(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-539643
(P2024-539643A)
(43)公表日　令和6年10月29日(2024.10.29)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*38/39*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/39	ＺＮＡ	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*1/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/00		４Ｈ０４５
Ａ６１Ｐ	*9/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00		
Ａ６１Ｐ	*1/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/02		
Ａ６１Ｐ	*13/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全68頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-522371(P2024-522371)
(86)(22)出願日　令和4年10月12日(2022.10.12)
(85)翻訳文提出日　令和6年6月5日(2024.6.5)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/077964
(87)国際公開番号　WO2023/064806
(87)国際公開日　令和5年4月20日(2023.4.20)
(31)優先権主張番号　63/254,953
(32)優先日　令和3年10月12日(2021.10.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/342,993
(32)優先日　令和4年5月17日(2022.5.17)
(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
最終頁に続く

(71)出願人　518220545
フェニックス ティシュー リペア インコーポレイテッド
ＰＨＯＥＮＩＸ ＴＩＳＳＵＥ ＲＥＰＡＩＲ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国 ０２１１６ マサチューセッツ州 ボストン パーク プラザ ７５ セカンド フロア
(74)代理人　100105957
弁理士　恩田 誠
(74)代理人　100068755
弁理士　恩田 博宣
(74)代理人　100142907
弁理士　本田 淳
(74)代理人　100152489
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　コラーゲン７タンパク質補充療法

(57)【要約】
本開示は、皮膚障害、具体的には、栄養障害型表皮水疱症（ＤＥＢ）の処置のためのコラーゲン７（Ｃｏｌ７）タンパク質補充療法に関する。組換えコラーゲン７薬物製品、組成物、並びに投与方法及び処置のアウトカムをモニタリングする方法が提供される。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
それが必要とされる対象における栄養障害型表皮水疱症（ＤＥＢ）を処置する方法であって、前記対象に組換えヒトＣｏｌ７（ｒｈＣｏｌ７）物質を第１の投薬レジメン及び第２の投薬レジメンに従って静脈内投与することを含み、
ｉ）前記第１の投薬レジメンは、前記物質の第１の治療有効量を第１の頻度で投与することを含み；
ｉｉ）前記第２の投薬レジメンは、前記物質の第２の治療有効量を第２の頻度で投与することを含み、
前記第１の頻度は、前記第２の頻度よりも多く、前記第１の投薬レジメンに従う投与は、前記第２の投薬レジメンに従う投与前に行われる方法。
【請求項２】
それが必要とされる対象における栄養障害型表皮水疱症（ＤＥＢ）の症状又は合併症を軽減し、緩和し、低減させ、改善し、その発症を遅延させ、その進行を遅延させ、除去し、及び／又は治癒する方法であって、前記対象に組換えヒトＣｏｌ７（ｒｈＣｏｌ７）物質を第１の投薬レジメン及び第２の投薬レジメンに従って静脈内投与することを含み、
ｉ）前記第１の投薬レジメンは、前記物質の第１の治療有効量を第１の頻度で投与することを含み；
ｉｉ）前記第２の投薬レジメンは、前記物質の第２の治療有効量を第２の頻度で投与することを含み、
前記第１の頻度は、前記第２の頻度よりも多く、前記第１の投薬レジメンに従う投与は、前記第２の投薬レジメンに従う投与前に行われる方法。
【請求項３】
ＤＥＢの前記症状又は合併症が、水膨れ形成を含む皮膚創、掻痒、疼痛、皮膚びらん、瘢痕形成、皮膚脆弱性、壊疽、皮膚の形成不全若しくは低形成、皮膚の低色素堆積、稗粒腫、皮膚感染症、口唇炎（例えば、口唇の炎症）、異栄養性の手爪若しくは足爪、歯牙エナメル質異常、手指若しくは足指の偽合指症若しくは屈指症、手指若しくは足指の合指症、足指の屈曲拘縮、虫歯、嚥下障害（例えば、不十分な嚥下）、溝状舌若しくは亀裂舌、食道狭窄、咽頭狭窄、成長障害、拡張型心筋症、肺間質形態異常、急性便秘、聴覚若しくは視覚障害、湿疹、糸球体症、免疫学的過敏症、鼻涙管閉塞、貧血、慢性耳感染症、角膜びらん、角膜剥離及び瘢痕形成、口腔びらん、小口症、骨減少症、眼瞼外反、免疫学的過敏症、ネフローゼ症候群、包茎、腎不全、尿閉、尿管狭窄、卒中、扁平上皮癌、又はそれらの組み合わせである、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
ＤＥＢの前記症状又は合併症が、水膨れ形成を含む皮膚創、皮膚びらん、瘢痕形成、皮膚脆弱性、皮膚の形成不全若しくは低形成、口唇炎（例えば、口唇の炎症）、異栄養性の手爪若しくは足爪、手指若しくは足指の偽合指症若しくは屈指症、手指若しくは足指の合指症、足指の屈曲拘縮、嚥下障害（例えば、不十分な嚥下）、食道狭窄、咽頭狭窄、又はそれらの組み合わせである、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
ＤＥＢの前記症状又は合併症が、水膨れ形成を含む皮膚創である、請求項３に記載の方法。
【請求項６】
１つ以上の皮膚創を軽減し、緩和し、低減させ、改善し、又は除去する、請求項２～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記第１の投薬レジメンが、少なくとも１週間継続する、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記第１の投薬レジメンが、少なくとも２週間継続する、請求項１～７のいずれか一項

に記載の方法。
【請求項９】
前記第１の投薬レジメンが、少なくとも３週間継続する、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
前記第１の投薬レジメンが、少なくとも４週間継続する、請求項１～９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
前記第１の頻度が、約１日ごと、約２日ごと、約３日ごと、約４日ごと、約５日ごと、約６日ごと、約１週間ごと、約１０日ごと、又は約２週間ごとである、請求項１～１０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
前記第１の頻度が、１週間ごとである、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記第２の投薬レジメンが、少なくとも４週間継続する、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
前記第２の投薬レジメンが、少なくとも６週間継続する、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
前記第２の投薬レジメンが、少なくとも７週間継続する、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記第２の投薬レジメンが、少なくとも８週間継続する、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
前記第２の投薬レジメンが、少なくとも６か月間継続する、請求項１～１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】
前記第２の投薬レジメンが、少なくとも１年間継続する、請求項１～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
前記第２の投薬レジメンが、前記ｒｈＣｏｌ７物質を前記対象に前記対象の生涯にわたり投与することを含む、請求項１～１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
前記第２の頻度が、約１週間ごと、約１０日ごと、約２週間ごと、約３週間ごと、約４週間ごと、又は約１か月ごとである、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
前記第２の頻度が、１週間ごとである、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記第２の頻度が、２週間ごとである、請求項２０に記載の方法。
【請求項２３】
前記第１の投薬レジメンが、１週間～４週間継続し、前記第２の投薬レジメンが、少なくとも６週間継続する、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
前記第１の投薬レジメンが、１週間継続する、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記第１の投薬レジメンが、２週間継続する、請求項２３に記載の方法。
【請求項２６】
前記第１の投薬レジメンが、３週間継続する、請求項２３に記載の方法。

【請求項２７】
前記第１の投薬レジメンが、４週間継続する、請求項２３に記載の方法。
【請求項２８】
前記第２の投薬レジメンが、７週間継続する、請求項２３～２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９】
前記第２の投薬レジメンが、少なくとも６か月間継続する、請求項２３～２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３０】
前記第２の投薬レジメンが、前記ｒｈＣｏｌ７物質を前記対象に前記対象の生涯にわたり投与することを含む、請求項２３～２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１】
前記第１の投薬レジメンが、４週間継続し、前記第２の投薬レジメンが、少なくとも７週間継続する、請求項２３に記載の方法。
【請求項３２】
前記第１の有効量が、対象の１キログラム当たり約０．０１ミリグラム（ｍｇ／ｋｇ）、約０．０３ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．２ｍｇ／ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ、約０．４ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約０．６ｍｇ／ｋｇ、約０．７ｍｇ／ｋｇ、約０．８ｍｇ／ｋｇ、約０．９ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ、約１．１ｍｇ／ｋｇ　約１．２ｍｇ／ｋｇ、約１．３ｍｇ／ｋｇ、約１．４ｍｇ／ｋｇ、約１．５ｍｇ／ｋｇ、約１．６ｍｇ／ｋｇ、約１．７ｍｇ／ｋｇ、約１．８ｍｇ／ｋｇ、約１．９ｍｇ／ｋｇ、約２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．１ｍｇ／ｋｇ、約２．２ｍｇ／ｋｇ、約２．３ｍｇ／ｋｇ、約２．４ｍｇ／ｋｇ、約２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．６ｍｇ／ｋｇ、約２．７ｍｇ／ｋｇ、約２．８ｍｇ／ｋｇ、約２．９ｍｇ／ｋｇ、約３．０ｍｇ／ｋｇ、約３．１ｍｇ／ｋｇ、約３．２ｍｇ／ｋｇ、約３．３ｍｇ／ｋｇ、約３．４ｍｇ／ｋｇ、約３．５ｍｇ／ｋｇ、約３．６ｍｇ／ｋｇ、約３．７ｍｇ／ｋｇ、約３．８ｍｇ／ｋｇ、約３．９ｍｇ／ｋｇ、約４．０ｍｇ／ｋｇ、約４．５ｍｇ／ｋｇ、約５．０ｍｇ／ｋｇ、約５．５ｍｇ／ｋｇ、約６．０ｍｇ／ｋｇ、約６．５ｍｇ／ｋｇ、約７．０ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ、約８．０ｍｇ／ｋｇ、約８．５ｍｇ／ｋｇ、約９．０ｍｇ／ｋｇ、約９．５ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ、又は約２０ｍｇ／ｋｇである、請求項１～３１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３３】
前記第１の有効量が、約０．１ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、１．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、又は３．０ｍｇ／ｋｇである、請求項３２に記載の方法。
【請求項３４】
前記第１の有効量が、約０．３ｍｇ／ｋｇである、請求項３３に記載の方法。
【請求項３５】
前記第１の有効量が、約３．０ｍｇ／ｋｇである、請求項３３に記載の方法。
【請求項３６】
前記第２の有効量が、対象の１キログラム当たり約０．０１ミリグラム（ｍｇ／ｋｇ）、約０．０３ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．２ｍｇ／ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ、約０．４ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約０．６ｍｇ／ｋｇ、約０．７ｍｇ／ｋｇ、約０．８ｍｇ／ｋｇ、約０．９ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ、約１．１ｍｇ／ｋｇ　約１．２ｍｇ／ｋｇ、約１．３ｍｇ／ｋｇ、約１．４ｍｇ／ｋｇ、約１．５ｍｇ／ｋｇ、約１．６ｍｇ／ｋｇ、約１．７ｍｇ／ｋｇ、約１．８ｍｇ／ｋｇ、約１．９ｍｇ／ｋｇ、約２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．１ｍｇ／ｋｇ、約２．２ｍｇ／ｋｇ、約２．３ｍｇ／ｋｇ、約２．４ｍｇ／ｋｇ、約２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．６ｍｇ／ｋｇ、約２．７ｍｇ／ｋｇ、約２．８ｍｇ／ｋｇ、約２．９ｍｇ／ｋｇ、約３．０ｍｇ／ｋｇ、約３．１ｍｇ／ｋｇ、約３．２ｍｇ／ｋｇ、約３．３ｍｇ／ｋｇ、約３．４ｍｇ／

ｋｇ、約３．５ｍｇ／ｋｇ、約３．６ｍｇ／ｋｇ、約３．７ｍｇ／ｋｇ、約３．８ｍｇ／ｋｇ、約３．９ｍｇ／ｋｇ、約４．０ｍｇ／ｋｇ、約４．５ｍｇ／ｋｇ、約５．０ｍｇ／ｋｇ、約５．５ｍｇ／ｋｇ、約６．０ｍｇ／ｋｇ、約６．５ｍｇ／ｋｇ、約７．０ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ、約８．０ｍｇ／ｋｇ、約８．５ｍｇ／ｋｇ、約９．０ｍｇ／ｋｇ、約９．５ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ、又は約２０ｍｇ／ｋｇである、請求項１～３５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３７】

前記第２の有効量が、約０．１ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、１．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、又は３．０ｍｇ／ｋｇである、請求項３６に記載の方法。

【請求項３８】

前記第２の有効量が、約０．３ｍｇ／ｋｇである、請求項３７に記載の方法。

【請求項３９】

前記第２の有効量が、約３．０ｍｇ／ｋｇである、請求項３７に記載の方法。

【請求項４０】

前記第１の有効量が、前記第２の有効量と同じである、請求項１～３１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４１】

前記第１の有効量及び前記第２の有効量が、対象の１キログラム当たり約０．０１ミリグラム（ｍｇ／ｋｇ）、約０．０３ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．２ｍｇ／ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ、約０．４ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約０．６ｍｇ／ｋｇ、約０．７ｍｇ／ｋｇ、約０．８ｍｇ／ｋｇ、約０．９ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ、約１．１ｍｇ／ｋｇ　約１．２ｍｇ／ｋｇ、約１．３ｍｇ／ｋｇ、約１．４ｍｇ／ｋｇ、約１．５ｍｇ／ｋｇ、約１．６ｍｇ／ｋｇ、約１．７ｍｇ／ｋｇ、約１．８ｍｇ／ｋｇ、約１．９ｍｇ／ｋｇ、約２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．１ｍｇ／ｋｇ、約２．２ｍｇ／ｋｇ、約２．３ｍｇ／ｋｇ、約２．４ｍｇ／ｋｇ、約２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．６ｍｇ／ｋｇ、約２．７ｍｇ／ｋｇ、約２．８ｍｇ／ｋｇ、約２．９ｍｇ／ｋｇ、約３．０ｍｇ／ｋｇ、約３．１ｍｇ／ｋｇ、約３．２ｍｇ／ｋｇ、約３．３ｍｇ／ｋｇ、約３．４ｍｇ／ｋｇ、約３．５ｍｇ／ｋｇ、約３．６ｍｇ／ｋｇ、約３．７ｍｇ／ｋｇ、約３．８ｍｇ／ｋｇ、約３．９ｍｇ／ｋｇ、約４．０ｍｇ／ｋｇ、約４．５ｍｇ／ｋｇ、約５．０ｍｇ／ｋｇ、約５．５ｍｇ／ｋｇ、約６．０ｍｇ／ｋｇ、約６．５ｍｇ／ｋｇ、約７．０ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ、約８．０ｍｇ／ｋｇ、約８．５ｍｇ／ｋｇ、約９．０ｍｇ／ｋｇ、約９．５ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ、又は約２０ｍｇ／ｋｇである、請求項４０に記載の方法。

【請求項４２】

前記第１の有効量及び前記第２の有効量が、約０．１ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、１．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、又は３．０ｍｇ／ｋｇである、請求項４１に記載の方法。

【請求項４３】

前記第１の有効量及び前記第２の有効量が、約０．３ｍｇ／ｋｇである、請求項４２に記載の方法。

【請求項４４】

前記第１の有効量及び前記第２の有効量が、約３．０ｍｇ／ｋｇである、請求項４２に記載の方法。

【請求項４５】

前記第１の投薬レジメンが、少なくとも１週間継続し、前記第１の頻度が、１週間ごとであり、前記第１の有効量が、約０．１ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、１．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、又は３．０ｍｇ／ｋｇである、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４６】

前記第１の投薬レジメンが、４週間継続する、請求項４５に記載の方法。
【請求項４７】
前記第１の有効量が、約０．３ｍｇ／ｋｇである、請求項４５又は４６に記載の方法。
【請求項４８】
前記第１の有効量が、約３．０ｍｇ／ｋｇである、請求項４５又は４６に記載の方法。
【請求項４９】
前記第２の投薬レジメンが、少なくとも４週間継続し、前記第２の頻度が、２週間ごとあり、前記第２の有効量が、約０．１ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、１．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、又は３．０ｍｇ／ｋｇである、請求項４５～４８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５０】
前記第２の投薬レジメンが、少なくとも７週間継続する、請求項４９に記載の方法。
【請求項５１】
前記第２の有効量が、約０．３ｍｇ／ｋｇである、請求項４９又は５０に記載の方法。
【請求項５２】
前記第２の有効量が、約３．０ｍｇ／ｋｇである、請求項４９又は５０に記載の方法。
【請求項５３】
前記静脈内投与が、静脈内注入、又はスロープッシュ注射による、請求項１～５２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５４】
前記対象が、劣性栄養障害型表皮水疱症（ＲＤＥＢ）を有する、請求項１～５３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５５】
前記対象が、優性栄養障害型表皮水疱症（ＤＤＥＢ）を有する、請求項１～５３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５６】
前記対象が、劣性遺伝パターンと一致するＣＯＬ７Ａ１遺伝子中の変異を有する、請求項１～５５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５７】
前記対象が、ヒトである、請求項１～５６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５８】
前記対象が、１８歳齢未満である、請求項１～５７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５９】
前記対象が、少なくとも６歳齢である、請求項５８に記載の方法。
【請求項６０】
前記対象が、少なくとも２歳齢である、請求項５８に記載の方法。
【請求項６１】
前記対象が、２歳齢未満である、請求項５８に記載の方法。
【請求項６２】
前記対象が、少なくとも１８歳齢である、請求項１～５７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６３】
前記ｒｈＣｏｌ７物質が、１ミリリットル当たり１．２ミリグラム（ｍｇ／ｍＬ）のｒｈＣｏｌ７物質、１０ミリモル濃度（ｍＭ）のリン酸ナトリウム、５ｍＭのクエン酸ナトリウム、１００ｍＭのＬ－アルギニン、１．７％のスクロース（重量／容積）、７０ｍＭの塩化ナトリウム、及び０．０５％（容積／容積）のポリソルベート２０（ｐＨ７．２）を含む医薬組成物中に含まれる、請求項１～６２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６４】
前記第２の投薬レジメン継続期間、第２の頻度、及び／又は第２の有効量が、少なくとも部分的に、前記第１の投薬レジメンの間又は後に実施される前記対象の１つ以上の臨床

パラメータの評価に基づき決定される、請求項１～６３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６５】
前記第１の投薬レジメンと前記第２の投薬レジメンとの間に、１つ以上の臨床パラメータを評価することをさらに含む、請求項１～６４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６６】
前記第１の投薬レジメンの間に、１つ以上の臨床パラメータを評価することをさらに含む、請求項１～６５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６７】
前記第２の投薬レジメンの間に、１つ以上の臨床パラメータを評価することをさらに含む、請求項１～６６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６８】
前記１つ以上の臨床パラメータが、創傷表面積、創傷治癒、慢性創治癒までの時間、及び再水膨れ形成時間から選択される、請求項６４～６７のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本開示は、栄養障害型表皮水疱症（ＤＥＢ）、特に劣性栄養障害型表皮水疱症（ＲＤＥＢ）のための組換えコラーゲン７タンパク質療法に関する。
【背景技術】
【０００２】
表皮水疱症（ＥＢ）は、皮膚への軽度の機械的外傷後の水膨れの発生により特徴付けられる分子的に多様な疾患群を包含する。ほぼ全ての患者において重度の再発性水膨れ形成又は皮膚の破裂が認められるが、重症度、皮膚外症状、及び臨床経過はＥＢのタイプに依存する。遺伝性ＥＢの４つの主なタイプとしては、単純型ＥＢ、接合部型ＥＢ、栄養障害型ＥＢ（ＤＥＢ）、及びキンドラー症候群が挙げられ、それらは、タンパク質が不存在であるか罹患タンパク質が位置するとともに水膨れ及びその臨床症状が発生する箇所の皮膚及び／又は非皮膚組織のレベルに基づき分けられる。
【０００３】
ＥＢの最も重度型の１つであるＤＥＢは、再発性水膨れ形成と後続の治癒及び瘢痕形成により特徴付けられる。ＤＥＢを有する患者において、水膨れ形成は、皮膚の極度に脆弱な性質に起因して軽度の機械的外傷によっても誘発され得る。これは、患者が疼痛創傷及び表皮組織の消耗性瘢痕形成を罹患するのを引き起こす水膨れ形成、治癒、及び再水膨れ形成の慢性サイクルをもたらす。
【０００４】
ＤＥＢは、基底膜を下層真皮に固定するフィブリルの形成に必須のタンパク質であるＶＩＩ型コラーゲン（Ｃｏｌ７）のα鎖をコードするＣＯＬ７Ａ１遺伝子中の変異により引き起こされる。この病態は、優性型（ＤＤＥＢ）又は劣性型（ＲＤＥＢ）のいずれかとして遺伝される。劣性型は、典型的には、より重度の表現型を呈し、最も重度の汎発型ＲＤＥＢにおいては、全身が罹患する創傷が存在し得る。ＲＤＥＢの遺伝子型及び表現型とＣＯＬ７Ａ１変異との間の相関は、非常に変動的である。
【０００５】
皮膚病変の程度は、四肢の限局的な水膨れ形成から広範な病変まで及ぶ。ＤＥＢの全ての型を有する患者について、爪の異栄養症又は損失を有することが一般的である。手指又は足指が瘢痕組織で覆われるムチランス変形への進行を伴う、偽合指症として公知の、指間の水かき形成を引き起こす手足の瘢痕形成は、重症汎用型ＲＤＥＢで最も特徴的である一方、偽合指症はＤＤＥＢにおいて低頻度である。
【０００６】
ＤＥＢにおける、特により重度型の疾患ＲＤＥＢにおける創傷の挙動は、いくつかの区別される特徴を有する。創傷は動的であり、外部剪断力に対する皮膚の機械的抵抗の損害に起因して生じ；これらは治癒するが再発し得、最初の創傷をもたらした機械的損傷のリ

スク継続及びＣｏｌ７欠損に起因する治癒プロセスの変更を反映する。ＤＥＢの特性としては、２つの相互関連するＣｏｌ７依存的機序に対する効果に起因すると考えられる生涯の皮膚脆弱性及び瘢痕形成を伴う治癒が挙げられる。

【０００７】

皮膚症状に加え、ＤＥＢの重度型は、粘膜、例えば、眼、口及び食道、性器、並びに肛門の粘膜のびらん及び瘢痕形成を引き起こし得；歯牙異常も共通する。口腔病変は、口唇水膨れ形成、口腔底部への舌の融合、及び口腔のサイズの進行性減少をもたらし得る。食道びらんは、重度の嚥下障害を引き起こし得るウェブ及び構造をもたらし得る。結果的に、栄養不足、貧血、及び他の続発性問題が一般的である。角膜びらんは、瘢痕形成及び失明をもたらし得る。手足の水膨れ形成とそれに続く瘢痕形成は、この障害のホールマークである偽合指症をもたらす。侵襲性扁平上皮癌の生涯リスクは、９０％超である。ＤＥＢの他の型は、類似するが顕著ではない臨床所見を有する。

【０００８】

ＣＯＬ７Ａ１遺伝子中の病原性変異は、皮膚中のアンカリングフィブリルの異常、減少又は完全な不存在をもたらし、ＤＥＢをもたらす。正常な機能性アンカリングフィブリルのこの欠落は、ＤＥＢ患者における皮膚及び粘膜における不十分な表皮真皮接着、顕著な皮膚脆弱性及び重度水膨れ形成の原因になる。

【０００９】

ＤＥＢのための決定的な処置は存在せず、その管理はサポーティブケアにフォーカスする。包帯法及び感染予防がＥＢの全ての型の管理のための主な方針であり、必要に応じて鎮痛及び鎮痒、栄養補給、及び外科的管理を伴う。同種移植片を用いる現在のスタンダードオブケアは、ＲＤＥＢ患者における利益が極めて限定的である。それというのも、ＲＤＥＢ患者における創傷の慢性及び動的性質のために移植の１６週間後に治癒されたＲＤＥＢにおける創傷が０％であったことが報告されたためである。しかしながら、一様に認められたスタンダードオブケアは存在せず：包帯の選択、定型、及び牽引技術は家族及び施設間で異なる。広範囲の皮膚及び皮膚外症状を有する重度の罹患患者は、処置に対する集学的アプローチも要する。ＤＥＢを有する患者においては、疼痛、掻痒、日常生活の活動の減少、疲労、減量、及び疾患症状の社会的影響に起因する健康関連クオリティーオブライフ（ＨＲＱＬ）の縮小が認められる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１０】

ＤＥＢは、有効な治療法を有さない深刻な全身性疾患である。全身性疾患修正アプローチの開発は公知でない。ＤＥＢの悪化効果は機能的Ｃｏｌ７の欠損から生じるため、ＤＥＢは、組換えヒトＣｏｌ７（ｒｈＣｏｌ７）での全身性タンパク質療法に適切である。本開示は、ＤＥＢを全身処置するためのｒＣｏｌ７（例えば、ｒｈＣｏｌ７）タンパク質療法を提供する。

【課題を解決するための手段】

【００１１】

本開示は、栄養障害型表皮水疱症（ＤＥＢ）、特に劣性ＤＥＢ（ＲＤＥＢ）の処置のためのコラーゲン７（代替的に本明細書においてｃｏｌ７、Ｃｏｌ７、又はＣ７と称される）、具体的には、組換えヒトコラーゲン７（代替的に本明細書においてｒｈＣｏｌ７又はｒｈＣ７と称される）タンパク質補充療法に関する。処置は、静脈内投与、例えば、静脈内注入による、ＤＥＢを有する対象への組換えコラーゲン７（例えば、ｒＣｏｌ７、例えば、ｒｈＣｏｌ７）物質の全身投与に関する。本開示は、部分的には、ｒＣｏｌ７タンパク質が全身投与を介して創傷及び非創傷皮膚部位内に堆積し、具体的には、真皮表皮接合部（ＤＥＪ）において濃縮し得、したがって、ＤＥＢの合併症及び／若しくは症状を処置し、予防し、その発症を遅延させ、軽減し、並びに／又はＤＥＢに伴う臨床的合併症及び／若しくは症状の進行を予防するために使用され得るという根拠に基づく。

【００１２】

一態様において、本開示は、それが必要とされる対象における栄養障害型表皮水疱症（ＤＥＢ）を処置する方法であって、対象に組換えヒトＣｏｌ７（ｒｈＣｏｌ７）物質を第１の投薬レジメン及び第２の投薬レジメンに従って静脈内投与することを含み、ｉ）第１の投薬レジメンは、物質の第１の治療有効量を第１の頻度で投与することを含み；ｉｉ）第２の投薬レジメンは、物質の第２の治療有効量を第２の頻度で投与することを含み、第１の頻度は、第２の頻度よりも多く、第１の投薬レジメンに従う投与は、第２の投薬レジメンに従う投与前に行われる方法を提供する。

【００１３】

別の態様において、本開示は、それが必要とされる対象における栄養障害型表皮水疱症（ＤＥＢ）の症状又は合併症を軽減し、緩和し、低減させ、改善し、その発症を遅延させ、その進行を遅延させ、除去し、及び／又は治癒する方法であって、対象に組換えヒトＣｏｌ７（ｒｈＣｏｌ７）物質を第１の投薬レジメン及び第２の投薬レジメンに従って静脈内投与することを含み、ｉ）第１の投薬レジメンは、物質の第１の治療有効量を第１の頻度で投与することを含み；ｉｉ）第２の投薬レジメンは、物質の第２の治療有効量を第２の頻度で投与することを含み、第１の頻度は、第２の頻度よりも多く、第１の投薬レジメンに従う投与は、第２の投薬レジメンに従う投与前に行われる方法を提供する。

【００１４】

さらなる態様において、本開示は、それが必要とされる対象における栄養障害型表皮水疱症（ＤＥＢ）を処置する方法における使用のためのＣｏｌ７物質（例えば、組換えヒトＣｏｌ７、ｒｈＣｏｌ７）であって、方法は、対象に組換えヒトＣｏｌ７（ｒｈＣｏｌ７）物質を第１の投薬レジメン及び第２の投薬レジメンに従って投与することを含み、ｉ）第１の投薬レジメンは、物質の第１の治療有効量を第１の頻度で投与することを含み；ｉｉ）第２の投薬レジメンは、物質の第２の治療有効量を第２の頻度で投与することを含み、第１の頻度は、第２の頻度よりも多く、第１の投薬レジメンに従う投与は、第２の投薬レジメンに従う投与前に行われるＣｏｌ７物質を提供する。

【００１５】

関連態様において、本開示は、それが必要とされる対象における栄養障害型表皮水疱症（ＤＥＢ）の症状又は合併症を軽減し、緩和し、低減させ、改善し、その発症を遅延させ、その進行を遅延させ、除去し、及び／又は治癒する方法における使用のためのＣｏｌ７物質（例えば、組換えヒトＣｏｌ７、ｒｈＣｏｌ７）であって、方法は、対象に組換えヒトＣｏｌ７（ｒｈＣｏｌ７）物質を第１の投薬レジメン及び第２の投薬レジメンに従って静脈内投与することを含み、ｉ）第１の投薬レジメンは、物質の第１の治療有効量を第１の頻度で投与することを含み；ｉｉ）第２の投薬レジメンは、物質の第２の治療有効量を第２の頻度で投与することを含み、第１の頻度は、第２の頻度よりも多く、第１の投薬レジメンに従う投与は、第２の投薬レジメンに従う投与前に行われるＣｏｌ７物質を提供する。

【００１６】

関連態様において、本開示は、栄養障害型表皮水疱症（ＤＥＢ）又はその症状若しくは合併症の処置のための医薬品の製造のためのＣｏｌ７物質（例えば、組換えヒトＣｏｌ７、ｒｈＣｏｌ７）の使用であって、処置は、それが必要とされる対象に組換えヒトＣｏｌ７（ｒｈＣｏｌ７）物質を第１の投薬レジメン及び第２の投薬レジメンに従って投与することを含み、ｉ）第１の投薬レジメンは、物質の第１の治療有効量を第１の頻度で投与することを含み；ｉｉ）第２の投薬レジメンは、物質の第２の治療有効量を第２の頻度で投与することを含み、第１の頻度は、第２の頻度よりも多く、第１の投薬レジメンに従う投与は、第２の投薬レジメンに従う投与前に行われる使用を提供する。

【００１７】

関連態様において、本開示は、栄養障害型表皮水疱症（ＤＥＢ）の症状又は合併症の軽減、緩和、低減、改善、その発症の遅延、その進行の遅延、除去、及び／又は治癒のための医薬品の製造のためのＣｏｌ７物質（例えば、組換えヒトＣｏｌ７、ｒｈＣｏｌ７）の使用であって、軽減、緩和、低減、改善、発症の遅延、進行の遅延、除去、及び／又は治

癒は、それが必要とされる対象に組換えヒトＣｏｌ７（ｒｈＣｏｌ７）物質を第１の投薬レジメン及び第２の投薬レジメンに従って投与することを含み、ｉ）第１の投薬レジメンは、物質の第１の治療有効量を第１の頻度で投与することを含み；ｉｉ）第２の投薬レジメンは、物質の第２の治療有効量を第２の頻度で投与することを含み、第１の頻度は、第２の頻度よりも多く、第１の投薬レジメンに従う投与は、第２の投薬レジメンに従う投与前に行われる使用を提供する。

