

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-546803

(P2024-546803A)

(43)公表日 令和6年12月26日(2024.12.26)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	47/60 (2017.01)	A 6 1 K	47/60	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	4 C 0 8 4	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04		
A 6 1 P	7/06 (2006.01)	A 6 1 P	7/06		
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全215頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-534714(P2024-534714)		(71)出願人	597148884	
(86)(22)出願日	令和4年12月14日(2022.12.14)			ネクター セラピューティクス	
(85)翻訳文提出日	令和6年7月11日(2024.7.11)			アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4	
(86)国際出願番号	PCT/US2022/081541			1 5 8 サンフランシスコ ミッション	
(87)国際公開番号	WO2023/114833			ベイ ブールバード サウス 4 5 5	
(87)国際公開日	令和5年6月22日(2023.6.22)		(71)出願人	594197872	
(31)優先権主張番号	63/289,371			イーライ リリー アンド カンパニー	
(32)優先日	令和3年12月14日(2021.12.14)			アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			8 5 インディアナポリス リリー コー	
(31)優先権主張番号	63/323,126		(74)代理人	100078282	
(32)優先日	令和4年3月24日(2022.3.24)			弁理士 山本 秀策	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		(74)代理人	100113413	
(31)優先権主張番号	63/325,923			弁理士 森下 夏樹	
		最終頁に続く	(74)代理人	100181674	
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 選択的 T r e g 刺激剤 R U R 2 0 k D - I L - 2 及び関連組成物の投与計画

(57)【要約】

本開示は、例えば、アトピー性皮膚炎を含む自己免疫疾患を治療するための、R U R 2 0 k D - I L - 2 を含む選択的 T r e g 刺激剤組成物及び関連組成物並びにレズペガルデスロイキン及び製剤と、これらの組成物を使用する方法のための投与計画とを提供する。

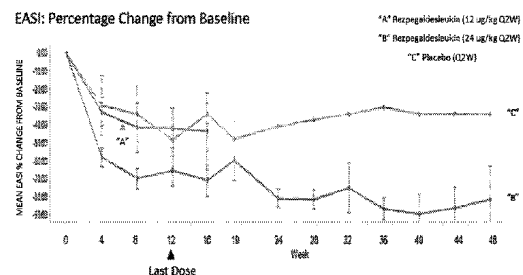


FIGURE 3

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法であって、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量の選択的Treg刺激剤RUR20kD-IL-2組成物を前記ヒト対象に投与することを含み、前記組成物は、式A～Fの組成物を含む、方法。

【請求項 2】

前記組成物は、式Aの組成物であり、前記組成物は、モル基準で約5モル%以下のモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約28モル%～約60モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約24モル%～約65モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約12モル%以下の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンである、請求項1に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記組成物は、式Fの組成物であり、前記組成物は、モル基準で約2～4モル%以下のモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約35モル%～約55モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約35モル%～約55モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約12モル%以下の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンである、請求項1に記載の方法。

20

【請求項 4】

前記組成物は、式Bの組成物であり、前記組成物は、モル基準で約2.5～約4.5モル%のモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約35～約50モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約38～約46モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約3～約10モル%の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンである、請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

前記組成物は、式Cの組成物であり、前記組成物は、モル基準で約2.8～約3.8モル%のモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約44～約48モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約41～約44モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約7～約9モル%の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンである、請求項1に記載の方法。

30

【請求項 6】

前記組成物は、式Cの組成物であり、前記組成物は、モル基準で約2.8～約3.8モル%のモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約44～約48モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約41～約44モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約7～約9モル%の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、前記組成物は、リジンK7、又はK8、又はK31、又はK75の1つにおいて結合されたPEG部分を有するモノ-PEG化IL-2コンジュゲートの混合物を含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンである、請求項1に記載の方法。

40

【請求項 7】

前記組成物は、レズペガルデスロイキンを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 8】

前記投与は、2週間に1回又は4週間に1回実施される、請求項1に記載の方法。

【請求項 9】

50

前記投与は、2週間に1回実施される、請求項1に記載の方法。

【請求項10】

前記投与は、4週間に1回実施される、請求項1に記載の方法。

【請求項11】

前記組成物は、約5.0のpHにおける約5mMの酢酸ナトリウム、約25mMの塩化ナトリウム、約7.5% (w/v) のスクロースの製剤をさらに含む、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】

前記自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス (SLE)、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病、多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される、請求項1～11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

前記用量は、1用量当たり約450μg、約900μg、約1200μg、約1500μg、約1800μg又は約2100μgである、請求項1～12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項14】

前記用量は、1用量当たり約900μgである、請求項1～12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

前記用量は、1用量当たり約1200μgである、請求項1～12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】

前記用量は、1用量当たり約1500μgである、請求項1～12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

前記用量は、1用量当たり約1800μgである、請求項1～12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

前記用量は、1用量当たり約2100μgである、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

前記用量は、1用量当たり約2400μgである、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

前記用量は、1用量当たり約2700μgである、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

前記用量は、1用量当たり約3000μgである、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項22】

前記自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス (SLE) である、請求項1～21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項23】

前記自己免疫疾患は、アトピー性皮膚炎である、請求項1～21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項24】

10

20

30

40

50

前記自己免疫疾患は、アトピー性皮膚炎であり、及びアトピー性皮膚炎患者は、生物製剤の使用経験がある、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

前記自己免疫疾患は、1 型糖尿病である、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記自己免疫疾患は、ピーナッツアレルギーである、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法であって、導入期に 1 用量当たり約 300 μ g、約 450 μ g、約 600 μ g、約 900 μ g、約 1200 μ g、約 1500 μ g、約 1800 μ g、約 2100 μ g、約 2400 μ g、約 2700 μ g、約 3000 μ g、約 3300 μ g 又は約 3600 μ g の用量のレズベガルデスロイキンを前記ヒト対象に投与することであって、毎週 1 回、2 週間に 1 回、3 週間に 1 回、4 週間に 1 回、6 週間に 1 回又は 8 週間に 1 回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、前記導入期において、合計 12 週間、合計 16 週間、合計 20 週間又は合計 24 週間の投与にわたって投与される、投与すること；それに続いて、1 用量当たり約 300 μ g、約 450 μ g、約 600 μ g、約 900 μ g、約 1200 μ g、約 1500 μ g、約 1800 μ g、約 2100 μ g、約 2400 μ g、約 2700 μ g、約 3000 μ g、約 3300 μ g 又は約 3600 μ g の用量のレズベガルデスロイキンで前記ヒト対象に投与することを含む維持期であって、前記投与は、2 週間に 1 回、4 週間に 1 回、6 週間に 1 回、8 週間に 1 回、12 週間に 1 回、24 週間に 1 回、36 週間に 1 回、48 週間に 1 回又は 52 週間に 1 回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、合計 4 週間～52 週間の投与又は合計 1～5 年間の投与にわたって投与される、維持期を含み；前記自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1 型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される、方法。

【請求項 28】

前記導入期におけるレズベガルデスロイキンの前記用量は、900 μ g を含む、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記導入期におけるレズベガルデスロイキンの前記用量は、1200 μ g を含む、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 30】

前記導入期におけるレズベガルデスロイキンの前記用量は、1500 μ g を含む、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 31】

前記導入期におけるレズベガルデスロイキンの前記用量は、1800 μ g を含む、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 32】

前記導入期におけるレズベガルデスロイキンの前記用量は、2100 μ g を含む、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 33】

前記導入期におけるレズベガルデスロイキンの前記用量は、2400 μ g を含む、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 34】

前記導入期におけるレズベガルデスロイキンの前記用量は、2700 μ g を含む、請求

10

20

30

40

50

項 2 7 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記導入期におけるレズベガルデスロイキンの前記用量は、3 0 0 0 μ g を含む、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記維持期におけるレズベガルデスロイキンの前記用量は、9 0 0 μ g を含む、請求項 2 7 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1 2 0 0 μ g を含む、請求項 2 7 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記維持期におけるレズベガルデスロイキンの前記用量は、1 5 0 0 μ g を含む、請求項 2 7 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記維持期におけるレズベガルデスロイキンの前記用量は、1 8 0 0 μ g を含む、請求項 2 7 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記維持期におけるレズベガルデスロイキンの前記用量は、2 1 0 0 μ g を含む、請求項 2 7 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記維持期におけるレズベガルデスロイキンの前記用量は、2 4 0 0 μ g を含む、請求項 2 7 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記維持期におけるレズベガルデスロイキンの前記用量は、2 7 0 0 μ g を含む、請求項 2 7 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記維持期におけるレズベガルデスロイキンの前記用量は、3 0 0 0 μ g を含む、請求項 2 7 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記導入用量は、2 週間に 1 回投与される、請求項 2 7 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記導入用量は、4 週間に 1 回投与される、請求項 2 7 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記維持用量は、4 週間に 1 回投与される、請求項 2 7 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記維持用量は、8 週間に 1 回投与される、請求項 2 7 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記維持用量は、1 2 週間に 1 回投与される、請求項 2 7 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記維持用量は、2 4 週間に 1 回投与される、請求項 2 7 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記維持用量は、3 6 週間に 1 回投与される、請求項 2 7 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記維持用量は、48週間に1回投与される、請求項27～35のいずれか一項に記載の方法。

【請求項52】

前記維持用量は、52週間に1回投与される、請求項27～35のいずれか一項に記載の方法。

【請求項53】

中等症～重症アトピー性皮膚炎の治療を、それを必要とする患者において行う方法であって、導入期に1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンを前記ヒト対象に投与することであって、毎週1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、前記導入期において、合計12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわたって投与される、投与することと；前記導入期間後、前記患者が前記レズベガルデスロイキンに対するレスポnderであるかどうかを判定することと；前記患者がレスポnderである場合、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンを前記ヒト対象に投与することを含む維持期に進むことであって、前記投与は、2週間に1回、4週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、進むことを含む方法。

10

20

【請求項54】

中等症～重症アトピー性皮膚炎を有する患者の睡眠不足の軽減を、それを必要とする患者において行う方法であって、導入期に1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンを前記ヒト対象に投与することであって、毎週1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、前記導入期において、合計12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわたって投与される、投与することと；前記導入期間後、前記患者が前記レズベガルデスロイキンに対するレスポnderであるかどうかを判定することと；前記患者がレスポnderである場合、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンを前記ヒト対象に投与することを含む維持期に進むことであって、前記投与は、2週間に1回、4週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、進むことを含む方法。

30

40

【請求項55】

患者の自己免疫疾患の治療に使用するための、式A～Fの組成物を含む選択的Treg刺激剤RUR_{20kD}-IL-2及び関連組成物であって、前記患者は、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量を投与される、選択的Treg刺激剤RUR_{20kD}-IL-2及び関連組成物。

【請求項56】

前記組成物は、式Aの組成物であり、前記組成物は、モル基準で約5モル%以下のモノ

50

ーPEG化IL-2コンジュゲートと、約28モル%～約60モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約24モル%～約65モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約12モル%以下の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンである、請求項55に記載の使用。

【請求項57】

前記組成物は、式Fの組成物であり、前記組成物は、モル基準で約2～4モル%以下のモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約35モル%～約55モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約35モル%～約55モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約12モル%以下の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンである、請求項55に記載の使用。

10

【請求項58】

前記組成物は、式Bの組成物であり、前記組成物は、モル基準で約2.5～約4.5モル%のモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約35～約50モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約38～約46モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約3～約10モル%の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンである、請求項55に記載の使用。

【請求項59】

20

前記組成物は、式Cの組成物であり、前記組成物は、モル基準で約2.8～約3.8モル%のモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約44～約48モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約41～約44モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約7～約9モル%の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンである、請求項55に記載の使用。

【請求項60】

前記組成物は、式Cの組成物であり、前記組成物は、モル基準で約2.8～約3.8モル%のモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約44～約48モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約41～約44モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約7～約9モル%の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、前記組成物は、リジンK7、又はK8、又はK31、又はK75の1つにおいて結合されたPEG部分を有するモノ-PEG化IL-2コンジュゲートの混合物を含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンである、請求項55に記載の使用。

30

【請求項61】

前記組成物は、レズベガルデスロイキンを含む、請求項55に記載の使用。

【請求項62】

前記投与は、2週間に1回又は4週間に1回実施される、請求項55に記載の使用。

【請求項63】

40

前記投与は、2週間に1回実施される、請求項55に記載の使用。

【請求項64】

前記投与は、4週間に1回実施される、請求項55に記載の使用。

【請求項65】

前記用量は、5mMの酢酸ナトリウム、25mMの塩化ナトリウム、7.5% (w/v) のスクロース、pH5.0の製剤をさらに含む、請求項55～64のいずれか一項に記載の使用。

【請求項66】

前記自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス (SLE)、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病、多

50

発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される、請求項55～64のいずれか一項に記載の使用。

【請求項67】

前記用量は、1用量当たり約2100μg、約2400μg、約2700μg、約3000μg、約3300μg又は約3600μgである、請求項55～66のいずれか一項に記載の使用。

【請求項68】

前記用量は、1用量当たり約900μgである、請求項55～66のいずれか一項に記載の使用。

【請求項69】

前記用量は、1用量当たり約1200μgである、請求項55～66のいずれか一項に記載の使用。

【請求項70】

前記用量は、1用量当たり約1500μgである、請求項55～66のいずれか一項に記載の使用。

【請求項71】

前記用量は、1用量当たり約1800μgである、請求項55～66のいずれか一項に記載の使用。

【請求項72】

前記用量は、1用量当たり約2100μgである、請求項55～66のいずれか一項に記載の使用。

【請求項73】

前記用量は、1用量当たり約2400μgである、請求項55～66のいずれか一項に記載の使用。

【請求項74】

前記用量は、1用量当たり約2700μgである、請求項55～66のいずれか一項に記載の使用。

【請求項75】

前記用量は、1用量当たり約3000μgである、請求項55～66のいずれか一項に記載の使用。

【請求項76】

前記自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）である、請求項55～75のいずれか一項に記載の使用。

【請求項77】

前記自己免疫疾患は、アトピー性皮膚炎である、請求項55～75のいずれか一項に記載の使用。

【請求項78】

前記自己免疫疾患は、アトピー性皮膚炎であり、及び前記アトピー性皮膚炎患者は、生物製剤の使用経験がある、請求項55～75のいずれか一項に記載の使用。

【請求項79】

前記自己免疫疾患は、1型糖尿病である、請求項55～75のいずれか一項に記載の使用。

【請求項80】

前記自己免疫疾患は、ピーナッツアレルギーである、請求項55～75のいずれか一項に記載の使用。

【請求項81】

患者の自己免疫疾患の治療に使用するための、式A～Fの組成物を含む選択的 T r e g

10

20

30

40

50

刺激剤 R U R 2 0 k D - I L - 2 及び関連組成物であって、前記患者は、導入期に 1 用量当たり約 3 0 0 μ g、約 4 5 0 μ g、約 6 0 0 μ g、約 9 0 0 μ g、約 1 2 0 0 μ g、約 1 5 0 0 μ g、約 1 8 0 0 μ g、約 2 1 0 0 μ g、約 2 4 0 0 μ g、約 2 7 0 0 μ g、約 3 0 0 0 μ g、約 3 3 0 0 μ g 又は約 3 6 0 0 μ g の用量を投与され；前記投与は、毎週 1 回、2 週間に 1 回、3 週間に 1 回、4 週間に 1 回、6 週間に 1 回又は 8 週間に 1 回実施され；前記組成物は、前記導入期において、合計 1 2 週間、合計 1 6 週間、合計 2 0 週間又は合計 2 4 週間の投与にわたって投与され；それに続いて、1 用量当たり約 3 0 0 μ g、約 4 5 0 μ g、約 6 0 0 μ g、約 9 0 0 μ g、約 1 2 0 0 μ g、約 1 5 0 0 μ g、約 1 8 0 0 μ g、約 2 1 0 0 μ g、約 2 4 0 0 μ g、約 2 7 0 0 μ g、約 3 0 0 0 μ g、約 3 3 0 0 μ g 又は約 3 6 0 0 μ g の用量を前記ヒト対象に投与することを含む維持期であって、前記投与は、2 週間に 1 回、4 週間に 1 回、6 週間に 1 回、8 週間に 1 回、1 2 週間に 1 回、2 4 週間に 1 回、3 6 週間に 1 回、4 8 週間に 1 回又は 5 2 週間に 1 回実施され；前記レズペガルデスロイキンは、合計 4 週間～5 2 週間の投与又は合計 1～5 年間の投与にわたって投与される、維持期があり；前記自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（S L E）、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1 型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される、選択的 T r e g 刺激剤 R U R 2 0 k D - I L - 2 及び関連組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 8 2】

前記導入期における前記用量は、9 0 0 μ g を含む、請求項 8 1 に記載の使用。

【請求項 8 3】

前記導入期における前記用量は、1 2 0 0 μ g を含む、請求項 8 1 に記載の使用。

【請求項 8 4】

前記導入期における前記用量は、1 5 0 0 μ g を含む、請求項 8 1 に記載の使用。

【請求項 8 5】

前記導入期における前記用量は、1 8 0 0 μ g を含む、請求項 8 1 に記載の使用。

【請求項 8 6】

前記導入期における前記用量は、2 1 0 0 μ g を含む、請求項 8 1 に記載の使用。

【請求項 8 7】

前記導入期における前記用量は、2 4 0 0 μ g を含む、請求項 8 1 に記載の使用。

【請求項 8 8】

前記導入期における前記用量は、2 7 0 0 μ g を含む、請求項 8 1 に記載の使用。

【請求項 8 9】

前記導入期における前記用量は、3 0 0 0 μ g を含む、請求項 8 1 に記載の使用。

【請求項 9 0】

前記維持期における前記用量は、9 0 0 μ g を含む、請求項 8 1～8 9 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 9 1】

前記維持期における前記用量は、1 2 0 0 μ g を含む、請求項 8 1～8 9 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 9 2】

前記維持期における前記用量は、1 5 0 0 μ g を含む、請求項 8 1～8 9 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 9 3】

前記維持期における前記用量は、1 8 0 0 μ g を含む、請求項 8 1～8 9 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 9 4】

前記維持期における前記用量は、 $2100\mu\text{g}$ を含む、請求項81～89のいずれか一項に記載の使用。

【請求項95】

前記維持期における前記用量は、 $2400\mu\text{g}$ を含む、請求項81～89のいずれか一項に記載の使用。

【請求項96】

前記維持期における前記用量は、 $2700\mu\text{g}$ を含む、請求項81～89のいずれか一項に記載の使用。

【請求項97】

前記維持期における前記用量は、 $3000\mu\text{g}$ を含む、請求項81～89のいずれか一項に記載の使用。

【請求項98】

前記導入用量は、2週間に1回投与される、請求項81～89のいずれか一項に記載の使用。

【請求項99】

前記導入用量は、4週間に1回投与される、請求項81～89のいずれか一項に記載の使用。

【請求項100】

前記維持用量は、4週間に1回投与される、請求項81～89のいずれか一項に記載の使用。

【請求項101】

前記維持用量は、8週間に1回投与される、請求項81～89のいずれか一項に記載の使用。

【請求項102】

前記維持用量は、12週間に1回投与される、請求項81～89のいずれか一項に記載の使用。

【請求項103】

前記維持用量は、24週間に1回投与される、請求項81～89のいずれか一項に記載の使用。

【請求項104】

前記維持用量は、36週間に1回投与される、請求項81～89のいずれか一項に記載の使用。

【請求項105】

前記維持用量は、48週間に1回投与される、請求項81～89のいずれか一項に記載の使用。

【請求項106】

前記維持用量は、52週間に1回投与される、請求項81～89のいずれか一項に記載の使用。

【請求項107】

前記組成物は、レズペガルデスロイキンである、請求項81～106のいずれか一項に記載の使用。

【請求項108】

重症アトピー性皮膚炎の治療を、それを必要とする患者において行うのに使用するための、式A～Fの組成物を含む選択的Treg刺激剤RUR_{20kD}-IL-2及び関連組成物であって、前記治療は、導入期に1用量当たり約 $300\mu\text{g}$ 、約 $450\mu\text{g}$ 、約 $600\mu\text{g}$ 、約 $900\mu\text{g}$ 、約 $1200\mu\text{g}$ 、約 $1500\mu\text{g}$ 、約 $1800\mu\text{g}$ 、約 $2100\mu\text{g}$ 、約 $2400\mu\text{g}$ 、約 $2700\mu\text{g}$ 、約 $3000\mu\text{g}$ 、約 $3300\mu\text{g}$ 又は約 $3600\mu\text{g}$ の用量を前記ヒト対象に投与することであって、毎週1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記組成物は、前記導入期において、合計12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわ

10

20

30

40

50

たって投与される、投与することと；前記導入期間後、前記患者が前記組成物に対するレスポnderであるかどうかを判定することと；前記患者がレスポnderである場合、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量を前記ヒト対象に投与することを含む維持期に進むことであって、前記投与は、2週間に1回、4週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記組成物は、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、進むこととを含む、選択的Treg刺激剤RUR20kD-IL-2及び関連組成物。

10

【請求項109】

前記組成物は、レズベガルデスロイキンである、請求項108に記載の使用。

【請求項110】

中等症～重症アトピー性皮膚炎を有する患者の睡眠不足の軽減を、それを必要とする患者において行うのに使用するための、式A～Fの組成物を含む選択的Treg刺激剤RUR20kD-IL-2及び関連組成物であって、前記軽減することは、導入期に1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンを前記ヒト対象に投与することであって、毎週1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、前記導入期において、合計12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわたって投与される、投与することと；前記導入期間後、前記患者が前記レズベガルデスロイキンに対するレスポnderであるかどうかを判定することと；前記患者がレスポnderである場合、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンを前記ヒト対象に投与することを含む維持期に進むことであって、前記投与は、2週間に1回、4週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、進むこととを含む、選択的Treg刺激剤RUR20kD-IL-2及び関連組成物。

20

30

【請求項111】

前記組成物は、レズベガルデスロイキンである、請求項110に記載の使用。

【請求項112】

約4.0mg/mL～約5.0mg/mLの濃度の選択的Treg刺激剤RUR20kD-IL-2及び関連組成物、約5mMの濃度の酢酸ナトリウム、約25mMの濃度の塩化ナトリウム、約7.5% (w/v) の濃度のスクロース及び約5.0のpHを含む医薬製剤。

40

【請求項113】

前記選択的Treg刺激剤RUR20kD-IL-2及び関連組成物は、モル基準で約5モルパーセント以下のモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約28モルパーセント～約60モルパーセントのジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約24モルパーセント～約65モルパーセントのトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約12モルパーセント以下の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンである、請求項112に記載の製剤。

【請求項114】

前記選択的Treg刺激剤RUR20kD-IL-2及び関連組成物は、モル基準で約

50

2 モルパーセント～約 4 モルパーセントのモノーPEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 35 モルパーセント～約 55 モルパーセントのジーPEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 35 モルパーセント～約 55 モルパーセントのトリーPEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 12 モルパーセント以下の高次PEG 化 IL-2 コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 20,000 ダルトンである、請求項 112 に記載の製剤。

【請求項 115】

前記選択的 Treg 刺激剤 RUR20kD-IL-2 及び関連組成物は、モル基準で約 2.5 モルパーセント～約 4.5 モルパーセントのモノーPEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 35 モルパーセント～約 50 モルパーセントのジーPEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 38 モルパーセント～約 46 モルパーセントのトリーPEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 3 モルパーセント～約 10 モルパーセントの高次PEG 化 IL-2 コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 20,000 ダルトンである、請求項 112 に記載の製剤。

【請求項 116】

前記選択的 Treg 刺激剤 RUR20kD-IL-2 及び関連組成物は、モル基準で約 2.8 モルパーセント～約 3.8 モルパーセントのモノーPEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 44 モルパーセント～約 48 モルパーセントのジーPEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 41 モルパーセント～約 44 モルパーセントのトリーPEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 7 モルパーセント～約 9 モルパーセントの高次PEG 化 IL-2 コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 20,000 ダルトンである、請求項 112 に記載の製剤。

【請求項 117】

皮下注射に適している、請求項 112 に記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、制御性 T 細胞の数及び／又は活性化を増加させる、長時間作用性インターロイキン-2 受容体 (IL-2R) アゴニスト、選択的制御性 T 細胞 (Treg) 刺激剤組成物の製剤及び投与計画と、自己免疫疾患及び炎症性疾患並びに／又は Treg 刺激療法に反応する他の状態の治療にこれらの組成物を使用する方法とに関する。特に、本出願は、自己免疫疾患及び炎症性疾患の治療のための、選択的 Treg 刺激剤組成物 RUR20kD-IL-2 及びレズペガルデスロイキンなどの関連組成物の製剤及び投与計画に関する。

【背景技術】

【0002】

自己免疫疾患の治療薬開発に対する近年の取り組みは、疾患の病因に関与する可能性のある特定の免疫経路の阻害に集約されている。これに代わる治療コンセプトとして、T 制御細胞メカニズムの選択的な上方制御を目標とするものが登場している。通常型 T 細胞 (Tcons) に対する機能性 Treg の恒常的な不均衡は、多くの自己免疫疾患と共通している (Abbas AK, et al., Revisiting IL-2: biology and therapeutic prospects. Sci Immunol. 2018; 3(25), Sharabi A, et al., Regulatory T cells in the treatment of disease. Nat Rev Drug Discov. 2018 Oct 12)。IL-2 は、リンパ球上の二量体 IL-2R $\beta\gamma$ 又は三量体 IL-2R $\alpha\beta\gamma$ 受容と会合し、下流のシグナル伝達カスケードを誘導することにより、Tcon と Treg の両方の発生に影響を与える多面的サイトカインである。感染に応答して又は癌治療現場において、IL-2 の発現増加は、生産的な Tcon 応答の生成に必須である。高レベルの IL-2 は、Tエフェクター細胞 (Teff) 及びナチュラルキラー (NK) 細胞の増殖、分化及び機能を刺激することから、こ

れは、抗腫瘍応答を促進するために高用量で治療に使用されている。抗腫瘍活性を有する細胞傷害性リンパ球の拡大、従って活性をもたらしために、高用量のIL-2が特定の癌患者に投与される。承認された癌適応症では、IL-2（アルデスロイキン）の推奨される治療計画は、600,000国際単位/kg（0.037mg/kg）を最大14回用量で8時間毎に点滴静注によって投与することである（Proleukin（登録商標）の添付文書、2015年）。組換えIL-2（アルデスロイキン）は、内因性ヒトIL-2と同様の生物学的活性を有するIL-2アナログであり、排泄半減期が約85分であるため、癌治療中に8時間毎に投与する必要がある（プロロイキンの添付文書、2015年）。しかし、高用量IL-2療法は、低血圧、血管漏出症候群、肺水腫、播種性感染症のリスク増加、サイトカイン放出症候群、炎症性疾患、心毒性（心調律障害及び狭心症又は心筋梗塞）、重度貧血／血小板減少及び他の毒性などの重篤な有害事象（AE）を引き起こす可能性がある（プロロイキン添付文書、2015年）。加えて、高用量IL-2療法は、エフェクターT細胞に対するTreg細胞の正常な抑制活性を低下させ、免疫恒常性を乱す可能性がある。

10

しかしながら、安静時の生理的レベルでは、IL-2は、Tregの発生及び末梢循環におけるその生存にも必要である。IL-2受容体の生物学的性質の違いにより、Tregは、Tconsよりもはるかに低濃度のIL-2で刺激されるが、これは、自己免疫患者でTreg応答を選択的に増強するために局所的に低用量のIL-2アゴニストを利用することができる治療薬投与域を構成する。これらの差異効果を考慮して、低用量遺伝子組換えヒトIL-2（rhIL-2）療法は、Tregを選択的に誘導し、それにより自己免疫疾患を治療する能力について評価されている。いくつかの臨床研究では、低用量のIL-2がTregの欠乏を緩和し、これらの細胞の生存を増強することが実証されており、SLE患者を対象としたオープンラベル試験及びランダム化二重盲検プラセボ対照試験では、IL-2治療が疾患活動性指標の改善をもたらし得るというエビデンスが得られた（例えば、以下を参照されたい：He et al., Efficacy and safety of low dose IL 2 in the treatment of systemic lupus erythematosus: a randomized, double blind, placebo controlled trial. Ann Rheum Dis. 2019）。SLEに加えて、様々な自己免疫疾患患者46人を対象とした小規模試験から、IL-2が潰瘍性大腸炎、乾癬及び強直性脊椎炎の治療に有益である可能性が示唆された（Rosenzweig et al., Immunological and clinical effects of low dose interleukin 2 across 11 autoimmune diseases in a single, open clinical trial. Ann Rheum Dis. 2019; 78(2): 209-217）。初期の有望な結果にもかかわらず、非修飾アルデスロイキンのような低用量rhIL-2治療の有用性は、Treg選択性の治療濃度域が狭く、半減期が短いために頻繁な投与を必要とすることが限定的である。既存のTreg刺激アプローチに代わる有効且つ安全な治療選択肢に対する高いアンメットニーズが依然としてある。

20

30

【先行技術文献】

40

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献1】Abbas AK, et al., Revisiting IL-2: biology and therapeutic prospects. Sci Immunol. 2018; 3(25)

【非特許文献2】Sharabi A, et al., Regulatory T cells in the treatment of disease. Nat Rev Drug Discov. 2018 Oct 12

【非特許文献3】He et al., Efficacy and safety of low dose IL 2 in the treatment of systemi

50

c lupus erythematosus: a randomized, double blind, placebo controlled trial. Ann Rheum Dis. 2019

【非特許文献4】Rosenzwaig al., Immunological and clinical effects of low dose interleukin 2 across 11 autoimmune diseases in a single, open clinical trial. Ann Rheum Dis. 2019; 78 (2) : 209-217

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

選択的Treg刺激剤組成物、特にRUR20kD-IL-2及び関連組成物は、国際公開第2019/226,538号パンフレットに記載されており、これは、特定のポリエチレングリコール(PEG)化組換えヒトインターロイキン2(rhIL-2)コンジュゲート組成物を含む。ネイティブIL-2及び／又は他のプロエフェクターペグ化IL-2組成物と比較して、RUR20kD-IL-2及び関連組成物は、対照的に、通常型T細胞(Tcons)よりも制御性T細胞(Treg)の拡大及び活性化を効果的且つ選択的に促進する優れた能力を有し、自己免疫疾患に対する治療代替物を提供する可能性がある。自己免疫疾患の臨床に治療上有利なRUR20kD-IL-2及び関連組成物の治療を可能にするために、製剤化、投与及び治療計画の改善された方法が必要である。

【課題を解決するための手段】

【0005】

いくつかの態様では、本開示は、アトピー性皮膚炎、全身性エリテマトーデス(SLE)、アレルギー、GVHD、クローン病、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、1型糖尿病、多発性硬化症並びに他の炎症性疾患及び／又は免疫介在性疾患を含む自己免疫疾患の治療のための、選択的Treg刺激剤RUR20kD-IL-2及び関連組成物、特にレズペガルデスロイキンに関する治療上有利な製剤、用量及び投与計画を提供する。製剤、用量及び投与計画には、患者のコンプライアンス、利便性及び忍容性を最大化すると同時にTEフェクター刺激のリスクを最小化し、それにより自己免疫疾患状態の管理を強化する、自己免疫疾患の治療、特に効果的な疾患治療を達成する導入及び維持用量投のための様々な固定単位用量及び投与計画を含む。

【0006】

本明細書に記載される選択的Treg刺激剤組成物は、本開示の製剤、用量及び投与計画に有用である。本明細書に記載のRUR20kD-IL-2選択的Treg刺激剤組成物であるレズペガルデスロイキンは、中等症～重症アトピー性皮膚炎患者を対象とした第1b相試験(NCT04081350)で研究されている。この第1b相試験は、レズペガルデスロイキンの二重盲検ランダム化プラセボ対照複数回用量試験であり、中等症～重症アトピー性皮膚炎を有する約40人の成人を対象に安全性、忍容性、薬物動態を評価した。患者は、2週間に1回、2種類の用量で12週間にわたるレズペガルデスロイキンの皮下投与により治療を受けた。試験を継続するために、患者は、第19週にEASI-50(EASI=湿疹面積及び重症度指数)レスポnderである必要があった。

【0007】

本試験の中間データ解析の結果、レズペガルデスロイキン治療により、湿疹面積及び重症度指数(EASI)スコアの用量依存的な減少が起こり、 $24\mu\text{g}/\text{kg}$ 用量(患者の体重に応じてQ2W投与)では、第12週目にEASIスコアの最大約70%の減少が認められた。図3は、この第1b相試験からの中間解析結果を示すものであり、経時的なEASIスコアのベースラインからの平均変化率を示すが、これは、 $24\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与の場合、プラセボ群の患者よりもEASIスコアの変化がより頑健な効果をもたらすというエビデンスを提供する。一部の患者におけるこれらの観察結果は、中等症～重症アトピー性皮膚炎に対するレズペガルデスロイキン治療の概念実証のエビデンスを提供するもので

10

20

30

40

50

ある。驚くべきことに、 $24\mu\text{g}/\text{kg}$ Q2Wで12週間にわたる本試験の治療は、患者の1サブセットにおいて最終投与から6ヵ月後まで持続的な病勢コントロールをもたらした（図3を参照されたい）。従って、この治療によってもたらされる持続的な病勢コントロールは、現在の標準治療よりも優れたアトピー性皮膚炎の治療手段を提供する可能性がある。

【0008】

一方、レズベガルデスロイキンの投与は、患者の臨床的に望ましくない注射部位反応（ISR）を引き起こす可能性があることも一般に観察されており、この反応は、中程度のピークサイズを有する局所的な紅斑、疼痛、腫脹及び硬結を特徴とし、発症は、投与から1～5日後に起こり、用量に関連する持続期間（およそ7～27日）を有し、処置なしで消失する可能性もある。炎症性皮膚疾患及び／又は他の自己免疫疾患を分利しようとする患者は、その疾患を効果的に治療すると同時に、関連するISRの頻度及び／又は重症度を最小限に抑える手段から利益を受け得る。さらに、例えば、より高い頻度でより長期にわたってより高い用量を摂取すると、プロエフェクター刺激（例えば、NK細胞、好酸球及びTエフェクター細胞の過剰な刺激）のリスクが上昇し、所望の選択的Treg刺激効果を妨害する可能性がある。従って、有利な固定単位用量及び投与計画の発見は、レズベガルデスロイキンを用いた自己免疫疾患の臨床管理に重要な一歩をもたらす。任意選択で、レズベガルデスロイキンの投与は、望ましくない注射部位反応（ISR）を軽減するために、局所コルチコステロイド、タクロリムス阻害剤、経口若しくは局所抗ヒスタミン剤又は局所JAK阻害剤の同時投与若しくは逐次投与を伴い得る。好ましくは、局所抗ヒスタミン薬の投与によってISRを予防又は軽減する。ISRの軽減に有用な局所抗ヒスタミン薬としては、ドキシピン、ジフェンヒドラミン及びジフェンヒドラミン／酢酸亜鉛が挙げられるが、これらに限定されない。

【0009】

本開示のレズベガルデスロイキン製剤及び投与計画の実施形態は、特定の導入用量及び維持用量並びに投与計画など、自己免疫疾患の治療に有利な手段を提供する選択された用量を含む、より低頻度且つ／又は調節された投与により、患者の治療コンプライアンス、利便性及び効果的な疾患管理を最大化する手段を提供する。従って、本明細書に記載される製剤及び投与計画は、臨床的忍容性の改善を提供するものであり、それらは、本明細書に記載されるアトピー性皮膚炎、SLE及び／又は他の自己免疫疾患を有する患者のコンプライアンスを高め、臨床的疾患管理の改善を促進するように考案される。

【0010】

自己免疫疾患の治療のための製剤、単位用量及び投与計画
単位用量：

いくつかの態様では、本開示の実施形態は、自己免疫疾患の治療に使用するために、1用量当たり約 $300\mu\text{g}$ 、約 $450\mu\text{g}$ 、約 $600\mu\text{g}$ 、約 $900\mu\text{g}$ 、約 $1200\mu\text{g}$ 、約 $1500\mu\text{g}$ 、約 $1800\mu\text{g}$ 、約 $2100\mu\text{g}$ 、約 $2400\mu\text{g}$ 、約 $2700\mu\text{g}$ 、約 $3000\mu\text{g}$ 、約 $3300\mu\text{g}$ 又は約 $3600\mu\text{g}$ の選択的Treg刺激剤RUR20kD-IL-2及び関連組成物の単位用量を提供する。いくつかの態様では、本開示の実施形態は、自己免疫疾患の治療に使用するために、1用量当たり約 $2100\mu\text{g}$ 、約 $2400\mu\text{g}$ 、約 $2700\mu\text{g}$ 、約 $3000\mu\text{g}$ 、約 $3300\mu\text{g}$ 又は約 $3600\mu\text{g}$ の選択的Treg刺激剤RUR20kD-IL-2及び関連組成物の好ましい単位用量を提供する。好ましくは、本開示は、自己免疫疾患の治療に使用するために、1用量当たり約 $300\mu\text{g}$ 、約 $450\mu\text{g}$ 、約 $600\mu\text{g}$ 、約 $900\mu\text{g}$ 、約 $1200\mu\text{g}$ 、約 $1500\mu\text{g}$ 、約 $1800\mu\text{g}$ 、約 $2100\mu\text{g}$ 、約 $2400\mu\text{g}$ 、約 $2700\mu\text{g}$ 、約 $3000\mu\text{g}$ 、約 $3300\mu\text{g}$ 又は約 $3600\mu\text{g}$ であるレズベガルデスロイキンの単位用量を提供する。好ましくは、本開示は、自己免疫疾患の治療に使用するために、1用量当たり約 $300\mu\text{g}$ 、約 $450\mu\text{g}$ 、約 $600\mu\text{g}$ 、約 $900\mu\text{g}$ 、約 $1200\mu\text{g}$ 、約 $1500\mu\text{g}$ 及び約 $1800\mu\text{g}$ であるレズベガルデスロイキンの単位用量を提供する。最も好ましくは、本開示は、自己免疫疾患の治療に使用するために、1用量当たり約 $2100\mu\text{g}$ 、

約 2 4 0 0 μ g、約 2 7 0 0 μ g、約 3 0 0 0 μ g、約 3 3 0 0 μ g 又は約 3 6 0 0 μ g であるレズペガルデスロイキンの単位用量を提供する。これらの単位用量のレズペガルデスロイキン及び／又は選択的 T r e g 刺激剤 R U R 2 0 k D - I L - 2 並びに本明細書に記載される関連組成物の使用は、以下にさらに詳細に記載される。式 A ～式 F のレズペガルデスロイキン組成物の説明については、例えば、以下の 6 8 及び／又は 8 4 ページ前後並びに本明細書の他の箇所を参照されたい。

【0011】

一実施形態では、本開示は、1 用量当たり約 3 0 0 μ g、約 4 5 0 μ g、約 6 0 0 μ g、約 9 0 0 μ g、約 1 2 0 0 μ g、約 1 5 0 0 μ g、約 1 8 0 0 μ g、約 2 1 0 0 μ g、約 2 4 0 0 μ g、約 2 7 0 0 μ g、約 3 0 0 0 μ g、約 3 3 0 0 μ g 又は約 3 6 0 0 μ g の用量の選択的 T r e g 刺激剤 R U R 2 0 k D - I L - 2 及び関連組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、組成物は、式 A ～式 F の組成物を含む。式 A ～式 F の組成物の説明については、以下の約 8 4 頁及び本明細書を参照されたい。好ましくは、組成物は、式 A の組成物である。好ましくは、組成物は、式 F の組成物である。好ましくは、組成物は、式 F の組成物である。

10

【0012】

一実施形態では、本開示は、1 用量当たり約 2 1 0 0 μ g、約 2 4 0 0 μ g、約 2 7 0 0 μ g、約 3 0 0 0 μ g、約 3 3 0 0 μ g 又は約 3 6 0 0 μ g の用量の選択的 T r e g 刺激剤 R U R 2 0 k D - I L - 2 及び関連組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、組成物は、式 A ～式 F の組成物を含む。好ましくは、組成物は、式 A の組成物である。好ましくは、組成物は、例えば、本明細書に記載されるレズペガルデスロイキンの特定の例示調製物を包含する式 B の組成物である。

20

【0013】

一実施形態では、本開示は、1 用量当たり約 3 0 0 μ g、約 4 5 0 μ g、約 6 0 0 μ g、約 9 0 0 μ g、約 1 2 0 0 μ g、約 1 5 0 0 μ g、約 1 8 0 0 μ g、約 2 1 0 0 μ g、約 2 4 0 0 μ g、約 2 7 0 0 μ g、約 3 0 0 0 μ g、約 3 3 0 0 μ g 又は約 3 6 0 0 μ g の用量のレズペガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供する。

【0014】

一実施形態では、本開示は、1 用量当たり約 2 1 0 0 μ g、約 2 4 0 0 μ g、約 2 7 0 0 μ g、約 3 0 0 0 μ g、約 3 3 0 0 μ g 又は約 3 6 0 0 μ g の用量のレズペガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供する。

30

【0015】

一実施形態では、本開示は、1 用量当たり約 3 0 0 μ g、約 4 5 0 μ g、約 6 0 0 μ g、約 9 0 0 μ g、約 1 2 0 0 μ g、約 1 5 0 0 μ g、約 1 8 0 0 μ g、約 2 1 0 0 μ g、約 2 4 0 0 μ g、約 2 7 0 0 μ g、約 3 0 0 0 μ g、約 3 3 0 0 μ g 又は約 3 6 0 0 μ g の用量のレズペガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、2 週間に 1 回又は 4 週間に 1 回実施される。好ましくは、前記投与は、2 週間に 1 回実施される。好ましくは、前記投与は、4 週間に 1 回実施される。

40

【0016】

一実施形態では、本開示は、1 用量当たり約 3 0 0 μ g、約 4 5 0 μ g、約 6 0 0 μ g、約 9 0 0 μ g、約 1 2 0 0 μ g、約 1 5 0 0 μ g 又は約 1 8 0 0 μ g の用量のレズペガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、2 週間に 1 回又は 4 週間に 1 回実施される。好ましくは、前記投与は、2 週間に 1 回実施される。好ましくは、前記投与は、4 週間に 1 回実施される。

【0017】

50

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズペガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、2週間に1回又は4週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、2週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、4週間に1回実施される。

【0018】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量の式Aの組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、組成物は、モル基準で約5モル%以下のモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約28モル%～約60モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約24モル%～約65モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約12モル%以下の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンであり；前記投与は、2週間に1回又は4週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、2週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、4週間に1回実施される。

10

【0019】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量の式Aの組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、組成物は、モル基準で約5モル%以下のモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約28モル%～約60モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約24モル%～約65モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約12モル%以下の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンであり；前記投与は、2週間に1回又は4週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、2週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、4週間に1回実施される。

20

【0020】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量の式Bの組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、組成物は、モル基準で約2.5～約4.5モル%のモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約35～約50モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約38～約46モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約3～約10モル%の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンであり；前記投与は、2週間に1回又は4週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、2週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、4週間に1回実施される。

30

40

【0021】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g又は約1800 μ gの用量の式Bの組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、組成物は、モル基準で約2.5～約4.5モル%のモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約35～約50モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約38～約46モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約3～約10モル%の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンであり；前記投与は、2週間に1回又は4週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、2週間に1回実施される。好ましくは、前記投

50

与は、4週間に1回実施される。

【0022】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量の式Bの組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、組成物は、モル基準で約2.5～約4.5モル%のモノーPEG化IL-2コンジュゲートと、約35～約50モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約38～約46モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約3～約10モル%の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンであり；前記投与は、2週間に1回又は4週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、2週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、4週間に1回実施される。

10

【0023】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量の式Cの組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、組成物は、モル基準で約2.8～約3.8モル%のモノーPEG化IL-2コンジュゲートと、約44～約48モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約41～約44モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約7～約9モル%の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンであり；前記投与は、2週間に1回又は4週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、2週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、4週間に1回実施される。

20

【0024】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量の式Cの組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、組成物は、モル基準で約2.8～約3.8モル%のモノーPEG化IL-2コンジュゲートと、約44～約48モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約41～約44モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約7～約9モル%の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンであり；前記投与は、2週間に1回又は4週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、2週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、4週間に1回実施される。

30

【0025】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量の式Dの組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、組成物は、モル基準で約2.8～約3.8モル%のモノーPEG化IL-2コンジュゲートと、約44～約48モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約41～約44モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約7～約9モル%の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、前記組成物は、リジンK7、又はK8、又はK31、又はK75の1つにおいて結合されたPEG部分を有するモノーPEG化IL-2コンジュゲートの混合物を含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンであり；前記投与は、2週間に1回又は4週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、2週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、4週間に1回実施される。

40

【0026】

50

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量の式Dの組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、組成物は、モル基準で約2.8～約3.8モル%のモノーPEG化IL-2コンジュゲートと、約44～約48モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約41～約44モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約7～約9モル%の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、前記組成物は、リジンK7、又はK8、又はK31、又はK75の1つにおいて結合されたPEG部分を有するモノーPEG化IL-2コンジュゲートの混合物を含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンであり；前記投与は、2週間に1回又は4週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、2週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、4週間に1回実施される。

10

【0027】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量の式Eの組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、組成物は、モル基準で約2.8～約3.8モル%のモノーPEG化IL-2コンジュゲートと、約44～約48モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約41～約44モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約7～約9モル%の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、前記組成物は、リジンK7において結合されたPEG部分を有するモノーPEG化IL-2コンジュゲートを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンであり；前記投与は、2週間に1回又は4週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、2週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、4週間に1回実施される。

20

【0028】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量の式Eの組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、組成物は、モル基準で約2.8～約3.8モル%のモノーPEG化IL-2コンジュゲートと、約44～約48モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約41～約44モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約7～約9モル%の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、前記組成物は、リジンK7において結合されたPEG部分を有するモノーPEG化IL-2コンジュゲートを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンであり；前記投与は、2週間に1回又は4週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、2週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、4週間に1回実施される。

30

【0029】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量の式Fの組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、組成物は、モル基準で約2～4モル%以下のモノーPEG化IL-2コンジュゲートと、約35モル%～約55モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約35モル%～約55モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約12モル%以下の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンであり；前記投与は、2週間に1回又は4週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、2週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、4週間に1回実施される。

40

【0030】

50

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量の式Fの組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、組成物は、モル基準で約2～4モル%以下のモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約35モル%～約55モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約35モル%～約55モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約12モル%以下の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンであり；前記投与は、2週間に1回又は4週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、2週間に1回実施される。好ましくは、前記投与は、4週間に1回実施される。

10

【0031】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズペガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、2週間に1回実施される。

【0032】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズペガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、2週間に1回実施される。

20

【0033】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズペガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、4週間に1回実施される。

【0034】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズペガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、4週間に1回実施される。

30

【0035】

前述した実施形態の各々について、本開示は、自己免疫疾患が全身性エリテマトーデス（SLE）、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される実施形態をさらに提供する。

40

【0036】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズペガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、2週間に1回実施され；自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、

50

糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される。

【0037】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、2週間に1回実施され；自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される。

10

【0038】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、4週間に1回実施され；自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される。

20

【0039】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、4週間に1回実施され；自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される。

30

【0040】

前述した実施形態の各々のさらに別の態様では、好ましくは、自己免疫疾患は、アトピー性皮膚炎である。自己免疫疾患がアトピー性皮膚炎である実施形態の各々では、さらに好ましい患者は、本明細書で定義される生物製剤の使用経験（bio-experience）者である。上記の実施形態の各々の別の態様では、好ましくは、自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）である。上記の実施形態の各々のさらに別の態様では、好ましくは、自己免疫疾患は、潰瘍性大腸炎である。上記の実施形態の各々のさらに別の態様では、好ましくは、自己免疫疾患は、1型糖尿病である。上記の実施形態の各々のさらに別の態様では、好ましくは、自己免疫疾患は、ピーナッツアレルギーである。

40

【0041】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ g

50

の用量のレズペガルデスロイキンヒト対象に投与することを含み、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、2週間に1回実施され；自己免疫疾患は、アトピー性皮膚炎である。

【0042】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約2100μg、約2400μg、約2700μg、約3000μg、約3300μg又は約3600μgの用量のレズペガルデスロイキンヒト対象に投与することを含み、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、2週間に1回実施され；自己免疫疾患は、アトピー性皮膚炎である。

【0043】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約300μg、約450μg、約600μg、約900μg、約1200μg、約1500μg、約1800μg、約2100μg、約2400μg、約2700μg、約3000μg、約3300μg又は約3600μgの用量のレズペガルデスロイキンヒト対象に投与することを含み、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、4週間に1回実施され；自己免疫疾患は、アトピー性皮膚炎である。

【0044】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約2100μg、約2400μg、約2700μg、約3000μg、約3300μg又は約3600μgの用量のレズペガルデスロイキンヒト対象に投与することを含み、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、4週間に1回実施され；自己免疫疾患は、アトピー性皮膚炎である。

【0045】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約300μg、約450μg、約600μg、約900μg、約1200μg、約1500μg、約1800μg、約2100μg、約2400μg、約2700μg、約3000μg、約3300μg又は約3600μgの用量のレズペガルデスロイキンヒト対象に投与することを含み、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、2週間に1回実施され；自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）である。

【0046】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約2100μg、約2400μg、約2700μg、約3000μg、約3300μg又は約3600μgの用量のレズペガルデスロイキンヒト対象に投与することを含み、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、2週間に1回実施され；自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）である。

【0047】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約300μg、約450μg、約600μg、約900μg、約1200μg、約1500μg、約1800μg、約2100μg、約2400μg、約2700μg、約3000μg、約3300μg又は約3600μgの用量のレズペガルデスロイキンヒト対象に投与することを含み、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、4週間に1回実施され；自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）である。

【0048】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約2100μg、約2400μg、約2700μg、約3000μg、約3300μg又は約3600μgの用量のレズペガルデスロイキンヒト対象に投与することを含み、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、4週間に1回実施され；自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）である。

【0049】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約300μg、約450μg、約600μg

10

20

30

40

50

、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズペガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、2週間に1回実施され；自己免疫疾患は、潰瘍性大腸炎である。

【0050】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズペガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、2週間に1回実施され；自己免疫疾患は、潰瘍性大腸炎である。

10

【0051】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズペガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、4週間に1回実施され；自己免疫疾患は、潰瘍性大腸炎である。

【0052】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズペガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、4週間に1回実施され；自己免疫疾患は、潰瘍性大腸炎である。

20

【0053】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズペガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、2週間に1回実施され；自己免疫疾患は、1型糖尿病である。

【0054】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズペガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、2週間に1回実施され；自己免疫疾患は、1型糖尿病である。

30

【0055】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズペガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、4週間に1回実施され；自己免疫疾患は、1型糖尿病である。

40

【0056】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズペガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、4週間に1回実施され；自己免疫疾患は、1型糖尿病である。

【0057】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ g

50

の用量のレズペガルデスロイキンヒト対象に投与することを含み、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、2週間に1回実施され；自己免疫疾患は、ピーナッツアレルギーである。

【0058】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約2100μg、約2400μg、約2700μg、約3000μg、約3300μg又は約3600μgの用量のレズペガルデスロイキンヒト対象に投与することを含み、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、2週間に1回実施され；自己免疫疾患は、ピーナッツアレルギーである。

【0059】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約300μg、約450μg、約600μg、約900μg、約1200μg、約1500μg、約1800μg、約2100μg、約2400μg、約2700μg、約3000μg、約3300μg又は約3600μgの用量のレズペガルデスロイキンヒト対象に投与することを含み、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、4週間に1回実施され；自己免疫疾患は、ピーナッツアレルギーである。

【0060】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約2100μg、約2400μg、約2700μg、約3000μg、約3300μg又は約3600μgの用量のレズペガルデスロイキンヒト対象に投与することを含み、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記投与は、4週間に1回実施され；自己免疫疾患は、ピーナッツアレルギーである。

【0061】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約300μg、約450μg、約600μg、約900μg、約1200μg、約1500μg、約1800μg、約2100μg、約2400μg、約2700μg、約3000μg、約3300μg又は約3600μgの用量のレズペガルデスロイキンヒト対象に投与することを含み、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記用量は、5mMの酢酸ナトリウム、25mMの塩化ナトリウム、7.5% (w/v) のスクロース、pH5.0の製剤をさらに含み；前記投与は、2週間に1回実施され；前記自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス (SLE)、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される。

【0062】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約2100μg、約2400μg、約2700μg、約3000μg、約3300μg又は約3600μgの用量のレズペガルデスロイキンヒト対象に投与することを含み、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記用量は、5mMの酢酸ナトリウム、25mMの塩化ナトリウム、7.5% (w/v) のスクロース、pH5.0の製剤をさらに含み；前記投与は、2週間に1回実施され；前記自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス (SLE)、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される。

【0063】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約300μg、約450μg、約600μg

10

20

30

40

50

、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記用量は、5mMの酢酸ナトリウム、25mMの塩化ナトリウム、7.5% (w/v) のスクロース、pH5.0の製剤をさらに含み；前記投与は、4週間に1回実施され；前記自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス (SLE)、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される。

10

【0064】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記用量は、5mMの酢酸ナトリウム、25mMの塩化ナトリウム、7.5% (w/v) のスクロース、pH5.0の製剤をさらに含み；前記投与は、4週間に1回実施され；前記自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス (SLE)、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される。

20

【0065】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量の式Aの組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記組成物は、モル基準で約5モル%以下のモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約28モル%～約60モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約24モル%～約65モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約12モル%以下の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンであり；前記用量は、5mMの酢酸ナトリウム、25mMの塩化ナトリウム、7.5% (w/v) のスクロース、pH5.0の製剤をさらに含み；前記投与は、2週間に1回又は4週間に1回実施される。

30

【0066】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量の式Aの組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記組成物は、モル基準で約5モル%以下のモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約28モル%～約60モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約24モル%～約65モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約12モル%以下の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンであり；前記用量は、5mMの酢酸ナトリウム、25mMの塩化ナトリウム、7.5% (w/v) のスクロース、pH5.0の製剤をさらに含み；前記投与は、2週間に1回又は4週間に1回実施される。

40

【0067】

一実施形態では、本開示は、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、

50

約 2 4 0 0 μg 、約 2 7 0 0 μg 、約 3 0 0 0 μg 、約 3 3 0 0 μg 又は約 3 6 0 0 μg の用量の式 B の組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記組成物は、モル基準で約 2 . 5 ～約 4 . 5 モルのモノー P E G 化 I L - 2 コンジュゲートと、約 3 5 ～約 5 0 モル % のジー P E G 化 I L - 2 コンジュゲートと、約 3 8 ～約 4 6 モル % のトリー P E G 化 I L - 2 コンジュゲートと、約 3 ～約 1 0 モル % の高次 P E G 化 I L - 2 コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 2 0 , 0 0 0 ダルトンであり；前記用量は、5 m M の酢酸ナトリウム、2 5 m M の塩化ナトリウム、7 . 5 % (w / v) のスクロース、p H 5 . 0 の製剤をさらに含み；前記投与は、2 週間に 1 回又は 4 週間に 1 回実施される。

【 0 0 6 8 】

一実施形態では、本開示は、1 用量当たり約 2 1 0 0 μg 、約 2 4 0 0 μg 、約 2 7 0 0 μg 、約 3 0 0 0 μg 、約 3 3 0 0 μg 又は約 3 6 0 0 μg の用量の式 B の組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記組成物は、モル基準で約 2 . 5 ～約 4 . 5 モル % のモノー P E G 化 I L - 2 コンジュゲートと、約 3 5 ～約 5 0 モル % のジー P E G 化 I L - 2 コンジュゲートと、約 3 8 ～約 4 6 モル % のトリー P E G 化 I L - 2 コンジュゲートと、約 3 ～約 1 0 モル % の高次 P E G 化 I L - 2 コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 2 0 , 0 0 0 ダルトンであり；前記用量は、5 m M の酢酸ナトリウム、2 5 m M の塩化ナトリウム、7 . 5 % (w / v) のスクロース、p H 5 . 0 の製剤をさらに含み；前記投与は、2 週間に 1 回又は 4 週間に 1 回実施される。

【 0 0 6 9 】

一実施形態では、本開示は、1 用量当たり約 3 0 0 μg 、約 4 5 0 μg 、約 6 0 0 μg 、約 9 0 0 μg 、約 1 2 0 0 μg 、約 1 5 0 0 μg 、約 1 8 0 0 μg 、約 2 1 0 0 μg 、約 2 4 0 0 μg 、約 2 7 0 0 μg 、約 3 0 0 0 μg 、約 3 3 0 0 μg 又は約 3 6 0 0 μg の用量の式 C の組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記組成物は、モル基準で約 2 . 8 ～約 3 . 8 モル % のモノー P E G 化 I L - 2 コンジュゲートと、約 4 4 ～約 4 8 モル % のジー P E G 化 I L - 2 コンジュゲートと、約 4 1 ～約 4 4 モル % のトリー P E G 化 I L - 2 コンジュゲートと、約 7 ～約 9 モル % の高次 P E G 化 I L - 2 コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 2 0 , 0 0 0 ダルトンであり；前記用量は、5 m M の酢酸ナトリウム、2 5 m M の塩化ナトリウム、7 . 5 % (w / v) のスクロース、p H 5 . 0 の製剤をさらに含み；前記投与は、2 週間に 1 回又は 4 週間に 1 回実施される。

【 0 0 7 0 】

一実施形態では、本開示は、1 用量当たり約 2 1 0 0 μg 、約 2 4 0 0 μg 、約 2 7 0 0 μg 、約 3 0 0 0 μg 、約 3 3 0 0 μg 又は約 3 6 0 0 μg の用量の式 C の組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記組成物は、モル基準で約 2 . 8 ～約 3 . 8 モル % のモノー P E G 化 I L - 2 コンジュゲートと、約 4 4 ～約 4 8 モル % のジー P E G 化 I L - 2 コンジュゲートと、約 4 1 ～約 4 4 モル % のトリー P E G 化 I L - 2 コンジュゲートと、約 7 ～約 9 モル % の高次 P E G 化 I L - 2 コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 2 0 , 0 0 0 ダルトンであり；前記用量は、5 m M の酢酸ナトリウム、2 5 m M の塩化ナトリウム、7 . 5 % (w / v) のスクロース、p H 5 . 0 の製剤をさらに含み；前記投与は、2 週間に 1 回又は 4 週間に 1 回実施される。

【 0 0 7 1 】

一実施形態では、本開示は、1 用量当たり約 3 0 0 μg 、約 4 5 0 μg 、約 6 0 0 μg 、約 9 0 0 μg 、約 1 2 0 0 μg 、約 1 5 0 0 μg 、約 1 8 0 0 μg 、約 2 1 0 0 μg 、約 2 4 0 0 μg 、約 2 7 0 0 μg 、約 3 0 0 0 μg 、約 3 3 0 0 μg 又は約 3 6 0 0 μg の用量の式 D の組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記組成物は、モル基準で約 2 . 8 ～約 3 . 8 モル % のモノー P E G 化 I L - 2 コンジュゲートと、約 4 4 ～約 4 8 モル % のジー P E G 化 I L - 2 コン

ジュゲートと、約 41～約 44 モル%のトリ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 7～約 9 モル%の高次 PEG 化 IL-2 コンジュゲートとを含み、前記組成物は、リジン K7、又は K8、又は K31、又は K75 の 1 つにおいて結合された PEG 部分を有するモノ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートの混合物を含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 20,000 ダルトンであり；前記用量は、5 mM の酢酸ナトリウム、25 mM の塩化ナトリウム、7.5% (w/v) のスクロース、pH 5.0 の製剤をさらに含み；前記投与は、2 週間に 1 回又は 4 週間に 1 回実施される。

【0072】

一実施形態では、本開示は、1 用量当たり約 2100 μ g、約 2400 μ g、約 2700 μ g、約 3000 μ g、約 3300 μ g 又は約 3600 μ g の用量の式 D の組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記組成物は、モル基準で約 2.8～約 3.8 モル%のモノ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 44～約 48 モル%のジ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 41～約 44 モル%のトリ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 7～約 9 モル%の高次 PEG 化 IL-2 コンジュゲートとを含み、前記組成物は、リジン K7、又は K8、又は K31、又は K75 の 1 つにおいて結合された PEG 部分を有するモノ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートの混合物を含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 20,000 ダルトンであり；前記用量は、5 mM の酢酸ナトリウム、25 mM の塩化ナトリウム、7.5% (w/v) のスクロース、pH 5.0 の製剤をさらに含み；前記投与は、2 週間に 1 回又は 4 週間に 1 回実施される。

【0073】

一実施形態では、本開示は、1 用量当たり約 300 μ g、約 450 μ g、約 600 μ g、約 900 μ g、約 1200 μ g、約 1500 μ g、約 1800 μ g、約 2100 μ g、約 2400 μ g、約 2700 μ g、約 3000 μ g、約 3300 μ g 又は約 3600 μ g の用量の式 E の組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記組成物は、モル基準で約 2.8～約 3.8 モル%のモノ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 44～約 48 モル%のジ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 41～約 44 モル%のトリ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 7～約 9 モル%の高次 PEG 化 IL-2 コンジュゲートとを含み、前記組成物は、リジン K7 において結合された PEG 部分を有するモノ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 20,000 ダルトンであり；前記用量は、5 mM の酢酸ナトリウム、25 mM の塩化ナトリウム、7.5% (w/v) のスクロース、pH 5.0 の製剤をさらに含み；前記投与は、2 週間に 1 回又は 4 週間に 1 回実施される。

【0074】

一実施形態では、本開示は、1 用量当たり約 2100 μ g、約 2400 μ g、約 2700 μ g、約 3000 μ g、約 3300 μ g 又は約 3600 μ g の用量の式 E の組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記組成物は、モル基準で約 2.8～約 3.8 モル%のモノ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 44～約 48 モル%のジ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 41～約 44 モル%のトリ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 7～約 9 モル%の高次 PEG 化 IL-2 コンジュゲートとを含み、前記組成物は、リジン K7 において結合された PEG 部分を有するモノ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 20,000 ダルトンであり；前記用量は、5 mM の酢酸ナトリウム、25 mM の塩化ナトリウム、7.5% (w/v) のスクロース、pH 5.0 の製剤をさらに含み；前記投与は、2 週間に 1 回又は 4 週間に 1 回実施される。

【0075】

一実施形態では、本開示は、1 用量当たり約 300 μ g、約 450 μ g、約 600 μ g、約 900 μ g、約 1200 μ g、約 1500 μ g、約 1800 μ g、約 2100 μ g、約 2400 μ g、約 2700 μ g、約 3000 μ g、約 3300 μ g 又は約 3600 μ g

の用量の式 F の組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記組成物は、モル基準で約 2 ～ 4 モル % 以下のモノー P E G 化 I L - 2 コンジュゲートと、約 3 5 モル % ～ 約 5 5 モル % のジー P E G 化 I L - 2 コンジュゲートと、約 3 5 モル % ～ 約 5 5 モル % のトリー P E G 化 I L - 2 コンジュゲートと、約 1 2 モル % 以下の高次 P E G 化 I L - 2 コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 2 0 , 0 0 0 ダルトンであり；前記用量は、5 m M の酢酸ナトリウム、2 5 m M の塩化ナトリウム、7 . 5 % (w / v) のスクロース、p H 5 . 0 の製剤をさらに含み；前記投与は、2 週間に 1 回又は 4 週間に 1 回実施される。好ましくは、投与は、2 週間に 1 回実施される。

【 0 0 7 6 】

一実施形態では、本開示は、1 用量当たり約 2 1 0 0 μ g、約 2 4 0 0 μ g、約 2 7 0 0 μ g、約 3 0 0 0 μ g、約 3 3 0 0 μ g 又は約 3 6 0 0 μ g の用量の式 F の組成物をヒト対象に投与することを含む、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、前記組成物は、モル基準で約 2 ～ 4 モル % 以下のモノー P E G 化 I L - 2 コンジュゲートと、約 3 5 モル % ～ 約 5 5 モル % のジー P E G 化 I L - 2 コンジュゲートと、約 3 5 モル % ～ 約 5 5 モル % のトリー P E G 化 I L - 2 コンジュゲートと、約 1 2 モル % 以下の高次 P E G 化 I L - 2 コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 2 0 , 0 0 0 ダルトンであり；前記用量は、5 m M の酢酸ナトリウム、2 5 m M の塩化ナトリウム、7 . 5 % (w / v) のスクロース、p H 5 . 0 の製剤をさらに含み；前記投与は、2 週間に 1 回又は 4 週間に 1 回実施される。好ましくは、投与は、2 週間に 1 回実施される。

【 0 0 7 7 】

前述した実施形態の各々のさらに別の態様では、好ましくは、レズペガルデスロイキンの用量は、5 m M の酢酸ナトリウム、2 5 m M の塩化ナトリウム、7 . 5 % (w / v) のスクロース、p H 5 . 0 の製剤をさらに含む。前述した実施形態の各々のさらに別の態様では、好ましくは、1 8 0 0 μ g 用量のレズペガルデスロイキン濃度は、使用されるオートインジェクター又はプレフィルドシリンジに応じて、0 . 9、又は 1 . 8、又は 3 . 6 m g / m L のタンパク質当量から選択される。前述した実施形態の各々のさらに別の態様では、好ましくは、送達デバイスは、0 . 5 m L、若しくは 1 . 0 m L、若しくは 2 . 0 m L のオートインジェクター又は同じ用量に相当するプレフィルドシリンジから選択される。前述した実施形態の各々のさらに別の態様では、好ましくは、3 0 0 0 μ g 用量のレズペガルデスロイキンは、1 . 5、又は 3 . 0、又は 6 . 0 m g / m L の濃度を有する（オートインジェクター又はプレフィルドシリンジに応じて）。前述した実施形態の各々のさらに別の態様では、好ましくは、3 3 0 0 μ g 用量のレズペガルデスロイキンは、1 . 5、又は 3 . 0、又は 6 . 0 m g / m L の濃度を有する（オートインジェクター又はプレフィルドシリンジに応じて）。前述した実施形態の各々のさらに別の態様では、好ましくは、3 6 0 0 μ g 用量のレズペガルデスロイキンは、1 . 5、又は 3 . 0、又は 6 . 0 m g / m L の濃度を有する（オートインジェクター又はプレフィルドシリンジに応じて）。

