

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2023-522907
(P2023-522907A)

(43)公表日 令和5年6月1日(2023.6.1)

(51)国際特許分類		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 0 6 4
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00		4 C 0 7 6
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16		4 C 0 8 5
A 6 1 K	47/18 (2017.01)	A 6 1 K	47/18		4 H 0 4 5
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全70頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-563379(P2022-563379)	(71)出願人	516262000	ケモマブ リミテッド ChemomAb L t d . イスラエル国 6 1 5 8 0 0 2 テルアヴィヴ , キリヤット アディティム ビルディング 7 , エントランス ビー	
(86)(22)出願日	令和3年4月20日(2021.4.20)				
(85)翻訳文提出日	令和4年11月16日(2022.11.16)				
(86)国際出願番号	PCT/IL2021/050447				
(87)国際公開番号	WO2021/214759				
(87)国際公開日	令和3年10月28日(2021.10.28)	(74)代理人	110001302	弁理士法人北青山インターナショナル モル , アディ	
(31)優先権主張番号	63/013,793	(72)発明者			
(32)優先日	令和2年4月22日(2020.4.22)			イスラエル国 6 9 0 1 6 5 8 テル アヴィヴ , カフリシン 1 5	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者			
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,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,	(72)発明者		イスラエル国 6 5 7 9 1 1 6 テル アヴィヴ , ヤヴネ 1 2	
		(72)発明者			
				ハシュムエリ , シャロン	
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 抗 C C L 2 4 抗体を使用する処置方法

(57)【要約】

抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を用いて、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) 、 原発性硬化性胆管炎 (P S C) 及び全身性硬化症 (S S c) を含む、線維性炎症性疾患を処置するための組成物及び方法が提供される。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒト対象において線維性炎症性疾患を処置する方法であって、有効量のヒト化された抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物を投与することを含み、前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が、配列番号 1 1 に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する重鎖及び配列番号 1 2 に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する軽鎖を含み；前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が、約 2 . 5 m g / k g、約 5 m g / k g、約 1 0 m g / k g、又は約 2 0 m g / k g の用量において投与され、及び前記線維性炎症性疾患が、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D)、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、原発性硬化性胆管炎 (P S C)、又は全身性硬化症 (S S C) である、前記方法。

10

【請求項 2】

ヒト対象において線維性炎症性疾患を処置する方法における使用のためのヒト化された抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物であって、前記方法が、有効量の前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物を前記ヒト対象に投与することを含み、前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が、配列番号 1 1 に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する重鎖及び配列番号 1 2 に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する軽鎖を含み；前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が、約 2 . 5 m g / k g、約 5 m g / k g、約 1 0 m g / k g、又は約 2 0 m g / k g の用量において投与され、及び前記線維性炎症性疾患が、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D)、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、原発性硬化性胆管炎 (P S C)、又は全身性硬化症 (S S C) である、前記使用のためのヒト化された抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物。

20

【請求項 3】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が、配列番号 1 1 に対して 1 0 0 % の配列同一性を有する重鎖を含む、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項 4】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が、配列番号 1 2 に対して 1 0 0 % の配列同一性を有する軽鎖を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項 5】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が、配列番号 1 1 に記載の重鎖及び配列番号 1 2 に記載の軽鎖を含む、請求項 1 に記載の方法又は請求項 2 に記載の使用のための抗体。

30

【請求項 6】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が約 1 0 m g / k g の用量において投与される、請求項 1 又は請求項 2 に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項 7】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が約 5 m g / k g の用量において投与される、請求項 1 又は請求項 2 に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項 8】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が約 2 0 m g / k g の用量において投与される、請求項 1 又は 2 に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項 9】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が皮下に投与される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法又は使用のための抗体。

40

【請求項 1 0】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が静脈内に投与される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項 1 1】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が 1 ~ 4 週毎に 1 回投与される、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項 1 2】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が 2 週毎に 1 回投与される、請求項 1 1 に記載の

50

方法又は使用のための抗体。

【請求項 13】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が 3 週毎に 1 回投与される、請求項 11 に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項 14】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が 4 週毎に 1 回投与される、請求項 11 に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項 15】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が少なくとも 4 週間投与される、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法又は使用のための抗体。

10

【請求項 16】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が少なくとも 15 週間投与される、請求項 15 に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項 17】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が少なくとも 24 週間投与される、請求項 15 に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項 18】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の投与が、投与後 4 日目における C C L 2 4 の総血清レベルを、前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前の C C L 2 4 のベースライン総血清レベルの少なくとも 150 % まで増加させる、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法又は使用のための抗体。

20

【請求項 19】

前記方法が、1 つ以上の循環性線維化マーカーのレベルを評価して前記対象の肝臓状態における改善を決定するステップを更に含む、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項 20】

前記 1 つ以上の循環性線維化マーカーが、血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、PRO - C3、PRO - C4、PRO - C5、C3M、サイトケラチン 18 (CK18)、III 型プロコラーゲンのアミノ末端プロペプチド (PIIINP)、ヒアルロン酸 (HA)、メタロプロテイナーゼ組織インヒビター 1 (TIMP - 1)、血小板由来増殖因子 (PDGF)、メタロプロテイナーゼ組織インヒビター 2 (TIMP - 2)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、ビリルビン、C 反応性タンパク質 (CRP)、赤血球沈降速度 (ESR)、及びプロカルシトニン (PCT) からなる群から選択される、請求項 19 に記載の方法又は使用のための抗体。

30

【請求項 21】

前記 1 つ以上の循環性線維化マーカーが強化肝線維症 (ELF) 血液検査により測定される、請求項 19 又は 20 に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項 22】

約 1 ~ 約 500 mg / mL の、配列番号 11 に記載の重鎖及び配列番号 12 に記載の軽鎖を含む抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を含む、医薬組成物。

40

【請求項 23】

約 100 ~ 約 250 mg / mL の前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を含む、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

約 175 mg / mL の前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を含む、請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

任意選択的に約 10 mM の、ヒスチジン緩衝液を含む、請求項 22 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

50

【請求項 26】

任意選択的に約 10 mM の、リン酸ナトリウム又はカリウム緩衝液を含む、請求項 22 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

任意選択的に約 30 ~ 約 200 mM、又は任意選択的に約 150 mM の、アルギニンを更に含む、請求項 22 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

任意選択的に約 30 ~ 約 200 mM、又は任意選択的に約 150 mM の、グルタミン酸を更に含む、請求項 22 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

任意選択的に約 4 % の、ソルビトールを更に含む、請求項 22 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 30】

任意選択的に約 10 mM ~ 約 100 mM、又は任意選択的に約 40 mM の、グリシンを更に含む、請求項 22 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

任意選択的に約 0.02 % 又は約 0.01 % の、ポリソルベート、任意選択的にポリソルベート - 80 を更に含む、請求項 22 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

5 ~ 8 の pH を有する、請求項 22 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 33】

6 ~ 7、任意選択的に 6.1 又は 6.3 の pH を有する、請求項 22 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

約 0.2 ~ 約 2 mL、又は約 5 ~ 約 20 mL の充填体積を有する単位用量中で供給される、請求項 22 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

約 5 ~ 約 20 mg / mL の前記抗 CCL24 モノクローナル抗体を含む、請求項 22 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

約 10 mg / mL の前記抗 CCL24 モノクローナル抗体を含む、請求項 22 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 37】

ヒト対象において非アルコール性脂肪性肝炎 (NAFH) を処置する方法であって、有効量の請求項 22 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 38】

ヒト対象において非アルコール性脂肪性肝炎 (NAFH) を処置する方法における使用のための、請求項 22 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

ヒト対象において原発性硬化性胆管炎 (PSC) を処置する方法であって、有効量の請求項 22 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

40

【請求項 40】

ヒト対象において原発性硬化性胆管炎 (PSC) を処置する方法における使用のための、請求項 22 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 41】

ヒト対象において全身性硬化症 (SSc) を処置する方法であって、有効量の請求項 22 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 42】

ヒト対象において全身性硬化症 (SSc) を処置する方法における使用のための、請求

50

項 2 2 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

前記投与するステップが皮下投与を含む、請求項 2 2 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の方法又は使用のための医薬組成物。

【請求項 4 4】

前記投与するステップが静脈内投与を含む、請求項 2 2 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の方法又は使用のための医薬組成物。

【請求項 4 5】

請求項 2 2 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物及び使用のための指示書を含む、キット。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本開示は、概しては、ヒトにおいて線維性炎症性疾患を処置するための抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D) は、世界中で最も一般的な慢性肝疾患であり、成人集団の最大 3 0 % 並びに肥満及び糖尿病の個体の 7 0 ~ 8 0 % に影響している (C h a l a s a n i e t a l . 2 0 1 2) 。 N A F L D は、単純脂肪症から非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) までの範囲に及ぶ組織学的スペクトルを包含し、上記のうちの後者は異なる程度の線維症の重症度を有し得る。単純脂肪症を有する多くの個体はより重度の疾患を発症しないが、N A S H は硬変及び末期ステージ肝臓疾患の両方に進行し得る。N A S H は、米国において肝臓移植を待っている成人の間で肝臓疾患の第 2 位の病因であり、2 0 2 0 年までに肝臓移植のための最も一般的な適応症となることが予測されている (W o n g e t a l . 2 0 1 5) 。更には、N A S H は、2 型糖尿病、心血管疾患及び末期ステージ腎臓疾患の新興のリスク因子である (C h a l a s a n i e t a l . 2 0 1 2 、 M u s s o e t a l . 2 0 1 4) 。

20

【0 0 0 3】

原発性硬化性胆管炎 (P S C) は、特定不可能な原因を有する進行性の炎症、線維症、並びに肝臓内及び肝臓外胆管の破壊により特徴付けられる希少な、慢性の胆汁うっ滞性肝臓疾患である。P S C の疾患進行は様々であり得るが、典型的には門脈路において始まり；線維症及び相応する炎症応答が線維化状態の進行性拡大を誘導する。現在までに、肝臓移植以外のいずれの処置も臨床アウトカムにおける改善と関連付けられていない。

30

【0 0 0 4】

全身性硬化症 (S S c) は全身性の結合組織疾患である。全身性硬化症の特徴としては、本態性血管運動障害；線維症；その後の皮膚、皮下組織、筋肉、及び内臓 (例えば、消化管、肺、心臓、腎臓、C N S) の萎縮症；並びに免疫学的障害が挙げられる。S S c は、炎症、線維症、及び血管症が、皮膚及び内臓損傷に繋がるいくつかの病原性経路を共有する複雑なリウマチ学的自己免疫疾患である。

40

【0 0 0 5】

C C L 2 4 は、C C R 3 複合体を通じて細胞トラフィックを促進し、並びに炎症及び線維化活性を調節するケモカインである。C C L 2 4 は、いくつかの種類の細胞により産生され、その受容体 C C R 3 は、好酸球、T 細胞、単球及び線維芽細胞上に存在する。C M - 1 0 1 は、C C L 2 4 に対するヒト化されたモノクローナル抗体である。

【0 0 0 6】

線維性炎症性疾患、例えば非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) 、原発性硬化性胆管炎 (P S C) 及び全身性硬化症 (S S c) を処置する改善された方法に対する必要性が当該技術分野において依然として存在する。

【発明の概要】

50

【 0 0 0 7 】

本開示は、概しては、ヒト対象において線維性炎症性疾患を処置するための抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の投与の投薬量及びタイミングに関する。

【 0 0 0 8 】

1つの態様において、本開示は、ヒト対象において線維性炎症性疾患を処置する方法であって、有効量の抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与することを含む、方法を提供する。本開示はまた、ヒト対象において線維性炎症性疾患を処置する方法における使用のための抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体であって、前記方法が、有効量の前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体をヒト対象に投与することを含む、使用のための抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を提供する。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は、a) 配列番号 1 により表されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域 V H C D R 1 ; b) 配列番号 2 により表されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域 V H C D R 2 ; 及び c) 配列番号 3 により表されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域 V H C D R 3 を含む重鎖可変領域 ; 並びに d) 配列番号 4 により表されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域 V K C D R 1 ; e) 配列番号 5 により表されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域 V K C D R 2 ; 及び f) 配列番号 6 により表されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域 V K C D R 3 を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体はヒト化又はヒト抗体である。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は、配列番号 7 に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する重鎖可変領域を含む。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は、配列番号 1 1 に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する重鎖を含む。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は、配列番号 8 に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は、配列番号 1 2 に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する軽鎖を含む。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は、配列番号 7 に対して 1 0 0 % の配列同一性を有する重鎖可変領域を含む。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は、配列番号 1 1 に対して 1 0 0 % の配列同一性を有する重鎖を含む。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は、配列番号 8 に対して 1 0 0 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は、配列番号 1 2 に対して 1 0 0 % の配列同一性を有する軽鎖を含む。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は、配列番号 1 1 に記載の重鎖及び配列番号 1 2 に記載の軽鎖を含む。

【 0 0 0 9 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は約 0 . 7 5 m g / k g ~ 約 2 0 m g / k g の用量において投与される。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は約 1 0 m g / k g の用量において投与される。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は約 1 0 m g / k g の用量において投与される。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は約 5 m g / k g の用量において投与される。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は約 2 . 5 m g / k g の用量において投与される。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は皮下に投与される。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は静脈内に投与される。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は 1 ~ 4 週毎に 1 回投与される。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は 2 週毎に 1 回投与される。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は 3 週毎に 1 回投与される。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は 4 週毎に 1 回投与される。一部の実施形態において、対象は約 1 0 ~ 約 1 0 0 0 μ g / m L の抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の定常状態血清濃度を維持する。一部の実施形態において、対象は約 6 0 ~ 約 9 0 μ g / m L の抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の定常状態血清濃度を維持する。一部の実施形態において、対象は約 7 0 ~ 約 3 0 0 μ g / m L の抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の定常状態血清濃度を維持する。一部の実施形態にお

いて、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は、3 回の投与の後に定常状態血清濃度に達する。

【 0 0 1 0 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は少なくとも 4 週間投与される。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は少なくとも 1 5 週間投与される。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は少なくとも 2 4 週間投与される。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の半減期は約 1 0 ~ 3 0 日である。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の半減期は約 1 7 日である。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の半減期は約 1 9 日である。一部の実施形態において、本開示の方法により処置される線維性炎症性疾患は非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) である。一部の実施形態において、本開示の方法により処置される線維性炎症性疾患は原発性硬化性胆管炎 (P S C) である。一部の実施形態において、本開示の方法により処置される線維性炎症性疾患は全身性硬化症 (S S C) である。

10

【 0 0 1 1 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の投与は、投与後 4 日目における C C L 2 4 の総血清レベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前の C C L 2 4 のベースライン総血清レベルの少なくとも 1 5 0 % まで増加させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の投与は、1 つ以上の循環性線維化マーカーにより評価される対象の肝臓状態を改善する。一部の実施形態において、1 つ以上の循環性線維化マーカーは、血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T)、アルカリホスファターゼ (A L P)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T)、P R O - C 3、P R O - C 4、P R O - C 5、C 3 M、サイトケラチン 1 8 (C K 1 8)、I I I 型プロコラーゲンのアミノ末端プロペプチド (P I I I N P)、ヒアルロン酸 (H A)、メタロプロテイナーゼ組織インヒビター 1 (T I M P - 1)、メタロプロテイナーゼ組織インヒビター 2 (T I M P - 2)、血小板由来増殖因子 (P D G F) (例えば 2 つのアルファサブユニットを含む P D G F A A)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (G G T)、ビリルビン、C 反応性タンパク質 (C R P)、赤血球沈降速度 (E S R)、及びプロカルシトニン (P C T) からなる群から選択される。一部の実施形態において、1 つ以上の循環性線維化マーカーは強化肝線維症 (E L F) 血液検査により測定される。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の投与は、メタロプロテイナーゼ組織インヒビター 1 (T I M P - 1) の血清レベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも 1 0 % 減少させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の投与は、メタロプロテイナーゼ組織インヒビター 2 (T I M P - 2) の血清レベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも 5 % 減少させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の投与は、P D G F A A の血清レベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも 5 % 又は少なくとも 1 0 % 減少させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の投与は、1 つ以上の画像検査により評価される肝臓状態を改善する。一部の実施形態において、1 つ以上の画像検査は、磁気共鳴画像プロトン密度脂肪画分 (M R I - P D F F)、肝臓エラストグラフィ及び/又は F i b r o S c a n を含む。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の投与は、対象の肝臓脂肪含有量を、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも 1 5 % 減少させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の投与は、F i b r o S c a n により測定される肝硬度を、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも 0 . 5 k P a 減少させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の投与は、肝臓酵素機能についての 1 つ以上の検査により評価される肝臓状態を改善する。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の投与は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (G G T) レベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル

20

30

40

50

抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも20%減少させる。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体の投与は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）レベルを、抗CC L 2 4モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも10%減少させる。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体の投与は用量制限毒性を引き起こさない。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体の投与は注射部位反応を引き起こさない。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体の投与は重度の又は深刻な有害事象（AE）を引き起こさない。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体の投与は、対象の血液中のトリグリセリド（TG）、低密度リポタンパク質（LDL）及び/又はコレステロールのレベルを上昇させない。

10

【0012】

1つの態様において、本開示は、ヒト対象において非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を処置する方法であって、有効量の抗CC L 2 4モノクローナル抗体又はその医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体は、配列番号11に記載の重鎖及び配列番号12に記載の軽鎖を含む。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体は、約2.5 mg/kg、約5 mg/kg又は約10 mg/kgの用量において投与される。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体は約5 mg/kgの用量において投与される。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体は皮下に投与される。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体は2週毎に1回投与される。一部の実施形態において、対象は約60～約90 µg/mLの抗CC L 2 4モノクローナル抗体の定常状態血清濃度を維持する。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体は、3回の投与の後に定常状態血清濃度に達する。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体は少なくとも14週間投与される。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体の半減期は約16日である。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体の投与は、投与後4日目におけるCC L 2 4の総血清レベルを、抗CC L 2 4モノクローナル抗体を投与する前のCC L 2 4のベースライン総血清レベルの少なくとも150%まで増加させる。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体の投与は、1つ以上の循環性線維化マーカーにより評価される対象の肝臓状態を改善する。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体の投与は、MRI-PDFFにより測定される対象の肝臓脂肪含有量を、抗CC L 2 4モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して減少させる。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体の投与は、FibroScanにより測定される肝硬度を、抗CC L 2 4モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して減少させる。

20

30

【0013】

1つの態様において、本開示は、ヒト対象において原発性硬化性胆管炎（PSC）を処置する方法であって、有効量の抗CC L 2 4モノクローナル抗体又はその医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体は、配列番号11に記載の重鎖及び配列番号12に記載の軽鎖を含む。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体は、約5 mg/kg、約10 mg/kg、又は約20 mg/kgの用量において投与される。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体は約10 mg/kgの用量において投与される。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体は静脈内に投与される。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体は3週毎に1回投与される。一部の実施形態において、対象は約70～約300 µg/mLの抗CC L 2 4モノクローナル抗体の定常状態血清濃度を維持する。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体は、3回の投与の後に定常状態血清濃度に達する。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体は少なくとも12週間投与される。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体の半減期は約19日である。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体の投与は、CC L 2 4の定常状態血清濃度のレベルを、抗CC L

40

50

24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して低下させる。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体の投与は、1つ以上の循環性線維化マーカーにより評価される対象の肝臓状態を改善する。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体の投与は、循環性アルカリホスファターゼ（ALP）のレベルを、抗CCCL24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して低下させる。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体の投与は、強化肝線維症（ELF）スコアを、抗CCCL24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して低下させる。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体の投与は、循環性PRO-C3、PRO-C4、C3M、及び/又はPRO-C5のレベルを、抗CCCL24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して低下させる。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体の投与は、FibroScanにより測定される肝硬度を、抗CCCL24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して減少させる。

10

【0014】

1つの態様において、本開示は、ヒト対象において全身性硬化症（SSc）を処置する方法であって、有効量の抗CCCL24モノクローナル抗体又はその医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体は、配列番号11に記載の重鎖及び配列番号12に記載の軽鎖を含む。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体は約2.5～10mg/kgの用量において投与される。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体は静脈内に投与される。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体は、2、3、又は4週毎に1回投与される。一部の実施形態において、対象は約70～約300µg/mLの抗CCCL24モノクローナル抗体の定常状態血清濃度を維持する。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体は、3回の投与の後に定常状態血清濃度に達する。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体は少なくとも24週間投与される。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体の投与は、投与後4日目におけるCCCL24の総血清レベルを、抗CCCL24モノクローナル抗体を投与する前のCCCL24のベースライン総血清レベルの少なくとも150%まで増加させる。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体の投与は、対象の全身性硬化症組合せ応答指数（Combined Response Index for Systemic Sclerosis；CRISS）スコアを、抗CCCL24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して改善する。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体の投与は、1つ以上の循環性線維化マーカーのレベルを、抗CCCL24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して低下させる。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体の投与は、対象の肺機能を、抗CCCL24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して改善する。

20

30

【0015】

1つの態様において、本開示は、約1～約500mg/mLの配列番号11に記載の重鎖及び配列番号12に記載の軽鎖を含む抗CCCL24モノクローナル抗体を含む医薬組成物を提供する。一部の実施形態において、医薬組成物は約100～約250mg/mLの抗CCCL24モノクローナル抗体を含む。一部の実施形態において、医薬組成物は約175mg/mLの抗CCCL24モノクローナル抗体を含む。一部の実施形態において、医薬組成物は約5～約20mg/mLの抗CCCL24モノクローナル抗体を含む。一部の実施形態において、医薬組成物は約10mg/mLの抗CCCL24モノクローナル抗体を含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、任意選択的に約10mMの、ヒスチジン緩衝液を含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、任意選択的に約10mMの、リン酸ナトリウム又はカリウム緩衝液を含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、任意選択的に約30～約200mM、又は任意選択的に約150mMの、アルギニンを含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、任意選択的に約30～約200mM、又は任意選択的に約150mMの、グルタミン酸を含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、

40

50

任意選択的に約 4 % の、ソルビトールを含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、任意選択的に約 10 mM ~ 約 100 mM、又は任意選択的に約 40 mM の、グリシンを含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、任意選択的に約 0.02 % 又は約 0.01 % の、ポリソルベート、任意選択的にポリソルベート - 80 を含む。一部の実施形態において、医薬組成物は 5 ~ 8 の pH を有する。一部の実施形態において、医薬組成物は、6 ~ 7、任意選択的に 6.1 又は 6.3 の pH を有する。一部の実施形態において、医薬組成物は、約 0.2 ~ 約 2 mL、又は約 5 ~ 約 20 mL の充填体積を有する単位用量中で供給される。

【0016】

1 つの態様において、本開示は、ヒト対象において非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を処置する方法であって、有効量の本開示の医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。 10

