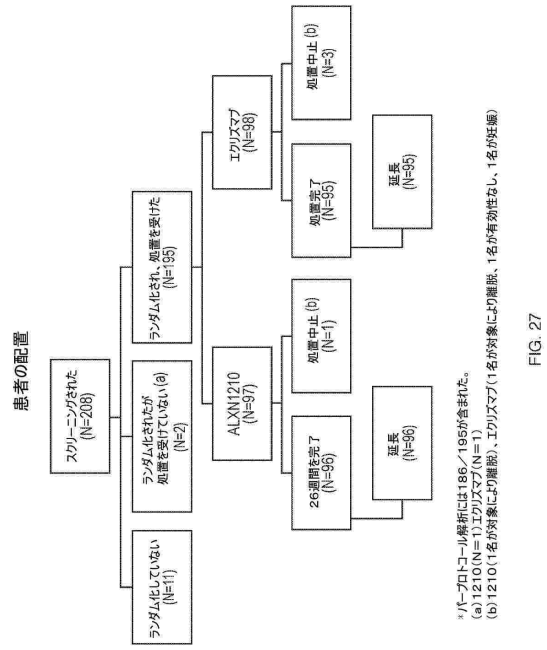


FIG. 27

【図２８】

ベースライン特性および人口統計学

変数		統計値	ALXN1210 (N=97)	エクリズマブ (N=98)	合計 (N=195)
性別	男性	N (%)	50 (52%)	48 (49%)	98 (50%)
	女性		47 (48%)	50 (51%)	97 (50%)
注入時の年齢(歳)		平均(SD)	46.6 (14.4)	48.8 (14.0)	47.7 (14.2)
人種		N (%)			
	白人		50 (52%)	61 (62%)	111 (57%)
	アジア人		24 (25%)	19 (19%)	43 (22%)
	非日本人		19 (20%)	12 (12%)	31 (16%)
	日本人		5 (5%)	7 (7%)	12 (6%)
	その他		24 (24%)	18 (18%)	42 (21%)
体重(kg)		平均(SD)	72.4 (16.8)	73.4 (14.6)	72.9 (15.7)
身長(cm)		平均(SD)	168.3 (10.1)	168.8 (9.9)	168.5 (10.0)
ランダム化時のpRBC Hx		N (%)			
	あり		12 (12%)	12 (12%)	24 (12%)
	なし		85 (88%)	86 (88%)	171 (88%)