【 0 0 7 8 】

本開示は、約 4 . 0 m g / m L ～ 約 5 . 0 m g / m L の濃度の選択的 T r e g 刺激剤 R U R 2 0 k D - I L - 2 及び関連組成物、約 5 m M の濃度の酢酸ナトリウム、約 2 5 m M の濃度の塩化ナトリウム、約 7 . 5 % (w / v) の濃度のスクロース及び約 5 . 0 の p H を含む医薬製剤を提供する。好ましくは、選択的 T r e g 刺激剤 R U R 2 0 k D - I L - 2 及び関連組成物は、モル基準で約 5 モルパーセント以下のモノー P E G 化 I L - 2 コンジュゲートと、約 2 8 モルパーセント～約 6 0 モルパーセントのジー P E G 化 I L - 2 コンジュゲートと、約 2 4 モルパーセント～約 6 5 モルパーセントのトリー P E G 化 I L - 2 コンジュゲートと、約 1 2 モルパーセント以下の高次 P E G 化 I L - 2 コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 2 0 , 0 0 0 ダルトンである。好ましくは、選択的 T r e g 刺激剤 R U R 2 0 k D - I L - 2 及び関連組成物は、モル基準で約 2 モルパーセント～約 4 モルパーセントのモノー P E G 化 I L - 2 コ

ンジュゲートと、約 35 モルパーセント～約 55 モルパーセントのジ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 35 モルパーセント～約 55 モルパーセントのトリ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 12 モルパーセント以下の高次 PEG 化 IL-2 コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 20,000 ダルトンである。好ましくは、選択的 Treg 刺激剤 RUR20kD-IL-2 及び関連組成物は、モル基準で約 2.5 モルパーセント～約 4.5 モルパーセントのモノ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 35 モルパーセント～約 50 モルパーセントのジ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 38 モルパーセント～約 46 モルパーセントのトリ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 3 モルパーセント～10 モルパーセントの高次 PEG 化 IL-2 コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 20,000 ダルトンである。好ましくは、選択的 Treg 刺激剤 RUR20kD-IL-2 及び関連組成物は、モル基準で約 2.8 モルパーセント～約 3.8 モルパーセントのモノ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 44 モルパーセント～約 48 モルパーセントのジ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 41 モルパーセント～約 44 モルパーセントのトリ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 7 モルパーセント～約 9 モルパーセントの高次 PEG 化 IL-2 コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 20,000 ダルトンである。

10

【0079】

一実施形態では、それを必要とするヒトに、本明細書で前述した医薬組成物の 1 つを有効用量で投与することを含む、自己免疫疾患を治療する方法が提供される。好ましくは、自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス (SLE)、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1 型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される。一実施形態では、それを必要とするヒトに、前述した組成物の 1 つの有効用量を投与することを含む、SLE を治療する方法が提供される。一実施形態では、それを必要とするヒトに、前述した組成物の 1 つを有効用量で投与することを含む、アトピー性皮膚炎を治療する方法が提供される。一実施形態では、それを必要とするヒトに、前述した組成物の 1 つを有効用量で投与することを含む、I 型糖尿病を治療する方法が提供される。

20

30

【0080】

一実施形態では、薬剤として使用するための本明細書に記載される医薬組成物の 1 つが提供される。

【0081】

本発明の医薬組成物は、典型的には、例えば皮下注射、静脈内注射及び筋肉内注射並びに点滴注射を含む注射によって投与される。患者に投与するための例示的な組成物は、例えば、本明細書に記載されるような皮下製剤を含み、これは、本明細書に記載される用量を含む。本発明の医薬組成物は、溶液の液体剤形である。本開示の医薬組成物は、典型的には、皮下投与される。医薬組成物は、典型的には、プレフィルド、使い捨てペン、再使用可能ペン又は自動ペンインジェクターを用いて投与される。医薬組成物は、適切なゲージ及び長さの付属針を備えた使い捨て注射器を用いて投与され得る。一実施形態では、デバイスは、自動注射デバイスである。本発明の別の態様によれば、上記の医薬組成物の 1 つを含む製造品が提供される。特定の実施形態では、製造品は、単回使用バイアルである。特定の実施形態では、製造品は、当業者に知られているように、0.5 ml オートインジェクター、又は 1 ml オートインジェクター、又は 2 ml オートインジェクターなどのプレフィルドシリンジである (例えば、以下を参照されたい: Lange J, Richard P, Bradley N. Usability of a new disposable autoinjector platform device: results of a formative study conducted with a

40

50

broad user population. Med Devices (Auckl) . 2015 ; 8 : 255 - 264 及び／又はBD Physioject (商標) Disposable Autoinjector 1 mL, BD Medical - Pharmaceutical Systems)。特定の実施形態では、製造品は、オートインジェクター装置（「オートインジェクター」）である。

【0082】

1用量として300 μ gを含む上記の実施形態の各々のさらに別の態様では、好ましくは、レズペガルデスロイキンの用量は、約300 μ gである。1用量として450 μ gを含む上記の実施形態の各々のさらに別の態様では、好ましくは、レズペガルデスロイキンの用量は、約450 μ gである。1用量として600 μ gを含む上記の実施形態の各々のさらに別の態様では、好ましくは、レズペガルデスロイキンの用量は、約600 μ gである。1用量として900 μ gを含む上記の実施形態の各々のさらに別の態様では、好ましくは、レズペガルデスロイキンの用量は、約900 μ gである。1用量として1200 μ gを含む上記の実施形態の各々のさらに別の態様では、好ましくは、レズペガルデスロイキンの用量は、約1200 μ gである。1用量として1500 μ gを含む上記の実施形態の各々のさらに別の態様では、好ましくは、レズペガルデスロイキンの用量は、約1500 μ gである。1用量として1800 μ gを含む上記の実施形態の各々のさらに別の態様では、好ましくは、レズペガルデスロイキンの用量は、約1800 μ gである。1用量として2100 μ gを含む上記の実施形態の各々のさらに別の態様では、好ましくは、レズペガルデスロイキンの用量は、約2100 μ gである。1用量として2400 μ gを含む上記の実施形態の各々のさらに別の態様では、好ましくは、レズペガルデスロイキンの用量は、約2400 μ gである。1用量として2700 μ gを含む上記の実施形態の各々のさらに別の態様では、好ましくは、レズペガルデスロイキンの用量は、約2700 μ gである。1用量として3000 μ gを含む上記の実施形態の各々のさらに別の態様では、好ましくは、レズペガルデスロイキンの用量は、約3000 μ gである。1用量として3300 μ gを含む上記の実施形態の各々のさらに別の態様では、好ましくは、レズペガルデスロイキンの用量は、約3300 μ gである。1用量として3600 μ gを含む上記の実施形態の各々のさらに別の態様では、好ましくは、レズペガルデスロイキンの用量は、約3600 μ gである。

【0083】

上記の実施形態は、自己免疫疾患及び状態に使用するための特定の用量を提供し、Treg刺激効果を最大化すると同時に、Tエフェクター細胞応答及び炎症誘発性応答が誘発される程度を最小化することにより、これらの疾患を治療するための有利な手段を提供する。

【0084】

前述した実施形態について、患者は、本明細書に記載された当技術分野で公知の方法に従って当業者により決定されるように、治療される自己免疫疾患を治療するのに必要な期間にわたり、指示された用量を投与される。

【0085】

本明細書で使用される場合、「治療方法」は、本明細書に記載される疾患又は障害を治療するための組成物の使用及び／又は本明細書に記載される疾患若しくは障害を治療するための薬剤の製造における使用及び／又は用途のための組成物にも同様に適用可能である。

【0086】

導入期、それに続く維持期：

いくつかの態様では、本開示の実施形態は、選択的Treg刺激剤RUR20kD-IL-2及び関連組成物、例えばレズペガルデスロイキンの投与のための投与計画が提供され、前記組成物は、導入期、それに続く維持期に投与される。前述したようなレズペガルデスロイキンの単位用量は、選択的Treg刺激応答を数週間、例えば12～24週間の期間にわたって誘導するために使用することができ、それに続いて維持期があり得、以下

に記載する実施形態に従って用量を低下させ、且つ又は投与頻度を減少させる。このような計画は、ISRの頻度又は強度を低減することができ、且つ又はTエフェクター応答及びプロエフェクター応答を誘発するリスクが軽減される点において、本明細書に記載される自己免疫状態を治療する有利な手段を提供する。本開示の投与計画の特定の実施形態を以下の表に要約する。

【0087】

【表6】

導入期			維持期		
下記近似値から選択される用量	下記から選択される頻度:	下記から選択される期間:	下記近似値から選択される用量:	下記から選択される頻度:	下記から選択される期間:
用量当たり 300 µg, 450 µg, 600 µg, 900 µg, 1200 µg, 1500 µg, 1800 µg, 2100 µg, 2400 µg, 2700 µg, 3000 µg 3300 µg 又は 3600 µg	Q1W, Q2W, Q3W, Q4W, Q6W 又は Q8W 間隔	12 週間, 16 週間, 20 週間, 24 週間の投与	用量当たり 300 µg, 450 µg, 600 µg, 900 µg, 1200 µg, 1500 µg, 1800 µg, 2100 µg, 2400 µg, 2700 µg, 又は 3000 µg 3300 µg 又は 3600 µg	Q2W, Q4W, Q6W, Q8W, Q10W, Q12, Q16W, Q20W Q24W, Q36W, Q48W, 又は Q52W 間隔	4 週間 から 52 週間の投与、 1-5 年の投与

10

20

30

【0088】

導入期のいくつかの実施形態では、レズベガルデスロイキンは、12～24週間（例えば、約12週間、約13週間、約14週間、約15週間、約16週間、約17週間、約18週間、約19週間、約20週間、約21週間、約22週間、約23週間、約24週間）の期間にわたって患者に投与される。

40

【0089】

維持期のいくつかの実施形態では、レズベガルデスロイキンは、4～52週間（例えば、約4週間、約6週間、約8週間、約10週間、約12週間、約14週間、約16週間、約18週間、約20週間、約22週間、約24週間、約26週間、約28週間、約30週間、約32週間、約34週間、約36週間、約38週間、約40週間、約42週間、約44週間、約46週間、約48週間、約50週間、約52週間）の期間にわたって患者に投与される。

【0090】

50

一実施形態では、本開示は、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、これは、導入期に1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することであって、毎週1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、前記導入期において、合計12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわたって投与される、投与すること；それに続いて、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む維持期であって、前記投与は、2週間に1回、4週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、維持期を含み；自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される。

10

20

【0091】

一実施形態では、本開示は、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、これは、導入期に1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することであって、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、前記導入期において、合計12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわたって投与される、投与すること；それに続いて、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む維持期であって、前記投与は、4週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、維持期を含み；自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される。

30

40

【0092】

一実施形態では、本開示は、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、これは、導入期に1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することであって、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、前記導入期において、合計12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわたって投与される、投与すること；それに続いて、1用量当たり

50

約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む維持期であって、前記投与は、4週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、維持期を含み；自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される。

10

【0093】

好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、300 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、450 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、600 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、900 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1200 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1500 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1800 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2100 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2400 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2700 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3000 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3300 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3600 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、450 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、600 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、900 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1200 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1500 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1800 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2100 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2400 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2700 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3000 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3600 μ gを含む。好ましくは、導入用量は2週間に1回投与される。好ましくは、導入用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、8週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、12週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、24週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、36週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、48週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、52週間に1回投与される。

20

30

40

【0094】

一実施形態では、本開示は、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、これは、導入期に1用量当たり約1200 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することであって、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、前記導入期において、合計

50

12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわたって投与される、投与すること；それに続いて、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンヒト対象に投与することを含む維持期であって、前記投与は、4週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、維持期を含み；自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、450 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、600 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、900 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1200 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1500 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1800 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2100 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2400 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2700 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3000 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3600 μ gを含む。好ましくは、導入用量は、2週間に1回投与される。好ましくは、導入用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、8週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、12週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、24週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、36週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、48週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、52週間に1回投与される。

10

20

30

40

50

【0095】

一実施形態では、本開示は、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、これは、導入期に1用量当たり約1500 μ gの用量のレズベガルデスロイキンヒト対象に投与することであって、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、前記導入期において、合計12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわたって投与される、投与すること；それに続いて、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンヒト対象に投与することを含む維持期であって、前記投与は、4週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、維持期を含み；自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、450 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、600 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、900 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1200 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1500 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1800 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2100 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2400 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2700 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3000 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3600 μ gを含む。好ましくは、導入用量は、2週間に1回投与される。好ましくは、導入用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、8週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、12週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、24週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、36週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、48週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、52週間に1回投与される。

ヤー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、450 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、600 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、900 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1200 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1500 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1800 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2100 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2400 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2700 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3000 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3600 μ gを含む。好ましくは、導入用量は、2週間に1回投与される。好ましくは、導入用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、8週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、12週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、24週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、36週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、48週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、52週間に1回投与される。

10

20

【0096】

一実施形態では、本開示は、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、これは、導入期に1用量当たり約1800 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することであって、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、前記導入期において、合計12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわたって投与される、投与すること；それに続いて、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む維持期であって、前記投与は、4週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、維持期を含み；自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、450 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、600 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、900 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1200 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1500 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1800 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2100 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2400 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2700 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレ

30

40

50

ズペガルデスロイキンの用量は、3000 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、3300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、3600 μ gを含む。好ましくは、導入用量は、2週間に1回投与される。好ましくは、導入用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、8週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、12週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、24週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、36週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、48週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、52週間に1回投与される。

【0097】

一実施形態では、本開示は、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、これは、導入期に1用量当たり約2100 μ gの用量のレズペガルデスロイキンをヒト対象に投与することであって、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記レズペガルデスロイキンは、前記導入期において、合計12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわたって投与される、投与すること；それに続いて、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズペガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む維持期であって、前記投与は、4週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記レズペガルデスロイキンは、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、導入期を含み；自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、450 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、600 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、900 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、1200 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、1500 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、1800 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、2100 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、2400 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、2700 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、3000 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、3300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、3600 μ gを含む。好ましくは、導入用量は、2週間に1回投与される。好ましくは、導入用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、8週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、12週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、24週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、36週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、48週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、52週間に1回投与される。

【0098】

一実施形態では、本開示は、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、これは、導入期に1用量当たり約2400 μ gの用量のレズペガルデスロイキンをヒト対

10

20

30

40

50

象に投与することであって、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、前記導入期において、合計12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわたって投与される、投与すること；それに続いて、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む維持期であって、前記投与は、4週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、維持期を含み；自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、450 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、600 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、900 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1200 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1500 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1800 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2100 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2400 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2700 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3000 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3600 μ gを含む。好ましくは、導入用量は、2週間に1回投与される。好ましくは、導入用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、8週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、12週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、24週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、36週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、48週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、52週間に1回投与される。

10

20

30

40

50

【0099】

一実施形態では、本開示は、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、これは、導入期に1用量当たり約2700 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することであって、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、前記導入期において、合計12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわたって投与される、投与すること；それに続いて、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む維持期であって、前記投与は、4週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、維持期を含み；自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対

宿主病及び多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、450 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、600 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、900 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1200 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1500 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1800 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2100 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2400 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2700 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3000 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3600 μ gを含む。好ましくは、導入用量は、2週間に1回投与される。好ましくは、導入用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、8週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、12週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、24週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、36週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、48週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、52週間に1回投与される。

10

20

30

40

50

【0100】

一実施形態では、本開示は、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、これは、導入期に1用量当たり約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ の用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することであって、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、前記導入期において、合計12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわたって投与される、投与すること；それに続いて、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む維持期であって、前記投与は、4週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、維持期を含み；自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、450 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、600 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、900 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1200 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1500 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1800 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2100 μ g

を含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、 $2400\mu\text{g}$ を含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、 $2700\mu\text{g}$ を含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、 $3000\mu\text{g}$ を含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、 $3300\mu\text{g}$ を含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、 $3600\mu\text{g}$ を含む。好ましくは、導入用量は、2週間に1回投与される。好ましくは、導入用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、8週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、12週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、24週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、36週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、48週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、52週間に1回投与される。

10

【0101】

一実施形態では、本開示は、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、これは、導入期に1用量当たり約 $2100\mu\text{g}$ 、約 $2400\mu\text{g}$ 、約 $2700\mu\text{g}$ 、約 $3000\mu\text{g}$ 、約 $3300\mu\text{g}$ 又は約 $3600\mu\text{g}$ の用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することであって、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、前記導入期において、合計12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわたって投与される、投与すること；それに続いて、1用量当たり約 $300\mu\text{g}$ 、約 $450\mu\text{g}$ 、約 $600\mu\text{g}$ 、約 $900\mu\text{g}$ 、約 $1200\mu\text{g}$ 、約 $1500\mu\text{g}$ 、約 $1800\mu\text{g}$ 、約 $2100\mu\text{g}$ 、約 $2400\mu\text{g}$ 、約 $2700\mu\text{g}$ 、約 $3000\mu\text{g}$ 、約 $3300\mu\text{g}$ 又は約 $3600\mu\text{g}$ の用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む維持期であって、前記投与は、4週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、維持期を含み；自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、 $300\mu\text{g}$ を含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、 $450\mu\text{g}$ を含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、 $600\mu\text{g}$ を含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、 $900\mu\text{g}$ を含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、 $1200\mu\text{g}$ を含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、 $1500\mu\text{g}$ を含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、 $1800\mu\text{g}$ を含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、 $2100\mu\text{g}$ を含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、 $2400\mu\text{g}$ を含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、 $2700\mu\text{g}$ を含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、 $3000\mu\text{g}$ を含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、 $3300\mu\text{g}$ を含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、 $3600\mu\text{g}$ を含む。好ましくは、導入用量は、2週間に1回投与される。好ましくは、導入用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、8週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、12週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、24週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、36週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、48週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、52週間に1回投与される。

20

30

40

50

【0102】

一実施形態では、本開示は、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、これは、導入期に1用量当たり約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ の用量のレズベガルデスロイキンにヒト対象に投与することであって、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、前記導入期において、合計12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわたって投与される、投与すること；それに続いて、1用量当たり約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む維持期であって、前記投与は、4週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、維持期を含み；自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2100 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2400 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2700 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3000 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3600 μ gを含む。好ましくは、導入用量は、2週間に1回投与される。好ましくは、導入用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、8週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、12週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、24週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、36週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、48週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、52週間に1回投与される。

10

20

30

【0103】

一実施形態では、本開示は、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、これは、導入期に1用量当たり約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ の用量のレズベガルデスロイキンにヒト対象に投与することであって、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、前記導入期において、合計12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわたって投与される、投与すること；それに続いて、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む維持期であって、前記投与は、4週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、維持期を含み；自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される。好ましくは、維持期

40

50

におけるレズペガルデスロイキンの用量は、300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、450 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、600 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、900 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、1200 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、1500 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、1800 μ gを含む。好ましくは、導入用量は、2週間に1回投与される。好ましくは、導入用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、8週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、12週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、24週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、36週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、48週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、52週間に1回投与される。

10

20

30

40

50

【0104】

一実施形態では、本開示は、自己免疫疾患を有するヒト対象を治療する方法を提供し、これは、導入期に1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ の用量のレズペガルデスロイキンをヒト対象に投与することであって、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記レズペガルデスロイキンは、前記導入期において、合計12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわたって投与される、投与すること；それに続いて、1用量当たり約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズペガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む維持期であって、前記投与は、4週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記レズペガルデスロイキンは、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、維持期を含み；自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、2400 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、2700 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、3000 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、3300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、3600 μ gを含む。好ましくは、導入用量は、2週間に1回投与される。好ましくは、導入用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、8週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、12週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、24週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、36週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、48週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、52週間に1回投与される。

【0105】

上記の実施形態の各々について、本開示は、自己免疫疾患が全身性エリテマトーデス（SLE）、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑

病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される実施形態をさらに提供する。

【0106】

一実施形態では、本開示は、それを必要とする患者の中等症～重症アトピー性皮膚炎を治療する方法を提供し、これは、導入期に1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンヒト対象に投与することであって、毎週1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、前記導入期において、合計12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわたって投与される、投与することと；導入期間後、患者がレズベガルデスロイキンに対するレスポnderであるかどうかを判定することと；患者がレスポnderである場合、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンヒト対象に投与することを含む維持期に進むことであって、前記投与は、2週間に1回、4週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、進むことを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、450 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、600 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、900 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1200 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1500 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1800 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2100 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2400 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2700 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3000 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3600 μ gを含む。好ましくは、導入用量は2週間に1回投与される。好ましくは、導入用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、8週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、12週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、24週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、36週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、48週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、52週間に1回投与される。

【0107】

一実施形態では、本開示は、それを必要とする患者において中等症～重症アトピー性皮膚炎を有する患者の睡眠不足を軽減する方法を提供し、これは、導入期に1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンヒト対象に投与することであって、毎週1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、前記導入期において、合計12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわたって投与される、投与することと；導入期間後、患者がレズベガルデスロイキンに対するレスポnderであるかどうかを判定することと；患者がレスポnderである場合、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ

g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンを経口投与することを含む維持期に進むことであって、前記投与は、2週間に1回、4週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、進むことを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、300 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、450 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、600 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、900 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1200 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1500 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1800 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2100 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2400 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2700 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3000 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3300 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3600 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、450 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、600 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、900 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1200 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1500 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1800 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2100 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2400 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2700 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3000 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3600 μ gを含む。好ましくは、導入用量は2週間に1回投与される。好ましくは、導入用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、8週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、12週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、24週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、36週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、48週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、52週間に1回投与される。

【0108】

一実施形態では、本開示は、それを必要とする患者の中等症～重症アトピー性皮膚炎を治療する方法を提供し、局所コルチコステロイド、局所カルシニューリン阻害剤若しくはクリサボロール又は局所JAK阻害剤、全身ステロイド、シクロスポリン、生物学的療法（即ちIL-4/13経路をターゲティングする）、経口JAK阻害剤及び／又は局所PDE4阻害剤による治療剤による治療後も患者が引き続き中等症～重症の疾患を経験しているか；或いは局所コルチコステロイド、局所カルシニューリン阻害剤若しくはクリサボロール又は局所JAK阻害剤及び／又は局所PDE4阻害剤、全身ステロイド、シクロスポリン、生物学的療法（即ちIL-4/13経路をターゲティングする）、経口JAK阻害剤は、患者に対して医学的に勧められないものであり、方法は、導入期に1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンを経口投与する。

に投与することであって、毎週1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、前記導入期において、合計12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわたって投与される、投与すること；それに続いて、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む維持期であって、前記投与は、2週間に1回、4週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、導入期を含み；前記自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、450 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、600 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、900 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1200 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1500 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1800 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2100 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2400 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2700 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3000 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3600 μ gを含む。好ましくは、導入用量は2週間に1回投与される。好ましくは、導入用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、8週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、12週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、24週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、36週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、48週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、52週間に1回投与される。

10

20

30

【0109】

他の実施形態では、本開示は、それを必要とする患者において、本明細書で同定される自己免疫疾患を治療する方法を提供し、患者は、既存の標準治療による治療後も引き続き臨床的疾患症状を経験しているか、又は患者が既存の標準治療に不耐性であり、方法は、導入期に1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することであって、毎週1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、前記導入期において、合計12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわたって投与される、投与すること；それに続いて、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む維持期であって、前記投与は、2週間に1回、4週間に1回、6週間に1回、8

40

50

週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、導入期を含み；前記自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、全身性硬化症、強直性脊椎炎、移植片対宿主病及び多発性筋炎；1型糖尿病、アジソン病、橋本甲状腺炎、バセドウ病、シェーグレン症候群、白斑、悪性貧血、糸球体腎炎、ループス腎炎、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ピーナッツアレルギー、肺線維症、セリアック病、円形脱毛症、乾癬、化膿性汗腺炎又は喘息から選択される。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、450 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、600 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、900 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1200 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1500 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1800 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2100 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2400 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2700 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3000 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3600 μ gを含む。好ましくは、導入用量は2週間に1回投与される。好ましくは、導入用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、8週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、12週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、24週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、36週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、48週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、52週間に1回投与される。

10

20

30

40

50

【0110】

本開示の好ましい実施形態は、レズベガルデスロイキンの投与計画を含む中等症～重症のアトピー性皮膚炎を治療する方法を含む。中等症～重症のアトピー性皮膚炎の患者がレズベガルデスロイキンに対するレスポnderであるかどうかを判定することは、患者の皮膚クリアランス、皮膚改善及び／又はかゆみ、睡眠若しくはクオリティオブライフの改善を評価することによって評価され得る。例えば、皮膚クリアランスは、治験医師の全般的評価（IGA）又は湿疹面積及び重症度指数（EASI）スコアにより測定することができる。かゆみ、睡眠不足及びクオリティオブライフは、それぞれ掻痒症数値評価スケール（NRS）、睡眠不足スコア及びDLQI（皮膚科ライフクオリティ指標）又はCDLQI（小児皮膚科ライフクオリティ指標）尺度により測定することができる。一部の実施形態では、導入期間後に判定された患者のEASISコアがベースライン時の患者のEASISコアと比較して75%以上減少した場合、患者は、レスポnderである。一部の実施形態では、患者は、導入期間後に患者のIGAスコアが0又は1である場合、レスポnderである。一部の実施形態では、導入期間後に患者のIGAスコアが0又は1であり、且つ導入期間後に判定された患者のIGAスコアがベースライン時の患者のIGAスコアと比較して2ポイント以上減少している場合、患者は、レスポnderである。一部の実施形態では、アトピー性皮膚炎患者がレスポnderである場合、レズベガルデスロイキンは、維持期間にわたって4週間に1回、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gで投与される。一部の実施形態では、レズベガルデスロイキンは、患者に皮下投与される。

【0111】

一部の実施形態では、患者は、ベースライン時に少なくとも1年間、中等症～重症アトピー性皮膚炎を有する。中等症～重症アトピー性皮膚炎は、当技術分野で公知の基準、例えば慢性アトピー性皮膚炎に関する米国皮膚科学会合意基準によって決定することができる。一部の実施形態では、患者は、ベースライン時、16以上のEASIスコア、3以上のIGAスコアを有し、体表面積(BSA)の10%超がアトピー性皮膚炎に罹患している。一部の実施形態では、患者は、局所コルチコステロイド、局所カルシニューリン阻害剤若しくはクリサボロールに対する反応が不十分であるか；又は局所コルチコステロイド、局所カルシニューリン阻害剤若しくはクリサボロールは、患者に対して医学的に勧められない。

【0112】

アトピー性皮膚炎の治療のために本明細書に記載される実施形態の各々では、レズベガルデスロイキンによる治療を受けるアトピー性皮膚炎患者は、1) 限定されないが、デュピルマブ、レプリキズマブ若しくはトラロキヌマブなど、IL-4/IL-13及び/若しくはIL-31に対する抗体を含む生物製剤による治療をこれまでに受けたことがないか、又は2) 以前これらの治療の経験があるアトピー性皮膚炎患者のいずれかである。本明細書で使用する場合、「生物製剤の使用経験があるアトピー性皮膚炎患者」という用語は、IL-4/IL-13及び/又はIL-31を標的とする1つ又は複数の抗体療法薬による治療を以前受けたことがある患者である。これらの薬剤による治療は、当業者に周知である(例えば、Vikram N. Sahni, et al., (2022), The evolving atopic dermatitis management landscape, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 23: 4, 517-526を参照されたい)。アトピー性皮膚炎の治療のために本明細書に記載される実施形態の各々では、レズベガルデスロイキンによる治療を受ける患者は、1) 限定されないが、アプロシチニブ、バリシチニブ又はウパダシチニブなどのPDE4阻害剤又はヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤による治療をこれまで受けたことがないか、又は2) 以前これらの治療の経験がある患者のいずれかである。本明細書で使用する場合、「JAK阻害剤の使用経験があるアトピー性皮膚炎患者」という用語は、1つ又は複数のJAK阻害剤による治療を以前受けたことがある患者である。一実施形態では、中等症～重症アトピー性皮膚炎の治療対象となる患者は、アトピー性皮膚炎に対する生物製剤による治療をこれまで受けたことがない患者である。一実施形態では、中等症～重症アトピー性皮膚炎の治療対象となる患者は、生物製剤の使用経験がある患者であり、本明細書で使用する場合、これは、アトピー性皮膚炎に対する生物製剤による治療を以前受けたことがある患者を意味する。本明細書で使用する場合、生物製剤の使用経験があるアトピー性皮膚炎患者とは、例えば、デュピルマブ、トラロキヌマブ、レプリキズマブ、ネモリズマブ、エブルサキマブ又はセンダキマブを含む抗体による1つ又は複数の治療コースを以前受けたことがある患者である。一実施形態では、中等症～重症アトピー性皮膚炎の治療対象となる患者は、jak使用経験者であり、本明細書で使用する場合、これは、例えば、バリシチニブ、ウパダシチニブ又はアプロシチニブなど、アトピー性皮膚炎に対するjak阻害剤による1つ又は複数の治療を以前受けたことがある患者を意味する。

【0113】

これらの生物学的療法若しくは低分子療法で治療を受けたことがある患者は、何らかの有意な有効性を有するか若しくはそうではない場合もあれば、これらの薬剤の有効性が、代替的及び/又はより有効な治療が必要とされる程度まで時間の経過により低下すること判明する場合もあるため、レズベガルデスロイキンは、Treg細胞の刺激をもたらすその明確な作用機序により、これらの患者に有効性を提供すると考えられる。アトピー性皮膚炎患者のアンメットニーズを評価する方法は、当業者に周知であり、それらは、本明細書に記載され、本明細書に記載されるようなレズベガルデスロイキン治療を必要とする患者は、アトピー性皮膚炎のための他の生物学的療法又は低分子療法による治療を受けた後にも引き続き軽度、中等症若しくは重症アトピー性皮膚炎を有する患者として同定され得

る。本明細書に提供される実施形態によれば、アトピー性皮膚炎患者は、以前のアトピー性皮膚炎治療が、本明細書に記載されるような疾患症状の適切な軽減をもたらさなかったか又は軽減の程度が低い若しくは不十分であった場合、レズベガルデスロイキンによる治療を必要とする。本明細書に記載されるレズベガルデスロイキンの投与計画及び製剤によるアトピー性皮膚炎の治を目的とする実施形態は、様々な利点、例えば有効性応答の増加及び／又は有害な作用のリスクに関する安全性プロファイルの向上などを提供し得る。本明細書で提供される実施形態は、生物製剤の使用経験があるアトピー性皮膚炎患者を、導入及び維持投与計画により治療するための手段を提示し、アトピー性皮膚炎の治療のための各実施形態は、生物製剤の使用が未経験の患者若しくは生物製剤の使用経験がある患者のいずれか又はその両方の治療を表すものと理解される。本明細書に記載されるアトピー性皮膚炎患者の試験は、生物製剤の使用経験があるアトピー性皮膚炎患者を包含するように変更することができ、例えば、試験の対象は、例えば、75%の生物製剤の使用経験があるアトピー性皮膚炎患者（例えば、デュピルマブ使用経験患者）と、25%の生物製剤の使用が未経験のアトピー性皮膚炎患者が占める。前述の群の数及び比は、所望の試験デザインに基づいて変化させることができる。

10

【0114】

本明細書で提供される実施形態は、JAK阻害剤の使用経験があるアトピー性皮膚炎患者を導入及び維持投与計画により治療するための手段を提示し、アトピー性皮膚炎の治療のための各実施形態は、生物製剤の使用経験がない患者若しくはJAK阻害剤の使用経験があるアトピー性皮膚炎患者のいずれか又はその両方の治療を表すものと理解される。本明細書に記載のアトピー性皮膚炎患者の研究は、JAK阻害剤の使用経験があるアトピー性皮膚炎患者を包含するように変更することができ、例えば、研究の対象は、例えば、75%のJAK阻害剤の使用経験があるアトピー性皮膚炎患者（例えば、アプロシチニブ又はウパダシチニブ）と、25%のJAK使用未経験のアトピー性皮膚炎患者が占める。前述の群の数と比は、所望の試験デザインに基づいて変えることができる。

20

【0115】

一部の実施形態では、本明細書に記載される方法は、ベースライン時並びに導入期間中及び導入期間後、患者の下記特性の1つ又は複数を決定することをさらに含む：EASISコア；IGAスコア；アトピー性皮膚炎に罹患したBSAのパーセンテージ；掻痒症NRSスコア；SCORAD（アトピー性皮膚炎の重症度評価法）スコア；睡眠不足スコア；POEM（患者思考湿疹測定）総合スコア；DLQI（皮膚科ライフクオリティ指標）又はCDLQI（小児皮膚科ライフクオリティ指標）スコア；EQ-5D（欧州クオリティオブライフ評価尺度）；ACQ-5（喘息コントロール質問票-5）；PROMIS（患者報告アウトカム測定情報システム）不安症状及び抑うつ症状。

30

【0116】

一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、維持期間中及び維持期間後、患者の下記特性の1つ又は複数を決定することをさらに含む：EASISコア；IGAスコア；アトピー性皮膚炎に罹患したBSAのパーセンテージ；掻痒症NRSスコア；SCORADスコア；睡眠不足スコア；POEM総合スコア；DLQI又はCDLQIスコア；EQ-5D；ACQ-5；PROMIS不安及び抑うつ症状。

40

【0117】

別の態様では、中等症～重症アトピー性皮膚炎を有する患者の睡眠不足を軽減する方法が本明細書に提供され、このような方法は、導入期に1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することであって、毎週1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、前記導入期において、合計12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわたって投与される、投与すること；それに続いて、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ

50

g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む維持期であって、前記投与は、2週間に1回、4週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、維持期を含む。

【0118】

一部の実施形態では、睡眠不足は、患者の睡眠不足スコアによって決定される。一部の実施形態では、レズベガルデスロイキンによる治療後の患者の睡眠不足スコアは、ベースライン時の患者の睡眠スコアと比較して2ポイント以上減少する。

【0119】

さらに、中等症～重症アトピー性皮膚炎を有する患者の睡眠不足を軽減する方法が本明細書に提供され、このような方法は、導入期に1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することであって、毎週1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、前記導入期において、合計12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわたって投与される、投与することと；導入期間後、患者がレズベガルデスロイキンに対するレスポnderであるかどうかを判定することと；患者がレスポnderである場合、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することであって、2週間に1回、4週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、投与することを含む維持期に実施することを含む。一部の実施形態では、睡眠不足は、患者の睡眠不足スコアによって決定される。一部の実施形態では、レズベガルデスロイキンによる治療後の患者の睡眠不足スコアは、ベースライン時の患者の睡眠スコアと比較して2ポイント以上減少する。

【0120】

自己細胞Treg療法の生存期間及び有効性の増大を目的とする、本明細書で提供されるレズベガルデスロイキンの使用並びに製剤及び投与計画の実施形態：

Treg療法は、移植片対宿主病、移植拒絶反応及び自己免疫疾患の治療のために初期臨床試験で有望であることが示されているが、十分に純粋なTregを単離し、それらを臨床用量まで増殖させることが課題であった(K. N. MacDonald, et al., Methods to manufacture regulatory T cells for cell therapy Clinical and Experimental Immunology, 197: 52-63)。様々な製造プロトコルが臨床試験で試験されており、MacDonaldらによって要約されているように当業者に周知である。移植片対宿主病、移植拒絶及び／又は自己免疫疾患の治療を受けている患者に投与するためのTregを製造するのに使用される方法は、Treg療法のための細胞源の選択並びに細胞単離及び増殖のためのプロトコルを含め、当業者に周知である(例えば、K. N. MacDonald, et al., Methods to manufacture regulatory T cells for cell therapy Clinical and Experimental Immunology, 197: 52-63を参照されたい)。さらに、(罹患した対象からの)自己Treg及び／若しくは脱分化T細胞からのTreg/Th2ハイブリッド細胞の調製並びに／又は

それらの投与によって炎症性疾患及び状態を治療するための方法も、当技術分野において、例えば国際公開第2021231797 A1号パンフレットに記載されている。

【0121】

短期的な移植片の生存が進歩したものの、慢性拒絶反応及び免疫抑制剤の毒性に伴う死亡率及び罹患率の増加を考慮すると、長期的な移植片の生存は、依然として主要な課題である。移植レシピエントにおける移植片生存期間を延長するために、新規且つ安全なアプローチも必要である (A. H. Mansourabadi et al., Cell therapy in transplantation: A comprehensive review of the current applications of cell therapy in transplant patients with focus on Tregs, CAR Tregs, and Mesenchymal stem cells, (2021), International Immunopharmacology 97:107669を参照されたい)。ポリクローナルTreg及び／又は抗原特異的Treg (例えば、キメラ抗原受容体 (CAR Treg) で操作されたものなど) の数及び／又は活性を通じて免疫応答を抑制することは、本開示のさらに別のコンセプトであり、この場合、レズベガルデスロイキンを使用して、臓器移植への適用のためのレシピエントにおけるこれらの細胞の生存、増殖及び／又は活性を促進する。本明細書に記載される導入及び維持レジメンに従って投与されるレズベガルデスロイキンを使用すれば、移植片対宿主病、移植拒絶及び／又は自己免疫疾患患者に移植された細胞性Treg療法の生存、増殖及び／又はTreg活性の増大をもたらすことにより、寛容性を誘導又は促進し、望ましくない免疫及び／又は炎症反応を抑制すると考えられる。本明細書に記載される臨床試験及び結果は、Treg刺激及び増殖並びに自己免疫症状及び／又は炎症症状の緩和のエビデンスを提供すると共に、自己Treg細胞療法の生存及び／又は増殖の延長を促進し、且つ／又は移植片対宿主病及び／又は移植拒絶反応を治療する手段としてのレズベガルデスロイキン治療の使用を支持するものである。

【0122】

本開示の実施形態では、本明細書に記載のレズベガルデスロイキン並びにその製剤及び組成物は、細胞性Treg療法の方法として、移植片対宿主病、移植拒絶反応及び／若しくは自己免疫疾患患者への移植又は投与のための様々なエキスピボTreg調製物に応じた補助療法又は細胞性Treg投与との併用療法として使用される。他の実施形態では、本明細書に記載のレズベガルデスロイキン並びにその製剤及び組成物は、移植片対宿主病及び／又は移植拒絶反応の治療のためにレシピエントの内因性Tregを刺激するために使用される。

【0123】

一実施形態では、本開示は、移植片対宿主病、移植拒絶及び自己免疫疾患を治療する目的で自己Treg細胞療法を受けている患者の治療のためのレズベガルデスロイキンの使用を提供し、レズベガルデスロイキン治療は、患者が受けた自己Treg細胞療法の生存及び／又は増殖の延長を促進する。

【0124】

一実施形態では、本開示は、それを必要とする患者において、移植片対宿主病、移植レシピエント及び／又は自己免疫疾患を有する患者への、細胞性Treg投与を伴う別個の、同時の又は逐次的併用療法の方法を提供し、これは、導入期に1用量当たり約300 µg、約450 µg、約600 µg、約900 µg、約1200 µg、約1500 µg、約1800 µg、約2100 µg、約2400 µg、約2700 µg、約3000 µg、約3300 µg又は約3600 µgの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することであって、毎週1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、前記導入期において、合計12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわたって投与される、投与することと；導入期間後、患者がレズベガルデスロイキンに対するレスポnderであるかどうかを判定することと；患者がレスポnderである場合、1用量当たり約300 µg

、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む維持期に進むことであって、前記投与は、2週間に1回、4週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、進むことを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、300 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、450 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、600 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、900 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1200 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1500 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1800 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2100 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2400 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2700 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3000 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3300 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3600 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、450 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、600 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、900 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1200 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1500 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1800 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2100 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2400 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2700 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3000 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3600 μ gを含む。好ましくは、導入用量は2週間に1回投与される。好ましくは、導入用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、8週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、12週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、24週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、36週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、48週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、52週間に1回投与される。好ましくは、患者は、移植片対宿主病を有するか又はそのリスクがある。好ましくは、患者は、移植レシピエントである。好ましくは、患者は、自己免疫疾患を有する。

10

20

30

40

【0125】

一実施形態では、本開示は、それを必要とする患者において、移植片対宿主病を有するか又はそのリスクがある患者を治療する方法を提供し、これは、導入期に1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することであって、毎週1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、前記導入期において、合計12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわたって投与される、投与することと；導入期間後、患者がレズベガルデスロイキンに対するレスポнда

50

一であるかどうかを判定することと；患者がレスポnderである場合、1用量当たり約300 μ g、約450 μ g、約600 μ g、約900 μ g、約1200 μ g、約1500 μ g、約1800 μ g、約2100 μ g、約2400 μ g、約2700 μ g、約3000 μ g、約3300 μ g又は約3600 μ gの用量のレズベガルデスロイキンにヒト対象に投与することを含む維持期に進むことであって、前記投与は、2週間に1回、4週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、進むことを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、300 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、450 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、600 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、900 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1200 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1500 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1800 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2100 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2400 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2700 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3000 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3300 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3600 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、450 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、600 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、900 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1200 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1500 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1800 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2100 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2400 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、2700 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3000 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3600 μ gを含む。好ましくは、導入用量は2週間に1回投与される。好ましくは、導入用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、8週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、12週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、24週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、36週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、48週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、52週間に1回投与される。好ましくは、患者は、移植片対宿主病を有するか又はそのリスクがある。好ましくは、患者は、移植レシピエントである。好ましくは、患者は、自己免疫疾患を有する。

【0126】

一実施形態では、本開示は、造血幹細胞移植などの移植を受けている患者の治療のためのレズベガルデスロイキンの使用を提供し、レズベガルデスロイキン処置は、移植レシピエントTregの増殖及び／又は活性を刺激して、寛容性を誘導する(Copsele S N, et al (2022), Recipient Tregs: Can They Be Exploited for Successful Hematopoietic Stem Cell Transplant Outcomes?, Front. Immunol. 13:932527を参照されたい)。Tregは、自己寛容を維持する非冗長性制御コンパートメントを含み、これは、自己免疫疾患及び同種造血幹細胞移植（アロ

ーH S C T)を含む移植における治療に有用となり得ることが見出されている。H S C Tから数ヵ月後の低用量I L - 2投与による患者の治療は、有望であったが、移植後早期のレシピエントにおけるT r e gの操作は、困難であり、一部にはT r e gの増殖を支持するのに必要な微小環境の損傷の間接的な結果である可能性が高いが、それは、ほとんど理解されていない(C o p s e l S N, e t a l.を参照されたい)。H S C Tの前後にレシピエントのT r e gをインビゴで操作する手段が必要であり、本発明の実施形態は、T r e gの生存、増殖及び／又は活性を促進することにより、寛容性を誘導し、H S C Tの転帰を改善するためのレズベガルデスロイキンの使用を提供する。レズベガルデスロイキンの投与を使用して、内因性レシピエントT r e g又はレシピエントに共投与される自己T r e gを刺激することができる。移植レシピエントにおける同種移植片受容を促進し、自己免疫疾患を治療するために、ドナーの同種抗原又は自己抗原に対する免疫応答を抑制することができるT r e g(任意選択でナチュラルキラー(N K)細胞を含む)を調製し、使用する方法が国際公開第2 0 2 0 1 2 3 8 2 5 A 1号パンフレットに記載されている。T r e g又はT r e gとN K細胞の混合集団は、対象の血液細胞由来であり、広範に作用する免疫抑制剤の使用を低減するか又はそれに代わることができる。患者に自己T r e g細胞を投与することにより、移植患者のG v H Dを治療又は予防する方法は、当業者に周知であり、例えば国際公開第2 0 2 0 0 9 5 2 8 4 A 1号パンフレットに記載されている。

10

【0127】

キメラ抗原受容体制御性T細胞(C A R - T r e g)は、一般に、患者への投与後に限定的な持続性を示す。C A R - T r e gを調製及び使用する方法は、例えば、国際公開第2 0 1 9 2 4 1 5 4 9 A 1号パンフレットに記載されている。一実施形態では、本開示は、キメラ抗原受容体制御性T細胞療法を受けている患者の治療のためのレズベガルデスロイキンの使用を提供し、レズベガルデスロイキン処置は、患者が受けるキメラ抗原受容体制御性T細胞療法の生存及び／又は増殖の延長を促進する。

20

【0128】

本開示は、それを必要とする患者において、移植片対宿主病、移植レシピエント及び／又は自己免疫疾患を有する患者への細胞性T r e g、N K細胞若しくはキメラ抗原受容体制御性T細胞(C A R - T r e g)又はそれらの混合物による個別、同時又は逐次併用療法、投与の方法を提供し、これは、導入期に1用量当たり約3 0 0 μ g、約4 5 0 μ g、約6 0 0 μ g、約9 0 0 μ g、約1 2 0 0 μ g、約1 5 0 0 μ g、約1 8 0 0 μ g、約2 1 0 0 μ g、約2 4 0 0 μ g、約2 7 0 0 μ g、約3 0 0 0 μ g、約3 3 0 0 μ g又は約3 6 0 0 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することであって、毎週1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、6週間に1回又は8週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、前記導入期において、合計12週間、合計16週間、合計20週間又は合計24週間の投与にわたって投与される、投与することと；導入期間後、患者がレズベガルデスロイキンに対するレスポnderであるかどうかを判定することと；患者がレスポnderである場合、1用量当たり約3 0 0 μ g、約4 5 0 μ g、約6 0 0 μ g、約9 0 0 μ g、約1 2 0 0 μ g、約1 5 0 0 μ g、約1 8 0 0 μ g、約2 1 0 0 μ g、約2 4 0 0 μ g、約2 7 0 0 μ g、約3 0 0 0 μ g、約3 3 0 0 μ g又は約3 6 0 0 μ gの用量のレズベガルデスロイキンをヒト対象に投与することを含む維持期に進むことであって、前記投与は、2週間に1回、4週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回、24週間に1回、36週間に1回、48週間に1回又は52週間に1回実施され；前記レズベガルデスロイキンは、合計4週間～52週間の投与又は合計1～5年間の投与にわたって投与される、進むこととを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、3 0 0 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、4 5 0 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、6 0 0 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、9 0 0 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイキンの用量は、1 2 0 0 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズベガルデスロイ

30

40

50

キンの用量は、1500 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、1800 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、2100 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、2400 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、2700 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、3000 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、3300 μ gを含む。好ましくは、導入期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、3600 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、450 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、600 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、900 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、1200 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、1500 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、1800 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、2100 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、2400 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、2700 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、3000 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、3300 μ gを含む。好ましくは、維持期におけるレズペガルデスロイキンの用量は、3600 μ gを含む。好ましくは、導入用量は2週間に1回投与される。好ましくは、導入用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、4週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、8週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、12週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、24週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、36週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、48週間に1回投与される。好ましくは、維持用量は、52週間に1回投与される。好ましくは、患者は、移植片対宿主病を有するか又はそのリスクがある。好ましくは、患者は、移植レシピエントである。好ましくは、患者は、自己免疫疾患を有する。好ましくは、細胞療法は、Treg細胞及びNK細胞を含む。好ましくは、細胞療法は、キメラ抗原受容体制御性T細胞(CAR-Treg)を含む。

10

20

30

40

50

【0129】

上記の導入及び維持実施形態の各々では、好ましくは、投与されるレズペガルデスロイキン組成物は、以下の式A～Fの組成物の1つにより定義される組成物で置換される。

【0130】

式Aの組成物：この組成物は、モル基準で約5モルパーセント以下のモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約28モルパーセント～約60モルパーセントのジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約24モルパーセント～約65モルパーセントのトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約12モルパーセント以下の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンある。

【0131】

式Aの組成物：この組成物は、モル基準で約5モルパーセント以下のモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約28モルパーセント～約60モルパーセントのジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約24モルパーセント～約65モルパーセントのトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約12モルパーセント以下の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンであり、組成物は、pH5.0で、5mMの酢酸ナトリウム、25mMの塩化ナトリウム、7.5% (w/v) のスクロースの製剤をさらに含む。

【0132】

式Bの組成物：この組成物は、モル基準で約2.5モルパーセント～約4.5モルパーセントのモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約35モルパーセント～約50モル

パーセントのジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約38モルパーセント～約46モルパーセントのトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約3モルパーセント～約10モルパーセントの高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンである。

【0133】

式Bの組成物：この組成物は、モル基準で約2.5モルパーセント～約4.5モルパーセントのモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約35モルパーセント～約50モルパーセントのジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約38モルパーセント～約46モルパーセントのトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約3モルパーセント～約10モルパーセントの高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンであり、組成物は、pH5.0で、5mMの酢酸ナトリウム、25mMの塩化ナトリウム、7.5% (w/v) のスクロースの製剤をさらに含む。

10

【0134】

式Cの組成物：この組成物は、モル基準で約2.8モルパーセント～約3.8モルパーセントのモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約44モルパーセント～約48モルパーセントのジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約41モルパーセント～約44モルパーセントのトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約7モルパーセント～約9モルパーセントの高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンである。

20

【0135】

式Cの組成物：この組成物は、モル基準で約2.8モルパーセント～約3.8モルパーセントのモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約44モルパーセント～約48モルパーセントのジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約41モルパーセント～約44モルパーセントのトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約7モルパーセント～約9モルパーセントの高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンであり；組成物は、pH5.0で、5mMの酢酸ナトリウム、25mMの塩化ナトリウム、7.5% (w/v) のスクロースの製剤をさらに含む。

30

【0136】

式Dの組成物：この組成物は、モル基準で約2.8モルパーセント～約3.8モルパーセントのモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約44モルパーセント～約48モルパーセントのジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約41モルパーセント～約44モルパーセントのトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約7モルパーセント～約9モルパーセントの高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、前記組成物は、リジンK7、又はK8、又はK31、又はK75の1つにおいて結合されたPEG部分を有するモノ-PEG化IL-2コンジュゲートの混合物を含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンである。

【0137】

式Dの組成物：この組成物は、モル基準で約2.8モルパーセント～約3.8モルパーセントのモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約44モルパーセント～約48モルパーセントのジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約41モルパーセント～約44モルパーセントのトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約7モルパーセント～約9モルパーセントの高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、前記組成物は、リジンK7、又はK8、又はK31、又はK75の1つにおいて結合されたPEG部分を有するモノ-PEG化IL-2コンジュゲートの混合物を含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンであり；組成物は、pH5.0で、5mMの酢酸ナトリウム、25mMの塩化ナトリウム、7.5% (w/v) のスクロースの製剤をさらに含む。

40

【0138】

50

式 E の組成物：この組成物は、モル基準で約 2.8 モルパーセント～約 3.8 モルパーセントのモノー PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 44 モルパーセント～約 48 モルパーセントのジー PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 41 モルパーセント～約 44 モルパーセントのトリー PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 7 モルパーセント～約 9 モルパーセントの高次 PEG 化 IL-2 コンジュゲートとを含み、前記組成物は、リジン K7 において結合された PEG 部分を有するモノー PEG 化 IL-2 コンジュゲートを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 20,000 ダルトンである。

【0139】

式 E の組成物：この組成物は、モル基準で約 2.8 モルパーセント～約 3.8 モルパーセントのモノー PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 44 モルパーセント～約 48 モルパーセントのジー PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 41 モルパーセント～約 44 モルパーセントのトリー PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 7 モルパーセント～約 9 モルパーセントの高次 PEG 化 IL-2 コンジュゲートとを含み、前記組成物は、リジン K7 において結合された PEG 部分を有するモノー PEG 化 IL-2 コンジュゲートを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 20,000 ダルトンであり；組成物は、pH 5.0 で、5 mM の酢酸ナトリウム、25 mM の塩化ナトリウム、7.5 % (w/v) のスクロースの製剤をさらに含む。

【0140】

式 F の組成物：この組成物は、モル基準で約 2 モルパーセント～4 モルパーセントのモノー PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 35 モルパーセント～約 55 モルパーセントのジー PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 35 モルパーセント～約 55 モルパーセントのトリー PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 12 モルパーセント以下の高次 PEG 化 IL-2 コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 20,000 ダルトンである。

【0141】

式 F の組成物：この組成物は、モル基準で約 2 モルパーセント～4 モルパーセントのモノー PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 35 モルパーセント～約 55 モルパーセントのジー PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 35 モルパーセント～約 55 モルパーセントのトリー PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 12 モルパーセント以下の高次 PEG 化 IL-2 コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 20,000 ダルトンであり；組成物は、pH 5.0 で、5 mM の酢酸ナトリウム、25 mM の塩化ナトリウム、7.5 % (w/v) のスクロースの製剤をさらに含む。

【0142】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、患者の下記特性の 1 つ又は複数を決定することをさらに含む：EASIS コア；IGA スコア；アトピー性皮膚炎に罹患した BSA のパーセンテージ；掻痒症 NRS スコア；SCORAD（アトピー性皮膚炎重症度評価法）スコア；睡眠不足スコア；POEM 総合スコア；DLQI 又は CDLQI スコア；ACQ-5；PROMIS 安症状及び抑うつ症状。

【0143】

レズベガルデスロイキンによる治療の前、治療中及び治療後、アトピー性皮膚炎重症度評価法（ADDSM）の 1 つ又は複数の特性について患者を評価することができ、これは、アトピー性皮膚炎と関連し、定量的又は定性的に評価することができる特定の徴候、症状、特徴又はパラメータを判定する。例示的な ADDSM として、限定されないが、湿疹面積及び重症度指数（EASI）、治験責任医師による全般的評価（IGA）、体表面積（BSA）、アトピー性皮膚炎重症度評価法（SCORAD）、掻痒症数値評価スケール（NRS）、睡眠不足尺度、皮膚疼痛 NRS スコア、患者向け湿疹測定（POEM）総合スコア、皮膚科ライフクオリティ指標（DLQI）又は小児皮膚科ライフクオリティ指標（CDLQI）、DLQI-関連（DLQI-R）スコア、患者報告アウトカム測定情報システム（PROMIS）、不安及び抑うつ症状、EQ-5D（欧州クオリティオブライ

10

20

30

40

50

フー5評価尺度)、ACQ-5(喘息コントロール質問票-5)、世界保健機関-5幸福度指標(WHO-5)スコア、アトピー性湿疹の長期コントロール指標(RECAP)スコア、薬剤に対する治療満足度質問票-9項目(TSQM-9)スコア。ADDSMは、ベースライン時及びレズベガルデスロイキン投与後の1つ又は複数の時点で測定することができる。治療開始後の特定の時点におけるADDSMの値とベースライン時のADDSMの値との差を使用して、ADDSMに改善(例えば、軽減)があったか否かを確認する。

【0144】

一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、ベースライン時、導入期間中及び導入期間後、患者の下記特性の1つ又は複数を判定するステップをさらに含む: EASIスコア; IGAスコア; アトピー性皮膚炎に罹患しているBSAのパーセンテージ; かゆみNRSスコア; SCORADスコア; 睡眠不足スコア; POEM総合スコア; DLQI又はCDLQIスコア; EQ-5D; ACQ-5; PROMIS不安及び抑うつ症状。

10

【0145】

一部の実施形態では、患者のEASIスコアは、導入期間後に判定される。一部の実施形態では、導入期間後に判定される患者のEASIスコアは、ベースライン時の患者のEASIスコアと比較して50%以上減少しており、これは、患者が「EASI-50」を達成したことを意味する。いくつかの実施形態では、導入期間後に判定された患者のEASIスコアは、ベースライン時の患者のEASIスコアと比較して75%以上減少しており、これは、患者が「EASI-75」を達成したことを意味する。いくつかの実施形態では、導入期間後に判定された患者のEASIスコアは、ベースライン時の患者のEASIスコアと比較して90%以上減少しており、これは、患者が「EASI-90」を達成したことを意味する。導入期間後に患者がEASI-75に達した場合、患者は、レズベガルデスロイキンに対するレスポンドとみなされる。

20

【0146】

一部の実施形態では、患者のIGAスコアは、導入期間後に判定される。患者は、導入期間後に患者のIGAスコアが0又は1である場合、レズベガルデスロイキンに対するレスポンドとみなされる。いくつかの実施形態では、患者のIGAスコアが、導入期間後に0又は1であり、導入期間後の患者のIGAスコアが、ベースライン時に判定された患者のIGAスコアと比較して2ポイント以上減少した場合、患者は、レズベガルデスロイキンに対するレスポンドとみなされる。

30

【0147】

いくつかの実施形態では、説明されるように、導入期間の終了後、患者は、維持期間に入る。維持期間中、患者は、レズベガルデスロイキンによる治療をさらに受ける。維持期間中の投与計画は、導入期間後の患者のADDSM評価及びレズベガルデスロイキンに対する応答、例えば導入期間後の患者のIGA若しくはEASIスコア及び/又は患者自身の特徴、例えば体重、年齢に基づいて選択され得る。

【0148】

一部の実施形態では、本明細書に記載される方法は、維持期間中及び維持期間後の患者の下記特性の1つ又は複数を判定することをさらに含む: EASIスコア; IGAスコア; アトピー性皮膚炎に罹患したBSAのパーセンテージ; かゆみNRSスコア; SCORADスコア; 睡眠不足スコア; POEM総合スコア; DLQI又はCDLQIスコア; EQ-5D; ACQ-5; PROMIS不安及び抑うつ症状。同様に、維持期間中及び維持期間後の患者のEASIスコアは、患者が、EASI-50、EASI-75又はEASI-90に達したかどうかを評価することができる。維持期間中及び維持期間後の患者のIGAスコアを評価して、患者のIGAスコアが0点又は1点であるか及び患者のIGAスコアが2点以上減少したかどうかを確認することができる。

40

【0149】

「治験責任医師による全般的評価」又は「IGA」は、患者のADの重症度を評価するために世界的に使用されている評価尺度である(Simpson E, et al. 20

50

20 ; 83 (3) : 839 - 846)。これは、0 (クリア) ~ 4 (重度) の5段階評価に基づき、所与の時点における病変の全体的な外観を最もよく表す記述子を用いてスコアが選択される (表2を参照されたい)。形態学的記述による全ての特徴が存在する必要はない。IGAは、EASI及びBSA評価を実施する前に実施することができる。

【0150】

【表2-1】

表2. 治験責任医師による全般的評価(IGA)

スコア	グレード	定義
0	クリア	軽度の変色残存; 紅斑又は硬結/丘疹なし; 滲出/痂皮形成なし; 浮腫なし。
1	ほぼクリア	ほとんど知覚できない硬結/丘疹を伴うごく僅かな淡いピンク色の紅斑、滲出/痂皮形成なし; 浮腫なし。
2	軽度	触診時に認められる丘疹及び浮腫を伴う淡いピンク色の紅斑で、滲出/痂皮はなく; 僅かな硬結。
3	中等度	皮膚丘疹及び斑の明らかな浮腫を伴うピンク-赤色の紅斑; 幾分の滲出/痂皮形成がみられることがある; 触知可能な硬結。
4	重度	顕著な腫脹を伴う鮮紅色の紅斑、丘疹及び斑の境界が明らかに隆起し、滲出/痂皮を伴う; 顕著な硬結。

10

20

【0151】

「湿疹面積・重症度指数」又は「EASI」は、ADの重症度及び程度を評価するために臨床現場で使用される尺度である (Hanifin et al., Exp Dermatol. 2001; 10: 11-18)。EASIは、0~72点のスコアを用いる複合指標であり、数値が高いほど重症であり、且つ又は広範囲に及ぶ疾患であることを示す。紅斑、硬結/丘疹、鱗屑及び苔癬化の重症度は、頭頸部、体幹、上肢及び下肢の4つの身体部位の各々で0点 (存在しない) ~ 3点 (重度) の尺度で臨床医又は他の医療専門家によって評価される。加えて、頭部、体幹、上肢及び下肢の体表面積のパーセンテージとして、4つの身体部位それぞれにおけるADの病変の程度を評価し、0~6点のスコアに換算することができる。4つの身体部位各々の合計スコアの和に基づき、総合スコア (0~72点) が割り当てられる。

30

【0152】

体表面積 (BSA) 評価は、ADに関する疾患又は皮膚病変の程度を推定するものであり、全体表面積に対するパーセンテージで表される。BSAは、臨床医又は他の医療専門家が患者の手のひらを用いて決定し、約1% BSAルールである。

【0153】

「アトピー性皮膚炎重症度評価法」又は「SCORAD」は、アトピー性皮膚炎に関する欧州タスクフォースによって開発された、ADの程度及び強度を評価するための有効な臨床ツールである (Consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology. 1993; 186 (1): 23-31)。評価には3つの要素がある: (i) ADの程度は画定された体表面積のパーセンテージとして評価され、全面積の総和として報告され、スコアは、0~100の範囲である (SCORAD全体の計算では「A」として割り当てられる); (ii) ADの6つの症状の重症度: 発赤、腫脹、滲出/痂皮形成、擦過、皮膚の肥厚/苔癬化、乾燥。各項目は以下のように等級付けられる: なし (0)、軽度 (1)、中等度 (2) 又は重度 (3) (合計最大18点において、SCORAD全体の計算では「B」として割り当てられる); (iii) かゆみと不眠の主観的評価は、各症状について視覚アナログスケール (VAS) を用いて記録され、この場合、0は、

40

50

かゆみ（又は不眠）なし、10は、想像し得る最悪のかゆみ（又は不眠）であり、最大スコアは20である（SCORADの全体的な計算では「C」として割り当てられる）。SCORAD指標の式は、 $A/5 + 7B/2 + C$ である。SCORAD指標の最大スコアは103である。

【0154】

掻痒症数値評価スケール（NRS）は、患者（及び適用可能であれば、必要に応じて両親／介護者）が、過去24時間にわたる最悪のかゆみの重症度を評価するために使用される11ポイントスケールであり、0は「かゆみなし」を、10は「想像し得る最悪のかゆみ」を示す（Phan NQ et al. Acta Derm Venereol 2012; 92: 502-507）。評価は、患者が電子日誌を用いて毎日記録する。ベースラインのかゆみNRSは、ベースライン直前の7日間の毎日のかゆみNRSの平均値に基づいて決定される。この計算には、ベースライン直前の7日間のうち、最低4日間の毎日のスコアが必要である。

10

【0155】

睡眠不足尺度は、そう痒症による患者の睡眠不足を5ポイントリッカート尺度（スコアは0点[全くなし]、1点[少し]、2点[中程度]、3点[かなり]、4点[全く眠れない]の範囲）で評価する。評価は、患者が電子日誌を使って毎日記録する。睡眠不足は、当業者に周知のアクチグラフィーによりモニターすることもできる。

【0156】

皮膚疼痛NRSは、11ポイントスケールであり、過去24時間にわたる最悪の皮膚疼痛（例えば、不快感又は痛み）の重症度を評価するために、患者（及び適用可能であれば、必要に応じて両親／介護者）が記入するもで、0が「痛みなし」、10が「想像し得る最悪の痛みを示す」（Newton L, et al. J Patient Rep Outcomes. 2019 Jul 16; 3: 42）。評価は、第16週までは毎日、第16週以降は患者が電子日誌を用いて毎週記録する。ベースラインの皮膚疼痛NRSは、ベースライン直前の7日間の毎日の皮膚疼痛NRSの平均値に基づいて判定される。この計算には、ベースライン直前の7日間のうち、最低4日分の日間スコアが必要である。

20

【0157】

患者向け湿疹測定（POEM）は、7項目の検証済質問票であり、過去1週間にわたる疾患症状を評価するために、患者（及び適用可能であれば、必要に応じて両親／介護者）が記入する（Centre of Evidence Based Dermatology. POEM - Patient Oriented Eczema Measure. <https://www.nottingham.ac.uk/research/groups/cebdr/resources/poem.aspx>で入手可能）。患者は、皮膚の乾燥、かゆみ、はれ、ひび割れ、睡眠不足、出血及び滲出に関する7つの質問に回答するように求められる。7つの回答は、全て同じ重みを有し、合計スコアは、0～28となり得る（回答は、以下のようにスコアリングされる：0日=0、1～2日=1、3～4日=2；5～6日=3；毎日=4）。高スコアは、クオリティオブライフが低いことを示す。POEMの回答は、電子日誌を用いて毎週捕捉される。

30

【0158】

皮膚科ライフクオリティ指標（DLQI）は、患者又は介護者が記入する10項目の検証済質問票であり、皮膚疾患が患者のQOLに及ぼす影響を評価するために用いられる（Finlay, A. Y. and Khan, G. K. 1994. Clinical and Experimental Dermatology 1993 Sep 23; 19: 210-216）。10の質問は、過去1週間にわたる以下のトピック：症状、困惑、買い物及び自宅でのケア、衣服、社交及び余暇、スポーツ、仕事又は勉強、親しい人間関係、性生活並びに治療を包含する。各質問は、0～3（「全くない」、「少しある」、「ある」、「非常に多くある」）でスコアリングされ、合計スコアは、0～30である。高スコアは、クオリティオブライフが低いことを示す。

40

【0159】

50

16歳未満の青少年には、DLQIとは異なる10の質問のセットに基づく小児DLQI (CDLQI) が使用される (Lewis-Jones MS, Finlay AY. British Journal of Dermatology, 1995; 132: 942-949)。

【0160】

DLQI-関連 (DLQI-R) は、近年開発されたスコアリングであり、患者が示した関連性のない回答 (NRR) の数に応じてDLQI質問票の総スコアを調整するものである (Rencz F, et al. 2020; 182 (5): 1167-1175)。

【0161】

患者報告アウトカム測定情報システム (PROMIS) は、個人を中心とする尺度のセットであり、これらは、成人及び小児の身体的、精神的及び社会的健康を評価及びモニタリングする。この試験で使用されるPROMIS (登録商標) 尺度には、過去1週間の患者の症状を評価する不安及び抑うつショートフォームが含まれる。17歳以下の患者は、試験期間中、小児バージョンに記入する。

