

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7577542号
(P7577542)

(45)発行日 令和6年11月5日(2024.11.5)

(24)登録日 令和6年10月25日(2024.10.25)

(51)国際特許分類	F I		
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00		
C 0 7 K 16/18 (2006.01)	C 0 7 K 16/18		
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13	Z N A	
請求項の数 38 (全78頁)			

(21)出願番号	特願2020-567198(P2020-567198)	(73)特許権者	503102674
(86)(22)出願日	令和1年5月29日(2019.5.29)		アレクシオン ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド
(65)公表番号	特表2021-526534(P2021-526534 A)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, シーポート ブールバード 1 2 1
(43)公表日	令和3年10月7日(2021.10.7)	(74)代理人	100078282
(86)国際出願番号	PCT/US2019/034297		弁理士 山本 秀策
(87)国際公開番号	WO2019/236345	(74)代理人	100113413
(87)国際公開日	令和1年12月12日(2019.12.12)		弁理士 森下 夏樹
審査請求日	令和4年5月9日(2022.5.9)	(72)発明者	ベイトン, ロリ
(31)優先権主張番号	62/680,121		アメリカ合衆国 コネチカット 0 6 4 4 3, マディソン, ウィックフォード
(32)優先日	平成30年6月4日(2018.6.4)	(72)発明者	ブレイス 4 5
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		デンカー, アンドリュウ
(31)優先権主張番号	62/790,577		
(32)優先日	平成31年1月10日(2019.1.10)		
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 小児患者における非典型溶血性尿毒症症候群 (a H U S) の治療のための抗 C 5 抗体の用量および投与

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

非典型溶血性尿毒症症候群 (a H U S) を有するヒト小児患者の治療をするための組成物であって、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片を含み、前記抗体が、配列番号 1 4 に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチドと、配列番号 1 1 に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖ポリペプチドとを含み、前記組成物は、

(a) 1 日目に、

i . 体重 5 k g 以上 1 0 k g 未満の患者に 6 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体または前記その抗原結合断片、

ii . 体重 1 0 k g 以上 2 0 k g 未満の患者に 6 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体または前記その抗原結合断片、

iii . 体重 2 0 k g 以上 3 0 k g 未満の患者に 9 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体または前記その抗原結合断片、または

iv . 体重 3 0 k g 以上 4 0 k g 未満の患者に 1 2 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体または前記その抗原結合断片、の負荷用量で 1 回、および

(b) 1 5 日目に、

i . 体重 5 k g 以上 1 0 k g 未満の患者に 3 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体または前記その抗原結合断片、

ii . 体重 1 0 k g 以上 2 0 k g 未満の患者に 6 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体または前記その抗原結合断片、

iii. 体重 20 kg 以上 30 kg 未満の患者に 2100 mg の前記抗 C5 抗体または前記その抗原結合断片、または

iv. 体重 30 kg 以上 40 kg 未満の患者に 2700 mg の前記抗 C5 抗体または前記その抗原結合断片、の維持用量で、投与され

体重 20 kg 未満の患者はその後、4 週間ごとに追加の維持用量を与えられ、体重が 20 kg 以上の患者はその後、8 週間ごとに追加の維持用量を与えられることを特徴とする、組成物。

【請求項 2】

前記抗 C5 抗体は、pH 7.4 および 25°C で、0.1 nM ~ 1 nM の範囲にある親和性解離定数 (K_D) でヒト C5 に結合する、請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 3】

前記抗 C5 抗体が、 K_D 10 nM で、pH 6.0 および 25°C でヒト C5 に結合する、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記組成物が、体重 5 kg 以上 10 kg 未満の患者に、

(a) 1 日目に 1 回、600 mg の前記抗 C5 抗体または前記その抗原結合断片の負荷用量で投与され、および

(b) 15 日目に 1 回、300 mg の前記抗 C5 抗体または前記その抗原結合断片の維持用量で、およびその後は 4 週間ごとに投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項 5】

前記組成物が、体重 10 kg 以上 20 kg 未満の患者に、

(a) 1 日目に 1 回、600 mg の前記抗 C5 抗体または前記その抗原結合断片の負荷用量で投与され、および

(b) 15 日目に 1 回、600 mg の前記抗 C5 抗体または前記その抗原結合断片の維持用量で、およびその後は 4 週間ごとに投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記組成物が、体重 20 kg 以上 30 kg 未満の患者に、

(a) 1 日目に 1 回、900 mg の前記抗 C5 抗体または前記その抗原結合断片の負荷用量で投与され、および

(b) 15 日目に 1 回、2100 mg の前記抗 C5 抗体または前記その抗原結合断片の維持用量で、およびその後は 8 週間ごとに投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 7】

前記組成物が、体重 30 kg 以上 40 kg 未満の患者に、

(a) 1 日目に 1 回、1200 mg の前記抗 C5 抗体または前記その抗原結合断片の負荷用量で投与され、および

(b) 15 日目に 1 回、2700 mg の前記抗 C5 抗体または前記その抗原結合断片の維持用量で、およびその後は 8 週間ごとに投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項 8】

前記治療が、前記抗 C5 抗体またはその抗原結合断片の血清トラフ濃度を 100 μ g / mL 以上に維持する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記治療が、前記抗 C5 抗体またはその抗原結合断片の血清トラフ濃度を 200 μ g / mL 以上に維持する、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記治療が、0.309 ~ 0.5 μ g / mL 以下の遊離 C5 濃度を維持する、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

50

【請求項 1 1】

前記組成物は、治療後、最大で2年間、4週間ごとに300mgまたは600mgの前記抗C5抗体または前記その抗原結合断片の用量で投与されることを特徴とする、請求項1～10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 2】

前記組成物は、治療後、最大で2年間、8週間ごとに2100mg、または2700mgの前記抗C5抗体または前記その抗原結合断片の用量で投与されることを特徴とする、請求項1～11のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記組成物が、静脈内投与用に製剤化されることを特徴とする、請求項1～12のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 1 4】

前記患者が、過去に補体阻害剤を用いて治療されていない、請求項1～13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記患者が、異なる抗C5抗体またはその抗原結合断片ですでに治療されている、請求項1～13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記患者が、エクリスマブですでに治療されている、請求項1～13のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項 1 7】

前記患者が、18歳未満である、請求項1～16のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記治療が、合計26週間の治療を含む投与サイクルである、請求項1～17のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記治療が、終末補体阻害をもたらす、請求項1～18のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記治療が、完全な血栓性微小血管症(TMA)応答をもたらす、請求項1～19のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 2 1】

前記治療が、血清クレアチニンレベルにおいて、基準と比較して25%以上の減少をもたらす、請求項1～20のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記治療が、基準と比較して血小板数の増加をもたらす、請求項1～21のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記治療が、乳酸脱水素酵素(LDH)レベルにより評価されたときに基準と比較して溶血の減少をもたらす、請求項1～22のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記治療が、基準と比較して、重度の高血圧、尿タンパク、尿毒症、倦怠、疲労、過敏、血小板減少症、微小血管症性溶血性貧血および腎機能障害からなる群から選択される少なくとも一つの治療マーカーの低下または停止を生じさせる、請求項1に記載の組成物。

40

【請求項 2 5】

前記治療が、基準と比較して、第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からなる群から選択されるマーカーの正常レベルへのシフトを生じさせる、請求項1～24のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記治療が、基準と比較して、輸血の必要性の減少をもたらす、請求項1～25のい

50

れか一項に記載の組成物。

【請求項 27】

前記治療が、基準と比較して、主要有害血管事象 (MAVE) の減少を生じさせる、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 28】

前記治療が、基準と比較して、慢性疾患治療の機能評価 (FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) 疲労尺度、第 4 版、または欧州癌研究治療機関 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)、クオリティ・オブ・ライフ質問票 コア 30 尺度 (Quality of Life Questionnaire Core 30 Scale) を介して評価される、クオリティ・オブ・ライフにおいて、基準からの変化を生じさせる、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 29】

ヒト小児患者における非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) を治療するためのキットであって、

(a) 抗 C5 抗体またはその抗原結合断片の用量であって、前記抗体が、配列番号 14 に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチドと、配列番号 11 に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖ポリペプチドとを含む、抗 C5 抗体またはその抗原結合断片の用量、および

20

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

【請求項 30】

前記抗 C5 抗体またはその抗原結合断片は、体重 5 kg 以上 10 kg 未満の患者に、

(a) 1 日目に 1 回、600 mg の負荷用量で投与され、および

(b) 15 日目に 1 回、300 mg の維持用量で、およびその後は 4 週間ごとに投与される、請求項 29 に記載のキット。

【請求項 31】

前記抗 C5 抗体またはその抗原結合断片は、体重 10 kg 以上 20 kg 未満の患者に、

(a) 1 日目に 1 回、600 mg の負荷用量で投与され、および

(b) 15 日目に 1 回、600 mg の維持用量で、およびその後は 4 週間ごとに投与される、請求項 29 に記載のキット。

30

【請求項 32】

前記抗 C5 抗体またはその抗原結合断片は、体重 20 kg 以上 30 kg 未満の患者に、

(a) 1 日目に 1 回、900 mg の負荷用量で投与され、および

(b) 15 日目に 1 回、2100 mg の維持用量で、およびその後は 8 週間ごとに投与される、請求項 29 に記載のキット。

【請求項 33】

前記抗 C5 抗体またはその抗原結合断片は、体重 30 kg 以上 40 kg 未満の患者に、

(a) 1 日目に 1 回、1200 mg の負荷用量で投与され、および

(b) 15 日目に 1 回、2700 mg の維持用量で、およびその後は 8 週間ごとに投与される、請求項 29 に記載のキット。

40

【請求項 34】

前記抗体が、aHUS 患者における複数回の IV 投与の後に、安全であり、忍容性であり、有効で、および十分に非免疫原性であると判定される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 35】

前記患者が、異なる抗 C5 抗体またはその抗原結合断片ですでに治療されている、請求項 29 ~ 33 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 36】

前記患者が、エクリズマブですでに治療されている、請求項 29 ~ 33 のいずれか一項に

50

記載のキット。

【請求項 37】

前記抗 C 5 抗体がラブリズマブである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 38】

前記抗 C 5 抗体がラブリズマブである、請求項 29 に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、米国仮特許出願第 62 / 680 , 121 号 (2018 年 6 月 4 日に出願) および米国仮特許出願第 62 / 790 , 577 号 (2019 年 1 月 10 日に出願) に対する優先権ならびに利益を主張する。前述の出願の全内容が、その全体で参照により組み込まれる。

10

配列表

【0002】

本出願は配列表を含有し、この配列表は ASCII フォーマットで電子的に提出されたものであり、かつその全体が参照により本明細書に組み込まれる。この ASCII コピーは 2019 年 5 月 21 日に作成され、AXJ - 237PC__SL . t x t という名称であり、サイズは 50 , 618 バイトである。

【0003】

補体系は、身体の他の免疫系と共に作用することで、細胞性病原体およびウイルス性病原体の侵入に対して防御する。30 を超える補体系タンパク質があり、それらは血漿タンパク質と膜補因子の複合体の集合として存在している。血漿タンパク質は、脊椎動物血清中のグロブリンの約 10 % を占める。補体成分は、複雑だが正確な一連の酵素的切断および膜結合イベントにおいて相互作用することにより、それらの免疫防御機能を達成する。その結果である補体カスケードが、オプソニン作用、免疫調節作用および溶解作用を有する産物の産生を生じさせる。

20

【0004】

適切に機能する補体系は、感染微生物に対する強力な防御を提供するが、補体経路の不適切な調節または不適切な活性化は、非典型溶血性尿毒症症候群 (a H U S) を含む様々な障害の病態に關与している。a H U S は、慢性的に制御不能な状態となった補体活性化によって引き起こされる極めて稀な障害である。結果として生じる炎症と細胞の損傷は、これらの疾患の破壊的な臨床徴候へとつながる。

30

【0005】

溶血性尿毒症症候群 (H U S) は、血小板減少症、微小血管症性溶血性貧血および急性腎不全を特徴とする。H U S は、以下の二つのタイプのうちの一つに分類される：下痢随伴 (d i a r r h e a l - a s s o c i a t e d) H U S (D + H U S ; シガ毒素産生大腸菌 (S T E C) - H U S または典型 H U S とも呼称される) と非下痢型 H U S または非典型 H U S (a H U S) 。D + H U S が最も多い型で、症例の 90 % 超を占めており、例えば大腸菌 O 157 : H7 などのシガ毒素産生細菌を伴う前述の病気により引き起こされる。

40

【0006】

a H U S 患者、特に小児および青年の患者は、顕著な罹患率と死亡率のリスクがある。したがって、a H U S の小児患者に改善された治療を提供することが、本明細書に記載される組成物および方法の目的である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

発明の概要

抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片を患者に投与することを含む、小児患者 (例えば 1

50

8歳未満の患者)における非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)を治療するための組成物および方法が本明細書において提供され、当該抗C5抗体またはその抗原結合断片は、特定の臨床用量レジメンに従って(例えば特定の用量で、および特定の投与スケジュールに従って)投与される(または投与されるためのものである)。一つの実施形態では、小児患者は過去に補体阻害剤で治療されていない(例えば患者は、補体阻害剤ネイティブな患者である)。

【0008】

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(ravulizumab、ALXN1210、およびBNJ441抗体としても知られている)またはそれらの抗原結合断片およびバリエーションである。他の実施形態では、抗体は、ラブリズマブの重鎖および軽鎖の相補性決定領域(CDR)または可変領域(VR)を含む。ラブリズマブ、BNJ441およびALXN1210という用語は本書面全体を通じて相互交換可能に使用されてもよいが、すべては同じ抗体を指す。一つの実施形態では、抗体は、配列番号12に記載される配列を有するラブリズマブの重鎖可変(VH)領域のCDR1ドメイン、CDR2ドメインおよびCDR3ドメインと、配列番号8に記載される配列を有するラブリズマブの軽鎖可変(VL)領域のCDR1ドメイン、CDR2ドメインおよびCDR3ドメインとを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号19、18および3に記載されるCDR1、CDR2、およびCDR3の重鎖配列と、それぞれ配列番号4、5および6に記載されるCDR1、CDR2、およびCDR3の軽鎖配列とを含む。

【0009】

別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号12および配列番号8に記載されるアミノ酸配列を有するVH領域およびVL領域を含む。

【0010】

別の実施形態では、抗体は、配列番号13に記載される重鎖定常領域を含む。

【0011】

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

【0012】

別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号19、18および3に記載されるCDR1、CDR2、およびCDR3の重鎖配列、ならびにそれぞれ配列番号4、5および6に記載されるCDR1、CDR2、およびCDR3の軽鎖配列、ならびにヒト新生児型Fc受容体(FcRn)に結合するバリエーションヒトFc定常領域を含み、当該バリエーションヒトFcCH3定常領域は、各々EUナンバリング規定に従って、メチオニン428およびアスパラギン434に対応する残基に、Met429LeuおよびAsn435Serの置換を含む。

【0013】

別の実施形態では、抗C5抗体は、BNJ421抗体の重鎖および軽鎖のCDRまたは可変領域を含む(UCT/US2015/019225および米国特許第9,079,949号に記載)。別の実施形態では、抗C5抗体は、7086抗体の重鎖および軽鎖のCDRまたは可変領域を含む(米国特許第8,241,628号および第8,883,158号を参照)。別の実施形態では、抗C5抗体は、8110抗体の重鎖および軽鎖のCDRまたは可変領域を含む(米国特許第8,241,628号および第8,883,158号を参照)。別の実施形態では、抗C5抗体は、305L05抗体の重鎖および軽鎖のCDRまたは可変領域を含む(米国特許US2016/0176954A1を参照)。別の実施形態では、抗C5抗体は、SKY59抗体の重鎖および軽鎖のCDRまたは可変領域を含む(Fukuzawa, T., et al., Sci. Rep., 7:1080, 2017)。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 4 】

別の実施形態では、抗体は、本明細書に記載される抗体のいずれかと同じC5上のエピトープとの結合に関して競合するか、および/または本明細書に記載される抗体のいずれかと同じC5上のエピトープに結合する。別の実施形態では、抗体は、本明細書に記載の抗体のいずれかと、少なくとも約90%の変領域アミノ酸配列の同一性を有する(例えば配列番号12および配列番号8と、少なくとも約90%、95%または99%の変領域同一性)。別の実施形態では、抗体は、pH7.4および25°Cで、1nM以下(例えば、0.1nM~1nM)の親和性解離定数(K_D)でヒトC5に結合する。別の実施形態では、抗体は、pH6.0および25°Cで、K_D 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°CでのヒトC5に対する抗体またはその抗原結合断片のK_D)/(pH7.4および25°CでのヒトC5に対する抗体またはその抗原結合断片のK_D)]は、25よりも大きい。

10

【 0 0 1 5 】

別の実施形態では、患者は、治療前に異なる抗C5抗体またはその抗原結合断片(例えば、エクリズマブ)ですでに治療されている。

【 0 0 1 6 】

本明細書に記載される方法に従って治療される小児患者は、18歳以下である。一実施形態では、小児患者は、12歳以下である。別の実施形態では、小児患者は、6歳以下である。別の実施形態では、小児患者は、2歳以下である。別の実施形態では、小児患者は、1歳、2歳、3歳、4歳、5歳、6歳、7歳、8歳、9歳、10歳、11歳、12歳、13歳、14歳、15歳、16歳、17歳、または18歳未満である。

20

【 0 0 1 7 】

一実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合断片の用量は、小児患者の体重に基づく。一実施形態では、例えば、約300mg、約600mg、約900mg、約1200mg、約2100mg、約2700mg、約3000mg、約3300mgおよび/または約3600mgの抗C5抗体またはその抗原結合断片が、患者の体重に基づき小児患者に投与される。一実施形態では、300mgの抗C5抗体またはその抗原結合断片が、体重が5kg以上10kg未満の患者に投与される。一実施形態では、600mgの抗C5抗体またはその抗原結合断片が、体重が5kg以上10kg未満の患者に投与される。別の実施形態では、600mgの抗C5抗体またはその抗原結合断片が、体重が10kg以上20kg未満の患者に投与される。別の実施形態では、900mgまたは2100mgの抗C5抗体またはその抗原結合断片が、体重が20kg以上30kg未満の患者に投与される。別の実施形態では、1200mgまたは2700mgの抗C5抗体またはその抗原結合断片が、体重が30kg以上40kg未満の患者に投与される。別の実施形態では、2400mgまたは3000mgの抗C5抗体またはその抗原結合断片が、体重が40kg以上60kg未満の患者に投与される。別の実施形態では、2700mgまたは3300mgの抗C5抗体またはその抗原結合断片が、体重が60kg以上100kg未満の患者に投与される。別の実施形態では、3000mgまたは3600mgの抗C5抗体またはその抗原結合断片が、体重が100kg以上の患者に投与される。特定の実施形態では、投与レジメンは、最適な望ましい寛解(例えば、有効な寛解)がもたらされるように調整される。

30

40

【 0 0 1 8 】

別の実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合断片は、1回以上の投与サイクルの間投与される。一実施形態では、投与サイクルは、26週間である。一実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合断片は、投与サイクルの1日目に1回、負荷用量で投与され、次いで、投与サイクルの15日目、およびその後は4週間ごとに維持用量で投与される。別の実施形態では、抗C5抗体またはその抗原結合断片は、投与サイクルの1日目に1回、負荷用量で投与され、次いで、投与サイクルの15日目、およびその後は8週間ごとに維持用量で投与される。

【 0 0 1 9 】

50

別の実施形態では、非典型溶血性尿毒症症候群 (a H U S) を有するヒト小児患者を治療する方法が提供され、当該方法は、当該患者に、それぞれ配列番号 1 9、1 8 および 3 に記載される C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の重鎖配列と、それぞれ配列番号 4、5 および 6 に記載される C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の軽鎖配列とを含む、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片の有効量を投与することを含み、当該抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 1 日目に 1 回、i . 体重 5 k g 以上 1 0 k g 未満の患者に 6 0 0 m g、i i . 体重 1 0 k g 以上 2 0 k g 未満の患者に 6 0 0 m g、i i i . 体重 2 0 k g 以上 3 0 k g 未満の患者に 9 0 0 m g、i v . 体重 3 0 k g 以上 4 0 k g 未満の患者に 1 2 0 0 m g、v . 体重 4 0 k g 以上 6 0 k g 未満の患者に 2 4 0 0 m g、v i . 体重 6 0 k g 以上 1 0 0 k g 未満の患者に 2 7 0 0 m g、または v i i . 体重が 1 0 0 k g 以上の患者に 3 0 0 0 m g、の負荷用量で投与され；および (b) 1 5 日目に、i . 体重 5 k g 以上 1 0 k g 未満の患者に 3 0 0 m g、i i . 体重 1 0 k g 以上 2 0 k g 未満の患者に 6 0 0 m g、i i i . 体重 2 0 k g 以上 3 0 k g 未満の患者に 2 1 0 0 m g、i v . 体重 3 0 k g 以上 4 0 k g 未満の患者に 2 7 0 0 m g、v . 体重 4 0 k g 以上 6 0 k g 未満の患者に 3 0 0 0 m g、v i . 体重 6 0 k g 以上 1 0 0 k g 未満の患者に 3 3 0 0 m g、または v i i . 体重 1 0 0 k g 以上の患者に 3 6 0 0 m g、の維持用量で投与され、体重 2 0 k g 未満の患者にはその後、4 週間ごとに追加の維持用量が与えられ、体重 2 0 k g 以上の患者にはその後、8 週間ごとに追加の維持用量が与えられる。

【 0 0 2 0 】

一実施形態では、本開示は、非典型溶血性尿毒症症候群 (a H U S) を有するヒト小児患者を治療する方法を目的としており、当該方法は、当該患者に、それぞれ配列番号 1 9、1 8 および 3 に記載される C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の重鎖配列と、それぞれ配列番号 4、5 および 6 に記載される C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の軽鎖配列と、ヒト新生児 F c 受容体 (F c R n) に結合するパリアントヒト F c 定常領域とを含む、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片の有効量を投与することを含み、当該パリアントヒト F c C H 3 定常領域は、各々 E U ナンバリング規定に従って、メチオニン 4 2 8 および アスパラギン 4 3 4 に対応する残基に M e t 4 2 9 L e u 置換および A s n 4 3 5 S e r 置換を含み、当該抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 1 日目に 1 回、i . 体重 5 k g 以上 1 0 k g 未満の患者に 6 0 0 m g、i i . 体重 1 0 k g 以上 2 0 k g 未満の患者に 6 0 0 m g、i i i . 体重 2 0 k g 以上 3 0 k g 未満の患者に 9 0 0 m g、i v . 体重 3 0 k g 以上 4 0 k g 未満の患者に 1 2 0 0 m g、v . 体重 4 0 k g 以上 6 0 k g 未満の患者に 2 4 0 0 m g、v i . 体重 6 0 k g 以上 1 0 0 k g 未満の患者に 2 7 0 0 m g、または v i i . 体重が 1 0 0 k g 以上の患者に 3 0 0 0 m g、の負荷用量で投与され；および (b) 1 5 日目に、i . 体重 5 k g 以上 1 0 k g 未満の患者に 3 0 0 m g、i i . 体重 1 0 k g 以上 2 0 k g 未満の患者に 6 0 0 m g、i i i . 体重 2 0 k g 以上 3 0 k g 未満の患者に 2 1 0 0 m g、i v . 体重 3 0 k g 以上 4 0 k g 未満の患者に 2 7 0 0 m g、v . 体重 4 0 k g 以上 6 0 k g 未満の患者に 3 0 0 0 m g、v i . 体重 6 0 k g 以上 1 0 0 k g 未満の患者に 3 3 0 0 m g、または v i i . 体重 1 0 0 k g 以上の患者に 3 6 0 0 m g、の維持用量で投与され、体重 2 0 k g 未満の患者にはその後、4 週間ごとに追加の維持用量が与えられ、体重 2 0 k g 以上の患者にはその後、8 週間ごとに追加の維持用量が与えられる。特定の実施形態では、抗 C 5 抗体は、配列番号 1 2 に記載される重鎖可変領域と、配列番号 8 に記載される軽鎖可変領域とを含む。特定の実施形態では、抗 C 5 抗体は、配列番号 1 3 に記載される重鎖定常領域をさらに含む。特定の実施形態では、抗体は、配列番号 1 4 に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチドと、配列番号 1 1 に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖ポリペプチドとを含む。特定の実施形態では、抗 C 5 抗体は、p H 7 . 4 および 2 5 C で、0 . 1 n M ~ 1 n M の範囲にある親和性解離定数 (K _D) でヒト C 5 に結合する。特定の実施形態では、抗 C 5 抗体は、p H 6 . 0 および 2 5 C で、K _D 1 0 n M でヒト C 5 に結合する。特定の実施形態では、治療は、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片の血清トラフ濃度を約 1 0 0 μ g / m L 以上に維持する。特定の実施形態では、治療は、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片の血清トラフ濃度を約 2

10

20

30

40

50

00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に維持する。特定の実施形態において、治療は、遊離C5濃度を0.309 ~ 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下に維持する。特定の実施形態において、抗C5抗体は、治療後、最大で2年間、4週間ごとに300 mgまたは600 mgの用量で投与される。特定の実施形態において、抗C5抗体は、治療後、最大で2年間、8週間ごとに2100 mg、2700 mg、3000 mg、3300 mg、または3600 mgの用量で投与される。特定の実施形態において、抗C5抗体は、静脈内投与用に製剤化される。特定の実施形態において、患者は、過去に補体阻害剤で治療されていない。特定の実施形態において、患者は、18歳未満である。特定の実施形態において、治療は、合計26週間の治療を含む投与サイクルである。特定の実施形態において、治療は、終末補体阻害をもたらす。特定の実施形態において、治療は、完全な血栓性微小血管症 (TMA: thrombotic microangiopathy) 寛解 (血小板数正常化、LDH正常化、および血清クレアチニンにおける基準からの25%の改善) をもたらす。特定の実施形態において、治療は、基準と比較して、血清クレアチニンレベルにおいて25%以上の減少をもたらす。特定の実施形態において、治療は、基準と比較して、血小板数の増加をもたらす。特定の実施形態において、治療は、基準と比較して、重度の高血圧、尿タンパク、尿毒症、倦怠、疲労、過敏、血小板減少症、微小血管症性溶血性貧血および腎機能障害からなる群から選択される少なくとも一つの治療マーカーの低下または停止を生じさせる。特定の実施形態において、治療は、以下からなる群から選択されるマーカーのレベルを基準と比較して正常へとシフトさせる: 第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。特定の実施形態では、治療は、基準と比較して、輸血の必要性を低下させる。特定の実施形態では、治療は、基準と比較して主要血管系有害事象 (MAVE: major adverse vascular events) を減少させる。特定の実施形態では、治療は、基準と比較して、慢性疾患治療の機能評価 (FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) 疲労尺度、第4版、または欧州癌研究治療機関 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)、クオリティ・オブ・ライフ質問票 コア30尺度 (Quality of Life Questionnaire Core 30 Scale) を介して評価される、クオリティ・オブ・ライフにおいて、基準からの変化を生じさせる。

