

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-544235

(P2013-544235A)

(43) 公表日 平成25年12月12日 (2013. 12. 12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	4 B O 2 4
C O 7 K 16/24 (2006.01)	C O 7 K 16/24 Z N A	4 C O 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C O 8 5
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	4 C O 8 6
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	4 H O 4 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 81 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2013-533226 (P2013-533226)
 (86) (22) 出願日 平成23年10月14日 (2011. 10. 14)
 (85) 翻訳文提出日 平成25年6月7日 (2013. 6. 7)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/067947
 (87) 国際公開番号 W02012/049278
 (87) 国際公開日 平成24年4月19日 (2012. 4. 19)
 (31) 優先権主張番号 61/508, 723
 (32) 優先日 平成23年7月18日 (2011. 7. 18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/393, 677
 (32) 優先日 平成22年10月15日 (2010. 10. 15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 508098350
 メドイミュン・リミテッド
 MedImmune Limited
 英国シービー21・6ジーエイチ、ケンブリッ
 ジシャー、ケンブリッジ、グランタ・
 パーク、ミルスタイン・ビルディング
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 篠
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆

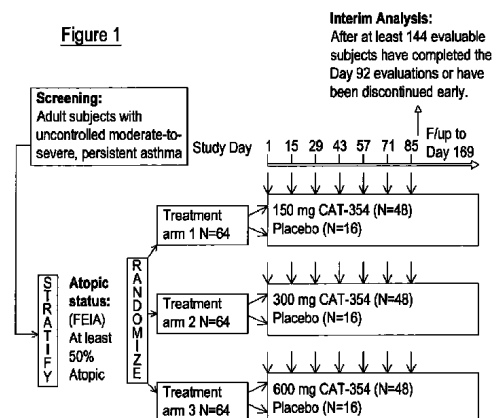
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 肺機能を改善する治療法

(57) 【要約】

本発明は、IL-13拮抗薬、特に抗ヒトIL-13抗体およびそのヒトIL-13結合断片に関し、喘息、COPDまたはIPFに付随することもある肺機能障害を有する対象において、肺機能低下率を改善し、維持し、または低減させるためのそれらの使用に関する。

Figure 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

肺機能障害がある対象において、肺機能低下率を改善し、維持し、または低減させるための I L - 1 3 拮抗薬。

【請求項 2】

I L - 1 3 拮抗薬を、肺機能低下率を改善し、維持し、または低減させるのに十分な量で対象に投与するステップを含んでなる、肺機能障害がある対象を治療する方法。

【請求項 3】

それを必要とする対象において、肺機能低下率を改善し、維持し、または低減させるための、肺機能障害を治療するための薬剤の製造を目的とした I L - 1 3 拮抗薬の使用。

10

【請求項 4】

I L - 1 3 拮抗薬を対象に投与するステップを含んでなる、肺機能障害がある対象において肺機能低下率を改善し、維持し、または低減させる方法。

【請求項 5】

肺機能障害がある対象において肺機能低下率を改善し、維持し、または低減させる、I L - 1 3 拮抗薬と薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる、肺機能障害を治療するための組成物。

【請求項 6】

それを必要とする対象において、肺機能低下率を改善し、維持し、または低減させる、肺機能障害を治療するための I L - 1 3 拮抗薬を含んでなる投与装置。

20

【請求項 7】

それを必要とする対象において、肺機能低下率を改善し、維持し、または低減させる、肺機能障害を治療するための I L - 1 3 拮抗薬と薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる組成物を含んでなる投与装置。

【請求項 8】

充填済みシリンジおよび皮下投与のための自己注射器装置から選択される、請求項 6 または 7 に記載の投与装置。

【請求項 9】

肺機能がスパイロメトリーによって評価される、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

30

【請求項 10】

肺機能が F E V₁、P E F または F V C を測定することで評価される、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項 11】

前記拮抗薬が抗ヒト I L - 1 3 抗体またはそのヒト I L - 1 3 結合断片である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項 12】

前記抗 I L - 1 3 拮抗薬が、

(a) トラロキヌマブ (B A K 5 0 2 G 9、C A T - 3 5 4) 抗体；

(b) C D R の H C D R 1、H C D R 2、H C D R 3、L C D R 1、L C D R 2、および L C D R 3 の組を含んでなる、ヒト抗体 V H ドメイン (配列番号 1 5) とヒト抗体 V L ドメイン (配列番号 1 6) から構成される、抗体抗原結合性部位を含んでなり、V H ドメインが H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 を含んでなり、V L ドメインが L C D R 1、L C D R 2、および L C D R 3 を含んでなり、H C D R 1 が配列番号 7 のアミノ酸配列を有し、H C D R 2 が配列番号 8 のアミノ酸配列を有し、H C D R 3 が配列番号 9 のアミノ酸配列を有し、L C D R 1 が配列番号 10 のアミノ酸配列を有し、L C D R 2 が配列番号 11 のアミノ酸配列を有し、L C D R 3 が配列番号 12 のアミノ酸配列を有するトラロキヌマブのヒト I L - 1 3 結合断片；

40

(c) C D R の H C D R 1、H C D R 2、H C D R 3、L C D R 1、L C D R 2、および L C D R 3 の組を含んでなる、ヒト抗体 V H ドメインとヒト抗体 V L ドメインから構成

50

される、抗体抗原結合性部位を含んでなり、VHドメインがHCDR1、HCDR2、およびHCDR3を含んでなり、VLドメインがLCDR1、LCDR2、およびLCDR3を含んでなり、HCDR1が配列番号7のアミノ酸配列を有し、HCDR2が配列番号8のアミノ酸配列を有し、HCDR3が配列番号9のアミノ酸配列を有し、LCDR1が配列番号10のアミノ酸配列を有し、LCDR2が配列番号11のアミノ酸配列を有し、LCDR3が配列番号12のアミノ酸配列を有するトラロキヌマブのヒトIL-13結合断片；

(d) ヒト抗体VHドメイン（配列番号15）および／またはヒト抗体VLドメイン（配列番号16）から構成される抗体抗原結合性部位を含んでなる、抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片；

(e) ヒトIL-13との結合についてトラロキヌマブと競合する、抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片；

(f) ヒトIL-13タンパク質の99位のアスパラギン酸から132位のC末端アスパラギンまでのヒトIL-13アミノ酸配列中のエピトープ（FSSLVHVRDTKIEVAQFVKDLLHLKKLFREGRFN）と結合できる、またはヒトIL-13タンパク質の106位のアスパラギン酸から132位のC末端アスパラギンまでのヒトIL-13配列中のエピトープ（DTKIEVAQFVKDLLHLKKLFREGRFN）と結合できる、抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片；および

(g) トラロキヌマブと共通する1、2、3、4、5または6個のCDR（配列番号7、8、9、10、11、12）を有する、抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片

から選択される、抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片である、請求項1～11のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項13】

全抗体がIgG4である、請求項12に記載の抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片を含んでなる、請求項1～12のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項14】

BAK278D6（配列番号1、2、3、4、5、6）、

BAK1183H4（配列番号97、98、99、100、101、102）、

BAK1167F02（配列番号64、65、66、67、68、69）、

BAK1111D10（配列番号91、92、93、94、95、96）、

BAK1166G02（配列番号67、68、69、70、71、72）、

BAK1167F04（配列番号85、86、87、88、89、90）、

BAK1184C8（配列番号73、74、75、76、77、78）、

BAK1185E1（配列番号79、80、81、82、83、84）、および

BAK1185F8（配列番号103、104、105、106、107、108）

から選択される、1つまたは複数のCDR、または全6CDRの組を含んでなる、請求項12に記載の抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片を含んでなる、請求項1～13のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項15】

BAK278D6、BAK1183H4、BAK1167F02、BAK1111D10、BAK1166G02、BAK1167F04、BAK1184C8、BAK1185E1、およびBAK1185F8のHCDRの組および／またはLCDRの組から選択される、CDRの組を含んでなるVHドメインおよび／またはLCDRの組を含んでなるVLドメインを含んでなる、請求項12に記載の抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片を含んでなる、請求項1～14のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項16】

10

20

30

40

50

BAK 278D6 (VH配列番号13、VL配列番号14)、
 BAK 1183H4 (VH配列番号37、VL配列番号38)、
 BAK 1167F02 (VH配列番号35、VL配列番号36)、
 BAK 1111D10 (VH配列番号41、VL配列番号42)、
 BAK 1166G02 (VH配列番号53、VL配列番号54)、
 BAK 1167F04 (VH配列番号43、VL配列番号44)、
 BAK 1184C8 (VH配列番号45、VL配列番号46)、
 BAK 1185E1 (VH配列番号47、VL配列番号48)、および
 BAK 1185F8 (VH配列番号49、VL配列番号50)

から選択されるクローンのVHおよびVLを含んでなる、請求項12に記載の抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片を含んでなる、請求項1～15のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。 10

【請求項17】

VHドメインのHCDR1、HCDR2、およびHCDR3が生殖細胞系フレームワーク内にあり、および／またはVLドメインのLCDR1、LCDR2、およびLCDR3が生殖細胞系フレームワーク内にある、請求項12に記載の抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片を含んでなる、請求項1～16のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項18】

VHドメインのHCDR1、HCDR2、およびHCDR3が生殖細胞系フレームワークVH1 DP14内にある、請求項12～17のいずれか一項に記載の抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片を含んでなる、IL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。 20

【請求項19】

VLドメインのLCDR1、LCDR2、およびLCDR3が生殖細胞系フレームワークVL γ3 3H内にある、請求項12～19のいずれか一項に記載の抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片を含んでなる、IL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項20】

その中で130位のアルギニンがグルタミンによって置換されているヒトIL-13変種に結合する、請求項12～19のいずれか一項に記載の抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片を含んでなる、IL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。 30

【請求項21】

アカゲザルおよびカニクイザルなどの非ヒト霊長類IL-13に結合する、請求項12～20のいずれか一項に記載の抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片を含んでなる、IL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項22】

免疫グロブリン分子、モノクローナル抗体、キメラ抗体、CDRグラフト抗体、ヒト化抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、ジスルフィド結合Fv、scFv、単一ドメイン抗体、二重特異性抗体(dual antibody)、多特異性抗体、二重特異性抗体(dual-specific antibody)、および二重特異性抗体(bispecific antibody)からなる群から選択される、請求項12～21のいずれか一項に記載の抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片を含んでなる、IL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。 40

【請求項23】

前記対象が喘息、COPD、または特発性肺線維症に付随する肺機能障害を有する、請求項1～22のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項24】

前記対象が、アトピー性喘息、非アトピー性喘息、中等症から重症の喘息、吸入または経口コルチコステロイドによってコントロール不良の中等度から重症の喘息、およびGINAスコア5、4、3、2、または1の喘息から選択される喘息に付随する肺機能障害を有する、請求項1～23のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項25】

前記対象が、喘息に付随する肺機能障害を有し、吸入コルチコステロイド、長時間作用型β2拮抗薬(LABA)、テオフィリン、ロイコトリエン拮抗薬、経口コルチコステロイドから選択される1つまたは複数のさらなる治療薬による同時治療を受けている、請求項1～24のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

10

【請求項26】

前記対象が、GOLD分類II、III、およびIVによって規定される、中等症から重症のCOPDから選択されるCOPDに付随する肺機能障害を有する、請求項1～23のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項27】

前記対象がCOPDに付随する肺機能障害を有し、吸入コルチコステロイド、LABA、テオフィリン、経口コルチコステロイド、チオトロピウム、およびロフルミラストから選択される、1つまたは複数のさらなる治療薬による同時治療を受けている、請求項26に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項28】

前記対象が特発性肺線維症に付随する肺機能障害を有する、請求項1～23のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

20

【請求項29】

前記対象が特発性肺線維症に付随する肺機能障害を有し、吸入コルチコステロイド、LABA、テオフィリン、ロイコトリエン拮抗薬、経口コルチコステロイド、およびピルフェニドンから選択される1つまたは複数のさらなる治療薬による同時治療を受けている、請求項1～23のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項30】

前記対象がステロイド未感作である、請求項1～23のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

30

【請求項31】

前記IL-13拮抗薬が、100～800mgの範囲内の用量で皮下投与される抗体またはそのIL-13結合断片である、請求項1～29のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項32】

前記IL-13拮抗薬が、100～600mgの範囲内の用量で皮下投与される抗体またはそのIL-13結合断片である、請求項1～29のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項33】

前記IL-13拮抗薬が抗体またはそのIL-13結合断片であり、用量が150、300、および600mgの皮下投与から選択される、請求項1～32のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

40

【請求項34】

前記IL-13拮抗薬が、1500mgなどの100～1800mg、または200～1600mgの範囲内の用量で静脈内投与される、抗体またはそのIL-13結合断片である、請求項1～33のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項35】

前記IL-13拮抗薬が、1、2、3、4、6、8、10、および12週間毎から選択

50

される頻度で投与される、抗体またはその I L - 1 3 結合断片である、請求項 1 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項 3 6】

前記 I L - 1 3 拮抗薬が、1 m g / K g ～ 3 0 m g / K g の範囲内の m g / k g 用量で投与される、抗体またはその I L - 1 3 結合断片である、請求項 1 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の I L - 1 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項 3 7】

前記 I L - 1 3 拮抗薬が、抗体またはその I L - 1 3 結合断片であり、対象が成人、または若年成人（1 2 ～ 1 8 歳）、または 1 2 歳未満の小児科対象である、請求項 1 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

10

【請求項 3 8】

前記 I L - 1 3 拮抗薬が抗体またはその I L - 1 3 結合断片であり、喘息対象における肺機能の改善が、治療開始に続いて 1 5 日目までに検出され得る、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項 3 9】

喘息対象における肺機能の改善が、治療休止の少なくとも 1 2 週間後に検出され得る、請求項 1 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項 4 0】

前記 I L - 1 3 拮抗薬が、請求項 1 2 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の抗ヒト I L - 1 3 抗体またはそのヒト I L - 1 3 結合断片であり、喘息が中等症～重症の喘息（G I N A 4 または 5）である、請求項 3 6 に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

20

【請求項 4 1】

前記 I L - 1 3 拮抗薬が、2 週間または 4 週間の投与間隔で用量 1 5 0 m g の皮下投与によって投与される、請求項 1 2 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の抗ヒト I L - 1 3 抗体である、請求項 1 ～ 4 0 のいずれか一項に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項 4 2】

肺機能改善が F E V ₁ によって評価され、治療開始前に測定されたベースライン測定値と比較した F E V ₁ スコア改善が、例えば 8 % などの 5 ～ 1 2 % の範囲内である、請求項 4 1 に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

30

【請求項 4 3】

前記 I L - 1 3 拮抗薬が、2 週間または 4 週間の投与間隔で用量 3 0 0 m g の皮下投与によって投与される、請求項 1 2 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の抗ヒト I L - 1 3 抗体である、請求項 1 ～ 4 0 のいずれか一項に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項 4 4】

治療開始前に測定されたベースライン測定値と比較した F E V ₁ スコアの平均改善が、例えば 1 3 . 3 % などの 1 0 ～ 1 6 % の範囲内である、請求項 4 3 に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

40

【請求項 4 5】

前記 I L - 1 3 拮抗薬が、2 週間または 4 週間の投与間隔で用量 3 0 0 m g の皮下投与によって投与される、請求項 1 2 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の抗ヒト I L - 1 3 抗体である、請求項 1 ～ 4 0 のいずれか一項に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項 4 6】

治療開始前に測定されたベースライン測定値と比較した F E V ₁ スコアの平均改善が、例えば 1 5 . 2 % などの 1 2 ～ 1 8 % の範囲内である、請求項 4 3 に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

50

【請求項 47】

(a) 治療前に、スパイロメトリー法によって肺機能を評価するステップと、
(b) 治療後に、スパイロメトリー法によって肺機能を評価するステップ
とを含んでなり、
(c) 肺機能改善が、治療に対する有益な応答を示唆する、
喘息における I L - 1 3 拮抗薬治療に対する対象の応答を検出する方法。

【請求項 48】

肺機能が F E V₁ または P E F を測定することで評価される、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

治療後の肺機能アセスメントが、治療開始の少なくとも 15 日後に実施される、請求項 47 または 48 に記載の方法。

【請求項 50】

治療後の肺機能アセスメントが、治療休止の 12 週間後までおよび／またはそれを超えて実施される、請求項 47 ～ 49 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 51】

前記 I L - 1 3 拮抗薬が、150 mg、300 mg、および 600 mg から選択される用量の皮下投与によって、または用量 1500 mg の静脈内投与によって投与されるトラロキヌマブまたはその変種またはそのヒト I L - 1 3 結合断片である、請求項 1 ～ 50 のいずれか一項に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項 52】

前記用量が 2 週間または 4 週間の投与間隔で投与される、請求項 51 に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項 53】

痰中に検出可能な I L - 1 3 を有する対象において喘息を治療するための I L - 1 3 拮抗薬。

【請求項 54】

I L - 1 3 拮抗薬を喘息症状を改善するのに十分な量で対象に投与するステップを含んでなる、痰中に検出可能な I L - 1 3 を有する対象において喘息を治療する方法。

【請求項 55】

痰中に検出可能な I L - 1 3 を有する対象において喘息を治療するための薬剤の製造における、I L - 1 3 拮抗薬の使用。

【請求項 56】

対象からの痰サンプル中の I L - 1 3 の存在を検査するステップを含んでなる、I L - 1 3 拮抗薬による治療から利益を受ける見込みのある喘息を有する対象を同定する方法であって、痰中に検出可能な I L - 1 3 がある対象が、I L - 1 3 拮抗薬での治療から利益を受ける見込みのある方法。

【請求項 57】

痰中に検出可能な I L - 1 3 を有する対象において喘息を治療するための、I L - 1 3 拮抗薬と薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる組成物。

【請求項 58】

痰中に検出可能な I L - 1 3 を有する対象において喘息を治療するための、I L - 1 3 拮抗薬を含んでなる投与装置。

【請求項 59】

痰中に検出可能な I L - 1 3 を有する対象において喘息を治療するための、I L - 1 3 拮抗薬と薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる組成物を含んでなる投与装置。

【請求項 60】

充填済みシリンジおよび皮下投与のための自己注射器装置から選択される、請求項 58 または 59 に記載の投与装置。

【請求項 61】

前記対象における喘息の回復が、夜間覚醒、起床時症状、活動制限、息切れ、喘鳴、および短時間作用型 β_2 作動薬の使用からなる群から選択される、1つまたは複数の喘息症状の複合尺度によって評価される、請求項54～60のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項62】

前記対象における喘息の回復が、ACQ-6などのACQ法によって評価される、請求項54～61のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項63】

前記対象における喘息の回復が、例えばIL-13拮抗薬投与前のベースラインACQ-6スコアと比較したACQ-6スコアの低下などの、IL-13拮抗薬投与前のベースラインACQスコアと比較したACQスコアの低下によって評価される、請求項54～62のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項64】

前記対象における喘息の回復が、ACQ-6によって評価され、ベースラインスコアと比較して ≥ 0.5 の平均ACQ-6スコアの低下が、臨床的に重要な喘息回復と見なされるのに対し、 ≥ 1.5 のスコアがコントロール不良の喘息を示唆する、請求項54～63のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項65】

痰中の $\geq 1 \text{ pg/mL}$ のIL-13の存在が、前記対象が痰中に検出可能なIL-13を有する指標となる、請求項54～64のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項66】

痰中のIL-13の存在がELISA法を使用して検出される、請求項54～65のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項67】

前記拮抗薬が、抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片である、請求項54～66のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項68】

前記抗IL-13拮抗薬が、

(a)トラロキヌマブ(BAK502G9、CAT-354)抗体；

(b)CDRのHCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、およびLCDR3の組を含んでなる、ヒト抗体VHドメイン(配列番号15)とヒト抗体VLドメイン(配列番号16)から構成される、抗体抗原結合性部位を含んでなり、VHドメインがHCDR1、HCDR2、およびHCDR3を含んでなり、VLドメインがLCDR1、LCDR2、およびLCDR3を含んでなり、HCDR1が配列番号7のアミノ酸配列を有し、HCDR2が配列番号8のアミノ酸配列を有し、HCDR3が配列番号9のアミノ酸配列を有し、LCDR1が配列番号10のアミノ酸配列を有し、LCDR2が配列番号11のアミノ酸配列を有し、LCDR3が配列番号12のアミノ酸配列を有するトラロキヌマブのヒトIL-13結合断片；

(c)CDRのHCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、およびLCDR3の組を含んでなる、ヒト抗体VHドメインとヒト抗体VLドメインから構成される、抗体抗原結合性部位を含んでなり、VHドメインがHCDR1、HCDR2、およびHCDR3を含んでなり、VLドメインがLCDR1、LCDR2、およびLCDR3を含んでなり、HCDR1が配列番号7のアミノ酸配列を有し、HCDR2が配列番号8のアミノ酸配列を有し、HCDR3が配列番号9のアミノ酸配列を有し、LCDR1が配列番号10のアミノ酸配列を有し、LCDR2が配列番号11のアミノ酸配列を有し、LCDR3が配列番号12のアミノ酸配列を有するトラロキヌマブのヒトIL-13結合断片；

10

20

30

40

50

(d) ヒト抗体VHドメイン（配列番号15）および／またはヒト抗体VLドメイン（配列番号16）から構成される抗体抗原結合性部位を含んでなる、抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片；

(e) ヒトIL-13との結合についてトラロキヌマブと競合する、抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片；

(f) ヒトIL-13タンパク質の99位のアスパラギン酸から132位のC末端アスパラギンまでのヒトIL-13アミノ酸配列中のエピトープ（FSSLVHRDTKIEVAQFVKDLLHLKKLFREGRFN）と結合できる、またはヒトIL-13タンパク質の106位のアスパラギン酸から132位のC末端アスパラギンまでのヒトIL-13配列中のエピトープ（DTKIEVAQFVKDLLHLKKLFREGRFN）と結合できる、抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片；および

(g) トラロキヌマブと共通する1、2、3、4、5または6個のCDR（配列番号7、8、9、10、11、12）を有する、抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片

から選択される、抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片である、請求項54～67のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項69】

全抗体がIgG4である、請求項68に記載の抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片を含んでなる、請求項54～68のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項70】

BAK278D6（配列番号1、2、3、4、5、6）、
BAK1183H4（配列番号97、98、99、100、101、102）、
BAK1167F02（配列番号64、65、66、67、68、69）、
BAK1111D10（配列番号91、92、93、94、95、96）、
BAK1166G02（配列番号67、68、69、70、71、72）、
BAK1167F04（配列番号85、86、87、88、89、90）、
BAK1184C8（配列番号73、74、75、76、77、78）、
BAK1185E1（配列番号79、80、81、82、83、84）、および
BAK1185F8（配列番号103、104、105、106、107、108）

から選択される、1つまたは複数のCDR、または全6CDRの組を含んでなる、請求項68に記載の抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片を含んでなる、請求項68～69のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項71】

BAK278D6、BAK1183H4、BAK1167F02、BAK1111D10、BAK1166G02、BAK1167F04、BAK1184C8、BAK1185E1、およびBAK1185F8のHCDRの組および／またはLCDRの組から選択される、CDRの組を含んでなるVHドメインおよび／またはCDRの組を含んでなるVLドメインを含んでなる、請求項68に記載の抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片を含んでなる、請求項68～70のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項72】

BAK278D6（VH配列番号13、VL配列番号14）、
BAK1183H4（VH配列番号37、VL配列番号38）、
BAK1167F02（VH配列番号35、VL配列番号36）、
BAK1111D10（VH配列番号41、VL配列番号42）、
BAK1166G02（VH配列番号53、VL配列番号54）、
BAK1167F04（VH配列番号43、VL配列番号44）、

BAK1184C8 (VH配列番号45、VL配列番号46)、
BAK1185E1 (VH配列番号47、VL配列番号48)、および
BAK1185F8 (VH配列番号49、VL配列番号50)

から選択されるクローンのVHおよびVLを含んでなる、請求項68に記載の抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片を含んでなる、請求項68～71のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項73】

VHドメインのHCDR1、HCDR2、およびHCDR3が生殖細胞系フレームワーク内にあり、および／またはVLドメインのLCDR1、LCDR2、およびLCDR3が生殖細胞系フレームワーク内にある、請求項68に記載の抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片を含んでなる、請求項68～72のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

10

【請求項74】

VHドメインのHCDR1、HCDR2、およびHCDR3が生殖細胞系フレームワークVH1 DP14内にある、請求項68～73のいずれか一項に記載の抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片を含んでなる、IL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項75】

VLドメインのLCDR1、LCDR2、およびLCDR3が生殖細胞系フレームワークVL γ3 3H内にある、請求項68～74のいずれか一項に記載の抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片を含んでなる、IL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

20

【請求項76】

その中で130位のアルギニンがグルタミンによって置換されているヒトIL-13変種に結合する、請求項67～75のいずれか一項に記載の抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片を含んでなる、IL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項77】

アカゲザルおよびカニクイザルなどの非ヒト霊長類IL-13に結合する、請求項67～76のいずれか一項に記載の抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片を含んでなる、IL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

30

【請求項78】

免疫グロブリン分子、モノクローナル抗体、キメラ抗体、CDRグラフト抗体、ヒト化抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、ジスルフィド結合Fv、scFv、単ドメイン抗体、二重特異性抗体(dibody)、多特異性抗体、二重特異性抗体(dual-specific antibody)、および二重特異性抗体(bispecific antibody)からなる群から選択される、請求項67～77のいずれか一項に記載の抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片を含んでなる、IL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項79】

前記対象が、アトピー性喘息、非アトピー性喘息、中等症から重症の喘息、吸入または経口コルチコステロイドによってコントロール不良の中等度から重症の喘息、およびGINAスコア5、4、3、2、または1の喘息からなる群から選択される喘息を有する、請求項54～78のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

40

【請求項80】

前記対象が喘息を有し、吸入コルチコステロイド、長時間作用型β₂拮抗薬(LABA)、テオフィリン、ロイコトリエン拮抗薬、経口コルチコステロイドから選択される1つまたは複数のさらなる治療薬による同時治療を受けている、請求項54～79のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

50

【請求項 8 1】

前記対象がステロイド未感作である、請求項 5 4～7 9 のいずれか一項に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項 8 2】

前記 I L - 1 3 拮抗薬が、1 0 0～8 0 0 m g の範囲内の用量で皮下投与される抗体またはその I L - 1 3 結合断片である、請求項 5 4～8 1 のいずれか一項に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項 8 3】

前記 I L - 1 3 拮抗薬が、1 0 0～6 0 0 m g の範囲内の用量で皮下投与される抗体またはその I L - 1 3 結合断片である、請求項 5 4～8 2 のいずれか一項に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

10

【請求項 8 4】

前記 I L - 1 3 拮抗薬が抗体またはその I L - 1 3 結合断片であり、用量が 1 5 0、3 0 0、および 6 0 0 m g の皮下投与から選択される、請求項 5 4～8 3 のいずれか一項に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項 8 5】

前記 I L - 1 3 拮抗薬が、1 5 0 0 m g などの 1 0 0～1 8 0 0 m g、または 2 0 0～1 6 0 0 m g の範囲内の用量で静脈内投与される、抗体またはその I L - 1 3 結合断片である、請求項 5 4～8 4 のいずれか一項に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

20

【請求項 8 6】

前記 I L - 1 3 拮抗薬が、1、2、3、4、6、8、1 0、および 1 2 週間毎から選択される頻度で投与される、抗体またはその I L - 1 3 結合断片である、請求項 5 4～8 5 のいずれか一項に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項 8 7】

前記 I L - 1 3 拮抗薬が、1 m g / K g～3 0 m g / K g の範囲内の m g / k g 用量で投与される、抗体またはその I L - 1 3 結合断片である、請求項 5 4～8 6 のいずれか一項に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項 8 8】

前記 I L - 1 3 拮抗薬が、抗体またはその I L - 1 3 結合断片であり、前記対象が成人、または若年成人（1 2～1 8 歳）、または 1 2 歳未満の小児科対象である、請求項 5 4～8 7 のいずれか一項に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

30

【請求項 8 9】

前記 I L - 1 3 拮抗薬が抗体またはその I L - 1 3 結合断片であり、前記対象における喘息の回復が、治療開始に続いて 1 5 日目までに検出され得る、請求項 5 4～8 8 のいずれか一項に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項 9 0】

前記対象中の喘息の回復が、治療休止の少なくとも 1 2 週間後に検出され得る、請求項 5 4～8 9 のいずれか一項に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項 9 1】