【0017】

1 つの態様において、本開示は、ヒト対象において原発性硬化性胆管炎 (PSC) を処置する方法であって、有効量の本開示の医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0018】

1 つの態様において、本開示は、ヒト対象において全身性硬化症 (SSc) を処置する方法であって、有効量の本開示の医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態において、投与するステップは皮下投与を含む。一部の実施形態において、投与するステップは静脈内投与を含む。 20

【0019】

1 つの態様において、本開示は、本開示の医薬組成物及び使用のための指示書を含むキットを提供する。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図 1】図 1 は、単回の IV 投与後の片対数スケールの CM - 101 平均血清濃度対時間データを示す。

【図 2】図 2 は、片対数スケールの CM - 101 平均血清濃度対時間データを示す。単回の 5 mg / kg の IV 又は SC 投与後。 30

【図 3】図 3 は、3 週毎に 1 回の 2.5 mg / kg の IV での CM - 101 の 5 回の投与の間の片対数スケールの CM - 101 平均血清濃度対時間データを示す。

【図 4】図 4 は、異なる投薬スケジュールを使用したヒトにおける繰返しの 2.5 mg / kg の SC 投与後のシミュレートされた及び観察された CM - 101 曝露を描写する。線形スケールの血清濃度対時間データ。

【図 5】図 5 は、異なる投薬スケジュールを使用したヒトにおける繰返しの 5 mg / kg の SC 投与後のシミュレートされた CM - 101 曝露を描写する。線形スケールの血清濃度対時間データ。

【図 6】図 6 A ~ 6 E は、プラセボと比較して単回の上昇用量の CM - 101 で処置された健常ボランティアにおける総 CCL24 レベルの倍数変化を示す。図 6 A は、プラセボと比較したコホート 1 - 0.75 mg / kg の CM - 101 の投与を示す。図 6 B は、プラセボと比較したコホート 2 - 2.5 mg / kg の CM - 101 の投与を示す。図 6 C は、プラセボと比較したコホート 3 - 5 mg / kg の CM - 101 の投与を示す。図 6 D は、プラセボと比較したコホート 4 - 10 mg / kg の CM - 101 の投与を示す。図 6 E は、プラセボ、コホート 2、3 及び 4 を示す。 40

【図 7】図 7 は、プラセボと比較して 5 mg / kg の SC での CM - 101 の単回の注射で処置された健常ボランティアにおける総 CCL24 レベルの倍数変化を示す。CCL24 の総レベルはベースラインからの変化 (パーセンテージ) として提示される。

【図 8】図 8 は、IV 又は SC 投与を使用して 5 mg / kg の CM - 101 の単回用量で処置された健常ボランティアにおける総 CCL24 レベルの倍数変化を示す。5 mg / kg 50

g の C M - 1 0 1 の単回投与は、注入 (I V) 又は注射 (S C) のいずれかにより与えられた。 C C L 2 4 の総レベルはベースラインからの変化 (パーセンテージ) として提示される。

【図 9】図 9 は、 C M - 1 0 1 の単回の 5 m g / k g の S C 用量で処置された健常ボランティアにおける P K - P D 相関を示す。 5 m g / k g の C M - 1 0 1 の単回投与は注射 (S C) により与えられた。右 Y 軸にプロットされた C M - 1 0 1 レベルは、検証されたアッセイを使用して測定された。 C C L 2 4 の総レベルは、左 Y 軸にプロットされたベースラインからの変化 (パーセンテージ) において提示されている。

【図 1 0】図 1 0 は、 2 . 5 m g / k g の I V 又は 5 m g / k g の S C での C M 1 0 1 の 5 回の繰返しの用量で処置された N A F L D 患者における C M - 1 0 1 の薬物動態を示す。グラフは、血清中の C M - 1 0 1 レベル (μ g / m l) を時間 (日) の関数として提示する。

10

【図 1 1】図 1 1 は、 C M 1 0 1 又はプラセボで処置された N A F L D 患者におけるコラーゲントーンオーバーマーカのレベルを示す。グラフは、コラーゲントーンオーバーマーカ : P r o - C 3、 P r o - C 4 及び C 3 M の各々についてのベースラインからの相対的な変化 (%) を提示する。 > 4 の k P A のベースラインエラストグラフィー (F i b r o S c a n による測定) を有した患者についての結果を示す (n = 1 0 C M - 1 0 1 ; n = 3、プラセボ)。

【図 1 2】図 1 2 は、 C M 1 0 1 又はプラセボで処置された N A F L D 患者における血清線維化バイオマーカのレベルを示す。グラフは、血清線維化バイオマーカ : T I M P - 1、 T I M P - 2 及び P D G F A A の各々についてのベースラインからの相対的な変化 (%) を提示する。 > 4 の k P A のベースラインエラストグラフィー (F i b r o S c a n による測定) を有した患者についての結果を示す (n = 1 0 C M - 1 0 1 ; n = 3、プラセボ)。

20

【図 1 3】図 1 3 は、 C M 1 0 1 又はプラセボで処置された N A F L D 患者におけるエラストグラフィーを示す。グラフは肝硬度 (ベースラインからの相対的な変化 (%)) を提示する。 > 4 の k P A のベースラインエラストグラフィー (F i b r o S c a n による測定) を有した患者についての結果を示す (n = 1 0 C M - 1 0 1 ; n = 3、プラセボ)。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 1 】

30

本明細書に開示されるように、線維性炎症性疾患、例えば非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、原発性硬化性胆管炎 (P S C) 及び全身性硬化症 (S S c) は、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の皮下又は静脈内投与により処置され得る。1つの態様において、本開示は、線維性炎症性疾患を有するヒト対象において C C L 2 4 のシグナル伝達を有効にモジュレートすること及び本明細書に記載される 1 つ以上の検査により測定される好都合な臨床アウトカムを達成することができる抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体 (例えば、 C M - 1 0 1) の投与の用量、経路及びスケジュールを提供する。望ましい臨床アウトカムに繋がるそのような投与による抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体 (例えば、 C M - 1 0 1) の薬物動態及び薬力学もまた開示される。

【 0 0 2 2 】

40

1つの態様において、本開示は、ヒト対象において線維性炎症性疾患を処置する方法であって、有効量の抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態において、本開示は、線維性炎症性疾患の処置における使用のための、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体、又はその医薬組成物を提供する。

【 0 0 2 3 】

一部の実施形態において、線維性炎症性疾患は、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D)、胆汁うっ滞、肝内胆汁うっ滞性肝臓疾患、肝炎 (例えば、アルコール性肝炎)、肝硬変及び全身性硬化症 (S S c) からなる群から選択される。一部の実施形態において、前記 N A F L D は非アルコール性脂肪肝 (N A F L) 又は非アルコール性脂肪性肝炎 (N

50

A S H) である。一部の実施形態において、前記肝臓病理は、N A S H の結果としてもたらされる肝細胞癌である。一部の実施形態において、前記肝内胆汁うっ滞性肝臓疾患は原発性硬化性胆管炎 (P S C) 又は原発性胆汁性肝硬変 (P B C) である。一部の実施形態において、前記肝臓病理は、P S C の結果としてもたらされる胆管癌である。

【 0 0 2 4 】

一部の実施形態において、線維性炎症性疾患は非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) である。一部の実施形態において、線維性炎症性疾患は原発性硬化性胆管炎 (P S C) である。一部の実施形態において、線維性炎症性疾患は全身性硬化症 (S S C) である。

【 0 0 2 5 】

1 つの態様において、本開示は、

- a) 肝臓損傷時の肝臓酵素の血清レベルの上昇の低減 ;
 - b) 肝臓損傷、壊死若しくは線維化の低減 ;
 - c) 肝星細胞 (H S C) の筋線維芽細胞への転移の減弱 ; 及び / 又は
 - d) 細胞における C C R 3 活性化の低減若しくは阻害
- における使用のための、抗 C C L 2 4 抗体、又はしたがって医薬組成物に関する。

10

【 0 0 2 6 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 抗体はモノクローナル抗体であってもよい。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 抗体は、キメラ抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、又は F v 、単鎖 F v (s c F v) 、抗原に結合する能力を有する重鎖可変領域、抗原に結合する能力を有する軽鎖可変領域、F a b 、F (a b) 2 ' 及びこれらの任意の組合せからなる群から選択されるその抗原結合性断片であってもよい。抗 C C L 2 4 抗体は、例えば、国際公開第 2 0 1 0 / 0 8 6 8 5 4 号パンフレット、国際公開第 2 0 1 5 / 1 3 2 7 9 0 号パンフレット、及び国際公開第 2 0 1 8 / 1 6 3 1 8 5 号パンフレット (これらの各々は参照により全体が本明細書に組み込まれる) に記載されている。

20

【 0 0 2 7 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 抗体は、本明細書に記載されるヒト化モノクローナル抗体 C M - 1 0 1 である。

【 0 0 2 8 】

抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体はヒト化モノクローナル抗体又はその抗原結合性断片であり、前記抗体は、

- a) 配列番号 1 により表されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域 V H C D R 1 ;
 - b) 配列番号 2 により表されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域 V H C D R 2 ; 及び
 - c) 配列番号 3 により表されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域 V H C D R 3
- を含む重鎖可変領域 ; 並びに
- d) 配列番号 4 により表されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域 V K C D R 1 ;
 - e) 配列番号 5 により表されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域 V K C D R 2 ; 及び
 - f) 配列番号 6 により表されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域 V K C D R 3
- を含む軽鎖可変領域を含む。

30

40

【 0 0 2 9 】

本開示によれば、V H C D R 1 は、配列番号 1 により表されるアミノ酸配列 N S G M N を含み ; V H C D R 2 は、配列番号 2 により表されるアミノ酸配列 W I N T Y N G E P T Y T D D F K G を含み、V H C D R 3 は、配列番号 3 により表されるアミノ酸配列 H S Y G S S Y A M D N を含み ; V K C D R 1 は、配列番号 4 により表されるアミノ酸配列 K A S Q S V D Y D G D S Y M N を含み ; V K C D R 2 は、配列番号 5 により表されるアミノ酸配列 V A S N L K S を含み ; 及び V K C D R 3 は、配列番号 6 により表されるアミノ酸配列 Q Q S N E E P W T を含む。1 つの特有の実施形態において、本開示は、肝臓病理の処置における使用のための、配列番号 3 により表されるアミノ酸配列 H S Y G S S Y A M D N を含む相補性決定領域 V H C D R 3 を含む抗 C C L 2 4 モノクローナ

50

ル抗体、又はその抗原結合性断片を提供する。

【0030】

それぞれ配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5及び配列番号6により表される上記のCDR配列CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及びCDRL3はまた、それらのそれぞれの重鎖及び軽鎖配列の文脈において提示される。

【0031】

一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体又はその抗原結合性断片は、配列番号7：

Q I Q L V Q S G P E L K K P G A S V K V S C R A S G Y P F T N S G M N W V K Q A 10
P G K G L K W M G W I N T Y N G E P T Y T D D F K G R F A F S L E T S A S T A Y
L Q I N N L R N E D T A T Y F C A S H S Y G S S Y A M D N W G Q G T S V T V S S
の重鎖可変領域を含む。

【0032】

一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体又はその抗原結合性断片は、配列番号8：

D I V L T Q S P D S L A V S L G E R A T I N C K A S Q S V D Y D G D S Y M N W Y
Q Q K P G Q P P K L L I Y V A S N L K S G I P A R F S G S G S G T D F T L T I S
S L Q P E D F A T Y Y C Q Q S N E E P W T F G G G T K V E I K 20
の軽鎖可変領域を含む。

【0033】

一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体は配列番号7の重鎖可変領域及び配列番号8の軽鎖可変領域を含む。

【0034】

一部の実施形態において、本開示による抗CC L 2 4モノクローナル抗体は、そのN及び/若しくはC末端における0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個の残基の欠失及び/若しくは置換を有する配列番号7により表される重鎖可変領域、並びに/又はそのN及び/若しくはC末端における0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10個の残基の欠失及び/若しくは置換を有する配列番号8により表される軽鎖可変領域を含むヒト化モノクローナル抗体である。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体は、配列番号7に対して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、若しくは100%の配列同一性を有する重鎖可変領域及び/又は配列番号8に対して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、若しくは100%の配列同一性を有する軽鎖可変領域を含む。 30

【0035】

一部の実施形態において、本開示による抗CC L 2 4モノクローナル抗体は、配列番号1～6により表される6つのCDR配列、並びに配列番号7に対して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、若しくは100%の配列同一性を有する重鎖可変領域、及び/又は配列番号8に対して少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、若しくは100%の配列同一性を有する軽鎖可変領域を含むヒト化モノクローナル抗体である。 40

【0036】

一部の実施形態において、本開示は、

(a) NSGMN (配列番号1)を含む重鎖CDR1、WINTYNGEPTYTDDFKG (配列番号2)を含む重鎖CDR2、及びHSYGS SYAMD N (配列番号3)を含む重鎖CDR3；並びに

(b) KASQSVDYDGD SYMN (配列番号4)を含む軽鎖CDR1、VASNLKS (配列番号5)を含む軽鎖CDR2、及びQQSNEEPWT (配列番号6)を含 50

む軽鎖 C D R 3

を含む抗体と同じエピトープに結合する抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を提供する。

【 0 0 3 7 】

一部の実施形態において、本開示による使用のための抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体はヒト化モノクローナル抗体であり、前記抗体は、配列番号 9 に記載の核酸配列によりコードされる重鎖可変領域及び配列番号 10 に記載の核酸配列によりコードされる軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は、配列番号 9 に対して少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 98 %、少なくとも 99 %、若しくは 100 % の配列同一性を有する核酸によりコードされる重鎖可変領域及び / 又は配列番号 10 に対して少なくとも 80 %、少なく

10

【 0 0 3 8 】

一部の実施形態において、本開示による使用のための抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は、CM - 101 と称されるヒト化モノクローナル抗体であり、前記抗体は、配列番号 11 に記載の重鎖及び配列番号 12 に記載の軽鎖を含む：

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

20

(配列番号 11)

30

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

(配列番号 12)

【 0 0 3 9 】

一部の実施形態において、本開示による抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは 10 個の残基のアミノ酸バリエーションを有する配列番号 11 により表される重鎖、及び / 又は 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは 10 個の残基のアミノ酸バリエーションを有する配列番号 12 により表される軽鎖を含むヒト化モノクローナル抗体である。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は、配列番号 11 に対して少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 98 %、少なくとも 99 %、若しくは 100 % の配列同一性を有する重鎖及び / 又は配列番号 12 に対して少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 98 %、少なくとも 99 %、若しくは 100 % の配列同一性を有する軽鎖を含む。

40

【 0 0 4 0 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は、少なくとも 1 つの追加

50

の治療剤と組み合わせて投与される。一部の実施形態において、前記少なくとも1つの追加の治療剤は、化学療法薬、サイトカイン、ペプチド、抗体及び抗生物質からなる群から選択される。ある特定の実施形態において、前記追加の治療剤は、ファルネソイドX受容体(FXR)アゴニスト(例えば、カフェストール、ケノデオキシコール酸、オベチコール酸、フェキサミン)、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)アゴニスト、抗ケモカイン又はサイトカインモノクローナル抗体、ケモカイン又はサイトカイン機能を阻害する小分子、抗炎症性及び抗線維化剤、例えばステロイド及び可溶性タンパク質抗炎症剤を含むがこれらに限定されない。一部の実施形態において、追加の治療剤は追加の抗体である。一部の実施形態において、前記少なくとも1つの追加の治療剤は、ファルネソイドX受容体(FXR)アゴニスト、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)アゴニスト、抗ケモカイン又は抗サイトカインモノクローナル抗体、小分子、抗炎症剤、抗線維化剤、及びステロイドからなる群から選択される。一部の実施形態において、抗CCl24モノクローナル抗体又はしたがって医薬組成物は、前記少なくとも1つの追加の治療剤の投与の前に、それと随伴的に又はその後投与される。一部の実施形態において、前記医薬組成物は少なくとも1つの追加の治療剤を更に含む。

10

20

30

40

50

【0041】

一部の実施形態において、本開示の抗体はモノクローナル抗体である。本明細書において定義される「モノクローナル抗体」(monoclonal antibody)、「モノクローナル抗体」(monoclonal antibodies)又は「mAb」という用語は、実質的に均質な抗体の集団を指し、即ち、集団を構成する個々の抗体は、微量で存在し得る天然に起こる可能性がある突然変異を除いて同一である。モノクローナル抗体は、単一の抗原部位に対して方向付けられている。

【0042】

当該技術分野において公知のように、例示的な抗体構造単位は四量体を含む。各々の四量体は、ポリペプチド鎖の2つの同一のペアから構成され、各々のペアは1つの「軽鎖」及び1つの「重鎖」を有する。各々の鎖のN末端は、主に抗原(又はエピトープ)認識の原因となる約100~110又はより多くのアミノ酸の可変領域を定義する。

【0043】

そのため、「重鎖可変領域」(VH)及び「軽鎖可変領域」(VL)という用語はこれらの重鎖及び軽鎖をそれぞれ指す。より特には、可変領域は超可変及びフレームワーク(FR)領域に更に分けられる。超可変領域は、所与の位置において、その位置における最も一般的なアミノ酸と比べて高い比の異なるアミノ酸を有する。より安定なアミノ酸配列を有する4つのFR領域は超可変領域を分離する。超可変領域は抗原の表面の部分に直接的に接触する。この理由のため、超可変領域は、本明細書において「相補性決定領域」、又は「CDR」として参照される。

【0044】

N末端からC末端へと、軽鎖及び重鎖の両方は、ドメインFR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及びFR4を含む。CDRは、抗原のエピトープへの結合の主な原因となる。各々の鎖のCDRは、典型的には、N末端から開始して逐次的に番号付けされるCDR1、CDR2、及びCDR3として参照され、そしてまた、典型的には、特定のCDRが位置する鎖により同定される。

【0045】

そのため、相補性決定領域CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、抗体の重鎖のN末端から開始する3つの相補性決定領域を指し、相補性決定領域CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、抗体の軽鎖のN末端から開始する3つの相補性決定領域を指す。一部の実施形態において、抗CCl24モノクローナル抗体は、キメラ抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体又はその抗原結合性断片である。

【0046】

本明細書において定義される「キメラ」抗体という用語は、重鎖及び/又は軽鎖の部分が特定の種に由来すると共に、鎖の残りの部分が別の種に由来する抗体を指す。

【 0 0 4 7 】

「ヒト化」抗体という用語は、伝統的に、C D R 及び任意選択的に追加の適切な位置における非ヒト免疫グロブリンに由来する最小の配列と共にヒト由来免疫グロブリンフレームワークを含有する非ヒト（例えば、マウス）抗体の形態を指す。ほとんどの部分について、ヒト化抗体は、レシピエントの超可変領域からの残基が、非ヒト種（ドナー抗体）、例えば所望される特異性、親和性、及び活性を有するマウス、ラット、ウサギ又は非ヒト霊長動物の超可変領域からの残基で置き換えられているヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。一部の実施形態において、本開示のヒト化抗体は、患者において抗体の免疫原性を最小化する C o m p o s i t e H u m a n A n t i b o d i e s（商標）技術を使用して調製された。このヒト化技術において、無関連のヒト抗体の可変（V）領域に由来する複数の配列セグメントが、出発抗体の相補性決定領域（C D R）のためのアクセプターとして使用される。ヒト配列セグメントの注意深い選択及びインシリコツールの応用を通じて、C D 4 + T 細胞エピトープが回避されるため、抗体親和性及び特異性が維持されたまま免疫原性のリスクが標準的なヒト化抗体と比較して低減される。

10

【 0 0 4 8 】

「ヒト抗体」という用語は、本明細書において使用される場合、ヒトにより産生される抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有し、及び／又は当該技術分野において公知のヒト抗体を製造するための技術のいずれかを使用して製造された抗体を指す。この定義は、非ヒト抗原結合性残基を含むヒト化抗体を特に除外する。

【 0 0 4 9 】

大量の抗体（キメラ、ヒト化、完全ヒト化又はヒトのいずれか）を調製するために、抗体を発現する安定な細胞株は、抗体の重鎖及び軽鎖の両方を含有する I g 発現ベクターを細胞（例えば、C H O 細胞）にトランスフェクトすることにより調製され得る。抗体は次に、最先端の単回使用バイオリアクターシステムにおいて生産されてもよい。抗体は、よく確立されたモノクローナル抗体精製方法を使用して臨床グレードまで精製されてもよい。高度に抗 C C L 2 4 抗体を産生するクローンは次に、当該技術分野において公知の任意の方法、例えば、本明細書において下記に詳述されるような C C L 2 4 特異的 E L I S A アッセイにより検査される、上清中の抗体レベルに基づいて選択及び拡大増殖されてもよい。特異的なクローンのために開発されたマスターセルバンクは、すべての臨床グレードバッチのための出発成長材料として役立ち得る。

20

30

【 0 0 5 0 】

本開示はまた、重鎖及び軽鎖可変領域のバリエーションを包含する。バリエーションは、本明細書に記載される抗体の活性を変更しない重鎖及び軽鎖の相補性決定領域中の、又はフレームワーク領域中の突然変異を含んでもよい。

【 0 0 5 1 】

「バリエーション」という用語により、1つ以上のアミノ酸残基又はヌクレオチドが欠失、置換又は付加された、本明細書において特に同定される配列から異なるアミノ酸又はヌクレオチドの配列が意味される。

【 0 0 5 2 】

バリエーションは様々なアミノ酸置換を包含する。アミノ酸「置換」は、1つのアミノ酸を、類似した又は異なる構造的及び／又は化学的特性を有する別のアミノ酸で置き換えることの結果である。アミノ酸置換は、関与する残基の極性、電荷、溶解性、疎水性、親水性、及び／又は両親媒的性質における類似性に基づいて為されてもよい。

40

【 0 0 5 3 】

典型的には、バリエーションは保存的アミノ酸置換を包含する。機能的に類似したアミノ酸を提供する保存的置換表は当該技術分野において周知である。例えば、非極性（疎水性）アミノ酸としては、アラニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、及びメチオニンが挙げられ；極性中性アミノ酸としては、グリシン、セリン、スレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、及びグルタミンが挙げられ；正荷電性（塩基性）アミノ酸としては、アルギニン、リジン、及びヒスチジンが

50

挙げられ；並びに負荷電性（酸性）アミノ酸としては、アスパラギン酸及びグルタミン酸が挙げられる。

【 0 0 5 4 】

以下の 8 つの群の各々は、互いにとって保存的置換である他の例示的なアミノ酸を含有する：

- 1) アラニン (A)、グリシン (G) ；
- 2) アスパラギン酸 (D)、グルタミン酸 (E) ；
- 3) アスパラギン (N)、グルタミン (Q) ；
- 4) アルギニン (R)、リジン (K) ；
- 5) イソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V) ；
- 6) フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、トリプトファン (W) ；
- 7) セリン (S)、スレオニン (T) ；及び
- 8) システイン (C)、メチオニン (M) 。