【0162】

PROMIS不安ショートフォームv1.0-不安8aは、成人において下記項目を評価する参加者記入式質問票である：自己報告による恐怖 (恐怖心、パニック)；惨めな不安 (心配、恐怖)；過覚醒 (緊張、神経質、落ち着きのなさ) 並びに覚醒に関連する身体症状 (心臓の高鳴り、めまい) (2019年3月1日に公開されたPROMIS Anxiety 2019、2021年3月8日にアクセス。https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/PROMIS_Anxiety_Scoring_Manual.pdfで入手可能)。各質問には5つの回答選択肢があり、スコアは、1～5である。合計スコアは8～40で、スコアが高いほど不安のレベルが高いことを示す。成人の自己報告は、「過去7日間の」不安を評価する。

【0163】

PROMIS抑うつショートフォームv1.0-抑うつ8aは、成人において下記項目を評価する参加者記入式質問票である：自己報告による否定的気分 (悲しみ、罪悪感)；自己観 (自己批判、無価値感)；社会的認知 (孤独感、対人疎外感) 並びに肯定的感情及び関与の低下 (興味、意味、目的の喪失) (2019年2月28日に公開されたPROMIS Depression 2019、2021年3月8日アクセス。https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/PROMIS_Depression_Scoring_Manual.pdfで入手可能)。身体症状 (食欲又は睡眠パターンの変化など) は含まれない。これは、併存する身体疾患を有する参加者を評価する際、これらの項目の潜在的な交絡効果を排除するのに役立つ。各質問には5つの回答選択肢があり、スコアは1～5である。合計スコアは8～40で、スコアが高いほどうつ病のレベルが高いことを示す。成人の自己報告は、「過去7日間の」うつ病を評価する。

【0164】

EQ-5D (欧州クオリティオブライフ-5次元) は、移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み／不快感及び不安／抑うつの5次元を含む。EQ VASは、垂直視覚アナログスケールで患者の自己評価による健康状態を記録する。これら5つの次元に基づくスコアは、健康プロファイルとして提示され得るか、又は他の健康プロファイルと比較した優先度を反映する単一サマリーインデックスナンバー (効用) に変換され得る。EQ-5Dは、試診療所で患者が記入する。

【0165】

欧州クオリティオブライフ-5次元-5レベル (EuroQol-5D-5L又はEQ-5D-5L) は、参加者記入式の、5つの質問及び1つの視覚アナログスケール (VAS)、成人における健康状態の標準化された尺度であり、臨床的及び経済的評価のための簡潔、包括的な健康の尺度を提供する。EQ-5D-5Lは、回答者の健康に関する記述

10

20

30

40

50

システム及び0～100mmのVAS（20cm）を用いた回答者の現在の健康状態の評価の2つの要素から構成される。記述システムは、以下の5つの次元：移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み／不快感及び不安／抑うつを含む。各次元は、5つのレベル：障害なし、軽度の障害、中等度の障害、重度の障害及び極度の障害を有する。回答者は、5つの次元各々で最も適切な記述に関連するボックスにチェックを入れる（又は十字を入れる）ことにより、自らの健康状態を示すように求められる。なお、1～5の数字は、算術的な性質を有しないため、順序スコアとして使用すべきでないことに留意されたい。EQ-5D-5L記述システムによって判定されたEQ-5D-5L健康状態は、本質的に各次元の各レベルに値（重みとも呼ばれる）を付与する式を適用することにより、単一サマリーインデックスに変換することができる。VASは、終点が、「想像し得る最良の健康状態」及び「想像し得る最悪の健康状態」と標識された垂直のVAS上に回答者の自己評価による健康状態を記録する。この情報は、健康アウトカムの定量的尺度として使用することができる（Herdman et al., Qual Life Res. 2011; 20(10):1727-1736; EuroQol Group, EQ-5D-5L User Guide, Version 2.1, April 2015. アクセス：2021年1月14日。https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdfで入手可能）。EQ-5D-5Lにより捕捉される自己評価健康状態は、記入時の参加者の状況に関する。それ以前の数日間又は数週間の健康状態を想起する試みは実施されない（EuroQol Group 2015）。

10

20

【0166】

ACQ-5は、喘息コントロール質問票である。本試験では、登録前に喘息併存を報告する患者は、他の患者が報告アウトカムに加えて、喘息コントロール質問票（ACQ-5）を記入する。ACQ-5は、喘息コントロールを確実に測定し、喘息が良好にコントロールされている患者（スコア ≤ 0.75 点）をコントロールされていない患者（スコア ≥ 1.5 点）から識別することが証明されている。ACQ-5は5つの質問からなり、想起期間を1週間として7ポイントリッカート尺度でスコアリングされる。ACQ-5の合計スコアは、全質問の平均スコアであり、スコアが低いほど喘息コントロールが良好であることを示す。ACQ-5は、試験診療所で患者が記入する。

【0167】

本明細書で使用される「不十分な奏功」とは、製剤の処方情報で推奨されている期間、治療薬を使用してもアトピー性皮膚炎の良好な疾患コントロールを達成することができない（例えば、IGA ≤ 2 若しくはEASI75を達成できない）こと又は治療中にアトピー性皮膚炎の再燃が起こることを指す。

30

【0168】

本明細書で使用される「不耐性」又は「不寛容」という用語は、許容できない毒性（例えば、クレアチニンの上昇、肝機能検査の上昇、制御不能な高血圧、対知覚消失、頭痛、吐き気、多毛症）又は処方情報に指定されているものを超える用量若しくは期間での薬剤の要件を意味する。

【0169】

本明細書で使用される「局所コルチコステロイド」又は「TCS」という用語は、I群、II群、III群及びIV群局所コルチコステロイドを含む。世界保健機構の解剖治療化学（ATC）分類法によれば、コルチコステロイドは、ヒドロコルチゾンと比較したその活性に基づいて、弱いもの（I群）、中程度に強力なもの（II群）、強力なもの（III群）及び非常に強力なもの（IV群）に分類される。IV群TCS（非常に強力）は、ヒドロコルチゾンの最大600倍強力であり、そうしたものとして、クロベタゾール及びハルシノニドがある。III群TCS（強力）は、ヒドロコルチゾンの50～100倍強力であり、そうしたものとして、限定されないが、吉草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ジフルコルトロ、ヒドロコルチゾン-17-酪酸塩、フロ酸モメタゾン及びアセボン酸メチルプレドニゾロンが挙げられる。II群TCS（中程度強力）

40

50

は、ヒドロコルチゾンの2～25倍強力であり、そうしたものとして、限定されないが、酪酸クロベタゾン及びトリウムシノロンアセトニドが挙げられる。I群TCS（弱い又は軽度）は、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン及びメチルプレドニゾロンを含む。

【0170】

「局所カルシニューリン阻害剤」又は「TCI」という用語は、本明細書で使用される場合、ピメクロリムス、タクロリムス並びにカルシニューリン活性を抑制し、患者の皮膚に局所的に適用され得る他の阻害剤を含む。

【0171】

本明細書に記載の治療方法に関連する実施形態では、そのような実施形態は、その治療に使用するための又は代替的にその治療に使用される医薬の製造に使用するためのさらなる実施形態でもある。

【0172】

RUR20kD-IL-2選択的Treg刺激剤組成物の調製及び製造例

RUR20kD-IL-2選択的Treg刺激剤組成物原薬は、リジン基で共有結合した複数のポリエチレングリコール（PEG）部分に共役した組換えヒトインターロイキン-2（rhIL-2、アルデスロイキン配列）からなるPEG化コンジュゲート組成物である。rhIL-2分子当たりのPEG部分の数（PEG化度）は、1分子当たり主に2及び3のPEG部分（ジ-又はトリ-PEG化）の分布であり、さらに、1PEG（モノ-PEG化）及び4PEG（テトラ-PEG化）並びに高次PEG化分子を含むマイナーな種があるため、rhIL-2当たり平均約2.5のPEG部分となる。各PEG部分は、20kDaの公称分子量を有し、rhIL-2は、15.3kDaの分子量を有し、その結果、公称RUR20kD-IL-2選択的Treg刺激剤組成物の分子量は65kDaとなる。別段の指定がない限り、RUR20kD-IL-2選択的Treg刺激剤組成物の濃度、量及び投与レベルは、タンパク質成分が寄与する質量のみをカウントし、PEG鎖が寄与する質量はカウントしないタンパク質基準で記載される。タンパク質基準を使用することにより、rhIL-2タンパク質のみがカウントされるため、有効分子量は、投与及び濃度計算に使用される際、15.3kDaで一定となり、PEG化rhIL-2分子の分布に影響されない。

【0173】

調製物及び実施例は、例示であり、限定ではなく、当業者により様々な改変形態がなされ得る。RUR20kD-IL-2実施形態及び関連組成物を含め、選択的Treg刺激剤組成物を調製する方法は、国際公開第2019/226,538号パンフレット（参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているか、又は本明細書に記載されているか、又は当業者に周知である。試薬及び出発材料は、容易に入手可能であるか、又は当業者によって容易に合成され得る。これらの方法のステップのための好適な条件は、周知であり、緩衝液及び試薬の適切な代用は、当業者の技術の範囲内である。さらに、当業者は、状況に応じて、組成物が製造されるステップ及び順序を変更し得ることを理解し、これは、生化学者に十分に理解されるであろう。同様に、調製物は、必要又は所望に応じて、様々な周知の技術により単離及び／又は精製され得ることが理解されるであろう。

【0174】

IL-2中間体の調製：

IL-2部分は、非組換え法及び／又は組換え法から取得することができ、本開示はこれに関して限定されるわけではない。IL-2部分は、ヒト供給源、動物供給源及び植物供給源から取得することができる。例えば、生物系からIL-2を単離するか、そうでなければ、培養培地からIL-2を得ることが可能である。例えば、米国特許第4,401,756号明細書及びPaully et al. (1984) J. Immunol Methods 75 (1) : 73-84に記載される手順を参照されたい。例示的なIL-2部分は、文献に記載されており、例えば米国特許第5,116,943号明細書、同第5,153,310号明細書、同第5,635,597号明細書、同第7,101,965号明細書及び同第7,567,215号明細書並びに米国特許出願公開第2010/0

036097号明細書及び同第2004/0175337号明細書に記載されている。好ましいIL-2部分は、図2に提供されるアミノ酸配列を有し、本明細書で使用されるアルデスロイキンのアミノ酸配列を表す。

【0175】

組換えポリペプチドをインビトロで且つ原核及び真核宿主細胞で産生及び発現させる方法は、当業者に周知である。例えば、米国特許第5,614,185号明細書を参照されたい。IL-2部分は、細菌[例えば、大腸菌(*E. coli*)、例えばFischer et al. (1995) *Biotechnol. Appl. Bio* IL-2m. 21(3):295-311を参照されたい]、哺乳動物[例えば、Kronman et al. (1992) *Gene* 121:295-304を参照されたい]、酵母[例えば、ピキア・パストリス(*Pichia pastoris*)、例えばMorel et al. (1997) *Biochem. J.* 328(1):121-129を参照されたい]及び植物[例えば、Mor et al. (2001) *Biotechnol. Bioeng.* 75(3):259-266を参照されたい]発現系で発現させることができる。タンパク質を調製するための組換えに基づく方法は、異なる可能性もあるが、組換え方法は、典型的には、所望のポリペプチド又は断片をコードする核酸を構築することと、核酸を発現ベクターにクローニングすることと、宿主細胞(例えば、植物、細菌、酵母、トランスジェニック動物細胞又はチャイニーズハムスター卵巢細胞若しくはベビーハムスター腎臓細胞などの哺乳動物細胞)を形質転換することと、その核酸を発現させて、所望のポリペプチド又は断片を産生することを含む。タンパク質精製の様々な方法を使用して、本開示の組成物を精製することができ、そうした方法は、当技術分野で公知であり、例えばScopes, *Protein Purification: Principles and Practice*, 3rd Edition, Springer, NY (1994)に記載されている。組換えポリペプチドの同定及び精製を容易にするために、エプタグ又は他の親和性結合配列をコードする核酸配列をコード配列とインフレームで挿入又は付加することができ、それにより所望のポリペプチド及び結合に適したポリペプチドからなる融合タンパク質が産生される。

【0176】

RUR20kD-IL-2の実施形態及び関連組成物を含む選択的Treg刺激剤組成物の調製:

RUR20kD-IL-2の例示的な選択的Treg刺激剤組成物は、一般に、精製IL-2を、モル過剰量のPEG試薬(IL-2に対してモル当量過剰)、mPEG2(20kD)-ブタン酸、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル(又は任意の他の適切に活性化されたエステル)(1,3-ビス(メトキシポリ(エチレングリコール)MW10,000カルバモイル)-2-プロパノキシ)-4-スクシンイミジルブタノエートと、約9の高pHのピシン溶液中で反応させることによって調製される。反応体は、一般に温和な条件下、例えば約20℃~約65℃、又は約20℃~約40℃、又は周囲温度若しくは室温で約30分~約5時間、又は約30分~約4時間、又は約30分~約2時間、又は約30分~約1時間混合する。酢酸などの適切な酸の添加により低pHに酸性化することによって反応をクエンチする。

【0177】

次に、イオン交換クロマトグラフィーなどの適切な方法でPEG化rIL-2反応生成物を精製する。例えば、イオン交換クロマトグラフィーを使用する場合、RUR20kD-IL-2組成物を樹脂に結合させた後、塩化ナトリウム勾配などの適切な勾配で溶離させる。次いで、クロマトグラフィー生成物プールを濃縮し、例えばタンジェンシャルフロー濾過(TFF)を用いて、適切な製剤バッファー(例えば、スクロースを含む酢酸ナトリウムバッファー)中で二重濾過する。

【0178】

所望であれば、生成物プールは、適切なカラム(例えば、Amersham Biosciences若しくはVydacなどの会社から市販されているC18カラム又はC3

カラム)を用いる逆相高速液体クロマトグラフィー (R P - H P L C) による逆相クロマトグラフィー又はイオン交換カラム、例えば A m e r s h a m B i o s c i e n c e s から市販されている S e p h a r o s e (商標) イオン交換カラムを用いるイオン交換クロマトグラフィーにより、位置異性体にさらに分離することができる。いずれの手法を用いても、同じ分子量を有する高分子活性剤異性体 (即ち位置異性体) を分離することができる。

【0179】

R U R 2 0 k D - I L - 2 の実施形態及び関連組成物を含む選択的 T r e g 刺激剤組成物は、本明細書に記載され、且つ／又は当業者に周知の様々な分析技術及びバイオアッセイ技術によって特性評価することができ、そうした技術として、分析用 H P L C、S D S - P a g e、L C M S 及び C T L L - 2 増殖、インビボでの T r e g 誘導などのバイオアッセイが挙げられる。

10

【0180】

R U R 2 0 k D - I L - 2 選択的 T r e g 刺激剤組成物の実施形態

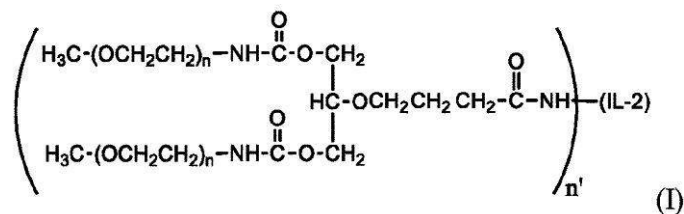
R U R 2 0 k D - I L - 2 選択的 T r e g 刺激剤組成物は、組換えヒトインターロイキン-2 (r h I L - 2、特に、アミノ酸変異の付加又は置換のないアルデスロイキンアミノ酸配列) を含み、20 k D a のポリエチレングリコール (P E G) 部分に安定に共有結合しており、この場合、混合物は、I L - 2 部分当たり特定の程度の P E G 化を含む規定画分を有する。本開示の組成物は、主にジ- P E G 化及びトリ- P E G 化 I L - 2 からなる規定画分と、より少ない規定画分のモノ- P E G 化 I L - 2 及び／又はテトラ若しくは高次 P E G 化 I L - 2 とを有する I L - 2 P E G コンジュゲートの選択された混合物を含む。

20

【0181】

本開示の実施形態は、式：

【化1】



30

(式中、I L - 2 は、インターロイキン-2 であり、n は、約 3 ～ 約 4 0 0 0 の整数であり、n ' は、1、2 及び 3 である)

のコンジュゲートを含む組成物を提供する。式 (I) のポリマー部分は、1, 3-ビス (メトキシポリ (エチレングリコール) M W 1 0, 0 0 0 カルバモイル) - 2-プロパノキシ - 4-ブタノイル (I L - 2 部分のアミノ窒素に共有結合しているカルボニル基まで及びそれを含む) とも呼ばれる。

【0182】

本開示の実施形態は、R U R 2 0 k D - I L - 2 実施形態及び関連組成物を含む選択的 T r e g 刺激剤組成物をさらに提供し、前記組成物の好ましい実施形態は、アルデスロイキンを含む。前記組成物の特定の実施形態では、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 2 0, 0 0 0 ダルトンである。前記組成物のさらなる特定の実施形態では、組成物の P E G 化 I L - 2 コンジュゲートは、リジン 3 1 において結合された P E G 部分を有する。式 (I) に従う混合組成物は、本明細書では、一般に R U R - I L 2 と呼ばれ、これは、様々な P E G サイズを包含する。

40

【0183】

n の例示的な範囲には、例えば、約 3 ～ 約 4 0 0 0 に加えて、約 5 ～ 約 2 0 0 0、又は約 1 0 ～ 約 1 0 0 0、又は約 1 0 ～ 約 7 5 0、又は約 1 0 ～ 約 5 0 0、又は約 1 0 ～ 約 4 0 0、又は約 1 0 ～ 約 3 0 0、又は約 1 0 ～ 約 2 5 0、又は約 2 0 ～ 約 2 5 0 が含まれる

50

。一部の実施形態では、 n は、平均して約 226 である。

【0184】

一部の実施形態では、式 I の選択的 Treg 刺激剤組成物は、分岐ポリエチレングリコール部分と安定に共有結合された IL-2R を含み、IL-2 部分当たりの分岐 PEG 部分の数 (PEG 化度) は、1-mer (モノ-PEG 化) 及び 4-mer (テトラ PEG 化) を含む小画分との混合物中の主に 2-及び 3-mer (ジ-及びトリ-PEG 化) の分布である。従って、一部の実施形態では、式 I に従う組成物中の小画分は、 n' が 1、4、5 又はそれを超えるが、11 以下であるコンジュゲートを含む。本明細書で使用される場合、高次ペグ化コンジュゲートは、4~11 又は 4~7 を指す。

【0185】

本明細書に提供されるいくつかの好ましい実施形態では、組成物は、合計約 20 kD の公称分子量を有する個別の共有結合 PEG 付着部を備えたアルデスロイキンコンジュゲートを含む。これらの組成物は、主にジ-PEG 化及びトリ-PEG 化 IL-2 の規定画分並びにより少ない規定画分のモノ-PEG 化 IL-2 及び／又はテトラ若しくは高次 PEG 化 IL-2 を有する IL-2 PEG コンジュゲートの選択された混合物をさらに含む。RUR_{20 kD}-IL-2 組成物の特定の調製物は、以下及び本出願全体にわたって記載される。本明細書で使用される場合、式 A の RUR_{20 kD}-IL-2 の組成物、式 B の RUR_{20 kD}-IL-2 の組成物、式 C の RUR_{20 kD}-IL-2 の組成物、式 D の RUR_{20 kD}-IL-2 の組成物及び／若しくは式 E の RUR_{20 kD}-IL-2 の組成物並びに／又は式 F の RUR_{20 kD}-IL-2 の組成物は、選択的 Treg 刺激剤 RUR_{20 kD}-IL-2 及び関連組成物の特定の実施形態を表し、これらの実施形態では、IL-2 部分はアルデスロイキンである (本明細書に記載の通り)。任意選択で、これらの組成物は、その薬学的に許容される塩を含む。

【0186】

一実施形態では、式 A の RUR_{20 kD}-IL-2 の組成物が本明細書に提供され、この組成物は、モル基準で約 5 モル% 以下のモノ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 28 モル%~約 60 モル% のジ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 24 モル%~約 65 モル% のトリ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 12 モル% 以下の高次 PEG 化 IL-2 コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 20,000 ダルトンである。好ましくは、式 A の RUR_{20 kD}-IL-2 の組成物は、80 モル% 以上の複合ジ-及びトリ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートを含む。

【0187】

一実施形態では、式 B の RUR_{20 kD}-IL-2 の組成物が本明細書に提供され、この組成物は、モル基準で約 2.5~約 4.5 モル% のモノ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 35~約 50 モル% のジ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 38~約 46 モル% のトリ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 3~約 10 モル% の高次 PEG 化 IL-2 コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 20,000 ダルトンである。好ましくは、式 B の RUR_{20 kD}-IL-2 の組成物は、合計して約 80~約 95 モル% のジ-PEG 化及びトリ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートを含む。

【0188】

一実施形態では、式 C の RUR_{20 kD}-IL-2 の組成物が本明細書に提供され、この組成物は、モル基準で約 2.8~約 3.8 モル% のモノ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 44~約 48 モル% のジ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 41~約 44 モル% のトリ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 7~約 9 モル% の高次 PEG 化 IL-2 コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 20,000 ダルトンである。好ましくは、式 C の RUR_{20 kD}-IL-2 の組成物は、合計して約 87~約 90 モル% のジ-PEG 化及びトリ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートを含む。

【0189】

一実施形態では、式Dの $RUR_{20kD-IL-2}$ の組成物が本明細書に提供され、この組成物は、モル基準で約2.8～約3.8モル%のモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約44～約48モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約41～約44モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約7～約9モル%の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、前記組成物は、リジンK7、又はK8、又はK31、又はK75の1つにおいて結合されたPEG部分を有するモノ-PEG化IL-2コンジュゲートの混合物を含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンである。好ましくは、式Dの $RUR_{20kD-IL-2}$ の組成物は、合計して約87～約90モル%のジ-PEG化及びトリ-PEG化IL-2コンジュゲートを含む。

10

【0190】

一実施形態では、式Eの $RUR_{20kD-IL-2}$ の組成物が本明細書に提供され、この組成物は、モル基準で約2.8～約3.8モル%のモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約44～約48モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約41～約44モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約7～約9モル%の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、前記組成物は、リジンK7において結合されたPEG部分を有するモノ-PEG化IL-2コンジュゲートを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンである。好ましくは、式Eの $RUR_{20kD-IL-2}$ の組成物は、合計して約87～約90モル%のジ-PEG化及びトリ-PEG化IL-2コンジュゲートを含む。

20

【0191】

一実施形態では、式Fの $RUR_{20kD-IL-2}$ の組成物が本明細書に提供され、この組成物は、モル基準で約2～4モル%以下のモノ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約35モル%～約55モル%のジ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約35モル%～約55モル%のトリ-PEG化IL-2コンジュゲートと、約12モル%以下の高次PEG化IL-2コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約20,000ダルトンである。好ましくは、式Fの $RUR_{20kD-IL-2}$ の組成物は、80モル%以上の複合ジ-及びトリ-PEG化IL-2コンジュゲートを含む。

30

【0192】

本明細書で使用される場合、「 $RUR_{20kD-IL-2}$ 及び関連組成物」は、式Aの $RUR_{20kD-IL-2}$ 、及び／又は式Bの $RUR_{20kD-IL-2}$ 、及び／又は式Cの $RUR_{20kD-IL-2}$ 、及び／又は式Dの $RUR_{20kD-IL-2}$ 、及び／又は式Eの $RUR_{20kD-IL-2}$ 、及び／又は式Fの $RUR_{20kD-IL-2}$ 、及び／又はこれらの組成物の薬学的に許容される塩のいずれか1つに従う1つ又は複数の組成物を指し得る。実施例1及び／又は実施例1Aの調製物は、本開示の「 $RUR_{20kD-IL-2}$ 及び関連組成物」の非限定的な例である。

【0193】

本明細書に提供される選択的Treg刺激剤組成物のさらなる実施形態：

40

本明細書で提供される組成物は、nが2に等しいコンジュゲート、例えばジ-PEG化コンジュゲートを含み得、この場合、各々が、上に示される1,3-ビス(メトキシポリ(エチレングリコール) $_{10kD}$ カルバモイル)-2-プロパノキシ)-4-ブタノイル構造を有する2つの分岐ポリエチレングリコールポリマーが、組成物中の実質的に全てのジ-PEG化IL-2コンジュゲートについて同じ相対的位置で結合されている。代わりに、ジ-PEG化コンジュゲートは、ジ-PEG化コンジュゲートの混合物、例えば分岐ポリエチレングリコール部分の結合がIL-2上の2つの部位に存在するジ-PEG化コンジュゲートの混合物を含み得、この場合、特定の結合部位は、組成物に含まれるジ-PEG化IL-2コンジュゲートの全てについて同一ではない。従って、このようなジ-PEG化組成物は、PEG化の程度、特に結合した分岐PEG部分の数(例えば、2量体)

50

に関して均質であるが、 $IL-2$ 分子上のPEG結合の位置に関して不均質であり、この場合、それらは、PEG結合の位置異性体を呈する。

【0194】

組成物は、 n が3に等しい単一コンジュゲート、例えば3つの分岐ポリエチレングリコール部分が組成物中の実質的に全ての $IL-2$ コンジュゲートについて同じ相対的な位置に結合しているトリ-PEG化コンジュゲートも含み得る。代わりに、トリ-PEG化コンジュゲートは、トリ-PEG化コンジュゲートの混合物、例えば分岐ポリエチレングリコール部分の結合部位が、組成物に含まれるコンジュゲートについて $IL-2$ 上の異なる部位に存在するトリ-PEG化コンジュゲートの混合物を含み得る。従って、このようなトリ-PEG化組成物は、PEG化の程度、特に結合した分岐PEG部分の数に関して均質であるが、 $IL-2$ 分子上のPEG結合の位置に関して不均質であり、この場合、それらは、PEG結合の位置異性体を呈する。本明細書で使用される場合、「高次ペグ化 $IL-2$ コンジュゲート」とは、 $IL-2$ に結合している4個以上の分岐ポリエチレングリコール部分、例えば4～11個の結合部分を指す。

10

【0195】

組成物は、 n が1に等しい単一のコンジュゲート、例えば1つの分岐ポリエチレングリコール部分が組成物中の実質的に全ての $IL-2$ コンジュゲートについて同じ相対位置で結合しているモノ-PEG化コンジュゲートも含み得る。代わりに、モノ-PEG化コンジュゲートは、モノ-PEG化コンジュゲートの混合物、例えば分岐ポリエチレングリコール部分の結合部位が、組成物に含まれるコンジュゲートについて $IL-2$ 上の異なる部位に存在するモノ-PEG化コンジュゲートの混合物を含み得る。従って、このようなモノ-PEG化組成物は、PEG化の程度、特に結合した分岐PEG部分の数に関して均質であるが、 $IL-2$ 分子上のPEG結合の位置に関して不均質であり、この場合、それらは、PEG結合の位置異性体を呈する。

20

【0196】

$IL-2$ 分子上のPEG付着の特定の位置は、本明細書に記載の組成物でより一般的である。例えば、リジンK7又はK8又はK31又はK75は、一般にPEG化部位である。 $RUR_{20kD}-IL-2$ の組成物及び関連組成物は、リジンK7又はK8又はK31又はK75がPEG化部位であるコンジュゲートを含み得る。 $RUR_{20kD}-IL-2$ の組成物及び関連組成物は、リジンK7又はK8又はK31又はK75がPEG化部位であるモノ-PEG化コンジュゲートを含み得る。 $RUR_{20kD}-IL-2$ の組成物及び関連組成物は、リジンK7がPEG化部位であるモノ-PEG化コンジュゲートを含み得る。 $RUR_{20kD}-IL-2$ の組成物及び関連組成物は、リジンK31がPEG化部位であるモノ-PEG化コンジュゲートを含み得る。

30

【0197】

一部の実施形態では、組成物が集合的に考慮され、式(I) (式中、 n' は、1、4、5又は6以上の整数から選択される整数である) に包含される場合、組成物は、約20モル%以下、好ましくは約15モル%以下のコンジュゲートを含有し、モルパーセンテージは、総PEG- $IL-2$ コンジュゲートに基づく。一部の実施形態では、組成物が集合的に考慮され、式(I) (式中、 n' は、1、4、5又は6以上の整数から選択される整数である) に包含される場合、組成物は、約10モル%以下のコンジュゲートを含有し、モルパーセンテージは、総PEG- $IL-2$ コンジュゲートに基づく。いくつかの別の実施形態では、組成物は、約10モル%以下のモノマー、好ましくは約7モル%以下のモノマー又は約5モル%以下のモノマーを含む (即ち n が1に等しい構造(I)に従って)。いくつかのさらに別の実施形態では、組成物は、約10モル%以下の四量体、好ましくは約7モル%以下の四量体又は約5モル%以下の四量体を含む (即ち n が4に等しい構造(I)に従って)。特定の別の実施形態では、組成物は、約10モル%以下のモノマーと約10モル%以下の四量体を含む。代わりに、組成物は、約7モル%以下のモノマーと約7モル%以下の四量体を含むか、又は約5モル%以下のモノマーと約5モル%以下の四量体を含み得る。

40

50

【0198】

一部の実施形態では、組成物中のPEG化IL-2に関して、組成物は、一般に、以下の特徴の1つ又は複数を満たす：組成物中のコンジュゲートの少なくとも約80%が、ジ-PEG化コンジュゲートとトリ-PEG化コンジュゲートの混合物を含み、一部は、IL-2部分に結合した式(I)に示される構造を有する2個の分岐ポリマーを有し、一部は3個の分岐ポリマーを有する；組成物中のコンジュゲートの少なくとも約85%が、ジ-PEG化コンジュゲートとトリ-PEG化コンジュゲートの混合物を含み、一部は、IL-2部分に結合した式(I)に示される構造を有する2個の分岐ポリマーを有し、一部は3個の分岐ポリマーを有する；組成物中のコンジュゲートの少なくとも約90%が、ジ-PEG化コンジュゲートとトリ-PEG化コンジュゲートの混合物を含み、一部は、IL-2部分に結合した式(I)に示される構造を有する2個の分岐ポリマーを有し、一部は3個の分岐ポリマーを有する；組成物中のコンジュゲートの少なくとも約95%が、ジ-PEG化コンジュゲートとトリ-PEG化コンジュゲートの混合物を含み、一部は、IL-2部分に結合した式(I)に示される構造を有する2個の分岐ポリマーを有し、一部は3個の分岐ポリマーを有する；組成物中のコンジュゲートの約20%以下が、IL-2部分に結合した式(I)に示される構造を有する1個又は4個以上の分岐ポリマーを有する；組成物中のコンジュゲートの約15%以下が、IL-2部分に結合した式(I)に示される構造を有する1個又は4個以上の分岐ポリマーを有する；組成物中のコンジュゲートの約10%以下が、IL-2部分に結合した式(I)に示される構造を有する1個、4個以上の分岐ポリマーを有する；組成物中のコンジュゲートの約7%以下が、IL-2部分に結合した、上記の式(I)に示される構造を有する1つ又は4つ以上の分岐ポリマーを有する。

10

20

【0199】

一部の実施形態では、組成物が集合的に考慮され、式(I)（式中、 n' は、1、4、5又は6以上の整数から選択される整数である）に包含される場合、組成物は、約20モル%以下、好ましくは約15モル%以下の化合物を含有し、モルパーセンテージは、総PEG-IL-2コンジュゲートに基づく。一部の実施形態では、組成物が集合的に考慮され、式(I)（式中、 n' は、1、4、5又は6以上の整数から選択される整数である）に包含される場合、組成物は、約10モル%以下のコンジュゲートを含有し、モルパーセンテージは、総PEG-IL-2コンジュゲートに基づく。いくつかの別の実施形態では、組成物は、約10モル%以下のモノマー、好ましくは約7モル%以下のモノマー又は約5モル%以下のモノマーを含む（即ち n が1に等しい構造(I)に従って）。いくつかのさらに別の実施形態では、組成物は、約10モル%以下の四量体、好ましくは約7モル%以下の四量体又は約5モル%以下の四量体を含む（即ち n が4に等しい構造(I)に従って）。特定の別の実施形態では、組成物は、約10モル%以下のモノマーと約10モル%以下の四量体を含む。代わりに、組成物は、約7モル%以下のモノマーと約7モル%以下の四量体を含むか、又は約5モル%以下のモノマーと約5モル%以下の四量体を含み得る。

30

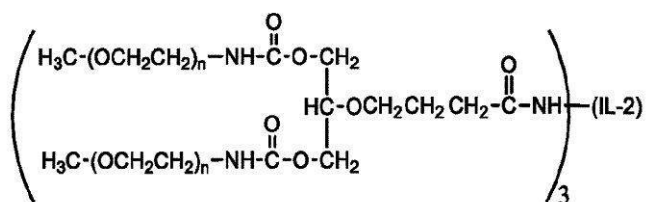
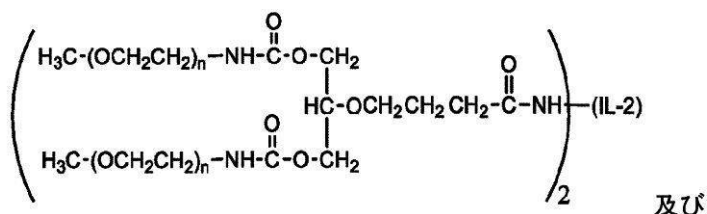
【0200】

いくつかの別の実施形態では、組成物は、ほぼ等モル量の、

40

50

【化 2】



10

を含む。

【0201】

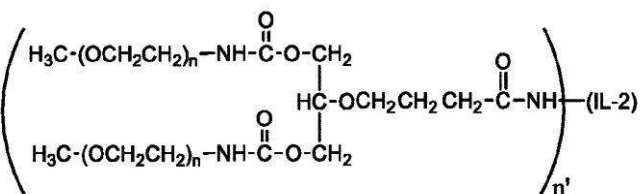
例えば、例示的な組成物は、トリ－PEG化種に対するジ－PEG化種の下記近似比のいずれか1つ又は複数を含み得る：1.4：1；1.3：1；1.2：1；1.1：1；1：1；1：1.1；1：1.2；1：1.3；又は1：1.4。このような組成物のIL-2当たりのPEG部分の平均数は、例えば、2；2.1；2.2；2.3；2.4；2.5；2.6；2.7；2.8；2.9；及び3から選択される。特定の実施形態では、IL-2当たりのPEG部分の平均数は、約2.5である。

20

【0202】

例えば、一部の実施形態では、組成物が集合的に考慮され、式：

【化 3】



30

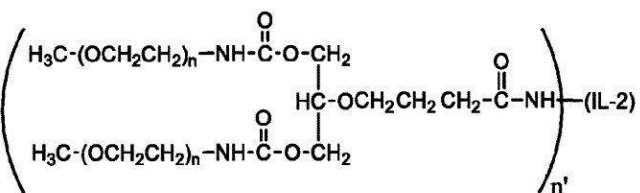
（式中、 n' は、1、4、5又は6以上の整数から選択される整数である）

に包含される場合、組成物は、20モルパーセント（モル%）以下のIL-2コンジュゲートを含む。

【0203】

また一部の実施形態では、組成物が集合的に考慮され、式：

【化 4】



40

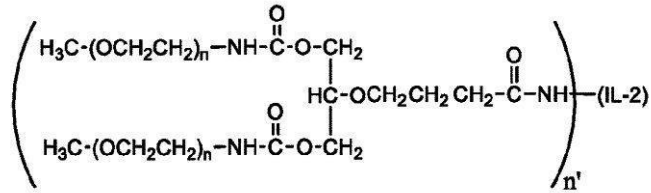
に包含され、 n' が、1、4、5又は6以上の整数から選択される整数である場合、組成物は、15モルパーセント（モル%）以下のIL-2コンジュゲートを含む。

【0204】

また一部の実施形態では、組成物が集合的に考慮され、式：

50

【化 5】



に包含され、 n' が、1、4、5又は6以上の整数から選択される整数である場合、組成物は、10モルパーセント（モル%）以下のIL-2コンジュゲートを含む。

10

【0205】

前述のいくつかの追加的实施形態では、組成物は、約10モル%以下のIL-2コンジュゲートを含み、ここで、 n' は、1に等しい。さらにいくつかの他の実施形態では、組成物は、約7モル%以下のIL-2コンジュゲート（ n' は1に等しい）を含む。

【0206】

またいくつかの別の実施形態では、組成物は、約5モル%以下のIL-2コンジュゲートを含み、ここで、 n' は、1に等しい。さらにいくつかの代替的实施形態では、組成物は、約5モル%未満のIL-2コンジュゲート（ n' は1に等しい）を含む。

【0207】

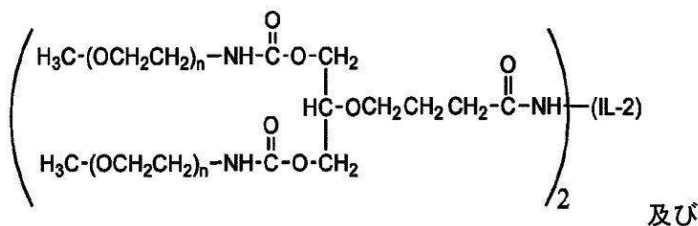
上記のいずれか1つ又は複数に関するいくつかの別の実施形態では、組成物は、約10モル%以下のIL-2コンジュゲート（ n' は、4に等しい）を含む。代わりに、いくつかの他の実施形態では、組成物は、約7モル%以下のIL-2コンジュゲート（ n' は、4に等しい）を含む。またいくつかの別の実施形態では、組成物は、約5モル%以下のIL-2コンジュゲート（ n' は、4に等しい）を含む。

20

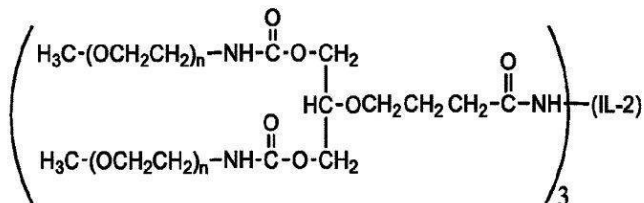
【0208】

本明細書には、ほぼ等モル量の、

【化 6】



30



40

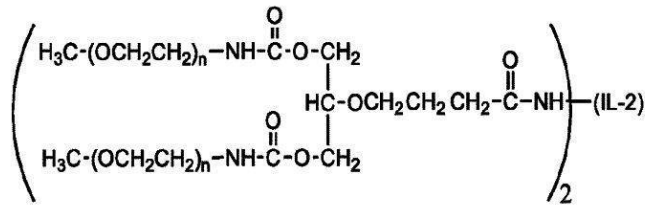
を含む組成物も提供される。

【0209】

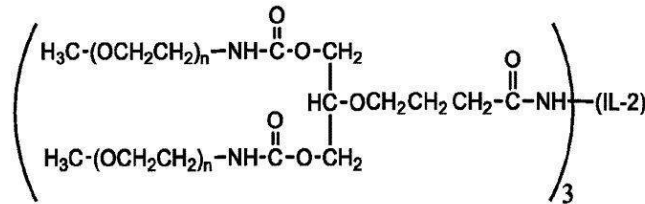
またいくつかの別の実施形態では、式：

50

【化 7】



及び



10

(式中、ジPEG／トリPEGコンジュゲートのモル比は、1.4 : 1 ; 1.3 : 1 ; 1.2 : 1 ; 1.1 : 1 ; 1 : 1 ; 1 : 1.1 ; 1 : 1.2 ; 1 : 1.3 ; 及び 1 : 1.4 からなる群から選択される)

のIL-2コンジュゲートを含む組成物が本明細書に提供される。

【0210】

またいくつかの別の実施形態では、組成物は、2 ; 2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4 ; 2.5 ; 2.6 ; 2.7 ; 2.8 ; 2.9 ; 及び3からなる群から選択される、IL-2残基当たりの分岐ポリエチレングリコール部分（上に示される構造を有する）の平均数を有する。特定の実施形態では、IL-2部分当たりの分岐ポリエチレングリコール部分（上に示される構造を有する）の平均数は、約2.5である。上記の1つ又は複数に関連する一部の実施形態では、nの値は、5～2000である。いくつかの他の実施形態では、nの値は、10～1000の範囲である。さらにいくつかの追加的実施形態では、nの値は、10～750である。いくつかの実施形態では、nの値は、10～500又は20～250である。

20

【0211】

本明細書に記載の実施形態のnの値は、出現毎に独立して変動し得る。本明細書に記載される1つ又は複数の実施形態では、分岐ポリマーのポリエチレングリコールアームの各々のnの値は、実質的に同じである。いくつかの別の実施形態では、分岐ポリマー含むポリマーアームの各々のnの値は、約170～285である。さらにいくつかの別の実施形態では、分岐ポリマーを含むポリマーアームの各々のnの値は、約204～約250である。1つ又は複数の特定の実施形態では、分岐ポリマーを含むポリマーアームの各々におけるnの値は、約226である。

30

【0212】

本明細書に提供される態様又は実施形態のいずれか1つ又は複数に関連する1つ又は複数の実施形態では、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約250ダルトン～約90,000ダルトンである。いくつかの他の実施形態では、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約1000ダルトン～約60,000ダルトンである。さらに別の実施形態では、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約5,000ダルトン～約60,000ダルトンである。いくつかの他の実施形態では、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約10,000ダルトン～約55,000ダルトンである。

40

【0213】

さらにいくつかの追加の実施形態では、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約15,000ダルトン～約25,000ダルトンである。さらに1つ又は複数の別の実施形態では、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約18,000ダルトン～約22,000ダルトンの範囲内である。さらにいくつかの別の実施

50

形態では、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 20,000 ダルトンである。

【0214】

追加の例示的な組成物は、分子のポリマー部分全体が、約 250 ダルトン～約 90,000 ダルトンの公称平均分子量を有する、上記の式に従う組成物を含む。分子のポリマー部分の追加の好適な範囲は、約 1,000 ダルトン～約 60,000 ダルトン、約 5,000 ダルトン～約 60,000 ダルトン、約 10,000 ダルトン～約 55,000 ダルトン、約 15,000 ダルトン～約 50,000 ダルトン及び約 20,000 ダルトン～約 50,000 ダルトンから選択される範囲の公称平均分子量を含む。

【0215】

ポリエチレングリコールポリマー部分のさらに別の例示的な重量平均分子量は、約 200 ダルトン、約 300 ダルトン、約 400 ダルトン、約 500 ダルトン、約 600 ダルトン、約 700 ダルトン、約 750 ダルトン、約 800 ダルトン、約 900 ダルトン、約 1,000 ダルトン、約 1,500 ダルトン、約 2,000 ダルトン、約 2,200 ダルトン、約 2,500 ダルトン、約 3,000 ダルトン、約 4,000 ダルトン、約 4,400 ダルトン、約 4,500 ダルトン、約 5,000 ダルトン、約 5,500 ダルトン、約 6,000 ダルトン、約 7,000 ダルトン、約 7,500 ダルトン、約 8,000 ダルトン、約 9,000 ダルトン、約 10,000 ダルトン、約 11,000 ダルトン、約 12,000 ダルトン、約 13,000 ダルトン、約 14,000 ダルトン、約 15,000 ダルトン、約 20,000 ダルトン、約 22,500 ダルトン、約 25,000 ダルトン、約 30,000 ダルトン、約 35,000 ダルトン、約 40,000 ダルトン、約 45,000 ダルトン、約 50,000 ダルトン、約 55,000 ダルトン、約 60,000 ダルトン、約 65,000 ダルトン、約 70,000 ダルトン及び約 75,000 ダルトンである。いくつかの好ましい実施形態では、分岐ポリエチレングリコールポリマーの重量平均分子量は約 20,000 ダルトンである。各分岐 PEG 部分の公称分子量が約 20,000 ダルトンであるいくつかの特定の実施形態では、組成物全体について特性評価すると、得られる組成物の分子量範囲は約 55～75 kDa である。

【0216】

本明細書で提供される選択的 Treg 刺激剤組成物のさらなる実施形態は、その薬学的に許容される塩を含む。前述したように、IL-2 コンジュゲート組成物は、薬学的に許容される塩の形態であり得る。典型的には、このような塩は、薬学的に許容される酸又は酸同等物との反応によって形成される。これに関して、「薬学的に許容される塩」という用語は、一般に、比較的無毒性の無機及び有機酸付加塩を指す。これらの塩は、投与ビヒクル若しくは剤形製造工程においてインサイチュで又は本明細書に記載されるような長時間作用性インターロイキン-2 組成物を好適な有機酸又は無機酸と個別に反応させ、そのようにして形成された塩を単離することによって調製することができる。代表的な塩としては、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、オキシル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩及びラウリルスルホン酸塩などが挙げられる。（例えば、Berge et al. (1977) “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. 66: 1-19 を参照されたい）。従って、記載される塩は、塩酸塩、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸から誘導され得るか；又は酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イソチオニン酸などの有機酸から調製され得る。本明細書で使用される場合、本明細書に記載される R_UR_{20kD}-IL-2 の実施形態及び関連組成物を含め、1 つ又は複数の「組成物」とい

10

20

30

40

50

う用語は、PEG化IL-2コンジュゲートのいずれか及び／又は全ての薬学的に許容される塩を含む。この説明は、「又はその薬学的に許容される塩」という用語が組成物の説明に付け加えられているか否かにかかわらず適用される。

【図面の簡単な説明】

【0217】

【図1A-1B】RUR20kD-IL-2組成物の一般的組成を例示する代表的な逆相HPLCプロットであり、その調製は、実施例1及び1Aに記載されている。x軸（溶離時間、分）に沿って左から右に移動すると、精製されたコンジュゲート組成物は、主にジ-PEG化及びトリ-PEG化rIL-2を含む。

【図2】アルデスロイキン（125-L-セリン-2-133インターロイキン-2、大腸菌（E. coli）で発現された組換え非グリコシル化インターロイキン-2）のアミノ酸配列である。

【図3】RUR20kD-IL-2選択的Treg刺激組成物であるレズベガルデスロイキンを投与された中等症～重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とした第1b相試験（NCT04081350）の中間解析の結果であり、患者のサブセットにおけるEASIスコアの経時的なベースラインからの平均変化率を示す。中等症～重症アトピー性皮膚炎患者を対象として24μg/kgのレズベガルデスロイキンを12週間にわたって2週間毎に皮下投与したところ、プラセボ群の患者よりも頑健な効果を伴うEASIスコアの変化を示した。試験を継続するために、患者は、第19週にEASI-50レスポnderである必要があった。（EASI=湿疹面積及び重症度指数）実施例2も参照されたい。

【図4】試験スケジュールプロトコルJ1P-MC-KFAD：治療及び初回フォローアップを示す。

【図5】同上。

【図6】試験スケジュールプロトコルJ1P-MC-KFAD：第19週安全性追跡調査でのEASI50レスポnderに対する臨床反応フォローアップを示す。

【図7】第1b相二重盲検、プラセボ対照試験KFAD（NCT04081350）：EASIスコアのベースラインからの変化を示す。

【図8A】PBO、12μg/kg及び24μg/kgコホートにおける（A）総Treg細胞、及び（B）CD25bright Treg細胞のベースラインからの変化を示す。

【図8B】同上。

【図9A】（A）PBO及び24μg/kgコホートにおける、W12からW19までのPASISコアのベースラインからの変化を示す。PBOコホート及び24μg/kgコホートにおいて、W19までに（B）PASI-50及び（C）PASI-75反応を達成した患者の割合を示す。

【図9B】同上。

【図9C】同上。

【図10】PBO 24μg/kgコホートにおける（A）総Treg細胞、（B）CD25bright Treg細胞、及び（C）Tcon細胞のベースラインからの変化を示す。

【図11】全身性エリテマトーデスを有する成人におけるレズベガルデスロイキンの有効性及び安全性を評価する第2相試験であるJ1P-MC-KFAJ試験スキーマを示す。

【図12A】中等症～重症のアトピー性皮膚炎を有する成人患者の治療におけるレズベガルデスロイキン（LY3471851、NKTR-358）の有効性を評価するための実施例5A第2相、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、52週間試験の試験スキーマを示す。

【図12B】同上。

【図13】KFADの試験デザイン概要を示す。（a）全試験デザインは、示されておらず；LY3471851 10μg/kgコホートは、この分析に含まれていない。（b）計7回用量／患者 EASI50=湿疹面積及び重症度指数のベースラインからの50

%改善；PBO＝プラセボ；Q2W＝2週間に1回；SC＝皮下；W＝週。

【図14】アトピー性皮膚炎KFAD試験結果－第48週まで、PBOに対して、レズペガルデスロイキン（LY3471851）でベースラインからのEASI変化率に用量依存的な傾向が観察された。n＝来院時に評価を受けた患者の数、EASI＝湿疹面積及び重症度指数；PBO＝プラセボ；SD＝標準偏差。

【図15】アトピー性皮膚炎KFAD試験の結果－第48週まで、PBOに対して、レズペガルデスロイキン（LY3471851）でEASI75反応に用量依存的な傾向が認められた。n＝レスポナーの数、EASI75＝湿疹面積及び重症度指数スコアにおけるベースラインから75%の改善；NRI＝ノンレスポナー補完；PBO＝プラセボ。

【図16】アトピー性皮膚炎KFAD試験の結果－第48週まで、PBOに対して、レズペガルデスロイキン（LY3471851）でvIGA-AD（0，1）レスポナーに用量依存的な傾向が見られた。

【図17】アトピー性皮膚炎試験KFADの結果－第16週レスポナーにおけるvIGA-AD（0，1）持続性。高いパーセンテージの第16週vIGA-AD（0，1）レスポナーが、LY3471851 24 µg/kgで第48週まで反応を維持した。分析には、第16週でvIGA-AD（0，1）を達成した患者が含まれる。n＝レスポナーの数、PBO＝プラセボ。

【図18】アトピー性皮膚炎KFAD試験結果－かゆみNRS≥4－ポイント改善。第48週まで、PBOに対して、LY3471851でかゆみNRSレスポナーに用量依存的な傾向が認められた。N＝レスポナーの数、NRI＝ノンレスポナー補完；NRS＝数値的評価スケール；PBO＝プラセボ。

【図19】KFACの試験デザイン概要。計7回用量／患者、PBO＝プラセボ；Q2W＝2週に1回；SC＝皮下；W＝週。

【図20】乾癬試験KFACの結果－ベースラインからのPASI変化率。PASIは、PBOに対してLY3471851で改善し、これは、第19週まで維持された。

【図21】生物製剤の使用が未経験である及び生物製剤の使用経験がある患者を含む、中等症～重症のアトピー性皮膚炎の成人患者の処置におけるレズペガルデスロイキン（LY3471851、NKT-358）の有効性を評価するための実施例5A第2相、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、52週試験の試験スキーマ。

【発明を実施するための形態】

【0218】

本開示の投与計画で使用するためのRUR20kD-IL-2選択的Treg刺激剤組成物及び製剤の調製並びに実施例

前述の説明及びそれに続く実施例は、本明細書で提供される開示の範囲を例示することを目的とし、限定する意図はないことを理解されたい。本開示の範囲内の他の態様、利点及び改変形態は、本開示が関連する技術分野の当業者に明らかであろう。以下に示すRUR20kD-IL-2選択的Treg刺激剤組成物、それらの製剤の調製及び実施例に記載される実施形態は、本明細書に記載される治療及び又は予防投与計画に使用するための組成物として有用である。

【実施例】

【0219】

材料及び方法

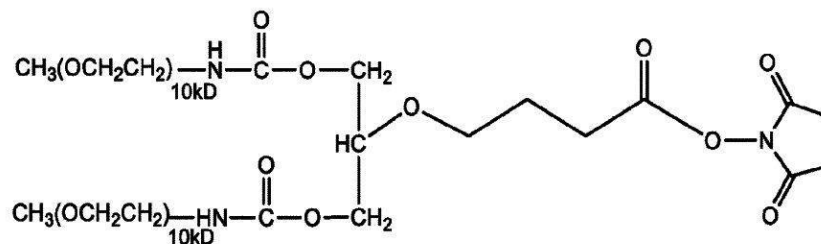
アルデスロイキン（デス-アラニル-1、セリン-125ヒトインターロイキン-2、図2を参照されたい）のアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列を有する組換えヒトIL-2をクローニングし、発現させた後、それを用いて、本明細書でRUR20kD-IL-2と呼ばれる例示的な選択的Treg刺激剤組成物を調製する。配列は、ネイティブの成熟ヒトIL-2配列からアミノ酸#1（アラニン）を除去したものであり、アミノ酸#125に、システインからセリンへのアミノ酸変異がある。配列中の最初のアミノ酸は、直接細菌発現のためのメチオニンである（シグナルペプチドはコードされていない）。発現すると、N末端のメチオニンは、宿主メチオニンアミノペプチダーゼによって除去される。

アミノ酸位置 # 5 8 及び # 1 0 5 のシステイン間に単一のジスルフィド結合が形成される。このタンパク質は、大腸菌 (E. coli) 由来のため、グリコシル化されていない。一部の記載では、共役 I L - 2 組成物は、いくつかの点で (1, 3 - ビス (メトキシポリ (エチレングリコール) カルバモイル) - 2 - プロパノキシ) - 4 - ブタンアミド) インターロイキン - 2) として記載され得るが、この命名法は、P E G 化パターン又は混合物を完全に記述していないことに留意されたい。

【 0 2 2 0 】

ポリエチレングリコール試薬、m P E G 2 (2 0 k D) - ブタン酸、N - ヒドロキシスクシンイミドエステル (1, 3 - ビス (メトキシポリ (エチレングリコール) 1 0 k D カルバモイル) - 2 - プロパノキシ) - 4 - スクシンイミジルブタノエート (本明細書では、m P E G 2 - r u - 2 0 K N H S と称される) は、米国特許第 7, 8 8 7, 7 8 9 号明細書の実施例 2 に記載されているように調製される。外観：白色～オフホワイトの粒状粉末；分子量 (Mn) 1 8 ~ 2 2 k D a (ポリマー多分散性による)。1, 3 - ビス (メトキシポリ (エチレングリコール) 1 0 k D カルバモイル) - 2 - プロパノキシ) - 4 - スクシンイミジルブタノエートの構造を以下に示す。

【 化 8 】



【 0 2 2 1 】

別段の指定がない限り、本明細書で提供される R U R 2 0 k D - I L - 2 実施形態及び関連組成物などの選択的 T r e g 刺激剤組成物の濃度、量及び投与レベルは、タンパク質成分が寄与する質量のみをカウントし、P E G 部分が寄与する質量をカウントしないタンパク質ベースで報告される。タンパク質ベースを用いることにより、計算に使用される有効な R U R 2 0 k D - I L - 2 組成物の分子量は、r I L - 2 タンパク質のみがカウントされるため、様々な P E G 化度を有する共役 r I L - 2 分子の混合物であっても、1 5 . 3 k D a である。

【 0 2 2 2 】

R U R 2 0 k D - I L - 2 関連組成物は、リジン基で共有結合した複数のポリエチレングリコール (P E G) 部位に共役した r h I L - 2 (好ましくは、アルデスロイキン配列) からなる P E G 化コンジュゲート混合組成物である。r h I L - 2 分子当たりの P E G 部位の数 (P E G 化度) は、主に 1 分子当たり 2 及び 3 P E G 部分 (ジ-又はトリ-P E G 化) の分布であり、1 P E G (モノ-P E G 化) 及び 4 P E G (テトラ-P E G 化) 及び / 又は高次 P E G 化分子を含有するマイナーな種を含んでおり、その結果、r h I L - 2 当たり平均約 2 . 5 P E G 部分となる。好ましくは、各 P E G 部分は、2 0 k D a の公称分子量を有し、r h I L - 2 は、1 5 . 3 k D a の分子量を有し、その結果、公称 R U R 2 0 k D - I L - 2 の分子量は約 6 5 k D a となる。

【 0 2 2 3 】

実施例 1

R U R 2 0 k D - I L - 2 及び関連組成物の調製

m P E G 2 - r u - 2 0 K N H S のストック溶液 (1 0 0 m g / m L) を 2 m M の H C l 中で調製する。I L - 2 の典型的な P E G 化反応は、以下のように実施される：1 1 5 m L の I L - 2 (アルデスロイキン) ストック溶液 (1 . 3 m g / m L) を 2 5 0 m L のプラスチックボトルに移し、1 5 m L の 0 . 5 M ビシン (B i c i n e) (N, N - ビス (2 - ヒドロキシエチル) グリシン)、p H 9 . 2 と 0 . 5 m L の水を I L - 2 の溶液

に添加する。19.5 mLのmPEG2-rhIL-2 NHSストック溶液をIL-2含有溶液に滴下することにより、PEG化を開始する。得られた反応混合物は、1 mg/mLのIL-2、50 mMのピシン及び10モル当量のmPEG2-rhIL-2 NHS（タンパク質に関して）を含み、pHは8.7である。反応は、穏やかな攪拌下、周囲温度で40分間進行させる。2.2 mLの酢酸を添加して、反応物pHを4.1に低下することにより、反応を停止する。

【0224】

得られたIL-2コンジュゲート生成物を、SPFFセファロースを用いた陽イオン交換クロマトグラフィーにより精製する。共役反応の完了後、反応混合物を20容量の10 mMの酢酸ナトリウムバッファ（pH 4.0）に対して透析する。透析したサンプルを水で1:4に希釈し、SPFFセファロース樹脂を充填したカラムにロードする。陽イオン交換クロマトグラフィーに使用するバッファは以下の通りである：バッファA：10 mMの酢酸ナトリウム（pH 4.0）及びバッファB：10 mMの酢酸ナトリウム、1.0 M塩化ナトリウム（pH 4.0）。サンプルをロードする前に、樹脂バッファBで洗浄し、バッファAで平衡させる。ロードした後、樹脂を3カラム容量のバッファAで洗浄する。共役及び非共役IL-2は、28 cm/hの流量で、5カラム容量超の0~50%バッファB、1カラム容量にわたる25%~50%バッファB、1カラム容量超の50%バッファB、1カラム容量超の50%~100%バッファB及び1カラム容量超の100%バッファBからなる4段階グラジエントを用いて溶離する。2及び3のPEG化度（dP）を有するIL-2コンジュゲート（即ち二量体及び三量体）を含む画分をSDS-PAGEによって同定し、プールする。

【0225】

プールされ二量体及び三量体含有画分は、攪拌式限外濾過セル（Amicon）と窒素ガスを用いて濃縮する。最終生成物の組成は、移動相（Aは、0.09% TFAの水溶液、Bは、0.04% TFAのアセトニトリル溶液）を用いたRP-HPLCによって決定する。流量0.5 mL/分及びカラム温度50℃で、Intrada WP-RP C18カラム（3×150 mm）を使用する。精製されたコンジュゲート混合物は、約4.6%（モル）のモノ-PEG化IL-2、約47.7%（モル）のジ-PEG化IL-2、約42.9%（モル）のトリ-PEG化IL-2及び約4.8%（モル）のテトラ-PEG化IL-2を含むことが判明する。図1（溶離時間は、x軸に表示される）を参照されたい。最終生成物混合物の平均PEG化度は、2.48（即ち約2.5）であると決定される。遊離IL-2は、最終生成物混合物中に検出されない。この調製物は、式AのRUR_{20kD}-IL-2の組成物の1例である。

【0226】

実施例1-A

RUR_{20kD}-IL-2及び関連組成物の代替的調製

所望のRUR_{20kD}-IL-2及び関連組成物の調製は、rhIL-2タンパク質プロセス中間体の発酵及び精製、rhIL-2とPEG試薬出発物質mPEG2-rhIL-2 NHSの共役、指定されたPEG化度を有するIL-2コンジュゲート画分の精製並びにPEG化rhIL-2コンジュゲートの最終製剤化により、本明細書に記載される実施形態に従う所望の分布のRUR_{20kD}-IL-2組成物を生成することからなる。

【0227】

所望のRUR_{20kD}-IL-2組成物は、1,3-ビス（メトキシポリ（エチレングリコール）_{10kD}カルバモイル）-2-プロパノキシ-4-スクシンイミジルブタノエート（本明細書では、mPEG2-rhIL-2 NHSとも称される）をインターロイキン-2（IL-2）タンパク質（アルデスロイキン配列）上のリジン残基と反応させることによって調製し、それにより、PEG化IL-2コンジュゲートの分布が得られる。生成物は、主にジ-PEG化種及びトリ-PEG化種と、より少量のモノ-及び又はテトラ-PEG化種を含む。

【0228】

凍結 I L - 2 出発物質 (- 7 0 ° C で保存されていた 1 0 m M の酢酸塩、 5 % トレハロース、 p H 4 . 5 バッファー中の精製組換え I L - 2 (アルデスロイキン配列)) を室温まで解凍する。 P E G 反応物である m P E G 2 - r u - 2 0 K N H S (粉末) を、室温で約 9 0 g / L の 2 m M H C l 溶液に添加することにより可溶化し、最低 1 5 分間攪拌する。次に、この溶液を反応容器に充填する。解凍した I L - 2 を反応容器に添加し、水で適切に希釈した後、 0 . 7 5 M ビシン p H 9 . 7 バッファーを添加する。反応混合物中の最終 I L - 2 濃度は、約 1 . 0 g / L であり、ビシン濃度は、目標 p H 8 . 7 を達成するために約 5 0 m M である。一般に、タンパク質を P E G 化するために、 P E G : r h I L - 2 の質量比は、 p H 8 . 5 ~ 9 . 5 のビシン緩衝溶液中で約 1 0 : 1 ~ 1 3 : 1 である。反応物は、 m P E G 2 - r u - 2 0 K N H S 溶液の添加の完了から測定して、 2 2 ° C で 4 0 分間攪拌を続けながらインキュベートする。インキュベーション時間の終了時、 1 N 酢酸を添加して、 p H を急速に下げ、その直後に追加の 1 N 酢酸を用いて p H 4 . 0 までさらに段階的に滴定することにより、反応をクエンチする。クエンチした反応物は、水の添加により 1 0 倍に希釈する。希釈したクエンチ反応物を 0 . 2 2 μ m のフィルターで濾過し、粗生成物を得る。

10

20

30

40

50

【 0 2 2 9 】

次に、 S P S E P H A R O S E (登録商標) F a s t F l o w 陽イオン交換クロマトグラフィーを粗生成物に対して実施し、 P E G 化反応画分を部分的に分離する。 S P S E P H A R O S E (登録商標) F a s t F l o w 陽イオン交換クロマトグラフィーカラムを平衡化し、室温で約 5 分の滞留時間で供給材料をロードした後、ローディングバッファーで 5 C V (カラム容量) の洗浄を実施する。 P E G 化 r h I L - 2 は樹脂に結合するのに対して、遊離 P E G は洗い流される。次いで、 1 0 m M の酢酸ナトリウム p H 4 . 0 バッファーバックグラウンド中、 0 ~ 5 0 0 m M の塩化ナトリウムを用いた線形グラジエント溶離で生成物を溶離する。約 1 C V で溶離を開始して、各々 0 . 1 5 C V の画分収集する。 2 8 0 n m での吸光度が、ピーク最大 < 5 % 未満になった時点で画分の収集を終了した。各画分中の P E G 化画分濃度 (即ちモノ P E G 化 I L - 2 (モノマー) 、ジ P E G 化 I L - 2 (二量体) 、トリ P E G 化 I L - 2 (三量体) 、テトラ P E G 化 I L - 2 (四量体) など) は、波長 2 8 0 n m での吸光度により測定する。 P E G 化画分の分布は、本明細書に記載されるか又はそうでなければ当業者に周知のように、 R P - H P L C により測定し、モノ P E G 、ジ P E G 、トリ P E G 及びより高い成分を含む画分を同定し、それらを使用して、本明細書に提供されるような R U R 2 0 k D - I L - 2 組成物、特に式 A ~ F に記載されるような、目標 P E G 化画分分布プロファイルを備えた組成物を生成するために必要な画分の再プールを決定する。同定された組成物の選択された画分、例えばジ P E G - I L - 2 及びトリ P E G - I L - 2 並びに / 又はモノ P E G 若しくは高次 P E G のアリコート、を、本明細書に提供されるような標的プロファイルを達成するように計算した後、 P E G 化画分の所望の分布を備えた生成物を有する R U R 2 0 k D - I L - 2 組成物を得るために必要に応じて再プールする。代わりに、再プールを必要とすることなく、溶離及び収集によって本明細書に記載の実施形態に従う所望のプロファイルを取得することができる、精製スキームを考案することもできる。次に、所望の (及び / 又は再プールされた) クロマトグラフィー精製調製物を濃縮し、タンジェンシャルフロー濾過 (T F F) を用いて、 1 0 m M の酢酸ナトリウム、 1 5 0 m M の塩化ナトリウム、 2 % w / v スクロース、 p H 5 . 0 に二重濾過し、 R U R 2 0 k D - I L - 2 組成物原薬の最終目標濃度 : 1 m g / m L (タンパク質基準) を達成する。

【 0 2 3 0 】

再プール及び / 又は標的生成物を分析し、 R P - H P L C を含む本明細書に記載の方法により組成物の分布を検証して、 P E G 画分のプロファイルを評価する。式 A ~ F の R U R 2 0 k D - I L - 2 組成物についての本明細書の仕様に従う組成物の調製を、以下の表 1 に列挙される番号 1 ~ 4 の生成物バッチ例によって例示する。属性についてのアッセイは、当業者に公知であり、且つ / 若しくは本明細書に記載のアッセイ方法であるか又は例えば国際公開第 2 0 1 9 / 2 2 6 , 5 3 8 号パンフレットに記載されている。適切な過去

の参照試料組成物が立証されており、これらを後の調製で比較のために使用する。

【 0 2 3 1 】

【 表 1 - 1 - 1 】

表 1. RP-HPLC 及び SEC-HPLC による RUR_{20kD}-IL-2 組成物の異なるバッチからのサンプルの
例示的分析の概要

属性	画分(該当 する場合)	バッチ 1	バッチ 2	バッチ 3	バッチ 4
サンプルの 外観	NA	無色透明な液体	僅かに不透明 な無色の液体	無色透明な液 体	無色透明な 液体
pH	NA	5.1	5.0	5.1	5.1

