

補体を標的にした腎疾患の新規治療薬とその開発

Development of complement-targeted therapy for kidney diseases

伊藤 秀一

Shuichi ITO

はじめに

補体系は生体防御に欠かせない自然免疫因子であり、30種以上もの蛋白から構成されている。C3は海綿動物や刺胞動物などのきわめて原始的な動物においても見出されており、補体系は生物の進化や種の生存にもかかわってきたと考えられている。実は補体系の歴史も意外に古く、19世紀末に遡る。古くから腎臓病学においては、糸球体腎炎などの疾患と補体系の研究がなされてきたが、長きにわたり直接、補体系を抑制する治療法は存在しなかった。しかしながら、近年になり補体系の機能の解明が進み、さらに生物学的製剤や低分子医薬品の開発技術の進歩により、補体系を直接標的とする治療薬が現実のものとなった。

先鞭をつけたのは、抗C5モノクローナル抗体であるエクリズマブ(eculizumab: ECZ)である。補体系の最終産物である膜侵襲複合体(membrane attack complex: MAC)の産生を抑制するECZの効果は、予後不良の稀少難治性疾患である夜間血色素性尿症(paroximal nocturnal hemoglobinuria: PNH)と非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS)の患者の予後を劇的に変えた。ECZの成功は衝撃的であり、こぞって製薬企業が補体系を標的とした新規薬剤の開発に参入する契機となった^{1,2)}。現在、ANCA(anti-neutrophil cytoplasmic antibody)関連血管炎の患者を対象に、補体系C5a受容体の阻害薬であるアバコパンのステロイドの減量効果を検証する第III相試験が終了し、適応承認が待たれている³⁾。今後、補体系を標的とした治療薬は、稀少疾患のみならず、生活習慣病、感染症、外傷などのcommon diseaseへの臨床応用も視野に入れられている⁴⁾。

本稿では、補体系を標的とした治療薬について概説する。

補体の機能と経路

補体系の生体防御における働きは、MACによる細胞膜破壊による病原体や感染細胞の排除、オプソニン効果による細菌や免疫複合体の処理の促進、貪食細胞の遊走と活性化、抗体依存性細胞傷害、獲得免疫の修飾、自己抗体の除去、免疫細胞の分化など多岐にわたる⁵⁾。

補体系には古典経路、レクチン経路、第二経路の3つの経路がある。古典経路はC1qが抗原抗体複合体や病原体表面に直接結合することで活性化される。レクチン経路は、血清レクチンの一種であるマンノース結合レクチンやficollinが、病原体のマンノースやNアセチルグルコサミン(GlcNAc)などの糖鎖に結合して活性化される。第二経路は細菌・真菌類の菌体成分(エンドトキシン、ペプチドグリカン、ゼイモザン)により活性化する⁶⁾。

3経路ともに、最終的には図1のC5以下の終末経路に帰結しMACを産生する。古典経路およびレクチン経路は、感染症などの生体侵襲が生じた際に初めて起動するが、第二経路は常に微弱に活性化されている。それは、血漿中の水分子により常にC3が加水分解され、C3転換酵素として働くC3(H₂O)Bbが産生され続けているからである。この状態は、車でたとえたとイドリング状態(tickover)に相当する。tickoverがあることにより、生体は感染症、外傷、手術、出産などの生体侵襲を感知した際に、第二経路の活性化に最も重要なC3変換酵素(C3bBb)を増幅産生させ、大量のMACを合成し生体侵襲に迅速に対応する。一方で、その活性化の終息に際しては、増幅反応(アクセル)を適切に停止させる仕組みが必要となる(ブレーキ)。加えて、自己と他者を区別できない自然免疫因子である、補体系から