FIG. 28

【図２９】

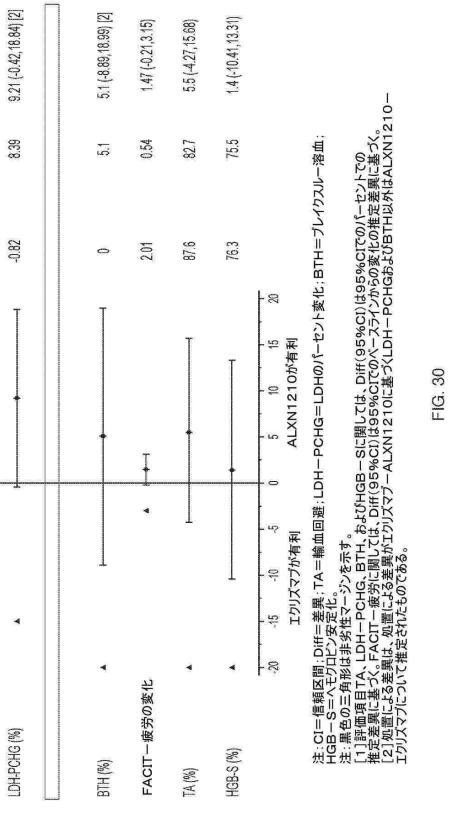
ベースライン疾患特性

変数	統計値	ALXN1210 (N=97)	エクリズマブ (N=98)	合計 (N=195)
PNH診断時の年齢	平均 (SD)	34.1 (14.4)	36.8 (14.1)	35.5 (14.3)
最初のエクリズマブ注入時の年齢	平均 (SD)	40.7 (14.3)	43.2 (13.9)	42.0 (14.1)
PNH診断から同意までの年数	平均 (SD)	12.4 (8.4)	11.9 (9.4)	12.2 (8.9)
ベースライン時のLDH（U／L）	平均 (SD)	228.0 (48.7)	235.2 (49.7)	231.6 (49.2)
PNH診断方法	N (%)			
フローサイトメトリー		78 (80%)	75 (77%)	153 (79%)
ハム試験		9 (9%)	10 (10%)	18 (10%)
スクロース溶血		0 (0%)	1 (1%)	1 (0.5%)
その他		10 (10%)	12 (12%)	24 (11%)
PNHクローンサイズ	平均 (SD)			
II型RBC		14.9 (19.6)	16.3 (23.6)	15.6 (21.6)
III型RBC		44.6 (30.5)	43.5 (29.7)	44.0 (30.0)
総RBC		60.6 (32.5)	59.5 (31.4)	60.1 (31.9)
顆粒球		82.6 (23.6)	84.0 (21.4)	83.3 (22.5)
単球		85.6 (20.4)	86.1 (19.7)	85.9 (20.0)

FIG. 29

【図３０】

主要評価項目および重要な副次評価項目の重要な有効性結果



注：CI＝信頼区間；Diff＝差異；TA＝輸血回避；LDH－PCHG＝LDHのパーセント変化；BTH＝ブレイクスルー溶血；HGB－S＝ヘモグロビン安定化。
注：黒色の三角形は非劣性マージンを示す。
[1]評価項目TA、LDH－PCHG、BTH、およびHGB－Sに関しては、Diff（95%CI）は95%CIでのパーセントでの推定差異に基づく。FACIT－疲労に関しては、Diff（95%CI）は95%CITでのベースラインからの変化の推定差異に基づく。
[2]処置による差異は、処置によるエクリズマブ－ALXN1210に基づくLDH－PCHGおよびBTH以外はALXN1210－エクリズマブについて推定されたものである。

FIG. 30

【図３１】

主要評価項目および重要な副次評価項目の重要な有効性結果

評価項目	ALXN1210 (N=97)	エクリズマブ (N=98)	処置の比較のための統計量	処置の効果	NIM	結論[1]
主要						
LDH-PCHG	-0.82% (-7.8%, 6.1%)	8.4% (1.5%, 15.3%)	ベースラインからの%変化の差異	-9.2% (-18.8%, **0.42%**)	15%	非劣性
重要な副次						
BTH	0% (0%, 3.7%)	5.1% (1.7%, 11.5%)	比の差異	-5.1% (-19.0, **8.9%**)	20%	非劣性
FACIT	2.0 (0.6, 3.4)	0.54 (-0.8, 1.9)	ベースラインからの変化の差異	1.5 (**-0.2**, 3.2)	-3.0	非劣性
TA	87.6% (81.1%, 94.2%)	82.7% (75.2%, 90.2%)	比の差異	5.5% (**-4.3%**, 15.7%)	-20%	非劣性
HGB-S	76.3% (67.8%, 84.8%)	75.5% (67.0%, 84.0%)	比の差異	1.4% (**-10.4%**, 13.3%)	-20%	非劣性

