

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成26年11月20日 (2014.11.20)

【公表番号】特表2013-544235(P2013-544235A)

【公表日】平成25年12月12日 (2013.12.12)

【年通号数】公開・登録公報2013-067

【出願番号】特願2013-533226(P2013-533226)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

C 0 7 K 16/24 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/522 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/573 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 N

C 0 7 K 16/24 Z N A

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 31/522

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 31/573

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 39/395 Y

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成26年10月3日 (2014.10.3)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

喘息に関連する肺機能障害がある対象を処置するための医薬であって、

(a) 一連の C D R の H C D R 1、H C D R 2、H C D R 3、L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 を含むヒト抗体 V H ドメインおよびヒト抗体 V L ドメインから成る抗体抗原結合部位を含む抗ヒトインターロイキン 1 3 (I L - 1 3) 抗体またはそのヒト I L - 1 3 結合断片であって、該 V H ドメインが H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 を含み、該 V L ドメインが L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 を含み、H C D R 1 が

配列番号 7 のアミノ酸配列を有し、H C D R 2 が配列番号 8 のアミノ酸配列を有し、H C D R 3 が配列番号 9 のアミノ酸配列を有し、L C D R 1 が配列番号 10 のアミノ酸配列を有し、L C D R 2 が配列番号 11 のアミノ酸配列を有し、L C D R 3 が配列番号 12 のアミノ酸配列を有するもの；

(b) ヒト抗体 V H ドメイン (配列番号 15) およびヒト抗体 V L ドメイン (配列番号 16) から成る抗体抗原結合部位を含む抗ヒト I L - 13 抗体またはそのヒト I L - 13 結合断片；および

(c) 全抗体が I g G 4 である、(a) または (b) に記載の抗ヒト I L - 13 抗体またはそのヒト I L - 13 結合断片；

からなる群から選択される抗ヒト I L - 13 抗体またはそのヒト I L - 13 結合断片を肺機能改善のための有効成分として含み、肺機能の改善が 1 秒間努力呼気肺活量 (F E V₁) の該医薬投与前に取ったベースライン F E V₁ 測定と比較した 5 % ~ 18 % の改善により決定される、医薬。

【請求項 2】

喘息に関連する肺機能障害がある対象の肺機能を改善するための医薬であって、

(a) 一連の C D R の H C D R 1、H C D R 2、H C D R 3、L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 を含むヒト抗体 V H ドメインおよびヒト抗体 V L ドメインから成る抗体抗原結合部位を含む抗ヒトインターロイキン 13 (I L - 13) 抗体またはそのヒト I L - 13 結合断片であって、該 V H ドメインが H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3 を含み、該 V L ドメインが L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3 を含み、H C D R 1 が配列番号 7 のアミノ酸配列を有し、H C D R 2 が配列番号 8 のアミノ酸配列を有し、H C D R 3 が配列番号 9 のアミノ酸配列を有し、L C D R 1 が配列番号 10 のアミノ酸配列を有し、L C D R 2 が配列番号 11 のアミノ酸配列を有し、L C D R 3 が配列番号 12 のアミノ酸配列を有するもの；

(b) ヒト抗体 V H ドメイン (配列番号 15) およびヒト抗体 V L ドメイン (配列番号 16) から成る抗体抗原結合部位を含む抗ヒト I L - 13 抗体またはそのヒト I L - 13 結合断片；および

(c) 全抗体が I g G 4 である、(a) または (b) に記載の抗ヒト I L - 13 抗体またはそのヒト I L - 13 結合断片；

からなる群から選択される抗ヒト I L - 13 抗体またはそのヒト I L - 13 結合断片を有効成分として含み、肺機能の改善が 1 秒間努力呼気肺活量 (F E V₁) の該医薬投与前に取ったベースライン F E V₁ 測定と比較した 5 % ~ 18 % の改善により決定される、医薬。

。

【請求項 3】

該抗体またはそのヒト I L - 13 結合断片が免疫グロブリン分子、モノクローナル抗体、キメラ抗体、C D R グラフト抗体、ヒト化抗体、F a b、F a b'、F (a b')₂、F v、ジスルフィド結合 F v、s c F v、単一ドメイン抗体、二重特異性抗体 (d i a b o d y)、多特異性抗体、二重特異性抗体 (d u a l - s p e c i f i c a n t i b o d y)、および二重特異性抗体 (b i s p e c i f i c a n t i b o d y) からなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の医薬。