10

20

30

【0021】

別の実施形態では、乳酸脱水素酵素 (LDH) 値を使用して、治療に対する応答性が評価される (例えば、LDH値によって評価された場合の基準と比較した溶血の減少は、aHUSの少なくとも一つの兆候における改善を示す)。一実施形態では、開示された方法に従って治療された患者は、基準と比較してLDH値が正常値に近いか、または正常値とみなされる値よりも上に10%以内、または20%以内 (例えば、105 ~ 333 IU/L (リットル当たりの国際単位以内) に減少することを経験する。別の実施形態では、患者のLDHレベルは、治療の維持期間を通して標準化される。別の実施形態では、治療された患者のLDHレベルは、治療の維持期間中、少なくとも少なくとも95%の時間で標準化される。別の実施形態では、治療された患者のLDHレベルは、治療の維持期間中、少なくとも少なくとも90%、85%、または80%の時間で標準化される。一実施形態では、患者のLDHレベルは、治療開始前に標準上限の上に1.5倍以上である (LDH $1.5 \times \text{ULN}$)。

40

【0022】

一実施形態では、本開示は、ヒト小児患者の非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) を治療するためのキットを目的としており、当該キットは、(a) 配列番号12に記載される配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2、およびCDR3ドメインと、配列番号8に記載される配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2、およびCDR3ドメインとを含む、抗C5抗体またはその抗原結合断片の用量、および(b) 請求項1または2に記載の方法において当該抗C5抗体またはその抗原結合断片を使用するための指示書

50

を含む。特定の実施形態では、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片は、体重が 5 k g 以上 1 0 k g 未満の患者に、(a) 1 日目に 1 回、6 0 0 m g の負荷用量、および (b) 1 5 日目に 1 回、そしてその後 4 週間ごとに 3 0 0 m g の維持用量で、投与される。特定の実施形態では、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片は、体重が 1 0 k g 以上 2 0 k g 未満の患者に、(a) 1 日目に 1 回、6 0 0 m g の負荷用量、および (b) 1 5 日目に 1 回、そしてその後 4 週間ごとに 6 0 0 m g の維持用量で、投与される。特定の実施形態では、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片は、体重が 2 0 k g 以上 3 0 k g 未満の患者に、(a) 1 日目に 1 回、9 0 0 m g の負荷用量、および (b) 1 5 日目に 1 回、そしてその後 8 週間ごとに 2 1 0 0 m g の維持用量で、投与される。特定の実施形態では、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片は、体重が 3 0 k g 以上 4 0 k g 未満の患者に、(a) 1 日目に 1 回、1 2 0 0 m g の負荷用量、および (b) 1 5 日目に 1 回、そしてその後 8 週間ごとに 2 7 0 0 m g の維持用量で、投与される。特定の実施形態では、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片は、体重が 4 0 k g 以上 6 0 k g 未満の患者に、(a) 1 日目に 1 回、2 4 0 0 m g の負荷用量、および (b) 1 5 日目に 1 回、そしてその後 8 週間ごとに 3 0 0 0 m g の維持用量で、投与される。特定の実施形態では、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片は、体重が 6 0 k g 以上 1 0 0 k g 未満の患者に、(a) 1 日目に 1 回、2 7 0 0 m g の負荷用量、および (b) 1 5 日目に 1 回、そしてその後 8 週間ごとに 3 3 0 0 m g の維持用量で、投与される。特定の実施形態では、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片は、体重が 1 0 0 k g 以上の患者に、(a) 1 日目に 1 回、3 0 0 0 m g の負荷用量、および (b) 1 5 日目に 1 回、そしてその後 8 週間ごとに 3 6 0 0 m g の維持用量で、投与される。

10

20

【 0 0 2 3 】

一実施形態では、本開示は、配列番号 1 2 に記載される配列を有する重鎖可変領域の C D R 1 ドメイン、C D R 2 ドメイン、および C D R 3 ドメインと、配列番号 8 に記載される配列を有する軽鎖可変領域の C D R 1 ドメイン、C D R 2 ドメイン、および C D R 3 ドメインとを含む、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片を目的としており、当該抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 1 日目に 1 回、i . 体重 5 k g 以上 1 0 k g 未満の患者に 6 0 0 m g 、 i i . 体重 1 0 k g 以上 2 0 k g 未満の患者に 6 0 0 m g 、 i i i . 体重 2 0 k g 以上 3 0 k g 未満の患者に 9 0 0 m g 、 i v . 体重 3 0 k g 以上 4 0 k g 未満の患者に 1 2 0 0 m g 、 v . 体重 4 0 k g 以上 6 0 k g 未満の患者に 2 4 0 0 m g 、 v i . 体重 6 0 k g 以上 1 0 0 k g 未満の患者に 2 7 0 0 m g 、または v i i . 体重が 1 0 0 k g 以上の患者に 3 0 0 0 m g 、の負荷用量で投与され；および (b) 1 5 日目に、i . 体重 5 k g 以上 1 0 k g 未満の患者に 3 0 0 m g 、 i i . 体重 1 0 k g 以上 2 0 k g 未満の患者に 6 0 0 m g 、 i i i . 体重 2 0 k g 以上 3 0 k g 未満の患者に 2 1 0 0 m g 、 i v . 体重 3 0 k g 以上 4 0 k g 未満の患者に 2 7 0 0 m g 、 v . 体重 4 0 k g 以上 6 0 k g 未満の患者に 3 0 0 0 m g 、 v i . 体重 6 0 k g 以上 1 0 0 k g 未満の患者に 3 3 0 0 m g 、または v i i . 体重 1 0 0 k g 以上の患者に 3 6 0 0 m g 、の維持用量で投与され、体重 2 0 k g 未満の患者にはその後、4 週間ごとに追加の維持用量が与えられ、体重 2 0 k g 以上の患者にはその後、8 週間ごとに追加の維持用量が与えられる。特定の実施形態では、抗体は、a H U S 患者における複数回の I V 投与の後に、安全、忍容性、有効で、および十分に非免疫原性であると判定される。

30

40

【 0 0 2 4 】

別の実施形態では、抗 C 5 抗体は、治療（例えば、投与サイクル）の完了後、毎月ベース（例えば、4 週間ごと）または隔月ベース（例えば 8 週間ごと）で投与される。別の実施形態では、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片は、治療（例えば、投与サイクル）の完了後、1 年間、毎月ベースまたは隔月ベースで投与される。別の実施形態では、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片は、治療（例えば、投与サイクル）の完了後、2 年間、3 年間、4 年間もしくは 5 年間、毎月ベースまたは隔月ベースで投与される。特定の実施形態では、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片は、治療（例えば、投与サイクル）の完了後、最大 2 年間、毎月ベースまたは隔月ベースで投与される。

【 0 0 2 5 】

50

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

10

【0026】

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

20

30

【0027】

別の実施形態では、有効な寛解を得るために、抗C5抗体は、最小遊離C5濃度を維持するための量および頻度で患者に投与される。一実施形態では、例えば、抗C5抗体は、0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の遊離C5濃度を維持するための量および頻度で患者に投与される。一実施形態では、抗C5抗体は、0.309 ~ 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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。

【0028】

別の実施形態では、治療は、完全な血栓性微小血管症(TMA)応答を生じさせる。別の実施形態では、治療は、完全な血栓性微小血管症寛解(cTMA)を生じさせ、当該寛解は、治療開始後、170日を超えて(例えば、171日、172日、173日、174日、175日、176日、177日、178日、179日、180日、181日、182 days、183日、184日、185日、186日、187日、188日、189日、190日、191日、192日、193日、194日、195日、196日、197日、198日、199日、200日、205日、210日、215日、220日または225日を超えて)維持される。

40

【0029】

別の実施形態では、治療は、基準と比較して、血清クレアチニンレベルの減少をもたらす。特定の実施形態において、治療は、基準と比較して、血清クレアチニンレベルにおいて25%以上の減少をもたらす。

50

【 0 0 3 0 】

別の実施形態では、治療は、患者が透析を受ける必要を無くさせる。別の実施形態では、患者は、治療開始から35日(例えば、35日、34日、33日、32日、31日、30日、29日、28日、27日、26日、25日、24日、23日、22日、21日、20日、19日、18日、17日、16日、15日、14日、13日、12日、11日または10日)以内に透析を止める。

【 0 0 3 1 】

特定の実施形態では、治療は、慢性疾患治療の機能評価(FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) 疲労尺度、第4版、および欧州癌研究治療機関(European Organisation for Research and Treatment of Cancer)、クオリティ・オブ・ライフ質問票 コア30尺度(Quality of Life Questionnaire Core 30 Scale)を介して評価される、クオリティ・オブ・ライフにおいて基準からの変化を生じさせる。一実施形態では、治療は、FACIT - 疲労尺度を介して評価されたときに、クオリティ・オブ・ライフにおいて、基準から1点以上(例えば、1、2または3)までの変化を生じさせる。別の実施形態では、治療は、FACIT - 疲労尺度を介して評価されたときに、クオリティ・オブ・ライフにおいて基準から3点までの変化を治療開始後150日以上(例えば、150日、151日、152日、153日、154日、155日、156日、157日、158日、159日、160日、161日、162日、163日、164日、165日、166日、167日、168日、169日、170日、171日、172日、173日、174日、175日、176日、177日、178日、179日、180日、181日、182日、183日、184日、185日、186日、187日、188日、189日、190日、191日、192日、193日、194日、195日、196日、197日、198日、199日、200日、205日、210日、215日、220日または225日)生じさせる。

10

20

【 0 0 3 2 】

別の実施形態では、患者の慢性腎臓病(CKD: chronic kidney disease)は、治療開始後、一つ以上のステージ(例えば、1、2、3、4、または5ステージ)まで改善する。別の実施形態では、患者のCKDは、治療開始後150日以上(例えば、150日、151日、152日、153日、154日、155日、156日、157日、158日、159日、160日、161日、162日、163日、164日、165日、166日、167日、168日、169日、170日、171日、172日、173日、174日、175日、176日、177日、178日、179日、180日、181日、182日、183日、184日、185日、186日、187日、188日、189日、190日、191日、192日、193日、194日、195日、196日、197日、198日、199日、200日、205日、210日、215日、220日または225日)、一つ以上のステージまで改善する。

30

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)を有するヒト小児患者の治療方法であって、前記患者に、それぞれ配列番号19、18および3に記載されるCDR1、CDR2、およびCDR3の重鎖配列と、それぞれ配列番号4、5および6に記載されるCDR1、CDR2、およびCDR3の軽鎖配列とを含む、抗C5抗体またはその抗原結合断片の有効量を投与することを含み、前記抗C5抗体またはその抗原結合断片は、

40

(a) 1日目に、

- i. 体重5kg以上10kg未満の患者に600mg、
- ii. 体重10kg以上20kg未満の患者に600mg、
- iii. 体重20kg以上30kg未満の患者に900mg、
- iv. 体重30kg以上40kg未満の患者に1200mg、
- v. 体重40kg以上60kg未満の患者に2400mg、

50

vi. 体重 60 kg 以上 100 kg 未満の患者に 2700 mg、または
vii. 体重 100 kg 以上の患者に 3000 mg、の負荷用量で 1 回、および
(b) 15 日目に、

i. 体重 5 kg 以上 10 kg 未満の患者に 300 mg、

ii. 体重 10 kg 以上 20 kg 未満の患者に 600 mg、

iii. 体重 20 kg 以上 30 kg 未満の患者に 2100 mg、

iv. 体重 30 kg 以上 40 kg 未満の患者に 2700 mg、

v. 体重 40 kg 以上 60 kg 未満の患者に 3000 mg、

vi. 体重 60 kg 以上 100 kg 未満の患者に 3300 mg、または

vii. 体重 100 kg 以上の患者に 3600 mg、の維持用量で、投与され

体重 20 kg 未満の患者はその後、4 週間ごとに追加の維持用量を与えられ、体重が 20 kg 以上の患者はその後、8 週間ごとに追加の維持用量を与えられる、方法。

(項目 2)

非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) を有するヒト小児患者の治療方法であって、それぞれ配列番号 19、18 および 3 に記載される CDR1、CDR2、および CDR3 の重鎖配列、それぞれ配列番号 4、5 および 6 に記載される CDR1、CDR2、および CDR3 の軽鎖配列、およびヒト新生児型 Fc 受容体 (FcRn) に結合するパリアントヒト Fc 定常領域を含む抗 C5 抗体またはその抗原結合断片の有効量を前記患者に投与することを含み、前記パリアントヒト Fc CH3 定常領域は、各々 EU ナンバリング規定に従って、メチオニン 428 および アスパラギン 434 に対応する残基で、Met 429 Leu および Asn 435 Ser の置換を含み、前記抗 C5 抗体またはその抗原結合断片が、

(a) 1 日目に、

i. 体重 5 kg 以上 10 kg 未満の患者に 600 mg、

ii. 体重 10 kg 以上 20 kg 未満の患者に 600 mg、

iii. 体重 20 kg 以上 30 kg 未満の患者に 900 mg、

iv. 体重 30 kg 以上 40 kg 未満の患者に 1200 mg、

v. 体重 40 kg 以上 60 kg 未満の患者に 2400 mg、

vi. 体重 60 kg 以上 100 kg 未満の患者に 2700 mg、または

vii. 体重 100 kg 以上の患者に 3000 mg、の負荷用量で 1 回、および

(b) 15 日目に、

i. 体重 5 kg 以上 10 kg 未満の患者に 300 mg、

ii. 体重 10 kg 以上 20 kg 未満の患者に 600 mg、

iii. 体重 20 kg 以上 30 kg 未満の患者に 2100 mg、

iv. 体重 30 kg 以上 40 kg 未満の患者に 2700 mg、

v. 体重 40 kg 以上 60 kg 未満の患者に 3000 mg、

vi. 体重 60 kg 以上 100 kg 未満の患者に 3300 mg、または

vii. 体重 100 kg 以上の患者に 3600 mg、の維持用量で、投与され

体重 20 kg 未満の患者はその後、4 週間ごとに追加の維持用量を与えられ、体重が 20 kg 以上の患者はその後、8 週間ごとに追加の維持用量を与えられる、方法。

(項目 3)

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

(項目 4)

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

(項目 5)

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

(項目 6)

10

20

30

40

50

前記抗 C 5 抗体は、pH 7.4 および 25°C で、0.1 nM ~ 1 nM の範囲にある親和性解離定数 (K_D) でヒト C 5 に結合する、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7)

前記抗 C 5 抗体が、 K_D 10 nM で、pH 6.0 および 25°C でヒト C 5 に結合する、項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8)

前記抗 C 5 抗体が、体重 5 kg 以上 10 kg 未満の患者に、

(a) 1 日目に 1 回、600 mg の負荷用量で投与され、および

(b) 15 日目に 1 回、300 mg の維持用量で、およびその後は 4 週間ごとに投与される、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9)

前記抗 C 5 抗体が、体重 10 kg 以上 20 kg 未満の患者に、

(a) 1 日目に 1 回、600 mg の負荷用量で投与され、および

(b) 15 日目に 1 回、600 mg の維持用量で、およびその後は 4 週間ごとに投与される、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 10)

前記抗 C 5 抗体が、体重 20 kg 以上 30 kg 未満の患者に、

(a) 1 日目に 1 回、900 mg の負荷用量で投与され、および

(b) 15 日目に 1 回、2100 mg の維持用量で、およびその後は 8 週間ごとに投与される、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 11)

前記抗 C 5 抗体が、体重 30 kg 以上 40 kg 未満の患者に、

(a) 1 日目に 1 回、1200 mg の負荷用量で投与され、および

(b) 15 日目に 1 回、2700 mg の維持用量で、およびその後は 8 週間ごとに投与される、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 12)

前記抗 C 5 抗体が、体重 40 kg 以上 60 kg 未満の患者に、

(a) 1 日目に 1 回、2400 mg の負荷用量で投与され、および

(b) 15 日目に 1 回、3000 mg の維持用量で、およびその後は 8 週間ごとに投与される、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 13)

前記抗 C 5 抗体が、体重 60 kg 以上 100 kg 未満の患者に、

(a) 1 日目に 1 回、2700 mg の負荷用量で投与され、および

(b) 15 日目に 1 回、3300 mg の維持用量で、およびその後は 8 週間ごとに投与される、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 14)

前記抗 C 5 抗体が、体重 100 kg 以上の患者に、

(a) 1 日目に 1 回、3000 mg の負荷用量で投与され、および

(b) 15 日目に 1 回、3600 mg の維持用量で、およびその後は 8 週間ごとに投与される、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 15)

前記治療が、前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片の血清トラフ濃度を 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に維持する、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 16)

前記治療が、前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片の血清トラフ濃度を 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に維持する、項目 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 17)

前記治療が、0.309 ~ 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の遊離 C 5 濃度を維持する、項目 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 18)

10

20

30

40

50

前記抗 C 5 抗体は、治療後、最大で 2 年間、4 週間ごとに 3 0 0 m g または 6 0 0 m g の用量で投与される、項目 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 9)

前記抗 C 5 抗体は、治療後、最大で 2 年間、8 週間ごとに 2 1 0 0 m g、2 7 0 0 m g、3 0 0 0 m g、3 3 0 0 m g、または 3 6 0 0 m g の用量で投与される、項目 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0)

前記抗 C 5 抗体が、静脈内投与用に製剤化される、項目 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 1)

前記患者が、過去に補体阻害剤を用いて治療されていない、項目 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 2)

前記患者が、1 8 歳未満である、項目 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3)

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

(項目 2 4)

前記治療が、終末補体阻害をもたらす、項目 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5)

前記治療が、完全な血栓性微小血管症 (T M A) 応答をもたらす、項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6)

前記治療が、血清クレアチニンレベルにおいて、基準と比較して 2 5 % 以上の減少をもたらす、項目 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7)

前記治療が、基準と比較して血小板数の増加をもたらす、項目 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8)

前記治療が、乳酸脱水素酵素 (L D H) レベルにより評価されたときに基準と比較して溶血の減少をもたらす、項目 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 9)

前記治療が、基準と比較して、重度の高血圧、尿タンパク、尿毒症、倦怠、疲労、過敏、血小板減少症、微小血管症性溶血性貧血および腎機能障害からなる群から選択される少なくとも一つの治療マーカーの低下または停止を生じさせる、項目 1 または 2 に記載の方法。

(項目 3 0)

前記治療が、基準と比較して、第 B a 因子、可溶性腫瘍壊死因子受容体 1 (s T N F R 1)、可溶性血管接着分子 1 (s V C A M 1)、トロンボモジュリン、D - ダイマー、およびシスタチン C からなる群から選択されるマーカーの正常レベルへのシフトを生じさせる、項目 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 1)

前記治療が、基準と比較して、輸血の必要性の減少をもたらす、項目 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 2)

前記治療が、基準と比較して、主要有害血管事象 (M A V E) の減少を生じさせる、項目 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 3)

前記治療が、基準と比較して、慢性疾患治療の機能評価 (F A C I T : F u n c t i o n a l A s s e s s m e n t o f C h r o n i c I l l n e s s T h e r a p y

10

20

30

40

50

) 疲労尺度、第4版、または欧州癌研究治療機関 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)、クオリティ・オブ・ライフ質問票 コア30尺度 (Quality of Life Questionnaire Core 30 Scale) を介して評価される、クオリティ・オブ・ライフにおいて、基準からの変化を生じさせる、項目1～32のいずれか一項に記載の方法。

(項目34)

ヒト小児患者における非典型溶血性尿毒症症候群 (a H U S) を治療するためのキットであって、

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

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

(項目35)

前記抗C5抗体またはその抗原結合断片は、体重5kg以上10kg未満の患者に、

(a) 1日目に1回、600mgの負荷用量で投与され、および

(b) 15日目に1回、300mgの維持用量で、およびその後は4週間ごとに投与される、項目34に記載のキット。

(項目36)

前記抗C5抗体またはその抗原結合断片は、体重10kg以上20kg未満の患者に、

(a) 1日目に1回、600mgの負荷用量で投与され、および

(b) 15日目に1回、600mgの維持用量で、およびその後は4週間ごとに投与される、項目34に記載のキット。

(項目37)

前記抗C5抗体またはその抗原結合断片は、体重20kg以上30kg未満の患者に、

(a) 1日目に1回、900mgの負荷用量で投与され、および

(b) 15日目に1回、2100mgの維持用量で、およびその後は8週間ごとに投与される、項目34に記載のキット。

(項目38)

前記抗C5抗体またはその抗原結合断片は、体重30kg以上40kg未満の患者に、

(a) 1日目に1回、1200mgの負荷用量で投与され、および

(b) 15日目に1回、2700mgの維持用量で、およびその後は8週間ごとに投与される、項目34に記載のキット。

(項目39)

前記抗C5抗体またはその抗原結合断片は、体重40kg以上60kg未満の患者に、

(a) 1日目に1回、2400mgの負荷用量で投与され、および

(b) 15日目に1回、3000mgの維持用量で、およびその後は8週間ごとに投与される、項目34に記載のキット。

(項目40)

前記抗C5抗体またはその抗原結合断片は、体重60kg以上100kg未満の患者に、

(a) 1日目に1回、2700mgの負荷用量で投与され、および

(b) 15日目に1回、3300mgの維持用量で、およびその後は8週間ごとに投与される、項目34に記載のキット。

(項目41)

前記抗C5抗体またはその抗原結合断片は、体重100kg以上の患者に、

(a) 1日目に1回、3000mgの負荷用量で投与され、および

(b) 15日目に1回、3600mgの維持用量で、およびその後は8週間ごとに投与される、項目34に記載のキット。

10

20

30

40

50

(項目 4 2)

配列番号 1 2 に記載される配列を有する重鎖可変領域の C D R 1、C D R 2、および C D R 3 ドメインと、配列番号 8 に記載される配列を有する軽鎖可変領域の C D R 1、C D R 2、および C D R 3 ドメインとを含む、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片が、

(a) 1 日目に、

- i . 体重 5 k g 以上 1 0 k g 未満の患者に 6 0 0 m g、
- ii . 体重 1 0 k g 以上 2 0 k g 未満の患者に 6 0 0 m g、
- iii . 体重 2 0 k g 以上 3 0 k g 未満の患者に 9 0 0 m g、
- iv . 体重 3 0 k g 以上 4 0 k g 未満の患者に 1 2 0 0 m g、
- v . 体重 4 0 k g 以上 6 0 k g 未満の患者に 2 4 0 0 m g、
- vi . 体重 6 0 k g 以上 1 0 0 k g 未満の患者に 2 7 0 0 m g、または
- vii . 体重 1 0 0 k g 以上の患者に 3 0 0 0 m g、の負荷用量で 1 回、および

10

(b) 1 5 日目に、

- i . 体重 5 k g 以上 1 0 k g 未満の患者に 3 0 0 m g、
- ii . 体重 1 0 k g 以上 2 0 k g 未満の患者に 6 0 0 m g、
- iii . 体重 2 0 k g 以上 3 0 k g 未満の患者に 2 1 0 0 m g、
- iv . 体重 3 0 k g 以上 4 0 k g 未満の患者に 2 7 0 0 m g、
- v . 体重 4 0 k g 以上 6 0 k g 未満の患者に 3 0 0 0 m g、
- vi . 体重 6 0 k g 以上 1 0 0 k g 未満の患者に 3 3 0 0 m g、または
- vii . 体重 1 0 0 k g 以上の患者に 3 6 0 0 m g、の維持用量で、投与され

20

体重 2 0 k g 未満の患者はその後、4 週間ごとに追加の維持用量を与えられ、体重が 2 0 k g 以上の患者はその後、8 週間ごとに追加の維持用量を与えられる、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片。

(項目 4 3)

前記抗体が、a H U S 患者における複数回の I V 投与の後に、安全であり、忍容性であり、有効で、および十分に非免疫原性であると判定される、項目 4 2 に記載の抗体。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 3 3 】

【図 1】図 1 は、投与レジメン試験の設計を示す概略図である。

30

【図 2】図 2 は、患者配置を示す概略図である。

【図 3】図 3 は、主要な完全な血栓性微小血管症 (c T M A) 寛解を示すグラフである。

【図 4】図 4 は、主要な c T M A 寛解を示すベン図である。

【図 5】図 5 は、c T M A 寛解までの時間を示すグラフである。

【図 6】図 6 は、c T M A 寛解、血液学的な正常化、および c T M A 寛解状態の構成要素の状態を経時的に示すグラフである。

【図 7】図 7 は、初期評価期間中の経時的な血小板の変化に関する、実測値とモデルベースの値を示すグラフである (最大解析対象集団) 。

【図 8】図 8 は、初期評価期間中の経時的な L D H の変化に関する、実測値とモデルベースの値を示すグラフである (最大解析対象集団) 。

40

【図 9】図 9 は、初期評価期間中の経時的なヘモグロビンの変化に関する、実測値とモデルベースの値を示すグラフである (最大解析対象集団) 。

【図 1 0】図 1 0 は、透析を受けていた患者における、治療開始から 5 日以内、または初回投与後の経時的な患者ごとの透析状態または事象を示す図である (最大解析対象集団) 。

【図 1 1】図 1 1 は、経時的な変化に関する、実測値とモデルベースの値を示すグラフである。

【図 1 2】図 1 2 は、経時的な小児 F A C I T 疲労における変化に関する、実測値とモデルベースの値を示すグラフである (最大解析対象集団) 。

【図 1 3】図 1 3 は、投与間隔 (Q 4 W および Q 8 W) ごとのラブリズマブ血清濃度の平均値 (S D) を示すグラフである。線形スケール (P K / P D 解析対象集団) 。

