

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-518604

(P2020-518604A)

(43) 公表日 令和2年6月25日 (2020.6.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	2 G 0 4 5
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	4 C 0 8 4
A 6 1 P 11/14 (2006.01)	A 6 1 P 11/14	4 C 0 8 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 H 0 4 5
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 D	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 64 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-560115 (P2019-560115)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成30年5月4日 (2018.5.4)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	令和1年12月27日 (2019.12.27)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセル
(86) 国際出願番号	PCT/IB2018/053106		3 5
(87) 国際公開番号	W02018/203289	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開日	平成30年11月8日 (2018.11.8)		弁理士 小林 浩
(31) 優先権主張番号	62/501, 806	(74) 代理人	100095360
(32) 優先日	平成29年5月5日 (2017.5.5)		弁理士 片山 英二
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100120134
			弁理士 大森 規雄
		(74) 代理人	100135943
			弁理士 三橋 規樹
		(74) 代理人	100104282
			弁理士 鈴木 康仁
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 IL-17アンタゴニストを使用して喘息を選択的に治療する方法

(57) 【要約】

本開示は、IgEの血清中濃度及び任意選択でまた末梢血中の好酸球数によって定義される患者集団にIL-17アンタゴニストを用いることにより、重症喘息などの喘息を治療するための方法、治療レジメン、使用、キット及び治療法に関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

喘息を有する患者を I L - 1 7 アンタゴニストで選択的に治療する方法であって、
a) 前記患者が 3 0 0 国際単位 / ミリリットル (I U / m L) の閾値未満の I g E の総血清中濃度を有することに基づいて、I L - 1 7 アンタゴニストでの治療のために前記患者を選択することと、

b) その後、治療有効量の I L - 1 7 アンタゴニストを前記患者に投与することを含む方法。

【請求項 2】

ステップ a) は、前記患者が末梢血中の 3 0 0 / μ L 未満の好酸球数も有することに基づいて、I L - 1 7 アンタゴニストでの治療のために前記患者を選択することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

喘息を有する患者を選択的に治療する方法であって、

a) 前記患者からの生体試料を 3 0 0 I U / m L の閾値未満の I g E の総血清中濃度について定量することと、

b) その後、前記患者に、

i) 前記患者からの前記生体試料が 3 0 0 I U / m L の閾値未満の I g E の総血清中濃度を有することに基づいて、治療有効量の I L - 1 7 アンタゴニスト、又は

i i) 前記患者からの前記生体試料が 3 0 0 I U / m L 以上の閾値の I g E の総血清中濃度を有することに基づいて、治療有効量の、I L - 1 7 アンタゴニスト以外の喘息薬のいずれかを選択的に投与することを含む方法。

20

【請求項 4】

喘息を有する患者を I L - 1 7 アンタゴニストで選択的に治療する方法であって、

a) 前記患者からの生体試料を 3 0 0 I U / m L の閾値未満の I g E の総血清中濃度について定量することと、

b) その後、前記患者からの前記生体試料が 3 0 0 I U / m L の閾値未満の I g E の総血清中濃度を有することに基づいて、前記 I L - 1 7 アンタゴニストでの治療のために前記患者を選択することと、

30

c) その後、治療有効量の前記 I L - 1 7 アンタゴニストを前記患者に投与することを含む方法。

【請求項 5】

ステップ a) は、前記患者からの生物学的試料を末梢血中の 3 0 0 / μ L 未満の好酸球数について定量することと、前記患者からの前記生体試料が 3 0 0 I U / m L の閾値未満の I g E の総血清中濃度及びまた末梢血中の 3 0 0 / μ L 未満の好酸球数を有することに基づいて、前記患者に I L - 1 7 アンタゴニストを投与することとをさらに含む、請求項 3 又は 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記喘息は、中等度 ~ 重症の喘息である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 7】

前記定量するステップは、イムノアッセイを使用して前記生体試料を定量することを含む、請求項 3 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記定量するステップは、N i j i (商標) 総 I g E 検査などのイムノアッセイを利用する、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記 I g E の総血清中濃度閾値は、1 5 0 I U / m L である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0】

50

前記生体試料は、血液、血清又は血漿からなる群、好ましくは血清から選択される、請求項 3 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

喘息患者を選択的に治療する方法であって、前記患者が 300 IU/mL の閾値未満の IgE の総血清中濃度を有すると以前に判定されていたことに基づいて、前記患者に IL-17 アンタゴニストを投与することを含む方法。

【請求項 12】

喘息を有する患者であって、300 IU/mL の閾値未満の IgE の総血清中濃度及び任意選択で末梢血中の 300 / μ L 未満の好酸球数を有する患者の治療に使用するための IL-17 アンタゴニスト。

10

【請求項 13】

喘息を有する患者であって、

- a) 前記患者からの生体試料を IgE の総血清中濃度について定量することと、
 - b) 前記患者からの前記生体試料が 300 IU/mL の閾値未満の IgE の総血清中濃度を有することに基づいて、前記患者を選択すること
- によって選択される患者の治療に使用するための IL-17 アンタゴニスト。

【請求項 14】

ステップ b) は、前記患者からの生体試料を末梢血中の 300 / μ L 未満の好酸球数について定量することをさらに含み、及び前記患者は、それにより、前記患者からの前記生体試料が 300 IU/mL の閾値未満の IgE の総血清中濃度及び末梢血中の 300 / μ L 未満の好酸球数を有することに基づいて選択される、請求項 13 に記載の喘息の治療に使用するための IL-17 アンタゴニスト。

20

【請求項 15】

前記 IgE の総血清中濃度閾値は、150 IU/mL である、請求項 12 ~ 14 のいずれか一項に記載の喘息を有する患者の治療に使用するための IL-17 アンタゴニスト。

【請求項 16】

喘息を有する患者が IL-17 アンタゴニストでの治療に反応する可能性を予測する方法であって、前記患者からの生体試料を IgE の総血清中濃度について定量することを含み、

- a) 300 IU/mL の閾値未満の総血清中濃度及び任意選択でまた末梢血中の 300 / μ L 未満の好酸球数のレベルは、前記患者が IL-17 アンタゴニストでの治療に反応する増大した可能性を示し、且つ
- b) 300 IU/mL の閾値以上の IgE の総血清中濃度及び任意選択でまた末梢血中の 300 / μ L 以上の好酸球数のレベルは、前記患者が IL-17 アンタゴニストでの治療に反応する低減した可能性を示す、方法。

30

【請求項 17】

前記定量するステップは、Nijima (商標) 総 IgE 検査などのイムノアッセイを利用する、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記 IgE の総血清中濃度閾値は、150 IU/mL である、請求項 16 又は 17 に記載の方法。

40

【請求項 19】

前記生体試料は、血液、血清又は血漿からなる群、好ましくは血清から選択される、請求項 16 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

IL-17 アンタゴニストでの治療に対する、喘息を有する患者の反応性を予測するための伝達可能な形態の情報を生じるための方法であって、

- a) 300 IU/mL の閾値未満である IgE の総血清中濃度及び任意選択でまた末梢血中の 300 / μ L 未満の好酸球数に基づいて、前記患者が前記 IL-17 アンタゴニストでの治療に反応する増大した可能性を決定することと、

50

b) 前記決定ステップの結果を、伝達に使用するための有形又は無形の媒体形態に記録することを含む方法。

【請求項 21】

前記 IgE の総血清中濃度閾値は、150 IU/mL の閾値未満である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

喘息を有する患者が IL-17 アンタゴニストでの治療に反応する可能性を予測するのに使用するためのキットであって、

a) IgE の存在を検出することが可能な少なくとも 1 つのプローブと、
b) 前記喘息患者からの生体試料を IgE の血清中濃度について定量するために前記プローブを使用するための説明書と

を含み、300 IU/mL 未満の IgE の血清中濃度及び任意選択でまた末梢血中の 300 / μ L 未満の好酸球数は、前記患者が前記 IL-17 アンタゴニストでの治療に反応する増大した可能性を示し、且つ 300 IU/mL 以上の IgE の血清中濃度及び任意選択でまた末梢血中の 300 / μ L 以上の好酸球数は、前記患者が前記 IL-17 アンタゴニストでの治療に反応する低減した可能性を示す、キット。

【請求項 23】

喘息を有する患者を治療するのに使用するためのキットであって、

a) 治療有効量の IL-17 アンタゴニストと、
b) IgE の存在を検出することが可能な少なくとも 1 つのプローブと、
c) 前記患者からの生体試料中の IgE の血清中濃度を定量するために前記プローブを使用するための説明書と、
d) 前記患者からの前記生体試料が 300 IU/mL の閾値未満の IgE の血清中濃度及び任意選択でまた末梢血中の 300 / μ L 未満の好酸球数を有する場合に前記 IL-17 アンタゴニストを前記患者に投与するための説明書と、
e) 任意選択で、前記 IL-17 アンタゴニストを前記患者に投与するための手段とを含むキット。

【請求項 24】

前記 IgE の総血清中濃度閾値は、150 IU/mL の閾値未満である、請求項 22 又は 23 に記載のキット。

【請求項 25】

前記プローブは、標識された抗体である、請求項 22 ~ 24 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 26】

前記標識された抗体の標識は、色素分子、金粒子、着色されたポリマー粒子、蛍光分子、酵素、赤血球細胞、ヘモグロビン分子、磁性粒子及び炭素粒子からなる群から選択される、請求項 25 に記載のキット。

【請求項 27】

前記抗体は、IgE に対して特異的であり、及び前記標識は、炭素粒子である、請求項 26 に記載のキット。

【請求項 28】

前記 IL-17 アンタゴニストは、IL-17 結合分子又は IL-17 受容体結合分子である、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の方法、又は治療に使用するための IL-17 アンタゴニスト、又はキット。

【請求項 29】

前記 IL-17 結合分子又は IL-17 受容体結合分子は、IL-17 結合分子である、請求項 28 に記載の方法、又は治療に使用するための IL-17 アンタゴニスト、又はキット。

【請求項 30】

前記 I L - 1 7 結合分子は、I L - 1 7 抗体又はその抗原結合部分である、請求項 2 9 に記載の方法又は治療に使用するための I L - 1 7 アンタゴニスト。

【請求項 3 1】

前記 I L - 1 7 抗体又はその抗原結合部分は、

- a) 配列番号 3 0 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン (V H)、
 - b) 配列番号 2 2 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン (V L)、
 - c) 配列番号 3 0 として示される前記アミノ酸配列を含む免疫グロブリン V H ドメイン及び配列番号 2 2 として示される前記アミノ酸配列を含む免疫グロブリン V L ドメイン、
 - d) 配列番号 2 4、配列番号 2 6 及び配列番号 2 8 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V H ドメイン、
 - e) 配列番号 1 6、配列番号 1 8 及び配列番号 2 0 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V L ドメイン、
 - f) 配列番号 2 5、配列番号 2 7 及び配列番号 2 9 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V H ドメイン、
 - g) 配列番号 1 7、配列番号 1 9 及び配列番号 2 1 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V L ドメイン、
 - h) 配列番号 2 4、配列番号 2 6 及び配列番号 2 8 として示される前記高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V H ドメイン並びに配列番号 1 6、配列番号 1 8 及び配列番号 2 0 として示される前記高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V L ドメイン、及び
 - i) 配列番号 2 5、配列番号 2 7 及び配列番号 2 9 として示される前記高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V H ドメイン並びに配列番号 1 7、配列番号 1 9 及び配列番号 2 1 として示される前記高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V L ドメイン
- を含む I L - 1 7 抗体である、請求項 3 0 に記載の方法又は治療に使用するための I L - 1 7 アンタゴニスト。

10

20

【請求項 3 2】

前記ヒト I L - 1 7 抗体は、配列番号 2 3 として示される軽鎖と、配列番号 3 1 として示される重鎖とを含む、請求項 3 1 に記載の方法又は治療に使用するための I L - 1 7 アンタゴニスト。

30

【請求項 3 3】

前記 I L - 1 7 抗体又はその抗原結合部分は、

- a) 配列番号 8 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン (V H)、
- b) 配列番号 1 0 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン (V L)、
- c) 配列番号 8 として示される前記アミノ酸配列を含む免疫グロブリン V H ドメイン及び配列番号 1 0 として示される前記アミノ酸配列を含む免疫グロブリン V L ドメイン、
- d) 配列番号 1、配列番号 2 及び配列番号 3 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V H ドメイン、
- e) 配列番号 4、配列番号 5 及び配列番号 6 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V L ドメイン、
- f) 配列番号 1 1、配列番号 1 2 及び配列番号 1 3 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V H ドメイン、
- g) 配列番号 1 7、配列番号 1 9 及び配列番号 2 1 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V L ドメイン
- h) 配列番号 1、配列番号 2 及び配列番号 3 として示される前記高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V H ドメイン並びに配列番号 4、配列番号 5 及び配列番号 6 として示される前記高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V L ドメイン、及び
- i) 配列番号 1 1、配列番号 1 2 及び配列番号 1 3 として示される前記高頻度可変領域を

40

50

含む免疫グロブリンVHドメイン並びに配列番号4、配列番号5及び配列番号6として示される前記高頻度可変領域を含む免疫グロブリンVLドメインを含むIL-17抗体である、請求項30に記載の方法又は治療に使用するためのIL-17アンタゴニスト。

【請求項34】

前記ヒトIL-17抗体は、配列番号14として示される軽鎖と、配列番号15として示される重鎖とを含む、請求項33に記載の方法又は治療に使用するためのIL-17アンタゴニスト。

【請求項35】

前記IL-17抗体は、ヒト抗体、好ましくはモノクローナルヒト抗体である、請求項30に記載の方法又は治療に使用するためのIL-17アンタゴニスト。

【請求項36】

前記ヒトIL-17抗体は、セクキヌマブである、請求項35に記載の方法又は治療に使用するためのIL-17アンタゴニスト。

【請求項37】

前記ヒトIL-17抗体は、CJM112である、請求項35に記載の方法又は治療に使用するためのIL-17アンタゴニスト。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、特定の閾値未満のIgEの血清中濃度によって定義される患者集団にIL-17アンタゴニストを用いることにより、中等度～重症の喘息などの喘息を治療するための方法、治療レジメン、使用、キット及び治療法に関する。

【背景技術】

【0002】

喘息は、様々な重症度の気流閉塞の症状及び徴候を臨床的に発現する気道の異質性炎症性疾患である。喘息患者の大多数は、現在、吸入グルココルチコイド及び気管支拡張薬などの利用可能な薬物療法で有効に治療することができるが、治療が困難なままであり、重症疾患を発現する人もかなり存在する。これらの患者は、資源支出の比較的大きい割合を占める(Chung et al., 2014)。

【0003】

喘息は、IgE活性化マスト細胞などの2型ヘルパーT(Th2)細胞、好酸球及びその生成物によって引き起こされると考えられているが、データは、喘息患者の50%のみの気道内に高Th2遺伝子シグネチャーが存在することを示唆する(Woodruff et al., 2009)。非好酸球性の気道炎症は、喘息を有する患者のおよそ50%に生じ、そのうちのかなりの割合に中等度及び重症喘息患者が含まれる(Thomson 2016)。非高Th2又は非好酸球性の炎症は、吸入コルチコステロイドに対する治療反応が悪くなることに関連し(McGrath et al., 2012)、したがって、非アレルギー性且つ非好酸球性の表現型を有する喘息患者は、抗IgE及び抗IL5抗体を用いる生物学的治療法に適格ではない。したがって、吸入グルココルチコイド及び気管支拡張薬での治療法を遵守しているにもかかわらず、咳及び息切れなどのコントロール不良の喘息の症状を患う、中等度及び重症の非アレルギー性の非好酸球性の喘息患者における大きい依然として対処されていない医学的必要性が存在する。

【0004】

健康な対照と比較して、喘息を有する個人の循環及び気道では、喘息の重症度と相関するIL-17Aのレベルの増大が報告されている。中等度～重症の喘息を有する患者では、コルチコステロイドで治療されたとしても、高いIL-17A mRNAレベルが見られていた(Bullens et al., 2006)。アレルギー性肺炎のマウスモデルにおける前臨床研究は、好中球性気道炎症におけるIL-17A及びその受容体(IL

10

20

30

40

50

- 17RA)の必要性と、ステロイド抵抗性の気道過敏症とを関連付けている。したがって、IL-17Aのインビトロでの特性、喘息における増大した量のIL-17Aの存在及び疾患の前臨床モデルにより、ステロイドに対する反応性が乏しい好中球性及び/又は低Th2形態の疾患におけるIL-17Aの役割が裏付けられる(Cosmi et al., 2011)。

【0005】

しかし、喘息患者の広い層別化されていない集団において、IL-17経路遮断療法が有効でないことも示されている(Busse et al., 2013)。さらに、いかなる患者の特徴も、IL-17遮断療法に対する反応を確実に予測するものであると証明されていない。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、血清中のIgEのレベルが比較的低い、中等度～重症の喘息などの喘息を有する患者は、IL-17アンタゴニストでの治療に反応する可能性がより高いという驚くべき知見に基づいている。

【0007】

したがって、本発明の第1の態様によれば、喘息を有する患者をIL-17アンタゴニストで選択的に治療する方法であって、患者が300、250、200、150又は100国際単位/ミリリットル(IU/mL)の閾値未満、好ましくは300IU/mL未満、最も好ましくは150IU/mLの閾値未満のIgEの総血清中濃度を有することに基づいて、IL-17アンタゴニストでの治療のために患者を選択する第1のステップと、その後、治療有効量のIL-17アンタゴニストを患者に投与する第2のステップとを含む方法が提供される。

【0008】

一実施形態では、IL-17アンタゴニストでの治療のために患者を選択する第1のステップは、患者が末梢血中の300/ μ L未満の好酸球数を有することにも基づく。

【0009】

第2の態様によれば、喘息を有する患者を選択的に治療する方法であって、患者からの生体試料を300、250、200、150又は100IU/mLの閾値未満、好ましくは300IU/mL未満、最も好ましくは150IU/mLの閾値未満のIgEの総血清中濃度について定量する第1のステップと、その後、患者に、i)患者からの生体試料が300、250、200、150又は100IU/mLの閾値未満、好ましくは300IU/mL未満、最も好ましくは150IU/mLの閾値未満のIgEの総血清中濃度を有することに基づいて、治療有効量のIL-17アンタゴニスト、又はii)患者からの生体試料が閾値(IU/mL)以上のIgEの総血清中濃度を有することに基づいて、治療有効量の、IL-17アンタゴニスト以外の喘息薬(例えば、標準治療の喘息治療薬)のいずれかを選択的に投与することを含む方法が提供される。

【0010】

一実施形態では、第1のステップは、患者からの生物学的試料を末梢血中の300/ μ L未満の好酸球数について定量することと、患者からの生体試料が300IU/mLの閾値未満のIgEの総血清中濃度及び末梢血中の300/ μ L未満の好酸球数を有することに基づいて、患者にIL-17アンタゴニストを投与することとも含む。

【0011】

IL-17アンタゴニスト以外の薬物は、オマリズマブ、メボリズマブ、レスリズマブ又はデュピルマブなど、喘息の治療において使用される他のあらゆる生物学的医薬であり得る。

【0012】

第3の態様によれば、喘息を有する患者をIL-17アンタゴニストで選択的に治療する方法であって、患者からの生体試料を300、250、200、150又は100IU

10

20

30

40

50

/mLの閾値未満、好ましくは300IU/mL未満、最も好ましくは150IU/mLの閾値未満のIgEの総血清中濃度について定量する第1のステップと、その後、患者からの生体試料が150IU/mLの閾値未満のIgEの総血清中濃度を有することに基づいて、IL-17アンタゴニストでの治療のために患者を選択することと、その後、治療有効量のIL-17アンタゴニストを患者に投与することを含む方法が提供される。

【0013】

一実施形態では、第1のステップは、患者からの生物学的試料を末梢血中の300/ μ L未満の好酸球数について定量することと、患者からの生体試料が300IU/mLの閾値未満のIgEの総血清中濃度及び末梢血中の300/ μ L未満の好酸球数を有することに基づいて、患者にIL-17アンタゴニストを投与することとも含む。

10

【0014】

第1、第2又は第3の態様の好ましい実施形態では、喘息は、例えば、患者が喘息管理及び予防のグローバルストラテジー(Global Strategy for Asthma Management and Prevention)の喘息管理の国際指針(Global Initiative for Asthma)(GINA)2015により公表)によるステップ4治療法を必要とすることによって定義される中等度～重症の喘息である。

【0015】

一実施形態では、定量するステップは、サンドイッチイムノアッセイなどのイムノアッセイを使用して生体試料を定量することを含む。

20

【0016】

別の具体的実施形態では、定量するステップは、Niji(商標)総IgE検査を利用する。

【0017】

一実施形態では、生体試料は、血液、血清又は血漿からなる群、好ましくは血清から選択される。

【0018】

第4の態様によれば、喘息患者を選択的に治療する方法であって、患者が300IU/mLの閾値未満のIgEの総血清中濃度を有すると以前に判定されていたことに基づいて、患者にIL-17アンタゴニストを投与することを含む方法が提供される。

30

【0019】

第5の態様によれば、喘息を有する患者の治療に使用するためのIL-17アンタゴニストが提供され、前記患者は、300、250、200、150又は100国際単位/ミリリットル(IU/mL)の閾値未満、好ましくは300IU/mL未満、最も好ましくは150IU/mLの閾値未満のIgEの総血清中濃度を有する。

