(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2020-514386
(P2020-514386A)
(43)公表日　令和2年5月21日(2020.5.21)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 39/395	***(2006.01)***	A61K	39/395	U	4C085
A61P 13/12	***(2006.01)***	A61P	13/12	ZNA	4H045
A61P 17/00	***(2006.01)***	A61P	17/00		
A61P 17/04	***(2006.01)***	A61P	17/04		
A61P 25/00	***(2006.01)***	A61P	25/00		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 107 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-552040 (P2019-552040)
(86)(22)出願日　平成30年3月22日 (2018.3.22)
(85)翻訳文提出日　令和1年11月8日 (2019.11.8)
(86)国際出願番号　PCT/EP2018/057310
(87)国際公開番号　WO2018/172465
(87)国際公開日　平成30年9月27日 (2018.9.27)
(31)優先権主張番号　62/475,173
(32)優先日　平成29年3月22日 (2017.3.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)
(31)優先権主張番号　17306079.9
(32)優先日　平成29年8月18日 (2017.8.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁 (EP)

(71)出願人　504456798
サノフイ
ＳＡＮＯＦＩ
フランス国、エフ－７５００８・パリ、リユ・ラ・ボエテイ・５４
５４　ｒｕｅ　Ｌａ　Ｂｏ▲ｅ▼ｔｉｅ，Ｆ－７５００８　Ｐａｒｉｓ，Ｆｒａｎｃｅ
(74)代理人　100127926
弁理士　結田　純次
(74)代理人　100140132
弁理士　竹林　則幸

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ヒト化抗ＣＸＣＲ５抗体を使用するループスの処置

(57)【要約】
本開示は、抗ＣＸＣＲ５抗体およびループスの改善、処置、または予防におけるその使用を提供する。本開示はまた、抗ＣＸＣＲ５抗体を含む予防、免疫療法、および診断用組成物、ならびにヒトを含む哺乳動物においてループスを予防または処置する方法におけるそのような抗ＣＸＣＲ５抗体の使用を提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ループスを有する患者を処置する方法であって、ヒトＣＸＣＲ５の細胞外ドメインに特異的に結合する治療有効量の抗体またはその断片を患者に投与する工程を含み、該抗体またはその断片は、
（ａ）配列番号１１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、および配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；
（ｂ）ＲＳＳＫＳＬＬＨＳＳＧＫＴＹＬＹ（配列番号５８）、ＲＭＳＮＬＡＳ（配列番号５９）、ＭＱＨＬＥＹＰＹＴ（配列番号６０）、ＧＦＳＬＩＤＹＧＶＮ（配列番号６１）、ＶＩＷＧＤＧＴＴＹ（配列番号６２）、およびＩＶＹ（配列番号６３）のアミノ酸配列：
（ｃ）配列番号１３、配列番号１４、もしくは配列番号１５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、および配列番号１６のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；
（ｄ）ＲＳＳＫＳＬＬＨＳＳＧＫＴＹＬＹ（配列番号５８）、ＲＬＳＮＬＡＳ（配列番号６４）、ＭＱＨＬＥＹＰＹＴ（配列番号６０）、ＧＦＳＬＩＤＹＧＶＮ（配列番号６１）、ＶＩＷＧＤＧＴＴＹ（配列番号６２）、およびＩＶＹ（配列番号６３）のアミノ酸配列；
（ｅ）ＲＳＳＫＳＬＬＨＳＳＧＫＴＹＬＹ（配列番号５８）、ＲＬＳＳＮＬＡＳ（配列番号６５）、ＭＱＨＬＥＹＰＹＴ（配列番号６０）、ＧＦＳＬＩＤＹＧＶＮ（配列番号６１）、ＶＩＷＧＤＧＴＴＹ（配列番号６２）、およびＩＶＹ（配列番号６３）のアミノ酸配列；
（ｆ）配列番号１７、配列番号１９、もしくは配列番号２１のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（$Ｖ_{Ｌ}$）、および配列番号２３のアミノ酸配列を含む可変重鎖（$Ｖ_{Ｈ}$）；
（ｇ）配列番号３０、配列番号３１、もしくは配列番号３２のアミノ酸配列を含む可変軽鎖、および配列番号３３もしくは配列番号３４のアミノ酸配列を含む可変重鎖；
（ｈ）ＲＳＳＫＳＬＬＨＳＳＧＫＴＹＬＹ（配列番号５８）、ＲＭＳＮＬＡ（配列番号６６）、ＭＱＨＬＥＹＰＹＴ（配列番号６０）、ＧＦＳＬＩＤＹＧＶＮ（配列番号６１）、ＶＩＷＧＤＧＴＴＹ（配列番号６２）、およびＩＶＹ（配列番号６３）のアミノ酸配列；
（ｉ）ＲＳＳＫＳＬＬＨＳＳＧＫＴＹＬＹ（配列番号５８）、ＲＬＳＮＬＡ（配列番号６７）、ＭＱＨＬＥＹＰＹＴ（配列番号６０）、ＧＦＳＬＩＤＹＧＶＮ（配列番号６１）、ＶＩＷＧＤＧＴＴＹ（配列番号６２）、およびＩＶＹ（配列番号６３）のアミノ酸配列；
（ｊ）ＲＳＳＫＳＬＬＨＳＳＧＫＴＹＬＹ（配列番号５８）、ＲＬＳＳＬＡ（配列番号６８）、ＭＱＨＬＥＹＰＹＴ（配列番号６０）、ＧＦＳＬＩＤＹＧＶＮ（配列番号６１）、ＶＩＷＧＤＧＴＴＹ（配列番号６２）、およびＩＶＹ（配列番号６３）のアミノ酸配列；
（ｋ）配列番号３５のアミノ酸配列を含む可変軽鎖、および配列番号３７のアミノ酸配列を含む可変重鎖；
（ｌ）配列番号３９、配列番号４１、もしくは配列番号４３のアミノ酸配列を含む可変軽鎖、および配列番号４５もしくは配列番号４７のアミノ酸配列を含む可変重鎖；
（ｍ）配列番号５５のアミノ酸配列を含む可変軽鎖、および配列番号５６もしくは配列番号５７のアミノ酸配列を含む可変重鎖；または
（ｎ）ＲＳＳＫＳＬＬＨＳＳＧＫＴＹＬＹＷ（配列番号６９）、ＲＭＳＮＬＡ（配列番号６６）、ＭＱＨＬＥＹＰＹＴ（配列番号６０）、ＧＦＳＬＩＤＹＧＶＮ（配列番号６１）、ＶＩＷＧＤＧＴＴＹ（配列番号６２）、およびＩＶＹ（配列番号６３）のアミノ酸配列を含み；
該患者は、≧１：１６０の力価で抗核抗体について陽性と試験されている、前記方法。
【請求項２】
ループスを有する患者を処置する方法であって、ヒトＣＸＣＲ５の細胞外ドメインに特

異的に結合する治療有効量の抗体またはその断片を患者に投与する工程を含み、該抗体またはその断片は、配列番号３２のアミノ酸配列を含む可変軽鎖、および配列番号３３のアミノ酸配列を含む可変重鎖を含み；
該患者は、≧１：１６０の力価で抗核抗体について陽性と試験されている、前記方法。
【請求項３】
ループスを有する患者を処置する方法であって、ヒトＣＸＣＲ５の細胞外ドメインに特異的に結合する治療有効量の抗体またはその断片を患者に投与する工程を含み、該抗体またはその断片は、ＲＳＳＫＳＬＬＨＳＳＧＫＴＹＬＹ（配列番号５８）、ＲＬＳＳＬＡ（配列番号６８）、ＭＱＨＬＥＹＰＹＴ（配列番号６０）、ＧＦＳＬＩＤＹＧＶＮ（配列番号６１）、ＶＩＷＧＤＧＴＴＹ（配列番号６２）、およびＩＶＹ（配列番号６３）のアミノ酸配列を含み；
該患者は、≧１：１６０の力価で抗核抗体について陽性と試験されている、前記方法。
【請求項４】
抗体またはその断片は、１つまたはそれ以上の定常領域ドメインをさらに含む、請求項１、２、または３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５】
抗体またはその断片は、C_{H1}、C_{H2}、C_{H3}、またはその組合せをさらに含む、請求項１、２、または３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６】
１つまたはそれ以上の定常領域ドメインは、ＩｇＧ抗体由来である、請求項４に記載の方法。
【請求項７】
ＩｇＧ抗体はＩｇＧ４抗体である、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
抗体またはその断片は、一本鎖Ｆｖ抗体である、請求項１、２、または３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９】
抗体またはその断片は、患者に皮下投与される、請求項１、２、または３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０】
抗体またはその断片は、５００ｍｇの濃度で投与される、請求項１、２、または３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１】
患者は、少なくとも１１ＩＵ／ｍＬの抗ｄｓＤＮＡ抗体力価を有する、請求項１、２、または３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２】
患者は、少なくとも４の全身性エリテマトーデス疾患活動性指数を有する、請求項１、２、または３のいずれか１項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本開示は、抗ＣＸＣＲ５抗体およびループスの改善、処置、または予防におけるその使用に関する。本開示はまた、抗ＣＸＣＲ５抗体を含む予防、免疫療法、および診断用組成物、ならびにヒトを含む哺乳動物においてループスを予防または処置する方法におけるそのような抗ＣＸＣＲ５抗体の使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
バーキットリンパ腫受容体（ＢＬＲ１）、ＣＤ１８５、ＭＤＲ１５、およびＭＧＣ１１７３４７としても公知のＣＸＣＲ５は、ＣＸＣケモカイン受容体ファミリーのメンバーであるＧタンパク質共役受容体である。ＣＸＣＲ５は、再循環するＢ細胞および濾胞性ヘル

パーＴ（T_{FH}）細胞において選択的に発現される。ＣＸＣＲ５は、二次リンパ器官、肋膜および腹膜腔のＢ細胞濾胞、ならびに異所性リンパ濾胞に位置する間質細胞によって恒常的に発現される、特有のリガンド、ＣＸＣケモカインリガンド１３タンパク質（ＣＸＣＬ１３）を有する。ＣＸＣＬ１３は、最も強力なＢ細胞走化性因子の１つであり、これらの領域にＣＸＣＲ５発現細胞を引き付けるのに重要な役割を果たす。濾胞性領域のＴ細胞とＢ細胞の間の相互作用は、Ｂ細胞増殖ならびに続くＢ細胞成熟、抗体形成、クラススイッチ、および親和性成熟を伴う胚中心（ＧＣ）の形成をもたらす。

【０００３】

全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）は、ＢおよびＴ細胞免疫調節不全から生じる核、細胞質、および／または細胞表面分子に対する病原性自己抗体の病理学的形成によって特徴付けられる。循環する抗原抗体免疫複合体の局所形成および／または堆積は、緩解および増悪によって特徴付けられ、多臓器システム損傷をもたらし、終末器官不全の可能性がある、広範な全身および臓器特異的臨床症状の要因である免疫応答を誘発する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００４】

本開示は、ループスを有する患者を処置する方法であって、ヒトＣＸＣＲ５の細胞外ドメインに特異的に結合する治療有効量の抗体またはその断片を患者に投与する工程を含み、抗体またはその断片は、

（ａ）配列番号１１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、および配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；

（ｂ）ＲＳＳＫＳＬＬＨＳＳＧＫＴＹＬＹ（配列番号５８）、ＲＭＳＮＬＡＳ（配列番号５９）、ＭＱＨＬＥＹＰＹＴ（配列番号６０）、ＧＦＳＬＩＤＹＧＶＮ（配列番号６１）、ＶＩＷＧＤＧＴＴＹ（配列番号６２）、およびＩＶＹ（配列番号６３）のアミノ酸配列：

（ｃ）配列番号１３、配列番号１４、もしくは配列番号１５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、および配列番号１６のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；

（ｄ）ＲＳＳＫＳＬＬＨＳＳＧＫＴＹＬＹ（配列番号５８）、ＲＬＳＮＬＡＳ（配列番号６４）、ＭＱＨＬＥＹＰＹＴ（配列番号６０）、ＧＦＳＬＩＤＹＧＶＮ（配列番号６１）、ＶＩＷＧＤＧＴＴＹ（配列番号６２）、およびＩＶＹ（配列番号６３）のアミノ酸配列；

（ｅ）ＲＳＳＫＳＬＬＨＳＳＧＫＴＹＬＹ（配列番号５８）、ＲＬＳＳＮＬＡＳ（配列番号６５）、ＭＱＨＬＥＹＰＹＴ（配列番号６０）、ＧＦＳＬＩＤＹＧＶＮ（配列番号６１）、ＶＩＷＧＤＧＴＴＹ（配列番号６２）、およびＩＶＹ（配列番号６３）のアミノ酸配列；

（ｆ）配列番号１７、配列番号１９、もしくは配列番号２１のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（V_L）、および配列番号２３のアミノ酸配列を含む可変重鎖（V_H）；

（ｇ）配列番号３０、配列番号３１、もしくは配列番号３２のアミノ酸配列を含む可変軽鎖、および配列番号３３もしくは配列番号３４のアミノ酸配列を含む可変重鎖；

（ｈ）ＲＳＳＫＳＬＬＨＳＳＧＫＴＹＬＹ（配列番号５８）、ＲＭＳＮＬＡ（配列番号６６）、ＭＱＨＬＥＹＰＹＴ（配列番号６０）、ＧＦＳＬＩＤＹＧＶＮ（配列番号６１）、ＶＩＷＧＤＧＴＴＹ（配列番号６２）、およびＩＶＹ（配列番号６３）のアミノ酸配列；

（ｉ）ＲＳＳＫＳＬＬＨＳＳＧＫＴＹＬＹ（配列番号５８）、ＲＬＳＮＬＡ（配列番号６７）、ＭＱＨＬＥＹＰＹＴ（配列番号６０）、ＧＦＳＬＩＤＹＧＶＮ（配列番号６１）、ＶＩＷＧＤＧＴＴＹ（配列番号６２）、およびＩＶＹ（配列番号６３）のアミノ酸配列；

（ｊ）ＲＳＳＫＳＬＬＨＳＳＧＫＴＹＬＹ（配列番号５８）、ＲＬＳＳＬＡ（配列番号６８）、ＭＱＨＬＥＹＰＹＴ（配列番号６０）、ＧＦＳＬＩＤＹＧＶＮ（配列番号６１）、ＶＩＷＧＤＧＴＴＹ（配列番号６２）、およびＩＶＹ（配列番号６３）のアミノ酸配列

；
（ｋ）配列番号３５のアミノ酸配列を含む可変軽鎖、および配列番号３７のアミノ酸配列を含む可変重鎖；
（ｌ）配列番号３９、配列番号４１、もしくは配列番号４３のアミノ酸配列を含む可変軽鎖、および配列番号４５もしくは配列番号４７のアミノ酸配列を含む可変重鎖；
（ｍ）配列番号５５のアミノ酸配列を含む可変軽鎖、および配列番号５６もしくは配列番号５７のアミノ酸配列を含む可変重鎖；または
（ｎ）ＲＳＳＫＳＬＬＨＳＳＧＫＴＹＬＹＷ（配列番号６９）、ＲＭＳＮＬＡ（配列番号６６）、ＭＱＨＬＥＹＰＹＴ（配列番号６０）、ＧＦＳＬＩＤＹＧＶＮ（配列番号６１）、ＶＩＷＧＤＧＴＴＹ（配列番号６２）、およびＩＶＹ（配列番号６３）のアミノ酸配列を含み；
患者は、≧１：１６０の力価で抗核抗体について陽性と試験されている、方法を提供する。

【０００５】
本開示はまた、ループスを有する患者を処置する方法であって、ヒトＣＸＣＲ５の細胞外ドメインに特異的に結合する治療有効量の抗体またはその断片を患者に投与する工程を含み、抗体またはその断片は、配列番号３２のアミノ酸配列を含む可変軽鎖、および配列番号３３のアミノ酸配列を含む可変重鎖を含み；患者は、≧１：１６０の力価で抗核抗体について陽性と試験されている、方法も提供する。

【０００６】
本開示はまた、ループスを有する患者を処置する方法であって、ヒトＣＸＣＲ５の細胞外ドメインに特異的に結合する治療有効量の抗体またはその断片を患者に投与する工程を含み、抗体またはその断片は、ＲＳＳＫＳＬＬＨＳＳＧＫＴＹＬＹ（配列番号５８）、ＲＬＳＳＬＡ（配列番号６８）、ＭＱＨＬＥＹＰＹＴ（配列番号６０）、ＧＦＳＬＩＤＹＧＶＮ（配列番号６１）、ＶＩＷＧＤＧＴＴＹ（配列番号６２）、およびＩＶＹ（配列番号６３）のアミノ酸配列を含み；患者は、≧１：１６０の力価で抗核抗体について陽性と試験されている、方法も提供する。

【０００７】
本開示の特定の実施形態は、特定の実施形態の以下のより詳細な説明および特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【０００８】
【図１】図１は、男性および女性ループス患者におけるＣＸＣＲ５抗体の繰り返し漸増皮下（ＳＣ）投与の安全性、忍容性および薬物動態ならびにＣＸＣＲ５抗体の単回投与の薬力学の無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験の試験デザインを示す概略図である。略語：ＥＤ＝増加用量決定；ＥＯＳ＝試験終了時；Ｐ＝プラセボ；Ｒ＝無作為化；ＳＬＥ＝全身性エリテマトーデス；Ｖ＝真（ｖｅｒｕｍ）。
【図２】図２は、末梢血中のＢリンパ球細胞上のＣＸＣＲ５の平均ＳＡＲ１１３２４４占有率対ＳＡＲ１１３２４４　２５０ｍｇおよび５００ｍｇの１回目の投与および２回目の投与後の時間を示すグラフである。
【図３】図３は、末梢血Ｂリンパ球上のＣＸＣＲ５の平均標準化ＳＡＲ１１３２４４占有率対ＳＡＲ１１３２４４　２５０ｍｇおよび５００ｍｇの１回目の投与および２回目の投与後の時間を示すグラフである。
【図４】図４は、線形スケール（上）および対数線形スケール（下）でのＳＡＲ１１３２４４の１回目の投与後の（ＳＤ）ＳＡＲ１１３２４４血漿濃度－時間プロファイルを示すグラフである。
【図５】図５は、線形スケール（上）および対数線形スケール（下）でのＳＡＲ１１３２４４の２回目の投与後の平均（ＳＤ）ＳＡＲ１１３２４４血漿濃度－時間プロファイルを示すグラフである。
【図６】図６は、１回目の投与および２回目の投与後の個々のおよび平均（ＳＤ）ＳＡＲ

１１３２４４C_{max}値を示すグラフである。
【図７】図７は、１回目の投与および２回目の投与後の個々のおよび平均（ＳＤ）ＳＡＲ１１３２４４$AUC_{0\sim4w}$を示すグラフである。
【図８】図８は、２回目の投与後の個々のおよび平均（ＳＤ）ＳＡＲ１１３２４４　$t_{1/2z}$値を示すグラフである。
【発明を実施するための形態】
【０００９】
本開示は、抗ＣＸＣＲ５抗体およびループスの改善、処置、または予防におけるその使用に関する。本開示はまた、抗ＣＸＣＲ５抗体を含む予防、免疫療法、および診断用組成物、ならびにヒトを含む哺乳動物においてループスを予防または処置する方法におけるそのような抗ＣＸＣＲ５抗体の使用に関する。
【００１０】
標準的な組換えＤＮＡ方法論を使用して、本開示の抗ＣＸＣＲ５抗体を形成するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを構築し、これらのポリヌクレオチドを組換え発現ベクターに組み込み、そのようなベクターを宿主細胞に導入する。例えば、Ｇｒｅｅｎ　ａｎｄ　Ｓａｍｂｒｏｏｋ、２０１２、ＭＯＬＥＣＵＬＡＲ　ＣＬＯＮＩＮＧ：Ａ　ＬＡＢＯＲＡＴＯＲＹ　ＭＡＮＵＡＬ（Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓ、４ｔｈ　ｅｄ．）参照。酵素反応および精製技術は、当技術分野で一般に達成されるようにまたは本明細書に記載のように、製造業者のプロトコールにしたがって実施される。特定の定義が提供されない限り、本明細書に記載の分析化学、合成有機化学、および医薬化学と関連して利用される命名法、ならびに実験手順および技術は、当技術分野で周知であり、一般に使用される。同様に、従来の技術が、化学合成、化学分析、医薬製造、製剤化、送達、および患者の処置に使用される。
【００１１】
１．全般的な定義
本開示にしたがって利用される場合、以下の用語は、他に指定しない限り、以下の意味を有すると理解される。文脈によって必要とされない限り、単数の用語は複数を含み、複数の用語は単数を含む。
【００１２】
「ＣＸＣＲ５」は、リンパ球、特にＢ細胞、および特にナイーブＢ細胞上に見出される、自然発生の、公知の分子；そのような細胞から単離されるそのような分子；公知の物質および手段を使用して、ならびにＣＸＣＲ５をコードする核酸を使用して、組換えによって製造されるそのような分子；ならびにＣＸＣＬ１３結合のような、本開示の実施に関連する特徴および特性を保持する細胞外（ＥＣ）ドメインのような、ＣＸＣＲ５の部分に関する。可溶性ＣＸＣＲ５分子は、基本的にＣＸＣＲ５のＥＣドメインからなり、通常、分子の最初の約６０アミノ酸、すなわちＣＸＣＲ５のアミノ末端部分を含む。
【００１３】
ＣＸＣＲ５は、非広宿主域受容体である。ＣＸＣＬ１３はＣＸＣＲ５のリガンドであり、濾胞樹状細胞、およびリンパ組織のような間質細胞上に恒常的に発現される。ＣＸＣＬ１３はＢ細胞およびＢ濾胞性ヘルパーＴ細胞（ＴＦＨ）と呼ばれるＴ細胞の小サブセットを特異的に引きつける。さらに、活性化Ｔ細胞はＣＸＣＲ５発現を誘導または上方制御する。三次、異所性胚中心（ＧＣ）へのリンパ球の浸潤は、疾患の重症度の増加およびそのような異常なリンパ節様構造によってプリセットした特定の障害における忍容性の崩壊とよく相関することが見出されている。ＣＸＣＲ５－／－およびＣＸＣＬ１３－／－マウスのような、ｉｎ　ｖｉｖｏマウスモデルを使用して、受容体またはリガンドのいずれかの不在は、ＴおよびＢ細胞局在、ならびに可能であれば相互作用の変更によりＧＣ細密構造の変更を生じる。これらのマウスはまた、重度のコラーゲン誘発関節炎（ＣＩＡ）の発症に対して保護される。ＣＸＣＲ５が成熟Ｂ細胞上で選択的に発現される場合、これはＲＡの発病につながり、この受容体の遮断は、冒された個体において関節炎応答を調節する。バイオ医薬品（すなわち、抗ＴＮＦαおよび抗ＣＤ２０抗体、リツキシマブ）による関節

リウマチ処置は、臨床的に有効であることが示され；特にＢ細胞治療の患者では、臨床徴候および症状の長期に渡る改善が示された。成熟Ｂ細胞およびＢヘルパーＴ細胞にのみ発現されるＣＸＣＲ５の選択的標的化は、Ｂ細胞発生または患者の免疫無防備状態に影響しない。リツキシマブとは違い、本明細書に開示の抗体は、細胞傷害性を媒介しない中和抗体である。

【００１４】

「ＣＸＣＲ５疾患」は、病、障害、疾患、状態、異常などであり、ＣＸＣＬ１３または他のＣＸＣＲ５リガンドの過剰発現またはレベルの増加、Ｂ細胞のレベルの増加、Ｂ細胞活性のレベルの増加、ＣＸＣＲ５のレベルの増加またはＣＸＣＲ５の不適当な代謝および活性によって特徴づけられ、または引き起こされる。

【００１５】

用語「ヒトＣＸＣＲ５」、「ｈＣＸＣＲ５」または「ｈＣＸＣＲ５ポリペプチド」および同様の用語は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第８，６４７，６２２号に開示のポリペプチド（「ポリペプチド」、「ペプチド」および「タンパク質」が本明細書では交換可能に使用される）を指し、好適な細胞源およびそれらのＳＮＰバリアントを含む関連ポリペプチドから合成または単離される。関連ポリペプチドは、対立遺伝子バリアント（例えば、ＳＮＰバリアント）；スプライスバリアント；断片；誘導体；置換；欠失、および挿入バリアント；融合ポリペプチド；および種間相同体を含み、いくつかの実施形態では、ＣＸＣＲ５活性を保持し、および／または抗ＣＸＣＲ５免疫応答を生成するのに十分である。抗ＣＸＣＲ５免疫応答を生成するのに十分なＣＸＣＲ５の可溶性形態も包含される。当業者が認識するように、抗体のような抗ＣＸＣＲ５結合剤は、エピトープがより大きな抗原の一部であり、より大きなポリペプチド断片の一部であり、さらに、より大きなポリペプチドの一部である場合、ＣＸＣＲ５ポリペプチド、ポリペプチド断片、抗原、および／またはエピトープに結合できる。

【００１６】

本明細書で使用する場合、用語「抗体」は、抗原を認識し、特異的に結合することができるタンパク質を指す。通常のまたは従来の哺乳動物抗体は、典型的にはポリペプチド鎖の２つの同一の対から構成され、各対は１つの「軽」鎖（典型的には、約２５ｋＤａの分子量を有する）および１つの「重」鎖（典型的には、約５０～７０ｋＤａの分子量を有する）からなる。本明細書で使用する場合、用語「重鎖」および「軽鎖」は、標的抗原への特異性を付与するのに十分な可変ドメイン配列を有する任意の免疫グロブリンポリペプチドを指す。典型的には、各軽および重鎖のアミノ末端部分は、典型的には抗原認識に関与する約１００から１１０またはそれ以上のアミノ酸の可変ドメインを含む。各鎖のカルボキシ末端部分は、典型的には、エフェクター機能に関与する定常ドメインを規定する。したがって、自然発生の抗体では、全長重鎖免疫グロブリンポリペプチドは、可変ドメイン（V_H）および３つの定常ドメイン（C_{H1}、C_{H2}、およびC_{H3}）およびC_{H1}とC_{H2}の間のヒンジ領域を含み、V_Hドメインはポリペプチドのアミノ末端にあり、C_{H3}ドメインはカルボキシル末端にあり、全長軽鎖免疫グロブリンポリペプチドは可変ドメイン（V_L）および定常ドメイン（C_L）を含み、V_Lドメインはポリペプチドのアミノ末端にあり、C_Lドメインはカルボキシル末端にある。

【００１７】

全長軽および重鎖内では、可変および定常ドメインは典型的には、約１０またはそれ以上のアミノ酸の「Ｄ」領域も含む重鎖と約１２またはそれ以上のアミノ酸の「Ｊ」領域によって結合される。各軽／重鎖対の可変領域は、典型的には抗原結合部位を形成する。自然発生の抗体の可変ドメインは、典型的には、３つの超可変領域によって結合される比較的保存されたフレームワーク領域（ＦＲ）の同じ一般構造を示し、相補性決定領域またはＣＤＲとも呼ばれる。各対の２つの鎖からのＣＤＲは、典型的には、フレームワーク領域によって整列され、特定のエピトープへの結合を可能にする。アミノ末端からカルボキシル末端まで、両軽および重鎖可変ドメインは、典型的には、ドメインＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、およびＦＲ４を含む。

【００１８】
本明細書で使用する場合、「抗ＣＸＣＲ５抗体」は、本明細書で定義したようにヒトＣＸＣＲ５に特異的に結合する、それ由来の抗体またはポリペプチド（誘導体）を意味し、限定はされないが、ＣＸＣＲ５のそのリガンドへの結合を阻害もしくは実質的に減らす、またはＣＸＣＲ５活性を阻害する分子を含む。
【００１９】
抗ＣＸＣＲ５抗体の１つの例は、ＳＡＲ１１３２４４であり、ＣＸＣＲ５の強いおよび特異的な中和抗体である。ＳＡＲ１１３２４４は、半分子形成（Ｓ２４１Ｐ）およびＦｃ媒介エフェクター機能（Ｌ２４８Ｅ）を減少することが記載された２つのアミノ酸置換を含有するＩｇＧ４フレームワークで作成された。
【００２０】
本明細書で使用する場合、用語「モノクローナル抗体」は、実質的に同種の抗体の集団から得られた抗体を指し、すなわち集団を含む個々の抗体は少量で存在することができる、起こり得る自然発生の変異を除いて同一である。
【００２１】
本明細書のモノクローナル抗体は、特に「キメラ」抗体を含み、ここで、ＣＸＣＲ５への結合の所望の生物活性を示す、またはＣＸＣＲ５活性もしくは代謝に影響する限り、重および／または軽鎖の部分は、特定の種に由来する抗体の相当する配列と同一または相同であり、または特定の抗体クラスまたはサブクラス（タイプまたはサブタイプ）に属し、鎖の残り部分は別の種に由来する抗体の相当する配列と同一または相同であり、または別の抗体クラスまたはサブクラス、ならびにそのような抗体の断片に属する（米国特許第４，８１６，５６７号；Ｍｏｒｒｉｓｏｎ ｅｔ ａｌ．、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８１（２１）：６８５１～５５頁（１９８４年））。したがって、１つのクラスの抗体からのＣＤＲは、異なるクラスまたはサブクラスの抗体のＦＲに移植される。
【００２２】
非ヒト（例えばマウス）抗体の「ヒト化」形態は、キメラ免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖またはその断片（例えば、F_v、F_{ab}、$F_{ab'}$、$F_{(ab')2}$または抗体の他の標的結合部分配列）であり、ヒト抗体と比較して非ヒト免疫グロブリン由来の配列を含有する。一般に、ヒト化抗体は、実質的に全ての１つ、および典型的には２つの可変ドメインを含み、ここで非ヒト免疫グロブリンのものに相当する全てまたは実質的に全てのＣＤＲ領域ならびに全てまたは実質的に全てのＦＲ領域はヒト免疫グロブリン鋳型配列のものである。ヒト化抗体はまた、免疫グロブリン定常領域（F_C）の少なくとも部分、典型的には選択されたヒト免疫グロブリン鋳型のものを含むことができる。通常、ヒトにおいて最小限免疫原性である抗体分子を有することが目的である。したがって、１つまたはそれ以上のＣＤＲの１つまたはそれ以上のアミノ酸も、１つまたはそれ以上のＣＤＲのＣＸＣＲ５またはＣＸＣＬ１３への特異的結合機能を実質的に最小化することなく、ヒト宿主に免疫原性が低いものに変更される。代わりに、ＦＲは非ヒトであり得るが、最も免疫原性のそのアミノ酸は免疫原性が低いものと置換される。にもかかわらず、上記のように、ＣＤＲ移植は、ヒト化抗体を得る唯一の方法ではない。例えば、フレームワーク残基がＣＤＲループの三次元構造の決定およびそのリガンドへの抗体の全体的な親和性に役割を有することはまれではないため、ただＣＤＲ領域を改変するだけでは不十分である。したがって、非ヒト親抗体分子が改変され、ヒトへの免疫原性が低いものになるように任意の手段が実施され、ヒト抗体との全体的な配列同一性はいつも必要なわけではない。そのため、例えばほんのわずかな残基、特に抗体分子上で曝露され、分子内に埋まらず、したがって、宿主免疫システムに容易に近づくことができないものの単なる置換によってもヒト化が達成される。そのような方法は、抗体分子の「モバイル」または「フレキシブル」な残基の置換に関して本明細書で教示され、目的は、そのエピトープまたは決定因子への抗体の特異性を含まない生じる分子の免疫原性を減らすまたは衰えさせることである。例えば、Ｓｔｕｄｎｉｃｋａ ｅｔ ａｌ．、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ．７（６）：８０５～

１４頁（１９９４年）；Ｌａｚａｒ ｅｔ ａｌ．、Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．４４（６）：１９８６～９８頁（２００７年）；Ｓｉｍｓ ｅｔ ａｌ．、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５１（４）：２２９６～３０８頁（１９９３年）；Ｃｈｏｔｈｉａ ｅｔ ａｌ．、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６（４）：９０１～１７頁（１９８７年）；Ｃａｒｔｅｒ ｅｔ ａｌ．、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ． ８９（１０）：４２８５～８９頁（１９９２年）；Ｐｒｅｓｔａ ｅｔ ａｌ．、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５１（５）：２６２３～３２頁（１９９３年）、国際出願第２００６／０４２３３３号および米国特許第５，８６９，６１９号を参照。

