(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2023-509195
(P2023-509195A)
(43)公表日　令和5年3月7日(2023.3.7)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｙ	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*17/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00		４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*38/47 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/47		４Ｈ０４５
Ａ６１Ｋ	*31/573 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｍ	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全86頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-542004(P2022-542004)
(86)(22)出願日　令和3年1月8日(2021.1.8)
(85)翻訳文提出日　令和4年8月31日(2022.8.31)
(86)国際出願番号　PCT/EP2021/050275
(87)国際公開番号　WO2021/140202
(87)国際公開日　令和3年7月15日(2021.7.15)
(31)優先権主張番号　62/958,543
(32)優先日　令和2年1月8日(2020.1.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/960,647
(32)優先日　令和2年1月13日(2020.1.13)
(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　517303085
アルジェニクス ビーブイ
ベルギー ９０５２ ヘント インダスト
リエパーク ズウィジナアルデ ７
(74)代理人　100097456
弁理士　石川 徹
(72)発明者　ピーター バーヘーセン
ベルギー ９０５２ ヘント インダスト
リエパーク ズウィジナアルデ ７ シー
／オー アルジェニクス ビーブイ
(72)発明者　パトリック デュピュイ
ベルギー ９０５２ ヘント インダスト
リエパーク ズウィジナアルデ ７ シー
／オー アルジェニクス ビーブイ

Ｆターム（参考）　4C084　AA01 AA02 AA22 AA23
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　天疱瘡症を治療する方法

(57)【要約】
エフガルチギモドなどのＦｃＲｎアンタゴニストを使用して天疱瘡を治療する方法が提供される。本発明の方法は、最小限の用量のコルチコステロイドの有無に関わらず、早期の疾患制御および臨床的寛解の維持を可能にする作用の迅速な開始を提供する。
【選択図】図１

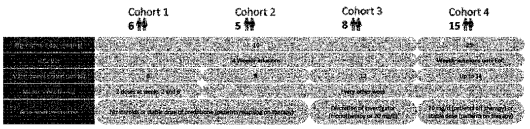


Fig. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
天疱瘡を治療する方法であって、
（ｉ）選択することであって、
（ａ）新たに診断された天疱瘡、
（ｂ）再発性天疱瘡、または
（ｃ）難治性天疱瘡、を有する対象を選択することと、
（ｉｉ）有効量のヒト新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）アンタゴニストを、それを必要とする対象に 投与することであって、前記ＦｃＲｎアンタゴニストは、バリアントＦｃ領域からなり、前記バリアントＦｃ領域は、ホモ二量体を形成する二つのＦｃドメインからなり、前記Ｆｃドメインのそれぞれのアミノ酸配列は、配列番号１、配列番号２、および配列番号３からなる群から選択され、
それによって前記対象における天疱瘡を治療する、投与することと、を含む、方法。
【請求項２】
疾患制御または完全寛解が達成される、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
完全寛解が達成される、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
疾患制御または完全寛解が、≦０．５ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成および／または維持される、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
疾患制御または完全寛解が、約０．２０～約０．５０ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される、請求項１～４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
疾患制御または完全寛解が、≦２０ｍｇのプレドニゾン／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
疾患制御または完全寛解が、≦１０ｍｇのプレドニゾン／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
疾患制御または完全寛解が、コルチコステロイドの同時投与なしに達成される、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
疾患制御が、ＦｃＲｎアンタゴニストの初回用量の投与から１～２４週間、１～２０週間、１～１５週間、１～１３週間、１～１２週間、１～１０週間、１～６週間、１～４週間、１～１６日、または１～２週間で得られる、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
完全寛解が、ＦｃＲｎアンタゴニストの初回用量の投与から２～４１週間、２～２４週間、２～２０週間、２～１５週間、２～１３週間、２～１２週間、２～１０週間、または２～６週間で得られる、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、または少なくとも約９０％の天疱瘡疾患領域指標（ＰＤＡＩ）活性スコアの改善が達成される、請求項１～１０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
絶対ＰＤＡＩ活性スコア６、絶対ＰＤＡＩ活性スコア５、絶対ＰＤＡＩ活性スコア４、絶対ＰＤＡＩ活性スコア３、絶対ＰＤＡＩ活性スコア２、絶対ＰＤＡＩ活性スコア１、ま

たは絶対ＰＤＡＩ活性スコア０が達成される、請求項１～１１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
前記天疱瘡が、尋常性天疱瘡（ＰＶ）、落葉状天疱瘡（ＰＦ）、またはＰＶとＰＦとの両方を含む、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
前記対象が、前記天疱瘡疾患領域指標（ＰＤＡＩ）によって分類される軽度、中等度、または重度の天疱瘡を有する、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
前記ＦｃＲｎアンタゴニストが、疾患制御または完全寛解が達成されるまで、週１回または隔週で投与される、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記ＦｃＲｎアンタゴニストが、１０ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇの用量で、週１回または２週間毎で静脈内投与される、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
前記ＦｃＲｎアンタゴニストが、１０ｍｇ／ｋｇの用量で週１回または２週間毎に静脈内投与される、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
前記ＦｃＲｎアンタゴニストが、２５ｍｇ／ｋｇの用量で週１回または２週間毎に静脈内投与される、請求項１６に記載の方法。
【請求項１９】
前記ＦｃＲｎアンタゴニストが、７５０ｍｇ～３０００ｍｇの固定用量で週１回または２週間毎に皮下投与される、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
前記ＦｃＲｎアンタゴニストが、１０００ｍｇまたは２０００ｍｇの固定用量で週１回または２週間毎に皮下投与される、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記ＦｃＲｎアンタゴニストが、最初に同日２回、約１０００ｍｇの固定用量で皮下投与される、請求項１９に記載の方法。
【請求項２２】
前記ＦｃＲｎアンタゴニストが、ヒアルロニダーゼと合剤化されて皮下投与される、請求項１９～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
疾患制御または完全寛解が達成された後に、コルチコステロイドのテーパリング用量を投与することをさらに含む、請求項１～２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
コルチコステロイドの前記テーパリング用量が、≦０．５ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等で始まる、請求項１～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
コルチコステロイドの前記テーパリング用量が、１０ｍｇのプレドニゾン／日またはその同等の用量で始まる、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
コルチコステロイドのテーパリングが、初回用量のＦｃＲｎアンタゴニストの投与から約１か月以内、約３週間以内、約２週間以内、または約１週間以内に開始される、請求項１～２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
前記初回用量またはその後のテーパリング用量の低減が、毎月、３週間毎、２週間毎、または毎週発生し得る、請求項１～２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８】
前記初回用量またはその後のテーパリング用量の低減が、２週間毎に起こり得る、請求

項２７に記載の方法。
【請求項２９】
コルチコステロイドの前記テーパリングが、約０．５ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日もしくはその同等、約０．２５ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日もしくはその同等、または約０．１ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日もしくはその同等の低減を含み得る、請求項１～２８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３０】
前記コルチコステロイドが、全身性コルチコステロイドである、請求項１～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１】
局所性コルチコステロイドの投与をさらに含む、請求項１～３０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３２】
前記ＦｃＲｎアンタゴニストが、導入相および強化相で投与され、
（ｉ）前記導入相の間、疾患制御まで、前記ＦｃＲｎアンタゴニストが週１回または隔週で投与され、コルチコステロイドが≦０．５ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等の用量で投与され、
（ｉｉ）前記強化相の間、新しい病変の出現を防止するために有効な強化終了用量または投与間隔まで、前記ＦｃＲｎアンタゴニストの用量が低減されるか、もしくは前記ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔が延長される、および／または前記コルチコステロイドの用量が減少されるか、もしくは前記コルチコステロイドの投与間隔が延長される、請求項１～３１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３３】
維持相をさらに含み、
（ｉｉｉ）前記維持相の間、前記ＦｃＲｎアンタゴニストおよび／または前記プレドニゾンの前記強化終了用量または投与間隔が、病変の完全なクリアランスまで継続される、請求項３２に記載の方法。
【請求項３４】
前記導入相の間、前記ＦｃＲｎアンタゴニストが、１０ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与される、請求項３２または請求項３３に記載の方法。
【請求項３５】
前記導入相の間、前記ＦｃＲｎアンタゴニストが、１０ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与される、請求項３２または請求項３３に記載の方法。
【請求項３６】
前記導入相の間、前記ＦｃＲｎアンタゴニストが、２５ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与される、請求項３２または請求項３３に記載の方法。
【請求項３７】
前記導入相の間、前記ＦｃＲｎアンタゴニストが、７５０ｍｇ～３０００ｍｇの固定用量で皮下投与される、請求項３２または請求項３３に記載の方法。
【請求項３８】
前記導入相の間、前記ＦｃＲｎアンタゴニストが、最初に同日２回、約１０００ｍｇの固定用量で皮下投与される、請求項３２または請求項３３に記載の方法。
【請求項３９】
前記対象が難治性天疱瘡を有する、請求項１～３８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４０】
前記対象が新たに診断された尋常性天疱瘡を有し、天疱瘡疾患面積指数（ＰＤＡＩ）スコア≧１５である、請求項１～３９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４１】
前記対象が、再発性の尋常性天疱瘡を有する、請求項１～４０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４２】
前記対象が新たに診断された落葉状天疱瘡を有し、天疱瘡疾患面積指数（ＰＤＡＩ）スコア≧１５である、請求項１～４１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４３】
前記対象が、再発性の落葉状天疱瘡を有する、請求項１～４２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４４】
前記対象が、リツキシマブ不応性である、請求項１～４３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４５】
前記対象が、コルチコステロイド不耐性である、請求項１～４４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４６】
前記対象にＢ細胞枯渇剤を投与することをさらに含む、請求項１～４５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４７】
前記Ｂ細胞枯渇剤がリツキシマブである、請求項１～４６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４８】
天疱瘡を治療する方法で使用するためのヒト新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）アンタゴニストであって、前記ＦｃＲｎアンタゴニストが、バリアントＦｃ領域からなり、前記バリアントＦｃ領域は、ホモ二量体を形成する二つのＦｃドメインからなり、前記Ｆｃドメインのそれぞれのアミノ酸配列が、配列番号１、配列番号２、および配列番号３からなる群から選択され、天疱瘡を治療する前記方法が、請求項１～４７のいずれか一項に定義されている通りである、ＦｃＲｎアンタゴニスト。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、２０２０年１月８日に出願された米国仮特許出願第６２／９５８，５４３号、および２０２０年１月１３日に出願された米国仮特許出願第６２／９６０，６４７号の優先権を主張するものであり、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
配列表
本出願は、ＡＳＣＩＩ形式で電子的に提出されている配列表を含み、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。２０２０年１２月１４日に作成された上記ＡＳＣＩＩコピーは、７１２７０６＿ＡＧＸ５－０５２ＰＣ＿ＳＴ２５．ｔｘｔと名付けられ、サイズは６，３６２バイトである。
【０００３】
本開示は、尋常性天疱瘡および落葉状天疱瘡を含むがこれらに限定されない天疱瘡症を治療する方法に関する。本方法は、ヒト新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）のアンタゴニストの使用を伴い、ある特定の実施形態では、このアンタゴニストはエフガルチギモドである。
【背景技術】
【０００４】
天疱瘡は、ケラチノサイトのある特定の細胞膜タンパク質の細胞外ドメインに対するＩｇＧ自己抗体の産生が、棘融解（ケラチノサイト間の細胞間接着の喪失）をもたらす、慢性水疱形成上皮疾患の一群である。天疱瘡の主な形態としては、尋常性天疱瘡（ＰＶ）および落葉状天疱瘡（ＰＦ）が挙げられる。天疱瘡における現在の治療戦略は、疾患制御（ＤＣ）および持続的な臨床的寛解（ＣＲ）を誘発する能力において異なる。コルチコステ

ロイドは、ＰＶの症状に迅速に影響を及ぼすが、有効性を達成するためには、高い１日用量（例えば、１～１．５ｍｇ／ｋｇ／日の経口プレドニゾン）で投与される必要がある。３～４週間後にＤＣが達成されない場合は、プレドニゾンの用量を増量する必要があり、非常に活動性のある疾患を有する患者では、コルチコステロイド（例えば、メチルプレドニゾロン）の静脈内（ＩＶ）ボーラス投与が、特に治療開始時に好適であることがある。Ｒｉｔｕｘ　３試験では、低用量コルチコステロイドとの併用のリツキシマブ療法により、患者の８９％が２４か月で治療離脱中の完全寛解（ＣＲｏｆｆ）を達成できたのに対し、全身性コルチコステロイド単独では、ＣＲｏｆｆを達成できたのは患者の３４％に過ぎなかった。Ｊｏｌｙ　Ｐ．ｅｔ　ａｌ．，Ｌａｎｃｅｔ　２０１７；３８９：２０３１－２０４０。リツキシマブによる治療は、天疱瘡患者を治療選択肢の改善をもたらすが、リツキシマブは、作用の開始が比較的遅く、ＤＣを誘発するために、疾患の重症度に応じて、０．５～１．５ｍｇ／ｋｇ／日の間で中～高用量のコルチコステロイドの併用を必要とする。さらに、リツキシマブを受けている患者は、２５～６０％の症例で再発し、リツキシマブの追加サイクルを必要とし、リツキシマブ療法は、全身のＢ細胞を枯渇させる結果として感染のリスクを増大させる。天疱瘡症の甚大な身体的負担と併せて、これらのすべての要因は、水疱、関連する痛み、および身体的不快感の速やかな解決を可能にし、かつステロイド関連の副作用および毒性を避けるために速やかなステロイドのテーパリングを可能にする、即効性の治療の必要性を必然的に生じる。したがって、最小用量のコルチコステロイド（例えば、プレドニゾン１日当たり２０ｍｇもしくは１日当たり１０ｍｇまたはそれ以下）の有無に関わらず、早期の疾患制御を達成しかつ臨床的寛解を維持するものとなる作用の迅速な開始をもたらす、より安全な薬剤への天疱瘡患者のニーズが依然として存在する。

【発明の概要】

【０００５】

本開示は、ヒト新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）アンタゴニストが、天疱瘡および天疱瘡関連障害の治療において有効性が高いという発見に基づく。したがって、本開示は、少なくとも部分的には、ＦｃＲｎアンタゴニストを用いて天疱瘡および天疱瘡関連障害を治療するための方法に広く向けられている。

【０００６】

一態様では、本開示は、有効量のヒト新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）アンタゴニストを、それを必要とする対象に投与することを含む、天疱瘡を治療する方法に向けられており、ここで対象は、（ａ）新たに診断された天疱瘡、（ｂ）再発性天疱瘡、または（ｃ）難治性天疱瘡を有する。

【０００７】

別の態様では、本開示は、（ｉ）（ａ）新たに診断された天疱瘡、（ｂ）再発性天疱瘡、または（ｃ）難治性天疱瘡を有する対象を選択すること、および（ｉｉ）有効量のヒト新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）アンタゴニストを対象に投与することを含む、天疱瘡を治療する方法に向けられている。

【０００８】

特定の態様では、本開示はまた、ＦｃＲｎアンタゴニストが、天疱瘡の迅速な疾患制御（例えば、新たな病変形成の阻害および定着した病変の治癒の開始）を達成できるという驚くべき発見に基づく。特定の実施形態では、疾患制御は、ＦｃＲｎアンタゴニストの初回用量の投与から約１か月以内に得ることができる。特定の実施形態では、疾患制御は、ＦｃＲｎアンタゴニストの初回用量の投与から約３週間以内、約２週間以内、または約１週間以内に得ることができる。例示的な実施形態では、疾患制御は、ＦｃＲｎアンタゴニストの初回用量の投与から約１４～１６日以内に得ることができる。特定の実施形態では、疾患制御は、ＦｃＲｎアンタゴニストの１～４回の用量投与（例えば、注射または皮下投与）の後に得ることができる。ある特定の例示的な実施形態では、本発明の方法は、１回または２回のＦｃＲｎアンタゴニストの用量投与（例えば、注射または皮下投与）の後に、疾患制御を達成する。

【０００９】
さらに他の態様では、本開示は、ＦｃＲｎアンタゴニストが、コルチコステロイドと同時投与された場合に、従来の療法よりもはるかに低い用量のコルチコステロイドの投与で天疱瘡の疾患制御（例えば、迅速な疾患制御）を達成できるという驚くべき発見にも基づく。したがって、ある特定の態様では、本開示は、本発明の方法が前例のないレベルの「コルチコステロイドの節約」を提供するという驚くべき発見に基づく。
【００１０】
例えば、従来の療法では、非常に高い重量ベースのコルチコステロイドの用量（例えば、１または２ｍｇ／ｋｇ／日）が必要である。これに対し、ある特定の実施形態では、本発明の方法は、０．５ｍｇ／ｋｇ／日以下のコルチコステロイド用量で疾患制御（例えば、迅速な疾患制御）を達成することができる。例示的な実施形態では、本発明の方法は、約０．４ｍｇ／ｋｇ／日未満のコルチコステロイド用量で疾患制御（例えば、迅速な疾患制御）を達成することができる。他の例示的な実施形態では、本発明の方法は、約０．３ｍｇ／ｋｇ／日未満のコルチコステロイド用量で疾患制御（例えば、迅速な疾患制御）を達成することができる。他の例示的な実施形態では、本発明の方法は、約０．２５ｍｇ／ｋｇ／日未満のコルチコステロイド用量で疾患制御（例えば、迅速な疾患制御）を達成することができる。他の例示的な実施形態では、本発明の方法は、約０．２ｍｇ／ｋｇ／日未満のコルチコステロイド用量で疾患制御（例えば、迅速な疾患制御）を達成することができる。他の例示的な実施形態では、本発明の方法は、約０．１ｍｇ／ｋｇ／日未満のコルチコステロイド用量で疾患制御（例えば、迅速な疾患制御）を達成することができる。他の例示的な実施形態では、本発明の方法は、約０．０５ｍｇ／ｋｇ／日未満のコルチコステロイド用量で疾患制御（例えば、迅速な疾患制御）を達成することができる。
【００１１】
他の実施形態では、本発明の方法は、従来の療法よりもはるかに低い固定用量のコルチコステロイドで、疾患制御（例えば、迅速な疾患制御）を達成することができる。例えば、従来の療法は、高い固定用量のコルチコステロイド（例えば、１００～１５０ｍｇ／日）を必要とするのに対し、ある特定の実施形態では、本発明の方法は、２０ｍｇ／日以下のコルチコステロイド用量で疾患制御（例えば、迅速な疾患制御）を達成することができる。例示的な実施形態では、本発明の方法は、約１７．５ｍｇ／日未満のコルチコステロイド用量で疾患制御（例えば、迅速な疾患制御）を達成することができる。他の例示的な実施形態では、本発明の方法は、約１５ｍｇ／日未満のコルチコステロイド用量で疾患制御（例えば、迅速な疾患制御）を達成することができる。他の例示的な実施形態では、本発明の方法は、約１２．５ｍｇ／日未満のコルチコステロイド用量で疾患制御（例えば、迅速な疾患制御）を達成することができる。他の例示的な実施形態では、本発明の方法は、約１０ｍｇ／日未満のコルチコステロイド用量で疾患制御（例えば、迅速な疾患制御）を達成することができる。他の例示的な実施形態では、本発明の方法は、約９ｍｇ／日未満のコルチコステロイド用量で疾患制御（例えば、迅速な疾患制御）を達成することができる。他の例示的な実施形態では、本発明の方法は、約８ｍｇ／日未満のコルチコステロイド用量で疾患制御（例えば、迅速な疾患制御）を達成することができる。他の例示的な実施形態では、本発明の方法は、約７ｍｇ／日未満のコルチコステロイド用量で疾患制御（例えば、迅速な疾患制御）を達成することができる。他の例示的な実施形態では、本発明の方法は、約６ｍｇ／日未満のコルチコステロイド用量で疾患制御（例えば、迅速な疾患制御）を達成することができる。他の例示的な実施形態では、本発明の方法は、約５ｍｇ／日未満のコルチコステロイド用量で疾患制御（例えば、迅速な疾患制御）を達成することができる。他の例示的な実施形態では、本発明の方法は、約４ｍｇ／日未満のコルチコステロイド用量で疾患制御（例えば、迅速な疾患制御）を達成することができる。他の例示的な実施形態では、本発明の方法は、約３ｍｇ／日未満のコルチコステロイド用量で疾患制御（例えば、迅速な疾患制御）を達成することができる。他の例示的な実施形態では、本発明の方法は、約２ｍｇ／日未満のコルチコステロイド用量で疾患制御（例えば、迅速な疾患制御）を達成することができる。さらに他の例示的な実施形態では、本発明の

方法は、約１ｍｇ／日未満のコルチコステロイド用量で疾患制御（例えば、迅速な疾患制御）を達成することができる。

【００１２】

さらに他の例示的な実施形態では、本発明の方法は、コルチコステロイドの不在下で疾患制御を達成することができる。したがって、特定の態様では、本開示は、天疱瘡症の治療のためのＦｃＲｎアンタゴニスト単剤療法に向けられている。

【００１３】

特定の実施形態では、疾患制御は、ＦｃＲｎアンタゴニストの初回用量の投与から約２４週間、約２３週間、約２２週間、約２１週間、約２０週間、約１５週間、約１３週間、約１２週間、約１０週間、約９週間、約８週間、約７週間、約６週間、約５週間、約４週間、約３週間、約２週間、または約１週間以内に得られる。特定の実施形態では、疾患制御は、ＦｃＲｎアンタゴニストの初回用量の投与から１～２４週間、１～２０週間、１～１５週間、１～１３週間、１～１２週間、１～１０週間、１～６週間、１～４週間、１～１６日、または１～２週間で得られる。特定の実施形態では、疾患制御は、ＦｃＲｎアンタゴニストの初回用量の１～１３週間の投与で得られる。

【００１４】

他の態様では、本開示は、本発明の方法が、ＦｃＲｎアンタゴニストの初回用量の投与から約４か月以内に完全寛解（例えば、新しい病変がなく、すべての定着した病変が完全に治癒した）を達成するという驚くべき発見に基づく。ある特定の実施形態では、完全寛解は、ＦｃＲｎアンタゴニストの初回用量の投与から約４１週間、約２４週間、約２３週間、約２２週間、約２１週間、約２０週間、約１５週間、約１３週間、約１２週間、約１０週間、約９週間、約８週間、約７週間、約６週間、約５週間、約４週間、約３週間、または約２週間以内に得られる。ある特定の実施形態では、完全寛解は、２～４１週間、２～２４週間、２～２０週間、２～１５週間、２～１３週間、２～１２週間、２～１０週間、または２～６週間のＦｃＲｎアンタゴニストの初期用量の投与中に得られる。ある特定の実施形態では、完全寛解は、２～４１週間のＦｃＲｎアンタゴニストの初回用量の投与で得られる。例示的な実施形態では、完全寛解は、ＦｃＲｎアンタゴニストおよび約２ｍｇ／ｋｇ／日以下のコルチコステロイド（例えば、約１ｍｇ／ｋｇ／日、約０．７５ｍｇ／ｋｇ／日、約０．５ｍｇ／ｋｇ／日、約０．４ｍｇ／ｋｇ／日、約０．３５ｍｇ／ｋｇ／日、約０．３ｍｇ／ｋｇ／日、約０．２９ｍｇ／ｋｇ／日、約０．２８ｍｇ／ｋｇ／日、約０．２７ｍｇ／ｋｇ／日、約０．２６ｍｇ／ｋｇ／日、約０．２５ｍｇ／ｋｇ／日、約０．２４ｍｇ／ｋｇ／日、約０．２３ｍｇ／ｋｇ／日、約０．２２ｍｇ／ｋｇ／日、約０．２１ｍｇ／ｋｇ／日、または約０．２ｍｇ／ｋｇ／日）の隔週投与後に得られる。例示的な実施形態では、完全寛解は、ＦｃＲｎアンタゴニストおよび約２ｍｇ／ｋｇ／日以下のコルチコステロイド（例えば、約１ｍｇ／ｋｇ／日、約０．７５ｍｇ／ｋｇ／日、約０．５ｍｇ／ｋｇ／日、約０．４ｍｇ／ｋｇ／日、約０．３５ｍｇ／ｋｇ／日、約０．３ｍｇ／ｋｇ／日、約０．２９ｍｇ／ｋｇ／日、約０．２８ｍｇ／ｋｇ／日、約０．２７ｍｇ／ｋｇ／日、約０．２６ｍｇ／ｋｇ／日、約０．２５ｍｇ／ｋｇ／日、約０．２４ｍｇ／ｋｇ／日、約０．２３ｍｇ／ｋｇ／日、約０．２２ｍｇ／ｋｇ／日、約０．２１ｍｇ／ｋｇ／日、または約０．２ｍｇ／ｋｇ／日）の毎週投与後に得られる。例示的な実施形態では、完全寛解は、ＦｃＲｎアンタゴニストおよび約２０ｍｇ／日以下のコルチコステロイドの隔週投与（例えば、約２０ｍｇ／日、約１７．５ｍｇ／日、約１５ｍｇ／日、約１０ｍｇ／日、約５ｍｇ／日、約４ｍｇ／日、約３ｍｇ／日、約２ｍｇ／日、または約１ｍｇ／日）の後に得られる。例示的な実施形態では、完全な臨床的寛解は、ＦｃＲｎアンタゴニストおよび約２０ｍｇ／日以下のコルチコステロイドの毎週投与（例えば、約２０ｍｇ／日、約１７．５ｍｇ／日、約１５ｍｇ／日、約１０ｍｇ／日、約５ｍｇ／日、約４ｍｇ／日、約３ｍｇ／日、約２ｍｇ／日、または約１ｍｇ／日）の後に得られる。ある特定の例示的な実施形態では、本発明の方法は、コルチコステロイドの不在下で完全な臨床的寛解を達成することができる。

【００１５】

ある特定の実施形態では、本発明の方法は、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、または少なくとも約９０％の天疱瘡疾患領域指標（ＰＤＡＩ）活性スコアの改善を得る。他の実施形態では、本発明の方法は、絶対ＰＤＡＩ活性スコア６以下（例えば、絶対ＰＤＡＩ活性スコア６、絶対ＰＤＡＩ活性スコア５、絶対ＰＤＡＩ活性スコア４、絶対ＰＤＡＩ活性スコア３、絶対ＰＤＡＩ活性スコア２、絶対ＰＤＡＩ活性スコア１、または絶対ＰＤＡＩ活性スコア０）をもたらす。

【００１６】

他の態様では、本開示は、ＦｃＲｎアンタゴニストが低用量のコルチコステロイドと組み合わされた際に、本発明の方法が相乗効果を達成するという驚くべき発見に基づく。いかなる特定の理論に拘束されるものではないが、ＦｃＲｎアンタゴニストとコルチコステロイドとの組合せは、新しい基底膜（例えば、デスモグレイン１（すなわち、ＤＳＧ１もしくはＤｓｇ－１）および／またはデスモグレイン３（すなわち、ＤＳＧ３もしくはＤｓｇ－３）の合成）を刺激するとともに、病原性自己抗体（例えば、抗ＤＳＧ１自己抗体または抗ＤＳＧ３自己抗体）を除去することもできると考えられる。したがって、ある特定の例示的な実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、低用量のコルチコステロイド（例えば、約０．２または約０．２５または約０．５ｍｇ／ｋｇ／日の経口プレドニゾンまたはその同等物）との組合せで投与される。好適な実施形態では、コルチコステロイドは、低用量で経口投与される。好適な実施形態では、コルチコステロイドは、皮膚に局所的に投与される。ある特定の実施形態では、コルチコステロイドは、静脈内注射または注入によって全身に投与される。

【００１７】

さらに他の態様では、本発明は、新たに診断された天疱瘡患者および以前にコルチコステロイドで治療された天疱瘡患者が、ＦｃＲｎアンタゴニストにより治療され、その後、従来の治療よりもはるかに早く、および／または高い初回レベルのコルチコステロイドで、コルチコステロイドによる治療をテーパリングしてもよいという発見に基づく。例えば、従来の療法は、典型的には、コルチコステロイドによる天疱瘡の持続的な治療を要し、疾患制御が観察されると、コルチコステロイドの段階的かつ最小限のテーパリングを要する。これに対し、本発明の方法は、従来の療法よりもはるかに早く、かつ大きな用量の低減により、コルチコステロイドのテーパリングを始めることができる。したがって、本開示の一態様は、それを必要とする対象に、有効量のヒト新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）アンタゴニストと、≦２ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等で始まる初回テーパ用量のコルチコステロイドとを投与することを含む、天疱瘡を治療する方法である。いくつかの実施形態では、初回テーパリング用量は、約１．５、約１．０、約０．７５、約０．５、または約０．２ｍｇ以下のプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等である。ある特定の例示的な実施形態では、コルチコステロイドの初回テーパリング用量は、≦０．５ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等である。

【００１８】

ある特定の実施形態では、コルチコステロイドのテーパリングは、疾患制御が達成されると開始することができる。上述のように、驚くべき所見は、ＦｃＲｎアンタゴニストにより治療された天疱瘡患者が、従来の療法よりもはるかに早期にコルチコステロイドのテーパリングを開始しうることである。ある特定の実施形態では、コルチコステロイドのテーパリングは、ＦｃＲｎアンタゴニストの初回用量の投与から約１０週間、約９週間、約８週間、約７週間、約６週間、約５週間、約４週間、約３週間、および約２週間以内で開始することができる。他の実施形態では、コルチコステロイドのテーパリングは、疾患制御後、または完全な臨床的寛解後に開始することができる。ある特定の実施形態では、コルチコステロイドのテーパリングは、ＦｃＲｎアンタゴニストの初回用量の投与から約１か月以内、約３週間以内、約２週間以内、または約１週間以内で開始することができる。

【００１９】

さらに他の実施形態では、本発明の方法は、従来の療法よりもコルチコステロイドのより迅速なテーパリングを可能にする。例えば、従来の療法では、月１回の頻度でコルチコ

ステロイドのテーパリングを可能にするに過ぎないが、本発明のＦｃＲｎアンタゴニストは、疾患制御が維持されていれば、より高頻度でテーパリングされ得る。ある特定の例示的な実施形態では、初回用量またはその後のテーパリング用量の低減は、３週間毎に発生し得る。他の例示的な実施形態では、初回用量またはその後のテーパリング用量の低減は、２週間毎に発生し得る。他の例示的な実施形態では、初回用量またはその後のテーパリング用量の低減は、毎週発生し得る。ある特定の実施形態では、コルチコステロイドのテーパリングは、約０．５ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等の低減を、ほぼ毎週、ほぼ２週間毎、またはほぼ毎月含み得る。ある特定の実施形態では、コルチコステロイドのテーパリングは、約０．２５ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等の低減を、ほぼ毎週、ほぼ２週間毎、またはほぼ毎月含み得る。ある特定の実施形態では、コルチコステロイドのテーパリングは、約０．１ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等の低減を、ほぼ毎週、ほぼ２週間毎、またはほぼ毎月含み得る。

【００２０】

前述の各態様によれば、例示的な実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、ＦｃＲｎに結合し、ＩｇＧのリサイクルを防止し、および／またはＩｇＧレベルの減少を引き起こすことができる。ある特定の実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、バリアントＦｃ領域またはドメインからなり、抗原結合部位を欠く。ある特定の他の実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、ＦｃＲｎに特異的に結合し、ＦｃＲｎへのイムノグロブリンの結合を阻害する抗体またはその抗原結合断片である。

【００２１】

ある特定の実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、ＦｃＲｎへの親和性の増加のために工学的に操作されたヒトＩｇＧ１抗体Ｆｃ断片である。ある特定の例示的な実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、バリアントＦｃ領域からなる。ある特定の例示的な実施形態では、バリアントＦｃ領域は、ホモ二量体を形成する二つのＦｃドメインからなり、Ｆｃドメインのそれぞれのアミノ酸配列は、配列番号１、配列番号２、および配列番号３からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインのそれぞれのアミノ酸配列は、配列番号１である。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインのそれぞれのアミノ酸配列は、配列番号２である。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインの各々のアミノ酸配列は、配列番号３である。

【００２２】

ある特定の例示的な実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、エフガルチギモドである。

【００２３】

ある特定の実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、ＦｃＲｎに特異的に結合し、ＦｃＲｎへのイムノグロブリンの結合を阻害する抗体またはその抗原結合断片である。ある特定の実施形態では、ＦｃＲｎ抗体またはその抗原結合性断片は、ヒト化ＩｇＧ４抗体（例えば、ロザノリキシズマブまたはオリラノリマブ）である。他の実施形態では、ＦｃＲｎ抗体またはその抗原結合性断片は、ヒト化ＩｇＧ１抗体（例えば、ニポカリマブまたはバトクリマブ）である。

【００２４】

いくつかの実施形態では、天疱瘡は、尋常性天疱瘡（ＰＶ）、落葉状天疱瘡（ＰＦ）、またはＰＶとＰＦとの両方を含む。いくつかの実施形態では、天疱瘡は、尋常性天疱瘡（ＰＶ）を含む。いくつかの実施形態では、天疱瘡は、落葉状天疱瘡（ＰＦ）を含む。いくつかの実施形態では、天疱瘡は、尋常性天疱瘡（ＰＶ）と落葉状天疱瘡（ＰＦ）との両方を含む。いくつかの実施形態では、天疱瘡は、尋常性天疱瘡（ＰＶ）からなる。いくつかの実施形態では、天疱瘡は、落葉状天疱瘡（ＰＦ）からなる。いくつかの実施形態では、天疱瘡は、尋常性天疱瘡（ＰＶ）と落葉状天疱瘡（ＰＦ）との両方からなる。

