

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6944375号
(P6944375)

(45) 発行日 令和3年10月6日(2021.10.6)

(24) 登録日 令和3年9月14日(2021.9.14)

(51) Int.Cl.			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	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C O 7 K	16/18	(2006.01)	C O 7 K	16/18	Z N A

請求項の数 16 (全 47 頁)

(21) 出願番号	特願2017-551276 (P2017-551276)	(73) 特許権者	503102674
(86) (22) 出願日	平成28年3月29日 (2016. 3. 29)		アレクシオン ファーマシューティカルズ
(65) 公表番号	特表2018-511609 (P2018-511609A)		, インコーポレイテッド
(43) 公表日	平成30年4月26日 (2018. 4. 26)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/024624		2 1 0, ボストン, シーポート ブー
(87) 国際公開番号	W02016/160756		ルバード 1 2 1
(87) 国際公開日	平成28年10月6日 (2016. 10. 6)	(74) 代理人	100078282
審査請求日	平成31年3月28日 (2019. 3. 28)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	62/140, 711	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成27年3月31日 (2015. 3. 31)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(72) 発明者	ベドロシアン, カミール
			アメリカ合衆国 コネチカット O 6 5 2
			5, ウッドブリッジ, グラウス レー
			ン 4 1

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 発作性夜間血色素尿症 (PNH) 患者の亜集団の同定および処置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

発作性夜間血色素尿症 (PNH) を有するヒト患者における血管内溶血を低下させるための、抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片を含む組成物であって、該患者は、約 1 . 5 × 正常上限 (ULN) の乳酸デヒドロゲナーゼ濃度を有し、輸血を受けたことがないと決定されており、該抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、それぞれ配列番号 1 9、1 8 および 3 に表記する C D R 1、C D R 2 および C D R 3 重鎖配列、ならびにそれぞれ配列番号 4、5 および 6 に表記する C D R 1、C D R 2 および C D R 3 軽鎖配列

を含み、該組成物は、該患者における血管内溶血を低下させることを特徴とする、組成物

10

【請求項 2】

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、それぞれ配列番号 1 9、1 8 および 3 に表記する C D R 1、C D R 2 および C D R 3 重鎖配列、それぞれ配列番号 4、5 および 6 に表記する C D R 1、C D R 2 および C D R 3 軽鎖配列、ならびにヒト新生児 F c 受容体 (F c R n) に結合するバリエーションヒト F c 定常領域を含み、該バリエーションヒト F c C H 3 定常領域が、それぞれ E U ナンバリングで、ネイティブヒト I g G F c 定常領域のメチオニン 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 および A s n - 4 3 5 - S e r 置換を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

20

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 1 2 に示される重鎖可変領域および配列番号 8 に示される軽鎖可変領域を含む、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 1 3 に示される重鎖定常領域をさらに含む、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 1 4 に示されるアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチドおよび配列番号 1 1 に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖ポリペプチドを含む、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記患者が、約 $1.5 \times ULN$ ~ 約 $3.5 \times ULN$ の乳酸デヒドロゲナーゼ濃度を有すると決定される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記患者が、血栓症および/または疲労の病歴を持たない、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記処置された患者が、前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片による処置の 6 ヶ月以内に、正常乳酸デヒドロゲナーゼ濃度への復帰を経験する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

以下の方法において使用される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物であって

(i) 該方法が、600 mg の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の、4 週間にわたる週 1 回の投与を含む初期相から始まる；

(i i) 処置の前記初期相に続いて、第 5 週目の間に 900 mg の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の投与を含む維持相が行われる；および/または

(i i i) 前記維持相に続いて、 14 ± 2 日毎に 900 mg の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の投与が行われる、

組成物。

【請求項 10】

前記患者が、約 30 ~ 約 40 kg の間の体重を有する小児患者であることを特徴とする、以下の方法において使用される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物であって

(i) 該方法が、600 mg の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の、2 週間にわたる週 1 回の投与を含む初期相から始まる；

(i i) 処置の前記初期相に続いて、第 3 週目の間に 900 mg の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の投与を含む維持相が行われる；および/または

(i i i) 前記維持相に続いて、2 週間毎に 900 mg の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の投与が行われる、

組成物。

【請求項 11】

前記患者が、約 20 ~ 約 30 kg の間の体重を有する小児患者であることを特徴とする、以下の方法において使用される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物であって

(i) 該方法が、600 mg の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の、2 週間にわたる週 1 回の投与を含む初期相から始まる；

(i i) 処置の前記初期相に続いて、第 3 週目の間に 600 mg の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の投与を含む維持相が行われる；および/または

(i i i) 前記維持相に続いて、2 週間毎に 600 mg の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の投与が行われる、

10

20

30

40

50

組成物。

【請求項 1 2】

前記患者が、約 10 ~ 約 20 kg の間の体重を有する小児患者であることを特徴とする、以下の方法において使用される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物であって、

(i) 該方法が、600 mg の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の、1 週間にわたる週 1 回の投与を含む初期相から始まる；

(i i) 処置の前記初期相に続いて、第 2 週の間 300 mg の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の投与を含む維持相が行われる；および/または

(i i i) 前記維持相に続いて、2 週間毎に 300 mg の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の投与が行われる、

10

組成物。

【請求項 1 3】

前記患者が、約 5 ~ 約 10 kg の間の体重を有する小児患者であることを特徴とする、以下の方法において使用される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物であって、

(i) 該方法が、300 mg の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の、1 週間にわたる週 1 回の投与を含む初期相から始まる；

(i i) 処置の前記初期相に続いて、第 2 週の間 300 mg の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の投与を含む維持相が行われる；

(i i i) 前記維持相に続いて、3 週間毎に 300 mg の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の投与が行われる、

20

組成物。

【請求項 1 4】

前記組成物が、静脈内注入により投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記患者が治療前には、出血性症状、黄疸、血栓症または塞栓症、感染症、神経学的症状、血色素尿症、溶血性貧血、骨髄不全、血栓性素因、血管運動神経性緊張、呼吸困難、一酸化窒素枯渇、胃腸管症状、腹痛、背部痛、慢性腎疾患、呼吸困難、嚥下障害、胸痛、勃起機能不全および疲労からなる群より選択される PNH の 1 つまたは複数の症状を示さない、請求項 1 に記載の組成物。

30

【請求項 1 6】

選択された前記患者の治療が、以下：(a) LDH レベルの改善；(b) 疲労の改善；(c) ヘモグロビンレベルの増加；(d) 血清クレアチニンおよび推定糸球体濾過率 (e G F R) によって測定される腎機能の安定化、および/または (e) クオリティ・オブ・ライフ (Q o L) の改善のうち 1 つまたは複数を生じる、請求項 1 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発作性夜間血色素尿症 (P N H) は、赤血球 (R B C) 、血小板および白血球 (W B C) の表面における補体調節タンパク質 (C D 5 5 および C D 5 9) の損失を生じる、骨髄中の造血幹細胞における後天性遺伝子変異に起因する慢性かつ衰弱性の疾患である。P N H の中心的機構は、慢性血管内溶血および血小板活性化をもたらす、制御不能の補体活性である。溶血の結果の 1 つは、R B C 総数の低下であり、溶血の速度が R B C 産生を上回ると、貧血が生じる。溶血した R B C からの無細胞ヘモグロビンの放出は、一酸化窒素 (N O) の消費を直接もたらし、これは、血管平滑筋および他の平滑筋の収縮ならびに血小板活性化を引き起こし、P N H の患者における血栓症、慢性腎疾患 (C K D) 、肺高血圧症および終末器官損傷を生じる。溶血を有する患者は、診察時にまたは発作の間に明らかに重度の臨床症状を示さない場合があるが、経時的な罹患率および死亡率増加によって証明される通り、その P N H 関連の合併症は、慢性溶血の存在下で悪化し続ける。

40

50

【背景技術】

【0002】

PNH患者の有効な処置は、補体成分C5の阻害に基づく。市販の抗体療法である、C5を標的とするエクリズマブはPNHの患者にとって人生を変えるような治療的処置である。早期にPNH患者を診断および処置することには利益があり、重度症状の非存在下であっても処置の利益を受ける可能性がある患者を同定する必要があるため、処置応答性患者の1または複数の亜集団の同定に有用な材料および方法が必要とされる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

本発明は、少なくとも一部には、従来のPNH症状（例えば、再生不良性貧血、溶血性貧血、鉄欠乏性貧血）、出血性症状、黄疸、血栓症または塞栓症、感染症、神経学的症状、血色素尿症、溶血性貧血、骨髄不全、血栓性素因、血管運動神経性緊張（vasomotor tone）、呼吸困難、一酸化窒素枯渇、胃腸管症状（例えば、腹痛）、背部痛、慢性腎疾患、呼吸困難、嚥下障害、胸痛、勃起機能不全および疲労）および/または患者の輸血歴の欠如に関係なく、例えば、エクリズマブ等の抗C5抗体またはその抗原結合性断片で処置されるべき候補として、PNH患者を同定することができるという発見に基づく。本明細書に記載されているデータは、LDH $1.5 \times ULN$ （正常の上限）の乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）濃度を有し、PNH症状および/または輸血の病歴がない患者が、疾患の相当な負荷を有し、罹患率および死亡率のリスクが増加していることを示す。エクリズマブで処置した患者の中で、LDHレベルの正常化によって示される臨床的および統計的に有意な溶血低下、ならびに臨床症状の改善が実証される。これらのデータは、LDH $1.5 \times ULN$ の乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）濃度を有し、PNH症状の病歴がない患者への抗C5抗体またはその抗原結合性断片の投与に都合よい利益/リスクプロファイルを支持する。

【0004】

例示的な抗C5抗体は、それぞれ配列番号10および11に示す配列を有する重鎖および軽鎖を含むエクリズマブ（Soliris（登録商標））、またはその抗原結合性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、抗体BNJ441の重鎖および軽鎖相補性決定領域（CDR）または可変領域（VR）を含む。したがって、一実施形態では、抗体は、配列番号7に示す配列を有する抗体BNJ441の重鎖可変（VH）領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびに配列番号8に示す配列を有する抗体BNJ441の軽鎖可変（VL）領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号1、2および3に表記するCDR1、CDR2およびCDR3重鎖配列、ならびにそれぞれ配列番号4、5および6に表記するCDR1、CDR2およびCDR3軽鎖配列を含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号7および配列番号8に表記されるアミノ酸配列を有するVHおよびVL領域を含む。

【0005】

別の例示的な抗C5抗体は、それぞれ配列番号14および11に示す配列を有する重鎖および軽鎖を含む抗体BNJ441（ALXN1210としても公知）、またはその抗原結合性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、抗体BNJ441の重鎖および軽鎖相補性決定領域（CDR）または可変領域（VR）を含む。したがって、一実施形態では、抗体は、配列番号12に示す配列を有する抗体BNJ441の重鎖可変（VH）領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびに配列番号8に示す配列を有する抗体BNJ441の軽鎖可変（VL）領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号19、18および3に表記するCDR1、CDR2およびCDR3重鎖配列、ならびにそれぞれ配列番号4、5および6に表記するCDR1、CDR2およびCDR3軽鎖配列を含む。

【0006】

10

20

30

40

50

別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号 1 2 および配列番号 8 に表記されるアミノ酸配列を有する V H および V L 領域を含む。

【 0 0 0 7 】

別の実施形態では、抗体は、配列番号 1 3 に表記する重鎖定常領域を含む。

【 0 0 0 8 】

別の実施形態では、抗体は、ヒト新生児 F c 受容体 (F c R n) に結合するバリエーションヒト F c 定常領域を含み、ここで、バリエーションヒト F c C H 3 定常領域は、それぞれ E U ナンバリングでメチオニン 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 および A s n - 4 3 5 - S e r 置換を含む。

【 0 0 0 9 】

別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号 1 9、1 8 および 3 に表記する C D R 1、C D R 2 および C D R 3 重鎖配列、ならびにそれぞれ配列番号 4、5 および 6 に表記する C D R 1、C D R 2 および C D R 3 軽鎖配列、ならびにヒト新生児 F c 受容体 (F c R n) に結合するバリエーションヒト F c 定常領域を含み、ここで、バリエーションヒト F c C H 3 定常領域は、それぞれ E U ナンバリングでメチオニン 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 および A s n - 4 3 5 - S e r 置換を含む。

【 0 0 1 0 】

一実施形態では、本開示は、発作性夜間血色素尿症を有する患者に有効量の抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片を投与するステップを含む、血管内溶血を低下させる方法であって、処置に先立ち、患者が、約 1 . 5 × U L N の乳酸デヒドロゲナーゼ濃度によって決定される高い疾患活動性を有すると決定され、患者が、従来の P N H 症状 (例えば、再生不良性貧血、溶血性貧血、鉄欠乏性貧血)、出血性症状、黄疸、血栓症または塞栓症、感染症、神経学的症状、血色素尿症、溶血性貧血、骨髄不全、血栓性素因、血管運動神経性緊張、呼吸困難、一酸化窒素枯渇、胃腸管症状 (例えば、腹痛)、背部痛、慢性腎疾患、呼吸困難、嚥下障害、胸痛、勃起機能不全および疲労) を示さない、方法を対象にする。特定の実施形態では、患者は、約 1 . 5 × U L N ~ 約 3 . 5 × U L N の乳酸デヒドロゲナーゼ濃度を有すると決定される。特定の実施形態では、患者は、輸血を受けたことがない。

【 0 0 1 1 】

別の実施形態では、本開示は、P N H を有するヒト患者における血管内溶血を低下させる方法であって、それぞれ配列番号 1、2 および 3 に表記する C D R 1、C D R 2 および C D R 3 重鎖配列、ならびにそれぞれ配列番号 4、5 および 6 に表記する C D R 1、C D R 2 および C D R 3 軽鎖配列を含む、有効量の抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片を患者患者に投与するステップを含み、処置に先立ち、患者患者が、約 1 . 5 × 正常上限 (U L N) の乳酸デヒドロゲナーゼ濃度によって決定される高い疾患活動性を有すると決定され、患者が、処置に先立ち P N H の症状を示さない、方法を対象にする。

【 0 0 1 2 】

別の実施形態では、本開示は、P N H を有するヒト患者における血管内溶血を低下させる方法であって、それぞれ配列番号 1 9、1 8 および 3 に表記する C D R 1、C D R 2 および C D R 3 重鎖配列、ならびにそれぞれ配列番号 4、5 および 6 に表記する C D R 1、C D R 2 および C D R 3 軽鎖配列を含む、有効量の抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片を患者患者に投与するステップを含み、処置に先立ち、患者患者が、約 1 . 5 × 正常上限 (U L N) の乳酸デヒドロゲナーゼ濃度によって決定される高い疾患活動性を有すると決定され、患者が、処置に先立ち P N H の症状を示さない、方法を対象にする。

【 0 0 1 3 】

別の実施形態では、本開示は、P N H を有するヒト患者における血管内溶血を低下させる方法であって、それぞれ配列番号 1 9、1 8 および 3 に表記する C D R 1、C D R 2 および C D R 3 重鎖配列、それぞれ配列番号 4、5 および 6 に表記する C D R 1、C D R 2 および C D R 3 軽鎖配列、ならびにヒト新生児 F c 受容体 (F c R n) に結合するバリエーションヒト F c 定常領域を含む、有効量の抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片を患者に投

