(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-501865
(P2025-501865A)
(43)公表日　令和7年1月24日(2025.1.24)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*11/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/06		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/137 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ	*31/56 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/137		４Ｈ０４５
Ｃ０７Ｋ	*16/24 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/56		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全62頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-532504(P2024-532504)
(86)(22)出願日　令和5年1月4日(2023.1.4)
(85)翻訳文提出日　令和6年5月30日(2024.5.30)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/060064
(87)国際公開番号　WO2023/133389
(87)国際公開日　令和5年7月13日(2023.7.13)
(31)優先権主張番号　63/296,786
(32)優先日　令和4年1月5日(2022.1.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/396,308
(32)優先日　令和4年8月9日(2022.8.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

(71)出願人　522384547
アヴァロ セラピューティクス， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８５０， ロックビル， ゲイザー ロード ５４０， スイート ４００
(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
(74)代理人　230113332
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗ＬＩＧＨＴ抗体で喘息を治療する方法

(57)【要約】
本開示は、非好酸球性喘息（ＮＥＡ）を含む喘息を抗ＬＩＧＨＴ抗体で治療する方法に関する。
【選択図】図１

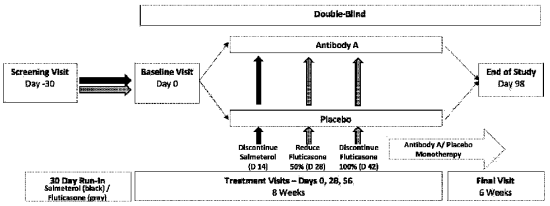


Figure 1

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
非好酸球性喘息（ＮＥＡ）を含む喘息を治療する方法であって、その治療を必要とする対象に有効量の抗ＬＩＧＨＴ抗体を投与することを含む、方法。
【請求項２】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体が、ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３、ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３アミノ酸配列の以下のセット：
（ａ）配列番号２、３、４、５、６、及び７、
（ｂ）配列番号１０、１１、１２、１３、１４、及び１５、
（ｃ）配列番号１６、１７、１８、１９、２０、及び２１、
（ｄ）配列番号２２、２３、２４、２５、２６、及び２７、
（ｅ）配列番号２８、２９、３０、３１、３２、及び３３、
（ｆ）配列番号３４、３５、３６、３７、３８、及び３９、
（ｇ）配列番号４０、４１、４２、４３、４４、及び４５、
（ｈ）配列番号４６、４７、４８、４９、５０、及び５１、並びに
（ｉ）配列番号５２、５３、５４、５５、５６、及び５７、のうちの１つを一緒に含む重鎖及び軽鎖を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体が、ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３、ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３アミノ酸配列の以下のセット：配列番号２、３、４、５、６、及び７を一緒に含む重鎖及び軽鎖を含む、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項４】
前記対象が、１．５以上の喘息管理質問票（ＡＣＱ）スコアによって決定されるような、制御不良な喘息を有する、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記対象が、長時間作用型ベータアゴニスト（ＬＡＢＡ）及び吸入型コルチコステロイド（ＩＣＳ）で制御不良な喘息を有する、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記ＬＡＢＡが、サルメテロールである、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
前記ＩＣＳが、フルチカゾンである、請求項５又は６に記載の方法。
【請求項８】
前記対象が、第１の用量の前記抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前の２５ヶ月以内に喘息の増悪を経験している、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
前記対象の血中好酸球数が、３００細胞／μＬ未満である、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
前記対象の血中好酸球数が、１５０細胞／μＬ未満である、請求項１～９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
前記対象が、第１の用量の前記抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与時にＬＡＢＡを受けており、前記ＬＡＢＡが、前記第１の用量の前記抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与の約１４日後に中止される、請求項１～１０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
前記対象が、第１の用量の前記抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与時にＩＣＳを受けており、前記ＩＣＳが、前記第１の用量の前記抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与の約２８日後に５０％低減される、請求項１～１１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
前記ＩＣＳが、前記第１の用量の前記抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与の約４２日後に中止され

る、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体が、３～１２ｍｇ／ｋｇ、３～１１ｍｇ／ｋｇ、３～１０ｍｇ／ｋｇ、３～９ｍｇ／ｋｇ、３～８ｍｇ／ｋｇ、３～７ｍｇ／ｋｇ、３～６ｍｇ／ｋｇ、３～５ｍｇ／ｋｇ、又は３～４ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体が、６ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体が、８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体が、１００～１０００ｍｇ、１００～９００ｍｇ、１００～８００ｍｇ、１００～７００ｍｇ、１００～６００ｍｇ、１００～５００ｍｇ、１００～４００ｍｇ、１００～３００ｍｇ、又は１００～２００ｍｇの用量で投与される、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体が、約６００ｍｇの用量で投与される、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体が、約１４日毎、約２１日毎、約２８日毎、約３５日毎、約４２日毎、約４９日毎、約５６日毎、又は毎月投与される、請求項１～１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体が、約２８日毎に投与される、請求項１～１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体が、毎月投与される、請求項１～１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体が、２８日毎に６００ｍｇの用量で投与される、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体が、毎月６００ｍｇの用量で投与される、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
少なくとも３用量の前記抗ＬＩＧＨＴ抗体が投与される、請求項１～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体が、皮下投与される、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体が、静脈内投与される、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
前記対象が、ヒトである、請求項１～２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８】
前記対象が、成人である、請求項１～２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９】

前記対象が、小児対象である、請求項１～２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３０】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体が、配列番号８４のアミノ酸配列を含む可変重鎖（ＶＨ）を含む、請求項１～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体が、配列番号８５のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（ＶＬ）を含む、請求項１～３０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３２】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体が、配列番号８のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項１～３１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３３】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体が、配列番号９のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～３２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３４】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、前記対象の喘息関連事象までの時間を増加させる、請求項１～３３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３５】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、喘息関連事象を有する対象の集団における対象の割合を減少させる、請求項１～３４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３６】
前記喘息関連事象が、２日連続して２４時間の期間において、ベースラインと比較して追加の６回以上の短時間作用型ベータアゴニスト（ＳＡＢＡ）の緩和薬パフであり、ベースラインのＳＡＢＡの使用が、第１の用量の前記抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前７日間における平均使用によって決定される、請求項３４又は３５に記載の方法。
【請求項３７】
前記喘息関連事象が、ベースラインでの用量の４倍以上のＩＣＳ用量の増加であり、ベースラインのＩＣＳ用量が、第１の用量の前記抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与までの３０日間に前記対象が受けた投与量として定義される、請求項３４又は３５に記載の方法。
【請求項３８】
前記喘息関連事象が、２日間連続した治療における３０％以上のピーク流量の減少（ベースラインと比較）であり、ベースラインのピーク流量が、第１の用量の前記抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前の７日間の測定値の平均によって決定される、請求項３４又は３５に記載の方法。
【請求項３９】
前記喘息関連事象が、少なくとも３日間の全身性コルチコステロイドの使用を必要とする喘息増悪である、請求項３４又は３５に記載の方法。
【請求項４０】
前記喘息関連事象が、喘息増悪による入院又は救急外来受診である、請求項３４又は３５に記載の方法。
【請求項４１】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、前記対象の１秒間努力呼気肺活量（FEV_1）を増加させる、請求項１～４０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４２】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、前記対象の呼気中一酸化窒素濃度（ＦｅＮＯ）を減少させる、請求項１～４１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４３】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、前記対象の喘息管理質問票（ＡＣＱ）スコアを減少させる、請求項１～４２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４４】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、前記対象の１２歳以上用標準化喘息生活の質質問票ス

コア（ＡＱＬＱ（Ｓ）＋１２）スコアを増加させる、請求項１～４３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４５】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、前記対象の喘息症状日記スコアを減少させる、請求項１～４４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４６】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、前記対象の欧州生活の質－５次元５レベル質問票スコアを向上させる、請求項１～４５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４７】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、前記対象の変化／重症度に関する患者の全体印象スコアを向上させる、請求項１～４６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４８】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、前記対象の改善／重症度に関する臨床医の全体印象スコアを向上させる、請求項１～４７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４９】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、前記対象のＳＡＢＡ使用頻度を低下させる、請求項１～４８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５０】
前記方法が、前記抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前、投与中、又は投与後に遊離ＬＩＧＨＴをアッセイすることを更に含む、請求項１～４９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５１】
前記方法が、前記抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前、投与中、又は投与後に総ＬＩＧＨＴをアッセイすることを更に含む、請求項１～５０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５２】
前記方法が、前記ＬＩＧＨＴ抗体の投与前、投与中、又は投与後にＤｃＲ３をアッセイすることを更に含む、請求項１～５１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５３】
前記対象が、上昇した遊離ＬＩＧＨＴを有する、請求項１～５２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５４】
前記抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、前記対象における血清遊離ＬＩＧＨＴを低下させる、請求項１～５３のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２２年１月５日に出願された米国仮出願第６３／２９６，７８６号、及び２０２２年８月９日に出願された米国仮出願第６３／３９６，３０８号に対する優先権の利益を主張し、その各々の内容は、あらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
配列表
本出願は、ＸＭＬ形式で電子的に提出されている配列表を含み、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。２０２２年１２月５日に作成された上記のＸＭＬコピーの名称は、２０２２－１２－０５＿０１１１８－００６１－００ＰＣＴ＿Ｓｅｑ＿Ｌｉｓｔ＿ＳＴ２６．ｘｍｌ」であり、サイズは１０９，１８８バイトである。
【０００３】
本開示は、非好酸球性喘息（ＮＥＡ）を含む喘息を抗ＬＩＧＨＴ抗体で治療する方法に関する。
【背景技術】

【０００４】
喘息は、腫脹及び過剰な粘膜産生を引き起こす気道炎症を特徴とする肺の慢性疾患であり、その結果、患者は、呼吸困難を経験し、この呼吸困難は、重篤な症例では生命を脅かす可能性がある。（Ｂｏｕｌｅｔ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ Ｊ Ｒｅｓｐｉｒ Ｃｒｉｔ Ｃａｒｅ Ｍｅｄ．２０００ Ｏｃｔ；１６２（４ Ｐｔ １）：１３０８－１３１３）。米国における喘息の有病率は、２５００万人と推定される。（Ａｓｔｈｍａ ａｎｄ Ａｌｌｅｒｇｙ Ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎ ｏｆ Ａｍｅｒｉｃａ，Ａｓｔｈｍａ ｆａｃｔｓ ａｎｄ ｆｉｇｕｒｅｓ，ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ａａｆａ．ｏｒｇ／ａｓｔｈｍａ－ｆａｃｔｓ／（２０２２年１月３日にアクセス））。ＣＤＣによると、現在喘息を有する患者の５０％超が制御されていない喘息を有していた。（Ｃｅｎｔｅｒｓ ｆｏｒ Ｄｉｓｅａｓｅ Ｃｏｎｔｒｏｌ ａｎｄ Ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ．ＡｓｔｈｍａＳｔａｔｓ：Ｕｎｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ ａｓｔｈｍａ ａｍｏｎｇ ａｄｕｌｔｓ，２０１６，ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｃｄｃ．ｇｏｖ／ａｓｔｈｍａ／ａｓｔｈｍａ＿ｓｔａｔｓ／ｕｎｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ－ａｓｔｈｍａ－ａｄｕｌｔｓ．ｈｔｍ（２０２２年１月３日にアクセス））。喘息は、喫煙、汚染、感染症、及び肥満などの環境要因及び／又は宿主要因に関連している。患者は、喘鳴、息切れ、咳、及び胸の圧迫感などの呼吸器症状を呈する。

【０００５】
誘発因子（アレルギー対非アレルギー）及び免疫炎症応答の性質（Ｔｈ２又は低／無Ｔｈ２）に基づく喘息の分類がある。（Ｒａｙ ａｎｄ Ｋｏｌｌｓ，Ｔｒｅｎｄｓ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１７ Ｄｅｃ；３８（１２）：９４２－９５４、Ｗｅｎｚｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｒｅｓｐｉｒ．Ｃｒｉｔ．Ｃａｒｅ Ｍｅｄ．１９９９；１６０：１００１－１００８、Ｗｏｏｄｒｕｆｆ ｅｔ ａｌ．Ａｍ．Ｊ．Ｒｅｓｐｉｒ．Ｃｒｉｔ．Ｃａｒｅ Ｍｅｄ．２００９；１８０（５）：３８８－９５）。アレルギー性又はＴｈ２バイアス応答は、好酸球の分類に関連しており、２型サイトカインＩＬ－４、ＩＬ－５、及びＩＬ－１３に関連している。（Ｌａｍｂｒｅｃｈｔ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ．２０１９；５０（４）：９７５－９９１）。非アレルギー性又は低／非存在Ｔｈ２応答は、好中球及び乏顆粒球の分類に関連しており、これは、グループとして非好酸球性喘息と呼ばれ、全喘息患者の４０％～５０％を占める。（Ｄｏｕｗｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｏｒａｘ．２００２ Ｊｕｌ；５７（７）：６４３－８、Ｓｔｏｋｅｓ ａｎｄ Ｃａｓａｌｅ，Ａｎｎ．Ａｌｌｅｒｇｙ Ａｓｔｈｍａ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１６ Ａｕｇ；１１７（２）：１２１－５、ＭｃＧｒａｔｈ ｅｔ ａｌ，．Ａｍ Ｊ Ｒｅｓｐ Ｃｒｉｔ Ｃａｒｅ Ｍｅｄ．２０１２；１８５（６）：６１２－６１９、Ｊｉａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ａｌｌｅｒｇｙ Ａｓｔｈｍａ Ｃｌｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０２１；１７（１）：４５）。

【０００６】
喘息の長期的な制御は、典型的には、必要に応じて、吸入型コルチコステロイドと組み合わせて長時間作用型気管支拡張剤を使用することによって達成される。特に重度のアレルギー性喘息を有する患者に対して、ＩｇＥ（オマリズマブ）又はＩＬ－４及びＩＬ－５のＴｈ２関連サイトカイン経路（メポリズマブ、レシリズマブ、ベンラリズマブ、及びデュピルマブ）を標的とする治療のための生物学的製剤が承認されている。ＮＥＡに寄与すると特定されるサイトカイン経路には、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＩＬ－１７、ＩＦＮγ、ＴＮＦα、及びＧ－ＣＳＦが含まれる。（Ｌａｍｂｒｅｃｈｔ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ．２０１９；５０（４）：９７５－９９１）。重度の疾患を有するＮＥＡ患者には、これらの経路に関連する承認薬剤がなく、したがって、これらの患者に対する重要な医療ニーズが満たされずに残っている。吸入型コルチコステロイド（ＩＣＳ）などの一般的に使用される喘息薬物は、好中球レベルの上昇を引き起こすことによってＮＥＡを増悪させる可能性がある。多くのＮＥＡ患者は、既存の薬物での制御がなされていない状態である。（Ｅｓｔｅｂａｎ－Ｇｏｒｇｏｊｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ａｓｔｈｍａ Ａｌｌｅｒｇｙ．２０１８；１１：２６７－２８１）。

【０００７】
ＴＮＦＳＦ１４（腫瘍壊死因子スーパーファミリーメンバー１４）としても知られる、ＬＩＧＨＴ（「リンホトキシンに相同であり、誘導性発現を示し、Ｔリンパ球上に発現される受容体であるＨＶＥＭ（ヘルペスウイルス侵入メディエーター）との結合でＨＳＶ糖タンパク質Ｄと競合する（ｈｏｍｏｌｏｇｏｕｓ ｔｏ Ｌｙｍｐｈｏｔｏｘｉｎ，ｅｘｈｉｂｉｔｓ Ｉｎｄｕｃｉｂｌｅ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ａｎｄ ｃｏｍｐｅｔｅｓ ｗｉｔｈ ＨＳＶ Ｇｌｙｃｏｐｒｏｔｅｉｎ Ｄ ｆｏｒ ｂｉｎｄｉｎｇ ｔｏ ＨＶＥＭ（ｈｅｒｐｅｓｖｉｒｕｓ ｅｎｔｒｙ ｍｅｄｉａｔｏｒ），ａ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｅｘｐｒｅｓｓｅｄ ｏｎ Ｔ ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅｓ）」の頭文字）は、重要な制御サイトカインである。

【０００８】
ＬＩＧＨＴ（ＴＮＦＳＦ１４）は、腫瘍壊死因子スーパーファミリーに属し、活性化Ｔ細胞、単球－マクロファージ、及び追加のタイプの抗原提示細胞によって発現される。ＬＩＧＨＴは免疫系の「マスターレギュレーター」のうちの１つと考えられ、免疫応答を制御する伝達システムにおいて重要な役割を有する。ＬＩＧＨＴは、二重の作用機序を有し、その効果を、Ｔ細胞及びＢ細胞の両方を活性化すること、並びに他の炎症性サイトカインを上方調節することによって発揮する。

【０００９】
ＬＩＧＨＴは、２つの主要な受容体であるヘルペスウイルス侵入メディエーター（ＨＶＥＭ）及びリンホトキシンβ受容体（ＬＴβＲ）を活性化し、ともに肺上皮細胞で発現される。感染初期に、好中球及びマクロファージから放出されたＬＩＧＨＴは、細胞受容体に結合して、炎症性細胞浸潤を引き起こし、高レベルのＴＮＦ及び追加の炎症促進性サイトカインを放出する。ＬＩＧＨＴはまた、炎症促進効果及び組織損傷効果を駆動するＴ細胞活性化において共刺激の役割を有する。（Ｗａｒｅ，Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ｍｅｄｉｃｉｎｅ ａｎｄ ｂｉｏｌｏｇｙ ６４７，１４６－１５５（２００９）、Ｗａｒｅ，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ ｒｅｖｉｅｗｓ ２２３，１８６－２０１（２００８））。したがって、ＬＩＧＨＴは、クローン病、ＩＢＤ、関節リウマチ、及び線維症などの多くの免疫媒介性病態において役割を有する。ＬＩＧＨＴの追加の受容体は、ＬＩＧＨＴに結合し、受容体結合と競合することによってその活性を妨げるデコイ受容体（ＤｃＲ３と呼ばれる）である。（Ｓｔｅｉｎｂｅｒｇ，ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｍｉｎａｒｓ ｉｎ ｉｍｍｕｎｏｐａｔｈｏｌｏｇｙ ３１，２０７－２２１（２００９）、Ｗｒｏｂｌｅｗｓｋｉ，ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ６５，６５７－６６７（２００３））。過剰炎症及びサイトカインストーム状態では、ＤｃＲ３が圧倒され、高いＤＣＲ３フリー（活性）ＬＩＧＨＴを生成する可能性が高い。

出願人は、抗ＬＩＧＨＴ療法が、制御不良なＮＥＡ患者を含む喘息患者に治療選択肢を提供する可能性があることを見出した。例えば、ヒト気管支上皮（ＢＥＣ）細胞は、ＬＩＧＨＴ（ＬＴβＲ）の受容体を発現し、インビトロでのＢＥＣのＬＩＧＨＴ刺激時に、ＮＥＡの臨床的提示と一致して、コルチコステロイド治療に耐性である炎症誘発性メディエーターの広範な遺伝子発現がもたらされる。（ｄａ Ｓｉｌｖａ Ａｎｔｕｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ，２０１５；１９５：２４２９－４１）。ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＯＳＭ、及びＭＣＰ－１などの可溶性炎症誘発性メディエーターも、このインビトロシステムで検出された。臨床では、経口ＣＸＣＲ２アンタゴニストの投与は、痰好中球数の低下及び軽度増悪の減少をもたらした。（Ｎａｉｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｅｘｐ Ａｌｌｅｒｇｙ．２０１２；４２（７）：１０９７－１０３）。喘息患者の痰中のＬＩＧＨＴレベルの上昇は、肺機能（１秒間努力呼気肺活量（FEV_1）及び努力肺活量（ＦＶＣ））と負の関連性があることが判明した。（Ｒｏｍｅｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ａｌｌｅｒｇｙ Ｃｌｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１３；１３１（２ Ｓｕｐｐｌ）：ＡＢ２０３）。高好中球を有する患者において、ＬＩＧＨＴが全体的に上昇した。（Ｈａｓｔｉｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ａｌｌｅｒｇｙ Ｃｌｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１０；１２５（５

）：１０２８－１０３６）。ＬＩＧＨＴの上昇は、喘息における細胞浸潤及びＴｈ１サイトカインレベルの増加並びに肺機能の低下と関連していた。（Ｒｏｍｅｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ａｌｌｅｒｇｙ Ｃｌｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１３；１３１（２ Ｓｕｐｐｌ）：ＡＢ２０３、Ｋｏｗａｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ａｌｌｅｒｇｙ Ｃｌｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１９ Ｆｅｂ；１４３（２）ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ（Ａｂｓｔｒａｃｔ）、またＤｏｈｅｒｔｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｍｅｄ．２０１１；１７（５）：５９６－６０３も参照されたい）。痰中に検出された可溶性ＬＩＧＨＴとともに、他のものは、喘息患者におけるＤｃＲ３の血清レベルの上昇を観察しており、これは、喘息及び疾患活動に関連してＬＩＧＨＴレベルの上昇に対する応答を示唆する喘息増悪中に更に大きい。（Ｋｏｗａｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ａｌｌｅｒｇｙ Ｃｌｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１９ Ｆｅｂ；１４３（２）ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ（Ａｂｓｔｒａｃｔ））。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【００１０】