【００２５】

ある特定の実施形態では、尋常性天疱瘡（ＰＶ）は、粘膜優性サブタイプである。ある特定の実施形態では、尋常性天疱瘡（ＰＶ）は、粘膜皮膚サブタイプである。ある特定の

実施形態では、尋常性天疱瘡（ＰＶ）は、皮膚サブタイプである。
【００２６】
いくつかの実施形態では、対象は、天疱瘡疾患領域指標（ＰＤＡＩ）によって分類される軽度、中等度、または重度の天疱瘡を有する。
【００２７】
いくつかの実施形態では、対象は、ＰＤＡＩにより分類される軽度の天疱瘡を有する。例示的な実施形態では、天疱瘡または天疱瘡関連障害は、ＰＤＡＩスコア１５未満によって特徴付けられる。
【００２８】
いくつかの実施形態では、対象は、ＰＤＡＩにより分類される中等度の天疱瘡を有する。ある特定の実施形態において、天疱瘡関連障害は、ＰＤＡＩにより分類される中等度から重度の天疱瘡である。いくつかの実施形態では、天疱瘡に罹患している対象は、ＰＤＡＩスコア≧１５かつ＜４５を有する。
【００２９】
いくつかの実施形態では、対象は重度の天疱瘡を有する。例示的な実施形態では、重度の天疱瘡に罹患している対象は、ＰＤＡＩスコア≧４５を有する。
【００３０】
いくつかの実施形態では、対象は難治性天疱瘡を有する。
【００３１】
ある特定の実施形態では、天疱瘡は新たに診断される。他の実施形態では、天疱瘡は再発性天疱瘡である。
【００３２】
ある特定の実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、対象に静脈内投与される。
【００３３】
ある特定の実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、対象に皮下投与される。ある特定の実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、ヒアルロニダーゼと合剤化されて皮下投与される。
【００３４】
いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、疾患制御まで、週１回以上（例えば、１日、２日、３日、４日、５日、６日、または７日毎）の頻度で投与される。
【００３５】
いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、疾患制御まで、週１回未満（例えば、８、９、１０、１１、１２、１３、もしくは１４日毎、または２、３、４、５、６週間毎）の頻度で投与される。
【００３６】
いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、疾患制御まで、約１０ｍｇ／ｋｇまたは約２５ｍｇ／ｋｇの用量で、週１回または隔週で投与される。
【００３７】
いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、１０ｍｇ／日以下のコルチコステロイド用量と同時投与される。
【００３８】
いくつかの実施形態では、本方法は、≦２ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日もしくはその同等で始まり、より好ましくは≦１．５ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日もしくはその同等で始まり、さらにより好ましくは≦１ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日もしくはその同等で始まり、または≦０．５ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日もしくはその同等で始まる、テーパリング用量のコルチコステロイドを投与することをさらに含む。ある特定の実施形態では、コルチコステロイドのテーパリング用量は、疾患制御が達成された後に投与される。
【００３９】
いくつかの実施形態では、コルチコステロイドは全身投与される。
【００４０】

いくつかの実施形態では、疾患制御は、コルチコステロイドを同時投与することなく得られる。いくつかの実施形態では、疾患制御は、プレドニゾンを同時投与することなく得られる。

【００４１】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、完全寛解（例えば、ＰＤＡＩスコア０）まで、週１回以上（例えば、１日、２日、３日、４日、５日、６日、または７日毎）の頻度で投与される。

【００４２】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、完全寛解（例えば、ＰＤＡＩスコア０）まで、約１０ｍｇ／ｋｇまたは約２５ｍｇ／ｋｇの用量で、週１回または隔週で投与される。

【００４３】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、完全寛解（例えば、ＰＤＡＩスコア０）まで、週１回未満（例えば、８、９、１０、１１、１２、１３、もしくは１４日毎、または２、３、４、５、もしくは６週間毎）の頻度で投与される。

【００４４】

いくつかの実施形態では、完全寛解は、２０ｍｇ／日以下のコルチコステロイド用量で得られる。

【００４５】

いくつかの実施形態では、完全寛解は、１０ｍｇ／日以下のコルチコステロイド用量で得られる。

【００４６】

いくつかの実施形態では、完全寛解は、コルチコステロイドを同時投与することなく得られる。

【００４７】

いくつかの実施形態では、コルチコステロイドのテーパリング用量は、疾患制御または完全寛解が達成された後に投与される。

【００４８】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは静脈内投与される。

【００４９】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、週１回静脈内投与される。

【００５０】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、２週間毎に静脈内投与される。

【００５１】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、１０ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与される。

【００５２】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、１０ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与される。

【００５３】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、２５ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与される。

【００５４】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは皮下投与される。

【００５５】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、週１回皮下投与される。

【００５６】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、２週間毎に皮下投与される。

【００５７】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、ヒアルロニダーゼと合剤化され

て皮下投与される。
【００５８】
いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約７５０ｍｇ～約３０００ｍｇの固定用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約１０００ｍｇまたは約２０００ｍｇの固定用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、同日２回、約１０００ｍｇの固定用量で皮下投与される。
【００５９】
いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、週１回以上（例えば、１、２、３、４、５、６、または７日毎）の頻度で、約７５０ｍｇ～約１７５０ｍｇの固定用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、週１回以上（例えば、１、２、３、４、５、６、または７日毎）の頻度で、約１０００ｍｇの固定用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、週１回以上（例えば、１、２、３、４、５、６、または７日毎）の頻度で、約１０ｍｇ～約２５ｍｇの用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、週１回以上（例えば、１、２、３、４、５、６、または７日毎）の頻度で、約１０ｍｇの用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、週１回以上（例えば、１、２、３、４、５、６、または７日毎）の頻度で、約２５ｍｇの用量で皮下投与される。
【００６０】
いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、最初に同日２回、約１０００ｍｇの固定用量で皮下投与される。
【００６１】
いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、導入相および強化相で投与される。
【００６２】
いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、導入相および強化相で投与され、その際に、
（ｉ）導入相の間、疾患制御まで、ＦｃＲｎアンタゴニストが毎週１回または隔週１回で投与され、０．５ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイドが投与され、
（ｉｉ）強化相の間、新しい病変の出現を防止するために有効な強化終了用量または投与間隔まで、ＦｃＲｎアンタゴニストの用量が低減されるか、もしくはＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔が延長される、および／またはコルチコステロイドの用量が減少されるか、もしくはコルチコステロイドの投与間隔が延長される。
【００６３】
いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、週１回以上の頻度（例えば、１、２、３、４、５、６、または７日毎の投与間隔）である。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約７５０ｍｇ～約１７５０ｍｇの固定用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約１０００ｍｇの固定用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約１０ｍｇ～約２５ｍｇの用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約１０ｍｇ／ｋｇの用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約２５ｍｇ／ｋｇの用量で皮下投与される。
【００６４】
いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、最初に同日２回、約１０００ｍｇの固定用量で皮下投与される。
【００６５】
いくつかの実施形態では、強化相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、週１回

以上の頻度（例えば、１、２、３、４、５、６、または７日毎の投与間隔）である。いくつかの実施形態では、強化相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、疾患制御まで、週１回未満の頻度（例えば、８、９、１０、１１、１２、１３、もしくは１４日毎の投与間隔、または２、３、４週間毎の投与間隔）で投与される。いくつかの実施形態では、強化相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、週１回または２週間に１回である。

【００６６】

いくつかの実施形態では、本方法が、導入相と強化相とを含み、（ｉ）導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、疾患制御まで週１回、２ｍｇ／ｋｇ／日以下のコルチコステロイド用量（例えば、０．５ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等）で投与され、（ｉｉ）強化相の間、新しい病変の出現を防ぐのに有効な強化終了用量または投与間隔まで、ＦｃＲｎアンタゴニストの用量が減少されるか、もしくはＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔が延長される、および／またはコルチコステロイドの用量が減少されるか、もしくはコルチコステロイドの投与間隔が延長される。

【００６７】

いくつかの実施形態では、本方法は、維持相をさらに含み、（ｉｉｉ）維持相の間、病変の完全なクリアランスまで、ＦｃＲｎアンタゴニストおよび／またはプレドニゾンの強化終了用量または投与間隔が継続される。いくつかの実施形態では、維持相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、週１回以上の頻度（例えば、１、２、３、４、５、６、または７日毎の投与間隔）である。いくつかの実施形態では、維持相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、週１回である。いくつかの実施形態では、維持相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、週１回未満の頻度（例えば、８、９、１０、１１、１２、１３、もしくは１４日毎の投与間隔、または２、３、４、５、もしくは６週間毎の投与間隔）である。いくつかの実施形態では、維持相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、隔週である。

【００６８】

いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、１０ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、１０ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、２５ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与される。

【００６９】

いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、７５０ｍｇ～３０００ｍｇの固定用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、１０００ｍｇまたは２０００ｍｇの固定用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、最初に同日２回、約１０００ｍｇの固定用量で皮下投与される。

【００７０】

いくつかの実施形態では、強化相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、週１回、２週間毎、またはそれより少ない頻度である。

【００７１】

いくつかの実施形態では、維持相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、週１回、２週間毎、４週間毎、またはそれより少ない頻度である。

【００７２】

いくつかの実施形態では、天疱瘡は、ＦｃＲｎアンタゴニストによる治療後に完全寛解に入る。いくつかの実施形態では、完全寛解は、２ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日（またはその同等）以下のコルチコステロイド用量により達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、１ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日（またはその同等）以下のコルチコステロイド用量により達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約０．５ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量により達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約０．３ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはそ

の同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約０．２ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約０．１ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約０．２ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等から約０．５０ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等までのコルチコステロイド用量で達成される。

【００７３】

いくつかの実施形態では、完全寛解は、約２０ｍｇのプレドニゾン／日（またはその同等）のコルチコステロイド用量により達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、約１５ｍｇのプレドニゾン／日（またはその同等）のコルチコステロイド用量により達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、約１０ｍｇのプレドニゾン／日（またはその同等）以下のコルチコステロイド用量（例えば、約１０、約９、約８、約７、または約６プレドニゾン／日（またはその同等））により達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、約５ｍｇのプレドニゾン／日（またはその同等）以下のコルチコステロイド用量（例えば、約５、約４、約３、約２、約１、または約０．５ｍｇプレドニゾン／日（またはその同等））により達成される。

【００７４】

いくつかの実施形態では、完全寛解はコルチコステロイドなしで達成される。

【００７５】

いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約０．５ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約０．４ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約０．３ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約０．２ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約０．１ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。

【００７６】

いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約１０ｍｇのプレドニゾン／日またはその同等のコルチコステロイド用量（例えば、約１０ｍｇ、約９ｍｇ、約８ｍｇ、約７ｍｇ、または約６ｍｇのプレドニゾン／日（またはその同等））により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約５ｍｇのプレドニゾン／日またはその同等のコルチコステロイド用量（例えば、約５ｍｇ、約４ｍｇ、約３ｍｇ、または約２ｍｇのプレドニゾン／日（またはその同等））により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約２ｍｇのプレドニゾン／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解はコルチコステロイドなしで維持される。

【００７７】

いくつかの実施形態では、対象は難治性天疱瘡を有する。

【００７８】

いくつかの実施形態では、対象はリツキシマブ不応性である。

【００７９】

いくつかの実施形態では、対象はコルチコステロイド不耐性である。

【００８０】

いくつかの実施形態では、本方法は、対象にＢ細胞枯渇剤（例えば、リツキシマブ）を投与することをさらに含む。

【図面の簡単な説明】

【００８１】

【図１】図１は、尋常性天疱瘡および落葉状天疱瘡を有する患者における、完了したエフ

ガルチギモドの第ＩＩ相試験（１７０１試験）のデザインの概要を示す図である。
【図２】図２は、尋常性天疱瘡および落葉状天疱瘡を有する患者でのエフガルチギモドの第ＩＩ相試験（１７０１試験）における、安全性データセット解析および有効性データセット解析のための患者の配置、ならびにコホートへの患者の割り当てを標示するフローチャートである。
【図３】図３は、天疱瘡患者でのエフガルチギモドの第ＩＩ相治験（１７０１試験）の最初の中間結果の概要のスライドである。第ＩＩ相試験から得たデータのカットオフ日：２０１９年１１月７日。患者集団には、粘膜優位サブタイプ（Ｎ＝８）、粘膜皮膚サブタイプ（Ｎ＝１０）、および皮膚サブタイプ（Ｎ＝１）の尋常性天疱瘡（ＰＶ）患者、ならびに落葉状天疱瘡（ＰＦ）患者（Ｎ＝４）が含まれた。患者は、エフガルチギモドの初回導入投与後、およびそれに続くエフガルチギモドによる毎週または隔週の維持投与後に、病原性ＩｇＧ４自己抗体（ＤＳＧ－１およびＤＳＧ－３）の低減と相関する、天疱瘡疾患領域指標（ＰＤＡＩ）活性の減少を示した。
【図４】図４Ａ～図４Ｄは、第ＩＩ相試験の４つの患者コホートにおいて天疱瘡疾患領域指標（ＰＤＡＩ）活性によって評価された、エフガルチギモドの臨床的有効性を示す図である（１７０１試験の最初の中間結果；第ＩＩ相試験から得たデータのカットオフ日は２０１９年１１月７日）。コホート１：１０ｍｇ／ｋｇの静注、エフガルチギモドの導入＝４回の注入（３週間）、維持＝２回の注入（６週間）。コホート２：スクリーニング：適切な経口プレドニゾンがスクリーニング時に疾患の活動性を安定化し、導入時に安定用量で継続されることが可能になる（任意選択的に測定）。導入：同じ用量（１０ｍｇ／ｋｇの静注）および頻度。維持：２回の追加投与、維持期間を８週まで延長（隔週投与を８週間）。フォローアップ：フォローアップ訪問（２週目）を１回追加、および１０週まで延長。コホート３：スクリーニング：適切な経口プレドニゾンがスクリーニング時に疾患の活動性を安定化することが可能になり、いずれかのベースライン後の訪問（全患者）でさらに増加させてもよい。導入：同じ用量（１０ｍｇ／ｋｇの静注）および頻度。維持：２回の追加投与、維持期間を１２週まで延長（１２週間にわたって２週間毎に投与）。１０週間の無治療フォローアップ。図４Ａはコホート１、図４Ｂはコホート２、図４Ｃはコホート３、図４Ｄはコホート４である。　ほとんどの患者は、強いＰＤＡＩスコアの改善を示した：コホート１では、抗Ｄｓｇの低減を伴うＩｇＧの低減と、ＰＤＡＩスコアの改善、早期のＤＣ（単独／併用）、および維持中の最適以下のエフガルチギモド用量投与との間に相関があり、コホート２では隔週のエフガルチギモド用量投与で維持が改善された。コホート３では、すべての患者が最終的にプレドニゾンに関連し、維持により症状がさらに改善し、経口プレドニゾンと関連した場合にＥｏＣ／ＣＲ（強化の終了／完全寛解）が認められた。コホート４では、強力なＰＤＡＩスコアの改善が認められ、ＥｏＣ率が高く、プレドニゾンがＣＲ前にテーパリングされなかった場合にＣＲがあった。
【図５】図５Ａ～図５Ｄは、第ＩＩ相試験の中等度の重症度患者（ベースラインでＰＤＡＩ　１５～４４）における臨床的有効性を示す。図５Ａはコホート１、図５Ｂはコホート２、図５Ｃはコホート３、図５Ｄはコホート４である。ほとんどの患者は、強力なＰＤＡＩスコアの改善を示した。コホート１は、３名の中等度の患者（３名のＰＶ、０名の落葉状天疱瘡（ＰＦ））で構成され、コホート２は、２名の中等度の患者（２名のＰＶ、０名のＰＦ）で構成され、コホート３は、４名の中等度の患者（４名のＰＶ、０名のＰＦ）で構成され、コホート４は、５名の中等度の患者（１名のＰＶ、４名のＰＦ）で構成されていた。データは、天疱瘡患者におけるエフガルチギモドの１７０１試験の最初の中間結果からのものである。第ＩＩ相試験から得たデータのカットオフ日：２０１９年１１月７日。
【図６】図６Ａ～図６Ｅは、Ａ）コホート１、Ｂ）コホート２、Ｃ）コホート３、Ｄ）コホート４の尋常性天疱瘡患者、Ｅ）コホート４の落葉状天疱瘡患者の経時的なＰＤＡＩ活性スコアを示すグラフである。データは、天疱瘡患者におけるエフガルチギモドの第ＩＩ相試験（１７０１試験）の最終結果からのものである。第ＩＩ相試験から得たデータのカットオフ日：２０２０年１０月２８日。

【図７】図７Ａおよび図７Ｂは、コホート当たりの総ＩｇＧ（図７Ａ）およびＰＤＡＩ活性（図７Ｂ）によって評価された臨床的有効性を示す。ＩｇＧの減少、自己抗体の減少、およびＰＤＡＩスコアの改善の間には相関がある。コホート１および２の患者は、エフガルチギモド単剤療法により、またはプレドニゾンとの併用で治療された。コホート３のすべての患者は、最終的にプレドニゾンと関連していた。コホート４の患者は、プロトコールに従ってプレドニゾンとの組合せで治療された。データは、天疱瘡患者におけるエフガルチギモドの第ＩＩ相治験（１７０１試験）の最初の中間結果からのものである。第ＩＩ相試験から得たデータのカットオフ日：２０１９年１１月７日。ＦＵ、フォローアップ。
【図８】図８Ａおよび図８Ｂは、天疱瘡患者におけるエフガルチギモドの第ＩＩ相治験（１７０１試験）における総ＩｇＧの低減についての薬力学（ＰＤ）データを示す。ＰＤプロファイルは、２５ｍｇ／ｋｇでのエフガルチギモドの４回の毎週投与について示されている。図８Ａは、ＰＶにおけるＰＤプロファイルである。図８Ｂは、健康なボランティア（ＨＶ）および尋常性天疱瘡患者（ＰＶ）におけるＰＤプロファイルである。ＨＶおよびモデリングに基づく予想の範囲内で、ＰＶとＨＶとの間に類似のＰＤプロファイルが観察された。データは、治験の最初の中間結果からのものである。第ＩＩ相試験から得たデータのカットオフ日：２０１９年１１月７日。
【図９】図９Ａおよび図９Ｂは、ＰＶ、健康なボランティア（ＨＶ）、および他の適応症における総ＩｇＧの低減についての薬力学（ＰＤ）データを示す。ＰＤプロファイルは、１０ｍｇ／ｋｇのエフガルチギモドの４回の毎週投与について示されている。図９Ａは、ＰＶにおけるＰＤプロファイルである。図９Ｂは、ＨＶ、ＰＶ、重症筋無力症（ＭＧ）および免疫性血小板減少症（ＩＴＰ）におけるＰＤプロファイルである。データは、天疱瘡患者におけるエフガルチギモドの第ＩＩ相治験（１７０１試験）の最初の中間結果からのものである。第ＩＩ相試験から得たデータのカットオフ日：２０１９年１１月７日。
【図１０Ａ】図１０Ａおよび図１０Ｂは、Ａ）コホート１～３、Ｂ）コホート４における総ＩｇＧの血清レベルを示す。データは、天疱瘡患者におけるエフガルチギモドの第ＩＩ相試験（１７０１試験）の最終結果からのものである。第ＩＩ相試験から得たデータのカットオフ日：２０２０年６月２４日。
【図１０Ｂ】同上。
【図１１Ａ】図１１Ａ～図１１Ｈは、コホート１～３（Ａ～Ｄ）およびコホート４（Ｅ～Ｈ）におけるＩｇＧサブクラスＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４の血清レベルを示す。データは、天疱瘡患者におけるエフガルチギモドの第ＩＩ相試験（１７０１試験）の最終結果からのものである。第ＩＩ相試験から得たデータのカットオフ日：２０２０年６月２４日。
【図１１Ｂ】同上。
【図１１Ｃ】同上。
【図１１Ｄ】同上。
【図１１Ｅ】同上。
【図１１Ｆ】同上。
【図１１Ｇ】同上。
【図１１Ｈ】同上。
【図１２】図１２Ａ～図１２Ｄは、コホート１～３（図１２Ａ）およびコホート４（図１２Ｂ）における抗デスモグレイン１自己抗体ならびにコホート１～３（図１２Ｃ）およびコホート４（図１２Ｄ）における抗デスモグレイン３自己抗体の血清レベルを経時的に示す。データは、天疱瘡患者におけるエフガルチギモドの第ＩＩ相試験（１７０１試験）の最終結果からのものである。
【図１３】図１３は、実施例１２に記載される第ＩＩＩ相臨床試験のデザインを概説する図である。ＡＢＱＯＬ＝自己免疫性水疱性疾患の生活の質、ＣＲ＝完全な臨床的寛解、ＣＲｍｉｎ＝最低限の治療中の完全寛解、ＤＣ＝疾患制御、Ｅｆｇ＝エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣ、ＥｏＣ＝強化の終了、ＥｏＳ＝試験の終了、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ＝ＥｕｒｏＱｏｌ　５次元５段階アンケート、ＯＬＥ＝非盲検延長試験、ＰＤ＝薬力学、ＰＤＡＩ＝天

疱瘡疾患領域指標、ＰＦ＝落葉状天疱瘡、ＰＫ＝薬物動態学、ＰＶ＝尋常性天疱瘡、ＳＣ＝皮下。
【図１４】図１４は、実施例１３に記載される第ＩＩＩ相臨床試験のデザインを概説する図である。ＣＲ＝完全な臨床的寛解、ＣＲｍｉｎ＝最低限の治療中の完全寛解、ＣＲｏｆｆ＝治療離脱中の完全寛解、ＤＣ＝疾患制御、Ｅｆｇ＝エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣ、ＥｏＴ＝治療の終了、ＦＵ＝フォローアップ、ＳＣ＝皮下、Ｔｒｔ　Ｆａｉｌ＝治療失敗、Ｗ＝週。
【発明を実施するための形態】
【００８２】
本開示は、尋常性天疱瘡および落葉状天疱瘡を含む天疱瘡の治療における、工学的に操作されたＦｃＲｎアンタゴニストとその使用のための方法とを提供する。有利なことに、本明細書に開示される方法は、現在の療法で達成されるよりも速い疾患制御を可能とし、また臨床的寛解を達成した後にコルチコステロイドをテーパリングし中止さえする可能性をもたらす。
【００８３】
定義
本明細書に別段の定義のない限り、本発明に関連して使用される科学用語および技術用語は、当業者によって一般的に理解される意味を有するものとする。用語の意味および範囲は明確であるべきだが、何らかの潜在的な曖昧さがある場合は、本明細書に提供される定義は、任意の辞書または外因的定義を超えて優先される。さらに、文脈上別段の要求のない限り、単数形は複数を含み、複数形は単数を含むものとする。概して、本明細書に記載の細胞および組織の培養、分子生物学、免疫学、微生物学、遺伝学、ならびにタンパク質および核酸の化学およびハイブリダイゼーションに関連して使用される命名法、ならびにそれらの技術は、当技術分野で周知であり一般に用いられている。
【００８４】
本発明がより容易に理解され得るように、特定の用語が最初に定義される。
【００８５】
本明細書で使用される場合、用語「ＦｃＲｎ」は、新生児Ｆｃ受容体を指す。例示的なＦｃＲｎ分子は、ＲｅｆＳｅｑ　ＮＭ＿００４１０７に記載されるＦＣＧＲＴ遺伝子によってコードされるヒトＦｃＲｎを含む。対応するタンパク質のアミノ酸配列は、ＲｅｆＳｅｑ　ＮＰ＿００４０９８に記載されている。
【００８６】
本明細書で使用される際に、用語「ＦｃＲｎアンタゴニスト」は、ＦｃＲｎに特異的に結合し、ＦｃＲｎ（例えば、ヒトＦｃＲｎ）へのイムノグロブリンの結合を阻害する、任意の薬剤を指す。
【００８７】
本明細書で使用される際に、ある特定の実施形態では、用語「ＦｃＲｎアンタゴニスト」とは、Ｆｃ領域を介してＦｃＲｎに特異的に結合し、ＦｃＲｎへのイムノグロブリンの結合を阻害する、Ｆｃ領域（例えば、本明細書に開示されるバリアントＦｃ領域）を含むかまたはそれからなる任意の薬剤を指す。ある特定の実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは全長ＩｇＧ抗体ではない。ある特定の実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、標的抗原に結合する抗原結合部位、および本明細書に開示されるバリアントＦｃ領域を含む。他の実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、Ｆｃ領域を含むかまたはそれからなり抗原結合部位を欠く、Ｆｃ断片である。特定の実施形態では、用語「ＦｃＲｎアンタゴニスト」とは、その抗原結合ドメインを介して、またはそのＦｃ領域を介してＦｃＲｎに特異的に結合し、イムノグロブリンのＦｃ領域（例えば、デスモソームタンパク質に対するＩｇＧ自己抗体）のＦｃＲｎへの結合を阻害する、抗体またはその抗原結合断片を指す。
【００８８】
本明細書で使用される際に、用語「Ｆｃ領域」とは、その二つの重鎖のＦｃドメインに

よって形成される天然の免疫グロブリンの部分を指す。天然のＦｃ領域は、ホモ二量体である。

【００８９】

本明細書で使用される際に、用語「バリアントＦｃ領域」とは、天然のＦｃ領域と比較して一つまたは複数の変更を有するＦｃ領域を指す。変更には、アミノ酸置換、付加、および／または欠失、追加部分の結合、および／または天然グリカンの変更が含まれ得る。この用語はヘテロ二量体Ｆｃ領域を包含し、ここでは、構成する各Ｆｃドメインが異なる。このようなヘテロ二量体Ｆｃ領域の例としては、以下に限定されないが、「ノブおよび穴」技術を用いて作製されたＦｃ領域が挙げられ、それは例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第８２１６８０５号に記載されているようなものである。この用語はまた、構成するＦｃドメインがリンカー部分によって合わせて連結される一本鎖Ｆｃ領域を包含し、それは例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第２００９／０２５２７２９号Ａ１および米国特許出願公開第２０１１／００８１３４５号Ａ１に記載されているようなものである。

【００９０】

本明細書で使用される際に、用語「Ｆｃドメイン」とは、ヒンジ領域で始まる単一のイムノグロブリン重鎖の部分を指し、この部分は、パパイン切断部位のすぐ上流で始まり、抗体のＣ末端で終わる。したがって、完全なＦｃドメインは、ヒンジ（例えば、上部、中央部、および／または下部のヒンジ領域）ドメイン、ＣＨ２ドメイン、およびＣＨ３ドメインのうち少なくとも一部を含む。

【００９１】

本明細書で使用される際に、用語「ＦｃＲｎ結合断片」とは、ＦｃＲｎ結合を付与するのに十分なＦｃ領域の一部分を指す。

【００９２】

本明細書で使用される際に、用語「ＥＵ位置」とは、下記に記載されるＦｃ領域についてのＥＵ付番則におけるアミノ酸位置を指す：
Ｅｄｅｌｍａｎ，Ｇ．Ｍ．ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．ＵＳＡ，６３，７８－８５（１９６９）ａｎｄ　Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ，ｉｎ　“Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ”，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐｔ．Ｈｅａｌｔｈ　ａｎｄ　Ｈｕｍａｎ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，５ｔｈ　ｅｄｉｔｉｏｎ，１９９１．。

【００９３】

本明細書で使用される際に、用語「ＣＨ１ドメイン」とは、ＥＵ位置約１１８～２１５に延在するイムノグロブリン重鎖の第一の（最もアミノ末端の）定常領域ドメインを指す。ＣＨ１ドメインは、イムノグロブリン重鎖分子のＶＨドメインとヒンジ領域のアミノ末端とに隣接しており、イムノグロブリン重鎖のＦｃ領域の一部を形成しない。

【００９４】

本明細書で使用される際に、用語「ヒンジ領域」とは、ＣＨ１ドメインをＣＨ２ドメインに接合する重鎖分子の部分を指す。このヒンジ領域は、およそ２５個の残基を含み、可撓性であり、ゆえに、二つのＮ末端抗原結合領域が独立して動くことを可能にする。ヒンジ領域は、三つの別個のドメイン、すなわち、上部、中央部、および下部のヒンジドメインに細分され得る（Ｒｏｕｘ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６１：４０８３（１９９８））。本開示のＦｃＲｎアンタゴニストは、ヒンジ領域のすべてまたは一部を含み得る。

【００９５】

本明細書で用いられる際に、用語「ＣＨ２ドメイン」とは、ＥＵ位置約２３１～３４０に延在する重鎖免疫グロブリン分子の一部分を指す。

【００９６】

本明細書で使用される際に、用語「ＣＨ３ドメイン」とは、ＣＨ２ドメインのＮ末端から、例えば、約３４１～４４６位（ＥＵ付番系）からおよそ１１０残基延在する、重鎖免

疫グロブリン分子の一部分を含む。

【００９７】

本明細書で使用される際に、ある特定の実施形態では、用語「ＦｃＲｎアンタゴニスト」とは、その抗原結合ドメインを介してＦｃＲｎに特異的に結合し、イムノグロブリンのＦｃ領域のＦｃＲｎへの結合を阻害する、抗体またはその抗原結合断片を指す。

【００９８】

一実施形態では、ＦｃＲｎに特異的に結合し、イムノグロブリンのＦｃ領域のＦｃＲｎへの結合を阻害する抗体は、ニポカリマブであり、Ｍ２８１としても知られる。ニポカリマブは、全長（１５０ｋＤａ）の「Ｆｃ不活性」（糖鎖不含かつエフェクター不含）のＩｇＧ１モノクローナル抗体である。ニポカリマブは、重症筋無力症（ＭＧ）、温式自己免疫性溶血性貧血（ＷＡＩＨＡ）、ならびに胎児および新生児の溶血性疾患（ＨＤＦＮ）の治療のために、第ＩＩ相臨床試験において静脈内注入として投与されている。

【００９９】

ニポカリマブは、ＷＯ２０１９／１１８７９１に記載され、以下の軽鎖（配列番号４）および重鎖（配列番号５）の配列を含む：

ＱＳＡＬＴＱＰＡＳＶＳＧＳＰＧＱＳＩＴＩＳＣＴＧＴＧＳＤＶＧＳＹＮＬＶＳＷＹＱＱ
ＨＰＧＫＡＰＫＬＭＩＹＧＤＳＥＲＰＳＧＶＳＮＲＦＳＧＳＫＳＧＮＴＡＳＬＴＩＳＧＬ
ＱＡＥＤＥＡＤＹＹＣＳＳＹＡＧＳＧＩＹＶＦＧＴＧＴＫＶＴＶＬＧＱＰＫＡＡＰＳＶＴ
ＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＳＳＰＶＫ
ＡＧＶＥＴＴＴＰＳＫＱＳＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＫＳＹＳＣＱＶＴ
ＨＥＧＳＴＶＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ（配列番号４）

ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＴＹＡＭＧＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＳＳＩＧＡＳＧＳＱＴＲＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＬＡＩＧＤＳＹＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳＡＳＴＫ
ＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧ
ＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮ
ＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦ
ＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧ
ＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣ
ＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮ
ＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤ
ＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬ
ＳＬＳＰＧ（配列番号５）

【０１００】

一実施形態では、ＦｃＲｎに特異的に結合し、イムノグロブリンのＦｃ領域のＦｃＲｎへの結合を阻害する抗体は、ロザノリキシズマブであり、ＵＣＢ７６６５としても知られる。ロザノリキシズマブは、完全長（１５０ｋＤａ）のヒト化ＩｇＧ４モノクローナル抗体である。ロザノリキシズマブは、ＭＧ、免疫性血小板減少（ＩＴＰ）、および慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（ＣＩＤＰ）に対する継続中の臨床試験において、皮下注射として投与されている。ロザノリキシズマブは、ＷＯ２０１４０１９７２７に最初に記載され、配列番号６の軽鎖および配列番号７の重鎖を含む。

ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＫＳＳＱＳＬＶＧＡＳＧＫＴＹＬＹＷ
ＬＦＱＫＰＧＫＡＰＫＲＬＩＹＬＶＳＴＬＤＳＧＩＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩ
ＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＬＱＧＴＨＦＰＨＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶ
ＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱ
ＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥ
ＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号６）

ＥＶＰＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＶＳＧＦＴＦＳＮＹＧＭＶＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＡＹＩＤＳＤＧＤＮＴＹＹＲＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＳＳＬＹ
ＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＴＴＧＩＶＲＰＦＬＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴ

ＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳ
ＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＫＴＹＴＣ
ＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＳＫＹＧＰＰＣＰＰＣＰＡＰＥＦＬＧＧＰＳＶＦＬＦ
ＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＱＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥ
ＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶ
ＳＮＫＧＬＰＳＳＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＱＥＥＭＴＫＮＱＶ
ＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳ
ＦＦＬＹＳＲＬＴＶＤＫＳＲＷＱＥＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬ
ＳＬＧＫ（配列番号７）

【０１０１】

一実施形態では、ＦｃＲｎに特異的に結合し、イムノグロブリンのＦｃ領域のＦｃＲｎへの結合を阻害する抗体は、オリラノリマブであり、ＳＹＮＴ００１としても知られる。オリラノリマブは、別の完全長（１５０ｋＤａ）ヒト化ＩｇＧ４モノクローナル抗体である。オリラノリマブは、ＷＡＩＨＡの治療のための第ＩＩ相臨床試験で静脈内注入として投与されている。

【０１０２】

一実施形態では、ＦｃＲｎに特異的に結合し、イムノグロブリンのＦｃ領域のＦｃＲｎへの結合を阻害する抗体は、バトクリマブであり、ＩＭＶＴ１４０１／ＲＶＴ１４０１／ＨＢＭ９１６１としても知られる。バトクリマブは、別の全長（１５０ｋＤａ）の「Ｆｃ不活性の」ＩｇＧ１モノクローナル抗体である。バトクリマブは、ＭＧおよびグレーブス眼症の治療のために、進行中の第ＩＩ相臨床試験において皮下注射として投与されている。

【０１０３】

本明細書で使用される際に、用語「ＣＤ１６」とは、抗体依存性細胞媒介性細胞毒性（ＡＤＣＣ）に必要なＦｃγＲＩＩＩ　Ｆｃ受容体を指す。例示的なＣＤ１６分子は、ＲｅｆＳｅｑ　ＮＭ＿０００５６９に記載されるヒトＣＤ１６ａを含む。

【０１０４】

本明細書で使用される際に、用語「遊離システイン」とは、成熟ＦｃＲｎアンタゴニストにおいて実質的に還元された形態で存在する、天然または工学的に操作されたシステインアミノ酸残基を指す。

【０１０５】

本明細書で使用される際に、用語「抗体」とは、四つのポリペプチド鎖、すなわち、ジスルフィド結合によって相互接続された二つの重鎖（Ｈ）鎖および二つの軽鎖（Ｌ）鎖、ならびにそれらの多量体（例えば、ＩｇＭ）を含む免疫グロブリン分子を指す。各重鎖は、重鎖可変領域（略称ＶＨ）と重鎖定常領域とを含む。重鎖定常領域は、ＣＨ１、ＣＨ２、およびＣＨ３の三つのドメインを含む。各軽鎖は、軽鎖可変領域（略称ＶＬ）と軽鎖定常領域とを含む。軽鎖定常領域は、一つのドメイン（ＣＬ）を含む。ＶＨ領域およびＶＬ領域は、相補性決定領域（ＣＤＲ）と呼ばれる超可変性の領域にさらに細分化することができ、ＣＤＲ間には、フレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれるさらに保存された領域が散在する。

【０１０６】

本明細書で使用される際に、抗体の「抗原結合断片」は、一つのＶＬと対を成す少なくとも一つのＶＨを一般的に含み、それらは共に、特定の抗原またはエピトープに特異的に結合することができる。抗原結合断片には、以下に限定されないが、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、およびＦ（ａｂ’）2断片、ならびに工学的に操作された一本鎖ＦＶ（ｓｃＦＶ）断片、ダイアボディなどが含まれ得る。