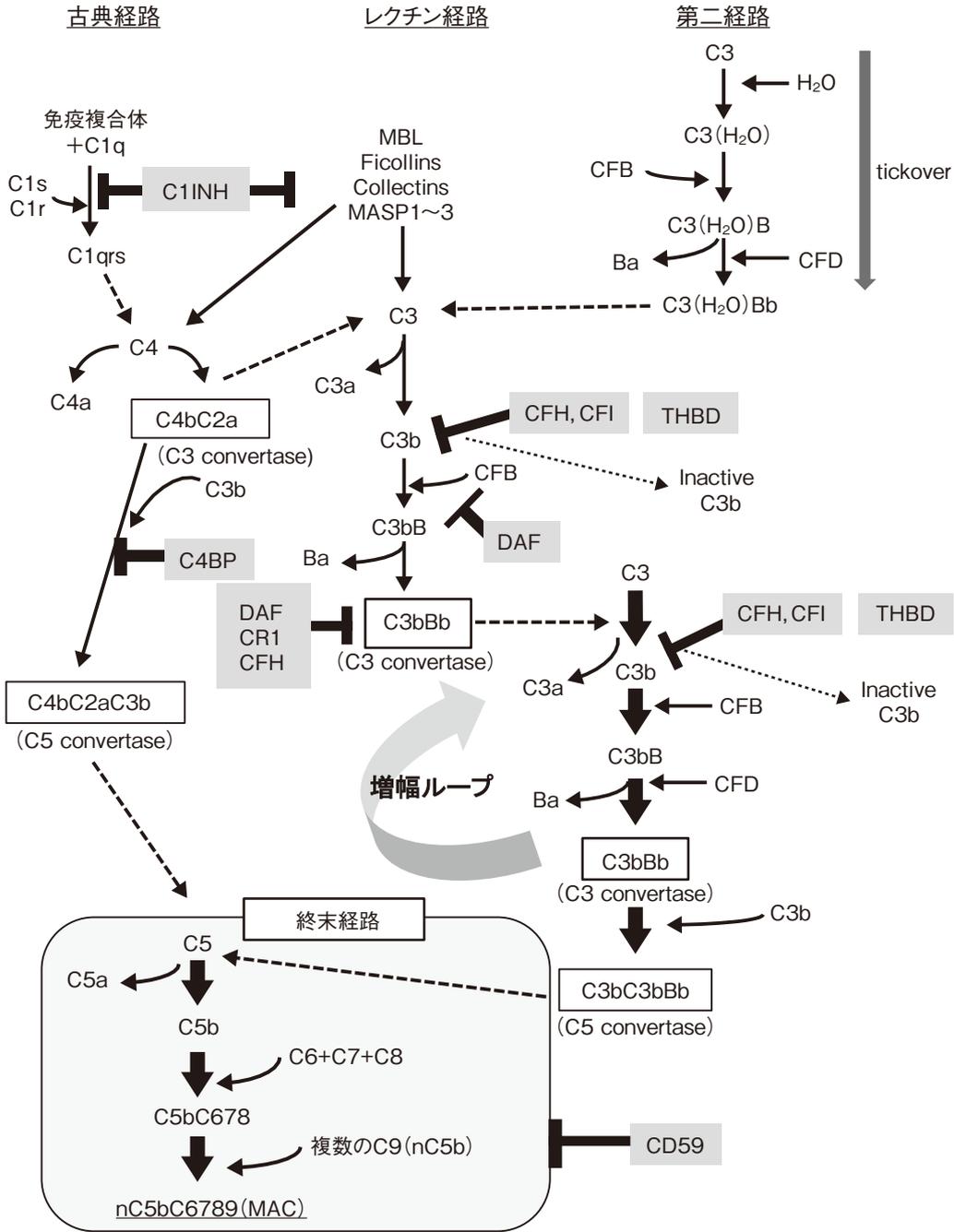


図1 補体経路の概略

CFB: complement factor B(B因子), CFH: complement factor H(H因子), CFI: complement factor I (I因子), THBD: thrombomodulin(トロンボモジュリン), CR1: complement receptor 1(CD35), DAF: decay-accelerating factor(CD55), C1INH: C1 inhibitor, C4BP: C4 binding protein, MAC : membrane attack complex(膜侵襲複合体)

自らの細胞を守らねばならない。そのため、血漿中には複数の補体制御蛋白(H因子, I因子, トロンボモジュリン, membrane cofactor protein(MCP: CD46)など)が存在する(図1)。C3は血清の正常値が80~140 mg/dLと血清中で最高濃度の補体分子であり、C3の開裂により産生されるC3b

は、第二経路の活性化の主役ともいえる分子である。

一方、生体内ではC3bはI因子を介し、H因子やトロンボモジュリンで不活化C3にされることにより、補体系の活性化が制御されている。さらに細胞膜上においては、H因子やI因子の補助因子で、C3bとB因子の結合阻害や結

合分離の働きを持つ decay-accelerating factor (DAF : CD55) や, complement receptor 1 (CR1 : CD35) が存在し, 自己の細胞膜上で補体系が活性化し MAC が形成されることを阻止している。また, MCP は赤血球以外のすべての細胞膜上にあり, I 因子の補因子として C3b や C4b の不活化に働く。CR1 も細胞上の C3b, C4b のレセプターで, H 因子や I 因子の補助因子として働いている⁶⁾。したがって, H 因子, I 因子, MCP などの遺伝子異常を有する患者は, 生体侵襲を契機に補体活性化の制御不全を生じ, aHUS を発症する^{7,8)}。

また, MAC の形成の最終段階では, 複数の C9 が合体し環状構造体を形成するが, 可溶性 CD59 は C9 に結合し, 環状構造体の合成を阻害する最後の砦として機能している。赤血球上の DAF や CD59 の発現低下は, 補体による溶血を特徴とする発作性夜間血色素尿症の原因となる⁹⁾。古典経路, レクチン経路については, C1 インヒビター (C1INH), C4 結合蛋白 (C4BP) がその活性化を抑制する (図 1)。このように補体系は自己の細胞傷害を惹起する「両刃の剣」ともなりうるため, その活性化はさまざまな機序で巧みに制御されているのである。

エクリズマブ (ECZ)

1. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の病態機序

aHUS は, 補体制御因子の先天性あるいは後天性の異常により, 第二経路の異常な活性化が惹起され, 血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathy : TMA) を発症する予後不良な稀少疾患である。

1981 年に Thompson らが H 因子に関連した aHUS を報告し¹⁰⁾, 1998 年に Warwicker らが H 因子遺伝子 (complement factor H : CFH) の異常を報告した¹¹⁾。現在に至るまで, 補体第二経路の制御因子である H 因子, I 因子, トロンボモジュリン, MCP : CD46 のナンセンスもしくはミスセンス変異や C3, B 因子の機能獲得変異が原因として報告されている。また, 後天性の抗 H 因子抗体による aHUS も complement factor H related-1 や同 3 (CFHR-1, CFHR-3) の変異の保因者に発症することが判明した^{6,7)}。