【非特許文献１】Ｂｏｕｌｅｔ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ Ｊ Ｒｅｓｐｉｒ Ｃｒｉｔ Ｃａｒｅ Ｍｅｄ．２０００ Ｏｃｔ；１６２（４ Ｐｔ １）：１３０８－１３１３
【非特許文献２】Ａｓｔｈｍａ ａｎｄ Ａｌｌｅｒｇｙ Ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎ ｏｆ Ａｍｅｒｉｃａ，Ａｓｔｈｍａ ｆａｃｔｓ ａｎｄ ｆｉｇｕｒｅｓ，ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ａａｆａ．ｏｒｇ／ａｓｔｈｍａ－ｆａｃｔｓ／
【非特許文献３】Ｃｅｎｔｅｒｓ ｆｏｒ Ｄｉｓｅａｓｅ Ｃｏｎｔｒｏｌ ａｎｄ Ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ．ＡｓｔｈｍａＳｔａｔｓ：Ｕｎｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ ａｓｔｈｍａ ａｍｏｎｇ ａｄｕｌｔｓ，２０１６，ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｃｄｃ．ｇｏｖ／ａｓｔｈｍａ／ａｓｔｈｍａ＿ｓｔａｔｓ／ｕｎｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ－ａｓｔｈｍａ－ａｄｕｌｔｓ．ｈｔｍ
【非特許文献４】Ｒａｙ ａｎｄ Ｋｏｌｌｓ，Ｔｒｅｎｄｓ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１７ Ｄｅｃ；３８（１２）：９４２－９５４
【非特許文献５】Ｗｅｎｚｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｒｅｓｐｉｒ．Ｃｒｉｔ．Ｃａｒｅ Ｍｅｄ．１９９９；１６０：１００１－１００８
【非特許文献６】Ｗｏｏｄｒｕｆｆ ｅｔ ａｌ．Ａｍ．Ｊ．Ｒｅｓｐｉｒ．Ｃｒｉｔ．Ｃａｒｅ Ｍｅｄ．２００９；１８０（５）：３８８－９５
【非特許文献７】Ｌａｍｂｒｅｃｈｔ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ．２０１９；５０（４）：９７５－９９１
【非特許文献８】Ｄｏｕｗｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｏｒａｘ．２００２ Ｊｕｌ；５７（７）：６４３－８
【非特許文献９】Ｓｔｏｋｅｓ ａｎｄ Ｃａｓａｌｅ，Ａｎｎ．Ａｌｌｅｒｇｙ Ａｓｔｈｍａ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１６ Ａｕｇ；１１７（２）：１２１－５
【非特許文献１０】ＭｃＧｒａｔｈ ｅｔ ａｌ，．Ａｍ Ｊ Ｒｅｓｐ Ｃｒｉｔ Ｃａｒｅ Ｍｅｄ．２０１２；１８５（６）：６１２－６１９
【非特許文献１１】Ｊｉａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ａｌｌｅｒｇｙ Ａｓｔｈｍａ Ｃｌｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０２１；１７（１）：４５

【発明の概要】

【００１１】

本開示は、例えば、非好酸球性喘息（ＮＥＡ）を含む喘息を有する対象を治療する方法であって、その治療を必要とする対象に有効量の抗ＬＩＧＨＴ抗体を投与することを含む、方法を含む。

実施形態１．非好酸球性喘息（ＮＥＡ）を含む喘息を治療する方法であって、その治療を必要とする対象に有効量の抗ＬＩＧＨＴ抗体を投与することを含む、方法。

実施形態２．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３、ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３アミノ酸配列の以下のセット：

（ａ）配列番号２、３、４、５、６、及び７、

（ｂ）配列番号１０、１１、１２、１３、１４、及び１５、
（ｃ）配列番号１６、１７、１８、１９、２０、及び２１、
（ｄ）配列番号２２、２３、２４、２５、２６、及び２７、
（ｅ）配列番号２８、２９、３０、３１、３２、及び３３、
（ｆ）配列番号３４、３５、３６、３７、３８、及び３９、
（ｇ）配列番号４０、４１、４２、４３、４４、及び４５、
（ｈ）配列番号４６、４７、４８、４９、５０、及び５１、並びに
（ｉ）配列番号５２、５３、５４、５５、５６、及び５７、のうちの１つを一緒に含む重鎖及び軽鎖を含む、実施形態１の方法。

実施形態３．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３、ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３アミノ酸配列の以下のセット：配列番号２、３、４、５、６、及び７を一緒に含む重鎖及び軽鎖を含む、実施形態１又は２の方法。

実施形態４．対象が、１．５以上の喘息管理質問票（ＡＣＱ）スコアによって決定されるような、制御不良な喘息を有する、実施形態１～３のうちのいずれか１つの方法。

実施形態５．対象が、長時間作用型ベータアゴニスト（ＬＡＢＡ）及び吸入型コルチコステロイド（ＩＣＳ）で制御不良な喘息を有する、実施形態１～３のうちのいずれか１つの方法。

実施形態６．ＬＡＢＡが、サルメテロールである、実施形態５の方法。

実施形態７．ＩＣＳが、フルチカゾンである、実施形態５又は６の方法。

実施形態８．対象が、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前の２５ヶ月以内に喘息の増悪を経験している、実施形態１～７のうちのいずれか１つの方法。

実施形態９．対象の血中好酸球数が、３００細胞／μＬ未満である、実施形態１～８のうちのいずれか１つの方法。

実施形態１０．対象の血中好酸球数が、１５０細胞／μＬ未満である、実施形態１～９のうちのいずれか１つの方法。

実施形態１１．対象が、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与時にＬＡＢＡを受けており、ＬＡＢＡが、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与の約１４日後に中止される、実施形態１～１０のうちのいずれか１つの方法。

実施形態１２．対象が、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与時にＩＣＳを受けており、ＩＣＳが、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与の約２８日後に５０％低減される、実施形態１～１１のうちのいずれか１つの方法。

実施形態１３．ＩＣＳが、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与の約４２日後に中止される、実施形態１２の方法。

実施形態１４．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、３～１２ｍｇ／ｋｇ、３～１１ｍｇ／ｋｇ、３～１０ｍｇ／ｋｇ、３～９ｍｇ／ｋｇ、３～８ｍｇ／ｋｇ、３～７ｍｇ／ｋｇ、３～６ｍｇ／ｋｇ、３～５ｍｇ／ｋｇ、又は３～４ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、実施形態１～１３のうちのいずれか１つの方法。

実施形態１５．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、６ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、実施形態１～１３のうちのいずれか１つの方法。

実施形態１６．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、実施形態１～１３のうちのいずれか１つの方法。

実施形態１７．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、１００～１０００ｍｇ、１００～９００ｍｇ、１００～８００ｍｇ、１００～７００ｍｇ、１００～６００ｍｇ、１００～５００ｍｇ、１００～４００ｍｇ、１００～３００ｍｇ、又は１００～２００ｍｇの用量で投与される、実施形態１～１３のうちのいずれか１つの方法。

実施形態１８．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、約６００ｍｇの用量で投与される、実施形態１～１３のうちのいずれか１つの方法。

実施形態１９．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、約１４日毎、約２１日毎、約２８日毎、約３５日毎、約４２日毎、約４９日毎、約５６日毎、又は毎月投与される、実施形態１～１８のうちのいずれか１つの方法。

実施形態２０．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、約２８日毎に投与される、実施形態１～１８のうちのいずれか１つの方法。
実施形態２１．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、毎月投与される、実施形態１～１８のうちのいずれか１つの方法。
実施形態２２．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、２８日毎に６００ｍｇの用量で投与される、実施形態１～１３のうちのいずれか１つの方法。
実施形態２３．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、毎月６００ｍｇの用量で投与される、実施形態１～１３のうちのいずれか１つの方法。
実施形態２４．少なくとも３用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体が投与される、実施形態１～２３のうちのいずれか１つの方法。
実施形態２５．ＬＩＧＨＴ抗体が、皮下投与される、実施形態１～２４のうちのいずれか１つの方法。
実施形態２６．ＬＩＧＨＴ抗体が、静脈内投与される、実施形態１～２４のうちのいずれか１つの方法。
実施形態２７．対象が、ヒトである、実施形態１～２６のうちのいずれか１つの方法。
実施形態２８．対象が、成人である、実施形態１～２６のうちのいずれか１つの方法。
実施形態２９．対象が、小児対象である、実施形態１～２７のうちのいずれか１つの方法。
実施形態３０．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、配列番号８４のアミノ酸配列を含む可変重鎖（ＶＨ）を含む、実施形態１～２９のうちのいずれか１つの方法。
実施形態３１．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、配列番号８５のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（ＶＬ）を含む、実施形態１～３０のうちのいずれか１つの方法。
実施形態３２．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、配列番号８のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、実施形態１～３１のうちのいずれか１つの方法。
実施形態３３．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、配列番号９のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、実施形態１～３２のうちのいずれか１つの方法。
実施形態３４．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の喘息関連事象までの時間を増加させる、実施形態１～３３のうちのいずれか１つの方法。
実施形態３５．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、喘息関連事象を有する対象の集団における対象の割合を減少させる、実施形態１～３４のうちのいずれか１つの方法。
実施形態３６．喘息関連事象が、２日連続して２４時間の期間において、ベースラインと比較して追加の６回以上の短時間作用型ベータアゴニスト（ＳＡＢＡ）の緩和薬パフであり、ベースラインのＳＡＢＡの使用が、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前７日間における平均使用によって決定される、実施形態３４又は３５の方法。
実施形態３７．喘息関連事象が、ベースラインでの用量の４倍以上のＩＣＳ用量の増加であり、ベースラインのＩＣＳ用量が、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与までの３０日間に対象が受けた投与量として定義される、実施形態３４又は３５の方法。
実施形態３８．喘息関連事象が、２日間連続した治療における３０％以上のピーク流量の減少（ベースラインと比較）であり、ベースラインのピーク流量が、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前の７日間の測定値の平均によって決定される、実施形態３４又は３５の方法。
実施形態３９．喘息関連事象が、少なくとも３日間の全身性コルチコステロイドの使用を必要とする喘息増悪である、実施形態３４又は３５の方法。
実施形態４０．喘息関連事象が、喘息増悪による入院又は救急外来受診である、実施形態３４又は３５の方法。
実施形態４１．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の１秒間努力呼気肺活量（FEV_1）を増加させる、実施形態１～４０のうちのいずれか１つの方法。
実施形態４２．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の呼気中一酸化窒素濃度（ＦｅＮＯ）を減少させる、実施形態１～４１のうちのいずれか１つの方法。
実施形態４３．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の喘息管理質問票（ＡＣＱ）スコアを減

少させる、実施形態１～４２のうちのいずれか１つの方法。
実施形態４４．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の１２歳以上用標準化喘息生活の質質問票スコア（ＡＱＬＱ（Ｓ）＋１２）スコアを増加させる、実施形態１～４３のうちのいずれか１つの方法。
実施形態４５．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の喘息症状日記スコアを減少させる、実施形態１～４４のうちのいずれか１つの方法。
実施形態４６．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の欧州生活の質－５次元５レベル質問票スコアを向上させる、実施形態１～４５のうちのいずれか１つの方法。
実施形態４７．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の変化／重症度に関する患者の全体印象スコアを向上させる、実施形態１～４６のうちのいずれか１つの方法。
実施形態４８．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の改善／重症度に関する臨床医の全体印象スコアを向上させる、実施形態１～４７のうちのいずれか１つの方法。
実施形態４９．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象のＳＡＢＡ使用頻度を低下させる、実施形態１～４８のうちのいずれか１つの方法。
実施形態５０．方法が、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前、投与中、又は投与後に遊離ＬＩＧＨＴをアッセイすることを更に含む、実施形態１～４９のうちのいずれか１つの方法。
実施形態５１．方法が、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前、投与中、又は投与後に総ＬＩＧＨＴをアッセイすることを更に含む、実施形態１～５０のうちのいずれか１つの方法。
実施形態５２．方法が、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前、投与中、又は投与後にＤｃＲ３をアッセイすることを更に含む、実施形態１～５１のうちのいずれか１つの方法。
実施形態５３．対象が、上昇した遊離ＬＩＧＨＴを有する、実施形態１～５２のうちのいずれか１つの方法。
実施形態５４．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象における血清遊離ＬＩＧＨＴを低下させる、実施形態１～５３のうちのいずれか１つの方法。
実施形態５５．非好酸球性喘息（ＮＥＡ）を含む喘息を治療するための医薬品の製造における、抗ＬＩＧＨＴ抗体の使用。
実施形態５６．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３、ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３アミノ酸配列の以下のセット：
（ａ）配列番号２、３、４、５、６、及び７、
（ｂ）配列番号１０、１１、１２、１３、１４、及び１５、
（ｃ）配列番号１６、１７、１８、１９、２０、及び２１、
（ｄ）配列番号２２、２３、２４、２５、２６、及び２７、
（ｅ）配列番号２８、２９、３０、３１、３２、及び３３、
（ｆ）配列番号３４、３５、３６、３７、３８、及び３９、
（ｇ）配列番号４０、４１、４２、４３、４４、及び４５、
（ｈ）配列番号４６、４７、４８、４９、５０、及び５１、並びに
（ｉ）配列番号５２、５３、５４、５５、５６、及び５７、のうちの１つを一緒に含む重鎖及び軽鎖を含む、実施形態５５の使用。
実施形態５７．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３、ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３アミノ酸配列の以下のセット：配列番号２、３、４、５、６、及び７を一緒に含む重鎖及び軽鎖を含む、実施形態５５又は５６の使用。
実施形態５８．対象が、１．５以上の喘息管理質問票（ＡＣＱ）スコアによって決定されるような、制御不良な喘息を有する、実施形態５５～５７のうちのいずれか１つの使用。
実施形態５９．対象が、長時間作用型ベータアゴニスト（ＬＡＢＡ）及び吸入型コルチコステロイド（ＩＣＳ）で制御不良な喘息を有する、実施形態５５～５７のうちのいずれか１つの使用。
実施形態６０．ＬＡＢＡが、サルメテロールである、実施形態５９の使用。
実施形態６１．ＩＣＳが、フルチカゾンである、実施形態５９又は６０の使用。
実施形態６２．対象が、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前の２５ヶ月以内に喘息の

増悪を経験している、実施形態５５～６１のうちのいずれか１つの使用。
実施形態６３．対象の血中好酸球数が、３００細胞／μＬ未満である、実施形態５５～６２のうちのいずれか１つの使用。
実施形態６４．対象の血中好酸球数が、１５０細胞／μＬ未満である、実施形態５５～６３のうちのいずれか１つの使用。
実施形態６５．対象が、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与時にＬＡＢＡを受けており、ＬＡＢＡが、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与の約１４日後に中止される、実施形態５５～６４のうちのいずれか１つの使用。
実施形態６６．対象が、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与時にＩＣＳを受けており、ＩＣＳが、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与の約２８日後に５０％低減される、実施形態５５～６５のうちのいずれか１つの使用。
実施形態６７．ＩＣＳが、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与の約４２日後に中止される、実施形態６６の使用。
実施形態６８．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、３～１２ｍｇ／ｋｇ、３～１１ｍｇ／ｋｇ、３～１０ｍｇ／ｋｇ、３～９ｍｇ／ｋｇ、３～８ｍｇ／ｋｇ、３～７ｍｇ／ｋｇ、３～６ｍｇ／ｋｇ、３～５ｍｇ／ｋｇ、又は３～４ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、実施形態５５～６７のうちのいずれか１つの使用。
実施形態６９．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、６ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、実施形態５５～６７のうちのいずれか１つの使用。
実施形態７０．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、実施形態５５～６７のうちのいずれか１つの使用。
実施形態７１．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、１００～１０００ｍｇ、１００～９００ｍｇ、１００～８００ｍｇ、１００～７００ｍｇ、１００～６００ｍｇ、１００～５００ｍｇ、１００～４００ｍｇ、１００～３００ｍｇ、又は１００～２００ｍｇの用量で投与される、実施形態５５～６７のうちのいずれか１つの使用。
実施形態７２．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、約６００ｍｇの用量で投与される、実施形態５５～６７のうちのいずれか１つの使用。
実施形態７３．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、約１４日毎、約２１日毎、約２８日毎、約３５日毎、約４２日毎、約４９日毎、約５６日毎、又は毎月投与される、実施形態５５～７２のうちのいずれか１つの使用。
実施形態７４．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、約２８日毎に投与される、実施形態５５～７２のうちのいずれか１つの使用。
実施形態７５．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、毎月投与される、実施形態５５～７２のうちのいずれか１つの使用。
実施形態７６．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、２８日毎に６００ｍｇの用量で投与される、実施形態５５～６７のうちのいずれか１つの使用。
実施形態７７．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、毎月６００ｍｇの用量で投与される、実施形態５５～６７のうちのいずれか１つの使用。
実施形態７８．少なくとも３用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体が投与される、実施形態５５～７７のうちのいずれか１つの使用。
実施形態７９．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、皮下投与される、実施形態５５～７８のうちのいずれか１つの使用。
実施形態８０．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、静脈内投与される、実施形態５５～７８のうちのいずれか１つの使用。
実施形態８１．対象が、ヒトである、実施形態５５～８０のうちのいずれか１つの使用。
実施形態８２．対象が、成人である、実施形態５５～８１のうちのいずれか１つの使用。
実施形態８３．対象が、小児対象である、実施形態５５～８１のうちのいずれか１つの使用。
実施形態８４．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、配列番号８４のアミノ酸配列を含む可変重鎖（ＶＨ）を含む、実施形態５５～８３のうちのいずれか１つの使用。

実施形態８５．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、配列番号８５のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（ＶＬ）を含む、実施形態５５～８４のうちのいずれか１つの使用。
実施形態８６．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、配列番号８のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、実施形態５５～８５のうちのいずれか１つの使用。
実施形態８７．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、配列番号９のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、実施形態５５～８６のうちのいずれか１つの使用。
実施形態８８．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の喘息関連事象までの時間を増加させる、実施形態５５～８７のうちのいずれか１つの使用。
実施形態８９．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、喘息関連事象を有する対象の集団における対象の割合を減少させる、実施形態５５～８８のうちのいずれか１つの使用。
実施形態９０．喘息関連事象が、２日連続して２４時間の期間において、ベースラインと比較して追加の６回以上の短時間作用型ベータアゴニスト（ＳＡＢＡ）の緩和薬パフであり、ベースラインのＳＡＢＡの使用が、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前７日間における平均使用によって決定される、実施形態８８又は８９の使用。
実施形態９１．喘息関連事象が、ベースラインでの用量の４倍以上のＩＣＳ用量の増加であり、ベースラインのＩＣＳ用量が、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与までの３０日間に対象が受けた投与量として定義される、実施形態８８又は８９の使用。
実施形態９２．喘息関連事象が、２日間連続した治療における３０％以上のピーク流量の減少（ベースラインと比較）であり、ベースラインのピーク流量が、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前の７日間の測定値の平均によって決定される、実施形態８８又は８９の使用。
実施形態９３．喘息関連事象が、少なくとも３日間の全身性コルチコステロイドの使用を必要とする喘息増悪である、実施形態８８又は８９の使用。
実施形態９４．喘息関連事象が、喘息増悪による入院又は救急外来受診である、実施形態８８又は８９の使用。
実施形態９５．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の１秒間努力呼気肺活量（FEV_1）を増加させる、実施形態５５～９４のうちのいずれか１つの使用。
実施形態９６．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の呼気中一酸化窒素濃度（ＦｅＮＯ）を減少させる、実施形態５５～９５のうちのいずれか１つの使用。
実施形態９７．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の喘息管理質問票（ＡＣＱ）スコアを減少させる、実施形態５５～９６のうちのいずれか１つの使用。
実施形態９８．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の１２歳以上用標準化喘息生活の質質問票スコア（ＡＱＬＱ（Ｓ）＋１２）スコアを増加させる、実施形態５５～９７のうちのいずれか１つの使用。
実施形態９９．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の喘息症状日記スコアを減少させる、実施形態５５～９８のうちのいずれか１つの使用。
実施形態１００．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の欧州生活の質－５次元５レベル質問票スコアを向上させる、実施形態５５～９９のうちのいずれか１つの使用。
実施形態１０１．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の変化／重症度に関する患者の全体印象スコアを向上させる、実施形態５５～１００のうちのいずれか１つの使用。
実施形態１０２．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の改善／重症度に関する臨床医の全体印象スコアを向上させる、実施形態５５～１０１のうちのいずれか１つの使用。
実施形態１０３．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象のＳＡＢＡ使用頻度を低下させる、実施形態５５～１０２のうちのいずれか１つの使用。
実施形態１０４．方法が、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前、投与中、又は投与後に遊離ＬＩＧＨＴをアッセイすることを更に含む、実施形態５５～１０３のうちのいずれか１つの使用。
実施形態１０５．方法が、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前、投与中、又は投与後に総ＬＩＧＨＴをアッセイすることを更に含む、実施形態５５～１０４のうちのいずれか１つの使用。
実施形態１０６．方法が、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前、投与中、又は投与後にＤｃＲ３を

アッセイすることを更に含む、実施形態５５～１０５のうちのいずれか１つの使用。
実施形態１０７．対象が、上昇した遊離ＬＩＧＨＴを有する、実施形態５５～１０６のうちのいずれか１つの使用。
実施形態１０８．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象における血清遊離ＬＩＧＨＴを低下させる、実施形態５５～１０７のうちのいずれか１つの使用。
実施形態１０９．非好酸球性喘息（ＮＥＡ）を含む喘息の治療における使用のための、抗ＬＩＧＨＴ抗体。
実施形態１１０．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３、ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３アミノ酸配列の以下のセット：
（ａ）配列番号２、３、４、５、６、及び７、
（ｂ）配列番号１０、１１、１２、１３、１４、及び１５、
（ｃ）配列番号１６、１７、１８、１９、２０、及び２１、
（ｄ）配列番号２２、２３、２４、２５、２６、及び２７、
（ｅ）配列番号２８、２９、３０、３１、３２、及び３３、
（ｆ）配列番号３４、３５、３６、３７、３８、及び３９、
（ｇ）配列番号４０、４１、４２、４３、４４、及び４５、
（ｈ）配列番号４６、４７、４８、４９、５０、及び５１、並びに
（ｉ）配列番号５２、５３、５４、５５、５６、及び５７、のうちの１つを一緒に含む重鎖及び軽鎖を含む、実施形態１０９の使用のための抗体。
実施形態１１１．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３、ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３アミノ酸配列の以下のセット：配列番号２、３、４、５、６、及び７を一緒に含む重鎖及び軽鎖を含む、実施形態１０９又は１１０の使用のための抗体。
実施形態１１２．対象が、１．５以上の喘息管理質問票（ＡＣＱ）スコアによって決定されるような、制御不良な喘息を有する、実施形態１０９～１１１のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１１３．対象が、長時間作用型ベータアゴニスト（ＬＡＢＡ）及び吸入型コルチコステロイド（ＩＣＳ）で制御不良な喘息を有する、実施形態１０９～１１１のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１１４．ＬＡＢＡが、サルメテロールである、実施形態１１３の使用のための抗体。
実施形態１１５．ＩＣＳが、フルチカゾンである、実施形態１１３又は１１４の使用のための抗体。
実施形態１１６．対象が、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前の２５ヶ月以内に喘息の増悪を経験している、実施形態１０９～１１５のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１１７．対象の血中好酸球数が、３００細胞／μＬ未満である、実施形態１０９～１１６のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１１８．対象の血中好酸球数が、１５０細胞／μＬ未満である、実施形態１０９～１１７のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１１９．対象が、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与時にＬＡＢＡを受けており、ＬＡＢＡが、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与の約１４日後に中止される、実施形態１０９～１１８のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１２０．対象が、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与時にＩＣＳを受けており、ＩＣＳが、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与の約２８日後に５０％低減される、実施形態１０９～１１９のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１２１．ＩＣＳが、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与の約４２日後に中止される、実施形態１２０の使用のための抗体。
実施形態１２２．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、３～１２ｍｇ／ｋｇ、３～１１ｍｇ／ｋｇ、３～１０ｍｇ／ｋｇ、３～９ｍｇ／ｋｇ、３～８ｍｇ／ｋｇ、３～７ｍｇ／ｋｇ、３～６ｍｇ

