

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-501781

(P2023-501781A)

(43)公表日 令和5年1月19日(2023.1.19)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N 4 C 0 8 5
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/573	4 C 0 8 6
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	4 H 0 4 5
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13	Z N A
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全38頁)

(21)出願番号	特願2022-525650(P2022-525650)	(71)出願人	504389991
(86)(22)出願日	令和2年10月23日(2020.10.23)		ノバルティス アーゲー
(85)翻訳文提出日	令和4年5月25日(2022.5.25)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
(86)国際出願番号	PCT/US2020/057184		3 5
(87)国際公開番号	WO2021/091706	(74)代理人	100092783
(87)国際公開日	令和3年5月14日(2021.5.14)		弁理士 小林 浩
(31)優先権主張番号	62/931,292	(74)代理人	100095360
(32)優先日	令和1年11月6日(2019.11.6)		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
(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, 最終頁に続く	(74)代理人	100227008
			弁理士 大賀 沙央里
		(72)発明者	バルトシェバ, イリナ
			スイス国 バーセル 4 0 0 2, ポストフ
			ァッハ, ノバルティス ファーマ アーゲ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 シェーグレン症候群の処置

(57)【要約】

本開示は、治療有効用量のイアナルマブなどの抗B A F F R抗体を使用したシェーグレン症候群疾患の処置方法に関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

必要としている対象のシェーグレン症候群を処置又は予防する方法であって、前記対象に治療有効量の抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片を投与することを含む方法。

【請求項 2】

前記抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片がイアナルマブである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片が、約 50 mg ～約 300 mg の用量で投与されることになる、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

10

【請求項 4】

前記抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片が、約 150 mg ～約 300 mg の用量で投与される、請求項 1 ～ 3 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片が、約 300 mg で投与される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片が、約 200 mg で投与される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

前記抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片が、約 150 mg で投与される、請求項 4 に記載の方法。

20

【請求項 8】

前記抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片が、皮下投与されることになる、請求項 1 ～ 7 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片が、月 1 回の投与レジメンで投与されることになる、請求項 1 ～ 8 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片が、2 単位用量の 150 mg イアナルマブを含む用量で投与されることになり、及びそれが 4 週間毎（q 4 w）に s . c . 投与される、請求項 2 ～ 9 の何れか一項に記載の方法。

30

【請求項 11】

前記抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片が、追加の治療剤との組み合わせで投与されることになる、請求項 1 ～ 10 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記追加の治療剤がステロイド、例えばコルチコステロイドである、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記追加の治療剤がプレドニゾンである、請求項 12 に記載の方法。

40

【請求項 14】

前記抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片が、約 50 mg プレドニゾンとの組み合わせで投与されることになり、例えばプレドニゾンが経口投与されることになる、請求項 1 ～ 13 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記対象が、前記抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片による処置後に、E S S P R I 又は E S S D A I によって測定したとき持続的応答を実現する、請求項 1 ～ 14 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記抗体が、イアナルマブのバイオシミラーであるか、又はそれに置き換え可能である

50

ことが実証済みの抗体である、請求項 1～15 の何れか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、イアナルマブなど、BAFFR (BAFF 受容体) に対する抗体を使用したシェーグレン症候群 (SjS) の処置方法に関する。

【背景技術】

【0002】

原発性シェーグレン症候群 (pSS) は、病因不明のよく見られる慢性自己免疫疾患である。この疾患がクオリティ・オブ・ライフ (QoL) 尺度に与える影響は大きく、比較研究では、pSS QoL の定量的スコアがうっ血性心不全又は多くの癌よりも悪いことが示された (Segal et al 2009; Kuenstner et al 2002; Komaroff et al 1996)。SjS の発症の根底にある機序は、自己反応性 B 細胞及び T 細胞の結果としての外分泌腺の上皮の破壊である (Brito-Zeron P., et al, (2016) Treating the Underlying Pathophysiology of Primary Sjogren Syndrome: Recent Advances and Future Prospects. Drugs p. 1601-1623)。非常に早期の段階でさえも自己抗体、特に Ro/SSA に対する抗体、の保有率が高いことから、自己反応性 B 細胞が SjS の病理機序に寄与することが示唆される (Nocturne G., et al, (2018) B cells in the pathogenesis of primary Sjogren syndrome. Nat Rev Rheumatol p. 133-145)。さらに、pSS では B 細胞活性が増加するため、悪性形質転換のリスクが増加し、pSS 患者の 5% にリンパ腫発症が生じる。

【0003】

シェーグレン症候群の臨床的特徴は、医学的に評価可能な所見と患者の症候的な所見とに分けられ得る。現時点で、SjS のこれらの両方の臨床症状の疾患活動性を捕捉し得る単一評価ツールはない。従って、「European League Against Rheumatism (EULAR) Sjogren Syndrome (SS) Patient Reported Index」(ESSPRI) 及び EULAR SS Disease Activity Index (ESSDAI) は、SjS の症候性及び全身性所見を測定するために広く受け入れられ、検証されている (Franceschini F., et al, (2017), BMC Medecine, 15:69)。

【0004】

SjS 患者の処置は、粘膜徴候及び症状に対する対症的ケアに限られており、現在のところ、SjS 患者に利用可能なエビデンスベースの全身療法はない。グルココルチコイド薬及び典型的な疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) のほとんどは効果がなく、日常生活に支障を来すほどの重度の疲労に対しては、薬理学的介入は無効である。有効性の確証的なエビデンスがないにも関わらず、全身性エリテマトーデスなどの類似の自己免疫疾患による事例的エビデンス並びに経験に基づいて、抗マラリア薬 (Tishler et al 2008)、メトトレキサート (Winzer and Aringer 2010) 又はアザチオプリン (Kaufman et al 1999) が、特に腎病変又は関節病変などの腺外症状の処置に使用されることもある。

【0005】

B 細胞自己反応性のパターンは全身性狼瘡及び関節リウマチとある程度類似するので、最近、SjS の腺性及び腺外型所見並びにリンパ腫管理の両方について、抗 CD20 モノクローナル抗体 (mAb) リツキシマブを使用する B 細胞除去療法が評価され、奏効度は様々であった。しかし、このアプローチは現在、承認された SjS の処置ではない。リツキシマブの有効性が不十分であることは、患部組織において B 細胞除去が不完全であることと関連があり得る (Brito-Zeron P et al (2016) Treat

ing the Underlying Pathophysiology of Primary Sjogren Syndrome: Recent Advances and Future Prospects. Drugs p. 1601–1623)。

【0006】

SjSに対する処置が利用可能であるにもかかわらず、SjS対象に対する新しい治療選択肢が依然として医学的に強く必要とされている。

【0007】

BAFFRに対する抗体は、例えば、国際公開第2010/007082号パンフレットにより公知であり、配列番号1のアミノ酸配列のVHドメインと配列番号2のアミノ酸配列のVLドメインとを含むことによって特徴付けられる抗体を含む。抗体MOR6654は、かかる抗体の一つである(IgG1κ)。これは、配列番号9の重鎖アミノ酸配列と配列番号10の軽鎖アミノ酸配列とを有する。この抗体は、配列番号14及び15から、好ましくはフコシルトランスフェラーゼを欠く宿主細胞、例えば不活性なFUT8(−/−)遺伝子を有する哺乳類細胞株で発現し、ADCCが亢進した非フコシル化抗BAFFR抗体を提供し得る。以下、この抗体は、MOR6654B若しくはVAY736と称するか、又はその国際的な非専売名に基づきイアナルマブと称する。非フコシル化抗体の代替的な作製方法は、当該技術分野において公知である。

【発明の概要】

【0008】

本発明の目的は、処置を必要としている対象のシェーグレン症候群疾患（本明細書では、活動性シェーグレン（症候群又は疾患又は保健当局によって使用される推奨専門用語）、又はシェーグレン若しくはSjSとも称される）を処置する新規の方法であって、前記対象に、治療有効量のイアナルマブなどの抗BAFFR抗体を投与することを含む方法を提供することである。

【0009】

イアナルマブなど、ヒトの抗BAFFR抗体は、シェーグレン症候群疾患（SjS）の処置に好適であることが分かっている。特に、抗体イアナルマブは、臨床試験において、臨床的に活動性のSjSにおける新規処置様式を提供する見込みがあることを示している。

【0010】

従って、本明細書には、ヒト対象のSjS、例えば原発性シェーグレン症候群を処置する方法であって、治療有効量のイアナルマブなどの抗BAFFR抗体を投与することを含む方法が開示される。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】イアナルマブによる単回投与処置後の耳下腺／顎下腺エコー構造の改善傾向を示す。

【図2】原発性シェーグレン症候群患者におけるイアナルマブによる処置後のESSDAIに関する統計的に有意な用量反応関係を示す。

【発明を実施するための形態】

【0012】

BAFFR：BAFF対は、移行期B細胞の成熟、成熟B細胞の生存及び活性化、並びにT細胞依存性抗原に応答したアイソタイプクラススイッチに決定的な関与を果たしている。BAFF及びその受容体BAFFR（BAFF受容体）はまた、悪性B細胞の生存及び成長にも重要である。さらに、BAFFRは通常はプレB細胞には発現しないが、最近になって、それがヒトALL（B細胞系統急性リンパ芽球性白血病）細胞に発現することが示された（Parameswaran, 2010, Cancer Res. 70(11) 4346–4356）。患者の過剰なBAFFレベルによって媒介される自己反応性B細胞の除去及び不適切な生存／活性化の遮断。従って、抗BAFFR抗体、詳細には、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ADCC）の能力及びBAFFRへのリガンド結合を遮断

10

20

30

40

50

する能力を有する抗体が、シェーグレン症候群における有効な治療剤を提供し得る。両方の機構とも、血液及びリンパ系器官及び組織における徹底したB細胞枯渇又は少なくともBAFF:BAFF-Rの媒介による組織B細胞活性化の遮断につながるものと思われる。

【0013】

イアナルマブは、ヒトBAFF-Rを標的化し、及びBAFFがBAFF-Rに結合するのを競合的に阻害し、それによってB細胞におけるBAFF-R媒介性シグナル伝達を遮断するように設計されたヒトIgG1/κ mAbである。加えて、イアナルマブは、インビボでB細胞を循環からADCCによって有効に取り除くようにエンジニアリングされた。イアナルマブのADCC活性は、抗体のFc部に結び付いた炭水化物部分からフコース残基を取り除くことによって大幅に亢進する。それに応じて、イアナルマブは、インビトロで2.0 pMのEC50の強力なADCC活性を示す。このように、イアナルマブは、二重の機構、即ち、(1)抗体依存性細胞傷害(ADCC)及び(2)B細胞におけるBAFF:BAFF-R相互作用及び下流生存経路の遮断によるB細胞アポトーシスの誘導によってBAFF-R+成熟及び未熟B細胞を取り除く。BAFF-R発現は、リンパ芽球段階までの未熟及び成熟B細胞に限られており、従って初期段階のプロB細胞及びプレB細胞は、イアナルマブの直接的な影響を受けない。