【0020】

第6の態様によれば、喘息を有する患者の治療に使用するためのIL-17アンタゴニストが提供され、患者は、患者からの生体試料をIgEの総血清中濃度について定量することと、患者からの生体試料が300、250、200、150又は100IU/mLの閾値未満、好ましくは300IU/mL未満、最も好ましくは150IU/mLの閾値未満のIgEの総血清中濃度及び任意選択で末梢血中の300/ μ L未満の好酸球数を有することに基づいて、患者を選択することによって選択される。

40

【0021】

第5の態様による、喘息の治療に使用するためのIL-17アンタゴニストの一実施形態では、患者は、患者からの生体試料を末梢血中の300/ μ L未満の好酸球数について定量することと、患者からの生体試料が300IU/mLの閾値未満のIgEの総血清中濃度及び末梢血中の300/ μ L未満の好酸球数を有することに基づいて、患者を選択することによっても選択される。

【0022】

第7の態様によれば、喘息を有する患者がIL-17アンタゴニストでの治療に反応す

50

る可能性を予測する方法であって、患者からの生体試料を I g E の総血清中濃度について定量することを含む方法であり、ここで、300、250、200、150又は100 IU/mLの閾値未満、好ましくは300 IU/mL未満、最も好ましくは150 IU/mLの閾値未満の I g E の総血清中濃度及び任意選択でまた末梢血中の300/μL未満の好酸球数のレベルは、患者が I L - 17 アンタゴニストでの治療に反応する増大した可能性を示し、且つ閾値以上の I g E の総血清中濃度及び任意選択でまた末梢血中の300/μL未満の好酸球数のレベルは、患者が I L - 17 アンタゴニストでの治療に反応する低減した可能性を示す。

【0023】

一実施形態では、定量するステップは、サンドイッチイムノアッセイなどのイムノアッセイを使用して生体試料を定量することを含む。

10

【0024】

別の具体的実施形態では、定量するステップは、N i j i (商標) 総 I g E 検査を利用する。

【0025】

一実施形態では、生体試料は、血液、血清又は血漿からなる群、好ましくは血清から選択される。

【0026】

第8の態様によれば、I L - 17 アンタゴニストでの治療に対する、喘息を有する患者の反応性を予測するための伝達可能な形態の情報を生じるための方法であって、300、250、200、150又は100 IU/mLの閾値未満、好ましくは300 IU/mL未満、最も好ましくは150 IU/mLの閾値未満である I g E の総血清中濃度及び任意選択でまた末梢血中の300/μL未満の好酸球数に基づいて、患者が I L - 17 アンタゴニストでの治療に反応する増大した可能性を決定することと、決定ステップの結果を、伝達に使用するための有形又は無形の媒体形態に記録することを含む方法が提供される。

20

【0027】

第9の態様によれば、喘息を有する患者が I L - 17 アンタゴニストでの治療に反応する可能性を予測するのに使用するためのキットであって、I g E の存在を検出することが可能な少なくとも1つのプローブと、喘息患者からの生体試料を I g E の血清中濃度について定量するためにプローブを使用するための説明書とを含むキットが提供され、ここで、300、250、200、150又は100 IU/mLの閾値未満、好ましくは300 IU/mL未満、最も好ましくは150 IU/mLの閾値未満の I g E の血清中濃度及び任意選択でまた末梢血中の300/μL未満の好酸球数は、患者が I L - 17 アンタゴニストでの治療に反応する増大した可能性を示し、且つ閾値以上の I g E の血清中濃度及び任意選択でまた末梢血中の300/μL未満の好酸球数は、患者が I L - 17 アンタゴニストでの治療に反応する低減した可能性を示す。

30

【0028】

第10の態様によれば、喘息を有する患者を治療するのに使用するためのキットであって、治療有効量の I L - 17 アンタゴニストと、I g E の存在を検出することが可能な少なくとも1つのプローブと、患者からの生体試料中の I g E の血清中濃度を定量するためにプローブを使用するための説明書と、その患者からの生体試料が300、250、200、150又は100 IU/mLの閾値未満、好ましくは300 IU/mL未満、最も好ましくは150 IU/mLの閾値未満の I g E の血清中濃度及び任意選択でまた末梢血中の300/μL未満の好酸球数を有する場合に I L - 17 アンタゴニストを患者に投与するための説明書と、任意選択で、I L - 17 アンタゴニストを患者に投与するための手段とを含むキットが提供される。

40

【0029】

一実施形態では、プローブは、標識された抗体である。標識は、色素分子、金粒子、着色されたポリマー粒子、蛍光分子、酵素、赤血球細胞、ヘモグロビン分子、磁性粒子及び

50

炭素粒子からなる群から選択することができる。好ましい実施形態では、抗体は、I g E に対して特異的であり、及び標識は、炭素粒子である。

【0030】

一実施形態では、I L - 17 アンタゴニストは、I L - 17 結合分子又は I L - 17 受容体結合分子である。

【0031】

一実施形態では、I L - 17 結合分子又は I L - 17 受容体結合分子は、I L - 17 結合分子である。

【0032】

一実施形態では、I L - 17 結合分子は、I L - 17 抗体又はその抗原結合部分である。

【0033】

(1) 好ましい実施形態では、I L - 17 抗体又はその抗原結合部分は、配列番号 30 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン (V H)、

配列番号 22 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン (V L)、

配列番号 30 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V H ドメイン並びに配列番号 22 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V L ドメイン、

配列番号 24、配列番号 26 及び配列番号 28 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V H ドメイン、

配列番号 16、配列番号 18 及び配列番号 20 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V L ドメイン、

配列番号 25、配列番号 27 及び配列番号 29 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V H ドメイン、

配列番号 17、配列番号 19 及び配列番号 21 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V L ドメイン、

配列番号 24、配列番号 26 及び配列番号 28 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V H ドメイン並びに配列番号 16、配列番号 18 及び配列番号 20 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V L ドメイン、及び

配列番号 25、配列番号 27 及び配列番号 29 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V H ドメイン並びに配列番号 17、配列番号 19 及び配列番号 21 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V L ドメイン

を含む I L - 17 抗体である。

【0034】

(2) 特に好ましい実施形態では、ヒト I L - 17 抗体は、配列番号 23 として示される軽鎖と配列番号 31 として示される重鎖とを含む。

【0035】

(3) 開示した使用、方法及びキットのさらに別の好ましい実施形態では、I L - 17 抗体又は抗原結合断片は、i) 配列番号 8 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン (V H)、i i) 配列番号 10 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン (V L)、i i i) 配列番号 8 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V H ドメイン並びに配列番号 10 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V L ドメイン、i v) 配列番号 1、配列番号 2 及び配列番号 3 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V H ドメイン、v) 配列番号 4、配列番号 5 及び配列番号 6 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V L ドメイン、v i) 配列番号 11、配列番号 12 及び配列番号 13 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V H ドメイン、v i i) 配列番号 1、配列番号 2 及び配列番号 3 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V H ドメイン並びに配列番号 4、配列番号 5 及び配列番号 6 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V L ドメイン、v

i i i) 配列番号 1 1、配列番号 1 2 及び配列番号 1 3 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V H ドメイン並びに配列番号 4、配列番号 5 及び配列番号 6 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V L ドメイン、i x) 配列番号 1 4 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖、x) 配列番号 1 5 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖、又は x i) 配列番号 1 4 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖並びに配列番号 1 5 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖を含む。

【0036】

(4) 特に好ましい実施形態では、IL - 17 抗体は、配列番号 1 4 として示される軽鎖と配列番号 1 5 として示される重鎖とを含む。

10

【0037】

IL - 17 抗体は、ヒト抗体、好ましくはモノクローナルヒト抗体であり得る。

【0038】

追加の方法、使用及びキットを以下の説明及び添付の特許請求の範囲に提供する。本開示のさらなる特徴、利点及び態様は、以下の説明及び添付の特許請求の範囲から当業者に明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0039】

【図 1】研究設計の概略図である。

【図 2】研究設計の概略図である。

20

【発明を実施するための形態】

【0040】

本開示の目的は、中等度及び重症喘息などの喘息を有する患者における依然として対処されていない医学的必要性に対処するための、抗 IL 17 抗体での治療法を提供することである。

【0041】

本発明の具体的実施形態は、以下の詳細な説明において明らかにされる。

【0042】

定義

用語「含むこと」は、「含まれること」及び「からなること」を包含し、例えば、X「を含む」組成物は、専ら X のみからなり得るか、又は何らかの追加のものを含み得る（例えば、X + Y）。

30

【0043】

用語「定量すること」は、いずれかの従来手段によって実施することができる、特定、スクリーニング、探索、試験、測定又は決定する行為を指すために使用される。例えば、試料は、ELISA アッセイ、ノーザンブロット、画像化、血清型検査、細胞型検査、遺伝子配列決定、表現型検査、ハプロタイプ検査、免疫組織化学、ウェスタンブロット、質量分析などを使用することにより、特定の遺伝子マーカー又はタンパク質マーカーの存在について定量することができる。用語「検出すること」（及び同様の表現）は、所与の起源から特定の情報を抽出する行為を意味する。用語「定量すること」及び「決定すること」は、試料を物理試験にかけることによる、ある状態から別の状態への物質の変換、例えば生体試料、例えば血液試料又は他の組織試料の変換を企図する。

40

【0044】

用語「得ること」は、何らかの方法において、例えば物理的介入（例えば、生検、採血）又は非物理的介入（例えば、サーバーを介する情報の伝達）などによって入手すること、例えば所有権を得ることを意味する。

【0045】

表現「生体試料を定量すること」（及び同様の表現）は、試料を Ig E の濃度について（直接的又は間接的に）試験できることを意味するために使用される。

【0046】

50

数値 x に関する用語「約」は、例えば、+ / - 10 % を意味する。数値範囲又は数の列挙の前に使用される場合、用語「約」は、系列内のそれぞれの数に適用される。例えば、表現「約 1 ~ 5」は、「約 1 ~ 約 5」と解釈されるべきであり、又は例えば、表現「約 1、2、3、4」は、「約 1、約 2、約 3、約 4 など」と解釈されるべきである。

【0047】

単語「実質的に」は、「完全に」を排除しない。例えば、Y を「実質的に含まない」組成物は、Y を完全に含まない可能性がある。必要に応じて、単語「実質的に」は、本開示の定義から省くことができる。

【0048】

本明細書で言及される用語「抗体」には、天然起源の完全な抗体が含まれる。天然起源の「抗体」は、ジスルフィド結合によって相互連結された少なくとも 2 本の重 (H) 鎖と 2 本の軽 (L) 鎖とを含む糖タンパク質である。各重鎖は、重鎖可変領域 (本明細書では V_H と略される) 及び重鎖定常領域からなる。重鎖定常領域は、3 つのドメイン、 $CH1$ 、 $CH2$ 及び $CH3$ からなる。各軽鎖は、軽鎖可変領域 (本明細書では V_L と略される) 及び軽鎖定常領域からなる。軽鎖定常領域は、1 つのドメイン、 CL からなる。 V_H 及び V_L 領域は、フレームワーク領域 (FR) と称される、より保存される領域に割り込まれた、高頻度可変領域又は相補性決定領域 (CDR) と称される高頻度可変性の領域にさらに細分化することができる。各 V_H 及び V_L は、アミノ末端からカルボキシ末端まで次の順序: FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4 で配列される 3 つの CDR 及び 4 つの FR からなる。重鎖及び軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含有する。抗体の定常領域は、免疫系の種々の細胞 (例えば、エフェクター細胞) 及び古典的補体系の第 1 の成分 ($C1q$) を含めた宿主組織又は因子への免疫グロブリンの結合を媒介することができる。例示的な抗体としては、セクキヌマブ (表 1)、 $CJM112$ (表 2) 及びイキセキズマブ (その内容全体が参照によって組み込まれる米国特許第 7, 838, 638 号明細書) が挙げられる。

【0049】

抗体の用語「抗原結合断片」は、本明細書で使用する場合、抗原 (例えば、 $IL-17$) と特異的に結合する能力を保持する抗体の断片を指す。抗体の抗原結合機能は、全長抗体の断片によって果たされ得ることが示されている。抗体の「抗原結合部分」という用語に包含される結合断片の例としては、Fab 断片、すなわち V_L 、 V_H 、 CL 及び $CH1$ ドメインからなる一価の断片; $F(ab)_2$ 断片、すなわちヒンジ領域でのジスルフィド架橋によって連結された 2 つの Fab 断片を含む二価の断片; V_H 及び $CH1$ ドメインからなる Fd 断片; 抗体の単一のアームの V_L 及び V_H ドメインからなる Fv 断片; V_H ドメインからなる dAb 断片 (Ward et al., 1989 Nature 341: 544 - 546); 並びに単離された CDR が挙げられる。例示的な抗原結合部位としては、配列番号: 1 ~ 6 及び 11 ~ 13 (表 1) に示されるセクキヌマブ (AIN457) の CDR、好ましくは重鎖 CDR3 が挙げられる。例示的な抗原結合部位としては、配列番号: 16 ~ 21 及び 24 ~ 29 (表 2) に示される $CJM112$ の CDR、好ましくは重鎖 CDR3 が挙げられる。さらに、Fv 断片の 2 つのドメイン、 V_L 及び V_H は、別の遺伝子によってコードされるが、これらが単一のタンパク質鎖 (ここで、 V_L 領域と V_H 領域とが対合して、一価の分子 (一本鎖 Fv (scFv)) として公知; 例えば、Bird et al., 1988 Science 242: 423 - 426; 及び Huston et al., 1988 Proc. Natl. Acad. Sci. 85: 5879 - 5883 を参照されたい) を形成する) として振る舞うことを可能にする合成のリンカーにより、組換え方法を使用してこれらを連結することができる。こうした一本鎖抗体も用語「抗体」に包含されることが意図される。一本鎖抗体及び抗原結合部分は、当業者に公知の従来技術を使用して得られる。

【0050】

「単離された抗体」は、本明細書で使用する場合、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない抗体を指す (例えば、 $IL-17$ と特異的に結合する単離された抗体

10

20

30

40

50

は、IL-17以外の抗原と特異的に結合する抗体を実質的に含まない)。本明細書で使用する場合の用語「モノクローナル抗体」又は「モノクローナル抗体組成物」は、単一分子組成の抗体分子の調製を指す。用語「ヒト抗体」には、本明細書で使用する場合、そのフレームワークもCDR領域もヒト起源の配列に由来する可変領域を有する抗体が含まれることが意図される。「ヒト抗体」は、ヒト、ヒト組織又はヒト細胞によって産生される必要はない。本開示のヒト抗体は、ヒト配列によってコードされないアミノ酸残基(例えば、インビトロでのランダム又は部位特異的変異誘発により、抗体遺伝子の組換え中のインビボでのジャンクションでのN-ヌクレオチド付加により、又はインビボでの体細胞変異により導入される変異)を含むことができる。開示したプロセス及び組成物のいくつかの実施形態では、IL-17抗体は、ヒト抗体、単離された抗体及び/又はモノクローナル抗体である。

10

【0051】

用語「IL-17」は、以前にはCTLA8として公知であったインターロイキン17A、IL-17Aを指し、様々な種(例えば、ヒト、マウス及びサル)由来の野生型IL-17A、IL-17Aの多型変異体及びIL-17Aの機能的均等物が含まれる。本開示によるIL-17Aの機能的均等物は、好ましくは、野生型IL-17A(例えば、ヒトIL-17A)との少なくとも約65%、75%、85%、95%、96%、97%、98%、さらに99%の全体的な配列同一性を有し、ヒト皮膚線維芽細胞によるIL-6産生を誘発する能力を実質的に保持する。

20

【0052】

本明細書で使用される「IL-17アンタゴニスト」は、IL-17の機能、発現及び/又はシグナル伝達を(例えば、IL-17受容体に対するIL-17の結合を遮断することによって)打ち消す(例えば、弱める、阻害する、低下させる、遅らせる)ことが可能な分子を指す。IL-17アンタゴニストの非限定的な例としては、IL-17結合分子及びIL-17受容体結合分子が挙げられる。開示した方法、レジメン、キット、プロセス、使用及び組成物のいくつかの実施形態では、IL-17アンタゴニストが用いられる。

【0053】

「IL-17結合分子」は、単独で又は他の分子を伴ってヒトIL-17抗原に結合することが可能なあらゆる分子を意味する。この結合反応は、その受容体に対するIL-17結合の阻害を決定するための、例えば結合分析、競合分析又は生物検定を含めた定性分析又は陰性対照試験(ここで、特異的には無関係であるが、理論上では同じアイソタイプのものである抗体、例えば抗CD25抗体が使用される)に関するあらゆる種類の結合分析によって示すことができる。IL-17結合分子の非限定的な例としては、B細胞によって産生されるIL-17に結合する小分子、IL-17受容体デコイ及び抗体又はハイブリドーマ及びキメラ、CDR移植若しくはヒト抗体又はあらゆるその断片、例えばF(ab')₂及びFab断片並びに一本鎖若しくはシングルドメイン抗体が挙げられる。好ましくは、IL-17結合分子は、IL-17の機能、発現及び/又はシグナル伝達を打ち消す(例えば、弱める、阻害する、低下させる、遅らせる)。開示した方法、レジメン、キット、プロセス、使用及び組成物のいくつかの実施形態では、IL-17結合分子が用いられる。

30

40

【0054】

「IL-17受容体結合分子」は、単独で又は他の分子を伴ってヒトIL-17受容体に結合することが可能なあらゆる分子を意味する。この結合反応は、IL-17に対するIL-17受容体結合の阻害を決定するための、例えば結合分析、競合分析又は生物検定を含めた標準の方法(定性分析)又は陰性対照試験(ここで、特異的には無関係であるが、理論上では同じアイソタイプのものである抗体、例えば抗CD25抗体が使用される)に関するあらゆる種類の結合分析によって示すことができる。IL-17受容体結合分子の非限定的な例としては、B細胞によって産生されるIL-17受容体に対する小分子、IL-17デコイ及び抗体又はハイブリドーマ及びキメラ、CDR移植若しくはヒト抗

50

体又はあらゆるその断片、例えば $F(ab')_2$ 及び Fab 断片並びに一本鎖若しくはシングルドメイン抗体が挙げられる。あるこうした $IL-17$ 受容体抗体は、その内容全体が参照によって組み込まれる米国特許第 7,767,206 号明細書に開示されているプロダルマブ (AMG 827) である。好ましくは、 $IL-17$ 受容体結合分子は、 $IL-17$ の機能、発現及び / 又はシグナル伝達を打ち消す (例えば、弱める、阻害する、低下させる、遅らせる)。開示した方法、レジメン、キット、プロセス、使用及び組成物のいくつかの実施形態では、 $IL-17$ 受容体結合分子、好ましくはプロダルマブが用いられる。

【0055】

用語 IgE は、当業者に周知の免疫グロブリン E を指す。

10

【0056】

IgE は、例えば、Seagroatt 及び Anderson (1981) に開示された通りに国際単位 / ミリリットル (IU/mL) で測定される。

【0057】

好酸球数は、好酸球と呼ばれる白血球の数を測定する血液検査である。血液は、典型的には肘の内側又は手背の又は皮膚を穿刺するためのランセットなどの道具を使用して静脈から採取される。血液は、小さいガラス管に入れるか、又はスライド若しくは試験紙に乗せる。研究室では、血液は、スライドガラスに乗せ、この試料に染料を添加する。これにより、好酸球は、橙赤色の粒として見えるようになり、1 マイクロリットル (μL) などの特定の体積の血液中にいくつかの好酸球が存在するかを数えることが可能になる。

20

【0058】

用語「 K_D 」は、特定の抗体 - 抗原相互作用の解離速度を指すことが意図される。用語「 K_D 」は、本明細書で使用する場合、 k_{on} に対する k_{off} の比 (すなわち k_{off}/k_{on}) から得られ、モル濃度 (M) として表される解離定数を指すことが意図される。抗体についての K_D 値は、当技術分野で十分に確立された方法を使用して決定することができる。抗体の K_D を決定するための方法は、表面プラズモン共鳴を使用するか、又は Biacore (登録商標) システムなどのバイオセンサーシステムを使用することによるものである。いくつかの実施形態では、 $IL-17$ 抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又は CJM112 は、約 1 ~ 250 pM、好ましくは約 1 ~ 10 pM (例えば、約 6 pM) 又は約 100 ~ 200 pM (例えば、約 200 pM) の K_D で、ヒト $IL-17$ と結合する。

30

【0059】

用語「親和性」は、単一の抗原部位での抗体と抗原との間の相互作用の強さを指す。各抗原部位内では、抗体「アーム」の可変領域は、多数の部位で弱い非共有結合性の力を通じて抗原と相互作用し、相互作用が多いほど親和性が強くなる。様々な種の $IL-17$ に対する抗体の結合親和性を評価するための標準のアッセイは、例えば、ELISA、ウエスタンブロット及びRIAを含めて、当技術分野で公知である。抗体の結合動態 (例えば、結合親和性) は、当技術分野で公知の標準のアッセイにより、例えば Biacore 分析によって評価することもできる。

