(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6654137号
(P6654137)
(45)発行日　令和2年2月26日(2020.2.26)　(24)登録日　令和2年1月31日(2020.1.31)

(51)Int.Cl.　　F I
A61K 39/395 (2006.01)　　A61K 39/395 ZMDU
A61P 37/06 (2006.01)　　A61P 37/06
A61P 7/00 (2006.01)　　A61P 7/00

請求項の数 6　(全 33 頁)

(21)出願番号　特願2016-542879 (P2016-542879)
(86)(22)出願日　平成26年9月16日 (2014.9.16)
(65)公表番号　特表2016-531158 (P2016-531158A)
(43)公表日　平成28年10月6日 (2016.10.6)
(86)国際出願番号　PCT/US2014/055922
(87)国際公開番号　WO2015/039126
(87)国際公開日　平成27年3月19日 (2015.3.19)
審査請求日　平成29年9月19日 (2017.9.19)
(31)優先権主張番号　61/878,119
(32)優先日　平成25年9月16日 (2013.9.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(73)特許権者　500469235
チルドレンズ　ホスピタル　メディカル　センター
アメリカ合衆国４５２２９－３０３９　オハイオ州，シンシナティ，バーネット　アベニュー　３３３３
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田　貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川　大輔

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＨＳＣＴ関連血栓性微小血管症の治療のための組成物及び方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
患者において、造血幹細胞移植（ＨＳＣＴ）関連血栓性微小血管症（ＨＳＣＴ－ＴＭＡ）を治療するためのエクリズマブを有する薬剤であって、前記薬剤が、９９μｇ／ｍＬを超える、または少なくとも９９μｇ／ｍＬのトラフ濃度が達成するまで投与される、薬剤。
【請求項２】
請求項１記載の薬剤において、前記薬剤が、毎週投与され、ここで、治療量未満のエクリズマブトラフ濃度が前の用量から４～５日後に報告された場合、週半ばの用量が与えられる、薬剤。
【請求項３】
請求項１記載の薬剤において、前記薬剤が、完全奏功を達成するのに十分な期間にわたり投与され、前記完全奏功が前記患者の血液学的パラメーターの正常化を有する、薬剤。
【請求項４】
請求項１記載の薬剤において、前記薬剤が毎週投与される、薬剤。
【請求項５】
請求項１記載の薬剤において、前記薬剤が毎週投与され、前記エクリズマブトラフ濃度が治療量でない場合、次の週の用量が３００ｍｇ増加される、薬剤。
【請求項６】
請求項１記載の薬剤において、前記薬剤が、好適な血液学的応答を達成するのに十分な

期間にわたり投与され、好適な血液学的応答が、乳酸脱水素酵素（ＬＤＨ）の正常化と、赤血球及び血小板輸血の必要性の解消と、分裂赤血球の消滅とのうちの１つまたはそれ以上を有する、薬剤。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
優先権
本出願は、２０１３年９月１６日に出願された米国特許仮出願第６１／８７８，１１９号に対する優先権を主張し、その出願はその全体が本参照によりあらゆる目的のため組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
米国においては、悪性腫瘍、免疫不全、骨髄不全、または遺伝性／代謝性症候群の治療のために造血幹細胞移植（ＨＳＣＴまたは骨髄移植）を受ける患者が、毎年１７，０００人を超える。これらの患者についての生存率は過去十年にわたり改善したものの、移植の７年後には患者の５０％近くが生存していないように、ＨＳＣＴ後の死亡率は容認できないほど高いままである。本患者群において、ＨＳＣＴの合併症は疾病率の重要な原因である。１つのそのような合併症であるＨＳＣＴ関連血栓性微小血管症（ＨＳＣＴ－ＴＭＡ、またＴＡ－ＴＭＡとも呼ばれる）は、移植後の死の重要な原因でもまたある。本疾患を生き延びた者においては、ＨＳＣＴ－ＴＭＡは、高血圧、慢性腎疾患（ＣＫＤ）、胃腸または中枢神経系損傷、及び肺高血圧を含む兆候を有する、複数の臓器に影響する長期疾病と関連づけられうる。
【０００３】
最大の後ろ向き評価は、ＨＳＣＴを受けている患者においてＨＳＣＴ－ＴＭＡの発生率は１０～３５％であると報告する。ＨＳＣＴ－ＴＭＡは、臨床的には、ＨＳＣＴレシピエントにおいて新たな微小血管症性溶血性貧血の徴候が存在することと定義される。ここで徴候とは、別の経過によっては説明されない貧血及び血小板減少、高い乳酸脱水素酵素（ＬＤＨ）、過剰な輸血要求、並びに血中の分裂赤血球増加である。客観的で、臓器特異的で、非侵襲性の臨床基準に依拠することは、ＨＳＣＴ後のＨＳＣＴ－ＴＭＡの適時な認定に非常に重要である。生体組織検査は、なおもあらゆる患者群において血栓性微小血管症を診断するための「ゴールドスタンダード」であるが、組織診断は、低い血小板及び赤血球カウント並びに高血圧により、高い出血のリスクを有するＨＳＣＴレシピエントまたは非ＨＳＣＴレシピエントにおいては、難題でありうる。ＨＳＣＴ後の組織診断の限定的な実行可能性は、ＨＳＣＴ－ＴＭＡのための非侵襲性診断基準の開発をもたらした。この基準は、数回、ごく最近では出願人のグループにより更新され、ＨＳＣＴ－ＴＭＡの臨床診断に役立つ。
【０００４】
重度の造血幹細胞移植関連血栓性微小血管症（ＨＳＣＴ－ＴＭＡ）は、長期疾病及び高死亡率と関連づけられる、難解な移植後合併症である。ＨＳＣＴ－ＴＭＡは、内皮損傷が腎臓及び他の臓器に影響する他の血栓性微小血管症と特徴を共有する。軽度のＨＳＣＴ－ＴＭＡは、高い割合のＨＳＣＴレシピエントに存在しうる。また、治療を要さない、またはカルシニューリン阻害剤投薬の修正しか要さない、概して良性の経過を辿る。しかしながら、症例の一部は、高血圧及び腎損傷を伴う重度のＨＳＣＴ－ＴＭＡに進展し、これは漿膜炎、肺高血圧、及びマルチシステム臓器不全を伴うより広汎性の血管損傷へと発展しうる。死亡率がしばしば最高であるこれらの患者に対しては、標的療法が緊急に必要とされる。この疾患の発病機序の限定的な理解、及びＨＳＣＴを受けている患者の総体的に複雑な本質ゆえ、３０年よりも長い間、ＨＳＣＴ－ＴＭＡのための標的療法の探索においては顕著な障害が存在してきた。ＨＳＣＴ－ＴＭＡの発病機序の限定的な理解は、効果的な治療法の開発及び適用を妨げてきた。

【０００５】
本明細書において開示されるように、出願人は開示される１つまたはそれより多い病態において一定の治療が効果的でありうることを発見したが、出願人はさらに、開示される薬剤の血清レベルを決定する現在利用可能な方法は、適時な様式では実行できないという問題を確認した。血清レベルの検出におけるそのような制限は、開示される薬剤の投薬における適時な調節、及び患者の効果的な治療を妨げ、このことは重篤な患者においては特に重大である。斯くして、出願人の発明より前は、患者における開示される薬剤の血清レベルを決定する新規方法は、本技術分野において未だ満たされぬ需要であった。
【０００６】
本開示は、本技術分野における前述の需要の１つまたはそれより多くを扱うことに努める。
この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては、以下のものがある（国際出願日以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む）。
（先行技術文献）
（特許文献）
（特許文献１）　米国特許出願公開第２０１２／０２２５０５６号明細書
（特許文献２）　米国特許出願公開第２０１１／０２１２９００号明細書
（非特許文献）
（非特許文献１）　ＳＰＥＣＴＯＲ　ｅｔ　ａｌ．‘Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎｓ　ｏｆ　ｂｌｏｏｄ　ｌｅａｄ　ｗｉｔｈ　ｅｓｔｉｍａｔｅｄ　ｇｌｏｍｅｒｕｌａｒ　ｆｉｌｔｒａｔｉｏｎ　ｒａｔｅ　ｕｓｉｎｇ　ＭＤＲＤ，ＣＫＤ－ＥＰＩ　ａｎｄ　ｓｅｒｕｍ　ｃｙｓｔａｔｉｎ　Ｃ－ｂａｓｅｄ　ｅｑｕａｔｉｏｎｓ，’　Ｎｅｐｈｒｏｌ　Ｄｉａｌ　Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ，１９　Ｊａｎｕａｒｙ　２０１１（１９．０１．２０１１），Ｖｏｌ．２６，Ｐｇｓ．２７８６－２７９２．ｅｎｔｉｒｅ　ｄｏｃｕｍｅｎｔ
（非特許文献２）　ＬＡＳＫＩＮ　ｅｔ　ａｌ．‘Ｓｍａｌｌ　ｖｅｓｓｅｌｓ，ｂｉｇ　ｔｒｏｕｂｌｅ　ｉｎ　ｔｈｅ　ｋｉｄｎｅｙｓ　ａｎｄ　ｂｅｙｏｎｄ：　ｈｅｍａｔｏｐｏｉｅｔｉｃ　ｓｔｅｍ　ｃｅｌｌ　ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ－ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ　ｔｈｒｏｍｂｏｔｉｃ　ｍｉｃｒｏａｎｇｉｏｐａｔｈｙ，’Ｂｌｏｏｄ，１９　Ｍａｙ　２０１１（１９．０５．２０１１），Ｖｏｌ．１１８，Ｐｇｓ．１４５２－１４６２．ｅｎｔｉｒｅ　ｄｏｃｕｍｅｎｔ
（非特許文献３）　ＬＡＴＯＵＲ　ｅｔ　ａｌ．‘Ｓｕｃｃｅｓｓｆｕｌ　ｕｓｅ　ｏｆ　ｅｃｕｌｉｚｕｍａｂ　ｉｎ　ａ　ｐａｔｉｅｎｔ　ｗｉｔｈ　ｐｏｓｔ－ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ　ｔｈｒｏｍｂｏｔｉｃ　ｍｉｃｒｏａｎｇｉｏｐａｔｈｙ，’　Ｂｒ　Ｊ　Ｈａｅｍａｔｏｌ．０７　Ｊａｎｕａｒｙ　２０１３（０７．０１．２０１３），Ｖｏｌ．１６１，Ｐｇｓ．２７９－２９８．ｅｎｔｉｒｅ　ｄｏｃｕｍｅｎｔ
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００７】
造血幹細胞移植（ＨＳＣＴ）を受けた患者におけるＨＳＣＴ関連血栓性微小血管症（ＨＳＣＴ－ＴＭＡまたはＴＡ－ＴＭＡ）を治療するための使用のために、補体経路を阻害することが可能な薬剤が、開示される。造血幹細胞移植（ＨＳＣＴ）を受けた患者におけるＨＳＣＴ関連血栓性微小血管症（ＨＳＣＴ－ＴＭＡまたはＴＡ－ＴＭＡ）を治療するための使用のために、補体経路を阻害することが可能な薬剤を使用する方法もまた、開示される。
【図面の簡単な説明】
【０００８】
【図１】図１は、ＨＳＣＴ後１年での、ＨＳＣＴ－ＴＭＡを有する及び有さない患者における、非再発死亡率を描写する。非再発死亡率（ＮＲＭ）の累積発生率を得るためには、Ｇｒａｙの競合リスク法が使用された。ＴＭＡを有する患者についての１年ＮＲＭは４３

．６（ＳＥ＋－８％）、またＴＭＡを有さないＨＳＣＴ患者においては７．８±３．８％であった（ｐ<０．０００１）。
【図２】図２は、ＨＳＣＴ－ＴＭＡにおける補体活性化を描写する。
【図３】図３は、ＴＭＡに冒された腎細動脈におけるＣ４ｄ堆積を描写する。造血幹細胞移植後にＨＳＣＴ－ＴＭＡの組織学的証拠を有する患者からの、代表的な腎生体組織検査標本。Ａ、糸球体を有する腎皮質のヘマトキシリン及びエオジン染色（H&E倍率ｘ２０）。小さな細動脈（矢印）は、脱落した内皮細胞、内幕の増殖、及び細胞外マトリックス堆積による、管内腔の消滅を表わし、これはＴＭＡを示す。対応する組織断片のＣ４ｄ染色（Ｃ４ｄ倍率ｘ２０）は、微小血管症性の変化を有する縮退している小さな細動脈において、広汎性の陽性染色を表わす。Ｃｄ４染色は、臨床検査の使用について認定された技法を使用して、ＣＣＨＭＣにおける臨床病理学実験室にて実施された（ＣＬＩＡ認可実験室）。細動脈Ｃ４ｄ堆積は、ＨＳＣＴ－ＴＭＡなしのＨＳＣＴ患者と比較して、ほぼＨＳＣＴ－ＴＭＡを有する患者においてのみ見られた（ＨＳＣＴ－ＴＭＡ有り対なしが、６／８（７５％）対１／１２（８％）、ｐ＝０．００４）。これは、ＨＳＣＴ後にＴＭＡを有する患者からの細動脈における補体堆積の、最初の証拠であった。これは、ＨＳＣＴ－ＴＭＡを伴う血管損傷における古典的補体の関与を支持し、ＨＳＣＴ－ＴＭＡを有する患者において観察される重度の高血圧をことによると説明する。
【図４】図４は、ＨＳＣＴ－ＴＭＡを有するまたは有さないＨＳＣＴ患者における、終末補体活性を描写する。
【図５】図５は、ＨＳＣＴ－ＴＭＡ診断時点において、タンパク尿症無しかつ正常ｓＣ５ｂ－９、タンパク尿症≧３０ｍｇ／ｄＬかつ正常ｓＣ５ｂ－９、タンパク尿症無しかつ高いｓＣ５ｂ－９、及びタンパク尿症≧３０ｍｇ／ｄＬかつ高ｓＣ５ｂ－９の両方を有する、ＴＭＡを有する患者（ｎ＝３９）についてのＫａｐｌａｎ－Ｍｅｉｅｒ生存曲線を描写する。
【図６】図６は、ＣＨ５０とエクリズマブ血清レベルとの、縦相関を描写する。エクリズマブの日々の血清レベル（破線）のＣＨ５０レベル（実線）との、代表的な相関が描写される。異なる病気である非典型溶血性尿毒症症候群、つまりａＨＵＳを有する患者において、末梢補体を遮断するのに必要と以前に報告された、エクリズマブレベル９９μｇ／ｍＬが確立された。このグラフは、ＨＳＣＴ後にＨＳＣＴ－ＴＭＡを有する患者において、エクリズマブレベルが９９μｇ／ｍＬより下に低下すると、ＣＨ５０レベルが急速に上昇することを明確に示す。このグラフはまた、ａＨＵＳに対する現在認可されている投薬レジメンを使用すると、エクリズマブレベルは１週間にわたり>９９μｇ／ｍＬより高くには維持されないことを例証する。従って、補体経路の臨床的に有意な阻害を維持するために必要な用量（ｍｇ）及びタイミングを決定するためには、ＨＳＣＴ－ＴＭＡを有するＨＳＣＴ患者における薬物動態用量のモニタリングが必要である。
【図７】図７は、酵素免疫測定法を用いてエクリズマブ濃度を予測するための、ＣＨ５０レベルの診断性能を描写する（ｎ＝６）。エクリズマブのトラフレベル>９９μｇ／ｍＬと関連付けられる最適なＣＨ５０カットオフレベルが、ＲＯＣ曲線（ａ）に基づき、特異度＋敏感度－１として定義されるＹｏｕｄｅｎ指標（ｂ）を最大化するように決定された。解析によれば、最適なＣＨ５０カットオフレベルは３．５ＣＡＥ単位であることが分かった（ｂ）。パネルｃに示されるように、全ての値がこのＣＨ５０カットオフより上及び下の２つのグループに分類された。Ｙ軸はｌｏｇスケールでエクリズマブ濃度を示す。Ｘ軸はグループごとのＣＨ５０レベルを示す。横線はメジアンを意味する。２つのグループ間のエクリズマブ濃度の差を評価するため、Ｍａｎｎ－ＷｈｉｔｎｅｙのＵ検定により事後統計解析が実施された。１つの測定値（治療の最初の週における非常に迅速な消失相の間の患者から導かれた）を除き全てにおいて、０－３ＣＡＥ単位のＣＨ５０レベルが、>９９μｇ／ｍＬのエクリズマブ濃度に対応した。反対に、全ての試料採取時点において、ＣＨ５０レベル>３ＣＡＥ単位は、治療量レベル未満の≦９９μｇ／ｍＬに対応した（ｐ＝０．０００１）。
【図８】図８は、他方の利用可能な測定法である標準ヒツジ赤血球を使用する溶血法を用