さらに, 最近 plasminogen (PLG) や vitronectin (VLT) も発症に関与するレアバリエント遺伝子としての可能性が示されている¹²⁾。本邦 104 例の患者における遺伝子変異は, C3 が 32 例 (31%), CFH が 10 例 (10%), MCP が 5 例 (5%), DGKE (diacylglycerol kinase epsilon) が 1 例 (1%) に見出され, 抗 H 因子抗体も 20 例 (19%) に発見された。一方, 36 例 (35%) の患者では異常な変異を認めなかった。aHUS の

生命および腎予後は, 血漿治療に頼っていた時代は, 発症 5 年で小児では約 1/3, 成人では約 2/3 の患者が末期腎不全もしくは死亡に至り, きわめて予後不良であった¹³⁾。なかでも, 欧米で最も高頻度にみられる CFH 遺伝子の変異による aHUS は, 最も予後不良である¹⁴⁾。しかしながら, 本邦では H 因子遺伝子の変異は 8% と稀であり, C3 のなかでも I1157T の変異が最も多い。この変異を持つ患者は, 再発は多いものの, 血漿療法に反応し, 腎予後良好のことが多い。本邦の aHUS の腎予後は, これらの変異が多いこともあり諸外国より良好で, 死亡率 5.4%, 末期腎不全 15% である¹⁴⁾。

2. aHUS に対する ECZ の有効性

本症への特効薬である抗 C5 モノクローナル抗体の ECZ は, 2011 年秋に欧米で, 2013 年 9 月に本邦で適応承認され, 患者の腎予後, 生命予後を劇的に改善させた。本剤は病態の主座をなす補体経路の最終産物である MAC の産生を直接, 抑制する。最近, 本邦の小児および成人 aHUS 患者における ECZ 治療の市販後調査の結果が発表された。27 例の小児患者の投与開始時の年齢 (中央値) は 4 歳, 診断から投与開始までの期間 (中央値) は 2 日間であった。死亡は 3 例であった。原因となる遺伝子変異や抗 H 因子抗体は 66.7% (14/21) に発見された。TMA イベント・フリー, 血小板数の正常化, eGFR の改善はそれぞれ, 85.2% (23/27), 78.3% (18/23), 75.0% (9/12) の患者で達成された¹⁵⁾。一方, 29 例の成人患者における投与開始時の年齢 (中央値) は 58 歳 (20~81 歳), 診断から投与開始までの期間 (中央値) は 4 日間 (1~88 日) であった。死亡は 4 例であった。原因となる遺伝子変異や抗 H 因子抗体は 61.1% (11/18) に発見された。TMA イベント・フリー, 血小板数の正常化, eGFR の改善はそれぞれ, 67.9% (19/28), 56.5% (13/23), 57.1% (13/23) の患者で達成された。小児, 成人ともに血小板数, LDH 値, eGFR の改善は, 投与開始 1 カ月以内に観察された。髄膜炎菌感染症を含む重症感染症は報告されなかった¹⁶⁾。

3. ECZ の実臨床での使用上の注意点

ECZ の登場により, aHUS の治療戦略は大きく変化した。本治療が必要な患者を適切に抽出し, 可及的速やかに治療を開始することが鍵となっている。発症後早期に ECZ を導入したほうが, 腎予後と生命予後が良好なためである¹⁷⁾。aHUS の臨床診断には, 志賀毒素産生性大腸菌による溶血性尿毒症症候群 (Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome : STEC-HUS) と血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP), さらに前二者以外の二次性 TMA の除外が必要である。それらの診

断が否定されるまでの数日間は、血漿療法(血漿輸注、血漿交換)で対応するが、治療抵抗性あるいは重篤な場合には速やかに ECZ の使用を検討すべきである。たとえ血漿療法で寛解を得ても、長期的には血漿療法のみでは腎予後・生命予後は不良であり、ECZ が必要となる患者が多い¹⁴⁾。また、乳児期発症、家族歴、過去の TMA の既往歴、TMA で末期腎不全に至り腎移植を受けたなどの特性を有する場合には、aHUS の可能性が高く、ECZ を第一選択薬としてもよい。注意すべきは aHUS の患者も 30~40% は何らかの消化器症状を有し、STEC-HUS との鑑別が必要になること、逆に STEC-HUS でも消化器症状が乏しい場合や迅速検査の適応外である非 O157:H7 による STEC が 40% 程度を占めることである。

本剤は、C5 の直接的な阻害により、補体の終末経路を阻害し MAC の産生を抑制し、第二経路の異常な活性化を速やかに停止させる。実際、ほとんどの患者において、投与後 1~2 週間で血小板数が増加し LDH が低下する^{15,16,18)}。本剤投与後に、速やかな血小板数の回復と LDH の低下が確認された場合、遺伝子変異が不明もしくは検査結果待ちであっても、投与された患者は補体制御因子関連の aHUS に罹患している可能性が高く、臨床診断にも有用である。