10

【 0 2 3 2 】

20

30

40

50

【表 1 - 1 - 2】

SDS-PAGE によるアイデ ンティティ	NA	一致	標準と一致	標準と一致	標準と一致
RP-HPLC によるアイデ ンティティ	NA	一致	標準と一致	標準と一致	標準と一致
BCA による タンパク質含 量 (vs. rhIL-2)	NA	1.58 mg/mL	0.96 mg/mL	1.00 mg/mL	1.12 mg/mL
純度 RP-HPLC	遊離 IL-2	<0.1%	ND (0.3%以 下)	ND (0.3%以 下)	ND (0.3% 以下)
	モノ-PEG	3.0%	3.5%	3.1%	3.1%
	ジ-PEG	42.4%	45.8%	46.8%	44.4%
	トリ-PEG	46.6%	42.6%	42.4%	44.8%
	高次 PEG 化	8.0%	8.1%	7.7%	7.7%
	その他	ND	ND (0.5%以 下)	ND (0.5%以 下)	ND (0.5% 以下)
	ジ-PEG/ト リ-PEG 合 計	89.0%	88.4%	89.2%	89.2%
純度 SEC-HPLC	低分子量 (モノ)	3.0%	3.0%	2.4%	1.4%
	ジ-PEG	47.0%	48.6%	50.7%	47.2%
	トリ-PEG	45.0%	42.5%	41.2%	45.6%
	高分子量	4.9%	5.8%	5.8%	5.8%

【 0 2 3 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 - 3】

	ジ-PEG/トリ-PEG 合計	92.0%	91.1%	91.9%	92.8%
遊離 PEG (HPLC/ELSD)		<0.1%	ND (NMT 0.1%)	ND (NMT 0.1%)	ND (NMT 0.1%)

ND は、検出不可能、NMT は、～以下である。

10

【0234】

一部の実施形態では、RUR_{20kD}-IL-2 組成物生成物は、モル基準で 1%未満の遊離、非共役 IL-2（より好ましくは、検出可能な遊離 IL-2 を含まない）と、5%以下のモノ-PEG 化 IL-2 と、28%～約 60%のジ-PEG 化 IL-2 と、約 24%～約 65%のトリ-PEG 化 IL-2 と、12%以下の高次 PEG 化 IL-2 種と、80%以上のジ-及びトリ-PEG 化 IL-2 種の組合せを含む。

【0235】

いくつかの実施形態では、RUR_{20kD}-IL-2 組成物生成物は、例えば、0.5モル%未満の遊離 IL-2 と、約 2.5～約 4.5モル%のモノ-PEG 化 IL-2 と、約 35～約 50モル%のジ-PEG 化 IL-2 と、約 38～約 46モル%のトリ-PEG 化 IL-2 と、約 3～約 10モル%の高次 PEG 化 IL-2 種と、合計約 80～約 95モル%のジ-PEG 化 IL-2 及びトリ-PEG 化 IL-2 の組合せを含む。

20

【0236】

いくつかの実施形態では、RUR_{20kD}-IL-2 組成物生成物は、例えば、モル基準で 5%以下のモノ-PEG 化 IL-2 と、約 28%～約 60%のジ-PEG 化 IL-2 と、約 24%～約 65%のトリ-PEG 化 IL-2 と、12%以下の高次 PEG 化 IL-2 種とを含む。好ましくは、組成物は、80%以上のジ-及びトリ-PEG 化 IL-2 種の組合せを含む。

30

【0237】

いくつかの実施形態では、RUR_{20kD}-IL-2 組成物生成物は、例えば、約 2.5～約 4.5モル%を占めるモノ-PEG 化 IL-2 と、約 35～約 50モル%を占めるジ-PEG 化 IL-2 と、約 38～約 46モル%を占めるトリ-PEG 化 IL-2 と、約 3～約 10モル%を占める高次 PEG 化 IL-2 種とを含む。好ましくは、組成物は、合計約 80～約 95モル%のジ-PEG 化 IL-2 及びトリ-PEG 化 IL-2 の組合せを含む。

【0238】

いくつかの実施形態では、RUR_{20kD}-IL-2 組成物生成物は、例えば、約 2.8～約 3.8モル%を占めるモノ-PEG 化 IL-2 と、約 44～約 48モル%を占めるジ-PEG 化 IL-2 と、約 41～約 44モル%を占めるトリ-PEG 化 IL-2 と、約 7～約 9モル%を占める高次 PEG 化 IL-2 種とを含む。好ましくは、組成物は、合計約 87～約 90モル%のジ-PEG 化 IL-2 及びトリ-PEG 化 IL-2 の組合せを含む。

40

【0239】

一部の実施形態では、RUR_{20kD}-IL-2 組成物生成物は、例えば、約 2.8～約 3.8モル%を占めるモノ-PEG 化 IL-2 と、約 44～約 48モル%を占めるジ-PEG 化 IL-2 と、約 41～約 44モル%を占めるトリ-PEG 化 IL-2 と、約 7～約 9モル%を占める高次 PEG 化 IL-2 種とを含み、前記組成物は、リジン K7、又は K8、又は K31、又は K75 の 1つにおいて結合された PEG 部分を有するモノ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートの混合物を含む。好ましくは、組成物は、合計約 87～約 9

50

0 モル % のジ-PEG 化及びトリ-PEG 化 IL-2 の組合せを含む。

【0240】

一部の実施形態では、RUR_{20kD}-IL-2 組成物生成物は、例えば、約 2.8 ~ 約 3.8 モル % を占めるモノ-PEG 化 IL-2 と、約 44 ~ 約 48 モル % を占めるジ-PEG 化 IL-2 と、約 41 ~ 約 44 モル % を占めるトリ-PEG 化 IL-2 と、約 7 ~ 約 9 モル % を占める高次 PEG 化 IL-2 種とを含み、前記組成物は、リジン K7 において結合された PEG 部分を有するモノ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートを含む。好ましくは、組成物は、合計約 87 ~ 約 90 モル % のジ-PEG 化及びトリ-PEG 化 IL-2 の組合せを含む。

【0241】

一部の実施形態では、RUR_{20kD}-IL-2 組成物生成物は、例えば、約 2 ~ 4 モル % 以下のモノ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 35 モル % ~ 約 55 モル % のジ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 35 モル % ~ 約 55 モル % のトリ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 12 モル % 以下の高次 PEG 化 IL-2 コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 20,000 ダルトンである。

【0242】

一部の実施形態では、RUR_{20kD}-IL-2 及び関連組成物の実施形態は、本明細書では「レズペガルデスロイキン」と称され、これは、本明細書に記載され、且つ／又は国際公開第 2019/226,538 号パンフレット（参照により本明細書に組み込まれる）に記載される方法に従って調製され、「レズペガルデスロイキン」組成物は、例えば、式 A の組成物に該当し、それは、モル基準で約 5 モル % 以下のモノ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、28 モル % ~ 約 60 モル % のジ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 24 モル % ~ 約 65 モル % のトリ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 12 モル % 以下の高次 PEG 化 IL-2 コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 20,000 ダルトンであり；及び／又は「レズペガルデスロイキン」組成物は、例えば、式 F の組成物に該当し、それは、モル基準で約 2 ~ 4 モル % 以下のモノ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 35 モル % ~ 約 55 モル % のジ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 35 モル % ~ 約 55 モル % のトリ-PEG 化 IL-2 コンジュゲートと、約 12 モル % 以下の高次 PEG 化 IL-2 コンジュゲートとを含み、各分岐ポリエチレングリコール部分の公称平均分子量は、約 20,000 ダルトンであり；及び／又は「レズペガルデスロイキン」組成物は、例えば、上記の表 1 に記載されるバッチ 1 ~ 4 によって例示されるものである。「レズペガルデスロイキン」コンジュゲート組成物には、CAS 登録番号 2641686-76-0 が付与されている。

【0243】

実施例 1-B

逆相高速液体クロマトグラフィーによる RUR_{20kD}-IL-2 組成物の純度及び特性評価

逆相高速液体クロマトグラフィー（RP-HPLC）を使用して、ダイオードアレイ検出器（215 nm の UV）を備えた Agilent 1200 シリーズ計器を用い、RUR_{20kD}-IL-2 組成物のサンプルのクロマトグラフィー純度及び同一性を評価する。使用するカラムは、ACE 3 Phenyl-300 カラム（Mac-Mod Analytical Inc.）（又は他の好適なカラム）で、溶離液流量は、0.6 mL / 分である。RP25-HPLC は、2 つの移動相の混合物を含むグラジエントを用いて実施される：（1）移動相 A、0.1 % ギ酸水溶液、及び（2）移動相 B、0.1 % ギ酸のアセトニトリル溶液。線形グラジエントは、60 % 移動相 A / 40 % 移動相 B から、40 % 移動相 A / 60 % 移動相 B に、20 % 移動相 A / 80 % 移動相 B に、60 % 移動相 A / 40 % 移動相 B に変動した。希釈／製剤バッファの成分は、pH : 5.0 で、10 mM の酢酸ナトリウム、200 mM の塩化ナトリウム、2 % のスクロースである。

【0244】

凍結RUR_{20kD}-IL-2組成物標準物質とサンプルを解凍し、製剤バッファーで1.0mg/mLに希釈する。RUR_{20kD}-IL-2組成物関連ピークの分析に干渉がないことを確実にするために、最初に、1つの製剤バッファーからなる少なくともブランクコントロールを注入によりRP-HPLCに付す。次いで、RUR_{20kD}-IL-2組成物標準物質又はコントロールを5回注入した。次に、RUR_{20kD}-IL-2組成物サンプルを注入する。RUR_{20kD}-IL-2組成物標準物質／コントロールは、6回のサンプル注入毎並びに注入シーケンスの最後に注入する。

【0245】

ジ-PEG化（ジ-PEG）及びトリ-PEG化（トリ-PEG）RUR_{20kD}-IL-2組成物を含む最初の5つの標準物質注入の保持時間の相対標準偏差（RSD）%は、2.0%以下である。ジ-PEG及びトリ-PEG成分の全ての標準物質RUR_{20kD}-IL-2組成物注入のRSD面積パーセント（%）は、5.0%以下である。標準及びサンプル注入からの全てのRUR_{20kD}-IL-2組成物ピークを積分する。具体的には、1.0mg/mL濃度のRUR_{20kD}-IL-2組成物の場合、0.5%検出限界（LOD）を超えるジ-PEG及びトリ-PEG RUR_{20kD}-IL-2組成物種並びに0.3%LODを超えるrhIL-2ピークをそれぞれ積分する。1.0mg/mL濃度のRUR_{20kD}-IL-2の場合、定量限界（LOQ）は、ジ-PEG及びトリ-PEG RUR_{20kD}-IL-2種について1.0%であり、rhIL-2について0.5%である。分析結果を以下の表2（6サンプル）及び表3（12サンプル）に示す。

【0246】

【表2-2】

表2:RP-HPLCにより分析した6つのRUR_{20kD}-IL-2組成物反復サンプルからのモノ-PEG、ジ-PEG、トリ-PEG、テトラ-PEG、及びペンタ-PEG画分の面積パーセント

サンプル名	結果 Id	モノ-PEG (%面積)	ジ-PEG (%面積)	トリ-PEG (%面積)	テトラ- PEG (%面積)	ペンタ- PEG (%面積)
サンプル1	1084	2.93	42.54	46.69	7.10	0.75
サンプル2	1085	2.98	42.48	46.67	7.17	0.70
サンプル3	1086	2.98	42.60	46.65	7.21	0.56
サンプル4	1087	3.04	42.58	46.50	7.18	0.71
サンプル5	1088	2.97	42.52	46.62	7.33	0.56
サンプル6	1089	2.88	42.51	46.69	7.34	0.58
平均		2.96	42.54	46.64	7.22	0.64
%RSD (ジ-PEG 及びトリ-PEG の場合、2.0%以下)		1.8	0.1	0.2	1.3	13.3

【0247】

【表 3 - 1】

表 3:RP-HPLC で分析した 12 の R U R _{20kD}-I L -2 組成物反復サンプルからのモノ-PEG、ジ-PEG、トリ-PEG、テトラ-PEG、及びペンタ-PEG 画分の面積パーセント

サンプル名	結果 Id	モノ-PEG (%面積)	ジ-PEG (%面積)	トリ-PEG (%面積)	テトラ- PEG (%面積)	ペンタ- PEG (%面積)
サンプル 7	2323	3.30	42.37	46.20	7.84	0.29
サンプル 8	2324	3.07	42.36	46.55	7.76	0.26
サンプル 9	2325	3.10	42.30	46.59	7.69	0.30
サンプル 10	2326	3.02	42.37	46.59	7.75	0.26
サンプル 11	2327	3.10	42.29	46.59	7.75	0.26
サンプル 12	2328	3.05	42.33	46.58	7.78	0.26
サンプル 13	1084	2.93	42.54	46.69	7.10	0.75
サンプル 14	1085	2.98	42.48	46.67	7.17	0.70
サンプル 15	1086	2.98	42.60	46.65	7.21	0.56
サンプル 16	1087	3.04	42.58	46.50	7.18	0.71
サンプル 17	1088	2.97	42.52	46.62	7.33	0.56
サンプル 18	1089	2.88	42.51	46.69	7.34	0.58
平均		3.04	42.44	46.58	7.49	0.46
%RSD (ジ-PEG 及びトリ-PEG の 場合、2.0%以下)		3.5	0.3	0.3	3.9	44.4

10

20

30

【0248】

実施例 1 - C

サイズ排除高速液体クロマトグラフィーによる R U R _{20kD}-I L -2 組成物の純度及び特性評価

サイズ排除高速液体クロマトグラフィー (SEC-HPLC) を使用して、ダイオードアレイ検出器 (280nm で UV) 及び Y a r r a SEC-2000 カラム (P h e n o m e n e x) を装着した A g i l e n t 1200 シリーズ計器と、0.225mL / 分の溶離液流量とを使用して R U R _{20kD}-I L -2 組成物の純度を決定し、特性評価することもできる。移動相は、0.2M 酢酸アンモニウム (pH 5.5) で、アセトニトリルとの容量比は 80 : 20 である。希釈 / 製剤バッファーは、pH : 5.0 で、10mM の酢酸ナトリウム、200mM の塩化ナトリウム、2% のスクロースを含有した。凍結した R U R _{20kD}-I L -2 組成標準物質と分析用サンプルを解凍し、製剤バッファーで 1.0mg / mL に希釈する。サンプルは、溶液中、5℃ で最大 5 日間安定している。

40

【0249】

手順としては、R U R _{20kD}-I L -2 関連ピークの分析に干渉がないことを確実にするために、まず、製剤バッファーからなる少なくとも 1 つのブランクコントロールを、

50

注入により RP-HPLC に付す。次に、RUR_{20kD}-IL-2 組成物、システム適合性溶液を注入して、凝集体又はより高分子量の種がテトラ-PEG RUR_{20kD}-IL-2 画分から分離されることを確実にする。続いて、RUR_{20kD}-IL-2 組成物標準物質又はコントロールを 5 回注入する。次に、RUR_{20kD}-IL-2 組成物サンプルを注入する。RUR_{20kD}-IL-2 組成物標準物質／コントロールは、6 回のサンプル注入毎並びに注入シーケンスの最後に注入する。

【0250】

ジ-PEG 及びトリ-PEG RUR_{20kD}-IL-2 画分の保持時間の %RSD は、最初の 5 つの標準物質注入の場合、2.0 % 以下である。全ての標準物質注入のジ-PEG 及びトリ-PEG RUR_{20kD}-IL-2 の RSD 面積パーセント (%) は、5.0 % 以下である。標準物質及びサンプル注入からの全ての RUR_{20kD}-IL-2 画分ピークを積分する。具体的には、1.0 mg/mL 濃度の RUR_{20kD}-IL-2 組成物の場合、1.0 % の検出限界 (LOD) を超えるジ-PEG 及びトリ-PEG RUR_{20kD}-IL-2 画分を積分する。1.0 mg/mL 濃度の RUR_{20kD}-IL-2 の場合、3.0 % の LOQ を超えるジ-PEG 及びトリ-PEG RUR_{20kD}-IL-2 のみが報告された。

【0251】

RUR_{20kD}-IL-2 組成物の反復サンプルの分析は、以下の表 4 及び 5 に示され、そこには、RUR_{20kD}-IL-2 組成物のモノ-PEG、ジ-PEG、トリ-PEG、テトラ-PEG 及びペンタ-PEG 画分についてピーク面積が提供されている。

【0252】

【表 4】

表 4: SEC-HPLC による RUR_{20kD}-IL-2 のモノ-PEG、ジ-PEG、トリ-PEG、テトラ-PEG、及びペンタ-PEG 成分の %ピーク面積

サンプル名	結果 Id	RT (min) テトラ-PEG	面積% テトラ-PEG	RT (min) トリ-PEG	面積% トリ-PEG	RT (min) ジ-PEG	面積% ジ-PEG	RT (min) モノ-PEG	面積% モノ-PEG
サンプル 1	1119	21.62	4.59	22.40	46.73	23.91	46.99	28.65	1.70
サンプル 2	1120	21.62	4.53	22.41	46.67	23.91	47.11	28.66	1.69
サンプル 3	1121	21.62	4.45	22.41	46.75	23.92	47.04	28.75	1.76
サンプル 4	1122	21.63	4.66	22.42	46.68	23.92	46.91	28.76	1.75
サンプル 5	1123	21.64	4.63	22.44	46.81	23.94	46.80	28.76	1.77
サンプル 6	1124	21.64	4.54	22.43	46.79	23.94	46.87	28.86	1.80
平均	NA	21.63	4.57	22.42	46.74	23.92	46.95	28.74	1.74
%RSD (合格基準)	NA	0.0 (NA)	1.6 (NA)	0.0 (NA)	0.1 (10.0%以下)	0.1 (NA)	0.2 (10.0%以下)	0.3 (NA)	2.4 (NA)

【0253】

【表 5】

表 5: SEC-HPLC による R_{UR20kD}-IL-2 組成物サンプルのモノ-PEG、ジ-PEG、トリ-PEG、テトラ-PEG、及びペンタ-PEG 画分の%ピーク面積

サンプル名	結果 Id	RT (min) テトラ-PEG	面積% テトラ-PEG	RT (min) トリ-PEG	面積% トリ-PEG	RT (min) ジ-PEG	面積% ジ-PEG	RT (min) モノ-PEG	面積% モノ-PEG
サンプル 7	2021	23.32	4.93	24.12	45.21	25.58	46.82	29.39	3.04
サンプル 8	2022	23.32	4.83	24.10	45.67	25.58	46.97	29.42	2.52
サンプル 9	2023	23.32	4.74	24.11	45.08	25.59	46.66	29.44	3.52
サンプル 10	2024	23.32	4.90	24.11	45.05	25.59	46.74	29.41	3.31
サンプル 11	2025	23.31	4.89	24.11	45.00	25.58	46.72	29.41	3.39
サンプル 12	2026	23.32	4.86	24.11	45.12	25.59	46.90	29.48	3.12
サンプル 13	1119	21.62	4.59	22.40	46.73	23.91	46.99	28.65	1.70
サンプル 14	1120	21.62	4.53	22.41	46.67	23.91	47.11	28.66	1.69
サンプル 15	1121	21.62	4.45	22.41	46.75	23.92	47.04	28.75	1.76
サンプル 16	1122	21.63	4.66	22.42	46.68	23.92	46.91	28.76	1.75
サンプル 17	1123	21.64	4.63	22.44	46.81	23.94	46.80	28.76	1.77
サンプル 18	1124	21.64	4.54	22.43	46.79	23.94	46.87	28.86	1.80
平均	NA	22.47	4.71	23.26	45.96	24.75	46.88	29.08	2.45
%RSD (合格基準)	NA	3.9 (NA)	3.5 (NA)	3.8 (NA)	1.8 (10.0%以下)	3.5 (NA)	0.3 (10.0%以下)	1.2 (NA)	31.6 (NA)

【0254】

R_P-HPLC 及び S_{EC}-HPLC の両方による R_{UR20kD}-IL-2 組成物様々なサンプルの代表的な分析の要約を表 1 に示す。認められるように、R_{UR20kD}-IL-2 組成物調製物は、PEG 化画分（即ちモノ-PEG 化、ジ-PEG 化、トリ-PEG 化、テトラ-PEG 化、ペンタ-PEG 化など）の混合物に関して良好なバッチ間の一貫性を示す。

【0255】

実施例 1-D

SDS-Page

R_{UR20kD}-IL-2 組成物の同一性の確認のために、SDS-PAGE SDS-PAGE を使用する。R_{UR20kD}-IL-2 組成物、分子量マーカー及び適切な R_{UR20kD}-IL-2 組成物標準物質のサンプルを、NuPAGE Bis-Tris ゲルにロードし、ゲル中を泳動させる。電気泳動後、GelCode™ Blue Safe Protein Stain を用いて、ゲルを染色する。ゲルの泳動バンド形成パタ

ーンを標準物質と比較し、サンプルに新たなバンドがないことを確認することにより、サンプルの同一性を確認する。最も濃い2本のバンドは、トリ-P E G 化画分とジ-P E G 化画分に対応し得る。レーンの最上部のバンドは、高次P E G 化バリエーションに対応し、一番下のバンドは、モノ-P E G 化バリエーションに対応する。

【0256】

実施例1-E

C T L L-2 細胞増殖アッセイ

細胞増殖アッセイでは、サンプル及び標準物質を約26時間インキュベートした後、C T L L-2 細胞を用いてインビトロで細胞増殖を測定し、この場合、発光アデノシン三リン酸ベースのアッセイ (C e l l T i t e r - G l o (登録商標)、P r o m e g a、W I) によって細胞増殖を測定する。例えば、この細胞ベースの増殖アッセイは、r h I L-2 タンパク質に対して用量依存性増殖応答を示すC T L L-2 細胞株を使用する。r h I L-2 は、アッセイコントロールとして使用され、この方法では、R U R 2 0 k D - I L-2 組成物とは異なる濃度範囲で調製される。このアッセイは、96ウェルプレートフォーマットで実施される。C T L L-2 細胞を飢餓培地中でr h I L-2 から飢餓させ、37℃及び5% C O₂ インキュベータ内で20±3時間一晩インキュベートする。飢餓細胞を96ウェルプレートに塗布し、R U R 2 0 k D - I L-2 組成物の希釈系列を細胞に供給し、37℃及び5% C O₂ インキュベータ内でさらに25±3時間インキュベートする。各ウェルにおけるR U R 2 0 k D - I L-2 組成物に誘導された細胞増殖は、P r o m e g a 製のC e l l T i t e r G l o (登録商標) 検出キットを用いて測定される。C e l l T i t e r G l o (登録商標) は、各ウェルに存在するA T P の量に比例した発光シグナルを生成し、これは存在する生存細胞に正比例する。発光シグナルは、S p e c t r a M a x M 5 プレートリーダーで読み取る。発光シグナル (y 軸) を濃度 (x 軸) に対してプロットすることにより、R U R 2 0 k D - I L-2 組成物標準物質及び各サンプルの用量反応曲線を作成する。このプロットを、4パラメータのロジスティック非線形回帰モデルに当てはめる。平行線分析 (P L A) ソフトウェアを使用して、傾きの差 (平行度) 同等性検定、回帰の有意性を評価すると共に、同一プレート内の標準物質に対するサンプルの効力比を計算する。

【0257】

実施例1-F

ホスホ-S T A T 5 活性化

受容体結合後のホスホ-S T A T 5 アッセイでは、下流の細胞シグナル伝達は、リン酸化を介してシグナル伝達兼転写活性化因子5 (S T A T 5) を活性化することにより、遺伝子発現を促進して、細胞増殖を誘導する。ホスホ-S T A T 5 の活性化は、I L-2 依存性マウスTリンパ球細胞株であるC T L L-2 細胞中で、ホスホ-S T A T 5 / 全 S T A T 5 マルチプレックスアッセイ (M e s o S c a l e D i s c o v e r y、M D) を用い、約10分間のサンプル及び標準物質処理に対して測定される。

【0258】

R U R 2 0 k D - I L-2 選択的T r e g 刺激剤組成物製剤及び送達デバイス

本明細書で提供されるさらに1つ以上の実施形態では、本明細書に記載のI L-2 コンジュゲート組成物と、薬学的に許容される賦形剤を含む選択的T r e g 刺激剤組成物が提供され、そうしたものとして、R U R 2 0 k D - I L-2 実施形態及び関連組成物がある。

【0259】

「薬学的に許容される賦形剤」又は「薬学的に許容される担体」は、本明細書に記載される組成物に含有させることができ、且つ対象に対して有害な毒性作用を有意に引き起こさない成分を指す。追加の適切な薬学的に許容される賦形剤としては、例えば、H a n d b o o k o f P h a r m a c e u t i c a l E x c i p i e n t s, 7 t h e d., R o w e, R. C., E d., P h a r m a c e u t i c a l P r e s s, 2 0 1 2 に記載されているものが挙げられる。本開示の組成物は、好ましくは、静脈内、筋肉内

又は皮下を含む非経口投与など、組成物を生体利用可能にする任意の経路によって投与される医薬組成物として製剤化される。

【0260】

本開示の実施形態には、皮下投与が好ましい。このような薬学的組成物及びそれを調製するためのプロセスは、当技術分野で公知である（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D. B. Troy, Editor, 21st Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006)を参照されたい）。有用な製剤は、国際公開第2019/226,538号パンフレットに記載されている。さらに別の好ましい製剤は、以下に記載する。

10

【0261】

一部の実施形態では、レズベガルデスロイキン又はレズベガルデスロイキンを含む医薬製剤（例えば、5mMの酢酸ナトリウム、25mMの塩化ナトリウム、7.5% (w/v)のスクロース、pH5.0など）は、皮下投与デバイスを用いて患者に投与する。皮下投与デバイスは、プレフィルドシリンジ、使い捨てペン型注射デバイス、マイクロニードルデバイス、マイクロインフューザーデバイス、無針注射デバイス又は自動注射デバイスから選択することができる。自己注射デバイスを含む様々な皮下投与デバイスは、当技術分野で公知であり、市販されている。例示的なデバイスとしては、限定されないが、以下が挙げられる：プレフィルドシリンジ（例えば、Becton Dickinson製のBD HYPAK SCF（登録商標）、READYFILL™及びSTERIFILL SCF™；Baxter製のCLEARSHOT™コポリマープレフィルドシリンジ；並びにWest Pharmaceutical Servicesから入手可能なDaikyo Seiko CRYSTAL ZENITH（登録商標）プレフィルドシリンジなど）；Becton Dickinson製のBD Penなどの使い捨てペン型注射デバイス；ウルトラシャープデバイス及びマイクロニードルデバイス（Becton Dickinsonから入手可能なINJECT-EASE™及びマイクロインフューザーデバイス並びにValeritasから入手可能なH-PATCH™など）、さらには無針注射デバイス（Biojectから入手可能なBIOJECTOR（登録商標）及びINJECT（登録商標）；並びにMedtronicから入手可能なSOFT-SERTER（登録商標）及びパッチデバイスなど）。

20

30

【0262】

レズベガルデスロイキンを含め、本明細書で提供されるRUR20kD-IL-2の実施形態及び関連組成物を含む選択的Treg刺激剤組成物の好ましい製剤は、5mMの酢酸ナトリウム、25mMの塩化ナトリウム、7.5% (w/v)のスクロース、pH5.0である。RUR20kD-IL-2組成物は、シリコーンライナーを備えたポリプロピレンキャップ付きの適切な容量の無菌単回使用ポリカーボネートボトルに保存することができ、無菌、且つすぐに使用できる状態で供給される。1800µg用量の製剤API（例えば、レズベガルデスロイキン）濃度は、使用されるオートインジェクター又はプレフィルドシリンジに応じて、0.9、又は1.8、又は3.6mg/mLのタンパク質当量から選択される。好ましい送達デバイスは、選択された用量に好適なものとして0.5mLオートインジェクター、若しくは1mLオートインジェクター、若しくは2mLオートインジェクター選択されるオートインジェクターであるか、又は同じ用量体積に対応するプレフィルドシリンジである。3000µg用量の場合、製剤API（例：レズベガルデスロイキン）の濃度は、1.5、又は3.0、又は6.0mg/mLとなる（オートインジェクター若しくはプレフィルドシリンジに応じて）。必要な用量及び体積を達成するために必要な他の濃度は、本明細書に記載される方法及び当業者に公知の方法によって決定することができる。

40

【0263】

レズベガルデスロイキンは、SLE患者におけるレズベガルデスロイキンの第2相試験（NCT04433585）、中等度～重度活動性の潰瘍性大腸炎患者におけるレズベガ

50

ルデスロイキンの第2相試験（NCT04677179）及びアトピー性皮膚炎患者（NCT04081350）及び乾癬患者（NCT04119557）における第1b相試験をはじめとする、いくつかの進行中又は完了した試験で研究されている。本明細書に記載される本開示の実施形態は、本明細書に記載される方法又は当業者に公知の方法、例えばSLE患者に対する国際公開第2019/226,538号パンフレットに記載される試験方法によって臨床的に調べることができる。本明細書に記載の固定単位用量及び又は導入及び維持投与計画は、本開示の導入及び維持計画によって具体化される用量、製剤、投与手段、患者選択、投与頻度、投与期間並びに変更について、開示された実施形態の制限に適合するように修正が加えられ試験で評価することができる。

【0264】

実施例2

アトピー性皮膚炎患者における皮下レズベガルデスロイキンの安全性、忍容性及び薬物動態を評価するための第1相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、複数用量試験

理論的根拠：J1P-MC-KFAD試験は、アトピー性皮膚炎（AD）患者を対象として、レズベガルデスロイキンの複数回皮下（SC）用量の安全性、忍容性及び薬物動態（PK）を評価するためにデザインされた第1相試験である。レズベガルデスロイキンは、安定した共有結合ポリエチレングリコール（PEG）部分を有する組換えヒトインターロイキン2（rhIL-2）である。IL-2は、多面的な免疫調節機能を有し、様々な自己免疫疾患及びADなどの炎症性皮膚疾患で障害される制御性T（Treg）細胞の増殖及び生存の制御に特定の役割を果たす。AD患者の皮膚病変の解析から、Treg細胞数の減少又はTreg細胞の免疫抑制機能の低下のいずれかが明らかにされている（Nedoszylko et al., 2017）。さらに、フィラグリン欠損変異は、AD患者における循環Tregの変化と相関している（Moosbrugger-Martinez et al., 2018）。Treg細胞の増殖及び機能不全は、AD及び他の皮膚関連炎症性疾患の病因に関与していると仮定されており、低用量IL-2コンジュゲート療法（レズベガルデスロイキン）による治療は、通常型T（Tcon）細胞とTreg細胞との間の不均衡を克服する可能性を提供する。レズベガルデスロイキン療法の目標は、ADのような炎症性疾患の患者において、Tcon細胞への作用を最小限に抑えながら、Treg細胞の数及び機能を増大させることであり、結果として、有益な臨床転帰となり得る。

【0265】

【表7】

目的/エンドポイント:

目的	エンドポイント
主要 AD患者に投与された複数回SC用量のレズベガルデスロイキンの安全性及び忍容性の評価	有害事象、治験薬投与下の有害事象、及び重篤な有害事象の発生率
副次 AD患者における複数回SC用量投与後のレズベガルデスロイキン血漿中濃度の定量	初回投与後のCmax、Tmax、及びAUC並びに反復投与後のトラフ濃度。

略語:AD=アトピー性皮膚炎;AUC=血漿中濃度時間曲線下面積;Cmax=最高血漿中濃度;SC=皮下;Tmax=最高血漿中濃度までの時間。

【0266】

本試験は、最大2コホートのAD患者を対象とした、複数用量のレズペガルデスロイキンの安全性、忍容性、PK及びPD効果を評価する二重盲検ランダム化プラセボ対照試験である。

【0267】

治療期間（第12週まで）：レズペガルデスロイキン又はプラセボを2週間毎にSC投与し、患者1人当たり合計7回投与する。治療期間は、12週間で、この間に血液及び皮膚サンプルを採取し、PK及びPD測定並びに医師及び患者による転帰評価及び安全性測定を行う。主要な探索的疾患活動性評価は、試験薬の最後の用量前の第85日（第12週）実施する。

【0268】

フォローアップ期間（第12週から第19週まで）：全患者は、安全性、PK、PD及び疾患活動性評価のために、試験薬の最後の用量から50日後の第134日（第19週）までモニターされる。第134日に湿疹面積及び重症度指数（EASI）50奏功を満たさない患者は、試験を完了したとみなされる。

【0269】

EASI50奏功が持続した患者のフォローアップ期間（第19週から第48週まで）：奏効の持続性を評価するために、第134日にEASI50（患者のEASISコアがベースラインのスコアと比較して少なくとも50%減少した）レスポnderで、継続に同意する患者は、第48週まで又はEASI25奏効を満たさなくなる時点まで継続する。継続する患者は、第24週から4週毎に来院し、第337日（第48週）まで疾患活動性及びPKを評価する。

【0270】

活動性ADを有する約50人の患者を、レズペガルデスロイキン群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り当てる計画を立てる。各コホートは、最大20人の患者をレズペガルデスロイキン投与群に、最大5人の患者をプラセボ投与群（対応する生理食塩水）に無作為に割り当てる計画を立てる。これにより、両コホートで約40人の患者が試験を完了することが可能になる。試験の終了は、最後の患者の活動スケジュールに示される最後の患者の来院日又は最後に予定される処置日とする。

【0271】

統計解析：安全性集団は、ランダム化に従って少なくとも1用量の試験薬を投与される全ての患者から構成される。PK集団は、レズペガルデスロイキンを投与され、且つ有意義な解析を可能にする十分なPKデータを有する全てのランダム化患者から構成される。有害事象は、国際医薬用語集器官別大分類及び優先用語に従って分類され、治療別に要約される。バイタルサイン及び臨床検査値を含む他の安全性データは、治療別に要約される。薬物動態パラメータは、標準的な非コンパートメント解析法を用いて、初回用量後の血漿中濃度－時間データから算出し、記述統計量を用いて要約される。経時的な治療群別の安全性については、データリスト及び要約統計が提供される。連続変数については、要約統計には平均値、標準偏差、最小値、最大値、中央値及び観察数が含まれる。カテゴリ変数については、頻度数及びパーセンテージが提供される。

【0272】

活動スケジュール

試験スケジュールプロトコルJ1P-MC-KFAD：治療及び初回フォローアップ（図4及び5を参照されたい）

併用薬の記録と有害事象の記録は、試験期間全体を通して実施する。

【0273】

図4及び図5の略語：

BP＝血圧；BSA＝体表面積；C－SSRS＝コロンビア自殺重症度評価尺度；DLQI＝皮膚科ライフオリティ指標；DNA＝デオキシリボ核酸；EASI＝湿疹面積及び重症度指数；EASI50＝ベースラインスコアに対して少なくとも50%減少した患

10

20

30

40

50

者のEASISコア；ECG＝心電図；ED＝早期中止；HBV＝B型肝炎ウイルス；HCV＝C型肝炎ウイルス；HIV＝ヒト免疫不全ウイルス；HR＝心拍数；IGA＝治験責任医師による全般的評価；IL＝インターロイキン；IP＝治験薬：mRNA＝メッセンジャーリボ核酸；NRS＝掻痒症数値評価スケール；PBMC＝末梢血単核細胞；PD＝薬力学；POEM＝患者向け湿疹測定；PK＝薬物動態；RR＝呼吸数；T＝体温；TB＝結核；VAS＝視覚アナログスケール。

【0274】

a 試験薬が投与される日に、用量の投与前に全ての措置を完了すること。

【0275】

b 第85日（第12週）：主要な探索的疾患活動性評価及び最後の用量の投与。

10

【0276】

c 第134日（第19週）：第12週EASIS 50ノンレスポnder及び第12週レスポnderで、この来院時に反応しなくなっている患者の最後の試験来院。

【0277】

d スクリーニング時及び試験薬（又はED）の最終投与後の来院時、乳房及び生殖器検査を除き、全身診察を実施する。即ち、来院14でも全身診察が必要である。他の予定された時期の全て又は治験責任医師が必要と判断した時期に症状に応じた身体検査を実施する。

【0278】

e 自傷行為フォローアップフォームは、自傷行為補足フォームによってトリガーされる場合にのみ必要となる。

20

【0279】

f 胸部X線写真及びツベルクリン皮膚反応又はQuantIFERON（登録商標）－TB Gold検査のいずれかを実施する。

【0280】

g 試験薬投与日には、投与前及び投与後2時間±15分にバイタルサインを測定する。

【0281】

h ECG又はバイタルサインと採血を同時に行う日に、これらをほぼ同時に行うこと。ECGの記録とバイタルサインの測定（いずれの順序でも）は、採血の前に行うものとする。患者は、ECG又はバイタルサイン収集の約5～10分前から仰臥位になり、ECG収集中に仰臥位のまま覚醒していなければならない。

30

【0282】

i 第1日（ベースライン）の患者の体重は、試験期間全体を通して、患者の試験薬用量を算出するために使用される。

【0283】

j 第12週（第85日）の前にEDが発生した場合のみ収集する。

【0284】

k 急性の心臓への影響を調べるために、投与前と、投与から2時間（±15分）後にECGを収集する。

【0285】

40

l 定常状態における心臓への影響を調べるために、投与前にECGを収集する。

【0286】

m 患者の緊急管理／安全のため又は現地の規制による要求に応じて、治験責任医師が決定すれば、局所検査などの追加の臨床検査をいつでも実施することができる。

【0287】

n 第8日及び第22日の血液検査の場合、血液サンプルは3mLのみである。

【0288】

o スクリーニング来院では血清妊娠検査を使用し；その後、尿妊娠検査を行う。

【0289】

p 薬物検査は、治験責任医師の判断で繰り返し実施することができる。

50

【0290】

q 指定された各来院の終了時、治験責任医師は、患者に注射部位に関する懸念があるかどうかを尋ね、新たな若しくは進行中の注射部位反応又は懸念を含め、注射部位評価及び疼痛 VAS ツールに従って患者の反応を記録する。注射部位評価及び疼痛 VAS ツールは、注射部位に新たな懸念及び／若しくは反応がある場合又は前回の来院時から進行中の注射部位反応若しくは懸念がある場合にのみ遂行する。

【0291】

r 注射部位反応が発生した場合、任意選択の生検を採取することができ、必要に応じて任意の来院日に採取することができるが、来院 8（第 22 日）が望ましい。ISR 生検の採取前に、ISR 生検同意書を用いて同意を得なければならない。

【0292】

s 注射部位反応が発生した場合、臨床写真を用いて注射部位を撮影し得、これは、必要に応じて任意の来院時に撮影することができる。

【0293】

t EASI 50 レスポンダーは、第 48 週まで追跡調査される。

【0294】

試験スケジュールプロトコル J1P-MC-KFAD：第 19 週安全性フォローアップ時の EASI 50 レスポンダーに対する臨床反応フォローアップ
(図 6 を参照されたい)

略語：BP＝血圧；BSA＝体表面積；C-SRSS＝コロンビア自殺重症度評価尺度；DLQI＝皮膚科ライフクオリティ指標；EASI＝湿疹面積及び重症度指数；ED＝早期中止；HR＝心拍数；IGA＝治験責任医師による全般的評価；NRS＝掻痒症数値評価スケール；POEM＝患者向け湿疹測定；PK＝薬物動態。

【0295】

試験集団：

試験対象となる患者の適格性は、病歴、身体診察、バイタルサイン、臨床検査及び ECG のスクリーニング結果に基くものとする。バイタルサインの測定は、いずれかの測定値が範囲外であった場合、1 回繰り返すことができる。身体診察時に存在するあらゆる病態の性質及び既往症は、全て記録される。スクリーニングは、登録の 28 日前まで実施することができる。スクリーニングから 28 日以内に登録されなかった患者は、適格性を確認するために、追加の医学的評価及び／又は臨床的測定を受けることがある。募集及び登録基準に対するプロトコル逸脱の事前承認（プロトコルの免除又は免除としても知られる）は認められない。

【0296】

参加基準：

患者は、スクリーニング及び／又は登録時に以下の基準を全て満たす場合に限り、本試験に参加する資格を有する：

1. 米国皮膚科学会：アトピー性皮膚炎の管理に関する診療ガイドライン；セクション 1 により規定されている通り、スクリーニングの少なくとも 12 ヶ月前に AD の診断を受けた患者。下記項目の全てを含め、中等症～重症のアトピー性皮膚炎の診断及び評価（Eichenfield et al：2014）：

2. ベースライン時（第 1 日）の EASI スコア ≥ 16

3. ベースライン時（第 1 日）の治験責任医師による全般的評価（IGA）スコア ≥ 3

4. ベースライン時（第 1 日）の体表面積（BSA）病変 $\geq 10\%$

5. 医師及び／若しくは治験責任医師により文書化された、スクリーニング前 6 ヶ月以内に既存の局所医薬剤に対する不十分な反応の病歴又は以下の少なくとも 1 つにより定義される局所療法に対する不耐容性の病歴：

6. 少なくとも中程度の効力の局所コルチコステロイド（TCS）を少なくとも 4 週間又は製剤処方情報により推奨されている最大期間（例えば、超強力 TCS の場合には 14 日間）使用した後、軽症若しくはそれより良好（例えば、IGA ≤ 2 ）と定義される良好

10

20

30

40

50

な病勢コントロールが達成できない、

（注：TCSは、局所カルシニューリン阻害剤〔TCNI〕と併用しても又はしなくてもよい）。

或いは

7. 治験責任医師の見解で、再治療の有益性を上回る、皮膚萎縮、アレルギー反応又は全身作用など、TCS使用による臨床的に重大な副作用の既往歴の記録、及び／又は

8. スクリーニング前の6ヵ月以内に、シクロスポリン、メトトレキサート、アザチオプリン及びミコフェノール酸モフェチルなどのAD治療を目的とした全身療法が無効であった（局所療法に対する反応が不十分であったとみなされる）

9. ベースライン（第1日）の少なくとも2週間前から試験期間中、下記除外薬剤の使用の中止に同意している：

10. 局所コルチコステロイド又は局所免疫調節剤（例：タクロリムス又はピメクロリムス）、及び

11. 局所ホスホジエステラーゼ4型（PDE4）阻害剤（クリサボロール）

12. ベースライン（第1日）前の少なくとも14日間、毎日エモリエント剤を塗布しており、治療期間全体を通してエモリエント剤の使用に同意している

13. スクリーニング時点で18～70歳の男女で、避妊要件を遵守することに同意する者

14. 体格指数（BMI）が18.0～45.0 kg/m²である（両端の値を含む）

15. 集団若しくは治験実施施設の正常基準範囲内にある臨床検査結果又は治験責任医師が臨床的に重要でないと判断した許容可能な偏差を有する結果

16. 血液サンプル採取を可能にする上で十分な静脈アクセス

17. 信頼することができ、試験期間中いつでも応じる用意があると共に、試験手順に従う意思がある

18. 試験第1日、第22日及び第85日に皮膚病変の生検を受ける意思があり、受けることができる

19. 署名入りのインフォームドコンセントを行う意思及び能力がある、及び

20. 最長6ヵ月にわたり、試験に参加する意思及び能力がある。

【0297】

除外基準：

患者は、スクリーニング及び／又は登録時に以下の基準のいずれかに該当する場合、試験登録から除外される：

21. 本試験に直接関係する治験実施施設職員及びその近親者（配偶者、生物学的又は法定後見人、子供又は兄弟姉妹）

22. Lilly従業員又は本試験に関与する第三者機関の従業員

23. 治験薬（IP）を含む臨床試験又は本試験と科学的若しくは医学的に適合しないと判断される他の種類の医学研究に現時点で登録されている者

24. 本試験若しくはレズベガルデスロイキンを検証するいずれか他の治験を以前完了若しくは中止したか又は以前IPを受けたことがある者

25. レズベガルデスロイキン、関連化合物又は製剤のあらゆる成分に対する既知のアレルギー

26. Fridericiaの式を用いて補正したQT間隔が、男性で>450ミリ秒、女性で>470ミリ秒を含め、臨床的に有意なECG異常

27. トルサード・ド・ポワンツ（Torsades de Pointes）の追加危険因子の既往歴（例えば、心不全、低カリウム血症、QT延長症候群）

28. QT/QTc間隔を延長させる薬剤（うつ病の治療に使用される可能性のある薬剤を除く）の併用

29. 治験責任医師によって判断される、臨床的に関連する血圧（BP）異常及び／又は心拍数（HR）異常

30. 有意な肝機能障害又は腎機能障害のエビデンス（スクリーニング時に以下のい

10

20

30

40

50

れかを含む) :

1. Modification of Diet in Renal Disease 式 :

1. 糸球体濾過量 (mL / 分 / 1.73m²) = $175 \times (\text{Scr})^{-1.154} \times (\text{年齢}) - 0.203 \times (\text{女性の場合、} 0.742) \times (\text{アフリカ系アメリカ人の場合、} 1.212)$

を用いた、推定糸球体濾過量 $\leq 60 \text{ mL / 分}$

2. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 若しくはアルカリホスファターゼ (ALP) > 正常値の上限 (ULN) の 1.5 倍、又は

3. 総ビリルビン値 (TBL) > ULN の 1.5 倍

31. 過去 1 年以内に重大な心血管疾患 (例えば、心筋梗塞、うっ血性心不全、管理不良高血圧、脳血管障害)、血栓症エピソード又は治験責任医師の見解による重症の内科的疾患の既往歴。

32. スクリーニング時の以下のいずれかを含む重大な血液学的機能障害 :

1. ヘモグロビン量 $< 10.0 \text{ g / dL}$

2. 好中球絶対数 $< 1.8 \times 10^9 / \text{L}$

3. 白血球総数 (WBC) $< 3.6 \times 10^9 / \text{L}$

4. リンパ球絶対数 $\leq 0.8 \times 10^9 / \text{L}$

5. 血小板数 $< 100 \times 10^9 / \text{L}$ 、又は

6. 好酸球数 $> 3000 / \text{mL}$

33. AD に対する試験薬の効果の評価を妨げ得る他の併発皮膚疾患 (例えば、PsO 若しくは皮膚ループス) を現在経験しているか又はその既往歴がある

34. 治験責任医師の見解で、本試験への参加を妨げる可能性のある、皮膚感染症のための高頻度の入院及び／又は IV 処置を必要とする紅皮症、難治性若しくは不安定な皮膚疾患を現在経験しているか又はその既往歴がある患者

35. スクリーニング前の 12 カ月以内にヘルペス性湿疹の既往歴

36. 2 回以上のヘルペス性湿疹エピソードを有する既往歴

37. 局所又は全身性抗生物質による治療を必要とするか又は現在治療中の皮膚感染症を現時点で経験している患者

注 :

患者は、前回のスクリーニング不合格日後少なくとも 4 週間、且つ感染症が治癒してから少なくとも 2 週間経過するまでは、再スクリーニングを受けることができない。

38. 全身性コルチコステロイドの使用を必要とするか、又はそうでなければ治験参加の妨げとなるか、又は積極的な頻回モニタリングを必要とすることが予想される重篤な併発疾患 (例 : 不安定な慢性喘息)

39. インフォームドコンセントフォーム (ICF) に署名する前の 24 週間以内に、2 週間を超える経口又は非経口コルチコステロイドによる治療を必要とした AD 以外のいずれかの疾患の既往歴

40. 原発性免疫不全、脾臓摘出又は対象が感染する素因となる基礎疾患の既往歴

41. 除外基準 [33] は削除された

42. スクリーニングから 12 週間以内に大手術の医療歴があるか又は試験中に大手術を必要とする

43. 治験責任医師により、下記の基準に基づいて自殺の重大なリスクがあるとみなされる者 :

過去 6 カ月以内に自殺念慮又は自殺行動があり、且つコロンビア自殺重症度評価尺度 (C-SSRS) の「自殺念慮」の質問 4 若しくは質問 5 で「はい」と答えた者、又は

C-SSRS の「自殺行動」の質問で自殺に関連する行動のいずれかに「はい」と答えた者

44. 定期的に既知の乱用薬物を使用し、且つ／又は薬物スクリーニングで陽性所見を示す者

45. 過去1年以内にアルコール又は他の薬物の乱用歴がある

46. HIV感染の証拠及び／又はヒトHIV抗体陽性のエビデンス

47. B型肝炎のエビデンス及び／又はB型肝炎表面抗原陽性及び／又はスクリーニング時のB型肝炎コア抗体陽性（B型肝炎表面抗原陰性の場合でも）

48. C型肝炎のエビデンス及び／又はスクリーニング時のC型肝炎抗体陽性

注

以前C型肝炎と診断され、抗ウイルス療法による処置を受けたことがあり、ウイルス持続陰性化を達成した患者も、本プロトコルのスクリーニング検査でC型肝炎ウイルス（HCV）RNAが検出されなければ、本試験に参加する資格を有し得る。持続的ウイルス学的奏効とは、HCVに対する承認済抗ウイルス療法の文書化された全コースが終了してから24週間後にHCV RNAが検出されないこととして定義される。

10

【0298】

以下のように定義される、HCV感染が自然治癒した患者：

a. HCV抗体検査が陽性で、且つ

b. HCV RNA検査が陰性で、抗HCV治療の受療歴がない患者は、本試験のスクリーニング時にHCV RNAが検出されなければ、本試験に参加する資格を有し得る。治験責任医師の判断に基づき、HCVに再感染するリスクに陥るような行動を示す患者は、本試験から除外され得る。

【0299】

HCV感染の既往歴があり、試験期間中、高ALTレベル $\geq 3 \times \text{ULN}$ に達する患者は、肝臓の精密評価に加え、HCV RNAの検査を受ける。試験中にC型肝炎と診断された者は、全て試験から除外され、適切なフォローアップ医療を受ける必要がある。

20

49. 授乳中の女性

50. 試験スクリーニング前の4週間以内に500mL超の献血を行った者

51. スクリーニングの6ヵ月以内に血液製剤を受けた者

52. スクリーニング前の3ヵ月以内に帯状疱疹の症状がある者

53. 医療歴及び胸部X線検査（胸部X線後面－前面；放射線科医、肺専門医若しくは指名された医師が読影；臨床的又は放射線学的に適切な場合、胸部X線側面検査を実施し得る）から記録された活動性若しくは潜伏期TBのエビデンス及び／又は以下のように定義されるTB検査陽性のエビデンスを示す者：

30

ツベルクリン皮膚反応（TST）陽性（BCGカルメット・ゲラン桿菌（*bacille Calmette-Guérin*）TBワクチン接種の有無にかかわらず、48～72時間後の皮膚硬結 $> 5 \text{ mm}$ として定義される）、又は

Quant i F E R O N（登録商標）－TB G o l d検査の結果が陽性若しくは連続2回不確定

注

TST検査又はQuant i F E R O N－TB G o l d検査のどちらを実施するかを選択は、治験責任医師が地域の認可及び標準治療に従って決定する。Quant i F E R O N－TB G o l d検査は、それが認可されている国でのみ使用することができる。

54. スクリーニングの4週間以内に生ワクチン（弱毒生ワクチンを含む）を受けたか、又は試験期間中及び試験の最後の用量後5薬剤半減期にわたって（第19週まで）受ける意思がある

40

55. スクリーニングの12ヵ月以内にBCGワクチンの投与を受けたか、又は試験期間中及び試験の最後の用量後5薬剤半減期にわたり、BCGワクチンの投与を受ける意思がある

56. 生物製剤（市販薬を含むモノクローナル抗体など）による処置を、投与前の3ヵ月以内又は5半減期（いずれか長い方）以内に受けたことがある。

注

デュピルマブによる処置を受けたことのある患者は、ベースライン（第1日）の6ヵ月以内にデュピルマブの投与を受けていてはならない。

50

57. スクリーニング前の4週間又は5半減期のいずれか長い方の期間内に、低分子IPを受けた

58. 臨床的に重大な薬物過敏反応の既往歴があり、治験責任医師の見解でそれにより患者がレズベガルデスロイキン若しくはその処方賦形剤に対して臨床的に重大な過敏反応起こしやすくなり得るか、又は

59. TCSに対する不耐容性

60. 治験エントリー前の2週間以内又はベースライン予定日（第1日）前の6週間以内に関節内注射若しくは筋肉内注射若しくはIV注射によって投与される非経口コルチコステロイドを受けたか、又は試験中にコルチコステロイドの非経口が必要であると予想される

注

治験期間中、経鼻又は吸入ステロイドの使用は許可される。

61. いずれかの時点でアルデスロイキン又は治験用IL-2アナログを受けた

62. ベースライン（第1日）前の4週間以内に下記薬剤／治療を受けたか、又は試験全体を通して使用の継続を予定している：

63. 経口全身性コルチコステロイド及びロイコトリエン阻害剤

64. 全身性免疫調節剤（限定されないが、シクロスポリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン及びヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤（トファシチニブ、ルキシリチニブ）など）

65. AD若しくはADの症状の治療に使用される他の全身療法（承認済み若しくは適応外使用）、又は

66. 治療的光線療法（ブソラレン＋紫外線A、紫外線B）、エキシマレーザー又はタニングベッドを含む光線療法

67. 臓器移植又は骨髄移植の医療歴

68. リンパ腫、白血病又は過去5年以内の悪性腫瘍（但し、下記の例外を除く）：

3年間転移のエビデンスがない、切除された皮膚の基底細胞癌若しくは扁平上皮癌、又は

ベースライン前の5年以内に再発のエビデンスがない子宮頸部上皮内癌

69. 過去10年以内の乳癌、又は

70. 治験責任医師若しくは治験依頼者の見解で本試験への参加が不適である

71. 現在又は最近、急性活動性感染症に罹患している。スクリーニングの少なくとも30日前に、スクリーニング若しくはベースライン時に100.5°F（38°C）以上の発熱などの顕著な症状がなく、感染症が確認又は疑われる徴候がなく、且つ適切な抗感染症処置が完了していなければならない。

72. スクリーニングから6ヵ月以内に下記感染症のいずれかに罹患したことがある：

1）重篤な感染症（入院及び／又はIV抗生物質処置を必要とする）

2）日和見感染症（Winthrop et al. 2015に定義されている通り）

3）全ての小水疱が乾燥し、痂皮形成するまで活動性且つ進行中であると考えられる带状疱疹。

4）慢性感染症（6週間以上の症状、徴候及び／又は治療）

5）再発性感染症（限定されないが、単純ヘルペス、带状疱疹、再発性蜂巣炎、慢性骨髄炎など）

再発性で、軽症且つ合併症のない口唇ヘルペス及び／又は性器ヘルペスのみを有する患者については、この除外基準の免疫の可能性に関してLilly又はLilly指定の医療モニターと検討することができる。

【0300】

治療：

レズベガルデスロイキン製剤は、SC注射用の無菌溶液である。プラセボ投与液は、0.9%塩化ナトリウム注射液である（米国薬局方）。注射用のレズベガルデスロイキン製剤及びプラセボ投与調製物は、薬剤師により非盲検で行われる。

10

20

30

40

50

【0301】

試験薬はSC注射として投与する。

製剤は、4回以下の注射を用いて投与し、1回の量は2.0mL以下とする（最大合計量8.0mL）。

c. SC投与のために選択された注射部位は、臍から約5cmの腹部領域であり、注射針は皮膚をつまみながら約45°の角度で適用されるものとする。

d. 1日に2回以上の注射を行う場合、時計回りの順に次の腹部四分円に注射を行い（各四分円につき1回の注射のみ）、意図される全用量を送達するために計画された全ての注射は、最大5分以内に投与するものとする。

e. 腹部1部位にISRが残存している場合、その部位は、ISRが消失するまで使用しない（AE評価を混同しないために）。

f. 試験薬の皮下投与は、一貫性を保つために、限られた人数で実施するものとする。

【0302】

IPは、全て適用される規則に従って保管、在庫管理、調整及び廃棄される。臨床試験物質は、現行の適正製造基準に従って製造される。レズペガルデスロイキンは、臨床試験に使用するためにバイアル中の溶液として供給される。0.5mgのレズペガルデスロイキンを投与するために各0.5mLのバイアルが製造される。バイアルは、IPの計画調剤スケジュールに合わせた適切な量を含むカートンで出荷される。プラセボは、全コホートで0.9%塩化ナトリウムである。説明書に従って投与用に調製されると、レズペガルデスロイキンとプラセボの区別は不可能である。治験薬は、他の試験関連手順には関与しない非盲検化薬局スタッフ又は薬剤師が調製する。

【0303】

各コホート期間の第1日に、スクリーニング及び適格性基準を全て満たす患者を、投与群内でレズペガルデスロイキン又はプラセボのいずれかに4:1比でランダム化する。治療群への割り当ては、対話型ウェブ応答システム（IWRS）を用いてコンピュータが生成したランダムシーケンスによって決定される。ブロックサイズは、治験責任医師には知らされない。

【0304】

以下の例外を除いて、治験責任医師、患者並びに試験活動に関与する治験実施施設及び治験依頼者職員は盲検化する：

薬剤調製及び説明責任に関与する職員

中間解析のための表、図及びリストを作成する統計解析センター（統計グループ及びPKグループ〔治験依頼者とCRO職員の両方を含み得る〕の個人）、及び

評価委員会〔AC〕。

【0305】

盲検化を解除することが予定される個人又は機能グループは、試験の盲検化解除計画で明らかにされる。盲検化解除は、治験依頼者の盲検化解除手順及び関連文書に従って行われる。緊急事態が発生した場合、治験責任医師は、その事象の医学的管理のために患者の治療割り当ての盲検化解除が妥当とみなされるか否かを判断する単独責任を有する。このような判断を下す際、常に患者の安全を第一に考慮しなければならない。治験責任医師が、盲検化の解除が妥当であると判断した場合、治験責任医師は、その判断と根拠を速やかに文書化し、可能な限り早期に治験依頼者に通知する責任がある。

【0306】

レズペガルデスロイキン又はプラセボの用量は、適切な資格を有し、訓練を受けた臨床スタッフにより施設で全て投与される。レズペガルデスロイキンは、薬局マニュアルの指示に従い、非盲検化薬剤師又は他の非盲検化有資格者が注射用に調製する。個々の患者は、必要量を達成するために最大3回の注射を受けることができる。個々の患者について、正確な用量の調製及び注射された量が記録される。

【0307】

スクリーニング前の1年間に摂取した薬剤は、薬剤名（一般名）、適応症、用量、投与

10

20

30

40

50

頻度、投与経路並びに投与開始日及び投与中止日と共に、原資料及び併用薬ログ e C R F に記録しなければならない。

【0308】

試験期間中に患者が摂取した薬剤とその使用理由は、薬剤名（一般名）、適応症、用量、投与頻度、投与経路並びに投与日と共に、原資料及び併用薬ログ e C R F に記録しなければならない。

【0309】

試験期間中の A D に対する併用療法による治療は、以下に記載する場合に限り許可される。

基礎治療として、エモリエント剤の毎日の使用が必要である。かゆみ止め又は防腐剤などの添加物を含む保湿剤は許可されない。毎日の塗布を怠った場合、プロトコル違反とはみなされない。

皮膚乾燥の適切な評価を可能にするために、患者は、処置前の試験来院日にはエモリエント剤を塗布すべきではない。

経口及び局所抗ヒスタミン薬の投与は許可される。

【0310】

A E 及び S A E のための全ての医薬剤及び処置（例えば、輸液、輸血）は、最終試験来院日（E A S I 5 0 ノンレスポnder の場合、第 1 3 4 日、E A S I 5 0 レスポnder の場合、第 1 6 9 日）まで原資料及び併用薬ログに記録しなければならない。

【0311】

以下に挙げる治療は禁止されている。ここに列挙される禁止治療が必要な場合、試験薬は中止しなければならない。

局所処置：救急療法を除く、T C S、局所免疫調節剤（例：タクロリムス若しくはピメクロリムス）又は P D E 4 阻害剤（例：クリサボロール）。

全身性コルチコステロイド：経口若しくは非経口コルチコステロイド（筋肉内、関節内又は I V）。注：試験期間中の経鼻又は吸入ステロイドの使用は可能である。

限定されないが、以下を含む合成（経口）免疫調節剤：

J A K 阻害剤（例：トファシチニブ、ルキソリチニブ）

シクロスポリン

メトトレキサート

ミコフェノール酸モフェチル、若しくは

アザチオプリン

生物製剤：免疫調節モノクローナル抗体（限定されないが、デュピルマブ、ウステキヌマブ、オマリズマブ）。不活化インフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワクチン接種は許可される。S A R S - C o V - 2 ワクチン接種は許可され、さらに、C O V I D - 1 9 の生物学的治療薬（例えば、バムラニビマブ、レムデシビル、バリシチニブ、カシリビマブ、イムデビマブなど）は、現地の規制機関により承認されている場合、許可される。

ロイコトリエン阻害剤

以下を含む光線療法（ブソラレン紫外線 A、紫外線 B）

治療的光線療法

エキシマレーザー、若しくは

タンニングベッドを用いた自己療法

レズベガルデスロイキン以外のあらゆる試験薬療法

漂白剤浴

アレルゲン免疫療法

スクリーニング前の 4 週間又は 5 半減以内（いずれか長い方）の試験薬投与及び最後の試験来院（E A S I 5 0 ノンレスポnder の場合、第 1 3 4 日、E A S I 5 0 レスポnder の場合、第 1 6 9 日）までのレズベガルデスロイキン以外の試験薬投与。

時期を問わずアルデスロイキン又は試験薬 I L - 2 アナログの投与を受けたことがある。

10

20

30

40

50

【0312】

治験責任医師の判断により、21日目以降いつでも患者の救急療法の許可される。

【0313】

万一、治験薬投与下のSAE又は特定のAEが発生した場合、個々の患者の投与及び登録は一時停止され、試験チームはACの意見を求める。

【0314】

個体への投薬の中止を必要とする有害事象は、以下を含む：

初回用量投与後、患者が下記のいずれかを経験する：

治験責任医師の見解で治験薬に関連する治験薬投与下のSAE、又は

治験責任医師の見解で治験薬に関連する重篤又は生命を脅かす治験薬投与下のAE。

10

患者が、発熱、吐き気、悪寒、低血圧、頻脈、発疹、頭痛、胸部不快感、疲労感／全身脱力感及び呼吸困難／息切れを含む一連の症状により定義される中等度～重度のサイトカイン放出症候群の臨床症状を経験し、これらの症状が、典型的には、治験薬投与と密接な時間的関係で起こり、他に明らかな原因（例：感染症）がない。

患者に、以下の臨床検査値異常の1つが検出及び確認され、治験責任医師の見解で他に明らかな原因がない：

ヘモグロビン $< 8.0 \text{ g/dL}$

好中球 $< 0.75 \times 10^9 / \text{L}$

WBC $< 2.0 \times 10^9 / \text{L}$

総リンパ球 $< 0.4 \times 10^9 / \text{L}$

20

血小板 $< 50 \times 10^9 / \text{L}$

患者が、下記のような好酸球数を有する：

好酸球数が $> 3000 \text{ 細胞} / \mu\text{L}$ の無症候性患者は、その数を確認するために再測定を受ける必要があり、確認された場合、試験治療を中止すべきであり、又は

好酸球数 $> 1500 \text{ 個} / \mu\text{L}$ であり、標的器官病変（例えば、皮膚、気道、消化管、肝臓、心臓若しくは神経系）の徴候及び症状がある患者は、試験薬の投与を中止し、適切な医学的評価を受けるべきである。

治験依頼者の見解により、ACを招集する必要があると判断される他のAE／臨床所見。

【0315】

30

肝機能検査値異常による治験薬の投与中止は、治験依頼者指定のメディカルモニターと協議の上、患者が下記状態の1つに該当する場合、治験責任医師が検討するものとする：

ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ） $> [\text{健常者は} 5 \times, \text{患者は} 8 \times] \text{ULN}$ （正常上限値）

2週間以上持続する、ALT若しくはAST $> [\text{健常者は} 3 \times \text{ULN}, \text{患者は} 5 \times \text{ULN}]$ 、又は

ALT若しくはAST $> 3 \times \text{ULN}$ 並びに総ビリルビン値（TBL $> 2 \times \text{ULN}$ 若しくはINR > 1.5 、又は

ALT若しくはAST $> 3 \times \text{ULN}$ 、疲労、吐き気、嘔吐、右上腹部の疼痛若しくは圧痛、発熱、発疹及び／又は好酸球増多（ $> 5\%$ ）の出現。

40

ALP（アルカリホスファターゼ） $> 3 \times \text{ULN}$

ALP $> 2.5 \times \text{ULN}$ 及びTBL $> 2 \times \text{ULN}$

ALP $> 2.5 \text{ ULN}$ で、疲労、吐き気、嘔吐、右上腹部の疼若しくは圧痛、発熱、発疹及び／又は好酸球増（ $> 5\%$ ）の出現を伴う。

【0316】

試験の評価と手順

「活動スケジュール」には、試験の手順及びその時期が詳細に記載されている。本試験のために実施される検査を以下に記載する。

【0317】

アトピー性皮膚炎患者の疾患活動性測定

50

記載する以下の疾患活動性測定は、「活動スケジュール」に示される時期に収集される。E A S Iスコア、B S A及びI G Aスコアのみ、スクリーニング時に収集される。

【0318】

湿疹面積及び重症度指数：E A S Iは、4つの身体部位における疾患の程度を評価し、4つの臨床徴候：（1）紅斑、（2）硬結／丘疹、（3）滲出、及び（4）苔癬化をそれぞれ0～3のスケールで評価する。E A S Iの最大スコアは、72である。E A S Iは、A Dの2つの次元、即ち疾患の程度と臨床徴候を評価する（H a n i f i n e t a l . 2 0 0 1）。

【0319】

A Dに罹患しているB S Aのパーセンテージは、E A S I評価の一部として得られる。体表面積は、0%（病変なし）～100%（完全病変）のスケールに基づくA Dの病変のパーセンテージであり、1%は、患者の手の大きさ（手のひらと指を含む）に相当する（S c a r i s b r i c k a n d M o r r i s 2 0 1 3）。

【0320】

治験責任医師によるアトピー性皮膚炎の全般的評価（v I G A－A D）：本試験で 사용되는I G Aであるv I G A－A D（プロトコル全体を通してI G Aと呼ばれる）は、0（健康な皮膚）～4（重症）の静的な数値5段階スケールに基づいて患者のA Dの総合的重症度のI G Aを測定する。このスコアは、紅斑、丘疹／硬結、滲出／痂皮形成、苔癬化の程度の総合的評価に基づく。