【００１８】

上記態様の一部の実施形態において、ＤＥＢの症状又は合併症は、水膨れ形成を含む皮膚創、掻痒、疼痛、皮膚びらん、瘢痕形成、皮膚脆弱性、壊疽、皮膚の形成不全若しくは低形成、皮膚の低色素堆積、稗粒腫、皮膚感染症、口唇炎（例えば、口唇の炎症）、異栄養性の手爪若しくは足爪、歯牙エナメル質異常、手指若しくは足指の偽合指症若しくは屈指症、手指若しくは足指の合指症、足指の屈曲拘縮、虫歯、嚥下障害（例えば、不十分な嚥下）、溝状舌若しくは亀裂舌、食道狭窄、咽頭狭窄、成長障害、拡張型心筋症、肺間質形態異常、急性便秘、聴覚若しくは視覚障害、湿疹、糸球体症、免疫学的過敏症、鼻涙管閉塞、貧血、慢性耳感染症、角膜びらん、角膜剥離及び瘢痕形成、小口症、骨減少症、眼瞼外反、免疫学的過敏症、ネフローゼ症候群、包茎、腎不全、尿閉、尿管狭窄、卒中、扁平上皮癌、又はそれらの組み合わせである。一部の実施形態において、ＤＥＢの症状又は合併症は、水膨れ形成を含む皮膚創、皮膚びらん、瘢痕形成、皮膚脆弱性、皮膚の形成不全若しくは低形成、口唇炎（例えば、口唇の炎症）、異栄養性の手爪若しくは足爪、手指若しくは足指の偽合指症若しくは屈指症、手指若しくは足指の合指症、足指の屈曲拘縮、嚥下障害（例えば、不十分な嚥下）、食道狭窄、咽頭狭窄、又はそれらの組み合わせである。一部の実施形態において、ＤＥＢの症状又は合併症は、水膨れ形成を含む皮膚創である。

【００１９】

上記態様の一部の実施形態において、方法は、１つ以上の皮膚創を軽減し、緩和し、低減させ、改善し、又は除去する。

上記態様の一部の実施形態において、第１の投薬レジメンは、少なくとも１週間継続する。一部の実施形態において、第１の投薬レジメンは、少なくとも２週間継続する。一部の実施形態において、第１の投薬レジメンは、少なくとも３週間継続する。一部の実施形態において、第１の投薬レジメンは、少なくとも４週間継続する。一部の実施形態において、第１の頻度は、約１日ごと、約２日ごと、約３日ごと、約４日ごと、約５日ごと、約６日ごと、約１週間ごと、約１０日ごと、又は約２週間ごとである。一部の実施形態において、第１の頻度は、１週間ごとである。

【００２０】

上記態様の一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、少なくとも４週間継続する。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、少なくとも６週間継続する。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、少なくとも７週間継続する。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、少なくとも８週間継続する。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、少なくとも６か月間継続する。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、少なくとも１年間継続する。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、ｒｈＣｏｌ７物質を対象に対象の生涯にわたり投与することを含む。一部の実施形態において、第２の頻度は、約１週間ごと、約１０日ごと、約２週間ごと、約３週間ごと、約４週間ごと、又は約１か月ごとである。一部の実施形態において、第２の頻度は、１週間ごとである。一部の実施形態において、第２の頻度は、２週間ごとである。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、長期である（例えば、対象の生涯継続する）。

【００２１】

上記態様の一部の実施形態において、第１の投薬レジメンは、１週間～４週間継続し、第２の投薬レジメンは、少なくとも６週間継続する。一部の実施形態において、第１の投薬レジメンは、１週間継続する。一部の実施形態において、第１の投薬レジメンは、２週

間継続する。一部の実施形態において、第１の投薬レジメンは、３週間継続する。一部の実施形態において、第１の投薬レジメンは、４週間継続する。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、７週間継続する。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、少なくとも６か月間継続する。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、ｒｈＣｏｌ７物質を対象に対象の生涯にわたり投与することを含む。一部の実施形態において、第１の投薬レジメンは、４週間継続し、第２の投薬レジメンは、少なくとも７週間継続する。

【００２２】

上記態様の一部の実施形態において、第１の有効量は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ、０．０５ｍｇ／ｋｇ、０．１ｍｇ／ｋｇ、０．２ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、０．４ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、０．６ｍｇ／ｋｇ、０．７ｍｇ／ｋｇ、０．８ｍｇ／ｋｇ、０．９ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、１．１ｍｇ／ｋｇ　１．２ｍｇ／ｋｇ、１．３ｍｇ／ｋｇ、１．４ｍｇ／ｋｇ、１．５ｍｇ／ｋｇ、１．６ｍｇ／ｋｇ、１．７ｍｇ／ｋｇ、１．８ｍｇ／ｋｇ、１．９ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、２．１ｍｇ／ｋｇ、２．２ｍｇ／ｋｇ、２．３ｍｇ／ｋｇ、２．４ｍｇ／ｋｇ、２．５ｍｇ／ｋｇ、２．６ｍｇ／ｋｇ、２．７ｍｇ／ｋｇ、２．８ｍｇ／ｋｇ、２．９ｍｇ／ｋｇ、３．０ｍｇ／ｋｇ、３．１ｍｇ／ｋｇ、３．２ｍｇ／ｋｇ、３．３ｍｇ／ｋｇ、３．４ｍｇ／ｋｇ、３．５ｍｇ／ｋｇ、３．６ｍｇ／ｋｇ、３．７ｍｇ／ｋｇ、３．８ｍｇ／ｋｇ、３．９ｍｇ／ｋｇ、４．０ｍｇ／ｋｇ、４．５ｍｇ／ｋｇ、５．０ｍｇ／ｋｇ、６．０ｍｇ／ｋｇ、７．０ｍｇ／ｋｇ、８．０ｍｇ／ｋｇ、９．０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、又は２０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第１の有効量は、約０．１ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、１．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、又は３．０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第２の有効量は、約０．１ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第１の有効量は、約０．３ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第２の有効量は、約０．５ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第２の有効量は、約１．０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第２の有効量は、約１．５ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第２の有効量は、約２．０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第１の有効量は、約３．０ｍｇ／ｋｇである。

【００２３】

上記態様の一部の実施形態において、第２の有効量は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ、０．０５ｍｇ／ｋｇ、０．１ｍｇ／ｋｇ、０．２ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、０．４ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、０．６ｍｇ／ｋｇ、０．７ｍｇ／ｋｇ、０．８ｍｇ／ｋｇ、０．９ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、１．１ｍｇ／ｋｇ　１．２ｍｇ／ｋｇ、１．３ｍｇ／ｋｇ、１．４ｍｇ／ｋｇ、１．５ｍｇ／ｋｇ、１．６ｍｇ／ｋｇ、１．７ｍｇ／ｋｇ、１．８ｍｇ／ｋｇ、１．９ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、２．１ｍｇ／ｋｇ、２．２ｍｇ／ｋｇ、２．３ｍｇ／ｋｇ、２．４ｍｇ／ｋｇ、２．５ｍｇ／ｋｇ、２．６ｍｇ／ｋｇ、２．７ｍｇ／ｋｇ、２．８ｍｇ／ｋｇ、２．９ｍｇ／ｋｇ、３．０ｍｇ／ｋｇ、３．１ｍｇ／ｋｇ、３．２ｍｇ／ｋｇ、３．３ｍｇ／ｋｇ、３．４ｍｇ／ｋｇ、３．５ｍｇ／ｋｇ、３．６ｍｇ／ｋｇ、３．７ｍｇ／ｋｇ、３．８ｍｇ／ｋｇ、３．９ｍｇ／ｋｇ、４．０ｍｇ／ｋｇ、４．５ｍｇ／ｋｇ、５．０ｍｇ／ｋｇ、６．０ｍｇ／ｋｇ、７．０ｍｇ／ｋｇ、８．０ｍｇ／ｋｇ、９．０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、又は２０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第２の有効量は、約０．１ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、１．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、又は３．０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第２の有効量は、約０．１ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第２の有効量は、約０．３ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第２の有効量は、約０．５ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第２の有効量は、約１．０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第２の有効量は、約１．５ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第２の有効量は、約２．０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第２の有効量は、約３．

０ｍｇ／ｋｇである。
【００２４】
上記態様の一部の実施形態において、第１の有効量は、第２の有効量と同じである。一部の実施形態において、第１の有効量及び第２の有効量は、独立して、約０．０１ｍｇ／ｋｇ、０．０５ｍｇ／ｋｇ、０．１ｍｇ／ｋｇ、０．２ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、０．４ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、０．６ｍｇ／ｋｇ、０．７ｍｇ／ｋｇ、０．８ｍｇ／ｋｇ、０．９ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、１．１ｍｇ／ｋｇ　１．２ｍｇ／ｋｇ、１．３ｍｇ／ｋｇ、１．４ｍｇ／ｋｇ、１．５ｍｇ／ｋｇ、１．６ｍｇ／ｋｇ、１．７ｍｇ／ｋｇ、１．８ｍｇ／ｋｇ、１．９ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、２．１ｍｇ／ｋｇ、２．２ｍｇ／ｋｇ、２．３ｍｇ／ｋｇ、２．４ｍｇ／ｋｇ、２．５ｍｇ／ｋｇ、２．６ｍｇ／ｋｇ、２．７ｍｇ／ｋｇ、２．８ｍｇ／ｋｇ、２．９ｍｇ／ｋｇ、３．０ｍｇ／ｋｇ、３．１ｍｇ／ｋｇ、３．２ｍｇ／ｋｇ、３．３ｍｇ／ｋｇ、３．４ｍｇ／ｋｇ、３．５ｍｇ／ｋｇ、３．６ｍｇ／ｋｇ、３．７ｍｇ／ｋｇ、３．８ｍｇ／ｋｇ、３．９ｍｇ／ｋｇ、４．０ｍｇ／ｋｇ、４．５ｍｇ／ｋｇ、５．０ｍｇ／ｋｇ、６．０ｍｇ／ｋｇ、７．０ｍｇ／ｋｇ、８．０ｍｇ／ｋｇ、９．０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、又は２０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第１の有効量及び第２の有効量は、独立して、約０．１ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、１．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、又は３．０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第１の有効量及び第２の有効量は、各々約０．３ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第１の有効量及び第２の有効量は、各々約３．０ｍｇ／ｋｇである。
【００２５】
上記態様の一部の実施形態において、第１の投薬レジメンは、少なくとも１週間継続し、第１の頻度は、１週間ごとであり、第１の有効量は、約０．１ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、１．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、又は３．０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第１の投薬レジメンは、４週間継続する。一部の実施形態において、第１の有効量は、約０．３ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第１の有効量は、約３．０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、少なくとも４週間継続し、第２の頻度は、２週間ごとであり、第２の有効量は、約０．１ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、１．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、又は３．０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、少なくとも７週間継続する。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、長期である。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、患者の生涯にわたり継続する。一部の実施形態において、第２の有効量は、約０．３ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第２の有効量は、約３．０ｍｇ／ｋｇである。
【００２６】
上記態様の一部の実施形態において、静脈内投与は、静脈内注入、又はスロープッシュ注射（ｓｌｏｗ　ｐｕｓｈ　ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ）による。
上記態様の一部の実施形態において、対象は、劣性栄養障害型表皮水疱症（ＲＤＥＢ）を有する。
【００２７】
上記態様の一部の実施形態において、対象は、優性栄養障害型表皮水疱症（ＤＤＥＢ）を有する。
上記態様の一部の実施形態において、対象は、劣性遺伝パターンと一致するＣＯＬ７Ａ１遺伝子中の変異を有する。
【００２８】
上記態様の一部の実施形態において、対象は、ヒトである。一部の実施形態において、対象は、１８歳齢未満である。一部の実施形態において、対象は、少なくとも６歳齢である。一部の実施形態において、対象は、少なくとも２歳齢である。一部の実施形態におい

て、対象は、２歳齢未満である。一部の実施形態において、対象は、少なくとも１８歳齢である。

【００２９】

上記態様の一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７物質は、１．２ｍｇ／ｍＬのｒｈＣｏｌ７物質、１０ｍＭのリン酸ナトリウム、５ｍＭのクエン酸ナトリウム、１００ｍＭのＬ－アルギニン、１．７％のスクロース（ｗ／ｖ）、７０ｍＭの塩化ナトリウム、及び０．０５％（ｖ／ｖ）のポリソルベート２０（ｐＨ７．２）を含む医薬組成物中に含まれる。

【００３０】

上記態様の一部の実施形態において、第２の投薬レジメン継続期間、第２の頻度、及び／又は第２の有効量は、少なくとも部分的に、第１の投薬レジメンの間又は後に実施される対象の１つ以上の臨床パラメータの評価に基づき決定される。一部の実施形態において、方法は、第１の投薬レジメンと第２の投薬レジメンとの間に、１つ以上の臨床パラメータを評価することをさらに含む。一部の実施形態において、方法は、第１の投薬レジメンの間に、１つ以上の臨床パラメータを評価することをさらに含む。一部の実施形態において、方法は、第２の投薬レジメンの間に、１つ以上の臨床パラメータを評価することをさらに含む。一部の実施形態において、１つ以上の臨床パラメータは、創傷表面積、創傷治癒、慢性創治癒までの時間、及び再水膨れ形成時間から選択される。

【図面の簡単な説明】

【００３１】

【図１】図１は、３回の静脈内注射後のＣｏｌ７ａ１－／－マウスにおける舌及び皮膚中のＣｏｌ７の用量依存的堆積の代表的な画像を示す。

【図２Ａ】図２Ａは、ｒｈＣｏｌ７の単回静脈内投与後のＣｏｌ７ａ１－／－マウスにおける舌組織の代表的な画像（ヘマトキシリン及びエオシン染色）を示す。

【図２Ｂ】図２Ｂは、Ｃｏｌ７の単回投与後の舌中の真皮表皮分離の閉鎖を有するＣｏｌ７ａ１－／－マウスの一部のヒストグラムである。

【図３】図３は、Ｃｏｌ７のＰＴＲ－０１曝露依存的堆積を示す。全ての患者はｒＣｏｌ７補充を受け、３５％以上の正常ヒト皮膚（ＮＨＳ）中でＣｏｌ７の増加を達成した。Ｐｈ２患者（黒色データ点）は、１週間ごとの４×３ｍｇ／ｋｇ（１～２９日）と２週間ごとの７×３ｍｇ／ｋｇ（４２～１２０日）を受けたのに対して、Ｐｈ１患者は、隔週の３×ＰＴＲ－０１用量（１～２９日）のみを受けた。＊２０２－００１についての２２及び１２０日目非創傷サンプルは品質不良であり、データがなく、示されるデータは創傷サンプルについてのものである。患者０２－０６、０２－０７、０２－０８は、第１／２相試験に参加した。ＮＨＳ：正常ヒト皮膚。

【図４】図４は、ＰＴＲ－０１の第２相オープンラベル試験についての試験デザインを模式的に説明する。ｑｏｗ：２週間ごと。

【図５】図５は、ベースラインに対する１２０日目の創傷査定の比較を示す。

【図６】図６は、キャンフィールド（Ｃａｎｆｉｅｌｄ）イメージングによる創傷表面積の低減パーセントによる創傷応答を示す。＊Ｎ個の創傷画像が３６日目（創傷６；患者２０１－００１）及び９２日目（創傷１；患者２０１－００２）について利用可能でなく；したがって、それらの時点におけるこれらの患者についての創傷表面積は省略した。陰影バー中の数字は、各割合カテゴリーにおける創傷の数を表し；各バー上方の数字は、その時点において評価された創傷の総数である。

【図７】図７は、慢性及び再発創において観察された創傷閉鎖を示す。

【図８】図８は、ＰＴＲ－０１処置後の創傷表面積の明らかな低減を実証する創傷画像の例を示す。

【図９】図９Ａ～９Ｂは、創傷表面積のベースラインからの個々の創傷の変化及び中央値を示す。ＡＵＣ：曲線下面積（ベースラインからの累積創傷表面積）；Ｎ／Ａ：適用せず；＊中央値の差のホッジス・レーマン推定量＝－１８．０１、９５％ＣＩ＝（－４０．３５、７．１９）；ウィルコクソンの順位和ｐ＝０．１７７６。

【図１０】図１０Ａ～１０Ｂは、第２相試験の患者によりｉｓｃｏｒＥＢ－Ｐにより測定された疼痛、疾患影響、日常生活の活動、気分、及び必須機能の改善を示す。ｉｓｃｏｒＥＢ－Ｐ：ｉｓｃｏｒＥＢ測定法の評価を申告した患者。
【図１１】図１１は、患者及び時点ごとの試験責任者及び患者の変化の全般的印象（Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｏｒ ａｎｄ Ｐａｔｉｅｎｔ Ｇｌｏｂａｌ Ｉｍｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ Ｃｈａｎｇｅ）（ＧＩＣ）スコアを示す。＊データ点不明。患者２０３－００１は示されない。各柱上部の数字は、そのスコアを有する患者の数であり、柱の高さはＩＧＩＣ又はＰＧＩＣスコアを反映する。知覚された全般的状態の降下が、処置終了の３か月後に患者２０３－００２においてのみ生じたことに留意されたい。ＩＧＩ：試験責任者の全般的印象（Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｏｒ Ｇｌｏｂａｌ Ｉｍｐｒｅｓｓｉｏｎ）；ＰＧＩ：患者の全般的印象（Ｐａｔｉｅｎｔ Ｇｌｏｂａｌ Ｉｍｐｒｅｓｓｉｏｎ）。
【図１２】図１２は、ＰＴＲ－０１投与による皮膚線維症促進（ｐｒｏ－ｆｉｂｒｏｔｉｃ）バイオマーカー染色の低減を示す。[1]スコア付けは３点スケール（１＝低；２＝中；３＝高）で実施された。Ｎ＝５人の患者（試験完了者）。
【発明を実施するための形態】
【００３２】
本開示は、それが必要とされる対象（例えば、ヒト対象）における皮膚障害（例えば、栄養障害型表皮水疱症（ＤＥＢ）、例えば、劣性ＤＥＢ）を処置する、並びに／又は皮膚障害、例えば、ＤＥＢの症状若しくは合併症を軽減し、緩和し、低減させ、改善し、その発症を遅延させ、その進行を遅延させ、除去し、及び／若しくは治癒する方法を提供する。本明細書に提供される方法は、コラーゲン７（例えば、Ｃ７、ｃｏｌ７、又はＣｏｌ７、例えば、組換えコラーゲン７（ｒＣｏｌ７）、例えば、組換えヒトコラーゲン７（ｒｈＣｏｌ７））、又はその機能的バリアントを含む医薬組成物を、対象に第１の投薬レジメン及び第２の投薬レジメンに従って投与することを含み得る。第１の投薬レジメンは、対象が第２の投薬レジメンよりも高用量のコラーゲン７を提供され、及び／又はコラーゲン７を高頻度で投与される「負荷」投薬期であり得る。第２の投薬レジメンは、対象が第１の投薬レジメンよりも低用量のコラーゲン７を提供され、及び／又はコラーゲン７を低頻度で投与される「維持」投薬期であり得る。区別される投薬レジメンの使用は、対象を治療法に順応させるように機能し、負荷期の間の急性症状に対処するように、及びコラーゲン７療法の治療上の利益を維持し、維持期の間の症状の発生又は悪化を予防するように機能し得る。負荷期は、１日以上、１週間以上、又は１か月間以上継続し得る一方、維持期は、一般に、負荷期よりも長く、数週間、数か月間、又は数年間継続し得、対象の生涯にわたり延長し得る。
【００３３】
本開示の１つ以上の実施形態の詳細は、添付の以下の詳細な説明に記載される。本明細書に記載のものと類似又は同等の任意の材料及び方法が本開示の実施又は試験において使用され得るが、好ましい材料及び方法が目下記載される。本開示の他の特徴、目的及び利点は、詳細な説明から明らかである。詳細な説明において、単数形には、文脈が特に明示しない限り複数形も含まれる。特に定義されない限り、本明細書において使用される全ての技術及び科学用語は、本開示が属する分野の当業者により一般に理解されるものと同じ意味を有する。矛盾する場合、本開示が優先される。
【００３４】
序論
ＤＥＢ患者は、ＶＩＩ型コラーゲン（Ｃ７又はＣｏｌ７とも称される）をコードするＣＯＬ７Ａ１遺伝子中の変異に起因して機能的コラーゲン７を欠く。Ｃｏｌ７は、表皮真皮接着に必要なアンカリングフィブリルを産生するために要する。内因性Ｃｏｌ７は、複合体超分子凝集プロセスを介して形成する。具体的には、３つのα鎖がそれらのＣ末端を介して会合してホモ三量体分子を形成し、それがコラーゲン様領域内で三重ヘリカル立体構造にフォールドする。２つのホモ三量体は逆平行二量体を形成し、それからＣ末端プロペプチドがプロテアーゼ、例えば、骨形態形成タンパク質１によりタンパク質分解的に開裂

される。続いて、これらの逆平行二量体の多数は横方向に凝集してアンカリングフィブリルを形成する。Ｃｏｌ７は、真皮への表皮の付着を可能とするアンカリングフィブリルの主成分として作用する。ＤＥＢ（例えば、ＲＤＥＢ）に関与するＣＯＬ７Ａ１遺伝子中の変異は、Ｃ７の異常な合成又はアンカリングフィブリルへのタンパク質のアセンブリ欠陥をもたらし、不十分な表示真皮接着をもたらす。

【００３５】

全身静脈内投与されるコラーゲン７、例えば、組換えＣｏｌ７（ｒＣｏｌ７）での異常又は欠損タンパク質の補充は、アンカリングフィブリルの形成を可能とし、したがってＤＥＢ（例えば、ＲＤＥＢ）を有する患者において身体全体にわたり水膨れ形成異常及び合併症の是正をもたらすことが予測される。マウスにおけるｒＣｏｌ７の静脈内投与は、皮膚中のコラーゲン７タンパク質の堆積及び創傷治癒の改善をもたらすことが実証されている（例えば、参照において全体として本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第２０１４００３１２９５号明細書参照）。

【００３６】

本開示は、ＤＥＢを有する対象、例えば、劣性ＤＥＢ（ＲＤＥＢ）を有する対象のための疾患修正Ｃｏｌ７（例えば、ｒＣｏｌ７、例えば、ｒｈＣｏｌ７）補充療法に関する。ｒＣｏｌ７組成物（ＰＴＲ－０１）は、本出願人らにより開発され、ＤＥＢを有する患者、ＲＤＥＢを有する患者の処置に使用される。ｒＣｏｌ７の全身（例えば、静脈内）送達は、機能的Ｃｏｌ７を真皮表皮基底膜部（ＢＭＺ）に戻し、それにより正常なアンカリングフィブリルのアセンブリを促進し、緻密層／真皮上層の乳頭層界面における真皮表皮接着に安定性を提供し、ＤＥＢを有する患者における水膨れ形成異常及び合併症を是正することが考えられる。

【００３７】

定義

本開示において使用される用語は、一般に、本開示の文脈の範囲内で、及び各用語が使用される具体的な文脈において当技術分野におけるそれらの通常の意味を有する。

【００３８】

本明細書において使用される場合、用語「コラーゲン７」、「Ｃｏｌ７」、「コラーゲンＶＩＩ型」、及び「Ｃ７」は、互換的に使用され、コラーゲン７タンパク質を指す。ヒトＣｏｌ７（本明細書においてｈＣｏｌ７とも称される）は、真皮への表皮の付着を可能とするアンカリングフィブリルの主成分であるおよそ９００キロダルトン（ｋＤａ）の質量を有する巨大細胞外タンパク質である。Ｃｏｌ７は、３つのヒトコラーゲンα１（ＶＩＩ型）ポリペプチド（α１鎖）からなるホモ三量体である。α１鎖（ＶＩＩ型）は、ＣＯＬ７Ａ１遺伝子によりコードされる。各Ｃｏｌ７α１鎖は、２９２８アミノ酸長であり、２つの非コラーゲン様ドメイン：Ｎ末端におけるＮＣ１ドメイン及びＣ末端におけるＮＣ－２ドメイン、によりフランキングされる中央コラーゲン様ドメインを含む。３つのα１鎖は、それらのＣ末端ＮＣ２ドメインを介して会合してホモ三量体分子を形成し、それはヒドロキシル化プロリン及びリジン残基を含有するコラーゲン様領域内で三重ヘリカル立体構造にフォールドする。２つのホモ三量体は、逆並行二量体の両端に存在するＮ末端（ＮＣ１ドメイン）を有する逆平行二量体の形成をもたらす。逆平行二量体の横方向のアセンブリは、基底膜部（ＢＭＺ）中の高度に特殊化された付着構造であり、下層真皮への表皮の付着に重要であるアンカリングフィブリルの形成をもたらす。これらのアンカリングフィブリルはまた、正常皮膚中の真皮表皮接合部内のＢＭＺの緻密層から真皮上層の乳頭層まで伸長し得る。ヒトＣｏｌ７の全長α鎖ポリペプチドは、配列番号１（リファレンス番号：ＮＰ＿０００００８５）のアミノ酸配列を含み、それは、配列番号２（リファレンス番号：ＮＭ＿０００００９４）の核酸配列により天然にコードされる。本開示の文脈において、Ｃｏｌ７は、組換えコラーゲン７タンパク質、又はその機能的バリアントを指し得る。ｒＣｏｌ７の機能的バリアントは、全長Ｃｏｌ７と同等又は実質的に類似する構造的特性（例えば、アンカリングフィブリル形成）、結合特性（例えば、コラーゲンＩＶ及び／又はフィブロネクチンへの結合）、及び／又はシグナル伝達活性（例えば、腫瘍成長因子

β（ＴＧＦ－β）抑制及び／又は線維芽細胞成長因子２（ＦＧＦ２）発現）を有し得る。本明細書において使用される場合、用語「組換えヒトＣｏｌ７（ｒｈＣｏｌ７）」は、天然ヒトＣｏｌ７（例えば、配列番号１）のアミノ酸配列と少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約８６％、少なくとも約８７％、少なくとも約８８％、少なくとも約８９％、少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、又は約１００％の同一性を有するヒトＣｏｌ７の組換え形態を指す。組換えＣｏｌ７（例えば、ｒｈＣｏｌ７）は、組換え技術により作製され、例えば、組換えＤＮＡ法により作製され、Ｃｏｌ７をコードするヌクレオチド配列を含む宿主細胞中で産生され得る。宿主細胞は、組換えＣｏｌ７に必要な修飾を提供する哺乳類細胞であり得る。

【００３９】

本明細書において使用される場合、用語「組換えヒトコラーゲン７物質」、「ｒｈＣｏｌ７物質」、及び「ｒｈＣ７物質」は、互換的に使用され、複数の組換えＣｏｌ７αポリペプチド、及び／又はそれらの機能的バリアントを含む物質（例えば、薬物物質）を指す。一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７物質は、配列番号１のアミノ酸配列を有する組換えＣｏｌ７αポリペプチドを含む。ｒｈＣｏｌ７物質は、高レベルの組換えＣｏｌ７及び／又はその機能的バリアントを発現するように操作された宿主細胞により産生され得る。ｒｈＣｏｌ７物質は、宿主細胞の培養培地から精製され得る。好適な宿主細胞としては、限定されるものではないが、線維芽細胞、ケラチノサイト、ＣＨＯ細胞、ＨＥＫ２９３細胞、Ｃ１２７細胞、ＶＥＲＯ細胞、ＢＨＫ細胞、ＨｅＬａ細胞、ＣＯＳ細胞、ＭＤＣＫ細胞などを含む初代又は形質転換細胞系が挙げられ得る。

【００４０】

本明細書において使用される場合、用語「組換えヒトＣｏｌ７（ｒｈＣｏｌ７）薬物製品」は、活性成分としてｒｈＣｏｌ７物質を含む薬物製剤を指す。ｒｈＣｏｌ７薬物製品は、Ｃｏｌ７タンパク質安定性を維持するように製剤化され、例えば、静脈内注射及び／又は注入による臨床的投与に好適である。ｒｈＣｏｌ７薬物製品は、ｒｈＣｏｌ７物質を含む医薬組成物であり得る。

【００４１】

本明細書において使用される場合、用語「タンパク質療法」は、特定のタンパク質が欠損又は不存在である対象におけるタンパク質を供給又は補充する医学的処置を指す。タンパク質は、対象中に遺伝子療法、細胞療法、及び／又は直接タンパク質補充を介して導入され得る。用語「タンパク質補充」は、そのようなタンパク質が欠損又は不存在である対象中への非天然精製タンパク質の導入を指す。投与されるタンパク質は、天然資源から、例えば、正常タンパク質を有する対象から、例えば、単離組織又は体液、例えば、胎盤及び畜乳からのタンパク質の精製により、又は組換えタンパク質発現により得られ得る。精製組換えタンパク質は、インビトロで、例えば、遺伝子操作された細胞系を使用して産生され得る。タンパク質補充療法はまた、別に精製タンパク質の投与を要求し、又はそれから利益を得る、例えば、タンパク質不足に罹患する対象への精製タンパク質の導入を指し得る。

【００４２】

本明細書において使用される場合、用語「変異型タンパク質」は、変更されたタンパク質配列、トランケートされたタンパク質断片、及び／又はタンパク質の完全な不存在をもたらす、１つ以上の遺伝子変異を含有する遺伝子から翻訳されるタンパク質を指す。対照的に、「野生型」又は「天然」タンパク質は、インビボで発現又は導入された場合に正常な機能的生物学的活性を有し得る、野生型遺伝子によりコードされる任意のタンパク質を指す。

【００４３】

本明細書において使用される場合、用語「創傷」及び「皮膚創」は、皮膚の保護的機能の破壊、例えば、手術、割創、裂創、切り傷、裂傷、擦り傷、擦過傷、引っ掻き傷、熱傷

、化学物質曝露により、又は疾患、例えば、ＤＥＢ（例えば、ＲＤＥＢ）の結果として引き起こされる皮膚又は下層組織への損傷後の上皮の連続性の損失を指す。創傷は、均一又は変動性の深さ及び形態を有し得る。創傷は、慢性創、例えば、慢性開放創、再発創、手術創、水膨れ、潰瘍、非治癒創、瘢痕、手術痕、又は湯傷であり得る。本開示に関して、ＤＥＢ（例えば、ＲＤＥＢ）に伴う創傷は、異なるサイズの慢性開放創及び／又は再発若しくは急性創であり得る。慢性開放創は、治癒せず、少なくとも１２週間開放したままの区域を指す。再発創は、部分的に治癒するが、その後に容易に再水膨れ形成する区域を指す。創傷は、胴体、胸部、腹部、腕部、手部、手指、脚部、足部、足指、背部、臀部、頸部、又は頭部上を含む身体上のいずれの箇所にも生じ得る。創傷は区別され得（例えば、定義可能なサイズ又はエンドポイントを有する）、及び／又は連続的であり得る（例えば、皮膚の見本にわたり拡がり、定義可能なサイズ又はエンドポイントを欠く）。