10

20

30

40

50

与するステップを含み、バリアントヒトFc CH3定常領域が、それぞれEUナンバリングでメチオニン428およびアスパラギン434に対応する残基にMet-429-LeuおよびAsn-435-Ser置換を含み、処置に先立ち、患者が、約1.5×正常上限(ULN)の乳酸デヒドロゲナーゼ濃度によって決定される高い疾患活動性を有すると決定され、患者が、処置に先立ちPNHの症状を示さない、方法を対象にする。

【0014】

別の実施形態では、本開示は、PNHを有するヒト患者における血管内溶血を低下させる方法であって、

(i) PNH患者の亜集団から、約1.5×正常上限(ULN)の乳酸デヒドロゲナーゼ濃度を有し、処置に先立ちPNHの症状を示さない患者を選択するステップと、

(ii) それぞれ配列番号1、2および3に表記するCDR1、CDR2およびCDR3重鎖配列ならびにそれぞれ配列番号4、5および6に表記するCDR1、CDR2およびCDR3軽鎖配列を含む、抗C5抗体またはその抗原結合性断片を患者に投与するステップと

を含む方法を対象にする。

【0015】

別の実施形態では、本開示は、PNHを有するヒト患者における血管内溶血を低下させる方法であって、

(i) PNH患者の亜集団から、約1.5×正常上限(ULN)の乳酸デヒドロゲナーゼ濃度を有し、処置に先立ちPNHの症状を示さない患者を選択するステップと、

(ii) それぞれ配列番号19、18および3に表記するCDR1、CDR2およびCDR3重鎖配列ならびにそれぞれ配列番号4、5および6に表記するCDR1、CDR2およびCDR3軽鎖配列を含む、抗C5抗体またはその抗原結合性断片を患者に投与するステップと

を含む方法を対象にする。

【0016】

別の実施形態では、本開示は、PNHを有するヒト患者における血管内溶血を低下させる方法であって、

(i) PNH患者の亜集団から、約1.5×正常上限(ULN)の乳酸デヒドロゲナーゼ濃度を有し、処置に先立ちPNHの症状を示さない患者を選択するステップと、

(ii) それぞれ配列番号19、18および3に表記するCDR1、CDR2およびCDR3重鎖配列、それぞれ配列番号4、5および6に表記するCDR1、CDR2およびCDR3軽鎖配列、ならびにヒト新生児Fc受容体(FcRn)に結合するバリアントヒトFc定常領域を含む、抗C5抗体またはその抗原結合性断片を患者に投与するステップであって、バリアントヒトFc CH3定常領域が、それぞれEUナンバリングでメチオニン428およびアスパラギン434に対応する残基にMet-429-LeuおよびAsn-435-Ser置換を含む、ステップと

を含む方法を対象にする。

【0017】

特定の実施形態では、患者は、血栓症または疲労の病歴を持たない。患者患者患者。

【0018】

特定の実施形態では、処置は、600mgの抗C5抗体またはその抗原結合性断片の、4週間にわたる週1回の投与を含む初期相から始まる。特定の実施形態では、処置の初期相に続いて、第5週目の間に900mgの抗C5抗体またはその抗原結合性断片の投与を含む維持相が行われる。特定の実施形態では、維持相に続いて、14±2日毎に900mgの抗C5抗体またはその抗原結合性断片の投与が行われる。特定の実施形態では、患者は、約30~約40kgの間の体重を有する小児患者であり、処置が、600mgの抗C5抗体またはその抗原結合性断片の、2週間にわたる週1回の投与を含む初期相から始まる。特定の実施形態では、処置の初期相に続いて、第3週目の間に900mgの抗C5抗体またはその抗原結合性断片の投与を含む維持相が行われる。特定の実施形態では、維持

10

20

30

40

50

相に続いて、2週間毎に900mgの抗C5抗体またはその抗原結合性断片の投与が行われる。

【0019】

特定の実施形態では、患者は、約20～約30kgの間の体重を有する小児患者であり、処置が、600mgの抗C5抗体またはその抗原結合性断片の、2週間にわたる週1回の投与を含む初期相から始まる。特定の実施形態では、処置の初期相に続いて、第3週目の間に600mgの抗C5抗体またはその抗原結合性断片の投与を含む維持相が行われる。特定の実施形態では、維持相に続いて、2週間毎に600mgの抗C5抗体またはその抗原結合性断片の投与が行われる。特定の実施形態では、患者は、約10～約20kgの間の体重を有する小児患者であり、処置が、600mgの抗C5抗体またはその抗原結合性断片の、1週間にわたる週1回の投与を含む初期相から始まる。特定の実施形態では、処置の初期相に続いて、第2週目の間に300mgの抗C5抗体またはその抗原結合性断片の投与を含む維持相が行われる。特定の実施形態では、維持相に続いて、2週間毎に300mgの抗C5抗体またはその抗原結合性断片の投与が行われる。特定の実施形態では、患者は、約5～約10kgの間の体重を有する小児患者であり、処置が、300mgの抗C5抗体またはその抗原結合性断片の、1週間にわたる週1回の投与を含む初期相から始まる。特定の実施形態では、処置の初期相に続いて、第2週目の間に300mgの抗C5抗体またはその抗原結合性断片の投与を含む維持相が行われる。特定の実施形態では、維持相に続いて、3週間毎に300mgの抗C5抗体またはその抗原結合性断片の投与が行われる。

【0020】

本明細書に提供される処置方法の有効性は、任意の適した手段を使用して評価することができる。一実施形態では、処置は、終末補体阻害をもたらす。別の実施形態では、処置は、乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)レベルによって評価される溶血の低下をもたらす。一実施形態では、患者は、抗C5抗体またはその抗原結合性断片による処置の6ヶ月以内に、正常乳酸デヒドロゲナーゼ濃度への復帰を経験する。別の実施形態では、処置は、遊離ヘモグロビン、ハプトグロビン、網状赤血球数、PNH赤血球(RBC)クローンおよびD-ダイマーからなる群から選択される溶血関連の血液学的バイオマーカーの正常レベルに向かうシフトを生じる。別の実施形態では、処置は、主要有害血管事象(MAVE)の低下を生じる。別の実施形態では、処置は、推定糸球体濾過率(eGFR)およびスポット尿中(spot urine)：アルブミン：クレアチニンおよび血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)からなる群から選択される慢性疾患関連バイオマーカーの正常レベルに向かうシフトを生じる。別の実施形態では、処置は、慢性疾患治療の機能評価(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)(FACIT)-疲労尺度(Fatigue Scale)、バージョン4および欧州がん研究・治療機構(European Organisation for Research and Treatment of Cancer)、クオリティ・オブ・ライフ質問表(Quality of Life Questionnaire)-コア30尺度(Core 30 Scale)により評価されるクオリティ・オブ・ライフのベースラインからの変化を生じる。

【0021】

抗C5抗体またはその抗原結合性断片は、任意の適した手段によって患者に投与することができる。一実施形態では、抗体は、静脈内投与のために製剤化される。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

発作性夜間血色素尿症(PNH)を有するヒト患者における血管内溶血を低下させる方法であって、それぞれ配列番号1、2および3に表記するCDR1、CDR2およびCDR3重鎖配列、ならびにそれぞれ配列番号4、5および6に表記するCDR1、CDR2およびCDR3軽鎖配列を含む、有効量の抗C5抗体またはその抗原結合性断片を該患者患者に投与するステップを含み、処置に先立ち、該患者患者が、約1.5×正常上限(ULN)の乳酸デヒドロゲナーゼ濃度によって決定される高い疾患活動性を有すると決定され、該患者が、処置に先立ちPNHの症状を示さない、方法。

(項目2)

発作性夜間血色素尿症 (PNH) を有するヒト患者における血管内溶血を低下させる方法であって、それぞれ配列番号19、18および3に表記するCDR1、CDR2およびCDR3重鎖配列、ならびにそれぞれ配列番号4、5および6に表記するCDR1、CDR2およびCDR3軽鎖配列を含む、有効量の抗C5抗体またはその抗原結合性断片を該患者患者に投与するステップを含み、処置に先立ち、該患者患者が、約1.5×正常上限 (ULN) の乳酸デヒドロゲナーゼ濃度によって決定される高い疾患活動性を有すると決定され、該患者が、処置に先立ちPNHの症状を示さない、方法。

(項目3)

発作性夜間血色素尿症 (PNH) を有するヒト患者における血管内溶血を低下させる方法であって、それぞれ配列番号19、18および3に表記するCDR1、CDR2およびCDR3重鎖配列、それぞれ配列番号4、5および6に表記するCDR1、CDR2およびCDR3軽鎖配列、ならびにヒト新生児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、有効量の抗C5抗体またはその抗原結合性断片を該患者に投与するステップを含み、該バリエーションヒトFc CH3定常領域が、それぞれEUNANバリングでメチオニン428およびアスパラギン434に対応する残基にMet-429-LeuおよびAsn-435-Ser置換を含み、処置に先立ち、該患者が、約1.5×正常上限 (ULN) の乳酸デヒドロゲナーゼ濃度によって決定される高い疾患活動性を有すると決定され、該患者が、処置に先立ちPNHの症状を示さない、方法。

10

(項目4)

発作性夜間血色素尿症 (PNH) を有するヒト患者における血管内溶血を低下させる方法であって、

(i) PNH患者の亜集団から、約1.5×正常上限 (ULN) の乳酸デヒドロゲナーゼ濃度を有し、処置に先立ちPNHの症状を示さない患者を選択するステップと、

(ii) それぞれ配列番号1、2および3に表記するCDR1、CDR2およびCDR3重鎖配列ならびにそれぞれ配列番号4、5および6に表記するCDR1、CDR2およびCDR3軽鎖配列を含む、抗C5抗体またはその抗原結合性断片を該患者に投与するステップと

を含む方法。

20

(項目5)

発作性夜間血色素尿症 (PNH) を有するヒト患者における血管内溶血を低下させる方法であって、

(i) PNH患者の亜集団から、約1.5×正常上限 (ULN) の乳酸デヒドロゲナーゼ濃度を有し、処置に先立ちPNHの症状を示さない患者を選択するステップと、

(ii) それぞれ配列番号19、18および3に表記するCDR1、CDR2およびCDR3重鎖配列ならびにそれぞれ配列番号4、5および6に表記するCDR1、CDR2およびCDR3軽鎖配列を含む、抗C5抗体またはその抗原結合性断片を該患者に投与するステップと

を含む方法。

30

(項目6)

発作性夜間血色素尿症 (PNH) を有するヒト患者における血管内溶血を低下させる方法であって、

(i) PNH患者の亜集団から、約1.5×正常上限 (ULN) の乳酸デヒドロゲナーゼ濃度を有し、処置に先立ちPNHの症状を示さない患者を選択するステップと、

(ii) それぞれ配列番号19、18および3に表記するCDR1、CDR2およびCDR3重鎖配列、それぞれ配列番号4、5および6に表記するCDR1、CDR2およびCDR3軽鎖配列、ならびにヒト新生児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、抗C5抗体またはその抗原結合性断片を該患者に投与するステップであって、該バリエーションヒトFc CH3定常領域が、それぞれEUNANバリングでメチオニン428およびアスパラギン434に対応する残基にMet-429-Leuおよび

40

50

A s n - 4 3 5 - S e r 置換を含む、ステップとを含む方法。

(項目 7)

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 1 2 に示される重鎖可変領域および配列番号 8 に示される軽鎖可変領域を含む、項目 2 ~ 3 および 5 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8)

前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 1 3 に示される重鎖定常領域をさらに含む、項目 2 ~ 3 および 5 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 1 4 に示されるアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチドおよび配列番号 1 1 に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖ポリペプチドを含む、項目 2 ~ 3 および 5 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0)

前記患者患者が、約 1 . 5 × U L N ~ 約 3 . 5 × U L N の乳酸デヒドロゲナーゼ濃度を有すると決定される、先行する項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 1)

前記患者患者が、輸血を受けたことがない、先行する項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2)

前記患者患者が、血栓症および / または疲労の病歴を持たない、先行する項目のいずれか一項に記載の方法。

患者患者

(項目 1 3)

前記処置された患者患者が、前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片による処置の 6 ヶ月以内に、正常乳酸デヒドロゲナーゼ濃度への復帰を経験する、先行する項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4)

処置が、6 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の、4 週間にわたる週 1 回の投与を含む初期相から始まる、先行する項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5)

処置の前記初期相に続いて、第 5 週目の間に 9 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の投与を含む維持相が行われる、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記維持相に続いて、1 4 ± 2 日毎に 9 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の投与が行われる、項目 1 5 に記載の方法。

(項目 1 7)

前記患者が、約 3 0 ~ 約 4 0 k g の間の体重を有する小児患者であり、処置が、6 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の、2 週間にわたる週 1 回の投与を含む初期相から始まる、項目 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8)

処置の前記初期相に続いて、第 3 週目の間に 9 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の投与を含む維持相が行われる、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記維持相に続いて、2 週間毎に 9 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の投与が行われる、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記患者が、約 2 0 ~ 約 3 0 k g の間の体重を有する小児患者であり、処置が、6 0 0 m g の前記抗 C 5 抗体またはその抗原結合性断片の、2 週間にわたる週 1 回の投与を含む初期相から始まる、項目 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目 2 1)

処置の前記初期相に続いて、第3週目の間に600mgの前記抗C5抗体またはその抗原結合性断片の投与を含む維持相が行われる、項目20に記載の方法。

(項目 2 2)

前記維持相に続いて、2週間毎に600mgの前記抗C5抗体またはその抗原結合性断片の投与が行われる、項目21に記載の方法。

(項目 2 3)

前記患者が、約10～約20kgの間の体重を有する小児患者であり、処置が、600mgの前記抗C5抗体またはその抗原結合性断片の、1週間にわたる週1回の投与を含む初期相から始まる、項目1～12のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 2 4)

処置の前記初期相に続いて、第2週間に300mgの前記抗C5抗体またはその抗原結合性断片の投与を含む維持相が行われる、項目23に記載の方法。

(項目 2 5)

前記維持相に続いて、2週間毎に300mgの前記抗C5抗体またはその抗原結合性断片の投与が行われる、項目24に記載の方法。

(項目 2 6)

前記患者が、約5～約10kgの間の体重を有する小児患者であり、処置が、300mgの前記抗C5抗体またはその抗原結合性断片の、1週間にわたる週1回の投与を含む初期相から始まる、項目1～12のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目 2 7)

処置の前記初期相に続いて、第2週間に300mgの前記抗C5抗体またはその抗原結合性断片の投与を含む維持相が行われる、項目26に記載の方法。

(項目 2 8)

前記維持相に続いて、3週間毎に300mgの前記抗C5抗体またはその抗原結合性断片の投与が行われる、項目27に記載の方法。

(項目 2 9)

前記抗C5抗体またはその抗原結合性断片が、静脈内注入により投与される、先行する項目のいずれか一項に記載の方法。

【発明を実施するための形態】

30

【0022】

本文書を通して様々な定義が使用されている。大部分の単語は、当業者によって用いられる単語に帰せられる意味を有する。本文書の後述または他の箇所のいずれかで特に定義されている単語は、全体として、当業者によって典型的に理解される通りの、本発明との関連において提示される意味を有する。例えば、本明細書において使用する場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」は、内容がそれ以外を明らかに指示しない限り、複数の参照を含む。他に定義されていなければ、本明細書に使用されているあらゆる技術および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本発明における使用のための方法および材料が本明細書に記載されている；当該技術分野で公知の他の適した方法および材料を使用することもできる。矛盾が生じる場合、定義を含む本明細書が優先される。