【００２３】

抗体は、ＣＤＲ移植（欧州公報番号第ＥＰ０２３９４００号；国際公報番号第ＷＯ９１／０９９６７号；および米国特許第５，５３０，１０１号および第５，５８５，０８９号）、ベニアリングおよびリサーフェイシング（欧州公報番号第ＥＰ０５９２１０６号および第ＥＰ０５１９５９６号；Ｐａｄｌａｎ、１９９１年、Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２８（４～５）：４８９～９８頁；Ｓｔｕｄｎｉｃｋａ ｅｔ ａｌ．、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ．７（６）：８０５～１４頁（１９９４年）；およびＲｏｇｕｓｋａ ｅｔ ａｌ．、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９１（３）：９６９～７３頁（１９９４年））および鎖シャッフリング（米国特許第５，５６５，３３２号）を含む様々な技術によってもヒト化される。ヒト抗体は、限定はされないが、ファージディスプレイ法を含み、米国特許第４，４４４，８８７号；第４，７１６，１１１号；第５，５４５，８０６号；および第５，８１４，３１８号；および国際公報第ＷＯ９８／４６６４５号、第ＷＯ９８／５０４３３号、第ＷＯ９８／２４８９３号、第ＷＯ９８／１６６５４号、第ＷＯ９６／３４０９６号、第ＷＯ９６／３３７３５、および第ＷＯ９１／１０７４１号参照、げっ歯類のようなトランスジェニック動物を使用する、キメラ細胞を使用するなど、当技術分野で公知の様々な方法によって作成される。

【００２４】

用語「抗体断片」は、無傷のまたは全長鎖もしくは抗体、通常標的結合または可変領域の部分を指す。抗体断片の例としては、限定はされないが、F_{ab}、$F_{ab'}$、$F_{(ab')2}$およびF_v断片が挙げられる。「機能的断片」または「抗ＣＸＣＲ５抗体のアナログ」は、リガンドに結合するまたはシグナル伝達を開始する受容体の能力を妨げる、または実質的に減らすことができるものである。本明細書で使用する場合、機能性断片は通常、「抗体断片」と同義であり、抗体に関しては、リガンドに結合するまたはシグナル伝達を開始する受容体の能力を妨げる、または実質的に減らすことができるF_v、F_{ab}、$F_{(ab')2}$などの断片を指すことができる。「F_v」断片は、非共有結合での１つの重鎖および１つの軽鎖可変ドメインの２量体からなる（V_H-V_L２量体）。また、各可変ドメインの３つのＣＤＲは相互作用し、無傷の抗体である場合、V_H-V_L２量体の表面の標的結合部位を規定する。まとめると、６つのＣＤＲは無傷の抗体に標的結合特異性を付与する。しかしながら、単一の可変ドメインでさえも（または標的に特異的な３つのＣＤＲのみを含むF_vの半分）、標的を認識および結合する能力を有することができる。

【００２５】

「一本鎖F_v」、「ｓF_v」または「ｓｃＡｂ」抗体断片は、抗体のV_HおよびV_Lドメインを含み、これらのドメインは単一のポリペプチド鎖で存在する。通常、F_vポリペプチドは、V_HとV_Lドメインの間にフレキシブルな分子であることが多いポリペプチドリンカーをさらに含み、ｓＦｖに標的結合の所望の構造を形成させることが可能である。

【００２６】

F_{ab}断片は、軽鎖の可変および定常ドメインならびに重鎖の可変および第１の定常ドメイン（C_{H1}）を含有する。$F_{ab'}$断片は、抗体ヒンジ領域からの１つまたは複数のシステインを含むように、C_{H1}ドメインのカルボキシル末端でのいくつかの残基の添加によってF_{ab}断片とは異なる。$F_{ab'}$断片は、$F_{(ab')2}$ペプシン消化生成物のヒンジシステインにおけるジスルフィド結合の切断によって産生される。さらなる抗体の酵素および化学処置は、目的の他の機能性断片を産生することができる。

【００２７】
本明細書で使用する場合、用語「抗原」または「標的抗原」は、本開示の抗体によって結合することができ、さらにその抗原のエピトープに結合することができる抗体を産生するように、動物において使用することができる分子または分子の部分を指す。標的抗原は１つまたはそれ以上のエピトープを有することができる。抗体によって認識される各標的抗原に関して、抗体は、標的抗原を認識する無傷の抗体と競合することができる。
【００２８】
本明細書で使用する場合、用語「エピトープ」は、本開示の抗体によって結合される抗原の領域を指す。抗体は、タンパク質および／または巨大分子の複合混合物においてその抗原標的を優先的に認識する場合、抗原に特異的に結合すると言われる。本明細書で使用する場合、用語「特異的に結合する」は、少なくとも約1×10^{-6}M、1×10^{-7}M、1×10^{-8}M、1×10^{-9}M、1×10^{-10}M、1×10^{-11}M、1×10^{-12}MまたはそれＫｄを有するエピトープを含有する抗原に結合する、および／または非特異的抗原へのその親和性よりも少なくとも２倍高い親和性を有するエピトープに結合する抗体の能力を指す。
【００２９】
本明細書で使用する場合、用語「抗原結合部位」は、抗原またはエピトープが結合する本開示の抗体の部位を指す。抗体の抗原結合部位は、典型的には抗体のＣＤＲを参照して記載される。
【００３０】
抗体鎖ポリペプチド配列に関する句「実質的に同一」は、参照ポリペプチド配列と少なくとも７０％、８０％、９０％、９５％、またはそれ以上の配列同一性を示す抗体鎖と解釈される。核酸配列に関する用語は、参照核酸配列と少なくとも約８５％、９０％、９５％、９７％またはそれ以上の配列同一性を示すヌクレオチドの配列と解釈される。
【００３１】
用語「同一性」または「相同性」は、配列をアラインし、必要であれば、ギャップを導入して全配列の最大パーセント同一性を達成した後、および配列同一性の一部として任意の保存的置換を考慮せずに、比較される相当する配列の残基と同一である候補配列のヌクレオチド塩基またはアミノ酸残基のパーセンテージを意味する。Ｎ末端もしくはＣ末端伸長、または挿入のいずれかは、同一性または相同性を減らすと考えられる。アライメントの方法およびコンピュータープログラムが利用可能であり、当技術分野で周知である。配列同一性は配列解析ソフトウェアを使用して測定される。
【００３２】
抗体または抗原の句および用語「機能性断片」、「バリアント」、「誘導体または類似体」など、ならびにそれらの形態は、目的の全長抗体または抗原に共通する質的な生物活性を有する化合物または分子である。例えば、抗ＣＸＣＲ５抗体の機能性断片または類似体は、ＣＸＣＲ５分子に結合できるもの、またはＣＸＣＬ１３のようなリガンドの能力を妨げるまたは実質的に減らすことができるもの、またはＣＸＣＲ５に結合するアゴニストまたはアンタゴニスト抗体である。例は、ｓｃＦｖ分子である。ＣＸＣＲ５に関して、自然発生のＣＸＣＲ５と同一ではないが、本開示の目的のために使用されるそのバリアントまたは誘導体は分子であり、例えば、野生型ＣＸＣＲ５と同一ではないが、野生型ＣＸＣＲ５に選択的に結合する抗体を生じる免疫原として使用される。
【００３３】
「置換の」バリアントは、その場所の同じ位置での異なるアミノ酸挿入によって除去および置き換えられた天然の配列に少なくとも１つのアミノ酸残基を有するものである。置換は単一であり、分子の１つのアミノ酸のみが置換され、または複数であり、２つまたはそれ以上のアミノ酸が同じ分子内で置換される。複数の置換は、連続する部位である。また、１つのアミノ酸が複数の残基によって置き換えられ、この場合そのようなバリアントは置換と挿入両方を含む。「挿入の」バリアントは、天然の配列の特定の位置のアミノ酸にすぐ隣接して挿入された１つまたはそれ以上のアミノ酸を有するものである。アミノ酸

にすぐ隣接してというのは、アミノ酸のα－カルボキシルまたはα－アミノ官能基のいずれかに結合されることを意味する。「欠失」バリアントは、除去された天然のアミノ酸配列の１つまたはそれ以上のアミノ酸を有するものである。通常、欠失バリアントは、分子の特定の領域で欠失した１つまたは２つのアミノ酸を有する。

【００３４】

「抗体相同体」または「相同体」は、本明細書で教示したようにＣＸＣＲ５に特異的に結合する任意の分子を指す。したがって、抗体相同体は、天然または組換え抗体、改変されたか改変されていないかのいずれかで、ＣＸＣＲ５を結合するなど、目的の生物学的特性を保持する抗体の部分、例えば$Ｆ_{ab}$または$Ｆ_{v}$分子、一本鎖抗体、１つまたはそれ以上のＣＤＲ領域を担持するポリペプチドなどを含む。相同体のアミノ酸配列は自然発生の抗体のものと同一である必要はないが、変更または改変され、置換アミノ酸、挿入アミノ酸、欠失アミノ酸、タンパク質に通常見出される２０以外のアミノ酸などを担持し、増強されたまたは他の有益な特性を有するポリペプチドを得る。

【００３５】

相同配列を有する抗体は、本開示のＣＸＣＲ５抗体のアミノ酸配列と配列相同性を有するアミノ酸配列を有する抗体である。好ましくは、相同性は、本開示の抗体の可変領域のアミノ酸配列による。本明細書のアミノ酸配列に適用する場合、例えば、Ｐｅａｒｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８５（８）：２４４４～４８頁（１９８８年）に従って、ＦＡＳＴＡ検索方法によって決定されるように、「配列相同性」は、別のアミノ酸配列に少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％またはそれ以上の配列相同性を有する配列、およびより好ましくは、少なくとも約９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％配列相同性を有する配列として定義される。

【００３６】

用語「機能性等価物」は、相同配列を有する抗体、抗体相同体、キメラ抗体、人工抗体および改変抗体を含み、例えば、各機能性等価物は、ＣＸＣＲ５に結合する能力、ＣＸＣＲ５シグナル伝達能力または機能の阻害、またはＣＸＣＬ１３および他のリガンドのＣＸＣＲ５への結合の阻害によって定義される。当業者は、「抗体断片」と呼ばれる分子の群および「機能性等価物」と呼ばれる群にオーバーラップがあることを理解する。ＣＸＣＲ５結合能を保持する機能性等価物を産生する方法は、当業者に公知であり、例えば、国際公報第ＷＯ９３／２１３１９号および第ＷＯ８９／０９６２２号、ならびに欧州公報第ＥＰ０　２３９，４００号、第ＥＰ０　３３８，７４５号、および第ＥＰ０　３３２，４２４号に開示される。

【００３７】

「単離した」または「精製した」抗体は、細胞物質またはタンパク質が由来する細胞または組織源または培地からの他の夾雑タンパク質を実質的に含まず、化学的に合成される場合化学物質前駆体または他の化学物質を実質的に含まない。「細胞物質を実質的に含まない」という言葉は、ポリペプチド／タンパク質は、同じものが単離または組換えにより産生される細胞の細胞成分から分離される抗体の調製を含む。したがって、細胞物質を実質的に含まない抗体は、夾雑タンパク質が約３０％、２０％、１０％、５％、２．５％または１％（乾燥重量により）より少ない抗体の調製を含む。抗体が組換えにより産生される場合、培養培地を実質的に含まないことが好ましく、すなわち培養培地がタンパク質調製物の約２０％、１０％、５％、２．５％、または１％より少ない容積を示す。抗体が化学合成によって産生される場合、化学物質前駆体または他の化学物質、および試薬を実質的に含まないことが好ましく、すなわち目的の抗体がタンパク質の合成に含まれる化学物質前駆体または他の化学物質から分離される。したがって、抗体のそのような調製は、約３０％、２０％、１０％、５％、または１％（乾燥重量により）より少ない目的の抗体以外の化学物質前駆体または化合物を含む。本開示の一実施形態では、抗体は単離または精製される。

【００３８】

「アンタゴニスト」は、ＣＸＣＲ５によるシグナル伝達のような、標的分子の１つまたはそれ以上の生物活性を阻害することができる分子を指す。アンタゴニストは、リガンドによって活性化された細胞を無能力化もしくは死滅させることにより、および／または受容体もしくはリガンド活性化（例えばチロシンキナーゼ活性化）または受容体へのリガンド結合後のシグナル伝達を干渉することにより、受容体のリガンドへの結合を干渉することができ、逆もまた同様である。アンタゴニストは、受容体－リガンド相互作用を完全に遮断でき、そのような相互作用を実質的に減らすことができる。アンタゴニストによる介在の全てのそのような点は、本開示の目的に等価であると考えられる。したがって、本開示の範囲には、ＣＸＣＲ５、ＣＸＣＬ１３、もしくはＣＸＣＲ５の他のリガンド、またはＣＸＣＲ５とそのリガンド、例えばＣＸＣＬ１３の複合体；ＣＸＣＲ５とリガンド、例えばＣＸＣＬ１３の間の相互作用をアンタゴナイズするＣＸＣＲ５またはＣＸＣＬ１３のアミノ酸配列バリアントまたは誘導体；場合により免疫グロブリン領域（例えば、イムノアドヘシン）のような異種分子に融合される可溶性ＣＸＣＲ５；別の受容体または生物分子と関連するＣＸＣＲ５を含む複合体；ＣＸＣＲ５に結合する合成または天然配列ペプチド；などに結合するアンタゴニスト（例えば中和抗体）が含まれる。

【００３９】

「アゴニスト」は、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、抗体、抗体断片、コンジュゲート、大分子、小分子を含む化合物を指し、ＣＸＣＲ５の１つまたはそれ以上の生物活性を活性化する。アゴニストは、リガンドによって活性化された細胞のマイトジェンとして作用することにより、および／またはリガンドの受容体への結合後に細胞不活性化またはシグナル伝達阻害によって干渉することにより、受容体のリガンドへの結合と相互作用し、逆もまた同様である。アゴニストによる介在の全てのそのような点は、本発明の目的に等価であると考えられる。したがって、本開示の範囲には、ＣＸＣＲ５に結合するアゴニスト、ＣＸＣＬ１３、またはＣＸＣＲ５の他のリガンド、またはＣＸＣＲ５とそのリガンド、例えばＣＸＣＬ１３の複合体；ＣＸＣＲ５とリガンド、例えばＣＸＣＬ１３の間の相互作用を促進するＣＸＣＲ５またはＣＸＣＬ１３のアミノ酸配列バリアントまたは誘導体；場合により免疫グロブリン領域（例えば、イムノアドヘシン）など異種分子に融合される可溶性ＣＸＣＲ５；別の受容体または生物分子と関連するＣＸＣＲ５を含む複合体；ＣＸＣＲ５に結合する合成または天然配列ペプチド；などが含まれる。アゴニストは、一般に、ＣＸＣＲ５を直接活性化して、例えばシグナルを伝える実体である。

【００４０】

用語「細胞」、「細胞系」、および「細胞培養」は、その子孫を含む。全ての子孫が、意図的なまたは意図しない変異のために、ＤＮＡ含量などが正確に同一ではなくてもよいことも理解される。起源細胞でスクリーニングした場合、同じ機能または目的の生物特性を有するバリアント子孫が含まれる。本開示で使用する「宿主細胞」は通常、デザイン選択として選択される、原核または真核宿主である。

【００４１】

核酸を有する細胞生物、細胞、または細胞系の「トランスフォーメーション」は、染色体外エレメントとしてまたは染色体組込み、および場合により発現によって、核酸が複製可能であるように核酸を標的細胞に導入することを意味する。核酸による細胞または生物の「トランスフェクション」は、任意のコード配列が実際に発現されるかどうか、核酸、例えば発現ベクターの、細胞または生物による取り込みを指す。用語「トランスフェクトした宿主細胞」および「トランスフォームした」は、核酸が導入された細胞を指す。典型的な原核宿主細胞は、大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）の様々な株を含む。典型的な真核宿主細胞は哺乳動物細胞、例えばチャイニーズハムスター卵巣、またはヒト起源の細胞である。導入した核酸配列は、宿主細胞と同じ種由来、もしくは宿主細胞由来の異なる種であってよく、またはいくつかの外来およびいくつかの相同核酸を含有するハイブリッド核酸配列であってよい。トランスフォーメーションは、ウイルス由来エレメントによる形質導入または感染によっても生じる。

【００４２】

用語「ベクター」は、好適な宿主における導入遺伝子の発現のための好適な制御配列に操作可能に連結される核酸、導入遺伝子、外来遺伝子または目的の遺伝子を含有する、核酸構築物、担体を意味する。そのような制御配列としては、例えば、転写に作用するプロモーター、そのような転写を制御する任意選択のオペレーター配列、好適なｍＲＮＡリボソーム結合部位をコードする配列、ならびに転写および翻訳の終結を制御する配列が挙げられる。ベクターは、プラスミド、ファージ粒子または単に潜在的ゲノム挿入であってよい。好適な宿主に一旦トランスフォームされると、ベクターは、宿主ゲノムとは独立して複製および機能でき、いくつかの例では宿主細胞ゲノムに組み込まれる。本明細書では、プラスミドが一般に使用されるベクターの形態である場合、「プラスミド」および「ベクター」は交換可能に使用される。しかしながら、本開示は、例えばウイルス、核酸を担持する合成分子、リポソーム等、当技術分野で公知のような、および公知である、または公知になる等価な担体機能を提供するそのような他の形態のベクターを含むことを意図する。

【００４３】

処置の目的のための「哺乳動物」は、ヒト、家畜動物、非ヒト霊長類、および動物園、スポーツまたはペット動物、例えばイヌ、ウマ、ネコ、ウシ等を含む哺乳動物として分類される任意の動物を指す。

【００４４】

本明細書で使用する場合、用語「患者」はヒトおよび動物対象を含む。

【００４５】

「障害」は、本開示の抗体を使用する処置から恩恵を受ける任意の状態である。「障害」および「状態」は本明細書で交換可能に使用され、患者を問題の障害にかかりやすくする病態を含む、慢性および急性障害または疾患を含む。

【００４６】

使用する用語「ループス」は、ループスの全ての型および兆候を指す。例えば、ループスの兆候は、全身性エリテマトーデス；ループス腎炎；皮膚の兆候（例えば、皮膚エリテマトーデス、例えば皮膚病変または発疹に見られる兆候）；ＣＮＳループス；心血管の、肺の、肝臓の、血液学的、胃腸および筋骨格兆候；新生児エリテマトーデス；小児期全身性エリテマトーデス、薬物誘発性エリテマトーデス；抗リン脂質症候群；およびループス兆候をもたらす補体欠損症候群を含む。

【００４７】

本明細書で使用する場合、用語「処置」または「処置する」は、治療処置および予防または予防手段の両方を指す。処置を必要とするものは、障害を有するものならびに障害を生じやすいもの、または障害が予防されるものを含む。特定の実施形態では、抗体はループスの処置のために使用される。

【００４８】

本明細書で使用する場合、用語「医薬組成物」または「治療組成物」は、患者に適切に投与される場合、所望の治療効果を誘導することができる化合物または組成物を指す。本開示の一実施形態は、薬学的に許容される担体および治療有効量の本開示の少なくとも１つの抗体を含む医薬組成物を提供する。

【００４９】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される担体」または「生理的に許容される担体」は、本開示の１つまたはそれ以上の抗体の送達を達成するまたは増強するために好適な１つまたはそれ以上の製剤物質を指す。

【００５０】

本開示の１つまたはそれ以上の抗体を含む医薬組成物を参照して使用する場合、用語「有効量」および「治療有効量」は、所望の治療結果を産生するのに十分な量または用量を指す。より特異的には、治療有効量は、一定期間、処置される状態と関連する臨床的に定義した病理過程の１つまたはそれ以上を阻害するのに十分な抗体の量である。有効量は、使用される特定の抗体によって変わり、処置される患者に関する様々な因子および状態、

ならびに障害の重症度にもよる。例えば、抗体がｉｎ　ｖｉｖｏで投与される場合、年齢、体重、および患者の健康などの因子ならびに前臨床動物実験で得られた用量応答曲線および毒性データは、検討されるこれらの因子内である。所与の医薬組成物の有効量または治療有効量の決定は当業者の能力内である。

【００５１】

２．ＣＸＣＲ５抗体

いくつかの実施形態では、抗体は、ヒトＣＸＣＲ５の細胞外ドメインに特異的に結合する単離した抗体またはその断片である。抗体またはその断片は：（ａ）配列番号１１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、および配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン：（ｂ）ＲＳＳＫＳＬＬＨＳＳＧＫＴＹＬＹ（配列番号５８）、ＲＭＳＮＬＡＳ（配列番号５９）、ＭＱＨＬＥＹＰＹＴ（配列番号６０）、ＧＦＳＬＩＤＹＧＶＮ（配列番号６１）、ＶＩＷＧＤＧＴＴＹ（配列番号６２）、およびＩＶＹ（配列番号６３）のアミノ酸配列：（ｃ）配列番号１３、配列番号１４、もしくは配列番号１５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、および配列番号１６のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；（ｄ）ＲＳＳＫＳＬＬＨＳＳＧＫＴＹＬＹ（配列番号５８）、ＲＬＳＮＬＡＳ（配列番号６４）、ＭＱＨＬＥＹＰＹＴ（配列番号６０）、ＧＦＳＬＩＤＹＧＶＮ（配列番号６１）、ＶＩＷＧＤＧＴＴＹ（配列番号６２）、およびＩＶＹ（配列番号６３）のアミノ酸配列；（ｅ）ＲＳＳＫＳＬＬＨＳＳＧＫＴＹＬＹ（配列番号５８）、ＲＬＳＳＮＬＡＳ（配列番号６５）、ＭＱＨＬＥＹＰＹＴ（配列番号６０）、ＧＦＳＬＩＤＹＧＶＮ（配列番号６１）、ＶＩＷＧＤＧＴＴＹ（配列番号６２）、およびＩＶＹ（配列番号６３）のアミノ酸配列；（ｆ）配列番号１７、配列番号１９、もしくは配列番号２１のアミノ酸配列を含む可変軽鎖（ＶＬ）、および配列番号２３のアミノ酸配列を含む可変重鎖（ＶＨ）；（ｇ）配列番号３０、配列番号３１、もしくは配列番号３２のアミノ酸配列を含む可変軽鎖、および配列番号３３もしくは配列番号３４のアミノ酸配列を含む可変重鎖；（ｈ）ＲＳＳＫＳＬＬＨＳＳＧＫＴＹＬＹ（配列番号５８）、ＲＭＳＮＬＡ（配列番号６６）、ＭＱＨＬＥＹＰＹＴ（配列番号６０）、ＧＦＳＬＩＤＹＧＶＮ（配列番号６１）、ＶＩＷＧＤＧＴＴＹ（配列番号６２）、およびＩＶＹ（配列番号６３）のアミノ酸配列；（ｉ）ＲＳＳＫＳＬＬＨＳＳＧＫＴＹＬＹ（配列番号５８）、ＲＬＳＮＬＡ（配列番号６７）、ＭＱＨＬＥＹＰＹＴ（配列番号６０）、ＧＦＳＬＩＤＹＧＶＮ（配列番号６１）、ＶＩＷＧＤＧＴＴＹ（配列番号６２）、およびＩＶＹ（配列番号６３）のアミノ酸配列；（ｊ）ＲＳＳＫＳＬＬＨＳＳＧＫＴＹＬＹ（配列番号５８）、ＲＬＳＳＬＡ（配列番号６８）、ＭＱＨＬＥＹＰＹＴ（配列番号６０）、ＧＦＳＬＩＤＹＧＶＮ（配列番号６１）、ＶＩＷＧＤＧＴＴＹ（配列番号６２）、およびＩＶＹ（配列番号６３）のアミノ酸配列；（ｋ）配列番号３５のアミノ酸配列を含む可変軽鎖、および配列番号３７のアミノ酸配列を含む可変重鎖；（ｌ）配列番号３９、配列番号４１、もしくは配列番号４３のアミノ酸配列を含む可変軽鎖、および配列番号４５もしくは配列番号４７のアミノ酸配列を含む可変重鎖；（ｍ）配列番号５５のアミノ酸配列を含む可変軽鎖、および配列番号５６もしくは配列番号５７のアミノ酸配列を含む可変重鎖；または（ｎ）ＲＳＳＫＳＬＬＨＳＳＧＫＴＹＬＹＷ（配列番号６９）、ＲＭＳＮＬＡ（配列番号６６）、ＭＱＨＬＥＹＰＹＴ（配列番号６０）、ＧＦＳＬＩＤＹＧＶＮ（配列番号６１）、ＶＩＷＧＤＧＴＴＹ（配列番号６２）、およびＩＶＹ（配列番号６３）のアミノ酸配列を含むことができる。

【００５２】

別の実施形態では、抗体またはその断片は、配列番号３２のアミノ酸配列を含む可変軽鎖、および配列番号３３のアミノ酸配列を含む可変重鎖を含む。別の実施形態では、抗体またはその断片は、配列番号７０のアミノ酸配列を含む可変軽鎖、および配列番号３３のアミノ酸配列を含む可変重鎖を含む。

【００５３】

別の実施形態では、抗体またはその断片は、ＲＳＳＫＳＬＬＨＳＳＧＫＴＹＬＹ（配列番号５８）、ＲＬＳＳＬＡ（配列番号６８）、ＭＱＨＬＥＹＰＹＴ（配列番号６０）、ＧＦＳＬＩＤＹＧＶＮ（配列番号６１）、ＶＩＷＧＤＧＴＴＹ（配列番号６２）、およびＩ

ＶＹ（配列番号６３）のアミノ酸配列を含む。

【００５４】

抗体またはその断片は、１つまたはそれ以上の定常領域をさらに含んでよい。１つまたはそれ以上の定常領域ドメインは、C_{H1}、C_{H2}、C_{H3}、および／またはC_Lからなってよい。１つまたはそれ以上の定常領域は、例えばＩｇＧ４抗体であってよいＩｇＧ抗体由来である。抗体またはその断片は一本鎖Ｆｖであってよい。

【００５５】

本開示の抗体はまた、交差反応性に関しても記載または特定される。ＣＸＣＲ５と（当技術分野で公知のおよび本明細書に記載の方法を使用して算出した場合）少なくとも９５％、少なくとも９０％、少なくとも８５％、少なくとも８０％、少なくとも７５％、少なくとも７０％、少なくとも６５％、少なくとも６０％、少なくとも５５％、および少なくとも５０％同一性を有するＣＸＣＲ５ポリペプチドを結合する抗体も本開示に含まれる。

【００５６】

本開示の抗体はまた、目的のＣＸＣＲ５への結合親和性に関しても記載または特定される。抗ＣＸＣＲ５抗体は、約10^{-7}Ｍより低い、約10^{-6}Ｍより低い、または約10^{-5}Ｍより低いK_Dで結合できる。約10^{-8}から約10^{-15}Ｍ、約10^{-8}から約10^{-12}Ｍ、約10^{-9}から約10^{-11}Ｍ、または約10^{-8}から約10^{-10}Ｍの平衡解離定数またはK_Dを有するものなど、目的の抗体のより高い結合親和性は有益である。本開示はまた、競合結合を決定する当技術分野で公知の任意の方法、例えば本明細書に記載の免疫測定法によって決定されるように本開示のエピトープへの抗体の結合を競合により阻害する抗体も提供する。いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも９５％、少なくとも９０％、少なくとも８５％、少なくとも８０％、少なくとも７５％、少なくとも７０％、少なくとも６０％、または少なくとも５０％でエピトープへの結合を競合的に阻害する。

【００５７】

バリアント抗体もしくは変異体、またはムテインは、例えば抗体の１つまたはそれ以上の超可変領域において１つまたはそれ以上のアミノ酸残基が変更されるものである。代わりに、またはさらに、フレームワーク残基の１つまたはそれ以上の変更（例えば、置換）が抗体に導入され、ＣＸＣＲ５の抗体変異体の結合親和性における改善をもたらす。改変されるフレームワーク領域残基の例としては、抗原を直接、非共有結合する（Ａｍｉｔ ｅｔ ａｌ．、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３３（４７６５）：７４７～５３頁（１９８６年））；ＣＤＲの構造と相互作用する／影響する（Ｃｈｏｔｈｉａ ｅｔ ａｌ．、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６（４）：９０１～１７頁（１９８７年））；および／またはV_L－V_H界面に関係する（欧州公報第ＥＰ０２３９４００号）ものが挙げられる。特定の実施形態では、そのようなフレームワーク領域残基の１つまたはそれ以上の改変は、同族の抗原への抗体の結合親和性の増強をもたらす。例えば、約１つから約５つのフレームワーク残基が、本開示の本実施形態において変更される。時には、超可変領域残基が変更されない場合でさえも、これは前臨床試験での使用に好適な抗体変異体を産生するのに十分である。しかしながら、通常、抗体変異体は１つまたはそれ以上の超可変領域の変更を含んでよい。定常領域もまた、望ましいまたはより望ましいエフェクター特性を得るために変更される。

【００５８】

変更される超可変領域の残基は無作為に変更され、特に親抗体の開始結合親和性が、無作為に産生された抗体変異体のようである場合、本明細書で教示したようにアッセイにおいて変更された結合を容易にスクリーニングされる。

【００５９】

抗体変異体、例えばＣＤＲ変異体を得るための１つの手順は、「アラニンスキャニング変異導入」（Ｃｕｎｎｉｎｇｈａｍ ｅｔ ａｌ．、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４４（４９０８）：１０８１～８５頁（１９８９年））である。１つまたはそれ以上の超可変領域残基はアラニンまたはポリアラニン残基によって置き換えられる。置換に対する機能的感受性を

実証するそれらの超可変領域残基は、次いで、さらなるまたは他の変異を置換の位置または部位に導入することにより改良される。したがって、多様なアミノ酸配列を導入するための部位は予め決定されるが、変異体の性質それ自体は予め決定される必要はない。類似の置換が、スキャンした残基の所望の特性によって、他のアミノ酸で試みられる。

【００６０】

改変するアミノ酸残基を同定する、より系統的な方法は、ＣＸＣＲ５を結合する工程に含まれる超可変領域残基、およびＣＸＣＲ５結合とほとんどまたは全く関与しない超可変領域残基を同定する工程を含む。ＣＸＣＲ５への結合の増強を試験した各ａｌａ変異体により、未結合超可変領域残基のアラニンスキャンが実行される。別の実施形態では、ＣＸＣＲ５の結合に顕著に関与するそれらの残基は選択され、改変される。改変は、残基の欠失または目的の残基に隣接する１つまたはそれ以上の残基の挿入を含む。しかしながら、通常、改変は別のアミノ酸による残基の置換を含む。保存的な置換は最初の置換である。そのような置換が生物活性（例えば、結合親和性）に変化をもたらす場合、次いで別の保存的な置換が行われ、より実質的な変化が得られるかどうか決定する。

【００６１】

抗体範囲および生物特性の提示におけるより実質的な改変でさえも、アミノ酸を選択する工程によって達成され、通常、常在の部位からの特性がより実質的に異なる。したがって、そのような置換は：（ａ）例えばシートまたはヘリックス構造として、置換の領域におけるポリペプチド骨格の構造；（ｂ）標的部位での分子の変化または疎水性、または（ｃ）側鎖のバルクを維持しながら行われる。

【００６２】

例えば、自然発生のアミノ酸は、共通の側鎖特性：

（１）疎水性：メチオニン（ＭまたはＭｅｔ）、アラニン（ＡまたはＡｌａ）、バリン（ＶまたはＶａｌ）、ロイシン（ＬまたはＬｅｕ）およびイソロイシン（ＩまたはＩｌｅ）；

（２）中性、親水性：システイン（ＣまたはＣｙｓ）、セリン（ＳまたはＳｅｒ）、トレオニン（ＴまたはＴｈｒ）、アスパラギン（ＮまたはＡｓｎ）およびグルタミン（ＱまたはＧｌｎ）；

（３）酸性：アスパラギン酸（ＤまたはＡｓｐ）およびグルタミン酸（ＥまたはＧｌｕ）；

（４）塩基性：ヒスチジン（ＨまたはＨｉｓ）、リジン（ＫまたはＬｙｓ）およびアルギニン（ＲまたはＡｒｇ）；

（５）鎖方向に影響する残基：グリシン（ＧまたはＧｌｙ）およびプロリン（ＰまたはＰｒｏ）、ならびに

（６）芳香族：トリプトファン（ＷまたはＴｒｐ）、チロシン（ＹまたはＴｙｒ）およびフェニルアラニン（ＦまたはＰｈｅ）

に基づいて群に分けられる。

【００６３】

非保存的置換は、アミノ酸を別の群からのアミノ酸と交換する工程を伴うことができる。保存的置換は、１つのアミノ酸の群内の別のアミノ酸との交換を伴うことができる。

【００６４】

好ましいアミノ酸置換は：

（１）タンパク質分解への感受性を減らす、（２）酸化への感受性を減らす、（３）結合親和性を変えるおよび（４）そのような類似物の他の物理化学または機能的特性を付与または改変するものを含む。類似物は、自然発生のペプチド配列以外に様々な配列のムテインを含み得る。例えば、１つまたは複数のアミノ酸置換（好ましくは保存的アミノ酸置換）は、分子間接触を形成する自然発生の配列（好ましくはドメイン外側のポリペプチドの部分）に行われる。保存的アミノ酸置換は、Ｒ基または側鎖のバルクまたは構造の変化無く、親配列の構造的な特徴を実質的に変化させるべきではない（例えば、置換アミノ酸は、親配列に生じるヘリックスを破壊する傾向がなく、または親配列を特徴づける他の型

