

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2023-534916
(P2023-534916A)

(43)公表日 令和5年8月15日(2023.8.15)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/02
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00

F I
 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全74頁) 最終頁に続く

テーマコード(参考)

4 C 0 8 4
4 C 0 8 5
4 C 0 8 6
4 H 0 4 5

(21)出願番号	特願2022-581408(P2022-581408)
(86)(22)出願日	令和3年6月30日(2021.6.30)
(85)翻訳文提出日	令和5年2月21日(2023.2.21)
(86)国際出願番号	PCT/US2021/039911
(87)国際公開番号	WO2022/006283
(87)国際公開日	令和4年1月6日(2022.1.6)
(31)優先権主張番号	63/046,133
(32)優先日	令和2年6月30日(2020.6.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関	
	米国(US)
(31)優先権主張番号	63/052,093
(32)優先日	令和2年7月15日(2020.7.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関	
	米国(US)
(31)優先権主張番号	63/071,092

最終頁に続く

(71)出願人	520304402 ピエラ バイオ インコーポレイテッド アメリカ合衆国 60015 イリノイ州 ディアフィールド ホライズン ウェイ 1
(74)代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(74)代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝
(74)代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
(74)代理人	100142929 弁理士 井上 隆一
(74)代理人	100148699 弁理士 佐藤 利光
(74)代理人	100188433

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 視神経脊髄炎スペクトラム障害を治療する方法

(57)【要約】

視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)を治療する方法が本明細書に開示される。特に、例えば血清グリア細胞線維性酸性タンパク質濃度によって、より高い又はより低いレベルのNMOSD疾患活性を有するとして同定された対象のNMOSDを治療する方法が提供される。

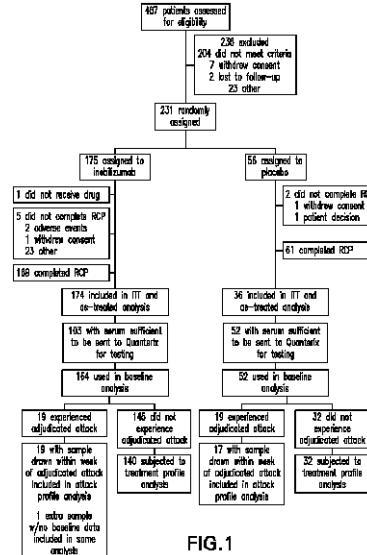


FIG.1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

それを必要とする対象の視神経脊髄炎スペクトラム障害（N M O S D）関連損傷を低減する方法であって、

イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物を、前記それを必要とする対象に投与するステップを含み、それによって前記N M O D S 関連損傷が低減され、

前記それを必要とする対象が、少なくとも約160 p g / m L の血清グリア細胞線維性星状細胞タンパク質（s G F A P）濃度を含む、
方法。

【請求項 2】

前記s G F A P 濃度が、少なくとも約165 p g / m L 、約166 p g / m L 、約167 p g / m L 、約168 p g / m L 、約169 p g / m L 、約170 p g / m L 、約171 p g / m L 、約172 p g / m L 、又は約173 p g / m L 、又はそれ以上である、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記s G F A P 濃度が、少なくとも約170 p g / m L である、請求項2に記載の方法。
。

【請求項 4】

イネビリズマブ又はその誘導体を含む前記組成物が静脈内投与される、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記静脈内投与が約300 m g の用量である、請求項4に記載の方法。

【請求項 6】

前記投与するステップが、少なくとも2回繰り返される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記投与するステップが、6ヶ月ごとに繰り返される、請求項6に記載の方法。

【請求項 8】

前記N M O S D 関連損傷を低減することが、

（a）前記投与するステップの前の前記それを必要とする対象のN M O S D 関連発作のベースライン回数と比較した、前記投与するステップの後の前記それを必要とする対象のN M O S D 関連発作の回数の減少；又は

（b）前記投与するステップが行われていない、その他は同等の対照対象と比較した、前記投与するステップの後の前記それを必要とする対象のN M O S D 関連発作の回数の減少

の少なくとも1つによって決定される、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記N M O D S 関連発作のベースライン回数が、前記投与するステップの前の第1の期間で決定され、前記投与するステップによって減少した前記N M O D S 関連発作の回数が、前記投与するステップの後の第2の期間で決定され、前記第1の期間と前記第2の期間が等しい長さである、請求項8に記載の方法。

【請求項 10】

前記第1の期間及び前記第2の期間が少なくとも1年である、請求項9に記載の方法。

【請求項 11】

前記N M O S D 関連損傷を低減することが、前記それを必要とする対象の重症度が高いと評価されるN M O S D 関連発作を軽減することを含む、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記N M O S D 関連損傷を低減することが、前記それを必要とする対象の重症度が高いと評価されるN M O S D 関連発作をなくすことを含む、請求項1～10のいずれか一項に

10

20

30

40

50

記載の方法。

【請求項 1 3】

前記それを必要とする対象の前記 N M O S D 関連損傷を低減することが、

(a) 磁気共鳴画像法 (M R I) 病変の数を減少させるステップ；

(b) 新たな M R I 病変の増加率を低下させるステップ；又は

(c) (a) と (b) の両方

を含む、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記それを必要とする対象の前記 N M O S D 関連損傷を低減することが、

(a) 総合障害度評価尺度 (E D S S) スコアの悪化率を低下させるステップ；又は

(b) 前記 E D S S スコアを改善するステップ

を含む、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記 s G F A P 濃度が少なくとも約 1 6 0 p g / m L であると決定することによって、前記それを必要とする対象を同定するステップをさらに含む、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

それを必要とする対象の視神経脊髄炎スペクトラム障害 (N M O S D) の再発を予防する方法であって、

イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物を、前記それを必要とする対象に投与するステップを含み、それによって N M O D S の再発が予防され、

前記それを必要とする対象が、約 1 6 5 p g / m L の血清グリア細胞線維性酸性タンパク質 (s G F A P) 濃度を含む、

方法。

【請求項 1 7】

前記 s G F A P 濃度が、約 1 6 6 p g / m L 、約 1 6 7 p g / m L 、約 1 6 8 p g / m L 、約 1 6 9 p g / m L 、約 1 7 0 p g / m L 、約 1 7 1 p g / m L 、約 1 7 2 p g / m L 、約 1 7 3 p g / m L 、又はそれ以上である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記 s G F A P 濃度が、約 1 7 0 p g / m L である、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

イネビリズマブ又はその誘導体を含む前記組成物が静脈内投与される、請求項 1 5 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記静脈内投与が約 3 0 0 m g の用量である、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記投与するステップが、少なくとも 2 回繰り返される、請求項 1 5 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記投与するステップが、6 ヶ月ごとに繰り返される、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記予防することが、前記投与するステップの後少なくとも 1 年間続く、請求項 1 5 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記予防することが、前記投与するステップの後少なくとも 2 年間続く、請求項 1 5 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記投与するステップが、

(a) 前記投与するステップの前の s G F A P 濃度と比較した、前記それを必要とする対象の s G F A P 濃度；

10

20

30

40

50

(b) 前記それを必要とする対象のベースライン sGFP 濃度と比較した、前記それを必要とする対象の sGFP 濃度；又は

(c) 前記投与するステップが行われていない、その他は同等のそれを必要とする対象の sGFP 濃度

を低下させる、請求項 15～24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記予防することが、

(a) MRI 病変の数の減少；

(b) 前記 MRI 病変のサイズの縮小；又は

(c) (a) と (b) の両方

10

によって決定されるように、前記それを必要とする対象における前記 MRI 病変を減少させる、請求項 15～25 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

前記予防することが、前記それを必要とする対象の EDSS スコアを改善する、請求項 15～26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

NMOSD と診断された対象の視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) 関連発作を抑制する方法であって、

(a) NMOSD 関連発作のリスクがあるとして対象を同定するステップであって、前記対象がベースライン sGFP 濃度に対して sGFP 濃度の上昇を含む場合、前記対象がリスクのある対象として同定される、ステップ；及び

(b) 前記 NMOSD 関連発作を抑制するのに有効な量の治療薬を前記リスクのある対象に投与するステップであって、前記同定するステップから最大で 1 週間で行われる、ステップ

を含む、方法。

【請求項 29】

前記 sGFP 濃度の上昇が、前記ベースライン sGFP 濃度に対する少なくとも 10 倍の増加を含む、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記 sGFP 濃度の上昇が、前記ベースライン sGFP 濃度に対する少なくとも 20 倍の増加を含む、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 31】

前記 NMOSD 関連発作のリスクのある対象が、イネビリズマブ又はその誘導体を含む NMOSD の治療を受けていない、請求項 28～30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

前記 sGFP 濃度の上昇が、前記ベースライン sGFP 濃度に対する 50%～150% の増加を含み；前記 NMOSD 関連発作のリスクのある対象が、NMOSD の治療を受けており、前記治療が、イネビリズマブ又はその誘導体を含む、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 33】

前記治療薬が、ステロイド、血漿交換、免疫吸着、又は補体阻害剤のうちの 1 つ又は複数を含む、請求項 28～32 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

前記治療薬が、エクリズマブ、サトラリズマブ、ウブリツキシマブ、ラブリズマブ、リツキシマブ、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、又は低用量コルチコステロイドのうちの 1 つ又は複数を含む、請求項 28～32 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 35】

前記投与するステップが、前記同定するステップから最大で 24 時間で行われる、請求項 20～34 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

40

50

前記 N M O S D 関連発作を抑制することが、
 (a) N M O D S 関連発作の回数を減少させるステップ；又は
 (b) N M O S D 関連発作を予防するステップ
 を含む、請求項 20 ~ 35 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 37】

(a) を含み、前記減少させるステップが、重症度が高いと評価される N M O D S 関連発作の回数を減少させるステップを含む、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

前記 N M O S D 関連発作を抑制することが、大きな回復と評価される前記 N M O S D 関連発作からの回復を含む、請求項 28 ~ 35 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

前記 N M O S D 関連発作を抑制することが、N M O S D 関連発作のリスクのある対象の新たなM R I 病変を予防する、請求項 28 ~ 35 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

前記 N M O S D 関連発作を抑制することが、N M O S D 関連発作のリスクのある対象の N M O S D 関連障害を軽減する、請求項 28 ~ 35 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

前記 N M O S D 関連障害の軽減が、前記リスクのある対象の N M O S D 関連発作の E D S S スコアの悪化の軽減である、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

前記治療薬が、イネビリズマブ又はその誘導体を含む、請求項 28 ~ 32 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 43】

それを必要とする対象の視神経脊髄炎スペクトラム障害 (N M O S D) を治療する方法であって、

治療有効量の B 細胞枯渇療法を、前記それを必要とする対象に施すステップを含み、

前記対象が、約 160 p g / m L の血清グリア細胞線維性酸性タンパク質 (s G F A P) 濃度を有する、

方法。

【請求項 44】

前記 s G F A P 濃度が、約 165 p g / m L 、約 166 p g / m L 、約 167 p g / m L 、約 168 p g / m L 、約 169 p g / m L 、約 170 p g / m L 、約 171 p g / m L 、約 172 p g / m L 、約 173 p g / m L 、又はそれ以上である、請求項 43 に記載の方法。

【請求項 45】

前記それを必要とする対象が、約 170 p g / m L ~ 171 p g / m L の s G F A P 濃度を有する、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

前記 B 細胞枯渇療法が、イネビリズマブ又はその誘導体を含む、請求項 43 ~ 45 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 47】

前記 B 細胞枯渇療法の治療有効量が約 300 m g である、請求項 43 ~ 46 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 48】

それを必要とする対象の視神経脊髄炎スペクトラム障害 (N M O S D) 関連障害を軽減する方法であって、

イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物を、前記それを必要とする対象に投与するステップを含み、それによって前記 N M O S D 関連障害が軽減され、

前記それを必要とする対象が、(a) 前記それを必要とする対象のベースラインレベルに対する血清ニューロフィラメント軽鎖 (s N f L) レベルの増加；又は(b) その他は

10

20

30

40

50

同等の対照対象に対する s N f L レベルの増加を含む、
方法。

【請求項 4 9】

前記それを必要とする対象を同定するステップをさらに含む、請求項 4 8 に記載の方法
。

【請求項 5 0】

N M O S D と診断された対象の視神経脊髄炎スペクトラム障害 (N M O S D) 関連障害
を軽減する方法であって、

イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物を、前記 N M O D S と診断された対象に投
与するステップを含み、

前記 N M O D S と診断された対象が、(a) 前記 N M O D S と診断された対象のベース
ラインレベルに対する血清ニューロフィラメント軽鎖 (s N f L) レベルの増加；又は(b)
その他は同等の対照対象に対する s N f L レベルの増加を含む、
方法。

【請求項 5 1】

それを必要とする対象の視神経脊髄炎スペクトラム障害 (N M O S D) を治療する方法
であって、

(a) (i) 前記それを必要とする対象のベースラインレベルに対する血清ニューロフ
ィラメント軽鎖 (s N f L) レベルの増加；又は(ii) その他は同等の対照対象に対する
s N f L レベルの増加によって決定される、N M O S D 関連障害のリスクが高い、それ
を必要とする対象を同定するステップ；及び

(b) イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物を、(a) で同定された対象に投与
するステップであって、それによって前記 N M O D S が治療される、ステップ
を含む、方法。

【請求項 5 2】

それを必要とする対象の視神経脊髄炎スペクトラム障害 (N M O S D) を治療する方法
であって、

イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物を、それを必要とする対象に投与するステ
ップを含み、それによって前記 N M O D S が治療され、

前記それを必要とする対象が、前記それを必要とする対象のベースラインレベルに対する
血清ニューロフィラメント軽鎖 (s N f L) レベルの増加；又は(b) その他は同等の対
照対象に対する s N f L レベルの増加を含む、
方法。

【請求項 5 3】

前記それを必要とする対象が、ベースラインレベルに対する血清 N f 1 の約 1 . 0 、約
1 . 1 、約 1 . 2 、約 1 . 3 、約 1 . 4 、約 1 . 5 、約 1 . 6 、約 1 . 7 、約 1 . 8 、約
1 . 9 、約 2 . 0 倍、又はそれ以上の倍数変化を含む、請求項 4 8 ~ 5 2 のいずれか一項
に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記それを必要とする対象が、約 1 6 0 p g / m L 、約 1 6 5 p g / m L 、約 1 6 6 p
g / m L 、約 1 6 7 p g / m L 、約 1 6 8 p g / m L 、約 1 6 9 p g / m L 、約 1 7 0 p
g / m L 、約 1 7 1 p g / m L 、約 1 7 2 p g / m L 、又は約 1 7 3 p g / m L 、又はそ
れ以上の s G F A P 濃度を有する、請求項 4 8 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 5】

視神経脊髄炎スペクトラム障害 (N M O S D) を有する疑いのある対象を治療する方法
であって、イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物を前記対象に投与するステップを
含み、前記対象が、1 つ又は複数の N M O D S 関連症状、及び

(a) 前記対象のベースラインレベルに対する血清ニューロフィラメント軽鎖 (s N f
L) レベルの増加；又は

(b) その他は同等の対照対象に対する s N f L レベルの増加

10

20

30

40

50

の少なくとも 1 つを含む、方法。

【請求項 5 6】

視神経脊髄炎スペクトラム障害 (N M O S D) を有する疑いのある対象を治療する方法であって、

(a) 対象を 1 つ又は複数の N M O S D 関連症状を有するとして同定するステップ；

(b) (a) で同定された前記対象が、(i) (a) で同定された前記対象のベースラインレベルに対する血清ニューロフィラメント軽鎖 (s N f L) レベルの増加；又は (i i) その他は同等の対照対象に対する s N f L レベルの増加によって決定される、N M O S D 関連障害のリスクが高いかどうかを決定するステップ；及び

(c) イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物を、(b) で N M O S D 関連障害のリスクが高いと決定された前記対象に投与するステップ
10
を含む、方法。

【請求項 5 7】

それを必要とする対象の視神経脊髄炎スペクトラム障害 (N M O S D) を治療する方法であって、

前記それを必要とする対象の前記 N M O D S を治療するのに有効な量の治療薬を投与するステップを含み、

前記それを必要とする対象が、(a) 前記それを必要とする対象のベースラインレベルに対する血清ニューロフィラメント軽鎖 (s N f L) レベルの増加；又は (b) その他は同等の対照対象に対する s N f L レベルの増加を含む、
20
方法。

【請求項 5 8】

視神経脊髄炎スペクトラム障害 (N M O S D) を有する疑いのある対象を治療する方法であって、

前記 N M O S D を有する疑いのある対象に治療薬を投与するステップを含み、

前記 N M O S D を有する疑いのある対象が、1 つ又は複数の N M O D S 関連症状、及び
(a) 前記 N M O S D を有する疑いのある対象のベースラインレベルに対する血清ニューロフィラメント軽鎖 (s N f L) レベルの増加；又は
(b) その他は同等の対照対象に対する s N f L レベルの増加
30
の少なくとも 1 つを含む、

方法。

【請求項 5 9】

前記治療薬が、エクリズマブ、サトラリズマブ、ウブリツキシマブ、ラブリズマブ、リツキシマブ、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、又は低用量コルチコステロイドのうちの 1 つ又は複数を含む、請求項 5 7 又は 5 8 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、それぞれ参照によりその全容が本明細書に組み込まれる、2020年6月30日に出願された米国仮特許出願第 6 3 / 0 4 6 , 1 3 3 号、2020年7月15日に出願された米国仮特許出願第 6 3 / 0 5 2 , 0 9 3 号、及び 2020年8月27日に出願された米国仮特許出願第 6 3 / 0 7 1 , 0 9 2 号の利益を主張する。
40

【0 0 0 2】

配列表に関する声明

本出願に関連する配列表は、紙のコピーの代わりにテキスト形式で提供され、参照により本明細書に組み込まれる。配列表を含むテキストファイルの名称は、H O P A _ 0 2 9 _ 0 1 W O _ S e q L i s t _ S T 2 5 . n r 1 である。テキストファイルは、約 1 0 K B であり、2021年6月29日に作成され、E F S - W e b 経由で電子的に提出されている。
50

【背景技術】

【0003】

背景

視神経脊髄炎スペクトラム障害（N M O S D）は、中枢神経系の稀な慢性自己免疫炎症性障害である（C r e e B A , e t a l . , M u l t S c l e r . 2 0 1 6 ; 2 2 (7) : 8 6 2 - 8 7 2（非特許文献1））。典型的には、視神経炎及び縦方向に広範囲にわたる横断性脊髄炎の再発性発作が特徴であるが、脳及び脳幹の炎症はあまり観察されていない。発作は、重度であり得、回復は、典型的には不完全であるため、蓄積障害をもたらす。

【0004】

伝統的に、コルチコステロイド及びミコフェノール酸モフェチル（T r e b s t C , e t a l . , J N e u r o l . 2 0 1 4 ; 2 6 1 (1) : 1 - 1 6（非特許文献2））、及びリツキシマブ、C D 2 0 B 細胞枯渴抗体（C r e e B A , e t a l . , N e u r o l o g y . 2 0 0 5 ; 6 4 (7) : 1 2 7 0 - 1 2 7 2（非特許文献3）；D a m a t o V , e t a l . , J A M A N e u r o l . , 2 0 1 6 ; 7 3 (1 1) : 1 3 4 2 - 1 3 4 8（非特許文献4））などの免疫抑制剤は、発作を予防するための維持治療薬として使用されているが、それらの有効性の臨床的証拠は、限られており、一般試験又は後ろ向き試験に基づいている。最近、ヒト化親和性最適化脱フコシル化免疫グロブリンG 1 カッパモノクローナル抗体であるイネビリズマブを含む（C h e n D , e t a l . , J C l i n M e d . , 2 0 1 6 ; 5 (1 2)（非特許文献5）；C r e e B , e t a l . , L a n c e t , 2 0 1 9 ; 3 9 4 (1 0 2 0 6) : 1 3 5 2 - 1 3 6 3（非特許文献6））いくつかの新たな治療法が有効であることが証明された（P i t t o c k S J , e t a l . , N E n g l J M e d . 2 0 1 9 ; 3 8 1 (7) : 6 1 4 - 6 2 5（非特許文献7）；Y a m a m u r a T , e t a l . , N E n g l J M e d . , 2 0 1 9 ; 3 8 1 (2 2) : 2 1 1 4 - 2 1 2 4（非特許文献8）；F u j i h a r a K . , C u r r O p i n N e u r o l . 2 0 1 9 ; 3 2 (3) : 3 8 5 - 3 9 4（非特許文献9））。イネビリズマブは、B 細胞特異的表面抗原C D 1 9に結合し、広範囲のB 細胞を枯渴させる。

【0005】

N M O S D 対象の治療の選択肢をさらに改善し、特にN M O S D 関連発作を含むN M O S D 関連の疾患活性から生じる損傷の蓄積を遅延又は止めることが当技術分野で必要とされている。N M O S D 関連の疾患活性が上昇しているN M O S D 対象を同定する能力は、対象がN M O S D 関連損傷を受けやすい時に、対象のN M O S D 治療計画を適切に調整又は選択する機会を臨床医に提供する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】C r e e B A , e t a l . , M u l t S c l e r . 2 0 1 6 ; 2 2 (7) : 8 6 2 - 8 7 2

【非特許文献2】T r e b s t C , e t a l . , J N e u r o l . 2 0 1 4 ; 2 6 1 (1) : 1 - 1 6

【非特許文献3】C r e e B A , e t a l . , N e u r o l o g y . 2 0 0 5 ; 6 4 (7) : 1 2 7 0 - 1 2 7 2

【非特許文献4】D a m a t o V , e t a l . , J A M A N e u r o l . , 2 0 1 6 ; 7 3 (1 1) : 1 3 4 2 - 1 3 4 8

【非特許文献5】C h e n D , e t a l . , J C l i n M e d . , 2 0 1 6 ; 5 (1 2)

【非特許文献6】C r e e B , e t a l . , L a n c e t , 2 0 1 9 ; 3 9 4 (1 0 2 0 6) : 1 3 5 2 - 1 3 6 3

【非特許文献7】P i t t o c k S J , e t a l . , N E n g l J M e d . 2 0 1 9 ; 3 8 5 - 3 9 4 (1 0 2 0 6) : 1 3 5 2 - 1 3 6 3

0 1 9 ; 3 8 1 (7) : 6 1 4 - 6 2 5

【非特許文献 8】Yamamura T, et al., N Engl J Med., 2019; 381 (22) : 2114 - 2124

【非特許文献 9】Fujihara K., Curr Opin Neurol. 2019; 32 (3) : 385 - 394

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

それを必要とする対象の視神経脊髄炎スペクトラム障害 (N M O S D) 関連損傷を低減する方法が提供され、この方法は、イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物を、それを必要とする対象に投与し、それによってN M O D S 関連損傷を低減するステップを含み、それを必要とする対象は、少なくとも約160 pg / mL の血清グリア細胞線維性星状細胞タンパク質 (s G F A P : serum glial fibrillary astrocytic protein) 濃度を有する。態様では、s G F A P 濃度は、少なくとも約165 pg / mL、約166 pg / mL、約167 pg / mL、約168 pg / mL、約169 pg / mL、約170 pg / mL、約171 pg / mL、約172 pg / mL、又は約173 pg / mL、又はそれ以上である。態様では、s G F A P 濃度は、少なくとも約170 pg / mL である。態様では、イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物は、静脈内投与される。態様では、静脈内投与は、約300 mg の用量である。態様では、投与するステップは、少なくとも2回繰り返される。態様では、投与するステップは、6ヶ月ごとに繰り返される。態様では、N M O S D 関連損傷の低減は：(a) 投与するステップの前のそれを必要とする対象のN M O S D 関連発作のベースライン回数と比較した、投与するステップの後のそれを必要とする対象のN M O S D 関連発作の回数の減少；又は(b) 投与されていない、その他は同等の対照対象と比較した、投与するステップの後のそれを必要とする対象のN M O S D 関連発作の回数の減少のうちの少なくとも1つによって決定される。態様では、N M O D S 関連発作のベースライン回数は、投与するステップの前の第1の期間で決定され、投与するステップによって減少したN M O D S 関連発作の回数は、投与するステップの後の第2の期間で決定され、第1の期間と第2の期間は同じ長さである。態様では、第1の期間と第2の期間は、少なくとも1年である。態様では、N M O S D 関連損傷を低減するステップは、それを必要とする対象の重症度が高いN M O S D 関連発作を低減するステップを含む。態様では、N M O S D 関連損傷を低減するステップは、それを必要とする対象の重症度が高いN M O S D 関連発作をなくすステップを含む。態様では、それを必要とする対象のN M O S D 関連損傷を低減するステップは：(a) 磁気共鳴画像法 (M R I) 病変の数を減少させるステップ；(b) 新たなM R I 病変の増加率を低下させるステップ；又は(c) (a) と(b) の両方を含む。態様では、それを必要とする対象のN M O S D 関連損傷を低減するステップは：(a) 総合障害度評価尺度 (E D S S) のスコアの悪化率を低下させるステップ；又は(b) E D S S スコアを改善するステップを含む。態様では、方法は、少なくとも約160 pg / mL のs G F A P 濃度を決定することによって、それを必要とする対象を同定することをさらに含む。

【0008】

それを必要とする対象の視神経脊髄炎スペクトラム障害 (N M O S D) の再発を予防する方法が提供され、この方法は、イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物を、それを必要とする対象に投与し、それによってN M O D S の再発を予防するステップを含み、それを必要とする対象が、約165 pg / mL の血清グリア細胞線維性酸性タンパク質 (s G F A P) 濃度を有する。いくつかの態様では、s G F A P 濃度は：約166 pg / mL、約167 pg / mL、約168 pg / mL、約169 pg / mL、約170 pg / mL、約171 pg / mL、約172 pg / mL、又は約173 pg / mL、又はそれ以上である。態様では、s G F A P 濃度は、約170 pg / mL である。態様では、イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物は静脈内投与される。態様では、静脈内投与は、約300 mg の用量である。態様では、投与するステップは、少なくとも2回繰り返される。態

10

20

30

40

50

様では、投与するステップは、6ヶ月ごとに繰り返される。態様では、予防するステップは、投与後少なくとも1年間続く。態様では、予防するステップは、投与するステップの後少なくとも2年間続く。態様では、投与するステップは：(a)投与前のsGFAp濃度と比較した、それを必要とする対象；(b)それを必要とする対象のベースラインsGFAp濃度と比較した、それを必要とする対象；又は(c)投与されていない、その他は同等のそれを必要とする対象のsGFAp濃度を低下させる。態様では、予防するステップは：(a)MRI病変の数の減少；(b)MRI病変のサイズの縮小；又は(c)(a)と(b)の両方によって判断されるように、それを必要とする対象のMRI病変を減少させる。態様では、予防するステップは、それを必要とする対象のEDSSスコアを改善する。

10

【0009】

また、視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)と診断された対象のNMOSD関連発作を抑制する方法が提供され、この方法は：(a)対象をNMOSD関連発作のリスクがあると同定するステップであって、対象がベースラインsGFAp濃度と比較してsGFAp濃度が上昇している場合、対象がリスクのある対象として同定される、ステップ；及び(b)NMOSD関連発作を抑制するのに有効な量の治療薬をリスクのある対象に投与するステップであって、同定から最長で1週間後に行われる、ステップを含む。態様では、sGFAp濃度の上昇は、ベースラインsGFAp濃度に対して少なくとも10倍の増加を含む。態様では、sGFAp濃度の上昇は、ベースラインsGFAp濃度に対して少なくとも20倍の増加を含む。態様では、NMOSD関連発作のリスクのある対象は、イネビリズマブ又はその誘導体を含むNMOSDの治療を受けていない。態様では、sGFAp濃度の上昇は、ベースラインsGFAp濃度に対して50%～150%の増加を含み；NMOSD関連発作のリスクのある対象は、NMOSDの治療を受けており、その治療は、イネビリズマブ又はその誘導体を含む。態様では、治療薬には、ステロイド、血漿交換、免疫吸着、又は補体阻害剤の1つ又は複数が含まれる。態様では、治療薬には、エクリズマブ、サトラリズマブ(Satralizumab)、ウブリツキシマブ、ラブリズマブ(Ravulizumab)、リツキシマブ、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、又は低用量コルチコステロイドのうちの1つ又は複数が含まれる。態様では、投与するステップは、同定の最大24時間後に行われる。態様では、NMOSD関連発作を抑制するステップは：(a)NMOSD関連発作の回数を減少させるステップ、又は(b)NMOSD関連発作を予防するステップを含む。態様では、方法は(a)を含み、減少させるステップは、重症度が高いと評価されるNMOSD関連発作の回数を減少させるステップを含む。態様では、NMOSD関連発作を抑制するステップは、大きな回復と評価されるNMOSD関連発作からの回復を含む。態様では、NMOSD関連発作を抑制するステップは、NMOSD関連発作のリスクのある対象における新たなMRI病変を予防する。態様では、NMOSD関連発作を抑制するステップは、NMOSD関連発作のリスクのある対象のNMOSD関連障害を軽減する。態様では、NMOSD関連障害の軽減は、リスクのある対象のNMOSD関連発作のEDSSスコアの悪化の軽減である。態様では、治療薬には、イネビリズマブ又はその誘導体が含まれる。

20

【0010】

また、それを必要とする対象の視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)を治療する方法が提供され、この方法は、それを必要とする対象に治療有効量のB細胞枯渇療法を施すステップを含み、対象が、約160pg/mLの血清グリア細胞線維性酸性タンパク質(sGFAp)濃度を有する。態様では、sGFAp濃度は、約165pg/mL、約166pg/mL、約167pg/mL、約168pg/mL、約169pg/mL、約170pg/mL、約171pg/mL、約172pg/mL、又は約173pg/mL、又はそれ以上である。態様では、それを必要とする対象は、約170pg/mL～171pg/mLのsGFAp濃度を有する。態様では、B細胞枯渇療法は、イネビリズマブ又はその誘導体を含む。態様では、B細胞枯渇療法の治療有効量は約300mgである。

30

【0011】

40

50

それを必要とする対象の視神経脊髄炎スペクトラム障害（N M O S D）関連障害を軽減する方法が提供され、この方法は、イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物を、それを必要とする対象に投与し、それによってN M O S D関連障害を軽減するステップを含み、それを必要とする対象は：（a）それを必要とする対象のベースラインレベルに対する血清ニューロフィラメント軽鎖（s N f L）レベルの増加；又は（b）その他は同等の対照対象に対するs N f Lレベルの増加を含む。態様では、方法は、それを必要とする対象を同定するステップをさらに含む。

【0012】

N M O S Dと診断された対象の視神経脊髄炎スペクトラム障害（N M O S D）関連障害を軽減する方法が提供され、この方法は、イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物を、N M O D Sと診断された対象に投与するステップを含み、N M O D Sと診断された対象は：（a）N M O D Sと診断された対象のベースラインレベルに対する血清ニューロフィラメント軽鎖（s N f L）レベルの増加；又は（b）その他は同等の対照対象に対するs N f Lレベルの増加を含む。

10

【0013】

それを必要とする対象の視神経脊髄炎スペクトラム障害（N M O S D）を治療する方法が提供され、この方法は：（a）（i）それを必要とする対象のベースラインレベルに対する血清ニューロフィラメント軽鎖（s N f L）レベルの増加；又は（i i）その他は同等の対照対象に対するs N f Lレベルの増加によって決定されるように、N M O S D関連障害のリスクが高い、それを必要とする対象を同定するステップ；及び（b）イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物を（a）で同定された対象に投与し、それによってN M O D Sを治療するステップを含む。

