

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7558654号
(P7558654)

(45)発行日 令和6年10月1日(2024.10.1)

(24)登録日 令和6年9月20日(2024.9.20)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 B	5/107(2006.01)	A 6 1 B	5/107 8 0 0
A 6 1 B	5/00 (2006.01)	A 6 1 B	5/00 M
A 6 1 K	35/742(2015.01)	A 6 1 K	35/742
A 6 1 K	38/46 (2006.01)	A 6 1 K	38/46
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
請求項の数 3 (全52頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2019-568589(P2019-568589)	(73)特許権者	519316092
(86)(22)出願日	平成30年3月1日(2018.3.1)		エンド ベンチャーズ アンリミテッド
(65)公表番号	特表2020-511284(P2020-511284		カンパニー
	A)		アイルランド国 ダブリン 4 ボールズ
(43)公表日	令和2年4月16日(2020.4.16)		ブリッジ, シモンズコート ロード, ミ
(86)国際出願番号	PCT/US2018/020551		ネルバ ハウス, ファースト フロア (番
(87)国際公開番号	WO2018/160905		地なし)
(87)国際公開日	平成30年9月7日(2018.9.7)	(73)特許権者	519316106
審査請求日	令和3年2月26日(2021.2.26)		ダビッドソン, ジェフリー
審査番号	不服2023-9426(P2023-9426/J1)		アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 3
審査請求日	令和5年6月7日(2023.6.7)		3 5 ダウニングタウン, サウス ウッド
(31)優先権主張番号	62/607,188		モント ドライブ 2 7 2
(32)優先日	平成29年12月18日(2017.12.18)	(73)特許権者	519316117
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		マクレーン, マイケル
	最終頁に続く		アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 4
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 セルライトを評価及び処置するための装置及び方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヒト対象の患部におけるセルライトの重症度を臨床医が評価に使用するための、検証済みの写真数値化スケールであって、前記写真数値化スケールは、

1人以上の実例患者の患部を示す5～10点の画像、ここで、前記実例患者の画像中の患部は、ヒト対象の患部の位置に対応し、各画像は、凹みの数、凹みの深さ、凹みのサイズ、凹みの幅、凹みの直径、及び凹みの分布からなる群より選択されるセルライトの特徴に基づく異なる重症度評価を有する、

を含み、前記5～10点の画像は：

第1の画像、ここで前記第1の画像は、重症度評価0を有し、凹みも明らかなセルライトもない実例患者の患部を示す、

第2の画像、ここで前記第2の画像は、重症度評価1を有し、ほとんどが表面的な深さの少数の凹みを有する実例患者の患部を示す、

第3の画像、ここで前記第3の画像は、重症度評価2を有し、ほとんどが浅い深さのいくつかの凹みを有する実例患者の患部を示す、

第4の画像、ここで前記第4の画像は、重症度評価3を有し、ほとんどが中程度の深さの多数の凹みを有する実例患者の患部を示す、及び

第5の画像、ここで前記第5の画像は、重症度評価4を有し、一部がより重度の深さを伴った沢山の凹みを有する実例患者の患部を示す、

を含み、

前記写真数値化スケールが試験 - 再試験信頼性分析を使用して検証されたものである、検証済みの写真数値化スケール。

【請求項 2】

前記患部が臀部である、請求項 1 に記載のスケール。

【請求項 3】

前記スケールが、少なくとも 2 名の事例患者の患部を示す画像を含む、請求項 1 又は 2 に記載のスケール。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2017年3月1日に出版された米国仮出願第62/465,622号、2017年4月14日に出版された同第62/485,705号、及び2017年12月18日に出版された同第62/607,188号の優先権を主張するものであり、これらの出願は、法律で認められる最大限の範囲において、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、浮腫性線維硬化性皮下脂肪組織異常(edematous fibrosclerotic panniculopathy)(EFPまたはセルライト)の評価及び処置の分野に関する。

【背景技術】

【0003】

セルライトとして一般的に知られている浮腫性線維硬化性皮下脂肪組織異常(EFP)は、皮膚の外形異常をもたらす皮下組織の局所的代謝障害として定義される。当該状態は、特に臀部 - 大腿区域において、凹んだ皮膚として現れる。EFPは、皮膚皮下組織結合を通じた皮下脂肪小葉のヘルニア形成、及び/または皮下組織層を横断し真皮を下層の筋膜に接続するコラーゲン中隔が短縮することにより引き起こされる。これにより、凹みを伴った平坦でない表面が創出される。EFPは、潜在的に美容的に許容されない皮膚の変質をもたらす医学的状态であり、推定で思春期後の女性の85%~98%に影響を及ぼす。

【0004】

EFPの病態生理は、完全には理解されていないが、3つの主要理論：細胞内マトリックスの過剰な親水性からもたらされる浮腫、局所的な微小循環の変化、及び女性における男性と異なるコラーゲン性皮下組織の解剖学的構造が存在する。

【0005】

EFPは全身性肥満とは異なることが知られている。全身性肥満において、脂肪細胞は、骨盤、大腿、及び腹部に限定されない肥大及び過形成を受ける。EFPの領域内では、脂肪細胞は、他の領域に位置する脂肪組織とは異なる生理的及び生化学的特性を有する。大きな代謝的に安定した脂肪細胞は、EFPを生じやすい領域を特徴づけるため、カテコールアミン誘導脂肪分解に対する応答性は、EFP組織内では、最も応答性が高い内臓脂肪に比べると低い。

【0006】

皮下脂肪葉は、薄い、通常は剛性のコラーゲン性結合組織の撚り糸によって相互に分離されており、この撚り糸は、脂肪層を横断し真皮を下層の筋膜に接続している。これらの中隔は、皮下組織を安定させ、脂肪を分割する。EFPにおいて、線維化によるコラーゲン中隔の短縮は、線維柱帯の挿入点における収縮を誘発し、EFPを特徴づける窪みの原因となる。EFPを有する女性における、より薄い垂直な皮下組織中隔のパーセンテージは、男性よりも高い。体重増加はEFPをより目立たせるが、EFPは痩せ型の対象にも存在し得る。EFPは家族内で広まる傾向があるため、遺伝学も役割を果たし得る。

【0007】

セルライトを処置する試みとして利用されている治療は存在するが、承認された薬理学

10

20

30

40

50

的処置は存在しない。複数の治療モダリティーがあるにもかかわらず、これらの処置のいずれかが有益であるという科学的エビデンスはほとんど存在しない。実際のところ、エビデンスの多くは事例的、主観的であり、あるいは患者の自己査定のみに基づいている。E F Pに対する歴史的な処置の一部としては、体重減少、局所用薬剤、マッサージ、脂肪吸引、メソセラピー、高周波、真皮切除 (s u b c i s s i o n) 及び電動真皮切除、ならびにレーザー治療が挙げられ、これらの処置の一部は、有害作用のリスク増加をもたらす恐れがある。

【 0 0 0 8 】

セルライトを有する女性における美的結果を改善するための、安全かつ有効な治療に対するアンメットニーズが依然として存在する。セルライトを有効に処置するために、治療アプローチには、コラーゲンから構成されており、多くの女性にとって厄介な皮膚の凹みの原因となる皮膚中隔の分断が求められる場合がある。

【 0 0 0 9 】

X I A F L E X (登録商標) (コラゲナーゼ *Clostridium histolyticum*、または C C H、または E N 3 8 3 5) は、触知可能な拘縮索を伴う成人のデュピュイトラン拘縮 (D C) 患者の処置向けに米国、E U、カナダ、オーストラリア、及び日本で承認され、触知可能なブラーク及び治療開始時における少なくとも 3 0 度の陰茎の湾曲変形を伴うペロニー病 (P D) を有する成人男性の処置向けに米国及び E U で承認された、生物学的薬剤である。X I A F L E X (登録商標) (ヨーロッパでは X I A P E X としても知られている) は、*Clostridium histolyticum* から導出されるコラゲナーゼの 2 つのサブタイプの組合せを含む。これらのコラゲナーゼサブタイプは一緒になって、コラーゲン構造の結合を切断するように相乗的に働くと考えられている。後外側大腿または臀部内に E F P を有する女性 1 5 0 名における過去の用量設定研究では、0 . 8 4 m g の C C H の 3 回までの注射が、プラセボとの対比で E F P 外観を著しく改善することが実証された ($P < 0 . 0 5$)。Goldman MP, et al. J AM ACAD DERMATOL. 2015; 72 (5 Suppl). Abstract 1721。

【 0 0 1 0 】

処置結果は、医師及び/または患者によって査定され得る。その目的に向け、米国食品医薬品局 (F D A) は、業界向けのガイダンス: Patient - Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims (2 0 0 9) を発表している。当該ガイダンスは、承認された医療製品表示物における主張を裏付けるために使用される、既存の、修正された、または新規に創出された患者報告による結果装置を、どのように F D A が検討及び評価するかについて説明するものである。

【 0 0 1 1 】

セルライトの外観は、様々な写真数値化スケール及びその他のスケールを使用する数多くの方法で査定されてきた。このようなスケールとしては、Hexsel セルライト重症度スケール (「Hexsel CSS」) 及びグローバル美的改善スケール (Global Aesthetic Improvement Scale) (「GAIS」) が挙げられる。Hexsel CSS は、Hexsel et al., “A Validated Photonumeric Cellulite Severity Scale,” J. E U R . A C A D . D E R M A T O L . V e n e r e o l . 2 0 0 9 M a y ; 2 3 (5) : 5 2 3 - 8 で説明されている。簡潔に述べると、Hexsel CSS は、以下のセルライトの 5 つの臨床形態学的特色にわたって患者をスコア化する: (A) 明らかな窪みの数; (B) 窪みの深さ; (C) 皮膚表面変質の形態学的外観; (D) 弛緩、皮膚のしまりのなさ、または皮膚下垂のグレード; (E) Nurnberger 及び Muller によって最初に説明された分類スケール (Nurnberger et al., “So-called Cellulite: An Invented Disease” J. D E R M A T O L . S U R G . O N C O L . 1 9 7 8 ; 4 : 2 2 1 - 2 2 9)。2 0 点の別々の写

10

20

30

40

50

真（すなわち、5つの形態学的特色の各々につき4点ずつ）を使用して、各項目の重症度を0から3までグレード付けし、これらを足し合わせて0から15までの数値範囲の最終合計スコアを得る。最終数値スコアに基づいて、セルライトはさらに、軽度、中等度、または重度に分類された。

【0012】

Hexsel CSSは、まとめて考慮されている臀部及び大腿の後部上のセルライトの評価に使用するとき信頼でき、かつ一貫しているという報告がなされたが、「弛緩、皮膚のしまりのなさ、または皮膚下垂の程度のグレードは、スケールの最終的な一貫性に対し積極的に寄与しているわけではない」。Almeida et al., "Intra- and inter-observer reliability of the application of the cellulite severity scale to a Spanish female population" J. EUR. ACAD. DERMATOL. VENEREOL., 2013 June; 27(6): 694-8。さらに、Hexsel CSSは、求められるステップの数ゆえに、セルライトの重症度の査定のための簡潔な手段を提供しない。Hexsel CSSは複雑であり、複数の下位カテゴリーの結果を合計して最終スコアにするユーザーに依存する。

【0013】

GAISは、処置前と比較した外観のグローバル美的改善を研究者による判断で評定する5ポイントのスケールである。概して、評定カテゴリーは「悪化」、「変化なし」、「改善」、「大きく改善」、及び「非常に大きく改善」と不均衡である。

【0014】

それ故に、先行技術のこれらのスケールは、医師間及び患者間からの正確さの欠如を含めた数多くの難点を有する。したがって、当技術分野では、セルライトの性質及び程度を査定、定量化、及び評定するための信頼できる一貫した方法に対するニーズがある。

【発明の概要】

【0015】

本開示は上記のニーズを満たしており、また本開示は、セルライトの診断、査定、及び処置に有用な新規の検証済みのスケールに関するものである。本開示はさらに、セルライトを処置する方法に関し、具体的には、治療有効量の、例えば、XIAFLAX（登録商標）などの、Clostridium histolyticumから得られるまたは由来するコラゲナーゼを、セルライトの処置を必要とする対象に投与し、次に新規のスケールを使用して改善の程度を査定することに関する。本開示のスケールは、セルライトのための任意の治療剤または処置と共に、(a)処置前のベースラインを確立するため、(b)処置中の進捗を査定するため、または(c)処置後の治療効果を評価するために使用することができる。

【0016】

一実施形態において、本開示は、各々が異なるセルライト重症度の評定またはレベルを有する、一連の3～15点の写真、イラスト、図、コンピューター画像、3Dモデル、MRI画像、サーモグラム、超音波画像、またはこれに類するものを提供する。当該スケールは、医師/臨床医及び患者により使用される。本明細書に記載の特定のコラゲナーゼ処置の有効性は、臨床医の評定及び患者の評定を含む複合的なエンドポイントに基づく場合があり、改善は、同じ対象に対して両方のスケールで示され、すなわち、事前に指定された改善レベルが臨床医のスケール及び患者のスケールの両方において実証される。

【0017】

別の実施形態において、本開示は、ヒト対象の臀部または大腿におけるセルライト重症度を査定するためのスケールであって、ヒトの臀部または大腿の領域を示す3～10点の写真、イラスト、モデル、画像、または図であって、セルライトの特徴に基づいた重症度レベルを代表する異なるカテゴリーに整理され、写真、イラスト、モデル、画像、または図を含み、当該特徴は、凹みの数及び深さからなる群より選択され、そして当該スケールが複数の臨床医により用いられたときに、当該臨床医の少なくとも40%が、対象のセル

ライト領域を同じ重症度に割り当てる、スケールを説明する。ある特定の実施形態において、臨床医は、少なくとも患者の50%、または少なくとも60%、または少なくとも70%、または少なくとも80%、または少なくとも90%、または患者の約100%において同じ重症度レベルを提供する。

【0018】

別の態様において、患者の臨床的アセスメントを実施するためのスケール及び方法であって、本発明のスケールを適用することによるベースラインアセスメントを含む、スケール及び方法が提供される。当該スケールは、異なる重症度カテゴリーに対応する写真の行または列を含む場合がある。例えば、スケールは、異なる重症度カテゴリーに対応する写真の行に付随するラベル及び単語ベースの説明を含む場合がある。単語ベースの説明またはラベルは、なし(NONE)、ほとんどなし(ALMOST NONE)、軽度(MILD)、中等度(MODERATE)、及び重度(SEVERE)という単語を含んでもよい。このような単語の後には、重症度カテゴリーを示す写真の行に一般的に見いだされる1つ以上の特徴を記述する説明的な単語が示される。

10

【0019】

さらなる実施形態において、本開示は、5ポイントの写真数値化スケール、例えば、臨床医報告による写真数値化セルライト重症度スケール(CR-PCSS: Clinician Reported Photonumeric Cellulite Severity Scale)及び患者報告による写真数値化セルライト重症度スケール(PR-PCSS: Patient Reported Photonumeric Cellulite Severity Scale)に対して検証されるものである。図2A~図2E、図3A~図3E、図4A~図4E、図5A~図5Eを参照。これらの写真数値化スケールは、セルライトの重症度を5つのレベルへと定量化するように設計されている。これらの検証済みのCR-PCSS及びPR-PCSSスケールは、(a)処置前のベースラインの確立、(b)処置中の進捗の査定、または(c)処置後の治療効果の評価に特に好適である。

20

【0020】

当該スケールを使用する際、臨床医または患者は、患者の1つの四半部(左臀部、右臀部、左後外側大腿、または右後外側大腿)(処置領域としても知られている)を、CR-PCSS(臨床医向けの図3及び5を参照)またはPR-PCSS(患者向けの図2及び4を参照)上のピクチャー、ラベル、及び記述語と比較して、患者のセルライト状態を、CR-PCSSまたはPR-PCSS上の重症度レベルのうちの1つとマッチングさせる。5つの重症度レベルは、なし、ほとんどなし、軽度、中等度、及び重度である。臀部の評価及び大腿の評価のために別々のスケールが設計され、いずれも同じ5ポイントの重症度レベルを使用するが、各領域に合わせた異なる説明を有する。

30

【0021】

また、ヒト対象におけるセルライト重症度を査定する方法であって、(a)評価する大腿または臀部の患部を選択することと、(b)大腿または臀部の患部を、図2~5に記載のように各々に対応する数字を有する一連の写真と比較することと、(c)当該大腿または臀部の患部に最も外観に近い写真を特定することと、(d)特定された写真に対応する数字を読み取ることと、(e)大腿もしくは臀部または大腿もしくは臀部の患部に最も適合性が近いラベルを特定することとを含み、当該スケールを利用することが少なくとも50%の評価者の間で一貫性をもたらす、方法も開示される。

40

【0022】

一部の実施形態において、CR-PCSSスケールを使用する方法が複数の臨床医により用いられる場合、当該臨床医の少なくとも40%は、患者のセルライトの領域に対し、患者がスクリーニングされたときそして処置前1日目から同じセルライト重症度評定を与える。あるいは、他の実施形態において、臨床医は、患者の約50%、または約60%、または約70%、または約80%、または約90%、または約100%にこのような同じ評定を提供する。

50

【 0 0 2 3 】

また、セルライトの処置または緩和を必要とする患者におけるセルライトの処置または緩和のための方法であって、(a)患者のセルライト重症度を、1つ以上の検証済みのスケールを使用することにより査定して、ベースラインを確立することと、(b)治療有効量のCCHを、患者の大腿または臀部の患部に注射することと、(c)このような注射からもたらされる改善を、当該1つ以上の検証済みのスケールを使用することにより評価することとを含む、方法も開示される。

【 0 0 2 4 】

一態様において、注射されるCCHの量は、1回以上の注射において処置セッション1回当たり約0.01mg~2mgである。本発明において任意の好適なコラゲナーゼ組成物が使用されてもよい。約10~60日ごとに生じる1~8回の処置セッションが行われてもよい。

10

【 0 0 2 5 】

別の実施形態において、コラゲナーゼ処置を受ける患者は、処置後約71日目に、CR-PCSS及びPR-PCSSの両方についてベースラインからの2ポイント以上の改善を有するか、または処置後約71日目に、CR-PCSS及びPR-PCSSの両方についてベースラインからの1ポイント以上の改善を有する。このような患者は、処置後約6ヵ月目に、CR-PCSS及びPR-PCSSの両方についてベースラインからの2ポイント以上の改善を有するか、または処置後約6ヵ月目に、CR-PCSS及びPR-PCSSの両方についてベースラインからの1ポイント以上の改善を有するか、または処置後約12ヵ月目に、CR-PCSS及びPR-PCSSの両方についてベースラインからの2ポイント以上の改善を有するか、または処置後約12ヵ月目に、CR-PCSS及びPR-PCSSの両方についてベースラインからの1ポイント以上の改善を有する。さらに、このような患者は、処置後約22日、43日、90日、または180日目に、CR-PCSS及びPR-PCSSの両方においてベースラインからの2ポイント以上または1ポイント以上の改善を有する。

20

【 0 0 2 6 】

一部の実施形態において、患者は、処置後約6ヵ月目に、CR-PCSS及びPR-PCSSスコアの両方においてベースラインからの3ポイント以上の改善を示すか、または処置後約12ヵ月目に、CR-PCSS及びPR-PCSSスコアの両方においてベースラインからの3ポイント以上の改善を有するか、または処置後約12ヵ月目に、CR-PCSS及びPR-PCSSスコアの両方においてベースラインからの3ポイント以上の改善を有する。さらに、このような患者は、処置後約22日、43日、90日、または180日目に、CR-PCSS及びPR-PCSSスコアの両方においてベースラインからの3ポイント以上の改善を有する。別の態様において、コラゲナーゼ処置は、(本明細書で定義されるような)持続性を示す。

30

【 0 0 2 7 】

本スケール、方法及びこれに類するものにおける追加的な実施形態は、以下の説明、図面、実施例、及び請求項から明白になるであろう。前述及び後続の説明から理解され得るように、本明細書で説明されるあらゆる特色、及びこのような特色における2つ以上のあらゆる組合せは、このような組合せに含まれる特色が相互に矛盾しない場合、本開示の範囲内に含まれる。加えて、任意の特色または特色の組合せは、任意の実施形態または態様から特異的に排除される場合がある。追加的な態様及び実施形態は、特に付属の実施例及び図面と併用して検討される場合、後続の説明及び特許請求の範囲に記載される。

40

【 0 0 2 8 】

本特許または出願ファイルには、カラーで制作された図面が少なくとも1点含まれている。カラー図面による本特許または特許出願公開のコピーは、要請し必要料金を支払えば特許商標庁から提供される。

【 0 0 2 9 】

前述の実施形態の特色は、付属の図面を参照して、後続の発明を実施するための形態を

50

参照することによって、より容易に理解されるであろう。図面についての説明は以下の通りである。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 3 0 】

【図 1】セルライトの解剖学的構造の図示である。

【図 2】大腿に対する P R - P C S S を示す一連の写真である。

【図 3】大腿に対する C R - P C S S を示す一連の写真である。

【図 4】臀部に対する P R - P C S S を示す一連の写真である。

【図 5】臀部に対する C R - P C S S を示す一連の写真である。

【図 6】それぞれ C C H または プラセボ で処置された患者 2 名の臀部における処置前及び処置後のセルライトを示す一連の写真であり、それぞれ C R - P C S S 及び P R - P C S S 評価において 2 ポイントの改善を有する、または評価における変化を有しない。

10

【図 7】セルライトの凹みへの C C H または プラセボ の投与に有用な注射技法の図示である。

【図 8】研究設計の概略図である。

【図 9】プライマリーエンドポイント及びセカンダリーエンドポイントの C C H または プラセボ 治療後 7 1 日目における複合応答を報告するグラフである。

【図 1 0】C C H で処置され、ベースライン査定からの 2 ポイントの複合応答を示す患者の臀部におけるセルライトの処置前及び処置後を示す一連の写真である。

【図 1 1】C C H で処置され、ベースライン査定からの 1 ポイントの複合応答を示す患者の臀部におけるセルライトの処置前及び処置後を示す一連の写真である。

20

【図 1 2】C C H で処置され、P R - P C S S に基づいた 1 ポイントの応答を示す患者の臀部におけるセルライトの処置前及び処置後を示す一連の写真である。