10

保存的な核酸置換は、上記に定義される保存的アミノ酸置換を結果としてもたらす核酸置換である。

【 0 0 5 5 】

本開示によるバリエーションはまた、非極性アミノ酸から極性アミノ酸への置換及びその逆を包含する。

【 0 0 5 6 】

本明細書において使用される場合、「アミノ酸」又は「アミノ酸残基」という用語は、天然に存在するアミノ酸及び合成アミノ酸の他に、天然に存在するアミノ酸に類似した方式で機能するアミノ酸アナログ及びアミノ酸模倣物を指す。

20

【 0 0 5 7 】

バリエーション配列は、本明細書に記載されるアミノ酸又はヌクレオチド配列（例えば、本明細書に記載される抗体の重鎖及び軽鎖のアミノ酸又はヌクレオチド配列）とのアミノ酸又はヌクレオチド配列の同一性のパーセンテージにより特徴付けられ得るアミノ酸又は核酸配列を指す。

【 0 0 5 8 】

一部の実施形態において、本明細書において定義されるバリエーション配列は、重鎖及び軽鎖可変領域をコードする核酸配列であって、各々が、本明細書に記載される重鎖及び軽鎖可変領域の配列と比較された場合に、少なくとも 70 % 又は 75 % の配列同一性、約 80 % 又は 85 % の配列同一性、約 90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 % 又は 99 % の配列同一性を有するヌクレオチドの配列を有するものを指す。

30

【 0 0 5 9 】

一部の実施形態において、本開示は、本明細書に記載される抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体及び本明細書において下記に定義される追加の治療剤を含むイムノコンジュゲートを提供する。

【 0 0 6 0 】

線維性炎症性疾患

40

1 つの態様において、本開示は、線維性炎症性疾患の予防、処置又は寛解の方法であって、それを必要とする対象に有効量の本開示による抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又は医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態において、本開示は、本明細書に記載される線維性炎症性疾患の予防、処置又は寛解の方法における使用のための、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はしたがって医薬組成物を提供する。

【 0 0 6 1 】

一部の実施形態において、本開示は、ヒト対象において原発性硬化性胆管炎 (P S C) を処置する方法であって、有効量の抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は C M - 1 0 1 である。

50

【 0 0 6 2 】

一部の実施形態において、本開示は、ヒト対象において非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を処置する方法であって、有効量の抗CC L 2 4モノクローナル抗体又はその医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体はCM - 1 0 1である。

【 0 0 6 3 】

一部の実施形態において、本開示は、ヒト対象において全身性硬化症（SSc）を処置する方法であって、有効量の抗CC L 2 4モノクローナル抗体又はその医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体はCM - 1 0 1である。

10

【 0 0 6 4 】

提供されるのはまた、肝臓酵素（例えば、ALT、AST、アルカリホスファターゼ及びビリルビン）の血清レベルの上昇を低減させる方法であって、それを必要とする対象に有効量の本開示による抗CC L 2 4モノクローナル抗体又はその医薬組成物を投与することを含む、方法である。提供されるのはまた、肝臓損傷、炎症又は線維化を低減させる方法であって、それを必要とする対象に有効量の本開示による抗CC L 2 4モノクローナル抗体又はその医薬組成物を投与することを含む、方法である。提供されるのはまた、肝星細胞（HSC）の筋線維芽細胞への転移を減弱する方法であって、それを必要とする対象に有効量の本開示による抗CC L 2 4モノクローナル抗体又はその医薬組成物を投与することを含む、方法である。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体はCM - 1 0 1である。

20

【 0 0 6 5 】

本開示による抗CC L 2 4モノクローナル抗体、又はそれによる医薬組成物の「有効量」は、医学的状态の少なくとも1つの臨床症状を治癒し、停止させ又は少なくとも軽減し若しくは寛解させるために十分であるような考慮により決定される。

【 0 0 6 6 】

線維性炎症性疾患の処置

一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、CC L 2 4の総血清レベルを、抗CC L 2 4モノクローナル抗体を投与する前のCC L 2 4のベースライン総血清レベルと比較して増加させる。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、CC L 2 4の総血清レベルを、抗CC L 2 4モノクローナル抗体を投与する前のCC L 2 4のベースライン総血清レベルの少なくとも125%、少なくとも150%、少なくとも200%、少なくとも250%、少なくとも300%、少なくとも350%、少なくとも400%、少なくとも450%、又は少なくとも500%まで増加させる。一部の実施形態において、CC L 2 4の総血清レベルの増加は、抗CC L 2 4モノクローナル抗体の投与後約8時間、約16時間又は約24時間において測定される。一部の実施形態において、CC L 2 4の総血清レベルの増加は、投与後1日目、2日目、3日目、4日目、5日目、6日目、7日目、8日目、9日目、10日目又は11日目に測定される。一部の実施形態において、5mg/kgの抗CC L 2 4モノクローナル抗体の皮下投与は、投与後4日目におけるCC L 2 4の総血清レベルを、抗CC L 2 4モノクローナル抗体を投与する前のCC L 2 4のベースライン総血清レベルの少なくとも150%、少なくとも175%、少なくとも200%、少なくとも250%又は少なくとも300%まで増加させる。一部の実施形態において、10mg/kgの抗CC L 2 4モノクローナル抗体の静脈内投与は、投与後4日目におけるCC L 2 4の総血清レベルを、抗CC L 2 4モノクローナル抗体を投与する前のCC L 2 4のベースライン総血清レベルの少なくとも150%、少なくとも200%、少なくとも250%、少なくとも300%、少なくとも350%、少なくとも400%、少なくとも450%、又は少なくとも500%まで増加させる。一部の実施形態において、CC L 2 4の総血清レベルの増加は、抗CC L 2 4モノクローナル抗体の第1の投与と第2の投与との間に測定される。一部の実施形態において、抗CC L 2 4モノクローナル抗体はCM -

30

40

50

101である。

【0067】

一部の実施形態において、抗CC L 24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、1つ以上の循環性線維化マーカーにより評価される対象の肝臓状態を改善する。一部の実施形態において、抗CC L 24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、1つ以上の線維化又は炎症マーカーのレベルを、抗CC L 24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して低下させる。線維化又は炎症マーカーとしては、血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、PRO-C3、PRO-C4、C3M（PRO-C3、PRO-C4及びC3Mは本明細書においてコラーゲントーンオーバーマーカーとも称される）、PRO-C5、サイトケラチン18（CK18）、III型プロコラーゲンのアミノ末端プロペプチド（PIIINP）、ヒアルロン酸（HA）、メタロプロテイナーゼ組織インヒビター1（TIMP-1）、メタロプロテイナーゼ組織インヒビター2（TIMP-2）、血小板由来増殖因子（PDGF）（例えばPDGF-AA）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、ビリルビン、C反応性タンパク質（CRP）、赤血球沈降速度（ESR）、並びにプロカルシトニン（PCT）が挙げられる。マーカーのレベルは、よく確立された方法、例えば、ELISAアッセイ、又は本明細書の実施例に記載される方法により検査され得る。

【0068】

一部の実施形態において、抗CC L 24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、循環性アルカリホスファターゼ（ALP）のレベルを、抗CC L 24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して低下させる。一部の実施形態において、抗CC L 24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、循環性アルカリホスファターゼ（ALP）のレベルを、抗CC L 24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、又は90%より大きく低下させる。一部の実施形態において、抗CC L 24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、循環性アルカリホスファターゼ（ALP）のレベルを、抗CC L 24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して約5%～約30%、約20%～約50%、約40%～約70%、又は約60%～約99%低下させる。一部の実施形態において、抗CC L 24モノクローナル抗体はCM-101である。

【0069】

一部の実施形態において、抗CC L 24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）のレベルを、抗CC L 24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して低下させる。一部の実施形態において、抗CC L 24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）のレベルを、抗CC L 24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、又は90%より大きく低下させる。一部の実施形態において、抗CC L 24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）のレベルを、抗CC L 24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して約5%～約30%、約20%～約50%、約40%～約70%、又は約60%～約99%低下させる。一部の実施形態において、抗CC L 24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）のレベルを、抗CC L 24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも20%低下させる。一部の実施形態において、抗CC L 24モノクローナル抗体はCM-101

である。

【 0 0 7 0 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、アラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T) のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、アラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T) のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約 1 %、少なくとも約 2 . 5 %、少なくとも約 5 %、少なくとも約 7 . 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 2 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、又は 9 0 % より大きく低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、アラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T) のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して約 5 % ~ 約 2 0 %、約 1 0 % ~ 約 3 0 %、約 2 0 % ~ 約 5 0 %、約 4 0 % ~ 約 7 0 %、又は約 6 0 % ~ 約 9 9 % 低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、アラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T) のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも 1 0 % 低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は C M - 1 0 1 である。

【 0 0 7 1 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、循環性 P R O - C 3 (I I I 型コラーゲンの N 末端プロペプチド (ネオペプチド)) のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、P R O - C 3 のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、又は 9 0 % より大きく低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、P R O - C 3 のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して約 5 % ~ 約 3 0 %、約 2 0 % ~ 約 5 0 %、約 4 0 % ~ 約 7 0 %、又は約 6 0 % ~ 約 9 9 % 低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は C M - 1 0 1 である。

【 0 0 7 2 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、循環性 P R O - C 4 (I V 型コラーゲンの 7 S ドメイン中の内部エピトープを表す) のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、P R O - C 4 のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、又は 9 0 % より大きく低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、P R O - C 4 のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して約 5 % ~ 約 3 0 %、約 2 0 % ~ 約 5 0 %、約 4 0 % ~ 約 7 0 %、又は約 6 0 % ~ 約 9 9 % 低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は C M - 1 0 1 である。

【 0 0 7 3 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与

は、循環性 C 3 M (肝臓炎症状態を反映する I I I 型コラーゲンの M M P - 9 媒介性分解のネオエピトープ) のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、C 3 M のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、又は 9 0 % より大きく低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、C 3 M のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して約 5 % ~ 約 3 0 %、約 2 0 % ~ 約 5 0 %、約 4 0 % ~ 約 7 0 %、又は約 6 0 % ~ 約 9 9 % 低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は C M - 1 0 1 である。

【 0 0 7 4 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、循環性 P R O - C 5 (V 型コラーゲンのプロペプチド) のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、P R O - C 5 のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、又は 9 0 % より大きく低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、P R O - C 5 のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して約 5 % ~ 約 3 0 %、約 2 0 % ~ 約 5 0 %、約 4 0 % ~ 約 7 0 %、又は約 6 0 % ~ 約 9 9 % 低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は C M - 1 0 1 である。

【 0 0 7 5 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、強化肝線維症 (E L F) スコアを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、強化肝線維症 (E L F) スコアを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約 0 . 1、少なくとも約 0 . 2、少なくとも約 0 . 3、少なくとも約 0 . 5、少なくとも約 0 . 7、少なくとも約 1 . 0、少なくとも約 1 . 5、少なくとも約 2、少なくとも約 3、少なくとも約 4、少なくとも約 5、又は 5 より大きく低下させる。強化肝線維症 (E L F) 検査は、線維化の 3 つの直接的なマーカー：ヒアルロン酸 (H A)、プロコラーゲン I I I アミノ末端ペプチド (P I I I N P)、及びマトリックスメタロプロテイナーゼ組織インヒビター 1 (T I M P - 1) を測定する非侵襲的な血液検査である。他の実験室及び臨床所見と組み合わせた E L F 検査は、慢性肝疾患を有する患者において硬変及び L R E への進行のリスクを評価するために使用され得る。一部の実施形態において、< 7 . 7 の E L F スコアは線維化なし ~ 軽度の線維化を指し示し、7 . 7 ~ 9 . 8 の E L F スコアは中等度の線維化を指し示し、9 . 8 ~ 1 1 . 3 の E L F スコアは重度の線維化を指し示し、> = 1 1 . 3 の E L F スコアは硬変を指し示す。

【 0 0 7 6 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、強化肝線維症 (E L F) スコアを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも 0 . 1、少なくとも 0 . 2、少なくとも 0 . 3、少なくとも 0 . 5、少なくとも 0 . 7、少なくとも 0 . 8、少なくとも 1 . 0、少なくとも 1 . 2、少なくとも 1 . 5、少なくとも 2 . 0、少なくとも 2 . 5、少なくとも 3 . 0、少なくとも 3 . 5、少なくとも 4 . 0、少なくとも 5 . 0、少なくとも 6 . 0、少なくとも

7.0、少なくとも8.0、又は少なくとも9.0低下させる。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、強化肝線維症（ELF）スコアを、抗CCCL24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して約0.1～約1、約0.5～約1.5、約1.0～約3.0、約1.5～約4.0、又は約2.0～約6.0低下させる。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、強化肝線維症（ELF）スコアを、11.5未満、11.0未満、10.5未満、10.0未満、9.5未満、9.0未満、8.5未満、8.0未満、7.5未満、又は7.0未満まで低下させる。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体はCM-101である。

【0077】

10

一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、1つ以上の画像検査により評価される肝臓状態を改善する。一部の実施形態において、画像検査は肝臓エラストグラフィーである。一部の実施形態において、画像検査は超音波エラストグラフィー、例えばFibroScanである。一部の実施形態において、画像検査は磁気共鳴画像である。一部の実施形態において、画像検査は磁気共鳴画像プロトン密度脂肪画分（MRI-PDF）である。一部の実施形態において、肝臓状態は肝臓脂肪含有量である。一部の実施形態において、肝臓脂肪含有量は、MRI-PDF、FibroScan、又は他の肝臓エラストグラフィー及び/若しくは画像検査により測定される。

【0078】

20

一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、肝臓脂肪含有量のレベルを、抗CCCL24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して低下させる。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、肝臓脂肪含有量のレベルを、抗CCCL24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、又は90%より大きく低下させる。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、肝臓脂肪含有量のレベルを、抗CCCL24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して約5%～約20%、約10%～約30%、約20%～約50%、約40%～約70%、又は約60%～約99%低下させる。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体はCM-101である。一部の実施形態において、肝臓脂肪含有量は磁気共鳴画像、例えばMRI-PDFにより評価される。一部の実施形態において、肝臓脂肪含有量はFibroScan CAPスコア（score）により測定される。

30

【0079】

FibroScanは、肝臓における癒痕化の量の指標である線維化結果を提供することができる。FibroScanは、肝臓の硬度を測定することにより癒痕化を測定する。線維化結果はキロパスカル（kPa）において測定される。一部の実施形態において、2～7kPaの範囲は肝臓癒痕化なし又は軽度の肝臓癒痕化を指し示し、7.5～10kPaの範囲は中等度の肝臓癒痕化を指し示し、10～14kPaの範囲は重度の肝臓癒痕化を指し示し、14kPa又はより高い範囲は進行した肝臓癒痕化（硬変）を指し示す。FibroScanはまた、肝臓における脂肪変化又は脂肪含有量の指標であるCAPスコアを提供することができる。CAPスコアはデシベル/メートル（dB/m）において測定される。典型的には、それは100～400dB/mの範囲に及ぶ。

40

【0080】

一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、肝硬度を、抗CCCL24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して減少させる。一部の実施形態において、肝硬度はFibroScanにより測定される。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は

50

、F i b r o S c a n 線維化結果により測定される肝硬度を、抗C C L 2 4モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも0 . 1 k P a、少なくとも0 . 2 k P a、少なくとも0 . 3 k P a、少なくとも0 . 5 k P a、少なくとも0 . 7 k P a、少なくとも1 . 0 k P a、少なくとも1 . 2 k P a、少なくとも1 . 5 k P a、少なくとも2 . 0 k P a、少なくとも2 . 5 k P a、少なくとも3 . 0 k P a、少なくとも3 . 5 k P a、少なくとも4 . 0 k P a、少なくとも5 . 0 k P a、少なくとも6 . 0 k P a、少なくとも8 . 0 k P a、少なくとも1 0 k P a、少なくとも1 5 k P a、少なくとも2 0 k P a、少なくとも2 5 k P a、又は少なくとも3 0 k P a 減少させる。一部の実施形態において、抗C C L 2 4モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、F i b r o S c a n 線維化結果により測定される肝硬度を、抗C C L 2 4モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約5 %、少なくとも約1 0 %、少なくとも約1 5 %、少なくとも約2 0 %、少なくとも約2 5 %、少なくとも約3 0 %、少なくとも約4 0 %、少なくとも約5 0 %、少なくとも約6 0 %、少なくとも約7 0 %、少なくとも約8 0 %、少なくとも約9 0 %、又は9 0 %より大きく減少させる。一部の実施形態において、抗C C L 2 4モノクローナル抗体はC M - 1 0 1である。

10

【0081】

一部の実施形態において、抗C C L 2 4モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、F i b r o S c a n により測定されるC A Pスコアを、抗C C L 2 4モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも5 d B / m、少なくとも1 0 d B / m、少なくとも1 5 d B / m、少なくとも2 0 d B / m、少なくとも3 0 d B / m、少なくとも4 0 d B / m、少なくとも5 0 d B / m、少なくとも6 0 d B / m、少なくとも8 0 d B / m、少なくとも1 0 0 d B / m、少なくとも1 2 0 d B / m、少なくとも1 5 0 d B / m、又は少なくとも2 0 0 d B / m 減少させる。一部の実施形態において、抗C C L 2 4モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、F i b r o S c a n により測定されるC A Pスコアを、抗C C L 2 4モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約5 %、少なくとも約1 0 %、少なくとも約1 5 %、少なくとも約2 0 %、少なくとも約2 5 %、少なくとも約3 0 %、少なくとも約4 0 %、少なくとも約5 0 %、少なくとも約6 0 %、又は少なくとも約7 0 % 減少させる。一部の実施形態において、抗C C L 2 4モノクローナル抗体はC M - 1 0 1である。

20

【0082】

一部の実施形態において、抗C C L 2 4モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、メタロプロテイナーゼ組織インヒビター1 (T I M P - 1) の血清レベルを、抗C C L 2 4モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して減少させる。一部の実施形態において、抗C C L 2 4モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、メタロプロテイナーゼ組織インヒビター1 (T I M P - 1) の血清レベルを、抗C C L 2 4モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約1 %、少なくとも約2 %、少なくとも約3 %、少なくとも約4 %、少なくとも約5 %、少なくとも約6 %、少なくとも約7 %、少なくとも約8 %、少なくとも約9 %、少なくとも約1 0 %、少なくとも約1 1 %、少なくとも約1 2 %、少なくとも約1 3 %、少なくとも約1 5 %、少なくとも約1 7 %、少なくとも約2 0 %、少なくとも約2 5 %、少なくとも約3 0 %、少なくとも約3 5 %、少なくとも約4 0 %、少なくとも約5 0 %、少なくとも約6 0 %、少なくとも約7 0 %、少なくとも約8 0 %、又は少なくとも約9 0 % 減少させる。一部の実施形態において、抗C C L 2 4モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、メタロプロテイナーゼ組織インヒビター1 (T I M P - 1) の血清レベルを、抗C C L 2 4モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約1 0 % 減少させる。一部の実施形態において、抗C C L 2 4モノクローナル抗体はC M - 1 0 1である。

30

40

【0083】

一部の実施形態において、抗C C L 2 4モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、メタロプロテイナーゼ組織インヒビター2 (T I M P - 2) の血清レベルを、抗C C L 2 4モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して減少させる。一部の実

50

施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、メタロプロテイナーゼ組織インヒビター 2 (T I M P - 2) の血清レベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約 1 %、少なくとも約 2 %、少なくとも約 3 %、少なくとも約 4 %、少なくとも約 5 %、少なくとも約 6 %、少なくとも約 7 %、少なくとも約 8 %、少なくとも約 9 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 1 %、少なくとも約 1 2 %、少なくとも約 1 3 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 1 7 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 3 5 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、又は少なくとも約 9 0 % 減少させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、メタロプロテイナーゼ組織インヒビター 2 (T I M P - 2) の血清レベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約 5 % 減少させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は C M - 1 0 1 である。

10

【 0 0 8 4 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、血小板由来増殖因子 (P D G F)、例えば、P D G F A A の血清レベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して減少させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、P D G F の血清レベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約 1 %、少なくとも約 2 %、少なくとも約 3 %、少なくとも約 4 %、少なくとも約 5 %、少なくとも約 6 %、少なくとも約 7 %、少なくとも約 8 %、少なくとも約 9 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 1 %、少なくとも約 1 2 %、少なくとも約 1 3 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 1 7 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 3 5 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、又は少なくとも約 9 0 % 減少させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、P D G F A A の血清レベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約 5 % 又は少なくとも約 1 0 % 減少させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は C M - 1 0 1 である。

20

30

【 0 0 8 5 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、肝臓生検により測定される N A F L D 活動性スコア (N A S スコア) を、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも 1 ポイント、少なくとも 2 ポイント、少なくとも 3 ポイント、少なくとも 4 ポイント、少なくとも 5 ポイント、少なくとも 6 ポイント、少なくとも 7 ポイント減少させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、肝臓生検により測定される N A S スコアを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、又は少なくとも約 7 0 % 減少させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は C M - 1 0 1 である。

40

【 0 0 8 6 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、肝臓生検により測定される線維化スコアを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも 1 ポイント、少なくとも 2 ポイント、少なくとも 3 ポイント、少なくとも 4 ポイント減少させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、肝臓生検により測定される線維化スコアを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 2 0 %、少なく

50

とも約 25%、少なくとも約 30%、少なくとも約 40%、少なくとも約 50%、少なくとも約 60%、又は少なくとも約 70% 減少させる。一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体は CM-101 である。

【0087】

一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は対象の全身性硬化症組合せ応答指数 (CRISS) スコアを改善する。CRISS の算出は、臨床試験における使用のための 2 ステップのプロセスであり、Khan et al., Arthritis Rheumatol. 2016 Feb; 68(2): 299-311 において記載されている。一部の実施形態において、予測される確率が > 0.60 である対象は改善されていると考えられ、予測される確率が < 0.60 である対象は改善されていないと考えられる。一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、約 0.1、約 0.2、約 0.3、約 0.4、約 0.5、約 0.6、約 0.7、約 0.8、約 0.9、又は約 1.0 の平均 CRISS スコアを結果としてもたらす。一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、少なくとも 0.1、少なくとも 0.2、少なくとも 0.3、少なくとも 0.4、少なくとも 0.5、少なくとも 0.6、少なくとも 0.7、少なくとも 0.8、少なくとも 0.9、又は少なくとも 1.0 の平均 CRISS スコアを結果としてもたらす。一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、全身性硬化症 (SSc) を患う対象において抗 CCL24 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して対象の肺機能を改善する。一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体は CM-101 である。