の二次構造を破壊すべきではない）「Ｐｒｏｔｅｉｎｓ，Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅｓ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ」（Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ，ｅｄ．、Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９８４年））；「Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ」（Ｂｒａｎｄｅｎ&Ｔｏｏｚｅ，ｅｄｓ．、Ｇａｒｌａｎｄ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、Ｎ．Ｙ．（１９９１年））；およびＴｈｏｒｎｔｏｎ ｅｔ ａｌ．、Ｎａｔｕｒｅ３５４（６３４９）：１０５～０６頁（１９９１年）。

【００６５】

通常、改善した生物特性を有する抗体変異体は、親抗ヒトＣＸＣＲ５抗体の重または軽鎖可変ドメインのいずれかのアミノ酸配列と少なくとも７５％アミノ酸配列同一性または類似性を有するアミノ酸配列を有し、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、および少なくとも９５％同一性であることも多い。親抗体配列に関する同一性または類似性は、必要であれば、最大パーセント配列同一性を達成するために配列をアラインおよびギャップを導入した後に、親抗体残基と同一（すなわち同じ残基）または類似（すなわち、上記のように共通の側鎖特性に基づく同じ群からのアミノ酸残基）である候補配列のアミノ酸残基のパーセンテージとして本明細書で定義される。

【００６６】

代わりに、抗体変異体は、抗ＣＸＣＲ５抗体の重および軽鎖、またはF_c領域のＦＲおよびＣＤＲ領域の系統的変異によって生成される。抗体変異体を生成する別の手順は、ファージディスプレイを使用する親和性成熟の使用を含む（Ｈａｗｋｉｎｓ ｅｔ ａｌ．、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２６（３）：８８９～９６頁（１９９２年）、およびＬｏｗｍａｎ ｅｔ ａｌ．、Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ３０（４５）：１０８３２～３８頁（１９９１年））。バクテリオファージコートタンパク質融合（Ｓｍｉｔｈ、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２２８（４７０５）：１３１５～１７頁（１９８５年）；Ｓｃｏｔｔ ｅｔ ａｌ．、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９（４９６７）：３８６～９０頁（１９９０年）；Ｃｗｉｒｌａ ｅｔ ａｌ．、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８７（１６）：６３７８～８２頁（１９９０年）；Ｄｅｖｌｉｎ ｅｔ ａｌ．、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９（４９６７）：４０４～０６頁（１９９０年）；および米国特許第５，２２３，４０９号）は、提示したタンパク質またはペプチドの表現型を、それらをコードするバクテリオファージ粒子の遺伝子型に結び付けるために有用であることが公知である。抗体のF_{ab}ドメインもまた、ファージに提示される（ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ ｅｔ ａｌ．、Ｎａｔｕｒｅ ３４８（６３０１）：５５２～５４頁（１９９０年）;Ｂａｒｂａｓ ｅｔ ａｌ．、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８８（１８）：７９７８～８２頁（１９９１年）；およびＧａｒｒａｒｄ ｅｔ ａｌ．、Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（Ｎ Ｙ）９（１２）：１３７３～７７頁（１９９１年））。

【００６７】

一価のファージディスプレイは、ファージ粒子のバクテリオファージコートタンパク質の融合としてタンパク質バリアントのセットを提示する工程からなる（Ｂａｓｓ ｅｔ ａｌ．、Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ８（４）：３０９～１４頁（１９９０年））。様々なタンパク質の親和性成熟、または平衡結合親和性の改善は、例えば、抗体のＣＤＲ領域に焦点を当てることにより（Ｂａｒｂａｓ ｅｔ ａｌ．、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９１（９）：３８０９～１３頁（１９９４年）；およびＹａｎｇ ｅｔ ａｌ．、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２５４（３）：．３９２～４０３頁（１９９５年））、変異導入、一価のファージディスプレイおよび機能解析の成功裏の適用によって以前に達成された（Ｌｏｗｍａｎ ｅｔ ａｌ．、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２３４（３）：５６４～７８頁（１９９３年）；および米国特許第５，５３４，６１７号）。

【００６８】

配列の定義した位置で異なる多くの（例えば、10^6またはそれ以上）タンパク質バリアントのライブラリーはバクテリオファージ粒子で構築され、その各々は特定のタンパク質バリアントをコードするＤＮＡを含有する。固定化抗原を使用する親和性精製のサイク

ル後、個々のバクテリオファージクローンが単離され、提示したタンパク質のアミノ酸配列がＤＮＡから推定される。

【００６９】

抗体変異体の産生後、親抗体に対するその分子の生物活性が、本明細書で教示されるように決定される。それは、結合親和性および／または他の生物活性もしくは抗体の物理的特性の決定を含み得る。一実施形態では、抗体変異体のパネルが調製され、抗原の結合親和性がスクリーニングされる。スクリーニングから選択された１つまたはそれ以上の抗体変異体は、場合により１つまたはそれ以上のさらなる生物活性アッセイに供され、抗体変異体が新しいまたは改善した特性を有することを確認する。他の実施形態では、抗体変異体は、親抗体のものと類似のまたはより良い／高い結合親和性でＣＸＣＲ５を結合する能力を保持する。

【００７０】

そのように選択された抗体変異体は、さらなる改変に供され、抗体の意図される使用によることが多い。そのような改変は、アミノ酸配列のさらなる変更、異種ポリペプチドへの融合および／または共有結合修飾を含み得る。例えば、抗体変異体の正しい構造の維持に含まれないシステイン残基は、通常セリンによって置換され、分子の酸化安定度を改善し、異常な架橋結合を防ぐ。逆に、システインは抗体に添加され、安定性を改善する（特に抗体が、Fv断片のような抗体断片である場合）。

【００７１】

機能性等価物は、フレームワークまたは複数の抗体に由来する複合ＦＲ内の異なる抗体鎖の異なるＣＤＲを交換することによって産生される。したがって、例えば、異なるクラスの抗体は、異なる重鎖、例えばIgG_{1-4}、ＩｇＭ、IgA_{1-2}またはＩｇＤの置換による所与のセットのＣＤＲで、異なるＣＸＣＲ５抗体型およびアイソタイプを産生することが可能である。同様に、本開示の範囲内の人工抗体は、完全に合成のフレームワーク内に所与のセットのＣＤＲを包埋することによって産生される。

【００７２】

ＣＤＲは通常、エピトープ認識および抗体結合に重要である。しかしながら、変更は、同種のエピトープを認識および結合する抗体の能力を干渉することなく、ＣＤＲを含む残基に行われる。例えば、エピトープ認識に影響せず、抗体のエピトープへの結合親和性を依然として増加させる変更が行われる。いくつかの研究は、一次抗体配列の知識、その特性、例えば結合および発現のレベルに基づき、抗体の配列の様々な位置に１つまたはそれ以上のアミノ酸変更を導入する効果を調べた（Ｙａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２５４（３）：３９２～４０３頁（１９９５年）；Ｒａｄｅｒ　ｅｔ　ａｌ．、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９５（１５）：８９１０～１５頁（１９９８年）；およびＶａｕｇｈａｎ　ｅｔ　ａｌ．、Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１６（６）：５３５～３９頁（１９９８年））。

【００７３】

したがって、目的の抗体の等価物は、オリゴヌクレオチド媒介部位特異的変異導入、カセット変異導入、エラープローンＰＣＲ、ＤＮＡシャッフリングまたは大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）の変異誘発株などの方法を使用して、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２もしくはＣＤＲ３、またはフレームワーク領域における重および軽鎖遺伝子の配列を変更することによって生成される（Ｖａｕｇｈａｎ　ｅｔ　ａｌ．、Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１６（６）：５３５～３９頁（１９９８年）；およびＡｄｅｙ　ｅｔ　ａｌ．、１９９６年、Ｃｈａｐ．１６、ｐｐ．２７７～９１、ｉｎ「Ｐｈａｇｅ　Ｄｉｓｐｌａｙ　ｏｆ　Ｐｅｐｔｉｄｅｓ　ａｎｄ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ」、ｅｄｓ．Ｋａｙ　ｅｔ　ａｌ．、Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ）。一次抗体の核酸配列を変更する方法は、親和性の改善した抗体をもたらす（Ｇｒａｍ　ｅｔ　ａｌ．、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８９（８）：３５７６～８０頁（１９９２年）；Ｂｏｄｅｒ　ｅｔ　ａｌ．、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９７（２０）：１０７０１～０５頁（２０００年）；Ｄａｖｉｅｓ　ｅｔ　ａｌ．、Ｉｍｍｕｎｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　２（３）：１６

９～７９頁（１９９６年）；Ｔｈｏｍｐｓｏｎ ｅｔ ａｌ．、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２５６（１）：７７～８８頁（１９９６年）；Ｓｈｏｒｔ ｅｔ ａｌ．、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７７（１９）：１６３６５～７０頁（２００２年）；およびＦｕｒｕｋａｗａ ｅｔ ａｌ．、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７６（２９）：２７６２２～２８頁（２００１年））。

【００７４】

特定の抗体相同体がヒトＣＸＣＲ５に結合するかどうか決定するため、任意の従来の結合アッセイが使用される。有用なＣＸＣＲ５結合アッセイは、ＦＡＣＳ解析、ＥＬＩＳＡアッセイ、ラジオイムノアッセイなどを含み、ヒトＣＸＣＲ５への抗体の結合およびそれから生じる機能を検出する。本明細書で教示する全長および可溶性形態のヒトＣＸＣＲ５は、そのようなアッセイで有用である。抗体または相同体のＣＸＣＲ５、またはその可溶性断片への結合は、抗体または相同体が由来する種の免疫グロブリンに特異的な二次抗体の使用によって従来のように検出される。

【００７５】

特定の抗体または相同体が、ＣＸＣＬ１３または他のリガンドのヒトＣＸＣＲ５への結合を有意に遮断するかしないか決定するため、任意の好適な競合アッセイが使用される。有用なアッセイは、例えばＥＬＩＳＡアッセイ、ＦＡＣＳアッセイ、ラジオイムノアッセイなどを含み、ヒトＣＸＣＲ５への結合をＣＸＣＬ１３または他のリガンドと競合する抗体または相同体の能力を定量する。好ましくは、標識したヒトＣＸＣＲ５の固定化抗体または相同体への結合を遮断するリガンドの能力が測定される。

【００７６】

抗体または相同体のヒトＣＸＣＲ５に結合する能力は、ヒトＣＸＣＲ５$^{+}$細胞に結合するその能力を試験することによって評価される。特定の抗体または相同体がヒトＣＸＣＲ５に結合するかどうかの決定における使用のための好適なＣＸＣＲ５$^{+}$細胞は、全長ヒトＣＸＣＲ５をコードするＤＮＡによってトランスフォームし、細胞表面にＣＸＣＲ５を発現する哺乳動物組織培養細胞、またはＢ細胞系である。

【００７７】

ＣＸＣＲ５$^{+}$細胞への抗体または相同体の結合は、試験される抗体相同体が由来する同じ種の免疫グロブリンに特異的な蛍光標識した二次抗体により細胞を染色することによって検出される。蛍光活性化セルソーター（「ＦＡＣＳ」）が使用され、任意の結合を検出および定量する。通常、Ｓｈａｐｉｒｏ、「Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ｆｌｏｗ Ｃｙｔｏｍｅｔｒｙ」、Ａｌａｎ Ｒ．Ｌｉｓｓ，Ｉｎｃ．、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、Ｎ．Ｙ．（１９８５年）を参照。

【００７８】

また、ＣＸＣＬ１３のようなリガンドのヒトＣＸＣＲ５への結合を遮断する抗体相同体の能力は、過剰なリガンドをＣＸＣＲ５$^{+}$細胞と前もってインキュベートし、結合したリガンドが抗体または相同体の細胞への結合を遮断する程度を定量することによって決定される。抗体相同体のＣＸＣＲ５$^{+}$細胞への結合は、試験される抗体相同体が由来する同じ種の免疫グロブリンに特異的な蛍光標識した二次抗体を使用して、ＦＡＣＳ解析によって定量される。代わりに、競合アッセイは、当技術分野で公知の標識したリガンドまたは抗体を使用して形成される。

【００７９】

特定のエピトープを認識する抗体断片は、公知の技術によって生成される。伝統的に、これらの断片は、無傷の抗体のタンパク質消化に由来した（例えば、Ｍｏｒｉｍｏｔｏ ｅｔ ａｌ．、Ｊ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２４（１０２）：１０７～１７頁（１９９２年）；およびＢｒｅｎｎａｎ ｅｔ ａｌ．、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２２９（４７０８）：８１～８３頁（１９８５年）を参照）。例えば、本開示のＦ$_{ａｂ}$およびＦ$_{（ａｂ’）２}$断片は、パパイン（Ｆ$_{ａｂ}$断片を産生する）またはペプシン（Ｆ$_{（ａｂ’）２}$断片を産生する）のような酵素を使用して、免疫グロブリン分子のタンパク質切断によって産生される。Ｆ$_{（ａｂ’）２}$断片は、可変領域、軽鎖定常領域および重鎖

の定常領域C_{H1}ドメインを含有する。しかしながら、これらの断片は、組換え宿主細胞により直接産生される。例えば、抗体断片は抗体ファージライブラリから単離される。代わりに、$F_{(ab')2}$－ＳＨ断片は、Ｅ．ｃｏｌｉから直接回収され、化学的に結合して$F(ab')_2$断片を形成する（Ｃａｒｔｅｒ　ｅｔ　ａｌ．、Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　（Ｎ　Ｙ）　１０（２）：１６３～６７頁（１９９２年））。別のアプローチにしたがって、$F_{(ab')2}$断片は、組換え宿主細胞培養から直接単離される。抗体断片の産生の他の技術は当業者に明らかである。他の実施形態では、選択の抗体は一本鎖F_v断片（F_V）である（国際公報第ＷＯ９３／１６１８５号）。

【００８０】

３．抗体治療組成物およびその投与

ループスの処置のための本開示の１つまたはそれ以上の抗体を含む治療または医薬組成物は、本開示の範囲内である。そのような治療または医薬組成物は、投与のモードとの適合のために選択された薬学的または生理的に許容される製剤との混合物中に、治療有効量の抗体－薬物コンジュゲートを含むことができる。

【００８１】

許容される製剤物質は、好ましくは、用いられる投与量および濃度でレシピエントに非毒性である。

【００８２】

医薬組成物は、例えば、組成物のｐＨ、モル浸透圧濃度、粘度、透明性、色、等張性、におい、無菌性、安定性、分解もしくは放出率、吸収、または浸透を改変、維持、または保存するための製剤物質を含有することができる。好適な製剤物質としては、限定はされないが、アミノ酸（例えばグリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン、またはリジン）、抗菌剤、抗酸化剤（例えばアスコルビン酸、亜硫酸ナトリウム、または亜硫酸水素ナトリウム）、緩衝剤（例えばホウ酸塩、重炭酸塩、Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、クエン酸塩、リン酸塩、または他の有機酸）、充填剤（例えばマンニトールまたはグリシン）、キレート剤（例えばエチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ））、錯化剤（例えばカフェイン、ポリビニルピロリドン、ベーターシクロデキストリン、またはヒドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリン）、充填剤、単糖類、二糖類、および他の炭水化物（例えばグルコース、マンノース、またはデキストリン）、タンパク質（例えば血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリン）、着色剤、芳香剤および希釈剤、乳化剤、親水性ポリマー（例えばポリビニルピロリドン）、低分子量ポリペプチド、塩形成対イオン（例えばナトリウム）、保存剤（例えば塩化ベンザルコニウム、安息香酸、サリチル酸、チメロサール、フェネチルアルコール、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロルヘキシジン、ソルビン酸、または過酸化水素）、溶剤（例えばグリセリン、プロピレングリコール、またはポリエチレングリコール）、糖アルコール（例えばマンニトールまたはソルビトール）、懸濁剤、界面活性剤または湿潤剤（例えばプルロニック；ＰＥＧ；ソルビタンエステル；ポリソルベート２０またはポリソルベート８０のようなポリソルベート；トライトン；トロメタミン；レシチン；コレステロールまたはチロキサパル（ｔｙｌｏｘａｐａｌ）；安定性増進剤（例えばスクロースまたはソルビトール）、等張化増進剤（例えばアルカリ金属ハロゲン化物－好ましくは塩化ナトリウムまたは塩化カリウム－またはマンニトールソルビトール）、送達ビヒクル、希釈剤、賦形剤および／または薬学的アジュバントが挙げられる（例えば、任意の目的のために参照により本明細書に組み込まれるＲＥＭＩＮＧＴＯＮ’Ｓ　ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬ　ＳＣＩＥＮＣＥＳ（１８ｔｈ　Ｅｄ．、Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ，ｅｄ．、Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙ　１９９０）、および同後続版を参照）。

【００８３】

最適な医薬組成物は、例えば意図される投与経路、送達形式、および望ましい投与量に応じて、当業者によって決定されるであろう。そのような組成物は、本開示の抗体の物理的状態、安定性、ｉｎ　ｖｉｖｏ放出速度、およびｉｎ　ｖｉｖｏクリアランス速度に影響を及ぼし得る。

【００８４】
医薬組成物中の主なビヒクルまたは担体は、事実上水性または非水性のいずれであってもよい。例えば、注射の好適なビヒクルまたは担体は、水、生理学的食塩水溶液、または人工脳脊髄液であってよく、非経口投与の組成物に一般的な他の物質が補充されていることも可能である。中性緩衝生理食塩水または血清アルブミンと混合された生理食塩水が、さらなる例示的なビヒクルである。他の例示的な医薬組成物は、約ｐＨ７．０～８．５のＴｒｉｓ緩衝液、または約ｐＨ４．０～５．５の酢酸緩衝液を含み、さらにソルビトールまたは好適な代用物を含むこともできる。本開示の一実施形態では、抗体組成物は、凍結乾燥ケーキまたは水性溶液の形態で、望ましい純度を有する選択した組成物を任意選択の製剤と混合することによって、保存のために調製される。さらに、スクロースなどの適切な賦形剤を使用して、抗体は凍結乾燥物として製剤化される。

【００８５】
本開示の医薬組成物は、非経口送達のために選択される。あるいは、組成物は、吸入または消化管、例えば経口による送達のために選択される。そのような薬学的に許容される組成物の調製は、当技術分野の範囲内である。

【００８６】
製剤成分は、投与の部位に許容される濃度で存在する。例えば、緩衝液は、生理学的ｐＨまたはわずかに低いｐＨで、典型的には約５から約８のｐＨ範囲内で組成物を維持するために使用される。

【００８７】
非経口投与が考慮される場合、本開示における使用のための治療組成物は、薬学的に許容されるビヒクル中に望ましい抗体を含むパイロゲンフリー、非経口的に許容される水性溶液の形態であり得る。非経口注射のために特に好適なビヒクルは、本開示の抗体が適当に保存される滅菌等張液として製剤化される滅菌蒸留水である。さらに別の調製物は、デポー注射を介して送達される生成物の制御または持続放出を提供する、薬剤を有する抗体の製剤、例えば、注射可能なミクロスフェア、生体内分解性粒子、ポリマー化合物（例えばポリ乳酸またはポリグリコール酸）、ビーズまたはリポソームを含むことができる。ヒアルロン酸もまた使用され、これは循環の持続期間を促進する効果を有することができる。抗体の導入のための他の好適な手段は、移植可能な薬物送達デバイスを含む。

【００８８】
一実施形態では、医薬組成物は吸入のために製剤化される。例えば、抗体は吸入のための乾燥粉末として製剤化される。抗体を含有する吸入溶液もまた、エアロゾル送達のために高圧ガスで製剤化される。さらに別の実施形態では、溶液は噴霧状にされる。

【００８９】
特定の製剤は経口的に投与されることも考慮される。本開示の一実施形態では、この様式で投与される抗体は、固体投与形態、例えば錠剤およびカプセルの合成に慣習的に使用される担体の有無にかかわらず製剤化される。例えば、カプセルはバイオアベイラビリティが最大にされ、前全身性分解を最小にする場合、胃腸管の位置に製剤の活性部分を放出するようにデザインされる。さらなる薬剤が、抗体の吸収を促進するために含まれる。希釈剤、香味剤、低融点ワックス、植物油、滑剤、懸濁剤、錠剤崩壊剤および結合剤もまた用いられる。

【００９０】
別の医薬組成物は、錠剤の製造のために好適である非毒性賦形剤との混合物中に有効な量の抗体を含むことができる。錠剤を滅菌水または別の適切なビヒクルに溶解することにより、溶液は単位投与形態で調製される。好適な賦形剤としては、限定はされないが、不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸もしくは重炭酸ナトリウム、ラクトースまたはリン酸カルシウム；または結合剤、例えばスターチ、ゼラチンもしくはアカシア；または滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸もしくはタルクが挙げられる。

【００９１】
持続もしくは制御送達製剤において抗体を含む製剤を含む、さらなる本開示の医薬組成

物が当業者に明らかである。様々な他の持続もしくは制御送達手段、例えばリポソーム担体、生体内分解性微粒子、または多孔質ビーズおよびデポー注射を製剤化するための技術もまた、当業者に公知である。持続放出調製物のさらなる例は、造形品の形態における半透性ポリマーマトリックス、例えばフィルムまたはマイクロカプセルを含む。持続放出マトリックスは、ポリエステル、ヒドロゲル、ポリラクチド、Ｌ－グルタミン酸およびガンマエチル－Ｌ－グルタミン酸のコポリマー、ポリ（２－メタクリル酸ヒドロキシエチル）、エチレン酢酸ビニル、またはポリ－Ｄ（－）－３－ヒドロキシ酪酸を含むことができる。持続放出組成物はまた、当技術分野で公知のいくつかの方法のいずれかによって調製されるリポソームも含む。

【００９２】

ｉｎ　ｖｉｖｏ投与のために使用される本開示の医薬組成物は、一般的には滅菌であるべきである。これは、滅菌濾過膜を介する濾過により達成される。組成物が凍結乾燥される場合、この方法を使用する滅菌は、凍結乾燥および再構成の前、または後のいずれかに行われる。非経口投与のための組成物は、凍結乾燥形態または溶液において保管される。さらに、非経口組成物は、通常、皮下注射針により貫通できるストッパーを有する滅菌点検口を有する容器、例えば静脈内溶液バッグまたはバイアルに置かれる。

【００９３】

医薬組成物が製剤化されると、溶液、懸濁液、ゲル、エマルジョン、固体、または無水もしくは凍結乾燥粉末として滅菌バイアル中で保管される。そのような製剤は、すぐに使える形態、または投与前に再構成する必要がある形態（例えば凍結乾燥）のいずれかで保管される。

【００９４】

本開示はまた、単回投与単位を産生するためのキットも包含する。キットは、それぞれ、乾燥タンパク質を有する第１の容器および水性製剤を有する第２の容器の両方を含有することができる。単一および多チャンバー型の充填済みシリンジ（例えば液体シリンジおよび凍結乾燥シリンジを含有するキットも本開示の範囲内に含まれる。

【００９５】

治療に用いられる抗体を含有する有効量の医薬組成物は、例えば、治療状況および目的に依存する。当業者は、したがって、処置に対して適当な用量レベルが、一部分において、送達される分子、抗体が使用される適応症、投与経路ならびに患者のサイズ（体重、体表面または臓器サイズ）および状態（年齢および全般的な健康状態）に応じて様々となることを理解している。したがって、臨床医は、最適な治療効果を得るために用量を滴定し、投与の経路を改変することができる。典型的な投与量は、約２００ｍｇから５００ｍｇの範囲であり得る。

【００９６】

投与の頻度は、使用される製剤における抗体の薬物動態パラメーターに依存する。典型的には、臨床医は、用量が所望の効果を達成するまで、組成物を投与する。したがって、組成物は、単回投与として、経時的に２回またはそれ以上の投与として（同じ量の所望の分子を含有しても、含有しなくてもよい）、または移植デバイスもしくはカテーテルを介する連続的な注入として投与される。適当な用量のさらなる改善は、当業者によって日常的に行われ、それにより日常実施される活動の範囲内である。適切な用量は、適切な用量－応答データの使用を介して確認される。

【００９７】

医薬組成物の投与の経路は、公知の方法に従って、例えば、経口的；皮下、静脈内、腹腔内、脳内（実質内）、脳室内、筋肉内、眼球内、動脈内、門脈内または病巣内経路による注射を介して；持続放出系により；または移植デバイスによる。所望であれば、組成物はボーラス注射により、または連続的注入により、または移植デバイスにより投与される。

【００９８】

組成物はまた、所望の分子が吸収または封入されている膜、スポンジまたは他の適当な

物質の移植を介して局所的に投与される。移植デバイスが使用される場合、デバイスは、任意の好適な組織または臓器に埋め込まれ、所望の分子の送達は、拡散、定時放出ボーラスまたは連続的投与を介してなされる。

【００９９】

以下の実施例は、本開示および様々なそれらの使用の特定の実施形態の例示である。それらは、説明の目的のみのために記載され、いかなる方法でも本開示の範囲を限定するものと解釈すべきではない。

【実施例１】

【０１００】

治験計画書

全試験およびデザインプランの説明

これは、ループス患者におけるＳＡＲ１１３２４４の逐次反復漸増用量の単一施設、二重盲検、無作為化、プラセボコントロール試験である。

【０１０１】

スクリーニングから試験終了時（ＥＯＳ）来診までの患者当たりの全期間は２０週までであり、

・スクリーニング：４週間以内。

・最初の治験薬投与から最終アセスメントまでの観察フェーズ：４週間以内に２回の処置日を含む１１２日（すなわち最終投与から８４日）。

・ＥＯＳ来診：１１３日目。

・試験後観察：抗薬物抗体（ＡＤＡ）アセスメントのため２２６日目（ＥＯＳでのみＡＤＡ陽性の患者のため）

を含む。

【０１０２】

用量漸増は最初の用量から最大耐性用量決定を支持する関連事象の発生までの最高用量に進行するようにデザインされ、例えば

・意味のある判断をするのに十分高い感受性／強度を有する有害事象（ＡＥ）の数

・決定を判断するのに十分高い、同じ型のＡＥの割合。

【０１０３】

用量漸増は、患者の保護に関する影響または許容されないリスクが同定または予測されるとすぐに停止された。重症度率は、事象特徴：型、有害な可能性、発生、進行、およびモニター可能性を考慮に入れてＳＬＥ患者に適応された。独特の深刻なＡＥ発生は、それ自体は決断の基準ではなかった（アセスメントは報告された事象の性質による）。

【０１０４】

投与「ｎ」から次に高い「ｎ＋１」投与レベル群に進む決定は、予備盲検安全性報告に基づいて決定された：コホート１に少なくとも１つのプラセボを含む、投与レベルコホート「ｎ」において、少なくとも８人の患者のうち６人（コホート１）または１６人の患者のうち１２人（コホート２または３）の２回目の投与後少なくとも２８日まで。

【０１０５】

試験デザインの議論およびコントロール群の選択

この二重盲検、無作為化、プラセボコントロールＳＣ多重漸増用量試験デザインは、フェーズＩ用量漸増試験のために十分に確立され、安全性、忍容性、ならびに予備的薬物動態（ＰＫ）および薬力学（ＰＤ）を評価するのに適切であると考えられた（Ｂｕｏｅｎｅｔ　ａｌ．、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．４５（１０）：１１２３～３６頁（２００５年））。

【０１０６】

患者は、各ＳＡＲ１１３２４４投与時に２日間入院した（すなわち、投与日の前日の夕方および翌日まで）。コホート１の各患者への治験薬の投与は、最初の２週間週当たりわずか１人の患者が投与されるようにずらした。群の第３の患者は、次の週（第３週）より早く投与されず、これは群の残りを投与する少なくとも１日前であった、すなわち１：１

：１：５。さらに、最初の患者４人のうちわずか１人がプラセボを受けるよう患者は無作為化された。投与はコホート２ではずらされなかった。

【０１０７】

試験対象集団の選択

患者は以下の基準による試験に含まれた。

適格基準

人口統計

Ｉ０１．男性または女性患者、１８歳から７５歳の間を含む。

Ｉ０２．肥満度指数≧１８．０および＜３５．０ｋｇ／ｍ^2。

健康状態

Ｉ０３．少なくとも６カ月間、ＳＬＥに関して米国リウマチ科学会または全身性エリテマトーデス国際共同臨床分類基準を満たす。

Ｉ０４．軽度から中程度の活動性ＳＬＥを有する患者：Ｓａｆｅｔｙ　ｏｆ　Ｅｓｔｒｏｇｅｎｓ　ｉｎ　Ｌｕｐｕｓ　Ｅｒｙｔｈｅｍａｔｏｓｕｓ　Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ－全身性エリテマトーデス疾患活動性指数（ＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩ）スコアは包括的に２～９の範囲を含む。

Ｉ０５．最終投与後少なくとも３カ月まで保健局によって認可された妊娠調節の高効率の避妊方法を使用し、妊娠検査結果が陰性である女性患者。患者が妊娠を検査したがらないまたはできない場合、１２カ月より長く閉経後であるまたは３カ月より長く不妊化される場合のみ含む。妊娠可能性のあるパートナー（授乳中の女性を含む）を持つ男性患者に関しては、最終投与後２カ月まで包括から以下のアルゴリズムに従って二重の避妊方法を使用する：（コンドーム）プラス（子宮内避妊具またはホルモン避妊）。

Ｉ０６．スクリーニングにおいて以下の自己抗体産生の血清マーカーの少なくとも１つの存在：

・抗核抗体（ＡＮＡ）≧１：１６０

・抗二本鎖（ｄｓ）ＤＮＡ抗体≧２×最低陽性レベル。

制御

Ｉ０７．任意の試験関連手順を行う前にインフォームドコンセントを記載した。

Ｉ０８．適用可能であり、および／または生物医学研究に関して有効な国法の勧告に従って健康保険制度の適用を受ける。

Ｉ０９．いずれの行政または法律の管理下にもない。

除外基準

病歴および臨床状態

Ｅ０１．治験責任医師の意見での、エントリー時の臨床判断に基づくＳＬＥの不安定または重い症状は、簡単な手術を除いて、スクリーニング前３０日以内の一連の試験または入院中に、併用医薬、特に高用量のグルココルチコイドおよび／または禁忌の免疫抑制医薬（Ｅ２２基準を参照）の開始またはベースラインへの変更を必要とするようである。

Ｅ０２．活性または慢性、重度神経精神ループス：

・無制御の発作性疾患。

・急性錯乱状態（せん妄）または器質性精神障害。

・精神病。

Ｅ０３．重度活動性ループス腎炎または慢性腎不全：

・シクロフォスファミドによる現在の処置を必要とする。

・尿検査の活性化沈殿（ＳＬＥによる赤血球円柱、血尿）。

・尿タンパク質：クレアチニン比＞２ｍｇ／ｍＬ。

・少なくとも２週間間隔で２回の連続的な推定での推定クレアチニンクリアランス≦５０ｍＬ／分または血清クレアチニン≧１．５ｍｇ／ｄＬ（１３２．６μｍｏｌ／Ｌ）または血清アルブミン＜３．２ｇ／ｄＬ。