【図 1 3】プラセボで処置され、C R - P C S S でも P R - P C S S でも変化を示さなかった患者の臀部におけるセルライトの処置前及び処置後を示す一連の写真である。

【図 1 4】フェーズ 2 b 研究からの全ての利用可能なデータに基づいた、処置群ごとの C R - P C S S におけるベースラインから 7 1 日目までの変化についての可能性分布を示す棒グラフである。

【図 1 5】フェーズ 2 b 研究からの全ての利用可能なデータに基づいた、処置群ごとの C R - P C S S におけるベースラインから 7 1 日目までの変化についての累積分布関数 (C D F) を示す棒グラフである。

30

【図 1 6】フェーズ 2 b 研究からの全ての利用可能なデータに基づいた、処置群ごとの P R - P C S S におけるベースラインから 7 1 日目までの変化についての可能性分布を示す棒グラフである。

【図 1 7】フェーズ 2 b 研究からの全ての利用可能なデータに基づいた、処置群ごとの P R - P C S S におけるベースラインから 7 1 日目までの変化についての累積分布関数 (C D F) を示す棒グラフである。

【 0 0 3 1 】

本出願ファイルには、カラーで制作された図面が少なくとも 1 点含まれている。カラー図面による本特許出願公開のコピーは、要請し必要料金を支払えば特許商標庁から第三者に提供されることになる。

40

【発明を実施するための形態】

【 0 0 3 2 】

ここで様々な態様及び実施形態が、本明細書で十分に説明される。ただし、これらの態様及び実施形態は、多数の異なる形態で具現化され得るものであり、これらを限定的なものと解釈するべきではなく、これらの実施形態は、本開示が徹底的かつ完全なものとなるように提供され、また本発明の主題の範囲を当業者に対し十分に伝達することになる。前述または後述にかかわらず、本明細書で引用される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 0 3 3 】

50

A . 定義

別段の定義がない限り、本明細書で使用する全ての用語及び表現は、そうではないことが明らかに示されるか、逆のことが当該用語または句が使用されている文脈から明らかに明白でない限り、当該用語及び句が当該技術分野で獲得している意味を含む。本発明の実施または試験の際に、本明細書に記載の方法及び材料と類似したまたは同等の、任意の方法及び材料を使用することは可能であるが、ここでは特定の方法及び材料について説明する。

【 0 0 3 4 】

別段の記載がない限り、個々の数値の使用は、その数値の前に「約」または「およそ」という単語があるかのごとく、概数として記載されている。同様に、本出願において指定されている様々な範囲内の数値は、別段の明記がない限り、記載範囲内の最小値及び最大値の前に「約」または「およそ」という単語があるかのように、概数として記載されている。この様式において、記載範囲を上回る及び下回るバリエーションも、範囲内の値と実質的に同じ結果を達成するために使用することができる。本明細書で使用される場合、「約」及び「およそ」という用語は、数値を指すときに、本開示主題が最も密接に関連する技術分野、または対象となる範囲もしくは要素に関連する技術分野における当業者にとっての、平明かつ通常的な意味を有するものとする。厳密な数値的境界から広げる量は、数多くの因子に依存する。例えば、考慮され得る因子の一部としては、要素の臨界性、及び/または所与の量のバリエーションが特許請求された主題の実行に及ぼす効果、ならびに当業者に公知の他の考慮事項が挙げられる。本明細書で使用される場合、異なる数値に対する異なる量の有効数字の使用は、どのように「約」または「およそ」という語の使用が特定の数値または範囲を広げるように働くかを限定するようには意図されていない。それ故に、一般的事項として、「約」または「およそ」は数値の幅を広げる。また、範囲の開示は、最小値と最大値の間のあらゆる値に加えて、「約」または「およそ」という用語の使用によりもたらされる範囲の広がりを含む連続的な範囲としても意図されている。結果的に、本明細書における値範囲の記載は、単に、範囲内に収まる各個々の値を個別に言及する簡略的方法として供するように意図されており、各個々の値は、本明細書で個別に記載されているかのように、本明細書に組み込まれる。

【 0 0 3 5 】

本明細書で使用される場合「患部」とは、C C Hまたはセルライト用の任意の他の治療剤もしくは処置を用いて処置されることになるセルライトの四半部（定義は後述）またはその他の領域を意味する。

【 0 0 3 6 】

本明細書で使用される場合、「臨床医報告による写真数値化セルライト重症度スケール」（C R - P C S S）とは、医師/臨床医により使用され、かつセルライト重症度を5つのレベルに定量化するように設計される、図3 A ~ 図3 E 及び図5 A ~ 図5 E に示される写真数値化スケールである。

【 0 0 3 7 】

本明細書で使用される場合、「複合応答者」とは、P R - P C S S 及びC R - P C S S の両方において、セルライト重症度が少なくとも2レベル改善した患者を意味する。

【 0 0 3 8 】

本明細書で使用される場合、「持続性」とは、1) 対象が2レベルの複合応答者になった受診日から、査定評定が戻り、かつベースライン評定に保持されている、連続した2回の受診のうちの最初の日までと、2) 対象が1レベルの複合応答者になった受診日から、査定評定が戻り、かつベースライン評定で保持されている、連続した2回の受診のうちの最初の日までとを意味する。

【 0 0 3 9 】

本明細書で使用される場合、「画像」とは、写真、イラスト、図、モデル、3 Dモデル、コンピューター生成画像、M R I 画像及びこれに類するものを意味する。

【 0 0 4 0 】

「任意選択の」または「任意選択により」とは、その後に記載される要素、構成要素、

10

20

30

40

50

または状況が生じてよく、または生じなくてもよいことを意味し、その結果、この記載は、当該要素、構成要素、または状況が生じる事例と生じない事例とを含む。

【0041】

本明細書で使用される場合、「患者報告による写真数値化セルライト重症度スケール」(PR-PCSS)とは、セルライト重症度を5つのレベルに定量化するように設計される、図2A~図2E及び図4A~図4Eに示される写真数値化スケールである。

【0042】

本明細書でされる場合、「写真数値化」とは、各々があるスケールにおける異なるレベルのセルライト重症度に割り当てられた一連の写真、イラスト、図、モデル、3Dモデル、コンピューター生成画像、MRI画像、画像及びこれに類するものを使用することを意味する。

10

【0043】

本明細書で使用される場合、「四半部(quadrant)」とは、患者の左臀部、右臀部、左後外側大腿、または右後外側大腿を意味する。

【0044】

「対象」または「患者」という用語は、本明細書では互換的に使用され、ヒトまたは他の哺乳類を指す。

【0045】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」という用語は、刺激する、または所望の有益な結果を開始するのに必要な生物活性剤の量を指す。用いられる生物活性剤の量は、所望の結果を達成するのに必要な生物活性剤の量を送達するのに必要な量となる。実際において、この量は、送達される特定の生物活性剤、送達の部位、及び生物活性剤を患部の皮膚に送達するための溶解及び放出の動態に応じて、広く変動することになる。

20

【0046】

本明細書で使用される場合、「処置セッション」という用語は、1回の受診でセルライトを処置するのに有用な、治療有効量の少なくとも1つの活性剤を用いた患部への1回以上の注射または処置を意味する。

【0047】

本明細書で使用される場合、「検証済みの(validated)」、「妥当性(validity)」、または「検証(validation)」という用語は、これによって特定のスケールが正確で、かつ信頼できることが実証されるプロセスを意味し、これには、同じ結果が一貫して得られ得ることを保証するための視覚的査定の再現性が含まれる。検証は、さらに、スケールの精度、正確性、及び感度を検証して、そのスケールによる測定値が信頼でき、再現可能であり、ロバストであることを確認する。

30

【0048】

B. 序論

本開示の発明は、セルライトを有効に評定する、特に、セルライトの処置で使用される、信頼でき、かつ一貫したスケールに対するニーズを満たす。このようなスケールは、臨床医及び患者にとって、処置実効性を計測するのに重要である。このように、客観的定量化は、処置前後のセルライトの重症度を比較することにより治療の有効性を測定するために極めて重要である。

40

【0049】

C. 本開示において有用な治療剤

本開示は、Clostridium histolyticumから得られる、またはこれに由来する(例えば、組換えにより)コラゲナーゼの投与に関する。本開示のスケールは、セルライトを処置及び評価するための治療剤と組み合わせて使用される。一実施形態において、セルライトの処置または緩和を必要とする患者におけるセルライトの処置または緩和のための方法であって、(a)患者のセルライトの重症度を、1つ以上の検証済みの写真数値化スケールを使用することにより査定して、ベースラインを確立することと、(b)各々が少なくとも95%の精度を有する単離及び精製されたコラゲナーゼI及び

50

コラゲナーゼⅠⅠをおよそ1：1の比率で含む薬学的組成物を、約0.01mg～約5mgの量（コラゲナーゼⅠ／ⅠⅠ構成要素に基づいて）で、セルライトが存在する患部に注射することと、（b）このような注射からもたらされる改善を、当該1つ以上の検証済みの写真数値化スケールを使用することにより評価することと、を含む、方法が存在する。

【0050】

一態様において、上記のコラゲナーゼⅠ及びⅠⅠの混合物を、処置セッション1回当たり約0.01mg～5mgの量で、1回以上の注射において注射してもよく、例えば、この用量は、約3～約20回の注射に等分割される。混合物の用量は、1回以上の注射において、約0.1mg～1mg、もしくは0.25mg～0.75mg、もしくは0.1mg～2mg、もしくは0.25mg～1.75mg、もしくは0.5mg～1mg、0.1mg～3mg、もしくは0.25mg～2.75mg、もしくは0.5mg～2.5mg、もしくは0.75mg～2.25mg、もしくは1mg～2mg、もしくは0.1mg～4mg、もしくは0.25mg～3.75mg、もしくは0.5mg～3.5mg、もしくは0.75mg～3mg、もしくは1mg～3mg、または約0.05mg、0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2mg、2.25mg、2.5mg、2.75mg、3mg、3.25mg、3.5mg、3.75mg、4.0mg、4.25mg、4.5mg、4.75mg、もしくは5mgを含んでもよい。別の実施形態において、投与される用量は、1回以上の注射において、約0.06mg、0.48mg、0.84mg、または1.68mgである。例えば、約0.06mg、0.48mg、0.84mg、または1.68mgが12回の注射で投与される。

【0051】

上述のコラゲナーゼ混合物の用量は、注射1回当たりのmgで表現することもでき、例えば、注射1回当たり約0.001mg～0.5mg、注射1回当たり約0.01mg～約5mg、もしくは約0.005mg～約0.1mg、または注射1回当たり0.005mg、0.04mg、もしくは0.07mgと表現することができる。当該コラゲナーゼ混合物は、コラゲナーゼ及び薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的製剤の形態をとってよい。

【0052】

例えば、約0.84mgの上述のコラゲナーゼ混合物は、合計で処置セッション1回当たり約0.84mgの用量となる12回の等分割された注射において15～25日ごとに患部に投与されてもよい（すなわち、0.07mg×注射12回＝0.84mg）。図7は、セルライトの凹みへのコラゲナーゼ混合物投与に有用な注射技法の一例である。一実施形態において、XIAFLIX（登録商標）がコラゲナーゼ製剤として用いられ得る。好適であり得るその他のコラゲナーゼは、米国特許第7,811,560号、第9,757,435号、第9,744,138号、及びWO2012/125948に記載されている。

【0053】

より詳細には、約10,000ABC単位/mg～約25,000ABC単位/mg、または約15,000ABC単位/mg、または約17,500ABC単位/mg、または約20,000ABC単位/mg、または約22,500ABC単位/mg、または約10,000ABC単位/0.58mg、または17,241ABC単位/mgの比活性を有する様々なコラゲナーゼ組成物が用いられてもよく、「mg」とは、（賦形剤及び他の構成物質とは別個に）組成物中に存在するコラゲナーゼの量を指す。したがって、本発明は、処置セッション1回当たり約500ABC単位～約50,000ABC単位、または処置セッション1回当たり約10,000ABC単位～約25,000ABC単位を注射することを企図している。

【0054】

別の実施形態において、注射1回当たりのコラゲナーゼの用量は、約50ABC単位～

約 2, 500 A B C 単位、または約 85 A B C 単位～約 2, 000 A B C 単位、または約 150 A B C 単位～約 1, 750 A B C 単位、または約 200 A B C 単位～約 1, 500 A B C 単位、または約 300 A B C 単位～約 1, 250 A B C 単位、または約 500 A B C 単位～約 1, 000 A B C 単位である。

【0055】

コラゲナーゼ I 及び I I の混合物は、およそ 1 : 1 の比率で使用されることが好ましいが、他の比率、例えば、0 . 1 ~ 2 : 1、または 0 . 25 ~ 2 : 1、または 0 . 5 ~ 2 : 1、または 0 . 75 ~ 2 : 1、または 1 : 0 . 1 ~ 2、または 1 : 0 . 25 ~ 2、または 1 : 0 . 5 ~ 2、または 1 : 0 . 75 ~ 2 が用いられてもよい。コラゲナーゼ I 及び I I の各々は、逆相 H P L C による測定で、少なくとも 80 %、または 85 %、または 90 %、または 91 %、または 92 %、または 93 %、または 94 %、または 95 %、または 96 %、または 97 %、または 98 %、または 99 %、または 100 % の面積純度を有し得る。

10

【0056】

注射するコラゲナーゼ組成物の体積は、注射 1 回当たり 0 . 01 mL ~ 3 mL、または処置セッション 1 回当たり合計約 0 . 2 mL ~ 15 mL の範囲であり得る。

【0057】

セルライトのための任意の治療剤または処置の実効性が本明細書に開示されているスケールにより測定され得るため、本開示はコラゲナーゼに限定されない。

【0058】

20

D . 本発明で使用されるスケール

1 . スケールの説明

本開示は、ヒト患者におけるセルライトの性質、程度、及び重症度を視覚的に特徴づけるための、検証済みのスケールを対象とする。当該スケールは、セルライト重症度のレベルによりカテゴリー化される約 3 ~ 15 点の写真、イラスト、図、3Dモデル、コンピューター画像、MRI画像、及びこれに類するものを含み得る。当該スケールは、患者報告型であっても医師報告型であってもよい。当該レベルは、患者の 1 つの四半部（左臀部、右臀部、左後外側大腿、または右後外側大腿）を当該スケールのピクチャー、ラベル、及び記述語と比較し、患者のセルライト状態を当該スケールの重症度レベルのうちの 1 つとマッチングさせる。一実施形態において、スケールは、5 レベル、6 レベル、7 レベル、または 8 レベルを有する。

30

【0059】

一態様において、出願人は、とりわけ、この検証済みの 5 ポイントの写真数値化スケール（CR - PCS S 及び PR - PCS S）が、公知のスケールよりも信頼でき、反復可能であり、生じるエラーが少ないことを見いだした。このようなスケールは、当該スケールを同じ患者に適用した数多くの評価者にわたって、約 40 % または 50 % または 60 % または 70 % または 80 % 以上の一貫性をもたらした。このような評定者内及び評定者間の信頼性は、先行して公知のスケールに比べて顕著に改善されている。

【0060】

本明細書で開示されているスケールは、凹みの位置、凹みのサイズ、幅、直径、及び数、凹みの深さ、形、及び凹みの分布（凹みの間隔）からなる群より選択される様々なセルライトの特徴を特定する。ある特定の実施形態において、特徴は、凹みが少なくとも 1 cm の深さで、ただし 2 cm 以下の長軸であるというものである。

40

【0061】

後続のセクションで詳述される CR - PCS S 及び PR - PCS S の他に、いくつかの他のスケールも本開示で使用されてもよい。例えば、このようなスケールとしては H e x s e l セルライト重症度スケール（C S S）が挙げられ、これは、表 1 に示されるように、5 つのセルライトにおける臨床的形態学的特色からなる。

50

【表 1】

表 1：セルライト重症度スケール（C S S）

A	明らかな窪みの数	0＝窪みなし 1＝少量：1～4個の窪みが視認可能 2＝中量：5～9個の窪み 3＝多量：10個以上の窪み
B	窪みの深さ	0＝窪みなし 1＝表面的な窪み 2＝中程度の深さの窪み 3＝深い窪み
C	皮膚表面変化の形態学的特徴	0＝盛り上がった領域なし 1＝オレンジの皮の外観 2＝カッターチーズの外観 3＝マットレスの外観
D	弛緩、皮膚のしまりのなさ、または皮膚下垂のグレード	0＝弛緩、皮膚のしまりのなさ、または皮膚下垂がない 1＝わずかに緩んだ外観 2＝中程度に緩んだ外観 3＝重度に緩んだ外観
E	Nurnberger 及び Muller による分類スケール ^a	ステージ 0＝対象が立位及び臥位ときに凹みがない。ピンチ試験により「ひだ及び溝」が明らかになるが、マットレス様の外観は存在しない。 ステージ 1＝対象が立位または臥位である間は凹みがないが、ピンチ試験によりマットレス様の外観が明らかになる。 ステージ 2＝凹みは、立位ときには自発的に現れるが、臥位ときには現れない。 ステージ 3＝凹みは、立位及び臥位ときに自発的に陽性である。

Hexsel et al., 2009

a 対象を、殿筋を弛緩した立位で評価した。ただし、対象が明らかな窪みを有しない場合は、ゼロまたは I のスコア／グレードを区別するために、殿筋を収縮するよう指示したか、ピンチ試験（親指と人差し指との間の皮膚をつまむことにより行う）を適用した。

【0062】

2. CR - PCSS

臨床医報告による写真数値化セルライト重症度スケール（CR - PCSS）とは、セルライト重症度を 5 つのレベルへと定量化するために医師／臨床医により使用される、図 3 A～図 3 E 及び図 5 A～図 5 E に示されている写真数値化スケールを指す。より詳細には、CR - PCSS における各レベルの特徴は以下の通りである。

a. CR - PCSS 臀部（図 5 A～図 5 E）

i. CR - PCSS 評価：0（なし）

- ・皮膚は滑らかに見える
- ・綿密な検査に基づいた場合であっても、明白な凹みも隆線もない

i i. CR - PCSS 評価：1（ほとんどなし）

- ・非常に少数の凹み／隆線
- ・全ての凹みが非常に浅いまたは表面的
- ・近づいて見なければ凹み／隆線に気づくのは困難

i i i. CR - PCSS 評価：2（軽度）

- ・いくつかの目立つ凹み／隆線
- ・ほとんどの凹みはあまり深くないと考えられる
- ・ほとんどの臀部は滑らかな皮膚であり、凹みは散らばっているか、ある特定の領域に集中している。

i v. CR - PCSS 評価：3（中等度）

- ・多数の顕著な凹み／隆線、ほとんどがかなりはっきりしている
- ・凹みの一部は多少深いと考えられ得るが、ほとんどは中程度に深いと考えられ、いくつかの浅い凹みもある可能性がある

10

20

30

40

50

- ・凹み／隆線は、概して臀部の全区域にわたって広がっていく
- v . C R - P C S S 評定：4（重度）
 - ・沢山の非常に目立つ凹み／隆線
 - ・凹み／隆線の多くはかなり深いと考えられる
 - ・凹み／隆線はほとんどの臀部において容易に明白であり、滑らかな皮膚はほとんどまたは全く見られないことになる
- b . C R - P C S S 大腿（図3A～図3E）
- i . C R - P C S S 評定：0（なし）
 - ・皮膚は滑らかに見える
 - ・綿密な検査に基づいた場合であっても、明白な凹みも隆線もない
- i i . C R - P C S S 評定：1（ほとんどなし）
 - ・非常に少数の凹み／起伏
 - ・全ての凹み／起伏が非常に浅いまたは表面的
 - ・近づいて見なければ凹み／起伏に気づくのは困難
- i i i . C R - P C S S 評定：2（軽度）
 - ・いくつかの目立つ凹み／起伏
 - ・ほとんどの凹み／起伏はあまり深くないと考えられる
 - ・ほとんどの大腿は滑らかな皮膚であり、凹み／起伏は散らばっているか、ある特定の領域に集中している。
- i v . C R - P C S S 評定：3（中等度）
 - ・多数の顕著な凹み／起伏、ほとんどがかなりはっきりしている
 - ・凹み／起伏の一部は多少深いと考えられるが、ほとんどは中程度に深いと考えられ、いくつかの浅い起伏もある可能性がある
 - ・凹み／起伏は、概して大腿の全区域にわたって広がっていく
- v . C R - P C S S 評定：4（重度）
 - ・沢山の非常に目立つ凹み／起伏
 - ・凹み／起伏の多くはかなり深いと考えられる
 - ・凹み／起伏はほとんどの大腿において容易に明白であり、滑らかな皮膚はほとんどまたは全く見られないことになる

10

20

【0063】

30

3 . P R - P C S S

患者報告による写真数値化セルライト重症度スケール（P R - P C S S）とは、自らのセルライト重症度を5つのレベルへと定量化するために患者により使用される、図2A～図2E及び図4A～図4Eに示されている写真数値化スケールを指す。より詳細には、P R - P C S Sは以下の通りである。

- a . P R - P C S S 臀部（図4A～図4E）
- i . P R - P C S S 評定：0（なし）
 - ・明らかなセルライトがない
- i i . P R - P C S S 評定：1（ほとんどなし）
 - ・少数の表面的な凹みまたは隆線
- i i i . P R - P C S S 評定：2（軽度）
 - ・ほとんどが表面的ないくつかの凹みまたは隆線
- i v . P R - P C S S 評定：3（中等度）
 - ・ほとんどが多少深い多数の凹みまたは隆線
- v . P R - P C S S 評定：4（重度）
 - ・ほとんどの皮膚領域を覆う沢山の凹みまたは隆線があり、その多くは深い
- b . P R - P C S S 大腿（図2A～図2E）
- i . P R - P C S S 評定：0（なし）
 - ・明らかなセルライトがない
- i i . P R - P C S S 評定：1（ほとんどなし）