20

【0014】

それを必要とする対象の視神経脊髄炎スペクトラム障害（N M O S D）を治療する方法が提供され、この方法は、イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物を、それを必要とする対象に投与し、それによってN M O D Sを治療するステップを含み、それを必要とする対象が：それを必要とする対象のベースラインレベルに対する血清ニューロフィラメント軽鎖（s N f L）レベルの増加；又は（b）その他は同等の対照対象に対するs N f Lレベルの増加を含む。態様では、それを必要とする対象は、ベースラインレベルに対して血清N f Lの約1.0、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4、約1.5、約1.6、約1.7、約1.8、約1.9、約2.0、又はそれ以上の倍数変化を有する。態様では、それを必要とする対象は、約160 pg / mL、約165 pg / mL、約166 pg / mL、約167 pg / mL、約168 pg / mL、約169 pg / mL、約170 pg / mL、約171 pg / mL、約172 pg / mL、又は約173 pg / mL、又はそれ以上のs G F A P濃度を有する。

30

【0015】

視神経脊髄炎スペクトラム障害（N M O S D）を有する疑いのある対象を治療する方法が提供され、この方法は、イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物を対象に投与するステップを含み、対象が、1つ又は複数のN M O D S関連症状、及び：（a）対象のベースラインレベルに対する血清ニューロフィラメント軽鎖（s N f L）レベルの増加；又は（b）その他は同等の対照対象に対するs N f Lレベルの増加の少なくとも1つを有する。

40

【0016】

視神経脊髄炎スペクトラム障害（N M O S D）を有する疑いのある対象を治療する方法が提供され、この方法は：（a）1つ又は複数のN M O S D関連症状を有するとして対象を同定するステップ；（b）（a）で同定された対象が、（i）（a）で同定された対象のベースラインレベルに対する血清ニューロフィラメント軽鎖（s N f L）レベルの増加；又は（i i）その他は同等の対照対象に対するs N f Lレベルの増加によって判定され、N M O S D関連障害のリスクが高いかどうかを決定するステップ；及び（c）イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物を、（b）でN M O S D関連障害のリスクが高いと

50

判断された対象に投与するステップを含む。

【0017】

それを必要とする対象の視神経脊髄炎スペクトラム障害（N M O S D）を治療する方法が提供され、この方法は、それを必要とする対象のN M O S Dを治療するのに有効な量の治療薬を投与するステップを含み、それを必要とする対象が：（a）それを必要とする対象のベースラインレベルに対する血清ニューロフィラメント軽鎖（s N f L）レベルの増加；又は（b）その他は同等の対照対象に対するs N f Lレベルの増加を含む。

【0018】

視神経脊髄炎スペクトラム障害（N M O S D）を有する疑いのある対象を治療する方法が提供され、この方法は、N M O S Dを有する疑いのある対象に治療薬を投与するステップを含み、N M O S Dを有する疑いのある対象が、1つ又は複数のN M O D S関連症状、及び：（a）N M O S Dを有する疑いのある対象のベースラインレベルに対する血清ニューロフィラメント軽鎖（s N f L）レベルの増加；又は（b）その他は同等の対照対象に対するs N f Lレベルの増加の少なくとも1つを有する。態様では、治療薬には、エクリズマブ、サトラリズマブ、ウブリツキシマブ、ラブリズマブ、リツキシマブ、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、又は低用量コルチコステロイドのうちの1つ又は複数が含まれる。

【0019】

本開示は、N M O S D関連損傷のリスクが高い対象のN M O S D関連損傷を低減する方法を提供する。この方法では、対象は、N M O S D関連損傷のリスクが高いとして同定される。対象が、約160 pg / mL、約165 pg / mL、約166 pg / mL、約167 pg / mL、約168 pg / mL、約169 pg / mL、約170 pg / mL、約171 pg / mL、約172 pg / mL、又は約173 pg / mL、又はそれ以上のs G F A P濃度を有する場合、対象は、N M O S D関連損傷のリスクが高いとして同定される。V I B 5 5 1は、N M O S D関連損傷を低減するために、リスクが高い対象に静脈内投与される。

【0020】

態様では、対象が、約170 pg / mL以上のs G F A P濃度を有する場合、対象は、リスクが高いとして同定される。特定の態様では、V I B 5 5 1が、6ヶ月ごとに300 mgの用量で静脈内投与される。態様では、N M O S D関連損傷を低減するステップは、リスクが高い対象のN M O S D関連発作のベースライン回数と比較して、リスクが高い対象のN M O S D関連発作の回数を減少させるステップを含み、発作のベースライン回数は、V I B 5 5 1の投与前の第1の期間に対して決定され、V I B 5 5 1の投与によって減少した発作の回数は、V I B 5 5 1の投与後の第2の期間に対して決定され、第1の期間と第2の期間は等しい長さである。一態様では、第1及び第2の期間は、少なくとも1年である。態様では、N M O S D関連損傷を低減するステップは、重症度が高いと評価されたリスクが高い対象のN M O S D関連発作の可能性を低減するステップを含む。特定の態様では、N M O S D関連損傷を低減するステップは、重症度が高いと評価されたリスクが高い対象のN M O S D関連発作を予防するステップを含む。態様では、N M O S D関連損傷を低減するステップは、リスクが高い対象の磁気共鳴画像法（M R I）病変の数を減少させるステップ、又は新たなM R I病変の増加率を低下させるステップを含む。一態様では、N M O S D関連損傷を低減するステップは、リスクが高い対象の総合障害度評価尺度（E D S S）スコアの悪化率を低下させるステップ、又はE D S Sスコアを改善するステップを含む。

【0021】

本開示はまた、N M O S Dと診断された対象のN M O S Dの再発の可能性を予防又は低減する方法を提供する。この方法では、対象は、N M O S Dの再発を予防するための対象として同定される。対象が、約165 pg / mL、約166 pg / mL、約167 pg / mL、約168 pg / mL、約169 pg / mL、約170 pg / mL、約171 pg / mL、約172 pg / mL、約173 pg / mL、約174 pg / mL、約175 pg /

10

20

30

40

50

mL、約176pg/mL、又は約181pg/mL未満のsGFP濃度を有する場合、対象は、NMOSDの再発を予防するための対象として同定される。VIB551は、NMOSDの再発の可能性を予防又は低減するための対象として同定された対象に投与される。

【0022】

態様では、対象が、約170pg/mL未満のsGFP濃度を有する場合、対象は、対象として同定される。態様では、VIB551は、6ヶ月ごとに300mgの用量で静脈内投与される。態様では、予防するステップは、少なくとも1年間の期間を含む。態様では、投与するステップは、ベースラインsGFP濃度に対して又は対照対象のsGFPと比較して、対象のsGFP濃度を低下させ、予防するステップは、少なくとも2年間の期間を含む。特定の態様では、予防するステップは、対象のMRI病変を減少させる。態様では、予防するステップは、対象のEDSSスコアを改善する。

【0023】

本開示は、NMOSDと診断された対象のNMOSD関連発作を抑制する方法をさらに提供する。この方法では、対象は、NMOSD関連発作のリスクがあるとして同定される。対象のsGFP濃度が、対象のベースラインsGFP濃度に対して又は対照対象と比較して増加した場合、対象は、NMOSD関連発作のリスクがあるとして同定される。態様では、NMOSD関連発作を抑制するために、同定から最大1週間以内に治療薬がリスクのある対象に投与される。

【0024】

態様では、sGFP濃度の上昇には、少なくとも10倍の増加が含まれ；リスクのある対象は、VIB551を含むNMOSDの治療を受けていない。態様では、sGFP濃度の上昇には、少なくとも20倍の増加が含まれ；リスクのある対象は、VIB551を含むNMOSDの治療を受けていない。態様では、sGFP濃度の上昇には、50%～150%の増加が含まれ；リスクのある対象は、NMOSDの治療を受けており、治療にはVIB551が含まれる。態様では、治療には、ステロイド、血漿交換、免疫吸着、又は補体阻害剤のうちの1つ又は複数が含まれる。態様では、治療法には、エクリズマブ、サトラリズマブ、ウブリツキシマブ、ラブリズマブ、リツキシマブ、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、又は低用量のコルチコステロイドの1つ又は複数が含まれる。特定の態様では、投与するステップは、同定から最大24時間以内に行われる。

【0025】

態様では、NMOSD関連発作を抑制するステップは、NMOSD関連発作の可能性を低減するステップ、又はこれを予防するステップを含む。態様では、NMOSD関連発作を抑制するステップは、NMOSD関連発作が重症度が高いと評価される可能性を低減するステップ、又はNMOSD関連発作を予防するステップを含む。一態様では、NMOSD関連発作を抑制するステップは、大きな回復と評価されるNMOSD関連発作からの回復を含む。態様では、NMOSD関連発作を抑制するステップは、リスクのある対象における新たなMRI病変を予防する。特定の態様では、NMOSD関連発作を抑制するステップは、リスクのある対象のNMOSD関連障害を軽減する。態様では、NMOSD関連障害の軽減は、リスクのある対象のEDSSスコアの悪化の軽減である。態様では、治療法には、VIB551が含まれる。

【0026】

本開示はまた、対象のNMOSDを治療する方法を提供する。この方法では、対象が、約160pg/mL、約165pg/mL、約166pg/mL、約167pg/mL、約168pg/mL、約169pg/mL、約170pg/mL、約171pg/mL、約172pg/mL、又は約173pg/mL、又はそれ以上のsGFP濃度を有する場合、治療有効量のB細胞枯渇療法が対象に施される。態様では、対象は、約170pg/mL～171pg/mLのsGFP濃度を有する。一態様では、B細胞枯渇療法は、VIB551であり、治療有効量には300mgの用量が含まれる。

【0027】

10

20

30

40

50

本開示はまた、N M O S D と診断された対象のN M O S D 関連障害を軽減する方法を提供し、この方法は、対象をN M O S D 関連障害のリスクが高いとして同定するステップであって、対象が、ベースラインレベルに対する血清ニューロフィラメント軽鎖（N f L）レベルの増加を有する場合にリスクが高いとして同定される、ステップ；及び対象にV I B 5 5 1 を投与するステップを含む。本開示はまた、N M O S D と診断された対象のN M O S D 関連障害を軽減する方法を提供し、この方法は、対象のベースラインレベルに対して血清N f 1 レベルが増加した、又は対照対象の血清N f 1 レベルと比較して血清N f 1 レベルが増加した対象にV I B 5 5 1 を投与するステップを含む。

【 0 0 2 8 】

本開示はまた、対象のN M O S D を治療する方法を提供し、この方法は、対象をN M O S D 関連障害のリスクが高いとして同定するステップであって、対象がベースラインレベルに対する血清ニューロフィラメント軽鎖（N f L）レベルの増加を有する場合にリスクが高いとして同定される、ステップ；及び対象にV I B 5 5 1 を投与するステップを含む。本開示はまた、対象のN M O S D を治療する方法を提供し、この方法は、ベースラインレベルに対して血清N f 1 レベルが増加した対象にV I B 5 5 1 を投与するステップを含む。

【 0 0 2 9 】

態様では、対象は、ベースラインレベルに対する血清N f 1 の約1.0倍、約1.1倍、約1.2倍、約1.3倍、約1.4倍、約1.5倍、約1.6倍、約1.7倍、約1.8倍、約1.9倍、約2.0倍、又はそれ以上の倍数変化を有する。態様では、対象は、約160 pg / mL、約165 pg / mL、約166 pg / mL、約167 pg / mL、約168 pg / mL、約169 pg / mL、約170 pg / mL、約171 pg / mL、約172 pg / mL、又は約173 pg / mL、又はそれ以上のs G F A P 濃度を有する。

【 0 0 3 0 】

本開示はまた、N M O S D を有する疑いのある対象を治療する方法を提供し、この方法は、ベースラインレベルに対して血清N f 1 レベルが増加した対象にV I B 5 5 1 を投与するステップを含む。態様では、対象は、1つ又は複数のN M O S D 関連症状も含む。

【 0 0 3 1 】

本開示はまた、N M O S D を有する疑いのある対象を治療する方法を提供し、この方法は、1つ又は複数のN M O S D 関連症状を有するとして対象を同定するステップ；N M O S D 関連障害のリスクが高いとして対象を同定するステップであって、対象がベースラインレベルに対して血清ニューロフィラメント軽鎖（N f L）レベルの増加を有する場合に、リスクが高いとして対象を同定する、ステップ；及び対象にV I B 5 5 1 を投与するステップを含む。

【 0 0 3 2 】

本開示はまた、対象のN M O S D を治療する方法を提供し、この方法は、ベースラインレベルに対して血清N f 1 レベルが増加した対象に治療薬を投与するステップを含む。本開示はまた、N M O S D を有する疑いのある対象を治療する方法を提供し、この方法は、ベースラインレベルに対する血清N f 1 レベルの増加及び1つ又は複数のN M O S D 関連症状を有する対象に治療薬を投与するステップを含む。態様では、治療薬には、エクリズマブ、サトラリズマブ、ウブリツキシマブ、ラブリズマブ、リツキシマブ、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、又は低用量コルチコステロイドのうちの1つ又は複数が含まれる。

【 0 0 3 3 】

これら及び他の態様を以下に説明する。

【 0 0 3 4 】

本明細書に組み込まれ、明細書の一部を形成する添付の図面は、唯一でも排他的でもないいくつかの例示的な実施形態及び/又は特徴を示す。本明細書に開示される実施形態及び図面は、限定ではなく例示と見なされるべきであることが意図されている。

10

20

30

40

50

【図面の簡単な説明】

【0035】

【図1】図1は、N-Momentum試験参加者の例示的なCONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) フロー図である。^aこれらの対象は、以下の1つ又は複数の理由により、適格基準を満たしていなかった：実験室でのベースライン値 (n = 68)；視神経脊髄炎スペクトラム障害の診断又は最小疾患基準 (n = 57)；結核検査陽性 (n = 32)；肝炎 (n = 16)；禁忌の健康状態 (n = 13)；最近の発作の後に不安定 (n = 10)；過去6ヶ月以内の禁忌薬の摂取 (n = 9)；参加できない、又は参加したくない (n = 6)；磁気共鳴画像スキャンを受けることができない (n = 3)；総合障害度評価尺度スコア (n = 1)；RCP、無作為化対照期間。ITT、治療の意図。

【図2】図2Aは、NMOSD、再発寛解型多発性硬化症 (RRMS)、及び健康なドナー (HD) コホートのそれぞれにおけるベースラインsGFP濃度を示すグラフを提供し；破線は、HD平均 (170 pg/mL) からの2標準偏差を表し；箱ひげは、サンプルの四分位数を表し；群間のsGFP濃度の差の統計的有意性が、マン・ホイットニーU検定を使用して評価された。図2Bは、アクアポリン4-免疫グロブリンG血清陽性 (AQP4+)、アクアポリン4-免疫グロブリンG血清陰性 (AQP4-)、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質-免疫グロブリンG血清陽性 (MOG+)、又は両方のAQP4-/MOG- (二重陰性；「DN」) であったかどうかによる血清状態によって、健康なドナー、RRMS対象、及びNMOSD対象のベースラインsGFPを提供する。箱ひげは、サンプルの四分位数を表す。

【図3-1】図3Aは、年齢に応じた健康なドナーのベースラインsGFPを提供する。図3Bは、年齢に応じたNMOSD対象のベースラインsGFPを提供する。

【図3-2】図3Cは、性別に応じた健康なドナーのベースラインsGFPを提供する。図3Dは、性別に応じたNMOSD対象のベースラインsGFPを提供する。

【図3-3】図3Eは、民族別の健康なドナーのベースラインsGFPを提供する。図3Fは、民族別の健康なドナーのベースラインsGFPを提供する。

【図4-1】図4Aは、ベースラインsGFPが上昇したかどうかに従った、すべてのNMOSD試験参加者での最初のNMOSD発作までの時間、即ち無発作生存期間のカプラン・マイヤープロットを示すグラフを提供する。

【図4-2】図4Bは、プラセボを投与されてベースラインsGFP濃度が上昇した (170 pg/mL) 又は上昇しなかった (< 170 pg/mL) NMOSD試験参加者のRCP中の最初のNMOSD発作までの時間、即ち無発作生存期間のカプラン・マイヤープロットを示す。図4Cは、イネビリズマブが投与されてベースラインsGFP濃度が上昇した (170 pg/mL) 又は上昇しなかった (< 170 pg/mL) NMOSD試験参加者のRCP中の最初のNMOSD発作までの時間、即ち無発作生存期間のカプラン・マイヤープロットを示す。図4B及び図4Cの両方では、最初の判定された発作までの群間の時間差の統計的有意性を、ワルド検定を使用して評価した；* P < 0.05；*** P < 0.001。

【図4-3】図4Dは、ベースラインsGFP濃度の上昇が170 pg/mL以上のプラセボ又はイネビリズマブが投与されたNMOSD試験参加者における最初のNMOSD発作までの時間、即ち無発作生存期間のカプラン・マイヤープロットを示す。図4Eは、ベースラインsGFP濃度の上昇が170 pg/mL未満のプラセボ又はイネビリズマブが投与されたNMOSD試験参加者における最初のNMOSD発作までの時間、即ち無発作生存期間のカプラン・マイヤープロットを示す。図4D及び図4Eの両方では、最初の判定された発作までの群間の時間差の統計的有意性は、ワルド検定を使用して評価された；HR、ハザード比；イネビリズマブ = VIB551。

【図5-1】図5Aは、判定された発作を経験し、且つsGFP測定値を示した37人のNMOSD試験参加者のそれについて、ベースライン時及び判定されたNMOSD発作につながる来院時に得られたsGFP濃度測定値のプロファイルプロットを示すグ

10

20

30

40

50

ラフを提供し、全体として、29/37 (78%) のサンプルが健康なドナーの範囲である170 pg/mLを上回っていた。

【図5-2】図5Bは、NMOSD関連発作に至るまでの4週間の各週で、及びその発作のおおよその時間に判定された発作を経験したNMOSD試験参加者のベースラインsGFPレベル及びsGFPレベルを提供する。

【図5-3】図5Cは、AQP4+とプラセボで治療された試験参加者、AQP4+とVIB551で治療された試験参加者、AQP4-MOG+とVIB551で治療された試験参加者、及びDNとVIB551で治療された試験参加者の判定された発作の際のsGFP濃度(pg/mL)を提供する。AQP4プラセボで治療された対象は、RCP中に発作を経験していなかった。図5Dは、AQP4+とプラセボで治療された試験参加者、AQP4+とVIB551で治療された試験参加者、AQP4-MOG+とVIB551で治療された試験参加者の判定された発作の際のベースラインsGFPの倍率変化を提供する。

【図6】図6Aは、発作の重症度によって判定されたNMOSD発作から1週間以内(前又は後)のsGFP濃度を示す。発作の重症度は、視神経脊髄損傷スケールによって測定された。図6Bは、関わる領域によって判定されたNMOSD発作から1週間以内(前又は後)のsGFP濃度を示す。複数の領域にわたる発作のうち4つが軽い脊髄炎の発作であり、脊髄炎の重い発作群からの1つのサンプルは、健康なドナーの範囲内のsGFPを示した。箱ひげは、サンプルの分位数を表す。群間の統計的有意性は、マン・ホイットニーU検定を使用して評価された。各グラフの点線は、170 pg/mLのsGFPの健康なドナー範囲の境界を表す; **P<0.01; ***P<0.001; ns、有意ではない。

【図7-1】sGFP濃度は、プラセボとイネビリズマブで治療された両方の参加者における発作の重症度を予測する。図7Aは、発作の重症度で分けられた、判定されたNMOSD発作から1週間以内のプラセボで治療された試験参加者のsGFP濃度の箱ひげ図を提供する。図7Bは、関わる領域によって分けられた、判定されたNMOSD発作から1週間以内のプラセボで治療された試験参加者のsGFP濃度の箱ひげ図を提供する。図7Cは、発作の重症度で分けられた、判定されたNMOSD発作から1週間以内のイネビリズマブで治療された試験参加者のsGFP濃度の箱ひげ図を提供する。図7Dは、関わる領域によって分けられた、判定されたNMOSD発作から1週間以内のイネビリズマブで治療された試験参加者のsGFP濃度の箱ひげ図を提供する。発作の重症度は、視神経脊髄損傷スケールによって測定される; 箱ひげは、サンプルの分位数を表す; マン・ホイットニーU検定を使用して評価される群間の有意性(n.s.有意ではない, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001); イネビリズマブ=VIB551。

【図7-2】図7-1の説明を参照のこと。

【図8-1】図8Aは、プラセボで治療された参加者の判定されたNMOSD発作の際のsGFP濃度を示し; ベースラインからの増加の統計的有意性は、ウィルコクソンの符号順位検定を使用して評価された。図8Bは、イネビリズマブで治療された参加者の判定されたNMOSD発作の際のsGFP濃度を示し; ベースラインからの増加の統計的有意性は、ウィルコクソンの符号順位検定を使用して評価された。

【図8-2】図8Cは、判定されたNMOSD発作を経験していないプラセボで治療された参加者及びイネビリズマブで治療された参加者の両方のベースラインからのsGFP濃度の変化を示し、エラーバーは四分位範囲を表し、ベースラインからの変化率の統計的有意性は、マン・ホイットニーU検定を使用して評価された; 19/117のイネビリズマブサンプル(16%)及び9/26のプラセボサンプル(35%)は、健康なドナーの範囲外であった(フィッシャーの検定; P=0.052)。図8Dは、RCPの終了までにsGFP濃度が上昇した(>171 pg/mL)、プラセボで治療された対象からのサンプルと別々にイネビリズマブで治療された対象からのサンプルとの割合を示す棒グラフを提供する。

10

20

30

40

50

【図9-1】図9A～9Eは、判定された発作を経験していないN M O S D 対象において、s G F A P の増加がN M O S D 関連疾患活性の増加を示唆することを示す。図9Aは、判定された発作を経験していないN M O S D 対象（薄い灰色）、判定された発作を経験していないがベースラインから2倍を超える増加を示した対象（濃い灰色）、及び発作を経験せず、R C P 中にs G F A P のベースライン（中間の灰色）から2倍以上の増加も示さなかった対象のs G F A P のベースラインからの縦方向の倍数変化のプロファイルプロットを示す。

【図9-2】図9Bは、3回の採血にわたって10人の健康なドナー（H D）対象で観察されたs G F A P 濃度を示す箱ひげ図を提供する。

【図9-3】図9Cは、判定委員会（A C）によって判定された発作を経験していないが、R C P 中にs G F A P の2倍（F C）を超える増加を示した、又は示さなかった対象において観察された新たな脊髄T 2病変の割合を提供する。図9Dは、判定委員会（A C）によって判定された発作を経験していないが、R C P 中にs G F A P の2倍（F C）を超える増加を示した、又は示さなかった対象で観察された新たなG d陽性T 1病変を有する対象の割合を提供する。

【図9-4】図9Eは、s G F A P がベースラインから2倍を超えて増加した参加者の割合を示すグラフを提供する。群間の差の統計的有意性は、コクラン・アーミテージ検定を使用して評価された。

【図10A】図10Aは、V I B 5 5 1のV H（配列番号1）アミノ酸配列を提供し、図10Bは、V I B 5 5 1のV L（配列番号2）アミノ酸配列を提供する。V I B 5 5 1のV H C D R 1（配列番号3）、V H C D R 2（配列番号4）、V H C D R 3（配列番号5）、V L C D R 1（配列番号6）、V L C D R 2（配列番号7）、及びV L C D R 3（配列番号8）のそれぞれのアミノ酸配列は、そのそれぞれのV H及びV Lアミノ酸配列内で別々に示される。

【図10B】図10Aの説明を参照のこと。

【図11A】図11は、N - M O m e n t u m試験のA Q P 4 - I g G 血清陰性サブグループとA Q P 4 - I g G 血清陽性サブグループの性質、人口統計、及びベースライン特徴を示す。1人の対象（A Q P 4 - I g G 血清陰性）は、無作為にイネビリズマブに割り当てられたが、治療されなかった。略語：A Q P 4、アクアポリン-4；E D S S、（K u r t z k e）総合障害度評価尺度；I g G、免疫グロブリンG；I g G 1、免疫グロブリンG 1；M O G、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質。

【図11B】図11Aの説明を参照のこと。

【図12】図12は、A Q P 4 - I g G 血清陰性対象についてのR C P 中のN M O S D 発作を示す。略語：A C、判定委員会；A Q P 4、アクアポリン-4；G d +、ガドリニウム増強；I g G、免疫グロブリンG；I g G 1、免疫グロブリンG 1；M O G、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質；N M O / N M O S D、視神経脊髄炎／視神経脊髄炎スペクトラム障害；O N、視神経；R C P、無作為化対照期間。

【図13】図13は、A Q P 4 - I g G 血清陰性対象についてのR C P（事後分析）の際の年換算の発作率を示す。略語：A Q P 4、アクアポリン-4；C I、信頼区間；I g G、免疫グロブリンG；M O G、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質；R C P、無作為化対照期間。

【図14】図14は、A Q P 4 - I g G 血清陰性対象についてのO L E の際の年換算の発作率を示す。

【図15A】ニューロン損傷のバイオマーカーがN M O S D 対象で上昇したことを示す。図15Aは、H C 及びR R M S と比較した、N M O S D 対象におけるs G F A P レベルの増加を示す。図15Bは、H C 及びR R M S と比較した、N M O S D 対象におけるs N f 1 レベルの増加を示す。図15Cは、H C 及びR R M S と比較した、N M O S D 対象におけるs U C H L 1 レベルの増加を示す。図15Dは、H C 及びR R M S と比較した、N M O S D 対象におけるs T a u レベルの増加を示す。略語：H C、健康な対象；N M O S D、視神経脊髄炎スペクトラム障害；s G F A P、血清グリア細胞線維性酸性タンパク質；

10

20

30

40

50

s N f L、可溶性ニューロフィラメント軽鎖；s U C H - L 1、可溶性ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ L 1。

【図 15 B】図 15 A の説明を参照のこと。

【図 15 C】図 15 A の説明を参照のこと。

【図 15 D】図 15 A の説明を参照のこと。

【図 16 - 1】N M O S D 発作がバイオマーカーレベルを増加させたことを示す。図 16 A は、プラセボ処置対象又はイネビリズマブ処置対象における s G F A P のベースラインからの F c 变化の中央値を示す。図 16 B は、プラセボ処置又はイネビリズマブ処置対象における s N f L のベースラインからの F c 变化の中央値を示す。図 16 C は、プラセボ処置又はイネビリズマブ処置対象における s T a u のベースラインからの F c 变化の中央値を示す。図 16 D は、プラセボ処置又はイネビリズマブ処置対象における s U C H L 1 におけるベースラインからの F c 变化の中央値を示す。略語：F C、倍数変化；N M O S D、視神経脊髄炎スペクトラム障害；s G F A P、血清グリア細胞線維性酸性タンパク質；s N f L、可溶性ニューロフィラメント軽鎖；s U C H - L 1、可溶性ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ L 1。

10

【図 16 - 2】図 16 - 1 の説明を参照のこと。

【図 17 - 1】バイオマーカーのベースラインの上昇が発作リスクの増加と有意に相關していたことを示す。図 17 A は、時間と s G F A P 状態の関数としての無発作の対象のパーセントを示す。図 17 B は、時間と s N f L 状態の関数としての無発作の対象のパーセントを示す。図 17 C は、時間と s T a u 状態の関数としての無発作である対象のパーセントを示す。図 17 D は、時間と s U C H L 1 状態の関数としての無発作である対象のパーセントを示す。略語：H R、ハザード比；N M O S D、視神経脊髄炎スペクトラム障害；s G F A P、血清グリア細胞線維性酸性タンパク質；s N f L、可溶性ニューロフィラメント軽鎖；s U C H - L 1、可溶性ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ L 1。

20

【図 17 - 2】図 17 - 1 の説明を参照のこと。

【図 18】図 18 は、s G F A P 以外のバイオマーカーが発作リスクと独立して関連していないことを示した s G F A P ベースライン対照回帰分析を提供する。略語：N M O S D、視神経脊髄炎スペクトラム障害；s G F A P、血清グリア細胞線維性酸性タンパク質；s N f L、可溶性ニューロフィラメント軽鎖；s U C H - L 1、可溶性ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ L 1。

30

【図 19 - 1】発作時の s N f L が、発作後の E D S S 变化と最も強い相関関係にあることを示す。

【図 19 - 2】図 19 - 1 の説明を参照のこと。

【発明を実施するための形態】

【0 0 3 6】

詳細な説明

定義

以下の用語は、当業者によって十分に理解されると考えられるが、以下の定義は、本開示の主題の説明を容易にするために記載される。

40

【0 0 3 7】

本明細書で使用されるすべての科学技術用語は、以下で別途定義されない限り、当業者によって一般的に理解される意味と同じ意味を有することを意図している。本明細書で使用される技術への言及は、当業者には明らかであろうこれらの技術の変形及び／又は同等の技術の代替を含む、当技術分野で一般的に理解される技術を指すことを意図している。

【0 0 3 8】

本明細書に列挙される任意の範囲は、終点を含むことを意図している。例えば、2～4 の範囲には、2と4及びその間の値が含まれる。

【0 0 3 9】

本明細書で使用される場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(a n)」、及び「その(the)」は、文脈が明確に指示しない限り、複数の指示対象を含む。

50

【0040】

数値の直前にある場合の「約」又は「およそ」という用語は、その値のプラスマイナス10%の範囲を意味する。例えば、「約50」は、開示の文脈で別段の指示がない限り、又はそのような解釈と矛盾しない限り、45~55を意味し得、「約25,000」は、22,500~27,500を意味し得るなどである。「約49、約50、約55、...」などの数値の列挙の文脈では、「約50」は、前後の値の間の範囲の半分未満、例えば、49.5を超える52.5未満に及ぶ範囲を意味する。さらに、「約の値未満」又は「約の値より大きい」という語句は、本明細書に示される「約」という用語の定義を考慮して理解されるべきである。

【0041】

核酸配列又はタンパク質配列に言及する場合、「同一性」という用語は、2つの配列間の類似性を示すために使用される。別段の指示がない限り、本明細書に記載の同一性パーセントは、ワールドワイドウェブアドレス：blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgiでデフォルトパラメータを使用して入手可能なBLASTアルゴリズムを使用して決定される。

10

【0042】

概要

視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)並びに関連する障害及び症状の治療又は予防のための組成物及びその使用方法が本明細書に提供される。また、そのリスクが高い対象のNMOSD関連損傷を低減する方法、NMOSDと診断された対象のNMOSDの再発を予防する方法、NMOSDと診断された対象のNMOSD関連発作を抑制する方法、及び対象のNMOSDを治療する方法も本明細書に記載される。各方法において、血清グリア細胞線維性酸性タンパク質(sGFP)濃度は：それを必要とする対象、NMOSDの治療を必要とする対象、又はNMOSDの治療における調整を必要とする対象を同定するのに有用であり得る。本明細書に開示される任意の方法において、ベースラインレベルに対する血清ニューロフィラメント(Nf1)レベルの増加を使用して、NMOSD関連障害のリスクが高い対象を同定することができる。態様では、対象は、AQP4-IgG血清陰性である。態様では、対象は、AQP4-IgG血清陽性である。