Ｅ０４．貧血症の処置のためのエリスロポエチンを接種する患者。

Ｅ０５．抗リン脂質症候群：抗リン脂質抗体症候群および経口抗凝固剤または抗血小板剤

処置の使用の病歴（アセチルサリチル酸≦３２５ｍｇ／日を除く）、またはスクリーニングの１２カ月以内に動脈もしくは静脈血栓症の病歴がある患者。
Ｅ０６．スクリーニングの２８日以内またはスクリーニング期間中に血小板減少症による突発性出血の任意の最近の兆候。
Ｅ０７．治験責任医師の意見では患者の健康または満足な生活状態を危険にさらし、または試験結果（例えば無制御の高血圧、無制御の糖尿病）、加齢性共存症、特にうっ血性心不全、急性または活動性心臓障害（例えば、急性心筋梗塞、心筋炎）、慢性的な心臓の状態、あまり制御されていないまたは進行性の（例えば記載された左／右心室肥大、臨床的に重要な弁膜症、わずかに制御された高血圧、心筋症）、慢性閉塞性肺疾患、頻繁な喘息悪化の解釈を複雑にする、ＳＬＥ関連臨床問題または他の共存症。
Ｅ０８．スクリーニングの前、５年以内の悪性腫瘍の以前または現在の病歴（スクリーニング前＞１年、子宮頚部、非転移性の扁平細胞または基底細胞癌腫のｉｎ　ｓｉｔｕで十分に処置した癌腫以外）。
Ｅ０９．先天的または原発性な免疫不全の病歴。
Ｅ１０．コルチコステロイドによる経口処置を必要とするＳＬＥ以外の状態。局所（接触性皮膚炎のような状態のため）またはコルチコステロイド吸入（喘息のような状態のため）の使用は排他的ではない。
Ｅ１１．ＱＴ／ＱＴｃ間隔の顕著なベースライン延長、例えば、ＱＴｃ間隔＞４５０ｍｓの反復実証。
Ｅ１２．スクリーニングの前に＜１年続く寛解による、物質乱用、薬物依存またはアルコール中毒症の病歴。
　生物学的状態
Ｅ１３．以下の検査のいずれかの陽性結果：Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）、抗Ｂ型肝炎コア抗体、抗Ｃ型肝炎ウイルス抗体、抗ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）１および２抗体。
Ｅ１４．感染：
・エプスタインバーウイルス、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）、またはＡ型肝炎ウイルスに対して陰性のＩｇＧ力価の存在下での陽性のＩｇＭ抗体力価。
・微量の感染、爪床または膣カンジダ症の真菌感染症を除く、感染の現在のまたは最近の（スクリーニングの４週間以内）兆候または症状。
・入院または、過去６０日以内に静脈内（ＩＶ）抗体もしくはスクリーニングの前に３０日間経口抗生物質による処置を必要とする活動性感染。
・治験責任医師の判断により許容できないと思われる慢性感染または任意の頻度の再発性感染の病歴がある患者。
・重度ＣＭＶを含むスクリーニングの６カ月以内の日和見感染の任意の病歴または証拠。
・スクリーニングの３カ月以内の再発性ヘルペス性帯状疱疹、活動性ヘルペス性帯状疱疹／水痘の病歴、スクリーニング前２１日以内の水痘曝露および／またはヘルペス脳炎、眼部ヘルペス、散在性ヘルペスなどの重度のヘルペス感染症の病歴。
・経口または生殖器ヘルペス単純病変の再発頻度（≧６／年）。
・以下に定義するように処置歴に関わらず、潜伏性（または潜伏性、処置の病歴）または活動性結核（ＴＢ）の患者
　・治療歴または臨床検査での活動性ＴＢを示唆する任意の兆候または症状、
　・ＱｕａｎｔｉＦＥＲＯＮ　ＴＢ　Ｇｏｌｄ検査陽性の患者。この検査は、不確定または偽陽性であると考えられる場合には一度繰り返され、含まれる前に、患者が陰性の結果であることを確かめる、
　・適格来診の前３カ月以内の胸部Ｘ線は、ＴＢ感染またはマイコバクテリウムＴＢ曝露前と一致し、限定はされないが、根尖癒痕、根尖線維、または多発性カルシウム含有肉芽腫を含む。これは、非乾酪性肉芽腫を含まなかった。胸部Ｘ線の必要性は、患者のＴＢのリスクにより、ガイドラインおよび局所粒子に従って評価された、
　・ＴＢの病歴がある患者は、専門家によって十分な処置が記載される場合、試験に登録

され、患者はＱｕａｎｔｉＦＥＲＯＮ　ＴＢ　Ｇｏｌｄ検査に陰性でなければならない、
・活動性ＴＢのヒトと密接な関係にある患者。
・好中球減少症のため、顆粒球コロニー刺激因子によって処置された患者。
Ｅ１５．ＳＡＲ１１３２４４または賦形剤に過敏であることが公知であるまたは考えられる。
Ｅ１６．無作為化（ベースライン）来診前の３カ月以内に任意のワクチンを受ける。任意の生物剤の重症アレルギーまたはアナフィラキシー反応の病歴。
Ｅ１７．以下の検査所見の異常がある患者
・ヘモグロビン＜８．５ｇ／ｄＬ（＜８５ｇ／Ｌ）。
・白血球＜２０００／ｍｍ^3（＜２．０×１０^9／Ｌ）。
・好中球＜１０００／ｍｍ^3（＜１．０×１０^9／Ｌ）。
・絶対リンパ球数＜８００／ｍｍ^3（＜０．８×１０^9／Ｌ）。
・Ｂ細胞＜５０／ｍｍ^{3}およびＴ細胞＜５００／ｍｍ^3。
・血小板＜５０，０００／ｍｍ^3（＜５０．０×１０^9／Ｌ）。
・アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）および／またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）＞１．５正常上限（ＵＬＮ）。
・アルカリフォスファターゼ＞１．５ＵＬＮ。
・正常下限（ＬＬＮ）以下の免疫グロブリン（ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ）。
Ｅ１８．医学的に他の医薬の併用を処方されない限り、尿中薬物スクリーニングの陽性結果（アンフェタミン／メタンフェタミン、精神安定剤、ベンゾジアゼピン、カンナビノイド、コカイン、アヘン剤）。
Ｅ１９．尿中アルコール（エタノール）検査陽性
干渉薬物
Ｅ２０．投与前３０から１５日の≦３日の期間を除く試験医薬の最初の投与前３０日以内のコルチコステロイド（＞０．３ｍｇ／ｋｇ／日　プレドニゾンまたは等価物）による経口処置。
・最初の投与前３０日以内の関節内ステロイド注射
Ｅ２１．スクリーニングから最終用量投与後少なくとも６週間まで、安定なベースラインコルチコステロイド用量を続けることは好まない。±５ｍｇ／日までプレドニゾン（または等価物）の単一用量調節が可能であった。
Ｅ２２．免疫調節剤／免疫抑制処置（コルチコステロイドを除外する）：
・無作為化の６カ月以内または生物剤の５半減期のどちらか長いほうで、ＣＤ１９＋Ｂ細胞が＞５０／μＬに戻ることを実証しない、任意のＢ細胞除去剤（リツキシマブ、ベリムマブまたは他の治験薬）。
・無作為化前３カ月以内のアバタセプト；試験への無作為化前の３０日または生物剤の５半減期のどちらか長いほうで、他の生物学的療法（例えば、抗腫瘍壊死因子α、抗インターロイキン６）。
・投与前９０日以内のメトトレキサート、アザチオプリン、ヒドロキシクロロキンまたは他の抗マラリア薬（クロロキン、キナクリン）、ミコフェノール酸モフェチルまたはダプソンの開始：
・以下の用量は排他的であった：メトトレキサート＞２５ｍｇ／週；アザチオプリン＞２．５ｍｇ／ｋｇ／日；ヒドロキシクロロキン＞４００ｍｇ／日；クロロキン、＞３．５ｍｇ／ｋｇ／日、キナクリン＞１００ｍｇ／日；ダプソン＞２００ｍｇ／日；ミコフェノール酸モフェチル＞２．５ｇ／日および無作為化前＜９０日で開始し、または試験スクリーニング前＜１４日およびスクリーニング期間中に用量を変動する。
・シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、サリドマイド、レナリドマイド、ＩＶＩｇの投与および／またはスクリーニング前３カ月以内に投与される血漿交換療法。
・正式な休薬手順が投与され、文書化が提供されない限り、スクリーニング前６カ月以内のレフルノミドの投与。
・スクリーニングの６カ月以内に、シクロフォスファミド（ＩＶもしくは経口）または任

意の他のアルキル化剤を受ける。
Ｅ２３．スクリーニング前１４日以内およびスクリーニング期間中、変動用量での非ステロイド抗炎症薬（ＣＯＸ－２を含む）。
Ｅ２４．ワルファリンまたはヘパリンの使用。
Ｅ２５．治験薬または他の実験処置を含む任意の他の試験において、スクリーニング前４カ月以内または５半減期（どちらか長いほう）での同時関与または関与。
全身状態
Ｅ２６．妊娠（妊娠検査陽性として定義される）、授乳中。
Ｅ２７．治験責任医師によって判断された、試験中不従順であり、言語の問題または精神発達が弱いために協力できないと思われる任意の患者。
Ｅ２８．患者が、臨床現場の従業員、例えば治験責任医師またはいずれかの治験分担医師、研究アシスタント、薬剤師、治験コーディネーター、他のスタッフまたは関係者である；患者または関係者がスポンサーの従業員である。

【０１０８】
治療またはアセスメントからの患者の除去
各患者は、患者がそう決めた場合には、いつでもおよび理由に関わらず、試験から撤退できた。患者はまた、治験責任医師の決定でも撤退できた。全ての試験処置撤退は、電子症例報告書（ｅＣＲＦ）に記録された。可能であれば、患者は、適切であればＰＫ試料を含む、ＥＯＳ手順を使用して評価された。

【０１０９】
ＡＥにより処置を継続できなかった患者は、最終注射後少なくとも８４日間、試験完了の予定日（ＥＯＳ来診）まで試験手順に従って追跡調査され、または任意のＡＥの回復もしくは安定化まで、どちらが最後に来ようとも追跡調査された。

【０１１０】
現場に戻ることができなかった任意の患者については、治験責任医師は患者と連絡を取る全ての努力を行い（例えば、患者の家族またはかかりつけ医師と連絡を取り、利用可能な登録、または健康管理データベースを再調査する）、少なくとも彼／彼女の生命状態を含む、彼／彼女の健康状態を決定した。患者と連絡を取る試みは、患者の記録に記載された（例えば、電話連絡を試みた時間および日付、登録した手紙を送る受領証）。

【０１１１】
試験から撤退した患者は、試験に再登録されなかった。彼らの包含および処置番号は再利用されなかった。

【０１１２】
処置
投与される処置
ＳＡＲ１１３３２４４
注射用ＳＡＲ１１３３２４４溶液は、滅菌、非発熱性、注射可能、無色からわずかに黄色、１００ｍｇ／ｍＬ溶液として、ＳＣ投与のために使用され、エラストマー閉鎖物を備えた２Ｒ　ＩＳＯガラスバイアルに入れられた。

【０１１３】
各バイアルは、ＳＡＲ１１３２４４の名目上１５０ｍｇ（１．５ｍＬ）を含有した（０．２ｍＬの過剰）。溶液のｐＨは、５．５と６．５の間であった。溶液は以下の賦形剤を含有した：注射用水、スクロース、アルギニン塩酸塩、クエン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ポリソルベート２０、および必要であればｐＨ調節のための塩酸／水酸化ナトリウム溶液。

【０１１４】
プラセボ
・バイアル中の等張生理食塩水（０．９％）注射液
・製造業者の要求当たり、特定の操作の必要性。
治験薬（ＩＭＰ；ＳＡＲ１１３２４４またはプラセボ）は、腹部にＳＣ注射として投与

された。患者は、投与前少なくとも１０時間および投与後２時間断食した。
【０１１５】
複数回の注射を必要とする投与として、投与は、へそから１０ｃｍにゾーン４の左および右上クアドラントと左および右下クアドラントを交互にされ；同じ日の注射は異なるクアドラントに投与された。
【０１１６】
治験薬の同一性
ＳＡＲ１１３２４４　１００ｍｇ／ｍＬバイアルは、非盲検の供給物としてカートンに入れられた。標識の含量は、局所制御仕様および要求に従った。
【０１１７】
ＳＡＲ１１３２４４　１００ｍｇ／ｍＬは２℃から８℃の間（３６°Ｆと４８°Ｆ）で、光から保護され、限定振盪（回転無し）で保存された。ＳＡＲ１１３２４４は凍結されなかった。光曝露は、調製および投与中は許された。
【０１１８】
等張生理食塩水（０．９％）は製造業者の要求に従って保存された。
【０１１９】
ＳＡＲ１１３２４４およびプラセボのバッチ数はＣ１０３７１２８および１４３８４０１１であった。
【０１２０】
患者を処置群に割り当てる方法
全ての適格基準を満たし、インフォームドコンセントにサインした患者は、患者数および無作為化数を割り当てられた。無作為化は、対話型応答システムを使用する集中無作為化手順によって実施された。
【０１２１】
５００ｍｇのコホートについては、無作為化は、スクリーニング時に１：１比を使用して形質芽細胞／形質細胞レベル（＜または≧５％の全Ｂ細胞）にしたがって階層化された。
【０１２２】
交換可能性のある患者には、異なる識別番号（すなわち５００＋交換された患者の番号）を割り当てられた。各患者は、撤退した患者と同じ処置および処置順を受けた。
【０１２３】
試験における用量の選択
５００ｍｇまでのＳＡＲ１１３２４４またはプラセボの健康な対象における試験ＴＤＵ１１４０６の盲検による安全性および予備ＰＫ結果に基づき、この試験でＳＬＥ患者に繰り返し投与される用量は、２回注射として４週間毎に１回（Ｑ４Ｗ）２５０ｍｇおよび５００ｍｇであると決定された。８００ｍｇ　Ｑ４Ｗ（２回注射）のより高い用量は、先の群の患者で観察された安全性、ＰＫおよびＰＤプロファイルによって最適化された。
【０１２４】
計画したＳＡＲ１１３２４４処置レジメンは以下の通りであった：
【０１２５】

【表１】

表1:計画されたSAR113244処置レジメン

群	用量 (mg)	投与 レジメン	投与当たり注射された総容積	注射の数	注射当たりの容積
1	250	Q4W x2	2.5 mL	2	1.0 + 1.5 = 2.5 mL
2	500	Q4W x2	5.0 mL	3	1.5 + 1.5 + 2.0 = 5.0 mL
3(任意選択)	800	Q4W x2	8.0 mL	4	2.0 + 2.0 + 2.0 + 2.0 = 8 mL

【０１２６】
場合により群３は、実行されなかった（投与された最高用量は５００ｍｇであった）、群２は、予備試験結果が、５００ｍｇが次の試験に適切な用量レベルであろうことを示したため、早く終了された。
【０１２７】
各患者の投与の選択およびタイミング
患者は、無作為化リストにしたがって処置に割り当てられた。
【０１２８】
ＳＡＲ１１３２４４またはプラセボは、およそＡＭ８：００に最初の患者で開始し、１日目の朝および２９日目の朝に断食状態で患者に投与された。投与後、患者は次の日（すなわち２日目および３０日目）の朝まで治験施設にとどまり、２日目および３０日目の朝の評価後施設から退院した。
【０１２９】
以前のおよび併用治療
併用薬の使用は、適格基準または治験手順に指定しない、または医学的に必要とされない限り、試験中禁止された。しかしながら、任意の理由のため、特定の処置が必要とされた場合、薬品の名前（国際一般名）、１日投与量、および使用期間を含む正確な記録がｅＣＲＦに入力された。
【０１３０】
薬力学、安全性および薬物動態アセスメント
試験手順に対する安全性、ＰＫ、およびＰＤアセスメントの概要は、試験フローチャート（表２）に示した；処置期間の詳細な予定は期間フローチャート（表３）に示した。
【０１３１】

【表２】

表2:試験フローチャート

フェーズ	スクリーニング			試験期間											試験後期間
				処置フェーズ										EOS	
日	D-28 から D-2	D-1	D1	D2	D8	D15	D28	D29[m]	D30	D36	D43	D57	D71	D85	D113 +/-7	D226 +/-7
インフォームドコンセント	X															
施設収容		X					X									
退院				X					X							
臨床現場での来診	X				X	X				X	X	X	X	X	X	X
適格/除外基準	X	X														
病歴/手術歴	X	X														
事前の/併用医薬	←-	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---		---	----	→
適格			X[a]													
無作為化			X[a]													
試験処置投与																
SAR113244またはプラセボ			X					X								
安全性[e]																
身体検査	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	
身長	X															
体重	X	X[a]				X		X				X			X	
経口体温、バイタルサイン	X	X	X[c]	X	X	X	X	X[c]	X	X	X	X	X	X	X	
ECG	X	X	X[c]	X		X	X	X[c]	X		X				X	
胸部X線 [h]	X															
保管血液試料			X[a]													
治験薬注入部位での忍容性			X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	
血液学、生化学、尿分析	X	X[k]	X[d]	X	X	X	X[k]	X[d]	X	X	X	X		X	X	
血清学的検査[b]	X															
妊娠検査 [i]	X	X						X				X		X	X	
QuantiFERON(登録商標)-TB Gold 検査	X															

【０１３２】

10 20 30 40 50

【表３】

フェーズ	スクリーニング			試験期間											試験後期間
				処置フェーズ										EOS	
日	D-28 から D-2	D-1	D1	D2	D8	D15	D28	D29[m]	D30	D36	D43	D57	D71	D85	D113 +/-7	D226 +/-7
血清免疫グロブリン(IgG、IgM、IgE、IgAおよびIgD)	X		X[a]			X		X[a]			X	X		X	X	
全末梢血BおよびT細胞(安全性)	X		X[a]	X		X		X[a]	X		X	X		X	X	
尿中薬物スクリーニング、アルコール検査	X	X														
有害事象収集	←-----	--	--	--	--	--	--	--	--	---	---	--	---	--	---	-----→
薬物動態																
SAR113244 PK血漿試料			X[a]	X	X	X		X[a]	X	X	X	X	X	X	X	
末梢B細胞上のCXCR5受容体占有			X[a]		X	X		X[a]		X	X	X		X	X	
抗SAR113244抗体血漿試料			X[a]			X[n]		X[a]			X[n]	X		X	X	X[j]
薬理遺伝学																
DNA試料[f]			X[a]													
RNA(全血)試料			X[a]		X	X		X[a]			X	X		X[n]		
薬力学																
抗dsDNA抗体および血漿補体レベル(C3、C4)	X		X[a]			X		X				X		X	X	
ANA血液試料	X		X[a]												X	
SELENA-SLEDAI スコア	X		X[a]			X		X[a]				X		X	X	
BILAGスコア(適用可能な場合)			X[a]					X[a]				X		X	X	
PGAスコア			X[a]					X[a]				X		X	X	
抗Smith、抗Ro、抗La、抗カルジオリピン(IgG、IgM)			X[a]												X	
ループス-QoLおよびFACIT-Fatigueスコア			X[a]					X[a]				X		X	X	
血液SED率およびCRP			X[a]		X	X		X		X	X	X		X	X	
末梢BおよびT細胞上でのCXCR5結合ならびに末梢血Bサブセット(形質芽細胞を含む)およびT細胞サブセット特徴付け(診査)	X[g]		X[a]		X[n]	X		X[a]			X	X[n]	X[n]	X		

【０１３３】

10 20 30 40 50

【表４】

フェーズ	スクリーニング			試験期間											試験後期間
				処置フェーズ										EOS	
日	D-28 から D-2	D-1	D1	D2	D8	D15	D28	D29[m]	D30	D36	D43	D57	D71	D85	D113 +/-7	D226 +/-7
血清CXCL13			X[a]		X	X		X[a]		X	X	X		X	X	
診査血清マーカー[l]			X[a]		X	X		X[a]			X	X		X	X	
診査バイオマーカー分析(血清および血漿タンパク質分析)			X[a]			X		X[a]			X[n]			X[n]		
CXCL13を含む診査尿中バイオマーカー			X[a]		X	X		X[a]		X	X	X		X	X	

a 前投与

b 血清学的検査:B 型肝炎ウイルス表面抗原(HBsAg)、B 型肝炎ウイルスコア抗体、C 型肝炎ウイルス抗体、エプスタインバーウイルスおよびサイトメガロウイルス抗体、抗 HIV1 および抗 HIV2 抗体。

c アセスメントの詳細なタイミングのための期間フローチャートを参照。

d 前投与、投与後 8 時間(各検査室によって行われた T8H)および 12 時間。

e 詳細な安全性調査のための安全性の節を参照。

f 別の遺伝薬理学的インフォームドコンセント様式にサインした患者の DNA 遺伝薬理学的分析のための血液の採取(必要であれば、採取は別の試験日に生じることがある)。

g 形質芽/血漿細胞のみ。

h 登録の 3 カ月/90 日以内に感染が無いことを確認する記載された CXR 解釈が無い限り、スクリーニングでの胸部 X 線検査。

i スクリーニングおよび D-1(各検査室によって行われた D-1)での血清ベータ-HCG、その後の尿妊娠検査。

j D113(EOS)来診時に ADA について陽性と試験された患者のためのみ。

k 血液学/完全血球数のみ;各検査室によって行われた。

l 診査血清マーカー:研究目的の保管血液試料。

m ±1 日の来診窓口は、例外的な状況下でのみ 2 回目の投与(来診 D29)を許可された。この場合、アセスメント予定は D29 に計画されたように続き、続く来診は 2 回目の投与の日にちに基づき予定された。

n コホート 2 のみ。

注:いくつかの項目が同時に予定された場合、以下の順序は各々である:PD(生物試料である場合を除く)、ECG、バイタルサイン、血液試料、薬物投与、食事。PK試料のそれぞれの正確なタイミングを考慮するため、予定時間の前に他の測定を実施した。

【０１３４】

10 20 30 40 50

表3:期間フローチャート

日	D1									D2	D8	D15
時間(時間/分)[b]	**0H**	**0H30**	**2H**	**3H**	**4H**	**6H**	**8H**	**10H**	**12H**	**24H**	**168H**	**336H**
表示時刻	8 am	8:30 am	10 am	11 am	12 pm	2 pm	4 pm	6 pm	8 pm	8 am	8 am	8 am
施設収容												
退院										X		
臨床現場での来診											X	X
併用医薬	←	---	---	---	---	---	----	----	----	----	---	----
適格	X[a]											
無作為化	X[a]											
食事			X[c]		X			X	X[c]			X
試験処置投与												
SAR113244またはプラセボ	X											
安全性[c]												
身体検査										X	X	X
体重												X
保管血液試料	X[a]											
経口体温/バイタルサイン	X[a]	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
ECG	X[a]	X	X	X	X	X	X		X	X		X
血液学、生化学、尿分析	X[a]						X[i]		X	X	X	X
治験薬注入部位での忍容性		X	X		X				X	X	X	X
総末梢血BおよびT細胞(安全性)	X[a]									X		X
血清免疫グロブリン	X[a]											X
有害事象収集	←	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	-→

【０１３５】

【表６】

日	**D1**									**D2**	**D8**	**D15**
時間(時間/分)[b]	**0H**	**0H30**	**2H**	**3H**	**4H**	**6H**	**8H**	**10H**	**12H**	**24H**	**168H**	**336H**
表示時刻	8 am	8:30 am	10 am	11 am	12 pm	2 pm	4 pm	6 pm	8 pm	8 am	8 am	8 am
薬物動態												
SAR113244 PK血漿試料	P00[a]									P01	P02	P03
末梢血B細胞上のCXCR5受容体占有	X[a]										X	X
抗SAR113244抗体血漿試料	X[a]											X[k]
薬理遺伝学												
DNA試料 [e]	B00[a]											
RNA(全血)試料	X[a]										X	X
薬力学												
ANA血液試料	X[a]											
抗dsDNA抗体および血漿補体レベル(C3、C4)	X[a]											X
SELENA-SLEDAIスコア	X[a]											X
BILAGスコア(適用可能な場合)	X[a]											
PGAスコア	X[a]											
抗Smith、抗Ro、抗La、抗カルジオリピン(IgG、IgM)	X[a]											
ループス-QoLおよびFACIT-Fatigueスコア	X[a]											
血液SED率およびCRP	X[a]										X	X
末梢BおよびT細胞上でのCXCR5結合ならびに形質芽細胞/末梢血T細胞および他のB細胞サブセット(診査)特徴付け	X[a]										X[k]	X
血清CXCL13	X[a]										X	X
診査血清マーカー [g]	X[a]										X	X
診査バイオマーカー分析(血清および血漿タンパク質分析)	X[a]											X
尿中CXCL13を含む診査尿中バイオマーカー	X[a]										X	X

【０１３６】

10 20 30 40

【表７】

日	D28	D29[i]									D30	D36	D43	D57	D71	D85	D113 +/-7
時間(時間/分)[b]		0H	0H30	2H	3H	4H	6H	8H	10H	12H	24H	168H	336H	672H	1008H	1344H	2016H +/-168
表示時刻	8 pm	8 am	8:30 am	10 am	11 am	12 pm	2 pm	4 pm	6 pm	8 pm	8 am	8 am	8 am	8 am	8 am	8 am	8 am
施設収容	X																
退院											X						
臨床現場での来診												X	X	X	X	X	X
併用医薬	←	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----	----	----		----	-→
適格																	
無作為化																	
食事	X			X[c]		X			X	X[c]							
試験処置投与																	
SAR113244 またはプラセボ		X															
安全性[d]																	
身体検査	X										X	X	X	X	X	X	X
体重		X												X			X
妊娠検査[f]		X[a]												X		X	X
経口体温、バイタルサイン	X	X[a]	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
ECG	X	X[a]	X	X	X	X	X	X		X	X		X				X
血清免疫グロブリン		X[a]											X	X		X	X

【０１３７】

10 20 30 40 50

【表８】

日	D28	D29[j]								D30	D36	D43	D57	D71	D85	D113 +/-7
時間(時間/分)[b]		0H	0H30	2H	3H	4H	6H	8H	10H	12H	24H	168H	336H	672H	1008H	1344H	2016H +/-168
表示時刻	8 pm	8 am	8:30 am	10 am	11 am	12 pm	2 pm	4 pm	6 pm	8 pm	8 am	8 am	8 am	8 am	8 am	8 am	8 am
血液学、生化学、尿分析	X^{h+i}	X^{a}						X^{i}		X	X	X	X			X	X
治験薬注入部位での忍容性		X	X	X		X				X	X	X	X	X	X	X	X
全末梢血 B および T 細胞(安全性)		X^{a}									X		X			X	X
有害事象収集	←	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	-→
薬物動態																	
SAR113244 PK 血漿試料		P04								P05	P06	P07	P08	P09	P10	P11	
末梢 B 細胞の CXCR5 受容体占有		X^{a}									X	X	X		X	X	
抗 SAR113244 抗体血漿試料		X^{a}										X^{k}	X		X	X	
薬理遺伝学																	
DNA 試料[e]																	
RNA(全血)試料		X										X	X		X^{k}		
薬力学																	
ANA 血液試料																	X
抗 dsDNA 抗体および血漿補体レベル(C3、C4)		X											X		X	X	X
SELENA-SLEDAI スコア		X^{a}											X		X	X	X
BILAG スコア(適用可能な場合)		X^{a}											X		X	X	X
PGA スコア		X^{a}											X		X	X	X
抗 Smith、抗 Ro、抗 La、抗カルジオリピン(IgG、IgM)																	X
ループス-QoL および FACIT-Fatigue(適用可能な場合)スコア		X^{a}											X		X	X	X
血液 SED 率および CRP		X^{a}									X	X	X		X	X	X

【０１３８】

【表９】

日	D28	D29[j]									D30	D36	D43	D57	D71	D85	D113 +/-7
時間(時間/分)[b]		0H	0H30	2H	3H	4H	6H	8H	10H	12H	24H	168H	336H	672H	1008H	1344H	2016H +/-168
表示時刻	8 pm	8 am	8:30 am	10 am	11 am	12 pm	2 pm	4 pm	6 pm	8 pm	8 am	8 am	8 am	8 am	8 am	8 am	8 am
末梢BおよびT細胞上でのCXCR5結合ならびに形質芽細胞/末梢血T細胞および他のB細胞サブセット(診査)特徴付け		X[a]											X	X[k]	X[k]	X	
血清CXCL13		X[a]										X	X	X		X	X
診査血清マーカー[g]		X[a]											X	X		X	X
診査バイオマーカー分析(血清および血漿タンパク質分析)		X[a]											X[k]			X[k]	
尿中CXCL13を含む診査尿中バイオマーカー		X[a]										X	X	X		X	X

a 前投与
b 時間(時間/分)は、SAR113244またはプラセボ(T0H)の最終投与を参照して表される。
c 軽食.
d 詳細な安全性調査のための安全性の節を参照。
e 別の遺伝薬理学的インフォームドコンセント様式にサインした患者のDNA遺伝薬理学的分析のための血液の採取(必要であれば、採取は別の試験日に生じることがある)。
f スクリーニングおよびD-1(各検査室によって実施されたD-1)での血清ベータ-HCG、その後の尿妊娠検査。
g 診査血清マーカー:研究目的の保管血液試料。
h 血液学/完全血球数のみ。
i 各検査室によって行われた。
j ±1日の来診窓口は、例外的な状況下でのみ2回目の投与(来診D29)を許可された。この場合、アセスメント予定はD29に計画されたように続き、続く来診は2回目の投与の日にちに基づき予定された。
k コホート2のみ.

【０１３９】

薬力学アセスメント
ＰＤアセスメントの詳細な予定を表２に示した。
【０１４０】
ＣＸＣＲ５受容体占有
全血液試料中のＢリンパ球（全Ｂリンパ球対象集団［ＣＤ１９＋］）、ナイーブサブ対象集団（ＣＤ１９＋／ＩｇＤ＋／ＣＤ２７－）およびメモリーサブ対象集団（ＣＤ１９＋／ＣＤ２７＋；またはＣＤ１９＋／ＩｇＤ－／ＣＤ２７－）の細胞表面でのＳＡＲ１１３２４４によるＣＸＣＲ５受容体占有（ＲＯ）は、有効なアッセイを使用して評価した。このアッセイは、定量的フローサイトメトリーを使用して確立され、キャリブレーションビーズ（ＣｅｌｌＱｕａｎｔ　Ｃａｌｉｂｒａｔｏｒキット）の使用を用い、試料の蛍光強度を細胞当たりに結合した抗体の数に相当する値に変換した。アッセイの定量の下限（ＬＬＯＱ）は２０％であった。
【０１４１】
ＣＸＣＬ１３
ＣＸＣＬ１３は、有効な酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）法を使用して、ヒト血清中で定量した。アッセイの最低限必要な希釈を考慮して、ＬＬＯＱおよび定量の上限はそれぞれ１５．６および５００ｐｇ／ｍＬであった。ＣＸＣＬ１３はまた、診査ＥＬＩＳＡ法を使用して尿中で定量した。
【０１４２】
Ｂ細胞サブセットおよびＴ細胞のバイオマーカーの解析
ＢおよびＴ細胞サブセットの解析は、フローサイトメトリーを使用して実施した。それらのサイズ（前方散乱光）および顆粒化（側方散乱光）による細胞の識別に加えて、いくつかの細胞サブ集団が、それらの特定の細胞表面マーカーの発現によって識別された。
【０１４３】
これらのマーカーに基づくＢおよびＴ細胞サブタイプ（例えば、ナイーブ細胞、メモリー細胞、抗体－分泌細胞［すなわち形質芽細胞、形質細胞］）の特徴を使用して、ＳＡＲ１１３２４４処置下でのバイオマーカーの生物学的効果および潜在力を調べた。
疾患関連パラメーター
・ＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩスコア。
・Ｂｒｉｔｉｓｈ　Ｉｓｌｅｓ　Ｌｕｐｕｓ　Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ　Ｇｒｏｕｐ（ＢＩＬＡＧ）スコア。
・抗Ｓｍｉｔｈ、抗Ｒｏ、抗Ｌａ、抗カルジオリピン（ＩｇＧ、ＩｇＭ）。
・抗ｄｓＤＮＡ抗体およびＡＮＡレベル。
・血漿補体レベル（Ｃ３、Ｃ４）。
・Ｐｈｙｓｉｃｉａｎ　Ｇｌｏｂａｌ　Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ（ＰＧＡ）、Ｌｕｐｕｓ－ｑｕａｌｉｔｙ　ｏｆ　ｌｉｆｅ（ＱｏＬ）およびＦｕｎｃｔｉｏｎａｌ　Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｃｈｒｏｎｉｃ　Ｉｌｌｎｅｓｓ　Ｔｈｅｒａｐｙ（ＦＡＣＩＴ）－Ｆａｔｉｇｕｅ。
・血液ＳＥＤ率およびＣ反応性タンパク質（ＣＲＰ）。
【０１４４】
安全性変数およびアセスメントのタイミング
患者は、自発的に患者によって報告されたまたは治験責任医師によって観察されたＡＥ、臨床検査評価（血液学、生化学、および尿分析）、血清Ｉｇ、末梢血ＢおよびＴ細胞、抗ＳＡＲ１１３２４４抗体、バイタルサイン測定、１２誘導心電図（ＥＣＧ）、ＥＣＧ形態学、身体検査、体重、体温、および注射部位アセスメントにおける局所忍容性によって安全性をモニターされた。
【０１４５】
ＱｕａｎｔｉＦＥＲＯＮ　ＴＢ　Ｇｏｌｄ検査は、スクリーニングにおいてのみ実施された。血清学（ＨＢｓＡｇ、Ｂ型肝炎ウイルスコア抗体、Ｃ型肝炎ウイルス抗体、抗ＨＩＶ１および抗ＨＩＶ２抗体、エプスタインバーウイルス、ＣＭＶ、Ａ型肝炎ウイルスに対

して陰性のＩｇＧ力価の存在下での陽性ＩｇＭ抗体力価）を、スクリーニングにおいてのみ実施し；尿中薬物スクリーニングおよび尿中アルコール検査を、スクリーニングにおいておよび１日目に実施した。女性の場合、血清妊娠検査をスクリーニング時に実施し、その後無作為化および尿中妊娠検査を実施した。

【０１４６】

安全性アセスメントの予定は、表２および表３に示した。

【０１４７】

有害事象

ＥＯＳ来診までのＩＣＦの兆候から、ＩＭＰに対する深刻さまたは関係性に関わらず、全てのＡＥが記録された。治験責任医師は、ｅＣＲＦにつき、ＩＭＰに対するそれらの関係性を含み、詳細に記載した。