前述の市販後調査においては、成人患者における ECZ の有効性は、過去の治験の結果や今回の小児患者における有効性と比較すると、やや劣っていた。その理由としては、患者選別が適切に実施される治験とは異なる、real-world data であることがあげられる。高齢の患者が含まれること、合併症が多いこと、診断が不確かであったこと、などである。さらに、本邦特有の事情としては、日本人の 3.5% が C5 遺伝子に、c. 2654G>A (Arg885His) という SNPs を保有していることである¹⁹⁾。この変異を持つ患者は、ECZ の結合部位のエピトープの変化により、ECZ が C5 に結合できなくなり、薬効が発揮されない。今回の市販後調査に、本 SNPs を保有する患者が含まれていたかは明らかではない。しかしながら、実臨床では、ECZ の薬効は CH50 の低下(多くは感度以下になる)により間接的に示されるため、CH50 の低下を示さない場合は、本 SNPs の存在を疑ってもよいかもしれない。

オプソニン効果や免疫複合体の処理の主役である C3、C3b は、本剤の作用部位より上流にあり、これらの機能は残存している。一方、本剤により産生が抑制される MAC は細菌の莢膜の破壊に重要である。なかでも本剤により髄膜炎菌感染リスクは健常者の 1,000 倍以上に増加し、さらに重篤化する²⁰⁾。侵襲性髄膜炎菌感染症は、本邦では年間

50 例以下の発症で、稀な感染症であるが、きわめて重症の経過を辿り、発症数日以内に死亡することも少なくない。これまで本邦でも本剤を使用した 4 例の患者の死亡が報告されている。髄膜炎菌の感染予防のためには、本剤投与開始の 2 週間前までに、本剤使用者に保険適用がある 4 価髄膜炎菌ワクチンの接種(メナクトラ[®])が必要とされている。さらに適応外であるが血清群 B 型髄膜炎菌の接種も考慮すべきである。一方、補体が作用しない環境下では、ワクチンでは髄膜炎菌感染への防御には不十分である²⁰⁾。そのため、たとえワクチンを接種していても、その感染を少しでも疑った際には迷いなく第三世代セフェムの投与を行うべきである。ワクチン接種が間に合わない場合には、抗菌薬の予防投与下で本剤を開始する(小児ではアモキシシリン、成人ではシプロフロキサシンなど)。さらに、本剤は髄膜炎菌と同じナイセリア属である淋菌の播種性感染のリスクが報告されているため、青壮年の患者では注意すべきである²¹⁾。

ECZ は aHUS に対する特効薬であるが、きわめて高価な薬剤である。どのような患者にいつまで治療を行うべきかは重要な課題である。本剤を中止した 38 例の患者の報告では、中央値 22 カ月の観察期間に 12 例(31%)が aHUS を再発した。CFH に変異を有する患者 11 例中 8 例(72%)、MCP に変異を有する患者 8 例中 4 例(50%)が再発した。しかしながら、aHUS の原因となる遺伝子変異を有さなかった 16 例では再発は認めなかった²²⁾。再発した患者は、ECZ の早期再開により腎障害も残さず再び寛解した。現時点では本剤の中止後の再発の早期発見が容易ではなく、中枢神経、心臓、肺、消化器などの腎臓以外の臓器における再発も懸念される。一方、抗 H 因子抗体による aHUS については免疫抑制薬が有効であり、ECZ を当初使用していても後に免疫抑制薬に変更する方法もある^{23,24)}。

4. ECZ の他疾患への応用の可能性

ECZ の臨床応用が期待されている腎疾患として、腎移植患者における拒絶反応があげられ、抗体関連拒絶反応や慢性拒絶反応への治験が進められている^{26,27)}。なかでも、急性の抗体関連拒絶反応の新たな治療選択肢として期待されている²⁶⁾。一方、過去の少数例に限られるが、抗ドナー抗体による慢性拒絶反応への治療効果は限定的である。C3 腎症や膜性増殖性糸球体腎炎への治療報告もあるが、有効性のばらつきは大きく、現在進行中の治験の結果を待つべきであろう^{28,29)}。また、造血幹細胞移植後の TMA に対しては有効性が未確立であり、本邦でも保険適用はないが、通常以上の投与量で治療した場合は、一部の症例での有効