40

50

・少数の表面的な凹みまたは隆線

i i i . P R - P C S S 評定：2（軽度）

・ほとんどが表面的ないくつかの凹みまたは隆線

i v . P R - P C S S 評定：3（中等度）

・ほとんどが多少深い多数の凹みまたは隆線

v . P R - P C S S 評定：4（重度）

・ほとんどの皮膚領域を覆う沢山の凹みまたは隆線があり、その多くが深い

【0064】

E . C R - P C S S 及び P R - P C S S の開発及び検証

1 . 序論

臀部及び大腿に対する臨床医報告による写真数値化セルライト重症度スケール（C R - P C S S）は、臀部及び後外側大腿上のセルライトを査定するための臨床医による使用のために開発され、臀部及び大腿に対する患者報告による写真数値化セルライト重症度スケール（P R - P C S S）は、同じ領域（すなわち、左臀部、右臀部、左後外側大腿、及び右後外側大腿）内の患者自らのセルライトを評定するための患者による使用のために開発された。セルライトに対する臨床医の査定及び患者の自己評定を支援するため、C R - P C S S スケール及び P R - P C S S スケールは、セルライト重症度のレベルが異なる、具体的には凹みの数及び深さが様々である臀部及び後外側大腿の同じ5つの参照ピクチャーを使用する。各参照ピクチャーは、付随する記述語と共に、関連する重症度レベル（なし、ほとんどなし、軽度、中等度、及び重度）でラベル付けされる。C R - P C S S スケールは、図3A～図3E、図5A～図5Eに提示されており、P R - P C S S スケールは、図2A～図2E、図4A～図4Eに提示されている。

【0065】

C R - P C S S 装置の内容及び内容妥当性の暫定的支持は、概念誘発及び認知面接を通じて確立した。目標は、静的で事実上非比較的な性質であり、臨床的に意味のある等級づけに対応する応答カテゴリーを含むことになる、研究者にとって簡便な査定ツールを開発することであった。臨床現場において、C R - P C S S は、処置の前に初期のセルライト重症度を査定し、その後処置の完了後に再び処置後のセルライト重症度を査定するために使用されることになる。

【0066】

2 . スケールの検証

写真による C R - P C S S の検証

装置の信頼性を評価するため、C R - P C S S を試験 - 再試験研究において評価し、その間、5名の臨床医が、3つの異なる調達元から入手可能な164名の対象からの、なし～重度にわたるセルライト重症度のレベルを代表する合計200点の写真画像を評定した。写真画像の半数は臀部区域のものであり、半数は大腿区域のものであった。当該スケールにおける評定者内及び評定者間の信頼性を、およそ2週間の間隔を空けた2つの時点にわたり行った査定を通じて評価した。評定者内信頼性は、個別の臨床医または患者の評定を査定する。評定者間信頼性は、臨床医または患者のグループに割り当てられた評定を査定する。

【0067】

C R - P C S S は、臀部スケールにおける評定者内信頼性が、I C C (C , 1) 及び I C C (A , 1) (M c G r a w & W o n g 1996) について 0 . 80 ~ 0 . 89 の範囲であり、また大腿スケールでは I C C (C , 1) 及び I C C (A , 1) (M c G r a w & W o n g 1996) について 0 . 75 ~ 0 . 86 の範囲であり、良好な信頼性を実証した。95%信頼区間 (C I) の下限のほとんどは、全て 0 . 75 を上回った。I C C (C , 1) とは査定にわたる一貫性を指し、I C C (A , 1) とは査定間の絶対一致を指す。

【0068】

I C C (C , 1) 及び I C C (A , 1) を使用して、評定者内信頼性を各評定者に対し

て算出した。全ての $ICC(C, 1)$ 及び $ICC(A, 1)$ の点推定値は 0.80 を超えた。臀部画像の臨床医評価におけるほとんどの $ICC(C, 1)$ 及び $ICC(A, 1)$ の信頼区間下限は、0.70 を超えた。例外は臨床医 4 の $ICC(A, 1)$ であり、下限は 0.632 であった。 $ICC(C, 1)$ は 0.840 (0.771, 0.889) ~ 0.903 (0.860, 0.934) の範囲であり、 $ICC(A, 1)$ は 0.804 (0.632, 0.887) ~ 0.894 (0.833, 0.931) の範囲であった [表 2]。査定間の臨床医一致パーセンテージは、臨床医 4 の 53% から臨床医 5 の 76% の範囲であった。

【表 2】

表 2. 臀部：臨床医に対する評定者内信頼性 (N = 100 画像)

臨床医 ID	ICC (C, 1)	ICC (A, 1)	一致パーセンテージ
臨床医 1	0.903 (0.860, 0.934)	0.894 (0.833, 0.931)	73 (73.0%)
臨床医 2	0.885 (0.835, 0.921)	0.868 (0.772, 0.919)	73 (73.0%)
臨床医 3	0.881 (0.828, 0.918)	0.882 (0.829, 0.919)	70 (70.0%)
臨床医 4	0.840 (0.771, 0.889)	0.804 (0.632, 0.887)	53 (53.0%)
臨床医 5	0.896 (0.850, 0.929)	0.886 (0.822, 0.926)	76 (76.0%)

略語：ID = 識別情報；CI = 信頼区間；ICC = クラス内相関係数；SD = 標準偏差

【0069】

全ての $ICC(C, 1)$ 及び $ICC(A, 1)$ の点推定値は 0.70 を超え、いくつかは 0.80 を超えた。5 事例中 3 事例において、大腿画像を評価する臨床医に対する $ICC(C, 1)$ の信頼限定下限は、0.70 を超えた。 $ICC(C, 1)$ は 0.766 (0.672, 0.836) ~ 0.859 (0.797, 0.903) の範囲であり、 $ICC(A, 1)$ は 0.750 (0.412, 0.875) ~ 0.860 (0.799, 0.904) の範囲であった [表 3]。査定間の臨床医一致パーセンテージは、臨床医 4 の 53% から臨床医 1 の 75% の範囲であった。

【表 3】

表 3. 大腿：臨床医における評定者内信頼性 (N = 100 画像)

臨床医 ID	ICC (C, 1)	ICC (A, 1)	一致パーセンテージ
臨床医 1	0.859 (0.797, 0.903)	0.860 (0.799, 0.904)	75 (75.0%)
臨床医 2	0.766 (0.672, 0.836)	0.752 (0.642, 0.830)	61 (61.0%)
臨床医 3	0.781 (0.692, 0.847)	0.780 (0.690, 0.847)	69 (69.0%)
臨床医 4	0.820 (0.744, 0.875)	0.750 (0.412, 0.875)	53 (53.0%)
臨床医 5	0.803 (0.720, 0.863)	0.769 (0.608, 0.859)	64 (64.0%)

略語：ID = 識別情報；CI = 信頼区間；ICC = クラス内相関係数；SD = 標準偏差

【0070】

$ICC(C, 1)$ ：査定にわたる一貫性の程度) 及び $ICC(A, 1)$ ：査定間の絶対一致の程度) を使用して、査定 1 と査定 2 における評定者の間で評定者間信頼性を算出した。査定 1 (表 4) において、臀部画像における臨床医間評価一致パーセンテージは、53% (臨床医 2 及び臨床医 4) ~ 72% (臨床医 3 及び臨床医 5) の範囲であった。査定 2 (表 5) において、臨床医間評価一致パーセンテージは、56% (臨床医 2 及び臨床医 4) ~ 73% (臨床医 3 及び臨床医 5) の範囲であった。

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4. 臀部：臨床医間評定一致パーセンテージ、査定 1 (N = 1 0 0)

臨床医 I D	臨床医 1	臨床医 2	臨床医 3	臨床医 4	臨床医 5
臨床医 1	-				
臨床医 2	62 (62.0%)	-			
臨床医 3	68 (68.0%)	63 (63.0%)	-		
臨床医 4	68 (68.0%)	53 (53.0%)	61 (61.0%)	-	
臨床医 5	70 (70.0%)	61 (61.0%)	72 (72.0%)	60 (60.0%)	-

略語：I D = 識別情報

10

【表 5】

表 5. 臀部：臨床医間評定一致パーセンテージ、査定 2 (N = 1 0 0)

臨床医 I D	臨床医 1	臨床医 2	臨床医 3	臨床医 4	臨床医 5
臨床医 1	-				
臨床医 2	61 (61.0%)	-			
臨床医 3	69 (69.0%)	57 (57.0%)	-		
臨床医 4	69 (69.0%)	56 (56.0%)	72 (72.0%)	-	
臨床医 5	68 (68.0%)	58 (58.0%)	73 (73.0%)	69 (69.0%)	-

略語：I D = 識別情報

【0 0 7 1】

査定 1 及び査定 2 における I C C 信頼区間下限は、0.70 を超えた。査定 1 において、I C C (C, 1) は 0.856 (0.813, 0.892) であり、I C C (A, 1) は 0.839 (0.785, 0.883) であった。査定 2 において、I C C (C, 1) は 0.845 (0.799, 0.884) であり、I C C (A, 1) は 0.834 (0.782, 0.877) であった [表 6]。

20

【表 6】

表 6. 臀部：評定者間信頼性、査定 1 及び査定 2 (N = 1 0 0)

査定	ICC (C, 1)	ICC (A, 1)
査定 1	0.856 (0.813, 0.892)	0.839 (0.785, 0.883)
査定 2	0.845 (0.799, 0.884)	0.834 (0.782, 0.877)

略語：C I = 信頼区間；I C C = クラス内相関係数

30

【0 0 7 2】

査定 1 において、大腿画像における臨床医間評定一致パーセンテージは、39% (臨床医 2 及び臨床医 4) ~ 65% (臨床医 1 及び臨床医 5) の範囲であった [表 7]。査定 2 において、臨床医間評定一致パーセンテージは、39% (臨床医 2 及び臨床医 4) ~ 70% (臨床医 1 及び臨床医 5) の範囲であった [表 8]。

【表 7】

表 7. 大腿：臨床医間評定一致パーセンテージ、査定 1 (N = 1 0 0)

臨床医 I D	臨床医 1	臨床医 2	臨床医 3	臨床医 4	臨床医 5
臨床医 1	-				
臨床医 2	62 (62.0%)	-			
臨床医 3	60 (60.0%)	57 (57.0%)	-		
臨床医 4	48 (48.0%)	39 (39.0%)	55 (55.0%)	-	
臨床医 5	65 (65.0%)	48 (48.0%)	63 (63.0%)	64 (64.0%)	-

略語：I D = 識別情報

40

50

【表 8】

表 8. 大腿：臨床医間評定一致パーセンテージ、査定 2 (N=100)

臨床医 I D	臨床医 1	臨床医 2	臨床医 3	臨床医 4	臨床医 5
臨床医 1	-				
臨床医 2	48 (48.0%)	-			
臨床医 3	69 (69.0%)	39 (39.0%)	-		
臨床医 4	61 (61.0%)	54 (54.0%)	65 (65.0%)	-	
臨床医 5	70 (70.0%)	47 (47.0%)	69 (69.0%)	58 (58.0%)	-

略語：I D＝識別情報

【0073】

査定 1 及び査定 2 における ICC 信頼区間下限は、0.70 を超えた。査定 1 において、ICC (C, 1) は 0.765 (0.702, 0.821) であり、ICC (A, 1) は 0.718 (0.616, 0.798) であった。査定 2 において、ICC (C, 1) は 0.766 (0.704, 0.822) であり、ICC (A, 1) は 0.731 (0.643, 0.803) であった [表 9]。

【表 9】

表 9. 大腿：評定者間信頼性、査定 1 及び査定 2 (N=100)

査定	ICC (C, 1)	ICC (A, 1)
査定 1	0.765 (0.702, 0.821)	0.718 (0.616, 0.798)
査定 2	0.766 (0.704, 0.822)	0.731 (0.643, 0.803)

略語：C I＝信頼区間；I C C＝クラス内相関係数

【0074】

キーとなる研究ハイライトとしては、以下が挙げられる：

- i. 5 名の臨床医中 4 名は、臀部セルライト重症度の 2 つの査定間において、100 点の画像の 70% 以上に対する評定が一致した；
- ii. 5 名の臨床医中 4 名は、大腿セルライト重症度の 2 つの査定間において、100 点の画像の 60% 以上に対する評定が一致した；
- iii. 100 点の写真の臨床医評定における評定者間信頼性の一致パーセンテージは、臀部については約 53%～約 76% の範囲であり、大腿については約 53%～約 75% の範囲であった。

【0075】

写真による PR - PCSS の検証

PR - PCSS の内容の妥当性を、セルライトを有する 26 名の対象との概念誘発面接を通じて、及びセルライトを有する 23 名の対象との認知面接を通じて査定した。装置の信頼性を評価するため、予め PR - PCSS の試験 - 再試験信頼性を、様々なレベルのセルライト重症度を伴う 99 名の対象のサンプルにおいて評価した。

【0076】

およそ 14 日間空けた 2 回の受診時に PR - PCSS を使用して、セルライトを大腿区域と臀部区域とに対し別々に査定した。およそ 2 週間離れた 2 つの時点にわたり、対象は、Canfield の Vectra (登録商標) カメラを使用して撮影された高品質写真を使用して、自らのセルライト重症度を自己評定した。臀部スケールについて PR - PCSS は許容される信頼性を実証し、臀部スケールの評定者内推定値は ICC (C, 1) 及び ICC (A, 1) について 0.86～0.87 であり、大腿スケールについては、ICC (C, 1) 及び ICC (A, 1) について 0.83～0.86 であり、全領域における 95% 信頼区間 (C I) の下限は 0.75 を上回った。

【0077】

ICC (C, 1：査定にわたる一貫性の程度) 及び ICC (A, 1：査定間の絶対一致の程度) を使用して、患者による評定者内信頼性を算出した [表 10]。左臀部及び右臀部については、ICC (C, 1) 及び ICC (A, 1) は各四半部内で同じであり、左臀部 = 0.87 (95% C I：0.813, 0.911)、右臀部 = 0.86 (95% C I：0.794, 0.901) であった。この四半部内の結果の類似性は大腿の評定でも明白であり、左大腿における ICC (C, 1) は 0.86 (95% C I：0.793,

0.901)であり、 $ICC(A, 1)$ は0.86(95% CI: 0.795, 0.902)であった。右大腿における $ICC(C, 1)$ は、丸めた後0.83(95% CI: 0.755, 0.881)であり、 $ICC(A, 1)$ は0.83(95% CI: 0.756, 0.882)であった。

【表10】

表10. 受診1及び受診2における評定者内信頼性 (n = 99)

	評定者内信頼性	
	ICC(C, 1) (95% CI)	ICC(A, 1) (95% CI)
左臀部	0.870(0.813, 0.911)	0.870(0.813, 0.911)
右臀部	0.856(0.794, 0.901)	0.857(0.794, 0.901)
左大腿	0.856(0.793, 0.901)	0.858(0.795, 0.902)
右大腿	0.828(0.755, 0.881)	0.830(0.756, 0.882)

10

【0078】

CR-PCSSライブアセスメント、試験 - 再試験信頼性

出願人はさらに、臨床医により査定される際の、その場にいる(live)('直接診察している')患者におけるCR-PCSSの評定者内及び評定者間信頼性と、そのPR-PCSSとのコンコーダンスとを評価するために非介入研究を実施した。より詳細には、この研究は、(1)一方はライブアセスメントのために鏡を使用し、もう一方は写真を使用する2つの自己評定の方法における比較可能性と、(2)臨床医評定と自己評定との間の関連性とを評価するために実施した。

20

【0079】

CR-PCSSの試験 - 再試験信頼性をベースライン及び2日目において評価した。臨床医が記憶に依存するのを最小限に抑えるため、2日目には患者の順序を変更し、臨床医に対し、視覚または音声の手がかりも患者への接触も容認しなかった。CR-PCSSの臨床医査定に含まれる同じ患者がPR-PCSSを使用して、セルライト重症度を自己評定した。ベースラインにおいて写真または鏡の一方を使用し、14日後にもう一方の方法を使用した。方法の順序はランダムに割り当てた。評定者内及び評定者間(CR-PCSS)信頼性を、一致に対するクラス内相関係数(ICC)を使用して推定し、対応する95%信頼区間(CI)を算出した。CR-PCSS評定とPR-PCSS評定とのコンコーダンスを、ベースラインにおける左または右臀部及び左または右大腿に対し算出した。

30

【0080】

CR-PCSS評定者として含まれる6名の臨床医は、大部分は男性(n = 5; 83.3%)であり、平均で21.3年間(4 ~ 54年の範囲)医療に従事しており、形成外科(n = 3; 50%)または皮膚科(n = 3; 50%)を専門としていた。76名の患者は、平均年齢が45.1歳(18 ~ 71歳の範囲)であり、ほとんどが白人(n = 53; 69.7%)であり、過半数(n = 58; 76.3%)が大腿及び臀部の両方にセルライトを有すると自己識別していた。左及び右臀部の両方に対するベースラインと2日目との間のCR-PCSSの臨床医評定者内信頼性の全体平均(95% CI)ICC点推定値は、0.81(0.73, 0.90)及び0.81(0.72, 0.90)であり、左及び右大腿に対しては、0.78(0.67, 0.90)及び0.79(0.67, 0.90)であり、四半部にわたるICCの信頼性を示している。ベースラインにおいて、左及び右臀部における臨床医評定者間信頼性の全体平均(95% CI)ICC点推定値は、0.76(0.69, 0.83)及び0.76(0.68, 0.82)であり、左及び右大腿については、0.74(0.67, 0.81)及び0.75(0.68, 0.82)であった。CR-PCSSに対する評定者内及び評定者間信頼性は、全領域について許容される範囲内にあると考えられ、95% CIの下限推定値は0.70付近またはそれ以上、上限推定値はおよそ0.90であった。ベースラインにおいて、左及び右臀部に対するCR-PCSSとPR-PCSSとの間の(方法にわたる)コンコーダンス(ICC[95% CI])は、0.51(0.32, 0.66)及び0.56(0.38, 0.70)

40

50

）であり、左及び右大腿に対しては、0.61(0.44, 0.73)及び0.67(0.53, 0.78)であった。

【0081】

2つの査定ポイントにおけるスコアを比較する両方の記述的表を通じて、及びICCの使用を通じて、評定者内信頼性を評価した。記述的解析により、臀部評定については、臨床医は、2回の受診にわたる時間の49%～79%が自らと一致し、そしてその時間の89%～92%で完全一致の1レベル以内であることが見出された。大腿の評定については、完全一致の比率は時間の41%～82%であり、一致はその時間の93%～94%で1レベル以内であった。臨床医内のコンコダンスにおけるこのような高い比率の変動性は注目すべきであり、あらゆる事例の中で、臨床医6(上記のプロトコル逸脱)または臨床医3のいずれかの自己一致率が最も低かった。平均評定者内ICCは、両臀部領域にまたがって許容される範囲内であり、一貫していた(左臀部ICC(A, 1)0.81、95% CI 0.725～0.901; 右臀部ICC(A, 1)0.81、95% CI 0.718～0.897)。大腿領域については、平均ICCは、両大腿領域にわたって許容されるものであり、類似していた(左大腿ICC(A, 1)0.78、95% CI 0.670～0.899; 右大腿ICC(A, 1)0.79、95% CI 0.671～0.901)。

【0082】

全体的に見て、ICCにより算出された評定者内信頼性は、全領域について許容される範囲内にあり、95%信頼区間の下限推定値は0.70付近またはそれ以上であり、かつ上限推定値はおよそ0.90であった。臀部領域は、大腿領域と対比すると、ICCの数値に基づいて、より高いレベルの評定者内信頼性を有することが観察された。

【表11】

表11. 領域別の臨床医における全体平均評定者内信頼性

領域	評定者内信頼性	
	全体平均 ICC(SD) [95% CI]	
	ICC(C, 1), (95% CI)	ICC(A, 1), (95% CI)
左臀部	0.83(0.07), (0.747, 0.904)	0.81(0.08), (0.725, 0.901)
右臀部	0.82(0.07), (0.743, 0.900)	0.81(0.09), (0.718, 0.897)
左大腿	0.80(0.09), (0.709, 0.891)	0.78(0.11), (0.670, 0.899)
右大腿	0.80(0.10), (0.696, 0.901)	0.79(0.11), (0.671, 0.901)

【0083】

平均評定者内ICCは、両臀部領域にわたって許容される範囲内であり、一貫していた(左臀部ICC(A, 1)0.81、95% CI 0.725～0.901; 右臀部ICC(A, 1)0.81、95% CI 0.718～0.897)。大腿領域については、平均ICCは、両大腿領域にわたって許容されるものであり、類似していた(左大腿ICC(A, 1)0.78、95% CI 0.670～0.899; 右大腿ICC(A, 1)0.79、95% CI 0.671～0.901)。

【0084】

全体的に見て、ICCにより算出された評定者内信頼性は、全領域について許容される範囲内にあり、95%信頼区間の下限推定値は0.70付近またはそれ以上であり、また上限推定値はおよそ0.90であった。臀部領域は、大腿領域と対比すると、ICCの数値に基づいて、より高いレベルの評定者内信頼性を有することが観察された。

【0085】

評定者間信頼性も同様に、記述的様式(セクション3.1.3)で、加えてICCを使用して評価した。臀部評定にわたる一致率は、少なくとも4名の臨床医が、領域(左及び右)ならびに受診にわたる評定の68%～74%において一致するものであった。大腿については、少なくとも4名の臨床医が、領域及び受診にわたる時間の71～82%で一致した。2日目と比較すると、わずかにより高いレベルの評定者間一致がベースラインにお

いて観察された。

【 0 0 8 6 】

両臀部領域にわたり、I C Cにより評価されたベースラインの評定者間信頼性は、0 . 7 6 (左臀部 I C C (A , 1) 0 . 7 6、9 5 % C I 0 . 6 9 1 ~ 0 . 8 2 7 ; 右臀部 I C C (A , 1) 0 . 7 6、9 5 % C I 0 . 6 8 ~ 0 . 8 2 3)、そして2日目ではおよそ0 . 7 0 (左臀部 I C C (A , 1) 0 . 7 1、9 5 % C I 0 . 5 7 7 ~ 0 . 8 0 5 ; 右臀部 I C C (A , 1) 0 . 7 0、9 5 % C I 0 . 5 6 ~ 0 . 7 9 5)と、許容される範囲で観察された。両大腿領域において、I C Cにより評価されたベースラインの評定者間信頼性は、0 . 7 4 及び0 . 7 5 (左大腿 I C C (A , 1) 0 . 7 4、9 5 % C I 0 . 6 7 ~ 0 . 8 1 1 ; 右大腿 I C C (A , 1) 0 . 7 5、9 5 % C I 0 . 6 7 7 ~ 0 . 8 1 7)、そして2日目ではおよそ0 . 7 0 (左大腿 I C C (A , 1) 0 . 6 9 9、9 5 % C I 0 . 5 6 2 ~ 0 . 7 9 8 ; 右大腿 I C C (A , 1) 0 . 7 0 4、9 5 % C I 0 . 5 6 6 ~ 0 . 8 0 3)と、許容される範囲で観察された。全体的に見て、I C Cにより算出された評定者間信頼性は、全領域について許容される範囲内であった。