【0321】

アトピー性皮膚炎患者の患者報告アウトカム／クオリティオブライフ尺度

以下の患者報告アウトカム／クオリティオブライフ（Q o L）測定は、活動スケジュールに示される時点で収集される。

【0322】

皮膚科ライフクオリティ指標（D L Q I）：D L Q Iは、簡単な、患者が記入する、10項目の検証済みQ o L質問票であり、症状及び感情、日常活動、余暇、仕事及び学校、人間関係並びに治療を含む6つの領域を対象とする。このスケールの想起期間は「過去1週間」である。回答カテゴリーには「1日もない」、「多い」、「非常に多い」があり、それぞれ1、2及び3のスコアに対応し、未回答（「無関係」）は、0として評点される。スコアは、0～30の範囲であり、スコアが高いほど、Q o Lの良好な改善を示す。D L Q I合計スコアが0～1であれば、患者の健康関連Q o Lに影響はないとみなされ（H o n g b o e t a l . 2 0 0 5）、ベースラインからの4ポイントの変化は、臨床的に重要な最小差異閾値とみなされる（K h i l j i e t a l . 2 0 0 2；B a s r a e t a l . 2 0 1 5）。

【0323】

患者向け湿疹測定（P O E M）：P O E Mは、簡単な、7項目の患者が記入するスケールであり、これは、小児及び成人における疾患の重症度を評価する。患者は、過去1週間にわたる7つの症状（かゆみ、睡眠障害、出血、滲出／毛細管性出血、ひび割れ、剥がれ、乾燥／荒れ）の頻度に関する質問に回答する。回答カテゴリーは、「1日もない」、「1～2日」、「3～4日」、「5～6日」及び「毎日」を含み、それぞれ0、1、2、3、4のスコアに対応する。スコアの範囲は、0～28で、合計スコアが高いほど高い重症を示す（C h a r m a n e t a l . 2 0 0 4）。

【0324】

掻痒症数値評価スケール（I t c h N R S）：かゆみN R Sは、患者管理による、0～10の11段階の水平スケールであり、0は「かゆみなし」を、10は「想像し得る最悪のかゆみ」を表す。患者のかゆみの全体的な重症度は、過去24時間のかゆみの最悪のレベルを最もよく表す数字を選択することにより示される（N a e g e l i e t a l . 2 0 1 5；K i m b a l l e t a l . 2 0 1 6）。

【0325】

アトピー性皮膚炎患者の皮膚生検

全患者の皮膚生検が必要となり、ベースライン時（第 1 日）、第 22 日及び第 85 日に実施する。第 1 日及び第 85 日に病変部及び非病変部の生検を採取する。第 22 日には、病変部生検のみを採取する。

【0326】

皮膚生検は、活動スケジュールに示される時点で採取する。局所麻酔薬を適用し、第 1 日、第 22 日及び第 85 日に同じ標的病変から 2 つの 4 mm 皮膚パンチ生検を採取する。病変が消失している場合、該当部位内の治癒した皮膚から生検を採取する。生検組織は組織学的、免疫組織化学的、mRNA 及びエピジェネティックマーカーの免疫モニタリング分析に使用される。

【0327】

治験実施施設における生検組織の取り扱いに関する詳細な指示は、治験依頼者により実験マニュアルとして提供される。これらの生検組織は、レズベガルデスロイキン投与後の疾患活動性測定値の変化と関連して分析される。

【0328】

生検は、最後の患者来院から最長 15 年間又は現地の規則及び倫理審査委員会（ERB）が認める場合にはそれより短い期間、治験依頼者が選択した施設で保存される。この保存期間により、新技術の利用、規制上の質問に対する回答、化合物開発の後期まで観察されない可能性があるまぢまぢの反応の検証が可能となる。サンプルは、レズベガルデスロイキン、疾患プロセス、疾患に関連する経路、作用機序、レズベガルデスロイキンによる治療に対する反応及び／若しくは研究方法又は診断ツール若しくはアッセイの検証に関する研究に使用することができる。

【0329】

技術は 15 年間の保存期間中に改良されることが予想されるため、具体的に命名することはできない。変異プロファイリング、コピー数変動性解析、遺伝子発現アッセイ、マルチプレックスアッセイ及び／又は免疫組織化学をはじめとする既存のアプローチをこれらの組織サンプルに対して実施して、これらのバイオマーカーと臨床転帰との間の潜在的な関連性を評価することができる。

【0330】

臨床写真

全ての患者について、レズベガルデスロイキンによる治療前、治療中及び治療後、選択した病変の連続写真撮影による臨床反応の記録が許可される。臨床写真は、活動スケジュールに示される時点で収集する。臨床写真の取得に関する詳細な指示は、試験マニュアルに記載される。

【0331】

有害事象

治験責任医師は、患者から報告されたものであれ、試験スタッフが観察したものであれ、あらゆる関連 AE / SAE 情報を eCRF に記録する。治験責任医師は、本試験に参加した患者の安全性を監視する責任並びに異常と思われる事象があれば、たとえその事象が患者にとって予期せぬ利益と考えられる場合でも、治験依頼者又はその被指名人に警告する責任がある。

【0332】

治験責任医師は、試験期間中の患者の適切な医療について責任を負う。治験責任医師は、各臨床検査室安全性報告書についての精査を記録しなければならない。治験責任医師は、重篤な若しくは他に医学的に重要な IP 若しくは試験に関連すると考えられるか、又は患者が試験を完了する前に IP を中止する原因となった AE を適切な医療オプションにより追跡する責任を有する。事象が消失するか、適切な診断評価により安定化するか、又は合理的な説明がつくまで、患者を追跡調査するべきである。AE のフォローアップ評価の頻度は、治験責任医師の裁量に委ねられる。

【0333】

AE の重度（重症度）及び重篤度は同義ではない。重度とは、事象の強さを等級付ける

10

20

30

40

50

ことである。事象の重篤度は、対象／事象アウトカムに基づく。

【0334】

本試験では、AEは、以下の定義に基づき、軽度、中等度、重度に分類される：

1．軽度：日常生活の活動に支障をきたさない状態。併用療法を使用しても、患者が日常生活の活動を実施することが可能である限り、軽度重症性と一致し得る。

2．中等度：日常生活動作に支障をきたすものの、患者はそれを補い、実施すべき日常活動（例えば、通勤、通学、買い物など）を行うことができる状態。

3．重度：患者が日常生活の活動を遂行するのに支障をきたし、寝たきりとなるか又は通勤若しくは通学ができない状態。

【0335】

有害事象は、重症度グレード毎に個別の開始日及び終了日を付して報告する。詳細な報告の指示については、eCRF記入ガイドラインを参照されたい。

【0336】

臨床検査項目は、血液学的検査、化学的検査及び尿検査（クリーンキャッチ）から構成される。肝機能（AST、ALT、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、ALP、乳酸デヒドロゲナーゼ及びTBLを含む）は、化学検査パネルの一部として検査される。血液及び尿サンプルは、活動スケジュールに指定される時点で採取する。サンプルの採取及び処理に関する指示は、臨床検査マニュアルに記載される。

【0337】

注射部位の評価

活動スケジュールに従って、注射部位の評価は、第1日から第99日までの各来院の終了時及び発生した場合にはED来院時に実施される。治験責任医師は、患者に、前回の来院時以降又は第1日に評価する場合には初回の注射時以降、注射部位に何らかの懸念があるかどうかを尋ねる。注射部位に不安及び／又は反応がある場合、注射部位に関連する具体的な情報を把握するために、注射部位評価及び疼痛視覚アナログスケールツールにより患者の反応を記録する。注射部位に関連するいかなる事象も試験探索的エンドポイントとして捕捉され、AEとして記録されない。前回の来院時から新たなISR症状及び／又は進行中のISR症状がある場合、注射部位の評価及び視覚アナログスケールを記入する必要がある。

【0338】

注射部位反応が発生した場合、最大8人から、患者1人につき1つの任意選択の生検を採取することができる。生検はいつでも採取可能であるが、来院8（第22日）が望ましい。治験実施施設での生検組織の取り扱いに関する詳細な指示は、治験依頼者により臨床検査マニュアルに提供される。生検は、皮膚生検と同じ方法で採取、分析、保存される。

【0339】

任意選択のISRの臨床写真をいつでも収集することができる。最大8人の患者から、患者1人につき2枚の写真を撮ることができる。臨床写真撮影についての詳細な指示は、試験マニュアルに提供される。

【0340】

活動スケジュールに指定された来院及び日時に、レズベガルデスロイキンの血漿中濃度を測定するために静脈血液サンプルを採取する。正当な理由があり、治験責任医師と治験依頼者の両方が合意した場合、試験期間中、追加の時点で最大3つのサンプルを採取することができる。血液サンプルの採取及び取り扱いに関する指示は治験依頼者により提供される。各採血の実際の日時（24時制時間）を記録する。

【0341】

活動スケジュールに指定された来院及び日時に、レズベガルデスロイキンに対する抗体産生を測定するために静脈血液サンプルを採取する。免疫原性の結果を解釈するために、同じ時点で静脈血PKサンプルを採取し、レズベガルデスロイキンの血漿中濃度を測定する。治療期間中の免疫原性についてのサンプルは、全て投与前に採取する。血液サンプルの採取及び取り扱いに関する指示は、治験依頼者から提供される。各採血の実際の日時（

10

20

30

40

50

24 時制時間) を記録する。

【0342】

治療薬投与下の ADA (ADA) : 最後に予定される評価又は中止来院時に TE-ADA 陽性の患者は、最後の評価から 3、6、9 (任意) 及び 12 カ月後、力価がベースライン力価の 2 倍以内に返るまで又は最長 1 年間のいずれか短い期間にわたって追加サンプルを採取することができる。治療依頼者が承認した検査施設において、レズベガルデスロイキンの存在下で ADA を検出するように設計された検証済みアッセイにより、免疫原性を評価する。レズベガルデスロイキンの活性を中和する能力について、抗体をさらに特性決定及び/又は評価し得る。

【0343】

コホート :

最大 2 つのコホート (患者 50 人) の各コホートに AD 患者約 25 人が登録される。これにより、最大 2 つのコホート (40 人) で約 20 人の患者が試験を完了することができる。このサンプルサイズは、安全性及び PK を評価する第 1 相試験について慣例的である。第 85 日の評価を完了する前に試験を中止する患者は、治療依頼者の裁量で交代させることができる。代替りの患者は、試験を中止した患者と同じ治療割り当てに割り振られる。重要な臨床評価は、第 12 週の EASI のベースラインからの変化率である。4 : 1 比でレズベガルデスロイキン又はプラセボにランダム化された、コホート当たり約 20 人の患者のサンプルサイズの場合、レズベガルデスロイキンとプラセボ間の EASI のベースラインからの変化率の 95 % 信頼区間の半値幅は、標準偏差を 20 % と想定して、22 % 以内となる。

【0344】

少なくとも 1 用量の試験薬を受ける全てのランダム化患者は、全てのプロトコルの要件を完了したかどうかにかかわらず、ランダム化治療に従って組み入れられる。PK 解析集団は、レズベガルデスロイキンを投与され、有意義な解析を可能にする十分な PK データを有する全てのランダム化患者から構成される。薬力学的解析は、全解析セットを用いて実施され、これは、ランダム化治療に従って少なくとも 1 用量の試験薬を投与された全患者の評価可能な全データを含む。この集団について、薬力学、免疫原性、サイトカイン及び疾患活動性測定値が解析される。年齢、人種、民族、体重、身長、BMI 及び出生時の性別を含む個体群統計学及びベースライン特性は、記述的に要約される。

【0345】

経時的な治療群別の安全性、PD、PK 及び臨床データについて、データリスト及び要約統計量が提供される。連続変数について、要約統計量は、平均値、標準偏差、最小値、最大値、中央値及び観察数を含む。カテゴリ変数については、頻度数及びパーセンテージが提供される。プラセボ群のデータは、コホート間で 1 プラセボ群としてプールされる。データの追加的な探索的解析は、適切と判断される場合に実施される。安全性解析は、安全性集団に基づく。いずれのコホートでもプラセボを投与された患者については、安全性データがプールされる。有害事象は、国際医薬用語集 (MedDRA) に従って分類される。治療薬投与下の有害事象は、試験薬の初回用量の投与時又は投与後に起こる AE として定義される。TEAE の頻度は、MedDRA を用いて、全身臓器分類並びに優先条件及び治療法別に作表される。さらに、TEAE 及び SAE の患者別リストも提供される。臨床検査値、バイタルサイン及び ISR も要約される。初回用量投与後の血漿中濃度-時間データから、データが許す限り、標準的なノンコンパートメント解析法を用いて以下の PK パラメータを算出する : AUC、C_{max} 及び最大血漿中濃度観察までの時間 (T_{max}) 。

【0346】

経時的な臨床エンドポイントは治療別に要約される。連続的な臨床エンドポイントの治療比較は、反復測定 of 混合効果を用いて探索される。カテゴリカル臨床データについては、フィッシャーの正確確率検定を用いてエンドポイントが探索される。疾患活動性データは探索的測定である。第 1 回中間レビューは、コホート 2 の患者約 8 人が最低でも第 6 週

10

20

30

40

50

の来院を完了する機会を得た時点で計画される。第2回中間レビューは、コホート2の患者約16人が最低でも第12週の来院を完了する機会を得た時点で計画される。安全性／忍容性、PD、PK及び疾患活動性測定データは、KFAD評価委員会憲章に記載されている通り、これらの中間レビューに含まれる。中間レビューの目的は、入手可能な安全性／忍容性、PD、PK及び疾患活動性測定値を精査することにより、各コホートで評価される用量を支持することである。ACは非盲検化中間解析を評価する権限を有する。ACは、治験依頼者の臨床開発代表者並びに統計、PK／PD及びバイオマーカ担当者を含み、PK、臨床、末梢血細胞型及び組織学データを精査する。

【0347】

【表8-1】

10

用語	定義
AC	評価委員会
AD	アトピー性皮膚炎
ADA	抗薬物抗体
AE	有害事象: 医薬製剤を投与された患者又は治験患者において、その治療と必ずしも因果関係のない、あらゆる好ましくない医学的事象。従って、AEとは、医薬(治験薬)製剤との関連性の有無にかかわらず、医薬(治験薬)製剤の使用に一時的に伴うあらゆる好ましくない、意図しない徴候(臨床検査所見異常を含む)、症状、又は疾患であり得る。
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度対時間曲線下面積
BCG	カルメット・ゲラン桿菌(bacille Calmette-Guerin)
BMI	ボディマス指数
BP	血圧
BSA	体表面積
C _{max}	最高血漿中濃度
CP	臨床薬理学者
CRP	臨床研究医
CRS	サイトカイン放出症候群
C-SSRS	コロンビア自殺重症度評価尺度
DLQI	皮膚科ライフクオリティ指標
DLT	用量制限毒性
EASI	湿疹面積及び重症度指数

20

30

40

50

【 0 3 4 8 】

【 表 8 - 2 】

EASI 50	ベースラインと比較して少なくとも 50%減少した患者 EASI スコア	
ECG	心電図	
eCRF	電子症例報告書	
ERB	倫理審査委員会	
FDA	食品医薬品局	10
FoxP3	フォークヘッドボックス P3	
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準	
HCV	C 型肝炎ウイルス	
HIV	ヒト免疫不全ウイルス	
HR	心拍数	
IB	治験薬概要書	20
ICF	インフォームドコンセントフォーム	
ICH	医薬品規制調和国際会議(International Council for Harmonisation)	
IGA	治験責任医師による全般的評価	
IL-2	インターロイキン 2	
IP	治験薬	
IRB	治験審査委員会(Institutional Review Board)	30
ISR	注射部位反応(injection-site reaction)	
IV	静脈内	
IWRS	双方向ウェブ応答システム	
MAD	複数回漸増用量	
MedDRA	医薬品の規制に関する医学用語集(Medical Dictionary for Regulatory Activities)	40
NK	ナチュラルキラー	

【 0 3 4 9 】

【表 8 - 3】

NOAEL	無毒性量(no-observed-adverse-effect level)	
NRS	数値評価スケール	
PD	薬力学	
PDE 4	4 型ホスホジエステラーゼ	
PEG	ポリエチレングリコール	
PK	薬物動態	10
POEM	患者指向湿疹測定	
PsO	乾癬	
QoL	クオリティオブライフ	
RR	呼吸数	
SAD	単回漸増用量	
SAE	重篤な有害事象	20
SAP	統計分析計画	
SC	皮下	
SLE	全身性エリテマトーデス	
TB	結核	
TBL	総ビリルビン値	
TCNI	カルシニューリン阻害外用薬	30
Tcon	典型的な T	
TCS	外用コルチコステロイド	
TEAE	治験薬投与下の有害事象	
TRAE	治療関連 AE	
T _{max}	最高血漿中濃度が観察されるまでの時間	
Treg	制御性 T	40

【 0 3 5 0 】

【表 8 - 4】

TST	ツベルクリン反応検査
ULN	正常値の上限
USP	米国薬局方
VAS	視覚アナログスケール
vIGA-AD	アトピー性皮膚に関する検証済み治験担当医師による全般的評価尺度
WBC	白血球

10

【 0 3 5 1】

【表 9 - 1】

臨床検査:

血液学	化学	血清学
1.ヘモグロビン ^a	73. AST (SGOT) ^b	2.B 型肝炎表面抗原 (HBsAg)
2.ヘマトクリット ^a	74.ALT (SGPT) ^b	3.B 型肝炎コア抗体 (HBcAb+)
3.RBC	75.GGT ^b	4.C 型肝炎ウイルス抗体 (抗-HCV)
4.WBC ^a	76.TBL ^b	5.ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 抗体
5.血小板数 ^a	77.アルカリホスファターゼ ^b	薬物及びアルコールスクリーニング
6.好中球(絶対) ^a	78.LDH ^b	
7.リンパ球(絶対)	79.アルブミン	4.オピオイド(尿) 5.コカイン(尿) 6.アンフェタミン(尿) 7.カンナビノイド(尿) 8.アルコール(尿)
8.単球(絶対)	80.クレアチニン	
9.好酸球(絶対)	81.グルコース	
10.好塩基球(絶対)	82.総タンパク質	
11.平均赤血球容積 (MCV)	83.ナトリウム	
12.平均赤血球ヘモグロビン (MCH)	84.カリウム	
13.平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)	85.塩化物	
	86.CO ₂ 含量又は重炭酸塩	
	87.尿素窒素	

20

30

40

【 0 3 5 2】

50

【表 9 - 2】

14.末梢血単核細胞 (PBMC) 単離		妊娠(妊娠可能な女性 について) ・ 血清ヒト絨毛性ゴナド トロピン(hCG;スクリー ニングには必須) ・尿
尿検査(ディップスティックによる)		
9.比重 10.pH 11.グルコース 12.タンパク質 13.ビリルビン 14.ケトン 15.白血球 16.血液	タンパク質、WBC 又は血液が陽性の場合、以下を含む顕微鏡検査: 17.RBC 18.WBC 19.上皮細胞 20.細菌 21.結晶 22.円柱	

略語: ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ;AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ;GGT=γ-グルタミルトランスフェラーゼ;LDH=乳酸デヒドロゲナーゼ;RBC=赤血球;SGOT=血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ;SGPT=血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ;TBL=総ビリルビン値;WBC=白血球。

【 0 3 5 3 】

アトピー性皮膚炎の検証済み治験医師全般的評価尺度 - v I G A - A D ^T M

説明:

I G A スコアは、所与の時点における病変の全体的な外観を最もよく表す以下の記述子を用いて選択される。形態学的記述の全ての特徴が存在する必要はない。

【 0 3 5 4 】

10

20

30

40

50

【表 10】

スコア	形態学的記述
0 – クリア	アトピー性皮膚炎の炎症徴候なし(紅斑、硬結/丘疹、苔癬化、滲出/痂皮形成なし)。炎症後色素沈着過剰及び/又は色素沈着を認めることがある。
1 – ほぼクリア	ほとんど知覚できない紅斑、ほとんど知覚できない硬結/丘疹、及び/又は最小の苔癬化。滲出又は痂皮形成なし。
2 – 軽度	僅かだが明確な紅斑(ピンク色)、僅かだが明確な硬結/丘疹、及び/又は僅かだが明確な苔癬化。滲出及び痂皮形成なし。
3 – 中等度	明瞭に認められる紅斑(暗赤色)、明瞭に認められる硬結/丘疹、及び/又は明瞭に認められる苔癬化。滲出及び痂皮形成を認めることがある。
4 – 重度	顕著な紅斑(深紅若しくは明赤色)、顕著な硬結/丘疹、及び/又は顕著な苔癬化。疾患は広範囲に及ぶ。滲出又は痂皮形成を認めることがある。

注:

不確定な症例では、スコアを区別するために範囲(extent)を使用すること。

例えば:

範囲が限定的である顕著な紅斑(深紅若しくは明赤色)、顕著な丘疹及び/又は顕著な苔癬化を有する患者は、"3 - 中等度"とみなされる。

疾患の重症度を評価する際、擦過傷は考慮すべきではない。

出典: http://www.eczemacouncil.org/wp-content/uploads/2018/02/Validated-Investigator-Global-Assessment-Scale_vIGA-AD_2017.pdf

【0355】

参考文献:

- Abbas AK, Trotta E, R Simeonov D, Marson A, Bluestone JA. Revisiting IL-2: biology and therapeutic prospects. Sci Immunol. 2018; 3 (25). pii: eaat1482. doi: 10.1126/sciimmunol.aat1482.
- Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. Dermatology. 2015; 230 (1): 27-33.
- Boyman O, Krieg C, Homann D, Sprent J. Homeostatic maintenance of T cells and natural killer cells. Cell Mol Life Sci. 2012; 69 (10): 1597-1608.
- Charman CR, Venn AJ, Williams, HC. The Patient-Oriented Eczema Measure. Arch Dermatol. 2004; 140: 1513-1519.

- Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, Berger TG, Bergman JN, Cohen DE, Cooper KD, Cordoro KM, Davis DM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Silverman RA, Williams HC, Elmetts CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Sidbury R. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338–351. 10
- Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol*. 2001;10(1):11–18.
- Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: what do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol*. 2005;125(4):659–664. 20
- ICH S6 (R1) Guideline: Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. June 2011. Available at: <https://www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety-guidelines.html>. Accessed June 12, 2019.
- Khilji FA, Gonzalez M, Finlay AY. Clinical meaning of change in Dermatology Life Quality Index scores. *Br J Dermatol*. 2002;147(suppl 62):25–54. 30
- Kimball AB, Naegeli AN, Edson-Heredia E, Lin CY, Gaich C, Nikai E, Wyrwich K, Yosipovitch G. Psychometric properties of the Itch Numeric Rating Scale in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016;175(1):157–162.
- Klatzmann D, Abbas AK. The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(5):283–294. 40
- Malek TR, Castro I. Interleukin-2 receptor signaling: at the interface between tolerance and immunity. *Immunity*. 2010;33(2):153–165.
- Mizui M. Natural and modified IL-2 for the treatment of cancer and autoimmune diseases. *Clin Immunol*. 2019. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.11.002>. Accessed April 13, 2020. 50

Moon B-I, Kim TH, Seoh J-Y. Functional modulation of regulatory T cells by IL-2. *PLoS ONE*. 2015;10(11):e0141864. doi:10.1371/journal.pone.0141864.

Moosbrugger-Martinz V, Gruber R, Ladstaetter K, Belluti M, Blunder S, Schmuth M, Dubrac S. Filaggrin null mutations are associated with altered circulating Tregs in atopic dermatitis. *J Cell Mol Med*. 2018 (in press). Available at: <https://doi.org/10.1111/jcmm.14031>. Accessed June 12, 2019. 10

Naegeli AN, Flood E, Tucker J, Devlen J, Edson-Heredia E. The Worst Itch Numeric Rating Scale for patients with moderate to severe plaque psoriasis or psoriatic arthritis. *Int J Dermatol*. 2015;54(6):715-722.

Nedoszytko B, Lange M, Sokolowska-Wojdylo M, Renke J, Trzonkowski P, Sobjanek M, Szczekowska-Dobosz A, Niedozytko M, Gorska A, Romantowski J, Czarny J, Skokowski J, Kalinowski L, Nowicki R. The role of regulatory T cells and genes involved in their differentiation in pathogenesis of selected inflammatory and neoplastic skin diseases. Part II: The Treg role in skin diseases pathogenesis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017;34(5):405-417. 20

Proleukin [package insert]. San Diego, CA: Prometheus Laboratories Inc; 2015. Available at: <https://www.proleukin.com/downloads/proleukin-pi.pdf>. Accessed June 12, 2019. 30

Scarisbrick JJ, Morris S. How big is your hand and should you use it to score skin in cutaneous T-cell lymphoma? *Br J Dermatol*. 2013;169(2):260-265.

Sharabi A, Tsokos MG, Ding Y, Malek TR, Klatzmann D, Tsokos GC. Regulatory T cells in the treatment of disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 Oct 12. doi:10.1038/nrd.2018.148. [Epub ahead of print] 40

Sim GC, Radvanyi L. The IL-2 cytokine family in cancer immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014;25:377-390.

Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, Calabrese L, Chiller T, Polgreen P, Bartalesi F, Lipman M, Mariette X, Lortholary O, Weinblatt ME, Saag M, Smolen J. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting 50

during clinical trials and postmarketing surveillance. Ann Rheum Dis. 2015; 74 (12): 2107-2116.

【0356】

細胞サブセットの略語及び定義：

本明細書では、マーカによって定義されるいくつかの異なる細胞サブセットを参照し、それらを簡略化のために、命名規則を用いて略称する。これらの命名規則及びそれに関連するマーカの定義を表KFAD1に示す。

【0357】

【表KFAD1】

表KFAD.1. 関連マーカにより定義される細胞サブセットの略語

略語	細胞マーカによる定義
Tcon 細胞 ^a	Tcon-細胞サブセット 1. CD3+ CD4+ CD8- CD25+ FoxP3- 2. CD3+ CD4+ CD8- CD25- FoxP3+ 3. CD3+ CD4+ CD8- CD25- FoxP3- 4. CD3+ CD4- CD8+
総 Treg 細胞	CD3+ CD4+ CD8- CD25+ FoxP3+
CD25bright Treg 細胞 ^b	CD3+ CD4+ CD8- CD25bright FoxP3+
NK 細胞 ^c	CD3- CD16+ CD56+
増殖細胞	Ki67+

略語: CD = クラスター分化; FoxP3 = フォークヘッドボックス P3; NK = ナチュラルキラー; Tcon = 典型的な T; Treg = 制御性 T。

^a Tcon 細胞は、4 つのサブセット全てを指す。

^b CD25^{bright} は、フローサイトメトリー解析におい設定されたゲートによって定義され、これは、0.5%(ベースライン時)最高発現 Treg 細胞を選択する。ベースライン時に 0.5%として設定されたゲートは、経時的に引き継がれる。

^c いくつかの先行研究では、CD56+ NK 細胞のみが測定された。

【0358】

結果 - アトピー性皮膚炎試験KFAD - 第1b相二重盲検、プラセボ対照 (NCT04081350)：

Treg 細胞数の減少及びTregの免疫抑制機能の低下は、アトピー性皮膚炎 (AD) を含む複数の自己免疫疾患及び炎症性疾患の病因に寄与する重要な免疫学的欠陥として同定されている。レズベガルデスロイキン (「rezepeg」と略称) 治療の目的は、ADのような炎症性疾患の患者でTreg細胞の発現及び活性化を増大することであり、これにより有益な臨床転帰をもたらすことができる。この第1b相二重盲検、プラセボ対照試験 (NCT04081350) では、患者を12 µg / kg のレズベガルデスロイキン (N = 16)、24 µg / kg のレズベガルデスロイキン (N = 17) 又はプラセボ (PBO) (N = 11) 用量のいずれかにランダム化し、第12週 (W) まで隔週で皮下注射

し、フォローアップ期間はW12～48であった。参加基準は、罹患した皮膚の体表面積 $\geq 10\%$ を含む中等症～重症のAD、検証済み治験責任医師による全般的評価（vIGA） ≥ 3 、湿疹面積及び重症度指数（EASI）スコア ≥ 16 を有する患者であった。有効性は、EASIによりW12まで評価した。安全性評価は、治験薬投与下の有害事象（TEAE）、死亡、中止、血液学的検査及び注射部位反応（ISRを含む。薬力学（PD）は、フローサイトメトリーを用いて評価した。

【0359】

個体群統計学的及び疾患ベースライン特性を表KFAD2に表示する。

【0360】

KFAD中間解析結果：

図3は、RUR20kD-IL-2選択的Treg刺激剤組成物であるレズペガルデスロイキンによる治療を受けた中等症～重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とする第1b相試験（NCT04081350）の中間解析の結果であり、これは、患者のサブセットにおけるEASISコアのベースラインからの経時的な平均変化率を示す。中等症～重症のアトピー性皮膚炎患者に、レズペガルデスロイキンを2つの異なる用量で12週間、2週間毎に皮下投与したが、その際、高い用量は、プラセボ群の患者よりも頑健な効果と共に、EASISコアに変化を示した。試験を継続するために、患者は、第19週にEASI-50（EASI＝湿疹面積及び重症度指数）レスポnderでなければならなかった。

【0361】

図7は、第4～10週のEASISコアのベースラインからの変化について、 $24\mu\text{g}/\text{kg}$ コホートがプラセボから分離することを明らかにする結果を示す（図7）。 $12\mu\text{g}/\text{kg}$ 用量は、プラセボから分離しない（図7）。PBO、 $12\mu\text{g}/\text{kg}$ 及び $24\mu\text{g}/\text{kg}$ のレズペガルデスロイキンの安全性変数及びISR事象の概要を表KFAD3に示す。レズペガルデスロイキンを投与された患者では、 $12\mu\text{g}/\text{kg}$ 用量で16件、 $24\mu\text{g}/\text{kg}$ 用量で28件のTEAEが発生した。レズペガルデスロイキンを投与された患者では、重度又は重篤なTEAEは報告されなかった。レズペガルデスロイキン治療群では、 $12\mu\text{g}/\text{kg}$ コホートで1件のTEAE（頭痛）により中止に到り、 $24\mu\text{g}/\text{kg}$ コホートでは3件のTEAE（膿瘍肢、好酸球数増加及び蕁麻疹）によって中止に到った。いずれの治療群でも患者の死亡は報告されていない。PBOで最も一般的に報告されたISRは、紫斑（10%）であり、レズペガルデスロイキン治療患者の場合、ISRは、 $12\mu\text{g}/\text{kg}$ コホート（75.0%）及び $24\mu\text{g}/\text{kg}$ コホート（52.9%）における紅斑を含んだ。W12の好酸球数は、PBOに対して、 $12\mu\text{g}/\text{kg}$ 及び $24\mu\text{g}/\text{kg}$ のレズペガルデスロイキン治療群でベースラインから増加した（0.070対0.152及び0.418GI/L）。レズペガルデスロイキン治療患者では、PBO投与群に対して、Treg細胞がベースラインからW12まで増加し、CD25bright Treg細胞はW8まで増加した（図8）。 $12\mu\text{g}/\text{kg}$ 及び $24\mu\text{g}/\text{kg}$ のレズペガルデスロイキン治療患者では、PBO群に対して、NK細胞がW12でベースラインから増加した（32.0対400.25及び1019.25細胞/ μL ）。W12では、Tcon細胞が、PBOに対して、 $24\mu\text{g}/\text{kg}$ レズペガルデスロイキン処置群でベースラインから増加した（309.3対474.34細胞/ μL ）。AD患者では、試験された用量範囲のレズペガルデスロイキンは、忍容性が良好であると共に安全であり、PBOと比較して、W12までにEASI及びかゆみNRSのアウトカムが依存的に改善した。

【0362】

10

20

30

40

50

【表 K F A D 2】

表 KFAD 2. 個体群統計学的及び疾患ベースライン特性

特性	PBO (N=10)	12 µg/kg rezpeg. (N=16)	24 µg/kg rezpeg. (N=17)
性別、n (%)			
女性	6 (60.0)	11 (68.8)	7 (41.2)
男性	4 (40.0)	5 (31.3)	10 (58.8)
人種			
白人	6 (60.0)	11 (68.8)	14 (82.4)
黒人又はアフリカ系 アメリカ人	3 (30.0)	3 (18.8)	3 (17.6)
アジア系	1 (10.0)	2 (12.5)	0
アメリカインディアン 又はアラスカネイティブ	0	0	0
ネイティブハワイアン 又はその他の太平洋諸島出身者	0	0	0
その他	0		0
民族性、n (%)			
ヒスパニック又はラテン系	0	3 (18.8)	7 (41.2)
非ヒスパニック又はラテン系	10 (100)	13 (81.3)	10 (58.8)
年齢(歳)、平均(SD)	42.5 (19.76)	47.9 (17.49)	37.5 (16.36)
EASI (スコア)、平均 (SD)	24.8 (7.13)	23.4 (11.32)	22.1 (6.31)
vIGA-AD			
0-クリア	0	0	0
1-ほぼクリア	0	0	0
2-軽度	0	0	0
3-中等度	5 (50.0)	9 (56.3)	11 (64.7)
4-重度	5 (50.0)	7 (43.8)	6 (35.3)
かゆみ NRS (スコア)、平均 (SD)	8.5 (1.27)	7.8 (2.10)	7.4 (2.50)
何らかの投薬歴、n (%)	10 (100)	15 (93.8)	13 (76.5)

AD:アトピー性皮膚炎、EASI:湿疹面積及び重症度指数;IGA:治験責任医師師の総合評価;NRS:数値評価スケール

【 0 3 6 3 】

10

20

30

40

50

【表 K F A D 3 - 1】

表 KFAD 3. PBO、12μg/kg 及び 24μg/kg のレスペガルデスロイキン(「rezpeg」と略される)の安全性変数及び ISR 事象の概要

カテゴリー	PBO (N=10)	12 μg/kg rezpeg. (N=16)	24 μg/kg rezpeg. (N=17)
有害事象[n (%) m]	8 (80.0) 13	9 (56.3) 16	13 (76.5) 28
感染症及び侵襲	2 (20.0) 2	4 (25.0) 5	7 (41.2) 11
術後創感染	0	0	1 (5.9) 1
胃腸障害	3 (30.0) 4	1 (6.3) 1	3 (17.6) 3

【 0 3 6 4】

【表 K F A D 3 - 2】

胃食道逆流症	1 (10.0) 1	0	0
検査 ^a	0	0	4 (23.5) 4
神経系障害	0	2 (12.5) 2	2 (11.8) 2
一般疾患及び投与部位の状態	1 (10.0) 1	1 (6.3) 1	2 (11.8) 2
注射部位の変色	0	1 (6.3) 1	0
血液及びリンパ系の障害	0	0	0
眼疾患	0	2 (12.5) 2	1 (5.9) 1
皮膚及び皮下組織障害	0	1 (6.3) 1	1 (5.9) 1
免疫系障害	0	1 (6.3) 1	0
傷害、中毒及び処置合併症	2 (20.0) 2	1 (6.3) 1	0
代謝及び栄養障害	1 (10.0) 1	1 (6.3) 1	0
筋骨格系及び結合組織障害	1 (10.0) 2	0	1 (5.9) 1
腎臓及び泌尿器疾患	0	0	1 (5.9) 1
呼吸器、胸部及び縦隔疾患	0	0	1 (5.9) 1
重度有害事象[n (%) m]	3 (30.0) 4	0	0
死亡の結果を伴う有害事象[n (%) m]	0	0	0
重篤な有害事象[n (%) m]	2 (20.0) 3	0	0
試験中止に至った有害事象[n (%) m]	0	1 (6.3) 2	3 (17.6) 3
注射部位反応 [m]	1	43	34

n =対象数;m=事象の数

各カテゴリーにおいて、対象が複数の事象を経験した場合でも、対象は1回のみ算入される。

^aは、好酸球数、肝酵素、リンパ球数、及び体重の増加を指す。

【0365】

K F A D - 第1相ランダム化アトピー性皮膚炎試験の結果：

アトピー性皮膚炎の治療における選択的制御性T細胞誘導性IL-2コンジュゲートであるレズペガルデスロイキンの有効性及び安全性：

レズペガルデスロイキン（LY3471851、NKTR-358）は、遺伝子組換えヒトインターロイキン（IL）-2のポリエチレングリコールコンジュゲートであり、ヒト試験において、Tregの増殖及び抑制機能を選択的に刺激することが証明されている。この活性は、ADのような炎症性疾患の患者に有益な臨床結果をもたらすと考えられている。以下は、AD患者を対象とした第1b相、二重盲検、プラセボ対照試験（NCT04081350）におけるレズペガルデスロイキンの有効性、安全性及び生物学的効果の報告である。

【0366】

一般的な試験デザインを図13に示す。（a）完全な試験デザインは、示されておらず；LY3471851 10 µg/kg コホートは、この解析に含まれていない。（b）合計7用量/患者 EASI50 = ベースラインからの湿疹面積及び重症度指数の50%の改善；PBO = プラセボ；Q2W = 2週毎に1回；SC = 皮下；W = 週。「Resp」

は、レスポnderを表す。主な適格性基準は、年齢18～70歳、罹患した皮膚の体表面積 $\geq 10\%$ 以上を含む中等症～重症AD、外用薬に対する効果不十分又は不耐容の既往歴、vIGA-AD（商標） ≥ 3 及び湿疹面積及び重症度指数（EASI） ≥ 16 であった。評価及び統計解析は、以下の通りであった：

評価：

有効性：

－ ベースラインからのEASIの変化

－ EASISコアがベースラインからの75%改善を達成した患者の割合（EASI 75）

－ vIGA-ADが0（クリア）又は1（ほぼクリア）となった患者の割合

－ 第16週vIGA-AD（0，1）レスポnderにおけるvIGA-AD（0，1）反応の持続性

－ 掻痒症数値評価スケールで4点以上の改善を示した患者の割合

安全性：治験薬投与下の有害作用及び注射部位反応

薬力学：フローサイトメトリー及びエピジェネティックマーカー

統計解析

解析は、有効性については2022年5月10日、薬力学及び安全性については2021年9月17日の中間データカットオフから、記述統計量を用いて行った。

奏効率は、欠測データについてノンレスポnder補完を使用した。

【0367】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

個体群統計学及びベースライン特性:

	PBO (N=10) ^a	LY3471851 12 μg/kg(N=16)	LY3471851 24 μg/kg(N=17)
年齢(歳)	42.5 (19.8)	47.9 (17.5)	37.5 (16.4)
性別、n (%)			
女性	6 (60.0)	11 (68.8)	7 (41.2)
男性	4 (40.0)	5 (31.3)	10 (58.8)
人種、n (%)			
白人	6 (60.0)	11 (68.8)	14 (82.4)
黒人	3 (30.0)	3 (18.8)	3 (17.6)
アジア系	1 (10.0)	2 (12.5)	0
アメリカインディアン又はアラスカネイティブ	0	0	0
ネイティブハワイアン又はその他の太平洋諸島出身者	0	0	0
その他	0	0	0
民族、n (%)			
ヒスパニック又はラテン系	0	3 (18.8)	7 (41.2)
非ヒスパニック又はラテン系	10 (100)	13 (81.3)	10 (58.8)
EASI	24.8 (7.1)	23.4 (11.3)	22.1 (6.3)
vIGA-AD, n (%)			
0 (クリア)	0	0	0
1 (ほぼクリア)	0	0	0
2 (軽度)	0	0	0
3 (中等度)	5 (50.0)	9 (56.3)	11 (64.7)
4 (重度)	5 (50.0)	7 (43.8)	6 (35.3)
かゆみ NRS	8.5 (1.3)	7.8 (2.1)	7.4 (2.5)
投薬歴、n (%)	10 (100)	15 (93.8)	13 (76.5)

データは、別段断りがない限り、平均(標準偏差)である

^a 1 施設は、品質の課題のために中止されたため、対象は解析から除外された(PBO 群に 1 対象)。

EASI=湿疹面積及び重症度指数;NRS=数値評価スケール;PBO=プラセボ。

【 0 3 6 8 】

図 1 4 に示すように、PBO に対してレズベガルデスロイキン (LY3471851) に、ベースラインからの EASI 変化率の用量依存的な傾向が第 48 週まで観察された。EASI 75 については、図 1 5 (n=レスポナー数、EASI 75=湿疹面積及び重症度指数スコアのベースラインからの 75%改善;NRI=ノンレスポナー補完;PBO=プラセボ)に、vIGA-AD (0, 1) については、図 1 6 (n=レスポナー数、NRI=ノンレスポナー補完、PBO=プラセボ)に示すように、EASI 75 及び vIGA-AD (0, 1) レスポナーの用量依存的傾向が、PBO に対してレズベガルデスロイキン (LY3471851) に第 48 週まで観察された。図 1 7 に示すように、

第16週のvIGA-AD(0,1)レスポnderの高い割合が、LY3471851 24 µg/kgで、第48週まで反応を維持した。図18に示すように、かゆみNRIレスポnderにおける用量依存的な傾向が、PBOに対してLY3471851に第48週まで認められた。EASI及びvIGA-ADスコア並びにEASI75、vIGA-AD(0,1)及びかゆみ ≥ 4 ポイント改善レスポnder率において、プラセボに対してLY3471851に用量依存的な改善傾向が12週の治療まで認められた。LY3471851 24 µg/kgによる改善は、48週までのフォローアップ期間中持続した。総Treg及びCD25bright Tregは、プラセボに対してLY3471851で、第12週まで増加した。アトピー性皮膚炎患者に観察されたレズペガルデスロイキンの効果は、本明細書で提供される導入及び維持投与計画実施形態を支持する、持続可能な臨床的有効性応答のエビデンスを提供する。

10

【0369】

試験した用量で観察された安全性プロファイルは、AD患者におけるレズペガルデスロイキンのさらなる臨床開発を支持するものである。有害事象及び注射部位反応。

【0370】

20

30

40

50

【表 1 2 - 1】

AE, n (%) # 事象	PBO (N=10)	LY3471851 12 µg/kg (N=16)	LY3471851 24 µg/kg (N=17)
AE	8 (80.0) 13	9 (56.3) 16	13 (76.5) 28
感染症及び侵襲	2 (20.0) 2	4 (25.0) 5	7 (41.2) 11
胃腸障害	3 (30.0) 4	1 (6.3) 1	3 (17.6) 3
検査 ^a	0	0	4 (23.5) 4
神経系障害	0	2 (12.5) 2	2 (11.8) 2
一般疾患及び投与 部位の状態	1 (10.0) 1	1 (6.3) 1	2 (11.8) 2
眼疾患	0	2 (12.5) 2	0
皮膚及び皮下組織 障害	0	1 (6.3) 1	1 (5.9) 1
筋骨格系及び結合 組織障害	1 (10.0) 20	0	1 (5.9) 1
術後創感染	0	0	1 (5.9) 1
腎臓及び泌尿器疾 患	0	0	1 (5.9) 1
呼吸器、胸部及び 縦隔疾患	0	0	1 (5.9) 1
傷害、中毒及び処 置合併症	2 (20.0) 2	1 (6.3) 1	1 (5.9) 1
代謝及び栄養障害	1 (10.0) 1	1 (6.3) 1	0
胃食道逆流症	1 (10.0) 1	0	0

【0 3 7 1】

【表 1 2 - 2】

血液及びリンパ系障害	0	1 (6.3) 1	1 (5.9) 1
注射部位の変色	0	1 (6.3) 1	0
免疫系障害	0	1 (6.3) 1	0
血液及びリンパ系障害	0	1 (6.3) 1	1 (5.9) 1
重度 Ae	3 (30.0) 4	0	0
SAE	2 (20.0) 3	0	0
死亡	0	0	0
試験中止に至った AE	0	1 (6.3) 2 ^b	3 (17.6) 3 ^c
注射部位反応 ^d 、 # 事象	1	43	34

a 好酸球数、肝酵素、リンパ球数及び体重の増加;b 吐き気及び頭痛;c 膿瘍、好酸球数増加及び蕁麻疹;d 非自発的な報告

AE=有害事象;PBO=プラセボ;SAE=重篤な有害事象。注射部位反応の大部分は、重症度が軽度又は中等度であった。

【0 3 7 2】

実施例 3

乾癬患者におけるレズベガルデスロイキン皮下投与の安全性、忍容性及び薬物動態を評価するための第 1 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験

IL-2 産生障害及び制御性 T 細胞の生物学的機能障害は、乾癬 (PsO) を含む複数の自己免疫疾患及び炎症性疾患の病因に寄与する重要な免疫学的欠損として同定されている。PsO 患者は、Treg 細胞数の減少又は Treg 細胞の免疫抑制機能の低下のいずれかを示している。レズベガルデスロイキンは、Treg 細胞の増殖及び活性化を選択的に刺激する。ここで、PsO 患者を対象とした試験におけるレズベガルデスロイキンの有効性、安全性、生物学的効果について述べる。

【0 3 7 3】

この第 1 b 相、二重盲検、プラセボ対照試験 K F A C (NCT04081350) において、患者は、 $24 \mu\text{g} / \text{kg}$ のレズベガルデスロイキン ($N=21$) 又はプラセボ (PBO) ($N=5$) のいずれかにランダム化され、隔週で皮下注射により第 1 2 週 (W) まで投与された後、W 1 2 ~ 1 9 までのフォローアップが続く。ベースライン時の参加基準は、全身療法又は光線療法の候補であり、且つ罹患した皮膚の体表面積が $\geq 10\%$ に及ぶ尋常性乾癬、医師による静的総合評価 (sPGA) ≥ 3 、少なくとも 2 つの類似する評価可能な病変並びに乾癬面積及び重症度指数 (PASI) スコア ≥ 12 を有する成人患者から構成された。有効性は、PASI、sPGA 及び掻痒症数値評価スケール (かゆみ NRS) で評価した。安全性は、治験薬投与下の有害事象 (TEAE)、死亡、中止、血液学的検査結果及び注射部位反応 (ISR) により評価した。薬力学 (PD) は、フローサイトメトリーを用いて評価した。

【0374】

個体群統計学的及び疾患ベースライン特性を表KFAC1に示す。

【0375】

レズペガルデスロイキン治療患者は、PBO群と比較してPASIスコアがW19まで持続的改善を示した（図9）。W12では、レズペガルデスロイキン治療患者の26.3%及び10.5%が、それぞれPASI-50及びPASI-75を達成した（図9）。W12で、レズペガルデスロイキン治療患者では、かゆみNRSのベースラインからの変化（CFB）が、PBO群に対して持続的に減少した（-2.9対-0.4）。sPGA（0/1）については、レズペガルデスロイキン治療患者は、W12で、PBO群に対して高いパーセンテージがレスポナーであった（18.2%対0%）。W19までのデータは、PASI-75を維持したままレズペガルデスロイキン治療を中止した後も有効性が持続することを証明しており、このW7の観察期間中、再発又は有効性の低下の徴候は認められなかった。PBO及び24µg/kgレズペガルデスロイキンに関連する安全性変数及びISR事象の要約を表KFAC2に示す。レズペガルデスロイキン治療患者では、34件のTEAEが発生し、4件の有害事象が中止に至った。レズペガルデスロイキン治療患者では、重篤なTEAEが1件（PsOの増悪）発生し、死亡はなかった。PBO投与群では、AE、重篤なTEAE、死亡又は投与中止は発生しなかった。レズペガルデスロイキン治療患者で最も多く報告されたISRは、紅斑（71.4%）及び硬結（61.9%）であった。好酸球は、PBOと比較してレズペガルデスロイキン治療患者でW12までに増加した（CFB、0.392 [GL/L] 対0.02 [GL/L]）。W12に、総Treg細胞が、PBOに対してレズペガルデスロイキン治療患者で増加し（CFB、57.3 [細胞/uL] 対-39.0 [細胞/uL]）、CD25bright Treg細胞は、PBOと比較して、レズペガルデスロイキン治療患者で増加した（CFB、64.94 [細胞/uL] 対11.88 [細胞/uL]）（図10）。W12で、Tcon細胞は、PBOと比較して減少した（CFB、308.80 [細胞/uL] 対673.13 [細胞/uL]）。NK細胞は、PBOと比較して、レズペガルデスロイキン治療患者でW12に上昇した（CFB、955.1 [細胞/uL] 対96.0 [細胞/uL]）。レズペガルデスロイキンは、PsO患者で忍容性が良好であり、且つ安全であった。レズペガルデスロイキン治療患者では、Treg細胞数がW12までに増加し、PASI、sPGA及びかゆみNRSの結果は、W12までに改善し、PASIは、投薬休止後もW19まで維持された。

【0376】

10

20

30

40

50

【表 K F A C 1】

表KFAC 1. 個体群統計学的及び疾患ベースライン特性

特性	PBO (N=5)	24 µg/kg rezpeg. (N=21)
性別、n (%)		
女性	2 (40.0)	9 (42.9)
男性	3 (60.0)	12 (57.1)
人種、n (%)		
白人	5 (100)	14 (66.7)
黒人又はアフリカ 系アメリカ人	0	2 (9.5)
アジア系	0	3 (14.3)
アメリカインディアン 又はアラスカネイティブ	0	1 (4.8)
その他	0	0
民族、n (%)	0	1 (4.8)
ヒスパニック又はラ テン系	0	2 (9.5)
非ヒスパニック又はラ テン系	5 (100)	19 (90.5)
年齢(歳)、平均(SD)	42.6 (15.09)	47.5 (13.39)
PASI (スコア)、平 均 (SD)	31.6 (7.96)	29.3 (6.21)
sPGA (スコア)、平 均 (SD)	3.4 (0.55)	3.2 (0.44)
かゆみNRS (スコア)、平 均 (SD)	6.2 (2.95)	7.9 (1.92)
PGA、平均 (SD)	4.2 (1.30)	4.5 (0.87)
何らかの投薬歴、n (%)	4 (80)	16 (76.2)

PASI = 湿疹面積及び重症度指数(スコア0-72);sPGA:治験責任医師による静的全般的評価;NRS:数値評価尺;PGA:患者の疾患重症度の全般的評価。

【 0 3 7 7 】

10

20

30

40

50

【表 K F A C 2 - 1】

表 KFAC 2. PBO及び24 μ g/kgレスペガルデスロイキンの安全性変数及びISR事象の概要。

カテゴリー	PBO (N=5)	24 μ g/kg rezpeg. (N=21)
有害事象[n (%) m]	0	14 (66.7) 34
感染症及び侵襲	0	6 (28.6) 7
皮膚及び皮下組織障害	0	3 (14.3) 3
血液及びリンパ系の障害	0	2 (9.5) 3
一般的な疾患及び投与部位 の状態	0	4 (19.0) 8
検査 好酸球数の増加	0	2 (9.5) 2
胃腸障害		1 (4.8) 2
筋骨格系及び結合組織障害	0	2 (9.5) 5
呼吸器、胸部及び縦隔疾患	0	2 (9.5) 5
良性、悪性及び特定不明の新 生物 (嚢胞及びポリープを含 む)	0	1 (4.8) 1
腎臓及び泌尿器疾患	0	1 (4.8) 1
重度の有害事象[n (%) m]	0	1 (4.8) 1
死亡の結果を伴う有害事象[n (%) m]	0	0
重篤な有害事象[n (%) m]	0	0

【0378】

10

20

30

40

50

【表 K F A C 2 - 2】

試験中止に至った有害事象[n (%) m]	0	4 (19.0) 4
皮膚及び皮下組織障害	0	2 (9.5) 2
検査(好酸球数の増加)	0	1 (4.8) 1
良性、悪性及び特定不明の新 生物(嚢胞及びポリープを含 む)	0	1 (4.8) 1
注射部位反応[n (%)]	0	28

n = 対象数; m = 事象の数

各カテゴリーについて、対象が複数の事象を経験した場合でも、対象は 1 回のみ算入される。

【0379】

K F A C - A - 第 1 相、ランダム化乾癬試験の結果：

乾癬治療における選択的制御性 T 細胞誘導性 I L - コンジュゲート、レズペガルデスロイキン (N K T R - 3 5 8 / L Y 3 4 7 1 8 5 1) の有効性及び安全性：

インターロイキン (I L) - 2 産生障害及び制御性 T 細胞 (T r e g) の生物学的機能障害は、乾癬を含む複数の自己免疫疾患及び炎症性疾患の病因に関与している。乾癬患者では、T r e g 数の減少又は T r e g の免疫抑制機能の低下が認められている。レズペガルデスロイキン (L Y 3 4 7 1 8 5 1 / N K T R - 3 5 8) は、組換えヒト I L - 2 のポリエチレングリコールコンジュゲートであり、T r e g の増殖及び抑制機能を選択的に刺激する。以下の結果は、乾癬患者を対象とした第 1 b 相、二重盲検、プラセボ対照試験 K F A C (N C T 0 4 0 8 1 3 5 0) における L Y 3 4 7 1 8 5 1 の有効性、安全性、生物学的効果を記述するものである。

【0380】

一般的な試験デザインを図 19 に示す。主な適格性基準は、年齢 18 ~ 70 歳、罹患皮膚の体表面積が $\geq 10\%$ に及ぶ尋常性乾癬、全身療法又は光線療法の候補、少なくとも 2 つの類似した評価可能な病変、医師による静的総合評価 (s P G A) ≥ 3 、乾癬面積及び重症度指数 (P A S I) ≥ 12 であった。評価及び統計解析は、以下の通りであった：
評価

有効性：P A S I、s P G A 及び掻痒症数値評価スケール (N R S)

安全性：治験薬投与下の有害作用及び注射部位反応

薬力学：フローサイトメトリー及びエピジェネティックマーカー

統計解析

観察されたデータは記述統計量を用いて要約された

【0381】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

個体群統計学及びベースライン特性:

	PBO (N=5)	LY3471851 24 µg/kg (N=21)
年齢、歳	42.6 (15.1)	47.5 (13.4)
性別、n (%)		
女性	2 (40.0)	9 (42.9)
男性	3 (60.0)	12 (57.1)
人種、n (%)		
白人	5 (100)	14 (66.7)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	2 (9.5)
アジア系	0	3 (14.3)
アメリカンインディアン又はアラスカネイティブ	0	1 (4.8)
その他	0	1 (4.8)
民族、n (%)		
ヒスパニック又はラテン系	0	2 (9.5)
非ヒスパニック又はラテン系	5 (100.0)	19 (90.5)
PASI	31.6 (8.0)	29.3 (6.2)
sPGA スコア	3.4 (0.6)	3.2 (0.4)
かゆみ NRS スコア	6.2 (3.0)	7.9 (1.9)
投薬歴、n (%)	4 (80.0)	16 (76.2)

特に断りのない限り、データは平均値(標準偏差)である。NRS=数値評価スケール、PASI=湿疹面積及び重症度指数;PBO=プラセボ;sPGA=医師による静的全般的評価

【0382】

図20に示すように、PASIは、PBOに対して、レズベガルデスロイキン（LY3471851）で改善し、これは、第19週まで維持された。第12週に、LY3471851治療患者の26%がPASI 50を達成し、11%がPASI 75を達成し、奏効率は、第19週まで維持された。第12週に、かゆみNRS及びsPGAスコアは、PBOに対して、LY3471851で改善した。第12週に、総Treg及びCD25brightTregは、PBOに対して、LY3471851で増加した。乾癬患者で観察されたレズベガルデスロイキン効果は、持続可能な臨床的有効性応答のエビデンスを提供し、これは、本明細書に提供される導入及び維持投与計画の実施形態を支持するものである。

【0383】

実施例 4

全身性エリテマトーデスを有する成人におけるレズベガルデスロイキンのランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第2相試験

全身性エリテマトーデスは、慢性、衰弱性の自己免疫疾患であり、自己反応性B細胞の存在と自己抗体レベルの上昇を特徴とする。この疾患は、複数の臓器系に影響を及ぼす可能性があり、予測不可能な臨床経過をたどる。患者は、関節痛、関節炎、皮疹、脱毛症、口腔潰瘍、胸膜炎、心膜炎、腎炎、血管炎、脳卒中、痙攣、白血球減少、血小板減少、貧血、光線過敏症及び核抗原に対する自己抗体の存在を示す場合がある。全身性ループス国際協クリニック／アメリカリウマチ学会損傷度指数（SDI）（Cooper et al. 2007）により測定して、60%を超えるSLE患者は、診断から約4年後に臨床的に検出可能な臓器障害を発症する。

10

【0384】

SLEの標準治療は非常に多様であり、現在、コルチコステロイド、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、抗マalaria薬、細胞毒性薬及び免疫抑制剤などが使用されている。残念ながら、健康関連クオリティオブライフ、労働生産性低下、疼痛及び疲労を評価する様々なツールによって測定されるように、この疾患の罹患率は依然として相当なものである（Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria for Fatigue 2007; Oezel and Argon 2015）。27,000人を超える患者を対象としたメタ解析では、SLE患者は、一般集団に比べて死亡リスクが3倍高いことが明らかにされた（Yurkovich et al. 2014）。SLE患者は、より良い治療選択肢を必要としている。

20

【0385】

Treg細胞の生物学的機能不全は、SLEにおける主要な欠陥として提唱されており、これは、免疫自己寛容の崩壊を招く（Ohl and Tenbrock 2015）。レズベガルデスロイキン療法の目標は、Tcons細胞及びナチュラルキラー（NK）細胞への影響を最小限に抑えながら、Tregの数を増加すると同時にその機能を増大させることである。J1P-MC-KFAJ（KFAJ）試験は、成人SLE患者を対象としてレズベガルデスロイキンの有効性及び安全性を評価する第2相試験である。この試験の結果を使用して、用量選択の指針とし、レズベガルデスロイキンのベネフィット／リスクプロファイルをさらに特性決定する。

30

【0386】

40

50

【表 1 4 - 1】

目的	エスティマンド/エンドポイント
主要	
SLEDAI-4 で測定される SLE の徴候及び症状の軽減に関して、レズベガルデスロイキン Q2W による治療が、プラセボより優れているか否を判定するため	本試験では、SLE 患者においてレズベガルデスロイキンをプラセボと比較する。 対象とする一次比較は、第 24 週に SLEDAI-4 反応を達成した参加者の割合の差である。 一次比較は、複合エスティマンドを用いて評価し、この場合、早期中止及び禁止薬剤の使用という同時発生事象が、反応の定義の一部である。

10

20

30

40

50

【 0 3 8 7 】

【表 1 4 - 2】

副次	
SLE の徴候及び症状のその他の尺度の低下に 関して、レズベガルデスロイキン Q2W による治 療が、プラセボより優れているか否を判定するた め	本試験では、SLE 患者においてレズベガルデス ロイキンをプラセボと比較する。 対象とする二次比較は、第 24 週に以下を達成 した参加者の割合の差である: - BILAG-に基づく複合ループス評価(BICLA) - 反応 - SRI-4 反応 -ループス低疾患活動性状態(LLDAS) 副次目的は、複合エスティマンド(前述した通り) を用いて評価される。

10

20

略語:BILAG = 英国ループス評価グループ-2004(British Isles Lupus Assessment Group - 2004); Q2W = 2 週間毎; SLE = 全身性エリテマトーデス; SLEDAI-2K = 全身性エリテマトーデス活動性指数 2000(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000); SLEDAI-4 = ベースラインからの SLEDAI-2K スコアの ≥ 4 ポイント減少として定義される; SRI-4 = 全身性エリテマトーデスレスポナー指数-4(Systemic Lupus Erythematosus Responder Index-4)

30

【0388】

全体的デザイン:

J 1 P - M C - K F A J 試験 (K F A J 試験) は、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間第 2 相試験であり、少なくとも中等度の活動性 S L E を有する成人治験参加者を対象に、プラセボに対して、2 週間毎 (Q 2 W) に皮下注射 (S C) によって投与した、3 つの用量のレズベガルデスロイキンの有効性及び安全性を評価することを目的とする。試験期間は、3 つの必要な試験期間にわたって約 3 5 週間である:

— スクリーニング期間: ランダム化前の 5 週間以内に開始、— 治療期間: この期間のランダム化来院から最後の来院までを含む 2 4 週間並びに治療後フォローアップ期間: 最低 6 週間、参加者に応じてさらに 8 週間追加される。必要なスクリーニング期間に先行して、任意選択のプレスクリーニング期間がある。参加者は、試験期間全体を通して、S L E に対する通常の標準治療薬計画を維持する。試験開始時の 1 日最大ステロイド用量はプレドニゾン 2 0 m g (又は当量) とし、これは、第 1 2 週の評価に間に合うように 1 日 1 0 m g (又は当量) まで漸減しなければ、参加者は、レスポナーとみなされない。本試験は、並行、4 アーム試験であり、参加者盲検化及び治験責任医師盲検化される。約 2 8 0 名の参加者が試験介入にランダム化される。

40

【0389】

介入群及び期間: 参加者は、1 : 1 : 1 : 1 比で無作為に割り振られ (各群 7 0 人)、

50

以下の試験介入の1つを受ける：1800 μ g のレズベガルデスロイキン Q2W、900 μ g のレズベガルデスロイキン Q2W、300 μ g のレズベガルデスロイキン Q2W 又は プラセボ Q2W。

【0390】

全身性エリテマトーデス成人患者におけるレズベガルデスロイキンの有効性及び安全性を評価する第2相試験である、J1P-MC-KFAJ試験のスキーマを図11に示す。

（注：レズベガルデスロイキンは、LY3471851とも称される）。

注：来院802は、スクリーニング時にB型肝炎コア抗原に対する抗体（抗HBc抗体）が陽性であったランダム化参加者のHBV DNA検査を目的とする。略語：FD＝初回投与用量、HBV＝B型肝炎ウイルス；LD＝最終投与；Q2W＝2週間毎；V＝eCRF来院；W＝ベースライン来院に対する試験週間。

10

【0391】

局所注射部位反応（ISR）は、レズベガルデスロイキンにより発現する可能性がある。IL-2アゴニストを用いた場合、サイトカインレベル上昇に起因するサイトカイン放出症候群（CRS）及び臨床症状群が観察されることがある。IL-2アゴニストを用いると、好酸球増多が観察されることがある。IL-2アゴニストにより、他の有害事象、例えば毛細血管漏出症候群、感染症のリスク増加、自己免疫疾患の悪化又は新規発症、心臓障害（心リズム障害、狭心症若しくは心筋梗塞）、肺障害、中枢神経系へ作用に特徴的な事象などが観察される可能性又は高用量のIL-2（アルデスロイキン）により重症の貧血／血小板減少が観察される恐れがある。

20

【0392】

登録された参加者は、適切な投与前安全性評価及び投与後モニタリングを可能にするために、臨床現場で試験薬の投与を受ける。常用的な安全性評価としては、身体検査、臨床安全性検査（血液学及び化学を含む）、自殺／自傷行為及び抑うつ状態の評価、バイタルサインの収集及び自発的に報告された有害事象が含まれる。本試験のデザインは、安全性評価のために少なくとも1回の来院を伴う治療後のフォローアップ期間を含む。アナフィラキシー（Sampson et al. 2006）を含む全身性アレルギー／過敏性反応及び非抗体媒介性全身反応（例えば、CRS）のような他の即時型アレルギー型反応は、本試の注目すべき有害事象に含まれる。これらの反応は、発生した場合、追加検査及びデータ収集が必要となり、参加者が試験薬の投与を中止する理由の1つである。プロトコルには、黄疸、強膜黄疸及びそう痒症など、肝臓又は胆道毒性を示唆する症状及び身体的徴候のモニタリングを支持するための肝臓関連の臨床検査が含まれる。安全性データの継続的な試験レベルのモニタリングが実施される。盲検化されていない安全性データを精査するための中間解析も実施される。

30

【0393】

KFAJ試験は、多施設、無作為、二重盲検、プラセボ対照、並行群間第2相試験であり、少なくとも中等度の活動性SLEを有する成人試験参加者におけるレズベガルデスロイキンの有効性及び安全性を評価することを目的とする。本試験には、3つの必須試験期間と任意のプレスクリーニング期間がある。任意のプレスクリーニング期間：試験参加者は、来院1で抗核抗体、抗dsDNA抗体及び／又は抗Sm抗体が陽性でなければ、来院2でのランダム化に適格性とならない。任意のプレスクリーニング（来院601）は、完全スクリーニング活動が開始する前に、参加予定者の抗核抗体（ANA）、抗dsDNA抗体及び抗Sm抗体状態の中央検査室での評価を選択する治験責任医師のために意図される。それが選択されると、ANA、抗dsDNA及び抗Sm抗体状態のプレスクリーニング判定は、適切なインフォームドコンセントフォーム（ICF）に記載される。プレスクリーニング活動に対するインフォームドコンセントが取得され、参加者識別番号が割り当てられ、指定された臨床検査のためのサンプルが採取される。任意選択のプレスクリーニング来院は、最低4週間の間隔において、参加者1人につき2回（以上）繰り返すことができる。注：任意選択のプレスクリーニングが選択された場合も、来院1で実施されるスクリーニング手順の一環として、ANA、dsDNA及び／又は抗Sm抗体の中央検査室

40

50

検査は依然として必要である。プレスクリーニングで陽性の値であったにもかかわらず、来院1での結果が陰性であった参加者は、登録に適格性ではない。参加者は、SoAに示される最後の来院又は予定される最後の処置を含め、本試験必須期間を全て完了すれば、本試験を完了したとみなされる。「試験の終了」は、本試験全体の最後の参加者についてSoAに記載される最後の来院又は予定される最後の処置の日付として定義される。

【0394】

【表15-1】

○ 活動スケジュール (SoA)

JIP-MC-KFAJ 試験のプレスクリーニング及びスクリーニング期間			
全ての活動が、来院許容差内で完了する限り、来院1処置は2日以上かけて実施することができる。			
	プレスクリーニング (任意 選択)	スクリーニング (必要)	コメント
来院回数	V601	V1	
ランダム化からの週数		-5	
試験日		—	
来院許容差 (日)		-35 から -3	
来院時の絶食			本期間中の絶食なし。
インフォームド Consent (プレスクリーニングについてのみ)	X		ANA、抗 dsDNA、及び/又は抗 Sm の中央プレスクリーニングは、プレスクリーニング ICF に署名した後許可され、参加者が主要 KFAJ ICF に署名する前に実施することもできる。
インフォームド Consent (KFAJ 試験について)		X	必要なプロトコル特有の検査又は必要な処置を行う前に、KFAJ ICF は署名されなければならない。
参加及び除外基準、審査 及び確認		X	参加者の適格性は、ランダム化の前に適格性審査委員会により審査及び確認されなければならない。
個体群統計学	X	X	来院 601 で既に収集されていない場合に限り、来院 1 で収集する。
既往症及び病歴(関連する手術歴を含む)		X	
事前に記載された病歴 (適応症及び注目すべき病歴)		X	