【請求項 4】

前記喘息が、アトピー性喘息、非アトピー性喘息、中等症から重症の喘息、吸入または経口コルチコステロイドによってコントロール不良の中等度から重症の喘息、および G I N A スコア 5、4、3、2、または 1 の喘息から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 5】

前記対象が吸入コルチコステロイド、長時間作用型 β 2 拮抗薬 (L A B A)、テオフィリン、ロイコトリエン拮抗薬、経口コルチコステロイドから選択される 1 つまたは複数のさらなる治療薬による同時治療を受けている、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬。

。

【請求項 6】

100～800mgの範囲内の用量で皮下投与される、請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 7】

用量が150、300、および600mgの皮下投与から選択される、請求項6に記載の医薬。

【請求項 8】

100～1800mgの範囲内の用量で静脈内投与される、請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 9】

1、2、3、4、6、8、10、および12週間毎から選択される頻度で投与される、請求項1～8のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 10】

肺機能の改善が、治療開始に続いて15日目までに検出される、請求項1～9のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 11】

肺機能の改善が、治療休止の少なくとも12週間後に検出される、請求項1～9のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 12】

対象が中等症～重症喘息（GINA4または5）を有する、請求項1～11のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 13】

抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片が一連のCDRのHCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLCDR3を含むヒト抗体VHドメインおよびヒト抗体VLドメインから成る抗体抗原結合部位を含む抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片であって、該VHドメインがHCDR1、HCDR2およびHCDR3を含み、該VLドメインがLCDR1、LCDR2およびLCDR3を含み、HCDR1が配列番号7のアミノ酸配列を有し、HCDR2が配列番号8のアミノ酸配列を有し、HCDR3が配列番号9のアミノ酸配列を有し、LCDR1が配列番号10のアミノ酸配列を有し、LCDR2が配列番号11のアミノ酸配列を有し、LCDR3が配列番号12のアミノ酸配列を有するものであり、2週間または4週間の間隔で、150mg、300mgおよび600mgから選択される用量で皮下投与により投与されるかまたは1500mgの用量で静脈内投与により投与される、請求項1～12のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 14】

抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片が一連のCDRのHCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLCDR3を含むヒト抗体VHドメインおよびヒト抗体VLドメインから成る抗体抗原結合部位を含む抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片であって、該VHドメインがHCDR1、HCDR2およびHCDR3を含み、該VLドメインがLCDR1、LCDR2およびLCDR3を含み、HCDR1が配列番号7のアミノ酸配列を有し、HCDR2が配列番号8のアミノ酸配列を有し、HCDR3が配列番号9のアミノ酸配列を有し、LCDR1が配列番号10のアミノ酸配列を有し、LCDR2が配列番号11のアミノ酸配列を有し、LCDR3が配列番号12のアミノ酸配列を有するものである、請求項1～12のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 15】

抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片がヒト抗体VHドメイン（配列番号15）およびヒト抗体VLドメイン（配列番号16）から成る抗体抗原結合部位を含む、請求項1～12のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 16】

肺機能の改善がF E V₁の該医薬投与前に取ったベースラインF E V₁測定と比較した5 %～1 2 %の改善により決定される、請求項1～1 5のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項1 7】

肺機能の改善がF E V₁の該医薬投与前に取ったベースラインF E V₁測定と比較した1 0 %～1 6 %の改善により決定される、請求項1～1 5のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項1 8】

肺機能の改善がF E V₁の該医薬投与前に取ったベースラインF E V₁測定と比較した1 2 %～1 8 %の改善により決定される、請求項1～1 5のいずれか一項に記載の医薬。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 4】

気道過敏性（A H R）は、冷氣などの非特異的刺激に対する、気道の過剰な狭窄である。A H Rと粘液過剰産生は、どちらもこの疾患に付随する死亡数（英国では毎年約2 0 0 0人の死者）の原因である、喘息発作（増悪）に特徴的な息切れをもたらす、変わりやすい気道閉塞の原因であると考えられる。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 5】