20

【0043】

イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物は、限定されるものではないが、本明細書に記載のNMOSDを治療する方法を含む任意の方法で投与することができる。例えば、対象がNMOSD関連損傷のリスクが高いとして同定された場合、又は対象がNMOSDの再発の可能性を予防又は低減するための対象として同定された場合、イネビリズマブ又はその誘導体を対象に投与することができ、イネビリズマブ又はその誘導体の投与は、6ヶ月ごとに300mgの用量で静脈内投与することができる。本明細書で使用される場合、VIB551は、図10A及び図10Bに示されるようにVHアミノ酸配列及びVLアミノ酸配列を有するヒト化抗体である。VIB551はまた、MED1551、イネビリズマブ、又はUPLIZNA(商標)と呼ばれることがある。VIB551及びその製造方法は、参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第2008/031056号パンフレットとして公開された国際出願PCT/US2007/077916号明細書に記載されている(国際出願PCT/US2007/077916号では、VIB551を「16C4」と呼んでいる)。態様では、VIB551(HZN551、MED1551、UPLIZNA(商標)、又はイネビリズマブとも呼ばれ；参照によりその全体が本明細書に組み入れられる、米国特許出願第11/852,106号明細書及び国際出願PCT/US20/29613号明細書に開示されている)が、本明細書に開示される任意の方法で投与される。VIB551の誘導体には、限定されるものではないが、VIB551の機能を変更しないアミノ酸残基の1つ又は複数の置換を有する、図10A及び図10Bに示されるVHアミノ酸配列及びVLアミノ酸配列を有する抗体が含まれる。態様では、VIB551誘導体は、1個、2個、3個、4個、又は5個のアミノ酸残基の置換及び/又は欠失を有する、図10A又は図10Bに示されるVHアミノ酸配列及びVLアミノ酸配

30

40

50

列を有する抗体である。態様では、イネビリズマブの誘導体は、図10A又は図10Bに示されるVH及びVL配列のフレームワーク領域に1つ又は複数のアミノ酸置換を有し得る、図10A又は図10Bに示されるVH及びVL配列と同じCDRアミノ酸配列を有する。態様では、イネビリズマブ、その一部、又はその誘導体は、配列番号1～10のいずれか1つと少なくとも又は多くとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、又は最大約99%の同一性を有する。態様では、イネビリズマブのVHは、配列番号1に対応する。態様では、イネビリズマブのVLは、配列番号2に対応する。態様では、イネビリズマブのVH CDR1(配列番号3)、VH CDR2(配列番号4)、VH CDR3(配列番号5)、VL CDR1(配列番号6)、VL CDR2(配列番号7)、及びVL CDR3(配列番号8)のそれぞれのアミノ酸配列は、前述の配列のそれに対応する。態様では、イネビリズマブは、配列番号9のアミノ酸を含む重鎖及び配列番号10のアミノ酸を含む軽鎖を有し得る。態様では、イネビリズマブは、イネビリズマブの機能を変化させないアミノ酸残基の1つ又は複数の変化を有する、配列番号9の重鎖アミノ酸配列及び配列番号10の軽鎖アミノ酸配列を有し得る。アミノ酸の変化の数は、1つのアミノ酸残基の変化、2つのアミノ酸残基の変化、3つのアミノ酸残基の変化、4つのアミノ酸残基の変化、又は5つのアミノ酸残基の変化であり得る。態様では、配列番号1～10の配列は、0～10、0～2、0～5、0～3、又は1～5の残基のアミノ酸残基の挿入、欠失、又は修飾を有する。態様では、配列番号1～10の配列は、0、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、又は最大10のアミノ酸残基の挿入、欠失、又は修飾を有する。

10

20

30

40

50

【0044】

本明細書に記載の方法におけるイネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物の投与は、6ヶ月又は約6ヶ月ごとであり得る。例えば、イネビリズマブ又はその誘導体の投与は、6ヶ月ごと、180日ごと、約170日～約190日ごと、約175日～約185日ごと、約175日～約190日ごと、又は約170日～約185日ごとであり得る。イネビリズマブ又はその誘導体の投与は、約26週間ごと、約25週間ごと、約27週間ごと、約25週間～約27週間ごと、約25週間～約26週間ごと、又は約26週間～約27週間ごとであり得る。

【0045】

本明細書に記載の方法で6ヶ月ごとにイネビリズマブ又はその誘導体投与する前に、初回用量のイネビリズマブ又はイネビリズマブの誘導体を対象に投与することができる。初回用量を投与する場合、初回用量は、約6ヶ月ごとの投与の約2週間前に投与することができる。約6ヶ月ごとの投与の約2週間前の初回用量の投与は、約6ヶ月ごとの投与の12日前、13日前、14日前、15日前、又は16日前に初回用量を投与することであり得る。初回用量は、経口コルチコステロイドと同時に投与してもよいし、同時に投与しなくてよい。

【0046】

本明細書に記載の方法で静脈内投与されるイネビリズマブ又はその誘導体の用量は、300mg又は約300mgであり得る。約300mgの用量は、約250mg～約350mgの用量であり得、約275mg～約325mgの用量であり得、約290mg～約310mgの用量であり得、約205mg～約305mgの用量であり得、又は275mg、280mg、285mg、290mg、295mg、300mg、305mg、310mg、315mg、320mg、又は325mgの用量であり得る。

【0047】

本明細書に記載の方法、例えば、NMO SD関連損傷のリスクが高い対象のNMO SD関連損傷を低減するステップ、又はNMO SDと診断された対象のNMO SDの再発を予防するステップにおいて、治療上許容され得る代替のNMO SD剤を、イネビリズマブ又はその誘導体の代わりに対象に投与することができ、例えば、NMO SD関連損傷のリスクが高いとして同定された対象、又はNMO SDの再発の可能性を予防又は低減するため対象として同定された対象に投与することができさらには企図され、また理解され

るであろう。代替の治療上許容され得るN M O S D 剤は、C D 1 9 抗体などのイネビリズマブ、例えば、M O R 0 0 2 0 8 (X m a b 5 5 7 4 又はタファシタマブ (t a f a s i t a m a b) とも呼ばれ；米国特許出願公開第2 0 1 7 0 1 3 7 5 1 6 号明細書に開示されている)、抗C D 2 0 抗体、例えば、リツキシマブ(国際公開第9 4 / 1 1 0 2 6 号パンフレットにおける抗体C 2 B 8)、オクレリズマブ(O c r e v u s (登録商標) 又はP R O 7 0 7 6 9 とも呼ばれ；V u g m e y s t e r , Y . , e t a l . , J . I m m u n o t h e r . 2 8 (2 0 0 5) : 2 1 2 - 2 1 9 、国際公開第2 0 0 4 / 0 5 6 3 1 2 号パンフレット、及び同第2 0 0 6 / 0 8 4 2 6 4 号パンフレットに開示されている)、オファツムマブ(H u M a x - C D 2 0 又はA z e r r a (登録商標) とも呼ばれ；国際公開第0 4 / 3 5 6 0 7 号パンフレットに抗体2 F 2 として開示されている)、又はオビヌツヅマブ(G a z y v a (登録商標) とも呼ばれ；国際公開第2 0 1 7 / 1 4 8 8 8 0 号パンフレットに開示されている)；抗C D 2 2 抗体、例えば、エプラツズマブ(米国特許第5 , 7 8 9 , 5 5 4 号明細書の抗体h L L 2)；又はB L y S 阻害剤、例えば、ベリムマブ(L y m p h o s t a t - B とも呼ばれ；国際公開第0 2 / 0 2 6 4 1 号パンフレットに開示されている)、B R 3 - F c (国際公開第0 5 / 0 0 3 5 1 号パンフレットに開示されている)、A M G - 6 2 3 (ブリシビモドとも呼ばれる；P u b C h e m S I D : 1 6 3 3 1 2 3 4 1)、又はアタシセプト(米国特許出願公開第2 0 0 6 0 0 3 4 8 5 2 号明細書) 以外のB 細胞枯渇療法であり得る。

10

20

【 0 0 4 8 】

さらに、代替の許容され得るN M O S D 治療剤は、補体成分C 5 などの補体成分をブロックするN M O S D 治療剤、例えば、エクリズマブ(S o l i r i s (登録商標) とも呼ばれる；米国特許第6 , 3 5 5 , 2 4 5 号明細書) であり得る。代替の許容され得るN M O S D 治療薬がエクリズマブである場合、エクリズマブは、約9 0 0 m g の用量で4 週間にわたって1 週間に1 回、続いて4 回目の9 0 0 m g 用量の後に約1 2 0 0 m g の用量で1 週間、さらに1 回目の9 0 0 m g の後に9 0 0 m g の用量を2 週間ごとに対象に投与することができる。

30

40

【 0 0 4 9 】

加えて、代替の許容され得るN M O S D 治療剤は、インターロイキン(I L) - 6 受容体(R)に結合して遮断するN M O S D 治療剤であり得る。代替の許容され得るN M O S D 治療剤がI L - 6 R に結合して遮断する場合、治療剤は、サトラリズマブ(S A - 2 3 7 とも呼ばれ；米国特許出願公開第2 0 1 8 / 0 1 4 8 5 0 9 号明細書に開示されている)であり得る。治療剤がサトラリズマブである場合、サトラリズマブは、最初の3 回の投与では隔週で1 回、最初の3 回の投与後は4 週間ごとに約1 2 0 m g の用量で対象に皮下投与することができる。

50

【 0 0 5 0 】

他の代替の許容され得るN M O S D 治療剤には、アザチオプリン、プレドニゾン、プレドニゾンと組み合わせられたアザチオプリン、ミコフェノール酸、メトトレキセート、又はコルチコステロイド/シクロホスファミドと組み合わせられたメトトレキセート、又は当技術分野で公知の他の治療剤が含まれ得る。

50

【 0 0 5 1 】

本明細書で提供される方法では、N M O S D 関連損傷のリスクが高い対象のN M O S D 関連損傷が低減される。対象が、約1 6 0 p g / m L 、1 6 0 p g / m L 、約1 6 5 p g / m L 、1 6 5 p g / m L 、約1 6 6 p g / m L 、1 6 6 p g / m L 、約1 6 7 p g / m L 、1 6 7 p g / m L 、約1 6 8 p g / m L 、1 6 8 p g / m L 、約1 6 9 p g / m L 、1 6 9 p g / m L 、約1 7 0 p g / m L 、1 7 0 p g / m L 、約1 7 1 p g / m L 、1 7 1 p g / m L 、約1 7 2 p g / m L 、1 7 2 p g / m L 、約1 7 3 p g / m L 、1 7 3 p g / m L 、約1 7 4 p g / m L 、1 7 4 p g / m L 、約1 7 5 p g / m L 、1 7 5 p g / m L 、約1 7 6 p g / m L 、1 7 6 p g / m L 、又はそれ以上のs G F A P 濃度を有する場合、対象を、N M O S D 関連損傷のリスクが高い対象として同定することができる。さらに、対象が、約1 6 6 p g / m L ~ 約1 7 6 p g / m L 、約1 6 7 p g / m L ~ 約1

50

75 pg/mL、約168 pg/mL～約174 pg/mL、又は約169 pg/mL～約173 pg/mL、又はそれ以上のsGFP濃度を有する場合、対象を、NMOSD関連損傷のリスクが高いとして同定することができる。さらに、対象が、健康なドナーの平均sGFP濃度よりも約2標準偏差又は3標準偏差以上高いsGFP濃度を有する場合、対象を、NMOSD関連損傷のリスクが高いとして同定することができる。態様では、対象は、約又はおよそ170 pg/mLのsGFP濃度、例えば、170 pg/mL又はそれ以上のsGFP濃度を有し得る。例えば170 pg/mLのsGFP濃度の測定値は、sGFP濃度を測定するために使用される装置、例えば、装置のキャリブレーション、又はsGFP濃度の測定に至るまでのサンプルの取り扱い又は処理によって引き起こされる、例えば170 pg/mLからの任意の偏差又は変動を考慮したsGFP濃度であり得ることを理解されたい。態様では、対象はまた、対象のベースラインNf1レベルに対して又は対照対象と比較して、血清ニューロフィラメント軽鎖(Nf1)レベルの増加を有する。態様では、対象は、約160 pg/mL、160 pg/mL、約165 pg/mL、165 pg/mL、約166 pg/mL、166 pg/mL、約167 pg/mL、167 pg/mL、約168 pg/mL、168 pg/mL、約169 pg/mL、169 pg/mL、約170 pg/mL、170 pg/mL、約171 pg/mL、171 pg/mL、約172 pg/mL、172 pg/mL、約173 pg/mL、173 pg/mL、約174 pg/mL、174 pg/mL、約175 pg/mL、175 pg/mL、約176 pg/mL、又は176 pg/mL、又はそれ以上のsGFP濃度を有し、対象のベースラインレベルに対して又は対照対象と比較して血清Nf1レベルの増加を有する。

【0052】

そのリスクが高い対象のNMOSD関連損傷を低減する方法では、この方法によって低減されるNMOSD関連損傷は：リスクが高い対象のNMOSD関連発作の回数の減少、リスクが高い対象のNMOSD関連発作の重症度の低下、リスクが高い対象のNMOSD関連発作からの回復の改善、リスクが高い対象の磁気共鳴画像法(MRI)病変の数の減少、リスクが高い対象の新たなMRI病変の増加率の低下、リスクが高い対象の総合障害度評価尺度(EDSS)スコアの悪化率の低下、リスクが高い対象のEDSSスコアの改善、リスクが高い対象のNMOSD関連疼痛の軽減、又はリスクが高い対象のNMOSD関連障害の低減であり得る。態様では、それを必要とする対象のNMOSD関連損傷を低減するステップは：(a)磁気共鳴画像法(MRI)病変の数を減少させるステップ、(b)新たなMRI病変の増加率を低下させるステップ、又は(c)(a)と(b)の両方を含む。態様では、増加率を低下させるステップは、新たなMRI病変の出現を減少させるステップ、又は一定期間にわたって増加率を低下させるステップも指し得る。態様では、この期間には、約1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、12ヶ月、13ヶ月、14ヶ月、15ヶ月、16ヶ月、17ヶ月、18ヶ月、19ヶ月、20ヶ月、21ヶ月、22ヶ月、23ヶ月、24ヶ月、25ヶ月、26ヶ月、27ヶ月、28ヶ月、29ヶ月、30ヶ月、31ヶ月、32ヶ月、33ヶ月、34ヶ月、35ヶ月、又は36ヶ月の期間が含まれ得る。

【0053】

NMOSD関連損傷のリスクが高い対象のNMOSD関連損傷の低減が、NMOSD関連発作の回数の減少である場合、対象のNMOSD関連発作の回数は、対象のNMOSD関連発作のベースライン回数と比較して減少され得る。対象のNMOSD関連発作のベースライン回数は、VIB551又はその誘導体の投与前の第1の期間中に対象が経験したNMOSD関連発作の回数であり得る。ベースラインと比較して減少した対象のNMOSD関連発作の回数は、イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物の初回用量の投与後の第2の期間中に対象が経験した発作の回数であり得る。第1の期間と第2の期間は、同じ長さであってもよいし、同じ長さでなくてもよい。第1の期間と第2の期間の長さが等しい場合、第1の期間と第2の期間は両方とも、約6か月、6か月、約12か月、12か月、約18か月、18か月、約24か月、24か月、約30か月、30か月、約36か月、

3 6 か月、約 4 2 か月、4 2 か月、約 4 8 か月、4 8 か月、約 5 4 か月、5 4 か月、約 6 0 か月、6 0 か月、約 6 年、6 年、約 7 年、7 年、約 8 年、8 年、約 9 年、9 年、約 1 0 年、又は 1 0 年の期間の長さであり得る。第 1 の期間と第 2 の期間は、正確に同じ長さの時間である必要はない、即ち、正確に同じ日数である必要がないことを理解されたい。むしろ、第 1 の期間の日数が、第 2 の期間の日数よりも 1 0 %、8 %、6 %、4 %、2 %、又は 1 % 多いか少ない場合、第 1 の期間と第 2 の期間は等しい長さであると見なされ得ることを理解されたい。

【 0 0 5 4 】

イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物の投与に先行する、N M O S D 関連発作のベースライン回数が決定される期間である第 1 の期間は、イネビリズマブ又はその誘導体の投与の前日に終了し得る。別法では、第 1 の期間は、イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物の投与の最大 2 日前、最大 3 日前、最大 4 日前、最大 5 日前、最大 6 日前、最大 7 日前、最大 8 日前、最大 9 日前、最大 1 0 日前、最大 1 1 日前、最大 1 2 日前、最大 1 3 日前、最大 1 4 日前、又は最大 1 ヶ月前に終了し得る。

10

【 0 0 5 5 】

イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物の投与に続く、N M O S D 関連発作の回数が減少し得る期間である第 2 の期間は、イネビリズマブ又はその誘導体の初回用量を投与する日から始まり得る。別法では、第 2 の期間は、初回用量のイネビリズマブ又はその誘導体の投与後、最大 2 日、最大 3 日、最大 4 日、最大 5 日、最大 6 日、最大 7 日、最大 8 日、最大 9 日、最大 1 0 日、最大 1 1 日、最大 1 2 日、最大 1 3 日、又は最大 1 4 日で始まり得る。

20

【 0 0 5 6 】

N M O S D 関連損傷のリスクが高い対象のN M O S D 関連発作の回数が、第 2 の期間中に、対象のベースラインに対して又は対照対象と比較して、イネビリズマブ又はその誘導体の投与後、少なくとも 1 回、1 回、少なくとも 2 回、2 回、少なくとも 3 回、3 回、少なくとも 4 回、4 回、少なくとも 5 回、又は 5 回減少し得る。

【 0 0 5 7 】

N M O S D 関連損傷のリスクが高い対象のN M O S D 関連損傷を低減する方法では、N M O S D 関連損傷の低減は、対象が大きなN M O S D 関連発作、例えば重症度が高いと評価される発作を起こす可能性の低減であり得る。リスクが高い対象が大きなN M O S D 関連発作を起こす可能性が低い場合、可能性の低減は、対象が大きなN M O S D 関連発作を起こすことの予防であり得る。別法では、可能性の低減は、対象が大きなN M O S D 関連発作を起こすリスクの 2 5 % ~ 1 0 0 %、又は 5 0 % ~ 1 0 0 %、又は 7 5 % ~ 1 0 0 %、又は 2 5 % ~ 7 5 %、又は 5 0 % ~ 7 5 %、又は少なくとも 2 5 %、少なくとも 5 0 %、又は少なくとも 7 5 % の低下であり得る。

30

【 0 0 5 8 】

リスクが高い対象が大きなN M O S D 関連発作、例えば重症度が高いと評価される発作を起こす可能性の低減は、イネビリズマブ又はその誘導体の投与前の期間（例えば、第 1 の期間）と比較して、初回用量のイネビリズマブ又はその誘導体の投与後の期間（例えば、第 2 の期間）に対象が経験する重度のN M O S D 関連発作の回数の減少によって示すことができ、第 1 の期間と第 2 の期間の長さは等しい。第 1 の期間と第 2 の期間の長さが等しい場合、第 1 の期間と第 2 の期間は、約 6 ヶ月、6 ヶ月、約 1 2 ヶ月、1 2 ヶ月、約 1 8 ヶ月、1 8 ヶ月、約 2 4 ヶ月、2 4 ヶ月、約 3 0 ヶ月、3 0 ヶ月、約 3 6 ヶ月、3 6 ヶ月、約 4 2 ヶ月、4 2 ヶ月、約 4 8 ヶ月、4 8 ヶ月、約 5 4 ヶ月、5 4 ヶ月、約 6 0 ヶ月、6 0 ヶ月、約 6 年、6 年、約 7 年、7 年、約 8 年、8 年、約 9 年、9 年、約 1 0 年、又は 1 0 年であり得る。第 1 の期間と第 2 の期間は、正確に同じ長さの時間である必要はない、即ち、正確に同じ日数である必要がないことを理解されたい。むしろ、第 1 の期間の日数が、第 2 の期間の日数よりも 1 0 %、8 %、6 %、4 %、2 %、又は 1 % 多いか少ない場合、第 1 の期間と第 2 の期間は等しい長さであると見なされ得ることを理解されたい。

40

50

【 0 0 5 9 】

イネビリズマブ又はその誘導体を投与する前の第1の期間は、イネビリズマブ又はその誘導体を投与する前日に終了し得る。別法では、第1の期間は、イネビリズマブ又はその誘導体の投与の最大2日前、最大3日前、最大4日前、最大5日前、最大6日前、最大7日前、最大8日前、最大9日前、最大10日前、最大11日前、最大12日前、最大13日前、最大14日前、又は最大1ヶ月前に終了し得る。初回用量のイネビリズマブ又はその誘導体の投与の後の、重症と評価されるN M O S D 関連発作の回数が減少し得る期間である第2の期間は、初回用量のイネビリズマブ又はその誘導体の投与の日に始まる期間であり得る。別法では、第2の期間は、初回用量のイネビリズマブ又はその誘導体の投与後、最大2日、最大3日、最大4日、最大5日、最大6日、最大7日、最大8日、最大9日、最大10日、最大11日、最大12日、最大13日、又は最大14日で始まり得る。

10

【 0 0 6 0 】

イネビリズマブ又はその誘導体の投与によってリスクが高い対象のN M O S D 関連発作の可能性が低下する、重症度が高いと評価されたN M O S D 関連発作は、集中的な治療的介入を必要とし、日常生活の通常の活動を妨げ、対象の臨床状態に重大な影響を与え、又は対象の入院を必要とする任意のN M O S D 関連発作であり得る。重症度が高いと評価されたN M O S D 関連発作は、脳が影響を受ける場合、対象の脳領域のサブスケールスコアが、N M O S D 関連発作の前の対象の脳領域のサブスケールスコアと比較して2ポイント以上増加するN M O S D 関連発作であり得る。重症度が高いと評価されたN M O S D 関連発作は、対象の視神経、脊髄、又は脳幹のいずれかが影響を受ける場合、影響を受けた領域の発作前のサブスケールスコアと比較して、影響を受けた領域のサブスケールスコアが3ポイント以上高いN M O S D 関連発作であり得、影響を受けた領域のサブスケールスコアは、N M O S D 関連発作の前は2未満であった。重症度が高いと評価されたN M O S D 関連発作は、対象の視神経、脊髄、又は脳幹のいずれかが影響を受ける場合、影響を受けた領域の発作前のサブスケールスコアと比較して、影響を受けた領域のサブスケールスコアが2以上高いN M O S D 関連発作であり得、影響を受けた領域のサブスケールスコアは、N M O S D 関連発作の前は2以上であった。領域のサブスケールスコアは、表2に示す領域の数値割り当てに従って決定することができる。

20

【 0 0 6 1 】

方法において、回数が減少したか、又は重症の発作と評価される可能性が減少したN M O S D 関連発作は、新たなN M O S D 症状の出現又は既存のN M O S D 症状の悪化によって特徴付けられる発作であり得る。N M O S D 関連発作を特徴付ける新たな症状又は既存の症状の悪化は、眼症状、脊髄症状、脳症状/脳幹症状、又はそれらの任意の組み合わせであり得る。

30

【 0 0 6 2 】

N M O S D 関連発作は、新たな眼症状又は眼症状の悪化によって特徴付けられる場合、眼痛、新たな視神経病変、視神経病変の拡大、かすみ目、視力喪失、又は低コントラストランドルト環視力表 (Landolt C Broken Rings Chart) の5文字の低下によって特徴付けられ得る。N M O S D 関連発作は、新たな眼症状又は眼症状の悪化によって特徴付けられる場合、次の基準のいずれか1つ又は複数をさらに/代わりに満たし得る：以前に罹患した眼で測定された、最近の来院からの高コントラストランドルト環視力表の15文字を超える低下だけで、他に眼科的に説明のしようがない；以前に罹患した眼で測定された、最近の来院からの指の数を数えること (C F) から視力ゼロ (N L P) までの2ステップ以上の減少だけで、他に眼科的に説明のしようがない；いずれか一方の眼 (単眼) で測定された、最近の来院からの低コントラストランドルト環視力表の7文字の低下、及び罹患した眼での新たな相対的求心性瞳孔障害 (R A P D) ；いずれか一方の眼 (単眼) で測定された、最近の来院からの低コントラストランドルト環視力表の7文字以上の低下、及び他方の眼の以前に確認されたR A P D の消失；いずれか一方の眼 (単眼) で測定された、最近の来院からの高コントラストランドルト環視力表の5文字以上の低下、及び罹患した眼の新たなR A P D ；いずれか一方の眼 (単眼) で測定さ

40

50

れた、最近の来院からの高コントラストランドルト環視力表の5文字以上の低下、及び他方の眼の以前に確認されたRAPDの消失；以前に罹患した眼で測定された最近の来院からのCFからNLPまでの1ステップ以上の減少、及び罹患した眼の新たなRAPD；以前に罹患した眼で測定されたCFからNLPまでの1ステップ以上の減少、及び他方の眼の以前に確認されたRAPDの消失；いずれか一方の眼（単眼）で測定された、最近の来院からの低コントラストランドルト環視力表の7文字以上の低下、及び対応する視神経における新たなガドリニウム（Gd）増強T2 MRI病変又は新たなT2 MRI病変/T2 MRI病変の拡大；いずれか一方の眼（単眼）で測定された、最近の来院からの高コントラストランドルト環視力表の5文字以上の低下、及び対応する視神経における新たなGd増強T2 MRI病変又は新たなT2 MRI病変/T2 MRI病変の拡大；以前に罹患した眼で測定された、最近の来院からのCFからNLPの1ステップ以上の減少、及び対応する視神経における新たなGd増強T2 MRI病変又は新たなT2 MRI病変/T2 MRI病変の拡大。

10

20

【0063】

NMOSD関連発作は、脊髄症状の新たな脊髄症状又は脊髄症状の悪化によって特徴付けられる場合、深部痛又は神経根痛、四肢の感覚異常、衰弱、括約筋機能障害、レルミット兆候、新たな脊髄病変、又は脊髄病変の拡大によって特徴付けられ得る。NMOSD関連発作は、新たな脊髄症状又は脊髄症状の悪化によって特徴付けられる場合、以下の基準のいずれか1つ又は複数をさらに/代わりに満たし得る：最近の来院と比較した関連する（錐体、膀胱/腸、感覚器）機能システムスコア（FSS）の少なくとも1つの2ポイント以上の悪化；以前のEDSSスコアが5.5以上の場合、最近の来院と比較したEDSSスコアの1ポイント以上の悪化；最近の来院のスコアが1以上の場合、最近の来院と比較した関連する（錐体、膀胱/腸、感覚器）機能システムスコア（FSS）の少なくとも2つの1ポイント以上の悪化、及び脊髄の新たなGd増強T2 MRI病変又は新たなT2 MRI病変/T2 MRI病変の拡大；以前のEDSSスコアが5.5以上の場合、最近の来院と比較したEDSSスコアの0.5ポイント以上の悪化、及び脊髄の新たなGd増強T2 MRI病変又は新たなT2 MRI病変/T2 MRI病変の拡大。

20

30

【0064】

NMOSD関連発作は、脳又は脳幹の症状によって特徴付けられる場合、吐き気、複視、動眼神経麻痺、めまい、難治性嘔吐、難治性しゃっくり、構音障害、嚥下障害、衰弱、脳症、視床下部機能不全、新たな脳若しくは脳幹の病変、又は脳若しくは脳幹の病変の拡大によって特徴付けられ得る。NMOSD関連発作は、新たな症状又は既存の症状の悪化によって特徴付けられる場合、以下の基準のいずれか1つ又は複数をさらに/代わりに満たし得る：単独の（最近の来院時には存在しない）難治性吐き気、嘔吐、及び/又は48時間を超えて続くしゃっくり、並びに脳幹の新たなGd増強T2 MRI病変又は新たなT2 MRI病変/T2 MRI病変の拡大；最近の来院と比較した、関連する（脳幹、小脳）FSSの少なくとも1つの2ポイント以上の悪化、及び脳幹の新たなGd増強T2 MRI病変又は新たなT2 MRI病変/T2 MRI病変の拡大；又は最近の来院と比較した、関連する（大脳、感覚器、錐体）FSSの少なくとも1つの2ポイント以上の悪化（現在の来院時のスコアが3以上）、及び臨床所見と一致する脳の新たなGd増強T2 MRI病変又は新たなT2 MRI病変/T2 MRI病変の拡大。

40

50

【0065】

NMOSD関連損傷のリスクが高い対象のNMOSD関連損傷を低減する方法では、NMOSD関連損傷の低減は、リスクが高い対象のMRI病変の数の減少又は新たなMRI病変の増加率の低下であり得る。NMOSD関連損傷の低減がMRI病変の数の減少を含む場合、MRI病変の数は、初回用量のイネビリズマブ又はその誘導体の投与後、少なくとも1つの病変、少なくとも2つの病変、少なくとも3つの病変、少なくとも4つの病変、少なくとも5つの病変、少なくとも6つの病変、少なくとも7つの病変、少なくとも8つの病変、少なくとも9つの病変、又は少なくとも10の病変が減少し得る。MRI病変の数の減少は、初回用量のイネビリズマブ又はその誘導体の投与後、約2ヶ月以内、約4

ヶ月以内、約6ヶ月以内、約8ヶ月以内、約10ヶ月以内、約12ヶ月以内、約18ヶ月以内、又は約24ヶ月以内に発生し得る。別法では、MRD病変の数の減少は、初回用量のイネビリズマブ又はその誘導体の投与後、2~12ヶ月以内、4~12ヶ月以内、6~12ヶ月以内、8~12ヶ月以内、又は10~12ヶ月以内に発生し得る。

【0066】

NMOSD関連損傷の低減が、新たなMRD病変の数の増加率の低下を含む場合、増加率は、初回用量のイネビリズマブ又はその誘導体の投与前の新たなMRD病変の増加率と比較して約10%、10%、約20%、20%、約30%、30%、約40%、40%、約50%、50%、約60%、60%、約70%、70%、約80%、80%、約90%、90%、又は約100%減少し得る。別法では、MRD病変の数の増加率の低下は、初回用量のイネビリズマブ又はその誘導体の投与前の新たなMRD病変の増加率と比較して25%~100%、50%~100%、75%~100%、25%~75%、又は50%~75%の増加率の低下であり得る。

【0067】

新たなMRD病変の増加率の低下は、イネビリズマブ又はその誘導体の投与前の第1の期間内の対象の新たなMRD病変の増加率を、初回用量のイネビリズマブ又はその誘導体の対象への投与後の第2の期間における対象のMRD病変の増加率と比較することによって決定することができる。第1の期間と第2の期間は、同じ長さの時間であってもよく、約6ヶ月、6ヶ月、約12ヶ月、12ヶ月、約18ヶ月、18ヶ月、約24ヶ月、24ヶ月、約30ヶ月、30ヶ月、約36ヶ月、36ヶ月、約42ヶ月、42ヶ月、約48ヶ月、48ヶ月、約54ヶ月、54ヶ月、約60ヶ月、60ヶ月、約6年、6年、約7年、7年、約8年、8年、約9年、9年、約10年、又は10年であり得る。第1及び第2の期間は、正確に同じ長さの時間である必要はない、即ち、正確に同じ日数である必要がないことを理解されたい。むしろ、第1の期間の日数が第2の期間の日数の10%、8%、6%、4%、2%、又は1%よりも多いか少ない場合、第1及び第2の期間は、等しい長さと見なされ得ることを理解されたい。

【0068】

第1の期間は、イネビリズマブ又はその誘導体の投与前の最大1日、最大2日、最大3日、最大4日、最大5日、最大6日、最大7日、最大8日、最大9日前、最大10日、最大11日、最大12日、最大13日、最大14日、又は最大1ヶ月で終了し得る。第2の期間は、初回用量のイネビリズマブ又はその誘導体の投与の日から始まり得る。別法では、第2の期間は、初回用量のイネビリズマブ又はその誘導体の投与後、最大2日、最大3日、最大4日、最大5日、最大6日、最大7日、最大8日、最大9日、最大10日、最大11日、最大12日、最大13日、最大14日で始まり得る。