10

【0014】

従って、本発明者らはここで、イアナルマブなどの抗BAFF-R抗体によるSjS患者の処置の投与レジメンを考案した。

20

【0015】

一実施形態において、抗BAFF-R抗体が提供され、前記抗体は、配列番号9のアミノ酸配列を含む免疫グロブリンVHドメインと、配列番号10のアミノ酸配列を含む免疫グロブリンVLドメインとを含み、及びここで前記抗体は、それを必要としている対象に、約50 mg～約300 mgの用量として投与されることになる。

【0016】

好ましい実施形態において、VAY736(イアナルマブ)と称される抗BAFF-Rが提供される。具体的には、VAY736(イアナルマブ)は、配列番号9の重鎖アミノ酸配列と配列番号10の軽鎖アミノ酸配列とを含み、ここで前記抗体は、それを必要としている対象に、約50 mg～約300 mgの用量として投与されることになる。

30

【0017】

一実施形態において、本明細書に記載される実施形態に係る抗体の投与経路は、皮下又は静脈内であるか、又は皮下又は静脈内の組み合わせである。

【0018】

一部の患者には、負荷レジメン、例えば、週1回を数週間[例えば、1～5週間、例えば、0、1、2、3及び/又は4週目に投与する]又は2週間に1回を数週間(例えば、2～8週間、例えば、0、2、4、及び/又は6週目に投与する)と、続く維持レジメン、例えば月1回の維持レジメンが利益となり得る。例えば、抗BAFF-R抗体に適切なレジメンは、週1回又は2週間に1回を数週間[例えば、1～5週間、例えば、0、1、2、3及び/又は4週目に投与する]と、続く月1回の維持レジメンであり得る。

40

【0019】

別の例において、イアナルマブに適切なレジメンは、2週間に1回を数週間(例えば、2～8週間、例えば、0、2、4、及び/又は6週目に投与する)と、続く月1回の維持レジメンである。

【0020】

一部の実施形態において、イアナルマブなどの抗BAFF-R抗体は、s.c.で送達される300 mgの初回用量で患者に投与されてもよく、次にこの用量が、必要に応じて、医師が決定するとおり調整されてもよい。

【0021】

さらに別の具体的な実施形態において、2単位用量の150 mg イアナルマブを含む用

50

量が4週間毎（q 4 w）にs . c . 投与される。

【0022】

イアナルマブは、年4回、月1回、週1回又は2週間に1回、例えば皮下に、約50mg～500mg、例えば約150～約400、例えば約150mg～約300mg、又は例えば約200mg～約300mgが投与される用量設定で、皮下注射により、約50mg、約100mg、約150mg、約200mg又は約300mgの単位用量で投与されてもよい。

【0023】

イアナルマブは、皮下注射により、2週間に1回、又は月1回、約50mg～約300mg、好ましくは約300mgの用量で投与されてもよい。

10

【0024】

本明細書で定義されるとき、「単位用量」は、約50mg～500mg、例えば約150mg～約400mg、例えば約150mg～約300mg、又は例えば約200mg～約300mgを含み得るs . c . 用量を指す。例えば、単位S . C . 用量は、約50mg、約150mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mgである。

【0025】

一実施形態において、本発明は、イアナルマブをSjS患者に対し、1回の処置につき約20mg～約500mgの範囲、好ましくは1回の処置につき30mg～300mgの範囲、好ましくは100mg～300mg、好ましくは150mg～300mgの範囲で投与することを含む。一実施形態において、患者は、1回の処置につき20mg～300mgを投与される。一実施形態において、患者は、1回の処置につき150mg～300mgを投与される。一実施形態において、患者は、1回の処置につき20mg、30mg、60mg、90mg、120mg、150mg、180mg、200mg、210mg、250mg、275mg、又は300mgを投与される。一実施形態において、SjS患者は各処置を2週間毎、3週間毎、月1回（4週間毎）、6週間毎、2ヵ月に1回（2ヵ月毎）、9週間毎又は年4回（3ヵ月毎）受ける。一実施形態において、患者は各処置を3週間毎に受ける。一実施形態において、患者は各処置を4週間毎に受ける。

20

【0026】

安全性への懸念が生じた場合、用量が、好ましくは投与間隔を増加させることにより、好ましくは投与間隔を二倍又は三倍にすることにより、漸減調整されてもよい。例えば300mgを月1回又は3週間毎のレジメンでは、二倍にして、それぞれ2ヵ月毎又は6週間毎とするか、又は三倍にして、それぞれ3ヵ月毎又は9週間毎とすることができる。

30

【0027】

一部の実施形態において、イアナルマブなどの抗BAFFR抗体は、イアナルマブのバイオシミラーであるか、又はそれに置き替え可能であることが実証済みの抗体を指し得る。こうした抗体は、本明細書に開示されるとおりのイアナルマブ投与を参照する実施形態に従い投与することができる。

【0028】

定義：

本明細書を解釈するために、以下の定義が適用され、また単数形で使用される用語は、適当と認められる場合、複数形も含み、その逆も同様である。

40

【0029】

本明細書において参照されたとおりの用語「抗体」には、全抗体及びその任意の抗原結合断片（即ち、「抗原結合部分」）又は単鎖が含まれる。天然に存在する「抗体」は、ジスルフィド結合によって相互につながった少なくとも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と省略する）と重鎖定常領域とを含む。重鎖定常領域は、アイソタイプに応じて3つ又は4つのドメイン、C_{H1}、C_{H2}、C_{H3}及びC_{H4}を含む。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書ではV_Lと省略する）と軽鎖定常領域とを含む。軽鎖定常領域は、1つのドメイン、C_Lを含む。V_H及びV_L領域は、フレームワーク領域（FR）と呼ばれる保存性の高い領域が

50

間に置かれた、相補性決定領域（CDR）と呼ばれる超可変性領域にさらに細分することができる。各V_H及びV_Lは、アミノ末端からカルボキシ末端に以下の順番、即ち、FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4に並んだ3つのCDRと4つのFRとで構成される。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む。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し得る。

【0030】

抗体の「抗原結合部分」（又は単に「抗原部分」）という用語は、本明細書で使用されるとき、抗原（例えば、BAFFRの一部）に特異的に結合する能力を保持している抗体の完全長又は1つ以上の断片を指す。抗体の抗原結合機能が完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」という用語の範囲内に包含される結合断片の例としては、V_L、V_H、C_L及びC_H1ドメインからなる一価断片であるFab断片；ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結した2つのFab断片を含む二価断片であるF(ab)₂断片；V_H及びC_H1ドメインからなるFd断片；抗体の単一アームの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）；及び単離された相補性決定領域（CDR）が挙げられる。

【0031】

さらに、Fv断片の2つのドメイン、V_L及びV_Hは別個の遺伝子によってコードされるが、組換え方法を用いると、これらを合成リンカーによってつなぎ合わせることができ、V_L及びV_H領域が対になって一価分子を形成する単一のタンパク質鎖（単鎖Fv（scFv））として知られる；例えば、Bird et al., 1988 Science 242:423-426；及びHuston et al., 1988 Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883を参照のこと）として作製することが可能となる。かかる単鎖抗体もまた、抗体の「抗原結合領域」という用語の範囲内に包含されることが意図される。これらの抗原断片は、当業者に公知の従来技法を用いて得られ、断片は、インタクトな抗体と同じ方法で有用性に関してスクリーニングされる。

【0032】

「単離抗体」は、本明細書で使用されるとき、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し、例えば、ヒトBAFFRに特異的に結合する単離抗体は、BAFFR以外の抗原に特異的に結合する抗体を実質的に含まない。しかしながら、BAFFRに特異的に結合する単離抗体は、他の種由来のBAFFR分子など、他の抗原と交差反応性を有し得る。さらに、単離抗体は、他の細胞材料及び／又は化学物質を実質的に含まないものであり得る。

【0033】

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、本明細書で使用されるとき、単一分子組成の抗体分子の調製物を指す。モノクローナル抗体組成物は、特定のエピトープに対する単一の結合特異性及び親和性を示す。

【0034】

用語「ヒト抗体」には、本明細書で使用されるとき、フレームワーク領域及びCDR領域の両方が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。さらに、抗体が定常領域を含む場合、その定常領域もまた、かかるヒト配列、例えばヒト生殖系列配列、若しくは突然変異バージョンのヒト生殖系列配列、又は、例えば、Knappik, et al. (2000. J Mol Biol 296, 57-86)に記載されるとおりの、ヒトフレームワーク配列分析に由来するコンセンサスフレームワーク配列を含む抗体に由来する。

【0035】

所与のCDRの正確なアミノ酸配列境界は、Kabata et al. (1991), 「免疫学的に有益なタンパク質の配列 (Sequences of Proteins

10

20

30

40

50

of Immunological Interest)」、5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (「Kabata」付番スキーム)、Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927-948 (「Chothia」付番スキーム) 及び ImmunoGenetics (IMGT) 付番 (Lefranc, M.-P., The Immunologist, 7, 132-136 (1999)); Lefranc, M.-P. et al., Dev. Comp. Immunol., 27, 55-77 (2003) (「IMGT」付番スキーム) に記載されるものを含め、幾つもの周知のスキームの何れかを用いて決定することができる。例えば、古典的フォーマットについて、Kabataに基づけば、重鎖可変ドメイン (VH) のCDRアミノ酸残基は31~35 (HCDR1)、50~65 (HCDR2)、及び95~102 (HCDR3) と付番され; 及び軽鎖可変ドメイン (VL) のCDRアミノ酸残基は24~34 (LCDR1)、50~56 (LCDR2)、及び89~97 (LCDR3) と付番される。Chothiaに基づけば、VHのCDRアミノ酸は26~32 (HCDR1)、52~56 (HCDR2)、及び95~102 (HCDR3) と付番され; 及びVLのアミノ酸残基は26~32 (LCDR1)、50~52 (LCDR2)、及び91~96 (LCDR3) と付番される。Kabata及びChothiaの両方のCDR定義を組み合わせることにより、CDRは、ヒトVHのアミノ酸残基26~35 (HCDR1)、50~65 (HCDR2)、及び95~102 (HCDR3) 並びにヒトVLのアミノ酸残基24~34 (LCDR1)、50~56 (LCDR2)、及び89~97 (LCDR3) からなる。IMGTに基づけば、VHのCDRアミノ酸残基は約26~35 (CDR1)、51~57 (CDR2) 及び93~102 (CDR3) と付番され、VLのCDRアミノ酸残基は約27~32 (CDR1)、50~52 (CDR2)、及び89~97 (CDR3) と付番される (「Kabata」に係る付番)。IMGTに基づけば、抗体のCDR領域はプログラムIMGT/DomainGap Alignを用いて決定することができる。本明細書全体を通じて、相補性決定領域 (「CDR」) は、上述のスキームの何れかに従い定義される。

10

20

【0036】

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ランダム又は部位特異的突然変異誘発によるか、又はインビボで体細胞突然変異により導入される突然変異) を含んでもよい。しかしながら、用語「ヒト抗体」には、本明細書で使用されるとき、マウスなど、別の哺乳類種の生殖細胞系列に由来するCDR配列がヒトフレームワーク配列にグラフト化されている抗体は含まれないことが意図される。