いて、エクリズマブ濃度を予測するための、ＣＨ５０レベルの診断性能を描写する（ｎ＝１２）。治療量のエクリズマブトラフレベル≦９９μｇ／ｍＬに対する最適なＣＨ５０カットオフレベルが、ＲＯＣ曲線（ａ）に基づき、特異度＋敏感度－１として定義されるＹｏｕｄｅｎ指標（ｂ）を最大化するように決定された。解析によれば、この溶血測定法を使用すると、最適なＣＨ５０カットオフレベルは１５．５ＣＨ５０単位であることが分かった（ｂ）。パネルｃに示されるように、全ての値が、そのＣＨ５０カットオフより上及び下の２つのグループに分類された。Ｙ軸はｌｏｇスケールでエクリズマブ濃度を示す。Ｘ軸はグループごとのＣＨ５０レベルを示す。横線はメジアンを意味する。２つのグループ間のエクリズマブ濃度の差を評価するため、Ｍａｎｎ－ＷｈｉｔｎｅｙのＵ検定により事後統計解析が実施された。図８ａはエクリズマブを用いる治療の間に得られたデータであり、また図８ｂは最初及び２回目のエクリズマブ用量の後に得られたデータを描写する。

【図９】図９は、エクリズマブによる終末補体遮断を描写する。治療の最初の３週間におけるエクリズマブの薬物動態及び薬力学モニタリングからの代表的な解析が、この図において提示される。上の左及び右のｙ軸は、酵素免疫測定法を使用する、エクリズマブ濃度及び補体活性（ＣＨ５０）レベルをそれぞれ表わす。下のｙ軸は、ｓＣ５ｂ－９レベルを表わす。ｘ軸は、最初のエクリズマブ用量が第１日に与えられるとして、エクリズマブ治療の開始からの日数としての期間を表わす。投与の用量（ｍｇ）及びタイミングは、各図の上の矢印を用いて示される。青い円は、観察されたエクリズマブ濃度を意味する。エクリズマブ濃度が９９μｇ／ｍＬ未満である場合のみ、測定された実際の値が円の横に特筆される。青破線は、１－コンパートメント解析に基づく、予測されるエクリズマブの薬物動態特性を意味する。赤円は、溶血測定法により測定されるＣＨ５０レベルを意味する。実際の値は、ＣＨ５０レベルが１５ＣＨ５０単位より高い場合のみ、グラフ上に掲載される。緑円は、血清ｓＣ５ｂ－９レベル（正常７２－２４４ｎｇ／ｍＬ、陰付き領域）を意味する。高いｓＣ５ｂ－９レベルは、活性化された終末補体を示す。図は、血清エクリズマブレベル>９９ｍｇ／ｍＬでのｓＣ５ｂ－９正常化までの時間は、治療開始時におけるｓＣ５ｂ－９の高さに依存することを表わす。正常値の２倍より高いｓＣ５ｂ－９（>４８８ｎｇ／ｍＬ）を有する患者１及び２は、ｓＣ５ｂ－９を正常化するのに１１日かかった。一方で、ｓＣ５ｂ－９<４８８を有する患者３は４日要した。

【図１０】図１０は、エクリズマブ用量最適化の図解を描写する。

【発明を実施するための形態】

【０００９】

別に特筆されない限り、用語は、適切な技術分野における当業者による従来型の使用に従って理解されるべきである。

【００１０】

本明細書において及び添付の特許請求の範囲において使用される単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、文脈が明確に別に規定しない限り、複数の指示物を含む。従って、例えば、「ａ　ｍｅｔｈｏｄ」への言及は複数のそのような方法を含み、また「ａ　ｄｏｓｅ」への言及は一またはそれより多い用量、及び当業者に既知のその同等物を含み、以下同様。

【００１１】

用語「約」または「およそ」は、当業者により決定される、特定の値について許容可能な誤差範囲内を意味する。これは、例えば測定システムの限界など、どのようにその値が測定されまたは決定されるかに、部分的には依存することになる。例えば、「約」は、当技術分野における慣習により、１つまたは１つより多い標準偏差以内を意味しうる。あるいは、「約」は、与えられた値の最大２０％、または最大１０％、または最大５％、または最大１％の範囲を意味しうる。あるいは、とくに生物学的システムまたは工程に関しては、その用語はある値の何倍以内であるか、好ましくは５倍以内、またより好ましくは２倍以内を意味しうる。本出願及び特許請求の範囲において特定の値が開示される場合、別に述べられない限り、その特定の値に関して許容可能な誤差範囲内を意味する用語「約」

が想定されるべきである。

【００１２】

本明細書で使用される用語「治療」は、本明細書で開示される病気、その病気の症状、その病気の二次的な病態、またはその病気にかかりやすい素質を治し、緩和し、和らげ、矯正し、予防し、または改善する目的での、その病気を有する患者への組成物の投与を意味する。

【００１３】

本明細書において使用される用語「治療有効量」または「有効量」は、例えば慢性状態の治癒、またはそのような状態の治癒速度の増大、または異常状態の減少などの、有意義な患者利益を示すのに十分な、医薬組成物または方法の各有効成分の合計量を意味する。これは、治療的及び予防的処置の両者を含む。従って、その化合物は、疾患の非常に早い段階において、または早期発症前、または顕著な進行後に使用されうる。単独で投与される個々の有効成分に本用語が適用される場合は、本用語はその成分のみを指す。本用語が組合せに適用される場合は、組合せで、連続的に、または同時に投与されるかによらず、本用語は治療効果をもたらす有効成分の合計量を指す。

【００１４】

用語「ｉｎｄｉｖｉｄｕａｌ」、「ｈｏｓｔ」、「ｓｕｂｊｅｃｔ」、及び「ｐａｔｉｅｎｔ」は、治療、観察、及び／または実験の対象である動物を指すために、互換的に使用される。概して、そのようなｉｎｄｉｖｉｄｕａｌ、ｈｏｓｔ、ｓｕｂｊｅｃｔ、またはｐａｔｉｅｎｔは、人間である。他の哺乳類も本発明の範囲内であるが。

【００１５】

本発明の他の特色、目的、及び長所は、以下に続く詳細な開示において明らかになるであろう。しかしながら、詳細の開示は本発明の実施形態を示すものの、詳細な開示は限定ではなく例証のみのために与えられると理解されるべきである。詳細な開示からは、本発明の範囲内の様々な変更及び修正が当業者には明らかになるだろう。

【００１６】

最近、出願人は、ＨＳＣＴ－ＴＭＡを有する子供達における補体系異常を実証した。補体成分Ｃ５に対するヒト化モノクローナル抗体であるエクリズマブは、終末補体経路を遮断するのに役立ち、血栓性微小血管症を呈する疾患の治療においてますます処方されている。しかし、ＨＳＣＴ－ＴＭＡを有する患者における有効性及び投薬要件は、出願人の発明時点では、それ以前にエクリズマブがこの患者群において使用されたことはなかったため、既知ではなかった。出願人は、初めて、ＨＳＣＴ－ＴＭＡを有する子供達におけるエクリズマブの有効性を開示し、また全溶血性補体活性（ＣＨ５０）により測定される効果的な補体遮断を達成するための薬物動態及び薬力学モニタリングの重要性を報告する者であった。

【００１７】

補体阻害剤エクリズマブは、血栓性微小血管症を呈する疾患の治療においてますます処方されているが、造血幹細胞移植関連血栓性微小血管症（ＨＳＣＴ－ＴＭＡ）においては評価されてこなかった。ＨＳＣＴ－ＴＭＡを有する子供達におけるエクリズマブの有効性及び投薬要件は、出願人の発明より前は既知ではなかった。

【００１８】

何年もの間、ＨＳＣＴ－ＴＭＡは、ＨＳＣＴ後に起こるが疾患を引き起こす明確に定義される発病機序が伴わない、異なる別々の病気または実体と考えられてきた。ＨＳＣＴ後のＨＳＣＴ－ＴＭＡは、血小板減少、乳酸脱水素酵素（ＬＤＨ）の上昇、微小血管症性の変化、並びに、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、血栓性血小板減少性紫斑病（ＴＴＰ）、及び妊娠高血圧腎症／ＨＥＬＬＰ症候群などの、非骨髄移植群に影響する他の血栓性微小血管症を伴う腎損傷のような臨床的及び病理学的特色を共有する。これらのＴＭＡに関する臨床的及び病理的類似性にもかかわらず、誘因因子及び発病機序と標的療法とは異なりうる。例えば、ＴＴＰは、ｖｏｎ　Ｗｉｌｌｅｂｒａｎｄ因子切断プロテアーゼ（ＡＤＡＭＴＳ－１３）の活性の深刻な低下の二次的なものである。妊娠高血圧腎症／Ｈ

ＥＬＬＰ症候群は、妊娠中に呈し、また補体活性化による血管内皮損傷を引き起こし、また普通は出産後に解消される。非常に稀な疾患であるａＨＵＳにおいては、>７０％の患者が、補体遺伝子欠陥を有して代替補体経路活性化及び腎損傷を引き起こし、また終末補体遮断から利益を得る。

【００１９】

出願人の発明より前は、ＨＳＣＴ後のＨＳＣＴ－ＴＭＡについての具体的な発病機序の証拠は存在しなかった。理論により拘束されることを意図しないが、出願人は補体系がＨＳＣＴ後に活性化され多臓器血管損傷を引き起こすと仮説を立てた。化学療法を受けている、または移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）及び／もしくは感染を有するＨＳＣＴ患者における高い炎症状態ゆえ、出願人は、補体活性化が起こり、また潜在的な診断及び治療標的として役立つと仮説を立てた。ＨＳＣＴ－ＴＭＡはＨＳＣＴ後に単純にＴＴＰを生じるのではないという以前の観察結果を支援するため、出願人は、ＨＳＣＴ－ＴＭＡを有する患者におけるＴＴＰマーカーを調べた。ＨＳＣＴ－ＴＭＡの環境において、とくに急性重症溶血を呈する症例においては、血清ＡＤＡＭＴＳ－１３活性は中程度に低下しうるが、ＴＰＰを有する患者に見られるように激しくは低下せず（<５～１０％活性）、ＴＰＰ診断の可能性を明確に除外する。

【００２０】

ＨＳＣＴ－ＴＭＡは、患者がドナー幹細胞を生着させている移植後３０日頃、しばしば多臓器障害として起こる。ＨＳＣＴ後にＨＳＣＴ－ＴＭＡ過程を開始する内皮損傷の多因子的な特質が、他とは別個の疾患にさせる。これらの因子の多く、とくにＧＶＨＤ及び感染が、複数の補体経路を刺激し、全身性血管内皮損傷を生じうる。ＨＳＣＴ－ＴＭＡを発症する組織感受性においては、レシピエント及びドナーまたは両者の遺伝性型が重要な役割を果たしうる。ＨＳＣＴ後期間中に起こる免疫調節不全は、補体因子に対する抗体形成を引き起こしうる。

【００２１】

ＨＳＣＴ－ＴＭＡに対するリスク因子

ＨＳＣＴ－ＴＭＡは同種異系ＨＳＣＴ後により一般的であるが、なおも自家移植の著しい合併症でもある。後ろ向き研究において同種異系ＨＳＣＴ後のＨＳＣＴ－ＴＭＡの発症と関連づけられるリスク因子は、移植及び感染性合併症の過程で使用される薬を含む。ブスルファン、フルダラビン、シスプラチン、及び放射線を含む条件調節剤は、より後のＨＳＣＴ－ＴＭＡのリスクを上昇させうる。ＨＳＣＴ－ＴＭＡと関連すると一般に報告される他の薬は、カルシニューリン阻害剤タクロリムス及びシクロスポリン、並びにより新しい哺乳類ラパマイシン標的（ｍＴＯＲ）阻害剤を含む。小血管損傷の徴候を示す患者はＣＭＶ、アデノウィルス、パルボウィルスＢ１９、ＨＨＶ－６、及びＢＫウィルスなどの同時感染もまた有しうるため、ウィルス感染はしばしばＨＳＣＴ－ＴＭＡに対する「引き金」であるとみなされる。