前記 I L - 1 3 拮抗薬が、請求項 1 1～2 2 のいずれか一項に記載の抗ヒト I L - 1 3 抗体またはそのヒト I L - 1 3 結合断片であり、前記喘息が中等症～重症の喘息（G I N A 4 または 5）である、請求項 5 4～9 0 のいずれか一項に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

40

【請求項 9 2】

前記 I L - 1 3 拮抗薬が、2 週間または 4 週間の投与間隔で用量 1 5 0 m g の皮下投与によって投与される、請求項 6 7～7 8 のいずれか一項に記載の抗ヒト I L - 1 3 抗体である、請求項 5 4～9 1 のいずれか一項に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項 9 3】

50

前記 I L - 1 3 拮抗薬が、2 週間または 4 週間の投与間隔で用量 3 0 0 m g の皮下投与によって投与される、請求項 6 7 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の抗ヒト I L - 1 3 抗体である、請求項 5 3 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項 9 4】

前記 I L - 1 3 拮抗薬が、1 5 0 m g、3 0 0 m g、および 6 0 0 m g から選択される用量の皮下投与によって、または用量 1 5 0 0 m g の静脈内投与によって投与されるトラロキヌマブまたはその変種またはそのヒト I L - 1 3 結合断片である、請求項 5 3 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【請求項 9 5】

前記用量が 2 週間または 4 週間の投与間隔で投与される、請求項 9 4 に記載の I L - 1 3 拮抗薬、方法、使用、組成物または装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、スパイロメトリーによって評価される肺機能低下率を改善し、維持し、または低減させるための I L - 1 3 拮抗薬、特に抗 I L - 1 3 抗体の使用に関する。本発明は、痰中に検出可能な I L - 1 3 がある対象において喘息を治療するための I L - 1 3 拮抗薬の使用にさらに関する。本発明は、I L - 1 3 拮抗薬による治療から利益を受ける見込みのある喘息を有する対象を同定する方法にさらに関し、前記対象は、痰中に検出可能な I L - 1 3 がある。

【背景技術】

【0 0 0 2】

喘息、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、および特発性肺線維症などの呼吸障害は、肺機能低下と関連付けられており、この肺機能の障害は、スパイロメトリーによって測定し得る。肺機能測定は、喘息、C O P D、I P F、および気管支拡張症などの疾患において、気流制限重症度、その可逆性、およびその変動性のアセスメントを提供する。これらの疾患における肺機能の重要な尺度は、深呼吸した後の最初の 1 秒間に努力して吐き出し得る空気量である F E V₁（最初の 1 秒間の努力呼気肺活量）、および F V C（努力肺活量）である。

【0 0 0 3】

喘息は、喘鳴、息切れ、胸部絞扼感、および咳嗽の症状発現をもたらす、変わりやすく可逆的な気道閉塞、気道炎症、過剰な粘液産生、および気道過敏性（A H R）によって特徴付けられる慢性気道障害である。進行性病的気道リモデリングおよび瘢痕は、持続型喘息において起きることもあり、部分的可逆性または不可逆性気道閉塞をもたらされる。

【0 0 0 4】

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

【0 0 0 5】

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

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

従来の治療法は、多くの患者において軽症から中等症の疾患を緩和するが、喘息患者の小集団（中等症から重症集団のおよそ25%）では、適切な治療にもかかわらず、継続的な症状、頻繁な増悪、持続性で変わりやすい気道閉塞、および β_2 作動薬に対する頻繁な要求の観点から、喘息はコントロール不良であり続ける。これは、生活の質に対するかなりの影響、医療財源の不相応な使用、そして全身性ステロイド常用からの有害効果をもたらす。英国の喘息人口の約6%に相当するこれらの患者の重篤な増悪の結果としての入院は、保健医療当局に対する喘息の顕著な経済的負担の大部分を占める。したがって特に、喘息指針によって推奨される高用量の吸入または経口コルチコステロイドのいずれかによって受ける利益が、非常に限定的であることが多い、より重症の喘息疾患がある対象において、喘息の新療法に対する明らかな必要性がある。さらに高用量のコルチコステロイドによる治療は、成長率の低下と関連付けられているために、喘息がある小児の新療法に対する必要性がある。

【0007】

喘息の病理学は、無害抗原に対する免疫系の不適切な応答に起因する、Th2リンパ球媒介炎症によって引き起こされると考えられる。インターロイキン-13（IL-13）は、喘息表現型のあらゆる側面の発生と維持に寄与する、重要な多面的Th2サイトカインとして出現した。ヒトインターロイキン（IL）-13は、未修飾分子量がおよそ12 kDaである、114個のアミノ酸のタンパク質である。IL-13は、それがアミノ酸レベルで30%の配列類似性を共有する、IL-4と最も綿密に関連している。IL-13は、インターロイキン4（IL-4）と、受容体成分および多数の生物学的特性を共有する。IL-13受容体（IL-13R α 1とIL-4R α のヘテロ二量）は、喘息と関係があると見なされる、白血球サブセット（好酸球、好中球、B細胞、NK細胞）および構造的細胞（上皮性細胞、線維芽細胞、平滑筋）上で発現される。これらの細胞に対するIL-13の作用は、喘息の主要な特徴である、気道応答性亢進と、炎症と、線維症および粘液分泌過多をはじめとする根本的な気道の構造的変化とを促進する過程を刺激することである（Hershey, 2003）。

【0008】

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

【0009】

IL-13経路における遺伝的多形はまた、アトピーと喘息の双方とも関連付けられている；IL-13 Q130Rは、喘息、アトピー、および血清IgE上昇と関連付けられており（Heinzmann et al., 2000; Liu et al., 2000; Kauppi et al., 2001）、野生型IL-13よりも、IL-13受容体（R α 1）シグナル伝達および下流機能をより効率的に活性化する一方、デコイ受容体（R α 2）とは効率的に結合しない（Vladich et al., 2005）。アトピーおよび喘息のリスクと関連付けられている同様の多形性は、IL-13プロモーター（Howard et al., 2001およびvan der Pouw Kraan et al., 1999）、IL4R α （Howard et al., 2002

）、および I L - 1 3 受容体下流の主要シグナル伝達分子である S T A T 6 (T a m u r a e t a l . , 2 0 0 3) 中で観察されている。I L - 1 3 変種 (Q 1 3 0 R) およびこの変種に対する抗体は、国際公開第 0 1 / 6 2 9 3 3 号パンフレットで考察されている。

【 0 0 1 0 】

ヒトの喘息の諸相を模倣するモデルからの動物モデルデータは、I L - 1 3 が喘息表現型の発生と維持における主要媒介物であるという仮説を支持する。アレルギー未感作マウスの気道への組換え I L - 1 3 の投与は、A H R、気道炎症、および粘液生成をもたらす (W i l l s - K a r p e t a l . , 1 9 9 8 ; G r u n i g e t a l . , 1 9 9 8 ; V e n k a y y a e t a l . , 2 0 0 2)。同様の病態は、肺中で I L - 1 3 が選択的に過剰発現される遺伝子導入マウスでも見られるが、より長期の I L - 1 3 への曝露は線維症もまたもたらす (Z h u e t a l . , 1 9 9 9)。同じ「喘息」表現型は、感作マウスにおけるアレルギー挑戦に続いて生じ、これもまた I L - 1 3 と関連付けられている。強力な I L - 1 3 中和剤である可溶性 I L - 1 3 R α 2 は、A H R、粘液分泌過多、および肺炎を阻害することが示されている (W i l l s - K a r p e t a l . , 1 9 9 8 ; G r u n i g e t a l . , 1 9 9 8)。N H P 断片抗原による挑戦研究はまた、I L - 1 3 中和抗体の抗炎症効果も示した (B r e e e t a l . , 2 0 0 7)。

【 0 0 1 1 】

それに対して I L - 1 3 が作用することが知られている、喘息に関与する細胞の範囲、そしてこのインターロイキンに帰するとされる病原性機能を考えると、喘息における I L - 1 3 の重要な役割が予測され得る。患者における I L - 1 3 発現と疾患重症度の間の関係性の証拠と相まって (S a h a e t a l . , 2 0 0 8)、I L - 1 3 の中和は、喘息治療の信ずるに足るアプローチである。

【 0 0 1 2 】

慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) は、様々な程度の慢性気管支炎、末梢気道疾患、および肺気腫がある患者集団を含み、現行の喘息ベースの治療法に対する反応性が乏しい、進行性の不可逆的肺機能低下によって特徴付けられる。C O P D の発生率は近年劇的に上昇しており、世界的な死因の第 4 位になっている (世界保健機関)。したがって C O P D は、大きな未だ満たされない医療上の必要性に相当する。C O P D の根本的原因是は、不明のところが多いままである。C O P D および喘息に共通する易罹患性があり、そのため双方の障害の発症に、同様の機構が寄与し得ることが提案されている。

【 0 0 1 3 】

マウス肺中の I L - 1 3 の過剰発現は、肺気腫、粘液生成上昇、および炎症を引き起こし、ヒト C O P D の諸相を反映することが実証されている。さらにアレルギー性炎症のマウスモデルにおける I L - 1 3 依存性応答である A H R は、喫煙者における肺機能低下の前兆となることが示されている。I L - 1 3 プロモーター多形性と C O P D 易罹患性との関連性もまた、確立されている。

【 0 0 1 4 】

したがって徴候は、特に A H R および好酸球増加症をはじめとする喘息様の特徴がある患者において、I L - 1 3 が C O P D 発病に重要な役割を果たすことを示している。I L - 1 3 の m R N A レベルは、報告される肺疾患がない対象の肺サンプルと比べて、C O P D 病歴がある対象からの剖検組織サンプルでより高いことが示されている。別の研究では、C O P D 患者からの肺末梢部切片の免疫組織化学的検査によって、I L - 1 3 のレベル上昇が実証される。

【 0 0 1 5 】

I L - 1 3 は、その他の線維症の病状と関連付けられている。I L - 1 3 のレベル増大は、全身性硬化症がある患者の血清中、およびその他の形態の肺線維症に罹患した患者からの B A L サンプル中で測定されている。同様に、マウス肺中の I L - 1 3 の過剰発現が、明白な線維症をもたらすことが報告されている。肺以外の組織中の線維症に対する I L

ー 1 3 の貢献度は、寄生虫誘発肝臓線維症のマウスモデルにおいて広範に研究されている。

【 0 0 1 6 】

トラロキヌマブ (I g G 4 モノクローナル抗体) は、ヒト I L - 1 3 に対して 1 6 5 p M の親和性がある、高度に強力かつ特異的な I L - 1 3 中和抗体であり、ヒトおよびカンクイザル I L - 1 3 をほぼ同等の効力で中和するが、マウス I L - 1 3 、または I L - 1 3 の最も相同的なサイトカインである I L - 4 を中和しない。 C A T - 3 5 4 はまた、アトピーおよび喘息と関連付けられている変種 I L - 1 3 である Q 1 3 0 R 、ならびに内在性 (哺乳類グリコシル化) ヒト I L - 1 3 を中和する。トラロキヌマブ (B A K 5 0 2 G 9) は、参照によって本明細書に援用する、国際公開第 2 0 0 5 / 0 0 7 6 9 9 号パンフレットに記載される。

10

【 0 0 1 7 】

喘息、COPD または肺線維症に起因することもある、肺機能障害がある対象において、特に F E V ₁ または F V C による評価としての肺機能低下の改善、維持または低減のために、I L - 1 3 拮抗薬、特にトラロキヌマブ、またはその I L - 1 3 中和断片などの抗 I L - 1 3 抗体を提供することが、本発明の目的である。例えば痰中の検出可能な I L - 1 3 に基づいて、気道 I L - 1 3 が上方制御されている対象における喘息治療のために、I L - 1 3 拮抗薬を提供することも本発明のさらなる目的である。I L - 1 3 拮抗薬による治療から利益を受ける見込みのある喘息を有する対象を同定する方法を提供することも本発明のさらなる目的であり、前記対象は、例えば痰中の検出可能な I L - 1 3 に基づいて、気道 I L - 1 3 が上方制御されている。

20

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 8 】

本発明は、肺機能障害がある対象において、肺機能低下率を改善し、維持し、または低減させるための I L - 1 3 拮抗薬を提供する。

【 0 0 1 9 】

本発明は、I L - 1 3 拮抗薬を、肺機能低下率を改善し、維持し、または低減させるのに十分な量で対象に投与するステップを含んでなる、肺機能障害がある対象を治療する方法を提供する。

【 0 0 2 0 】

本発明は、それを必要とする対象において、肺機能低下率を改善し、維持し、または低減させる、肺機能障害を治療するための薬剤の製造における I L - 1 3 拮抗薬の使用を提供する。

30

【 0 0 2 1 】

本発明は、I L - 1 3 拮抗薬を対象に投与するステップを含んでなる、肺機能障害がある対象において肺機能低下率を改善し、維持し、または低減させる方法を提供する。

【 0 0 2 2 】

さらに本発明は、肺機能障害がある対象において肺機能低下率を改善し、維持し、または低減させる、I L - 1 3 拮抗薬と薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる、肺機能障害を治療するための組成物を提供する。

40

【 0 0 2 3 】

本発明は、例えば痰中の検出可能な I L - 1 3 に基づいて、気道 I L - 1 3 が上方制御されている対象において喘息を治療するための I L - 1 3 拮抗薬を提供する。

【 0 0 2 4 】

本発明は、I L - 1 3 拮抗薬を、喘息症状を改善するのに十分な量で対象に投与するステップを含んでなる、痰中に検出可能な I L - 1 3 を有する対象において喘息を治療する方法を提供する。

【 0 0 2 5 】

本発明は、痰中に検出可能な I L - 1 3 を有する対象において喘息を治療するための薬剤の製造における、I L - 1 3 拮抗薬の使用を提供する。

50

【0026】

本発明は、対象からの痰サンプル中の I L - 1 3 の存在を検査するステップを含んでなる、I L - 1 3 拮抗薬による治療から利益を受ける見込みのある喘息を有する対象を同定する方法を提供し、痰中に検出可能な I L - 1 3 がある対象は、I L - 1 3 拮抗薬での治療から利益を受ける見込みがある。

【0027】

喘息治療に対する有益な応答は、例えば A C Q - 6 のような A C Q 法、および／または本明細書に記載されるようなスパイロメトリーアセスメントなどの喘息症状の検討によって、評価されてもよい。I L - 1 3 拮抗薬による治療から利益を受ける対象は、喘息症状の回復を経験する。本明細書に記載されるように、痰中に検出可能な I L - 1 3 がある喘息を有する対象は、I L - 1 3 拮抗薬による治療に続いて、喘息症状の回復を経験する。本明細書に記載される治療および使用方法は、I L - 1 3 拮抗薬による対象の治療に先だって、対象からの痰サンプルを I L - 1 3 の存在について検査するステップを含んでなってもよい。発明者らは、本明細書に記載されるように、痰中の I L - 1 3 の存在が、I L - 1 3 拮抗薬治療が特に有益な喘息患者の小集団を特徴づけることを発見した。

【0028】

本発明は、痰中に検出可能な I L - 1 3 を有する対象において喘息を治療ための、I L - 1 3 拮抗薬と薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる組成物を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0029】

したがって本発明に従って使用される、本発明に従った医薬組成物は、活性成分に加えて、薬学的に許容可能な賦形剤、キャリア、緩衝液、安定剤または当業者に良く知られているその他の材料を含んでなってもよい。このような材料は無毒であるべきで、活性成分の有効性に干渉してはならない。キャリアまたはその他の材料の正確な性質は投与経路に左右され、それは経口であってもよく、または例えば静脈内などの注射であってもよい。注射のためには、活性成分は、発熱物質を含まず、適切な p H、等張性、および安定性を有する、非経口的に許容可能な水溶液の形態である。必要に応じて、保存料、安定剤、緩衝液、抗酸化剤および／またはその他の添加剤が含まれてもよい。

【0030】

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

【0031】

特に好ましい実施形態では、50 m M の酢酸ナトリウム、85 m M の塩化ナトリウム、0.01 % (w / v) の植物由来ポリソルベート 80、p H 5.5 の中に、トラロキヌマブが 150 m g / m L で配合される。

【0032】

本発明に従った組成物は、治療される病状次第で、単独で、またはその他の治療と組み合わせて同時または逐次のいずれかで、投与されてもよい。

【0033】

治療は、例えば皮下、または静脈内注射によって、または吸入によって行われてもよい。治療は、診療所における使用に限定されないことが想定される。したがって投与装置を使用した皮下注射が、想定される。

【0034】

したがって本発明は、それを必要とする対象において、肺機能低下率を改善し、維持し

10

20

30

40

50

、または低減させる、肺機能障害を治療するための I L - 1 3 拮抗薬を含んでなる投与装置もまた提供する。投与装置は、それを必要とする対象において、肺機能低下率を改善し、維持し、または低減させる、肺機能障害を治療するための I L - 1 3 拮抗薬と薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる組成物を含んでなってもよい。

【0035】

本発明はまた、痰中に検出可能な I L - 1 3 を有する対象において喘息を治療するための、I L - 1 3 拮抗薬を含んでなる投与装置を提供する。投与装置は、痰中に検出可能な I L - 1 3 を有する対象において喘息を治療するための、I L - 1 3 拮抗薬と薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる組成物を含んでなってもよい。

【0036】

本発明のいくつかの実施形態では、痰中の I L - 1 3 の検出可能なレベルは、 $\geq 1 \text{ pg/mL}$ の I L - 1 3 の存在であってもよい。痰中の I L - 1 3 の存在は、E L I S A 法を使用して検出され得る。E L I S A 法を使用した定量化の限界は約 1 pg/mL であり、したがって痰中の I L - 1 3 濃度が $< 1 \text{ pg/mL}$ である対象は、痰中に検出可能な I L - 1 3 を有すると見なされないこともある。痰中の I L - 1 3 の検出に適する方法としては、以下が挙げられる。ウエスタンブロットと、質量分析法、M A L D I - T O F、および 2 D - D I G E などのプロテオーム技術；複数 R N A またはタンパク質標的の同時検出および定量化を可能にする x M A P 技術（マルチアナライトプロファイリングビーズ）に基づく、L u m i n e x（登録商標）アッセイ（L u m i n e x C o r p. , A u s t i n, T X, U S A）の形式の E L I S A をはじめとする、抗体または受容体ベースのタンパク質同定技術；電気化学発光検出を用いる M S D（登録商標）サイトカインアッセイ（M e s o S c a l e D i s c o v e r y, G a i t h e r s b u r g, M D, U S A）の形式で、単一サンプル中における最高 100 件のユニークなアッセイの多重化を効率的に可能にする、フローサイトメーター、蛍光染色微小球（ビーズ）、レーザー、およびデジタルシグナル処理を組み合わせた x M A P システム；I L - 1 3 中和試薬または S T A T - 6 リン酸化によってブロックされる T F 1 増殖と、例えばエオタキシン、T A R C、M C P 4 などの下流媒介物の測定などの、痰中の I L - 1 3 を同定するための痰による（s p u t u m - d r i v e n）細胞ベースアッセイ。痰中の検出可能な I L - 1 3 レベルに相当する量は、上述のいずれかなどの当該技術分野で公知の方法の既知の定量限界が原因で変動してもよく、または上述の当該技術分野で公知の方法、または I L - 1 3 のような分子のレベルを検出するのに適切なその他の方法の定量限界の改良に基づいて、さらに精緻化されてもよい。

【0037】

本発明に従った投与装置は、「自宅」投与を可能にするようにデザインされてもよい、皮下投与用の充填済みシリンジおよび自己注射装置から選択されてもよい。

【0038】

喘息、C O P D、および I P F などの呼吸器疾患では、肺機能検査（P F T）を使用して、肺機能を評価し、肺の損傷量を定量化する；P F T はまた、肺疾患の進行および治療有効性を評価するためにも使用し得る。スパイロメトリー検査は、全ての肺機能検査中で最も一般的に使用される。これは都合良い非侵襲手順であり、通常、ハンドヘルド肺活量計によって実施される。これは常態では、臨床医が呼吸困難の診断を試みる際の第一選択である。スパイロメトリーは、患者が全ての空気を吐き出した後に、深く吸気することを要し；次に、肺から全ての空気を吐き出す、迅速な呼気がそれに続く。スパイロメトリー検査の結果は変動するが、標準化された健康な集団の予測値に基づいている。

【0039】

スパイロメトリー検査の共通用語は、次のとおり：V C - 肺活量、これは最大限の吸気後に、肺から努力して吐き出し得る空気量である。

【0040】

F V C - 努力肺活量、これは可能な限り深く呼吸した後に、肺から努力して吐き出し得る空気量である。

【0041】

FEV₁－1秒間努力呼気肺活量、これは努力呼気の最初の1秒間で、肺から努力して吐き出し得る空気量である。

【0042】

分数で表されるFEV₁とFVCの比率であるFEV₁/FVC（以前はこれは百分率で表された）、これは努力呼気の最初の1秒間で、肺から全空気量のどの程度が吐き出されるかを示す。

【0043】

PEF最大呼気流量、これは特に喘息およびCOPDにおいて、治療が気道疾患を改善する上で効果的かどうかを判断する尺度として使用される。

10

【0044】

FEF努力呼気流量、これはどのくらいの空気が肺から吐き出され得るかの尺度であり；これは太い気道の閉塞の指標である。

【0045】

MVV最大換気量、この値は、患者に12秒間内で可能な限り迅速かつ完全に吸気および呼気させて測定される。結果は、呼吸に使用される筋肉の状態、肺の硬化度、そして呼吸時に気道に抵抗があるかどうかを反映する。この検査は、外科手術に先だって患者の肺がどの程度強力かを示す。患者がこの検査において能力不良を示す場合、それは、外科手術後に呼吸器合併症が現れ得ることを示唆する。

【0046】

喘息では、スパイロメトリーを使用した肺機能測定、特にFEV₁および／または最大呼気流量の測定が、診断とモニタリングの双方で使用され、気流制限が確認されて、気管支拡張剤投与に続く肺機能異常の可逆性が実証される。喘息診断を示唆する1秒間努力呼気肺活量（FEV₁）の可逆性の程度は、気管支拡張剤前の値から $\geq 12\%$ および $\geq 200\text{ mL}$ であると一般に認められている。多くの肺疾患は、FEV₁の低減をもたらすこともあるので、喘息における気流制限の有用なアセスメントは、FEV₁と努力肺活量（FVC）との比率である。FEV₁/FVC比は、常態では $> 0.75 \sim 0.80$ であり、小児では場合により > 0.90 である。より低い値は、気流制限を示唆する。PEF測定は、ピーク流量計を使用して行われ、喘息の診断とモニタリングの有用な補助でもある。

20

「可逆性」および「変動性」という用語は、自然発生的に、または治療に応じて発生する、気流制限の変化に付随して起こる症状の変化を指す。可逆性という用語は、概して、例えば $200 \sim 400 \mu\text{g}$ のサルブタモール（アルブテロール）などの速効型気管支拡張剤の吸入後の数分以内に測定されるFEV₁（またはPEF）の迅速な改善、または糖質コルチコステロイドの吸入などの効果的なコントロール剤治療の導入後、数日間または数週間にもわたるより持続性の改善に適用される。変動性は、経時的に起きる、症状および肺機能の改善または悪化を指す。変動性は、（それが日周変動と称される場合）1日の間に、日毎に、月毎に、または季節毎に生じてよい。

30

【0047】

本発明に従って、肺機能は、例えば当該技術分野の標準法を使用したFEV₁（喘息）および／またはFVC（COPD/IPF）の測定など、スパイロメトリーによって評価されることが、特に好ましい。

40

【0048】

FEV₁は、ATS/ERS推奨2005（Eur Respir J；26：319－338）に従ったプロトコルを使用して、Masterscope（登録商標）CT肺活量計を使用して測定し得る。FEV₁は、完全吸気状態から、努力呼気の最初の1秒間で吐き出される最大空気量であり、BTSPS（体温（すなわち 37°C ）、環境気圧、水蒸気飽和）におけるリットルで表される。FVCは、最大吸気から最大限の努力によって吐き出される最大空気量、すなわち最大限の呼気努力によって行われる肺活量であり、体温、水蒸気で飽和された環境気圧におけるリットルで表される。

【0049】

50

喘息では、本発明に従った I L-13 拮抗薬を用いて肺機能障害を治療し、肺機能を改善してもよい。F E V₁ によって評価される場合、改善は、少なくとも 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18% など、例えば 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18% など、好ましくは 5% ~ 18% の範囲内である、ベースラインからの F E V₁ 変化の平均百分率として表し得る。

【0050】

C O P D または I P F では、本発明に従った I L-13 拮抗薬を用いて肺機能障害を治療し、肺機能低下率を維持しまたは遅延させてもよい。

【0051】

本発明の特定の実施形態では、対象における喘息の回復は、夜間覚醒、起床時症状、活動制限、息切れ、喘鳴、および短時間作用型 β_2 作動薬の使用からなる群から選択される、1 つまたは複数の喘息症状の複合尺度によって評価される。対象における喘息の回復は、喘息コントロール質問票 A C Q-6 によって評価し得る（その内容全体を参照によって本明細書に援用する、Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur Respir J 1999; 14: 902-7 を参照されたい）。対象における喘息の回復は、I L-13 拮抗薬投与前のベースライン A C Q-6 スコアと比較した、A C Q-6 スコアの低下によって評価し得る。ベースラインスコアと比較して ≥ 0.5 の平均 A C Q-6 スコアの低下は、臨床的に重要な喘息の回復を示すと見なされるのに対し、 ≥ 1.5 のスコアはコントロール不良の喘息を示唆する。

【0052】

本発明の好ましい実施形態では、I L-13 拮抗薬は、抗ヒト I L-13 抗体またはそのヒト I L-13 結合断片である。好ましくは抗 I L-13 拮抗薬は、以下から選択される抗ヒト I L-13 抗体またはそのヒト I L-13 結合断片である。

(a) トラロキヌマブ (B A K 5 0 2 G 9、C A T-3 5 4) 抗体；

(b) C D R の H C D R 1、H C D R 2、H C D R 3、L C D R 1、L C D R 2、および L C D R 3 の組を含んでなる、ヒト抗体 V H ドメイン（配列番号 15）とヒト抗体 V L ドメイン（配列番号 16）とから構成される、抗体抗原結合部位を含んでなり、V H ドメインが H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 を含んでなり、V L ドメインが L C D R 1、L C D R 2、および L C D R 3 を含んでなり、H C D R 1 が配列番号 7 のアミノ酸配列を有し、H C D R 2 が配列番号 8 のアミノ酸配列を有し、H C D R 3 が配列番号 9 のアミノ酸配列を有し、L C D R 1 が配列番号 10 のアミノ酸配列を有し、L C D R 2 が配列番号 11 のアミノ酸配列を有し、L C D R 3 が配列番号 12 のアミノ酸配列を有する、トラロキヌマブのヒト I L-13 結合断片；

(c) C D R の H C D R 1、H C D R 2、H C D R 3、L C D R 1、L C D R 2、および L C D R 3 の組を含んでなる、ヒト抗体 V H ドメインとヒト抗体 V L ドメインとから構成される、抗体抗原結合部位を含んでなり、V H ドメインが H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 を含んでなり、V L ドメインが L C D R 1、L C D R 2、および L C D R 3 を含んでなり、H C D R 1 が配列番号 7 のアミノ酸配列を有し、H C D R 2 が配列番号 8 のアミノ酸配列を有し、H C D R 3 が配列番号 9 のアミノ酸配列を有し、L C D R 1 が配列番号 10 のアミノ酸配列を有し、L C D R 2 が配列番号 11 のアミノ酸配列を有し、L C D R 3 が配列番号 12 のアミノ酸配列を有する、トラロキヌマブのヒト I L-13 結合断片；

(d) ヒト抗体 V H ドメイン（配列番号 15）および／またはヒト抗体 V L ドメイン（配列番号 16）から構成される抗体抗原結合性部位を含んでなる、抗 I L-13 抗体またはそのヒト I L-13 結合断片；

(e) ヒト I L-13 との結合についてトラロキヌマブと競合する、抗体またはその I L-13 結合断片；

10

20

30

40

50

(f) ヒト I L-13 タンパク質の 99 位のアスパラギン酸から 132 位の C 末端アスパラギンまでのヒト I L-13 アミノ酸配列中のエピトープ (F S S L H V R D T K I E V A Q F V K D L L L H L K K L F R E G R F N) と結合できる、またはヒト I L-13 タンパク質の 106 位のアスパラギン酸から 132 位の C 末端アスパラギンまでのヒト I L-13 配列中のエピトープ (D T K I E V A Q F V K D L L L H L K K L F R E G R F N) と結合できる、抗体またはその I L-13 結合断片；および