50

【図14】図14は、投与間隔（Q4WおよびQ8W）ごとの血清遊離C5濃度の時間プロファイルを示すグラフである（PK/PD解析対象集団）。

【図15】図15は、投与間隔（Q4WおよびQ8W）ごとの血清総濃度平均（95%CI）の時間プロファイルを示すグラフである（PK/PD解析対象集団）。

【発明を実施するための形態】

【0034】

I. 定義

本明細書において使用される場合、「対象」または「患者」という用語は、ヒト患者（例えばaHUSを有する小児患者）である。

【0035】

本明細書で使用される場合、「効果的な治療」とは、有益な効果、例えば、疾患または障害の少なくとも一つの症状の改善などを生じさせる治療を指す。有益な効果は、基準を越える改善、すなわち本方法に従う療法を開始するまえに行われた測定の結果または観察の結果を越える改善の形態であってもよい。効果的な治療とは、aHUSの少なくとも一つの症状（例えば、重度の高血圧、尿タンパク、尿毒症、倦怠/疲労、過敏、血小板減少症、微小血管症性溶血性貧血、および腎機能障害（例えば、急性腎不全））の軽減を指し得る。

【0036】

「有効量」という用語は、望ましい生物学的、治療的、および/または予防的な結果をもたらす剤の量を指す。その結果は、疾患の兆候、症状または原因のうちの一つ以上の減少、改善、緩和、減弱、遅延および/または軽減であってもよく、または生物システムの任意の他の望ましい変化であってもよい。一例において、「有効量」とは、aHUSの少なくとも一つの症状（例えば、重度の高血圧、尿タンパク、尿毒症、倦怠/疲労、過敏、血小板減少症、微小血管症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ている抗C5抗体またはその抗原結合断片の量である。「有効量」は、1回以上の投与で投与することができる。

【0037】

本明細書で使用される場合、「誘導」および「誘導相」という用語は相互交換可能に使用され、臨床試験状況における治療の第I相、または患者の治療レジメンの一部としての治療の第I相を指す。

【0038】

本明細書で使用される場合、「維持」および「維持相」という用語は相互交換可能に使用され、臨床試験状況における治療の第II相、または患者の治療レジメンの一部としての治療の第II相を指す。特定の実施形態では、治療は、臨床利益が観察される限り継続されるか、または管理できない毒性もしくは疾患進行が発生するまで継続される。

【0039】

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

【0040】

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

10

20

30

40

50

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

【0041】

II. 抗C5抗体

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

10

【0042】

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

【0043】

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

20

【0044】

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

30

40

【0045】

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

【0046】

他の実施形態では、抗体は、BNJ421の重鎖および軽鎖のCDRまたは可変領域を含む。したがって、一実施形態では、抗体は、配列番号12に記載される配列を有するBNJ421のVH領域のCDR1、CDR2、およびCDR3ドメインと、配列番号8に

50

記載される配列を有するBNJ421のVL領域のCDR1、CDR2、およびCDR3ドメインとを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号19、18、および3に記載される配列を有する重鎖CDR1、CDR2、およびCDR3ドメインと、それぞれ配列番号4、5、および6に記載される配列を有する軽鎖CDR1、CDR2、およびCDR3ドメインとを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号12および配列番号8に記載されるアミノ酸配列を有するVH領域およびVL領域を含む。

【0047】

CDRの正確な境界は、異なる方法に従い異なる形で定義される。一部の実施形態では、軽鎖可変ドメインまたは重鎖可変ドメイン内のCDRまたはフレームワーク領域の位置は、Kabateal. [(1991) "Sequences of Proteins of Immunological Interest." NIH Publication No. 91-3242, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, MD]に定義されているとおりである。そのような場合には、CDRは、「Kabateal CDR」(例えば、「Kabateal LCDR2」または「Kabateal HCDR1」)と称することがある。一部の実施形態では、軽鎖可変領域または重鎖可変領域のCDRの位置は、Chothia et al. (Nature, 342: 877-83, 1989)によって規定されているとおりである。したがって、これらの領域は、「Chothia CDR」(例えば、「Chothia LCDR2」または「Chothia HCDR3」)と称することがある。一部の実施形態では、軽鎖可変領域および重鎖可変領域のCDRの位置は、KabatealとChothiaとを(Kabateal-Chothia)組み合わせた定義によって規定される。そのような実施形態では、これらの領域を「Kabateal-ChothiaコンビCDR」と称することがある。Thomas, C. et al. (Mol. Immunol., 33: 1389-401, 1996)は、KabatealおよびChothiaのナンバリングスキームに従うCDR境界の特定を例示する。

【0048】

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

【0049】

別の例示的な抗C5抗体は、米国特許第8,241,628号および第8,883,158号にさらに記載される8110抗体である。一実施形態では、抗体は、8110抗体の重鎖および軽鎖のCDRまたは可変領域を含む。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、それぞれ配列番号29、30、および31に記載される配列を有する重鎖CDR1、CDR2、およびCDR3ドメインと、それぞれ配列番号32、33、および34に記載される配列を有する軽鎖CDR1、CDR2、およびCDR3ドメインとを含む。別の実施形態では、抗体は、配列番号35に記載される配列を有する8110抗体のVH領域と、配列番号36に記載される配列を有する8110抗体のVL領域とを含む。

【0050】

別の例示的な抗C5抗体は、米国特許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のCDRまたは可変領域を含む。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、それぞれ配列番号37、38、および39に記載される配列を有する重鎖CDR1、CDR

10

20

30

40

50

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

【0051】

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

【0052】

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA
PGQGLEWMGE ILPGSGHTEYTENFKDRVMT TRDTSTSTVY
MELSSLRSEDTAVYYCARYF FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SS
(配列番号12)。

【0053】

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

DIQMTQSPSSLSASVGDRTV ITCGASENIY GALNWYQQKP
GKAPKLLIYGATNLADGVPS RFGSGSGGTD FTLTISSLQP
EDFATYYCQNVLNTPLTFGQ GTKVEIK(配列番号8)。

【0054】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗C5抗体は、そこからバリエーションヒトFc定常領域が誘導される天然のヒトFc定常領域の親和性よりも高い親和性を有するヒト新生児型Fc受容体(FcRn)に結合するバリエーションヒトFc定常領域を含むことができる。例えば、Fc定常領域は、そこからバリエーションヒトFc定常領域が誘導される天然のヒトFc定常領域と比べて、一つ以上(例えば、2、3、4、5、6、7、または8、またはそれ以上)のアミノ酸置換を含むことができる。置換により、相互作用のpH依存性を維持しながら、pH6.0におけるバリエーションFc定常領域を含有するIgG抗体のFcRnに対する結合親和性を増加させることができる。抗体のFc定常領域内の一つ以上の置換が、pH6.0におけるFcRnに対するFc定常領域の親和性を増加させる(相互作用のpH依存性を維持しながら)か否かを試験する方法は、当技術分野で公知であり、実施例に例証する。例えば、国際特許出願第PCT/US2015/019225号および米国特許第9,079,949号を参照されたく、このそれぞれの開示はその全体が参照により本明細書に援用される。

【0055】

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

P 2 5 7 I / Q 3 1 1 I、P 2 5 7 I / N 4 3 4 H、および D 3 7 6 V / N 4 3 4 H (D a t t a - M a n n a n , A . e t a l . , J . B i o l . C h e m . , 2 8 2 : 1 7 0 9 - 1 7 , 2 0 0 7) があり、各開示はその全体が参照により本明細書に援用される。

【 0 0 5 6 】

一部の実施形態では、バリエーション定常領域は、EUアミノ酸ポゼイション (p o s a i t i o n) 2 5 5 における、バリンに対する置換を有する。一部の実施形態では、バリエーション定常領域は、EUアミノ酸位置 3 0 9 における、アスパラギンに対する置換を有する。一部の実施形態では、バリエーション定常領域は、EUアミノ酸位置 3 1 2 における、イソロイシンに対する置換を有する。一部の実施形態では、バリエーション定常領域は、EUアミノ酸位置 3 8 6 における置換を有する。

10

【 0 0 5 7 】

一部の実施形態では、バリエーション F c 定常領域は、その由来である天然の定常領域と比べて、30 以下 (例えば、29 個、28 個、27 個、26 個、25 個、24 個、23 個、22 個、21 個、20 個、19 個、18 個、17 個、16 個、15 個、14 個、13 個、12 個、11 個、10 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、または 2 個) のアミノ酸の置換、挿入または欠失を含む。一部の実施形態では、バリエーション F c 定常領域は、以下からなる群から選択される一つ以上のアミノ酸置換を含む: M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T、T 2 5 6 E、N 4 3 4 S、M 4 2 8 L、V 2 5 9 I、T 2 5 0 I および V 3 0 8 F。一部の実施形態では、バリエーション ヒト F c 定常領域は、それぞれ EU ナンバリングで、天然型 ヒト I g G F c 定常領域の 4 2 8 位にメチオニン、および 4 3 4 位にアスパラギンを含む。一部の実施形態では、バリエーション F c 定常領域は、例えば、米国特許第 8 , 0 8 8 , 3 7 6 号に記載される 4 2 8 L / 4 3 4 S の二つの置換を含む。

20

【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態では、これらの変異の正確な位置は、抗体エンジニアリングによって天然のヒト F c 定常領域位置からシフトされてもよい。例えば、I g G 2 / 4 キメラ F c で使用される場合、4 2 8 L / 4 3 4 S の二つの置換は、ラブリズマブに見られて、その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 9 , 0 7 9 , 9 4 9 号に記載されている、M 4 2 9 L および N 4 3 5 S バリエーションのように、4 2 9 L および 4 3 5 S に対応し得る。

【 0 0 5 9 】

一部の実施形態では、バリエーション定常領域は、天然のヒト F c 定常領域と比べて、アミノ酸位置 2 3 7、2 3 8、2 3 9、2 4 8、2 5 0、2 5 2、2 5 4、2 5 5、2 5 6、2 5 7、2 5 8、2 6 5、2 7 0、2 8 6、2 8 9、2 9 7、2 9 8、3 0 3、3 0 5、3 0 7、3 0 8、3 0 9、3 1 1、3 1 2、3 1 4、3 1 5、3 1 7、3 2 5、3 3 2、3 3 4、3 6 0、3 7 6、3 8 0、3 8 2、3 8 4、3 8 5、3 8 6、3 8 7、3 8 9、4 2 4、4 2 8、4 3 3、4 3 4、または 4 3 6 (EU ナンバリング) における置換を含む。一部の実施形態では、置換は、2 3 7 位におけるグリシンに対するメチオニン; 2 3 8 位におけるプロリンに対するアラニン; 2 3 9 位におけるセリンに対するリシン; 2 4 8 位におけるリシンに対するイソロイシン; 2 5 0 位におけるトレオニンに対する、アラニン、フェニルアラニン、イソロイシン、メチオニン、グルタミン、セリン、バリン、トリプトファン、またはチロシン; 2 5 2 位におけるメチオニンに対する、フェニルアラニン、トリプトファン、またはチロシン; 2 5 4 位におけるセリンに対するトレオニン; 2 5 5 位におけるアルギニンに対するグルタミン酸; 2 5 6 位におけるトレオニンに対する、アスパラギン酸、グルタミン酸、またはグルタミン; 2 5 7 位におけるプロリンに対する、アラニン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、セリン、トレオニン、またはバリン; 2 5 8 位におけるグルタミン酸に対するヒスチジン; 2 6 5 位におけるアスパラギン酸に対するアラニン; 2 7 0 位におけるアスパラギン酸に対するフェニルアラニン; 2 8 6 位におけるアスパラギンに対する、アラニンまたはグルタミン酸; 2 8 9 位におけるトレオニンに対するヒスチジン; 2 9 7 位におけるアスパラギンに対するアラニン; 2 9 8 位におけるセリンに対するグリシン; 3 0 3 位におけるバリン

30

40

50

に対するアラニン；305位におけるバリンに対するアラニン；307位におけるトレオニンに対する、アラニン、アスパラギン酸、フェニルアラニン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、リシン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、グルタミン、アルギニン、セリン、バリン、トリプトファン、またはチロシン、308位におけるバリンに対する、アラニン、フェニルアラニン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、プロリン、グルタミン、またはトレオニン；309位におけるロイシンまたはバリンに対する、アラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、プロリン、もしくはアルギニン；311位におけるグルタミンに対する、アラニン、ヒスチジン、またはイソロイシン；312位におけるアスパラギン酸に対する、アラニンまたはヒスチジン；314位におけるロイシンに対する、リシンまたはアルギニン；315位におけるアスパラギンに対する、アラニンまたはヒスチジン；317位におけるリシンに対するアラニン；325位におけるアスパラギンに対するグリシン；332位におけるイソロイシンに対するバリン；334位におけるリシンに対するロイシン；360位におけるリシンに対するヒスチジン；376位におけるアスパラギン酸に対するアラニン；380位におけるグルタミン酸に対するアラニン；382位におけるグルタミン酸に対するアラニン；384位におけるアスパラギンまたはセリンに対するアラニン；385位におけるグリシンに対するアスパラギン酸またはヒスチジン；386位におけるグルタミンに対するプロリン；387位におけるプロリンに対するグルタミン酸；389位におけるアスパラギンに対する、アラニンまたはセリン；424位におけるセリンに対するアラニン；428位におけるメチオニンに対する、アラニン、アスパラギン酸、フェニルアラニン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、リシン、アスパラギン、プロリン、グルタミン、セリン、トレオニン、バリン、トリプトファン、またはチロシン；433位におけるヒスチジンに対するリシン；434位におけるアスパラギンに対するアラニン、フェニルアラニン、ヒスチジン、セリン、トリプトファン、またはチロシン；および、436位におけるチロシンまたはフェニルアラニンに対するヒスチジン、からなる群からのために選択され、すべてEUNANバリングによる。

10

20

【0060】

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

30

【0061】

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

40

【0062】

他の実施形態では、 $[(pH6.0, 25CでのC5に対する抗体のK_D) / (pH7.4, 25CでのC5に対する抗体のK_D)]$ 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、30

50

00、3500、4000、4500、5000、5500、6000、6500、7000、7500または8000よりも大きい)。

【0063】

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

【0064】

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

【0065】

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

【0066】

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

【0067】

10

20

30

40

50

例えば限定されないが E L I S A などの免疫技術を使用して、C 5 および / またはその分割産物のタンパク質濃度を測定し、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片が、C 5 が生物活性産物へ転換することを阻害する能力を決定することができる。一部の実施形態では、C 5 a の生成が測定される。一部の実施形態では、C 5 b - 9 ネオエピトープ特異的抗体が使用され、M A C 形成が検出される。

【 0 0 6 8 】

溶血アッセイを使用して、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片の補体活性化に対する阻害活性を決定することができる。インビトロの血清被験溶液における、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片の、古典的補体経路 - 介在性溶血に対する効果を決定するために、例えば、溶血素でコーティングされたヒツジの赤血球、または抗ニワトリ赤血球抗体で感受性化させたニワトリの赤血球を標的細胞として使用する。溶血割合は、阻害剤の不在下で発生する溶解を 1 0 0 % の溶解とすることにより標準化される。一部の実施形態では、例えば W i e s l a b (登録商標) C l a s s i c a l P a t h w a y C o m p l e m e n t K i t (W i e s l a b (登録商標) C O M P L C P 3 1 0 、 E u r o - D i a g n o s t i c a 社、スウェーデン) において利用される場合、古典的補体経路はヒト I g M 抗体により活性化される。簡潔に述べると、被験血清を抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片とともにヒト I g M 抗体の存在下でインキュベートする。生成される C 5 b - 9 の量は、抗 C 5 b - 9 抗体と複合体化された酵素、および蛍光発生基質と、この混合物を接触させ、適切な波長の吸光度を測定することにより測定される。対照として、被験血清は、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片の不在下でインキュベートされる。一部の実施形態では、被験血清は、C 5 ポリペプチドを用いて再構成された C 5 欠損血清である。

10

20

【 0 0 6 9 】

抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片の代替的経路 - 介在性溶血に対する効果を決定するために、非感受性のウサギまたはモルモットの赤血球を標的細胞として使用することができる。一部の実施形態では、血清被験溶液は、C 5 ポリペプチドを用いて再構成された C 5 欠損血清である。溶血割合は、阻害剤の不在下で発生する溶解を 1 0 0 % の溶解とすることにより標準化される。一部の実施形態では、例えば W i e s l a b (登録商標) A l t e r n a t i v e P a t h w a y C o m p l e m e n t K i t (W i e s l a b (登録商標) C O M P L A P 3 3 0 、 E u r o - D i a g n o s t i c a 社、スウェーデン) において利用される場合、代替的補体経路はリポ多糖分子により活性化される。簡潔に述べると、被験血清を抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片とともにリポ多糖体の存在下でインキュベートする。生成される C 5 b - 9 の量は、抗 C 5 b - 9 抗体と複合体化された酵素、および蛍光発生基質と、この混合物を接触させ、適切な波長の蛍光を測定することにより測定される。対照として、被験血清は、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片の不在下でインキュベートされる。

30

【 0 0 7 0 】

一部の実施形態では、C 5 活性またはその阻害は、C H 5 0 e q アッセイを使用して定量される。C H 5 0 e q アッセイは、血清中の総古典的補体活性を測定する方法である。この検査は溶解アッセイであり、古典的補体経路のアクチベーターとして抗体感受性化赤血球、および様々な希釈の被験血清を使用して、5 0 % の溶解 (C H 5 0) を得るために必要とされる量を決定する。溶血割合は例えば分光光度計を使用して決定することができる。C H 5 0 e q アッセイは、終末補体複合体 (T C C : t e r m i n a l c o m p l e m e n t c o m p l e x) 形成の間接的な測定尺度を提供し、T C C それ自体は、測定される溶血の直接的な原因である。このアッセイは公知であり、当分野の当業者により普遍的に実施されている。簡潔に述べると、古典的補体経路を活性化させるために未希釈の血清サンプル (例えば、再構成済みヒト血清サンプル) を、抗体感受性化赤血球が入ったマイクロアッセイウェルに添加し、T C C を発生させる。次に、捕捉試薬 (例えば、T C C の一つ以上の構成要素に結合する抗体) でコーティングされたマイクロアッセイウェル中で活性化された血清を希釈する。活性化サンプル中に存在する T C C は、マイクロアッセイウェルの表面を覆うモノクローナル抗体に結合する。ウェルを洗浄し、検出可能な

40

50

ように標識され、結合したTCCを認識する検出試薬を各ウェルに添加する。検出可能な標識は、例えば、蛍光標識または酵素標識であってもよい。アッセイの結果は、1ミリリットル当たりのCH50単位当量(CH50 U Eq/mL)で表される。

【0071】

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

10

【0072】

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

20

30

【0073】

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

40

【0074】

「標的との結合に別の抗体と競合する」抗体は、他の抗体の該標的への結合を障害(一

50

部または完全に)する抗体を指す。二つの抗体が、標的への結合に関して相互に競合するか否か、すなわち、一方の抗体が、もう一方の抗体の標的への結合を阻害するかどうか、そしてどの程度まで阻害するかを、公知の競合実験を使用して決定することができる。特定の実施形態では、抗体は、少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または100%だけ、別の抗体と競合して、該別の抗体の標的への結合を阻害する。阻害または競合のレベルは、どの抗体が「遮断している抗体」(すなわち、最初に標的と共にインキュベートされた抗体)であるかによって、異なるものでありうる。競合抗体は、例えば、同じエピトープ、オーバーラップするエピトープ、または隣接し合うエピトープ(例えば、立体障害から明らかのように)に結合しうる。

【0075】

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

【0076】

III. 組成物

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

【0077】

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

【0078】

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

10

20

30

40

50

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

10

【0079】

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

20

【0080】

IV. 転帰

aHUSは、慢性的に制御不能な状態にある補体活性化により引き起こされる非常に稀な疾患である。補体調節異常が持続することで、C5の活性化が全身的に増強され、その結果として終末補体活性化が生じ、この障害の破壊的な臨床症状がもたらされる。aHUS患者は、顕著な罹患率と死亡率のリスクがある。

30

【0081】

aHUSは、遺伝性、後天性、または特発性の場合がある。遺伝型のaHUSは、例えば補体第H因子(CFH)、膜補因子タンパク質(MCP)、補体第I因子(CFI)、C4b-結合タンパク質(C4BP)、補体第B因子(CFB)、および補体第3因子(C3)をはじめとする多くのヒト補体成分における変異と関連している場合がある(Caprioli, J. et al., Blood, 108:1267-79, 2006)。CD55をコードする遺伝子における特定の変異は、aHUSではまだ示唆されていないが、aHUSの重症度と関連している(Esparza-Gordillo, J. et al., Hum. Mol. Genet., 14:703-12, 2005)。aHUSは、同じ家族のうち2人以上(例えば、3人、4人、5人、6人またはそれ以上)が少なくとも6か月以上離れて当該疾患に罹患し、そして普遍的な誘発物質への暴露が除外されたときに、または一つ以上のaHUS関連遺伝子変異(例えば、CFH、MCP/CD46、CFB、またはCFIにおける一つ以上の変異)が対象において特定されたときに、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のうち最大で30%がCFHの変異と関連しており、12%はMCPの変異、5～10%はCFIの変異、2%未満がCFBの変異と関連している。遺伝性aHUSは、多重性(すなわち家族性; 2人以上の罹患した家族がいる)または単純性(すなわち、家族で1人だけ発症)であり得る。aHUSは、原因となる環境因子(例えば、薬剤、全身性疾患、または志賀様外毒素を産生しないウイルスもしくは細菌体)または誘発物質が特定され得た場合には、後

40

50

天性とみなされ得る。aHUSは、誘発物質（遺伝性または環境性）が明白ではないときに特発性とみなされ得る。

【0082】

aHUSは稀で、死亡率は最大25%である。この疾患を有する多くの患者は、永続的に神経障害または腎障害を持続させ、例えばaHUS患者の少なくとも50%が、末期の腎不全（ESRF）に進行する（Kavanagh, D. et al., Br. Med. Bull., 77-78: 5-22, 2006）。最近まで、aHUS患者の治療選択肢は限定的であり、血漿注入または血漿交換を行うことが多かった。一部の症例では、aHUS患者は、片側性もしくは両側性の腎摘除術または腎移植を受けている（Artz, M. et al., Transplantation, 76: 821-6, 2003）。しかしながら、治療を受けた患者において、疾患の再発は普遍的に起こる。

10

【0083】

ヒト対象が、血小板減少症、微小血管症性溶血性貧血、または急性腎機能不全を有するかを判定するために臨床検査が実施され得る。血小板減少症は、医療専門家により、(i) 150,000/mm³未満の血小板数（例えば、60,000/mm³未満）、(ii) 循環中の血小板破壊の亢進を反映する、減少した血小板生存時間の短縮、および(iii) 血小板新生の二次的活性化と合致する、末梢塗抹標本で認められる巨大血小板、のうちの一つ以上として診断され得る。微小血管症性溶血性貧血は、医療専門家により、(i) 10mg/dL未満のヘモグロビン濃度（例えば、6.5mg/dL未満）、(ii) 血清乳酸脱水素酵素（LDH）濃度の増加（>460U/L）、(iii) 高ビリルビン血症、網状赤血球増加症、循環遊離ヘモグロビン、およびハプトグロビン濃度の低値または検出不能、ならびに(iv) 断片化赤血球（破碎赤血球）の検出で、末梢塗抹標本中、有棘赤血球またはヘルメット細胞がともにクームス試験陰性の典型的態様（Kaplan et al. (1992) "Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura," Informa Health Care (ISBN 0824786637) and Zippel (2005) "Complement and Kidney Disease," Springer (ISBN 3764371668))のうちの一つ以上として診断され得る。C3およびC4の血中濃度は、補体活性化または補体調節異常の尺度としても使用できる。さらに、対象の状態は、例えば、CFI、CFB、CFH、またはMCP（上記）などのaHUSと関連する遺伝子において一つ以上の変異を担持するとして対象を特定することによりさらに特徴付けられ得る。遺伝子中の変異の検出に関する適切な方法としては例えば、DNA配列解析法および核酸アレイ技術が挙げられる（Breslin, E. et al., Clin. Am. Soc. Nephrol., 1: 88-99, 2006; Goicoechea de Jorge, E. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 104: 240-5, 2007）。

20

30

【0084】

抗C5抗体を患者に投与することを含む、小児患者においてaHUSを治療するための方法が本明細書に提供される。aHUSの症状としては限定されないが、重度の高血圧、尿タンパク、尿毒症、倦怠/疲労、過敏、血小板減少症、微小血管症性溶血性貧血、および腎機能障害（例えば、急性腎不全）が挙げられる。本明細書に開示される方法に従って治療される患者は、aHUSの少なくとも一つの兆候において改善を経験することが好ましい。治療は例えば、基準と比較して、重度の高血圧、尿タンパク、尿毒症、倦怠/疲労、過敏、血小板減少症、微小血管症性溶血性貧血および腎機能障害（例えば、急性腎不全）における低下または停止からなる群から選択される少なくとも一つの治療効果を生じさせ得る。

40

【0085】

別の実施形態では、治療は、実質的または完全な血栓性微小血管症（TMA）阻害を生じさせる。別の実施形態では、治療は、実質的または完全な血栓性微小血管症阻害を生じさせ、当該阻害は、治療開始後、例えば170日を超えて（例えば、171日、172日

50

、173日、174日、175日、176日、177日、178日、179日、180日、181日、182日、183日、184日、185日、186日、187日、188日、189日、190日、191日、192日、193日、194日、195日、196日、197日、198日、199日、200日、205日、210日、215日、220日または225日を超えて)維持される。

【0086】

別の実施形態において、治療は、基準と比較して、血小板数の増加をもたらす。別の実施形態では、治療は、基準と比較して、血清クレアチニンレベルの減少をもたらす。特定の実施形態において、治療は、基準と比較して、血清クレアチニンレベルにおいて25%以上の減少をもたらす。

10

【0087】

別の実施形態では、治療は、第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の正常値へのシフトを生じさせる。