【００４４】

本明細書において使用される場合、用語「疾患」及び「障害」は、種々の原因、例えば、自己免疫欠陥、遺伝子欠陥、及び／又は環境ストレスから生じ、徴候又は症状の同定可能な群により特徴付けられる、生物の一部、器官、又は系の病理学的状態を指す。本明細書において使用される場合、用語「遺伝子疾患」は、タンパク質欠乏により特徴付けられる疾患であり得る。タンパク質欠乏は、タンパク質の不存在、不十分な量、若しくは機能不全を引き起こすそのようなタンパク質をコードする遺伝子中の遺伝子変異により引き起こされ、又はタンパク質に対する抗体の発生から生じ得る。「皮膚疾患」又は「皮膚障害」は、皮膚の臨床的病態、例えば、対象における皮膚を冒す病態、例えば、水疱障害、炎症皮膚病態、又は皮膚癌を意味する。水疱（水膨れ形成）障害は、主に皮膚及び粘膜上に存在する、液体で満たされた水膨れ形成病変（水疱）の上昇により特徴付けられる不均一障害群である。水疱は、サイズが変動的であり得、水膨れ形成疾患の具体的な症状及び重症度は個人間で変動し、同じ障害を有する個体間でも変動する。例示的な水膨れ形成障害としては、限定されるものではないが、後天性表皮水疱症（ＥＢＡ）及び先天性表皮水疱症（ＥＢ）、例えば、栄養障害型ＥＢが挙げられる。ＥＢには、遺伝子欠陥から生じる皮膚及び粘膜上の水膨れを引き起こす遺伝性結合組織疾患群が含まれる。ＤＥＢはほとんど、Ｃｏｌ７タンパク質をコードするＣＯＬ７Ａ１遺伝子内の変異により引き起こされる。これまで、ＣＯＬ７Ａ１遺伝子中の約８００個の変異が報告されている。ＤＥＢは、遺伝の２つのパターン：常染色体優性（優性ＤＥＢ、ＤＤＥＢ）及び常染色体劣性（劣性ＤＥＢ、ＲＤＥＢ）を有する。ＤＤＥＢは、一般に、コラーゲンα１（ＶＩＩ）鎖のコラーゲン様ドメイン内のグリシン置換により引き起こされる低減したＣｏｌ７発現を伴う。ＲＤＥＢは、通常重度であり、ほとんどがＣＯＬ７Ａ１遺伝子中の未成熟終止コドン（ＰＴＣ）に起因するＣｏｌ７発現の不存在又は顕著な低減により引き起こされる。一部の実施形態において、ＤＥＢ（例えば、ＤＤＥＢ又はＲＤＥＢ）は、身体診察、検査機関検査結果（例えば、皮膚生検に基づく）、既往歴のレビュー、及び／又は遺伝子検査後に診断される。一部の実施形態において、ＤＥＢ（例えば、ＤＤＥＢ又はＲＤＥＢ）の診断は、遺伝子検査を介して確定される。

【００４５】

本明細書において使用される場合、用語「患者」及び「対象」は、本明細書に提供される方法に従って処置されるべき個体を指す。対象は、ヒト又は非ヒト哺乳類、例えば、非ヒト霊長類、ブタ、ヤギ、ウマ、ウシ、イヌ、ネコ、ラット、マウス、又はウサギであり得る。対象は、好ましくは、ヒトである。対象は、皮膚障害（例えば、遺伝性皮膚症）、例えば、ＤＥＢ（例えば、ＤＤＥＢ又はＲＤＥＢ）を罹患し得る。対象は、皮膚障害（例えば、遺伝性皮膚症）、例えば、ＤＥＢ（例えば、ＤＤＥＢ又はＲＤＥＢ）と既に診断されていてよく、任意選択でそのための治療法を受けていてよい。対象は、ＤＥＢに関連する遺伝子変異を有することが公知であり得る。対象は、ＤＥＢに伴う１つ以上の症状又は合併症、例えば、水膨れ形成を含む皮膚創、掻痒、疼痛、皮膚びらん、瘢痕形成、皮膚脆弱性、壊疽、皮膚の形成不全若しくは低形成、皮膚の低色素堆積、稗粒腫、皮膚感染症、口唇炎（例えば、口唇の炎症）、異栄養性の手爪又は足爪、歯牙エナメル質異常、手指若

しくは足指の偽合指症若しくは屈指症、手指若しくは足指の合指症、足指の屈曲拘縮、虫歯、嚥下障害（例えば、不十分な嚥下）、溝状舌若しくは亀裂舌、食道狭窄、咽頭狭窄、成長障害、拡張型心筋症、肺間質形態異常、急性便秘、聴覚若しくは視覚障害、湿疹、糸球体症、免疫学的過敏症、鼻涙管閉塞、貧血、慢性耳感染症、角膜びらん、角膜剥離若しくは瘢痕形成、口腔びらん、小口症、骨減少症、眼瞼外反、免疫学的過敏症、ネフローゼ症候群、包茎、腎不全、尿閉、尿管狭窄、卒中、又は扁平上皮癌を有し得る。一部の実施形態において、対象は、水膨れ形成を含む皮膚創、瘢痕形成、壊疽、皮膚の形成不全又は低形成、皮膚の低色素堆積、稗粒腫、皮膚感染症、口唇炎（例えば、口唇の炎症）、異栄養性の手爪又は足爪、歯牙エナメル質異常、手指又は足指の偽合指症又は屈指症、手指又は足指の合指症、足指の屈曲拘縮、虫歯、嚥下障害（例えば、不十分な嚥下）、溝状舌又は亀裂舌、食道狭窄、及び咽頭狭窄から選択されるＤＥＢに伴う１つ以上の症状又は合併症を有し得る。一部の実施形態において、対象は、水膨れ形成を含む皮膚創、瘢痕形成、皮膚の形成不全又は低形成、口唇炎（例えば、口唇の炎症）、異栄養性の手爪又は足爪、手指又は足指の偽合指症又は屈指症、及び手指又は足指の合指症から選択されるＤＥＢに伴う１つ以上の症状又は合併症を有し得る。対象は、任意の年齢又は発生段階であり得る。一部の実施形態において、対象は、乳児又はネオネートである。一部の実施形態において、対象は、約２４か月齢未満、例えば、約２０、１８、１６、１４、１２、１０、８、６、５、４、３、２、又は１か月齢未満である。一部の実施形態において、対象は、少なくとも約２４か月（例えば、２歳）齢、例えば、約３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、又は１８歳齢である。一部の実施形態において、対象は、約２～５歳齢、約２～６歳齢、約２～８歳齢、約２～１０歳齢、約６～１０歳齢、約６～１２歳齢、約６～１８歳齢、約８～１２歳齢、約８～１８歳齢、約１２～１８歳齢、約２～１３歳齢、約６～１３歳齢、約１３～１８歳齢、又はそれらの任意の範囲である。一部の実施形態において、対象は、少なくとも１８歳齢である。

【００４６】

本明細書において使用される場合、用語「薬学的に許容可能な」は、生理学的に忍容可能であり、典型的にはヒトに投与された場合に有害反応を産生しない分子実体及び組成物を指す。好ましくは、本明細書において使用される場合、用語「薬学的に許容可能な」は、連邦若しくは州政府の規制当局により承認され、又は米国薬局方若しくは動物における、より特定するとヒトにおける使用のための他に一般に認められる薬局方に列記され、又は一般に例えば、非経口製品における使用に安全と認められることを意味する。

【００４７】

本明細書において使用される場合、用語「治療有効用量」及び「有効量」は、治療応答をもたらすために十分な化合物の量を指す。Ｃｏｌ７タンパク質療法と関連して、用語「治療有効用量」及び「有効量」は、治療応答をもたらすために十分な、Ｃｏｌ７物質（例えば、ｒｈＣｏｌ７物質）、又はそれを含む薬物製品若しくは医薬組成物の量を指し得る。治療応答は、使用者（例えば、臨床医）が治療法に対する有効応答と認める任意の応答であり得る。したがって、治療応答は、一般に、疾患又は障害、例えば、ＤＥＢ（例えば、ＤＤＥＢ又はＲＤＥＢ）の１つ以上の症状及び／又は合併症の軽減、具体的には、皮膚創の負担及び／又は重症度をある程度で阻害し得る量；皮膚創の数の低減；皮疹サイズの低減；水膨れ形成の低減、減速、又は完全な停止を含む阻害；慢性開放創の閉鎖；創傷及び水膨れの治癒速度の増加；皮膚炎症の緩和；並びに表皮真皮接合部へのＣｏｌ７取り込みの向上であり得る。

【００４８】

本明細書において使用される場合、「処置すること」、「処置する」、及び「処置」は、疾患若しくは障害、又はそれらの症状若しくは合併症を有する対象に、疾患又は障害の少なくとも１つの症状又は合併症が好転され、治癒され、緩和され、軽減され、除去され、遅延され、又は減少されるように医薬組成物を投与することを指す。対象におけるＥＢ（例えば、ＤＥＢ、例えば、ＤＤＥＢ又はＲＤＥＢ）の処置は、ＥＢを有する対象に、ＥＢの少なくとも１つの症状又は合併症が好転され、治癒され、緩和され、軽減され、除去

され、遅延され、又は減少されるように医薬組成物（例えば、本明細書に記載のｒｈＣｏｌ７物質を含む医薬組成物）を投与することを指す。処置のために標的化され得るＥＢ疾患の症状又は合併症としては、限定されるものではないが、水膨れ形成を含む皮膚創；掻痒；疼痛；病変（例えば、直腸、肛門、尿道病変及び／又は粘膜病変及び／又は扁平上皮組織の病変）；皮膚びらん；瘢痕形成；皮膚脆弱性；壊疽；皮膚の形成不全又は低形成；皮膚の低色素堆積；稗粒腫；皮膚感染症；口唇炎（例えば、口唇の炎症）；異栄養性の手爪又は足爪；胃腸管の病変；拘縮、例えば、屈曲拘縮（例えば、四肢の）；手又は足の偽合指症又は屈指症；癌腫（例えば、扁平上皮癌）；水疱形成；爪及び／又は歯の変形；食道狭窄；咽頭狭窄；溝状舌又は亀裂舌；歯牙エナメル質異常；虫歯；嚥下障害（例えば、不十分な嚥下）；眼障害；聴覚又は視覚障害；貧血；栄養不良；二次皮膚感染症；敗血症；嗄声；尿道狭窄；包茎；角膜瘢痕化又はびらん；角膜剥離；口腔びらん；小口症；骨減少症；吸収不良；拡張型心筋症；肺間質形態異常；急性便秘；湿疹；糸球体症；免疫学的過敏症；鼻涙管閉塞；慢性耳感染症；眼瞼外反；免疫学的過敏症；ネフローゼ症候群、包茎；腎不全；尿閉；尿管狭窄；卒中；及び成長障害が挙げられる。

【００４９】

本明細書において使用される場合、用語「予防すること」、「予防する」、及び「予防」は、対象に医薬組成物を、例えば、不所望な病態（例えば、宿主動物の疾患又は他の不所望な状態）の臨床症状前に、それが宿主を不所望な病態又はその症状若しくは病態の発生から保護するように投与することを指す。疾患を「予防すること（ｐｒｅｖｅｎｔｉｎｇ）」は、「予防（ｐｒｏｐｈｙｌａｘｉｓ）」又は「予防処置」とも称され得る。本開示に関して、ＥＢに伴う１つ以上の症状又は合併症、例えば、皮膚水膨れ形成又は瘢痕形成は、医薬組成物（例えば、ｒｈＣｏｌ７物質を含む医薬組成物）の投与により予防され得る。ＥＢを有する対象における瘢痕形成は、以下の症状の１つ以上をもたらし得る：拘縮、例えば、屈曲拘縮（例えば、四肢の）；手又は足の偽合指症；癌腫（例えば、扁平上皮癌）；直腸病変；粘膜病変；水疱形成；用手外傷後の水疱形成；爪又は歯の変形；食道狭窄；眼障害、貧血、栄養不良；二次皮膚感染症；敗血症；嗄声；尿道狭窄；包茎；角膜瘢痕形成；吸収不良；及び成長障害。一部の実施形態において、医薬組成物（例えば、ｒｈＣｏｌ７物質を含む医薬組成物）の投与により予防され得る、ＥＢ疾患（例えば、ＤＥＢ、例えば、ＤＤＥＢ又はＲＤＥＢ）の症状又は合併症は、例えば、水膨れ形成を含む皮膚創；掻痒；疼痛；病変（例えば、直腸、肛門、尿道病変及び／又は粘膜病変及び／又は扁平上皮組織の病変）；皮膚びらん；瘢痕形成；皮膚脆弱性；壊疽；皮膚の形成不全又は低形成；皮膚の低色素堆積；稗粒腫；皮膚感染症；口唇炎（例えば、口唇の炎症）；異栄養性の手爪又は足爪；胃腸管の病変；拘縮、例えば、屈曲拘縮（例えば、四肢の）；手又は足の偽合指症又は屈指症；癌腫（例えば、扁平上皮癌）；水疱形成；爪及び／又は歯の変形；食道狭窄；咽頭狭窄；溝状舌又は亀裂舌；歯牙エナメル質異常；虫歯；嚥下障害（例えば、不十分な嚥下）；眼障害；聴覚又は視覚障害；貧血；栄養不良；二次皮膚感染症；敗血症；嗄声；尿道狭窄；包茎；角膜瘢痕形成又はびらん；角膜剥離；口腔びらん；小口症；骨減少症；吸収不良；拡張型心筋症；肺間質形態異常；急性便秘；湿疹；糸球体症；免疫学的過敏症；鼻涙管閉塞；慢性耳感染症；眼瞼外反；免疫学的過敏症；ネフローゼ症候群、包茎；腎不全；尿閉；尿管狭窄；卒中；並びに成長障害であり得る。

【００５０】

本明細書において使用される場合、用語「改善する」、「増加させる」、「低減させる」、及び「減少させる」、並びにそれらの文法的同等物は、ベースライン測定値、例えば、本明細書に記載の処置の開始前の同じ個体における測定値、又は本明細書に記載の処置の不存在下の対照対象（若しくは複数の対照対象）における測定値に対する値のモジュレーションを示す。

【００５１】

本明細書において使用される場合、用語「投薬間隔」は、対象（例えば、ヒト患者）に投与されている複数の用量間で経過する時間の量を指す。投薬間隔は、代替的に、本明細書において投薬頻度（例えば、１用量が対象に投与される頻度）と称され得る。一部の実

施形態において、単一投薬間隔がＣｏｌ７物質（例えば、ｒｈＣｏｌ７物質）での治療法の継続期間に使用される。このような投薬間隔は、所与の投薬レジメン内で「固定」されることが検討され得る。一部の実施形態において、複数の投薬間隔がＣｏｌ７物質（例えば、ｒｈＣｏｌ７物質）での治療法の経過にわたり使用される。一部の実施形態において、投薬間隔は、約１日未満、約１日間、約２日間、約３日間、約４日間、約５日間、約６日間、約１週間、約２週間、約３週間、約１か月間、約２か月間、約３か月間、約６か月間であり、又はそれよりも長い。一部の実施形態において、投薬間隔は、所与の対象（例えば、ヒト患者）について、例えば、薬物動態／毒物動態（ＰＫ／ＴＫ）データ又はその対象についての他の情報、例えば、年齢、体重、身長、ボディマスインデックス、疾患重症度、合併症、人種、民族性、出身国、遺伝子型、及び／若しくはＣｏｌ７補充療法に対する以前の応答に基づき決定される個別化間隔である。個別化投薬間隔は、固定投薬間隔（例えば、別の治療スキーム下又は別の対象について）と同じ投薬間隔であっても、異なっていてもよい。対象へのＣｏｌ７物質（例えば、ｒｈＣｏｌ７物質）の投与を含む治療レジメンは複数の投薬レジメンを含み得、その１つ以上は本明細書に記載の固定投薬間隔を含み得、その１つ以上は個別化投薬間隔を含み得る。一部の実施形態において、対象へのＣｏｌ７物質（例えば、ｒｈＣｏｌ７物質）の投与を含む治療レジメンは、第１の投薬間隔での（例えば、第１の頻度での）Ｃｏｌ７物質の投与を含む第１の投薬レジメン、及び第２の投薬間隔での（例えば、第２の頻度での）Ｃｏｌ７物質の投与を含む第２の投薬レジメンを含み、第１の投薬間隔及び第２の投薬間隔は両方とも、異なる投薬頻度を有する固定投薬間隔であり、第１の投薬レジメンは、第２の投薬レジメン前に実施される。一部の実施形態において、対象へのＣｏｌ７物質（例えば、ｒｈＣｏｌ７物質）の投与を含む治療レジメンは、第１の投薬間隔での（例えば、第１の頻度での）Ｃｏｌ７物質の投与を含む第１の投薬レジメン、及び第２の投薬間隔での（例えば、第２の頻度での）Ｃｏｌ７物質の投与を含む第２の投薬レジメンを含み、第１の投薬間隔は、固定投薬間隔であり、第２の投薬レジメンは、個別化投薬間隔であり、第１の投薬レジメンは、第２の投薬レジメン前に実施される。他の実施形態において、対象へのＣｏｌ７物質（例えば、ｒｈＣｏｌ７物質）の投与を含む治療レジメンは、第１の投薬間隔でのＣｏｌ７物質の投与を含む第１の投薬レジメン、及び第２の投薬間隔でのＣｏｌ７物質の投与を含む第２の投薬レジメンを含み、第２の投薬間隔は、固定投薬間隔であり、第１の投薬レジメンは、個別化投薬間隔であり、第１の投薬レジメンは、第２の投薬レジメン前に実施される。一部の実施形態において、投薬レジメンは、１日２回以上、約１日１回、約２日ごと、約３日ごと、約４日ごと、約５日ごと、約６日ごと、約１週間に１回、約２週間ごと、約３週間ごと、約１か月に１回、約２か月ごと、約３か月ごと、約６か月ごと、又はそれよりも低頻度の対象（例えば、ヒト患者）への薬物物質の用量の投与を含む。

【００５２】

本明細書において使用される場合、用語「臨床パラメータ」は、臨床測定値のパラメータを指す。臨床パラメータは、ＤＥＢに伴う合併症及び／又は症状に関連し得、例えば、皮膚創のサイズ及び数、慢性開放創の継続期間、創傷及び水膨れの治癒速度などである。臨床パラメータは、目視若しくは身体検査、生検、及び／又は生化学的アッセイ、例えば、尿、血液、若しくは血漿のアッセイにより評価され得る。

【００５３】

薬物物質及び組成物

活性物質：ｒｈＣｏｌ７

本開示は、対象における栄養障害型表皮水疱症（ＤＥＢ）、特に、劣性ＤＥＢ（ＲＤＥＢ）の皮膚及び全身症状を処置するための静脈内ｒｈＣｏｌ７補充療法に関する。ＤＥＢの臨床的病態を全身処置するための活性薬物物質は、組換えヒトコラーゲン７タンパク質（ｒｈＣｏｌ７）である。本明細書に記載のとおり、Ｃｏｌ７二量体のアセンブリにより形成されるアンカリングフィブリルは、下層真皮への表皮の付着を容易にする。コラーゲンα１（ＶＩＩ型）鎖ポリペプチドをコードする遺伝子（ＣＯＬ７Ａ１）中の病原性変異は、皮膚中のアンカリングフィブリルの異常、減少、又は完全な不存在をもたらし、ＤＥ

Ｂをもたらす。正常な機能アンカリングフィブリルのこの欠落は、ＤＥＢ患者における皮膚及び粘膜における不十分な表皮真皮接着、顕著な皮膚脆弱性、及び重度水膨れ形成を含む皮膚及び非皮膚症状の原因になる。

【００５４】

アンカリングフィブリル中のＣｏｌ７の遺伝子欠陥又は不存在とＤＥＢとの間の直接的な機序上の関連により、ＤＥＢ患者を処置するためには天然Ｃｏｌ７又は機能的等価物、例えば、組換えＣｏｌ７（例えば、ｒｈＣｏｌ７）を導入することが適切となる。前非臨床データは、ｒｈＣｏｌ７の静脈内投与が真皮表皮ＢＭＺに分布し、それに選択的に保持され、正常なアンカリングフィブリルを形成し、緻密層／真皮上層の乳頭層界面における真皮表皮接着に安定性を提供することにより真皮表皮分離を好転させ、ＤＥＢのマウスモデルにおける生存期間の統計的に有意な改善をもたらすことを実証する。

【００５５】

具体的には、ＲＤＥＢは、有効な治療法を有さない深刻な全身性疾患である。開発中の現在の治療法は、ＤＥＢの顕著な胃腸管／尿生殖器（ＧＩ／ＧＵ）罹患率、角膜、及び経口症状、又は主な死因である扁平上皮癌（ＳＣＣ）の発生に対処する可能性が低い。他の全身性疾患修正アプローチは開発中でない。組換えコラーゲン７は、「外来」タンパク質に対する免疫媒介応答に関連する全ての観察を含む、合理的に好ましい毒物学的プロファイルを実証している。したがって、ｒｈＣｏｌ７の静脈内送達は、機能的Ｃｏｌ７を真皮表皮ＢＭＺに戻すことが合理的である。この復帰は、正常なアンカリングフィブリルのアセンブリを促進し、緻密層／真皮上層の乳頭層界面における真皮表皮接着に安定性を提供し、ＤＥＢを有する患者における水膨れ形成異常及び合併症を是正し得る。

【００５６】

本開示によれば、薬物物質の活性成分は、ＶＩＩ型コラーゲンの組換えヒトα１鎖ホモ三量体である。一部の実施形態において、活性薬物物質は、全長ヒトコラーゲンＶＩＩ配列をコードする発現プラスミドで形質移入された操作細胞中で産生されるＣｏｌ７タンパク質の組換え形態である。

【００５７】

一部の実施形態において、α１鎖（ＶＩＩ型コラーゲン）ポリペプチドは、配列番号１のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態において、α１鎖（ＶＩＩ型コラーゲン）ポリペプチドは、配列番号１のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態において、α１（ＶＩＩ型コラーゲン）鎖ポリペプチドは、配列番号１の配列と約７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％同一であるアミノ酸配列を含み得る。一部の実施形態において、α１鎖ポリペプチドは、配列番号２の核酸配列を含むポリヌクレオチドによりコードされ得る。ｒｈＣｏｌ７コードポリヌクレオチド配列は、配列番号２の配列と約７５％、８０％、８５％、８６％、８７５、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は１００％同一であり得る。一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７コードポリヌクレオチド配列は、コドン最適化され得る。コドン最適化は、コードヌクレオチド配列のグリシン含有率を増加させるように機能し得る。一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７コードポリヌクレオチド配列は、１つ以上の修飾を含む。一部の実施形態において、１つ以上の修飾は、コードポリヌクレオチドの安定性を増加させる。

【００５８】

一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７物質は、複数の組換えＣｏｌ７α１鎖ポリペプチド、及び／又はそれらの機能的バリアントを含む。

一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７物質は、ｒｈＣｏｌ７を発現又は製造するように操作された哺乳類細胞系中で産生される。一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７物質は、遺伝子改変された哺乳類細胞を使用して産生される。本明細書において使用される場合、用語「遺伝子改変された」は、遺伝子産物をコードするコード配列を含む核酸の導入後に特定の遺伝子産物を発現する細胞を指す。核酸の導入は、遺伝子ターゲティング及び

相同組換えを含む当技術分野において公知の任意の方法により達成され得る。本明細書において使用される場合、用語は、内因性遺伝子又は細胞により通常発現されない遺伝子産物を発現又は過剰発現するように操作された細胞も含む。一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７物質は、哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ細胞中で産生される。ＣＨＯ細胞は、α１鎖（ＶＩＩ型）をコードするポリヌクレオチドと、宿主細胞中のＣｏｌ７α１鎖の発現を増加させ得るタンパク質、例えば、プロリダーゼ、プロリル４－ヒドロキシラーゼ、及び／又はヒートショックタンパク質４７（ＨＳＰ４７）をコードする少なくとも１つのポリヌクレオチドとを含むように改変され得る。ｒｈＣｏｌ７を製造するために使用される遺伝子操作された細胞系は、マスターセルバンク（Ｍａｓｔｅｒ Ｃｅｌｌ Ｂａｎｋ）（ＭＣＢ）と称され得る。１つの好ましい実施形態において、ｒｈＣｏｌ７産生細胞は、ｒｈＣｏｌ７並びにｒｈＣｏｌ７構造を安定化させる翻訳後修飾のプロリンヒドロキシル化を促進するためのプロリルヒドロキシラーゼα及びβサブユニット（Ｐ４Ｈ）をコードするプラスミドで形質移入された形質移入チャイニーズハムスター卵巣ＣＨＯ－Ｋ１宿主細胞系に由来し得る。一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７物質は、内容が参照により全体として本明細書に組み込まれる米国特許第９，６７６，８３７号明細書に記載のとおり、ｒｈＣｏｌ７及びプロリダーゼを同時発現するマスターセルにより産生される。一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７物質は、内容が参照により全体として本明細書に組み込まれる国際公開第２０２００２５１２９号に記載のとおり、ｒｈＣｏｌ７及び４－ヒドロキシラーゼを同時発現するマスターセルにより産生される。ｒｈＣｏｌ７物質は、細胞培養物中で産生され、一連のクロマトグラフィー及び濾過ステップを使用して精製され、次いで薬物製品に加工され得る。薬物物質及び薬物製品の各ロットは、品質及び安定性について査定され得る。

【００５９】

ｒｈＣｏｌ７を発現するＭＣＢ細胞は、産生バイオリアクタ中で高細胞密度に達するようにバッチ及び／又は灌流培養を使用して増加するサイズの容器中で段階的に増殖され得る。産生バイオリアクタからの中間収集物は１日ごとに回収され、清澄化され得る。清澄化された収集物は濃縮され、冷凍され、後にｒｈＣｏｌ７物質を生成するための精製のためにプールされ得る。清澄化され、濃縮された収集物プールは、複数のクロマトグラフィープロセスを使用して精製され得る。一部の例において、混合モード、カチオン交換、及び疎水性相互作用クロマトグラフィーユニット操作を含む３つのクロマトグラフィーステップが使用され得る。例えば、組換え産物は、限定されるものではないが、限外濾過／透析（ＵＦ／ＤＦ）膜捕捉、カプトコア（ＣａｐｔｏＣｏｒｅ）、ＳＰセファロース（Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ）、及びプロポリプレングリコール（ＰＰＧ）クロマトグラフィーステップを含む精製プロセスを介して精製され得る。精製プロセスは、１つ以上のウイルス低減プロセス、例えば、ＵＶ－Ｃ及び洗浄剤（トリトン（Ｔｒｉｔｏｎ）Ｘ－１００）ウイルス不活化ステップ並びにウイルス濾過（例えば、アサヒプラノバ（Ａｓａｈｉ Ｐｌａｎｏｖａ）３５Ｎ）を含む３つのオルソゴナルウイルス低減ステップも含み得る。処理されたｒｈＣｏｌ７物質は、好ましくは、ウイルスを有さない。精製産物は、製剤緩衝液中に濃縮及び濾過（例えば、透析）され得る。ポリソルベート２０が最終薬物物質組成物を生成するために添加され得る。

【００６０】

一部の実施形態において、薬物物質は、１つ以上の塩、界面活性剤、緩衝液、アミノ酸（例えば、非必須アミノ酸）、抗凍結剤、及び／又はキレート剤を含む。一部の実施形態において、薬物物質は、非必須アミノ酸を含み、その非必須アミノ酸は、好ましくは、アルギニンである。一部の実施形態において、薬物物質は、リン酸塩緩衝液を含み、そのリン酸塩緩衝液は、好ましくは、リン酸ナトリウムである。一部の実施形態において、薬物物質は、キレート剤を含み、そのキレート剤は、好ましくは、クエン酸ナトリウムである。一部の実施形態において、薬物物質は、抗凍結剤を含み、その抗凍結剤は、好ましくは、糖、例えば、スクロースである。一部の実施形態において、薬物物質は、塩化ナトリウムを含む。一部の実施形態において、薬物物質は、界面活性剤、緩衝液、非必須アミノ酸

、抗凍結剤、及びキレート剤を含む。一部の実施形態において、薬物物質は、リン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、アルギニン（例えば、Ｌ－アルギニン）、スクロース、塩化ナトリウム、及びポリソルベート２０を含む。一部の実施形態において、薬物物質は、１．２ｍｇ／ｍＬの組換えｒＣｏｌ７を１０ｍＭのリン酸ナトリウム、５ｍＭのクエン酸ナトリウム、１００ｍＭのＬ－アルギニン、１．７％のスクロース（ｗ／ｖ）、７０ｍＭの塩化ナトリウム、及び０．０５％（ｖ／ｖ）のポリソルベート２０、ｐＨ７．２中で含む。一部の実施形態において、バルク薬物物質は、０．２マイクロメートル（μｍ）濾過され、無菌容器中に充填され、薬物生産のために≦－６０℃で貯蔵される。

【００６１】

ｒｈＣｏｌ７物質は、好ましくは、細菌及び真菌の外来性感染性因子を有さない。ｒｈＣｏｌ７物質の構造的及び機能的特徴は、査定され、天然Ｃｏｌ７タンパク質と比較され得る。

【００６２】

一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７物質は、静脈内経路を介して送達されるべき全身タンパク質療法である。

製剤及び薬物製品

本開示の薬物製品は、少なくとも１つの活性成分、組換えヒトＣｏｌ７（ｒｈＣｏｌ７）を含有する。ｒｈＣｏｌ７物質は、本明細書において考察されるＭＣＢ細胞を使用して産生され得る。ｒｈＣｏｌ７物質は、薬物製品中で１ミリリットル当たり約０．０１ミリグラム（ｍｇ／ｍＬ）～１００ｍｇ／ｍＬ、約０．１ｍｇ／ｍＬ～１００ｍｇ／ｍＬ、約０．５ｍｇ／ｍＬ～１００ｍｇ／ｍＬ、約１ｍｇ／ｍＬ～１００ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ～１００ｍｇ／ｍＬ、約０．０１ｍｇ／ｍＬ～５０ｍｇ／ｍＬ、約０．１ｍｇ／ｍＬ～５０ｍｇ／ｍＬ、約０．５ｍｇ／ｍＬ～５０ｍｇ／ｍＬ、約１ｍｇ／ｍＬ～５０ｍｇ／ｍＬ、約０．０１ｍｇ／ｍＬ～２０ｍｇ／ｍＬ、約０．１ｍｇ／ｍＬ～２０ｍｇ／ｍＬ、約０．５ｍｇ／ｍＬ～２０ｍｇ／ｍＬ、約１ｍｇ／ｍＬ～２０ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ～５０ｍｇ／ｍＬ、約０．０１ｍｇ／ｍＬ～２０ｍｇ／ｍＬ、約０．１ｍｇ／ｍＬ～２０ｍｇ／ｍＬ、約０．５ｍｇ／ｍＬ～２０ｍｇ／ｍＬ、約１ｍｇ／ｍＬ～２０ｍｇ／ｍＬ、約０．０１ｍｇ／ｍＬ～１０ｍｇ／ｍＬ、約０．１ｍｇ／ｍＬ～１０ｍｇ／ｍＬ、約０．５ｍｇ／ｍＬ～１０ｍｇ／ｍＬ、又は約１．０ｍｇ／ｍＬ～１０ｍｇ／ｍＬの標的タンパク質濃度で含まれ得る。一部の例において、ｒｈＣｏｌ７物質は、薬物製品中で約０．１ｍｇ／ｍＬ、約０．２ｍｇ／ｍＬ、約０．３ｍｇ／ｍＬ、約０．４ｍｇ／ｍＬ、０．５ｍｇ／ｍＬ、約０．６ｍｇ／ｍＬ、約０．７ｍｇ／ｍＬ、約０．８ｍｇ／ｍＬ、約０．９ｍｇ／ｍＬ、約１．０ｍｇ／ｍＬ、約１．１ｍｇ／ｍＬ、約１．２ｍｇ／ｍＬ、約１．３ｍｇ／ｍＬ、約１．４ｍｇ／ｍＬ、約１．５ｍｇ／ｍＬ、約１．６ｍｇ／ｍＬ、約１．７ｍｇ／ｍＬ、約１．８ｍｇ／ｍＬ、約１．９ｍｇ／ｍＬ、約２．０ｍｇ／ｍＬ、約２．１ｍｇ／ｍＬ、約２．２ｍｇ／ｍＬ、約２．３ｍｇ／ｍＬ、約２．４ｍｇ／ｍＬ、約２．５ｍｇ／ｍＬ、約２．６ｍｇ／ｍＬ、約２．７ｍｇ／ｍＬ、約２．８ｍｇ／ｍＬ、約２．９ｍｇ／ｍＬ、約３．０ｍｇ／ｍＬ、約３．５ｍｇ／ｍＬ、約４．０ｍｇ／ｍＬ、約４．５ｍｇ／ｍＬ、約５．０ｍｇ／ｍＬ、約５．５ｍｇ／ｍＬ、約６．０ｍｇ／ｍＬ、約６．５ｍｇ／ｍＬ、約７．０ｍｇ／ｍＬ、約７．５ｍｇ／ｍＬ、約８．０ｍｇ／ｍＬ、約８．５ｍｇ／ｍＬ、約９．０ｍｇ／ｍＬ、約９．５ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ、約１５ｍｇ／ｍＬ、又は約２０ｍｇ／ｍＬの標的タンパク質濃度で含まれる。一部の実施形態において、薬物製品は、組換えヒトコラーゲンＶＩＩ（ｒｈＣｏｌ７）を１．２ｍｇ／ｍＬの標的濃度で含有する。