30

【0037】

用語「ヒトモノクローナル抗体」は、単一の結合特異性を示す抗体であって、フレームワーク領域及びCDR領域の両方がヒト配列に由来する可変領域を有する抗体を指す。

【0038】

用語「組換えヒト抗体」は、本明細書で使用されるとき、ヒト免疫グロブリン遺伝子に関してトランスジェニック又はトランスクロモソミックな動物 (例えば、マウス) 又はそれから調製したハイブリドーマから単離した抗体、例えばトランスフェクトーマから、ヒト抗体を発現するように形質転換された宿主細胞から単離した抗体、組換えのコンビナトリアルヒト抗体ライブラリから単離した抗体、及び他のDNA配列へのヒト免疫グロブリン遺伝子の全て又は一部分、配列のスプライシングが関わる任意の他の手段によって調製し、発現させ、作成し又は単離した抗体など、組換え手段によって調製し、発現させ、作成し又は単離したあらゆるヒト抗体を含む。かかる組換えヒト抗体は、フレームワーク及びCDR領域がヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列に由来する可変領域を有する。しかしながら、特定の実施形態では、かかる組換えヒト抗体がインビトロ突然変異誘発 (又は、ヒトIg配列に関してトランスジェニックな動物が使用されるとき、インビボ体細胞突然変異誘発) に供されてもよく、ひいては組換え抗体のV_H及びV_L領域のアミノ酸配列が、ヒト生殖細胞系列V_H及びV_L配列に由来し、且つそれと関係があるが、インビボで

40

50

はヒト抗体生殖細胞系列レパートリーの範囲内に天然に存在しないものであり得る配列となる。

【0039】

本明細書で使用されるとき、「アイソタイプ」は、重鎖定常領域遺伝子によって提供される抗体クラス（例えば、IgM、IgA、IgD、IgE及びIgG、例えば、IgG1、IgG2、IgG3又はIgG4など）を指す。

【0040】

語句「抗原を認識する抗体」及び「抗原に特異的な抗体」は、本明細書では、用語「抗原に特異的に結合する抗体」と同義的に使用される。

【0041】

本明細書で使用されるとき、「BAFFRポリペプチドに特異的に結合する」抗体又は「抗BAFFR抗体」は、配列番号13のヒトBAFFRポリペプチドに100nM以下、10nM以下、1nM以下の K_D で結合する抗体を指す。「BAFFR以外の抗原と交差反応する」抗体は、 0.5×10^{-8} M以下、 5×10^{-9} M以下、又は 2×10^{-9} M以下の K_D で当該の抗原に結合する抗体を指す。「特定の抗原と交差反応しない」抗体は、当該の抗原に 1.5×10^{-8} M以上の K_D 、又は $5 \sim 10 \times 10^{-8}$ M若しくは 1×10^{-7} M以上の K_D で結合する抗体を指すことが意図される。特定の実施形態において、抗原と交差反応しないかかるとの抗体は、標準的な結合アッセイでそれらのタンパク質に対して本質的に検出不能な結合を呈する。

10

【0042】

本明細書中で使用される場合、「薬学的に許容可能な」という句は、適切な医学的判断の範囲内で、合理的なベネフィット／リスク比に対応して、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応又は他の問題若しくは合併症を伴わずにヒト及び動物の組織との接触における使用に適切であるそれらの化合物、物質、組成物及び／又は剤形を指す。

20

【0043】

「薬物の組み合わせ」という用語は、本明細書中で使用される場合、複数の有効成分の使用又は混合又は組み合わせから生じる産物を意味する。薬物の組み合わせは、本明細書中で使用される場合、有効成分の固定及び非固定的組み合わせの両方を含むことを理解されたい。

【0044】

「同時投与」又は「組み合わせ投与」などという用語は、本明細書中で利用される場合、それを必要とする単一対象（例えば患者又は対象）に対して選択される組み合わせパートナーと一緒に本明細書中に記載の1つ以上の化合物を投与することを包含することを意味し、同じ投与経路により及び／又は同じ時間に本化合物が必ずしも投与されない治療レジメンを含むものとする。

30

【0045】

「医薬組成物」という用語は、本明細書中で、温血動物に影響する特定の疾患又は状態を予防又は処置するための、温血動物、例えば哺乳動物又はヒトに投与しようとする少なくとも1つの有効成分又は治療剤を含有する混合物（例えば溶液又はエマルジョン）を指すものと定義される。

40

【0046】

本開示の化合物の「治療的有效量」という用語は、対象（対象の患者）の生物学的又は医学的応答、例えば酵素若しくはタンパク質活性の低下若しくは阻害又は症状の寛解、状態の緩和、疾患進行の緩徐化若しくは遅延、又は疾患の予防などを引き出す本開示の化合物の量を指す。化合物、医薬組成物又はその組み合わせの治療的有效投与量は、患者の種、体重、年齢、性別及び個々の状態、処置している障害若しくは疾患又はその重症度に依存する。熟練の、医師、臨床家又は獣医師は、障害又は疾患の進行を予防、処置又は阻害するのに必要な有効成分それぞれの有効量を容易に決定し得る。

【0047】

語句「処置レジメン」は、病気を処置するために用いられるレジメン、例えば、pSS

50

の処置に際して用いられる投与プロトコルを意味する。処置レジメンには、導入レジメン及び維持レジメンが含まれ得る。

【0048】

用語「投与 (dosing)」、は、本明細書で使用されるとき、治療上の目的（例えば、SjSの処置）を実現するための物質（例えば、抗BAFFR抗体）の投与を指す。

【0049】

投薬の頻度は、使用される化合物及び処置又は予防しようとする特定の状態に依存して変動し得る。一般に、有効な治療を提供するために十分である最小投与量の使用が好ましい。患者は一般に、処置又は予防される状態に適切なアッセイを使用して治療有効性について監視され得、これは当業者には自明であろう。

【0050】

本明細書中で使用される場合、「担体」又は「薬学的に許容可能な担体」という用語は、当業者にとって公知であるような、ありとあらゆる溶媒、分散媒、コーティング剤、界面活性剤、抗酸化剤、保存剤（例えば抗細菌剤、抗真菌剤）、等張化剤、吸収遅延剤、塩類、保存剤、薬物、薬物安定化剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、香味剤、色素など、及びこれらの組み合わせを含む（例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329）。あらゆる従来の担体が、有効成分と不適合である場合を除き、治療又は医薬組成物におけるその使用が企図される。

【0051】

本明細書中で使用される場合、「対象」という用語は動物を指す。典型的には、動物は哺乳動物である。対象は、例えば、霊長類（例えばヒト、男女）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚、鳥なども指す。特定の実施形態では、対象は霊長類である。好ましい実施形態では、対象はヒトである。「対象」という用語は、それがヒトを指す場合、「患者」と交換可能に使用される。

【0052】

本明細書中で使用される場合、対象が処置を「必要とする」のは、このような対象が、そのような処置から生物学的に、医学的に又はクオリティーオブライフにおいて恩恵を受ける場合である。

【0053】

本明細書中で使用される場合、「患者集団」という句は、患者の群を意味するために使用される。

【0054】

「含む (comprising)」という用語は、「含む (including)」並びに「からなる (consisting)」を包含し、例えばXを「含む (comprising)」組成物は、排他的にXからなり得るか、又は幾分追加されるものを含み得る（例えばX+Y）。

【0055】

AUC_{0-t}は、時間0から時間「t」までの血漿濃度-時間曲線下面積を指し、ここでtは、定義された投与後の時点である〔質量×時間／容積〕。

【0056】

AUC_{t_x-t_y}は、時間「x」から時間「y」までの血漿濃度-時間曲線下面積を表し、ここで「時間x」及び「時間y」は、定義された投与後の時点である。

【0057】

C_{max}は、薬物投与後に観察される最高の血漿濃度である〔質量／容積〕。

【0058】

C_{min}は、薬物投与後に観察される最低の血漿濃度である。

【0059】

C_{trough}は、投与間隔が始まる直前、又は投与間隔の終わりに観察される血漿濃度である。

10

20

30

40

50

【0060】

Tmaxは、薬物投与後に最高濃度に達するまでの時間である〔時間〕。

【0061】

ss（下付き）は、そのパラメータが定常状態で定義されることを示す。

【0062】

語句「投与手段」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、注射ペン、自動注入装置、静脈内点滴及びバッグ、ポンプ、パッチポンプ等を含めた、薬物を患者に全身投与するための任意の利用可能な用具を指して使用される。かかるアイテムを用いて、患者が薬物を自己投与してもよく（即ち、薬物を自ら投与してもよく）、又は医師が薬物を投与してもよい。

10

【0063】

数値xに関連する「約」という用語は、例えば+/-10%を意味する。数値範囲又は数値リストの前で使用される場合、「約」という用語は、各数値に順次適用され、例えば「約1~5」という語句は、「約1~約5」と解釈すべきであり、又は例えば「約1、2、3、4」という語句は、「約1、約2、約3、約4など」と解釈すべきである。

【0064】

「処置（treatment）」又は「処置する（treat）」という用語は、本明細書中で、対象又は対象由来の単離組織若しくは細胞株に、本開示による化合物（式（I）の化合物又は薬学的に許容可能なその塩又は前記化合物を含む医薬組成物の適用又は投与として定義され、対象は、特定の疾患（例えばSjS）、疾患（例えばSjS）に関連付けられる症状又は疾患（例えばSjS）の発生の素因を有し（該当する場合）、この目的は、疾患の、治癒（該当する場合）、発症遅延、重症度低下、1つ以上の症状の、緩和、寛解、疾患の改善、疾患の何らかの関連する症状の軽減若しくは改善又は疾患の発症に対する素因の軽減若しくは改善である。「処置（treatment）」又は「処置する（treat）」という用語は、疾患を有する疑いのある患者並びに病気である患者又は疾患若しくは医学的病態に罹患していると診断されている患者を処置することを含むとともに、臨床的再発の抑制を含む。

20

【0065】

本明細書中で使用される場合、患者に関連して「選択すること（selecting）」及び「選択される（selected）」は、予め決められた基準を有する特定の患者に基づき（それに起因する）より大きい患者群から特定の患者が具体的に選択されることを意味するために使用される。同様に、「選択的に処置する」は、特定の疾患を有する患者に処置を提供することを指し、その患者は、予め決められた基準を有する特定の患者に基づくより大きい患者群から具体的に選択される。同様に、「選択的に投与する」とは、予め決められた基準を有する特定の患者に基づき（それに起因する）より大きい患者群から具体的に選択される患者に薬剤を投与することを指す。「選択する」、「選択的に処置する」及び「選択的に投与する」とは、より大きい群における患者のメンバーシップのみに基づいて標準的治療レジメンを提供するのではなく、患者個人の治療歴（例えば、以前の治療介入、例えば生物剤による以前の処置）、生物学的因子（例えば特定の遺伝子マーカー）及び／又は症状（例えば特定の診断基準を満たさないもの）に基づいて個別化治療を患者に提供することを意味する。本明細書中で使用されるような処置方法に関連して、選択するとは、特定の基準を有する患者の偶発的処置を指すのではなく、特定の基準を有する患者に基づいて患者に処置を施す意図的選択を指す。従って、選択的な処置／投与は、標準的処置／投与とは異なり、それら個人の治療歴、疾患所見及び／又は生物学に関わらず、特定の疾患を有する患者に特定の薬物を送達する。いくつかの実施形態では、SjSを有することに基づいて処置に対して患者が選択された。