【0088】

別の実施形態では、治療は、基準時と比較して輸血の必要性の減少をもたらす。

【0089】

別の実施形態では、治療は、患者が透析を受ける必要を無くさせる。別の実施形態では、患者は、治療開始から35日(例えば、35日、34日、33日、32日、31日、30日、29日、28日、27日、26日、25日、24日、23日、22日、21日、20日、19日、18日、17日、16日、15日、14日、13日、12日、11日または10日)以内に透析を止める。

20

【0090】

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

【0091】

特定の実施形態では、治療は、慢性疾患治療の機能評価(FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) 疲労尺度、第4版、および欧州癌研究治療機関(European Organization for Research and Treatment of Cancer)、クオリティ・オブ・ライフ質問票 コア30尺度(Quality of Life Questionnaire Core 30 Scale)を介して評価される、クオリティ・オブ・ライフにおいて基準からの変化を生じさせる。一実施形態では、治療は、FACIT-疲労尺度を介して評価されたときに、クオリティ・オブ・ライフにおいて、基準から1点以上(例えば、1、2または3)までの変化を生じさせる。別の実施形態では、治療は、FACIT-疲労尺度を介して評価されたときに、クオリティ・オブ・ライフにおいて基準から3点までの変化を治療開始後150日以上(例えば、150日、151日、152日、153日、154日、155日、156日、157日、158日、159日、160日、161日、162日、163日、164日、165日、166日、167日、168日、169日、170日、171日、172日、173日、174日、175日、176日、177日、178日、179日、180日、181日、182日、183日、184日、185日、186日、187日、188日、189日、190日、191日、192日、193日、194日、195日、196日、197日、198日、199日、200日、205日、210日、215日、220日または225日)生じさせる。

30

40

【0092】

別の実施形態では、患者の慢性腎臓病(CKD)は、治療開始後、一つ以上のステージまで改善する。例えば、患者のCKDは、1、2、3、4、または5ステージまで改善す

50

る。別の実施形態では、患者のCKDは、治療開始後150日以上（例えば、150日、151日、152日、153日、154日、155日、156日、157日、158日、159日、160日、161日、162日、163日、164日、165日、166日、167日、168日、169日、170日、171日、172日、173日、174日、175日、176日、177日、178日、179日、180日、181日、182日、183日、184日、185日、186日、187日、188日、189日、190日、191日、192日、193日、194日、195日、196日、197日、198日、199日、200日、205日、210日、215日、220日または225日）、一つ以上のステージまで改善する。

【0093】

別の実施形態では、乳酸脱水素酵素(LDH)値を使用して、治療に対する応答性を評価することができる(例えば、乳酸脱水素酵素(LDH)値によって評価されたときの溶血の減少は、aHUSの少なくとも一つの兆候における改善を示す)。LDHは血管内溶血のマーカーである(Hill, A. et al., Br. J. Haematol., 149:414-25, 2010; Hillmen, P. et al., N. Engl. J. Med., 350:552-9, 2004; Parker, C. et al., Blood, 106:3699-709, 2005)。赤血球は大量のLDHを含有し、無細胞ヘモグロビンとLDH濃度との相関が*in vitro*(Van Lente, F. et al., Clin. Chem., 27:1453-5, 1981)、および*in vivo*(Kato, G. et al., Blood, 107:2279-85, 2006)、
(107:2279-85, 2006)で報告されている。溶血の結果は、貧血とは独立している(Hill, A. et al., Haematologica, 93(s1):359 Abs.0903, 2008; Kanakura, Y. et al., Int. J. Hematol., 93:36-46, 2011)。基準時で、そしてその後、治療期間を通して連続的に得られたLDH濃度は、溶血の重要な尺度である。無細胞血漿ヘモグロビンの基準値は、LDHが正常上限の1.5倍以上(LDH 1.5 x ULN)であるaHUS患者において非常に上昇し、LDHと無細胞血漿ヘモグロビンの間には有意な相関がある(Hillmen, P. et al., N. Engl. J. Med., 355:1233-43, 2006)。標準LDH値は105~333 IU/L(リットル当たりの国際単位)の範囲である。

【0094】

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

【0095】

一実施形態では、本開示方法に従って治療される患者は、LDH値において、標準値までの減少を経験し、または標準値とみなされる値よりも上に10%以内、または20%以内までの減少を経験する(例えば、105~333 IU/L以内)。一実施形態では、患者のLDH値は、治療開始前、正常上限の1.5倍以上である(LDH 1.5 x ULN

10

20

30

40

50

）。

【 0 0 9 6 】

V . キットおよび単位剤形

さらに、先行する方法での使用のために適合された治療有効量で、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片（例えば、ラブリズマブ、または B N J 4 2 1 ）と、薬学的に許容可能な担体とを含有する医薬組成物を含むキットが、本明細書で提供される。キットは任意で、例えば投与スケジュールを含めた説明書を含むこともでき、それにより従事者（例えば、医師、看護師または患者）が、その中に含まれている組成物を投与することが可能となり、a H U S を有する患者に組成物が投与される。キットはまた、シリンジを含む。

【 0 0 9 7 】

任意で、キットは、上述の方法に従って単回投与するための、各々が有効量の抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片を含有する、単回投与医薬組成物の複数のパッケージを含む。医薬組成物の投与に必要な装置またはデバイスもまた、キットに含まれてもよい。例えば、キットは、ある量の抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片を含有する一つ以上の前充填シリンジを提供してもよい。

【 0 0 9 8 】

一実施形態では、ヒト小児患者において a H U S を治療するためのキットであり、当該キットは、（ a ）配列番号 1 2 に記載される配列を有する重鎖可変領域の C D R 1、C D R 2、および C D R 3 ドメインと、配列番号 8 に記載される配列を有する軽鎖可変領域の C D R 1、C D R 2、および C D R 3 ドメインとを含む、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片の用量、および（ b ）本明細書に記載の方法のいずれかに従って、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片を使用するための指示書を含む。

【 0 0 9 9 】

一実施形態では、キットは、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片の用量を含み、当該抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片は、体重が 5 k g 以上 1 0 k g 未満の小児患者に、（ a ）1 日目に 1 回、3 0 0 m g の用量で、ならびに（ b ）1 5 日目に 1 回、およびその後は 4 週間ごとに 3 0 0 m g の用量で、投与される。

【 0 1 0 0 】

一実施形態では、キットは、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片の用量を含み、当該抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片は、体重が 5 k g 以上 1 0 k g 未満の患者に、（ a ）1 日目に 1 回、6 0 0 m g の用量で、ならびに（ b ）1 5 日目に、およびその後は 4 週間ごとに 3 0 0 m g の用量で、投与される。

【 0 1 0 1 】

別の実施形態では、キットは、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片の用量を含み、当該抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片は、体重が 1 0 k g 以上 2 0 k g 未満の患者に、（ a ）1 日目に 1 回、6 0 0 m g の用量で、ならびに（ b ）1 5 日目に、およびその後は 4 週間ごとに 6 0 0 m g の用量で、投与される。

【 0 1 0 2 】

別の実施形態では、キットは、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片の用量を含み、当該抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片は、体重が 2 0 k g 以上 3 0 k g 未満の患者に、（ a ）1 日目に 1 回、9 0 0 m g の用量で、ならびに（ b ）1 5 日目に、およびその後は 8 週間ごとに 2 1 0 0 m g の用量で、投与される。

【 0 1 0 3 】

別の実施形態では、キットは、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片の用量を含み、当該抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片は、体重が 3 0 k g 以上 4 0 k g 未満の患者に、（ a ）1 日目に 1 回、1 2 0 0 m g の用量で、ならびに（ b ）1 5 日目に、およびその後は 8 週間ごとに 2 7 0 0 m g の用量で、投与される。

【 0 1 0 4 】

別の実施形態では、キットは、抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片の用量を含み、当該抗 C 5 抗体またはその抗原結合断片は、体重が 4 0 k g 以上 6 0 k g 未満の患者に、（ a

10

20

30

40

50

) 1日目に1回、2400mgの用量で、ならびに(b)15日目に、およびその後は8週間ごとに3000mgの用量で、投与される。

【0105】

別の実施形態では、キットは、抗C5抗体またはその抗原結合断片の用量を含み、当該抗C5抗体またはその抗原結合断片は、体重が60kg以上100kg未満の患者に、(a)1日目に1回、2700mgの用量で、ならびに(b)15日目に、およびその後は8週間ごとに3300mgの用量で、投与される。

【0106】

別の実施形態では、キットは、抗C5抗体またはその抗原結合断片の用量を含み、当該抗C5抗体またはその抗原結合断片は、体重が100kg以上の患者に、(a)1日目に1回、3000mgの用量で、ならびに(b)15日目に、およびその後は8週間ごとに3600mgの用量で、投与される。

【0107】

以下の実施例は単に例示的なものであり、本開示の範囲を制限するものとして何ら解釈されるべきではないが、数多くのバリエーションおよび均等が、本開示を読むことで当分野の当業者には明らかになるであろう。本明細書全体を通じて引用される全ての参考文献、Genbankエントリ、特許および公開特許出願の内容は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【実施例】

【0108】

実施例1：小児および青年期のaHUS患者を対象としたラブリズマブの第III相、非盲検、多施設試験

aHUSの確定診断を受けた誕生後～18歳未満のおよそ23～28名の小児患者に対する、静脈内(IV)点滴により投与されるラブリズマブの安全性、有効性、薬物動態および薬理を評価するための第III相、単一治療群、多施設試験が実施される。本試験は、二つのコホートを有する。コホート1には、補体阻害剤の治療歴のない患者が含まれる。コホート2には、エクリズマブ治療歴のある青年期患者(12～18歳未満)が含まれる。本試験は、スクリーニング期間(コホート1では最長7日間、またはコホート2では最長28日間)、26週間の初期評価期間、および2年間の延長期間から構成される。試験計画を図1に示す。

【0109】

aHUSと記録されている約23～28名の小児患者が予定される。各年齢区分の最小患者数は以下のとおりである：(1)生後から2歳未満まで：4名の患者、(2)2歳から6歳未満まで：4名の患者、(3)6歳から12歳未満まで：4名の患者、および(4)12歳から18歳未満まで：8名の患者。コホート2の患者は、12歳から18歳未満でなくてはならない。

【0110】

コホート1の同意取得患者は、1日目に先立つこと最長7日以内に、試験適格性についてスクリーニングされる。コホート2の同意取得患者は、1日目に先立つこと最長28日以内に、試験適格性についてスクリーニングされる。被験薬剤の最初の投与は、適格性のある患者の最後のエクリズマブの投与から14日後に行われる。対象基準および除外基準に基づき適格性のある患者が初期評価期間に登録され、1日目に体重を基にしたラブリズマブの負荷用量を与えられ、次いで15日目、および体重20kg以上の患者に対しては8週間ごと(q8w)に1回、体重20kg未満の患者に対しては4週間ごと(q4w)に1回、体重を基にしたラブリズマブの維持治療を与えられ、合計で26週間の治療が行われる。以下の表1に示されるように、体重に基づく投与は、投与レジメン決定日に記録された患者の体重に基づいている(投与レジメン日が投与日である場合、体重は投与前に記録される)。

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1：体重を基にした投与

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

略語：q4w = 4週間ごとに1回、q8w = 8週間ごとに1回

10

【0 1 1 1】

ラブリズマブのPKおよび血清遊離C5レベルの審査を含む初期解析は、体重5kg以上40kg未満の4名の補体阻害剤治療歴がない患者（すなわちコホート1）が、71日目までの投与を完了した後に実施する。さらに安全性データも審査する。患者の登録は、解析が進行中の間、中断なく進められる。本審査の主な目的は、患者が本試験中に十分に補体阻害され、終末補体の完全遮断を達成するという目標が達成されていることを確認することである。この審査に基づき、用量調整が必要であり、忍容性があるとみなされた場合、すべての患者に対するその後の治療は、調整された投与レジメンで継続される。初期評価期間後、患者は延長期間に移行し、当該期間中、すべての患者は、体重に基づくラブリズマブの維持用量を183日目に、その後は体重20kg以上の患者には8週間ごとに1回（q8w）、体重20kg未満の患者には4週間ごとに1回（q4w）、製品が登録または承認されるまで（国別の規制に従う）、あるいは最長2年間のいずれか、到達が早い方まで継続する。延長期間中のq4wビジットは、体重が20kg以上でラブリズマブq8wの投与を受けている患者には適用されないことに注意する。試験終了は、2年間の延長期間の最後の患者の最終ビジットまたは追跡調査（施設で行う、または電話による）のいずれか遅い方と定義する。

20

【0 1 1 2】

1. 目的

本試験の主要目的は、aHUSを伴う、補体阻害剤治療歴がない小児患者（すなわちコホート1）における、血小板減少症、溶血、および腎機能障害を特徴とする補体介在性血栓性微小血管症（TMA）を阻害するラブリズマブの有効性を評価することである。

30

【0 1 1 3】

補体阻害剤治療歴がない患者（すなわちコホート1）に対する副次目的は、（1）ラブリズマブの安全性および忍容性の特徴解析、（2）透析を必要とする状態、完全なTMA寛解までの時間、経時的な完全なTMA寛解状態、推定糸球体濾過量（eGFR）における実測値および基準からの変化、選択標的日でeGFRにより評価され、基準と比較して改善、安定（変化なし）または悪化と分類される慢性腎臓病（CKD）のステージ、血液学的パラメータ（血小板、乳酸脱水素酵素[LDH]、ヘモグロビン）における実測値および基準からの変化、少なくとも4週間（28日）をあけて取得される2回の別個の評価、およびその間の任意の測定にて観察される基準からの20g/L以上のヘモグロビンの増加、小児用FACT-疲労質問票により測定されるクオリティ・オブ・ライフ（QoL）における基準からの変化、によるラブリズマブの有効性評価、（3）ラブリズマブの薬物動態（PK）/薬理（PD）の特徴解析であり、血清ラブリズマブ濃度の経時変化、および血清遊離補体成分5（C5）濃度の経時変化を含む解析、ならびに（4）ラブリズマブの長期的な安全性および有効性の評価、である。

40

【0 1 1 4】

エクリズマブ治療歴のある患者（すなわちコホート2）に対する副次目的は、（1）ラブリズマブの安全性および忍容性の特徴解析、（2）透析を必要とする状態、eGFRにおける実測値および基準からの変化、選択標的日でeGFRにより評価され、基準と比較

50

して改善、安定（変化なし）または悪化と分類されるCKDのステージ、血液学的パラメータ（血小板、LDH、ヘモグロビン）における実測値および基準からの変化、ならびに小児用FACT-疲労質問票により測定されるQoLにおける基準からの変化、によるラブリズマブの有効性評価、（3）ラブリズマブのPK/PDの特徴解析であり、血清ラブリズマブ濃度の経時変化、および血清遊離C5濃度の経時変化を含む解析、ならびに（4）ラブリズマブの長期的な安全性および有効性の評価、である。

【0115】

2. 診断、および対象と除外の主要基準

患者は、aHUSの確定診断を受け、試験に適格となるためには、すべての対象および除外基準を満たさなければならない。適格性基準のいずれかに不適格な患者は、再スクリーニングされることができる。患者は、最大で2回、再スクリーニングを受けることができる。コホート1に関し、スクリーニング時に収集されたサンプルは、現地または中央の臨床検査室のいずれかで検査されることができる。現地臨床検査室を使用して適格性を規定する場合、スクリーニング期間中にLDH、血小板数、ヘモグロビン、および血清クレアチニン用の追加サンプルを収集し、中央臨床検査室で検査する。本試験のすべての解析は、中央臨床検査室の結果に基づく（結果が欠測でない限り）。コホート1の患者が、中央臨床検査室の結果に基づき血清クレアチニンの適格性基準（対象基準2c）を満たさないことが判明した場合、当該患者を本試験に登録してはならない。対象がラブリズマブの初回投与を与えられていた場合は、当該患者は本試験から離脱しなければならない、置き換えられてもよい。コホート1の患者に関し、初回投与前に除外基準1および/または除外基準2の臨床検査結果を入手できない場合がある。除外基準1および/または除外基準2に関し、その後得られる結果は、患者の中止および置き換えにつながる可能性がある。

【0116】

コホート2に関し、スクリーニング時に収集されたサンプルは、中央臨床検査室で検査されなければならない。ただし、カルテ審査による病歴の検査結果は、対象基準3ならびに除外基準1、2、3および24に使用しなければならない。

【0117】

以下の登録基準は、コホート1またはコホート2に特異なものとして記載されていない限り、両コホートの患者に適用される。

【0118】

対象基準は以下のとおりである：

1. 同意取得時に誕生時～18歳未満、および体重5kg以上の患者。
 - a. コホート1の患者については、過去に補体阻害剤を用いて治療されていないこと。
 - b. コホート2の患者については、12歳から18歳未満であり、スクリーニング前の少なくとも90日間、aHUSに対するラベル表示された投与推奨に従ってエクリズマブを用いた治療を受けている。
2. コホート1の患者については、以下の臨床検査所見に基づき、血小板減少症、溶血のエビデンス、および腎障害を含むTMAのエビデンスがあること：
 - a. スクリーニング期間中、またはスクリーニング期間開始前の28日以内の血小板数が、1マイクロリットル当たり150,000未満（ μL ）、ならびに
 - b. スクリーニング期間中、またはスクリーニング期間開始前の28日以内のLDHが、正常上限（ULN）の1.5倍以上、およびスクリーニング期間中、またはスクリーニング期間開始前の28日以内のヘモグロビンが、年齢および性別に対する正常下限（LLN）以下、ならびに
 - a. 血清クレアチニンレベルが、スクリーニング時の年齢に対する97.5パーセントイル以上（血清クレアチニンレベルに関わらず、急性腎損傷に対する透析を必要とする患者も適格とする）。
3. コホート2の患者については、以下を含むaHUSの診断が記録されていること：
 - a. TMAイベント時に、ULNを超えるLDHにおける増加、ULNを超えるクレアチニンにおける増加、およびLLNを下回る血小板における減少が、現地臨床検査室により

10

20

30

40

50

記録される。

4. コホート2の患者については、以下を含む、スクリーニング時の安定的TMAパラメータ(中央臨床検査室の結果による)によりエクリズマブに対する反応の臨床的エビデンスが示されていること:

- a. LDH < 1.5 × ULN、および
- b. 血小板数 150,000 / μL、および
- c. シュワルツ式を使用し、eGFR > 30 mL / 分 / 1.73 m²

5. 腎移植患者の中では:

- a. 現在の腎移植前に、aHUSの既往歴、または
- b. aHUSの既往歴がなく、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mammalian target of rapamycin阻害剤([mTORi];例えばシロリムス、エベロリムス)の免疫抑制性レジメンの変更から少なくとも4日後の持続性TMAのエビデンス。

6. 分娩後TMAが発生した患者の中では、出産後、3日を超える持続性TMAのエビデンス。

7. 髄膜炎菌感染症(*Neisseria meningitidis*)のリスクを減らすため、すべての患者は、被験薬剤開始前の3年の間に、または被験薬剤開始時に、髄膜炎菌感染症に対するワクチン接種を受けなければならない。ラブリズマブ治療を開始する2週間未満に髄膜炎菌ワクチン接種を受けた患者は、ワクチン接種から2週間まで適切な予防的抗生物質を用いた治療を受けなければならない。ラブリズマブ治療開始前にワクチン接種を受けていない患者は、髄膜炎菌ワクチン接種前、および髄膜炎菌ワクチン接種から少なくとも2週間、予防的抗生物質の投与を受けなければならない。ワクチン接種を受けることができない患者は、全治療期間および最終投与後8ヵ月間、予防的抗生物質の投与を受けなければならない。

8. 患者は、国および現地のワクチン接種スケジュールガイダンスに従い、ヘモフィルス・インフルエンザb型菌(Hib)および肺炎連鎖球菌に対するワクチン接種を受けていなければならない。

9. 妊娠の可能性がある女性患者、および妊娠の可能性がある女性パートナーを有する男性患者は、治療中および被験薬剤の最終投与後8ヵ月間は、妊娠回避に関するプロトコールに指定されたガイダンスに従わなければならない。

10. 患者の法的保護者は、文書によるインフォームド・コンセントを提供する意思があり、および提供が可能であり、患者は、文書によるインフォームド・アセント(中央または現地の治験審査委員会[IRB]/機関(または独立)倫理委員会[IEC]により決定され、該当する場合)を提供し、試験ビジットのスケジュールを遵守する意思がなければならない。

【0119】

除外基準は以下のとおりである:

1. 家族性または後天性の *α-disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13* (ADAMTS13) 欠損症(5%未満の活性)の既往。

2. 志賀毒素検査陽性または志賀毒素産生菌の培養により示される、志賀毒素関連溶血性尿毒症症候群(STEC HUS)の既往。

3. 直接クームス試験陽性

4. ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染の既往。

5. 消失していない髄膜炎菌性疾患。

6. スクリーニング開始前の7日以内に血液培養陽性として規定され、抗生物質での治療が行われていない進行中の敗血症が確定診断された患者。

7. 治験責任医師の意見において、aHUSの正確な診断を複雑化させる、またはaHUS疾患の管理を妨げる活動性で未治療の全身性細菌感染症の存在または疑い。

8. 試験期間中に妊娠を計画している女性、または現在妊娠中もしくは授乳中の女性。

9. 心臓、肺、小腸、膵臓または肝臓の移植。

10. 腎移植を受けた患者の中で、移植から4週間以内の急性腎機能障害で、Banff 2013基準による急性抗体介在性拒絶反応(AMR)の診断と合致する患者。

11. 腎移植を受けていない患者の中で、aHUS以外の腎疾患の既往がある患者、例えばaHUS以外の基礎疾患を示唆する腎生検所見の判明、aHUSの代替診断と合致する公知の腎超音波検査所見の判明(例えば、年齢に対して小さな腎臓)、非補体介在性の遺伝性腎疾患(例えば、巣状分節状糸球体硬化症)の家族既往歴および/または遺伝子診断の判明などがある患者。

12. 薬物曝露関連HUSが特定される。

13. コホート1の患者に関して、現行のTMAに対するスクリーニング開始前に28日間以上、血漿交換/血漿注入(PE/PI)法を受けている。

14. スクリーニングから5年以内に悪性腫瘍の既往歴。ただし、治療され、再発のエビデンスが無い非メラノーマ性皮膚癌または子宮頸部の上皮内癌は除く。

15. スクリーニング開始直前の6ヵ月以内に骨髓移植(BMT)/造血幹細胞移植(HSCT)。

16. HUS関連が判明しているコバラミンC代謝の遺伝子異常。

17. 全身性硬化症(全身性強皮症)、全身性エリテマトーデス(SLE)、または抗リン脂質抗体陽性もしくは症候群が判明。

18. 慢性的な透析(末期腎臓病に対する腎代替療法として定期的に行われる透析と規定)。

19. スクリーニング開始前の8週間以内に、慢性的な静脈免疫グロブリン(IVIg)の投与を受けている患者。ただし、関連のない医学的状態(例えば、低ガンマグロビン血症)またはスクリーニング開始前の12週間以内に慢性的なリツキシマブの治療を受けている患者を除く。

20. 例えば、ステロイド、mTORi(例えば、シロリムス、エベロリムスなど)、CNI(例えば、シクロスポリン、タクロリムスなど)などの他の免疫抑制療法を受けている患者は、確立された移植後拒絶反応レジメンの一部で無い限り、または患者が免疫抑制療法を要する抗補体因子抗体を確認されない限り、または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ない限り、除外される。

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

22. コホート1の患者に関して、何等かの補体阻害剤の使用歴。

23. コホート2の患者に関して、エクリズマブ以外の補体阻害剤の使用歴。

24. コホート2の患者に関して、スクリーニング前の90日以内に異常TMAパラメータ(例えば、LDH ULN \times 1.5、血小板数 $<$ 150,000/ μ L、またはシュワルツ式を使用してeGFR $<$ 30 mL/分/1.73m²)が判明。

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

26. 治験責任医師または治験依頼者の意見において、本試験に参加することにより患者に対するリスクが増大する可能性がある、または本試験の転帰を混乱させる可能性がある何らかの医学的または精神学的な状態。

27. スクリーニング開始前の1年以内に、薬物もしくはアルコールの乱用または依存が判明または疑い。

28. スクリーニング前の7日間以内のトラネキサム酸の使用は禁止される。

【0120】

1. 治験製品、用量および投与方法

ラブリズマブはヒト化抗C5モノクローナル抗体であり、二つの448アミノ酸重鎖と二つの214アミノ酸軽鎖から構成され、ヒト定常領域、ならびにヒトフレームワークの軽鎖および重鎖可変領域上に移植されたマウス相補性決定領域からなるIgG2/4カッ

10

20

30

40

50

パ免疫グロブリンである。

【0121】

ラブリズマブ製剤は、単回使用バイアル中の保存剤を含まない10mg/mLの滅菌溶液として臨床試験用に供給され、市販の生理食塩水(0.9%塩化ナトリウム注射液、国別薬局方)に希釈して、IV点滴を介する投与のための点滴用に設計されている。表2および最新のIBに追加情報が記載されている。

【表2-1】

表2：被験薬剤

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

10

【0122】

ラブリズマブは、米国薬局方(USP)/欧州薬局方(EP)の1型ホウケイ酸ガラスバイアルにパッケージされ、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付きブチルゴム栓で栓をされる。被験薬剤はキットで提供される。ラブリズマブは、適用される規制に基づき、必要とされるすべての必須文書を受領した時点で各施設にリリースされる。

【0123】

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

20

【0124】

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

【0125】

ラブリズマブは、IVブッシュまたはボラス注射として投与されない。被験薬剤の注入液は、無菌技術を使用して調製される。患者のラブリズマブの必要用量は、表3に規定された量で市販の生理食塩水(0.9%塩化ナトリウム、国別薬局方)にさらに希釈される。ラブリズマブ混合液は、注入ポンプを介してIV管投与セット(IV tubing administration set)を使用して患者に投与される。点滴用0.2ミクロンのフィルターの使用が要求される。