【0088】

一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、対象の肺機能を、抗 CCL24 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して改善する。一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、対象の肺機能を、抗 CCL24 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約 5%、少なくとも約 10%、少なくとも約 20%、少なくとも約 30%、少なくとも約 40%、少なくとも約 50%、少なくとも約 60%、少なくとも約 70%、少なくとも約 80%、少なくとも約 90%、少なくとも約 100%、少なくとも約 150% 又は少なくとも約 200% 改善する。肺機能は、多数の指標、例えば予備呼気量 (ERV)、強制肺活量 (FVC)、強制呼気量 (LEV) (例えば、1 秒間の LEV、FEV1)、FEV1 / FVC 比、強制呼気流量の 25% ~ 75%、及び最大随意換気量 (MVV ピーク呼気流量 (PEF)、緩慢肺活量 (slow vital capacity; SVC) のいずれか 1 つを決定することにより評価されてもよい。全肺容量は、全肺気量 (TEC)、肺活量 (VC)、残気量 (RV)、及び機能的残気量 (FRC) を含む。一部の実施形態において、対象は全身性硬化症 (SSc) を患っている。一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体は CM-101 である。

【0089】

非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の処置

一部の実施形態において、本開示は、ヒト対象において非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を処置する方法であって、有効量の抗 CCL24 モノクローナル抗体又はその医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体は CM-101 である。一部の実施形態において、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を処置するための抗 CCL24 モノクローナル抗体の使用は、以下に記載されるヒト対象における 1 つ以上の効果を引き起こす。

【0090】

一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、CCL24 の総血清レベルを、抗 CCL24 モノクローナル抗体を投与する前の CCL24 のベースライン総血清レベルと比較して増加させる。一部の実施形態において、抗

CCL24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、CCL24の総血清レベルを、抗CCL24モノクローナル抗体を投与する前のCCL24のベースライン総血清レベルの少なくとも125%、少なくとも150%、少なくとも200%、少なくとも250%、少なくとも300%、少なくとも350%、少なくとも400%、少なくとも450%、又は少なくとも500%まで増加させる。一部の実施形態において、CCL24の総血清レベルの増加は、抗CCL24モノクローナル抗体の投与後約8時間、約16時間又は約24時間において測定される。一部の実施形態において、CCL24の総血清レベルの増加は、投与後1日目、2日目、3日目、4日目、5日目、6日目、7日目、8日目、9日目、10日目又は11日目に測定される。一部の実施形態において、5mg/kgの抗CCL24モノクローナル抗体の皮下投与は、投与後4日目におけるCCL24の総血清レベルを、抗CCL24モノクローナル抗体を投与する前のCCL24のベースライン総血清レベルの少なくとも150%、少なくとも175%、少なくとも200%、少なくとも250%又は少なくとも300%まで増加させる。一部の実施形態において、10mg/kgの抗CCL24モノクローナル抗体の静脈内投与は、投与後4日目におけるCCL24の総血清レベルを、抗CCL24モノクローナル抗体を投与する前のCCL24のベースライン総血清レベルの少なくとも150%、少なくとも200%、少なくとも250%、少なくとも300%、少なくとも350%、少なくとも400%、少なくとも450%、又は少なくとも500%まで増加させる。一部の実施形態において、CCL24の総血清レベルの増加は、抗CCL24モノクローナル抗体の第1の投与と第2の投与との間に測定される。一部の実施形態において、抗CCL24モノクローナル抗体はCM-101である。

【0091】

一部の実施形態において、抗CCL24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、1つ以上の循環性線維化マーカーにより評価される対象の肝臓状態を改善する。一部の実施形態において、抗CCL24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、1つ以上の線維化又は炎症マーカーのレベルを、抗CCL24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して低下させる。線維化又は炎症マーカーとしては、血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アルカリホスファターゼ(ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、PRO-C3、PRO-C4、PRO-C5、C3M、サイトケラチン18(CK18)、III型プロコラーゲンのアミノ末端プロペプチド(PIINP)、ヒアルロン酸(HA)、メタロプロテイナーゼ組織インヒビター1(TIMP-1)、メタロプロテイナーゼ組織インヒビター2(TIMP-2)、血小板由来増殖因子(PDGF)、例えばPDGF-AA、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)、ビリルビン、C反応性タンパク質(CRP)、赤血球沈降速度(ESR)、及びプロカルシトニン(PCT)が挙げられる。マーカーのレベルは、よく確立された方法、例えば、ELISAアッセイ、又は本明細書の実施例に記載される方法により検査され得る。

【0092】

一部の実施形態において、抗CCL24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、1つ以上の画像検査により評価される肝臓状態を改善する。一部の実施形態において、画像検査は肝臓エラストグラフィーである。一部の実施形態において、画像検査は超音波エラストグラフィー、例えばFibroScanである。一部の実施形態において、画像検査は磁気共鳴画像である。一部の実施形態において、画像検査は磁気共鳴画像プロトン密度脂肪画分(MRI-PDF)である。一部の実施形態において、肝臓状態は肝臓脂肪含有量である。一部の実施形態において、肝臓脂肪含有量は、MRI-PDF、FibroScan、又は他の肝臓エラストグラフィー及び/若しくは画像検査により測定される。

【0093】

一部の実施形態において、抗CCL24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、肝臓脂肪含有量のレベルを、抗CCL24モノクローナル抗体を投与する前のベース

ラインと比較して低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、肝臓脂肪含有量のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、又は 9 0 % より大きく低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、肝臓脂肪含有量のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して約 5 % ~ 約 2 0 %、約 1 0 % ~ 約 3 0 %、約 2 0 % ~ 約 5 0 %、約 4 0 % ~ 約 7 0 %、又は約 6 0 % ~ 約 9 9 % 低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は C M - 1 0 1 である。一部の実施形態において、肝臓脂肪含有量は磁気共鳴画像、例えば M R I - P D F F により評価される。一部の実施形態において、肝臓脂肪含有量は F i b r o S c a n C A P スコアにより測定される。

【 0 0 9 4 】

F i b r o S c a n は、肝臓における瘢痕化の量の指標である線維化結果を提供することができる。F i b r o S c a n は、肝臓の硬度を測定することにより瘢痕化を測定する。線維化結果はキロパスカル (k P a) において測定される。一部の実施形態において、2 ~ 7 k P a の範囲は肝臓瘢痕化なし又は軽度の肝臓瘢痕化を指し示し、7 . 5 ~ 1 0 k P a の範囲は中等度の肝臓瘢痕化を指し示し、1 0 ~ 1 4 k P a の範囲は重度の肝臓瘢痕化を指し示し、1 4 k P a 又はより高い範囲は進行した肝臓瘢痕化 (硬変) を指し示す。F i b r o S c a n はまた、肝臓における脂肪変化又は脂肪含有量の指標である C A P スコアを提供することができる。C A P スコアはデシベル / メートル (d B / m) において測定される。典型的には、それは 1 0 0 ~ 4 0 0 d B / m の範囲に及ぶ。

【 0 0 9 5 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、肝硬度を、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して減少させる。一部の実施形態において、肝硬度は F i b r o S c a n により測定される。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、F i b r o S c a n 線維化結果により測定される肝硬度を、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも 0 . 1 k P a、少なくとも 0 . 2 k P a、少なくとも 0 . 3 k P a、少なくとも 0 . 5 k P a、少なくとも 0 . 7 k P a、少なくとも 1 . 0 k P a、少なくとも 1 . 2 k P a、少なくとも 1 . 5 k P a、少なくとも 2 . 0 k P a、少なくとも 2 . 5 k P a、少なくとも 3 . 0 k P a、少なくとも 3 . 5 k P a、少なくとも 4 . 0 k P a、少なくとも 5 . 0 k P a、少なくとも 6 . 0 k P a、少なくとも 8 . 0 k P a、少なくとも 1 0 k P a、少なくとも 1 5 k P a、少なくとも 2 0 k P a、少なくとも 2 5 k P a、又は少なくとも 3 0 k P a 減少させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、F i b r o S c a n 線維化結果により測定される肝硬度を、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、又は 9 0 % より大きく減少させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は C M - 1 0 1 である。

【 0 0 9 6 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、F i b r o S c a n により測定される C A P スコアを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも 5 d B / m、少なくとも 1 0 d B / m、少なくとも 1 5 d B / m、少なくとも 2 0 d B / m、少なくとも 3 0 d B / m、少なくとも 4 0 d B / m、少なくとも 5 0 d B / m、少なくとも 6 0 d B / m、少なくとも 8 0 d B / m、少なくとも 1 0 0 d B / m、少なくとも 1 2 0 d B / m、少なくとも 1 5

0 dB/m、又は少なくとも200 dB/m減少させる。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、FibroScanにより測定されるCAPスコアを、抗CCCL24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、又は少なくとも約70%減少させる。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体はCM-101である。

【0097】

一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、肝臓生検により測定されるNAFLD活動性スコア（NASスコア）を、抗CCCL24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも1ポイント、少なくとも2ポイント、少なくとも3ポイント、少なくとも4ポイント、少なくとも5ポイント、少なくとも6ポイント、少なくとも7ポイント減少させる。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、肝臓生検により測定されるNASスコアを、抗CCCL24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、又は少なくとも約70%減少させる。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体はCM-101である。

10

【0098】

一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、肝臓生検により測定される線維化スコアを、抗CCCL24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも1ポイント、少なくとも2ポイント、少なくとも3ポイント、少なくとも4ポイント減少させる。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、肝臓生検により測定される線維化スコアを、抗CCCL24モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、又は少なくとも約70%減少させる。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体はCM-101である。

20

30

【0099】

原発性硬化性胆管炎（PSC）の処置

一部の実施形態において、本開示は、ヒト対象において原発性硬化性胆管炎（PSC）を処置する方法であって、有効量の抗CCCL24モノクローナル抗体又はその医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体はCM-101である。一部の実施形態において、原発性硬化性胆管炎（PSC）を処置するための抗CCCL24モノクローナル抗体の使用は、以下に記載されるヒト対象における1つ以上の効果を引き起こす。

【0100】

一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、CCCL24の総血清レベルを、抗CCCL24モノクローナル抗体を投与する前のCCCL24のベースライン総血清レベルと比較して増加させる。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、CCCL24の総血清レベルを、抗CCCL24モノクローナル抗体を投与する前のCCCL24のベースライン総血清レベルの少なくとも150%、少なくとも200%、少なくとも250%、少なくとも300%、少なくとも350%、少なくとも400%、少なくとも450%、又は少なくとも500%まで増加させる。一部の実施形態において、CCCL24の総血清レベルの増加は、抗CCCL24モノクローナル抗体の投与後約8時間、約16時間又は約24時間において測定される。一部の実施形態において、CCCL24の総血清レベルの増加は、投与後1日目、2日目、3日目、4日目、5日目、6日目、7日目、8日目、9日目、10日目又

40

50

は 1 1 日目に測定される。一部の実施形態において、5 mg / kg の抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の皮下投与は、投与後 4 日目における C C L 2 4 の総血清レベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前の C C L 2 4 のベースライン総血清レベルの少なくとも 1 5 0 %、少なくとも 1 7 5 %、少なくとも 2 0 0 %、少なくとも 2 5 0 % 又は少なくとも 3 0 0 % まで増加させる。一部の実施形態において、1 0 mg / kg の抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の静脈内投与は、投与後 4 日目における C C L 2 4 の総血清レベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前の C C L 2 4 のベースライン総血清レベルの少なくとも 1 5 0 %、少なくとも 2 0 0 %、少なくとも 2 5 0 %、少なくとも 3 0 0 %、少なくとも 3 5 0 %、少なくとも 4 0 0 %、少なくとも 4 5 0 %、又は少なくとも 5 0 0 % まで増加させる。一部の実施形態において、C C L 2 4 の総血清レベルの増加は、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の第 1 の投与と第 2 の投与との間に測定される。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は C M - 1 0 1 である。

【 0 1 0 1 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、1 つ以上の循環性線維化マーカーにより評価される対象の肝臓状態を改善する。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、1 つ以上の線維化又は炎症マーカーのレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して低下させる。線維化又は炎症マーカーとしては、血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T)、アルカリホスファターゼ (A L P)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T)、P R O - C 3、P R O - C 4、P R O - C 5、C 3 M、サイトケラチン 1 8 (C K 1 8)、I I I 型プロコラーゲンのアミノ末端プロペプチド (P I I I N P)、ヒアルロン酸 (H A)、メタロプロテイナーゼ組織インヒビター 1 (T I M P - 1)、メタロプロテイナーゼ組織インヒビター 2 (T I M P - 2)、血小板由来増殖因子 (P D G F)、例えば P D G F A A、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (G G T)、ビリルビン、C 反応性タンパク質 (C R P)、赤血球沈降速度 (E S R)、及びプロカルシトニン (P C T) が挙げられる。マーカーのレベルは、よく確立された方法、例えば、E L I S A アッセイ、又は本明細書の実施例に記載される方法により検査され得る。

【 0 1 0 2 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、循環性アルカリホスファターゼ (A L P) のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、循環性アルカリホスファターゼ (A L P) のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、又は 9 0 % より大きく低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、循環性アルカリホスファターゼ (A L P) のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して約 5 % ~ 約 3 0 %、約 2 0 % ~ 約 5 0 %、約 4 0 % ~ 約 7 0 %、又は約 6 0 % ~ 約 9 9 % 低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は C M - 1 0 1 である。

【 0 1 0 3 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、強化肝線維症 (E L F) スコアを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、強化肝線維症 (E L F) スコアを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約 0 . 1、少なくとも約 0 . 2、少なくとも約 0 . 3、少なくとも約 0 . 5、少なくとも約 0 . 7、少なく

とも約 1.0、少なくとも約 1.5、少なくとも約 2、少なくとも約 3、少なくとも約 4、少なくとも約 5、又は 5 より大きく低下させる。強化肝線維症（ELF）検査は、線維化の 3 つの直接的なマーカー：ヒアルロン酸（HA）、プロコラーゲン III アミノ末端ペプチド（PIIINP）、及びマトリックスメタロプロテイナーゼ組織インヒビター 1（TIMP-1）を測定する非侵襲的な血液検査である。他の実験室及び臨床所見と組み合わせた ELF 検査は、慢性肝疾患を有する患者において硬変及び LRE への進行のリスクを評価するために使用され得る。一部の実施形態において、 < 7.7 の ELF スコアは線維化なし～軽度の線維化を指し示し、 $7.7 \sim 9.8$ の ELF スコアは中等度の線維化を指し示し、 $9.8 \sim 11.3$ の ELF スコアは重度の線維化を指し示し、 ≥ 11.3 の ELF スコアは硬変を指し示す。

10

【0104】

一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、強化肝線維症（ELF）スコアを、抗 CCL24 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも 0.1、少なくとも 0.2、少なくとも 0.3、少なくとも 0.5、少なくとも 0.7、少なくとも 0.8、少なくとも 1.0、少なくとも 1.2、少なくとも 1.5、少なくとも 2.0、少なくとも 2.5、少なくとも 3.0、少なくとも 3.5、少なくとも 4.0、少なくとも 5.0、少なくとも 6.0、少なくとも 7.0、少なくとも 8.0、又は少なくとも 9.0 低下させる。一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、強化肝線維症（ELF）スコアを、抗 CCL24 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して約 0.1～約 1、約 0.5～約 1.5、約 1.0～約 3.0、約 1.5～約 4.0、又は約 2.0～約 6.0 低下させる。一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、強化肝線維症（ELF）スコアを、11.5 未満、11.0 未満、10.5 未満、10.0 未満、9.5 未満、9.0 未満、8.5 未満、8.0 未満、7.5 未満、又は 7.0 未満まで低下させる。一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体は CM-101 である。

20

【0105】

一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、循環性 PRO-C3（III 型コラーゲンのプロペプチド）のレベルを、抗 CCL24 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して低下させる。一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、PRO-C3 のレベルを、抗 CCL24 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約 5%、少なくとも約 10%、少なくとも約 15%、少なくとも約 20%、少なくとも約 25%、少なくとも約 30%、少なくとも約 40%、少なくとも約 50%、少なくとも約 60%、少なくとも約 70%、少なくとも約 80%、少なくとも約 90%、又は 90% より大きく低下させる。一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、PRO-C3 のレベルを、抗 CCL24 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して約 5%～約 30%、約 20%～約 50%、約 40%～約 70%、又は約 60%～約 99% 低下させる。一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体は CM-101 である。

30

40

【0106】

一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、循環性 PRO-C4 のレベルを、抗 CCL24 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して低下させる。一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、PRO-C4 のレベルを、抗 CCL24 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約 5%、少なくとも約 10%、少なくとも約 15%、少なくとも約 20%、少なくとも約 25%、少なくとも約 30%、少なくとも約 40%、少なくとも約 50%、少なくとも約 60%、少なくとも約 70%、少なくとも約 80%、少なくとも約 90%、又は 90% より大きく低下させる。一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、P R

50

O - C 4 のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して約 5 % ~ 約 3 0 %、約 2 0 % ~ 約 5 0 %、約 4 0 % ~ 約 7 0 %、又は約 6 0 % ~ 約 9 9 % 低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は C M - 1 0 1 である。

【 0 1 0 7 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、循環性 C 3 M のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、C 3 M のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、又は 9 0 % より大きく低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、C 3 M のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して約 5 % ~ 約 3 0 %、約 2 0 % ~ 約 5 0 %、約 4 0 % ~ 約 7 0 %、又は約 6 0 % ~ 約 9 9 % 低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は C M - 1 0 1 である。

10

【 0 1 0 8 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、循環性 P R O - C 5 (V 型コラーゲンのプロペプチド) のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、P R O - C 5 のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、又は 9 0 % より大きく低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、P R O - C 5 のレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して約 5 % ~ 約 3 0 %、約 2 0 % ~ 約 5 0 %、約 4 0 % ~ 約 7 0 %、又は約 6 0 % ~ 約 9 9 % 低下させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は C M - 1 0 1 である。

20

30

【 0 1 0 9 】

F i b r o S c a n は、肝臓における瘢痕化の量の指標である線維化結果を提供することができる。F i b r o S c a n は、肝臓の硬度を測定することにより瘢痕化を測定する。線維化結果はキロパスカル (k P a) において測定される。一部の実施形態において、2 ~ 7 k P a の範囲は肝臓瘢痕化なし又は軽度の肝臓瘢痕化を指し示し、7 . 5 ~ 1 0 k P a の範囲は中等度の肝臓瘢痕化を指し示し、1 0 ~ 1 4 k P a の範囲は重度の肝臓瘢痕化を指し示し、1 4 k P a 又はより高い範囲は進行した肝臓瘢痕化 (硬変) を指し示す。F i b r o S c a n はまた、肝臓における脂肪変化又は脂肪含有量の指標である C A P スコアを提供することができる。C A P スコアはデシベル / メートル (d B / m) において測定される。典型的には、それは 1 0 0 ~ 4 0 0 d B / m の範囲に及ぶ。

40

【 0 1 1 0 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、肝硬度を、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して減少させる。一部の実施形態において、肝硬度は F i b r o S c a n により測定される。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、F i b r o S c a n 線維化結果により測定される肝硬度を、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも 0 . 1 k P a、少なくとも 0 . 2 k P a、少なくとも 0 . 3 k P a、少なくとも 0 . 5 k P a、少なくとも 0 . 7 k P a、少なくとも 1 . 0 k P a、少なくとも 1 . 2 k P a、少なくとも 1 . 5 k P a、少なく

50

とも 2.0 kPa、少なくとも 2.5 kPa、少なくとも 3.0 kPa、少なくとも 3.5 kPa、少なくとも 4.0 kPa、少なくとも 5.0 kPa、少なくとも 6.0 kPa、少なくとも 8.0 kPa、少なくとも 10 kPa、少なくとも 15 kPa、少なくとも 20 kPa、少なくとも 25 kPa、又は少なくとも 30 kPa 減少させる。一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、FibroScan 線維化結果により測定される肝硬度を、抗 CCL24 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約 5 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 15 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 25 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 %、又は 90 % より大きく減少させる。一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体は CM - 101 である。 10

【0111】

一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、FibroScan により測定される CAP スコアを、抗 CCL24 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも 5 dB/m、少なくとも 10 dB/m、少なくとも 15 dB/m、少なくとも 20 dB/m、少なくとも 30 dB/m、少なくとも 40 dB/m、少なくとも 50 dB/m、少なくとも 60 dB/m、少なくとも 80 dB/m、少なくとも 100 dB/m、少なくとも 120 dB/m、少なくとも 150 dB/m、又は少なくとも 200 dB/m 減少させる。一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、FibroScan により測定される CAP スコアを、抗 CCL24 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約 5 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 15 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 25 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、又は少なくとも約 70 % 減少させる。一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体は CM - 101 である。 20

【0112】

一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、肝臓生検により測定される組織学的損傷を、抗 CCL24 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して減少させる。一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、肝臓生検により測定される組織学的肝臓損傷を、抗 CCL24 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約 5 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 15 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 25 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、又は少なくとも約 70 % 減少させる。一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体は CM - 101 である。 30

【0113】

全身性硬化症 (SSc) の処置

一部の実施形態において、本開示は、ヒト対象において全身性硬化症 (SSc) を処置する方法であって、有効量の抗 CCL24 モノクローナル抗体又はその医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体は CM - 101 である。一部の実施形態において、全身性硬化症 (SSc) を処置するための抗 CCL24 モノクローナル抗体の使用は、以下に記載されるヒト対象における 1 つ以上の効果を引き起こす。 40

【0114】

一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は対象の全身性硬化症組合せ応答指数 (CRISSE) スコアを改善する。CRISSE の算出は、臨床試験における使用のための 2 ステップのプロセスであり、Khanna et al., Arthritis Rheumatol. 2016 Feb; 68 (2): 299 - 311 において記載されている。一部の実施形態において、予測される確率が > 0.60 である対象は改善されていると考えられ、予測される確率が < 0.60 である 50

対象は改善されていないと考えられる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、約 0.1、約 0.2、約 0.1、約 0.3、約 0.4、約 0.5、約 0.6、約 0.7、約 0.8、約 0.9、又は約 1.0 の平均 C R I S S スコアを結果としてもたらす。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、少なくとも 0.1、少なくとも 0.2、少なくとも 0.1、少なくとも 0.3、少なくとも 0.4、少なくとも 0.5、少なくとも 0.6、少なくとも 0.7、少なくとも 0.8、少なくとも 0.9、又は少なくとも 1.0 の平均 C R I S S スコアを結果としてもたらす。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又は医薬組成物の投与は、全身性硬化症 (S S c) を患う対象において抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して対象の肺機能を改善する。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は C M - 1 0 1 である。

【 0 1 1 5 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、対象の皮膚厚を、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して改善する。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、対象の改良 R o d n a n スコア (m R s s) を使用して評価される皮膚厚を、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 1 0 0 % 改善する。