／ｋｇ、３～５ｍｇ／ｋｇ、又は３～４ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、実施形態１０９～１２１のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１２３．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、６ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、実施形態１０９～１２１のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１２４．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、実施形態１０９～１２１のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１２５．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、１００～１０００ｍｇ、１００～９００ｍｇ、１００～８００ｍｇ、１００～７００ｍｇ、１００～６００ｍｇ、１００～５００ｍｇ、１００～４００ｍｇ、１００～３００ｍｇ、又は１００～２００ｍｇの用量で投与される、実施形態１０９～１２１のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１２６．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、約６００ｍｇの用量で投与される、実施形態１０９～１２１のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１２７．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、約１４日毎、約２１日毎、約２８日毎、約３５日毎、約４２日毎、約４９日毎、約５６日毎、又は毎月投与される、実施形態１０９～１２６のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１２８．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、約２８日毎に投与される、実施形態１０９～１２６のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１２９．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、毎月投与される、実施形態１０９～１２６のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１３０．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、２８日毎に６００ｍｇの用量で投与される、実施形態１０９～１２１のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１３１．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、毎月６００ｍｇの用量で投与される、実施形態１０９～１２１のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１３２．少なくとも３用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体が投与される、実施形態１０９～１３１のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１３３．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、皮下投与される、実施形態１０９～１３２のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１３４．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、静脈内投与される、実施形態１０９～１３２のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１３５．対象が、ヒトである、実施形態１０９～１３４のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１３６．対象が、成人である、実施形態１０９～１３５のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１３７．対象が、小児対象である、実施形態１０９～１３５のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１３８．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、配列番号８４のアミノ酸配列を含む可変重鎖（ＶＨ）を含む、実施形態１０９～１３７のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１３９．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、配列番号８５のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（ＶＬ）を含む、実施形態１０９～１３８のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１４０．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、配列番号８のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、実施形態１０９～１３９のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１４１．抗ＬＩＧＨＴ抗体が、配列番号９のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、実施形態１０９～１４０のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１４２．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の喘息関連事象までの時間を増加させる、実施形態１０９～１４１のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１４３．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、喘息関連事象を有する対象の集団における対象の割合を減少させる、実施形態１０９～１４２のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１４４．喘息関連事象が、２日連続して２４時間の期間において、ベースラインと比較して追加の６回以上の短時間作用型ベータアゴニスト（ＳＡＢＡ）の緩和薬パフで

あり、ベースラインのＳＡＢＡの使用が、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前７日間における平均使用によって決定される、実施形態１４２又は１４３の使用のための抗体。
実施形態１４５．喘息関連事象が、ベースラインでの用量の４倍以上のＩＣＳ用量の増加であり、ベースラインのＩＣＳ用量が、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与までの３０日間に対象が受けた投与量として定義される、実施形態１４２又は１４３の使用のための抗体。
実施形態１４６．喘息関連事象が、２日間連続した治療における３０％以上のピーク流量の減少（ベースラインと比較）であり、ベースラインのピーク流量が、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前の７日間の測定値の平均によって決定される、実施形態１４２又は１４３の使用のための抗体。
実施形態１４７．喘息関連事象が、少なくとも３日間の全身性コルチコステロイドの使用を必要とする喘息増悪である、実施形態１４２又は１４３の使用のための抗体。
実施形態１４８．喘息関連事象が、喘息増悪による入院又は救急外来受診である、実施形態１４２又は１４３の使用のための抗体。
実施形態１４９．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の１秒間努力呼気肺活量（FEV_1）を増加させる、実施形態１０９～１４８のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１５０．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の呼気中一酸化窒素濃度（ＦｅＮＯ）を減少させる、実施形態１０９～１４９のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１５１．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の喘息管理質問票（ＡＣＱ）スコアを減少させる、実施形態１０９～１５０のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１５２．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の１２歳以上用標準化喘息生活の質質問票スコア（ＡＱＬＱ（Ｓ）＋１２）スコアを増加させる、実施形態１０９～１５１のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１５３．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の喘息症状日記スコアを減少させる、実施形態１０９～１５２のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１５４．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の欧州生活の質－５次元５レベル質問票スコアを向上させる、実施形態１０９～１５３のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１５５．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の変化／重症度に関する患者の全体印象スコアを向上させる、実施形態１０９～１５４のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１５６．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象の改善／重症度に関する臨床医の全体印象スコアを向上させる、実施形態１０９～１５５のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１５７．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象のＳＡＢＡ使用頻度を低下させる、実施形態１０９～１５６のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１５８．方法が、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前、投与中、又は投与後に遊離ＬＩＧＨＴをアッセイすることを更に含む、実施形態１０９～１５７のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１５９．方法が、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前、投与中、又は投与後に総ＬＩＧＨＴをアッセイすることを更に含む、実施形態１０９～１５８のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１６０．方法が、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前、投与中、又は投与後にＤｃＲ３をアッセイすることを更に含む、実施形態１０９～１５９のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１６１．対象が、上昇した遊離ＬＩＧＨＴを有する、実施形態１０９～１６０のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
実施形態１６２．抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象における血清遊離ＬＩＧＨＴを低下させる、実施形態１０９～１６１のうちのいずれか１つの使用のための抗体。
【図面の簡単な説明】

【００１２】
【図１】ＮＥＡを含む喘息を有する患者を抗体Ａで治療するための臨床試験設計を示す。抗体Ａは、抗ＬＩＧＨＴ抗体を指し、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、以下の６つのＣＤＲ：配列番号２のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ１、配列番号３のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ２、配列番号４のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ３、配列番号５のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、配列番号６のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号７のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ３を含む。
【発明を実施するための形態】
【００１３】
以下の定義は、本発明の理解を容易にするために提供される。それらは本発明をいかなる方法においても制限することを意図したものではない。
【００１４】
定義
本発明の目的のために、「ａ」又は「ａｎ」実体は、その実体のうちの１つ以上を指し、例えば、「ａ　ｃＤＮＡ」は、１つ以上のｃＤＮＡ又は少なくとも１つのｃＤＮＡを指す。したがって、「ａ」又は「ａｎ」、「１つ以上」、及び「少なくとも１つ」という用語は、本明細書では互換的に使用することができる。「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、及び「有する（ｈａｖｉｎｇ）」という用語は、交換可能に使用することができることも留意する。更に、「からなる群から選択される」化合物は、２つ以上の化合物の混合物（すなわち、組み合わせ）を含む、随伴するリストの化合物のうちの１つ以上を指す。本発明により、「単離された」又は「生物学的に純粋な」分子は、その天然環境から取り出されている化合物である。したがって、「単離された」及び「生物学的に純粋な」という用語は、化合物が精製されている程度を必ずしも反映しない。本発明の単離された化合物は、その天然源から得ることができるか、実験室合成技法を使用して生成することができるか、又は任意のかかる化学合成経路によって生成することができる。
【００１５】
本明細書における「ＬＩＧＨＴ」又は「ＴＮＦＳＦ１４」は、活性化Ｔ細胞、単球－マクロファージ、及び追加のタイプの抗原提示細胞によって発現される腫瘍壊死因子スーパーファミリーの特定のメンバータンパク質を指す。「ＬＩＧＨＴ」は、「リンホトキシンに相同であり、誘導性発現を示し、Ｔリンパ球上に発現される受容体であるＨＶＥＭ（ヘルペスウイルス侵入メディエーター）との結合でＨＳＶ糖タンパク質Ｄと競合する（ｈｏｍｏｌｏｇｏｕｓ　ｔｏ　Ｌｙｍｐｈｏｔｏｘｉｎ，ｅｘｈｉｂｉｔｓ　Ｉｎｄｕｃｉｂｌｅ　ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　ａｎｄ　ｃｏｍｐｅｔｅｓ　ｗｉｔｈ　ＨＳＶ　Ｇｌｙｃｏｐｒｏｔｅｉｎ　Ｄ　ｆｏｒ　ｂｉｎｄｉｎｇ　ｔｏ　ＨＶＥＭ（ｈｅｒｐｅｓｖｉｒｕｓ　ｅｎｔｒｙ　ｍｅｄｉａｔｏｒ），ａ　ｒｅｃｅｐｔｏｒ　ｅｘｐｒｅｓｓｅｄ　ｏｎ　Ｔ　ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅｓ）」の頭文字である。
【００１６】
本明細書における「遊離ＬＩＧＨＴ」又は「遊離（活性）ＬＩＧＨＴ」は、非結合形態ＬＩＧＨＴ（例えば、ＤｃＲ３に結合されるＬＩＧＨＴ）を指し、ＬＩＧＨＴの活性形態である。ヒトにおいて、遊離ＬＩＧＨＴは、ＬＩＧＨＴに高親和性で結合し、ＨＶＥＭ及びＬＴβＲである２つのＴＮＦ受容体とのその相互作用を阻害する、ＴＮＦＲスーパーファミリーの固有の可溶性メンバーであるＤｃＲ３によって中和（不活性化）される。「結合ＬＩＧＨＴ」などは、天然リガンドに結合されているＬＩＧＨＴを指し、任意選択的に、天然リガンドは、ＨＶＥＭ、ＬＴβＲ、又はＤｃＲ３である。「総ＬＩＧＨＴ」などは、遊離ＬＩＧＨＴと結合ＬＩＧＨＴとの総量を指す。
【００１７】
本明細書で使用される「上昇した遊離ＬＩＧＨＴ」は、対象において検出される、正常な対照よりも高い遊離ＬＩＧＨＴのレベルを指す。正常な対照は、特定の状況に適用可能であるように、当業者によって決定され得る。いくつかの事例において、正常な対照は、

ＬＩＧＨＴ関連状態を有しない個人の典型的なレベル又はレベルの範囲として、当業者によって合意される業界標準である。いくつかの事例において、正常な対照は、ある時点で採取された同じ個体からのＬＩＧＨＴの参照レベルであり、対象が上昇したＬＩＧＨＴを有するかは、異なる、典型的には後の時点で採取された同じ個体からの試料に基づいて決定される。

【００１８】

本明細書における「抗体」という用語は、最も広義に使用され、それらが所望の抗原結合活性を呈する限り、これらに限定されないが、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、及び抗体断片を含む様々な抗体構造を包含する。本明細書で使用されるとき、本用語は、少なくとも重鎖の相補性決定領域（ＣＤＲ）１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３、並びに少なくとも軽鎖のＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む分子を指し、分子は抗原に結合することができる。抗体という用語には、Ｆｖ、単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、及び（Ｆａｂ’）$_2$などの、抗原に結合することができる断片が含まれるが、これらに限定されない。抗体という用語はまた、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、及びマウス、カニクイザルなどの様々な種の抗体を含むが、これらに限定されない。

【００１９】

「重鎖」という用語は、リーダー配列の有無にかかわらず、少なくとも重鎖可変領域を含むポリペプチドを指す。いくつかの実施形態において、重鎖は、重鎖定常領域の少なくとも一部を含む。「全長重鎖」という用語は、リーダー配列の有無にかかわらず、重鎖可変領域及び重鎖定常領域を含むポリペプチドを指す。

【００２０】

「重鎖可変領域」という用語は、重鎖の重鎖相補的決定領域（ＣＤＲ）１、フレームワーク領域（ＦＲ）２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、及びＣＤＲ３を含む領域を指す。いくつかの実施形態において、重鎖可変領域はまた、ＦＲ１の少なくとも一部分及び／又はＦＲ４の少なくとも一部分を含む。いくつかの実施形態において、重鎖ＣＤＲ１は、Ｋａｂａｔ残基３１～３５に対応し、重鎖ＣＤＲ２は、Ｋａｂａｔ残基５０～６５に対応し、重鎖ＣＤＲ３は、Ｋａｂａｔ残基９５～１０２に対応する。例えば、Ｋａｂａｔ Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ（１９８７ ａｎｄ １９９１，ＮＩＨ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．）を参照する。

【００２１】

「軽鎖」という用語は、リーダー配列の有無にかかわらず、少なくとも軽鎖可変領域を含むポリペプチドを指す。いくつかの実施形態において、軽鎖は、軽鎖定常領域の少なくとも一部を含む。「全長軽鎖」という用語は、リーダー配列の有無にかかわらず、軽鎖可変領域及び軽鎖定常領域を含むポリペプチドを指す。「軽鎖可変領域」という用語は、軽鎖ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＨＶＲ２、ＦＲ３、及びＨＶＲ３を含む領域を指す。いくつかの実施形態において、軽鎖可変領域は、ＦＲ１及び／又はＦＲ４も含む。いくつかの実施形態において、軽鎖ＣＤＲ１は、Ｋａｂａｔ残基２４～３４に対応し、軽鎖ＣＤＲ２は、Ｋａｂａｔ残基５０～５６に対応し、軽鎖ＣＤＲ３は、Ｋａｂａｔ残基８９～９７に対応する。例えば、Ｋａｂａｔ Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ（１９８７ ａｎｄ １９９１，ＮＩＨ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．）を参照する。

【００２２】

「キメラ抗体」は、重鎖及び／又は軽鎖の一部分が特定の起源又は種に由来し、重鎖及び／又は軽鎖の残部が異なる起源又は種に由来する抗体を指す。いくつかの実施形態において、キメラ抗体は、第１の種（マウス、ラット、カニクイザルなど）からの少なくとも１つの可変領域及び第２の種（ヒト、カニクイザルなど）からの少なくとも１つの定常領域を含む抗体を指す。いくつかの実施形態において、キメラ抗体は、少なくとも１つのマウス可変領域及び少なくとも１つのヒト定常領域を含む。いくつかの実施形態において、キメラ抗体は、少なくとも１つのカニクイザル可変領域及び少なくとも１つのヒト定常領

域を含む。いくつかの実施形態において、キメラ抗体の可変領域の全ては、第１の種からであり、キメラ抗体の定常領域の全ては、第２の種からである。

【００２３】

「ヒト化抗体」とは、非ヒト可変領域のフレームワーク領域における少なくとも１つのアミノ酸が、ヒト可変領域からの対応するアミノ酸と置き換えられている抗体を指す。いくつかの実施形態において、ヒト化抗体は、少なくとも１つのヒト定常領域又はその断片を含む。いくつかの実施形態において、ヒト化抗体は、Ｆａｂ、ｓｃＦｖ、（Ｆａｂ’）$_2$などである。

【００２４】

本明細書で使用される「ヒト抗体」は、ヒトにおいて産生された抗体、ＸｅｎｏＭｏｕｓｅ（登録商標）などのヒト免疫グロブリン遺伝子を含む非ヒト動物において産生された抗体、及びファージディスプレイなどのインビトロ法を使用して選択された抗体を指し、抗体レパートリーは、ヒト免疫グロブリン配列に基づく。

【００２５】

「リーダー配列」という用語は、哺乳類細胞からのポリペプチドの分泌を促進するポリペプチドのＮ末端に位置するアミノ酸残基の配列を指す。リーダー配列は、哺乳動物細胞からのポリペプチドの輸出時に切断され、成熟タンパク質を形成し得る。リーダー配列は、天然又は合成であり得、それらは、それらが結合されるタンパク質に異種又は同種であり得る。

【００２６】

ペプチド、ポリペプチド、又は抗体配列に関して、「アミノ酸配列同一性パーセント（％）」及び「相同性」は、最大パーセントの配列同一性を達成するために、必要に応じて、配列を整列させ、ギャップを導入した後に、任意の保存的置換を配列同一性の一部として考慮せずに、特定のペプチド又はポリペプチド配列におけるアミノ酸残基と同一である候補配列におけるアミノ酸残基のパーセンテージとして定義される。アミノ酸配列同一性パーセントを決定する目的のための整列は、例えば、ＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、ＡＬＩＧＮ、又はＭＥＧＡＬＩＧＮＴＭ（ＤＮＡＳＴＡＲ）ソフトウェアなどの一般に入手可能なコンピュータソフトウェアを使用して、当該技術分野の範囲内である様々な方法で達成することができる。当業者は、比較される配列の全長にわたって最大整列を達成するために必要な任意のアルゴリズムを含む、整列を測定するための適切なパラメータを決定することができる。

【００２７】

「阻害」又は「阻害する」という用語は、任意の事象（タンパク質リガンド結合など）の減少若しくは停止、又は任意の表現型特徴の減少若しくは停止、又はその特徴の発生率、程度、若しくは可能性の減少若しくは停止を指す。「低下させる」又は「阻害する」ことは、参照と比較して、活性、機能、及び／又は量を減少させる、低下させる、又は止めることである。阻害又は低下が完了する必要はない。例えば、特定の実施形態において、「低下させる」又は「阻害する」とは、２０％以上の全体的な減少を引き起こす能力を意味する。別の実施形態において、「低下させる」又は「阻害する」とは、５０％以上の全体的な減少を引き起こす能力を意味する。更に別の実施形態において、「低下させる」又は「阻害する」とは、７５％、８５％、９０％、９５％、又はそれ以上の全体的な減少を引き起こす能力を意味する。

【００２８】

「試料」又は「対象試料」又は「生体試料」は、概して、特定の分子について試験され得る試料を指す。試料には、血液、血清、血漿、尿、唾液、糞便、涙液、胸水などを含む、細胞、体液が含まれ得るが、これらに限定されない。

【００２９】

「薬剤」及び「試験化合物」という用語は、本明細書において互換的に使用され、化学化合物、化学化合物の混合物、生物学的巨大分子、あるいは細菌、植物、真菌、又は動物（特に哺乳動物）の細胞若しくは組織などの生物学的材料から得られる抽出物を示す。生

物学的巨大分子には、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ペプチド、ペプチド／ＤＮＡ複合体、及び本明細書に記載の核酸又はそれらのコード化タンパク質を含有するＳＮＰの活性を調節する能力を示す任意の核酸ベースの分子が含まれる。薬剤は、以下に記載されるスクリーニングアッセイに含めることによって、潜在的な生物学的活性について評価される。

【００３０】

「対象」は、哺乳動物であることができる。対象を含む実施形態のいずれにおいても、対象は、ヒトであることができる。対象を含む実施形態のいずれにおいても、対象は、ウシ、ブタ、サル、ヒツジ、イヌ、ネコ、魚類、又は家禽であることができる。

【００３１】

本明細書における「小児の」対象は、１８歳未満のヒトであり、一方、「成人」対象は１８歳以上である。

【００３２】

「治療」又は「治療する」は、治療的処置及び予防的又は防御的手段の両方を指す。治療を必要としているものには、既に障害を有するもの、並びに障害を有する傾向があるもの、又は障害が防止されるべきものが含まれる。本発明の目的のために、有益又は望ましい臨床結果には、検出できるかできないかにかかわらず、症状の緩和、疾患の程度の減少、疾患の安定した（すなわち、悪化しない）状態、疾患進行の遅延又は緩徐、疾患状態の改善又は緩和、及び寛解（部分的又は全体的）含まれるが、これらに限定されない。「治療」はまた、治療を受けていない場合に予想される生存と比較して、生存を延長することを意味し得る。治療を必要としているものには、既に状態若しくは障害を有するもの、並びに状態若しくは障害を有する傾向があるもの、又は状態若しくは障害が防止されるべきものが含まれる。

【００３３】

「有効量」又は「治療有効量」という用語は、対象における疾患又は障害の治療のために、例えば、１つ以上の症状を部分的若しくは完全に緩和するのに有効な薬物の量を指す。いくつかの実施形態において、有効量は、所望の治療又は予防の結果を達成するために必要な投与量及び期間で有効な量を指す。

【００３４】

「非好酸球性喘息」又は「ＮＥＡ」という用語は、非優性２型免疫経路の活性化後に、好酸球がないか、又はその数が少ない気道炎症を特徴とするＮＥＡを指す。言い換えれば、ＮＥＡは、典型的には、Ｔヘルパー細胞２型喘息の特徴を有さず、一般に、痰中の好中球の存在、又は痰、生検試料、若しくは血液中の好酸球若しくは他のＴ２マーカーの不在（又は正常レベル）に基づく。これは、痰中の好酸球数、例えば、２％未満又は３％未満によって定義され得る。それはまた、血中の好酸球濃度がある特定の閾値未満、例えば３００好酸球／μＬ未満であるものとして定義され得る。それはまた、サブ表現型を含み得る。ＮＥＡ患者は、通常、吸入型コルチコステロイドにうまく応答しない。

【００３５】

「FEV_1」という用語は、努力呼吸中に人が呼気することができる空気の量の尺度である努力呼気肺活量１を指す。FEV_1は、肺活量計と呼ばれる機器を使用して、肺活量測定中に測定され得る。FEV_1は、喘息によって引き起こされる気道閉塞の程度を説明するために使用され得る。FEV_1は、肺活量計の読み取り値を正常であると予測されるもののパーセンテージに変換する（すなわち、性別、身長、及び人種を考慮して、健康な人に基づいた標準又は予想されるFEV_1スコアと比較して）ことによって計算され得る。喘息を有する人は、通常、健康な人よりも低いFEV_1を有する。FEV_1は、FEV_1／ＦＶＣ比の一部として含まれる場合もある。ＦＶＣは、努力肺活量、すなわち完全な呼吸において努力して呼気することができる空気の全量を指す。

【００３６】

「ピーク流量」という用語は、十分に息を吸い込んだ後、力いっぱい吐き出したときに肺からどれだけ速く空気が出るかの尺度を指す。これは、「ピーク呼気流量」（「ＰＥＦ

」）又はピーク呼気速度（「ＰＥＦＲ」）とも呼ばれる。ピーク流量は、デバイスで測定されてもよい。ピーク流量を測定するために一般的に使用されるデバイスは、ピーク流量計（「ＰＦＭ」）である。人の「正常な」ピーク流量は、人の年齢、身長、性別、及び人種に基づいていてもよい。ピーク流量は、通常、緑色、黄色、及び赤色の３つのゾーンに分割される。緑色のゾーンは、人の通常の又は「正常な」ピーク速度の８０～１００パーセントであり、全てクリアであることを示している。このゾーンの読み取り値は、その人の喘息が良好に制御されていることを意味する。黄色のゾーンは、人の通常の又は「正常な」ピーク速度の５０～８０％であり、注意を示している。このゾーンは、その人の気道が狭くなっており、その人が行動を起こす必要があることを示している。赤色のゾーンは、人の通常の又は「正常な」ピーク速度の５０％未満であり、医療警告を示している。このゾーンは、重度の気道狭窄があることを示している。

【００３７】

「ＦｅＮＯ」という用語は、呼気された一酸化窒素又は呼気中一酸化窒素濃度、言い換えれば、呼気中の一酸化窒素のレベルを指す。ＦｅＮＯは、気管支炎症又は気道炎症のバイオマーカーである。ＦｅＮＯは、炎症性サイトカインに応答して気道上皮細胞によって産生される。健康な成人におけるＦｅＮＯレベルは、２～３０十億分率（ｐｐｂ）の範囲である。ＦｅＮＯを測定するための例示的なアッセイは、Ｃｉｒｃａｓｓｉａ　ＡＢによるＮＩＯＸ（登録商標）器具を使用することによってである。評価は、肺活量測定の前、及び少なくとも１時間の断食後に実施される場合がある。