【００２２】

理論により拘束されることを意図しないが、補体系の調節不全はＨＳＣＴ－ＴＭＡを有する患者において臓器損傷と関連づけられ、また活性化された終末補体の遮断（初めは、臨床利用可能な薬エクリズマブのみを用いて試験された）はＨＳＣＴ－ＴＭＡに対する潜在的な治療の選択肢となりうると、出願人は仮説を立てた。出願人の発明より前は、ＨＳＣＴ－ＴＭＡの発病過程に補体が関与するという証拠は文献には存在しなかった。出願人は、古典または代替補体系のいずれかがＨＳＣＴ－ＴＭＡに関与して終末補体活性化及び組織損傷を引き起こし、とくにより悪い転帰に対して高リスクにある患者においてそうであると仮説を立てた。また、補体は、細胞傷害性療法からの直接的な組織障害、免疫調節不全の結果、ＨＳＣＴ患者において活性化され、または感染因子により、遺伝的素因を有する及び有さない患者において、引き起こされうると仮説を立てた。また、ＨＳＣＴ後の免疫調節不全の高い可能性、及びドナーとホストとの表現型／遺伝子型の相互作用ゆえ、ＨＳＣＴ－ＴＭＡにおける組織損傷の別の１つの補体媒介性経路としての、抗補体抗体の形成の可能性が存在した。出願人は、唯一の臨床利用できる終末補体遮断薬エクリズマブ

を用いる補体調節療法が、ＨＳＣＴ－ＴＭＡのための標的治療として役立ちうると仮説を立てた（図２）。同様に、出願人は、他の終末補体遮断薬が同様にこの効果を達成しうると理論を立てる。

【００２３】

本発明時点で利用可能な臨床診断基準を使用することにおける難題ゆえ、出願人は、ＨＳＣＴ－ＴＭＡにおける補体遮断療法を最適化することができるように、補体関与、及び疾患リスク階層化のための補体マーカーの使用を、さらに研究した。（図５）。最後に、容易に利用可能なエクリズマブ血清測定値が存在しないなか、出願人は、患者の血清中のエクリズマブレベルと相関するであろう、また臨床ケアにおいてリアルタイムな薬剤投薬調節のために使用されうる利用可能な方法よりもずっと素早い応答時間を提供するであろう、代替マーカーを同定した。

【００２４】

組成物

一態様においては、造血幹細胞移植（ＨＳＣＴ）を受けた患者においてＨＳＣＴ関連血栓性微小血管症（ＨＳＣＴ－ＴＭＡ）を治療するための使用のために、補体経路を阻害することが可能な薬剤が開示される。

【００２５】

一定の態様においては、その薬剤は、補体経路を阻害することが可能な薬剤または抗体を有しうる。一態様においては、その抗体は、補体経路を阻害することが可能なモノクローナル抗体を有しうる。他の態様においては、その薬剤は、補体経路を阻害することが可能なヒト化モノクローナル抗体を有しうる。一定の態様においては、その薬剤は、Ａｌｅｘｉｏｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓから入手可能で商品名Ｓｏｌｉｒｉｓのもと販売されるエクリズマブでありうる。

【００２６】

一態様においては、薬剤の使用は、毎日、２日毎、または３日毎に、繰り返されうる。その薬剤は、少なくとも一用量、または少なくとも二用量、または少なくとも三用量、または少なくとも四用量、または一定の態様においては、四用量より多くで使用されうる。一態様においては、その使用は、患者において血液学的応答、または疾患の完全奏功が達成されるまで実施されうる。一定の態様においては、その使用は、約４から約１５週間またはより長い期間かけて実施されうる。一定の態様においては、その薬剤は週毎に投与される。薬剤は、当技術分野において既知のあらゆる方法で、例えば、静脈内に、皮下に、筋肉内に、及び／または経口的に投与されうる。

【００２７】

方法

ＨＳＣＴを受けた患者においてＨＳＣＴ関連血栓性微小血管症（ＨＳＣＴ－ＴＭＡ）に対する補体阻害剤を使用する治療の有効性をモニタリングするための方法も、また開示される。その方法は、患者の血清試料中の全補体活性（ＣＨ５０）を測定するステップを有しうる。一定の態様においては、患者は、患者からの血清中のＣＨ５０測定値が、酵素免疫測定法により測定される場合は約０～３ＣＡＥ単位となるまで、または患者におけるＣＨ５０測定値が、溶血法により測定される場合は１５ＣＨ５０単位より低くなるまで、補体阻害剤を投与されうる。

【００２８】

本方法は、当初のＣＨ５０測定値を得るため、補体阻害剤を用いる患者の治療より前に患者において全補体活性（ＣＨ５０）を測定するステップを、さらに有しうる。

【００２９】

骨髄移植を受けた患者においてＨＳＣＴ関連血栓性微小血管症（ＨＳＣＴ－ＴＭＡ）を治療する方法もまた、開示される。本方法は、終末補体を阻害することが可能な薬剤または抗体を投与するステップを有しうる。終末補体は、終末補体を阻害することが可能なモノクローナル抗体、または別の一実施形態においては終末補体を阻害することが可能なヒト化モノクローナル抗体を有しうる。あるいは、さらに別の一実施形態においては、抗体

はエクリズマブでありうる。

【００３０】

投与ステップは、患者において治療量レベルを達成するのに十分であるように実施されうる。一定の態様においては、治療量レベルは、約９９μｇ／ｍＬより高いもしくは少なくとも約９９μｇ／ｍＬ、または少なくとも約１００μｇ／ｍＬもしくは約１００μｇ／ｍＬより高い、または少なくとも約２００μｇ／ｍＬもしくは約２００μｇ／ｍＬより高い、または少なくとも約３００μｇ／ｍＬもしくは約３００μｇ／ｍＬより高い血清レベルを有しうる。

【００３１】

投与ステップは、約９９μｇ／ｍＬより高いもしくは少なくとも約９９μｇ／ｍＬ、または少なくとも約１００μｇ／ｍＬもしくは約１００μｇ／ｍＬより高い、または少なくとも約２００μｇ／ｍＬもしくは約２００μｇ／ｍＬより高い、または少なくとも約３００μｇ／ｍＬもしくは約３００μｇ／ｍＬより高い血清レベルが患者において達成されるまで、毎日、または２日毎、または３日毎に繰り返されうる。患者重量に基づく患者における投薬の決定は、当業者により容易に理解されるだろう。

【００３２】

投与ステップは、患者において治療量のエクリズマブレベルを達成するのに十分であるように実施されうる。投与ステップは、少なくとも一用量、または少なくとも二用量、または少なくとも三用量、または少なくとも四用量、またはいくつかの態様においては四用量より多くを有しうる。本方法は、ＣＨ５０測定値を得るため、全補体活性（ＣＨ５０）を測定するステップを、さらに有しうる。ここで、患者は、患者からの得られるＣＨ５０測定値が、酵素免疫測定法により測定される場合は約０～３ＣＡＥ単位となるまで補体阻害剤が投与され、またはＣＨ５０測定値は、標準ヒツジ赤血球を使用する溶血法を用いて測定される場合は０～１５ＣＨ５０単位である。一態様においては、本方法は、ａ）当初のＣＨ５０測定値を得るため、補体阻害剤を用いる治療より前に全補体活性（ＣＨ５０）を測定するステップ、ｂ）補体阻害剤を投与するステップ、及びｃ）治療後のＣＨ５０測定値を得るため、補体阻害剤の投与後に全ＣＨ５０活性を測定するステップをさらに有する。ここで、前記補体阻害剤は、前記治療後のＣＨ５０測定値が酵素免疫測定法により測定される場合は約０～３ＣＡＥ単位となるまで投与され、またはＣＨ５０測定値は、標準ヒツジ赤血球を使用する溶血法を用いて測定される場合は０～１５ＣＨ５０単位である。

【００３３】

投与するステップはエクリズマブを投与する工程を有してもよく、また投与するステップはＨＳＣＴ－ＴＭＡを治すのに十分な時間にわたり実施されうる。いくつかの態様においては、投与するステップは、約４～約１５週間、または最大２０週間、または最大２５週間にわたり、またはエクリズマブが酵素免疫測定法により測定されるＣＨ５０レベルを０～３ＣＡＥまで低下させるのに十分な投薬量となるまで、または標準ヒツジ赤血球を使用する溶血法を使用して測定されるＣＨ５０測定値が０～１５ＣＨ５０単位であるように、実行される。

【００３４】

投薬するステップはエクリズマブを投与する工程を有してもよく、また投薬するステップは好ましい血液学的応答を達成するのに十分な時間にわたり実施されてもよい。ここで、好ましい血液学的応答は、血液学的ＨＳＣＴ－ＴＭＡマーカーの解消を有する。そのマーカーは、ＬＤＨの正常化、赤血球及び血小板輸血の必要性の解消、並びに分裂赤血球の消滅、または当業者により容易に理解されるであろう他のあらゆるそのような基準を含むが、これらに限定されない。

【００３５】

投与するステップは、完全奏功を達成するのに十分な時間にわたり実施されうる。ここで、完全奏功は、前記患者の血液学的パラメーターの正常化、及び腎臓応答、または当業者により容易に理解されるであろう他の基準を有する。その腎応答は、シスタチンＣ推定糸球体濾過量（ｅＧＦＲ）の倍加、及び２ｍｇ／ｍｇより低いランダムスポット尿蛋白対

クレアチニン比により定義されるネフローゼ範囲より低い値へのタンパク尿症の改善を含むが、これに限定されない。

【００３６】

一定の態様においては、患者は、一日に複数回、毎日、毎週、または毎月、エクリズマブを投与されうる。当初のまたはそれに続く用量が治療量でない場合は、日毎、週毎、月毎に追加の用量が投与されうる。そのような場合、追加の用量は、当初または直近に投与された用量よりも大きい容量でありうる。一定の態様においては、用量は、約１００ｍｇ、または約２００ｍｇ、または約３００ｍｇ、または約４００ｍｇ、または約５００ｍｇ増加されうる。

【００３７】

一態様においては、補体阻害剤を投与された患者における補体阻害剤の相対レベルを決定する方法が開示される。本態様においては、その方法は、患者から得られた試料における全補体活性（ＣＨ５０）を測定するステップを有しうる。全補体阻害剤は、例えばエクリズマブを有しうる。

【００３８】

一態様においては、ＨＳＣＴ後であるか否かによらず、ＴＭＡの何らかの症状を有する患者において、エクリズマブ投薬スケジュールを最適化する方法が開示される。本態様においては、その方法は、導入用量のエクリズマブにより治療される患者における全補体活性（ＣＨ５０）を決定するステップを有しうる。ここで、ＣＨ５０レベルが十分に抑制されない場合は（本明細書で使用される「十分に抑制され」は、本明細書で開示されるように、酵素免疫測定法により測定される場合は０～３ＣＡＥ単位、または標準ヒツジ赤血球を使用する溶血法を使用して測定される場合は０～１５ＣＨ５０単位を意味する）、二度目の導入用量が投与され、ＣＨ５０レベルが十分に抑制される場合は、前記患者は毎週の導入用量を投与され、前記二度目の導入用量の後にＣＨ５０レベルが十分に抑制されない場合は、前記導入用量が約１００ｍｇから約４００ｍｇ、好ましくは約３００ｇ増加させられ、また前記患者はＴＭＡの血液学的兆候が解消されるまでエクリズマブを投与される。本方法は、ＣＨ５０抑制を維持するために維持用量を提供するステップをさらに有しうる。導入用量は、重量が４０ｋｇまたはより大きい患者に対するエクリズマブ約９００ｍｇ、重量が約３０ｋｇから約４０ｋｇである患者に対するエクリズマブ約６００ｍｇ、重量が約２０ｋｇから約３０ｋｇである患者に対するエクリズマブ約６００ｍｇ、重量が約１０ｋｇから約２０ｋｇである患者に対するエクリズマブ約６００ｍｇ、重量が約５ｋｇから約１０ｋｇである患者に対するエクリズマブ約３００ｍｇから選択されうる。

【実施例１】

【００３９】

古典補体経路

ＨＳＣＴ関連ＴＭＡを有する患者においては、腎細動脈中に補体堆積が見られる

我々の構想であるＨＳＣＴ後の補体媒介性血管損傷に取り組むため、出願人は、ＨＳＣＴ－ＴＭＡになった患者及びならなかったＨＳＣＴ後の患者からの腎臓組織標本を調べた。出願人は、ＨＳＣＴ－ＴＭＡの組織学的証拠を有する患者は、腎細動脈中に古典的補体媒介性血管損傷を意味する顕著なＣ４ｄ堆積を有すると判断した。

【００４０】

簡潔には、ＨＳＣＴ患者２０人からの腎臓組織標本が、Ｃ４ｄ染色を用いて補体堆積について調べられた（図３）。標本は、ＴＭＡの組織学的証拠を有する場合はＴＭＡ群（ｎ＝８）、及びＴＭＡの組織学的証拠を有さないＨＳＣＴ対照群（ｎ＝１２）に分けられた。Ｃｄ４染色は、ＣＣＨＭＣにおける臨床病理学実験室にて実施され、２人の臨床病理学者によりグレード評価された。臨床病理学者は、各患者の初期の病理的診断について知らされなかった。Ｃ４ｄ染色は、全ての組織学的腎臓区画において評価され、広汎性（>５０％）、限局性（１０～５０％）、及び稀（１～１０％）または陰性（０％）としてグレード評価された。広汎性の細動脈Ｃ４ｄ染色は、対照と比較してＴＭＡを有する患者において優勢であった（ｐ＝０．００４）。ＴＭＡを有する患者の半数においては稀な尿細管

周囲毛細血管（ＰＴＣ）Ｃ４ｄ染色が存在し、対照においては存在しなかった。糸球体Ｃ４ｄ染色は両群において共通であり、非特異的であった（ｐ＝０．３５）。ＴＭＡを有する患者の三分の一においては稀な局限性の尿細管基底膜染色がみられ、対照においては存在しなかった。

【００４１】

【表１】

表１：ＨＳＣＴ－関連ＴＭＡを有する患者における異なる腎臓区画におけるＣ４ｄ染色

群	細動脈*	ＰＴＣ	糸球体	基底膜
ＴＭＡ	６／８（７５％）	４／８（５０％）	５／８（６３％）	３／８（３８％）
ＨＳＣＴ対照	１／１２（８％）	０／１２（０％）	１０／１２（８３％）	０／１２（０％）

*ｐ＝０．００４

【００４２】

ＨＳＣＴ後の腎臓におけるＣ４ｄ堆積を調べた唯一の先の観察結果は、Ｍｉｉらにより報告され、ＨＳＣＴ後の腎糸球体におけるＣｄ４陽性染色はおそらく移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）を表わすものと結論づけたが、この研究はいかなる対照群も有さなかった。