【０１４８】

深刻な有害事象（ＳＡＥ）は、任意の用量での任意の不都合な医学的な発生である：

・死をもたらす、または
・生命を脅かす、または
・入院もしくは既存の入院期間の延長を必要とする、または
・持続性のもしくは重要な障害／無能をもたらす、または
・先天異常／出生異常、または
・医学的に重要な事象。

【０１４９】

臨床検査の安全性パラメーター

標準的な臨床検査のパラメーター（生化学、血液学、および尿分析）を測定した。

【０１５０】

他の安全性パラメーター

１．バイタルサイン

心拍数、収縮期血圧（ＳＢＰ）、および拡張期血圧（ＤＢＰ）を安静仰臥位で１０分後、および立位で３分後に測定した。

【０１５１】

２．心電図

１２誘導ＥＣＧを仰臥位で少なくとも１０分後に記録した（２５ｍｍ／ｓ、１０ｍｍ／ｍＶで１０秒間記録）。

【０１５２】

ＥＣＧプロファイルは１２誘導ＥＣＧによって評価され、スクリーニングを除く全ての時点でのＥＣＧ　Ｃｏｒｅ　Ｌａｂ（半自動読み取り）による試験およびセンターによる読み取りによって数回評価した。各時点は単一の記録であった。

【０１５３】

以下のパラメーターは、ＥＣＧ読み取りセンターから受け取った。

・ＲＲ（ｍｓ）、１０秒間にわたり記録された全ての洞調律複合からの平均。
・ＨＲ（ｂｐｍ）、１０秒間にわたり記録された全ての洞調律複合の平均ＲＲから。
・ＰＲ（ｍｓ）、１２誘導の個々の平均心拍の重ね合わせからの全体的な間隔測定。
・ＱＲＳ（ｍｓ）、１２誘導の個々の平均心拍の重ね合わせからの全体的な間隔測定。
・ＱＴ（ｍｓ）、１２誘導の個々の平均心拍の重ね合わせからの全体的な間隔測定。
・Ｂａｚｅｔｔ’ｓ式（ＱＴｃＢ）（ｍｓ）を使用する心拍数を補正したＱＴ間隔、全体的なＱＴおよび平均ＲＲからのＢａｚｅｔｔ’ｓ補正（ＱＴｃＢ＝ＱＴ．ＲＲ－０．５０）。
・Ｆｒｉｄｅｒｉｃｉａ’ｓ式（ＱＴｃＦ）（ｍｓ）を使用する心拍数を補正したＱＴ間隔、全体的なＱＴおよび平均ＲＲからのＦｒｉｄｅｒｉｃｉａ’ｓ補正（ＱＴｃＦ＝ＱＴ．ＲＲ－０．３３）。

【０１５４】

ＥＣＧ波形の形態学的解析も実施した。

【０１５５】
３．注射部位での局所的な忍容性
ＳＣ注射領域周辺の皮膚を、ＳＣ注射への反応可能性に関して調べた（所定時間または任意の時間で、反応を観察した）。所見は、各注射に関しておよび各注射部位に関して別々に記載された（各用量の投与が同じ時点で複数の注射によって実施された場合）。紅斑および膨張の最大直径（硬化および／または浮腫を含む）は、ミリメートル単位で別々に測定され、記録された。紅斑および膨張は別々に階層化された。観察の時点でのパラメーターの治療により発現された変化がなかった場合、０の値が記録された。
【０１５６】
さらに、「重度」またはそれより悪い強度の任意の注射部位反応、または強度に関係なく２４時間より長く続く全ての注射部位反応は、特に注目すべきＡＥ（ＡＥＳＩ）として報告された。
【０１５７】
以下の症状または通り一遍の観察の有無は、階層化せずに記録された：浸食、乾燥、スケーリング、クラッキング、痂皮形成、およびグレージング。任意の各非階層的な忍容性の観察がＡＥとして報告されるべきかの決定は、治験責任医師の責任であった。
【０１５８】
４．免疫グロブリン
血清免疫グロブリン（ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＡ）の血液試料を、表２および表３に示した時点で採取した。
【０１５９】
５．全末梢血ＢおよびＴ細胞
全末梢血ＢおよびＴ細胞の血液試料は、表２および表３に示した時点で採取した。
【０１６０】
薬物動態アセスメントおよびタイミング
薬物動態測定およびタイミング
薬物動態採取時間は、表２の試験フローチャートおよび表３の期間フローチャートに示した。
【０１６１】
血漿中のＳＡＲ１１３２４４の濃度は、０．０４０μｇ／ｍＬのＬＬＯＱで、有効なＥＬＩＳＡ技術によって決定された。
【０１６２】
さらに、免疫原性アセスメントの採取時間は、試験フローチャート（表２）に示した。ＡＤＡアッセイは、有効ＥＬＩＳＡ法を使用して実施した。全ての試料をまず、スクリーニングアッセイを使用して評価した。スクリーニングアッセイで陽性と見出された試料は、次いで確認アッセイで検査した。陽性であると確認された試料のみ、力価が報告された。
【０１６３】
薬物動態変数
有効ソフトウェア（ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ　バージョン５．２．１、Ｃｅｒｔａｒａによって実行するＰＫＤＭＳ　バージョン２．２）による非コンパートメント法を使用して、ＳＡＲ１１３２４４の血漿濃度および相対的な実時間値を使用して、表４に列挙したＰＫパラメーターを算出した。
【０１６４】

【表１０】

表4:薬物動態パラメーター

パラメーター	マトリックス	定義/計算
C_{max}	血漿	観察された最高血漿濃度
t_{max}	血漿	最初にC_{max}に達した時間
AUC_{0-4w}		投与間隔中にトラペゾイダル法を使用して算出した濃度対時間曲線下面積
$t_{1/2z}$	血漿	以下の方程式: $t_{1/2Z}=\frac{0.693}{\lambda_z}$ [式中、λzは血漿濃度対時間曲線の終末相の回帰直線の勾配であり、片対数目盛である] によって決定した終末勾配(λz)と関連する終末半減期。半減期は、少なくとも3点の回帰を考慮して算出された。
CL_{ss}/F		以下の方程式: $CL_{ss}/F=\frac{Dose}{AUC_{0-\tau}}$ を使用して算出された血漿からの定常状態における薬物の見かけの全身クリアランス
V_{ss}/F		以下の方程式: $V_{ss}/F = CL_{ss}/F \times MRT$ [式中、MRTは平均滞留時間である] を使用して算出された反復投与後の定常状態における分布の見かけの容積

【０１６５】

測定の妥当性

標準的な測定は、本試験で使用されたＳＡＲ１１３２４４の安全性および忍容性、ＰＤ、ならびにＰＫの解析に適当である。

【０１６６】

統計的考察

試料サイズの決定

本試験のための試料サイズは経験的考察に基づいた。試料サイズの算出は行われなかった。

【０１６７】

解析対象集団

薬力学対象集団

主なＰＤデータが十分であり説明できると考えられた、主なまたは重要なプロトコールの逸脱を伴わない全ての患者は、ＰＤ対象集団に含まれた。プラセボによって処置した患者は、ＲＯデータの解析に含まれなかった。

【０１６８】

安全性対象集団

試験処置に曝露された全ての患者は、投与された処置の量に関わらず、安全性対象集団に含まれた。

【０１６９】

薬物動態対象集団
主なＰＫデータが十分であり説明できると考えられた、試験薬取り込みに関して主なまたは重要な逸脱を伴わない全ての患者は、ＰＫ対象集団に含まれた。プラセボのみを受けた患者は、ＰＫ対象集団に含まれなかった。
【０１７０】
統計解析
人口統計およびベースライン特徴
人口統計変数は、安全性対象集団において記述統計量を使用して処置群および全体によって要約された。連続データは、利用可能なデータ、平均、標準偏差（ＳＤ）、中央値、最小および最大の数を使用して要約された。カテゴリーおよび順序データは、各処置群の患者の数およびパーセンテージを使用して要約された。全てのデータを列挙した。
【０１７１】
病歴または手術歴は、医薬品規制用語集（ＭｅｄＤＲＡ、バージョン１８．１）を使用してコード化された。全ての報告された病歴または手術歴は、処置群および全体により、主な器官別大分類（ＳＯＣ）および高位語によって表された。任意のごく近い親戚の家族性自己免疫疾患病歴を含む全ての病歴データが列挙された。
【０１７２】
ベースラインの疾患の特徴は、安全性対象集団において記述統計量を使用して処置群および全体によって要約された。連続データは、利用可能なデータ、平均、ＳＤ、中央値、最小および最大、ならびに第１四半期および第３四半期の数を使用して要約され；帰属値の数もまた、抗ｄｓＤＮＡ抗体レベルに提供された。カテゴリーおよび順序データは、各処置群の患者の数およびパーセンテージを使用して要約された。
【０１７３】
事前または同時投薬
以下の投薬が適切なｅＣＲＦページに報告された：
・事前のおよび同時コルチコステロイドは、試験エントリー前５年以内および全試験中のループスのために服用された。
・コルチコステロイド以外の、事前のおよび同時投薬は、試験エントリー前６カ月以内および全試験中のループスのために服用された。
・事前のおよび同時投薬は、試験エントリー前３カ月以内および全試験中のループスに関連しなかった。
【０１７４】
全ての投薬は、世界保健機関－医薬品辞書、２０１５ＳＥＰバージョンを使用してコードされた。
【０１７５】
投薬は、世界保健機関－医薬品辞書に記載の処置群によって要約された。事前のおよび同時投薬は、安全性対象集団に関して要約された。全ての投薬が列挙された。
【０１７６】
治験の医薬品曝露の程度および服薬遵守
処置曝露（すなわち、投与の日数）は、安全性対象集団の処置群によって要約された。
【０１７７】
薬物投与の詳細（受けた実際の処置、ＩＭＰ投与の日付および時間、意図されたおよび受けた実際の用量、特定のバッチからＩＭＰを受ける患者、ならびに無作為化スキーム）が列挙された。
【０１７８】
薬力学エンドポイントの解析
全てのＰＤ解析は、ＰＤ対象集団を使用して実施された。
【０１７９】
１．疾患関連マーカー
以下のマーカーは、他に指定しない限り、生データ、ベースラインからの絶対およびパ

ーセンテージ変化として解析された。Ｃｏｖａｎｃｅによってセンターにより評価されたデータのみを考慮に入れた。
・抗ｄｓＤＮＡ抗体。
・ＡＮＡレベル：陰性／陽性および陽性の場合は力価。
・血漿補体レベルＣ３およびＣ４。
・血液ＳＥＤ率およびＣＲＰ。
・抗Ｓｍｉｔｈ、抗Ｒｏ、抗Ｌａ、抗カルジオリピン（ＩｇＧ、ＩｇＭ）：陰性／陽性。
２．疾患活動性および生活の質スケール
・生データおよびベースラインからの絶対変化として解析されたＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩスコア。
・各器官ベースシステムの各来診時のＢＩＬＡＧスコア（Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ）。
・ＰＧＡスコア：ｍｍでの視覚的アナログスケールの値、生データおよびベースラインからの絶対変化として解析された。
・０から１００までの範囲のＬｕｐｕｓ－ＱｏＬ総スコア（１６－１－９－ｓａｐ［添付Ｆ］を参照）は、生データおよびベースラインからの絶対変化として解析された。
・ＦＡＣＩＴ－Ｆａｔｉｇｕｅ総スコア（１６－１－９－ｓａｐ［添付Ｇ］を参照）は、生データおよびベースラインからの絶対変化として解析された。
【０１８０】
３．末梢Ｂ細胞上のＣＸＣＲ５受容体占有
ＣＸＣＲ５　ＲＯ（％）の以下のパラメーターは以下に由来した：
・ＣＸＣＲ５標準化ＲＯ％。
・最初の投与からの数日でのＳＡＲ１１３２４４によるＣＸＣＲ５の飽和の期間、ここで飽和は標準化ＲＯ＞８０％（アッセイ方法の正確性に基づく：±２０％）として定義された。
【０１８１】
４．血清ＣＸＣＬ１３レベル
血清ＣＸＣＬ１３レベルは、生データ、ベースラインからの絶対およびパーセンテージ変化を使用して解析され、ベースライン値は１日目の投与前の値である。
【０１８２】
５．末梢血ＢおよびＴ細胞サブセット
血液ＢおよびＴ細胞サブセットは、生データ、ベースラインからの絶対およびパーセンテージ変化として解析され、フローサイトメトリーを使用してセンターにより実施された。
【０１８３】
６．解析
全ての解析は記述のみであった。正式な統計検定は行わなかった。
【０１８４】
記述統計量は、利用可能なデータ、平均、ＳＤ、平均値の標準誤差（ＳＥＭ）、中央値、最小および最大、ならびに第１四半期および第３四半期の数を使用して、処置群によって提供された；帰属値の数もまた、適用可能であれば提供された。カテゴリーおよび順序データは、各処置群の患者の数およびパーセンテージを使用して要約された。
【０１８５】
平均の時間プロファイルプロット（±ＳＥＭ）生データ、ベースラインからの絶対および／またはパーセンテージ変化（パラメーターによる）はまた、選択したパラメーターに関して処置群によっても産生された。
【０１８６】
受容体占有データ：
・ＲＯおよび標準化ＲＯデータは、記述統計量（平均、中央値、最小および最大）ならびにプロットを使用して、処置群および来診によって要約された；必要であれば、個々のプロットが産生された。

・受容体飽和の期間は、処置群による中央値、最小および最大を使用して記載された。
【０１８７】
選択された個々のデータが列挙された。
【０１８８】
安全性データの解析
安全性評価は、個々の値（臨床的に重要な異常）および記述統計量の概要に基づいた。
【０１８９】
全ての安全性解析は、安全性対象集団を使用して行われた。
【０１９０】
１．有害事象
有害事象は、ＭｅｄＤＲＡ（バージョン１８．１）にしたがって、コード化された。
【０１９１】
有害事象は、以下の基準にしたがって前定義された標準的なカテゴリーに分類された：
・前処置ＡＥ：前処置フェーズ中に生じたＡＥ。
・処置中に発生したＡＥ（ＴＥＡＥ）：処置フェーズ中に生じたＡＥ。
・処置後ＡＥ：処置後フェーズ中に生じたＡＥ。
【０１９２】
試験中に報告された全てのＡＥが列挙され、もしあれば、ＡＥに関連するｅＣＲＦに記録されたコメントが列挙された。
【０１９３】
処置中に発生したＡＥは、ＡＥ発症の時点より前に受けた処置に割り当てられた。
【０１９４】
以下のＴＥＡＥ（発生率表）の頻度分布は、安全性対象集団に関して提供された：
・ＴＥＡＥの概要：ＴＥＡＥ、重度ＴＥＡＥおよび深刻なＴＥＡＥ、死をもたらすＴＥＡＥ、維持処置中断をもたらすＴＥＡＥ、および処置中に発生したＡＥＳＩの患者の数およびパーセンテージ。
・主なＳＯＣおよび優先使用語（ＰＴ）によるＴＥＡＥの要約：
・少なくとも１つのＴＥＡＥを有する患者の数およびパーセンテージ
・患者および事象の数およびパーセンテージ。
【０１９５】
ＩＭＰへの関連と無関係な全てのＴＥＡＥはＳＯＣによって要約された。
【０１９６】
処置中断をもたらす任意の死、ＳＡＥ，ＡＥ、またはＡＥＳＩが列挙された。
【０１９７】
２．臨床検査評価
再確認した値を含む、計画した血液学および生化学に関する全ての個々のデータは、生物機能、患者および来診によって列挙された。もしあれば、予定外の臨床検査からのデータも列挙された。これらの列挙において、個々のデータは、低いまたは高い検査的制限よりも低いまたは高い場合、および／または臨床的意味を考慮すべき異常（ＰＣＳＡ）基準の絶対的制限に達する場合、定義される場合にフラグ付けされた。
【０１９８】
ベースラインとして使用された値は、１日目のＴ０Ｈ（投与前）アセスメント値であった。予定されたベースライン検査のいずれかが任意の患者で繰り返された場合、ＩＭＰ投与の最初の投与前に実施されれば、最後の再確認した値がベースラインとして考えられた。
【０１９９】
検査範囲および／または異常基準（ＰＣＳＡ）によるパラメーターに関して、再確認した値を含む、処置フェーズ中に行われた全てのベースライン後アセスメントを使用して処置中の解析が行われた。処置中の異常（ＰＣＳＡ）を有する患者の数は、ベースライン状態（正常、異常）によって階層化され、および処置群によって提示されて提供される。こ

の解析はまた、異常な検査範囲値に関しても行われた。
【０２００】
再確認した値を含む、計画された血液学および生化学に関する全ての個々のデータは、生物機能によって列挙された。もしあれば、予定外の臨床検査からのデータも列挙された。これらの列挙において、個々のデータは、低いまたは高い検査的制限よりも低いまたは高い場合、および／またはＰＣＳＡ基準の絶対的制限に達する場合、定義される場合にフラグ付けされた。
【０２０１】
患者による個々のベースライン後の異常の列挙が提供された。
【０２０２】
ＡＬＴ≧２×ＵＬＮの増加に関連する列挙も提供された。
【０２０３】
肝機能の組み合わせたＰＣＳＡを有する患者の列挙も提供された。試験の全ての時点（計画されたおよび再確認された）が関係する患者に関して報告された。
【０２０４】
再確認した値を含む、全ての質的および量的尿検査結果（ディップスティック）が列挙された。
【０２０５】
３．バイタルサイン
心拍数、ＳＢＰおよびＤＢＰ、ならびに体重は、生パラメーター値およびベースラインからの変化として解析された。
【０２０６】
経口体温は、生データとして解析された。
【０２０７】
ベースラインに使用された値は、ベースラインが１日目の値であった体重を除き、１日目のＴ０Ｈ（投与前）値であった。予定されたベースライン検査のいずれかが任意の患者で繰り返された場合、ＩＭＰ投与の前に実施されれば、再確認した値がベースラインとして考えられた。
【０２０８】
全てのパラメーターに関して、再確認した値を含む、処置フェーズ中に行われた全てのベースライン後アセスメントを使用して処置中の解析が行われた。処置中の異常（ＰＣＳＡ）を有する患者の数は、ベースラインの正常または異常状態に関わらず提供され、処置によって提示された。
【０２０９】
心拍数、ＳＢＰ、およびＤＢＰに関して、生データおよびベースラインからの変化は、各タイプの測定、パラメーター、および処置による時点について記述統計量で要約された。
【０２１０】
体重に関して、生データおよびベースラインからのパーセンテージ変化は、処置および予定時間によって提供された。
【０２１１】
経口体温に関して、生データの要約は処置および予定時間によって提供された。
【０２１２】
再確認した値を含む、全ての個々のデータが列挙された。列挙中、値は、ＰＣＳＡ基準の制限に達する場合、定義される場合にフラグ付けされた。
【０２１３】
ベースライン後ＰＣＳＡを有する患者からの個々のデータの別々の列挙が提供された。
【０２１４】
４．心電図
以下のパラメーター：ＨＲ、ＰＲ、ＱＲＳ、ＱＴ、ＱＴｃＢおよびＱＴｃＦは、ＥＣＧ

読み取りセンターから受け取り、解析された。
【０２１５】
ベースラインに使用された値は、１日目のＴ０Ｈ（投与前）アセスメント値であった。予定されたベースライン試験のいずれかが任意の患者で繰り返された場合、ＩＭＰ投与の前に実施されれば、最後の再確認した値がベースラインとして考えられた。
【０２１６】
全てのパラメーターは、生データおよびベースラインからの絶対変化として解析された。さらに、ＰＣＳＡ解析、ＰＲおよびＱＲＳに関してもベースラインからのパーセンテージ変化として解析された。
【０２１７】
全てのパラメーターに関して、任意の計画外の／再確認した値を含む、処置フェーズ中の全てのアセスメントを使用して、「処置中の」解析が安全性対象集団において実施された。ＰＣＳＡを有する患者の数は、ベースラインの正常または異常状態に関わらず要約表に提供された。この表は、処置によって提示された。
【０２１８】
記述統計量（生データおよびベースラインからの絶対変化）は来診および処置群によって提供された。
【０２１９】
形態学的アセスメントによる患者は、Ｈｉｇｈ　Ｌｅｖｅｌ型のコメントおよびコメント（ＥＣＧコアラボコードリスト）により選別されたコメントによって要約された。
【０２２０】
以下の列挙が産生された：
・ＨＲ、ＰＲ、ＱＲＳ、ＱＴ、ＱＴｃＢ、ＱＴｃＦの個々の生データおよびベースラインからの絶対変化、
・任意のベースライン後ＰＣＳＡを有する患者の個々のデータ、
・ＱＴｃＢ／ＱＴｃＦ＞４８０ｍｓを有する患者および／またはＱＴｃＢ／ＱＴｃＦ＞６０ｍｓのベースラインからの変化、
・最初の投与後の定量的アセスメント（すなわち異常な１２誘導ＥＣＧ）の少なくとも１つの異常を有する患者、ならびに
・全ての形態学的コメント。
【０２２１】
５．他の関連安全性パラメーター
ａ．抗ＳＡＲ１１３２４４抗体
ＡＤＡ解析は、無作為化されたおよび少なくとも１つの評価可能なベースライン後ＡＤＡ試料によって処置された（陽性、陰性または決定的でない）全ての患者に基づいた。ＡＤＡ解析は、処置フェーズ中および経過観察期間中のベースライン（１日目投与前）および全てのベースライン後ＡＤＡアセスメントに基づいた。
【０２２２】
以下の記述統計量は処置群および患者全体によって提供された：
・ベースラインでのＡＤＡ状態：
・ベースラインでの陽性、陰性または決定的でないＡＤＡ試料を有する患者の数およびパーセンテージ。
・前から存在するＡＤＡを有する患者に関して、ベースライン力価の記述統計学。
・ベースライン後期間中のＡＤＡ状態：
・評価可能な、陽性、陰性または決定的でないＡＤＡ試料を有する患者の数およびパーセンテージ。
・陽性ＡＤＡを有する患者に関して：
・陽性ＡＤＡを有する患者のピーク力価の記述統計量、
・ベースラインでの陰性ＡＤＡを有する患者に関して：
・処置誘導性ＡＤＡを有する患者のｎ（％）、

・処置誘導性ＡＤＡを有する患者のピーク力価の記述統計量。
・前から存在するＡＤＡを有する患者に関して：
・ピーク力価の記述統計量、
・処置ブーストＡＤＡを有する患者のｎ（％）、
・処置ブーストＡＤＡを有する患者のピーク力価の記述統計量、
・ベースラインからベースライン後までの力価の比、
・処置ブーストＡＤＡを有する患者のベースライン力価に対する経過力価の比として算出された力価のＸ倍増加。
・ＡＤＡ有病率、
・ＡＤＡ発生率。

【０２２３】
ｂ．注射部位での局所忍容性
全試験または全試験中の少なくとも１つの反応の存在の最高段階の記述統計量は、処置群によって要約された。

【０２２４】
全てのデータは列挙された。

【０２２５】
ｃ．血清免疫グロブリン
血清ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＭ、ＩｇＥ、およびＩｇＧが評価された。

【０２２６】
生データ、ベースラインからの絶対およびパーセンテージ変化は、処置および予定された時点により記述統計量を使用して要約された。ベースラインとして使用した値は１日目投与前アセスメントであった。

【０２２７】
全てのデータが列挙された。

【０２２８】
ｄ．全末梢血ＢおよびＴ細胞
生データ、ベースラインからの絶対およびパーセンテージ変化は、処置および予定された時点により記述統計量を使用して要約された。ベースラインとして使用した値は１日目投与前アセスメントであった。

【０２２９】
全てのデータが列挙された。

【０２３０】
コホート１の運用問題により、全末梢血ＢおよびＴ細胞は試験中に測定されなかった。スクリーニング値のみがコホート１に関して利用可能であった。

【０２３１】
薬物動態データの解析
ＳＡＲ１１３２４４の血漿ＰＫパラメーターおよび濃度は、各処置について記述統計量によって要約された（平均、幾何平均、中央値、ＳＤ、ＳＥＭ、変異係数（ＣＶ）、最小、および最大）。
・C_{max}および$AUC_{0\sim4w}$に関して、蓄積は、用量をＳＡＳ　ＰＲＯＣ　ＭＩＸＥＤを使用する固定効果として、線形固定効果モデル、
Ｌｏｇ（２９日目対１日目の比）＝用量＋エラー
によって評価された。

【０２３２】
２９日目対１日目の蓄積比は、各用量レベルで別々に評価され、ならびに固定効果モデルフレームワーク内の用量レベルにわたってプールされた。蓄積比は、９０％信頼区間（ＣＩ）に相当するログスケールでの２９日目対１日目の比を推定することによって評価され、さらに逆対数変換を使用するそれらの９０％ＣＩに相当する２９日目／１日目蓄積比に変換された。

【０２３３】
それらの記述統計量に沿って個々の蓄積比の列挙が提供された。
・$t_{1/2z}$に関して、用量効果は２９日目に線形固定効果モデルによって評価された。
Ｌｏｇ（$t_{1/2z}$）＝用量＋エラー
【０２３４】
$t_{1/2z}$の幾何学平均の点推定および９０％ＣＩが提供され、用量レベルにわたって、各投与群に関して別々にプールされた。
【０２３５】
t_{max}値の分布は、各用量レベルおよび日に関してヒストグラムプロットによって表された。
・C_{max}と$AUC_{0\sim4w}$の用量比例性は、ログ変換された各パラメーターの対比較を使用して評価された。点推定および９０％ＣＩが提供された。
・用量、日および日＊用量相互作用を無作為の効果として、固定効果および患者（用量）として、以下の線形混合効果モデルフレームワーク：
Ｌｏｇ（パラメーター）＝用量＋患者（用量）＋日＋日＊用量＋エラー
内の観察および予測される二乗平均を等しくすることによって、患者内および総ＳＤのｌｏｇ（C_{max}）とｌｏｇ（$AUC_{0\sim4w}$）が推定された。
【０２３６】
インテリン解析
インテリン解析は行われなかった。
【０２３７】
試験または計画解析の実施の変更
試験の実施の変更
プロトコールの４つの改正があった。変更は、このレポートを通して実施される試験の記載を説明している。改正に含まれる変更の要約は、表５に提供される。
【０２３８】

【表１１】

表5:プロトコール改正の要約

番号	日付	改正の目的
1	09-Oct-2014	• 登録される患者の制約を減らすために必要な最小にPDアセスメントを調整することによってプロトコールを最適化する。 • 臨床規模アセスメントは合理化され、臨床アセスメントの関連する時間枠を可能にした。 • 試験参加者からスポンサーおよび治験責任医師の現場の全ての従業員への除外をより明白にするため、いくつかの適格/除外基準が解明/完了され、特にE28除外基準は、ベルリンの倫理委員会からの要求により改善された。 • 管理の改良、解明ならびにプロトコールへの他の小さな変更が加えられた。
2	08-Dec-2014 (UK用に局所的)	このプロトコール改正はイギリスのみにおいて適用可能であった。 臨床試験のための十分な避妊のMHRAガイダンスに応じるため、MHRA認可された避妊方法のリストがプロトコールの局所的な改正に提供された。 さらに、この局所的な改正は、同じまたはより高い中間用量を投与する決定が、 ルールを停止することができない特定の状況下でのみ制限された上昇(前に特定した「次に高い」用量より低い)を可能にすることが意図された。
3	10-Apr-2015	この段階では、群1の患者の補充は完了した。 • コホート2および3の患者の数は、各コホートにおいて8人の患者から(6人は活動性、2人はプラセボ)16人の患者に(12人は活動性、4人はプラセボ)改変された。無作為化は、スクリーニング時の形質芽細胞/形質細胞によって階層化された(全B細胞の<5%および≧5%、1:1比)。 • 末梢BおよびC細胞サブセット(さらに3つの試料)、抗SAR113244抗体(さらに2つの試料)、RNA(さらに1つの試料)、および診査バイオマーカー分析試料(さらに2つの試料)のアセスメントのさらなる時点が計画された。 • 体重(50.0と95.0kgの間)に関する基準I02は除去された。 • 疾患の重症度と関連する除外基準E01が改変された。SELENA-SLEDAIスコアは、スクリーニング時に2から9の範囲(適格基準)であり、スクリーニング前またはスクリーニング中の期間にさらなるスコアは必要ではなかった。
4	12-Aug-2015	この改正は、試験中にワクチンの使用をアップデートし(全てのワクチンは禁止された)、適格基準の肥満度指数を許可する上限を上げるためになされた。 改正3によって導入された患者の数の増加後(コホート2および3)、データ安全性管理委員会によって見直される患者の数は「8の6」から「16の12」に補正された。

【０２３９】

計画解析の変更

プロトコールから統計解析計画まで

プロトコールの統計の節への以下の主な改変は、以下のようであった：

・詳細なＰＤ解析が含まれた。

・ＥＣＧデータの解析は、データのセンターによる読み取りを考慮に入れてアップデートされた。
・抗ＳＡＲ１１３２４４抗体の解析は、最近のＳａｎｏｆｉ解析ガイドラインに従ってアップデートされた。
・いくつかの個々のデータの列挙は必要に応じて産生された。
【０２４０】
データベースロック後
最大受容体結合（標準化および非標準化最大ＲＯ％）および最初に最大が達成された時間（標準化および非標準化ｔｍａｘ［ＲＯ％］）は、それらは関連が無いと考えられたため、計算されなかった。
【０２４１】
ＰＫパラメーターｔｌａｓｔは計算されなかった。
【実施例２】
【０２４２】
試験患者
患者の配置
計画されたように、８人の患者がコホート１に登録された。１６人の患者がコホート２に登録されるように計画されたが、採用が困難であったため、コホート２は１３人の患者の登録後早まって終了した。場合によりコホート３（８００ｍｇ用量を投与する）は、５００ｍｇがＳＡＲ１１３２４４の前進のために適切な用量レベルであった事前の兆候のために実行されなかった。これらの決定は、ＳＡＲ１１３２４４の安全性または忍容性に関する任意の懸念に関係しなかった。
【０２４３】
本試験で無作為化および処置された２１人のループス患者のうち、１９人が試験の処置期間を完了した。全部で１６人の患者がＳＡＲ１１３２４４を受け、５人の患者がプラセボを受けた（表６）。
【０２４４】
【表１２】

表6:患者配置-無作為化対象集団

	プラセボ (N=5)	SAR113244 250 mg Q4W (N=6)	SAR113244 500 mg Q4W (N=10)
無作為化および処置無し	0	0	0
無作為化および処置	5 (100.0%)	6 (100.0%)	10 (100.0%)
試験処置期間完了	5 (100.0%)	5 (83.3%)	9 (90.0%)
試験処置期間を完了しなかった	0	1 (16.7%)	1 (10.0%)
処置期間中断の対象の決定	0	1 (16.7%)	1 (10.0%)
処置期間中断の理由			
他の理由:対象が同意を中止	0	1 (16.7%)	1 (10.0%)
最後の試験コンタクトの状態			
生存	5 (100.0%)	6 (100.0%)	10 (100.0%)

注:パーセンテージは、分母として無作為化された患者の数を使用して算出される
処置中断の患者の要求は別のカテゴリーであり、中断の理由に追加されない

【０２４５】
２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４　Ｑ４Ｗを受ける１人の患者、および５００ｍｇ　Ｓ

ＡＲ１１３２４４　Ｑ４Ｗを受ける１人の患者は彼らの同意を中止し、試験を初期に中断した。

【０２４６】

無作為化および投与の不規則性

全部で２人の患者は、投与の不規則性に関連する小さなプロトコールの逸脱があった。

【０２４７】

患者番号２７６００１０２４および患者番号２７６００１０４１は、治験責任医師がＩＷＲＳに連絡を取る前に５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４　Ｑ４Ｗによって既に投与された。しかしながら、ＩＷＲＳによって後に割り当てられたように補正処置が与えられたことが、非盲検のＣＲＡによって現場で確認された（すなわち、無作為化エラーは生じなかった）。

【０２４８】

解析したデータセット

２１人の患者全てが、安全性およびＰＤ対象集団に含まれ、ＳＡＲ１１３２４４を受けた全ての患者がＰＫ対象集団に含まれた（表７）。

【０２４９】

【表１３】

表7:解析対象集団-無作為化対象集団

		SAR113244		
	プラセボ (N=5)	250 mg Q4W (N=6)	500 mg Q4W (N=10)	全て (N=21)
無作為化対象集団	5	6	10	21
安全性対象集団	5	6	10	21
薬物動態対象集団	0	6	9	15
薬力学対象集団*	5	6	10	21