【０１０７】

本明細書で使用される際に、用語「Ｎ－結合型グリカン」は、Ｆｃ領域のＣＨ２ドメイン中に存在するシークオン（すなわち、Ａｓｎ－Ｘ－ＳｅｒまたはＡｓｎ－Ｘ－Ｔｈｒ配列であり、Ｘはプロリンを除く任意のアミノ酸である）中のアスパラギンの側鎖の窒素（

Ｎ）に付加されるＮ－結合型グリカンを指す。このようなＮ－グリカンは、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるＤｒｉｃｋａｍｅｒ Ｋ，Ｔａｙｌｏｒ ＭＥ（２００６）．Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ Ｇｌｙｃｏｂｉｏｌｏｇｙ，２ｎｄ ｅｄ．に十分に記載されている。

【０１０８】

本明細書で使用される際に、用語「非フコシル化」とは、米国特許第８０６７２３２号に記載されるようなコアフコース分子を欠いたＮ－結合型グリカンを指し、上記特許の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０１０９】

本明細書で使用される際に、用語「バイセクティングＧｌｃＮＡｃ」とは、米国特許第８０２１８５６号に記載されるようなコアマンノース分子に連結されたＮ－アセチルグルコサミン（ＧｌｃＮＡｃ）分子を有するＮ－結合型グリカンを指し、上記特許の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０１１０】

本明細書で使用される際に、用語「治療する」、「治療すること」、および「治療」とは、本明細書に記載される治療的または予防的な措置を指す。ある特定の実施形態では、用語「治療する」、「治療すること」、および「治療」とは、本明細書に記載される治療的な措置を指す。「治療」の方法は、疾患もしくは障害または再発した疾患もしくは障害の一つまたは複数の症状を予防、治癒、遅延、重症度の低減、または寛解するために、またはそのような治療の不在下で予期される範囲を超えて対象の生存を延長するために、本明細書に記載される薬剤または薬剤の組合せを対象へ投与することを利用する。

【０１１１】

本明細書で使用される際に、用語「対象」は、任意のヒトまたは非ヒト哺乳動物を含む。

【０１１２】

天疱瘡

天疱瘡は、ケラチノサイトの細胞膜タンパク質の細胞外ドメインに対するＩｇＧ自己抗体の産生が、棘融解（ケラチノサイト間の細胞間接着の喪失）をもたらす、慢性の水疱形成上皮疾患の一群である。天疱瘡の三つの主要な形態は、尋常性天疱瘡（ＰＶ）、落葉状天疱瘡（ＰＦ）、および腫瘍随伴性天疱瘡（ＰＰ）である。

【０１１３】

ＰＶは、表皮ケラチノサイト上のデスモソームタンパク質であるデスモグレイン－３（Ｄｓｇ－３）および／またはデスモグレイン－１（Ｄｓｇ－１）に対するＩｇＧ自己抗体によって引き起こされる。Ｄｓｇの細胞外ドメインへの抗体（ＩｇＧ４が優位であり、補体を活性化しない）の結合は、ケラチノサイト接着の喪失および水疱の形成を引き起こすのに十分であるため、ＰＶの臨床症状を直接的に生成する。Ｄｓｇ－３は、皮膚の基底細胞層および傍基底細胞層に、ならびに粘液膜の扁平上皮全体にわたって、ほぼ独占的に発現されるのに対し、Ｄｓｇ－１は、皮膚の表層で優勢であり、粘膜にはほぼ存在しない。したがって、粘膜のＰＶ病変は、主に抗Ｄｓｇ－３抗体によって誘導されるのに対し、皮膚のＰＶ病変は、抗Ｄｓｇ－３抗体と抗Ｄｓｇ－１抗体との両方によって惹起される。興味深いことに、疾患の活動性は、Ｄｓｇ－１に対する抗体の血清レベルと、それより程度は低いがＤｓｇ－３に対する抗体の血清レベルとに、密接に相関することが示されている。

【０１１４】

Ｂｅｌｌｏｎｉ－Ｆｏｒｔｉｎａ Ａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｄｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００９；１８７８６４．ｄｏｉ：１０．１１５５／２００９／１８７８６４；Ａｂａｓｑ Ｃ ｅｔ ａｌ．，Ａｒｃｈ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．２００９；１４５（５）：５２９－３５。

【０１１５】

ＰＦは、Ｄｓｇ－１に対する抗体によって引き起こされるが、Ｄｓｇ－１が表皮の表層

に発現するため、皮膚のみに関与する。二つの形態、すなわち非地方病性の形態と地方病性の形態（「ブラジル天疱瘡（ｆｏｌｇｏ　ｓｅｌｖａｇｅｍ）」ともよばれる）とが記述されている。ブラジル天疱瘡は、アマゾン流域に観察されており、この地域では、スナバエ（Ｌｕｔｚｏｍｅｉａ　ｌｏｎｇｉｐａｌｐｉｓ）の唾液腺に存在する非感染性タンパク質（ＬＪＭ１１）が、Ｄｓｇ－１との交差反応を引き起こすことが示唆された。その他の点では、地方病性ＰＦと非地方病性ＰＦとは、同じ臨床所見、組織学的所見、および免疫学的所見が共通する。ＰＶと同様に、抗Ｄｓｇ－１自己抗体は、直接的な病原性を有する。

【０１１６】

ＰＶおよびＰＦは稀である。尋常性天疱瘡は、欧州、米国、および日本で最もよく見られる天疱瘡のサブタイプであり、女性に優先的に発症し、患者のほとんどが、疾患発症時に５０～６０歳である（Ｋａｓｐｅｒｋｉｅｗｉｃｚ，Ｎａｔ．Ｒｅ．Ｄｉｓ．Ｐｒｉｍｅｒｓ，２０１７　Ｍａｙ　１１；３：１７０２６）。落葉状天疱瘡は、地方病性の形態であることから、南アメリカおよび北アフリカで観察される最も一般的なタイプであり、地域間で性別的な素因が異なり、若年成人に優先的に発生する。ＰＦは、北米と欧州ではあまり一般的ではない（天疱瘡の症例の１０～１５％）。

【０１１７】

ＰＶとＰＦとはどちらも慢性かつ難治性であり、生命を脅かす可能性がある。臨床的には、ＰＶは、粘膜優位であるか、粘膜皮膚性であるか、または、比較的一般にはないが皮膚型のみとして存在する。患者は、ある型から別の型へと頻繁に移行し、典型的には疾患の開始時の粘膜型から後に粘膜皮膚性になってゆく。粘膜皮膚型は、より重度の疾患である傾向があるのに対し、診断の遅れは、粘膜型に共通する。より広い年齢範囲に発症する可能性があるが、そのピーク頻度は５０から６０歳の間の範囲である。女性はＰＶ集団内にやや過剰に存在し、ＰＶ集団では、女性に優先的な甲状腺疾患および関節リウマチが関連している。典型的には、病変は口腔粘膜に始まり、次いで、他の粘膜範囲および皮膚に広がることがある。粘膜の関与は、迅速に破裂し痛みのあるびらんを残す弛緩性水疱からなる。粘膜病変はまた、咽頭、上喉頭、食道、鼻および眼、ならびに生殖器に発症する場合がある。通常、摂食および嚥下、性交の困難など、重大な障害を伴う。多くの場合、体重減少、栄養失調、および生活の質の変化を引き起こす。皮膚病変は、弛緩性の水疱およびびらんを特徴とし、これらは容易に滲出して重感染（皮殻質の病変）となってゆく。任意の皮膚範囲が関与しうるが、病変は頭部、上躯幹および鼠径部に優勢である。それらは痛みがあり、特にひだに痛みがある。検査時に、指が皮膚を病変の周辺で擦った際に表皮が剥離することがあり（ニコルスキー現象）、これはＰＶの診断を高度に示唆する。

【０１１８】

ＰＶの診断は、各種ツールのアルゴリズムに従って行われ、概して、疾患を示唆する臨床症状の存在下で実施される。それらは、組織学検査、直接免疫蛍光（ＤＩＦ）、ならびに間接免疫蛍光（ＩＩＦ）または酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）試験のどちらかによる血清中のＤｓｇ－３および／またはＤｓｇ－１に対する自己抗体の検出を含む。病理組織学は、典型的には、基底層上の棘融解（水疱液中に浮遊するケラチノサイト）を示す。棘融解は、水疱性類天疱瘡（ＢＰ）などの他の自己免疫性水疱性疾患には見られないため、ＰＶが強く示唆されるが、診断は、ＤＩＦによるケラチノサイトの細胞表面上のＩｇＧおよび／または補体の特徴的な沈着によって確認されるべきである。今日、ＤＩＦは診断のためゴールドスタンダード検査と考えられているが、診断を確定するにはＩＩＦおよび／またはＥＬＩＳＡが必要である。市販のＥＬＩＳＡアッセイは、血清中のＤｓｇ－１自己抗体およびＤｓｇ－３自己抗体の定量的な測定のために利用可能である。感度の増大（＞９０％）など、ＩＩＦを超える利点をもたらす可能性はあるが、他の自己抗原および自己免疫性水疱性皮膚疾患（ＡＩＢＤ）を除外するのには役に立たない。したがって、ＩＩＦおよびＥＬＩＳＡは、ＰＶの診断的検査において相補的であると考えることができる。まとめると、現在の国際ガイドラインでは、病理組織学、ＤＩＦでの陽性、ならびにＩＩＦおよび／またはＥＬＩＳＡでの陽性によって確認された、臨床徴候を標示する患

者においてＰＶの診断を行うことが推奨されている。Ｈｅｒｔｌ Ｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｅｕｒ Ａｃａｄ Ｄｅｒｍａｔｏｌ Ｖｅｎｅｒｅｏｌ．２０１５；２９（３）：４０５－１４。

【０１１９】

ＰＶは慢性疾患であり、自然に改善する傾向はない。それどころか、この疾患は典型的には進行性に悪化し、治療されない場合には一般集団より３倍高い死亡率を有する。治療下では、この疾患は通常、寛解および再発の期間に進行する。最終的に、確実な治癒を達成するには何年もかかる。治療は、高率の重篤な副作用に関連する合併症の要因の一部であることから、死亡率は依然として高く、重度の感染症が今日でも主な死因となっている。Ｒｅｎ Ｚ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｅｕｒ Ａｃａｄ Ｄｅｒｍａｔｏｌ Ｖｅｎｅｒｅｏｌ．２０１８；３２（１０）：１７６８－１７７６。

【０１２０】

Ｄｓｇ－１は表皮の表部分で発現するため、ＰＦ患者は、典型的には、皮膚組織の痒みを伴う鱗片状および皮殻状のびらんを呈する。水疱は、その表在性と破裂し易さのため、稀にしか見られない。別の臨床的なバリアントは、顔面、頭皮、胸部、および肩甲間部の扁平上皮および皮殻性の病変（“脂漏性天疱瘡”）の発達であり得る。より重度の形態では、落屑性紅皮症が、ほぼすべての皮膚表面に関与して観察され得る。ＰＦ診断は、ＰＶで使用される治験ツールに従う。組織学的には、角膜下層または表在性顆粒層の裂隙が認められる。ＤＩＦは、表皮内のＩｇＧの細胞間沈着を示し、ＩＩＦは、皮膚の細胞間成分に対する血清中自己抗体の存在を明らかにする。ＥＬＩＳＡ試験は、血清中の抗Ｄｓｇ－１抗体の陽性レベルを定量するのに対し、抗Ｄｓｇ－３抗体の検査は陰性である。

【０１２１】

ＰＶと同様に、ＰＦは自然には消散しない傾向にある。可能な限り既存の病変を治癒し、新しい病変の出現を防ぐことを目的とする治療が、常に求められている。

【０１２２】

天疱瘡の追加形態としては、増殖性天疱瘡、紅斑性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、および薬剤誘発性天疱瘡が挙げられる。増殖性天疱瘡は、真菌の繁茂を特徴とし、抗Ｄｓｇ３ ＩｇＧ自己抗体により媒介されるＰＶのバリアントである。紅斑性天疱瘡は、主に顔面と胸および背中の上部における局所的な関与を特徴とし、抗Ｄｓｇ１ ＩｇＧ自己抗体によって媒介されるＰＦのバリアントである。疱疹状天疱瘡は、小さな小胞および膿疱を特徴とし、主に抗Ｄｓｇ１ ＩｇＧ自己抗体によって媒介されるサブタイプである。

【０１２３】

天疱瘡の治療に対する現在のアプローチ

天疱瘡患者の治療管理において医療従事者を支援するために、国内および国際的な専門家達の間で最も重要な臨床評価項目に関する以下の合意に基づく定義、ならびにこれらの疾患の診断および治療のための正規のガイドラインが利用可能である（参照により本明細書に組み込まれるＭｕｒｒｅｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ａｍ Ａｃａｄ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．２００８；５８：１０４３；Ｍｕｒｒｅｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ａｍ Ａｃａｄ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．２０１８ Ｆｅｂ １０；Ｈａｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．２０１７ Ｎｏｖ；１７７（５）：１１７０－１２０１；Ｊｏｌｙ ｅｔ ａｌ．，Ｌａｎｃｅｔ．２０１７ Ｍａｙ ２０；３８９（１００８３）：２０３１－２０４０），Ｈｅｂｅｒｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｎｖｅｓｔ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．２０１９ Ｊａｎ；１３９（１）：３１－３７を参照）：

（ａ）「疾患制御」（ＤＣ）－新しい天疱瘡の病変がなく、定着した病変が治癒し始めている；

（ｂ）「強化相の終了」（ＥｏＣ）－少なくとも２週間にわたって新しい天疱瘡病変がなく、定着した病変の約８０％が治癒している。

（ｃ）「完全寛解」（ＣＲ）－新しい病変または定着した病変が存在せず、「完全な臨床的寛解」ともよばれる。

（ｄ）「治療離脱中の完全寛解」（ＣＲｏｆｆ）－患者がすべての全身療法から少なく

とも２か月間離脱している間に、新しい病変または定着した病変が存在しない。
（ｅ）「治療中の完全寛解」（ＣＲｍｉｎ）－患者が最低限の治療を受けている間に、新しい病変または定着した病変が存在しない。
（ｆ）「最低限の治療」－１０ｍｇ／日以下の用量でのプレドニゾン（もしくはその同等）および／または少なくとも２カ月（臨床試験中の実用的な理由から、これは８週間まで短縮される）にわたる最小限のアジュバント療法を受ける。
（ｇ）「治療離脱中」－少なくとも２カ月間にわたって全身性薬剤を投与しない。
（ｈ）「再発」または「再燃」（Ｒ）－１か月に３つ以上の病変が出現して１週間以内に治癒しないか、または定着した病変が拡大する。
（ｉ）「治療の失敗」－全身治療の全治療用量（例えば、３週間にわたるプレドニゾン１．５ｍｇ／ｋｇ／日）で疾患制御に達することができない。

【０１２４】

さらに、疾患の活動性および拡大をモニタリングするための検証されたスケール（例えば、Ｒｏｓｅｎｂａｃｈ Ｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｎｖｅｓｔ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．２００９；１２９（１０）：２４０４－１０；Ｒａｈｂａｒ Ｚ ｅｔ ａｌ．，ＪＡＭＡ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．２０１４；１５０（３）：２６６－７２を参照）が確立されている。検証された例示的なスコアとしては、天疱瘡疾患領域指標（ＰＤＡＩ）および自己免疫性水疱性皮膚障害強度スコア（ＡＢＳＩＳ）が挙げられる。天疱瘡疾患領域指標（ＰＤＡＩ）は、十分に確立されて広く使用されている診断ツールであり、罹患したヒト対象における天疱瘡の重症度の評価および分類に使用される。ＰＤＡＩを用いて、疾患の重症度を０～２６３の尺度で採点し、スコア０は疾患のないことを示し、スコア２６３は最も重度の疾患を示す。

【０１２５】

軽度、中等度、および重度の天疱瘡の重症度の閾値は、部分的に重複する患者集団を示した異なる論文で示唆されており、それらの論文では、軽度と中等度／重度の疾患の間のカットオフ値としてＰＤＡＩ ９または１５を、中等度と重度の疾患の間のカットオフ値として２５または４５を提案している（Ｓｈｉｍｉｚｕ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．２０１４；４１（１１）：９６９－９７３；Ｂｏｕｌａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．２０１６；１７５（１）：１４２－９）。国際ガイドラインでは、現在のところ軽度、中等度、または重度の疾患を定義するためのカットオフ値を決定的に述べるには時期尚早であるものと結論付けている（Ｍｕｒｒｅｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ａｍ Ａｃａｄ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．２０２０；８２（３）：５７５－５８５）。

【０１２６】

例示的な実施形態では、「軽度の天疱瘡」は、ＰＤＡＩスコア１５未満として特徴付けられ、「中程度の天疱瘡」は、ＰＤＡＩスコア１５～４５未満により特徴付けられ、「重度の天疱瘡」は、ＰＤＡスコア４５以上により特徴付けられる。自己免疫性水疱性疾患の生活の質（ＡＢＱＯＬ）スコアが、患者の日常生活に与える疾患とその治療法の影響を突き止めるために開発され、検証された。Ｓｅｂａｒａｔｎａｍ ＤＦ ｅｔ ａｌ．，ＪＡＭＡ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．２０１３；１４９（１０）：１１８６－９１。

【０１２７】

最新の国際ガイドライン（Ｒｅｎ Ｚ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｅｕｒ Ａｃａｄ Ｄｅｒｍａｔｏｌ Ｖｅｎｅｒｅｏｌ．２０１８；３２（１０）：１７６８－１７７６）によれば、コルチコステロイドは、天疱瘡の第一選択治療であり続けている。これらは、今日知られている最も迅速に作用する治療形態であり、有効用量で使用される場合に、約３週間で疾患制御（新しい病変がなく、定着した病変が治癒し始める）をもたらす。 Ｒａｔｎａｍ ＫＶ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．１９９０；２９（５）：３６３－７；Ｃｚｅｒｎｉｋ Ａ ｅｔ ａｌ．，Ａｒｃｈ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．２００８；１４４（５）：６５８－６１；Ｃｈａｉｄｅｍｅｎｏｓ Ｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｅｕｒ Ａｃａｄ Ｄｅｒｍａｔｏｌ Ｖｅｎｅｒｅｏｌ．２０１１；２５（２）：２０６－１０。経口プレドニゾンは、最も一般的に使用されるコルチコステロイドである。経口プ

レドニゾンの開始用量は、１日当たり１～２ｍｇ／ｋｇの範囲で高く、リツキシマブまたは免疫抑制剤と組み合わせた場合に低減され得る（１日当たり０．５～１ｍｇ／ｋｇ）。少なくとも３～４週間経過後に疾患制御が得られない場合、プレドニゾンの用量を増量する必要がある。非常に活動性の高い疾患を有する患者では、コルチコステロイド（例えばメチルプレドニゾロン）の静脈内ボーラス投与が好適である場合があり、特に治療開始時に好適である。

【０１２８】

本明細書で使用される際に、用語「プレドニゾン同等用量」とは、プレドニゾンの用量またはプレドニゾン以外の全身性コルチコステロイドの同等用量を意味する。全身性コルチコステロイドは周知であり、様々な力価および製剤の化合物を含む。これらは一般的に、注射剤または錠剤として製剤化される。市販の全身性コルチコステロイドの例としては、以下に限定されないが、ベタメタゾン、コルチゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、プレドニゾロン、およびトリアムシノロンが挙げられる。

【０１２９】

ある特定の実施形態では、局所性コルチコステロイドも投与されてもよい。局所性コルチコステロイドは周知であり、様々な力価および製剤の化合物を含む。これらは概して、軟膏、クリーム、オイル、ローション、シャンプー、フォーム、および／またはゲルとして製剤化される。市販の局所性コルチコステロイドの例としては、ジプロピオン酸アルクロメタゾン、アムシノニド、ジプロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、酪酸クロベタゾン、デソニド、デソキシメタゾン、吉草酸ジフルコルトロン、二酢酸ジフロラゾン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルランドレノリド、プロピオン酸フルチカゾン、ハルシノニド、プロピオン酸ハロベタソール、ヒドロコルチゾン、１７－酪酸ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、吉草酸ヒドロコルチゾン、アセポン酸メチルプレドニゾロン、フロ酸モメタゾン、プレニカルバート、およびトリアムシノロンアセトニドが挙げられる。局所性コルチコステロイドは、治療を必要とする患部または病変に局所的に適用することができ、それによって、コルチコステロイド治療の望ましくない全身性の効果を制限する。

【０１３０】

天疱瘡患者の治療管理は非常に困難である。その主要な原理は、一方では、新たな水疱の発生を速やかに止め、次いで臨床的寛解を達成することであり、一方では、全身療法、例えばコルチコステロイドなどの副作用を最小限にすることである。コルチコステロイドは、これらの慢性疾患において高い累積毒性を有し、この毒性は、可能な限り曝露量および曝露期間を減らすことによって軽減されなければならない。第二に、治療の目的は、最小限のコルチコステロイド療法で、または何の治療さえ行わずに、新しい病変の発達を防ぐことである。この目的のために、患者は、高度医療施設によって管理される必要があり、そこでは、経験豊富な皮膚科医により注意深くモニタリングを受けることができる。多くの患者において、粘膜病変が存在する場合、口腔医、眼科医、および婦人科医を含めた、多分野のアプローチが必要である。

【０１３１】

疾患制御後、経口プレドニゾンは、疾患制御を強化するために安定用量で維持される。強化の終了は、少なくとも２週間にわたって新しい病変が不在であること、および定着した病変の約８０％が既に治癒したこととして定義される。この時点は、プレドニゾンをテーパリングし始める屈曲時間として、大多数の医師によって選択される。強化期間は、患者間で大きく異なり、粘膜のびらんおよび広範囲の皮膚病変は治癒が遅い傾向にある。

【０１３２】

疾患制御が強化されると、プレドニゾンの用量を徐々に低減するテーパリングスケジュールが設定される。この段階の目標は、副作用を防ぐために、完全な臨床的寛解（新しい病変がなく、確立されたすべての病変が完全に治癒した）を達成すると同時に、プレドニゾンの最小限の有効量（少なくとも２か月間にわたって１日あたり１０ｍｇ以下）に達す

ること、またはプレドニゾンを止めること（治療離脱）さえある。残念なことに、この二重の目的は達成困難であり、患者の大部分がプレドニゾンのテーパリング用量下で再発する。前向き試験では、プレドニゾンを受けたＰＶ患者の６４％が、１２か月後に最小限の用量での最初の臨床的寛解を達成したが、再発が高頻度で、すなわち６か月以内に症例の４５％で起こった。Ｂｅｉｓｃｅｒｔ Ｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｎｖｅｓｔ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．２０１０；１３０（８）：２０４１－８。最終的に、ＰＶの一般的な経過は、再発および一過性の寛解のエピソードの一つであり、永久的な寛解を達成する前に何年ものプレドニゾン治療を要する。ある研究では、ＰＶ患者の３６％が、プレドニゾンまたはその同等を少なくとも１０年間投与された。Ｍｉｍｏｕｎｉ Ｄ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｅｕｒ Ａｃａｄ Ｄｅｒｍａｔｏｌ Ｖｅｎｅｒｅｏｌ．２０１０；２４（８）：９４７－５２。一方、コルチコステロイドに関連する副作用（骨粗鬆症、糖尿病、高血圧、クッシング症候群、白内障、緑内障、感染症など）のリスクは、治療期間とともに増加する。したがって、ほとんどのＰＶ患者は、寛解下で維持し、累積プレドニゾン用量を低減するために、アジュバント療法（例えば、リツキシマブ、免疫抑制剤）を必要とする。

【０１３３】

本明細書で使用される際に、用語「初回用量」とは、天疱瘡患者に（テーパリング前に）投与された開始コルチコステロイド用量またはコルチコステロイドの初回用量を意味する。

【０１３４】

本明細書で使用される際に、用語「テーパリング用量」とは、天疱瘡患者に投与される際の低減されたコルチコステロイド用量を意味する。用語「初回テーパリング用量」とは、例えば０．５ｍｇ／ｋｇ／日プレドニゾンの用量またはその同等を天疱瘡患者に投与する際に、最初の低減されたコルチコステロイド用量を意味する。さらに低減した用量を投与してもよい。初回用量および／またはその後のテーパリング用量の低減は、定期的に、例えば、２週間毎に発生し得る。

【０１３５】

ＰＶの成人におけるリツキシマブの最近の承認は、疾患の治療法の根幹を劇的に変化させており、現在では、より重度の症例に対するプレドニゾンとの第一選択療法として提案されている。Ｒｅｎ Ｚ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｅｕｒ Ａｃａｄ Ｄｅｒｍａｔｏｌ Ｖｅｎｅｒｅｏｌ．２０１８；３２（１０）：１７６８－１７７６。最近まで、リツキシマブは主に、他の治療にはあまり反応しない難治性ＰＶ患者に使用されていた。しかし、寛解が長期間続かないこと、ならびにプレドニゾンおよび免疫抑制剤に関連する数多くの重篤な有害事象があることから、研究者は代替の第一選択治療を開発することになった。第二選択治療および第三選択治療としてのリツキシマブ（１サイクル当たり１～２ｇ）は、他のどの治療でも達成できなかった高率の長期寛解を誘発することが示された（１年後のＰＶの寛解率７５％）。リツキシマブ療法後の再発率は、長期のフォローアップでは１年後の２５％から最大８０％までの範囲であった。Ｗａｎｇ ＨＨ ｅｔ ａｌ．，Ａｃｔａ Ｄｅｒｍ Ｖｅｎｅｒｅｏｌ．２０１５；９５（８）：９２８－３２。最近の証拠では、第一選択治療として第一サイクルのリツキシマブ（２ｇ）の後、１２か月および１８か月後に低用量のプレドニゾン（疾患の重症度に応じて１日当たり０．５～１ｍｇ／ｋｇ）との組合せで新たなサイクル（０．５ｇ）を行うことの有効性が示されている。Ｊｏｌｙ ｅｔ ａｌ．，Ｌａｎｃｅｔ．２０１７ Ｍａｙ ２０；３８９（１００８３）：２０３１－２０４０）。この第一選択レジメンを用いて、２年後の高い割合の完全寛解（この文脈では、治療離脱中の完全寛解であることを意味する）、すなわち８９％が実証された。再発症例はさらに低い（２年後に２４％）ことが観察され、多くが最初のサイクル後６～１２か月以内に発生した。強力なプレドニゾン節約効果、すなわち約３分の２の節約効果が実証された。

【０１３６】

それにもかかわらず、第一選択治療または第二／第三選択治療のいずれかとして使用されるリツキシマブは、作用の開始が遅く、疾患制御（最初の注入からの平均時間：６～７

週間）および臨床的寛解（最小限のプレドニゾン療法を平均６～７ヶ月、９カ月の治療離脱）の早期達成をもたらさない。Ｈｅｂｅｒｔ Ｖ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｎｖｅｓｔ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．２０１９；１３９（１）：３１－３７；Ｗａｎｇ ＨＨ ｅｔ ａｌ．，Ａｃｔａ Ｄｅｒｍ Ｖｅｎｅｒｅｏｌ．２０１５；９５（８）：９２８－３２。さらに、リツキシマブ療法は、重篤な有害事象（例えば、感染の３３％）を誘発するリスクを伴う。遅発性好中球減少および低ガンマグロブリン血症、ならびに患者が潜在的に致死的な感染症（例えば、ニューモシスチス・カリニ、多巣性白質脳症、敗血症）を発症するリスクでは、リツキシマブ投与下の患者の臨床状態および免疫状態を長期的にモニタリングする必要がある。

【０１３７】

ＰＦ患者は、典型的には、ＰＶ患者と同じタイプの臨床転帰尺度の管理とモニタリングとに従うが、リツキシマブはこの状態について承認されていない。

【０１３８】

ＦｃＲｎアンタゴニスト

新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）は、一生のすべての段階で、ＩｇＧの血清レベルおよび組織分布に影響を与える。ＦｃＲｎは、ＩｇＧの細胞内輸送用内在性膜受容体である。それゆえに、ＦｃＲｎは、主にＩｇＧ輸送およびホメオスタシスに関与する多機能分子である。Ｃｈａｌｌａ ＤＫ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｔｏｐ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１４；３８２：２４９－７２；Ｒｏｏｐｅｎｉａｎ ＤＣ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００７；７（９）：７１５－２５。ＦｃＲｎ発現細胞にて飲作用によりＩｇＧが取り込まれた後、ＩｇＧのＦｃ部分は、早期の酸性エンドソーム（ｐＨ＜６．５）中、高い親和性でＦｃＲｎに結合する。この結合は、ＩｇＧをリソソーム分解から免れさせ、リサイクルのために細胞表面に追いやる。細胞外空間の中性に近いｐＨ（約ｐＨ７．４）では、ＩｇＧはＦｃＲｎとの複合体から放出される。このｐＨ依存性のサルベージ経路は、リサイクルされない他のＩｇに比べて高い循環内ＩｇＧ濃度の維持と長いＩｇＧの半減期（$t_{1/2}$）とで説明できる。Ｒｏｏｐｅｎｉａｎ ＤＣ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００３；１７０（７）：３５２８－３３；Ｗａｌｄｍａｎｎ ＴＡ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ．１９９０；８６（６）：２０９３－２０９８；Ｗａｎｉ ＭＡ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ．２００６；１０３（１３）：５０８４－５０８９。

【０１３９】

一態様では、本発明は、ＦｃＲｎアンタゴニスト組成物を使用した天疱瘡の治療方法を提供する。ある特定の実施形態では、これらの組成物は、天然のＦｃ領域と比較して増加した親和性および低減したｐＨ依存性によりＦｃＲｎ、特にヒトＦｃＲｎに特異的に結合する、バリアントＦｃ領域またはそのＦｃＲｎ結合断片を含むかまたはそれからなる。他の実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニスト組成物は、その抗原結合ドメインを介してＦｃＲｎに特異的に結合し、免疫グロブリンのＦｃ領域のＦｃＲｎへの結合を阻害する、抗体またはその抗原結合断片である。一般に、これらのＦｃＲｎアンタゴニストは、Ｆｃ含有剤（例えば、抗体およびイムノアドヘシン）のｉｎ ｖｉｖｏでのＦｃＲｎへの結合を阻害し、その結果、Ｆｃ含有剤の分解速度が増加し、同時に、これらの薬剤の血清レベルが低下する。

【０１４０】

単離されたバリアントＦｃ領域（例えば、アミノ酸Ｙ、Ｔ、Ｅ、Ｋ、Ｆ、およびＹをそれぞれＥＵ位置２５２、２５４、２５６、４３３、４３４、および４３６に含むバリアントＦｃ領域）は、同じバリアントＦｃ領域を含む全長抗体よりもｉｎ ｖｉｖｏでより有効なＦｃＲｎアンタゴニストである。したがって、ある特定の実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニスト組成物は全長抗体ではない。ある特定の実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニスト組成物は、抗体可変ドメインを含まない。ある特定の実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニスト組成物は、抗体可変ドメインまたはＣＨ１ドメインを含まない。しかし、ある特定の実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニスト組成物は、抗体可変ドメインを含む、一つま

たは複数の追加の結合ドメインまたは部分に連結されたバリアントＦｃ領域を含むことがある。

【０１４１】

任意のＦｃ領域を、本明細書に開示されるＦｃＲｎアンタゴニスト組成物で使用するためのバリアントＦｃ領域を生成するように変更することができる。一般に、Ｆｃ領域、またはそのＦｃＲｎ結合断片は、ヒト免疫グロブリン由来である。しかし、Ｆｃ領域は、ラクダ科の種、げっ歯類（例えば、マウス、ラット、ウサギ、モルモット）または非ヒト霊長類（例えば、チンパンジー、マカク）種を含めた、任意の他の哺乳類種の免疫グロブリンに由来し得ることが理解される。さらに、Ｆｃ領域またはその一部は、ＩｇＭ、ＩｇＧ、ＩｇＤ、ＩｇＡ、およびＩｇＥを含む任意のイムノグロブリンクラス、ならびにＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、およびＩｇＧ４を含む任意のイムノグロブリンアイソタイプに由来し得る。ある特定の実施形態では、Ｆｃ領域は、ＩｇＧ　Ｆｃ領域（例えば、ヒトＩｇＧ領域）である。ある特定の実施形態では、Ｆｃ領域は、ＩｇＧ１　Ｆｃ領域（例えば、ヒトＩｇＧ１領域）である。ある特定の実施形態では、Ｆｃ領域は、いくつかの異なるＦｃ領域の一部分を含むキメラＦｃ領域である。キメラＦｃ領域の適切な例は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第２０１１／０２４３９６６号Ａ１に記載されている。様々なＦｃ領域遺伝子配列（例えば、ヒト定常領域遺伝子配列）が、公的にアクセス可能な寄託物の形態で利用可能である。本発明の範囲は、Ｆｃ領域の対立遺伝子、バリアント、および変異を包含することが理解されよう。

【０１４２】

Ｆｃ領域は、さらに切断されるかまたは内部を欠失して、その最小のＦｃＲｎ結合断片を生成してもよい。Ｆｃ領域断片のＦｃＲｎに結合する能力は、例えばＥＬＩＳＡなど、当技術分野で認識されている任意の結合アッセイを用いて決定することができる。

【０１４３】

本明細書に開示されるＦｃＲｎアンタゴニストの製造可能性を高めるために、構成するＦｃ領域は、いかなる非ジスルフィド結合システイン残基も含まないことが好ましい。したがって、ある特定の実施形態では、Ｆｃ領域は遊離システイン残基を含まない。

【０１４４】

天然のＦｃ領域と比較して増加した親和性および減少したｐＨ依存性によりＦｃＲｎに特異的に結合する任意のＦｃバリアントまたはそのＦｃＲｎ結合断片を、本明細書に開示されるＦｃＲｎアンタゴニスト組成物に使用することができる。ある特定の実施形態では、バリアントＦｃ領域は、所望の特徴を付与するアミノ酸変化、置換、挿入、および／または欠失を含む。ある特定の実施形態では、バリアントＦｃ領域または断片は、アミノ酸Ｙ、Ｔ、Ｅ、Ｋ、Ｆ、およびＹをそれぞれＥＵ位置２５２、２５４、２５６、４３３、４３４、および４３６に含む。バリアントＦｃ領域において使用され得るアミノ酸配列の非限定的な例を、以下の表１に記載する。

表１：バリアントＦｃ領域の非限定的な例のアミノ酸配列

【表１】

配列番号:	アミノ酸配列
1	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL**Y**I**T**R**E**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL**K**F**F**HYTQKSLSLSPG
2	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL**Y**I**T**R**E**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL**K**F**F**HYTQKSLSLSPGK
3	CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL**Y**I**T**R**E**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL**K**F**F**HYTQKSLSLSPG
EU位置252、254、256、433、および434のアミノ酸を太字とする。	