30

40

【0066】

シェーグレン症候群及び本発明による処置の有効性

開示される抗BAFF抗体、即ちイアナルマブは、SjS患者（例えばヒト患者）を処置するために、インビトロ、エクスピボで使用され得るか、又は医薬組成物に組み込まれ

50

、インビボで投与される。

【0067】

シェーグレンの処置の有効性は、シェーグレン症候群の状況及び／又はシェーグレンの臨床応答を測定する様々な既知の方法及びツールを使用して評価され得る。いくつかの例としては、例えばEULAR Sjogren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)、Physician Global Assessment Scale (PhGA)、EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI)、The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale (FACIT-Fatigue) 及びEQ5Dが挙げられる。

10

【0068】

有効性

主目標及び副次目標に関する臨床有効性測定を以下で概説する。

【0069】

EULARシェーグレン症候群疾患活動性指標 (ESSDAI)

ESSDAIは、シェーグレン症候群に対する検証された疾患アウトカムの目安であり、試験対象に適用される (Seror R, et al (2015) Validation of EULAR primary Sjogren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). Ann. Rheum. Dis. p. 859-66)。この手段は、疾患活動性に寄与する12種類の臓器特異的な領域を含有する。各領域に対して、それらの重症度に従い、疾患活性の特性を3又は4レベルでスコア化する。次に、重み付け方式で12種類の領域にわたりこれらのスコアを合計して、総スコアを提供する。領域 (重み) は以下のとおりである：体質 (3)、リンパ節腫脹 (4)、腺症状 (2)、関節 (2)、皮膚 (3)、肺 (5)、腎臓 (5)、筋肉 (6)、PNS (5)、CNS (5)、血液 (2) 及び生物学的所見 (1)。可能な最大スコアは123である。

20

【0070】

ESSDAIを計算するために、計画された全時点で全12種類の臓器領域を個々に評価しなければならない (スクリーニング来院から試験終了まで)。分野評価をタブレット (中央ベンダー (central vendor) により提供) に記入、ソフトウェアによりESSDAIスコアを計算する。

30

【0071】

X線検査、高解像度コンピューター断層撮影法 (HRCT)、肺機能検査 (DLCO、FVC)、推定糸球体ろ過率 (eGFR)、筋電図検査 (EMG)、筋肉 (又は何らかの他の) 生検を含む、必須の検査としてプロトコルで列挙されないがESSDAIを推定するために必要とされ得る評価については、治験医師の裁量で、正しいESSDAI読み取りを提供するために患者の徴候及び症状に基づきこれら进行评估させる。EULARシェーグレン症候群疾患指標 (ESSDAI)、領域及び項目の定義及び重みを下記の表でまとめる：

40

【0072】

【表 1】

領域[重み]	活動性レベル	説明
健康状態[3] 感染症由来の発熱及び 自発的な減量を除く	なし = 0 低 = 1 中 = 2	次の症状がないこと 微熱若しくは間欠熱(37.5～ 38.5°C)/盗汗及び/又は意図的 でない 5～10%の体重減少 高熱(>38.5°C)/盗汗及び/又は 意図的でない>10%の体重 減少
リンパ節腫脹[4] 感染を除く	なし = 0 低 = 1 中 = 2 高 = 3	次の所見がないこと 何れかの結節領域で ≥ 1 cm 又は鼠径部領域で ≥ 2 cm の リンパ節腫脹 何れかの結節領域で ≥ 2 cm 又は鼠径部領域で ≥ 3 cm の リンパ節腫脹、及び/又は脾腫 (臨床的に触知可能又は画像 評価) 現在の悪性 B 細胞増殖性障害
腺症状[2] 結石又は感染を除く	なし = 0 低 = 1 中 = 2	腺腫脹なし 耳下腺肥大(≤ 3 cm)を伴う 小腺腫脹、又は限定した 顎下腺若しくは涙腺腫脹 耳下腺肥大(≥ 3 cm)を伴う 主要腺の腫脹、又は目立った 顎下腺若しくは涙腺腫脹

10

20

30

【0073】

40

50

【 0 0 7 4 】

領域[重み]	活動性レベル	説明	
関節[2]	なし = 0	現在活動性の関節病変なし	
変形性関節症を除く	低 = 1	朝のこわばり(>30 分)を伴う	
	中 = 2	手、手首、足首及び足の	
	高 = 3	関節痛	
		1~5 箇所(全 28 箇所中)の	
		滑膜炎	
		6 箇所以上(全 28 箇所中)の	10
		滑膜炎	
皮膚[3]	なし = 0	現在活動性の皮膚病変なし	
損傷を受けたことに関連する	低 = 1	多形紅斑	
安定した長期間持続する	中 = 2	蕁麻疹様血管炎、若しくは足	
所見は「活動性なし」と評価	高 = 3	及び足首に限定した紫斑を含む	
する		限局性皮膚血管炎、又は	
		亜急性皮膚ループス(subacute	
		lutaneous lupus)	
		蕁麻疹様血管炎、若しくは広範	
		囲の紫斑を含むびまん性皮膚	20
		血管炎、又は血管炎関連潰瘍	
肺* [5]	なし = 0	現在活動性の肺病変なし	
損傷を受けたことに関連する	低 = 1	持続性の咳又は気管支病変	
安定した長期間持続する	中 = 2	で、X 線撮影で異常影を認め	
所見、又は本疾患に無関係	高 = 3	ない、或いは X 線撮影又は	
の呼吸器病変(喫煙など)は		HRCT で間質性肺疾患のエビ	
「活動性なし」と評価する		デンスがあり、息切れがなく、	
		且つ肺機能検査が正常	
		HRCT によって示される間質	
		性肺疾患で、労作時の息切れ	
		(NYHA II)、又は	30
		70%>DL _{CO} ≥40%又は	
		80%>FVC≥60%に限られた	
		肺機能検査異常を伴うなど、	
		中等度活動性肺病変	
		HRCT によって示される間質	
		性肺疾患で、安静時の息切れ	
		(NHYA III, IV)、又は肺機能	
		検査異常 DL _{CO} <40%又は	
		FVC<60%を伴うなど、高度	
		活動性肺病変	

【表 3】

領域[重み]	活動性レベル	説明	
腎臓[5]	なし = 0	現在活動性の腎病変がなく、	
損傷を受けたことに関連する	低 = 1	蛋白尿<0.5 g/日、血尿なし、	
安定した長期間持続する所	中 = 2	白血球尿なし、アシドーシスな	
見及び本疾患に無関係の腎	高 = 3	しであるか、或いは損傷を受け	
病変は「活動性なし」と評価		たことによる長期間持続する	
する。		安定した蛋白尿	
生検施行済みの場合、組織		腎不全を伴わない尿細管性	10
学的所見に基づいた活動性		アシドーシス、或いは糸球体病	
評価を最優先とされたい		変で、蛋白尿(0.5~1 g/日)を	
		伴い、且つ血尿又は腎不全を	
		伴わない(GFR $\geq$ 60 ml/min)	
		ものに限られた、軽度活動性	
		腎病変のエビデンスがある	
		腎不全(GFR <60 ml/min)を	
		伴う尿細管性アシドーシス、	
		或いは糸球体病変で、1~	20
		1.5 g/日の蛋白尿を伴い、且つ	
		血尿又は腎不全を伴わない	
		(GFR $\geq$ 60 ml/min)か、或いは	
		膜性腎症以外の糸球体腎炎	
		又は目立った間質リンパ球浸潤	
		の組織学的エビデンスがあるな	
		ど、中等度活動性腎病変	
		糸球体病変で、>1.5 g/日の	
		蛋白尿又は血尿若しくは腎不	
		全(GFR <60 ml/min)を伴うか、	30
		或いは増殖性糸球体腎炎又は	
		クリオグロブリン血症関連腎病	
		変の組織学的エビデンスがある	
		など、高度活動性腎病変	

【0075】

【表 4】

領域[重み]	活動性レベル	説明	
筋肉* [6]	なし = 0	現在活動性の筋病変なし	
コルチコステロイド薬による脱力を除く	低 = 1	EMG 又は生検の異常によって示される軽度活動性筋炎で、脱力を伴わず、且つクレアチンキナーゼが($N < CK \leq 2N$)	
	中 = 2	EMG 又は生検の異常によって確定される中等度活動性筋炎で、脱力(最大障害 4/5)、又はクレアチンキナーゼ上昇($2N < CK \leq 4N$)を伴う	10
	高 = 3	EMG 又は生検の異常によって示される高度活動性筋炎で、脱力(障害 $\leq 3/5$)又はクレアチンキナーゼ上昇($> 4N$)を伴う	
PNS* [5]	なし = 0	現在活動性の PNS 病変なし	
損傷を受けたことに関連する安定した長期間持続する所見又は本疾患に無関係の PNS 病変は「活動性なし」と評価する	低 = 1	NCS によって示される純粋感覚性軸索多発ニューロパチー又は三叉(V)神経痛など、軽度活動性末梢神経系病変	20
	中 = 2	最大運動障害 4/5 の軸索性感覚運動ニューロパチー、クリオグロブリン血症性血管炎の存在を伴う純粋感覚ニューロパチー、軽度/中等度運動失調に限定した症状を伴う神経節症、軽度機能障害(最大運動障害 4/5 又は軽度運動失調)を伴う炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)など、NCS によって示される中等度活動性末梢神経系病変、或いは末梢由来の脳神経病変(三叉神経(V)神経痛を除く)	30
	高 = 3	$\leq 3/5$ の運動障害を伴う軸索性感覚運動ニューロパチー、血管炎が原因の末梢神経病変(多発性単神経炎など)、神経節症が原因の重度運動失調、重度機能障害: 運動障害 3/5 又は重度運動失調を伴う炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)など、NCS によって示される高度活動性 PNS 病変	40