40

【0060】

当技術分野で公知の方法論に従って決定され、且つ本明細書に記載したこれらの $IL-17$ 機能特性 (例えば、生化学的、免疫化学的、細胞、生理学的又は他の生物学的活性など) の 1 つ又は複数を「阻害する」抗体は、抗体の非存在下で (又は無関係の特異性の対照抗体が存在する場合に) 見られるものに対する、その特定の活性の統計的に有意な低下と関連することが理解されるであろう。 $IL-17$ 活性を阻害する抗体は、例えば、測定されるパラメータの少なくとも約 10%、少なくとも 50%、80% 又は 90% の統計的に有意な低下をもたらし、開示した方法及び組成物のある種の実施形態では、使用される $IL-17$ 抗体は、95%、98% 又は 99% を超える $IL-17$ 機能活性を阻害することができる。

【0061】

50

用語「誘導体」は、他に指示されない限り、本開示による、例えば特定の配列（例えば、可変ドメイン）、I L - 17 抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はC J M 1 1 2 のアミノ酸配列変異体及び共有結合的修飾（例えば、ペグ化、脱アミド、ヒドロキシル化、リン酸化、メチル化など）を定義するために使用される。「機能性誘導体」には、開示したI L - 17 抗体と共通した定性的生物学的活性を有する分子が含まれる。機能性誘導体には、本明細書に開示したI L - 17 抗体の断片及びペプチド類似体が含まれる。断片は、本開示による、例えば特定の配列のポリペプチドの配列内の領域を含む。本明細書に開示したI L - 17 抗体の機能性誘導体（例えば、セクキヌマブ又はC J M 1 1 2 の機能性誘導体）は、本明細書に開示したI L - 17 抗体及びその抗原結合断片のV_H 及び / 又はV_L 配列と少なくとも約65%、75%、85%、95%、96%、97%、98%、さらに99%の全体的な配列同一性を有するV_H 及び / 又はV_L ドメインを含み、ヒトI L - 17 と結合する能力を実質的に保持するか、又は例えばI L - 17 によって誘発されるヒト皮膚線維芽細胞のI L - 6 産生を阻害することが好ましい。

10

20

30

40

50

【0062】

表現「実質的に同一な」は、関連するアミノ酸又はヌクレオチド配列（例えば、V_H 又はV_L ドメイン）が、特定の基準配列と比較して同一となるか、又は（例えば、アミノ酸の保存的置換による）実質的ではない違いを有することを意味する。実質的ではない違いには、特定の領域（例えば、V_H 又はV_L ドメイン）の5アミノ酸の配列における1又は2個の置換などのわずかなアミノ酸変化が含まれる。抗体の場合、第2の抗体は、同じ特異性を有し、且つ少なくとも50%の親和性を有する。本明細書に開示した配列に対して実質的に同一な配列（例えば、少なくとも約85%の配列同一性）も本出願の一部である。いくつかの実施形態では、誘導体のI L - 17 抗体（例えば、セクキヌマブ又はC J M 1 1 2 の誘導体、例えばセクキヌマブ又はC J M 1 1 2 バイオシミラー抗体）の配列同一性は、開示した配列に対して約90%以上、例えば90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%以上である可能性がある。

【0063】

天然のポリペプチド及びその機能性誘導体に関する「同一性」は、本明細書では、最大のパーセント同一性を得るために、必要に応じて配列を整列し、ギャップを導入した後の、対応する天然のポリペプチドの残基と同一である候補配列内のアミノ酸残基の割合と定義され、いかなる保存的置換も配列同一性の一部とみなされない。N又はC末端伸長部も挿入も同一性を低下させると解釈されないものとする。アラインメントのための方法及びコンピュータプログラムは、周知である。パーセント同一性は、標準のアラインメントアルゴリズム、例えばAltschul et al. ((1990) J. Mol. Biol. , 215: 403-410) によって記載されているBasic Local Alignment Search Tool (BLAST) ; Needleman et al. ((1970) J. Mol. Biol. , 48: 444-453) のアルゴリズム ; 又はMeyers et al. ((1988) Comput. Appl. Biosci. , 4: 11-17) のアルゴリズムによって決定することができる。一連のパラメータは、12のギャップペナルティ、4のギャップ伸長ペナルティ及び5のフレームシフトギャップペナルティを伴うBlosum 62スコア行列であり得る。2つのアミノ酸又はヌクレオチド配列間のパーセント同一性は、PAM120重み剰余テーブル、12のギャップ長ペナルティ及び4のギャップペナルティを使用して、ALIGNプログラム (version 2.0) に組み込まれているE. Meyers及びW. Miller ((1989) CABIOS , 4: 11-17) のアルゴリズムを使用して決定することもできる。

【0064】

本明細書で使用する場合、「予測すること」は、本明細書で記載した方法が、中等度～重症の喘息などの喘息を有する個人がI L - 17 結合分子での治療に反応するか又はより好都合に反応する可能性を医療提供者が決定することを可能にする情報を提供することを示す。予測することは、100%の精度で反応を予測する能力を指すのではない。そうで

はなく、当業者は、予測することが確率の増大を指すことを理解するであろう。

【0065】

本明細書で使用する場合、「可能性」及び「可能性がある」は、ある事象がどの程度確実に発生するかの尺度である。これは、「確率」と交換可能に使用することができる。可能性は、憶測よりも高いが、確実性よりも低い確率を指す。したがって、一般的な常識、訓練又は経験を使用する適切な人物が、その状況を考慮して、ある事象が確実であると結論付ける場合、ある事象は、可能性がある。いくつかの実施形態では、可能性が確認されたら、患者をIL-17結合分子で治療する（又は治療を継続するか、又は投薬量を改変して治療を続行する）ことができるか、又は患者をIL-17結合分子で治療しない（又は治療を中断するか、又は投薬量を改変して治療を続行する）ことができる。

10

【0066】

表現「増大した可能性」は、ある事象が発生する確率の増大を指す。例えば、本明細書のいくつかの方法は、患者が、150 IU/mL以上のIGEの血清中濃度を有する喘息患者と比較して、IL-17結合分子での治療に反応する増大した可能性又はIL-17結合分子での治療により良く反応する増大した可能性を呈するかどうかの予測を可能にする。

【0067】

「アミノ酸」は、すべての天然起源のL-アミノ酸を指し、例えばD-アミノ酸が含まれる。表現「アミノ酸配列変異体」は、本開示による配列と比較するとそのアミノ酸配列がいくらか違う分子を指す。例えば、特定の配列の、本開示による抗体のアミノ酸配列変異体は、ヒトIL-17と結合する能力を依然として有するままであるか、又は例えばIL-17によって誘発されるヒト皮膚線維芽細胞のIL-6産生を阻害する。アミノ酸配列変異体には、置換変異体（本開示によるポリペプチド内の少なくとも1つのアミノ酸残基が除去され、代わりに同じ位置に別のアミノ酸が挿入されたもの）、挿入変異体（本開示によるポリペプチド内の特定の位置のアミノ酸の直接隣に1つ又は複数のアミノ酸が挿入されたもの）及び欠失変異体（本開示によるポリペプチド内の1つ又は複数のアミノ酸が除去されたもの）が含まれる。

20

【0068】

用語「薬学的に許容し得る」は、活性成分の生物学的活性の有効性を邪魔しない非毒性の材料を意味する。

30

【0069】

ある化合物、例えばIL-17結合分子又は別の薬剤に関する用語「投与すること」は、その化合物の、あらゆる経路による患者への送達を指すために使用される。

【0070】

本明細書で使用する場合、「治療有効量」は、患者（ヒトなど）への単一用量又は反復用量投与時、障害又は再発性の障害の少なくとも1つの症状を治療するか、予防するか、発症を予防するか、治癒させるか、遅らせるか、重症度を低下させるか、回復させるか、又は患者の生存をこうした治療が存在しない場合に予測される生存よりも延長させるのに有効である、IL-17アンタゴニスト、例えばIL-17結合分子（例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ若しくはCJM112）又はIL-17受容体結合分子（例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片）の量を指す。単独で投与される個々の活性成分（例えば、IL-17アンタゴニスト、例えばセクキヌマブ又はCJM112）に適用される場合、この用語は、その成分単独を指す。組み合わせに適用される場合、この用語は、組み合わせで、連続的に又は同時に投与されるかにかかわらず、治療効果をもたらす活性成分の合わせた量を指す。

40

【0071】

用語「治療」又は「治療する」は、本明細書では、本開示によるIL-17抗体、例えばセクキヌマブ若しくはイキセキズマブ又は前記抗IL-17抗体を含む医薬組成物の、対象への又は対象由来の単離された組織若しくは細胞株への適用又は投与（ここで、対象は、特定の疾患（例えば、乾癬）、その疾患（例えば、乾癬）に随伴する症状又はその疾

50

患（例えば、乾癬）の発症の素因を有し、その目的は、疾患の１つ又は複数の症状を治癒させる（該当する場合）か、開始を遅らせるか、重症度を低下させるか、軽減するか、回復するか、疾患を改善するか、疾患のあらゆる随伴症状又は疾患の発症の素因を低下させるか又は改善することであると定義される。用語「治療」又は「治療する」には、疾患を有することが疑われる患者及び病気であるか又は疾患若しくは医学的状态を患っていると診断されている患者を治療することが含まれ、また臨床的再発の抑制が含まれる。本明細書で使用する場合、患者に関する「選択すること」及び「選択される」は、特定の患者が、その特定の患者があらかじめ定められた基準を有することに基づいて（に起因して）、患者のより大きい群から個々に選択されることを意味するために使用される。同様に、「選択的に治療すること」は、特定の疾患を有する患者（ここで、患者は、その特定の患者があらかじめ定められた基準を有することに基づいて個々に選択される）に治療を提供することを指す。同様に、「選択的に投与すること」は、その特定の患者があらかじめ定められた基準を有することに基づいて（に起因して）、患者のより大きい群から個々に選択された患者に薬物を投与することを指す。選択すること、選択的に治療すること及び選択的に投与することは、患者が、より大きい群内の患者の帰属のみに基づく標準の治療レジメンを送達されるのではなく、患者の個別の病歴（例えば、以前の治療介入、例えば生物製剤での以前の治療）、生物学（例えば、特定の遺伝子マーカー）及び／又は徴候（例えば、特定の診断基準を満たさないこと）に基づく個別化治療を送達されることを意味する。本明細書で使用される治療の方法に関する選択することは、特定の基準を有する患者の好適な治療を指すのではなく、患者が特定の基準を有することに基づいて患者に治療を施すという意図的な選択を指す。したがって、選択的な治療／投与は、特定の疾患を有するすべての患者にその個別の病歴、疾患の徴候及び／又は生物学にかかわらず特定の薬物を送達する標準の治療／投与と異なる。

10

20

30

40

50

【0072】

本明細書で使用する場合、表現「喘息」は、その発生、頻度、強度及び治療法に対する反応が時間と共に変化する、喘鳴、息切れ、胸苦しさ（chest tightness）及び咳などの症状をもたらす気道炎症及び狭窄を特徴とする、気道の一般的且つ潜在的に深刻な慢性疾患を指す。

【0073】

用語「中等度～重症の喘息」は、疾患の内在的な強さの重症度を指す。これは、Global Initiative for Asthma in 2015によって発行された刊行物である喘息管理及び予防のグローバルストラテジー（Global strategy for asthma management and prevention）にかなり詳細に記載されている。ここで、患者は、コントロールに基づく喘息管理サイクルにおけるステップ4以上のステップで推奨される治療を必要とする場合、中等度～重症の喘息を有すると定義される（Global strategy for asthma management and prevention, GINA report 2015, page 31）。

【0074】

喘息重症度は、症状及び増悪をコントロールするために必要とされる治療のレベルから遡及的に評価される。これは、患者が数か月間のコントローラー治療を受けたら評価することができ、適切な場合、患者の最小有効レベルの治療を見つけるために治療のステップダウンが試みられる。喘息重症度は、静的な特徴ではなく、数か月～数年にわたって変化する可能性がある。

【0075】

喘息重症度は、患者が数か月間の定期的なコントローラー治療を受けている場合に評価することができる。軽症喘息は、ステップ1又はステップ2の治療（Box 3 - 5, p 31）、すなわち必要に応じたリリーバー薬物療法単独で又は低用量ICS、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト又はクロモンなどの低強度コントローラー治療で十分にコントロールされる喘息である。中等度喘息は、ステップ3の治療、例えば低用量ICS/LA

B Aで十分にコントロールされる喘息である。重症喘息は、ステップ4又は5の治療（Box 3 - 5, p 31）、例えばコントロールされなくなるのを妨げるために高用量ICS/LABAを必要とする喘息又はこの治療にもかかわらずコントロールされないままである喘息である。コントロールされていない喘息を有する多くの患者は、不適当若しくは不適切な治療、又はアドヒアランスを伴う根強い問題、又は慢性副鼻腔炎若しくは肥満などの併存症が原因で治療するのが困難である可能性があるため、重症喘息に対する欧州呼吸器学会/米国胸部学会特別委員会（European Respiratory Society / American Thoracic Society Task Force on Severe Asthma）は、重症喘息の定義は、難治性喘息を有する患者及び併存症の治療に対する反応が不完全である患者について保留されるべきであると考えた。

10

【0076】

「喘息薬」は、喘息を治療するのに有用なあらゆる化合物を意味する。

【0077】

「FEV₁」は、努力呼気量を指し、「FEV₁」は、Miller MR, et al. (2005) Standardisation of spirometry. Eur. Respir. J. 26: 319 - 338に従って測定される、体温、大気圧、水蒸気飽和状態での、リットルで表される、最大吸気（full inspiration）の位置からの努力呼気の、最初の1秒間に吐き出される呼気の最大体積である。

20

【0078】

IL - 17アンタゴニスト

開示した種々のプロセス、キット、使用及び方法は、IL - 17アンタゴニストを利用する。IL - 17アンタゴニストには、IL - 17シグナル、活性及び/又は伝達を遮断し、弱め、且つ/又は阻害することが可能である小分子及び生体分子が含まれる。IL - 17アンタゴニストの例としては、例えば、IL - 17結合分子（例えば、可溶性のIL - 17受容体、IL - 17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112）及びIL - 17受容体結合分子（例えば、IL - 17受容体抗体又はその抗原結合断片）が挙げられる。いくつかの実施形態では、IL - 17アンタゴニストは、IL - 17結合分子、好ましくはIL - 17抗体又はその抗原結合断片である。本明細書で使用されるIL - 17抗体及びその抗原結合断片は、完全ヒト、CDR移植又はキメラであり得る。開示した方法、使用、キットなどに使用するための抗体又はその抗原結合断片の定常領域ドメインは、好ましくは、例えば“Sequences of Proteins of Immunological Interest”, Kabat E. A. et al, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Healthに記載されている好適なヒト定常領域ドメインを含むことが好ましい。

30

【0079】

開示した方法において使用される特に好ましいIL - 17抗体又はその抗原結合断片は、ヒト抗体、特に国際公開第2006/013107号パンフレットの実施例1及び2に記載されているセクキヌマブ及び米国特許第9,193,788号明細書に記載されているCJM112（これらの両方は、その内容全体が参照によって本明細書に組み込まれる）である。セクキヌマブ及びCJM112は、IgG₁/アイソタイプの組換え高親和性完全ヒトモノクローナル抗ヒトインターロイキン - 17A（IL - 17A、IL - 17）抗体である。セクキヌマブは、IL - 17に対する高い親和性、すなわち約100 ~ 200 pM（例えば、約200 pM）のK_D、約0.67 nM ヒトIL - 17Aの生物学的活性のインビトロでの中和に対する約0.4 nMのIC₅₀及び約4週の半減期を有する。CJM112は、ヒトIL - 17Aに対する非常に高い親和性、すなわち約1 ~ 10 pM（例えば、約6 pM）及び約2 ~ 4週、例えば約3週のインビボでの半減期を有する。

40

。

50

【 0 0 8 0 】

1. セクキヌマブ

参照を容易にするために、K a b a t 定義に基づき、且つ X 線分析によって決定され、且つ C h o t h i a 及び共同研究者の手法を使用する、セクキヌマブモノクローナル抗体の高頻度可変領域のアミノ酸配列を下の表 1 に提供する。

【 0 0 8 1 】

【表 1】

表1. セクキヌマブの高頻度可変領域のアミノ酸配列識別子。セクキヌマブのVLをコードするDNAは、配列番号9に記述される。セクキヌマブのVHをコードするDNAは、配列番号7に記述される。

セクキヌマブ軽鎖		
CDR1'	Kabat	配列番号4
	Chothia	配列番号4
CDR2'	Kabat	配列番号5
	Chothia	配列番号5
CDR2'	Kabat	配列番号6
	Chothia	配列番号6
VL		配列番号10
軽鎖		配列番号14
セクキヌマブ重鎖		
CDR1	Kabat	配列番号1
CDR1-x	Chothia	配列番号11
CDR2	Kabat	配列番号2
CDR2-x	Chothia	配列番号12
CDR3	Kabat	配列番号3
CDR3-x	Chothia	配列番号13
VH		配列番号8
重鎖		配列番号15

10

20

30

40

50

【 0 0 8 2 】

一実施形態では、I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片は、高頻度可変領域 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 を含む少なくとも 1 つの免疫グロブリン重鎖可変ドメイン (V_H) を含み、前記 C D R 1 は、アミノ酸配列配列番号 1 を有し、前記 C D R 2 は、アミノ酸配列配列番号 2 を有し、前記 C D R 3 は、アミノ酸配列配列番号 3 を有する。一実施形態では、I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片は、高頻度可変領域 C D R 1'、C D R 2' 及び C D R 3' を含む少なくとも 1 つの免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン (V_L) を含み、前記 C D R 1' は、アミノ酸配列配列番号 4 を有し、前記 C D R 2' は、アミノ酸配列配列番号 5 を有し、前記 C D R 3' は、アミノ酸配列配列番号 6 を有する。一実施形態では、I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片は、高頻度可変領域 C D R 1 - x、C D R 2 - x 及び C D R 3 - x を含む少なくとも 1 つの免疫グロブリン重鎖可変ドメイン (V_H) を含み、前記 C D R 1 - x は、アミノ酸配列配列番号 1 1 を有し、前記 C D R 2 - x は、アミノ酸配列配列番号 1 2 を有し、前記 C D R 3 - x は、アミノ酸配列配列番号 1 3 を有する。

10

【 0 0 8 3 】

一実施形態では、I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片は、少なくとも 1 つの免疫グロブリン V_H ドメインと少なくとも 1 つの免疫グロブリン V_L ドメインとを含み、ここで、a) 免疫グロブリン V_H ドメインは、(例えば、順に) i) 高頻度可変領域 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 (前記 C D R 1 は、アミノ酸配列配列番号 1 を有し、前記 C D R 2 は、アミノ酸配列配列番号 2 を有し、前記 C D R 3 は、アミノ酸配列配列番号 3 を有する)、又は i i) 高頻度可変領域 C D R 1 - x、C D R 2 - x 及び C D R 3 - x (前記 C D R 1 - x は、アミノ酸配列配列番号 1 1 を有し、前記 C D R 2 - x は、アミノ酸配列配列番号 1 2 を有し、前記 C D R 3 - x は、アミノ酸配列配列番号 1 3 を有する) を含み、且つ b) 免疫グロブリン V_L ドメインは、(例えば、順に) 高頻度可変領域 C D R 1'、C D R 2' 及び C D R 3' (前記 C D R 1' は、アミノ酸配列配列番号 4 を有し、前記 C D R 2' は、アミノ酸配列配列番号 5 を有し、前記 C D R 3' は、アミノ酸配列配列番号 6 を有する) を含む。

20

【 0 0 8 4 】

一実施形態では、I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片は、a) 配列番号 8 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン (V_H)、b) 配列番号 1 0 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン (V_L)、c) 配列番号 8 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V_H ドメイン及び配列番号 1 0 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V_L ドメイン、d) 配列番号 1、配列番号 2 及び配列番号 3 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン、e) 配列番号 4、配列番号 5 及び配列番号 6 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_L ドメイン、f) 配列番号 1 1、配列番号 1 2 及び配列番号 1 3 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン、g) 配列番号 1、配列番号 2 及び配列番号 3 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン並びに配列番号 4、配列番号 5 及び配列番号 6 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_L ドメイン、又は h) 配列番号 1 1、配列番号 1 2 及び配列番号 1 3 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン並びに配列番号 4、配列番号 5 及び配列番号 6 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_L ドメインを含む。

30

40

【 0 0 8 5 】

いくつかの実施形態では、I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片 (例えば、セクキヌマブ) は、配列番号 1 0 の 3 つの C D R を含む。他の実施形態では、I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 8 の 3 つの C D R を含む。他の実施形態では、I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 1 0 の 3 つの C D R と配列番号 8 の 3 つの C D R を含む。配列番号 8 及び配列番号 1 0 の C D R は、表 1 において参照することができる。軽鎖内の遊離のシステイン (C y s L 9 7) は、配列番号 6 において見ることができる。

【 0 0 8 6 】

50

いくつかの実施形態では、I L - 17 抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 14 の軽鎖を含む。他の実施形態では、I L - 17 抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 15 の重鎖を含む。他の実施形態では、I L - 17 抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 14 の軽鎖と配列番号 15 の重ドメインとを含む。いくつかの実施形態では、I L - 17 抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 14 の 3 つの C D R を含む。他の実施形態では、I L - 17 抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 15 の 3 つの C D R を含む。他の実施形態では、I L - 17 抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 14 の 3 つの C D R と配列番号 15 の 3 つの C D R とを含む。配列番号 14 及び配列番号 15 の C D R は、表 1 において参照することができる。