【 0 1 1 6 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、対象の肺機能を、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して改善する。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、対象の肺機能を、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 1 0 0 %、少なくとも約 1 5 0 % 又は少なくとも約 2 0 0 % 改善する。肺機能は、多数の指標、例えば予備呼気量 (E R V)、強制肺活量 (F V C)、強制呼気量 (L E V) (例えば、1 秒間の L E V、F E V 1)、F E V 1 / F E V 比、強制呼気流量の 2 5 % ~ 7 5 %、及び最大随意換気量 (M V V ピーク呼気流量 (P E F)、緩慢肺活量 (S V C) のいずれか 1 つを決定することにより評価されてもよい。全肺容量は、全肺気量 (T E C)、肺活量 (V C)、残気量 (R V)、及び機能的残気量 (F R C) を含む。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は C M - 1 0 1 である。

【 0 1 1 7 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、C C L 2 4 の総血清レベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前の C C L 2 4 のベースライン総血清レベルと比較して増加させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、C C L 2 4 の総血清レベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前の C C L 2 4 のベースライン総血清レベルの少なくとも 1 5 0 %、少なくとも 2 0 0 %、少なくとも 2 5 0 %、少なくとも 3 0 0 %、少なくとも 3 5 0 %、少なくとも 4 0 0 %、少なくとも 4 5 0 %、又は少なくとも 5 0 0 % まで増加させる。一部の実施形態において、C C L 2 4 の総血清レベルの増加は、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の投与後約 8 時間、約 1 6 時間又は約 2 4 時間において測定される。一部の実施形態において、C C L 2 4 の総血清レベルの増加は、投与後 1 日目、2 日目、3 日目、4 日目、5 日目、6 日目、7 日目、8 日目、9 日目、1 0 日目又は 1 1 日目に測定される。一部の実施形態において、5 m g / k g の抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の皮下投与は、投与後 4 日目における C C L 2 4 の総血清レベルを、抗 C C

L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前の C C L 2 4 のベースライン総血清レベルの少なくとも 1 5 0 %、少なくとも 1 7 5 %、少なくとも 2 0 0 %、少なくとも 2 5 0 % 又は少なくとも 3 0 0 % まで増加させる。一部の実施形態において、1 0 m g / k g の抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の静脈内投与は、投与後 4 日目における C C L 2 4 の総血清レベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前の C C L 2 4 のベースライン総血清レベルの少なくとも 1 5 0 %、少なくとも 2 0 0 %、少なくとも 2 5 0 %、少なくとも 3 0 0 %、少なくとも 3 5 0 %、少なくとも 4 0 0 %、少なくとも 4 5 0 %、又は少なくとも 5 0 0 % まで増加させる。一部の実施形態において、C C L 2 4 の総血清レベルの増加は、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の第 1 の投与と第 2 の投与との間に測定される。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は C M - 1 0 1 である。

10

【 0 1 1 8 】

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、1 つ以上の循環性線維化マーカーにより評価される対象の肝臓状態を改善する。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、1 つ以上の線維化又は炎症マーカーのレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して低下させる。P R O - C 3、P R O - C 4、P R O - C 5、C 3 M、サイトケラチン 1 8 (C K 1 8)、I I I 型プロコラーゲンのアミノ末端プロペプチド (P I I I N P)、ヒアルロン酸 (H A)、メタロプロテイナーゼ組織インヒビター 1 (T I M P - 1)、メタロプロテイナーゼ組織インヒビター 2 (T I M P - 2)、血小板由来増殖因子 (P D G F)、例えば、P D G F A A、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (G G T)、ビリルビン、C 反応性タンパク質 (C R P)、赤血球沈降速度 (E S R)、及びプロカルシトニン (P C T)。マーカーのレベルは、よく確立された方法、例えば、E L I S A アッセイ、又は本明細書の実施例に記載される方法により検査される。

20

【 0 1 1 9 】

安全性

一部の実施形態において、本明細書に記載される 1 つ以上の用量及び / 又は 1 つ以上のスケジュールによる抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は用量制限毒性を引き起こさない。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は注射部位反応を引き起こさない。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は重度の又は深刻な有害事象 (A E) を引き起こさない。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は C M - 1 0 1 である。

30

【 0 1 2 0 】

一部の実施形態において、対象における抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、対象の血液中のトリグリセリド (T G)、低密度リポタンパク質 (L D L) 及び / 又はコレステロールのレベルを上昇させない。一部の実施形態において、対象における抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物の投与は、対象の血液中のトリグリセリド (T G)、低密度リポタンパク質 (L D L) 及び / 又はコレステロールのレベルを、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前のベースラインと比較して 5 % 未満、1 0 % 未満、1 5 % 未満、2 0 % 未満、3 0 % 未満、4 0 % 未満、5 0 % 未満、7 5 % 未満、又は 1 0 0 % 未満低減させる。一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体は C M - 1 0 1 である。

40

【 0 1 2 1 】

投与用量

一部の実施形態において、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体 (例えば、C M - 1 0 1) は所与の用量において投与される。一部の実施形態において、用量は約 0 . 1 m g / k g ~ 約 1 0 0 m g / k g である。一部の実施形態において、用量は 1 0 0 m g / k g より高い。一部の実施形態において、用量は約 1 m g / k g ~ 約 1 0 0 m g / k g である。一部の実施形態において、用量は約 1 m g / k g ~ 約 2 0 m g / k g である。一部の実施形態

50

において、用量は約 10 mg / kg ~ 約 30 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 20 mg / kg ~ 約 40 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 30 mg / kg ~ 約 50 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 40 mg / kg ~ 約 60 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 50 mg / kg ~ 約 70 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 60 mg / kg ~ 約 80 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 70 mg / kg ~ 約 90 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 80 mg / kg ~ 約 100 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 0.1 mg / kg ~ 約 1 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 0.5 mg / kg ~ 約 3 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 1 mg / kg ~ 約 6 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 3 mg / kg ~ 約 8 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 5 mg / kg ~ 約 10 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 7 mg / kg ~ 約 12 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 9 mg / kg ~ 約 14 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 11 mg / kg ~ 約 16 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 13 mg / kg ~ 約 18 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 15 mg / kg ~ 約 20 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 15 mg / kg ~ 約 20 mg / kg である。

10

【0122】

一部の実施形態において、用量は、約 0.1 mg / kg、約 0.25 mg / kg、約 0.5 mg / kg、約 0.75 mg / kg、約 1 mg / kg、約 1.5 mg / kg、又は約 2 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は、約 2.5 mg / kg、約 3 mg / kg、約 3.5 mg / kg、約 4 mg / kg、約 4.5 mg / kg、約 5 mg / kg、約 5.5 mg / kg、約 6 mg / kg、約 6.5 mg / kg、約 7 mg / kg、約 7.5 mg / kg、約 8 mg / kg、約 8.5 mg / kg、約 9 mg / kg、約 9.5 mg / kg、又は約 10 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は、約 11 mg / kg、約 12 mg / kg、約 13 mg / kg、約 14 mg / kg、約 15 mg / kg、約 16 mg / kg、約 17 mg / kg、約 18 mg / kg、約 19 mg / kg、約 20 mg / kg、約 21 mg / kg、約 22 mg / kg、約 23 mg / kg、約 24 mg / kg、約 25 mg / kg、約 26 mg / kg、約 27 mg / kg、約 28 mg / kg、約 29 mg / kg、又は約 30 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は、約 30 mg / kg、約 40 mg / kg、約 50 mg / kg、約 60 mg / kg、約 70 mg / kg、約 80 mg / kg、約 90 mg / kg、又は約 100 mg / kg である。

20

30

【0123】

一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体（例えば、CM-101）は、所与の用量において静脈内に投与される。一部の実施形態において、用量は、約 0.75 mg / kg、約 2.5 mg / kg、約 5 mg / kg、約 10 mg / kg、約 15 mg / kg、又は約 20 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 0.75 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 2.5 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 5 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 10 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 15 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 20 mg / kg である。一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体（例えば、CM-101）の静脈内投与は、原発性硬化性胆管炎（PSC）を処置するためである。

40

【0124】

一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体（例えば、CM-101）は、所与の用量において皮下に投与される。一部の実施形態において、用量は、約 0.75 mg / kg、約 2.5 mg / kg、約 5 mg / kg、又は約 10 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 0.75 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 2.5 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 5 mg / kg である。一部の実施形態において、用量は約 10 mg / kg である。一部の実施形態において、

50

、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体（例えば、ＣＭ－１０１）の皮下投与は、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）を処置するためである。

【０１２５】

投与スケジュール

本開示による投与は、以下の経路：経口投与、静脈内、筋肉内、腹腔内、髄腔内（intratechal）若しくは皮下注射；直腸内投与；鼻腔内投与、眼投与又は外用投与のいずれかにより行われてもよい。

【０１２６】

一部の実施形態において、本開示による投与は静脈内に行われる。一部の実施形態において、本開示による投与は皮下に行われる。

10

【０１２７】

一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体（例えば、ＣＭ－１０１）は１～１０週毎に１回投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体は１～５週毎に１回投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体は１～４週毎に１回投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体は１～３週毎に１回投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体は１～２週毎に１回投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体は２～１０週毎に１回投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体は２～５週毎に１回投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体は２～４週毎に１回投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体は２～３週毎に１回投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体は３～１０週毎に１回投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体は３～５週毎に１回投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体は３～４週毎に１回投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体は４～１０週毎に１回投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体は４～５週毎に１回投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体は、約１、約２、約３、約４、約５、約６、約７、約８、約９、約１０週、又は１０週より長い週毎に１回投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体は、約１、約２、約３、約４、約５、約６、約７、約８、約９、約１０、約１１、約１２、又は約１３日毎に１回投与される。

20

30

【０１２８】

一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体（例えば、ＣＭ－１０１）は、所与の投与頻度にしたがって静脈内に投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体は１～２週毎に１回投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体は１～３週毎に１回投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体は２～３週毎に１回投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体は２～４週毎に１回投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体は３～４週毎に１回投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体は３～５週毎に１回投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体は、約１、約２、約３、約４、約５、約６、約７、約８、約９、又は約１０週毎に１回投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体は、約７、約８、約９、約１０、約１１、約１２、又は約１３日毎に１回投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体は約２週毎に１回投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体は約３週毎に１回投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体は約４週毎に１回投与される。

40

【０１２９】

一部の実施形態において、抗ＣＣＬ２４モノクローナル抗体（例えば、ＣＭ－１０１）は、所与の投与頻度にしたがって皮下に投与される。一部の実施形態において、抗ＣＣＬ

50

24モノクローナル抗体は1～2週毎に1回投与される。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体は1～3週毎に1回投与される。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体は2～3週毎に1回投与される。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体は2～4週毎に1回投与される。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体は3～4週毎に1回投与される。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体は3～5週毎に1回投与される。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体は、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、又は約10週毎に1回投与される。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体は、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、又は約13日毎に1回投与される。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体は約2週毎に1回投与される。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体は約3週毎に1回投与される。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体は約4週毎に1回投与される。

【0130】

一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体（例えば、CM-101）は、本明細書に記載される投与頻度にしたがって継続期間にわたり投与される。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体は、少なくとも4、少なくとも6、少なくとも8、少なくとも10、少なくとも12、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも18、少なくとも20、又は少なくとも24週にわたり投与される。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体は、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも4、少なくとも6、少なくとも9、又は少なくとも12か月にわたり投与される。一部の実施形態において、抗CCCL24モノクローナル抗体は、約4～約8、約6～約12、約8～約16、約10～約20、約15～約30、又は約20～約40週にわたり投与される。

【0131】

CM-101の薬物動態

一部の実施形態において、CM-101は、本明細書に記載される投与スケジュールにしたがって対象においてCM-101の定常状態血清濃度を維持するように投与される。一部の実施形態において、対象は、約1～約5000 $\mu\text{g/mL}$ のCM-101の定常状態血清濃度を維持する。一部の実施形態において、対象は、約10～約2000 $\mu\text{g/mL}$ のCM-101の定常状態血清濃度を維持する。一部の実施形態において、対象は、約1～約300 $\mu\text{g/mL}$ のCM-101の定常状態血清濃度を維持する。一部の実施形態において、対象は、約100～約500 $\mu\text{g/mL}$ のCM-101の定常状態血清濃度を維持する。一部の実施形態において、対象は、約200～約800 $\mu\text{g/mL}$ のCM-101の定常状態血清濃度を維持する。一部の実施形態において、対象は、約300～約1000 $\mu\text{g/mL}$ のCM-101の定常状態血清濃度を維持する。一部の実施形態において、対象は、約400～約2000 $\mu\text{g/mL}$ のCM-101の定常状態血清濃度を維持する。一部の実施形態において、対象は、約500～約5000 $\mu\text{g/mL}$ のCM-101の定常状態血清濃度を維持する。

【0132】

一部の実施形態において、対象は、約10～約500 $\mu\text{g/mL}$ のCM-101の定常状態血清濃度を維持する。一部の実施形態において、対象は、約20～約400 $\mu\text{g/mL}$ のCM-101の定常状態血清濃度を維持する。一部の実施形態において、対象は、約30～約300 $\mu\text{g/mL}$ のCM-101の定常状態血清濃度を維持する。一部の実施形態において、対象は、約40～約200 $\mu\text{g/mL}$ のCM-101の定常状態血清濃度を維持する。一部の実施形態において、対象は、約50～約100 $\mu\text{g/mL}$ のCM-101の定常状態血清濃度を維持する。一部の実施形態において、対象は、約60～約90 $\mu\text{g/mL}$ のCM-101の定常状態血清濃度を維持する。

【0133】

一部の実施形態において、対象は、約10～約1000 $\mu\text{g/mL}$ のCM-101の定

常状態血清濃度を維持する。一部の実施形態において、対象は、約 20 ~ 約 800 $\mu\text{g} / \text{mL}$ の CM - 101 の定常状態血清濃度を維持する。一部の実施形態において、対象は、約 40 ~ 約 600 $\mu\text{g} / \text{mL}$ の CM - 101 の定常状態血清濃度を維持する。一部の実施形態において、対象は、約 50 ~ 約 500 $\mu\text{g} / \text{mL}$ の CM - 101 の定常状態血清濃度を維持する。一部の実施形態において、対象は、約 60 ~ 約 400 $\mu\text{g} / \text{mL}$ の CM - 101 の定常状態血清濃度を維持する。一部の実施形態において、対象は、約 70 ~ 約 300 $\mu\text{g} / \text{mL}$ の CM - 101 の定常状態血清濃度を維持する。

【0134】

一部の実施形態において、CM - 101 は、約 1 ~ 約 10 回の投与の後に本明細書に記載される定常状態血清濃度に達する。一部の実施形態において、CM - 101 は、約 1 ~ 約 4、約 2 ~ 約 5、約 3 ~ 約 6、約 4 ~ 約 8、又は約 5 ~ 約 10 回の投与の後に本明細書に記載される定常状態血清濃度に達する。一部の実施形態において、CM - 101 は、約 1 ~ 約 3、約 2 ~ 約 4、約 3 ~ 約 5、約 4 ~ 約 6、又は約 5 ~ 約 7 回の投与の後に本明細書に記載される定常状態血清濃度に達する。一部の実施形態において、CM - 101 は、約 1 ~ 約 2、約 2 ~ 約 3、約 3 ~ 約 4、約 4 ~ 約 5、約 5 ~ 約 6、又は約 6 ~ 約 7 回の投与の後に本明細書に記載される定常状態血清濃度に達する。一部の実施形態において、CM - 101 は、約 1、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、又は約 8 回の投与の後に本明細書に記載される定常状態血清濃度に達する。一部の実施形態において、CM - 101 は、約 2 回の投与の後に本明細書に記載される定常状態血清濃度に達する。一部の実施形態において、CM - 101 は、約 3 回の投与の後に本明細書に記載される定常状態血清濃度に達する。一部の実施形態において、CM - 101 は、約 4 回の投与の後に本明細書に記載される定常状態血清濃度に達する。

【0135】

一部の実施形態において、本明細書に記載される投与経路、投与用量、及び / 又は投与スケジュールにしたがった CM - 101 の半減期は 5 ~ 40 日である。一部の実施形態において、CM - 101 の半減期は約 10 ~ 30 日である。一部の実施形態において、CM - 101 の半減期は、約 5 ~ 約 15、約 10 ~ 約 20、約 15 ~ 約 25、又は約 20 ~ 約 30 日である。一部の実施形態において、CM - 101 の半減期は、約 10 ~ 約 15、約 15 ~ 約 20、約 20 ~ 約 25、又は約 25 ~ 約 30 日である。一部の実施形態において、CM - 101 の半減期は、約 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、又は 30 日である。一部の実施形態において、CM - 101 の半減期は約 15 日である。一部の実施形態において、CM - 101 の半減期は約 16 日である。一部の実施形態において、CM - 101 の半減期は約 17 日である。一部の実施形態において、CM - 101 の半減期は約 18 日である。一部の実施形態において、CM - 101 の半減期は約 19 日である。一部の実施形態において、CM - 101 の半減期は約 20 日である。一部の実施形態において、CM - 101 の半減期は約 21 日である。

【0136】

医薬組成物及びキット

1 つの態様において、本開示は、活性成分としての本明細書に記載される抗 CCL24 モノクローナル抗体及び医薬的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤を含む医薬組成物を提供する。一部の実施形態において、医薬組成物は、抗 CCL24 モノクローナル抗体及び緩衝化剤、組成物の容量オスモル濃度を調整する剤並びに任意選択的に、1 つ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤及び / 又は希釈剤を含む。一部の実施形態において、抗 CCL24 モノクローナル抗体は CM - 101 である。

【0137】

一部の実施形態において、本開示による医薬組成物は追加の治療剤を更に含む。追加の治療剤の非限定的な例としては、FXR アゴニスト、PPAR アゴニスト、抗ケモカイン若しくは抗サイトカインモノクローナル抗体、又はケモカイン若しくはサイトカインの活性を阻害する任意の小分子、タンパク質若しくはペプチド、ステロイド及び抗線維化剤を

含む抗炎症剤が挙げられる。

【0138】

一部の実施形態において、CM-101の医薬組成物は約1～約500mg/mLのCM-101を含む。一部の実施形態において、医薬組成物は約100～約250mg/mLのCM-101を含む。一部の実施形態において、CM-101の医薬組成物は、100mg/mLより多い、125mg/mLより多い、150mg/mLより多い、175mg/mLより多い、200mg/mLより多い、225mg/mLより多い又は250mg/mLより多いCM-101を含む。一部の実施形態において、CM-101の医薬組成物は、約100～約150mg/mL、約150～約200mg/mL又は約200～約250mg/mLのCM-101を含む。一部の実施形態において、CM-101の医薬組成物は、約100mg/mL、約125mg/mL、約150mg/mL、約175mg/mL、約200mg/mL、約225mg/mL、又は約250mg/mLのCM-101を含む。一部の実施形態において、CM-101の医薬組成物は約175mg/mLのCM-101を含む。

【0139】

一部の実施形態において、医薬組成物は、ヒスチジン、リン酸塩、アルギニン、グルタミン酸、ソルビトール、ポリソルベート及び塩化ナトリウムからなる群から選択される1つ以上の成分を含む。

【0140】

一部の実施形態において、医薬組成物はヒスチジンを含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、約1～約100mMの濃度のヒスチジンを含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、約10mMの濃度のヒスチジンを含む。一部の実施形態において、ヒスチジンはL-ヒスチジンである。

【0141】

一部の実施形態において、医薬組成物はリン酸塩を含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、約1～約100mMの濃度のリン酸塩を含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、約10mMの濃度のリン酸塩を含む。一部の実施形態において、リン酸塩はリン酸カリウムである。

【0142】

一部の実施形態において、医薬組成物はアルギニンを含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、約30～約200mMの濃度のアルギニンを含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、約150mMの濃度のアルギニンを含む。

【0143】

一部の実施形態において、医薬組成物はグルタミン酸を含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、約30～約200mMの濃度のグルタミン酸を含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、約150mMの濃度のグルタミン酸を含む。

【0144】

一部の実施形態において、医薬組成物はソルビトールを含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、約1%～約5%の濃度のソルビトールを含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、約3%の濃度のソルビトールを含む。

【0145】

一部の実施形態において、医薬組成物はポリソルベートを含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、約0.005%～約0.05%の濃度のポリソルベートを含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、約0.02%の濃度のポリソルベートを含む。一部の実施形態において、ポリソルベートはポリソルベート-80である。

【0146】

一部の実施形態において、医薬組成物は塩化ナトリウムを含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、約50～約150mMの濃度の塩化ナトリウムを含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、約80mMの濃度の塩化ナトリウムを含む。

【0147】

一部の実施形態において、医薬組成物は約 5 ~ 約 8 の pH を有する。一部の実施形態において、医薬組成物は約 6 ~ 約 7 の pH を有する。一部の実施形態において、医薬組成物は約 5 . 5 ~ 約 6 . 5 の pH を有する。一部の実施形態において、医薬組成物は、5 . 5、5 . 6、5 . 7、5 . 8、5 . 9、6 . 0、6 . 1、6 . 2、6 . 3、6 . 4、又は 6 . 5 の pH を有する。一部の実施形態において、医薬組成物は 6 . 1 の pH を有する。

【 0 1 4 8 】

一部の実施形態において、医薬組成物は、約 1 7 5 m g / m L の C M - 1 0 1、約 1 0 m M の L - ヒスチジン、約 1 5 0 m M のアルギニン、約 1 5 0 m M のグルタミン酸、約 0 . 0 2 % (w / v) のポリソルベート 8 0 を含み、及び約 6 . 1 の pH を有する。一部の実施形態において、医薬組成物は皮下投与のためのものである。一部の実施形態において、医薬品の 1 バイアルは、約 0 . 6 2 m L の充填体積及び 0 . 5 m L の引取り体積 (w i t h d r a w a l v o l u m e) を含有する。一部の実施形態において、医薬組成物の粘度は 2 0 において約 1 2 . 2 5 m P a * s である。

【 0 1 4 9 】

一部の実施形態において、C M - 1 0 1 の医薬組成物は約 1 ~ 約 1 5 0 m g / m L の C M - 1 0 1 を含む。一部の実施形態において、医薬組成物は約 5 ~ 約 5 0 m g / m L の C M - 1 0 1 を含む。一部の実施形態において、C M - 1 0 1 の医薬組成物は、約 5 ~ 約 2 0 m g / m L、約 2 0 ~ 約 5 0 m g / m L 又は約 5 0 ~ 約 1 0 0 m g / m L の C M - 1 0 1 を含む。一部の実施形態において、C M - 1 0 1 の医薬組成物は、約 1 m g / m L、約 2 . 5 m g / m L、約 5 m g / m L、約 7 . 5 m g / m L、約 1 0 m g / m L、約 1 5 m g / m L、約 2 0 m g / m L、約 3 0 m g / m L、又は約 5 0 m g / m L の C M - 1 0 1 を含む。一部の実施形態において、C M - 1 0 1 の医薬組成物は約 1 0 m g / m L の C M - 1 0 1 を含む。