現行の英国胸部疾患学会（B T S）および喘息管理に関する国際指針（G I N A）ガイドラインは、喘息治療に対する段階的な取り組みを提言する。大多数の喘息患者は、 β_2 アドレナリン受容体作動薬またはロイコトリエン阻害剤と組み合わされた、コルチコステロイド吸入の「標準的治療」によって、現在のところコントロールされている、軽症から中等症の疾患を有する。しかし患者が治療計画に従わないこともあり、それは治療の有効性を低下させる。より重症の疾患では、経口コルチコステロイドによる長期治療が必要とされることもあるが、それは骨粗鬆症、糖尿病、および口腔カンジダ症などの副作用と関連付けられている。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 6】

従来の治療法は、多くの患者において軽症から中等症の疾患を緩和するが、喘息患者の小集団（中等症から重症集団のおよそ2 5 %）では、適切な治療にもかかわらず、継続的な症状、頻繁な増悪、持続性で変わりやすい気道閉塞、および β_2 作動薬に対する頻繁な要求の観点から、喘息はコントロール不良であり続ける。これは、生活の質に対するかなりの影響、医療財源の不相応な使用、そして全身性ステロイド常用からの有害効果をもたらす。英国の喘息人口の約6 %に相当するこれらの患者の重篤な増悪の結果としての入院は、保健医療当局に対する喘息の顕著な経済的負担の大部分を占める。したがって特に、喘息指針によって推奨される高用量の吸入または経口コルチコステロイドのいずれかによって受ける利益が、非常に限定的であることが多い、より重症の喘息疾患がある対象において、喘息の新療法に対する明らかな必要性がある。さらに高用量のコルチコステロイドによる治療は、成長速度の低下と関連付けられているために、喘息がある小児の新療法に対する必要性がある。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

喘息の病理学は、無害抗原に対する免疫系の不適切な応答に起因する、進行中のTh2リンパ球媒介炎症によって引き起こされると考えられる。インターロイキン-13（IL-13）は、喘息表現型のあらゆる側面の発生と維持に寄与する、重要な多面的Th2サイトカインとして出現した。ヒトインターロイキン（IL）-13は、未修飾分子量がおよそ12kDaである、114個のアミノ酸のタンパク質である。IL-13は、それがアミノ酸レベルで30%の配列類似性を共有する、IL-4と最も綿密に関連している。IL-13は、インターロイキン4（IL-4）と、受容体成分および多数の生物学的特性を共有する。IL-13受容体（IL-13Ra1とIL-4Raのヘテロ二量体）は、喘息と関係があると見なされる、白血球サブセット（好酸球、好中球、B細胞、NK細胞）および構造的細胞（上皮性細胞、線維芽細胞、平滑筋）上で発現される。これらの細胞に対するIL-13の作用は、喘息の主要な特徴である、気道応答性亢進、炎症ならびに線維症および粘液分泌過多をはじめとする根本的な気道の構造的変化を促進する過程を刺激することである（Hershey, 2003）。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

IL-13 mRNAまたはタンパク質レベルは、対照と比較して、喘息患者からの気管支生検、痰、およびBAL流体中で上昇し（Humbert et al., 1997; Kotsimbos et al., 1996; Komai-Koma et al., 2001; Naseer et al., 1997）、アレルゲンに曝露した喘息患者からのBALサンプル中でさらに増大する（Huang et al., 1995; Kroegel et al., 1996）。肺中のIL-13タンパク質発現はまた、喘息重症度とコントロールの双方に相関する。軽症のステロイド未処置喘息患者は、「正常人」と比較して痰中のIL-13が上方制御されており、経口コルチコステロイドに至る標準的治療にもかかわらずコントロール不良の重症喘息患者でも同様である；中等症喘息患者（吸入コルチコステロイドによって良好にコントロールされている）では、IL-13発現の上方制御は報告されていない（Saha et al., 2008）。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