【００６３】

一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７薬物製品は、非経口生物医薬製剤中で一般に使用されるものを含む、少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む。一部の例において、本ｒｈＣｏｌ７薬物製品中で添加される賦形剤としては、限定されるものではないが、二塩基性リン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム二水和物、塩化ナトリウム、Ｌ－アルギニンＨＣｌ、スクロース、及びポリソルベート２０が挙げられる。

【００６４】
緩衝液は、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、又は他の好適な緩衝液から選択され得る。緩衝液は、標的ｐＨ範囲、賦形剤、及び界面活性剤に好適である。一部の例において、ｒｈＣｏｌ７薬物製品は、約ｐＨ６．８～約ｐＨ７．５の範囲のｐＨを有し得る。例えば、ｒｈＣｏｌ７薬物製品のｐＨは、約６．６、約６．７、約６．８、約６．９、約７．０、約７．１、約７．２、約７．３、約７．４、又は約７．５であり得る。
【００６５】
本明細書に提供されるｒｈＣｏｌ７薬物製品は、より高いタンパク質濃度で有意に改善された溶解度及び低減した粘度を有し得る。一部の実施形態において、産物の薬物物質の安定性を増加させるために薬剤が添加され、それとしては、限定されるものではないが、Ｌ－アルギニン（例えば、１００ミリモル濃度（ｍＭ）のＬ－アルギニン）、及びスクロースが挙げられる。
【００６６】
一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７製剤は、約５～２００ｍＭ、約１０～１５０ｍＭ、約２０～１５０ｍＭ、約５０～１５０ｍＭ　約５０～１００ｍＭ、約７５～１００ｍＭ、又は約１００ｍＭのＬ－アルギニンを含む。
【００６７】
一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７製剤は、約１０～１００ｍＭ、約７５～１００ｍＭ、約５０～１００ｍＭ、約１５～７５ｍＭ、約３５～７５ｍＭ、約５０～７５ｍＭ、又は約５０ｍＭのスクロースを含む。
【００６８】
一部の実施形態において、界面活性剤がｒｈＣｏｌ７薬物製品中で含まれる。一部の実施形態において、界面活性剤は、ポリソルベート２０、ポリソルベート４０、ポリソルベート６０、ポリソルベート８０、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。一部の実施形態において、界面活性剤は、ポリソルベート２０である。一部の実施形態において、ポリソルベート２０は、およそ０．０１％～０．２％、例えば、約０．０１％～０．１５％、約０．０１％～０．１％、約０．０１％～０．０８％、又は約０．０１％～０．０６％の範囲の濃度で存在する。一部の実施形態において、薬物製品は、０．０５％のポリソルベート２０を含む。
【００６９】
本薬物製品は、冷凍条件、例えば、－２０℃又は≦－６０℃のいずれかでの貯蔵を支持するための許容可能な冷凍／解凍（Ｆ／Ｔ）性能及び改善された安定性プロファイルを可能とする製剤条件を提供するように製剤化される。
【００７０】
一部の実施形態において、本ｒｈＣｏｌ７薬物製品は、レディトゥフィルである。したがって、全ての薬物製品の賦形剤は、薬物物質（すなわち、ｒｈＣｏｌ７産生）の製造段階、例えば、ＭＣＢ細胞培養及び培養培地収集並びに精製プロセスにおいて取り込まれており、ｒｈＣｏｌ７薬物製品の製造プロセスの間に添加される追加の賦形剤は存在しない。
【００７１】
一部の実施形態において、本開示のｒｈＣｏｌ７薬物製品は、無菌である。一部の実施形態において、本開示のｒｈＣｏｌ７薬物製品は、保存剤を有さない。
一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７薬物製品は、無菌処理技術を使用して製造される。薬物製品は、無菌脱パイロジェンガラスバイアル中に滅菌濾過され、ＩＳＯ５／クラス１００／グレードＡ区域で栓をされ、密封され得る。製造プロセス全体を通して無菌性を確保するためにインプロセス検査が実施され得る。インプロセス検査としては、使用前及び／若しくは後の生物負荷低減（０．２マイクロメートル（μｍ）濾過）の完全性検査、滅菌濾過前の生物負荷検査、並びに／又はエンドトキシン検査が挙げられ得る。微粒子を含む環境モニタリング及び微生物モニタリングも、薬物製品製造プロセス全体にわたり実施され得る。

【００７２】
一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７薬物製品は、ＭＣＢ細胞培養物からのｒｈＣｏｌ７物質から直接調製／製造される。一部の実施形態において、冷凍ｒｈＣｏｌ７物質（例えば、ＭＣＢ培養物から収集された培養培地）は、貯蔵所から取り出され、解凍され（例えば、温度制御水浴中で）、プールされ、混合され、続いて０．５／０．２μｍの膜フィルターユニットを介する生物負荷低減濾過に供される。プールされたバルク薬物製品の滅菌濾過は、２つの連続０．５／０．２μｍの無菌フィルターユニットを使用して実施され得る。薬物製品は、無菌バイアル（例えば、栓及びフリップキャップを有する１０Ｒガラスバイアル）中に無菌的に充填され得、次いでそのバイアルは栓をされ、圧着される。充填バイアルは、１００％目視検査され得、欠陥バイアルは拒絶される。全ての許容可能なバイアルは室温で標識及び包装され、次いで－６０℃で貯蔵される。
【００７３】
一部の実施形態において、組換えヒトＣｏｌ７（ｒｈＣｏｌ７）物質を含む薬物製剤は、透明からわずかに乳白色の無色溶液の形態である。非限定的な例として、ｒｈＣｏｌ７薬物製品は、ＰＴＲ－０１であり、それにおいてｒｈＣｏｌ７物質は１０ｍＭのリン酸ナトリウム、５ｍＭのクエン酸ナトリウム、１００ｍＭのＬ－アルギニン、１．７％のスクロース（ｗ／ｖ）、７０ｍＭの塩化ナトリウム、及び０．０５％の（ｖ／ｖ）のポリソルベート２０、ｐＨ７．２中の１．２ｍｇ／ｍＬの組換えＣｏｌ７の標的濃度で製剤化される。ｒｈＣｏｌ７薬物製品の追加の例は、参照により全体として本明細書に組み込まれる国際公開第２０１７１１２７５７号に記載される。
【００７４】
一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７物質は、全身投与のために製剤化される。一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７物質は、静脈内投与、例えば、静脈内注入のために製剤化される。一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７薬物製品は、注射水溶液である。
【００７５】
一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７組成物は、１０ｍＬの透明ホウケイ酸塩ガラスバイアル（１０Ｒ、Ｉ型ガラス）中の無菌の保存剤不含の冷凍液として供給される。各バイアルは、２０ミリメートル（ｍｍ）の灰色ブチルゴム栓及び２０ｍｍのアルミニウムフリップキャップを有し得る。各バイアルには、各バイアルからの少なくとも５．０ｍＬ（すなわち、６．０ｍｇ用量の標的重量）の採取容量を確保するために５．５ミリリットル（ｍＬ）の標的容量が充填され得る。各バイアルは、単回使用のためのものであり得る。
【００７６】
一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７薬物製品は、≦－６０℃で貯蔵され、≦－６０℃で少なくとも２４か月間、又は≦－６０℃で少なくとも３２か月間、又は≦－６０℃で少なくとも３６か月間、≦－６０℃で少なくとも４２か月間、又は≦－６０℃で少なくとも４８か月間安定である。他の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７薬物製品は、－２０±５℃で貯蔵され、－２０±５℃で少なくとも１２か月間、又は－２０±５℃で少なくとも１８か月間、又は－２０±５℃で少なくとも２４か月間、又は－２０±５℃で少なくとも３０か月間、又は－２０±５℃で少なくとも３６か月間で安定であり得る。他の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７薬物製品は、５±３℃で貯蔵され得、最長１か月間安定である。
【００７７】
本薬物製品は、静脈内注射又は注入前に投薬溶液として臨床的に調製され得る。臨床的使用の間、投薬溶液は、無菌生理食塩水（０．９％の塩化ナトリウム）中で固定容量で調製され得、最終投薬溶液容量は、約１０～１０００ｍＬ、約２０～１０００ｍＬ、約４０～１０００ｍＬ、約５０～１０００ｍＬ、約１００～１０００ｍＬ、約２００～１０００ｍＬ、約３００～１０００ｍＬ、約４００～１０００ｍＬ、約５００～１０００ｍＬ、約１０～５００ｍＬ、約２０～５００ｍＬ、約４０～５００ｍＬ、約５０～５００ｍＬ、約１００～５００ｍＬ、約２００～５００ｍＬ、約３００～５００ｍＬ、約４００～５００ｍＬ、約１０～３００ｍＬ、約２０～３００ｍＬ、約４０～３００ｍＬ、約５０～３００ｍＬ、約１００～３００ｍＬ、又は約２００～３００ｍＬ、例えば、約１０ｍＬ、２０ｍ

Ｌ、３０ｍＬ、４０ｍＬ、５０ｍＬ、６０ｍＬ、７０ｍＬ、８０ｍＬ、９０ｍＬ、１００ｍＬ、１５０ｍＬ、２００ｍＬ、２５０ｍＬ、３００ｍＬ、３５０ｍＬ、４００ｍＬ、４５０ｍＬ、５００ｍＬ、６００ｍＬ、７００ｍＬ、８００ｍＬ、９００ｍＬ、又は１０００ｍＬである。投薬溶液は、臨床又は病院施設薬局における用量製剤を用いて静脈内投与され得る。一部の例において、投薬溶液は、ＩＶバッグ中で、例えば、ＰＶＣ　ＩＶバッグとして調製され得る。投薬溶液は、周囲室温温度での貯蔵で最長２４時間安定であり得る。

【００７８】

疾患及び用途

本開示のｒＣｏｌ７物質、薬物製品、及び組成物並びに方法は、対象における皮膚の創傷、障害、又は疾患、具体的には、Ｃｏｌ７の欠損により引き起こされる皮膚障害、例えば、２つの主な亜型：劣性栄養障害型表皮水疱症（ＲＤＥＢ）及び優性栄養障害型表皮水疱症（ＤＤＥＢ）を含む栄養障害型表皮水疱症（ＤＥＢ）の予防的、緩和的、又は治療的支援を提供し得る。他の皮膚障害としては、限定されるものではないが、皮膚癌、乾癬、扁平苔癬、ループス、酒さ、湿疹、皮膚カンジダ症、蜂巣炎、膿痂疹、褥瘡性潰瘍、丹毒、尋常性魚鱗癬、皮膚筋炎、肢端皮膚病、鬱滞性皮膚炎、熱傷、及びネザートン症候群が挙げられ得る。

【００７９】

一部の実施形態において、劣性栄養障害型表皮水疱症（ＲＤＥＢ）としては、全てのサブタイプ、例えば、重症汎発型ＲＤＥＢ（旧称アロポー・ジーメンス（Ｈａｌｌｏｐｅａｕ－Ｓｉｅｍｅｎｓ）亜型として公知）、その他の汎発型ＲＤＥＢ、反対型ＲＤＥＢ、脛骨前型ＲＤＥＢ、痒疹型ＲＤＥＢ、求心型ＲＤＥ、及び新生児期に一過性水疱を生じるＲＤＥＢが挙げられる（ソロ・Ｌ．（Ｓｏｒｏ　Ｌ．）ら著、ジャーナル・オブ・アネステル・デルマトロジー（Ｊ．Ａｎｅｓｔｈｅｌ　Ｄｅｒｍａｔｏｌ．）、２０１５年、第８巻（５）、ｐ．４１～４６）。他の実施形態において、優性栄養障害型表皮水疱症（ＤＤＥＢ）としては、全てのサブタイプ、例えば、汎発型ＤＤＥＢ、末端型ＤＤＥＢ、脛骨前型ＤＤＥＢ、痒疹型ＤＤＥＢ、爪甲限局型ＤＤＥＢ、及び新生児期に一過性水疱を生じるＤＤＥＢが挙げられる（ファイン（Ｆｉｎｅ）ら著、ジャーナル・オブ・アメリカン・アカデミー・オブ・デルマトロジー（Ｊ．Ａｍ．Ａｃａｄ．Ｄｅｒｍａｔｏｌ．）、２００８年、ｐ．５８９３１～９５０）。

【００８０】

本明細書に提供されるｒｈＣｏｌ７物質、薬物製品、及び組成物は、患者における皮膚及び全身症状を含む、ＤＥＢ、特にＲＤＥＢの１つ以上の合併症及び症状の緩和、予防、又はその進行の予防を含む治療的支援を提供し得る。

【００８１】

本開示によれば、ＲＤＥＢを有する対象をｒｈＣｏｌ７物質の有効量の全身投与により治療的に処置するための本明細書に提供されるｒｈＣｏｌ７物質、薬物製品、及び組成物の使用は、コラーゲンα１（ＶＩＩ型）鎖ポリペプチドのレベル、特に、皮膚のＢＭＺに存在するＣｏｌ７のレベルを向上させ、増加させ、増強させ、及び／又は補給し得る。

【００８２】

一部の実施形態において、処置されるべき患者は、ＲＤＥＢと診断される。患者は、ＣＯＬ７Ａ１遺伝子中の変異についての遺伝子診断によりＲＤＥＢと診断され得る。

一部の実施形態において、対象は、成人である。例えば、対象は、少なくとも１８歳齢であり得る。一部の実施形態において、対象は、高齢対象である。例えば、対象は、少なくとも５５歳齢、少なくとも６０歳齢、少なくとも６５歳齢、少なくとも７０歳齢、少なくとも７５歳齢、又は少なくとも８０歳齢であり得る。一部の実施形態において、対象は、１８歳齢未満の小児対象である。一部の実施形態において、対象は、約２４か月齢未満、例えば、約２０、１８、１６、１４、１２、１０、８、６、５、４、３、２、又は１か月齢未満である。一部の実施形態において、対象は、少なくとも約２４か月（例えば、２歳）齢、例えば、約３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５

、１６、１７、又は１８歳齢である。一部の実施形態において、対象は、約２～５歳齢、約２～６歳齢、約２～８歳齢、約２～１０歳齢、約２～１２歳齢、約６～１０歳齢、約６～１２歳齢、約６～１８歳齢、約８～１２歳齢、約８～１８歳齢、約１２～１８歳齢、約２～１３歳齢、約６～１３歳齢、約１３～１８歳齢、又はその任意の範囲である。一部の実施形態において、対象は、少なくとも１８歳齢である。一部の実施形態において、対象は、乳児又はネオネート（例えば、新生児）である。一部の実施形態において、対象は、約２４か月齢未満、例えば、約２０、１８、１６、１４、１２、１０、８、６、５、４、３、２、又は１か月齢未満である。一部の実施形態において、対象は、約１歳齢未満である。一部の実施形態において、小児対象は、ＲＤＥＢと診断される。一部の実施形態において、新生児対象は、ＲＤＥＢと診断される。

【００８３】

一部の実施形態において、処置されるべき対象は、慢性創、例えば、慢性開放創及び再発創を有する。一部の実施形態において、対象は、慢性開放創を有する。一部の実施形態において、対象は、水膨れを有する。他の実施形態において、対象は、再発創を有する。一部の実施形態において、対象は、皮膚の形成不全又は低形成を有する。一部の実施形態において、対象は、手指又は足指の偽合指症又は屈指症、及び手指又は足指の合指症を有する。一部の実施形態において、対象は、口唇炎を有する。一部の実施形態において、対象は、嚥下障害、溝状舌若しくは亀裂舌、食道狭窄、及び／又は咽頭狭窄を有する。一部の実施形態において、対象は、慢性若しくは再発創、水膨れ、皮膚の形成不全、皮膚の低形成、手指若しくは足指の偽合指症若しくは屈指症、手指若しくは足指の合指症、口唇炎、嚥下障害、溝状舌若しくは亀裂舌、食道狭窄、咽頭狭窄、又はそれらの組み合わせを有する。

【００８４】

一部の実施形態において、対象は、ＣＯＬ７Ａ１遺伝子の変異を有すると疑われる。一部の実施形態において、対象は、ＣＯＬ７Ａ１変異を確定するための遺伝子検査を受けたことがある。

【００８５】

表皮水疱症を処置する方法

本開示は、Ｃｏｌ７物質（例えば、ｒｈＣｏｌ７物質）を使用して皮膚障害、例えば、栄養障害型表皮水疱症（ＤＥＢ、例えば、ＲＤＥＢ）、又はその症状若しくは合併症を処置する方法を提供する。本明細書に提供される方法による対象の処置は、目視検査、身体診察、検査機関による検査、対象による自己申告、又は任意の他の有用な尺度により測定される対象の病態の改善などの変化をもたらし得る。本明細書に提供される方法による対象の処置は、皮膚障害、例えば、ＤＥＢ（例えば、ＲＤＥＢ）の１つ以上の症状又は合併症の軽減、緩和、低減、改善、その発症の遅延、その進行の遅延、除去及び／又は治癒をもたらし得る。本開示はまた、皮膚障害、例えば、ＤＥＢの１つ以上の症状又は合併症を軽減し、緩和し、低減させ、改善し、その発症を遅延させ、その進行を遅延させ、除去し、及び／又は治癒する方法を提供する。ＤＥＢ（例えば、ＲＤＥＢ）の症状及び合併症としては、例えば、皮膚及び全身症状が挙げられ得る。ＤＥＢの症状又は合併症としては、例えば、水膨れ形成を含む皮膚創、掻痒、疼痛、皮膚びらん、瘢痕形成、皮膚脆弱性、壊疽、皮膚の形成不全若しくは低形成、皮膚の低色素堆積、稗粒腫、皮膚感染症、口唇炎（例えば、口唇の炎症）、異栄養性の手爪又は足爪、歯牙エナメル質異常、手指若しくは足指の偽合指症若しくは屈指症、手指若しくは足指の合指症、足指の屈曲拘縮、虫歯、ピスファギア（ｐｙｓｐｈａｇｉａ）（例えば、不十分な嚥下）、溝状舌若しくは亀裂舌、食道狭窄、咽頭狭窄、成長障害、拡張型心筋症、肺間質形態異常、急性便秘、聴覚若しくは視覚障害、湿疹、糸球体症、免疫学的過敏症、鼻涙管閉塞、貧血、慢性耳感染症、角膜びらん、角膜剥離及び瘢痕形成、口腔びらん、小口症、骨減少症、眼瞼外反、免疫学的過敏症、ネフローゼ症候群、包茎、腎不全、尿閉、尿管狭窄、卒中、又は扁平上皮癌が挙げられ得る。

【００８６】

一部の実施形態において、対象におけるＤＥＢ（例えば、ＲＤＥＢ）、又はその症状若しくは合併症を処置する方法は、対象にＣｏｌ７物質（例えば、ｒｈＣｏｌ７物質）に投与することを含む。一部の実施形態において、対象は、ＤＥＢ（例えば、ＲＤＥＢ）と診断されており、又は重度皮膚障害、例えば、ＤＥＢが発生するリスクがある。

【００８７】

一部の実施形態において、対象におけるＤＥＢ（例えば、ＲＤＥＢ）、又はその症状若しくは合併症を処置する方法は、対象にｒｈＣｏｌ７薬物製品の治療有効量を全身（例えば、静脈内）投与により投与することを含む。一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７薬物製品は、注射水溶液中で製剤化される活性薬物物質としての組換えヒトＣｏｌ７α１鎖（ＶＩＩ型）を含む。一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７薬物製品は、ＰＴＲ－０１である。

【００８８】

一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７タンパク質療法を受ける前、ＤＥＢを有する対象は、プレスクリーニングされ、本ｒｈＣｏｌ７タンパク質療法での処置に好適と同定される。プレスクリーニング方法は、ＣＯＬ７Ａ１遺伝子中の遺伝子変異を分析すること、及び／又は真皮表皮接合部におけるＣｏｌ７欠損を免疫蛍光（ＩＦ）染色により測定することを含み得る。対象は、Ｃｏｌ７に特異的な抗体、例えば、Ｃｏｌ７中和抗体の存在についてさらに査定され得る。

【００８９】

一部の実施形態において、方法は、（例えば、ｒｈＣｏｌ７タンパク質療法の初回投与前に）処置されるべき対象におけるＣＯＬ７Ａ１遺伝子中の遺伝子変異を分析することをさらに含む。一部の実施形態において、方法は、対象がＣＯＬ７Ａ１遺伝子中の変異を担持し、劣性遺伝パターン（すなわち、ＲＤＥＢ）と一致することに基づき、このような処置のための対象を選択することを含む。一態様において、本開示は、ＲＤＥＢを有する対象を処置する方法であって、ｉ）劣性遺伝パターンと一致するＣＯＬ７Ａ１変異を有する対象を同定すること；及びｉｉ）ｒｈＣｏｌ７薬物製品の医薬有効量を対象に静脈内投与することを含む方法を提供する。

【００９０】

１つ以上のパラメータ（例えば、ＲＤＥＢに伴う合併症及び臨床的症状）は、ｒｈＣｏｌ７タンパク質療法の投与後に評価され得る。一部の実施形態において、１つ以上のパラメータは、規定の投薬期間、例えば、初回投薬間隔の終了時に測定される。一部の実施形態において、１つ以上のパラメータは、規定の処置継続期間で、例えば、１か月、３か月、６か月、１年、２年後以降に測定される。一部の実施形態において、１つ以上のパラメータは、ｒｈＣｏｌ７タンパク質療法の開始前の１つ以上のパラメータの評価と比較される。１つ以上のパラメータの評価は、投薬レジメンの１つ以上のアスペクト、例えば、投与量、投薬頻度、又は継続期間を決定するために使用され得る。一部の実施形態において、方法は、処置されている対象の創傷及び水膨れの連続写真定量評価を実施又はレビューすることをさらに含む。このような評価は、例えば、創傷表面積（ＷＳＡ）、創傷治癒パーセント、及び／又は再水膨れ形成までの時間を査定し得、ＲＤＥＢ患者における創傷の慢性及び動的性質を考慮するとＲＤＥＢを有する対象に有益であり得る（ソリス・Ｄ．（Ｓｏｌｉｓ　Ｄ．）ら著、ジャーナル・オブ・インベスティゲイティブ・デルマトロジー（Ｊ　Ｉｎｖｅｓｔ　Ｄｅｒｍａｔｏｌ）、２０１８年、第１３８巻、補遺、ｐ．９７、ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１０１６／ｊ．ｊｉｄ．２０１８．０３．５８０）。

【００９１】

一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７処置は、ＲＤＥＢを有する対象における創傷治癒（例えば、創傷治癒の頻度及び／又は完全性若しくは持続性）を増加させる。一部の実施形態において、対象がｒｈＣｏｌ７の服用下で、対象の創傷はそれが別に治癒し、又は処置の開始前に既に治癒した場合よりも早く治癒する。一部の実施形態において、対象がｒｈＣｏｌ７の服用下で、対象の創傷はそれが別に治癒し、又は処置の開始前に既に治癒した場合よりも完全に及び／又はそれよりも持続的に治癒する。創傷は、慢性開放創、及

び／又は再発創であり得る。一部の実施形態において、創傷治癒は持続される。一部の実施形態において、可視創傷又は病変の大多数は改善される。一部の実施形態において、創傷病変の改善は、７点の変化の全般的印象測定法（表１）に従う少なくとも２レベルである。一部の実施形態において、創傷又は病変の改善は、医師及び／又は介護者による目視検査を介して評価される。一部の実施形態において、創傷又は病変の改善は、患者面談又は自己査定を介して評価される。

【００９２】

一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７処置は、皮膚のＤＥＪ中へのｒＣｏｌ７の堆積を増加させる。ＤＥＪへのコラーゲン７タンパク質の堆積は、アンカリングフィブリルの形成を誘導し得る。したがって、本開示は、皮膚中のアンカリングフィブリルの形成を誘導する方法であって、ｒｈＣｏｌ７を対象に（例えば、本明細書に記載のとおり）投与することを含む方法をさらに提供する。

【００９３】

一部の実施形態において、ｒＣｏｌ７処置は、標的病変の創傷表面積及び／又は全身創傷表面積を含む、対象における創傷表面積を低減させ得る。創傷表面積は、創傷域をイメージングすることにより測定され得る。一部の実施形態において、皮膚創は、ｒＣｏｌ７療法後にサイズが低減する。皮膚創のサイズは、例えば、少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％以上だけ低減され得る。一部の実施形態において、皮膚創は、ｒＣｏｌ７療法に応答して完全に治癒又は閉鎖する（例えば、サイズが約１００％だけ低減される）。一部の実施形態において、皮膚創及び病変の数及び存在量は、ｒＣｏｌ７療法後に対象において低減される。

【００９４】

一部の実施形態において、ｒＣｏｌ７処置は、例えば、吸引水膨れ時間（ｓｕｃｔｉｏｎ　ｂｌｉｓｔｅｒ　ｔｉｍｅ）及び／若しくは局在の減少並びに／又は再水膨れ形成までの時間の増加により評価される皮膚の完全性を改善する。

【００９５】

一部の実施形態において、ｒＣｏｌ７処置は、修正ＰＲＯＭＩＳサブスケール及びｉｓｃｏｒＥＢにより査定され得る、皮膚創に伴う疼痛、例えば、疼痛の重症度及び／又はクオリティーオブライフに対する疼痛の影響を低減させる。

【００９６】

一部の実施形態において、ｒＣｏｌ７処置は、修正ＰＲＯＭＩＳサブスケール及びｉｓｃｏｒＥＢにより査定され得る、皮膚創に伴う掻痒又は刺激、例えば、掻痒若しくは刺激の重症度及び／又はクオリティーオブライフに対する掻痒若しくは刺激の影響を低減させる。

【００９７】

一部の実施形態において、ｒＣｏｌ７処置は、嚥下障害（例えば、簡易食道嚥下障害スケール（Ｂｒｉｅｆ　Ｅｓｏｐｈａｇｅａｌ　Ｄｙｓｐｈａｇｉａ　Ｓｃａｌｅ）及び／又は経口栄養摂取量により測定される）、角膜症状（例えば、眼症状スケール（Ｅｙｅ　Ｓｙｍｐｔｏｍｓ　Ｓｃａｌｅ）により測定される）、栄養状態（例えば、バイオマーカーＨｇｂ／Ｈｃｔ、総タンパク質／アルブミン、及び／又はＦｅ／ＴＩＢＣにより測定される）、炎症（例えば、炎症についてのマーカー及び／又はＣＲＰにより測定される）、線維症（例えば、線維症バイオマーカーにより測定される）、ＤＥＢ関連活性を含むＲＤＥＢの全身特徴、並びに／又は精神衛生及び社会的機能を低減又は安定化させる。

【００９８】

一部の実施形態において、ｒＣｏｌ７処置は、ＲＤＥＢを有する対象の全体的なクオリティーオブライフ、全身健康状態、及び身体障害を改善する。一部の実施形態において、クオリティーオブライフ、健康状態、及び／又は身体障害の改善は、患者面談及び／又は自己査定により測定される。一部の実施形態において、クオリティーオブライフ、健康状態、及び／又は身体障害の改善は、介護者面談及び／又は査定により測定される。

【００９９】

一部の実施形態において、ｒＣｏＬ７処置は、ＲＤＥＢに伴う疼痛を減少させ、水膨れ及び／若しくは創傷形成を減少させ、皮膚水膨れ及び／若しくは皮膚創の治癒速度を増加させ、創傷閉鎖の速度を増加させ、創傷治癒の割合を増加させ、再水膨れ形成及び／若しくは再創傷形成までの時間を減少させ、皮膚の完全性を増加させ（すなわち、機械的又は環境ストレスに起因する裂傷又は水膨れの見込みの減少）、慢性水膨れ及び／若しくは創傷の数を減少させ、総創傷面積を含む創傷表面積を減少させ、ＲＤＥＢ症状を制御するために要求される併用医薬の数を減少させ、感染する水膨れ及び／若しくは創傷の数を減少させ、掻痒を減少させ、ＲＤＥＢに伴う炎症を減少させ、並びに／又は感染発生率を減少させる。一部の実施形態において、ｒＣｏｌ７処置は、典型的には、ＲＤＥＢを有する対象における、より大きい再発創サイズ及びより長い開放創閉鎖までの時間に伴う貧血のリスクを低減させる。

【０１００】

投与

例えば、皮膚障害、例えば、ＤＥＢ（例えば、ＲＤＥＢ又はＤＤＥＢ）を処置する、並びに皮膚障害、例えば、ＤＥＢの症状又は合併症を軽減し、緩和し、低減させ、改善し、その発症を遅延させ、その進行を遅延させ、除去し、及び／又は治癒する、本明細書に提供される方法は、Ｃｏｌ７薬物物質（例えば、ｒｈＣｏｌ７物質）の全身投与を含み得る。全身投与は、対象における全身の皮膚、及び全身性皮膚障害、例えば、ＤＥＢ（例えば、ＲＤＥＢ又はＤＤＥＢ）により影響され得る身体の他の区域へのｒｈＣｏｌ７タンパク質の送達に好適である。

【０１０１】

一部の実施形態において、Ｃｏｌ７物質（例えば、ｒｈＣｏｌ７物質）の全身投与は、静脈内注射又は注入を含む。非限定的な例として、ｒｈＣｏｌ７組成物は、静脈内投与経路を介して緩徐注入により投与され得る。