【 0 1 5 0 】

一部の実施形態において、医薬組成物はヒスチジンを含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、約 1 ~ 約 1 0 0 m M の濃度のヒスチジンを含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、約 1 0 m M の濃度のヒスチジンを含む。一部の実施形態において、ヒスチジンは L - ヒスチジンである。

【 0 1 5 1 】

一部の実施形態において、医薬組成物はリン酸塩を含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、約 1 ~ 約 1 0 0 m M の濃度のリン酸塩を含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、約 1 0 m M の濃度のリン酸塩を含む。一部の実施形態において、リン酸塩はリン酸カリウムである。

【 0 1 5 2 】

一部の実施形態において、医薬組成物はグリシンを含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、約 1 0 ~ 約 2 0 0 m M の濃度のグリシンを含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、約 4 0 m M の濃度のグリシンを含む。

【 0 1 5 3 】

一部の実施形態において、医薬組成物はソルビトールを含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、約 1 % ~ 約 7 % の濃度のソルビトールを含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、約 4 % の濃度のソルビトールを含む。

【 0 1 5 4 】

一部の実施形態において、医薬組成物はポリソルベートを含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、約 0 . 0 0 5 % ~ 約 0 . 0 5 % の濃度のポリソルベートを含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、約 0 . 0 1 % の濃度のポリソルベートを含む。一部の実施形態において、ポリソルベートはポリソルベート - 8 0 である。

【 0 1 5 5 】

一部の実施形態において、医薬組成物は約 5 ~ 約 8 の pH を有する。一部の実施形態において、医薬組成物は約 6 ~ 約 7 の pH を有する。一部の実施形態において、医薬組成物は約 5 . 5 ~ 約 6 . 5 の pH を有する。一部の実施形態において、医薬組成物は、5 . 5

、 5 . 6、 5 . 7、 5 . 8、 5 . 9、 6 . 0、 6 . 1、 6 . 2、 6 . 3、 6 . 4、 6 . 5、 6 . 6、 6 . 7又は 6 . 8 の pH を有する。一部の実施形態において、医薬組成物は 6 . 3 の pH を有する。

【 0 1 5 6 】

一部の実施形態において、医薬組成物は、約 1 0 m g / m L の C M - 1 0 1、約 1 0 m M の L - ヒスチジン、約 4 0 m M のグリシン、約 4 % (w / v) のソルビトール、約 0 . 0 1 % (w / v) のポリソルベート 8 0 を含み、及び約 6 . 3 の pH を有する。一部の実施形態において、医薬組成物は静脈内投与のためのものである。一部の実施形態において、医薬品の 1 バイアルは、約 1 0 . 2 m L 若しくは約 1 0 . 3 m L の充填体積、及び / 又は約 1 0 m L の引取り体積を含有する。

10

【 0 1 5 7 】

本開示はまた、抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を含む医薬組成物を含むキットを提供する。一部の実施形態において、キットは、使用のための指示書を更に含む。一部の実施形態において、キットは、対象において線維性炎症性疾患を処置及び / 又は予防するために構成されている。一部の実施形態において、キットは、医薬組成物を投与するためのデバイスを更に含む。本開示は、医薬組成物を投与するために利用されるデバイスの種類により限定されない。実際に、様々なデバイスがキットにおいて有用であることが想定され、これには、皮膚アプリケーター、シリンジ、及び / 又は注入デバイスが含まれるがこれらに限定されない。

【 0 1 5 8 】

20

定義

「 C C L 2 4 」又は「エオタキシン - 2」という用語は交換可能に使用され、ヒトにおいてヒト C C L 2 4 遺伝子によりコードされ、ヒト第 7 染色体上に位置する C C ケモカインファミリーに属するサイトカイン、「ケモカイン (C - C モチーフ) リガンド 2 4 」を指す。 C C L 2 4 はケモカイン受容体 C C R 3 と相互作用する。 C C L 2 4 の活性としては、好酸球、好塩基球、Tリンパ球及び好中球における走化性の誘導の他に、内皮及び平滑筋細胞における血管新生及び遊走応答の誘導が挙げられる。

【 0 1 5 9 】

「医薬的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤」という用語は、当該技術分野において公知であるような任意の及びすべての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤などを含む。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど）、これらの好適な混合物、並びに植物油を含有する溶媒又は分散媒体であることができる。各々の担体は、他の成分と適合性であり、及び対象に対して有害でないという意味において医薬的及び生理学的の両方で許容されるものであるべきである。任意の従来の媒体又は剤が活性成分と不適合である場合を除いて、治療用組成物におけるその使用が想定される。

30

【 0 1 6 0 】

本明細書において定義される「予防」という用語により、疾患の症状の出現、又は疾患の開始若しくは進行を防ぐか、又は予防するための「予防的処置」 (p r e v e n t i v e t r e a t m e n t) 又は「予防的処置」 (p r o p h y l a c t i c t r e a t m e n t)、即ち保護的な方式で作用するものを提供することが意味される。一部の実施形態において、治療剤の「予防的処置」は、疾患の開始前に投与される。

40

【 0 1 6 1 】

用語「処置する」 (t r e a t)、 「処置する」 (t r e a t i n g)、 「処置」又はその形態は、本明細書において使用される場合、本明細書において定義されるような、疾患若しくは状態の有害効果を低減させ、予防し、治癒し、逆転させ、寛解させ、減弱し、軽減し、最小化し、抑制し若しくは停止させるか、又は肝臓疾患の 1 つ以上の臨床的な徴候の開始を遅延させることを意味することが理解されるべきである。

【 0 1 6 2 】

本明細書において定義される「イムノコンジュゲート」という用語は、追加の剤にコン

50

ジュゲート化（連結又は接合）された本開示による抗体又はその任意の抗原結合性断片を指す。イムノコンジュゲートは、当業者に公知の任意の方法により、例えば、追加の剤を本開示による抗体に架橋することにより又は組換えDNA法により調製されてもよい。

【0163】

「約」という用語は、当該技術分野において許容されるレベルで変動する量（quantity）、レベル、値、数、頻度、パーセンテージ、寸法、サイズ、量（amount）、重量又は長さを意味する。一部の実施形態において、そのような変動は、参照量、レベル、値、数、頻度、パーセンテージ、寸法、サイズ、量、重量又は長さに対して30、25、20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2又は1%程度であってもよい。「約」という用語が数値範囲と組み合わせて使用される場合、それは、記載される数値の上及び下に境界を拡張することによりその範囲を修飾する。

10

【実施例】

【0164】

実施例1：フェーズ1 - 健常ボランティアにおけるIV投与の薬物動態

フェーズ1研究のPK分析を実行して、健常ボランティアにおける0.75、2.5、5及び10mg/kgのCM-101の単回の静脈内注入後のCM-101の薬物動態を評価した。血漿試料におけるCM-101の定量化を、検証されたELISAベースのアッセイを使用して行った。分析された試料におけるCM-101の定量下限（LLOQ）値は87.5ng/mLであった。SAS（登録商標）ソフトウェアバージョン9.4（SAS Institute、Cary、North Carolina、USA）及びSTATASEバージョン13.0（STATACorporation、Texas、USA）に対して検証されたPK Solver 2.0ソフトウェアを使用して薬物動態分析を行った。

20

【0165】

健常ボランティアへの静脈内注入後に、CM-101は二相性の血清濃度対時間曲線（迅速な分布相、及び遅い消失相）を呈した（図1）。CM-101のPKは用量に比例するようであり、CM-101濃度対時間データのノンコンパートメント及びコンパートメント解析において得られたPKパラメーターの値を表1に示す。

【0166】

CM-101は、約80mL/kgの定常状態分布容積、及び約80~90mL/kgの終末相分布容積を有する。CM-101のクリアランスは約2.9~3.2mL/kg/dである。標的媒介性薬物動態（target-mediated drug disposition；TMDD）、又は抗薬物抗体（中和抗体）の存在は、CM-101の分析された濃度対時間曲線において明白ではなく、該曲線は、見かけのTMDD動態も、消失動態の他の濃度依存的な変化もなしに線形の終末相勾配を呈した。CM-101の終末相半減期は約19日であった。

30

40

50

表1. ノンコンパートメント薬物動態分析に基づく、
健康ボランティアにIVで投与されたCM-101の平均薬物動態パラメーター。

パラメーター	単位	0.75mg/kg 平均	0.75mg/kg SD	0.75mg/kg %CV
$C_{\max}$	$\mu\text{g/ml}$	18.3	3.1	17.2
$T_{\max}$	d	0.083	0.063	75.8
AUC_{0-t}	$\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$	190	29	15.4
$AUC_{0-\infty}$	$\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$	242	49	20.2
$AUC_{0-t/0-\infty}$	-	0.791	0.042	5.3
$AUMC_{0-\infty}$	$\mu\text{g}\cdot\text{d}^2/\text{ml}$	6274	2218	35.3
MRT	d	25.4	3.6	14.4
κ 終末相	1/d	0.0374	0.0036	9.6
$t_{1/2}$	d	18.7	2.0	11.0
V_z	mL/kg	85.0	11.6	13.7
V_{ss}	mL/kg	79.7	10.5	13.2
CL	mL/kg/d	3.19	0.61	19.2
$C_{\max}/D$	kg/mL	0.0244	0.0042	17.2
$AUC_{0-\infty}/D$	$\text{kg}\cdot\text{d/mL}$	0.323	0.065	20.2

10

20

30

40

50

パラメーター	単位	2.5 mg/kg	2.5 mg/kg	2.5 mg/kg
		平均	SD	%CV
C _{max}	μg/ml	64.6	4.4	6.8
T _{max}	d	0.083	0.065	77.5
AUC _{0-t}	μg·d/ml	708	77	10.9
AUC _{0-∞}	μg·d/ml	905	185	20.4
AUC _{0-t/0-∞}	-	0.795	0.075	9.4
AUMC _{0-∞}	μg·d ² /ml	23848	10787	45.2
MRT	d	25.3	6.2	24.7
κ終末相	1/d	0.0377	0.0091	24
t _{1/2}	d	19.3	4.8	24.7
V _z	mL/kg	76.5	5.4	7.0
V _{ss}	mL/kg	69.3	4.5	6.6
CL	mL/kg/d	2.85	0.55	19.4
C _{max} /D	kg/mL	0.0259	0.0018	6.8
AUC _{0-∞} /D	kg·d/mL	0.362	0.074	20.4

10

20

30

40

50

パラメーター	単位	5mg/kg	5mg/kg	5mg/kg
		平均	SD	%CV
C _{max}	μg/ml	100.8	10.4	10.4
T _{max}	d	0.153	0.193	126.4
AUC _{0-t}	μg·d/ml	1231	166	13.5
AUC _{0-∞}	μg·d/ml	1573	279	17.7
AUC _{0-t/0-∞}	-	0.789	0.059	7.5
AUMC _{0-∞}	μg·d ² /ml	41614	15926	38.3
MRT	d	25.9	5.4	20.9
κ終末相	1/d	0.0365	0.0064	17.4
t _{1/2}	d	19.6	4.1	21.1
V _z	mL/kg	90.8	16.9	18.6
V _{ss}	mL/kg	82.9	13.4	16.1
CL	mL/kg/d	3.27	0.66	20.2
C _{max} /D	kg/mL	0.0202	0.0021	10.4
AUC _{0-∞} /D	kg·d/mL	0.315	0.056	17.7

10

20

30

40

50

パラメーター	単位	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg
		平均	SD	%CV
C _{max}	μg/ml	206.6	28.4	13.7
T _{max}	d	0.090	0.061	67.9
AUC _{0-t}	μg·d/ml	2506	324	12.9
AUC _{0-∞}	μg·d/ml	3199	368	11.5
AUC _{0-t/0-∞}	-	0.784	0.059	7.5
AUMC _{0-∞}	μg·d ² /ml	84870	21703	25.6
MRT	d	26.4	4.9	18.7
K終末相	1/d	0.0369	0.0076	20.6
t _{1/2}	d	19.5	4.3	22.2
V _z	mL/kg	88.4	18.4	20.8
V _{ss}	mL/kg	83.1	15.5	18.7
CL	mL/kg/d	3.16	0.36	11.5
C _{max} /D	kg/mL	0.0207	0.0028	13.7
AUC _{0-∞} /D	kg·d/mL	0.320	0.037	11.5

10

20

パラメーター	P値
C _{max}	NC
T _{max}	0.920
AUC _{0-t}	NC
AUC _{0-∞}	NC
AUC _{0-t/0-∞}	NC
AUMC _{0-∞}	NC
MRT	0.956
K終末相	0.998
t _{1/2}	0.998
V _z	0.270
V _{ss}	0.085
CL	0.723
C _{max} /D	0.015 ^a
AUC _{0-∞} /D	0.723

30

40

P 値 - ノンパラメトリッククラスカル・ウォリス A N O V A 検定

NC - 算出せず (線形の薬物動態を有する薬物において、用量依存的な値を有するパラメーターについて)

a - 2.5 mg/kg 群と 5 mg/kg 群との間で統計的に有意な差異が、Dunn の事後検定を使用して同定された。

【0167】

実施例 2 : フェーズ 1 - 健常ボランティアにおける SC 投与の薬物動態

フェーズ 1 研究の PK 分析を実行して、健常ボランティアにおいて 5 mg/kg の CM - 101 の単回の皮下注射後の CM - 101 の薬物動態を評価した。血漿試料における C

50

M - 101 の定量化を、健常ボランティアにおけるフェーズ 1 I V 投与のために使用されたものと同じ方法論を使用して行った。

【 0 1 6 8 】

C M - 101 濃度対時間データのノンコンパートメント解析において得られた薬物動態パラメーターの値を表 2 に示しており、C M - 101 は、約 134 mL / kg の定常状態の見かけの分布容積、及び約 131 mL / kg の終末相分布容積を有する。C M - 101 の終末相半減期は約 20.8 日であり、見かけのクリアランスは約 4.5 mL / kg / d であった。

【 0 1 6 9 】

S C 投与に対する I V 投与を使用した 5 mg / kg の C M - 101 の薬物動態データの比較は、これらの研究における C M - 101 の一貫した薬物動態挙動を指し示す (図 2)。I V 及び S C 研究における AUC 値に基づいて、皮下注射後の C M - 101 の絶対的バイオアベイラビリティは約 75 % であった。

表 2. ノンコンパートメント薬物動態分析に基づく、
健常ボランティアに投与された 5mg/kg の CM-101 の平均薬物動態パラメーター。

パラメーター	単位	V101	V103	V104	V105	V106	V107	平均	SD	%CV
C _{max}	µg/mL	31.2	30.2	37.7	37.0	39.8	42.3	36.4	4.8	13
T _{max}	d	3.0	6.0	3.0	3.0	6.0	6.0	4.5	1.6	37
AUC _{0-t}	µg d/mL	711	683	926	820	1029	938	851	137	16
AUC _{0-∞}	µg d/mL	854	915	1361	1101	1547	1180	1160	264	23
AUC _{0-t/0-∞}	-	0.83	0.75	0.68	0.74	0.66	0.79	0.74	0.06	9
AUMC _{0-∞}	µg d ² /mL	20181	27479	48839	33100	58792	30904	36549	14421	39
MRT	d	23.6	30.0	35.9	30.1	38.0	26.2	30.6	5.5	18
k 終末相	1/d	0.0451	0.0339	0.0283	0.0328	0.0267	0.0401	0.0345	0.0070	20
t _{1/2}	d	15.4	20.5	24.5	21.1	25.9	17.3	20.8	4.0	19
V _{ss} /F	mL/kg	138.3	164.3	131.9	136.4	122.8	111.0	134.1	17.9	13
V _d /F	mL/kg	129.7	161.4	129.7	138.4	120.8	105.7	131.0	18.6	14
CL/F	mL/kg/d	5.85	5.47	3.67	4.54	3.23	4.24	4.50	1.01	22

【 0 1 7 0 】

実施例 3 : フェーズ 1 b - N A F L D 患者における、繰返しの 2.5 mg / kg の I V 投与の薬物動態

進行中のフェーズ 1 b 研究の完了した 2.5 mg / kg 用量コホートからのデータの P K 分析を実行して、N A F L D 患者における 2.5 mg / kg の C M - 101 の複数回の I V 注入後の C M - 101 の薬物動態を評価した。血漿試料における C M - 101 の定量化を、健常ボランティアにおけるフェーズ 1 I V 及び S C 投与研究のために使用されたものと同じ方法論を使用して行った。

【 0 1 7 1 】

個々の患者における C M - 101 血清濃度対時間曲線の形状は類似しており、C M - 101 の安定なトラフ (20、41、62、83、104 日目) 並びにピーク (0 及び 83 日目) 濃度を有した (3 週の間隔での、約 1 時間にかけての 2.5 mg / kg の C M - 101 の繰返しの静脈内注入) (図 3)。

【 0 1 7 2 】

N A F L D 患者のこの集団において、C M - 1 0 1 は見かけ上、古典的な 2 コンパートメント薬物動態モデルを使用して適切に記載される二相性の薬物動態挙動を呈した。動態学的に、血清濃度対時間曲線の得られた形状は見かけ上、身体中の C M - 1 0 1 の段階的な分布動態（約 4 . 5 日にかけて；アルファの 4 半減期；表 3 ）及びはるかにより遅い消失動態（約 8 1 日にかけて；ベータの 4 半減期）を指し示す（表 3 ）。

【 0 1 7 3 】

C M - 1 0 1 抗体は、約 4 5 . 8 m L / k g の定常状態分布容積（中央コンパートメントの容積）、約 1 0 8 m L / k g の末梢コンパートメントの容積、及び約 1 1 9 m L / k g の終末相分布容積を有する（表 3 ）。

10

【 0 1 7 4 】

C M - 1 0 1 のクリアランスは約 4 . 2 7 m L / k g / d である（表 3 ）。標的媒介性薬物動態（T M D D）、又は抗薬物抗体（中和抗体）の存在は、C M - 1 0 1 の分析された濃度対時間曲線において明白ではなく、該曲線は、消失動態の明らかな濃度依存的な変化も、繰返しの投与でのトラフレベルにおける変化も示さなかった。

表3. Q3WのIVで投与された2. 5mg/kgの5回の投与後のCM-101の薬物動態パラメーター

パラメーター	単位	2.5 mg/kg IV 5回の投与 Q3W		
		平均	SD	%CV
A	µg/mL	0.0143	0.0011	7
B	µg/mL	0.00763	0.00094	12
アルファ	1/d	0.615	0.013	2
ベータ	1/d	0.0355	0.0068	19
t_{1/2} アルファ	d	1.13	0.02	2
t_{1/2} ベータ	d	20.3	4.8	23
V₁	mL/kg	45.8	3.9	8
V₂	mL/kg	62.4	6.2	10
V_{ss}	mL/kg	108.2	10.0	9
V_z	mL/kg	119.4	12.2	10
CL	mL/kg/d	4.27	1.05	25

20

30

40

* Convert. xlsツールを使用してMONOLIX出力から算出された

【 0 1 7 5 】

実施例 4 : I V 投与での C M - 1 0 1 の薬物動態のシミュレーション

ヒト研究（最大 1 0 m g / k g の I V 及び S C 投与での単回投与フェーズ I 研究の他に、2 . 5 m g / k g の I V 投与での繰返し用量投与）からの曝露データを使用し、利用可

50

能なデータの組合せを使用して異なるシミュレーションを行って、 10 mg/kg の用量で3週毎に1回与えられたCM-101のIV投与の予想される曝露レベルを評価した(表4)。3つすべてのシミュレーション(利用可能なデータの異なる構成を使用)において、予想される平均CM-101濃度は $117 \sim 150 \text{ ug/mL}$ の範囲に及び、最大の予測される値は $290 \sim 295 \text{ ug/mL}$ の範囲に及ぶ。

表4. Q3WのIVで投与された 10 mg/kg の最大8回の投与後のCM-101曝露の薬物動態シミュレーション

PKシミュレーションにおいて使用されたデータ	IV & SC単回投与研究	複数回投与IV研究	IV & SC単回投与研究 &複数回投与IV研究
	シミュレートされた CM-101濃度 ug/mL 平均 (最小:最大)	シミュレートされた CM-101濃度 ug/mL 平均 (最小:最大)	シミュレートされた CM-101濃度 ug/mL 平均 (最小:最大)
I.V, 10 mg/kg Q3W 8回の投与	150 (90; 295)	117 (71; 290)	147 (87; 293)

10

20

【0176】

実施例5: SC投与でのCM-101の薬物動態のシミュレーション

ヒト研究(最大 10 mg/kg のIV及びSC投与での単回投与フェーズI研究の他に、 2.5 mg/kg のIV投与での繰返し用量投与)からの曝露データを使用し、利用可能なデータの組合せを使用して異なるシミュレーションを行って、 2.5 又は 5 mg/kg の用量で1~4週毎に1回与えられるCM-101のSC投与の予想される曝露レベルを評価した(表5)。両方のシミュレーション(利用可能なデータの異なる構成を使用)において、予想される平均CM-101濃度は $78 \sim 79 \text{ ug/mL}$ であり、最大の予測される値は $87 \sim 88 \text{ ug/mL}$ であった。

30

【0177】

Q3Wで 2.5 mg/kg のCM-101でのCM-101の長期化された繰返しの投薬のシミュレーションは、 73.5 ug/mL のCM-101の平均の予測されるピーク濃度を指し示し、これは、 5 mg/kg の繰返しの投薬における平均の予測される曝露に相関し、患者において安全であることが既に見られている。

【0178】

図4及び図5は、SC投与の異なるシミュレートされた用量についての経時的なCM-101血清濃度のシミュレーションを描写する。SCでの 2.5 又は 5 mg/kg のCM-101の最大24回の繰返し(Q1W、Q2W、Q3W、Q4W)の投与後のCM-101の予測される曝露は、定常状態において最大でそれぞれ80及び 160 ug/mL の曝露に達した。

40

表5: Q2WのSCで投与された5mg/kgの最大10回の投与後のCM-101曝露の薬物動態シミュレーション

PKシミュレーションにおいて 使用されたデータ	IV & SC単回投与研究	IV & SC単回投与研究 &複数回投与IV研究
	シミュレートされた CM-101濃度 ug/mL 平均 (最小:最大)	シミュレートされた CM-101濃度 ug/mL 平均 (最小:最大)
S.C, 5 mg/kg Q2W 10回の投与	79 (64, 88)	78 (64, 87)