(g) トラロキヌマブと共通する 1、2、3、4、5 または 6 個の C D R (配列番号 7、8、9、10、11、12) を有する、抗体またはその I L-13 結合断片。

【0053】

上述の抗ヒト I L-13 抗体またはそのヒト I L-13 結合断片の好ましい態様では、全ての抗体が I g G 4 である。

【0054】

本発明に従って、抗ヒト I L-13 抗体またはそのヒト I L-13 結合断片は、B A K 2 7 8 D 6 (配列番号 1、2、3、4、5、6)、B A K 1 1 8 3 H 4 (配列番号 97、98、99、100、101、102)、B A K 1 1 6 7 F 0 2 (配列番号 64、65、66、67、68、69)、B A K 1 1 1 1 D 1 0 (配列番号 91、92、93、94、95、96)、B A K 1 1 6 6 G 0 2 (配列番号 67、68、69、70、71、72)、B A K 1 1 6 7 F 0 4 (配列番号 85、86、87、88、89、90)、B A K 1 1 8 4 C 8 (配列番号 73、74、75、76、77、78)、B A K 1 1 8 5 E 1 (配列番号 79、80、81、82、83、84)、および B A K 1 1 8 5 F 8 (配列番号 103、104、105、106、107、108) の C D R から選択される、1 つまたは複数の C D R、または全ての 6 つの C D R (H C D R 1、H C D R 2、H C D R 3、L C D R 1、L C D R 2、L C D R 3) の組を含んでなってもよい。

【0055】

本発明の方法、使用、組成物または装置は、B A K 2 7 8 D 6、B A K 1 1 8 3 H 4、B A K 1 1 6 7 F 0 2、B A K 1 1 1 1 D 1 0、B A K 1 1 6 6 G 0 2、B A K 1 1 6 7 F 0 4、B A K 1 1 8 4 C 8、B A K 1 1 8 5 E 1、および B A K 1 1 8 5 F 8 の H C D R の組および／または L C D R の組から選択される、C D R の組を含んでなる V H ドメインおよび／または C D R の組を含んでなる V L ドメインを含んでなる、抗ヒト I L-13 抗体、またはそのヒト I L-13 結合断片を含んでなってもよい。

【0056】

抗ヒト I L-13 抗体またはそのヒト I L-13 結合断片は、B A K 2 7 8 D 6 (V H 配列番号 13、V L 配列番号 14)、B A K 1 1 8 3 H 4 (V H 配列番号 37、V L 配列番号 38)、B A K 1 1 6 7 F 0 2 (V H 配列番号 35、V L 配列番号 36)、B A K 1 1 1 1 D 1 0 (V H 配列番号 41、V L 配列番号 42)、B A K 1 1 6 6 G 0 2 (V H 配列番号 53、V L 配列番号 54)、B A K 1 1 6 7 F 0 4 (V H 配列番号 43、V L 配列番号 44)、B A K 1 1 8 4 C 8 (V H 配列番号 45、V L 配列番号 46)、B A K 1 1 8 5 E 1 (V H 配列番号 47、V L 配列番号 48)、および B A K 1 1 8 5 F 8 (V H 配列番号 49、V L 配列番号 50) から選択されるクローンの V H および V L を含んでなってもよい。

【0057】

抗ヒト I L-13 抗体またはそのヒト I L-13 結合断片は、生殖細胞系フレームワーク内の V H ドメインの H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 および／または生殖細胞系フレームワーク内の V L ドメインの L C D R 1、L C D R 2、および L C D R 3 を有してもよい。V H 生殖細胞系フレームワークは、V H 1 D P 1 4 であり得る。V L 生殖細胞系フレームワークは、V L γ 3 3 H であり得る。

【0058】

抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片は、その中で130位のアルギニンがグルタミンによって置き換えられている、ヒトIL-13変種に結合してもよい。抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片は、アカゲザルまたはカンクイザルIL-13などの非ヒト霊長類IL-13に結合してもよい。

【0059】

本発明に従って用いられてもよいその他のIL-13拮抗薬としては、以下が挙げられる。

(a) レプリキズマブ (MILR1444A/RG3637、Roche/Genentech)、ABT-308 (Abbott)、GSK679586 (GlaxoSmithKline) ; QAX576 (Novartis) などの抗ヒトIL-13抗体、

(b) Merck MK6105などの抗ヒトIL-13R α 1抗体；

(c) IL-13 PE38QQRなどのIL-13-毒素複合体；

(d) Aerovant (商標) (Aerovance) (修飾IL-4) などのIL-4突然変異タンパク質；

(e) Regeneron-668 (Regeneron) などの抗IL-4R α 抗体；

(f) AIR645 (IL-4R α に対抗する二本鎖オリゴヌクレオチド) などの核酸；
および

(g) Domantisの09/10およびDOM-1000PなどのIL-4/IL-13二重特異性抗体。

【0060】

本発明のいくつかの態様では、抗IL-13拮抗薬は、IL-4とIL4R α の間の相互作用の拮抗薬でないことが好ましく、好ましくはIL-13拮抗薬はAMG317 (Amgen) などの抗IL-4R α 抗体でない。

【0061】

好ましくは抗IL-13拮抗薬は、抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片である。

【0062】

好ましくは、本発明で用いられる抗体またはその結合断片は、免疫グロブリン分子、モノクローナル抗体、キメラ抗体、CDRグラフト抗体、ヒト化抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、ジスルフィド結合Fv、scFv、単ドメイン抗体、二重特異性抗体 (diabody)、多特異性抗体、二重特異性抗体 (dual-specific antibody)、および二重特異性抗体 (bispecific antibody) からなる群から選択される。

【0063】

本発明に従って治療される対象は、喘息、COPD、または特発性肺線維症 (IPF) に付随する肺機能障害を有してもよい。喘息は、アトピー性喘息、非アトピー性喘息、中等症から重症の喘息、吸入または経口コルチコステロイドによってコントロール不良の中等症から重症の喘息、およびGINAスコア5、4、3、2、または1の喘息に分類されてもよい。喘息を有する対象は、吸入コルチコステロイド、長時間作用型 β 2拮抗薬 (LABA)、テオフィリン、ロイコトリエン拮抗薬、および経口コルチコステロイドから選択される、1つまたは複数のさらなる治療薬による同時治療を受けてもよい。

【0064】

肺機能障害は、GOLD分類II、III、およびIVによって規定される中等症から重症のCOPDなどのCOPDに付随してもよい。COPDの診断に必要なスパイロメトリ基準は、気管支拡張剤後の0.7未満のFEV₁/FVC比である。COPD重症度のGOLDスパイロメトリ基準は、次のようである。

【0065】

【表 1】

I: 軽症 COPD	FEV1/FVC < 0.7	FEV1 $\geq$ 予測の 80%	この段階では、患者は、彼らの肺機能が異常であることに気付かないこともある。
II: 中等症 COPD	FEV1/FVC < 0.7	予測の 50% $\leq$ FEV1 < 予測の 80%	症状は通常、この段階で進行し、典型的に労作時に息切れが起きる。
III: 重症 COPD	FEV1/FVC < 0.7	予測の 30% $\leq$ FEV1 < 予測の 50%	息切れは、典型的にこの段階で悪化し、患者の日常活動が制限されることが多い。この段階で特に、増悪の始まりが見られる。
IV: 非常に重篤な COPD	FEV1/FVC < 0.7	FEV1 < 予測の 30% または FEV1 < 予測の 50%に加えて慢性呼吸不全	この段階では、生活の質が非常に明らかに損なわれ、増悪は生命にかかわることもある。

10

【0066】

COPDがある対象は、吸入コルチコステロイド、LABA、テオフィリン、経口コルチコステロイド、チオトロピウム、およびロフルミラストから選択される、1つまたは複数のさらなる治療薬による同時治療を受けてもよい。

20

【0067】

肺機能障害は、特発性肺線維症に付随することもあり；IPFがある対象は、吸入コルチコステロイド、LABA、テオフィリン、ロイコトリエン拮抗薬、経口コルチコステロイド、およびピルフェニドンから選択される、1つまたは複数のさらなる治療薬による同時治療を受けてもよい。

【0068】

したがって本明細書に記載されるIL-13拮抗薬またはIL-13拮抗薬を含んでなる組成物は、治療される病状次第で、単独で、またはその他の治療と組み合わせて、同時または逐次のいずれかで、投与されてもよい。

30

【0069】

本発明のいくつかの態様では、肺機能障害がある対象はステロイド未感作である。

【0070】

好ましい実施形態では、抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片であるIL-13拮抗薬は、100～800mgの範囲内の用量、好ましくは100～600mgの範囲内の用量で皮下投与され；または100～1800mgの範囲内の用量、好ましくは200～1600mgの範囲内の用量、最も好ましくは約1500mgで静脈内投与される。好ましくは抗ヒトIL-13抗体は、本明細書に記載されるようなトラロキヌマブまたはその変種またはそのヒトIL-13結合断片である。皮下投与の適切な単位用量は、150、300、および600mgから選択されてもよく、好ましくは2週間または4週間の間隔で投与される。静脈内投与の適切な単位用量は、1000、1200、1400、1500、1600、1700、および1800mgから選択されてもよく、好ましくは2週間または4週間の間隔で投与され、最も好ましくは4週間の間隔で投与される。好ましくはIL-13拮抗薬は、抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片であり、より好ましくは抗ヒトIL-13抗体は、本明細書に記載されるようなトラロキヌマブまたはその変種またはそのヒトIL-13結合断片であり、1mg/kg～30mg/kgの範囲内のmg/kg用量で投与される。

40

【0071】

対象は、成人、または若年成人（12～18歳）であってもよいが、本発明はまた、年齢12歳未満の小児科対象において、肺機能低下率を改善し、維持し、または低減させる

50

ために用いられてもよい。

【0072】

I L-13拮抗薬、好ましくは抗ヒトI L-13抗体またはそのヒトI L-13結合断片、より好ましくは抗ヒトI L-13抗体は、本明細書に記載されるようなトラロキヌマブまたはその変種またはそのヒトI L-13結合断片であり、本発明に従って1、2、3、4、6、8、10、および12週間毎から選択される頻度で投与されてもよく、好ましい投与間隔は2週間毎または4週間毎である。

【0073】

概して、喘息対象における肺機能改善は、本発明に従った治療開始に続いて15日目までに検出され得る。

10

【0074】

驚くことに、発明者らは、2週間の投与間隔で150mg、300mgまたは600mg用量の皮下投与によってトラロキヌマブが投与された、中等症から重症の喘息患者（GINA4または5）において、FEV₁測定によるスパイロメトリーによる評価で肺機能の改善を見出した。抗ヒトI L-13抗体が、喘息患者において肺機能を改善することは、これまで報告されていないと考えられる。FEV₁による評価での肺機能改善の初期の開始は、トラロキヌマブで治療された喘息対象で見られ、FEV₁スコアの改善は、最初のトラロキヌマブ投与の15日後に検出可能であった。さらにFEV₁スコアの改善は、投与されたトラロキヌマブの用量と相関することが分かった。治療開始前に測定されたベースライン測定値と比較したFEV₁スコアの平均改善は、150mg処置群では8%、300mg処置群では13.3%、600mg処置群では15.2%であった。全てのトラロキヌマブ処置群を合わせたFEV₁の平均改善は、12.2%であった。

20

【0075】

したがって発明者らは、例えばFEV₁の測定などのスパイロメトリーによる評価での肺機能改善が、抗I L-13拮抗薬を使用した、好ましくは、例えば本明細書に記載されるような、トラロキヌマブまたはその変種またはそのヒトI L-13結合断片などの抗ヒトI L-13抗体またはそのヒトI L-13結合断片を使用した、喘息治療に対する対象の応答の指標として使用し得ることを発見した。

【0076】

したがって本発明は、
(a) 治療前に、スパイロメトリー法によって肺機能を評価するステップと、
(b) 治療後に、スパイロメトリー法によって肺機能を評価するステップと
を含んでなる、喘息におけるI L-13拮抗薬治療に対する対象の応答を検出する方法をさらに提供し、
(c) 肺機能改善は、治療に対する有益な応答を示唆する。

30

【0077】

FEV₁および／またはPEFの測定によって、肺機能を評価することが好ましい。好ましくは治療後の肺機能アセスメントは、治療開始の少なくとも15日後に実施される。

【0078】

本発明の好ましい態様では、I L-13拮抗薬は抗ヒトI L-13抗体であり、より好ましくは抗ヒトI L-13抗体は、本明細書に記載されるトラロキヌマブまたはその変種またはそのヒトI L-13結合断片であり、好ましくは皮下投与によって投与され、好ましい用量は150mg、300mgまたは600mgであり、好ましい投与間隔は2または4週間である。好ましくは、治療開始の少なくとも15日後、および／または治療休止の12週間後までに測定された、治療に続くベースラインと比較した肺機能改善は、8%～16%の範囲内である。

40

【0079】

好ましくは、本明細書に記載される150mgのトラロキヌマブまたはその変種またはそのヒトI L-13結合断片の2週間間隔の皮下投与に続く、FEV₁測定による評価でのベースラインからの肺機能の改善は、例えば約8%などの約6～約10%の範囲内であ

50

る。好ましくは、治療後の肺機能アセスメントは、治療開始の少なくとも15日後に、および／または治療休止後12週間まで実施される。

【0080】

好ましくは、本明細書に記載される300mgのトラロキヌマブまたはその変種またはそのヒトIL-13結合断片の2週間間隔の皮下投与に続く、FEV₁測定による評価でのベースラインからの肺機能の改善は、例えば約13.3%などの約12～約14%の範囲内である。好ましくは、治療後の肺機能アセスメントは、治療開始の少なくとも15日後におよび／または治療休止の12週間後まで実施される。

【0081】

好ましくは、本明細書に記載される600mgのトラロキヌマブまたはその変種またはそのヒトIL-13結合断片の2週間間隔の皮下投与に続く、FEV₁測定による評価でのベースラインからの肺機能の改善は、例えば約15.2%などの約14～約16%の範囲内である。好ましくは、治療後の肺機能アセスメントは、治療開始の少なくとも15日後におよび／または治療休止の12週間後まで実施される。

【0082】

全対象は、最後のトラロキヌマブ投与の12週間後まで追跡調査され、127日目と169日目にスパイロメトリー検査を受けた。驚くことに、トラロキヌマブ処置対象で92日目に観察されたFEV₁の増大は、これらの双方の投与後の時点で維持された。169日目のFEV₁のベースラインからの平均変化は、プラセボ群で0.101Lであり、合わせた皮下トラロキヌマブ処置群では0.218Lであった(p=0.096)。92日目にVCおよびPEFで観察された数値の増大はまた、169日目にも維持された。この発見は、肺機能に対するトラロキヌマブの有益な効果が、治療休止の少なくとも12週間後の長期間にわたり、持続性であり得ることを示唆する。

【0083】

FEV₁に対するこの持続的効果は、初期「負荷」第1投与期間と、引き続く「維持」第2投与期間を提供する、本発明の投与計画を可能にする。負荷第1投与期間では、第2維持期間よりもさらに高い用量で投与されてもよい。負荷第1投与期間では、第2維持期間よりもさらに頻繁に投与されてもよい。したがって本発明は、IL-13拮抗薬（好ましくは抗ヒトIL-13抗体であり、より好ましくは抗ヒトIL-13抗体は、本明細書に記載されるトラロキヌマブまたはその変種またはそのヒトIL-13結合断片である）が、

(a) 例えば8、9、10、11、12、13、14、15、または16週間にわたる2週間毎の(Q2W)300mgの皮下投与と、それに続く3、4、5、または6週間毎の(Q4W)300mgの皮下投与；好ましくは12週間にわたる2週間毎の(Q2W)300mgと、それに続く4週間毎の(Q4W)300mgの皮下投与などの、第1の期間にわたる第1の投与間隔での第1の用量、次に第2の期間にわたる（第1の投与間隔よりも長い）第2の投与間隔での第1の用量；または

(b) 例えば8、9、10、11、12、13、14、15、または16週間にわたる2週間毎の(Q2W)300mgの皮下投与と、それに続く2週間毎の(Q2W)150mgの皮下投与；好ましくは12週間にわたる2週間毎の(Q2W)300mgと、それに続く2週間毎の(Q2W)150mgの皮下投与などの、第1の期間にわたる第1の投与間隔での第1の用量、次に第1の投与間隔での（第1の用量よりも低い）第2の用量；

(c) 例えば8、9、10、11、12、13、14、15、または16週間にわたる2週間毎の(Q2W)300mgの皮下投与と、それに続く3、4、5、または6週間毎の150mgの皮下投与；好ましくは12週間にわたる2週間毎の(Q2W)300mgと、それに続く4週間毎の(Q4W)150mgの皮下投与などの、第1の投与間隔での第1の用量、次に（第1の投与間隔よりも長い）第2の投与間隔での（第1の用量よりも低い）第2の用量

で投与される、投与計画を提供する。

【0084】

I L-13拮抗薬がトラロキヌマブまたはその変種またはそのヒト I L-13結合断片である場合、投与計画は、（例えば12週間にわたる2週間毎の（Q2W） $2 \times 150 \text{ mg}$ の皮下注射と、それに続く4週間毎の（Q4W）として） 300 mg の投与であってもよい。このような投与計画で使用するのに適したトラロキヌマブ配合物は、本明細書に記載される。

【図面の簡単な説明】

【0085】

【図1】コントロール不良の中等症から重症の持続型喘息がある成人被検者における、トラロキヌマブ（CAT-354）の3つの皮下治療計画の有効性及び安全性を評価するための、第2a相無作為化二重盲検プラセボ対照パラレルアーム試験の治験流れ図である。

10

【図2a】FEV₁におけるベースラインからの平均変化である（評価可能集団）。治験92日目における、合わせたトラロキヌマブ群およびプラセボの気管支拡張剤前FEV₁のベースラインからの変化。

【図2b】FEV₁のベースラインからの変化である。治験92日目における、個々のトラロキヌマブ処置群（ 150 mg 、 300 mg 、または 600 mg の2週間毎皮下投与）およびプラセボの気管支拡張剤前FEV₁のベースラインからの変化。

【図3】治験92日目における、気管支拡張剤前FEV₁（L）のベースラインからの変化である。

【図4】治験92日目における、ベースラインでアトピー性に分類された対象の気管支拡張剤前FEV₁（L）のベースラインからの変化である。

20

【図5】治験92日目における、ベースラインで非アトピー性に分類された対象の気管支拡張剤前FEV₁（L）のベースラインからの変化である。

【図6】治験92日目における、気管支拡張剤前FEV₁のベースラインからの%予測での変化である。

【図7】気管支拡張剤前FEV₁のベースラインからの10%以上の変化を示す対象の百分率である。

【図8】治験92日目における、FVCのベースラインからの変化である。

【図9】治験92日目における、SABA使用のベースラインからの低下である。1日間に摂取された短時間作用型 β 作動薬（レスキュー治療）の「吸入」平均数の変化が比較される。

30

【図10a】FEV₁のベースラインからの平均変化（評価可能集団）、合わせたトラロキヌマブ群（ 150 mg 、 300 mg 、または 600 mg 用量の2週間毎皮下投与）およびプラセボの、気管支拡張剤前FEV₁のベースラインから治験169日目までの変化である。

【図10b】FEV₁のベースラインからの変化、個々のトラロキヌマブ処置群（ 150 mg 、 300 mg 、または 600 mg 用量の2週間毎皮下投与）およびプラセボの、気管支拡張剤前FEV₁のベースラインから治験169日目までの変化である。

【図11】平均（SD）ACQ-6スコアのベースラインからの経時的変化（評価可能集団）である。ACQ-6＝喘息コントロール質問票、個々の6項目のスコアの平均。

40

【図12】気管支拡張剤前FEV₁のベースラインからの経時的平均（SD）変化（評価可能集団）である。FEV₁＝1秒間の努力呼気肺活量。

【図13】ベースラインで痰サンプルを提供した亜集団（ $n=56$ ）中のACQ-6スコアのベースラインからの経時的平均（SD）変化（評価可能集団）である。プラセボ（痰：全て）は、プラセボで処置された対象（ $n=17$ ）である。トラロキヌマブ（痰：全て）は、トラロキヌマブで処置された対象（ $n=39$ ）である。トラロキヌマブ処置群（ $n=39$ ）は、測定可能 I L-13なし [トラロキヌマブ（痰 I L-13 $< 1 \text{ pg/mL}$ ）]、および測定可能 I L-13あり [トラロキヌマブ（痰 I L-13 $\geq 1 \text{ pg/mL}$ ）] に細分された。ACQ-6＝喘息コントロール質問票、個々の6項目のスコアの平均。

【図14】ベースラインで痰サンプルを提供した亜集団（ $n=56$ ）中の気管支拡張剤前

50

FEV₁のベースラインからの経時的平均(SD)変化(評価可能集団)である。プラセボ(痰:全て)は、プラセボで処置された対象(n=17)である。トラロキヌマブ(痰:全て)は、トラロキヌマブで処置された対象(n=39)である。トラロキヌマブ処置群(n=39)は、測定可能IL-13なし[トラロキヌマブ(痰IL-13<1pg/mL)]、および測定可能IL-13あり[トラロキヌマブ(痰IL-13≥1pg/mL)]に細分された。FEV₁=1秒間の努力呼気肺活量。

【実施例】

【0086】

実施例1:

治験デザイン

GINA4または5段階での最大限の治療にもかかわらず、喘息がコントロール不良で中等症から重症である持続性の患者において、IL-13の遮断が増悪を軽減し、疾患コントロールを改善する(レスキュー薬剤に対する必要性の低減と相まった喘息症状改善によって定義される)ことが提案された。

【0087】

コントロール不良の中等症から重症の持続型喘息がある成人対象において、第2a相無作為化二重盲検プラセボ対照パラレルアーム試験を実施して、インターロイキン13(IL-13)に対する組換えヒトモノクローナル抗体であるトラロキヌマブの3つの皮下(SC)治療計画の有効性および安全性を評価した。治験は、2週間の慣らし期間、12週間の治療期間、および12週間の経過観察期間を含んでなった。投与計画の選択および治療持続期間は、以前の臨床研究からのデータを使用した、薬物動態学モデル化およびシミュレーションに基づいた。この治験は、ClinicalTrials.gov番号NCT00873860で登録された。

【0088】

合計192人の対象を無作為化することが計画された。無作為化に先だって、対象は、Phadiatop検査(Laboratoire Pasteur Cerba, France; 複数吸入アレルゲンに対する特異的IgE抗体の存在を判定する、最も頻度の高い空気アレルゲン(ダニ、カビ、動物、牧草、雑草、および樹木)に対するアレルゲン特異的免疫グロブリンE(IgE)の蛍光酵素免疫測定法(FEIA))を使用して、アトピー性喘息状態によって階層化された。各階層中で、コンピュータ生成無作為化一覧(1:1:1)に従って、対象を3つのアーム(150mgトラロキヌマブまたはプラセボ、300mgトラロキヌマブまたはプラセボ、600mgトラロキヌマブまたはプラセボ)の1つに無作為化した。次に各アーム中で、コンピュータ生成無作為化一覧に従って、対象を積極的治療またはプラセボ(3:1)に無作為化した。研究治療は、大腿前部へのSC注射によって2週間毎に投与した。対象は、12週間にわたる7回の来院で、トラロキヌマブを1、2または4回SC注射(注射あたり150mg/1mL)された。全対象は、治験薬の最後の投与後12週間にわたり追跡調査した(169日間の治験)。治験薬は、その他の点では治験に関与しない非盲検の要員によって調剤され投与された。治験中、対象は、彼らの医師によって処方された治験前の喘息コントロール剤治療を継続した。対象および医師は、全体を通じて、治療割付について盲検化された。

【0089】

この治験の目的は、コントロール不良の中等症から重症の持続型喘息がある成人において、プラセボと対比した、治験92日目の喘息コントロールに対するトラロキヌマブの3つの(SC)治療計画の効果を評価することであった。治験の主要評価項目は、喘息コントロール質問票(ACQ-6)であった(Juniper et al. (1999))。肺機能測定、レスキュー薬剤使用、喘息増悪率、患者報告アウトカム(PRO)、および安全性が、二次評価項目であった。二次目的は、1秒間の努力呼気肺活量(FEV₁)および最大呼気流量(PEF)のパラメータを使用した、気流閉塞の変動性に対するSCトラロキヌマブの効果の評価を含んだ。

【0090】

10

20

30

40

50

主要組み入れ規準

男性または女性対象。

スクリーニング時に年齢 18～65 歳。

対象は $18 \sim 40 \text{ kg/m}^2$ の間の体型指数 (BMI) を有さなくてはならない。

スクリーニング評価をはじめとするあらゆるプロトコル関連手順を実施する前に、対象から書面によるインフォームドコンセントを得た。

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

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

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

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

日中喘息症状 ≥ 2 日/週

夜間覚醒 ≥ 1 夜/週

サルブタモール使用 ≥ 2 日/週。

1 回目および 3 回目の来院時の ACQ スコア ≥ 1.5 。

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

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

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

その他の点では、病歴および所属年齢群に対する理学的検査から健康とされる。

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

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

【0091】

主要除外基準

治験薬の任意のあらゆる成分に対する、既知のアレルギー歴または反応。

治験開始時の喘息以外の急性疾患。

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

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

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

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

本治験における治験薬の最初の投与前 6 ヶ月以内、または治験作用物質または生物学的製剤の 5 半減期以内のどちらかより長い期間中の、あらゆる任意の治験薬治療の投与、またはオマリズマブをはじめとするあらゆる任意の生物学的製剤の使用。

あらゆる既知の免疫不全疾患の病歴。

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

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

スクリーニングに先立つ4週間以内の生または弱毒化ワクチン接種。

治験中に対象の安全性を損なうこともある、介入疾患の既往歴または形跡。

研究者の見解で、心電図（ECG）における臨床的に有意な異常の病歴。

乳汁分泌（女性）

過去1年以内のアルコールまたは薬物乱用治療歴。

慢性閉塞性肺疾患（COPD）を示唆する病歴および ≥ 10 パッケイヤーの喫煙。

理学的検査における、あらゆる全身性疾患の形跡。

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

吸入された職業性物質または煙霧への既知の曝露。

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

法的に施設に収容された個人。

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

【0092】

標的患者集団

治験対象は、コントロール不良の中等症から重症の持続型喘息がある、年齢18～65歳の成人男女対象である。

【0093】

主要評価項目

喘息症状の複合尺度であるACQ-6（夜間覚醒、起床時症状、活動制限、息切れ、喘鳴、および短時間作用型 β_2 作動薬の使用）は、電子日記（e日記）を使用して、毎週記入された。主要評価項目は、平均ACQ-6スコアにおける、ベースラインから13週目までの変化であった。 ≥ 0.5 の平均ACQ-6スコアの低下が臨床的に重要と見なされるのに対し、 ≥ 1.5 のスコアはコントロール不良の喘息を示唆する（Juniper et al. (2006)）。

【0094】

二次評価項目

午前中の各治験来院時に、スパイロメトリーを実施した。気管支拡張剤前FEV₁、努力肺活量（FVC）、および最大呼気流量（PEF）を測定した。対象はまた、毎朝家庭でピーク流量検査を行った。

【0095】

本治験の目的で、喘息増悪は、全身性コルチコステロイドのバースト投与を要する悪化と定義された；この治験の目的で、特により詳細な定義では、喘息増悪（再発または新規）は、レスキュー薬剤の開始後に回復せず、研究者または保健医療提供者による全身性コルチコステロイド投与に至った、喘息症状（咳、喘鳴、胸部絞扼感、および／または息切れ）の漸進的増加、または最大呼気流量（PEF）または1秒間努力呼気肺活量（FEV₁）のベースラインからの $\geq 20\%$ の低下のいずれかと定義された。喘息コントロールのために維持経口コルチコステロイド（OCS）を投与される対象では、OCSバースト治療または静脈内コルチコステロイドが開始された場合に、喘息増悪が生じたと定義された。喘息増悪があった場合、各治験来院時に報告された。

【0096】

PRO記録は4項目日報喘息症状スコアと、標準化活動喘息の生活の質問票（AQLQ（S））を含んだ。

10

20

30

40

50

【0097】

有害事象（AE）があった場合、各治験来院時に記録された。スクリーニング時、1回目、3回目、および5回目の投与後、および13週間と24週目に日常実験室評価を行った。

【0098】

選択された治験施設において、ベースライン、および8週目と14週目に痰を誘発して採取した。ELISAシステム（Luminex（登録商標）Corp）を使用して、痰のIL-13含量を評価した。