【０１０２】

一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７薬物製品は、ボーラス注射、スロープッシュ注射、又は静脈内注入により投与される。一部の実施形態において、投与は、一定期間にわたる、例えば、約６時間未満、約５時間未満、約４時間未満、約３時間未満、約２時間未満、約９０分間未満、約８０分間未満、約７０分間未満、約６０分間未満、約５０分間未満、約４５分間未満、約３０分間未満、約２０分間未満、又は約１０分間未満の静脈内注入による。例えば、静脈内注入は約１～１０分間、約１～５分間、約３～１０分間、約５～１０分間、又は１０～３０分間は、継続し得る。一部の実施形態において、静脈内注入は、約３０分間～４時間、例えば、約３０～６０分間、約３０～９０分間、約１～４時間、約１～３時間、又は約２～４時間継続する。

【０１０３】

一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７タンパク質療法は、０．１ｍｇ／ｋｇ／分～５．０ｍｇ／ｋｇ／分、例えば、約０．１ｍｇ／ｋｇ／分、０．２ｍｇ／ｋｇ／分、０．３ｍｇ／ｋｇ／分、０．４ｍｇ／ｋｇ／分、０．５ｍｇ／ｋｇ／分、０．６ｍｇ／ｋｇ／分、０．７ｍｇ／ｋｇ／分、０．８ｍｇ／ｋｇ／分、０．９ｍｇ／ｋｇ／分、１．０ｍｇ／ｋｇ／分、１．１ｍｇ／ｋｇ／分、１．２ｍｇ／ｋｇ／分、１．３ｍｇ／ｋｇ／分、１．４ｍｇ／ｋｇ／分、１．５ｍｇ／ｋｇ／分、１．６ｍｇ／ｋｇ／分、１．７ｍｇ／ｋｇ／分、１．８ｍｇ／ｋｇ／分、１．９ｍｇ／ｋｇ／分、２．０ｍｇ／ｋｇ／分、２．５ｍｇ／ｋｇ／分、３．０ｍｇ／ｋｇ／分、３．５ｍｇ／ｋｇ／分、４．０ｍｇ／ｋｇ／分、４．５ｍｇ／ｋｇ／分、又は５．０ｍｇ／ｋｇ／分の注入速度で投与される。

【０１０４】

投薬レジメン

一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７薬物製品の２回以上の用量が対象に投与される。一部の実施形態において、投薬間隔（例えば、投薬レジメンの間の用量間の時間）は、約１日未満、約１日間、約２日間、約３日間、約４日間、約５日間、約６日間、約１週間、約２週間、約３週間、約１か月間、約２か月間、約３か月間、約６か月間、約１年間以

上である。一部の実施形態において、対象は、ｒｈＣｏｌ７物質の規定数の用量を規定の期間で投与される。例えば、対象は、２、３、４、５、６、７、８、９、１０回以上の用量を規定の期間にわたり、例えば、１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、１か月間、１年間、又は他の期間中に受け得る。

【０１０５】

一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７処置は、少なくとも約１か月間、例えば、少なくとも約３か月間、４か月間、５か月間、６か月間、１年間、２年間、３年間以上継続する。一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７処置は、対象の生涯継続する。

【０１０６】

一部の実施形態において、投薬は、体重基準の投薬である。一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７物質は、対象１キログラム当たり約０．０１ミリグラム（ｍｇ／ｋｇ）～５０ｍｇ／ｋｇの薬物物質、例えば、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～５ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～５ｍｇ／ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ～５ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～５ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ～５．０ｍｇ／ｋｇ、約３．０ｍｇ／ｋｇ～５．０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～３ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～３ｍｇ／ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ～３ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～３ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～３ｍｇ／ｋｇ、又はその任意の有用な範囲の用量で投与される。一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７物質は、約０．３ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７物質は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ、約０．０３ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．２ｍｇ／ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ、約０．４ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約０．６ｍｇ／ｋｇ、約０．７ｍｇ／ｋｇ、約０．８ｍｇ／ｋｇ、約０．９ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ、約１．１ｍｇ／ｋｇ、約１．２ｍｇ／ｋｇ、約１．３ｍｇ／ｋｇ、約１．４ｍｇ／ｋｇ、約１．５ｍｇ／ｋｇ、約１．６ｍｇ／ｋｇ、約１．７ｍｇ／ｋｇ、約１．８ｍｇ／ｋｇ、約１．９ｍｇ／ｋｇ、約２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．１ｍｇ／ｋｇ、約２．２ｍｇ／ｋｇ、約２．３ｍｇ／ｋｇ、約２．４ｍｇ／ｋｇ、約２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．６ｍｇ／ｋｇ、約２．７ｍｇ／ｋｇ、約２．８ｍｇ／ｋｇ、約２．９ｍｇ／ｋｇ、約３．０ｍｇ／ｋｇ、約３．１ｍｇ／ｋｇ、約３．２ｍｇ／ｋｇ、約３．３ｍｇ／ｋｇ、約３．４ｍｇ／ｋｇ、約３．５ｍｇ／ｋｇ、約３．６ｍｇ／ｋｇ、約３．７ｍｇ／ｋｇ、約３．８ｍｇ／ｋｇ、約３．９ｍｇ／ｋｇ、約４．０ｍｇ／ｋｇ、約４．５ｍｇ／ｋｇ、約５．０ｍｇ／ｋｇ、約６．０ｍｇ／ｋｇ、約７．０ｍｇ／ｋｇ、約８．０ｍｇ／ｋｇ、約９．０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ、又は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。

【０１０７】

一部の実施形態において、ｒｈＣｏｌ７タンパク質処置は、冷凍又は凍結乾燥ｒｈＣｏｌ７物質を静脈内注射に好適な薬学的に許容可能な担体、例えば、無菌生理食塩水溶液で解凍及び希釈し、それにより薬物溶液を形成すること；及び事前選択された用量、例えば、約０．０１ｍｇ／ｋｇ、約０．０３ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．２ｍｇ／ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ、約０．４ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約０．６ｍｇ／ｋｇ、約０．７ｍｇ／ｋｇ、約０．８ｍｇ／ｋｇ、約０．９ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ、約１．１ｍｇ／ｋｇ、約１．２ｍｇ／ｋｇ、約１．３ｍｇ／ｋｇ、約１．４ｍｇ／ｋｇ、約１．５ｍｇ／ｋｇ、約１．６ｍｇ／ｋｇ、約１．７ｍｇ／ｋｇ、約１．８ｍｇ／ｋｇ、約１．９ｍｇ／ｋｇ、約２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．６ｍｇ／ｋｇ、約２．７ｍｇ／ｋｇ、約２．８ｍｇ／ｋｇ、約２．９ｍｇ／ｋｇ、約３．０ｍｇ／ｋｇ、約３．１ｍｇ／ｋｇ、約３．２ｍｇ／ｋｇ、約３．３ｍｇ

／ｋｇ、約３．４ｍｇ／ｋｇ、約３．５ｍｇ／ｋｇ、約３．６ｍｇ／ｋｇ、約３．７ｍｇ／ｋｇ、約３．８ｍｇ／ｋｇ、約３．９ｍｇ／ｋｇ、約４．０ｍｇ／ｋｇ、約４．５ｍｇ／ｋｇ、約５．０ｍｇ／ｋｇ、約６．０ｍｇ／ｋｇ、約７．０ｍｇ／ｋｇ、約８．０ｍｇ／ｋｇ、約９．０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ、又は約２０ｍｇ／ｋｇの用量を提供するための薬物溶液の容量を採取することを含む。

【０１０８】

一部の実施形態において、好適な生理食塩水溶液は、塩化ナトリウムを含有する。一部の例において、塩化ナトリウムは、およそ０～２％（例えば、およそ０～１．５％又は０～１．０％）の範囲の濃度で存在する。一部の実施形態において、塩化ナトリウムは、およそ０．１％、０．２％、０．３％、０．４％、０．５％、０．６％、０．７％、０．８％、０．９％、１．０％、１．１％、１．２％、１．３％、１．４％、１．５％、１．６％、１．７％、１．８％、１．９％、又は２．０％の濃度で存在する。一部の実施形態において、生理食塩水溶液は、約２．０％超の濃度で存在する。一例において、ｒｈＣｏｌ７薬物製品は、０．９％の生理食塩水中で希釈され、投与のための薬物溶液を形成する。

【０１０９】

一部の実施形態において、単一の投薬間隔がＣｏｌ７物質（例えば、ｒｈＣｏｌ７物質）での治療法の経過にわたり使用される。一部の実施形態において、複数の投薬間隔がＣｏｌ７物質（例えば、ｒｈＣｏｌ７物質）での治療法の経過にわたり使用される。一部の実施形態において、投薬間隔は、固定される。一部の実施形態において、投薬間隔は、所与の対象について、例えば、薬物動態／毒物動態（ＰＫ／ＴＫ）データ又はその対象についての他の情報、例えば、年齢、体重、身長、ボディマスインデックス、疾患重症度、合併症、人種、民族性、出身国、遺伝子型、及び／又はＣｏｌ７補充療法に対する以前の応答に基づき決定される個別化間隔である。個別化用量及び投薬間隔の組み合わせは、固定間隔レジメンについてのものと同じでも、異なっていてもよい。一部の実施形態において、対象は、最初に、最初の２回以上の用量についての固定投薬間隔を受け、次いで、初回投薬後のフォローアップ測定値に応じて個別化投薬間隔に切り替える。或いは、レジメンは、最初に個別化投薬間隔におけるものであり得、次いでそれは固定投薬間隔に切り替わり得る。

【０１１０】

一部の実施形態において、単回用量レベルがＣｏｌ７物質（例えば、ｒｈＣｏｌ７物質）での治療法の経過にわたり使用される。一部の実施形態において、複数回用量レベルがＣｏｌ７物質（例えば、ｒｈＣｏｌ７物質）での治療法の経過にわたり使用される。一部の実施形態において、第１の投薬レジメンの第１の投薬間隔に対応する投薬は、第２の投薬レジメンの第２の投薬間隔に対応する投薬と異なる。一部の実施形態において、第１の投薬レジメンは、対象に第１の用量レベル及び第１の投薬間隔で投薬することを含み、第２の投薬レジメンは、対象に第２の用量レベル及び第２の投薬間隔で投薬することを含み、第１の用量レベル及び第２の用量レベルは同じである。一部の実施形態において、第１の投薬レジメンは、対象に第１の用量レベル及び第１の投薬間隔で投薬することを含み、第２の投薬レジメンは、対象に第２の用量レベル及び第２の投薬間隔で投薬することを含み、第１の用量レベル及び第２の用量レベルは異なる。一部の実施形態において、第１の投薬レジメンは、第２の投薬レジメンに先行し、第１の用量レベルは、第２の用量レベルよりも低い。一部の実施形態において、第１の投薬レジメンは、第２の投薬レジメンに先行し、第１の用量レベルは、第２の用量レベルよりも高い。一部の実施形態において、第１の投薬レジメンは、第２の投薬レジメンに先行し、第１の投薬間隔は、第２の投薬間隔よりも短い。一部の実施形態において、第１の投薬レジメンは、第２の投薬レジメンに先行し、第１の投薬間隔は、第２の投薬間隔よりも長い。

【０１１１】

一部の実施形態において、皮膚障害（例えば、ＤＥＢ、例えば、ＲＤＥＢ若しくはＤＤＥＢ）を処置する、又は皮膚障害、例えば、ＤＥＢの症状若しくは合併症を軽減し、緩和し、低減させ、改善し、その発症を遅延させ、その進行を遅延させ、除去し、及び／若し

くは治癒する方法は、Ｃｏｌ７物質（例えば、ｒｈＣｏｌ７物質）を第１の投薬レジメン及び第２の投薬レジメンに従って投与することを含み：ｉ）第１の投薬レジメンは、物質の第１の治療有効量を第１の投薬間隔に従って投与することを含み；ｉｉ）第２の投薬レジメンは、物質の第２の治療有効量を第２の投薬間隔に従って投与することを含む。第１の投薬レジメンに従う投与は、第２の投薬レジメンに従う投与の前に行われ得る。第１の投薬レジメンは、「負荷期」と称され得、第２の投薬レジメンは、「維持期」と称され得る。一部の実施形態において、第１の治療有効量は、第２の治療有効量よりも多い。一部の実施形態において、第１の治療有効量は、第２の治療有効量未満である。一部の実施形態において、第１の治療有効量は、第２の治療有効量と同じである。一部の実施形態において、第１の投薬間隔は、第２の投薬間隔と同じである。一部の実施形態において、第１の投薬間隔は、第２の投薬間隔よりも長い（例えば、第１の投薬頻度は、第２の投薬頻度よりも低い）。一部の実施形態において、第１の投薬間隔は、第２の投薬間隔よりも短い（例えば、第１の投薬頻度は、第２の投薬頻度よりも高い）。一部の実施形態において、第１の投薬間隔は、固定投薬間隔であり、第２の投薬間隔は、個別化投薬間隔である。一部の実施形態において、第１の投薬間隔は、個別化投薬間隔であり、第２の投薬間隔は、固定投薬間隔である。一部の実施形態において、第１の投薬間隔及び第２の投薬間隔は、両方とも固定投薬間隔である。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、第１の投薬レジメンよりも長く継続する。一部の実施形態において、第１の投薬レジメンは、第２の投薬レジメンよりも長く継続する。

【０１１２】

一部の実施形態において、第１の投薬レジメンは、物質の少なくとも１回用量を対象に、例えば、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５回以上の用量を対象に投与することを含む。一部の実施形態において、第１の投薬レジメンは、Ｃｏｌ７物質を対象に少なくとも週１回、例えば、少なくとも週２、３、４、５、６、又は７回投与することを含む。一部の実施形態において、第１の投薬間隔は、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間（例えば、１週間）、２週間、３週間、又は４週間である。一部の実施形態において、第１の投薬レジメンは、Ｃｏｌ７物質を対象に週１回投与することを含む。一部の実施形態において、第１の投薬レジメンは、Ｃｏｌ７物質を対象に週１回未満、例えば、２週間ごとに１回、３週間ごとに１回、又は４週間ごとに１回投与することを含む。一部の実施形態において、第１の投薬レジメンは、１～１２週間、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２週間継続する。一部の実施形態において、第１の投薬レジメンは、Ｃｏｌ７物質の約０．１～５０ｍｇ／ｋｇ、例えば、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．２ｍｇ／ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ、約０．４ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約０．６ｍｇ／ｋｇ、約０．７ｍｇ／ｋｇ、約０．８ｍｇ／ｋｇ、約０．９ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ、約１．１ｍｇ／ｋｇ、約１．２ｍｇ／ｋｇ、約１．３ｍｇ／ｋｇ、約１．４ｍｇ／ｋｇ、約１．５ｍｇ／ｋｇ、約１．６ｍｇ／ｋｇ、約１．７ｍｇ／ｋｇ、約１．８ｍｇ／ｋｇ、約１．９ｍｇ／ｋｇ、約２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．１ｍｇ／ｋｇ、約２．２ｍｇ／ｋｇ、約２．３ｍｇ／ｋｇ、約２．４ｍｇ／ｋｇ、約２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．６ｍｇ／ｋｇ、約２．７ｍｇ／ｋｇ、約２．８ｍｇ／ｋｇ、約２．９ｍｇ／ｋｇ、約３．０ｍｇ／ｋｇ、約３．１ｍｇ／ｋｇ、約３．２ｍｇ／ｋｇ、約３．３ｍｇ／ｋｇ、約３．４ｍｇ／ｋｇ、約３．５ｍｇ／ｋｇ、約３．６ｍｇ／ｋｇ、約３．７ｍｇ／ｋｇ、約３．８ｍｇ／ｋｇ、約３．９ｍｇ／ｋｇ、約４．０ｍｇ／ｋｇ、約４．１ｍｇ／ｋｇ、約４．２ｍｇ／ｋｇ、約４．３ｍｇ／ｋｇ、約４．４ｍｇ／ｋｇ、約４．５ｍｇ／ｋｇ、約４．６ｍｇ／ｋｇ、約４．７ｍｇ／ｋｇ、約４．８ｍｇ／ｋｇ、約４．９ｍｇ／ｋｇ、約５．０ｍｇ／ｋｇ、約５．２、約５．４ｍｇ／ｋｇ　ｍｇ／ｋｇ、約５．６ｍｇ／ｋｇ、約５．８ｍｇ／ｋｇ、約６．０ｍｇ／ｋｇ、約６．２ｍｇ／ｋｇ、約６．４ｍｇ／ｋｇ、約６．６ｍｇ／ｋｇ、約６．８ｍｇ／ｋｇ、約７．０ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ、約８．０ｍｇ／ｋｇ、約８．５、約９．０ｍｇ／ｋｇ　ｍｇ／ｋｇ、約９．５ｍｇ／ｋｇ、約１０．０ｍｇ／ｋｇ、約１１．０ｍｇ／ｋｇ、約１２．０ｍｇ／ｋｇ、約１３．０ｍｇ／ｋｇ、約１４．０ｍｇ

／ｋｇ、約１５．０ｍｇ／ｋｇ、約２０．０ｍｇ／ｋｇ、約２５．０ｍｇ／ｋｇ、約３０．０ｍｇ／ｋｇ、約３５．０ｍｇ／ｋｇ、約４０．０ｍｇ／ｋｇ、約４５．０ｍｇ／ｋｇ、又は約５０．０ｍｇ／ｋｇの用量を投与することを含む。

【０１１３】

一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、物質の少なくとも１回用量を対象に、例えば、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５２、６０、７０、８０、９０、１００回以上の用量を対象に投与することを含む。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、少なくとも約１か月間、例えば、少なくとも約１、３、６、８、９、１２、１８、２４、３６か月間以上継続する。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、その開始から対象の生涯の終了まで継続する。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、Ｃｏｌ７物質を対象に約１日ごと、約２日ごと、約３日ごと、約４日ごと、約５日ごと、約６日ごと、約１週間に１回、約２週間ごと、約３週間ごと、約１か月に１回、約２か月ごと、約３か月ごと、約６か月ごと、又はそれよりも低頻度で投与することを含む。一部の実施形態において、第２の投薬間隔は、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間（例えば、１週間）、２週間、３週間、４週間、１か月間、２か月間、３か月間、６か月間以上である。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、Ｃｏｌ７物質を対象に約２週間ごとに投与することを含む。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、Ｃｏｌ７物質を対象に約４週間ごとに投与することを含む。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、Ｃｏｌ７物質の約０．１～５０ｍｇ／ｋｇ、例えば、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．２ｍｇ／ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ、約０．４ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約０．６ｍｇ／ｋｇ、約０．７ｍｇ／ｋｇ、約０．８ｍｇ／ｋｇ、約０．９ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ、約１．１ｍｇ／ｋｇ、約１．２ｍｇ／ｋｇ、約１．３ｍｇ／ｋｇ、約１．４ｍｇ／ｋｇ、約１．５ｍｇ／ｋｇ、約１．６ｍｇ／ｋｇ、約１．７ｍｇ／ｋｇ、約１．８ｍｇ／ｋｇ、約１．９ｍｇ／ｋｇ、約２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．１ｍｇ／ｋｇ、約２．２ｍｇ／ｋｇ、約２．３ｍｇ／ｋｇ、約２．４ｍｇ／ｋｇ、約２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．６ｍｇ／ｋｇ、約２．７ｍｇ／ｋｇ、約２．８ｍｇ／ｋｇ、約２．９ｍｇ／ｋｇ、約３．０ｍｇ／ｋｇ、約３．１ｍｇ／ｋｇ、約３．２ｍｇ／ｋｇ、約３．３ｍｇ／ｋｇ、約３．４ｍｇ／ｋｇ、約３．５ｍｇ／ｋｇ、約３．６ｍｇ／ｋｇ、約３．７ｍｇ／ｋｇ、約３．８ｍｇ／ｋｇ、約３．９ｍｇ／ｋｇ、約４．０ｍｇ／ｋｇ、約４．１ｍｇ／ｋｇ、約４．２ｍｇ／ｋｇ、約４．３ｍｇ／ｋｇ、約４．４ｍｇ／ｋｇ、約４．５ｍｇ／ｋｇ、約４．６ｍｇ／ｋｇ、約４．７ｍｇ／ｋｇ、約４．８ｍｇ／ｋｇ、約４．９ｍｇ／ｋｇ、約５．０ｍｇ／ｋｇ、約５．２ｍｇ／ｋｇ、約５．４ｍｇ／ｋｇ、約５．６ｍｇ／ｋｇ、約５．８ｍｇ／ｋｇ、約６．０ｍｇ／ｋｇ、約６．２ｍｇ／ｋｇ、約６．４ｍｇ／ｋｇ、約６．６ｍｇ／ｋｇ、約６．８ｍｇ／ｋｇ、約７．０ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ、約８．０ｍｇ／ｋｇ、約８．５ｍｇ／ｋｇ、約９．０ｍｇ／ｋｇ、約９．５ｍｇ／ｋｇ、約１０．０ｍｇ／ｋｇ、約１１．０ｍｇ／ｋｇ、約１２．０ｍｇ／ｋｇ、約１３．０ｍｇ／ｋｇ、約１４．０ｍｇ／ｋｇ、約１５．０ｍｇ／ｋｇ、約２０．０ｍｇ／ｋｇ、約２５．０ｍｇ／ｋｇ、約３０．０ｍｇ／ｋｇ、約３５．０ｍｇ／ｋｇ、約４０．０ｍｇ／ｋｇ、約４５．０ｍｇ／ｋｇ、又は約５０．０ｍｇ／ｋｇの用量を投与することを含む。

【０１１４】

一部の実施形態において、第２の投薬レジメンの第２の治療有効量及び／又は第２の投薬間隔は、少なくとも部分的に、第１の投薬レジメンの間又はその後の対象の評価に基づき決定される。一部の実施形態において、方法は、第２の投薬レジメン前に、対象を評価して、例えば、Ｃｏｌ７物質の有効性及び／又はＣｏｌ７物質に対する対象の応答を評価することをさらに含む。一部の実施形態において、方法は、第１の投薬レジメンの間、第２の投薬レジメンの間、並びに／又は第１及び第２の投薬レジメン間に１つ以上の臨床パラメータを評価することをさらに含む。

【０１１５】

本明細書に提供される方法は、第１の投薬レジメン（負荷期）及び第２の投薬レジメン（維持期）を含み得る。処置の開始時の負荷投薬期は、少なくとも部分的には、ＤＥＢ（例えば、ＲＤＥＢ）を有する対象における内因性コラーゲン７の重度の欠損のため初期強化期間を含み得る。理論により拘束されるものではないが、強化負荷投薬レジメンは、ｒｈＣｏｌ７の十分量を皮膚に提供してフィブリル形成を増加させ得る。一部の実施形態において、負荷投薬レジメンは、ｒＣｏｌ７組成物の１回用量の１日ごとに２回、１日ごと、２日ごと、３日ごと、４日ごと、５日ごと、６日ごと、１週間ごと、又は２週間ごとの投与を含む。一部の実施形態において、負荷投薬レジメンは、２、３、４、５、６回以上の用量を含み、例えば、負荷投薬レジメンは、３回以上の用量、又は４回以上の用量、又は５回以上の用量を含み得る。一部の実施形態において、負荷投薬レジメンは、少なくとも１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、１か月間、２か月間、３か月間以上継続する。一部の実施形態において、負荷用量は、約３ｍｇ／ｋｇのｒｈＣｏｌ７である。

【０１１６】

維持投薬レジメンは、負荷投薬レジメンよりも低頻度の対象の投薬を含み得る。一部の実施形態において、維持投薬レジメンは、ｒＣｏｌ７組成物の１回用量の１日ごと、２日ごと、３日ごと、４日ごと、５日ごと、６日ごと、１週間ごと、２週間ごと、３週間ごと、４週間ごと、１か月ごと、２か月ごと、３か月ごと、４か月ごと、５か月ごと、６か月ごと、又は１年ごとの投与を含む。ｒＣｏｌ７薬物製品は、同じ用量又は代替的には異なる用量で、負荷及び維持期に投与され得る。非限定的な例として、負荷投薬期における用量は、約３．０ｍｇ／ｋｇであり、維持投薬期に投与される用量は、約３．０ｍｇ／ｋｇである。維持期間は、４か月間、５か月間、６か月間、７か月間、８か月間、９か月間、１０か月間、１１か月間、１年間、１年半、２年間、５年間、１０年間以上、例えば、患者の生涯継続し得る。

【０１１７】

一部の実施形態において、用量頻度、用量、及び継続期間を含む投薬レジメン（例えば、第１の投薬レジメン及び／又は第２の投薬レジメン）は、対象の反応、副作用、及び処置有効性に従ってパーソナライズされる。一部の実施形態において、用量頻度、用量、及び継続期間を含む投薬レジメン（例えば、第１の投薬レジメン及び／又は第２の投薬レジメン）は、固定される（例えば、対象の詳細に基づき個別化されない）。

【０１１８】

一部の実施形態において、処置レジメンは、ＲＤＥＢを有する患者へのｒＣｏｌ７組成物の約３．０ｍｇ／ｋｇの少なくとも１回の負荷用量の１日ごと、１日ごとに２回、１日ごとに３回、又は１週間ごと、及び約３．０ｍｇ／ｋｇの少なくとも１回の維持用量の１週間ごとの投与を含む。一部の実施形態において、負荷期の投薬間隔は、約１日間である。一部の実施形態において、負荷期の投薬間隔は、約１週間である。

【０１１９】

一部の実施形態において、処置レジメンは、ＲＤＥＢを有する患者へのｒＣｏｌ７組成物の約３．０ｍｇ／ｋｇの少なくとも１回の負荷用量の１日ごと、１日ごとに２回、１日ごとに３回、又は１週間ごと、及び約３．０ｍｇ／ｋｇの少なくとも１回の維持用量の隔週の投与を含む。一部の実施形態において、負荷期の投薬間隔は、約１日間である。一部の実施形態において、負荷期の投薬間隔は、約１週間である。

【０１２０】

一部の実施形態において、処置レジメンは、ＲＤＥＢを有する患者へのｒＣｏｌ７組成物の約３．０ｍｇ／ｋｇの少なくとも１回の負荷用量の１日ごと、１日ごとに２回、１日ごとに３回、又は１週間ごと及び約３．０ｍｇ／ｋｇの少なくとも１回の維持用量の１か月ごとの投与を含む。一部の実施形態において、負荷期の投薬間隔は、約１日間である。一部の実施形態において、負荷期の投薬間隔は、約１週間である。

【０１２１】

一部の実施形態において、処置レジメンは、ＲＤＥＢを有する患者へのｒＣｏｌ７組成

物の約３．０ｍｇ／ｋｇの少なくとも１回の負荷用量の１日ごと、１日ごとに２回、１日ごとに３回、又は１週間ごと及び約３．０ｍｇ／ｋｇの少なくとも１回の維持用量の２か月ごとの投与を含む。一部の実施形態において、負荷期の投薬間隔は、約１日間である。一部の実施形態において、負荷期の投薬間隔は、約１週間である。

【０１２２】

一部の実施形態において、処置レジメンは、ＲＤＥＢを有する患者へのｒＣｏｌ７組成物の約３．０ｍｇ／ｋｇの少なくとも１回の負荷用量の１日ごと、１日ごとに２回、１日ごとに３回、又は１週間ごと及び約３．０ｍｇ／ｋｇの少なくとも１回の維持用量の３か月ごとの投与を含む。一部の実施形態において、負荷期の投薬間隔は、約１日間である。一部の実施形態において、負荷期の投薬間隔は、約１週間である。

【０１２３】

一部の実施形態において、本開示の方法は、対象にＣｏｌ７物質（例えば、ｒｈＣｏｌ７物質）を第１の投薬レジメン及び第２の投薬レジメンに従って静脈内投与することを含み、第１の投薬レジメンは、（ｉ）Ｃｏｌ７物質の約０．１～５．０ｍｇ／ｋｇ、約０．３～５．０ｍｇ／ｋｇ、約０．５～５．０ｍｇ／ｋｇ、約１．０～５．０ｍｇ／ｋｇ、約０．１～３．０ｍｇ／ｋｇ、約０．３～３．０ｍｇ／ｋｇ、約０．５～３．０ｍｇ／ｋｇ、又は約１．０～３．０ｍｇ／ｋｇ、例えば、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ、約３．０ｍｇ／ｋｇ、又は約５．０ｍｇ／ｋｇの第１の負荷用量の、処置１日目の投与；（ｉｉ）Ｃｏｌ７物質の約０．１～５．０ｍｇ／ｋｇ、約０．３～５．０ｍｇ／ｋｇ、約０．５～５．０ｍｇ／ｋｇ、約１．０～５．０ｍｇ／ｋｇ、０．１～３．０ｍｇ／ｋｇ、約０．３～３．０ｍｇ／ｋｇ、約０．５～３．０ｍｇ／ｋｇ、又は約１．０～３．０ｍｇ／ｋｇ，例えば、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ、約３．０ｍｇ／ｋｇ、又は約５．０ｍｇ／ｋｇの第２の負荷用量の、第１の負荷用量の投与の約１週間後の投与；（ｉｉｉ）Ｃｏｌ７物質の約０．１～５．０ｍｇ／ｋｇ、約０．３～５．０ｍｇ／ｋｇ、約０．５～５．０ｍｇ／ｋｇ、約１．０～５．０ｍｇ／ｋｇ、約０．１～３．０ｍｇ／ｋｇ、約０．３～３．０ｍｇ／ｋｇ、約０．５～３．０ｍｇ／ｋｇ、又は約１．０～３．０ｍｇ／ｋｇ、例えば、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ、約３．０ｍｇ／ｋｇ、又は約５．０ｍｇ／ｋｇの第３の負荷用量の、処置の３週目の投与；及び任意選択で（ｉｖ）Ｃｏｌ７物質の約０．１～５．０ｍｇ／ｋｇ、約０．３～５．０ｍｇ／ｋｇ、約０．５～５．０ｍｇ／ｋｇ、約１．０～５．０ｍｇ／ｋｇ、約０．１～３．０ｍｇ／ｋｇ、約０．３～３．０ｍｇ／ｋｇ、約０．５～３．０ｍｇ／ｋｇ、又は約１．０～３．０ｍｇ／ｋｇ、例えば、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ、約３．０ｍｇ／ｋｇ、又は約５．０ｍｇ／ｋｇの第４の負荷用量の、処置の４週目の投与を含む。一部の実施形態において、第１の負荷用量、第２の負荷用量、第３の負荷用量、及び任意選択の第４の負荷用量の少なくとも１つは、他の３つと異なる。一部の実施形態において、第１の負荷用量、第２の負荷用量、第３の負荷用量、及び任意選択の第４の負荷用量は、同じである。一部の実施形態において、第１の負荷用量は、約３．０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第２の負荷用量は、約３．０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第３の負荷用量は、約３．０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第４の負荷用量は、約３．０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第１の負荷用量、第２の負荷用量、第３の負荷用量、及び任意選択の第４の負荷用量は、各３．０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第２の投薬レジメン（維持期）は、第１の投薬レジメン（負荷期）の完了後に実施される。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、第１の投薬レジメンの完了直後（例えば、第１の投薬レジメンの最終用量の投与及び対応する投薬間隔後）に実施される。一部の実施形態において、休薬日が第１の投薬レジメンと第２の投薬レジメンとの間で使用される。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、Ｃｏｌ７物質の１日ごと、１日ごとに２回、１週間ごと、２週間ごと、３週間ごと、４週間ごと、１か月ごと、２か月ごと、３か月ごと、４か月ごと、５か月ごと、６か月ごと、又は