【0087】

高頻度可変領域は、あらゆる種類のフレームワーク領域を伴うことができるが、ヒト起源のものが好ましい。好適なフレームワーク領域は、K a b a t E . A . e t a l , i b i d に記載されている。好ましい重鎖フレームワークは、ヒト重鎖フレームワーク、例えばセクキヌマブ抗体の重鎖フレームワークである。これは、順に、例えば F R 1 (配列番号 8 のアミノ酸 1 ~ 30)、F R 2 (配列番号 8 のアミノ酸 36 ~ 49)、F R 3 (配列番号 8 のアミノ酸 67 ~ 98) 及び F R 4 (配列番号 8 のアミノ酸 117 ~ 127) 領域からなる。X 線分析によるセクキヌマブの決定された高頻度可変領域を考慮すると、別の好ましい重鎖フレームワークは、順に、F R 1 - x (配列番号 8 のアミノ酸 1 ~ 25)、F R 2 - x (配列番号 8 のアミノ酸 36 ~ 49)、F R 3 - x (配列番号 8 のアミノ酸 61 ~ 95) 及び F R 4 (配列番号 8 のアミノ酸 119 ~ 127) 領域からなる。同様に、軽鎖フレームワークは、順に、F R 1' (配列番号 10 のアミノ酸 1 ~ 23)、F R 2' (配列番号 10 のアミノ酸 36 ~ 50)、F R 3' (配列番号 10 のアミノ酸 58 ~ 89) 及び F R 4' (配列番号 10 のアミノ酸 99 ~ 109) 領域からなる。

【0088】

一実施形態では、I L - 17 抗体又はその抗原結合断片 (例えば、セクキヌマブ) は、少なくとも、a) 順に、高頻度可変領域 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 を含む可変ドメインと、ヒト重鎖の定常部又はその断片とを含む免疫グロブリン重鎖又はその断片 (前記 C D R 1 は、アミノ酸配列配列番号 1 を有し、前記 C D R 2 は、アミノ酸配列配列番号 2 を有し、前記 C D R 3 は、アミノ酸配列配列番号 3 を有する) と、b) 順に、高頻度可変領域 C D R 1'、C D R 2' 及び C D R 3' を含む可変ドメインと、ヒト軽鎖の定常部又はその断片とを含む免疫グロブリン軽鎖又はその断片 (前記 C D R 1' は、アミノ酸配列配列番号 4 を有し、前記 C D R 2' は、アミノ酸配列配列番号 5 を有し、前記 C D R 3' は、アミノ酸配列配列番号 6 を有する) とを含むヒト I L - 17 抗体から選択される。

【0089】

一実施形態では、I L - 17 抗体又はその抗原結合断片は、a) 順に、高頻度可変領域 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 を含む第 1 のドメイン (前記 C D R 1 は、アミノ酸配列配列番号 1 を有し、前記 C D R 2 は、アミノ酸配列配列番号 2 を有し、前記 C D R 3 は、アミノ酸配列配列番号 3 を有する) と、b) 順に、高頻度可変領域 C D R 1'、C D R 2' 及び C D R 3' を含む第 2 のドメイン (前記 C D R 1' は、アミノ酸配列配列番号 4 を有し、前記 C D R 2' は、アミノ酸配列配列番号 5 を有し、前記 C D R 3' は、アミノ酸配列配列番号 6 を有する) と、c) 第 1 のドメインの N 末端と第 2 のドメインの C 末端とに又は第 1 のドメインの C 末端と第 2 のドメインの N 末端とに結合するペプチドリンカーを含む抗原結合部位を含む一本鎖抗体又はその抗原結合断片から選択される。

【0090】

或いは、開示した方法において使用される I L - 17 抗体又はその抗原結合断片は、配列によって本明細書に示される I L - 17 抗体の誘導体 (例えば、ペグ化型のセクキヌマブ又は C J M 112) を含むことができる。或いは、開示した方法において使用される I L - 17 抗体又はその抗原結合断片の V_H 又は V_L ドメインは、配列番号 8 及び 10 に示される V_H 又は V_L ドメインと実質的に同一である V_H 又は V_L ドメインを有することができる。本明細書に開示したヒト I L - 17 抗体は、配列番号 15 として示されるものと

10

20

30

40

50

実質的に同一である重鎖及び／又は配列番号 14 として示されるものと実質的に同一である軽鎖を含むことができる。本明細書に開示したヒト IL - 17 抗体は、配列番号 15 を含む重鎖と配列番号 14 を含む軽鎖とを含むことができる。本明細書に開示したヒト IL - 17 抗体は、a) 配列番号 8 に示したものと実質的に同一なアミノ酸配列を有する可変ドメインと、ヒト重鎖の定常部とを含む 1 本の重鎖と、b) 配列番号 10 に示したものと実質的に同一なアミノ酸配列を有する可変ドメインと、ヒト軽鎖の定常部とを含む 1 本の軽鎖とを含むことができる。

【0091】

或いは、開示した方法において使用される IL - 17 抗体又はその抗原結合断片は、それが C y s L 97 を含有する限り、本明細書に示される基準の IL - 17 抗体のアミノ酸配列変異体であり得る。本開示には、セクキヌマブの V_H 又は V_L ドメインのアミノ酸残基 (C y s L 97 以外) の 1 つ又は複数、典型的にはごく少数のみ (例えば、1 ~ 10 個) が、例えば、対応する DNA 配列の変異、例えば部位特異的変異導入によって変化した、IL - 17 抗体又はその抗原結合断片 (例えば、セクキヌマブ) も含まれる。誘導体及び変異体のこうしたすべての場合において、IL - 17 抗体又はその抗原結合断片は、約 50 nM 以下、約 20 nM 以下、約 10 nM 以下、約 5 nM 以下、約 2 nM 以下又はより好ましくは約 1 nM 以下の前記分子の濃度で約 1 nM (= 30 ng / ml) ヒト IL - 17 の活性を 50 % 阻害することが可能であり、前記阻害活性は、国際公開第 2006 / 013107 号パンフレットの実施例 1 に記載されている通り、ヒト皮膚線維芽細胞において h u - IL - 17 によって誘発される IL - 6 産生に対して測定される。

【0092】

いくつかの実施形態では、IL - 17 抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブは、L e u 74、T y r 85、H i s 86、M e t 87、A s n 88、V a l 124、T h r 125、P r o 126、I l e 127、V a l 128、H i s 129 を含む成熟したヒト IL - 17 のエピトープに結合する。いくつかの実施形態では、IL - 17 抗体、例えばセクキヌマブは、T y r 43、T y r 44、A r g 46、A l a 79、A s p 80 を含む成熟したヒト IL - 17 のエピトープに結合する。いくつかの実施形態では、IL - 17 抗体、例えばセクキヌマブは、2 本の成熟したヒト IL - 17 鎖を有する IL - 17 ホモ二量体のエピトープ (前記エピトープは、一方の鎖上の L e u 74、T y r 85、H i s 86、M e t 87、A s n 88、V a l 124、T h r 125、P r o 126、I l e 127、V a l 128、H i s 129 と、他方の鎖上の T y r 43、T y r 44、A r g 46、A l a 79、A s p 80 とを含む) に結合する。これらのエピトープを定義するために使用される残基のナンバリングスキームは、残基 1 が、成熟したタンパク質の第 1 のアミノ酸である (すなわち、IL - 17 A は、23 個のアミノ酸の N 末端シグナルペプチドを欠損し、グリシンから開始する) ことに基づいている。未成熟の IL - 17 A の配列は、S w i s s - P r o t e n t r y Q16552 に記述されている。いくつかの実施形態では、IL - 17 抗体は、約 100 ~ 200 pM の K_D を有する。いくつかの実施形態では、IL - 17 抗体は、約 0.67 nM ヒト IL - 17 A の生物学的活性のインビトロでの中和に対する約 0.4 nM の I C₅₀ を有する。いくつかの実施形態では、皮下に (S C) 投与される IL - 17 抗体の絶対的バイオアベイラビリティは、約 60 ~ 約 80 % の範囲、例えば約 76 % である。いくつかの実施形態では、セクキヌマブなどの IL - 17 抗体は、約 3 ~ 5 週、例えば約 4 週 (例えば、約 23 ~ 約 35 日、約 23 ~ 約 30 日、例えば約 30 日) の消失半減期を有する。いくつかの実施形態では、IL - 17 抗体 (セクキヌマブなど) は、約 7 ~ 8 日の T_{m a x} を有する。

【0093】

2. C J M 112

参照を容易にするために、K a b a t 定義及び C h o t h i a 定義に基づく C J M 112 モノクローナル抗体の高頻度可変領域並びに V_L 及び V_H ドメイン及び重鎖及び軽鎖長のアミノ酸配列を下の表 2 に提供する。

【0094】

10

20

30

40

50

【表 2】

表2. CJM112の高頻度可変領域(CDR)、可変ドメイン(VH及びVL)、及び完全鎖のアミノ酸配列。CJM112のVLをコードするDNAは、配列番号36に記述される。CJM112のVHをコードするDNAは、配列番号34に記述される。

CJM112軽鎖		
CDR1	Kabat	配列番号16
	Chothia	配列番号17
CDR2	Kabat	配列番号18
	Chothia	配列番号19
CDR3	Kabat	配列番号20
	Chothia	配列番号21
VL		配列番号22
軽鎖		配列番号23
CJM112重鎖		
CDR1	Kabat	配列番号24
	Chothia	配列番号25
CDR2	Kabat	配列番号26
	Chothia	配列番号27
CDR3	Kabat	配列番号28
	Chothia	配列番号29
VH		配列番号30
重鎖		配列番号31

10

20

30

40

【0095】

一実施形態では、IL-17抗体又はその抗原結合断片は、高頻度可変領域CDR1、CDR2及びCDR3を含む少なくとも1つの免疫グロブリン重鎖可変ドメイン(V_H)を含み、前記CDR1は、アミノ酸配列配列番号24を有し、前記CDR2は、アミノ酸配列配列番号26を有し、前記CDR3は、アミノ酸配列配列番号28を有する。一実施形態では、IL-17抗体又はその抗原結合断片は、高頻度可変領域CDR1、CDR2及びCDR3を含む少なくとも1つの免疫グロブリン重鎖可変ドメイン(V_H)を含み、前記CDR1は、アミノ酸配列配列番号25を有し、前記CDR2は、アミノ酸配列配列番号27を有し、前記CDR3は、アミノ酸配列配列番号29を有する。

50

【 0 0 9 6 】

一実施形態では、I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片は、高頻度可変領域 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 を含む少なくとも 1 つの免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン (V_L) を含み、前記 C D R 1 は、アミノ酸配列配列番号 1 6 を有し、前記 C D R 2 は、アミノ酸配列配列番号 1 8 を有し、前記 C D R 3 は、アミノ酸配列配列番号 2 0 を有する。一実施形態では、I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片は、高頻度可変領域 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 を含む少なくとも 1 つの免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン (V_L) を含み、前記 C D R 1 は、アミノ酸配列配列番号 1 7 を有し、前記 C D R 2 は、アミノ酸配列配列番号 1 9 を有し、前記 C D R 3 は、アミノ酸配列配列番号 2 1 を有する。

【 0 0 9 7 】

一実施形態では、I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片は、少なくとも 1 つの免疫グロブリン V_H ドメインと少なくとも 1 つの免疫グロブリン V_L ドメインとを含み、ここで、a) 免疫グロブリン V_H ドメインは、(例えば、順に) i) 高頻度可変領域 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 (前記 C D R 1 は、アミノ酸配列配列番号 2 4 を有し、前記 C D R 2 は、アミノ酸配列配列番号 2 6 を有し、前記 C D R 3 は、アミノ酸配列配列番号 2 8 を有する)、又は i i) 高頻度可変領域 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 (前記 C D R 1 は、アミノ酸配列配列番号 2 5 を有し、前記 C D R 2 は、アミノ酸配列配列番号 2 7 を有し、前記 C D R 3 は、アミノ酸配列配列番号 2 9 を有する)を含み、且つ b) 免疫グロブリン V_L ドメインは、(例えば、順に) i) 高頻度可変領域 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 (前記 C D R 1 は、アミノ酸配列配列番号 1 6 を有し、前記 C D R 2 は、アミノ酸配列配列番号 1 8 を有し、前記 C D R 3 は、アミノ酸配列配列番号 2 0 を有する)、又は i i) 高頻度可変領域 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 (前記 C D R 1 は、アミノ酸配列配列番号 1 7 を有し、前記 C D R 2 は、アミノ酸配列配列番号 1 9 を有し、前記 C D R 3 は、アミノ酸配列配列番号 2 1 を有する)を含む。

【 0 0 9 8 】

一実施形態では、I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片は、a) 配列番号 3 0 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン (V_H)、b) 配列番号 2 2 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン (V_L)、c) 配列番号 3 0 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V_H ドメイン及び配列番号 2 2 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V_L ドメイン、d) 配列番号 2 4、配列番号 2 6 及び配列番号 2 8 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン、e) 配列番号 1 6、配列番号 1 8 及び配列番号 2 0 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_L ドメイン、f) 配列番号 2 5、配列番号 2 7 及び配列番号 2 9 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン、g) 配列番号 1 7、配列番号 1 9 及び配列番号 2 1 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_L ドメイン、h) 配列番号 2 4、配列番号 2 6 及び配列番号 2 8 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン並びに配列番号 1 6、配列番号 1 8 及び配列番号 2 0 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_L ドメイン、i) 配列番号 2 5、配列番号 2 7 及び配列番号 2 9 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン並びに配列番号 1 7、配列番号 1 9 及び配列番号 2 1 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_L ドメイン、j) 配列番号 2 3 を含む軽鎖、k) 配列番号 3 1 を含む重鎖、又は l) 配列番号 2 3 を含む軽鎖及び配列番号 3 1 を含む重鎖を含む。

【 0 0 9 9 】

いくつかの実施形態では、I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片 (例えば、C J M 1 1 2) は、配列番号 2 2 の 3 つの C D R を含む。他の実施形態では、I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 3 0 の 3 つの C D R を含む。他の実施形態では、I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 2 2 の 3 つの C D R と配列番号 3 0 の 3 つの C D R とを含む。いくつかの実施形態では、I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 2 3 の 3 つの C D R を含む。他の実施形態では、I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片

10

20

30

40

50

は、配列番号 31 の 3 つの C D R を含む。他の実施形態では、I L - 17 抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 23 の 3 つの C D R と配列番号 31 の 3 つの C D R とを含む。

【0100】

一実施形態では、I L - 17 抗体又はその抗原結合断片（例えば、C J M 112）は、少なくとも、a）順に、高頻度可変領域 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 を含む可変ドメインと、ヒト重鎖の定常部又はその断片とを含む免疫グロブリン重鎖又はその断片（前記 C D R 1 は、アミノ酸配列配列番号 24 を有し、前記 C D R 2 は、アミノ酸配列配列番号 26 を有し、前記 C D R 3 は、アミノ酸配列配列番号 28 を有する）と、b）順に、高頻度可変領域 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 を含む可変ドメインと、ヒト軽鎖の定常部又はその断片とを含む免疫グロブリン軽鎖又はその断片（前記 C D R 1 は、アミノ酸配列配列番号 16 を有し、前記 C D R 2 は、アミノ酸配列配列番号 18 を有し、前記 C D R 3 は、アミノ酸配列配列番号 20 を有する）とを含むヒト I L - 17 抗体から選択される。

10

【0101】

一実施形態では、I L - 17 抗体又はその抗原結合断片（例えば、C J M 112）は、少なくとも、a）順に、高頻度可変領域 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 を含む可変ドメインと、ヒト重鎖の定常部又はその断片とを含む免疫グロブリン重鎖又はその断片（前記 C D R 1 は、アミノ酸配列配列番号 25 を有し、前記 C D R 2 は、アミノ酸配列配列番号 27 を有し、前記 C D R 3 は、アミノ酸配列配列番号 29 を有する）と、b）順に、高頻度可変領域 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 を含む可変ドメインと、ヒト軽鎖の定常部又はその断片とを含む免疫グロブリン軽鎖又はその断片（前記 C D R 1 は、アミノ酸配列配列番号 17 を有し、前記 C D R 2 は、アミノ酸配列配列番号 19 を有し、前記 C D R 3 は、アミノ酸配列配列番号 21 を有する）とを含むヒト I L - 17 抗体から選択される。

20

【0102】

一実施形態では、I L - 17 抗体又はその抗原結合断片は、a）順に、高頻度可変領域 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 を含む第 1 のドメイン（前記 C D R 1 は、アミノ酸配列配列番号 24 を有し、前記 C D R 2 は、アミノ酸配列配列番号 26 を有し、前記 C D R 3 は、アミノ酸配列配列番号 28 を有する）と、b）順に、高頻度可変領域 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 を含む第 2 のドメイン（前記 C D R 1 は、アミノ酸配列配列番号 16 を有し、前記 C D R 2 は、アミノ酸配列配列番号 18 を有し、前記 C D R 3 は、アミノ酸配列配列番号 20 を有する）と、c）第 1 のドメインの N 末端と第 2 のドメインの C 末端とに又は第 1 のドメインの C 末端と第 2 のドメインの N 末端とに結合するペプチドリンカーを含む抗原結合部位を含む一本鎖抗体又はその抗原結合断片から選択される。

30

【0103】

一実施形態では、I L - 17 抗体又はその抗原結合断片（例えば、C J M 112）は、a）順に、高頻度可変領域 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 を含む第 1 のドメイン（前記 C D R 1 は、アミノ酸配列配列番号 25 を有し、前記 C D R 2 は、アミノ酸配列配列番号 27 を有し、前記 C D R 3 は、アミノ酸配列配列番号 29 を有する）と、b）順に、高頻度可変領域 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 を含む第 2 のドメイン（前記 C D R 1 は、アミノ酸配列配列番号 17 を有し、前記 C D R 2 は、アミノ酸配列配列番号 19 を有し、前記 C D R 3 は、アミノ酸配列配列番号 21 を有する）と、c）第 1 のドメインの N 末端と第 2 のドメインの C 末端とに又は第 1 のドメインの C 末端と第 2 のドメインの N 末端とに結合するペプチドリンカーを含む抗原結合部位を含む一本鎖抗体又はその抗原結合断片から選択される。

40

【0104】

開示した方法において使用される I L - 17 抗体又はその抗原結合断片の V_H 又は V_L ドメインは、配列番号 22 及び 30 に示される V_H 又は V_L ドメインと実質的に同一である V_H 及び / 又は V_L ドメインを有することができる。本明細書に開示したヒト I L - 17 抗体は、配列番号 31 として示されるものと実質的に同一である重鎖及び / 又は配列番号 23 として示されるものと実質的に同一である軽鎖を含むことができる。本明細書に開示したヒト I L - 17 抗体は、配列番号 31 を含む重鎖と配列番号 23 を含む軽鎖とを含

50

むことができる。本明細書に開示したヒト IL - 17 抗体は、a) 配列番号 30 に示したものと実質的に同一なアミノ酸配列を有する可変ドメインと、ヒト重鎖の定常部とを含む 1 本の重鎖と、b) 配列番号 22 に示したものと実質的に同一なアミノ酸配列を有する可変ドメインと、ヒト軽鎖の定常部とを含む 1 本の軽鎖とを含むことができる。

【0105】

開示した使用、方法及びキットのいくつかの実施形態では、IL - 17 抗体又はその抗原結合断片は、残基 Arg 55 及び Trp 67 間の IL - 17 のエピトープ、例えば Arg 55、Glu 57 及び Trp 67 を含むエピトープに結合する。開示した使用、方法及びキットのいくつかの実施形態では、IL - 17 抗体又はその抗原結合断片は、Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62 及び Arg 101；Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64 及び Val 65；Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64、Val 65、Val 22*、Leu 26、Asp 58、Glu 60、Pro 63、Pro 107、Phe 110 及び Lys 114* (ここで、(*) で印を付けたアミノ酸は、ホモ二量体 IL - 17 A の第 2 の IL - 17 サブユニットによって与えられる残基を意味する) を含むエピトープに結合する。これらのエピトープを定義するために使用される残基のナンバリングスキームは、残基 1 が、成熟したタンパク質の第 1 のアミノ酸である (すなわち、IL - 17 A は、23 個のアミノ酸の N 末端シグナルペプチドを欠損し、グリシンから開始する) ことに基づいている。未成熟の IL - 17 A の配列は、Swiss - Prot entry Q16552 に記述されている。

10

20

【0106】

いくつかの実施形態では、IL - 17 抗体又はその抗原結合断片は、ヒト IL - 17 に対する約 1 ~ 10 pM (例えば、約 6 pM) の K_D を有する。いくつかの実施形態では、IL - 17 抗体又はその抗原結合断片は、約 2 ~ 4 週、例えば約 3 週のインビボでの半減期を有する。

【0107】

開示した方法、キット及びレジメンに使用するための他の好ましい IL - 17 アンタゴニスト (例えば、抗体) は、その内容全体が参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第 8,057,794 号明細書；米国特許第 7,767,206 号明細書；米国特許第 8,003,099 号明細書；米国特許第 8,110,191 号明細書；及び米国特許第 7,838,638 号明細書並びに米国特許出願公開第 20120034656 号明細書及び米国特許出願公開第 20110027290 号明細書に記述されているものである。

30

【0108】

喘息のための治療の方法及び IL - 17 アンタゴニストの使用

開示した IL - 17 アンタゴニスト、例えば IL - 17 結合分子 (例えば、IL - 17 抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又は CJM112) 又は IL - 17 受容体結合分子 (例えば、IL - 17 受容体抗体又はその抗原結合断片) は、インビトロ、エクスピボで使用するか、又は医薬組成物に組み込み、インビボで投与して、喘息、例えば中等度 ~ 重症の喘息 (例えば、喘息を有するヒト患者) を治療することができる。