【0099】

薬物動態学的アセスメント

薬物動態学的アセスメントのために、各投与に先だって、そして経過観察期間中に血液サンプルを採取した。遊離トラロキヌマブを検出するGyroLabアッセイプラットフォーム上で実施される免疫測定法を使用して、トラロキヌマブのトラフ値血清濃度（ C_{min} ）を測定した。この方法の血清中定量化の下限は $0.300\mu\text{g/mL}$ であり、 $<25\%$ 絶対相対誤差の正確度、および $<20\%CV$ （変動係数）の精度を示す。

【0100】

12週間の治療期間中に観察されたトラフ値血清濃度に基づいて、トラロキヌマブへの曝露は、 $150\sim600\text{mg}$ の範囲の用量にわたりほぼ比例的に増大した。13週目の平均（SD）血清濃度は、 150 、 300 、および 600mg のトラロキヌマブに対して、それぞれ 42.0 （ 16.3 ）、 86.8 （ 33.1 ）、および 156 （ 46.6 ） $\mu\text{g/mL}$ であった。各用量群内では、2週目から10週目の間に血清濃度がほぼ倍増し、中程度の蓄積に一致した。同等の血清濃度が10週目と12週目に観察され、10週目までに定常状態に達したことが示された。

【0101】

免疫原性

電気化学発光によって検出される、検証済み均質架橋免疫測定法を使用して血清抗薬剤抗体を測定するために、1回目の投与前と、13週目および24週目に血液サンプルを採取した。治験経過中に、血清抗薬剤抗体は検出されなかった。

【0102】

治験薬、用量

この治験では、144人の対象にトラロキヌマブをSC投与し、48人の対象にプラセボを投与して、合計192人の対象を無作為化することが計画された。 50mM の酢酸ナトリウム、 85mM の塩化ナトリウム、 0.01% （ w/v ）の植物由来ポリソルベート80、 $\text{pH}5.5$ 中に、トラロキヌマブが 150mg/mL で配合された。

処置アーム1：治験1、15、29、43、57、71、および85日目における2週間毎に1回の 150mg のSCトラロキヌマブ（ $n=48$ ）または 1mL のプラセボ（ $n=16$ ）

処置アーム2：治験1、15、29、43、57、71、および85日目における2週間毎に1回の 300mg のトラロキヌマブ（ $n=48$ ）または 2mL のプラセボ（ $n=16$ ）

処置アーム3：治験1、15、29、43、57、71、および85日目における2週間毎に1回の 600mg のトラロキヌマブ（ $n=48$ ）または 4mL のプラセボ（ $n=16$ ）。

【0103】

治験流れ図を図1に示す。この治験では、5つの対象集団を次のように分析した。

1. 包括解析（ITT）集団は、治験中で無作為化された全対象を含んだ。

2. 評価可能集団は、治験薬を少なくとも4回投与された全対象、ならびに治験薬を少なくとも1回投与されたが、安全性の理由から4回投与される前に治療を中断した対象を含んだ。主要有効性分析は、評価可能集団に基づいた。

3. プロトコル遵守（ATP）集団は、治験薬の全用量を投与され、治験92日目のA

10

20

30

40

50

C Qスコアがある全対象を含んだ。

4. 安全性解析集団は、治験薬を少なくとも1回投与された全対象を含んだ。

5. PK集団は、SCトラロキヌマブを投与されて十分な血清濃度測定数がある、安全性解析集団中の全対象を含んだ。

【0104】

【表2】

表1 被験者集団の要約

被験者集団	プラセボ	SCトラロキヌマブ				総計
		150 mg	300 mg	600 mg	小計	
全ての無作為化被験者	48	47	51	48	146	194
ITT 集団	48	47	51	48	146	194
評価可能集団	46	46	51	47	144	190
ATP 集団	44	45	47	44	136	180
安全性解析集団	47	47	51	48	146	193
PK 集団	47	47	51	48	146	193

ATP = プロトコル準拠; ITT = 包括解析; PK = 薬物動態

【0105】

FEV1は、ATS/ERS勧告2005 (Eur Respir J; 26:319-338)に従ったプロトコルを使用して、Masterscope (登録商標) CT肺活量計を使用して測定された。

【0106】

統計学的方法

主要評価項目に基づくサンプルサイズ計算は、統計学的ソフトウェアnQuery Advisor (登録商標) 6.01を使用して行われた。13週目の平均ACQ-6スコアのベースラインからの変化は、プラセボおよび合わせたトラロキヌマブ (150、300、および600mg) 群で、0.9の共通のSDでそれぞれ-0.5および-1.0と推測された。検出力80%で0.05の有意水準で、合わせたトラロキヌマブ群とプラセボの間の統計的有意差を検出するために、144人のサンプルサイズが必要であった。離脱者を見越して、192人の対象を無作為化することが計画された。

【0107】

評価可能集団は、治験薬を少なくとも4回投与された全対象、ならびに治験薬を少なくとも1回投与されたが、安全性の理由から4回投与される前に中断した対象を含んだ; 有効性分析報告は、この集団に基づいている。包括解析 (ITT) 集団は、全無作為化対象と定義された; 有効性確認分析は、この集団に対して行った。安全性解析集団は、治験薬を少なくとも1回投与された全対象を含んでなる。

【0108】

主要評価項目は、分散分析を使用した、合わせたトラロキヌマブ群 (すなわち150、300、および600mg) とプラセボ間における、平均ACQ-6スコアのベースラインから13週目までの変化の比較であった。主要有効性分析は、全対象が13週目の来院を終了した後、中間解析時に行った。2標本t検定を使用して、処置群間で、治験来院中のスパイロメトリーパラメータ測定のベースラインから13週目までの変化を比較した。有効性評価項目を24週目まで収集し、これらもまた上述したように分析した (治験チームと治験施設のどちらも24週目まで盲検化されたままであった)。各トラロキヌマブ用量とプラセボを比較する予備有効性分析を行い、多重比較調節は実施しなかった。合わせたトラロキヌマブ群および各用量について、プラセボと比較して (2標本t検定)、レスキューβ₂作動薬使用のベースラインから13週目および24週目までの変化について、事後分析を行った。アトピー性喘息状態によって定義される事後下位集団分析は、FEV

₁ のベースラインから 13 週目までの変化について行った。

【0109】

ACQ-6 および FEV₁ のベースラインからの変化の記述的事後分析は、ベースラインで痰サンプルが得られた対象下位集団において行った；検出可能な痰 IL-13 の存在または不在に照らして、対象を分析した。

【0110】

全対象が治験を終了した後に、安全性解析集団を使用して、安全性解析を行った。全ての安全性パラメータは、記述的に要約された。

【0111】

結果

10

治験は、2009 年 6 月から 2010 年 8 月にかけて行われた。194 人の対象が、ヨーロッパの 27 の治験施設で無作為化された。ほとんどの対象が、治験薬の 7 用量を全て投与された（プラセボ 95.7%；トラロキヌマブ 93.8%）。

【0112】

対象の傾向

この治験では、合計 194 人の対象が、欧州連合の 27 の治験施設で無作為化された；ルーマニア（n=77）の 10 施設、ブルガリア（n=52）の 6 施設、ポーランド（n=37）の 6 施設、ドイツ（n=21）の 4 施設、英国（n=7）の 1 施設。

【0113】

治験で無作為化された 194 人の対象の内、48 人の対象はプラセボ群に無作為化され、146 人の対象は 3 つの SC トラロキヌマブ処置群のうち 1 つに無作為化された（47 人の対象は 150 mg の SC トラロキヌマブ処置群、51 人の対象は 300 mg の SC トラロキヌマブ処置群、および 48 人の対象は 600 mg の SC トラロキヌマブ処置群）。

20

【0114】

人口学およびその他のベースライン特性

ベースライン人口学的特性を表 2 に要約する。対象集団の平均年齢は 47.3 歳（18～65 歳）であり、プラセボと SC トラロキヌマブ処置群の双方で平均年齢は同様であった（43.4～49.8 歳）。150 mg の SC トラロキヌマブ処置群（40.4%）を除いて、対象の大部分は女性（59.8%）であった。大多数の対象は白人（91.8%）であった。平均 BMI は 27.082 kg/m²（18.52～35.29 kg/m²）であり、プラセボと SC トラロキヌマブ処置群の双方で平均 BMI は同様であった（26.548～27.536 kg/m²）。

30

【0115】

【表 3】

表 2 ベースライン人口統計的特性 (ITT 集団)

パラメータ	プラセボ (N=48)	SCトラロキヌマブ				総計 (N=194)
		150 mg (N=47)	300 mg (N=51)	600 mg (N=48)	小計 (N=146)	
年齢 (歳)						
平均	47.2	43.4	48.7	49.8	47.4	47.3
SD	9.8	11.1	11	10.4	11.1	10.8
中央値	48	46	51	52	50	50
Min-Max	(23 - 65)	(18 - 64)	(19 - 65)	(25 - 65)	(18 - 65)	(18 - 65)
性別						
男性	15 (31.3%)	28 (59.6%)	15 (29.4%)	20 (41.7%)	63 (43.2%)	78 (40.2%)
女性	33 (68.8%)	19 (40.4%)	36 (70.6%)	28 (58.3%)	83 (56.8%)	116 (59.8%)
民族性						
ヒスパニック またはラテン系	1 (2.1%)	4 (8.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	5 (3.4%)	6 (3.1%)
非ヒスパニック またはラテン系	47 (97.9%)	43 (91.5%)	51 (100%)	47 (97.9%)	141 (96.6%)	188 (96.9%)
人種						
アジア系	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (1.0%)
白人	42 (87.5%)	46 (97.9%)	46 (90.2%)	44 (91.7%)	136 (93.2%)	178 (91.8%)
その他	5 (10.4%)	1 (2.1%)	4 (7.8%)	4 (8.3%)	9 (6.2%)	14 (7.2%)
BMI (kg/m ²)						
平均	26.983	26.548	27.536	27.22	27.114	27.082
SD	4.001	3.777	4.181	3.876	3.949	3.952
中央値	27.29	26.43	27.44	27.43	27.175	27.2
Min-Max	(18.87 - 34.81)	(18.87 - 35.29)	(18.52 - 34.89)	(19.20 - 34.63)	(18.52 - 35.29)	(18.52 - 35.29)

BMI = 体型指数; ITT = 包括解析; Max = 最大値; Min = 最小値; SD = 標準偏差

【0116】

医師により診断された、適切な喘息コントロール薬剤による治療を要する、中等症から重症の持続型喘息がある対象を本試験で無作為化した。ベースライン疾患特性および喘息薬歴は、表 3 および表 4 にそれぞれ要約する。

【0117】

ベースラインでは、調査集団は完全にコントロールされていない中等症から重症の喘息を有した（全体平均 FEV₁ 2.00 L [予測の 61.2%]；FVC 3.26 L；ACQ-6 スコア 2.66）。全体的に、平均 FEV₁ は予測の 61.2%（41%～103%）であり、これはプラセボと SCトラロキヌマブ処置群の双方で一貫していた。平均喘息症状スコアは 4.42（0.0～8.1）であり、対象の大部分は（59.8%）は、週あたり平均で > 2 回の夜間覚醒があった。対象の大部分（61.9%）にはまた、過去 12 ヶ月以内に経口コルチコステロイド（OCS）を要する少なくとも 1 回の喘息増悪が

あった。階層化は、47.9%の対象が非アトピー性喘息を有した一方、52.1%の対象がアトピー性に分類されたことを示唆した（スクリーニング来院日におけるアレルゲン特異性免疫グロブリンEの存在によって定義される）。平均ACQスコアは2.66であり、コントロール不良の喘息集団に一致する。

【0118】

対象は、ベースラインで様々な喘息コントロール剤を使用しており、ジプロピオン酸ベクロメタゾン（BDP）当量として表される平均吸入コルチコステロイド（ICS）用量は、プラセボおよびSCトラロキヌマブ処置群の双方で1058.9～1254.3mcg／日の範囲であり、ジプロピオン酸ベクロメタゾン当量として表される1日用量中央値は1000μg／日であり、32%の対象は高用量ICS（GINAガイドライン2009による）および／または通常の1日量の経口コルチコステロイドを投与されていた。ほとんどの対象は、レスキューβ2作動薬（平均2.5回の吸入／日）と、短時間作用β2作動薬（90.7%は少なくとも毎週3回SABAを使用）を必要とした。

【0119】

【表 4】

表 3 ベースライン疾病特性(ITT 集団)

パラメータ	プラセボ (N=48)	SCトラロキスマブ				総計 (N=194)
		150 mg (N=47)	300 mg (N=51)	600 mg (N=48)	小計 (N=146)	
臨床現場スパイロメトリー (FEV ₁ 予測%)						
N	47	47	51	48	146	193
平均	61.4	61.9	61.1	60.5	61.2	61.2
SD	12.3	12.7	12.6	11.8	12.3	12.3
中央値	63.0	61.0	62.0	59.5	61.0	61.0
Min-Max	(41 - 90)	(42 - 94)	(43 - 98)	(43 - 103)	(42 - 103)	(41 - 103)
FEV ₁ 、L、 平均 (SD)	1.94 (0.48)*	2.20 (0.67)	1.90 (0.59)	1.96 (0.66)	2.01 (0.65)	
FVC、L、 平均 (SD)	3.25 (0.80)*	3.56 (0.95)	3.08 (1.01)	3.15 (1.04)	3.26 (1.02)	
喘息状態						
非アトピー性	25 (52.1%)	22 (46.8%)	24 (47.1%)	22 (45.8%)	68 (46.6%)	93 (47.9%)
アトピー性	23 (47.9%)	25 (53.2%)	27 (52.9%)	26 (54.2%)	78 (53.4%)	101 (52.1%)
過去 12 ヶ月間の OCS を必要と する喘息増悪						
0	18 (37.5%)	18 (38.3%)	23 (45.1%)	15 (31.3%)	56 (38.4%)	74 (38.1%)
1	23 (47.9%)	24 (51.1%)	23 (45.1%)	23 (47.9%)	70 (47.9%)	93 (47.9%)
2	6 (12.5%)	4 (8.5%)	3 (5.9%)	6 (12.5%)	13 (8.9%)	19 (9.8%)
3	1 (2.1%)	1 (2.1%)	1 (2.0%)	2 (4.2%)	4 (2.7%)	5 (2.6%)
5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
PEF、L、平均 (SD)	284.9 (79.6)*	341.2 (118.6)	290.5 (97.0)	309.9 (117.5)	313.2 (112.3)	
レスキューβ ₂ 作動薬の使用、 吸入回数/日、 平均 (SD)	2.60 (1.68)*	2.80 (2.03)	2.04 (1.51)	2.60 (1.95)	2.47 (1.85)	
ACQ-6 スコア、 平均 (SD)	2.60 (0.54)*	2.68 (0.62)	2.63 (0.50)	2.72 (0.75)	2.68 (0.63)	
全体的 AQLQ(S) スコア、平均 (SD)	4.15 (0.83)†	3.90 (0.88)‡	4.15 (0.80)‡	4.16 (0.94)†	4.07 (0.87)§	

ACQ = 喘息コントロール質問票; FEV₁ = 1 秒以内の努力呼気肺活量; Max = 最大値; Min = 最小値;
N = 数; NA = 該当なし; SD = 標準偏差

【表 5】

表 4 喘息薬歴の要約 (ITT 集団)

パラメータ	プラセボ (N=48)	SCトラロキヌマブ				総計 (N=194)
		150 mg (N=47)	300 mg (N=51)	600 mg (N=48)	小計 (N=146)	
ICS 用量 ($\mu\text{g}/\text{日}$)						
N	45	46	50	48	144	189
平均	1058.9	1254.3	1112.0	1254.2	1204.9	1170.1
SD	729.7	785.6	799.7	866.9	815.4	796.4
中央値	1000.0	1000.0	1000.0	1000.0	1000.0	1000.0
Min-Max	(200-4000)	(200-4000)	(100-4000)	(200-4000)	(100-4000)	(100-4000)
高用量 ICS/OCS を 投与された 被験者	11 (22.9%)	18 (38.3%)	15 (29.4%)	18 (37.5%)	51 (34.9%)	62 (32.0%)
レスキュー β_2 作動薬使用 (平均吸入 回数/日)						
N	47	47	51	48	146	193
平均	2.60	2.80	2.04	2.60	2.47	2.50
SD	1.68	2.03	1.51	1.95	1.85	1.81
中央値	2.14	2.00	1.86	2.00	2.00	2.00
Min-Max	(0.0 - 7.4)	(0.0 - 7.7)	(0.0 - 6.6)	(0.0 - 9.1)	(0.0 - 9.1)	(0.0 - 9.1)
過去 3 ヶ月 間の SABA 使用						
0~2 日/週	5 (10.4%)	3 (6.4%)	5 (9.8%)	4 (8.3%)	12 (8.2%)	17 (8.8%)
3~6 日/週	28 (58.3%)	26 (55.3%)	28 (54.9%)	29 (60.4%)	83 (56.8%)	111 (57.2%)
7~6 日/週	15 (31.3%)	18 (38.3%)	17 (33.3%)	15 (31.3%)	50 (34.2%)	65 (33.5%)
NA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)

ICS = 吸入コルチコステロイド; Max = 最大値; Min = 最小値; N = 数; NA = 該当なし; OCS = 経口コルチコステロイド; SABA = 短時間作用 β_2 作動薬; SD = 標準偏差

【0121】

有効性評価

この治験は、SCトラロキヌマブによるIL-13の遮断が、コントロール不良の中等症から重症の持続型喘息がある対象において、喘息コントロールの改善をもたらすかどうかを確立するようにデザインされた、第2a相試験であった。有効性結果は、評価可能集団について報告される；ITT集団に基づいた結果は、評価可能集団の結果と一致した。

【0122】

2段階アプローチを使用して、データを分析した。分析の第1段階（92日間の治験）は、プロトコルで指定された中間解析に相当し、すなわち主要評価項目の分析は、選択さ

10

20

30

40

50

れた二次評価項目を含めて、全対象が治験 9 2 日目の来院を終了した後に行われた。第 2 段階（1 6 9 日間の治験）は、プロトコルで指定された最終分析、すなわち残りの有効性評価項目と合わせた、全体的治験安全性評価項目の分析に相当した。

【0 1 2 3】

スパイロメトリー

スパイロメトリーは、各来院中に治験施設で実施した。各スパイロメトリーセッション中に、複数の強制呼気努力（最低 3 回であるが 8 回以下）を実施した。全ての認められた努力の最大 FEV_1 および FVC を分析のために使用した。さらに、 FEV_1 の最大限の努力と関連付けられている PEF を分析のために使用した。治験中の気流閉塞（治験施設での FEV_1 および FVC と、家庭での PEF ）の変化を評価した。

10

【0 1 2 4】

表 5 は、治験 9 2 日目におけるスパイロメトリーのパラメータのベースラインからの変化を要約する。9 2 日目の FEV_1 のベースラインからの平均変化は、プラセボ群で 0. 0 6 1 L であり、合わせた SC トラロキヌマブ処置群では 0. 2 0 4 L であった；この差は統計的に有意であった（ $p = 0. 0 4 4$ ）。これは図 2 に示される。合わせた SC トラロキヌマブ処置群における、プラセボと比較した FEV_1 の増大は、投与開始の 1 5 日後に早くも観察され、この時点で FEV_1 のベースラインからの平均変化は、プラセボ群で 0. 0 1 9 L であり、合わせた SC トラロキヌマブ処置群で 0. 1 2 4 L であった。9 2 日目には、 SC トラロキヌマブ処置群全体で用量応答が見られた（それぞれ 0. 1 5 5、0. 2 1 0、および 0. 2 4 6 L）。治験 9 2 日目における FEV_1 のベースラインからの平均百分率変化は、プラセボ群で 4. 1 %、1 5 0 mg の SC トラロキヌマブ処置群で 8. 0 %、3 0 0 mg の SC トラロキヌマブ処置群で 1 3. 3 %、6 0 0 mg の SC トラロキヌマブ処置群で 1 5. 2 %、合わせた SC トラロキヌマブ処置群で 1 2. 2 % であった。

20

【0 1 2 5】

部分解析を行って、治験の部分母集団の FEV_1 に対するトラロキヌマブの効果を調べた（表 6）。合わせた SC トラロキヌマブ処置群における FEV_1 のベースラインからの平均変化の大きさは、ベースラインにおけるアトピー状態に関わりなく、対象間で同様であった。非アトピー性喘息がある対象では、 FEV_1 のベースラインからの平均変化は、合わせた SC トラロキヌマブ処置群で 0. 1 9 7 L であった（この差はプラセボ群と比較して統計的に有意であった（ $p = 0. 0 0 2$ ））。アトピー性喘息がある対象では、 FEV_1 のベースラインからの平均変化は、合わせた SC トラロキヌマブ処置群で 0. 2 1 0 L であった（この差はプラセボ群と比較して統計的に有意でなかった）。

30

【0 1 2 6】

【表 6】

表 5 ベースライン受診評価可能集団のスパイロメトリーの肺活量測定パラメータのベースラインからの変化の要約

パラメータ (単位)	処理解群	診察日	N	ベースライン		受診 平均	ベースラインからの変化 [1]			
				平均	SD		平均	SD	中央値	最小値 最大値
FEV1 (L)	プラセボ (N=46)	15 日目	44	1.931		1.950	0.019	0.420	-0.015	-0.89 1.91
		29 日目	46	1.947		1.998	0.051	0.424	-0.005	-0.48 2.03
		43 日目	45	1.950		2.075	0.125	0.399	0.100	-0.58 1.85
		57 日目	45	1.956		2.000	0.043	0.436	-0.060	-0.93 1.87
		71 日目	45	1.956		2.003	0.047	0.397	0.070	-0.91 1.55
		85 日目	45	1.956		2.043	0.087	0.397	0.020	-0.59 1.86
		92 日目	43	1.937		1.988	0.061	0.470	0.000	-0.73 2.10
	CAT-354 150 MG (N=46)	15 日目	46	2.178		2.300	0.122	0.316	0.065	-0.40 1.07
		29 日目	46	2.178		2.317	0.136	0.315	0.075	-0.49 0.99
		43 日目	44	2.205		2.336	0.131	0.380	0.075	-0.45 1.92
		57 日目	46	2.178		2.305	0.127	0.339	0.075	-0.53 0.95
		71 日目	45	2.191		2.349	0.158	0.314	0.090	-0.32 0.80
		85 日目	46	2.178		2.313	0.135	0.342	0.030	-0.43 0.83
		92 日目	45	2.168		2.322	0.155	0.345	0.130	-0.39 1.21
	CAT-354 300 MG (N=51)	15 日目	50	1.898		2.014	0.166	0.378	0.025	-0.89 1.26
		29 日目	49	1.907		2.056	0.149	0.303	0.110	-0.46 1.09
		43 日目	47	1.896		2.059	0.164	0.358	0.130	-0.54 0.95
		57 日目	48	1.890		2.076	0.188	0.353	0.120	-0.44 1.04
		71 日目	48	1.890		2.075	0.185	0.383	0.090	-0.44 1.15
		85 日目	47	1.890		2.181	0.291	0.395	0.230	-0.31 1.28
		92 日目	48	1.908		2.188	0.210	0.378	0.165	-0.73 1.19
	CAT-354 600 MG (N=47)	15 日目	46	1.996		2.130	0.134	0.348	0.080	-0.51 1.52
		29 日目	47	1.977		2.199	0.222	0.354	0.190	-0.76 1.27
		43 日目	47	1.977		2.124	0.147	0.373	0.070	-0.43 1.53
		57 日目	47	1.977		2.178	0.201	0.344	0.230	-0.51 1.08
		71 日目	47	1.977		2.176	0.190	0.335	0.130	-0.65 0.99
		85 日目	47	1.977		2.242	0.265	0.473	0.220	-0.60 2.37
		92 日目	45	1.952		2.198	0.246	0.418	0.260	-0.55 1.74

[1] ベースラインからの変化 = 現在の診察値 - ベースライン値

【表 7】

表 5 からの続き

パラメータ (単位)	処理群	診察日	N	ベースライン 平均	受診 平均	ベースラインからの変化 [1]			
						平均	SD	中央値	最小値 最大値
FEV1 (L)	CAT-354 合計 (N=144)	15 日目	142	2.020	2.144	0.124	0.347	0.065	-0.89 1.52
		29 日目	142	2.018	2.188	0.170	0.324	0.110	-0.76 1.27
		43 日目	138	2.022	2.170	0.148	0.368	0.090	-0.54 1.92
		57 日目	141	2.013	2.185	0.172	0.344	0.160	-0.53 1.08
		71 日目	140	2.016	2.194	0.178	0.344	0.120	-0.65 1.15
		85 日目	140	2.014	2.245	0.231	0.410	0.175	-0.60 2.37
FVC (L)	プラセボ (N=46)	92 日目	138	2.007	2.211	0.204	0.380	0.150	-0.73 1.74
		15 日目	44	3.233	3.237	0.005	0.472	-0.050	-0.81 1.86
		29 日目	46	3.261	3.260	-0.001	0.504	-0.090	-0.63 2.11
		43 日目	45	3.279	3.330	0.051	0.452	0.010	-0.84 1.50
		57 日目	45	3.264	3.279	0.015	0.531	0.000	-0.92 2.15
		71 日目	45	3.264	3.299	0.035	0.500	-0.030	-1.15 1.75
CAT-354 150 MG (N=51)	CAT-354 150 MG (N=51)	85 日目	45	3.264	3.320	0.056	0.493	-0.050	-0.70 2.03
		92 日目	43	3.269	3.273	0.005	0.541	-0.050	-1.02 2.19
		15 日目	46	3.534	3.626	00.92	0.371	0.100	-0.65 0.99
		29 日目	46	3.534	3.646	0.112	0.384	0.060	-0.90 1.12
		43 日目	44	3.558	3.710	0.152	0.503	0.115	-0.61 2.54
		57 日目	46	3.534	3.726	0.192	0.389	0.135	-0.51 1.10
CAT-354 150 MG (N=51)	CAT-354 150 MG (N=51)	71 日目	45	3.535	3.694	0.158	0.432	0.040	-0.62 1.15
		85 日目	46	3.534	3.655	0.121	0.451	0.020	-0.69 1.48
		92 日目	45	3.536	3.723	0.187	0.448	0.140	-0.71 1.81

[1] ベースラインからの変化 = 現在の診察値 - ベースライン値

【表 8】

表 5 からの続き

パラメータ (単位)	処理群	診察日	N	ベースライン 平均	受診 平均	ベースラインからの変化 [1]			
						平均	SD	中央値	最小値 最大値
FVC (L)	CAT-354 300 MG (N=51)	15 日目	50	3.082	3.158	0.076	0.422	0.060	-0.71 1.09
		29 日目	49	3.107	3.185	0.077	0.300	0.080	-0.66 0.87
		43 日目	47	3.119	3.238	0.119	0.350	0.050	-0.66 0.99
		57 日目	48	3.094	3.210	0.116	0.309	0.065	-0.52 0.83
		71 日目	48	3.094	3.218	0.125	0.389	0.090	-0.94 1.22
		85 日目	47	3.106	3.316	0.210	0.431	0.170	-0.78 1.57
	CAT-354 600 MG (N=47)	92 日目	48	3.113	3.235	0.122	0.463	0.070	-0.82 1.74
		15 日目	46	3.206	3.310	0.105	0.482	0.040	-0.92 1.40
		29 日目	47	3.176	3.371	0.196	0.483	0.130	-0.81 1.36
		43 日目	47	3.176	3.341	0.166	0.553	0.050	-1.14 1.82
		57 日目	47	3.176	3.324	0.148	0.516	0.170	-1.25 1.23
		71 日目	47	3.176	3.344	0.168	0.544	0.040	-1.59 1.47
	CAT-354 TOTAL (N=144)	85 日目	47	3.176	3.387	0.211	0.571	0.190	-0.95 2.43
		92 日目	45	3.139	3.330	0.191	0.554	0.220	-1.71 1.71
		15 日目	142	3.269	3.359	0.090	0.424	0.070	-0.92 1.40
		29 日目	142	3.268	3.396	0.128	0.396	0.080	-0.90 1.36
		43 日目	138	3.278	3.424	0.145	0.473	0.065	-1.14 2.54
		57 日目	141	3.265	3.416	0.152	0.411	0.120	-1.25 1.23
		71 日目	140	3.263	3.413	0.150	0.457	0.055	-1.59 1.47
		85 日目	140	3.270	3.451	0.181	0.487	0.150	-0.95 2.43
		92 日目	138	3.259	3.425	0.166	0.487	0.135	-1.71 1.81