30

【表3-1】

表3：ラブリズマブの用量調製に関する投与基準チャート

用量タイプ	体重(kg) ^a	用量(mg)	ラブリズマブの量(mL)	生理食塩水量(mL)	総容量(mL)	最小点滴期間(時間)	最大点滴速度(mL/時)
負荷	5以上10未満	600	60	60	120	228 (3.8)	31.5
	10以上20未満	600	60	60	120	113 (1.9)	63.1
	20以上30未満	900	90	90	180	86 (1.5)	120.0
	30以上40未満	1200	120	120	240	77 (1.3)	184.6
	40以上60未満	2400	240	240	480	114 (1.9)	253

40

50

【表 3 - 2】

用量タイプ	体重(kg) ^a	用量 (mg)	ラブリズ マブの量 (mL)	生理食 塩水量 (mL)	総容量 (mL)	最小点 滴期間 分(時 間)	最大点 滴速 度(mL/ 時)
	60以上100未 満	2700	270	270	540	102 (1.7)	318
	100以上	3000	300	300	600	108 (1.8)	333
維持	5以上10未 満	300	30	30	60	113 (1.9)	31.5
	10以上20未 満	600	60	60	120	113 (1.9)	63.1
	20以上30未 満	2100	210	210	420	194 (3.3)	127.2
	30以上40未 満	2700	270	270	540	167 (2.8)	192.8
	40以上60未 満	3000	300	300	600	140 (2.4)	250
	60以上100未 満	3300	330	330	660	120 (2.0)	330
	100以上	3600	360	360	720	132 (2.2)	328

追加の用量調製指示については、薬局マニュアルを参照のこと。

^a投与レジメン決定日に記録されたときの体重。投与レジメン日が投与日でもある場合、体重は投与前に記録され、当該日の投与は、前回の投与レジメン日の体重に基づく。

【0126】

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

【0127】

すべての臨床試験材料は安全な場所に保管され、適切な訓練を受けた人員が割り当てられ、配置される。受領され、配置され、および廃棄された被験製品の数量に関する詳細な記録が維持される。別段の注記が無い限り、空のバイアルと残渣が入ったバイアルは、破棄前の試験モニターによる検査および説明責任のために保管され、または臨床試験薬剤に関する現地薬局の標準的操作手順(SOP)に従い処理される。薬剤の説明責任に関する規制上の要件を満たすため、試験終了時、残りのラブリズマブ在庫品はすべて、適用される規制に従って照合され、および廃棄または返却される。

【0128】

コホート1およびコホート2に関して、1日目のラブリズマブ負荷用量、ならびに15日目、および体重20kg以上の患者に対してはその後の8週間に1回(q8w)、または体重20kg未満の患者に対してはその後の4週間に1回(q4w)の維持用量が、IV点滴により投与される。以下の表3に示されるように、用量は、投与レジメン決定日に記録された患者の体重に基づいている(投与レジメン日が投与日である場合、体重は投与前に記録される)。

【0129】

初期評価期間中、投与レジメンの変更(用量レベルまたは投与頻度[例えば、q4wとq8w])は、投与日に先行する「投与レジメン決定日(q4wまたはq8wスケジュー

10

20

30

40

50

ルの患者)」での患者の体重に基づいている。q 4 w から q 8 w に変更する患者は、「投与レジメン決定日 (q 4 w または q 8 w スケジュールの患者)」の後のラブリズマブ投与日に、最初の q 8 w 用量が投与される (「ラブリズマブ投与 [体重 > 2 0 k g の患者)」)。 q 8 w から q 4 w に変更する患者は、「投与レジメン決定日 (q 4 w または q 8 w スケジュールの患者)」の後のラブリズマブ投与日に、最初の q 4 w 用量が投与される (「ラブリズマブ投与 [体重 < 2 0 k g の患者)」)。

【 0 1 3 0 】

延長期間中、ラブリズマブの用量は、先行する「投与レジメン決定日 (q 4 w スケジュールの患者)」または「投与レジメン決定日 (q 8 w スケジュールの患者)」での患者の体重に基づいている。 q 4 w から q 8 w に変更する患者は、「投与レジメン決定日 (q 4 w スケジュールの患者)」の後のラブリズマブ投与日に、最初の q 8 w 用量が投与される (「ラブリズマブ投与 [体重 > 2 0 k g の患者)」)。 q 8 w から q 4 w に変更する患者は、「投与レジメン決定日 (q 8 w スケジュールの患者)」の 8 週後のラブリズマブ投与日に、最初の q 4 w 用量が投与される (「ラブリズマブ投与 [体重 < 2 0 k g の患者)」)。

【 0 1 3 1 】

1 . エンドポイント : 有効性評価

過去にエクリズマブを用いた治療を受けた患者は、試験登録時に T M A パラメータが安定しているため、以下の有効性評価からコホート 2 の患者は除外される : 完全な T M A 寛解、完全な T M A 寛解までの時間、完全な T M A 寛解の経時的状態、および基準からのヘモグロビンの上昇。

【 0 1 3 2 】

コホート 1 の主要有効性エンドポイントは、2 6 週間の初期評価期間中の完全な T M A 寛解であり、血液学的パラメータ (血小板数および L D H) の正常化、および血清クレアチニンにおける基準からの 2 5 % 以上の改善により証明される。患者は、少なくとも 4 週間 (2 8 日) の間隔を空けて得られた二つの個別の評価、およびその間の任意の測定において、すべての完全な T M A 寛解基準を満たさなければならない。

【 0 1 3 3 】

コホート 1 の副次的有効性エンドポイントは以下のとおりであり、2 6 週間まで、および試験期間全体を通して測定される : (1) 透析を必要とする状態、(2) 完全な T M A 寛解までの時間、(3) 完全な T M A 寛解の経時的状態、(4) e G F R における、実測値および基準からの変化、(5) 選択日での e G F R により評価され、基準と比較した改善、安定 (変化なし) または悪化と分類されたときの C K D ステージ、(6) 血液学的パラメーター (血小板、L D H、ヘモグロビン) における実測値および基準からの変化、(7) 少なくとも 4 週 (2 8 日) の間隔をあけて取得された 2 回の別個の評価で、およびその間の任意の測定において観察された、基準から 2 0 g / L 以上のヘモグロビンの増加、および (8) 小児 F A C I T - 疲労質問票により測定される Q o L における基準からの変化 (5 歳以上の患者) 。

【 0 1 3 4 】

コホート 2 の副次的有効性エンドポイントは以下のとおりであり、2 6 週間まで、および試験期間全体を通して測定される : (1) 透析を必要とする状態、(2) e G F R における、実測値および基準からの変化、(3) 選択日での e G F R により評価され、基準と比較した改善、安定 (変化なし) または悪化と分類されたときの C K D ステージ、(4) 血液学的パラメーター (血小板、L D H、ヘモグロビン) における実測値および基準からの変化、および (5) 小児 F A C I T - 疲労質問票により測定される Q o L における基準からの変化 (5 歳以上の患者) 。

【 0 1 3 5 】

以下の P K / P D のエンドポイント評価項目は、コホート 1 およびコホート 2 に適用される : (1) 血清ラブリズマブ濃度の経時的変化、および (2) 血清遊離 C 5 濃度の経時的変化。

10

20

30

40

50

【0136】

aHUSのバイオマーカー、遺伝学的特徴および腎外の徴候または症状は、コホート1およびコホート2に適用される探索的エンドポイントである。PD効果の探索的バイオマーカーとしては限定されないが、補体調節異常（例えば、第Ba因子）、血管炎症（例えば、可溶性腫瘍壊死因子受容体1 [sTNFR1]）、内皮活性化/損傷（例えば可溶性血管接着分子1 [sVCAM-1]）、トロンボモジュリン）、凝固（例えば、D-ダイマー）および腎損傷（例えば、シスタチンC）のマーカのレベルにおける基準からの変化が挙げられ得る。追加的評価には、尿中へのラブリズマブ排泄、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）の測定が含まれ得る。

10

【0137】

探索的な遺伝学的特徴は、aHUSに関連することが知られている遺伝子における遺伝子バリエーションの調査が実施されてもよく、ならびにaHUS、補体調節異常、またはラブリズマブの代謝もしくは有効性に関連する新規の遺伝子バリエーションの特定が実施されてもよい。患者（または法的保護者）は、探索的遺伝学的特徴のためのサンプルの提供を拒否してもよく、それでも本試験に参加することができる。

【0138】

治験責任医師は、臨床検査測定、バイタルサイン、および器官別審査を使用して、aHUSの腎外の徴候または症状を評価する。

【0139】

コホート1およびコホート2に関し、ラブリズマブの長期的な安全性及び忍容性が、身体検査、バイタルサイン、身体の成長（身長、体重および頭囲 [後者は2歳以下の患者のみ]）、心電図（ECG）、臨床検査評価、ならびに有害事象（AE）および重篤な有害事象（SAE）の発生により評価される。また、抗薬剤抗体（ADA）を発現した患者の割合も評価される。

20

【0140】

2. 統計法

連続変数は、観察数および平均値、標準偏差（SD）値、中央値、最小値、最大値を含む記述統計量を使用して要約される。カテゴリ変数は、患者の頻度カウントおよび割合により要約される。コホート1およびコホート2の解析は別個に実施され、報告される。コホート1に特異的な解析は、以下に示される。他のすべてのエンドポイントは、両方のコホートに対して実施される。一覧の要約には、コホート1とコホート2の間の直接的比較は含まれない。

30

【0141】

中間臨床試験報告書（CSR）は、12～14名の補体阻害剤治療歴のない患者（すなわちコホート1）が、26週間の初期評価期間を完了した、または離脱したときに準備される。すべての試験患者が26週間の初期評価期間を完了または離脱したとき、追加の中間CSRが準備される。各中間CSRには、有効性、安全性およびPK/PD解析が含まれる。長期有効性、安全性、およびPK、PDをまとめた最終CSRは、試験完了時に作成される。利用可能な探索的データは試験完了後にまとめられるが、CSRには含まれない場合がある。収集された全てのデータは、要約の表、図およびデータ一覧表を使用して提示される。計画にある要約は、全体で、および該当する場合は年齢グループごとに提示される。

40

【0142】

有効性解析は、最大解析対象集団（FAS）に対して実施する。FASの解析が、主要解析である。コホート1のFASは、改変治療意図（mITT: modified intent to treat）アプローチに基づく。このアプローチを用いることで、被験薬の投与後に患者の適格性が確認される場合がある。これは特に、対象基準番号2c（中央臨床検査室を介して確認されなければならない）、除外基準番号1（中央臨床検査室または現地臨床検査室を介して確認されてもよい）、および除外基準番号2（中央臨床検

50

査室または現地臨床検査室を介して確認されてもよい)に適用される。上記に基づき、FASには、少なくとも1用量のラブリズマブを投与され、少なくとも1回の基準後有効性評価を受け、そして以下の基準のすべてに合致する患者すべてが含まれる(満たされない場合、患者の中断と代替の可能性を生じさせる基準である)：(1)対象基準番号2cを満たす患者、(2)除外基準番号1を満たす患者、および(3)除外基準番号2を満たす患者。コホート2のFASには、少なくとも1用量のラブリズマブを投与され、基準後有効性評価を少なくとも1回受けたすべての患者が含まれる。FASは、26週間の初期評価期間の終了時に実施される解析に対する、データベースロックの前、およびデータベースのスナップショット前に判定される。

【0143】

有効性の主要エンドポイントは、26週間の初期評価期間中の完全なTMA寛解である。主要解析は、ラブリズマブ治療を受けた患者間の完全なTMA寛解者の割合の推定からなる。これは、ラブリズマブ治療を受けた患者における完全なTMA寛解者の割合の点推定値および95%信頼区間(CI)を算出することにより実施される。CIは、Clopper-Pearson法を使用した正確な信頼限界に基づく。この解析は、コホート1についてのみ実施される。

【0144】

副次的有効性エンドポイントである完全なTMA寛解までの時間については、Kaplan-Meier累積分布曲線を、両側95%CIとともに作成する。対応する要約表には、累積分布関数(CDF)推定値、リスクのある患者の数、寛解した患者数、および基準後の各時点で打ち切りとなった患者数を示す。また表には、完全寛解までの時間に関する二つ四分位数、中央値および第三四分位数が、対応する両側の95%CIとともに示されている。この解析は、コホート1についてのみ実施される。

【0145】

また完全なTMA寛解は、基準時後の各時点に対する寛解者の数および割合を両側の95%CIとともに示すことで、経時的に要約される。同様の方法を使用して、少なくとも4週(28日)の間隔をあけて取得された2回の別個の評価、およびその間の任意の測定で取得された、ヘモグロビンが基準から20g/L以上増加した患者の数および割合が要約される。この解析は、コホート1についてのみ実施される。

【0146】

腎機能(透析を必要とする状態、eGFR、CKDステージ)ならびに血液学的パラメーター(血小板、LDH、ヘモグロビン)は、基準時および基準後の各時点で要約される。これらの解析は、コホート1とコホート2の両方に対して実施される。連続変数(eGFR、血小板、LDH、ヘモグロビン)に対する記述統計量を使用して、実測値ならびに基準からの変化が要約される。共変量として、ピジットの固定化されたカテゴリー別の効果と特定の試験の基準値の固定化された連続的効果を含む、反復測定に対する混合モデル(MMRM:mixed model for repeated measures)を適合させて、変化が各時点でゼロと異なるかを検証してもよい。透析を必要とする状態およびCKDステージは、経時的に要約される。透析を必要とする状態は、ラブリズマブ治療開始前の5日以内に透析を受けている患者の中で、各時点で透析を受けている患者と受けていない患者の数および割合を示すことにより要約される。透析を受けている割合に対する両側の95%CIを示す。CKDステージは、基準時のCKDステージと比較して、改善(基準時でステージ1の改善され得ない患者は除く)、悪化(基準時でステージ5の悪化し得ない患者は除く)、および同状態で維持された患者の数と割合を示すことにより経時的に要約される。ステージ5を最悪のカテゴリーとし、ステージ1を最良のカテゴリーとする。各カテゴリーの割合に対する両側の95%CIを示す。

【0147】

クオリティ・オブ・ライフは、小児用FACT疲労質問票(登録時に8歳以上であった患者については、患者が報告を行った。登録時に5~8歳未満であった患者については、世話人が報告または世話人が補助して報告がなされた)により、5歳以上の患者で評

10

20

30

40

50

価される。この測定値は、基準時および基準後の各時点で、実測値ならびに基準時からの変化に対する連続変数の記述統計量を使用して要約される。共変量として、ビジットの固定化されたカテゴリー別の効果と試験の基準値の固定化された連続的効果を含む、MMRMを適合させて、変化が各時点でゼロと異なるかを検証してもよい。これらの解析は、コホート1とコホート2の両方に対して実施される。解析は、登録時に5歳～8歳未満であった患者（世話人が報告を行った、または世話人が補助して報告を行った）と、登録時に8歳以上であった患者（患者が報告を行った）で区別される。

【0148】

安全性解析は、ラブリズマブの少なくとも1用量を投与された全患者と定義される安全性解析対象集団（Safety Set）で、コホート1とコホート2の両方に対して実施される。治療下で発生した有害事象（TEAE）およびSAEの発生は、器官別大分類（SOC）および基本語（PT）別に全体で、重症度別に、および治療との関連性別に要約される。ECG、バイタルサイン、および臨床検査値評価、ならびにADAの存在における、実測値および基準（ラブリズマブ前の最終評価）からの変化が要約される。臨床検査値評価における基準からのシフトは、すべての試験ビジットに対して要約される。これらの解析は、コホート1とコホート2の両方に対して実施される。

10

【0149】

髄膜炎菌感染症は、本試験において特定された重要なリスクである。

【0150】

有害事象（AE）とは、医薬品を投与された患者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり、必ずしも本治療と因果関係があるとは限らない。したがってAEとは、医薬品の使用と時間的に関連した望ましくない、または意図されない兆候（例えば、異常な臨床検査室所見）、症状、または疾患であり得、当該医薬品に関連するとみなされるかどうかを問わない。

20

【0151】

好ましくない医療上の出来事が発生しなかった状況（例えば、本試験の開始前に予定されていた外科手術のための入院、社会的理由および/または利便性からの入院）、および試験開始時に存在または検出された、悪化しない既存の疾患または状態の予期される日々の変動は、AEではない。

【0152】

AEの重症度は、有害事象共通用語基準（CTCAE）バージョン4.03以降を用いてグレード分類する。グレード化（重症度）の尺度を、各AEの用語について示す。各CTCAE用語は、国際医薬用語集（MedDRA（登録商標））に基づく最低レベル用語（LLT）である。各LLTはMedDRA基本語（PT）にコード化される。グレードとは、AEの重症度を指す。CTCAEでは、グレード1から5までのグレードを割り当て、各AEの重症度に固有の臨床的な説明が加えられる（表4）。

30

40

50

【表 4】

表 4：有害事象重症度グレード化尺度

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

略語：ADL=日常生活活動度、AE=有害事象

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

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

【 0 1 5 3】

AEの重症度における変化はすべて、eCRF 遂行ガイドライン中の特定のガイドラインに基づいて記録されます。重症度と重篤度は区別される。重症度はAEの強度を表し、重篤度という用語は、重篤な有害事象 (SAE) の特定の基準を満たしたAEを指す。

【 0 1 5 4】

治験責任医師は、すべての有害事象 (重篤および非重篤の両方) について、治験責任医師の医学的判断、および当該事象に関連して観察された症状に基づき、因果関係評価 (因果関係なし、可能性は低い、可能性はある、可能性が高い、または確実) を提供しなければならない (表 5)。この評価は、eCRF、および必要に応じて任意の追加のフォームで記録される。

【表 5 - 1】

表 5：因果関係評価の説明

評価	説明
関連しない/無関係	被験製品と報告された事象との間に因果関連性が無かったことが提唱される。
関連した可能性は低い	臨床像が被験製品以外の原因と高度に一致したが、寄与を絶対的確定性で無かったことにはできず、被験製品とAEとの間の関係性を完全な信頼で排除することはできないことが提唱される。
関連したと思われる	被験製品を用いた治療がAEの原因または寄与していた可能性が提唱される (例えば、当該事象は、被験薬剤投与時からの合理的な時系列に従ったもの、および/または被験製品に対する公知の反応パターンに従ったものだが、他の因子により発生する場合もあり得る)。

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

評価	説明
おそらく関連した	当該事象の被験製品投与との合理的な時系列が存在し、当該事象と被験製品との因果関連性の可能性を示唆する。これは、被験製品の公知の薬理学的作用、被験製品もしくは薬物群に対して公知の、または過去に報告された有害反応、または治験責任医師の臨床経験に基づく判断に基づく。
確実に関連した	他の状態（同時に発生した病気、同時に発生した投薬反応、または疾患状態の進行／発現）の時間的關係性が、当該事象を説明しないようであり、被験製品が、既知の薬学的プロファイル、中断での改善、再投与での再発と一致する。

10

【0155】

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

【0156】

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

20

【0157】

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

【0158】

治験責任医師による因果関係の評価にかかわらず、すべてのSAEが記録される。治験薬との因果関係があると考えられるSAEの報告に期限は設定されていない。治験責任医師は、因果関係の有無を問わず、いつでもSAEを報告する自由がある。

30

【0159】

すべてのSAEについて、治験責任医師は、以下を提供しなければならない：適切かつ要求される追跡調査情報、SAEの因果関係、SAEの治療／SAEに対する介入、SAEの転帰、ならびに裏付けとなる医療記録および臨床検査／診断情報。

【0160】

本試験中、すべての患者、および男性患者の女性配偶者／パートナーの妊娠データが収集される。妊娠中の曝露（子宮内曝露とも呼ばれる）は、母体への曝露の結果、または父親の曝露後の精液を介した医薬品の伝達の結果のいずれでもあり得る。治験薬が避妊薬の有効性を妨げている可能性があるとの疑いがない限り、妊娠自体は有害事象と見なされない。しかし、妊娠合併症および妊娠の異常転帰はAEであり、SAEの基準に合致する場合がある（例えば異所性妊娠、自然流産、子宮内胎児死亡、新生児死亡、または先天性異常など）。合併症を伴わない選択的中絶は、AEとして報告されてはならない。

40

【0161】

少量のPKおよびPD（血清遊離C5）サンプルを、試験期間を通して収集する。FAS由来、および評価可能なPKデータを有する全患者の個々の血清濃度データを使用して、ラブリズマブのPKパラメータを導出する。これらの解析は、コホート1とコホート2の両方に対して実施される。平均血清濃度 - 時間プロファイルのグラフを作成する。また、個々の患者の血清濃度 - 時間プロファイルのグラフも提供され得る。すべての計算に、実際の用量投与およびサンプリング時間が使用される。各サンプリング時の血清濃度デー

50

タについて、必要に応じて記述統計値を算出する。集団 - P K の評価は、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られたデータを使用して検討されてもよい。

【 0 1 6 2 】

評価可能な P D データを有するコホート 1 の F A S およびコホート 2 の F A S からのすべての患者に対し、P D 解析が実施される。ラブリズマブの P D 効果は、必要に応じて経時的に血清遊離 C 5 血清濃度における絶対値、および基準からの変化、および基準からの変化割合を査定することにより評価される。各サンプリング時の P D データについて、必要に応じて記述統計量を算出する。P K / P D の関連性評価は、本試験のデータ、または他の試験のデータと組み合わせられたデータを使用して調査してもよい。

10

【 0 1 6 3 】

探索的解析は、コホート 1 とコホート 2 の両方に対して実施されてもよく、限定されないうが、補体調節異常（例えば、第 B a 因子）、血管炎症（例えば、s T N F R 1）、内皮活性化 / 損傷（例えば、s V C A M - 1、トロンボモジュリン）、凝固（例えば、D - ダイマー）および腎損傷（例えば、シスタチン C）のマーカーを含み得るマーカーにおける基準からの変化が評価される。追加的解析には、尿中へのラブリズマブ排泄、c R B C 溶血、総 C 5、および補体タンパク質に対する自己抗体（例えば、抗 H 因子）の評価が含まれ得る。

【 0 1 6 4 】

探索的な遺伝学的特徴は、コホート 1 とコホート 2 の両方に対して実施されてもよく、a H U S に関連することが知られている遺伝子における遺伝子バリエーションの調査が実施され、ならびに a H U S、補体調節異常、またはラブリズマブの代謝もしくは有効性に関連する新規の遺伝子バリエーションの特定が実施されてもよい。患者（または法的保護者）は、探索的遺伝学的特徴のためのサンプルの提供を拒否してもよく、それでも本試験に参加することができる。

20

【 0 1 6 5 】

a H U S の腎外の徴候または症状は、特定の症状が認められる患者の数および割合を示すことで、基準時、および基準後の各評価で要約される。この解析は、コホート 1 とコホート 2 の両方に対して実施される。

【 0 1 6 6 】

実施例 2：補体阻害剤治療歴のない小児および青年期の a H U S 患者を対象とした第 I I 相、非盲検、多施設試験の中間データ
以下は、実施例 1 で上述したプロトコルに従って実質的に実施された、a H U S を有する小児および青年におけるラブリズマブの単一群、非盲検、推定試験からの中間データの要約である。26 週間の初期評価期間の終了時までの結果、または本試験に登録された最初の 16 名（全員がコホート 1 の患者である）の患者の試験中止までの結果を含む。試験計画を図 1 に示す。

30

【 0 1 6 7 】

本試験の目的は、a H U S を伴う、補体阻害剤治療歴がない小児患者における、血小板減少症、溶血、および腎機能障害を特徴とする補体介在性血栓性微小血管症（T M A）を阻害するラブリズマブの有効性を評価することである。主要エンドポイントは、初期評価期間（26 週間）内の完全な T M A 寛解である。

40

【 0 1 6 8 】

A . 解析されたデータセット

4 つの年齢群、すなわち、(A) 出生から 2 歳未満、(B) 2 歳から 6 歳未満、(C) 6 歳から 12 歳未満、および (D) 12 歳から 18 歳未満の各々における 4 名の患者が含まれた。16 名の対象が登録され、少なくとも 1 用量が投与された（安全性解析対象集団に含まれる）。2 名が登録され、置き換えられた（初回投与後に不適格と判断され、中止）。14 名が最大解析対象集団に含まれ、1 名の対象が有害事象により 21 日目に中止された。試験治療について、100% のコンプライアンスであった。患者の内訳の概要を図 2

50

に記載し、さらに表 6 に記載する。基準デモグラフィック（表 7）および基準疾患の特徴（表 8）を以下に示す。

【表 6】

表 6：患者の内訳－初期評価期間（全登録患者）

	ラブリズマブ n (%)
登録	16 (100.0)
治療	16 (100.0)
初期評価期間を完了	13 (81.3)
試験完了	0
治療中止	3 (18.8)
有害事象	1 (6.3)
被験薬剤について非遵守	0
医師の決定	0
妊娠	0
プロトコール違反	1 (6.3)
対象の決定	0
有効性の欠如	0
その他 ^a	1 (6.3)
試験から離脱	3 (18.8)
有害事象	1 (6.3)
死亡	0
追跡調査の喪失	0
被験薬剤について非遵守	0
医師の決定	0
妊娠	0
プロトコール違反	1 (6.3)
試験依頼者による試験の終了	0
対象による離脱	0
有効性の欠如	0
治療後に不適格と判断	1 (6.3)
その他	0

^aこの患者は、初回投与後に受けた中央臨床検査結果に基づき不適格と判断されたため、被験薬剤投与が中止された。

【表 7 - 1】

表 7：基準デモグラフィック

変数	全体 (N=14)
初回投与時の年齢(歳)	
平均値 (SD)	6.1 (4.52)
中央値(最小、最大)	5.2 (0.9, 17.3)
初回投与時の年齢(歳)、カテゴリー、n (%)	
出生から2歳未満	2 (14.3)
2歳から6歳未満	7 (50.0)