40

【0109】

IL - 17 アンタゴニスト、例えば IL - 17 結合分子 (例えば、IL - 17 抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又は CJM112) 又は IL - 17 受容体結合分子 (例えば、IL - 17 抗体又はその抗原結合断片) は、薬学的に許容し得る担体と組み合わせた場合、医薬組成物として使用することができる。こうした組成物は、IL - 17 アンタゴニストに加えて、担体、種々の希釈剤、充填剤、塩、緩衝液、安定剤、可溶化剤及び当技術分野で周知の他の材料を含有することができる。担体の特性は、投与経路に依存する。開示した方法に使用するための医薬組成物は、標的とされる特定の障害の治療のための追加の治療薬も含有することができる。例えば、医薬組成物は、抗炎症剤も含むことができる。医薬組成物中にこうした追加の因子及び / 又は薬剤を含めて、IL - 17 結

50

合分子との相乗効果を生じるか、又はＩＬ－１７アンタゴニスト、例えばＩＬ－１７結合分子（例えば、ＩＬ－１７抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はＣＪＭ１１２）又はＩＬ－１７受容体結合分子（例えば、ＩＬ－１７抗体又はその抗原結合断片）によって引き起こされる副作用を最小限にすることができる。

【０１１０】

開示した方法に使用するための医薬組成物は、従来の方式で製造することができる。一実施形態では、医薬組成物は、凍結乾燥形態で提供される。即時投与のために、これは、好適な水性の担体、例えば注射のための滅菌水又は滅菌した緩衝生理食塩水に溶解される。ポーラス注射ではない注入による投与のためのより大きい体積の溶液を構成することが望ましいと考えられる場合、製剤時、ヒト血清アルブミン又は患者自身のヘパリン処理した血液を生理食塩水に組み込むことが好都合である可能性がある。過剰量のこうした生理学的に不活性なタンパク質の存在は、注入溶液と共に使用される容器及び管の壁への吸着による抗体の喪失を予防する。アルブミンが使用される場合、好適な濃度は、生理食塩溶液の重量に対して０．５～４．５％である。他の製剤は、液体又は凍結乾燥製剤を含む。

10

【０１１１】

抗体、例えばＩＬ－１７に対する抗体は、典型的には、直ちに非経口投与可能な水性の形態において又は投与前の好適な希釈剤での再構成のための凍結乾燥物として製剤化される。開示した方法及び使用のいくつかの実施形態では、ＩＬ－１７アンタゴニスト、例えばＩＬ－１７抗体、例えばセクキヌマブ又はＣＪＭ１１２は、凍結乾燥物として製剤化される。好適な凍結乾燥物製剤は、皮下投与を可能にするために小体積の液体（例えば、２ｍｌ以下）に再構成することができ、低レベルの抗体凝集を伴う溶液を提供することができる。医薬の活性成分としての抗体の使用は、ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（商標）（トラスツズマブ）、ＲＩＴＵＸＡＮ（商標）（リツキシマブ）、ＳＹＮＡＧＩＳ（商標）（パリビズマブ）という製品などを含めて、現在、広く普及している。医薬グレードへの抗体の精製のための技術は、当技術分野で周知である。治療有効量のＩＬ－１７アンタゴニスト、例えばＩＬ－１７結合分子（例えば、ＩＬ－１７抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はＣＪＭ１１２）又はＩＬ－１７受容体結合分子（例えば、ＩＬ－１７抗体又はその抗原結合断片）が静脈内、皮膚又は皮下注射によって投与される場合、ＩＬ－１７アンタゴニストは、パイロジェンフリーの非経口的に許容し得る溶液の形態となるであろう。静脈内、皮膚又は皮下注射のための医薬組成物は、ＩＬ－１７アンタゴニストに加えて、塩化ナトリウム、リンゲル液、デキストロース、デキストロースと塩化ナトリウム、乳酸リンゲル液などの等張性ビヒクル又は当技術分野で公知の他のビヒクルを含有することができる。

20

30

【０１１２】

適切な投薬量は、例えば、用いられる特定のＩＬ－１７アンタゴニスト、例えばＩＬ－１７結合分子（例えば、ＩＬ－１７抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はＣＪＭ１１２）又はＩＬ－１７受容体結合分子（例えば、ＩＬ－１７抗体又はその抗原結合断片）、受容体、投与様式及び治療される状態の性質及び重症度に応じて、また患者が受けてきた前治療の性質に応じて変動する。最終的に、担当する医療提供者が、それぞれ個々の患者を治療するＩＬ－１７アンタゴニストの量を決定する。いくつかの実施形態では、担当する医療提供者は、低用量のＩＬ－１７アンタゴニストを投与し、患者の反応を観察することができる。他の実施形態では、患者に投与されるＩＬ－１７アンタゴニストの初回用量は、高く、その後、再発の徴候が生じるまで下向きに用量調整される。患者にとって最適な治療効果が得られるまでより大きい用量のＩＬ－１７アンタゴニストを投与することができ、この投薬量は、一般に、それ以上増大させない。

40

【０１１３】

本開示の治療又は使用の方法のいくつかを実施する際、治療有効量のＩＬ－１７アンタゴニスト、例えばＩＬ－１７結合分子（例えば、ＩＬ－１７抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はＣＪＭ１１２）又はＩＬ－１７受容体結合分子（例えば、ＩＬ－１７抗体又はその抗原結合断片）が患者、例えば哺乳類（例えば、ヒト）に投与される。

50

開示した方法は、IL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ又はCJM112）を使用して喘息患者の治療を提供することが理解されるが、これは、患者が最終的にIL-17アンタゴニストで治療される場合、こうしたIL-17アンタゴニスト療法が必然的に単剤療法であることを排除しない。実際、患者がIL-17アンタゴニストでの治療について選択される場合、IL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ又はCJM112）は、本開示の方法に従って、単独で又は喘息患者を治療するための他の薬剤及び治療法と組み合わせて、例えば長時間作用性 刺激薬（LABA）及び長時間作用性抗ムスカリン薬（LAMA）、中用量～高用量の吸入グルココルチコイド並びにロイコトリエン受容体アンタゴニストなどの少なくとも1種の追加の喘息薬又は喘息治療と組み合わせて投与することができる。

10

【0114】

1種又は複数の追加の喘息薬と共投与される場合、IL-17アンタゴニストは、他の薬剤と同時に又は連続的に投与することができる。連続的に投与される場合、担当する医師は、他の薬剤と組み合わせてIL-17アンタゴニストを投与する適切な順序及び共送達のための適切な投薬量を決定する。IL-17アンタゴニスト、例えばIL-17結合分子（例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112）又はIL-17受容体結合分子（例えば、IL-17受容体抗体又はその抗原結合断片）は、好都合には、非経口的に、例えば静脈内に（例えば、肘前他の末梢静脈に）、筋肉内に又は皮下に投与される。本開示の医薬組成物を使用する静脈内（IV）療法の期間は、治療される疾患及び状態の重症度並びにそれぞれ個々の患者の個別の反応に応じて変動する。企図されるのは、本開示の医薬組成物を使用する皮下（SC）療法でもある。医療提供者は、本開示の医薬組成物を使用する、IV又はSC療法の適切な期間及びこの療法の投与のタイミングを決定する。

20

【0115】

IL-17アンタゴニスト、例えばIL-17結合分子（例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112）又はIL-17受容体結合分子（例えば、IL-17受容体抗体又はその抗原結合断片）は、負荷レジメン（薬物を標的組織に速く送達するために設計された初期レジメン - 典型的には、維持のために用いられるよりも高頻度の投薬を使用するが、ときに維持のために用いられるよりも高い用量も使用する）の一部として喘息患者に投与することができる。例えば、負荷レジメンは、約75mg～約600mg（例えば、約75mg、約150mg、約300mg、約450mg、約600mg）のIL-17抗体（例えば、CJM112、セクキヌマブ）の、第0、1、2、3及び4週中の毎週のSC投薬を用いることができる。その後、維持レジメンが用いられ、患者は、毎月、約75mg～約600mg（例えば、約75mg、約150mg、約300mg、約450mg、約600mg）のIL-17抗体を投与される。結果として、患者は、第0、1、2、3、4、8、12、16、20週などの間、約75mg～約600mg（例えば、約75mg、約150mg、約300mg、約450mg、約600mg）のIL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ又はCJM112）をSC投与される。維持投薬は、毎月、例えば1か月おき、年4回、年2回などよりも低頻度である可能性があり、典型的には、より多い薬物、例えば450mg、600mgなどを伴う。

30

40

【0116】

或いは、IL-17アンタゴニスト、例えばIL-17結合分子（例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112）又はIL-17受容体結合分子（例えば、IL-17受容体抗体又はその抗原結合断片）は、負荷レジメンを伴わずに喘息患者に投与することができる。例えば、このアンタゴニストを4週おきに（毎月）、約75mg～約600mg（例えば、約75mg、約150mg、約300mg、約450mg、約600mg）で患者にSC投与することができる。このようにして、患者は、第0、4、8、12、16、20週などの間、約75mg～約600mg（例えば、約75mg、約150mg、約300mg、約450mg、約600mg）のIL-

50

17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ又はCJM112）をSC投与される。投薬は、毎月、例えば1か月おき、年4回、年2回などよりも低頻度である可能性があり、典型的には、より多い薬物、例えば450mg、600mgなどを伴う。好ましい実施形態では、IL-17アンタゴニストは、CJM112であり、これは、負荷レジメンを伴わずに投与される。好ましくは、CJM112は、4週おきに（毎月）約75mg～約600mg（例えば、約75mg、約150mg、約300mg、約450mg、約600mg）で患者にSC投与される。治療の典型的な期間は、約12～約24週であるが、治療法に対する患者の反応に応じて、より短いクールの治療もより長いクールの治療も用いることができる。

【0117】

或いは、IL-17アンタゴニスト、例えばIL-17結合分子（例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112）又はIL-17受容体結合分子（例えば、IL-17受容体抗体又はその抗原結合断片）は、単一用量として喘息患者に投与することができる。例えば、このアンタゴニストを約150mg～約600mg（例えば、約150mg、約300mg、約450mg、約600mg）で1回、患者にSC投与することができる。このようにして、患者は、約150mg～約600mg（例えば、約150mg、約300mg、約450mg、約600mg）のIL-17アンタゴニスト（例えば、セクキヌマブ又はCJM112）を1回のみSC投与される。その後、喘息症状が再発したときのみ、患者は、再び投与されるであろう。

【0118】

ある種の喘息患者、例えばIL-17アンタゴニスト、例えばIL-17結合分子（例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ及びCJM112）又はIL-17受容体結合分子（例えば、IL-17受容体抗体又はその抗原結合断片）での治療に対して不十分な反応を呈する患者にとって用量漸増が適切である可能性があることが理解されるであろう。したがって、SC投薬量は、約75mg～約300mg、SC、例えば約80mg、約100mg、約125mg、約175mg、約200mg、約250mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約600mgなどよりも大きい可能性があり、同様に、IV投薬量は、約10mg/kg、例えば約11mg/kg、12mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kgなどよりも大きい可能性がある。ある種の喘息患者、例えばIL-17アンタゴニスト（例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112）での治療に対する有害事象又は有害反応を呈する患者にとって用量低下が適切である可能性もあることも理解されるであろう。したがって、IL-17アンタゴニスト（例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112）の投薬量は、約75mg～約300mg（SC）、例えば約25mg、約50mg、約80mg、約100mg、約125mg、約175mg、約200mg、250mgなどよりも小さい可能性がある。いくつかの実施形態では、IL-17アンタゴニスト、例えばIL-17結合分子（例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112）又はIL-17受容体結合分子（例えば、IL-17受容体抗体又はその抗原結合断片）は、75mg（SC送達）の初回用量で患者に投与することができ、この用量は、その後、医師によって決定される通り、必要に応じて150mg又は300mgに漸増させることができる。いくつかの実施形態では、IL-17アンタゴニスト、例えばIL-17結合分子（例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112）又はIL-17受容体結合分子（例えば、IL-17受容体抗体又はその抗原結合断片）は、150mg又は300mg（SC送達）の初回用量で患者に投与することができ、この用量は、その後、医師によって決定される通り、必要に応じて450mg又は600mgに漸増させることができる。

【0119】

本明細書で開示されるのは、喘息を治療する方法であって、それを必要とする患者にIL-17アンタゴニストを投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、I

10

20

30

40

50

IL - 17アンタゴニストは、IL - 17抗体又はその抗原結合断片である。

【0120】

さらに、本明細書で開示されるのは、喘息、例えば中等度～重症の喘息を有する患者を治療する方法であって、それを必要とする患者にIL - 17抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む方法であり、ここで、IL - 17抗体又はその抗原結合断片は、a) 残基Arg 55及びTrp 67間の、b) Arg 55、Glu 57及びTrp 67を含む、c) Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62及びArg 101を含む、d) Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64及びVal 65を含む、又はe) Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64、Val 65、Val 22^{*}、Leu 26、Asp 58、Glu 60、Pro 63、Pro 107、Phe 110及びLys 114^{*}を含む(ここで、(^{*})で印を付けたアミノ酸は、IL - 17Aホモ二量体の第2のIL - 17サブユニットによって与えられる残基を意味する)成熟したIL - 17のエピトープに結合し、ここで、IL - 17抗体又はその抗原結合断片は、ヒトIL - 17に対する約1～10 pM (例えば、約6 pM)のK_D及び約2～4週、例えば約3週のインビボでの半減期を有する。

10

【0121】

さらに、本明細書で開示されるのは、喘息、例えば中等度～重症の喘息を有する患者を治療するのに使用するためのIL - 17アンタゴニスト(例えば、IL - 17抗体又はその抗原結合断片、例えばCJM112)であり、ここで、IL - 17抗体又はその抗原結合断片は、a) 残基Arg 55及びTrp 67間の、b) Arg 55、Glu 57及びTrp 67を含む、c) Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62及びArg 101を含む、d) Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64及びVal 65を含む、又はe) Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64、Val 65、Val 22^{*}、Leu 26、Asp 58、Glu 60、Pro 63、Pro 107、Phe 110及びLys 114^{*}を含む(ここで、(^{*})で印を付けたアミノ酸は、IL - 17Aホモ二量体の第2のIL - 17サブユニットによって与えられる残基を意味する)成熟したIL - 17のエピトープに結合し、ここで、IL - 17抗体又はその抗原結合断片は、ヒトIL - 17に対する約1～10 pM (例えば、約6 pM)のK_D及び約2～4週、例えば約3週のインビボでの半減期を有する。

20

30

【0122】

さらに、本明細書で開示されるのは、喘息、例えば中等度～重症の喘息を有する患者を治療するための医薬品の製造に使用するためのIL - 17アンタゴニスト(例えば、IL - 17抗体又はその抗原結合断片、例えばCJM112)であり、ここで、IL - 17抗体又はその抗原結合断片は、a) 残基Arg 55及びTrp 67間の、b) Arg 55、Glu 57及びTrp 67を含む、c) Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62及びArg 101を含む、d) Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64及びVal 65を含む、又はe) Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64、Val 65、Val 22^{*}、Leu 26、Asp 58、Glu 60、Pro 63、Pro 107、Phe 110及びLys 114^{*}を含む(ここで、(^{*})で印を付けたアミノ酸は、IL - 17Aホモ二量体の第2のIL - 17サブユニットによって与えられる残基を意味する)成熟したIL - 17のエピトープに結合し、ここで、IL - 17抗体又はその抗原結合断片は、ヒトIL - 17に対する約1～10 pM (例えば、約6 pM)のK_D及び約2～4週、例えば約3週のインビボでの半減期を有する。

40

【0123】

50

さらに、本明細書で開示されるのは、喘息、例えば中等度～重症の喘息を有する患者（ここで、患者は、300、250、200、150又は100IU/mLの閾値未満、好ましくは300IU/mL未満、最も好ましくは150IU/mLの閾値未満のIgEの総血清中濃度及び任意選択で末梢血中の300/μL未満の好酸球数を有することに基づいて選択される）を治療するための医薬品の製造に使用するためのIL-17アンタゴニスト（例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112）であり、ここで、医薬品は、容器を成すように製剤化され、各容器は、単位用量あたり少なくとも約75mg～約600mg（例えば、約75mg、約150mg、約300mg、約450mg、約600mg）、好ましくは約75mg～約300mgのIL-17アンタゴニスト（例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112）の皮下送達を可能にするのに十分な量のIL-17アンタゴニスト（例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112）を有し、さらに、IL-17抗体又はその抗原結合断片は、a) 残基Arg 55及びTrp 67間の、b) Arg 55、Glu 57及びTrp 67を含む、c) Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62及びArg 101を含む、d) Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64及びVal 65を含む、又はe) Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64、Val 65、Val 22^{*}、Leu 26、Asp 58、Glu 60、Pro 63、Pro 107、Phe 110及びLys 114^{*}を含む（ここで、（^{*}）で印を付けたアミノ酸は、IL-17Aホモ二量体の第2のIL-17サブユニットによって与えられる残基を意味する）成熟したIL-17のエピトープに結合し、ここで、IL-17抗体又はその抗原結合断片は、ヒトIL-17に対する約1～10pM（例えば、約6pM）のK_D及び約2～4週、例えば約3週のインビボでの半減期を有する。

【0124】

本明細書で開示されるのは、喘息、例えば中等度～重症の喘息を有する患者を治療するための方法であって、それを必要とする患者にIL-17抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む方法であり、ここで、IL-17抗体又はその抗原結合断片は、2本の成熟したIL-17タンパク質鎖を有するIL-17ホモ二量体のエピトープ（前記エピトープは、一方の鎖上のLeu 74、Tyr 85、His 86、Met 87、Asn 88、Val 124、Thr 125、Pro 126、Ile 127、Val 128、His 129と、他方の鎖上のTyr 43、Tyr 44、Arg 46、Ala 79、Asp 80とを含む）に結合し、ここで、IL-17抗体又はその抗原結合断片は、ヒトIL-17に対する約100～200pMのK_Dを有し、及びIL-17抗体又はその抗原結合断片は、約4週のインビボでの半減期を有する。

【0125】

さらに、本明細書で開示されるのは、喘息、例えば中等度～重症の喘息を有する患者を治療するのに使用するためのIL-17アンタゴニスト（例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112）であり、ここで、IL-17アンタゴニスト（例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112）は、2本の成熟したIL-17タンパク質鎖を有するIL-17ホモ二量体のエピトープ（前記エピトープは、一方の鎖上のLeu 74、Tyr 85、His 86、Met 87、Asn 88、Val 124、Thr 125、Pro 126、Ile 127、Val 128、His 129と、他方の鎖上のTyr 43、Tyr 44、Arg 46、Ala 79、Asp 80とを含む）に結合し、ここで、IL-17抗体又はその抗原結合断片は、ヒトIL-17に対する約100～200pMのK_Dを有し、及びIL-17抗体又はその抗原結合断片は、約4週のインビボでの半減期を有する。

【0126】

さらに、本明細書で開示されるのは、喘息、例えば中等度～重症の喘息を有する患者を治療するための医薬品の製造に使用するためのIL-17アンタゴニスト（例えば、IL

- 17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112)であり、ここで、IL-17アンタゴニスト(例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112)は、2本の成熟したIL-17タンパク質鎖を有するIL-17ホモ二量体のエピトープ(前記エピトープは、一方の鎖上のLeu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129と、他方の鎖上のTyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80とを含む)に結合し、ここで、IL-17抗体又はその抗原結合断片は、ヒトIL-17に対する約100~200pMの K_D を有し、及びIL-17抗体又はその抗原結合断片は、約4週のインビボでの半減期を有する。

【0127】

さらに、本明細書で開示されるのは、喘息、例えば中等度~重症の喘息を有する患者を治療するための医薬品の製造に使用するためのIL-17アンタゴニスト(例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112)であり、ここで、患者は、300、250、200、150又は100IU/mLの閾値未満、好ましくは300IU/mL未満、最も好ましくは150IU/mLの閾値未満のIgEの総血清中濃度及び任意選択で末梢血中の300/ μ L未満の好酸球数を有することに基づいて選択され、ここで、医薬品は、容器を成すように製剤化され、各容器は、単位用量あたり少なくとも約75mg~約300mg(例えば、約75mg、約150mg、約300mg、約450mg、約600mg)、好ましくは約75mg~約300mgのIL-17アンタゴニスト(例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112)の皮下送達を可能にするのに十分な量のIL-17アンタゴニスト(例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112)を有し、さらに、IL-17アンタゴニスト(例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112)は、2本の成熟したIL-17タンパク質鎖を有するIL-17ホモ二量体のエピトープ(前記エピトープは、一方の鎖上のLeu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129と、他方の鎖上のTyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80とを含む)に結合し、ここで、IL-17抗体又はその抗原結合断片は、ヒトIL-17に対する約100~200pMの K_D を有し、及びIL-17抗体又はその抗原結合断片は、約4週のインビボでの半減期を有する。