【0069】

NMOSD関連損傷のリスクが高い対象のNMOSD関連損傷を減少させる方法において、数又は増加率が減少したMRD病変は、脳病変、脳幹病変、脊髄病変、視神経病変、又は脳、脳幹、脊髄、及び視神経の病変の任意の2つ以上の任意の組み合わせであり得る。MRD病変は、臨床的に症候性の病変又は臨床的に無症候性の病変であり得る。MRD病変は、T2病変として検出されてもよく、及び/又はガドリニウムを造影剤として使用して検出されてもよく、及び/又はガドリニウムT1病変として検出されてもよい。

【0070】

NMOSD関連損傷のリスクが高い対象のNMOSD関連損傷を低減する方法では、NMOSD関連損傷の低減は、リスクが高い対象のEDSSスコアの改善又はEDSSスコアの悪化率の低下を含み得る。NMOSD関連損傷の低減が対象のEDSSスコアの改善を含む場合、改善は、イネビリズマブ又はその誘導体の投与後の、対象のEDSSスコアの少なくとも0.5ポイント、又は少なくとも1ポイント、又は少なくとも1.5ポイント、又は少なくとも2ポイントの減少であり得る。対象のEDSSスコアの減少は、初回用量のイネビリズマブ又はその誘導体の投与後、2週間、1ヶ月以内、1.5ヶ月以内、2ヶ月以内、2.5ヶ月以内、又は3ヶ月以内に起こり得る。対象のEDSSスコアの少

10

20

30

40

50

なくとも 0.5 ポイント、少なくとも 1 ポイント、少なくとも 1.5 ポイント、又は少なくとも 2 ポイントの減少は、一旦始まると、約 1 ヶ月、1 ヶ月、約 2 ヶ月、2 ヶ月、約 3 ヶ月、3 ヶ月、約 4 ヶ月、4 ヶ月、約 5 ヶ月、5 ヶ月、約 6 ヶ月、6 ヶ月、約 9 ヶ月、9 ヶ月、約 12 ヶ月、12 ヶ月、約 18 ヶ月、18 ヶ月、約 24 ヶ月、又は 24 ヶ月の期間継続し得る減少であり得る。EDSS スコアのどの継続的な減少も、初回用量のイネビリズマブ又はその誘導体の投与前の対象の EDSS スコアと比較して減少している対象の EDSS スコアを指し、例えば、対象の EDSS スコアが継続する全期間を通じて同じ数値又は同程度に減少する必要はないことを理解されたい。

【0071】

NMOSD 関連損傷の低減が EDSS スコアの悪化率の低下を含む場合、リスクが高い対象の EDSS スコアの悪化率の低下は、対象が 0 のベースライン EDSS スコアを有する場合、少なくとも 6 ヶ月、9 ヶ月、1 年、1.5 年、2 年、3 年、4 年、5 年、7.5 年、又は 10 年の期間にわたる最大 0.5 の EDSS スコア、最大 1 の EDSS スコア、最大 1.5 の EDSS スコア、又は最大 2 の EDSS スコアの悪化であり得る。リスクが高い対象の EDSS スコアの悪化率の低下は、対象が 1~5 のベースライン EDSS スコアを有する場合、一定期間にわたる対象の EDSS スコアの 0.5 ポイント又は 1 ポイント以下の悪化であり得る。ベースラインスコアが 1~5 の対象が 0.5 ポイント又は 1 ポイント以下悪化する期間は、少なくとも 6 ヶ月、9 ヶ月、1 年、1.5 年、2 年、3 年、4 年、5 年、7.5 年、又は 10 年の期間であり得る。イネビリズマブ又はその誘導体を投与した後の、リスクが高い対象の EDSS スコアの悪化率の低下は、対象が 5.5 以上のベースライン EDSS スコアを有する場合、一定期間にわたる 0.5 ポイント以下の対象の EDSS スコアの悪化であり得る。ベースラインスコアが 5.5 の対象のスコアが 0.5 ポイント以下悪化する期間は、少なくとも 6 ヶ月、9 ヶ月、1 年、1.5 年、2 年、3 年、4 年、5 年、7.5 年、又は 10 年の期間であり得る。対象のベースライン EDSS スコアは、初回用量のイネビリズマブ又はその誘導体の投与の約 1 ヶ月、2 週間、1 週間、3 日、2 日、又は 1 日前に決定することができる。

【0072】

本明細書で提供される方法では、NMOSD と診断された対象の NMOSD の再発が予防される。本開示はまた、NMOSD と診断された対象の NMOSD の再発の可能性を低減する方法を提供する。対象が、約 165 pg / mL 未満、約 166 pg / mL 未満、約 167 pg / mL 未満、約 168 pg / mL 未満、約 169 pg / mL 未満、約 170 pg / mL 未満、約 171 pg / mL 未満、約 172 pg / mL 未満、約 173 pg / mL 未満、約 174 pg / mL 未満、約 175 pg / mL 未満、約 176 pg / mL 未満、又は約 181 pg / mL 未満の sGFP 濃度を有する場合、対象を、NMOSD の再発を予防するため、又は NMOSD の再発の可能性を低減するための対象として同定することができる。

【0073】

対象が、約 165 pg / mL、165 pg / mL、約 166 pg / mL、166 pg / mL、約 167 pg / mL、167 pg / mL、約 168 pg / mL、168 pg / mL、約 169 pg / mL、169 pg / mL、約 170 pg / mL、170 pg / mL、約 171 pg / mL、171 pg / mL、約 172 pg / mL、172 pg / mL、約 173 pg / mL、173 pg / mL、約 174 pg / mL、174 pg / mL、約 175 pg / mL、175 pg / mL、約 176 pg / mL、176 pg / mL、約 181 pg / mL、又は 181 pg / mL、又はそれ以下の sGFP 濃度を有する場合、対象を、NMOSD の再発を予防するため、又は NMOSD の再発の可能性を低減するための対象として同定することができる。さらに、対象が、約 165 pg / mL~約 181 pg / mL、約 167 pg / mL~約 175 pg / mL、約 168 pg / mL~約 174 pg / mL、又は約 169 pg / mL~約 173 pg / mL、又はそれ以下の sGFP 濃度を有する場合、対象を、NMOSD の再発を予防するため、又はその可能性を低減するための対象として同定することができる。さらに、対象が健康なドナーの平均 sGFP 濃度より

10

20

30

40

50

も約 2 標準偏差又は約 3 標準偏差未満高い s G F A P 濃度を有する場合、対象を、N M O S D の再発を予防するため、又はその可能性を低減するための対象として同定することができる。態様では、対象があよそ又は約 1 7 0 p g / m L 、例えば 1 7 0 p g / m L 以下の s G F A P 濃度を有する場合、対象を、N M O S D の再発の可能性を予防するため、又はその可能性を低減するための対象として同定することができる。例えば 1 7 0 p g / m L のおおよその s G F A P 濃度は、s G F A P 濃度を測定するために使用される装置、例えば装置のキャリブレーション又は s G F A P 濃度の測定に至るまでのサンプルの取り扱い又は処理によって引き起こされる、例えば 1 7 0 p g / m L からの任意の偏差又は変動を考慮した s G F A P 濃度であり得ることを理解されたい。

【 0 0 7 4 】

10

約 1 6 5 p g / m L 未満、1 6 5 p g / m L 未満、約 1 6 6 p g / m L 未満、1 6 6 p g / m L 未満、約 1 6 7 p g / m L 未満、1 6 7 p g / m L 未満、約 1 6 8 p g / m L 未満、1 6 8 p g / m L 未満、約 1 6 9 p g / m L 未満、1 6 9 p g / m L 、約 1 7 0 p g / m L 未満、1 7 0 p g / m L 未満、約 1 7 1 p g / m L 未満、1 7 1 p g / m L 未満、約 1 7 2 p g / m L 未満、1 7 2 p g / m L 未満、約 1 7 3 p g / m L 未満、1 7 3 p g / m L 未満、約 1 7 4 p g / m L 未満、1 7 4 p g / m L 未満、約 1 7 5 p g / m L 未満、1 7 5 p g / m L 未満、約 1 7 6 p g / m L 未満、1 7 6 p g / m L 未満、約 1 8 1 p g / m L 未満、又は 1 8 1 p g / m L 、又はそれ以下の s G F A P 濃度を有する、N M O S D の再発を予防するための対象として同定された対象は、さらに、少なくとも 2 ヶ月間、少なくとも 3 ヶ月間、少なくとも 4 ヶ月間、少なくとも 5 ヶ月間、又は少なくとも 6 ヶ月間、N M O S D 関連発作を経験していない可能性がある。

20

【 0 0 7 5 】

30

態様では、N M O S D 対象は、対象のベースラインレベルに対して又は対照対象と比較して、血清ニューロフィラメント軽鎖 (N f L) レベルの増加を有する場合、イネビリズマブによる治療のための対象として同定される。特定の態様では、対象がベースラインレベルに対して又は対照対象と比較して、血清 N f L レベルの増加を有する場合、対象は、N M O S D 関連障害のリスクが高いとして同定される。態様では、イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物が、ベースラインレベルに対して又は対照対象と比較して血清 N f 1 レベルが増加した、N M O S D と診断された対象に投与される。態様では、血清 N f 1 レベルが増加した、N M O S D と診断された対象は、発作を起こしたかどうかに関係なく、イネビリズマブ又は誘導体で治療される。態様では、対象のN M O S D を治療する方法が提供され、この方法は、イネビリズマブを含む組成物を、対象のベースラインレベルに対して又は対照対象と比較して、血清 N f L レベルが増加した対象に投与するステップを含む。

30

【 0 0 7 6 】

40

態様では、本開示は、対象のN M O S D を治療する方法を提供し、この方法は、ベースラインレベルに対して又は対照対象と比較して血清 N f 1 レベルが増加した対象に対する治療法又は治療薬をこの対象に投与するステップを含む。態様では、治療法又は治療薬は、エクリズマブ、サトラリズマブ、ウブリツキシマブ、ラブリズマブ、リツキシマブ、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、又は低用量コルチコステロイドのうちの 1 つ又は複数を投与するステップを含む。態様では、治療薬は、エクリズマブ、サトラリズマブ、ウブリツキシマブ、ラブリズマブ、リツキシマブ、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、及び低用量コルチコステロイドからなる群から選択される。

【 0 0 7 7 】

50

態様では、血清 N f 1 の「ベースライン」レベルは、N M O S D 関連発作の前の時点で測定された血清 N f 1 のレベルを指す。態様では、対象は、ベースラインレベルに対して、約 1 . 0 倍、約 1 . 1 倍、約 1 . 2 倍、約 1 . 3 倍、約 1 . 4 倍、約 1 . 5 倍、約 1 . 6 倍、約 1 . 7 倍、約 1 . 8 倍、約 1 . 9 倍、約 2 . 0 倍、又はそれ以上の倍数変化を有する。態様では、ベースラインレベルに対して血清 N f 1 レベルの増加した対象は、本明細書に開示される任意の方法に記載されるように、イネビリズマブ又はその誘導体を含む

組成物で治療される。

【 0 0 7 8 】

さらに対象が経験していない可能性があるN M O S D 関連発作は、新たなN M O S D 症状の出現又は既存のN M O S D 症状の悪化によって特徴付けられる発作であり得る。そのようなN M O S D 関連発作が、新たなN M O S D 症状又は既存のN M O S D 症状の悪化によって特徴付けられる場合、その症状は、眼症状、脊髄症状、脳症状／脳幹症状、又はそれらの任意の組み合わせであり得る。

【 0 0 7 9 】

対象が新たな眼症状又は眼症状の悪化をさらに経験していない場合、新たな眼症状又は眼症状の悪化は、眼痛、新たな視神経病変、視神経病変の拡大、かすみ目、視力喪失、又は低コントラストランドルト環視力表での5文字以上の低下であり得る。対象がN M O S D 関連発作をさらに経験していない場合、対象が、以下の基準のいずれか1つ又は複数にさらに／代わりに満たす新たな眼症状又は既存の眼症状の悪化を経験していない可能性がある：以前に罹患した眼で測定された、最近の来院からの高コントラストランドルト環視力表15文字を超える低下だけで、他に眼科的に説明のしようがない；以前に罹患した眼で測定された、最近の来院からのC F からN L Pまでの2ステップ以上の減少だけで、他に眼科的に説明のしようがない；いずれか一方の眼（単眼）で測定された、最近の来院からの低コントラストランドルト環視力表の7文字以上の低下、及び罹患した眼の新たな相対的求心性瞳孔障害（R A P D）；いずれか一方の眼（単眼）で測定された、最近の来院からの低コントラストランドルト環視力表の7文字以上の低下、及び他方の眼の以前に確認されたR A P Dの消失；いずれか一方の眼（単眼）で測定された、最近の来院からの高コントラストランドルト環視力表の5文字以上の低下、及び罹患した眼の新たなR A P D；いずれか一方の眼（単眼）で測定された、最近の来院からの高コントラストランドルト環視力表の5文字以上の低下、及び他方の眼の以前に確認されたR A P Dの消失；以前に罹患した眼で測定された、最近の来院からのC F からN L Pまでの1ステップ以上の減少、及び他方の眼の新たなR A P D；以前に罹患した眼で測定された、最近の来院からのC F からN L Pまでの1ステップ以上の減少、及び他方の眼の以前に確認されたR A P Dの消失；いずれか一方の眼（単眼）で測定された、最近の来院からの低コントラストランドルト環視力表の7文字以上の低下、及び対応する視神経における新たなガドリニウム（G d）増強T 2 M R I 病変又は新たなT 2 M R I 病変／T 2 M R I 病変の拡大；いずれか一方の眼（単眼）で測定された、最近の来院からの高コントラストランドルト環視力表の5文字以上の低下、及び対応する視神経における新たなG d 増強T 2 M R I 病変又は新たなT 2 M R I 病変／T 2 M R I 病変の拡大；以前に罹患した眼で測定された、最近の来院からのC F からN L Pまでの1ステップ以上の減少、及び対応する視神経における新たなG d 増強T 2 M R I 病変又は新たなT 2 M R I 病変／T 2 M R I 病変の拡大。

【 0 0 8 0 】

対象がN M O S D 関連発作をさらに経験していない場合、対象は、深部痛又は神経根痛、四肢の感覚異常、衰弱、括約筋機能障害、レルミット兆候、新たな脊髄病変、又は脊髄病変の拡大などの新たな脊髄症状又は脊髄症状の悪化を経験していない可能性がある。対象がN M O S D 関連発作を経験していない場合、対象は、以下の基準のいずれか1つ又は複数をさらに／代わりに満たす新たな脊髄症状又は既存の脊髄症状の悪化を経験していない可能性がある：最近の来院と比較した関連する（錐体、膀胱／腸、感覚器）F S S の少なくとも1つの2ポイント以上の悪化；以前のE D S S スコアが5.5以上の場合、最近の来院と比較したE D S S スコアの1ポイント以上の悪化；最近の来院のスコアが1以上の場合、最近の来院と比較した関連する（錐体、膀胱／腸、感覚器）機能システムスコア（F S S）の少なくとも2つの1ポイント以上の悪化、及び脊髄の新たなG d 増強T 2 M R I 病変又は新たなT 2 M R I 病変／T 2 M R I 病変の拡大；以前のE D S S スコアが5.5以上の場合、最近の来院と比較したE D S S スコアの0.5ポイント以上の悪化、及び脊髄の新たなG D 増強T 2 M R I 病変又は新たなT 2 M R I 病変／T 2 M

10

20

30

40

50

R I 病変の拡大。

【 0 0 8 1 】

対象が N M O S D 関連発作をさらに経験していない場合、対象は、吐き気、複視、動眼神経麻痺、めまい、難治性嘔吐、難治性しゃっくり、構音障害、嚥下障害、衰弱、脳症、視床下部機能不全、新たな脳若しくは脳幹の病変、又は脳若しくは脳幹の病変の拡大などの新たな脳若しくは脳幹の症状又は脳若しくは脳幹の症状の悪化を経験していない可能性がある。対象が N M O S D 関連発作をさらに経験していない場合、対象は、以下の基準のいずれか 1 つ又は複数をさらに / 代わりに満たす新たな脳若しくは脳幹の症状又は脳若しくは脳幹の既存の症状の悪化を経験していない可能性がある：単独の（最近の来院時には存在しない）難治性吐き気、嘔吐、及び / 又は 48 時間を超えて続くしゃっくり、並びに脳幹の新たな G d 増強 T 2 M R I 病変又は新たな T 2 M R I 病変 / T 2 M R I 病変の拡大；最近の来院と比較した、関連する（脳幹、小脳）F S S の少なくとも 1 つの 2 ポイント以上の悪化、及び脳幹の新たな G d 増強 T 2 M R I 病変又は新たな T 2 M R I 病変 / T 2 M R I 病変の拡大；又は最近の来院と比較した、関連する（大脳、感覚器、錐体）F S S の少なくとも 1 つの 2 ポイント以上の悪化（現在の来院時のスコアが 3 以上）、及び臨床所見と一致する脳の新たな G d 増強 T 2 M R I 病変又は新たな T 2 M R I 病変 / T 2 M R I 病変の拡大。

10

【 0 0 8 2 】

対象が、N M O S D の再発を予防するため、又は N M O S D の再発の可能性を低減するための対象として同定される場合、対象には、イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物が投与され得る。イネビリズマブ又はその誘導体の投与は、6 ヶ月ごとに 300 mg の用量で静脈内投与され得る。

20

【 0 0 8 3 】

イネビリズマブ又はその誘導体の対象への投与は、対象の N M O S D の再発を予防する、又は N M O S D の再発の可能性を低減する。対象の N M O S D の再発の予防又は N M O S D の再発の可能性の低減は、対象の N M O S D 関連発作の予防であり得る。対象の N M O S D の再発の予防又は N M O S D の再発の可能性の低減は、別法では、たとえ 1 つ又は複数の N M O S D 関連症状が N M O S D 関連発作に関連していなくても、対象のいずれか 1 つ又は複数の N M S O D 関連症状の悪化を予防することができる。

30

【 0 0 8 4 】

対象の N M O S D の再発の予防又は N M O S D の再発の可能性の低減が、対象のいずれか 1 つ又は複数の N M O S D 関連症状の悪化を予防する場合、N M O S D 関連症状は、臨床症状又は亜臨床症状であり得る。N M O S D 関連症状には、1 つ又は複数の眼症状、脊髄症状、脳症状、又は脳幹症状が含まれ得る。1 つ又は複数の N M O S D 関連症状が眼症状を含む場合、眼症状は、眼痛、新たな視神経病変、視神経病変の拡大、かすみ目、視力喪失、又は低コントラストランドルト環視力表での 5 文字以上の低下であり得る。1 つ又は複数の N M O S D 関連症状が脊髄症状を含む場合、N M O S D 関連症状は、深部痛又は神経根痛、四肢の感覚異常、衰弱、括約筋機能障害、レルミット兆候、新たな脊髄病変、又は脊髄病変の拡大であり得る。1 つ又は複数の N M O S D 関連症状が脳又は脳幹の症状を含む場合、N M O S D 関連症状は、吐き気、複視、動眼神経麻痺、めまい、難治性嘔吐、難治性しゃっくり、構音障害、嚥下障害、衰弱、脳症、視床下部機能不全、新たな脳若しくは脳幹の病変、又は脳若しくは脳幹の病変の拡大であり得る。さらに、N M O S D 関連症状は、N M O S D 関連発作を特徴付けるものとして記載された任意の他の症状又は基準を含み得、その欠如により、対象を、再発を予防するための対象として同定した。

40

【 0 0 8 5 】

対象の N M O S D の再発の予防又は N M O S D の再発の可能性の低減は、対象の M R I 病変を減少させ得る。対象の再発の予防又は再発の可能性の低減が、対象の M R I 病変を減少させる場合、M R I 病変の減少は、対象の M R I 病変の数の減少、対象の拡大する M R I 病変の数の減少、又は対象の M R I 病変と拡大する M R I 病変の合計数の減少を指し得る。対象の M R I 病変の減少は、少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、

50

少なくとも 4 つ、少なくとも 5 つ、少なくとも 6 つ、少なくとも 7 つ、少なくとも 8 つ、少なくとも 9 つ、又は少なくとも 10 の病変の減少であり得る。対象の M R I 病変の減少は、初回用量のイネビリズマブ又はその誘導体の投与から約 2 ヶ月以内、約 4 ヶ月以内、約 6 ヶ月以内、約 8 ヶ月以内、約 10 ヶ月以内、約 12 ヶ月以内、約 18 ヶ月以内、又は約 24 ヶ月以内に起こり得る。別法では、M R I 病変の数の減少は、初回用量のイネビリズマブ又はその誘導体の投与から 2 ~ 12 ヶ月以内、4 ~ 12 ヶ月以内、6 ~ 12 ヶ月以内、8 ~ 12 ヶ月以内、又は 10 ~ 12 ヶ月以内に起こり得る。M R I 病変は、対象の視神経、脊髄、脳、又は脳幹のいずれか 1 つ又は複数における病変であり得る。M R I 病変は、無症候性 M R I 病変であり得る。

【 0 0 8 6 】

10

特定の態様では、イネビリズマブ又は誘導体を含む組成物は、N M O S D を有する疑いのある対象に投与される。対象が 1 つ又は複数の N M O S D 関連症状を有する場合、対象は、N M O S D を有する疑いがある。N M O S D 関連症状は、臨床症状であってもよいし、亜臨床症状であってもよい。N M O S D 関連症状には、1 つ又は複数の眼症状、脊髄症状、脳症状、又は脳幹症状が含まれ得る。1 つ又は複数の N M O S D 関連症状が眼症状を含む場合、眼症状は、眼痛、新たな視神経病変、視神経病変の拡大、かすみ目、視力喪失、又は低コントラストランドルト環視力表での 5 文字以上の低下であり得る。1 つ又は複数の N M O S D 関連症状が脊髄症状を含む場合、N M O S D 関連症状は、深部痛又は神経根痛、四肢の感覚異常、衰弱、括約筋機能障害、レルミット兆候、新たな脊髄病変、又は脊髄病変の拡大であり得る。1 つ又は複数の N M O S D 関連症状が脳又は脳幹の症状を含む場合、N M O S D 関連症状は、吐き気、複視、動眼神経麻痺、めまい、難治性嘔吐、難治性しゃっくり、構音障害、嚥下障害、衰弱、脳症、視床下部機能不全、新たな脳若しくは脳幹の病変、又は脳若しくは脳幹の病変の拡大であり得る。さらに、N M O S D 関連症状は、N M O S D 関連発作を特徴付けるものとして記載された任意の他の症状又は基準を含み得、その欠如により、対象を、再発を予防するための対象として同定した。態様では、イネビリズマブを含む組成物が、ベースラインレベルに対する血清 N f 1 レベルが増加した N M O S D を有する疑いのある対象に投与される。態様では、治療法は、ベースラインレベルに対して又は対照対象と比較して血清 N f 1 レベルが増加した、N M O S D を有する疑いのある対象に施される。態様では、治療薬は、エクリズマブ、サトラリズマブ、ウブリツキシマブ、ラブリズマブ、リツキシマブ、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、又は低用量コルチコステロイドのうちの 1 つ又は複数を含む。

20

30

40

【 0 0 8 7 】

対象の N M O S D の再発の予防又は N M O S D の再発の可能性の低減は、対象の E D S S スコアを改善し得る。対象の N M O S D の再発の予防又は N M O S D の再発の可能性の低減が、対象の E D S S スコアを改善する場合、その改善は、初回用量のイネビリズマブ又はその誘導体の投与後、対象の E D S S スコアの少なくとも 0.5 ポイント、又は少なくとも 1 ポイント、又は少なくとも 1.5 ポイント、又は少なくとも 2 ポイントの減少であり得る。対象の E D S S スコアの減少は、初回用量のイネビリズマブ又はその誘導体の投与後、2 週間以内、1 ヶ月以内、1.5 ヶ月以内、2 ヶ月以内、2.5 ヶ月以内、又は 3 ヶ月以内に始まり得る。対象の E D S S スコアの少なくとも 0.5 ポイント、少なくとも 1 ポイント、又は少なくとも 1.5 ポイント、又は、少なくとも 2 ポイントの減少は、一旦始まると、約 1 ヶ月、1 ヶ月、約 2 ヶ月、2 ヶ月、約 3 ヶ月、3 ヶ月、約 4 ヶ月、4 ヶ月、約 5 ヶ月、5 ヶ月、約 6 ヶ月、6 ヶ月、約 9 ヶ月、9 ヶ月、約 12 ヶ月、12 ヶ月、約 18 ヶ月、18 ヶ月、約 24 ヶ月、又は 24 ヶ月の期間継続し得る減少であり得る。E D S S スコアの継続的な減少は、初回用量のイネビリズマブ又はその誘導体の投与前の対象の E D S S スコアと比較して減少している対象の E D S S スコアを指し、例えば、対象の E D S S スコアが継続する全期間を通じて同じ数値又は同程度に減少する必要はない。

【 0 0 8 8 】

N M O S D の再発を予防する又は N M O S D の再発の可能性を低減するための対象として同定された対象の N M O S D の再発の予防又は N M O S D の再発の可能性の低減は、初

50

回用量のイネビリズマブ又はその誘導体の投与から少なくとも1年の期間であり得る。別法では、N M O S D の再発を予防する又はN M O S D の再発の可能性を低減するための対象として同定された対象のN M O S D の再発の予防又はN M O S D の再発の可能性の低減は、初回用量のイネビリズマブ又はその誘導体の投与から少なくとも1.5年、少なくとも2年、少なくとも2.5年、少なくとも3年、少なくとも3.5年、少なくとも4年、少なくとも4.5年、少なくとも5年、又は少なくとも10年の期間であり得る。

【0089】

N M O S D の再発を予防する又はN M O S D の再発の可能性を低減する方法では、イネビリズマブ又はその誘導体の投与の結果として、対象のs G F A P 濃度が低下し得る。対象のs G F A P 濃度が低下する場合、その低下は、2%~30%、5%~25%、5%~20%、10%~20%、10%~30%、又は5%~30%の低下であり得る。別法では、対象のs G F A P 濃度は、約2%、2%、約5%、5%、約10%、10%、約15%、15%、約20%、20%、約25%、25%、約30%、又は30%低下し得る。対象のs G F A P 濃度の低下は、一旦始まると、約1ヶ月、1ヶ月、約2ヶ月、2ヶ月、約3ヶ月、3ヶ月、約4ヶ月、4ヶ月、約5ヶ月、5ヶ月、約6ヶ月、6ヶ月、約9ヶ月、9ヶ月、約12ヶ月、12ヶ月、約18ヶ月、18ヶ月、約24ヶ月、又は24ヶ月の期間継続し得る低下であり得る。s G F A P 濃度のどの継続的な低下も、初回用量のイネビリズマブ又はその誘導体の投与前の対象のs G F A P 濃度と比較して低下している対象のs G F A P 濃度を指す、即ち、対象のs G F A P 濃度が、継続する全期間を通じて同じ数値で減少する又はさらに減少する必要はないことを理解されたい。

10

20

30

【0090】

本明細書にはまた、N M S O D と診断された対象のN M O S D 関連発作を抑制する方法も記載されている。そのような方法では、対象が、自身のベースラインs G F A P 濃度に對して又は対照対象と比較してs G F A P 濃度の上昇を有する場合、対象は、N M O S D 関連発作のリスクがあるとして同定される、例えば、リスクのある対象として同定される。対象のベースラインs G F A P 濃度は、それに対するs G F A P 濃度の上昇により対象をリスクがあると同定し、対象がN M O S D 関連発作を経験していない、且つN M O S D 関連発作の経験から1週間以内、又は2週間以内、又は3週間以内ではない任意の時点対象のs G F A P 濃度であり得る。

40

【0091】

対象をリスクのある対象であるとして同定することができる、ベースラインs G F A P 濃度に対するs G F A P 濃度の上昇は、その対象がイネビリズマブ又はその誘導体を含むN M O S D の治療を受けているかどうかに応じて異なり得る。対象がイネビリズマブ又はその誘導体を含むN M O S D の治療を受けていない場合、対象のs G F A P 濃度が、ベースラインに対して又は対照対象と比較して少なくとも2.5倍、2.5倍、少なくとも2.0倍、2.0倍、少なくとも1.5倍、1.5倍、少なくとも1.0倍、1.0倍、少なくとも0.5倍、0.5倍、少なくとも2倍、2倍、2.5倍~5倍、2.0倍~5倍、1.5倍~5倍、1.0倍~5倍、2.5倍~1.0倍、2.5倍~1.5倍、又は2.5倍~2.0倍上昇すると、対象は、N M O S D 関連発作のリスクがあるとして同定することができる。態様では、s G F A P 濃度の上昇は、約1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、12ヶ月、13ヶ月、14ヶ月、15ヶ月、16ヶ月、17ヶ月、18ヶ月、19ヶ月、20ヶ月、21ヶ月、22ヶ月、23ヶ月、24ヶ月、25ヶ月、26ヶ月、27ヶ月、28ヶ月、29ヶ月、30ヶ月、31ヶ月、32ヶ月、33ヶ月、34ヶ月、35ヶ月、又は36ヶ月の期間に起こる又は検出される。対象のN M O S D の治療にイネビリズマブ又はその誘導体が含まれていない場合、対象は、N M O S D の治療を受けていない可能性もあるし、又は対象は、N M O S D の治療に使用されていることが当技術分野で公知の任意の非イネビリズマブ又は非イネビリズマブ誘導体治療、例えばアザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、又は低用量コルチコステロイドによるN M O S D の治療を受けている可能性もある。

50

【0092】

対象が、イネビリズマブ又はその誘導体の投与を含むN M O S Dの治療を受けている場合、対象のs G F A P濃度がベースラインと比較して少なくとも25%、25%、少なくとも50%、50%、少なくとも75%、75%、少なくとも100%、100%、少なくとも125%、125%、少なくとも150%、150%、少なくとも175%、175%、少なくとも200%、200%、25%～200%、50%～200%、75%～200%、100%～200%、125%～200%、150%～200%、175%～200%、25%～50%、25%～75%、25%～100%、25%～125%、25%～150%、25%～175%、50%～150%、75%～125%、100%～200%、又は50%～100%上昇していると、対象を、N M O S D関連発作のリスクがあるとして同定することができる。

10

【0093】

対象がN M O S D関連発作のリスクがある、即ち、ベースラインs G F A P濃度に対してs G F A P濃度が上昇していると同定された場合、リスクのある対象に治療薬を投与することができる。リスクのある対象への治療薬の投与は、対象のリスクのある対象としての同定から最大1週間で行うことができる。別法では、リスクのある対象への治療薬の投与は、対象のリスクのある対象としての同定から最大6日、最大5日、最大4日、最大3日、最大2日、又は最大1日で行うことができる。

20

【0094】

態様では、治療薬は、対象のリスクがあるとしての同定から最大約1週間、最大6日、最大5日、最大4日、最大3日、最大2日、又は最大1日でリスクがある対象に投与される。態様では、治療薬は、高用量ステロイド、血漿交換、免疫吸着、補体阻害剤、又は対象がリスクがあると同定された時点でリスクのある対象の治療計画の一部として含まれていないその他の薬剤のうちの1つ又は複数を含み得る。態様では、治療薬は、高用量ステロイド、血漿交換、免疫吸着、及び補体阻害剤からなる群から選択される。