[1]統計的に有意な非劣性の結論は、NIMが太字で示されている95%CIの下限／上限と比較して大きい／小さい場合である。

FIG. 31

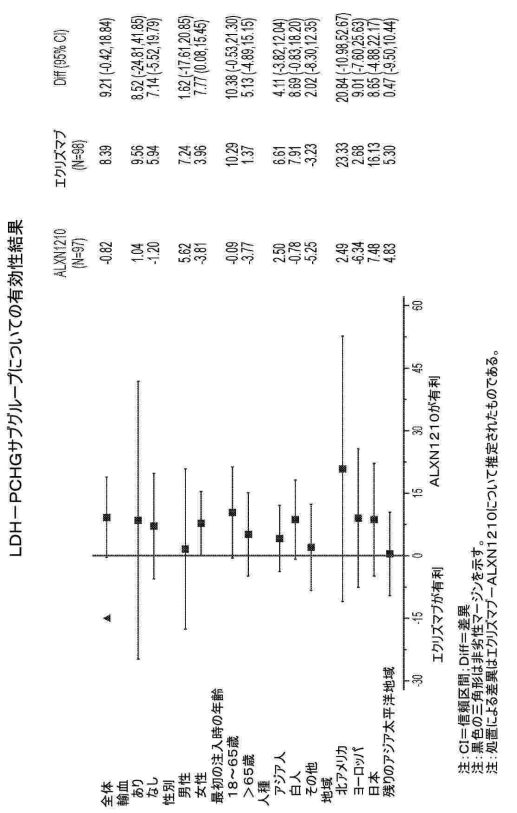
【図３２】

LDG－PCHGについての感度解析

解析	処置の効果 (95%CI)
全解析	-9.2 (-18.8%, 0.42%)
プロトコールに適合した	-9.6 (-20.2%, 1.06%)
ランダム化因子とは独立した	-8.7 (-18.5%, 1.12%)
欠損したパターン仮定についての調整	脱落率が低いため(2%)実施せず