【 0 0 8 7 】

C R - P C S S 及び P R - P C S S のコンコーダンス

写真を介した臨床医と対象との間の評定者間信頼性(左臀部)。6名全ての臨床医間におけるC R - P C S S と P R - P C S S との間の評定者間信頼性を算出し、I C C (C , 1) 及び I C C (A , 1) を使用して対象評定を算出した。写真または鏡のいずれかを使用した P R - P C S S における対象評定の各方法論に対し、I C C 値を生成した。臨床医評定をランダムに選択し、対象の写真評定を、各対象について査定のベースライン及び14 + 3日目からプールした。以下の表において、「ランダムな臨床医 A」及び「ランダムな臨床医 B」は、各対象とマッチさせるようにランダムに選択された臨床医である。各々の順番は異なる。

【表 1 2】

表 1 1. 左臀部: C R - P C S S と P R - P C S S との間の評定者間信頼性(写真)

(N = 7 5)

	評定者間信頼性	
	ICC (C, 1) (95% CI)	ICC (A, 1) (95% CI)
ランダムな臨床医 A	0.486 (0.293, 0.641)	0.460 (0.256, 0.623)
ランダムな臨床医 B	0.641 (0.487, 0.757)	0.629 (0.467, 0.749)

注: この解析については、臨床医評定は、各対象についてとは別に、6名の臨床医の中からランダムに選択した(ランダムな臨床医 A)。ランダムな臨床医 Bについては、ランダム選択プロセスを反復した。

対象評定は、プールされたベースライン及び14日目の写真を使用した P R - P C S S 自己評定に基づいている。

【 0 0 8 8 】

対象のセルライトの写真画像(N = 7 5)からの2つのランダム選択された臨床医評定と組み合わせられた対象評定との間の評定者間信頼性を比較した。ランダムな臨床医 A について、I C C (C , 1) は0 . 4 8 6 (0 . 2 9 3 , 0 . 6 4 1) であり、I C C (A , 1) は0 . 4 6 0 (0 . 2 5 6 , 0 . 6 2 3) であった。臨床医 B について、I C C (C , 1) は0 . 6 4 1 (0 . 4 8 7 , 0 . 7 5 7) であり、I C C (A , 1) は0 . 6 2 9 (0 . 4 6 7 , 0 . 7 4 9) であった[表 1 1]。

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表 1 2. 左臀部：CR-PCSS 及び PR-PCSS の一致（鏡）
(N = 7 5)

	評定者間信頼性	
	ICC (C, 1)	ICC (A, 1)
	(95% CI)	(95% CI)
ランダムな臨床医 A	0.507 (0.319, 0.657)	0.504 (0.316, 0.654)
ランダムな臨床医 B	0.634 (0.478, 0.752)	0.637 (0.48, 0.754)

注：この解析については、臨床医評価は、各対象についてとは別に、6 名の臨床医からランダムに選択した（臨床医 1）。臨床医 2 については、ランダム選択プロセスを反復した。

対象評価は、プールされたベースライン及び 1 4 日目の鏡を使用した PR-PCSS 自己評価に基づいている。

10

【0 0 8 9】

対象のセルライトの鏡画像（N = 7 5）からの 2 つのランダム選択された臨床医評価と対象評価との間の評定者間信頼性を比較した。ランダムな臨床医 A について、ICC (C, 1) は 0.507 (0.319, 0.657) であり、ICC (A, 1) は 0.504 (0.316, 0.654) であった。ランダムな臨床医 B について、ICC (C, 1) は 0.504 (0.316, 0.654) であり、ICC (A, 1) は 0.637 (0.48, 0.754) 対象であった [表 1 2]。

20

【表 1 4】

表 1 3. 右臀部：CR-PCSS 及び PR-PCSS の一致（写真）
(N = 7 5)

	評定者間信頼性	
	ICC (C, 1)	ICC (A, 1)
	(95% CI)	(95% CI)
ランダムな臨床医 A	0.468 (0.272, 0.627)	0.439 (0.231, 0.608)
ランダムな臨床医 B	0.524 (0.339, 0.67)	0.498 (0.299, 0.654)

注：この解析については、臨床医評価は、6 名の臨床医の中から各対象について別々に、ランダムに選択した（臨床医 1）。臨床医 2 については、ランダム選択プロセスを反復した。

対象評価は、プールされたベースライン及び 1 4 日目の写真を使用した PR-PCSS 自己評価に基づいている。

30

【0 0 9 0】

対象のセルライトの写真画像（N = 7 5）からの 2 つのランダム選択された臨床医評価と対象評価との間の評定者間信頼性を比較した。ランダムな臨床医 A 評価について、ICC (C, 1) は 0.468 (0.272, 0.627) であり、ICC (A, 1) は 0.439 (0.231, 0.608) であった。ランダムな臨床医 B 評価について、ICC (C, 1) は 0.524 (0.339, 0.67) であり、ICC (A, 1) は 0.498 (0.299, 0.654) 対象であった [表 1 3]。

40

【表 1 5】

表 1 4. 右臀部：CR-PCSS 及び PR-PCSS の一致（鏡）
(N = 7 5)

	評定者間信頼性	
	ICC (C, 1) (95% CI)	ICC (A, 1) (95% CI)
ランダムな臨床医 A	0.606 (0.441, 0.731)	0.601 (0.435, 0.727)
ランダムな臨床医 B	0.679 (0.536, 0.784)	0.677 (0.533, 0.783)

注：この解析については、臨床医評定は、6名の臨床医の中から各対象について別々に、ランダムに選択した（臨床医1）。臨床医2については、ランダム選択プロセスを反復した。

対象評定は、プールされたベースライン及び14日目の鏡を使用したPR-PCSS自己評定に基づいている。

10

【0 0 9 1】

対象のセルライトの鏡画像（N = 7 5）からの2つのランダム選択された臨床医評定と対象評定との間の評定者間信頼性を比較した。ランダムな臨床医 A について、ICC (C, 1) は 0.606 (0.441, 0.731) であり、ICC (A, 1) は 0.601 (0.435, 0.727) であった。ランダムな臨床医 B について、ICC (C, 1) は 0.679 (0.536, 0.784) であり、ICC (A, 1) は 0.677 (0.533, 0.783) であった [表 1 4]。

【表 1 6】

表 1 5. 左大腿：CR-PCSS 及び PR-PCSS の一致（写真）(N = 7 5)

	評定者間信頼性	
	ICC (C, 1) (95% CI)	ICC (A, 1) (95% CI)
ランダムな臨床医 A	0.582 (0.41, 0.713)	0.518 (0.253, 0.694)
ランダムな臨床医 B	0.664 (0.516, 0.773)	0.543 (0.116, 0.757)

注：この解析については、臨床医評定は、6名の臨床医の中から各対象について別々に、ランダムに選択した（臨床医1）。臨床医2については、ランダム選択プロセスを反復した。

対象評定は、プールされたベースライン及び14日目の写真を使用したPR-PCSS自己評定に基づいている。

20

30

【0 0 9 2】

対象のセルライトの写真画像（N = 7 5）からの2つのランダム選択された臨床医評定と対象評定との間の評定者間信頼性を比較した。ランダムな臨床医 A について、ICC (C, 1) は 0.582 (0.41, 0.713) であり、ICC (A, 1) は 0.518 (0.253, 0.694) であった。ランダムな臨床医 B について、ICC (C, 1) は 0.664 (0.516, 0.773) であり、ICC (A, 1) は 0.543 (0.116, 0.757) 対象であった [表 1 5]。

40

50

【表 17】

表 16. 左大腿：CR-PCSS 及び PR-PCSS の一致（鏡）（N = 75）

	評定者間信頼性	
	ICC (C, 1) (95% CI)	ICC (A, 1) (95% CI)
ランダムな臨床医 A	0.599 (0.432, 0.726)	0.599 (0.432, 0.726)
ランダムな臨床医 B	0.617 (0.456, 0.74)	0.620 (0.458, 0.742)

注：この解析については、臨床医評定は、6名の臨床医の中から各対象について別々に、ランダムに選択した（臨床医1）。臨床医2については、ランダム選択プロセスを反復した。

対象評定は、プールされたベースライン及び14日目の鏡を使用したPR-PCSS自己評定に基づいている。

10

【0093】

対象のセルライトの鏡画像（N = 75）からの2つのランダム選択された臨床医評定と対象評定との間の評定者間信頼性を比較した。ランダムな臨床医Aについて、ICC (C, 1) は 0.599 (0.432, 0.726) であり、ICC (A, 1) は 0.599 (0.432, 0.726) であった。ランダムな臨床医Bについて、ICC (C, 1) は 0.617 (0.456, 0.74) であり、ICC (A, 1) は 0.620 (0.458, 0.742) 対象であった [表 16]。

20

【表 18】

表 17. 右大腿：CR-PCSS 及び PR-PCSS の一致（写真）（N = 75）

	評定者間信頼性	
	ICC (C, 1) (95% CI)	ICC (A, 1) (95% CI)
ランダムな臨床医 A	0.640 (0.486, 0.756)	0.575 (0.300, 0.742)
ランダムな臨床医 B	0.690 (0.551, 0.792)	0.558 (0.093, 0.776)

注：この解析については、臨床医評定は、6名の臨床医の中から各対象について別々に、ランダムに選択した（臨床医1）。臨床医2については、ランダム選択プロセスを反復した。

対象評定は、プールされたベースライン及び14日目の写真を使用したPR-PCSS自己評定に基づいている。

30

【0094】

対象のセルライトの写真画像（N = 75）からの2つのランダム選択された臨床医評定と対象評定との間の評定者間信頼性を比較した。ランダムな臨床医A評定について、ICC (C, 1) は 0.640 (0.486, 0.756) であり、ICC (A, 1) は 0.575 (0.300, 0.742) であった。ランダムな臨床医B評定について、ICC (C, 1) は 0.690 (0.551, 0.792) であり、ICC (A, 1) は 0.558 (0.093, 0.776) であった [表 17]。

40

【表 19】

表 18. 右大腿：CR-PCSS 及び PR-PCSS の一致（鏡）（N = 75）

	評定者間信頼性	
	ICC (C, 1) (95% CI)	ICC (A, 1) (95% CI)
ランダムな臨床医 A	0.615 (0.452, 0.738)	0.617 (0.455, 0.74)
ランダムな臨床医 B	0.642 (0.488, 0.758)	0.639 (0.484, 0.755)

注：この解析については、臨床医評定は、6名の臨床医の中から各対象について別々に、ランダムに選択した（臨床医1）。臨床医2については、ランダム選択プロセスを反復した。

対象評定は、プールされたベースライン及び14日目の鏡を使用したPR-PCSS自己評定に基づいている。

10

【0095】

対象のセルライトの鏡画像（N = 75）からの2つのランダム選択された臨床医評定と対象評定との間の評定者間信頼性を比較した。ランダムな臨床医 A について、ICC (C, 1) は 0.615 (0.452, 0.738) であり、ICC (A, 1) は 0.617 (0.455, 0.74) であった。ランダムな臨床医 B について、ICC (C, 1) は 0.642 (0.488, 0.758) であり、ICC (A, 1) は 0.639 (0.484, 0.755) であった [表 18]。

20

【表 20】

表 19. 左臀部：CR-PCSS 及び PR-PCSS の一致（ベースライン）

	評定者間信頼性	
	ICC (C, 1) (95% CI)	ICC (A, 1) (95% CI)
ランダムな臨床医 A	0.515 (0.328, 0.663)	0.505 (0.317, 0.655)
ランダムな臨床医 B	0.668 (0.521, 0.776)	0.667 (0.521, 0.776)

注：この解析については、臨床医評定は、6名の臨床医の中から各対象について別々に、ランダムに選択した（臨床医1）。臨床医2については、ランダム選択プロセスを反復した。

対象評定は、ベースライン受診からプールされた写真及び鏡を使用したPR-PCSS自己評定に基づいている。

30

【0096】

両方の方法（鏡及び写真）におけるプールされた解析からの2つのランダム選択された臨床医評定と対象評定との間の評定者間信頼性を、ベースラインにおいて比較した。ランダムな臨床医 A について、ICC (C, 1) は 0.515 (0.328, 0.663) であり、ICC (A, 1) は 0.505 (0.317, 0.655) であった。ランダムな臨床医 B について、ICC (C, 1) は 0.668 (0.521, 0.776) であり、ICC (A, 1) は 0.667 (0.521, 0.776) であった [表 19]。

【表 21】

表 20. 右臀部：CR-PCSS 及び PR-PCSS の一致（ベースライン）

	評定者間信頼性	
	ICC (C, 1) (95% CI)	ICC (A, 1) (95% CI)
ランダムな臨床医 A	0.563 (0.387, 0.699)	0.557 (0.381, 0.695)
ランダムな臨床医 B	0.592 (0.423, 0.721)	0.59 (0.421, 0.719)

注：この解析については、臨床医評定は、6名の臨床医の中から各対象について別々に、ランダムに選択した（臨床医1）。臨床医2については、ランダム選択プロセスを反復した。

対象評定は、ベースライン受診からプールされた写真及び鏡を使用したPR-PCSS自己評定に基づいている。

40

【0097】

50

両方の方法（鏡及び写真）におけるプールされた解析からの2つのランダム選択された臨床医評定と対象評定との間の評定者間信頼性を、ベースラインにおいて比較した。ランダムな臨床医Aについて、 $ICC(C, 1)$ は0.563(0.387, 0.699)であり、 $ICC(A, 1)$ は0.557(0.381, 0.695)であった。ランダムな臨床医Bについて、 $ICC(C, 1)$ は0.592(0.423, 0.721)であり、 $ICC(A, 1)$ は0.59(0.421, 0.719)であった[表20]。

【表22】

表21. 左大腿：CR-PCSS及びPR-PCSSの一致（ベースライン）

	評定者間信頼性	
	ICC(C, 1) (95% CI)	ICC(A, 1) (95% CI)
ランダムな臨床医A	0.609(0.445, 0.733)	0.607(0.443, 0.732)
ランダムな臨床医B	0.615(0.452, 0.738)	0.592(0.413, 0.725)

注：この解析については、臨床医評定は、6名の臨床医の中から各対象について別々に、ランダムに選択した（臨床医1）。臨床医2については、ランダム選択プロセスを反復した。

対象評定は、ベースライン受診からプールされた写真及び鏡を使用したPR-PCSS自己評定に基づいている。

【0098】

両方の方法（鏡及び写真）におけるプールされた解析からの2つのランダム選択された臨床医評定と対象評定との間の評定者間信頼性を、ベースラインにおいて比較した。ランダムな臨床医Aについて、 $ICC(C, 1)$ は0.609(0.445, 0.733)であり、 $ICC(A, 1)$ は0.607(0.443, 0.732)であった。ランダムな臨床医Bについて、 $ICC(C, 1)$ は0.615(0.452, 0.738)であり、 $ICC(A, 1)$ は0.592(0.413, 0.725)であった[表21]。

【0099】

両臀部領域にわたり、 ICC により評価されたベースラインの評定者間信頼性は、0.76（左臀部 $ICC(A, 1)$ 0.76、95% CI 0.691~0.827；右臀部 $ICC(A, 1)$ 0.76、95% CI 0.68~0.823）、そして2日目ではおよそ0.70（左臀部 $ICC(A, 1)$ 0.71、95% CI 0.577~0.805；右臀部 $ICC(A, 1)$ 0.70、95% CI 0.56~0.795）と、許容される範囲で観察された。

【0100】

両大腿領域について、 ICC により評価されたベースラインの評定者間信頼性は、0.74及び0.75（左大腿 $ICC(A, 1)$ 0.74、95% CI 0.67~0.811；右大腿 $ICC(A, 1)$ 0.75、95% CI 0.677~0.817）、そして2日目ではおよそ0.70（左大腿 $ICC(A, 1)$ 0.699、95% CI 0.562~0.798；右大腿 $ICC(A, 1)$ 0.704、95% CI 0.566~0.803）と、許容される範囲で観察された。全体的に見て、 ICC により算出された評定者間信頼性は、全領域について許容される範囲内であった。

【0101】

上記は、CR-PCSS及びPR-PCSSを評価する2つの一体化された研究を説明するものである。過去の全てのスケールに基づいた検証作業が写真を用いて行われていたことから、CR-PCSS研究は、その場にいる対象においてセルライト重症度のライブアセスメントを使用する際に、CR-PCSSの試験-再試験信頼性の口バストな評価をもたらすように設計された。PR-PCSS研究は、鏡及び写真を用いて行われる自己評定間の方法のコンコーダンスを評価するために行った。その他の研究目的は、CR-PCSSとPR-PCSSとの比較可能性を評価するためであった。

【0102】

これらの解析は、当該スケールが、セルライト重症度の査定として、全領域において経時的に良好な信頼性を実証するという結論を支持するものであった。評定者内信頼性における点推定値は、ほぼ全て明らかに許容される範囲内であった。平均 $ICC(A, 1)$ は

0.81 (SD = 0.08)、範囲は0.69 ~ 0.91であり、信頼区間の下限は0.53 ~ 0.86の範囲であった。ICC (C, 1)における比較可能な結果は、全てこれよりも多少高かった。

【0103】

PR - PCS Sの結果を、CR - PCS Sとの対応関係と、鏡対写真の自己評価の比較可能性とについて評価した。ICC解析の結果は、臨床医が、写真ではなく鏡を用いて自己評価する対象とより一致する傾向があることを示しており、ICC (A, 1)は、鏡については0.50 ~ 0.68、写真については0.44 ~ 0.63の範囲であった。

【0104】

PR - PCS S法の比較

PR - PCS S法の比較可能性を、対象間で領域ごとに、写真及び鏡の査定の日を交互に設けることにより算出した。これは、ICC (C, 1: 査定にわたる一貫性の程度) 及びICC (A, 1: 査定の中の絶対一致の程度) を使用して算出した。ベースラインにて鏡を使用し、14 + 3日目に写真を使用して自己評価した対象における各領域の評定者内信頼性を評価した。8つのうち7つの点推定値が > 0.7であり、例外は、左大腿におけるICC (A, 1) の0.696であった。下限信頼区間は、0.304 ~ 0.669と幅広い範囲であった。ICC (C, 1) は、右臀部の0.745 (0.556, 0.861) から左臀部の0.815 (0.669, 0.901) までの範囲であった。ICC (A, 1) は、左大腿の0.696 (0.304, 0.860) から左臀部の0.811 (0.662, 0.899) までの範囲であった。

【0105】

ベースラインにて鏡を使用し、14 + 3日目に写真を使用して自己評価した対象における各領域の評定者内信頼性を評価した。8つ全ての点推定値が < 0.7であった。下限信頼区間は、0.068 ~ 0.495と幅広い範囲であった。ICC (C, 1) は、右大腿の0.601 (0.358, 0.768) から左臀部の0.697 (0.495, 0.829) までの範囲であった。ICC (A, 1) は、右大腿の0.484 (0.068, 0.730) から左臀部の0.683 (0.471, 0.821) までの範囲であった。

【0106】

6名全ての臨床医間におけるCR - PCS SとPR - PCS Sとの間の評定者間信頼性を算出し、ICC (C, 1) 及びICC (A, 1) を使用して対象評定を算出した。写真または鏡のいずれかを使用したPR - PCS Sにおける対象評定の各方法論に対し、ICC値を生成した。臨床医評定をランダムに選択し、対象の写真評定を、各対象に対して査定のベースライン及び14 + 3日目からプールした。以下の表において、「ランダムな臨床医A」及び「ランダムな臨床医B」は、各対象とマッチさせるようにランダムに選択された臨床医である。各々の順番は異なる。

【0107】

PR - PCS S法の比較可能性を、対象間で領域ごとに、写真及び鏡の査定の日を交互に設けることにより算出した。これは、ICC (C, 1: 査定にわたる一貫性の程度) 及びICC (A, 1: 査定間の絶対一致の程度) を使用して算出した。

【0108】

ベースラインにて鏡を使用し、14 + 3日目に写真を使用して自己評価した対象における各領域に対する評定者内信頼性を評価した。8つのうち7つの点推定値が > 0.7であり、例外は、左大腿に対するICC (A, 1) の0.696であった。下限信頼区間は、0.304 ~ 0.669と幅広い範囲であった。ICC (C, 1) は、右臀部の0.745 (0.556, 0.861) から左臀部の0.815 (0.669, 0.901) までの範囲であった。ICC (A, 1) は、左大腿の0.696 (0.304, 0.860) から左臀部の0.811 (0.662, 0.899) までの範囲であった。

【0109】

ベースラインにて鏡を使用し、14 + 3日目に写真を使用して自己評価した対象における各領域に対する評定者内信頼性を評価した。8つ全ての点推定値が < 0.7であった。

下限信頼区間は、0.068～0.495と幅広い範囲であった。ICC(C, 1)は、右大腿の0.601(0.358, 0.768)から左臀部の0.697(0.495, 0.829)までの範囲であった。ICC(A, 1)は、右大腿の0.484(0.068, 0.730)から左臀部の0.683(0.471, 0.821)までの範囲であった。

【0110】

要約すると、出願人は、その場にいる対象におけるCR-PCSSの試験-再試験信頼性及び評定者間信頼性を実証した。CR-PCSS及びPR-PCSSは、臨床医評定を対象自己評定と比較したときに、許容される程度に比較可能な評定をもたらした。CR-PCSSは、臀部及び大腿のセルライト重症度を評価するための信頼できるツールであると判定された。また、CR-PCSSはPR-PCSSと十分に相関する。それ故に、CR-PCSS及びPR-PCSSは、セルライト重症度を評価するための妥当かつ信頼できるツールである。

10

【0111】

F. 評価及び処置におけるスケールの使用

1. 概要

一実施形態において、本開示は、ヒト対象における大腿または臀部上のセルライト重症度を評定するための方法であって、

- a. セルライトの徴候を示す対象の大腿または臀部表面の四半部を査定することと、
 - b. 検証済みの写真数値化スケールまたはCR-PCSSもしくはPR-PCSSスケールを使用することを含む、対象のセルライトの重症度を査定することと、
 - c. 画像を使用して、対象のセルライトの重症度を、重症度の増加の少なくとも5つのクラスへと分類することと
- を含む、方法を提供する。