【０１４５】

ある特定の実施形態では、ＦｃＲｎ－アンタゴニストは、バリアントＦｃ領域からなり、バリアントＦｃ領域のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号１、２、または３に記載されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、バリアントＦｃ領域のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号１に記載されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、バリアントＦｃ領域のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、バリアントＦｃ領域のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号３に記載されるアミノ酸配列を含む。

【０１４６】

ある特定の実施形態では、ＦｃＲｎ－アンタゴニストは、バリアントＦｃ領域からなり、バリアントＦｃ領域のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号１、２、または３に記載されるアミノ酸配列からなる。ある特定の実施形態では、バリアントＦｃ領域のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号１に記載されるアミノ酸配列からなる。ある特定の実施形態では、バリアントＦｃ領域のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号２に記載されるアミノ酸配列からなる。ある特定の実施形態では、バリアントＦｃ領域のＦｃドメインのアミノ酸配列は、配列番号３に記載されるアミノ酸配列からなる。

【０１４７】

ある特定の実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、バリアントＦｃ領域からなり、前記バリアントＦｃ領域は、ホモ二量体を形成する二つのＦｃドメインからなり、Ｆｃドメインのそれぞれのアミノ酸配列は、配列番号１、配列番号２、および配列番号３からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、バリアントＦｃ領域からなり、前記バリアントＦｃ領域は、ホモ二量体を形成する二つのＦｃドメインからなり、Ｆｃドメインのそれぞれのアミノ酸配列は、配列番号１である。ある特定の実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、バリアントＦｃ領域からなり、前記バリアントＦｃ領域は、ホモ二量体を形成する二つのＦｃドメインからなり、Ｆｃドメインのそれぞれのアミノ酸配列は、配列番号２である。ある特定の実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、バリアントＦｃ領域からなり、前記バリアントＦｃ領域は、ホモ二量体を形成する二つのＦｃドメインからなり、Ｆｃドメインのそれぞれのアミノ酸配列は、配列番号３である。

【０１４８】

ある特定の実施形態において、バリアントＦｃ領域は、追加のＦｃ受容体に対する結合親和性を変更（例えば、増加または減少）している。バリアントＦｃ領域は、例えば、ＦｃγＲＩ（ＣＤ６４）、ＦｃγＲＩＩＡ（ＣＤ３２ａ）、ＦｃγＲＩＩＢ（ＣＤ３２ｂ）、ＦｃγＲＩＩＩＡ（ＣＤ１６ａ）、およびＦｃγＲＩＩＩＢ（ＣＤ１６ｂ）のうちの一

つまたは複数に対する結合親和性を変更（例えば、増加または低減）することができる。追加的なＦｃ受容体に対する親和性を変える任意の当技術分野で認識されている手段を用いることができる。ある特定の実施形態では、バリアントＦｃ領域のアミノ酸配列が変更される。

【０１４９】

ある特定の実施形態において、バリアントＦｃ領域は、Ｋａｂａｔに記載されるＥＵインデックスにより付番される２３４、２３５，２３６，２３９，２４０，２４１，２４３，２４４，２４５，２４７，２５２，２５４，２５６，２６２，２６３，２６４，２６５，２６６，２６７，２６９，２９６，２９７，２９８，２９９，３１３，３２５，３２６，３２７，３２８，３２９，３３０，３３２，３３３、および３３４からなる群から選択される一つまたは複数の位置に、非天然型アミノ酸残基を含む。任意選択的に、Ｆｃ領域は、当業者に公知の追加的および／または代替的な位置に非天然アミノ酸残基を含んでいてもよい（例えば、内容が参照によりその全体を本明細書に組み込まれる米国特許第５，６２４，８２１号、第６，２７７，３７５号、第６，７３７，０５６号、ＰＣＴ出願公開ＷＯ０１／５８９５７、ＷＯ０２／０６９１９、ＷＯ０４／０１６７５０、ＷＯ０４／０２９２０７、ＷＯ０４／０３５７５２、およびＷＯ０５／０４０２１７号を参照）。

【０１５０】

ある特定の実施形態において、バリアントＦｃ領域は、Ｋａｂａｔに記載されるＥＵインデックスにより付番された２３４Ｄ、２３４Ｅ、２３４Ｎ、２３４Ｑ、２３４Ｔ、２３４Ｈ、２３４Ｙ、２３４Ｉ、２３４Ｖ、２３４Ｆ、２３５Ａ、２３５Ｄ、２３５Ｒ、２３５Ｗ、２３５Ｐ、２３５Ｓ、２３５Ｎ、２３５Ｑ、２３５Ｔ、２３５Ｈ、２３５Ｙ、２３５Ｉ、２３５Ｖ、２３５Ｆ、２３６Ｅ、２３９Ｄ、２３９Ｅ、２３９Ｎ、２３９Ｑ、２３９Ｆ、２３９Ｔ、２３９Ｈ、２３９Ｙ、２４０１、２４０Ａ、２４０Ｔ、２４０Ｍ、２４１Ｗ、２４１Ｌ、２４１Ｙ、２４１Ｅ、２４１Ｒ．２４３Ｗ、２４３Ｌ、２４３Ｙ、２４３Ｒ、２４３Ｑ、２４４Ｈ、２４５Ａ、２４７Ｖ、２４７Ｇ、２５２Ｙ、２５４Ｔ、２５６Ｅ、２６２Ｉ、２６２Ａ、２６２Ｔ、２６２Ｅ、２６３Ｉ、２６３Ａ、２６３Ｔ、２６３Ｍ、２６４Ｌ、２６４Ｉ、２６４Ｗ、２６４Ｔ、２６４Ｒ、２６４Ｆ、２６４Ｍ、２６４Ｙ、２６４Ｅ、２６５Ｇ、２６５Ｎ、２６５Ｑ、２６５Ｙ、２６５Ｆ、２６５Ｖ、２６５Ｉ、２６５Ｌ、２６５Ｈ、２６５Ｔ、２６６Ｉ、２６６Ａ、２６６Ｔ、２６６Ｍ、２６７Ｑ、２６７Ｌ、２６９Ｈ、２６９Ｙ、２６９Ｆ、２６９Ｒ、２９６Ｅ、２９６Ｑ、２９６Ｄ、２９６Ｎ、２９６Ｓ、２９６Ｔ、２９６Ｌ、２９６Ｉ、２９６Ｈ、２６９Ｇ、２９７Ｓ、２９７Ｄ、２９７Ｅ、２９８Ｈ、２９８Ｉ、２９８Ｔ、２９８Ｆ、２９９Ｉ、２９９Ｌ、２９９Ａ、２９９Ｓ、２９９Ｖ、２９９Ｈ、２９９Ｆ、２９９Ｅ、３１３Ｆ、３２５Ｑ、３２５Ｌ、３２５Ｉ、３２５Ｄ、３２５Ｅ、３２５Ａ、３２５Ｔ、３２５Ｖ、３２５Ｈ、３２７Ｇ、３２７Ｗ、３２７Ｎ、３２７Ｌ、３２８Ｓ、３２８Ｍ、３２８Ｄ、３２８Ｅ、３２８Ｎ、３２８Ｑ、３２８Ｆ、３２８Ｉ、３２８Ｖ、３２８Ｔ、３２８Ｈ、３２８Ａ、３２９Ｆ、３２９Ｈ、３２９Ｑ、３３０Ｋ、３３０Ｇ、３３０Ｔ、３３０Ｃ、３３０Ｌ、３３０Ｙ、３３０Ｖ、３３０Ｉ、３３０Ｆ、３３０Ｒ、３３０Ｈ、３３２Ｄ、３３２Ｓ、３３２Ｗ、３３２Ｆ、３３２Ｅ、３３２Ｎ、３３２Ｑ、３３２Ｔ、３３２Ｈ、３３２Ｙ、および３３２Ａからなる群から選択される少なくとも一つの非天然アミノ酸残基を含む。任意選択的に、Ｆｃ領域は、当業者に公知の追加的および／または代替的な非天然アミノ酸残基を含んでいてもよい（例えば、内容が参照によりその全体を本明細書に組み込まれる米国特許第５，６２４，８２１号、第６，２７７，３７５号、第６，７３７，０５６号、ＰＣＴ出願公開ＷＯ０１／５８９５７、ＷＯ０２／０６９１９、ＷＯ０４／０１６７５０、ＷＯ０４／０２９２０７、ＷＯ０４／０３５７５２、およびＷＯ０５／０４０２１７号を参照）。

【０１５１】

本明細書に開示されるＦｃＲｎアンタゴニストに使用され得る他の既知のＦｃバリアントとしては、以下に限定されないが、Ｇｈｅｔｉｅ ｅｔ ａｌ．，１９９７，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．１５：６３７－４０；Ｄｕｎｃａｎ ｅｔ ａｌ，１９８８，Ｎａｔｕ

ｒｅ ３３２：５６３－５６４；Ｌｕｎｄ ｅｔ ａｌ．，１９９１，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１４７：２６５７－２６６２；Ｌｕｎｄ ｅｔ ａｌ，１９９２，Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，２９：５３－５９；Ａｌｅｇｒｅ ｅｔ ａｌ，１９９４，Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ ５７：１５３７－１５４３；Ｈｕｔｃｈｉｎｓ ｅｔ ａｌ．，１９９５，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ，９２：１１９８０－１１９８４；Ｊｅｆｆｅｒｉｓ ｅｔ ａｌ，１９９５，Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｌｅｔｔ．，４４：１１１－１１７；Ｌｕｎｄ ｅｔ ａｌ．，１９９５，ＦＡＳＥＢ Ｊ．，９：１１５－１１９；Ｊｅｆｆｅｒｉｓ ｅｔ ａｌ，１９９６，Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｌｅｔｔ．，５４：１０１－１０４；Ｌｕｎｄ ｅｔ ａｌ，１９９６，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１５７：４９６３－４９６９；Ａｒｍｏｕｒ ｅｔ ａｌ．，１９９９，Ｅｕｒ Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２９：２６１３－２６２４；Ｉｄｕｓｏｇｉｅ ｅｔ ａｌ，２０００，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１６４：４１７８－４１８４；Ｒｅｄｄｙ ｅｔ ａｌ，２０００，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１６４：１９２５－１９３３；Ｘｕ ｅｔ ａｌ．，２０００，Ｃｅｌｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ．，２００：１６－２６；Ｉｄｕｓｏｇｉｅ ｅｔ ａｌ，２００１，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１６６：２５７１－２５７５；Ｓｈｉｅｌｄｓ ｅｔ ａｌ．，２００１，Ｊ Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２７６：６５９１－６６０４；Ｊｅｆｆｅｒｉｓ ｅｔ ａｌ，２００２，Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｌｅｔｔ．，８２：５７－６５；Ｐｒｅｓｔａ ｅｔ ａｌ．，２００２，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｓｏｃ Ｔｒａｎｓ．，３０：４８７－４９０）；米国特許第５，６２４，８２１号；第５，８８５，５７３号；第５，６７７，４２５号；第６，１６５，７４５号；第６，２７７，３７５号；第５，８６９，０４６号；第６，１２１，０２２号；第５，６２４，８２１号；第５，６４８，２６０号；第６，５２８，６２４号；第６，１９４，５５１号；第６，７３７，０５６号；第６，８２１，５０５号；第６，２７７，３７５号；米国特許出願公開第２００４／０００２５８７号；およびＰＣＴ出願公開ＷＯ９４／２９３５１；ＷＯ９９／５８５７２；ＷＯ００／４２０７２；ＷＯ０２／０６０９１９；ＷＯ０４／０２９２０７；ＷＯ０４／０９９２４９；ＷＯ０４／０６３３５１に開示されるものが挙げられ、これらの内容は参照によりその全体を本明細書に組み込まれる。

【０１５２】

ある特定の実施形態では、バリアントＦｃ領域はヘテロ二量体であり、ここでは、構成するＦｃドメインは互いに異なっている。Ｆｃヘテロ二量体を産生する方法は、当技術分野で公知である（例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第８２１６８０５号を参照）。ある特定の実施形態では、バリアントＦｃ領域は、一本鎖Ｆｃ領域であり、ここで、構成するＦｃドメインは、リンカー部分によって合わせて連結される。単鎖Ｆｃ領域を作製する方法は、当技術分野で公知である（例えば、それぞれその全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第２００９／０２５２７２９号Ａ１および米国特許出願公開第２０１１／００８１３４５号Ａ１を参照）。

【０１５３】

自己免疫性疾患で観察される病原性ＩｇＧ抗体は、これらの疾患の病原性トリガーであるか、または疾患の進行に寄与するかのどちらかであり、細胞性Ｆｃ受容体の不適切な活性化を介して疾患を媒介するものと考えられる。凝集した自己抗体および／または自己抗原（免疫複合体）と複合体化した自己抗体は、活性化したＦｃ受容体に結合し、数多くの自己免疫性疾患（部分的には、自己組織に対する免疫学的に媒介された炎症に起因して発生する）を引き起こす（例えば、それぞれ参照によりその全体が本明細書に組み込まれるＣｌａｒｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ３１４（９），１２３６－１２３９（２０１３））；米国特許出願公開第２００４／００１０１２４号Ａ１；米国特許出願公開第２００４／００４７８６２号Ａ１；および米国特許出願公開第２００４／０２６５３２１号Ａ１を参照）。したがって、抗体媒介性障害（例えば、自己免疫性疾患）を治療するためには、有害な自己抗体を除去すること、およびこれらの抗体の免疫複合体の活性化Ｆｃ受容体（例えば、ＣＤ１６ａなどのＦｃγ受容体）との相互作用を遮断することの両方が有利となる。

【０１５４】
したがって、ある特定の実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストのバリアントＦｃ領域は、ＣＤ１６ａ（例えば、ヒトＣＤ１６ａ）への結合の増加を示す。これは、ＦｃＲｎアンタゴニストが、ＦｃＲｎ阻害によって除去される標的である自己抗体の免疫複合体誘導性炎症応答にさらに拮抗することを可能にするという点で特に有利である。ＣＤ１６ａ（例えば、ヒトＣＤ１６ａ）に対する親和性を増加させる任意の当技術分野で認識された手段を用いることができる。ある特定の実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、Ｎ結合グリカンを含むバリアントＦｃ領域を含む（例えば、ＥＵ位置２９７）。この場合、グリカン構造を変更することによって、ＣＤ１６ａに対するＦｃＲｎアンタゴニストの結合親和性を増加させることができる。Ｆｃ領域のＮ－結合型グリカンの変更は、当技術分野で周知である。例えば、非フコシル化Ｎ－グリカン、またはバイセクティングＧｌｃＮＡｃ構造を有するＮ－グリカンは、ＣＤ１６ａに対する親和性の増加を示すことが示されている。したがって、ある特定の実施形態では、Ｎ－結合型グリカンは非フコシル化される。非フコシル化は、当技術分野で認識された任意の手段を使用して達成することができる。例えば、ＦｃＲｎアンタゴニストは、フコシルトランスフェラーゼを欠く細胞において発現することができ、その結果、フコースは、バリアントＦｃ領域のＥＵ位置２９７でＮ－結合型グリカンに付加されない（例えば、内容が参照によりその全体を本明細書に組み込まれる米国特許第８，０６７，２３２号を参照）。ある特定の実施形態では、Ｎ－結合型グリカンは、バイセクティングＧｌｃＮＡｃ構造を有する。バイセクティングＧｌｃＮＡｃ構造は、当技術分野で認識された任意の手段を使用して達成することができる。例えば、ＦｃＲｎアンタゴニストは、バイセクティングＧｌｃＮＡｃがバリアントＦｃ領域のＥＵ位置２９７でＮ－結合型グリカンに追加されるように、ベータ１－４－Ｎ－アセチルグルコサミン転移酵素ＩＩＩ（ＧｎＴＩＩＩ）を発現する細胞で発現することができる（例えば、内容が参照によりその全体を本明細書に組み込まれる米国特許第８０２１８５６号を参照）。追加的または代替的に、Ｎ－結合型グリカン構造の改変は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの酵素的手段によっても達成することができる。

【０１５５】
特定の実施形態では、本開示は、中に含有されるＦｃＲｎアンタゴニスト分子の一部分が改変型グリカン構造を含む、ＦｃＲｎアンタゴニスト組成物を提供する。ある特定の実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニスト組成物は、本明細書に開示される複数のＦｃＲｎアンタゴニスト分子を含み、それらの分子の少なくとも５０％（任意選択的に、少なくとも６０、７０、８０、９０、９５、または９９％）は、非フコシル化Ｎ－結合型グリカンを有するＦｃ領域またはそのＦｃＲｎ結合断片を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される複数のＦｃＲｎアンタゴニスト分子を含むＦｃＲｎアンタゴニスト組成物であって、それらの分子の少なくとも５０％（任意選択的に、少なくとも６０、７０、８０、９０、９５、または９９％）が、バイセクティングＧｌｃＮＡｃを有するＮ－結合型グリカンを含むＦｃ領域またはそのＦｃＲｎ結合断片を含む。

【０１５６】
ある特定の実施形態では、バリアントＦｃ領域は、Ｎ－結合型グリカンを含まない。これは、当技術分野で認識された任意の方法を使用して達成することができる。例えば、Ｆｃバリアントは、Ｎ－結合型グリコシル化の不可能な細胞内で発現することができる。追加的または代替的に、Ｆｃバリアントのアミノ酸配列は、Ｎ－結合型グリコシル化を（例えば、ＮＸＴシークオンの変異によって）防止または阻害するために変更することができる。あるいは、Ｆｃバリアントは、無細胞系で合成（例えば、化学的に合成）することができる。

【０１５７】
特定の実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニスト分子は、例えば、ＦｃＲｎアンタゴニストへの分子（例えば、結合部分またはイメージング部分）の共有結合により修飾されてもよく、その際に、ＦｃＲｎアンタゴニストがＦｃＲｎに特異的に結合するのを共有結合が妨げないようにする。例えば、以下に限定されないが、ＦｃＲｎアンタゴニストは、グリ

コシル化、アセチル化、ペグ化、リン酸化、アミド化、公知の保護ブロッキング基による誘導体化、タンパク質切断、細胞性リガンドまたは他のタンパク質への連結などによって改変されてもよい。

【０１５８】

ある特定の実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、半減期延長剤に連結されたバリアントＦｃ領域を含む。本明細書で使用される際に、用語「半減期延長剤」とは、本明細書に開示されるＦｃＲｎアンタゴニストに連結された場合にＦｃＲｎアンタゴニストの半減期を増加させる、任意の分子を指す。任意の半減期延長剤が、（共有結合または非共有結合のいずれかにより）ＦｃＲｎアンタゴニストに連結され得る。ある特定の実施形態では、半減期延長剤は、ポリエチレングリコールまたはヒト血清アルブミンである。ある特定の実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、血清アルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）、ＩｇＧ、赤血球などの血液輸送分子または細胞など、対象に存在する半減期延長剤に特異的に結合する結合分子に連結される。

【０１５９】

本明細書に開示されるＦｃＲｎアンタゴニストは、優れた製造可能性を有する。例えば、それらは、哺乳類細胞において高レベルで発現することができる（例えば、１０Ｌ攪拌槽バイオリアクター中のＣＨＯ細胞において６ｇ／Ｌ）。さらに、プロテインＡ精製後、得られた精製済みＦｃＲｎアンタゴニスト組成物は、非常に高いパーセンテージのＦｃＲｎアンタゴニストモノマーを有し、非常に低いレベルのＦｃＲｎアンタゴニストタンパク質の凝集体および分解生成物を含有する。したがって、ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される複数のＦｃＲｎアンタゴニスト分子を含むＦｃＲｎアンタゴニスト組成物を提供し、ここで、組成物中のＦｃＲｎアンタゴニスト分子の９５％超は単量体である（例えば、９５、９６，９７、９８、９９、９９．１、９９．２、９９．３、９９．４、９９．５、９９．６、９９．７、９９．８、９９．９％超）。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される複数のＦｃＲｎアンタゴニスト分子を含むＦｃＲｎアンタゴニスト組成物を提供し、ここで、組成物中のＦｃＲｎアンタゴニスト分子の５％未満が凝集体中に存在する（例えば、５、４、３、２、１、０．９、０．８、０．７、０．６、０．５、０．４、０．３、０．２、０．１％）未満）。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される複数のＦｃＲｎアンタゴニスト分子を含むＦｃＲｎアンタゴニスト組成物を提供し、ここでは、組成物は、ＦｃＲｎアンタゴニスト分子の分解産物を実質的に含まない。

【０１６０】

本発明に有用なＦｃＲｎアンタゴニストの製造方法は、例えば、米国特許第１０，３１６，０７３号に開示されており、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０１６１】

ＦｃＲｎアンタゴニスト組成物は、単独で、または一つもしくは複数の追加の治療剤と組み合わせて使用することができる。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は抗炎症剤である。任意の抗炎症剤を、本明細書に開示されるＦｃＲｎアンタゴニストと組み合わせて使用することができる。抗炎症剤としては、コルチコステロイド、例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、およびデキサメタゾンが挙げられる。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、リツキシマブ、ダクリズマブ、バシリキシマブ、ムロモナブ－ＣＤ３、インフリキシマブ、アダリムマブ、オマリズマブ、エファリズマブ、ナタリズマブ、トシリズマブ、エクリズマブ、ゴリムマブ、カナキヌマブ、ウステキヌマブ、またはベリムマブである。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、白血球枯渇剤（例えば、Ｂ細胞またはＴ細胞の枯渇剤）である。任意の白血球枯渇剤を、本明細書に開示されるＦｃＲｎアンタゴニスト組成物と組み合わせて使用することができる。ある特定の実施形態では、白血球枯渇剤は、Ｂ細胞枯渇剤である。ある特定の実施形態では、白血球枯渇剤は、細胞表面マーカーに対する抗体である。適切な細胞表面マーカーとしては、ＣＤ１０、ＣＤ１

９、ＣＤ２０、ＣＤ２１、ＣＤ２２、ＣＤ２３、ＣＤ２４、ＣＤ３７、ＣＤ５３、ＣＤ７０、ＣＤ７２、ＣＤ７４、ＣＤ７５、ＣＤ７７、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ８０、ＣＤ８１、ＣＤ８２、ＣＤ８３、ＣＤ８４、ＣＤ８５、またはＣＤ８６が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の例示的な実施形態では、Ｂ細胞枯渇剤は、ＣＤ２０に結合する抗体（例えば、リツキサン）である。ＦｃＲｎアンタゴニストおよび追加の治療剤は、同一または異なる投与経路を介して、同時にまたは順次対象に投与することができる。

【０１６２】

エフガルチギモド

エフガルチギモド（ＡＲＧＸ－１１３）は、ヒトＦｃＲｎに対するナノモルの親和性で結合するｚａアロタイプの改変型ヒト免疫グロブリン（Ｉｇ）ガンマ（ＩｇＧ）１由来のＦｃである。エフガルチギモドは、ＩｇＧ１の残基Ｄ２２０－Ｋ４４７（ＥＵ付番スキーム）を包含し、ＡＢＤＥＧ（商標）技術を用いて工学的に操作され、生理的ｐＨおよび酸性ｐＨの両方でＦｃＲｎに対する親和性が増大している。Ｖａｃｃａｒｏ Ｃ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００５；２３（１０）：１２８３。内容が参照によりその全体を本明細書に組み込まれる、米国特許第１０，３１６，０７３号を参照されたい。酸性ｐＨおよび生理的ｐＨの両方でのエフガルチギモドのＦｃＲｎに対する親和性の増加により、ＩｇＧのＦｃＲｎ媒介性リサイクルの阻害が生じる。

【０１６３】

エフガルチギモドの分子量は約５４ｋＤａであり、これは全長ＩｇＧ（ＭＷ 約１５０ｋＤａ）の分子量の約３分の１である。したがって、１０ｍｇのエフガルチギモドは約１８５ｎｍｏｌであり、その結果、１０ｍｇのエフガルチギモド／体重ｋｇの用量は、約１８５ｎｍｏｌのエフガルチギモド／体重ｋｇに相当し、２５ｍｇのエフガルチギモド／体重ｋｇの用量は、約４６２．５ｎｍｏｌのエフガルチギモド／体重ｋｇに相当する。これに対して、１０ｍｇの全長ＩｇＧ抗体／体重ｋｇの用量は、約６７ｎｍｏｌ／体重ｋｇに相当する。さらに、１０００ｍｇの固定用量のエフガルチギモドは、約１８５００ｎｍｏｌの固定用量のエフガルチギモドに対応するのに対し、２０００ｍｇの固定用量のエフガルチギモドは、約３７０００ｎｍｏｌの固定用量のエフガルチギモドに対応する。

【０１６４】

酸性および中性の両方のｐＨでＦｃＲｎに対する親和性が増大するため、エフガルチギモドはＦｃＲｎ／ＩｇＧ複合体の形成を遮断し、それにより、ＩｇＧ媒介性自己免疫疾患を引き起こす自己抗体を含む内因性ＩｇＧの分解をもたらす。このエフガルチギモドによるＦｃＲｎの遮断は、自己抗体レベルの迅速かつ大幅な減少をもたらすが、このことは自己免疫適応の治療のための戦略の根底をなし、ＩｇＧ自己抗体が疾患の病理学、例えば天疱瘡（ＰＶおよびＰＦ）などの状態において中心的な役割を果たすことが予想される。

【０１６５】

ｒＨｕＰＨ２０

エフガルチギモドは、静脈内（ＩＶ）および皮下（ＳＣ）の両方の投与経路について開発中である。ＳＣ投与については、ある特定の実施形態では、エフガルチギモドは単独で投与されてもよい。あるいは、ＳＣ投与については、ある特定の実施形態では、エフガルチギモドは、ヒアルロニダーゼ、例えば、特にｒＨｕＰＨ２０と合剤化されてもよい。合剤化された材料により、より高い体積の投与が可能になる。

【０１６６】

ｒＨｕＰＨ２０は、ハロザイムの市販製品であるハイレネックス（登録商標）組換え（ヒアルロニダーゼヒト注射液）の有効成分であり、ハイレネックス（登録商標）と呼ばれ、２００５年１２月に米国でＦＤＡにより上市を承認された。ハイレネックス（登録商標）は、水分補給を達成するための、他の注射薬の分散および吸収を増加させるための、ならびにＳＣ尿路造影において放射線不透過性剤の吸収を改善するための、ＳＣ流体投与におけるアジュバントとして標示される組織浸透性調整剤である。

【０１６７】

ｒＨｕＰＨ２０は、ヒトヒアルロニダーゼの可溶性断片をコードするデオキシリボ核酸プラスミドを含有する遺伝子操作されたチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞によって産生される組換え酵素ヒトヒアルロニダーゼである（後頭部タンパク質２０［ＰＨ２０］）。

【０１６８】

ＨＺ２０２　ｒＨｕＰＨ２０　ＤＳは現在、ハイレネックス（登録商標）、およびｒＨｕＰＨ２０　ＤＳと合剤化された他の生物製剤に登録されている。このように、ある特定の実施形態では、ＨＺ２０２　ｒＨｕＰＨ２０　ＤＳは、ＳＣ投与のためのエフガルチギモド／ｒＨｕＰＨ２０合剤製品（すなわち、エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣ）中に使用される。

【０１６９】

ＳＣ注射体積は、典型的には、より大きな体積に伴う注射の痛みの懸念があるため、２．５ｍＬに制限される。ｒＨｕＰＨ２０は、速やかなＳＣ注射に伴う体積の制限に対し解決策を提供することが実証されている。ｒＨｕＰＨ２０は局所的に、かつ一過性に作用して、皮膚の皮下層に見られるゲル様物質であるヒアルロン酸を脱重合する。これにより、流体の流れに対する抵抗が減少し、注射された薬剤および流体の分散および吸収が増加し、限定的な腫脹または疼痛でより大きな体積を注射することが可能になる。ｒＨｕＰＨ２０は、ＳＣを投与した際に比較的大きな体積（１０ｍＬ）を速やかに吸収させることを可能にすることが示されている。Ｓｈｐｉｌｂｅｒｇ　Ｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｒ　Ｊ　Ｃａｎｃｅｒ．２０１３；１０９（６）：１５５６－１５６１。１０ｍＬのＩｇＧ溶液を、２，０００Ｕ／ｍＬでｒＨｕＰＨ２０を用いてＳＣ投与した場合、観察された注射部位の腫脹はごくわずかであったが、１０ｍＬのＩｇＧ溶液をｒＨｕＰＨ２０なしで注射した場合、注射部位の大きな腫脹が観察された。Ｓｈｐｉｌｂｅｒｇ　Ｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｒ　Ｊ　Ｃａｎｃｅｒ．２０１３；１０９（６）：１５５６－１５６１。

【０１７０】

ｒＨｕＰＨ２０は一過性に作用し、系統的に吸収されない。長期間の局所効果を及ぼさないことが示されている。ｒＨｕＰＨ２０は、皮膚で３０分未満の半減期を有する。皮下組織のヒアルロン酸レベルは、ヒアルロン酸の自然の迅速なターンオーバーにより、２４～４８時間以内に正常に戻る。

【０１７１】

ｒＨｕＰＨ２０は、他の有効成分（非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）および慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）に対するリツキサン・ハイセラ（登録商標）／マブセラ（登録商標）ＳＣ［リツキシマブ］、およびハーセプチン・ハイレクタ（商標）／ハーセプチン（登録商標）ＳＣ［トラスツズマブ］）をＳＣ投与するために米国および欧州において承認されており、その酵素濃度は２，０００Ｕ／ｍＬであり、注射体積は５～１３．４ｍＬに及ぶ。

【０１７２】

方法

本明細書では、ＦｃＲｎアンタゴニストを使用して天疱瘡を治療する方法が提供される。ある特定の実施形態では、天疱瘡は尋常性天疱瘡（ＰＶ）である。ある特定の実施形態では、天疱瘡は落葉状天疱瘡（ＰＦ）である。ある特定の実施形態では、天疱瘡は、ＰＶとＰＦとの両方を含み得る。特定の実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、エフガルチギモドである。本明細書に開示される方法の重要な目標および特徴は、天疱瘡の治療における、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン）およびリツキサンなどの潜在的に毒性を有する薬剤の使用を低減するかまたは排除さえすることである。本明細書に開示される方法の別の重要な目標および特徴は、疾患制御の迅速な開始である。本明細書に開示される方法のさらに別の重要な目標および特徴は、好ましくはコルチコステロイド（例えば、プレドニゾン）およびリツキサンなどの潜在的に毒性を有する薬剤を使用せず、最低限の治療で長期間続く完全寛解を達成することである。

【０１７３】

本開示の態様は、それを必要とする対象に有効量のヒト新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）

アンタゴニストを投与することを含む、天疱瘡を治療する方法であり、対象は、（ａ）新たに診断された天疱瘡、（ｂ）再発性天疱瘡、または（ｃ）難治性天疱瘡を有する。

【０１７４】

再発性天疱瘡とは、４週間に少なくとも３つの新たな天疱瘡病変が出現し１週間以内に治癒しないこと、または定着した病変が拡大することを指す。

【０１７５】

難治性天疱瘡とは、現在の療法では制御されない天疱瘡を指す。いくつかの実施形態では、難治性天疱瘡とは、コルチコステロイドで制御されない天疱瘡を指す。いくつかの実施形態では、難治性天疱瘡とは、リツキシマブで制御されない天疱瘡を指す。いくつかの実施形態では、難治性天疱瘡とは、リツキシマブおよびコルチコステロイドで制御されない天疱瘡を指す。いくつかの実施形態では、難治性天疱瘡とは、最大量のコルチコステロイドで制御されない天疱瘡を指す。いくつかの実施形態では、難治性天疱瘡とは、最大量のリツキシマブで制御されない天疱瘡を指す。いくつかの実施形態では、難治性天疱瘡は、最大量のリツキシマブおよび最大量のコルチコステロイドで制御されない天疱瘡を指す。ある特定の実施形態では、難治性天疱瘡とは、全身治療の全治療用量、例えば、プレドニゾン１．５ｍｇ／ｋｇ／日で３週間で、疾患制御（以下を参照）に到達できないことを指す。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、天疱瘡は、尋常性天疱瘡（ＰＶ）、落葉状天疱瘡（ＰＦ）、またはＰＶとＰＦとの両方を含む。いくつかの実施形態では、天疱瘡は、尋常性天疱瘡（ＰＶ）を含む。いくつかの実施形態では、天疱瘡は、落葉状天疱瘡（ＰＦ）を含む。いくつかの実施形態では、天疱瘡は、尋常性天疱瘡（ＰＶ）と落葉状天疱瘡（ＰＦ）との両方を含む。いくつかの実施形態では、天疱瘡は、尋常性天疱瘡（ＰＶ）からなる。いくつかの実施形態では、天疱瘡は、落葉状天疱瘡（ＰＦ）からなる。いくつかの実施形態では、天疱瘡は、尋常性天疱瘡（ＰＶ）と落葉状天疱瘡（ＰＦ）との両方からなる。

【０１７７】

ある特定の実施形態では、天疱瘡は、天疱瘡疾患領域指標（ＰＤＡＩ）によって分類される軽度、軽度～中等度、中等度、重度（広範囲）、または中等度～重度の天疱瘡として特徴付けられうる。ある特定の実施形態では、天疱瘡は、軽度の天疱瘡（例えば、ＰＤＡＩスコア＜１５）として特徴付けられうる。他の実施形態では、天疱瘡は、中等度の天疱瘡（例えば、ＰＤＡＩスコア１５～＜４５）として特徴付けられうる。他の実施形態では、治療される対象は、重度の天疱瘡（例えば、ＰＤＡＩスコア≧４５）を有する。

【０１７８】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、疾患制御まで週１回投与される。本明細書で使用される際に、「疾患制御」とは、新しい病変がないこと、および定着した病変が治癒し始めることを指す。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、完全寛解まで週１回投与される。本明細書で使用される際に、「完全寛解」とは、新しい病変が不在であること、および定着した病変が完全に治癒したことを指す（炎症後の色素沈着過剰または回復した病変に由来する紅斑を除く）。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは静脈内投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約１０ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇの用量で週１回、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約１０ｍｇ／ｋｇの用量で週１回、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約１５ｍｇ／ｋｇの用量で週１回、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約２０ｍｇ／ｋｇの用量で週１回、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約２５ｍｇ／ｋｇの用量で週１回、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、１０

ｍｇ／ｋｇ～２５ｍｇ／ｋｇの用量で週１回、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、１０ｍｇ／ｋｇの用量で週１回、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、１５ｍｇ／ｋｇの用量で週１回、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、２０ｍｇ／ｋｇの用量で週１回、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、２５ｍｇ／ｋｇの用量で週１回、静脈内投与される。