FIG. 32

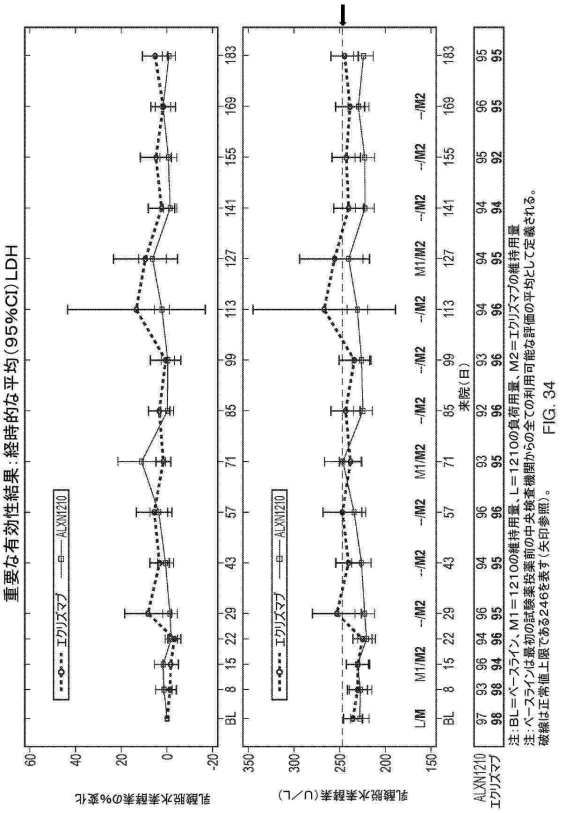
【図３３】



注：CI＝信頼区間；Diff＝差異
注：黒色の三角形は非劣性マージンを示す。
注：処置による差異はエクリスマブ－ALXN1210について推定されたものである。

FIG. 33

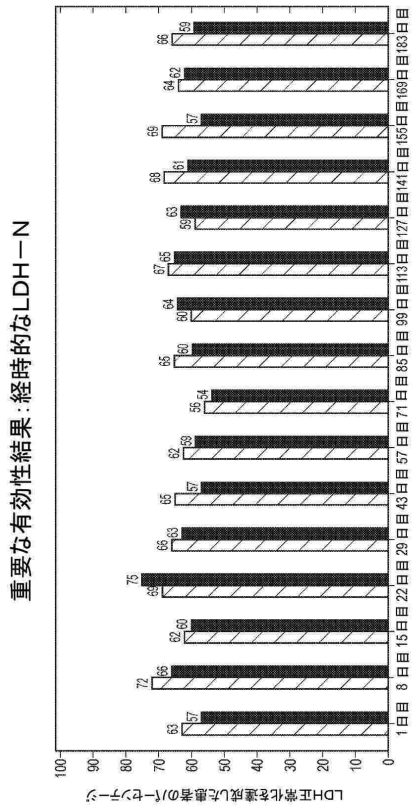
【図３４】



注：BL＝ベースライン、M1＝1210の維持用量、L＝1210の負荷用量、M2＝エクリスマブの維持用量
注：ベースラインは最初の試験薬投薬前の中央検査機関からの全ての利用可能な評価の平均として定義される。
破線は正常値上限である246を表す（矢印参照）。

FIG. 34

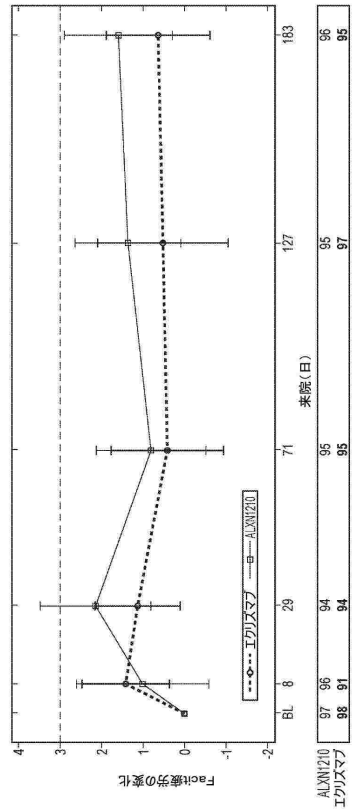
【図３５】



注：ULN＝正常値上限。LDHのULNは246U／Lである
注：LDH正常化は1×ULN未満またはそれに導いたLDHレベルを達成した患者の割合と定義される。

FIG. 35

【図３６】

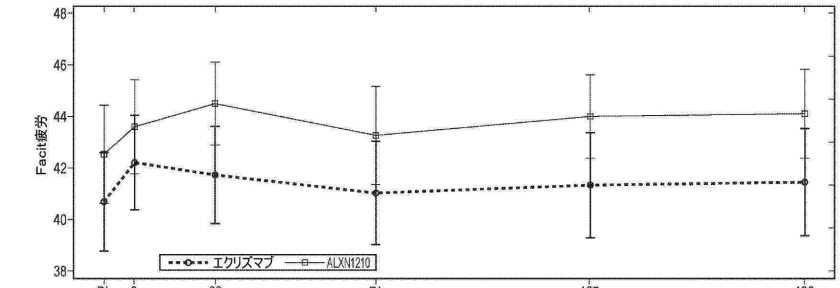


注：BL＝ベースライン。
注：FACITスコアは0から52までにわたり、スコアが高いほど疲労が少ないことを示す。
注：ベースラインは最初の試験薬投薬前の最後の非欠損評価値と定義される。

FIG. 36

【図３７】

重要な有効性結果：経時的な平均（95%CI）FACIT疲労



ALXN1210	97	96	94	95	95	96
エクリズマブ	98	91	94	95	97	95

注：BL＝ベースライン。
注：FACITスコアは0から52までにわたり、スコアが高いほど疲労が少ないことを示す。
注：ベースラインは最初の試験薬投薬前の最後の非欠損評価値と定義される。