20

【0112】

本明細書で説明され、図3A～図3Eに示されているように、ヒト対象における大腿上のセルライトの重症度を評定するための方法であって、

- a. セルライトの徴候を示す対象の大腿表面の四半部を査定することと、
 - b. CR-PCSSスケールを使用することを含む、対象のセルライト重症度を査定することと、
 - c. 画像を使用して、対象のセルライトの重症度を、重症度の増加の少なくとも5つのクラスへと分類することであって、最も低いクラス(0)への分類が、窪みも盛り上がった領域もないことを意味し、クラス1への分類が、ほとんどが表面的な深さの少数の窪みまたは起伏を意味し、クラス2への分類が、わずかな隆起領域を伴った浅い深さのいくつかの起伏を意味し、クラス3への分類が、ほとんどが中程度の深さの隆起領域及び窪み領域を交互に伴った多数の起伏を意味し、クラス4への分類が、一部がより重度の深さの隆起領域及び窪み領域を交互に伴った沢山の起伏を意味する、分類することと
- を含む、方法が存在する。

30

【0113】

本明細書で説明され、図2A～図2Eに示されているように、ヒト対象における大腿上のセルライトの重症度を評定するための方法であって、

- a. セルライトの徴候を示す対象の大腿表面の四半部を査定することと、
- b. PR-PCSSスケールを使用することを含む、対象のセルライトの重症度を査定することと、
- c. 画像を使用して、対象のセルライトの重症度を、重症度の増加の少なくとも5つのクラスへと分類することであって、最も低いクラス(0)への分類が、明らかなセルライトがないことを意味し、クラス1への分類が、少数の表面的な凹みまたは隆線を意味し、クラス2への分類が、ほとんどが表面的ないくつかの凹みまたは隆線を意味し、クラス3への分類が、ほとんどが多少深い多数の凹みまたは隆線を意味し、クラス4への分類が、多数が深く、ほとんどの皮膚領域を覆う沢山の凹みまたは隆線を意味する、分類することと

40

50

を含む、方法が存在する。

【0114】

本明細書で説明され、図4A～図4Eに示されているように、ヒト対象における臀部上のセルライトの重症度を評定するための方法であって、

- a. セルライトの徴候を示す当該対象の臀部表面の四半部を査定することと、
- b. PR-PCSSスケールを使用することを含む、対象のセルライト重症度を査定することと、
- c. 画像を使用して、対象のセルライトの重症度を、重症度の増加の少なくとも5つのクラスへと分類することであって、最も低いクラス(0)への分類が、明らかなセルライトがないことを意味し、クラス1への分類が、少数の表面的な凹みまたは隆線を意味し、クラス2への分類が、ほとんどが表面的ないくつかの凹みまたは隆線を意味し、クラス3への分類が、ほとんどが多少深い多数の凹みまたは隆線を意味し、クラス4への分類が、多数が深く、ほとんどの皮膚領域を覆う沢山の凹みまたは隆線を意味する、分類することを含む、方法が存在する。

10

【0115】

本明細書で説明され、図5A～図5Eに示されているように、ヒト対象における臀部上のセルライトの重症度を評定するための方法であって、

- a. セルライトの徴候を示す対象の臀部表面の四半部を査定することと、
- b. CR-PCSSスケールを使用することを含む、対象のセルライト重症度を査定することと、
- c. 画像を使用して、対象のセルライト重症度を、重症度の増加の少なくとも5つのクラスに分類することであって、最も低いクラス(0)への分類が、凹みも明らかなセルライトもないことを意味し、クラス1への分類が、ほとんどが表面的な深さの少数の凹みを意味し、クラス2への分類が、ほとんどが浅い深さのいくつかの凹みを意味し、クラス3への分類が、ほとんどが中程度の深さの多数の凹みを意味し、クラス4への分類が、いくつかのより重度の深さを有する沢山の凹みを意味する、分類することを含む、方法が存在する。

20

【0116】

当該方法は、任意選択により、単体での、またはCR-PCSSと組み合わせたPR-PCSSの使用を含む。

30

【0117】

- また、ヒト対象におけるセルライトの重症度を査定する方法であって、
- a. 評価するための対象の大腿または臀部の一部分を選択することと、
 - b. 大腿または臀部の当該一部分を、各々が図2～図5に記載されているような対応する数字を有する一連の写真と比較することと、
 - c. 大腿または臀部の当該選択された一部分に最も外観に近い写真を特定することと、
 - d. 特定された写真に対応する数字を読み取ることと、を含む、
- スケールを利用することが、少なくとも50%の評価者の中で一貫性をもたらす、方法も存在する。

【0118】

他の実施形態において、CR-PCSSスケールが複数の臨床医により用いられる場合、臨床医のうちの少なくとも40%は、患者に対し、患者がスクリーニングされたとき及び処置の1日目から同じ評定を与える。あるいは、このような臨床医は、患者の少なくとも約50%、または約60%、または約70%、または約80%、または約90%、または約100%にこのような同じ評定を提供する。

40

【0119】

2. 臨床医のCR-PCSSの使用

実際には、臨床医が左臀部または右臀部を評価している場合、CR-PCSS臀部スケール(図5A～図5E)が使用される。左後外側大腿または右後外側大腿が評価されている場合、CR-PCSS大腿スケール(図3A～図3E)が使用される。次に、臨床医は

50

、どのCR-PCSS上にラベル及び記述語を有するセルライトのピクチャーが、評価対象の四半部内のセルライトに最も類似しているかを判定する。スケールと患者とのマッチングは、その場で、または画像を解析する臨床医により行われてもよい。四半部のセルライトに最も近いセルライト重症度スコアが、特定の受診に対する四半部に割り当てられる。一実施形態において、臨床医が、患者の四半部が2つの重症度レベルのちょうど中央にあると感じる場合、臨床医は、より高い方の重症度レベルを選択することになる。

【0120】

別の実施形態において、四半部のデジタル画像は、高品質デジタルカメラ（例えば、Canfield ScientificのVECTRA 3-Dカメラ）で撮影される。次に、デジタル画像は、高解像度モニターに表示される。次に、四半部の画像が一つずつ現れ、臨床医はその画像を評価し、そのセルライト重症度を評定し、それから次の画像の評価に移る。デジタル画像の代わりとして、他の画像（例えば、写真）が評価及び評定される。

【0121】

3. 患者のPR-PCSS使用

実際には、患者が自らの左臀部または右臀部を評価している場合、PR-PCSS臀部スケール（図4A～図4E）が使用される。左後外側大腿または右後外側大腿のいずれかが評価されている場合、PR-PCSS大腿スケール（図2A～図2E）が使用される。次に、患者は、どのPR-PCSS上にラベル及び記述語を有するセルライトのピクチャーが、評価対象の四半部内のセルライトに最も類似しているかを判定する。スコアと四半部とのマッチングは、（鏡を介して）その場で、または画像を解析することにより行われてもよい。四半部のセルライトに最も近いセルライト重症度スコアは、特定の受診に対する四半部に割り当てられる。一実施形態において、患者が、自らの四半部が2つの重症度レベルのちょうど中央にあると感じる場合、患者は、高い方の重症度レベルを選択することになる。

【0122】

G. 処置の方法、治療エンドポイント、及び有効性

本開示は、セルライトの処置を必要とするヒト患者におけるセルライトを処置する方法であって、（a）Clostridium histolyticumから得られるまたはこれに由来するコラゲナーゼI及びコラゲナーゼIIの混合物であって、約5,000 ABC単位/mg～25,000 ABC単位/mgの比活性を有する混合物を含む、薬学的製剤を提供することと、（b）当該薬学的製剤を、約0.1mg～5mgの用量にて、セルライトのコラーゲン性中隔ネットワークに注射することを含み、患者が、処置後71日目にCR-PCSSに対するベースラインからの2ポイント以上の改善を有する、方法を提供する。さらに、71日目におけるベースラインからの2ポイント以上の改善は、CR-PCSS及びPR-PCSSの両方に対して示され得る。別の態様において、このような処置は、処置後71日目に、CR-PCSS及びPR-PCSSの一方または両方に対して、ベースラインからの1ポイント以上または3ポイント以上の改善をもたらす場合がある。加えて、この3ポイント以上、または2ポイント以上、または1ポイント以上の改善は、CR-PCSS及びPR-PCSSのいずれかまたは両方を用いて、処置後約6ヵ月目または約12ヵ月目に見られる場合がある。さらに、このような患者は、処置後約22日、43日、90日、または180日目に、CR-PCSS及びPR-PCSSの両方についてベースラインからの3ポイント以上、または2ポイント以上、または1ポイント以上の改善を有する場合がある。この改善は、処置後約15日、25日、35日、45日、55日、65日、75日、85日、または95日目に見られ得る。

【0123】

上記の処置方法は、約1～10回の処置セッション、約2～5回の処置セッション、または約3回の処置セッションを含んでもよい。各処置セッションは、薬学的製剤における唯一の活性成分としてのコラゲナーゼI及びIIの混合物を投与することを含んでもよい。コラゲナーゼI及びIIは、およそ1：1の比率または上述された他の比率で存在して

もよい。コラゲナーゼⅠ及びⅡの各々は、RP-HPLCによる測定で、少なくとも80%、またはRP-HPLCによる測定で、少なくとも85%、または少なくとも90%、または少なくとも95%、または少なくとも100%の面積純度を有し得る。代替的に、1回以上の処置セッション後71日目、6ヵ月目、または12ヵ月目に治療の実効性及びセルライト外観の改善を査定するために、本明細書で説明されている他のスケールがCR-PCSS及びPR-PCSSの代わりに用いられてもよい。

【0124】

このような処置は、統計的に有意なヒト患者集団、特に女性に対し実施されてもよく、このような患者は、CR-PCSS及びPR-PCSSスコアの両方において2ポイント以上と測定される統計的に有意な改善を実証する。このような改善を経験する患者のパーセンテージは、少なくとも10%、または少なくとも20%、または少なくとも25%、または少なくとも30%、または少なくとも35%、または少なくとも40%、または少なくとも45%、または少なくとも50%、または少なくとも55%、または少なくとも60%、または少なくとも65%、または少なくとも70%、または少なくとも75%、または少なくとも80%、または少なくとも85%、または少なくとも90%であってもよい。同様の改善のパーセンテージは、処置後71日目、または6ヵ月目、または12ヵ月目にCR-PCSS及びPR-PCSSの両方において1ポイント以上または3ポイント以上の改善を実証する患者においても見られ得る。また、当該処置は、GAIS、CSI、SR-CIS、SCTA、SGA-C、GAIS-C、S-GAIS、及びI-GAISのうちの1つ以上を利用して処置後71日目、6ヵ月目、または12ヵ月目に測定したときの患者集団においても、統計的に有意な改善を示す。

【0125】

別の実施形態において、患者は、CCHの注射(0.84mg/処置領域、受診1回当たり2つの処置領域)の3回までの処置受診を受け、各処置受診はおよそ21日ごとに生じる。各受診の間に、各患部(左及び右臀部)にわたって12回の注射がセルライトの凹みの中へと投与される。処置の初め及び終わりの両方において、2つの検証済みの写真数値化セルライト重症度スケール、例えば、CR-PCSS及びPR-PCSSを使用して、各患者及び臨床医により、セルライト重症度が査定される。プライマリーエンドポイントは、セルライト重症度の写真数値化スケール上で患者及び臨床医の両方によって独立的に報告される、少なくとも2レベルの複合改善を実証する複合応答者解析とする。キーとなるセカンダリーエンドポイントとしては、患者報告の査定において少なくとも1レベルまたは2レベルの改善を経験する対象のパーセンテージ、1レベルの複合改善を伴う対象のパーセンテージ、満足した対象のパーセンテージ、セルライトインパクトスケール、すなわち、自らのセルライトに関する患者の自己認知におけるベースラインからの変化、ならびに、グローバル美的改善スケール(GAIS)において少なくとも1レベルまたは2レベルの改善を伴う対象のパーセンテージが挙げられ得る。別の実施形態において、患者は、受診1回当たり1~4つの患部に処置を受ける。

【0126】

さらなる態様において、CR-PCSSが複数の臨床医により用いられる場合、臨床医の少なくとも40%は、患者のセルライトの領域に対し、患者がスクリーニングされたとき及び処置前1日目から同じセルライト重症度評定を与える。別の実施形態において、臨床医の少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、または100%は、患者のセルライトの領域に対し、患者がスクリーニングされたとき及び第1の処置セッションの直前(すなわち、処置前1日目)から同じセルライト重症度評定を与える。このような評定の一貫性は、スクリーニング、処置前1日目、処置後30日目、処置後60日目、処置後120日目、処置後180日目、及び処置後12ヵ月目からなる群より選択される時点でも見られる。複数の臨床医は、2~10名の臨床医を含んでもよい。さらに、CR-PCSS及びPR-PCSSは、セルライト領域のデジタル画像を閲覧することによるライブアセスメント、セルライト領域の写真を閲覧することによるライブアセスメント、及びセルライト領域の鏡像を閲覧することによるライブアセスメントのうちの1つ以上により

10

20

30

40

50

セルライト重症度を査定するために用いられてもよい。

【 0 1 2 7 】

一実施形態において、コラゲナーゼは、図 7 に図示されるように患部に注射される。注射の間隔は、約 0 . 1 c m ~ 約 1 5 c m、または約 1 c m ~ 約 1 0 c m、または約 0 . 5 c m ~ 約 2 c m で変動することができる。

【 0 1 2 8 】

さらに、ある特定の実施形態において、C R - P C S S と P R - P C S S との間の臨床医と対象との間の評定者間信頼性は、以下を含む場合がある。

・左臀部（鏡または写真）：I C C (C , 1) については約 0 . 2 ~ 約 0 . 8、I C C (A , 1) については約 0 . 2 ~ 約 0 . 8

・右臀部（鏡または写真）：I C C (C , 1) については約 0 . 2 ~ 約 0 . 8、I C C (A , 1) については約 0 . 2 ~ 約 0 . 8

・左大腿（鏡または写真）：I C C (C , 1) については約 0 . 3 ~ 約 0 . 9、I C C (A , 1) については約 0 . 1 ~ 約 0 . 8

・右大腿（鏡または写真）：I C C (C , 1) については約 0 . 3 ~ 約 0 . 9、I C C (A , 1) については約 0 . 2 ~ 約 0 . 3

【 0 1 2 9 】

他の実施形態、C R - P C S S を使用した評定者内信頼性において、臨床医は、臀部の評定に対する時間の約 4 0 % ~ 約 9 0 % が自らと一致した。大腿の評定については、臨床医は時間の約 4 0 % ~ 約 9 0 % が一致した。左及び右臀部に対する評定者間 I C C は約 0 . 6 ~ 0 . 9 5 (I C C (A , 1)) の範囲であり、9 5 % C I は約 0 . 6 ~ 0 . 9 5 である。大腿領域については、I C C は約 0 . 6 ~ 0 . 9 5 の範囲 (I C C (A , 1)) であり、9 5 % C I は約 0 . 6 ~ 0 . 9 5 である。

【 0 1 3 0 】

C R - P C S S 評定者間信頼性は、大腿及び臀部領域の両方について臨床医の約 6 0 % ~ 9 5 % の一致を示している。I C C は、約 0 . 5 ~ 約 0 . 9 の範囲 (I C C (A , 1)) であり得る。

【 0 1 3 1 】

別の態様では、処置方法は、2 レベルの複合応答者 (P R - P C S S 及び C R - P C S S の両方において少なくとも 2 レベルのセルライトの重症度の改善を有した患者) における効果の持続性を評価し、6 ヶ月目及び 1 2 ヶ月目における効果の持続性を実証する統計的に有意な数字をもたらした。ある特定の実施形態では、患者の少なくとも約 3 0 %、または 3 5 %、または 4 0 %、または 4 5 %、または 5 0 %、または 5 5 %、または 6 0 %、または 6 5 %、または 7 0 %、または 7 5 %、または 8 0 %、または 8 5 %、または 9 0 %、または 9 5 %、または 1 0 0 % がこのような持続性を実証した。

【 0 1 3 2 】

H . 実施例

以下の実施例は、本開示のある特定の実施形態を実証するために含まれている。ただし、当業者は、本開示に照らして、開示されている特定の実施形態に変更がなされる可能性があり、それでもなお本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、類似のまたは同様の結果が得られることを理解するはずである。したがって、記載される全ての事項は例示として解釈されるべきであり、限定的な意味で解釈されるべきではない。

【 0 1 3 3 】

実施例 1 E F P の処置用の C C H の有効性及び安全性

セルライトの処置のための C C H のフェーズ 2 a 臨床試験において、出願人は、C C H (X I A F L E X (登録商標) の 3 回の用量 (低用量 (0 . 0 6 m g)、中用量 (0 . 4 8 m g)、及び高用量 (0 . 8 4 m g)) が、研究者の試験エンドポイントと、セルライトにおける使用に適応させたグローバル美的改善スケール (G A I S) 上の患者スコアとで測定されるように、セルライトの外観に改善を示すことを実証した。中用量群及び高用量群は、G A I S スコアにより測定されるように、統計的に有意なセルライトの外観の改

10

20

30

40

50

善を実証し、両方のエンドポイントに対してプラセボと比較して p 値 < 0.05 であった。中用量群及び高用量群において、患者の 68 パーセントが、処置の結果に「満足」または「非常に満足」と報告しており、これに対してランダムにプラセボにされた患者ではわずか 34 パーセントにとどまった。CCH は、全ての用量群に良好な耐性を示し、ほとんどの有害事象 (AE) は軽度～中等度で、主に局所注射領域に限定された。

【0134】

次に、出願人はフェーズ 2b 臨床試験を実施し、中等度～重度のセルライトを有する米国内の 18 歳以上の女性 375 名を登録した。各対象は、3 回までの CCH (0.84 mg / セッション) またはプラセボの処置セッションを受け、各処置セッションはおおよそ 21 日の間隔で生じた。処置四半部 (左もしくは右臀部、または左もしくは右後外側大腿) 全体にわたって各セッションの間に 12 回の注射をセルライトの凹みに投与した。研究機関の初め及び終わり (最後の処置から 28 日後) の両方に、各患者及び臨床医により、2 つの写真数値化セルライト重症度スケール、すなわち上記の PR-PCSS 及び CR-PCSS を使用してセルライト重症度を査定した。患者の人口統計学的特徴及びその他の情報には、以下が含まれた。

左もしくは右の臀部または後外側大腿上の中等度または重度の EFP

- ・ 1 つ以上の四半部における CR-PCSS スコア及び PR-PCSS スコアが 3 ~ 4、かつ Hexsel CSS 合計スコアが 13 以下

ケロイド状瘢痕の病歴も異常な創傷治癒の病歴もない

処置対象の領域内に活性の皮膚変質 (例えば、発疹、湿疹、皮膚癌) がない

過去 12 カ月の間、選択された身体の側面に脂肪吸引術を行っていない

選択された処置四半部に以下のいずれも行っていない

- ・ 過去 12 カ月の間の注射 (例えば、メソセラピー)、レーザー治療、または手術
- ・ 過去 6 カ月の間のエンダモロジー
- ・ 過去 3 カ月の間のマッサージ治療
- ・ 過去 2 カ月の間の EFP 用クリーム

【0135】

より具体的には、患者集団及び人口統計学的特徴は以下の通りであった：登録患者 375 名 (平均年齢 46.5 歳；86.4% が白人)。

【表 23】

集団	CCH 0.84 mg	プラセボ
ITT (安全性)、*n	189	186
nITT、†n	177	184
パラメーター (ITT 集団)		
平均年齢 (歳) (範囲)	47.2 (18~69)	45.8 (19~70)
人種、n (%)		
白人	167 (88.4)	157 (84.4)
黒人	15 (7.9)	26 (14.0)
その他	7 (3.7)	3 (1.6)
BMI カテゴリー、n (%)		
低体重 (18.5kg/m ² 未満)	2 (1.0)	1 (0.5)
正常 (18.5~25kg/m ² 未満)	51 (27.0)	50 (26.9)
過体重 (25~30kg/m ² 未満)	68 (36.0)	72 (38.7)
肥満 (30kg/m ² 以上)	68 (36.0)	63 (33.9)

*ランダムに割り当てられ、1 回以上の治験薬注射を受けた全ての患者。

† 1 以上の注射後 CR-PCSS 及び PR-PCSS スコアを有した ITT 集団内の全ての患者。BMI=体格指数；CCH=コラゲナーゼ *Clostridium histolyticum*；ITT=治療意図；mITT=修正治療意図。

【0136】

フェーズ2b試験は、ランダム化二重盲検プラセボ対照とした。プライマリーエンドポイントは、臨床医報告（CR-PCSS）におけるベースラインからの2ポイントの重症度の改善と、患者報告（PR-PCSS）における2ポイントの改善とを有する対象として定義される、複合応答者の71日目における割合とした。追加的なエンドポイントとしては、1ポイントの複合応答者、CR-PCSS及びPR-PCSS上での1ポイント及び2ポイントの改善を有する応答者のパーセンテージ、グローバル美的改善スケール（GAIS）を使用する患者及び臨床医による改善の査定、対象の満足度、ならびにHexselセルライト重症度スケールにおける変化が挙げられる。右または左の臀部または後外側大腿の少なくとも1つの四半部上に中等度～重度の浮腫性線維硬化性皮下脂肪組織異常を伴う成人女性を含めた。四半部は、患者が2つ以上の適格な四半部を有した場合、ランダムに割り当てた。患者をランダムに1:1に分け、プラセボまたはコラゲナーゼClostridium histolyticum（EN3835またはXIAFLEX（登録商標）0.84mgを、選択された四半部内の凹みへと注射した。患者は、3回までの処置セッションを受けることができた。各処置セッションは、選択された四半部内のXIAFLEX（登録商標）の注射（0.3mL）12回を含んだ。各セッションは、およそ21日間隔を空けた。図8は、研究設計の概略図である。

10

【0137】

プライマリーエンドポイントは、複合応答者（臨床医報告による写真数値化セルライト重症度スケール及び患者報告による写真数値化セルライト重症度スケールスコアの両方に対するベースラインからの2ポイント以上の改善を伴う個体として定義される）の71日目におけるパーセンテージとした。