20

【0095】

態様では、治療薬は、対象のリスクがあるとしての同定から最大1週間以内、最大6日以内、最大5日以内、最大4日以内、最大3日以内、最大2日以内、又は最大1日以内にリスクがある対象に投与される。態様では、治療薬は、同定の時点でリスクのある対象の治療計画がイネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物を含んでいなかった場合、イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物を含み得る、又はさらに含み得る。リスクのある対象に投与される治療が、イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物を含む、又はさらに含む場合、イネビリズマブ又はその誘導体は、約300mgの用量でリスクのある対象に投与され得る。約300mgの用量は、約250mg～約350mgの用量、約275mg～約325mgの用量、約290mg～約310mgの用量、又は約205mg～約305mgの用量であり得、又は275mg、280mg、285mg、290mg、295mg、300mg、305mg、310mg、315mg、320mg、又は325mgの用量であり得る。

30

【0096】

リスクのある対象に投与される治療法がイネビリズマブ又はその誘導体である場合、対象は、初回用量のイネビリズマブ又はその誘導体の投与後、イネビリズマブ又はその誘導体による治療を継続することができる。対象がイネビリズマブ又はその誘導体による治療を継続する場合、2回目の用量のイネビリズマブ又はその誘導体を、初回投与の約2週間後にリスクのある対象に投与することができ、3回目及びそれ以降の用量は、前回の投与から約6ヶ月の間隔でリスクのある対象に投与することができる。3回目及びそれ以降のイネビリズマブ又はその誘導体の用量を、約6ヶ月までに、前の投与から約180日、170～190日、175～185日、175～190日、170～185日、約26週間、約25週間、約27週間、25～27週間、25～26週間、又は26～27週間の時間間隔でリスクがあると同定された対象に投与できることを理解されたい。

40

【0097】

リスクのある対象のN M O S D関連発作を抑制するステップは、リスクのある対象のN

50

NMOSD 関連発作の可能性を低減する、又はこの NMOSD 関連発作を予防することができる。NMOSD 関連発作を抑制するステップが、リスクのある対象の NMOSD 関連発作の可能性を低減する場合、可能性の低減により、リスクのある対象が NMOSD 関連発作を起こすリスクを約 10%、10%、約 20%、20%、約 30%、30%、約 40%、40%、約 50%、50%、約 60%、60%、約 70%、70%、約 80%、80%、約 90%、又は 90% 低減し得る。リスクのある対象の NMOSD 関連発作を抑制するステップは、別法では、対象が NMOSD 関連発作又は NMOSD 関連発作の症状を経験するのを予防することができる。

【0098】

リスクのある対象の NMOSD 関連発作を抑制するステップは、リスクのある対象が、重症度が高いと評価されるあらゆる NMOSD 関連発作を起こす可能性を低減する、又は予防し得る。重症度が高いと評価される NMOSD 関連発作は、結果として集中的な治療介入を必要とし、日常生活の通常の活動を中断し、対象の臨床状態に重大な影響を与え、又は対象の入院を必要とする NMOSD 関連発作であり得る。重症度が高いと評価される NMOSD 関連発作は、それにより脳が影響を受ける場合、対象の脳領域のサブスケールスコアが、NMOSD 関連発作前の対象の脳領域のサブスケールスコアと比較して 2 ポイント以上増加する NMOSD 関連発作であり得る。重症度が高いと評価される NMOSD 関連発作は、それにより対象の視神経、脊髄、又は脳幹のいずれかが影響を受ける場合、影響を受けた領域の発作前のサブスケールスコアと比較して影響を受けた領域のサブスケールスコアが 3 ポイント以上増加する NMOSD 関連発作であり得、影響を受けた領域のサブスケールスコアは、NMOSD 関連発作前は 2 未満であった。重症度が高いと評価される NMOSD 関連発作は、それにより対象の視神経、脊髄、又は脳幹のいずれかが影響を受ける場合、影響を受けた領域の発作前のサブスケールスコアと比較して影響を受けた領域のサブスケールスコアが 2 以上増加する NMOSD 関連発作であり得、影響を受けた領域のサブスケールスコアは、NMOSD 関連発作前は 2 以上であった。領域のサブスケールスコアは、表 2 に示される領域の数値割り当てに従って決定することができる。

【0099】

リスクのある対象の NMOSD 関連発作を抑制するステップは、深刻と評価された NMOSD 関連発作からの回復をもたらし得る。脳に影響を及ぼす NMOSD 関連発作からの回復は、発作からの回復が、発作の経過観察で対象の脳のサブスケールスコアの 1 を超える改善を含む場合、深刻と評価され得る。対象の視神経、脊髄、又は脳幹に影響を及ぼす NMOSD 関連発作からの回復は、発作からの回復が、発作の経過観察で対象の影響を受けた（視神経、脊髄、又は脳幹）領域のサブスケールスコアの 2 以上改善する場合、深刻と評価され得る。回復の評価を決定するために、影響を受けた領域における対象のサブスケールスコアが評価される発作の経過観察を、NMOSD 関連発作から約 2 週間後、4 週間後、6 週間後、8 週間後、10 週間後、12 週間後、14 週間後、又は 16 週間後に行うことができる。領域のサブスケールスコアは、表 2 に示す領域の数値割り当てに従って決定することができる。

【0100】

NMOSD 関連発作を抑制する方法では、NMOSD 関連発作は、新たな NMOSD 症状の出現又は既存の NMOSD 症状の悪化によって特徴付けられる発作であり得る。NMOSD 関連発作を特徴付ける新たな症状又は既存の症状の悪化は、眼症状、脊髄症状、脳症状 / 脳幹症状、又はそれらの任意の組み合わせであり得る。

【0101】

NMOSD 関連発作が眼症状によって特徴付けられる場合、眼症状は、眼痛、新たな視神経病変、視神経病変の拡大、かすみ目、視力喪失、又は低コントラストランドルト環視力表での 5 文字以上の低下であり得る。NMOSD 関連発作は、新たな眼症状又は既存の眼症状の悪化によって特徴付けられる場合、次の基準のいずれか 1 つ又は複数をさらに / 代わりに満たし得る：以前に罹患した眼で測定された、最近の来院からの高コントラストランドルト環視力表の 15 文字を超える低下だけで、他に眼科的に説明のしようがない；

10

20

30

40

50

以前に罹患した眼で測定された、最近の来院からの C F から N L P までの 2 ステップ以上の減少だけで、他に眼科的に説明のしようがない；いずれか一方の眼（単眼）で測定された、最近の来院からの低コントラストランドルト環視力表の 7 文字の低下、及び罹患した眼での新たな R A P D；いずれか一方の眼（単眼）で測定された、最近の来院からの低コントラストランドルト環視力表の 7 文字以上の低下、及び他方の眼の以前に確認された R A P D の消失；いずれか一方の眼（単眼）で測定された、最近の来院からの高コントラストランドルト環視力表の 5 文字以上の低下、及び罹患した眼の新たな R A P D；いずれか一方の眼（単眼）で測定された、最近の来院からの高コントラストランドルト環視力表の 5 文字以上の低下、及び他方の眼の以前に確認された R A P D の消失；以前に罹患した眼で測定された最近の来院からの C F から N L P までの 1 ステップ以上の減少、及び罹患した眼の新たな R A P D；以前に罹患した眼で測定された C F から N L P までの 1 ステップ以上の減少、及び他方の眼の以前に確認された R A P D の消失；いずれか一方の眼（単眼）で測定された、最近の来院からの低コントラストランドルト環視力表の 7 文字以上の低下、及び対応する視神経における新たな G d 増強 T 2 M R I 病変又は新たな T 2 M R I 病変 / T 2 M R I 病変の拡大；いずれか一方の眼（単眼）で測定された、最近の来院からの高コントラストランドルト環視力表の 5 文字以上の低下、及び対応する視神経における新たな G d 増強 T 2 M R I 病変又は新たな T 2 M R I 病変 / T 2 M R I 病変の拡大；以前に罹患した眼で測定された、最近の来院からの C F から N L P の 1 ステップ以上の減少、及び対応する視神経における新たな G d 増強 T 2 M R I 病変又は新たな T 2 M R I 病変 / T 2 M R I 病変の拡大。

10

20

30

40

【 0 1 0 2 】

N M O S D 関連発作が脊髄症状によって特徴付けられる場合、脊髄症状は、深部痛又は神経根痛、四肢の感覚異常、衰弱、括約筋機能障害、レルミット兆候、新たな脊髄病変、又は脊髄病変の拡大であり得る。N M O S D 関連発作が新たな脊髄症状又は脊髄症状の悪化によって特徴付けられる場合、N M O S D 関連発作は、以下の基準のいずれか 1 つ又は複数をさらに / 代わりに満たし得る：最近の来院と比較した関連する（錐体、膀胱 / 腸、感覚器）F S S の少なくとも 1 つの 2 ポイント以上の悪化；以前の E D S S スコアが 5 . 5 以上の場合、最近の来院と比較した E D S S スコアの 1 ポイント以上の悪化；最近の来院のスコアが 1 以上の場合、最近の来院と比較した関連する（錐体、膀胱 / 腸、感覚器）機能システムスコア（F S S）の少なくとも 2 つの 1 ポイント以上の悪化、及び脊髄の新たな G d 増強 T 2 M R I 病変又は新たな T 2 M R I 病変 / T 2 M R I 病変の拡大；以前の E D S S スコアが 5 . 5 以上の場合、最近の来院と比較した E D S S スコアの 0 . 5 ポイント以上の悪化、及び脊髄の新たな G d 増強 T 2 M R I 病変又は新たな T 2 M R I 病変 / T 2 M R I 病変の拡大。

【 0 1 0 3 】

N M O S D 関連発作が脳又は脳幹の症状によって特徴付けられる場合、脳又は脳幹の症状は、吐き気、複視、動眼神経麻痺、めまい、難治性嘔吐、難治性しゃっくり、構音障害、嚥下障害、衰弱、脳症、視床下部機能不全、新たな脳若しくは脳幹の病変、又は脳若しくは脳幹の病変の拡大であり得る。N M O S D 関連発作が、新たな脳 / 脳幹の症状又脳 / 脳幹の症状の悪化によって特徴付けられる場合、N M O S D 関連発作は、以下の基準のいずれか 1 つ又は複数をさらに / 代わりに満たし得る：単独の（最近の来院時には存在しない）難治性吐き気、嘔吐、及び / 又は 4 8 時間を超えて続くしゃっくり、並びに脳幹の新たな G d 増強 T 2 M R I 病変又は新たな T 2 M R I 病変 / T 2 M R I 病変の拡大；最近の来院と比較した、関連する（脳幹、小脳）F S S の少なくとも 1 つの 2 ポイント以上の悪化、及び脳幹の新たな G d 増強 T 2 M R I 病変又は新たな T 2 M R I 病変 / T 2 M R I 病変の拡大；又は最近の来院と比較した、関連する（大脳、感覚器、錐体）F S S の少なくとも 1 つの 2 ポイント以上の悪化（現在の来院時のスコアが 3 以上）、及び臨床所見と一致する脳の新たな G d 増強 T 2 M R I 病変又は新たな T 2 M R I 病変 / T 2 M R I 病変の拡大。

【 0 1 0 4 】

50

N M O S D 関連発作を抑制する方法では、リスクがあると同定された対象への治療薬の投与は、リスクのある対象における新たなM R I 病変を予防し得る。治療薬の投与がリスクのある対象における新たなM R I 病変を予防する場合、M R I 病変は、臨床的に症候性又は臨床的に無症候性の病変であり得る。M R I 病変は、脳病変、脳幹病変、脊髄病変、視神経病変、又は脳病変、脳幹病変、脊髄病変、及び視神経病変のうちのいずれか2つ以上の任意の組み合わせであり得る。M R I 病変は、T 2 病変として検出される病変及び／又は造影剤としてガドリニウムを使用して検出される病変であり得る。

【 0 1 0 5 】

N M O S D 関連発作を抑制する方法では、リスクがあると同定された対象への治療薬の投与は、リスクのある対象のN M O S D 関連障害を軽減し得る。N M O S D 関連障害の軽減は、リスクのある対象におけるN M O S D 関連障害の悪化の軽減であり得るか、又はN M O S D 関連障害の軽減であり得る。リスクのある対象で軽減されるN M O S D 関連障害は、神経学的障害又は神経学的障害の兆候であり得る。リスクのある対象で軽減されるN M O S D 関連障害は、眼痛、色覚の喪失、全体的な視力の喪失、かすみ目、複視、全体的な衰弱若しくは麻痺、腕や脚の衰弱若しくは麻痺、神経根痛、制御不能なしゃっくり、制御不能な吐き気若しくは嘔吐、膀胱若しくは腸の制御の喪失、麻痺、及び／又は疲労のうちの1つ又は複数によって特徴付けられるものであり得る。

【 0 1 0 6 】

リスクのある対象における障害の悪化の軽減は、リスクのある対象のE D S S スコアの悪化の軽減であり得る。リスクのある対象のE D S S スコアの悪化の軽減は、リスクのある対象が0のベースラインE D S S スコアを有する場合、一定期間での、リスクのある対象のE D S S スコアの0.5のスコア、又は1以下のスコア、又は1.5以下のスコア、又は2以下のスコアへの悪化であり得る。ベースラインスコアが0のリスクのある対象が、0.5、1以下、1.5以下、又は2以下のスコアに悪化する期間は、少なくとも6ヶ月、9ヶ月、1年、1.5年、2年、3年、4年、5年、7.5年、又は10年であり得る。リスクのある対象のE D S S スコアの悪化の軽減は、リスクのある対象が1～5のベースラインE D S S スコアを有する場合、一定期間にわたる0.5ポイント又は1ポイント以下の、リスクのある対象のE D S S スコアの悪化の軽減であり得る。リスクのある対象の1～5ポイントのベースラインスコアが0.5ポイント又は1ポイント以下悪化する期間は、少なくとも6ヶ月、9ヶ月、1年、1.5年、2年、3年、4年、5年、7.5年、又は10年であり得る。N M O S D 関連障害の軽減が、リスクのある対象のE D S S スコアの悪化の軽減であり、リスクのある対象が5.5以上のベースラインE D S S スコアを有する場合、悪化の軽減は、リスクのある対象のE D S S スコアの0.5ポイント以下の悪化であり得る。リスクのある対象の5.5のベースラインスコアが0.5ポイント以下悪化する期間は、少なくとも6ヶ月、9ヶ月、1年、1.5年、2年、3年、4年、5年、7.5年、又は10年であり得る。リスクのある対象のベースラインE D S S スコアは、初回用量のイネビリズマブ又はその誘導体の投与の約1ヶ月前、2週間前、1週間前、3日前、2日前、又は1日前に決定することができる。

【 0 1 0 7 】

本明細書は、対象のN M O S D を治療する方法をさらに提供する。この方法では、対象が、約160 p g / m L、160 p g / m L、約165 p g / m L、165 p g / m L、約166 p g / m L、166 p g / m L、約167 p g / m L、167 p g / m L、約168 p g / m L、約169 p g / m L、169 p g / m L、約170 p g / m L、170 p g / m L、約171 p g / m L、171 p g / m L、約172 p g / m L、172 p g / m L、約173 p g / m L、173 p g / m L、又はそれ以上のs G F A P 濃度を有する場合、治療有効量のB 細胞枯渇療法を対象に施すことができる。さらに、治療有効量のB 細胞枯渇療法は、対象が、約160 p g / m L～約176 p g / m L、約167 p g / m L～約175 p g / m L、約168 p g / m L～約174 p g / m L、又は約169 p g / m L～約173 p g / m L、又はそれ以上のs G F A P 濃度を有する場合、対象に施すことができる。さらに、治療有効量のB 細胞枯渇療法は、対象が健康なドナーの平均s

10

20

30

40

50

G F A P 濃度より約 2 標準偏差高いか、又は 3 標準偏差高いか、又はそれ以上の s G F A P 濃度を有する場合、対象に施すことができる。態様では、対象は、およそ又は約 170 pg / mL の s G F A P 濃度、例えば、170 pg / mL 以上の s G F A P 濃度を有し得る。s G F A P 濃度の測定値、例えば 170 pg / mL は、s G F A P 濃度を測定するために使用される装置、例えば装置のキャリブレーション、又は s G F A P 濃度の測定に至るまでのサンプルの取り扱い又は処理によって引き起こされる、例えば 170 pg / mL からの任意の偏差又は変動を考慮した s G F A P 濃度であり得ることを理解されたい。

【0108】

対象に施される B 細胞枯渇療法は、対象が、約 160 pg / mL、約 165 pg / mL、約 166 pg / mL、約 167 pg / mL、約 168 pg / mL、約 169 pg / mL、約 170 pg / mL、約 171 pg / mL、約 172 pg / mL、又は約 173 pg / mL、又はそれ以上の s G F A P 濃度を有する場合は、B 細胞枯渇療法であり得る。B 細胞枯渇療法は、VIB551 又はその誘導体などの抗 CD19 抗体であり得る。B 細胞枯渇療法は、対象の B 細胞のすべて又は選択されたサブセットを枯渇させる任意の治療法であり得る。B 細胞枯渇療法は、リツキシマブ、オクレリズマブ、又はオファツムマブなどの抗 CD20 抗体であり得る。B 細胞枯渇療法は、エプラツズマブなどの抗 CD22 抗体であり得る。B 細胞枯渇療法は、ベリムマブ、B R 3 - F c、AMG - 623、又はアタシセプトなどの B リンパ球刺激因子 (B L y S) を阻害し得る。

【0109】

対象の N M O S D を治療する方法では、対象が、約 160 pg / mL、約 165 pg / mL、約 166 pg / mL、約 167 pg / mL、約 168 pg / mL、約 169 pg / mL、約 170 pg / mL、約 171 pg / mL、約 172 pg / mL、又は約 173 pg / mL、又はそれ以上の s G F A P 濃度を有する場合、治療有効量の B 細胞枯渇療法を施すことにより、対象の N M O S D 関連損傷を低減する、対象の N M O S D 関連発作の回数を減少させる、対象の N M O S D 関連発作の可能性を低減する、対象の重症度が高いと評価されている N M O S D 関連発作の可能性を低減する、対象の M R I 病変の数を減少させる、対象の新たな M R I 病変の増加率を低下させる、対象の E D S S スコアの悪化を軽減する、対象の E D S S スコアを改善する、又は N M O S D 関連発作からの対象の回復を改善することができる。

【0110】

当業者であれば、本明細書に記載された態様に対する多くの等価物を認識する、又は日常的な実験のみを使用してそのような等価物を確認することができるであろう。そのような等価物は、添付の特許請求の範囲に包含されるものとする。

【0111】

参照による組み込み

本明細書で引用されるすべての参考文献、論文、刊行物、特許、特許公報、及び特許出願は、すべての目的のためにその全体が参照により組み込まれる。しかしながら、本書で引用されるどの参考文献、論文、刊行物、特許、特許公報、及び特許出願についての言及も、それらが有効な先行技術を構成する、又は世界のどの国でも共通の一般的事項の一部を構成するという承認又は何らかの形の示唆として解釈されないし、解釈されるべきものでもない。

【0112】

付番された実施形態

添付の特許請求の範囲にかかわらず、以下の付番された実施形態もまた、本開示によって企図される。

【0113】

1. 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (N M O S D) 関連損傷のリスクが高い患者の N M O S D 関連損傷を低減する方法であって：患者を N M O S D 関連損傷のリスクが高いとして同定するステップであって、患者が、約 160 pg / mL、約 165 pg / mL、約 166 pg / mL、約 167 pg / mL、約 168 pg / mL、約 169 pg / mL、約 170 pg / mL、約 171 pg / mL、約 172 pg / mL、又は約 173 pg / mL、又はそれ以上の s G F A P 濃度を有する場合は、B 細胞枯渇療法であり得る。

10

20

30

40

50

70 pg / mL、約171 pg / mL、約172 pg / mL、又は約173 pg / mL、又はそれ以上の血清グリア細胞線維性星状細胞タンパク質(sGFP)濃度を含む場合、患者をリスクが高いとして同定する、ステップ；リスクが高い患者にVIB551を投与するステップ；及びリスクが高い患者のNMO SD関連損傷を低減するステップを含む、方法。

【0114】

2. 患者が、約170 pg / mL以上のsGFP濃度を含む場合、その患者がリスクが高いとして同定される、実施形態1の方法。

【0115】

3. VIB551が6ヶ月ごとに300mgの用量で静脈内投与される、実施形態2の方法。 10

【0116】

4. NMO SD関連損傷を低減するステップが、リスクが高い患者のNMO SD関連発作のベースライン回数と比較して、リスクが高い患者のNMO SD関連発作の回数を減少させるステップを含み、発作のベースライン回数が、VIB551の投与前の第1の期間で決定され、VIB551の投与によって減少する発作の回数が、VIB551の投与後の第2の期間で決定され、第1の期間と第2の期間が等しい長さである、実施形態1～3のいずれかの方法。

【0117】

5. 第1及び第2の期間が少なくとも1年である、実施形態4の方法。 20

【0118】

6. NMO SD関連損傷を低減するステップが、重症度が高いと評価されるリスクが高い患者のNMO SD関連発作の可能性を低減するステップを含む、実施形態1～3のいずれかの方法。

【0119】

7. NMO SD関連損傷を低減するステップが、重症度が高いと評価されるリスクが高い患者のNMO SD関連発作を予防するステップを含む、実施形態1～3のいずれかの方法。

【0120】

8. NMO SD関連損傷を低減するステップが、リスクが高い患者における磁気共鳴画像法(MRI)病変の数を減少させるステップ、又は新たなMRI病変の増加率を低下させるステップを含む、実施形態1～3のいずれかの方法。 30

【0121】

9. NMO SD関連損傷を低減するステップが、リスクが高い患者の総合障害度評価尺度(EDSS)スコアの悪化率を低下させるステップ、又はEDSSスコアを改善するステップを含む、実施形態1～3のいずれかの方法。

【0122】

10. NMO SDと診断された患者のNMO SDの再発を予防する方法であって：患者をNMO SDの再発を予防するための候補者として同定するステップであって、患者が：約165 pg / mL、約166 pg / mL、約167 pg / mL、約168 pg / mL、約169 pg / mL、約170 pg / mL、約171 pg / mL、約172 pg / mL、約173 pg / mL、約174 pg / mL、約175 pg / mL、約176 pg / mL、又は約181 pg / mL未満のsGFP濃度を含む場合、患者が候補者として同定される、ステップ；候補者にVIB551を投与するステップ；及び候補者の再発を予防するステップを含む、方法。 40

【0123】

11. 患者が、約170 pg / mL未満のsGFP濃度を含む場合、この患者が候補者として同定される、実施形態10に記載の方法。

【0124】

12. VIB551が、6ヶ月ごとに300mgの用量で静脈内投与される、実施形態 50

11の方法。

【0125】

13. 予防するステップが、少なくとも1年の期間を含む、実施形態10～12のいずれかの方法。

【0126】

14. 投与するステップが、ベースラインsGFP濃度に対して候補者のsGFP濃度を低下させ、予防するステップが、少なくとも2年の期間を含む、実施形態10～12のいずれかの方法。

【0127】

15. 予防するステップが、候補者のMRI病変を減少させる、実施形態10～12のいずれかの方法。 10

【0128】

16. 予防するステップが、候補者のEDSSスコアを改善する、実施形態10～12のいずれかの方法。

【0129】

17. NMOSDと診断された患者のNMOSD関連発作を抑制する方法であって：患者をNMOSD関連発作のリスクがあると同定するステップであって、患者がベースラインsGFP濃度に対してsGFP濃度の上昇を含む場合、患者がリスクのある患者として同定される、ステップ：リスクのある患者に治療法を施すステップであって、同定から最大1週間後に行われる、ステップ；及びリスクのある患者のNMOSD関連発作を抑制するステップを含む、方法。 20

【0130】

18. sGFP濃度の上昇が、少なくとも10倍の増加を含み；リスクのある患者が、VIB551を含むNMOSDの治療を受けていない。実施形態17の方法。

【0131】

19. sGFP濃度の上昇が、少なくとも20倍の増加を含み、リスクのある患者が、VIB551を含むNMOSDの治療を受けていない、実施形態17の方法。

【0132】

20. sGFP濃度の上昇が、50%～150%への増加を含み、リスクのある患者がNMOSDの治療を受けており、この治療がVIB551を含む、実施形態17の方法。 30

。

【0133】

21. 治療法が、ステロイド、血漿交換、免疫吸着、又は補体阻害剤のうちの1つ又は複数を含む、実施形態17～20のいずれかの方法。

【0134】

22. 治療が、エクリズマブ、サトラリズマブ、ウブリツキシマブ、ラブリズマブ、リツキシマブ、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、又は低用量コルチコステロイドのうちの1つ又は複数を含む、実施形態18又は19の方法。

【0135】

23. 施すステップが、同定から最大24時間後に行われる、実施形態17～20のいずれか1つの方法。 40

【0136】

24. NMOSD関連発作を抑制するステップが、NMOSD関連発作の可能性を低減するステップ、又はNMOSD関連発作を予防するステップを含む、実施形態17～20のいずれかの方法。

【0137】

25. NMOSD関連発作を抑制するステップが、NMOSD関連発作が重症度が高いと評価される可能性を低減するステップ、又はNMOSD関連発作を予防するステップを含む、実施形態17～20のいずれかの方法。

【0138】

26. N M O S D 関連発作を抑制するステップが、大きな回復と評価される N M O S D 関連発作からの回復を含む、実施形態 17 ~ 20 のいずれかの方法。

【0139】

27. N M O S D 関連発作を抑制するステップが、リスクのある患者の新たな M R I 病変を予防する、実施形態 17 ~ 20 のいずれかの方法。

【0140】

28. N M O S D 関連発作を抑制するステップが、リスクのある患者における N M O S D 関連障害を軽減する、実施形態 17 ~ 20 のいずれかの方法。

【0141】

29. N M O S D 関連障害の軽減が、リスクのある患者の E D S S スコアの悪化の軽減である、実施形態 28 の方法。 10

【0142】

30. 治療法が V I B 5 5 1 を含む、実施形態 17 ~ 19 のいずれかの方法。

【0143】

31. 対象の N M O S D を治療する方法であって、対象が、約 160 p g / m L 、約 165 p g / m L 、約 166 p g / m L 、約 167 p g / m L 、約 168 p g / m L 、約 169 p g / m L 、約 170 p g / m L 、約 171 p g / m L 、約 172 p g / m L 、又は約 173 p g / m L 、又はそれ以上の s G F A P 濃度を有する場合、治療有効量の B 細胞枯渇療法を対象に施すステップを含む、方法。

【0144】

32. 対象が、約 170 p g / m L ~ 171 p g / m L の s G F A P 濃度を有する、実施形態 31 の方法。 20

【0145】

33. B 細胞枯渇療法が V I B 5 5 1 であり、治療有効量が 300 m g の用量を含む、実施形態 32 の方法。

【0146】

34. N M O S D と診断された患者の N M O S D 関連障害を軽減する方法であって：N M O S D 関連障害のリスクが高い患者を同定するステップであって、患者がベースラインレベルに対して血清ニューロフィラメント軽鎖 (N f L) レベルの増加を有する場合、患者がリスクが高いとして同定される、ステップ；及び患者に V I B 5 5 1 を投与するステップを含む、方法。 30

【0147】

35. N M O S D と診断された患者の N M O S D 関連障害を軽減する方法であって、ベースラインレベルに対して血清 N f 1 レベルが増加した患者に V I B 5 5 1 を投与するステップを含む、方法。

【0148】

36. 患者の N M O S D を治療する方法であって：N M O S D 関連障害のリスクが高い患者を同定するステップであって、患者がベースラインレベルに対して血清ニューロフィラメント軽鎖 (N f L) レベルの増加を有する場合、患者がリスクが高いとして同定される、ステップ；及び患者に V I B 5 5 1 を投与するステップを含む、方法。 40

【0149】

37. 患者の N M O S D を治療する方法であって、ベースラインレベルに対して血清 N f 1 レベルが増加した患者に V I B 5 5 1 を投与するステップを含む、方法。

【0150】

38. 患者が、ベースラインレベルに対して約 1.0 倍、約 1.1 倍、約 1.2 倍、約 1.3 倍、約 1.4 倍、約 1.5 倍、約 1.6 倍、約 1.7 倍、約 1.8 倍、約 1.9 倍、約 2.0 倍、又はそれ以上の血清 N f 1 の倍数変化を有する、実施形態 34 ~ 37 のいずれか 1 つの方法。

【0151】

39. 患者が、約 160 p g / m L 、約 165 p g / m L 、約 166 p g / m L 、約 1

50

67 pg / mL、約168 pg / mL、約169 pg / mL、約170 pg / mL、約171 pg / mL、約172 pg / mL、又は約173 pg / mL、又はそれ以上の sGFPAP 濃度を有する、実施形態 34 ~ 38 のいずれか 1 つの方法。

【0152】

40. NMO SD を有する疑いのある患者を治療する方法であって、ベースラインレベルに対する血清 Nf1 レベルの増加及び 1 つ又は複数の NMO SD 関連症状を有する患者に VIB551 を投与するステップを含む、方法。

【0153】

41. NMO SD を有する疑いのある患者を治療する方法であって： NMO SD 関連障害のリスクが高い患者を同定するステップであって： 1 つ又は複数の NMO SD 関連症状を有すると患者を同定するステップ； 患者がベースラインレベルに対して血清ニューロフィラメント軽鎖 (NfL) レベルの増加を有する場合、患者がリスクが高いとして同定される、ステップ； 及び患者に VIB551 を投与するステップを含む、方法。

10

【0154】

42. 患者の NMO SD を治療する方法であって、ベースラインレベルに対して血清 Nf1 レベルが増加した患者に対する治療法を含む、方法。

【0155】

43. NMO SD を有する疑いのある患者を治療する方法であって、ベースラインレベルに対する血清 Nf1 レベルの増加及び 1 つ又は複数の NMO SD 関連症状を有する患者に治療法を施すステップを含む、方法。

20

【0156】

44. 治療法には、エクリズマブ、サトラリズマブ、ウブリツキシマブ、ラブリズマブ、リツキシマブ、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、又は低用量コルチコステロイドのうちの 1 つ又は複数が含まれる、実施形態 42 又は 43 の方法。

30

【0157】

45. それを必要とする対象の視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMO SD) 関連損傷を低減する方法であって、イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、それによって NMO SD 関連損傷が低減され、それを必要とする対象が、少なくとも約 160 pg / mL の血清グリア細胞線維性星状細胞タンパク質 (sGFPAP) 濃度を含む、方法。

【0158】

46. sGFPAP 濃度が、少なくとも約 165 pg / mL、約 166 pg / mL、約 167 pg / mL、約 168 pg / mL、約 169 pg / mL、約 170 pg / mL、約 171 pg / mL、約 172 pg / mL、又は約 173 pg / mL、又はそれ以上である、実施形態 45 の方法。

40

【0159】

47. sGFPAP 濃度が、少なくとも約 170 pg / mL である、実施形態 46 の方法。

。

【0160】

48. イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物が静脈内投与される、実施形態 45 ~ 47 のいずれか 1 つの方法。

【0161】

49. 静脈内投与が約 300 mg の用量である、実施形態 48 の方法。

【0162】

50. 投与するステップが、少なくとも 2 回繰り返される、実施形態 45 ~ 49 のいずれか 1 つの方法。

【0163】

51. 投与するステップが、6 ヶ月ごとに繰り返される、実施形態 50 の方法。

【0164】

52. NMO SD 関連損傷を低減することが： (a) 投与するステップの前のそれを必

50

要とする対象のN M O S D 関連発作のベースライン回数と比較した、投与するステップの後のそれを必要とする対象のN M O S D 関連発作の回数の減少；又は（b）投与するステップが行われていない、その他は同等の対照対象と比較した、投与するステップの後のそれを必要とする対象のN M O S D 関連発作の回数の減少の少なくとも1つによって決定される、実施形態45～51のいずれかの方法。