FIG. 37

【図３８】

重要な安全性結果の概要

	ALXN1210 (N=97)		エクリズマブ (N=98)		合計 (N=195)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
あらゆる有害事象（AE）	85 (87.6)	366	86 (87.8)	366	171 (87.7)	732
あらゆる重篤なAE（SAE）	4 (4.1)	7	8 (8.2)	8	12 (6.2)	15
死亡	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
試験薬からの離脱を導くAE	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
試験薬からの離脱を導くSAE	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
関連性ごとのAE						
関連あり[a]	24 (24.7)	61	14 (14.3)	31	38 (19.5)	92
明確に関連する	3 (3.1)	3	0 (0.0)	0	3 (1.5)	3
おそらく関連あり	9 (9.3)	16	1 (1.0)	1	10 (5.1)	17
関連があるかもしれない	21 (21.6)	42	13 (13.3)	30	34 (17.4)	72
関連なし	82 (84.5)	305	86 (87.8)	335	168 (86.2)	640
おそらく関連なし	16 (16.5)	37	19 (19.4)	35	35 (17.9)	72
関連なし	80 (82.5)	268	82 (83.7)	300	162 (83.1)	568
毒性ごとのAE						
グレード1	74 (76.3)	270	75 (76.5)	256	149 (76.4)	528
グレード2	52 (53.6)	79	50 (51.0)	88	102 (52.3)	167
グレード3	7 (7.2)	11	14 (14.3)	22	21 (10.8)	33
グレード4	2 (2.1)	4	0 (0.0)	0	2 (1.0)	4
グレード5	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
関連性ごとのSAE						
関連あり[a]	1 (1.0)	3	1 (1.0)	1	2 (1.0)	4
明確に関連する	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
おそらく関連あり	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
関連があるかもしれない	1 (1.0)	3	1 (1.0)	1	2 (1.0)	4
関連なし	3 (3.1)	4	7 (7.1)	7	10 (5.1)	11
おそらく関連なし	1 (1.0)	1	1 (1.0)	1	2 (1.0)	2
関連なし	2 (2.1)	3	6 (6.1)	6	8 (4.1)	9

FIG. 38

【図３９】

処置下に発現する重篤な有害事象（TESAE）

器官別大分類 好ましい用語	ALXN1210 (N=97) n (%)	E	エクリズマブ (N=98) n (%)	E	合計 (N=195) n (%)	E
処置下に発現する重篤な有害事象を有する患者	4 (4.1)	7	8 (8.2)	8	12 (6.2)	15
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0	2 (2.0)	2	2 (1.0)	2
溶血	0 (0.0)	0	2 (2.0)	2	2 (1.0)	2
心臓障害	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	1 (0.5)	1
動悸	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	1 (0.5)	1
胃腸障害	1 (1.0)	2	0 (0.0)	0	1 (0.5)	2
大腸炎	1 (1.0)	2	0 (0.0)	0	1 (0.5)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0)	1	3 (3.1)	3	4 (2.1)	4
発熱	0 (0.0)	0	3 (3.1)	3	3 (1.5)	3
一般・全身障害および投与部位の状態						
高熱	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	1 (0.5)	1
肝胆道系障害	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	1 (0.5)	1
胆石症	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	1 (0.5)	1
感染症および寄生虫症	2 (2.1)	2	1 (1.0)	1	3 (1.5)	3
インフルエンザ	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	1 (0.5)	1
下気道感染症	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	1 (0.5)	1
急性腎盂腎炎	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	1 (0.5)	1
神経系障害	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	1 (0.5)	1
てんかん	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	1 (0.5)	1
呼吸器、胸部および縦隔障害	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	1 (0.5)	1
呼吸不全	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	1 (0.5)	1