【 0 0 7 6 】

【表 5】

領域[重み]	活動性レベル	説明
CNS* [5] 損傷を受けたことに関連する 安定した長期間持続する所 見又は本疾患に無関係の CNS 病変は「活動性なし」と 評価する	なし = 0 高 = 3	現在活動性の CNS 病変なし 脳血管障害を伴う脳血管炎又は 一過性脳虚血発作、痙攣、横断 性脊髄炎、リンパ球性髄膜炎、 運動障害を伴う多発性硬化症様 症候群など、高度活動性 CNS 所見
血液[2] 貧血、好中球減少及び血小 板減少については、自己免 疫性血球減少のみを考慮し なければならない ビタミン又は鉄欠乏、薬剤性 血球減少を除く	なし = 0 低 = 1 中 = 2 高 = 3	自己免疫性血球減少なし 自己免疫由来の血球減少で、 好中球減少($1000 < \text{好中球}$ $< 1500/\text{mm}^3$)、及び/又は貧血 ($10 < \text{ヘモグロビン} < 12 \text{ g/dl}$)、 及び/又は血小板減少($100000 <$ $\text{血小板} < 150000/\text{mm}^3$)を伴う か、或いはリンパ球減少($500 <$ $\text{リンパ球} < 1000/\text{mm}^3$)がある 自己免疫由来の血球減少で、 好中球減少($500 \leq \text{好中球} \leq$ $1000/\text{mm}^3$)、及び/又は貧血(8 $\leq \text{ヘモグロビン} \leq 10 \text{ g/dl}$)、及び/ 又は血小板減少 ($50000 \leq \text{血小}$ $\text{板} \leq 100000/\text{mm}^3$)を伴うか、 或いはリンパ球減少($\leq$ $500/\text{mm}^3$)がある 自己免疫由来の血球減少で、好 中球減少($\text{好中球} < 500/\text{mm}^3$)、 及び/又は貧血($\text{ヘモグロビン} < 8$ g/dl)及び/又は血小板減少(血小 $\text{板} < 50000/\text{mm}^3$)を伴う
生物学[1]	なし = 0 低 = 1 中 = 2	次の生物学的所見の何れもない クローン成分及び/又は低補体血 (低 C4 又は C3 又は CH50)及 び/又は高ガンマグロブリン血症 若しくは高 IgG 値 $16 \sim 20 \text{ g/l}$ クリオグロブリン血症及び/又は 高ガンマグロブリン血症若しくは 高 IgG 値 $> 20 \text{ g/l}$ 、及び/又は 最近出現した低ガンマグロブリン 血症若しくは最近出現した IgG 値低下($< 5 \text{ g/l}$)がある

10

20

30

40

【0077】

医師総合評価スケール (PhGA)

「疾患活動性なし」(0)～「最大疾患活動性」(100)の範囲の100mm VASを使用してその患者の疾患活動性を評価するために、担当医師により医師総合評価スケールが使用される。

【0078】

客観性を促進するために、医師は、その患者に対して医師自身の評価を行う際に、特定の患者の報告される治療成績評価を知ってはならない。従って、全体的な疾患活動性スコアの患者の全体評価を見る前にこの評価を行わなければならない。

50

【0079】

EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI)

ESSPRIは、シェーグレン症候群に対する確立された疾患アウトカムを目安である (Seror R, et al (2011) EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. Ann. Rheum. Dis. p. 968-72)。これは、乾燥、疼痛及び疲労の3つの領域からなる。対象は、3つの領域のそれぞれに対して単一の0~10の数字スケール上で対象が経験する症状の重症度を評価し得る。ESSPRIスコアは、3つのスケールからのスコアの平均として定められる：(乾燥+疼痛+疲労) / 3。

10

【0080】

FACIT-疲労

The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale (FACIT-F v4) は、直近1週間にわたる対象個人の通常の1日の活動中の個人の疲労レベルを測定する、短い13項目の管理し易いツールである。5-ポイントのLikertスケール上で疲労レベルを評価する(0=全くない、1=僅か、2=幾分ある、3=かなりある、4=非常にある) (Webster K, et al. (2003) The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. Health Qual Life Outcomes p. 79)。

20

【0081】

EQ5D

EQ-5Dは、健康関連のクオリティーオブライフを測定する標準化手段である。EQ-5Dは、記述システム及びEQ VASスケールからなる。

【0082】

この記述システムは、5つの観点を含む：可動性、セルフケア、通常の活動、疼痛／不快感及び不安／抑うつ。これは、患者自身の判断を反映する健康アウトカムの定量的目安として使用され得る。これらの5つの観点でのスコアは、健康プロファイルとして提示され得るか、又は他の健康プロファイルと比較して一層好ましいことを反映する単一の集約された指標数(有用性)へと変換され得る。

30

【0083】

EQ VASは、0が「最悪の想像可能な健康状態」を表し、100が「最良の想像可能な健康状態」を表す、垂直な視覚アナログスケール上で患者が自己評価した健康状態を記録する。

【0084】

有効性評価の適切性

40

この試験における有効性の目安は主に、臓器特異的な疾患基準を測定するESSDAI (EULAR SS Disease Activity Index) 及び患者の主観的な疾患の影響を測定するESSPRI (European League Against Rheumatism [EULAR] Sjogren Syndrome [SS] Patient Reported Index) に基づく。両手段は、広く受け入れられ、検証されている、それぞれSjSの全身的及び症候的所見のゴールドスタンダード的な目安である。ESSDAIは、異なって重み付けされる12種類の領域(生物学的所見、血液、関節、腺症状、皮膚、体質、リンパ節腫脹、腎臓、肺、PNS、CNS及び筋肉)のそれぞれにわたって、3~4つのレベルで疾患活動性を分類する全身性疾患活動性指標である。複合的な重み付けスコアは、複数のコホート試験で検証した場合、変化に対す

50

る感度が良好な、疾患活動性の正確な評価を提供する (Seror R et al (2015) Validation of EULAR primary Sjogren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). Ann. Rheum. Dis. p. 859-66)。一方で、ESSPRIツールは、先行する2週間中、0~10の視覚アナログスケール上で評価される、乾燥、四肢痛及び疲労の症状の、患者が報告する複合的スコアである (Seror R et al (2011) EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. Ann. Rheum. Dis. p. 968-72)。患者が報告するスコアは、疾患活動性の変化に対する感度が低い、利用可能なツールの中で、ESSPRIは顕著に良好な感度を有することが報告されている。最近の前向き試験は、体系的スコアと患者スコアとの間の相関性が低いことを報告しており、このことから、2つの指標が疾患活動性の補完的な成分を評価することを示唆し、従って疾患活動性及びその変化の正しい評価に到達するための両パラメータの評価の重要性が強調される (Seror R et al (2015) Validation of EULAR primary Sjogren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). Ann. Rheum. Dis. p. 859-66)。

10

20

【0085】

医薬組成物

本開示の方法に用いられる医薬組成物は、従来の方法で製造されてもよい。イアナルマブなどの抗BAFFR抗体を含む例示的医薬組成物が、国際公開第2012/076670号パンフレット及び国際公開第2013/186700号パンフレット（参照により本明細書に援用される）に開示される。一実施形態において、本医薬組成物は、典型的には注入によるか、又は送達装置（例えば、シリンジ）であって、本発明の医薬組成物を含むもの（例えば、プレフィルドシリンジ）で投与するように提供される。

【0086】

組み合わせ：

本開示の処置又は使用方法のいくつかを実施する際、治療的有効量の式(I)の化合物又は薬学的に許容可能なその塩が、患者、例えば哺乳動物（例えばヒト）に投与される。開示される方法が、シェーグレン患者の処置を提供することが理解される一方で、この治療は必ずしも単剤療法とは限らない。実際には、患者がイアナルマブなどの抗BAFFR抗体での処置に対して選択される場合、イアナルマブなどの抗BAFFR抗体は、単独で、又は他の薬剤及びシェーグレン患者を処置するための治療と組み合わせ、例えば少なくとも1つのさらなるシェーグレン薬剤と組み合わせ、の何れかで、本開示の方法に従い投与され得る。

30

【0087】

様々な治療剤が、SjSの処置中、開示されるイアナルマブなどの抗BAFFR抗体と有益に組み合わせられ得る。このような治療剤としては、ステロイド（コルチコステロイド、例えばプレドニゾン又は同等物）；DMARDs、例えばヒドロキシクロロキン（Plaquenil）、メトトレキサート（Trexall）、スルファサラジン（Azulfidine）、ミノサイクリン（Minocin）又はレフルノミド（Arava）；又はB細胞除去薬、例えばリツキシマブなどが挙げられる。

40

【0088】

当業者は、開示されるイアナルマブなどの抗BAFFR抗体との同時送達のための上記SjS剤の適切な投与量を見定めることが可能である。

【0089】

実施形態

処置方法

50

A 1．必要としている対象のシェーグレン症候群、例えば原発性シェーグレン症候群を処置又は予防する方法であって、前記対象に治療有効量の抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片を投与することを含む方法。

A 2．必要としている対象のシェーグレン症候群、例えば原発性シェーグレン症候群を処置又は予防する方法であって、前記対象に治療有効量の抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片を投与することを含み、抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片が、それぞれ配列番号 3、4 及び 5 の重鎖 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 と、配列番号 6、7 及び 8 の軽鎖 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 とを含む、方法。

A 3．抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片が、配列番号 9 の重鎖配列と配列番号 10 の軽鎖配列とを含む、実施形態 A 1 又は A 2 に記載の方法。

A 4．抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片がイアナルマブである、前出の実施形態の何れか 1 つに記載の方法。

A 5．抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片が、約 50 mg ～ 約 300 mg の用量として投与されることになる、前出の実施形態の何れか 1 つに記載の方法。

A 6．抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片が、約 150 mg ～ 約 300 mg の用量として投与される、前出の実施形態の何れか 1 つに記載の方法。

A 7．抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片が、約 300 mg で投与される、実施形態 A 6 に記載の方法。

A 8．抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片が、約 200 mg で投与される、実施形態 A 6 に記載の方法。

A 9．抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片が、約 150 mg で投与される、実施形態 A 6 に記載の方法。

A 10．抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片が、皮下投与されることになる、前出の実施形態の何れか 1 つに記載の方法。

A 11．抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片が、月 1 回の投与レジメンで投与されることになる、前出の実施形態の何れか 1 つに記載の方法。

A 12．抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片が、2 単位用量の 150 mg イアナルマブを含む用量で投与されることになり、及びそれが 4 週間毎（q 4 w）に s . c . 投与される、前出の実施形態の何れか 1 つに記載の方法。

A 13．抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片が、追加の治療剤との組み合わせで投与されることになる、前出の実施形態の何れか 1 つに記載の方法。

A 14．追加の治療剤がステロイド、例えばコルチコステロイドである、前出の実施形態の何れか 1 つに記載の方法。

A 15．追加の治療剤がプレドニゾンである、実施形態 A 14 に記載の方法。

A 16．抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片が、50 mg プレドニゾンとの組み合わせで投与されることになり、例えば、ここでプレドニゾンが経口投与されることになる、前出の実施形態の何れか 1 つに記載の方法。

A 17．前記対象が、抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片による処置後に、E S S P R I 又は E S S D A I によって測定したとき持続的応答を実現する、実施形態 A 11 ～ A 16 の何れか 1 つに記載の方法。

A 18．前記抗体が、イアナルマブのバイオシミラーであるか、又はそれに置き換え可能であることが実証済みの抗体である、前出の実施形態の何れか 1 つに記載の方法。

【0090】

単離ヒト抗 B A F F R 抗体

B 1：必要としている対象のシェーグレン症候群（S j S）の処置又は予防における使用のための単離ヒト抗 B A F F R 抗体であって、抗 B A F F R 抗体が前記対象に約 50 mg ～ 約 300 mg で投与されることになる、単離ヒト抗 B A F F R 抗体。

B 2．必要としている対象のシェーグレン症候群（S j S）の処置又は予防における使用のための単離ヒト抗 B A F F R 抗体であって、前記抗体が、約 50 mg ～ 約 300 mg の用量として前記対象に皮下投与されることになる、単離ヒト抗 B A F F R 抗体。