【表 9】

表 5 からの続き

パラメータ (単位)	処理群	診察日	N	ベースライン 平均	受診 平均	ベースラインからの変化 [1]			
						平均	SD	中央値	最小値 最大値
PEE (L/MIN)	プラセボ (N=46)	15日目	44	283.5	289.9	6.4	53.2	-1.5	-112 168
		29日目	46	284.4	291.8	7.4	49.0	-4.5	-58 181
		43日目	45	286.2	305.2	19.0	49.5	12.0	-79 153
		57日目	45	287.2	294.5	7.2	53.6	-4.0	-122 172
		71日目	45	287.2	299.9	12.7	60.0	13.0	-123 174
		85日目	45	287.2	301.7	14.5	47.6	7.0	-89 171
		92日目	43	285.9	299.2	13.4	59.7	1.0	-100 202
CAT-354 150 MG (N=46)	CAT-354 150 MG (N=46)	15日目	46	338.3	353.5	15.2	51.0	7.0	-82 129
		29日目	46	338.3	357.4	19.1	54.3	13.5	-90 136
		43日目	44	345.5	364.3	18.8	59.1	11.5	-89 221
		57日目	46	338.3	361.0	22.7	57.3	16.5	-72 164
		71日目	45	341.5	372.8	31.3	59.8	17.0	-97 157
		85日目	46	338.3	365.5	27.2	65.0	17.0	-101 160
		92日目	45	339.2	367.4	28.2	60.6	34.0	-89 149
CAT-354 300 MG (N=51)	CAT-354 300 MG (N=51)	15日目	50	289.7	307.0	17.2	58.1	7.5	-170 183
		29日目	49	293.5	311.4	17.9	61.7	13.0	-123 206
		43日目	47	292.1	308.4	16.3	58.7	10.0	-105 203
		57日目	48	289.0	310.3	21.3	60.3	5.0	-93 201
		71日目	48	289.0	313.1	24.1	62.8	23.0	-78 211
		85日目	47	289.3	332.7	43.4	63.7	23.0	-56 237
		92日目	48	292.1	322.4	30.3	62.1	20.5	-127 194
CAT-354 600 MG (N=47)	CAT-354 600 MG (N=47)	15日目	46	316.8	340.7	23.8	57.8	25.5	-81 214
		29日目	47	314.0	349.0	35.0	61.1	27.0	-94 197
		43日目	47	314.0	331.8	17.8	58.8	16.0	-98 181
		57日目	47	314.0	340.1	26.1	57.0	32.0	-102 141
		71日目	47	314.0	347.7	33.7	59.9	31.0	-94 164
		85日目	47	314.0	350.3	36.3	77.5	26.0	-114 313
		92日目	45	311.8	347.0	35.2	66.7	29.0	-97 237

[1] ベースラインからの変化 = 現在の診察値 - ベースライン値

表 6 評価可能集団の 92 日目の受診の FEV1 および PEF のベースラインからの変化 [1]

FEV1 (L)	全部	プラセボ (N=46)		CAT-354 150 MG (N=46)		CAT-354 300 MG (N=51)		CAT-354 600 MG (N=47)		CAT-354 合計 (N=144)	
		N	平均	N	平均	N	平均	N	平均	N	平均
全部	N	43		45		48		45		138	
	平均	0.061		0.155		0.210		0.246		0.204	
	SD	0.470		0.345		0.378		0.418		0.380	
	中央値	0.000		0.130		0.165		0.260		0.150	
アトピー性喘息がある 被験者	最小値 - 最大値	(-0.73-2.10)		(-0.39-1.21)		(-0.73-1.19)		(-0.55-1.74)		(-0.73-1.74)	
	P 値 [2]	0.289		0.097		0.097		0.055		0.044	
アトピー性喘息がある 被験者	N	21		23		26		25		74	
	平均	0.172		0.268		0.178		0.189		0.210	
	SD	0.607		0.371		0.414		0.400		0.393	
	中央値	0.060		0.150		0.140		0.170		0.155	
非アトピー性喘息がある 被験者	最小値 - 最大値	(-0.65-2.10)		(-0.30-1.21)		(-0.73-1.19)		(-0.55-1.07)		(-0.73-1.21)	
	P 値 [2]	0.527		0.970		0.970		0.913		0.737	
非アトピー性喘息がある 被験者	N	22		22		22		20		64	
	平均	-0.045		0.036		0.249		0.317		0.194	
	SD	0.259		0.277		0.335		0.439		0.368	
	中央値	-0.020		0.000		0.180		0.290		0.135	
ベースライン平均 ACQ の低三分位値中の 被験者	最小値 - 最大値	(-0.73-0.54)		(-0.39-0.89)		(-0.28-1.04)		(-0.43-1.74)		(-0.43-1.74)	
	P 値 [2]	0.323		0.002		0.002		0.002		0.006	
ベースライン平均 ACQ の低三分位値中の 被験者	N	23		19		24		20		63	
	平均	0.127		0.182		0.168		0.266		0.203	
	SD	0.568		0.301		0.339		0.308		0.316	
	中央値	0.050		0.150		0.140		0.370		0.210	
ベースライン平均 ACQ の中央三分位値中の 被験者	最小値 - 最大値	(-0.73-2.10)		(-0.35-0.89)		(-0.73-0.97)		(-0.43-0.67)		(-0.73-0.97)	
	P 値 [2]	0.708		0.764		0.355		0.434		0.434	
ベースライン平均 ACQ の中央三分位値中の 被験者	N	8		10		12		13		35	
	平均	0.074		0.165		0.269		0.141		0.192	
	SD	0.260		0.299		0.457		0.357		0.374	
	中央値										

【表 1 1】

表 6 からの続き：評価可能集団の 92 日目の受診の FEV₁ および PEF のベースラインからの変化 [1]

FEV ₁ (L)	ベースライン平均 ACQ の中央三分位値中の 被験者	中央値 最小値 - 最大値 P 値 [2]	プラセボ (N=46)	CAT-354 150 MG (N=46)	CAT-354 300 MG (N=51)	CAT-354 600 MG (N=47)	CAT-354 合計 (N=144)
ベースライン平均 ACQ の中央三分位値中の 被験者	N	12	0.005	0.125	0.200	0.130	0.140
	平均	-0.073	(-0.23-0.54)	(-0.27-0.71)	(-0.57-1.04)	(-0.46-1.07)	(-0.57-1.07)
	SD	0.358		0.506	0.290	0.652	0.404
	中央値	-0.140					
	最小値 - 最大値 P 値 [2]	(-0.65-0.66)					
ベースライン平均 ACQ の高三分位値中の 被験者	N	12	0.005	0.125	0.200	0.130	0.140
	平均	-0.073	(-0.23-0.54)	(-0.27-0.71)	(-0.57-1.04)	(-0.46-1.07)	(-0.57-1.07)
	SD	0.358		0.506	0.290	0.652	0.404
	中央値	-0.140					
	最小値 - 最大値 P 値 [2]	(-0.65-0.66)					
予測ベースライン FEV ₁ < 60% がある 被験者	N	19	0.005	0.125	0.200	0.130	0.140
	平均	0.154	(-0.23-0.54)	(-0.27-0.71)	(-0.57-1.04)	(-0.46-1.07)	(-0.57-1.07)
	SD	0.596		0.506	0.290	0.652	0.404
	中央値	0.030					
	最小値 - 最大値 P 値 [2]	(-0.65-2.10)					
ベースラインで 高用量の ICS または OCS がある被験者	N	11	0.005	0.125	0.200	0.130	0.140
	平均	0.209	(-0.23-0.54)	(-0.27-0.71)	(-0.57-1.04)	(-0.46-1.07)	(-0.57-1.07)
	SD	0.756		0.506	0.290	0.652	0.404
	中央値	-0.030					
	最小値 - 最大値 P 値 [2]	(-0.73-2.10)					

[1] ベースラインからの変化 = 現在の受診値 - ベースライン値

[2] p 値は分散分析を使用して計算される

添付資料一覧 16 を参照されたい

【0 1 3 2】

合わせた S C トラロキヌマブ処置群内で、喘息コントロール治療バックグラウンドとして、高用量の吸入コルチコステロイドおよび／または経口コルチコステロイドを投与された対象では、FEV₁ のベースラインからの平均変化の大きさは 0.186 L であり、治験集団全体と比較して同様であった（この差はプラセボ群と比較して統計的に有意でな

10

20

30

40

50

った)。

【0133】

気管支拡張剤前 FEV_1 、FVC、およびPEFは、12週間の治療期間にわたり、プラセボと比較して全トラロキヌマブ群で改善された(表8)。 FEV_1 (12.5%[20.7%]対4.3%[29.4%])およびFVC(7.1%[16.8%]対1.5%[21.0%])のベースラインから13週目までの平均[S D]百分率増大は、プラセボと対比してトラロキヌマブでより大きかった。 FEV_1 に対する影響は2週間目に明白であり、24週目まで持続した(図12)。13週目には用量応答が明白であったが、最後の6週間の治療中には、トラロキヌマブ300および600mg群中で定性的に同様の FEV_1 増大が観察された。同様の FEV_1 の平均[S D]百分率増大は、トラロキヌマブを投与されたアトピー性(12.9%[21.2%])および非アトピー性(12.2%[20.2%])喘息がある対象中で、13週目に見られた。

10

【0134】

IL-13の存在または不在によって階層化された、ベースラインで痰サンプル提供した対象における FEV_1 の変化を図14に提示する。痰IL-13陽性($\geq 1 \text{ pg/mL}$)トラロキヌマブ群(9.9[11.4]% $n=11$)における13週目の平均[S D]改善は、プラセボ(3.9[9.0]% $n=15$)または痰IL-13陰性($< 1 \text{ pg/mL}$)トラロキヌマブ群(2.9[8.9]% $n=26$)を上回った。

【0135】

レスキュー β_2 作動薬使用

20

表7は、プラセボおよびSCトラロキヌマブ処置群の双方で、ベースラインに先行する週と治験92日目に先行する週を比較して、レスキュー β_2 作動薬の使用および緩和薬無使用日の比率を要約する。プラセボ群では、レスキュー β_2 作動薬吸入の平均回数は双方の時点で同様であった(ベースラインで2.58回、治験92日目で2.5回)。対照的に、合わせたSCトラロキヌマブ処置群では、レスキュー β_2 作動薬吸入の平均回数は、ベースラインと比較して治験92日目に低下した(ベースラインで2.48回、治験92日目で1.8回)。

【0136】

プラセボ群における1週間の緩和薬無使用日の平均比率(%)は、ベースラインで13.2%、治験92日目で22.0%であり、差は8.8%であった。合わせたSCトラロキヌマブ処置群における1週間の緩和剤無使用日の平均比率(%)は、ベースラインで17.4%、治験92日目で38.7%であり、差は21.3%であった。

30

【0137】

合わせたトラロキヌマブ群中の対象は、 β_2 作動薬使用について、週13週目に(-0.68[1.45]対-0.10[1.49]回/日; $p=0.020$)および週24週目に(-0.73[1.57]対-0.05[1.87]回/日; $p=0.025$)、プラセボと比較して有意により大きな平均[S D]低下を示した。合わせたトラロキヌマブでは、プラセボ群と対比して、治験中に緩和薬無使用日/週の平均比率は増大した(ベースライン、13週目、24週目において、それぞれ17.4%対13.2%、38.7%対22.0%、38.6%対28.6%)。

40

【0138】

【表 1 2】

表 7 ベースラインおよび調査 92 日目におけるレスキューβ2 作動薬使用および緩和薬無使用の日数の要約 (評価可能集団)

パラメータ	プラセボ (N=46)	SC トラロキヌマブ			
		150 mg (N=46)	300 mg (N=51)	600 mg (N=47)	小計 (N=144)
レスキューβ2 作動薬 使用 (平均吸入回数)					
ベースライン					
N	46	46	51	47	144
平均	2.58	2.84	2.04	2.62	2.48
SD	1.70	2.03	1.51	1.96	1.86
中央値	2.14	2.07	1.86	2.00	2.00
Min-Max	(0.0-7.4)	(0.0-7.7)	(0.0-6.6)	(0.0-9.1)	(0.0-9.1)
調査日 86~92 日					
N	46	46	50	47	143
平均	2.5	2.0	1.8	1.7	1.8
SD	2.3	2.1	2.0	1.7	2.0
中央値	2.0	1.8	1.3	1.7	1.4
Min-Max	(0-8)	(0-8)	(0-10)	(0-6)	(0-10)
1 週間の緩和薬無使用 の日数の比率 (%)					
ベースライン					
N	46	46	51	47	144
平均	13.2	12.1	24.1	15.3	17.4
SD	24.8	25.5	34.6	28.1	30.1
中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min-Max	(0-100)	(0-100)	(0-100)	(0-100)	(0-100)
調査日 86~92 日					
N	46	46	50	47	143
平均	22.0	37.3	40.6	38.0	38.7
SD	36.5	43.3	43.6	45.2	43.8
中央値	0.0	0.0	28.6	0.0	0.0
Min-Max	(0-100)	(0-100)	(0-100)	(0-100)	(0-100)

Max = 最大値; Min = 最小値; N = 数; PEF = 最大呼気流量; SD = 標準偏差

【0 1 3 9】

有効性結果

プラセボと比較して統計的に有意な FEV_1 のベースラインからの増大が、合わせた SC トラロキヌマブ処置群で、治験 92 日目に見られた。この変化の大きさ (0.204 L または 12.2%) は、特に目下利用できる喘息コントロール剤に加えて観察されたことから、臨床的に重要である。治療効果は、アトピー状態に関わりなく、また高用量の吸入コルチコステロイドおよび／または経口ステロイドを投与された対象でも観察された。

【0 1 4 0】

FEV_1 の増大は用量依存性のようであり、最大の増大は 600 および 300 mg の SC トラロキヌマブ処置群で見られた。

【0141】

P E FおよびF V Cのベースラインからの増大もまた、合わせたS Cトラロキヌマブ処置群中で観察された。

【0142】

追加的な短時間作用型 β 2作動薬の使用に対する要求の低下は、合わせたS Cトラロキヌマブ処置群において観察され、それは上述のF E V₁の改善に一致する。

【0143】

主要評価項目－13週目のA C Q－6スコアのベースラインからの変化

平均A C Q－6スコアは、全処置群（表8；図11）において13週目にベースラインから改善され、トラロキヌマブ対象の84／144（58.3%）、プラセボ対象の24／46（52.2%）が、 ≥ 0.5 の改善を示した。合わせたトラロキヌマブ群の13週目における平均[S D]低下（ $-0.76 [1.04]$ ）は、プラセボ（ $-0.61 [0.90]$ ； $p=0.375$ ）と異ならなかった。ベースラインからの変化における処置群間の差（95% C I）は、 $-0.15 (-0.49, 0.19)$ であった。A C Q－6スコアの低下は双方の群で24週目まで維持されたが、トラロキヌマブ（ $-0.79 [0.98]$ ）群とプラセボ（ $-0.60 [1.00]$ ； $p=0.256$ ）群の間で、平均[S D]に差はなかった。

10

【0144】

しかしI L－13の存在または不在によって階層化された、ベースラインで痰サンプルを提供した対象中では、A C Q－6スコアの差が観察され、これは図13に提示される；痰I L－13陽性（ $\geq 1 \text{ pg/mL}$ ）トラロキヌマブ群（ $-0.97 [0.98]$ $n=11$ ）における13週目のA C Q－6の平均[S D]低下は、プラセボ（ $-0.43 [0.70]$ $n=17$ ）または痰I L－13陰性（ $< 1 \text{ pg/mL}$ ）トラロキヌマブ群（ $-0.62 [0.85]$ $n=28$ ）を上回った。

20

【0145】

【表 1 3】

表 8 13 週目の受診時の平均 ACQ-6 スコアおよびスパイロメトリーのパラメータのベースラインからの変化の要約 (評価可能集団)

	プラセボ	トラロキヌマブ			
		150 mg	300 mg	600 mg	トラロキヌマブ 小計
平均 ACQ-6 スコアのベースラインからの変化					
n	46	46	51	47	144
平均 (SD)	-0.61 (0.90)	-0.73 (1.12)	-0.70 (0.93)	-0.86 (1.09)	-0.76 (1.04)
差 (95% CI)*	-	-0.12 (-0.54, 0.30)	-0.09 (-0.46, 0.28)	-0.25 (-0.66, 0.16)	-0.15 (-0.49, 0.19)
p 値†	-	0.573	0.640	0.224	0.375
ベースラインからの FEV ₁ (L)変化					
n	42	44	49	44	137
平均 (SD)	0.06 (0.48)	0.16 (0.35)	0.21 (0.37)	0.26 (0.41)	0.21 (0.38)
差 (95% CI)*	-	0.09 (-0.09, 0.27)	0.15 (-0.03, 0.32)	0.20 (0.01, 0.39)	0.15 (-0.01, 0.31)
p 値‡	-	0.299	0.102	0.041	0.072
平均 (SD) % 変化§	4.3 (29.4)	8.1 (17.5)	13.3 (21.8)	16.1 (22.0)	12.5 (20.7)
ベースラインからの FVC(L)変化					
n	42	44	49	44	137
平均 (SD)	0.00 (0.55)	0.18 (0.45)	0.12 (0.46)	0.21 (0.54)	0.17 (0.48)
差 (95% CI)*	-	0.18 (-0.04, 0.39)	0.12 (-0.09, 0.33)	0.21 (-0.03, 0.44)	0.17 (-0.01, 0.34)
p 値‡	-	0.100	0.261	0.082	0.059
平均 (SD) % 変化§	1.5 (21.0)	6.4 (15.0)	5.5 (16.4)	9.6 (18.8)	7.1 (16.8)
ベースラインからの PEF(L/分)変化					
n	42	44	49	44	137
平均 (SD)	14.2 (60.1)	27.5 (61.1)	30.0 (61.5)	38.2 (64.3)	31.8 (62.0)
差 (95% CI)*	-	13.3 (-12.7, 39.3)	15.8 (-9.7, 41.2)	24.0 (-2.7, 50.7)	17.6 (-3.8, 39.0)
p 値‡	-	0.313	0.222	0.078	0.107
平均 (SD) % 変化§	5.4 (23.6)	11.0 (23.6)	14.1 (27.5)	16.5 (25.7)	13.9 (25.6)

ACQ-6 = 喘息コントロール質問票、6 つの個々の項目のスコアの平均。CI = 信頼区間。FEV₁ = 1 秒間の努力呼気肺活量。FVC = 努力肺活量。PEF = 最大呼気流量。SD = 標準偏差。*ベースラインからの平均変化の差:トラロキヌマブ-プラセボ。†p 値は分散分析に基づいた。‡p 値は「標本」検定を使用して計算した。§ベースラインからの変化:現在の受診値-ベースライン値

【0 1 4 6】

安全性および耐容性結論

対象の大部分は治験薬の 7 用量を全て投与され、離脱対象の発生率は低かった。12 週間にわたり 2 週間毎に、用量 150、300、および 600 mg の SC 注射として投与されたトラロキヌマブは、通常、耐容性が良い。重大な安全上の問題は確認されなかった。

【0147】

治療後経過観察

全対象は、最後のトラロキヌマブ投与の12週間後まで追跡調査され、127日目と169日目にスパイロメトリー検査を受けた。トラロキヌマブ処置対象で92日目に観察されたFEV₁の増大は、これらの双方の投与後の時点で維持された。169日目のFEV₁のベースラインからの平均変化は、プラセボ群で0.101Lであり、合わせたSCトラロキヌマブ処置群では0.218Lであった(p=0.096)。FVCおよびPEFで92日目に観察された数値の増大もまた、169日目に維持された。この発見は、肺機能に対するトラロキヌマブの有益な効果が、治療休止後に長期間持続し得ることを示唆する(図10aおよび10bを参照されたい)。

10

【0148】

要約

コントロール不良の中等症から重症の持続型喘息がある対象において、標準喘息薬へのトラロキヌマブの追加に続いて、臨床効果の形跡が観察された。最も説得力のある徴候は、92日目におけるFEV₁の統計的に有意な増大であり、それはまたFVC、PEF改善および短時間作用型β₂作動薬の使用低下によっても支持された。気流閉塞の改善は、無作為化に続いて15日目に早くも観察された。トラロキヌマブの用量間の区別に関しては、600mgのSCトラロキヌマブ処置群で最大治療効果が観察されたが、臨床的に重要なFEV₁の変化は、300mgのSCトラロキヌマブ処置群でもまた観察された。トラロキヌマブ処置群におけるFEV₁の改善は、12週間の治療後の経過観察期間中に維持された。痰IL-13陽性または陰性に階層化された対象の小集団は、ACQ-6による評価で、痰中のIL-13の存在とトラロキヌマブへの応答の間の関連性を実証した。

20

【0149】

増大する一連の証拠は、IL-13を喘息の発生および維持の重要な媒介物として関係づける。この治験は、コントロール不良の中等症から重症の喘息がある対象において、目下利用できる喘息コントロール剤治療に対する、強力な特異的IL-13中和性ヒトIgG4モノクローナル抗体であるトラロキヌマブの相加効果を調査した。トラロキヌマブ処置対象における、FEV₁およびFVCの増大と、短時間作用型β₂作動薬使用の低下は治療効果を示唆する。FEV₁における増大の規模は、最小重要差である10%(Reddel et al., (2009))に近似して、この抗体が臨床的に重要な便益を与え得ることが示唆された。

30

【0150】

トラロキヌマブの使用は「レスキュー」短時間作用型β作動薬(SABA)に対する必要性の低下をもたらし、それはFEV₁で観察された改善と一致する。最大効果量は、600mg処置群で観察された。FEV₁に対する有益な効果は、ベースラインにおけるアトピー状態に関わりなく、また高用量の吸入コルチコステロイドおよび/または経口ステロイドを投与された対象でも観察され、最後の治療後に12週間持続した。

【0151】

喘息は異質性の高い疾患であるので、意図的に特定機構を標的にする生物学的薬物を用いて最適の便益を与える上で、患者下位集団または個々の患者/疾患特性の同定が重要である。我々は、気道IL-13が上方制御されている対象が、IL-13中和療法による治療から最大の便益を受けると仮定した。我々は、ベースライン痰サンプルを提供した56人の対象を調査することにより、我々の治験中でこの概念を探索した。対象を痰IL-13陽性または陰性に階層化すると、IL-13の存在とトラロキヌマブ応答の間の関連性があった(図13および14)。総合するとこれらのデータは、肺IL-13が上方制御されている対象が、トラロキヌマブなどのIL-13中和療法から、最大の臨床上の便益を受けることを実証する。

40

【0152】

実施例2：痰中IL-13の測定

アッセイの説明

50

遊離 I L - 1 3 は、L u m i n e x 技術 (M i l l i p o r e , B i l l e r i c a , M A) を使用して測定された。必要な試薬はアッセイキット中で提供され、全てのステップは室温で行われ、全てのインキュベーションステップで、アッセイプレートを密封し中程度に振盪されるプレート振盪機にのせた。簡単に述べると、200 μ l / ウェルのアッセイ緩衝液で、ウェルをあらかじめ ≥ 10 分間湿らせた。抗 I L - 1 3 抗体コンジュゲートビーズをビーズ希釈緩衝液中で調製し、25 μ l / ウェルでアッセイプレートに添加し；真空にしてビーズ希釈緩衝液を除去した。アッセイ緩衝液中で調製された標準試料 (R S) 、品質管理 (Q C) 、および陰性対照 (N C) を 25 μ l / ウェルでアッセイプレートに添加した。試験サンプル (無希釈の血清) を 25 μ l / ウェルで添加した。アッセイプレートを 60 $\pm$ 10 分間インキュベートした。1 $\times$ 洗浄緩衝液でプレートを 2 回洗浄して、非結合分析物を除去した。結合分析物を検出するために、ビオチンコンジュゲート抗 I L - 1 3 検出抗体を添加して、アッセイプレートを 60 $\pm$ 10 分間インキュベートした。次に P E コンジュゲートストレプトアビジン染料 (S A - P E) を 25 μ l / ウェルで添加し、アッセイプレートをさらに 30 $\pm$ 5 分間インキュベートした。1 $\times$ 洗浄緩衝液でプレートを 2 回洗浄して、過剰な検出抗体および染料を除去した。L u m i n e x シース液を 150 μ l / ウェルで添加し、プレートを読み取り前にプレート振盪機に ≥ 5 分間のせた。L u m i n e x 200 プレートリーダーで測定された蛍光強度は、サンプル中の I L - 1 3 濃度に比例した。喘息がある対象からの痰中の ≥ 1 p g / m l の I L - 1 3 の存在は、対象が痰中に検出可能な I L - 1 3 を有することの指標であった (「痰 I L - 1 3 陽性」) 。痰中の < 1 p g / m l の I L - 1 3 は、対象が痰中に検出可能な I L - 1 3 を有さないことの指標であり、したがって対象は「痰 I L - 1 3 陰性」であった。

【0153】

試薬

1. M P X H C Y T O - 60 K (L u m i n e x キットカタログ番号 M P X H C Y T O - 60 K) :

濾過アッセイプレート：カタログ番号 M X - P L A T E

抗 I L - 1 3 抗体コンジュゲートビーズ：カタログ番号 M X H I L - 1 3 、ビーズ領域 50、50 $\times$ 原液

標準試料、r h I L - 1 3 : カタログ番号 M X H 8060

品質管理 # 1 & # 2 : M X H 6060 および M X H 6060 - 2

ビオチンコンジュゲート抗 I L - 1 3 検出抗体：カタログ番号 M X H 1060 - 1、1 $\times$ 原液

ストレプトアビジン-フィコエリトリン検出染料：カタログ番号 L - S A P E 9、1 $\times$ 原液

緩衝液：アッセイ緩衝液 (1 $\times$) 、B e a d 希釈緩衝液 (1 $\times$) 、洗浄緩衝液 (25 $\times$)

2. L u m i n e x シース液 カタログ番号 40 - 50000

【0154】

アッセイプロトコル

アッセイ試薬を室温に平衡化した。アッセイ緩衝液の 200 μ l アリコート を 96 ウェル濾過アッセイプレートの各ウェルに移し、プレートを密封してプレート振盪機上で ≥ 10 分間インキュベートした。組換えヒト I L - 1 3 標準試料をアッセイ緩衝液中で希釈して、8 レベルの標準試料 (R S) を調製した。以下の濃度を使用した：2500、0、833、3、277、8、92、6、30、9、10、3、3、4、および 1、1 p g / m l。3 レベルの品質管理サンプル (Q C) をアッセイ緩衝液中で調製した。以下の濃度を使用した：1000、0、10、0 p g / m l。負の対照 (N C) (0、0 n g / m l) をアッセイ緩衝液を用いて調製した。試験血清サンプルを氷上で解凍し、短時間ボルテックスした。抗 I L - 1 3 抗体コンジュゲートビーズをビーズ希釈緩衝液中で 1 : 50 に希釈した。真空にして緩衝液を除去し、プレートの底を吸収紙で拭き取った。希釈ビーズ溶液の 25 μ l / ウェルのアリコート をプレートに移した。上述のようにプレートを真空に

した。RS、QC、NC、および血清サンプルの $25\mu\text{l}$ /ウェルのアリコートを手板に移し；次にそれを密封して、中程度に振盪しながら回転プラットフォーム上で 60 ± 10 分間インキュベートした。 $25\times$ 洗浄緩衝液原液から $1\times$ 洗浄緩衝液を調製した。 $200\mu\text{l}$ /ウェルの $1\times$ 洗浄緩衝液で、手板を2回洗浄した。ビオチンコンジュゲート抗IL-13検出抗体の $25\mu\text{l}$ /ウェルのアリコートを手板に移し；手板を密封して、中程度に振盪しながら回転プラットフォーム上で 60 ± 10 分間インキュベートした。ストレプトアビジン染料（SA-PE）の $25\mu\text{l}$ /ウェルのアリコートを手板に移し；手板を密封して、中程度に振盪しながら回転プラットフォーム上で 30 ± 5 分間インキュベートした。 $200\mu\text{l}$ /ウェルの $1\times$ 洗浄緩衝液で、手板を2回洗浄した。Luminescenceシース液の $150\mu\text{l}$ /ウェルのアリコートを手板に移し、手板振盪機上で手板を ≥ 5 分間振盪した。Luminescence 200手板リーダー手板上で、手板を読み取った。