* プラセボによって処置された患者は受容体占有データの解析に含まれない。

注:全ての対象集団は、実際に受けた(処置された)処置によって表にされる。

【０２５０】

人口統計および他のベースライン特徴

人口統計

ベースラインでの人口統計特徴を表８に示す。

【０２５１】

【表１４】

表8-人口統計およびベースライン特徴の要約-安全性対象集団

	プラセボ (N=5)	SAR113244 250 mg Q4W (N=6)	SAR113244 500 mg Q4W (N=10)	全て (N=21)
年齢(齢)				
数	5	6	10	21
平均(SD)	47.4 (5.6)	41.8 (11.0)	37.0 (12.0)	40.9 (10.9)
中央値	47.0	44.5	36.0	43.0
最小:最大	40 : 55	23 : 55	22 : 54	22 : 55
年齢群(年)[n(%)]				
数	5	6	10	21
<45	1 (20.0%)	3 (50.0%)	7 (70.0%)	11 (52.4%)
[45-65[	4 (80.0%)	3 (50.0%)	3 (30.0%)	10 (47.6%)
性別[n(%)]				
数	5	6	10	21
男性	2 (40.0%)	0	0	2 (9.5%)
女性	3 (60.0%)	6 (100%)	10 (100%)	19 (90.5%)
人種[n(%)]				
数	5	6	10	21
コーカサス人/白人	5 (100%)	6 (100%)	9 (90.0%)	20 (95.2%)
アジア人/東洋人	0	0	1 (10.0%)	1 (4.8%)
体重(kg)				
数	5	6	10	21
平均(SD)	78.80 (10.70)	67.52 (9.46)	61.30 (12.16)	67.24 (12.76)
中央値	77.90	66.40	58.95	65.30
最小:最大	65.3 : 92.4	56.1 : 84.0	50.6 : 92.1	50.6 : 92.4
BMI (kg/m^2)				
数	5	6	10	21
平均(SD)	26.77 (2.84)	23.47 (2.18)	21.96 (4.11)	23.54 (3.78)
中央値	26.63	22.46	20.55	22.60
最小:最大	22.6 : 30.5	21.9 : 27.4	18.4 : 32.6	18.4 : 32.6
BMI (kg/m^2) [n (%)]				
数	5	6	10	21
<30	4 (80.0%)	6 (100%)	9 (90.0%)	19 (90.5%)
≧30	1 (20.0%)	0	1 (10.0%)	2 (9.5%)

【０２５２】

ベースラインでは、５００ｍｇ　Ｑ４Ｗ　ＳＡＲ１１３２４４を受ける患者の７／１０（７０．０％）であるのに対して、プラセボを受ける患者の１／５（２０．０％）が＜４５歳の年齢であった。２５０ｍｇ　Ｑ４Ｗ　ＳＡＲ１１３２４４を受ける６人の患者のうち３人（５０．０％）が、＜４５歳の年齢であった。

【０２５３】
患者の大部分（１９／２１）が女性であった。ＳＡＲ１１３２４４を受ける全ての患者が女性であり、プラセボを受ける患者の３／５（６０．０％）が女性であった。患者の大部分（２０／２１）がコーカサス人／白人であり、５００ｍｇ　Ｑ４Ｗ　ＳＡＲ１１３２４４を受ける患者の１／２１がアジア人／東洋人であった。
【０２５４】
病歴および手術歴
ＳＬＥ以外の最も頻繁に報告された病歴または手術歴は、処置群にわたって８人の患者で報告された血管高血圧障害であった。年齢に関する問題は処置群にわたって５人の患者で報告された。うつ病性障害、関節治療手順、および甲状腺機能低下障害が、処置群にわたってそれぞれ４人の患者で報告され、脂溶性ビタミン欠乏症および障害が処置群にわたって３人の患者で報告された。ＳＬＥ以外の全ての他の病歴または手術歴は、処置群にわたって１人または２人の患者で報告された。
【０２５５】
ベースラインでの疾患特徴
疾患特徴の要約を表９に示す。ベースラインでのＢＩＬＡＧスコアの要約を表１０に示す。
【０２５６】

【表１５】

表9-疾患特徴および他の関連ベースラインデータの要約-安全性対象集団

	プラセボ (N=5)	SAR113244 250 mg Q4W (N=6)	SAR113244 500 mg Q4W (N=10)	全て (N=21)
疾患の期間(年)				
数	5	6	10	21
平均(SD)	8.87 (8.29)	15.35 (10.36)	7.69 (8.30)	10.16 (9.12)
中央値	7.42	13.04	4.69	7.42
Q1 : Q3	5.92 : 7.98	10.06 : 15.89	0.80 : 14.41	3.65 : 15.06
最小:最大	0.3 : 22.7	5.1 : 35.0	0.4 : 21.8	0.3 : 35.0
診断の発症時の年齢(年)				
数	5	6	10	21
平均(SD)	39.34 (12.83)	26.82 (13.56)	30.08 (12.52)	31.36 (13.13)
中央値	41.00	31.96	24.96	32.00
Q1 : Q3	39.16 : 48.00	13.00 : 32.00	22.00 : 36.00	22.00 : 41.00
最小:最大	18.0 : 50.5	8.0 : 44.0	16.0 : 54.0	8.0 : 54.0
スクリーニング時の抗核抗体(ANA)検査 (Charite CRO)*				
数	5	6	10	21
陽性	5 (100%)	6 (100%)	10 (100%)	21 (100%)
1:160	1 (20.0%)	0	2 (20.0%)	3 (14.3%)
1:320	0	3 (50.0%)	2 (20.0%)	5 (23.8%)
1:640	0	1 (16.7%)	1 (10.0%)	2 (9.5%)
1:1280	1 (20.0%)	1 (16.7%)	1 (10.0%)	3 (14.3%)
1:2560	2 (40.0%)	0	4 (40.0%)	6 (28.6%)
1:3200	0	1 (16.7%)	0	1 (4.8%)
1:5120	1 (20.0%)	0	0	1 (4.8%)
1日目投与前の抗核抗体(ANA)検査(Covance)				
数	5	6	10	21
陰性	1 (20.0%)	0	0	1 (4.8%)
陽性	4 (80.0%)	6 (100%)	10 (100%)	20 (95.2%)
1:40	0	0	2 (20.0%)	2 (9.5%)
1:80	0	3 (50.0%)	1 (10.0%)	4 (19.0%)
1:160	1 (20.0%)	3 (50.0%)	4 (40.0%)	8 (38.1%)
1:320	1 (20.0%)	0	2 (20.0%)	3 (14.3%)
1:640	2 (40.0%)	0	1 (10.0%)	3 (14.3%)

【０２５７】

【表１６】

	プラセボ (N=5)	SAR113244 250 mg Q4W (N=6)	SAR113244 500 mg Q4W (N=10)	全て (N=21)
スクリーニング時の抗dsDNA抗体力価(IU/mL)(Charite CRO)*				
数	5	6	10	21
帰属値の数	1	1	1	3
平均(SD)	8.7 (7.4)	53.7 (77.9)	62.5 (73.1)	47.2 (66.6)
中央値	11.0	14.0	28.5	13.0
Q1 : Q3	2.2 : 12.0	5.0 : 84.0	12.0 : 131.0	5.0 : 50.0
最小:最大	0 : 18	5 : 200	1 : 200	0 : 200
1日目投与前の抗dsDNA抗体力価(IU/mL)(Covance)				
数	5	5	8	18
帰属値の数	4	3	5	12
平均(SD)	22.6 (19.2)	125.8 (211.6)	45.4 (51.1)	61.4 (116.1)
中央値	14.0	14.0	14.0	14.0
Q1 : Q3	14.0 : 14.0	14.0 : 87.0	14.0 : 78.5	14.0 : 57.0
最小:最大	14 : 57	14 : 500	14 : 136	14 : 500
3カ月以内に実施した胸部X線				
数	5	6	10	21
無し	5 (100%)	6 (100%)	10 (100%)	21 (100%)
Quantiferon(登録商標)-TB GOLD				
数	5	6	10	21
陰性	5 (100%)	6 (100%)	10 (100%)	21 (100%)
スクリーニング時のSLEDAI総スコア(Charite CRO)*				
数	5	6	10	21
平均(SD)	4.8 (1.8)	6.3 (2.0)	4.8 (2.5)	5.2 (2.2)
中央値	6.0	7.0	4.0	6.0
Q1 : Q3	4.0 : 6.0	4.0 : 8.0	2.0 : 8.0	4.0 : 8.0
最小:最大	2 : 6	4 : 8	2 : 8	2 : 8

【０２５８】

【表１７】

	プラセボ (N=5)	SARI13244 250 mg Q4W (N=6)	SARI13244 500 mg Q4W (N=10)	全て (N=21)
1日目投与前のSLEDAI総スコア(Covance)				
数	5	6	10	21
平均(SD)	6.0 (1.4)	6.0 (1.8)	5.2 (2.1)	5.6 (1.9)
中央値	6.0	6.0	4.0	6.0
Q1 : Q3	6.0 : 6.0	4.0 : 8.0	4.0 : 6.0	4.0 : 6.0
最小:最大	4 : 8	4 : 8	4 : 10	4 : 10
1日目の医師による全般的なVAS(0～100mm)				
数	5	6	10	21
平均(SD)	30.8 (10.9)	28.2 (12.5)	26.9 (11.5)	28.2 (11.2)
中央値	34.0	29.5	26.0	28.0
Q1 : Q3	24.0 : 36.0	22.0 : 32.0	19.0 : 33.0	22.0 : 34.0
最小:最大	16 : 44	9 : 47	9 : 52	9 : 52
スクリーニング時のプレドニゾン取込み				
スクリーニング時のプレドニゾン継続				
有り	2 (40.0%)	4 (66.7%)	6 (60.0%)	12 (57.1%)
無し	3 (60.0%)	2 (33.3%)	4 (40.0%)	9 (42.9%)
スクリーニング時の総用量(mg)				
数	2	4	6	12
平均(SD)	3.75 (1.77)	6.88 (5.54)	4.58 (1.02)	5.21 (3.28)
中央値	3.75	5.00	5.00	5.00
Q1 : Q3	2.50 : 5.00	3.75 : 10.00	5.00 : 5.00	3.75 : 5.00
最小:最大	2.5 : 5.0	2.5 : 15.0	2.5 : 5.0	2.5 : 15.0

*適格基準に使用した
全ての計算において帰属値(<LOQ)はLOQ/2によって置き換えられる
SELENA-SLEDAI:Safety of Estrogens in Systemic National Assessment-全身性エリテマトーデス疾患活動性指数
VAS:視覚的アセスメントスケール

【０２５９】

【表１８】

表10-システムによるBILAGスコアの要約-安全性対象集団

システムによるBILAGスコア [n(%)]	プラセボ (N=5)	SAR113244 250 mg Q4W (N=6)	SAR113244 500 mg Q4W (N=10)	全て (N=21)
体質性				
C	0	2 (33.3%)	1 (10.0%)	3 (14.3%)
E	5 (100%)	4 (66.7%)	9 (90.0%)	18 (85.7%)
皮下粘膜				
B	5 (100%)	3 (50.0%)	6 (60.0%)	14 (66.7%)
C	0	0	3 (30.0%)	3 (14.3%)
E	0	3 (50.0%)	1 (10.0%)	4 (19.0%)
精神神経				
A	0	1 (16.7%)	0	1 (4.8%)
E	5 (100%)	5 (83.3%)	10 (100%)	20 (95.2%)
筋骨格				
B	1 (20.0%)	1 (16.7%)	1 (10.0%)	3 (14.3%)
C	4 (80.0%)	4 (66.7%)	7 (70.0%)	15 (71.4%)
E	0	1 (16.7%)	2 (20.0%)	3 (14.3%)
心臓呼吸性				
E	5 (100%)	6 (100%)	10 (100%)	21 (100%)
胃腸				
E	5 (100%)	6 (100%)	10 (100%)	21 (100%)
眼科				
E	5 (100%)	6 (100%)	10 (100%)	21 (100%)
腎臓				
E	5 (100%)	6 (100%)	10 (100%)	21 (100%)
血液学				
E	5 (100%)	6 (100%)	10 (100%)	21 (100%)

【０２６０】

全体的に、平均疾患期間はおよそ１０年であった。プラセボを受ける患者および５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４を受ける患者の平均疾患期間は、それぞれおよそ9および８年であり、２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４を受ける患者の平均疾患期間は、およそ１５年であった。

【０２６１】

スクリーニング時に力価≧１：１６０でＡＮＡについて陽性と試験された全ての患者（各検査室によって測定された［Ｓｙｎｌａｂ］；これらの値は適格に使用された）。１人の患者（プラセボ処置群において）はベースラインでＡＮＡについて陰性と試験され、６／２０の患者は力価≦１：８０でＡＮＡについて陽性と試験され、１４／２０の患者はベ

ースラインで力価≧１：１６０でＡＮＡについて陽性と試験された。ベースライン値はＣｏｖａｎｃｅによって測定された。

【０２６２】

全部で１８／２１の患者は、スクリーニング時に抗ｄｓＤＮＡ抗体に陽性の力価を有し（Ｃｈａｒｉｔｅ　ＣＲＯによって測定された）および６／２１の患者はベースライン時に抗ｄｓＤＮＡ抗体に陽性の力価を有した（Ｃｏｖａｎｃｅによって測定された）。

【０２６３】

全体的な総ＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩスコアは、スクリーニング時に２から８およびベースライン時に４から１０の範囲であった。全体的な疾患活動性のＰＧＡは、１日目に９から５２ｍｍの範囲であった（１００ｍｍは重度の疾患活動性を示す）。全部で１２／２１（５７．１％）の患者は、スクリーニング時にプレドニゾロン（２．５から１５ｍｇの範囲の総用量）による継続する処置を受けた。

【０２６４】

全ての患者は、スクリーニング時に陰性のＱｕａｎｔｉＦＥＲＯＮ　ＴＢ　Ｇｏｌｄ検査結果を有した。

【０２６５】

ループスのために服用された事前および／または併用薬

プラセボを受ける５人のうち２人（４０．０％）の患者、２５０ｍｇ　Ｑ４Ｗ　ＳＡＲ１１３２４４を受ける４／６（６６．７％）の患者、および５００ｍｇ　Ｑ４Ｗ　ＳＡＲ１１３２４４を受ける７／１０（７０．０％）の患者は、試験中にループスをコルチコステロイドによって処置された。

【０２６６】

プラセボを受ける５人のうち４人（８０．０％）の患者、２５０ｍｇ　Ｑ４Ｗ　ＳＡＲ１１３２４４を受ける４／６（６６．７％）の患者、および５００ｍｇ　Ｑ４Ｗ　ＳＡＲ１１３２４４を受ける９／１０（９０．０％）の患者は、試験中にループスをコルチコステロイド以外の併用薬によって処置された。最も頻度の高いこれらの併用薬は、抗原虫薬、抗炎症および抗リウマチ製品、ならびに免疫抑制剤であった。

【０２６７】

ループスに関係しない事前および／または併用薬

ＩＭＰの最初の投与前に、ループスに関連しない医薬を接種した患者はいなかった。

【０２６８】

プラセボを受ける５人のうち５人（１００．０％）の患者、２５０ｍｇ　Ｑ４Ｗ　ＳＡＲ１１３２４４を受ける５／６（８３．３％）の患者、および５００ｍｇ　Ｑ４Ｗ　ＳＡＲ１１３２４４を受ける８／１０（８０．０％）の患者は、試験中にループスに関係ない併用薬によって処置された。最も頻度の高いこれらの併用薬は、ビタミン、酸関連障害の薬物、鎮痛剤、およびレニン－アンギオテンシン系に作用する薬剤であった。

【０２６９】

処置の遵守の測定

２９日目より前に試験から撤退した２人を除くすべての患者は、計画したように２ＩＭＰ注射を受けた。

【実施例３】

【０２７０】

薬力学評価

薬力学エンドポイント

Ｂ細胞上のＣＸＣＲ５受容体占有

末梢血のＢ細胞上のＣＸＣＲ５の平均ＳＡＲ１１３２４４占有対時間を図２に示した。

【０２７１】

個々のＲＯ値およびそれらの記述統計量は表３２から表３３に示した。プラセボによって処置した患者は、受容体占有データの解析に含まれなかった。２５０ｍｇ用量群の６人の患者からおよび５００ｍｇ用量群の９人の患者（患者番号２７６００１０１９は除外さ

れた）からのデータが含まれた。これらの統計の要約を表１１に示した。

【０２７２】

ＣＸＣＲ５占有は、ＳＡＲ１１３２４４の単回２５０ｍｇおよび５００ｍｇＳＣ投与後に定量化され、相当する値で全ての患者の投与後７日から定常に達した（８日目は、投与後最初の試料採取時間である）。投与の８４日後（すなわち２回目の投与の５６日後）、両群の何人かの患者で、ＣＸＣＲ５で＜ＬＬＯＱ薬物レベルまで下がり、ＣＸＣＲ５占有の減少が観察されたが（患者番号２７６００１００６、２７６００１０１４、および２７６００１０２４）、ほとんどの患者は、以下によって示されるように、１１３日目（ＥＯＳ）にＣＸＣＲ５は薬物により依然として占有された。

・２５０ｍｇで５人のうち２人の患者に関して５３．７％と７８．９％の間の範囲のＲＯ％。

・５００ｍｇで９人のうち７人の患者に関して２９．６％と８３．４％の間の範囲のＲＯ％。

【０２７３】

ＲＯアッセイでは、最大ＲＯが患者間で変化することが見出された。したがって、患者にわたって最大ＲＯを標準化するため、個々のＲＯ結果は、各患者のＳＡＲ１１３２４４の濃度を飽和して投与前の試料を添加することによって決定された標準化因子に基づいて標準化された（アッセイで各患者が達成可能な最大ＲＯを決定するため）。末梢血Ｂ細胞上のＣＸＣＲ５受容体に結合する平均標準化ＳＡＲ１１３２４４対時間を図３に示した。標準化ＲＯ％の「飽和期間」は、ＳＡＲ１１３２４４によるＣＸＣＲ５の占有が最大である時間間隔として定義された。アッセイ方法の正確さに基づき（すなわち±２０％）、ＣＸＣＲ５の最大飽和はＲＯ＞８０％の場合に達した。

【０２７４】

個々の標準化ＲＯ値およびそれらの記述統計量は表３４から表３５に示した。これらの統計の要約は表１２に示した。

【０２７５】

最大占有の期間の個々の値およびそれらの記述統計量は表３６に示した。これらの記述統計量の要約は表１３に示した。

【０２７６】

表11-CXCR5受容体占有%(平均、中央値[最小-最大]対250mg(n=6)および500mg(n=9)SAR113244の1回目の投与および2回目の投与後の時間

用量	RO%								
(mg)	1 日目*	8 日目	15 日目	29 日目**	36 日目	43 日目	57 日目	85 日目	113 日目
250	<LOQ, <LOQ	79.9, 83.0	74.2, 80.0	79.0, 79.2	81.7, 83.8	77.7, 79.8	80.7, 82.4	43.7, 42.4	26.5, <LOQ
	[<LOQ - <LOQ][a]	[66.0 - 83.9][a]	[54.2 - 85.2]	[71.4 - 86.2][b]	[71.0 - 88.1][b]	[63.5 - 87.7][b]	[67.8 - 90.2][b]	[<LOQ - 90.3][a]	[<LOQ - 78.9][a]
500	<LOQ, <LOQ	80.9, 82.5	77.9, 79.3	79.0, 75.8	82.1, 82.0	83.6, 81.2	81.6, 83.7	70,4, 77.6	49.3, 62.6
	[<LOQ - <LOQ][c]	[67.3 - 98.4][c]	[66.2 - 86.4][d]	[70.9 - 98.3][d]	[66.3 - 97.8][c]	[68.7 - 98.3][d]	[65.8 - 98.4][c]	[<LOQ - 96.6][c]	[<LOQ - 83.4]

a: n=5 ; b: n=4; c: n=8 ; d: n=7

*: 1 回目の投与前の試料採取,

**: 2 回目の投与前の試料採取

【０２７８】

【表２０】

表12-標準化CXCR5受容体占有%(平均、中央値[最小-最大])対250mg(n=6)および500mg(n=9)SAR113244の1回目の投与および2回目の投与後の時間

用量	標準化_RO%								
(mg)	1 日目*	8 日目	15 日目	29 日目**	36 日目	43 日目	57 日目	85 日目	113 日目
250	<LOQ, <LOQ	97.7, 97.2	88.8, 89.7	103, 105	101, 100	97.0, 97.7	100, 99.9	62.7, 74.5	37.5, 30.6
	[<LOQ - <LOQ][a]	[94.5 - 101][a]	[77.8 - 103][a]	[98.1 - 105][b]	[99.1 - 105][b]	[93.6 - 99.8][b]	[99.0 - 102][b]	[<LOQ - 102][c]	[<LOQ - 89.0][c]
500	<LOQ, <LOQ	92.5, 93.2	90.8, 91.9	90.7, 91.2	92.7, 94.4	94.3, 96.9	92.0, 96.6	75.9, 85.0	50.7, 66.6
	[<LOQ - <LOQ][d]	[82.4 - 99.3][e]	[82.8 - 97.5][f]	[79.4 - 99.2][e]	[81.5 - 98.7][e]	[81.8 - 99.3][f]	[79.2 - 99.3][e]	[<LOQ - 99.1][e]	[<LOQ - 85.8][d]

a: n=5 ; b: n=3; c: n=4; d: n=8; e: n=7; f: n=6

*: 1 回目の投与前の試料採取

**:2 回目の投与前の試料採取

【表２１】

表13-250mg(n=4)および500mg(n=6)SAR113244のSC投与後の2回目の投与に対する飽和期間の記述統計量(中央値、[最小-最大])

用量 (mg)	試験にわたり２回目の投与に対する飽和期間 (日)
250	42, [28 - 84]
500	56, [28 - 84]

【０２７９】

ＳＡＲ１１３２４４によるＣＸＣＲ５の飽和は、２５０ｍｇおよび５００ｍｇで全ての患者に１回目の投与後７日までに生じた（投与後１回目のＲＯ試料採取時間）。試験にわたって、２回目の投与に関連する飽和の期間は、２５０ｍｇで中央値として４２日間であり、５００ｍｇで中央値として５６日に増加するようであった。

【０２８０】

ＣＸＣＲ５占有は、２人の患者（患者番号２７６００１００６および２７６００１０２

４）の標準化ＲＯ％＜ＬＬＯＱで、何人かの患者の１回目の投与後８４日で減少しはじめた。１回目の投与後１１２日目で、ＳＡＲ１１３２４４による検出可能なＣＸＣＲ５　ＲＯは同じ患者で観察されたが、標準化ＲＯ％は減少し続けた：主に５００ｍｇの用量レベルでの６人の患者で標準化ＲＯ％は３４．１％と７５．５％の間の範囲であり、ならびに患者番号２７６００１０１１および２７６００１０４１では、ＣＸＣＲ５占有の飽和はそれぞれ標準化ＲＯ％が８９．０％および８５．８％でそれぞれ観察された。異なる標準化ＲＯ％範囲による患者の分配を表１４に示した。

【０２８１】

【表２２】

表14-2つの250mg(n=4)および500mg(n=8)SAR113244投与後の、85日目(すなわち2回目の投与後57日目)および113日目(すなわち2回目の投与後85日目)の異なる標準化RO%範囲による患者の分配-

用量 (mg)	標準化RO%	患者の数	
		85日目	113日目
250	<LLOQ	1	2
	[20% - 80 %]	1	1
	> 80% すなわちCXCR5飽和	2	1
500 [a]	<LLOQ	1	2
	[20% - 80 %]	1	5
	> 80% すなわちCXCR5飽和	5	1

[a]85日目のn=7;LLOQ=20%

【０２８２】

疾患関連マーカー

抗ｄｓＤＮＡ抗体

２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の１人の患者（患者番号２７６００１００３）および５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の１人の患者（患者番号２７６００１０２４）は、ベースラインでの抗ｄｓＤＮＡ抗体に異常に高い値を有した。値は、両患者において、試験を通してＵＬＮを超えたままであった。

【０２８３】

それぞれの予定来診で、抗ｄｓＤＮＡ抗体値の処置群にわたって観察されたベースラインからの平均パーセンテージ変化に関してほとんど変化がなかった。

【０２８４】

ＡＮＡレベル

プラセボ処置群では、４／５（８０％）の患者が１日目にＡＮＡについて陽性と試験され（１：６４０の力価で２／５、１：１６０の力価で１／５、１：３２０の力価で１／５）、および５／５（１００％）の患者が１１３日目について陽性と試験された（１：４０の力価で１／５、１：１６０の力価で１／５、１：３２０の力価で１／５、１：６４０の力価で１／５、１：２５６０の力価で１／５）。

【０２８５】

解析可能な試料を有する２５０ｍｇおよび５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の全ての患者は、１日目および１１３日目の両方でＡＮＡについて陽性と試験された。

【０２８６】

２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群では、１日目、３／６の患者が１：８０の力価を有し、３／６の患者が１：１６０の力価を有した。１１３日目に、１人の患者の試料が

なくなり、１／５の患者が１：４０の力価を有し、１／５の患者が１：８０の力価を有し、１／５の患者が１：１６０の力価を有し、２／５の患者が１：３２０の力価を有した。

【０２８７】

５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群では、１日目、２／１０の患者が１：４０の力価を有し、１／１０の患者が１：８０の力価を有し、４／１０の患者が１：１６０の力価を有し、２／１０の患者が１：３２０の力価を有し、１／１０の患者が１：６４０の力価を有した。１１３日目に、１／１０の患者が１：４０の力価を有し、５／１０の患者が１：１６０の力価を有し、２／１０の患者が１：３２０の力価を有し、１／１０の患者が１：６４０の力価を有し、１／１０の患者が１：２５６０の力価を有した。

【０２８８】

血漿補体レベルＣ３およびＣ４

プラセボ処置群の５人の患者のうち１人は異常なベースライン血漿補体レベルＣ３を有した。２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の６人の患者のうち４人は異常なベースライン血漿補体レベルＣ３を有し、３／６の患者は異常なベースライン血漿補体レベルＣ４を有した。５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の９人の患者のうち５人は異常なベースライン血漿補体レベルＣ３を有し、３／９の患者は異常なベースライン血漿補体レベルＣ４を有した。

【０２８９】

それぞれの予定来診時の血漿補体レベルＣ３またはＣ４のベースラインからの平均パーセンテージ変化またはＣ３もしくはＣ４値の標準化における任意の処置または投与関連傾向はみられなかった。

【０２９０】

血液ＳＥＤ率およびＣＲＰ

プラセボ処置群の５人の患者のうち１人および２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４の１／６の患者は、ベースラインで異常な血液ＳＥＤ率を有した。５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の１０人の患者のうち２人は、ベースラインで異常な血液ＳＥＤ率を有し、１／１０の患者はベースラインで異常なＣＲＰ値を有した。

【０２９１】

ベースラインからそれぞれの予定来診に血液ＳＥＤ率またはＣＲＰのベースラインからの平均パーセンテージ変化における任意の処置または投与関連傾向はみられなかった。

【０２９２】

抗Ｓｍｉｔｈ、抗Ｒｏ／ＳＳ－Ａ、抗Ｌａ／ＳＳ－Ｂ、抗カルジオリピン抗体

全ての患者が、抗Ｓｍｉｔｈ、抗Ｒｏ、抗－Ｌａ、抗カルジオリピン抗体のアセスメントに解析可能な試料を有するわけではなかった。

【０２９３】

プラセボ処置群および５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の解析可能な試料を有する全ての患者は、１日目および１１３日目に抗Ｓｍｉｔｈ抗体について陰性と試験された。２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の５人の患者のうち４人（８０．０％）は、１日目に抗Ｓｍｉｔｈ抗体について陰性と試験され、解析可能な試料を有する２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の全ての患者は、１１３日目にＳｍｉｔｈ抗体について陰性と試験された。１日目および１１３日目に、プラセボ処置群のそれぞれ３／５（６０．０％）の患者および２／４（５０．０％）の患者は、抗Ｒｏ／ＳＳ－Ａ抗体について陰性と試験された。１日目および１１３日目に、２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の４／５（８０．０％）の患者は、抗Ｒｏ／ＳＳ－Ａ抗体について陰性と試験された。１日目および１１３日目に、５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群のそれぞれ７／８（８７．５％）の患者および８／１０（８０．０％）の患者は、抗Ｒｏ／ＳＳ－Ａ抗体について陰性と試験された。

【０２９４】

１日目および１１３日目に、プラセボ処置群のそれぞれ４／５（８０．０％）の患者および３／４（７５．０％）の患者は、抗Ｌａ／ＳＳ－Ｂ抗体について陰性と試験された。

２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の解析可能な試料を有する全ての患者は、１日目および１１３日目の両方で、抗Ｌａ／ＳＳ－Ｂ抗体について陰性と試験された。１日目および１１３日目に、５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群のそれぞれ７／８（８７．５％）の患者および９／１０（９０．０％）の患者は、抗Ｌａ／ＳＳ－Ｂ抗体について陰性と試験された。

【０２９５】

プラセボおよび２５０ｍｇ　ＳＡＲ　１１３２４４処置群の解析可能な試料を有する全ての患者は、１日目および１１３日目に抗カルジオリピン抗体（ＩｇＧ）について陰性と試験された。１日目に、５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の８／９（８８．９％）の患者は、抗カルジオリピン抗体（ＩｇＧ）について陰性と試験され、１／９（１１．１％）の患者は陽性と試験された。１１３日目に、５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の９／１０（９０．０％）の患者は、抗カルジオリピン抗体（ＩｇＧ）について陰性と試験され、１／１０（１０．０％）の患者は陽性と試験された。

【０２９６】

処置群にわたって解析可能な試料を有する全ての患者は、１日目および１１３日目に抗カルジオリピン抗体（ＩｇＭ）について陰性と試験された。

【０２９７】

疾患活動性および生活の質スケール

平均総ＳＥＬＥＮＡ－ＳＬＥＤＡＩスコアは、試験を通して処置群にわたって類似しており、０から１０の範囲であった。総スコアのベースラインからの平均変化は、全ての処置群に関して試験を通して全て＜１．３であった。

【０２９８】

１１３日目と比較したベースラインでのＢＩＬＡＧスコアは類似していた。ＳＡＲ１１３２４４は、ＢＩＬＡＧスコアに効果を有さないようであった。

【０２９９】

平均ＰＧＡスコアは、ベースラインから１１３日目まで処置群にわたって類似していた。５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群では、１１３日目のＰＧＡスコアのベースラインからの平均変化は、プラセボおよび２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群ではそれぞれ、５．６の減少および０．５の増加と比較して、５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群では８．８の増加であった。

【０３００】

１１３日目と比較して、ベースラインでのＬｕｐｕｓ－ＱｏＬ総スコアは類似していた。ＳＡＲ１１３２４４は、Ｌｕｐｕｓ－ＱｏＬスコアに効果を有さないようであった。

【０３０１】

１１３日目と比較して、ベースラインでのＦＡＣＩＴ－Ｆａｔｉｇｕｅｓ総スコアは類似していた。ＳＡＲ１１３２４４は、ＦＡＣＩＴ－Ｆａｔｉｇｕｅｓスコアに効果を有さないようであった。

【０３０２】

血清ＣＸＣＬ１３レベル

処置または投与関連傾向は、ベースラインの時間から１１３日目まで、ＣＸＣＬ１３データに明らかではなかった。

【０３０３】

末梢血ＢおよびＴ細胞サブセット

Ｂ細胞サブセット

異なるＢ細胞サブセットの頻度が調べられた。

【０３０４】

ＳＡＲ１１３２４４およびプラセボによる投与後、いくつかのＢ細胞サブセットがフローサイトメトリーによって調べられた。頻度は、ＣＤ２０を発現するリンパ球から決定された。ナイーブＢ細胞（ＣＤ１９＋ＣＤ２７－ＩｇＤ＋）に関して、平均パーセンテージは全てのベースライン後の時点にわたっておよそ５９．８％から６４．７％の範囲であっ

た（ベースラインは６２．０％から６４．５％の範囲）。スイッチ前のメモリーＢ細胞（ＣＤ１９＋ＣＤ２７＋ＩｇＤ＋）に関して、平均パーセンテージはおよそ６．０％から８．１％の範囲であった（ベースラインは６．５％から７．９％の範囲）。スイッチ後のメモリーＢ細胞（ＣＤ１９＋ＣＤ２７＋ＩｇＤ－）に関して、平均パーセンテージはおよそ１９．８％から２３．３％の範囲であった（ベースラインは１９．８％から２１．５％の範囲）。ダブルネガティブのメモリーＢ細胞（ＣＤ１９＋ＣＤ２７－ＩｇＤ－）に関して、平均パーセンテージはおよそ７．４％から１０．６％の範囲であった（ベースラインは８．７％から９．２％の範囲）。

【０３０５】

各サブセットのＣＸＣＲ５発現細胞のベースラインパーセンテージは以下のようであった：ナイーブＢ細胞は９８．４％から９９．２％；スイッチ前（pre-switch)のメモリーＢ細胞は９８．１％から９９．１％；スイッチ後（post-switch）のメモリーＢ細胞は９４．１％から９４．２％；およびダブルネガティブ（double-negative）なメモリーＢ細胞は６３．５％から７９．２％。