20

【0138】

セカンダリーエンドポイントは、複合応答者（臨床医報告による写真数値化セルライト重症度スケール及び患者報告による写真数値化セルライト重症度スケールスコアの両方に対するベースラインからの1ポイント以上の改善を伴う個体として定義される）の71日目におけるパーセンテージとした。

【0139】

研究者-グローバル美的改善スケール及び対象-グローバル美的改善スケールならびにHexselセルライト重症度スケールを71日目に査定した。

【0140】

スクリーニングした患者489名のうち、189名にコラゲナーゼClostridium histolyticum（CCH）0.84mgを投与し、また186名にプラセボを投与するようにランダムに割り当て、かつ少なくとも1回の注射を行った（安全性及び治療意図（ITT）集団）。

30

【0141】

プライマリーエンドポイント（すなわち、臨床医報告による写真数値化セルライト重症度スケール[CR-PCSS]及び患者報告による写真数値化セルライト重症度スケールスコア[PR-PCSS]スコアにおいてベースラインから2ポイント以上の改善を有した患者のパーセンテージ）をITT集団で評価した。

【0142】

全ての副次的有効解析を、修正治療意図集団（すなわち、ランダムに割り当てられ、少なくとも1回の注射を受け、少なくとも1つの注射後のCR-PCSS及びPR-PCSSスコアを有した患者）で実施した。

40

【0143】

ITT集団では、平均患者年齢、人種、及び体格指数カテゴリーは、CCH集団及びプラセボ集団内において類似していた。治療意図集団においては、以下の結果が得られた。

71日目に、プラセボと比較して、統計的により高いパーセンテージのコラゲナーゼClostridium histolyticum（CCH）を受けた患者が、臨床医報告及び患者報告の両方による写真数値化セルライト重症度スケールにおいて2ポイント以上の改善を有した（プライマリーエンドポイント； $P < 0.001$ ）。

50

71日目に、プラセボと比較して、統計的により高いパーセンテージのCCHを受けた患者が、臨床医報告及び患者報告の両方による写真数値化セルライト重症度スケールにおいて1ポイント以上の改善を有した（セカンダリーエンドポイント； $P < 0.001$ ）。

71日目に、プラセボに対してコラゲナーゼ *Clotridium histolyticum* を用いて、様々な研究者及び患者のスケールにおける統計的に有意なより高い改善が観察された（全てについて $P < 0.001$ ）。

プラセボ投与患者（26.9%）よりも高いパーセンテージのコラゲナーゼ *Clotridium histolyticum*（CCH）を受けた患者（82.0%）が、処置により発現した有害事象（AE）を報告したが、CCH群におけるほとんどのAEは強度において軽度であった（65.7% [468/712]；強度データは示されない）。10

AEのおよそ4%のみが、患者がCCH処置を中止する原因となった。

処置関連AEは、CCH群における患者の81.5%、プラセボ群における患者の18.3%で生じた。

両群において最も一般的な処置関連AEは、注射部位の内出血（CCH、75.1%；プラセボ、12.9%）及び注射部位の痛み（CCH、59.3%；プラセボ、5.4%）であった。

CCHによる処置は、プラセボに対して、EFP外観における臨床医及び患者の評定を顕著に改善した。

キーとなるフェーズ2b試験結果には、さらに以下の内容が含まれた。

CCHを受けた対象は、セルライトの外観に対する複合的な研究者及び患者の査定のプライマリーエンドポイントにおいて、CR-PCSSスコア及びPR-PCSSスコアの両方における2ポイントの改善によって測定されるように、極めて統計的に有意な改善を実証した（プラセボに対し p 値 < 0.001 ）。20

CCHを受けた対象は、セルライトの外観に対する複合的な研究者及び患者の査定において、CR-PCSSスコア及びPR-PCSSスコアの両方における1ポイントの改善によって測定されるように、極めて統計的に有意な改善を実証した（プラセボに対し p 値 < 0.001 ）。

プラセボ対象と比較して、極めて有意な割合のCCH対象が、セルライト処置について「満足」または「非常に満足」と報告した（ p 値 < 0.001 ）。

プラセボ対象と比較して、極めて有意な割合のCCH対象は、対象及び研究者によって査定されるように、セルライト領域の全般的な外観において「改善」または「大きく改善」または「非常に大きく改善」と報告された（ p 値 < 0.001 ）。30

CCHは、全ての用量群に良好な耐性を示し、ほとんどの有害事象（AE）は軽度～中等度で、主に局所注射領域に限定された；全ての関連AEのうち、CCH群では92パーセントが軽度～中等度であり、これに対しプラセボ群では96パーセントであった；最も一般的なAEは予想されたものであり、注射部位の内出血（およそ75パーセント）及び注射部位の痛み（およそ59パーセント）が含まれた。

図6A及び図6Bは、それぞれCCHまたはプラセボで処置された患者2名の臀部における処置前及び処置後のセルライトを示す一連の写真であり、それぞれCR-PCSS及びPR-PCSS評定において2ポイントの改善の応答を有し、または評定における変化を有しなかった。40

図9は、プライマリーエンドポイント及びセカンダリーエンドポイントのCCH治療またはプラセボ後71日目にける複合応答を報告するグラフである。

図10A及び図10Bは、CCHで処置され、ベースライン査定からの2ポイントの複合応答を示す患者の臀部における処置前及び処置後のセルライトを示す一連の写真である。

図11A及び図11Bは、CCHで処置され、ベースライン査定からの1ポイントの複合応答を示す患者の臀部における処置前及び処置後のセルライトを示す一連の写真である。

図12A及び図12Bは、CCHで処置され、PR-PCSSに基づいた1ポイント

の応答を示す患者の臀部における処置前及び処置後のセルライトを示す一連の写真である。

図 1 3 A 及び図 1 3 B は、プラセボで処置され、C R - P C S S スコアまたは P R - P C S S スコアの変化を示さなかった患者の臀部における処置前及び処置後のセルライトを示す一連の写真である。

全体的に見て、C C H 処置は概して良好な耐性を示した。

- ・ A E に起因した患者の中止の比率は低かった (3 . 7 %) 。
- ・ E F P (セルライト) 向けの C C H のさらなる臨床的評価が求められる。

【 0 1 4 4 】

その他の有効性尺度及び安全性プロファイルにおけるさらなる詳細を、次の表に示す。

【表 2 4 】

その他の有効性尺度*

パラメーター	CCH 0.84 mg (n=177)	プラセボ (n=184)	P 値
71 日目にベースラインからの 1 レベル以上の改善を伴う患者、n (%)			
CR-PCSS	96 (54.2)	53 (28.8)	<0.001
PR-PCSS	128 (72.3)	95 (51.6)	<0.001
I-GAIS	110 (62.9)	60 (32.8)	<0.001
S-GAIS	128 (73.1)	80 (43.7)	<0.001
71 日目における平均変化 (SD)			
Hexsel CSS	-1.7 (2.2)	-0.9 (2.0)	<0.001

*LOCF 解析を使用した mITT 集団

CCH=コラゲナーゼ Clostridium histolyticum; CSS=セルライト重症度スケール; I-GAIS=研究者-グローバル美的改善スケール; LOCF=最終観測値代入法 (last observation carried forward); mITT=修正治療意図; S-GAIS=対象-グローバル美的改善スケール。

【表 2 5 】

安全性プロファイル

A E を伴う患者、n (%)	CCH 0.84 mg (n=189)	プラセボ (n=186)
あらゆる A E	183 (81.0)	33 (17.7)
あらゆる処置関連 A E	154 (81.5)	34 (18.3)
処置関連 A E (いずれかの群において > 5 %)		
注射部位の内出血	142 (75.1)	23 (12.4)
注射部位の痛み	112 (59.3)	10 (5.4)
注射部位の小結節	27 (14.3)	0
注射部位のそう痒	21 (11.1)	1 (0.5)
注射部位の腫脹	14 (7.4)	1 (0.5)
注射部位の腫瘍	11 (5.8)	0
注射部位の塊	10 (5.3)	1 (0.5)
A E に起因した中止	7 (3.7)	1 (0.5)

CCH 群における A E のほとんど (92.3%) は、強度において軽度または中等度であった。

CCH=コラゲナーゼ Clostridium histolyticum; AE=処置により発現した有害事象。

【 0 1 4 5 】

フェーズ 2 b 研究の結果は、処置 (およそ 2 1 日間隔を空けた 3 回の受診) が、2 レベルの複合応答者解析のプライマリーエンドポイントによって査定されるように、処置領域のセルライト重症度を改善することを実証するものであり、臀部及び大腿に対する患者 P R - P C S S 及び臨床医 C R - P C S S の両方においてセルライト外観の 2 レベル以上の改善に基づいた応答者の割合は、E N 3 8 3 5 0 . 8 4 m g を受けた対象では統計的に有意に高く (1 0 . 6 % ; P < 0 . 0 0 1) (プラセボを受けた対象 (1 . 6 %) との比

較で)、E N 3 8 3 5 処置対象の P R - P C S S における 1 レベル (以上) の応答者 (7 2 . 3 %) は、プラセボ群における 1 レベルの応答者 (5 1 . 6 %) よりも有意に多く ($p < 0 . 0 0 1$)、対象 S - G A I S に基づいたセルライトの外観の統計的に有意な ($p < 0 . 0 0 1$) 改善が、プラセボ群 (4 4 . 0 %) と比較して、E N 3 8 3 5 0 . 8 4 m g 群において観察され (7 3 . 1 %)、E N 3 8 3 5 0 . 8 4 m g 群における 6 2 . 9 % の対象が、自らのセルライト処置の結果に満足または非常に満足しており、これに対しプラセボ群ではわずか 3 5 . 9 % にとどまった ($p < 0 . 0 0 1$)。臀部を処置した対象 ($n = 1 8 7$) において、2 レベルの複合応答者の割合は、プラセボ投与対象と比較して、E N 3 8 3 5 0 . 8 4 m g 投与対象において統計的に有意により高く、E N 3 8 3 5 処置対象の P R - P C S S における 1 レベル (以上) の応答者は、プラセボ群における 1 レベルの応答者よりも有意に多かった。

10

【 0 1 4 6 】

C R - P C S S 及び P R - P C S S の信頼性及び妥当性についての追加的なエビデンスを統計学的に解析し、それにより C R - P C S S 及び P R - P C S S の信頼性及び妥当性が支持された。より詳細には、右臀部と左臀部との間の一致は、両方のスケールが非常に高レベルの一致をもたらすために使用できることを示しており、臨床医の結果はより高い (すなわち、P R - P C S S を使用する患者よりも約 5 %、1 0 %、1 5 %、2 0 %、3 0 % 高い) 一致を示している。臨床医は、評価における良好な評価者間信頼性を示した。これらの結果は、セルライトを処置するためのエンドポイントとしての C R - P C S S 及び C R - P C S S 装置の使用を支持するものである。

20

【 0 1 4 7 】

さらに、図 1 4 及び図 1 5 は、7 1 日目において C R - P C S S 上で - 3、- 2、- 1 (それぞれ、3 レベル、2 レベル、または 1 レベルのセルライト重症度低下) の変化を達成する可能性は、E N 3 8 3 5 処置対象の方がプラセボ処置患者よりも高いことを示している。積極的な処置は、変化スコアの全てのレベルにわたる、より高いパーセンテージの E N 3 8 3 5 の臨床的実効性を提供する患者をもたらす。同様に、図 1 6 及び図 1 7 は、7 1 日目において P R - P C S S 上で - 3、- 2、- 1 (それぞれ、3 レベル、2 レベル、または 1 レベルのセルライト重症度低下) の変化を達成する可能性は、E N 3 8 3 5 処置対象の方がプラセボ処置患者よりも高いことを示している。積極的な処置は、変化スコアの全てのレベルにわたる、E N 3 8 3 5 の臨床的実効性を提供する患者のより高いパーセンテージをもたらす。

30

【 0 1 4 8 】

また、本研究は、E N 3 8 3 5 が、E N 3 8 3 5 関連の重篤な有害事象 (S A E) を伴わずに、良好な耐性を示すことも実証した。成人女性 4 3 5 名に E N 3 8 3 5 の皮下注射を受けた合計 4 つの研究 (1 つのパイロット研究、2 つのフェーズ 1 研究、及び 2 つのフェーズ 2 研究) からの安全性結果は、処置により発現した有害事象 (T E A E) の過半数が、一過性であり、重篤ではなく、強度が軽度または中等度であり、E N 3 8 3 5 の局所投与に関するものであることを示している。3 回の E N 3 8 3 5 処置受診後の免疫原性プロファイルは、E N 3 8 3 5 処置対象の 9 0 % 超がコラゲナーゼ I 及び / またはコラゲナーゼ I I 抗体に対し血液反応陽性だったことを示しているが、この E N 3 8 3 5 のプロファイルは、デュピュイトラン拘縮及びペロニー病のプログラムで観察されたものと類似している。

40

【 0 1 4 9 】

実施例 2 臨床医報告及び患者報告によるセルライト重症度スケールと既存のセルライト重症度測定用スケールとの比較

H e x s e l セルライト重症度スケール (C S S) は、セルライト重症度を測定するための現在の評価ツールである。H e x s e l C S S は、セルライトの 5 ドメイン (明らかな窪みの数、窪みの深さ、形態学的な皮膚表面の変質、皮膚の弛緩、皮膚のしまりのなさ、または下垂、ならびに N u r n b e r g e r 及び M u l l e r の分類) の各々を「 0 」 (変質なし) から「 3 」 (最も重度) まで評定する。

50

【0150】

フェーズ2試験において、浮腫性線維硬化性皮下脂肪組織異常（セルライト）を伴う成人女性は、PR-PCSSを使用して、スクリーニング時に臀部及び後外側大腿の4つの解剖学的四半部を評定した。臨床医は、同じ4つの四半部を査定し、CR-PCSS及びHexsel CSSを使用してセルライト重症度を報告した。スクリーニング時及び1日目に中等度または重度のセルライト（すなわち、3または4のCR-PCSSスコア、3または4のPR-PCSSスコア、及び13以下のHexsel CSSスコア）を伴う1つ以上の四半部を有した患者を、1つのセルライト四半部内に薬理的処置またはプラセボを受けるようにランダムに割り当てた。CR-PCSS、PR-PCSS、及びHexsel CSSを、スクリーニング時及び1日、22日、43日、ならびに71日目に完了した。3（「非常に大きく改善」）から-3（「非常に大きく悪化」）までの患者評定によるセルライトの改善を査定する対象グローバル美的改善スケール（S-GAIS）を、71日目に完了した。スピアマンの順位相関係数を使用して、CR-PCSSとHexsel CSSとの間、CR-PCSSとPR-PCSSとの間、及び1日目から71日目までのPR-PCSSにおける平均変化と71日目におけるS-GAISスコアとの間の一致を評価した。

10

【0151】

合計375名の患者は処置のためにランダム化され、1回以上の処置セッションを受けた（治療意図集団 [ITT]）。スクリーニング時におけるCR-PCSS、PR-PCSS、及びHexsel CSS上の評定（N = 1500）を相関の算出に含めた。CR-PCSSスコアはHexsel CSS合計スコアと全体において（ $P < 0.001$ ）、ならびに大腿（ $P < 0.001$ ）及び臀部（ $P < 0.001$ ）において、有意に相関した。臨床医及び患者の評定スケール（CR-PCSS及びPR-PCSS）間でも、有意な相関が、全体において（ $P < 0.001$ ）、及び各ターゲット領域内で（両方について $P < 0.001$ ）観察された。修正ITT集団（注射後に1回以上のCR-PCSS及びPR-PCSS査定を有するITT内の患者、 $n = 352$ ）内の患者では、PR-PCSSスコアにおける平均変化がS-GAIS上の美的変化の評定と相関した（ $P < 0.001$ ）。

20

【0152】

出願人の調査結果に基づけば、CR-PCSSは、医師にとっては、セルライトを評価するより簡単な方法である（すなわち、5ドメインのHexselスケールより単一の項目）。CR-PCSSとHexsel CSS合計スコアとの間、及びPR-PCSSとS-GAISとの間の正の相関は、標準的なスケール（Hexsel CSS及びS-GAIS）という観点においてCR-PCSS及びPR-PCSSの妥当性を支持するものである。PR-PCSSがCR-PCSSと相関した（ $P < 0.001$ ）ことは、2つのスケールが疾患状態を同様に評価すること（すなわち、セルライト重症度の静的な評価）を示している。

30

【0153】

実施例3 セルライト重症度の査定：新規の臨床医報告及び患者報告による写真数値化スケール間の試験 - 再試験信頼性及びコンコーダンス

40

背景：臨床医報告による写真数値化セルライト重症度スケール（CR-PCSS）及び患者報告による写真数値化セルライト重症度スケール（PR-PCSS）は、セルライト重症度の信頼できる効率的な査定を可能にするためのツールである。この非介入研究の目的は、臨床医により査定される、その場にいる（「直接診察を受ける」）患者におけるCR-PCSSの評定者内及び評定者間信頼性と、そのPR-PCSSとのコンコーダンスとを評価することであった。

【0154】

方法：CR-PCSS及びPR-PCSSは、5ポイントの写真数値化スケールであり、このスケールは、評価対象領域：左もしくは右臀部（臀部スケール）、または左もしくは右後外側大腿（大腿スケール）上にある凹みの数及び深さに従ってセルライト重症度の

50

昇順でランク付けされ、対応するラベル（0 = なし、1 = ほとんどなし、2 = 軽度、3 = 中等度、4 = 重度）及びテキスト記述語を伴った5点の写真を含む。CR - PCSSの試験 - 再試験信頼性をベースライン及び2日目において評価した。臨床医が記憶に依存するのを最小限に抑えるため、2日目に患者の順序を変更し、臨床医に対し、視覚または音声の手がかりも患者への接触も容認しなかった。CR - PCSSの臨床医査定に含まれる同じ患者は、PR - PCSSを使用してセルライト重症度を自己評定した。ベースラインに写真または鏡の一方を使用し、14日後にもう一方を使用した。方法の順序はランダムに割り当てた。評定者内及び評定者間（CR - PCSS）信頼性は、一致に対するクラス内相関係数（ICC）を使用して推定し、対応する95%信頼区間（CI）を算出した。CR - PCSS評定とPR - PCSS評定とのコンコダンスを、ベースラインにおける左または右臀部及び左または右大腿に対し算出した。

10

【0155】

結果：CR - PCSS評定者として含まれる6名の臨床医は、大部分が男性（ $n = 5$ ；83.3%）であり、平均で21.3年間（4～54年の範囲）医療に従事しており、形成外科（ $n = 3$ ；50%）または皮膚科（ $n = 3$ ；50%）を専門としていた。75名の患者は、平均年齢が44.8歳（18～71歳の範囲）であり、ほとんどが白人（ $n = 52$ ；69.3%）であり、大部分（ $n = 57$ ；76%）が大腿及び臀部にセルライトを有すると自己識別していた。左及び右臀部の両方におけるベースラインと2日目との間のCR - PCSSの臨床医評定者内信頼性の全体平均（95% CI）ICC点推定値は、0.81（0.73, 0.90）及び0.81（0.72, 0.90）であり、左及び右大腿においては、0.78（0.67, 0.90）及び0.79（0.67, 0.90）であり、四半部にわたるICCの信頼性を示す。ベースラインにおいて、左及び右臀部における臨床医評定者間信頼性の全体平均（95% CI）ICC点推定値は、0.76（0.69, 0.83）及び0.76（0.68, 0.82）であり、左及び右大腿においては、0.74（0.67, 0.81）及び0.75（0.68, 0.82）であった。CR - PCSSに対する評定者内及び評定者間信頼性は、全領域について許容される範囲内にあるとみなされ、95% CIの下限推定値は0.70付近またはそれ以上であり、また上限推定値はおよそ0.90であった。ベースラインにおいて、左及び右臀部におけるCR - PCSSとPR - PCSSとの間（方法間）のコンコダンス（ICC [95% CI]）は、0.51（0.32, 0.66）及び0.56（0.38, 0.70）であり、左及び右大腿においては、0.61（0.44, 0.73）及び0.67（0.53, 0.78）であった。

20

30

【0156】

結論：CR - PCSSは、臀部及び大腿のセルライト重症度を評価するための信頼できるツールであり、PR - PCSSと十分に相関する。

【0157】

実施例4 浮腫性線維硬化性皮下脂肪組織異常の処置におけるEN3835のフェーズ3ランダム化二重盲検プラセボ対照試験

2つのフェーズ3ランダム化二重盲検プラセボ対照試験を実施して、各試験において成人女性約420名でEFPの処置におけるEN3835の有効性及び安全性を査定する。対象は、本研究に登録する前の14日以内に研究適格性のスクリーニングを受ける。患者報告による写真数値化セルライト重症度スケール（PR - PCSS）を使用する対象及び臨床医報告による写真数値化セルライト重症度スケール（CR - PCSS）を使用する研究者により、中等度または重度レベルのセルライトを伴うと独立的に査定された2つの処置領域（両側の臀部）（四半部とも呼ばれる）を有する対象が、適格となる。臀部の適格性を1日目に確認する。ひとたび臀部の適格性を確認したら、治験実施医療機関内で対象をランダムに1:1の比率で処置群（片側臀部当たりEN3835 0.84 mgまたはプラセボ）に割り当てる。各対象は、21日の間隔を空けた3回（すなわち、1日目、22日目、及び43日目）までの処置受診（セッション）から構成される処置クールを受ける。各処置受診は、2つの臀部の各々において12回の注射（注射1回当たり0.3 mL

40

50

の E N 3 8 3 5 0 . 0 7 m g / 注射、またはプラセボ；片側臀部当たり 3 . 6 m L 中 0 . 8 4 m g) からなり、総量は 7 . 2 m L (1 . 6 8 m g) である。