【０１８１】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは皮下投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約７５０ｍｇ～約１７５０ｍｇの固定用量で週１回、皮下投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約７５０ｍｇの固定用量で週１回、皮下投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約１０００ｍｇの固定用量で週１回、皮下投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約１２５０ｍｇの固定用量で週１回、皮下投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約１５００ｍｇの固定用量で週１回、皮下投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約１７５０ｍｇの固定用量で週１回、皮下投与される。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、７５０ｍｇ～１７５０ｍｇの固定用量で週１回、皮下投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、７５０ｍｇの固定用量で週１回、皮下投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、１０００ｍｇの固定用量で週１回、皮下投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、１２５０ｍｇの固定用量で週１回、皮下投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、１５００ｍｇの固定用量で週１回、皮下投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、１７５０ｍｇの固定用量で週１回、皮下投与される。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約１０ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇの用量で週１回、皮下投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約１０ｍｇ／ｋｇの用量で週１回、皮下投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約１５ｍｇ／ｋｇの用量で週１回、皮下投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約２０ｍｇ／ｋｇの用量で週１回、皮下投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約２５ｍｇ／ｋｇの用量で週１回、皮下投与される。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、１０ｍｇ／ｋｇ～２５ｍｇ／ｋｇの用量で週１回、皮下投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、１０ｍｇ／ｋｇの用量で週１回、皮下投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、１５ｍｇ／ｋｇの用量で週１回、皮下投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、２０ｍｇ／ｋｇの用量で週１回、皮下投与される。いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、２５ｍｇ／ｋｇの用量で週１回、皮下投与される。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、ＦｃＲｎアンタゴニストは、導入相および強化相で投与される。ある特定の実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、週１回以上の頻度で、例えば、週２回または隔日で投与される。ある特定の実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、週１回未満の頻度で、例えば、隔週１回で投与される。特定の実施形態では、（ｉ）導入相の間、疾患制御まで、ＦｃＲｎアンタゴニストが週１回投与され、０．５ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイドが投与され、（ｉｉ）強化相の間、新しい病変の出現を防ぐのに有効な強化終了用量または投与間隔まで、ＦｃＲｎアンタゴニストの用量が減少される、および／もしくはＦｃＲｎア

ンタゴニストの投与間隔が例えば、隔週に１回まで延長される、ならびに／またはコルチコステロイドの用量が減少される、および／もしくはコルチコステロイドの投与間隔が延長される。

【０１８６】

特定の実施形態では、（ｉ）導入相の間、疾患制御まで、ＦｃＲｎアンタゴニストが週１回投与され、０．５ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイドが投与され、（ｉｉ）強化相の間、新しい病変の出現を防ぐのに有効な強化終了用量または投与間隔まで、ＦｃＲｎアンタゴニストの用量が減少される、および／またはＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔が例えば、隔週に１回まで延長される。

【０１８７】

特定の実施形態では、（ｉ）導入相の間、疾患制御まで、ＦｃＲｎアンタゴニストが週１回投与され、０．５ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイドが投与され、（ｉｉ）強化相の間、新しい病変の出現を防ぐのに有効な強化終了用量または投与間隔まで、コルチコステロイドの用量が減少される、および／またはコルチコステロイドの投与間隔が延長される。

【０１８８】

特定の実施形態では、（ｉ）導入相の間、疾患制御まで、ＦｃＲｎアンタゴニストが週１回投与され、０．５ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイドが投与され、（ｉｉ）強化相の間、新しい病変の出現を防ぐのに有効な強化終了用量または投与間隔まで、ＦｃＲｎアンタゴニストの用量が減少される、および／またはＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔が例えば、隔週に１回まで延長される、ならびにコルチコステロイドの用量が減少される、および／またはコルチコステロイドの投与間隔が延長される。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約１０ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約１０ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約１５ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約２０ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約２５ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与される。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、１０ｍｇ／ｋｇ～２５ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、１０ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、１５ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、２０ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、２５ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与される。

【０１９１】

いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約７５０ｍｇ～約１７５０ｍｇの固定用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約７５０ｍｇの固定用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約１０００ｍｇの固定用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約１２５０ｍｇの固定用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約１５００ｍｇの固定用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約１７５０ｍｇの固定用量で皮下投与される。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、７５０ｍｇ～３０

００ｍｇの固定用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、７５０ｍｇ～１７５０ｍｇの固定用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、７５０ｍｇの固定用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、１０００ｍｇの固定用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、１２５０ｍｇの固定用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、１５００ｍｇの固定用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、１７５０ｍｇの固定用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、２０００ｍｇの固定用量で皮下投与される。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約１０ｍｇ～約２５ｍｇの用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、導入相、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約１０ｍｇ／ｋｇの用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、導入相、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約１５ｍｇ／ｋｇの用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、導入相、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約２０ｍｇ／ｋｇの用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、約２５ｍｇ／ｋｇの用量で皮下投与される。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、１０ｍｇ～２５ｍｇの用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、導入相、ＦｃＲｎアンタゴニストは、１０ｍｇ／ｋｇの用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、導入相、ＦｃＲｎアンタゴニストは、１５ｍｇ／ｋｇの用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、導入相、ＦｃＲｎアンタゴニストは、２０ｍｇ／ｋｇの用量で皮下投与される。いくつかの実施形態では、導入相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストは、２５ｍｇの用量で皮下投与される。

【０１９５】

いくつかの実施形態では、強化相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、週１回以下の頻度である。例えば、様々な特定の実施形態では、強化相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、もしくは２１日毎に１回、または２、３、４、５、もしくは６週間毎に１回である。様々な特定の実施形態では、強化相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、７～８、７～９、７～１０、７～１１、７～１２、７～１３、７～１４、７～１５、７～１６、７～１７、７～１８、７～１９、７～２０、または７～２１日毎に１回である。様々な特定の実施形態では、強化相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、８～９、８～１０、８～１１、８～１２、８～１３、８～１４、８～１５、８～１６、８～１７、８～１８、８～１９、８～２０、または８～２１日毎に１回である。様々な特定の実施形態では、強化相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、９～１０、９～１１、９～１２、９～１３、９～１４、９～１５、９～１６、９～１７、９～１８、９～１９、９～２０、または９～２１日毎に１回である。様々な特定の実施形態では、強化相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、１０～１１、１０～１２、１０～１３、１０～１４、１０～１５、１０～１６、１０～１７、１０～１８、１０～１９、１０～２０、または１０～２１日毎に１回である。様々な特定の実施形態では、強化相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、１１～１２、１１～１３、１１～１４、１１～１５、１１～１６、１１～１７、１１～１８、１１～１９、１１～２０、または１１～２１日毎に１回である。様々な特定の実施形態では、強化相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、１２～１３、１２～１４、１２～１５、１２～１６、１２～１７、１２～１８、１２～１９、１２～２０、または１２～２１日毎に１回である。様々な特定の実施形態では、強化相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、１３～１４、１３～１５、１３～１６、１３～１７、１３～１８、１３～１９、１３～２０、または１３～２１日毎に１回で

ある。様々な特定の実施形態では、強化相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、１４～１５、１４～１６、１４～１７、１４～１８、１４～１９、１４～２０、または１４～２１日毎に１回である。様々な特定の実施形態では、強化相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、１５～１６、１５～１７、１５～１８、１５～１９、１５～２０、または１５～２１日毎に１回である。様々な特定の実施形態では、強化相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、１６～１７、１６～１８、１６～１９、１６～２０、または１６～２１日毎に１回である。様々な特定の実施形態では、強化相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、１７～１８、１７～１９、１７～２０、または１７～２１日毎に１回である。様々な特定の実施形態では、強化相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、１８～１９、１８～２０、または１８～２１日毎に１回である。様々な特定の実施形態では、強化相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、１９～２０日または１９～２１日毎に１回である。

【０１９６】

いくつかの実施形態では、強化相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、週１回または２週間に１回である。

【０１９７】

いくつかの実施形態では、方法は、維持相をさらに含み、（ｉｉｉ）維持相の間、病変の完全なクリアランスまで、ＦｃＲｎアンタゴニストおよび／またはプレドニゾンの強化終了用量または投与間隔は継続される。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、維持相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、週１回以下の頻度である。例えば、様々な特定の実施形態では、維持相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、もしくは２１日毎に１回、または２、３、４、５、もしくは６週間毎に１回である。様々な特定の実施形態では、維持相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、７～８、７～９、７～１０、７～１１、７～１２、７～１３、７～１４、７～１５、７～１６、７～１７、７～１８、７～１９、７～２０、または７～２１日毎に１回である。様々な特定の実施形態では、維持相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、８～９、８～１０、８～１１、８～１２、８～１３、８～１４、８～１５、８～１６、８～１７、８～１８、８～１９、８～２０、または８～２１日毎に１回である。様々な特定の実施形態では、維持相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、９～１０、９～１１、９～１２、９～１３、９～１４、９～１５、９～１６、９～１７、９～１８、９～１９、９～２０、または９～２１日毎に１回である。様々な特定の実施形態では、維持相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、１０～１１、１０～１２、１０～１３、１０～１４、１０～１５、１０～１６、１０～１７、１０～１８、１０～１９、１０～２０、または１０～２１日毎に１回である。様々な特定の実施形態では、維持相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、１１～１２、１１～１３、１１～１４、１１～１５、１１～１６、１１～１７、１１～１８、１１～１９、１１～２０、または１１～２１日毎に１回である。様々な特定の実施形態では、維持相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、１２～１３、１２～１４、１２～１５、１２～１６、１２～１７、１２～１８、１２～１９、１２～２０、または１２～２１日毎に１回である。様々な特定の実施形態では、維持相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、１３～１４、１３～１５、１３～１６、１３～１７、１３～１８、１３～１９、１３～２０、または１３～２１日毎に１回である。様々な特定の実施形態では、維持相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、１４～１５、１４～１６、１４～１７、１４～１８、１４～１９、１４～２０、または１４～２１日毎に１回である。様々な特定の実施形態では、維持相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、１５～１６、１５～１７、１５～１８、１５～１９、１５～２０、または１５～２１日毎に１回である。様々な特定の実施形態では、維持相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、１６～１７、１６～１８、１６～１９、１６～２０、または１６～２１日毎に１回である。様々な特定の実施形態では、維持相の間、ＦｃＲｎアン

タゴニストの投与間隔は、１７～１８、１７～１９、１７～２０、または１７～２１日毎に１回である。様々な特定の実施形態では、維持相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、１８～１９、１８～２０、または１８～２１日毎に１回である。様々な特定の実施形態では、維持相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、１９～２０日または１９～２１日毎に１回である。

【０１９９】

いくつかの実施形態では、維持相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、週１回である。いくつかの実施形態では、維持相の間、ＦｃＲｎアンタゴニストの投与間隔は、隔週に１回である。

【０２００】

いくつかの実施形態では、天疱瘡は完全寛解に入る。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約５ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約３ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約２ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約１ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約０．５ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約０．４ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約０．３ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約０．２ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約０．１ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。

【０２０１】

いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦５ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦３ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦２ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦１ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦０．５ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦０．４ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦０．３ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦０．２ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦０．１ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。

【０２０２】

いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約２０ｍｇのプレドニゾン／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約１５ｍｇのプレドニゾン／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約１０ｍｇのプレドニゾン／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約５ｍｇのプレドニゾン／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約３ｍｇのプレドニゾン／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約２ｍｇのプレドニゾン／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。

【０２０３】
いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦１０ｍｇのプレドニゾン／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦５ｍｇのプレドニゾン／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦３ｍｇのプレドニゾン／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦２ｍｇのプレドニゾン／日またはその同等のコルチコステロイド用量で達成される。
【０２０４】
いくつかの実施形態では、完全寛解はコルチコステロイドなしで達成される。
【０２０５】
いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約２０ｍｇのプレドニゾン／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約１５ｍｇのプレドニゾン／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約１０ｍｇのプレドニゾン／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約５ｍｇのプレドニゾン／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約２ｍｇのプレドニゾン／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約１ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約０．５ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約０．４ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約０．３ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約０．２ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦約０．１ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。
【０２０６】
いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦２０ｍｇのプレドニゾン／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦１５ｍｇのプレドニゾン／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦１０ｍｇのプレドニゾン／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦５ｍｇのプレドニゾン／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦２ｍｇのプレドニゾン／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦１ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦０．５ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦０．４ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦０．３ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦０．２ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。いくつかの実施形態では、完全寛解は、≦０．１ｍｇのプレドニゾン／ｋｇ／日またはその同等のコルチコステロイド用量により維持される。
【０２０７】
いくつかの実施形態では、完全寛解はコルチコステロイドなしで維持される。
【０２０８】

いくつかの実施形態では、対象はリツキシマブ不応性である。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、対象はコルチコステロイド不耐性である。

【０２１０】

参照による組み込み

前述の説明および以下の実施例で引用される様々な刊行物のそれぞれは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【実施例】

【０２１１】

本発明は、以下の非限定的な実験例を参照してさらに理解されるものとなる。

【０２１２】

実施例１－天疱瘡患者の治療におけるエフガルチギモドの第ＩＩ相臨床試験の概要

本実施例は、天疱瘡（尋常性または落葉状）の治療のための、エフガルチギモド（新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）を遮断することができるヒトＩｇＧ１のバリアントＦｃ断片）の安全性、ＰＤ、ＰＫ、有効性、および使用条件（投与量、維持投与頻度）を評価するための、完了した非盲検、非対照、適応設計の第ＩＩ相試験（ＡＲＧＸ－１１３－１７０１）を記載する。

【０２１３】

以下でさらに詳細に説明するように、軽度から中等度の尋常性または落葉状の天疱瘡に罹患する３４名の患者が、試験に登録された。連続コホートでは、単剤療法として、または低用量経口プレドニゾンへのアドオンとして、１０ｍｇ／ｋｇまたは２５ｍｇ／ｋｇを様々な投与頻度で静脈内投与した。

【０２１４】

試験では、ＰＶまたはＰＦの臨床診断を有する成人の男性または女性の患者を登録したが、この診断では、直接免疫蛍光法により陽性を、ならびに間接免疫蛍光法および／または酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）により陽性を確認しており、軽度から中等度の疾患重症度（天疱瘡疾患領域指標［ＰＤＡＩ］＜４５）を有していた。Ｄｓｇ－３抗原および／またはＤｓｇ－１抗原に対して向けられる自己抗体の血清レベルを、スクリーニング時に特定した。患者は、新たに診断された患者、または治療離脱中の再発患者、または従来の免疫抑制剤のある場合とない場合で経口プレドニゾンをテーパリング用量で摂取したにも関わらず再発した患者であった。試験中の治療は、エフガルチギモド単剤療法、または経口プレドニゾンもしくはその同等と組み合わせたエフガルチギモドから構成された。

【０２１５】

エフガルチギモドは、天疱瘡患者において良好な安全性および忍容性のプロファイルを明示したが、これは以前のエフガルチギモドの研究と一致していた。血清ＩｇＧレベル減少、自己抗体レベル減少、および天疱瘡疾患面積指数（ＰＤＡＩ）スコアの改善と、臨床転帰との間に、強い関連性が示された。エフガルチギモドは、単剤療法またはプレドニゾンとの併用のいずれかで、作用の迅速な開始を明示し、中央値１６日で患者の９０％に疾患制御をもたらした。０．０６～０．４８ｍｇ／ｋｇ／日の用量範囲の低用量コルチコステロイドを用いた、エフガルチギモドによる長期治療の最適化により、患者の５９％において２～４１週間以内に完全な臨床的寛解がもたらされた。

【０２１６】

試験の結果では、エフガルチギモドは安全であり、疾患の活動性と臨床転帰に対して作用の速やかな開始を誘導することが示され、全体的に、天疱瘡の有望な治療法としてのエフガルチギモドを支持するものであった。

【０２１７】

実施例２：研究デザイン

軽度から中等度の疾患重症度（ベースラインでＰＤＡＩ＜４５）（Ｒｏｓｅｎｂａｃｈ，Ｍ，ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｉｎｖｅｓｔ　Ｄｅｒｍａｔｏｌ，２００９．１２９（１０）

：２４０４－１０）を有するＰＶおよびＰＦの患者を、欧州およびイスラエルの１６の臨床研究センターに登録した。ＰＶまたはＰＦの診断は、直接免疫蛍光法により陽性を、ならびに間接免疫蛍光法および／またはＤｓｇ－１／３　ＥＬＩＳＡにより陽性を確認する必要がある。患者は新たに診断されたか、または再発しているかのどちらかであった。スクリーニング時に経口プレドニゾン（またはその同等）および免疫抑制剤の治療コースを有する患者を包含可能であったが、免疫抑制剤をベースライン前に中止する必要があった。第二選択治療（例えば、ＩＶＩｇ、リツキシマブ、血漿交換／免疫吸着）に対する難治性疾患の既往を有する患者は除外した。さらに、ベースライン訪問前の２か月以内に、経口プレドニゾンおよび従来の免疫抑制剤以外の、疾患の臨床経過に干渉する可能性のある療法（例えば、プレドニゾロンボーラスの静注、ダプソン、スルファサラジン、テトラサイクリン、ニコチンアミド、血漿分離交換／血漿交換、免疫吸着、およびＩＶＩｇ）を使用することは許容されず、６か月以内にリツキシマブおよび他のＣＤ２０標的化生物製剤を使用することも許容されなかった。スクリーニング時の血清中の総ＩｇＧレベル＜６ｇ／Ｌの患者も除外した。

【０２１８】

非盲検の非対照試験を、４つの連続コホートを用いた適応デザインを使用して実施し、このコホートでは、２時間にわたってＩＶ投与されるエフガルチギモドを、二つの異なる投与量（１０および２５ｍｇ／体重ｋｇ）で試験した。少なくとも４名の評価可能な患者を、各コホート１～３に登録し、少なくとも１０名の評価可能な患者をコホート４に登録するものとした。図１は、この試験のデザインの概略を示す。エフガルチギモドの注入前に前投薬は必要なかった。毎週の注入により定めた通りに導入相の期間を変えて、また、注入の頻度を変えて（隔週または４週毎）維持相の期間を変えて、試験を行った。

【０２１９】

全体的に、試験には、２週間のスクリーニング期間、各コホートに指定された９（コホート１）～３４週間の治療期間（コホート４）、および無治療のフォローアップ期間（コホート１について８週間、コホート２～４について１０週間）を含めた。各投与前に、前回の訪問で得た総ＩｇＧ血清レベルを検証し、総ＩｇＧが＜１．２ｇ／Ｌであった場合に、このレベルを超えて回復するまでエフガルチギモド治療は許容されなかった。独立データモニタリング委員会（ＩＤＭＣ）は、以前のコホートから得た安全性および有効性のデータに基づいて、コホート間の治療レジメンの変化に関する推奨事項を与えた。各コホートには、少なくとも４名の評価可能な患者を含めた。

【０２２０】

治療期間中、適格患者は、以下のようなＩＶ注入および投与スケジュールを介して、エフガルチギモドを受けるものとした。コホート１の患者は、９週間の治療期間を有し、４回の毎週の１０ｍｇ／ｋｇの注入と、それぞれ２週間および４週間の間隔で２回の１０ｍｇ／ｋｇの維持注入とを受けた。コホート２の患者は、１１週間の治療期間を有し、４回の毎週の１０ｍｇ／ｋｇの注入と、４回の隔週の１０ｍｇ／ｋｇの維持注入（すなわち、隔週の投与）とを受けた。コホート３の患者は、１５週間の治療期間を有し、４回の毎週の１０ｍｇ／ｋｇの注入と、６回の隔週の１０ｍｇ／ｋｇの維持注入とを受けた。コホート４の患者は、強化終了（ＥｏＣ）に達するまで毎週２５ｍｇ／ｋｇの注入を受け、少なくとも５回の毎週の注入を行い、その後、３４週目の治療終了まで隔週２５ｍｇ／ｋｇの維持注入を行う。ＥｏＣは、少なくとも２週間にわたり新たな病変が発達せず、定着した病変の大部分（およそ８０％）が治癒している時点として定義される。

【０２２１】

コホート１～３では、エフガルチギモドを、単剤療法（新たに診断された患者および治療離脱中の患者）またはプレドニゾンへのアドオン治療（プレドニゾンの最初の安定コース中の新たに診断された患者、およびテーパリング用量のプレドニゾンで再発している患者）のどちらかとして、ベースラインから使用した。後者の状況下では、新たに診断された患者はプレドニゾン２０ｍｇ／日を受け、再発患者は同じテーパリング用量でプレドニゾンを継続した。コホート４では、新たに診断されたすべての患者および治療離脱中の再

発患者においてプレドニゾン、すなわち２０ｍｇ／日と併せて、または再発の発生したテーパリング用量で、エフガルチギモド治療を体系的に開始した。コホート４では、経口プレドニゾンの用量を、強化終了（ＥｏＣ）時にテーパリングできるものとした。逆に、プレドニゾンを、疾患の進行の場合に試験を中止する前に、臨床的判断にしたがって、４０ｍｇ／日またはさらに高用量のテーパリング用量に増加できるものとした。試験中、天疱瘡に対する他の全身的治療は許容されなかったのに対し、局所性コルチコステロイド、鎮痛剤、およびコルチコステロイド療法に対する支持療法（例えば、ビタミンＤ、プロトンポンプ阻害剤、特定の食事）は許容された。

【０２２２】

記述統計法を用いて、安全性および有効性のデータを解析した。概要をコホートおよび／またはエフガルチギモド用量によって示した。

【０２２３】

上述したように、経口プレドニゾンは、併用治療およびレスキュー療法として本試験で許容された唯一の治療であった。これは、新たに診断された患者および治療離脱中の患者において、エフガルチギモド治療に２０ｍｇ／日のプレドニゾンを追加すること、および再発患者において以前のプレドニゾン用量に増加させることから構成された。疾患の進行により患者が試験を中止するまで、レスキュー治療下の患者を試験に確保した。

【０２２４】

実施例３：安全性および有効性の評価

主要評価項目は安全性であり、安全性は、本試験の全コースを通じて、治療により発現した有害事象（ＴＥＡＥ）の頻度および重症度、重篤な有害事象（ＳＡＥ）、バイタルサイン、ＥＣＧ（心電図）パラメータ、身体検査異常、および日常的な臨床検査評価（血液学、生化学、尿検査）を含めて評価した。追加の安全性パラメータとして、血清中の総ＩｇＧレベルを各訪問時に測定した。

【０２２５】

有効性評価項目には、天疱瘡疾患活動性指数（ＰＤＡＩ）評価；新しい病変がないこと、および定着した病変が治癒し始めることとして定義される、ＤＣまでの時間；１か月に３つ以上の新しい病変が出現し１週間以内に自然に治癒しないこと、または定着した病変が拡大することとして定義され、ＤＣ後のいずれかの訪問から評価される、再発までの時間；少なくとも２週間にわたって新たな病変が発達せず、病変のおよそ８０％が治癒した時点として定義される、ＥｏＣまでの時間；新しい病変が存在しないこと、および定着した病変が完全に治癒したこと（炎症後の色素沈着過剰または回復した病変に由来する紅斑を除く）によって定義される、ＣＲを完了するまでの時間；ならびに少なくとも８週間の１０ｍｇ／日以下のプレドニゾン用量によって定義される、最低限の治療下で臨床的寛解（ＣＲｍｉｎ）を完了するまでの時間が含まれる。

【０２２６】

その他の副次的評価項目には、薬力学（総ＩｇＧおよびサブタイプである抗Ｄｓｇ－１自己抗体および抗Ｄｓｇ－３自己抗体）ならびに薬物動態パラメータ、ならびに免疫原性（抗薬剤抗体（ＡＤＡ）の発現率）の評価を含めた。抗Ｄｓｇ－１自己抗体および抗Ｄｓｇ－３自己抗体の血清レベルの測定を、抗デスモグレイン－１および－３　ＩｇＧ　ＥＬＩＳＡ検査キット（ユーロイミューン、ドイツ）でそれぞれ行った。

【０２２７】

実施例４．天疱瘡の試験の集団および患者の配置

５３名の患者が適格性のスクリーニングを受け、３５名が参加に適格であり、３４名が試験に登録され（ベースライン前に患者１名が同意を取り下げた）、これらは安全性解析対象集団を構成した（図２）。５か国（ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、ウクライナ）の１２の臨床試験センターが、本試験のために少なくとも患者１名を治療した。患者６名をコホート１に割り当て、患者５名をコホート２に割り当て、患者８名をコホート３に割り当て、患者１５名をコホート４に割り当てた。

【０２２８】

この試験の結果には、最初の中間解析（データカットオフが２０１９年１１月７日、報告日が２０２０年２月２１日）、２回目（後期）の中間解析（データカットオフが２０２０年３月２５日、報告日が２０２０年７月３０日）、３回目（後期）の中間解析（データカットオフが２０２０年６月２４日）、および最終解析（データカットオフが２０２０年１０月２８日）の結果が含まれる。別段の示唆のない限り、実施例に示されるデータは、最終解析から得たものである。

【０２２９】

実施例５：中間解析

図３に要約されるように、この第ＩＩ相試験（データカットオフが２０１９年１１月７日）の結果の最初の中間解析では、以下が示された。

（ｉ）複数の投与レジメンを用いて１０ｍｇ／ｋｇおよび２５ｍｇ／ｋｇのＩＶのエフガルチギモドを評価する適応試験に登録された２３名の患者により、病原性のＩｇＧの減少と天疱瘡疾患領域指数スコアの改善との間に明確な相関が確立された。

（ｉｉ）患者の８３％が全体的に疾患制御を達成し、７８％が４週間以内に達成した。

（ｉｉｉ）迅速な疾患制御は、単剤療法と低用量プレドニゾンとの組合せとの両方に関連していた。

（ｉｖ）コルチコステロイドの併用により、最適化されたエフガルチギモドの投与を受けた患者の７０％（５／７）が臨床的寛解（ＣＲ）を達成し、５件のＣＲが２～１０週間以内に観察され、併用療法中の全患者のうち３９％がＣＲを達成した。

（ｖ）ＣＲ達成後に、患者に対しコルチコステロイドの併用をテーパリングする可能性が実証された。

【０２３０】

Ａ．人口統計およびベースライン特性

解析集団別に中間解析患者の人口統計学的特性およびベースライン特性を表２Ａに示す。

表２Ａ．人口統計およびベースライン特性－安全性解析対象集団－最初の中間解析から得たデータ（第ＩＩ相試験から得たデータのカットオフ日：２０１９年１１月７日）

【表２】

パラメータ	安全性解析対象集団 ロックされたデータ (N=16) n(%)	安全性解析対象集団 すべての利用可能なデータ (N=26) n(%)
スクリーニング時の年齢（歳） n 平均（標準） 中央値 範囲（最小、最大）	 16 52.8（14.21） 51.0 29，78	 26 49.7（14.58） 49.0 22，78
性別 男性 女性	 4（25.0） 12（75.0）	 9（34.6） 17（65.4）
尋常性天疱瘡 粘膜優位 皮膚粘膜 皮膚 落葉状天疱瘡	15（93.8） 6（40.0） 8（53.3） 1（6.7） 1（6.3）	21（80.8） 8（38.1） 12（57.1） 1（4.8） 5（19.2）
ベースラインのPDAI重症度 軽度(PDAI <15) 中等度(PDAI 15～44)	 5（31.3） 11（68.8）	 9（34.6） 17（65.4）
新たに診断 再発	6（37.5） 10（62.5）	11（42.3） 15（57.7）
ベースラインでのARGX-113単剤療法 患者がベースラインでプレドニゾンを摂取	11（68.8） 5（31.3）	12（46.2） 14（53.8）

【０２３１】

２回目の中間解析の患者の人口統計学的特性およびベースライン特性を表２Ｂに示す。２０２０年６月２４日のカットオフ日の時点で、ＰＶ患者２６名およびＰＦ患者８名が登録され、そのうち２２名が女性であり、１２名が男性であった。ＰＶサブタイプには、粘膜優位（ｎ＝９）、皮膚粘膜（ｎ＝１４）、および皮膚（ｎ＝３）が含まれる。軽度ベースラインＰＤＡＩ患者１２名（＜１５）および中等度ベースラインＰＤＡＩ患者２２名（１５～４４）が試験に参加した。新たに診断された患者は１４名であり、再発患者は２０名であった。ベースラインで、患者１１名が、エフガルチギモド単剤療法により試験を始めたのに対し、２３名が低用量プレドニゾンに関連して開始した。

表２Ｂ．人口統計およびベースライン特性－安全性および有効性の解析対象集団－最終解析から得たデータ（第ＩＩ相試験から得たデータのカットオフ日：２０２０年６月２４日）

【表３】

ベースライン特性	安全性解析対象集団 (N=34)	有効性解析対象集団 (N=31)
年齢（平均±標準偏差)	51.5 ± 15.3	52.4 ± 15.5
性別(n(%))		
・男性	12 (35)	10 (32)
・女性	22 (65)	21 (68)
尋常性天疱瘡(n(%))	26 (77)	24 (77)
・粘膜優位	9 (35)	9 (38)
・皮膚粘膜	14 (54)	12 (50)
・皮膚	3 (11)	3 (12)
落葉状天疱瘡(n(%))	8 (24)	7 (23)
病歴(n(%))		
・新たに診断	14 (41)	12 (39)
・再発	20 (59)	19 (61)
ベースラインの PDAI 重症度(n(%))		
・軽度(PDAI <15)	12 (35)	12 (39)
・中等度(PDAI 15～44)	22 (65)	19 (61)
ベースライン PDAI スコア（平均±標準偏差)(最小、中央値、最大スコア)		
・全集団	20.9 ± 11.5 (2.0, 20.4, 39.9)	20.1 ± 11.8 (2.0, 19.0, 39.9)
ベースラインで開始された治療 (n(%))		
・エフガルチギモド単剤療法	11 (32)	8 (26)
・エフガルチジモド+CS	23 (68)	23 (74)

【０２３２】

Ｂ．曝露

曝露の程度（治験薬への曝露日数および各患者が受けた注射数）は、投与されるエフガルチギモド用量ごとに安全性解析対象集団全体に対して表３に提示される。

コホート１～３では、患者は１０ｍｇ／ｋｇの用量を受け、コホート４では、患者は２５ｍｇ／ｋｇの用量を受けた。

表３：試験ＡＲＧＸ－１１３－１７０１での曝露－安全性解析対象集団－最初の中間解析から得たデータ（第ＩＩ相試験から得たデータのカットオフ日：２０１９年１１月７日）

【表４】

	コホート１ (10mg/kg) (N=6)	コホート２ (10mg/kg) (N=5)	コホート３ (10mg/kg) (N=8)	コホート４ (25mg/kg) (N=7)
患者１人当たりの治験薬への総曝露（日）				
n 平均(標準偏差) 中央値 範囲（最小、最大）	6 38.3（28.63） 39.0 8，66	5 54.8（32.75） 78.0 16，79	8 100.1（18.69） 106.0 54，110	7 84.9（61.43） 85.0 8，184
患者１人当たりの治験薬への総曝露(mg)				
n 平均(標準偏差) 中央値 範囲（最小、最大）	6 2939.33 (1616.196) 3025.00 1056.0, 5000.0	5 3979.20 (1196.764) 3456.00 2880.0, 5600.0	8 6489.38 (2274.694) 7132.50 2500.0, 9030.0	7 16213.16 (9216.324) 13704.50 3100.0, 28800.0
患者１人当たりの受けた総注入回数				
n 平均(標準偏差) 中央値 範囲（最小、最大）	6 4.0（1.55） 4.0 2，6	5 6.2（2.49） 8.0 3，8	8 9.3（1.75） 10.0 5，10	7 9.3（5.22） 10.0 2，18

n＝患者数、ＳＤ＝標準偏差

【０２３３】

Ｃ．臨床的有効性

この試験の有効性の解析は副次的な目的であった。すべての有効性解析は、有効性解析対象集団を用いて実施した。有効性評価には、疾患の程度の評価および同意に基づく臨床評価項目の評価を含めた。

【０２３４】

Ｄ．ＰＤＡＩ活性スコア

コホート１～３の各治療相（導入、維持、無治療のフォローアップ）の終了時のＰＤＡＩ活性スコアのベースラインからの変化を表４に示す。コホートごとの各訪問時のＰＤＡＩ活性のベースラインからの変化を図４に示し、４つのコホートすべてにおける天疱瘡疾患領域指数（ＰＤＡＩ）活性によって評価された臨床有効性を図示する。ほとんどの患者は、強いＰＤＡＩスコアの改善を示した：コホート１では、抗Ｄｓｇの低減を伴うＩｇＧの低減と、ＰＤＡＩスコアの改善、早期のＤＣ（単独／併用）、および維持中の最適以下のエフガルチギモド用量投与との間に相関があり、コホート２では隔週のエフガルチギモド用量投与で維持が改善された。コホート３では、すべての患者が最終的にプレドニゾンに関連し、維持により症状がさらに改善し、経口プレドニゾンと関連した場合にＥｏＣ／ＣＲが認められた。コホート４では、強力なＰＤＡＩスコアの改善が認められ、ＥｏＣ率が高く、プレドニゾンがＣＲ前にテーパリングされなかった場合にＣＲがあった。

【０２３５】

図５は、中等度の重症度の患者コホート１～４におけるＰＤＡＩ活性によって評価された臨床有効性を示す。ほとんどの患者は、強力なＰＤＡＩスコアの改善を示した。コホート１は、３名の中等度の患者（３名のＰＶ、０名のＰＦ）で構成され、コホート２は、２名の中等度の患者（２名のＰＶ、０名のＰＦ）で構成され、コホート３は、４名の中等度の患者（４名のＰＶ、０名のＰＦ）で構成され、コホート４は、５名の中等度の患者（１名のＰＶ、４名のＰＦ）で構成されていた。天疱瘡の第ＩＩＩ相試験のために提案された

患者集団は、中等度から重度のＰＶ／ＰＦである。

【０２３６】

図６は、試験の最終解析で決定されたＡ）コホート１、Ｂ）コホート２、Ｃ）コホート３、およびＤ）コホート４の経時的なＰＤＡＩ活性スコアを図示する。

表４．ＰＤＡＩ活性スコアの低下：コホート１～３におけるベースラインから得たパーセント変化－有効性解析対象集団－最初の中間解析から得たデータ（第ＩＩ相試験から得たデータのカットオフ日：２０１９年１１月７日）