10

【0155】

実施例3

これは追加的コントロール剤ありまたはなしの高用量ICSおよびLABAを要するコントロール不良の重症喘息がある成人対象において、トラロキヌマブの2種のSC治療計画の有効性および安全性を評価するための、第2b相の無作為化二重盲検プラセボ対照平行アーム多施設試験である（高用量ICSは、総計1日量 $> 500\mu\text{g}$ フルチカソン乾燥粉末吸入器〔DPI〕または $> 440\mu\text{g}$ 定量吸入器〔MDI〕と定義される；GINA、2009；National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007）。対象は、1：1の比率で2つのコホートの1つに無作為化される（コホート1またはコホート2）。各コホート内で、対象は次のように、2：1の比率でトラロキヌマブ（ 300mg ）またはプラセボ投与に無作為化される：

20

コホート1：50週間にわたり2週間毎に（Q2W）2回SC注射される、トラロキヌマブ 300mg （ $n=130$ ）またはプラセボ（ $n=65$ ）の合計26用量

コホート2：12週間にわたりQ2W毎に2回SC注射されるトラロキヌマブ 300mg （ $n=130$ ）またはプラセボ（ $n=65$ ）と、それに続く38週間にわたる4週間毎の（Q4W）合計16用量

【0156】

対象は、スクリーニング時に、過去12ヶ月内の喘息増悪回数（2回と、 > 2 回であるが ≤ 6 回の増悪）、および慢性経口コルチコステロイド（OCS）使用（存在と、不在）によって階層化される。

30

【0157】

5週間のスクリーニング／慣らし期間（5から1週〔1日目〕）が、試験薬投与に先行する。4週（28日）目から、対象に、MDI（ $230\mu\text{g}/21\mu\text{g}$ ）の2回吸入を毎日2回の用量で、またはDPI（ $500\mu\text{g}/50\mu\text{g}$ ）の1回吸入を毎日2回の用量で、固定用量のフルチカソン／サルメテロールの併用製品を投与する。試験施設／対象は、それぞれの国で認可されており利用できるならば、フルチカソン／サルメテロールのいずれかのプレゼンテーションを使用することが許される。対象に、追加的な喘息コントロール剤（ロイコトリエン修飾剤、テオフィリン、クロモン、または $\text{OCS}\leq 20\text{mg}/\text{日}$ をはじめとする）もまた投与されている場合、これらの薬剤は、スクリーニング／慣らし期間中、安定用量で継続されなくてはならない。試験中、対象は、彼らの個別化喘息行動計画で文書化されるように、必要に応じて吸入緩和療法を使用してもよい（例えば短時間作用 β_2 作動薬または短時間作用抗コリン性）。

40

【0158】

対象は、試験期間中そして53週目まで、安定用量の追加的喘息コントロール剤ありまたはなしで、固定用量のフルチカソン／サルメテロールの併用製品の投与を続ける。試験期間中に喘息悪化を経験した対象はそれ相応に治療され、試験に残留する。対象は、53週目に、有効性評価項目のアセスメントのために診療所に戻る。対象には、59、67、および75週目に、3回の追加的な経過観察を行う。53週目の来院後、バックグラウン

50

ド薬剤は、研究者が必要であると考える場合、変更してもよい。治験の一環として、選択された治験施設は、気管壁の厚さをはじめとする可能な気管壁の構造変化を測定するためのHRCTスキニングを使用した、サブ研究に参加する。スキャンを実施する能力と意志によって、治験施設が選択される。このサブ研究への参加は、選択された治験施設の対象にとって任意である。HRCTサブ研究のための2つの各コホートへのおよそ40人の対象の動員を目標とするために、適切な数の治験施設が同定される。対象は、5週間のスクリーニング／慣らし期間（5から1週間）、48週間または50週間の治療期間（コホート1では1～51週間、コホート2では1～49週間）、および24週間の経過観察期間（51～75週間）を含めて、治験に79週間参加する。

【0159】

10

対象集団

この治験の対象は、追加的なコントロール剤ありまたはなしで、高用量ICSおよびLABAを要する、コントロール不良の重症の喘息がある年齢18～75歳の成人である。

【0160】

治療計画

合計390人の対象を1：1の比率で2つのコホートの1つに無作為化する。各コホート内で、対象は2：1の比率で、SCトラロキヌマブ（300mg）またはプラセボ投与に無作為化される。治験薬（トラロキヌマブまたはプラセボ）は、50週間にわたるQ2Wの1mLの2回のSC注射の合計26用量（コホート1）、または12週間にわたるQ2Wとそれに続く38週間にわたるQ4Wの合計16用量（コホート2）のいずれかで投与される。

20

【0161】

参考文献

Bree A, Schlerman FJ, Wadanoli M, Tchistiakova L, Marquette K, Tan X-Y, Jacobson BA, Widom A, Cook TA, Wood N, Vunnum S, Krykbaev R, Xu X, Donaldson DD, Goldman SJ, Sypek J, Kasaian MT (2007) IL-13 blockade reduces lung inflammation after ascaris suum challenge in cynomolgus monkeys. *J. Allergy Clin. Immunol.* 119(5) 1251-7.

GINA Guidelines 2009: GINA report, Global strategy for asthma management and prevention.

30

<http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp??l1=2&l2=1&intId=1561>

Grunig G, Warnock M, Wakil AE, Venkayya R, Brombacher F, Rennick DM, Sheppard D, Mohrs M, Donaldson DD, Locksley RM, Corry DB. Requirement for IL-13 Independently of IL-4 in Experimental Asthma. *Science* 1998; 2261-3.

Heinzmann A, Mao XQ, Akaiwa M, Kreomer RT, Gao PS, Ohshima K, Umeshita R, Abe Y, Braun S, Yamashita T, Roberts MH, Sugimoto R, Arima K, Arinobu Y, Yu B, Kruse S, Enomoto T, Dake Y, Kawai M, Shimazu S, Sasaki S, Adra CN, Kitaichi M, Inoue H, Yamauchi K, Tomichi N, Kurimoto F, Hamasaki N, Hopkin JM, Izuhara K, Shirakawa T, Deichmann KA. Genetic variants of IL-13 signalling and human asthma and atopy. *Hum Mol Genet.* 2000; 9(4): 549-59.

40

Hershey GK. IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web. *J Allergy Clin Immunol*, 2003. 111(4): p. 677-90.

Howard TD, Whittaker PA, Zaiman AL, Koppelman GH, Xu J, Hanley MT, Meyers DA, Postma DS, Bleeker ER. Identification and association of polymorphisms in the interleukin-13 gene with asthma and atopy in a Dutch population. *Am J Respir Cell*

50

Mol Biol. 2001; 25(3): 377–84.

Howard TD, Koppelman GH, Xu J, Zheng SL, Postma DS, Meyers DA, Bleecker ER. Gene–gene interaction in asthma: IL4RA and IL13 in a Dutch population with asthma. Am J Hum Genet. 2002; 70(1): 230–6.

Huang S–K, Xiao H–Q, Kleine–Tebbe J, Paciotti Gi, Marsh DG., Lichtenstein LM, and Liu MC. J Immunol. 1995; 155(5): 2688–2694

Humbert M, Durham SR, Kimmitt P, Powell N, Assoufi B, Pfister R, Menz G, Kay AB, Corrigan CJ. Elevated expression of messenger ribonucleic acid encoding IL–13 in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic subjects with asthma. J Allergy Clin Immunol. 1997; 99(5): 657–65. 10

Juniper EF, O’Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur Respir J. 1999; 14: 902–7.

Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying ‘well–controlled’ and ‘not well–controlled’ asthma using the Asthma Control Questionnaire. Respir Med. 2006; 100: 616–21. 20

Kauppi P, Lindblad–Toh K, Sevon P, Toivonen HT, Rioux JD, Villapakkam A, Laitinen LA, Hudson TJ, Kere J, Laitinen T. A second–generation association study of the 5q31 cytokine gene cluster and the interleukin–4 receptor in asthma. Genomics. 2001 Sep;77(1–2):35–42.

Komai–Koma M, McKay A, Thomson L, McSharry C, Chalmers GW, Liew FY, Thomson NC. Immuno–regulatory cytokines in asthma: IL–15 and IL–13 in induced sputum. Clin Exp Allergy. 2001; 31(9): 1441–8. 30

Kotsimbos TC, Ernst P, Hamid QA. Interleukin–13 and interleukin–4 are coexpressed in atopic asthma. Proc Assoc Am Physicians. 1996; 108(5): 368–73.

Kroegel, Julius, Matthys, Virchow, Luttmann. Endobronchial secretion of interleukin–13 following local allergen challenge in atopic asthma: relationship to interleukin–4 and eosinophil counts. Eur Respir J. 1996; 9: 899.

Liu X, Nickel R, Beyer K, Wahn U, Ehrlich E, Freidhoff LR, Bjoerksten B, Beatty T H, Huang SK. An IL13 coding region variant is associated with a high total serum IgE level and atopic dermatitis in the German multicenter atopy study (MAS–90). J Allergy Clin Immunol. 2000; 106(1 Pt 1): 167–70. 40

Naseer T, Minshall EM, Leung DY, Laberge S, Ernst P, Martin RJ, Hamid Q. Expression of IL–12 and IL–13 mRNA in asthma and their modulation in response to steroid therapy. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 155(3): 845–51.

Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al., An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 59–99. 50

Saha SK, Berry MA, Parker D, Siddiqui S, Morgan A, May R, Monk P, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID, Brightling CE. Increased sputum and bronchial biopsy IL-13 expression in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Mar;121(3):685-91.

Tamura K, Suzuki M, Arakawa H, Tokuyama K, Morikawa A. Linkage and association studies of STAT6 gene polymorphisms and allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003 May;131(1):33-8.

van der Pouw Kraan TC, van Veen A, Boeije LC, van Tuyl SA, de Groot ER, Stapel SO, Bakker A, Verweij CL, Aarden LA, van der Zee JS. An IL-13 promoter polymorphism associated with increased risk of allergic asthma. *Genes Immun.* 1999; 1(1):61-5. 10

Venkayya R, Lam M, Willkom M, Gruenig G, Corry DB, Erle DJ. The Th2 lymphocyte products IL-4 and IL-13 rapidly induce airway hyperresponsiveness through direct effects on resident airway cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002; 26(2): 202-8.

Vladich FD, Brazille SM, Stern D, Peck ML, Ghittoni R, Vercelli D. IL-13 R130Q, a common variant associated with allergy and asthma, enhances effector mechanisms essential for human allergic inflammation. *J Clin Invest.* 2005; 115(3): 747-54. 20

Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, Schofield B, Neben TY, Karp CL, Donaldson D. Interleukin-13: Central mediator of allergic asthma *Science* 1998; 282 : 2258-2261.

Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, Chen Q, Geba GP, Wang J, et al.. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest* 1999; 103: 779-88. 30

【0162】

配列表情報

トラロキヌマブ (BAK502G9、CAT-354) :

配列番号7はHCDR1であり ;

配列番号8はHCDR2であり ;

配列番号9はHCDR3であり ;

配列番号10はLCDR1であり ;

配列番号11はLCDR2であり ;

配列番号12はLCDR3である。

配列番号15はVH断片である

配列番号16はVL断片である

【0163】

トラロキヌマブ変種 (HCDR1、2、3、LCDR1、2、3)

BAK278D6 (配列番号1、2、3、4、5、6)

BAK1183H4 (配列番号97、98、99、100、101、102)、

BAK1167F02 (配列番号64、65、66、67、68、69)、

BAK1111D10 (配列番号91、92、93、94、95、96)、

BAK1166G02 (配列番号67、68、69、70、71、72)、

40

50

BAK1167F04（配列番号85、86、87、88、89、90）、
 BAK1184C8（配列番号73、74、75、76、77、78）、
 BAK1185E1（配列番号79、80、81、82、83、84）、および
 BAK1185F8（配列番号103、104、105、106、107、108）。

【0164】

トラロキヌマブ変種（VH、VL）

BAK278D6（VH配列番号13、VL配列番号14）
 BAK1183H4（VH配列番号37、VL配列番号38）、
 BAK1167F02（VH配列番号35、VL配列番号36）、
 BAK1111D10（VH配列番号41、VL配列番号42）、
 BAK1166G02（VH配列番号53、VL配列番号54）、
 BAK1167F04（VH配列番号43、VL配列番号44）、
 BAK1184C8（VH配列番号45、VL配列番号46）、
 BAK1185E1（VH配列番号47、VL配列番号48）、
 BAK1185F8（VH配列番号49、VL配列番号50）。

10

【0165】

BAK278D6

重鎖

CDR1－配列番号1：NYGLS
 CDR2－配列番号2：WISANNNGDTNYGQEFQG
 CDR3－配列番号3：DSSSNWARWFFDL

20

【0166】

BAK278D6

軽鎖

CDR1－配列番号4：GGNNIGSKLVH
 CDR2－配列番号5：DDGDRPS
 CDR3－配列番号6：QVWDTGSDPVV

【0167】

BAK502G9

重鎖

CDR1－配列番号7：NYGLS
 CDR2－配列番号8：WISANNNGDTNYGQEFQG
 CDR3－配列番号9：DSSSSSWARWFFDL

30

【0168】

軽鎖

CDR1－配列番号10：GGNIIIGSKLVH
 CDR2－配列番号11：DDGDRPS
 CDR3－配列番号12：QVWDTGSDPVV

【0169】

BAK278D6

重鎖ドメイン

配列番号13：EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFRNYG
 LSWVRQAPGQGLEWMGWISANNNGDTNYGQEFQGRITMTTE
 TSTNTAHMELRSLRSDDTAVYYCVRDSSSSSNWARWFFDLWG
 KGTMTVTVSS

【0170】

BAK278D6

軽鎖ドメイン

配列番号14：

SYVLTQPPSVSVAPGQTARIPCGGNNIGSKLVHWYQQKPG

50

Q A P V L V V Y D D G D R P S G I P E R F S G S N S G N T A T L T I S R I D A G
D E A D Y Y C Q V W D T G S D P V V F G G G T K L T V L

【0171】

BAK502G9

重鎖ドメイン

配列番号15：

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T N Y G L S W V R Q A
P G Q G L E W M G W I S A N N G D T N Y G Q E F Q G R V T M T T D T S T S T A Y
M E L R S L R S D D T A V Y Y C A R D S S S S W A R W F F D L W G R G T L V T V
S S

10

【0172】

BAK502G9

軽鎖ドメイン

配列番号16：

S Y V L T Q P P S V S V A P G K T A R I T C G G N I I G S K L V H W Y Q Q K P G
Q A P V L V I Y D D G D R P S G I P E R F S G S N S G N T A T L T I S R V E A G
D E A D Y Y C Q V W D T G S D P V V F G G G T K L T V L

【0173】

BAK278D6

重鎖

20

FR1－配列番号17：E V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F
R

FR2－配列番号18：W V R Q A P G Q G L E W M G

FR3－配列番号19：R I T M T T E T S T N T A H M E L R S L R S D D T A V Y Y
C V R

【0174】

BAK278D6

軽鎖

FR1－配列番号20：S Y V L T Q P P S V S V A P G Q T A R I P C

FR2－配列番号21：W Y Q Q K P G Q A P V L V V Y

30

FR3－配列番号22：G I P E R F S G S N S G N T A T L T I S R I D A G D E A D
Y Y C

【0175】

BAK167A11

重鎖ドメイン

配列番号23：

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S S Y A M S W V R Q A
P G K G L E W V S A I S G S G G S T Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y
L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R V G A A G E G Y Y G Y W G R G T L V T V S S

【0176】

BAK167A11

軽鎖ドメイン

配列番号24：

N F M L T Q P H S V S E S P G K T V T I S C T R S S G S I A S N Y V Q W Y Q Q R
P G S A P T T V I Y D D N Q R P S G V P D R F S G S I D S S S N S A S L T I S G
L K T E D E A D Y Y C Q S Y D S N N D V F G G G T K V T V L

【0177】

BAK209B11

重鎖ドメイン

配列番号25：

50

Q V Q L Q E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S S Y G M S W V R Q
A P G K G L E W V S S I S A S G D S T F Y A D S V K G R F T I S R D N N K N M V
F L Q V N S L R A D D T A V Y F C A K D W S Q W L V G D A F D V W G R G T T V T
V S S

【0178】

BAK209B11

軽鎖ドメイン

配列番号26:

D I Q L T Q S P S T L S A S V G D R V T I T C R A S Q S V S L W V A W Y Q Q R P
G K A P K L L I Y D G S T L Q S G V P A R F S G S G S G T E F T L T I S S L Q P
D D F A T Y Y C Q Q Y K T F S T F G Q G T K V E I K R A

10

【0179】

BAK502G9

重鎖

FR1—配列番号27: Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F
T

FR2—配列番号28: W Y R Q A P G Q G L E W M G

FR3—配列番号29: R V T M T T D T S T S T A Y M E L R S L R S D D T A V Y Y
C A R

【0180】

BAK502G9

軽鎖

FR1—配列番号30: S Y V L T Q P P S V S V A P G K T A R I T C

FR2—配列番号31: W Y Q Q K P G Q A P V L V I Y

FR3—配列番号32: G I P E R F S G S N S G N T A T L T I S R V E A G D E A D
Y Y C

20

【0181】

BAK615E3

重鎖ドメイン

配列番号33:

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S S Y A M S W V R Q A
P G K G L E W V S A I S G S G G S T Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y
L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R V G K A T T E E G Y Y G Y W G R G T L V T V
S S

30

【0182】

BAK615E3

軽鎖ドメイン

配列番号34:

N F M L T Q P H S V S E S P G K T V T I S C T R S S G S I A S N Y V Q W Y Q Q R
P G S A P T T V I Y D D N Q R P S G V P D R F S G S I D S S S N S A S L T I S G
L K T E D E A D Y Y C Q S Y D S N N D V F G G G T K V T V L

40

【0183】

BAK1167F2

重鎖ドメイン

配列番号35:

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F E Q T G V S W V R Q A
P G Q G L E W M G W I S A N N G D T N Y G Q E F Q G R V T M T T D T S T S T A Y
M E L R S L R S D D T A V Y Y C A R D S S S S W A R W F F D L W G R G T L V T V
S S

【0184】

50

BAK1167F2

軽鎖ドメイン

配列番号36:

SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPG
QAPVLVIYDDGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAG
DEADYYCQVWDTGSDPVVFGGGTKLTVL

【0185】

BAK1183H4

重鎖ドメイン

配列番号37:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGLSWVRQA
PGQGLEWMGWINYDGGNTQYGQEFQGRVTMTTDTSTSTAY
MELRSLRSDDTAVYYCARDSSSSSWARWFFDLWGRGTLVTV
SS

【0186】

BAK1183H4

軽鎖ドメイン

配列番号38:

SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPG
QAPVLVIYDDGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAG
DEADYYCQVWDTGSDPVVFGGGTKLTVL

【0187】

BAK1105H3

重鎖ドメイン

配列番号39:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGLSWVRQA
PGQGLEWMGWISGLNGETLYGQEFQGRVTMTTDTSTSTAY
MELRSLRSDDTAVYYCARDSSSSSWARWFFDLWGRGTLVTV
SS

【0188】

BAK1105H3

軽鎖ドメイン

配列番号40:

SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPG
QAPVLVIYDDGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAG
DEADYYCQVWDTGSDPVVFGGGTKLTVL

【0189】

BAK1111D10

重鎖ドメイン

配列番号41:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGLSWVRQA
PGQGLEWMGWIAATPDGQTSYGQEFQGRVTMTTDTSTSTAY
MELRSLRSDDTAVYYCARDSSNSSWARWFFDLWGRGTLVTV
SS

【0190】

BAK1111D10

軽鎖ドメイン

配列番号42:

SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPG
QAPVLVIYDDGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAG

10

20

30

40

50

DEADYYCQVWDTGSDPVVFGGGTKLTVL

【0191】

BAK1167F4

重鎖ドメイン

配列番号43:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDTGVSWVRQA
PGQGLEWMGWISANNGDNTNYGQEFQGRVTMTTDTSTSTAY
MELRSLRSDDTAVYYCARDSSSSSWARWFFDLWGRGTLVTV
SS

【0192】

BAK1167F4

軽鎖ドメイン

配列番号44:

SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPG
QAPVLVLIYDDGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAG
DEADYYCQVWDTGSDPVVFGGGTKLTVL

【0193】

BAK1184C8

重鎖ドメイン

配列番号45:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGLSWVRQA
PGQGLEWMGWISGSNGYTTSYGQEFQGRVTMTTDTSTSTAY
MELRSLRSDDTAVYYCARDSSSSSWARWFFDLWGRGTLVTV
SS

【0194】

BAK1184C8

軽鎖ドメイン

配列番号46:

SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPG
QAPVLVLIYDDGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAG
DEADYYCQVWDTGSDPVVFGGGTKLTVL

【0195】

BAK1185E1

重鎖ドメイン

配列番号47:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGLSWVRQA
PGQGLEWMGWINDATGDTQYGQEFQGRVTMTTDTSTSTAY
MELRSLRSDDTAVYYCARDSSSSSWARWFFDLWGRGTLVTV
SS

【0196】

BAK1185E1

軽鎖ドメイン

配列番号48:

SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPG
QAPVLVLIYDDGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAG
DEADYYCQVWDTGSDPVVFGGGTKLTVL

【0197】

BAK1185F8

重鎖ドメイン

配列番号49:

10

20

30

40

50

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYGLSWVRQA
 PGQGLEWMGWIRNIDGYTIYGQEFQGRVTMTTDTSTSTAY
 MELRSLRSDDTAVYYCARDSSSSSWARWFFDLWGRGTLVTV
 SS

【0198】

BAK1185F8

軽鎖ドメイン

配列番号50:

SYVLTPPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPG
 QAPVLVIYDDGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAG
 DEADYYCQVWDTGSDPVVFGGGTKLTVL

10

【0199】

BAK1187B4

重鎖ドメイン

配列番号51:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGLSWVRQA
 PGQGLEWMGWIDDDSGTTIYGQEFQGRVTMTTDTSTSTAY
 MELRSLRSDDTAVYYCARDSSSSSWARWFFDLWGRGTLVTV
 SS

【0200】

BAK1187B4

軽鎖ドメイン

配列番号52:

SYVLTPPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPG
 QAPVLVIYDDGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAG
 DEADYYCQVWDTGSDPVVFGGGTKLTVL

20

【0201】

BAK1166G2

重鎖ドメイン

配列番号53:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFANTGISWVRQA
 PGQGLEWMGWISANNGDNTNYGQEFQGRVTMTTDTSTSTAY
 MELRSLRSDDTAVYYCARDSSSSSWARWFFDLWGRGTLVTV
 SS

30

【0202】

BAK1166G2

軽鎖ドメイン

配列番号54:

SYVLTPPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPG
 QAPVLVIYDDGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAG
 DEADYYCQVWDTGSDPVVFGGGTKLTVL

40

【0203】

BAK167A11

重鎖

CDR1—配列番号55:SYAMS

CDR2—配列番号56:AISGSGGSTYYADSVKG

CDR3—配列番号57:VGAAAGEGYGY

【0204】

BAK167A11

軽鎖

50

C D R 1－配列番号 58：T R S S G S I A S N Y V Q

C D R 2－配列番号 59：D D N Q R P S

C D R 3－配列番号 60：Q S Y D S N N D V

【0205】

B A K 1 1 6 7 F 2

重鎖

C D R 1－配列番号 61：Q T G V S

C D R 2－配列番号 62：W I S A N N G D T N Y G Q E F Q G

C D R 3－配列番号 63：D S S S S W A R W F F D L

【0206】

B A K 1 1 6 7 F 2

軽鎖

C D R 1－配列番号 64：G G N I I G S K L V H

C D R 2－配列番号 65：D D G D R P S

C D R 3－配列番号 66：Q V W D T G S D P V V

【0207】

B A K 1 1 6 6 G 2

重鎖

C D R 1－配列番号 67：N T G I S

C D R 2－配列番号 68：W I S A N N G D T N Y G Q E F Q G

C D R 3－配列番号 69：D S S S S W A R W F F D L

【0208】

B A K 1 1 6 6 G 2

軽鎖

C D R 1－配列番号 70：G G N I I G S K L V H

C D R 2－配列番号 71：D D G D R P S

C D R 3－配列番号 72：Q V W D T G S D P V V

【0209】

B A K 1 1 8 4 C 8

重鎖

C D R 1－配列番号 73：N Y G L S

C D R 2－配列番号 74：W I S G S N G Y T S Y G Q E F Q G

C D R 3－配列番号 75：D S S S S W A R W F F D L

【0210】

B A K 1 1 8 4 C 8

軽鎖

C D R 1－配列番号 76：G G N I I G S K L V H

C D R 2－配列番号 77：D D G D R P S

C D R 3－配列番号 78：Q V W D T G S D P V V

【0211】

B A K 1 1 8 5 E 1

重鎖

C D R 1－配列番号 79：N Y G L S

C D R 2－配列番号 80：W I N D A T G D T Q Y G Q E F Q G

C D R 3－配列番号 81：D S S S S W A R W F F D L

【0212】

B A K 1 1 8 5 E 1

軽鎖

C D R 1－配列番号 82：G G N I I G S K L V H

C D R 2－配列番号 83：D D G D R P S

10

20

30

40

50

C D R 3－配列番号 8 4：Q V W D T G S D P V V

【0 2 1 3】

B A K 1 1 6 7 F 4

重鎖

C D R 1－配列番号 8 5：D T G V S

C D R 2－配列番号 8 6：W I S A N N G D T N Y G Q E F Q G

C D R 3－配列番号 8 7：D S S S S W A R W F F D L

【0 2 1 4】

B A K 1 1 6 7 F 4

軽鎖

C D R 1－配列番号 8 8：G G N I I G S K L V H

C D R 2－配列番号 8 9：D D G D R P S

C D R 3－配列番号 9 0：Q V W D T G S D P V V

【0 2 1 5】

B A K 1 1 1 1 D 1 0

重鎖

C D R 1－配列番号 9 1：N Y G L S

C D R 2－配列番号 9 2：W I A T P D G Q T S Y G Q E F Q G

C D R 3－配列番号 9 3：D S N S S W A R W F F D L

【0 2 1 6】

B A K 1 1 1 1 D 1 0

軽鎖

C D R 1－配列番号 9 4：G G N I I G S K L V H

C D R 2－配列番号 9 5：D D G D R P S

C D R 3－配列番号 9 6：Q V W D T G S D P V V

【0 2 1 7】

B A K 1 1 8 3 H 4

重鎖

C D R 1－配列番号 9 7：N Y G L S

C D R 2－配列番号 9 8：W I N Y D G G N T Q Y G Q E F Q G

C D R 3－配列番号 9 9：D S S S S W A R W F F D L

【0 2 1 8】

B A K 1 1 8 3 H 4

軽鎖

C D R 1－配列番号 1 0 0：G G N I I G S K L V H

C D R 2－配列番号 1 0 1：D D G D R P S

C D R 3－配列番号 1 0 2：Q V W D T G S D P V V

【0 2 1 9】

B A K 1 1 8 5 H 8

重鎖

C D R 1－配列番号 1 0 3：D Y G L S

C D R 2－配列番号 1 0 4：W R I N D G Y T I Y G Q E F Q G

C D R 3－配列番号 1 0 5：D S S S S W A R W F F D L

【0 2 2 0】

B A K 1 1 8 5 H 8

軽鎖

C D R 1－配列番号 1 0 6：G G N I I G S K L V H

C D R 2－配列番号 1 0 7：D D G D R P S

C D R 3－配列番号 1 0 8：Q V W D T G S D P V V

【0 2 2 1】

10

20

30

40

50

BAK 278D6

重鎖－配列番号：109

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAAGC
CTGGGGGCTTCAGTGAAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTTGGTTA
CACCTTTTACAAATTTATGGTCTCAGCTGGGTGCGACAGGCC
CCTGGACAAGGGCTTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTA
ATAATGGCGACACAAATTTATGGACAGGAATTTCCAGGGCAG
AGTCACCATGACCAACAGATACATCCACGAGCACAGCCTAC
ATGGAGTTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGGCCGTTT
ATTACTGTGCGAGAGACTCCAGCAGCAACTGGGGCCCGCTG
GTTTTTTCGATCTCTTGGGGGCCGGGGGACACTGGTCAACCGTC
TCCTCA

10

【0222】

BAK 278D6

軽鎖－配列番号110

TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCCTCGGTGTTCAGTGGCCC
CAGGTAAGACGGCCAGGATTTACCTGTGGGGGAAACAACAT
TGGAAGTAACCTTTGTACACTGGTACCAGCAGAAAGCCAGGC
CAGGCCCCCTGTGCTGGTTCATCTATGATGATGGCGACCGGC
CCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTTGGCTCCAACCTCTGG
GAACACGGGCCACCCCTGACCATCAGCAGGGTTCGAGGCCCGGG
GATGAGGCCCGACTATTATTGTTCAGGTGTGGGATACTGGTA
GTGATCCCGGTGGTATTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGT
CCTAGGT