FIG. 39

【図４０】

最も一般的な処置下に発現する有害事象（TEAE ）（≥5%）

器官別大分類 好ましい用語	ALXN1210 (N=97) n (%)	E	エクリズマブ (N=98) n (%)	E	合計 (N=195) n (%)	E
血液およびリンパ球系障害						
貧血	6 (6.2)	7	3 (3.1)	4	9 (4.6)	11
胃腸障害						
悪心	8 (8.2)	9	9 (9.2)	9	17 (8.7)	18
下痢	9 (9.3)	10	7 (7.1)	7	16 (8.2)	17
腹部疼痛	6 (6.2)	9	9 (9.2)	9	15 (7.7)	18
便秘	7 (7.2)	7	5 (5.1)	6	12 (6.2)	13
嘔吐	6 (6.2)	6	4 (4.1)	4	10 (5.1)	10
一般・全身障害および投与部位の状態						
インフルエンザ様疾患	7 (7.2)	8	8 (8.2)	10	15 (7.7)	18
発熱	9 (9.3)	11	5 (5.1)	7	14 (7.2)	18
胸部疼痛	3 (3.1)	5	9 (9.2)	12	12 (6.2)	17
疲労	6 (6.2)	8	6 (6.1)	8	12 (6.2)	16
感染症および寄生虫症						
上咽頭炎	21 (21.6)	26	20 (20.4)	21	41 (21.0)	47
上気道感染症	18 (18.6)	22	10 (10.2)	13	28 (14.4)	35
鼻炎	5 (5.2)	7	4 (4.1)	5	9 (4.6)	12
筋骨格系および結合組織障害						
四肢痛	5 (5.2)	5	4 (4.1)	6	9 (4.6)	11
筋骨格痛	2 (2.1)	2	5 (5.1)	5	7 (3.6)	7
神経系障害						
頭痛	26 (26.8)	31	17 (17.3)	26	43 (22.1)	57
めまい感	3 (3.1)	3	7 (7.1)	8	10 (5.1)	11
呼吸器、胸部および縦隔障害						
咳	5 (5.2)	5	10 (10.2)	11	15 (7.7)	16
中咽頭痛	4 (4.1)	4	9 (9.2)	9	13 (6.7)	13
呼吸困難	0 (0.0)	0	6 (6.1)	8	6 (3.1)	8

FIG. 40

【図４１】

標準MedDRAクエリ（SMQ）によって
決定される上気道感染症（URTI）

選択されたカテゴリー 好ましい用語	ALXN1210 (N=97) E	n (%)	エクリズマブ (N=98) E	n (%)	合計 (N=195) E	n (%)
URTI	64	43 (44.3)	50	43 (43.9)	114	86 (44.1)
上咽頭炎	26	21 (21.6)	21	20 (20.4)	47	41 (21.0)
上気道感染症	22	18 (18.6)	13	10 (10.2)	35	28 (14.4)
中咽頭痛	4	4 (4.1)	9	9 (9.2)	13	13 (6.7)
鼻炎	7	5 (5.2)	5	4 (4.1)	12	9 (4.6)
気道感染症	2	2 (2.1)	1	1 (1.0)	3	3 (1.5)
鼻漏	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)	1	1 (0.5)
ウイルス性上気道感染症	3	1 (1.0)	0	0 (0.0)	3	1 (0.5)

注：%＝n／N*100。E＝事象の総数。
注：処置下に発現するAEは最初の試験薬投薬日またはそれ以降に始まる事象である。
注：患者が特定のPTについて1回より多くの事象を有する場合、患者はそのPTについては1回だけ計数される。
注：AEはMedDRAバージョン20．1を使用してコード化される。

FIG. 41

【図４２】

特に興味深い処置下に発現するAE（TEAESI）

	ALXN1210 (N=97) n (%) E		エクリズマブ (N=98) n (%) E		合計 (N=195) n (%) E	
特に興味深いAE						
髄膜炎菌感染	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
アスペルギルス感染	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
その他の重篤な感染	2 (2.1)	2	1 (1.0)	1	3 (1.5)	3
敗血症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
注入反応	8 (8.2)	10	3 (3.1)	3	11 (5.6)	13
重篤な皮膚有害反応	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
心臓脾害	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	1 (0.5)	1
血管浮腫	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	1 (0.5)	1