40

【0023】

例えば、エクリズマブ等の抗C5抗体またはその抗原結合性断片による発作性夜間血色素尿症(PNH)のための処置に対して応答性である患者の集団の同定に有用な材料および方法が、本明細書に提供される。特定の分析物(複数可)、例えば、乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)の濃度を決定するための方法であって、患者のLDH濃度が、PNHおよび/またはPNH関連の形態(morphology)に関する患者の状態を示し、PNH処置レジメンに対する患者の応答可能性も示す方法が、本明細書に記載されている。処置の臨床利益の証拠は、予想外なことに、輸血歴があるPNHの患者に限定されないことが見出されたが、本明細書に示す通り、以前の輸血歴がない、および/または従来PNH症状(例

50

えば、再生不良性貧血、溶血性貧血、鉄欠乏性貧血)、出血性症状、黄疸、血栓症または塞栓症、感染症、神経学的症状、血色素尿症、溶血性貧血、骨髄不全、血栓性素因、血管運動神経性緊張、呼吸困難、一酸化窒素枯渇、胃腸管症状(例えば、腹痛)、背部痛、慢性腎疾患、呼吸困難、嚥下障害、胸痛、勃起機能不全および疲労)を欠いた患者においても実証される。後述する態様のいずれかを、任意の組合せにおいて、または当該技術分野で公知の任意の他の要素と共に使用することができる。

【0024】

本明細書において使用する場合、用語「患者(patient)」または「患者(patient)」は、ヒト患者(例えば、発作性夜間血色素尿症(PNH)を有する患者)である。

【0025】

本明細書において使用する場合、「有効な処置」は、有益な効果、例えば、疾患または障害の少なくとも1つの症状の寛解を生じる処置を指す。有益な効果は、ベースラインを上回る改善、すなわち、本方法に従った治療の開始前に為された測定または観察を上回る改善の形態(form)をとることができる。

【0026】

用語「有効量」は、所望の生物学的、治療的および/または予防的結果をもたらす薬量の量を指す。この結果は、疾患の徴候、症状もしくは原因のうち1つもしくは複数の低下、寛解、緩和、低減、遅延および/もしくは軽減、または生物システムの任意の他の所望の変更であり得る。有効量は、1回または複数回の投与で施行することができる。

【0027】

本明細書において使用する場合、用語「初期相」、「導入」および「導入相」は、互換的に使用され、臨床試験における処置の第一相を指す。

【0028】

本明細書において使用する場合、用語「維持」および「維持相」は、互換的に使用され、臨床試験における処置の第二相を指す。ある特定の実施形態では、処置は、臨床利益が観察される限り、または管理できない毒性もしくは疾患進行が生じるまで続けられる。

【0029】

本明細書において使用する場合、用語「固定用量」、「一定(flat)用量」および「一定固定用量」は、互換的に使用され、患者の体重または体表面積(BSA)を考慮することなく患者に投与される用量を指す。したがって、固定または一定用量は、mg/kg用量として提示されず、むしろ薬剤(例えば、抗C5抗体またはその抗原結合性断片)の絶対量として提示される。

【0030】

用語「抗体」は、少なくとも1個の抗体由来抗原結合部位(例えば、VH/VL領域またはFvまたはCDR)を含むポリペプチドについて記載する。抗体は、公知の形態の抗体を含む。例えば、抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体、二重特異性抗体またはキメラ抗体であり得る。抗体は、Fab、Fab'2、ScFv、SMIP、Affibody(登録商標)、ナノボディまたはドメイン抗体でもあり得る。抗体は、次のアイソタイプのいずれかの抗体でもあり得る: IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgAsec、IgDおよびIgE。抗体は、天然起源の抗体であっても、タンパク質工学技法(例えば、変異、欠失、置換、非抗体部分へのコンジュゲーションによる)によって変更された抗体であってもよい。例えば、抗体は、抗体の特性(例えば、機能特性)を変化させる1個または複数個のバリエーションアミノ酸(天然起源の抗体と比較して)を含むことができる。例えば、多数のかかる変更は、当該技術分野で公知であり、これらは、例えば、患者における半減期、エフェクター機能および/または抗体に対する免疫応答に影響を与える。用語、抗体は、少なくとも1個の抗体由来抗原結合部位を含む人工または操作されたポリペプチド構築物も含む。

【0031】

本明細書に記載されている抗C5抗体は、補体成分C5(例えば、ヒトC5)に結合し、C5から断片C5aおよびC5bへの切断を阻害する。上述の通り、かかる抗体は、例

10

20

30

40

50

えば、治療目的で使用される他の抗C5抗体（例えば、エクリズマブ）と比べて改善された薬物動態特性も有する。

【0032】

本発明における使用に適した抗C5抗体（またはそれに由来するVH/VLドメイン）は、当該技術分野で周知の方法を使用して作製することができる。あるいは、当該技術分野で認識されている抗C5抗体を使用することができる。C5への結合に関してこれらの当該技術分野で認識されている抗体のいずれかと競合する抗体を使用することもできる。

【0033】

例示的な抗C5抗体は、エクリズマブ（Soliris（登録商標）；Alexion Pharmaceuticals, Inc., Cheshire, CT）、またはエクリズマブと同様C5上の同じエピトープに結合するもしくはC5への結合に関してエクリズマブと競合する抗体である（例えば、Kaplan（2002年）Curr Opin Investig Drugs 3巻（7号）：1017～23頁；Hill（2005年）Clin Adv Hematol Oncol 3巻（11号）：849～50頁；およびRotherら（2007年）Nature Biotechnology 25巻（11号）：1256～1488頁を参照）。Soliris（登録商標）は、マウス骨髄腫細胞培養によって産生され標準バイオプロセス技術によって精製された組換えヒト化モノクローナルIgG2/4抗体である、エクリズマブの製剤である。エクリズマブは、ヒトIgG2配列およびヒトIgG4配列由来のヒト定常領域、ならびにヒトフレームワーク軽鎖および重鎖可変領域にグラフトされたマウス相補性決定領域を含む。エクリズマブは、2本の448アミノ酸重鎖および2本の214アミノ酸軽鎖で構成され、およそ148kDaの分子量を有する。エクリズマブは、それぞれ配列番号10および11に表記される重鎖および軽鎖アミノ酸配列；それぞれ配列番号7および8に表記される重鎖および軽鎖可変領域アミノ酸配列；ならびにそれぞれ配列番号1、2および3ならびに4、5および6に表記される重鎖可変領域CDR1～3および軽鎖可変領域CDR1～3配列を含む。

【0034】

別の例示的な抗C5抗体は、それぞれ配列番号14および11に示す配列を有する重鎖および軽鎖を含む抗体BNJ441、またはそれらの抗原結合性断片およびバリエーションである。BNJ441（ALXN1210としても公知）は、PCT/US2015/019225および米国特許第9,079,949号に記載されており、それらの教示（the teachings of which）は参照により本明細書に組み込まれている。BNJ441は、エクリズマブ（Soliris（登録商標））に構造的に関係するヒト化モノクローナル抗体である。BNJ441は、ヒト補体タンパク質C5に選択的に結合し、補体活性化の間のC5aおよびC5bへのその切断を阻害する。この阻害は、微生物のオプソニン化および免疫複合体のクリアランスに必須の補体活性化の近位または初期成分（例えば、C3およびC3b）を保存しつつ、炎症促進性メディエータC5aの放出および細胞溶解ポア形成膜攻撃複合体C5b-9の形成を防止する。

【0035】

他の実施形態では、抗体は、BNJ441の重鎖および軽鎖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に表記される配列を有するBNJ441のVH領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびに配列番号8に表記される配列を有するBNJ441のVL領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号19、18および3に表記される配列を有する重鎖CDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびにそれぞれ配列番号4、5および6に表記される配列を有する軽鎖CDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、それぞれ配列番号12および配列番号8に表記されるアミノ酸配列を有するVHおよびVL領域を含む。

【0036】

別の例示的な抗C5抗体は、それぞれ配列番号20および11に示す配列を有する重鎖および軽鎖を含む抗体BNJ421、またはその抗原結合性断片およびバリエーションである

。BNJ421 (ALXN1211としても公知)は、PCT/US2015/019225および米国特許第9,079,949号に記載されており、それらの教示は参照により本明細書に組み込まれている。

【0037】

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

10

【0038】

CDRの正確な境界は、異なる方法に従って異なって定義された。一部の実施形態では、軽鎖または重鎖可変ドメイン内のCDRまたはフレームワーク領域の位置は、Kabata [(1991年)「Sequences of Proteins of Immunological Interest.」NIH出版番号91-3242、米国保健社会福祉省(U.S. Department of Health and Human Services)、Bethesda, MD]によって定義されたものであってよい。このような場合、CDRは、「Kabata CDR」(例えば、「Kabata LCDR2」または「Kabata HCDR1」)と称することができる。一部の実施形態では、軽鎖または重鎖可変領域のCDRの位置は、Chothiaら(1989年)Nature 342巻: 877~883頁によって定義されたものであってよい。したがって、これらの領域は、「Chothia CDR」(例えば、「Chothia LCDR2」または「Chothia HCDR3」)と称することができる。一部の実施形態では、軽鎖および重鎖可変領域のCDRの位置は、Kabata-Chothiaの組み合わせた定義によって定義されたものであってよい。かかる実施形態では、これらの領域は、「組み合わせたKabata-Chothia CDR」と称することができる。Thomasら[(1996年)Mol Immunol 33巻(17/18号): 1389~1401頁]は、KabataおよびChothia定義に従ったCDR境界の同定を例証する。

20

30

【0039】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている抗C5抗体は、次のアミノ酸配列を含むまたはそれからなる重鎖CDR1を含む:

【化1】

GHIFSNYWIQ (配列番号19)

一部の実施形態では、本明細書に記載されている抗C5抗体は、次のアミノ酸配列を含むまたはそれからなる重鎖CDR2を含む:

【化2】

EILPGSGHTEYTFNKD (配列番号18)

40

一部の実施形態では、本明細書に記載されている抗C5抗体は、次のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む:

【化3】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGH
TEYTFNKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQG
TLVTVSS (配列番号12)

【0040】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている抗C5抗体は、次のアミノ酸配列を含む

50

む軽鎖可変領域を含む：

【化4】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNHWYQQKPGKAPKLLIYGATNLDGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTKVEIK (配列番号8)

【0041】

本明細書に記載されている抗C5抗体は、一部の実施形態では、バリエーションヒトFc定常領域が由来するネイティブヒトFc定常領域の親和性よりも大きい親和性でヒト新生児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、バリエーションヒトFc定常領域が由来するネイティブヒトFc定常領域と比べて、1個または複数個の(例えば、2、3、4、5、6、7もしくは8個またはそれを超える)アミノ酸置換を含むことができる。置換は、相互作用のpH依存を維持しつつ、pH6.0においてFcRnに対するバリエーションFc定常領域を含有するIgG抗体の結合親和性を増加させることができる。抗体のFc定常領域における1個または複数個の置換が、(相互作用のpH依存を維持しつつ)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かどうかを検査するための方法は、当該技術分野で公知であり、実施例において例証されている。例えば、それらそれぞれの開示全体を参照により本明細書に組み込む、PCT/US2015/019225および米国特許第9,079,949号を参照されたい。

10

【0042】

FcRnに対する抗体Fc定常領域の結合親和性を増強する置換は、当該技術分野で公知であり、例えば、(1)Dall'Acquaら(2006年)J Biol Chem 281巻:23514~23524頁によって記載されたM252Y/S254T/T256E三重置換;(2)Hintonら(2004年)J Biol Chem 279巻:6213~6216頁およびHintonら(2006年)J Immunol 176巻:346~356頁に記載されているM428LまたはT250Q/M428L置換;ならびに(3)Petkovaら(2006年)Int Immunol 18巻(12号):1759~1769頁に記載されているN434AまたはT307/E380A/N434A置換を含む。追加の置換ペアリング:P257I/Q311I、P257I/N434HおよびD376V/N434Hは、例えば、その開示全体を参照により本明細書に組み込む、Datta-Mannanら(2007年)J Biol Chem 282巻(3号):1709~1717頁に記載されている。

20

30

【0043】

一部の実施形態では、バリエーション定常領域は、EUアミノ酸残基255におけるバリンに代えての置換を有する。一部の実施形態では、バリエーション定常領域は、EUアミノ酸残基309におけるアスパラギンに代えての置換を有する。一部の実施形態では、バリエーション定常領域は、EUアミノ酸残基312におけるイソロイシンに代えての置換を有する。一部の実施形態では、バリエーション定常領域は、EUアミノ酸残基386における置換を有する。

【0044】

一部の実施形態では、バリエーションFc定常領域は、これが由来するネイティブ定常領域と比べて、30個以下(例えば、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3または2個以下)のアミノ酸置換、挿入または欠失を含む。一部の実施形態では、バリエーションFc定常領域は、M252Y、S254T、T256E、N434S、M428L、V259I、T250IおよびV308Fからなる群から選択される1個または複数個のアミノ酸置換を含む。一部の実施形態では、バリエーションヒトFc定常領域は、それぞれEUN番リングで位置428にメチオニンおよび位置434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Fc定常領域は、例えば、米国特許第8,088,376号に記載されている428L/434S二重置換を含む。

40

【0045】

50

一部の実施形態では、これらの変異の的確な位置は、抗体工学によりネイティブヒトFc定常領域位置からシフトされる場合がある。例えば、BNJ441に見出され、その開示全体を参照により本明細書に組み込む米国特許番号9,079,949号に記載されているM429LおよびN435Sバリエーションにおけるものと同様に、IgG2/4キメラFcにおいて使用される場合の428L/434S二重置換は、429Lおよび435Sに対応し得る。