20

【0223】

BAK 502G9

重鎖－配列番号111

CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAAGC
CTGGGGGCTTCAGTGAAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTTGGTTA
CACCTTTTACAAATTTATGGTCTCAGCTGGGTGCGACAGGCC
CCTGGACAAGGGCTTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTA
ATAATGGCGACACAAATTTATGGACAGGAATTTCCAGGGCAG
AGTCACCATGACCAACAGATACATCCACGAGCACAGCCTAC
ATGGAGTTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGGCCGTTT
ATTACTGTGCGAGAGACTCCAGCAGCAGCTGGGGCCCGCTG
GTTTTTTCGATCTCTTGGGGGCCGGGGGACACTGGTCAACCGTC
TCCTCA

30

【0224】

BAK 502G9

軽鎖－配列番号112

TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCCTCGGTGTTCAGTGGCCC
CAGGAAAGACGGCCAGGATTTACCTGTGGGGGAAACAATCAT
TGGAAGTAACCTTTGTACACTGGTACCAGCAGAAAGCCAGGC
CAGGCCCCCTGTGCTGGTTCATCTATGATGATGGCGACCGGC
CCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTTGGCTCCAACCTCTGG
GAACACGGGCCACCCCTGACCATCAGCAGGGTTCGAGGCCGGG
GATGAGGCCCGACTATTATTGTTCAGGTGTGGGATACTGGTA
GTGATCCCGGTGGTATTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGT
CCTAGGT

40

【0225】

50

BAK1105H03

重鎖－配列番号113

CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGC
CTGGGGGCTTCAGTGAAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTA
CACCTTTTACAAATTATGGTCTCAGCTGGGTGCGACAGGCC
CCTGGACAAGGGCTTTGAGTGGATGGGATGGATCTCCGGCT
TGAAACGGCGAGACATTGTATGGACAGGAATTCCAGGGCAG
AGTCACCATGACCACAGATACATCCACGAGCACAGCCTAC
ATGGAGTTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGGCCGTTT
ATTACTGTGCGAGAGACTCCAGCAGCAGCTGGGGCCCGCTG
GTTTTTTCGATCTCTGGGGGCCGGGGGACACTGGTCAACCGTC
TCCTCA

10

【0226】

BAK1105H03

軽鎖－配列番号114

TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCCTCGGTGTTCAGTGGCCC
CAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAAACATCAT
TGGAAGTAACCTTTGTACACTGGTACCAGCAGAAAGCCAGGC
CAGGCCCCCTGTGCTGGTTCATCTATGATGATGGCGACCGGC
CCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGG
GAACACGGGCCACCCCTGACCATCAGCAGGGTTCGAGGCCGGG
GATGAGGCCGACTATTATTGTTCAGGTGTGGGATACTGGTA
GTGATCCCGGTGGTATTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGT
CCTAGGT

20

【0227】

BAK1111D10

重鎖－配列番号115

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGC
CTGGGGGCTTCAGTGAAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTA
CACCTTTTACAAATTATGGTCTCAGCTGGGTGCGACAGGCC
CCTGGACAAGGGCTTTGAGTGGATGGGATGGATCGCAACCC
CAGACGGGCCAGACAAGCTATGGACAGGAATTCCAGGGCAG
AGTCACCATGACCACAGATACATCCACGAGCACAGCCTAC
ATGGAGTTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGGCCGTTT
ATTACTGTGCGAGAGACTCCAACAGCAGCTGGGGCCCGCTG
GTTTTTTCGATCTCTGGGGGCCGGGGGACACTGGTCAACCGTC
TCCTCA

30

【0228】

BAK1111D10

軽鎖－配列番号116

TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCCTCGGTGTTCAGTGGCCC
CAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAAACATCAT
TGGAAGTAACCTTTGTACACTGGTACCAGCAGAAAGCCAGGC
CAGGCCCCCTGTGCTGGTTCATCTATGATGATGGCGACCGGC
CCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGG
GAACACGGGCCACCCCTGACCATCAGCAGGGTTCGAGGCCGGG
GATGAGGCCGACTATTATTGTTCAGGTGTGGGATACTGGTA
GTGATCCCGGTGGTATTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGT
CCTAGGT

40

【0229】

50

BAK 1 1 6 7 F 2

重鎖－配列番号 1 1 7

C A A G T G C A G C T G G T G C A G T C T G G G G C T G A G G T G A A G A A G C
C T G G G G C C T C A G T G A A G G T C T C C T G C A A G G C T T C T G G T T A
C A C C T T T G A G C A G A C C G G C G T C T C C T G G G T G C G A C A G G C C
C C T G G A C A A G G G C T T G A G T G G A T G G G A T G G A T C A G C G C T A
A T A A T G G C G A C A C A A A T T A T G G A C A G G A A T T C C A G G G C A G
A G T C A C C A T G A C C A C A G A T A C A T C C A C G A G C A C A G C C T A C
A T G G A G T T G A G G A G C C T G A G A T C T G A C G A C A C G G C C G T T T
A T T A C T G T G C G A G A G A C T C C A G C A G C A G C T G G G C C C G C T G
G T T T T T C G A T C T C T G G G G C C G G G G G A C A C T G G T C A C C G T C
T C C T C A

10

【0 2 3 0】

BAK 1 1 6 7 F 2

軽鎖－配列番号 1 1 8

T C C T A T G T G C T G A C T C A G C C A C C C T C G G T G T C A G T G G C C C
C A G G A A A G A C G G C C A G G A T T A C C T G T G G G G G A A A C A T C A T
T G G A A G T A A A C T T G T A C A C T G G T A C C A G C A G A A G C C A G G C
C A G G C C C C T G T G C T G G T C A T C T A T G A T G A T G G C G A C C G G C
C C T C A G G G A T C C C T G A G C G A T T C T C T G G C T C C A A C T C T G G
G A A C A C G G C C A C C C T G A C C A T C A G C A G G G T C G A G G C C G G G
G A T G A G G C C G A C T A T T A T T G T C A G G T G T G G G A T A C T G G T A
G T G A T C C C G T G G T A T T C G G C G G A G G G A C C A A G C T G A C C G T
C C T A G G T

20

【0 2 3 1】

BAK 1 1 6 7 F 0 4

重鎖－配列番号 1 1 9

C A G G T G C A G C T G G T G C A G T C T G G G G C T G A G G T G A A G A A G C
C T G G G G C C T C A G T G A A G G T C T C C T G C A A G G C T T C T G G T T A
C A C C T T T A T C G A C A C C G G G G T C T C C T G G G T G C G A C A G G C C
C C T G G A C A A G G G C T T G A G T G G A T G G G A T G G A T C A G C G C T A
A T A A T G G C G A C A C A A A T T A T G G A C A G G A A T T C C A G G G C A G
A G T C A C C A T G A C C A C A G A T A C A T C C A C G A G C A C A G C C T A C
A T G G A G T T G A G G A G C C T G A G A T C T G A C G A C A C G G C C G T T T
A T T A C T G T G C G A G A G A C T C C A G C A G C A G C T G G G C C C G C T G
G T T T T T C G A T C T C T G G G G C C G G G G G A C A C T G G T C A C C G T C
T C C T C A

30

【0 2 3 2】

BAK 1 1 6 7 F 0 4

軽鎖－配列番号 1 2 0

T C C T A T G T G C T G A C T C A G C C A C C C T C G G T G T C A G T G G C C C
C A G G A A A G A C G G C C A G G A T T A C C T G T G G G G G A A A C A T C A T
T G G A A G T A A A C T T G T A C A C T G G T A C C A G C A G A A G C C A G G C
C A G G C C C C T G T G C T G G T C A T C T A T G A T G A T G G C G A C C G G C
C C T C A G G G A T C C C T G A G C G A T T C T C T G G C T C C A A C T C T G G
G A A C A C G G C C A C C C T G A C C A T C A G C A G G G T C G A G G C C G G G
G A T G A G G C C G A C T A T T A T T G T C A G G T G T G G G A T A C T G G T A
G T G A T C C C G T G G T A T T C G G C G G A G G G A C C A A G C T G A C C G T
C C T A G G T

40

【0 2 3 3】

50

BAK 1 1 8 3 H 4

重鎖－配列番号 1 2 1

C A G G T G C A G C T G G T G C A G T C T G G G G C T G A G G T G A A G A A G C
C T G G G G C C T C A G T G A A G G T C T C C T G C A A G G C T T C T G G T T A
C A C C T T T A C A A A T T A T G G T C T C A G C T G G G T G C G A C A G G C C
C C T G G A C A A G G G C T T G A G T G G A T G G G A T G G A T C A A C T A C G
A C G G C G G C A A C A C A C A G T A T G G A C A G G A A T T C C A G G G C A G
A G T C A C C A T G A C C A C A G A T A C A T C C A C G A G C A C A G C C T A C
A T G G A G T T G A G G A G C C T G A G A T C T G A C G A C A C G G C C G T T T
A T T A C T G T G C G A G A G A C T C C A G C A G C A G C T G G G C C C G C T G
G T T T T T C G A T C T C T G G G G C C G G G G G A C A C T G G T C A C C G T C
T C C T C A

10

【0 2 3 4】

BAK 1 1 8 3 H 4

軽鎖－配列番号 1 2 2

T C C T A T G T G C T G A C T C A G C C A C C C T C G G T G T C A G T G G C C C
C A G G A A A G A C G G C C A G G A T T A C C T G T G G G G G A A A C A T C A T
T G G A A G T A A A C T T G T A C A C T G G T A C C A G C A G A A G C C A G G C
C A G G C C C C T G T G C T G G T C A T C T A T G A T G A T G G C G A C C G G C
C C T C A G G G A T C C C T G A G C G A T T C T C T G G C T C C A A C T C T G G
G A A C A C G G C C A C C C T G A C C A T C A G C A G G G T C G A G G C C G G G
G A T G A G G C C G A C T A T T A T T G T C A G G T G T G G G A T A C T G G T A
G T G A T C C C G T G G T A T T C G G C G G A G G G A C C A A G C T G A C C G T
C C T A G G T

20

【0 2 3 5】

BAK 1 1 8 4 C 8

重鎖－配列番号 1 2 3

C A G G T G C A G C T G G T G C A G T C T G G G G C T G A G G T G A A G A A G C
C T G G G G C C T C A G T G A A G G T C T C C T G C A A G G C T T C T G G T T A
C A C C T T T A C A A A T T A T G G T C T C A G C T G G G T G C G A C A G G C C
C C T G G A C A A G G G C T T G A G T G G A T G G G A T G G A T C A G C G G G A
G C A A C G G C T A C A C A T C T T A T G G A C A G G A A T T C C A G G G C A G
A G T C A C C A T G A C C A C A G A T A C G T C C A C G A G C A C A G C C T A C
A T G G A G T T G A G G A G C C T G A G A T C T G A C G A C A C G G C C G T T T
A T T A C T G T G C G A G A G A C T C C A G C A G C A G C T G G G C C C G C T G
G T T T T T C G A T C T C T G G G G C C G G G G G A C A C T G G T C A C C G T C
T C C T C A

30

【0 2 3 6】

BAK 1 1 8 4 C 8

軽鎖－配列番号 1 2 4

T C C T A T G T G C T G A C T C A G C C A C C C T C G G T G T C A G T G G C C C
C A G G A A A G A C G G C C A G G A T T A C C T G T G G G G G A A A C A T C A T
T G G A A G T A A A C T T G T A C A C T G G T A C C A G C A G A A G C C A G G C
C A G G C C C C T G T G C T G G T C A T C T A T G A T G A T G G C G A C C G G C
C C T C A G G G A T C C C T G A G C G A T T C T C T G G C T C C A A C T C T G G
G A A C A C G G C C A C C C T G A C C A T C A G C A G G G T C G A G G C C G G G
G A T G A G G C C G A C T A T T A T T G T C A G G T G T G G G A T A C T G G T A
G T G A T C C C G T G G T A T T C G G C G G A G G G A C C A A G C T G A C C G T
C C T A G G T

40

【0 2 3 7】

50

BAK 1 1 8 5 E 1

重鎖－配列番号 1 2 5

C A G G T G C A G C T G G T G C A G T C T G G G G C T G A G G T G A A G A A G C
C T G G G G C C T C A G T G A A G G T C T C C T G C A A G G C T T C T G G T T A
C A C C T T T A C A A A T T A T G G T C T C A G C T G G G T G C G A C A G G C C
C C T G G A C A A G G G C T T G A G T G G A T G G G A T G G A T C A A C G A C G
C C A C C G G C G A C A C A C A G T A T G G A C A G G A A T T C C A G G G C A G
A G T C A C C A T G A C C A C A G A T A C A T C C A C G A G C A C A G C C T A C
A T G G A G T T G A G G A G C C T G A G A T C T G A C G A C A C G G C C G T T T
A T T A C T G T G C G A G A G A C T C C A G C A G C A G C T G G G C C C G C T G
G T T T T T C G A T C T C T G G G G C C G G G G G A C A C T G G T C A C C G T C
T C C T C A

10

【0 2 3 8】

BAK 1 1 8 5 E 1

軽鎖－配列番号 1 2 6

T C C T A T G T G C T G A C T C A G C C A C C C T C G G T G T C A G T G G C C C
C A G G A A A G A C G G C C A G G A T T A C C T G T G G G G G A A A C A T C A T
T G G A A G T A A A C T T G T A C A C T G G T A C C A G C A G A A G C C A G G C
C A G G C C C C T G T G C T G G T C A T C T A T G A T G A T G G C G A C C G G C
C C T C A G G G A T C C C T G A G C G A T T C T C T G G C T C C A A C T C T G G
G A A C A C G G C C A C C C T G A C C A T C A G C A G G G T C G A G G C C G G G
G A T G A G G C C G A C T A T T A T T G T C A G G T G T G G G A T A C T G G T A
G T G A T C C C G T G G T A T T C G G C G G A G G G A C C A A G C T G A C C G T
C C T A G G T

20

【0 2 3 9】

BAK 1 1 8 5 F 8

重鎖－配列番号 1 2 7

C A G G T G C A G C T G G T G C A G T C T G G G G C T G A G G T G A A G A A G C
C T G G G G C C T C A G T G A A G G T C T C C T G C A A G G C T T C T G G T T A
C A C C T T T A C A G A T T A T G G T C T C A G C T G G G T G C G A C A G G C C
C C T G G A C A A G G G C T A G A G T G G A T G G G A T G G A T C C G C A A C A
T C G A C G G C T A C A C A A T T T A T G G A C A G G A A T T C C A G G G C A G
A G T C A C C A T G A C C A C A G A T A C A T C C A C G A G C A C A G C C T A C
A T G G A G T T G A G G A G C C T G A G A T C T G A C G A C A C G G C C G T T T
A T T A C T G T G C G A G A G A C T C C A G C A G C A G C T G G G C C C G C T G
G T T T T T C G A T C T C T G G G G C C G G G G G A C A C T G G T C A C C G T C
T C C T C A

30

【0 2 4 0】

BAK 1 1 8 5 F 8

軽鎖－配列番号 1 2 8

T C C T A T G T G C T G A C T C A G C C A C C C T C G G T G T C A G T G G C C C
C A G G A A A G A C G G C C A G G A T T A C C T G T G G G G G A A A C A T C A T
T G G A A G T A A A C T T G T A C A C T G G T A C C A G C A G A A G C C A G G C
C A G G C C C C T G T G C T G G T C A T C T A T G A T G A T G G C G A C C G G C
C C T C A G G G A T C C C T G A G C G A T T C T C T G G C T C C A A C T C T G G
G A A C A C G G C C A C C C T G A C C A T C A G C A G G G T C G A G G C C G G G
G A T G A G G C C G A C T A T T A T T G T C A G G T G T G G G A T A C T G G T A
G T G A T C C C G T G G T A T T C G G C G G A G G G A C C A A G C T G A C C G T
C C T A G G T

40

【0 2 4 1】

50

BAK 1 1 8 7 B 4

重鎖－配列番号 1 2 9

C A G G T C C A G C T G G T G C A G T C T G G G G C T G A G G T G A A G A A G C
C T G G G G C C T C A G T G A A G G T C T C C T G C A A G G C T T C T G G T T A
C A C C T T T T A C A A A T T A T G G T C T C A G C T G G G T G C G A C A G G C C
C C T G G A C A A G G G C T T G A G T G G A T G G G A T G G A T C G A C G A C G
A C A G C G G C A C G A C A A T A T A T G G A C A G G A A T T C C A G G G C A G
A G T C A C C A T G A C C A C A G A T A C A T C C A C G A G C A C A G C C T A C
A T G G A G T T G A G G A G C C T G A G A T C T G A C G A C A C G G C C G T T T
A T T A C T G T G C G A G A G A C T C C A G C A G C A G C T G G G C C C G C T G
G T T T T T C G A T C T C T G G G G C C G G G G G A C A C T G G T C A C C G T C
T C C T C A

10

【0 2 4 2】

BAK 1 1 8 7 B 4

軽鎖－配列番号 1 3 0

T C C T A T G T G C T G A C T C A G C C A C C C T C G G T G T C A G T G G C C C
C A G G A A A G A C G G C C A G G A T T A C C T G T G G G G G A A A C A T C A T
T G G A A G T A A A C T T G T A C A C T G G T A C C A G C A G A A G C C A G G C
C A G G C C C C T G T G C T G G T C A T C T A T G A T G A T G G C G A C C G G C
C C T C A G G G A T C C C T G A G C G A T T C T C T G G C T C C A A C T C T G G
G A A C A C G G C C A C C C T G A C C A T C A G C A G G G T C G A G G C C G G G
G A T G A G G C C G A C T A T T A T T G T C A G G T G T G G G A T A C T G G T A
G T G A T C C C G T G G T A T T C G G C G G A G G G A C C A A G C T G A C C G T
C C T A G G T

20

【0 2 4 3】

BAK 1 1 6 6 G 0 2

重鎖－配列番号 1 3 1

C A A G T G C A G T T G G T G C A G T C T G G G G C T G A G G T G A A G A A G C
C T G G G G C C T C A G T G A A G G T C T C C T G C A A G G C T T C T G G T T A
C A C C T T T T G C G A A C A C C G G G A T C T C G T G G G T G C G A C A G G C C
C C T G G A C A A G G G C T T G A G T G G A T G G G A T G G A T C A G C G C T A
A T A A T G G C G A C A C A A A T T A T G G A C A G G A A T T C C A G G G C A G
A G T C A C C A T G A C C A C A G A T A C A T C C A C G A G C A C A G C C T A C
A T G G A G T T G A G G A G C C T G A G A T C T G A C G A C A C G G C C G T T T
A T T A C T G T G C G A G A G A C T C C A G C A G C A G C T G G G C C C G C T G
G T T T T T C G A T C T C T G G G G T C G G G G G A C A C T G G T C A C C G T C
T C C T C A

30

【0 2 4 4】

BAK 1 1 6 6 G 0 2

軽鎖－配列番号 1 3 2

T C C T A T G T G C T G A C T C A G C C A C C C T C G G T G T C A G T G G C C C
C A G G A A A G A C G G C C A G G A T T A C C T G T G G G G G A A A C A T C A T
T G G A A G T A A A C T T G T A C A C T G G T A C C A G C A G A A G C C A G G C
C A G G C C C C T G T G C T G G T C A T C T A T G A T G A T G G C G A C C G G C
C C T C A G G G A T C C C T G A G C G A T T C T C T G G C T C C A A C T C T G G
G A A C A C G G C C A C C C T G A C C A T C A G C A G G G T C G A G G C C G G G
G A T G A G G C C G A C T A T T A T T G T C A G G T G T G G G A T A C T G G T A
G T G A T C C C G T G G T A T T C G G C G G A G G G A C C A A G C T G A C C G T
C C T A G G T

40

【0 2 4 5】

50

BAK 1 6 5 E 7

重鎖－配列番号 1 3 3

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGLSWVRQA
PGQGLEWMGWISANNGETNYGQEFQGRVTMTTETPTNTAH
MELRSLTSDDTAVYYCVRDSSSNWARWYFDLWGQGTLVTV
SS

【0 2 4 6】

BAK 1 6 5 E 7

軽鎖－配列番号 1 3 4

SYVLTQPPSVSVAPGQTARI PCGGNNIGSKLVHWYQQKPG
QAPVLVVYDDGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRIDAG
DEADYYCQVWDTGSDPVVFGGGTKLTVLG

10

【0 2 4 7】

BAK 1 6 5 E 7

重鎖

CDR 1－配列番号 1 3 5 NYGLS
CDR 2－配列番号 1 3 6 WISANNGETNYGQEFQG
CDR 3－配列番号 1 3 7 DSSSNWARWYFDL

【0 2 4 8】

BAK 1 6 5 E 7

20

軽鎖

CDR 1－配列番号 1 3 8 GGNNIGSKLVH
CDR 2－配列番号 1 3 9 DDGDRPS
CDR 3－配列番号 1 4 0 QVWDTGSDPVV

【0 2 4 9】

BAK 5 8 2 F 7

重鎖

CDR 1－配列番号 1 4 1 : SYAMS
CDR 2－配列番号 1 4 2 : AISGSGGSTYYADSVKG
CDR 3－配列番号 1 4 3 : VGAAEGEYYGY

30

【0 2 5 0】

BAK 5 8 2 F 7

軽鎖

CDR 1－配列番号 1 4 4 : TRSSGSIASNYVE
CDR 2－配列番号 1 4 5 : DDNQRPS
CDR 3－配列番号 1 4 6 : QSYDSNNDV

【0 2 5 1】

BAK 6 1 2 B 5

重鎖

CDR 1－配列番号 1 4 7 : SYAMS
CDR 2－配列番号 1 4 8 : AISGSGGSTYYADSVKG
CDR 3－配列番号 1 4 9 : VGRATTDEGEYYGY

40

【0 2 5 2】

BAK 6 1 2 B 5

軽鎖

CDR 1－配列番号 1 5 0 : TRSSGSIASNYVQ
CDR 2－配列番号 1 5 1 : DDNQRPS
CDR 3－配列番号 1 5 2 : QSYDSNNDV

【0 2 5 3】

BAK 6 1 5 E 3

50

重鎖

CDR1－配列番号153：SYAMS

CDR2－配列番号154：AISGSGGSTYYADSVKG

CDR3－配列番号155：VGKATTEEGYY

【0254】

BAK615E3

軽鎖

CDR1－配列番号156：TRSSGSIASNYVQ

CDR2－配列番号157：DDNQRPS

CDR3－配列番号158：QSYDSNNDV

【0255】

BAK0278D6

重鎖

CDR1－配列番号159：AATTATGGTCTCAGC

CDR2－配列番号160：

TGGATCAGCGCTAATAATGGCGACACAAATTATGGACAGG

AATTCCAGGGC

CDR3－配列番号161：

GACTCCAGCAGCAACTGGGCCCGCTGGTTTTTTCGATCTC

【0256】

BAK278D6

軽鎖

CDR1－配列番号162：

GGGGGAACAACATTGGAAGTAAACTTTGTACAC

CDR2－配列番号163：GATGATGGCGACCGGGCCCTCA

CDR3－配列番号164：

CAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCGTGGTA

【0257】

BAK502G9

重鎖

CDR1－配列番号165：AATTATGGTCTCAGC

CDR2－配列番号166：

TGGATCAGCGCTAATAATGGCGACACAAATTATGGACAGG

AATTCCAGGGC

CDR3－配列番号167：

GACTCCAGCAGCAGCTGGGCCCGCTGGTTTTTTCGATCTC

【0258】

BAK502G9

軽鎖

CDR1－配列番号168：

GGGGGAACAATCATTTGGAAGTAAACTTTGTACAC

CDR2－配列番号169：GATGATGGCGACCGGGCCCTCA

CDR3－配列番号170：

CAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCGTGGTA

CHドメイン－配列番号171

ASTKGPSVFPFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS

WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSSVVTVPSSSLGKT

YTCNVDPKPSNTKVDKRVEISKYGPSCPAPEFLGGPSV

FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD

GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK

10

20

30

40

50

CKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
 NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
 DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS
 LSLSLGK

CLドメイン配列番号172

QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA
 WKADSSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKS
 HRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