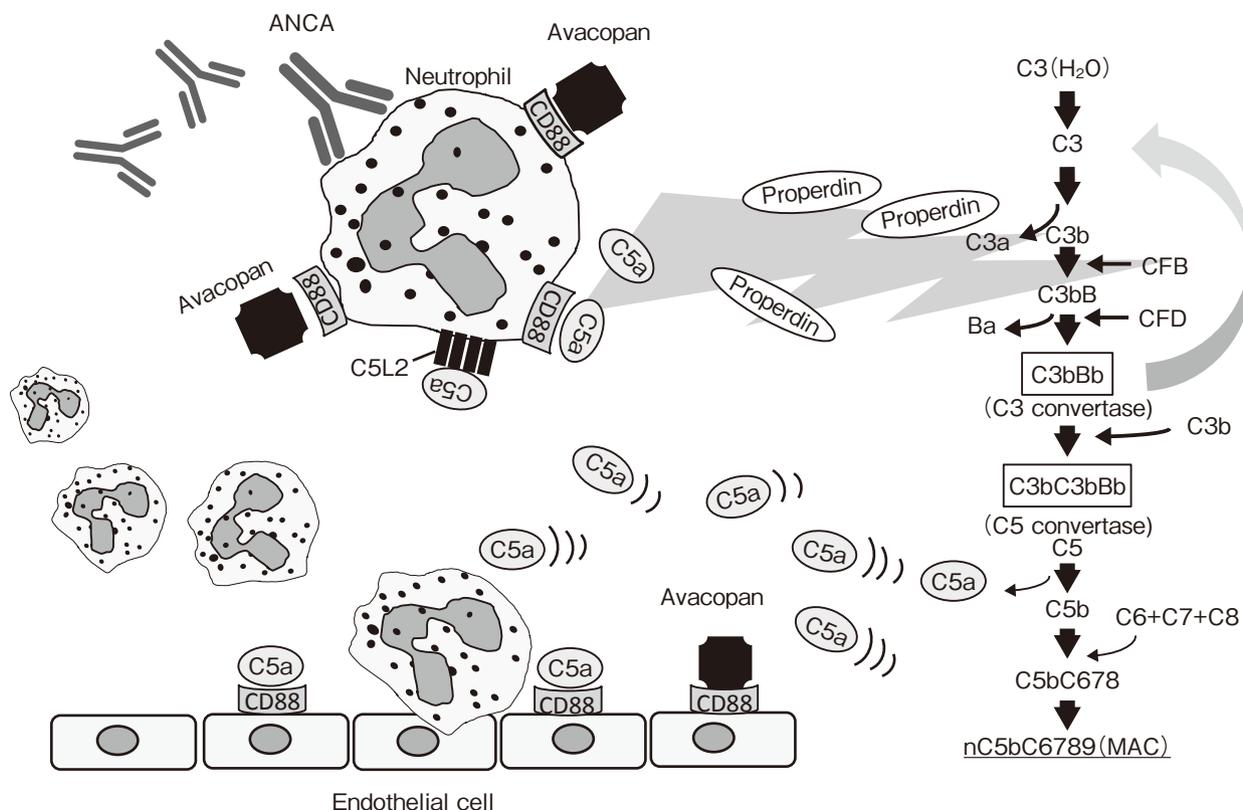


図2 アバコパンのANCA関連血管炎に対する作用機序

性が報告されている³⁰⁾。造血幹細胞移植後のTMAは予後不良であり、今後の治療薬開発が期待される疾患でもある。一方、STEC-HUS、特に重症の中脳神経合併症への有効性の報告も散見されるが、2011年の欧州におけるO104による大規模集団感染時における後方視的検討では、有効性は否定されている³¹⁾。

アバコパン (avacopan ; CCX-168)

アバコパンは米国のケモセントリクス社により開発された、補体C5a受容体阻害薬で、経口投与可能な低分子化合物である。C5の開裂により生じたC5aは強力な好中球の遊走因子となる。C5aは好中球や単球の細胞膜上の2つの受容体に結合する。C5a receptor 1 (C5aR1 : CD88)とC5a receptor 2 (C5aR2 : C5L2)である。C5aがC5aR1に結合すると好中球は活性化し、C5aR2に結合すると活性化シグナルを抗炎症的に抑制する。好中球はC5aにより活性化されると、形態変化、遊走、接着分子の発現、貪食能の低下、脱顆粒やROS産生の増加、抗アポトーシスなどの変化を生じる³²⁾。アバコパンはC5aR1 (CD88)を選択的に抑制する低分子医薬品である。

ANCA関連血管炎のマウスモデルにおいて、C5aとC5a受容体が、MPO-ANCA (myeloperoxidase-ANCA)による壊死性半月体形成性腎炎の発症に深く関与していることが示された³³⁾。さらに、C6をロックアウトした同様のマウスモデルでは、C5b-9はこの病態において重要でないことが示された³⁴⁾。続いて、ヒトのCD88を発現させたMPO-ANCAによる壊死性半月体形成性腎炎のマウスモデルにより、CCX-168の有効性が示された³⁵⁾。ANCAにより活性化された好中球は、補体第二経路を活性化させるproperdinやneutrophil extracellular traps (NETs)などを大量に放出させ、C5aの産生を促進させる。C5a受容体は好中球および血管内皮にも発現しているため、産生されたC5aがさらに好中球を血管内皮に遊走させ炎症を増幅させると、C5aを中心とした病態が形成される(図2)^{36, 37)}。

2014年の秋に始まったアバコパンのANCA関連血管炎に対する第Ⅲ相臨床試験は、2016年秋に終了し、2017年その結果が発表された³⁾。成人の新規および再燃したANCA関連血管炎患者67例〔MPO-ANCA陽性35例、PR3-ANCA (proteinase 3-ANCA)陽性29例、他3例〕を対象に、糖質コルチコイドの代替薬としてのアバコパンの有効性と安全性をランダム化二重盲検プラセボ対照試験で検証した。アバ

コパンにより、プレドニゾロン(PSL)の代替えが可能かという点の検証が目的であり、すべての患者において、静注シクロホスファミド(intravenous cyclophosphamide: IVCY)とアザチオプリン(azathioprine: AZA)、もしくはリツキシマブ(rituximab: RTX)が併用されている。また、eGFR 20 mL/分/1.73 m²未満、急速進行性糸球体腎炎、肺胞出血、急性多発単神経炎、中枢神経病変などを有する重症例は除外された。