【0046】

一部の実施形態では、バリエーション定常領域は、ネイティブヒトFc定常領域と比べて、アミノ酸位置237、238、239、248、250、252、254、255、256、257、258、265、270、286、289、297、298、303、305、307、308、309、311、312、314、315、317、325、332、334、360、376、380、382、384、385、386、387、389、424、428、433、434または436（EUナンバリング）に置換を含む。一部の実施形態では、置換は、次のものからなる群から選択される：全てEUナンバリングで、位置237におけるグリシンに代えてメチオニン；位置238におけるプロリンに代えてアラニン；位置239におけるセリンに代えてリシン；位置248におけるリシンに代えてイソロイシン；位置250におけるスレオニンに代えてアラニン、フェニルアラニン、イソロイシン、メチオニン、グルタミン、セリン、バリン、トリプトファンまたはチロシン；位置252におけるメチオニンに代えてフェニルアラニン、トリプトファンまたはチロシン；位置254におけるセリンに代えてスレオニン；位置255におけるアルギニンに代えてグルタミン酸；位置256におけるスレオニンに代えてアスパラギン酸、グルタミン酸またはグルタミン；位置257におけるプロリンに代えてアラニン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、セリン、スレオニンまたはバリン；位置258におけるグルタミン酸に代えてヒスチジン；位置265におけるアスパラギン酸に代えてアラニン；位置270におけるアスパラギン酸に代えてフェニルアラニン；位置286におけるアスパラギンに代えてアラニンまたはグルタミン酸；位置289におけるスレオニンに代えてヒスチジン；位置297におけるアスパラギンに代えてアラニン；位置298におけるセリンに代えてグリシン；位置303におけるバリンに代えてアラニン；位置305におけるバリンに代えてアラニン；位置307におけるスレオニンに代えてアラニン、アスパラギン酸、フェニルアラニン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、リシン、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；位置308におけるバリンに代えてアラニン、フェニルアラニン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、プロリン、グルタミンまたはスレオニン；位置309におけるロイシンまたはバリンに代えてアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、プロリンまたはアルギニン；位置311におけるグルタミンに代えてアラニン、ヒスチジンまたはイソロイシン；位置312におけるアスパラギン酸に代えてアラニンまたはヒスチジン；位置314におけるロイシンに代えてリシンまたはアルギニン；位置315におけるアスパラギンに代えてアラニンまたはヒスチジン；位置317におけるリシンに代えてアラニン；位置325におけるアスパラギンに代えてグリシン；位置332におけるイソロイシンに代えてバリン；位置334におけるリシンに代えてロイシン；位置360におけるリシンに代えてヒスチジン；位置376におけるアスパラギン酸に代えてアラニン；位置380におけるグルタミン酸に代えてアラニン；位置382におけるグルタミン酸に代えてアラニン；位置384におけるアスパラギンまたはセリンに代えてアラニン；位置385におけるグリシンに代えてアスパラギン酸またはヒスチジン；位置386におけるグルタミンに代えてプロリン；位置387におけるプロリンに代えてグルタミン酸；位置389におけるアスパラギンに代えてアラニンまたはセリン；位置424におけるセリンに代えてアラニン；位置428におけるメチオニンに代えてアラニン、アスパラギン酸、フェニルアラニン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、リシン、ロイシン、アスパラギン、プロリン、グルタミン、セリン、スレオニン、バリン、トリプトファンまたはチロシン；位置433におけるヒスチジンに代えてリシ

10

20

30

40

50

ン；位置434におけるアスパラギンに代えてアラニン、フェニルアラニン、ヒスチジン、セリン、トリプトファンまたはチロシン；および位置436におけるチロシンまたはフェニルアラニンに代えてヒスチジン。

【0047】

本明細書に記載されている方法における使用に適した抗C5抗体は、一部の実施形態では、配列番号14に示されるアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチド、および/または配列番号11に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖ポリペプチドを含む。あるいは、本明細書に記載されている方法における使用のための抗C5抗体は、一部の実施形態では、配列番号20に示されるアミノ酸配列を含む重鎖ポリペプチド、および/または配列番号11に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖ポリペプチドを含む。

10

【0048】

本明細書に記載されている方法において使用される、本明細書に記載されている抗C5抗体またはその抗原結合性断片は、種々の当該技術分野で認識されている技法を使用して作製することができる。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法によって得ることができる。簡潔に説明すると、一般的に、所望の抗原で免疫した動物由来の脾臓細胞を骨髄腫細胞と融合することにより不死化する(Kohler & Milstein, Eur.

J. Immunol. 6巻: 511~519頁(1976年)を参照)。不死化の代替方法は、エプスタイン・バーウイルス、癌遺伝子もしくはレトロウイルスによる形質転換、または当該技術分野で周知の他の方法を含む。単一的不死化細胞から生じるコロニーを、抗原に対する所望の特異性および親和性の抗体の産生に関してスクリーニングし、かかる細胞によって産生されるモノクローナル抗体の収量を、脊椎動物宿主の腹腔腔への注射を含む様々な技法によって増強することができる。あるいは、Huseら、Science 246巻: 1275~1281頁(1989年)に概要が述べられている一般プロトコールに従ってヒトB細胞由来のDNAライブラリーをスクリーニングすることにより、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配列を単離することができる。

20

【0049】

抗C5抗体またはその抗原結合性断片は、任意の適した手段によって患者に投与することができる。一実施形態では、抗体は、静脈内投与のために製剤化される。

【0050】

L D Hは、血管内溶血のマーカーである(Hill, A.ら、Br. J. Haematol., 149巻: 414~25頁、2010年; Hillmen, P.ら、N. Engl. J. Med., 350巻: 552~9頁、2004年; Parker, C.ら、Blood, 106巻: 3699~709頁、2005年)。R B Cは、多量のL D Hを含有し、無細胞ヘモグロビンおよびL D H濃度の間の相関が、*in vitro* (Van Lente, F.ら、Clin. Chem., 27巻: 1453~5頁、1981年)および*in vivo* (Kato, G.ら、Blood, 107巻: 2279~85頁、2006年)で報告された。溶血の結果は、貧血に依存しない(Hill, A.ら、Haematologica, 93巻(s1号): 359頁、Abs. 0903、2008年; Kanakura, Y.ら、Int. J. Hematol., 93巻: 36~46頁、2011年)。

30

【0051】

本明細書に示す通り、無細胞ヘモグロビンおよびL D H濃度の間の相関は、PNH患者のモニタリング、診断および処置に、特に、処置、例えば、エクリズマブに応答するPNH患者の同定に関して重要である。無細胞ヘモグロビンおよびL D H濃度は、例えば、処置された患者のその後のモニタリングの間に測定して、例えば、臨床開発プログラム(T R I U M P H (発作性夜間血色素尿症におけるエクリズマブを使用した輸血低減の有効性および安全性臨床研究(Transfusion Reduction Efficacy and Safety Clinical Investigation Using Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria))およびS H E P H E R D (エクリズマブで処置した溶血性PNH患者における安全性(Safety in Hemolytic PNH Patients Treated with Eculizumab): 多施設オープンラベル研究デザイン試験)、E 0 5 - 0 0 1)を含む臨床試験における処置の有効性を決定する。本明細書に記載されている通り、ベースラインにおいておよび続く処置期間を通し

40

50

て連続的に得られるLDH濃度は、溶血の重要な尺度である。無細胞血漿ヘモグロビンのベースラインレベルは、正常の上限を1.5倍上回るLDH(LDH 1.5×ULN)を有するPNHの患者において高度に上昇し、LDHおよび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.ら、N. Engl. J. Med., 355巻: 1233~43頁、2006年)。

【0052】

本開示は、一部には、ULNを上回るLDH濃度を示し、エクリズマブ等の抗C5抗体またはその抗原結合性断片で処置されていないPNH患者の亜集団の同定を対象にする。亜集団は、例えば、約1.5×ULN、少なくとも約1.5×ULN、1.5×ULNを超える、約1.5×ULN~約3.5×ULN、約1.5×ULN~約5.0×ULN、約1.5×ULN~約7.5×ULN、約1.5×ULN~約10.0×ULN、約1.5×ULN~約15.0×ULN、約2.5×ULN、少なくとも約2.5×ULN、2.5×ULNを超える、約2.5×ULN~約5.0×ULN、約2.5×ULN~約7.5×ULN、約2.5×ULN~約10.0×ULN、約2.5×ULN~約15.0×ULN、約3.5×ULN、少なくとも約3.5×ULN、約3.5×ULNを超える、約3.5×ULN~約5.0×ULN、約3.5×ULN~約7.5×ULN、約3.5×ULN~約10.0×ULNまたは約3.5×ULN~約15.0×ULNのLDH濃度を有することができる。本明細書において使用する場合、用語「約」は、値の±20%、±10%または±5%を指す。

【0053】

PNH患者の特定の亜集団が、別の方法では重度PNH症状を示さないかかるとしても、有効に処置され得ることを示すデータが本明細書に記載されている。例えば、エクリズマブ、修飾されたエクリズマブ、バリエーションエクリズマブまたは機能的エクリズマブアナログによるかかる処置は、現れる症状の処置において、また、より重度のPNH症状および発現に対する患者の予防的な処置において有効である。早期処置は、輸血を必要とするポイントまでの患者の状態の劣化(degradation)を防止する。症状として、例えば、溶血、貧血(例えば、再生不良性貧血、溶血性貧血、鉄欠乏性貧血)、出血性症状、黄疸、血栓症または塞栓症、感染症、神経学的症状、血色素尿症、溶血性貧血、骨髄不全、血栓性素因、血管運動神経性緊張、呼吸困難、一酸化窒素枯渇、胃腸管症状(例えば、腹痛)、背部痛、慢性腎疾患、嚥下障害、勃起機能不全および疲労が挙げられるがこれらに限定されない。PNH関連の症状は、例えば、PNHまたはPNHの処置の結果であり得る。PNHに関連する症状は、重度、軽度として発現し得るか、または発現し得ない。当業者であれば、本明細書に記載されているデータが提供されると、ULNよりも高いLDH濃度を有すると同定されるPNH患者の亜集団が、PNH関連の形態を示す、またはかかる形態を示すリスクがあることを認識する。以前の研究は、例えば、輸血を受けた病歴を有する患者におけるエクリズマブの必要性を示したが、輸血歴がないおよび/または従来のPNH症状を欠く集団において、その集団がLDHレベルの上昇を示す限り、エクリズマブ処置が有効であることを示すデータが本明細書に記載されている。

【0054】

患者患者(patientpatient)本明細書に示す通り、例えば、エクリズマブを受けたことがないLDH 1.5×ULNを有する患者において、輸血歴に関係なく主要有害血管事象(MAVE)の実質的なリスクがあり、これが、PNHに関連する血栓性事象(TE)のリスク増加の根本的な原因である、疾患(すなわち、補体媒介性血管内溶血)の根底にある病態生理であるという事実と一致した。エクリズマブ等の抗C5抗体またはその抗原結合性断片により補体活性化を遮断することによる、根底にある疾患原因の処置は、有意に低下したMAVE率によって明らかな通り、このリスクを直接低下させる。

【0055】

LDH濃度は、例えば、患者から得られる様々な試料、特に、血清試料において測定することができる。本明細書において使用する場合、用語「試料」は、患者由来の生物学的材料を指す。血清LDH濃度が目的とされているが、試料は、例えば、単一の細胞、複数

10

20

30

40

50

の細胞、組織、腫瘍、生体液、生物学的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、他の供給源に由来することができる。例として、生検のために除去された組織、切除の間に除去された組織、血液、尿、リンパ組織、リンパ液、脳脊髄液、粘膜および糞便試料が挙げられる。使用される試料は、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き変動する。試料を調製するための方法は、当該技術分野で公知であり、利用される方法と適合性の試料を得るために容易に適応させることができる。

【0056】

本明細書に記載されているデータは、以前の解釈およびエクリズマブの標示使用 (label usage) に反して、PNH処置が、患者に輸血歴がない、および/または患者が従来のPNH症状を示さない場合であっても、PNH患者において有効であることを示した。処置応答性および有効性の指標としてLDH濃度を使用することにより、後述する実施例は、例えば、LDH濃度における改善、溶血の低下、RBC数改善ならびに疲労および関連するPNH症状における改善によって実証される通り、 $1.5 \times ULN$ を示すPNH患者が、例えば、エクリズマブ処置に対して応答性であることを示す。したがって、本明細書に記載されている材料および方法は、以前の輸血歴に依存しないおよび/または古典的PNH症状に依存しない、PNH患者の処置応答性亜集団の同定に有用である。

患者患者患者 (patientpatientpatient)

【0057】

患者の (患者の) 診療歴は、処置有効性に関して有益であり得る。PNH患者は、例えば、種々のPNH関連の効果を示すことができる。患者は、例えば、血栓症の病歴を有し得、これは、患者が、過去に少なくとも1回、おそらくは2回以上の血栓性事象を有したことを意味する。例えば、患者は、例えば、定期的なまたは単事象の輸血を含む、PNHの処置歴を有する場合があるため、患者の処置歴も、有益であり得る。輸血歴がある患者は、したがって、少なくとも1回、おそらくは2回以上または定期的なスケジュールの輸血を受けた患者である。病歴は、患者の生涯にわたるもの、または定義された期間 (例えば、具体的な時点、例えば、予想される処置または診断の日付の約1ヶ月以内、約3ヶ月以内、約6ヶ月以内、約9ヶ月以内、約1年以内、約2年以内または約5年以内) にわたるものであり得る。

【0058】

本明細書に提供される処置方法の有効性は、任意の適した手段を使用して評価することができる。一実施形態では、処置は、疲労、腹痛、呼吸困難、嚥下障害、胸痛および勃起機能不全の低下または停止からなる群から選択される少なくとも1種の治療効果を生じる。別の実施形態では、処置は、終末補体阻害をもたらす。別の実施形態では、処置は、乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) レベルによって評価される溶血の低下をもたらす。別の実施形態では、処置は、遊離ヘモグロビン、ハプトグロビン、網状赤血球数、PNH赤血球 (RBC) クローンおよびD-ダイマーからなる群から選択される溶血関連の血液学的バイオマーカーの正常レベルに向かうシフトを生じる。別の実施形態では、処置は、主要有害血管事象 (MAVE) の低下を生じる。別の実施形態では、処置は、推定糸球体濾過率 (eGFR) およびスポット尿中：アルブミン：クレアチニンおよび血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) からなる群から選択される慢性疾患関連バイオマーカーの正常レベルに向かうシフトを生じる。別の実施形態では、処置は、慢性疾病治療の機能評価 (FACT) - 疲労尺度、バージョン4および欧州がん研究・治療機構、クオリティ・オブ・ライフ質問表コア30尺度により評価される、クオリティ・オブ・ライフのベースラインからの変化を生じる。

【実施例】

【0059】

次の実施例で本発明についてさらに記載するが、実施例は、特許請求の範囲に記載されている本発明の範囲を限定しない。

【0060】

10

20

30

40

50

(実施例1)

PNH：重度結果を有する慢性溶血の疾患

疾患重症度の指標としてのLDH濃度(LDH $1.5 \times \text{ULN}$)によって測定される、溶血が高まった、PNHを有する患者におけるエクリズマブの1つの大規模前向き観察試験および数種の介入臨床試験のデータを評価した。

【0061】

ベースラインに先立つ輸血歴ありおよびなしの、ベースラインにおいてLDH $1.5 \times \text{ULN}$ を有する患者を具体的に含む、国際PNHレジストリ(International PNH Registry)(M07-001;以後「PNHレジストリ」として公知の進行中の観察前向き試験に登録されたPNHの患者の解析(clinicaltrials.govウェブサイトにおけるNC 10 T01374360の試験基準を参照)。本解析は、輸血歴がないPNHの患者が、輸血を有する患者において観察されるものと同様の程度まで、PNH関連の病的状態(morbidity)を患うことを実証する。エクリズマブで処置されたPNHの患者は、エクリズマブを与えず輸血歴がないPNH患者と比較して(compared with patients with PNH patients)、PNH関連の症状における統計的に有意かつ臨床的に有意な改善を得た。エクリズマブで処置した患者において、注目すべきことに、LDHレベルは、約6ヶ月で正常またはほぼ正常レベルに復帰した一方、LDHレベルは、「エクリズマブなし」群において上昇したままであった。