IL-13経路における遺伝的多形はまた、アトピーと喘息の双方とも関連付けられている；IL-13 Q130Rは、喘息、アトピー、および血清IgE上昇と関連付けられており（Heinzmann et al., 2000; Liu et al., 2000; Kauppi et al., 2001）、野生型IL-13よりも、シグナル伝達IL-13受容体（Ra1）および下流機能をより効率的に活性化する一方、デコイ受容体（Ra2）とは効率的に結合しない（Vladich et al., 2005）。アトピーおよび喘息のリスクと関連付けられている同様の多形性は、IL-13プロモーター（Howard et al., 2001およびvan der Pouw Kra

an et al., 1999)、IL4Rα (Howard et al., 2002)、およびIL-13受容体下流の主要シグナル伝達分子であるSTAT6 (Tamura et al., 2003)中で観察されている。IL-13変種(Q130R)およびこの変種に対する抗体は、国際公開第01/62933号パンフレットで考察されている。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

ヒトの喘息の諸相を模倣するモデルからの動物モデルデータは、IL-13が喘息表現型の発生と維持における主要媒介物であるという仮説を支持する。アレルギー未感作マウスの気道への組換えIL-13の投与は、AHR、気道炎症、および粘液生成をもたらす(Wills-Karp et al., 1998; Grunig et al., 1998; Venkayya et al., 2002)。同様の病態は、肺中でIL-13が選択的に過剰発現される遺伝子導入マウスでも見られるが、より長期のIL-13への曝露は線維症もまたもたらす(Zhu et al., 1999)。同じ「喘息」表現型は、感作マウスにおけるアレルギー暴露に続いて生じ、これもまたIL-13と関連付けられている。強力なIL-13中和剤である可溶性IL-13Rα2は、AHR、粘液分泌過多、および肺炎症を阻害することが示されている(Wills-Karp et al., 1998; Grunig et al., 1998)。NHP断片抗原暴露研究はまた、IL-13中和抗体の抗炎症効果も示した(Bree et al., 2007)。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

IL-13が作用することが知られている、喘息に関与する細胞の範囲、そしてこのインターロイキンに帰するとされる病原性機能を考えると、喘息におけるIL-13の重要な役割が予測され得る。患者におけるIL-13発現と疾患重症度の間の関係性の証拠と相まって(Saha et al., 2008)、IL-13の中和は、喘息治療の信ずるに足るアプローチである。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

したがって徴候は、特にAHRおよび好酸球増加症をはじめとする喘息様の特徴がある患者において、IL-13がCOPDの病因に重要な役割を果たすことを示している。IL-13のmRNAレベルは、報告される肺疾患がない対象の肺サンプルと比べて、COPD病歴がある対象からの剖検組織サンプルでより高いことが示されている。別の研究では、COPD患者からの肺末梢部切片の免疫組織化学的検査によって、IL-13のレベル上昇が実証される。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

喘息、COPDまたは肺線維症によるものであり得る、肺機能障害がある対象において、特にFEV₁またはFVCによる評価としての肺機能低下の改善、維持または低減のために、IL-13拮抗薬、特にトラロキヌマブ、またはそのIL-13中和断片などの抗IL-13抗体を提供することが、本発明の目的である。例えば痰中の検出可能なIL-13に基づいて、気道IL-13が上方制御されている対象における喘息治療のために、IL-13拮抗薬を提供することも本発明のさらなる目的である。IL-13拮抗薬による治療から利益を受ける見込みのある喘息を有する対象を同定する方法を提供することも本発明のさらなる目的であり、前記対象は、例えば痰中の検出可能なIL-13に基づいて、気道IL-13が上方制御されている。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0030】

本発明の組成物は、液体または固体形態で調合されてもよい。固体形態は、静脈内または皮下注射による投与前の再構築のために、または吸入のために提供されてもよい。用いられる組成物は、分子の物理化学的特性と送達手段に左右される。配合物は、例えば糖類、アミノ酸、および界面活性剤などの賦形剤、または賦形剤の組み合わせを含んでもよい。液体配合物は、広範囲に及ぶ抗体濃度およびpHを含んでもよい。固体配合物は、例えば凍結乾燥、噴霧乾燥、または超臨界流体技術による乾燥によって製造されてもよい。配合物は意図される送達手段に左右され、例えば肺送達のための配合物は、吸入時の肺深部への浸透を確実にする物理特性がある粒子からなってもよい。

【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0053

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0053】

上述の抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片の好ましい態様では、全抗体がIgG4である。

【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0069

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0069】

本発明のいくつかの態様では、肺機能障害がある対象はステロイド未処置である。

【手続補正15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0090

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0090】

主要組み入れ規準

男性または女性対象。

スクリーニング時に年齢18～65歳。

対象は $18 \sim 40 \text{ kg/m}^2$ の間の体型指数 (BMI) を有さなくてはならない。スクリーニング評価をはじめとするあらゆるプロトコル関連手順を実施する前に、対象から書面によるインフォームドコンセントを得た。