【表５】

		コホート1 (10mg/kg)	コホート2 (10mg/kg)	コホート3 (10mg/kg)
導入相の終了 *1	N 平均（標準） 中央値 範囲（最小、最大） 95% CI	3 -53.77 (18.691) -46.50 -75.0, -39.8 -100.2, -7.3	3 88.20 (280.274) -54.40 -92.1, 411.1 -608.0, 784.4	7 -58.26 (65.130) -83.30 -100.0, 80.0 -118.5, 2.04
維持相の終了 *2	N 平均（標準） 中央値 範囲（最小、最大） 95% CI	3 -23.83 (30.534) -25.50 -53.5, 7.5 -99.7, 52.0	3 -56.20 (43.139) -69.80 -90.9, -7.9 -163.4, 51.0	7 -15.49 (184.246) -91.70 -100.0, 400.0 -185.9, 154.94
無治療フォローアップの終了*3	N 平均（標準） 中央値 範囲（最小、最大） 95% CI	3 9.90（80.158） -16.80 -53.5, 100.0 -189.2, 209.0	2 -76.30（8.910） -76.30 -82.6, -70.0 -156.3, 3.7	6 -33.05 (130.366) -89.15 -100.0, 230.0 -169.9, 103.84

*1 導入相終了コホート1～3(訪問5)

*2 維持相終了*2(コホート1－M2、コホート2－M4、コホート3－M6)

*3 無治療フォローアップの終了（コホート1－FU2、コホート2および3－FU3)

CI=信頼区間

【０２３７】

４回の毎週注入を含む導入期間内で（コホート１、２および３）、ＰＤＡＩ活性が減少し、それは４週間後のコホート１の変化の中央値－４６．５％（範囲－３９．８％、－７５％）から、コホート３の変化の中央値－８３．３％（範囲－１００％、＋８０．０％）に及んだ。維持期間の終了時に、コホート１のＰＤＡＩ活性（２週間の次に４週間という間隔で２回の注入を行う）は、導入終了時よりも高い傾向があった（維持終了時に変化の中央値－２５．５％、および導入終了時に変化の中央値－４６．５％）。コホート２（隔週で４回の注入）では、ＰＤＡＩ活性は、導入終了時と比較して、維持終了時にさらに大きく減少した（導入終了時での変化の中央値－５４．４％と比較して、維持終了時での変化の中央値は－６９．８％）。コホート３（隔週で６回の注入）では、ＰＤＡＩ活性は先のコホートと比較してさらに減少し、維持終了時の変化の中央値は－９１．７％であった（導入終了時の変化の中央値－８３．３％と比較）。

【０２３８】

無治療フォローアップの間、コホート１のＰＤＡＩ活性は、ベースライン値に戻る傾向があった（変化の中央値－１６．８％）のに対し、コホート２および３のＰＤＡＩ活性は、維持終了時と比較してほぼ同じレベルで安定していた（それぞれ変化の中央値－７６．３０％および－８９．２％）。

【０２３９】
コホート４では、強化終了まで毎週投与する導入治療期間と、第３４週まで隔週投与する維持治療期間とからなる治療レジメンは、コホート１～３と比較して異なっていた。したがって、期間をコホート１～３と直接比較することはできない。コホート４におけるＰＤＡＩ活性の経時変化を図４Ｄに提示するが、この図は、４週間後のＰＤＡＩ活性の変化の中央値－７３．７％（範囲－５１．５％、－８０．３％）を示している。
【０２４０】
Ｅ．臨床転帰
臨床転帰には、疾患制御（ＤＣ）、完全な臨床的寛解（ＣＲ）、および再発の評価が含まれる。
【０２４１】
Ｅ．１．疾患制御
有効性解析集団（ｎ＝３１）では、患者２８名（９０．３％）が試験中にＤＣに達し、患者２４名（７７．４％）が４週間の導入期間内にＤＣを有した（表５）。ＤＣは、軽度と中等度の重症度の患者、新たに診断された患者と再発した患者、単剤療法下とプレドニゾン併用下の患者の間で均等に分布した。ＤＣまでの時間の中央値は、コホート１～３の患者については早くも１５．０日（範囲：８～３０日）であり、コホート４の患者では２９日（範囲：９～３０日）であった。逆に、コホート２の患者２名が疾患の進行を経験し、その結果、両方の症例で早期の中止となった。
表５．試験ＡＲＧＸ－１１３－１７０１－疾患制御の発現率（全体および４週間の導入期間中）ならびに疾患制御までの時間－有効性解析対象集団　－最初の中間解析から得たデータ（第ＩＩ相試験から得たデータのカットオフ日：２０１９年１１月７日）

【表６】

A

サブグループ	コホート１ (10mg/kg) n(%)	コホート２ (10mg/kg) n(%)	コホート３ (10mg/kg) n(%)	コホート４ (25mg/kg) n(%)	全体 n(%)
全体	4	5	7	7	23
DC 達成	4 (100.0)	3 (60.0)	7 (100.0)	5 (71.4)	19 (82.6)
DC なし	0	2 (40.0)	0	2 (28.6)	4 (17.4)
ベースラインでの疾患重症度					
軽度(PDAI <15)	1 (25.0)	2 (40.0)	3 (42.9)	2 (28.6)	8 (34.8)
中等度(PDAI 15～44)	3 (75.0)	1 (20.0)	4 (57.1)	3 (42.9)	11 (47.8)
病歴					
再発患者	4 (100.0)	1 (20.0)	5 (71.4)	3 (42.9)	13 (56.5)
新たに診断された患者	0	2 (40.0)	2 (28.6)	2 (28.6)	6 (26.1)
ベースラインでの ARGX-113 単剤療法患者はベースラインでプレドニゾンを摂取	3 (75.0)	3 (60.0)	2 (28.6)	0	8 (34.8)
	1 (25.0)	0	5 (71.4)	5 (71.4)	11 (47.8)

B

	コホート１ (10mg/kg) n(%)	コホート２ (10mg/kg) n(%)	コホート３ (10mg/kg) n(%)	コホート４ (25mg/kg) n(%)	全体 n(%)
4 週間の導入期間中の疾患制御					
DC 達成	4	5	7	7	23
DC なし	4 (100.0)	2 (40.0)	7 (100.0)	5 (71.4)	18 (78.3)
	0	3 (60.0)	0	2 (28.6)	5 (21.7)

C

制御までの時間変動日数の要約統計量（日数）	コホート 1～3 (10mg/kg)	コホート 4 (25mg/kg)
DC までの期間中央値	15.0	22.5
範囲	(8-92)	(15-30)

n＝患者数

【０２４２】

Ｅ．２．完全な臨床的寛解（ＣＲ）

ＣＲをコホート３および４で評価した。コホート３では、ＣＲはＰＤＡＩ活性スコア０に基づいており、コホート４では、ＣＲは治験責任医師によって評価された。ＣＲがコホート３および４で観察され、そこでは、以前のコホートと比較して、エフガルチギモド治療が延長され（コホート３では１１週間、コホート４では最大３４週間）、プレドニゾンは全患者で関連していた。これら二つのコホートでは、患者７名がＣＲを達成し、コホート３では患者５名（７１．４％）、コホート４では患者７名（４６．７％）であった（表６）。特に、中等度の疾患重症度を有する患者３名が、コホート３でＣＲに達した。

【０２４３】

ＣＲまでの期間中央値は、コホート３で３６日であった（範囲：１３～９３日）。コホート４では、患者２名のＣＲまでの期間は４４日と７２日であった。ＣＲ時のプレドニゾン用量は、ＣＲ達成の寄与要因であることが見出された。実際に、ＣＲに達したすべての患者は、０．０６～０．４８ｍｇ／ｋｇ（コホート３の中央値：０．２７ｍｇ／ｋｇ／日、コホート４の中央値：０．２８ｍｇ／ｋｇ／日）の範囲のプレドニゾンの１日用量を受

けた。したがって、エフガルチギモドと、１日あたり０．２５～０．５０ｍｇ／ｋｇという低用量のプレドニゾンとの組合せは、ＣＲを達成するのに十分であり得る。

表６．試験ＡＲＧＸ－１１３－１７０１－ＣＲ時点におけるＣＲの発生率および併用したプレドニゾンの同等用量－コホート３および４－有効性解析対象集団－最初の中間解析から得たデータ（第ＩＩ相試験から得たデータのカットオフ日：２０１９年１１月７日）

【表７】

A

サブグループ	コホート3 (10mg/kg) n(%)	コホート4 (25mg/kg) n(%)
全体 達成されたCR 臨床的寛解なし	7 5 (71.4) 2 (28.6)	7 2 (28.6) 5 (71.4)
ベースラインでの疾患重症度 軽度(PDAI<15) 中等度(PDAI 15～44)	 2 (28.6) 3 (42.9)	 2 (28.6) 0
病歴 再発患者 新たに診断された患者	 3 (42.9) 2 (28.6)	 1 (14.3) 1 (14.3)

B

パラメータ	コホート3 (10mg/kg) (N=7)	コホート4 (25mg/kg) (N=7)
CR前日のプレドニゾン同等用量(mg/日)		
n 平均（標準） 中央値 範囲（最小、最大）	5 17.00 (6.71) 20.00 5.00, 20.00	2 20.00 (0.00) 20.00 20.00, 20.00
CR前日のプレドニゾン同等用量(mg/kg/日)		
N 平均（標準） 中央値 範囲（最小、最大）	5 0.26 (0.15) 0.27 0.06, 0.48	2 0.34 (0.04) 0.340.31, 0.36

n＝患者数

【０２４４】

Ｅ．３．再発

再発は、ＤＣに到達した患者（Ｎ＝１９）で評価され、患者８名（４２．１％、表７）で報告された。ＣＲ後（Ｎ＝１）よりも遅くＤＣ後（Ｎ＝７）の早期に、さらに頻繁に発生した。コホート１～３の患者では、ＤＣ後の再発までの期間中央値は１４１日であり（Ｎ＝７、範囲１０～１６９）、コホート４の患者１名はＤＣ後６３日目に再発した。再発の時点で、患者３名がプレドニゾンの併用をせずに治療され、患者５名がプレドニゾン治療を１日当たり平均用量０．１４±０．０６ｍｇ／ｋｇ（中央値０．１７ｍｇ／ｋｇ／日、範囲は０．０７～０．２０ｍｇ／ｋｇ／日）で受けた。

【０２４５】

ＤＣに達した直後に起こり得る再発は、実際には２週間毎のエフガルチギモドのレジメン下で（Ｎ＝４）、またはエフガルチギモドの無治療フォローアップ（Ｎ＝４）中でのみ観察されたが、毎週のエフガルチギモド投与中にあった患者は再発しなかった。これらの所見によれば、エフガルチギモドの毎週の投与レジメンが再発の予防に最適であるものと

仮定することができる。
表７．試験ＡＲＧＸ－１１３－１７０１－再発の時点における再発の発生率および併用したプレドニゾンの同等用量－有効性解析対象集団　－最初の中間解析から得たデータ（第ＩＩ相試験から得たデータのカットオフ日：２０１９年１１月７日）
【表８】

A

サブグループ	コホート１ (10mg/kg) n (%)	コホート２ (10mg/kg) n (%)	コホート３ (10mg/kg) n (%)	コホート４ (25mg/kg) n (%)	全体 n (%)
全体	4	3	7	5	19
再発患者	2 (50.0)	2 (66.7)	3 (42.9)	1 (20.0)	8 (42.1)
再発なし	2 (50.0)	1 (33.3)	4 (57.1)	4 (80.0)	11 (57.9)
ベースラインでの疾患重症度					
軽度(PDAI<15)	1 (25.0)	2 (66.7)	1 (14.3)	0	4 (21.1)
中等度(PDAI 15～44)	1 (25.0)	0	2 (28.6)	1 (20.0)	4 (21.1)
病歴					
再発患者	2 (50.0)	0	3 (42.9)	1 (20.0)	6 (31.6)
新たに診断された患者	0	2 (66.7)	0	0	2 (10.5)

B

パラメータ	コホート1～3 (10mg/kg) (N=14)	コホート４ (25mg/kg) (N=7)
再発前日のプレドニゾン同等用量(mg/日)		
n	7	1
平均（標準）	5.86 (6.96)	10.00 (NA)
中央値	5.00	10.00
範囲（最小、最大）	0.00, 16.00	10.00, 10.00
再発前日のプレドニゾン同等用量(mg/kg/日)		
N	7	2
平均（標準）	0.07 (0.08)	0.46 (0.13)
中央値	0.07	0.46
範囲（最小、最大）	0.00, 0.18	0.36, 0.55

n＝患者数
【０２４６】
　中間臨床転帰に関する有効性の結論
要約すると、薬力学的効果（ＩｇＧ、抗Ｄｓｇ－１自己抗体および抗Ｄｓｇ－３自己抗体に対する効果）、活動性に対する臨床効果（ＰＤＡＩ）、および疾患の臨床転帰（疾患制御、臨床的寛解）は、低用量プレドニゾンと組み合わせたＰＶおよびＰＦの治療に潜在的な有益な効果を及ぼすことを支持するものである。
【０２４７】
　最適な薬力学的効果および臨床有効性を達成するための治療用量投与レジメンは、１０ｍｇ／ｋｇのエフガルチギモド（１０００ｍｇのエフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣと解釈される）の毎週の注入であった。
【０２４８】
　結論として、この第ＩＩ相試験において、エフガルチギモドは、ＰＶおよびＰＦに対する有効で安全な潜在性のある治療であることが観察された。
【０２４９】
実施例７－第ＩＩ相天疱瘡試験（ＡＲＧＸ－１１３－１７０１）から得た天疱瘡患者にお

ける薬理学的特性
（ａ）総ＩｇＧ
総ＩｇＧレベルと試験日とのベースラインからの平均変化率を図７に示し、導入相、維持相、および無治療フォローアップ相の終了時の総ＩｇＧレベル減少の概要を表８に示す。
【０２５０】
コホート１、２、および３における毎週の注入を４回含む導入期間中、総ＩｇＧレベルは、ベースライン－５５．０％から－６７．９％の平均変化の範囲で減少した。維持期間の終了時に、コホート１の総ＩｇＧレベル（２週間の次に４週間という間隔で２回の注入を行う）は、ほぼベースラインに戻り、ベースラインからの平均変化は－４．３７％であった。コホート２（隔週４回の注入）および３（隔週６回の注入）では、ＩｇＧレベルは、維持相終了時のベースラインからの平均変化でそれぞれ－５０．６７％および－４９．２１％に抑制されたままであった。これは、コホート１の２週間および４週間の間隔と比較して、隔週での注入後の総ＩｇＧレベルがさらに効率的に抑制されることを標示していた。
【０２５１】
無治療フォローアップの終了時に、コホート１（最終投与の８週間後）の総ＩｇＧレベルは、ベースラインから＋２３．３０％まで増加し、コホート２および３（どちらも最終投与の１０週間後）では、それぞれベースラインから－９．６５％および－６．２５％までのベースラインにほぼ戻った。
【０２５２】
コホート４では、強化終了まで毎週投与する導入治療期間と、第３４週まで隔週投与する維持治療期間とからなる治療レジメンは、コホート１～３と比較して異なっていた。したがって、期間をコホート１～３と直接比較することはできない。コホート４における総ＩｇＧの減少の経時変化を図７Ａに示し、この図では、４週間後の－６９．８５％の平均変化を示す。図７Ａに図示する総ＩｇＧレベルと、図７Ｂおよび図７Ｃに図示するＰＤＡＩ活性スコアとの間には、明らかな相関がある。
【０２５３】
第ＩＩ相試験におけるＰＶでの総ＩｇＧの減少を図８に示す。ＰＤプロファイルは、２５ｍｇ／ｋｇでのエフガルチギモドの４回の毎週投与について示されている。図８Ａは、ＰＶにおけるＰＤプロファイルを示し、図８Ｂは、健康なボランティア（ＨＶ）およびＰＶにおけるＰＤプロファイルを示す。ＨＶおよびモデリングに基づく予想の範囲内で、ＰＶとＨＶとの間に類似のＰＤプロファイルが観察された。
【０２５４】
図９Ａおよび図９Ｂは、１０ｍｇ／ｋｇのエフガルチギモドの４回の毎週投与についてのＰＤプロファイルを図示する。図９Ａは、ＰＶにおけるＰＤプロファイルを示し、図９Ｂは、ＨＶ、ＰＶ、重症筋無力症（ＭＧ）、およびＩＴＰにおけるＰＤプロファイルを示す。
【０２５５】
図１０Ａおよび図１０Ｂは、Ａ）コホート１～３、Ｂ）コホート４における総ＩｇＧの血清レベルを示す。データは、カットオフ日２０２０年６月２４日の天疱瘡患者におけるエフガルチギモドの第ＩＩ相試験（１７０１試験）の結果から得たものである。
【０２５６】
図１１Ａ～図１１Ｈは、コホート１～３（Ａ～Ｄ）およびコホート４（Ｅ～Ｈ）におけるＩｇＧサブクラスＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４の血清レベルを示す。データは、カットオフ日２０２０年６月２４日の天疱瘡患者におけるエフガルチギモドの第ＩＩ相試験（１７０１試験）から得たものである。
表８．総ＩｇＧの減少量：コホート１～３におけるベースラインからの変化率－有効性解析対象集団。

【表９】

		コホート１ (10mg/kg)	コホート２ (10mg/kg)	コホート３ (10mg/kg)
導入相の終了[a]	n 平均(標準偏差) 中央値 範囲（最小、最大） 95% CI	2 -55.00（1.980） -55.00 -56.4, -53.6 -72.8, -37.2	3 -67.90（5.205） -66.70 -73.6, -63.4 -80.8, -55.0	7 -63.44（8.445） -60.70 -74.4, -53.8 -71.3, -55.6
維持相の終了[b]	n 平均(標準偏差) 中央値 範囲（最小、最大） 95% CI	3 -4.37（8.372） -9.10 -9.3, 5.3 -25.2, 16.4	3 -50.67（5.501） -52.90 -54.7, -44.4 -64.3, -37.0	7 -49.21 (10.006) -50.50 -63.5, -36.8 -58.5, -40.0
無治療フォローアップの終了[c]	n 平均(標準偏差) 中央値 範囲（最小、最大） 95% CI	3 23.30（22.761） 29.10 -1.8, 42.6 -33.2, 79.8	2 -9.65（30.476） -9.65 -31.2, 11.9 -283.5, 264.2	4 -6.25（22.809） -7.45 -30.0, 19.9 -42.5, 30.0

[a] 訪問5でコホート1～3の導入相の終了。
[b] 維持相の終了（コホート1－M2、コホート2－M4、コホート3－M6）
[c] 無治療フォローアップの終了（コホート1－FU2、コホート2および3－FU3）
n=患者数、CI=信頼区間

【０２５７】

要約すると、エフガルチギモドにより治療された天疱瘡患者は、ベースラインに比較して、最初の注入後の総血清ＩｇＧレベルのおよそ４０％の減少を示した。２９日目における４回の毎週注入後の１０ｍｇ／ｋｇでの薬力学（ＰＤ）効果の中央値は、総ＩｇＧの６２％の減少であり、一方で２５ｍｇ／ｋｇ用量では６６％であった。

【０２５８】

（ｂ）抗Ｄｓｇ抗体

抗Ｄｓｇ－３レベルおよび抗Ｄｓｇ－１レベルの平均レベルと試験日との対比を、図１２Ａ～Ｄに示す。天疱瘡の病原性自己抗体である抗Ｄｓｇ－１特異的ＩｇＧおよび抗Ｄｓｇ－３特異的ＩｇＧは、主にＩｇＧ４サブクラスであるが、それらの血清レベルは、総ＩｇＧと類似の様式で減少した。病原性抗体の迅速なクリアランスが観察され、有効性解析対象集団の全患者において、導入相終了時に、抗Ｄｓｇ１抗体ではベースラインから６１％の中央値の減少、抗Ｄｓｇ３抗体では４９％の減少に達した。

【０２５９】

病原性抗Ｄｓｇ－１／－３自己抗体レベルの減少とＰＤＡＩスコアの改善との間には、試験全体を通して明確な関連性が観察された。４週間の固定投与の終了時に、ＰＤＡＩ活性スコアの減少の中央値は７５％であった（図６Ａ～図６Ｅ）。これらの所見は、天疱瘡サブタイプまたは病歴に関係なく一致しており、天疱瘡におけるエフガルチギモドの潜在的な幅広い有用性を示唆している。

【０２６０】

コホート１～３における維持訪問の数および頻度の可変性により、ＰＤ効果の中央値は変動した。２回目の維持訪問でのコホート１のＰＤ効果の中央値は、９％のＩｇＧレベルの減少であり、４回目の維持訪問でのコホート２では、５３％の減少であり、６回目の維持訪問でのコホート３では、５１％の減少であった。ＥｏＣを達成してエフガルチギモド

の隔週投与に切り替えたコホート４の患者は、隔週の注入が維持されている限り、およそ５０％のレベルで持続的なＩｇＧレベルの減少があった。

【０２６１】

同様に、抗Ｄｓｇ３抗体についてはさらに不均一であったとはいえ、病原性抗体の抑制を維持することができた。コホート３および４におけるエフガルチギモドによる延長治療により、持続的なＰＤＡＩ活性の減少に転じた。コホート３からの患者７名は、ベースラインからのＰＤＡＩ活性スコアの減少の中央値７８％（増加２３０から減少１００に及ぶ）で試験を完了し、コホート４からの患者４名は、試験終了時に、ベースラインから９３％の減少の中央値（範囲７９、１００）を示した。

【０２６２】

無治療フォローアップの終了時（最後の薬剤投与後の８週目または１０週目）に、ＩｇＧレベルは正常値まで上昇して戻り、ベースラインから３９％の減少～４３％の増加の範囲であった。抗Ｄｓｇ１自己抗体については、ベースラインからの変化の中央値は８０％の減少であり、抗Ｄｓｇ３抗体については４３％の減少であり、全体として、総ＩｇＧレベルとは対照的に、病原性抗体をさらに長く抑制することが図示されている。

【０２６３】

実施例８：エフガルチギモド単剤療法

ベースラインでエフガルチギモド単剤療法を受けた患者８名は、ベースラインでプレドニゾンを追加的に受けた患者における中央値９２％の低下（増加５０から減少１００に及ぶ）と比較すると、４週間の固定投与の終了時に、ＰＤＡＩ活性スコアの中央値６１％の減少（増加４１１から減少１００に及ぶ）を示した。低用量プレドニゾンの併用は、より深くＰＤＡＩ活性スコアを減少させるものと思われたが、エフガルチギモド単剤療法の明らかな効果から、エフガルチギモド単独で臨床的有効性に大きな寄与を及ぼすこと、およびエフガルチギモドと低用量コルチコステロイドとが潜在的な相乗効果を有することが示唆された。

【０２６４】

実施例９－最終臨床転帰

エフガルチギモドの効果の速やかな開始により、患者３１名中２８名（９０％）に迅速なＤＣがもたらされ、ＤＣまでの期間中央値は１６日であった（範囲６、９２）（表９）。ＤＣは、ＰＶおよびＰＦにおいて、軽度および中等度の疾患において、新たに診断された患者および再発患者において、ならびにベースラインでエフガルチギモド単剤療法またはプレドニゾンとの併用のエフガルチジモドを受けている患者において、同等の割合で達成された。長期の維持療法により、１３例の完全な臨床的寛解がもたらされた（コホート３では患者５名、コホート４では患者８名）。再発の発生は、ＤＣに到達した患者（ｎ＝２８）で評価され、患者１０名（３６％）で報告された。

表９．有効性解析対象集団から得た全集団およびサブグループ毎の疾患制御、臨床的寛解、および再発の発生率。

【表１０】

	疾患制御	臨床的な寛解	再発 (DCから)
全体、n(%)	31	22	28
あり	28（90）	13（59）	10（36）
なし	3（10）	9（41）	18（64）
所要時間の中央値（範囲）	16（6-92）	43（13-287）	87（10-211）
尋常性天疱瘡、n/N（%）	22/24（92）	9/15（60）	8/22（36）
落葉状天疱瘡、n/N（%）	6/7（86）	4/7（57）	2/6（33）
病歴、n/N（%）			
再発患者	18/19（95）	7/13（54）	7/18（39）
新たに診断された患者	10/12（83）	6/9（67）	3/10（30）

【０２６５】

エフガルチギモドの作用の速やか開始および高いＥｏＣ率は、ステロイドのテーパリングを惹起し、全体的にプレドニゾン消費量の低減に繋がった。ベースラインのプレドニゾン同等用量の中央値は、コホート１～３の患者では０．２６ｍｇ／ｋｇ／日（範囲０．０６、０．５４）、コホート４の患者では０．３１ｍｇ／ｋｇ／日（範囲０．０６、０．６１）であった。ＥｏＣの時点では、コホート４でのみ評価され、併用プレドニゾン用量の中央値は、１日あたり０．２８ｍｇ／ｋｇ（範囲０．２２、０．４０ｍｇ／ｋｇ／日、ｎ＝１１）であった。コホート３および４の患者におけるプレドニゾンの１日用量の中央値は、０．２７ｍｇ／ｋｇ／日（範囲０．０６～０．４８）であった。

【０２６６】

実施例１０－薬物動態パラメータ

１０ｍｇ／ｋｇまたは２５ｍｇ／ｋｇのエフガルチギモドをＩＶで処置された患者における薬物動態パラメータは、１０または２５ｍｇ／ｋｇの用量で投与された健康なボランティアにおけるＰＫデータ［Ｕｌｒｉｃｈｔｓ，Ｐ．，ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｏｎａｔａｌ Ｆｃ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ａｎｔａｇｏｎｉｓｔ ｅｆｇａｒｔｉｇｉｍｏｄ ｓａｆｅｌｙ ａｎｄ ｓｕｓｔａｉｎａｂｌｙ ｒｅｄｕｃｅｓ ＩｇＧｓ ｉｎ ｈｕｍａｎｓ．Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ，２０１８．１２８（１０）：ｐ．４３７２－４３８６．］、および１０ｍｇ／ｋｇを用いた他の試験から得たＰＫデータ［Ｈｏｗａｒｄ，Ｊ．Ｆ．，Ｊｒ．，ｅｔ ａｌ．，Ｒａｎｄｏｍｉｚｅｄ ｐｈａｓｅ ２ ｓｔｕｄｙ ｏｆ ＦｃＲｎ ａｎｔａｇｏｎｉｓｔ ｅｆｇａｒｔｉｇｉｍｏｄ ｉｎ ｇｅｎｅｒａｌｉｚｅｄ ｍｙａｓｔｈｅｎｉａ ｇｒａｖｉｓ．Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ，２０１９．９２（２３）：ｐ．ｅ２６６１－ｅ２６７３ ａｎｄ Ｎｅｗｌａｎｄ，Ａ．Ｃ．，ｅｔ ａｌ．，Ｐｈａｓｅ ２ ｓｔｕｄｙ ｏｆ ｅｆｇａｒｔｉｇｉｍｏｄ，ａ ｎｏｖｅｌ ＦｃＲｎ ａｎｔａｇｏｎｉｓｔ，ｉｎ ａｄｕｌｔ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ ｐｒｉｍａｒｙ ｉｍｍｕｎｅ ｔｈｒｏｍｂｏｃｙｔｏｐｅｎｉａ．Ａｍ Ｊ Ｈｅｍａｔｏｌ，２０２０．９５（２）：ｐ．１７８－１８７］と一致していた。比例関係に明

らかな偏差を観察できなかった。C_{max}およびC_{trough}が一貫していたことによって示されるように、毎週または隔週の投与後に、エフガルチギモドのごくわずかな蓄積が明白にあった。１０ｍｇ／ｋｇまたは２５ｍｇ／ｋｇの初回の毎週の注入後、注入終了時に観察された平均C_{max}は、１７８μｇ／ｍＬおよび５８６μｇ／ｍＬであり、間隔投与終了時に観察されたC_{trough}中央値は、それぞれ９．３４μｇ／ｍＬおよび２６．０μｇ／ｍＬであった。

【０２６７】

実施例１１－完全な臨床的寛解を達成するための措置の開始、応答の深度、および使用条件

この実施例で示されるデータは、試験ＡＲＧＸ－１１３－１７０１の２回目の中間解析から得たものである。

【０２６８】

天疱瘡における臨床的有効性は、ＰＤＡＩスコアの改善、定義された臨床転帰の達成、臨床的改善を達成または持続するために必要なプレドニゾン用量、および再発の予防から解釈することができる。

【０２６９】

迅速なＰＤＡＩ活性スコアの改善と早期ＤＣの達成（４週間以内）は、エフガルチギモドによる治療の速やかな開始の効果を標示している。全体的に、治療コホート全体の９０％（３１名中２８名）の患者がＤＣを達成し、治療コホート全体の７７％（４１名中２４名）の患者が４週間以内にＤＣを達成した一方で、患者の大部分（Ｎ＝１６）ではＤＣが、１回または２回のみの薬剤投与後に達成された、すなわち、訪問３の前または訪問３の時に観察されたことにも留意されたい。ＤＣ達成までの期間中央値は、エフガルチギモドのみで治療された患者では１５日、経口プレドニゾンとの併用でエフガルチギモドにより治療された患者では２２日であった。

【０２７０】

各コホートで観察された臨床転帰の全体的なまとめを表１０に示す。コホート１～３で評価された臨床転帰には、ＤＣおよび再発が含まれていた。コホート３をまず観察すると、患者は全病変の完全な治癒も達成した。すべての病変の完全な治癒は、ＣＲとして定義され、ＰＤＡＩ活性スコア０に相当する。コホート１～３では、プロトコールによれば、ＣＲは治験責任医師によって記録された臨床転帰ではないため、コホート３におけるＣＲの発生は、記録されたＰＤＡＩ活性スコアに基づいて報告される。コホート４では、ＥｏＣおよびＣＲの評価を臨床転帰として追加した。

表１０：コホート１～４における臨床転帰の概要

【表１１】

転帰	コホート1 (N = 4)	コホート2 (N = 5)	コホート3 (N = 7)	コホート4 (N = 15)[a]
DC	4 (100%)	3 (60%)	7 (100%)	14 (93%)
EoC	NA	NA	NA	11 (73%)
CR[b]	NA	NA	5 (71%)	7 (47%)

CR=完全な臨床的寛解、DC=疾患対照、EoC=強化の終了、N=患者数、NA=該当なし。

[a]中間解析時に治療を行っていた患者9名

[b]コホート3では計算され、コホート4では治験責任医師が評価したCR。

【０２７１】

ＣＲ時のプレドニゾン用量がＣＲ達成の寄与要因であることが見出されたため、少なくとも隔週、中間の経口プレドニゾン用量（すなわち、０．２５～０．５０ｍｇ／ｋｇ／日の間）と組み合わせてエフガルチギモド治療を受けていた患者において、ＣＲ達成の速度を解析した。合計で、患者１０名がこの投与レジメンで治療され、うち７０％（患者１０名中７名）がＣＲを達成し、コホート３では患者３名、コホート４では患者４名であった。注目すべきことに、少なくとも隔週のエフガルチギモド用量投与と０．２５～０．５０

ｍｇ／ｋｇ／日の間の経口プレドニゾン同等用量との治療の組合せでＣＲを達成した患者７名中６名が、ＣＲが達成されるまで、テーパリングのない安定したプレドニゾン用量を投与された。

【０２７２】

コホート３では、少なくとも隔週のエフガルチギモドおよびプレドニゾン０．２５～０．５０ｍｇ／ｋｇ／日により治療された患者３名が、ＣＲを達成した。他の４名の患者は、エフガルチギモド治療相中にプレドニゾンなしで治療された（Ｎ＝１）か、プレドニゾン０．０６～０．１４ｍｇ／ｋｇ／日により治療された（Ｎ＝２）か、または毎週のエフガルチギモド治療を患者が受けている間にプレドニゾンをテーパリングされた（Ｎ＝１；プレドニゾンテーパリングは３０日間に４段階で０．５４ｍｇ／ｋｇ／日から０．１３ｍｇ／ｋｇ／日へ；ＰＤＡＩ活性の改善）。

【０２７３】

コホート４では、治療期間が延長されかつプレドニゾンの使用がより標準化された状態で、中間解析の時点で、９３％（患者１５名中１４名）がＤＣを達成し、７３％（患者１５名中１１名）がＥｏＣを達成し、４７％（１５名中７名）がＣＲを達成した。少なくとも隔週のエフガルチギモドとプレドニゾン０．２５～０．５０ｍｇ／ｋｇ／日との治療の併用でＣＲを達成した患者４名に加えて、プレドニゾン用量が０．１９～０．２４ｍｇ／ｋｇ／日とわずかに低い患者３名がＣＲを達成した。

【０２７４】

最低限の治療中のＣＲは、患者が最低限の治療を受けている間に新しい病変または定着した病変が不在であるものとして定義された。最低限の治療は、１０ｍｇ／日以下の用量でのプレドニゾン（もしくはその同等）および／または少なくとも２カ月間の最小限のアジュバント療法として定義された。最低限の治療中のＣＲは、任意のプレドニゾン用量でＤＣ、ＥｏＣ、およびＣＲを達成した後の次の疾患転帰パラメータであった。そのため、ＣＲを達成した患者についてプレドニゾンの１日用量および期間を分析した。２回目の中間解析の時点で、患者３名が最低限の治療中のＣＲを達成していた（コホート３では患者１名、コホート４では患者２名）。さらに、他の患者は、１０ｍｇ／日超のプレドニゾン用量または８週間未満で持続的なＣＲを有したか、ＣＲを達成せずプレドニゾンを１０ｍｇ／日以下までテーパリングしてＥｏＣを達成したか、または１０ｍｇ／日超のプレドニゾンでＥｏＣを達成した。ＤＣのみを達成したか、臨床的改善が不十分であったか、または試験を早期に中止した患者は少数であった。

【０２７５】

実施例１２－第ＩＩ相臨床試験についての考察および要約

エフガルチジモド導入相の間、総血清ＩｇＧ、ＩｇＧサブクラス、および抗Ｄｓｇ１／３自己抗体の急激な減少が、２～３週間の毎週治療コース後に約７０％まで観察された。これに対して、Ｂ細胞枯渇抗体であるリツキシマブは、数か月以内に自己抗体価の緩やかなかつ進行性の低下を示し、このことは、治療間の作用機序に決定的な差異があることを示している。ＦｃＲｎアンタゴニスト、例えばエフガルチギモドによるＦｃＲｎの遮断は、ケラチノサイトの剥離およびケラチノサイトの破壊に関与する自己抗体の即時的な分解を引き起こすのに対し、Ｂ細胞枯渇剤、例えばリツキシマブによる自己抗体産生Ｂ細胞の除去は、約３週間の典型的な半減期を有する循環自己抗体に即時的な影響を与えない。