【0165】

53. N M O D S 関連発作のベースライン回数が、投与するステップの前の第1の期間で決定され、投与によって減少したN M O D S 関連発作の回数が、投与するステップの後の第2の期間で決定され、第1の期間と第2の期間が等しい長さである、実施形態52の方法。

10

【0166】

54. 第1の期間及び第2の期間が少なくとも1年である、実施形態53の方法。

【0167】

55. N M O S D 関連損傷を低減することが、それを必要とする対象の重症度が高いと評価されるN M O S D 関連発作を軽減することを含む、実施形態45～54のいずれかの方法。

【0168】

56. N M O S D 関連損傷を低減することが、それを必要とする対象の重症度が高いと評価されるN M O S D 関連発作をなくすことを含む、実施形態45～54のいずれかの方法。

20

【0169】

57. それを必要とする対象のN M O S D 関連損傷を低減することが：（a）磁気共鳴画像法（M R I）病変の数を減少させるステップ；（b）新たなM R I 病変の増加率を低下させるステップ；又は（c）（a）と（b）の両方を含む、実施形態45～54のいずれかの方法。

【0170】

58. それを必要とする対象のN M O S D 関連損傷を低減することが：（a）総合障害度評価尺度（E D S S）スコアの悪化率を低下させるステップ；又は（b）E D S Sスコアを改善するステップを含む、実施形態45～54のいずれかの方法。

30

【0171】

59. s G F A P 濃度が少なくとも約160 p g / m L であると決定することによって、それを必要とする対象を同定するステップをさらに含む、実施形態45～57のいずれか1つの方法。

【0172】

60. それを必要とする対象の視神経脊髄炎スペクトラム障害（N M O S D）の再発を予防する方法であって、イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、それによってN M O D S の再発が予防され、それを必要とする対象が、約165 p g / m L の血清グリア細胞線維性酸性タンパク質（s G F A P）濃度を含む、方法。

40

【0173】

61. s G F A P 濃度が、約166 p g / m L、約167 p g / m L、約168 p g / m L、約169 p g / m L、約170 p g / m L、約171 p g / m L、約172 p g / m L、約173 p g / m L、又はそれ以上である、実施形態60の方法。

【0174】

62. s G F A P 濃度が、約170 p g / m L である、実施形態61の方法。

【0175】

63. イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物が静脈内投与される、実施形態59～61のいずれか1つの方法。

【0176】

64. 静脈内投与が約300 m g の用量である、実施形態63の方法。

50

【0177】

65. 投与するステップが、少なくとも2回繰り返される、実施形態59～64のいずれか1つの方法。

【0178】

66. 投与するステップが、6ヶ月ごとに繰り返される、実施形態65の方法。

【0179】

67. 予防することが、投与するステップの後少なくとも1年間続く、実施形態59～66のいずれかの方法。

【0180】

68. 予防することが、投与するステップの後少なくとも2年間続く、実施形態59～66のいずれかの方法。 10

【0181】

69. 投与するステップが：(a) 投与するステップの前のsGFP濃度と比較した、それを必要とする対象のsGFP濃度；(b)それを必要とする対象のベースラインsGFP濃度と比較した、それを必要とする対象のsGFP濃度；又は(c)投与するステップが行われていない、その他は同等のそれを必要とする対象のsGFP濃度を低下させる、実施形態59～68のいずれかの方法。

【0182】

70. 予防することが：(a) MRI病変の数の減少；(b) MRI病変のサイズの縮小；又は(c)(a)と(b)の両方によって決定されるように、それを必要とする対象におけるMRI病変を減少させる、実施形態59～69のいずれかの方法。 20

【0183】

71. 予防することが、それを必要とする対象のEDSSスコアを改善する、実施形態59～70のいずれかの方法。

【0184】

72. NMOSDと診断された対象の視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)関連発作を抑制する方法であって：(a)対象をNMOSD関連発作のリスクがあると同定するステップであって、対象がベースラインsGFP濃度に対してsGFP濃度の上昇を含む場合、対象がリスクのある対象として同定される、ステップ；及び(b)NMOSD関連発作を抑制するのに有効な量の治療薬をリスクのある対象に投与するステップであって、同定するステップから最大で1週間で投与するステップが行われる、ステップを含む、方法。 30

【0185】

73. sGFP濃度の上昇が、ベースラインsGFP濃度に対する少なくとも10倍の増加を含む、実施形態72の方法。

【0186】

74. sGFP濃度の上昇が、ベースラインsGFP濃度に対する少なくとも20倍の増加を含む、実施形態72の方法。

【0187】

75. NMOSD関連発作のリスクのある対象が、イネビリズマブ又はその誘導体を含むNMOSDの治療を受けていない、実施形態72～74のいずれか1つの方法。 40

【0188】

76. sGFP濃度の上昇が、ベースラインsGFP濃度に対する50%～150%の増加を含み、NMOSD関連発作のリスクのある対象が、NMOSDの治療を受けており、治療が、イネビリズマブ又はその誘導体を含む、実施形態72の方法。

【0189】

77. 治療薬が、ステロイド、血漿交換、免疫吸着、又は補体阻害剤のうちの1つ又は複数を含む、実施形態72～76のいずれかの方法。

【0190】

78. 治療薬が、エクリズマブ、サトラリズマブ、ウブリツキシマブ、ラブリズマブ、 50

リツキシマブ、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、又は低用量コルチコステロイドのうちの1つ又は複数を含む、実施形態72～76のいずれか1つの方法。

【0191】

79. 投与するステップが、同定するステップから最大で24時間で行われる、実施形態64～78のいずれか1つの方法。

【0192】

80. NMOSD関連発作を抑制することが、(a) NMODS関連発作の回数を減少させるステップ；又は(b) NMOSD関連発作を予防するステップを含む、実施形態64～79のいずれかの方法。

【0193】

81. (a)を含み、減少させるステップが、重症度が高いと評価されるNMODS関連発作の回数を減少させるステップを含む、実施形態80の方法。

【0194】

82. NMOSD関連発作を抑制することが、NMOSD関連発作からの大きな回復と評価される回復を含む、実施形態72～79のいずれかの方法。

【0195】

83. NMOSD関連発作を抑制することが、NMOSD関連発作のリスクのある対象の新たなMRI病変を予防する、実施形態72～79のいずれかの方法。

【0196】

84. NMOSD関連発作を抑制することが、NMOSD関連発作のリスクのある対象のNMOSD関連障害を軽減する、実施形態72～79のいずれかの方法。

【0197】

85. NMOSD関連障害の軽減が、リスクのある対象のNMOSD関連発作のEDSSスコアの悪化の軽減である、実施形態84の方法。

【0198】

86. 治療薬が、イネビリズマブ又はその誘導体を含む、実施形態72～76のいずれかの方法。

【0199】

87. それを必要とする対象の視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)を治療する方法であって、治療有効量のB細胞枯渇療法を、それを必要とする対象に施すステップを含み、対象が、約160pg/mLの血清グリア細胞線維性酸性タンパク質(sGFP)濃度を有する、方法。

【0200】

88. sGFP濃度が、約165pg/mL、約166pg/mL、約167pg/mL、約168pg/mL、約169pg/mL、約170pg/mL、約171pg/mL、約172pg/mL、約173pg/mL、又はそれ以上である、実施形態87の方法。

【0201】

89. それを必要とする対象が、約170pg/mL～171pg/mLのsGFP濃度を有する、実施形態88の方法。

【0202】

90. B細胞枯渇療法が、イネビリズマブ又はその誘導体を含む、実施形態87～89のいずれか1つの方法。

【0203】

91. B細胞枯渇療法の治療有効量が約300mgである、実施形態87～90のいずれか1つの方法。

【0204】

92. それを必要とする対象の視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)関連障害を軽減する方法であって、イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、それによってNMOSD関連障害が軽減され、それ

10

20

30

40

50

を必要とする対象が：(a)それを必要とする対象のベースラインレベルに対する血清ニューロフィラメント軽鎖(sNfL)レベルの増加；又は(b)その他は同等の対照対象に対するsNfLレベルの増加を含む、方法。

【0205】

93.それを必要とする対象を同定するステップをさらに含む、実施形態92の方法。

【0206】

94. NMOSDと診断された対象の視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)関連障害を軽減する方法であって、NMODSと診断された対象にイネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物を投与するステップを含み、NMODSと診断された対象が：(a)NMODSと診断された対象のベースラインレベルに対する血清ニューロフィラメント軽鎖(sNfL)レベルの増加；又は(b)その他は同等の対照対象に対するsNfLレベルの増加を含む、方法。

10

【0207】

95.それを必要とする対象の視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)を治療する方法であって：(a)(i)それを必要とする対象のベースラインレベルに対する血清ニューロフィラメント軽鎖(sNfL)レベルの増加；又は(ii)その他は同等の対照対象に対するsNfLレベルの増加によって決定される、NMOSD関連障害のリスクが高い、それを必要とする対象を同定するステップ：及び(b)イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物を、(a)で同定された対象に投与するステップであって、それによってNMODSが治療される、ステップを含む、方法。

20

【0208】

96.それを必要とする対象の視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)を治療する方法であって、イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、それによってNMODSが治療され、それを必要とする対象が：それを必要とする対象のベースラインレベルに対する血清ニューロフィラメント軽鎖(sNfL)レベルの増加；又は(b)その他は同等の対照対象に対するsNfLレベルの増加を含む、方法。

20

【0209】

97.それを必要とする対象が、ベースラインレベルに対する血清Nf1の約1.0倍、約1.1倍、約1.2倍、約1.3倍、約1.4倍、約1.5倍、約1.6倍、約1.7倍、約1.8倍、約1.9倍、約2.0倍、又はそれ以上の倍数変化を含む、実施形態92～96のいずれか1つの方法。

30

【0210】

98.それを必要とする対象が、約160pg/mL、約165pg/mL、約166pg/mL、約167pg/mL、約168pg/mL、約169pg/mL、約170pg/mL、約171pg/mL、約172pg/mL、又は約173pg/mL、又はそれ以上のsGFAp濃度を有する、実施形態92～97のいずれか1つの方法。

40

【0211】

99.視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)を有する疑いのある対象を治療する方法であって、イネビリズマブ又はその誘導体を含む組成物を対象に投与するステップを含み、対象が、1つ又は複数のNMODS関連症状、及び(a)対象のベースラインレベルに対する血清ニューロフィラメント軽鎖(sNfL)レベルの増加；又は(b)その他は同等の対照対象に対するsNfLレベルの増加の少なくとも1つを含む、方法。

【0212】

100.視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)を有する疑いのある対象を治療する方法であって：(a)対象を1つ又は複数のNMOSD関連症状を有するとして同定するステップ；(b)(a)で同定された対象が、(i)(a)で同定された対象のベースラインレベルに対する血清ニューロフィラメント軽鎖(sNfL)レベルの増加；又は(ii)その他は同等の対照対象に対するsNfLレベルの増加によって判定される、NMOSD関連障害のリスクが高いかどうかを決定するステップ；及び(c)イネビリズマ

50

又はその誘導体を含む組成物を、(b)でN M O S D 関連障害のリスクが高いと決定された対象に投与するステップを含む、方法。

【0213】

101. それを必要とする対象の視神経脊髄炎スペクトラム障害(N M O S D)を治療する方法であって、それを必要とする対象のN M O D Sを治療するのに有効な量の治療薬を投与するステップを含み、それを必要とする対象が：(a)それを必要とする対象のベースラインレベルに対する血清ニューロフィラメント軽鎖(s N f L)レベルの増加；又は(b)その他は同等の対照対象に対するs N f Lレベルの増加を含む、方法。

【0214】

102. 視神経脊髄炎スペクトラム障害(N M O S D)を有する疑いのある対象を治療する方法であって、N M O S Dを有する疑いのある対象に治療薬を投与するステップを含み、N M O S Dを有する疑いがある対象が、1つ又は複数のN M O D S関連の症状、及び(a)N M O S Dを有する疑いのある対象のベースラインレベルに対する血清ニューロフィラメント軽鎖(s N f L)レベルの増加；又は(b)その他は同等の対照対象に対するs N f Lレベルの増加の少なくとも1つを含む、方法。

【0215】

103. 治療薬が、エクリズマブ、サトラリズマブ、ウブリツキシマブ、ラブリズマブ、リツキシマブ、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、又は低用量コルチコステロイドのうちの1つ又は複数を含む、実施形態101又は102の方法。

【実施例】

【0216】

実施例1：V I B 5 5 1をN M O S Dの治療法として調べるための臨床試験の設計であり、この臨床試験によりs G F A PレベルとN M O S D疾患の活性との間の関係を同定した

V I B 5 5 1をN M O S Dの治療法として調べるための臨床試験。V I B 5 5 1を、「N - M O m e n t u m 試験」と呼ばれる臨床試験でN M O S Dの治療法として調べた。N - M O m e n t u m 試験は、その全詳細が公開されている(C r e e B . , e t . a l , L a n c e t , 2 0 1 9 ; 3 9 4 (1 0 2 0 6) : 1 3 5 2 - 1 3 6 3)。簡単に言えば、N - M O m e n t u m 試験は、非盲検継続試験(open-label extension phase)を伴う、国際的、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の第2/3相試験であった(C l i n i c a l T r i a l s . g o v , N C T 0 2 2 0 0 7 7 0)。N M O S Dと診断された成人(18歳以上)、8.0以下の総合障害度評価尺度スコア、救援治療を必要とする過去1年での少なくとも1回の発作又は過去2年間での少なくとも2回の発作のいずれかの病歴が参加資格であった。A Q P 4 - I g G 血清陽性対象及びA Q P 4 - I g G 血清陰性対象の両方が適格であった。血清陰性対象はまた、W i n g e r c h u k らによって記述された視神経脊髄炎の診断基準(W i n g e r c h u k D M , e t . a l . , N e u r o l o g y , 2 0 0 6 ; 6 6 (1 0) : 1 4 8 5 - 1 4 8 9)も満たす必要があり、独立したパネルによって確認する必要があった。

【0217】

適格な対象を、無作為化対照期間(R C P)の1日目及び15日目に投与される静脈内V I B 5 5 1 3 0 0 m g又はプラセボに無作為に割り当てた(3:1)。最初のV I B 5 5 1投与直後の発作のリスクを最小限に抑えるために、すべての試験参加者に、最初の治療期間(1~14日目、21日目まで漸減)に経口コルチコステロイド(1日あたりプレドニゾン20m g又は等価物)を投与し；他の免疫抑制剤の使用は、R C P中は許可されていなかった。対象は、最大28週間又は判定された発作が発生するまでR C Pを継続し、治験来院がR C Pの1日目、8日目、15日目、29日目、57日目、85日目、113日目、155日目、及び197日目に実施された。R C Pを完了した後、又は判定された発作の後、対象は、少なくとも1年間の任意選択の非盲検V I B 5 5 1治療期間に入ることができた。

【0218】

215人の試験参加者のうち、ほとんどが女性(194/215[90%])であり、

10

20

30

40

50

約半数が白人（110 / 215 [51%]）であった。164人をVIB551で治療し、51人がプラセボを摂取した。参加者の人口構成は、VIB551治療群とプラセボ治療群の間でほぼ同様であった。表1を参照されたい。

【0219】

【表1】

表1: ベースライン時の参加者の人口構成及び特徴(Intent-to-Treat sGFAP 分析セット)。

人口構成/特徴	プラセボ (n = 51)	VIB551 (n = 164)	RRMS (n = 23)	健康なドナー (n = 25)
年齢(歳)				
平均値(SD)	43.4(14.0)	43.0(11.2)	45.3(12.3)	43.8(8.3)
中央値(範囲)	43.0(20–74)	43.0(18–73)	44.0(21–63)	43.5(29–60)
性別				
女性	45(88.2)	149(90.9)	14(60.9)	11(44.0)
人種				
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	5(9.8)	13(7.9)	0(0.0)	0(0.0)
アジア人	7(13.7)	38(23.2)	0(0.0)	0(0.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	5(9.8)	15(9.1)	3(13.0)	2(8.0)
白人	26(51.0)	84(51.2)	18(78.3)	22(88.0)
その他	8(15.7)	13(7.9)	1(4.3)	0(0.0)
複数の人種が確認された人	0(0.0)	1(0.6)	1(4.3)	0(0.0)
民族性				
ヒスパニック系又はラテン系	14(27.5)	27(16.5)	1(4.3)	2(8.0)
罹病期間(年数)				
平均値(SD)	2.77(3.54)	2.36(3.32)	8.9(9.9)	N/A
中央値(範囲)	1.25(0.2– 16.9)	1.06(0.1–22.2)	5.3(0.2–36.0)	N/A
ベースライン EDSS スコア				
平均値(SD)	4.16(1.71)	3.80(1.82)	3.9(1.7)	N/A
中央値(範囲)	4.0(1.0–8.0)	3.5(0.0–8.0)	4.0(0.0–6.5)	N/A
血清状態				
AQP4-IgG 血清陽性	47(92.2)	151(92.1)	N/A	N/A
AQP4-IgG 血清陰性	3(5.8)	7(4.3)	N/A	N/A
MOG-IgG 血清陽性	1(2.0)	6(3.7)	N/A	N/A

データは特に明記しない限り n(%) である。人種は参加者自身によって報告された。

AQP4-IgG、アクアポリン-4-免疫グロブリン G; EDSS、総合障害度評価尺度; ITT、intent-to-treat; N/A、該当なし; MOG、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質; RRMS、再発寛解型多発性硬化症; SD、標準偏差。

【0220】

主要評価項目は、RCPP中の判定されたNMOSSD発作の開始までの時間であった。発作は、神経学的評価時にプロトコルで定義された発作の基準の少なくとも1つを満たす、NMOSSDに関連する新たな症状の存在又は既存の症状の悪化として定義した。治験責任医師が、72時間以内の潜在的な発作を評価した。3人の専門医（2人の神経科医と1人

10

20

30

40

50

の神経眼科医)からなる独立した委員会が、発作評価外来から17日以内に発作を判定した。

【0221】

NMOSD発作の重症度は、対象の以前の評価に対する、対象の発作評価来院時の神経学的機能の領域固有のスコアの変化に基づいて、発作を軽度又は重度として特徴付ける視神経脊髄損傷スケール (optico spinal impairment scale) (OPSI S) に従って評価した。発作の回復は、発作評価外来での対象の訪問に対する対象の経過観察外来での領域固有のスコアの変化に従って評価した。

【0222】

領域、即ち、視神経炎、脊髄炎、及び脳に固有の神経学的機能のサブスコアは、表2に示す説明に従って割り当てた。 10

【0223】

20

30

40

50

【表2】

表2: 領域によるサブスケールスコア

領域	サブスケール スコア	記述	
視神経炎	1	50文字以上のVAであるが暗点がある	10
	2	35~49文字以上のVA	
	3	20~34文字以上のVA	
	4	1~19文字以上のVA	
	5	指を数えることのみ	
	6	光覚のみ	
	7	光覚なし	
脊髄炎	0	正常	20
	1	脱力はないが異常な兆候(反射亢進、バビンスキーゾーク)	
	2	罹患した四肢の軽度の脱力(MRCグレード5~又は4+)	
	3	罹患した四肢の1つ又は2つのUMN筋肉の中程度の脱力 (グレード3又は4)	
	4	罹患した四肢の3つのUMN筋肉の中程度の脱力(グレード3 又は4)	
	5	罹患した四肢の1つ又は複数の筋肉の重度の脱力(グレード2)	
	6	1つ又は複数の四肢の筋肉のある程度の麻痺(グレード0又は1)	
脳	7	1つ又は複数の四肢のすべての筋肉の麻痺(グレード0又は1)	30
	0	正常	
	1	眠気又は気分のむらのみ	
	2	軽度の混乱/失見当(すべてのセルフケア機能を操ることができる); 軽度の局所的機能障害(軽度の失語、失行、失認、食欲不振、又は眠気)	
			40

領域	サブスケール スコア	記述	
	3	中程度の混乱/失見当(一部のセルフケア機能を操ることができる); 中程度の局所的機能障害(中程度の失語、失行、失認、食欲不振、 又は眠気)	
	4	重度の混乱/失見当(セルフケア機能を操ることができない); 重度の 局所的機能障害(単純な一段階命令も理解できずかつ 5 語文を話す こともできないような失語; 重度の失行、失認、食欲不振、又は眠気)	10
	5	昏迷又は昏睡	
脳幹	0	正常	
	1	兆候のみ(非持続型眼振、衝動性追従障害、異常眼球運動(ocular dysmetria)、軽度の顔面筋の脱力、又は感覚消失)	
	2	持続型共同眼振、不完全 INO、中程度の顔面筋の脱力、又は感覚消 失、又は他の軽度の障害; 1 日に 3 回以下の嘔吐を伴う他に説明のし ようがない 48 時間以上の軽度の吐き気及び嘔吐; 1 日に 6 時間未満 の 1 時間に 20 回超発生する難治性しゃっくり	20
	3	非共同眼振(dyconjugate nystagmus)(INO)又は重度の外眼球筋の 脱力、顔面の感覚の喪失、又は顔面麻痺(片側又は両側)、中程度の 構音障害又は嚥下障害; 1 日に 3~7 回の嘔吐を伴う他に説明のしよ うがない 48 時間以上持続する中程度の吐き気及び嘔吐; 1 日に 6 時 間~12 時間の 1 時間に 20 回超発生する難治性しゃっくり	30
	4	重度の構音障害又は嚥下障害、ほぼ完全な眼筋麻痺、又は脳神経の 他の重度の障害; 1 日に 7 回超発生する嘔吐を伴う他に説明のしよ うがない 48 時間以上持続する重度の吐き気及び嘔吐; 1 日に 12 時間 超の 1 時間に 20 回超発生する難治性しゃっくり	
	5	延髄機能障害のために嚥下も会話もできない; 脳幹病変のために挿管 を必要とする呼吸不全	

INO、核間性眼筋麻痺; MRC、医学研究評議会; UMN、上位運動ニューロン; VA、視力。

40

【 0 2 2 4 】

対象の発作重症度を「重度」又は「軽度」として評価する結果となる、神経機能の領域固有のサブスコアの変化を表 3 に示す。

【 0 2 2 5 】

50

【表3】

表3: NMOSD 発作重症度判定に対応する領域のサブスケールスコアの変化

領域	発作前來院時のサブスケールスコア	発作時のサブスケールスコア	重症度
	< 2	< 3	軽度
視神經炎、脊髄炎、 脳幹	≥ 2	≥ 3 1 ポイントの増加 2 ポイント以上の増加	重度
脳	該当なし	1 ポイントの増加 2 ポイント以上の増加	軽度 重度

10

20

30

40

50

【0226】

対象の発作の回復を「大」又は「小」として評価する結果となる、神経機能の領域固有のサブスコアの変化を表4に示す。

【0227】

【表4】

表4: NMOSD 発作回復判定に対応する領域のサブスケールスコアの変化

領域	発作時のサブスケールスコア	経過観察來院時の改善	回復
視神經炎、脊髄炎、 脳幹	あらゆるスコア	≤ 2	小
脳	≥ 3	> 2	大
	あらゆるスコア	1	小
	≥ 2	> 1	大

【0228】

N-Momentum試験におけるsGFApレベルの決定。N-Momentum試験の事前定義された調査の成果は、NMOSD患者におけるsGFAp濃度に対するVIB551とプラセボの効果を比較すること、及びバイオマーカーとしてのsGFApの可能性であった。ベースライン時(1日目)、15日目、29日目、57日目、85日目、113日目、155日目、及び197日目のRCP試験來院の際、及び新たなNMOSD症状又はNMOSD症状の悪化でのすべての評価の來院の際に参加者から採取した血液サンプルのsGFAp濃度を分析した。N-Momentum試験参加者のCONSORT(Consolidated Standards of Reporting)ダイアグラムを図1に示す。NMOSDを有していない個人の2つの参照コホート: 健康なドナー($n = 25$)とRRMSを有する対象($n = 23$)も評価した(表1)。参照コホートでは、血液を、1回のベースライン來院時に採取した。MS又は外傷性脳損傷の対象からの血清サンプルで検証されているため(Abdelhak A, et al., Sci Rep. 2018; 8(1): 14798; Zeitzer E, et al., EBioMedicine. 2020; 56: 102785)、sGFAp濃度を、メーカーの取り扱い説明書に従って行われるサンプルを用いるQuanterix Simoa G

F A P アッセイ (Quanterix Corporation, Lexington, MA, USA) を使用する単一分子アレイ (Simoa) 技術によって決定した。

【0229】

群間の s G F A P 濃度の差を、マン・ホイットニー U 検定及びコクラン・アーミテージ検定を用いて統計的有意性について評価した。ベースラインからの s G F A P 濃度の変化を、ウィルコクソンの符号順位検定を使用して評価した。

【0230】

N - M o m e n t u m 試験の合計 215 人の参加者 (198 人の A Q P 4 - IgG 血清陽性及び 17 人の A Q P 4 血清陰性を含む) が、s G F A P 分析のために 1260 の連続した N M O S D 発作関連サンプルを提供した。

10

【0231】

実施例 2 : ベースライン s G F A P レベルは、R R M S 対象及び健康なドナーと比較して N M O S D 対象で上昇している

s G F A P レベルの上昇は、R R M S の個人 (2 / 23 [9%]) 又は健康なドナー (2 / 85 [2.4%]) よりも、試験ベースラインで N M O S D の参加者 (62 / 215 [29%]) で有意に多く観察された ; それぞれ $P < 0.05$ 及び $P < 0.001$ (図 2 A)。中央値 (四分位範囲 [IQR]) s G F A P 濃度は、年齢と性別が一致した健康なドナーの 71.3 (55.6 ~ 102.2) pg / mL 及び R R M S の個人の 97.5 (76.5 ~ 131.4) pg / mL と比較して、N M O S D の参加者では 128.3 (92.0 ~ 181.2) pg / mL であった。2 人の A Q P 4 - IgG 血清陰性の参加者 (1 人は M O G - IgG 血清陽性) は、ベースラインの s G F A P レベルが上昇していた (図 2 B)。N M O S D 対象及び健康な対照の両方について、適度ではあるが明らかな年齢依存性の s G F A P の増加が観察された (図 3 A ~ 図 3 F) が、性別又は民族性は影響を及ぼさなかった。

20

【0232】

s G F A P 濃度の上昇は、確立された実験手順に従って健康なドナーの平均濃度 (170 pg / mL 以上) よりも 2 標準偏差 (SD) 以上高いことによって定義した (Marschall WJ, Bangert SK. Clinical Biochemistry: metabolic and clinical aspects. 2nd edition ed: Churchill Livingstone; 2008)。

30

【0233】

実施例 3 : ベースライン s G F A P レベルが上昇した N M O S D 対象は N M O S D 発作のリスクが高い

ベースライン s G F A P 濃度が上昇した N M O S D の参加者は、判定された N M O S D 発作を経験するリスクが高かった。すべての研究参加者の分析は、ベースライン時に s G F A P が上昇した 19 / 62 の対象 (31%) が、判定された N M O S D 発作を経験したのに対して、s G F A P が上昇していない 19 / 153 の対象 (12%) は、R C P 中の発作の 3 倍のリスクに等しかったことを示した (HR [95% 信頼区間 [C I]、3.03 [1.57 ~ 6.10] ; P = 0.001 ; 図 4 A)。同様のパターンが、プラセボ群とイネビリズマブ (V I B 5 5 1) 群の両方で観察された (プラセボの場合 : HR [95% C I]、2.35 [0.94 ~ 5.87] ; P = 0.06、図 4 B ; イネビリズマブ (V I B 5 5 1) の場合 : HR [95% C I]、4.15 [1.67 ~ 10.32] ; P = 0.002 ; 図 4 C)。ベースライン s G F A P 濃度の上昇は、最新の試験前の N M O S D 発作にも、年齢 / ベースライン E D S S スコアにも相関していなかった (表 5 及び表 6)。

40

【0234】

50

【表5】

表5: ベースラインsGFAPのハザード回帰の結果とベースライン共変量で調整された発作までの時間

変数名	HR(95% CI)	P値
ベースライン sGFAP 濃度 ≥ 170 pg/mL	3.09(1.57-6.10)	.001
RCP 開始前 60 日以内の発作	0.44(0.10-1.91)	.27
年齢(歳)	0.98(0.96-1.02)	.21
ベースライン EDSS スコア	1.09(0.91-1.31)	.34

10

【0235】

【表6】

表6: ベースラインsGFAPのハザード回帰の結果とベースライン共変量で調整された発作までの時間

変数名	HR(95% CI)	P値
ベースライン sGFAP 濃度 ≥ 170 pg/mL	2.99(1.51-5.89)	.002
RCP 開始前 90 日以内の発作	0.67(0.31-1.47)	.32
年齢(歳)	0.98(0.96-1.02)	.21
ベースライン EDSS スコア	1.09(0.91-1.31)	.35

20

【0236】

実施例4: VIB551は、ベースラインのsGFAPレベルに関係なく、NMO SD対象のNMO SD関連発作のリスクを軽減する

治療群による対象のさらなる分析は、VIB551療法が、NMO SD対象における判定された発作のリスクの減少と関連していることを示した。ベースラインsGFAP濃度が上昇した対象では、VIB551は、プラセボと比較して判定された発作のリスクを61%低減した(HR [95% CI] 0.39 [0.15 ~ 0.96]; P = 0.041; 図4D)。ベースラインsGFAPレベルが上昇していない対象では、判定された発作のリスクは、プラセボと比較してVIB551で79%減少した(HR [95% CI] 0.21 [0.08 ~ 0.51]; P < 0.001; 図4E)。

30

【0237】

実施例5: NMO SD関連発作から1週間以内にsGFAPレベルが上昇する

sGFAPレベルの上昇は、判定されたNMO SD発作の際(発作の前又は後のいずれか1週間以内)に対象で観察された。ベースラインからのsGFAP濃度の有意な増加は、判定されたNMO SD発作が起きた対象で観察された(中央値[IQR]:ベースライン、168.4 [128.9 ~ 449.7] pg/mL; 発作、2160.1 [302.7 ~ 9455.0] pg/mL; P = 0.0015; 図5A)。sGFAP濃度の上昇は、ベースライン時の19(38のうち)のサンプル(50%)と比較して29(37のうち)の発作サンプル(78%)で観察された。対照的に、発作の1週間よりも前に採取されたサンプル中のsGFAPレベルは、ベースライン時のレベルと同様であった(図5B)。MOG-IgG血清陽性又は二重血清陰性の参加者の発作は、sGFAPの変化を有意義に分析するには頻度が低すぎた(図5C ~ 図5D)。

40

【0238】

実施例6: NMO SD関連発作をもたらすsGFAP濃度の上昇の程度は、発作の重症度を予測する

sGFAP濃度の上昇はまた、判定されたNMO SD発作の重症度と関連していた。発作の際のsGFAP濃度は、軽度の判定された発作を起こした対象よりも、重度の判定さ

50

れた発作を起こした対象の方が有意に高かった（中央値 [IQR]：重度の発作、34.32 [8.72 ~ 107.53] pg/mL；軽度の発作、1.06 [0.85 ~ 7.43] pg/mL；P = 0.023；図6A）。加えて、sGFP濃度は、視神経のみに影響を与える発作を含む、すべての領域で軽度の判定された発作と比較して、重度の判定された発作の際に高くなる傾向があった（図6B）。この傾向は、VIB551治療群及びプラセボ治療群の両方で一貫していた（図7A～図7D）。