Primary endpoint は、12 週間後に BVAS スコア(Birmingham vasculitis activity score)がベースラインと比較して 50%以上低下することと、Vascular damage index を指標とした臓器症状の悪化がないこととした。ステロイドの代替薬としてのアバコパンの有効性の報告が存在しなかったため、第一段階として PSL の投与量が 60 mg と 20 mg の 2 群にアバコパン 30 mg を併用し有効性・安全性を検証し(12 例)、第二段階では PSL 60 mg と 0 mg の 2 群にアバコパンを併用し有効性・安全性を検証し(14 例)、第 3 段階では PSL 60 mg, 20 mg, 0 mg の 3 群(41 例)にアバコパンを併用するという stepwise 方式で慎重に治験を進め、最後にデータを統合した。PSL は漸減し 15 ~ 20 週で中止された。RTX は 3 群比較試験の段階で導入され、第 1 および第 2 段階は IVCY と AZP が選択された。IVCY 15 mg/kg(最大 1.2 g)は初日、2, 4, 8, 12 週間後に投与され、その後 AZA が 2 mg/kg/日を 14 ~ 24 週まで投与された。RTX は 375 mg/m² で 1 週間ごとの 4 回投与が行われた。

12 週時の臨床的奏効率は、PSL 60 mg を投与されたプラセボ群(n=20)の 70.0% に対し、アバコパン + PSL 20 mg 群(n=22)で 86.4%(非劣性, p=0.002)、PSL 非投与のアバコパン単独群(n=21)においても 81.0%(非劣性, p=0.01)であった。3 群において重篤な有害事象の発生に差を認めなかったが、グルココルチコイドに関連した副作用は、アバコパン投与群は非投与群と比較し有意に少なかった(34% vs 65%)。さらに、4 および 8 週の時点でアバコパン群は有意に尿アルブミン/クレアチニン比の改善を認めた。観察期間中の血管炎の再発についても 3 群間で差を認めなかった。長期的なフォローアップによる評価は待たねばならないが、短期的にはアバコパンは、急性期の ANCA 関連血管炎の治療において、高用量のグルココルチコイドの代替薬として有効であることが示された。現在、より大規模な ANCA 関連血管炎に対するアバコパンの臨床試験が行われている(ADVOCATE 試験)。近年、RTX の適応承認により、ANCA 関連血管炎の予後は大きく改善してきているが、アバコパンによるグルココルチコイドの減量効果により、更

なる腎予後・生命予後の改善が期待される。また、早期からの蛋白尿減少効果は、腎への直接的効果を示唆するものであり、組織学的観点からの研究成果が待たれる。

アバコパンの他の疾患への臨床応用の試みとしては、組織学的改善を Primary Endpoint とした C3 腎症への第 II 相ランダム化比較試験が実施されている。また IgA 腎症については、アバコパンの安全性を Primary Endpoint に設定した第 II 相臨床試験が終了しており、その結果が待たれる。今後、本剤がどのような疾患で適応承認となるかは大変興味深いところである。

今後の補体を標的にした治療開発

長い間、実臨床で用いられた補体系を標的とした治療薬は、遺伝性血管浮腫に対する C1 インアクチベーター製剤のみであった。しかし、近年になり ECZ、イカチバント(遺伝性血管浮腫の治療薬)、適応承認間近のアバコパン(開発中)などが続々と実用化され、多くの製薬企業が補体を標的とした治療薬の開発に乗り出している。補体系は最も原始的な免疫と炎症に関与する生体システムであり、近年の研究により感染症や免疫疾患のみならず、生活習慣病や外傷などあらゆる疾患に関与していることが明らかにされた。稀少疾患の治療に開発された薬剤への common disease への臨床応用が視野に入れられ始めている。

一方、新たな作用機序の抗補体薬の開発は容易ではない。補体成分は血漿成分のなかでかなり多くを占める、最も多い C3 は 100 mg/dL で、C5 も 10 mg/dL と高濃度である。大量の蛋白を阻害するには大量の薬剤が必要となる。慢性関節リウマチの治療に用いられる抗 TNF- α 抗体製剤のアダリムマブは 40 ~ 80 mg を 2 週ごとに投与するが、非典型 aHUS の治療薬である ECZ は 1,200 mg を 2 週ごとに投与する必要がある。TNF- α の血中濃度は pg/mL 単位であるが、C5 は mg/dL 単位であるためである。炎症下では補体系分子の産生が亢進するため、補体系の抑制に必要なモノクローナル抗体の量は非常に多くなり、治療量の設定が難しい。その解決には、ポリエチレングリコール(PEG)化やアルブミンや新生児 Fc 受容体結合能の付与などによる血中半減期減少のための工夫が必要になる。同様に補体系の分子の補充療法に関しても、投与量が多くかつ頻回になるのは同様である⁴⁾。現在、治験が進行中の新たな作用機序の薬剤としては、抗 D 因子抗体、抗 MASP-2 抗体、抗 Properdin 抗体、Coversin などがある。Coversin は Ornithodoros moubata というダニの唾液に含まれる C5 の開裂を