【０２７６】

ＦｃＲｎを飽和させてそれによって病原性抗体を排除するＩＶＩｇの有用性は、いくつかの研究で合理的に説明されている。Ｇｒａｎｄｏ，ＳＡ，ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｏｌ，２０２０．８２：１０６３８５；Ａｍａｇａｉ，Ｍ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ａｍ Ａｃａｄ Ｄｅｒｍａｔｏｌ，２００９．６０（４）：５９５－６０３。さらに、ＦｃＲｎ欠損マウスは実験的な天疱瘡に耐性であり（Ｌｉ，Ｎ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ，２００５．１１５（１２）：３４４０－５０）、ケラチノサイトにおけるＦｃＲｎの発現が記録されている（Ｃａｕｚａ，Ｋ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｎｖｅｓｔ Ｄｅｒｍａｔｏｌ，２００５．１２４（１）：１３２－９）こと

から、ＦｃＲｎ阻害を介した病原性自己抗体からの保護が、自己抗体の分解の誘導を介して媒介されるだけでなく、ケラチノサイトのＦｃＲｎの直接的な遮断も介して媒介されることは、理に適うように思われる。したがって全体的に、疾患の活動性は、多数の病原性作用を有する病原性抗体の存在と直接的に関連しているため、病原性抗体の効率的な枯渇を正確に目指した戦略は、治療に対する患者の応答に深い影響を与える可能性がある。それに伴い、本試験のすべてのコホートにおいて、プレドニゾン併用療法の有無に関わらず、患者の大部分でＤＣが１～４週間以内の速さで達成された。ＤＣは、ＰＶおよびＰＦを有する患者、新たに診断された患者および再発患者、ならびに軽度および中等度の天疱瘡の患者で、同様に観察された。

【０２７７】

試験の適応性により、隔週のエフガルチギモドの維持相の間に血清ＩｇＧの低下が良好に維持されたという明確な観察がもたらされたが、４週間毎の投与は、病原性自己抗体を十分に抑制しておくには不十分であり、４～８週間後にＩｇＧ血清レベルの回復に至った。長期間のエフガルチギモド治療を受けているコホート（コホート３：１１週間、コホート４：３４週間）では、ＣＲを数週間以内（中央値：６週間、範囲：２～４１週間）に達成することができ、このことは、第ＩＩＩ相試験で天疱瘡患者のさらに大きなコホートにおけるＣＲの速度およびＣＲまでの時間を試験するための促進および裏付けのデータを提供する。

【０２７８】

特に、ＣＲは、０．０６～０．４８ｍｇ／ｋｇ／日（中央値：０．２８ｍｇ／ｋｇ／日）に及ぶプレドニゾン用量と関連した際に最適に発生し、このことは、プレドニゾンのエフガルチギモドへの相加効果を標示する。コルチコステロイドは、遺伝子発現を調節し、白血球の移動、白血球の機能、および液性因子ならびにサイトカインシグナル伝達に作用する数多くの炎症性遺伝子を広く抑制することが知られている。さらに、その十分に説明された免疫抑制効果以外に、プレドニゾンは、Ｅ－カドヘリンおよびデスモグレインなどのケラチノサイト接着分子をコードする遺伝子の発現を上方制御することも示されている。Ｎｇｕｙｅｎ，ＶＴ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ，２００４．２７９（３）：２１３５－４６。全体として、エフガルチギモドを受けている天疱瘡患者におけるプレドニゾンの相加的効果は多様化する可能性があった。

【０２７９】

抗Ｄｓｇ－１自己抗体および抗Ｄｓｇ３自己抗体の減少は概して、総ＩｇＧレベルの減少の経過に続いて生じたが、抗Ｄｓｇ３抗体レベルは、一部の患者において、ＩｇＧ血清レベルとの相関性が低く、ＰＤＡＩの増加に繋がらないことが見出された。このことは、循環抗Ｄｓｇ３抗体レベルが必ずしも疾患の活動性と相関しないことを標示する以前の報告と一致している。Ｃｏｌｌｉｏｕ，Ｎ，ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉ Ｔｒａｎｓｌ Ｍｅｄ，２０１３．５（１７５）：１７５ｒａ３０。治療の中止は、４～６週間以内に正常なＩｇＧレベルへの進行性の回復をもたらしたが、多くの患者は疾患寛解または低悪性度疾患のままであった。興味深いことに、数名の患者において、自己抗体レベルは、無治療フォローアップでは抑制されたままであり、一方で、予想通りに総ＩｇＧが急増した。

【０２８０】

この第ＩＩ相臨床試験では、患者の３６％で再発が発生し、それらは主に早期再発からなっていた、すなわちＣＲ前に発生し、２週間以上の投与間隔の増加中に観察された。後期再発、すなわちＣＲ後は、隔週の投与量で、または無治療フォローアップ中に発生した。これに対して、患者が毎週のエフガルチギモド投与で維持された際には再発は発生せず、このことは、ＣＲ達成以外に、エフガルチギモドの毎週投与が再発の予防を支持し得ることを示唆している。

【０２８１】

実施例１３－皮下投与による第ＩＩＩ相試験の理論的根拠

天疱瘡は慢性疾患であるため、現在の治療法は慢性投与を必要とする。以下に記載される第ＩＩＩ相試験では、エフガルチギモドを、患者にとってより簡便である新しい高濃度

製剤での平坦用量で、皮下（ＳＣ）経路を介してｒＨｕＰＨ２０と共に投与する。

【０２８２】

標的化した曝露およびＰＤ効果を達成するようエフガルチギモドとの簡便なＳＣ投与を可能にするために、エフガルチギモドをｒＨｕＰＨ２０と合剤化する。この化合物は、２ｍＬを超える体積のＳＣ注射を促進するために、承認済みの治療用抗体との合剤に使用されている。ｒＨｕＰＨ２０を他の治療用タンパク質と組み合わせて使用することで、典型的には、異なる程度ではあるがこれらのタンパク質の吸収速度が増加し、ｒＨｕＰＨ２０によるエフガルチギモドの吸収速度の増加により、ＳＣ投与後のエフガルチギモドへの全体的な曝露が増加することが期待され、それにより、許容可能な体積でのＳＣ用量の投与と、最大ＰＤ効果に近い結果を生じる曝露を目標とする投与の持続とが可能になる。

【０２８３】

１０００ｍｇのエフガルチギモドＳＣの用量は、ＩｇＧレベルへの影響に関して、ＩＶ注入として投与される１０ｍｇ／ｋｇのエフガルチギモドと同等である。１０ｍｇ／ｋｇのＩＶ投与は、１）４回の毎週注入後に、ＩＴＰ患者の第ＩＩ相治験において一過性の臨床的有効性をもたらし、全身型重症筋無力症（ｇＭＧ）患者の第ＩＩ相治験では臨床的効果の延長をもたらし；２）飽和ＰＤ効果に近い結果を生じることが示された。毎週よりも高いまたは多い頻度での投与は、ＰＤ効果の改善（すなわち、自己抗体のいっそうの低下）および／または臨床効果をもたらすことが予想されず、最適なリスク／ベネフィット比の低下と関連しうる。用量を下げることは、ＰＤ効果の低下をもたらすものと予想され、それゆえ、一貫性の低い、および／または不完全な臨床応答をもたらす可能性があり、このことは、天疱瘡の重篤かつ慢性的な症状を考慮すると望ましくない。そして、３）ｇＭＧ患者およびＩＴＰ患者の第ＩＩ相試験において好ましい安全性プロファイルを明示した。

【０２８４】

実施例１４－皮下投与による第ＩＩＩ相臨床試験のデザイン－ＡＲＧＸ－１１３－１９０４

ＡＲＧＸ－１１３－１９０４は、天疱瘡（尋常性または落葉状）の成人患者におけるエフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣの有効性、安全性、および忍容性を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験である。この試験にはＡＤＤＲＥＳＳという頭字語が付される。

エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣを、１日目および８日目に２０００ｍｇの用量で投与し、その後、最低限の治療中の完全な寛解（最低限の治療中のＣＲ）まで１０００ｍｇの毎週投与を行う。患者には、同じレジメンでプラセボも投与するものとする。

【０２８５】

本試験は、低用量の経口プレドニゾンのアドオン療法を伴うエフガルチギモドＰＨ２０ＳＣが、ＰＶおよびＰＦに対する可能な治療様式であることを実証することを意図しており、その投与は、最小限のプレドニゾン用量で早期の疾患寛解に繋がるものとなる。ＰＶまたはＰＦの患者において、エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣの有効性、安全性、患者の転帰の尺度、忍容性、免疫原性、ＰＫ、およびＰＤを評価する。

【０２８６】

全体的な設計

これは、ＰＶまたはＰＦを有する１８～８０歳の成人患者における、エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣの有効性、安全性、患者の転帰の尺度、忍容性、免疫原性、ＰＫ、およびＰＤを検討する、前向き多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。試験デザインの図は図１３を参照されたい。登録患者は、以下のように新たに診断された患者または再燃を経験している患者のどちらかである：

・中等度から重度（ＰＤＡＩ活性スコア≧１５）であって、新たに診断され未治療である。

・中等度から重度（ＰＤＡＩ活性スコア≧１５）であって、経口プレドニゾン（またはその同等）の初回コースを受けている間に新たに診断される。臨床的判断によれば、患者

は、ベースライン前の少なくとも２週間、ＰＶまたはＰＦの徴候の有意な改善を示さず、ベースラインで毎日（１日１回）０．５ｍｇ／ｋｇのプレドニゾン治療を開始するのに適しているものと考えられる。

・中等度から重度（ＰＤＡＩ活性スコア≧１５）であって、再燃を経験し、プレドニゾン療法を離脱±従来の免疫抑制剤（例えば、アザチオプリン、シクロホスファミド、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル）。従来の免疫抑制剤をベースライン前に中止する。

・中等度から重度（ＰＤＡＩ活性スコア≧１５）であって、安定用量のプレドニゾン（またはその同等）±従来の免疫抑制剤（例えば、アザチオプリン、シクロホスファミド、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル）を投与されており、患者がベースラインで１日１回０．５ｍｇ／ｋｇのプレドニゾン治療を開始するのに適しているという条件で、テーパリング用量の経口プレドニゾン（またはその同等）を受けている間に再燃を経験する。従来の免疫抑制剤をベースライン前に中止する。

試験は、非盲検延長（ＯＬＥ）試験ＡＲＧＸ－１１３－１９０５に登録しない患者に対する、最長３週間のスクリーニング期間、最長３０週間の治療期間、および８週間のフォローアップ期間を含む（実施例１５）。

適格性が確認された後、患者を２：１の比率で無作為化して、以下のように、エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣまたはプラセボを投与する。

・エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣを、１日目および８日目に２０００ｍｇの用量で投与し、その後、最低限の治療中のＣＲが観察されるまで１０００ｍｇの毎週投与を行う。

エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣは、完全寛解（ＣＲ）までオンサイト訪問で投与され、ベースライン後に少なくとも６回の毎週のオンサイト訪問がある。ＣＲを達成した後、最低限の治療中のＣＲが達成されるまで、エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣを、オンサイト訪問で、または看護師により自宅で投与する。

・プラセボ（２０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０を含むビヒクル）ＳＣを、同じレジメンを用いて投与する。

ＣＲを、新しい病変が不在であること、および定着した病変が完全に治癒したこと（炎症後の色素沈着過剰または回復した病変に由来する紅斑を除く）として定義する。最低限の治療中のＣＲを、患者が≦１０ｍｇ／日の最小限のプレドニゾン療法を少なくとも８週間受けている間に新しい病変が不在であること、および定着した病変が完全に治癒したこととして定義する。無作為化を、ベースラインでの疾患状態（再燃を経験し、新たに診断された）、疾患重症度（ＰＤＡＩ活性スコア＜３０およびＰＤＡＩ活性スコア≧３０）、ならびに体重（≦７７．５ｋｇ以下および＞７７．５ｋｇ）によって階層化する。重度のＰＶまたはＰＦ（ＰＤＡＩ活性スコア≧４５）を有する患者は、試験集団全体の最大３０％を占めるものとなる。

【０２８７】

天疱瘡併用療法

治療の割り当てにかかわらず、すべての患者は、１日１回、開始用量０．５ｍｇ／ｋｇで経口プレドニゾン（またはプレドニゾロンなどの同等のもの）を同時に受ける。経口プレドニゾン（またはその同等）を除き、試験中に他の全身療法（例えば、免疫抑制剤、ＩＶＩｇ、ダプソン、免疫吸着、抗ＣＤ２０生物製剤）は許可されない。

【０２８８】

患者は、ＣＲまで、および少なくとも６週間、毎週クリニックを訪問して、エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣを受け、疾患活動性および疾患転帰について評価される。ＣＲ後、最低限の治療中のＣＲまで、エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣが、オンサイト訪問で、または看護師により自宅で投与される。疾患制御（ＤＣ）が達成される前のベースライン後のいずれかの訪問で、プレドニゾンの用量は、疾患が進行しているかまたは臨床変化が不十分である場合の臨床判断に従って、１段階または２段階ずつ投与量を増加させることによって調整される。疾患の進行および不十分な臨床変化は、以下のように判断される：

・疾患の進行：ＤＣ前のベースライン後のいずれかの訪問での観察で、ベースラインス

コアと比較してＰＤＡＩ活性スコアが少なくとも５増加している。
・不十分な臨床変化：患者が開始ベースライン用量のプレドニゾン（またはその同等）で治療されてから３～４週間後、または新たな増分用量のプレドニゾンで治療されてから３～４週間後に、ＤＣが存在しない。
開始用量に基づくプレドニゾンの用量漸増ルールは、以下の通りである：
・プレドニゾンの１日用量の段階的な漸増は、臨床的判断により１段階または２段階で発生し、中等度の進行には１段階、重度の進行には２段階が推奨される。
・不十分な臨床変化の場合には、１ステップずつ投与量を増加することによって調整する。
・臨床判断に従って、かつ上記と同じ推奨の下で、１段階または２段階（例えば、１日１回、０．７５ｍｇ／ｋｇ～１または１．２５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～１．２５または１．５ｍｇ／ｋｇ）で、前の段階からさらに漸増することができる。
・最大漸増は１．５ｍｇ／ｋｇ、１日１回、３週間まで。
１日１回、１．５ｍｇ／ｋｇで経口プレドニゾンを少なくとも３週間与えた後、ＤＣが達成されない場合、患者を治療不成功と考える。

【０２８９】

１日用量０．５ｍｇ／ｋｇのプレドニゾンでＤＣを達成した患者について、プレドニゾンを、ＣＲまで１日１回、０．５ｍｇ／ｋｇで維持し、その後２週間維持する。漸増プレドニゾン用量（すなわち、＞０．５ｍｇ／ｋｇを１日１回）でＤＣを達成した患者については、プレドニゾン用量をＤＣの達成後２週間まで維持し、その後、以下の段階的手順に従ってテーパリングを実施する：開始用量（すなわち、０．５ｍｇ／ｋｇを１日１回）に達するまで、用量を２週間毎に１日１回０．２５ｍｇ／ｋｇずつ低減する。次いで、開始用量（０．５ｍｇ／ｋｇを１日１回）を、持続的なＣＲが２週間達成されるまで維持するか、またはプレドニゾンのテーパリングを、少なくとも４週間の持続的な強化終了のある場合に開始してもよい（ＥｏＣは、少なくとも２週間は新しい病変が発達せず、病変のおよそ８０％が治癒した時点で定義される）。その後、ＣＲまたはＥｏＣが持続する限り、さらにテーパリングを実施する。２０ｍｇ／日まで新たなテーパリングされたそれぞれのプレドニゾン用量を２週間維持する。その後、プレドニゾンの用量を、さらに１週間当たり２．５ｍｇ／日でテーパリングする。１０ｍｇ／日に達した場合、この用量レベルを、最低限の治療中のＣＲが達成されるまで維持する。その後、治験責任医師による臨床的判断の上、プレドニゾンをさらにテーパリングすることができる。

【０２９０】

ＤＣと最低限の治療中のＣＲとの間の期間に再燃が発生した場合、プレドニゾン用量を増加させる。再燃は、４週間以内に３つ以上の新しい病変が出現し、それが１週間以内に自然治癒しないこと、またはＤＣを達成した患者において、定着した病変が拡大することによって定義される。ＣＲ後に再燃が発生し、エフガルチジモドＰＨ２０　ＳＣが看護師により自宅で投与された場合、患者はＣＲを再び達成するまで、毎週のオンサイト訪問を再開するものとなる。ＤＣと最低限の治療中のＣＲとの間に再燃が観察され少なくとも０．３ｍｇ／ｋｇ／日である用量を超える、２用量レベルの用量によって制御されない患者は、治療失敗と考えられる。少なくとも１つの新しい病変が観察されるか、または定着した病変が再燃として定義されることなく広範囲に残っている場合の訪問では、臨床的判断により、プレドニゾン用量を維持するか、または増加させてもよい。病変が解消した場合、プレドニゾン用量のテーパリングを予定通りに推進する。

【０２９１】

最低限の治療中のＣＲを達成した後に治療失敗または再燃を経験した患者は、第３０週より前にＯＬＥ試験ＡＲＧＸ－１１３－１９０５（実施例１３）にロールオーバーすることができる。試験ＡＲＧＸ－１１３－１９０５にロールオーバーしない患者は、８週間の無治療フォローアップ期間を完了するものとなる。プレドニゾンに関連するＳＡＥを経験した患者は、臨床的判断により、ＯＬＥへの早期のロールオーバーからも利益を得ることがある。

【０２９２】
参加者数：
合計１５０名のＰＶまたはＰＦの患者を、以下のように無作為化する：
・合計１２６名のＰＶ患者を２：１の比率で無作為化し、エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣまたはプラセボをそれぞれ与える
・最大２４名のＰＦ患者を２：１の比率で無作為化し、エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣまたはプラセボをそれぞれ与える
介入群および期間：
各患者の可能な最大総試験期間は、最大４１週間である。
・スクリーニング期間：最大３週間
・治療期間：ベースラインから３０週間
・フォローアップ期間：ＯＬＥ試験に登録していない患者の、エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣの最終投与の８週間後
【０２９３】
本試験は、中等度から重度の尋常性天疱瘡（ＰＶ）または落葉状天疱瘡（ＰＦ）を有する１８～８０歳の成人患者における、エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣの有効性、安全性、忍容性、免疫原性、ＰＫ、およびＰＤを検討する、前向き多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。本試験は、低用量の経口プレドニゾンのアドオン療法を伴うエフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣが、ＰＶおよびＰＦに対する有効性の高い治療様式であり、その投与が、最小限のプレドニゾン用量で早期の疾患寛解に繋がることを実証する。
【０２９４】
プレドニゾンのテーパリング
１日１回０．５ｍｇ／ｋｇ超のプレドニゾンの用量漸増後にＤＣが達成されてから２週間後、プレドニゾンのテーパリングを開始する。プレドニゾンのテーパリングは、疾患の再燃を防ぎつつコルチコステロイドの副作用を最小限にするために、すべての医療従事者が適用する手順である。この治験では：
・テーパリング間の２週間の間隔は、１日当たり１．５ｍｇから０．５ｍｇ／ｋｇへの２５％の逓減（例えば、１日当たり１．５から１．２５ｍｇ／ｋｇ、次いで１日当たり１ｍｇ／ｋｇ、および０．７５ｍｇ／ｋｇ／日）で定義される。ＣＲの達成されるプレドニゾンの投与量（１日当たり０．５ｍｇ／ｋｇの開始用量よりも低くはできない）を、持続的なＣＲを観察するためにＣＲ後の２週間維持するか、またはプレドニゾンのテーパリングを、少なくとも４週間の持続的なＥｏＣの場合に開始または継続してもよい（ＥｏＣは、少なくとも２週間は新しい病変が発達せず、病変のおよそ８０％が治癒した時点で定義される）。
・２週間にわたる毎日の０．５ｍｇ／ｋｇ以上のプレドニゾンでＣＲが観察された際に、または持続的なＥｏＣが観察された際に、テーパリングを開始してもよい。２０ｍｇ／日まで新たなテーパリングされたそれぞれのプレドニゾン用量を２週間維持する。その後、プレドニゾンの用量を、さらに１週間当たり２．５ｍｇ／日でテーパリングする。１０ｍｇ／日に達した場合、この用量レベルを、最低限の治療中のＣＲが達成されるまで維持する。
・最低限の治療中のＣＲが達成された場合は、プレドニゾンを臨床的判断の上でさらにテーパリングすることができるが、プレドニゾンを４週間毎に２．５ｍｇ／日減少させることが推奨される。
【０２９５】
一過性の病変が出現した場合は、臨床的判断に従って、プレドニゾンのテーパリングを一時的に遅延させるか、またはプレドニゾンを増加させてもよい。用量漸増を、再燃が発生した場合に実施する。以上まとめると、本試験は、プレドニゾンのレジメンの方針に関して、現実の臨床診療に可能な限り近いことを目標にするとともに、エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣ治療に関連する場合のプレドニゾンの節約の可能性を研究することを可能にする。

【０２９６】
主要評価項目として３０週間以内に最低限の治療中のＣＲを達成した患者の割合と３０週間の治療期間：
３０週間という試験期間は、活動性グループに属する大部分の患者における主要評価項目である最低限の治療中のＣＲの観察を含めるために、天疱瘡患者における第ＩＩ相試験ＡＲＧＸ－１１３－１７０１の結果に基づいて選択した。最低限の治療中のＣＲがほとんどの患者で達成されると予想される時点は、積極的な治療下の患者において２４～３０週間の間で異なり、患者の体重に依存する。患者間のこの変動を考慮すると、試験の３０週間以内に最低限の治療中のＣＲを達成したすべての患者は、主要評価項目で治療に応答するものと考えられる。

【０２９７】
エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣのカスタマイズされたレジメンとＯＬＥへのロールオーバー：
本試験は、スクリーニング期間を最長３週間、最低限の治療中のＣＲまでの治療期間を３０週間、およびＯＬＥ試験ＡＲＧＸ－１１３－１９０５に登録しない患者のフォローアップ期間を８週間含む（実施例１３）。迅速な効果と患者間での疾患活動性の変動性により、カスタマイズされたエフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣレジメンを提示する。最低限の治療中のＣＲが達成されるまで、患者に、低用量プレドニゾン併用レジメンと共に、エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣを皮下投与する。その後、エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣの投与を中止し、さらにテーパリングして治療離脱中のＣＲを達成するためのオプションとともに、プレドニゾンによる併用療法を推進する。

【０２９８】
選択基準
参加者は、以下の基準のすべてが適用される場合にのみ、試験に含まれる適格性がある。
・試験の要件を理解する能力、書面によるインフォームドコンセント（研究に関連する健康情報の使用および開示に対する同意を含む）を提供する能力、治験実施計画書の手順（必要な試験訪問を含む）を遵守する意欲および能力。
・患者は男性または女性であり、インフォームドコンセントフォーム（ＩＣＦ）に署名した時点で１８歳～８０歳である。
・患者は、ＰＶ（粘膜、皮膚、皮膚粘膜）またはＰＦの臨床診断を受けており、この診断は、皮膚組織学、直接免疫蛍光（ＩＦ）での陽性、ならびに間接ＩＦおよび／またはＥＬＩＳＡでの陽性によって確定されている。
・患者は以下のプロファイルのうち１つを満たす：
ベースラインでＰＤＡＩ活性スコア≧１５を有し、未治療である、新たに診断された疾患。

【０２９９】
経口プレドニゾン（またはその同等）の初回コースを受けている、ＰＤＡＩ活性スコア≧１５を有する新たに診断された疾患。臨床的判断によれば、患者は、ベースライン前の少なくとも２週間、ＰＶまたはＰＦの徴候の有意な改善を示さず、ベースラインで１日１回０．５ｍｇ／ｋｇのプレドニゾン治療を開始するのに適しているものと考えられる。

【０３００】
ＰＤＡＩ活性スコア≧１５の再燃を経験し、診断から最長４年であり、プレドニゾン療法を離脱±従来の免疫抑制剤（例えば、アザチオプリン、シクロホスファミド、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル）である。従来の免疫抑制剤をベースライン前に中止する。

【０３０１】
ＰＤＡＩ活性スコア≧１５の再燃を経験し、診断から最長４年であり、安定用量のプレドニゾン±従来の免疫抑制剤（例えば、アザチオプリン、シクロホスファミド、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル）を少なくとも２週間投与され、患者がベースラインで１日１回０．５ｍｇ／ｋｇのプレドニゾン治療を開始するのに適しているという条

件で、テーパリング用量の経口プレドニゾン（またはその同等）を受けている。従来の免疫抑制剤をベースライン前に中止する。

【０３０２】

除外基準

以下の基準のいずれかが適用される場合、参加者は試験から除外される。

・患者が、腫瘍随伴性天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡、増殖性天疱瘡、紅斑性天疱瘡、またはその他の任意の非ＰＶ／非ＰＦ自己免疫性水疱性疾患の確定診断を有する。

・ベースラインでのＰＤＡＩ活性スコア＜１５によって定義される軽度の疾患重症度を有する患者。

・臨床的判断による、スクリーニングからベースラインまでの期間にＰＶまたはＰＦの有意な改善を示した患者（例えば、患者が、スクリーニング期間中、ＤＣまたはＰＤＡＩ活性スコアの大幅な低減を達成した）。

・患者が、ベースライン訪問前の２か月以内に、経口プレドニゾンまたは従来の免疫抑制剤（例えば、アザチオプリン、シクロホスファミド、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル）以外の、臨床的な疾患活動性に影響を及ぼす可能性のある療法を投与されている。例えば、除外された療法は、静脈内メチルプレドニゾロン、ダプソン、スルファサラジン、テトラサイクリン、ニコチンアミド、血漿分離交換／血漿交換、免疫吸着、およびＩＶＩｇである。

・ベースライン訪問前の６か月以内に何らかのモノクローナル抗体（リツキシマブまたは別の抗ＣＤ２０生物製剤を含む）を使用。

・投与された治療の構成成分のいずれかに対する既知の過敏症。

・患者が、経口プレドニゾンに対する既知の禁忌を有する。

・患者が、第一選択療法および第二選択療法への応答の失敗によって定義される、難治性疾患の既往を有する。

【０３０３】

投与される試験的介入

試験的介入の一覧を表１１に示す。固定用量のエフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣを、皮膚の天疱瘡の病変をすべて避けた身体部位に投与し、好適な部位として腹部を用いる。腹部が病変によって影響を受ける場合は、オプションの部位（大腿部および腕）を選んでもよい。注射用プラセボ溶液は、注射用のエフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣ溶液と同じ賦形剤を含有するが、エフガルチギモドを含まない。試験の盲目性を保持するため、マスクしたバイアルを提供する。さらに、患者は、併用療法として経口プレドニゾン（またはプレドニゾロンなどの同等物）を受ける。

表１１．試験介入－ＡＲＧＸ－１１３－１９０４

【表１２】

介入	エフガルチギモドPH20 SC	プラセボ	プレドニゾン（またはその同等）
タイプ	生物製剤	その他：プラセボ	非IMP
用量の処方	エフガルチギモド165mg/mL＋2000U/mLのSC注射用rHuPH20溶液を、1回の注射あたり1000mgの固定用量で投与	ビヒクル＋SC投与用rHuPH20	経口投与用プレドニゾン/プレドニゾロン錠
単位用量強度	165mg/mL	プラセボ	プレドニゾン5mg、10mg、20mg、50mg プレドニゾロン5mg
投与量レベル	1日目と8日目に別々の部位に2×1000mgを投与した後、最低限の治療中のCRまで毎週1000mgを投与	1日目と8日目に別々の部位に2×SC投与した後、最低限の治療中のCRまで毎週単独投与	天疱瘡併用療法を参照
投与経路	腹部SC注射；好適な部位[a]	腹部SC注射；好適な部位[a]	経口投与
調達	スポンサーから治験実施施設に提供	スポンサーから治験実施施設に提供	スポンサーから治験実施施設に提供、または現地で提供
梱包およびラベリング	IMPはガラスバイアルで提供する。各ガラスバイアルには、国の要件に従ってラベルを貼る	IMPはガラスバイアルで提供する。各ガラスバイアルには、国の要件に従ってラベルを貼る	非IMPは、市販のパッケージで提供されるか、または治験責任医師が処方すると医師処方調剤として提供される

IMP=治験薬製品、SC=皮下

[a]IMPを、皮膚の天疱瘡病変をすべて避けた身体部位に投与し、好適な部位としては腹部を用いる。腹部が病変によって影響を受ける場合は、オプションの部位（大腿部または腕）を選んでもよい。

【０３０４】

試験終了（ＥｏＳ）／早期終了（ＥＴ）

すべての患者が、ＯＬＥ試験ＡＲＧＸ－１１３－１９０５に登録された患者の試験終了である第３０週／ＥｏＳ／ＥＴを完了する。

【０３０５】

無治療フォローアップ期間

３０週目に達した患者は、早期に中止するか、または、治療不成功でありＯＬＥ試験にロールオーバーしない患者は、８週間の無治療フォローアップ期間に入る。

【０３０６】

有効性評価

エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣの有効性は、治験責任医師によるオンサイト訪問で評価され、以下が評価される：ＰＤＡＩ、ＤＣ、ＥｏＣ、ＣＲ、最低限の治療中のＣＲ、治療離脱中のＣＲ、および再燃。治験責任医師は、最後の訪問以降のプレドニゾンの１日用量と、オンサイト訪問での治療失敗とを記録する。自宅訪問については、治験責任医師は、最低限の治療中のＣＲが達成されるまで少なくとも２週間毎に患者に電話をかけ、患者がＣＲに留まっていることを確認する。

【０３０７】

天疱瘡の臨床的な活動性は、ＰＤＡＩを用いて評価される。

【０３０８】

実施例１５－皮下投与による非盲検第３相延長臨床試験－ＲＧＸ－１１３－１９０５

ＡＲＧＸ－１１３－１９０５は、ＰＶまたはＰＦを有する成人患者における、エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣの安全性、忍容性、および有効性を評価する、非盲検長期延長（ＯＬＥ）フォローアップ試験である。試験ＡＲＧＸ－１１３－１９０５は、試験ＡＲＧＸ－１１３－１９０４においてエフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣ治療アームに無作為化された患者に対し、エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣの延長治療および再治療の選択肢を提供し（実施例１４）、試験ＡＲＧＸ－１１３－１９０４においてプラセボ治療アームに無作為化された患者に対し、最初のエフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣ治療および再治療の選択肢を提供する。この試験にはＡＤＤＲＥＳＳ＋という頭字語が付される。

【０３０９】

試験ＡＲＧＸ－１１３－１９０４から試験ＡＲＧＸ－１１３－１９０５への盲検ロールオーバーでは、患者は異なる臨床段階にある可能性がある。患者は、最低限の治療でＣＲを達成した可能性があるか、患者は、最低限の治療の基準を満たさずにＣＲを達成した可能性があるか、患者は、ＣＲを達成せずにＤＣまたはＥｏＣを（少なくとも２週間にわたって新しい病変が発達せず、病変の約８０％が治癒した時点で）達成した可能性があるか、患者は、治療失敗を経験した可能性があるか、または患者は、最低限の治療中のＣＲを達成した後に再燃を経験した可能性がある。

【０３１０】

ＡＲＧＸ－１１３－１９０５試験は、プレドニゾン療法を（さらに）テーパリングして治療離脱中のＣＲを達成する能力、最低限の治療中のＣＲをまだ達成していない患者についてＣＲと最低限の治療中のＣＲとを達成する能力、ならびに再燃を治療する能力を評価し、患者の転帰の尺度、ならびに試験期間中にわたるエフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣの安全性、ＰＤ、ＰＫ、および免疫原性を評価する。

【０３１１】

全体的な設計

これは、先行試験ＡＲＧＸ－１１３－１９０４に参加した成人のＰＶまたはＰＦの患者における、エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣの有効性、安全性、忍容性、免疫原性、ＰＫ、およびＰＤに関する前向き多施設ＯＬＥ試験である。試験デザインの図は図１４を参照されたい。

【０３１２】

試験ＡＲＧＸ－１１３－１９０４のＥｏＳ訪問または早期終了訪問の患者は、試験ＡＲＧＸ－１１３－１９０４の盲検性を保ちつつ、適格性の確認後に試験ＡＲＧＸ－１１３－１９０５に登録する選択肢が与えられる。各患者について、試験ＡＲＧＸ‐１１３－１９０５のベースライン訪問日は、試験ＡＲＧＸ－１１３－１９０４のＥｏＳ訪問日と同じである。

【０３１３】

天疱瘡併用療法

ベースラインで、患者を、試験ＡＲＧＸ－１１３－１９０４のＥｏＳでの臨床状態に従って以下のように治療する：

・最低限の治療中のＣＲまたは治療離脱中のＣＲにある患者を、エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣ治療を行わずに、オンサイト訪問を通じて４週間毎に観察する。最低限の治療中のＣＲを達成した患者（８週間にわたって１日当たり経口プレドニゾン≦１０ｍｇ）では、治療離脱中のＣＲを患者が達成するまで、プレドニゾンのテーパリングを治験責任医師の判断の上で推進してもよい。

・ＣＲを達成したが最低限の治療中のＣＲを達成しなかった患者は、最低限の治療中のＣＲが達成されるまで、経口プレドニゾンのアドオン療法を継続しながら、毎週１０００ｍｇのエフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣの投与を受ける。治療離脱中のＣＲを患者が達成するまで、プレドニゾンのテーパリングを治験責任医師の判断の上で推進してもよい。患

者を、オンサイト訪問を通じて、または４週間に１回のオンサイト訪問を伴う自宅訪問を通じて治療する。

・ＤＣを達成したがＣＲを達成していない患者は、ＣＲが達成されるまで、経口プレドニゾンのアドオン療法を伴う１０００ｍｇのエフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣの毎週のオンサイト投与を受け、次いで、オンサイトで、または４週間に１回のオンサイト訪問を伴う自宅訪問を通じてのどちらかで、最低限の治療中のＣＲが達成されるまで、毎週１０００ｍｇのエフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣの投与を受け続ける。

・試験ＡＲＧＸ－１１３－１９０４に定義されたような治療失敗の特定の状態下にある患者（すなわち、少なくとも３週間にわたって経口プレドニゾン１．５ｍｇ／ｋｇ／日によるＤＣが不在であること、またはＤＣと最低限の治療中のＣＲの達成との間に再燃があり、再燃が観察され少なくとも０．３ｍｇ／ｋｇ／日である用量を超える２用量レベルによって制御されないこと）、または最低限の治療中のＣＲを達成した後に再燃した患者は、試験ＡＲＧＸ－１１３－１９０５に通常より早くロールオーバーしてもよく、１日目および８日目に２０００ｍｇ用量でエフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣにより治療され、続いて、最低限の治療中のＣＲまで、経口プレドニゾンのアドオン療法と共に毎週１０００ｍｇを投与される。ＤＣの不在下では、患者は０．５ｍｇ／ｋｇ／日の開始用量でプレドニゾンを受ける。再燃の場合、患者は、開始用量として、ＡＲＧＸ－１１３－１９０４からの最終用量を受け、再燃が軽度の重症度（ＰＤＡＩ活性スコア＜１５）である場合には最低０．３ｍｇ／ｋｇ／日、再燃が中等度から重度（ＰＤＡＩ活性スコア≧１５）である場合には０．５ｍｇ／ｋｇ／日が推奨される。エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣの投与は、オンサイト訪問または自宅訪問中に行われる。