【0062】

PNHレジストリは、欧州、日本、米国およびカナダを含む20ヶ国を超える国々において行われ、患者を登録し続け、縦断追跡調査を蓄積する国際的非介入試験(international non interventional study)である。これは、エクリズマブの長期安全性を含む患者成績も評価する、PNHの患者における最大規模の前向きデータ収集試験である。これは、輸血歴に関係なく、エクリズマブで処置した患者およびエクリズマブで処置しなかった患者における、罹患率および死亡率を含む疾患の負荷、臨床成績ならびにPNH進行を実証するための重要な供給源として機能する。臨床データおよび実験室データは、溶血の程度およびクオリティ・オブ・ライフ等の、重要な有効性パラメータの評価のための基礎も提供する。

【0063】

PNHレジストリを使用して、RBC輸血歴がないPNH患者におけるエクリズマブの有効性を評価した。これらの患者は、上昇した溶血(LDH $1.5 \times \text{ULN}$)および次のような関連する臨床症状(複数可)のいずれか1種の存在によって定義される、高い疾患活動性を有した：疲労、血色素尿症、腹痛、息切れ(呼吸困難)、貧血(ヘモグロビン $< 100 \text{ g/L}$)、主要有害血管事象(血栓症を含む)、嚔下障害または勃起機能不全。

【0064】

PNHレジストリにおいて、エクリズマブで処置した患者は、溶血および関連症状の低減を有することが観察された。6ヶ月で、RBC輸血歴がないエクリズマブで処置した患者は、有意に($p < 0.001$)低下したLDHレベル(LDH中央値が 305 U/L ;表4)を有した。さらに、エクリズマブで処置した患者の74%は、FACIT-疲労スコアにおける臨床的に有意な改善を経験し(すなわち、4ポイントまたはそれを超える増加)、84%がEORTC疲労スコアにおける臨床的に有意な改善を経験した(すなわち、10ポイントまたはそれを超える減少)。エクリズマブで処置しなかったコホートにおいて、これらの症状の変化は観察されなかった。

【0065】

同じ患者集団を使用して、追加の解析を行った。さらに1年間のデータ収集の算入は、結果(例えば、LDH、腹痛、背部痛、嚔下障害、勃起機能不全、血色素尿症、溶血等の変化)を得た。

【0066】

LDH $1.5 \times \text{ULN}$ の臨界閾値にさらに近い溶血を有するPNHの患者におけるエクリズマブ処置の臨床的に有意な利益および安全性をさらに支持するために、輸血歴が

10

20

30

40

50

ない、 $1.5 \times \text{ULN} \sim 3.5 \times \text{ULN}$ の間のLDHを有する患者のサブセットについての事後解析を完了した。この亜集団解析の結果は、完全解析集団の結果に匹敵する。「エクリズマブなし」サブセット（それぞれ 758.5 U/L 対 719.5 U/L 、 $n = 58$ ）と比較して、エクリズマブ処置群のこのサブセットにおけるLDH中央値は、ベースラインにおける 740 U/L から6ヶ月で 332.5 U/L へと減少した（ $n = 14$ ）。エクリズマブ処置サブセットにおいて、疲労における実質的な改善も観察され（FACT - 疲労（慢性疾病治療の機能評価）についての $+10.0$ およびEORTC疲労（欧州がん研究・治療機構）についての -22.2 の変化中央値）、これは、両方の尺度における 0.0 の変化中央値を実証したエクリズマブなしサブセットとは対照的であった。PNHレジストリ解析において解析した患者の総集団と一致して、 $1.5 \times \text{ULN} \sim 3.5 \times \text{ULN}$ の間のLDH比を有する患者は、血栓性事象（TE）の相当なリスクがある（試験登録からエクリズマブ開始までの100患者年（100 patient years）当たり 7.70 TE の率）。エクリズマブによる処置後に、この同じ患者サブセットのTEの率は、100患者年当たり0に減少した。この患者サブセットの安全性プロファイルは、完全解析におけるエクリズマブ処置群全体におけるエクリズマブのプロファイルと一致する。これらの結果は、LDH濃度によって測定される溶血の範囲にわたる、PNHの患者に対する臨床的に有意義な利益および都合よい利益/リスクプロファイルの提供におけるエクリズマブ処置の役割の関連性を支持する。

【0067】

全体的に、エクリズマブ処置群の患者における更新された安全性解析において、新たな安全性シグナルは観察されなかった。エクリズマブなし群は、実際に、エクリズマブ処置群と比べて、より高い率の感染症、腎機能障害、肺高血圧症、溶血および死亡を有した。

【0068】

輸血歴がない患者におけるエクリズマブ処置の臨床的に有意義かつ肯定的な利益/リスクプロファイルは、他の臨床試験において実証されるプロファイルに匹敵する。TRIUMPH（C04-001）は、PNHにおけるエクリズマブについての無作為化二重盲検登録（registrational）前向きプラセボ対照試験（TRIUMPH（C04-001））であり、LDH $1.5 \times \text{ULN}$ を有する患者を登録した。これらの患者は、登録に先立つ12ヶ月において4回の輸血の病歴を有している必要があった。エクリズマブ処置は、LDHレベルの低下によって実証される溶血の統計的に有意かつ持続した低下、ならびに疲労、全般的な健康（global health）、全5種のEORTC機能尺度、疼痛および呼吸困難における改善をもたらした。エクリズマブは、遊離ヘモグロビンおよび輸血の必要性を統計的に有意に低減することも示された。これらの試験結果は、この重度に輸血された集団における都合よい利益/リスクプロファイルを支持する（Brodsky, R.ら、Blood、111巻：1840～7頁、2008年）。

【0069】

オープンラベル非比較試験であるSHEPHERD（C04-002）は、LDH $1.5 \times \text{ULN}$ を有する患者を登録した。本試験は、登録に先立つ24ヶ月における1回の輸血歴の受入基準により、集中度の低い輸血歴がある患者を許容した。本試験は、登録に先立つ12ヶ月において0～1回の輸血を受けた患者を含んだ。TRIUMPHに観察される結果と同様に、エクリズマブ処置は、LDHレベルによって実証される、統計的に有意な溶血低減をもたらした。疲労、全般的な健康、全5種のEORTC機能尺度、疼痛、呼吸困難、食欲不振、不眠症、悪心、嘔吐および下痢における統計的に有意な改善も観察された。エクリズマブはまた、遊離ヘモグロビンを有意に低下させた。TRIUMPHの結果と一致して、これらの試験結果は、登録に先立つ12ヶ月以内に0～1回の輸血を受けた22名の患者を含む、より広範な患者集団における都合よい利益/リスクプロファイルを支持する。

【0070】

拡大試験（E05-001）は、TRIUMPHおよびSHEPHERD由来の患者を登録し、これらのPNHの患者におけるエクリズマブ処置の利益の縦断解析を可能にした

10

20

30

40

50

拡大試験であった。TRIUMPH試験のプラセボ治療群 (arm) 由来の患者は、治験登録後にエクリズマブ処置を開始した。エクリズマブ処置の間の同じ患者における100患者年当たりの1.07事象 (3総事象) と比較して、エクリズマブ処置は、エクリズマブ処置を受ける前の100患者年当たり7.37事象 (124総事象) からのTE率の統計的に有意な低下をもたらした ($p < 0.001$) (Hillmen, P.ら、Blood、110巻: 4123~8頁、2007年)。プラセボ群における患者は、26週間のプラセボ処置期間における100患者年当たり4.38事象の事象率を有した。これらの知見の重要性は、TEが、予測不能であり、PNHの患者における死亡の主因であることを強固にする。エクリズマブ治療の間に腎機能における改善も観察された。これらの試験結果は、ベースラインにおけるLDH $1.5 \times \text{ULN}$ および混成輸血歴 (mixed history of transfusions) がある患者集団の間での、都合よい長期処置利益/リスクプロファイルをサポートする。

10

【0071】

LDH $1.5 \times \text{ULN}$ は、PNHの患者における血管内溶血の臨床的に有意な閾値であり、PNHに関連する罹患率および死亡率についての独立リスク因子である。

【0072】

臨床開発プログラムを含む臨床試験 (TRIUMPH、SHEPHERD、拡大試験) は全て、LDH $1.5 \times \text{ULN}$ を有するPNHの患者を登録した。これらの試験は全て、エクリズマブ処置の著明な利益および肯定的な利益/リスクプロファイルを実証する。PNHレジストリ由来のデータの前向きに定義された解析の結果も、LDH $1.5 \times \text{ULN}$ を有する患者のみを含み、エクリズマブ処置による肯定的な利益/リスクプロファイルを実証する。医学文献に発表された追加のデータは、PNHに関連する罹患率および死亡率の有意なリスク因子としてLDH $1.5 \times \text{ULN}$ を同定する。これらのデータは、M07-001 PNHレジストリ (Schrezenmeier, H.ら、Haematologica、99巻: 922~9頁、2014年) における輸血歴ありおよびなしの患者の独立解析、ならびに大規模な後向き試験に基づく解析を含む。

20

【0073】

歴史的に、また、エクリズマブ治療を利用できるようになる前には、PNHの患者は、早発死亡に苦しんでいた。死亡率の観点からこのLDH閾値の関連性を次の通りに要約することができる：

30

- ・ LDH $< 1.5 \times \text{ULN}$ を有する患者と比較した、LDH $1.5 \times \text{ULN}$ を有する患者における有意により高い死亡率の有病率 (prevalence of mortality) (14% 対4%; $p = 0.048$) (Kim, J.ら、Korean J. Hematol.、45巻: 269~74頁、2010年)。

- ・ 診断時にLDH $1.5 \times \text{ULN}$ を有する患者は、年齢および性別を一致させた母集団と比較して、4.8倍大きい死亡率を有した ($p < 0.001$)。LDH $< 1.5 \times \text{ULN}$ を有する患者は、年齢および性別を一致させた母集団と同様の死亡率を有した ($p = 0.824$)。

- ・ LDH $1.5 \times \text{ULN}$ は、死亡率の独立リスク因子であり (多変量オッズ比 = 10.57、95% CI: (1.36、81.93)、 $p = 0.024$)、LDH $1.5 \times \text{ULN}$ は、LDH $< 1.5 \times \text{ULN}$ と比較して早発死亡と有意に関連した (単変量オッズ比5.0; 95% CI (1.15、21.70); $p = 0.009$)。

40

- ・ 対照的に、感度解析は、それぞれ $< 3.0 \times \text{ULN}$ または $< 5.0 \times \text{ULN}$ と比較して、 $3.0 \times \text{ULN}$ (オッズ比1.8; 95% CI (0.78、4.09); $p = 0.162$) および $5.0 \times \text{ULN}$ (オッズ比2.0; 95% CI (0.91、4.32); $p = 0.082$) の診断時のより高いLDH閾値が、早発死亡の有意な予測因子ではなかったことを同定した。

- ・ 再生不良性貧血または他の骨髄障害の共存は、LDH $1.5 \times \text{ULN}$ およびLDH $< 1.5 \times \text{ULN}$ を有する患者の間で有意に異ならなかった。

【0074】

50

PNHの患者は、TEの臨床証拠の非存在にもかかわらず、永続的な血栓性リスクがある。臨床的に診断されたTEがないPNHの患者のおよそ60%は、高感度MRIによって測定されるTEの証拠を有する(Hill, A.ら、Blood、107巻:2131~7頁、2006年)。TEは、PNHにおける死亡の相対リスクを5~10倍増加させ(Nishimura J.ら、Medicine (Baltimore)、83巻:193~207頁、2004年;Socie, G.ら、Lancet、348巻:573~7頁、1996年)、血栓症は、PNHの患者における死亡の主因である。TEのリスク因子としてのLDH 1.5xULNの重要性を確立するデータは、次の通りに要約することができる:

- ・ LDH 1.5xULNを有する患者におけるTEのリスクは、LDH < 1.5xULNを有する患者よりも7x大きい(Hillmen, P.ら、Br. J. Haematol.、162巻:62~73頁、2013年;Lee, J.ら、Int. J. Hematol.、97巻:749~57頁、2013年)。

10

- ・ LDH < 1.5xULNを有する患者と比較して、LDH 1.5xULNを有する患者における血栓症の有意により高い有病率(2.2%対4%; p = 0.003; 15.6%対8.4%; p < 0.001)。

- ・ 診断時のLDH 1.5xULNの閾値を使用して、TEを有する患者の96%が検出された。LDH 3.0xULNまたは5.0xULNを使用して、それぞれTEを有する患者の67%および47%のみを検出した。

- ・ LDH 1.5xULNは、例えば、全てTEの有意なリスク因子である、腹痛、胸痛および血色素尿症等、症状のより高い有病率と関連する。

20

- ・ 年齢、骨髄不全病歴、クローンサイズ、WBC数、血小板数およびヘモグロビンレベル等のパラメータは、TEの有意なリスク因子ではなかった(P値範囲:0.111~0.981)。

【0075】

呼吸困難、嚥下障害および強膜黄疸の有病率は、LDH < 1.5xULNを有する患者よりも、LDH 1.5xULNを有する患者において有意に大きく、全体的に、LDH 1.5xULNを有する患者の96%が、疲労以外の少なくとも1つの症状を報告した一方で、上昇したLDHレベルを有する患者の0.6%のみが、疲労を報告し、他の症状を報告しなかった。輸血歴が報告されていない患者を含んだ患者集団から収集されたこれらのデータは、疾患の負荷を特徴付けるための重要なパラメータとしての1.5xULNの閾値LDHレベルをさらに支持する。

30

【0076】

溶血のこれらの効果は、貧血の存在または重症度と無関係である。貧血は、溶血の発現であり得るが、PNHの補体媒介性血管内溶血に関連する病的状態は、貧血の程度と大部分無関係であることが示された。

【0077】

臨床試験は、身体障害性となり得るPNHの患者における疲労が、血管内溶血によるものであり、貧血の重症度の変化と無関係であることを実証した。SHEPHERDおよびTRIUMPH試験からの患者の独立解析において、多変量解析は、溶血の低減が、貧血の改善とは無関係に、疲労の改善を予測することを示す(1.07、p = 0.028; (Hill, A.、Clin. Adv. Hematol. Oncol.、6巻:499~500頁、2008年))。別々の臨床試験において同様の結果が見出された(Kanakura, Y.ら、Int. J. Hematol.、93巻:36~46頁、2011年)。補体媒介性NO枯渇および虚血が、止血活性化、炎症、腎不全および肺高血圧症を介して、PNHにおける重度疲労に寄与することが理解される(Hill, A.ら、Br. J. Haematol.、149巻:414~25頁、2010年)。

40

【0078】

肺高血圧症の一般的症状である呼吸困難は、PNHの患者の66%に影響する。PNHの患者の呼吸困難における改善は、貧血に関係せず、血管内溶血による肺高血圧症の尺度の変化と有意にかつ正に相関する。EORTC QLQ-C30によって評価される呼吸

50

困難も、無関係の試験において貧血とは無関係であることが見出され、ヘモグロビンレベルの観察可能な変化の非存在下で、エクリズマブ処置により有意な ($p = 0.006$) 改善が生じた。試験した患者が全て、LDH $1.5 \times \text{ULN}$ を有したことが注目に値する。

【0079】

PNHレジストリ解析からのデータは、輸血歴がない189名の患者のうち(受入基準により全てLDH $1.5 \times \text{ULN}$ を有した)、15.3%が、主要有害血管事象(MAVE)の病歴を有し、事象の半分超(16/29)が、「エクリズマブなし」群において生じたことも実証する。これらのデータは、TEのリスクが、輸血の必要性とは無関係であることを示す。