【表 2 6】

表 2: 研究処置群					
各注射当たりの用量 ^a /対象の数	各注射当たりの注射量	各処置受診における注射回数	各処置受診における用量(mg)	各処置受診当たりの注射量(mL)	累積 EFP 用量
EN3835 0.07mg/N=210	0.3mL	片側臀部当たり 12 回 ×臀部数 2=注射 24 回	片側臀部当たり 0.84mg ×臀部数 2=1.68mg (片側臀部当たり注射 12 回 ×0.07mg/注射 ×臀部数 2)	片側臀部当たり 3.6mL ×臀部数 2=7.2mL (注射 24 回 ×0.3mL)	5.04mg (処置受診 3 回 ×片側臀部当たり 0.84mg×臀部数 2)
プラセボ /N=210	0.3mL	片側臀部当たり 12 回 ×臀部数 2=注射 24 回	-	片側臀部当たり 3.6mL ×臀部数 2=7.2mL (注射 24 回 ×0.3mL)	-

^a。治験薬の各注射は 0.3mL であり 3 つの 0.1mL アリコートとして投与される。

【 0 1 5 8】

対象、研究者、現場担当者、及び E n d o の担当者は、ターゲット及び非ターゲットの臀部の識別を知らせない。

【 0 1 5 9】

7 1 日目 (研究終了 / 早期中止時) に、各臀部の写真を撮影し、対象が P R - P C S S を使用してこれを評価する。研究者は、C R - P C S S を使用して各臀部のライブアセスメントを行う。対象及び研究者による全般的査定評価を完了する。

【 0 1 6 0】

選択基準には以下が含まれる。

- 1 . 自由意志でインフォームド・コンセント契約書に署名し日付を記入すること
- 2 . 1 8 歳以上の女性であること
- 3 . スクリーニング受診時に 2 つの両側の臀部を有し、各臀部が以下を有すること：
 - a . 対象 (P R - P C S S) により 3 または 4 (中等度または重度) と報告されるスコア、及び
 - b . 研究者 (C R - P C S S) により 3 または 4 (中等度または重度) と報告されるスコア
- 4 . 1 日目の受診時に 2 つの両側の臀部を有し、各臀部が以下を有すること：
 - a . 対象 (P R - P C S S) により 3 または 4 (中等度または重度) と報告されるスコア、及び
 - b . 研究者 (C R - P C S S) により 3 または 4 (中等度または重度) と報告されるスコア

【 0 1 6 1】

片側臀部当たり E N 3 8 3 5 の 0 . 8 4 m g の用量を 1 2 回の皮下注射 (0 . 3 m L の注射を注射 1 回当たり 3 つの 0 . 1 m L アリコートとして投与) として 2 つの臀部の各々に投与し、総用量を 1 . 6 8 m g 、総量を 7 . 2 m L (片側臀部当たり 3 . 6 m L) とする。注射の総回数は、処置受診 1 回当たり 2 つの臀部へと 2 4 回の注射となる。2 1 日の間隔で 3 回の処置受診があり、すなわち、1 日目、2 2 日目、及び 4 3 日目に処置を投与する。

【 0 1 6 2】

治験薬は皮下に注射する。図 7 に示されているように、各注射部位に、3 つの 0 . 1 m L アリコートとして投与される治験薬の単回皮膚注射を位置 A、B、及び C に投与する (総注射量を 0 . 3 m L とする)。各処置受診の間、注射器 8 本 (片側臀部当たり注射器 4

本)を投与のために用意する。各注射器は、0.9 mLの治験薬を収容する(すなわち、各注射器で3回注射する)。各処置受診の間、2つの臀部の各臀部内に注射1回当たり0.3 mLの皮膚注射12回を投与する。

【0163】

図7に図示されているように、各注射部位における薬物投与は以下のようになる。

【0164】

針先端位置A：針を、注射部位の皮膚表面に対し垂直に90°の角度で位置決めし、注射器のプランジャーを優しく押すことにより、1回分の0.1 mLアリコートの治験薬を注射する。

【0165】

針先端位置B：針をわずかに引き出し(ただし、注射部位からあまり外れない程度に)、およそ45°(ただし45°以下)垂直から外れた凹みの長軸の上方に再位置決めし、注射器のプランジャーを優しく押すことにより、1回分の0.1 mLアリコートの治験薬を注射する。

【0166】

針先端位置C：針をわずかに引き出し(ただし、注射部位からあまり外れない程度に)、およそ45°(ただし45°以下)垂直から外れた凹みの長軸の下方に再位置決めし、注射器のプランジャーを優しく押すことにより、1回分の0.1 mLアリコートの治験薬を注射する。

【0167】

各処置受診の間、2つの処置される臀部の各臀部内に0.3 mLの皮膚注射12回を投与する。注射払い出しポイントA、B、及びCを含む平面は、皮膚に対し垂直となるべきであり、また凹みが細長いトラフ様の凹みである場合は、凹みの長軸に対し垂直となるべきである。対象は、処置後少なくとも5分間は腹臥位のままでいる。処置受診1、2、及び3の間、処置した凹みの総数及び投与した注射の総回数を記録する。

【0168】

研究の期間は、およそ84日(スクリーニングフェーズを含む)とする。研究のスクリーニングフェーズは、14日までとする。

【0169】

以下の評価基準に従って有効性を評価する。

i. ターゲット臀部のデジタル画像を閲覧しながらPR-PCSSを使用する対象：ターゲット臀部に対する0(セルライトなし)から4(重度のセルライト)までの範囲の5レベルのスケール(1日目(ベースライン)ならびに22、43、及び71日目)

ii. 非ターゲット臀部のデジタル画像を閲覧しながらPR-PCSSを使用する対象：非ターゲット臀部に対する0(セルライトなし)から4(重度のセルライト)までの範囲の5レベルのスケール(1日目(ベースライン)ならびに22、43、及び71日目)

iii. ライブアセスメントによりCR-PCSSを使用する研究者：ターゲット臀部に対する0(セルライトなし)から4(重度のセルライト)までの範囲の5レベルのスケール(1日目(ベースライン)ならびに22、43、及び71日目)

iv. ライブアセスメントによりCR-PCSSを使用する研究者：ターゲット臀部に対する0(セルライトなし)から4(重度のセルライト)までの範囲の5レベルのスケール(1日目(ベースライン)ならびに22、43、及び71日目)

v. ライブアセスメントによりCR-PCSSを使用する研究者：非ターゲット臀部に対する0(セルライトなし)から4(重度のセルライト)までの範囲の5レベルのスケール(1日目(ベースライン)ならびに22、43、及び71日目)

vi. 研究者グローバル美的改善スケール(I-GAIS)：ターゲット臀部に対する3(非常に大きく改善)から-3(非常に大きく悪化)までの範囲の7レベルのスケール(22、43、及び71日目)

vii. 研究者グローバル美的改善スケール(I-GAIS)：非ターゲット臀部に対する3(非常に大きく改善)から-3(非常に大きく悪化)までの範囲の7レベルのスケ

10

20

30

40

50

ール（２２、４３、及び７１日目）

v i i i . 対象グローバル美的改善スケール（Ｓ－ＧＡＩＳ）：ターゲット臀部に対する３（非常に大きく改善）から－３（非常に大きく悪化）までの範囲の７レベルのスケール（２２、４３、及び７１日目）

i x . 対象グローバル美的改善スケール（Ｓ－ＧＡＩＳ）：非ターゲット臀部に対する３（非常に大きく改善）から－３（非常に大きく悪化）までの範囲の７レベルのスケール（２２、４３、及び７１日目）

x . 患者報告によるセルライト効果スケール（ＰＲ－ＣＩＳ）：０（全く当てはまらない）から１０（極めて当てはまる）までの範囲の数値的評価スケール（ＮＲＳ）からなる各質問に対する応答を伴う６つの質問

x i . 対象自己評価スケール（ＳＳＲＳ）：０（極めて不満）から６（極めて満足）までの範囲の７レベルのスケール（１日目（ベースライン）及び７１日目）

x i i . 対象セルライト処置満足度査定：ターゲット臀部及び非ターゲット臀部の両方に対する２（非常に満足）から－２（非常に不満）の範囲の５レベルのスケール（７１日目）

【０１７０】

プライマリーエンドポイントは、７１日目における２レベルの複合応答者の割合とし、当該応答者は、以下を伴う対象として定義される。

i . ターゲット臀部に対し研究者によってその場で査定される、ＣＲ－ＰＣＳＳにおけるベースライン（１日目の受診）からの少なくとも２レベルの重症度の改善、及び

i i . ターゲット臀部のデジタル画像を閲覧しながら対象によって査定される、ＰＲ－ＰＣＳＳにおけるベースラインからの少なくとも２レベルの重症度の改善。

【０１７１】

対象は、これらの基準が対象のランダム化されたターゲット臀部で満たされる場合、応答者とみなされる。

【０１７２】

８つのキーとなるセカンダリーエンドポイントが存在し、これらは１つのファミリー当たり２つ～４つのエンドポイントの３つのファミリーにグループ化され、階層的順序で解析される。

ファミリー＃１（４つのエンドポイント）：

・ ７１日目におけるターゲット臀部のＰＲ－ＰＣＳＳ重症度評価において、１日目と比較して１レベル以上の改善を伴う対象として定義される、１レベルのＰＲ－ＰＣＳＳ応答者の割合

・ ７１日目におけるターゲット臀部のＰＲ－ＰＣＳＳ重症度評価において、１日目と比較して２レベル以上の改善を伴う対象として定義される、２レベルのＰＲ－ＰＣＳＳ応答者の割合

・ ７１日目におけるターゲット臀部の１日目と比較した１レベルの複合応答者（研究者によりその場で査定されるターゲット臀部のＣＲ－ＰＣＳＳにおける重症度の少なくとも１レベルのベースラインからの重症度改善と、ターゲット臀部のＰＲ－ＰＣＳＳにおける重症度の少なくとも１レベルのベースラインからの重症度改善とを伴う対象として定義される）の割合

・ ７１日目における非ターゲット臀部の１日目と比較した２レベルの複合応答者の割合

ファミリー＃２（２つのエンドポイント）：

・ ７１日目に少なくとも少し満足した（ＳＳＲＳ評価 ４）対象として定義される、１レベルのＳＳＲＳ応答者の割合

・ ７１日目におけるＰＲ－ＣＩＳ合計スコアのベースライン（１日目）からの変化

ファミリー＃３（２つのエンドポイント）：

・ ７１日目におけるターゲット臀部のＳ－ＧＡＩＳ査定において１レベル以上の改善（改善、大きく改善、または非常に大きく改善）を伴う対象として定義される、１レベルのＳ－ＧＡＩＳ応答者の割合

10

20

30

40

50

・ 71 日目におけるターゲット臀部の S - G A I S 査定において 2 レベル以上の改善（大きく改善、または非常に大きく改善）を伴う対象として定義される、2 レベルの S - G A I S 応答者の割合

【 0 1 7 3 】

実施例 5 持続性の評価

上記のフェーズ 2 b 研究に対する追跡調査において、持続性を評価した。持続性は、1) 対象が 2 レベルの複合応答者になった受診日から、査定評定が戻りベースライン評定へと保持されている、連続した 2 回の受診のうちの最初の日まで、及び 2) 対象が 1 レベルの複合応答者になった受診日から、査定評定が戻りベースライン評定で保持されている、連続した 2 回の受診のうちの一番目の日までとして定義される。

【 0 1 7 4 】

評価は、観察フェーズと、その後の処置フェーズ（処置されていない処置領域または処置に失敗した処置領域に対する処置）及びそれに伴う観察フェーズを用いて設計される。6 ヶ月目に査定した 237 名の対象及び 9 ヶ月目に査定した 72 名の対象について、盲検的査定（CR - PCSS 及び PR - PCSS）を収集した。これらの対象のうち 55 名が、EN3835 で処置を受け、対照研究において少なくとも 1 レベルの改善を示した。これらの 55 名の複合応答者のうち、54 名について観察フェーズ中に査定を行った。登録した 1 レベル及び 2 レベルの複合応答者の内訳を表 3 に示す。EN3835 - 201 研究で観察された、20 名の積極的な処置を受けた 2 レベルの複合応答者のうち、19 名の対象が EN3835 - 202 研究に登録した。

【表 2 7】

表 3：対象の内訳（観察フェーズ）

1 年の長期追跡調査を伴う 1 レベルの有効な複合応答者 ^a	
登録	55
完了	47 (85.5%)
中止	8 (14.5%)
追跡調査不能	7 (12.7%)
対象による中止	1 (1.8%)
1 年の長期追跡調査を伴う 2 レベルの有効な複合応答者 ^b	
登録	19 (34.5%)
完了	16 (29.1%)
中止	3 (5.5%)

^a1 レベルの有効な複合応答者: EN3835-201 研究において EN3835 で処置を受け、

CR-PCSS 及び PR-PCSS の両方において少なくとも 1 レベルの改善を伴う対象

^b2 レベルの有効な複合応答者: EN3835-201 研究において EN3835 で処置を受け、

CR-PCSS 及び PR-PCSS の両方において少なくとも 2 レベルの改善を伴う対象

注: パーセンテージは、「登録」数に基づく。

【 0 1 7 5 】

EN3835 - 202 の非盲検観察フェーズの非盲検的部分における 6 ヶ月目及び 12 ヶ月目、ならびに盲検的査定フェーズにおける 6 ヶ月目及び 9 ヶ月目のこれらの複合応答者の持続性を、複合応答者のレベルごとに要約する。

【 0 1 7 6 】

2 レベルの複合応答者の持続性

6 ヶ月目（180 日目）及び 12 ヶ月目（360 日目）における薬物効果の持続性を、EN3835 - 202 研究で、それぞれ 19 名及び 16 名の 2 レベルの複合応答者、すなわち、71 日目に PR - PCSS 及び CR - PCSS の両方においてセルライト重症度の少なくとも 2 レベルの改善を有した対象において評価した。2 レベルの複合応答者、すなわち、PR - PCSS 及び CR - PCSS の両方においてセルライト重症度の少なくとも 2 レベルの改善を有した対象のうち、100%（n = 19）及び 100%（n = 16）が、それぞれ 6 ヶ月目及び 12 ヶ月目における効果の持続性を実証した（すなわち、2 回の連続した受診においてベースラインに戻った対象はいなかった；表 4 参照）。

10

20

30

40

50

【表 2 8】

表 4：2 レベルの有効な複合応答者^aの数及び比率（非盲検フェーズ）

	期間:180 日 (N=19)		期間:360 日 (N=16)	
	失敗 ^b	比率	失敗 ^b	比率
2 レベルの複合応答者	0	0%	0	0%

^a2 レベルの有効な複合応答者：EN3835-201 研究において EN3835 で処置を受け、CR-PCSS 及び PR-PCSS の両方において少なくとも 2 レベルの改善を伴う対象

^b失敗とは、CR-PCSS 及び PR-PCSS 評定がベースライン以下に戻った複合応答者のことである。注：パーセンテージは、各カラムの「N」に基づく。

10

【0 1 7 7】

2 レベルの複合応答者における効果の持続性をさらに支持する上で、E N 3 8 3 5 - 2 0 2 研究の初期フェーズにおけるセルライト重症度の評価を、研究者及び対象により、D B P C 研究（E N 3 8 3 5 - 2 0 1）で対象が受けた処置を依然として盲検にして実施した。この E N 3 8 3 5 - 2 0 2 の盲検的フェーズにおいて、2 レベルの複合応答者のうちの 1 0 0 % が、それぞれ 6 ヶ月目（n = 1 8）及び 9 ヶ月目（2 7 0 日目；n = 6）における E N 3 8 3 5 の持続的効果を示した（表 5）。

【表 2 9】

表 5：2 レベルの有効な複合応答者^aの数及び比率（盲検フェーズ）

	期間:180 日 (N=18)		期間:270 日 (N=6)	
	失敗 ^b	比率	失敗 ^b	比率
2 レベルの複合応答者	0	0%	0	0%

^a2 レベルの有効な複合応答者：EN3835-201 研究において EN3835 で処置を受け、CR-PCSS 及び PR-PCSS の両方において少なくとも 2 レベルの改善を伴う対象

^b失敗とは、CR-PCSS 及び PR-PCSS 評定がベースライン以下に戻った複合応答者のことである。注：パーセンテージは、各カラムの「N」に基づく。

20

30

【0 1 7 8】

1 レベルの複合応答者の持続性

6 ヶ月目（1 8 0 日目）及び 1 2 ヶ月目（3 6 0 日目）における薬物効果の耐久性を、現在進行中の非盲検継続研究（E N 3 8 3 5 - 2 0 2 研究）で、それぞれ 5 4 名及び 4 7 名の 1 レベルの複合応答者、すなわち、7 1 日目に P R - P C S S 及び C R - P C S S の両方においてセルライト重症度の少なくとも 1 レベルの改善を有した対象において、評価した。これらの複合応答者のうち、9 2 . 6 %（すなわち、1 0 0 % - 失敗率 = 持続的な複合応答者の %）及び 9 7 . 9 % が、それぞれ 6 ヶ月目及び 1 2 ヶ月目における持続性を実証した（すなわち、わずか 4 名（7 . 4 %）及び 1 名（2 . 1 %）の対象が、2 回の連続した受診においてベースラインに戻るにとどまった）（表 6）。

40

50

【表 3 0】

表 6：1 レベルの有効な複合応答者^aの数及び比率（非盲検フェーズ）

	期間：180 日 (N=54)		期間：360 日 (N=47)	
	失敗 ^b	比率	失敗 ^b	比率
1 レベルの複合応答者	4	7.4%	1	2.1%

^a1 レベルの実薬複合応答者：EN3835-201 研究において EN3835 で処置を受け、CR-PCSS 及び PR-PCSS の両方において少なくとも 1 レベルの改善を伴う対象

^b失敗とは、CR-PCSS 及び PR-PCSS 評価がベースライン以下に戻った複合応答者のことである。注：パーセンテージは、各カラムの「N」に基づく。

10

【0 1 7 9】

1 レベルの複合応答者における効果の持続性をさらに支持する上で、E N 3 8 3 5 - 2 0 2 研究の初期フェーズにおけるセルライト重症度の評価を、研究者及び対象により、D B P C 研究（E N 3 8 3 5 - 2 0 1）で対象が受けた処置は依然として盲検にして実施した。この E N 3 8 3 5 - 2 0 2 の盲検的フェーズにおいて、1 レベルの複合応答者のうちの 9 2 . 2 % 及び 1 0 0 % が、それぞれ 6 ヶ月目及び 9 ヶ月目（2 7 0 日目）における E N 3 8 3 5 の持続的効果を 5 1 名及び 1 6 名の評価可能な複合応答者において示した（表 7）。2 7 0 日目盲検の様式で評価される最長の間隔になった時点で、処置の盲検を解除した。

20

【表 3 1】

表 7：1 レベルの有効な複合応答者^aの数及び比率（盲検フェーズ）

	期間：180 日 (N=51)		期間：270 日 (N=16)	
	失敗 ^b	比率	失敗 ^b	比率
1 レベルの複合応答者	4	7.8%	0	0%

^a1 レベルの有効な複合応答者：EN3835-201 研究において EN3835 で処置を受け、CR-PCSS 及び PR-PCSS の両方において少なくとも 1 レベルの改善を伴う対象

^b失敗とは、CR-PCSS 及び PR-PCSS 評価がベースライン以下に戻った複合応答者のことである。注：パーセンテージは、各カラムの「N」に基づく。

30

【0 1 8 0】

持続性評価を要約すれば、6 ヶ月目における効果の持続性は、E N 3 8 3 5 - 2 0 2 研究の非盲検または二重盲検（D B）フェーズにおいて 1 レベルまたは 2 レベルの複合応答者の 9 2 % 以上で示された。1 2 ヶ月目における持続性は、E N 3 8 3 5 - 2 0 2 の非盲検フェーズにおいて 1 レベルまたは 2 レベルの複合応答者の 9 7 % 以上で示された。この持続性は、9 ヶ月目（2 7 0 日目）における D B 査定によってさらに支持され、当該査定は、この時点における複合応答者の 1 0 0 % が継続的な薬物効果を有すると評価された。これまでの結果は、E N 3 8 3 5 の持続性が最大 1 年間セルライトに作用することを支持するものである。

40

【0 1 8 1】

上記の本発明の実施形態は、単に例示であるように意図されており、当業者には多数の変形形態及び変更が明白となろう。全てのこのような変形形態及び変更は、付属するいずれかの請求項で定義される本発明の範囲内であるように意図されている。

本発明の態様として以下のものが挙げられる。

項 1

ヒト対象の患部におけるセルライトの重症度を評価するための、検証済みの写真数値化スケールであって、

実例患者の前記患部を示す 3 点以上 1 0 点以下の画像であって、セルライトの特徴に基

50

づいて重症度のレベルを代表する異なるカテゴリーで整理された画像を備え、
前記特徴が、凹みの数、深さ、サイズ、幅、直径、及び分布からなる群より選択され、
かつ

前記スケールが複数のユーザーにより用いられたときに、少なくとも40%が、前記対象のセルライトの領域を同じ重症度レベルに割り当てる、写真数値化スケール。

項 2

前記患部が臀部である、項 1 に記載のスケール。

項 3

前記特徴の前記重症度のレベルが、少なくとも3名の異なる実例ヒト対象の写真により代表される、項 1 に記載のスケール。

項 4

5つの異なるカテゴリーを代表する5点の画像が存在する、項 1 に記載のスケール。

項 5

前記ユーザーが、臨床医であり、かつ前記患者のうちの少なくとも50%において同じ重症度レベルを提供する、項 1 に記載のスケール。

項 6

前記患部が大腿である、項 1 に記載のスケール。

項 7

前記画像が、図 2 ~ 5 に示される臀部及び大腿のスケールに対するものである、項 1 に記載のスケール。

項 8

CR - PCS Sスケールを含む、項 1 に記載のスケール。

項 9

PR - PCS Sスケールを含む、項 1 に記載のスケール。

項 10

前記スケールが、複数のユーザーにより用いられたときに、少なくとも40%が、前記対象のセルライトの領域を同じ重症度レベルに割り当てる、項 8 に記載のスケール。

項 11

前記スケールが、複数のユーザーにより用いられたときに、少なくとも40%が、前記対象のセルライトの領域を同じ重症度レベルに割り当てる、項 9 に記載のスケール。

項 12

ヒト対象における患部におけるセルライトの重症度を評定するための方法であって、
a. 患部を選択することと、
b. 画像を使用して、前記対象のセルライトの重症度を、重症度の増加の少なくとも5つのクラスへと分類することと、を含む、方法。