【0395】

10

20

30

40

50

【表 1 5 - 2】

J1P-MC-KFAJ 試験のプレスクリーニング及びスクリーニング期間			
全ての活動が、来院許容差内で完了する限り、来院 1 処置は 2 日以上かけて実施することができる。			
	プレスクリーニング (任意選択)	スクリーニング (必要)	コメント
来院回数	V601	V1	
ランダム化からの週数		-5	
試験日		—	
来院許容差 (日)		-35 から -3	
来院時の絶食			本期間中の絶食なし。
適応症に対する前治療		X	以下を含む:1) 現在は中止している、過去 10 年間の SLE に対する抗マラリア薬又は免疫抑制薬による任意の事前の治療(承認薬又は治験薬)、2)現在は中止している、過去 24 週間の免疫疾患に対する任意の事前の生物製剤又は薬物治療、並びに 3)現在は中止している、過去 24 週間の任意の事前のコルチコステロイド。
併用薬		X	
有害事象 (AE)		X	AE の収集は KFAJ ICF が署名された時点で開始される。 AESI については、追加データが収集される。
物質使用(アルコール、カフェイン、タバコの使用)		X	
フィジカル評価			
バイタルサイン		X	血圧、体温、及び脈拍。バイタルサインは、参加者が少なくとも 5 分間座ってから測定する。
身体検査		X	人間ドックは、骨盤内、直腸、及び乳房診察を除外し、末梢リンパ節を含む結核 (TB)の徴候及び症状の評価を含む。 SLE 症状の身体評価は電子タブレットに記録される。
12-誘導 ECG (現地)		X	

【 0 3 9 6 】

10

20

30

40

50

【表 15 - 3】

J1P-MC-KFAJ 試験のプレスクリーニング及びスクリーニング期間			
全ての活動が、来院許容差内で完了する限り、来院 1 処置は 2 日以上かけて実施することができる。			
	プレスクリーニング (任意選択)	スクリーニング (必要)	コメント
来院回数	V601	V1	
ランダム化からの週数		-5	
試験日		—	
来院許容差 (日)		-35 から -3	
来院時の絶食			本期間中の絶食なし。
胸部 X 線(後面-前面像)(局所)		X	放射線科医又は肺専門医により解釈又は報告される。スクリーニング前 3 ヶ月以内に実施され、且つ適格な X 線写真若しくは同等の画像検査及び/又は正式な報告書が治験責任医師による精査のために利用可能な場合は、スクリーニング時に実施されない。また、側面像を撮影してもよい。
患者報告アウトカム(電子)			
重症度についての患者の全般印象度- 7 日(ループス)		X	質問票は、ループスの症状の重症度に関する。
PROMIS SF 疲労 7a		X	
臨床医が記入する質問票(電子)			
SLEDAI-2K		X	電子タブレット端末で収集。
28 の関節の圧痛及び腫脹関節数		X	電子タブレット端末で収集。
臨床医が記入する質問票(紙)			
C-SSRS スクリーニング/ベースライン		X	観念及び行動のカテゴリーの評価についてのみ改変。
自傷行為補足フォーム		X	
自傷行為フォローアップフォーム		X	指示に従い、自傷行為補足フォームにトリガーされた場合に必要。
臨床検査及びサンプル採取			
血液学		X	
臨床化学		X	

【0397】

10

20

30

40

50

【表 15 - 4】

J1P-MC-KFAJ 試験のプレスクリーニング及びスクリーニング期間			
全ての活動が、来院許容差内で完了する限り、来院 1 処置は 2 日以上かけて実施することができる。			
	プレスクリーニング (任意 選択)	スクリーニング (必要)	コメント
来院回数	V601	V1	
ランダム化からの週数		-5	
試験日		—	
来院許容差 (日)		-35 から -3	
来院時の絶食			本期間中の絶食なし。
尿総蛋白、尿クレアチニン、尿蛋白/尿クレアチニン比(算出)		X	
尿検査		X	
推算糸球体濾過量 (eGFR)		X	腎疾患食事改善 (MDRD)法により算出。
血清妊娠検査		X	妊娠可能な女性及び卵管結紮歴のある女性のみ。中央検査室。
卵胞刺激ホルモン(FSH)		X	「閉経後状態」の確認にのみ必要
結核(TB) 検査		X	ツベルクリン皮膚テスト(TST)を受けた参加者は、検査結果の読み取りのために、検査実施後 48~72 時間以内に再来院する。サンプルは検査の種類に応じて、中央又は現地の検査機関に送付され得る。現地の検査施設は、現地の規制によって認定されなければならない。
HIV スクリーニング検査		X	
C 型肝炎ウイルス(HCV) スクリーニング検査		X	HCV RNA を測定して、C 型肝炎ウイルス抗体陽性を確認する。
B 型肝炎ウイルス (HBV)スクリーニング検査		X	HBsAg 及び抗 HBc の検査を含む。
HBV DNA		X	スクリーニング時に抗 HBc について陽性であった参加者のみ。
総免疫グロブリン(IgG)		X	
抗核抗体(ANA)	X	X	

【 0 3 9 8 】

10

20

30

40

50

【表 15 - 5】

JIP-MC-KFAJ 試験のプレスクリーニング及びスクリーニング期間			
全ての活動が、来院許容差内で完了する限り、来院 1 処置は 2 日以上かけて実施することができる。			
	プレスクリ ーニング (任意 選択)	スクリーニ ング (必要)	コメント
来院回数	V601	V1	
ランダム化からの週数		-5	
試験日		—	
来院許容差 (日)		-35 から -3	
来院時の絶食			本期間中の絶食なし。
抗二本鎖 DNA (抗 dsDNA)	X	X	
抗スミス抗体(抗 Sm)	X	X	

略語: AESI = 注目すべき有害事象(adverse events of special interest); ANA = 抗核抗体; 抗 dsDNA = 抗二本鎖 DNA; 抗 HBc = B 型肝炎コア抗原に対する抗体; 抗 Sm = 抗スミス抗体; C-SSRS = コロンビア自殺重症度評価尺度(Columbia-Suicide Severity Rating Scale); DNA = デオキシリボ核酸; ECG = 心電図; HBsAg = B 型肝炎表面抗原; HIV = ヒト免疫不全ウイルス; ICF = インフォームドコンセントフォーム; RNA = リボ核酸; PROMIS = 患者報告アウトカム測定情報システム; SF = ショートフォーム; SLE = 全身性エリテマトーデス; SLEDAI 2K = 全身性エリテマトーデス疾患活動性指標 2000; V = 来院。

【 0 3 9 9 】

【表 1 6 - 1】

JIP-MC-KFAJ 試験の治療期間																
治療期間の最後の来院前に発生した早期終了については、この表の ETV について記載されている活動を参照のこと。																
来院回数	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	ETV	コメント
ランダム化からの週数	—	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	—	
試験日	1	8	15	23	30	7	14	21	28	4	11	18	25	169	—	
来院許容差(日)	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	—	
来院時の絶食	X							X						X		
参加及び除外基準、審査及び確認	X															参加者の適格性は、ランダム化の前に適格性審査委員会により審査及び確認されなければならない。
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象(AE)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	AESI については、追加のデータを収集する。
フィジカル評価																
身長	X															靴は脱ぐ。
体重	X			X		X		X		X		X		X	X	

【0 4 0 0】

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 2】

J1P-MC-KFAJ 試験の治療期間																
治療期間の最後の来院前に発生した早期終了については、この表の ETV について記載されている活動を参照のこと。																
来院回数	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	ETV	コメント
ランダム化からの週数	—	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	—	
試験日	1	8	15	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	—	
来院許容差(日)	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	—	
来院時の絶食	X							X						X		
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200 210 220 230 240 250 260 270 280 290 300 310 320 330 340 350 360 370 380 390 400 410 420 430 440 450 460 470 480 490 500 510 520 530 540 550 560 570 580 590 600 610 620 630 640 650 660 670 680 690 700 710 720 730 740 750 760 770 780 790 800 810 820 830 840 850 860 870 880 890 900 910 920 930 940 950 960 970 980 990 1000 1010 1020 1030 1040 1050 1060 1070 1080 1090 1100 1110 1120 1130 1140 1150 1160 1170 1180 1190 1200 1210 1220 1230 1240 1250 1260 1270 1280 1290 1300 1310 1320 1330 1340 1350 1360 1370 1380 1390 1400 1410 1420 1430 1440 1450 1460 1470 1480 1490 1500 1510 1520 1530 1540 1550 1560 1570 1580 1590 1600 1610 1620 1630 1640 1650 1660 1670 1680 1690 1700 1710 1720 1730 1740 1750 1760 1770 1780 1790 1800 1810 1820 1830 1840 1850 1860 1870 1880 1890 1900 1910 1920 1930 1940 1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010 2020 2030 2040 2050 2060 2070 2080 2090 2100 2110 2120 2130 2140 2150 2160 2170 2180 2190 2200 2210 2220 2230 2240 2250 2260 2270 2280 2290 2300 2310 2320 2330 2340 2350 2360 2370 2380 2390 2400 2410 2420 2430 2440 2450 2460 2470 2480 2490 2500 2510 2520 2530 2540 2550 2560 2570 2580 2590 2600 2610 2620 2630 2640 2650 2660 2670 2680 2690 2700 2710 2720 2730 2740 2750 2760 2770 2780 2790 2800 2810 2820 2830 2840 2850 2860 2870 2880 2890 2900 2910 2920 2930 2940 2950 2960 2970 2980 2990 3000 3010 3020 3030 3040 3050 3060 3070 3080 3090 3100 3110 3120 3130 3140 3150 3160 3170 3180 3190 3200 3210 3220 3230 3240 3250 3260 3270 3280 3290 3300 3310 3320 3330 3340 3350 3360 3370 3380 3390 3400 3410 3420 3430 3440 3450 3460 3470 3480 3490 3500 3510 3520 3530 3540 3550 3560 3570 3580 3590 3600 3610 3620 3630 3640 3650 3660 3670 3680 3690 3700 3710 3720 3730 3740 3750 3760 3770 3780 3790 3800 3810 3820 3830 3840 3850 3860 3870 3880 3890 3900 3910 3920 3930 3940 3950 3960 3970 3980 3990 4000 4010 4020 4030 4040 4050 4060 4070 4080 4090 4100 4110 4120 4130 4140 4150 4160 4170 4180 4190 4200 4210 4220 4230 4240 4250 4260 4270 4280 4290 4300 4310 4320 4330 4340 4350 4360 4370 4380 4390 4400 4410 4420 4430 4440 4450 4460 4470 4480 4490 4500 4510 4520 4530 4540 4550 4560 4570 4580 4590 4600 4610 4620 4630 4640 4650 4660 4670 4680 4690 4700 4710 4720 4730 4740 4750 4760 4770 4780 4790 4800 4810 4820 4830 4840 4850 4860 4870 4880 4890 4900 4910 4920 4930 4940 4950 4960 4970 4980 4990 5000 5010 5020 5030 5040 5050 5060 5070 5080 5090 5100 5110 5120 5130 5140 5150 5160 5170 5180 5190 5200 5210 5220 5230 5240 5250 5260 5270 5280 5290 5300 5310 5320 5330 5340 5350 5360 5370 5380 5390 5400 5410 5420 5430 5440 5450 5460 5470 5480 5490 5500 5510 5520 5530 5540 5550 5560 5570 5580 5590 5600 5610 5620 5630 5640 5650 5660 5670 5680 5690 5700 5710 5720 5730 5740 5750 5760 5770 5780 5790 5800 5810 5820 5830 5840 5850 5860 5870 5880 5890 5900 5910 5920 5930 5940 5950 5960 5970 5980 5990 6000 6010 6020 6030 6040 6050 6060 6070 6080 6090 6100 6110 6120 6130 6140 6150 6160 6170 6180 6190 6200 6210 6220 6230 6240 6250 6260 6270 6280 6290 6300 6310 6320 6330 6340 6350 6360 6370 6380 6390 6400 6410 6420 6430 6440 6450 6460 6470 6480 6490 6500 6510 6520 6530 6540 6550 6560 6570 6580 6590 6600 6610 6620 6630 6640 6650 6660 6670 6680 6690 6700 6710 6720 6730 6740 6750 6760 6770 6780 6790 6800 6810 6820 6830 6840 6850 6860 6870 6880 6890 6900 6910 6920 6930 6940 6950 6960 6970 6980 6990 7000 7010 7020 7030 7040 7050 7060 7070 7080 7090 7100 7110 7120 7130 7140 7150 7160 7170 7180 7190 7200 7210 7220 7230 7240 7250 7260 7270 7280 7290 7300 7310 7320 7330 7340 7350 7360 7370 7380 7390 7400 7410 7420 7430 7440 7450 7460 7470 7480 7490 7500 7510 7520 7530 7540 7550 7560 7570 7580 7590 7600 7610 7620 7630 7640 7650 7660 7670 7680 7690 7700 7710 7720 7730 7740 7750 7760 7770 7780 7790 7800 7810 7820 7830 7840 7850 7860 7870 7880 7890 7900 7910 7920 7930 7940 7950 7960 7970 7980 7990 8000 8010 8020 8030 8040 8050 8060 8070 8080 8090 8100 8110 8120 8130 8140 8150 8160 8170 8180 8190 8200 8210 8220 8230 8240 8250 8260 8270 8280 8290 8300 8310 8320 8330 8340 8350 8360 8370 8380 8390 8400 8410 8420 8430 8440 8450 8460 8470 8480 8490 8500 8510 8520 8530 8540 8550 8560 8570 8580 8590 8600 8610 8620 8630 8640 8650 8660 8670 8680 8690 8700 8710 8720 8730 8740 8750 8760 8770 8780 8790 8800 8810 8820 8830 8840 8850 8860 8870 8880 8890 8900 8910 8920 8930 8940 8950 8960 8970 8980 8990 9000 9010 9020 9030 9040 9050 9060 9070 9080 9090 9100 9110 9120 9130 9140 9150 9160 9170 9180 9190 9200 9210 9220 9230 9240 9250 9260 9270 9280 9290 9300 9310 9320 9330 9340 9350 9360 9370 9380 9390 9400 9410 9420 9430 9440 9450 9460 9470 9480 9490 9500 9510 9520 9530 9540 9550 9560 9570 9580 9590 9600 9610 9620 9630 9640 9650 9660 9670 9680 9690 9700 9710 9720 9730 9740 9750 9760 9770 9780 9790 9800 9810 9820 9830 9840 9850 9860 9870 9880 9890 9900 9910 9920 9930 9940 9950 9960 9970 9980 9990 10000 10010 10020 10030 10040 10050 10060 10070 10080 10090 10100 10110 10120 10130 10140 10150 10160 10170 10180 10190 10200 10210 10220 10230 10240 10250 10260 10270 10280 10290 10300 10310 10320 10330 10340 10350 10360 10370 10380 10390 10400 10410 10420 10430 10440 10450 10460 10470 10480 10490 10500 10510 10520 10530 10540 10550 10560 10570 10580 10590 10600 10610 10620 10630 10640 10650 10660 10670 10680 10690 10700 10710 10720 10730 10740 10750 10760 10770 10780 10790 10800 10810 10820 10830 10840 10850 10860 10870 10880 10890 10900 10910 10920 10930 10940 10950 10960 10970 10980 10990 11000 11010 11020 11030 11040 11050 11060 11070 11080 11090 11100 11110 11120 11130 11140 11150 11160 11170 11180 11190 11200 11210 11220 11230 11240 11250 11260 11270 11280 11290 11300 11310 11320 11330 11340 11350 11360 11370 11380 11390 11400 11410 11420 11430 11440 11450 11460 11470 11480 11490 11500 11510 11520 11530 11540 11550 11560 11570 11580 11590 11600 11610 11620 11630 11640 11650 11660 11670 11680 11690 11700 11710 11720 11730 11740 11750 11760 11770 11780 11790 11800 11810 11820 11830 11840 11850 11860 11870 11880 11890 11900 11910 11920 11930 11940 11950 11960 11970 11980 11990 12000 12010 12020 12030 12040 12050 12060 12070 12080 12090 12100 12110 12120 12130 12140 12150 12160 12170 12180 12190 12200 12210 12220 12230 12240 12250 12260 12270 12280 12290 12300 12310 12320 12330 12340 12350

【表 1 6 - 3】

JIP-MC-KFAJ 試験の治療期間																
治療期間の最後の来院前に発生した早期終了については、この表の ETV について記載されている活動を参照のこと。																
来院回数	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	ETV	コメント
ランダム化からの週数	—	1	2	4	6	8	0	1	2	4	16	18	20	22	24	—
試験日	1	8	5	2	4	5	7	8	9	11	12	14	15	169	—	
来院許容差 (日)	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	—	
来院時の絶食	X							X						X		
症状に基づく身体診察				X		X		X		X		X		X	X	SLE 症状の身体評価は電子タブレットに記録する。
12-誘導 ECG (現地)								X						X	X	
患者報告アウトカム (電子)																
FACIT 疲労	X													X	X	あらゆる臨床評価の前に実施する。
患者の全般的印象変化-ループス-5 ポイントバージョン								X						X	X	あらゆる臨床評価の前に実施する。

【 0 4 0 2 】

【表 1 6 - 4】

J1P-MC-KFAJ 試験の治療期間																
治療期間の最後の来院前に発生した早期終了については、この表の ETV について記載されている活動を参照のこと。																
来院回数	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	ETV	コメント
ランダム化からの週数	—	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	—	
試験日	1	8	15	22	29	3	10	17	24	31	7	14	21	28	—	
来院許容差 (日)	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	—	
来院時の絶食	X							X						X		
患者の全般的印象変化 – 疲労 – 5 ポイントバージョン								X						X	X	あらゆる臨床評価の前に実施する。
患者の自覚的全般重症度 – 7 日(ループス)	X			X		X		X		X		X		X	X	あらゆる臨床評価の前に実施。質問票はループス症状の重症度に関する。
患者の自覚的全般重症度 – 7 日(疲労)	X			X		X		X		X		X		X	X	あらゆる臨床評価の前に実施。質問票は疲労の重症度に関する。

【0 4 0 3】

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 5】

J1P-MC-KFAJ 試験の治療期間																
治療期間の最後の来院前に発生した早期終了については、この表の ETV について記載されている活動を参照のこと。																
来院回数	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	ETV	コメント
ランダム化からの週数	—	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	—	
試験日	1	8	15	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	—	
来院許容差(日)	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	—	
来院時の絶食	X							X						X		
PROM IS SF 疲労 7a	X			X		X		X		X		X		X	X	あらゆる臨床評価の前に実施。
QIDS-SR16	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	あらゆる臨床評価の前に実施。
SF-36v2 急性	X							X						X	X	あらゆる臨床評価の前に実施する。
最悪の関節痛 NRS	X			X		X		X		X		X		X	X	あらゆる臨床評価の前に実施する。
最悪の痛み NRS	X			X		X		X		X		X		X	X	あらゆる臨床評価の前に実施する。
臨床医が記入する質問票(電子)																
BILAG 2004	X			X		X		X		X		X		X	X	電子タブレット端末により収集。

【 0 4 0 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 6】

J1P-MC-KFAJ 試験の治療期間																
治療期間の最後の来院前に発生した早期終了については、この表の ETV について記載されている活動を参照のこと。																
来院回数	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	ETV	コメント
ランダム化からの週数	—	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	—	
試験日	1	8	15	29	4	5	7	8	9	11	12	14	15	169	—	
来院許容差 (日)	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	—	
来院時の絶食	X							X						X		
CLASI	X			X		X		X		X		X		X	X	電子タブレット端末により収集。
医師による疾患活動性の全般的評価 (PGA) - VAS	X			X		X		X		X		X		X	X	電子タブレット端末により収集。
SLED AI フレア指数	X			X		X		X		X		X		X	X	電子タブレット端末により収集。
SLED AI-2K	X			X		X		X		X		X		X	X	電子タブレット端末により収集。
SLICC /ACR 損傷指数	X													X	X	電子タブレット端末により収集。

【 0 4 0 5】

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 7】

J1P-MC-KFAJ 試験の治療期間																
治療期間の最後の来院前に発生した早期終了については、この表の ETV について記載されている活動を参照のこと。																
来院回数	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	ETV	コメント
ランダム化からの週数	—	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	—	
試験日	1	8	15	22	29	3	7	11	15	19	23	27	31	169	—	
来院許容差 (日)	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	—	
来院時の絶食	X							X						X		
28 圧痛関節数及び腫脹関節数	X			X		X		X		X		X		X	X	電子タブレット端末により収集。
臨床医記入の質問票 (紙)																
最後の来院以降の C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	観念及び行動のカテゴリの評価についてのみ変更。
自傷行為補足フォーム	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
自傷行為フォローアップフォーム	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	指示に従い、自傷行為補足フォームにトリガーされた場合に必要。
臨床検査及びサンプル採取																
血液学	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X		X	X	
臨床化学	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X		X	X	

【 0 4 0 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 8】

J1P-MC-KFAJ 試験の治療期間																
治療期間の最後の来院前に発生した早期終了については、この表の ETV について記載されている活動を参照のこと。																
来院回数	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	ETV	コメント
ランダム化からの週数	—	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	—	
試験日	1	8	15	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	—	
来院許容差(日)	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	—	
来院時の絶食	X							X						X		
脂質パネル	X							X						X	X	腹時脂質パネルの場合、参加者は、来院前の12時間水以外の飲食はしないこと。ETVでは絶食は必要ない。参加者が非絶食状態でこれらの訪問に参加する場合も、やはりサンプルは採取すること。これはプロトコル違反とはみなされない。
尿検査	X			X		X		X		X		X		X	X	

【0407】

10

20

30

40

50

【表 16 - 9】

J1P-MC-KFAJ 試験の治療期間																
治療期間の最後の来院前に発生した早期終了については、この表の ETV について記載されている活動を参照のこと。																
来院回数	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	ETV	コメント
ランダム化からの週数	—	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	—	
試験日	1	8	15	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	—	
来院許容差(日)	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	—	
来院時の絶食	X							X						X		
尿総蛋白、尿クレアチニン、尿蛋白/尿クレアチニン比(計算)	X			X		X		X		X		X		X	X	
尿妊娠検査(現地)	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	妊娠可能な女性及び卵管結紮歴のある女性のみ。
HBV DNA								X						X	X	スクリーニング時に抗 HBc 陽性の参加者のみ
総免疫グロブリン(IgG, IgA, IgM)	X			X				X						X	X	
抗核抗体(ANA)								X						X	X	

【0408】

10

20

30

40

50

【表 16 - 10】

J1P-MC-KFAJ 試験の治療期間																
治療期間の最後の来院前に発生した早期終了については、この表の ETV について記載されている活動を参照のこと。																
来院回数	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	ETV	コメント
ランダム化からの週数	—	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	—	
試験日	1	8	15	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	—	
来院許容差(日)	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	—	
来院時の絶食	X							X						X		
抗二本鎖 DNA (抗 dsDNA)	X			X		X		X		X		X		X	X	
自己抗体 (抗 Sm、抗 RNP、抗 SSA/Ro、抗 SSB/La)	X							X						X	X	
抗リン脂質抗体	X							X						X	X	
補体 (C3 及び C4)	X			X		X		X		X		X		X	X	
リンパ球サブセット	X		X											X	X	アッセイ要件を満たす施設でのみ実施される。

【0409】

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 1 1】

J1P-MC-KFAJ 試験の治療期間																
治療期間の最後の来院前に発生した早期終了については、この表の ETV について記載されている活動を参照のこと。																
来院回数	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	ETV	コメント
ランダム化からの週数	—	1	2	4	6	8	0	1	1	16	18	20	22	24	—	
試験日	1	8	5	9	3	7	1	5	9	11	12	14	15	169	—	
来院許容差 (日)	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	—	
来院時の絶食	X							X						X		
薬物動態 (PK) サンプル	X	X	X	X		X		X						X	X	投与が予定されている場合、投与前にサンプルを採取する。全身性過敏性反応後は、可能な限り早く追加サンプルを採取する。
免疫原性 (ADA) サンプル	X		X	X		X		X						X	X	投与が予定されている場合、投与前にサンプルを採取する。全身性過敏性反応後は、可能な限り早く追加サンプルを採取する。

【0 4 1 0】

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 1 2】

JIP-MC-KFAJ 試験の治療期間																
治療期間の最後の来院前に発生した早期終了については、この表の ETV について記載されている活動を参照のこと。																
来院回数	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	ETV	コメント
ランダム化からの週数	—	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	—	
試験日	1	8	15	22	29	3	10	17	24	31	7	14	21	28	169	
来院許容差(日)	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	—	
来院時の絶食	X							X						X		
Pharmaco 遺伝学サンプル	X															DNA 薬理遺伝学のためのサンプルは、指定された来院時又は来院後に取得することができる。
探索的バイオマーカーサンプル	X			X				X						X	X	
ランダム化及び投与																
ランダム化	X															
投与	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			V3 又は V15 では投与なし

略語: ACR = アメリカリウマチ学会(American College of Rheumatology); ADA = 抗薬物抗体; AESI = 注目すべき有害事象; 抗 dsDNA = 抗二本鎖 DNA; 抗 HBc = B 型肝炎コア抗原抗体; 抗 RNP = 抗リボ核タンパク質; 抗 Sm = 抗スミス抗体; 抗 SSA/Ro = 抗シェーグレン症候群関連抗原 A(抗 Ro とも呼ばれる); 抗 SSB/La = 抗シェーグレン症候群 B 型抗原(SSB)、La タンパク質としても知られる; BILAG = 英国ループス評価グループ; CLASI = 皮膚エリテマトーデス疾患面積及び重症度指数 (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index); C-SSRS = コロンビア自殺重症度評価尺度; DNA = デオキシリボ核酸; ECG = 心電図; ETV = 早期終了来院; FACIT 疲労 = 慢性疾患治療

【 0 4 1 1 】

10

20

30

40

50

【表 16 - 13】

の機能評価-疲労;HBV=B型肝炎ウイルス;IL=インターロイキン;NRS=数値評価スケール;PROMIS=患者報告アウトカム測定情報システム;QIDS SR16=16項目の抑うつ症状簡易目録-自己報告;SF = short form; SF 36v2 = 医学的アウトカムショートフォーム 36項目健康状態調査バージョン 2(Medical Outcomes Short Form 36 Item Health Survey version 2); SLE = 全身性エリテマトーデス; SLEDAI 2K = 全身性エリテマトーデス疾患活動性指標 2000(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000); SLICC = 全身性エリテマトーデス国際協カクリニック; V = 来院; VAS = 視覚アナログスケール。

10

【0412】

【表 17】

J1P-MC-KFAJ 試験の治療後フォローアップ期間			
来院 802 は、スクリーニング時に抗 HBc について陽性であったランダム化参加者のみを対象とする。それ以外の参加者は全て、V801 で試験を終了する。			
来院回数	V801	V802	コメント
ランダム化からの週数	30 又は ETV + 6	38 又は ETV + 14	
試験日	211	267	
来院許容差 (日)	±7	±7	
来院時の絶食			本期間中の絶食なし。
併用薬	X	X	
有害事象 (AE)	X	X	AESI については、追加データが収集される。
フィジカル評価			
体重	X		
バイタルサイン	X	X	血圧、体温、及び脈拍。バイタルサイン は、参加者が少なくとも 5 分間座ってから測定する。
注射部位評価	X		盲検化施設スタッフが参加者を診察する前に、独立した注射部位評価者が実施する。
症状に基づく身体診察	X	X	
臨床医記入の質問票 (紙)			
最後の来院以降の C-SSRS	X	X	観念及び行動のカテゴリーの評価についての み改変。
自傷行為補足フォーム	X	X	
自傷行為フォローアップフォーム	X	X	指示に従い、自傷行為補足フォームにトリガー された場合に必要。
臨床検査及びサンプル採取			
血液学	X	X	
臨床化学	X	X	
尿検査	X		
尿妊娠検査(現地)	X	X	妊娠可能な女性及び卵管結紮歴のある女性のみ。
HBV DNA 検査		X	スクリーニング時に抗 HBc 陽性の参加者のみ
薬物動態 (PK) サンプル	X		
免疫原性 (ADA) サンプル	X		

20

30

40

略語:ADA=抗薬物抗体、AESI=有害事象、抗 HBc=B型肝炎コア抗原抗体、C-SSRS=コロンビア自殺重症度評価尺度、DNA=デオキシリボ核酸、ETV=早期終了来院、HBV=B型肝炎ウイルス、V=来院。

50

【0413】

試験デザインの科学的根拠：

主要エンドポイントとしてのSLEDAI-4 応答：

主要エンドポイントは、第24週にSLEDAI-4 応答を達成した参加者の割合である。主要エンドポイントとしてのSLEDAI-4の選択は、同様の患者集団で2200人以上の患者を対象とする2つの細菌のSLE第3相試験からの解析に基づくものであった(Isenberg et al.; Merrill et al., 2016)。これらの解析の目的は、全身性エリテマトーデスレスポンス指数-5 (SRI-5) を用いて、レスポンス状態を達成するのに最も重要な要因となる臨床徴候及び症状を特性決定し、次に、この情報を用いて、臨床的に関連するエンドポイントを有するより効率的な試験を設計することであった(Kalunian et al., 2018)。これら2つの最近の試験の主要エンドポイントは、英国ループス評価グループ(BILAG)スコア又は医師による疾患活動性の全般的評価(PGA)が悪化することなく、SLEDAIの5ポイント低下を必要とした。解析から、1%未満の試験参加者が、SLEDAIが ≥ 5 ポイント以上の低下後、BILAG又はPGAの悪化により、SRI-5の達成に到らなかったことが判明した。これらのデータは、SLEDAIを臨床反応の主要な駆動要素として注目する根拠を提供するものである。SLEDAIの4ポイント低下は、臨床的に有意義であると考えられ、SLEDAI-4の主要エンドポイントの基礎として使用されている(Gladman et al., 2000)。

10

【0414】

少なくとも中等度の活動性SLEを有する患者は、免疫調節特性を有する新規の治験薬に対する適切な患者集団である。本試験エントリー基準では、スクリーニング時の全身性エリテマトーデス疾患活動性指標(SLEDAI) ≥ 6 及び試験薬投与前のランダム化時の臨床的特徴については ≥ 4 により定義される、少なくとも中等度の活動性SLEを有する患者の一般集団を代表する患者の登録が可能である。このSLEDAIカットオフは、SLEの他の第2相試験で使用されている(van Vollenhoven et al., 2018; Wallace et al., 2018)。

20

【0415】

二重盲検、プラセボ対照デザインは、参加者の評価と治験責任医師の評価の両方のバイアスを制限して、活性薬剤の効果をより明瞭に解釈することを可能にする。複数の有効用量レベルにより、広い用量範囲にわたって安全性及び有効性を評価することができ、従って、今後の試験に対する用量選択の指針となる情報を提供することができる。第24週時点での有効性測定の評価は、SLEに対する他の介入の概念実証試験の主要エンドポイントにおける治療期間と一致している(Furie et al., 2017; van Vollenhoven et al., 2018; Wallace et al., 2018)。より長期の試験では、第24週のSLEの有効性の結果は、登録試験に一般的に用いられる時点である第52週で観察される結果と類似している(Furie et al., 2011; Navarra et al., 2011; Isenberg et al., 2016; Merrill et al., 2016)。低用量IL-2製剤のオープンラベルSLE試験(He et al., 2016 [rhIL-2 Ser125]; Rosenzweig et al., 2019 [アルデスロイキン及びILT-101])では、臨床的に有意義な効果が第24週よりも早期に観察されたが、これは、レズペガルデスロイキンのものと類似する作用機構を介して機能すると仮定される。

30

40

【0416】

試験集団：募集及び登録基準に対するプロトコル逸脱の事前承認(プロトコル免除又は免除としても知られる)は認められない。全てのスクリーニング評価を完了し、審査して、参加候補者が全ての適格性基準を満たすことを確認しなければならない。参加者の適格性は、ランダム化の前に適格性審査委員会によって審査され、確認される。治験責任医師はスクリーニングログを保持して、スクリーニングを受けた全参加者の詳細を記録すると共に、必要に応じて適格性を確認するか又はスクリーニング不合格の理由を記録する。

50

【0417】

参加基準：患者は、以下の参加基準を全て満たす場合に限り、試験に参加し得る：

インフォームドコンセント

【1】ICF及び本プロトコルに記載される要件及び制限を遵守することを含む、署名入りのインフォームドコンセントを付与することができる。

【0418】

参加者の特徴

【2】スクリーニング（来院1）の時点で18～65歳（両端の値を含む）の男性又は女性患者である。

【0419】

SLE関連の参加基準

【3】スクリーニング（来院1）の少なくとも24週間前にSLEの臨床診断を受けている。

【4】ランダム化の前に、1982年ACR（Tan et al. 1982；Hochberg 1997）の1997年更新版による全身性エリテマトーデスの11の改訂分類基準の少なくとも4つを満たしていることを示す書類を有する。

【5】スクリーニング時（来院1）、中央臨床検査室による評価でANA陽性（力価 $\geq 1:80$ ）及び／又は抗dsDNA抗体陽性及び／又は抗Sm抗体陽性である。

注：この基準は、来院601で採取されるプレスクリンサンプルではなく、来院1で採取されたサンプルについて評価しなければならない。スクリーニング期間中のANA、抗dsDNA及び／又は抗Smの再検査については、セクション5.4.1を参照されたい。

【6】スクリーニング時（来院1）、SLEDAI-2Kスコア ≥ 6 であり、ランダム化時（来院2）に臨床SLEDAI-2Kスコア ≥ 4 以上である。

【7】スクリーニング時及びランダム化時、SLEDAI-2Kにより定義された活動性関節炎及び／又は活動性発疹を有する。

【0420】

除外基準

患者は、以下の基準のいずれか1つに該当する場合、試験から除外される：

コルチコステロイドの使用

【8】現在、 $>20\text{mg}/\text{日}$ のプレドニン（又は当量）の用量で経口コルチコステロイドを投与されているか、又はランダム化（来院2）前の2週間以内にコルチコステロイドの投与量を調整したことがある。

【9】ランダム化（来院2）前の8週間以内に安定用量のクラスVI（デソニドなど軽度のもの）又はクラスVII（ヒドロコルチゾンなど最も効力の弱いもの）以外の局所コルチコステロイド薬を受けたことがある。

【10】ランダム化（来院2）前の12週間以内に非経口（即ち静脈内又は筋肉内）コルチコステロイドを受けたことがあるか、又は試験中に非経口コルチコステロイドを必要とすることが予想される。

【0421】

他の以前の治療又は併用療法

【11】ランダム化（来院2）前の2週間以内にSLEの徴候及び症状の治療のためにNSAIDによる治療を開始したか又はその投与量を調整したことがある。

【12】ランダム化（来院2）前の12週間以内に抗マラリア薬（ヒドロキシクロロキン、クロロキン、キナクリンなど）による治療を開始したか若しくはその投与量を調整したことがあるか；又はランダム化（来院2）前の12週間以内に2回以上の抗マラリア薬を受けたことがある。

【13】ランダム化（来院2）前の12週間以内に免疫抑制剤（メトトレキサート、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル若しくはミゾリビンなど）による治療を開始したか若しくはその投与量を調整したことがあるか；又はランダム化（来院2）前の12週

10

20

30

40

50

間以内に2回以上の免疫抑制剤を受けたことがある。

〔14〕ランダム化（来院2）前の12週間以内にシクロスポリン、タクロリムス、シロリムス又はボクロスポリンなどの経口カルシニューリン阻害剤を受けたことがある。

〔15〕ランダム化（来院2）前の12週間以内に、限定されないが、バリシチニブ、トファシチニブ及びウパシチニブなどの経口ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤を受けたことがある。

〔16〕ランダム化（来院2）前の12週間以内にシクロホスファミド（又は他の細胞毒性薬剤）を受けたことがある。

〔17〕スクリーニング前の指定された週数に生物学的療法を受けたことがある：

〔17a〕ランダム化（来院2）前の24週間以内にリツキシマブ又はウステキヌマブを投与されたことがあり、

〔17b〕ランダム化（来院2）前の12週間以内に、限定されないが、抗サイトカイン又は受容体遮断薬（エタネルセプト、インフリキシマブ、セルトリズマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、トシリズマブ、アナキンラ、イクセキズマブ、セクキヌマブ、ベリムマブ、アバタセプト）などの他の生物学的療法を受けたことがある。

〔18〕ランダム化（来院2）前の24週間以内に静脈内Igを受けたことがある。

〔19〕ランダム化（来院2）前の12週間以内にプラズマフェレーシスを受けたことがある。

〔20〕スクリーニング（来院1）から12週間以内に生ワクチン（即ち弱毒化生ワクチン）を受けたことがあるか、又は試験中に生ワクチンを受ける意思があるか、又は本試験での治療終了から8週間以内にそのようなワクチンを受ける予定がある。

〔21〕スクリーニング（来院1）から12ヵ月以内にカルメット・ゲラン桿菌（*Bacille Calmette-Guérin*）（BCG）のワクチン接種若しくは処置を受けたことがあるか、又は本試験の期間中にBCGのワクチン接種を受ける意思があるか、又は本試験の治療終了後8週間以内にそのようなワクチン接種を受ける予定がある。

〔22〕過去30日以内に治験薬を含む臨床試験に参加したことがある。以前の治験薬の半減期が長い場合、KFAJ試験のランダム化来院（来院2）までに少なくとも5半減期又は30日（いずれか長い方）が経過している必要がある。

〔23〕アルデスロイキン又は他のIL-2関連治療を受けたことがある。

〔0422〕

現在又は過去の感染症

〔24〕現在又は最近、急性で活動性の感染症に罹患している。スクリーニング（来院1）前の少なくとも30日間及びランダム化（来院2）の時点まで、参加者は感染症が確認又は疑われる症状又は徴候がなく、適切な抗感染症治療を完了していなければならない。

〔25〕ランダム化（来院2）前の12週間以内に下記タイプの感染症のいずれかに罹患していた：

重篤な感染症（入院及び／又は抗生物質の静脈内投与若しくは同等の経口投与を必要とする）、日和見感染症（*Wintthrop* *at* *al.* 2015に定義される通り）、慢性感染症（6週間以上の症状、徴候及び／又は治療期間）、再発性感染症（限定されないが、単純ヘルペス、帯状疱疹、再発性蜂巣炎、慢性骨髄炎など）。

〔26〕ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症を有する。

〔27〕B型肝炎ウイルス（HBV DNA）に現在感染している（即ちB型肝炎表面抗原〔HBsAg〕陽性及び／又はHBV DNAのPCR陽性）。

〔28〕C型肝炎ウイルスに現在感染している（即ちHCV RNA陽性）。

〔29〕現在又は過去に活動性結核（TB）の既往歴がある。

〔30〕世界保健機関（WHO）及び／又は米国疾病対策予防センターによって定義される通り、完全なコースの適切な療法で治療されていない潜在性TB感染症（LTBI）を有するか又は有したことがある（上記の治療が進行中である場合を除く）。

〔0423〕

他の現在又は過去の病状

〔31〕臨床的に定義され、且つ／若しくは尿蛋白／クレアチニン比 $>300\text{mg}/\text{mmol}$ （推定蛋白尿量 $>3\text{g}/\text{日}$ と同様）により定義される重度活動性ループス腎炎又は赤血球円柱を含む活動性尿沈渣又はランダム化（来院2）前の12週間以内にループス腎炎の組織学的エビデンス（国際腎臓学会の分類基準によるクラスIII、IV、V若しくはVI）により定義される活動性ループス腎炎を有する。

〔32〕ランダム化（来院2）前の24週間以内に、無菌性髄膜炎、脳血管炎、脱髄症候群、脊髄症、急性錯乱状態、精神病、急性炎症性脱髄性多発根神経炎、頭蓋神経障害、神経叢症、てんかん重積状態又は小脳失調症を含む活動性の重症中枢神経系ループスを有する。

〔33〕治験責任医師の見解で本試験の目的のためにSLE活動性を適切に評価することを困難にする活動性線維筋痛症を有する。

〔34〕ランダム化（来院2）前の12週間以内にSLE以外の全身性炎症性疾患（例えば、限定されないが、関節リウマチ、若年性慢性関節炎、脊椎関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎若しくは乾癬性関節炎など）を治療したことがあるか又はそれらの活動性発症を有したことがある。

〔35〕ランダム化前の24週間以内に血栓性事象を経験したことがあるか又は抗凝固薬を使用中であり、治験責任医師の見解で凝固能亢進リスクの管理に関して十分にコントロールされていない。

〔36〕スクリーニングの12ヵ月以内に心筋梗塞、不安定虚血性心疾患、脳卒中又はニューヨーク心臓協会ステージIV心不全のいずれかを経験したことがある。

〔37〕臨床的に有意な又はコントロールされていない心血管疾患（例えば、高血圧、狭心症、うっ血性心不全）；内分泌疾患（例えば、糖尿病、甲状腺機能障害）；又は呼吸器疾患、肝疾患、腎疾患、消化器疾患、血液疾患若しくは精神神経疾患；或いは治験責任医師の見解で治験薬摂取時に参加者に許容不可能なリスクをもたらし得るか又は試験データの解釈に支障をきたし得る、他の重篤且つ／又は不安定な疾患の既往歴を有する。

〔38〕治験責任医師の判断で、積極的に自殺を考えており、従って、自殺の重大なリスクがあるとみなされる。

〔39〕コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）の「自殺念慮」部の質問4若しくは質問5のいずれかに「はい」と回答した者又はC-SSRSの「自殺行動」部の自殺関連行動のいずれかに「はい」と回答した者並びに自殺念慮若しくは行動がランダム化（来院2）前の4週間以内に発生した者。

〔40〕リンパ増殖性疾患の既往歴を有するか；又はリンパ節腫脹若しくは脾腫（主にSLEによるものの以外）を含むリンパ増殖性疾患の可能性を示す徴候若しくは症状があるか；又は活動性原発性若しくは再発性の悪性疾患を有するか；又は臨床的に重要な悪性腫瘍からの寛解状態 <5 年にある。

〔0424〕

例外：

子宮頸部上皮内癌を有する参加者で、癌が切除されて、少なくとも3年間再発又は転移のエビデンスがない者は、他の試験参加条件を満たしていれば本試験に参加することができる。

〔0425〕

基底細胞癌又は扁平上皮癌を有する参加者で、癌が完全に切除されて、少なくとも3年間再発のエビデンスがない者は、他の試験参加基準を満たしていれば本試験に参加し得る。

〔41〕ランダム化（来院2）前の12週間以内に大手術を受けたことがあるか、又は治験責任医師の見解で参加者に許容不可能なリスクをもたらす大手術を試験中に必要とする。

〔42〕治験薬又はその賦形剤に対する既知のアレルギー、臨床的に重大な多発性又は重度の薬物アレルギー、局所コルチコステロイドに対する不耐容性又は重度の治療後過敏性反応（限定されないが、多形紅斑重症型、線状免疫グロブリンA（IgA）皮膚症、中毒

10

20

30

40

50

性表皮壊死症若しくは剥脱性皮膚炎など)の既往歴がある。

【0426】

診断的評価又は臨床検査値の異常

〔43〕臨床検査値のスクリーニング時に以下の具体的異常のいずれかを有する：

－ アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) > 正常上限 (ULN) の2倍。

－ 総ビリルビン値 (TBL) $\geq$ ULN の1.5倍

－ ヘモグロビン < 8.5 g / dL (< 85.0 g / L)

－ 総白血球数 (WBC) < 2500細胞 / μ L (< 2.50×10^3 / μ L 又は < 2.50 GI / L)

－ 好酸球増加症 (絶対好酸球数 > 3000細胞 / μ L (> 3.0×10^3 / μ 又は > 3.0 GI / L))

－ 好中球減少症－絶対好中球数 (ANC) < 1000細胞 / μ L (< 1.00×10^3 / μ L 又は < 1.00 GI / L)

－ リンパ球減少症－絶対リンパ球数 (ALC) < 500個 / μ L (< 0.50×10^3 / μ L 又は < 0.50 GI / L)

－ 血小板減少症－血小板 < 50,000細胞 / μ L (< 50×10^3 / μ L 又は < 50 GI / L)

－ 推定糸球体濾過量 (eGFR) (Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]) < 50 mL / 分 / 1.73 m² (FDA 2010)。

〔44〕既知の低ガンマグロブリン血症又はスクリーニング免疫グロブリンG (IgG) 値 < 565 mg / dL (5.65 g / L)。

〔45〕スクリーニング時、治験責任医師の見解で参加者の安全性に許容不可能なリスクを示す他の異常な検査値を有する。

〔46〕治験責任医師の見解で臨床的に有意であり、試験参加者の安全性に対して許容不可能なリスクを示すスクリーニング時心電図 (ECG) 異常を有する。

【0427】

試験介入とは、試験プロトコルに従って試験参加者に投与することが意図されるあらゆる治験介入、市販製品、プラセボ又は医療機器として定義される。

【0428】

試験介入：

以下に示されるように、本試験では、レズペガルデスロイキン及びプラセボの3つの用量レベルを含む。

【0429】

10

20

30

40

50

【表 18】

治療名	レズベガルデスロイキン	プラセボ
剤形	0.5-mL バイアルで送達 0.5 mg のレズベガルデスロイ キン	0.9%塩化ナトリウム
投与レベル	1800 µg 900 µg 300 µg	該当なし
投与経路	皮下注射	皮下注射
投与指示	2 週間毎に投与	2 週間毎に投与

10

【0430】

レズベガルデスロイキン製剤は、SC 注射用バイアルに入った無菌溶液として提供される。製剤バイアルは、治験薬（IP）の計画調剤スケジュールに具体的に従う適切な量がカートンに梱包されて供給される。投与溶液は、各臨床試験実施施設で非盲検化薬剤師（又は他の非盲検化有資格者）により調製され、SC 投与用のシリンジに装填される。投与溶液が付属の説明書に従って調製されると、レズベガルデスロイキンとプラセボを区別することは不可能となる。全ての参加者は、治験責任医師による実施又は現地の標準治療に従って、投与後30分以上モニターする必要がある。

20

【0431】

盲検化は、個別の盲検化解除計画に記載される通り、試験実施全体を通して維持される。治療群への割り当ては、対話型ウェブ応答システム（IWRS）を用いてコンピュータ生成ランダムシーケンスにより決定される。治験責任医師及び盲検化治療の実施又は評価実施に関与する全ての個人は、全試験期間を通して、各参加者に割り当てられた試験介入について盲検化されたままである。この盲検状態を維持するために、他の無関与の第三者（非盲検化薬剤師又は他の非盲検化有資格者）が、全ての試験介入の準備及び調剤を担当する。盲検化施設の職員が、参加者に対して試験介入を実施する。初回用量後、全ての盲検化研究活動の前の訪問毎に、他の試験手順に関与していない独立した注射部位反応（ISR）評価者がISRの有無について各参加者を評価する。参加者がISRの症状を呈示する場合、ISR評価者は影響部位を検査し、その情報を電子症例報告書（eCRF）に記録する。ISRの有無にかかわらず、ISR評価者は、参加者がその最後の用量を受けた解剖学的部位を包帯（又は同様の材料）で覆う。この部位を覆う目的は、分子を用いたISRの既知頻度を考慮して、盲検化試験職員が他の試験評価を行う際のバイアスを最小限に抑えるためである。

30

40

【0432】

参加者は、医学的監視の下、治験実施施設で治験責任医師又は被指名者から直接試験介入を受ける。臨床で投与された各用量の日付及び時刻を原資料に記録し、eCRFに記録する。処方された投薬計画からの逸脱は、eCRFに記録する必要がある。

【0433】

主要及び副次有効性エンドポイントについては以下のセクションで述べる。自己報告式質問票は、質問票が、現地の言語に翻訳され、言語学的に有効である国で実施される。参加者の自己評価であるアウトカム測定はいずれも、臨床検査が実施される前に完了すべきである。全ての患者報告及び臨床医報告の有効性評価は、施設外来時に収集される電子タブレットに捕捉される。

50

【0434】

主要有効性エンドポイント：SLEDAI-4：

主要有効性エンドポイントは、第24週にSLEDAI-4反応を示した参加者の割合である。SLEDAI-4反応とは、全身性エリテマトーデス疾患活動性指標2000（SLEDAI-2K）のスコアのベースラインからの ≥ 4 ポイント減少として定義される。SLEDAI-4レスポnderとみなされるために、参加者は、24週間の治療期間を終了し、併用薬規則を遵守しなければならない。

【0435】

副次有効性エンドポイント：

英国ループス評価グループ（BILAG）に基づく複合ループス評価（BICLA）

BILAGに基づく複合ループス評価（BICLA）は、SLEの疾患活動性を評価するために使用される複合指標である。BICLA応答は、以下のように定義される：

－ 全てのベースラインBILAG-2004AからB、又はC、又はDへの減少；及びベースラインBILAG-2004BからC又はDへの減少；並びに ≥ 1 の新規BILAG-2004A又は ≥ 2 の新規BILAG-2004Bとして定義される、他の器官系で新規BILAG-2004の悪化がないこと。

－ SLEDAI-2Kがベースラインから悪化していないこと（悪化は、SLEDAI-2Kのベースラインからのあらゆる増加として定義される）

－ 参加者のループス疾患活動性がベースラインから悪化していないこと（悪化とは、3ポイントPGA視覚アナログスケール（VAS）による ≥ 0.30 ポイントの増加として定義される）

－ 治験薬の永続的な中止がないこと、及び

－ 評価前にプロトコルで認められた閾値を超える制限薬の使用がないこと。

【0436】

全身性エリテマトーデスレスポnder指数-4（SRI-4）

SRI-4は、SLEの疾患活動性を評価するために使用される複合指標である。BILAG及びPGAが、全体的な疾患の改善が他の臓器系の悪化を伴わないことを確認するために使用されるのに対して、SLEDAI-2Kは、疾患活動性の臨床的に有意な改善を捉えるために使用される。SRI-4応答は、以下のように定義される：SLEDAI-2Kスコアのベースラインからの ≥ 4 点の減少、新規BILAG-2004Aがないか若しくはBILAG-2004B疾患活動性スコアが1以下であること及び悪化していないこと（ベースラインからの ≥ 0.30 ポイント[10mm]の増加として定義される）。SRI-4解析でレスポnderとみなされるために、参加者は、24週間の試験を完了し、併用薬規則を遵守しなければならない。

【0437】

ループス低疾患活動性状態（LLDAS）

LLDAS応答は、低用量ステロイド及び／又は忍容される標準医療免疫抑制剤の標準的維持用量の使用の有無にかかわらず、達成された低レベルの疾患活動性として定義される（Franklyn et al. 2016）。

【0438】

安全性評価は、SoAで指定された来院時に行われる。同じ来院日に複数の安全性評価が予定されている場合、好ましい実施順序は、以下の通りである：1）ECG、次にバイタルサイン、2）身体検査及び非誘導性（自発性）有害事象の収集を含む他の安全性評価、続いてC-SSRS（セクション8.3.1.1）、及び最後に4）臨床検査、PK、PD、薬理遺伝学的検査、バイオマーカー及び免疫原性検査のための採血。診断につながり、参加者が試験薬の初回用量を受けた後に発生する、臨床的に有意な所見は、有害事象としてeCRFによりLilly又はその被指名者に報告しなければならない。治験責任医師は、試験全体を通して安全性データを監視し、安全性に関する緊急の懸念事項が発生した場合又はそれを認識した場合、直ちにそれについて治験依頼者と協議し、参加者が試験薬を継続又は中止すべきかを決定する。治験依頼者は、有害事象及び重篤な有害事象、中

10

20

30

40

50

止、バイタルサイン並びに臨床検査結果などの安全性データを、少なくとも四半期毎に実施される盲検化レビュー及び他の適切な方法によって監視する。これらの方法には、機能的に独立した安全性担当医師及び／又は臨床研究科学者によるレビューが含まれ、上記の者は、リアルタイム且つ試験間で定期的にS A E報告を精査し、文献から該当する臨床安全性及び疫学に関する刊行物を精査する。

【0439】

プロトコルで要求される臨床検査による評価は、全て臨床検査マニュアル及びS o Aに従って実施されなければならない。医療機関の現地検査施設で実施された非プロトコル指定臨床検査評価から得られた臨床検査値が、参加者管理の変更を必要とする場合又は治験責任医師により臨床的に有意であるとみなされる場合（例えば、S A E若しくは有害事象若しくは用量修正）、その結果をe C R Fに記録しなければならない。治験責任医師は、臨床検査報告書を精査し、この精査を文書化し、試験中に発生した臨床的に関連する変更を全て、e C R F注射部位評価の有害事象セクションに記録しなければならない。

10

【0440】

注射部位評価：

局所注射部位反応の症状としては、紅斑、硬結、疼痛、そう痒及び浮腫を挙げることができる。注射部位の評価からの依頼に基づく非自発的なデータは、常に有害事象として分類されるわけではない。参加者が症状を報告した場合（即ち参加者により自発的に行われる自発的な事象）又は臨床的に関連する注射部位反応が発生したと治験責任医師が判断した場合、その事象は有害事象として捕捉される。このような場合、e C R Fの注射部位評価質問票の記入に加えて、注射部位反応という特定の有害事象が報告され、事象が完了するまで追跡調査される。

20

【0441】

有害事象（A E）は、参加者本人又は適切な場合には介護者、代理人若しくは参加者の代理人によって報告される。本試験の有害事象としては、サイトカイン放出症候群を含む全身性アレルギー／過敏性反応、重篤な感染症及び日和見感染症が挙げられる。

【0442】

薬物動態：S o Aに指定された来院日時に、レズベガルデスロイキンの血漿中濃度を測定するために静脈血液サンプルを採取する。投与及びサンプル採取の実際の日時（24時制時間）は、適切なフォームに正確に記録しなければならない。血液サンプルの採取及び取り扱いに関する指示は、治験依頼者から提供される。サンプルは、治験依頼者が承認した臨床検査施設で分析される。レズベガルデスロイキンの濃度は、検証済のP Kアッセイを用いて検定する。プラセボを受けた参加者から採取されたサンプルの分析は計画されていない。

30

【0443】

薬力学：測定されるP Dバイオマーカは、T細胞サブセットの変化を含む。S o Aで指定される来院及び時間に、P Dバイオマーカの探索的解析のための血液サンプルを採取する。

【0444】

免疫原性評価：S o Aで指定された来院及び時間に、レズベガルデスロイキンに対する抗体産生を測定するために、投与前静脈血液サンプルを採取する。各サンプル採取の実際の日時（24時制時間）を記録する。これらの結果の解釈を助けるために、P K分析用の投与前血液サンプルも同じ時点で採取する。免疫原性は、レズベガルデスロイキンの存在下で抗薬物抗体（A D A）を検出するために設計された検証済みアッセイにより、治験依頼者が承認した臨床検査施設で評価される。P E G及びネイティブI L - 2に対する交差反応性結合並びにレズベガルデスロイキン及び／又はネイティブI L - 2の活性を中和する能力について、抗体をさらに特性評価し得る。最後に予定された評価又は中止時の免疫原性サンプルが、治験薬投与下（T E）- A D A陽性であり、且つA D AがネイティブI L - 2と交差反応的に結合する場合、最終用量から最長1年間又はA D Aシグナルがベースラインに戻るまで（即ちT E - A D A陽性でなくなるまで）、3ヵ月毎に追加サンプル

40

50

を採取することができる。

【0445】

統計的仮説：主要エンドポイントの帰無仮説は、第24週にSLEDAI-4反応を達成する参加者の割合で測定されるSLEの徴候及び症状の軽減に、レズベガルデスロイキンとプラセボとの間に差がないというものである。約280人の参加者が、試験介入にランダムに割り当てられる。修正治療企図(mITT)集団のランダム化された参加者全員が評価可能とみなされる。各レズベガルデスロイキン用量対プラセボに対して、 $\alpha = 0.05$ を用いたペアワイズ両側割合検定を実施する。KFAJは、第24週のレズベガルデスロイキンとプラセボ間のSLEDAI-4反応において、プラセボに対して24%の統計学的有意差を検出する少なくとも80%の検出力を有する。主要及び副次エンドポイント解析は、頻度論的解析用の両側 α 値0.05で検定する。主要及び副次エンドポイントの解析に使用される主要エスティマンドは、複合反応エスティマンドであり、この場合、基礎治療への変更又は治療中止の同時イベント後に収集されたデータは、比較対象に含まれない。24週より前に治療を中止した参加者又は併用薬規則を遵守しなかった参加者は、ノンレスポnderと定義される。エンドポイントの定義により、解析の対象となる完全なデータが効率的に得られる。ベイズモデル平均法を用いて、用量反応関係を推定する。ベイズモデル平均法は、一般的な混合分布であり、各混合成分は異なるパラメトリックモデルである。事前加重が各モデルに置かれ、事後モデルの加重は、各モデルがデータにどの程度よく適合しているかに基づいて更新される(Gould 2019)。このベイズモデル平均化アプローチは、MCP-MOD法(Bretz et al. 2005)のベイズアナログであり、MCP-Modの定量手順(FDA 2015)は、用量選択の決定を支援する上でのMCP-MOD又はベイズモデル平均化の使用を支持する。多重性の調整は実施しない。有効性及びPRO解析モデルには、治療群、ベースラインの疾患活動性及び地域などの独立変数を含めることができる。二値レスポnderエンドポイントの欠測データは、ノンレスポnder補完(NRI)法を用いて補完する。

10

20

【0446】

参加者は、全ての臨床反応基準を満たさない場合、併用薬の規則を遵守しない場合、何らかの理由で治療期間終了前の任意の時点で試験介入を永久に中止する場合又はランダム化されているが、ベースライン後観察が少なくとも1回ない場合、NRI解析でノンレスポnderとみなされる。反復測定に対する混合効果モデル(MMRM)は、連続的な有効性エンドポイントを解析するための主要な方法である。あらゆるエンドポイントタイプについて、追加の補完方法が考慮される。

30

【0447】

ベースラインは、有効性解析及び安全性解析の両方において、試験介入の初回用量前に入手可能な最後の値として定義される。ほとんどの場合、この値は、ランダム化来院(来院2)時に記録される値となる。ベースラインからの変化は、対象となる来院時の値からベースラインの値を引いた値として計算される。治療後のフォローアップ期間については、ベースラインは、治療後フォローアップ期間に入る時点若しくはその前、即ち第24週の来院時若しくはその前又は早期終了来院(ETVを含む)時若しくはその前の最後の非欠測評価として定義される。主要エンドポイントは、プラセボ群と比較した、レズベガルデスロイキン治療群の第24週のSLEDAI-4奏効率である。24週間の治療期間を完了できなかった参加者又は併用薬規則に違反した参加者は、主要エンドポイントの解析の目的上、ノンレスポnderに補完されることになる。主要エンドポイントの目的は、レズベガルデスロイキンがプラセボより優れているかどうかを判定することである。主要エンドポイントは、ベースライン時の疾患活動性、ベースライン時のコルチコステロイド用量及び地理的地域をモデル共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて解析される。治療差及び95%CIが報告される。

40

【0448】

副次有効性エンドポイントは、第24週時点で以下を含む：BILAGに基づく複合ループス評価(BICLA)反応を達成した参加者の割合、SRI-4反応を達成した参加

50

者の割合及びLLDAを達成した参加者の割合。二値副次エンドポイントは、一次解析のために指定したモデルを用いて解析する。レズベガルデスロイキンの血漿中濃度は、記述統計学を用いて時点毎に列挙する。データは、NONMEMソフトウェアを用いた非線形混合効果モデリング(NONMEM)による集団アプローチを使用して解析することもできる。患者報告アウトカム：カテゴリー変数はロジスティック回帰分析を用いて解析されるが、連続エンドポイントの場合、MMRMが主要な分析方法となる。解析は、特に指定のない限り、MITT集団に基づく。免疫原性：頻度及びパーセンテージは、下記について集計する：ADA既往の参加者及びレズベガルデスロイキンに対してTE-ADA陽性(TE-ADA+)の参加者。治験薬投与下のADAは、ベースライン時にADAが検出されなかった場合、必要最小希釈倍率の2倍(1希釈)を超える力価を有するもの(治療誘発性ADA)又はベースライン時にADAが検出された場合、ベースライン時と比較して4倍(2希釈)の力価を有するもの(治療増強性ADA)として定義される。TE-ADA+参加者については、最大力価の分布が記載される。TE-ADA+参加者については、交差反応性抗体及び中和抗体の頻度(評価された場合)も集計される。抗体の存在とレズベガルデスロイキン濃度及び安全性と有効性を含むPD反応との関係も評価される場合がある。

10

【0449】

レズベガルデスロイキン曝露とバイオマーカ及び／又は有効性と安全性エンドポイントの関係が探索され場合がある。安全性解析は、AE、SAE、AESI、C-SSRS、QIDS-SR16、バイタルサイン、ECG及び臨床検査値を含み、治療群別に記述的に要約された安全性集団データを使用する。カテゴリー別の安全性指標は、発生率を用いて要約される。連続的安全性指標は、来院毎の平均変化として要約される。試験介入への曝露は、各参加者について計算され、治療群別に要約される。MITT集団を用いた第24週の主要エンドポイントSLEDAI-4のために、サブグループ分析を実施し得る。評価の対象となり得るサブグループは、インターフェロン遺伝子シグネチャー状態、ベースライン抗dsDNA状態、ベースラインSLEDAI-2K、補体状態、以前の治療及び罹病期間を含む。治療方針エスティマンドを用いる主要エンドポイントについて補足的解析が実施され、この場合、治療中の比較は行われるが、基礎治療に対する変更又は早期中止は考慮されない。治療方針エスティマンドを用いる場合、データは、治療、ベースライン、来院、来院-治療間相互作用のロジスティックランダム効果モデルを用いて解析する。

20

30

【0450】

一次データベースロックの解析は、全ての参加者が治療期間を終了した時点又は治療を中止した時点で、セクション9.4に記載されているように実施される。

【0451】

約32名の参加者が試験期間3ヵ月を終了した時点で、安全性データを精査するために、一次データベースロックの解析前の中間解析を実施する。さらに、参加者の約30%~50%が治療期間を終了したか又は治療を中止した時点で、安全性及び有効性データを精査するために、一次データベースロック解析前の中間解析を実施する。必要に応じて、他の中間解析を実施し得る。

40

【0452】

全ての中間解析は、臨床開発プログラムに関連する計画活動を支持し、PK/PDモデリングの開発に役立てるために使用される。本試験の外部データを条件として、レズベガルデスロイキンとプラセボとの間の関連する治療差の可能性が低い場合、中間有効性データは本試験の早期終了のために考慮され得る。非盲検化中間データの評価は、内部評価委員会(IAC)によって実施される。

【0453】

有効性及び患者報告アウトカム評価：本研究で検証されているPROMIS SF Fatigue 7aを除き、本研究で使用されたアウトカム評価指標は標準的で広く使用されており、一般的に信頼性が高く、正確、且つ適切なものとして認められている。

50

【0454】

英国ループス評価グループ2004（BILAG-2004）：

BILAG-2004指標は、医師の治療企図に基づいてデザインされた検証済みの全般的疾患活動性指標であり、これは、先行する4週間と比較して過去4週間に発生した疾患症状の変化（存在しない、改善、同じ、悪化、新規）に焦点を当てている。この手段は、体質、皮膚粘膜、神経精神、筋骨格系、心肺、消化器、眼科、腎臓及び血液の9つの器官系領域にわたる97の臨床症状、徴候及び検査パラメータを評価する。

【0455】

BILAG A疾患活動性スコアは、高用量の経口若しくは静脈内コルチコステロイド、免疫調節薬又は高用量のコルチコステロイド若しくは免疫調節薬と共に高用量の抗凝固療法を必要とする重度の疾患活動性である。BILAG B疾患活動性スコアは、低用量の経口コルチコステロイド、筋肉内又は関節内コルチコステロイド注射、局所コルチコステロイド又は免疫調節薬、抗マラリア薬又は対症療法を必要とする中等度の疾患活動性である。BILAG Cは安定した軽度の疾患である。BILAG Dは、以前は活動性であった疾患が非活動であることを示す。BILAG Eは、器官系に全く病変がなかったことを示す。

【0456】

皮膚エリテマトーデス疾患面積及び重症度指数（CLASI）：

CLASIは、SLEの皮膚症状を評価するための検証済みの尺度であり、2つのスコアからなされる。1つ目は、疾患の活動性を要約したものであり、2つ目は、疾患により生じた損傷の尺度である。活動性は、紅斑、鱗屑／角化亢進、粘膜病変、急性脱毛及び非瘢痕性脱毛に基づいてスコアリングされる。損傷は、色素沈着及び瘢痕化（瘢痕性脱毛など）に関してスコアリングされる。

【0457】

医師による疾患活動性の全般的評価（PGA）－視覚アナログスケール：

疾患活動性のPGAは、SLEを有する可能性のある全ての対象と比較した、参加者のSLEによる全体的疾患活動性に対する医師の評価である。疾患活動性のPGAは、100mmの視覚アナログスケールを用いてスコアリングされ、0mm（直線の左側始点から測定）は、疾患活動性がないことを示し、100mm（直線の左側始点から測定）は重度の疾患活動性を示す。疾患活動性スコアのPGAは、直線上に0mm～100mmで縦に目盛りをつけることによって示される。直線上には0（0mm）、1（33mm）、2（67mm）、3（100mm）のベンチマークがあり、それぞれSLE疾患活動性なし、軽度、中等度及び重度のSLE疾患活動性に相当する。

【0458】

全身性エリテマトーデス疾患活動性指標2000（SLEDAI-2K）：

SLEDAI-2Kは、9つの臓器にわたる疾患活動性を対象とする、検証済みの全般的疾患活動性指標である。これは、以下に挙げる罹患した器官系別に等級付けされる発現についての24の臨床検査変数を含む：中枢神経系（CNS）（発作、精神病、器質性脳症候群、視覚障害、脳神経障害、ループス頭痛、脳血管障害）；血管（血管炎）；筋骨格系（関節炎、筋炎）；腎臓（尿円柱、血尿、蛋白尿、膿尿）；粘膜皮膚（発疹、脱毛、粘膜潰瘍）；心臓血管及び呼吸器（胸膜炎、心膜炎）；免疫学的（補体低下、DNA結合増加）；体質（発熱）；及び血液学的（血小板減少、白血球減少）。

【0459】

全身性エリテマトーデス疾患活動性指標（SLEDAI）フレア指数：

SLEDAIフレア指数は、SLEDAI-2Kスコア、疾患活動性シナリオ、治療変更及び医師による疾患活動性の全般的評価（PGA）を用いて、軽症／中等症及び重症フレアを定義する。この指数は、総スコアの絶対変化、新規又は悪化した症状及び疾患活動性による薬剤使用若しくは入院の増加を考慮に入れる。

【0460】

全身性エリテマトーデス国際共同臨床－アメリカリウマチ学会（SLICC／ACR）損

10

20

30

40

50

傷指数：

S L I C C / A C R 損傷指数は、12の器官系の損傷を表す41の項目に基づいてスコア化される。この指数は、原因に関係なくS L E 参加者に発生した損傷を記録し、治療関連の毒性に起因する可能性があるS L E に関連する特定の併存疾患を含む。

【0461】

28圧痛関節数及び腫脹関節数：

圧痛関節数については圧痛があるかないか、腫脹関節数については腫脹があるかないかについて検査及び評価される28の関節は、参加者の身体両側の14の関節：肩2、肘2、手首2、中手指節関節10、親指の指節間関節2、近位指節間関節8及び膝2を含む。

【0462】

慢性疾患治療の機能評価－疲労（F A C I T－疲労）

F A C I T－疲労（C e l l a a n d W e b s t e r 1997）は、13項目からなる簡単な症状別質問票であり、参加者が自己報告した疲労の重症度及び日常活動及び機能へのその影響を具体的に評価するものである。F A C I T－疲労は、0「全くない」～4「大いにある」を用いて、過去7日間の疲労及びその影響を評価する。スコアの範囲は、0～52であり、スコアが高いほど疲労が少ないことを示す。

【0463】

患者の全般的印象変化－ループス－5ポイントバージョン

患者の全般的印象変化－ループス－5ポイントバージョンは、試験薬の摂取を開始して以来のループス症状の変化をどのように評価するかを参加者に尋ねる単一項目の質問である。5つのカテゴリーの回答は、「かなり良くなった」～「かなり悪化した」である。

【0464】

患者の自覚的全般重症度－7日（ループス）

ループスについての患者の自覚的全般重症度－7日間は、過去7日間のループスの症状全般をどのように評価するかを患者に尋ねる単一項目の質問である。5つのカテゴリーの回答は、「症状なし」～「重症」である。

【0465】

患者の全般的印象変化－疲労－5ポイントバージョン

患者の全般的印象変化－疲労－5ポイントバージョンは、試験薬の摂取を開始して以来の疲労の変化をどのように評価するかを患者に問う単一項目の質問である。5つのカテゴリーの回答は、「かなり良くなった」～「かなり悪化した」である。

【0466】

患者の自覚的全般重症度－7日（疲労）

疲労についての患者の自覚的全般重症度－7日は、過去7日間の全体的疲労重症度をどのように評価するかを患者に尋ねる単一項目の質問である。5つのカテゴリーの回答は、「症状なし」～「非常に重症」である。

【0467】

患者報告アウトカム測定情報システム（P R O M I S）ショートフォーム疲労7a

患者報告アウトカム測定情報システム（P R O M I S（登録商標））ショートフォーム疲労7aは、P R O M I S F a t i g u e I t e m B a n k から得られる固定長のショートフォームP R O 尺度である。P R O M I S S F 疲労7aは、7つの項目を含む単一の簡単な尺度内で、自己報告された疲労の経験とその影響を評価するように設計されており、一次元疲労Tスコア尺度（平均50、標準偏差10）に回答者を位置付けるスコアを生成する。これらのTスコアは、2000年の国勢調査を基にした米国総人口を代表する大規模サンプルに基づいている。P R O M I S Tスコアが高いほど、疲労の増加を表している。P R O M I S S F 疲労7aは、7日間の想起期間を有し、「全くない」～「常にある」の5ポイント言語式評価スケールを含む（H e a l t h M e a s u r e s 2019；C e l l a e t a l . 2010；C e l l a e t a l . 2007；D e W a l t e t a l . 2007）

【0468】

10

20

30

40

50

医学的アウトカムショートフォーム36項目健康状態調査バージョン2 (SF-36v2) 急性期：

医学的アウトカムショートフォーム36項目健康状態調査バージョン2 (SF-36v2) 急性期尺度は、参加者報告による主観的、一般的な、健康に関するクオリティオブライフ測定尺度であり、8つの健康ドメイン：身体機能、身体的痛み、身体的問題による役割の制限、感情的問題による役割の制限、全般的健康状態の認識、精神的健康状態、社会的機能及び活力を対象とする36の質問から構成される。加えて、8つのSF-36v2急性期ドメインに基づいて、2つの要約スコアー身体的構成スコアと精神的構成スコアが評価される。この尺度の急性期バージョンは、1週間の想起期間を有する (Brazier et al. 1992; Ware and Sherbourne 1992)。

10

【0469】

最悪の関節痛の数値評価スケール (NRS)

最悪の関節痛の数値評価スケール (NRS) は、参加者が行う単一項目で、0と10を両端とする11ポイントの水平スケールであり、0は、「関節痛なし」を表し、10は、「想像し得る最大の関節痛」を表す。全体として、参加者の関節痛の重症度は、参加者が過去7日間の関節痛の最悪のレベルを最もよく表す数字を選択することによって示される。

【0470】

最悪の痛みの数値評価スケール (NRS)

最悪の痛みのNRSは、参加者が行う単一項目で、0と10を両端とする11ポイントの水平スケールであり、0は、「痛みなし」を表し、10は、「想像し得る最大の痛み」を表す。全体として、参加者の痛みの重症度は、参加者が過去7日間で最もひどいレベルの痛みを最もよく表す数字を選択することによって示される。

20

【0471】

KFAJの中間評価では、160人の対象の第24週までの有効性及び安全性のデータが精査され、その結果、本試験は、修正せずに継続されることになった。

【0472】

参考文献

Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria for Fatigue. Measurement of fatigue in systemic lupus erythematosus: a systematic review. Arthritis Rheum. 2007; 57 (8) : 1348-1357. <https://doi.org/10.1002/art.23113>

30

[APA] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. ; 2013.