10

【0080】

まとめると、これらのデータは、LDH $1.5 \times \text{ULN}$ を有する患者が、PNHに関連する罹患率および死亡率のリスクがあり、このリスクが、輸血の必要性とは無関係であることを強調する。

【0081】

PNHの患者におけるエクリズマブによる処置は、LDHによって測定される急速かつ持続した溶血制御および疾患に関連する罹患率の低下をもたらす。エクリズマブは、終末補体を阻害することによる補体活性化に起因する血管内溶血を有効に防止し、よって、PNHに関連する症状(例えば、溶血)の根本的原因に直接取り組むことにより臨床利益を提供する。この利益は、上昇したLDH($1.5 \times \text{ULN}$)を有するPNHの患者において実証され、輸血の必要性および/または貧血の存在もしくは重症度とは無関係である。LDH $< 1.5 \times \text{ULN}$ を有する一部のPNHの患者は、PNHに関連する広範囲の病的状態も経験し得るが、PNHの患者における死亡の主因であるTEを含む疾患に関連する重篤および身体障害性病的状態の多くの閾値および独立リスク因子は、LDH $1.5 \times \text{ULN}$ である。まとめると、臨床試験プログラムおよびPNHレジストリからのデータは、エクリズマブによる処置が、LDH $1.5 \times \text{ULN}$ を有するPNHの患者に重要な臨床利益をもたらすことを一貫して実証する。

20

【0082】

(実施例2)

LDH $1.5 \times \text{ULN}$ を有するPNHの患者に対する標的患者集団の定義

30

PNHの中心的機構が、慢性血管内溶血および血小板活性化をもたらす制御不能の補体活性化であることを考慮すると(Hillmen, P., N. Engl. J. Med., 333巻: 1253~8頁, 1995年)、血管内溶血のレベルは、PNHの患者における疾患負荷の直接的な尺度を提供する。

【0083】

臨床開発プログラムを含む臨床試験(TRIUMPH, SHEPHERD、拡大試験)は、LDH $1.5 \times \text{ULN}$ を有するPNHの患者を登録した。これらの試験は、エクリズマブ処置の著明な利益および肯定的な利益/リスクプロファイルを一貫して実証する。正常またはほぼ正常レベルまでの溶血の低下に対応して、エクリズマブ処置の利益は、身体障害性疲労、腹痛、呼吸困難、嚥下障害、勃起機能不全の有意な低下、ならびに改善されたクオリティ・オブ・ライフおよび機能尺度を含んだ。拡大試験由来の縦断結果は、重要なことに、エクリズマブ前および後の時間を一致させた解析におけるTE/MAVEの有意に($p < 0.0005$)低下したリスク、ならびに腎臓機能における時間依存的改善を実証する(Hillmen, P.ら、Br. J. Haematol., 162巻: 62~73頁, 2013年)。

40

【0084】

LDH $1.5 \times \text{ULN}$ によって測定される慢性血管内溶血の存在は、PNHの患者における血栓症のリスクおよび死亡率を含む、罹患率の独立リスク因子であることも実証された。より高いLDH比は、独立リスク因子ではないことが見出された。TEは、PNHの患者における死亡の主因であり、TEが、PNHにおける死亡の相対リスクを5~10

50

倍増加させることが公知である (Nishimura, J.ら、*Medicine (Baltimore)*、83巻：193～207頁、2004年)。複数の解析は、LDH 1.5×ULNが、TEの独立リスク因子であることを実証した。

【0085】

LDH 1.5×ULNは、死亡率の独立リスク因子でもある。PNHの患者は、貧血を示す場合があるが、貧血は、PNHの患者における罹患率または死亡率の実証されたリスク因子ではない。PNHにおける貧血の病因は、多因子性である。これは、慢性血管内溶血から生じることができ、PNHに関連することが公知の根底にある骨髄障害から生じ (Kawaguchi, T. & Nakakuma, H.、*Int. J. Hematol.*、86巻：27～32頁、2007年)、これは続いて、RBC産生の欠損をもたらす。貧血ではなく慢性血管内溶血が、PNHの罹患率の重要なリスク因子である。再生不良性貧血または他の骨髄障害の共存は、LDH 1.5×ULNおよびLDH<1.5×ULNを有する患者の間で有意に異なることは示されなかった。LDH 1.5×ULNは、腹痛、胸痛、血色素尿症、呼吸困難、嚥下障害、肺高血圧症および強膜黄疸等の症状のより高い有病率にも関連する (Hill, A.ら、*Br. J. Haematol.*、158巻：409～14頁、2012年)。

10

【0086】

エクリズマブ処置患者における改善された生存

エクリズマブで処置しなかったPNHの患者の生存中央値は、5年での35%死亡率を含む、診断時から10～20年間である (de Latour, R.ら、*Blood*、112巻：3099～106頁、2008年；Socie, G.ら、*Lancet*、348巻：573～7頁、1996年)。対照的に、エクリズマブで処置したPNHの患者の生存は、年齢および性別を一致させた正常対照に匹敵する ($p = 0.46$ ；Kelly, R.ら、*Blood*、117巻：6789～92頁、2011年)。疾患の自然経過およびPNHの患者における死亡の主因であるTEが予測不能であること (Hill, A.ら、*Blood*、121巻：4985～96頁、2013年)を考慮すると、エクリズマブ処置の利益を最も受ける患者を同定することが重要である。臨床開発プログラムを含む臨床試験およびPNHレジストリ解析からのデータならびに文献中のデータは共に、LDH 1.5×ULNによって測定される臨床的に有意な血管内溶血を有するPNHの患者における疾患の負荷を実証する。

20

【0087】

PNHレジストリ解析において、登録およびベースラインのエクリズマブ処置群において同定される患者特徴に具体的な差はない

30

エクリズマブ処置に先立つPNHの患者における疾患の負荷をより良く理解および認定する (qualify) ために、レジストリ登録時からエクリズマブ開始時までのエクリズマブ処置 (「エクリズマブ」) 群における患者特徴の解析を行った。登録およびエクリズマブ開始の間が最小で6ヶ月である患者に解析を限定した。表1に結果を要約する。

【0088】

【表 1】

表 1: レジストリ登録からエクリズマブ開始までの間が最小で 6 ヶ月である患者の特徴

	エクリズマブ 輸血なし N=12	
登録およびエクリズマブ開始の間にいずれかの MAVe、 n/N	2/12 (16.7)	10
登録およびエクリズマブ開始の間にいずれかの TE MAVe、n/N	2/12 (16.7)	
LDH、n	10	
登録時の LDH (U/L)、中央値(最小、最大)	858.0 (207.0, 1679.0)	
エクリズマブ開始時の LDH(U/L)、中央値(最小、最大)	856.0 (489.0, 2588.0)	
LDH レベルの%変化、中央値(最小、最大)	31.7 (-51.4, 136.2)	20
LDH 比(x ULN)、n	10	
登録時の LDH 比(x ULN)、中央値(最小、最大)	2.4 (0.8, 6.7)	
エクリズマブ開始時の LDH 比(x ULN)、中央値(最小、最大)	3.0 (1.9, 7.7)	
LDH 比(x ULN)の%変化、中央値(最小、最大)	32.1 (-12.5, 136.2)	
クローンサイズ、n	6	
登録時の%GPI 欠損顆粒球、中央値(最小、最大)	56.1 (12.9, 90.0)	30
エクリズマブ開始時の%GPI 欠損顆粒球、中央値(最小、最大)	64.4 (12.8, 89.0)	
クローンサイズのパーセント変化	2.0 (-68.1, 319.6)	
ヘモグロビン、n	11	
登録時のヘモグロビン(g/L)、中央値(最小、最大)	106.0 (86.0, 127.0)	
エクリズマブ開始時のヘモグロビン(g/L)、中央値(最小、最大)	108.0 (77.0, 138.0)	40
ヘモグロビンレベルの%変化、中央値(最小、最大)	0.0 (-17.2, 54.7)	
RBC、n	10	
登録時の RBC(x10 ¹² /L)、中央値(最小、最大)	3.2 (2.4, 4.0)	
エクリズマブ開始時の RBC(x10 ¹² /L)、中央値(最小、最大)	3.3 (2.8, 4.2)	
RBC の%変化	-2.7 (-15.8, 63.1)	

本明細書に提供される主要解析のため、エクリズマブ群における患者は、レジストリにおける登録時にまたは登録後にエクリズマブを開始している必要がある。エクリズマブ処置の開始をベースラインとして設定した。統計解析計画 (E S A P) において定義される通り、これらの患者は、ベースラインに先立ち最小で6ヶ月、輸血を受けていなかった。エクリズマブ群における患者の大部分が、登録時にまたはその直後に処置を開始したという事実により、利用できるデータを有する限られた数の患者 (n = 12) が存在する。これらの要件を満たす患者が少数であることを考慮すると、データは限定される。にもかかわらず、利用できるデータの評価は、具体的なパラメータまたは事象を同定せず、エクリズマブ処置を開始するためのパラメータまたは事象における傾向を同定しない。

【0090】

表2は、経時的なLDHレベルの変化を要約する。6ヶ月でLDHの一次転帰解析に加えられた、エクリズマブ群における1名の患者およびエクリズマブなし群における3名の患者が存在した。エクリズマブ群は、6ヶ月でLDHの著明なかつ高度に有意な (p < 0.001) 低下を示し、これは経時的に持続した。極めて対照的に、エクリズマブなし群におけるLDH値は、6ヶ月の時点でベースラインからの変化をほとんど示さなかった。表2に示す通り、18ヶ月および24ヶ月でエクリズマブなし群においてLDH値のある程度の低下が観察されるが、これらの上昇したレベルは依然として、LDH 正常の上限の1.5倍、を表す(表3)。PNHレジストリにおいてより少ない患者が登録されたため、より後の時点で患者数の減少が観察される。

【0091】

【表2】

表2.PNHレジストリ解析-追跡調査の間のLDH(U/L)の変化

	エクリズマブ 輸血なし (N=45)			エクリズマブなし 輸血なし (N=144)		
	中央値(最小、最大)	N	2013年7月1日からのNの変化	中央値(最小、最大)	N	2013年7月1日からのNの変化
ベースライン	1431.0 (301.0, 4661.0)	45	0	1095.5 (360.0, 4893.0)	144	0
6ヶ月 ^{a)}	293.5 (142.0, 1497.0)	38	+1	1033.0 (237.0, 5212.0)	102	+3
12ヶ月	342.0 (172.0, 1279.0)	31	+5	1014.5 (240.0, 4879.0)	102	+13
18ヶ月	295.0 (163.0, 1266.0)	27	+11	864.0 (231.0, 5229.0)	77	+21
24ヶ月	340.0 (174.0, 779.0)	21	+9	615.0 (232.0, 4451.0)	55	+16

^{a)}一次転帰

【0092】

表 3 に、経時的な LDH 比の変化を要約する。LDH 比の中央値は、6 ヶ月以内にエクリズマブ群において正常またはほぼ正常レベルに復帰し、全ての追跡調査時点において正常のままであった。対照的に、エクリズマブなし群の LDH レベルの中央値は、全時点で $1.5 \times \text{ULN}$ を上回って上昇したままであり、血管内溶血の継続した存在を示していた。

【 0 0 9 3 】

【表 3】

表 3.PNH レジストリ解析-追跡調査の間の LDH 比(ULN)の変化

	エクリズマブ 輸血なし (N=45)			エクリズマブなし 輸血なし (N=144)		
	中央値 (最小、最大)	N	2013 年 7 月 1 日か らの N の変化	中央値 (最小、最大)	N	2013 年 7 月 1 日か らの N の 変化
ベースライン	4.3 (1.5, 15.8)	45	0	3.4 (1.5, 11.4)	144	0
6 ヶ月 ^{a)}	1.0 (0.7, 3.4)	36	+1	3.2 (0.9, 9.5)	97	+1
12 ヶ月	1.1 (0.7, 2.7)	30	+5	3.3 (1.0, 11.3)	93	+8
18 ヶ月	1.1 (0.7, 2.6)	26	+11	2.8 (0.7, 12.2)	71	+17
24 ヶ月	1.0 (0.7, 1.7)	20	+9	2.4 (0.9, 10.4)	53	+15

^{a)}一次転帰

【 0 0 9 4 】

主要有害血管事象 (MAVE) またはヘモグロピンは、患者集団を緻密化するための信頼できるマーカーではない

表 1 に要約される通り、登録およびエクリズマブ処置開始の間に新たな MAVE は生じず、ヘモグロピンレベルおよび RBC 数の中央値は安定していた。登録からエクリズマブ処置開始までに LDH 値の中央値は変化しなかった (それぞれ 858 U/L 対 856 U/L)。LDH 比の中央値は、登録時に上昇した ($2.4 \times \text{ULN}$)。エクリズマブ開始時に $3.0 \times \text{ULN}$ への増加が見られたが、 $3.0 \times \text{ULN}$ の LDH 閾値は、LDH $1.5 \times \text{ULN}$ よりも高感度の死亡率の指標ではない。クローンサイズの中央値の中程度の増加が見られ、変化中央値が 2% であった。クローンサイズの中央値は、エクリズマブ処置の開始時に、登録時よりも高かったが、クローンサイズの範囲は同じであった。したがって、MAVE、ヘモグロピンレベルおよび/またはクローンサイズは、疾患負荷の適切な尺度ではない。

【 0 0 9 5 】

まとめると、これらのデータは、エクリズマブ処置開始の具体的なパラメータ、事象ま

たは傾向を同定しない。

【 0 0 9 6 】

(実施例 3)

発表されたガイドラインは、 1 % の W B C 低下または G P I タンパク質欠如 (P N H 細胞または P N H クローンサイズ 1 %) を測定するフローサイトメトリーが、 P N H の診断を確認することを勧める。 1 % の感度は、溶血性および / または血栓性 P N H に関連するクローンを有する患者の検出に十分である (Borowitz ら、 2 0 1 0 年) 。ガイドラインは、クローン < 1 % を有する P N H 患者が、臨床徴候および症状の変化またはクローンサイズの変化に関して日常的にモニタリングされることも推奨する。

【 0 0 9 7 】

P N H レジストリは、 P N H の診断または検出された P N H クローン (検出された 0 . 0 1 % P N H 細胞の最小レベル) を有するいかなる患者受入が登録されることも可能にする。上に参照されるガイドラインと一致するように、顆粒球クローンサイズ 1 % を有する患者の解析の受入基準を選択した。

【 0 0 9 8 】

I I 型変種亜群の間の同様の疾患負荷

P N H レジストリは、不均一患者集団が登録されることを可能にするが、 I I 型変種に含まれる患者集団の解析の結果は、ベースラインにおいて、全患者が、クローンサイズまたは輸血歴に関係なく、高い疾患負荷を有し、これは、 < 1 0 % G P I 欠損顆粒球を有する処置なしコホートにおける 7 / 1 4 4 名 (4 . 9 %) の患者を含むことを示す。