【0128】

さらに、本明細書で開示されるのは、喘息、例えば中等度~重症の喘息を有する患者を選択的に治療するための医薬品の製造に使用するためのIL-17アンタゴニスト(例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112)であり、ここで、患者は、300、250、200、150又は100IU/mLの閾値未満、好ましくは300IU/mL未満、最も好ましくは150IU/mLの閾値未満のIgEの総血清中濃度及び任意選択で末梢血中の300/ μ L未満の好酸球数を有することに基づいて選択され、ここで、医薬品は、単位用量あたり少なくとも約75mg~約600mg(例えば、約75mg、約150mg、約300mg、約450mg、約600mg)、好ましくは約75mg~約300mgのIL-17アンタゴニスト(例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112)の皮下送達を可能にする投薬量で製剤化され、さらに、IL-17抗体又はその抗原結合断片は、a)残基Arg55及びTrp67間の、b)Arg55、Glu57及びTrp67を含む、c)Arg55、Glu57、Trp67、Tyr62及びArg101を含む、d)Arg55、Glu57、Trp67、Tyr62、Arg101、Pro59、Ser64及びVal65を含む、又はe)Arg55、Glu57、Trp67、Tyr62、Arg101、Pro59、Ser64、Val65、Val22*、Leu26、Asp58、Glu60、Pro63、Pro107、Phe110及びLys114*を含む(ここで、

10

20

30

40

50

(*)で印を付けたアミノ酸は、IL-17Aホモ二量体の第2のIL-17サブユニットによって与えられる残基を意味する)成熟したIL-17のエピトープに結合し、ここで、IL-17抗体又はその抗原結合断片は、ヒトIL-17に対する約1~10pM(例えば、約6pM)の K_D 及び約2~4週、例えば約3週のインビボでの半減期を有する。

【0129】

さらに、本明細書で開示されるのは、喘息、例えば中等度~重症の喘息を有する患者を選択的に治療するための医薬品の製造に使用するためのIL-17アンタゴニスト(例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112)であり、ここで、患者は、300、250、200、150又は100IU/mLの閾値未満、好ましくは300IU/mL未満、最も好ましくは150IU/mLの閾値未満のIgEの総血清中濃度及び任意選択で末梢血中の300/ μ L未満の好酸球数を有することに基づいて選択され、ここで、医薬品は、単位用量あたり少なくとも約75mg~約300mg(例えば、約75mg、約150mg、約300mg、約450mg、約600mg)、好ましくは約75mg~約300mgのIL-17アンタゴニスト(例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112)の皮下送達を可能にする投薬量で製剤化され、さらに、IL-17アンタゴニスト(例えば、IL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112)は、2本の成熟したIL-17タンパク質鎖を有するIL-17ホモ二量体のエピトープ(前記エピトープは、一方の鎖上のLeu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129と、他方の鎖上のTyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80を含む)に結合し、ここで、IL-17抗体又はその抗原結合断片は、ヒトIL-17に対する約100~200pMの K_D を有し、及びIL-17抗体又はその抗原結合断片は、約4週のインビボでの半減期を有する。

【0130】

本明細書で使用する場合、表現「[指定された用量]の[投与経路]送達を可能にするための投薬量で製剤化される」は、所与の医薬組成物が、指定された投与経路(例えば、SC又はIV)を介して、所望される用量のIL-17アンタゴニスト、例えばIL-17抗体、例えばセクキヌマブ又はCJM112を提供するために使用できることを意味するために使用される。一例として、所望される皮下用量が300mgである場合、臨床医は、150mg/mLの濃度を有するIL-17抗体製剤の2mL、300mg/mLの濃度を有するIL-17抗体製剤の1mL、600mg/mLの濃度を有するIL-17抗体製剤の0.5mLなどを使用することができる。こうした各場合において、これらのIL-17抗体製剤は、IL-17抗体の皮下送達を可能にするのに十分に高い濃度である。皮下送達は、典型的には、約2mL未満の体積、好ましくは約1mL以下の体積の送達を必要とする。好ましい製剤は、a)約25mg/mL~約150mg/mLセクキヌマブ、約10mM~約30mMヒスチジン(pH5.8)、約200mM~約225mMトレハロース、約0.02%ポリソルベート80及び約2.5mM~約20mMメチオニン、及びb)約150mg/mL CJM112、4.8mM L-ヒスチジン、15.2mM L-ヒスチジン-HCl、220mMスクロース及び0.04%ポリソルベート20を含む、pH6.0 \pm 0.5の液体医薬組成物である。

【0131】

本明細書で使用する場合、表現「[指定された用量]の送達を可能にするのに十分な量のIL-17アンタゴニストを有する容器」は、所与の容器(例えば、バイアル、ペン(pen)、シリンジ)が、所望される用量を提供するために使用することができる、(例えば、医薬組成物の一部としての)ある体積のIL-17アンタゴニストをその中に配置していることを意味するために使用される。一例として、所望される用量が150mgである場合、臨床医は、75mg/mLの濃度を有するIL-17抗体製剤を含有する容器からの2mL、150mg/mLの濃度を有するIL-17抗体製剤を含有する容器から

10

20

30

40

50

の 1 m l、3 0 0 m g / m l の濃度を有する I L - 1 7 抗体製剤を含有する容器からの 0 . 5 m l などを使用することができる。こうした各場合において、これらの容器は、所望される 1 5 0 m g 用量の送達を可能にするのに十分な量の I L - 1 7 アンタゴニストを有する。

【 0 1 3 2 】

開示した使用、方法及びキットのいくつかの実施形態では、患者は、中等度～重症の炎症性喘息を有する。

【 0 1 3 3 】

開示した使用、方法及びキットのいくつかの実施形態では、患者は、毎月、約 7 5 m g ~ 約 6 0 0 m g (例えば、約 7 5 m g、約 1 5 0 m g、約 3 0 0 m g、約 4 5 0 m g、約 6 0 0 m g)、好ましくは約 7 5 m g ~ 約 3 0 0 m g の、I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片(例えば、セクキヌマブ又は C J M 1 1 2)を皮下注射によって投与される。開示した使用、方法及びキットのいくつかの実施形態では、患者は、毎月、約 7 5 m g (例えば 7 5 m g)の I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片(例えば、セクキヌマブ又は C J M 1 1 2)を皮下注射によって投与される。開示した使用、方法及びキットのいくつかの実施形態では、患者は、毎月、約 3 0 0 m g (例えば、3 0 0 m g)の I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片(例えば、セクキヌマブ又は C J M 1 1 2)を皮下注射によって投与される。開示した使用、方法及びキットのいくつかの実施形態では、患者は、約 1 5 0 m g ~ 約 6 0 0 m g (例えば、約 1 5 0 m g、約 3 0 0 m g、約 4 5 0 m g、約 6 0 0 m g)の I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片(例えば、セクキヌマブ又は C J M 1 1 2)の単回投与を皮下注射によって与えられる。

【 0 1 3 4 】

開示した使用、方法及びキットのいくつかの実施形態では、I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片は、i) 配列番号 3 0 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン(V_H)、ii) 配列番号 2 2 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン(V_L)、iii) 配列番号 3 0 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V_H ドメイン及び配列番号 2 2 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V_L ドメイン、iv) 配列番号 2 4、配列番号 2 6 及び配列番号 2 8 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン、v) 配列番号 1 6、配列番号 1 8 及び配列番号 2 0 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_L ドメイン、vi) 配列番号 2 5、配列番号 2 7 及び配列番号 2 9 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン、vii) 配列番号 1 7、配列番号 1 9 及び配列番号 2 1 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_L ドメイン、viii) 配列番号 2 4、配列番号 2 6 及び配列番号 2 8 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン並びに配列番号 1 6、配列番号 1 8 及び配列番号 2 0 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_L ドメイン、ix) 配列番号 2 5、配列番号 2 7 及び配列番号 2 9 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン並びに配列番号 1 7、配列番号 1 9 及び配列番号 2 1 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_L ドメイン、x) 配列番号 2 3 を含む軽鎖、xi) 配列番号 3 1 を含む重鎖、又は xii) 配列番号 2 3 を含む軽鎖及び配列番号 3 1 を含む重鎖を含む。開示した使用、方法及びキットのいくつかの実施形態では、I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片は、C J M 1 1 2 である。

【 0 1 3 5 】

開示した使用、方法及びキットのいくつかの実施形態では、I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片は、i) 配列番号 8 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン(V_H)、ii) 配列番号 1 0 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン(V_L)、iii) 配列番号 8 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V_H ドメイン及び配列番号 1 0 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V_L ドメイン、iv) 配列番号 1、配列番号 2 及び配列番号 3 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン、v) 配列番号 4、配列番号 5 及び配列

番号 6 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_L ドメイン、v i) 配列番号 1 1、配列番号 1 2 及び配列番号 1 3 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン、v i i) 配列番号 1、配列番号 2 及び配列番号 3 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン並びに配列番号 4、配列番号 5 及び配列番号 6 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_L ドメイン、v i i i) 配列番号 1 1、配列番号 1 2 及び配列番号 1 3 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_H ドメイン並びに配列番号 4、配列番号 5 及び配列番号 6 として示される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V_L ドメイン、i x) 配列番号 1 4 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖、x) 配列番号 1 5 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖、又は x i) 配列番号 1 4 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖及び配列番号 1 5 として示されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖を含む。開示した使用、方法及びキットのいくつかの実施形態では、I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片は、セクキヌマブである。

【 0 1 3 6 】

本明細書で開示されるのは、中等度～重症の炎症性喘息を有する患者を治療する方法であって、毎月、約 1 5 0 m g ～約 6 0 0 m g の C J M 1 1 2 を皮下注射によって患者に投与することを含む方法でもある。

【 0 1 3 7 】

キット及び装置

本開示は、喘息、例えば中等度～重症の喘息を治療するためのキットも包含する。こうしたキットは、I L - 1 7 アンタゴニスト、例えば I L - 1 7 結合分子（例えば、I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又は C J M 1 1 2 ）、又は I L - 1 7 受容体結合分子（例えば、I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片）（例えば、液体若しくは凍結乾燥形態で）、又は I L - 1 7 アンタゴニストを含む医薬組成物（上に記載）を含む。さらに、こうしたキットは、I L - 1 7 アンタゴニストを投与するための手段（例えば、自己注射器、シリンジ及びバイアル、プレフィルドシリンジ、プレフィルドペン）及び使用のための説明書を含むことができる。これらのキットは、喘息を治療するための、例えば封入された I L - 1 7 アンタゴニスト、例えば I L - 1 7 結合分子、例えば I L - 1 7 抗体、例えばセクキヌマブ又は C J M 1 1 2 と組み合わせた送達のための追加の治療薬（上に記載）を含有することができる。こうしたキットは、喘息、例えば中等度～重症の喘息を治療するための I L - 1 7 アンタゴニスト（例えば、I L - 1 7 抗体、例えばセクキヌマブ又は C J M 1 1 2 ）の投与のための説明書も含むことができる。こうした説明書は、封入された I L - 1 7 アンタゴニスト、例えば I L - 1 7 結合分子、例えば I L - 1 7 抗体、例えばセクキヌマブ又は C J M 1 1 2 と共に使用するための、用量（例えば、1 0 m g / k g、7 5 m g、1 5 0 m g、3 0 0 m g、4 5 0 m g、6 0 0 m g）、投与経路（例えば、I V、S C）及び投薬レジメン（例えば、毎月、導入レジメンと共に又は伴わずに）を提供することができる。

【 0 1 3 8 】

表現「投与するための手段」は、限定はされないが、プレフィルドシリンジ、バイアル及びシリンジ、ペン型注射器、自己注射器、点滴静注バッグ、ポンプなどを含めた、患者に薬物を全身的に投与するためのあらゆる利用可能な道具を示すために使用される。こうしたものを用いて、患者が薬物を自己投与する（すなわち薬物を医師の補助を受けずに投与する）ことができ、又は医師が薬物を投与することができる。

【 0 1 3 9 】

表現「治療有効量」は、所与の記述した効果、例えば喘息の治療を達成することができる薬物の量を示すために使用される。

【 0 1 4 0 】

本明細書で開示されるのは、I L - 1 7 アンタゴニスト（例えば、I L - 1 7 結合分子、例えば I L - 1 7 抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又は C J M 1 1 2 を含む、喘息、例えば中等度～重症の喘息を有する患者（ここで、患者は、3 0 0、2 5 0

10

20

30

40

50

、200、150又は100 IU/mLの閾値未満、好ましくは300 IU/mL未満、最も好ましくは150 IU/mLの閾値未満のIgEの総血清中濃度及び任意選択で末梢血中の300/μL未満の好酸球数を有することに基づいて選択される)を治療するのに使用するためのキットである。いくつかの実施形態では、キットは、IL-17アンタゴニストを患者に投与するための手段をさらに含む。いくつかの実施形態では、キットは、IL-17アンタゴニストの投与のための説明書をさらに含み、ここで、この説明書は、IL-17アンタゴニスト(例えば、IL-17結合分子、例えばIL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112)が、4週おきに(毎月)、例えば約75mg~約600mg(例えば、約75mg、約150mg、約300mg、約450mg、約600mg)で負荷レジメンと共に又はそれを伴わずに患者にSCで投与されるべきであることを示す。いくつかの実施形態では、キットは、IL-17アンタゴニストの投与のための説明書をさらに含み、ここで、この説明書は、IL-17アンタゴニスト(例えば、IL-17結合分子、例えばIL-17抗体又はその抗原結合断片、例えばセクキヌマブ又はCJM112)が、例えば、約150mg~約600mg(例えば、約150mg、約300mg、約450mg、約600mg)で負荷レジメンと共に又はそれを伴わずに患者にSCで単回(1回)投与されるべきであることを示す。いくつかの実施形態では、説明書は、医師によって決定されるべきである必要に応じた用量漸増又は用量低下を提供する。

10

【0141】

全般

20

開示した方法、治療、医薬品、レジメン、使用及びキットの好ましい実施形態では、IL-17アンタゴニストは、IL-17結合分子である。好ましい実施形態では、IL-17結合分子は、IL-17抗体又はその抗原結合断片である。開示した方法、治療、レジメン、使用及びキットの好ましい実施形態では、IL-17抗体又はその抗原結合断片は、IgG₁アイソタイプのヒト抗体である。開示した方法の好ましい実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、セクキヌマブ又はCJM112である。

【0142】

本開示の1つ又は複数の実施形態の詳細は、上の随伴する説明に記述されている。本明細書に記載したものと類似の又は均等なあらゆる方法及び材料を本開示の実施又は試験において使用することができるが、好ましい方法及び材料をここで記載する。本開示の他の特徴、目的及び利点は、この説明及び特許請求の範囲から明らかであろう。本明細書及び添付の特許請求の範囲では、単数形には、文脈によって他に明確に指示されない限り、複数の指示内容が含まれる。他に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって共通に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に引用したすべての特許及び刊行物を参照によって組み込む。以下の実施例は、本開示の好ましい実施形態をより詳細に説明するために与えられる。これらの実施例は、添付の特許請求の範囲によって定義される開示した主題の範囲を限定するものと決して解釈されるべきではない。

30

【0143】

Salkie, 1994に言及されている、総IgEを測定するための方法を使用することができる。これには、一元放射免疫拡散法(SRID)、比濁法、ラジオイムノアッセイ(RIA)、免疫放射定量測定(IRMA)、酵素イムノアッセイ(EIA)、フルオロイムノアッセイ(FIA)、発光イムノアッセイ(LIA)が含まれる。

40

【0144】

Plebani(2003)に開示されているある具体的実施形態では、サンドイッチイムノアッセイを使用することができる。このサンドイッチイムノアッセイには、IgEに対して特異的なあらゆる抗体を使用することができ、この抗体は、色素分子、金粒子、着色されたポリマー粒子、蛍光分子、酵素、赤血球細胞、ヘモグロビン分子、磁性粒子又は炭素粒子で標識することができる。

【0145】

50

ある好ましい実施形態では、I g E のレベルを定量するために N i j i (商 標) 総 I g E 検査のシステムが使用される。N i j i (商 標) 総 I g E アッセイは、その内容全体が参照によって本明細書に組み込まれる国際公開第 2 0 0 4 / 0 9 0 5 1 2 号パンフレットに開示されている高感度焦電素子を使用して、その内容全体が参照によって本明細書に組み込まれる国際公開第 2 0 1 6 / 1 8 8 9 0 2 号パンフレットに開示されている通りに全血中の総 I g E の量を測定する。材料が素子表面に結合すると、レポーターは、光で照射される。この光は、熱に変換され、この熱が焦電素子によって測定され、これは、試料中に存在する分析物の量と比例する。

【 0 1 4 6 】

N i j i (商 標) システムは、小さい卓上分析器、オプションの付属品及び検査特異的な使い捨てカートリッジからなる。これは、未処理の毛細管血試料を使用する、高感度の迅速なイムノアッセイ試験の設計の土台となる登録商標の焦電技術に基づいている。これは、毛細管血及び他の体液中のタンパク質、抗体、薬物分子及び代謝産物を 1 0 ~ 1 5 分以内に定量化する試験の開発を可能にする。

10

【 0 1 4 7 】

総 I g E 検査は、炭素粒子で標識される、I g E に対して特異的な抗体を利用するサンドイッチイムノアッセイである。

【 実施例 】

【 0 1 4 8 】

実施例 1 : 抗 I L - 1 7 A (A I N 4 5 7) で治療された重症喘息患者の事後分析は、異なる反応者集団を特定した

20

喘息層別化の試みは、主に、循環好酸球及び喀痰好酸球のレベルによって定義されるサブグループに焦点を当てている。抗 I L - 1 7 A で治療された重症喘息患者の最近の研究では、偏りのない事後分析から、抗 I L - 1 7 A に反応した (すなわち予測される F E V 1 のパーセントの > 5 % の向上) 患者は、非反応者よりも有意に低いレベルの I g E (< 1 5 0 / μ l) を有することが判明した。抗 I L - 1 7 A 介入に対する反応は、具体的な好酸球カットオフレベルとは関係がなかった。

【 0 1 4 9 】

1 . 研究設計

研究は、c l i n i c a l t r i a l s . g o v 識別子 C A I N 4 5 7 D 2 2 0 4 で実施した。これは、高用量の吸入及び / 又は経口コルチコステロイド及び長時間作用性 刺激薬での治療にもかかわらず、十分にコントロールされなかった重症喘息 (G I N A ステップ 4 / 5) を有する対象における、多施設の二重盲検の無作為化されたプラセボ対照研究であった。この研究は、2 8 日のスクリーニング期間、2 8 日の慣らし期間及びベースライン評価から構成されていた。これに続いて、第 1 5、2 9 及び 5 7 日にプラセボと比較される、抗 I L - 1 7 A (A I N 4 5 7 ; セクキヌマブ ; 1 0 m g / k g) への曝露を行った。予測される F E V 1 及び A C Q のパーセントを評価する第 1 の分析を第 8 5 日に実施した。患者は、2 : 1 に無作為化した (治療 3 0 人、プラセボ 1 5 人) 。

30

【 0 1 5 0 】

この研究設計を図 1 に示す。

40

【 0 1 5 1 】

2 . 探索性のバイオマーカー評価

バイオマーカーを、遺伝学、末梢血単核球 (P B M C) 及び鼻粘膜上皮細胞における m R N A / m i R N A 発現、血漿 m i R N A 並びにタンパク質プロファイリングを調べる統合的な分子的手法によって評価した。

【 0 1 5 2 】

3 . 方法

P B M C 及び鼻のブラシ採取試料を、研究の過程全体を通して複数の時点で収集した。A f f y m e t r i x アレイを使用して、トランスクリプトミクスデータを生じた。データを、L i n e a r M o d e l s f o r M i c r o a r r a y a n d R N A -

50

Seq Data (LIMMA) Rパッケージを使用して解析した。特異的に発現される遺伝子のリストを、Clarivate Analyticsからのパスウェイ分析ツールキット (MetaCore 及び肺疾患モジュール (Lung disease module)) を使用してさらに調べた。

【0153】

4. 結果

反応者は、予測されるFEV1 (パーセント) の、ベースラインからの > 5 % の変化と定義した。結果の概要を表3に示す。

【0154】

【表3】

10

表3. 結果の概要

化合物	セクキヌマブ(n=29)
有効性基準	FEV1PCHG (>=5)
反応者の数	13
非反応者の数	16
平均FEV1PCHG (反応者 対 非反応者)	13.5 対 -6.16
平均IgE (反応者 対 非反応者)	49.08 対 199.23
平均EoS (反応者 対 非反応者)	180 対 210

20

【0155】

AIN457 反応者サブグループの事後分析は、探索性のプロファイリングデータを利用して、反応者を分子的にだけでなく臨床的に特徴付けることを目的としていた。利用可能な臨床エンドポイントの分析は、反応者サブグループにおける総IgEレベルが非反応者サブグループの総IgEレベルよりも有意に低いことを明らかにした。

【0156】

30

IgEは、反応者 / 非反応者サブグループの平均を比較するスチューデントt検定によって決定された場合に0.01のp値を有する差別的な因子として際立っていた。

【0157】

分子レベルでは、鼻のブラシ採取物及びPBMCトランスクリプトミクスを使用して、ベースラインで反応者と非反応者とを特徴付けた。

【0158】

鼻のブラシ採取物では、154個の差示的に調節される遺伝子が特定され、差示的に調節される遺伝子のパスウェイ分析により、いくつかの喘息関連パスウェイが特定された。いずれも反応者において上方調節された上位2つの濃縮されたパスウェイは、「喘息における好中球走化性」及び「喘息における肺胞マクロファージによる炎症促進性因子及びプロテアーゼの放出」であった。PBMCでは、反応者において下方調節された、パスウェイ「喘息における好中球による炎症促進メディエーターのIgE依存性産生」に關与する遺伝子を含めた22個の遺伝子が差示的に調節された。