FIG. 42

【図４３】

服薬遵守

変数	ALXN1210 (N=97)	エクリズマブ (N=98)
1日目から183日目までの遵守、n(%)		
100%以上	97 (100)	98 (100)
90%以上100%未満	0 (0.0)	0 (0.0)
80%以上90%未満	0 (0.0)	0 (0.0)
70%以上80%未満	0 (0.0)	0 (0.0)
60%以上70%未満	0 (0.0)	0 (0.0)
50%以上60%未満	0 (0.0)	0 (0.0)
40%以上50%未満	0 (0.0)	0 (0.0)
30%以上40%未満	0 (0.0)	0 (0.0)
20%以上30%未満	0 (0.0)	0 (0.0)
10%以上20%未満	0 (0.0)	0 (0.0)
0%以上10%未満	0 (0.0)	0 (0.0)

注：パーセンテージは各群の患者の総数に基づく。
注：試験期間＝ランダム化処置期間の完了日／中止日－インフォームドコンセントの日＋1。
注：処置期間＝ランダム化処置期間から最後の試験薬注入日－最初の試験薬注入日＋1。
注：パーセント遵守＝1日目からランダム化処置期間の最後までの注入の総数（183日目の注入を除く）／ランダム化処置期間の最後までに予想された注入の総数（183日目の注入を除く）
[1]183日目の投薬は延長期間の開始を表し、これらの算出には含まれないことに留意されたい。