項 13

前記患部が大腿または臀部である、項 12 に記載の方法。

項 14

前記画像が、図 2 ~ 5 に示される臀部及び大腿のスケールに対するものであり、前記方法が、

a. 前記大腿または臀部の前記患部に最も外観に近い画像を特定することと、
b. 前記特定された画像に対応する数字を読み取ることと、
c. 前記大腿もしくは臀部または大腿もしくは臀部の患部に最も適合性が近いラベルを特定することと、をさらに含み、

前記スケールを利用することが、評価者の少なくとも50%の間で一貫性をもたらす、項 12 に記載の方法。

項 15

ヒト対象におけるセルライトの重症度を評定する方法であって、

a. 評価対象の患部を選択することと、
b. 前記患部を、各々が重症度のレベルを示す数字を有する一連の3 ~ 10点の画像と

10

20

30

40

50

比較することと、

c. 前記患部に最も外観に近い前記画像を特定することと、

d. 重症度のレベルを割り当てるための前記特定された画像に対応する数字を読み取ることと、を含む、

前記スケールを利用することが、複数のユーザーの少なくとも50%の間で一貫性をもたらす、方法。

項 1 6

CR - PCS Sスケールが複数の臨床医により用いられ、前記臨床医の少なくとも40%が、前記患者のセルライトの領域に対し、前記患者がスクリーニングされたとき及び処置前1日目から同じセルライト重症度評定を与える、項 1 5 に記載の方法。

項 1 7

前記臨床医が、患者の約50%、または約60%、または約70%、または約80%、または約90%、または約100%にこのような同じ評定を提供する、項 1 5 に記載の方法。

項 1 8

CR - PCS S及びPR - PCS Sが、前記セルライト領域のデジタル画像を閲覧することによるライブアセスメント、前記セルライト領域の写真を閲覧することによるライブアセスメント、及び前記セルライト領域の鏡像を閲覧することによるライブアセスメントからなる群より選択される評価方法により、セルライト重症度を査定するために用いられる、項 1 5 に記載の方法。

項 1 9

ヒト対象の臀部または大腿におけるセルライトの重症度を評定するための方法であって、ヒトの前記臀部または大腿の領域を示す3点以上10点以下の写真、イラスト、またはモデルを含む検証済みのスケールを提供することであって、前記写真、イラスト、またはモデルが、セルライトの特徴に基づいた重症度のレベルを代表する異なるカテゴリで整理され、前記特徴が、凹みの数及び深さからなる群より選択される、提供することと、前記対象の前記セルライトの重症度レベルの評定を得るために、前記スケールを対応する対象の特徴と比較することと、を含む、方法。

項 2 0

CR - PCS Sスケールを含む、項 1 9 に記載の方法。

項 2 1

PR - PCS Sスケールを含む、項 1 9 に記載の方法。

項 2 2

CR - PCS Sスケール及びPR - PCS Sスケールの両方が、重症度の評定に使用される、項 1 9 に記載の方法。

項 2 3

ヒト対象における大腿上のセルライトの重症度を評定するための方法であって、

a. セルライトの徴候を示す前記対象の大腿表面の四半部を査定することと、

b. CR - PCS Sスケールを使用することを含む、前記対象のセルライトの重症度を査定することと、

c. 画像を使用して、前記対象のセルライトの重症度を、重症度の増加の少なくとも5つのクラスへと分類することであって、最も低いクラス(0)への分類が、窪みまたは盛り上がった領域がないことを意味し、クラス1への分類が、ほとんどが表面的な深さの少数の窪みまたは起伏を意味し、クラス2への分類が、わずかな隆起領域を伴った浅い深さのいくつかの起伏を意味し、クラス3への分類が、ほとんどが中程度の深さの隆起領域及び窪み領域を交互に伴った多数の起伏を意味し、クラス4への分類が、一部がより重度の深さの隆起領域及び窪み領域を交互に伴った沢山の起伏を意味する、分類することとを含む、方法。

項 2 4

ヒト対象における大腿上のセルライトの重症度を評定するための方法であって、

a. セルライトの徴候を示す前記対象の大腿表面の四半部を査定することと、
b. PR - PCSS スケールを使用することを含む、前記対象のセルライト重症度を査定することと、
c. 画像を使用して、前記対象のセルライトの重症度を、重症度の増加の少なくとも5つのクラスへと分類する工程であって、最も低いクラス(0)への分類が、明らかなセルライトがないことを意味し、クラス1への分類が、少数の表面的な凹みまたは隆線を意味し、クラス2への分類が、ほとんどが表面的ないくつかの凹みまたは隆線を意味し、クラス3への分類が、ほとんどが多少深い多数の凹みまたは隆線を意味し、クラス4への分類が、多数が深く、ほとんどの皮膚領域を覆う沢山の凹みまたは隆線を意味する、分類することとを含む、方法。

10

項 2 5

ヒト対象における臀部上のセルライトの重症度を評定するための方法であって、
a. セルライトの徴候を示す前記対象の臀部表面の四半部を査定することと、
b. PR - PCSS スケールを使用することを含む、前記対象のセルライトの重症度を査定することと、
c. 画像を使用して、前記対象のセルライトの重症度を、重症度の増加の少なくとも5つのクラスへと分類することであって、最も低いクラス(0)への分類が、明らかなセルライトがないことを意味し、クラス1への分類が、少数の表面的な凹みまたは隆線を意味し、クラス2への分類が、ほとんどが表面的ないくつかの凹みまたは隆線を意味し、クラス3への分類が、ほとんどが多少深い多数の凹みまたは隆線を意味し、クラス4への分類が、多数が深く、ほとんどの皮膚領域を覆う沢山の凹みまたは隆線を意味する、分類することとを含む、方法。

20

項 2 6

ヒト対象における臀部上のセルライトの重症度を評定するための方法であって、
a. セルライトの徴候を示す前記対象の臀部表面の四半部を査定することと、
b. CR - PCSS スケールを使用することを含む、前記対象のセルライト重症度を査定することと、
c. 画像を使用して、前記対象のセルライトの重症度を、重症度の増加の少なくとも5つのクラスへと分類することであって、最も低いクラス(0)への分類が、凹みも明らかなセルライトもないことを意味し、クラス1への分類が、ほとんどが表面的な深さの少数の凹みを意味し、クラス2への分類が、ほとんどが浅い深さのいくつかの凹みを意味し、クラス3への分類が、ほとんどが中程度の深さの多数の凹みを意味し、クラス4への分類が、一部がより重度の深さを伴った沢山の凹みを意味する、分類することとを含む、方法。

30

項 2 7

セルライトの処置を必要とするヒト患者におけるセルライトを処置する方法であって、
(a) Clostridium histolyticum から得られるまたはこれに由来するコラゲナーゼ I 及びコラゲナーゼ II の混合物であって、約 5,000 ABC 単位 / mg ~ 25,000 ABC 単位 / mg の比活性を有する混合物を含む、薬学的製剤を提供することと、
(b) 前記薬学的製剤を、約 0.1 mg ~ 5 mg の用量にて、セルライトのコラーゲン性中隔ネットワークに注射することとを含み、前記患者が、処置後 7 日目において CR - PCSS に対するベースラインからの 2 ポイント以上の改善を有する、方法。

40

項 2 8

7 日目におけるベースラインからの前記 2 ポイント以上の改善が、前記 CR - PCSS 及び PR - PCSS スケールの両方に対し生じる、項 2 7 に記載の方法。

項 2 9

処置後 7 日目において前記 CR - PCSS 及び PR - PCSS の両方においてベースラインからの 1 ポイント以上の改善が存在する、項 2 7 に記載の方法。

50

項 3 0

前記 2 ポイント以上の改善が、前記 C R - P C S S 及び P R - P C S S のいずれかまたは両方による処置後約 6 ヶ月目または約 1 2 ヶ月目に生じる、項 2 7 に記載の方法。

項 3 1

処置後約 2 2 日、4 3 日、9 0 日、または 1 8 0 日目に、前記 C R - P C S S スコア及び P R - P C S S スコアの両方に対してベースラインからの 2 ポイント以上の改善が存在する、項 2 7 に記載の方法。

項 3 2

前記コラゲナーゼ I 及び I I の混合物が、およそ 1 : 1 の比率で存在する、項 2 7 に記載の方法。

項 3 3

前記混合物が、約 1 0 , 0 0 0 A B C 単位 / 0 . 5 8 m g の比活性を有し、約 0 . 8 4 m g の用量にて投与される、項 3 2 に記載の方法。

項 3 4

前記用量が、1 回以上の注射で投与される、項 3 3 に記載の方法。

項 3 5

前記用量が、約 1 2 回の注射で投与される、項 3 3 に記載の方法。

項 3 6

前記用量が、およそ 1 : 1 の比率で存在し、かつ約 1 0 , 0 0 0 A B C 単位 / m g の比活性を有する約 0 . 4 8 ~ 約 0 . 8 4 m g のコラゲナーゼ I 及び I I である、項 2 7 に記載の方法。

項 3 7

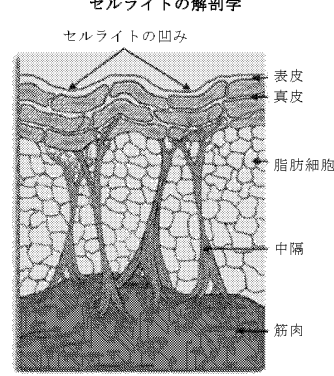
前記混合物が、1 回以上の処置セッションで投与される、項 3 6 に記載の方法。

項 3 8

前記混合物が、約 1 5 ~ 3 0 日間隔を空けた 3 回の処置セッションで投与される、項 3 7 に記載の方法。

【図面】

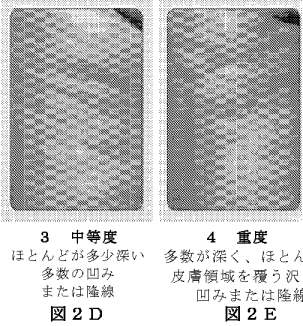
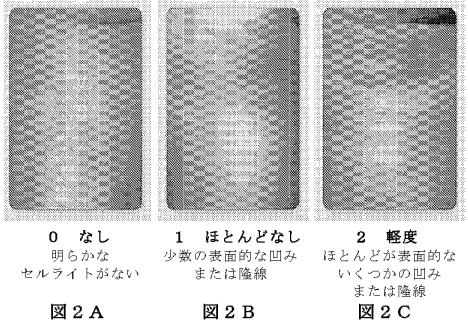
【図 1】



Orsello ZD. Cellulite pathophysiology. In: Goldman MP and Hexsel D eds. *Cellulite: Pathophysiology and Treatment*. 2nd ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2010:24-6.

【図 2】

患者報告による写真数値化セルライト重症度スケール (P R - P C S S) : 大腿



10

20

30

40

50

【図 3】

臨床医報告による写真数値化セルライト重症度スケール
(CR-PCSS)：大腿

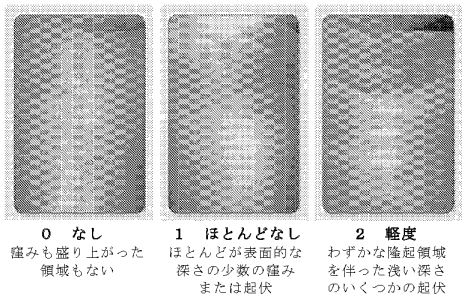


図 3 A 図 3 B 図 3 C

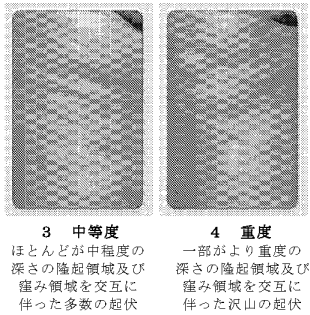


図 3 D 図 3 E

【図 5】

臨床医報告による写真数値化セルライト重症度スケール
(CR-PCSS)：臀部

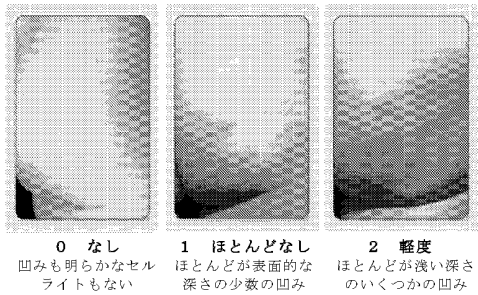


図 5 A 図 5 B 図 5 C

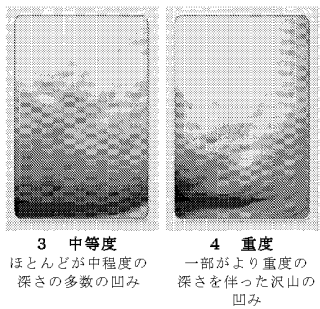


図 5 D 図 5 E

【図 4】

患者報告による写真数値化セルライト重症度スケール
(PR-PCSS)：臀部

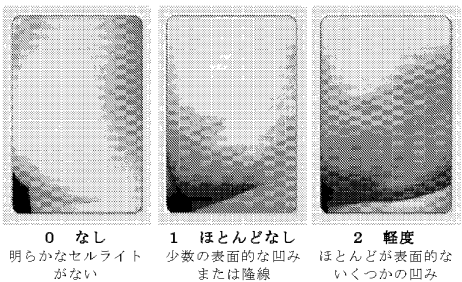


図 4 A 図 4 B 図 4 C

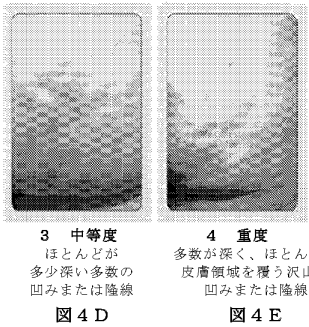
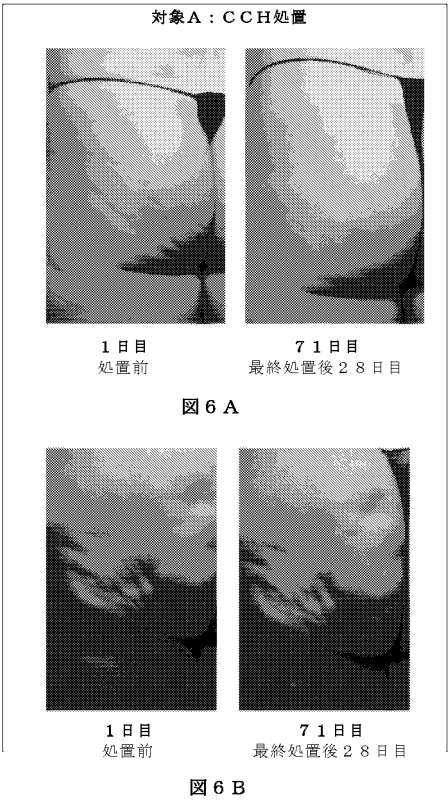


図 4 D 図 4 E

【図 6】



10

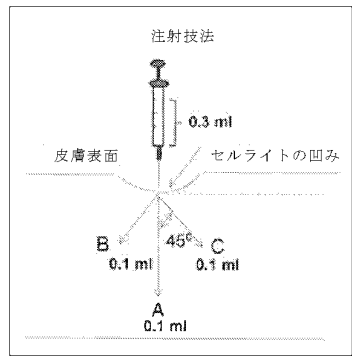
20

30

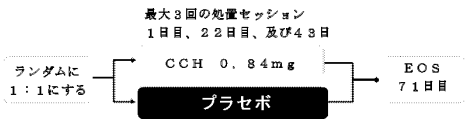
40

50

【図 7】

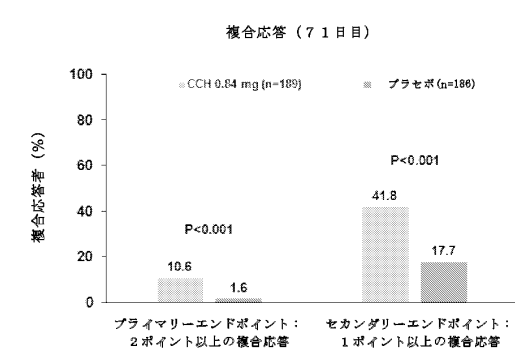


【図 8】



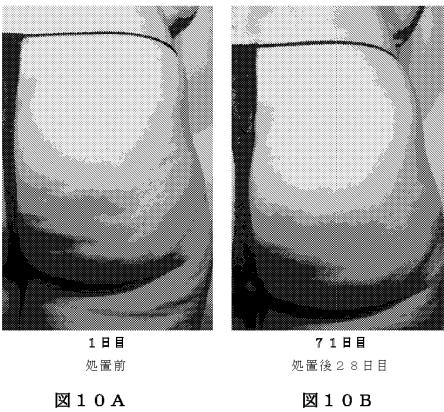
10

【図 9】



【図 10】

患者A (CCH) : 2ポイントの複合応答



20

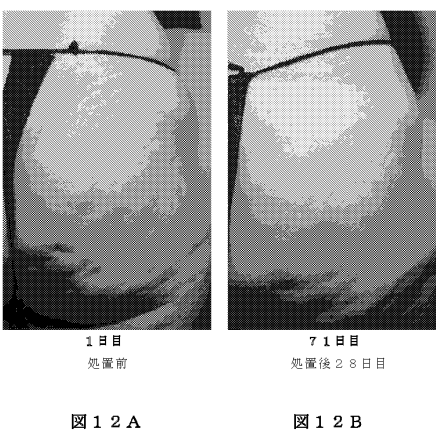
【図 11】

患者B (CCH) : 1ポイントの複合応答



【図 12】

患者C (CCH) : 1ポイントのPR-PCSS応答



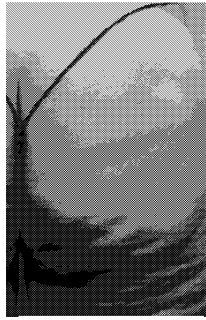
30

40

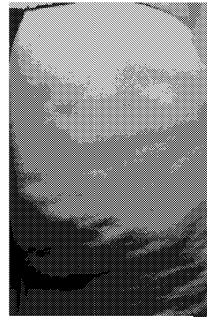
50

【図 13】

患者D（プラセボ）：CR-PCSSスコアまたはPR-PCSSスコアに変化なし

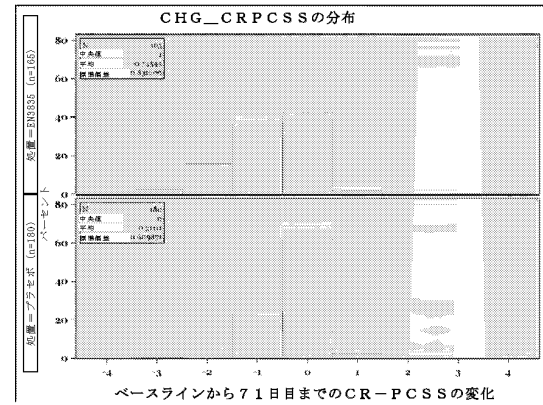


1日目
処置前
図 13 A



71日目
処置後28日目
図 13 B

【図 14】



10

【図 15】

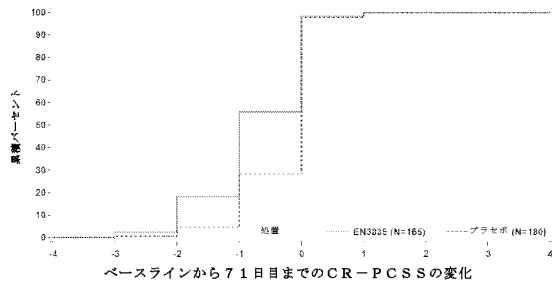
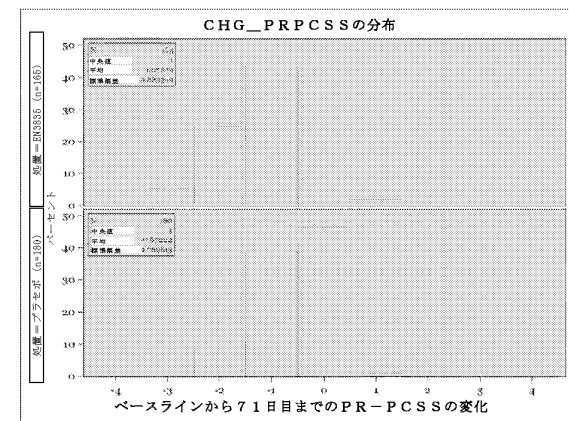


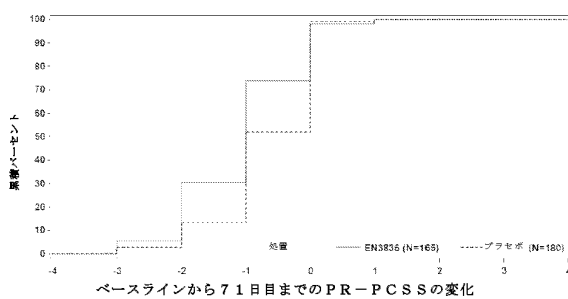
図 15

【図 16】



20

【図 17】



30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 2 1

(31)優先権主張番号 62/465,622

(32)優先日 平成29年3月1日(2017.3.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/485,705

(32)優先日 平成29年4月14日(2017.4.14)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

4 6 ランズデール, グリーン スプリング サークル 1 0 3

(73)特許権者 519316128

リウ, ゲンチョウ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 4 5 4 ノース ウェールズ, チューダー ドライブ 2 2 9

(74)代理人 100095832

弁理士 細田 芳徳

(72)発明者 ダビッドソン, ジェフリー

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 3 3 5 ダウニングタウン, サウス ウッドモント ドライブ
2 7 2

(72)発明者 マクレーン, マイケル

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 4 4 6 ランズデール, グリーン スプリング サークル 1 0 3

(72)発明者 リウ, ゲンチョウ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 4 5 4 ノース ウェールズ, チューダー ドライブ 2 2 9

合議体

審判長 三崎 仁

審判官 伊藤 幸仙

審判官 渡 辺 純也

(56)参考文献 特開 2 0 1 5 - 1 3 4 8 4 0 (J P , A)

米国特許第 1 1 1 2 3 2 8 0 (U S , B 2)

米国特許第 1 1 8 1 3 3 4 7 (U S , B 2)

欧州特許出願公開第 3 5 8 9 2 0 4 (E P , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A61B 5/06 - 5/22

A61B 5/00 - 5/01

A61K 35/00 - 35/768

A61K 38/00 - 38/58

A61B 1/00 - 43/00