10

【 0 1 7 9 】

20

実施例 6 : P S C に対する処置

研究は、主な疾患として大腺管 P S C を有する成人対象において C M - 1 0 1 の安全性及び有効性を評価することを目的とする、フェーズ 2 a、無作為化、二重盲検、プラセボ対照研究である。募集される対象は、正常値上限の少なくとも 1 . 5 倍 (× 1 . 5 U L N) の血清アルカリホスファターゼ (A L P) を有する対象である。随伴的な I B D を有する対象は、疾患が安定 (潰瘍性大腸炎 (U C) 患者について 3 の P a r t i a l M a y o スコア、又はクローン病 (C D) 患者について < 1 5 0 の C D A I として定義される) であり、及び無作為化の 1 8 か月以内に結腸生検における高グレード異形成症も (任意の時点における) 結腸切除術の歴史も存在しない限り、募集のために適格である。最大 4 5 人の対象を無作為化して、2 : 1 の比で 1 0 m g / k g の C M - 1 0 1、又はプラセボ

30

【 0 1 8 0 】

提案される研究のための選択された用量は、3 週毎に 1 回の I V 投与による 1 0 m g / k g であり、選択された用量及び投与スケジュールによる C M - 1 0 1 の投与は、P S C 患者において臨床的利益及び安全性を実証する。

【 0 1 8 1 】

40

実施例 7 : N A S H に対する処置

研究は、主な疾患として N A S H を有する成人対象において C M - 1 0 1 の安全性及び有効性を評価することを目的とする、フェーズ 2 a、無作為化、二重盲検、プラセボ対照研究である。最大 4 0 人の対象を無作為化して、5 m g / k g の C M - 1 0 1 (n = 2 5)、又はプラセボ (n = 1 5) を与える。募集される対象は、Q 2 W での 8 回の C M - 1 0 1 又はマッチするプラセボの投与を与えられ、これは 1 7 週の処置カバレッジを提供する。示唆される研究設計、処置の継続期間及び患者集団は、その主要エンドポイントとして安全性を評価する N A S H におけるフェーズ 2 a 研究のために十分である。

【 0 1 8 2 】

提案される研究のための選択された用量は、2 週毎に 1 回の S C 投与による 5 m g / k

50

g であり、選択された用量及び投与スケジュールによる C M - 1 0 1 の投与は、N A S H 患者において臨床的利益及び安全性を実証する。

【 0 1 8 3 】

実施例 8：健常ボランティアにおけるフェーズ I 単回 I V 投与研究

健常ボランティアにおけるこの単一施設、無作為化二重盲検、プラセボ対照、単回用量、用量漸増研究は、32 人の健常男性ボランティアにおいて C M - 1 0 1 の単回 I V 用量の安全性、忍容性及び薬物動態を評価するために設計された。研究は、各々 8 人の対象を含む 4 つの漸増用量群を含み、各々の対象のためのフォローアップ期間は 42 日である。試験された用量は、0.75、2.5、5 及び 10 mg / kg である。各々の用量群において、対象を 3 : 1 の比で無作為化して、C M - 1 0 1 (n = 6) 又はマッチするプラセボ (n = 2) の単回の I V 注入を与えた。 10

【 0 1 8 4 】

フェーズ I 単回投与研究において、薬物投与の前に最大 28 日間、健常ボランティアをスクリーニングした。研究は、各々 8 人の対象の 4 つの漸増用量群を含んだ。開始 C M - 1 0 1 用量は 0.75 mg / kg であり、続いて 2.5、5 及び 10 mg / kg の単回用量がその後の群に投与された。

【 0 1 8 5 】

各々の用量群において、対象を 3 : 1 の比で無作為化して、C M - 1 0 1 (n = 6) 又はプラセボ (n = 2) のいずれかの単回の I V 注入を与えた。安全性の考慮のために、すべての用量群において最初の 2 人の対象 (盲検方式で 1 人は活性薬物を与えられ、1 人はプラセボを与えられる) への投薬を最初に行い、続いて群の残りの対象への投薬が行われた (用量群の残りの対象への投薬は、最初の 2 人の対象が投薬された少なくとも 14 日後に行われた) 。 20

【 0 1 8 6 】

各々の対象に、投薬日 (1 日目) の朝に治験薬物又はプラセボの I V 注入を与えた。対象は、投薬後に約 24 時間フェーズ I ユニットにおいて医学的監督下に留められ、安全性、P K 及び P D 評価が行われた。7 回の追加の外来フォローアップ来診が 42 日のフォローアップ期間にかけて行われた。

【 0 1 8 7 】

計 32 人の対象を研究に登録し、4 つの処置群 (0.75 mg / kg、2.5 mg / kg、5.0 mg / kg、10 mg / kg) 及び 8 人の対象をプラセボ群に無作為化した。32 人すべての対象は、計画されたように研究を完了した。 30

【 0 1 8 8 】

h s - C R P レベルを評価するために血液試料を投薬前、並びに 7 及び 35 日目に収集した。h s - C R P レベルは正常範囲内にあり、経時的な変化は検出されなかった。

【 0 1 8 9 】

実施例 9：健常ボランティアにおけるフェーズ I 単回 S C 投与研究

健常ボランティアにおけるこの単一施設、無作為化二重盲検、プラセボ対照、単回用量研究では、I V S A D 研究 (プロトコール C M - 1 0 1 - I - 0 0 1) に類似した設計を使用した。研究では、健常男性ボランティアでの C M - 1 0 1 の単回 S C 用量の安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。C M - 1 0 1 5 mg / kg 用量において、対象を 3 : 1 の比で無作為化して、C M - 1 0 1 (n = 6) 又はマッチするプラセボ (n = 2) の単回の S C 注射を与えた。 40

【 0 1 9 0 】

フェーズ I 単回投与研究において、薬物投与の前に最大 28 日間、健常ボランティアをスクリーニングした。研究は、1 つの用量群の評価を含んだ。対象を 3 : 1 の比で無作為化して、C M - 1 0 1 5 mg / kg (n = 6) 又はマッチするプラセボ (n = 2) のいずれかの単回の S C 注射を与えた。

【 0 1 9 1 】

各々の対象に、投薬日 (1 日目) の朝に治験薬物又はプラセボの S C 注射を与えた。対 50

象は、投薬後に約 24 時間フェーズ I ユニットにおいて医学的監督下に留められ、安全性、PK 及び PD 評価が行われた。7 回の追加の外来フォローアップ来診が 42 日のフォローアップ期間にかけて行われた。

【0192】

計 8 人の対象を研究に登録し、無作為化して CM-101 5.0 mg/kg を SC 注射 (n = 6) として又はプラセボ (n = 2) を与えた。8 人すべての対象は、計画されたように研究を完了した。

【0193】

実施例 10 : NAFLD 患者における IV / SC 投与でのフェーズ I b MAD 研究

この研究は、2 つの用量レベルの評価を含む。2.5 mg/kg の CM-101 の第 1 の用量レベルは IV 注入として投与され、5 mg/kg の CM-101 用量の第 2 の用量レベルは緩慢な SC 注射として投与される。両方の用量レベルは、12 週にかけての 5 回の薬物投与 (Q3W) を伴い、15 週の処置カバレッジを提供する。両方の用量レベルにおいて、対象を 3 : 1 の比で無作為化して CM-101 (n = 6) (2.5 mg/kg IV 若しくは 5 mg/kg SC) 又はマッチするプラセボ (n = 2) のいずれかを与える。

【0194】

この研究から我々は、IV 注入を使用して処置された既に完了した 2.5 mg/kg 用量群の暫定的な安全性データを報告する。

【0195】

対象のベースライン特徴及び人口統計

8 人の募集した対象は 2 人の女性及び 6 人の男性を含んだ。主な病歴所見は、NAFLD 集団に関する疾患であった。

【0196】

実施例 11 : CM-101 の製剤

初期の高用量製剤実現可能性研究は、ソルビトール又は塩化ナトリウムのいずれかと共に変動量のアルギニン及びグルタミン酸を含有するヒスチジン及びリン酸緩衝 (pH 6.1 ~ 6.9) 溶液中の 150 mg/mL より高い CM101 濃度を結果としてもたらし。単相の、透明な、自由に流れる、淡黄色溶液がすべての製剤において観察された。溶液の重量オスモル濃度は 306 ~ 365 mOsm の範囲に及んだ。重要なことに、粘性レベルは高用量製剤についてかなり低く、6.4 ~ 10.7 mPa・s の範囲に及び、より低い値が、張度調整剤としてソルビトールではなく塩化ナトリウムを含有する製剤において検出された。リン酸緩衝製剤は、SE-HPLC により、対応するヒスチジン緩衝製剤よりもわずかに低い純度を有する傾向があった。pH 6.5 及びより高い pH とは対照的に低い pH (pH 6.1) においてわずかにより低い濁度値が観察された。最終製剤選択研究では、ヒスチジン緩衝製剤中の 175 mg/mL の濃度の 4 つの CM101 製剤を評価した。-70、2 ~ 8、及び 25 での 12 週の貯蔵後に、SE-HPLC 純度レベルはすべての製剤について t = 0 の値と合致する。SE-HPLC データから決定された不純物形成の速度の算出は、溶液安定性は、150 mM のアルギニン及び 150 mM のグルタミン酸を含有する CM101 の pH 6.1 の製剤において約 3800 日又は約 10 年を上回ると算出された。CEX-HPLC 分析において、明確な安定性選好性が、より高い pH の製剤と比較して pH 5.8 及び 6.0 の ADU-1604 製剤について見出された。CEX-HPLC データから決定された不純物形成の速度の算出は、溶液は、元々の試料純度の 95% に達する前に、150 mM のアルギニン及び 150 mM のグルタミン酸を含有する CM101 の pH 6.1 の製剤において 600 日、又は約 1.7 年のオーダーであると算出されることを示唆した。バリエーションについての形式的な限度は確立されておらず、これは効力データにも関連させて、荷電種における変化の許容される限度を設定する必要があることが留意されるべきである。相対的な効力値は、温度 (-70、2 ~ 8、25) の他に凍結 - 解凍及び振盪条件に曝露された製剤の各々についてアッセイのばらつき (20%) 内にあった。効力における明確な傾向も変化も観察され

10

20

30

40

50

なかった。全体として、10 mMのヒスチジン、150 mMのアルギニン、150 mMのグルタミン酸、0.02%のPS80、pH 6.1のCM101製剤は最適な安定性を提供する。表6は、研究において試験された製剤を示す。

表6: CM-101製剤の試験

	製剤 ID	pH	アルギニン {mM}	グルタミン酸 {mM}	ソルビトール {%}	NaCl {mM}	0.01% PS80
10 mM ヒスチジン	#1	6.1	150	150			+
	#2	6.5	55	55	3		+
	#3	6.7	55	55	3		+
	#4	6.5	55	55		80	+
	#5	6.9	55	55		80	+
10 mM リン酸カリウム	#6	6.1	150	150			+
	#7	6.5	55	55	3		+
	#8	6.7	30	30	4		+
	#9	6.5	55	55		80	+
	#10	6.9	55	55		80	+
対照製剤	#11	6.3	10mMのヒスチジン、4%のソルビトール、40 mMのグリシン、0.01%のPS80、pH 6.3				

10

20

【0197】

実施例12: フェーズ1B (コホート1) 臨床試験におけるCM-101での処置後の総CCCL24血清レベルの薬力学的評価

研究設計: この研究の目的は、プラセボ処置群と比較して、CM-101の5回のIV投与後のNAFLD患者においてCCCL24の総血清レベルを評価することによりCM-101の薬力学的特性を評価することである。全般的に良好な健康状態の8人の安定NAFLD対象を、薬物投与の前に最大28日間スクリーニングした。研究は、15週の薬物カバレッジに等しい、3週毎に1回のCM-101 2.5 mg/kgの5回の注入、続いて21日の安全性フォローアップを含んだ。対象を3:1の比で無作為化して、CM-101 (n=6) 又はプラセボ (n=2) のいずれかの5回のIV注入を与えた。

30

【0198】

試料の処理: 15 mLの血液試料を投薬1日目 (TRT1) 及びすべての残りの投薬日 (TRT2~5) に投薬前の時点において採取した。薬力学的パラメーターを決定するために追加の5 mLの血液試料を投薬の2時間後に採取した。15 mLの血液試料をフォローアップ来診1及び2 (来診7/処置終了 (EOT) 及び来診8/研究終了 (EOS)) においても採取した。試料を採取した直後に、チューブを穏やかに180°反転させて戻すのを5~6回行った。最小30分であるが2時間以下にわたり試料を直立位置で凝固させた。試料を15分間1000×gで室温 (18~25℃) で遠心分離した。各々の時点からの血清試料を、使い捨てピペットを使用して2×2 mLクライオバイアル中にアリコート化し、第1のクライオバイアル中に少なくとも0.5 mL及び第2のクライオバイアル中に残りを入れた。試料を、指定された標識で標識し、それは以下の詳細を含んだ:

40

【0199】

ヒトCCCL24の総レベルの測定: 血清試料中のCCCL24レベルを、実現可能性及び検証後に試験した。総CCCL24を以下の時点: 投薬前及び処置来診2~5についての投薬2時間後の他に、EOT及びEOS来診においても測定した。

【0200】

結果:

50

【0201】

NAFLD患者に2.5 mg/kgのCM-101又はマッチするプラセボを、3週毎のIV注入を使用して5回の連続する処置にわたり投与した。CM-101抗体のその標的、CCl24との標的エンゲージメントを評価するために、循環中のCCl24レベルを測定した。遊離CCl24及びCM-101結合CCl24の両方のレベルを表す総CCl24レベルを薬物投与前及び後の時点において評価した。

【0202】

抗体とのエンゲージメントは、血管内空間からのケモカインの隔離を結果としてもたらし、抗体-標的複合体を形成させ、及び循環中のケモカインの総レベルの増加を誘導する。これらの複合体の生成はケモカイン活性を遮断し、それによりシグナル伝達の低減及びその効果の阻害を結果としてもたらし。これらの複合体は抗体の速度論的パターンに従い、経時的(over time)に循環から排除/クリアランスされて、標的利用可能性を低減させる。複数回の投与において、標的産生と複合体クリアネス(clearness)との新たな平衡が形成されて、生物学的活性のための低減された標的利用可能性を定める。

【0203】

CM-101処置は、遊離CCl24及びCM-101-CCl24複合体の両方を認識する検証されたELISAアッセイにより評価される循環中のCCl24レベル(即ち総CCl24レベル)の増加を結果としてもたらし。CM-101の各々の投与において、循環中に新たに形成された複合体の上昇の規模は、利用可能な遊離CCl24に比例する。

【0204】

実施例13: CM101での処置後の総CCl24血清レベルのフェーズ1臨床試験における薬力学的評価

研究設計: この研究の目的は、プラセボ処置群と比較して、CM-101の単回IV投与後の健常ボランティアにおいてCCl24の総血清レベルを評価することによりCM-101の薬力学的特性を評価することである。薬物投与の前に最大28日間、32人の健常ボランティアをスクリーニングした。研究は、各々8人の対象の4つの漸増用量群を含んだ。開始CM-101用量は0.75 mg/kgであり、続いてその後の群にIVで2.5、5及び10 mg/kgの単回用量を投与した。用量群の各々において、対象を3:1の比で無作為化して、CM-101(n=6)又はプラセボ(n=2)のいずれかの単回のIV注入を与えた。全体で24人の対象は薬物を与えられ(コホート当たり6人)、8人の対象はプラセボを与えられた。

【0205】

試料の処理: 血液試料(20 mL)を以下の時点: 投薬日において投薬前、注入の終了後1時間、8時間及び24時間において(すべての注入後の血液は、割り当てられた時点の±10分以内に採取した)、並びに4日目、7日目、11日目、14日目及び21日目、35日目及び42日目に収集した。試料を採取した直後に、チューブを穏やかに180°反転させて戻すのを5~6回行った。最小30分であるが2時間以下にわたり試料を直立位置で凝固させた。試料を15分間1000×gで室温(18~25)で遠心分離した。

【0206】

実験時点は、投薬前; 8時間; 4日目; 11日目; 21日目; 35日目; 42日目である。

【0207】

ヒトCCl24の総レベルの測定: 血清試料中のCCl24レベルを、実現可能性及び検証後に試験した。総CCl24を以下の時点: 投薬前、8時間、4日、11日、21日、35日及び42日において測定した。変化パーセンテージの平均を各々の投薬群: 0.75、2.5、5及び10 mg/kg並びにプラセボ処置ボランティアについて別々に算出した。

10

20

30

40

50

【 0 2 0 8 】

結果：

【 0 2 0 9 】

研究の間に C M - 1 0 1 は 4 つの漸増用量：0 . 7 5、2 . 5、5 及び 1 0 m g / k g において投与された。各々のコホートは、薬物を与えられる 6 人の対象及びプラセボを与えられる 2 人の対象を含んだ。全体として 2 4 人の対象は薬物の単回投与を与えられ（コホート当たり 6 人）、8 人の対象はプラセボを与えられた。総 C C L 2 4 レベルは、遊離 C C L 2 4 及び C M - 1 0 1 結合 C C L 2 4 の両方のレベルを表す。薬物投与の前及び後の異なる時点における総 C C L 2 4 レベルのレベルの評価は、循環中の C C L 2 4 への C M - 1 0 1 の結合及び血管内空間からのその隔離に起因して、総 C C L 2 4 レベルの有意な用量依存的な増加を明らかにした。総 C C L 2 4 レベルは 8 時間後にピークに達した後、試験された最後の時点（4 2 日目）まで徐々に減少した。C C L 2 4 総レベルは 8 時間後に平均ピーク（ベースラインからの変化）上昇に達し、それはそれぞれ 0 . 7 5、2 . 5、5 及び 1 0 m g / k g を与えられた対象において用量依存的であった（図 6 A ~ 6 E）。

【 0 2 1 0 】

実施例 1 4：C M - 1 0 1 での皮下処置後の総 C C L 2 4 血清レベルの薬力学的評価

研究設計：この研究の目的は、プラセボ処置群と比較して、C M - 1 0 1 の単回の S C 投与後の健常ボランティアにおいて C C L 2 4 の血清レベルを評価することにより C M - 1 0 1 の薬力学的特性を評価することである。薬物投与の前に最大 2 8 日間、8 人の健常ボランティアをスクリーニングした。研究は 8 人の対象の 1 つの用量群を含んだ。C M - 1 0 1 用量は、S C で投与される 5 m g / k g であった。対象を 3：1 の比で無作為化して、C M - 1 0 1（n = 6）又はプラセボ（n = 2）のいずれかの単回の S C を与えた。

【 0 2 1 1 】

試料の処理：全血の採取は、3 つの 5 m L（計 1 5 m l）血清分離チューブ（S S T チューブ）（添加剤なし）中に以下の時点：投薬前、2 4 時間、4 日、7 日、1 1 日、1 4 日、2 1 日、3 5 日、4 2 日において行った。試料を採取した直後に、チューブを穏やかに 1 8 0 ° 反転させて戻すのを 5 ~ 6 回行った。最小 3 0 分であるが 2 時間以下にわたり試料を直立位置で凝固させた。試料を 1 5 分間 1 0 0 0 × g で室温（1 8 ~ 2 5）で遠心分離した。各々の時点からの血清試料を、使い捨てピペットを使用して 2 × 2 m l クライオバイアル中にアリコート化し、第 1 のクライオバイアル中に少なくとも 0 . 5 m L 及び第 2 のクライオバイアル中に残りを入れた。

【 0 2 1 2 】

実験時点：投薬前；2 4 時間；4 日目；7 日目；1 1 日目；1 4 日目；2 1 日目；3 5 日目；4 2 日目。

【 0 2 1 3 】

ヒト C C L 2 4 の総レベルの測定：血清試料中の C C L 2 4 レベルを、検証パラメータの再確立及び Q C 後に以下の時点：投薬前、2 4 時間、4 日、7 日、1 1 日、1 4 日、2 1 日、3 5 日及び 4 2 日において試験した。

【 0 2 1 4 】

C C L 2 4 総レベルを各々の個体についてベースライン（投薬前）からの変化として算出した。

【 0 2 1 5 】

結果：

【 0 2 1 6 】

研究の間に 5 m g / k g の C M - 1 0 1 の単回の注射を健常ボランティアに投与した。コホートは、薬物を与えられた 6 人の対象及びプラセボを与えられた 2 人の対象を含んだ。総 C C L 2 4 レベルは、遊離 C C L 2 4 及び C M - 1 0 1 結合 C C L 2 4 の両方のレベルを表す。薬物投与の前及び後の異なる時点における総 C C L 2 4 レベルのレベルの評価は、循環中の C C L 2 4 に対する C M - 1 0 1 の結合を反映する C C L 2 4 レベルの有意

な増加を明らかにした。総CCL24レベル(図7)は、処置の4日後に最大曝露に達した。徐々に総CCL24レベルの低減が7日目から、42日目において試験された最後の時点まで見られた。プラセボ処置健常ボランティアにおいて、血清中のCCL24総レベルは研究の間に安定したままであった。

【0217】

CM-101は、静脈内(IV)投与又は皮下(SC)投与のいずれかを可能とする2つの別個の製剤中で利用可能である。IV製剤化薬物(CM-101-I-001)を使用した先行する臨床フェーズ1研究において収集したデータに基づいて、注入(IV製剤)又は注射(SC製剤)のいずれかにより投与された5mg/kgのCM-101を投与された健常ボランティアの血清中のCCL24総レベルを比較することができた(図8及び図9)。IV投与を使用した場合、総CCL24は投与後数時間以内に非常に急速に増加し、続いて時間と共にCCL24は徐々に減少した(PKプロファイルに依存)。SC投与を使用した場合、総CCL24の上昇はより徐々に投与の4~7日後にピークを達成し、それは11日目まで安定なままであり、続いて徐々に減少した(PK依存性)。両方の投与についての曲線下面積(AUC)を比較した場合、IVと比較してSC投与を使用した標的エンゲージメント及びバイオアベイラビリティの間に非常に類似したパターンが見出され、これはSCを使用した中等度の増加と比較してIVを使用した急速な増加にほぼ帰せられる(表7)。表は、IV投与又はSC投与のいずれかにより5mg/kgのCM-101で処置された6人の健常ボランティアの平均AUCの算出を示す。

表7: 5mg/kgのCM-101のIV又はSC投与の単回用量で処置された健常ボランティアにおける総CCL24レベルのAUCの比較。

	CM-101 5mg/kg SC	CM-101 5mg/kg IV
ベースライン	0	0
総面積	181760	239894
標準誤差	10022	15588
95%信頼区画	162118 ~ 201402	209341 ~ 270447