【００３８】

「ＬＡＢＡ」という用語は、長時間作用型ベータアゴニストを指す。ＬＡＢＡは、気管支拡張剤である。ＬＡＢＡの例としては、限定されないが、サルメテロール（例えば、Ｓｅｒｅｖｅｎｔ（商標））、ホルモテロール（例えば、Ｆｏｒａｄｉｌ（商標））などが挙げられる。ＬＡＢＡは、吸入型コルチコステロイド（ＩＣＳ）との併用療法の一部として投与されてもよい。そのような併用療法には、例えば、ＡＤＶＡＩＲ（登録商標）（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）（フルチカゾン＋サルメテロール）、ＳＹＭＢＩＣＯＲＴ（登録商標）（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）（ブデソニド＋ホルモテロール）、ＤＵＬＥＲＡ（登録商標）（Ｏｒｇａｎｏｎ）（モメタゾン＋ホルモテロール）が挙げられる。

【００３９】

「ＩＣＳ」という用語は、吸入型コルチコステロイドを指す。吸入型コルチコステロイドは、喘息の症状を制御するのに役立つ。吸入型コルチコステロイドの例としては、フルチカゾン（例えば、プロピオン酸フルチカゾン、例えば、Ｆｌｏｖｅｎｔ（商標））、ブデソニド、モメタゾン（例えば、フロ酸モメタゾン、例えば、Ａｓｍａｎｅｘ（商標））、フルニソリド（例えば、Ａｅｒｏｂｉｄ（商標））、５デキサメタゾンアセテート／フェノバルビタール／テオフィリン（例えば、Ａｚｍａｃｏｒｔ（商標））、ベクロメタゾンジプロピオン酸ＨＦＡ（Ｑｖａｒ（商標））などが挙げられるが、これらに限定されない。吸入型コルチコステロイドは、長時間作用型ベータアゴニスト（「ＬＡＢＡ」）との併用療法の一部として投与され得る。そのような併用療法には、例えば、ＡＤＶＡＩＲ（登録商標）（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）（フルチカゾン＋サルメテロール）、ＳＹＭＢＩＣＯＲＴ（登録商標）（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）（ブデソニド＋ホルモテロール）、ＤＵＬＥＲＡ（登録商標）（Ｏｒｇａｎｏｎ）（モメタゾン＋ホルモテロール）が挙げられる。

【００４０】

「ＳＡＢＡ」という用語は、短時間作用型ベータアゴニストを指す。ＳＡＢＡは、「速効性ベータ$_2$－アドレナリン受容体アゴニスト」又は「緩和薬」又は「救済薬」としても知られている。それらは、典型的には、喘息症状を迅速に緩和させるために使用される。ＳＡＢＡの例としては、アルブテロール（すなわち、サルブタモール、例えば、Ｐｒｏｖｅｎｔｉｌ（商標）、Ｖｅｎｔｏｌｉｎ（商標）、ＰｒｏＡｉｒ（商標）など）、レバルブテロール（例えば、Ｘｏｐｅｎｅｘ（商標））、ピルブテロール（例えば、Ｍａｘａｉｒ（商標））、メタプロテレノール（例えば、Ａｌｕｐｅｎｔ（商標））などが挙げられ

るが、これらに限定されない。

【００４１】

「ＬＴＡ」という用語は、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト（ＬＴＡ）を指す。ＬＴＡの例としては、限定されないが、モンテルカスト（例えば、Ｓｉｎｇｕｌａｉｒｅ（商標））、ザフィルルカスト（例えば、Ａｃｃｏｌａｔｅ（商標））などが挙げられる。

【００４２】

「ＡＣＱ」という用語は、喘息管理質問票を指す。ＡＣＱは、自発的に、又は治療の結果として発生する喘息管理及び喘息管理の変化の妥当性を測定する、単純な検証済みの質問票である。７つの項目があり、そのうちのいくつかは７点スケール（FEV_1には７つのカテゴリーがある）でスケールされ、そのうちのいくつかは６点スケール（０＝障害なし、６＝症状及び救済使用にとって最大の障害）でスケールされている。スコアは、０（完全に制御されている）～６（重度に制御されていない）の範囲である。質問は均等に重み付けされ、ＡＣＱスコアは、質問に対する７つの回答の平均であり、したがって０（完全に制御されている）～６（重度に制御されていない）である。１．５以上のスコアは、対象の喘息管理が不十分であることを示している可能性がある。スコアが低いほど、一般的に喘息管理が良好であることを示す。ＡＣＱに関する０．５のスコア変化は、臨床的に重要であるとみなすことができる。元のＡＣＱの短縮版がある。（Ｊｕｎｉｐｅｒ ＥＦ，Ｏ’Ｂｙｒｎｅ ＰＭ，Ｇｕｙａｔｔ ＧＨ，Ｆｅｒｒｉｅ ＰＪ，Ｋｉｎｇ ＤＲ．Ｅｕｒ Ｒｅｓｐｉｒ Ｊ １９９９；１４：９０２－９０７、Ｊｕｎｉｐｅｒ ＥＦ，Ｂｏｕｓｑｕｅｔ Ｊ，Ａｂｅｔｚ Ｌ，Ｂａｔｅｍａｎ ＥＤ．Ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ２００６（１００）：６１６－６２１、Ｊｕｎｉｐｅｒ ＥＦ，Ｓｖｅｎｓｓｏｎ Ｋ，Ｍｏｒｋ ＡＣ，Ｓｔａｈｌ Ｅ．Ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ２００５（９９）：５５３－５５８）。

【００４３】

「ＡＱＬＱ（Ｓ）＋１２」は、対象の１２歳以上用標準化喘息生活の質質問票スコアスコアを指し、「ＡＱＬＱ１２＋」とも呼ばれる。ＡＱＬＱ１２＋は、喘息の結果としての、１２歳以上の人々にとって最も厄介な機能障害を測定するように設計された。この文書は、３２の項目で構成されており、各項目は１～７の７段階のリッカートスケールで評価される。ＡＱＬＱ１２＋には４つのドメインがある。ドメインと各ドメインの項目数は次のとおりである：症状（１２項目）、活動制限（１１項目）、感情機能（５項目）、及び環境刺激（４項目）。グローバルスコアは０～７の範囲で計算され、スコアはドメイン毎に計算される。スコアが高いほど、生活の質が高いことを示す。スコア７＝障害なし、スコア１＝重度の障害である。全体的なスコアは、全ての質問に対する平均回答として計算される。４つのドメインスコア（症状、活動制限、感情機能、及び環境刺激）は、各ドメインの質問への回答の手段である。

【００４４】

「喘息症状日記スコア」は、３つのコアカテゴリー：呼吸症状（呼吸困難、喘鳴、息切れ）、胸部症状（胸部圧迫感、胸痛）及び咳を評価する、喘息症状の重症度に関する６項目を毎日測定したスコアを指す。喘息症状日記は、１日２回完了することを目的としており、朝の日記（起床時に完了し、夜間の喘息症状について言及する）と夕方の日記（就寝前に記入し、日中の喘息症状について言及する）で構成されている。患者は、それぞれの時間枠の間に、０（「なし」）～１０（「あなたが想像できる最悪の状態」）の範囲の１１点数値評価スケールを使用して、最悪時の６つの症状を評価する。（Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｆｏｏｄ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ．Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｏｕｔｃｏｍｅ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔｓ（ＣＯＡ）Ｑｕａｌｉｆｉｃａｔｉｏｎ Ｐｒｏｇｒａｍ ＤＤＴ ＣＯＡ ＃０００００６：Ａｓｔｈｍａ Ｄａｙｔｉｍｅ Ｓｙｍｐｔｏｍ Ｄｉａｒｙ（ＡＤＳＤ）ａｎｄ Ａｓｔｈｍａ Ｎｉｇｈｔｔｉｍｅ Ｓｙｍｐｔｏｍ Ｄｉａｒｙ（ＡＮＳＤ）（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｆｄａ．ｇｏｖ／ｄｒｕｇｓ／ｃｌｉｎｉｃａｌ－ｏｕｔｃｏｍｅ－ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ－ｃｏａ－ｑｕａｌｉｆｉｃａｔｉｏｎ－ｐｒｏｇｒａｍ／ｄｄｔ－ｃｏａ－０００００６－ａｓｔｈｍ

ａ－ｄａｉｌｙ－ｓｙｍｐｔｏｍ－ｄｉａｒｙ－ａｄｓｄで入手可能））。

【００４５】

「ＥＱ５Ｄ－５Ｌ」又は「ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ」とも称される「欧州生活の質－５次元５レベル質問票スコア」は、ＥＱ－５Ｄ記述システム及びＥＱビジュアルアナログスケール（ＥＱ　ＶＡＳ）からなる試験からのスコアを指す。記述システムは、移動、セルフケア、通常の活動、痛み／不快感、及び不安／ふさぎ込みの５次元で構成されている。各次元には、問題なし、わずかな問題、中程度の問題、深刻な問題、重度の問題の５つのレベルがある。ＥＱ　ＶＡＳは、対象の自己評価された健康状態を垂直ＶＡＳに記録し、エンドポイントは、「あなたが想像できる最高の健康状態」及び「あなたが想像できる最悪の健康状態」と表示されている（ＥｕｒｏＱｏｌ，Ｇｒｏｕｐ．ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ：Ａｂｏｕｔ．２０１７（ｈｔｔｐｓ：／／ｅｕｒｏｑｏｌ．ｏｒｇ／ｅｑ－５ｄ－ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ／ｅｑ－５ｄ－５ｌ－ａｂｏｕｔ／ＥｕｒｏＱｏｌ，２０１７で入手可能））。

【００４６】

「改善／重症度に関する臨床医の全体印象スコア」又は「臨床全体印象スケールスコア」又は「ＣＧＩ－Ｉ、ＣＧＩ－Ｓ」は、臨床医の観点から特定の状態（単一状態スケール）の重症度を評価するために使用することができるグローバルインデックスを指す。ＣＧＩ－Ｉは、調査研究の開始以来、７点スケールで患者の特定の状態の全体的な状態を評価するように臨床医に求める単一の質問スケールである。ＣＧＩ－Ｓは、患者の特定の状態の現在の状態を７点スケールで評価するように臨床医に求める単一の質問スケールである。例えば、ＣＧＩ－Ｓスコア１は、まったく病気ではなく正常を意味し得、スコア２は、ほぼ病気ではない（ｂｏｒｄｅｒｌｉｎｅ　ｉｌｌ）ことを意味し得、スコア３は、軽度の病気を意味し得、スコア４は、中等度の病気を意味し得、スコア５は、著しい病気を意味し得、スコア６は、重度の病気を意味し得、スコア７は、患者が最も重度の病気の患者の中にいることを意味し得る。例えば、ＣＧＩ－Ｉスコア１は、非常に改善されたことを意味し得、スコア２は、大幅に改善されたことを意味し得、スコア３は、最小限に改善されたことを意味し得、スコア４は、変化がないことを意味し得、スコア５は、わずかに悪化したことを意味し得、スコア６は、かなり悪化したことを意味し得、ＣＧＩ－Ｉスコア７は、非常に悪化したことを意味し得る。Ｇｕｙ　Ｗ（ｅｄ）（１９７６）ＥＣＤＥＵ　ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ　ｍａｎｕａｌ　ｆｏｒ　ｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ．ＵＳ　Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ，Ｅｄｕｃａｔｉｏｎ，ａｎｄ　Ｗｅｌｆａｒｅ，Ｒｏｃｋｖｉｌｌｅ，ＭＤを参照されたい。

【００４７】

「変化／重症度に関する患者の全体印象スコア」又は「ＰＧＩ－Ｃ、ＰＧＩ－Ｓ」スケールは、患者の観点から特定の状態（単一状態スケール）の重症度を評価するために使用できるグローバルインデックスを指す。ＰＧＩ－Ｃは、特定の状態の全体的な状態を７点スケールで評価するように患者に求める単一の質問スケールである。ＰＧＩ－Ｓは、特定の状態の現在の状態を７点スケールで評価するように患者に求める単一の質問スケールである。例えば、ＰＧＩ－Ｓスコア１は、まったく病気ではなく正常を意味し得、スコア２は、ほぼ病気ではない（ｂｏｒｄｅｒｌｉｎｅ　ｉｌｌ）ことを意味し得、スコア３は、軽度の病気を意味し得、スコア４は、中等度の病気を意味し得、スコア５は、著しい病気を意味し得、スコア６は、重度の病気を意味し得、スコア７は、患者が最も重度の病気の患者の中にいることを意味し得る。例えば、ＰＧＩ－Ｉスコア１は、非常に改善されたことを意味し得、スコア２は、大幅に改善されたことを意味し得、スコア３は、最小限に改善されたことを意味し得、スコア４は、変化がないことを意味し得、スコア５は、わずかに悪化したことを意味し得、スコア６は、かなり悪化したことを意味し得、スコア７は、非常に悪化したことを意味し得る。Ｇｕｙ　Ｗ（ｅｄ）（１９７６）ＥＣＤＥＵ　ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ　ｍａｎｕａｌ　ｆｏｒ　ｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ．ＵＳ　Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ，Ｅｄｕｃａｔｉｏｎ，ａｎｄ　Ｗｅｌｆａｒｅ，Ｒｏｃｋｖｉｌｌｅ，ＭＤを参照されたい。

【００４８】

「喘息の増悪」又は「喘息増悪」は、喘息の１つ以上の症状又は徴候の重症度及び／又は頻度及び／又は持続時間の増加を指す。また、喘息の治療的介入（例えば、ステロイド治療、吸入型コルチコステロイド治療、入院など）を必要とする、又はそれによって治療可能である、対象の呼吸器の健康状態の悪化も含む。

【００４９】

本明細書における「改善された」は、喘息関連パラメータが、ベースライン時点及び抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与後の時点で定量されることを示すために使用される。治療の開始後の特定の時点におけるパラメータの値とベースライン時点におけるパラメータの値との差は、喘息関連パラメータに「改善」があったかどうかを確立するために使用される。これは、測定される特定のパラメータに応じて、増加又は減少であり得る。

【００５０】

ＮＥＡを含む喘息を抗ＬＩＧＨＴ抗体で治療する方法

いくつかの実施形態において、喘息を有する対象を治療する方法であって、その治療を必要とする対象に抗ＬＩＧＨＴ抗体を投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、対象は、１．５以上の喘息管理質問票（ＡＣＱ）スコアによって決定されるような、制御不良な喘息を有する。いくつかの実施形態では、対象は、長時間作用型ベータアゴニスト（ＬＡＢＡ）（任意選択的に、ＬＡＢＡはサルメテロールである）、及び吸入型コルチコステロイド（ＩＣＳ）（任意選択的に、ＩＣＳはフルチカゾンである）で制御不良な喘息を有する。いくつかの実施形態では、対象は、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前の２５ヶ月以内に喘息の増悪を経験している。いくつかの実施形態では、対象は、スクリーニング来院の２４ヶ月以内に喘息の増悪を経験している。いくつかの実施形態では、対象の血中好酸球数は、３００細胞／μＬ未満である。いくつかの実施形態では、対象の血中好酸球数は、２５０細胞／μＬ未満である。いくつかの実施形態では、対象の血中好酸球数は、１５０細胞／μＬ未満である。いくつかの実施形態において、対象は、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与時にＬＡＢＡを受けており、ＬＡＢＡは、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与の約１４日後に中止される。いくつかの実施形態において、対象は、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与時にＩＣＳを受けており、ＩＣＳは、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与の約２８日後に５０％低減される。いくつかの実施形態では、ＩＣＳは、抗ＬＩＧＨＴ抗体の最初の投与の約４２日後に中止される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、３～１２ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、３～１１ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、３～１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、３～９ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、３～８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、３～７ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、３～６ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、３～５ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、３～４ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、６ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、７ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、１００～１０００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、１００～９００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、１００～８００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、１００～７００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、１００～６００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、１００～５００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、１００～４００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、１００～３００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、

抗ＬＩＧＨＴ抗体は、１００～２００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、約６００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、約１４日毎に投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、約２１日毎に投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、約２８日毎に投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、約３５日毎に投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、約４２日毎に投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、約４９日毎に投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、約５６日毎に投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、４週間毎に投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、毎月投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、４週間毎に８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、毎月８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、４週間毎に６ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、毎月６ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、２８日毎に６００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、毎月６００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、１２週間投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも３用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体が投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、皮下投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態において、対象は、成人である。いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与は、対象の喘息の増悪までの時間を増加させる。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与は、対象の喘息関連事象までの時間を増加させる。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与は、喘息の増悪を有する対象の集合における対象の割合を減少させる。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与は、喘息関連事象を有する対象の集団における対象の割合を減少させる。いくつかの実施形態では、喘息関連事象は、２日連続して２４時間の期間において、ベースラインと比較して追加の６回以上の短時間作用型ベータアゴニスト（ＳＡＢＡ）の緩和薬パフであり、ベースラインのＳＡＢＡの使用が、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前７日間における平均使用によって決定される。いくつかの実施形態では、喘息関連事象は、ベースラインでの用量の４倍以上のＩＣＳ用量の増加であり、ベースラインのＩＣＳ用量が、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与までの３０日間に対象が受けた投与量として定義される。いくつかの実施形態では、喘息関連事象は、２日間連続した治療における３０％以上のピーク流量の減少（ベースラインと比較）であり、ベースラインのピーク流量が、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前の７日間の測定値の平均によって決定される。いくつかの実施形態では、喘息関連事象は、少なくとも３日間の全身性コルチコステロイド（錠剤、懸濁液、又は注射）の使用を必要とする喘息増悪である。いくつかの実施形態では、喘息関連事象は、喘息増悪による入院又は救急外来受診である。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与は、対象の１秒間努力呼気肺活量（FEV_1）を増加させる。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与は、対象の呼気中一酸化窒素濃度（ＦｅＮＯ）を減少させる。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与は、対象の喘息管理質問票（ＡＣＱ）スコアを減少させる。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与は、対象の１２歳以上用標準化喘息生活の質質問票スコア（ＡＱＬＱ（Ｓ）＋１２）スコアを増加させる。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与は、対象の喘息症状日記スコアを減少させる。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与は、対象の欧州生活の質－５次元５レベル質問票スコアを向上させる。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与は、対象の変化／重症度に関する患者の全体印象スコアを向上させる。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与は、対象の改善／重症度に関する臨床医の全体印象スコアを向上させる。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与は、対象のＳＡＢＡ使用頻度を低下

させる。いくつかの実施形態では、方法は、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前、投与中、又は投与後に遊離ＬＩＧＨＴをアッセイすることを更に含む。いくつかの実施形態では、方法は、方法が、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前、投与中、又は投与後に総ＬＩＧＨＴをアッセイすることを更に含む。いくつかの実施形態では、方法は、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前、投与中、又は投与後にＤｃＲ３をアッセイすることを更に含む。いくつかの実施形態において、対象は、上昇した遊離ＬＩＧＨＴを有する。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象における血清遊離ＬＩＧＨＴを低下させる。

【００５１】

いくつかの実施形態において、非好酸球性喘息（ＮＥＡ）を有する対象を治療する方法であって、その治療を必要とする対象に抗ＬＩＧＨＴ抗体を投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、対象は、１．５以上の喘息管理質問票（ＡＣＱ）スコアによって決定されるような、制御不良な喘息を有する。いくつかの実施形態では、対象は、長時間作用型ベータアゴニスト（ＬＡＢＡ）（任意選択的に、ＬＡＢＡはサルメテロールである）、及び吸入型コルチコステロイド（ＩＣＳ）（任意選択的に、ＩＣＳはフルチカゾンである）で制御不良な喘息を有する。いくつかの実施形態では、対象は、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前の２５ヶ月以内に喘息の増悪を経験している。いくつかの実施形態では、対象は、スクリーニング来院の２４ヶ月以内に喘息の増悪を経験している。いくつかの実施形態では、対象の血中好酸球数は、３００細胞／μＬ未満である。いくつかの実施形態では、対象の血中好酸球数は、２５０細胞／μＬ未満である。いくつかの実施形態では、対象の血中好酸球数は、１５０細胞／μＬ未満である。いくつかの実施形態では、対象の血中好酸球数は、２５細胞／μＬ～３２５細胞／μＬである。いくつかの実施形態では、対象の血中好酸球数は、２５細胞／μＬ～３００細胞／μＬである。いくつかの実施形態では、対象の血中好酸球数は、２５細胞／μＬ～２５０細胞／μＬである。いくつかの実施形態では、対象の血中好酸球数は、２５細胞／μＬ～１５０細胞／μＬである。いくつかの実施形態では、対象の血中好酸球数は、５０細胞／μＬ～３２５細胞／μＬである。いくつかの実施形態では、対象の血中好酸球数は、５０細胞／μＬ～３００細胞／μＬである。いくつかの実施形態では、対象の血中好酸球数は、５０細胞／μＬ～２５０細胞／μＬである。いくつかの実施形態では、対象の血中好酸球数は、５０細胞／μＬ～１５０細胞／μＬである。いくつかの実施形態では、対象の血中好酸球数は、７５細胞／μＬ～３２５細胞／μＬである。いくつかの実施形態では、対象の血中好酸球数は、７５細胞／μＬ～３００細胞／μＬである。いくつかの実施形態では、対象の血中好酸球数は、７５細胞／μＬ～２５０細胞／μＬである。いくつかの実施形態では、対象の血中好酸球数は、７５細胞／μＬ～１５０細胞／μＬである。いくつかの実施形態では、対象の血中好酸球数は、１００細胞／μＬ～２００細胞／μＬである。いくつかの実施形態では、対象の血中好酸球数は、１５０細胞／μＬ～２５０細胞／μＬである。いくつかの実施形態では、対象の血中好酸球数は、１００細胞／μＬ～１５０細胞／μＬである。いくつかの実施形態において、対象は、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与時にＬＡＢＡを受けており、ＬＡＢＡは、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与の約１４日後に中止される。いくつかの実施形態において、対象は、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与時にＩＣＳを受けており、ＩＣＳは、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与の約２８日後に５０％低減される。いくつかの実施形態では、ＩＣＳは、抗ＬＩＧＨＴ抗体の最初の投与の約４２日後に中止される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、３～１２ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、３～１１ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、３～１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、３～９ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、３～８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、３～７ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、３～６ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、３～５ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの

実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、３～４ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、６ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、７ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、１００～１０００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、１００～９００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、１００～８００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、１００～７００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、１００～６００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、１００～５００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、１００～４００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、１００～３００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、１００～２００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、約６００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、６００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、約１４日毎に投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、約２１日毎に投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、約２８日毎に投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、約３５日毎に投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、約４２日毎に投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、約４９日毎に投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、約５６日毎に投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、４週間毎に投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、毎月投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、４週間毎に８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、毎月８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、４週間毎に６ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、毎月６ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、２８日毎に６００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、毎月６００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、１２週間投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも３用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体が投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、皮下投与される。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態において、対象は、成人である。いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与は、対象の喘息の増悪までの時間を増加させる。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与は、対象の喘息関連事象までの時間を増加させる。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与は、喘息の増悪を有する対象の集合における対象の割合を減少させる。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与は、喘息関連事象を有する対象の集団における対象の割合を減少させる。いくつかの実施形態では、喘息関連事象は、２日連続して２４時間の期間において、ベースラインと比較して追加の６回以上の短時間作用型ベータアゴニスト（ＳＡＢＡ）の緩和薬パフであり、ベースラインのＳＡＢＡの使用が、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前７日間における平均使用によって決定される。いくつかの実施形態では、喘息関連事象は、少なくとも３日間の全身性コルチコステロイド（錠剤、懸濁液、又は注射）の使用を必要とする喘息増悪である。いくつかの実施形態では、喘息関連事象は、喘息増悪による入院又は救急外来受診である。いくつかの実施形態では、喘息関連事象は、ベースラインでの用量の４倍以上のＩＣＳ用量の増加であり、ベースラインのＩＣＳ用量が、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与までの３０日間に対象が受けた投与量として定義される。いくつかの実施形態では、喘息関連事象は、２日間連続した治療における３０％以上のピーク流量の減少（ベースライン

と比較）であり、ベースラインのピーク流量が、第１の用量の抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前の７日間の測定値の平均によって決定される。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与は、対象の１秒間努力呼気肺活量（$ＦＥＶ_{1}$）を増加させる。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与は、対象の呼気中一酸化窒素濃度（ＦｅＮＯ）を減少させる。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与は、対象の喘息管理質問票（ＡＣＱ）スコアを減少させる。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与は、対象の１２歳以上用標準化喘息生活の質質問票スコア（ＡＱＬＱ（Ｓ）＋１２）スコアを増加させる。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与は、対象の喘息症状日記スコアを減少させる。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与は、対象の欧州生活の質－５次元５レベル質問票スコアを向上させる。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与は、対象の変化／重症度に関する患者の全体印象スコアを向上させる。いくつかの実施形態では、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与は、対象の改善／重症度に関する臨床医の全体印象スコアを向上させる。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与は、対象のＳＡＢＡ使用頻度を低下させる。いくつかの実施形態では、方法は、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前、投与中、又は投与後に遊離ＬＩＧＨＴをアッセイすることを更に含む。いくつかの実施形態では、方法は、方法が、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前、投与中、又は投与後に総ＬＩＧＨＴをアッセイすることを更に含む。いくつかの実施形態では、方法は、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与前、投与中、又は投与後にＤｃＲ３をアッセイすることを更に含む。いくつかの実施形態において、対象は、上昇した遊離ＬＩＧＨＴを有する。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体の投与が、対象における血清遊離ＬＩＧＨＴを低下させる。

【００５２】

抗ＬＩＧＨＴ抗体

いくつかの実施形態では、治療目的に有用な抗ＬＩＧＨＴ抗体は、参照により各々が本明細書に組み込まれるＷＯ２００８／０２７３３８、並びにＵＳ８，０５８，４０２Ｂ２、ＵＳ８，４６１，３０７Ｂ２、及びＵＳ８，９７４，７８７Ｂ２に提供される、Ｅ１、Ｅ１３、Ｅ６３、Ｆ１９、又はＦ２３抗体のＣＤＲ配列を含み得る。

【００５３】

いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号２、３、及び４の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号５、６、及び７の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖は、配列番号２、３、及び４の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含み、軽鎖は、配列番号５、６、及び７の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む。

【００５４】

いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号８４、又は配列番号８４と少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、若しくは少なくとも９９％の同一性を有する配列を含む、重鎖可変領域配列を含む。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号８５、又は配列番号８５と少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、若しくは少なくとも９９％同一である配列を含む、軽鎖可変領域配列を含む。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号８４、又は配列番号８４と少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、若しくは少なくとも９９％の同一性を有する配列を含む、重鎖可変領域配列と、配列番号８５、又は配列番号８５と少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、若しくは少なくとも９９％同一である配列を含む、軽鎖可変領域配列と、を含む。

【００５５】

いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号８、又は配列番号８と少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、若しくは少なくとも９９％の同一性を有する配列を含む、重鎖配列を含む。いくつかの実施形態にお

いて、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号９、又は配列番号９と少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、若しくは少なくとも９９％同一である配列を含む、軽鎖配列を含む。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号８、又は配列番号８と少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、若しくは少なくとも９９％同一である配列を含む、重鎖と、配列番号９、又は配列番号９と少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、若しくは少なくとも９９％同一である配列を含む、軽鎖と、の両方を含む。

【００５６】

いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号１０、１１、及び１２の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号１３、１４、及び１５の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖は、配列番号１０、１１、及び１２の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含み、軽鎖は、配列番号１３、１４、及び１５の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む。

【００５７】

いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号１６、１７、及び１８の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号１９、２０、及び２１の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖は、配列番号１６、１７、及び１８の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含み、軽鎖は、配列番号１９、２０、及び２１の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む。

【００５８】

いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号２２、２３、及び２４の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号２５、２６、及び２７の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖は、配列番号２２、２３、及び２４の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含み、軽鎖は、配列番号２５、２６、及び２７の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む。

【００５９】

いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号２８、２９、及び３０の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号３１、３２、及び３３の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖は、配列番号２８、２９、及び３０の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含み、軽鎖は、配列番号３１、３２、及び３３の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む。

【００６０】

いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号３４、３５、及び３６の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号３７、３８、及び３９の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖は、配列番号３４、３５、及び３６の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含み、軽鎖は、配列番号３７、３８、及び３９の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む。

【００６１】

いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号４０、４１、及び４２の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号４３、４４、及び４５の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖は、配列番号４０、４１、及び４２の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含み、軽鎖は、配列番号４３、４４、及び４５の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む。

【００６２】

いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号４６、４７、及び４８の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号４９、５０、及び５１の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖は、配列番号４６、４７、及び４８の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含み、軽鎖は、配列番号４９、５０、及び５１の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む。

【００６３】

いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、参照により本明細書に組み込まれるＵＳ２０１３／０３２３２４０及びＵＳ８，５２４，８６９Ｂ２に記載される、抗体のＣＤＲ配列を含み得る。例えば、いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、それぞれ配列番号５２、５３、及び５４の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、それぞれ配列番号５５、５６、及び５７の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖は、それぞれ配列番号５２、５３、及び５４の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含み、軽鎖は、それぞれ配列番号５５、５６、及び５７の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む。

【００６４】

いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号５８を含むか、又は配列番号５８と少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、若しくは少なくとも９９％同一である、重鎖可変領域配列を含む。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号５９を含むか、又は配列番号５９と少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、若しくは少なくとも９９％同一である、軽鎖可変領域配列を含む。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号５８を含むか、又は配列番号５８と少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、若しくは少なくとも９９％同一である、重鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号５９を含むか、又は配列番号５９と少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、若しくは少なくとも９９％同一である、軽鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、配列番号５８を含むか、又は配列番号５８と少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、若しくは少なくとも９９％同一である、重鎖と、配列番号５９を含むか、又は配列番号５９と少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、若しくは少なくとも９９％同一である、軽鎖と、の両方を含む。

【００６５】

いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、ＵＳ２０１３／０３２３２４０からの配列表に記載されるＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３、ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３配列の以下のセット：ＵＳ２０１３／０３２３２４０の配列番号１８、１９、２０、及び配列番号３８、４１、４２；ＵＳ２０１３／０３２３２４０の配列番号１８、１９、２１、及び配列番号３９、４１、４２；ＵＳ２０１３／０３２３２４０の配列番号１８、１９、２２、及び配列番号４０、４１、４２；ＵＳ２０１３／０３２３２４０の配列番号２３、２４、２５、及び配列番号４３、４４、４５；ＵＳ２０１３／０３２３２４０の配列番号２６、２７、２８、及び配列番号４６、４７、４８；ＵＳ２０１３／０３２３２４０の配列番号２９、３０、３１、及び配列番号４９、５０、５１；ＵＳ２０１３／０３２３２４０の配列番号３２、３３、３４、及び配列番号５２、５３、５４；ＵＳ２０１３／０３２３２４０の配列番号３５、３６、３７、及び配列番号５５、５０、５１、うちの１つを一緒に含む、重鎖及び軽鎖を含み得る。

【００６６】

いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、参照により本明細書に組み込まれるＷＯ２０１５／１０７３３１に記載される、１８Ｅ０４、９８Ｃ０７、１Ｃ０２、１Ｃ０６、１３Ｈ０４、３１Ａ１０、９８Ｃ０７、４２Ａ０２、２９Ｃ０２、１４Ｂ０９、１

１７Ｃ０６、１１４Ｆ０５、及び６２Ｃ０１の抗体のＣＤＲ配列を含む。
【００６７】
例えば、いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、それぞれ配列番号６０、６１、及び６２の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、それぞれ配列番号６３、６４、及び６５の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖は、それぞれ配列番号６０、６１、及び６２の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含み、軽鎖は、それぞれ配列番号６３、６４、及び６５の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む。
【００６８】
いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、それぞれ、配列番号６６、６７、及び６８の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、それぞれ配列番号６９、７０、及び７１の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖は、それぞれ配列番号６６、６７、及び６８の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含み、軽鎖は、それぞれ配列番号６９、７０、及び７１の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む。
【００６９】
いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、それぞれ、配列番号７２、７３、及び７４の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、それぞれ配列番号７５、７６、及び７７の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖は、それぞれ配列番号７２、７３、及び７４の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含み、軽鎖は、それぞれ配列番号７５、７６、及び７７の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む。
【００７０】
いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、それぞれ、配列番号７８、７９、及び８０の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、それぞれ配列番号８１、８２、及び８３の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖は、それぞれ配列番号７８、７９、及び８０の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含み、軽鎖は、それぞれ配列番号８１、８２、及び８３の各々を含む３つのＣＤＲ配列を含む。
【００７１】
遊離ＬＩＧＨＴ検出アッセイ
現在利用可能なアッセイのほとんどは、ＬＩＧＨＴがＤｃＲ３を含むその受容体に結合したものを含む総ＬＩＧＨＴのみを測定する。総ＬＩＧＨＴは、遊離した、結合されていないＬＩＧＨＴであり得る、疾患を引き起こすＬＩＧＨＴのレベルの正確な描写を提供し得ない。したがって、方法が遊離ＬＩＧＨＴの検出を含むときに、遊離ＬＩＧＨＴのみを測定するアッセイを使用することが望ましい場合がある。遊離ＬＩＧＨＴを測定するアッセイは、ＷＯ２０２１／２０２６４９に記載され、これは、参照により、その全体、特に、遊離ＬＩＧＨＴアッセイのその説明のために本明細書に組み込まれる。
【実施例】
【００７２】
以下の実施例は、特定の開示された実施形態を例示するために提供され、本開示の範囲を決して限定するものとして解釈されるべきではない。以下で論じられる実施例では、「抗体Ａ」は、抗ＬＩＧＨＴ抗体を指し、抗ＬＩＧＨＴ抗体は、以下の６つのＣＤＲ：配列番号２のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ１、配列番号３のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ２、配列番号４のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ３、配列番号５のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、配列番号６のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ２、及び配列番号７のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、抗体Ａは、配列番号８４のアミノ酸配列を有する可変重鎖（ＶＨ）と、配列番号８５のアミノ酸配列を有する可変軽鎖（ＶＬ）と、を有する。いくつかの実施形態では、抗体Ａは、配列番号８の

アミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号９のアミノ酸配列を有する軽鎖と、を有する。
【００７３】
実施例１－制御不良な非好酸球性喘息の治療のための抗体Ａの安全性及び有効性を評価するための第２相無作為化二重盲検プラセボ対照平行群試験
実施例１．１－試験の目的及びエンドポイント
試験の主な目的は、喘息関連事象を経験する患者の割合に基づいて、制御不良なＮＥＡを有する対象における喘息管理を改善する抗体Ａの能力を評価することである。
【００７４】
試験の第二の目的は、抗体Ａの安全性及び耐容性を評価すること、薬力学的（ＰＤ）活性のバイオマーカー及び抗体Ａの作用機序を評価すること、並びに抗体Ａの免疫原性を評価することである。
【００７５】
この試験の探索的目的は、１５０好酸球／μＬ未満の制御不良なＮＥＡを有する対象における喘息管理を改善する抗体Ａの能力を評価すること、対象の選択サブセットにおける痰可溶性ＬＩＧＨＴレベル及び遺伝子発現を評価すること、インターロイキン（ＩＬ）－６、インターフェロンガンマ（ＩＦＮ－ｙ）及び腫瘍壊死因子アルファ（ＴＮＦ－α）を含むがこれらに限定されない炎症性タンパク質を評価すること、並びにＰＫ／ＰＤ関係を評価することである。
【００７６】
試験の主要エンドポイントは、以下の喘息関連事象のうちのいずれかを経験した患者の割合である：２日連続して２４時間の期間において、（ベースラインと比較して）追加の６回以上のＳＡＢＡの緩和薬パフ（ベースラインのＳＡＢＡの使用は、来院２の前の７日間における平均使用量によって決定される）、ベースライン時の用量より４倍以上のＩＣＳ用量の増加（ベースラインのＩＣＳ用量は、３０日の導入期間中に対象が受けた投与量として定義される）、２日連続した治療における３０％以上のピーク流量の減少（ベースラインと比較）（ベースラインのピーク流量は、来院２の前の７日間の測定値の平均によって決定される）、少なくとも３日間の全身性コルチコステロイド（錠剤、懸濁液、又は注射）の使用を必要とする喘息増悪、又は喘息増悪による入院若しくは救急外来受診。
【００７７】
本試験の副次的エンドポイントは、２、４、６、８、１２、及び１４週目における１秒間努力呼気肺活量（ＦＥＶ１）のベースラインからの変化；喘息関連事象までの時間；２、４、６、８、１２、及び１４週目における呼気中一酸化窒素濃度（ＦｅＮＯ）のベースラインからの変化；２、４、６、８、１２、及び１４週目における喘息管理質問票（ＡＣＱ）のベースラインからの変化；２、４、６、８、１２、及び１４週目における１２歳以上用標準化喘息生活の質質問票（ＡＱＬＱ（Ｓ）＋１２）のベースラインからの変化；２、４、６、８、１２、及び１４週目における喘息症状日記スコアのベースラインからの変化；２、４、６、８、１２、及び１４週目における欧州生活の質－５次元５レベル質問票のベースラインからの変化；２、４、６、８、１２、及び１４週目における変化／重症度に関する患者の全体印象のベースラインからの変化；２、４、６、８、１２、及び１４週目における改善／重症度に関する臨床医の全体印象のベースラインからの変化；２、４、６、８、１２、及び１４週目における短時間作用型ベータアゴニスト（ＳＡＢＡ）使用頻度；２、４、６、８、１２、及び１４週目における血清可溶性ＬＩＧＨＴレベルのベースラインからの変化；有害事象（ＡＥ）の発生率、並びに２、４、６、８、１２、及び１４週目における臨床検査、バイタルサイン測定、及び身体検査におけるベースラインからの変化；並びに２、４、６、８、１２、及び１４週目におけるＡＤＡの発生率である。
【００７８】
この試験の探索的エンドポイントは、１５０好酸球／μＬ未満の対象における喘息関連事象の発生、痰可溶性ＬＩＧＨＴ及び遺伝子発現のベースラインからの変化（部位／対象のみの選択サブセット）、以下を含むがこれらに限定されない炎症性タンパク質のベースラインからの変化である：ＩＬ－６、ＩＦＮ－ｙ、及び腫瘍壊死因子アルファ（ＴＮＦ－

α）；並びにＰＫ／ＰＤ評価。

【００７９】

実施例１．２－試験設計

これは、制御不良なＮＥＡの治療のための抗体Ａの安全性及び有効性を評価するための無作為化二重盲検プラセボ対照第２相試験である。適格性が確認されたら、対象は、無作為化前に導入される３０日間、サルメテロール及びフルチカゾンの安定した投与を完了する。ベースラインでは、対象は、６００ｍｇの抗体Ａの３用量（０日目、２８日目及び５６日目）のいずれかを受けるように無作為化されるか、又は対象は、同じ時点で３用量のプラセボを受ける。次いで、対象は、サルメテロール及びフルチカゾン療法の中止を開始する。対象は、１４日目にサルメテロールを中止し、その後、２８日目にフルチカゾンの使用を５０％の用量に漸減する。フルチカゾンの使用は、４２日目に完全に中止される。対象は、９８日目まで経過観察される。

【００８０】

約８０人の対象が確実に試験を完了するために、適切な数の対象が登録される。

【００８１】

全ての対象は、有効性、安全性、ＰＫ／ＰＤ、及び免疫原性評価を受ける。抗体Ａの有効性は、喘息関連事象（主要エンドポイント）の発生、喘息関連事象までの時間、及び以下のパラメータにおけるベースラインからの変化によって決定される：ＦＥＶ１；ＦｅＮＯ；ＡＣＱ；ＡＱＬＱ（Ｓ）＋１２）；喘息症状日記スコア；欧州生活の質－５次元５レベル質問票；変化／重症度に関する患者の全体印象（ＰＧＩ－Ｃ／Ｓ）；改善／重症度に関する臨床医の全体印象（ＣＧＩ－Ｉ／Ｓ）；及び短時間作用型ベータアゴニスト（ＳＡＢＡ）使用頻度。全ての対象は、ＡＥについてモニタリングされ、身体検査、バイタルサイン、及び定期的な安全性実験室検査を受ける。抗体ＡのＰＫ／ＰＤは、ＮＥＡの他のバイオマーカーに加えて、抗体Ａ及びＬＩＧＨＴのレベルを測定することによって判定される。最後に、抗体Ａの免疫原性は、ＡＤＡレベルを測定することによって判定される。

【００８２】

試験スキーマを図１に示す。

【００８３】

本試験は、制御不良な非好酸球性喘息を有する対象における抗体Ａの安全性及び有効性を評価する。

【００８４】

対象は、スクリーニング来院時に登録について評価される。登録の適格性があるとみなされる場合、対象は、ＬＡＢＡ（サルメテロール）及びＩＣＳ（フルチカゾン）を用いた３０日間の安定した用量の導入期間を受ける。対象が単独のサルメテロール及びフルチカゾンに切り替えられた場合、対象が来院２（無作為化）前の試験の３０日間の導入期間に入ることができる前に、全ての選択及び除外基準の適格性の文書化が必要である。適格性の確認は、スクリーニング来院後の妥当な期間内に行われる必要がある。スクリーニング日から７日以内に適格性の確認ができない場合、治験依頼者は対象が続行するための承認を提供する必要がある。

【００８５】

３０日間の導入の間、電話訪問（訪問１ａ）は、ベースラインの７日前、つまり－７日目（－２日のウィンドウ）に行われるべきである。この電話訪問中、対象には、毎日のピーク流量測定を開始し、ＡＳＤ、ＳＡＢＡの使用、及び毎日のピーク流量値を捕捉する毎日の日記を完了することをリマインドする必要がある。

【００８６】

導入期間の後、対象は、ベースライン来院（０日目）時に、６００ｍｇで投与される抗体Ａ又はプラセボのいずれかに無作為化される。対象は、来院２（０日目）、来院５（２８日目）及び来院７（５６日目）時に抗体Ａ又はプラセボを受ける。無作為化後の最初の４２日間にわたって、対象は、導入験期間中に投与された製品の使用を漸減又は中止する。サルメテロールは、来院４（１４日目）時に中止され、フルチカゾンの使用は、来院５

（２８日目）時に５０％用量に漸減され、フルチカゾンは、来院６（４２日目）時に完全に中止される。全ての対象は、試験来院の終了でもある来院９（９８日目）まで抗体Ａ又はプラセボ単独療法を進める。有効性は、評価スケジュール（表１）に概説されているスケジュールに従って、ベースライン来院（０日目）から来院９（９８日目）まで評価される。

【００８７】

スクリーニング後及びベースライン前の導入期間は、スタンドアロンのＬＡＢＡ（サルメテロール）及びＩＣＳ（フルチカゾン）で完了する必要がある。治験責任医師は、対象がこれらの製品をまだ使用していない場合、スクリーニング来院時に対象がこれらの製品に確実移行されるようにする。

【００８８】

何らかの理由で来院９（９８日目）の前に対象が試験を中止しなければならない場合、対象は、早期終了来院（手順の９８日目）を完了する必要がある。

【００８９】

試験は、米国における約２５の試験施設で実施される。

【００９０】

ＮＥＡ（３００好酸球／μＬ未満）（血中で測定される）であると診断された対象は、試験に無作為化される。約８０人の対象が確実に試験を完了するために、適切な数の対象が登録される。

【００９１】

選択基準

対象は、試験に無作為化されるために、以下の要件を満たさなければならない：

１．対象は、インフォームドコンセントの時点で≧１８歳である。

２．非好酸球性喘息（血中好酸球３００／μＬ未満）の診断が文書化されている。

３．１．５以上のＡＣＱスコアによって決定されるような制御不良な喘息の診断と一致する症状。

４．スクリーニング来院直前の少なくとも連続３ヶ月間、ＬＡＢＡ及びＩＣＳの使用にもかかわらず、喘息が制御不良である。

５．対象は、スクリーニング前の直近２４ヶ月間に少なくとも１回の喘息増悪を有していなければならない。

６．異性と性的関係を持ち、潜在的に出産の可能性のある、非妊娠かつ非授乳中の女性対象、及び潜在的に出産の可能性のある女性の性的パートナーを有する生殖能力のある男性対象は、治療期間中及び試験薬の最終用量後２８日間、非常に効果的な避妊法を使用することに同意する。非常に効果的な避妊法は、経口／注射／挿入／移植／経皮避妊薬、ダイヤフラム付きコンドーム、殺精子剤付きコンドーム、殺精子剤付きダイヤフラム、子宮内ホルモン放出システム、又は子宮内避妊器具（ＩＵＤ）、又は性的禁欲など、一貫して正しく使用すると、失敗率が低くなる（すなわち、年間１％未満）避妊法として定義される。以下の手術：子宮摘出術、両側卵管結紮又は閉塞、両側卵巣摘出術、又は両側卵管摘出術のうちの１つを受けた女性、並びに精管摘出術を受けた男性として定義される、不妊手術から少なくとも６週間が経過している場合には、避妊は必要ない。女性が閉経後（１２ヶ月連続して自然無月経であり、５１歳以上と定義される）である場合、避妊は必要ない。潜在的に出産の可能性のある女性は、スクリーニング評価の一部として妊娠検査が陰性である必要がある。