１年ごとの用量の投与を含む。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、約０．１～５．０ｍｇ／ｋｇ、約０．３～５．０ｍｇ／ｋｇ、約０．５～５．０ｍｇ／ｋｇ、約１．０～５．０ｍｇ／ｋｇ、約０．１～３．０ｍｇ／ｋｇ、約０．３～３．０ｍｇ／ｋｇ、約０．５～３．０ｍｇ／ｋｇ、又は約１．０～３．０ｍｇ／ｋｇ、例えば、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ、約３．０ｍｇ／ｋｇ、又は約５．０ｍｇ／ｋｇのＣｏｌ７物質の投与を含む。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、約３．０ｍｇ／ｋｇのＣｏｌ７物質の投与を含む。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンの継続期間は、対象が維持用量を１年間超、又は５年間超、又は１０年間超、又は対象の生涯受けるような継続期間である。

【０１２４】

一部の実施形態において、それが必要とされる対象（例えば、ヒト対象）における皮膚障害（例えば、ＤＥＢ、例えば、ＲＤＥＢ若しくはＤＤＥＢ）を処置する、又は皮膚障害、例えば、ＤＥＢの症状若しくは合併症を軽減し、緩和し、低減させ、改善し、その発症を遅延させ、その進行を遅延させ、除去し、及び／若しくは治癒する方法は、Ｃｏｌ７物質（例えば、ｒｈＣｏｌ７物質）を第１の投薬レジメン及び第２の投薬レジメンに従って投与することを含み：ｉ）第１の投薬レジメンは、物質の第１の治療有効量を第１の投薬間隔に従って投与することを含み；ｉｉ）第２の投薬レジメンは、物質の第２の治療有効量を第２の投薬間隔に従って投与することを含み：ａ）第１の投薬レジメンは、少なくとも１週間継続し、第１の頻度は、１週間ごとであり、第１の有効量は、約０．１～１０ｍｇ／ｋｇであり；ｂ）第２の投薬レジメンは、少なくとも４週間継続し、第２の頻度は、２週間ごとであり、第２の有効量は、約０．１～１０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第１の投薬レジメンに従う投与は、第２の投薬レジメンに従う投与前に実施される。一部の実施形態において、第１の投薬レジメンに従う投与は、第２の投薬レジメンに従う投与直前に実施される（例えば、本明細書に記載のとおり）。一部の実施形態において、第１の投薬レジメンと第２の投薬レジメンとの間にギャップは存在しない（例えば、第２の投薬レジメンは、第１の投薬レジメンの最終用量が投与され、対応する投薬間隔が経過した後に開始する）。一部の実施形態において、少なくとも１日間、例えば、少なくとも２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、１週間、２週間以上のギャップが第１の投薬レジメンと第２の投薬レジメンとの間に存在する。一部の実施形態において、第１の投薬レジメンは、４週間継続する。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、少なくとも７週間継続する。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンは、Ｃｏｌ７物質を対象に対象の生涯にわたり投与することを含む。一部の実施形態において、第１の有効量及び第２の有効量は、同じである。一部の実施形態において、第１の有効量は、約０．１～５．０ｍｇ／ｋｇ、約０．３～５．０ｍｇ／ｋｇ、約０．５～５．０ｍｇ／ｋｇ、約１．０～５．０ｍｇ／ｋｇ、約０．１～３．０ｍｇ／ｋｇ、約０．３～３．０ｍｇ／ｋｇ、約０．５～３．０ｍｇ／ｋｇ、又は約１．０～３．０ｍｇ／ｋｇ、例えば、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ、約３．０ｍｇ／ｋｇ、又は約５．０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第１の有効量は、０．３ｍｇ／ｋｇ又は３．０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第２の有効量は、約０．１～５．０ｍｇ／ｋｇ、約０．３～５．０ｍｇ／ｋｇ、約０．５～５．０ｍｇ／ｋｇ、約１．０～５．０ｍｇ／ｋｇ、約０．１～３．０ｍｇ／ｋｇ、約０．３～３．０ｍｇ／ｋｇ、約０．５～３．０ｍｇ／ｋｇ、又は約１．０～３．０ｍｇ／ｋｇ、例えば、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ、約３．０ｍｇ／ｋｇ、又は約５．０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第２の有効量は、０．３ｍｇ／ｋｇ又は３．０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、第１の有効量及び第２の有効量は、同じである。一部の実施形態において、第１の有効量及び第２の有効量は、両方とも３．０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、対象は、ＲＤＥＢを有する。一部の実施形態において、第２の投薬レジメンの１つ以上のパラメータ（例えば、継続期間、第２の頻度、第２の有効量）は、少なくとも部分的に、第１の投薬レジメンの間又は完了後の対象の１つ以上の臨床パラメータの評価に基づき決定

される。

【０１２５】

処置有効性の評価

本明細書に考察されるとおり、処置レジメンは、対象の応答に従う用量頻度、投与量、及び継続期間、副作用、並びに処置有効性に関してパーソナライズされ得る。一部の実施形態において、処置されている対象は、処置有効性について査定及び評価され（例えば、第１の投薬レジメンと第２の投薬レジメンとの間）；このような評価は、処置スケジュールを個別化するために使用され得る。

【０１２６】

ＤＥＢ患者は、活動性及び慢性の創傷により表され、例えば、内容が参照により全体として本明細書に組み込まれるファイン（Ｆｉｎｅ）ら（ジャーナル・オブ・アメリカン・アカデミー・オブ・デルマトロジー（Ｊ Ａｍ Ａｃａｄ Ｄｅｒｍａｔｏｌ）、２００８年、第５８巻（６）、ｐ．９３１～５０２）により記載される分類系により支持される体表面積（ＢＳＡ）病変の割合に基づく皮膚病変ごとの異なる程度の疾患重症度（例えば、軽度、中等度、又は重度）を有し得る。患者のベースライン（処置前測定値）からの変化は、ｒｈＣｏｌ７タンパク質療法の間及び／又は後に評価され得る。一部の例において、１つ以上の標的創傷が処置有効性評価のために選択される。評価のために標的化される創傷は、約３～１００ｃｍ^{2}のサイズであり得る。創傷は、医学的写真撮影を使用して得られる画像及び／又は医師による査定で査定され得る。各創傷は、個々に１回以上、例えば、Ｃｏｌ７物質の初回用量後の各用量で評価され得る。創傷の評価は、ベースラインからの変化についての７点スケール（表１）を使用し得る。

【０１２７】

【表１】

表 1: 創傷特異的 7 点スケール

スコア	定義
1	著明改善
2	中等度改善
3	軽度改善
4	不変
5	軽度悪化
6	中等度悪化
7	著明悪化

【０１２８】

皮膚創はまた、全身及び創傷基準医学的イメージングを含む、定量的創傷表面積（ＷＳＡ）についてのイメージング方法を使用して査定され得る。一部の実施形態において、ＷＳＡは、処置の主要パラメータとして測定され得る。本明細書において使用される場合、ＷＳＡは、創傷罹患体表面積（ＢＳＡ）の割合と定義され、ＷＳＡの計算尺度を推定ＢＳ

Ａにより割ったものである。ＷＳＡは、患者集団に対して、創傷境界、及び創傷の重症度の他のアスペクトにより定義される。創傷としては、急性創、例えば、水膨れ、びらん、及び痂皮びらん、並びに慢性創が挙げられ得る。ＷＳＡ法は、内容が参照により全体として本明細書に組み込まれるワラス（Ｗａｌｌａｃｅ）（ランセット（Ｔｈｅ　Ｌａｎｃｅｔ）、１９５１年）による９つの身体領域の規則に基づき、並びに／又は乾癬面積及び重症度指標（Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ　Ａｒｅａ　ａｎｄ　Ｓｅｖｅｒｉｔｙ　Ｉｎｄｅｘ）（ＰＡＳＩ）（バース－ジョーンズ（Ｂｅｒｔｈ－Ｊｏｎｅｓ）ら、２００６年；ラングレー（Ｌａｎｇｌｅｙ）、２００４年）に基づき得る。一部の例において、ＷＳＡは、ハンドヘルド３次元カメラでの創傷基準定量的医学的イメージングにより測定され得る。

【０１２９】

さらに、全般的評価（Ｇｌｏｂａｌ　Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ）（ＧＡ）が、創傷の平均全体重症度の臨床的評価の基礎として使用され得る（表２）。

【０１３０】

【表２】

表 2: 全般的評価 (GA)

スコア	定義
0=消失	水膨れなし、びらんなし、軽微な紅斑及び／又は色素変化が存在し得る
1=ほぼ消失	２つ以下の小さい水膨れ、びらんのかすかな徴候が存在し得る、痂皮形成の証拠はほとんど知覚できない、わずかな紅斑
2=軽症	大部分の小さい水膨れ及び一部の中等度水膨れ、軽微なびらん、明らかな痂皮形成、確実な境界明瞭の紅斑
3= 中等症	小さい水膨れ及び中等度水膨れの混在、確実なびらん、限局された痂皮形成、顕著な紅斑
4= 重症	中等度水膨れ及び大きい水膨れの混在、顕著なびらん、潰瘍が存在し得る、顕著及び広範な痂皮形成、強い紅斑

【０１３１】

ｒＣｏｌ７補充処置（例えば、本明細書に記載のもの）の経過の間、生検物（例えば、パンチ皮膚生検物）が間隔を空けて、例えば、第１の投薬レジメン（例えば、負荷投薬期）及び／又は第２の投薬レジメン（例えば、維持投薬期）間の用量間で、皮膚のＤＥＪ中へのＣｏｌ７タンパク質の堆積を直接測定するために得られ得る。測定は、抗Ｃｏｌ７抗体を使用する免疫蛍光（ＤＩＦ）染色で行われ得る。免疫電子顕微鏡法（ＩＥＭ）も、組織中で機能的アンカリングフィブリルが形成するか否か、及びｒｈＣｏｌ７タンパク質療法後に真皮表皮分離が好転されるか否かを評価するために実施され得る。

【０１３２】

一部の実施形態において、吸引水膨れ時間（ＳＢＴ）が、表皮真皮皮膚接着を測定し、

それにより処置有効性を評価するため、及び投薬レジメンを修正するために決定され得る。ＲＤＥＢ皮膚水膨れは正常皮膚よりも容易であるためである。

【０１３３】

一部の実施形態において、ＤＥＢ患者集団に関連する他の合併症及び症状、例えば、胃腸関連臨床症状、及び他の非皮膚全身症状、嚥下障害（嚥下の困難）、眼のびらん、爪形成異常、脱毛症、及び手足のミトン状変形並びに皮膚癌が評価される（例えば、ファイン（Ｆｉｎｅ）ら著、ジャーナル・オブ・アメリカン・アカデミー・オブ・デルマトロジー（Ｊ Ａｍ Ａｃａｄ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．）、２０１４年、第７０巻、ｐ．１１０３～１１２６参照）。他の実施形態において、複数区域の皮膚病変を含む皮膚病態、例えば、乾癬又はアトピー性皮膚炎の全般的評価が実施される。

【０１３４】

一部の実施形態において、ｒＣｏｌ７補充療法を受けている対象は、疾患重症度及び応答を特徴付けするために使用される測定法である、表皮水泡症疾患活動性及び瘢痕形成指標（Ｅｐｉｄｅｒｍｏｌｙｓｉｓ Ｂｕｌｌｏｓａ Ｄｉｓｅａｓｅ Ａｃｔｉｖｉｔｙ ａｎｄ Ｓｃａｒｒｉｎｇ Ｉｎｄｅｘ）（ＥＢＤＡＳＩ）活動サブスケールを使用して日常活動全体について評価される。対象は処置前に評価され、ＤＥＢの皮膚及び全身症状を検討して患者のＥＢの全体的重症度（例えば、重症度の全般的印象（Ｇｌｏｂａｌ Ｉｍｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ）、ＧＩＳ）についてのベースライン状態を付与され得る。ＧＩＳは、例えば、軽度とも、中等度とも、重度とも評価され得ない。処置開始後、対象は各投薬後に評価され、ＤＥＢの皮膚及び全身症状を検討して全体的状態変化を付与され得る。状態変化は、変化の全般的印象（ＧＩＣ）と称される。変化スコアは、表１に示されるとおり１から７までである。

【０１３５】

組み合わせ処置

一態様において、Ｃｏｌ７物質（例えば、ｒｈＣｏｌ７物質）は、ＤＥＢのための他の１つ以上の他の処置、例えば、患者におけるＤＥＢ、例えば、ＲＤＥＢに伴う皮膚創のための１つ以上の処置との組み合わせで使用され得る。

【０１３６】

本明細書に提供される全身ｒｈＣｏｌ７補充療法との組み合わせで使用され得る他の処置としては、限定されるものではないが、局所療法（例えば、それぞれの内容が参照により全体として本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第２０１５／３１３９６７号明細書に記載のＣｏｌ７を含む局所クリーム剤又は米国特許出願公開第２０１８／３６９１６４号明細書に記載のコエンザイムＱ１０を含む局所療法）；Ｃｏｌ７の細胞ベース送達（例えば、内容が参照により全体として本明細書に組み込まれるＰＣＴ出願公開の国際公開第２０１７／１２０１４７号における皮膚ケラチノサイト媒介Ｃｏｌ７送達）；Ｃｏｌ７のウイルスベクター媒介送達（例えば、内容が参照により全体として本明細書に組み込まれるＰＣＴ出願公開の国際公開第２０１７／１７６３３６号におけるＣｏｌ７の単純ヘルペスウイルス（ＨＳＶ）媒介送達）；ＣＯＬ７Ａ１未成熟終止コドン（ＰＴＣ）変異のリードスルーを誘導するアミノグリコシド剤（例えば、アタナソバ（Ａｔａｎａｓｏｖａ）ら著、ジャーナル・オブ・インベスティゲイティブ・デルマトロジー（Ｊ Ｉｎｖｅｓｔ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．）、２０１７年、第１３７巻（９）、ｐ．１８４２～１８４９に記載の、例えば、ゲンタマイシン及びアンレキサノクス）；ＲＮＡ編集療法（例えば、ブレマー（Ｂｒｅｍｅｒ）ら著、モレキュラー・セラピー・ヌクレイック・アシッズ（Ｍｏｌ Ｔｈｅｒ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ．）、２０１６年、第５巻、ｅ３７９）；並びに／又は包帯、ラップ、縫合、ステッチ、ブレース、パッチ、シーリングフィルム及びグルー（例えば最初に液体として施与される包帯）、ステープル、クリップなどを含む物理的介入が挙げられ得る。

【０１３７】

一部の実施形態において、全身ｒｈＣｏｌ７タンパク質療法は、抗感染剤（例えば、抗生物質）、酸化防止剤（例えば、ビタミンＢ３、ビタミンＡ、又はビタミンＣ）、成長因

子（例えば、ＦＧＦＰ）、抗炎症剤、鎮痛剤、及び／又は別の皮膚治癒剤、例えば、抗生物質製剤、防腐剤、ヒドロゲル、親水コロイド、アルギン酸塩、ワセリン、アロエベラ、クレンジング剤、洗浄剤、保湿剤、又は物理的介入（例えば、本明細書に記載のもの）の組み合わせで使用される。

【０１３８】

均等物及び範囲

当業者は、単なる定型的実験を使用して、本明細書に記載の開示による具体的な実施形態に対する多くの均等物を認識し、又は確認することができる。本開示の範囲は、上記の詳細な説明に限定されることが意図されるものではなく、添付の特許請求の範囲に記述されるとおりである。

【０１３９】

請求項において、冠詞、例えば、「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、矛盾が示されない限り、又は特に文脈から明らかでない限り、１つ又は２つ以上を意味し得る。群の１つ以上のメンバー間に「又は」を含む請求項又は詳細な説明は、矛盾が示されない限り、又は特に文脈から明らかでない限り、群メンバーの１つ、２つ以上、又は全てが所与の産物又はプロセスに存在し、用いられ、又はそうでなければ関連する場合、充足されるとみなされる。本開示は、群の厳密に１つのメンバーが所与の産物又はプロセスに存在し、用いられ、又はそうでなければ関連する実施形態を含む。本開示は、２つ以上の群メンバー、又は群メンバー全体が所与の産物又はプロセスに存在し、用いられ、又はそれでなければ関連する実施形態を含む。

【０１４０】

用語「含む」は、非限定的であることが意図され、追加の要素又はステップの包含を許容するが要求しないことにも留意されたい。したがって、用語「含む」が本明細書において使用される場合、用語「からなる」も包含及び開示される。

【０１４１】

範囲が挙げられる場合、端点が含まれる。さらに、特に示されない限り、又は特に文脈及び当業者の理解から明らかでない限り、範囲として表現される値は、特に文脈が明示しない限り、本開示の異なる実施形態において記述される範囲内の、その範囲の下限の単位の１０分の１までの任意の具体的な値又は下位範囲を想定し得ることが理解されるべきである。

【０１４２】

加えて、先行技術の範囲内に収まる本開示の任意の特定の実施形態は、請求項のいずれか１つ以上から明示的に除外され得ることが理解されるべきである。このような実施形態は、当業者に公知であるとみなされるため、除外が本明細書に明示的に記述されない場合であっても、それらは除外され得る。本開示の組成物の任意の特定の実施形態（例えば、任意の抗生物質、治療又は活性成分；任意の産生方法；任意の使用方法など）は、先行技術の存在に関連するか否かに関わらず、任意の理由で任意の１つ以上の請求項から除外され得る。

【０１４３】

使用されている文言は、限定ではなく説明の文言であること、並びに添付の請求項の範囲内の変更が、その広い態様における本開示の真の範囲及び趣旨から逸脱することなく行われ得ることが理解されるべきである。

【０１４４】

本開示は、いくつかの記載される実施形態に関してある程度の長さである程度特定して説明されている一方、任意のそのような特定又は実施形態又は任意の特定の実施形態に限定されるべきとは意図されないが、先行技術に照らしてそのような請求項の最も広い可能な解釈を提供するように、したがって本開示の意図される範囲を有効に包含するように、添付の請求項を参照して解釈されるべきである。

【実施例】

【０１４５】

実施例１：インビトロ薬物動態試験

血小板凝集

血小板凝集活性及び溶血活性は、フォン・ヴィレブランド因子（ｖＷＦ）とのＣ７α鎖のＮ末端非コラーゲン様ドメイン１（ＮＣ－１）の相同性により引き起こされ得る（ライネヴェーバー・Ｓ（Ｌｅｉｎｅｗｅｂｅｒ　Ｓ）ら著、欧州生化学会連合レターズ（ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔ．）、２０１１年、第５８５巻（１２）、ｐ．１７４８～５２）。

【０１４６】

この試験において、ｒｈＣｏｌ７物質は、１ミリリットル当たり最大２００マイクログラムの濃度（μｇ／ｍＬ）でサル及びヒト血液サンプル中のインビトロ血小板凝集の潜在性について試験された。クエン酸化全血サンプルが６人のヒト対象及び６匹のカニクイザルから回収された。血小板リッチ血漿（ＰＲＰ）サンプルが調製され、ヒトＰＲＰにおいて１マイクロリットル当たり２４４×１０^{3}～２６７×１０^{3}個の細胞（細胞／μＬ）及びサルＰＲＰにおいて２１０×１０^{3}～２５５×１０^{3}個の細胞／μＬの血小板濃度に達するように標準化された。サンプルは、３７℃で２分間予熱されたキュベット中で血小板凝集計にデュプリケートでロードされてから、０．９％のＮａＣｌ（陰性対照）；ＲｅｏＰｒｏ（登録商標）（阻害対照）；コラーゲン（陽性対照）；基準物質（緩衝液）；ヒトＰＲＰ中２、５０、１００及び２００μｇ／ｍＬの最終濃度のｒｈＣｏｌ７組成物；又はサルＰＲＰ中２、２５、６２及び１２６μｇ／ｍＬの最終濃度のｒｈＣｏｌ７組成物でスパイクされた。スパイク直後、血小板凝集が６分間モニタリングされた。結果は、２、５０、１００及び２００μｇ／ｍＬのｒｈＣｏｌ７でのヒトＰＲＰのインビトロ処置後に活性化効果が観察されなかったことを示す。ｒｈＣｏｌ７はまた、２、２５、６２及び１２６μｇ／ｍＬのｒｈＣｏｌ７でのサルＰＲＰのインビトロ処置後に生物学的に有意な活性化効果を示さなかった。わずかな用量依存的増加がサルＰＲＰにおいて観察されたが、このわずかな増加は、コラーゲン陽性対照と比較して生物学的に有意ではなかった。

【０１４７】

コラーゲン陽性対照と比較してサル血小板リッチ血漿（ＰＲＰ）中で観察される血小板活性化及び凝集の生物学的に有意な増加は存在しない。血小板活性化効果は、最大２００μｇ／ｍＬのｒｈＣｏｌ７物質でのヒトＰＲＰのインビトロ処置後に観察されなかった。

【０１４８】

溶血

ｒｈＣｏｌ７組成物の溶血潜在性は、ラット、カニクイザル、及びヒトからの血液中でインビトロで調査された。ビヒクル（１０ｍＭのリン酸ナトリウム、５ｍＭのクエン酸ナトリウム、７０ｍＭのＮａＣｌ、１００ｍＭのＬ－アルギニン、１．７％のスクロース、及び０．０５％（ｖ／ｖ）のポリソルベート２０、ｐＨ７．２）中で製剤化されたｒｈＣｏｌ７物質が、Ｃｒｌ：ＣＤ（ＳＤ）ラットからのラット全血サンプル中で４０、９５、及び１８５μｇ／ｍＬの濃度で；非ヒト霊長類（カニクイザル）全血中で２５、６２．５、及び１２５μｇ／ｍＬの濃度で；及びヒト全血中で５０、１００、及び２００μｇ／ｍＬの濃度で検査された。３つの同時対照検査は対照ビヒクルを使用して実施され；各タイプの血液において陽性（脱イオン水）及び陰性（注射用０．９％塩化ナトリウム）対照品が検査された。サンプル当たりの血液及び処置容量は全ての検査について各０．５ｍＬ（合計１．０ｍＬ）であり、各検査について５つのレプリケートを使用して実施された。各インキュベーションは、およそ３７℃でおよそ６０分間実施された。各サンプルについての溶血割合は、マクロー（Ｍａｋｒｏｏ）ら著（アジアン・ジャーナル・オブ・トランスフュージョン・サイエンス（Ａｓｉａｎ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｔｒａｎｓｆｕｓｉｏｎ　Ｓｃｉｅｎｃｅ）、２０１１年、第５巻、ｐ．１５～１７）から修正された式に従って計算された。

【０１４９】

ラット、非ヒト霊長類、及びヒト血液中で、溶血は陽性対照群において検出され、平均溶血パーセント値は３４．６％から３７．０％までの範囲であった。３つの血液マトリックスの各々の全ての曝露レベルにおいて、溶血は検出されなかった。処置群についての平

均溶血パーセント値は、０．３％から０．５％までの範囲であった。溶血は陰性対照群においてもビヒクル対照群においても検出されなかった。平均溶血パーセント値は、陰性対照について０．３％から１．２％までの範囲であり、ビヒクル対照については０．３％から０．６％までの範囲であった。これらの結果によれば、溶血は、ラット血液中で１８５μｇ／ｍＬのｒｈＣｏｌ７の濃度まで、非ヒト霊長類血液中で１２５μｇ／ｍＬのｒｈＣｏｌ７の濃度まで、及びヒト血液中２００μｇ／ｍＬのｒｈＣｏｌ７の濃度まで検出されなかった。

【０１５０】

実施例２：マウスＤＥＢモデルにおけるｒｈＣｏｌ７組成物の前臨床有効性試験（インビボ主要薬物動態試験）

ＣＯＬ７Ａ１遺伝子が標的化により不活性化されたＤＥＢのマウスモデル（Ｃｏｌ７ａ１－／－）（ハイノネン（Ｈｅｉｎｏｎｅｎ）ら著、ジャーナル・オブ・セル・サイエンス（Ｊ　Ｃｅｌｌ　Ｓｃｉ．）、１９９９年、第１１２巻、ｐ．３６４１～３６４８）は、真皮表皮ＢＭＺで検出可能なＣｏｌ７を有さず、アンカリングフィブリルを完全に欠き、その腹側表面上に広範な皮膚水膨れを、その肢及び頸部上に出血性水膨れを有して生まれ、典型的には出生１週目以内に死亡が観察される。このＤＥＢマウスモデル（Ｃｏｌ７ａ１－／－）は、重度ヒト劣性ＤＥＢ（ＲＤＥＢ）の臨床的、組織学的、及び微細構造的提示を模倣する重度の水膨れ形成をもたらす。このマウスモデルを使用して、非臨床有効性試験が、ｒｈＣｏｌ７静脈内投薬後のアンカリングフィブリルの形成、ｒｈＣｏｌ７の分布及び局在化、並びに組織学的及び生存効果を試験するために、ｒｈＣｏｌ７薬物製品の静脈内投与後の用量依存的応答及び有効性について実施された。試験デザインは表３にまとめられる。表３において、１６μｇ、２８μｇ及び４０μｇの用量は、２ｇの体重基準でそれぞれおよそ８、１４及び２０ｍｇ／ｋｇに等しい。

【０１５１】

【表３－１】

表 3: DEB マウスにおける主要薬物動態試験の実験デザイン

	実験デザイン	投与方法	用量及び濃度	測定
試験 1	生後 2/3 日目(PND 2/3) DEB マウスに対する単回用量 n=27 (rhCol7) n=20 (FB-Col7 n=13 (対照ビヒクル)	i.v. ボーラス (浅側頭静脈)	ビヒクル対照 PBS (リン酸緩衝液生理食塩水, 0.5mM EDTA), 40μL, rhCol7 (バッチ 1) (16μg; 40μL), FB-rCol7 (16μg; 40μL)	分布、組織学的及び生存期間エンドポイント

【０１５２】

【表３－２】

	実験デザイン	投与方法	用量及び濃度	測定
試験 2	PND 2/3 DEB マウスに対する 7 日間の 1 日ごとの用量 n=3 (対照ビヒクル) n=5 (FB-Col7) n=6 (rhCol7)	i.d. 注射 (背側)	対照 PBS (40μL), rhCol7 (バッチ 1) (16μg; 40μL), FB-rCol7 (16μg; 40μL)	アンカリングフィブリルの形成
試験 3	PND 2/3 DEB マウスに対する単回用量 n=3 (対照ビヒクル) n=3 (FB-Col7) n=7 (rhCol7; 40μg) n=3 (rhCol7; 28μg)	i.v. ボーラス (浅側頭静脈)	対照 PBS (40μL), rhCol7 (バッチ 1) (28 μg; 70μL), rhCol7 (バッチ 1) (40μg; 100μL) FB-rCol7 (40μg; 100μL)	アンカリングフィブリルの形成
試験 4	PND 2/3 DEB マウスに対する単回用量	i.v. ボーラス (浅側頭静脈)	ビヒクル対照PBS (40μL); ビヒクル2 (137 mM 塩化ナトリウム, 2.7 mM 塩化カリウム, 10 mM リン酸塩, 0.5 mM EDTA, pH 7.1) (40μL); rhCol7: 2.5mg/kg (5μg/40μL);又は8 mg/kg (16μg/40μL),又は 14mg/kg (28μg / 70μL) (バッチ1)	分布、組織学的改善
試験 5	PND 2/3 DEB マウスに対する 1、3 及び 5 日目の反復投薬 n=3 (対照) n=5 (rhCol7, 0.5mg/kg) n=6 (rhCol7, 1mg/kg) n=6 (rhCol7, 5mg/kg)	i.v. ボーラス (浅側頭静脈)	ビヒクル対照PBS (40μL); ビヒクル 2 (40 μL); rhCol7: 0.5mg/kg (40μL);又は 1mg/kg (40μL);又は 5mg/kg (70μL) (バッチ 2)	分布、組織学的改善

【０１５３】

【表３－３】

	実験デザイン	投与方法	用量及び濃度	測定
試験 6	PND 2/3 DEB マウスに対する単回用量 n=11 (対照) n=19 (rhCol7, 16μg, 40μL) (バッチ 2) n=14 (rhCol7, 16μg, 40μL) (バッチ 1)	i.v. ボーラス (浅側頭静脈)	ビヒクル対照PBS (40μL); rhCol7 (16μg; 40μL) (バッチ 1 及び 2)	分布、組織学的及び生存期間エンドポイント
試験 7	PND 2/3 DEB マウスに対する単回用量 n=10 (対照) n=26 (rhCol7_バッチ 3, 16μg, 40μL) n=26 (rhCol7_バッチ 4, 16μg, 40μL)	i.v. ボーラス (浅側頭静脈)	ビヒクル (10 mM リン酸ナトリウム, 5 mM クエン酸ナトリウム, 70 mM 塩化ナトリウム, 100 アルギニン, 50 mM スクロース, 0.05% ポリソルベート20, pH 7.1) (40μL) rhCol7 (バッチ3及び4) (16μg; 40μL)	分布、組織学的及び生存期間エンドポイント

【０１５４】

試験１～３において、新生児ＤＥＢ　Ｃｏｌ７ａ１－／－マウスは、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）及び製剤ビヒクル対照、ｒｈＣｏｌ７組成物（バッチ１、２、及び３）又は基準Ｃｏｌ７（線維芽細胞に由来する野生型Ｃｏｌ７；ＦＢ－Ｃｏｌ７）の単回ｉ．ｖ．ボーラスを浅側頭静脈を介して投与された。アンカリングフィブリルの形成は、ｒｈＣｏｌ７の単回用量投与（ｉ．ｖ．；１６μｇ（８ｍｇ／ｋｇ））後（試験３）、及び１日ごとに１回の皮内（ｉ．ｄ．）の７日間の投薬（１６μｇ（８ｍｇ／ｋｇ））後（試験２）に査定された。

【０１５５】

ｒｈＣｏｌ７の分布並びに組織学的及び生存期間エンドポイントは、ｒｈＣｏｌ７の単回用量（２８μｇ（１４ｍｇ／ｋｇ）、４０μｇ（２０ｍｇ／ｋｇ））投与後に査定された（試験１、６及び７）。ｒｈＣｏｌ７組成物、ＦＢ－ｒＣｏｌ７又は対照ＰＢＳのｉ．ｖ．投与後のＤＥＢ　Ｃｏｌ７ａ１－／－マウスから得られた舌組織の間接免疫蛍光（ＩＦ）染色。

【０１５６】

結果は、ｒｈＣｏｌ７組成物が、９０日間を超えて生存した５匹のｒｈＣｏｌ７組成物投与マウスのうち３匹、及び６匹のＦＢ－ｒＣｏｌ７投与マウスのうち２匹における舌及び皮膚中の真皮表皮ＢＭＺで検出されることを実証した。ｒｈＣｏｌ７組成物及びＦＢ－ｒＣｏｌ７の両方が真皮表皮接合部内の適切な位置に分布した。ｒｈＣｏｌ７組成物は、１８及び９０日間まで生存した２匹のマウスの食道中でも検出された。結果は、ｒｈＣｏ

ｌ７及び基準コラーゲン７（ＦＢ－ｒＣｏｌ７）の両方が、単回ｉ．ｖ．用量（１６μｇ（８ｍｇ／ｋｇ））後に舌及び皮膚中の真皮表皮ＢＭＺに分布したことを示唆する一方、ビヒクル対照ＤＥＢマウス中では検出可能なｒｈＣｏｌ７は見出されなかった。