FIG. 43

【図４４】

処置によるPK平均（SD）血清中濃度対時間、線形目盛

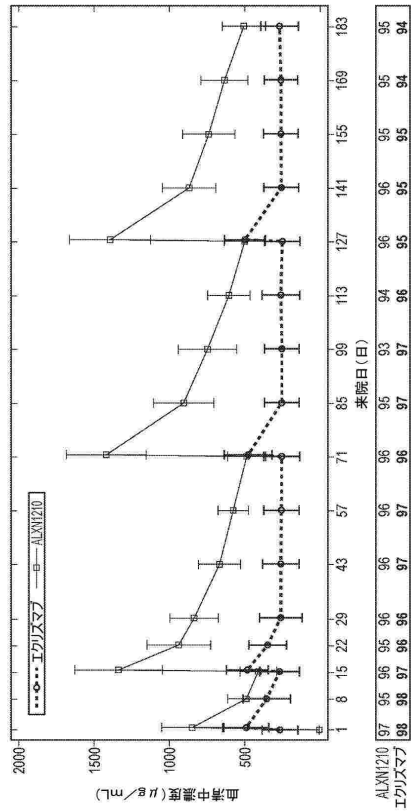


FIG. 44

【図４５】

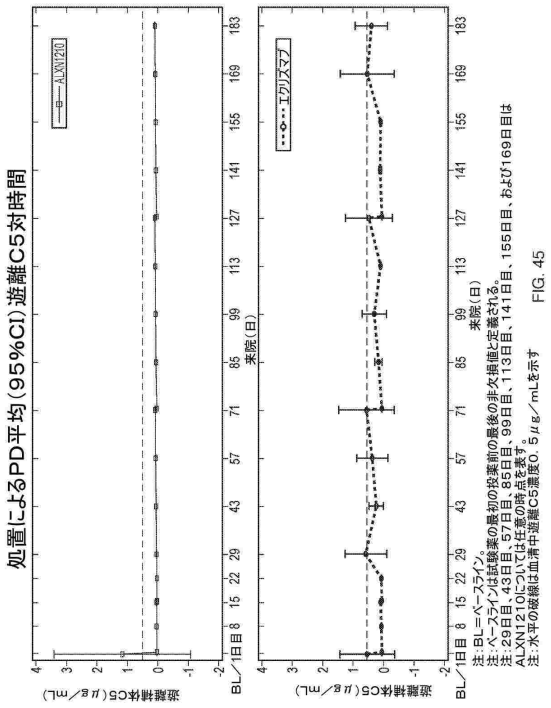


FIG. 45

【図４６】

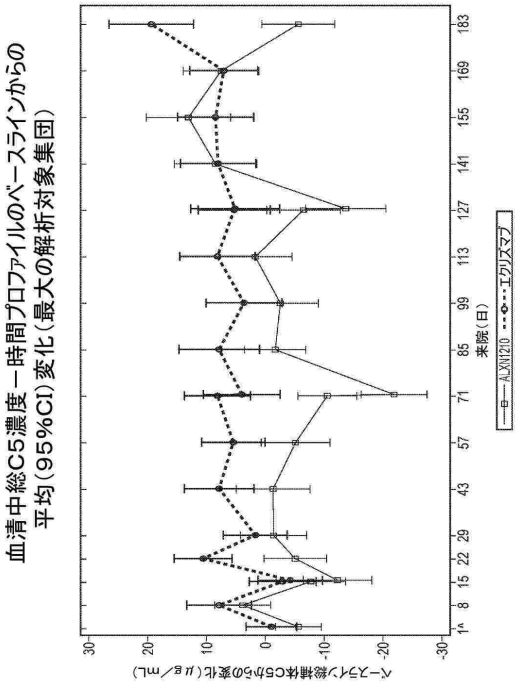


FIG. 46

【配列表】

0007518764000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		
A61P 9/12	*(2006.01)*		A61P	7/04	
A61P 11/00	*(2006.01)*		A61P	7/06	
A61P 13/00	*(2006.01)*		A61P	9/12	
A61P 13/12	*(2006.01)*		A61P	11/00	
A61P 15/10	*(2006.01)*		A61P	13/00	
A61P 25/04	*(2006.01)*		A61P	13/12	
A61P 29/02	*(2006.01)*		A61P	15/10	
C07K 16/18	*(2006.01)*		A61P	25/04	
C12N 15/113	*(2010.01)*		A61P	29/02	
C12N 15/115	*(2010.01)*		C07K	16/18	ZNA
C12N 15/13	*(2006.01)*		C12N	15/113	Z
			C12N	15/115	Z
			C12N	15/13	

(31)優先権主張番号 62/662,503
(32)優先日 平成30年4月25日(2018.4.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/577,244
(32)優先日 平成29年10月26日(2017.10.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/685,425
(32)優先日 平成30年6月15日(2018.6.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/685,505
(32)優先日 平成30年6月15日(2018.6.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/643,056
(32)優先日 平成30年3月14日(2018.3.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

早期審理対象出願

(72)発明者 アメリカ合衆国 コネチカット ０６４２０， セーレム， エメラルド グレン レーン ４５
(72)発明者 プラダーン， ラジェンドラ
アメリカ合衆国 コネチカット ０６５１０， ニュー ヘブン， カレッジ ストリート ２５４，アパートメント ４ビー
(72)発明者 ダモコシュ， アンドリュー
アメリカ合衆国 コネチカット ０６１０７， ウエスト ハートフォード， ウォーターサイド レーン １１５
(72)発明者 ガオ， シャン
アメリカ合衆国 コネチカット ０６４３７， ギルフォード， フランクリンズ ウェイ ７

合議体
審判長 光本 美奈子
審判官 田村 直寛
審判官 松波 由美子

(56)参考文献 国際公開第２０１７／１２３６３６（WO，A１）
NCT02946463 ALXN1210 Versus Eculizumab in Complement Inhibitor Treatment－Native Adult

Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH), ClinicalTrials.gov, [online], 2017-07-28, [retrieved on 2022-07-21], https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02946463?V_9=View#StudyPageTop
NCT02949128 Single Arm Study of ALXN1210 in Complement Inhibitor Treatment-Native Adult and Adolescent Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS), ClinicalTrials.gov, [online], 2017-009-21, [retrieved on 2022-07-21], https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02949128?V_8=View#StudyPageTop

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A61K39/00
PubMed
CAplus/BIOSIS/MEDLINE/EMBASE (STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
UniProt/GeneSeq