【 0 0 9 9 】

顆粒球クローンの中央値は、輸血歴なしの処置なし患者に関して 6 6 % (1 , 1 0 0) であり、輸血歴なしの処置した患者に関して 7 1 % (1 3 , 9 9) であった。解析に含まれる全患者は、ベースラインにおいて上昇した溶血 (L D H 1 . 5 × U L N) を有することが必要とされた。輸血歴なしの処置なし患者の L D H 値の中央値は、 1 4 3 1 U / L (範囲 3 0 1 , 4 6 6 1) であったが、輸血歴なしの処置した患者の L D H 値の中央値は、 1 0 9 6 U / L (範囲 3 6 0 , 4 8 9 3) であった。その上、輸血歴なしの患者は、重度疲労、クオリティ・オブ・ライフの低下および主要有害血管事象 (M A V E) の病歴を含む、 P N H の臨床的に有意義な徴候および症状を呈した。

【 0 1 0 0 】

ベースライン顆粒球クローンサイズおよび他の臨床特徴における類似性に基づき、より小型のクローンを有する患者の算入に基づく非輸血患者の 2 亜群の共存があることの証拠はない。

【 0 1 0 1 】

発表されたデータは、全クローンサイズにわたる、一般的 P N H 関連の徴候および症状ならびに T E の発生を一貫して実証する。疲労、腹痛、胸痛および血色素尿症等の症状ならびに T E を経験する、クローンサイズ < 1 0 % を有する相当な数の患者は、クローンサイズ単独が、疾患負荷の優れた指標ではないことを示す。

【 0 1 0 2 】

表 4 に、経時的な F A C I T - 疲労および E O R T C 疲労スコアの変化を要約する。追跡調査データが存在する患者の数は、エクリズマブ群の以前に報告された結果と同じままであった。データは、エクリズマブなし群における追加の 3 名の患者に利用することができた。ベースラインから最後の利用可能な評価までの時間の中央値は、エクリズマブ群において 0 . 9 から 1 . 5 年間に、エクリズマブなし群において 1 . 4 から 1 . 7 年間に増加した。

【 0 1 0 3 】

エクリズマブ群において、ベースラインから最後の利用可能な評価までに、 F A C I T - 疲労手段 (instrument) および E O R T C Q L Q - C 3 0 質問表の疲労成分の両方によって測定される疲労スコアにおいて実質的な改善があった。この改善は、エクリズマブを与えず、支持療法で維持した患者によって報告される疲労レベルと比較して、臨床的に

10

20

30

40

50

有意義かつ統計的に有意であった。エクリズマブ群において、患者の74%は、エクリズマブなし群における27%のみと比較して、FACIT-疲労スコア(少なくとも4ポイント)において臨床的に有意な改善を有した。EORTC疲労スコアにおける同様の臨床的に有意な改善(少なくとも10ポイント)が、エクリズマブなし群における33%のみと比較して、エクリズマブ群の84%において報告された。

【0104】

【表4-1】

表4.PNHレジストリ解析-ベースラインから最後の利用可能な評価までの疲労スコアの変化

	エクリズマブ 輸血なし (N=45)	エクリズマブ なし 輸血なし (N=144)
N	19	69
2013年7月1日データ抽出からのNの変化	変化なし	+3
評価時間(年)の中央値(最小、最大)	1.5 (0.1, 3.9)	1.7 (0.4, 6.3)
FACIT-疲労		
最後の利用可能な評価時のFACIT-疲労スコア ^{a)} の変化の中央値(最小、最大)	7.0 (-5.0, 36.0)	0.0 (-34.0, 35.0)
最後の評価時のFACIT-疲労スコア ^{a)} 、中央値 (最小、最大)	44.0 (19.0, 52.0)	40.5 (6.0, 52.0)
臨床的に有意な改善 ^{b)} を有する患者、n	14/19 (73.7)	18/66 (27.3)
EORTC-疲労		
最後の利用可能な評価時のEORTC疲労スコア ^{c)} の変化の中央値(最小、最大)	-22.2 (-66.7, 22.2)	0.0 (-100.0, 55.6)
最後の評価時のEORTC疲労スコア ^{c)} 、中央値 (最小、最大)	22.2 (0.0, 100.0)	33.3 (0.0, 100.0)
臨床的に有意な改善 ^{d)} を有する患者、n	16/19 (84.2)	23/69 (33.3)

^{a)}より高いスコアは、より少ない疲労を示す

^{b)}少なくとも4ポイントの増加(Cella, D.ら、J. Pain Symptom Manage.、24巻:547~61頁、2002年)

^{c)}より高いスコアは、より多い疲労を示す

^{d)}少なくとも10ポイントの減少(Cocks, K.ら、Eur. J. Cancer、44巻:1793~8頁、2008年)

【0105】

表5に、経時的なヘモグロビンレベルの変化を要約する。輸血歴がない患者は、ベース

10

20

30

40

50

ラインで様々な量の貧血を有した。ヘモグロビンレベルの中央値は、全体的に、支持医療のみで処置した患者（エクリズマブなし）と比較して、エクリズマブを受けた患者の中で幾分低かった。6ヶ月で、エクリズマブ群におけるヘモグロビン中央値の実質的な増加が見られたが、この改善にもかかわらず、一部の患者に残留貧血が持続し、この群に関して111g/Lのヘモグロビン中央値であった。両群において、ヘモグロビンレベルは、6ヶ月後に安定したままであった。これらのデータは、上に提示するLDHおよび疲労データと併せて、経時的にそのLDHレベルが上昇したままであったエクリズマブなし患者において明らかな通り、PNHの患者における疲労が、ヘモグロビンレベルにおける改善と無関係であり、ヘモグロビンレベルにおける改善は、根底にある血管内溶血の指標ではないことの証拠を提供する。

10

【0106】

【表5】

表5.PNHレジストリ解析-追跡調査の間のヘモグロビン(g/L)

	エクリズマブ 輸血なし (N=45)			エクリズマブなし 輸血なし (N=144)		
	中央値(最小、 最大)	N	Nの変化	中央値(最小、 最大)	N	Nの変化
ベース ライン	100.0 (59.0, 160.0)	45	変化なし	116.5 (12.8, 214.3)	14 4	変化なし
6ヶ月	111.6 (73.0, 148.0)	40	+1	121.5 (73.0, 161.1)	10 8	+2
12ヶ月	111.0 (84.0, 142.0)	33	+6	124.0 (74.0, 157.9)	10 9	+12
18ヶ月	113.0 (73.0, 143.0)	31	+13	123.0 (75.7, 170.8)	85	+19
24ヶ月	111.0 (85.4, 140.0)	21	+9	122.0 (70.0, 158.0)	61	+18

20

30

【0107】

表6および表7に、追跡調査の間の血清クレアチニンおよびeGFRを要約する。追跡調査の間、血清クレアチニンおよびeGFRによって測定される腎機能は、安定したままであった。CKD評価は、限られた数の患者にしか利用することができず、データの解釈を困難なものとしたが、エクリズマブ群においてベースラインと比べて最後の利用可能な評価時にそのCKDステージが悪化した患者がいなかった一方で、エクリズマブなし群における9/28名(32%)の患者が悪化したことに注目すべきである。

40

【0108】

【表 6】

表 6.PNH レジストリ解析-追跡調査の間の血清クレアチニン(□mol/L)

	エクリズマブ 輸血なし N=45			エクリズマブなし 輸血なし N=144		
	中央値(最小、最大)	N	Nの変化	中央値(最小、最大)	N	Nの変化
ベース ライン	62.4 (35.0, 147.0)	42	変化なし	70.7 (0.1, 180.0)	13 1	変化なし
6ヶ月	70.7 (40.0, 139.0)	38	変化なし	70.7 (38.0, 459.7)	10 1	+1
12ヶ月	67.5 (44.2, 112.0)	30	+5	71.0 (42.0, 132.6)	94	+11
18ヶ月	70.7 (44.2, 123.8)	27	+11	71.0 (41.0, 132.6)	73	+15
24ヶ月	66.8 (41.0, 123.8)	18	+7	71.0 (37.0, 149.0)	55	+18

10

20

【 0 1 0 9 】

【表 7】

表 7.PNH レジストリ解析-追跡調査の間の eGFR(mL/分/1.73 m²)

	エクリズマブ 輸血なし N=45			エクリズマブなし 輸血なし N=144		
	中央値(最小、最大)	N	N の変化	中央値(最小、最大)	N	N の変化
ベースライン	109.6 (48.9, 137.8)	39	変化なし	99.0 (31.6, 1010.2)	12 6	変化なし
6 ヶ月	105.3 (51.1, 128.4)	37	変化なし	100.7 (11.3, 144.1)	99	+1
12 ヶ月	104.6 (54.8, 132.2)	28	+5	101.1 (45.0, 143.5)	94	+11
18 ヶ月	103.0 (54.3, 131.7)	25	+11	101.9 (44.9, 135.3)	73	+15
24 ヶ月	110.5 (64.4, 130.0)	16	+7	101.4 (34.2, 135.2)	54	+18

【 0 1 1 0 】

表 8 に、EORTC QLQ-C30 尺度によって評価される、患者報告の成績を要約する。上に記す通り(表 4)、データは、エクリズマブなし群における 3 名の追加の患者に利用できた；エクリズマブ群の患者数には変化がなかった。エクリズマブによる処置は、全般的な健康、全 5 種の機能尺度および他の成分の 3 種(財政的困難、下痢および便秘)を除く全てに関して実証される、クオリティ・オブ・ライフ尺度における重要な改善をもたらした。全体的に、より多くのエクリズマブ処置患者が、エクリズマブを与えなかった患者と比較して、臨床的に有意義な改善(10 またはそれを超えるポイントの改善)を有した。

【 0 1 1 1 】

10

20

30

40

【表 8】

表 8.PNH レジストリ解析- EORTC-QLQ-C30 を使用した最後の利用可能な評価時の患者報告成績

	エクリズマブ 輸血なし (N=45)		エクリズマブなし 輸血なし (N=144)	
	臨床的に有意 義な改善 ^{a)} を 有する患者、 n/N	ベースライン からの平均 (SD)変化	臨床的に有意 義な改善 ^{a)} を有す る患者、n/N	ベースライン からの平均 (SD)変化
全般的な健康	8/17 (47.1)	15.2 (23.61)	15/67 (22.4)	-0.5 (21.61)
情動機能	13/19 (68.4)	24.9 (25.87)	22/69 (31.9)	5.3 (28.19)
社会的機能	10/10 (52.6)	21.9 (31.94)	20/69 (29.0)	4.3 (22.08)
認知機能	11/19 (57.9)	18.4 (28.81)	19/69 (27.5)	2.4 (20.47)
役割機能	9/19 (47.4)	24.6 (33.04)	13/69 (18.8)	-0.2 (27.04)
身体的機能	8/19 (42.1)	10.5 (17.40)	6/69 (8.7)	0.2 (8.88)
呼吸困難	8/19 (42.1)	-21.1 (33.72)	11/69 (15.9)	-1.0 (26.18)
悪心/嘔吐	9/19 (47.4)	-13.2 (25.20)	10/69 (14.5)	-1.4 (12.04)
不眠症	7/19 (36.8)	-12.3 (22.80)	13/69 (18.8)	5.3 (32.65)
疼痛	7/19 (36.8)	-10.5 (23.05)	13/69 (18.8)	-2.4 (25.13)
食欲不振	6/19 (31.6)	-15.8 (32.14)	10/69 (14.5)	-3.4 (20.73)
財政的困難	3/19 (15.8)	-5.3 (27.81)	11/69 (15.9)	-5.3 (29.50)
下痢	2/18 (11.1)	-1.9 (13.87)	12/68 (17.6)	-2.0 (25.68)
便秘	2/19 (10.5)	-3.5 (10.51)	10/69 (14.5)	0.0 (24.92)

^{a)} 少なくとも 10 ポイントの増加

【 0 1 1 2 】

エクリズマブで処置した患者は、LDH レベルにおける統計的および臨床的に有意な改善である、LDH のほぼ正常レベルへの復帰および維持を実証し、これは、補体媒介性血管内溶血の持続した低下および制御を示す。これらの結果は、LDH レベルが、1.5 × ULN を上回るレベルに上昇したままの、したがって、PNH に関連する、関連した身体障害性病的状態および早発死亡の進行中のリスク増加を示す、エクリズマブを与えなかった患者とは著しく対照的である。

【 0 1 1 3 】

更新されたデータは、輸血歴がない (no history if transfusion) PNH の患者において、エクリズマブ処置が、FACT - 疲労および EORTC 尺度の両方によって測定される、疲労スコアにおける統計的および臨床的に有意な改善を生じることを確認する。これらのデータは、本出願人らの登録治験 (TRIUMPH および SHEPHERD) における患者に関して報告されたデータと一致する。臨床的に有意な改善は、エクリズマブで処置した患者の多数のクオリティ・オブ・ライフ尺度において報告され続けた。注

10

20

30

40

50

目すべきことに、改善は、エクリズマブなし患者において観察されなかった。これらの追加の縦断データおよび経時的な均一に一貫した結果は、PNHレジストリからのデータの頑強さのさらなる証拠を提供する。全体的に、結果は、血管内溶血の制御が、PNHの患者における症状の改善に必須であることを実証し、輸血歴に関係なく、LDH $1.5 \times \text{ULN}$ を有する患者の処置におけるエクリズマブの利益を確立する。輸血要件は、PNHの患者における疾患重症度の価値ある尺度を提供しない。代わりに、重症度は、LDHによって測定される、慢性溶血性貧血（例えば、血管内溶血）のレベルによって評価することができる。

【0114】

輸血歴がなく、LDH $1.5 \times \text{ULN}$ を有する189名の患者が、PNHレジストリに含まれた。これらの患者の大部分（92%）はベースラインにおいて、医師が、腹痛、息切れ、嚥下障害、勃起機能不全、疲労または貧血（ヘモグロビンレベル $< 100 \text{ g/L}$ 、CTCAEバージョン4.0として定義）の存在を報告したことで定義される症候性慢性溶血性貧血を有していた。具体的には、エクリズマブ群における43/45名（96%）の患者およびエクリズマブなし群における130/144名（90%）の患者は、ベースラインにおいて上に収載した症状のうち少なくとも1種を有した。これらの数値は、臨床的に有意義な疾患負荷を有する患者を同定するためのLDHの関連性をさらに支持する。

10

【0115】

表9および表10に、この患者サブセットの解析からの一次および二次転帰を要約する。これらのデータは、輸血歴が、PNHの患者における疾患負荷の指標ではないことを実証する。さらに、エクリズマブは、血管内溶血（6ヶ月における、ベースラインからのLDHの変化に関して $p < 0.001$ ）および疲労（それぞれFACIT-疲労およびEORTC疲労に関するベースラインから最後の利用可能な評価時までのスコアの変化に関して $p = 0.014$ および $p = 0.028$ ）の統計的に有意な低下をもたらす実質的な利益を提供する。

20

【0116】

【表 9】

表 9.PNH レジストリ-症候性慢性溶血性貧血*を有する患者における LDH

	エクリズマブ 輸血なし (N=43)		エクリズマブなし 輸血なし (N=130)	
	N	中央値(最小、最大)	N	中央値(最小、最大)
LDH 値(U/L)				
ベースライン	43	1447.0 (301.0, 4661.0)	130	1116.0 (360.0, 4893.0)
6 ヶ月	36	305.5 (142.0, 1497.0)	91	1024 (237.0, 5212.0)
LDH 比(xULN)				
ベースライン	43	4.6 (1.5, 15.8)	130	3.6 (1.5, 11.4)
6 ヶ月	34	1.1 (0.7, 3.4)	87	3.4 (0.9, 9.5)