阻害し、MAC(C5b-9)の合成を阻害する蛋白であり、PNHの治験が行われている。これらの、現在治験中の薬剤の多くは蛋白製剤や抗体医薬品であるが、今後は低分子医薬品や核酸医薬品の開発も進むことであろう。

おわりに

私たち人類は、補体系の発見から120年を経て、補体系の活性化を制御する抗補体薬を手に入れた。元来、稀少疾患治療薬として開発された抗補体薬ではあるが、近い将来、さまざまな疾患に臨床応用される可能性が高く、今後の展開から目が離せない薬剤開発分野の一つである。一方、感染症の重症化や高額医薬品であることなどは解決すべき問題として残されている。

利益相反自己申告：講演料(アレクシオンファーマ)

文献

- Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, Röth A, Szer J, Elebute MO, Nakamura R, Browne P, Risitano AM, Hill A, Schrezenmeier H, Fu CL, Maciejewski J, Rollins SA, Mojcik CF, Rother RP, Luzzatto L. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 1233–1243.
- Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, Bingham C, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Eitner F, Feldkamp T, Fouque D, Furman RR, Gaber O, Herthelius M, Hourmant M, Karpman D, Lebranchu Y, Mariat C, Menne J, Moulin B, Nürnberger J, Ogawa M, Remuzzi G, Richard T, Sberro-Soussan R, Severino B, Sheerin NS, Trivelli A, Zimmerhackl LB, Goodship T, Loirat C. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 2169–2181.
- Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaefer M, Venning MC, Hamilton P, Burst V, Grundmann F, Jadoul M, Szombati I, Tesaf V, Segelmark M, Potarca A, Schall TJ, Bekker P ; CLEAR Study Group. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2017 ; 28 : 2756–2767.
- Harris CL. Expanding horizons in complement drug discovery : challenges and emerging strategies. *Semin Immunopathol* 2018 ; 40 : 125–140.
- 井上徳光. 補体と自然免疫・獲得免疫. *腎と透析* 2017 ; 83 : 531–537.
- 若宮伸隆. 補体経路と制御機構. *腎と透析* 2017 ; 83 : 526–530.
- Kato H, Nangaku M, Hataya H, Sawai T, Ashida A, Fujimaru R, Hidaka Y, Kaname S, Maruyama S, Yasuda T, Yoshida Y, Ito S, Hattori M, Miyakawa Y, Fujimura Y, Okada H, Kagami S ; Joint Committee for the Revision of Clinical Guides of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Japan. Clinical guides for atypical hemolytic syndrome in Japan. *Pediatr Int* 2016 ; 58 : 549–555.
- Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, Nester CM, Noris M, Pickering MC, Rodríguez de Córdoba S, Roumenina LT, Sethi S, Smith RJ ; Conference Participants. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy : conclusions from a "Kidney Disease : Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017 ; 91 : 539–551.
- Sahin F, Akay OM, Ayer M, Dal MS, Ertop S, Ilhan O, Karakus V, Ozcan MA, Ozkocaman V, Ozsan H, Salim O, Tobu M, Tombak A, Tuglular TF, Yilmaz M, Unal A, Yenerel MN, Saydam G. PEG PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines. *Am J Blood Res* 2016 ; 6 : 19–27.
- Thompson RA, Winterborn MH. Hypocomplementaemia due to a genetic deficiency of beta 1H globulin. *Clin Exp Immunol* 1981 ; 46 : 110–119.
- Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, Pirson Y, Nicholls A, Ward RM, Turnpenny P, Goodship JA. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1998 ; 53 : 836–844.
- Bu F, Zhang Y, Wang K, Borsa NG, Jones MB, Taylor AO, Takanami E, Meyer NC, Frees K, Thomas CP, Nester C, Smith RJH. Genetic analysis of 400 patients refines understanding and implicates a new gene in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2018 ; 29 : 2809–2819.
- Fujisawa M, Kato H, Yoshida Y, Usui T, Takata M, Fujimoto M, Wada H, Uchida Y, Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T, Nangaku M. Clinical characteristics and genetic backgrounds of Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2018 ; 22 : 1088–1099.
- Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S, Moulin B, Servais A, Provot F, Rostaing L, Burtay S, Niaudet P, Deschênes G, Lebranchu Y, Zuber J, Loirat C. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome : a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 554–562.
- Ito S, Hidaka Y, Inoue N, Kaname S, Kato H, Matsumoto M, Miyakawa Y, Mizuno M, Okada H, Shimono A, Matsuda T, Maruyama S, Fujimura Y, Nangaku M, Kagami S. Safety and effectiveness of eculizumab for pediatric patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan : interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin Exp Nephrol* 2019 ; 23 : 112–121.
- Kato H, Miyakawa Y, Hidaka Y, Inoue N, Ito S, Kagami S, Kaname S, Matsumoto M, Mizuno M, Matsuda T, Shimono A, Maruyama S, Fujimura Y, Nangaku M, Okada H. Safety and effectiveness of eculizumab for adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan : interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin Exp Nephrol* 2019 ; 23 : 65–75.