【0259】

【図1】

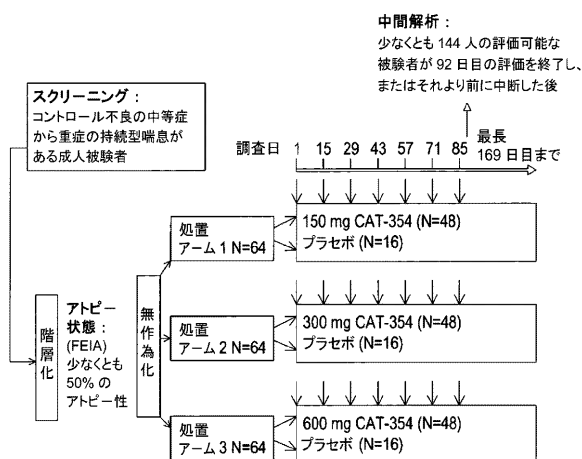


図1

【図2a】

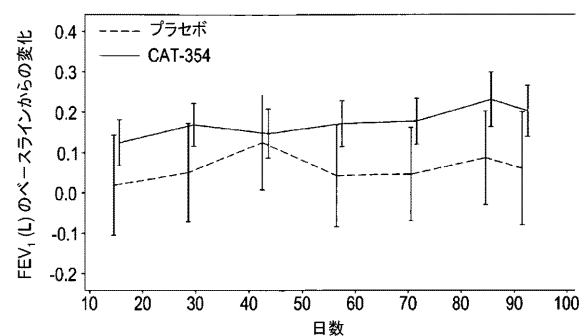


図2a

【図2b】

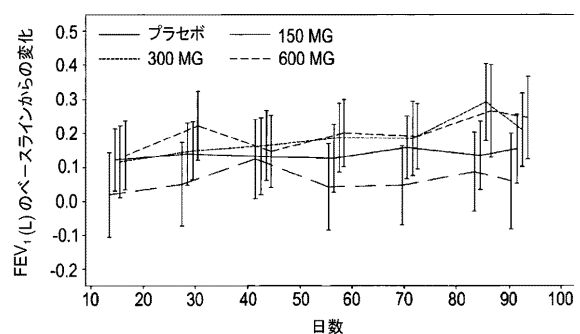


図2b

【図 3】

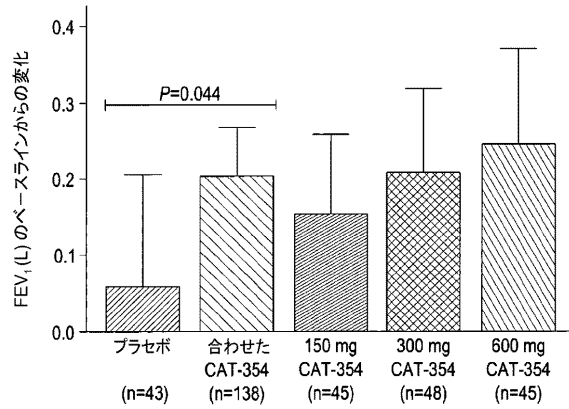


図 3

【図 4】

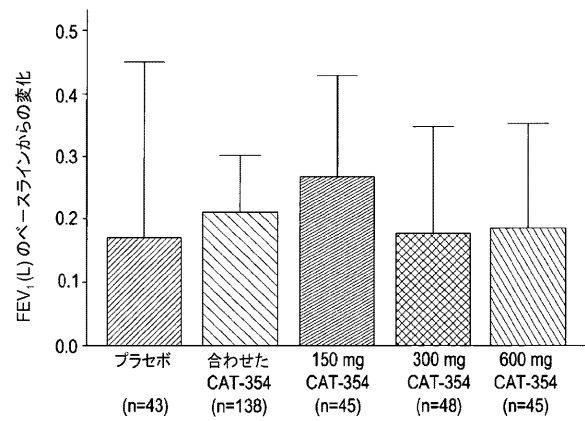


図 4

【図 5】

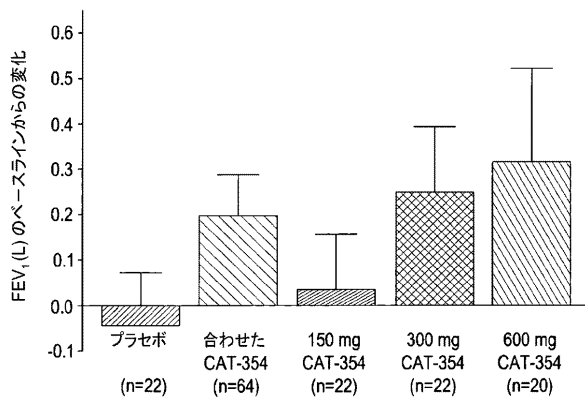


図 5

【図 6】

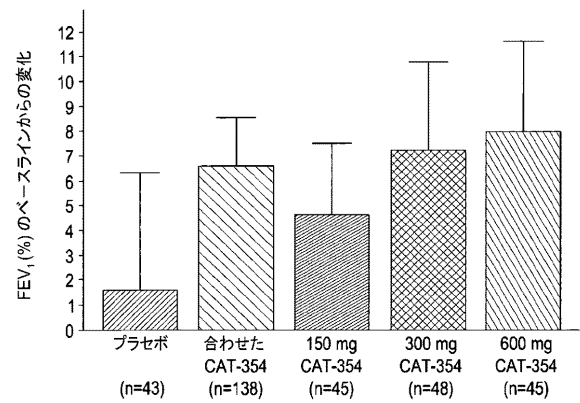


図 6

【図 7】

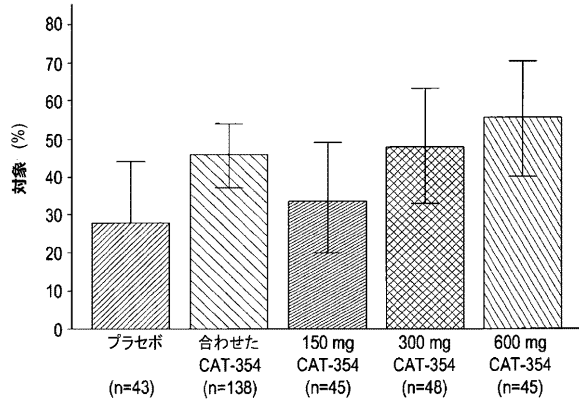


図 7

【図 8】

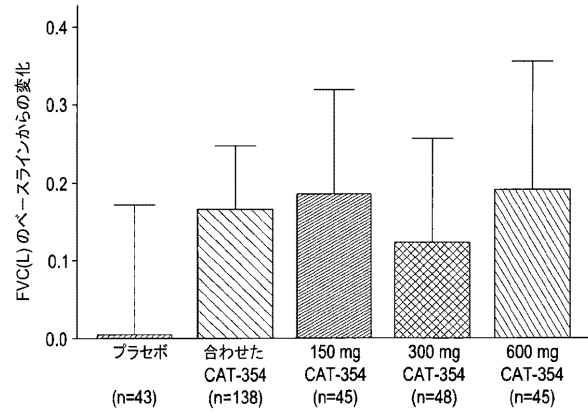


図 8

【図 9】

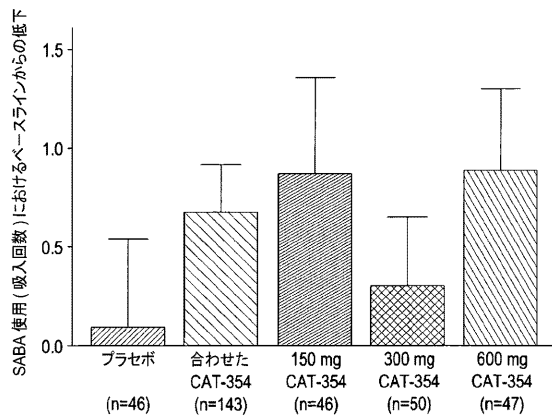


図 9

【図 10 a】

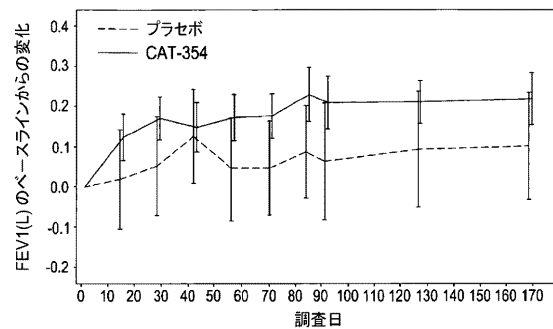


図 10a

【図 10 b】

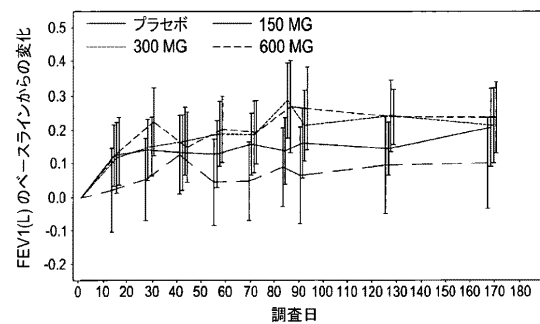


図 10b

【図 1 1】

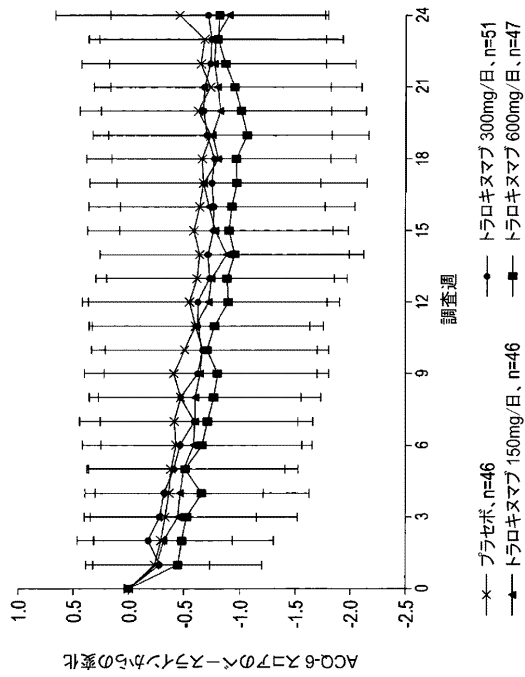


図 11

【図 1 2】

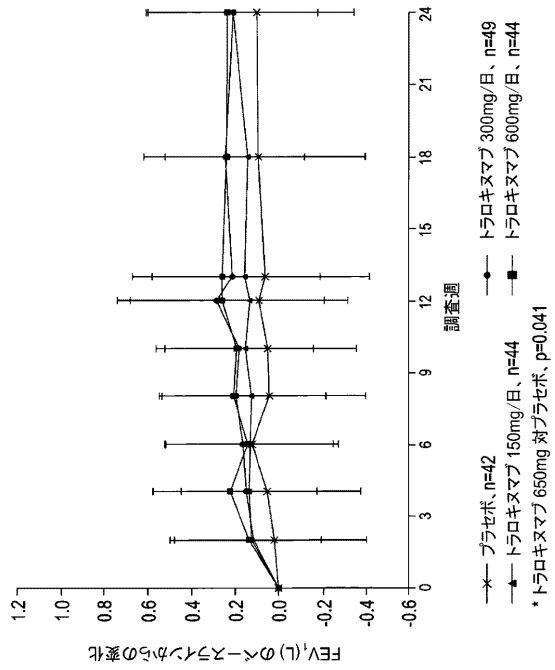


図 12

【図 1 3】

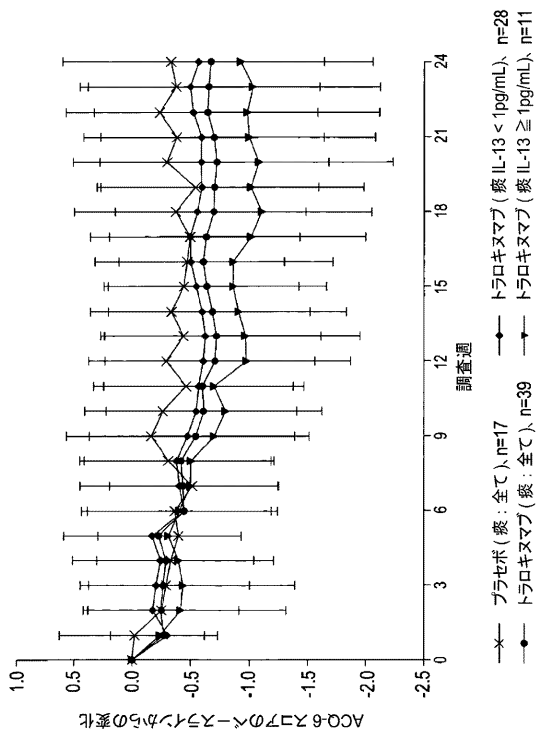


図 13

【図 1 4】

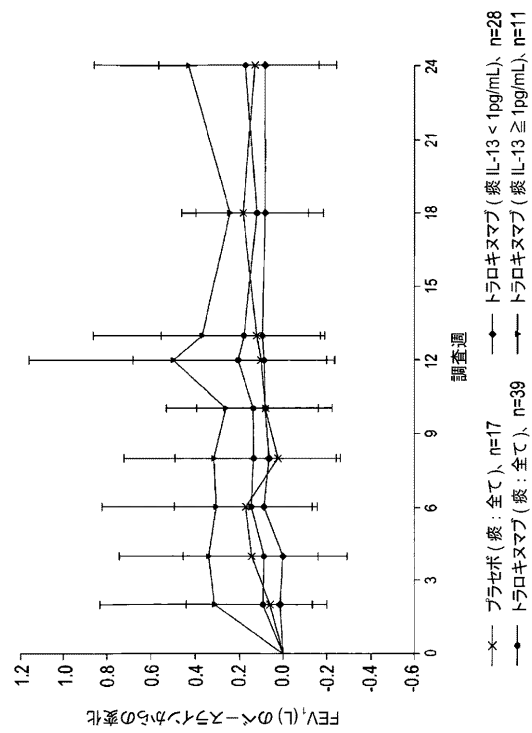


図 14

【配列表】

2013544235000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成25年6月13日(2013.6.13)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

肺機能障害がある対象において、肺機能低下率を改善し、維持し、または低減させるためのIL-13拮抗薬。

【請求項2】

それを必要とする対象において、肺機能低下率を改善し、維持し、または低減させるための、肺機能障害を治療するための薬剤の製造を目的としたIL-13拮抗薬の使用。

【請求項3】

肺機能がFEV₁、PEFまたはFVCを測定することから選択されるスパイロメトリック法によって評価される、請求項1に記載のIL-13拮抗薬または請求項2に記載の使用。

【請求項4】

前記拮抗薬が抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片である、請求項1～3のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬または使用。

【請求項5】

前記抗IL-13拮抗薬が、

(a)トラロキヌマブ(BAK502G9、CAT-354)抗体；

(b)CDRのHCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、およびLCDR3の組を含んでなる、ヒト抗体VHドメイン(配列番号15)とヒト抗体VLドメイン(配列番号16)から構成される、抗体抗原結合性部位を含んでなり、VHドメインがHCDR1、HCDR2、およびHCDR3を含んでなり、VLドメインがLCDR1、LCDR2、およびLCDR3を含んでなり、HCDR1が配列番号7のアミノ酸配列を有し、HCDR2が配列番号8のアミノ酸配列を有し、HCDR3が配列番号9のアミノ酸配列を有し、LCDR1が配列番号10のアミノ酸配列を有し、LCDR2が配列番号11のアミノ酸配列を有し、LCDR3が配列番号12のアミノ酸配列を有するトラロキヌマブのヒトIL-13結合断片；

(c)CDRのHCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、およびLCDR3の組を含んでなる、ヒト抗体VHドメインとヒト抗体VLドメインから構成される、抗体抗原結合性部位を含んでなり、VHドメインがHCDR1、HCDR2、およびHCDR3を含んでなり、VLドメインがLCDR1、LCDR2、およびLCDR3を含んでなり、HCDR1が配列番号7のアミノ酸配列を有し、HCDR2が配列番号8のアミノ酸配列を有し、HCDR3が配列番号9のアミノ酸配列を有し、LCDR1が配列番号10のアミノ酸配列を有し、LCDR2が配列番号11のアミノ酸配列を有し、LCDR3が配列番号12のアミノ酸配列を有するトラロキヌマブのヒトIL-13結合断片；

(d)ヒト抗体VHドメイン(配列番号15)および／またはヒト抗体VLドメイン(配列番号16)から構成される抗体抗原結合性部位を含んでなる、抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片；

(e)ヒトIL-13との結合についてトラロキヌマブと競合する、抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片；

(f)ヒトIL-13タンパク質の99位のアスパラギン酸から132位のC末端アス

パラギンまでのヒト I L-13 アミノ酸配列中のエピトープ (F S S L H V R D T K I E V A Q F V K D L L L H L K K L F R E G R F N) と結合できる、またはヒト I L-13 タンパク質の 106 位のアスパラギン酸から 132 位の C 末端アスパラギンまでのヒト I L-13 配列中のエピトープ (D T K I E V A Q F V K D L L L H L K K L F R E G R F N) と結合できる、抗ヒト I L-13 抗体またはそのヒト I L-13 結合断片；

__ (g) トラロキヌマブと共通する 1、2、3、4、5 または 6 個の CDR (配列番号 7、8、9、10、11、12) を有する、抗ヒト I L-13 抗体またはそのヒト I L-13 結合断片；

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

(i) B A K 2 7 8 D 6 (配列番号 1、2、3、4、5、6)；B A K 1 1 8 3 H 4 (配列番号 97、98、99、100、101、102)；B A K 1 1 6 7 F 0 2 (配列番号 64、65、66、67、68、69)；B A K 1 1 1 1 D 1 0 (配列番号 91、92、93、94、95、96)；B A K 1 1 6 6 G 0 2 (配列番号 67、68、69、70、71、72)；B A K 1 1 6 7 F 0 4 (配列番号 85、86、87、88、89、90)；B A K 1 1 8 4 C 8 (配列番号 73、74、75、76、77、78)；B A K 1 1 8 5 E 1 (配列番号 79、80、81、82、83、84)、および B A K 1 1 8 5 F 8 (配列番号 103、104、105、106、107、108) から選択される、1 つまたは複数の CDR、または全 6 CDR の組を含んでなる、抗ヒト I L-13 抗体またはそのヒト I L-13 結合断片；

(j) B A K 2 7 8 D 6、B A K 1 1 8 3 H 4、B A K 1 1 6 7 F 0 2、B A K 1 1 1 1 D 1 0、B A K 1 1 6 6 G 0 2、B A K 1 1 6 7 F 0 4、B A K 1 1 8 4 C 8、B A K 1 1 8 5 E 1 および B A K 1 1 8 5 F 8 の H C D R の組および／または L C D R の組から選択される CDR の組を含んでなる、V H ドメインおよび／または CDR の組を含んでなる、V L ドメインを含んでなる、抗ヒト I L-13 抗体またはそのヒト I L-13 結合断片；

(k) B A K 2 7 8 D 6 (V H 配列番号 13、V L 配列番号 14)；B A K 1 1 8 3 H 4 (V H 配列番号 37、V L 配列番号 38)；B A K 1 1 6 7 F 0 2 (V H 配列番号 35、V L 配列番号 36)；B A K 1 1 1 1 D 1 0 (V H 配列番号 41、V L 配列番号 42)；B A K 1 1 6 6 G 0 2 (V H 配列番号 53、V L 配列番号 54)；B A K 1 1 6 7 F 0 4 (V H 配列番号 43、V L 配列番号 44)；B A K 1 1 8 4 C 8 (V H 配列番号 45、V L 配列番号 46)；B A K 1 1 8 5 E 1 (V H 配列番号 47、V L 配列番号 48)、および B A K 1 1 8 5 F 8 (V H 配列番号 49、V L 配列番号 50) から選択されるクローンの V H および V L を含んでなる、抗ヒト I L-13 抗体またはそのヒト I L-13 結合断片；

(l) V H ドメインの H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 が生殖細胞系フレームワーク内にあり、および／または V L ドメインの L C D R 1、L C D R 2、および L C D R 3 が生殖細胞系フレームワーク内にある、(a) から (k) に記載の抗ヒト I L-13 抗体またはそのヒト I L-13 結合断片；

(m) V H ドメインの H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 が生殖細胞系フレームワーク V H 1 D P 1 4 内にある、(a) から (l) に記載の抗ヒト I L-13 抗体またはそのヒト I L-13 結合断片；

(n) V L ドメインの L C D R 1、L C D R 2、および L C D R 3 が生殖細胞系フレームワーク V L γ 3 3 H 内にある、(a) から (m) に記載の抗ヒト I L-13 抗体またはそのヒト I L-13 結合断片；

から選択される、抗ヒト I L-13 抗体またはそのヒト I L-13 結合断片である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の I L-13 拮抗薬または使用。

【請求項 6】

前記抗 I L-13 拮抗薬が、

(a) レプリキズマブ (M I L R 1 4 4 4 A / R G 3 6 3 7、R o c h e / G e n e n t

ech)、ABT-308 (Abbott)、GSK679586 (GlaxoSmithKline) およびQAX576 (Novartis) から選択される 抗ヒトIL-13抗体;

(b) 抗ヒトIL-13R α 1抗体;

(c) Merck MK6105である抗ヒトIL-13R α 1抗体;

(d) IL-13-毒素複合体;

(e) IL-13 PE38QQRであるIL-13-毒素複合体;

(f) IL-4突然変異タンパク質;

(g) Aerovant (商標) (Aerovance) (修飾IL-4) であるIL-4突然変異タンパク質;

(h) 抗IL-4R α 抗体;

(i) Regeneron-668 (Regeneron) である抗IL-4R α 抗体;

(j) IL-4R α に対抗する二本鎖オリゴヌクレオチド;

(k) AIR645であるIL-4R α に対抗する二本鎖オリゴヌクレオチド;

(l) IL-4/IL-13二重特異性抗体

(m) 09/10IL-4/IL-13二重特異性抗体 (Domantis); および

(n) DOM-1000PIL-4/IL-13二重特異性抗体 (Domantis)

から選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬または使用。

【請求項7】

免疫グロブリン分子、モノクローナル抗体、キメラ抗体、CDRグラフト抗体、ヒト化抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、ジスルフィド結合Fv、scFv、単ドメイン抗体、二重特異性抗体 (diabody)、多特異性抗体、二重特異性抗体 (dual-specific antibody)、および二重特異性抗体 (bispecific antibody) からなる群から選択される、請求項1～6のいずれか一項に記載の抗ヒトIL-13抗体またはそのヒトIL-13結合断片を含んでなる、IL-13拮抗薬または使用。

【請求項8】

前記対象が喘息、COPD、または特発性肺線維症に付随する肺機能障害を有する、請求項1～7のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬または使用。

【請求項9】

前記対象が、アトピー性喘息、非アトピー性喘息、中等症から重症の喘息、吸入または経口コルチコステロイドによってコントロール不良の中等度から重症の喘息、およびGINAスコア5、4、3、2、または1の喘息から選択される喘息に付随する肺機能障害を有する、請求項1～8のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬または使用。

【請求項10】

前記対象が、喘息に付随する肺機能障害を有し、吸入コルチコステロイド、長時間作用型 β 2拮抗薬 (LABA)、テオフィリン、ロイコトリエン拮抗薬、経口コルチコステロイドから選択される1つまたは複数のさらなる治療薬による同時治療を受けている、請求項1～9のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬または使用。

【請求項11】

前記IL-13拮抗薬が、100～600mgの範囲内の用量で皮下投与される抗体またはそのIL-13結合断片である、請求項1～10のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬または使用。

【請求項12】

前記IL-13拮抗薬が抗体またはそのIL-13結合断片であり、用量が150、300、および600mgの皮下投与から選択される、請求項1～11のいずれか一項に記載のIL-13拮抗薬または使用。

【請求項13】

前記IL-13拮抗薬が、100～1800mgの範囲内の用量で静脈内投与される、抗体またはそのIL-13結合断片である、請求項1～12のいずれか一項に記載のIL

－ 1 3 拮抗薬または使用。

【請求項 1 4】

前記 I L－1 3 拮抗薬が、1、2、3、4、6、8、10、および12週間毎から選択される頻度で投与される、抗体またはその I L－1 3 結合断片である、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の I L－1 3 拮抗薬または使用。

【請求項 1 5】

前記 I L－1 3 拮抗薬が抗体またはその I L－1 3 結合断片であり、喘息対象における肺機能の改善が、治療開始に続いて15日目までに検出され得る、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の I L－1 3 拮抗薬または使用。

【請求項 1 6】

喘息対象における肺機能の改善が、治療休止の少なくとも12週間後に検出され得る、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の I L－1 3 拮抗薬または使用。

【請求項 1 7】

前記 I L－1 3 拮抗薬が、2週間または4週間の投与間隔で用量300mgの皮下投与によって投与される、請求項 4 ～ 7 のいずれか一項に記載の抗ヒト I L－1 3 抗体である、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の I L－1 3 拮抗薬または使用。

【請求項 1 8】

(a) 治療前に、スパイロメトリー法によって肺機能を評価するステップと、
(b) 治療後に、スパイロメトリー法によって肺機能を評価するステップ
とを含んでなり、
(c) 肺機能改善が、治療に対する有益な応答を示唆する、
喘息における I L－1 3 拮抗薬治療に対する対象の応答を検出する方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/067947

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K16/24 G01N33/577 A61P37/08 A61K39/395
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 practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BLEASE KATE: "Therapeutics targeting IL-13 for the treatment of pulmonary inflammation and airway remodeling", CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, PHARMAPRESS, US, vol. 9, no. 11, 1 November 2008 (2008-11-01), pages 1180-1184, XP008122454, ISSN: 1472-4472 page 1181, left-hand column, paragraph 2 - page 1182, right-hand column, paragraph 5; table 2	1-95
X	----- WO 2006/055638 A2 (ABGENIX INC [US]; FOLTZ IAN [CA]; FAGGIONI RAFFAELLA [US]; SENALDI GIO) 26 May 2006 (2006-05-26) examples 6,7,9,17-18 ----- -/-	1-95

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document 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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 December 2011

Date of mailing of the international search report

23/12/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Siaterli, Maria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/067947

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/080174 A2 (GLAXO GROUP LTD [GB]; ASHMAN CLAIRE [GB]; CASSIDY MARTIN JOHN [GB]; CL) 19 July 2007 (2007-07-19) page 69; claims 38-39 -----	1-95
X	SINGH DAVE ET AL: "A phase 1 study evaluating the pharmacokinetics, safety and tolerability of repeat dosing with a human IL-13 antibody (CAT-354) in subjects with asthma", BMC PULMONARY MEDICINE, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 10, no. 1, 8 January 2010 (2010-01-08), page 3, XP021067289, ISSN: 1471-2466 figure 1 -----	1-95
X	GB 2 403 952 A (CAMBRIDGE ANTIBODY TECH [GB]) 19 January 2005 (2005-01-19) claims 1,2,31-59,86-87; examples 24-28 -----	1-95
X	MedImmune, NCT00873860: "A Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CAT-354, on Asthma Control in Adults", clinical trials.gov 24 August 2010 (2010-08-24), pages 1-5, XP002665050, usa Retrieved from the Internet: URL: http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00873860/2010_08_24 [retrieved on 2011-11-29] the whole document -----	1-95
X,P	MedImmune: "A Phase 2b, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy of Tralokinumab in Adults With Uncontrolled, Severe Asthma", clinical trials.gov, NCT01402986 26 July 2011 (2011-07-26), pages 1-4, XP002665051, usa Retrieved from the Internet: URL: http://clinicaltrials.gov/archive/NCT01402986/2011_07_26 [retrieved on 2011-12-05] the whole document ----- -/--	1-95

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/067947

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GAOYUN YANG ET AL: "Therapeutic dosing with anti-interleukin-13 monoclonal antibody inhibits asthma progression in mice", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, US, vol. 313, no. 1, 1 April 2005 (2005-04-01), pages 8-15, XP002644930, ISSN: 0022-3565, DOI: 10.1124/JPET.104.076133 [retrieved on 2005-01-11] page 9, left-hand column, last paragraph - right-hand column, paragraph 2; figure 1 -----	1-95
X	YANG G ET AL: "Anti-IL-13 monoclonal antibody inhibits airway hyperresponsiveness, inflammation and airway remodeling", CYTOKINE, ACADEMIC PRESS LTD, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 28, no. 6, 21 December 2004 (2004-12-21), pages 224-232, XP004654755, ISSN: 1043-4666, DOI: 10.1016/J.CYTO.2004.08.007 paragraph [04.3] - paragraph [04.5] paragraph [02.1] - paragraph [02.3]; figure 8 -----	1-95
X	LACHMAN H ET AL: "Efficacy and Safety of Canakinumab (ACZ885), a Fully Human Anti-Interleukin-1b-Antibody, in Cryopyrin Associated Periodic Fever Syndrome Results of a Multicenter, Randomized, Double-blind, Phase III Study", JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, MOSBY, INC, US, vol. 123, no. 3, 1 March 2009 (2009-03-01), page 732, XP026033133, ISSN: 0091-6749, DOI: 10.1016/J.JACI.2009.01.038 [retrieved on 2009-03-01] the whole document -----	1-95

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/067947

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006055638	A2	26-05-2006	AT 492563 T 15-01-2011
		AU 2005307831 A1 26-05-2006	
		CA 2587903 A1 26-05-2006	
		EP 1824886 A2 29-08-2007	
		HK 1111169 A1 20-05-2011	
		JP 2008520684 A 19-06-2008	
		WO 2006055638 A2 26-05-2006	

WO 2007080174	A2	19-07-2007	AR 058955 A1 05-03-2008
		AU 2007204372 A1 19-07-2007	
		BR P10706481 A2 29-03-2011	
		CA 2635972 A1 19-07-2007	
		CN 101370829 A 18-02-2009	
		EA 200801520 A1 27-02-2009	
		EP 1976881 A2 08-10-2008	
		JP 2009523154 A 18-06-2009	
		KR 20080113201 A 29-12-2008	
		MA 30156 B1 02-01-2009	
		PE 11852008 A1 07-10-2008	
		WO 2007080174 A2 19-07-2007	
		ZA 200805526 A 28-10-2009	

GB 2403952	A	19-01-2005	AT 500274 T 15-03-2011
		AU 2004256976 A1 27-01-2005	
		AU 2011200308 A1 17-02-2011	
		BR P10412651 A 26-09-2006	
		CA 2532799 A1 27-01-2005	
		CN 1852923 A 25-10-2006	
		EP 1646656 A2 19-04-2006	
		EP 2292660 A2 09-03-2011	
		EP 2314624 A2 27-04-2011	
		GB 2403952 A 19-01-2005	
		JP 2007537702 A 27-12-2007	
		KR 20060054312 A 22-05-2006	
		MX PA06000258 A 03-07-2006	
		NZ 544662 A 25-09-2009	
		US 2005065327 A1 24-03-2005	
		US 2007128192 A1 07-06-2007	
		US 2009123478 A1 14-05-2009	
		WO 2005007699 A2 27-01-2005	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/522 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/522	
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	
A 6 1 K 31/713 (2006.01)	A 6 1 K 31/573	
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/713	
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	
	A 6 1 K 39/395	Y
	C 1 2 N 15/00	A

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,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,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 ラファエラ・ファッジョーニ

アメリカ合衆国 9 4 5 6 6 カリフォルニア州ヘイワード、クラウィター・ロード 2 4 5 0 0 番

(72)発明者 リチャード・メイ

英国シービー 2 1 ・ 6 ジーエイチ、ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、グランタ・パーク、ミルスタイン・ビルディング、メドイミュン・リミテッド

(72)発明者 クリス・ケル

英国シービー 2 1 ・ 6 ジーエイチ、ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、グランタ・パーク、ミルスタイン・ビルディング、メドイミュン・リミテッド

(72)発明者 ネスター・モルフィノ

アメリカ合衆国 2 0 8 5 4 メリーランド州ポトマック、ベルズ・ミル・ロード 8 8 1 7 番

(72)発明者 ロリン・ロスコス

アメリカ合衆国 2 0 8 7 8 メリーランド州ゲイザースバーグ、ワン・メドイミュン・ウェイ、メドイミュン・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー

F ターム (参考) 4B024 AA01 BA44 CA01 HA01

4C084 AA13 AA17 BA44 CA62 DA16 NA14 ZA591 ZA592

4C085 AA13 AA14 AA16 AA19 AA21 AA27 AA33 EE01

4C086 AA01 AA02 CB07 DA10 EA16 MA01 MA04 NA14 ZA59 ZC75

4H045 AA11 AA20 AA30 BA72 CA40 DA75 DA76 EA24 EA27 EA28

FA74