*腹痛、息切れ、嚥下障害、勃起機能不全、疲労または貧血の存在を医師が報告したことで定義される症候性慢性溶血性貧血

【 0 1 1 7 】

10

20

【表 10】

表 10.PNH レジストリ-症候性慢性溶血性貧血*を有する患者における疲労スコア

	エクリズマブ 輸血なし (N=43)		エクリズマブなし 輸血なし (N=130)	
	N	中央値(最小、最大)	N	中央値(最小、最大)
FACIT-疲労スコア ^{a)} の変化 の中央値(最小、最大)	19	7.0 (-5.0, 36.0)	61	0.0 (-34.0, 35.0)
最後の評価時の FACIT-疲 労スコア	31	44.0 (19.0, 52.0)	97	39.0 (6.0, 52.0)
最後の評価時の EORTC 疲 労スコア ^{b)} の変化の中央値 (最小、最大)	19	-22.2 (-66.7, 22.2)	61	0.0 (-100.0, 55.6)
最後の評価時の EORTC 疲 労スコア	31	22.2 (0.0, 100.0)	97	33.3 (0.0, 100.0)

^{a)}FACIT-疲労尺度範囲は、0～52 であり、より高いスコアがより良い(より少ない疲労)

^{b)}EORTC 疲労尺度範囲は、0～100 であり、より高いスコアがより悪い(より多い疲労)

*腹痛、息切れ、嚥下障害、勃起機能不全、疲労または貧血の存在を医師が報告したこと
で定義される症候性慢性溶血性貧血

【 0 1 1 8 】

輸血歴がない PNH レジストリにおける患者の結果と同様に、登録に先立つ 12 ヶ月において 0～1 回の輸血を受けた 22 名の SHEPHERD 患者のうち、21 / 22 名 (95%) が、疲労、息切れおよび / または貧血 (ヘモグロビン < 100 g / L によって定義される) のいずれかを有した。2 回の輸血の亜群において、64 / 75 名 (85%) の患者が、ベースラインにおいてこれらの症状のうち少なくとも 1 種を呈した (表 11)。

【 0 1 1 9 】

表 11 および表 12 に、SHEPHERD サブ解析からの患者の亜群の一次および二次転帰の要約を提示する。両方の亜群は、輸血歴に関係なく、ベースラインにおいて LDH レベルによって測定される血管内溶血および疲労を実証し、これは、エクリズマブによる処置後に有意に低下した。

【 0 1 2 0 】

10

20

30

40

【表 1 1】

表 11.SHEPHERD-症候性慢性溶血性貧血*を有する患者における LDH

	SHEPHERD エクリズマブ 0~1回の輸血 (N=21)		SHEPHERD エクリズマブ ≥2回の輸血 (N=64)	
	N	中央値(最小、最大)	N	中央値(最小、最大)
LDH 値(U/L)				
ベースライン	21	2030.0 (824.0, 3851.0)	64	2162.5 (694.0, 5245.0)
6ヶ月	21	260.0 (164.0, 1079.0)	63	264.0 (98.0, 1494.0)

*疲労(「かなり大きい」または「非常に多い」として定義される;それぞれ3および4のスコア)、息切れまたは貧血として定義される症候性慢性溶血性貧血

【 0 1 2 1】

10

20

【表 1 2】

表 12.SHEPHERD-症候性慢性溶血性貧血*を有する患者における疲労スコア

	SHEPHERD エクリズマブ 0~1回の輸血 (N=21)		SHEPHERD エクリズマブ ≥2回の輸血 (N=64)	
	N	中央値(最小、最大)	N	中央値(最小、最大)
最後の評価時の FACIT-疲労スコア ^{a)} のベースラインからの変化の中央値(最小、最大)	21	16.0 (0.0, 37.0)	63	8.0 (-8.0, 44.0)
最後の評価時の FACIT-疲労スコア、中央値(最小、最大)	21	41.0 (21.0, 52.0)	63	45.0 (19.0, 52.0)
最後の評価時の EORTC 疲労スコア ^{b)} のベースラインからの変化の中央値(最小、最大)	21	-33.3 (-88.9, 0.0)	63	-22.2 (-100.0, 22.2)
最後の評価時の EORTC 疲労スコア、中央値(最小、最大)	21	22.2 (0.0, 66.7)	63	22.2 (0.0, 77.8)

^{a)}FACIT-疲労尺度範囲は、0~52 であり、より高いスコアがより良い(より少ない疲労)

^{b)}EORTC 疲労尺度範囲は、0~100 であり、より高いスコアがより悪い(より多い疲労)

*疲労(「かなり大きい」または「非常に多い」として定義される;それぞれ 3 および 4 のスコア)、息切れまたは貧血として定義される症候性慢性溶血性貧血

【 0 1 2 2】

全体的に、輸血歴がない PNH レジストリ解析におけるほぼ全ての患者は、上に定義されている症候性慢性溶血性貧血を示した。同様に、登録に先立つ 12 ヶ月において 0 ~ 1 回の輸血を受けた S H E P H E R D 亜群における全患者は 1 名を除いて、疲労、息切れおよび/または貧血のいずれかを経験した。まとめると、これらのデータは、LDH 1.5 × ULN が、ヘモグロビンレベルおよび関連する輸血とは無関係であり、PNH の患者における症候性慢性溶血性貧血として特徴付けられる疾患負荷を同定するための最も関連性があるマーカーであることを支持する。

【 0 1 2 3】

F A C I T - 疲労データの応答者解析を行った。測定ツールを重症度カテゴリーに關係

10

20

30

40

50

づける利用可能な情報を含蓄する理由から、疲労スコア等の連続型変数を重症度のカテゴリーへとまとめる (collapsing) 際に、限界が存在することに留意することが重要である。発表されたアプローチは、PROMIS 疲労測定基準における正常、軽度、中等度および重度疲労の臨床重症度閾値を提供する (Lai, J.ら、Psychoncology、23巻: 1133~41頁、2014年)。別のアプローチは、FACIT - 疲労をPROMIS 疲労測定基準に関連づける。これら2種のアプローチ (Laiらの表5) および (Cella, D.ら、Qual. Life Res.、23巻: 2651~61頁、2014年) の図3に基づき、次のスコア範囲が、各重症度レベルに関連する:

- 正常: 42 ~ 52
- 軽度: 35 ~ 41
- 中等度: 6 ~ 34
- 重度: 0 ~ 5

10

【0124】

表13に、ベースラインおよび最後の利用可能な評価における、PNHを有するエクリズマブ群のFACIT - 疲労結果を表示する (n = 19)。これらの患者のうち、68.4% (n = 13) が、ベースラインにおいて軽度または中等度疲労を報告した。最後の利用可能な評価において、著しくより少ない患者が、軽度または中等度疲労を報告した (31.6%、n = 6)。ベースラインにおいて軽度または中等度疲労を報告した群における13名の患者のうち、61.5% (n = 8) において改善が観察された。

20

【0125】

【表13】

表 13.エクリズマブ輸血なし群(N=19)における患者のうちの FACIT-疲労の変化の分類別分析

		最後の利用可能な評価				ベースライン 合計
		正常 (42 - 52)	軽度 (35 - <42)	中等度 (6 - <35)	重度 (0 - <6)	
ベースライン	正常(42 - 52)	5 (83.3%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (31.6%)
	軽度(35 - <42)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (15.8%)
	中等度(6 - <35)	6 (60.0%)	1 (10.0%)	3 (30.0%)	0 (0.0%)	10 (52.6%)
	重度(0 - <6)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (0.0%)
最後の利用可能な合計		13 (68.4%)	3 (15.8%)	3 (15.8%)	0 (0.0%)	19 (100%)

30

40

【0126】

表14に、ベースラインおよび最後の利用可能な評価における、エクリズマブなし群における患者のFACIT - 疲労結果を示す (n = 69)。52.2% (n = 36) がベースラインにおいて軽度または中等度疲労を報告した。最後の利用可能な評価において、およそ同じ比率の患者が、ベースラインにおいて軽度または中等度疲労を報告した (49.3%)。

50

2%、n = 34)。ベースラインにおいて軽度または中等度疲労を報告したエクリズマブなし群における36名の患者のうち、ごく低い比率(25%、n = 9)が、最後の利用可能な評価において正常疲労に改善した。

【0127】

【表14】

表 14. エクリズマブなし輸血なし群(N=69)における患者のうちの FACIT-疲労の変化の分類分析

		最後の利用可能な評価				ベースライン合計
		正常 (42 - 52)	軽度 (35 - <42)	中等度 (6 - <35)	重度 (0 - <6)	
ベースライン	正常(42 - 52)	26 (78.8%)	3 (9.1%)	4 (12.1%)	0 (0.0%)	33 (47.8%)
	軽度(35 - <42)	4 (28.6%)	3 (21.4%)	7 (50.0%)	0 (0.0%)	14 (20.3%)
	中等度(6 - <35)	5 (22.7%)	3 (13.6%)	14 (63.6%)	0 (0.0%)	22 (31.9%)
	重度(0 - <6)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (0.0%)
最後の利用可能な合計		35 (50.7%)	9 (13.0%)	25 (36.2%)	0 (0.0%)	69 (100%)

【0128】

FACIT - 疲労スコアの更新されたPNHレジストリ解析は、エクリズマブ輸血なし患者の間での疲労における臨床的に有意かつ統計的に有意な改善を実証する。この追加の応答者解析は、輸血歴がない患者のエクリズマブによる処置が、ベースラインから最後の利用可能な評価までに、疲労における臨床的に有意な改善をもたらすことをさらに実証する。

【0129】

10

20

30

【表 4 - 2】

表 4:輸血歴がない PNH 患者における有効性成績(LDH レベルおよび FACIT-疲労)

パラメータ	M07-001		
	エクリズマブなし	エクリズマブ	
	輸血なし	輸血なし	
ベースライン時のLDHレベル (中央値、U/L)	N=144 1095	N=45 1431	10
6ヶ月でのLDHレベル (中央値、U/L)	N=102 1033	N=38 294	
ベースライン時のFACIT-疲労 スコア (中央値)	N=88 39	N=25 32	
最後の追跡調査時のFACIT-疲 労スコア (中央値)	N=108 41	N=33 44	20

【 0 1 3 0 】

他の実施形態

本発明について、その詳細な記載と併せて記載してきたが、前述の記載は、本発明の範囲を限定するのではなく例示することを企図しており、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によって定義されることを理解されたい。材料、方法および実施例は、単なる例示であり、限定を企図しない。本明細書に引用および記載されているあらゆる刊行物、特許出願、特許、配列、データベースエントリおよび他の参考文献は、それらの全体を参照により本明細書に組み込む。他の態様、利点および修正も、次の特許請求の範囲内にある。

【 0 1 3 1 】

【表 A - 1】

配列要約

<p>配列番号 1</p> <p>エクリズマブの重鎖 CDR1 のアミノ酸配列(組み合わせた Kabat-Chothia 定義により定義)</p> <p>GYIFSNYWIQ</p>	
<p>配列番号 2</p> <p>エクリズマブの重鎖 CDR2 のアミノ酸配列(Kabat 定義により定義)</p> <p>EILPGSGSTEYTFKFD</p>	10
<p>配列番号 3</p> <p>エクリズマブの重鎖 CDR3 のアミノ酸配列(組み合わせた Kabat 定義により定義)</p> <p>YFFGSSPNWYFDV</p>	
<p>配列番号 4</p> <p>エクリズマブの軽鎖 CDR1 のアミノ酸配列(Kabat 定義により定義)</p> <p>GASENIYGALN</p>	20
<p>配列番号 5</p> <p>エクリズマブの軽鎖 CDR2 のアミノ酸配列(Kabat 定義により定義)</p> <p>GATNLAD</p>	
<p>配列番号 6</p> <p>エクリズマブの軽鎖 CDR3 のアミノ酸配列(Kabat 定義により定義)</p> <p>QNVLNTPLT</p>	30
<p>配列番号 7</p> <p>エクリズマブの重鎖可変領域のアミノ酸配列</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTFKDRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARY FFGSSPNWYFDVWGQGLTVSS</p>	40

【表 A - 2】

<p>配列番号 8</p> <p>エクリズマブ、BNJ441 抗体および BNJ421 抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列</p> <p>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWFYQQKPGKAPKLLIYG TNLADGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPPLTFGQGTK VEIK</p>	10
<p>配列番号 9</p> <p>エクリズマブおよび BNJ421 抗体の重鎖定常領域のアミノ酸配列</p> <p>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKC CVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWFYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVSFCS VMHEALHNHYTQKSLSLGLGK</p>	20
<p>配列番号 10</p> <p>エクリズマブの重鎖全体のアミノ酸配列</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDYAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSDPEVQFNWFYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVSFCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK</p>	30
<p>配列番号 11</p> <p>エクリズマブ、BNJ441 抗体および BNJ421 抗体の軽鎖全体のアミノ酸配列</p> <p>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWFYQQKPGKAPKLLIYG ATNLADGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPPLTFGQ GTKVEIKRTVAAPSFIIPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSITLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSPV TKSFNRGEC</p>	40

【表 A - 3】

<p>配列番号 12</p> <p>BNJ441 抗体および BNJ421 抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG<u>H</u>IFSNYWIQWVRQAPGQGLEW MGEILPGSG<u>H</u>TEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARYFFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSS</p>	
<p>配列番号 13</p> <p>BNJ441 抗体の重鎖定常領域のアミノ酸配列</p> <p>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVR KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSV<u>L</u>HEALH<u>S</u>HYTQKSLSLSLGK</p>	<p>10</p> <p>20</p>
<p>配列番号 14</p> <p>BNJ441 抗体の重鎖全体のアミノ酸配列</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG<u>H</u>IFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSG<u>H</u>TEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSS <i>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVR</i>KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR <i>TPEVTCVVVDVSQEDPEV</i>QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL <i>VLHQDWLNGKEYK</i>CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT <i>KNQVSLTCLVKGF</i>YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTV <i>DKSRWQEGNV</i>VFSCSV<u>L</u>HEALH<u>S</u>HYTQKSLSLSLGK</p>	<p>30</p> <p>40</p>

【表 A - 5】

<p>配列番号 19</p> <p>位置 2(配列番号 1 と比べて)におけるチロシンがヒスチジンに置換された、エクリズマブの重鎖 CDR1 のアミノ酸配列</p> <p>GHIIFSNIYWIQ</p>	
<p>配列番号 20</p> <p>BNJ421 抗体の重鎖全体のアミノ酸配列</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGHIIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEW MGEILPGSGGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYC ARYFFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGLVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQT YTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</p>	<p>10</p> <p>20</p>

【配列表】

0006944375000001.app

フロントページの続き

審査官 佐々木 大輔

- (56)参考文献 国際公開第2014/160129(WO, A1)
米国特許出願公開第2009/0163699(US, A1)
国際公開第2015/134894(WO, A1)
米国特許出願公開第2012/0308559(US, A1)
Eur. J. Haematology, 2012, Vol.90, pp.16-24
Blood, 2011, Vol.117, No.25, pp.6786-6792
Blood, 2005, Vol.106, No.7, pp.2559-2565
Drug, 2011, Vol.71, No.17, pp.2327-2345
Nature Biotechnology, 2010, Vol.28, No.2, pp.157-159

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 39/00 - 39/44

C07K 1/00 - 19/00

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)