医師により診断された、適切な喘息コントロール薬剤による治療を要する中等症から重症の持続型喘息。

気管支拡張剤後に FEV_1 が $\geq 12\%$ および $\geq 200 \text{ mL}$ の可逆性を示し、または過去 1 年以内に以前の検査でこのような値を示し、または過去 1 年以内に陽性の気道過敏性 (AHR) 検査結果がある。

気管支拡張剤前 FEV_1 の値が、1 回目および 3 回目の来院時における個々の予測値の $\geq 40\%$ 。

専門家パネル報告 (EPR) 3 に一致する、コントロール不良の喘息。スクリーニング来院の 2 ～ 4 週間前に、対象は、以下の 1 つまたは複数の病歴を有すべきである。

日中喘息症状 ≥ 2 日/週

夜間覚醒 ≥ 1 夜/週

サルブタモール使用 ≥ 2 日/週。

1 回目および 3 回目の来院時の ACQ スコア ≥ 1.5 。

過去 1 年以内における、少なくとも 1 回の予定外の医療的遭遇を要する喘息増悪出現。

妊娠可能な女性は、手術による不妊 (卵間結紮をはじめとする) および/または閉経の少なくとも 2 年後である場合を除いて、治験薬の最初の投与に先だって妊娠検査が陰性でなくてはならず、(経口、注射用、経皮、または埋め込み避妊薬、子宮内避妊器具、殺精子剤付き女性コンドーム、殺精子剤付きペッサリー、子宮頸キャップ、男性性的パートナーによるコンドームの使用をはじめとする) 2 種の効果的な避妊法を使用すること；またはスクリーニングから治験 169 日目までの禁欲、または無精子の性的パートナーに合意しなくてはならない。妊娠可能な女性は、治験中および治験終了後の少なくとも 2 ヶ月間避妊を継続しなくてはならない。

男性は、外科的無精子でない限り、2 種の効果的な避妊法 (殺精子剤付きコンドーム) を同様に実施しなくてはならず、治験 1 日目から治験 169 日目まで、このような予防策を用いなくてはならない。

その他の点では、病歴および所属年齢群に対する理学的検査から健康とされる。

喘息以外の急性または慢性呼吸病変を示唆する所見がない、12 ヶ月前以内の胸部 X 線。

プロトコルの要求に応じて治験 169 日目まで、経過観察期間を完了する能力と意志。

【手続補正 16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0091

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0091】

主要除外基準

治験薬の任意のあらゆる成分に対する、既知のアレルギー歴または反応。

治験開始時の喘息以外の急性疾患。

スクリーニングに先だつ 4 週間以内の活動性感染症歴、または進行中の慢性感染症をはじめとする臨床的に有意な活動性感染症の形跡。

急性または慢性下痢をもたらす寄生虫による感染が知られている場所における、未処理水摂取歴；またはスクリーニングに先だつ 6 ヶ月以内の寄生虫感染症の診断。

治験における無作為化前の 30 日以内の免疫抑制剤の使用 (最高 10 mg/日 の経口プレドニゾンと、吸入および局所コルチコステロイドとを除く)。

治験における無作為化前の 30 日以内の免疫グロブリンまたは血液製剤の投与。

本治験における治験薬の最初の投与前 6 ヶ月以内、または治験作用物質または生物学的製剤の 5 半減期以内のどちらかより長い期間中の、あらゆる任意の治験薬治療の投与、ま