【０３０６】

１日目のＳＡＲ１１３２４４による投与後、５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の８日目（投与後最初の来診）および２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の１５日目（投与後最初の来診）にＳＡＲ１１３２４４により占有されないＣＸＣＲ５の減少が観察された。最大占有は、５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の８５日目まで（最後の利用可能な時点）および２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の４３日目まで継続され；８５日目までにＲＯはベースラインレベルに戻るようであった。

【０３０７】

ＣＤ１９発現リンパ球の１日目の２５０ｍｇ　Ｑ４Ｗ　ＳＡＲ１１３２４４による投与後、ＣＤ１９＋ＣＤ２０＋細胞の頻度は１５日目までに減少し（ベースライン：９４．６％、１５日目：８１．０％）、次いで１５日目から８５日目まで徐々に増加し（２９日目：８４．３％、４３日目：８６．７％）、ベースラインで観察されたのと類似のレベルに戻るようであった（８５日目：９２．０％）。ＣＤ１９＋ＣＤ２０－ＣＤ２７＋＋細胞（抗体分泌細胞）の頻度は、１日目の２５０ｍｇ　Ｑ４Ｗ　ＳＡＲ１１３２４４による投与後、何人かの患者で一過的に増加し、８５日目までにベースラインで観察されたのと類似のレベルまで戻るようであった。これらのＢ細胞サブセットは、５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群においてＳＡＲ１１３２４４によって一貫して影響されないようであった。

【０３０８】

Ｔ細胞サブセット

全Ｔ細胞およびＴ細胞サブセットの頻度が決定された。

【０３０９】

ＳＡＲ１１３２４４およびプラセボによる投与後、いくつかのＴ細胞サブセットはフローサイトメトリーによって調べられた。頻度は、ＣＤ３発現リンパ球から決定された。ヘルパーＴ細胞（ＣＤ４＋）に関して、平均パーセンテージは全てのベースライン後の時点にわたっておよそ５１．４％から７０．５％の範囲であった（ベースラインは５３．６％から６９．５％の範囲）。細胞傷害性Ｔ細胞（ＣＤ８＋）に関して、平均パーセンテージは全てのベースライン後の時点にわたっておよそ２１．０％から３８．８％の範囲であった（ベースラインは２２．１％から３８.９％の範囲）。

【０３１０】

ナイーブＴ細胞（ＣＤ４５ＲＡ＋ＣＣＲ７＋）に関して、ＣＤ４＋細胞の平均パーセンテージは全てのベースライン後の時点にわたっておよそ４１．９％から５０．５％の範囲であり（ベースラインは４４．８％から４９．０％の範囲）；ＣＤ８＋細胞の平均パーセンテージは全てのベースライン後の時点にわたっておよそ３８．８％から５３．３％の範囲であった（ベースラインは４５．８％から５２．４％の範囲）。

【０３１１】

セントラルメモリーＴ細胞（ＣＤ４５ＲＡ－ＣＣＲ７＋）に関して、ＣＤ４＋細胞の平均パーセンテージは全てのベースライン後の時点にわたっておよそ２５．０％から３０．０％の範囲であり（ベースラインは２４．９％から２８．１％の範囲）；ＣＤ８＋細胞の平均パーセンテージは全てのベースライン後の時点にわたっておよそ３．３％から８．５％の範囲であった（ベースラインは３．６％から９．０％の範囲）。

【０３１２】

エフェクターメモリーＴ細胞（ＣＤ４５ＲＡ－ＣＣＲ７－）に関して、ＣＤ４＋細胞の平均パーセンテージは全てのベースライン後の時点にわたっておよそ１９．９％から２６．６％の範囲であり（ベースラインは２１．４％から２６．９％の範囲）；ＣＤ８＋細胞の平均パーセンテージは全てのベースライン後の時点にわたっておよそ１８．２％から３５．２％の範囲であった（ベースラインは１６．１％から２８．７％の範囲）。

【０３１３】

ベースラインでのＣＸＣＲ５を発現するＣＤ４＋細胞の平均パーセンテージは、およそ８．７％から１７．２％の範囲であった。

【０３１４】

薬力学結論

ＳＡＲ１１３２４４によるＣＸＣＲ５の飽和は、２５０ｍｇおよび５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４での全ての患者の最初の投与後７日で観察された。２回目の投与に対して飽和の期間は、２５０ｍｇでの中央値として４２日であり、５００ｍｇでの中央値として５６日に増加するようであった。両方の投与群に関して、標準化ＲＯ％は、１０／１２の患者で１１３日目までに飽和ゾーンから減少した（何人かの患者では＜ＬＬＯＱまで）が、＞８０％の標準化ＲＯ％が１１３日目に２人の患者において依然として観察された。

【０３１５】

ＳＡＲ１１３２４４は、疾患活動性およびＱｏＬスケール、血清ＣＸＣＬ１３、自己抗体レベル、補体レベル、またはＢ細胞もしくはＴ細胞サブセットに一貫した効果を持たなかった。抗体分泌細胞の一過的な増加はＳＡＲ１１３２４４の２５０ｍｇ投与後の何人かの患者で確認されたが、ＳＡＲ１１３２４４の５００ｍｇ投与後には同程度の増加は観察されなかった。

【実施例４】

【０３１６】

安全性評価

曝露の程度

患者番号２７６００１００３（２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４を受ける）および患者番号２７６００１０１９（５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４を受ける）を除く全ての患者は、意図された用量のＳＡＲ１１３２４４またはプラセボを受けた。患者番号２７６００１００３は、個人的な理由により最初の投与後の同意も中止し、１日目に２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４の１回投与を受けたのみであった。患者番号２７６００１０１９もまた、最初の投与後の同意を中止し、１日目にプラセボの１回投与を受けたのみであった。

【０３１７】

全ての他の患者は、意図されたように１日目および２９日目にＳＡＲ１１３２４４またはプラセボの２回投与を受けた（表１５）。

【０３１８】

【表２３】

表15-曝露の程度の要約-安全性対象集団

	プラセボ (N=5)	SAR113244 250 mg Q4W (N=6)	SAR113244 500 mg Q4W (N=10)
IMP注射の数			
1	0	1 (16.7%)	1 (10.0%)
2	5 (100%)	5 (83.3%)	9 (90.0%)

注:患者は、実際に受ける(処置される)処置群で考えられる

【０３１９】

有害事象

有害事象の概要

全体的に、１６／２１の患者（プラセボを受ける３／５の患者、２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４を受ける４／６の患者および５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４を受ける９／１０の患者）は少なくとも１つのＴＥＡＥを経験した（表１６）。全部で５２のＴＥＡＥが試験を通して報告された。

【０３２０】

死または重症ＴＥＡＥはなく、ＴＥＡＥによる処置の中断は無かった。１つのＳＡＥが、プラセボを受ける患者で試験中に生じた。

【０３２１】

ＳＡＲ１１３２４４処置群の３人の患者が、注射部位紅斑のＡＥＳＩを経験し、プラセボ処置群の１人の患者が漸増ＡＬＴのＡＥＳＩを経験した。

【０３２２】

【表２４】

表16-処置中に発生した有害事象の概要-安全性対象集団

n(%)	プラセボ (N=5)	SAR113244 250 mg Q4W (N=6)	SAR113244 500 mg Q4W (N=10)
任意のTEAEを有する患者	3 (60.0%)	4 (66.7%)	9 (90.0%)
任意の重度TEAEを有する患者	0	0	0
任意の処置中に発生したSAEを有する患者	1 (20.0%)	0	0
特に注目すべき任意の処置中に発生したAE(AESI)を有する患者	1 (20.0%)	2 (33.3%)	1 (10.0%)
永続的な処置の中断をもたらす任意のTEAEを有する患者	0	0	0
死をもたらす任意のTEAEを有する患者	0	0	0

TEAE:処置中に発生した有害事象、SAE;深刻な有害事象

N=各群内で処置した患者の数、n(%)=各カテゴリーにおいて、少なくとも1つのTEAEを有する患者の数および%

注:試験の終了時の来診(含まれる)までの最初の治験薬(IMP)投与の時間から生じた場合、有害事象は処置中に発生したと考えられる

PGM=PRODOPS/SAR113244/TDR11407/CSR/REPORT/PGM/ae_aeover_s_t.sas　OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aeover_s_t_i.rtf (26AUG2016 - 13:27)

【０３２３】

有害事象の表示

処置、主なＳＯＣ、およびＰＴによるＴＥＡＥを有する患者の数およびパーセンテージ

を表１７に要約した。

【０３２４】

【表２５】

表17-主なSOCおよびPTによるTEAEを有する患者の数(%)-安全性対象集団

主な器官別大分類 優先使用語[n(%)]	プラセボ (N=5)	SAR113244 250 mg Q4W (N=6)	SAR113244 500 mg Q4W (N=10)
任意のクラス	3 (60.0%)	4 (66.7%)	9 (90.0%)
感染および寄生	3 (60.0%)	1 (16.7%)	5 (50.0%)
鼻咽頭炎	3 (60.0%)	1 (16.7%)	5 (50.0%)
インフルエンザ	1 (20.0%)	0	0
神経系障害	2 (40.0%)	1 (16.7%)	4 (40.0%)
頭痛	2 (40.0%)	1 (16.7%)	3 (30.0%)
起立性のめまい	0	1 (16.7%)	1 (10.0%)
呼吸器、胸部および縦隔障害	0	0	1 (10.0%)
中咽頭痛	0	0	1 (10.0%)
胃腸障害	1 (20.0%)	0	2 (20.0%)
腹痛	0	0	1 (10.0%)
消化不良	0	0	1 (10.0%)
吐き気	1 (20.0%)	0	1 (10.0%)
嘔吐	1 (20.0%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (16.7%)	0
紅斑	0	1 (16.7%)	0
そう痒	0	1 (16.7%)	0
筋骨格および結合組織障害	1 (20.0%)	0	1 (10.0%)
背部痛	0	0	1 (10.0%)
四肢の痛み	1 (20.0%)	0	0
生殖器系および胸部障害	1 (20.0%)	0	0
閉経後出血	1 (20.0%)	0	0
全身の障害および投与部位の状態	0	3 (50.0%)	2 (20.0%)
注射部位紅斑	0	3 (50.0%)	2 (20.0%)
注射部位浮腫	0	1 (16.7%)	0
治験	1 (20.0%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (20.0%)	0	0

【０３２５】

【表２６】

主な器官別大分類 優先使用語[n(%)]	プラセボ (N=5)	SAR113244 250 mg Q4W (N=6)	SAR113244 500 mg Q4W (N=10)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (16.7%)	1 (10.0%)
処置めまい	0	1 (16.7%)	1 (10.0%)

TEAE:処置中に発生した有害事象、SOC:器官別大分類、PT:優先使用語
MedDRA 19.0
N=各群内で処置した患者の数、n(%)=各カテゴリーにおいて、少なくとも1つのTEAEを有する患者の数および%
注:SAR113244 500mg Q4W群において、SOC国際的に合意された順序およびPTの頻度の減少によって選別した表。
注:試験の終了時の来診(含まれる)までの最初の治験薬(IMP)投与の時間から生じた場合、有害事象は処置中に発生したと考えられる

【０３２６】
有害事象の解析
最も頻繁に報告されたＴＥＡＥ（＞２の患者で報告された）は、全ての処置群で報告された鼻咽頭炎および頭痛、ならびにＳＡＲ１１３２４４を受ける患者でのみ報告された注射部位紅斑であった。起立性のめまい、処置めまいおよび吐き気はそれぞれ２人の患者で報告され、他の全てのＴＥＡＥは１人で発生した。
【０３２７】
報告されたＡＥの型または発生において、任意の用量関連の傾向は見られなかった。注射部位紅斑の他に、報告されたＡＥの型または発生において、処置関連傾向は無かった。
【０３２８】
２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の６人のうち３人（５０％）の患者は、注射部位紅斑の７ＡＥを報告し、５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の２／１０（２０％）の患者は、注射部位紅斑の３ＡＥを報告した。プラセボを受けた患者は注射部位紅斑または浮腫を経験しなかった。
【０３２９】
２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群では患者番号２７６００１００３および２７６００１０１１、ならびに５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群では患者番号２７６００１０４における注射部位紅斑のＴＥＡＥはそれぞれ、２４時間にわたって続き、したがってＡＥＳＩとして報告された。
【０３３０】
死および重症有害事象ならびに他の顕著な有害事象
死
試験中、死は報告されなかった。
【０３３１】
重症有害事象
試験中、１つのＳＡＥが生じた。
【０３３２】
プラセボ処置群の患者番号２７６００１０４８は、閉経後出血を経験した。子宮鏡検査下で分画化剥離を実施して、合併症の無いＳＡＥを処置した。このＳＡＥは、強度が中程度であり、ＩＭＰと関連しないと考えられた。試験処置は、このＳＡＥの結果として変更されなかった。
【０３３３】
中止をもたらす有害事象および他の顕著な有害事象
試験の中止をもたらすＴＥＡＥはなかった。

【０３３４】
２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の患者番号２７６００１００３および２７６００１０１１、ならびに５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の患者番号２７６００１０４１は、＞２４時間続く注射部位紅斑のＴＥＡＥを経験した。全ては強度が軽度であり、ＩＭＰと関連すると考えられた。
【０３３５】
プラセボ処置群の患者番号２７６００１０４８は、増加するＡＬＴのＡＥＳＩを経験した。ＡＥは強度が軽度であり、ＩＭＰと関連しないと考えられた。
【０３３６】
臨床試験評価
赤血球、血小板、および凝集
全体的に、３人の患者が、正常なベースライン値と比較してヘマトクリットのＰＣＳＡを経験した（プラセボ処置群の１人の患者および５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の２人の患者）。
【０３３７】
白血球
全体的に、１人の患者が、５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の正常なベースライン値と比較して好中球のベースライン後ＰＣＳＡを報告した。４人の患者が、正常なベースライン値と比較して好塩基球のベースライン後ＰＣＳＡを報告した。（２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の２人の患者および５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の２人の患者）。正常なベースライン値と比較して単球の１つのＰＣＳＡが、５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の１人の患者で報告された。
【０３３８】
代謝
全体的に、正常なベースライン値と比較してクレアチンホスホキナーゼの１ＰＣＳＡが、５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の１人の患者で報告された。グルコースの２つのＰＣＳＡが、５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の２人の患者で報告され；１人の患者は正常なベースライン値であり、１人の患者のベースライン値は失われた。
【０３３９】
電解質
いずれの処置群でも電解質のＰＣＳＡは報告されなかった（表３７）。
【０３４０】
腎機能
全体的に、３人の患者が、正常なベースライン値と比較してクレアチニン（ベースラインから≧３０％増加）のＰＣＳＡを報告した（プラセボ処置群の２人の患者および５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の１人の患者）。
【０３４１】

表18-赤血球、血小板および凝集-ベースライン状態によりTEAE期間中の異常(PCSA)を有する患者の数-安全性対象集団

	プラセボ (N=5)		SAR113244 250 mg Q4W (N=6)		SAR113244 500 mg Q4W (N=10)	
臨床検査パラメーター PCSA基準n/N1	Nor. bas.	Abn. bas.	Nor. bas.	Abn. bas.	Nor. bas.	Abn. bas.
ヘモグロビン						
Bからの減少≧ 20 g/L	0/5	na	0/6	na	0/10	na
≦ 115 g/L (男性); ≦ 95 g/L (女性)	0/5	na	0/6	na	0/10	na
≧ 185 g/L (男性); ≧ 165 g/L (女性)	0/5	na	0/6	na	0/10	na
赤血球(赤血球(erythrocytes))						
≧ 6 Tera/L	0/2	0/3	0/3	0/3	0/7	0/3
血小板数(血小板(thrombocyte)数)						
< 100 ギガ/L	0/5	0/0	0/6	0/0	0/10	0/0
≧ 700 ギガ/L	0/5	0/0	0/6	0/0	0/10	0/0
ヘマトクリット						
≦ 0.37 v/v (男性); ≦ 0.32 v/v (女性)	1/5 (20.0%)	0/0	0/6	0/0	2/9 (22.2%)	1/1 (100%)
≧ 0.55 v/v (男性); ≧ 0.5 v/v (女性)	0/5	0/0	0/6	0/0	0/9	0/1

PCSA:臨床的に重要な可能性のある異常(2014-05-24バージョン)
LLN/ULN:正常範囲の下/上限、B:ベースライン、Nor.bas.:正常ベースライン、Abn.bas.:異常ベースライン(LLN/ULNまたはPCSA)、
na:適用できない
n/N1=少なくとも1度基準に達した患者の数/評価されたパラメーターを有する各群内の患者の数
注:PCSAは、最初の治験薬(IMP)投与の時間から試験来診の終わり(含まれる)までに生じる場合、処置中であると考えられる。
ヘモグロビンに関して、ベースライン値<LLNまたは>ULN(またはLLN/ULN不明)は1つの特有の群で計数された(すなわち、正常として)。

表19-白血球-ベースライン状態によりTEAE期間中の異常(PCSA)を有する患者の数-安全性対象集団

臨床検査パラメーター PCSA基準n/N1	プラセボ (N=5)		SAR113244 250 mg Q4W (N=6)		SAR113244 500 mg Q4W (N=10)	
	Nor. bas.	Abn. bas.	Nor. bas.	Abn. bas.	Nor. bas.	Abn. bas.
白血球数(白血球(leukocyte)数) < 3.0ギガ/L(黒人ではない); < 2.0 ギガ/L(黒人)	0/5	0/0	0/6	0/0	0/10	0/0
≧ 16.0ギガ/L	0/5	0/0	0/6	0/0	0/10	0/0
好中球 < 1.5 ギガ/L(黒人ではない); < 1.0 ギガ/L(黒人)	0/5	0/0	0/5	0/1	1/10 (10.0%)	0/0
好酸球 > 0.5ギガ/Lまたは> ULN (ULN ≧ 0.5 ギガ/Lの場合)	0/5	0/0	0/6	0/0	0/10	0/0
好塩基球 > 0.1ギガ/L	0/5	0/0	2/6 (33.3%)	0/0	2/10 (20.0%)	0/0
リンパ球 > 4.0ギガ/L	0/5	0/0	0/3	0/3	0/9	0/1

【表２９】

臨床検査パラメーター PCSA基準n/N1	プラセボ (N=5)		SAR113244 250 mg Q4W (N=6)		SAR113244 500 mg Q4W (N=10)	
	Nor. bas.	Abn. bas.	Nor. bas.	Abn. bas.	Nor. bas.	Abn. bas.
単球 ＞ 0.7ギガ/L	0/5	0/0	0/6	0/0	1/10 (10.0%)	0/0

PCSA:臨床的に重要な可能性のある異常(2014-05-24バージョン)
LLN/ULN:正常範囲の下/上限、B:ベースライン、Nor.bas.:正常ベースライン、Abn.bas.:異常ベースライン(LLN/ULNまたはPCSA)
n/N1=少なくとも1度基準に達した患者の数/評価されたパラメーターを有する各群内の患者の数
注:PCSAは、最初の治験薬(IMP)投与の時間から試験来診の終わり(含まれる)までに生じる場合、処置中であると考えられる。
好酸球、好塩基球および単球に関して、値<LLN(またはLLN不明)は正常として計数された。

【０３４４】

10 20 30 40

【0345】

【表30】

表20-代謝-ベースライン状態によりTEAE期間中の異常(PCSA)を有する患者の数-安全性対象集団

	プラセボ (N=5)		SAR113244 250 mg Q4W (N=6)		SAR113244 500 mg Q4W (N=10)		
臨床検査パラメーター PCSA基準n/N1	Nor. bas.	Abn. bas.	Nor. bas.	Abn. bas.	Nor. bas.	Abn. bas.	Mis. bas.
グルコース							
≦ 3.9 mmol/Lおよび< LLN	0/5	0/0	0/6	0/0	1/9 (11.1%)	0/0	1/1 (100%)
≧ 11.1 mmol/L(断食無し); ≧ 7 mmol/L(断食)	0/5	0/0	0/6	0/0	0/9	0/0	0/1
総コレステロール							
≧ 7.74 mmol/L	0/5	0/0	0/6	0/0	0/10	0/0	0/0
トリグリセリド							
≧ 4.6 mmol/L	0/4	1/1 (100%)	0/6	0/0	0/10	0/0	0/0
クレアチンホスホキナーゼ							
> 3 ULN	0/5	0/0	0/6	0/0	1/10 (10.0%)	0/0	0/0
> 10 ULN	0/5	0/0	0/6	0/0	0/10	0/0	0/0
アルブミン							
≦ 25 g/L	0/5	0/0	0/6	0/0	0/10	0/0	0/0

PCSA:臨床的に重要な可能性のある異常(2014-05-24バージョン)
LLN/ULN:正常範囲の下/上限、Nor.bas.:正常ベースライン、Abn.bas.:異常ベースライン(LLN/ULNまたはPCSA)
n/N1=少なくとも1度基準に達した患者の数/評価されたパラメーターを有する各群内の患者の数
注:PCSAは、最初の治験薬(IMP)投与の時間から試験来診の終わり(含まれる)までに生じる場合、処置中であると考えられる。
CPKに関して、値<LLN(またはLLN不明)は正常として計数された。

10 20 30 40

【表３１】

表21-腎機能-ベースライン状態によりTEAE期間中の異常(PCSA)を有する患者の数-安全性対象集団

			SAR113244			
	プラセボ (N=5)		250 mg Q4W (N=6)		500 mg Q4W (N=10)	
臨床検査パラメーター PCSA基準n/N1	Nor. bas.	Abn. bas.	Nor. bas.	Abn. bas.	Nor. bas.	Abn. bas.
クレアチニン						
≧ 150 µmol/L(成人)	0/5	0/0	0/6	0/0	0/10	0/0
Bからの変化≧ 30%	2/5 (40.0%)	na	0/6	na	1/10 (10.0%)	na
Bからの変化≧ 100%	0/5	na	0/6	na	0/10	na
尿素						
≧ 17 mmol/L	0/5	0/0	0/6	0/0	0/10	0/0

PCSA:臨床的に重要な可能性のある異常(2014-05-24バージョン)
LLN/ULN:正常範囲の下/上限、B:ベースライン、Nor.bas.:正常ベースライン、Abn.bas.:異常ベースライン(LLN/ULNまたはPCSA)、
na:適用できない
n/N1=少なくとも1度基準に達した患者の数/評価されたパラメーターを有する各群内の患者の数
注:PCSAは、最初の治験薬(IMP)投与の時間から試験来診の終わり(含まれる)までに生じる場合、処置中であると考えられる。
クレアチニンパーセント変化、ベースライン値<LLNまたは>ULN(またはLLN/ULN不明)は1つの特有の群で計数された(すなわち、正常として)。

【０３４６】
肝機能
肝機能に関してＰＣＳＡは、いずれの処置群でも報告されなかった。
【０３４７】
バイタルサイン、身体所見および他の安全観察

個々の臨床的に関連する異常

全体的に、バイタルサインパラメーターのいくつかのＰＣＳＡはＴＥＡＥ期間中に生じた（プラセボを投与された患者を含む）。

【０３４８】

５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の１人の患者（患者番号２７６００１０３６）は、体重減少のＰＣＳＡを有した。２９日目に、患者の体重は、ベースライン値より１１％少なかった。これはいずれのＴＥＡＥにも関連せず、彼女の体重は次の時点では増加した（５７日目のベースラインからの変化は－３．７％であった）。

【０３４９】

血圧値に関してはいくつかのＰＣＳＡがあった。ＴＥＡＥに関連するものは無く、ＰＣＳＡは処置群にわたって生じた。用量または処置関連傾向が、ベースラインの時点から１１３日目までのバイタルサインデータで明らかではなかった。

【０３５０】

【表３２】

表22-バイタルサイン-TEAE期間中の異常(PCSA)を有する患者の数-

バイタルサインパラメーター PCSA基準n/N1	プラセボ (N=5)		SAR113244 250 mg Q4W (N=6)		SAR113244 500 mg Q4W (N=10)	
収縮期血圧						
≦ 95 mmHgおよびBから≧ 20 mmHg減少	0/5		0/6		1/10	(10.0%)
≧ 160 mmHgおよびBから≧ 20 mmHg増加	0/5		0/6		0/10	
拡張期血圧						
≦ 45 mmHgおよびBから≧ 10 mmHg減少	0/5		0/6		0/10	
≧ 110 mmHgおよびBから ≧ 10 mmHg増加	0/5		0/6		0/10	
起立性収縮期血圧						
≦ -20 mmHg	1/5	(20.0%)	2/6	(33.3%)	1/10	(10.0%)
起立性拡張期血圧						
≦ -10 mmHg	1/5	(20.0%)	0/6		2/10	(20.0%)
心拍						
≦ 50 bpmおよびBから≧ 20 bpm減少	0/5		0/6		0/10	
≧ 120 bpmおよびBから≧ 20 bpm増加	0/5		0/6		0/10	
体重						
Bから≧ 5%減少	0/5		0/6		1/10	(10.0%)
Bから≧5%増加	0/5		0/6		0/10	

PCSA:臨床的に重要な可能性のある異常(2014-05-24バージョン)

decr/incr:減少/増加、B:ベースライン

n/N1=少なくとも1度基準に達した患者の数/評価されたパラメーターを有する各群内の患者の数

注:PCSAは、最初の治験薬(IMP)投与の時間から試験来診の終わり(含まれる)までに生じる場合、処置中であると考えられる。

起立性=起立3分後-仰臥位10分後

【０３５１】

心電図

個々の臨床的に関連する異常

ＥＣＧパラメーターに関してベースライン後ＰＣＳＡを有する患者のデータの列挙を表に示す。

【０３５２】

心拍の、臨床的に重要な可能性のある異常は、ＳＡＲ１１３２４４処置群においてのみ報告された。２５０ｍｇ　Ｑ４Ｗ　ＳＡＲ１１３２４４を受ける１／６（１６．７％）の患者のみ、およびプラセボを受ける患者にはいないのと比較して、５００ｍｇ　Ｑ４Ｗ　ＳＡＲ１１３２４４を受ける３／１０（３０％）の患者は、＞９０ｂｐｍの心拍値を有し、増加した心拍値に処置および用量関連傾向がみられる。しかしながら、５００ｍｇ　Ｑ４Ｗ　ＳＡＲ１１３２４４を受ける１人の患者のみが、ベースラインから≧２０ｂｐｍの増加を有した。

【０３５３】

プラセボを受ける１／５（２０％）の患者と比較して、２５０ｍｇ　Ｑ４Ｗ　ＳＡＲ１１３２４４を受ける全部で５／６（８３．３％）の患者および５００ｍｇ　Ｑ４Ｗ　ＳＡＲ１１３２４４を受ける５／１０（５０．０％）の患者は、＞４５０ｍｓのＱＴｃＢ値を有した。２５０ｍｇ　Ｑ４Ｗ　ＳＡＲ１１３２４４を受ける全部で２／６（３３．３％）の患者および５００ｍｇ　Ｑ４Ｗ　ＳＡＲ１１３２４４を受ける２／１０（２０％）の患者は、＞４５０ｍｓのＱＴｃＦ値を有した。プラセボを受ける患者は、＞４５０ｍｓのＱＴｃＦ値を有さなかった。

【０３５４】

１人の患者のみが、ＱＴｃＢにおいて＞３０ｍｓのベースラインからの変化を経験した。２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の患者番号２７６００１００６は、１日目のＴ３Ｈベースライン後で、それぞれ４９１ｍｓおよび４６０ｍｓのＱＴｃＢおよびＱＴｃＦ値を有した（表３９）。ＱＴｃＢ値はベースラインから３９ｍｓ増加した。これはいずれのＴＥＡＥとも関係しなかった。

【０３５５】

＞４８０ｍｓのＱＴｃＦまたは＞６０ｍｓのＱＴｃ間隔でのベースラインからの増加は観察されなかった。

【０３５６】

【表３３】

表23-ECG-TEAE期間中の異常(PCSA)を有する患者の数-安全性対象集団

ECGパラメーター PCSA基準n/N1	プラセボ (N=5)	SAR113244 250 mg Q4W (N=6)	SAR113244 500 mg Q4W (N=10)
心拍			
< 50 bpm	0/5	1/6 (16.7%)	0/10
< 50 bpmおよびBから≧ 20 bpm減少	0/5	0/6	0/10
< 40 bpm	0/5	0/6	0/10
> 90 bpm	0/5	1/6 (16.7%)	3/10 (30.0%)
> 90 bpmおよびBから≧ 20 bpm増加	0/5	0/6	1/10 (10.0%)
> 100 bpm	0/5	0/6	0/10
PR間隔			
> 200 ms	1/5 (20.0%)	1/6 (16.7%)	0/10
> 200 msおよびBから≧ 25%増加	0/5	0/6	0/10
> 220 ms	0/5	0/6	0/10
QRS間隔			
> 110 ms	1/5 (20.0%)	0/6	1/10 (10.0%)
> 110 msおよびBから≧ 25%増加	0/5	0/6	0/10
> 120 ms	0/5	0/6	0/10
QT間隔			
> 500 ms	0/5	0/6	0/10
QTc Bazett			
> 450 ms	1/5 (20.0%)	5/6 (83.3%)	5/10 (50.0%)
> 480 ms	0/5	1/6 (16.7%)	0/10
> 500 ms	0/5	0/6	0/10
QTc Bazett-ベースラインからの変化			
Bから]30-60] ms増加	0/5	1/6 (16.7%)	0/10
Bから> 60 ms増加	0/5	0/6	0/10
QTc Fridericia			
> 450 ms	0/5	2/6 (33.3%)	2/10 (20.0%)
> 480 ms	0/5	0/6	0/10
QTc Fridericia -ベースラインからの変化			
Bから]30-60] ms増加	0/5	0/6	0/10
Bから> 60 ms増加	0/5	0/6	0/10

【０３５７】

形態学的アセスメント

心電図形態学的アセスメントは表２４に要約した。

【０３５８】

報告された全ての個々の異常は、臨床的に重要でないと考えられた。

【０３５９】

【表３４】

表24-ECG形態学的アセスメントの要約-安全性対象集団

高レベル型のコメント コメント[n(%)]	プラセボ		SAR 250 mg		SAR 500 mg	
	投与前 [a] (N=5)	投与後 [b] (N=5)	投与前 [a] (N=6)	投与後 [b] (N=6)	投与前[a] (N=10)	投与後 [b] (N=10)
リズム解析						
ドミナント洞調律	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (10.0%)
正常洞調律、速さ50-100 BPM	5 (100%)	5 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	10 (100%)	10 (100%)
心房性期外収縮						
伝導または非伝導	0	0	0	0	0	1 (10.0%)
心室性期外収縮	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0
洞性徐脈、速さ40-49 BPM	0	0	0	1 (16.7%)	0	0
T/U波						
正常再分極パターン	5 (100%)	5 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	10 (100%)	10 (100%)

[a]投与前を含む1日目まで実施されたECG
[b]1日目投与前後に実施されたECG
n(%)=各カテゴリーの少なくとも1つの事象を有する患者の数および%

【０３６０】

注射部位での局所忍容性

試験中、注射部位痛は報告されなかった。２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の６人の患者のうち１人（１６．７％）が、「知覚されにくい」と報告された注射部位の痒み

を経験した。
【０３６１】
２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の６人の患者のうち１人（１６．７％）が、軽度と考えられる注射部位浮腫を経験した。この事象はＴＥＡＥとして報告された。
【０３６２】
２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の６人の患者のうち３人（５０％）、および５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の２／１０（２０％）の患者が、注射部位紅斑のＴＥＡＥを経験した。全てが、軽度であると考えられた。患者番号２７６００１００３および２７６００１０１１（２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４）、ならびに患者番号２７６００１０４１（５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４）の注射部位紅斑のＴＥＡＥはそれぞれ２４時間に渡り継続し、したがってＡＥＳＩとして報告された。
【０３６３】
血清免疫グロブリン
ベースラインから１１３日目までのＩｇＡレベルの平均増加は、プラセボ処置群で４９２．０ｍｇ／Ｌ（ＳＤ２４２．９）；２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群で３７０．０ｍｇ／Ｌ（ＳＤ３５１．２）；および５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群で８３．０ｍｇ／Ｌ（ＳＤ３９５．４）であった。
【０３６４】
ベースラインから１１３日目までのＩｇＥレベルの平均減少は、プラセボ処置群で－１３．６６ｋｕ／Ｌ（ＳＤ４５．５８）；２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群で－６３．８７ｋｕ／Ｌ（ＳＤ１６９．９３）；および５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群で－４１．８１ｋｕ／Ｌ（ＳＤ２２１．２７）であった。
【０３６５】
ベースラインから１１３日目までのＩｇＭレベルの平均増加は、プラセボ処置群で１９０．０ｍｇ／Ｌ（ＳＤ６３．６）；２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群で１２８．３ｍｇ／Ｌ（ＳＤ１４７．２）；および５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群で４５．０ｍｇ／Ｌ（ＳＤ９１．２）であった。
【０３６６】
ＳＡＲ１１３２４４はＩｇＤまたはＩｇＧに影響があるようではなかった。
【０３６７】
全末梢血ＢおよびＴ細胞
全末梢血ＢおよびＴ細胞は操作の困難により測定されなかったため、ベースライン後のコホート１（２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４）に関してデータは得られなかった。
【０３６８】
プラセボによる投与または５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４による処置後のＢ細胞（ＣＤ１９）およびＴ細胞（ＣＤ３）レベルのベースラインから１１３日目までの変化は、類似している。処置に関連する傾向は、全末梢血ＢおよびＴ細胞の頻度で明らかではなかった。
【０３６９】
安全性結論
ＳＡＲ１１３２４４は、２回注射として２５０ｍｇと５００ｍｇ　Ｑ４Ｗの用量で男性および女性ループス患者に投与される場合、通常安全であり十分に忍容性であった。
【０３７０】
最も頻繁に報告されたＴＥＡＥ（＞２の患者で報告された）は、全ての処置群で報告された鼻咽頭炎および頭痛、ならびにＳＡＲ１１３２４４を受ける患者でのみ報告された注射部位紅斑であった。起立性のめまい、処置めまいおよび吐き気はそれぞれ２人の患者で報告され、他の全てのＴＥＡＥは１人で発生した。報告されたＡＥの型または発生において、いずれの用量関連の傾向も見られなかった。
【０３７１】
ＳＡＲ１１３２４４およびプラセボによって処置された患者の群両方において、用量ま