【００４３】

Ｃ４ｄでの細動脈の染色は、ＨＳＣＴ－ＴＭＡにおける出願人の観察を除く他の病気においては、報告されていない。他方で、Ｃ４ｄに対する尿細管周囲毛細血管（ＰＴＣ）の染色は、腎臓同種異系移植片のより不良な生存と強く相関し、またドナー特異的な抗ＨＬＡ抗体を固定する補体の存在をおそらく反映する。Ｃ４ｄはまた、心臓、膵臓、及び肝臓同種異系移植片を含む他の固形臓器移植のレシピエントにおいて、組織損傷及びより悪い臨床成果とも相関してきた。一方で糸球体の染色は、既知の補体媒介性疾患、及びループス腎炎などの免疫複合体堆積を伴う他の状態において、一般に報告される。

【００４４】

終末補体経路

ＨＳＣＴ－ＴＭＡにおける終末補体遮断薬エクリズマブの使用の構想を支持するであろう、ＨＳＣＴ－ＴＭＡの発病機序における終末補体の関与の可能性に取り組むため、出願人は、ＨＳＣＴ－ＴＭＡを有するまたは有さないＨＳＣＴ患者の血清中のｓＣ５ｂ－９を測定することにより、終末補体活性を調べた。ｓＣ５ｂ－９試験は、臨床患者試験に関して認可された方法を使用してＣＣＨＭＣ血液学実験室にて実施された（ＣＬＩＡ認可実験室）。

【００４５】

ＴＭＡを有するＨＳＣＴ患者及びＴＭＡを有さないＨＳＣＴ患者における終末補体活性を測定するため、血漿中の可溶性終末補体複合体ＳＣ５ｂ－９（正常<２４４ｎｇ／ｍＬ）に対する酵素免疫測定法（ＥＩＡ）が使用された。ｓＣ５ｂ－９は、古典、レクチン、または代替経路のいずれかによる補体系の活性の結果、Ｃ５からＣ９の集合により産生される。ｓＣ５ｂ－９の一形態である膜侵襲複合体（ＭＡＣ）は、補体活性と関連付けられる不可逆的な標的細胞膜損傷を媒介する安定な複合体である。標的膜の非存在下で形成される補体は、例えば血漿中で非細胞溶解性複合体を形成するＳタンパク質などの、自然発生性の調節性血清タンパク質に結合する。ｓＣ５ｂ－９は、ＨＳＣＴ－ＴＭＡ診断時のＨＳＣＴ－ＴＭＡを有する患者３７人、及びＨＳＣＴ後の第３０日（＋／－３日）（ＨＳＣＴ－ＴＭＡを発症するリスク時期）におけるＴＭＡを有さないＨＳＣＴ２０人において測定され、ＨＳＣＴ－ＴＭＡを有する有意により多い患者が高いｓＣ５ｂ－９を有する（６７％対２０％、ｐ＝０．００８）ことを示した（図４、Ａ）。また、移植後１年までにアク

ティブなＨＳＣＴ－ＴＭＡを伴って死亡したＴＭＡ患者に対し、生存したそれらのＨＳＣＴ－ＴＭＡ患者におけるｓＣ５ｂ－９も比較された。アクティブなＨＳＣＴ－ＴＭＡを伴って死亡した有意により多い患者が高いｓＣ５ｂ－９を有し（９４％対４７％、ｐ＝０．００３）（図４、Ｂ）、またレベルは、ＨＳＣＴ－ＴＭＡで死亡した患者において最も高かった（２８９ｎｇ／ｍＬ（１００～４１５の範囲）対４４５ｎｇ／ｍＬ（１７４～９７１の範囲））ことを示した。本データは、終末補体活性化が、ＨＳＣＴ－ＴＭＡの発症に貢献し、またＨＳＣＴ後の粗末な総合的結果と関連付けられることを示す。

【００４６】

補体活性化は、ＨＳＣＴ－ＴＭＡにおける高リスクな特徴である

我々は、補体系活性化に関するＨＳＣＴ－ＴＭＡのリスク特徴を調べるため、小児及び若年成人患者１００人に対し前向き研究を実施した。患者３９人（３９％）が、発表されているＨＳＣＴ－ＴＭＡに対する基準を満たした。ＨＳＣＴ－ＴＭＡを有する患者は、ＨＳＣＴ－ＴＭＡを有さない患者と比較して、ＨＳＣＴ後１年において、有意により高い非再発死亡率を有した（４３．６％対７．８％、ｐ<０．０００１）（図１）。高い乳酸脱水素酵素（ＬＤＨ）、定期的検尿でのタンパク尿症、及び高血圧は、ＨＳＣＴ－ＴＭＡの最も早期のマーカーであった（図５）。

【００４７】

タンパク尿症（>３０ｍｇ／ｄＬ）、及びＨＳＣＴ－ＴＭＡ診断時における血中の終末補体活性化の証拠（高いｓＣ５ｂ－９）は、粗末な生存率（１年時点で１６％）と関連付けられた。一方、タンパク尿症及び正常なｓＣ５ｂ－９血清濃度を有さない全ＨＳＣＴ－ＴＭＡ患者は生存した（ｐ<０．０１）。これらの前向き観察に基づき、出願人は、移植を受けた患者の１８％が、重度のＨＳＣＴ－ＴＭＡ、及び彼らの結果に影響した補体系活性化を呈したと結論付けた。

【００４８】

エクリズマブに対するＨＳＣＴ－ＴＭＡ応答

補体活性化はＨＳＣＴ－ＴＭＡを有する患者において全身性血管損傷の要因であるという我々の構想に基づき、出願人は予備の患者群をエクリズマブで治療した。

【００４９】

治療された全患者が、ＨＳＣＴ－ＴＭＡ診断時の高いｓＣ５ｂ－９血清レベルと、多臓器関与とを含む、高リスクＨＳＣＴ－ＴＭＡ特徴を有した。ＨＳＣＴ群におけるエクリズマブの使用について入手可能なデータが存在しなかったため、出願人は、ＨＳＣＴ患者は、現在唯一承認されている適応症である発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）またはａＨＵＳに対して現在用使用されるものとは、異なる薬の投薬をおそらく要するだろうと仮説を立てた。ＴＴＰの診断は、治療開始より前に除外された。

【００５０】

出願人は、これらの基準を使用してエクリズマブへの応答を定義した。エクリズマブに対する血液学的応答は、乳酸脱水素酵素（ＬＤＨ）の正常化、赤血球及び血小板輸血の必要性の解消、並びに分裂赤血球の消滅として定義された。完全奏功は、上記の血液学的パラメーターの正常化、並びに、シスタチンＣ－ｅＧＦＲの倍加、及びランダムスポット尿蛋白対クレアチニン比<２ｍｇ／ｍｇにより定義されるネフローゼ範囲より低い値へのタンパク尿症の改善として定義された。

【００５１】

エクリズマブを開始する前に、治療用血漿交換はそれを受ける全ての患者において停止された。薬を洗い流さないように、である。出願人は、代替的なマーカーがエクリズマブ血中レベルを示しうると理論を立てた。診断用の機能的補体系評価は、ｓＣ５ｂ－９、ＣＨ５０、及び補体因子Ｈ自己抗体の測定値を含んだが、これに限定されなかった。エクリズマブ血清レベル試験は、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ　Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ実験室で臨床的に利用可能であったが、結果は診療記録中で４～１０日後にのみ入手可能であり、即座の臨床ケアのための適時な薬剤レベル評価には使用できなかった。そのような試験は、しかしながら、他のマーカーとの後の相関付けに使用された。

【００５２】
ＨＳＣＴ群におけるいかなるデータも存在しないなか、我々は、ＨＳＣＴ－ＴＭＡに対する治療を受けたＨＳＣＴ患者対しては、少なくとも９９μｇ／ｍＬ（ａＨＵＳにおける投薬に基づき）またはそれより高いエクリズマブレベルを目標とすることを提案した。より高いエクリズマブ血清レベルは追加の副作用を引き起こさないというデータが入手できた。また、容易に入手可能なエクリズマブ血清測定値が存在しないなか、我々は、患者の血清中でエクリズマブレベル>９９μｇ／ｍＬと相関するであろう、また臨床ケアにおいてリアルタイム薬剤投薬調節に有用なずっと素早い応答時間を有した、代替マーカーを同定することに決めた。最初のエクリズマブ用量は、エクリズマブ薬剤情報を使用して、患者の体重を基に与えられた。

【００５３】
ＨＳＣＴ後のＨＳＣＴ－ＴＭＡにおける異なる投薬要件の概念を検討するため、我々は、全補体溶血活性（ＣＨ５０）をモニタリングし、またそれをエクリズマブ血清レベル及び臨床応答と相関させることを選択した。当初治療された初めの患者６人については、出願人は、エクリズマブ開始前、及びその後臨床的に利用可能な導入療法の間は毎日、酵素免疫測定法を使用してＣＨ５０を測定した。

【００５４】
エクリズマブの薬力学マーカーは補体遮断を促進したため、エクリズマブ療法の間、エクリズマブ薬剤レベルと同じ時点において、血清中の全溶血補体活性（ＣＨ５０）が測定された。ＣＨ５０を測定するために使用された主な方法が２つある。ＣＨ５０を測定するための、酵素免疫測定法、及び標準ヒツジ赤血球を使用する溶血法であり、出願人はエクリズマブで治療された患者においてこれらの両者を調べた。

【００５５】
エクリズマブの薬物動態特性解析は、Ｃｉｎｃｉｎｎａｔｉ Ｃｈｉｌｄｒｅｎ‘ｓ Ｈｏｓｐｉｔａｌ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｃｅｎｔｅｒ（ＣＣＨＭＣ）のＤｉｖｉｓｉｏｎ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙにおいて実施され、エクリズマブ濃度が経時的に指数関数的な低下を示したため、１コンパートメントモデルにより記述された。消失速度定数（ｋｅｌ）及び０における濃度（Ｃ０）が、動態特性の対数線形相における対数変換された濃度対時間の線形最小二乗回帰により推定された。見かけの分布容積（Ｖｄ）は、最初の治療における用量／Ｃ０に基づき推定された。見かけの全身クリアランス（ＣＬ）は、式ＣＬ（Ｌ／ｈ）＝ｋｅｌ＊Ｖｄにより計算された。ｎ回目の用量における最大エクリズマブ濃度（$C_{max,n}$）は、次の等式により決定された。$C_{max,n}=C_{trough,n-1}$＋用量／Ｖｄ。治療量のエクリズマブトラフレベル>９９μｇ／ｍＬを予測するＣＨ５０の最善のカットオフ値を見つけるために、受信者動作特性（ＲＯＣ）曲線解析及びＹｏｕｄｅｎ指標が使用された。

【００５６】
同時点において測定されたエクリズマブ及びＣＨ５０レベルは、互いに強く相関した。エクリズマブ血清レベルが低下するにつれ、ＣＨ５０は上昇した（図６）。薬力学評価における我々の次のステップは、酵素免疫測定法、及び標準ヒツジ赤血球を使用する溶血法の使用の、２つの標準的方法を使用することにより、>９９μｇ／ｍＬのエクリズマブ濃度を予測するためのＣＨ５０レベルの診断性能を調べることだった。

【００５７】
酵素免疫測定法（図７）：
酵素免疫測定法により測定されるＣＨ５０レベル０～３ＣＡＥ単位は、>９９μｇ／ｍＬのエクリズマブ濃度に対応した（図７）。反対に、≧４ＣＡＥ単位のＣＨ５０カウントを有する全ての試料採取時点において、患者のエクリズマブ濃度は９９μｇ／ｍＬ（ｐ＝０．０００１）より低かった。ＣＨ５０<３ＣＡＥ単位は、少なくとも９９μｇ／ｍＬまたはより高い血清エクリズマブと相関した（本方法による正常なＣＨ５０レベルは、６０～１４４ＣＡＥである）。

【００５８】

使用されたＣＨ５０免疫測定法は、Ｂｉｎｄｉｎｇ Ｓｉｔｅ ｗｗｗ．ｔｈｅｂｉｎｄｉｎｇｓｉｔｅ．ｃｏｍ、ＣＨ５０ Ａｓｓａｙ（ＥＩＡ Ｍｅｔｈｏｄ）、製品番号ＭＫ０９５から入手可能である。Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ Ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ＥＩＡ（ＣＡＥ）試験キットは、全古典補体活性の測定のための新しい方法である。本方法は、終末補体タンパク質のネオ抗原に特異的な酵素結合型モノクローナル抗体を使用する。マイクロタイターウェルが、補体活性剤で被覆され、そこに単一の希釈度の患者または対照血清が加えられた。マイクロタイタープレートのウェル内で、完全な古典補体経路が活性化され、Ｃ１ｑからＣ９までのカスケードが形成される。西洋ワサビペルオキシダーゼ結合型モノクローナル抗体を、プレートウェルに結合している生じるネオ抗原と反応させる。色素源の添加の後、４５０ｎｍにて測定される結果としての吸光度の、レファレンスとの比較により、定量化が達成され、２つの対照により確認される。

【００５９】

溶血法

後に、出願人は、高リスクＨＳＣＴ－ＴＭＡを有する別の患者１２人を治療した。これらの患者におけるＣＨ５０レベルは、標準ヒツジ赤血球を使用する溶血法を使用して決定された（図８）。図８は、標準ヒツジ赤血球を使用する溶血法を使用することによる、ＣＨ５０の濃度の、>９９μｇ／ｍＬのエクリズマブ濃度との相関付けを示す（ｎ＝１２）。ＣＨ５０レベル０～１５ＣＨ５０単位は、全治療の間（Ａ）、並びに別々に解析された最初及び２回目の用量の間（Ｂ）、>９９μｇ／ｍＬのエクリズマブ濃度に対応した（図８）。（本方法による正常なＣＨ５０レベルは、１０１～３００ＣＨ５０単位である）。

【００６０】

溶血ＣＨ５０法は、以下のとおりである。

【００６１】

原理

機能的補体活性の決定のための伝統的な方法は、全溶血（ＣＨ５０）分析である。本分析法は、試験試料の、抗赤血球抗体で被覆されたヒツジ赤血球の標準懸濁液の５０％を溶解する能力を測定する。古典活性化及び終末補体成分の両者が、この反応においては測定される。

【００６２】

方法

ＣＨ５０補体試験は、感作されたヒツジ赤血球を使用する溶血分析であり、Ｄｉａｍｅｄｉｘ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎから入手可能である。これらの細胞は、ヒツジ赤血球に対する抗体により感作され、抗原抗体複合体が形成される。ヒト血清中で補体に暴露されると、赤血球の溶解が起こり、遊離ヘモグロビンが放出される。溶解の度合いは、ヒト血清中の全補体の濃度と比例する。生じる溶血は４１５ｎｍにて読まれ、既知濃度のレファレンス血清と比較される。

【００６３】

試料要件

２４時間以内の試料については、ヒト血清は－２０℃にて冷凍保存される。溶血済みの試料は使用されない。試験中は、試料は解凍されて混合され、それから使用までの間２～８℃にて冷却保存した。