10

20

30

40

50

B 4 . 必要としている対象のシェーグレン症候群 (S j S) の処置又は予防における使用のための単離ヒト抗 B A F F R 抗体であって、ここで抗 B A F F R 抗体、ここで抗体が、約 5 0 m g ～ 約 3 0 0 m g の月 1 回投与レジメンで 4 週間毎に前記対象に皮下投与されることになり、及び抗体が、それぞれ配列番号 3、4 及び 5 の重鎖 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 と、配列番号 6、7 及び 8 の軽鎖 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 とを含む、単離ヒト抗 B A F F R 抗体。

B 5 . 必要としている対象のシェーグレン症候群 (S j S) の処置又は予防における使用のための、単離ヒト抗 B A F F R 抗体であって、抗体が、1 5 0 m g の月 1 回投与レジメンで 4 週間毎に対象に皮下投与されることになり、及び抗体が、それぞれ配列番号 3、4 及び 5 の重鎖 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 と、配列番号 6、7 及び 8 の軽鎖 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 とを含む、単離ヒト抗 B A F F R 抗体。

10

B 6 . 必要としている対象のシェーグレン症候群 (S j S) の処置又は予防における使用のための、単離ヒト抗 B A F F R 抗体であって、抗体が、3 0 0 m g の月 1 回投与レジメンで 4 週間毎に対象に皮下投与されることになり、抗体が、それぞれ配列番号 3、4 及び 5 の重鎖 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 と、配列番号 6、7 及び 8 の軽鎖 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 とを含み、及び抗体が、ステロイド薬、例えばコルチコステロイド薬との組み合わせで投与されることになる、単離ヒト抗 B A F F R 抗体。

B 7 . 抗体が、配列番号 9 の重鎖配列と配列番号 1 0 の軽鎖配列とを含む、実施形態 B 1 又は B 2 に記載の単離抗体。

B 8 . 抗体がイアナルマブであるか、又はイアナルマブのバイオシミラーである、若しくはそれに置き換え可能であることが実証済みの抗体である、前出の実施形態 B 1 ～ B 7 の何れか 1 つに記載の単離抗体。

20

B 9 . 抗体が、5 0 m g プレドニゾンとの組み合わせで投与されることになり、任意選択でプレドニゾンが経口投与されることになる、実施形態 B 8 に記載の単離抗 B A F F R 。

【 0 0 9 1 】

使用のための抗体

C 1 . 必要としている対象のシェーグレン症候群 (S j S) の処置又は予防における使用のための抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片であって、抗 B A F F R 抗体が治療有効量で前記対象に投与されることになる、抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片。

C 2 . 必要としている対象のシェーグレン症候群 (S j S) の処置又は予防における使用のための抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片であって、抗 B A F F R 抗体がイアナルマブであり、及びイアナルマブが治療有効量で前記対象に投与されることになる、抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片。

30

C 3 . 必要としている対象のシェーグレン症候群 (S j S) の処置又は予防における使用のための抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片であって、抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片がイアナルマブであり、及びイアナルマブが約 5 0 m g ～ 約 3 0 0 m g の用量で前記対象に投与されることになる、抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片。

C 4 . 処置を必要としている対象のシェーグレン症候群 (S j S) の処置における使用のための抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片であって、抗 B A F F R 抗体がイアナルマブであり、及びイアナルマブの治療有効量が約 3 0 0 m g である、抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片。

40

C 5 . 前記抗体の用量が約 1 5 0 m g である、実施形態 C 1 ～ C 3 の何れか 1 つに記載の使用のための抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片。

C 6 . 前記抗体の用量が約 2 0 0 m g である、実施形態 C 1 ～ C 3 の何れか 1 つに記載の使用のための抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片。

C 7 . 前記抗体の用量が約 3 0 0 m g である、実施形態 C 1 ～ C 3 の何れか 1 つに記載の使用のための抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片。

C 8 . 抗体又はその機能性断片が、前記対象に 4 週間毎 (q 4 w) に投与されることになる、実施形態 C 1 ～ C 7 の何れか 1 つに記載の使用のための抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片。

50

C 9 . 抗体又はその機能性断片が、前記対象に 2 週間毎 (q 2 w) に投与されることになる、実施形態 C 1 ~ C 7 の何れか 1 つに記載の使用のための抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片。

C 1 0 . 抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片が、月 1 回の投与レジメンで投与されることになる、実施形態 C 1 ~ C 7 の何れか 1 つに記載の使用のための抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片。

C 1 1 . 抗体又はその機能性断片が、前記対象に皮下投与されることになる、実施形態 C 1 ~ C 1 0 の何れか 1 つに記載の使用のための抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片。

C 1 2 . 抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片が、2 単位用量の 1 5 0 m g 抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片を含む用量で投与されることになり、及びそれが 4 週間毎 (q 4 w) に s . c . 投与される、実施形態 C 1 ~ C 1 1 の何れか 1 つに記載の使用のための抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片。

10

C 1 3 . 抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片が、追加の治療剤との組み合わせで投与されることになる、実施形態 C 1 ~ C 1 2 の何れか 1 つに記載の使用のための抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片。

C 1 4 . 追加の治療剤がステロイド、例えばコルチコステロイドである、実施形態 C 1 3 に記載の使用のための抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片。

C 1 5 . 追加の治療剤がプレドニゾンである、実施形態 C 1 4 に記載の使用のための抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片。

C 1 6 . プレドニゾンが約 5 0 m g の量で経口投与されることになる、実施形態 C 1 4 又は C 1 5 に記載の使用のための抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片。

20

C 1 7 . 追加の治療剤が、抗 B A F F R 抗体又は機能性断片の初回用量の投与前に投与されることになる、実施形態 C 1 4 ~ C 1 6 の何れか 1 つに記載の使用のための抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片。

C 1 8 . 追加の治療剤が、抗 B A F F R 抗体又は機能性断片の初回用量の投与前に投与されることになり、後続の用量の抗 B A F F R 抗体又は機能性断片との組み合わせで投与されることにはならない、実施形態 C 1 4 ~ C 1 7 の何れか 1 つに記載の使用のための抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片。

C 1 9 . 前記対象が、抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片による処置後に、E S S P R I 又は E S S D A I によって測定したとき持続的応答を実現する、実施形態 C 1 ~ C 1 8 の何れか 1 つに記載の使用のための抗 B A F F R 抗体又はその機能性断片。

30

C 2 0 . 前記抗体が、イアナルマブのバイオシミラーであるか、又はそれに置き換え可能であることが実証済みの抗体である、前出の実施形態 C 1 ~ C 1 9 の何れか 1 つに記載の方法。

【 0 0 9 2 】

さらなる列挙される実施形態

D 1 . 処置を必要としている対象のシェーグレン症候群 (S j S) を処置又は予防するための医薬品であって、前記医薬品が抗 B A F F R 抗体を含み、抗 B A F F R 抗体の用量が約 1 0 0 m g ~ 約 3 0 0 m g である、医薬品。

D 2 . 抗 B A F F R 抗体の用量が約 1 5 0 m g ~ 約 3 0 0 m g である、実施形態 D 1 に記載の医薬品。

40

D 3 . 前記抗 B A F F R 抗体が、それぞれ配列番号 3、4 及び 5 の重鎖 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 と、配列番号 6、7 及び 8 の軽鎖 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 とを含み、前記抗体が、それを必要としている対象に約 5 0 m g ~ 約 3 0 0 m g の用量の活性成分として投与されることになる、実施形態 D 1 又は D 2 に記載の医薬品。

D 4 . 前記抗 B A F F R 抗体が、配列番号 9 の重鎖配列と配列番号 1 0 の軽鎖配列とを含む、実施形態 D 1 又は D 2 に記載の医薬品。

D 5 . 前記抗体の用量が約 1 5 0 m g ~ 約 3 0 0 m g である、実施形態 D 1 又は D 2 に記載の医薬品。

D 6 . 前記抗体の用量が約 1 5 0 m g の活性成分である、上記の実施形態の何れか 1 つに

50

記載の医薬品。

D 7．前記抗体の用量が約 300 mg の活性成分である、上記の実施形態の何れか 1 つに記載の医薬品。

D 8．抗体が、それを必要としている対象に 4 週間毎（q 4 w）に投与されることになる、実施形態 D 1～D 7 の何れか 1 つに記載の医薬品。

D 9．抗体が、それを必要としている対象に 2 週間毎（q 2 w）に投与されることになる、実施形態 D 1～D 7 の何れか 1 つに記載の医薬品。

D 10．抗体が、それを必要としている対象に皮下投与されることになる、上記の実施形態の何れか 1 つに記載の医薬品。

D 11．必要としている対象のシェーグレン症候群の処置又は予防のための抗 B A F F R 抗体の使用であって、前記抗 B A F F R 抗体が、配列番号 9 の重鎖配列と配列番号 10 の軽鎖配列とを含む、使用。

D 12．シェーグレン症候群の処置又は予防のための抗 B A F F R 抗体の使用であって、前記抗 B A F F R 抗体がイアナルマブである、使用。

D 13．シェーグレン症候群の処置用医薬品の製造のための、抗 B A F F R 抗体、緩衝液、安定剤及び可溶化剤を含む液体医薬組成物、及びシェーグレン症候群を有する対象に抗 B A F F R 抗体を皮下投与する手段の使用であって、前記抗 B A F F R 抗体が、それぞれ配列番号 3、4 及び 5 の重鎖 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 と、配列番号 6、7 の軽鎖 C D R 1、C D R 2 及び C D R 3 とを含む、使用。

D 14．シェーグレン症候群の処置用医薬品の製造のための、抗 B A F F R 抗体、緩衝液、安定剤及び可溶化剤を含む液体医薬組成物、及びシェーグレン症候群を有する対象に抗 B A F F R 抗体を皮下投与する手段の使用であって、前記抗 B A F F R 抗体が、配列番号 9 の重鎖配列と配列番号 10 の軽鎖配列とを含む、使用。

D 15．原発性シェーグレン症候群の処置用医薬品の製造のための、抗 B A F F R 抗体、緩衝液、安定剤及び可溶化剤を含む液体医薬組成物、及びシェーグレン症候群を有する対象に抗 B A F F R 抗体を皮下投与する手段の使用であって、前記抗 B A F F R 抗体がイアナルマブである、使用。

D 16．前記抗体が約 50 mg ～約 300 mg の用量である、実施形態 D 11～D 15 の何れか 1 つに記載の使用。

D 17．前記抗体が約 300 mg の用量である、実施形態 D 16 に記載の使用。

D 18．前記抗体が、イアナルマブのバイオシミラーであるか、又はそれに置き換え可能であることが実証済みの抗体である、上記の実施形態の何れか 1 つに記載の医薬品、又は上記の実施形態の何れか 1 つに記載の使用。