40

【0159】

5. 結論

偏りのない分析により、抗IL-17Aに対する重症喘息反応者が、IgE < 150 / uL 及び鼻粘膜上皮好中球性炎症の増大のマーカーを有する患者であったのに対して、全身性炎症のマーカー、特にIgE誘導性のものは、減少したことが決定された。

【0160】

このデータは、ベースラインでは、抗IL-17A 反応者及び非反応者が分子的に異な

50

るように見えることを示唆する。この結論は、上に記載された総 I g E の差によって裏付けられる。

【0161】

実施例 2：コントロール不十分の中等度～重症の喘息を有する患者における C J M 1 1 2 の有効性及び安全性を評価するための臨床研究

この研究の目的は、現存する治療法に加えられた場合、C J M 1 1 2 が、コントロール不十分の中等度～重症の喘息を有する患者のさらなる進歩を支援するための臨床的有効性及び安全性プロファイルを呈するかどうかを決定することである。

【0162】

C J M 1 1 2 は、カニクイザル及びラット I L - 1 7 A と交差反応するため、これらの種を毒性学的評価のために選択した。神経行動学的な（機能観察試験）、呼吸の（血液ガス分析）及び遠隔測定式の心血管系の心電図（E C G）及び血圧を含めた、インビトロ血液適合性分析並びにインビボ安全性薬理研究を 1 3 週のカニクイザル研究において実施し、いかなる有害反応も示されなかった（データは示さない）。C J M 1 1 2 が正常なヒト、カニクイザル又はラット組織に適用された場合、非特異的な組織交差反応性は示されなかった（データは示さない）。

10

【0163】

カニクイザル（週 1 回、1 3 週間）及びラット（週 1 回、最大 2 6 週間）に静脈内（i . v .）又は皮下（s . c .）投与された C J M 1 1 2 は、良好な耐容性を示し、いかなる有意な毒性学的な又は局所的忍容性の影響も示さなかった。動物のいずれかにおける感染症又は過敏症反応も観察されなかった（データは示さない）。

20

【0164】

C J M 1 1 2 の臨床開発は、慢性尋常性乾癬を有する患者におけるファーストインヒューマン（F I H）研究において開始された（C C J M 1 1 2 X 2 1 0 1、データは示さない）。C J M 1 1 2 を用いる 3 件の追加の臨床試験（化膿性汗腺炎、ざ瘡及び転移性腫瘍）は、現在、進行中である（データは示さない）。

【0165】

1. 研究設計

コントロール不十分の中等度～重症の喘息を有する患者を治療するための I L - 1 7 アンタゴニスト、好ましくは C J M 1 1 2 の有用性を調べるために、コントロール不十分の中等度～重症の喘息を有する患者において、標準治療に加えた C J M 1 1 2 の有効性を評価する、以下の非確証的な、無作為化された、対象と研究者に盲検化された、プラセボ対照の多施設の並行群研究を実施する。

30

【0166】

この研究には、およそ 1 1 0 人の患者を登録する。最初のスクリーニング来診及び 4 週の慣らし期間後、ベースライン来診時の選択及び除外基準に適格の対象は、（3：2）に無作為化され、臨床研究現場で 3 か月にわたり、3 0 0 m g の C J M 1 1 2 又は適合するプラセボの 9 回投与を皮下に受ける。投薬前には、すべてのベースライン安全性評価結果が利用可能でなければならない。治療期間終了後、対象は、さらに 1 3 週間、追跡される。投与を施し、安全性及び有効性を評価するための、外来患者としての来診は、下の図に表した通りに計画される。安全性評価には、身体検査、E C G、バイタルサイン、標準の臨床検査評価（血液学、血液化学及び尿分析）、有害事象及び重篤有害事象モニタリングが含まれる。

40

【0167】

この研究設計を図 2 に示し、以下で説明する。

【0168】

スクリーニング及び慣らし：インフォームドコンセントを提供した後、バイタルサイン、身体検査、血液化学、E C G、肺機能検査及び A C Q 7 からなる第 - 3 1 日の最初のスクリーニング来診。スクリーニング来診時にすべての適格性基準を満たす対象は、ベースライン来診まで 2 8 日にわたって、ピークフロー測定と毎日の症状が含まれる毎日の日誌

50

をつける。この 28 日の期間を慣らしと称する。

【0169】

ベースライン：スクリーニング及び慣らし評価に基づいて認定する対象は、第 - 3 日のベースライン評価のために再診する。スクリーニング及びベースライン時にすべての該当する選択 / 除外基準を満たす対象は、無作為化され、治療期間に入る。無作為化前には、すべてのスクリーニング及びベースライン評価結果が利用可能でなければならない。

【0170】

治療期間：治療期間の第 1 日に、すべての投与前評価の完了後、対象は、最初の 29 日（4 週）にわたり、毎週、単一用量の C J M 1 1 2 又はプラセボを受ける。第 29 日後、対象は、第 85 日（その日が含まれる）（12 週）まで、2 週に 1 回、単一用量の C J M 1 1 2 又はプラセボを受ける。

10

【0171】

治療期間の来診時、安全性、P K 及び P D 評価が実施される。安全性評価には、身体検査、システムレビュー、自由回答式の健康問診、E C G、バイタルサイン、標準の臨床検査評価（血液学、血液化学及び尿分析）、A E 及び S A E モニタリングが含まれる。

【0172】

対象は、第 85 日に投薬を完了し、1 週後の第 92 日の最終の有効性評価のために再診して、治療終了（E O T）期間の来診を完了する。

【0173】

早期に治療を中断した対象は、（離脱の同意を有しない限り）第 92 日、追跡調査及び E O S 来診を完了するべきである。対象が同意を撤回した場合、E O S 来診を完了するべきである。

20

【0174】

安全性追跡調査：第 92 日の来診が完了した後、対象は、第 134 日の来診と第 176 日の研究終了（E O S）来診とからなる 13 週の追跡調査期間に入る。

【0175】

この研究における喘息を有する患者は、その主治医によって処方される標準治療の薬物療法を継続する。したがって、研究治療は、標準治療の上に加えられるため、研究設計にプラセボ対照が含まれるが、実対照が含まれない。プラセボ群は、この研究における有効性及び安全性評価の偏りの可能性について制御することが期待される。

30

【0176】

この研究に参加するのに適格である患者は、地域診療による中等度又は重症喘息に対する標準治療の治療法の順守にもかかわらず、（少なくとも 1 . 5 の喘息コントロール質問票スコアによって定義される）コントロールされていない喘息の症状を示す必要がある。したがって、基礎療法には、少なくとも中用量の吸入グルココルチコイドと、少なくとも 1 種の追加の喘息コントローラー薬物療法とが含まれる。

【0177】

2 . 研究目的

この研究の第 1 の目的は、コントロール不十分の中等度～重症の喘息を有する患者における C J M 1 1 2 での治療が気流閉塞の改善をもたらすかどうかを決定することである。第 1 の目的は、M i l l e r e t a l . （2006）に記載されている努力呼気量 1（F E V 1）（m L 単位）の肺機能検査によって決定される、ベースラインからの変化によって測定される。

40

【0178】

この研究は、次の第 2 の目的も有する。

コントロール不十分の中等度～重症の喘息を有する患者における C J M 1 1 2 での治療が、ベースラインの予測される F E V 1 % からの変化によって測定される場合の、予測される F E V 1 % の改善をもたらすかどうかを決定すること。

コントロール不十分の中等度～重症の喘息を有する患者における C J M 1 1 2 での治療が、喘息コントロール質問票（A C Q）スコアによって決定される、ベースラインからの変

50

化（ACQスコアの 0.5 の低下を有する患者の％）によって測定される場合の、喘息コントロールの改善をもたらすかどうかを決定すること。

有害事象の非存在によって測定される場合の、コントロール不十分の中等度～重症の喘息を有する患者における、CJM112の安全性及び忍容性を評価すること。

【0179】

3. 研究設計の理論的根拠

この研究は、12週の治療エポックを伴う、探索性の、多施設の、無作為化された二重盲検の並行群の第IIa相研究である。参加者は、12週にわたってCJM112又はプラセボs.c.の9回投与を受ける。最終用量は、研究第85日に投与され、主要な有効性は、その1週後の研究第92日に評価される。

【0180】

標準治療の薬物療法中であるにもかかわらず症状を示し続けており、且つベースラインでの低い循環IgE及び好酸球レベルを有することからT2高（アレルギー性／好酸球性）喘息のために開発された又は開発中の他の生物学的治療法（オマリズマブ、メボリズマブ、レスリズマブ、デュピルマブなど）に適格ではない、中等度及び重症喘息を有する患者にとって、依然として対処されていない医学的必要性が存在する。

【0181】

この研究の厳密性及び完全性を最適化し、且つ偏りを最小限にするために、無作為化された、対象と研究者に盲検化された、並行群研究設計が使用される。この設計は、呼吸器臨床試験において十分に確立されており、研究治療を、治療の有効性及び安全性を評価するための適切な且つ実地的な時間の長さで与えられるようにする。

【0182】

プラセボ群は、有効性及び安全性評価の偏りの可能性について制御する。研究治療は、標準治療の上に加えられるため、研究設計にプラセボ対照が含まれるが、実対照が含まれない。

【0183】

その標準治療後のベースライン来診時のこの研究に対する対象の適格性を確実にするために、治療は、スクリーニング後に付属されており、研究期間の最後の平均値への回帰の結果としての主要エンドポイントの変化の可能性を最小限にする。

【0184】

CJM112の終末相半減期は、現在、乾癬患者からの利用可能な臨床データに基づいて18日であると推定される。したがって、患者の安全性、避妊要求の順守を確実にするために、また半減期の5倍後の研究的治療の有効性の喪失について評価するために、研究第85日の最終用量後に13週の追跡調査期間が提案される。

【0185】

4. 用量／レジメン、治療の期間の理論的根拠

研究参加者は、CJM112 300mg又はプラセボのs.c注射を12週の治療期間中に9回：毎週それぞれ300mg s.cの用量を5回（導入／負荷）及びその後の2週に1回の投与を4回（維持）受ける。このレジメンは、この重症喘息集団にとって実際の且つ実現可能と考えられる。300mgの5用量の毎週の負荷用量レジメンは、化膿性汗腺炎を有する患者において、安全であり且つ良好な耐容性を示しており、最初の1か月後にPKにおいて定常状態に近い状態に到達することが認められる。12週の治療期間は、刊行された文献（Wenzel et al. 2016）、進行中の研究からのCJM112の公知の薬物動態特性及び喘息を有する患者におけるセクキヌマブの公知の薬力学的特性（データは示さない）に基づくと、重症喘息を有する患者における主要エンドポイントの改善を実証するのに適切と考えられる。

【0186】

利用可能な前臨床パッケージには、免疫機能を含めた有害作用のない、2つのカニクイザル及びラットにおける13週の毒性学的研究（最大150mg/kg/週i.v.若しくはs.c.）並びにラットにおける26週の研究（最大150mg/kg/週i.v.、

10

20

30

40

50

若しくは s . c .) が含まれる。このパッケージは、この研究における治療レジメンの提案された用量及び期間に適していると考えられる。

【 0 1 8 7 】

ヒトでは、C J M 1 1 2 は、最大 4 5 0 m g の単一用量漸増研究において研究されている（乾癬患者）。C J M 1 1 2 は、乾癬を有する成人における反復投与（最大 1 5 0 m g s . c . 、 1 か月の間毎週及びその後 2 週に 1 回； 1 2 週にわたる 1 3 5 0 m g の累積用量）において研究されており、現在、より高頻度の投薬スケジュール（ 3 0 0 m g s . c . 、 1 か月の間毎週及びその後 2 週に 1 回； 1 4 週にわたる 3 0 0 0 m g の累積用量）で化膿性汗腺炎において研究中であり、これは、本発明者らが、この喘息研究において使用することを提案するスケジュールとほぼ同じ（ 1 2 週にわたる 2 7 0 0 m g の累積用量）である。今まで、深刻な全身安全性シグナルは検出されていない。

10

【 0 1 8 8 】

5 . 集団

研究集団は、標準治療の薬物療法に対して、（ 1 . 5 の A C Q スコアによって定義される）中等度又は重症喘息のコントロールされていない症状を有するおよそ 1 1 0 人の男性及び女性患者で構成される。無作為化後の離脱者が交代されることはない。

【 0 1 8 9 】

研究者は、すべての対象がこの研究について以下の適格性基準を満たすと考えられることを確実にしなければならない。研究集団がすべての適格な対象を代表するものとなるように、研究者により、追加の基準が適用されるべきではない。

20

【 0 1 9 0 】

対象の選択は、スクリーニング及びベースライン時にすべての該当する適格性基準を確認することによって確立されるべきである。適格性基準の関連記録（例えば、チェックリスト）は、元の書類と共に研究現場で保管されるべきである。

【 0 1 9 1 】

いかなる組み入れ基準からの逸脱も、この研究についての適格性から対象を除外する。

【 0 1 9 2 】

1 . 選択基準

以下の基準は、組み入れに適格である患者によって満たされなければならない：

i . あらゆる評価が実施される前に、書面によるインフォームドコンセントが得られなければならない

30

i i . 研究者と十分にコミュニケーションをとり、研究の要求を理解し、従うことができる。

i i i . 1 8 歳 ~ 7 5 歳の男性及び女性の成人患者。

i v . 患者は体重が 5 0 ~ 1 2 0 k g でなければならない

v . スクリーニング前の少なくとも 1 年の期間に医師に中等度 ~ 重症の喘息（ G I N A 2 0 1 5 ステップ 4 ）の病歴と診断された患者

v i . スクリーニング前の少なくとも 3 か月間、少なくとも中用量の吸入グルコルチコイド及び少なくとも 1 種の追加の喘息コントローラー薬物療法（吸入長時間作用性気管支拡張薬、ロイコトリエンアンタゴニスト、テオフィリン、安定した低用量グルコルチコイドなど）での喘息に対する安定した治療レジメンを受けている患者

40

v i i . F E V 1 がスクリーニング及びベースライン時に予測されるものの、 4 0 且つ 9 0 % である、許容し得る且つ再現性のある肺活量測定（再試験は 1 回認められる）

v i i i . A C Q スコア 1 . 5 （スクリーニング及びベースライン時）（再試験は 1 回認められる）

i x . 総血清 I g E < 1 5 0 I U / m L

x . 末梢血好酸球 < 3 0 0 / μ L

x i . 慣らし期間中の P E F 及び日誌の記録の 8 0 % 順守。

【 0 1 9 3 】

2 . 除外基準

50

以下の基準を満たす患者は、組み入れに適格ではない：

i . スクリーニングの時点での、又はスクリーニングの 4 週又は半減期の 5 倍以内の、又は必要に応じて地方条例による（これらのいずれか長い方）被験薬の使用。

i i . 過去 12 か月にわたる、限定はされないが、セクシヌマブ、イキシキズマブ、ピメキズマブ及びプロダルマブを含めた I L - 17 又は I L 17 R 遮断剤での治療。

i i i . S O M / プロトコルに規定された期間内の生物製剤又は他の併用薬物療法の過去の使用。

i v . 妊娠の可能性のある女性（投薬中、また被験薬が中止された後の 13 週間、避妊の高度に有効な方法を使用していない限り、妊娠することが生理学的に可能なすべての女性と定義される）。高度に有効な避妊方法には以下が含まれる：

a . 異性間性交の全禁欲（これが対象の好まれる通常の生活習慣と一致する場合）。定期禁欲（例えば、カレンダー、排卵、症候体温、排卵後を考慮する方法）。また、膣外射精法は、避妊の許容し得る方法ではない。

b . 被験薬を摂取する少なくとも 6 週前の女性不妊手術（子宮摘出の有無にかかわらず外科的両側卵巢摘出を受けている）、子宮全摘又は卵管結紮。卵巢摘出単独の場合、女性の生殖状態がフォローアップホルモンレベル評価によって確認されている場合に限る。

c . 男性不妊手術（スクリーニングの少なくとも 6 か月前）。この研究における女性の対象について、精管切除した男性パートナーがその対象に対する唯一のパートナーであるべきである。

d . 経口の、注射される若しくは埋め込み型の、ホルモンによる避妊の方法又は子宮内避妊器具（I U D）若しくは子宮内システム（I U S）の留置又は匹敵する有効性（失敗率 < 1 %）を有する他の形態のホルモンによる避妊、例えばホルモン膣リング又は経皮ホルモン避妊の使用

経口避妊の使用の場合、女性は、被験薬を摂取する前の最低 3 か月間、同じピルで安定であるべきである。

女性は、適切な臨床プロフィール（例えば、年齢に応じた、血管運動神経障害の履歴）を伴う 12 か月の自然な（自然発生の）無月経を有しているか、又は少なくとも 6 週前の外科的両側卵巢摘出（子宮摘出の有無にかかわらず）、子宮全摘若しくは卵管結紮を有する場合、閉経後及び妊娠の可能性がないとみなされる。卵巢摘出単独の場合、女性の生殖状態がフォローアップホルモンレベル評価によって確認されており、妊娠の可能性がないとみなされる場合に限る。

v . 妊娠中又は授乳中（泌乳中）の女性（ここで、妊娠は、陽性の h C G 臨床検査によって確認される、受胎後、且つ妊娠の停止までの女性の状態と定義される）。

v i . 進行中の、慢性の又は再発性の感染症の病歴。

v i i . （限定はされないが）慢性閉塞性肺疾患、臨床的に有意な気管支拡張、サルコイドーシス、間質性肺疾患、嚢胞性線維症、チャージ・ストラウス症候群、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症又は結核又は石綿肺の病歴に関連する臨床的に有意な慢性肺疾患を含めて、喘息以外の慢性肺疾患を有する患者。

v i i i . 重症全身性カンジダ感染の病歴又はベースライン来診の 2 週間におけるカンジダ症のエビデンス。

i x . ベースライン前の 2 週の間の活動性の全身性感染症。

x . スクリーニング時の陽性の H I V （E L I S A 及びウエスタンブロット）検査結果を含めた免疫不全症の病歴。

x i . スクリーニング時の陽性の B 型肝炎表面抗原又は C 型肝炎検査結果

x i i . ベースラインの 6 週前から開始した、あらゆる生ワクチン（これには経鼻スプレーインフルエンザワクチンが含まれる）

x i i i . 研究者の判断で、研究参加 / 治療に伴うリスクを増大させる可能性があるか、又は研究結果の解釈を妨げる可能性があり、したがって患者を研究への登録又は研究の継続にとって不適切にするであろう、任意の重症の、進行性若しくはコントロールされない、急性若しくは慢性のあらゆる医学的若しくは精神医学的状态又は異常なバイタルサイン

10

20

30

40

50

、ECG若しくは身体所見若しくは臨床的に関連性のある異常な臨床検査値などの他の因子。

x i v . この研究に使用される被験化合物 / 化合物クラスに対する過敏症又はアレルギーの病歴。

x v . ベースライン前の 8 週（又は地方条例によって必要とされる場合、より長期間）以内の 400 ml 以上の血液の提供又は喪失。

x v i . 投薬前の 12 か月以内の薬物又はアルコール乱用歴。

x v i i . スクリーニング時の、局所的再発又は転移のエビデンスが存在するかどうかは関係ない、過去 5 年以内の、治療された又は治療されていない、あらゆる器官系の悪性腫瘍の履歴又は症状（成功裏の治療が実施されており、再発の徴候がない場合、基底細胞癌及び / 又は 3 個までの皮膚有棘細胞癌の履歴を除く。日光角化症は、スクリーニング時に存在する場合、無作為化前に標準の治療法に従って治療されるべきである）。

x v i i i . 活動期とわかっているクローン病を有する患者。

x i x . 第 1 回来診前の 6 か月以内にニコチン又はタバコ製品を喫煙又は吸入していたか又は 10 パックイヤー（pack year）（例えば、10 パックイヤー = 1 パック / 日 × 10 年又は 1 / 2 パック / 日 × 20 年など）を超える喫煙歴のある患者。

x x . 重大な高炭酸ガス血症（ $pCO_2 > 45 \text{ mmHg}$ ）、気管内挿管、非侵襲的陽圧換気（NIPPV）、呼吸停止又は喘息の結果としてのてんかん発作など、前年における生命を脅かす喘息発症の病歴。

x x i . スクリーニング前の 6 週以内に、連続する少なくとも 3 日にわたり、全身性のコルチコステロイドを必要とする喘息発作 / 増悪を経験している患者（再スクリーニングは認められる）。

x x i i . 第 1 回来診（スクリーニング）前の 4 週以内に又はスクリーニング期間中に気道感染症又は喘息悪化を経験している患者。患者は、その気道感染症又は喘息悪化からの回復の 4 週後に、再スクリーニングすることができる。

【0194】

研究集団がすべての適格な患者を代表するものとなることを確実にするために、追加の除外が適用されてはならない。それぞれの併用薬物は、すべての除外基準及び下の表に対して、それが認められるかどうかを見るために個々に評価されなければならない。疑わしい場合、研究者は、患者を無作為化するか、又は新たな薬物療法を開始させる前にメディカルモニターに連絡するべきである。この臨床試験における患者の安全性を確実にし、有効性の交絡を防止するために、次の薬物は、除外される。

【0195】

6 . 治療

患者は、バイアル中の液体として製剤化されたいずれかの CJM112（150 mg / ml、1 ml）での治療を受ける。プラセボもバイアル中の液体（1 ml）であるが、CJM112 を含まない。