Brazier JE, Harper R, Jones NM, O' Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, Westlake L. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. BMJ. 1992; 305 (6846) : 160-164. <https://doi.org/10.1136/bmj.305.6846.160>

40

Bretz F, Pinheiro JC, Branson M. Combining multiple comparisons and modeling techniques in dose-response studies. Biometrics. 2005; 61 (3) : 738-748. <https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2005.00344.x>

Cella D, Riley W, Stone AA, et al. The Patient

50

- nt-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) developed and tested its first wave of adult self-reported health outcome item banks: 2005–2008. *J Clin Epidemiol*. 2010; 63 (11) :1179–1194. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.011>
- Cella D, Yount S, Rothrock N, et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): progress of an NIH Roadmap cooperative group during its first two years. *Med Care*. 2007; 45 (5 Suppl 1) :S3–S11. <https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000258615.42478.55>
- Cella D, Webster K. Linking outcomes management to quality-of-life measurement. *Oncology (Williston Park)*. 1997; 11 (11A) :232–235.
- [Columbia Lighthouse Project.] The Columbia Protocol for Research. Columbia-Suicide Severity Rating Scale Scoring and Data Analysis Guide. Version 2.0. Available at: <http://cssrs.columbia.edu/wp-content/uploads/ScoringandDataAnalysisGuide-for-Clinical-Trials-1.pdf>. Accessed 30 January 2019
- Cooper GS, Treadwell EL, St Clair EW, et al. Sociodemographic associations with early disease damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007; 57 (6) :993–999. <https://doi.org/10.1002/art.22894>
- DeWalt DA, Rothrock N, Yount S, Stone AA, PROMIS Cooperative Group. Evaluation of item candidates: The PROMIS qualitative item review. *Med Care*. 2007; 45 (5 Suppl 1) :S12–S21. <https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000254567.79743.e2>
- [FDA] Office of Clinical Pharmacology Division of Pharmacometrics. “Request for Qualification of MCP-Mod as an efficient statistical methodology for model-based design and analysis of Phase II dose finding studies under model uncertainty.” FDA (2015). Available at: <https://www.fda.gov/media/99313/download>. Accessed January 27, 2020.
- [FDA] Food and Drug Administration. Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired renal function – study design, data analysis, and impact on do

- sing and labeling; 2010. Available at: <https://www.fda.gov/media/78573/download>. Accessed January 27, 2020.
- Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 2016; 75:1615–1621. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207726>
- Furie R, Khamashta M, Merrill JT, et al. . . . Anifrolumab, an anti-interferon- α receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (2) : 376–386. <https://doi.org/10.1002/art.39962> 10
- Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011; 63 (12) : 3918–3930. <https://doi.org/10.1002/art.30613> 20
- Gladman DD, Urowitz MB, Kagal A, Hallett D. Accurately describing changes in disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2000; 27 (2) : 377–379.
- Gould AL. BMA-Mod: A Bayesian model averaging strategy for determining dose-response relationships in the presence of model uncertainty. *Biom J*. 2019; 61 (5) : 1141–1159. <https://doi.org/10.1002/bimj.201700211> 30
- He J, Zhang R, Shao M, et al. Efficacy and safety of low-dose IL-2 in the treatment of systemic lupus erythematosus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79 (1) : 141–149. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215396>
- He J, Zhang X, Wei Y, et al. Low-dose interleukin-2 treatment selectively modulates CD4 (+) T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2016; 22 (9) : 991–993. <https://doi.org/10.1038/nm.4148> 40
- Health Measures. PROMIS Fatigue Scoring Manual. Available at http://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/PROMIS_Fatigue_Scoring_Manual.pdf. 2019. Accessed January 27, 2020.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for t 50

he classification of systemic lupus erythematosis. *Arthritis Rheum.* 1997; 40 (9) : 1725. <https://doi.org/10.1002/art.1780400928>

Isenberg DA, Petri M, Kalunian K, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosis: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75 (2) : 323-331. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207653>

Kalunian K, Urowitz M, Isenberg D, et al. Clinical trial parameters that influence outcomes in lupus trials that use the systemic lupus erythematosus responder index. *Rheumatology (Oxford).* 2018; 57 (1) : 125-133. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ke x368>

Merrill JT, van Vollenhoven RF, Buyon JP, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab, a monoclonal antibody to B-cell activating factor, in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-2, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75 (2) : 332-340. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207654>

Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011; 377 (9767) : 721-731. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61354-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61354-2)

Ohl K, Tenbrock K. Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. *Eur J Immunol.* 2015; 45 (2) : 344-355. <https://doi.org/10.1002/eji.201344280>

Oezel F, Argon G. The effects of fatigue and pain on daily life activities in systemic lupus erythematosus. *Agri.* 2015; 27 (4) : 181-189. <https://doi.org/10.5505/agri.2015.38278>

Rosenzweig M, Lorenzon R, Cacoub P, et al. Immunological and clinical effects of low-dose interleukin-2 across 11 autoimmune diseases in a single, open clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78 (2) : 209-217. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-21422>

10

20

30

40

50

9

Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):391–397. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1303>

Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271–1277.

van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. *Lancet*. 2018;392(10155):1330–1339. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32167-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32167-6)

von Spee-Mayer C, Siegert E, Abdirama D, et al. Low-dose interleukin-2 selectively corrects regulatory T cell defects in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1407–1415. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207776>

Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10143):222–231. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31363-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31363-1)

Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473–483.

Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, et al. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2107–2116. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207841>

Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Avina-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observat

10

20

30

40

50

ional studies. Arthritis Care Res (Hoboken)
). 2014; 66 (4) : 608-616. <https://doi.org/10.1002/acr.22173>

【0473】

用語

本開示の特定の特徴の説明及び特許請求では、特に断りのない限り、以下に記載する定義に従って下記の用語を使用する。

【0474】

単位用量は、単回投与又は指示された単回投与で患者に投与される薬剤の量である。単位用量という用語が実施形態で使用される場合、本開示は、単位用量に従う医薬（単位用量）組成物も提供することを示すことが理解されるであろう。

【0475】

用語 Q 1 W は、1 週間に 1 回の投与を指し、Q 2 W は、2 週間に 1 回の投与を指し；Q 3 W は、3 週に 1 回の投与を指し；Q 4 W は、4 週間に 1 回の投与を指し；Q 6 W は、6 週間に 1 回の投与を指し；Q 8 W は、8 週間に 1 回の投与を指し；Q 1 2 は、1 2 週間に 1 回の投与を指し；Q 2 4 W は、2 4 週間に 1 回の投与を指し；Q 3 6 W は、3 6 週間に 1 回の投与を指し；Q 4 8 W は、4 8 週間に 1 回の投与を指し；Q 5 2 W は、5 2 週間に 1 回の投与を指す。当業者は、週数に変更された場合又は指示された間隔が例えば 1 年である場合、他の用語が同様の意味を有することを認識し、理解するであろう。

【0476】

「維持用量」は、導入用量処置後に患者に投与される用量である。維持用量は、治療される自己免疫疾患のマーカ的良好な応答などの所望の治療反応を維持するために投与されるレズペガルデスロイキンの量である。維持用量は、導入用量と比較して、レズペガルデスロイキンの量が同じであるか又はより少ない用量であり得る。

【0477】

本明細書で使用され、記載される「選択的」という用語は、誘導された免疫細胞の特徴、即ち免疫シグナル応答をいくつかの点で具現化するが、他の点で具現化しない *in vivo* 免疫応答を指す。特に、Treg 誘導及び／又は活性化に関して「選択的」とは、Treg 細胞数の増加（CD 25 高及びフローサイトメトリーによる総数）並びに／又はICOS、若しくはKi 67、若しくはStat 5などの活性化の1つ若しくは複数のマーカによって示されるようなTreg 活性化状態の増加を指し、且つ／或いは活性化は、特定の他の免疫応答は欠如しているが、下流で誘導される免疫抑制応答及び／又は誘導される免疫寛容応答を指す。これに関して、「選択的Treg 誘導」とは、記載されるようなTreg の免疫応答であって、同時に有意な及び／又は臨床的に重要なエフェクターT細胞及び関連する免疫学的活性化応答が欠如した免疫応答を指す。有意な及び／又は臨床的に重要なエフェクターT細胞及び関連する免疫活性化応答としては、例えば、CD 4 陽性Tエフェクター細胞、及び／又はCD 8 陽性Tエフェクター細胞増殖、及び／又はICOS若しくはKi 67などの活性化マーカ又は他の周知のエフェクター免疫応答が挙げられる。他のエフェクター免疫応答シグナルとしては、例えば、「サイトカインシンドローム」として知られているもの及び／又はIL-5、INF γ 、IL-6、IFN α 、IL-17、IL-22、IL-19など、特定の炎症性サイトカインの上昇が挙げられる。選択的Treg 刺激は、平均Treg : Tcon比にも反映され得る。好ましくは、本明細書に記載のRUR-IL-2又はRUR20kD-IL-2関連組成物に応答して達成される平均Treg : Tcon比は、少なくとも5倍、好ましくは7倍、より好ましくは10倍以上である。

【0478】

本明細書で使用される用語「PEG化度」は、個別のアルデスロイキンポリペプチドのアミノ基に共有結合した安定なPEG置換基の数を指す。

【0479】

本明細書で使用される「約」という用語は、記載される数値のプラスマイナス10%な

10

20

30

40

50

ど、記載される数値の妥当な近傍の値を意味する。好ましくは、本明細書で使用される「約」又は「およそ」は、所与の量のプラスマイナス5%以内を意味する。

【0480】

本明細書で使用される用語「n」は、1及び2及び3である」とは、本明細書に記載されるように、混合物がジ-PEG化及びトリ-PEG化コンジュゲートを含む、IL-2コンジュゲートの混合物を指す。

【0481】

「制御性T細胞」又は「Treg」という用語は、CD4+FoxP3+CD25^{bright}表現型などT細胞を指す。（例えば、Jeffrey A. Bluestone及びQizhi Tang, Treg cells—the next frontier of cell therapy, Science, 12 October 2018—Vol. 362 Issue 6411, p154–155を参照されたい）。

【0482】

「Tcon」又は「通常型T細胞」という用語は、 $\alpha\beta$ T細胞受容体（TCR）並びに共受容体CD4又はCD8を発現し、Tヘルパー細胞機能及び細胞傷害性T細胞エフェクター機能など、確立された適応免疫エフェクター機能を実施するTリンパ球を指す。例えば、Tconは、CD4⁺CD25⁻ナイーブ通常型T細胞を指す。

【0483】

「エフェクターT細胞（Teff）」は、当業者に周知であるように、ヘルパーT細胞、細胞傷害性T細胞などのCD4⁺及びCD8⁺細胞エフェクター表現型を指す。「ナチュラルキラー細胞」、「K細胞」又は「キラー細胞」としても知られる「NK細胞」は、リンパ球（白血球）の一種であり、自然免疫系の構成要素である。NK細胞は、腫瘍及びウイルス感染細胞の宿主拒絶に主要な役割を果たしている。

【0484】

「IL-2中間体」とは、IL-2ポリペプチド、特にアルデスロイキンを指す。「RUR_{20kD}-IL-2」は、IL-2 PEGコンジュゲートを指し、IL-2部分は、本明細書に記載されるようなアルデスロイキンであり、PEG部分は、本明細書に記載の通りである。RUR_{20kD}-IL-2組成物は、一般に、化学名（1,3-ビス（メトキシポリ（エチレングリコール）_{10kD}カルバモイル）-2-プロパノキシ）-4-ブタンアミド）インターロイキン-2）と呼ばれることもあるが、これは、組成物を完全に表すわけではないことが認識される。本明細書で使用される場合、アルデスロイキンは、125-レーセリン-2-133インターロイキン-2、即ち大腸菌（E. coli）で発現される組換え非グリコシル化インターロイキン-2を指す。アルデスロイキンのアミノ酸配列を図2に示す。当業者に周知の他の宿主系で発現されるアルデスロイキンも、本明細書で使用される用語の意味に含まれる。

【0485】

本明細書で使用される用語「IL-2」は、ヒトIL-2活性を有する部分を指す。用語「IL-2部分」は、分岐ポリエチレングリコール部分に結合する前のIL-2部分並びに共有結合後のIL-2部分を指す。元のIL-2部位が、本明細に記載の分岐ポリエチレングリコールポリマーなどのポリエチレングリコールポリマーに結合している場合、IL-2部位は、ポリエチレングリコール部位への連結に関連する1つ又は複数の共有結合の存在によりわずかに変化することが理解されるであろう。別の分子に結合したIL-2部分のこのように若干改変された形態は、本明細書ではIL-2部分の「残基」と称される。IL-2の残基に関連して、「残基」という用語は、本明細書に式で示されるように、ポリエチレングリコールのようなポリマーとの共有結合後、1つ又は複数の共有結合部位に残存するIL-2分子の部分を意味する。典型的には、結合部位は、IL-2中のリジンの11個のアミン基の1つであろう。

【0486】

未修飾IL-2がポリエチレングリコールなどのポリマーに結合される場合、IL-2は、ポリマーへの連結に関連する1つ又は複数の共有結合の存在のために、若干改される

10

20

30

40

50

ことが理解されるであろう。分岐 PEG 部分のような別の分子に結合した IL-2 のこの若干改変された形態は、いくつかの実例では IL-2 の「残基」と呼ばれるか又は単に「IL-2」などと呼ばれることもあるが、このようなポリマーコンジュゲートに含まれる IL-2 は、各々が分岐 PEG 部分を IL-2 に連結する 1 つ又は複数の共有結合の存在のために若干改変されていることを理解されたい。「高次 PEG 化 IL-2 コンジュゲート」という用語は、テトラ PEG コンジュゲート若しくはペンタ PEG コンジュゲート又は 11 PEG 部分までのコンジュゲートを指す。好ましくは、「高次 PEG 化 IL-2 コンジュゲート」は、テトラ PEG コンジュゲート又はペンタ PEG コンジュゲートを指す。

【0487】

例えば、国際特許公開 2012/065086 号パンフレットに記載されている配列番号 1～4 のいずれか 1 つに対応するアミノ酸配列を有するタンパク質は、例示的な IL-2 タンパク質であり、それと実質的に相同な任意のタンパク質又はポリペプチドも同様である。実質的に相同という用語は、特定の対象配列、例えば変異体配列が 1 つ又は複数の置換、欠失又は付加によって参照配列から変化するが、その正味の効果は、参照配列と対象配列との間の有害な機能的非類似をもたらさないことを意味する。本明細書における目的のために、95%を超える相同性、同等の生物学的活性（生物学的活性の強度は必ずしも同等ではない）及び同等の発現特性を有する配列は、実質的に相同であるとみなされる。相同性を決定する目的のために、成熟配列の短縮は無視するべきである。本明細書で 사용되는場合、用語「IL-2」は、例えば、部位特異的変異誘発によって意図的に又は突然変異によって偶然に改変されたこのようなタンパク質を含む。これらの用語は、1～6 個の追加のグリコシル化部位を有するアナログ、タンパク質のカルボキシ末端に少なくとも 1 個の追加のアミノ酸も有し、追加のアミノ酸としては、少なくとも 1 つのグリコシル化部位及び少なくとも 1 つのグリコシル化部位を含むアミノ酸配列を有する類似体がある。この用語は、天然及び組換えにより産生された部位の両方を含む。さらに、IL-2 は、ヒト供給源、動物源及び植物源から得ることができる。1 つの例示的な IL-2 は、アルデスロイキンと呼ばれるヒト組換え IL-2 である（図 2 を参照されたい）。本明細書に記載されるように、長時間作用性 IL-2 R アゴニストと言うとき、その薬学的に許容される塩形態を包含することを意味する。

【0488】

本明細書に記載の RUR-IL-2 又は RUR_{20kD}-IL-2 関連組成物は、ある点では長時間作用型薬剤である。本明細書で提供される RUR-IL-2 又は RUR_{20kD}-IL-2 関連組成物に関して、長時間作用性とは、修飾されていない同じ IL-2 R アゴニスト（例えば、アルデスロイキン又は他の適切なインターロイキン-2 配列）よりも長い血漿中循環半減期を有する、上記の組成物を指す。例えば、比較アゴニストは、ポリエチレングリコール部分などの 1 つ又は複数の水溶性ポリマー部分への共有結合により修飾されておらず、同じ対象にタンパク質等価用量の IL-2 R アゴニストを投与して比較され、同じ薬物動態解析により評価される。

【0489】

本明細書で使用する「PEG」又は「ポリエチレングリコール」は、任意の水溶性ポリ（エチレンオキシド）を包含することを意味する。別段の指示がない限り、PEG ポリマー又はポリエチレングリコールは、実質的に全ての（好ましくは全ての）単量体サブユニットがエチレンオキシドサブユニットであるものであるが、ポリマーは、例えば、共役のための別個の末端キャッピング部分又は官能基を含み得る。本開示で使用するための PEG ポリマーは、末端酸素が例えば合成変換中に置換されたか否かに応じて、以下の 2 つの構造：「-(CH₂CH₂O)_n-」又は「-(CH₂CH₂O)_{n-1}CH₂CH₂-」の 1 つを含む。記載される場合、PEG ポリマーについて、変数 (n) は、約 3～4000 の範囲であり得、末端基及び PEG 全体の構造は、変化し得る。好ましくは、PEG は、本明細書で詳細に説明されるような特定の意味を有する。

【0490】

「分岐した」とは、ポリマーの形状又は全体的構造に関して、分岐点又は中心構造特徴から延びる2つ以上のポリマー「アーム」若しくは「鎖」を有するポリマーを指す。一例として、例示的なPEG試薬であるmPEG2-ブタン酸、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル（1,3-ビス（メトキシポリ（エチレングリコール）カルバモイル）-2-プロパノキシ）-4-スクシンイミジルブタノエート）は、2本の直鎖状PEG鎖からなる分岐ポリエチレングリコールポリマーであり、線状PEG鎖は、それぞれカルバメート結合（ $\sim\text{NHCO(O)}\sim$ ）を介して中央のプロピル基の1-及び3-炭素に共有結合しており、そこからオキシブタノエートスクシンイミジルエステルが延びる。

【0491】

PEGのような水溶性ポリマーに関連する分子量は、数（公称）平均分子量又は重量平均分子量のいずれかとして表すことができる。特に断りのない限り、本明細書で分子量と言う場合には全て公称平均分子量を指す。数平均及び重量平均のいずれの分子量測定も、ゲル浸透クロマトグラフィー、ゲル濾過クロマトグラフィー又は他の液体クロマトグラフィー技術を使用して測定することができる。分子量値を測定するための他の方法も使用することができ、例えば数平均分子量を決定するための末端基分析若しくは束一的性質（例えば、凝固点降下、沸点上昇若しくは浸透圧）の測定の使用又は重量平均分子量を決定するための光散乱技術、超遠心分離若しくは粘度測定の使用がある。ゲル濾過クロマトグラフィーは、分岐ポリマーの平均分子量を測定するためによく使用される。PEGポリマーは、典型的には多分散性（即ちポリマーの数平均分子量と重量平均分子量とが等しくない）であり、好ましくは約1.2未満、より好ましくは約1.15未満、さらに好ましくは約1.10未満、さらに好ましくは約1.05未満、最も好ましくは約1.03未満という低い多分散性値を有する。

【0492】

「安定な」連結又は結合とは、水中で実質的に安定した化学結合、即ち生理的条件下において、長期間にわたって感知可能な程度に加水分解を受けない化学結合を指す。加水分解的に安定な結合の例としては、概して、炭素-炭素結合（例えば、脂肪族鎖）、エーテル、アミド、アミンなどが挙げられるが、これらに限定されない。一般に、安定な結合とは、生理的条件下で1日当たり約1～2%未満の加水分解速度を示すものである。代表的な化学結合の加水分解率は、ほとんどの標準的な化学の教科書に記載されている。

【0493】

本明細で使用される場合、単数形の「1つの（a）」「1つの（an）」及び「その」は、文脈上明らかに別の指示がない限り、複数の指示対象を含む。

【0494】

「実質的に」又は「本質的に」とは、反対の記載がない限り、ほぼ完全又は完全を意味し、例えば所与の量の95%以上を意味する。

【0495】

用語「患者」は、本明細書で使用される場合、ヒト患者を指す。特定の実施形態では、患者は、本開示の組成物の投与から利益を得ると考えられる自己免疫状態などの疾患、障害又は状態をさらに有することを特徴とする。

【0496】

本明細書で使用される用語「治療」又は「治療すること」は、症状及びその状態の合併を治すか又は緩和する目的のための、本開示の組成物の投与が指示される状態を有する患者の管理及び医療を指す。治療は、症状若しくは合併症の発症の予防、症状若しくは合併症の緩和又は疾患、状態若しくは障害、例えば自己免疫疾患などの排除のために、それを必要とする患者に本開示の組成物を投与することを含む。好ましくは、治療は、免疫抑制及び／又は寛容をもたらすために、それを必要とする患者に本開示の組成物を投与することを含む。治療を受ける患者は、動物であり、好ましくはヒトである。本明細書で使用される投与は、患者が組成物を摂取する場合及び／又は患者が組成物を摂取するように指示される場合のいずれも含む。

【0497】

「薬学的に有効な量」及び「薬理的に有効な量」並びに「治療に有効な量」及び「生理学的に有効な量」という語句は、本明細書で互換的に使用され、血流中又は標的組織中の物質の所望のレベルを達成するために必要とされる、本明細書に記載の R U R 2 0 k D - I L - 2 及び関連組成物の量を指す。正確な量は、例えば、治療しようとする特定の状態、意図される患者集団、個々の患者の考慮事項、投与しようとする治療組成物の成分及び物理的特性など、多数の要因に依存する。

【0498】

実施例 5

中等症～重症アトピー性皮膚炎を有する成人患者の治療における L Y 3 4 7 1 8 5 1 (N K T R - 3 5 8) の有効性を評価するための第 2 相、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、52 週間試験

10

全体的デザイン

本試験は、下記投与計画を用いて、中等症～重症アトピー性皮膚炎を有する成人患者を対象とした 16 週間の導入期間中、プラセボと比較して皮下投与 (S C) L Y 3 4 7 1 8 5 1 の有効性を評価すると共に、その安全性を記述する、第 2 相、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、外来用量設定試験である：

2 週間毎に L Y 3 4 7 1 8 5 1 1 8 0 0 μ g (Q 2 W)

4 週間毎に L Y 3 4 7 1 8 5 1 1 8 0 0 μ g (Q 4 W)

Q 2 W で L Y 3 4 7 1 8 5 1 9 0 0 μ g、及び

プラセボのみ。

20

【0499】

本明細書に記載されるアトピー性皮膚炎患者の試験は、生物製剤の使用経験があるアトピー性皮膚炎患者を含むように変更することができ、例えば、試験の対象は、例えば、75%が生物製剤の使用経験があるアトピー性皮膚炎患者（例えば、デュピルマブの使用経験がある患者）で、25%が生物製剤の使用が未経験のアトピー性皮膚炎患者である。前述した群の数及び比率は、所望の試験デザインに基づいて変更することができる。本明細書に記載のアトピー性皮膚炎患者の試験は、J A K 阻害剤経験アトピー性皮膚炎患者を含むように変更することができ、例えば、この場合、試験の対象は、例えば 75%が J A K 阻害剤（例えば、アプロシチニブ又はウパダシチニブ）の使用経験があるアトピー性皮膚炎患者で、25%が J A K 使用未経験のアトピー性皮膚炎患者である。前述した群の数及び比率は、所望の試験デザインに基づいて変更可能である。

30

【0500】

E A S I - 2 5 反応を達成しない参加者に対しては、第 8 週から局所レスキュー療法が許可される。

【0501】

盲検化 28 週維持治療期間は、第 16 週に投与される用量から開始する。第 16 週に少なくとも E A S I - 5 0 反応を有する参加者は、以下に列挙されるように、維持投与計画に再割り当てされる。

【0502】

40

【表 19】

この導入レジメンに当初ランダム化された 第 16 週レスポナー...	この維持レジメンに再割り当てされる:
LY3471851 1800 µg Q2W	LY3471851 1800 µg Q4W 又は LY3471851 1800 µg Q12W への比 1:1 の再ランダム化により
LY3471851 1800 µg Q4W	LY3471851 1800 µg Q4W 又は LY3471851 1800 µg Q12W への比 1:1 の再ランダム化により
LY3471851 900 µg Q2W	LY3471851 900 µg Q4W
プラセボ	LY3471851 1800 µg Q4W

10

【0503】

参加者は、第 16 週に E A S I - 5 0 反応が得られなかった場合、第 8 週から第 16 週までのいずれかの時点でレスキュー療法を受けた場合又は第 20 週、第 24 週、第 28 週、第 32 週に E A S I - 2 5 反応が得られなかった場合、「エスケープ療法」として L Y 3 4 7 1 8 5 1 1 8 0 0 µ g Q 4 W を投与される。エスケープ療法は、維持期間の最後の投与来院まで実施される。第 36 週以降に E A S I - 5 0 反応を達成しない場合、いずれの試験介入を受けた参加者も投与を中止する。少なくとも 1 回用量のエスケープ療法を受けた参加者は、第 16 週以降のいずれかの時点で E A S I - 5 0 反応を達成しない場合、試験を中止する。

20

【0504】

要約すると、本試験には 4 つの期間があり、合計試験期間は、スクリーニングを含めて約 54 ～ 57 週間である：

30

スクリーニング：第 0 週（来院 2）のランダム化の 15 日～35 日前まで

治療期間－導入：第 0 週（来院 2）のランダム化から第 16 週（来院 10）の評価まで

治療期間－維持：第 16 週の用量投与から第 44 週（来院 17）の評価まで。

治療後フォローアップ：2 回の来院、最後の来院はランダム化から 52 週間後（第 40 週目に投与された最後の用量から 12 週間後）。

【0505】

アトピー性皮膚炎（A D）を含む様々な自己免疫疾患及び炎症性皮膚疾患では、T r e g 細胞の増殖及び生存が損なわれる。L Y 3 4 7 1 8 5 1（N K T R - 3 5 8 としても知られる）は、T r e g の増殖及び活性化を促進する能力を有する。

40

【0506】

本試験の目的は、中等症～重症 A D を有する成人参加者を対象に、プラセボと比較した L Y 3 4 7 1 8 5 1 の様々な皮下投与（S C）レジメンによる治療後の A D 徴候及び症状の改善を測定することである。

【0507】

合計試験期間は、スクリーニング及び治療後のフォローアップ期間を含め、約 54 ～ 57 週間である。

【0508】

治療は、ランダム化来院時（第 0 週）に投与された初回用量から維持期間の最終投与（第 40 週）まで行われる。

【0509】

50

来院頻度は、ランダム化から第16週までは2週間毎、それ以降では4週間毎である。

【0510】

試験集団：

本試験集団は、18歳～70歳の成人男性又は女性を含み、以下により測定される通り、中等症～重症のADと診断された患者を含む：

湿疹面積及び重症度指数スコア ≥ 16 、

治験責任医師による全般的評価スコア ≥ 3 、及び

罹患した体表面積 $\geq 10\%$ 。

【0511】

他の主な参加基準は、以下の通りである：

ボディマス指数（BMI）が $17.0 \sim 45.0 \text{ kg/m}^2$ （両端の値を含む）

全身療法の候補者であり、局所療法に対する不十分な反応の医療歴又は不耐容性の医療歴がある

試験期間中毎日少なくとも1種のエモリエント剤を使用することに同意する。

【0512】

主な除外基準は、以下を含む：

乾癬、皮膚狼瘡及びヘルペス性湿疹などの他の皮膚疾患

ランダム化前の指定されたウォッシュアウト期間中のAD治療：

生物製剤、半減期5週間又は12週間；光線療法、全身性コルチコステロイド又は全身性免疫調節薬、4週間；外用薬、2週間

の使用

試験期間中、禁止されている併用薬による治療を必要とすることが予想される

妊娠しているか又は試験期間中に妊娠する意思がある

既往歴又は現在の重篤な病状のために、試験参加に適さない。

【0513】

参加者の約80%がこれまでにデュピルマブを受けたことがない（デュピルマブ使用未経験者）と予想される。

【0514】

参加者の数

約300人の参加者が試験介入群にランダム化される。

【0515】

介入群及び期間：

本試験は、スクリーニングを含め、約54～57週間の合計試験期間にわたって4つの期間を含む。これらは、第0週のランダム化から第16週までの治療群である：

2週間毎にLY3471851 1800 μ （Q2W）

4週間毎にLY3471851 1800 μ （Q4W）

2週間毎にLY3471851 900 μ g（Q2W）、及び

プラセボのみ。

【0516】

EASI-25反応を達成しない参加者には、第8週から局所レスキュー療法の開始が許可される。

【0517】

第16週に、プラセボのみの導入群の参加者は、LY3471851 1800 μ g Q4Wに割り当てられる。他の参加者は、下記の治療群に再割り当て又は再ランダム化される：

LY3471851 1800 μ g Q4W

12週間毎（Q12W）にLY3471851 1800 μ g、及び

LY3471851 900 μ g Q4W。

【0518】

維持投与は、第40週まで継続される。

10

20

30

40

50

【0519】

参加者は、

第16週にEASI-50反応を達成しなかった場合、又は

第16週から第32週までのいずれかの時点でEASI-25反応を達成しなかった場合、「エスケープ療法」としてLY3471851 1800 µg Q4Wを受ける。

【0520】

エスケープ療法は、維持期間の最後の投与来院まで投与される。

【0521】

試験スキーマを図12A及びBに示す。

【0522】

【表1-2-1】

活動スケジュール (SoA)

表 1. JIP-MC-KFAE 試験のスクリーニング及び導入治療期間											
注: 全ての活動が来院許容差の範囲内で完了する限り、来院1処置は2日以上かけて実施することができる。											
治療期間中の最後の来院前に発生した早期中止については、表3のEDVに記載される活動を参照のこと。											
	スクリーニング	治療期間-導入									
来院回数	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	コメント
ランダム化からの週数	—	—	2	4	6	8	10	12	14	16	
試験日	—	1	15	29	43	57	71	85	99	113	
来院許容差 (日)	V2 前の 35~15	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	アクチグラフィーに参加しない参加者の場合、V1とV2の間隔は、35~3日である。
来院時の絶食		X								X	絶食指示を参照のこと。
インフォームドコンセント	X										プロトコルに基づく検査又は処置の実施前に、ICFに署名する必要がある。

【0523】

【表 1 - 2 - 2】

表 1. JIP-MC-KFAE 試験のスクリーニング及び導入治療期間 注: 全ての活動が来院許容差の範囲内で完了する限り、来院 1 処置は 2 日以上かけて実施することができる。 治療期間中の最後の来院前に発生した早期中止については、表 3 の EDV に記載される活動を参照のこと。											
	スクリーニング	治療期間-導入									
来院回数	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	コメント
ランダム化からの週数	—	—	2	4	6	8	10	12	14	16	
試験日	—	1	15	29	43	57	71	85	99	113	
来院許容差 (日)	V2 前の 35~15	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	アクチグラフィーに参加しない参加者の場合、V1 と V2 の間隔は、35~3 日である。
来院時の絶食		X								X	絶食指示を参照のこと。
参加及び除外基準、審査及び確認	X	X									参加基準及び除外基準は、治療割り当て及び初回用量投与前に確認すること。
個体群統計学	X										民族(米国のみ)、誕生日、性別(性)、人種を含む。
既往症及び病歴	X										進行中の全ての疾患及び関連する過去の病歴を収集すること。
事前に指定された病歴(適応症及び注目すべき病歴)	X										事前に指定された病歴は、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー、喘息、鬱病、及び不眠症を含む。
適応症に対する前治療	X										関連する前治療は、デュピルマブを含むが、これに限定されない。ベースラインから 1 年以内の全ての外用薬、及これまでの全ての生物学的/全身療法を含む。

【 0 5 2 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 - 3】

表 1. JIP-MC-KFAE 試験のスクリーニング及び導入治療期間											
注: 全ての活動が来院許容差の範囲内で完了する限り、来院 1 処置は 2 日以上かけて実施することができる。											
治療期間中の最後の来院前に発生した早期中止については、表 3 の EDV に記載される活動を参照のこと。											
	スクリーニング	治療期間-導入									
来院回数	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	コメント
ランダム化からの週数	—	—	2	4	6	8	10	12	14	16	
試験日	—	1	5	9	13	17	21	25	29	33	
来院許容差 (日)	V2 前の 35~15	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	アクチグラフィーに参加しない参加者の場合、V1 と V2 の間隔は、35~3 日である。
来院時の絶食		X								X	絶食指示を参照のこと。
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	レスキュー療法及びバックグラウンドエモリエント剤を含め、薬剤についてデータを収集する。
有害事象 (AE)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
フィジカル評価											
身長	X										
体重	X									X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	脈拍、血圧、呼吸数、及び体温を含む。参加者が少なくとも 5 分間座ってから測定する。
人間ドック	X										臨床的に必要とされない限り、人間ドックは、骨盤内、直腸、及び乳房診察を除外する。結核(TB)の危険因子、並びに活動性 TB の徴候や症状(末梢リンパ節の評価を含む)を評価する。

【 0 5 2 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 - 4】

表 1. J1P-MC-KFAE 試験のスクリーニング及び導入治療期間										
注: 全ての活動が来院許容差の範囲内で完了する限り、来院 1 処置は 2 日以上かけて実施することができる。										
治療期間中の最後の来院前に発生した早期中止については、表 3 の EDV に記載される活動を参照のこと。										
	スクリーニング	治療期間-導入								
来院回数	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10
ランダム化からの週数	—	—	2	4	6	8	10	12	14	16
試験日	—	1	15	29	43	57	71	85	99	113
来院許容差 (日)	V2 前の 35~15	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3
来院時の絶食		X								X
症状に基づくフィジカルアセスメント		X							X	
12-誘導 ECG	X									X
胸部 X 線 ([CXR]、PA、必要であれば側面像も)	X									
参加者教育及び用品										
日誌に関する指導	X								X	

【 0 5 2 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 - 5】

表 1. JIP-MC-KFAE 試験のスクリーニング及び導入治療期間 注: 全ての活動が来院許容差の範囲内で完了する限り、来院 1 処置は 2 日以上かけて実施することができる。 治療期間中の最後の来院前に発生した早期中止については、表 3 の EDV に記載される活動を参照のこと。											
	スク リー ニン グ	治療期間-導入									
来院回数	V1	V 2	V 3	V 4	V 5	V 6	V 7	V 8	V 9	V1 0	コメント
ランダム化からの週数	—	—	2	4	6	8	10	12	14	16	
試験日	—	1	5	9	13	17	21	25	29	33	
来院許容差(日)	V2 前の 35~ 15	—	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	±3	アクチグラフィーに参加しない参加者の場合、V1とV2の間隔は、35~3 日である。
来院時の絶食		X								X	絶食指示を参照のこと。
アクチグラフィー	X				X				X		参加する施設で患者の任意選択。
参加者日誌(電子)											
日誌の配付	X										毎日の収集のために以下を含む:ADSS、かゆみ NRS、PGI-S-AD、皮膚疼痛、及び該当する場合は TCS 質問。
日誌順守のチェック		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
日誌の返却		X									ランダム化について適格性でなかった(スクリーニング不合格)参加者の日誌を回収する。
患者報告アウトカム(電子)											臨床医が実施する評価の前に完了する。
DLQI	X	X		X		X		X		X	
POEM	X	X		X		X		X		X	
HADS		X		X		X		X		X	

【 0 5 2 7 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 - 6】

表 1. JIP-MC-KFAE 試験のスクリーニング及び導入治療期間											
注: 全ての活動が来院許容差の範囲内で完了する限り、来院 1 処置は 2 日以上かけて実施することができる。											
治療期間中の最後の来院前に発生した早期中止については、表 3 の EDV に記載される活動を参照のこと。											
	スクリーニング	治療期間-導入									
来院回数	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	コメント
ランダム化からの週数	—	—	2	4	6	8	10	12	14	16	
試験日	—	1	15	29	43	57	71	85	99	113	
来院許容差 (日)	V2 前の 35~15	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	アクチグラフィーに参加しない参加者の場合、V1 と V2 の間隔は、35~3 日である。
来院時の絶食		X								X	絶食指示を参照のこと。
SCORAD (患者分)	X	X		X		X		X		X	
臨床医が実施する評価 (電子)											
EASI	X	X		X		X	X	X	X	X	
vIGA-AD	X	X		X		X		X		X	
SCORAD (臨床医分)	X	X		X		X		X		X	
臨床医が実施する評価 (紙)											
C-SSRS スクリーニング/ベースライン	X										観念及び行動のカテゴリーの評価についてのみ改変。
最後の評価以降の C-SSRS		X		X		X		X		X	観念及び行動のカテゴリーの評価についてのみ改変。
フィッツパトリック (Fitzpatrick) のスキンタイプ		X									

【 0 5 2 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 - 7】

表 1. JIP-MC-KFAE 試験のスクリーニング及び導入治療期間 注: 全ての活動が来院許容差の範囲内で完了する限り、来院 1 処置は 2 日以上かけて実施することができる。 治療期間中の最後の来院前に発生した早期中止については、表 3 の EDV に記載される活動を参照のこと。											
	スク リー ニン グ	治療期間-導入									
来院回数	V1	V 2	V 3	V 4	V 5	V 6	V 7	V 8	V 9	V1 0	コメント
ランダム化からの週数	—	—	2	4	6	8	10	12	14	16	
試験日	—	1	15	29	43	57	71	85	99	113	
来院許容差 (日)	V2 前の 35～ 15	—	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	±3	アクチグラフィーに参加しない参加者の場合、V1 と V2 の間隔は、35～3 日である。
来院時の絶食		X								X	絶食指示を参照のこと。
臨床検査及びサンプル採取											特に指定のない限り、投与前に採取する。
血液学	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
臨床化学	X	X		X		X		X		X	
脂質パネル		X								X	
尿検査	X	X								X	
推定糸球体濾過量 (eGFR)	X										CKD-EPI クレアチニン式 (2021)を用いて算出。
血清妊娠検査	X										
尿妊娠検査(現地)		X		X		X		X		X	WOCBP の場合、妊娠検査を実施し、その結果を投与前に得られるようにしなければならない。月経が遅れている若しくは臨床的に妊娠が疑われる場合、又は現地の法律若しくは規則により必要な場合は、試験期間中いつでも追加の妊娠検査を実施すること。

【 0 5 2 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 - 8】

表 1. JIP-MC-KFAE 試験のスクリーニング及び導入治療期間											
注: 全ての活動が来院許容差の範囲内で完了する限り、来院 1 処置は 2 日以上かけて実施することができる。											
治療期間中の最後の来院前に発生した早期中止については、表 3 の EDV に記載される活動を参照のこと。											
	スクリーニング	治療期間-導入									
来院回数	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	コメント
ランダム化からの週数	—	—	2	4	6	8	10	12	14	16	
試験日	—	1	15	29	43	57	71	85	99	113	
来院許容差 (日)	V2 前の 35~15	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	アクチグラフィーに参加しない参加者の場合、V1 と V2 の間隔は、35~3 日である。
来院時の絶食		X								X	絶食指示を参照のこと。
卵胞刺激ホルモン(FSH)	X										任意選択;閉経後状態を確認するため、WNOCBPと考えられる女性にのみ実施する。
総免疫グロブリン E (IgE)		X				X				X	
インターロイキン 19 (IL-19)		X	X	X		X		X		X	
TARC		X	X	X		X		X		X	
ペリオスチン		X	X	X		X		X		X	
リンパ球サブセット (フローサイトメトリー)		X						X		X	サンプルは、最少約 60~100 人の参加者から採取する。
TB 検査	X										来院 1 で PPD を適用した参加者は、適用

【 0 5 3 0 】

【表 1 - 2 - 9】

表 1. JIP-MC-KFAE 試験のスクリーニング及び導入治療期間										
注: 全ての活動が来院許容差の範囲内で完了する限り、来院 1 処置は 2 日以上かけて実施することができる。										
治療期間中の最後の来院前に発生した早期中止については、表 3 の EDV に記載される活動を参照のこと。										
	スクリーニング	治療期間-導入								
来院回数	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10
ランダム化からの週数	—	—	2	4	6	8	10	12	14	16
試験日	—	1	15	29	43	57	71	85	99	113
来院許容差(日)	V2 前の 35~15	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3
来院時の絶食		X								X
HIV スクリーニング検査	X									
C 型肝炎ウイルス (HCV) スクリーニング検査	X									

10

20

30

40

【 0 5 3 1 】

50

【表 1 - 2 - 1 0】

表 1. J1P-MC-KFAE 試験のスクリーニング及び導入治療期間											
注: 全ての活動が来院許容差の範囲内で完了する限り、来院 1 処置は 2 日以上かけて実施することができる。											
治療期間中の最後の来院前に発生した早期中止については、表 3 の EDV に記載される活動を参照のこと。											
	スクリーニング	治療期間-導入									
来院回数	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	コメント
ランダム化からの週数	—	—	2	4	6	8	10	12	14	16	
試験日	—	1	15	29	43	57	71	85	99	113	
来院許容差 (日)	V2 前の 35~15	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	アクチグラフィーに参加しない参加者の場合、V1 と V2 の間隔は、35~3 日である。
来院時の絶食		X								X	絶食指示を参照のこと。
B 型肝炎ウイルス (HBV) スクリーニング検査	X										HBsAg 陰性且つ抗 HBc 陽性の参加者は、スクリーニング時に HBV DNA を実施する。抗 HBc 陽性且つ HBV DNA 陰性の参加者は、登録に適合性となり得るが、HBV DNA モニタリングを受けなければならない。
HBV DNA	X							X			スクリーニング時に抗 HBc 陽性の参加者のみ。
薬物動態 (PK) サンプル		X	X	X		X		X		X	投与が予定されている場合、投与前にサンプルを採取する。過敏性事象の発症に関連して指定された時点に追加のサンプルを採取する。
免疫原性 (ADA) サンプル		X	X	X				X		X	投与が予定されている場合、投与前にサンプルを採取する。過敏性事象の発症に関連して指定された時点に追加のサンプルを採取する。

【 0 5 3 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 - 1 1】

表 1. J1P-MC-KFAE 試験のスクリーニング及び導入治療期間 注: 全ての活動が来院許容差の範囲内で完了する限り、来院 1 処置は 2 日以上かけて実施することができる。 治療期間中の最後の来院前に発生した早期中止については、表 3 の EDV に記載される活動を参照のこと。											
	スクリーニング	治療期間-導入									
来院回数	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	コメント
ランダム化からの週数	—	—	2	4	6	8	10	12	14	16	
試験日	—	1	5	9	13	17	21	25	29	33	
来院許容差(日)	V2 前の 35~15	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	アクチグラフィーに参加しない参加者の場合、V1 と V2 の間隔は、35~3 日である。
来院時の絶食		X								X	絶食指示を参照のこと。
生検											参加する施設で患者の任意選択。
皮膚パンチ生検		X		X						X	来院 2 では、病変及び非病変。その他の時点では病変のみ。
非侵襲的皮膚サンプリング(皮膚パッチ)		X	X	X		X				X	サンプルは、試験を通じて合計約 40~60 人の参加者から採取する。
アクチグラフィー											参加する施設で患者の任意選択。
アクチグラフィーデバイスの配付	X				X				X		
アクチグラフィーデバイスの返却		X				X				X	来院 2 でデバイスを返却する前に、最低 14 日間のアクチグラフィーデータを収集すべきである;しかし、14 日未満のデータの収集が来院 2 のプロトコル逸脱とみなされるわけではない。

【 0 5 3 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 - 1 2】

表 1. JIP-MC-KFAE 試験のスクリーニング及び導入治療期間										
注: 全ての活動が来院許容差の範囲内で完了する限り、来院 1 処置は 2 日以上かけて実施することができる。										
治療期間中の最後の来院前に発生した早期中止については、表 3 の EDV に記載される活動を参照のこと。										
	スクリーニング	治療期間-導入								
来院回数	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10
ランダム化からの週数	—	—	2	4	6	8	10	12	14	16
試験日	—	1	5	9	13	17	21	25	29	33
来院許容差 (日)	V2 前の 35~15	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3
来院時の絶食		X								X
スコア化サンプル										
遺伝学サンプル		X								
探索的バイオマーカーサンプル		X	X	X		X		X		X
ランダム化及び投与										
IWRS を用いた来院登録	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IWRS によるランダム化		X								
IWRS による再ランダム化										X
IWRS を介した試験薬の調剤		X	X	X	X	X	X	X	X	X
試験薬の投与		X	X	X	X	X	X	X	X	X

【 0 5 3 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 - 1】

表 2. JIP-MC-KFAE 試験の維持治療期間 注:治療期間中の最後の来院前に発生した早期中止については、表 3 の EDV に記載される活動を参照のこと。								
	治療期間 - 維持							
来院回数	V11	V1 2	V13	V14	V15	V1 6	V17	コメント
ランダム化からの週数	20	24	28	32	36	40	44	
試験日	141	169	197	225	253	281	309	
来院許容差 (日)	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	
来院時の絶食								この期間中絶食の必要はない。
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	レスキュー療法、及びバックグラウンドエモリエント剤を含め、薬剤についてデータを収集する。
有害事象 (AE)	X	X	X	X	X	X	X	ICF 署名後に発生した事象は AE とみなされる。
フィジカル評価								
体重			X					
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	脈拍、血圧、呼吸数、及び体温を含む。参加者が少なくとも 5 分間座ってから測定する。
症状に基づくフィジカルアセスメント			X			X		本スケジュールに示されている通り、並びに参加者の状態及び標準治療に基づき必要に応じて。現地の規則に従って有資格者が実施してもよい。末梢リンパ節の評価を含め、TB の危険因子、並びに活動性 TB の徴候及び症状を評価する。
12-誘導 ECG			X				X	指示に従って現地 ECG を収集
参加者の指導及び供給品								
日誌に関する指導			X					必要に応じて追加の指導を行う。
アクチグラフィ						X		
参加者の日誌(電子)								
日誌順守のチェック	X	X	X	X	X	X	X	
患者報告アウトカム(電子)								臨床医が実施する評価の前に完了する。
DLQI	X	X	X	X	X	X	X	
POEM	X	X	X	X	X	X	X	
HADS	X	X	X	X	X	X	X	
SCORAD (患者分)	X	X	X	X	X	X	X	
臨床医が実施する評価 (電子)								

【 0 5 3 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 - 2】

表 2. JIP-MC-KFAE 試験の維持治療期間								
注: 治療期間中の最後の来院前に発生した早期中止については、表 3 の EDV に記載される活動を参照のこと。								
	治療期間 - 維持							
来院回数	V11	V1 2	V13	V14	V15	V1 6	V17	コメント
ランダム化からの週数	20	24	28	32	36	40	44	
試験日	141	169	197	225	253	281	309	
来院許容差 (H)	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	
来院時の絶食								この期間中絶食の必要はない。
EASI	X	X	X	X	X	X	X	
vIGA-AD	X	X	X	X	X	X	X	
SCORAD (臨床医分)	X	X	X	X	X	X	X	
臨床医が実施する評価 (紙)								
最後の評価以降の C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	観念及び行動のカテゴリーの評価についてのみ改変。
臨床検査及びサンプル採取								特に指定のない限り、投与前に採取する。
血液学	X	X	X	X	X	X	X	
臨床化学	X	X	X	X	X	X	X	
脂質パネル						X		
尿検査						X		
尿妊娠検査(現地)	X	X	X	X	X	X	X	WOCBP の場合、現地の妊娠検査を実施し、その結果を投与前に得られるようにしなければならない。月経が遅れている若しくは臨床的に妊娠が疑われる場合、又は現地の法律若しくは規則により必要な場合は、試験期間中いつでも追加の妊娠検査を実施すること。
総免疫グロブリン E (IgE)						X		
インターロイキン 19 (IL-19)	X	X	X	X		X		
TARC	X	X	X	X		X		
ペリオスチン	X	X	X	X		X		
リンパ球サブセット (フローサイトメトリー)			X			X		サンプルは、最少約 60~100 人の参加者から採取する。
HBV DNA		X			X			スクリーニング時に抗 HBc 陽性の参加者のみ。
薬物動態 (PK) サンプル	X	X	X			X	X	投与が予定されている場合、投与前にサンプルを採取する。過敏性事象の発症に関連して指定された時点に追加サンプルを採取する。

【 0 5 3 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 - 3】

表 2. J1P-MC-KFAE 試験の維持治療期間								
注: 治療期間中の最後の来院前に発生した早期中止については、表 3 の EDV に記載される活動を参照のこと。								
	治療期間 - 維持							
来院回数	V11	V12	V13	V14	V15	V16	V17	コメント
ランダム化からの週数	20	24	28	32	36	40	44	
試験日	141	169	197	225	253	281	309	
来院許容差 (日)	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	
来院時の絶食								この期間中絶食の必要はない。
免疫原性 (ADA) サンプル			X				X	投与が予定されている場合、投与前にサンプルを採取する。過敏性事象の発症に関連して指定された時点で追加サンプルを採取する。
生検								本試験では生検なし。
アクチグラフィー								参加する施設で患者の任意選択。
アクチグラフィーデバイス の配付						X		
アクチグラフィーデバイス の返却							X	
保存されたサンプル								
遺伝学サンプル								来院 2 又はそれ以降にサンプルを取得することができる。
探索的バイオマーカー サンプル						X		投与が予定されている場合に、投与前に採取すべきサンプル。
ランダム化及び投与								
IWRS を用いた来院 登録	X	X	X	X	X	X	X	
IWRS を介した試験薬 の調剤	X	X	X	X	X	X		
試験薬の投与	X	X	X	X	X	X		

【 0 5 3 7 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 - 1】

表 3. J1P-MC-KFAE 試験の予定外の来院 (UV)、早期中止の来院(EDV)、並びに治療後のフォローアップ来院 (801 及び 802) 注:ランダム化参加者全員に、治療後のフォローアップ来院が必要である。					
来院回数	U V	ED V	801	802	コメント
ランダム化からの週数	—	—	最後の 用量後 48 又は EDV +8w	最後の 用量後 52 又は EDV+ 12w	
試験日	—	—	337	365	
来院許容差 (日)	—	—	±3	±3	
来院時の絶食		X		X	
併用薬	X	X	X	X	レスキュー療法及びバックグラウンドエモリエント剤を含め、薬剤についてデータを収集する。
有害事象 (AE)	X	X	X	X	ICF に署名後に起こる事象は、AE とみなされる
フィジカル評価					
体重		X		X	
バイタルサイン	X	X	X	X	脈拍、血圧、呼吸数、及び体温を含む。参加者が少なくとも 5 分間座ってから測定する。
症状に基づくフィジカルアセスメント	X	X		X	本スケジュールに示されている通り、並びに参加者の状態及び標準治療に基づき必要に応じて。現地の規則に従って有資格者が実施してもよい。末梢リンパ節の評価を含め、TB の危険因子、並びに活動性 TB の徴候及び症状を評価する;
12-誘導 ECG		X		X	指示に従って現地 ECG を収集。
参加者の指導及び供給品					
日誌に関する指導			X		必要に応じて追加の指導を行う。
参加者の日誌 (電子)					
日誌順守のチェック	X	X	X	X	
日誌の返却		X		X	最後の来院時に参加者から日誌を回収する。

【 0 5 3 8 】

【表 3 - 2 - 2】

表 3. JIP-MC-KFAE 試験の予定外の来院 (UV)、早期中止の来院(EDV)、並びに治療後のフォローアップ来院 (801 及び 802) 注:ランダム化参加者全員に、治療後のフォローアップ来院が必要である。					
来院回数	U V	ED V	801	802	コメント
ランダム化からの週数	—	—	最後の 用量後 48 又は EDV +8w	最後の 用量後 52 又は EDV+ 12w	
試験日	—	—	337	365	
来院許容差 (日)	—	—	±3	±3	
来院時の絶食		X		X	
患者報告アウトカム (電子)					臨床医が実施する評価の前に完了する。
DLQI		X	X	X	
POEM		X	X	X	
HADS		X	X	X	
SCORAD (患者分)	X	X	X	X	
臨床医が実施する評価 (電子)					
EASI	X	X	X	X	
vIGA-AD	X	X	X	X	
SCORAD (臨床医分)	X	X	X	X	
臨床医が実施する評価 (紙)					
最後の評価以降の C- SSRS	X	X	X	X	
臨床検査及びサンプル 採取					
血液学		X	X	X	
臨床化学		X	X	X	
脂質パネル		X		X	
尿検査		X		X	
尿妊娠検査(現地)		X	X	X	WOCBP の場合、現地の妊娠検査を実施し、その結果を投与前に得られるようにしなければならない。月経の遅れ、若しくは臨床的に妊娠が疑われる場合、又は現地の法律若しくは規則により必要な場合は、試験期間中いつでも追加の妊娠検査を実施すること。
総免疫グロブリン E (IgE)		X		X	

【 0 5 3 9 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 - 3】

表 3. JIP-MC-KFAE 試験の予定外の来院 (UV)、早期中止の来院(EDV)、並びに治療後のフォローアップ来院 (801 及び 802) 注:ランダム化参加者全員に、治療後のフォローアップ来院が必要である。					
来院回数	U V	ED V	801	802	コメント
ランダム化からの週数	—	—	最後の 用量後 48 又は EDV +8w	最後の 用量後 52 又は EDV+ 12w	
試験日	—	—	337	365	
来院許容差 (日)	—	—	±3	±3	
来院時の絶食		X		X	
インターロイキン 19 (IL-19)		X		X	
TARC		X		X	
ペリオスチン		X		X	
HBV DNA		X		X	スクリーニング時に抗 HBc 陽性の参加者のみ。
薬物動態 (PK) サンプル		X		X	過敏性事象の発症に関連して指定された時点で追加サンプルを採取する。
免疫原性 (ADA) サンプル		X		X	過敏性事象の発症に関連して指定された時点で追加サンプルを採取する。
生検					参加する施設で患者の任意選択。
皮膚パンチ生検		X			病変のみ。サンプル、試験を通じて合計約 40~60 人の参加者から採取する。
非侵襲的皮膚サンプリング(皮膚パッチ)		X		X	サンプル、試験を通じて合計約 40~60 人の参加者から採取する。
アクチグラフィー					参加する施設で患者の任意選択。
アクチグラフィーデバイスの返却		X			
保存されたサンプル					
遺伝学サンプル					来院 2 又はそれ以降にサンプルを取得することができる。
探索的バイオマーカーサンプル		X		X	
ランダム化及び投与					EDV、来院 801、又は来院 802 では試験薬は投与されない。
IWRS を用いた来院登録		X	X	X	

略語:ADSS = アトピー性皮膚炎睡眠尺度;AESI = 特に注目すべき有害事象;抗 HBc = B 型肝炎コア抗原に対する抗体;CKD-EPI = 慢性腎臓病疫学共同方程式;C-SSRS = コロンビア自殺重症度評

【 0 5 4 0 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 - 4】

価尺度;DLQI = 皮膚科ライフクオリティー指標;DNA = デオキシリボ核酸;EASI = 湿疹面積及び重症度指数;ECG = 心電図;EDV = 早期中止来院;HADS = 病院不安及び抑うつ尺度(Hospital Anxiety Depression Scale);HBV = B 型肝炎ウイルス;ICF = インフォームドコンセントフォーム;IWRS = 対話型ウェブ応答システム;NRS = 数値評価スケール;PA = 後面-前面;PGI-S-AD = 患者の自覚的全般重症度 -アトピー性皮膚炎; POEM = 患者指向湿疹測定; PPD = 精製タンパク質誘導体;RNA=リボ核酸;SCORAD=アトピー性皮膚炎のスコアリング(SCORing Atopic Dermatitis);TARC=胸腺及び活性化制御ケモカイン;TB=結核;UV=予定外の来院;V=症例報告フォーム来院;WNOCBP=妊娠の可能性のない女性;WOCBP=妊娠可能な女性。

10

【0541】

目的、エンドポイント及びエスティマンド

この表は、プラセボに対するLY3471851の評価の目的及びエンドポイントを列挙する。

【0542】

【表 20 - 1】

目的	エンドポイント
主要 中等度から重度 AD を有する参加者の治療における EASI-75 により測定して、LY3471851 の有効性をプラセボと比較すること	第 16 週で EASI-75 を達成するデュピルマブ使用未経験参加者の割合
副次 中等度から重度 AD を有する参加者の治療における徴候及び/又は症状の改善により測定して、LY3471851 の有効性をプラセボと比較すること	第 16 週で以下を達成するデュピルマブ使用未経験参加者の割合: EASI-50 EASI-90 SCORAD-75 SCORAD-90 0 又は 1 の vIGA-AD デュピルマブ使用未経験参加者について、ベースラインから第 16 週までの平均変化率(%): EASI SCORAD
中等度から重度 AD を有する参加者の LY3471851 の PK を特性評価すること	第 16 週の LY3471851 血漿トラフ濃度

20

30

40

【0543】

50

【表 20 - 2】

探索的目的/エンドポイント

探索的目的及エンドポイントは、限定されないが、様々な試験時点における以下の評価を含み得る:

デュピルマブ使用未経験患者又はデュピルマブ使用経験患者で収集された各時点の徴候及び症状(有効性及び患者報告アウトカム尺度を含む)を評価すること

LY3471851 の安全性を記述すること

ADA の開発の可能性並びにそれらが安全性、有効性及び LY3471851 濃度に及ぼす影響の可能性を評価すること

バイオマーカー、PD、有効性、及び安全性に関連するような用量反応及び/又は曝露反応を特性評価すること

さらなる詳細については SAP に記載される。

略語:AD = アトピー性皮膚炎;ADA = 抗薬物抗体;EASI = 湿疹面積及び重症度指数;EASI-

50/75/90 = 参加者の EASI スコアが、そのベースラインのスコアに対して少なくとも

50%/75%/90%減少している; SCORAD =アトピー性皮膚炎のスコアリング(SCORing Atopic

Dermatitis);SCORAD-75/90= 参加者の SCORAD スコアが、そのベースラインのスコアに対し

て少なくとも 75%/90%減少している; PD = 薬力学;PK = 薬物動態;

【0544】**主要エスティマンド**

対象となる主要な臨床疑問は、以下の通りである：対象患者集団における LY3471851 の各投与計画とプラセボとの間において、AD に対する何らかのレスキュー薬の使用又は有効性欠如若しくは有害事象のいずれかによる早期中止を発生することなく、第16週に奏効を達成する上でどのような差があるか並びに参加者全員が16週間にわたって治療を継続した場合にどうか？

【0545】

エスティマンドは、以下の属性により記述される：

集団：中等症～重症のアトピー性皮膚炎を有するデュピルマブ使用未経験患者

エンドポイント：第16週のEASI-75

どのようにICEを考慮するか：

試験介入に関連するICEには、ADに対する何らかのレスキュー薬の使用並びに有効性の欠如又は有害事象のいずれかによる早期中止が含まれる。これらタイプのICEには複合戦略が使用される。具体的には、試験介入に関連するICEが発生した参加者は、これらのICEが最初に発生した後、治療失敗（ベースラインから変化がない）、即ちノンレスポnderとみなされる。