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

6歳から12歳未満	4 (28.6)	
12歳から18歳未満	1 (7.1)	
性別、n (%) : 男性	5 (35.7)	
性別、n (%) : 女性	9 (64.3)	
民族、n (%) : ヒスパニック系またはラテン系	2 (14.3)	
民族、n (%) : 非ヒスパニック系またはラテン系	12 (85.7)	
人種、n (%) :		10
アメリカ先住民またはアラスカ先住民	1 (7.1)	
アジア系	4 (28.6)	
黒人またはアフリカ系アメリカ人	2 (14.3)	
ハワイ先住民またはその他の太平洋諸島住民	0(0.0)	
白人	7 (50.0)	
不明	1 (7.1)	
日系人、n(%)		
はい	1 (7.1)	
いいえ	13 (92.9)	
基準時の伸長 (cm)		20
平均値 (SD)	108.5 (24.70)	
中央値(最小、最大)	108.5 (64, 138.1)	
初回投与時の体重(kg)、平均値(SD)		
平均値	19.8 (9.94)	
中央値(最小、最大)	16.2 (8.4, 35.75)	
初回投与時の体重(kg)、カテゴリー、n(5)		
5以上10kg未満	2 (14.3)	
10以上20kg未満	7 (50.0)	
20以上30kg未満	2 (14.3)	
30以上40kg未満	3 (21.4)	

【表 8 - 1】

表 8 : 基礎疾患の特徴

変数	全体 (N=14)	
aHUS初発症状時の年齢(歳)、平均値(SD)	4.94 (3.081)	
治療前のaHUSの腎外の徴候または症状、n(%)	10 (71.4)	
治療参加前の腎移植、n(%)	1 (7.1)	
基準時のCKDステージ、n(%)		40
1	0(0.0)	
2	2 (14.3)	
3a	1 (7.1)	
3b	0(0.0)	
4	6(42.9)	
5	5 (35.7)	

【表 8 - 2】

初回投与から5日以内の透析、n(%)	5 (35.7)	50
--------------------	----------	----

【 0 1 6 9 】

コホート 1 に登録され、治療された最初の 16 名の患者が、安全性解析対象集団に含まれる（表 9）。最大解析対象集団から 2 名が除外された。これらの患者はいずれも、現地の臨床検査結果による対象基準および除外基準の認証に基づいて治療を受け、その後、スクリーニング / 1 日目のすべての中央臨床検査結果が利用可能となった時点で、特定の適格性基準が満たさないために中止となった。最大解析対象集団の 14 名の患者全員が、パー・プロトコール集団に含められた。

【表 9】

表 9：解析データ集団（全登録患者）

変数	ラブリズマブ n (%)
登録患者数	16 (100.0)
FASの患者数	14 (87.5)
FASから除外される患者数	2 (12.5)
PP集団の患者数	14 (87.5)
PP集団から除外された患者数	2 (12.5)
安全性集団の患者数	16 (100.0)
安全性集団から除外された患者数	0
PK/PD解析集団の患者数	14 (87.5)
PK解析集団から除外された患者数	2 (12.5)

略語：FAS = 最大解析対象集団、PD = 薬理、PK = 薬物動態
PP = パー・プロトコール。

【 0 1 7 0 】

最大解析対象集団の 14 名の患者について、最初の aHUS 症状があったときの平均年齢は、4.94 歳であった（表）。基準時（被験薬剤の初回投与から 5 日以内）に、FAS の 14 名中 5 名の患者（35.7%）が、aHUS により生じた腎不全に関連する腎透析を受けた。最大解析対象集団の 1 名（7.1%）の患者は、試験参加前に aHUS に関連した腎移植を受けた。基準時に評価された患者の大部分（16 名中 11 名の患者）が、CKD ステージ 4 または 5 であり、5 名の患者（35.7%）がステージ 5 であった。

【表 10 - 1】

表 10：疾患の特徴（最大解析対象集団）

特徴	ラブリズマブ (N = 14)
最初の aHUS 症状があったときの年齢（歳）	
平均値 (SD)	4.94 (3.081)
中央値 (最小、最大)	4.10 (0.8, 11.2)
基準での透析、n (%)	5 (35.7)
試験参加前のなんらかの腎移植 ^a 、n (%)	1 (7.1)
aHUS に関連 ^b	1 (100.0)
基準での血小板 ($10^9/L$) 血液 [正常範囲 229~533 $10^9/L$]	
平均値 (SD)	60.50 (33.281)
中央値 (最小、最大)	64.00 (14, 125)
基準での LDH (U/L) 血清 [正常範囲 165~395 U/L]	
平均値 (SD)	2324.11 (1361.515)

10

20

30

40

50

【表 10 - 2】

特徴	ラブリズマブ (N = 14)
中央値(最小、最大)	2077.00 (772, 4985)
基準でのヘモグロビン(g/L)血液[正常範囲107~131 g/L]	
平均値 (SD)	74.82 (19.516)
中央値(最小、最大)	74.25 (32, 106)
基準でのeGFR(mL/分/1.73 m ²)[正常範囲 \geq 60mL/分/1.73 m ²]	
平均値 (SD)	28.4 (23.11)
中央値(最小、最大)	22.0 (10, 84)
基準でのCKDステージ、n(%)	
1	0
2	2 (14.3)
3A	1 (7.1)
3B	0
4	6(42.9)
5	5 (35.7)

略語:aHUS = 非典型溶血性尿毒症症候群; 慢性腎臓病; eGFR = 推定糸球体濾過量; LDH = 乳酸脱水素酵素; LLN = 正常下限、max = 最大、min = 最小。

【0171】

患者の大部分(10/14名、71.4%)は、基準時にaHUSの治療前の腎外の徴候または症状を有していた(表)。

【表 11 - 1】

表 11: aHUSの治療前の腎外の徴候または症状(最大の解析対象集団)

器官別の徴候または症状	ラブリズマブ (N = 14) n (%)
aHUSの任意の治療前の腎外の徴候または症状	10 (71.4)
心血管系	7 (50.0)
高血圧	5 (35.7)
洞頻拍	1 (7.1)
心膜液貯留	1 (7.1)
その他	1 (7.1)
肺性	1 (7.1)
肺出血	1 (7.1)
胸水	1 (7.1)
中枢神経系	5 (35.7)
無気力	3 (21.4)
過敏	2 (14.3)
頭痛	1 (7.1)
発作	1 (7.1)
その他	1 (7.1)
胃腸	8 (57.1)
吐き気	4 (28.6)
嘔吐	5 (35.7)
腹痛	4 (28.6)

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

器官別 の徴候または症状	ラブリズマブ (N = 14) n (%)
トランスアミナーゼ上昇 (ALT/AST)	4 (28.6)
膵炎	1 (7.1)
その他	4 (28.6)
皮膚	7 (50.0)
点状出血	5 (35.7)
その他	4 (28.6)
骨格筋	1 (7.1)
筋肉痛	1 (7.1)
その他	1 (7.1)

注：aHUSの腎外の徴候または症状は、治験責任医師により、臨床検査測定値（例えば、トロポニンI、アミラーゼおよびリパーゼ）、バイタルサイン（例えば、心拍、呼吸数、パルスオキシメトリー）、および器官別の検査を用いて評価された。n (%) に集約するにあたり、患者が、特定の器官系/徴候または症状について複数の報告を行った場合、当該患者は、その器官系/徴候または症状に対して1回のみ数えられた。患者は、複数の 器官系/徴候または症状のカテゴリーにおいて数えられ得た。略語：aHUS = 非典型溶血性尿毒症症候群、ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ。

【0 1 7 2】

最大解析対象集団の14名の患者全員が、表12に示されるようにスクリーニング開始前にaHUSによる入院および/または救急治療室への来院があった。スクリーニング前、6名(42.9%)の患者が、aHUSによる入院中にICUレベルの治療を受けており、ICU滞在の平均(SD)期間は10.0日(18.63日)であった。被験薬剤の初回投与時に、13/14名(92.9%)の患者が、aHUSのために入院していた。

【表 1 2 - 1】

表12：スクリーニング開始前のaHUSによる救急治療室への来院および入院（最大解析対象集団）

	ラブリズマブ (N = 14) n (%)
救急治療室への来院または入院、n (%) ^a	14 (100.0)
来院の種類、n (%) ^b	
緊急治療室への来院	3 (21.4)
入院	13 (92.9)
ICUレベルの治療、n (%) ^b	
はい	6 (42.9)
いいえ	8 (57.1)
ICU滞在の日数	
n ^c	8
平均値 (SD)	10.0 (18.63)
中央値	4.0
最小値、最大値	1, 56

注：患者は、緊急治療室への来院と入院の両方で数えられる場合がある。

^a割合は、患者総数に基づいた。

^b割合は、スクリーニング開始前にaHUSが原因で何らかの緊急治療室への来院または入院が

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

あった患者の総数に基づいた。

°患者は、ICUに複数回滞在し得た。

略語:aHUS = 非典型溶血性尿毒症症候群 ; ICU = 集中治療室、max = 最大、min = 最小。

【 0 1 7 3 】

16名の患者全員に、過去の投薬歴があった。投薬歴に関して最も多く報告された(患者の15%以上)群には、肺炎球菌ワクチン(87.5%)、ヒブワクチン(75%)、髄膜炎菌ワクチン(50.0%)、スルホンアミド(43.8%)、電解質バランスに影響する水剤(37.5%)、細菌およびウイルスの混合ワクチン(31.3%)、ベンゾジアゼピン誘導体(31.3%)、血液代替物および血漿タンパク分画(31.3%)、電解質溶液(31.3%)、その他の全身麻酔剤(31.3%)、アニリド(25.0%)、ジヒドロピリジン誘導体(25.0%)、H₂受容体アンタゴニスト(25.0%)、プロトンポンプ阻害剤(25.0%)、アルファおよびベータ遮断剤(18.8%)、グルココルチコイド(18.8%)、オピオイド麻酔剤(18.8%)、その他の抗貧血製剤(18.8%)、カリウム(18.8%)、置換アルキルアミン(18.8%)、第三世代セファロスポリン類(18.8%)、およびその他の第四級アンモニウム化合物(18.8%)が含まれた。

10

【 0 1 7 4 】

試験前に、患者の87.5%が、スクリーニングから28日以内に非薬理的治療または医学的処置を受けた。被験薬剤の初回投与前の56日以内に、合計で31.3%の患者が、現行のTMAに関連する治療前血漿交換/血漿注入(PE/PI)を受け、37.5%の患者が腎透析を受けた。

20

【 0 1 7 5 】

全ての患者が、少なくとも1種の併用薬を服用した。最も多く報告された(患者の15%以上)併用薬群は、スペクトラム拡張ペニシリン(75.0%)、ニリド(68.8%)、ジヒドロピリジン誘導体(68.8%)、髄膜炎菌ワクチン(68.8%)、電解質バランスに影響する水剤(62.5%)、浸透圧性下剤(56.3%)、セロトニンアンタゴニスト(50.0%)、ベンゾジアゼピン誘導体(43.8%)、電解質溶液(43.8%)、浣腸剤(43.8%)、その他の全身麻酔薬(43.8%)、単純ACE阻害薬(37.5%)、グルココルチコイド(37.5%)、ヒドラジノフトラジン誘導体(37.5%)、選択的免疫抑制剤(37.5%)、単純スルホンアミド(37.5%)、二つ世代セファロスポリン類(31.3%)、H₂受容体アンタゴニスト(31.3%)、ヘパリン群(31.3%)、その他の抗貧血製剤(31.3%)、プロトンポンプ阻害剤(31.3%)、第三世代セファロスポリン類(31.3%)、ビタミンDおよびアナログ(31.3%)、アルファおよびベータ遮断剤(25.0%)、外用麻酔薬(25.0%)、経口二価鉄製剤(25.0%)、粘液溶解剤(25.0%)、天然アヘンアルカロイド(25.0%)、フェニルピペリジン誘導体(25.0%)、肺炎球菌ワクチン(25.0%)、選択的ベータ-2受容体アゴニスト(25.0%)、アミド類(18.8%)、単純アンギオテンシンIIアンタゴニスト(18.8%)、抗生物質(18.8%)、ベータラクタマーゼ感受性ペニシリン(18.8%)、高カリウム血症および高リン血症の治療のための薬剤(18.8%)、フルオロキノロン類(18.8%)、インフルエンザワクチン(18.8%)、非経口栄養溶液(18.8%)、およびマグネシウム(18.8%)であった。

30

40

【 0 1 7 6 】

試験中、93.8%の患者が、非薬理的治療または医学的処置を受けた。PE/PIを受けた患者はいなかった。

【 0 1 7 7 】

最大解析対象集団の14名の患者について、平均(SD)治療期間は24.51(6.196)週であり、患者の全員が初期評価期間中に予定されていた投与をすべて受けた。

50

被験薬剤を中止した1名の患者は、中止日より前に服薬し損ねたことはないため、100%遵守したとみなされた。有害事象による投与中断が1名の患者で報告された。

【0178】

B. 有効性の結果

有効性に関して、有効性の主要エンドポイントである完全なTMA寛解は、図3および表13に示されるように、26週間の初期評価期間中、95% CI = (0.419, 0.916)で、71.4% (10/14)の寛解割合を示した。完全なTMA寛解の基準は、(1)血小板数の正常化、(2)LDHの正常化、および(3)血清クレアチニンにおける基準から25%以上の改善、である。完全なTMA寛解の構成要素、ならびに他の副次的有効性エンドポイントもまた、図4に示されるようにcTMA寛解と一致した結果を示した。

10

【表13】

表13：26週間の初期評価期間における完全なTMA寛解、および完全なTMA寛解の構成要素の解析（最大解析対象集団）

	合計	寛解者	
		n	割合(95% CI) ^a
完全なTMA寛解	14	10	0.714 (0.419, 0.916)
完全なTMA寛解の構成要素			
血小板数の正常化	14	13	0.929 (0.661, 0.998)
LDHの正常化	14	12	0.857 (0.572, 0.982)
血清クレアチニンにおける基準から25%の改善	14	11	0.786 (0.492, 0.953)
血液学検査値の正常化	14	12	0.857 (0.572, 0.982)

20

^a割合に対する95% CIは、Clopper - Pearson法を使用した正確な信頼限界に基づいた。略語：CI=信頼区間、LDH=乳酸脱水素酵素、TMA=血栓性微小血管症。

【0179】

患者は、少なくとも4週間(28日)の間隔を空けて得られた二つの個別の評価、およびその間の任意の測定において、すべての完全なTMA寛解基準を満たさなければならなかった。血液学的正常化には、血小板数の正常化、およびLDHの正常化が含まれる。血小板の輸血日から、輸血の3日後までに得られた血小板値は、すべての解析から除外した。患者が透析中に得られたすべての血清クレアチニン値は、すべての解析から除外した。患者が基準時に透析を受けていた場合、基準値として使用される最初の有効なクレアチニン値は、透析から6日以上経過した最初の評価とした。26週間の初期評価期間全てで患者が透析を受けていた場合、基準クレアチニンは算出しなかった。

30

【0180】

ラブリズマブを2回投与した後に試験から離脱した患者1名を除き、13名の患者全員が表13に示されるように初期評価期間中に血小板数の正常化を達成した。初期評価期間中、12名の患者がLDHの正常化を達成し、11名の患者が腎機能の改善(血清クレアチニンにおける基準から25%の減少と定義)を達成した。

【0181】

完全なTMA寛解を達成しなかった4名の患者のうち、初期評価期間中に2名の患者がLDHおよび血小板数の正常化を達成し、1名の患者が血小板数の正常化および腎機能の改善を達成した。完全なTMA寛解構成要素のいずれでも改善しなかった1名の患者は、被験薬剤の投与を2回受けた後、有害事象により試験から離脱した。

40

【0182】

完全なTMA寛解の修正版を使用して、別の感受性解析を実施した。この修正は、基準時に透析中の患者に対してのみに適用した。修正された完全なTMA寛解解析に関して、完全なTMA寛解は、FASおよびPP集団において、これらの患者の大部分(71.4% [95% CI: 41.9%, 91.6%])で観察された。

【0183】

50

初期評価期間中の完全なTMA寛解までの時間の中央値は30日であり、図3に示されるように、ラブリズマブの初回投与後15日もの速さで発生した。図5に示されるように、88日目に最も遅い寛解が観察され、すべてのcTMA反応が183日目まで持続した。寛解が得られなかった患者は、最終ビジットの日、または試験中止の日に打ち切りとした。1名の患者は、21日目に打ち切り、1名は181日目に打ち切り、そして2名が183日に打ち切られた。

【0184】

完全なTMA寛解状態を達成した10名の患者は、表14および図6に示されるように85日目までに全員その状態であった。これら寛解者のうち9名が、完全なTMA寛解を達成した最初の時点から、26週間の初期評価期間の終了時まで、寛解状態を持続させた。1名の患者は15日目に完全なTMA寛解を達成し、1ビジットの時点(71日目)を除き、26週間の初期評価期間の終了時まで寛解基準を継続して満たした。

【表14】

表14：確定結果を伴う経時的な完全なTMA寛解状態（最大の解析対象集団）

ビジット	全体 (N = 14)	
	n/m	割合 (95% CI) ^a
8日目	0/13	0.000 (0.000, 0.247)
15日目	2/13	0.154 (0.019, 0.454)
22日目	3/13	0.231 (0.050, 0.538)
29日目	7/13	0.538 (0.251, 0.808)
43日目	7/13	0.538 (0.251, 0.808)
57日目	9/13	0.692 (0.386, 0.909)
71日目	8/13	0.615 (0.316, 0.861)
85日目	10/13	0.769 (0.462, 0.950)
99日目	10/13	0.769 (0.462, 0.950)
113日目	10/13	0.769 (0.462, 0.950)
127日目	10/13	0.769 (0.462, 0.950)
141日目	10/13	0.769 (0.462, 0.950)
155日目	10/13	0.769 (0.462, 0.950)
169日目	10/13	0.769 (0.462, 0.950)
183日目	10/13	0.769 (0.462, 0.950)

^a割合に対する95% CIは、Clopper - Pearson法を使用した正確な信頼限界に基づく。

略語：CI = 信頼区間；m = 各ビジット時に利用可能な確定結果を有する可能性がある患者の数；TMA = 血栓性微小血管症。

【0185】

ラブリズマブを2回投与した後に試験から離脱した患者1名を除き、FASの残りの13名の患者全員が表6に示されるように血小板数の正常化を達成した。血小板数の正常化は、12名の患者に対し、被験薬剤の初回投与後(すなわち15日目)に達成され、9名の患者は8日目、3名の患者は15日目に達成された。最も遅い寛解は、71日目に観察された(n = 1)。血小板数の正常化が達成されたとき、1時点でこの基準を満たさなかった1名の患者を除き、すべての患者が正常化を持続させた。当該1名の患者はその後、初期評価期間の残りの期間に再度、血小板数を正常化させた。

【0186】

L DHの正常化を達成した12名の患者について、図6に示されるように、4名の患者は15日目に達成した。最も遅い寛解は、99日目に観察された(n = 1)。L DHの正常化が達成されたとき、1時点でこの基準を満たさなかった2名の患者を除き、すべての患者が正常化を持続させた(当該2名のうち1名は183日目、1名の患者は71日目に一過性に満たさず、その後、初期評価期間の残りの期間に再度、L DH数を正常化させた)。

【0187】

腎機能改善を達成した最大解析対象集団の11名の患者について、図6に示されるよう

に、6名の患者は被験薬剤の初回投与後に腎機能改善が達成され（すなわち15日目までに）、5名の患者は8日目までに、1名の患者は15日目までに達成された。最も遅い寛解は、57日目に観察された（ $n = 1$ ）。腎機能改善の構成要素基準を満たした患者全員が、初期評価期間中、この寛解を持続させた。

【0188】

血液学的正常化には、血小板数の正常化、およびLDHの正常化が含まれた。初期評価期間中、表15および図6に示されるように、14名の患者中、12名において、血液学的正常化が観察された（85.7% [95% CI: 57.2%, 98.2%]）。

【0189】

全体として、最大解析対象集団の患者は、初期評価期間中、血液学的TMAパラメータ（血小板、LDHおよびヘモグロビン）のすべてで改善を示し、血小板およびLDHの改善は8日目から観察され、ヘモグロビンの改善は22日目から観察された。

10

【0190】

血小板数における基準からの平均（SD）変化は、8日目で238.08（154.402）であった。この平均増加は、初期評価期間にわたって持続された（図7）。

【0191】

LDHにおける基準からの平均（SD）変化は、8日目で-1330.61（952.371）であり、29日目には-2111.88（1350.886）まで増加した。この平均減少は、初期評価期間にわたって持続された（図8）。

【0192】

ヘモグロビンにおける基準からの平均（SD）変化は、15日目で10.79（16.120）であり、43日目には36.13（21.597）まで増加した。この平均増加は、初期評価期間にわたって持続された（図9）。

20

【0193】

初期評価期間中、最大解析対象集団の14名の患者中、12名 [85.7% (95% CI: 57.2%, 98.2%)] で基準と比較して、確定結果を伴い、20g/L以上のヘモグロビン増加があった（例えば、ヘモグロビン反応）。26週間のラブリズマブ治療を完了させた13名の患者のうち、12名の患者が、表15に示されるように99日目でヘモグロビン反応があった。

【表15 - 1】

30

表15：確定結果でのヘモグロビン反応（最大解析対象集団）

パラメータ	ビジット	全体 (N=14)	
		n/m	割合 (95% CI) ^a
基準から20g/L以上のヘモグロビン増加	8日目	0/13	0.000 (0.000, 0.247)
	15日目	2/13	0.154 (0.019, 0.454)
	22日目	6/13	0.462 (0.192, 0.749)
	29日目	6/13	0.462 (0.192, 0.749)
	43日目	9/13	0.692 (0.386, 0.909)
	57日目	11/13	0.846 (0.546, 0.981)
	71日目	11/13	0.846 (0.546, 0.981)
	85日目	11/13	0.846 (0.546, 0.981)

40

50

【表 1 5 - 2】

パラメータ	ビジット	全体 (N=14)	
		n/m	割合 (95% CI) ^a
	99日目	12/13	0.923 (0.640, 0.998)
	113日目	12/13	0.923 (0.640, 0.998)
	127日目	12/13	0.923 (0.640, 0.998)
	141日目	12/13	0.923 (0.640, 0.998)
	155日目	12/13	0.923 (0.640, 0.998)
	169日目	12/13	0.923 (0.640, 0.998)
	183日目	12/13	0.923 (0.640, 0.998)

^a割合に対する95% CIは、Clopper - Pearson法を使用した正確な信頼限界に基づいた。

略語 CI = 信頼区間; m =各ビジット時に利用可能な確定結果を有する可能性のある患者の数。

10

【0194】

基準値は、被験薬剤の初回投与前に実施された評価から得た値の平均と定義された（スクリーニングおよび1日目のビジットからの結果を含み得た）。当該時点での結果の確認が可能であった場合、特定の基準後の時点に関する解析に患者が含まれた。全血または濃厚赤血球のいずれかの輸血日から、輸血の7日後までに得られたヘモグロビン値は、すべての解析から除外した。

20

【0195】

図10は、患者に対する経時的な透析状態を示す。1日目は、治療開始の日である。治療開始日の5日前を、開始時点として使用した。図10に示されるように、基準時に透析中の患者5名中、4名は、ラブリズマブ曝露後から29日以内に、透析を止めた。治療開始後、透析を開始した新たな患者はいなかった。

【0196】

図11は、基準からの推定糸球体濾過量（eGFR）の変化を示し、平均変化および95%信頼区間を含む。基準値は、被験薬剤の初回投与前に実施された評価から得た値の平均と定義された（スクリーニングおよび1日目のビジットからの結果を含み得た）。eGFRについて、急性腎損傷のための透析を必要とする患者に対し、10 mL / 分 / 1.73 m²が割り振られた。反復測定混合モデル（MMRM）を使用した。共変量として、ビジットの固定化されたカテゴリー別の効果、および基準値の固定化された連続的效果が含まれた。テブリッツ（Toepflitz）の共分散構造を使用して、患者内エラーをモデル化した。実測値：平均 ± 95% CI。モデルに基づく値：平均 ± 95% CI。

30

【0197】

平均（SD）eGFRにより評価されたときの腎機能は、基準時の28.4（23.1）mL / 分 / 1.73 m²から、初期評価期間終了時の108.0（63.2）mL / 分 / 1.73 m²に改善された。eGFRにおける基準からの変化に関する反復測定混合モデル（MMRM）の統計解析の結果から、ラブリズマブ治療開始から29日以内の改善が示された（図11）。1名の患者が腎移植歴を有していた。この患者も、初期評価期間中、基準と比較してeGFRの改善があった（22.0 ~ 29.0 mL / 分 / 1.73 m²）。

40

【0198】

表16に示されるように、基準時に評価された患者の大部分（14名中11名の患者）が、慢性腎疾患（CKD）のステージ4または5であり、5名の患者（35.7%）がステージ5であった。2名の患者を除き、これらの患者は全員が、CKDステージを改善した（例えば、基準時から初期評価期間の終了時まで（183日目）に、CKDステージ低下へとシフトした）。このシフトは顕著なものであり、9名の患者が、2ステージ以上改善した。

50

【表 1 6】

表 1 6：基準時から初期評価期間終了時（26週 [183日目]）までのCKDステージのシフト（最大解析対象集団）

基準 CKDステ ージ	基準 n (%)	基準後 183日目のCKDステージ (N = 13) ^a					
		1 n(%)	2 n(%)	3A n(%)	3B n(%)	4 n(%)	5 n(%)
1	0	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
2	2 (14.3)	<u>1 (7.7)</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
3A	1 (7.1)	1 (7.7)	0	0	0	0	0
3B	0	0	0	0	0	0	0
4	6 (42.9)	3 (23.1)	1 (7.7)	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0
5	5 (35.7)	3 (23.1)	1 (7.7)	0	0	0	1 (7.7)
合計	14 (100.0)	8 (61.5)	2 (15.4)	1 (7.7)	0	1 (7.7)	1 (7.7)

^a183日目の基準後CKDステージに対する割合は、利用可能なデータを有する13名の患者に基づく。

【0199】

表 1 6 の太字の値は、基準時と比較した改善を示し、下線の値は、基準時と比較した悪化を示す。基準は、治療開始前に利用可能な最後の e G F R に基づいて導出された。基準時、および基準後ビジットでの少なくとも一つの値の両方を有する患者が、要約に含められた。割合は、基準時ビジットと、基準後ビジットの両方で欠測データがない患者の総数に基づいた。CKDステージは、National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage に基づいて分類される。CKDのステージ：ステージ1 = e G F R 90（正常）；ステージ2 = e G F R 60 ~ 89；ステージ3A = e G F R 45 ~ 59；ステージ3B = e G F R 30 ~ 44；ステージ4 = e G F R 15 ~ 29；ステージ5：e G F R < 15（透析を含む：末期ステージ）。