【0196】

対象は、次の 2 つの治療群の 1 つに 3 : 2 の比で割り当てられる。研究治療は、次の通りに定義される（図 2）：

CJM112 : 5 回、毎週、それぞれ 300 mg の用量（2 本のバイアル）s . c . 及びその後の 4 回の 300 mg（2 本のバイアル）s . c . 用量、2 週に 1 回。12 週にわたりそれぞれ 300 mg の合計 9 用量（2 本のバイアル）s . c . 。

CJM112 に対するプラセボ : 5 回、毎週、それぞれ 0 mg の用量（2 本のバイアル）s . c . 及びその後の 4 回の 0 mg（2 本のバイアル）s . c . 用量、2 週に 1 回。12 週にわたりそれぞれ 0 mg の合計 9 用量（2 本のバイアル）s . c . 。

【0197】

研究完了は、最終の対象がその研究完了来診を完了し、且つこの来診に伴うあらゆる繰り返しの評価が、研究者によって適切に記録及び追跡されたとき又は早期の研究停止決定の場合にはその決定の日付と定義される。

【0198】

すべての対象は、追跡調査来診及び研究終了来診を行うべきである。

【0199】

7. 分析

研究の過程に与えられる臨床的に関連性のある質問票には、2つの有効な質問票（喘息コントロール質問票、すなわちACQ及び喘息クオリティーオブライフ質問票、すなわちAQLQ）が含まれる。これらは、研究中の様々な時点で与えられる。

【0200】

肺活量測定検査は、この研究に対する患者の適格性を評価するためにスクリーニング時且つ間をあけて繰り返しAmerican Thoracic Societyガイドラインに従って実施する。

【0201】

機能的残気量（FRC）、最大吸気量（IC）、全肺気量（TLC）及び残気量（RV）を測定するためにボディプレチスモグラフが使用される。すべてのプレチスモグラフィ評価は、ATS/ERS Task force: Standardization of the measurement of lung volumes（Wanger et al 2005）の推奨に従うべきである。

【0202】

第1の有効性分析は、第92日にプラセボと比較した、ベースラインからのトラフFEV1（mL単位）の絶対的变化に対するCJM112の効果を評価する。

【0203】

EOS来診までのベースラインからのトラフFEV1の絶対的变化を分析するために、ベイズの線形反復測定モデルが使用される。このモデルには、来診までの来診ベースラインによる治療の固定効果が含まれる。来診は、カテゴリー変数として、ベースラインFEV1は、連続型共変量として処理される。個々の患者ごとの反復測定について、非構造化共分散行列が仮定される。第92日のプラセボ群についてのパラメータに対して情報事前分布が使用される。この事前分布は、6つの歴史的研究からの選択された歴史的プラセボ集団に対するメタアナリシスから得られる。ベースラインからのCJM112群の変化の事後確率などの事後推論は、プラセボ群において得られるものよりも大きい。このモデルは、感度分析として頻度論的フレームワークでも分析される。

【0204】

第2の有効性分析は、研究の第92日に、一番の関心を伴って、プラセボと比較した、ベースラインからの予測トラフFEV1（%）及びACQスコアの絶対的变化に対するCJM112の効果を評価する。

【0205】

8. サンプルサイズ算出

10%の離脱者率を考慮して、少なくとも100人の患者が研究を完了するであろうことを意図して、およそ110人の患者が3:2の比で無作為化されてCJM112対プラセボを受けるように計画される。

【0206】

このサンプルサイズ算出は、第92日でのベースラインからのFEV1の変化の主要エンドポイントに基づいている。この算出のための基準は、CJM112群におけるベースラインからのFEV1の変化が、プラセボ群におけるものよりも大きい90%レベルの証拠を目指している。

【0207】

プラセボ群におけるベースラインからの変化についての事前分布を得るために、本発明者らは、6つの選択された歴史的臨床試験からの392人の全対象のプラセボ群について、第12週でのベースラインからのFEV1の変化に対するメタアナリシスを実施した。この分析から、本発明者らは、プラセボ群における第12週でのベースラインからのFEV1の変化についての事前分布が、プラセボ群についての49mLの平均と52mLの標

10

20

30

40

50

準偏差（およそ21人の対象に相当する）とを伴う正規分布であることを結論付ける。この事前分布は、第92日でのプラセボ群が第12週（第85日）と同様に振る舞うという仮定の下で、第92日でのプラセボ群についての情報事前分布として使用される。

【0208】

第92日では、CJM112群についての無情報事前分布及びプラセボ群についての得られた情報事前分布を用いると、100のサンプルサイズ（3：2の比のCJM112：プラセボ）は、効果量が100mlであり、SDが260mlであると仮定すれば、成功基準を満たすおよそ83%の確率（検出力）；CJM112がプラセボ様であり、有益な効果を有しない場合、成功基準に誤って適合するおよそ8%の変化を提供する。このサンプルサイズを用いると、無益性のために早期に中止される確率は、プラセボ様薬物の場合、およそ40%であり、真の治療効果が100mlである場合、3%未満である。100mlは、この重症喘息患者集団における薬物とプラセボとの間の臨床的に有意な最小の差と考えられる。

10

【0209】

9. 中間解析

この試験中、少なくとも2回の非盲検の中間解析（IA）が計画される。第1の非盲検のIAは、およそ35人の無作為化された対象が研究第92日の来診を完了した後に実施される。このIAの目的は、サンプルサイズの仮定を裏付け且つ安全性を評価することである。サンプルサイズ増大が必要とされる状況では、調整されるサンプルサイズは、200人を超えない。研究は、このIAで又は無益性又は早期の成功のために中止されることにならない。第2の非盲検のIAは、およそ70人の無作為化された対象が研究第92日の来診を完了した後に実施される。このIAの目的は、安全性、有効性及び無益性を評価することである。この研究は、ベースラインからのFEV1の変化に対するCJM112の効果がプラセボよりも優れている事後確率が40%未満である場合、無益性のために中止される可能性がある。

20

【0210】

研究設計の適合/変更の可能性は、（例えば、用量、無作為化の比、治療又は追跡調査の期間、サンプルサイズ、エンドポイント、集団の変更のために）中間結果に基づいて行われる可能性がある。

【0211】

現在の臨床研究、すなわち試験依頼者の臨床開発プロジェクトに関して、一般に又はいずれかの安全性の問題に備えて行う決定を裏付けるために追加の中間解析を実施することができる。

30

【0212】

参考文献

Bullens DM, Truyen E, Coteur L, et al. (2006) IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? Respir. Res. p. 135.

40

Busse WW, Holgate S, Kerwin E, et al. (2013) Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a Human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. p. 1294 - 302.

Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. (2014) International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur. Respir. J. p. 343 - 73.

50

- Cosmi L, Liotta F, Maggi E, et al. (2011) Th17 cells: new players in asthma pathogenesis. *Allergy* p. 989 - 98.
- McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, et al. (2012) A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* p. 612 - 9.
- Miller MR, et al. (2005) Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 26:319 - 338.
- Plebani M (2003) Clinical value and measurement of specific IgE. *Clinical Biochemistry* p. 453 - 469.
- Thomson NC (2016) Novel approaches to the management of noneosinophilic asthma. *The r Adv Respir Dis* p. 211 - 34.
- Salkie ML (1994) Role of clinical laboratory in allergy testing. *Clinical Biochemistry* , p. 343 - 355.
- Seagroatt V, Anderson SG (1981) The second international reference preparation for Human serum immunoglobulin E and the first British standard for Human serum immunoglobulin E. *J. Biol Stand* p. 431 - 437.
- Wagner, J, et al. (2005) Standardization of the measurement of lung volumes. *The European respiratory journal* , p. 511 - 22.
- Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. (2016) Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* p. 31 - 44.
- Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. (2009) T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* p. 388 - 95.

【0213】

配列表

本発明を実施するのに有用なアミノ酸及びヌクレオチド配列を表4に開示する。

【0214】

10

20

30

40

【表 4】

表4. 本発明の実施形態に記載の配列

配列番号	Ab領域	配列
セクキヌマブ		
配列番号1(Kabat)	HCDR1	NYWMN
配列番号2(Kabat)	HCDR2	AINQDGSEKYYVGSVKG
配列番号3(Kabat)	HCDR3	DYYDILTDYYIHYWYFDL
配列番号11(Chothia)	HCDR1	GFTFSNYWMN
配列番号12(Chothia)	HCDR2	AINQDGSEKYY
配列番号13(Chothia)	HCDR3	CVRDYYDILTDYYIHYWYFDLWG
配列番号8	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSN YWMNWVRQAPGKGLEWVAAINQDGSEKYYV GSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRVEDTAV YYCVRDYYDILTDYYIHYWYFDLWGRGTLVTV SS
配列番号7	DNA VH	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGG CTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGT AACTATTGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCT CCAGGGAAAGGGCTGGAGTGGGTGGCCGC CATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATACTAT GTGGGCTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATC TCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGAC ACGGCTGTGTATTACTGTGTGAGGGACTATT ACGATATTTTGACCGATTATTACATCCACTAT TGGTACTTCGATCTCTGGGGCCGTGGCACC CTGGTCACTGTCTCCTCA
配列番号15	重鎖	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSN YWMNWVRQAPGKGLEWVAAINQDGSEKYYV GSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRVEDTAV YYCVRDYYDILTDYYIHYWYFDLWGRGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK

10

20

30

40

10

20

【表 6】

		GS GSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP CTFGQGTRLEIKR	
配列番号9	DNA VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAA CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT GGTGCATCCAGCAGGGGCACTGGCATCCCA GACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACA GACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGC AGTATGGTAGCTCACCGTGCACCTTCGGCC AAGGGACACGACTGGAGATTAAACGA	10
配列番号14	軽鎖	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GS GSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP CTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	20
配列番号33	DNA 軽鎖	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAA CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT GGTGCATCCAGCAGGGGCACTGGCATCCCA GACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACA GACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGC AGTATGGTAGCTCACCGTGCACCTTCGGCC AAGGGACACGACTGGAGATTAAACGA AAGGGACACGACTGGAGATTAAACGA TGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC ATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGG TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATC CCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGG ATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG	30 40

【表 7】

		AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGC TGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCC TGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGGAGAGTGTTAG	
CJM112			10
配列番号24(Kabat)	HCDR1	SYWMS	
配列番号26(Kabat)	HCDR2	NIKQDGSEKYYVDSVKG	
配列番号28(Kabat)	HCDR3	DRGSLYY	
配列番号25(Chothia)	HCDR1	GFTFSSY	
配列番号27(Chothia)	HCDR2	KQDGSE	
配列番号29(Chothia)	HCDR3	DRGSLYY	
配列番号30	VH	EVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMSWVRQAPGKGLEWWANIKQDGSEKYYV DSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARDRGSLYYWGQGLTVTVSS	20
配列番号34	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCCGA CCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGAC TGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCA GCAGCTACTGGATGTCCTGGGTCCGCCAGG CCCCTGGCAAAGGCCTCGAATGGGTGGCCA ACATCAAGCAGGACGGCAGCGAGAAGTACT ACGTGGACAGCGTGAAGGGCCGTTACCA TCAGCCGGGACAACGCCAAGAACAGCCTGT ACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAC CGGGGCAGCCTGTACTATTGGGGCCAGGG CACCCTGGTCACCGTGTCCAGC	30
配列番号31	重鎖	EVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMSWVRQAPGKGLEWWANIKQDGSEKYYV DSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARDRGSLYYWGQGLTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC	40

【表 8】

		DKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	10
配列番号35	DNA重鎖	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGA CCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGAC TGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCA GCAGCTACTGGATGTCCTGGGTCCGCCAGG CCCCTGGCAAAGGCCTCGAATGGGTGGCCA ACATCAAGCAGGACGGCAGCGAGAAGTACT ACGTGGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCA TCAGCCGGGACAACGCCAAGAAGCAGCCTGT ACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAC CGGGGCAGCCTGTACTATTGGGGCCAGGG CACCTGGTCACCGTGTCCAGCGCTAGCAC CAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGGCCC CCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTA CTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGAA CAGCGGAGCCCTGACCTCCGGCGTGACA CCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGC CTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTG CCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAAC ACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAG AGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCC TGCCAGCCCCAGAGCTGCTGGGCGGACC CTCCGTGTTCTGTTCCTCCCCCAAGCCCAA GGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCGA GGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCC ACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGT	20 30 40

【表 9】

		ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCC AAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAAC AGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACC GTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAG GAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCC CTGCCAGCCCCCATCGAAAAGACCATCAGC AAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCA GGTGTACACCCTGCCCCCTCCCGGGAGG AGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCT GTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAG CCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCA GTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTG TACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGG TGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGTCAGC GTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTAC ACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCCGGC AAG	10
配列番号16(Kabat)	LCDR1	RPSQGINWELA	
配列番号18(Kabat)	LCDR2	DASSLEQ	
配列番号20(Kabat)	LCDR3	QQFNSYPLT	
配列番号17(Chothia)	LCDR1	SQGINWE	
配列番号19(Chothia)	LCDR2	DAS	30
配列番号21(Chothia)	LCDR3	FNSYPL	
配列番号22	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRPSQGINWEL AWYQQKPGKAPKLLIYDASSLEQGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPL TFGGGTKVEIK	
配列番号36	DNA VL	GCCATCCAGCTGACCCAGAGCCCCAGCAGC CTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGAC CATCACCTGTCGGCCCAGCCAGGGCATCAA CTGGGAGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCC TGGAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGA CGCCAGCTCCCTGGAACAGGGCGTGCCCA GCCGGTTCAGCGGCAGCGGATCCGGCACC GACTTCACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAG	40

【表 1 0】

		CCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAG CAGTTCAACAGCTACCCCCTGACCTTCGGC GGAGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
配列番号23	軽鎖	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRPSQGINWEL AWYQQKPGKAPKLLIYDASSLEQGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNsyPL TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号37	DNA軽鎖	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGA CCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGAC TGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCA GCAGCTACTGGATGTCCTGGGTCCGCCAGG CCCCTGGCAAAGGCCTCGAATGGGTGGCCA ACATCAAGCAGGACGGCAGCGAGAAGTACT ACGTGGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCA TCAGCCGGGACAACGCCAAGAACAGCCTGT ACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAC CGGGGCAGCCTGTACTATTGGGGCCAGGG CACCCTGGTCACCGTGTCCAGCGCTAGCAC CAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCC CCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTA CTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGA CAGCGGAGCCCTGACCTCCGGCGTGACA CCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGC CTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTG CCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAAC ACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAG AGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCC TGCCAGCCCCAGAGCTGCTGGGCGGACC CTCCGTGTTCTGTTCCTCCCTCCCAAGCCCAA GGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGA

10

20

30

40

【表 1 1】

		GGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCC ACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCC AAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAAC AGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACC GTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAG GAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCC CTGCCAGCCCCCATCGAAAAGACCATCAGC AAGGCCAAGGGGCCAGCCACGGGAGCCCCA GGTGTACACCCTGCCCCCCTCCCGGGAGG AGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCT GTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAG CCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCA GTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTG TACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGG TGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGC GTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTAC ACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCCGGC AAG
--	--	--

10

20

【0 2 2 2】

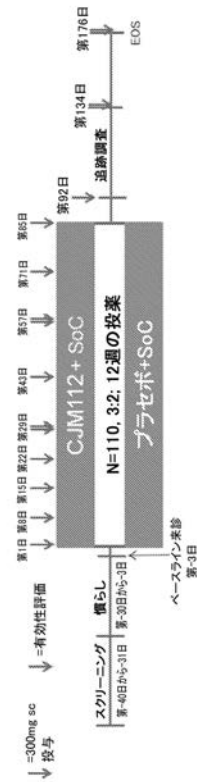
30

本出願の文章全体を通して、本明細書の文章（例えば、表 4）と配列表との間に矛盾が存在する場合、本明細書の文章が優先されるものとする。

【 図 2 】



图 2



明細書および／または図面に記載の発明。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2018/053106

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. G01N33/53 G01N33/68
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)

G01N

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/124090 A1 (GENENTECH INC [US]; UNIV CALIFORNIA [US]; ARRON JOSEPH R [US]; FAHY JO) 8 October 2009 (2009-10-08) paragraph [0019]; claims 1-42 paragraph [0078] ----- -/--	1-19, 22-37

☒ 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

31 July 2018

Date of mailing of the international search report

16/08/2018

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Wiesner, Martina

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2018/053106

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>SEOUNG JU PARK ET AL: "Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Agonist Down-Regulates IL-17 Expression in a Murine Model of Allergic Airway Inflammation", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 183, no. 5, 1 September 2009 (2009-09-01), pages 3259-3267, XP002659899, ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/JIMMUNOL.0900231 [retrieved on 2009-07-29] page 3264, left-hand column, paragraph 4</p> <p>-----</p>	1-19, 23-37
A	<p>GIBEON DAVID ET AL: "Targeting interleukins to treat severe asthma", EXPERT REVIEW OF RESPIRATORY MEDICINE, EXPERT REVIEWS, UK, vol. 6, no. 4, 1 August 2012 (2012-08-01), pages 423-439, XP009184023, ISSN: 1747-6356, DOI: 10.1586/ERS.12.38 page 43, left-hand column, paragraph 3</p> <p>-----</p>	1-19, 23-37
A	<p>WO 2015/191783 A2 (ABBVIE INC [US]; CUFF CAROLYN [US]; RUZEK MELANIE C [US]; VOSS JEFFREY) 17 December 2015 (2015-12-17) claims 1-116</p> <p>-----</p>	1-19, 23-37
A	<p>BERRY ALALIA ET AL: "Biomarkers in asthmatic patients: Has their time come to direct treatment?", JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 137, no. 5, 4 May 2016 (2016-05-04), pages 1317-1324, XP029531186, ISSN: 0091-6749, DOI: 10.1016/J.JACI.2016.03.009 the whole document</p> <p>-----</p>	1-19, 23-37
A	<p>N LANDOLINA ET AL: "Monoclonal antibodies: the new magic bullets for allergy: IUPHAR Review 17 : Antibodies and allergy", BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 173, no. 5, 1 February 2016 (2016-02-01), pages 793-803, XP055495413, UK ISSN: 0007-1188, DOI: 10.1111/bph.13396 the whole document</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-19, 23-37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2018/053106

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NEIL C THOMSON: "Therapeutic Advances in Respiratory Disease", THER ADV RESPIR DIS, vol. 10, no. 3, 1 January 2016 (2016-01-01), pages 211-234, XP055495412, DOI: 10.1177/1753465816632638Therapeutic the whole document -----	1-19, 23-37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/B2018/053106

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2018/053106

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 20, 21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ IB2018/ 053106

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 20, 21

The subject-matter of claims 20 and 21 is considered a method for performing a purely mental act (Rule 39.1(iii) and 67.1(iii)) and is therefore not searched. The method is not a computer-implemented method and only requires the mental act of deciding whether the patients measured value is below a certain threshold or not and noting it down. For the last step a pen and paper is sufficient. Hence, the International Searching Authority has not performed a search of said subject-matter.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2018/053106

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009124090 A1	08-10-2009	AU 2009231733 A1	08-10-2009
		BR PI0906261 A2	07-07-2015
		CA 2718120 A1	08-10-2009
		CN 102232113 A	02-11-2011
		EP 2271770 A1	12-01-2011
		EP 2631302 A2	28-08-2013
		JP 6037515 B2	07-12-2016
		JP 6161233 B2	12-07-2017
		JP 2011523350 A	11-08-2011
		JP 2014204725 A	30-10-2014
		JP 2015166738 A	24-09-2015
		KR 20100131003 A	14-12-2010
		KR 20170063996 A	08-06-2017
		MX 348362 B	07-06-2017
		NZ 588853 A	26-07-2013
		NZ 601815 A	31-10-2014
		RU 2010144502 A	10-05-2012
		RU 2014110413 A	27-09-2015
		SG 2014014138 A	30-07-2014
		US 2011123530 A1	26-05-2011
		WO 2009124090 A1	08-10-2009

WO 2015191783 A2	17-12-2015	US 2016000936 A1	07-01-2016
		WO 2015191783 A2	17-12-2015

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
G 0 1 N 33/49 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/49	A
G 0 1 N 33/543 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	N
G 0 1 N 33/533 (2006.01)	G 0 1 N 33/543	5 4 1 Z
G 0 1 N 33/535 (2006.01)	G 0 1 N 33/543	5 4 1 A
C 0 7 K 16/24 (2006.01)	G 0 1 N 33/533	
	G 0 1 N 33/535	
	C 0 7 K 16/24	Z N A

(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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 グラント, サラ シュミット
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 2 2 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイテッド

(72)発明者 カザニ, シャムサ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 2 2 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイテッド

(72)発明者 ホフロヴィッチ, エドワード
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, シドニー ストリート 4 5, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイテッド

(72)発明者 ララミー, ジェイソン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, シドニー ストリート 4 5, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイテッド

(72)発明者 ストリーター, ロバート マーティン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 2 2 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ

(72)発明者 ソントン - ウェルズ, トリシア アン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, シドニー ストリート 4 5, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイテッド

F ターム(参考) 2G045 AA03 AA25 CA15 CA26 DA37 FB03
4C084 AA17 NA05 NA14 ZA591 ZA592 ZA621 ZA622 ZC021 ZC022
4C085 AA13 AA14 AA16 CC22 CC23 EE01
4H045 AA30 BA10 DA76 EA20