【0093】

上記の添付の説明において、本開示の 1 つ以上の実施形態の詳細を示す。本開示の実施又は試験において、本明細書中に記載のものと同様又は等価である何れかの方法及び材料を使用し得るが、ここでは好ましい方法及び材料を記載する。本開示の他の特性、目的及び長所は、記載及び特許請求の範囲から明らかとなろう。本明細書及び添付の特許請求の範囲において、単数形は、文脈上特に明確に指示されない限り複数の指示対象を含む。別途定義されない限り、本明細書中で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の熟練者により一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書中で引用される全ての特許及び刊行物は参照により組み込まれる。以下の実施例は、本開示の好ましい実施形態をさらに詳細に例示するために提供される。これらの例は、決して添付の特許請求の範囲により定義されたとおりの開示される主題の範囲を限定するものと解釈してはならない。

【0094】

略称

A E 有害事象

b i d 1 日 2 回（ラテン語では：“ b i s i n d i e ”）

B M I 体格指数

10

20

30

40

50

C B C	全血球計算	
c m	センチメートル	
C L / F	投与後の血漿（又は血清又は血中）からの見かけの全身性（又は全身）クリアランス（質量／体積）	
C N S	中枢神経系	
C V	変動係数	
D M A R D	疾患修飾性抗リウマチ薬	
E C G	心電図	
e G F R	推定糸球体ろ過率	
E L I S A	酵素結合免疫吸着法	10
E M G	筋電図検査	
E Q - 5 D	E u r o Q u a l 5 d i m e n s i o n s（健康関連のクオリティオブライフを測定するための標準的手段）	
E S S D A I	E U L A R S j o g r e n ' s S y n d r o m e D i s e a s e A c t i v i t y I n d e x	
E S S P R I	E U L A R S j o g r e n ' s S y n d r o m e P a t i e n t R e p o r t e d I n d e x	
E U L A R	E u r o p e a n L e a g u e a g a i n s t R h e u m a t i s m	
F A C I T - F	F u n c t i o n a l A s s e s s m e n t o f C h r o n i c I l l n e s s T h e r a p y - F a t i g u e	20
F I H	ファースト・イン・ヒューマン	
h	時間	
H R C T	高解像度コンピューター断層撮影法	
i . v .	静脈内	
I A	中間解析	
I N R	国際標準化比	
k g	キログラム	
L C - M S / M S	液体クロマトグラフィー／質量分析－質量分析法	
m A b	モノクローナル抗体	
M C P - M o d	多重比較手順－モデリング	30
M M R M	混合効果モデル反復測定	
M R T	平均滞留時間	
N O A C	新規経口抗凝固薬	
N S A I D	非ステロイド抗炎症薬	
P D	薬力学	
P h G A	医師総合評価スケール	
P K	薬物動態学	
P N S	末梢神経系	
P T	プロトロンビン時間	
P T T	部分トロンボプラスチン時間	40
q d	1日1回（ラテン語で「q u a q u e d i e」）	
Q T c F	F r i d e r i c i a の式により補正されたQ T 間隔	
R a c c	薬物の累積係数	
S A E	重篤な有害事象	
S j S	シェーグレン症候群	
S O M	現場運営マニュアル	
S P T	皮膚プリックテスト	
S S	安全性セット	
T E C	チロシナータンパク質キナーゼ	
V z / F	投与後の終末消失期中の見かけの分布容積（容積）	50

【実施例】

【0095】

実施例1：抗BAFFR抗体の調製

当業者が本発明を実施することが可能となるように、以下にイアナルマブのアミノ酸及びヌクレオチド配列を提供する。

【0096】

抗体イアナルマブ（MOR6654、又はVAY736）は、BAFFRに特異的に結合し、国際公開第2010/007082号パンフレットにもまた記載されている。これは、ファージディスプレイで得られるヒトIgG1κ抗体である。その重鎖及び軽鎖は、配列番号9及び10からなる。以下の表1及び表2に、イアナルマブの配列特性をまとめる。

10

【0097】

20

30

40

50

【表 6】

表 1: 表 2 の配列表に挙げる配列の簡単な説明

配列番号	配列の説明
1	VAY736 の重鎖の可変領域(V _H)のアミノ酸配列
2	VAY736 の軽鎖の可変領域(V _L)のアミノ酸配列
3	VAY736 の HCDR1 のアミノ酸配列
4	VAY736 の HCDR2 のアミノ酸配列
5	VAY736 の HCDR3 のアミノ酸配列
6	VAY736 の LCDR1 のアミノ酸配列
7	VAY736 の LCDR2 のアミノ酸配列
8	VAY736 の LCDR3 のアミノ酸配列
9	VAY736 の完全長重鎖のアミノ酸配列
10	VAY736 の完全長軽鎖のアミノ酸配列
11	配列番号 1 をコードするヌクレオチド配列
12	配列番号 2 をコードするヌクレオチド配列
13	ヒト BAFFR アミノ酸配列
14	MOR6654 重鎖の完全長ヌクレオチド配列(リーダー配列及び定常部分を含む); nt 1～57 = リーダー; nt 58～429 = V _H ; nt 430～1419 = 定常領域(hIgG1)
15	MOR6654 軽鎖の完全長ヌクレオチド配列(リーダー配列及び定常部分を含む); nt 1～60 = リーダー; nt 61～384 = V _L ; nt 385～705 = 定常領域(hκ)

10

20

30

40

【 0 0 9 8 】

50

【表 7】

表 2: 配列表

配列番号	アミノ酸又はヌクレオチド配列
1	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAIS GDSVSSNSAAWG WIRQSPGRGLEWLG RIYYRSKWYNSYAVSVKSR ITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARY DWVPKIGVFDS WGQGTLVTVSS
2	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASQFISSSYLS WYQQKPGQAPRLLIY GSS SR ATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYC QQLYSSPMT FGQGTKV EIK
3	GDSVSSNSAAWG
4	RIYYRSKWYNSYAVSVKS
5	YDWVPKIGVFDS
6	RASQFISSSYLS

【 0 0 9 9 】

【表 8】

7	GSSSRAT	
8	QQLYSSPMT	
9	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLG RIYYRSKWYNSYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYD WVPKIGVFDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	10
10	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQFISSSYLSWYQQKPGQAPRLLIYGSSS RATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQLYSSPMTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	20
11	CAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCCAGGCCTGGTCAAGCCCTCTCAGA CCCTGTCACTGACCTGCGCCATTTCAGGCGACAGCGTGAGCAGCAACAG CGCCGCCTGGGGCTGGATCAGGCAGAGCCCCGGTAGGGGCCTGGAATGG CTGGGCAGGATCTACTACAGGTCCAAGTGGTACAACAGCTACGCCGTGA GCGTGAAGAGCAGGATCACCATCAACCCTGACACCAGCAAGAACCAGTT CTCACTGCAGCTCAACAGCGTGACCCCCGAGGACACCGCCGTGTACTAC TGCGCCAGATACGACTGGGTGCCCAAGATCGGCGTGTTTCGACAGCTGGG GCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGTCAAGC	30

【0100】

40

50

【表 9】

12	GATATCGTGCTGACACAGAGCCCCGCCACCCTGAGCCTGAGCCCAGGCG AGAGGGCCACCCTGTCCTGCAGGGCCAGCCAGTTTATCAGCAGCAGCTA CCTGTCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCTAGACTGCTGATCT ACGGCAGCTCCTCTCGGGCCACCGGCGTGCCCGCCAGGTTTCAGCGGCAG CGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCAGCCTGGAGCCCGAG GACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGCTGTACAGCTCACCCATGACCTT CGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAG
13	MRRGPRSLRGRDAPAPTPCVPAECFDLLVRHCVACGLLRTPRKPAGASSPA PRTALQPQESVGAGAGEAALPLPGLLFGAPALLGLALVLALVLVGLVSWRR RQRRLRGASSAEAPDGDKDAPEPLDKVIILSPGISDATAPAWPPPGEDPGTTP PGHSVPVPATELGSTELVTTKTAGPEQQ

10

20

【 0 1 0 1 】

30

40

50

【表 10】

14	ATGGCCTGGGTGTGGACCCTGCCCTTCCTGATGGCCGCTGCCCAGTCAGT GCAGGCCCAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCCAGGCCTGGTCAAGCCC TCTCAGACCCTGTCACTGACCTGCGCCATTTCAGGCGACAGCGTGAGCAG CAACAGCGCCGCTGGGGCTGGATCAGGCAGAGCCCCGGTAGGGGCCTG GAATGGCTGGGCAGGATCTACTACAGGTCCAAGTGGTACAACAGCTACG CCGTGAGCGTGAAGAGCAGGATCACCATCAACCCTGACACCAGCAAGAA CCAGTTCTCACTGCAGCTCAACAGCGTGACCCCCGAGGACACCGCCGTG TACTACTGCGCCAGATACGACTGGGTGCCCAAGATCGGCGTGTTTCGACA GCTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGTCAAGCGCCAGCACCAAGGG CCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAAGCGGCGGC ACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGA CCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCC GCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAG TGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTG CGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCAGCCCCAGAGCTGCTGGGC GGACCCTCCGTGTTCCCTGTTCCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGAT CAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAG GACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACA ACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGG TGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGA ATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAAAAG ACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCC TGCCCCCCTCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTG TCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AACGGCCAGCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACA GCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAG GTGGCAGCAGGGCAACGTGTTACGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTG CACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCCGGCAAG
----	---

10

20

30

40

【0102】

50

【表 1 1】

15	ATGAGCGTGCTGACCCAGGTGCTGGCTCTGCTGCTGCTGTGGCTGACCGG CACCAGATGCGATATCGTGCTGACACAGAGCCCCGCCACCCTGAGCCTG AGCCCAGGCGAGAGGGCCACCCTGTCCTGCAGGGCCAGCCAGTTTATCA GCAGCAGCTACCTGTCCTGGTATCAGCAGAAGCCCCGCCAGGCCCTAG ACTGCTGATCTACGGCAGCTCCTCTCGGGCCACCGGCGTGCCCCGCCAGGT TCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCAGCCT GGAGCCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGCTGTACAGCTCA CCCATGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAGCGTACGGTGG CCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGC GGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGG CCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCC AGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA GCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTA CGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGC TTCAACAGGGGCGAGTGC
----	---

10

20

【0103】

実施例 2：原発性シェーグレン症候群患者における単回投与試験

C V A Y 7 3 6 X 2 2 0 1 は、無作為化、プラセボ対照、単一施設、二重盲検臨床試験である。

30

【0104】

本研究には、中等度から重度の活動性疾患を有する 27 例のシェーグレン患者を登録した。ベースライン時点で、6 例の患者が 3 mg / kg の V A Y 7 3 6 を単回 i . v . 用量として投与され、12 例が 10 mg / kg の V A Y 7 3 6 を単回 i . v . 用量として投与され、及び 9 例が単回投与のプラセボ注入を受けた。12 週間以内に E S S D A I の主要エンドポイントを下げたが、改善は臨床的又は統計的有意性に達しなかった。

【0105】

p S S 患者では、非侵襲的で包括的な超音波に基づく手法を用いて、有効な介入に応答した唾液腺改善の初期徴候を複数の時点で検出可能である。この単回投与イアナルマブ研究における唾液腺超音波（S G U S）複合所見から、エコー構造の改善（図 1 を参照のこと：耳下腺／顎下腺エコー構造）、炎症及び腫脹の減少を示唆するエビデンスが示された。