７．対象は、本試験に参加するためのインフォームドコンセントを理解し、提供することができる。

【００９２】

除外基準

以下の基準のうちのいずれかの存在は、被験者を試験から除外する：

１．喘息以外の肺疾患。

２．現在、生物学的療法中である。以前の生物学的療法は、適切なウォッシュアウト（

１２週間又は５半減期、いずれか長いほう）で許容される。
３．現在喫煙者であるか、喫煙歴が１０パック年以上であるか、スクリーニング前の直近３ヶ月間大麻吸入歴が４日／週超であるか、又はスクリーニング前の直近３ヶ月間電子タバコ又はベイピングデバイスを４日／週超で使用する対象。
４．現在、薬物又はアルコール乱用の疑いがある。
５．過去６ヶ月以内に全身免疫抑制剤を使用した。
６．スクリーニング前の６週間以内に全身性コルチコステロイドを使用したか、又はスクリーニング前の４週間以内に抗生物質を使用した。
７．妊娠中又は授乳中の対象。
８．対象は、来院１前の１０年以内に再発の兆候なしに、治癒的に処置された非黒色腫皮膚腫瘍又は子宮頸部がん腫を除いて、腫瘍形成の病歴を有する。
９．対象が、慢性の活動性感染又は感染に向かう傾向がある他の疾患を有する。
１０．対象は、本試験で実施された安全性評価の結果を混乱させる可能性のある、慢性的な重度の又は制御されていない医学的障害を有する。
１１．対象は、未解消の潜在性結核の病歴を有する。
１２．対象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）が正常上限（ＵＬＮ）５超及び／又は血清クレアチニン濃度が１．５ｍｇ／ｄＬ超である。
１３．対象は、ヘモグロビンが１０ｇ／ｄＬ以下、好中球が１，５００／μｌ以下、及び／又は血小板が７５，０００／μｌ以下である。
１４．対象は、来院２前の１２週間以内に生ワクチンを受けている。
１５．対象は、来院１の３０日以内に、緊急使用許可（ＥＵＡ）ワクチンを含む治験薬を使用している。
１６．対象は、治験薬（複数可）、密接に関連する化合物、又は治験薬の任意の成分に対する不耐症又は過敏症を有することが分かっているか、又はその疑いがある。
１７．試験における被験者の参加に関して、本人の安全性、コンプライアンス、又は適合性について、治験責任医師の側で何らかの懸念がある。

【００９３】

スクリーンの失敗

選択及び／又は除外基準を欠いている対象は、治験依頼者の承認により、試験について再スクリーニングされる可能性がある。

【００９４】

早期の被験者離脱

全ての対象は、理由にかかわらず、偏見なく、いつでも本試験の参加を自由に離脱できることが助言される。治験責任医師は、対象を試験に留めるためにあらゆる合理的な試みを行うべきであるが、対象が参加の同意を撤回する場合、対象は試験から離脱しなければならない。治験責任医師は、ＡＥが離脱の原因である可能性を排除するために、予定された来院に出席しなかった対象に電話又はその他の手段で連絡を試みなければならない。これが原因である場合、ＡＥは文書化され、報告され、追跡されなければならない。

【００９５】

対象は、試験中いつでも試験薬の投与の継続を拒否することができる。これが発生した場合、治験責任医師は、最終投与から４週間（±３日）後に行われる早期終了来院の完了について対象と議論する。対象がこの来院／この来院に関連する手順を拒否した場合、対象が同意したら、併用薬及びＡＥに関するデータを収集する。対象が実際の来院を拒否した場合、併用薬及びＡＥに関するデータは、電話で収集され得る。

【００９６】

試験への同意の撤回は、対象が更なるプロトコルで必要とされる治療若しくは手順を受けることを望まず、対象が更なる試験参加を継続することを望まないか、又は継続することができないことを意味する。同意の撤回までの対象データを試験の分析に含め、許可されている場合には、同意の撤回後に公的に利用可能なデータを含めることができる。

【００９７】
治験依頼者は、プロトコル逸脱又は他の理由により、対象の離脱を要求する権利を留保する。
【００９８】
治験責任医師はまた、いかなる理由でも常に被験者を試験から離脱させる権利を有する。対象が試験を完了する前に離脱する場合、対象は評価スケジュール（表１）に指示されたようにフォローアップされなければならない。離脱の理由は治験責任医師が決定し、その理由と中止の日付は対象の医療記録及び電子症例報告フォーム（ｅＣＲＦ）に記録されなければならない。対象が２つ以上の理由で離脱する場合、各理由はソースドキュメントに記録されなければならず、最も臨床的に関連する理由をｅＣＲＦに入力されなければならない。
【００９９】
中止の理由には、以下が含まれるが、これらに限定されない。
●有効性の欠如
●死亡
●プロトコル逸脱
●医師の決定
●治験依頼者の要求
●対象による離脱
●フォローアップに所在不明
●その他（具体的に）。例えば、妊娠。

【表１－１】

表１：　評価のスケジュール

手順	スクリーニング	30 日間の導入期間		ベースライン	二重盲検治療期間							
来院	来院 1		来院 1a	来院 2	来院 3	来院 4	来院 5	来院 6	来院 7	来院 8	来院 9/ET[2]
評価週	-4		-1	0	1	2	4	6	8	12	14
評価日	約-37[1]	-30~-1	-7	0	7	14	28	42	遅くとも 56[3]	84	98
来院ウィンドウ[4]	NA		-2	+3 日 5	±1 日	±1 日	±3 日	±3 日	(-3 日)	±3 日	±3 日
電話訪問			X[6]								
インフォームドコンセント	X										
選択/除外レビュー	X			X							
人口統計	X										
病歴	X										
以前の投薬	X	X	X								
無作為化				X							
併用薬				X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X[8]			X[7]		X	X[7]	X	X[7]	X	X
身体検査	X			X		X	X	X	X	X	X
12 誘導 ECG	X										
FEV1	X			X		X	X	X	X	X	X
FeNO	X			X		X	X	X	X	X	X
ピーク流量試験(毎日)[9]			X	X	X	X	X	X	X	X	X
ACQ	X			X		X	X	X	X	X	X
AQLQ(S)+12				X		X	X	X	X	X	X
喘息症状日記(毎日 2 回)			X	X	X	X	X	X	X	X	X
SABA 使用を記録(毎日 2 回)			X	X	X	X	X	X	X	X	X
欧州生活の質-5 次元 5 レベル質問票				X		X	X	X	X	X	X

【表１－２】

手順	スクリーニング	30 日間の導入期間		ベースライン	二重盲検治療期間						
来院	来院 1		来院 1a	来院 2	来院 3	来院 4	来院 5	来院 6	来院 7	来院 8	来院 9/ET[2]
評価週	-4		-1	0	1	2	4	6	8	12	14
評価日	約-37[1]	-30~-1	-7	0	7	14	28	42	遅くとも 56[3]	84	98
来院ウィンドウ[4]	NA		-2	+3 日 5	±1 日	±1 日	±3 日	±3 日	(-3 日)	±3 日	±3 日
変化/重症度に関する患者の全体印象				X		X	X	X	X	X	X
改善/重症度に関する臨床医の全体印象				X		X	X	X	X	X	X
ADA[10]				X		X	X	X	X	X	X
血清:可溶性 LIGHT				X		X	X	X	X	X	X
炎症性タンパク質	X						X		X	X	X
循環免疫細胞の免疫表現型決定				X						X	X[16]
痰:可溶性 LIGHT 及び遺伝子発現[11]				X						X	
血漿:抗体 A レベル				X	X	X	X	X	X	X	
臨床検査(血液学、臨床化学)	X			X		X	X	X	X	X	X
尿分析	X			X		X			X	X	X
血清妊娠検査[12]	X									X	X
尿妊娠検査[12]				X			X		X		
試験薬のオンサイト投与[13,14,15]				X			X		X		
サルメテロール/フルチカゾンの導入		X	X								
サルメテロールの中止						X					
フルチカゾンの漸減/中止							X	X			

【表１－３】

略語：ＡＣＱ＝喘息管理質問票；ＡＤＡ＝抗薬物抗体；ＡＱＬＱ（Ｓ）＋１２＝１２歳以上用標準化喘息生活の質質問票；ＥＣＧ＝心電図；ＥＴ＝早期終了；ＦｅＮＯ＝呼気中一酸化窒素濃度；ＦＥＶ１＝１秒間努力呼気肺活量；ＬＩＧＨＴ＝リンホトキシン様であり、誘導性発現を示し、ヘルペスウイルス侵入メディエーターとの結合でヘルペスウイルス糖タンパク質Ｄと競合する。

１．　対象が単独のサルメテロール及びフルチカゾンに切り替えられた場合、対象が来院２（無作為化）前の試験の３０日間の導入期間に入ることができる前に、全ての選択及び除外基準の適格性の文書化が必要である。適格性の確認は、スクリーニング来院後の妥当な期間内に行われる必要がある。スクリーニング日から７日以内に適格性の確認ができない場合、治験依頼者は対象が続行するための承認を提供する必要がある。

２．　対象が試験を中止した場合、来院９／ＥＴ手順は、最終投与の４週間後（±３日）に実施される。

３．　対象は、５６日目までに来院７（８週目）の用量を投与されなければならない。

４．　来院２（０日目）の後、来院は、来院２（０日目）に関連して予定されるべきである。来院７（８週目）は、５６日目以降に実施してはならない。

５．　３０日間の導入期間が完了した翌日に、更に３日のウィンドウで行われるベースライン来院。

６．　来院１ａは、３０日間の導入（来院１ａは－２日のウィンドウ）の残り７日間で行われるべき電話訪問である。この電話通話中、対象には、毎日のピーク流量試験を開始し、喘息症状、ＳＡＢＡ使用、及び毎日のピーク流量値を捕捉する日記を毎日完了するようにリマインドすべきである。

７．　来院２（０日目）、来院５（２８日目）、及び来院７（５６日目）において、投与前及び投与後のバイタルサインを測定する。投与前のバイタルサインは、投与前の６０分以内に検査されなければならない。投与後のバイタルサインは、投与後少なくとも６０分後、退院前に行われなければならない。

８．　身長は、スクリーニング来院時にのみ記録される。

９．　対象は、自宅で毎日３回の試行の最良の結果を記録する必要がある。対象は、午前１０時から午後２時の間、毎日ほぼ同じ時間に毎日ピーク流量を実施する必要がある。対象はまた、ピーク流量計を来診時に持参する必要がある。来診当日に対象が自宅でピーク流量を完了していない場合は、来診中に診療所で完了する必要がある。

１０．　事象のスケジュールに従ってＡＤＡ収集時点に加えて、免疫学的に関連する有害事象（例えば、皮膚反応、ループス様症候群、原因不明の血小板減少症）が報告された場合、ＡＤＡ試料を収集する。

１１．　部位／対象のみの選択サブセット。

１２．　潜在的に出産の可能性のある女性の場合。以下の手術：子宮摘出術、両側卵管結紮又は閉塞、両側卵巣摘出術、又は両側卵管摘出術のうちの１つを受けた女性、並びに精管摘出術を受けた男性として定義される、不妊手術から少なくとも６週間が経過している場合、対象は、潜在的に出産の可能性があるとはみなされない。女性が閉経後（１２ヶ月連続して自然無月経であり、５１歳以上と定義される）である場合、避妊は必要ない。

１３．　最初のＩＰ投与が必要な無作為化の当日（来院２／０日目）、全ての来院手順を、ＩＰ投与の前に完了させる必要がある。他のＩＰ投与来院日（来院５／２８日目及び来院７／５６日目）には、投与前に、薬物動態（ＰＫ）、抗薬物抗体（ＡＤＡ）、血清可溶性ＬＩＧＨＴ、炎症性タンパク質及び免疫表現型試料のみを収集しなければならない。来院日に診療所で必要に応じて他の手順を実施することができる。

１４．　対象は、有害事象モニタリングのために、試験薬投与後、少なくとも６０分間診療所に留まることが要求される。

１５．　治験薬は、非盲検薬剤師又は適切な資格を有する個人によって調製される。

１６．　早期終了来院が完了した場合にのみ、免疫表現型決定が必要である。来院９／９８日目には、免疫表現型決定は必要ない。

【０１００】

実施例１．３－治療

治験薬の特定、用量、及び投与方式

抗体Ａは、本試験で使用される治験薬である。抗体Ａは、３００ｍｇの抗体Ａ（濃度１５０ｍｇ／ｍＬ）を含有する使い捨てバイアルで供給される。プラセボは、現地で調達され、体積が一致した注射用の生理食塩水として提供される。抗体Ａ又はプラセボは、使用される注射器の数に基づいて注射部位を回転させて、臍から４～１０ｃｍのゾーン内の腹部にＳＣ注射によって投与される。抗体Ａ又はプラセボは、来院２（０日目）、来院５（２８日目）、及び来院７（５６日目）時に投与される。抗体Ａは、６００ｍｇの用量で投

与される。
【０１０１】
投与される治療
適格な対象は、来院２（０日目）、来院５（２８日目）、及び来院７（５６日目）時に、６００ｍｇの抗体Ａ又はプラセボを皮下（ＳＣ）投与される。
【０１０２】
盲検及び非盲検治療割り当て
これは二重盲検試験である。試験の実施に関与する全ての対象、治験責任医師、及び試験要員は、試験固有のブラインド管理計画に概説されている場合を除き、治療割り当てに対して盲検化される。
【０１０３】
治療割り当てを知ることで、医療緊急事態の計画された管理が実質的に変更されない場合、治療の非盲検化は推奨されない。非盲検化は、被験者の治療割り当てについて直ちに知る必要がある医療緊急事態に許可される。可能な限り、非盲検化は医療モニターと協議されるべきである。緊急事態の非盲検化の場合、治験責任医師は、ＩＸＲＳ／ｅＣＲＦで非盲検化することができる。治験責任医師は、非盲検化の前に医療モニターと治療の非盲検化について議論することができない場合、対象の治療割り当てを明らかにすることなく、非盲検化事象についてできるだけ速やかに医療モニターに通知しなければならない。治験責任医師又は被指名者は、その対象に関する適切なｅＣＲＦに試験中止の日付及び理由を記録しなければならない。緊急ではない全ての症例では、治験責任医師は対象の治療割り当ての非盲検化の前に、医療モニターと事象について議論すべきである。
【０１０４】
治療割り当てが個々の対象について非盲検である場合、治験責任医師は、試験における残りの対象の治療割り当てを非盲検化することなく、その対象の治療割り当てが通知される。
【０１０５】
試験における用量の選択
ヒト試験における最初の第１相では、単回投与の抗体Ａを５．０～８．５日の範囲の中央値のt_{max}で吸収し、１８日～２７日の範囲の平均終末相半減期で除去した。
【０１０６】
予備的な薬物動態データは、クローン病患者における抗体Ａの研究（ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖ識別子ＮＣＴ０３１６９８９４）から入手可能であり、第１相単回用量薬物動態データに基づいて、反復投与による予測蓄積を確認する、少なくとも第２の用量投与（試験１４日目）後の試験２１日目まで、抗体Ａのピーク血清濃度は達成されない。
【０１０７】
本研究では、抗体Ａ投与スケジュールは、クローン病研究において２８日毎に１回（１用量６００ｍｇ／月）対１４日毎に１回（１用量３００ｍｇを２回／月）である。クローン病研究における最大３ｍｇ／ｋｇの隔週投与のＰＫデータ及び好ましい安全性プロファイルに基づいて、本研究における抗体Ａ用量は、合計３回の投与で、毎月１回６００ｍｇとなる。この投与レジメンは、試験１４日目にサルメテロールを中止する前に、より高い血清抗体Ａ濃度を提供すると予期され、２８日間の投与間隔は、その後の２回の投与による蓄積の可能性を制限する。
【０１０８】
用量調整基準
用量調整は許可されない。
【０１０９】
非試験療法、ＩＣＳ、及びＬＡＢＡの使用
スクリーニング（来院１）の時点から試験終了までの市販及び非薬理治療を含むが、これらに限定されない全ての非試験療法は、適切なｅＣＲＦページに記録されなければなら

ない。ＩＣＳ及びＬＡＢＡの使用の記録は、スクリーニング直前の３ヶ月間捕捉されるべきである。

【０１１０】

前療法

前療法には、スクリーニング来院（来院１）から試験薬の第１の用量の直前までに受けた全ての治療が含まれるが、例外として、ＩＣＳ及びＬＡＢＡは、スクリーニング（来院１）直前の３ヶ月間も記録されるべきである。前療法情報は、適切なｅＣＲＦページに記録されなければならない。

【０１１１】

併用療法

併用療法とは、最後の来院まで、試験薬の最初の投与時又はその後に行われる全ての療法を指す。併用療法情報は、適切なｅＣＲＦページに記録されなければならない。

【０１１２】

許可される療法

対象の福祉のために必要と考えられる医薬品は、治験責任医師の裁量で投与され得る。施設が更なる明確化を必要とする状況にある事象では、医療モニターに接触しなければならない。

【０１１３】

一貫して正しく使用すると、非常に効果的であると考えられる許容される避妊法（例えば、失敗率が低くなる（すなわち、年間１％未満））には、経口／注射／挿入／移植／経皮避妊薬、共同試験薬及びダイヤフラム付き研究コンドーム、殺精子剤付きコンドーム、殺精子剤付きダイヤフラム、子宮内ホルモン放出システム若しくはＩＵＤ、又は性的禁欲が含まれる。

【０１１４】

禁止される療法

試験中、治験化合物の新規開始又は他の喘息療法との併用治療は許可されていない。全身性コルチコステロイド、生物学的薬剤、免疫抑制剤、及び吸入型抗コリン薬の使用は許可されていない。ロイコトリエン阻害剤は、試験のためにスクリーニングされた後、対象の治療レジメンに添加されることは許されていない。スクリーニング（来院１）時の前療法の一部としてロイコトリエン阻害剤を受けている対象は、試験参加の過程でロイコトリエン阻害剤を受け続けてもよい。

【０１１５】

試験終了後の治療

対象は、試験への参加が完了した後、標準的な臨床診療に従って治療される。

【０１１６】

実施例１．４－試験手順

試験期間

抗体Ａ及びプラセボ治療は、来院２（０日目）、来院５（２８日目）、及び来院７（５６日目）に投与される。対象は、５６日目以降に投与されてはならない。治療期間は８４日間とみなされ、試験薬の各用量は２８日間の治療であるとみなされる。全体的な試験期間は、スクリーニング及び３０日間の安定した用量の導入期間を含む約１３５日間である。

【０１１７】

病歴の評価

スクリーニング時に病歴及び手術歴が記録される。スクリーニング前の５年以内に存在していたか、又は活動していた全ての重要な病歴所見は、ｅＣＲＦに入力される。スクリーニング前の５年以内に存在していなかった病歴所見は、治験責任医師が試験の実施に臨床的に関連すると認められた場合に記録される。

【０１１８】

更に、対象の全体的なＮＥＡ履歴は、スクリーニング時に捕捉される。これには、限定

されないが、診断のおおよその日付及びおおよその開始日及び終了日を含む前治療が含まれる。

【０１１９】

有効性評価

有効性応答は、評価スケジュール（表１）に記載されている時点で、以下に列挙された手順によって評価される。

【０１２０】

喘息関連事象

以下の喘息関連事象のうちのいずれかを経験する患者の割合と喘息関連事象までの時間が決定される。

○２日連続して２４時間の期間において（ベースラインと比較して）追加の６回以上のＳＡＢＡの緩和薬パフ、又は、

・ベースラインのＳＡＢＡの使用は、来院２の前の７日間における平均使用によって決定される、

○ベースラインでの用量の４倍以上のＩＣＳ用量の増加、又は

・ベースラインＩＣＳ用量は、対象が３０日間の導入期間中に受けた用量として定義される、

○２日連続した治療における３０％以上のピーク流量の減少（ベースラインと比較）、又は、

・ベースラインのピーク流量は、来院２の前の７日間における測定値の平均によって決定される。

○少なくとも３日間の全身性コルチコステロイド（錠剤、懸濁液、又は注射）の使用を必要とする喘息増悪、又は

○喘息増悪による入院又は救急外来受診。

【０１２１】

事象までの時間は、上記事象の最初の日を使用して、全体的な喘息関連事象の発生の日を示す日数で測定される。

【０１２２】

喘息関連事象について上記の基準のうちのいずれかを満たす患者は、バックグラウンド（試験前）療法を再開することが許可される。バックグラウンド療法が再開された場合、患者は試験から離脱しなければならない。

【０１２３】

１秒間努力呼気肺活量（ＦＥＶ１）

ＦＥＶ１は、最初の１秒間に肺から強制的に呼気され得る空気量であり、肺活量計によってリットル単位で測定され、予想される量のパーセントとして報告される。

【０１２４】

呼気中一酸化窒素濃度（ＦｅＮＯ）

ＦｅＮＯ試験は、呼気中の一酸化窒素のレベルを測定する。ＦｅＮＯ試験は、ハンドヘルドモニターに取り付けられたチューブ内に息を吐くことによって行われる。

【０１２５】

ピーク流量計

ピーク流量計は、肺が空気を排出することができる程度を測定する。対象は、治験依頼者によって提供されたデバイスで毎日ピーク流量を測定し、その結果を日記に記録する。

【０１２６】

喘息管理質問票（ＡＣＱ）

これは、喘息管理の妥当性と喘息管理の変化を測定するための簡単な質問票である。ＡＣＱには、症状を評価する多次元コンストラクト（５項目、自己記入）、気管支拡張剤の救済使用（１項目、自己記入）、及びＦＥＶ１（１項目、試験スタッフが完了）がある。スコアは、０（完全に制御されている）～６（重度に制御されていない）の範囲である。（Ｊｕｎｉｐｅｒ　ＥＦ，Ｓｖｅｎｓｓｏｎ　Ｋ，Ｍｏｒｋ　ＡＣ，Ｓｔａｈｌ　Ｅ．Ｒ