【0239】

試験処置による参加者の分析は、判定されたNMOSD発作の際のsGFP濃度が、VIB551群では有意に上昇せず、プラセボを摂取した対象よりもVIB551処置対象で有意に低かったことを示した（中央値 [IQR]：VIB551 [n = 20]、653.0 [139.0 ~ 7227.8] pg/mL；プラセボ [n = 17]、3056.1 [1091.5 ~ 15858.5] pg/mL；P = 0.048）。プラセボを摂取した参加者では、発作の際のsGFP濃度が、ベースラインから20.2の中央値倍数変化を示し（P = 0.001；図8A）、VIB551で処置された参加者では、sGFP濃度の関連する上昇は観察されなかった（中央値倍数変化、1.1、P = 0.31；図8B）。判定された発作の際に、VIB551処置対象からの7つ（20のうちの）のサンプルは、プラセボを摂取した対象からの1つ（17のうちの）のサンプルと比較してsGFP濃度が上昇していなかった。

【0240】

実施例7：VIB551は、無発作のNMOSD対象のsGFPレベルを低下させる
RCPの際に判定されたNMOSD発作を経験していない対象では、sGFP濃度は、第4週以降にVIB551処置により低下した。ベースラインからの低下は、第16週（12.9 [-25.6 ~ 1.6] %の中央値 [IQR] の低下）からRCPの終了まで統計的に有意であった（P < 0.05；図8C）。逆に、RCPのどの時点でも無発作のプラセボを摂取した対象では、sGFPに有意な変化はなかった（図8C）。RCPの終了（第28週）までに、プラセボ群内の対象の35%（n / N = 9 / 26）が、VIB551群内の対象の16%（n / N = 19 / 117）と比較してsGFP濃度が上昇した。

【0241】

実施例8：NMOSD関連発作を経験していないNMOSD対象でも、sGFP濃度の上昇はNMOSD疾患活性の増加を示した

161人の無発作の参加者のうち、18人（11.2%）が、少なくとも1回のサンプル採取で2倍を超えるsGFP濃度の上昇を示した。ベースラインからのこれらの上昇は、発作のある対象で観察された範囲に相当し（図9A）、健康なドナーからの長期的な採血（longitudinal draw）で観察された変動をはるかに超えていた（図9B）。sGFPが上昇したこれら18人の参加者のうち5人（28%）は、治験担当医師によって発作と評価される神経学的症状を報告したが、判定委員会（AC）によって確認されなかった。注目すべきは、これら18人の参加者の合計コホートについて、有害事象の発生率の増加が、サンプリング時付近で観察されたことである（表7）。

【0242】

10

20

30

40

50

【表7】

表7: sGFAP が上昇した無発作の対象における有害事象及び重度の有害事象の要約

フィールド	sGFAP が上昇しておらず AE を有する対象の数(%)	sGFAP が上昇しておらず AE を有する対象の数(%)	sGFAP が上昇していない AI カウント 中央値 (Q1, Q3)	sGFAP が上昇している AI カウント 中央値 (Q1, Q3)	sGFAP が上昇していない平均 AI カウント (SEM)q	sGFAP が上昇している平均 AI カウント (SEM)	RR (95% CI)	NB 回帰の P 値
RCP におけるあらゆる AE	116/158 (73%)	15/18 (83%)	2(0,4)	3(1,4)	2.99 (2.66-3.33)	4.67 (3.24,6.09)	1.56 (2.81-0.87)	.139
RCP におけるあらゆる SAE	7/158(4%)	1/18(6%)	0(0,0)	0(0,0)	0.06 (0.03,0.08)	0.17(0.00-0.33)	2.93 (26.9-0.32)	.343
<hr/>								
フィールド		sGFAP が上昇しておらず AE を有するサンプルの数(%)			OR(95% CI)		フィッシャー正確検定の P 値	
サンプルの 7 日以内のあらゆる AE		220/1015(21.7%)			9/23(39%)		2.32(0.87-5.85)	
サンプルの 14 日以内のあらゆる AE		257/1015(25.3%)			12/23(52%)		3.21(1.28-8.15)	
サンプルの 30 日以内のあらゆる AE		328/1015(32.3%)			12/23(52%)		2.29(0.91-5.78)	
サンプルの 45 日以内のあらゆる AE		386/1015(38.0%)			13/23(57%)		2.12(0.85-5.45)	
<hr/>								
フィールド		sGFAP が上昇しておらず AE を有するサンプルの数(%)			OR(95% CI)		フィッシャー正確検定の P 値	
サンプルの 7 日以内の SAE		5/1015(0.5%)			2/23(9%)		19.01(1.72-124)	
サンプルの 14 日以内の SAE		9/1015(0.9%)			2/23(9%)		10.57(1.05-55.8)	
サンプルの 30 日以内の SAE		13/1015(1.3%)			2/23(9%)		7.30(0.75-35.6)	
サンプルの 45 日以内の SAE		16/1015(1.6%)			2/23(9%)		5.92(0.62-27.9)	

【0243】

さらに、2倍を超えて sGFAP 濿度が上昇した、脊髄磁気共鳴画像法 (MRI) スキャンを受けた 16 人の無発作の対象のサブグループのうち、9 人 (56%) が新たな T2 病変又は T2 病変の拡大を示したのに対し、9 / 143 の対象 (6%) が発作も経験せず、sGFAP の縦方向の変化も示していなかった (図 9C)。同様のパターンが、ガドリニウム増強 T1 脊椎病変で見られた (図 9D)。sGFAP レベルが 2 倍に増加した参加者の割合は、12 週目以降、VIB551 によって減少した (図 9E)。従って、sGFAP レベルの上昇は、例えば、発作、新たな MRI 病変又は MRI 病変の拡大の提示、又は臨床症状の増加に関連した NMOSD 関連疾患活性のシグナルである。

【0244】

実施例 8 : AQP4 - IgG 血清陰性の対象

星状細胞上に発現する水チャネルであるアクアポリン - 4 (AQP4) に対する自己抗体は、NMOSD 対象の最大 90 % で検出される (Jarius S and Wildemann B. Nat Rev Neurol 2010; 6: 383-92)。 AQP4 - IgG は、CD19 陽性 (CD19+) B 系統形質芽球によって産生され、これらの形質芽球の存在は、NMO の疾患活性と相關する (Chihara N, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108 (9): 3701 - 50

10

20

30

40

6. Kim W, et al. J Clin Neurol 2011; 7(3): 115-27. Greenberg BM, et al. Mult Scler 2012; 18(7): 1022-6). 残りの対象は、AQP4-IgG血清陰性であり；この対象集団での試験は比較的少ない。最近の試験では、ミエリン鞘とオリゴデンドロサイトの外表面に発現するタンパク質であるミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質(MOG)に対する抗体に陽性であるAQP4-IgG血清陰性NMO-SD対象のサブセットが同定された(Kitteley J, et al. Neurology 2012; 79(12): 1273-7. Mader, et al. J Neuroinflamm 2011; 8: 184)。

【0245】

10

AQP4-対象の病歴及びスクリーニングデータは、登録前に3人の臨床専門家によって独立に評価された。2006年の基準を使用した診断は、多数決によって確認された。ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質IgG(MOG)血清学及び年換算発作率(AAR)は事後に試験された。18/50(36%)のAQP4-対象が無作為化に適格であり；17人を無作為に選び、4人をプラセボ(1 MOG+)、13人をイネビリズマブ(6 MOG+)に割り当てた。対象数が限られているため、治療を受けた参加者について試験中のAARと試験前のAARを比較して治療効果を評価した。86人の候補者AQP4-IgG血清陰性対象は、2006年のNMO-SD診断基準を満たしていないため、スクリーニングに失敗した(主にMRI所見の欠如による)。図11は、AQP4-IgG血清陽性とAQP4-IgG血清陰性のサブグループを示す。図面から分かるように、男性対象の割合が高く、血清反応陰性サブグループのEDSSに基づくベースライン障害がより多い。

20

【0246】

30

図12から分かるように、3/17のAQP4-IgG血清陰性対象に、RCPの際にACによって決定されるNMO/NMOSD発作が起きた。AQP4-IgG血清陰性対象の3回の発作はすべて、イネビリズマブ治療群にあり、RCPの最初の3ヶ月に起きた。残りの10人のイネビリズマブで処置されたAQP4-IgG血清陰性対象、又は4人のプラセボで処置されたAQP4-IgG血清陰性対象では、OLPの最初の6ヶ月間に発作は観察されなかった。図13は、AQP4-IgG血清陰性対象についてのRCP(事後分析)の際の年間発作率を示す。プラセボを摂取したAQP4-IgG血清陰性対象の数が限られているため、処置された対象の試験中のAARと試験前のAARを治療効果について比較した。イネビリズマブ処置後、RCPの終了までにすべてのAQP4-IgG血清陰性群でAARが低下した。AQP4-IgG血清陰性対象のイネビリズマブ投与後のAARは、AQP4-IgG血清陽性対象について計算されたものと同様であった(0.13; 95%CI: 0.09~0.18)。AQP4-参加者(n=17)の場合、試験前の経過観察の23人年で40件の発作が発生し；試験前の平均AAR(95%信頼区間)は1.72(1.23~2.33)であった。MOG+参加者(n=7)の場合、経過観察の8.3人年で16件の発作が発生し；試験前のAARは1.93(1.11~3.14)であった。二重陰性の参加者(n=10)の場合、経過観察の15人年で24件の発作が発生し；試験前のAARは1.60(1.02~2.38)であった。イネビリズマブの接種後、RCPの終了までにすべての群でAARが低下し：AQP4-(n=13)、0.09(0.02~0.26)、又は34.2人年で3回の発作；MOG+参加者(n=6)、0.08(0.002~0.464)、又は12人年で1回の発作；二重陰性参加者(n=7)、0.09(0.011~0.326)、又は22人年で2回の発作。図14から分かるように、効果は、より長期のイネビリズマブ曝露で持続した。すべての参加者がイネビリズマブを摂取した非盲検期間(OLP)の120日後、AQP4-参加者(n=17)のAARは低いままであった(0.069[0.014~0.202])。実際、OLPの際にAQP4-対象、MOG+対象、又は二重血清陰性対象のいずれにも発作は見られなかった。

40

【0247】

50

その後試験で処置された 17 人の AQP4 - IgG 血清陰性対象において、1.72 (95% CI : 1.23 ~ 2.33) の AAR が最初の試験投与前の最大 24 ヶ月の間に観察された。13 人の AQP4 - IgG 血清陰性対象がイネビリズマブ治療を受けた。RPC の AAR は、0.09 (95% CI : 0.02 ~ 0.26) であり、MOG - IgG1 血清陽性対象及び MOG - IgG1 血清陰性対象で ARR の同様の低下が観察された。N - Momentum 試験は、AQP4 - NMOSD を正確に診断することの難しさについて臨床的に重要な洞察を提供し、イネビリズマブがこれらの対象の AAR に恩恵をもたらし得ることを示唆している。

【0248】

実施例 9：血清ニューロフィラメント軽鎖レベル (sNf1) は、視神経脊髄炎における発作関連障害と相關する

10

視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) におけるアクアポリン 4 (AQP4) に対する病原性自己抗体は、中枢神経系の損傷を引き起こし、その後、グリア細胞線維性酸性タンパク質 (GFAP)、ニューロフィラメント軽鎖 (NfL)、ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ L1 (UCH-L1)、及び Tau などのアストログリアタンパク質及び神経タンパク質が循環系に放出される。血清バイオマーカー NfL、UCH-L1、Tau、及び sGFAP を、N - Momentum 参加者 (n = 215) 及び健康な対照 (HC; n = 25) からの 1260 の連続した発作関連サンプルで単一分子アレイ (SIMOA; Quantrix) を使用して測定した。

【0249】

ベースライン時に、バイオマーカーが、NMOSD 対象のサブセットで上昇し (NfL、16% ; UCH-L1、6% ; Tau、12% ; sGFAP、29%) ; NfL 及び UCH-L1 レベルは sGFAP と相關した ($r = 0.53$ [$p < 0.001$] 及び 0.18 [$p = 0.007$])。図 15 に示すように、バイオマーカー濃度が、健康な対照及び再発寛解型多発性硬化症 (RRMS) 対象と比較して上昇していた。統計的に有意な増加が、NMOSD 対象と健常対照者の sGFAP (29%、 $p = 3.0e-07$)、sNfL (16%、 $p = 3.4e-6$)、及び sTau (12%、 $p = 0.043$) で認められた。ベースラインの上昇は、発作リスクの増加と有意に関連していた (NfL、ハザード比 [HR] 2.5、 $p = 0.01$; UCH-L1、HR 2.8、 $p = 0.039$; Tau、HR 2.6、 $p = 0.01$; sGFAP、HR 3.03、 $p < 0.001$)。コックス回帰でベースライン sGFAP を調整した後、他のマーカーは、発作のリスクと独立に関連していなかった (すべての HR < 2 ; $p > 0.05$)。コホート全体で、イネビリズマブよりもプラセボでより大きい割合の対象が発作を起こした (39% 対 12%)。

20

【0250】

図 16 に示すように、すべてのバイオマーカーレベルが発作後に増加し、ベースライン (95% CI) からの增加倍数の中央値は、イネビリズマブよりもプラセボで高い傾向にあり、sGFAP で有意に達した : NfL、1.49 (0.93 ~ 3.37) 対 1.30 (0.84 ~ 2.14)、 $p = 0.4$; UCH-L1、6.70 (1.59 ~ 52.4) 対 1.85 (0.89 ~ 2.3)、 $p = 0.12$; Tau、2.19 (0.96 ~ 9.46) 対 1.09 (0.40 ~ 3.7)、 $p = 0.23$; sGFAP、20.2 (4.4 ~ 9.8) 対 1.11 (0.75 ~ 24.6)、 $p = 0.037$ 。図 17 に示すように、バイオマーカーのベースラインの上昇は、発作リスクの増加と有意に相關していた。評価されたすべてのバイオマーカーのベースラインの上昇は、発作のリスクの有意な増加を引き起こす (sGFAP : HR、3.03 ; $p < 0.001$; sNfL : HR、2.5 ; $p = 0.01$; sTau : HR、2.6 ; $p = 0.01$; sUCHL : HR、2.8 ; $p = 0.039$)。

30

【0251】

図 18 から分かるように、sGFAP ベースライン調整回帰分析は、sGFAP 以外のバイオマーカーが発作リスクと独立に関連していないことを示した。sTau、sUCHL、及び sNfL が高い対象は、sGFAP のレベルが最も高くなる傾向があった。s

40

50

G F A P 濃度レベルを調整するコックス回帰分析により、s G F A P 以外のマーカーが発作リスクの増加と独立に関連していないことが明らかになった（ハザード比 < 2、p > 0.05）。発作後、N f L は、発作評価時のE D S S スコアと相関していた（R、0.5；p < 0.001）；他のバイオマーカーは、N f L レベルの調整後にはE D S S と相関していなかった。図19から分かるように、発作時のs N f L は、発作経過観察時のE D S S 变化と最も強い相関がある（発作から7日以内に行われたE D S S 評価及び血清サンプル採取）。N M O S D では、血清N f L 、U C H - L 1 、及びT a u のレベルは、H C でよりも高く；ベースラインs G F A P レベルの上昇は、高い発作のリスクと関連していた。G F A P レベルは、発作後に最大の上昇を示したが、N f L は、発作関連障害と相関していた。