【００６４】

試薬

ＥＺ Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ Ｃｅｌｌｓ（Ｄｉａｍｅｄｉｘ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、カタログ番号７８９－００１）

ＥＺ Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ Ｓｅｒｕｍ（ＥＺ Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ Ｓｔａｎｄａｒｄ、Ｄｉａｍｅｄｉｘ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、カタログ番号７８９－００６）

ＥＺ Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ Ｌｏｗ Ｃｏｎｔｒｏｌ、及びＥＺ Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ Ｈｉｇｈ Ｃｏｎｔｒｏｌ（Ｄｉａｍｅｄｉｘ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、カタロ

グ番号７８９－００８&７８９－００９）
【００６５】
保存要件
ＥＺ　Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ　Ｃｅｌｌｓは、２から８℃にて保存されるべきである。Ｃｏｎｔｒｏｌ及びＲｅｆｅｒｅｎｃｅ血清は、０℃から－２０℃にて保存される。試薬は箱に掲載される有効期限日まで安定である。
【００６６】
材料&機器
ピッペット
チューブラック
ボルテックス
タイマー
遠心分離機
マイクロプレートリーダー（４１５ｎｍ）
【００６７】
レファレンスの準備、及び品質管理
Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ　Ｓｅｒｕｍ、及びＱｕａｌｉｔｙ　Ｃｏｎｔｒｏｌ材料は、凍結乾燥されたヒト血清である。それらは、使用前に冷たい蒸留水３００μｌを用いて元に戻されて穏やかに混合され、５分間室温にて保持される。バイアル瓶は、使用前さらに１０分、氷上で保持された。元にもどったら、８時間以内に試験される。
【００６８】
手順
１．　存在する患者と同じ数のチューブが、またＬｏｗ及びＨｉｇｈ　ＱＣ、Ｂｌａｎｋ（自発的溶解）、並びにＲｅｆｅｒｅｎｃｅ（標準）に対しチューブ１本ずつが、準備される。
【００６９】
２．　チューブは、試験開始前の少なくとも１時間の間、常温にて保持される。
【００７０】
３．　上で示されるように、ＱＣ及びＲｅｆｅｒｅｎｃｅ血清を準備する。
【００７１】
４．　細胞を再懸濁するため、チューブを１０秒間ボルテックスする。
【００７２】
５．　全てのチューブからキャップを外す。
【００７３】
６．　患者試料、対照、及びレファレンス血清の５μｌを、適切に標識されたチューブに添加し、キャップを戻し、混合するために激しく振る。
【００７４】
７．　Ｂｌａｎｋチューブも混合されるべきである。
【００７５】
８．　チューブを室温（１８～３０℃）にて１時間立てておく。
【００７６】
９．　３～４回逆さまにすることにより、チューブを混合する。
【００７７】
１０．　チューブを１０分間１８００ｒｐｍにて遠心分離する。
【００７８】
１１．　各試料の２００μｌをデュープリケートで９６ウェルプレート上へピペットで移す。
【００７９】
１２．　４１５ｎｍにて読む。
【００８０】

確認
Ｂｌａｎｋ（自発的溶解）の吸光度は、０．１５０より低くなければならない。品質管理値は、期待される範囲内でなければならない。
【００８１】
解析
試験試料中で起こりうる自発的溶解の度合いを補正するため、Ｂｌａｎｋチューブの吸光度が、試験試料の吸光度から引かれる。
【００８２】
結果は、ＣＨ５０単位を得るため、以下の式を使用して計算される。
試料の吸光度　Ｘ　ＣＨ５０値　＝　試料のＣＨ５０値
【００８３】
レファレンスの吸光度
品質管理
２つのレベルの品質管理がキットと共に提供される。
【００８４】
品質管理データの記録文書
実験各回に対し、品質管理、キットのロット番号、及び有効期限日を記録文書化するために、ワークシートが使用される。各対照の範囲は、ワークシート上で見ることができる。実施された各解析についての品質管理及び患者の結果を報告するには、Ｔｈｅ　Ｃｅｒｎｅｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｒｅｐｏｒｔｉｎｇ　Ｓｙｓｔｅｍが使用される。
【００８５】
レファレンス範囲
無しまたは低い　０～１００
正常　１０１～３００
高い　>３０１
報告形式　結果は、ＣＨ５０単位で報告される。実験はゼロから４００ＣＨ５０単位まで線形である。
【００８６】
測定範囲
線形性試験は、「ゴールドスタンダード」材料と比較された場合、本分析は４００ＣＨ５０単位まで線形であることを示した。
【００８７】
要約すれば、臨床使用目的での十分に抑制されたＣＨ５０は、酵素免疫測定法により測定される場合は４ＣＡＥより低く、また標準ヒツジ赤血球を使用する溶血法により測定される場合は１５ＣＨ５０単位より低くなるであろう。これらのレベルは、「エクリズマブ投薬最適化における十分に抑制されたＣＨ５０」の概要と呼ばれるだろう。
【００８８】
出願人は、ＨＳＣＴ－ＴＭＡに対して薬剤の薬物動態に基づく用量調節を用いてエクリズマブで治療された、子供６人についての発見を当初発表した。全溶血性補体活性（ＣＨ５０）は、エクリズマブレベルと同時に薬力学的エンドポイントとして測定された。子供６人のうち４人は、治療量エクリズマブレベル及び完全な補体遮断が達成されると、ＨＳＣＴ－ＴＭＡが治った。患者２人は、用量増大後にさえも治療量エクリズマブレベルを達成しそびれ、後に死亡した。ＣＨ５０により測定される補体遮断は、治療量エクリズマブレベル及び臨床応答と相関した。
【００８９】
２０１２年1月と２０１３年5月との間にＣｉｎｃｉｎｎａｔｉ　Ｃｈｉｌｄｒｅｎ’ｓ　Ｈｏｓｐｉｔａｌ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｃｅｎｔｅｒ（ＣＣＨＭＣ）にてエクリズマブ（Ａｌｅｘｉｏｎ、米国コネチカット州）で治療された重度のＨＳＣＴ－ＴＭＡを有する継続患者６人が、当初は解析の中に含まれた。機関の治験審査委員会は後ろ向きカルテ調査を承認した。患者人口統計、治療の特徴、及びＨＳＣＴ合併症が診察記録から抽出され

た。ＨＳＣＴ－ＴＭＡは、現行の診断基準を使用して診断された。年齢に対して正常より高い乳酸脱水素酵素（ＬＤＨ）、正常の下限より低いハプトグロビン、末梢血塗抹上の分裂赤血球、貧血、血小板減少、Ｃｏｏｍｂｓ試験陰性、及び急性腎損傷を含んだ。急性腎損傷は、各患者のＨＳＣＴ前ベースラインからの、血清クレアチニンの倍加、または推定シスタチンＣ糸球体濾過量（ｅＧＦＲ、正常値８０～１２０ｍＬ／分）の５０％低下として定義された。タンパク尿症は、ランダムスポット尿蛋白対クレアチニン比（正常値<０．２ｍｇ／ｍｇ、ネフローゼ範囲>２ｍｇ／ｍｇ）を使用して同定された。利用可能である場合は、腎臓生体組織検査の結果がＴＭＡの組織学について調査された。エクリズマブでの治療については、各患者の法定後見人がインフォームドコンセントに署名した。

【００９０】

エクリズマブ治療及びモニタリング

治療用の血漿交換（ＴＰＥ）は、エクリズマブを開始する前に、それを受けている患者において停止された。ＴＰＥは薬を洗い流してしまうため、薬を除去しないように、である。エクリズマブの最初の用量は、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）を有する子供に対する推奨事項に従い与えられた（表２）。エクリズマブは、中心静脈アクセスを介して３０～６０分かけて注入された。免疫が低下したＨＳＣＴレシピエントは髄膜炎菌ワクチンに応答しないため、エクリズマブが排除されＣＨ５０レベルが正常化するまで、全患者はシプロフロキサシンまたはペニシリンＶＫ予防法を受けたままとした。各用量後には、各用量の前に引き起こされるトラフレベルを含む血清中のエクリズマブレベルが、少なくとも週２回調べられた。エクリズマブ薬剤レベルはＣａｍｂｒｉｄｇｅ　Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ，　Ｉｎｃ．（マサチューセッツ州ボストン）にて臨床試験として実施され、トラフ濃度>９９μｇ／ｍＬが治療量とみなされた。レベルは４～１０日の応答時間で報告され、しばしば直後には入手可能ではなかったので、投薬調節は以下のように相違した。トラフレベルが次の週毎の用量前に報告されかつ治療量であった場合は、図１０中のスケジュールに従って用量が与えられた。患者が次の週毎の用量の期限がきていて、かつエクリズマブトラフ濃度が報告され治療量未満であった場合は、次の用量は３００ｍｇ／用量上昇させられた。治療量未満の結果が前の用量から４～５日後に報告された場合、追加の週半ばの用量が与えられた。用量調節のために結果が入手できなかった場合は、同じエクリズマブ導入用量が、トラフエクリズマブ濃度が治療量より高いことが記録されるまで毎週継続された。

【００９１】

導入療法は、患者が血液学的応答を達成し、かつ治療量のエクリズマブレベルが記録されるまで継続され、達成かつ記録された時点で、維持用スケジュールが開始された（図１０）。エクリズマブを中止することを検討するには、患者は、血液学的パラメーターの正常化、及び腎臓パラメーターの改善を示さなければならなかった。

【００９２】

結果

患者６人の全員が、当初は顕著なＨＳＣＴ－ＴＭＡ関連合併症を報告した。患者５及び６は、エクリズマブの開始前に多臓器不全で重篤であった。

【００９３】

患者年齢メジアンは５歳（２．４～１０．９歳の範囲）であった。患者５人においては、移植から１００日（６～６９日の範囲）以内にＨＳＣＴ－ＴＭＡが診断された。患者１人は、急性ＨＳＣＴ－ＴＭＡ、及び血液透析を要する腎不全を呈した後、移植後１年で診断された。ＨＳＣＴ－ＴＭＡ診断時には、全患者が、１８．５ｍＬ／分（１５～４８ｍＬ／分の範囲）の血清シスタチンＣ－ｅＧＦＲメジアンを伴う腎機能障害、及び１１ｍｇ／ｍｇ（４．５～８１．６ｍｇ／ｍｇの範囲）のランダム尿蛋白／クレアチニン比メジアンを伴うネフローゼ範囲のタンパク尿症を有した。患者２人は、腎代替療法を要した。全患者が、エクリズマブ療法の開始時に６から９の抗高血圧薬を要する重度の高血圧を有した。ＡＤＡＭＴＳ１３活性レベルは、全ての患者において正常（>６７％）で、これはＴＴＰを除外した。

【００９４】
調べられた患者５人のうち４人において、終末補体複合体活性（ｓＣ５ｂ－９）が上昇していた。正常なｓＣ５ｂ－９レベルを有した患者は、血液試料が得られた時に治療用の血漿交換（ＴＰＥ）を受けており、ＴＰＥを受けていない間に貯蔵された試料では高いｓＣ５ｂ－９レベルを有することが示された。ＣＦＨ自己抗体は、いずれの患者においても検出されなかった。患者２人が低下したＣ４レベルを、また１人は低下したＣＦＨレベルを有した。全患者が検出可能なＣＦＨＲ１タンパク質を有し、これはＣＦＨＲ３－ＣＦＨＲ１のホモ欠失を除外した。試験された患者３人のうち１人は、ＣＦＨＲ３－ＣＦＨＲ１のヘテロ欠失を有した。患者２人に対して実施された腎臓生体組織検査は、患部の細動脈において広汎性Ｃ４ｄ染色を伴う重度のＴＭＡを示した。患者６は、生体組織検査で確認された腎ＴＭＡを有した。

【００９５】
エクリズマブに対する臨床応答
患者１～４は、治療量のエクリズマブレベルを達成した後、エクリズマブに対する完全な臨床応答を示した。ＨＳＣＴ－ＴＭＡを治すには、メジアンで７用量（４～１３用量の範囲）のエクリズマブが必要であった。血液学的応答は、エクリズマブ開始からメジアンで２８．５日（１５～４５日）後に観察された。全応答者が高血圧の劇的な改善を示し、抗高血圧薬の数が、エクリズマブ療法の開始時の６～９から、エクリズマブ療法完了時の０～２剤まで減少した。シスタチンＣ－ｅＧＦＲの倍加、及び２ｍｇ／ｍｇ未満のタンパク尿症の改善を含む、全てのＨＳＣＴ－ＴＭＡパラメーターの完全奏功にかかった時間のメジアンは、エクリズマブ開始後６９．５日（２９～１４１日）後であった。ＨＳＣＴ－ＴＭＡ後メジアンで３８．５週間（２９～６３週間の範囲）後の時点において、全ての応答者が現在良好である。患者１及び４は、>１００ｍｌ／分の正常シスタチンＣ－ｅＧＦＲ、並びにタンパク尿症及び高血圧がないことから証明されるように、腎機能を完全に回復させた。患者２及び３は、両者ともエクリズマブ療法開始時にＨＳＣＴ－ＴＭＡゆえの重度の遷延性の重度の腎臓損傷を有した。両者は、慢性腎疾患、及びシスタチンＣ－ｅＧＦＲ<５０ｍｌ／分を有したままだが、血液透析は受けておらず、かつロサルタン療法を受けた状態で正常血圧を示す。

【００９６】
患者５及び６は、エクリズマブ療法を受けたにもかかわらず、マルチシステム臓器不全、及びアクティブなＨＳＣＴ－ＴＭＡを伴って死亡した。両患者は、エクリズマブ療法開始時点で重度の腎臓損傷を有し重篤であった。また、いずれの患者も、持続的な治療量エクリズマブトラフレベル、またはＣＨ５０により測定される補体遮断を達成しなかった（下記参照）。患者６人全員が、起因性の副作用または反応なくエクリズマブ療法に耐え、また髄膜炎菌感染または他の細菌感染もなかった。

【００９７】
エクリズマブ薬物動態
治療の最初の三週間についてのエクリズマブ投薬及びレベルの代表的な実例が、図９に示される。全体的には、患者６人のうち４人が、最初の用量後には治療量未満のエクリズマブレベルを有した。とりわけ、患者３に対する最初のエクリズマブ用量は、彼の体重９ｋｇに対して推奨される（３００ｍｇ）より高く（６００ｍｇ）、最初の用量後に治療量をもたらした。追加の用量数または現在推奨されるより高い用量を使用して、応答者４人全員（患者１から４）において、最終的にはエクリズマブの治療量トラフレベル>９９μｇ／ｍＬが達成された。非応答の２症例（患者５及び６）においては、エクリズマブトラフレベルは治療量未満のままであった。患者５は、治療の第２４日から開始した毎週９００ｍｇ二回への著しい用量上昇にもかかわらず、５週間の治療の間には治療量トラフレベルを達成しなかった。患者６は、治療量エクリズマブレベルを達成することなく死亡する前、彼の体重に対して推奨されるとおり、毎週２回の導入用量９００ｍｇが投与された。非応答者両者において、最初の用量から３日後、エクリズマブレベルは治療量未満だったが、血清エクリズム濃度の結果は未決定であったため、投薬は適時には調節され得なかっ