ｅｓｐｉｒ．Ｍｅｄ．２００５；９９（５）：５５３－５５８）。
【０１２７】
１２歳以上用標準化喘息生活の質質問票（ＡＱＬＱ（Ｓ）＋１２）
ＡＱＬＱ（Ｓ）＋１２は、１７歳以上の成人が経験する機能障害を測定するために開発された標準化ＡＱＬＱの修正版である。ＡＱＬＱ（Ｓ）＋１２は、１２～７０歳の患者に有効であり、４つのドメイン（症状、活動制限、感情機能、及び環境刺激）の３２の質問が含まれている。（Ｊｕｎｉｐｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｔｈｏｒａｘ．１９９２；４７（２）：７６－８３．、Ｗｙｒｗｉｃｈ ｅｔ ａｌ．Ｑｕａｌ Ｌｉｆｅ Ｒｅｓ．２０１１；２０（６）：９０３－９１２）。
【０１２８】
対象は、過去２週間の経験を思い出し、７点スケール（７＝まったく制限されていない、１＝完全に制限されている）で各質問を採点するよう求められる。ＡＱＬＱ＋１２の総合スコアは、３２問の平均として導き出される。したがって、合計スコアは、１（「完全な障害」を示す）～７（「障害なし」を示す）の範囲である。
【０１２９】
喘息症状日記
喘息症状日記は、３つのコアカテゴリー：呼吸症状（呼吸困難、喘鳴、息切れ）、胸部症状（胸部圧迫感、胸痛）及び咳を評価する、喘息症状の重症度に関する６項目を毎日測定したものである。喘息症状日記は、１日２回完了することを目的としており、朝の日記（起床時に完了し、夜間の喘息症状について言及する）と夕方の日記（就寝前に記入し、日中の喘息症状について言及する）で構成されている。対象は、それぞれの時間枠の間に、０（「なし」）～１０（「あなたが想像できる最悪の状態」）の範囲の１１点数値評価スケールを使用して、最悪時の６つの症状を評価する必要がある。（Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｆｏｏｄ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ．Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｏｕｔｃｏｍｅ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔｓ（ＣＯＡ）Ｑｕａｌｉｆｉｃａｔｉｏｎ Ｐｒｏｇｒａｍ ＤＤＴ ＣＯＡ ＃０００００６： Ａｓｔｈｍａ Ｄａｙｔｉｍｅ Ｓｙｍｐｔｏｍ Ｄｉａｒｙ（ＡＤＳＤ）ａｎｄ Ａｓｔｈｍａ Ｎｉｇｈｔｔｉｍｅ Ｓｙｍｐｔｏｍ Ｄｉａｒｙ（ＡＮＳＤ）（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｆｄａ．ｇｏｖ／ｄｒｕｇｓ／ｃｌｉｎｉｃａｌ－ｏｕｔｃｏｍｅ－ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ－ｃｏａ－ｑｕａｌｉｆｉｃａｔｉｏｎ－ｐｒｏｇｒａｍ／ｄｄｔ－ｃｏａ－０００００６－ａｓｔｈｍａ－ｄａｉｌｙ－ｓｙｍｐｔｏｍ－ｄｉａｒｙ－ａｄｓｄで入手可能））。
【０１３０】
欧州生活の質－５次元５レベル質問票（ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ）
ＥＱ－５Ｄ－５Ｌは、ＥＱ－５Ｄ記述システム及びＥＱビジュアルアナログスケール（ＥＱ ＶＡＳ）からなる。記述システムは、移動、セルフケア、通常の活動、痛み／不快感、及び不安／ふさぎ込みの５次元で構成されている。各次元には、問題なし、わずかな問題、中程度の問題、深刻な問題、重度の問題の５つのレベルがある。ＥＱ ＶＡＳは、対照の自己評価された健康状態を垂直ＶＡＳに記録し、エンドポイントは、「あなたが想像できる最高の健康状態」及び「あなたが想像できる最悪の健康状態」と表示されている（ＥｕｒｏＱｏｌ，Ｇｒｏｕｐ．ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ：Ａｂｏｕｔ．２０１７（ｈｔｔｐｓ：／／ｅｕｒｏｑｏｌ．ｏｒｇ／ｅｑ－５ｄ－ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ／ｅｑ－５ｄ－５ｌ－ａｂｏｕｔ／ＥｕｒｏＱｏｌ，２０１７で入手可能））。
【０１３１】
変化／重症度に関する患者の全体印象
変化又は重症度に関する患者の全体印象（ＰＧＩ－Ｃ、ＰＧＩ－Ｓ）スケールは、患者の観点から特定の状態（単一状態スケール）の重症度を評価するために使用できるグローバルインデックスである。ＰＧＩ－Ｃは、特定の状態の全体的な状態を７点スケールで評価するように患者に求める単一の質問スケールである。ＰＧＩ－Ｓは、患者の特定の状態の現在の状況を７点スケールで評価するように患者に求める単一の質問スケールである。
【０１３２】

改善／重症度に関する臨床医の全体印象

改善／重症度に関する臨床医の全体印象（ＣＧＩ－Ｉ、ＣＧＩ－Ｓ）は、臨床医の観点から特定の状態（単一状態スケール）の重症度を評価するために使用できるグローバルインデックスである。ＣＧＩ－Ｉは、調査研究の開始以来、７点スケールで患者の特定の状態の全体的な状態を評価するように臨床医に求める単一の質問スケールである。ＣＧＩ－Ｓは、患者の特定の状態の現在の状態を７点スケールで評価するように臨床医に求める単一の質問スケールである。

【０１３３】

短時間作用型ベータアゴニストの使用

短時間作用型ベータアゴニストの回数（吸入／パフ数）は、対象が維持する日記を検討することによって評価する。

【０１３４】

安全性

安全性及び耐容性評価には、ＡＥの頻度及び重症度、並びに臨床検査値、バイタルサイン、及び身体検査所見における変化の評価が含まれる。

【０１３５】

実施される臨床検査

以下の臨床検査のための試料は、評価スケジュール（表１）で特定された時点で収集される。

【０１３６】

血液学的検査には、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、赤血球指数、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球体積、血小板数（又は推定値）、及び百分率を含む白血球数が含まれる。

【０１３７】

血清化学検査には、ナトリウム、カリウム、塩化物、重炭酸塩、グルコース、血液尿素窒素、クレアチン、クレアチニンホスホキナーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ガンマ－グルタミルトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、カルシウム、マグネシウム、リン、乳酸デヒドロゲナーゼ、尿酸、総タンパク質、アルブミン、Ｃ反応性タンパク質、総コレステロール、高密度リポタンパク質、ＬＤＬ、及びトリグリセリドが含まれる。

【０１３８】

潜在的に出産の可能性のある女性の場合、血清／尿妊娠検査を実施する。

【０１３９】

尿検査には、ｐＨ、比重、タンパク質、血液、グルコース、及びケトンのディップスティック測定が含まれる。

【０１４０】

他の試験には、抗薬物抗体（ＡＤＡ）、血清：可溶性ＬＩＧＨＴ、炎症性タンパク質、免疫表現型、痰：可溶性ＬＩＧＨＴ、及び血漿抗体Ａの薬物動態が含まれる。

【０１４１】

試験固有の実験室試料には断食は必要ない。

【０１４２】

実験室検体は、試験実験室マニュアル（複数可）又はガイドラインに指定された実験室で収集及び分析される。

【０１４３】

採血体積

本試験のための採血体積を表２に示す。

【表２】

表２：被験者当たりの採血体積

評価	試料体積(mL)	試料の数	総体積(mL)
化学	3.5	8	28.0
血液学	2.0	8	16.0
ADA	4.5	7	31.5
血清 LIGHT	3.5	7	24.5
炎症性タンパク質	3.5	5	17.5
循環免疫細胞の免疫表現型決定	10.0	3	30.0
血漿抗体 A	4.5	7	31.5
合計(最大)	31.5	45	179

ＡＤＡ＝抗薬物抗体；ＬＩＧＨＴ＝リンホトキシン様であり、誘導性発現を示し、Ｔリンパ球によって発現される受容体であるヘルペスウイルス侵入メディエーターとの結合でヘルペスウイルス糖タンパク質Ｄと競合する。

【０１４４】

検査値の評価

本試験における中央検査の値の正常範囲は、検査マニュアルの一部として各サイトに提供される。現地で実施される評価の場合、現地の実験室の値の正常範囲は、治験依頼者の被指名者に提供される。それらは、特定の施設において決定される参考範囲とみなされる。

【０１４５】

検査値が参考範囲外である場合、それは必ずしも臨床的に関連するものではない。治験責任医師は、範囲外の値を評価し、対象のソースドキュメントに臨床的関連性の自分の評価を記録しなければならない。

【０１４６】

治験責任医師の見解で、治療中又は治療の終了後に臨床的に関連するか又は病理学的変化を示す全ての検査値は、医療モニターと協議され、必要に応じて、ＡＥとして報告されて、追跡されるべきである。

【０１４７】

このセクションに記載される全ての測定は、承認された標準的な方法である。

【０１４８】

臨床検査：バイタルサイン

収縮期及び拡張期の血圧、体温、脈拍、呼吸数、身長、体重を含むバイタルサインは、評価スケジュールに示すように収集される（表１を参照されたい）。

【０１４９】

投与前のバイタルサインは、投与前の６０分以内に検査されなければならない。投与後のバイタルサインは、投与後少なくとも６０分後、退院前に行われなければならない。追加の血圧及び脈拍数の測定が、治験責任医師によって決定されるように実施されて、対象の安全性の適切なモニタリングとバイタルサインの正確な記録を確実にし得る。治験責任医師によって臨床的に重要であると判断されるベースラインからのいずれの変化も、ＡＥとして記録されるものとする。

【０１５０】

臨床検査：心電図

評価スケジュールに示される時点で、対象が約５分間仰向けになった後に、標準的な１２誘導ＥＣＧを実施する（表１を参照されたい）。全てのＥＣＧ記録は、対象番号、日付、及び記録した時刻で識別され、コピーは対象のソースドキュメントに含まれる。

【０１５１】

治験責任医師の見解で、治療中又は治療の終了後に臨床的に関連するか又は病理学的変化を示す全てのＥＣＧ値は、医療モニターと協議し、ＡＥとして報告されて、追跡される

ものとする。
【０１５２】
臨床検査：身体検査
身長及び体重の測定を含む完全な身体検査は、来院１～来院９／ＥＴにおいて、資格免許のある医師、医師の助手、又は看護師によって行われる（表１を参照されたい）。臨床的に重要な身体検査所見は、ＡＥとして報告され、追跡されるものとする。身長は、来院１時にのみ測定される。
【０１５３】
臨床検査：有害事象
治験責任医師は、以下に記載されるＡＥ又はＳＡＥの基準及び定義を満たす事象の検出及び文書化に関して責任がある。各来院で、対象は、最後の来院又は評価以降の任意の問題を自発的に報告する期間が与えられる。
【０１５４】
各来院中になされる臨床的に関連するいずれの観察も、ＡＥとみなされる。ＡＥは、インフォームドコンセントの時点から最後の試験来院まで収集される。
【０１５５】
免疫原性分析
ＡＤＡ分析のための血液試料は、評価スケジュールに示されている時点で収集される（表１を参照されたい）。来院２の試料は、投与前に収集されるべきである。更に、免疫学的に関連するＡＥが報告された場合、ＡＤＡ試料が収集される。ＡＤＡ用試料は、実験室マニュアル（複数可）及びガイダンス（複数可）に記載される方法及び指示に従って処理される。ＡＤＡ試料分析は、実験室マニュアル（複数可）及びガイダンス（複数可）で定義された実験室によって、検証された方法を使用して標準操作手順（ＳＯＰ）に従って実行される。アッセイ及び分析の詳細は、方法の検証及び生物分析情報に記載されている。
【０１５６】
薬物動態、薬力学及びバイオマーカー評価
ＮＥＡにおける抗体ＡのＰＫ、ＰＤ活性及び作用機序の評価のために血液試料を収集する。
【０１５７】
血液試料は、血清を分離するために使用され、これは、ＰＤ活性測定のための関連するイムノアッセイを使用して、循環中の可溶性ＬＩＧＨＴレベルの分析に供される。加えて、部位又は対象の選択されたサブセットについて、痰試料を、可溶性ＬＩＧＨＴレベル及び遺伝子発現について分析する。ＩＬ－６、ＩＦＮ－γ、及びＴＮＦ－αなどの（これらに限定されないが、これらに限定されない）炎症に関連するバイオマーカーは、関連するイムノアッセイを使用して評価され得る。理論的根拠が進化するにつれて、血清はまた、新規のバイオマーカー分析に使用され得る。
【０１５８】
ＰＢＭＣ単離のために収集された血液試料を、フローサイトメトリー又はＣｙＴＯＦによって循環中の免疫細胞サブセットの包括的な免疫表現型決定に使用して、これらの細胞型に対するＡＶＴＸ－００２の効果を研究し得る。更に、トランスクリプトーム分析は、必要に応じてＰＢＭＣ内で実施されてもよい。
【０１５９】
表１に列挙されているこれらの探索的バイオマーカーは全て、実験室マニュアル（複数可）及び／又はガイダンス（複数可）に指定されている実験室で実施される。
【０１６０】
実施例１．５－有害事象
ＡＥは、医薬品を投与された患者又は臨床試験の被験者における任意の不都合な医療的発生として定義され、必ずしも製品と因果関係を有しない。したがって、ＡＥは、製品に関連するかにかかわらず、製品に時間的に関連する、好ましくない、意図しない徴候（新しい、臨床的に重要な異常な検査所見を含む）、症状、又は疾患であり得る。治験薬の最

初の用量後で、かつ対象の治験薬の最後の用量の２８日以内に発生する場合、ＡＥは治療で出現したとみなされる。更に、試験薬の投与前に発生し、投薬開始後及び対象の治験薬の最後の投薬から２８日以内に重症度が増加したＡＥもまた、治療上の緊急事態とみなされる。

【０１６１】

インフォームドコンセントに署名した時点から試験終了（９８日目／ＥＴ）までの全てのＡＥが収集される。これには、治験薬が投与されるかにかかわらず、発生する事象が含まれる。注：スクリーニング手順（実験室、身体検査、バイタルサインなど）中に記録された臨床的に重要な観察結果は、病歴として入力する必要がある。臨床的に有意な観察がスクリーニング手順の実施に明確に関連している場合にのみ、ＡＥ（例えば、スクリーニングラボのために血液を採取したための血腫）として入力されるべきである。可能であれば、症状の一覧ではなく診断を記録すべきである。診断がなされていない場合、各症状を個別に列挙すべきである。

【０１６２】

対象が依然として試験に参加しているかどうかにかかわらず、全てのＡＥを閉鎖まで追跡しなければならない。閉鎖は、転帰が達成されるか、又は安定化が達成されるか（治験責任医師は、事象のいかなる更なる改善又は悪化も予期しない）、を示す。適切な場合、事象（複数可）の解消を文書化できるように、医学的検査及び調査が行われる。

【０１６３】

症状の悪化、疾患の進行、又は改善の欠如を含む効果の欠如は、ＳＡＥの基準の定義を満たさない限り、ＡＥとして記録されるべきではない。

【０１６４】

時間の経過とともに重症度が変化するＡＥは、２つの例外を除き、最も重症度の高いｅＣＲＦに１回記録する必要がある。最初の例外は、治験薬の開始後の非ＮＥＡ関連の治療前事象の悪化であり、新しいＡＥとして記録されなければならない。例えば、対象が治験薬を投与する前に軽度の間欠性頭痛を経験しているが、しかしながら、頭痛の強度が治験薬の最初の投与後に中度に増加する場合、中程の間欠性頭痛の新たなＡＥがソースドキュメント及びｅＣＲＦに記録されるものとする。２番目の例外は、後にＳＡＥの定義を満たす非重篤な事象として始まるＡＥであり、ＡＥの非重篤な部分について一度入力し、その後、重篤になった日の開始日を含む新しい事象として再記録する必要がある。

【０１６５】

有害事象の重症度

ＡＥの臨床的重症度の医学的評価は、Ｃｏｍｍｏｎ Ｔｅｒｍｉｎｏｌｏｇｙ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｆｏｒ Ａｄｖｅｒｓｅ Ｅｖｅｎｔｓ（ＣＴＣＡＥ）、Ｖｅｒｓｉｏｎ ５．０（ｔｈｅ ＵＳ Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅによって２０１７年１１月２７日に公表された）に概説されている定義を使用して決定される。グレード１は、軽度、無症候性若しくは軽度の症状、又は臨床若しくは診断的観察のみ、又は介入が適応されない、として定義される。グレード２は、中度、若しくは最小限の、局所的若しくは非侵襲的介入が適応されるか、又は年齢に適した手段的日常生活動作（ＡＤＬ）を制限する、として定義される。グレード３は、重度若しくは医学的に重要であるが、直ちに生命を脅かさないか、又は入院若しくは入院期間の延長が適応されるか、又は身体障害になるか、又は自己管理ＡＤＬを制限する、として定義される。グレード４は、生命を脅かす結果、又は緊急介入が適応される、として定義される。グレード５は、ＡＥに関連した死亡として定義される。

【０１６６】

上記のグレード分けガイドラインは、可能な限り使用する必要がある。ＣＴＣＡＥを使用してグレード分けできないＡＥの場合、重症度は、軽度（グレード１）、中等度（グレード２）、重度（グレード３）、生命を脅かす（グレード４）、及び致命的（グレード５

）を使用してグレード分けする必要がある。

【０１６７】

ＣＴＣＡＥ用語並びに道具的並びにセルフケアＡＤＬの完全な説明については、上記参照のＣＴＣＡＥ文書を参照されたい。重篤なＡＥとＳＡＥを区別することが重要である。重症度は強度の分類であり、一方、ＳＡＥは重篤な基準に見合うＡＥである。

【０１６８】

関連カテゴリー分類

治験責任医師は、各ＡＥについて、治験薬との関連の評価をしなければならない。治験責任医師は、自分の医学的判断において、事象が治験薬によって引き起こされ得る合理的可能性があるかを判断すべきである。関連を示唆する正当な理由がない場合、ＡＥは「非関連」に分類されるべきである。それ以外の場合、ＡＥは以下のガイドラインに従って分類されるべきである。因果関係評価は、ソースドキュメント及びｅＣＲＦに文書化されなければならない（表３）。

【表３】

表３：治験薬との関連の評価

関連	説明
関連性なし	治験薬への曝露が発生していない。 *又は* 治験薬の投与とAEの発生とは、時間的に合理的には関連していない *又は* AEは、治験薬の使用以外の病因に関連しているように考えられ、つまり、治験薬との因果関係を示唆する事実/証拠又は議論がない。
関連する可能性がある	治験薬の投与とAEの発生とは、時間的に合理的に関連している。 *かつ* 治験薬への曝露以外の要因又は原因によってAEを同様には十分に説明できなかった
おそらく関連性がある	治験薬の投与とAEの発生とは、時間的に合理的に関連している。 *かつ* AEは、他の要因又は原因よりも、治験薬への曝露によって説明される可能性が高い。

ＡＥ＝有害事象。

【０１６９】

最後の観察時の転帰

最後の観察時の転帰は、回復した／解消した、後遺症を伴い回復した／解消した、回復しつつある／解消しつつある、回復していない／解消していない、致命的、又は不明、として分類される。

【０１７０】

重篤な有害事象の報告

初回及びフォローアップのＳＡＥレポートは、治験責任医師又は被指名者によって記入され、ＳＡＥの最初の認識から２４時間以内にＣＲＯに送られる必要がある。治験責任医師又は被指名者は、適切なＳＡＥフォームを記入し、署名し、日付を記入し、対応するソースドキュメントに対して情報の正確性を検証しなければならない。この情報は、ＣＲＯ Ｐｈａｒｍａｃｏｖｉｇｉｌａｎｃｅ Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔに送られるものとする。

【０１７１】

重篤有害事象の定義

ＳＡＥは、治験薬に関連するとみなされるか否かにかかわらず、任意の用量で：死をもたらすか、生命を脅かすか、入院若しくは既存の入院の延長を必要とするか、持続的若しくは重大な障害／無能力をもたらすか、先天的異常であるか、又は重要な医療事象である、任意の不都合な医療的発生である。

【０１７２】
「重篤」の定義における「生命を脅かす」という用語は、被験者が事象の時点で死亡のリスクがあった事象を指し、より重度であった場合に仮に死亡を引き起こした可能性がある事象を指すものではないことに留意する。
【０１７３】
患者入院は、病院に２４時間又は一晩の滞在として定義されることに留意する。試験薬への曝露前に存在する状態を治療するための随意入院、又はＡＥの診断評価のための入院は、状態又は事象をＳＡＥとみなさない。更に、交通機関、組織、又は宿泊施設の問題のみに起因し、医療的背景のない病院での一晩の滞在はＳＡＥとみなす必要はない。
【０１７４】
妊娠中に治験薬に曝露された母親に生まれた乳児における先天的異常がＳＡＥであることに留意する。ただし、治験薬を受けてきた被験者において新たに診断された妊娠は、治験薬が避妊法と相互作用して妊娠に至ったと疑われる場合を除き、ＳＡＥとはみなされない。
【０１７５】
直ちに生命を脅かし得ないか、又は死亡若しくは入院をもたらし得ないが、対象を危険にさらし得るか、あるいは上記の定義に列挙される他の転帰のうちの１つを予防するために介入を必要とし得る、重要な医学的事象などの重篤な他の状況を考慮することが適切であるかを判断する際に医学的及び科学的判断が行われるべきであることに留意する。かかる事象の例は、アレルギー性気管支けいれん、血液疾患若しくは入院をもたらさないけいれん、又は薬物依存症若しくは薬物乱用の発症における救急処置室又は自宅での集中治療である。
【０１７６】
重篤有害事象収集の時間枠
全てのＳＡＥは、試験との関連に関係なく、対象がインフォームドコンセントに署名した時点から、試験／早期終了来院の最後まで収集される。治験責任医師又は被指名者は、全てのＳＡＥを、その事象を最初に認識してから２４時間以内にＣＲＯに速やかに報告しなければならない。
【０１７７】
試験中に発生したが、試験が完了するまで施設によって発見されないいかなるＳＡＥ（複数可）も、試験との関係にかかわらず、事象の最初の認識から２４時間以内にＣＲＯに報告されなければならない。
【０１７８】
重篤有害事象の発症日及び解消日
ＳＡＥの発症日は、事象が重篤な基準を満たした日として定義される。解消日は、結果に到達した日又は安定化が達成された日である（すなわち、治験責任医師は事象の更なる改善又は悪化を期待していない）。
【０１７９】
インフォームドコンセントフォーム及び同意書（該当する場合）に署名した後、又はＳＡＥの発症日まで、又はＳＡＥの解消日以降に対象によって経験された徴候若しくは症状は、ＡＥとして記録されなければならない。
【０１８０】
致命的転帰
致命的は、ＡＥが死をもたらすときにのみ転帰として選択されるべきである。２件以上のＡＥが対象の死亡に関連している可能性がある場合、死亡の転帰はかかる各ＡＥについて示されなければならない。
【０１８１】
対象の死亡をもたらすいずれのＡＥも、致死的が転帰としてチェックされ、死亡日が解消日として記録される。死亡をもたらすＡＥは、そのようにまだ報告されていない場合、ＳＡＥとして２４時間以内に報告される必要がある。対象死亡の事象では、死亡が医療の