残る全てのICEについて：

データが入手可能な場合、治療方針戦略が使用され、試験介入に関連しないICEが発生したかどうかに関係なく、観察されたデータが使用される。

データが入手できない場合、仮定の戦略を用いて、ICEが起こらずに参加者が治療を継続した場合の治療反応を推定する。

【0546】

集団レベルの要約：LY3471851の各投与計画とプラセボ間で、第16週におけるEASI-75反応の差。

【0547】

エスティマンドの理論的根拠：主要エスティマンドは、以下を想定する：

参加者がADのために何らかのレスキュー薬を使用した場合、その参加者は、試験介入から十分な利益を得ていない。

参加者が有効性の欠如又は有害事象のために試験介入を早期に中止した場合、その参加者は、試験介入の有益性を上回る負荷を経験した。

ADのための何らかのレスキュー薬の使用又は有効性の欠如若しくは有害事象による早期中止を除き、残る全てのICEは、試験介入とは無関係である。

10

【0548】

副次エスティマンド

副次目的について対象となる臨床的疑問は、以下の通りである：対象患者集団におけるLY3471851の各投与計画とプラセボとの間において、ADに対する何らかのレスキュー薬の使用又は有効性欠如若しくは有害事象のいずれかによる早期中止を発生することなく、第16週に奏効を達成する上でどのような差があるか並びに参加者全員が16週間にわたって治療を継続した場合にどうか？

【0549】

エスティマンドは、以下の属性により記述される。

集団：中等症～重症のアトピー性皮膚炎を有するデュピルマブ使用未経験参加者

20

エンドポイント：全ての副次エンドポイント、即ちEASI-50、EASI-90、SCORAD-75、SCORAD-90、0又は1のVIGA-AD、EASIのベースラインからの変化率及び第16週のSCORADのベースラインからの変化率。

中間事象は、主要エスティマンドと同じエスティマンド戦略を用いて説明される。

集団レベルの要約：

バイナリーエンドポイントEASI-50、EASI-90、SCORAD-75、SCORAD-90、0又は1のVIGA-A、LY3471851の各投与計画とプラセボ間の第16週における奏効率の差

連続的エンドポイントであるEASIのベースラインからの変化率及びSCORADのベースラインからの変化率については、LY3471851の各投与計画とプラセボ間の第16週における平均値の差

30

【0550】

全体的デザイン

本試験は、ADの成人患者を対象とし、複数のLY3471851導入及び維持用量投与計画の有効性を評価すると共に、安全性を記述するための、第2相、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間外来用量範囲設定試験である。試験集団は、EASISコア ≥ 16 点、VIGA-ADスコア ≥ 3 点及び $\geq 10\%$ のBSA病変により測定して、中等症～重症のADと診断されたデュピルマブ使用未経験患者及びデュピルマブ使用経験患者を含む。

【0551】

40

試験期間

試験デザインの概略を図12Aに示す。代替試験デザインは、図12B及び図21（生物製剤の使用が未経験の患者（BN）及び生物製剤の使用経験がある患者（BE）の両方を対象とする）に示す。

【0552】

スクリーニング期間

スクリーニング期間は、ランダム化来院の15～35日前に行われる来院1から開始する。インフォームドコンセントは、他の試験手順が実施される前に来院1で取得され、参加者識別番号が割り当てられる。SoAは、来院1のスクリーニング手順を一覧で示す。

【0553】

50

全ての試験参加基準（セクション 5）に従って適格であると判断された参加者は、ここに記載される導入用量投与計画の 1 つに 2 : 2 : 1 : 1 の比でランダムに割り当てられる。

【 0 5 5 4 】

【表 2 1】

導入レジメン	およその参加予定者数
LY3471851 1800 µg Q2W	100
LY3471851 1800 µg Q4W	100
LY3471851 900 µg Q2W	50
プラセボ	50

10

【 0 5 5 5 】

ランダム化層別因子は、デュピルマブによる治療歴を含み、来院 2 でランダム化された参加者の少なくとも約 80 % がデュピルマブ使用未経験者となることを目標とするが、この目標を超えるか又はそれに満たない登録はプロトコル逸脱とはみなされない。

【 0 5 5 6 】

盲検化導入期間

ランダム化された参加者は、来院 2 で初回用量が実施された時点で二重盲検プラセボ対照の 16 週間の導入期を開始する。評価、サンプル採取及び試験薬投与は、導入期間中、SoA に示される来院時に行われる。評価及びサンプル採取は、薬剤投与前に実施すべきである。EASI-25 反応を達成しない参加者には、第 8 週から局所レスキュー療法が許可される。

20

【 0 5 5 7 】

盲検化される維持期間

盲検化される 28 週維持治療期間は、第 16 週に投与される用量から開始する。第 16 週に少なくとも EASI-50 反応を有する参加者は、ここに記載されるように、維持用量投与計画に再割り当てされる。

30

【 0 5 5 8 】

【表 2 2】

この導入レジメンに当初ランダム化された 第 16 週レスポナー...	この維持レジメンに再割り当てされる:
LY3471851 1800 µg Q2W	LY3471851 1800 µg Q4W 又は LY3471851 1800 µg Q12W への比 1:1 の再ランダム化により
LY3471851 1800 µg Q4W	LY3471851 1800 µg Q4W 又は LY3471851 1800 µg Q12W への比 1:1 の再ランダム化により
LY3471851 900 µg Q2W	LY3471851 900 µg Q4W
プラセボ	LY3471851 1800 µg Q4W

40

注: 第 32 週又はそれ以降に EASI-50 反応を達成しない参加者は、試験介入を中止する。

【 0 5 5 9 】

50

維持期間は、E A S I 反応がより高用量且つ高頻度の投与の必要性を示唆する参加者のための「エスケープアーム」を含む。エスケープ療法は、L Y 3 4 7 1 8 5 1 1 8 0 0 μ g Q 4 W である。維持期間中、参加者は、ここに記載される条件下でこのエスケープ療法に再割り当てされる。

【 0 5 6 0 】

【表 2 3】

エスケープ療法として LY3471851 1800 μ g Q4W を以下に開始する...	参加者が、以下の場合...
第 16 週	第 16 週に EASI-50 反応を達成していない。
第 16 週	第 8 週から第 16 週までのいずれかの時点でレスキュー療法を受けている
第 20 週、第 24 週、第 28 週、又は第 32 週	第 20 週、第 24 週、第 28 週、又は第 32 週に反応を達成していない。

10

【 0 5 6 1 】

エスケープ療法に割り当てられた参加者は、例えば、不応答などにより試験介入が中止されない限り、本試験の最後の投与来院（第 4 0 週）までエスケープ療法を受け続けることになる。

20

【 0 5 6 2 】

治療後フォローアップ期間

全ての参加者は、最後の投与来院後、ここに記載されているように 2 回のフォローアップ来院を行う予定である。

【 0 5 6 3 】

【表 2 4】

状態	来院 801	来院 802
参加者が、早期に試験介入を中止しなかった場合...	ランダム化 (来院 2) から 48 週間後に実施。	ランダム化 (来院 2) から 52 週間後に実施。
参加者が、早期に試験介入を中止した場合...	EDV 後で、最後の用量から来院 801 まで 8 週間の間隔をおいて行う。	EDV 後で、最後の用量から来院 802 まで 12 週間の間隔をおいて行う。

30

【 0 5 6 4 】

参加者の導入及び維持治療割り当てに関する盲検化は、全ての参加者が治療後の最後フォローアップ来院を終了するか又は試験を中止するまで継続される。

40

【 0 5 6 5 】

試験の評価と手順

試験の手順及びその時期は S o A にまとめられている。S o A に指定されるものを含め、試験デザイン要件の順守は必須であり、試験実施に要求される。盲検化評価及びサンプル採取は、全て投与来院時に用量が投与される前に完了すべきである。

【 0 5 6 6 】

有効性評価

主要有効性評価

湿疹面積及び重症度指数

E A S I は、成人における 2 0 項目の治験責任医師が実施する尺度であり、アトピー性

50

皮膚炎の2つの次元：

4つの身体部位（頭頸部、体幹、上肢及び下肢）における疾患の程度、及び

4つの臨床徴候（紅斑、硬結／丘疹、滲出及び苔癬化）

を評価する。

【0567】

臨床徴候は、0（消失）～3（重症）の尺度で重症度を評価する。

【0568】

スコアは4つの身体部位毎に合計される。各セクションについて割り当てられるBSAのパーセンテージは、それぞれ以下の通りである：

頭頸部10%、

上肢20%、

体幹30%、及び

下肢40%。

【0569】

各小計スコアに、該当部位により表されるBSAを乗じる。

【0570】

さらに、該当部位でADに罹患した皮膚のパーセンテージに応じて、各身体部位に0～6の面積スコアを割り当てる：

0（なし）、

1（1%～9%）、

2（10%～29%）、

3（30%～49%）、

4（50%～69%）、

5（70%～89%）、又は

6（90%～100%）。

【0571】

身体面積スコアの各々に罹患面積を乗じる。その結果、EASISコアは、0点～72点の範囲となり、スコアが高いほどアトピー性皮膚炎の重症度が高いことを示す（Hanifin et al. 2001）。この尺度の想起期間は現在である。

【0572】

副次有効性評価

ADのための検証済み治験責任医師による全般的評価

本試験で使用されるIGAは、vIGA-AD（商標）である。vIGA-ADは、0（皮膚に異常なし）～4（重症）の5ポイント数値スケールに基づいて、参加者のADの全般的な重症度についての治験責任医師による全般的評価を測定する（Simpson et al. 2020）。このスコアは、紅斑、丘疹／硬結、滲出／痂皮形成及び苔癬化の程度の総合的評価に基づく。この評価の想起期間は現在である。

【0573】

アトピー性皮膚炎のスコアリング

SCORAD指標は、医師及び参加者が実施する9項目の評価であり、以下に示す3つの側面を評価する：

ADの範囲（1項目）は、各々画定される体面積のパーセンテージとして評価され、全ての面積の合計として報告される。最大スコアは、100%である。

ADの6つの具体的な症状：紅斑、浮腫／丘疹、滲出／痂皮形成、糜爛、苔癬化及び乾燥（6項目）の重症度は、治験責任医師により4ポイント（即ちなし＝0、軽度＝1、中等度＝2、重度＝3）を用いて評価され、最大可能合計は18ポイントである。

そう痒症及び睡眠不足の自覚症状（2項目）は、参加者が10cmのVASを用いて評価する。症状（かゆみと不眠）は、参加者により視覚アナログスケールで記録され、0が症状なし、10が想像し得る最悪の症状で、最大可能スコアは20である。

【0574】

10

20

30

40

50

上記の3つの側面に基づいて算出される最大可能SCORADスコアは103である。スコアが高いほど、状態が悪い又は重症であることを示す（Stalder and Taieb 1993; Oranje et al. 2007; Schram et al. 2012; Kunz et al. 1997）。想起期間は、程度及び強度については現在であり、ADの自覚症状については過去3日／夜の平均である。

【0575】

他の有効性、患者報告アウトカム及びQOL評価

掻痒症数値評価スケール

かゆみNRSは、参加者が実施する単一項目で、0～10の11ポイント水平スケールであり、成人において、0は「かゆみなし」を表し、10は「想像し得る最悪のかゆみ」を表す。参加者のかゆみの全体的な重症度は、過去24時間におけるかゆみの最悪のレベルを最もよく表す数字を選択することによって示される（Naegeli et al. 2015; Kimball et al. 2016; Newton et al. 2019）。

10

【0576】

患者向け湿疹測定

POEMは、簡単な、参加者が実施する7項目のスケールであり、小児及び成人における疾患の重症度を評価する。参加者は、過去1週間にわたる7つの症状（かゆみ、睡眠障害、出血、滲出／毛細管性出血、ひび割れ、剥がれ、乾燥／荒れ）の頻度に関する質問に回答する。回答カテゴリーには、「1日もない」、「1～2日」、「3～4日」、「5～6日」及び「毎日」があり、それぞれ0、1、2、3、4のスコアに対応する。スコアの範囲は、0～28で、合計スコアが高いほど重症度が高いことを示す（Charman et al. 2004）

20

【0577】

アトピー性皮膚炎睡眠スケール（ADSS）

ADSSは、入眠困難、覚醒回数及び前夜の再入眠困難を含め、かゆみによる睡眠への影響を評価するために開発された、成人を対象とする参加者記入式3項目質問票である。参加者は、項目1と項目3の入眠困難と再入眠困難について、それぞれ5ポイントのリッカート尺度を用いて評価し、回答選択肢は、0「全く困難でない」～4「非常に困難である」の範囲である。参加者は、項目2、前夜の覚醒回数を、毎晩目覚めた回数を0～29回の範囲で選択することにより報告する。ADSSは、回答者が「前夜」の睡眠について考えながら毎日記入するようにデザインされている。各項目は個別に採点される。

30

【0578】

重症度についての患者の全般印象度－アトピー性皮膚炎

PGI-S-ADは、参加者が実施する単一項目の評価であり、患者が過去24時間のAD症状全般をどのように評価するかを患者に尋ねるものである。5カテゴリーの回答は、「症状なし」～「重度」である。

【0579】

皮膚疼痛数値評価スケール

皮膚疼痛NRSは、参加者が実施する、0～10の11ポイント水平スケールであり、0は「痛みなし」を表し、10は「想像し得る最悪の痛み」を表す。参加者の皮膚疼痛の全体的な重症度は、過去24時間における皮膚疼痛の最悪のレベルを最もよく表す数字を選択することによって示される（Newton et al. 2019）。

40

【0580】

皮膚科ライフクオリティ指標

DLQIは、参加者が実施する簡単な10項目の検証済み、成人対象QoL質問票であり、症状及び感情、日常活動、余暇、仕事及び学校、個人的人間関係並びに治療を含む6つのドメインを対象とする。回答カテゴリーは、「全くない」、「少し」、「大いに」及び「非常に」を含み、それぞれスコア0、1、2、3に対応し、未回答（又は「関連がない」）の回答は0としてスコアリングされる。スコアは、0～30の範囲であり、スコアが高いほど、QoLに対する障害が大きいことを示す。DLQI合計スコアが0～1であ

50

れば、参加者の健康関連QoLに影響はないとみなされ（Hongbo et al. 2005）、ベースラインからの4ポイントの変化は、最小の臨床的に重要な差の閾値とみなされる（Khilji et al. 2002; Basra et al. 2015）。DLQIの想起期間は、過去1週間である。

【0581】

TCS質問

TCS質問は、承認されたプロトコルレスキュー療法でレスキューされた参加者が回答する。参加者がレスキュー療法を受け始めたことを施設職員が電子タブレットに表示した後、参加者の毎日のe日誌に以下の単一質問：「過去24時間以内にステロイド外用薬（例えば、ステロイドクリーム、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン）を皮膚に塗布しましたか？」が追加される。

10

【0582】

主要及び副次エスティマンドに対応する帰無仮説は以下の通りである：軽症～重症ADを有するデュピルマブ使用未経験参加者において、下記に関してLY3471851及びプラセボ間の差はない。

第16週でEASI-75を達成した患者の割合（主要）

第16週でEASI-50を達成した患者の割合（副次）

第16週でEASI-90を達成した患者の割合（副次）

第16週でSCORAD-75を達成した患者の割合（副次）

第16週でSCORAD-90を達成した患者の割合（副次）

20

第16週で0又は1のVIGA-ADを達成した患者の割合（副次）

ベースラインから第16週までのEASIの平均変化率（副次）

ベースラインから第16週までのSCORADの平均変化率（副次）

【0583】

多重性の調整

多重性の調整は実施しない。

【0584】

解析対象集団

解析のために、以下の解析対象集団が定義される。

【0585】

30

【表25-1】

解析対象集団	記述	この解析対象集団に対して実施される解析
参加者	ICFに署名する全ての参加者。	参加者の性質
最大の解析対象集団	ランダム化された全参加者、即ち、治療企図(ITT)集団。解析対象集団には全ての観測データが含まれる。	導入及び/若しくは維持期間 探索的有効性又は患者報告アウトカム解析

40

【0586】

50

【表 2 5 - 2】

解析対象集団	記述	この解析対象集団に対して実施される解析
主要解析対象集団	デュピルマブ使用経験がない全てのランダム化患者。試験介入に関連した ICE が最初に発生した後の観察は、本解析対象集団から除外され、無反応(又はベースライン)で補完される。	導入期間主要及び副次エスティマンド解析
副次解析対象集団	デュピルマブ使用経験がある全てのランダム化患者。試験介入に関連した ICE が最初に発生した後の観察は、本解析対象集団から除外され、無反応(又はベースライン)で補完される。	導入期間探索的有効性又は患者報告アウトカム解析
安全性解析対象集団	少なくとも 1 回用量の試験介入を受ける、試験介入にランダム化された全ての参加者。全ての観察データは解析対象集団に含まれる。	誘導期間及び/又は維持期間の安全性データ解析
PK 解析対象集団	少なくとも 1 回用量の試験介入を受け、且つ、利用可能な PK データを有する、試験介入にランダム化された全ての参加者。全ての観察データは解析対象集団に含まれる。	誘導期間及び/又は維持期間の薬物動態データ解析
フォローアップ解析対象集団	少なくとも 1 回用量の試験介入を受け、且つ、治療後フォローアップ期間に参加する、試験介入にランダム化された全ての参加者。全ての観察データは解析対象集団に含まれる。	治療後フォローアップ期間安全性及び有効性データ解析

【0 5 8 7】

探索的解析を支持するために、S A P に追加の解析対象集団が定義される。

【0 5 8 8】

統計解析

一般的な考慮事項

本試験の統計解析は、治験依頼者又はその被指名人の責任で行われる。S A P に別段の記載がない限り、解析は本セクションに記載された通りに実施される。本プロトコルに記載されたデータ解析方法に対するいかなる変更も、その変更がプロトコルの主要な特徴に影響する場合に限り、修正を必要とする。プロトコルに記載されたデータ解析方法に対するあらゆる他の変更及びその変更を行う正当な理由は、臨床試験報告書 (C S R) に記載される。データの追加的な探索的解析は、適切と判断される場合に実施される。計画された解析の完全な詳細は S A P に記載される。

【0589】

連続データは、平均値、標準偏差、最小値、最大値、中央値及び観察回数に関して要約される。カテゴリーデータは、頻度数及びパーセンテージとして要約される。各LY3471851投与計画とプラセボとの比較は、導入期間中の全ての有効性及び患者報告エンドポイント解析について実施し、多重比較の調整は行わない。

【0590】

導入期間終了時の用量選択は、各投与計画とプラセボ同士の一対比較に基づく。用量選択規則及び明細はSAPに詳述される。有効性及びPRO解析の場合、ベースラインは、試験介入の初回用量前に得られる最後の値として定義される。多くの場合、この値は、ランダム化来院時（来院2）に記録されるものである。有効性尺度については、参加者が試験介入を受けない場合、ランダム化日又はそれ以前に得られる最後の値が使用される。ベースラインからの変化は、該当する来院時の値からベースラインの値を引いた値として計算される。

【0591】

導入期間安全性解析の場合、ベースライン期間は、来院1から試験介入の初回用量までの期間として定義される。維持期間安全性解析の場合、ベースラインは、維持期間中の試験介入の初回用量前に得られる最後の値として定義される。ほとんどの場合、これは、第16週（来院10）に記録される測定値となる。治療後フォローアップ期間中の安全性解析の場合、ベースラインは、治療後期間の開始時又はその前、即ち第44週（来院17）若しくはEDV以前の欠測のない最後の評価として定義される。

【0592】

セクション3.1.1及び3.1.2で定義した主要及び副次エスティマンドについては、マルコフ連鎖モンテカルロ多重代入法（MCMC-MI）を用いて、欠測データを処理する。欠測データの補完をエスティマンド戦略と混同してはならない。試験介入に関連するICE後の参加者は、セクション3.3.1及び3.1.2に記載されているように、ノンレスポnder（又は連続エンドポイントについてベースラインからの変化なし）とみなされる。補足的エスティマンドに関する欠測データの補完方法は、SAPに記載される。

【0593】

導入期間中の各LY3471851投与計画とプラセボ間のバイナリー有効性及び患者報告アウトカムに関する治療比較は、ランダム化層別因子により層別化されるコクランマンテルーヘンツェル（CMH）検定を用いて行う。治療奏効率及び治療差異に関連する95%信頼区間が報告される。

【0594】

導入期間中の各LY3471851投与計画とプラセボ間の連続的有効性及び患者報告アウトカムに関する治療比較は、治療群、ベースライン値及びランダム化層別因子をモデルに含む共分散分析（ANCOVA）を使用して実施する。統計的治療比較には、最小二乗（LS）平均のタイプIII検定を使用する。LS平均差、標準誤差、p値及び95%CIが報告される。

【0595】

導入期間については、全てのAE及び他のカテゴリー別安全性尺度のためにフィッシャーの正確検定を使用する。連続的バイタルサイン及び臨床検査値は、モデルに治療及びベースライン値を含むANCOVAを用いて解析する。

【0596】

特に断りのない限り、統計学的検定は、全て両側検定とし、有意水準0.05で実施する。

【0597】

追加の詳細はSAPに記載される。

【0598】

主要エンドポイント／エスティマンド解析

10

20

30

40

50

第16週にEASI-75を達成したデュピルマブ使用未経験参加者の割合についての各LY3471851投与計画とプラセボ間の治療比較は、ランダム化層別因子により層別化され、有意水準0.05の両側CMH検定を用いて実施される。

【0599】

解析は、一次解析集団を用いて実施し、第16週以前に試験介入に関連するICEを有する参加者はノンレスポnderとみなされる。試験介入に関連するICE以外の理由による欠測データは、MCMC-MIを用いて補完される。

【0600】

治療奏効率、プラセボに対する治療差及び対応する95%信頼区間は、患者が第0週（来院2）にランダム化された試験介入に従って提供される。

【0601】

副次エンドポイント／エスティマンド解析

各LY3471851投与計画とプラセボとの間において、デュピルマブ使用未経験参加者が第16週で以下の有効性尺度を達成する割合に関する治療比較を、ランダム化層別因子により層別化したCMH検定を用いて実施する。

EASI-50

EASI-90

SCORAD-75

SCORAD-90

0又は1のVIGA-A

【0602】

以下：

ベースラインから第16週までのEASIの平均変化率

ベースラインから第16週までのSCORADの平均変化率

に関して、デュピルマブ使用未経験参加者の各LY3471851投与計画とプラセボとの間の治療比較を、治療、ベースライン値及びランダム化層別因子を用いたANCOVAモデルから得られるLS平均に対するタイプIII検定を用いて実施する。

【0603】

比較は両側であり、有意水準0.05で実施される。

【0604】

解析は、一次解析対象集団（9.2節）を用いて実施し、第16週以前に試験介入に関連するICEを有する参加者は、ノンレスポnder（又は連続エンドポイントについてベースラインからの変化なし）とみなされる。試験介入に関連したICE以外の理由による欠測データは、MCMC-MIを用いて補完する。

【0605】

バイナリーエンドポイントについては、治療奏効率、プラセボに対する治療差及びそれらの対応する95%信頼区間を提供する。連続的エンドポイントについては、LS平均、LS平均差及びそれらの95%信頼区間が提供される。

【0606】

実施例6：

レズベガルデスロイキン医薬組成物

所望の臨床用量範囲に対する注射デバイス適合性、許容可能な安定性及び忍容可能な患者の注射経験を提供するレズベガルデスロイキン組成物が要望されている。本開示は、レズベガルデスロイキンの薬学的に許容される製剤を提供することにより、これらのニーズを満たそうとするものである。本開示は、皮下注射のための薬学的レズベガルデスロイキン組成物を提供する。この組成物は、レズベガルデスロイキンと、約5mMの酢酸ナトリウム、約25mMの塩化ナトリウム、約7.5%w/vスクロース及び約pH5.0を含む。レズベガルデスロイキン原薬濃度は、様々な製剤濃度への希釈を可能にすることにより製剤の製造における適応性を達成するために、約4.0mg/mL～約5.0mg/mLのrhIL-2タンパク質当量、好ましくは約4.5mg/mLのrhIL-2タンパ

10

20

30

40

50

ク質当量であり得る。製剤濃度は、1 mL 容量中の目標用量を提供するために必要に応じて、例えば $0.3 \text{ mg/mL} \sim 3.6 \text{ mg/mL}$ の範囲であり、例えば 0.9 mg/mL 又は 1.8 mg/mL などである。より低濃度の製剤も提供される。医薬組成物は、所望の用量範囲、貯蔵安定性、使用中の安定性に関して商業的に許容される注射デバイスの適合性を提供し、忍容可能な患者の注射経験に関連する。本組成物は、比較的低濃度の酢酸ナトリウム、低濃度の塩化ナトリウム及び高濃度のスクロースを使用し、溶液の浸透圧は、等張性のために約 300 mOsm/kg を目標とする。本組成物は、半完成注射器（SF S）において 5 mg/mL までの濃度で全体的に低いサブミクロン粒子数及び良好なデバイス機能性を提供し、予想されるレズベガルデスロイキン濃度範囲（ $0.3 \text{ mg/mL} \sim 5 \text{ mg/mL}$ ）で低粘度である。これらの製剤を Gen 3 SF S で使用した場合、それぞれ 0.5 mL 自動注射器、 1 mL 自動注射器、 2 mL 自動注射器デバイスで好適な性能を示す。

10

【0607】

レズベガルデスロイキン製剤の調製：

組換えヒト IL-2 タンパク質（アルデスロイキン）は、大腸菌（E. coli）細胞で発現され、生産発酵槽にスケールアップされる。細胞を採取し、ホモジナイズし、封入体を単離する。封入体を可溶化し、深層濾過し、酸沈殿させ、タンジェンシャルフロー濾過（TFF）により洗浄する。洗浄した IL-2 沈殿物を再可溶化し、リフォールディングした後、TFF で濃縮／バッファー交換する。IL-2 の精製は、陽イオン交換クロマトグラフィー、セラミックヒドロキシアパタイトクロマトグラフィー及び混合モード陽イオン交換クロマトグラフィーを含むマルチモーダル手法を使用する。次いで、精製した IL-2 を、TFF 保存及び／又はその後の PEG 化によってバッファー交換する。PEG 化反応により、分岐 20 kDa PEG（PEG 2 r u N H S 20 K ）部分を IL-2 に共有結合させ、得られた IL-2 コンジュゲートレズベガルデスロイキンを、陽イオン交換クロマトグラフィーによってさらに精製してから、本明細書及び／又は参照により本明細書に組み込まれる国際公開第 $2019/226538$ 号パンフレットに記載されるように、標的 PEG 化種分布範囲に従って画分をプールする。レズベガルデスロイキン陽イオン交換クロマトグラフィー中間体は、測定された UV 産物濃度 g/L 及び最初の陽イオン交換クロマトグラフィー中間体の体積に基づいて、 $4 \sim 6 \text{ g/L}$ の算定 IL-2 濃度を達成するように濃縮する。レズベガルデスロイキン原薬調製物を透析濾過し、この系の保持液側の生成物を、約 5 mM の酢酸ナトリウム、約 25 mM の塩化ナトリウム、約 7.5% （w/v）のスクロース、 $\text{pH } 5.0$ に対してバッファー交換し、瓶に分注し、 $\leq -65^\circ\text{C}$ で凍結保存する。

20

30

【0608】

本発明の組成物は、好ましくは、 $4.0 \text{ mg/mL} \sim 5.0 \text{ mg/mL}$ のレズベガルデスロイキン原薬濃度を有する。本発明の組成物は、 $0.3 \text{ mg/mL} \sim 3.6 \text{ mg/mL}$ 、好ましくは $0.3 \text{ mg/mL} \sim 1.8 \text{ mg/mL}$ のレズベガルデスロイキン製剤濃度又は本明細書中に記載される用量実施形態の送達のための他の好都合な濃度を有する。IL-2 濃度は、UV 吸光度によって測定される。最終的な薬物濃度目標は 4.5 mg/mL であり、最終的な範囲は、 $4.0 \sim 5.0 \text{ mg/mL}$ である。原薬の最終的な保持液 pH は、 $4.8 \sim 5.2$ の範囲であり、最終範囲は、 $\text{pH } 4.5 \sim 5.5$ である。

40

【0609】

代わりに、レズベガルデスロイキン原薬（DS）凍結溶液を冷蔵又は常温条件下で融解することにより、低濃度の製剤調製物バッチを調製することもできる。解凍完了後、DS 容器を数回反転させ、DS がバルク溶液全体に均一に分散されるようにする。DS アリコート溶液を解凍し、混合したら、適量を単一容器にプールする。タンパク質含有量を用いて、バッチに必要な DS 溶液の重量を計算す。次のステップは、他の全ての製剤用賦形剤を溶解して、バッファー賦形剤溶液を調製することである。バッチに必要な氷酢酸、酢酸ナトリウム三水和物、塩化ナトリウム及びスクロースの量を算出する。

【0610】

50

例えば、以下の例は、1 mL 用量により 1800 µg が供給されるように、1.8 mg / mL を提供する。レズベガルデスロイキンは、2 mL の 1.8 mg / mL 溶液を含むように、滅菌ガラスバイアルに充填する（レズベガルデスロイキン注射液、3.6 mg / 2 mL）。1 mL 当たりの成分及び計測可能な製剤の完全なリストを下の表に記載する。

【0611】

【表26】

医薬レズベガルデスロイキン製剤の組成:

成分	量(mg/mL)	機能
有効成分		
レズベガルデスロイキン	1.8	有効
その他の成分 ^a		
氷酢酸	0.091	バッファー
酢酸ナトリウム三水和物 ^b	0.475	バッファー
塩化ナトリウム	1.46	等張化剤
スクロース	75.0	等張化剤 / 安定化剤
注射用水	1 mL まで適量	溶媒

^a 酢酸ナトリウム三水和物の代わりに、酢酸ナトリウム無水物を 0.286 mg/mL の量で使用するができる。

【0612】

清潔な容器に、既知量の注射用水を添加する。算定量の氷酢酸、酢酸ナトリウム三水和物、塩化ナトリウム及びスクロースを添加してから、混合により溶解させる。その後、最終バッファー q . s . 重量に達するまで注射用水を添加し、溶液を十分に混合する。バッファー賦形剤溶液の pH 及び浸透圧を確認した後、溶液を濾過する。pH 及び / 又は浸透圧がそれぞれの範囲外の場合、溶液を廃棄し、新しいバッファー賦形剤溶液を調製しなければならない。

【0613】

濾過したバッファー賦形剤溶液を、DS 溶液を含む製剤容器に、最終バッチ重量の 80 % になるように添加する。溶液を入念に混合し、溶液中のタンパク質含量を測定する。工程中の UV 測定結果が予想される範囲内であれば、測定された UV 値と目標バッチ重量の 80 % の溶液重量に基づいて最終バッチ重量を計算する。UV 結果が予想範囲外であった場合、混合を継続した後、追加の UV 分析を行う。データの評価に基づいて、バッチの最終重量が決定される。追加の濾過バッファー賦形剤溶液を最終 q . s . バッチ重量の 100 % まで添加し、溶液を入念に混合する。溶液の pH 及び UV 測定値を確認する。

【0614】

製剤溶液を滅菌前濾過バイオバーデン試験のためにサンプリングし、バイオバーデン低減の目的で孔径 0.22 ミクロンのポリフッ化ビニリデン (PVDF) フィルターを介して通過させる。その後、製剤溶液を孔径 0.22 ミクロンの PVDF 膜濾過により滅菌する。無菌濾過した溶液を無菌容器に無菌充填し、無菌ストッパーを無菌で適用する。製剤バイアルを密封し、目に見える欠陥がないか検査し、不合格のユニットを廃棄する。

【0615】

こうした組成物は、プレフィルドシリンジ中に提供することができる。このようなプレ

フィルドシリンジは、1用量につき患者1人当たり1／2ミリリットル又は1ミリリットルの組成物を投与するのに有用となり得る。レズペガルデスロイキン組成物の用量は、本明細書に記載される実施形態に提供されるような投与スケジュールを使用して投与することができる。組成物は、最初に製造される時点で無菌である。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、当業者に周知である。単回使用プレフィルドシリンジのための組成物は、保存料を必要としない。

【0616】

本発明のレズペガルデスロイキン組成物のpHは、典型的には約5.0であり、所望のpHを達成するために氷酢酸及び酢酸ナトリウム（「酸」及び「塩基」）の量を注意深く制御することによって制御される。患者の注射部位の経験は、皮下投与組成物について考慮すべき事項である。注射時の痛みなど、忍容可能な患者の注射部位の経験を伴う組成物を選択することが望ましい。例えば、NaCl及びクエン酸塩は、注射部位の鋭い痛みと関連している。（Laurson, T.; Hansen, B.; Fisker, S. Pain perception after subcutaneous injections of media containing different buffers. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 2006, 98, (2), 218-221）、（Fransson, J.; Espander-Jansson, A., Local tolerance of subcutaneous injections. Journal of Pharmacy and Pharmacology 1996, 48, (10), 1012-1015）。さらに、体液とほぼ等張でない溶液は、投与時に鋭い痛みを生じることがあるため、組成物を投与する際、注射部位の体液の張力（即ち浸透圧）にできるだけ一致させることが望ましい。約5mMの酢酸ナトリウム、約25mMの塩化ナトリウム、約7.5%w/vのスクロース及び約pH5.0を含む本発明のレズペガルデスロイキン組成物は、忍容可能な患者の注射部位経験を提供する。

【0617】

約5mMの酢酸ナトリウム、約25mMの塩化ナトリウム、約7.5%w/vのスクロース及び約pH5.0を含むレズペガルデスロイキン医薬組成物は、所望の貯蔵安定性を提供し、患者に忍容可能な注射部位経験を提供する。本明細書で使用される場合、「貯蔵安定性」とは、約5℃の制御された条件下で測定される。約5mMの酢酸ナトリウム、約25mMの塩化ナトリウム、約7.5%w/vのスクロース及び約pH5.0を含むレズペガルデスロイキン医薬組成物は、許容可能な使用時の安定性をさらに提供する。本明細書で使用する場合、「使用時の安定性」という用語は約25℃の制御条件下で測定される組成物の安定性を指す。

【0618】

シリンジ適合性：

レズペガルデスロイキン製剤の3ヵ月安定性試験を、ガラスバイアル及びシリンジ中で下記の製剤を比較して実施した。

製剤A：5mMの酢酸ナトリウム、25mMのNaCl、7.5%のスクロース、pH5.0；1.5mg/mLのレズペガルデスロイキン。

製剤B：5mMの酢酸ナトリウム、50mMのL-アルギニンHCl、6.0%のスクロース、pH5.0；1.5mg/mLのレズペガルデスロイキン。

【0619】

1.5mg/mLで製剤化したレズペガルデスロイキン製剤サンプルを、本明細書に記載したように調製した。レズペガルデスロイキンサンプルについて実施した分析試験には、pH、浸透圧、濁度（計器清澄度及びA550）、UV、CEX、RP-HPLC及びSECを含む。pH、濁度、UV又はCEX分析について変化は観察されなかった。SEC分析中、わずかな変化のみが観察されたが、35℃で保存し、RP-HPLCにより分析したところ、ロットー製剤Bのジ-PEGピークの前面にバレー分離型の種が観察された。この結果は、5mMの酢酸ナトリウム、50mMのL-アルギニンHCl、6.0%

のスクロース、pH 5.0に製剤化された1.5 mg/mLのレズペガルデスロイキンが、この試験に使用されるシリンジに適合しない可能性があることを示唆している。従って、製剤Aは、優れたシリンジ適合性を提供する可能性がある。

【0620】

結果及び考察

ロット製剤Aの浸透圧は、305 mOsm/kgであった。ロット製剤Bの浸透圧は290 mOsm/kgであった。試験した全試料について、pHは、目標pHの0.3単位以内であり、初期時点のpHの0.2単位以内であった。タンパク質濃度は、全てのサンプルで1.5 mg/mLであった。清澄度分析について、A550測定値は、-0.0029~0.0389であり、計器濁度は、全サンプルで1.20~6.01 NTUの範囲であった。これらの結果から、pH、タンパク質濃度、濁度については、製剤、保存容器、保存時間、温度による傾向はないことが示された。

10

【0621】

RP-HPLCによるレズペガルデスロイキンの分析結果は、以下のように要約される。モノPEG種の%ピーク面積は、2.4~3.2%であった。ジPEGは、41.9~43.3%であり、トリPEGは、45.6~46.2%であった。IL-2コンジュゲートサンプルのジPEGとTriPEGを合わせたピーク面積は、88.0~88.9%の範囲であった。高次PEG化ピークの面積は、7.9~9.4%であった。遊離IL-2は、いずれのサンプルからも検出されなかった。35℃で8週間後、ロット製剤Bは、クロマトグラフィープロファイルに顕著な変化がみられた；ジPEGピークの前面側にバレー分離型ピークが出現した。さらに、25℃で3ヵ月間の貯蔵後、ロット製剤BのジPEGピークの前面にショルダーが観察された。新しいショルダー又はピークはジPEGピークと一体化したため、結果として得られるピーク面積に影響はない。このピークは、ロット製剤Aでは、35℃で8週間後又は25℃で3ヵ月後に存在しないことから、pH 5.0の5 mMの酢酸ナトリウム、50 mMのL-アルギニンHCl、6.0%のスクロース中に製剤化した場合のシリンジ内のレズペガルデスロイキン（ロット製剤B）の保存によるものと考えられる。

20

【0622】

結論

この試験では、シリンジ及びガラスバイアル中のレズペガルデスロイキンの安定性に及ぼされる賦形剤の種類及び濃度の影響を、3ヵ月の安定性試験期間にわたって評価した。CEXによるpH、タンパク質濃度、濁度及び電荷不均一性については、試験期間全体を通して有意な変化は観察されなかった。RP-HPLCによる数値純度は、試験したロットについて同様であったが、35℃で保存した場合、ロット製剤BのジPEGピークの前面にバレー分解型の種が観察された。この結果は、製剤A：5 mMの酢酸ナトリウム、25 mMのNaCl、7.5%のスクロース、pH 5.0；1.5 mg/mLレズペガルデスロイキンとは対照的に、5 mMの酢酸ナトリウム、50 mMのL-アルギニンHCl、6.0%のスクロース、pH 5.0に製剤化された1.5 mg/mLレズペガルデスロイキンは、本試験に使用されるシリンジと適合しない可能性があることを示す。従って、製剤Aは、製剤Bと比較して改善されたシリンジ適合性をもたらし得る。

30

40

【図面】
【図 1 A - 1 B】

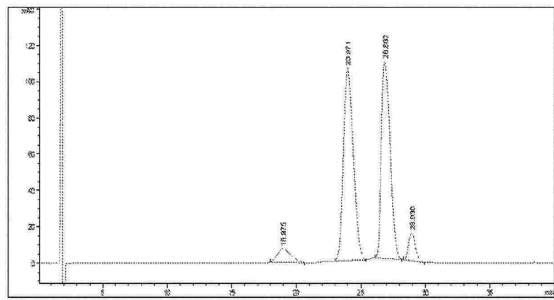


図1A

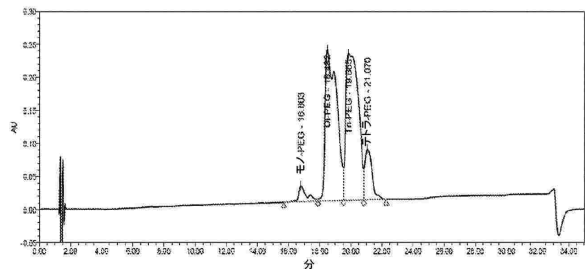


図1B

【図 3】

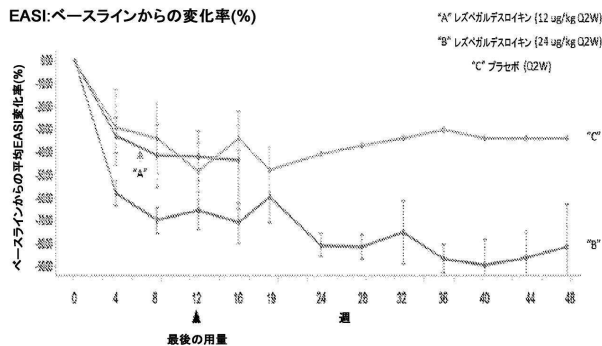


図3

【図 2】

MPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK
HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSSETTFMCEYADE
TATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

FIGURE 2

【図 4】

評価期間	スクリーン	治療																フォローアップ	ED
完了される試験週		1	2	4	6	8	10	12	14	16	19								
試験日	-28 ~-2	1 ^a	3	5	8 ±1	11 ±1	15 ^a	22 ±3	29 ^a	43 ^a	57 ^a	71 ^a	85 ^a	99	113	134 ^c			
患者の来院	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
参加/除外基準	X	X																	
身体検査 ^d	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
医療歴	X	X																	
C-SSRS「ベースラインスクリーニング」	X																		
C-SSRS「最後の来院以降」	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
自傷行為補足フォーム及び フォローアップフォーム ^e	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
TB検査 ^f	X																		
バイタルサイン(HR, RR, BP, T)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重	X	X ^g				X	X	X	X	X	X	X	X					X ^h	
HIV、HBV(表面抗原及び コア抗体)、並びにHCV	X																		
12-誘導単一ECG(仰臥位) ^h	X	X ^a	X										X ⁱ						
臨床検査 ^m	X	X		X ⁿ	X	X ⁿ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血清/尿妊娠検査 ^o	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿薬物検査 ^p	X																		
ランダム化、DNAのための血液	X																		
IP投与		X				X	X	X	X	X	X	X	X						
PK血液サンプル		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PD血液採取 (フローサイトメトリー)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X ^j	
免疫原性サンプル(血清)		X				X	X	X	X	X	X	X	X				X	X	

図4

【図 5】

評価期間	スクリーン	治療																フォローアップ	ED
完了される試験週				1	2	4	6	8	10	12	14	16	19						
試験日	-28 ~-2	1 ^a	3	5	8 ±1	11 ±1	15 ^a	22 ±3	29 ^a ±3	43 ^a ±3	57 ^a ±3	71 ^a ±3	85 ^{a,b} ±3	99 ±3	113 ±3	134 ^c ±3			
患者の来院	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
サイトカイン血液サンプル		X	X	X		X	X	X		X		X	X			X			
IL-19サンプル(血清)		X	X	X		X	X	X		X		X	X	X	X	X			
探索的バイオマーカーのための保存サンプル		X	X	X		X	X	X		X	X	X		X		X			
探索的mRNA発現及びDNAのための保存サンプル		X	X	X		X	X	X		X		X		X		X			
エピジェネティックマーカー免疫モニタリングアッセイ(T細胞サブセット)		X	X	X		X	X	X		X		X	X			X			
PBMC単離		X				X	X					X							
注射部位評価*		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X			
任意選択の注射部位							X												
任意選択の注射部位反応、臨床																			
病変皮膚生検*2		X					X					X							
非病変皮膚生検*1		X										X							
臨床写真		X								X	X								
IGA	X	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
EASI ^d	X	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
BSA	X	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
DLQI		X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
POEM		X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
かゆみNRS		X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			

図5

【図 6】

評価期間	反応フォローアップ期間							ED
完了される試験週	24	28	32	36	40	44	48	
試験日	169 ± 3	197 ± 3	225 ± 3	253 ± 3	281 ± 3	309 ± 3	337 ± 3	
患者の来院	17	18	19	20	21	22	23	
バイタルサイン(HR、BP)(仰臥位)	X	X	X	X	X	X	X	X
C-SSRS「最後の来院以降」	X	X	X	X	X	X	X	X
PK血液サンプル	X			X			X	X
IGA	X	X	X	X	X	X	X	X
EASI	X	X	X	X	X	X	X	X
BSA	X	X	X	X	X	X	X	X
DLQI	X	X	X	X	X	X	X	X
POEM	X	X	X	X	X	X	X	X
かゆみNRS	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬								
有害事象								

図6

【図 7】

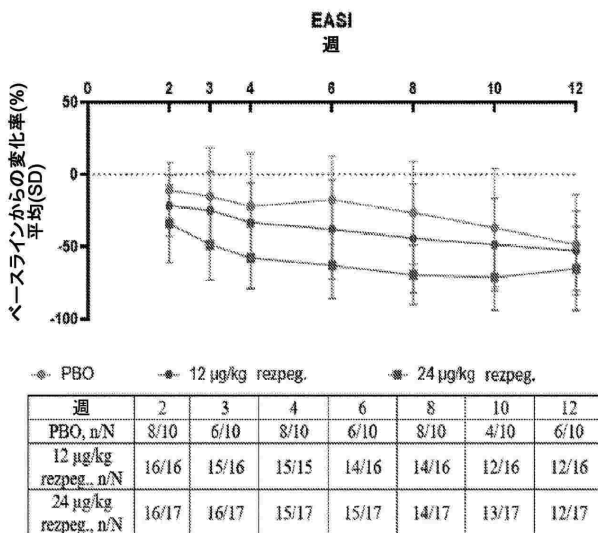


図7

【図 8 A】

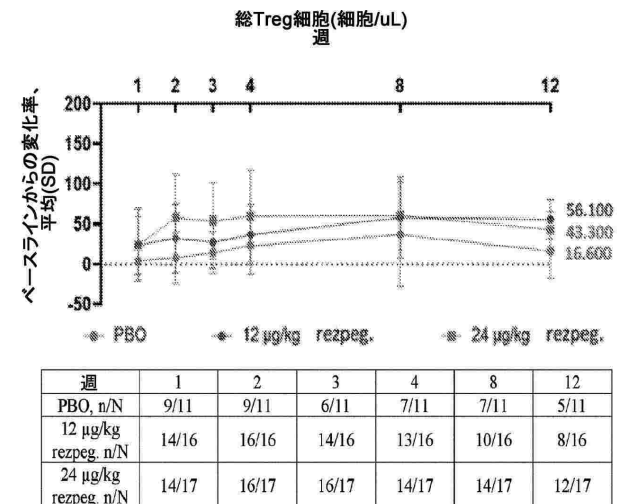


図8A

10

20

30

40

50

【 図 8 B 】

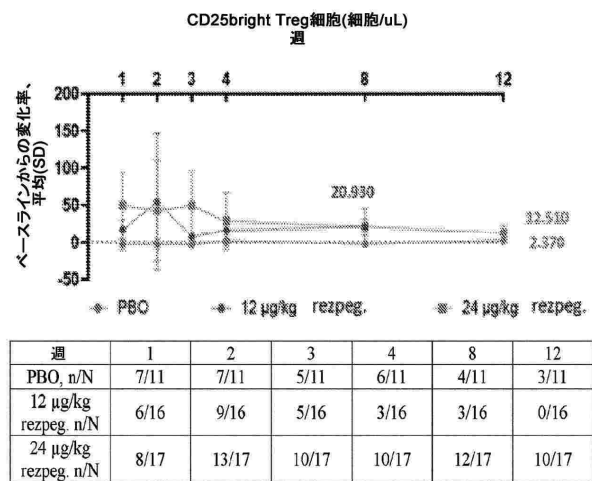


図8B

【 図 9 A 】

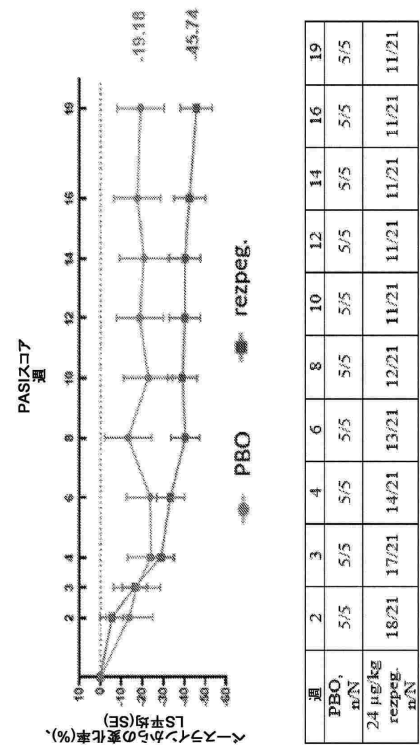


図9A

【 図 9 B 】

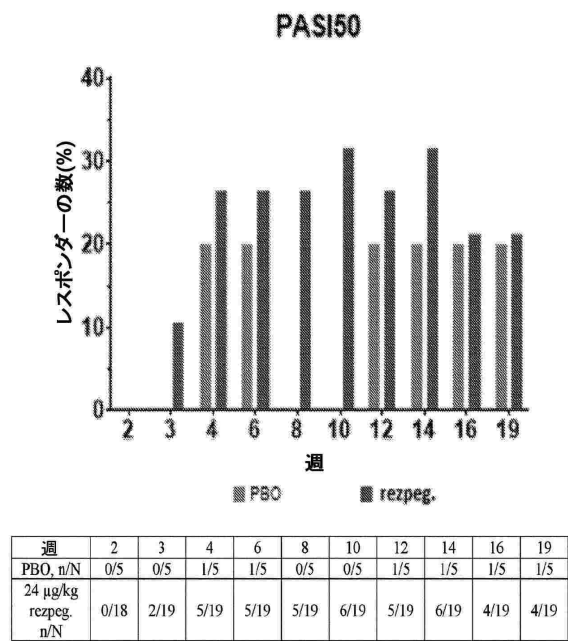


図9B

【 図 9 C 】

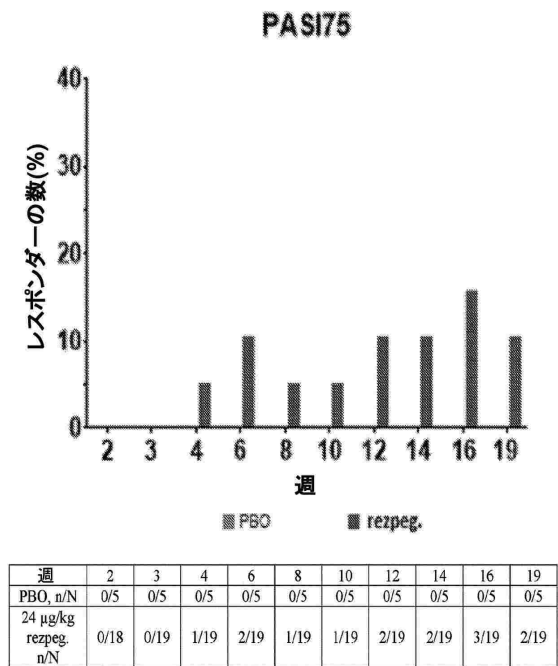


図9C

10

20

30

40

50

【図 1 0】

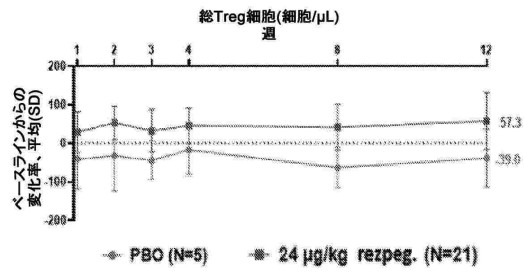


図10A

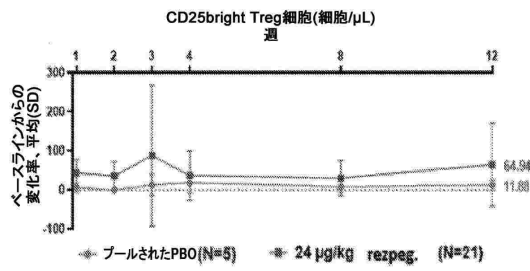


図10B

【図 1 1】

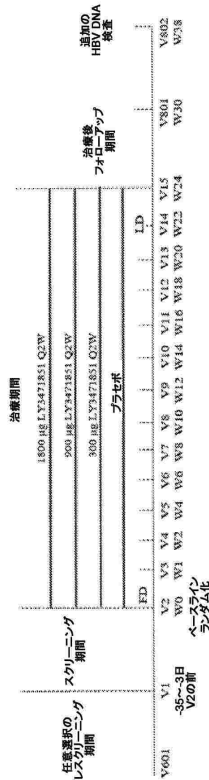


図11

【図 1 2 A】

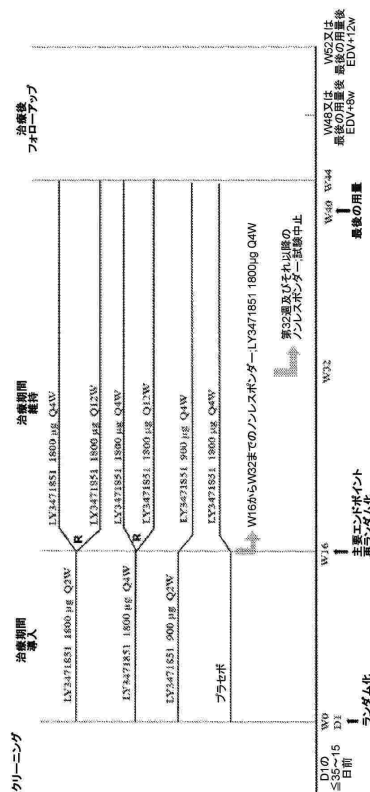


図12A

【図 1 2 B】

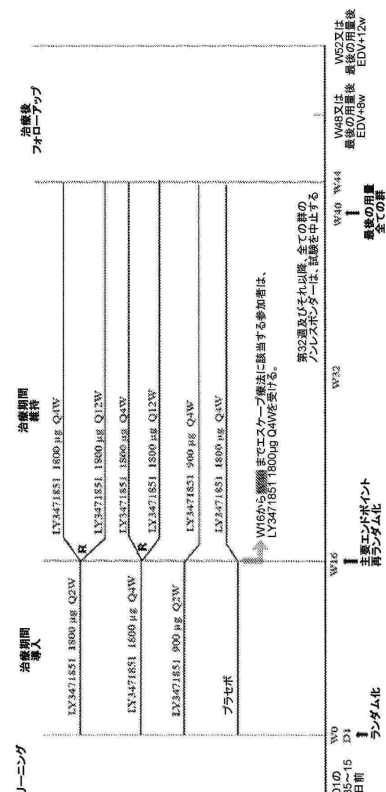


図12B

10

20

30

40

50

【圖 13】

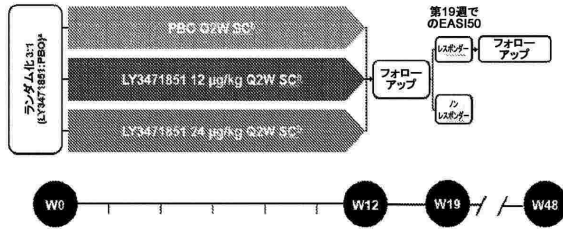


图13

【図 14】

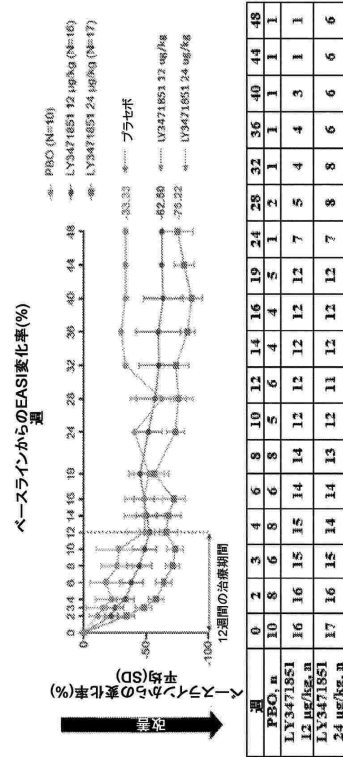


图14

【図 15】

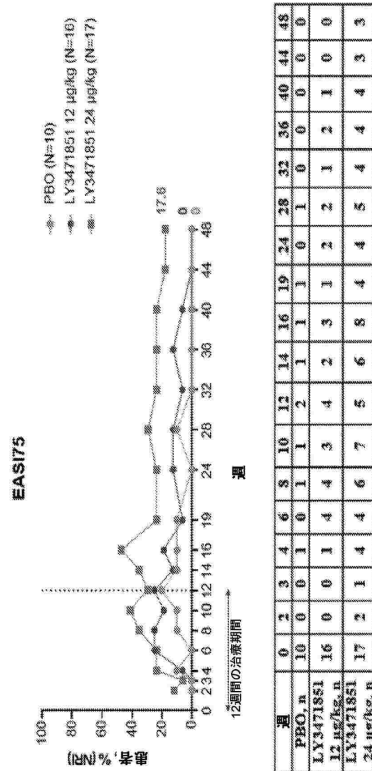


图15

【図 16】

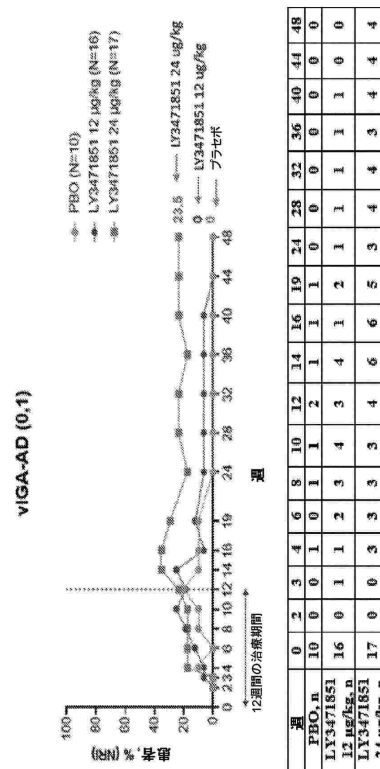


图16

【図 1 7】

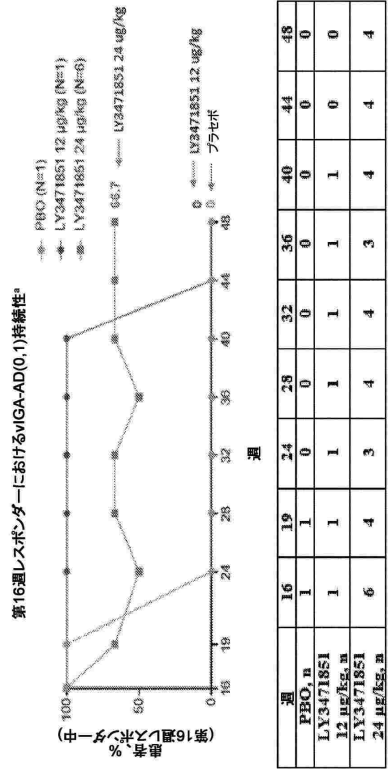


図 17

【図 1 8】

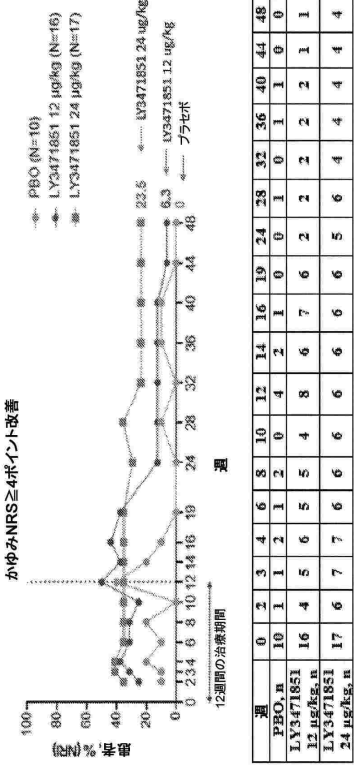


図 18

【図 1 9】

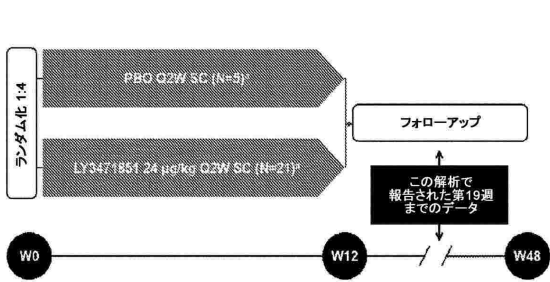
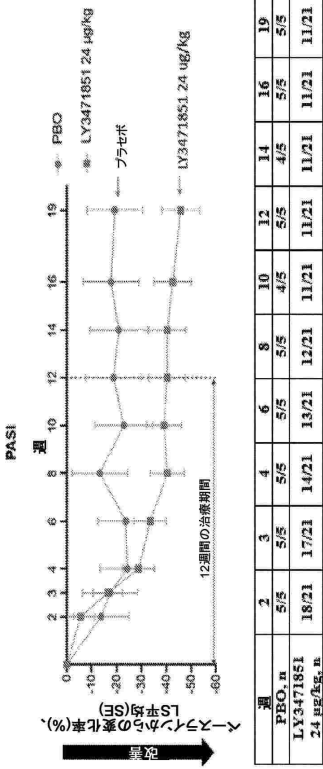


図 19

【図 2 0】



【図 2 1】

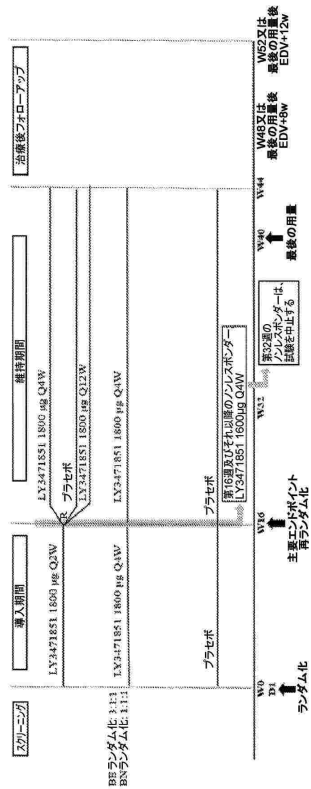


図21

【配列表】

2024546803000001.xml

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/081541

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K38/20 A61K47/60 A61P37/02 A61P37/06 A61P37/08	
	A61P17/06 A61P11/06 A61P1/00 A61P3/10	
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/226538 A1 (NEKTAR THERAPEUTICS [US]) 28 November 2019 (2019-11-28) cited in the application the whole document	1-117
X	Anonymous: "History of Changes for Study: NCT04081350", / 17 August 2021 (2021-08-17), XP093023912, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT04081350?V_37=View#StudyPageTop [retrieved on 2023-02-15]	112-117
Y	the whole document	1-117
	----- -/--	
☒ 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 28 March 2023		Date of mailing of the international search report 06/04/2023
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 Fayos, Cécile

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/081541

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Anonymous: "A Study of LY3471851 in Participants With Psoriasis - Full Text View - ClinicalTrials.gov", / 11 August 2021 (2021-08-11), XP093023913, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T04119557?term=LY3471851&draw=2&rank=4 [retrieved on 2023-02-15]	112-117
Y	the whole document	1-117
X	Anonymous: "History of Changes for Study: NCT04433585", / 8 December 2021 (2021-12-08), XP093024168, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/ NCT04433585?V_37=View#StudyPageTop [retrieved on 2023-02-15]	112-117
Y	the whole document	1-117
X	Anonymous: "A Study of NKTR-358 (LY3471851) in Participants With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - Full Text View - ClinicalTrials.gov", / 7 July 2021 (2021-07-07), XP093023915, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T03556007?term=LY3471851&draw=2&rank=8 [retrieved on 2023-02-15]	112-117
Y	the whole document	1-117
X	Anonymous: "History of Changes for Study: NCT04677179", / 8 December 2021 (2021-12-08), XP093024178, Retrieved from the Internet: URL:https://www.clinicaltrials.gov/ct2/his tory/NCT04677179?V_25=View#StudyPageTop [retrieved on 2023-02-15]	112-117
Y	the whole document	1-117

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/081541

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019226538 A1	28-11-2019	AU 2019274409 A1	12-11-2020
		AU 2022246440 A1	03-11-2022
		BR 112020021564 A2	02-03-2021
		CA 3100204 A1	28-11-2019
		CL 2020003008 A1	30-07-2021
		CN 112399859 A	23-02-2021
		CO 2020014510 A2	08-03-2021
		CR 20200546 A	18-05-2021
		DO P2020000212 A	15-03-2021
		EA 202092489 A1	16-03-2021
		EC SP20074392 A	31-03-2021
		EP 3796940 A1	31-03-2021
		JP 7235772 B2	08-03-2023
		JP 2021523922 A	09-09-2021
		KR 20210002577 A	08-01-2021
		PE 20211307 A1	20-07-2021
		PH 12020551976 A1	13-09-2021
		SG 112020112428 A	30-12-2020
		US 2021205413 A1	08-07-2021
		WO 2019226538 A1	28-11-2019

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 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	17/14	(2006.01)	A 6 1 P	17/14
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 K	38/20	(2006.01)	A 6 1 K	38/20
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26

Z N A

(32)優先日 令和4年3月31日(2022.3.31)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/343,505

(32)優先日 令和4年5月18日(2022.5.18)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/374,632

(32)優先日 令和4年9月6日(2022.9.6)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

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

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 アシュラフザーデ, アリ

アメリカ合衆国 インディアナ 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8, インディアナポリス, ピー・オー・ボックス 6 2 8 8, イーライ リリー アンド カンパニー 気付

(72)発明者 ドッド, スティーブン ウィット

アメリカ合衆国 インディアナ 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8, インディアナポリス, ピー・オー・ボックス 6 2 8 8, イーライ リリー アンド カンパニー 気付

(72)発明者 ジャクソン, キンバリー アン

アメリカ合衆国 インディアナ 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8, インディアナポリス, ピー・オー・ボックス 6 2 8 8, イーライ リリー アンド カンパニー 気付

(72)発明者 カネシロ, ステイシー マサアキ

アメリカ合衆国 インディアナ 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8, インディアナポリス, ピー・オー・ボックス 6 2 8 8, イーライ リリー アンド カンパニー 気付

-
- (72)発明者 クレコティカ, ポール アラン
アメリカ合衆国 インディアナ 46206-6288, インディアナポリス, ピー.オー. ボックス 6288, イーライ リリー アンド カンパニー 気付
- (72)発明者 コツィン, ブライアン レスリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94158, サン フランシスコ, ミッション ベイ ブールバード サウス 455, スイート 100, ネクター セラピューティクス 気付
- (72)発明者 シュミッツ, カーステン
アメリカ合衆国 インディアナ 46206-6288, インディアナポリス, ピー.オー. ボックス 6288, イーライ リリー アンド カンパニー 気付
- (72)発明者 ザレフスキー, ジョナサン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94158, サン フランシスコ, ミッション ベイ ブールバード サウス 455, スイート 100, ネクター セラピューティクス 気付
- F ターム (参考) 4C076 AA94 BB16 CC07 CC41 DD23 DD41 DD67 EE59 FF31
4C084 AA02 AA03 BA44 DA14 MA05 MA55 NA12 NA14 ZA55 ZA59
ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZA92 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB13 ZB15
ZC35