【0200】

表 1 7 に示されるように、初期評価期間の終了時に、13名の患者中、11名（84.6%）が、基準時と比較してCKDステージの改善があった。これら患者のうち3名は、5ステージの改善、4名の患者は4ステージの改善、3名の患者は2ステージの改善、1名の患者は1ステージの改善があった。

【0201】

2名の患者は、初期評価期間中にCKDステージスコアの改善がなかった。これらの患者のうちの1名は、試験前に腎移植歴があった。初期評価期間中にCKDステージが悪化した患者はいなかった。

【表 1 7 - 1】

表 1 7：ビジット別の慢性腎疾患ステージのシフト（最大解析対象集団）

ビジット	状態 ^a	統計	全体 (N = 14)
183日目	改善された ^b	n/m	11/13
		割合 (95% CI) ^(d)	0.846 (0.546, 0.981)
	悪化した ^c	n/m	0/8
		割合 (95% CI) ^(d)	0.000 (0.000, 0.369)
	同ステージ に留まる	n/m	2/13
		割合 (95% CI) ^(d)	0.154 (0.019, 0.454)

10

20

30

40

50

【表 17 - 2】

注：CKDステージ5を最悪のカテゴリーとし、ステージ1を最良のカテゴリーとする。基準は、治療開始前に利用可能な最後のeGFRに基づいて導出された。

^a 基準時のCKDステージとの比較。

^b 基準時にステージ1であった患者は、改善し得ないため、除外した。

^c 基準時にステージ5であった患者は、悪化し得ないため、除外した。

^d 割合に対する95% CIは、Clopper-Pearson法を使用した正確な信頼限界に基づいた。

略語：CI=信頼区間、CKD=慢性腎疾患、m=各ビジットで利用可能な患者の数。

【0202】

10

5歳を超える8名の治療を受けた患者に関し、クオリティ・オブ・ライフ(QoL)は、小児用FACIT-疲労質問票を使用して評価された。基準は、1日目の値からとった。小児用FACIT-疲労質問票を使用した。基準時および投与後の各時点での小児用FACIT-疲労質問票は、標準的なスコアリングアルゴリズムを使用してスコア化された。共変量として、ビジットの固定化されたカテゴリー別の効果、および基準値の固定化された連続的効果を含む反復測定混合モデルを使用した。非構造化共分散構造を使用して、患者内エラーをモデル化した。FACITスコアは0~52の範囲であり、スコアが高いほど疲労の軽減を示す。実測値：平均±95%信頼区間(CI)。モデルに基づく値：平均±95% CI。

【0203】

20

初期評価期間中、これらの8名の患者は、図12に示されるように基準と比較して、小児用FACIT-疲労スコアにおいて、18.91(14.988)の平均(SD)改善があった。患者8名中、3名(37.5%)で、基準時から8日目の時点でFACIT-疲労総スコアにおいて3点の改善があり、7名(87.5%)の患者で、基準時から29日目の時点で3点の改善があり、8名の患者全員が、基準時から71日目の時点で3点の改善があった。

【0204】

C. 有効性の結論

FASの14名の患者中、10名(71.4%)(95% CI: 41.9%、91.6%)が、26週間の初期評価期間中に主要有効性エンドポイントである完全なTMA寛解を達成した。FASの14名の患者中、13名が、初期評価期間中に血小板数の正常化を達成した。初期評価期間中、12名の患者がLDHの正常化を達成し、11名の患者が腎機能の改善(血清クレアチニンにおける基準から25%の減少と定義)を達成した。

30

【0205】

副次的エンドポイントの結果は以下のとおりであった。完全なTMA寛解までの時間の中央値は30日であり、ラブリズマブの初回投与後15日までに最も早い寛解が発生した。完全なTMA寛解を達成した10名の患者について、これらの寛解は26週間の初期評価期間の終了時まで持続した。

【0206】

LDHと血小板の両方の正常化と定義される血液学的正常化は、14名の患者中、12名で観察された[85.7%(95% CI: 57.2%、98.2%)]。

40

【0207】

最大解析対象集団の14名の患者中、12名[85.7%(95% CI: 57.2%、98.2%)]で、基準と比較して、確定結果を伴い、20g/L以上のヘモグロビン増加があった。

【0208】

基準時に透析を受けていた5名の患者中、4名で透析が止められた。これらの患者4名の全員が、ラブリズマブへの曝露から29日以内に透析を止めた。ラブリズマブを用いた治療の開始後、透析を開始した患者はいなかった。

【0209】

50

e G F Rにより評価されたときの腎機能は、基準時の平均の28.4 mL / 分 / 1.73 m²から、初期評価期間終了時の108.0 mL / 分 / 1.73 m²に改善された。患者の大部分は、基準と比較して少なくとも1ステージのCKDの改善があった。

【0210】

8名の患者（例えば、5歳超の患者）中、3名（37.5%）で、基準時から8日目の時点でFACIT - 疲労総スコアにおいて少なくとも3点の改善があり、7名（87.5%）の患者で、基準時から29日目の時点で少なくとも3点の改善があり、8名の患者全員で、基準時から71日目の時点で少なくとも3点の改善があった。

【0211】

D. 薬物動態および薬理の結果

最大解析対象集団の患者全員が、PK/PD解析集団に含められた。時間プロファイル（直線スケール）に対する投与間隔（例えば、q4wおよびq8w）の比較で、平均（SD）ラブリズマブ血清濃度が図13に示される。

【0212】

ラブリズマブの薬物動態パラメータは、負荷用量および最後の維持用量に関し、それぞれ表18と表19において投与間隔ごとに要約される。初回負荷用量の後の平均（SD）C_{max}は、q4wおよびq8wの投与間隔群でそれぞれ656.4（250.3）および599.8（103.8）μg/mLであり、C_{trough}はそれぞれ240.7（125.4）および185.6（30.7）μg/mLであった。最後の維持用量の後の平均（SD）C_{max}は、q4wおよびq8wの投与間隔群でそれぞれ1466.6（554.4）および1863.3（284.6）μg/mLであり、C_{trough}はそれぞれ682.9（315.1）および549.3（187.4）μg/mLであった。体重20kg未満（q4w）の患者と、体重20kg以上（q8w）の患者の曝露は、類似していた。

【表1 - 2】

表1: 投与間隔（q4wおよびq8w）ごとのラブリズマブの初回（負荷）用量の後のラブリズマブPKパラメータ（C_{max}およびC_{trough}）（PK/PD解析集団）

パラメータ	統計	q4w (<20kg)	q8w (≥20kg)
C _{max} (μg/mL)	n	8	4
	平均値 (SD)	656.4 (250.3)	599.8 (103.8)
	CV%	38.1	17.3
	中央値(最小、最大)	594.0 (270, 1020)	555.5 (534, 754)
C _{trough} (μg/mL)	n	9	5
	平均値 (SD)	240.7 (125.4)	185.6 (30.705)
	CV%	52.1	16.5
	中央値(最小、最大)	227.0 (57.9, 432)	181.0 (142, 217)

略語: C_{max} = 最大血清濃度、C_{trough} = トラフ血清濃度、CV = 変動係数、max = 最大、min = 最小、q4w = 4週間に1回、q8w = 8週間に1回、SD = 標準偏差

【表2 - 2】

表2: 投与間隔（Q4WおよびQ8W）ごとのラブリズマブの最終維持用量の後のラブリズマブPKパラメータ（C_{max}およびC_{trough}）（PK/PD解析集団）

パラメータ	統計	q4w (<20kg)	q8w (≥20kg)
C _{max} (μg/mL)	n	7	6
	平均値 (SD)	1466.6 (554.4)	1863.3 (284.6)
	CV%	37.8	15.3

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

パラメータ	統計	q4w (<20kg)	q8w (≥20kg)
	中央値(最小、最大)	1510.0 (760, 2240)	1890.0 (1490, 2280)
C _{trough} (μg/mL)	n	7	6
	平均値 (SD)	682.9 (315.1)	549.3 (187.4)
	CV%	46.1	34.1
	中央値(最小、最大)	732.0 (193, 1090)	556.0 (280, 790)

略語：C_{max} = 最大血清濃度、C_{trough} = トラフ血清濃度、CV

=変動係数、max=最大、min=最小、q4w=4週間に1回、q8w = 8週間に1回、SD = 標準偏差。

10

【0 2 1 3】

最終維持用量は、20kg未満の群に対しては155日目に投与され、20kg以上の群に対しては127日目に投与された。

【0 2 1 4】

ラブリズマブの最終維持用量の後のノンコンパートメントPKパラメータを、投与間隔別に表20に示す。

【表 2 0】

表20：投与間隔(Q4WおよびQ8W)ごとのラブリズマブの最終維持用量の後のラブリズマブPKパラメータのノンコンパートメント解析の要約(PK/PD解析集団)

PKパラメータ(単位)	q4w (<20kg)	q8w (≥20kg)
	平均±SD(%CV)	平均±SD(%CV)
n	7 ^a	6
t _{max} (h) ^b	2.4 ± 0.22 (9.2)	3.745±0.47 (12.6)
C _{max} (μg/mL) ^b	1466.6 ±554.4 (37.8)	1863.3±284.6 (15.3)
C _{trough} (μg/mL)	682.9 ±315.1 (46.1)	549.3±187.4 (34.1)
AUC _t (h・μg/mL)	ND ^c	1309000.0±252265.7 (19.3)
CL (mL/時)	ND ^c	1.2±0.3 (27.7)
V _z (mL)	ND ^c	1548.3±213.7 (13.8)

20

^a患者0199-701は、割り当てにおいて体重に基づき127日目のビジットでq4wからq8wの投与レジメンへと切り替えた；患者0411-702は、15日目の後に中止した。

^bt_{max}値は、中央値(最小、最大)として表される。

^cこれらPKパラメータは、C_{max}の後のデータポイントが限られていたために、導出され得なかった。

略語：AUC_t = 投与間隔に対する、血清濃度と時間の曲線下面積、C_{max}=最大実測血清濃度、C_{trough}=投与間隔の終了時での濃度、CL=総クリアランス、CV=変動係数、ND=未決定、q4w = 4週間に1回、q8w = 8週間に1回、SD = 標準偏差、t_{max} = 最大実測血清濃度までの時間、V_z=定常状態での分布量

30

【0 2 1 5】

表21に示されるように、体重に基づく、ラブリズマブのq4wおよびq8wでの維持用量の後に、定常状態が達成された。

40

【表 2 1 - 1】

表21：投与間隔(Q4WおよびQ8W)別のラブリズマブのPK定常状態到達の評価(PK/PD解析対象集団)

定常状態到達	投与間隔群	傾斜	下方の95% CI	上方の95% CI	定常状態に到達したか?
43、71、99、127、155、	q4w (<20kg)	0.00303	-	0.00649	はい

50

【表 2 1 - 2】

定常状態到達	投与間隔群	傾斜	下方の 95% CI	上方の 95% CI	定常状態 に到達し たか?
183日目			0.0004227 9		
15、71、127、183日目	q8w (≧ 20kg)	0.000287 92	- 0.0000766 2	0.000652 45	はい
71、127、183日目	全患者	0.00126	-0.00267	0.00519	はい

略語：CI = 信頼区間、q4w = 4週間に1回、q8w = 8週間に1回。

10

【0 2 1 6】

図 1 4 は、投与間隔毎の血清遊離 C 5 濃度と時間プロファイルの箱ひげ図を示す。体重に基づく投与の後、ラブリズマブ治療によって即時で完全な終末補体阻害（遊離 C 5 < 0 . 5 μ g / mL）が生じ、全患者に対し、すべての時点で全治療期間にわたり、持続した。ただし、体重が 5 k g 以上 1 0 k g 未満の群の 1 名の患者の 1 5 日目を除く。

【0 2 1 7】

9 名の患者（C P R - 0 0 1 9 . 0 0）における P K / P D データについて事前指定された初期解析が実施され、小児への投与の適切性を評価した。モデリングおよびシミュレーションの結果は、体重が 5 k g 以上 1 0 k g 未満の患者における負荷用量を除き、すべての小児への投与を支持した。したがって、この体重群で、負荷用量を 3 0 0 m g から 6 0 0 m g に増量した（3 0 0 m g q 4 w の維持投与に対する変化はない）。

20

【0 2 1 8】

総血清 C 5 濃度平均（9 5 % C I）と時間プロファイルは、図 1 5 において体重を基にした投与レジメンごとに示される。血清総 C 5 の変化速度および変化量は、群間で類似していた。

【0 2 1 9】

E . 薬物動態および薬理の結論

ラブリズマブの体重に基づく投与の後、両方の投与間隔に対し、および全ての小児患者にわたり、定常状態が達成された。

30

【0 2 2 0】

即時で完全な終末補体阻害（遊離 C 5 < 0 . 5 と規定される）が達成され、全治療期間にわたり全ての患者に対し、すべての時点で持続されたが、ただし、1 5 日目の 1 名の患者を除く。

【0 2 2 1】

小児への投与の適切性を評価するために実施された、治験実施計画書に記載されている初期の P K / P D 解析に基づき、体重 5 k g 以上 1 0 k g 未満の患者における負荷用量を、3 0 0 m g から 6 0 0 m g に増量させた。他のすべての小児体重群における投与レジメンは適切である。

【0 2 2 2】

F . 安全性

追跡調査期間、治療期間、および患者 1 名あたりの投与回数を含む、ラブリズマブ暴露を、表 2 2 に要約する。表 1 8 3 日目の前に試験から離脱した 3 名の患者を除き、すべての患者は、治験実施計画書に規定されたビジットスケジュールに従うすべての計画された投与、および初期評価期間中の各ビジットでの全用量が投与された。1 名の患者に対して、患者の体重に基づく投与レジメンの変更が為された。当該患者の体重は、1 1 3 日目（投与レジメン決定日）に 2 0 . 4 k g に増加した。

40

【0 2 2 3】

治療期間の中央値は、2 6 . 1 4 週間（範囲：1 ~ 2 6 . 6 週間）であり、患者全員が治療を遵守した。体重 5 k g 以上 1 0 k g 未満の 2 名の患者には、治験実施計画書の改訂

50

が有効となる前に登録されたため、600mgではなく300mgの負荷用量が投与された。

【表22】

表22：治療曝露および追跡調査期間：初期評価期間（安全性解析対象集団）

パラメータ	出生から6歳未満 (N=9)	6~18歳未満 (N=7)	全体 (N=16)
追跡調査期間 ^a (週)			
N	9	7	16
平均値 (SD)	23.63 (7.742)	19.06 (12.001)	21.63 (9.750)
中央値	26.29	26.00	26.14
最小値、最大値	3, 26.5714	1, 26.2857	1, 26.5714
Q1、Q3	25.86, 26.29	2.00, 26.14	25.86, 26.29
治療期間 ^b (週)			
n	9	7	16
平均値 (SD)	23.64 (7.745)	19.06 (11.998)	21.64 (9.752)
中央値	26.30	26.00	26.10
最小値、最大値	3, 26.6	1, 26.3	1, 26.6
Q1、Q3	25.90, 26.30	2.00, 26.10	25.90, 26.30
投与回数			
1	0(0.0)	2 (28.6)	2 (12.5)
2	1 (11.1)	0(0.0)	1 (6.3)
4	0(0.0)	5 (71.4)	5 (31.3)
6	1 (11.1)	0(0.0)	1 (6.3)
7	7 (77.8)	0(0.0)	7 (43.8)
コンプライアンス、 n(%)			
100%以上	9 (100.0)	7 (100.0)	16 (100.0)

^a追跡調査期間は、初回投与の日から試験完了/最終の利用可能な試験ビジット/試験中止+1日までの週数と規定される。

^b治療期間は、試験中止の日が、(最終投与日+56日)よりも前である場合、([最終投与日+56日]-[初回投与日])または([試験中止日]-[初回投与日])と規定される。結果は、週で示される。

略語:max = 最大、; min = 最小; Q1 = 25パーセンタイル; Q3 = 75パーセンタイル。

q4w = 4週間に1回。

【0224】

割合は、各群の欠測データのない患者の数に基づく。患者は、1日目に体重に基づくラブリズマブの負荷用量を投与され、そして15日目、および体重20kg以上の患者に対してはその後にq8wで、または体重20kg未満の患者に対してはその後にq4wで、体重に基づく維持治療を受け、合計で26週間の治療となる。体重に基づく投与は、投与レジメン決定日に記録された患者の体重に基づく。183日目の投与は延長期間の開始時を表し、これらの計算には含まれない。

【0225】

追跡調査期間、治療期間、および患者1名あたりの投与回数を含む、ラブリズマブ曝露を、表22に要約する。183日目の前に試験から離脱した3名の患者を除き、すべての患者は、試験実施計画書に規定されたビジットスケジュールに従うすべての計画された投与、および初期評価期間中の各ビジットでの全用量が投与された。1名の患者に対して、患者の体重に基づく投与レジメンの変更が為された。当該患者の体重は、113日目(投与レジメン決定日)に20.4kgに増加した。

【0226】

治療期間の中央値は、26.14週間(範囲:1~26.6週間)であり、患者全員が治療を遵守した。体重5kg以上10kg未満の2名の患者には、試験実施計画書の改訂が有効となる前に登録されたため、600mgではなく300mgの負荷用量が与えられ

た。

【0227】

初期評価期間中、表23に示されるように、15名(93.8%)の患者が、少なくとも1件の有害事象(162件)を経験した。8名(50%)の患者が、治験責任医師により被験薬剤と関連すると評価された有害事象を報告した。

【0228】

患者の大半は、重症度がグレード1またはグレード2の有害事象を経験した。3名(18.8%)の患者は、重症度がグレード3の有害事象を経験した。6~18歳未満の群の1名の患者は、重症度がグレード4の有害事象を経験した(好中球数減少)。

【0229】

8名(50%)の患者は、初期評価期間中に重篤な有害事象を経験した。1名の患者(6歳未満の群)は、初期評価期間中にSAE(高血圧性クレーゼおよび貧血)により試験から離脱した。

【0230】

3名の患者は、被験薬剤の点滴中に非重篤なAEを経験した(2名が高血圧、1名がめまい)。1名の患者の高血圧(15日目)は、重症度がグレード2であり、治療は10分間中断された。その後、点滴は再開され、全用量が完了した。本報告書のデータカットオフ日の時点で、AEは消失中であった。他の2件のAEの重症度はグレード1であり、点滴の中断は必要とせず、初期評価期間中に消失した。

【0231】

死亡は報告されなかった。髄膜炎菌感染は報告されなかった。

【表23-1】

表23: 初回評価期間中の全体的な治療下で発生した有害事象(安全性解析対象集団)

有害事象のカテゴリー	出生から6歳未満 (N=9)		6~18歳未満 (N=7)		全体 (N=16)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
任意のAE	8 (88.9)	70	7 (100.0)	92	15 (93.8)	162
任意のSAE	3 (33.3)	6	5 (71.4)	7	8 (50.0)	13
死亡	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
被験薬剤の中止をもたらすAE	1 (11.1)	2	0(0.0)	0	1 (6.3)	2
被験薬剤の中止をもたらすSAE	1 (11.1)	2	0(0.0)	0	1 (6.3)	2
試験離脱をもたらすAE	1 (11.1)	2	0(0.0)	0	1 (6.3)	2
試験離脱をもたらすSAE	1 (11.1)	2	0(0.0)	0	1 (6.3)	2

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 2】

有害事象のカテゴリー	出生から6歳未満 (N=9)		6~18歳未満 (N=7)		全体 (N=16)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
被験薬剤との関連性 ^a						
関連AE	4 (44.4)	8	4 (57.1)	14	8 (50.0)	22
関連性のないAE	8 (88.9)	62	7 (100.0)	78	15 (93.8)	140
重症度						
グレード1	7 (77.8)	46	6 (85.7)	74	13 (81.3)	120
グレード2	6 (66.7)	19	5 (71.4)	14	11 (68.8)	33
グレード3	2 (22.2)	5	1 (14.3)	3	3 (18.8)	8
グレード4	0(0.0)	0	1 (14.3)	1	1 (6.3)	1
グレード5	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0

^a 関連AEには、可能性がある、恐らく関連する、または確実に関連すると分類されるAEが含まれる。関連性のないAEには、関連性がない、または関連する可能性が低いと分類されるAEが含まれる。

略語：AE = 有害事象；CTCAE = 有害事象共通用語基準

；E=事象の総数；SAE=重篤な有害事象。

【 0 2 3 2】

最も高頻度に報告されたAEは、発熱 [5名の患者 (31.3%)] であり、5名すべての患者において重症度はグレード1またはグレード2であり、被験薬剤の投与中には発生しなかった (表 2 4 参照) 。 3名 (18.8%) 以上の患者から報告されたその他の事象は、発熱、便秘、嘔吐、高血圧、頭痛、下痢、鼻咽頭炎であった。

【表 2 4 - 1】

表 2 4：器官別大分類および基本語ごとの、初期評価期間中に全体で2名以上の患者により経験された治療下で発生した有害事象 (安全性解析対象集団) 。

器官別大分類 基本語	出生から6歳未満 (N=9)		6~18歳未満 (N=7)		全体 (N=16)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
任意のTEAE	8 (88.9)	70	7 (100.0)	92	15 (93.8)	162
胃腸障害						
便秘	3 (33.3)	5	1 (14.3)	1	4 (25.0)	6
嘔吐	2 (22.2)	6	2 (28.6)	11	4 (25.0)	17
下痢	2 (22.2)	3	1 (14.3)	1	3 (18.8)	4
腹痛	0(0.0)	0	2 (28.6)	4	2 (12.5)	4
吐き気	0(0.0)	0	2 (28.6)	3	2 (12.5)	3
感染および侵入						

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 2】

器官別大分類 基本語	出生から6歳未 満 (N=9)		6~18歳未 満 (N=7)		全体 (N=16)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
鼻咽頭炎	2 (22.2)	3	1 (14.3)	1	3 (18.8)	4
扁桃炎	2 (22.2)	2	0(0.0)	0	2 (12.5)	2
上気道感染症	1 (11.1)	1	1 (14.3)	1	2 (12.5)	2
呼吸器、胸部、および縦隔の障害 呼吸困難	1 (11.1)	1	1 (14.3)	1	2 (12.5)	2
血管障害						
高血圧	2 (22.2)	2	2 (28.6)	3	4 (25.0)	5
低血圧	0(0.0)	0	2 (28.6)	2	2 (12.5)	2
全身性障害および投与部位の状態 発熱	2 (22.2)	8	3 (42.9)	7	5 (31.3)	15
調査 ビタミンD減少	1 (11.1)	1	1 (14.3)	1	2 (12.5)	2
血液およびリンパ系障害						
貧血	1 (11.1)	2	1 (14.3)	1	2 (12.5)	3
リンパ節腫脹	1 (11.1)	1	1 (14.3)	1	2 (12.5)	2
代謝および栄養障害 鉄欠乏	1 (11.1)	1	1 (14.3)	1	2 (12.5)	2
筋骨格系および結合組織障害 筋肉痛	1 (11.1)	1	1 (14.3)	2	2 (12.5)	3
神経系障害 頭痛	0(0.0)	0	4 (57.1)	10	4 (25.0)	10
外傷、中毒および手技上の合併症 挫傷	0(0.0)	0	2 (28.6)	4	2 (12.5)	4

略語：AE = 有害事象、PT = 基本語、SOC = 器官別大分類。

【0 2 3 3】

初期評価期間中、治験責任医師により被験薬剤と関連すると評価されたAEが8名の患者（50%）から報告された。2名以上の患者に、関連AEの基本語は存在しなかった。

【0 2 3 4】

初期評価期間中、患者の大半が、重症度がグレード1（4名の患者[25%]）またはグレード2（8名の患者[50%]）のAEを経験した。3名の患者（18.8%）が、SAEとして報告されたグレード3の事象を経験した。

【0 2 3 5】

1名の患者に、好中球数減少のグレード4のAEがあったが、このAEは、特別な治療または被験薬剤の中断もしくは中止を必要としなかった。またこの患者はグレード3のAEである胸水もあり、発生から9日以内に消失した。

【0 2 3 6】

初期評価期間中、8名（50.0%）の患者が、表25に示されるようにSAEを経験した。感染および蔓延のSAEが器官別大分類において最も多く報告され（4名の患者[25.0%]）、次いで胃腸障害（3名の患者[18.8%]）および血管障害（2名の患者[12.5%]）のSOCが続いた。2名の患者（12.5%）で報告された腹痛を除き、他のSAEは1名以内の患者で報告された。SAEの概要を表26に示す。

10

20

30

40

50

【表 2 5】

表 2 5 : 器官別大分類および基本語別の初期評価期間中の治療下で発生した SAE (安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本語	出生から6歳未満 (N=9)		6~18歳未満 (N=7)		全体 (N=16)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
任意のSAE	3 (33.3)	6	5 (71.4)	7	8 (50.0)	13
感染および侵入	2 (22.2)	3	2 (28.6)	2	4 (25.0)	5
サイトメガロウイルス腸炎	0(0.0)	0	1 (14.3)	1	1 (6.3)	1
大腸菌性菌血症	1 (11.1)	1	0(0.0)	0	1 (6.3)	1
大腸菌性腎盂腎炎	1 (11.1)	1	0(0.0)	0	1 (6.3)	1
ロタウイルス胃腸炎	0(0.0)	0	1 (14.3)	1	1 (6.3)	1
ウイルス感染	1 (11.1)	1	0(0.0)	0	1 (6.3)	1
胃腸障害	1 (11.1)	1	2 (28.6)	2	3 (18.8)	3
腹痛	0(0.0)	0	2 (28.6)	2	2 (12.5)	2
膵炎	1 (11.1)	1	0(0.0)	0	1 (6.3)	1
血管障害	1 (11.1)	1	1 (14.3)	1	2 (12.5)	2
高血圧	0(0.0)	0	1 (14.3)	1	1 (6.3)	1
高血圧性クレーゼ	1 (11.1)	1	0(0.0)	0	1 (6.3)	1
血液およびリンパ系障害	1 (11.1)	1	0(0.0)	0	1 (6.3)	1
貧血	1 (11.1)	1	0(0.0)	0	1 (6.3)	1
全身性障害と投与部位の 状態	0(0.0)	0	1 (14.3)	1	1 (6.3)	1
発熱	0(0.0)	0	1 (14.3)	1	1 (6.3)	1
呼吸器、胸部、および縦隔の 障害	0(0.0)	0	1 (14.3)	1	1 (6.3)	1
肺出血	0(0.0)	0	1 (14.3)	1	1 (6.3)	1