た。エクリズマブの消失速度定数及び全身クリアランスは、患者間で著しい変動性を示した。治療時に最も病状が悪く、かつおそらく応答した患者に比べより高い異化作用を有した患者５及び６において、クリアランスが最も迅速であった（データ表示なし）。

【００９８】

エクリズマブレベルとＣＨ５０との間の関係

エクリズマブ及びＣＨ５０レベルが同時点において測定され、互いに強く相関した（図６～７）。具体的には、第１週における非常に迅速な消失相の間に得られた患者６からの測定値１つを除き、０～３ＣＡＥ単位のＣＨ５０カウントが>９９μｇ／ｍＬのエクリズマブ濃度に対応した。反対に、≧４ＣＡＥ単位のＣＨ５０を有した試料採取時点全てにおいて、患者のエクリズマブ濃度は<９９μｇ／ｍＬで治療量未満であった（ｐ＝０．０００１）。

【００９９】

応答者４人全員（患者１から４）においては、治療の２回目の用量後、補体活性の完全遮断（ＣＨ５０<３ＣＡＥ単位）が達成された。非応答の２症例（患者５及び６）においては、補体遮断は不完全であった。

【０１００】

今日までに、出願人は、高リスクＨＳＣＴ－ＴＭＡを有する患者１８人（年齢２．４～３０歳）に対しにエクリズマブを処方した。患者３人はなおも治療を受けている。他の患者１５人のうち、患者１０人（６６．７％）はＨＳＣＴ－ＴＭＡを治すことができ、５人はアクティブなＨＳＣＴ－ＴＭＡを伴ってＨＳＣＴ合併症で死亡した。この拡張された患者コーホートは、安定した治療レベルを維持するにはＨＳＣＴ患者は薬物動態的にモニタリングした補体遮断の投薬を要し、また他の疾患に対して推奨されるよりも強いエクリズマブ投薬を全患者が要するという、当初の観察結果を支持する。ＣＨ５０レベルはエクリズマブ投薬を最適化するための非常に正確かつ迅速な臨床検査であり続け、ｓＣ５ｂ－９測定値は臨床応答がいつ予期されるべきかを示す。アクティブなＨＳＣＴ－ＴＭＡで死亡した患者全員が、用量上昇しても治療量エクリズマブ投薬を達成することができなかった。治療に対する総合応答率は、この患者の拡張されたコーホートにおいてなおも６６．７％のままである。特に、現在治療を受けている患者の１人は、個別化エクリズマブ投薬でｓＣ５ｂ－９の正常化を達成したが、アクティブな血液学的及び腎臓のＨＳＣＴ－ＴＭＡ徴候を有したままで、かつ高いＣ３ａレベルを有する。このことは、いくらかの患者は、エクリズマブに加えまたはエクリズマブの代わりに、将来的な薬剤を用いる、補体カスケードにおけるより高い位置で（つまり、Ｃ３のレベルで）の補体遮断を要しうることを示す。

【０１０１】

考察

出願人は、重度のＨＳＣＴ－ＴＭＡの治療における、終末補体阻害剤エクリズマブの使用を報告する。出願人は、患者の６６．７％が、治療量のエクリズマブレベルを達成した後、重度のＨＳＣＴ－ＴＭＡの完全奏功を示したことを観察した。出願人の前向きＨＳＣＴ－ＴＭＡ研究において、そのような高リスクＨＳＣＴ－ＴＭＡを有する患者の生存率は、補体遮断療法なしで２０％であった。非応答可患者は、用量上昇にもかかわらず、治療量の薬剤レベルまたは補体遮断を達成することなく死亡した。治療量エクリズマブレベルに達しかつそれを維持するためには、ＨＳＣＴ－ＴＭＡを有する全患者は、ａＨＵＳを有する患者に対して現在推奨されている投薬レジメンと比較して、より高いエクリズマブ投薬、及び／またはより頻繁な投与を要した。より早期の、または適時な用量上昇を用いるより積極的な治療は、非応答患者に対して治療をより有効にすることを可能にしたかもしれない。重要なことに、出願人は、臨床応答及びエクリズマブ薬剤レベルが、補体遮断の容易に測定される薬力学マーカーである全補体活性（ＣＨ５０）と良く相関することを観察した。エクリズマブ血清濃度の測定は広くは利用可能でなく、結果が戻るのに>１週間かかりうる。従って、ＣＨ５０検査は、補体遮断、及び治療量エクリズマブレベルとの相関のより迅速な評価を提供し、より適時的な方式で実用的な用量調節を可能にする。

【０１０２】
エクリズマブ薬物動態は、１コンパートメントモデルに基づき解析された。消失速度定数は各治療後に一定ではなく、経時的に低下し、対数変換されたエクリズマブ濃度の下降勾配に伴い安定化した。加工勾配は、複数回の治療後、緩やかになった。患者１８人のうち１３人（７２％）が、最初のエクリズマブ用量の３～４日後、エクリズマブ濃度<９９μｇ／ｍＬを示した。ＣＨ５０抑制は、不十分で、また<９９μｇ／ｍＬの治療量未満のエクリズマブ濃度と関連付けられ、このことはこれらの患者における追加の治療の必要性を認定した。反対に、十分なＣＨ５０抑制は、治療量のエクリズマブレベル>９９μｇ／ｍＬ及び臨床応答と強く相関していた。これは、補体遮断の成功、及び十分な薬剤投薬を認定した。

【０１０３】
出願人の研究は、ＨＳＣＴ－ＴＭＡを有する患者におけるエクリズマブに対する臨床応答までの時間に関する重要なデータを提供する。ＨＳＣＴ－ＴＭＡの診断後にすみやかにエクリズマブ療法を開始し、かつ安定した治療量エクリズマブレベルを達成した患者において、最も迅速かつ最も完全な応答が達成された。しかしながら、我々は、治療用の血漿交換が効かなかった長期のＨＳＣＴ－ＴＭＡを有する患者においても、血液学的応答、及び高血圧の制御を達成することができた。エクリズマブ療法前の長期性ＨＳＣＴ－ＴＭＡを伴う症例では、腎臓回復は不完全で、回復までの時間はより長かった。これは、エクリズマブの早期使用が重度のＨＳＣＴ－ＴＭＡの症例において利益を最大化しうることを示唆する。

【０１０４】
我々の観察結果に基づき、患者が非応答者と見なされる前に、記録された治療量のエクリズマブトラフレベル、または検出不可能なＣＨ５０レベルにより記録される十分な補体遮断を伴う、少なくとも４から６週間の治療が使用されうる。患者が最初の用量後に迅速な消失者であると判断される場合（つまり、治療開始から３～４日後）、治療量トラフレベルを可能な限り迅速に達成するためには、追加のエクリズマブ導入用量が検討されるべきである。別の一選択肢は、非常に異化作用が強いかもしれない重篤な患者においてはとくに、最初のエクリズマブ用量を、現在推奨されている最初の導入用量より３００ｍｇ高くすることであろう。発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）及びａＨＵＳを有する患者はしばしばエクリズマブでの生涯続く治療にコミットするが、出願人は、全ての応答者において、血液学的及び腎臓応答を達成した後にエクリズマブ療法を中止することができた。成功した最短の工程は４週間で、また最長の治療は１５週間であった。治療中止後、応答者においてはＨＳＣＴ－ＴＭＡの再発はなかった。

【０１０５】
コーホート中の検査した全患者が高いｓＣ５ｂ－９レベルを有し、これは活性化された終末補体経路の証拠となった。我々は最近、代替及び古典経路の両者の調節不全がＨＳＣＴ－ＴＭＡにおいて観察されうることを示した。幸運にも、代替または古典経路のいずれにより活性化される補体も、終末補体遮断薬エクリズマブにより遮断されうる。このことは、この薬を、ＨＳＣＴ－ＴＭＡの発病機序に関与する補体経路によらず、適切な治療とする。結論として、エクリズマブは、高い死亡リスクにあるＨＳＣＴ－ＴＭＡ患者にとって、有望な治療の選択肢である。早期の治療開始は、不可逆的な臓器損傷を予防しうる。また毒性が低い。ＨＳＣＴ－ＴＭＡを有する患者におけるエクリズマブ投薬は、薬物動態または薬力学検査によりガイドされるべきであり、最も病状が悪く異化作用の高い患者においては、より積極的な投薬スケジュールが探索される必要がある。ＣＨ５０は、正確で容易に利用可能な補体遮断の薬力学マーカーとして役立ち、すみやかな投薬調節を、ことによれば薬剤レベルのモニタリングの必要なしに可能にしうる。

【０１０６】
参照文献
1. George JN, Li X, McMinn JR, Terrell DR, Vesely SK, Selby GB. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplan

tation: a diagnostic dilemma. Transfusion. 2004;44:294-304.
2. Kersting S, Koomans HA, Hene RJ, Verdonck LF. Acute renal failure after allogeneic myeloablative stem cell transplantation: retrospective analysis of incidence, risk factors and survival. Bone Marrow Transplant. 2007;39:359-65.
3. Parikh CR, McSweeney P, Schrier RW. Acute renal failure independently predicts mortality after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant. Kidney Int. 2005;67:1999-2005.
4. Jodele S, Davies SM, Lane A, Khoury J, Dandoy C, Goebel J, et al. Refined diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a prospective study in children and young adults. Blood. 2014;Jul 24;124(4):645-53.
5. Keir L, Coward RJ. Advances in our understanding of the pathogenesis of glomerular thrombotic microangiopathy. Pediatr Nephrol. 2011;26:523-33.
6. Waters AM, Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. Pediatr Nephrol. 2011;26:41-57.
7. Tsai HM. Untying the knot of thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome. Am J Med. 2013;126:200-9.
8. Jodele S, Licht C, Goebel J, Dixon BP, Zhang K, Sivakumaran TA, et al. Abnormalities in the alternative pathway of complement in children with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. Blood. 2013;122:2003-7.
9. Jodele S, Hirsch R, Laskin B, Davies S, Witte D, Chima R. Pulmonary arterial hypertension in pediatric patients with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19:202-7.
10. Lerner D, Dandoy C, Hirsch R, Laskin B, Davies SM, Jodele S. Pericardial effusion in pediatric SCT recipients with thrombotic microangiopathy. Bone Marrow Transplant. 2014:Jun;49(6):862-3.
11. Inamoto Y, Ito M, Suzuki R, Nishida T, Iida H, Kohno A, et al. Clinicopathological manifestations and treatment of intestinal transplant-associated microangiopathy. Bone Marrow Transplant. 2009;44:43-9.
12. Glezerman IG, Jhaveri KD, Watson TH, Edwards AM, Papadopoulos EB, Young JW, et al. Chronic kidney disease, thrombotic microangiopathy, and hypertension following T cell-depleted hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16:976-84.
13. Hoffmeister PA, Hingorani SR, Storer BE, Baker KS, Sanders JE. Hypertension in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16:515-24.
14. Laskin BL, Nehus E, Goebel J, Khoury JC, Davies SM, Jodele S. Cystatin C-estimated glomerular filtration rate in pediatric autologous hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18:1745-52.
15. Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Khoury JC, Bleesing JJ, Mehta PA, et al. Early clinical indicators of transplant-associated thrombotic microangiopathy in pediatric neuroblastoma patients undergoing auto-SCT. Bone Marrow Transplant. 2011;46:682-9.
16. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2007;22:1839-48.
17. Jodele S, Fukuda T, Vinks A, Mizuno K, Laskin BL, Goebel J, et al. Eculizumab Therapy in Children with Severe Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy. Biol Blood Marrow Transplant. 2013:Apr;20(4):518-25.
18. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al.

Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. N E ngl J Med. 2012;367:20-9.
19. Nehus EJ, Laskin BL, Kathman TI, Bissler JJ. Performance of cystatin C-based equations in a pediatric cohort at high risk of kidney injury. Pediatr Nephrol. 2013;28:453-61.
20. Hingorani S, Gooley T, Pao E, Sandmaier B, McDonald G. Urinary cytokines aft er HCT: evidence for renal inflammation in the pathogenesis of proteinuria and k idney disease. Bone Marrow Transplant. 2014;49:403-9.
21. Hingorani SR, Seidel K, Lindner A, Aneja T, Schoch G, McDonald G. Albuminuri a in hematopoietic cell transplantation patients: prevalence, clinical associati ons, and impact on survival. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14:1365-72.
22. Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Jodele S. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thromboti c microangiopathy. Blood. 2011;118:1452-62.
23. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2004;114:555-76.
24. Goodwin JE, Geller DS. Glucocorticoid-induced hypertension. Pediatr Nephrol. 2012;27:1059-66.
25. Moulder JE, Cohen EP, Fish BL. Captopril and losartan for mitigation of rena l injury caused by single-dose total-body irradiation. Radiation research. 2011; 175:29-36.
26. Hingorani S. Chronic kidney disease after liver, cardiac, lung, heart-lung, and hematopoietic stem cell transplant. Pediatr Nephrol. 2008;23:879-88.
27. Haines HL, Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Yin HJ, Lawrence J, et al. Blood, and not urine, BK viral load predicts renal outcome in children with hemorrhagi c cystitis following hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17:1512-9.
28. O'Donnell PH, Swanson K, Josephson MA, Artz AS, Parsad SD, Ramaprasad C, et al. BK virus infection is associated with hematuria and renal impairment in reci pients of allogeneic hematopoetic stem cell transplants. Biol Blood Marrow Trans plant. 2009;15:1038-48 e1.
29. Laskin BL, Maisel J, Goebel J, Yin HJ, Luo G, Khoury JC, et al. Renal Arteri olar C4d Deposition: A Novel Characteristic of Hematopoietic Stem Cell Transplan tation-Associated Thrombotic Microangiopathy. Transplantation. 2013:Jul 27;96(2) :217-23.
30. Dandoy CE, Hirsch R, Chima R, Davies SM, Jodele S. Pulmonary hypertension af ter hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2013; 19:1546-56.
31. Houtchens J, Martin D, Klinger JR. Diagnosis and management of pulmonary art erial hypertension. Pulmonary medicine. 2011;2011:845864.
32. Perkowska-Ptasinska A, Sulikowska-Rowinska A, Pazik J, Komuda-Leszek E, Durl ik M. Thrombotic nephropathy and pulmonary hypertension following autologous bon e marrow transplantation in a patient with acute lymphoblastic leukemia: case re port. Transplant Proc. 2006;38:295-6.
33. Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. Th e Journal of clinical investigation. 2012;122:4306-13.
34. Milan A, Magnino C, Veglio F. Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. Journal of the American Society of Echoca rdiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2 010;23:225-39; quiz 332-4.

35. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European heart journal. 2009;30:2493-537.
36. Aldoss O, Gruenstein DH, Bass JL, Steinberger J, Zhang Y, Defor TE, et al. Pericardial effusion after pediatric hematopoietic cell transplant. Pediatr Transplant. 2013;17:294-9.
37. Norkin M, Ratanatharathorn V, Ayash L, Abidi MH, Al-Kadhimi Z, Lum LG, et al. Large pericardial effusion as a complication in adults undergoing SCT. Bone Marrow Transplant. 2011;46:1353-6.
38. Mohammed J, Filler G, Price A, Sharma AP. Cardiac tamponade in diarrhoea-positive haemolytic uraemic syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2009;24:679-81.
39. Sagrista-Sauleda J, Merce AS, Soler-Soler J. Diagnosis and management of pericardial effusion. World journal of cardiology. 2011;3:135-43.
40. Aljitawi OS, Rodriguez L, Madan R, Ganguly S, Abhyankar S, McGuirk JP. Late-onset intestinal perforation in the setting of posttransplantation microangiopathy: a case report. Transplant Proc. 2010;42:3892-3.
41. Hewamana S, Austen B, Murray J, Johnson S, Wilson K. Intestinal perforation secondary to haematopoietic stem cell transplant associated thrombotic microangiopathy. Eur J Haematol. 2009;83:277.
42. Narimatsu H, Kami M, Hara S, Matsumura T, Miyakoshi S, Kusumi E, et al. Intestinal thrombotic microangiopathy following reduced-intensity umbilical cord blood transplantation. Bone Marrow Transplant. 2005;36:517-23.
43. Nishida T, Hamaguchi M, Hirabayashi N, Haneda M, Terakura S, Atsuta Y, et al. Intestinal thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: a clinical imitator of acute enteric graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant. 2004;33:1143-50.
44. Yamada-Fujiwara M, Miyamura K, Fujiwara T, Tohmiya Y, Endo K, Onishi Y, et al. Diagnosis of intestinal graft-versus-host disease and thrombotic microangiopathy after allogeneic stem cell transplantation. The Tohoku journal of experimental medicine. 2012;227:31-7.
45. Fujino M, Kim Y, Ito M. Intestinal thrombotic microangiopathy induced by FK506 in rats. Bone Marrow Transplant. 2007;39:367-72.
46. Piscitelli D, Fiore MG, Rossi R, Casiello M, Sanguedolce F. Unusual case report of thrombotic microangiopathy of the small bowel following liver transplantation, a possible immunosuppressant-induced disease with histological and ultrastructural findings. TheScientificWorldJournal. 2009;9:1031-4.
47. Dierickx D, Monbaliu D, De Rycke A, Wisanto E, Lerut E, Devos T, et al. Thrombotic microangiopathy following intestinal transplantation: a single center experience. Transplant Proc. 2010;42:79-81.
48. Martinez MT, Bucher C, Stussi G, Heim D, Buser A, Tsakiris DA, et al. Transplant-associated microangiopathy (TAM) in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants. Bone Marrow Transplant. 2005;36:993-1000.
49. Fuge R, Bird JM, Fraser A, Hart D, Hunt L, Cornish JM, et al. The clinical features, risk factors and outcome of thrombotic thrombocytopenic purpura occurring after bone marrow transplantation. Br J Haematol. 2001;113:58-64.
50. Staykov D, Schwab S. Posterior reversible encephalopathy syndrome. Journal of intensive care medicine. 2012;27:11-24.

51. Roth C, Ferbert A. The posterior reversible encephalopathy syndrome: what's certain, what's new? Practical neurology. 2011;11:136-44.
52. Ishikawa Y, Nishio S, Sasaki H, Kudo R, Goto H, Ito M, et al. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy after steroid pulse therapy for polyserositis related to graft-versus-host disease. Clin Exp Nephrol. 2011;15:179-83.
53. Batts ED, Lazarus HM. Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? Bone Marrow Transplant. 2007;40:709-19.
54. Kojouri K, George JN. Thrombotic microangiopathy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Curr Opin Oncol. 2007;19:148-54.
55. Nakamae H, Yamane T, Hasegawa T, Nakamae M, Terada Y, Hagihara K, et al. Risk factor analysis for thrombotic microangiopathy after reduced-intensity or myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Am J Hematol. 2006;81:525-31.
56. Hale GA, Bowman LC, Rochester RJ, Benaim E, Heslop HE, Krance RA, et al. Hemolytic uremic syndrome after bone marrow transplantation: clinical characteristics and outcome in children. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11:912-20.
57. Worel N, Greinix HT, Leitner G, Mitterbauer M, Rabitsch W, Rosenmayr A, et al. ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning: close association with transplant-associated microangiopathy. Transfus Apher Sci. 2007;36:297-304.
58. Willems E, Baron F, Seidel L, Frere P, Fillet G, Beguin Y. Comparison of thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic cell transplantation with high-dose or nonmyeloablative conditioning. Bone Marrow Transplant. 2010;45:689-93.
59. Rosenthal J, Pawlowska A, Bolotin E, Cervantes C, Maroongroge S, Thomas SH, et al. Transplant-associated thrombotic microangiopathy in pediatric patients treated with sirolimus and tacrolimus. Pediatr Blood Cancer. 2011;57:142-6.
60. Rodriguez R, Nakamura R, Palmer JM, Parker P, Shayani S, Nademanee A, et al. A phase II pilot study of tacrolimus/sirolimus GVHD prophylaxis for sibling donor hematopoietic stem cell transplantation using 3 conditioning regimens. Blood. 2010;115:1098-105.
61. Cutler C, Henry NL, Magee C, Li S, Kim HT, Alyea E, et al. Sirolimus and thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11:551-7.
62. Platzbecker U, von Bonin M, Goekkurt E, Radke J, Binder M, Kiani A, et al. Graft-versus-host disease prophylaxis with everolimus and tacrolimus is associated with a high incidence of sinusoidal obstruction syndrome and microangiopathy: results of the EVTAC trial. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15:101-8.
63. Changsirikulchai S, Myerson D, Guthrie KA, McDonald GB, Alpers CE, Hingorani SR. Renal thrombotic microangiopathy after hematopoietic cell transplant: role of GVHD in pathogenesis. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:345-53.
64. Tichelli A, Gratwohl A. Vascular endothelium as 'novel' target of graft-versus-host disease. Best Pract Res Clin Haematol. 2008;21:139-48.
65. Cooke KR, Jannin A, Ho V. The contribution of endothelial activation and injury to end-organ toxicity following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14:23-32.
66. Biedermann BC. Vascular endothelium and graft-versus-host disease. Best Pract Res Clin Haematol. 2008;21:129-38.
67. Takatsuka H, Takemoto Y, Yamada S, Wada H, Tamura S, Fujimori Y, et al. Comp

lications after bone marrow transplantation are manifestations of systemic infla mmatory response syndrome. Bone Marrow Transplant. 2000;26:419-26.
68. Nakamura Y, Yujiri T, Ando T, Hisano S, Tanizawa Y. Nephrotic syndrome assoc iated with thrombotic microangiopathy following allogeneic stem-cell transplanta tion for myelodysplastic syndrome. Br J Haematol. 2007;136:857-9; author reply 9 -60.
69. Cho BS, Min CK, Eom KS, Kim YJ, Kim HJ, Lee S, et al. Clinical impact of thr ombotic microangiopathy on the outcome of patients with acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Tr ansplant. 2008;41:813-20.
70. Chang A, Hingorani S, Kowalewska J, Flowers ME, Aneja T, Smith KD, et al. Sp ectrum of renal pathology in hematopoietic cell transplantation: a series of 20 patients and review of the literature. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2:1014-23.
71. Lopes da Silva R, Ferreira I, Teixeira G, Cordeiro D, Mafra M, Costa I, et a l. BK virus encephalitis with thrombotic microangiopathy in an allogeneic hemato poietic stem cell transplant recipient. Transpl Infect Dis. 2011;13:161-7.
72. Uderzo C, Bonanomi S, Busca A, Renoldi M, Ferrari P, Iacobelli M, et al. Ris k factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hema topoietic stem cell transplantation. Transplantation. 2006;82:638-44.
73. Schwimmer J, Nadasdy TA, Spitalnik PF, Kaplan KL, Zand MS. De novo thromboti c microangiopathy in renal transplant recipients: a comparison of hemolytic urem ic syndrome with localized renal thrombotic microangiopathy. Am J Kidney Dis. 20 03;41:471-9.
74. Labrador J, Lopez-Corral L, Lopez-Godino O, Vazquez L, Cabrero-Calvo M, Pere z-Lopez R, et al. Risk factors for thrombotic microangiopathy in allogeneic hema topoietic stem cell recipients receiving GVHD prophylaxis with tacrolimus plus M TX or sirolimus. Bone Marrow Transplant. 2014:May;49(5):684-90.
75. Shayani S, Palmer J, Stiller T, Liu X, Thomas SH, Khuu T, et al. Thrombotic microangiopathy associated with sirolimus level after allogeneic hematopoietic c ell transplantation with tacrolimus/sirolimus-based graft-versus-host disease pr ophylaxis. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19:298-304.
76. Siami K, Kojouri K, Swisher KK, Selby GB, George JN, Laszik ZG. Thrombotic m icroangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an auto psy study. Transplantation. 2008;85:22-8.
77. Mii A, Shimizu A, Masuda Y, Fujino T, Kaneko T, Utsumi K, et al. Renal throm botic microangiopathy associated with chronic humoral graft versus host disease after hematopoietic stem cell transplantation. Pathol Int. 2011;61:34-41.
78. Mii A, Shimizu A, Kaneko T, Fujita E, Fukui M, Fujino T, et al. Renal thromb otic microangiopathy associated with chronic graft-versus-host disease after all ogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Pathol Int. 2011;61:518-27.
79. Sadeghi B, Al-Chaqmaqchi H, Al-Hashmi S, Brodin D, Hassan Z, Abedi-Valugerdi M, et al. Early-phase GVHD gene expression profile in target versus non-target tissues: kidney, a possible target? Bone Marrow Transplant. 2013;48:284-93.
80. Brukamp K, Doyle AM, Bloom RD, Bunin N, Tomaszewski JE, Cizman B. Nephrotic syndrome after hematopoietic cell transplantation: do glomerular lesions represe nt renal graft-versus-host disease? Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1:685-94.
81. Ho VT, Cutler C, Carter S, Martin P, Adams R, Horowitz M, et al. Blood and m arrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: t hrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. Biol Bl ood Marrow Transplant. 2005;11:571-5.

82. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, Clark RE, George JN, Gratwohl A, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. Haematologica. 2007;92:95-100.
83. Cho BS, Yahng SA, Lee SE, Eom KS, Kim YJ, Kim HJ, et al. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. Transplantation. 2010;90:918-26.
84. van der Plas RM, Schiphorst ME, Huizinga EG, Hene RJ, Verdonck LF, Sixma JJ, et al. von Willebrand factor proteolysis is deficient in classic, but not in bone marrow transplantation-associated, thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 1999;93:3798-802.
85. Peyvandi F, Siboni SM, Lambertenghi Deliliers D, Lavoretano S, De Fazio N, Moroni B, et al. Prospective study on the behaviour of the metalloprotease ADAMTS13 and of von Willebrand factor after bone marrow transplantation. Br J Haematol. 2006;134:187-95.
86. Carreras E, Diaz-Ricart M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. 2011;46:1495-502.
87. Holmes LV, Strain L, Staniforth SJ, Moore I, Marchbank K, Kavanagh D, et al. Determining the population frequency of the CFHR3/CFHR1 deletion at 1q32. PloS one. 2013;8:e60352.
88. Legendre CM, Licht C, Loirat C. Eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med. 2013;369:1379-80.
89. Tati R, Kristoffersson AC, Stahl AL, Rebetz J, Wang L, Licht C, et al. Complement activation associated with ADAMTS13 deficiency in human and murine thrombotic microangiopathy. J Immunol. 2013;191:2184-93.
90. Reti M, Farkas P, Csuka D, Razso K, Schlammadinger A, Udvardy ML, et al. Complement activation in thrombotic thrombocytopenic purpura. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2012;10:791-8.
91. Cataland SR, Holers VM, Geyer S, Yang S, Wu HM. Biomarkers of the alternative pathway and terminal complement activity at presentation confirms the clinical diagnosis of aHUS and differentiates aHUS from TTP. Blood. 2014:Jun 12;123(24):3733-8.
92. Orth D, Khan AB, Naim A, Grif K, Brockmeyer J, Karch H, et al. Shiga toxin activates complement and binds factor H: evidence for an active role of complement in hemolytic uremic syndrome. J Immunol. 2009;182:6394-400.
93. Thurman JM, Marians R, Emlen W, Wood S, Smith C, Akana H, et al. Alternative pathway of complement in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:1920-4.
94. Lapeyraque AL, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, et al. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. N Engl J Med. 2011;364:2561-3.
95. Menne J, Nitschke M, Stingele R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic Escherichia coli O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. BMJ. 2012;345:e4565.
96. Kielstein JT, Beutel G, Fleig S, Steinhoff J, Meyer TN, Hafer C, et al. Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing E. coli O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry. Nephrol Dial Transplant. 2012;27:3807-15.
97. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. Nature reviews Nephrology. 2012;8:622-33.