・プレドニゾン関連ＳＡＥの発達した患者は、試験ＡＲＧＸ－１１３－１９０５に通常より早くロールオーバーしてもよく、上述の臨床状態に従って、オンサイト訪問または自宅訪問を通じて、エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣにより治療されてもよい。プレドニゾンの併用は、ＳＡＥの性質および重症度に適合する限りにおいて、上記の臨床状態に適合すると考えられ、そうでなければプレドニゾンの併用はより低い用量となるかまたはないものと考えられる。

【０３１４】

ＤＣが達成される前のベースライン後のいずれかの訪問で、プレドニゾンの用量は、疾患が進行しているかまたは臨床変化が不十分である場合の臨床判断に従って、１段階または２段階ずつ投与量を増加させることによって調整する。疾患の進行および不十分な臨床変化は、以下のように定義される：

・疾患の進行：ＤＣ前のベースライン後のいずれかの訪問での観察で、ベースラインスコアと比較してＰＤＡＩ活性スコアが少なくとも５増加している

・不十分な臨床変化：患者が開始ベースライン用量のプレドニゾンで治療されてから３～４週間後、または任意の新たな増分用量のプレドニゾンで治療されてから３～４週間後に、ＤＣが存在しない

【０３１５】

開始用量に基づくプレドニゾンの用量漸増ルールは、以下の通りである：

・プレドニゾンの１日用量の段階的な漸増は、臨床判断により１段階または２段階で発生し、中等度の進行には１段階、重度の進行には２段階が推奨される

・不十分な臨床変化の場合には、１ステップずつ投与量を増加することによって調整する

・臨床判断に従って、かつ上記と同じ推奨の下で、１段階または２段階（例えば、１日１回、０．７５ｍｇ／ｋｇから１または１．２５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇから１．２５または１．５ｍｇ／ｋｇ）で、前の段階からさらに漸増することができる

・最大漸増は１．５ｍｇ／ｋｇ、１日１回、３週間まで

経口プレドニゾン１．５ｍｇ／ｋｇを１日１回、患者が受けてから少なくとも３週間後にＤＣが達成されない場合、患者は治療不成功と考えられ、試験から撤退する。

【０３１６】

ベースラインで毎日の開始用量を用いてＤＣを達成した患者については、プレドニゾンの用量は、ＣＲまで、および次の２週間にわたって、その開始用量を１日１回で維持する。漸増用量のプレドニゾンを用いてＤＣを達成した患者については、その用量をＤＣ達成の２週間後まで維持し、次いで、開始用量が達成されるまで２週間毎に２５％の低減でテーパリングする。この開始用量は、持続的なＣＲが２週間達成されるまで、または強化終了（ＥｏＣ）が４週間にわたる場合に維持される。その後、ＣＲまたはＥｏＣが持続される限り、さらにテーパリングを実施する。２０ｍｇ／日まで新たなテーパリングされたそれぞれのプレドニゾン用量を２週間維持する。その後、プレドニゾンの用量を、さらに１週間当たり２．５ｍｇ／日でテーパリングする。１０ｍｇ／日に達した場合、この用量レベルを、最低限の治療中のＣＲが達成されるまで維持する。次いで、治験責任医師の臨床的判断に従って、プレドニゾン用量をさらにテーパリングして、治療離脱中のＣＲに到達することができる。

【０３１７】

参加者数：

・ＡＲＧＸ－１１３－１９０４に無作為化されたすべての参加者（すなわち、尋常性天疱瘡（ＰＶ）または落葉状天疱瘡（ＰＦ）の患者最大１５０名）は、試験ＡＲＧＸ－１１３－１９０５にロールオーバーする適格性がある。

【０３１８】

介入群および期間：

最大５２週目までエフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣ投与を受け、最後のエフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣ投与の８週間後のフォローアップ期間を設けられた患者について、最大６０週間。

【０３１９】

少なくとも１つの新しい病変が観察されるか、または定着した病変が再燃として定義されずに広範囲なままである（すなわち、４週間以内に３つ以上の新しい病変が出現し、それが１週間以内に自然治癒しないか、またはＤＣを達成した患者において、定着した病変が広がる）訪問時に、プレドニゾン用量を、臨床的判断に従って維持するかまたは増加してもよい。病変が解消した場合、プレドニゾン用量のテーパリングを予定通りに推進する。

【０３２０】

最低限の治療中のＤＣとＣＲとの間の期間に再燃が発生した場合、プレドニゾン用量を増加させてＤＣを再び達成する。ＣＲ後に再燃が発生し、ＩＭＰが看護師により自宅で投与された場合、患者はＣＲを再び達成するまで、毎週のオンサイト訪問を再開するものとなる。再燃が観察されかつ少なくとも０．３ｍｇ／ｋｇ／日である用量を超える、２用量レベルの用量によって制御されない患者は、臨床的判断に従って管理される、すなわち、さらに増加させたプレドニゾン用量を受けるか、または試験から撤退させられるかのいずれかである。最低限の治療中のＣＲ前に再燃した患者を撤退させることは、治療失敗として定義される。

【０３２１】

最低限の治療中のＣＲを達成した後の（すなわち、エフガルチギモド治療から離脱している間の）再燃の場合、患者は、新しいサイクルのエフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣにより直ちに治療／再治療される。新しいエフガルチギモド治療の最初の日は、転帰（ＤＣ、ＣＲなど）の評価およびプレドニゾンの漸増またはテーパリングのスケジュールの新しいベースラインを定義するものとなる。

【０３２２】

新しい治療サイクルでは、患者に、最初の２週間は２０００ｍｇの毎週用量で、その後、最低限の治療中のＣＲまで１０００ｍｇの毎週用量で、エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣを投与する。経口プレドニゾンを臨床的判断に従って選択された用量で投与するが、軽度の再燃（ＰＤＡＩ活性スコア＜１５）の場合は０．３ｍｇ／ｋｇを１日１回、中等度から重度の再燃（ＰＤＡＩ活性スコア≧１５）の場合は０．５ｍｇ／ｋｇを１日１回が推奨

される。新しい治療サイクルの治療目標は、最初に再びＤＣを達成することであり、したがって、それに応じてこれらの患者を治療する。

【０３２３】

４４週目まで、適格患者において、エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣの新しい治療サイクルを開始することができる。４５週目から４９週目の間にエフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣの新しい治療サイクルを必要とする患者ではて、開始は任意選択的であり、臨床的判断および患者の同意に基づく。４９週目以降は、少なくとも４週間のエフガルチギモド治療／サイクルを確保するために、新しいエフガルチギモド治療サイクルは許可されないものとなる。

【０３２４】

経口プレドニゾンを除き、試験中に他の全身療法（例えば、免疫抑制剤、ＩＶＩｇ、ダプソン、免疫吸着、抗ＣＤ２０生物製剤）は許可されない。

【０３２５】

長期間の毎週投与の必要性が予想されることを考慮すると、ＳＣ投与は、天疱瘡患者のＩＶ製剤よりも非常に好適である。そのため、ｒＨｕＰＨ２０を伴うエフガルチギモドを、最低限の治療中のＣＲまで毎週ＳＣ投与し、最低限の治療中のＣＲを達成した後の再燃の場合は、再治療を開始してもよい。速やかなＰＤ効果および臨床応答を達成するために、２０００ｍｇの用量を最初の２週間に投与し、続いて、ＰＤ効果および関連する臨床応答を維持するために１０００ｍｇの毎週用量を投与する。

【０３２６】

投与される試験的介入

試験的介入の一覧を表１２に示す。固定用量のエフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣを、皮膚の天疱瘡の病変をすべて避けた身体部位に投与し、好適な部位として腹部を用いる。腹部が病変によって影響を受ける場合は、オプションの部位（大腿部および腕）を選んでもよい。

表１２．試験介入－ＡＲＧＸ－１１３－１９０５

【表１３】

介入	エフガルチギモドPH20 SC	プレドニゾン（またはその同等）
タイプ	生物製剤	非IMP
用量の処方	エフガルチギモド165mg/mL＋2000U/mLのSC注射用rHuPH20溶液を1回の注射あたり1000mgの固定用量で投与	経口投与用プレドニゾン/プレドニゾロン錠
単位用量強度	165mg/mL	プレドニゾン5mg、10mg、20mg、50mg プレドニゾロン5mg
投与量レベル	ARGX-113-1904からのロールオーバーでDCまたはCRの患者に対し、最低限の治療でCRまで毎週1000mgを投与。 ARGX-113-1904で治療失敗下の患者、または最低限の治療でCR後に再燃を経験している患者に対して、1日目および8日目に別々の部位に2×1000mgを投与し、その後、最低限の治療でCRまで毎週1000mgを投与。	天疱瘡併用療法を参照
投与経路	腹部SC注射；好適な部位[a]	経口投与
使用	治験薬	非IMP療法または併用療法
IMP	IMP	非IMP
調達	スポンサーから治験実施施設に提供	スポンサーから治験実施施設に提供、または現地で提供
梱包およびラベリング	IMPはガラスバイアルで提供する。各ガラスバイアルには、国の要件に従ってラベルを貼る	非IMPは、市販のパッケージで提供されるか、または治験責任医師が処方すると医師処方調剤として提供される

CR=完全な臨床的寛解、最低限の治療中のCR=最低限の治療中の完全寛解、DC=疾患制御、IMP=治験薬製品、SC=皮下。
[a]IMPを、皮膚の天疱瘡病変をすべて避けた身体部位に投与し、好適な部位としては腹部を用いる。腹部が病変によって影響を受ける場合は、オプションの部位（大腿部または腕）を選んでもよい。

【０３２７】

エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣの有効性は、治験責任医師によるオンサイト訪問および家庭訪問で評価され、以下が時系列で評価される：ＰＤＡＩ、ＤＣ、ＥｏＣ、ＣＲ、最低限の治療中のＣＲ、治療離脱中のＣＲ、および再燃。治験責任医師は、最後の訪問以降のプレドニゾンの平均１日用量と、オンサイト訪問での治療失敗とを記録する。自宅訪問については、治験責任医師は、最低限の治療中のＣＲまで２週間毎に患者に電話をかけて、患者がＣＲに留まっていることを確認し、プレドニゾンのテーパリングスケジュールを決定する。

【０３２８】

さらに、天疱瘡の臨床的な活動性を、ＰＤＡＩを用いて評価する。

【０３２９】

有効性評価項目

・ＰＶ患者において最低限の治療中のＣＲを達成した患者の割合

・ＰＶ患者およびＰＦ患者のうち最小限のプレドニゾンでＣＲを達成した患者の割合
・ＤＣまでの時間
・完全な臨床的寛解（ＣＲ）完了までの時間
・最低限の治療中のＣＲまでの時間
・治療離脱中のＣＲまでの期間
・再燃までの時間
・治療不成功率
・再燃の速度
・試験全体のプレドニゾン累積用量
・各訪問時のＰＤＡＩ

【０３３０】

薬物動態

・エフガルチギモドの血清濃度

【０３３１】

薬理学

・総ＩｇＧおよびサブタイプ（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４）の血清レベル
・抗Ｄｓｇ－１自己抗体および抗Ｄｓｇ－３自己抗体の血清レベル

【０３３２】

免疫原性

エフガルチギモドＰＨ２０　ＳＣ（エフガルチギモドおよびｒＨｕＰＨ２０の両方）に対するＡＤＡ

【図面】

【図１】

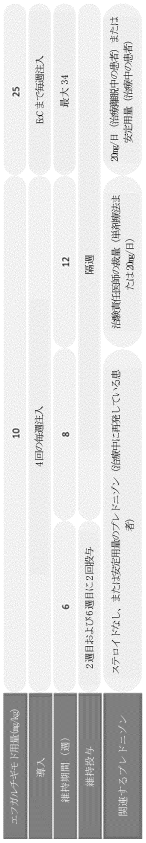


図１

【図２】

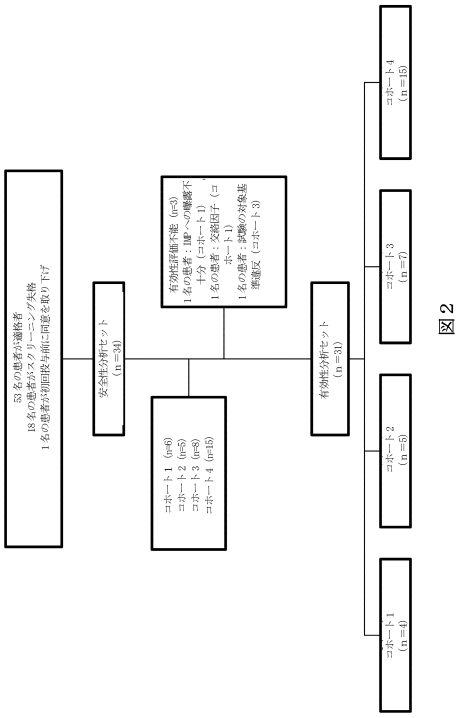


図２

【図３】

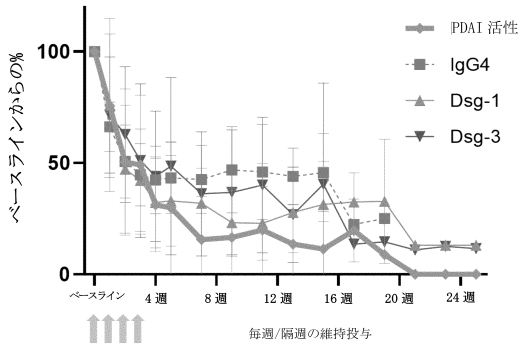


図３

【図４】

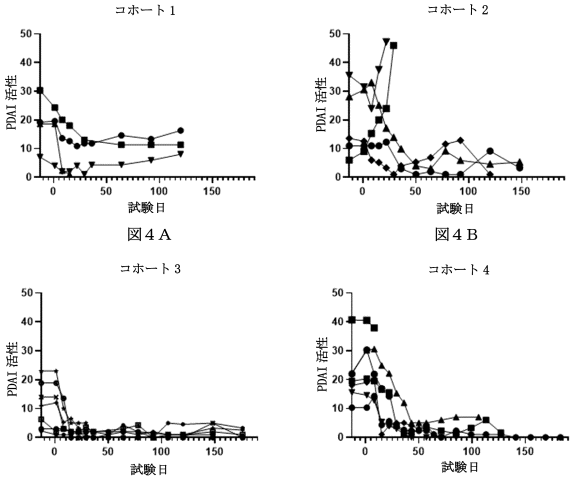


図４Ａ　図４Ｂ

図４Ｃ　図４Ｄ

【図５】

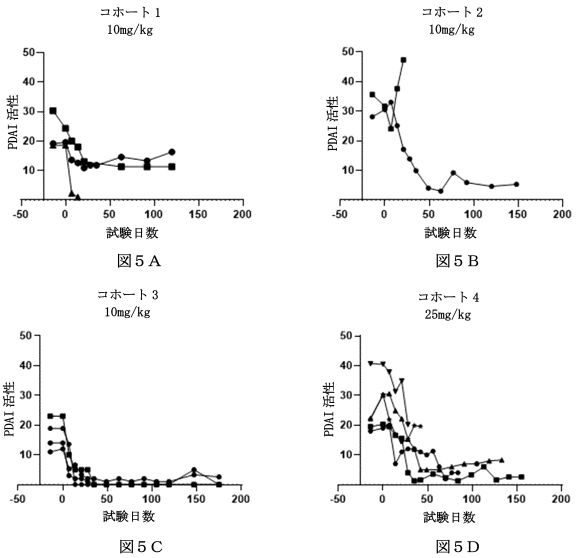


図５Ａ　図５Ｂ

図５Ｃ　図５Ｄ

【図６】

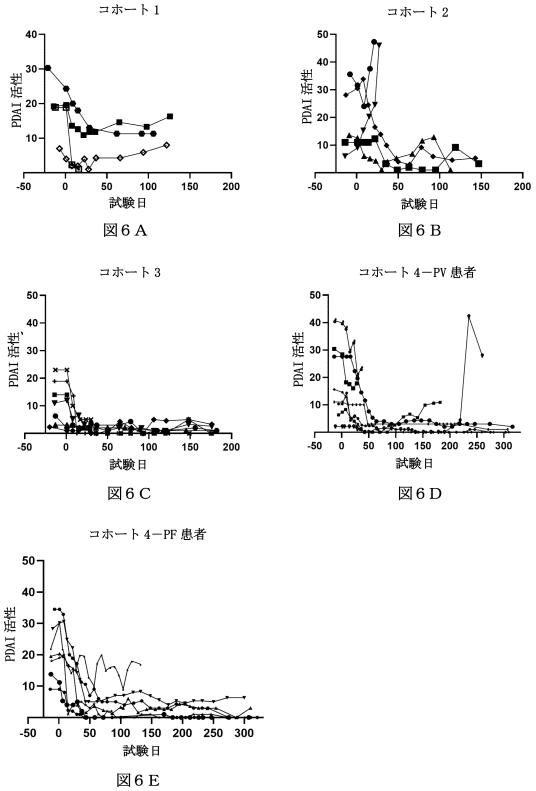


図６Ａ　図６Ｂ

図６Ｃ　図６Ｄ

図６Ｅ

【図７】

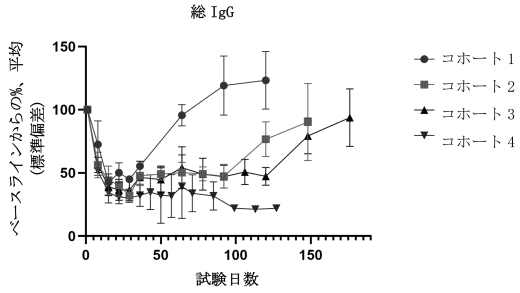


図７Ａ

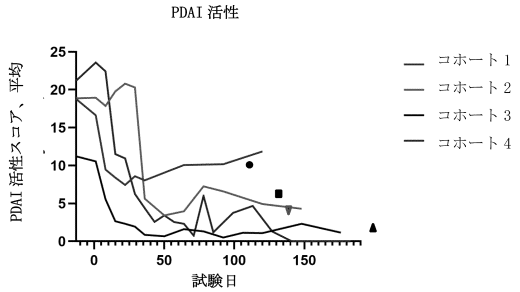


図７Ｂ

【図８】

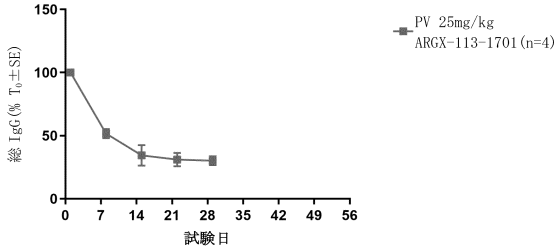


図８Ａ

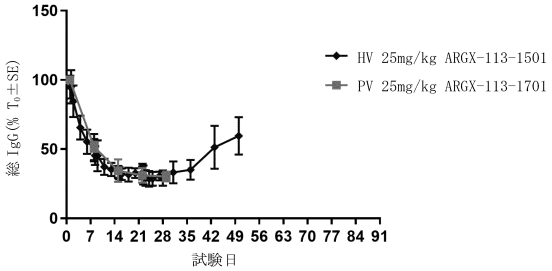


図８Ｂ

【図９】

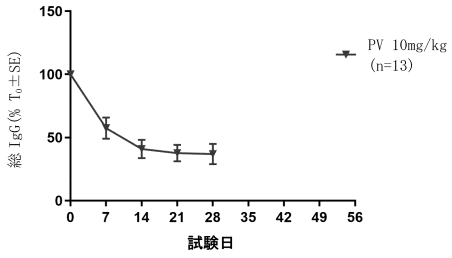


図９Ａ

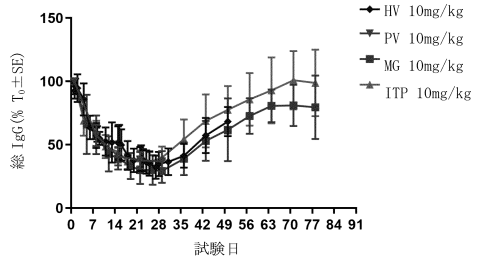


図９Ｂ

【図１０Ａ】

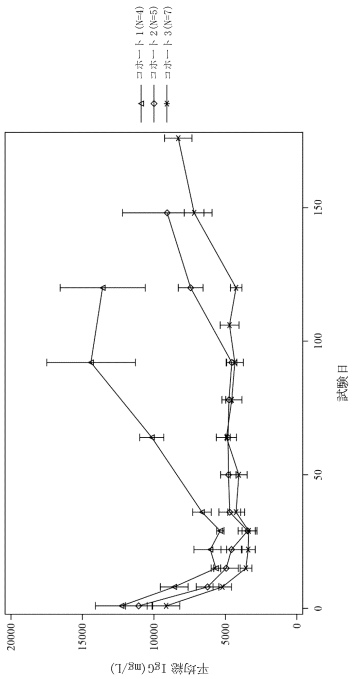


図 10A

【図１０Ｂ】

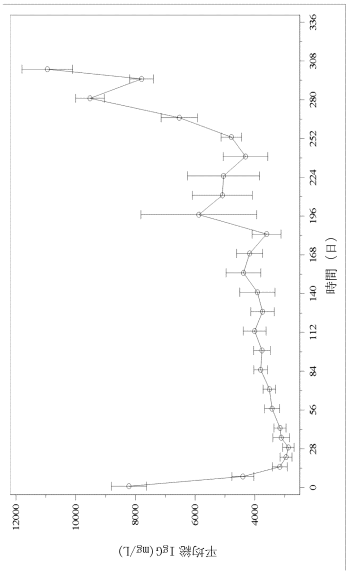


図 10B

【図１１Ａ】

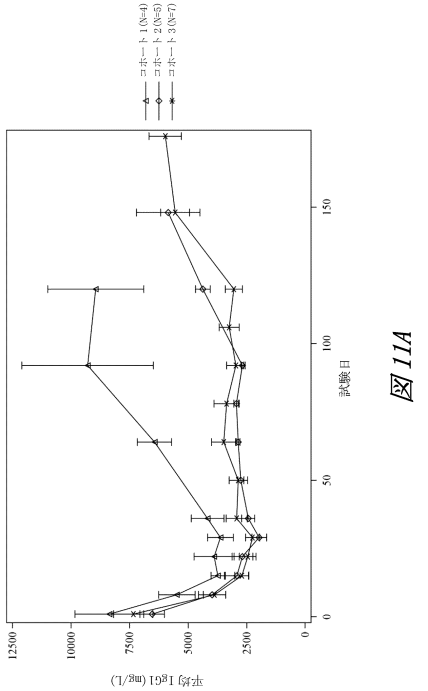


図 11A

【図１１Ｂ】

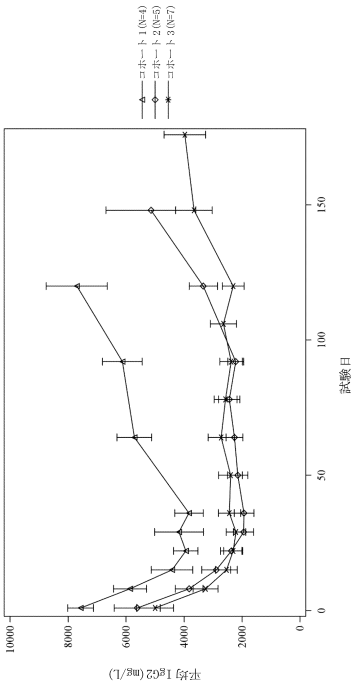


図 11B

【図１１Ｃ】

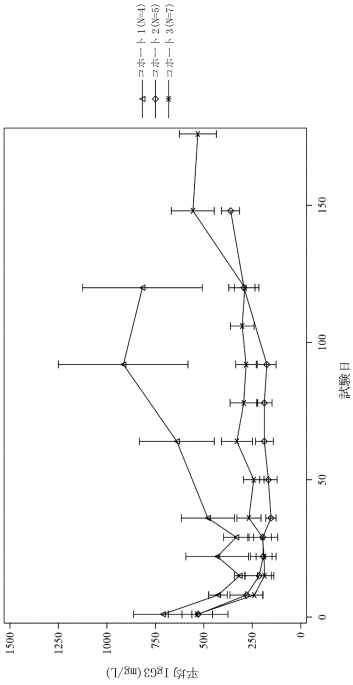


図 11C

【図１１Ｄ】

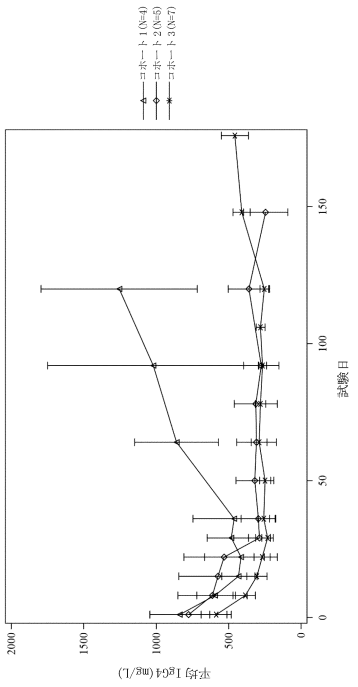


図 11D

【図１１Ｅ－Ｆ】

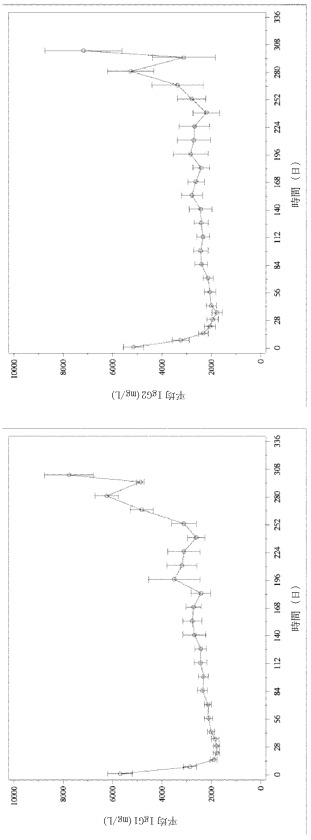


図 11E

図 11F

【図１１Ｇ－Ｈ】

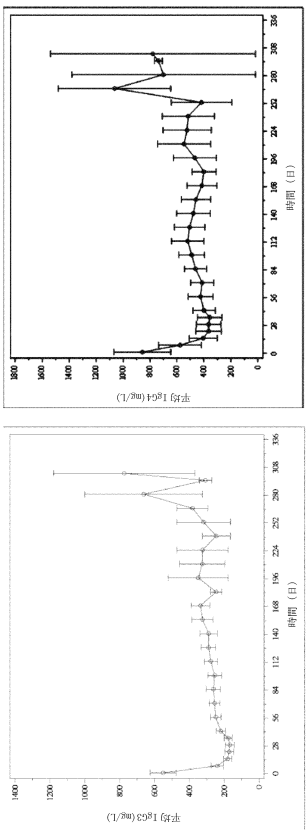


図 11G

図 11H

【図１２】

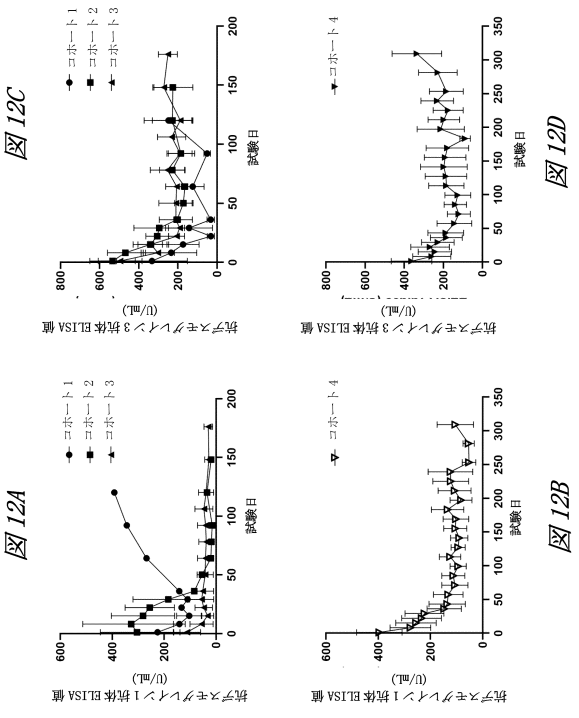


図 12A

図 12B

図 12C

図 12D

【図１３】

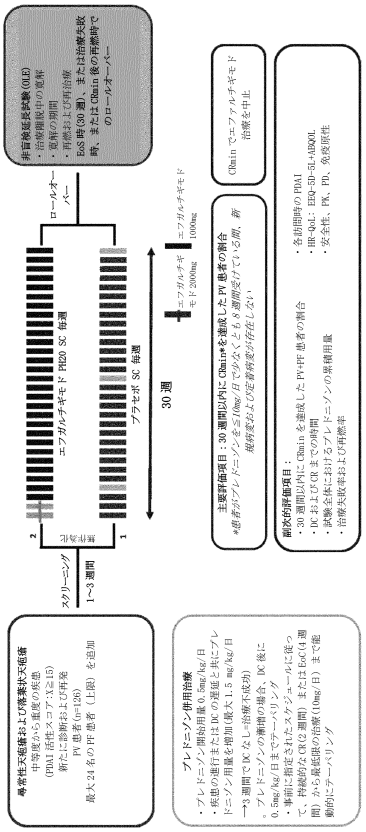


図 13

【図１４】

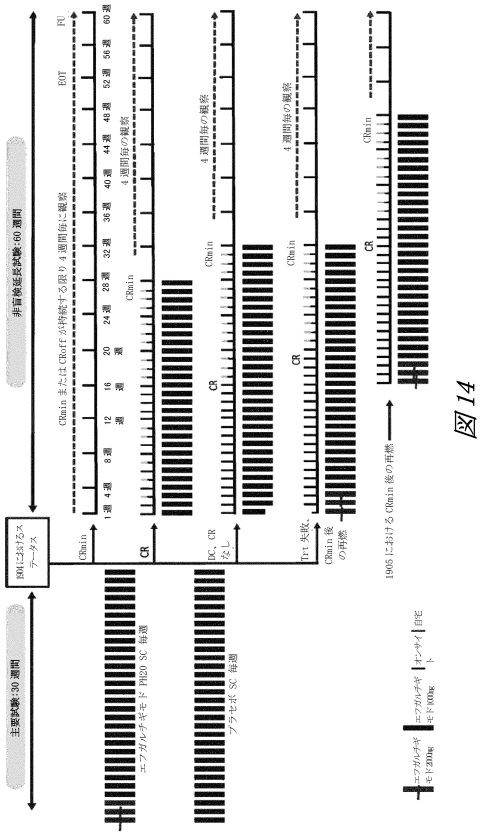


図 14

【手続補正書】
【提出日】令和４年１０月５日(２０２２.１０.５)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】配列表
【補正方法】追加
【補正の内容】
【配列表】
20235091950000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/050275

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28 A61P17/00 A61K31/573 A61P37/06
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)
C07K A61P A61K

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, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PETER ULRICHTS ET AL: "Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans", THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 128, no. 10, 24 July 2018 (2018-07-24), pages 4372-4386, XP055552033, GB ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JCI97911 cited in the application	1-14,48
Y	Abstract; page 4372, column 1 page 4382, column 2; figures	1-48
	----- -/--	

[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
29 March 2021	08/04/2021

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	Langer, Astrid

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/050275

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HOWARD JAMES F. ET AL: "Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis", NEUROLOGY, vol. 92, no. 23, 22 May 2019 (2019-05-22), pages e2661-e2673, XP055789304, US ISSN: 0028-3878, DOI: 10.1212/WNL.0000000000007600 Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6556100/pdf/NEUROLOGY2018910505.pdf > abstract; figures	1-48
Y	BALIGHI KAMRAN ET AL: "Comparing early and late treatments with rituximab in pemphigus vulgaris: which one is better?", ARCHIVES OF DERMATOLOGICAL RESEARCH, SPRINGER, INTERNATIONAL, BERLIN, DE, vol. 311, no. 1, 1 December 2018 (2018-12-01), pages 63-69, XP036671584, ISSN: 0340-3696, DOI: 10.1007/S00403-018-1881-1 [retrieved on 2018-12-01] abstract; figures; tables	1-48
Y	Nih: "A Study to Evaluate the Safety, PD, PK and Efficacy of ARGX-113 in Patients With Pemphigus", , 1 January 2017 (2017-01-01), XP055789389, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03334058 [retrieved on 2021-03-24] the whole document	1-48
A	KASPERKIEWICZ MICHAEL ET AL: "Pemphigus", NATURE REVIEWS DISEASE PRIMERS, vol. 3, no. 1, 11 May 2017 (2017-05-11), XP055790922, DOI: 10.1038/nrdp.2017.26 Retrieved from the Internet: URL:http://www.nature.com/articles/nrdp201726> the whole document	1-48

-/--

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/050275

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	Nih: "A Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of a Subcutaneous Formulation of Efgartigimod PH20 SC in Adults With Pemphigus (Vulgaris or Foliaceus) (ADDRESS+)", , 22 October 2020 (2020-10-22), XP055790873, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04598477 [retrieved on 2021-03-29] the whole document	1-48
X,P	WO 2020/236695 A1 (ALEXION PHARMA INC [US]) 26 November 2020 (2020-11-26) paragraphs [0030], [0061], [0081], [0096], [0103], [0104], [0114]; claims	1-3, 8-17,19, 20,23, 26-28, 30,31, 33-35, 39,41, 43,48

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2021/050275

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020236695 A1	26-11-2020	NONE	

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）
A61K	*45/00*	*(2006.01)*	A61K	31/573		
C07K	*16/28*	*(2006.01)*	A61K	45/00		
C12N	*15/13*	*(2006.01)*	C07K	16/28	ZNA	
			C12N	15/13		

,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,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

Fターム（参考）

DC22 MA02 MA16 MA66 NA05 ZA891 ZA892 ZC192 ZC751

4C085 AA14 AA33 BB11 BB42 CC22 CC23 EE01 EE03 GG02 GG04

4C086 AA01 AA02 DA10 MA01 MA02 MA03 MA04 MA16 MA66 NA05 ZA89 ZC75

4H045 AA11 AA30 BA10 DA76 EA20 EA28 FA74