17. Walle JV, Delmas Y, Ardissino G, Wang J, Kincaid JF, Haller H. Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment. *J Nephrol* 2017 ; 30 : 127–134.
18. Ito N, Hataya H, Saida K, Amano Y, Hidaka Y, Motoyoshi Y, Ohta T, Yoshida Y, Terano C, Iwasa T, Kubota W, Takada H, Hara T, Fujimura Y, Ito S. Efficacy and safety of eculizumab in childhood atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2016 ; 20 : 265–272.
19. Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, Noji H, Kitamura K, Eto T, Takahashi T, Masuko M, Matsumoto T, Wano Y, Shichishima T, Shibayama H, Hase M, Li L, Johnson K, Lazarowski A, Tamburini P, Inazawa J, Kinoshita T, Kanakura Y. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 632–639.
20. McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017 ; 66 : 734–737.
21. Crew PE, Abara WE, McCulley L, Waldron PE, Kirkcaldy RD, Weston EJ, Bernstein KT, Jones SC, Bersoff-Matcha SJ. Disseminated gonococcal infections in patients receiving eculizumab : a case series. *Clin Infect Dis* 2018 Nov 12. doi : 10.1093/cid/ciy958.
22. Fakhouri F, Fila M, Provôt F, Delmas Y, Barbet C, Châtelet V, Rafat C, Cailliez M, Hogan J, Servais A, Karras A, Makdassi R, Louillet F, Coindre JP, Rondeau E, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Pathogenic variants in complement genes and risk of atypical hemolytic uremic syndrome relapse after eculizumab discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017 ; 6 ; 12 : 50–59.
23. Hackl A, Ehren R, Kirschfink M, Zipfel PF, Beck BB, Weber LT, Habbig S. Successful discontinuation of eculizumab under immunosuppressive therapy in DEAP-HUS. *Pediatr Nephrol* 2017 ; 32 : 1081–1087.
24. Saida K, Ito S. Successful therapy switch from eculizumab to mycophenolate mofetil in a girl with DEAP-HUS. *Pediatr Nephrol* 2017 ; 32 : 1997–1998.
25. Fan X, Yoshida Y, Honda S, et al. Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 2013 ; 54 : 238–246.
26. Tan EK, Bentall AJ, Dean PG, Shaheen MF, Stegall MD, Schinstock CA. Use of eculizumab for active antibody-mediated rejection that occurs early post-kidney transplantation : a consecutive series of 15 cases. *Transplantation* 2019 Feb 19. doi : 10.1097/TP.0000000000002639.
27. Kulkarni S, Kirkiles-Smith NC, Deng YH, Formica RN, Moeckel G, Broecker V, Bow L, Tomlin R, Pober JS. Eculizumab therapy for chronic antibody-mediated injury in kidney transplant recipients : a pilot randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2017 ; 17 : 682–691.
28. Lebreton C, Bacchetta J, Dijoud F, Bessenay L, Fremeaux-Bacchi V, Sellier-Leclerc AL. C3 glomerulopathy and eculizumab : a report on four paediatric cases. *Pediatr Nephrol* 2017 ; 32 : 1023–1028.
29. Welte T, Arnold F, Kappes J, Seidl M, Häffner K, Bergmann C, Walz G, Neumann-Haefelin E. Treating C3 glomerulopathy with eculizumab. *BMC Nephrol* 2018 ; 19 : 7. doi : 10.1186/s12882-017-0802-4.
30. Jodele S, Fukuda T, Vinks A, Mizuno K, Laskin BL, Goebel J, Dixon BP, Teusink A, Pluthero FG, Lu L, Licht C, Davies SM. Eculizumab therapy in children with severe hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014 ; 20 : 518–525.
31. Kielstein JT, Beutel G, Fleig S, Steinhoff J, Meyer TN, Hafer C, Kuhlmann U, Bramstedt J, Panzer U, Vischedyk M, Busch V, Ries W, Mitzner S, Mees S, Stracke S, Nürnberger J, Gerke P, Wiesner M, Sucke B, Abu-Tair M, Kribben A, Klaus N, Schindler R, Merkel F, Schnatter S, Dorresteijn EM, Samuelsson O, Brunkhorst R ; Collaborators of the DGfN STEC-HUS registry. 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 : 3807–3015.
32. Hawksworth OA, Li XX, Coulthard LG, Wolvetang EJ, Woodruff TM. New concepts on the therapeutic control of complement anaphylatoxin receptors. *Mol Immunol* 2017 ; 89 : 36–43.
33. Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, Falk RJ, Jennette JC. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol* 2007 ; 170 : 52–64.
34. Huugen D, van Esch A, Xiao H, Peutz-Kootstra CJ, Buurman WA, Tervaert JW, Jennette JC, Heeringa P. Inhibition of complement factor C5 protects against anti-myeloperoxidase antibody-mediated glomerulonephritis in mice. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 646–654.
35. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, Ertl LS, Baumgart T, Wang Y, Seitz LC, Penfold ME, Gan L, Hu P, Lu B, Gerard NP, Gerard C, Schall TJ, Jaen JC, Falk RJ, Jennette JC. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25 : 225–231.
36. Gou SJ, Yuan J, Chen M, Yu F, Zhao MH. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 129–137.
37. Kettritz R. Vasculitis : A CLEAR argument for targeting complement in ANCA vasculitis. *Nat Rev Nephrol* 2017 ; 13 : 448–450.