中止後に発生したか、もしそのような場合、医療の中止の理由について、データが収集されるべきである。

【０１８２】

他のＡＥについては、死亡の時点で進行中であり、対象の死亡に寄与しておらず、転帰は、解消されていないとみなされるべきであり、解消日は記録されなかった。

【０１８３】

妊娠

本試験に参加する潜在的に出産の可能性のある全ての女性、及び潜在的に出産の可能性のある女性パートナーを有する男性は、試験中及び試験薬の最終投与後２８日間、非常に効果的な避妊法を利用する必要性、並びに試験参加中に妊娠を避けることの重要性についてカウンセリングを受けるべきである。非常に効果的な避妊法は、経口／注射／挿入／移植／経皮避妊薬、ダイヤフラム付きコンドーム、殺精子剤付きコンドーム、殺精子剤付きダイヤフラム、子宮内ホルモン放出システム、又はＩＵＤ、又は性的禁欲など、一貫して正しく使用すると、失敗率が低くなる（すなわち、年間１％未満）避妊法として定義される。以下の手術：子宮摘出術、両側卵管結紮又は閉塞、両側卵巣摘出術、又は両側卵管摘出術のうちの１つを受けた女性、並びに精管摘出術を受けた男性として定義される、不妊手術から少なくとも６週間が経過している場合には、避妊は必要ない。女性が閉経後（１２ヶ月連続して自然無月経であり、５１歳以上）である場合、避妊は必要ない。

【０１８４】

女性及び女性パートナーを有する男性は、妊娠が生じるか、又はそれが疑われる場合は、直ちに治験責任医師又は試験スタッフに連絡するように指示されるべきである。

【０１８５】

妊娠検査は、評価のスケジュールに従って全ての女性に対して行われる（表１）。スクリーニング時に妊娠していることが認められる女性は、試験から除外され、スクリーニングの失敗とみなされる。治験薬を受けた後に妊娠していることが認められる女性は、試験を中止することが要求され、妊娠を知った後、できるだけ速やかに試験来院終了の評価が実施される。

【０１８６】

治験責任医師は、治験薬治療中又は治験薬中止後２８日以内に妊娠した女性（治験参加者又は男性治験参加者の女性パートナー）の妊娠を報告しなければならない（男性対象の妊娠中の女性パートナーから、妊娠を追跡し、結果を報告する許可を得なければならない）。妊娠は、妊娠を知ってから２４時間以内に、妊娠データ収集フォームを使用して、ＳＡＥ報告と同様に電子メールアドレスを介してＣＲＯに報告されなければならない。治験責任医師は、妊娠通知を受ける指名された個人（複数可）に連絡し、妊娠に関連する情報を、治験依頼者又は被指名者によって提供される妊娠フォーム／他のものに記録すべきである。

【０１８７】

治験責任医師はまた、出産又は終了まで妊娠を追跡する責任がある。これらの所見は、妊娠データ収集フォームで報告され、指名された個人（複数可）に転送されなければならない。事象は、自然流産又は先天的異常をもたらす場合のみＳＡＥの基準を満たす。

【０１８８】

規制当局、治験審査委員会／倫理委員会及び施設への報告

治験依頼者又はその被指名者は、関連する予期しないＳＡＥを関連する規制当局及び該当する場合は米国中央機関審査委員会（ＩＲＢ）に通知する責任を負う。

【０１８９】

加えて、治験依頼者及びＣＲＯは、開発プログラム全体にわたる全てのインターベンション研究中に発生した全ての関連する予期しないＳＡＥを参加施設に通知する責任がある。

【０１９０】

治験責任医師は、必要に応じて、治験実施医療機関で発生した全てのＳＡＥについて、

現地のＩＲＢ、現地の倫理委員会、又は関連する現地の規制当局に通知する責任がある。
【０１９１】
実施例１．８－統計
本試験における試料サイズは、約８０であり、治療群毎に４０人の対象が、１：１の比で無作為化される。
【０１９２】
試料サイズの推定は、主要エンドポイントによって定義される喘息関連事象を有すると予想される２つの治療群の患者の推定割合に基づいた。別の製品を用いた試験では、活性群で６％、プラセボ群で４４％の割合が観察された。（Ｗｅｎｚｅｌ　ｅｔ　ａｌ．，ＮＥｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ，Ｊｕｎｅ　２０１３；３６８（２６）：２４５５－６６）。これらの推定値をそのまま使用した場合、１群当たり４０人の対象を対象とした試験は９５％超の力を有することになる。引用された試験からの可能性のある変動を考慮して、試料の推定は、プラセボ群では５％のＩ型エラー及び３０％～５０％、アクティブ群では５％～８％の範囲の喘息関連事象を有する対象の割合を想定して評価された。検討した２０個のそのようなシナリオでは、治療間の差が２３％を下回る場合にのみ、力は８０％をわずかに下回る。調査したケースの大部分では、力は９０％を超えている。
【０１９３】
試料サイズの再推定は、十分な数の対象が有意義なデータを提供するために登録された時点で実施され得る。詳細は、統計分析計画に記載される。
【０１９４】
本試験には、以下の対象集団が含まれる：無作為化分析セット、安全性分析セット、及び全分析セット。無作為化分析セットには、試験で無作為化された全ての対象が含まれる。対象は、その無作為化された治療群に従って分類される。無作為化分析セットは、全ての傾向、プロトコル逸脱、並びに人口統計学的及び他のベースライン特性分析に使用される。安全性分析セットには、試験で無作為化され、少なくとも１回の用量の治験薬を受ける全ての対象が含まれる。対象は、その実際の治療群に従って分類される。安全性分析セットは、全ての曝露及び安全性分析及び免疫原性分析に使用される。全分析セットには、少なくとも１回の用量の治験薬を受け、ベースライン及び少なくとも１回のベースライン後の有効性評価を有する全ての対象が含まれる。対象は、その無作為化された治療群に従って分類される。全分析セットは、全ての有効性及び薬力学的分析に使用される。
【０１９５】
このセクションでは、計画された統計分析の要約を提示す。データの取り扱い、分析方法、及び結果の提示に関する追加の詳細は、本試験の統計分析計画書（ＳＡＰ）に記載する。ＳＡＰは、データベースがロックされる前に確定される。
【０１９６】
全ての有効性、安全性、ＰＤ、及びＡＤＡ変数は、記述統計量を使用して要約される。連続データにおける記述統計量には、対象の数（ｎ）、平均値、標準偏差、中央値、最小値、及び最大値が含まれる。ベースライン変数からの変化の要約には、ベースライン値及び関心対象の時点での対応する値の両方を有する対象のみが含まれる。分類データにおける記述統計量には、頻度及びパーセンテージが含まれる。収集された全ての試験データについてリスト化が提供される。
【０１９７】
本試験で無作為化された全ての対象の試験薬及び試験傾向は、治療群及び完了／中止状態毎に要約される。試験薬及び／又は試験を早くに中止する対象は、治療群及び中止の理由毎に要約される。各分析セットにおける対象の数も、治療群毎に要約される。
【０１９８】
全ての対象データがプロトコル逸脱の発生についてレビューされる。データベースロックの前に、全てのプロトコル逸脱は、実験結果に影響を与える可能性に関してレビュー及び分類される。プロトコル逸脱は、治療群毎に要約される。
【０１９９】

人口統計学的及び他のベースライン特性は、記述統計を使用して治療群毎に要約される。

【０２００】

全ての前薬及び併用薬は、ＷＨＯ　Ｄｒｕｇ　Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙを使用してコード化される。前薬及び併用薬は、記述統計を使用して治療群毎に要約される。

【０２０１】

治験薬への曝露は、記述統計を使用して治療群毎に要約される。

【０２０２】

安全性分析は、安全性分析セットのデータを使用して実施される。安全性変数には、ＴＥＡＥ、臨床検査値、バイタルサイン、及びＥＣＧ結果が含まれる。特に記載のない限り、いずれの安全性の変数についても、正式な推論分析は行われない。

【０２０３】

有害事象の逐語的用語は、医薬品規制用語集（Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ　ｆｏｒ　Ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ　Ａｃｔｉｖｉｔｉｅｓ）（ＭｅｄＤＲＡ）を使用してコード化される。少なくとも１つのＡＥを有する対象の全体的な発生率は、治療群毎に要約される。ＴＥＡＥの発生率は、治療群、器官別大分類（ＳＯＣ）、及び好ましい基本語（ＰＴ）毎に要約される。各対象は、ＳＯＣ及び好ましい基本語毎に１回のみカウントされる。ＡＥは、治験薬の最初の用量後、及び対象の治験薬の最後の用量後２８日以内に発生した場合、治療で発生とみなされた。

【０２０４】

全ての連続的な実験室検査変数について、全ての報告された値及びベースライン値からの変化の記述統計は、治療群及び来院毎に要約される。

【０２０５】

全ての連続的なバイタルサインについて、全ての報告された値及びベースライン値からの変化の記述統計は、治療群及び来院毎に要約される。

【０２０６】

一次変数について、喘息関連事象を有した対象の割合の比較は、Ｗａｌｄ　Ｚ検定（連続性を補正）を介する。要約統計は、各治療群における事象の有無を示す２×２の表を介して提供される。試験統計量、その関連するｐ値、及び治療差の９５％信頼区間も提供される。

【０２０７】

全ての他の有効性変数は、記述統計を使用して要約される。連続データにおける記述統計量には、対象の数（ｎ）、平均値、標準偏差、中央値、最小値、及び最大値が含まれる。ベースライン変数からの変化の要約には、ベースライン値及び関心対象の時点での対応する値の両方を有する対象のみが含まれる。分類データにおける記述統計量には、頻度及びパーセンテージが含まれる。

【０２０８】

全ての統計分析に関する更なる詳細は、試験統計分析計画書（ＳＡＰ）において見出され得る。

【０２０９】

全てのＰＫ、ＰＤ及びバイオマーカー変数について、記述統計は、治療群及び時点毎に提示される。

【０２１０】

全ての免疫原性変数について、記述統計は、治療群及び時点毎に提示される。

【０２１１】

以下の表４は、本出願で言及される配列を提供する。

【表４－１】

表４：配列表

配列番号	説明	配列
1	ヒトDcR3アミノ酸配列	MRALEGPGLS LLCLVLALPA LLPVPAVRGV AETPTYPWRD AETGERLVCA QCPPGTFVQR PCRRDSPTTC GPCPPRHYTQ FWNYLERCRY CNVLCGEREE EARACHATHN RACRCRTGFF AHAGFCLEHA SCPPGAGVIA PGTPSQNTQC QPCPPGTFSA SSSSSEQCQP HRNCTALGLA LNVPGSSSHD TLCTSCTGFP LSTRVPGAEE CERAVIDFVA FQDISIKRLQ RLLQALEAPE GWGPTPRAGR AALQLKLRRR LTELLGAQDG ALLVRLLQAL RVARMPGLER SVRERFLPVH
2	重鎖(HC)CDR1抗体F19	GYNWH
3	HC CDR2 抗体F19	EITHSGSTNYNPSLKS
4	HC CDR3 抗体F19	EIAVAGTGYYGMDV
5	LC CDR1 抗体F19	RASQGINSAFA
6	LC CDR2 抗体F19	DASSLES
7	LC CDR3 抗体F19	QQFNSYPLT

【表４－２】

配列番号	説明	配列
8	重鎖抗体 F19	QVQLQQWGAG LLKPSETLSL TCAVYGGSFS GYNWHWIRQP PGKGLEWIGE ITHSGSTNYN PSLKSRVTIS VDTSKNQFSL KLSSVTAADT AVYYCVREIA VAGTGYYGMD VWGQGTTVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFEGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLG
9	軽鎖抗体 F19	AIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIN SAFAWYQQKP GKAPKLLIYD ASSLESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FNSYPLTFGG GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC
10	代替 LC CDR1 抗体 F19	RASRGINSAFA
11	代替 LC CDR2 抗体 F19	DASSLES
12	代替 LC CDR3 抗体 F19	QQFNSYPLT
13	代替 LC CDR1 抗体 F19	RVSQGISSYLN
14	代替 LC CDR2 抗体 F19	SASNLQS
15	代替 LC CDR3 抗体 F19	ARTNAPPT
16	代替 LC CDR1 抗体 F19	RMSQGISSYLA
17	代替 LC CDR2 抗体 F19	AASTLQS
18	代替 LC CDR3 抗体 F19	QQYYSFPYT
19	代替 LC CDR1 抗体 F19	RASQGVSSYLA
20	代替 LC CDR2 抗体 F19	DASNRAT
21	代替 LC CDR3 抗体 F19	QQRSNWHP
22	HC CDR1 抗体 E1	RFNMN
23	HC CDR2 抗体 E1	YISSSSYTIYYADSVKG
24	HC CDR3 抗体 E1	SIAAFDY

【表４－３】

配列番号	説明	配列
25	LC CDR1 抗体 E1	RASQGISSALA
26	LC CDR2 抗体 E1	DASSLES
27	LC CDR3 抗体 E1	QQFNSYRT
28	代替 LC CDR1 抗体 E1	RASQSVSSSYLT
29	代替 LC CDR2 抗体 E1	GASSRAT
30	代替 LC CDR3 抗体 E1	QQYGSSMYT
31	代替 LC CDR1 抗体 E1	RASQSVSSSYLA
32	代替 LC CDR2 抗体 E1	GASNRAT
33	代替 LC CDR3 抗体 E1	QQYGSSPWT
34	HC CDR1 抗体 E13	NAWMS
35	HC CDR2 抗体 E13	RIKSKIDGGTTDYAAPVKG
36	HC CDR3 抗体 E13	AMAGAFGF
37	LC CDR1 抗体 E13	RASQSVSSSYLA
38	LC CDR2 抗体 E13	GASSRAT
39	LC CDR3 抗体 E13	QQYGSSPMYT
40	HC CDR1 抗体 E63	SGGYYWS
41	HC CDR2 抗体 E63	YIYYSGSTNYNPSLKS
42	HC CDR3 抗体 E63	WITMFRGVGFDP
43	LC CDR1 抗体 E63	RASQSIGSSLH
44	LC CDR2 抗体 E63	YASQSFS
45	LC CDR3 抗体 E63	RQSSSLPLT
46	HC CDR1 抗体 F23	GYYWN
47	HC CDR2 抗体 F23	EINQYNPSLKS
48	HC CDR3 抗体 F23	EIAIADKGYYGLDV

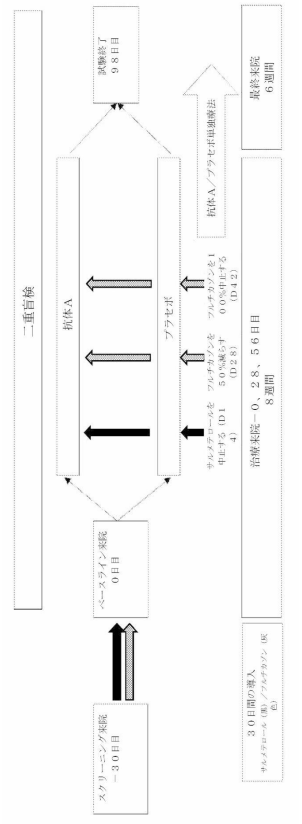
【表４－４】

配列番号	説明	配列
49	LC CDR1 抗体 F23	RASQGISSALA
50	LC CDR2 抗体 F23	DASSLES
51	LC CDR3 抗体 F23	QQFNSYPLT
52	HC CDR1	SYYIH
53	HC CDR2	PGSDITKYNEKFKG
54	HC CDR3	GISTYSAMDF
55	LC CDR1	KASQDVGTAVA
56	LC CDR2	WASTRHT
57	LC CDR3	QQYSSYPLT
58	HC 可変領域	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYYIHWVRQA PGQRLEWMGW IFPGSDITKY NEKFKGRVTI TRDTSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARED YGISTYSAMD FWGQGTLVTV SS
59	LC 可変領域	DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCKASQDVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYW ASTRHTGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YSSYPLTFGQ GTKVEIKR
60	18E04 の HC CDR1	HFDIN
61	18E04 の HC CDR2	WMNPDSDNTDYAQEFQG
62	18E04 の HC CDR3	GGTTLDY
63	18E04 の LC CDR1	SGDALPKKYAY
64	18E04 の LC CDR2	EDSKRPS
65	18E04 の LC CDR3	YSTDSSDNHVI
66	98C07 の HC CDR1	DYYMS
67	98C07 の HC CDR2	YISRSSFIYYSESVKG
68	98C07 の HC CDR3	WELSPFDY
69	98C07 の LC CDR1	RASQGISNYLA
70	98C07 の LC CDR2	AASSLQS
71	98C07 の LC CDR3	QQYNTYPFT
72	1C02 の HC CDR1	YYGIS
73	1C02 の HC CDR2	WISANSGNTNYAQKFQG
74	1C02 の HC CDR3	GGVAVLEY
75	1C02 の LC CDR1	WASQGISSYLA

【表４－５】

配列番号	説明	配列
76	1C02 の LC CDR2	VASTLQS
77	1C02 の LC CDR3	QQLKIYPLT
78	1C06 の HC CDR1	DYYMN
79	1C06 の HC CDR2	DISSRDNTIYYADSVKG
80	1C06 の HC CDR3	ARERGFGDYFGMDV
81	1C06 の LC CDR1	RASQDISSALA
82	1C06 の LC CDR2	DASSLES
83	1C06 の LC CDR3	QQFNTYPLT
84	抗体 F19 の重鎖可変領域(VH)	QVQLQQWGAGLLKP SETLSLTCAVYGGSFSGYNWH WIRQPPGKGLEWIGEITHSGSTNYNPSLK SRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVR EIAVAGTGYYGMDVWG QGTTVTVSS
85	抗体 F19 の軽鎖可変領域(VL)	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCR ASQGINSAFAWYQQKPGKAPKLLI YDASSLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK

【図面】
【図１】



【配列表】
20255018650000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/60064

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61K 39/395, A61P 11/06, C07K 16/28 (2023.01)
ADD.

CPC - INV. A61K 39/3955, A61P 11/06, C07K 16/2896
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X -- Y	US 2017/0058037 A1 (LA JOLLA INSTITUTE FOR ALLERGY AND IMMUNOLOGY) 2 March 2017 (02.03.2017); especially para [0007], [0037]-[0038]	1 --- 2-3
Y	US 2012/0076798 A1 (GRANGER et al.) 29 March 2012 (29.03.2012); especially para [0151], [0242]; SEQ ID NOs: 4, 8	2-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 June 2023 (04.06.2023)	JUN 22 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/60064

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4-54
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Continued on Supplemental Page

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3, limited to SEQ ID NOs: 2-7

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/60064

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

Group I+: Claims 1-3, directed to a method of treating asthma comprising administering an anti-LIGHT antibody. The method will be searched to the extent that the anti-LIGHT antibody encompasses a heavy chain and a light chain that together comprise CDR-H1, CDRH2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, and CDR-L3 of SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6, and 7, respectively. The first named invention was determined based on the first set of CDRs listed in claim 2. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. It is believed that claims 1-3 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass an anti-LIGHT antibody comprising a heavy chain and a light chain that together comprise CDR-H1, CDRH2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, and CDR-L3 of SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5, 6, and 7, respectively. Additional sets of CDR sequences will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected sets of CDR sequences. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention feas are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. An exemplary election would be wherein the anti-LIGHT antibody encompasses a heavy chain and a light chain that together comprise CDR-H1, CDRH2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, and CDR-L3 of SEQ ID NOs: 10, 11, 12, 13, 14, and 15 (claims 1-2).

The inventions listed as Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features

No technical features are shared between the amino acid sequences of Groups I+ and, accordingly, these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share technical features, these shared technical features are previously disclosed by the prior art, as further discussed below.

Common Technical Features

The feature shared by Groups I+ is a method of treating asthma, including non-eosinophilic asthma (NEA), comprising administering an effective amount of an anti-LIGHT antibody to a subject in need thereof, wherein the anti-LIGHT antibody comprises a heavy chain and a light chain.

However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is taught by US 2017/0058037 A1 to La Jolla Institute for Allergy and Immunology (hereinafter 'LaJolla').

LaJolla discloses a method of treating asthma (para [0009] - "methods of treating asthma. In one embodiment, a method includes contacting or administering a sufficient amount of an inhibitor of LIGHT (p30 polypeptide) to a subject in need thereof to treat asthma."), including non-eosinophilic asthma (NEA), comprising administering an effective amount of an anti-LIGHT antibody to a subject in need thereof (para [0071] - "a method includes administering to a subject an amount of LIGHT inhibitor sufficient to reduce or decrease progression, severity, frequency, duration, susceptibility or probability of one or more adverse symptoms caused by or associated with asthma (allergic or non-allergic)"; para [0037]-[0038] - "Exemplary LIGHT inhibitors include, for example, small organic compounds (e.g., drugs), polypeptide sequences such as antibodies and antibody subsequences that bind to LIGHT (p30 polypeptide)... Exemplary LIGHT antibodies include, for example, antibodies that bind to human LIGHT."; Note, non-allergic asthma is a type of non-eosinophilic asthma, see instant specification para [005]), wherein the anti-LIGHT antibody comprises a heavy chain and a light chain (para [0039] - "Antibodies include mammalian, human, humanized, humaneered or primatized forms of heavy or light chain, VH and VL, respectively, immunoglobulin (Ig) molecules."; para [0042] - "A 'human antibody' means that the amino acid sequence of the antibody is fully human, i.e., human heavy and light chain variable and constant regions.").

As the technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered special technical features that would otherwise unify the groups.

Groups I+ therefore lack unity of invention under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Item 4 (continued)
Claims 4-54 are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
C12N 15/13 (2006.01)	C07K 16/24	ZNA	
	C12N 15/13		

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁護士　山本 健策

(72)発明者　ニール， ギャリー エー.
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８５０， ロックビル， ゲイザー ロード ５４０， スイート ４００， アヴァロ セラピューティクス， インコーポレイテッド 気付

(72)発明者　ウィルキンス， エイチ. ジェフリー
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８５０， ロックビル， ゲイザー ロード ５４０， スイート ４００， アヴァロ セラピューティクス， インコーポレイテッド 気付

(72)発明者　キャリントン， シェリダン ジェイ.
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８５０， ロックビル， ゲイザー ロード ５４０， スイート ４００， アヴァロ セラピューティクス， インコーポレイテッド 気付

Ｆターム（参考）　4C085 AA13 AA14 CC22 DD62 EE01 GG02 GG04
4C086 AA01 AA02 DA08 MA17 MA65 MA66 NA05 ZA59 ZC51 ZC75
4C206 AA01 AA02 FA14 KA01 MA01 MA02 MA04 MA37 MA85 MA86 NA05 ZA59 ZC75
4H045 AA10 AA30 BA09 CA40 DA76 EA20 EA50 FA74