10

【図面】

【図1】

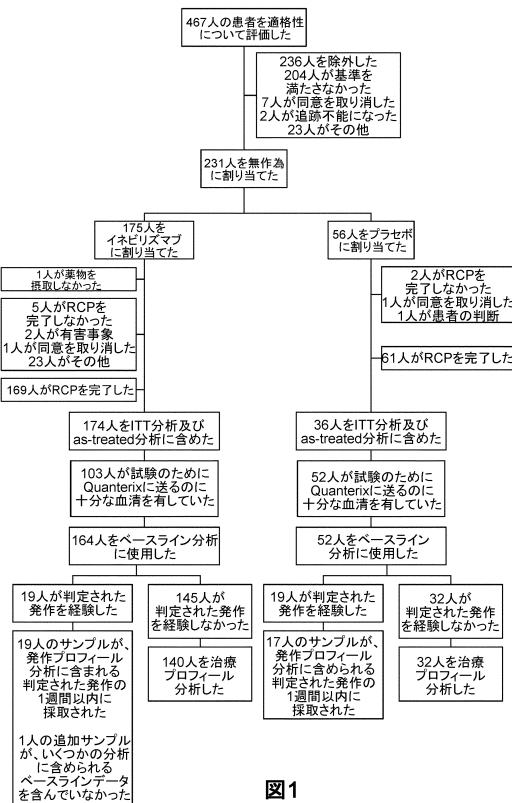


図1

【図2】

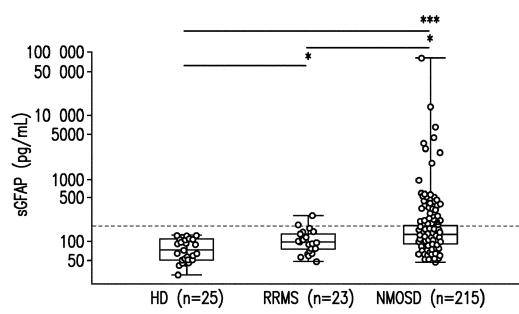


図2A

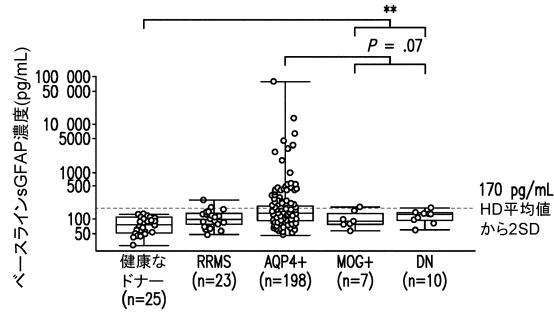


図2B

20

30

40

50

【図3-1】

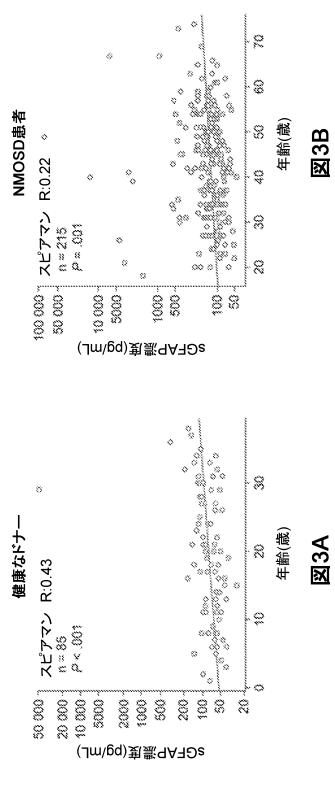


図3A

【図3-2】

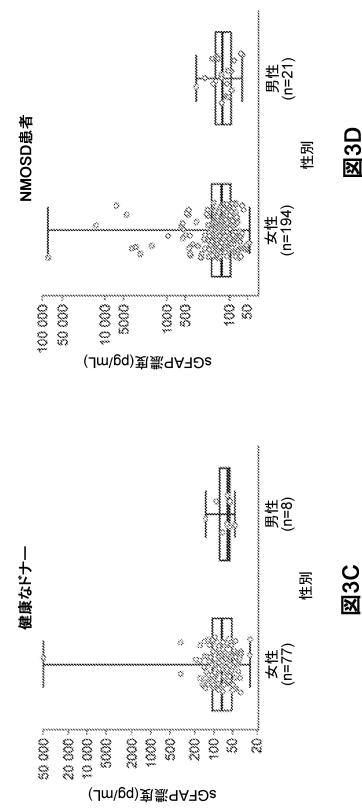


図3B

【図3-3】

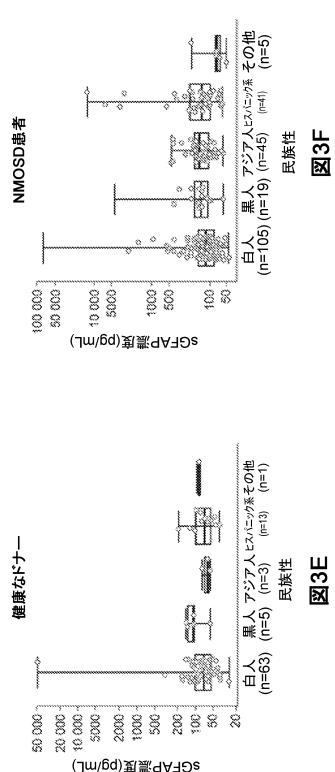


図3E

【図4-1】

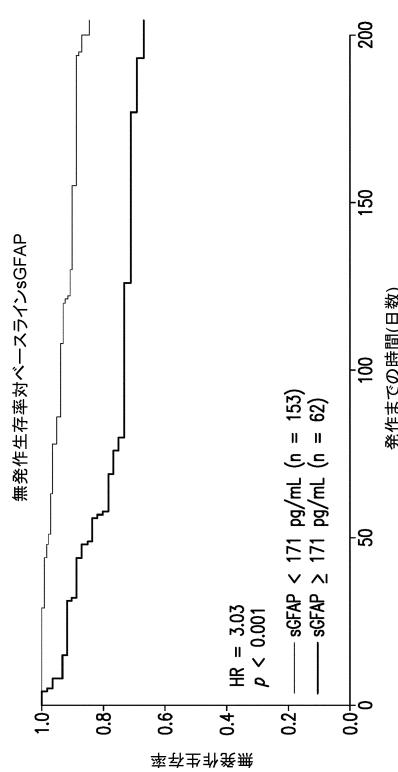


図4A

【図4-2】

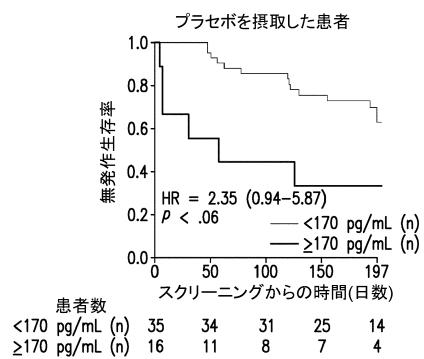


図4B

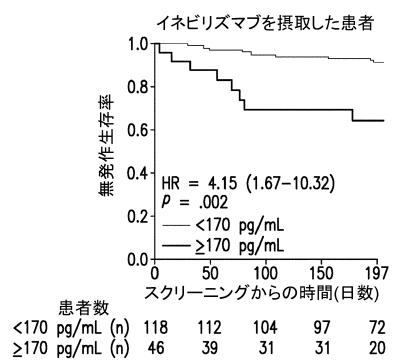


図4C

【図4-3】

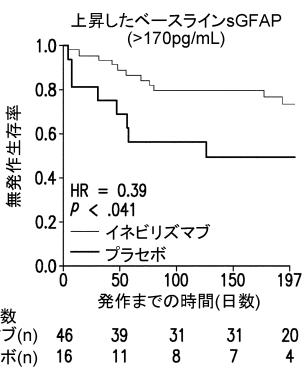


図4D

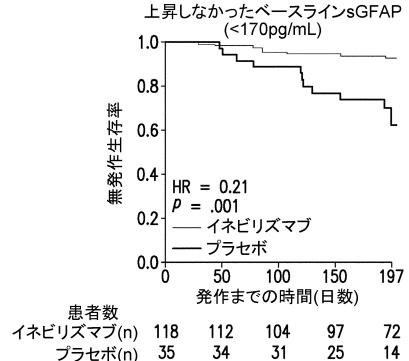


図4E

【図5-1】

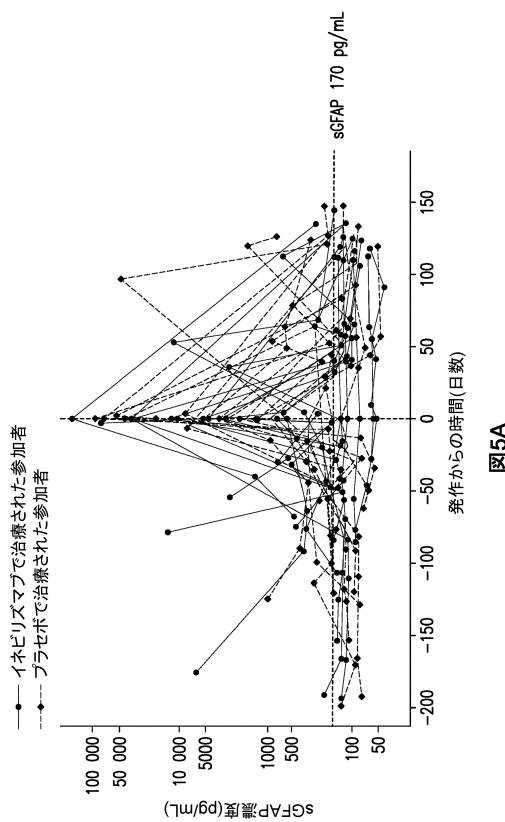


図5A

【図5-2】

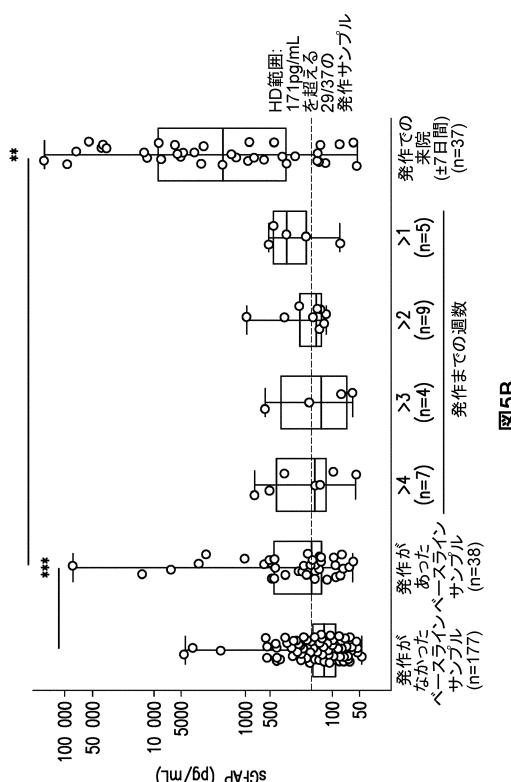


図5B

【図5-3】

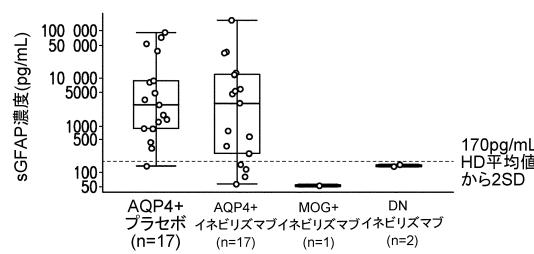


図5C

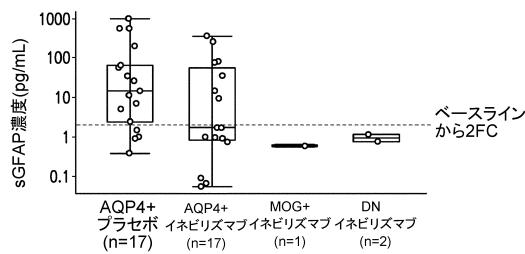


図5D

【図7-1】

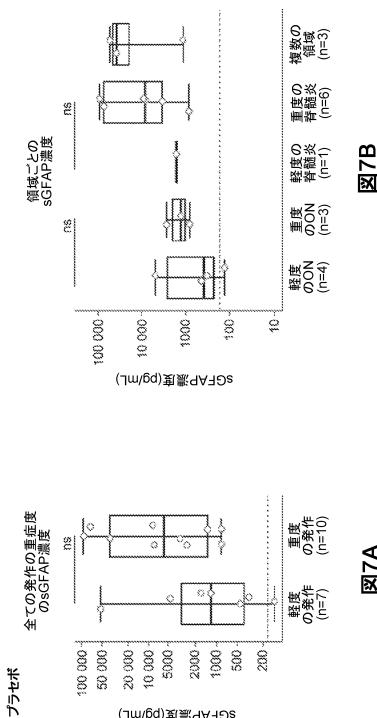


図7B

図7A

【図6】

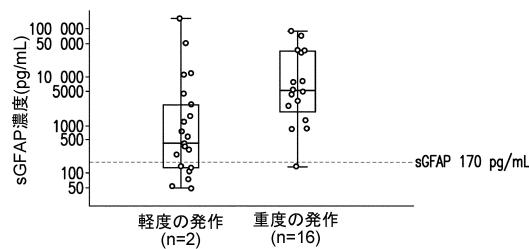


図6A

10

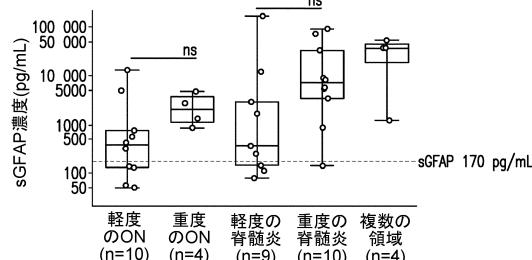


図6B

20

【図7-2】

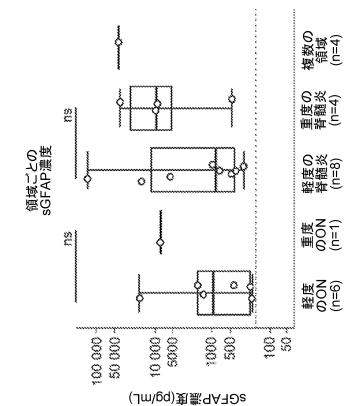


図7D

30

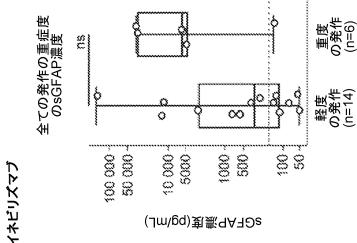


図7C

40

50

【図8-1】

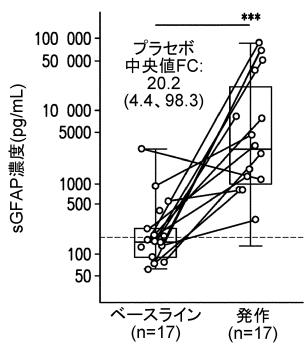


図8A

【図8-2】

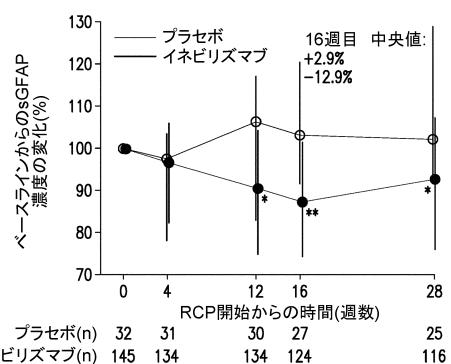


図8B

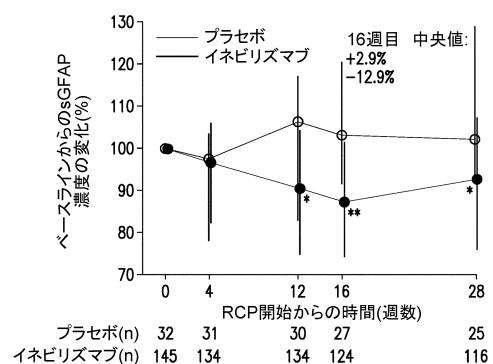


図8C

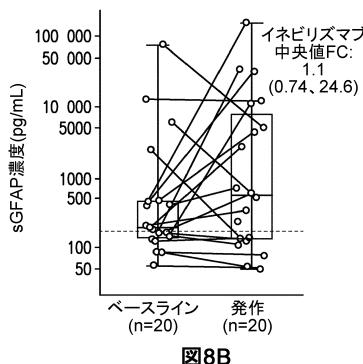


図8D

【図9-1】

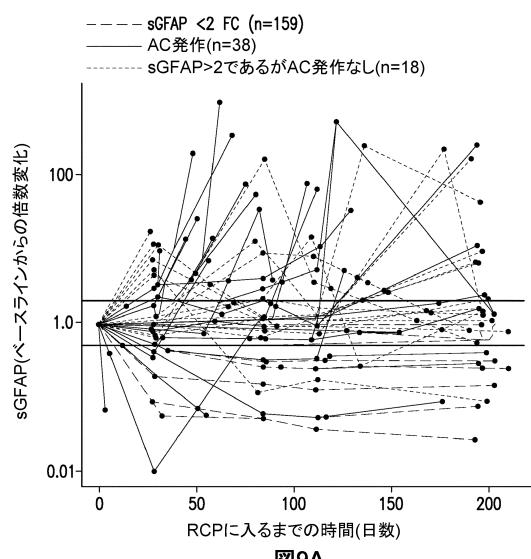


図9A

【図9-2】

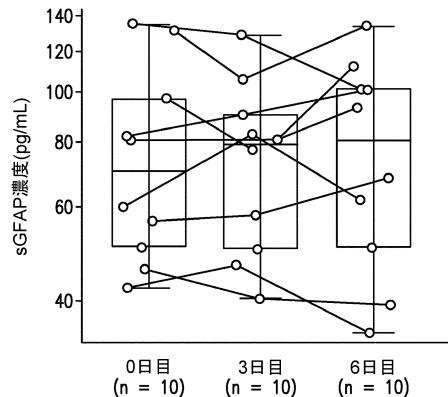


図9B

10

20

30

40

50

【図9-3】

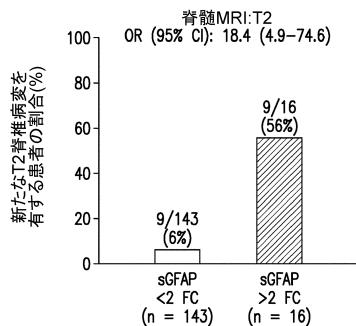


図9C

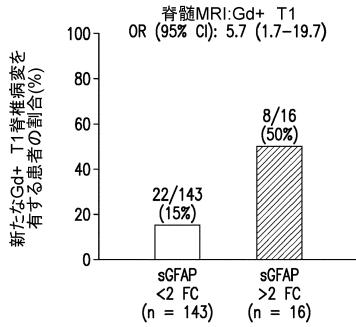


図9D

【図9-4】

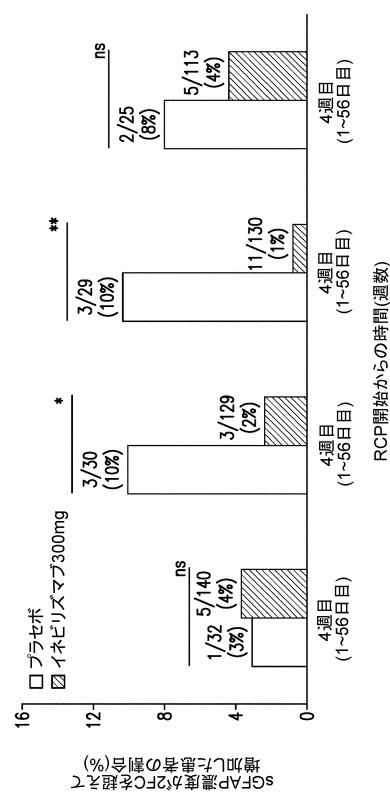
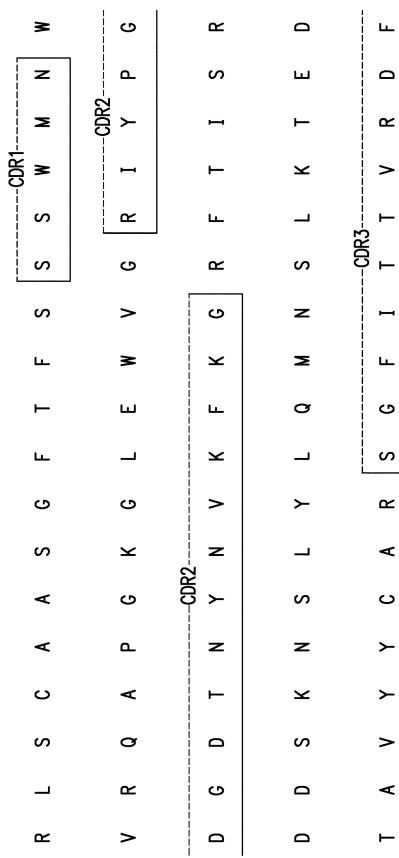
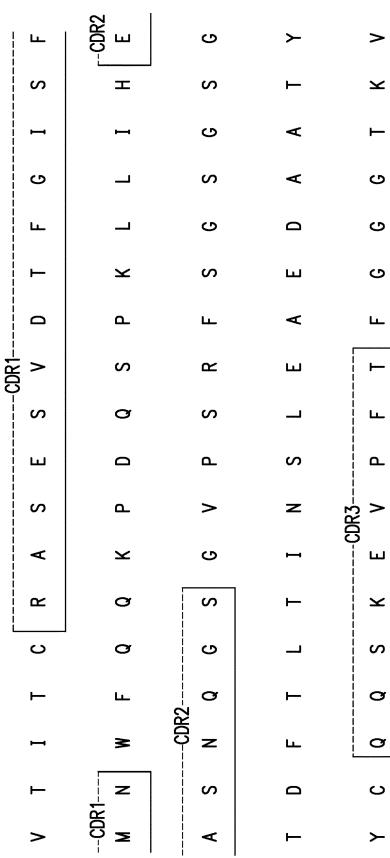


図9E

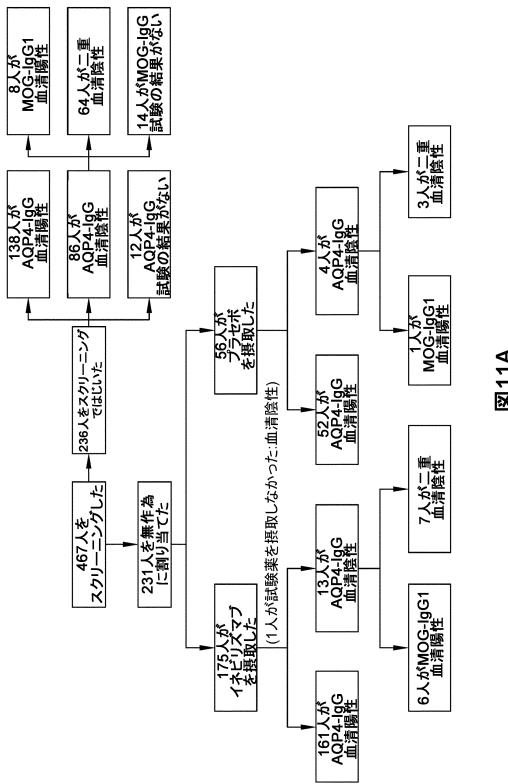
【図10A】



【図10B】



【図 1 1 A】



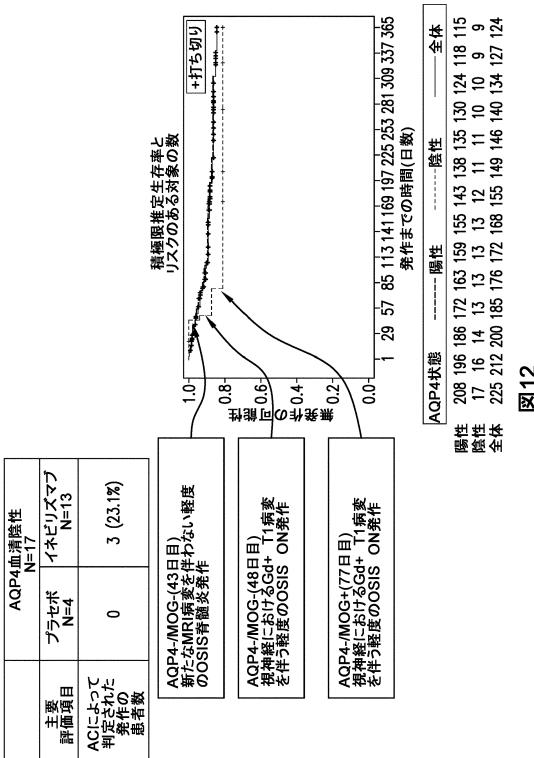
11A

【 図 1 1 B 】

		AQP4-IgG血清陽性 (n=13)		AQP4-IgG血清陰性 (n=17)	
年齢(歳)	平均値(SD)	43.0 (12.3)	43.0 (10.6)	41.7 (10.6)	41.7 (10.6)
	中央値(範囲)	43.0 (18-74)	43.0 (22-56)	9 (5-97)	9 (5-97)
性別	女性	200 (31.9%)	9 (51.9%)	8 (61.5%)	8 (61.5%)
	男性	13 (6.1%)	13 (6.1%)	3 (17.6%)	3 (17.6%)
人種	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	16 (7.5%)	45 (21.1%)	2 (11.8%)	2 (11.8%)
	アジア人	19 (8.3%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
民族性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	110 (51.6%)	110 (51.6%)	10 (58.8%)	10 (58.8%)
	白人	22 (10.3%)	22 (10.3%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
疾患の期間(年数)	複数の人種が確認された人	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0%)	0 (0%)
	ヒスパニニック系又はラテン系	40 (18.3%)	40 (18.3%)	3 (17.6%)	3 (17.6%)
直近の発作の種類	平均値(SD)	2.59 (3.42)	1.23 (1.43)	0.87 (0.5-5.5)	0.87 (0.5-5.5)
	中央値(範囲)	1.13 (0.1-22.2)	1.13 (0.1-22.2)	10 (58.8%)	10 (58.8%)
ガドリニウム増強病変	視神經炎	96 (45.1%)	96 (45.1%)	7 (41.2%)	7 (41.2%)
	脊髄炎	126 (59.2%)	126 (59.2%)	4 (23.5%)	4 (23.5%)
EDSSスコア	平均値(SD)	1.1 (1.1)	1.1 (1.1)	0.6 (0.9)	0.6 (0.9)
	中央値(範囲)	1.0 (0-5)	1.0 (0-5)	0.0 (0-3)	0.0 (0-3)
	平均値(範囲)	2.9 (1.2)	2.9 (1.2)	4.3 (3.1)	4.3 (3.1)
	中央値(範囲)	2.0 (1-7)	2.0 (1-7)	5.0 (1-7)	5.0 (1-7)

11B

【 図 1 2 】



12

【 図 1 3 】

AQPA-[g-ve]/MCG+ve		AQPA-[g-ve]/MCG-ve	
予備試験	イネビリスマップ 投与後	予備試験	イネビリスマップ 投与後
N=7	N=6	N=10	N=7
16	1	24	2

AQPA-[g-ve]/MCG+ve		AQPA-[g-ve]/MCG-ve	
予備試験	イネビリスマップ 投与後	予備試験	イネビリスマップ 投与後
N=7	N=6	N=10	N=7
8.3	12	15	22

10

【 図 1 3 】

ADP4-[G]-ve	
予備試験 N=17	イネビリスマブ 投与後 N=13
操作の回数 ・	40
患者年 ・	23
MR (95% CI) ・	1.72 (1.23-2.33)
	34.2 0.09 (0.02-0.26)

イギリズマブ投与後①ASにまつて判定された垂作

【図14】

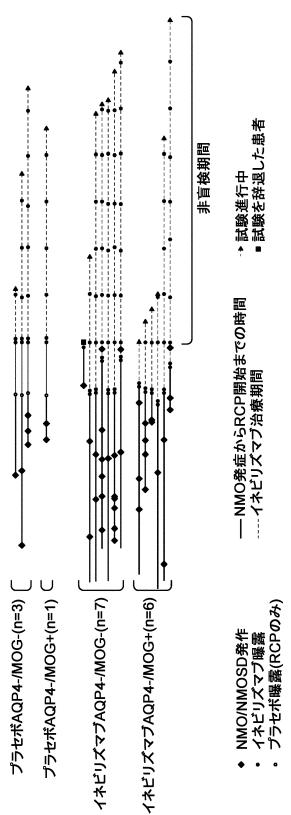


図14

10

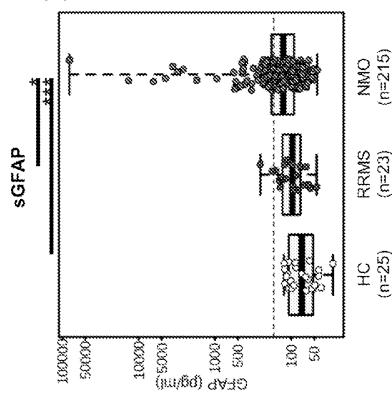
20

30

40

50

【図15 A】



HC (n=25)

RRMS (n=23)

NMO (n=215)

10

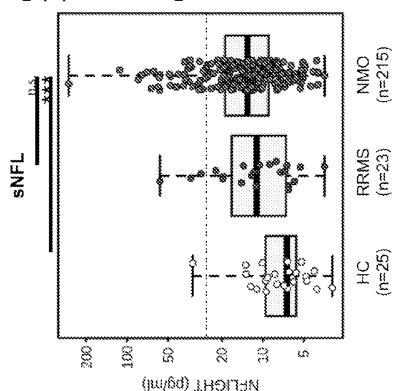
20

30

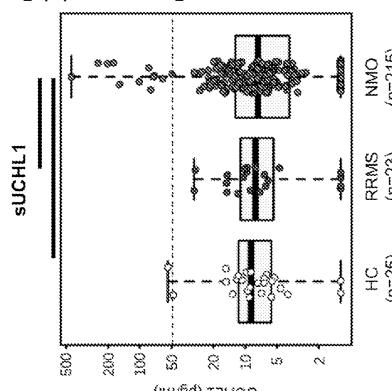
40

50

【図15 B】



【図15 C】



10

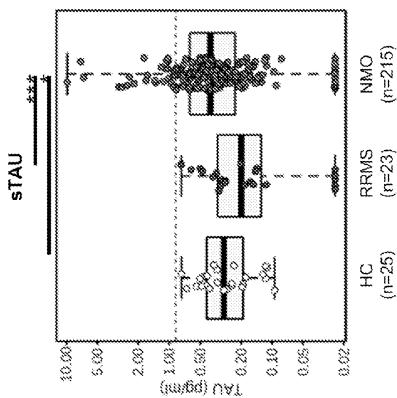
20

30

40

50

【図15D】



【図16-1】

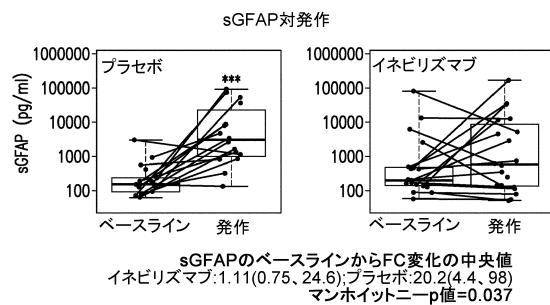


図16A

10

20

30

40

【図16-2】

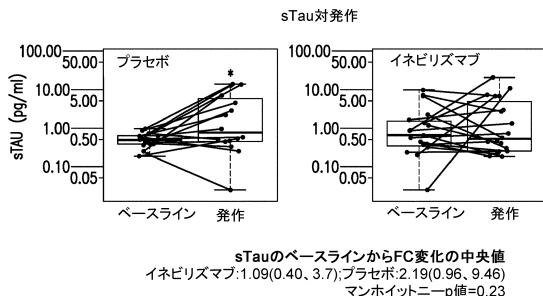


図16C

【図17-1】

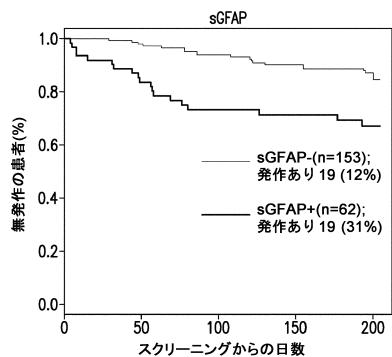


図17A

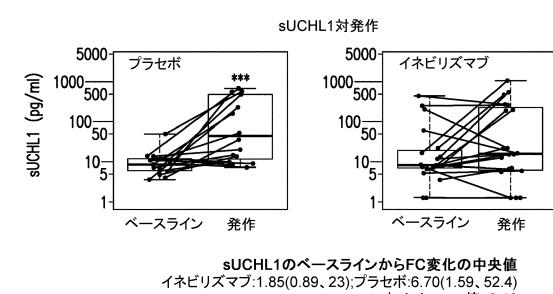


図16D

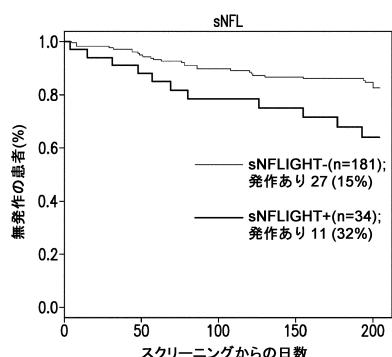


図17B

50

【図 17-2】

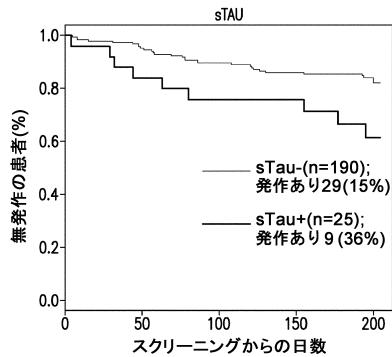


図17C

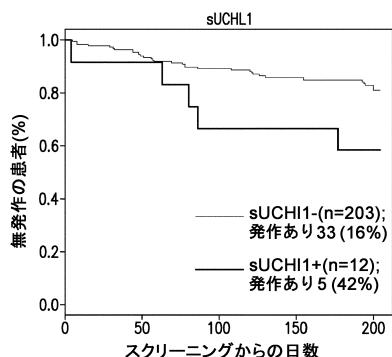


図17D

【図 19-1】

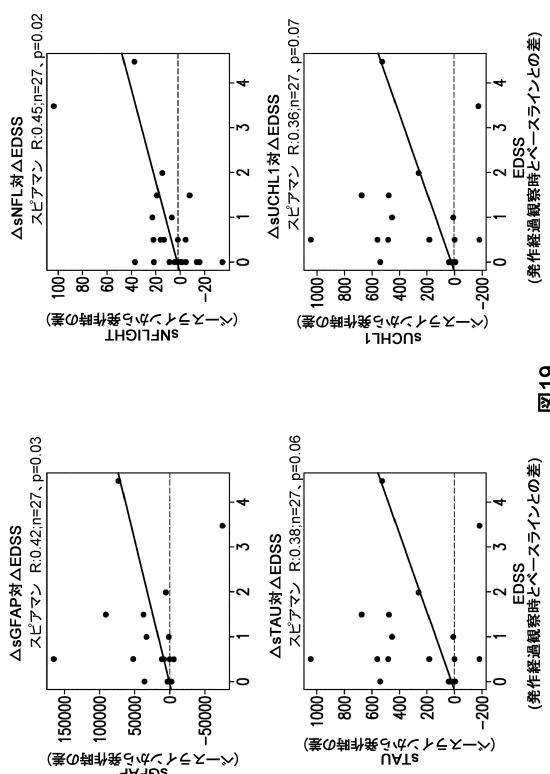
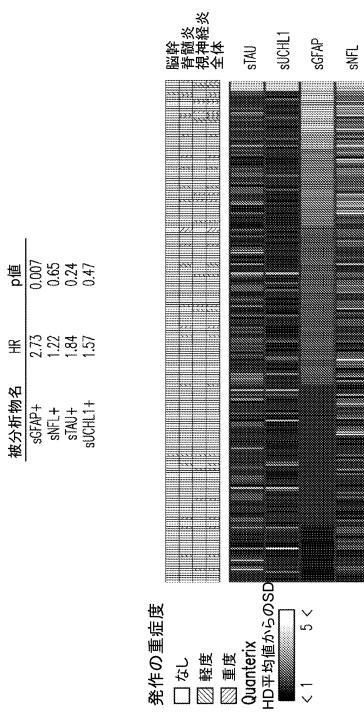


図19

【図 19-2】



被分析物名	推定値(95%CI)		p値
	スピアマン	クロンバッハのα	
sGFP	2.9 (1.0, 4.8)	0.006	0.96
sTau	3.5 (-15.4, 22.5)	0.70	0.47
sUCHL1	0.02 (-0.3, 0.4)	0.89	0.37

係数推定値は、quantix測定値における100pg/ml変化当たりのEDSSの変化を反映する

図19(続き)

【配列表】

2023534916000001.app

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 21/39911
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - C07K 16/28, A61P 25/00 (2021.01) CPC - C07K 16/2803, A61P 25/00, A61P 27/02, A61K 2039/505, G01N 33/564, C12Q 2600/158		
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.
Y	CREE et al. "Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N- MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial" The Lancet, 12 October 2019, Vol 394, No 10206, Pages 1352-63; abstract, pg 1354, col 1, para 2, pg 1361, col 1, para 3	1-5, 16-18, 28-32, 43-46
Y	STORONI et al. "The Use of Serum Glial Fibrillary Acidic Protein Measurements in the Diagnosis of Neuromyelitis Optica Spectrum Optic Neuritis" PLoS ONE, 18 August 2011, Vol. 6, No. 8, article e23489 (pp 1-6); abstract, pg 3, col 2, para 3	1-5, 16-18, 28-32, 43-46
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 15 November 2021		Date of mailing of the international search report DEC 16 2021
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 Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/39911

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- forming part of the international application as filed:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - on paper or in the form of an image file.
 - furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
 - on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

10

20

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/39911

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.: 6-15, 19-27, 33-42, 47, 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:

- see extra sheet for Box No. III Observations where unity of invention is lacking -

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.: 1-5, 16-18, 28-32, 43-46

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.

<p style="text-align: center;">INTERNATIONAL SEARCH REPORT</p> <p>Continuation of: Box No. III. Observations where unity of invention is lacking</p> <p>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.</p> <p>Group I: claims 1-5, 16-18, 28-32, 43-46, drawn to a method of reducing neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD)-related damage in a subject, wherein the subject comprises a serum glial fibrillary astrocytic protein (sGFAP) concentration of at least about 160 pg/mL.</p> <p>Group II: claims 48-53, 55-59, drawn to a method of reducing neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD)-related disability in a subject, wherein the subject comprises: an increase in serum Neurofilament light chain (sNFL) levels over a baseline level of the subject.</p> <p>The inventions listed as Groups I and II 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:</p> <p>Special Technical Features</p> <p>Group I includes the special technical feature of determining sGFAP concentration in a subject having NMOSD, not required by Group II.</p> <p>Group II includes the special technical feature of determining sNFL concentration in a subject having NMOSD, not required by Group I.</p> <p>Common Technical Features</p> <p>The inventions of Groups I and II share the technical feature of a method of reducing neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD)-related damage in a subject in need thereof, the method comprising administering a composition that comprises inebilizumab or a derivative thereof to the subject in need thereof, thereby reducing the NMOSD-related damage, wherein the subject in need thereof comprises a serum biomarker that is increased over a baseline level of a subject.</p> <p>However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art in view of the article "Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial" by Cree et al. (hereinafter "Cree") (The Lancet, 12 October 2019, Vol 394, No 10206, Pages 1352-63) and the article "The Use of Serum Glial Fibrillary Acidic Protein Measurements in the Diagnosis of Neuromyelitis Optica Spectrum Optic Neuritis" by Storoni et al. (hereinafter "Storoni") (PLoS ONE. Vol 6, No 8, article e23489 (pp 1-6)) (18 August 2011).</p> <p>Cree teaches (instant claim 1) a method of reducing neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD)-related damage in a subject in need thereof, the method comprising administering a composition that comprises inebilizumab or a derivative thereof to the subject in need thereof, thereby reducing the NMOSD-related damage (abstract, We did a multicentre, double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 study....Eligible participants were adults (>= 18 years old) with a diagnosis of NMOSD....Participants were randomly allocated (3:1) to 300 mg intravenous inebilizumab or placebo....The randomised controlled period was stopped before complete enrollment, as recommended by the independent data-monitoring committee, because of a clear demonstration of efficacy. 21 (12%) of 174 participants receiving inebilizumab had an attack versus 22 (39%) of 56 participants receiving placebo (hazard ratio 0.272 [95% CI 0.150-0.496]; p < 0.0001)).</p> <p>Cree does not specifically teach wherein the subject in need thereof comprises a serum glial fibrillary astrocytic protein (sGFAP) concentration that is increased over baseline level of a subject. Storoni teaches a method of determining sGFAP concentration in a subject having (NMOSD) (abstract, Out of 150 patients consecutively presenting to our eye hospital....we were able to collect a serum sample from 12 patients who had presented with MS-related ON (optic neuritis) and from 10 patients who had presented with NMO spectrum disease-related ON....GFAP was detectable in the serum.....The median serum GFAP level in the patient group with NMO spectrum disease was 4.63 pg/mL, whereas in all other cases combined together, this was 2.14 pg/mL. The difference was statistically significant (P = 0.01); pg 3, col 2, para 3. The serum GFAP level was measured after variable time intervals (until 210 days) following the acute optic neuritis episode onset. Figure 2 demonstrates the time interval (in days) after which the serum GFAP was measured in all patient groups, and the serum GFAP level.). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to have determined the sGFAP concentration in the subject prior to inebilizumab therapy, as taught by Cree, since Storoni teaches that sGFAP increased in patients having NMOSD.</p> <p>As said technical features were known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the groups.</p> <p>Groups I and II therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.</p> <p>Item 4 (continued): Claims 6-15, 19-27, 33-42, 47, 54 are improper multiple dependent claims because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>	<p>International application No. PCT/US 21/39911</p>
---	--

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/52 (2006.01)	A 6 1 K 31/52	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 K 31/573(2006.01)	A 6 1 K 31/573	
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
C 0 7 K 16/18 (2006.01)	C 0 7 K 16/18	Z N A
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13	

(32)優先日 令和2年8月27日(2020.8.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,T,J,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,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,CZ,DE,D,J,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,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,T,T,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
弁理士 梅村 幸輔

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100214396

弁理士 塩田 真紀

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 リース ウィリアム

アメリカ合衆国 6 0 0 1 5 イリノイ州 ディアフィールド ホライズン ウェイ 1 ピエラ バイ
オ インコーポレイテッド内

(72)発明者 カツツ エリエゼル

アメリカ合衆国 6 0 0 1 5 イリノイ州 ディアフィールド ホライズン ウェイ 1 ピエラ バイ
オ インコーポレイテッド内

(72)発明者 スミス マイケル

アメリカ合衆国 6 0 0 1 5 イリノイ州 ディアフィールド ホライズン ウェイ 1 ピエラ バイ
オ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ミッテレーダー ナネット

アメリカ合衆国 6 0 0 1 5 イリノイ州 ディアフィールド ホライズン ウェイ 1 ピエラ バイ
オ インコーポレイテッド内F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 MA66 NA05 ZA012 ZA062 ZA331 ZA332 ZB082 ZC751
ZC752

4C085 AA14 CC23 DD61 DD62 EE01 GG02

4C086 AA01 AA02 BC73 CB07 EA19 GA02 GA12 MA02 MA04 MA66
NA05 ZA01 ZA06 ZA33 ZB08 ZC75

4H045 BA10 DA76 EA20 FA74

【要約の続き】

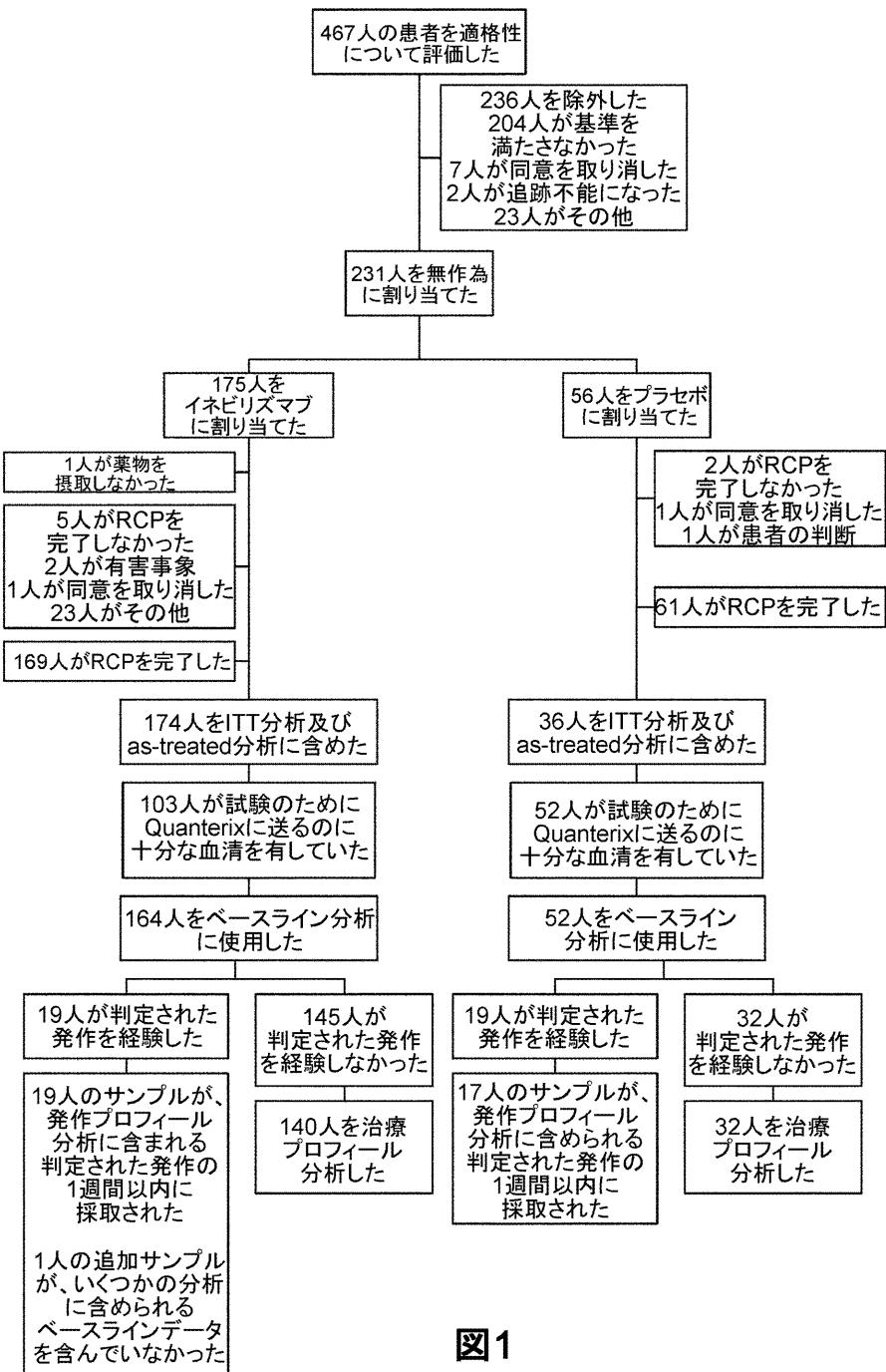


図1