40

【0106】

2 つのイアナルマブ用量群間には、E S S D A I、E S S P R I、M F I 並びに患者及び医師による全般的評価の臨床アウトカムにばらつきがあった。一部のアウトカムでは、3 mg / kg イアナルマブの効果は一過性であるように見え、6 週目における改善の初期徴候が、12 又は 24 週目までにベースラインに向かって逆戻りした。対照的に、10 mg / kg イアナルマブの投与を受けた患者は、24 週目まで持続的な効果を示した。これらの観察は、観察されたイアナルマブ曝露、即ち、3 mg / kg 及び 10 mg / kg 用量群について、イアナルマブがそれぞれ約 8 ～ 12 週間及び 12 ～ 16 週間まで定量化可能

50

なレベルで検出されたことと一致した。

【0107】

実施例3：PK PDデータ

受容体占有率レベル（RO）データを評価した。RA及びシェーグレン患者のPK及びPDデータを用いて血中の循環B細胞に関する用量－曝露－反応関係を確立した。線形クリアランスの2コンパートメント母集団PKモデルをi.v.及びs.c.データに当てはめた。次に、逐次的手法を用いて（即ち、母集団PKモデルからのPKパラメータを固定することにより）、プールRA／シェーグレンデータセットでPK／PD（B細胞）モデルを当てはめた。さらに、仮説駆動型組織ROモデルを開発した。このモデルは、BAFF-Rに対するVAY736と可溶性BAFF（sBAFF）との間の競合的結合を考

10

【0108】

以上に基づき、月1回の投与間隔で組織中のBAFF-Rを完全に占有（即ち $\geq 90\%$ ）するには300mg s.c.、少なくとも50%の患者で約80%の組織ROを実現するには50mg及び150mg s.c. q4wが提案された。q4wでs.c.投与されるイアナルマブの用量50mg、150mg及び300mgは、循環B細胞が完全に枯渇することによる予想される臨床的有益性に加えて、BAFF-R経路を標的化することによる有効性増加のエビデンスを提供する。

【0109】

実施例3：中等度から重度の原発性シェーグレン症候群を有する患者において皮下投与した複数のイアナルマブ用量の安全性及び有効性を判定するための、無作為化、二重盲検、プラセボ対照多施設第2相用量範囲探索研究

20

方法：190例のpSS患者をプラセボ又は3つのイアナルマブ用量、5mg、50mg及び300mgのうちの1つの何れかの月1回s.c.投与に1:1:1:1で無作為化した。初回用量前投薬は、250mg i.v.メチルプレドニゾンによる。患者は、適格となるには、アメリカ・ヨーロッパ合同研究班（American European Consensus Group: AECG）のpSS基準を満たし、抗Ro/SSA陽性であり、ESSDAI ≥ 6 （12ドメイン中7つ：腺、関節、リンパ節、健康状態、皮膚、血液及び生物学）であり、及びヨーロッパシェーグレン症候群患者報告指数（European Sjogren's Syndrome Patient Reported Index: ESSPRI）が ≥ 5 でなければならなかった。統計的方法にはMCP-Modを含めてESSDAI（12ドメイン）のベースラインからの変化に関する用量反応を判定し、二次分析としてレスポナー分析を含めて、ESSDAIに3点以上の改善があった患者の割合を計算した。副次的エンドポイントには、ESSPRI、慢性病治療の機能的評価－疲労（FACIT-F）、医師（PhGA）及び患者の全般的評価（PaGA）、SF-36、刺激時唾液分泌量（sSF）及びシルマーテストが含まれた。

30

【0110】

結果：本研究の主要目的は達成された。主要エンドポイントとしてのESSDAIに関して、統計的に有意な用量反応が見られた（図2）。最も大きいESSDAIの低下は、24週目におけるイアナルマブ300mgについてのプラセボと比べた1.92点であった。ESSDAIに関する二次分析により、300mg対プラセボレスポナー率が42/47（89.4%）対30/49（61.2%）で、差は28.1%（ $p=0.0019$ ）であり、一方、5mg及び50mg対プラセボには差が見られなかったことが明らかとなった。この結果と一致して、PhGAのベースラインからの変化については、イアナルマブ300mgとプラセボとの間で有意な差があった（ $p=0.022$ ）。プラセボと比較したイアナルマブ300mgについてのsSFの数値的な改善傾向は、24週目に顕著であった（ $p=0.092$ ）。しかしながら、副次的有効性エンドポイントESSPRI及びFACIT-Fは、病気の負荷の改善についてプラセボと比べて何ら利益を示さなかった。プラセボ反応は概して高かった。治療中に発生した有害事象の発生率は、プラセ

40

50

ボ群及び実薬群で同等であり、それによれば局所注射反応が最も高頻度であり、ほとんどが軽症で、用量反応を示した。

【0111】

4週目から24週目までの時間の経過に伴うESSDAI平均変化は、プラセボを含め、全ての群で低下が示された。イアナルマブ5及び50mgによる平均変化は、プラセボとほとんど差がなかったが、300mgでは8週目以降に明らかな分離が示され、明らかな有効性の徴候が認められた。刺激時唾液分泌量は、300mgでは24週目に有意に増加し、プラセボを上回って0.22mL/分の上昇があり(0.01、0.38、95%CI、 $p=0.037$)、12週目に変化が目に見えるが、非刺激時分泌量は変化しなかった。涙液分泌量(右眼及び左眼)は、増加する傾向を示した。

10

【0112】

B細胞枯渇による不本意な結果という遺産によって示されるとおり、シェーグレン症候群における信頼性のある臨床試験を計画するには多くの課題(適切な患者及びエンドポイントの選択、報告アウトカムに頼ること、涙液及び唾液産生の評価方法の不足等)があるにも関わらず、本臨床試験は成功し、幾つかの用量依存的反応を示した。

【0113】

本研究により、300mgイアナルマブが安全且つ有効な用量であること、及びBAFF陽性B細胞を枯渇させると疾患活動性が低下し、唾液分泌量が増加し得ることが示された。

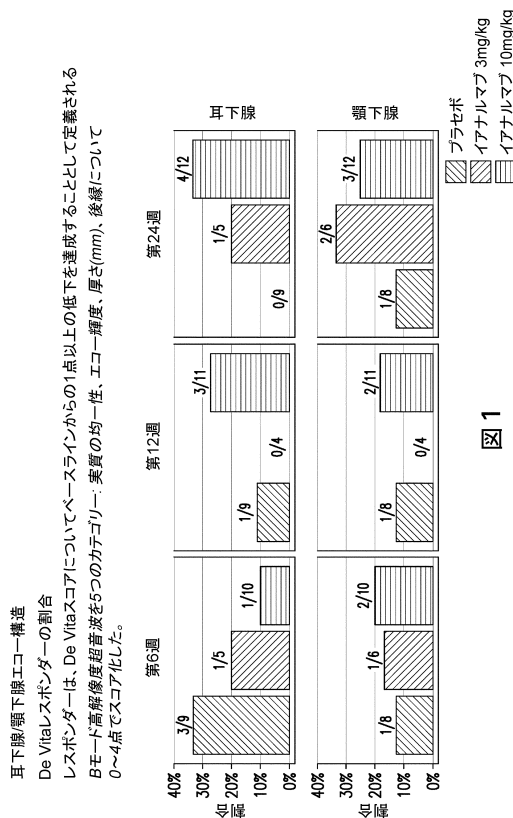
【0114】

本研究は、有効な曝露、それらの曝露を実現するレジメン、試験のための用量範囲の特定に、薬物動態/薬力学モデリングが如何に助けとなり得るかを示している。

20

【図面】

【図1】



【図2】

第24週までの時間の経過に伴うベースラインからのESSDAI変化により、統計的に有意な用量反応関係が明らかになる

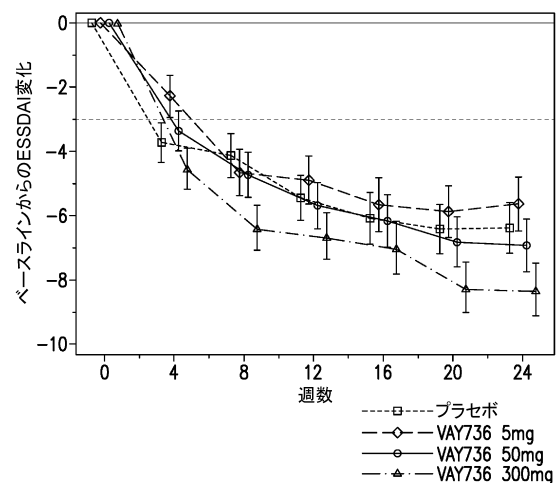


図2

30

40

50

【配列表】

2023501781000001.app

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/057184

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K16/28 A61P37/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Simon Bowman ET AL: "Ianalumab (VAY736), a Dual Mode of Action Biologic...", Arthritis Rheumatol, vol. 71 (suppl 10) 23 October 2019 (2019-10-23), 2019, XP055769488, Retrieved from the Internet: URL:https://acrabstracts.org/abstract/iana- lumab-vay736-a-dual-mode-of-action-biologi- c-combining-baff-receptor-inhibition-with- b-cell-depletion-for-treatment-of-primary- sjogrens-syndrome-results-of-an-internatio- nal-randomized/ [retrieved on 2021-01-27] the whole document ----- -/--	1-5,7-16
☒ 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		Date of mailing of the international search report
1 February 2021		23/02/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Sitch, David

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2020/057184

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; May 2019 (2019-05), DÖRNER THOMAS ET AL: "Treatment of primary Sjögren's syndrome with ianalumab (VAY736)...", XP055769554, Database accession no. NLM30826774 abstract & DÖRNER THOMAS ET AL: "Treatment of primary Sjögren's syndrome with ianalumab (VAY736)...", ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 05 2019, vol. 78, no. 5, May 2019 (2019-05), pages 641-647, ISSN: 1468-2060	1-4,6,7, 9-16
X,P	----- DATABASE EMBASE [Online] ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 1 June 2020 (2020-06-01), DORNER T: "Ianalumab (VAY736), a dual mode of action...", XP002801867, Database accession no. EMB-633305171 abstract & T-Bowman Dorner ET AL: "Ianalumab (VAY736), a dual mode of action...", Annals of the Rheumatic Diseases, vol. 79 (suppl 1) 1 January 2020 (2020-01-01), 1 June 2020 (2020-06-01), pages 187-188, XP055769674, Retrieved from the Internet: URL:https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1 /187.1 [retrieved on 2021-01-28] -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2020/057184

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

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

フロントページの続き

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

ー内

- (72)発明者 ヒュベール, ウォルフギヤング
スイス国 バーセル 4 0 0 2, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー内
- (72)発明者 オリバー, ステファン
スイス国 バーセル 4 0 0 2, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー内
- (72)発明者 ペトリコウル, オリヴィエ
スイス国 バーセル 4 0 0 2, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー内
- F ターム (参考) 4C085 AA14 CC23 EE01 GG04
4C086 AA01 AA02 DA10 MA02 MA05 NA14 ZB07 ZC75
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 CA42 DA76 EA28 FA74