【0218】

実施例15: CM-101はNAFLD患者におけるフェーズ1b無作為化、対照複数用量試験において血清線維化バイオマーカーにおける低減を実証する

方法: この対照無作為化二重盲検単一施設フェーズ1b試験では、正常な肝臓酵素を有する16人のNAFLD患者において複数回のCM-101投与の安全性、忍容性、PK、抗薬物抗体及び探査的薬力学を評価した(上記の実施例10を参照)。処置された対象の平均年齢は49.5±10.8歳(56%は男性)であり、研究群において類似した人口統計及び実験室パラメーターを有していた。患者は、5回のCM-101処置(3週毎)をIV 2.5mg/kg(6人に対して2人のマッチするプラセボ症例)又はSC 5mg/kg(6人対2人)のいずれかで与えられ、非侵襲的な線維化パラメーター及びPKを分析する42日の処置後フォローアップが為された。即ち、multiplex(Millipore)を使用してコラーゲンターンオーバーマーカー(Pro-C3、Pro-C4、C3M)及び線維化バイオマーカー(TIMP-1、TIMP-2、PDGF-AA)について血清試料を分析した。薬物動態(PK)をCM-101血清レベルについてのELISAにより測定した。Fibroscoreを使用してエラストグラフィーを行った(performed)。

【0219】

結果:

【0220】

CM-101の5回の繰返しの投与は、両方の用量及び投与モードについて安全及び忍容性良好であることが見出された。すべての報告された有害事象は軽度又は中等度であった（重度有害事象（SAE）は報告されなかった）。1つの非薬物関連SAEがSC用量群（髄膜腫）において報告され、患者の早期中止に繋がった。注射部位反応は、SC投与及びIV投与の両方について報告されなかった。

【0221】

処置後に、血清CM-101レベルにおける用量比例増加が示された（図10）。

【0222】

更に、（いずれかの用量での）CM-101処置後に、コラーゲンターンオーバー及び線維化バイオマーカーにおける低減が認められた。両方の用量についてのデータをプールし、各々のマーカーについてベースラインからの変化（%）をメジアン値±IQRとして提示する。

10

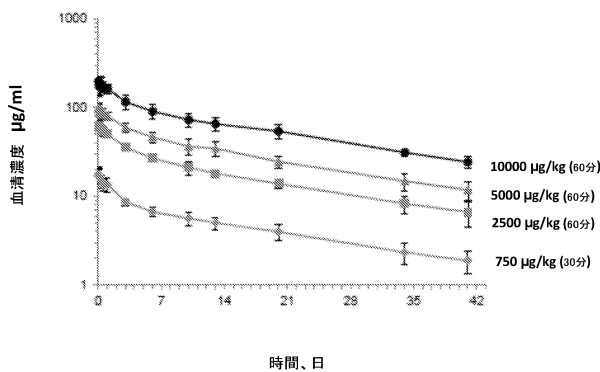
図11に示されるように、CM-101処置は、プラセボ処置群における変化なし又はわずかな上昇と比較してPro-C3（-4.5%）、Pro-C4（-11.8%）及びC3M（-4.7%）の低減を結果としてもたらした。同様に、図12に示されるように、TIMP-1、TIMP-2及びPDGF AAはそれぞれ10.5%、4.4%及び10.6%低減し、プラセボ群はわずかな上昇の類似したパターンを維持した。図13に示されるように、FibroScanデータは、肝硬度における14.1%の平均低減と共にバイオマーカーに対する効果と同調する。

20

【図面】

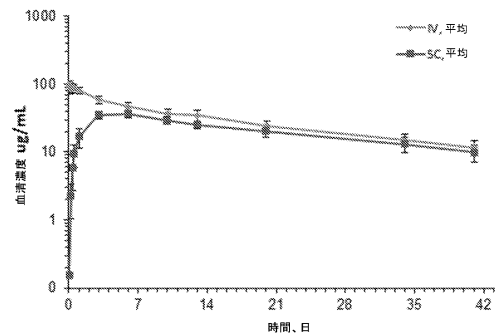
【図1】

Fig. 1



【図2】

Fig. 2



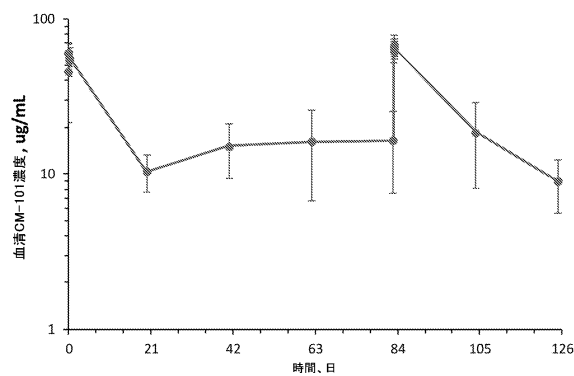
30

40

50

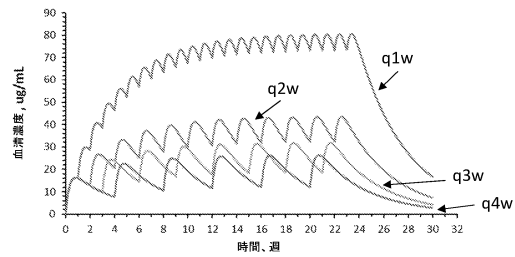
【 図 3 】

Fig. 3



【 図 4 】

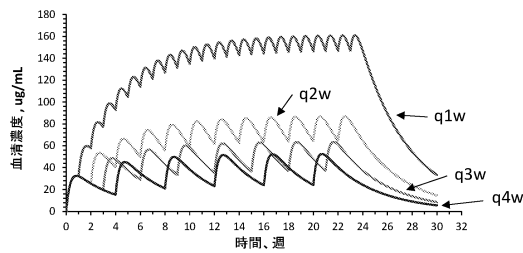
Fig. 4



10

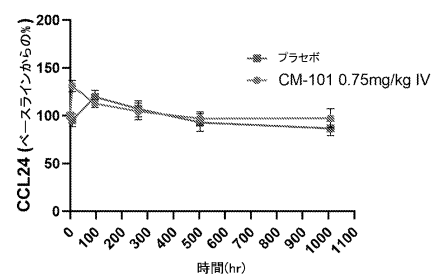
【 図 5 】

Fig. 5



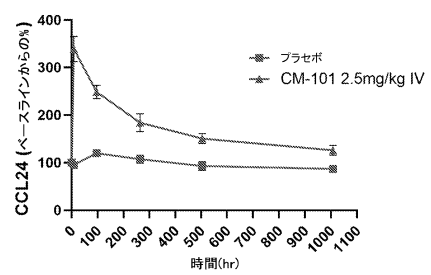
【 図 6 - 1 】

Fig. 6A



20

Fig. 6B



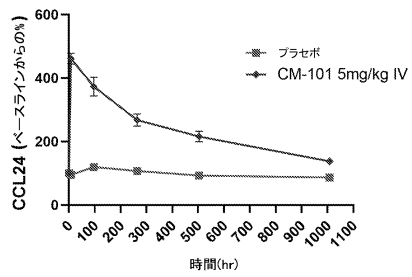
30

40

50

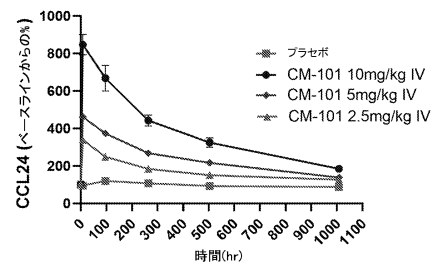
【 図 6 - 2 】

Fig. 6C



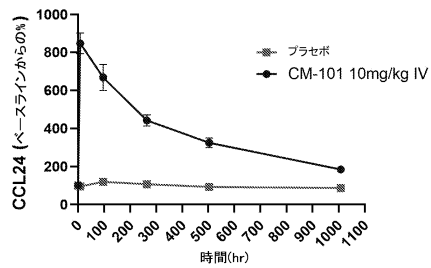
【 図 6 - 3 】

Fig. 6E



10

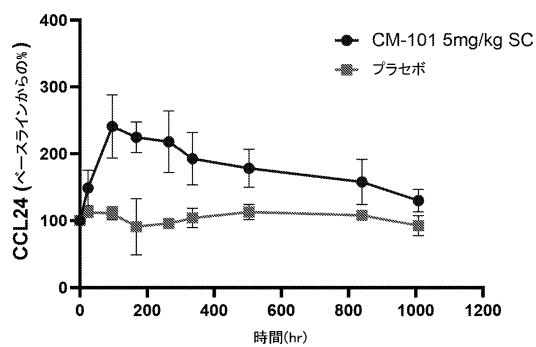
Fig. 6D



20

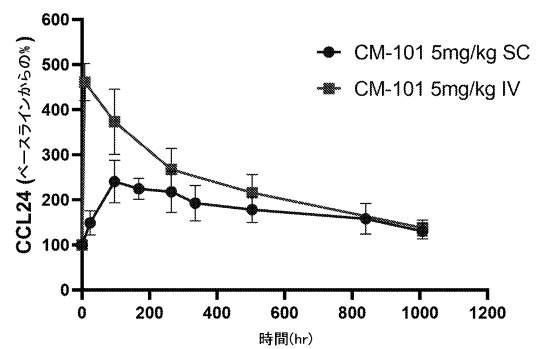
【 図 7 】

Fig. 7



【 図 8 】

Fig. 8



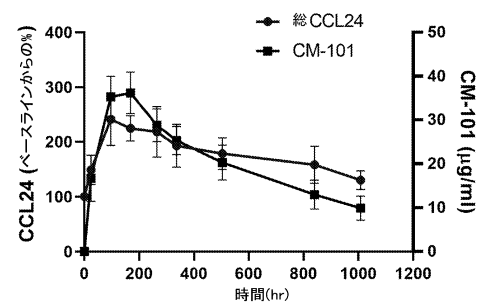
30

40

50

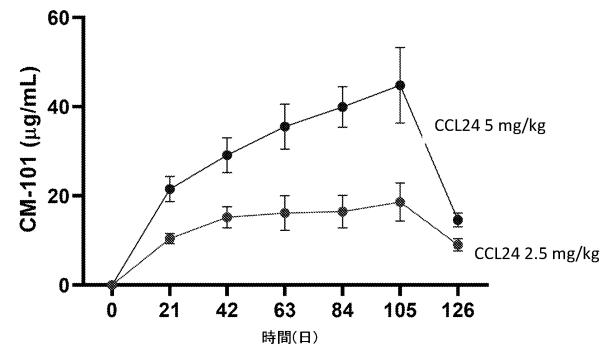
【 図 9 】

Fig. 9



【 図 1 0 】

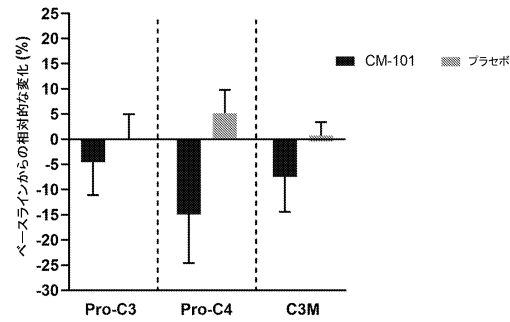
Fig. 10



10

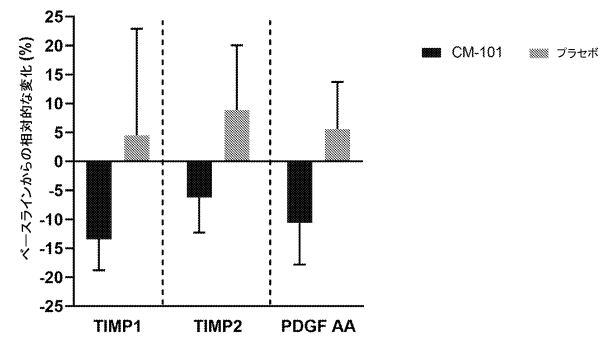
【 図 1 1 】

Fig. 11



【 図 1 2 】

Fig. 12



20

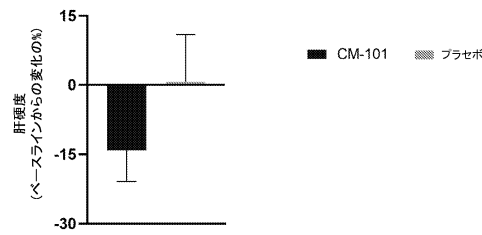
30

40

50

【 図 1 3 】

Fig. 13



10

【 配 列 表 】

2023522907000001.app

20

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和4年12月21日(2022.12.21)

【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】

ヒト対象において線維性炎症性疾患を処置する方法であって、有効量のヒト化された抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物を投与することを含み、前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が、配列番号 1 1 に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する重鎖及び配列番号 1 2 に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する軽鎖を含み；前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が、約 2 . 5 m g / k g 、約 5 m g / k g 、約 1 0 m g / k g 、又は約 2 0 m g / k g の用量において投与され、並びに前記線維性炎症性疾患が、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D) 、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) 、胆汁うっ滞性肝臓疾患、原発性硬化性胆管炎 (P S C) 、又は全身性硬化症 (S S C) である、前記方法。

【請求項2】

ヒト対象において線維性炎症性疾患を処置する方法における使用のためのヒト化された抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物であって、前記方法が、有効量の前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物を前記ヒト対象に投与することを含み、前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が、配列番号 1 1 に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する重鎖及び配列番号 1 2 に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する軽鎖を含み；前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が、約 2 . 5 m g / k g 、約 5 m g / k g 、約 1 0 m g / k g 、又は約 2 0 m g / k g の用量において投与され、並びに前記線維性炎症性疾患が、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D) 、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) 、胆汁うっ滞性肝臓疾患、原発性硬化性胆管炎 (P S C) 、又は全身性硬化症 (S S C) である、前記使用のためのヒト化された抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体又はその医薬組成物。

【請求項3】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が、配列番号 1 1 に対して 1 0 0 % の配列同一性を有する重鎖を含む、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項4】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が、配列番号 1 2 に対して 1 0 0 % の配列同一性を有する軽鎖を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項5】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が、配列番号 1 1 に記載の重鎖及び配列番号 1 2 に記載の軽鎖を含む、請求項 1 に記載の方法又は請求項 2 に記載の使用のための抗体。

【請求項6】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が約 1 0 m g / k g の用量において投与される、請求項 1 又は請求項 2 に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項7】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が約 5 m g / k g の用量において投与される、請求項 1 又は請求項 2 に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項8】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が約 2 0 m g / k g の用量において投与される、請求項 1 又は 2 に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項9】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が皮下に投与される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1

項に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項 10】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が静脈内に投与される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項 11】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が 1 ~ 4 週毎に 1 回投与される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項 12】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が 2 週毎に 1 回投与される、請求項 11 に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項 13】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が 3 週毎に 1 回投与される、請求項 11 に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項 14】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が 4 週毎に 1 回投与される、請求項 11 に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項 15】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が少なくとも 4 週間投与される、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項 16】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が少なくとも 15 週間投与される、請求項 15 に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項 17】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体が少なくとも 24 週間投与される、請求項 15 に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項 18】

前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体の投与が、投与後 4 日目における C C L 2 4 の総血清レベルを、前記抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を投与する前の C C L 2 4 のベースライン総血清レベルの少なくとも 150 % まで増加させる、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項 19】

前記方法が、1 つ以上の循環性線維化マーカーのレベルを評価して前記対象の肝臓状態における改善を決定するステップを更に含む、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項 20】

前記 1 つ以上の循環性線維化マーカーが、血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T)、アルカリホスファターゼ (A L P)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T)、P R O - C 3、P R O - C 4、P R O - C 5、C 3 M、サイトケラチン 18 (C K 18)、I I I 型プロコラーゲンのアミノ末端プロペプチド (P I I I N P)、ヒアルロン酸 (H A)、メタロプロテイナーゼ組織インヒビター 1 (T I M P - 1)、血小板由来増殖因子 (P D G F)、メタロプロテイナーゼ組織インヒビター 2 (T I M P - 2)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (G G T)、ビリルビン、C 反応性タンパク質 (C R P)、赤血球沈降速度 (E S R)、及びプロカルシトニン (P C T) からなる群から選択される、請求項 19 に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項 21】

前記 1 つ以上の循環性線維化マーカーが強化肝線維症 (E L F) 血液検査により測定される、請求項 19 又は 20 に記載の方法又は使用のための抗体。

【請求項 22】

約 1 ~ 約 500 m g / m L の、配列番号 11 に記載の重鎖及び配列番号 12 に記載の軽鎖を含む抗 C C L 2 4 モノクローナル抗体を含む、医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 23】

約 100 ~ 約 250 mg / mL の前記抗 CCL24 モノクローナル抗体を含む、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

約 175 mg / mL の前記抗 CCL24 モノクローナル抗体を含む、請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

任意選択的に約 10 mM の、ヒスチジン緩衝液を含む、請求項 22 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

任意選択的に約 10 mM の、リン酸ナトリウム又はカリウム緩衝液を含む、請求項 22 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

任意選択的に約 30 ~ 約 200 mM、又は任意選択的に約 150 mM の、アルギニンを更に含む、請求項 22 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

任意選択的に約 30 ~ 約 200 mM、又は任意選択的に約 150 mM の、グルタミン酸を更に含む、請求項 22 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

任意選択的に約 4 % の、ソルビトールを更に含む、請求項 22 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。 20

【請求項 30】

任意選択的に約 10 mM ~ 約 100 mM、又は任意選択的に約 40 mM の、グリシンを更に含む、請求項 22 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

任意選択的に約 0.02 % 又は約 0.01 % の、ポリソルベート、任意選択的にポリソルベート - 80 を更に含む、請求項 22 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

5 ~ 8 の pH を有する、請求項 22 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

6 ~ 7、任意選択的に 6.1 又は 6.3 の pH を有する、請求項 22 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。 30

【請求項 34】

約 0.2 ~ 約 2 mL、又は約 5 ~ 約 20 mL の充填体積を有する単位用量中で供給される、請求項 22 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

約 5 ~ 約 20 mg / mL の前記抗 CCL24 モノクローナル抗体を含む、請求項 22 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

約 10 mg / mL の前記抗 CCL24 モノクローナル抗体を含む、請求項 22 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。 40

【請求項 37】

ヒト対象において非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を処置する方法であって、有効量の請求項 22 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 38】

ヒト対象において胆汁うっ滞性肝臓疾患を処置する方法であって、有効量の請求項 22 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 39】

ヒト対象において非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を処置する方法における使用 50

のための、請求項 2 2 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

ヒト対象において胆汁うっ滞性肝臓疾患を処置する方法における使用のための、請求項 2 2 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

ヒト対象において原発性硬化性胆管炎（P S C）を処置する方法であって、有効量の請求項 2 2 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 4 2】

ヒト対象において原発性硬化性胆管炎（P S C）を処置する方法における使用のための、請求項 2 2 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 4 3】

ヒト対象において全身性硬化症（S S c）を処置する方法であって、有効量の請求項 2 2 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 4 4】

ヒト対象において全身性硬化症（S S c）を処置する方法における使用のための、請求項 2 2 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 5】

前記投与するステップが皮下投与を含む、請求項 2 2 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法又は使用のための医薬組成物。

【請求項 4 6】

前記投与するステップが静脈内投与を含む、請求項 2 2 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法又は使用のための医薬組成物。

20

【請求項 4 7】

請求項 2 2 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物及び使用のための指示書を含む、キット。

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IL2021/050447

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K16/24 A61P1/16 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 practicable, search terms used) EPO-Internal, 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	WO 2018/163185 A1 (CHEMOMAB LTD [IL]) 13 September 2018 (2018-09-13) cited in the application throughout, in particular claims 2-6, SEQ ID NOs. 7, 8	1-23, 28-30, 100-114, 123
X	WO 2015/132790 A2 (CHEMOMAB LTD [IL]) 11 September 2015 (2015-09-11) throughout, in particular claim 5, SEQ ID NOs. 3, 4 ----- -/--	1-23, 28-30, 100-114, 123
☒ 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 application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 July 2021		Date of mailing of the international search report 05/08/2021
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 Wimmer, Georg

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IL2021/050447

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

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IL2021/050447

Q(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SEGAL-SALTO MICHAL ET AL: "A blocking monoclonal antibody to CCL24 alleviates liver fibrosis and inflammation in experimental models of liver damage", JHEP REPORTS, vol. 2, no. 1, 1 February 2020 (2020-02-01), page 100064, XP55816191, ISSN: 2589-5559, DOI: 10.1016/j.jhepr.2019.100064 the whole document -----	1-23, 28-30
A	Z Ben Ari ET AL: "CM-101 a novel CCL24 blocking monoclonal antibody ameliorates hepatic injury in NASH induced mouse model", 1 October 2017 (2017-10-01), XP055472939, Retrieved from the Internet: URL:http://www.natap.org/2017/AASLD/AASLD_123.htm [retrieved on 2018-05-07] the whole document -----	1-23, 28-30
A	MOR ADI ET AL: "Blockade of CCL24 with a monoclonal antibody ameliorates experimental dermal and pulmonary fibrosis", ANN RHEUM DIS, vol. 78, 1 January 2019 (2019-01-01), pages 1260-1268, XP55816274, DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215119 Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6788878/pdf/annrheumdis-2019-215119.pdf> the whole document -----	1-23, 28-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IL2021/050447

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018163185 A1	13-09-2018	CN 110418805 A EP 3592772 A1 JP 2020511439 A KR 20190126829 A US 2020040070 A1 WO 2018163185 A1	05-11-2019 15-01-2020 16-04-2020 12-11-2019 06-02-2020 13-09-2018
WO 2015132790 A2	11-09-2015	BR 112016020366 A2 CN 106103479 A EP 3114139 A2 JP 6553075 B2 JP 2017508461 A RU 2016136639 A US 2016368979 A1 US 2019153088 A1 WO 2015132790 A2	05-06-2018 09-11-2016 11-01-2017 07-08-2019 30-03-2017 05-04-2018 22-12-2016 23-05-2019 11-09-2015

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26	
C 0 7 K	16/18	(2006.01)	C 0 7 K	16/18	Z N A
C 0 7 K	16/24	(2006.01)	C 0 7 K	16/24	
C 1 2 P	21/08	(2006.01)	C 1 2 P	21/08	
C 1 2 N	15/13	(2006.01)	C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/62	(2006.01)	C 1 2 N	15/62	Z

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

イスラエル国 3 8 3 0 0 ラモト ナフタリー , ハルチャヴァ 1 9

(72)発明者

セガール サルト , ミハル

イスラエル国 6 7 1 3 3 4 4 テル アヴィヴ , ハチシュモナイム 9 6 ビー

(72)発明者

バラシ , ネタ

イスラエル国 6 2 7 4 5 0 9 テル アヴィヴ , イェホシュア ピン - ヌン 3 3 エイ

F ターム (参考)

4B064 AG27 CA19 CC24 DA01 DA13
4C076 BB13 BB16 DD26 DD38 DD46 DD51
4C085 AA14 BB31 CC23 DD61 EE01 GG02 GG04
4H045 AA11 AA30 BA10 BA40 CA40 DA76 EA20 EA50 FA74