たはオマリズマブをはじめとするあらゆる任意の生物学的製剤の使用。

あらゆる既知の免疫不全疾患の病歴。

病歴および／または対象の口頭報告での判定による、B型肝炎表面抗原、またはC型肝炎ウイルス抗体の陽性。

病歴および／または対象の口頭報告での判定による、ヒト免疫不全症ウイルス検査陽性または抗レトロウイルス薬の服用。

スクリーニングに先立つ4週間以内の生または弱毒化ワクチン接種。

治験中に対象の安全性を損なうこともある、介入疾患の既往歴または形跡。

研究者の見解で、心電図（ECG）における臨床的に有意な異常の病歴。

授乳（女性）

過去1年以内のアルコールまたは薬物乱用治療歴。

慢性閉塞性肺疾患（COPD）を示唆する病歴および年間 ≥ 10 パックの喫煙。

理学的検査における、あらゆる全身性疾患の形跡。

治験1日目に先立つ1年以内に治癒的療法によって、明らかに成功裏に治療された子宮頸部の基底細胞腫または上皮内がん、または参加に先立つ5年以内に治癒的療法によって、明らかに成功裏に治療されたその他の悪性腫瘍を除く、がんの病歴。

吸入された職業性物質または煙霧への既知の曝露。

研究者の見解で、治験薬の評価または研究結果解釈に干渉する、あらゆる病状（例えば嚢胞性線維症〔CF〕またはCOPD）。

法的に施設に収容された個人。

治験施設の従業員または治験実施に関与するあらゆるその他の個人、またはそのような個人の家族。

【手続補正17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0153

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0153】

試薬

1. MPXHCYT0-60K（Luminoxキットカタログ番号MPXHCYT0-60K）：

濾過アッセイプレート：カタログ番号MX-PLATE

抗IL-13抗体コンジュゲートビーズ：カタログ番号MXHIL-13、ビーズ領域50、50×原液

標準試料、rhIL-13：カタログ番号MXH8060

品質管理#1 & #2：MXH6060およびMXH6060-2

ビオチンコンジュゲート抗IL-13検出抗体：カタログ番号MXH1060-1、1×原液

ストレプトアビジン-フィコエリトリン検出染料：カタログ番号L-SAPE9、1×原液

緩衝液：アッセイ緩衝液（1×）、ビーズ希釈緩衝液（1×）、洗浄緩衝液（25×）

2. Luminoxシース液 カatalog番号40-50000

【手続補正18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0157

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0157】

5週間のスクリーニング／慣らし期間（—5から—1週 [—1日目]）が、治験薬投与に先行する。—4週（—28日）目から、対象に、MDI（230 μ g / 21 μ g）の2

回吸入を毎日2回の用量で、またはDPI (500 µg / 50 µg) の1回吸入を毎日2回の用量で、固定用量のフルチカソン／サルメテロールの併用製品を投与する。治験施設／対象は、それぞれの国で認可されており利用できるならば、フルチカソン／サルメテロールのいずれかのプレゼンテーションを使用することが許される。対象に、追加的な喘息コントロール剤（ロイコトリエン修飾剤、テオフィリン、クロモン、またはOCS ≤ 20 mg / 日をはじめとする）もまた投与されている場合、これらの薬剤は、スクリーニング／慣らし期間中、安定用量で継続されなくてはならない。治験中、対象は、彼らの個別化喘息行動計画で文書化されるように、必要に応じて吸入緩和療法を使用してもよい（例えば短時間作用β₂作動薬または短時間作用抗コリン性）。

【手続補正19】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0158

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0158】

対象は、治験期間中そして53週目まで、安定用量の追加的な喘息コントロール剤ありまたはなしで、固定用量のフルチカソン／サルメテロールの併用製品の投与を続ける。治験期間中に喘息悪化を経験した対象はそれ相応に治療され、治験に残留する。対象は、53週目に、有効性評価項目のアセスメントのために診療所に戻る。対象には、59、67、および75週目に、3回の追加的な経過観察を行う。53週目の来院後、バックグラウンド薬剤は、研究者が必要であると考ええる場合、変更してもよい。治験の一環として、選択された治験施設は、気管壁の厚さをはじめとする可能な気管壁の構造変化を測定するためのHRCTスキャンニングを使用した、サブ研究に参加する。スキャンを実施する能力と意志によって、治験施設が選択される。このサブ研究への参加は、選択された治験施設の対象にとって任意である。HRCTサブ研究のための2つの各コホートへのおよそ40人の対象の動員を目標とするために、適切な数の治験施設が同定される。対象は、5週間のスクリーニング／慣らし期間（—5から—1週間）、48週間または50週間の治療期間（コホート1では1～51週間、コホート2では1～49週間）、および24週間の経過観察期間（51～75週間）を含めて、治験に79週間参加する。