【０１５７】

舌の透過型電子顕微鏡法は、ｒｈＣｏｌ７組成物及びＦＢ－ｒＣｏｌ７の単回ｉ．ｖ．用量（２８又は４０μｇ）後の真皮表皮ＢＭＺの緻密層真下のアンカリングフィブリルの形成を明らかにした一方、ビヒクル対照マウス中ではアンカリングフィブリルは存在しなかった。背側皮膚中に７日間ｉ．ｄ．（１６μｇ）投与されたｒｈＣｏｌ７組成物は、真皮表皮ＢＭＺから垂直に突出する横縞のアンカリングフィブリルの形成を実証した（試験２）。

【０１５８】

Ｃｏｌ７ａ１－／－ＤＥＢマウスへのｒｈＣｏｌ７組成物又はＦＢ－ｒＣｏｌ７の単回用量静脈内投与は、舌組織中の表皮と真皮との間の分離を是正した。対照的に、ＰＢＳ注射マウスは、真皮からの表皮の重度の分離を示した。舌中の表皮と真皮との間の完全な閉鎖を有するマウスの比率は、ｒｈＣｏｌ７組成物、ＦＢ－ｒＣｏｌ７、及びビヒクル対照についてそれぞれ４８％（１２／２５匹）、６７％（１２／１８匹）、及び０％（０／１２匹）であった。完全な閉鎖の比率は、ビヒクル対照マウスと比較してｒｈＣｏｌ７組成物及びＦＢ－ｒＣｏｌ７処置マウスにおいて統計的に異なった。

【０１５９】

試験は、ｒｈＣｏｌ７のｉ．ｖ．投与が機能的Ｃｏｌ７を真皮表皮ＢＭＺに戻すことを実証した。これは、正常なアンカリングフィブリルのアセンブリを促進して、緻密層／真皮上層の乳頭層界面における真皮表皮接着に安定性を提供し、ＤＥＢを有する患者における水膨れ形成異常及び合併症を是正することが予測される。ｒｈＣｏｌ７は、アンカリングフィブリルを形成し、ＤＥＢマウスにおける真皮からの表皮の分離を是正した。

【０１６０】

ｒｈＣｏｌ７組成物又はＦＢ－ｒＣｏｌ７の単回ｉ．ｖ．用量（１６μｇ（８ｍｇ／ｋｇ））は、ビヒクル対照と比較して生存期間の統計的に有意な改善をもたらした。生存期間中央値（四分位範囲）は、ビヒクル対照、ｒｈＣｏｌ７組成物、及びＦＢ－ｒＣｏｌ７を投与されたＣｏｌ７ａ１－／－マウスについてそれぞれ４、８、及び１６．５日間であった。３０日間を超えて生存したマウスの比率は、ビヒクル対照、ｒｈＣｏｌ７組成物、及びＦＢ－ｒＣｏｌを投与されたマウスについてそれぞれ０％（０／１３匹）、１９％（５／２７匹）、及び３５％（７／２０匹）であった。

【０１６１】

ＤＥＢの同じマウスモデルにおける別個の単回用量応答（５、１６又は２８μｇ；それぞれおよそ２．５、８及び１４ｍｇ／ｋｇに等しい）並びに反復用量応答（１、３及び５日目の０．５、１及び５ｍｇ／ｋｇでの投薬）試験が実施された（試験４及び５）（表３）。ｒｈＣｏｌ７組成物の静脈内投与は、２．５、８及び１４ｍｇ／ｋｇの単回用量（死亡時に組織回収）並びに１、３及び５日目の０．５、１及び５ｍｇ／ｋｇでの反復用量投与（６日目に組織回収）後に標的組織中の真皮表皮ＢＭＺにおける用量依存的堆積をもたらした（図１）。

【０１６２】

反復投与用量応答試験からのＩＦシグナルの半定量も、真皮表皮接合部へのｒｈＣｏｌ７分布が用量依存的であることを示した；

最小有効用量は、舌及び皮膚の両方における真皮表皮ＢＭＺへの分布に基づき５ｍｇ／ｋｇであるとみなされた。ｒｈＣｏｌ７組成物の単回用量は、舌中の真皮表皮分離の用量依存的是正をもたらした。

【０１６３】

新生児Ｃｏｌ７ａ１－／－マウスにおける真皮表皮分離の用量依存的是正も、ｒｈＣｏｌ７組成物の単回静脈内投与後に観察された（図２Ａに実証されるとおり）。真皮表皮分離の完全な閉鎖を示すマウスの数の定量は、図２Ｂに示される。

【０１６４】
ｒｈＣｏｌ７組成物の有効性についての試験６及び７において、類似の分布結果が観察された。静脈内投与による単回用量（８ｍｇ／ｋｇ（１６μｇ））後、ｒｈＣｏｌ７は、全てのｒｈＣｏｌ７処置マウスにおける舌中の真皮表皮ＢＭＺに、並びに査定ｒｏＣｏｌ７処置マウスにおける腹部、背部、及び前肢から得られた皮膚に分布された。ビヒクル対照マウスでは、いずれにおいてもｒｈＣｏｌ７は検出されなかった。
【０１６５】
ｒｈＣｏｌ７組成物（バッチ１及び２）の投与はまた、Ｃｏｌ７ａ１－／－マウスにおける真皮表皮分離の是正をもたらした。舌中の表皮と真皮との間の完全閉鎖を有するマウスの比率は、ｒｈＣｏｌ７組成物（バッチ１）、ｒｈＣｏｌ７組成物（バッチ２）及びビヒクル対照を投与された試験６におけるマウスについてそれぞれ７９％（１５／１９匹）、７１％（１０／１４匹）、及び２７％（３／１１匹）であった。真皮表皮分離の好転を有するマウスの比率は、ビヒクル対照と比較してｒｈＣｏｌ７組成物処置群において有意に高かった。対照的に、真皮表皮分離の好転を有するマウスの比率は、両方の処置群間で類似した。ｒｈＣｏｌ７投与群における生存期間の統計的に有意な改善が、ビヒクル対照と比較して観察された。生存期間中央値（四分位範囲）は、ビヒクル対照、ｒｈＣｏｌ７（バッチ１）及びｒｈＣｏｌ７（バッチ２）を投与されたマウスについてそれぞれ３、４．５、及び１１日間であった。
【０１６６】
類似の結果は試験７において観察される。例えば、ｒｈＣｏｌ７組成物（両方のバッチ）は舌及び前肢皮膚中の真皮表皮ＢＭＺに分布した一方、いずれのビヒクル対照マウスにおいてもｒｈＣｏｌ７は検出されなかった。真皮表皮分離の是正は、ｒｈＣｏｌ７組成物投与動物において観察された。真皮表皮分離の完全な閉鎖を有するマウスの比率は、ｒｈＣｏｌ７組成物処置マウス（４６％（１２／２６匹）（バッチ３）、及び５８％（１５／２６匹）（バッチ４））においてビヒクル対照（１０％（１／１０匹）よりも高かった。ビヒクル対照と比較してＰＴＲ－０１処置動物の生存期間の統計的に有意な改善が観察された。生存期間中央値は、ビヒクル対照、ｒｈＣｏｌ７（バッチ３）及びｒｈＣｏｌ７（バッチ４）を投与されたＣｏｌ７ａ１－／－マウスについてそれぞれ２．５、９、及び１４日間であった。組織像と生存期間との間の相関が観察される。
【０１６７】
これらの結果及び観察は、単回静脈内投与によるｒｈＣｏｌ７組成物が真皮表皮ＢＭＺ内の適切な位置に分布及び局在し、アンカリングフィブリルを形成し、真皮表皮分離を是正し、ビヒクル対照と比較して生存期間の統計的に有意な改善をもたらし得ることを示唆する。結果は、陽性対照である、ヒト皮膚線維芽細胞から精製された組換えヒトｒｈＣｏｌ７（ＦＢ－ｒｈＣ７）を投与されたマウスについて類似である。
【０１６８】
用量依存的応答は、ｒｈＣｏｌ７組成物の単回ｉ．ｖ．投与を利用する用量漸増試験及びｒｈＣｏｌ７組成物の反復投与での用量依存的試験の両方で観察され；応答としては、標的組織中の真皮表皮ＢＭＺへのｒｈＣｏｌ７組成物の用量依存的分布及び真皮表皮分離の用量依存的好転が挙げられる。観察は、最小有効用量が舌及び皮膚中の両方の真皮表皮ＢＭＺへの分布に基づき５ｍｇ／ｋｇであることを示唆する。
【０１６９】
実施例３：ｒｈＣｏｌ７組成物のインビボ薬物動態及び毒物動態
静脈内（ｉ．ｖ．）経路による単回用量及び２８日間の１週間ごとの反復用量試験を含むｒｈＣｏｌ７の薬物動態（ＰＫ）／毒物動態（ＴＫ）特徴が、マウス、ラット、及びサルにおいて評価された。特徴付けとしては、ラット及びサルにおける反復用量試験におけるＰＫ／ＴＫ査定、ラットにおける定量的全身オートラジオグラフィー（ＱＷＢＡ）を使用する組織分布、並びに反復用量毒性におけるＡＤＡ分析が挙げられる。ｒｈＣｏｌ７組成物の吸収、分布、及び排泄は、ラット、サル、及びイヌにおいて検査された。これらの目的のための試験は表４に列記される。

【０１７０】
【表４】

表 4: rhCol7 組成物を用いた前臨床薬物動態試験

	実験系	投与方法	用量及び濃度	測定
試験 8	ラット、スプラーグドーリー (雄のみ) (n=12/rhCol7 群)	単回用量; i.v.	rhCol7 (0.5、2 及び 5 mg/kg)	吸収
試験 9	サル、カニクイザル (雌のみ) (n=3/rhCol7 群)	単回用量; i.v.	rhCol7 (0.5、2 及び 5 mg/kg)	吸収
試験 10	ラット、スプラーグドーリー (n=12 2mg/kg rhCol7, n=12, 5mg/kg rhCol7 n=12, 10mg/kg rhCol7 n=8 対照)	5 回用量/28 日間, i.v.	rhCol7 (2、5 及び 10 mg/kg) 対照ビヒクル	吸収
試験 11	サル、カニクイザル (n=8, 2mg/kg rhCol7 n=14, 5mg/kg rhCol7 n=14, 10mg/kg rhCol7 n=14 対照)	5 回用量/28 日間, i.v.	rhCol7 (2、5 及び 10 mg/kg)	吸収
試験 12	サル、カニクイザル (n=12, 4mg/kg rhCol7 n= 12, 8mg/kg rhCol7)	5 回用量/28 日間, i.v.	rhCol7 (4 及び 8 mg/kg)	吸収
試験 13	マウス、Col7a1-/- (DEB モデル)	i.v.		舌及び皮膚中の半減期
試験 14	マウス、タモキシフェン誘導性C7ノックアウト (DEBモデル)	20 分間隔の 2 回用量; i.v.		舌、食道及び皮膚 (無傷及び創傷)中の分布
試験 15	ラット、スプラーグドーリー (n=3)	単回用量; i.v.	rhCol7 (2 mg/kg)	組織分布;及び排泄 (尿及び糞便)
試験 16	イヌ、RDEB モデル	単回用量; i.v.		皮膚及び口唇中の分布

【０１７１】
ラット及びサルにおける単回用量吸収
雄スプラーグドーリー（Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙ）Ｃｒｌ：ＣＤラット（１２匹の雄／群）に対して、０．５、２及び５ｍｇ／ｋｇの単回ｉ．ｖ．スロープッシュ（１～３分間）投与（試験８）を行った後。血液サンプルが、投薬前並びに０日目の用量投与のおよそ２、５、１５、３０、及び４５分、１、２、４、８、１２、及び２４時間後に回収された。血清サンプルは、電気化学発光（ＥＣＬ）で分析された。ｒｈＣｏｌ７組成物への曝露は、０．５から５ｍｇ／ｋｇまでのｒｈＣｏｌ７用量の増加に伴い、ゼロから無限

時間までの曲線下面積（ＡＵＣ$_{inf}$）に関しては用量比例的よりも大きく、Ｃ$_{max}$に関しては用量比例的に増加した。しかしながら、ＡＵＣ$_{inf}$に関する曝露の増加は、２から５ｍｇ／ｋｇまでは用量比例的であった。用量の１０倍増加は、Ｃ$_{max}$及びＡＵＣ$_{inf}$に関してそれぞれおよそ９及び３３倍をもたらした。ｒｈＣｏｌ７のピーク血清濃度は、全ての用量レベルの投与後の最初のサンプリング点（２分）で観察された。Ｃｌは低く、８３．７から２７６ｍＬ／ｈ／ｋｇまでの範囲であり、定常状態における分布容積（Ｖ$_{ss}$）は小さく、１７．１から３３．１ｍＬ／ｋｇまでの範囲であった。得られた終末半減期（Ｔ$_{1/2}$）は短く、０．１０８から０．２９３時間までの範囲であった。Ｃｌは、０．５から２ｍｇ／ｋｇではわずかに減少したようであり、２及び５ｍｇ／ｋｇでは同様のままであった。５ｍｇ／ｋｇでは、最大血清濃度（Ｃ$_{max}$）は１０５，０００ｎｇ／ｍＬであり、ＡＵＣ$_{0-24}$は５９，８００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬであった。

【０１７２】

同様に、雌カニクイザル（３匹の雌／群）に対して、１０ｍＬ／ｋｇの用量容量で、０．５、２、及び５ｍｇ／ｋｇのｒｈＣｏｌ７の単回ｉ．ｖ．スロープッシュ（１～２分間）投与（試験９）を行った後。血液サンプルが、投薬前並びに０日目の用量投与のおよそ２、５、１５、３０、及び４５分及び１、２、４、８、１２、及び２４時間後に回収された。血清サンプルは、ＥＣＬで分析された。ｒｈＣｏｌ７血清濃度は、それぞれ０．５、２、及び５ｍｇ／ｋｇにおける用量の４、１２、及び２４時間後まで３匹の動物のうち少なくとも１匹において測定可能であった。ｒｈＣｏｌ７のピーク血清濃度は、全ての用量レベルの投与後の最初のサンプリング点（２分）で観察された。血清濃度は、二相的に減少したようであった。ｒｈＣｏｌ７への曝露は、０．５から５ｍｇ／ｋｇまでのｒｈＣｏｌ７用量の増加に伴い、ＡＵＣ$_{inf}$に関しては用量比例的よりも大きく、Ｃ$_{max}$に関しては用量比例的に増加した。ＡＵＣ$_{inf}$に関する曝露の増加は、２から５ｍｇ／ｋｇまでは、ほぼ用量比例的であった。血漿クリアランス（Ｃｌ）は低く、４３．７から１６３ｍＬ／ｈ／ｋｇまでの範囲であり、Ｖ$_{ss}$は小さく、３２．２から５１．９ｍＬ／ｋｇまでの範囲であった。得られたｔ$_{1/2}$は、０．３４７から５．５９時間までの範囲であった。５ｍｇ／ｋｇでは、Ｃ$_{max}$は１３５，０００ｎｇ／ｍＬであり、ＡＵＣ$_{0-24}$は１１６，０００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬであった。

【０１７３】

ラット及びサルにおける反復用量吸収

スプラーグドーリーＣｒｌ：ＣＤラット（ｎ＝１２／用量）に対して、１０ｍＬ／ｋｇの用量容量で、２、５及び１０ｍｇ／ｋｇ／週の１週間ごとに１回の反復ｉ．ｖ．ボーラス注射（２８日間の投薬期間にわたり合計５回用量）（試験１０）を行った後。同時対照群（ｎ＝８）は、同じレジメンでビヒクルを受けた。血液サンプルは、対照群については０及び２８日目の用量投与のおよそ５及び１５分後、並びに投薬前及び０及び２８日目の用量投与のおよそ５及び１５分後及びおよそ１、２、４、８、１２、及び２４時間後に回収された。血清サンプルは、ＥＣＬで分析された。

【０１７４】

ｒｈＣｏｌ７血清濃度は、ｒｈＣｏｌ７組成物の投薬前の全てのサンプル並びに０及び２８日目の対照動物から回収されたサンプルにおいて定量レベル未満（ＢＬＱ）であった。一般に、曝露は、全ての用量群について０日目及び２８日目で同様であり、ｒｈＣｏｌ７組成物の蓄積は、２８日間の１週間ごとに１回の投与後には観察されなかった。蓄積比は、０．５１６から１．２７までの範囲であった。クリアランスは低く（雄及び雌データの組み合わせについておよそ１．０７から３．６４ｍＬ／分／ｋｇ）、Ｖ$_{ss}$は小さく（雄及び雌データの組み合わせについておよそ３４．９から９４．４ｍＬ／ｋｇ）、それは、雄及び雌データの組み合わせについておよそ０．１９６から０．７８７時間までの平均終末ｔ$_{1/2}$範囲をもたらした。性差は観察されなかった。ｒｈＣｏｌ７のＴＫパラメータは表５にまとめられる。

【０１７５】

【表５】

表 5: スプラーグドーリーラットにおける静脈内ボーラス投与後の rhCol7 組成物についての毒物動態パラメータ

用量（mg/kg/日）	2		5		10	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
PK パラメータ	0 日目					
AUC_{0-24} (ng*hr/mL)	13,500	13,500	50,800	36,600	126,000	123,000
AUC_{inf} (ng*hr/mL)	13,400	13,400	50,700	36,400	126,000	123,000
C_{max} (ng/mL)	20,400	29,400	56,700	47,300	96,500	109,000
Cl (mL/h/kg)	2.48	2.49	1.64	2.29	1.32	1.36
V_{ss} (mL/kg)	0.0407	0.0284	0.0497	0.0596	0.0686	0.0664
$T_{1/2}$(hr)	0.214	0.147	0.297	0.256	0.628	0.362
	28 日目					
AUC_{0-24} (ng*hr/mL)	11,800	6,970	64,500	24,700	160,000	151,000
AUC_{inf} (ng*hr/mL)	11,600	6,910	64,300	24,600	160,000	151,000
C_{max} (ng/mL)	14,000	21,100	63,300	47,900	136,000	98,900
Cl (mL/h/kg)	2.86	4.82	1.30	3.39	1.04	1.11
V_{ss} (mL/kg)	0.0996	0.0492	0.0597	0.113	0.0654	0.0669
$T_{1/2}$(hr)	0.349	0.260	0.462	0.395	0.794	0.777

【０１７６】

ｒｈＣｏｌ７組成物の毒物動態プロファイルを調査するための２つの試験がサルにおいて実施された。試験１１において、カニクイザルに対して、１０ｍＬ／ｋｇの用量容量で、２、５及び１０ｍｇ／ｋｇ／週の１週間ごとに１回の反復ｉ．ｖ．スロープッシュ（１～２分間）注射（２８日間の投薬期間にわたり合計５回用量）を行った後。血液サンプルが、馴化中、初回投薬前、２８日目の投薬前、並びに０及び２８日目の用量投与のおよそ５及び１５分及び１、２、８、１２、及び２４時間後に１回、回収された。血清サンプルはＥＣＬで分析された。対照群動物から回収された血清サンプル中では、測定可能なｒｈＣｏｌ７濃度は存在しなかった。概して、ｒｈＣｏｌ７（ＡＵＣ及びＣｍａｘ）への曝露は雄及び雌において類似しており、一貫した性差は存在しなかった。

【０１７７】

２ｍｇ／ｋｇ／週でのｒｈＣｏｌ７組成物のｉ．ｖ．ボーラス投与後、ｒｈＣｏｌ７血清濃度は、両日で、投与後０．０８３時間から投与後２、４、又は８時間まで測定可能であった。５及び１０ｍｇ／ｋｇ／週の用量群において、ｒｈＣｏｌ７血清濃度は、両日で、投与後０．０８３時間から投与後４、８、１２、又は２４時間後まで測定可能であった。

【０１７８】

蓄積比は、０．７３８から１．５０までの範囲であった。クリアランスは低く（＜５ｍＬ／分／ｋｇ）、V_{ss}は小さく（＜０．１０５Ｌ／ｋｇ）、それは雄及び雌の組み合わせたデータについて０．３０４から１．３６時間までの範囲である比較的短い平均$t_{1/2}$をもたらした。ｒｈＣｏｌ７についての雄及び雌の毒物動態パラメータは表６にまとめられる。

【０１７９】

【表６】

表 6: サルにおける静脈内スロープッシュ投与後の rhCol7 組成物についての毒物動態パラメータ

用量 (mg/kg/日)	2		5		10	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
PK パラメータ	0 日目					
AUC_{0-24} (ng*hr/mL)	21,500	29,800	157,000	120,000	415,000	439,000
AUC_{inf} (ng*hr/mL)	21,300	29,700	157,000	120,000	414,000	438,000
C_{max} (ng/mL)	47,200	55,700	120,000	124,000	166,000	256,000
Cl (mL/h/kg)	0.083	0.125	0.536	0.131	0.155	0.131
V_{ss} (mL/kg)	1.56	1.19	0.576	1.07	0.449	0.410
$T_{1/2}$(hr)	0.0384	0.0338	0.0370	0.139	0.0489	0.0379
	28 日目					
AUC_{0-24} (ng*hr/mL)	16,900	20,000	182,000	133,000	449,000	446,000
AUC_{inf} (ng*hr/mL)	16,700	19,700	181,000	132,000	449,000	446,000
C_{max} (ng/mL)	27,800	38,400	126,000	108,000	197,000	213,000
Cl (mL/h/kg)	0.125	1.125	0.762	0.262	0.178	0.702
V_{ss} (mL/kg)	2.12	6.06	0.501	0.663	0.681	0.374
$T_{1/2}$(hr)	0.0789	0.125	0.0308	0.0407	0.116	0.0383

【０１８０】

試験１２において、カニクイザルに対して、６．６ｍＬ／ｋｇ／ｈの注入速度で、４及び８ｍｇ／ｋｇ／週の１週間ごとに１回の反復ｉ．ｖ．注入（１時間）（２８日間の投薬期間にわたり合計５回用量）を行った後。血液サンプルは、投薬前、注入開始の３０分後並びに注入終了の５及び１５分、及び１、２、４、８、１２、及び２４時間後に回収された。血清サンプルは、ＥＣＬで分析された。用量範囲にわたり、１及び２９日目のｒｈＣｏｌ７への曝露（$AUC_{0-Tlast}$、AUC_{inf}及びC_{max}値に基づく）は概して、用量依存的、且つわずかから中程度に用量比例的よりも多く増加した。概して、性に関

連する顕著な差は存在しなかった。ＡＵＣ及びＣｍａｘ蓄積比（２９日目／１日目）は０．９から１．７までの範囲であり、これは、ｒｈＣｏｌ７が、カニクイザルに、１時間／日の期間でのｉ．ｖ．注入として１週間ごとに１回、４週間で合計５回用量で投与された場合に、蓄積しないことを示した。

【０１８１】

平均推定ｔ１／２は、１日目に０．３５９から０．８５７時間まで、２９日目に０．４２７から１．４０時間までの範囲であった。ｒｈＣｏｌ７は、１日目に４３．８～７１．９ｍＬ／時間／ｋｇまでの平均速度で、２９日目に２７．１～５４．４ｍＬ／時間／ｋｇまでの平均速度でクリアランスされた。終末相での平均分布容積（Ｖｚ）は、１日目に３１．０から５２．４ｍＬ／ｋｇまで、２９日目に３１．３から４７．８ｍＬ／ｋｇまでの範囲であり、ｒｈＣｏｌ７が循環系中でかなりの程度で留まることを示唆した。ｒｈＣｏｌ７についてのＴＫパラメータは表７にまとめられる。

【０１８２】

【表７】

表 7: サルにおける静脈内注入後の **rhCol7** についての毒物動態パラメータ

用量（mg/kg/日）	2		8	
	雄	雌	雄	雌
PK パラメータ	1 日目			
$AUC_{0\text{-}Tlast}$ (ng*hr/mL)	74,600	58,400	187,000	178,000
AUC_{inf} (ng*hr/mL)	74,800	57,900	187,000	173,000
C_{max} (ng/mL)	57,000	42,800	80,600	86,500
T_{max}(hr)	1.11	1.11	1.08	1.14
Cl (mL/h/kg)	55.0	71.9	43.8	47.9
Vz (mL/kg)	31.0	36.8	52.4	42.1
$T_{1/2}$(hr)	0.391	0.359	0.857	0.628
PK パラメータ	29 日目			
$AUC_{0\text{-}Tlast}$ (ng*hr/mL)	88,000	76,700	326,000	181,000
AUC_{inf} (ng*hr/mL)	88,700	77,000	326,000	187,000
C_{max} (ng/mL)	50,300	49,500	108,000	82,600
T_{max}(hr)	1.22	1.12	1.17	1.33
Cl (mL/h/kg)	48.4	54.4	27.1	44.0
Vz (mL/kg)	42.3	31.3	47.8	36.8
$T_{1/2}$(hr)	0.631	0.427	1.40	0.612

【０１８３】

分布

舌及び皮膚中で分布されたｒｈＣｏｌ７組成物の半減期（Ｔ１／２）は、ｒｈＣｏｌ７

組成物（８ｍｇ／ｋｇ（１６μｇ）の単回ｉ．ｖ．投与後のＤＥＢマウスモデル（Ｃｏｌ７ａ１－／１）において決定された（試験１３）。舌（ｎ＝２５）並びに前及び後肢からの皮膚（ｎ＝２７）が回収され、ｒｈＣｏｌ７についてのＩＦ染色に供された。組織$T_{1/2}$は、真皮表皮ＢＭＺにおける半定量ＩＦシグナルを用いて特異的に推定された。舌及び肢から得られた皮膚中の組織ｔ１／２は、それぞれ２６．４日間及び３２．６日間であると推定された。舌、食道及び皮膚（無傷及び創傷）中のｒｈＣｏｌ７の分布が、ｉ．ｖ．投与後のタモキシフェン誘導性Ｃｏｌ７ノックアウトＤＥＢマウスモデルにおいてさらに決定された（試験１４）。Ｃ７誘導性ノックアウトマウスの背部上の小創傷が切開された後、１００μｇのｒｈＣｏｌ７（８ｍｇ／ｋｇ（合計２００μｇ；ｎ＝５）又はビヒクル（ｎ＝４）の２回のｉ．ｖ．注射が投与された。ｒｈＣｏｌ７プラセボ注射の２週間後にマウスは　殺され、真皮表皮接合部におけるｒｈＣｏｌ７検出のために舌、食道及び皮膚（無傷及び創傷）のサンプルが回収された。ｒｈＣｏｌ７は、ｉ．ｖ．投与後のタモキシフェン誘導性Ｃｏｌ７ノックアウトマウスの創傷皮膚中の真皮表皮ＢＭＺに分布した。ｒｈＣｏｌ７は、舌中でも、食道中でも、非創傷皮膚中でも検出されなかった。

【０１８４】

２ｍｇ／ｋｇにおける８匹のスプラーグドーリー雄ラットへの単回ｉ．ｖ．投与後の［^{111}Ｉｎ］－ＰＴＲ－０１の分布が評価された（試験１５）。投与後０．５、２、６、２４、７２、１６８、２１６、及び３３６時間に、動物１匹／時点が　殺された。ラットへの［^{111}Ｉｎ］－ＰＴＲ－０１の投与後、血液及び血漿中のＣｍａｘが投与後０．５時間に観察された。血漿中の放射能濃度は、血中のものよりもおよそ２倍高かった。両方のマトリックス中の放射能のレベルは急速に降下し、投与後２時間までにおよそ５分の１に低くなったが、投与後３３６時間で依然として検出可能であった。最高放射能濃度及び用量／ｇの割合が骨髄、腎臓、肝臓、及び脾臓中で観察された。組織の大多数は、後の時点ににおいて、＞１の組織：血漿濃度比を有し、薬物関連放射能が組織中で保持されることを示した。ｒｈＣｏｌ７は、投与後３３６時間を含む各時点における皮膚（無色素）中で検出され；投与後３３６時間での皮膚：血漿比は４．６１であった。

【０１８５】

口唇及び皮膚（耳）中のｒｈＣｏｌ７の分布は、４ｍｇ／ｋｇのｉ．ｖ．注入後の１匹の雌ＲＤＥＢイヌにおいて決定された（試験１６）。ＲＤＥＢイヌモデルは、コラーゲン様ドメイン中のホモ接合性グリシン変異（Ｇ１９０６Ｓ）を有する自然発症モデルである。ｒｈＣｏｌ７は、投与３日後に皮膚（耳）中の真皮表皮ＢＭＺにおいてかすかに検出された。皮膚中の真皮表皮ＢＭＺにおける極めて弱いＩＦシグナルが投与２５日後にも検出された。対照的に、一次抗体（免疫グロブリンＧ（ＩｇＧ）対照）を用いないＩＦ染色は、真皮表皮ＢＭＺにおける染色を示さなかった。ｒｈＣｏｌ７は、皮膚耳）中でかすかに検出されたが、口唇中では検出されなかった。その投与された１匹の動物においてアンカリングフィブリル及び吸引水膨れ検査の変化は存在しなかった。

【０１８６】

排泄

ｒｈＣｏｌ７組織分布及び排泄が［^{111}インジウム（Ｉｎ）］－ｒｈＣｏｌ７処置ラットにおいて試験された（試験１５）。スプラーグドーリー雄ラットは、［^{111}インジウム（Ｉｎ）］－ｒｈＣｏｌ７を単回ｉ．ｖ．注射により２ｍｇ／ｋｇの用量レベルで投与された。尿は、投与後０～６及び６～２４時間に、その後２４時間間隔で、投与後１６８時間まで動物から回収された。糞便は、２４時間間隔で投与後１６８時間後まで回収された。総放射能の濃度は、インスタント薄層クロマトグラフィー（ｉＴＬＣ）及び固体シンチレーション計測（ＳＳＣ）、並びに定量的全身オートラジオグラフィー（ＱＷＢＡ））を使用して用量製剤中で決定された。オートラジオグラフィー画像が分析されて放射能の組織濃度が決定された。

【０１８７】

血液、血漿、尿、糞便、及び　体は、ＳＳＣにより分析されて放射能濃度が決定された。［^{111}Ｉｎ］－ｒｈＣｏｌ７のｉ．ｖ．投与後、薬物関連放射能の最高回収率は０～

１６８時間の回収期間にわたり平均５６．８％を占め、尿中で見出された。薬物関連放射能は、糞便中にも存在した。投与用量のおよそ３０％が　体中に残留し、総回収率（尿、糞便、及び　体）は平均９５．９±１．０４％であった。