98. Song D, Wu LH, Wang FM, Yang XW, Zhu D, Chen M, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. Arthritis research & therapy. 2013;15:R12.
99. Crovetto F, Borsa N, Acaia B, Nishimura C, Frees K, Smith RJ, et al. The genetics of the alternative pathway of complement in the pathogenesis of HELLP syndrome. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2012;25:2322-5.
100. Totina A, Iorember F, El-Dahr SS, Yosypiv IV. Atypical hemolytic-uremic syndrome in a child presenting with malignant hypertension. Clinical pediatrics. 2013;52:183-6.
101. Nadasdy T. Thrombotic microangiopathy in renal allografts: the diagnostic challenge. Current opinion in organ transplantation. 2014;19:283-92.
102. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorror ML, Boeckh M, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. N Engl J Med. 2010;363:2091-101.
103. Rajpal JS, Patel N, Vogel RI, Kashtan CE, Smith AR. Improved survival over the last decade in pediatric patients requiring dialysis after hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19:661-5.
104. Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Watanabe T, Sakamoto S, Kitano T, et al. Serum neutrophil extracellular trap levels predict thrombotic microangiopathy after allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19:1683-9.
105. Jodele S, Laskin BL, Goebel J, Khoury JC, Pinkard SL, Carey PM, et al. Does early initiation of therapeutic plasma exchange improve outcome in pediatric stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy? Transfusion. 2013;53:661-7.
106. Licht C, Weyersberg A, Heinen S, Stapenhorst L, Devenge J, Beck B, et al. Successful plasma therapy for atypical hemolytic uremic syndrome caused by factor H deficiency owing to a novel mutation in the complement cofactor protein domain 15. Am J Kidney Dis. 2005;45:415-21.
107. Marr H, McDonald EJ, Merriman E, Smith M, Mangos H, Stoddart C, et al. Successful treatment of transplant-associated microangiopathy with rituximab. N Z Med J. 2009;122:72-4.
108. Carella AM, D'Arena G, Greco MM, Nobile M, Cascavilla N. Rituximab for allo-SCT-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. Bone Marrow Transplant. 2008;41:1063-5.
109. Au WY, Ma ES, Lee TL, Ha SY, Fung AT, Lie AK, et al. Successful treatment of thrombotic microangiopathy after haematopoietic stem cell transplantation with rituximab. Br J Haematol. 2007;137:475-8.
110. Jodele S, Bleesing JJ, Mehta PA, Filipovich AH, Laskin BL, Goebel J, et al. Successful early intervention for hyperacute transplant-associated thrombotic microangiopathy following pediatric hematopoietic stem cell transplantation. Pediatr Transplant. 2012;16:E39-42.
111. Choi CM, Schmaier AH, Snell MR, Lazarus HM. Thrombotic microangiopathy in haematopoietic stem cell transplantation: diagnosis and treatment. Drugs. 2009;69:183-98.
112. Naina HV, Gertz MA, Elliott MA. Thrombotic microangiopathy during peripheral blood stem cell mobilization. J Clin Apher. 2009;24:259-61.

113. San T, Moini H, Emerk K, Bilsel S. Protective effect of defibrotide on perfusion induced endothelial damage. Thrombosis research. 2000;99:335-41.
114. Schroder H. Defibrotide protects endothelial cells, but not L929 tumour cells, from tumour necrosis factor-alpha-mediated cytotoxicity. The Journal of pharmacy and pharmacology. 1995;47:250-2.
115. Sucak GT, Aki ZS, Yagci M, Yegin ZA, Ozkurt ZN, Haznedar R. Treatment of sinusoidal obstruction syndrome with defibrotide: a single-center experience. Transplant Proc. 2007;39:1558-63.
116. Chalandon Y, Roosnek E, Mermillod B, Newton A, Ozsahin H, Wacker P, et al. Prevention of veno-occlusive disease with defibrotide after allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2004;10:347-54.
117. Carmona A, Diaz-Ricart M, Palomo M, Molina P, Pino M, Rovira M, et al. Distinct deleterious effects of cyclosporine and tacrolimus and combined tacrolimus-sirolimus on endothelial cells: protective effect of defibrotide. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19:1439-45.
118. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2012;379:1301-9.
119. Uderzo C, Fumagalli M, De Lorenzo P, Busca A, Vassallo E, Bonanomi S, et al. Impact of thrombotic thrombocytopenic purpura on leukemic children undergoing bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2000;26:1005-9.
120. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. N Engl J Med. 2008;358:1129-36.
121. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med. 2009;361:1676-87.
122. Colvin RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. J Am Soc Nephrol. 2007;18:1046-56.
123. Kurniati NF, van Meurs M, Vom Hagen F, Jongman RM, Moser J, Zwiers PJ, et al. Pleiotropic effects of angiopoietin-2 deficiency do not protect mice against endotoxin-induced acute kidney injury. Nephrol Dial Transplant. 2013;28:567-75.
124. Imhof BA, Aurrand-Lions M. Angiogenesis and inflammation face off. Nature medicine. 2006;12:171-2.
125. Ueda N, Chihara D, Kohno A, Tatekawa S, Ozeki K, Watamoto K, et al. Predictive Value of Circulating Angiopoietin-2 for Endothelial Damage-Related Complications in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2014;20:1335-40.
126. Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, Uno H, Jin Z, Kurtzberg J, et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16:1005-17.
127. Wuhl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. N Engl J Med. 2009;361:1639-50.
128. Lovric S, Lukasz A, Hafer C, Kielstein JT, Haubitz M, Haller H, et al. Removal of elevated circulating angiopoietin-2 by plasma exchange--a pilot study in critically ill patients with thrombotic microangiopathy and anti-glomerular basement membrane disease. Thrombosis and haemostasis. 2010;104:1038-43.

【０１０７】

全て百分率及び比は、別に示されない限り、重量により計算される。

【０１０８】

全ての百分率及び比は、別に示されない限り、組成物全体に基づき計算される。

【０１０９】

本明細書の至る所で与えられる各最大の数値限定が、あたかもより低い数値限定が本明細書において明確に書かれているかのように、各そのようなより低い数値限定を含むことが理解されるべきである。本明細書の至る所で与えられる各最小の数値限定が、あたかもより高い数値限定が本明細書において明確に書かれているかのように、各そのようなより高い数値限定を含むことになる。本明細書の至る所で与えられる各数値範囲が、あたかもより狭い数値範囲が本明細書においてすべて明確に書かれているかのように、そのようなより広い数値範囲内に含まれる各そのようなより狭い数値範囲を含むことになる。

【０１１０】

本明細書において開示される寸法及び値は、列挙される数値ちょうどに厳密に限定されるものと理解されるべきではない。代わりに、別に指定されない限り、そのような寸法のそれぞれが、列挙される値と、その値を取り囲む機能的に同等の範囲との両者を意味することが意図される。例えば、「２０ｍｍ」として開示される寸法は、「約２０ｍｍ」を意味することが意図される。

【０１１１】

あらゆる相互参照されるまたは関連する特許または出願を含む、本明細書において引用される各文献は、明確に除外されまたは別に制限されない限り、参照によりその文献全体が本明細書に組み込まれる。いかなる文献の引用も、その文献が本明細書において開示されまたは特許請求の範囲において請求される何らかの発明に関して先行技術であること、あるいはその文献が単独で、または他のいずれかの参照物もしくは複数の参照物との何らかの組合せで、何らかのそのような発明を教え、示唆し、または開示することを、認めるものではない。さらに、本文書における用語の何らかの意味または定義が、参照により組み込まれる文書中の同用語の何らかの意味または用語と矛盾する限りにおいては、本文書におけるその用語に当てられる意味または定義が適用されるべきである。

【０１１２】

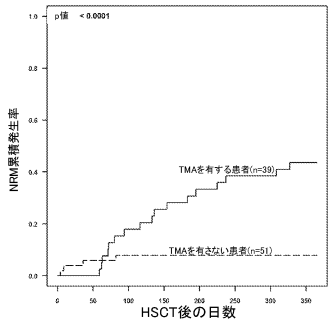
本発明の特定の実施形態が例証かつ開示されてきたが、本発明の真髄及び範囲から逸脱することなく、様々な他の変化及び修正がなされうることが、当業者にとって明らかであるだろう。従って、添付の特許請求の範囲においては、本発明の範囲内であるそのような変化及び修正すべてを網羅することが意図される。

【０１１３】

複数の特色／実施形態が開示される場合、１つの特色／実施形態は本開示の他のいかなる特色／実施形態とも組み合わせられうること、またそのようなものも本発明の範囲内であることが理解されるべきである。

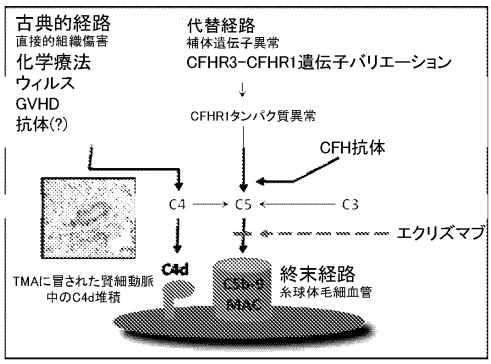
【図１】

FIG 1.



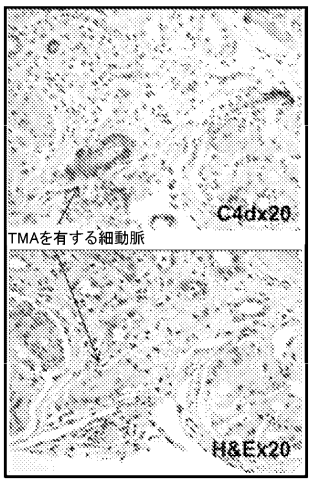
【図２】

FIG 2.



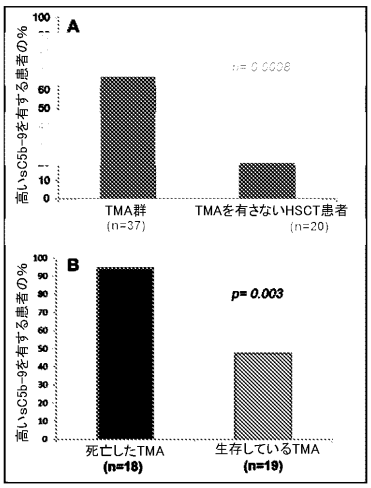
【図３】

FIG 3.



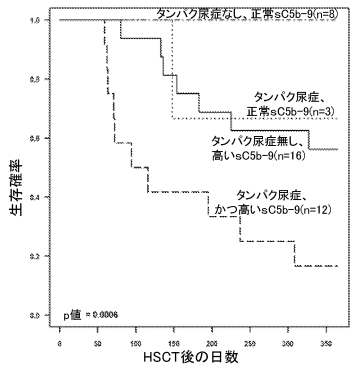
【図４】

FIG 4.



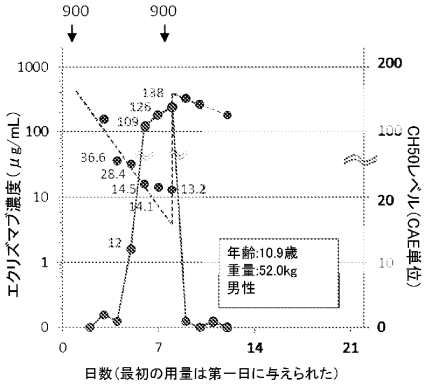
【図５】

FIG 5.



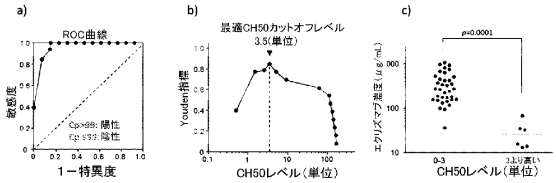
【図６】

FIG 6.



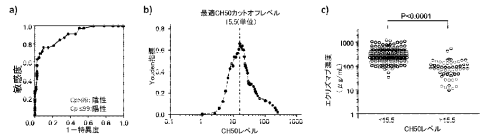
【図７】

FIG 7.



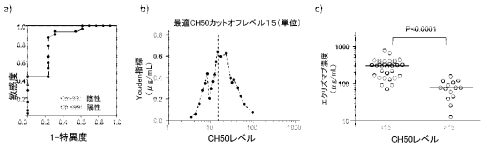
【図８ａ】

FIG 8a.



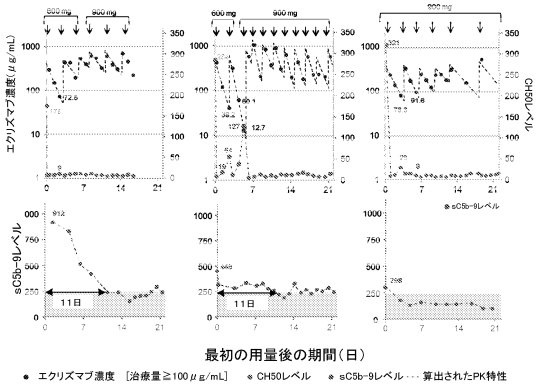
【図８ｂ】

FIG 8b.



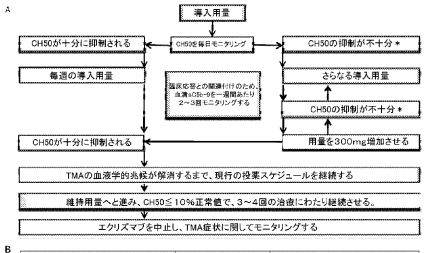
【図９】

FIG 9.



【図１０】

FIG 10.



B

患者の重量	導入容量	維持用量
40kg以上	900 mg	2週間毎に1200mg
30kgから40kg未満	600 mg	2週間毎に900mg
20kgから30kg未満	600 mg	2週間毎に600mg
10kgから20kg未満	600 mg	2週間毎に300mg
5kgから10kg未満	300 mg	2週間毎に300mg

＊CH50の十分な抑制は、酵素免疫測定法試験により0～3、または溶血分析により0～15である。

注：患者が治療用の血漿交換（TPE）を受けている場合は、この処置はエクリズマブ療法を開始する前に中止されなければならない。血液からその薬剤を除去しないためである。

フロントページの続き

(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
(72)発明者 ジョデル、ソナタ
アメリカ合衆国、４５２４２ オハイオ州、モントゴメリー、９８４８ オーチャード クラブ ドライブ
(72)発明者 ラスキン、ベンジャミン、エル.
アメリカ合衆国、１９０７２ ペンシルバニア州、ナーバース、１１０ エルムウッド アベニュー

審査官 渡邉 潤也

(56)参考文献 British Journal of Haematology, ２０１３年 1月 7日, 161, p.279-280
薬物血中濃度測定の重要性 ～ＴＤＭ（治療薬物モニタリング）の基礎知識～, 広島市医師会だより, ２０１１年 6月１５日, 第542号 付録, p,2-5
The Binding Site Group Ltd, CH50 Eq Enzyme Immunoassay Kit, Product code: MK095, ２００９年, Version 21, p.1-3
Biol Blood Marrow Transplant., ２０１４年 4月, 20(4), p.518-525
Blood, ２００２年, 100, p.2374-2386
Number of transplant by year by donor type and cell source, Transplant Activity Report [online],retrieved on 2018 Nov 22, Health Resources and Services Administration, Table 3, retrieved from the Internet<URL:https://bloodcell.transplant.hrsa.gov/research/transplant_data/transplant_activity_report/index.html>
Bone Marrow Transplantation, ２０１６年, 51, p.786-792

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３９／００
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）