略語 : PT = 基本語、SOC = 器官別大分類。

【表 2 6 - 1】

表 2 6 : 治療下で発生したすべての SAE の概要 (安全性解析対象集団)

患者のID	重篤な有害事象 (基本語)	発生日/解消日	中止に至った(はい/いいえ)	ラブリズマブとの関連性
出生から6歳未満				
A	大腸菌性腎盂腎炎	20/24	いいえ	関連したと思われる
	大腸菌性菌血症	20/24	いいえ	関連したと思われる
	膵炎	129/132	いいえ	関連した可能性は低い
B	ウイルス感染	9/10	いいえ	関連した可能性は低い
C	貧血	20/37	はい	関連したと思われる
	高血圧性クレーゼ	9/37	はい	関連性なし

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 2】

6～18歳未満				
D	サイトメガロウイルス腸炎	8/継続中	いいえ	関連性なし
E	腹痛	29/30	いいえ	関連性なし
F ^a	腹痛	35/41	該当なし	関連性なし
G	肺出血	38/39	いいえ	関連した可能性は低い
H	発熱	3/10	いいえ	関連したと思われる
	高血圧	3/12	いいえ	関連した可能性は低い
	ロタウイルス胃腸炎	85/88	いいえ	関連した可能性は低い

^a注：この患者は、治療後に参加不適格であるとみなされたため、14日目に本試験から離脱した。

【0237】

1名の患者において、貧血および高血圧性クリーゼによって、被験薬剤の中止と本試験からの離脱が生じた。

【0238】

すべてのSAEは初回評価期間中に消失したが、ただしサイトメガロウイルス腸炎は除き、これはデータカットオフ時に継続中と報告された。

【0239】

初回評価期間中、1名の患者（1.8歳、体重9kg）が有害事象（高血圧性クリーゼおよび貧血）を経験し、被験薬剤の中止と本試験からの離脱に至った。この患者は高血圧の既往があり、9日目に高血圧性クリーゼを発症した。貧血（逐語的：貧血の悪化）は20日目に発生した。両事象とも重症度グレード3のSAEであった。この患者は21日目に本試験から離脱し、同日にエクリズマブ600mgで開始した。AEは37日目に消失した。貧血は、治験責任医師により被験薬剤と関連する可能性があるとして評価され、高血圧性クリーゼは、被験薬剤と関連しないと評価された。

【0240】

初回評価期間中、1名の患者（0.9歳）が、グレード2の非重篤な高血圧を経験し、点滴を中断した。スクリーニング時、基準時、および15日目（投与前）のこの患者の収縮期BPは90mmHgであった。15日目の点滴中、BP値は報告されなかった。高血圧のために10分間点滴を中断した。その後、点滴は再開され、全用量が完了した。この患者は、降圧薬の投与を開始した。その後のビジット中、この患者の収縮期BPは、85mmHg～100mmHgの範囲であった。本報告書のデータカットオフ日の時点で、この有害事象は消失中と報告された。拡張期BPは、2つの場合を除き、初期評価期間を通じて正常範囲にあった。値は、70mmHg（54日目）および55mmHg（85日目）と報告された。

【0241】

髄膜炎菌感染症は、本試験で特に注目すべきAE（AESI）とみなされた。初期評価期間中、髄膜炎菌感染症は報告されなかった。初期評価期間中、死亡は報告されなかった。

【0242】

G. 考察および全体的な結論

これは、26週間の治療期間中にラブリズマブの投与を受けた、補体阻害剤治療歴のない16名（2名の患者は2歳未満、7名の患者は2～6歳未満、5名の患者は6～12歳未満、2名の患者は12～18歳未満）のaHUS小児患者のデータの間解解析である。中央臨床検査室の結果に基づき不適格であると確認されたため、2名の患者が、被験薬剤の1回の投与の後に早期離脱した。そのため、FASは、14名の患者から構成された。

10

20

30

40

50

【0243】

これらの14名の小児患者は、基準時に極めて症状が悪かった：13名/14名(92.9%)が、被験薬剤の初回投与時に入院していた。11名(78.6%)が、進行性腎疾患(CKDステージ4または5)、10名(71.4%)が、腎外の徴候または症状を呈していた。5名の患者(35.7%)が、基準時に透析を受けており、1名(7.1%)が、本試験の前に腎移植を受けた。

【0244】

主要エンドポイントである26週の時点での完全なTMA寛解は、14名の患者中、10名(71.4%、95% CI: 41.9%、91.6%)で達成された。これは、小児患者における重要なエクリズマブ試験(C10-003)に比肩し、エンドポイントは、22名中14名の患者(64%；95% CI: 41%、83%)で達成された。完全なTMA寛解を達成した10名の患者について、このエンドポイントは迅速に(中央値は30日)達成され、経時的に持続した。これらの結果は、本試験で使用された投与レジメンの妥当性、ならびにラブリズマブ治療によりもたらされる即時的で完全な、および持続性のある補体阻害の臨床的利益を示している。

【0245】

患者の大半は2~11歳であり、2歳未満の患者は2名であった。中間PK/PD解析の結果は、もっとも小さな患者(5kg以上~10kg未満)における負荷用量が不十分であったことを示した。この2名の患者のうち1名は、高血圧性クリーゼおよび貧血のSAEにより21日目に離脱した。治験責任医師は直ちにこの患者に高用量エクリズマブを開始した。以降、治験実施計画書は改訂され、この体重群の負荷用量は多くなった。

【0246】

初回評価期間を完了した患者のうち13名(93%)全員が、26週目までに血小板数の正常化を達成した。それに加えて、12名の患者(86%)が、LDHの正常化を達成し、11名の患者(79%)が、腎機能の改善(血清クレアチニンにおける基準時からの25%の改善と規定される)を達成した。腎機能の改善は、2名の患者を除く全員における、CKDステージ重症度の低下へのシフトでも明白であった。EGFRにおける、基準からの平均(SD)増加は、84(60)mL/分/1.73m²であった。投与間隔全体で、遊離C5の即時的で完全な、および持続性の抑制が観察された。さらに基準時に透析を受けていた5名の患者中、4名が、ラブリズマブ開始から数週間以内に透析を止めることができ、試験を受けながら透析を開始する必要のある患者はいなかった。これらの機能的改善は、経時的にFACIT疲労スコアが高くなったことから示されるように、臨床的に意義のあるQoLの改善に反映された。

【0247】

安全性解析対象集団の16名の患者の中で、初回評価期間中、安全性の懸念がある所見はなかった。死亡、髄膜炎菌感染、または治療下で発生した免疫原性は観察されなかった。最も高頻度なSAEは、腹痛(2名の患者)であった。補体阻害剤の治療歴がない小児aHUS患者において、体重を基にしたラブリズマブの投与レジメンは、忍容性良好であると思われた。

【0248】

登録された最初の16名の患者に対する、初期評価期間のデータ解析から、ラブリズマブが、この小児aHUS集団において、終末補体の即時的で完全な、および持続性の阻害をもたらしたことが示される。26週目までに患者の71.4%で完全なTMA寛解が達成され、寛解の構成要素ならびに他の副次的有効性エンドポイントで観察された結果と一致していた。疾患の負担の低減は、QoLスコアの改善でも明白であり、透析の必要性が低下し、QoLスコアが改善された。ラブリズマブは概して、これらの補体阻害剤治療歴のない患者において良好な忍容性であった。要約すると、この中間解析により、aHUSの治療を受けている小児において、体重に基づき、4~8週間ごとにラブリズマブ投与することによって、血液および腎臓のエンドポイントの改善がもたらされ、予期せぬ安全性の懸念は生じなかったことが示される。本試験におけるラブリズマブの好ましい利益/リ

10

20

30

40

50

スクのプロファイルは、a H U S 小児患者の治療に対するラブリズマブの使用を支持するものである。

【 0 2 4 9 】

配列の概要

【表 2 7 - 1】

配列番号1 GYIFSNIWIQ	
配列番号2 EILPGSGSTEYTENFKD	
配列番号3 YFFGSSPNWYFDV	10
配列番号4 GASENIYGALN	
配列番号5 GATNLAD	
配列番号6 QNVLNTPLT	
配列番号7 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE ILPGSGSTEY TENFKDRVIM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF FGSSPNWYFD VWGQGLTVTV SS	20
配列番号8 DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCASENIY GALNWIYQQKPKAPKLLIYG ATNLADGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQ GTKVEIK	
配列番号9 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSNFGTQTYTCNVDPKPKSTKVDKTKVER KCCVECPPEPPAPPVAGPSVFLFPPKPKDRLMISRTPEVDFYVDPVDSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNKATPKREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLGLK	30
配列番号10 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE ILPGSGSTEY TENFKDRVIM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF FGSSPNWYFD VWGQGLTVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSNFGT QTYTCNVDPK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVDSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNKAT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTIKAKG KQPREPQVY TLPPSQEEMT NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSD DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLGLK	40

10

20

30

40

50

【表 27 - 2】

配列番号11 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCGASENIY GALNWXQQK GKAPKLLIYG ATNLADGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN VLNTPLTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVEIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEN	
配列番号12 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE ILPGSGHTEY TENFKDRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SS	10
配列番号13 ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR KCCVECPVCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSDQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVLHEA LSHYHTQKSL SLSLGLK	
配列番号14 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE ILPGSGHTEY TENFKDRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSNFGT QTYTCNVDHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPV CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVDVDSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVLH EALHSHYHTQK SLSLGLK	20
配列番号15 ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VTSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR KCCVECPVCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL YITREPEVTC VVVDVSDQEDP EVQFNWYVDG MEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPMLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYHTQKSL SLSPGK	30
配列番号16 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE ILPGSGSTAY TENFKDRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVTSSNFGT QTYTCNVDHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPV CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD TLYITREPEV TCVVDVDSHE DPEVQFNWYV DGMEVHNAKT KPREEQFNST FRVVSVLTVV HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP APIEKTISKV KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPMLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYHTQK SLSLSPGK	40

【表 2 7 - 3】

配列番号17 GASENIYHALN	
配列番号18 EILPGSGHTEYTENFKD	
配列番号19 GHIFSNIYWIQ	
配列番号20 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE ILPGSGHTEY TENFKDRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF FGSSPNWYFD VWGQGLTVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VIVPSSNFGT QTYTCNVDPK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD TLMISRPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK	10
配列番号21 SYAIS	
配列番号22 GIGPFFGTANYAQQKFG	
配列番号23 DTPYFDY	
配列番号24 SGDSIPNYYVY	20
配列番号25 DDSNRPS	
配列番号26 QSFDSLNAEV	
配列番号27 QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISVWRQA PGQGLEWMGG IGPFFGTANY AQQKQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDT PYFDYWQGT LTVVSS	
配列番号28 DIELTQPPSV SVAPGQTARI SCSGDSIPNY VYVWYQQKPG QAPVLVIYDD SNRPSGIPER FSGNSGNTA TLTISGTQAE DEADYYCQSF DSSLNAEVFG GGTKLTVL	30
配列番号29 NYIS	
配列番号30 IIDPDDSYTEYSPSFQG	
配列番号31 YEYGGFDI	
配列番号32 SGDNIGNSYVH	
配列番号33 KDNRPS	40

【表 2 7 - 4】

配列番号34 GTYDIESYV	
配列番号35 EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT NYISWVRQMP GKGLEWMGII DPDDSYTEYS PSFQQQVTIS ADKSISTAYL QWSSLKASDT AMYYCARVEY GGFDIWGQGT LVTVSS	
配列番号36 SYELTQPPSV SVAPGQTARI SCSGDNIGNS YVHWYQQKPG QAPVLVIYKD NDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISGTQAE DEADYYCGTY DIESYVFGGG TKLTVL	10
配列番号37 SSYYVA	
配列番号38 AIYTGSGATYKASWAKG	
配列番号39 DGGYDYPHATHY	
配列番号40 QASQNIGSSLA	
配列番号41 GASKTHS	
配列番号42 QSTKVGSSYGNH	20
配列番号43 QVQLVESGGG LVQPGLSLRL SCAASGFTSH SSYYVAWVRQ APGKGLEWVG AIYTGSGATY KASWAKGRFT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCASD GGYDYPHATHY HYWQGTTLVT VSS	
配列番号44 DVMVTQSPSS LSASVGRVT ITCQASQNIQ SSLAWYQQKP GQAPRLLIYG ASKTHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISLQP EDVATYYCQS TKVGSSYGNH FGGGKVEIK	
配列番号45 QVQLVESGGG LVQGRSLRL SCAASGFTVH SSYYMAWVRQ APGKGLEWVG AIFTGSGAEY KAEWAKGRVT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCASD AGYDYPHATHY HYWQGTTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL RRGPKVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVLHEALHA HYTRKELSLS P	30
配列番号46 DIQMTQSPSS LSASVGRVT ITCRASQGIS SSLAWYQQKP GKAPKLLIYG ASETESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISLQP EDFATYYCQN TKVGSSYGNH FGGGKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVCLLN NFYPRKAVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC	40

10

20

30

40

50

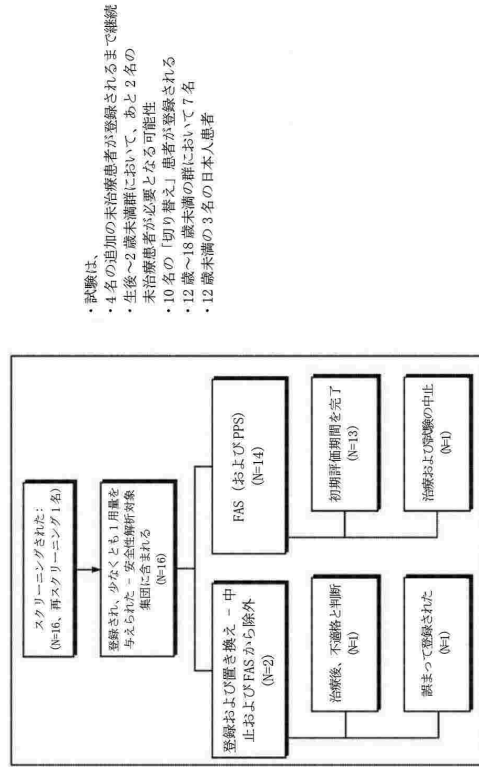
【 図 1 】



略語: qSw = 4週間ごとに1回、qSw = 8週間ごとに1回
 *スクリーニング期間は、補体阻害剤治療歴のない患者(すなわち cohorts 1) に対しては最大7日間、エクリズマブの経験のある青年期の患者(すなわち cohorts 2) に対しては最大で28日間。

図 1

【 図 2 】



- 試験は、
 - 4名の追加の未治療患者が登録されるまで継続
 - 生後~2歳未満の患者において、あと2名の未治療患者が必要となる可能性
 - 10名の「切り替え」患者が登録される
 - 12歳~18歳未満の群において7名
 - 12歳未満の3名の日本人患者

図 2

【 図 3 】

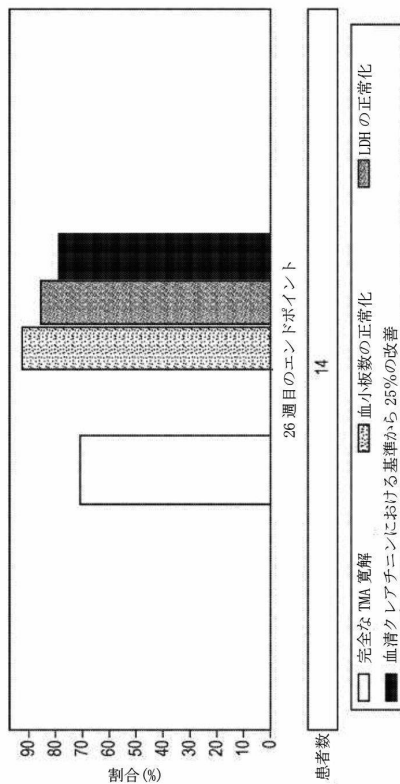


図 3

【 図 4 】

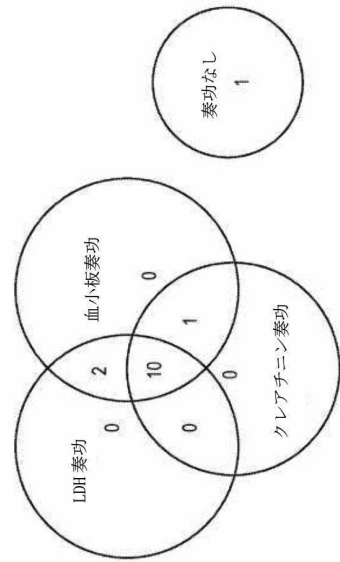


図 4

【 図 5 】

【 図 5 】

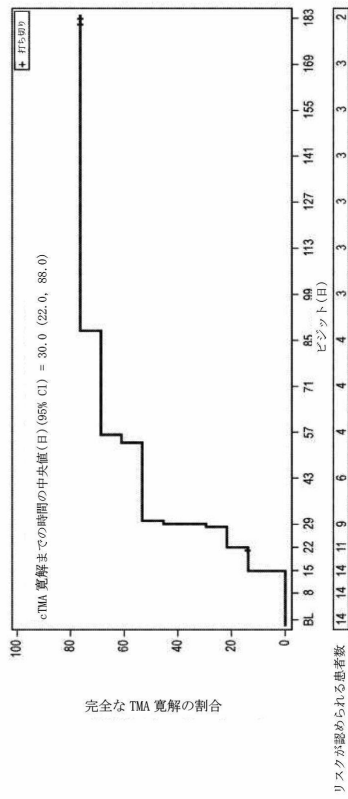


図 5

【 図 6 】

【 図 6 】

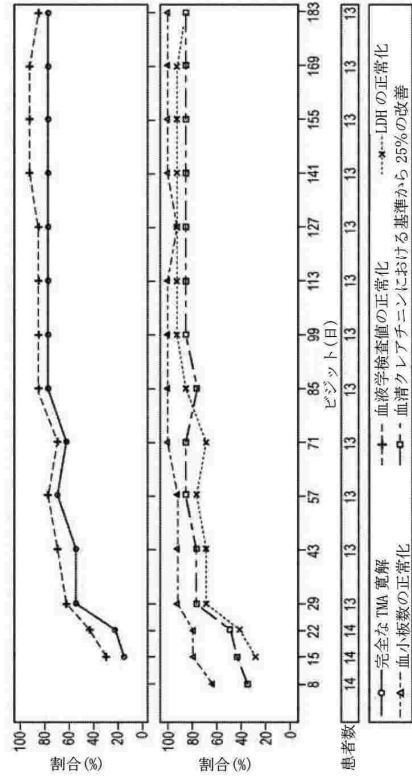


図 6

【 図 7 】

【 図 7 】

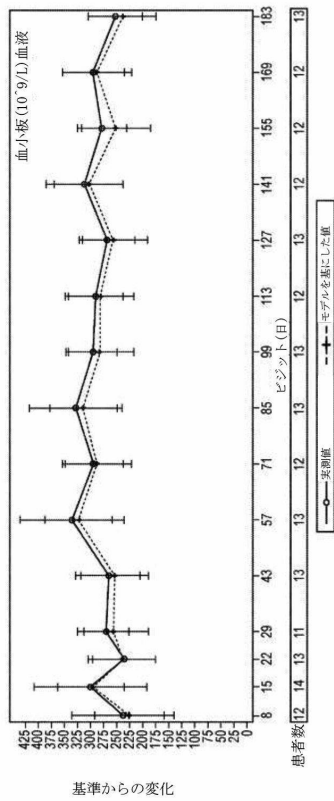


図 7

【 図 8 】

【 図 8 】

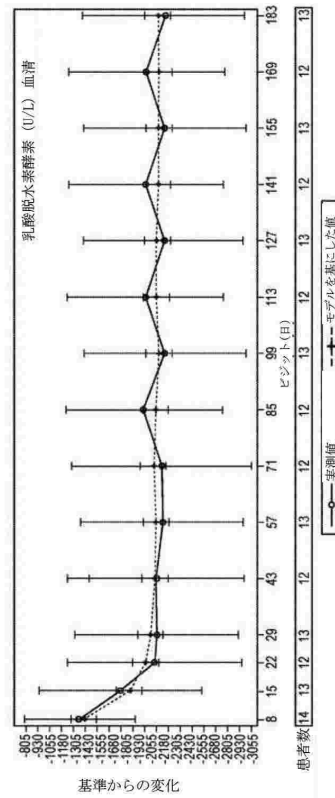


図 8

10

20

30

40

50

【 図 9 】

【 図 9 】

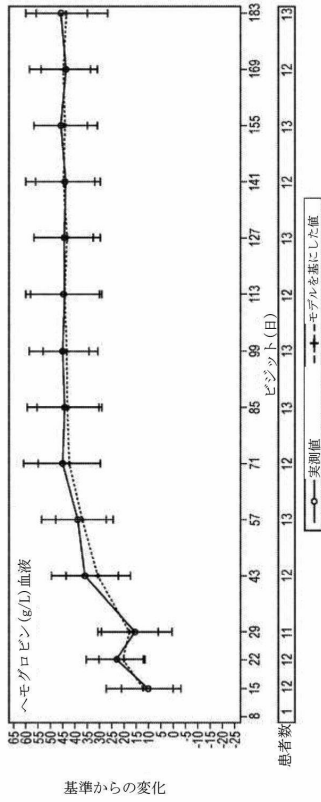


図 9

【 図 10 】

【 図 10 】

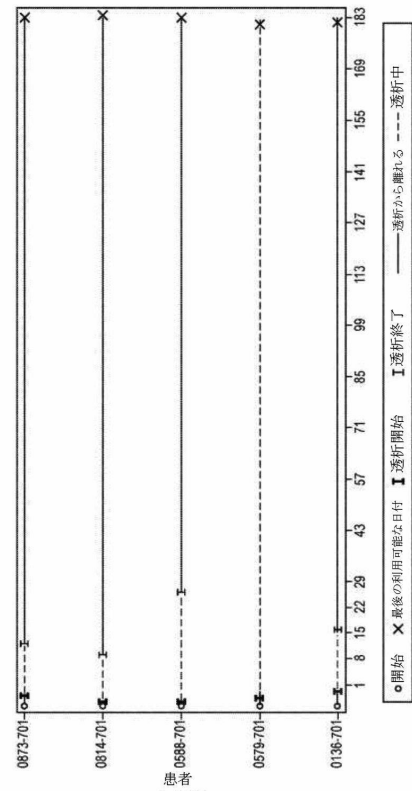


図 10

【 図 11 】

【 図 11 】

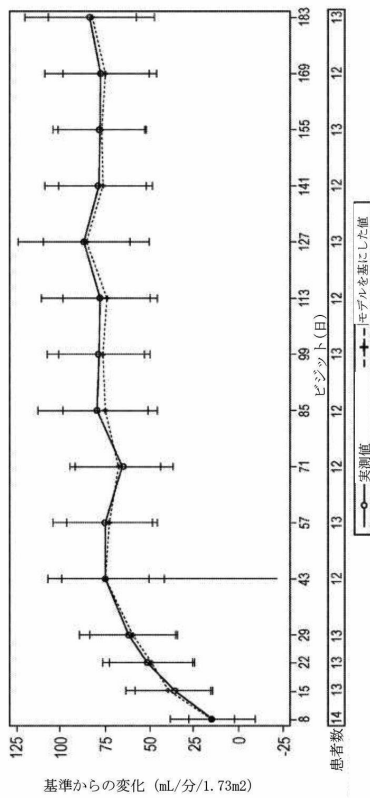


図 11

【 図 12 】

【 図 12 】

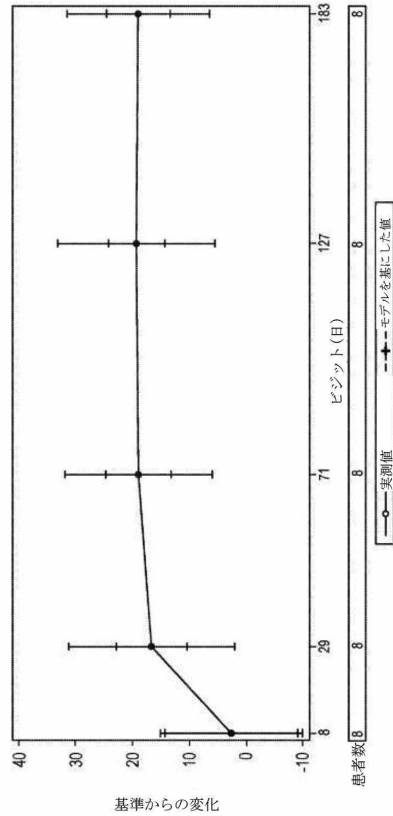


図 12

10

20

30

40

50

【配列表】

0007577542000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19003, アードモア, プレジン ロード 119

(72)発明者 スウェンソン, ユージーン スコット

アメリカ合衆国 コネチカット 06443, マディソン, ヤンキー ペドラー パス 102

(72)発明者 ブラダーン, ラジェンドラ

アメリカ合衆国 コネチカット 06510, ニュー ヘブン, カレッジ ストリート 254, アpartment 4ビー

(72)発明者 オルティス, ステファン

アメリカ合衆国 コネチカット 06437, ギルフォード, ドーバー コート 31

(72)発明者 ヴァリー, マーク

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02412, レキシントン, ヘイデン アベニュー 33

(72)発明者 ミックス, クリスティアン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02481, ウェルズリー, アトウッド ストリート 24

(72)発明者 ガオ, シャン

アメリカ合衆国 コネチカット 06437, ギルフォード, フランクリンズ ウェイ 7

審査官 濱田 光浩

(56)参考文献 国際公開第2017/123636(WO, A1)

ClinicalTrials, 2018年04月11日, https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03131219?V_7=View#StudyPageTopClinicalTrials, 2018年05月31日, https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02949128?V_14=View#StudyPageTop

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K 39/395

A61P 7/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)