【０１８８】

まとめると、ラット又はサルのいずれにおいてもＡＵＣ及びC_{max}により測定された全身曝露の一般的な性差は存在しなかった。ｉ．ｖ．投与後の除去は急速であり、$t_{1/2}$は、全ての検査種において３０分未満であることが多かった。齧歯類及び非ヒト霊長類の両方において、血漿中のｒｈＣｏｌ７半減期は用量とともに増加した。曝露データは、ヒト等価用量（ＨＥＤ）計算についてのアロメトリックスケーリングを支持する。タモキシフェン誘導性Ｃｏｌ７ノックアウトマウスモデルにおいて、ｒｈＣｏｌ７は、創傷皮膚中の真皮表皮ＢＭＺに分布し、コラーゲンＶＩＩの特異的ホーミングをさらに裏付けた。これは、タモキシフェン誘導性Ｃｏｌ７ノックアウトマウスモデルにおいて推定された、標的組織（皮膚、舌及び食道）中の内因性マウスＣｏｌ７の組織半減期と類似する（クール（Ｋｕｈｌ）ら著、ジャーナル・オブ・インベスティゲイティブ・デルマトロジー（Ｊ　Ｉｎｖｅｓｔ　Ｄｅｒｍａｔｏｌ．）、２０１６年、第１３６巻、ｐ．１１１６～１１２３）。ｒｈＣｏｌ７は、ｉ．ｖ．投与後のラットの全身にわたり広く分布された。ｒｈＣｏｌ７の最高量は骨髄、腎臓、肝臓及び脾臓中で観察された。スプラーグドーリーラットにおいて、血液及び血漿中の［^{111}Ｉｎ］－ｒｈＣｏｌ７のレベルは急速に降下し、投与後２時間までにおよそ５分の１に低くなったが、ｉ．ｖ．投与後において投与後３３６時間に依然として検出可能であった。ｒｈＣｏｌ７は、単回ｉ．ｖ．注入の３日後の皮膚中の真皮表皮ＢＭＺにおいてかすかに検出された。

【０１８９】

実施例４：ｒｈＣｏｌ７薬物処置前の患者の選択

少なくとも１つの＞２ｃｍ^{2}の慢性（例えば、少なくとも６週間）病変を有する劣性栄養障害型表皮水疱症（ＲＤＥＢ）患者が選択される。ＲＤＥＢと診断された患者は、ｒｈＣｏｌ７タンパク質処置のための登録前に遺伝子分析を受ける。血液サンプルが各患者からＣｏｌ７Ａ１のゲノタイピングのために回収される。劣性遺伝パターンと一致するＣＯＬ７Ａ１遺伝子中の（１つ以上の）変異を示す患者のみが登録される。生検サンプルも、患者からＩＦ染色のために登録前に得られる。いくらかのＣｏｌ７が存在するが、ＩＦ染色による真皮表皮接合部（ＤＥＪ）におけるＣｏｌ７染色を欠損する患者は選択される。

【０１９０】

実施例５：ＲＤＥＢを有するヒト患者におけるｒＣｏｌ７補充の有効性

この試験は、ＲＤＥＢを有するヒトの処置におけるｒＣｏｌ７補充の有効性を評価するために実施された。劣性栄養障害型表皮水疱症（ＲＤＥＢ）を有する成人患者が表４に記載のとおり選択される。ＲＤＥＢの診断及び少なくとも１つの慢性病変の病歴を有する１２人の患者が登録され、４つの投薬コホートに分けられた。患者は、ＰＴＲ－０１の３回用量を０．１から３．０ｍｇ／ｋｇまでの範囲の用量で受けた。特に、４つのコホートは、それぞれ０．１ｍｇ／ｋｇ（活性薬物）、０．３ｍｇ／ｋｇ（活性薬物）、１．０ｍｇ／ｋｇ（活性薬物）、及び３．０ｍｇ／ｋｇ（活性薬物）で投与された。

【０１９１】

有効性評価は、治療法の初回用量前、並びに処置、及びフォローアップ期間の間、１５、２９、４３、５７、７１、８５及び１２７日目に反復実施された。

C_{max}、T_{max}、ＡＵＣ、クリアランス、及び$t_{1/2}$を含む薬物動態パラメータ推定値が測定された。皮膚サンプルが得られ、真皮表皮接合部（ＤＥＪ）におけるＣｏｌ７染色についてのＩＦ染色に供された。皮膚生検物中のアンカリングフィブリルを評価するために電子顕微鏡法（ＥＭＳ）も使用された。組織中のｒｈＣｏｌ７の持続が皮膚生検物において測定された。

【０１９２】

皮膚水膨れ、皮疹サイズ、及び創傷治癒の変化が評価され、アルブミン、鉄／ＴＩＢＣ、ヘモグロビン、及びヘマトクリットを含む生物医学的マーカーの測定も検査された。さ

らに、掻痒及び疼痛スケール、全体的なクオリティーオブライフ、並びにＤＥＢ活性などの患者により申告されるアウトカムが評価の一部として含められた。

【０１９３】

中間有効性評価データは、直接免疫蛍光（ＤＩＦ）による真皮表皮接合部（ＤＥＪ）におけるＣ７堆積の平均２００％の増加を示し、１ｍｇ／ｋｇ用量で見られた。ＤＥＪにおけるＣ７堆積の用量依存的増加は３ｍｇ／ｋｇのＣ７レベルで示され、これは、無症候性ヘテロ接合性及び正常ヒト皮膚において見られたものに迫った。

【０１９４】

患者における創傷治癒の改善に向かう傾向が観察された。この試験における３ｍｇ／ｋｇにおけるＣ$_{max}$レベルについての用量依存的増加は、動物における最小有効用量において見られたものに迫った。加えて、Ｃ７　ＤＩＦの増加は、投薬の中止後、約１か月間維持された。

【０１９５】

実施例６：ＲＤＥＢを有する患者における投薬頻度試験

この第２相オープンラベル試験は、ＲＤＥＢを有する患者における皮膚中のｒＣ７の取り込みに対する用量頻度及び有効性を決定する。ＲＤＥＢ患者に対する処置計画は、２つの投薬レジメン（パート１及び２、代替的に「負荷」及び「維持」期と称される）並びに３か月間の観察期（パート３）を含む３つのパートに分割された。パート１において、患者は、３．０ｍｇ／ｋｇのｒＣｏｌ７の用量を１週間ごとに合計４回用量で受ける。パートＩに続くパート２において、患者は、３．０ｍｇ／ｋｇのｒＣｏｌ７の用量を２週間ごとに合計７回用量で受ける。有効性評価は、各投薬期間の終了時に実施される。パート３の間、患者は、創傷治癒及び他の有効性パラメータの持続性を調べるために投薬の完了後の１及び３か月目に査定される。全ての用量は静脈内注入により投与された。図４は、試験デザインを模式的に説明する。

【０１９６】

投薬は、以下のとおりスケジュールされる：１６歳齢以上の患者については、ＰＴＲ－０１が３．０ｍｇ／ｋｇの用量でＩＶで１週間ごとに４回用量、次いで２週間ごとに７回用量で投与され；１６歳齢未満の患者については、ＰＴＲ－０１が１２０ｍｇ／ｍ^{2}の用量でＩＶで１週間ごとに４回用量、次いで２週間ごとに７回用量で投与される。

【０１９７】

この試験についての主要エンドポイントは、７点の変化の全般的印象（ＧＩＣ）測定法を使用する少なくとも２レベルの標的病変の大多数の改善、並びに処置下で発現した有害事象（ＴＥＡＥ）、注入関連反応（ＩＡＲ）、及び免疫原性を含んだ。副次及び探索的エンドポイントは、皮膚へのＰＴＲ－０１の送達；電子顕微鏡法により測定される新たなアンカリングフィブリルの形成；イメージングによる標的病変の創傷面積；試験責任者ＧＩＣ（ＩＧＩＣ）評価；全身創傷表面積；疼痛の重症度及びクオリティーオブライフに対する疼痛の影響（修正ＰＲＯＭＩＳサブスケール及びｉｓｃｏｒＥＢ）；重症度及び変化の全般的印象（ＩＧＩＳ＆Ｃ、ＰＧＩＳ＆Ｃ）；創傷介護負担；患者面談及び事例報告；並びに皮膚線維症のマーカーを含んだ。

【０１９８】

表８は、試験に登録された患者の詳細をまとめる。６人の患者が登録され、５人が試験を完了した。患者２０２－００１、２０２－００２、及び２０２－００３は、実施例５に記載の第１相試験に参加した。患者年齢中央値は１９．０歳であった。

【０１９９】

【表８】

表 8. 試験患者の詳細

	201-001	202-001	202-002	202-003	203-001	203-002
年齢	30	20	17	30	18	13
性別	女性	男性	男性	男性	男性	男性
民族性	白人	白人	白人	非白人	白人	白人
変異	ホモ接合性 p.GLU2020ASN FSX183; p.GLU2020ASN FSX183	ホモ接合性 R578X	ヘテロ接合性 c.7787delG (エクソン 104); IVS26-3T -->g (イントロン 26)	ヘテロ接合性 c.4448G>A; c.8221C>T	ヘテロ接合性 c.993C>G (p.Y311*); c.7929+11_7929+26DEL	不明 p.G2013S (エクソン 73); *n/a*

【０２００】

表９は、創傷特異的７点スケールによりベースラインと比較した１２０日目の創傷応答をまとめる。この表において、ｍは、応答基準を満たす創傷の数であり；Ｍは、創傷の総数であり；レスポンダーは、創傷の≧５０％において創傷特異的７点評価スケールの≧２点の増加を有する患者であり；総創傷応答は、全ての患者についての創傷特異的７点評価スケールの≧２点の増加を有する創傷の総数（全ての患者）である。評価された患者の総数は、１人の患者が３６日目後に有効性の欠落に起因して中止したため、試験に登録された６人ではなく５人であった。

【０２０１】

【表９】

表 9. ベースラインと比較した 120 日目の創傷応答

パラメータ	全体 (N=6)
120 日目評価を有する患者の数	5*
レスポンダー [n (%)]	4 (66.7)
非レスポンダー [n (%)]	1 (16.7)
奏効率 (95% CI)	80.0 (28.4, 99.5)
全ての患者についての総創傷応答 [m/M (%)]	18/26 (69.2)

*1 人の患者は、36 日目後に有効性の欠落に起因して中止した。

【０２０２】

表５は、ベースラインに対する１２０日目の創傷査定の比較を示す。表９及び図５に示

されるとおり、ＰＴＲ－０１での処置は、急速の一貫した持続的な創傷治癒をもたらした。１５日目までに、１５／２６個の創傷（５７．７％）が創傷特異的７点評価スケールにおける≧２点の増加の応答基準を満たし、１２０日目には１８／２６個の創傷（６９．２％）が満たした。これらの基準に基づき、４／６人の患者（６６．７％）がレスポンダーであった。

【０２０３】

図６は、キャンフィールドイメージングによる創傷表面積の低減パーセントによる創傷応答を示す。創傷は処置に対する急速な応答を示し、大多数（８０％）が６８日目までに＞５０％の閉鎖に達した。処置の終了である１２０日目、創傷の８０％超がベースラインと比較して＞５０％で閉鎖した。処置の持続性は処置効果で最終用量の後、１か月間継続し、２０４日目に減衰し始めた。

【０２０４】

図７は、慢性及び再発創において観察された創傷閉鎖を示す。ＰＴＲ－０１は、主な罹患原因である慢性創における創傷閉鎖に影響する。この分析は、「再発」と特徴付けられる１４個の創傷及び「慢性」と特徴付けられる８つの創傷に基づき；有効性は、小及び大創傷において同様に観察された。試験において分析された２６個の創傷のうち、４つはプロトコルによる「医師選択」と標識され、したがって臨床的創傷歴が提供されず、それらの創傷は分析から除去された。ロバストな創傷治癒応答が、異なる創傷タイプ：大小の慢性及び再発創にわたり観察された。創傷の大多数は、１２０日目に≧５０及び≧７５％の治癒を達成した。

【０２０５】

図８は、創傷の全てのタイプ及びサイズにわたるＰＴＲ－０１処置後の創傷表面積の明確な低減を実証する創傷画像の例を示す。

図９Ａ～９Ｂは、創傷表面積のベースラインからの個々の創傷の変化及び中央値を示す。曲線下面積（ＡＵＣｉ）分析を使用してベースラインに対して経時的に創傷サイズを試験すると、４３日目に、ＰＴＲ－０１を受けている患者の、プラセボを受けた患者についての既存の第１相ＰＴＲ－０１試験において観察されたものよりも大きな低減が存在した（５３．６％対７５％）。

【０２０６】

図１０Ａ～１０Ｂは、第２相試験の患者によりｉｓｃｏｒＥＢ－Ｐにより測定された疼痛、疾患影響、日常生活の活動、気分、及び必須機能の改善を示す。ベースラインから２０４日目までの顕著な平均及び中央値の低減が、これらの測定基準についてのｉｓｃｏｒＥＢスコアにおいて観察された。

【０２０７】

図１１は、患者及び時点ごとの試験責任者及び患者の変化の全般的印象（ＧＩＣ）スコアを示す。２２、７８、１２０、及び１４８日目、ＩＧＩＣ及びＰＧＩＣスコアの両方が改善し、試験責任者及び患者評価間に良好な相関があった。

【０２０８】

図３は、ＰＴＲ－０１の投与後の真皮表皮接合部（ＤＥＪ）におけるＣ７の堆積を示す免疫蛍光データを示す。上段パネルは、実施例５に記載の第１相試験において既に処置された患者についての堆積を示し、下段パネルは、事前試験において処置されなかった患者についての堆積を示す。図３に示されるとおり、ＰＴＲ－０１を０．３ｍｇ／ｋｇ、及び３ｍｇ／ｋｇで受けた患者におけるＤＥＪにおけるＣ７の堆積は、用量依存的堆積であった。ＤＥＪにおけるＣ７の急速堆積は負荷期の間に観察され、治療効果（正常の３５％）を付与することが予測されるレベルを達成した。これらのレベルは、処置全体にわたり、及び処置完了後、１か月間維持された。全ての患者は、ＰＴＲ－０１のそれらの最終用量の１から３か月間後までの範囲（例えば、１４８日目及び２０４日目の時点）のＤＥＪコンパートメント中のＣ７の継続的な堆積を示した。これらのデータは、１か月ごとの、又は場合によってはそれよりも長い維持投薬の可能性を支持する。

【０２０９】

図１２は、ＰＴＲ－０１投与による皮膚線維症促進バイオマーカー染色の低減を示す。線維症のバイオマーカーは、上昇したベースラインから処置の経過にわたり減少し、処置完了後に低減されたままであった。

【０２１０】

概して、ＰＴＲ－０１は、週１回４週間及び次いで２週間ごとに１４週間与えられた場合に十分忍容された。表１０は、試験において観察されたＴＥＡＥをまとめる。２０個のＡＥが４人の患者について報告され、それらの全てが回復した。死亡も、重度の有害事象も、予測されないＡＥも観察されず、ＡＥは処置中止をもたらさなかった。全てのＡＥは、試験薬物に関連しないとみなされた貧血の単一のＡＥを除き軽度又は中等度であった。１人の患者は、サポーティブケアに応答し、数時間以内に回復した注入反応を有した。３人の患者は、試験の間に少なくとも１回観察された、検出可能な低力価のＡＤＡを有した。これらの観察は、臨床症状とも検査所見とも関連しなかった。１人の患者は、高力価のＡＤＡを有した。この患者は、軽度の注入反応を有し、最終的に有効性の欠落に起因して試験から離脱した。

【０２１１】

【表１０】

表 10. 第 2 相試験において観察された TEAE

TEAE	患者の数 (事象)	グレード
任意の TEAE	4 (20)	I, II, III
IAR / AESI	1 (10)	I
感染	1 (2)	I
動悸	1 (1)	I
皮膚炎	1 (1)	I
その他のバイタル/検査所見異常	2 (5)	I, II
貧血	1 (1)	III

【０２１２】

まとめると、週当たり３．０ｍｇ／ｋｇにおけるＰＴＲ－０１の１週間ごとの４週間の注入とそれに続く２週間ごと（ｑ．ｏ．ｗ．）の１４週間の注入は十分忍容され、創傷の大多数の少なくとも２点の改善を有する患者の比率及び表面積の≧５０％の低減を有する総患者創傷の比率；ｉｓｃｏｒＥＢ症状スコアの低減；ＤＥＪにおけるｒＣ７の堆積；並びに皮膚中の線維症促進バイオマーカーの低減を含む創傷治癒の尺度の急速で持続的な改善をもたらした。試験責任者及び患者の変化の全般的評価は一致し、疾患全体の改善を反映した。この試験の結果は、ＤＥＢの処置のためのＰＴＲ－０１投与のさらなる試験を支持する。

【図面】

【図１】

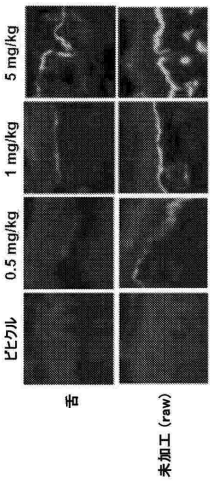


FIG. 1

【図２Ａ】

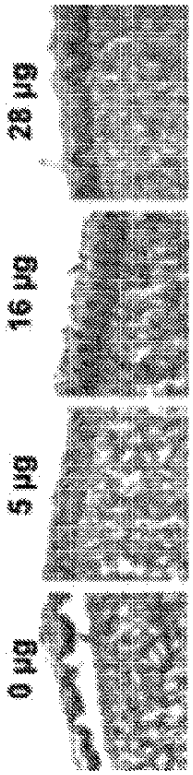


FIG. 2A

【図２Ｂ】

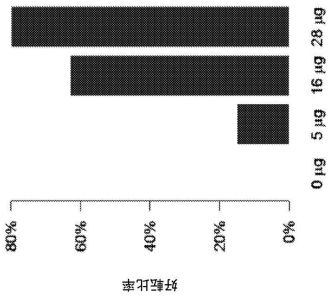


FIG. 2B

【図３】

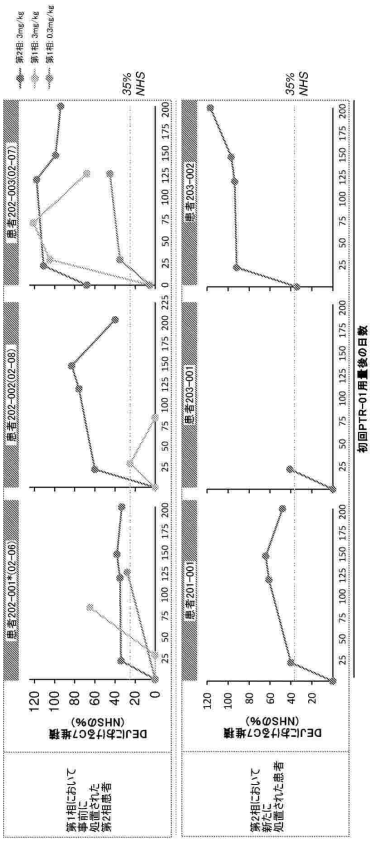


FIG. 3

【図４】

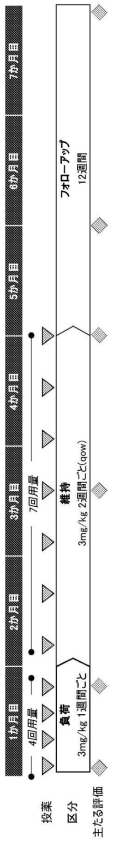


FIG. 4

【図５】

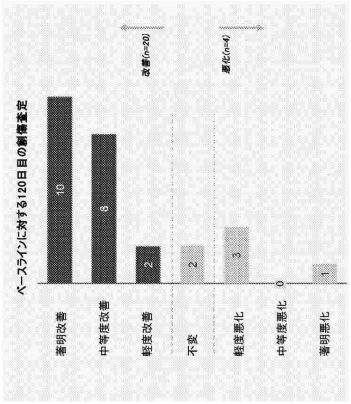


FIG. 5

【図６】

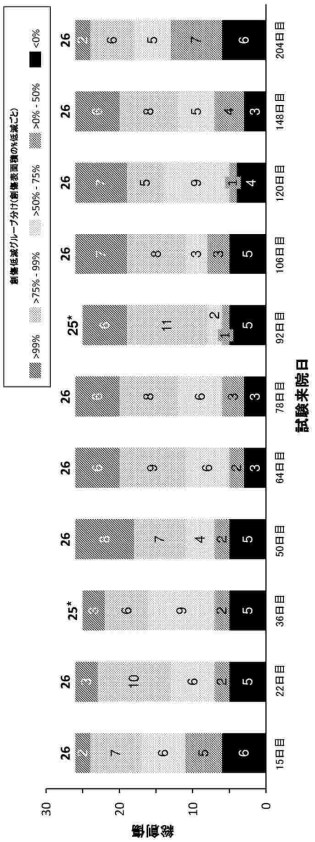


FIG. 6

【図７】

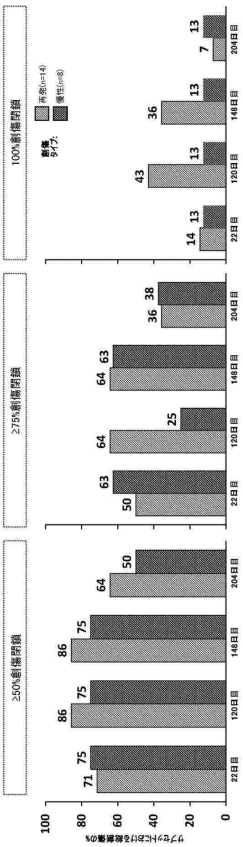


FIG. 7

【図８】

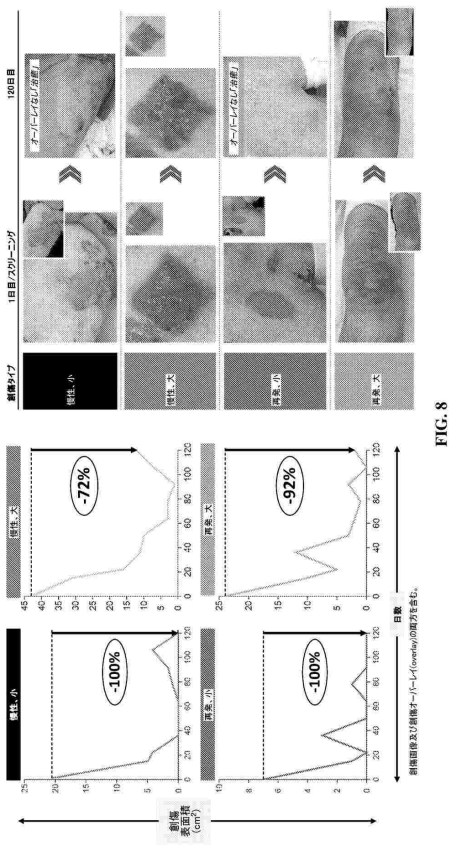
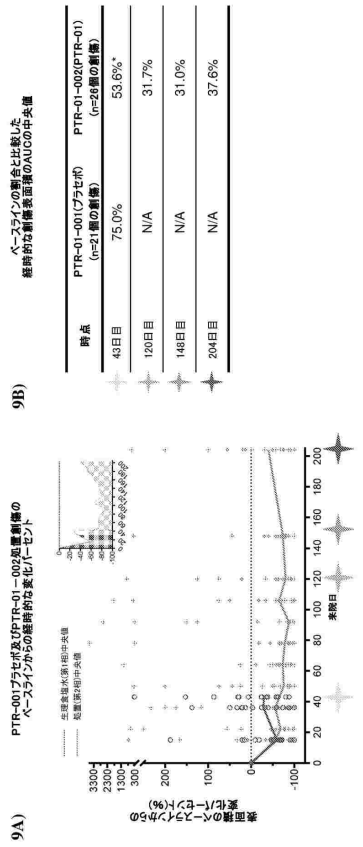


FIG. 8

【図９】

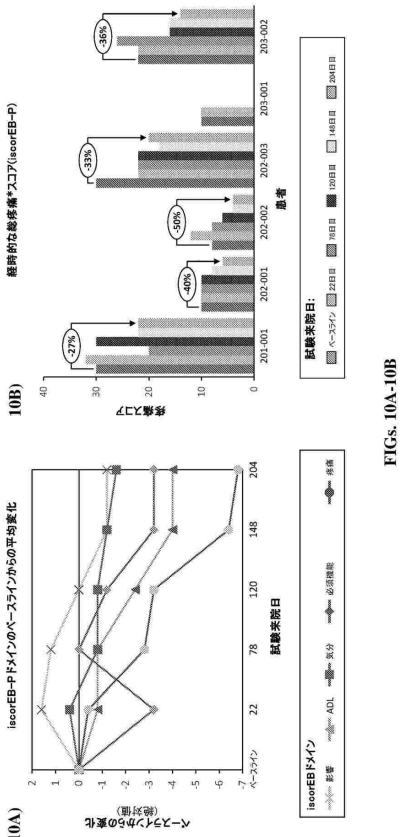


9B)

時点	PTR-01-001(プラセボ) (n=21個の創傷)	PTR-01-002(PTR-01) (n=26個の創傷)
43日目	75.0%	53.6%*
120日目	N/A	31.7%
148日目	N/A	31.0%
204日目	N/A	37.6%

FIGs. 9A-9B

【図１０】



FIGs. 10A-10B

【図１１】

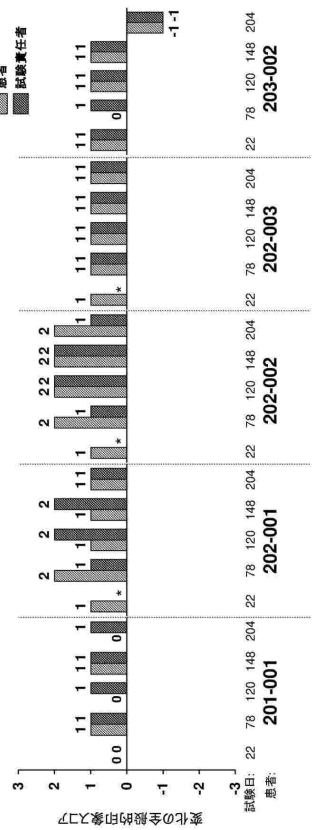


FIG. 11

【図１２】

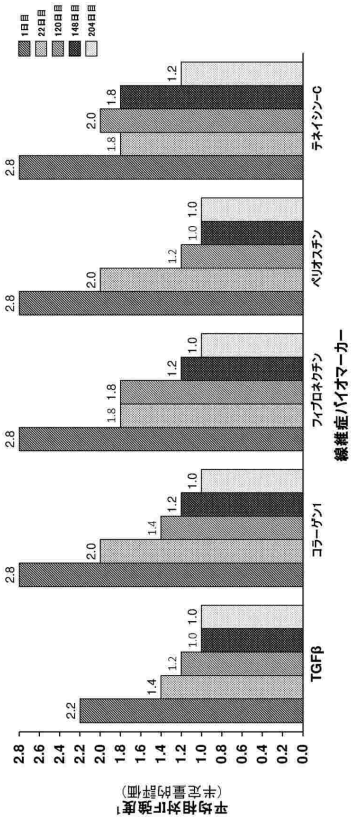


FIG. 12

【配列表】

<u>２０２４５３９６４３０００００１．ｘｍｌ</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/077964

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K38/39 A61P17/02 C07K14/78
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014/015314 A1 (UNIV SOUTHERN CALIFORNIA [US]; LOTUS TISSUE REPAIR INC [US]) 23 January 2014 (2014-01-23)	1-68
Y	paragraphs [0007], [0008], [0015], [0017], [0056], [0069], [0087]	7-18, 20-53, 59,62-68

-/--

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 January 2023	24/01/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Pilling, Stephen

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/077964

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:

   a. [X] forming part of the international application as filed.

   b. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/077964

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Anonymous: "A Phase 1/2 Trial of PTR-01 in Adult Patients With Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa (RDEB) (PTR-01-001)", Internet: ClinicalTrials.gov , 4 June 2021 (2021-06-04), XP002808403, Retrieved from the Internet: URL:https://web.archive.org/web/20210604213003/https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03752905 [retrieved on 2023-01-11]	7-18, 20-53, 59,62-68
Y	abstract	7-18, 20-53, 59,62-68

X	TANG J ET AL: "A phase 1/2 trial of PTR-01, a collagen 7 (C7) protein replacement therapy, in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB)", JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY, vol. 141, no. 5, Suppl. S, May 2021 (2021-05), page S76, XP9541750, & MEETING OF THE SOCIETY-FOR-INVESTIGATIVE-DERMATOLOGY (SID); MAY 03 -08, 2021	7-18, 20-53, 59,62-68
Y	abstract	7-18, 20-53, 59,62-68

Y	Anonymous: "Loading dose", Internet: Wikipedia , 10 April 2021 (2021-04-10), XP002808404, Retrieved from the Internet: URL:https://web.archive.org/web/20210419085700/https://en.wikipedia.org/wiki/Loading_dose [retrieved on 2023-01-11] abstract	7-18, 20-53, 59,62-68

	-/--	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/077964

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	Anonymous: "BridgeBio Pharma Affiliate Phoenix Tissue Repair Announces Positive Results from Phase 2 Trial of PTR-01, a Protein Replacement Therapy for the Treatment of Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa (RDEB)", Internet: bridgebio.com , 2 July 2022 (2022-07-02), XP002808405, Retrieved from the Internet: URL:https://web.archive.org/web/20220702075950/https:/bridgebio.com/news/bridgebio-pharma-affiliate-phoenix-tissue-repair-announces-positive-results-from-phase-2-trial-of-ptr-01-a-protein-replacement-therapy-for-the-treatment-of-recessive-dystrophic-epidermolysis-bullosa/ [retrieved on 2023-01-11] the whole document -----	1-68
X,P	BRUCKNER A ET AL: "Collagen 7 (C7) protein replacement therapy (PTR-01) durably reduces wound size and symptoms in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB)", JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY, vol. 142, no. 8, Suppl. S, August 2022 (2022-08), page S50, XP9541751, & ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY-FOR-INVESTIGATIVE-DERMATOLOGY (SID); PORTLAND, OR, USA; MAY 18 -21, 2022 abstract -----	1-68

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/077964

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014015314 A1	23-01-2014	US 2014031295 A1	30-01-2014
		US 2019298809 A1	03-10-2019
		WO 2014015314 A1	23-01-2014

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*27/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02	
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ	*7/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/06	
Ａ６１Ｐ	*27/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/16	
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｐ	*31/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04	
Ａ６１Ｐ	*17/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00	
Ａ６１Ｐ	*17/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/02	
Ａ６１Ｐ	*15/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	15/00	
Ａ６１Ｐ	*13/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/00	
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ｃ０７Ｋ	*14/78*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	14/78	
Ｃ１２Ｎ	*15/12*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/12	

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＲＩＴＯＮ

２．ＳＥＰＨＡＲＯＳＥ

弁理士　中村 美樹

(72)発明者　ランディ、ハル

アメリカ合衆国 ０２１１６ マサチューセッツ州 ボストン パーク プラザ ７５

(72)発明者　ラヴィンドラン、サヌジ

アメリカ合衆国 ０２１１６ マサチューセッツ州 ボストン パーク プラザ ７５

Ｆターム（参考）　4C084　AA02 BA01 CA53 DC50 MA66 NA14 ZA331 ZA332 ZA341 ZA342
ZA361 ZA362 ZA551 ZA552 ZA661 ZA662 ZA671 ZA672 ZA811 ZA812 ZA891
ZA892 ZB111 ZB112 ZB261 ZB262 ZB351 ZB352
4H045　AA10 AA20 AA30 BA10 CA40 EA20 FA74 GA10 GA21