たは処置関連の傾向がない検査アセスメントおよびバイタルサインのわずかなＰＣＳＡがあった。心拍およびＱＴｃＦに関するわずかなＰＣＳＡは、ＳＡＲ１１３２４４を受ける患者においてのみ報告された。＞４８０ｍｓのＱＴｃＦ値または＞３０ｍｓのベースラインからのＱＴｃＦ増加は、いずれの患者でも報告されなかった。

【０３７２】

紅斑（５人の患者）および痒み（１人の患者）などの注射部位反応は、用量との関係なく、ＳＡＲ１１３２４４を受ける１６人の患者の間で報告された。注射部位紅斑の全ての事象は軽度であった。

【０３７３】

ＳＡＲ１１３２４４は、末梢血全ＢおよびＴ細胞、または免疫グロブリンＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、もしくはＩｇＭのレベルに関連する影響を示さなかった。

【実施例５】

【０３７４】

薬物動態評価

全ての血液試料は、ＳＡＲ１１３２４４のプロトコールにおいて予定された試料採取時間の±１５％以内で回収され、実際の時間がＰＫ解析に使用された場合、結果に影響を示さなかった。

【０３７５】

ＳＡＲ１１３２４４血漿濃度は、各投与レベルに関して、１日目の全ての前投与試料においてＬＬＯＱ以下であった。

【０３７６】

患者番号２７６００１０１９（５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群）は、濃度データが解釈するのに不十分であるとしてＰＫ対象集団に含まれなかった；患者は、同意を中止し、および２８日目に試験処置を永続的に中断したため、１５日目の来診に参加しなかった。

【０３７７】

血漿濃度

１回目の投与および２回目の投与後の各投与群の平均（ＳＤ）ＳＡＲ１１３２４４血漿濃度－時間プロファイルは、それぞれ図４および図５に示した。

【０３７８】

薬物動態パラメーター

１回目および２回目の投与後の個々のＳＡＲ１１３２４４血漿ＰＫパラメーターは、それぞれ表２５および表２６に要約した。

【０３７９】

【表３５】

表25-SAR113244の1回目の投与後のSAR113244血漿薬物動態パラメーター

平均± SD (幾何平均) [CV%]	血漿SAR113244	
	250 mg	500 mg
N	6	9
C_{max}	9.37 ± 3.06	21.3 ± 7.28
(μg/mL)	(9.02) [32.7]	(20.1) [34.1]
t_{max} [a]	168.90	167.95
(h)	(167.85 - 337.53)	(24.00 - 168.95)
AUC_{0-4W}	4410 ± 1560	9040 ± 3300
(μg.h/mL)	(4220) [35.3]	(8470) [36.5]

中央値(最小-最大)
対象276001019のプロファイルは除外された。
供給元=PKS試験:TDR11407;シナリオ:P-X-A-EV-OD、バージョン11
日付/時間=9/13/2016 3:29:37 PM

【０３８０】

【表３６】

表26-SAR113244の2回目の投与後のSAR113244血漿薬物動態パラメーター

平均 ± SD (幾何平均) [CV%]	血漿 SAR113244	
	250 mg Q4W	500 mg Q4W
N	5	9
C_{max}	15.3 ± 4.09	28.6 ± 11.5
(μg/mL)	(14.9) [26.7]	(26.4) [40.2]
t_{max} [a]	168.38	168.00
(h)	(168.00 - 169.75)	(24.00 - 169.92)
AUC_{0-4W}	6800 ± 2480	13500 ± 5930
(μg.h/mL)	(6520) [36.4]	(12300) [43.9]

平均 ± SD (幾何平均) [CV%]	血漿 SAR113244	
	250 mg Q4W	500 mg Q4W
$t_{1/2z}$	167 ± 62.2	286 ± 133
(h)	(159) [37.2]	(256) [46.5]
CL_{ss}/F	0.0396 ± 0.00992	0.0450 ± 0.0219
(L/h)	(0.0383) [25.0]	(0.0407) [48.7]
V_{ss}/F	17.9 ± 5.90	24.2 ± 12.2
(L)	(17.3) [32.9]	(22.2) [50.3]

[a]中央値(最小-最大)
供給元=PKS試験 :TDR11407;シナリオ:P-X-B-EV-OD、バージョン6
日付/時間=9/13/2016 3:53:43 PM

【０３８１】

用量比例性アセスメント

個々のおよび平均（ＳＤ）ＳＡＲ１１３２４４C_{max}および$AUC_{0\sim4w}$値は、図

６および図７に各投与群に関して図で示した。用量比例性解析の結果は、表２７に示した。

【０３８２】

【表３７】

表27-1回目の投与(1日目)および2回目の投与(29日目)後の用量の増加による、SAR113244のSAR113244曝露比の90%CIでの推定

日	パラメーター	用量比	推定	90% CI
1日目	C_{max} (ug/mL)	(比500/250) = 2	2.23	(1.61～3.08)
	AUC_{0-4w} (ug.h/mL)	(比500/250) = 2	2.01	(1.42～2.82)
29日目	C_{max} (ug/mL)	(比500/250) = 2	1.77	(1.20～2.59)
	AUC_{0-4w} (ug.h/mL)	(比500/250) = 2	1.88	(1.24～2.87)

【０３８３】

２５０ｍｇから５００ｍｇの２．０倍の用量範囲にわたって、平均ＳＡＲ１１３２４４ＣｍａｘおよびＡＵＣ０～４ｗは、１回目の投与後それぞれ２．２３－および２．０１倍、ならびに２回目の投与後それぞれ１．７７－および１．８８倍まで増加し、曝露が２５０ｍｇから５００ｍｇの範囲にわたる用量比例性から主な逸脱なく増加したことを示している。

【０３８４】

蓄積比

ＣｍａｘおよびＡＵＣ０～４ｗの蓄積比は表２８に示した。

【０３８５】

【表３８】

表28-SAR113244 C_{max}およびAUC_{0-4w}の蓄積比(29日目/1日目)および90% CI

パラメーター	比較	推定	90% CI
Rac (C_{max})	SAR113244 250 mg Q4W	1.64	(1.38～1.94)
	SAR113244 500 mg Q4W	1.31	(1.16～1.49)
	プールしたSAR113244用量	1.47	(1.32～1.63)
Rac (AUC_{0-4w})	SAR113244 250 mg Q4W	1.55	(1.34～1.78)
	SAR113244 500 mg Q4W	1.45	(1.31～1.61)
	プールしたSAR113244用量	1.50	(1.37～1.64)

【０３８６】

ＳＡＲ１１３２４４の２用量の投与後、２５０ｍｇおよび５００ｍｇ用量でプールした蓄積比は、Ｃｍａｘが１．４７、ＡＵＣ０～４ｗが１．５０であった。

【０３８７】

ｔ１／２ｚへの用量効果アセスメント

２回目の投与後の個々のおよび平均（ＳＤ）ＳＡＲ１１３２４４ｔ１／２ｚ値は、図８で各投与群に関して図で表した。用量効果統計解析の結果は、表２９および表３０に示した。

【０３８８】

【表３９】

表29-SAR113244 $t_{1/2z}$値への用量効果

パラメーター	効果	Num DF	Den DF	F統計値	p値
Log($t_{1/2z}$)	用量	1.0	12.0	3.22	0.098

【０３８９】

【表４０】

表30-90%信頼区間と関連する2回目の投与後の$t_{1/2z}$の推定

パラメーター	群	推定	90% CI
$t_{1/2z}$ (h)	SAR113244 200 mg Q4W	158.99	(108.97～231.97)
	SAR113244 500 mg Q4W	255.57	(192.85～338.68)
	プールしたSAR113244用量	201.58	(159.27～255.12)

【０３９０】

投与による$t_{1/2z}$の顕著な増加（ｐ＝０．０９８）は観察されなかった。２５０ｍｇおよび５００ｍｇの範囲でプールされた場合、$t_{1/2z}$幾何平均の推定は２０２時間、すなわち８．４日間であった。

【０３９１】

分散成分

患者内およびＳＡＲ１１３２４４C_{max}および$AUC_{0\sim4w}$の総ＳＤを表３１に示した。

【０３９２】

【表４１】

表31-SAR113244 C_{max}および$AUC_{0\sim4w}$の分散成分

	対象内SD		総SD	
パラメーター	推定	90% CI	推定	90% CI
Log(C_{max})	0.150	(0.113～0.227)	0.366	(0.287～0.532)
Log(AUC_{0-4w})	0.125	(0.095～0.190)	0.395	(0.306～0.579)

logスケールで、すなわちパラメーターをログ変換後に推定されたSD

【０３９３】

ＣＶ（％）で表される全可変性は、ＳＡＲ１１３２４４C_{max}および$AUC_{0\sim4w}$でそれぞれ３６．６％および３９．５％であり、中程度であった。ＣＶ（％）で表される患者内可変性は、C_{max}および$AUC_{0\sim4w}$がそれぞれ１５．０％および１２．５％であり、低かった。

【０３９４】

免疫原性

抗薬物抗体は、プラセボを受けるいずれの患者でも、またはＳＡＲ１１３２４４の投与前のいずれの患者でも検出されなかった。２５０ｍｇ　Ｑ４Ｗ　ＳＡＲ１３２４４を受ける患者および５００ｍｇ　Ｑ４Ｗ　ＳＡＲ１１３２４４を受ける患者における、処置誘導性ＡＤＡの発生率は、それぞれ６６．７％（４／６）および２０．０％（２／１０）であった。全体的に、処置誘導性ＡＤＡは、ＳＡＲ１１３２４４によって処置された患者の３７．５％で検出された。

【０３９５】

検出可能なＡＤＡを有する６人の患者のうち、４人の患者（６６．７％）は持続的な処

置誘導性抗体を有し、２人の患者（３３．３％）は一過的な処置誘導性ＡＤＡを有した。

【０３９６】

最初と最後の陽性試料の間にはおよそ２４週間あり、よって、患者は一過的または持続的な処置誘導性抗体を有するとして分類されなかった。全体的に、ＡＤＡ応答の発生時間の中央値は７３．５日であり、ＡＤＡ期間の中央値は１３７．０日であった（範囲：２３から１７０日）。測定したＡＤＡピーク力価は６０から６００ＩＵ／ｍＬの範囲であった。

【０３９７】

薬物動態結論

２５０から５００ｍｇのＳＣ　ＳＡＲ１１３２４４投与後、全ての真の患者は、１回目の投与後および２回目の投与後７日での、血漿中のＳＡＲ１１３２４４のピーク濃度（中央値）で、薬物に定量可能に曝露された。

【０３９８】

ＳＡＲ１１３２４４曝露は、２５０ｍｇから５００ｍｇの反復投与後、比例的に用量を増加した。用量の２．０倍増加に関して、平均C_{max}および$AUC_{0\sim4w}$は、１回目の投与後それぞれ２．２３および２．０１倍に、ならびに２回目の投与後、それぞれ１．７７および１．８８倍に増加した。２用量のＳＡＲ１１３２４４の投与後、２５０ｍｇおよび５００ｍｇ用量でプールした蓄積比は、C_{max}が１．４７、$AUC_{0\sim4w}$が１．５０であった。

【０３９９】

用量は$t_{1/2z}$に統計的に有意な効果を示さなかった。２５０ｍｇから５００ｍｇの範囲にわたってプールした幾何平均$t_{1/2z}$推定は、２０２時間、すなわち８．４日間であった。

【０４００】

ＳＡＲ１１３２４４C_{max}および$AUC_{0\sim4w}$の全可変性は、それぞれ３６．６％および３９．５％で中程度であった。C_{max}および$AUC_{0\sim4w}$の患者内可変性は、それぞれ１５．０％および１２．５％で低かった。

【０４０１】

全体的に、処置誘導性ＡＤＡはＳＡＲ１１３２４４で処置した患者の３７．５％で検出された。ＡＤＡには用量効果はなかった。２５０ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の処置誘導性ＡＤＡを有する全ての患者（４／４）は持続的なＡＤＡ応答を示し、５００ｍｇ　ＳＡＲ１１３２４４処置群の処置誘導性ＡＤＡを有する全ての患者（２／２）は一過的なＡＤＡ応答を示した。

【０４０２】

考察および全体の結論

ＳＡＲ１１３２４４は、２回注射として２５０ｇおよび５００ｍｇ　Ｑ４Ｗの用量で男性および女性ループス患者に投与される場合、通常安全であり十分に忍容性であった。

【０４０３】

最も頻繁に報告されたＴＥＡＥ（＞２の患者で報告された）は、全ての処置群で報告された鼻咽頭炎および頭痛、ならびにＳＡＲ１１３２４４を受ける患者でのみ報告された注射部位紅斑であった。起立性のめまい、処置めまいおよび吐き気はそれぞれ２人の患者で報告され、他の全てのＴＥＡＥは１人で発生した。報告されたＡＥの型または発生において、いずれの用量関連の傾向も見られなかった。

【０４０４】

ＳＡＲ１１３２４４およびプラセボによって処置された患者の群両方において、用量または処置関連の傾向がない検査アセスメントおよびバイタルサインのわずかなＰＣＳＡがあった。心拍およびＱＴｃＦに関するわずかなＰＣＳＡは、ＳＡＲ１１３２４４を受ける患者においてのみ報告された。

【０４０５】

紅斑（５人の患者）および痒み（１人の患者）などの注射部位反応は、用量との関係な

く、ＳＡＲ１１３２４４を受ける１６人の患者の間で報告された。全ての注射部位紅斑は軽度であった。

【０４０６】

ＳＡＲ１１３２４４は、末梢血全Ｂおよび Ｔ細胞、または免疫グロブリンＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、もしくはＩｇＭのレベルに関連する影響を示さなかった。

【０４０７】

ＳＡＲ１１３２４４によるＣＸＣＲ５の飽和は、２５０ｍｇおよび５００ｍｇでの全ての患者の最初の投与後７日で生じた。２回目の投与に対して飽和の期間は、２５０ｍｇでの中央値として４２日であり、５００ｍｇでの中央値として５６日に増加するようであった。両方の投与群に関して、標準化ＲＯ％は、１０／１２の患者で１１３日目までに飽和ゾーンから減少した（何人かの患者では＜ＬＬＯＱまで）が、＞８０％の標準化ＲＯ％が１１３日目に２人の患者において依然として観察された。

【０４０８】

ＳＡＲ１１３２４４は、疾患活動性およびＱｏＬスケール、血清ＣＸＣＬ１３、自己抗体レベル、補体レベル、またはＢ細胞もしくはＴ細胞サブセットに一貫した効果を示さなかった。抗体分泌細胞の一過的な増加は、２５０ｍｇ投与後の何人かの患者で確認されたが、５００ｍｇ投与後には同程度の増加は観察されなかった。

【０４０９】

２５０から５００ｍｇのＳＣ ＳＡＲ１１３２４４投与後、全ての真の患者は、１回目の投与後および２回目の投与後７日での、血漿中のＳＡＲ１１３２４４のピーク濃度（中央値）で、薬物に定量可能に曝露された。

【０４１０】

ＳＡＲ１１３２４４曝露は、２５０ｍｇから５００ｍｇの反復投与後、比例的に用量を増加した。２用量のＳＡＲ１１３２４４の投与後、２５０ｍｇおよび５００ｍｇ用量でプールした蓄積比は、C_{max}が１．４７、$AUC_{0\sim4w}$が１．５０であった。用量は$t_{1/2z}$に統計的に有意な効果を示さなかった。２５０ｍｇから５００ｍｇ範囲でのプールした幾何平均$t_{1/2z}$推定は、２０２時間、すなわち８．４日間であった。

【０４１１】

ＳＡＲ１１３２４４C_{max}および$AUC_{0\sim4w}$の全可変性は、それぞれ３６．６％および３９．５％で中程度であった。C_{max}および$AUC_{0\sim4w}$の患者内可変性は、それぞれ１５．０％および１２．５％で低かった。

【０４１２】

抗薬物抗体は、プラセボを受けるいずれの患者でも、またはＳＡＲ１１３２４４の投与前のいずれの患者でも検出されなかった。全体的に、処置誘導性ＡＤＡは、ＳＡＲ１１３２４４によって処置された患者の３７．５％で検出された。

【０４１３】

表32-、CXCR5受容体占有の個々のおよび記述統計量対250mg SAR113244の1回目および2回目の投与後の時間

用量	対象	RO%										
(mg)		1日目*	8日目	15日目	29日目**	36日目	43日目	57日目	85日目	113日目	296日目	299日目
250	276001003	<LOQ	83,0	64,0	NS	NS	NS	NS	NS	<LOQ ***	NS	NS
	276001006	<LOQ	66,0	54,2	71,4	71,0	63,5	67,8	<LOQ	<LOQ	NS	NS
	276001011	<LOQ	83,9	79,6	ND	87,9	86,7	90,2	90,3	78,9	NS	<LOQ
	276001012	<LOQ	83,0	81,7	86,2	88,1	87,7	ND	85,9	53,7	<LOQ	NS
	276001013	<LOQ	83,5	85,2	86,2	ND	ND	81,6	42,4	<LOQ	NS	NS
	276001014	ND	ND	80,3	72,1	79,6	73,0	83,2	<LOQ	<LOQ	NS	NS
	N	5	5	6	4	4	4	4	5	5	1	1
	平均	<LOQ	79,9	74,2	79,0	81,7	77,7	80,7	43,7	26,5	<LOQ	<LOQ
	SD	NC	7,78	12,2	8,35	8,14	11,6	9,36	44,1	37,4	NC	NC
	最小	<LOQ	66,0	54,2	71,4	71,0	63,5	67,8	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	中央値	<LOQ	83,0	80,0	79,2	83,8	79,8	82,4	42,4	0,00	<LOQ	<LOQ
	最大	<LOQ	83,9	85,2	86,2	87,9	87,7	90,2	90,3	78,9	<LOQ	<LOQ
	CV%	NA	10	16	11	10	15	12	101	141	NA	NA

LOQ=20%
ND: 検出せず, NS:試料なし
NC: 算出せず, NA: 適用できない
* 1回目の投与前の試料採取
** 2回目の投与前の試料採取*** 113日目の記述統計量から除外された値。患者276001003は試験を中止し、彼の最後の血液試料は、113日目の代わりに39日目の試験来診の最後に回収された。

表33-CXCR5受容体占有の個々のおよび記述統計量対500mg SAR113244の1回目の投与および2回目の投与後の時間

用量	対象	RO%									
(mg)		1日目*	8日目	15日目	29日目**	36日目	43日目	57日目	85日目	113日目	226日目
500	*276001019****	*<LOQ*	*71,5*	*NS*	*NS*	*NS*	*NS*	*NS*	*NS*	*77,4*	*NS*
	276001023	<LOQ	67,3	78,1	72,0	ND	81,2	79,0	62,7	<LOQ	NS
	276001024	<LOQ	69,2	66,2	73,1	70,7	ND	ND	<LOQ	<LOQ	NS
	276001031	<LOQ	75,8	79,3	77,6	66,3	77,1	65,8	ND	62,6	<LOQ
	276001036	<LOQ	80,8	69,5	ND	79,2	68,7	66,5	68,9	63,4	NS
	276001041	<LOQ	84,8	85,0	85,3	91,0	92,6	91,8	92,7	80,2	NS
	276001042	<LOQ	98,4	ND	98,3	97,8	98,3	98,4	96,6	58,6	NS
	276001043	<LOQ	ND	ND	70,9	84,4	ND	83,5	81,4	66,3	NS
	276001044	<LOQ	84,2	80,7	75,8	79,7	79,7	83,9	73,8	29,6	NS
	276001046	ND	86,6	86,4	ND	87,3	87,7	84,3	87,4	83,4	NS
	N	8	8	7	7	8	7	8	8	9	1
	平均	<LOQ	80,9	77,9	79,0	82,1	83,6	81,6	70,4	49,3	<LOQ
	SD	NC	10,1	7,52	9,78	10,4	9,99	11,3	30,8	31,8	NC
	最小	<LOQ	67,3	66,2	70,9	66,3	68,7	65,8	0,00	0,00	<LOQ
	中央値	<LOQ	82,5	79,3	75,8	82,0	81,2	83,7	77,6	62,6	<LOQ
	最大	<LOQ	98,4	86,4	98,3	97,8	98,3	98,4	96,6	83,4	<LOQ
	CV%	NA	12	10	12	13	12	14	44	65	NA

LOQ=20%
ND: 検出せず, NS:試料なし
NC: 算出せず, NA : 適用できない
* 1回目の投与前の試料採取
** 2回目の投与前の試料採取
*** 患者276001019は試験を中止し、彼の全データはRO記述統計量から除外された。彼の最後の血液試料は、113日目の代わりに28日目の試験来診の最後に回収された。

40 30 20 10

表34-標準化CXCR5受容体占有の個々のおよび記述統計量対250mg SAR113244の1回目の投与および2回目の投与後の時間

用量	対象	標準化_RO%										
(mg)		1日目*	8日目	15日目	29日目**	36日目	43日目	57日目	85日目	113日目	296日目	299日目
250	276001003	<LOQ	100,9	77,8	NS	NS	NS	NS	NS	23.1***	NS	NS
	276001006	<LOQ	97,2	79,9	105,2	104,6	93,6	99,9	<LOQ	<LOQ	NS	NS
	276001011	<LOQ	94,5	89,7	ND	99,1	97,7	101,6	101,7	89,0	NS	<LOQ
	276001012	<LOQ	94,5	92,9	98,1	100,2	99,8	ND	97,7	61,1	<LOQ	NS
	276001013	<LOQ	101,3	103,4	104,6	ND	ND	99,0	51,4	<LOQ	NS	NS
	276001014	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NS	NS
	N	5	5	5	3	3	3	3	4	4	1	1
	平均	<LOQ	97,7	88,8	102,6	101,3	97,0	100,2	62,7	37,5	<LOQ	<LOQ
	SD	NC	3,3	10,4	3,9	2,9	3,1	1,3	47,6	44,8	NC	NC
	最小	<LOQ	94,5	77,8	98,1	99,1	93,6	99,0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	中央値	<LOQ	97,2	89,7	104,6	100,2	97,7	99,9	74,5	30,6	<LOQ	<LOQ
	最大	<LOQ	101,3	103,4	105,2	104,6	99,8	101,6	101,7	89,0	<LOQ	<LOQ
	CV%	NA	3	12	4	3	3	1	76	119	NA	NA

LOQ=20%
ND: 検出せず, NS:試料なし
NC: 算出せず, NA: 適用できない
* 1回目の投与前の試料採取
** 2回目の投与前の試料採取
*** 113日目の記述統計量から除外された値。患者276001003は試験を中止し、彼の最後の血液試料は、113日目の代わりに39日目の試験来診の最後に回収された。

表35-標準化CXCR5受容体占有の個々のおよび記述統計量対500mg SAR113244の1回目の投与および2回目の投与後の時間

用量	対象	標準化_RO%									
(mg)		1 日目*	8 日目	15 日目	29 日目**	36 日目	43 日目	57 日目	85 日目	113 日目	226 日目
500	*276001019****	*<LOQ*	*97,0*	*NS*	*NS*	*NS*	*NS*	*NS*	*NS*	*105,0*	*NS*
	276001023	<LOQ	82,4	95,6	88,0	ND	99,3	96,6	76,8	<LOQ	NS
	276001024	<LOQ	89,0	85,1	94,0	91,0	ND	ND	<LOQ	<LOQ	NS
	276001031	<LOQ	93,2	97,5	95,5	81,5	94,9	81,0	ND	77,1	<LOQ
	276001036	<LOQ	96,2	82,8	ND	94,4	81,8	79,2	82,0	75,5	NS
	276001041	<LOQ	90,7	90,9	91,2	97,3	99,0	98,1	99,1	85,8	NS
	276001042	<LOQ	99,3	ND	99,2	98,7	99,2	99,3	97,5	59,1	NS
	276001043	<LOQ	ND	ND	79,4	94,4	ND	93,4	91,1	74,1	NS
	276001044	<LOQ	97,0	92,9	87,3	91,8	91,8	96,7	85,0	34,1	NS
	276001046	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NS
	N	8	7	6	7	7	6	7	7	8	1
	平均	<LOQ	92,5	90,8	90,7	92,7	94,3	92,0	75,9	50,7	<LOQ
	SD	NC	5,8	5,8	6,5	5,7	6,8	8,4	34,4	35,0	NC
	最小	<LOQ	82,4	82,8	79,4	81,5	81,8	79,2	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	中央値	<LOQ	93,2	91,9	91,2	94,4	96,9	96,6	85,0	66,6	<LOQ
	最大	<LOQ	99,3	97,5	99,2	98,7	99,3	99,3	99,1	85,8	<LOQ
	CV%	NA	6	6	7	6	7	9	45	69	NA

LOQ=20%
ND: 検出せず, NS:試料なし
NC: 算出せず,　NA: 適用できない
*　1 回目の投与前の試料採取
**　　2 回目の投与前の試料採取
***　患者 276001019 は試験を中止し、彼の全データは RO 記述統計量から除外された。彼の最後の血液試料は、113 日目の代わりに 28 日目の試験来診の最後に回収された。

【表４６】

表36-250mgおよび500mg SAR113244の1回目の投与および2回目の投与後の最大占有の個々の値および記述統計量

用量 (mg)	対象	1回目の投与に対する飽和期間(日)	2回目の投与に対する飽和期間(日)
250	276001003	NC	NC
	276001006	56,00	28,00
	276001011	112,00	84,00
	276001012	84,00	56,00
	276001013	56,00	28,00
	N	4	4
	最小	56,00	28,00
	中央値	70,00	42,00
	最大	112,00	84,00
500	276001019	NC	NC
	276001023	56,00	28,00
	276001024	NC	NC
	276001031	NC	NC
	276001036	84,00	56,00
	276001041	112,00	84,00
	276001042	84,00	56,00
	276001043	84,00	56,00
	276001044	84,00	56,00
	N	6	6
	最小	56,00	28,00
	中央値	84,00	56,00
	最大	112,00	84,00

【０４１８】

【表４７】

表37-電解質-ベースライン状態によるTEAE期間中の異常(PCSA)を有する患者の数-安全性対象集団

			SAR113244			
	プラセボ (N=5)		250 mg Q4W (N=6)		500 mg Q4W (N=10)	
臨床検査パラメーター PCSA基準n/N1	Nor. bas.	Abn. bas.	Nor. bas.	Abn. bas.	Nor. bas.	Abn. bas.
ナトリウム						
≦ 129 mmol/L	0/5	0/0	0/6	0/0	0/10	0/0
≧ 160 mmol/L	0/5	0/0	0/6	0/0	0/10	0/0
カリウム						
< 3 mmol/L	0/5	0/0	0/6	0/0	0/10	0/0
≧ 5.5 mmol/L	0/5	0/0	0/6	0/0	0/10	0/0
塩化物						
< 80 mmol/L	0/5	0/0	0/6	0/0	0/10	0/0
> 115 mmol/L	0/5	0/0	0/6	0/0	0/10	0/0

PCSA:臨床的に重要な可能性のある異常(2014-05-24バージョン)
LLN/ULN:正常範囲の下/上限、B:ベースライン、Nor.bas.:正常ベースライン、Abn.bas.:異常ベースライン(LLN/ULNまたはPCSA)
n/N1=少なくとも1度基準に達した患者の数/評価されたパラメーターを有する各群内の患者の数
注:PCSAは、最初の治験薬(IMP)投与の時間から試験来診の終わり(含まれる)までに生じる場合、処置中であると考えられる。

【０４１９】
ＴＥＡＥ期間中に肝機能のＰＣＳＡを有する患者の数を表３８に示す。
【０４２０】

【表４８】

表38-肝機能-ベースライン状態によるTEAE期間中の異常(PCSA)を有する患者の数-安全性対象集団

	プラセボ (N=5)		SAR113244 250 mg Q4W (N=6)		SAR113244 500 mg Q4W (N=10)		
臨床検査パラメーター PCSA基準n/N1	Nor. bas.	Abn. bas.	Nor. bas.	Abn. bas.	Nor. bas.	Abn. bas.	Mis. bas.
ALT (SGPT-ALAT) > 3 ULN	0/5	0/0	0/6	0/0	0/10	0/0	0/0
AST (SGOT-ASAT) > 3 ULN	0/5	0/0	0/6	0/0	0/9	0/0	0/1
アルカリフォスファターゼ > 1.5 ULN	0/5	0/0	0/6	0/0	0/10	0/0	0/0
全ビリルビン > 1.5 ULN	0/5	0/0	0/6	0/0	0/10	0/0	0/0

PCSA:臨床的に重要な可能性のある異常(2014-05-24バージョン)
LLN/ULN:正常範囲の下/上限、B:ベースライン、Nor.bas.:正常ベースライン、Abn.bas.:異常ベースライン(LLN/ULNまたはPCSA)
n/N1=少なくとも1度基準に達した患者の数/評価されたパラメーターを有する各群内の患者の数
注:PCSAは、最初の治験薬(IMP)投与の時間から試験来診の終わり(含まれる)までに生じる場合、処置中であると考えられる。
ALT、AST、ALPおよび全ビリルビンに関して、<LLN(またはLLN不明)の値は正常とカウントされる。

【０４２１】

表39-QTc/QTcB/QTcF>480msおよび/またはdelta QTc/QTcB/QTcF>60msの患者の列挙-安全性対象集団

			HR (bpm)		PR (ms)		QRS (ms)		QT (ms)		QTcB (ms)		QTcF (ms)	
来診	理論的時間		値	Delta	値	%変化	値	%変化	値	Delta	値	Delta	値	Delta
処置群=SAR113244 250 mg Q4W-対象=276001006(女性/42歳/177cm/69.9kg/22.3kg/m2/コーカサス/白人)														
D1	T0H	S	68 B		169 B		93 B		425 B		452 B+		442 B	
D1	T3H	S	89	21	163	-3.6	96	3.2	403	-22	491 ++	39 +	460 +	18

PCSA:臨床的に重要な可能性のある異常(2014-05-24バージョン)

B:ベースライン、Delta:ベースライン(B)からの変化、%変化:ベースライン(B)からのパーセント変化、r:再確認した値

S:12誘導ECGのCore lab半自動読み取り

-/--または+/++:1回目/2回目もしくはそれ以下または1回目/2回目もしくはそれ以上のPCSA制限に達する異常値

注:ベースラインはD1前投与アセスメント値として定義される。

注:PCSAは、最初の治験薬(IMP)投与の時間から試験来診の終わり(含まれる)までに生じる場合、処置中であると考えられる。

【表５０】

表40:本明細書に開示された配列の列挙

配列番号	配列	説明
配列番号11	DIVMTQAAPSVAVTPRESVSISC**RSSKSLLHSSGKTYLY**WFLQRPGQSPQLLIY**RMSNLAS**GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYC**MQHLEYPYT**FGGGTKLEIK	軽鎖可変ドメイン
配列番号12	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVS**GFSLIDYGVN**WIRQPPGKGLEWLG**VIWGDGTTY**YNSALKSRLSIRKDNSQSQVFLKMNSLQTDDTAMYYCAR**IVY**WGQGTLVTVSA	重鎖可変ドメイン
配列番号13	DIVMTQSALSVAVTPGESVSISC**RSSKSLLHSSGKTYLY**WFLQRPGQSPQLLIY**RMSNLAS**GVPDRFSGSGSGTAFTLKISRVEAEDVGVYYC**MQHLEYPYT**FGGGTKLEIK	軽鎖可変ドメイン(LC4)
配列番号14	DIVMTQSALSVAVTPGESVSISC**RSSKSLLHSSGKTYLY**WFLQRPGQSPQLLIY**RLSNLAS**GVPDRFSGSGSGTAFTLKISRVEAEDVGVYYC**MQHLEYPYT**FGGGTKLEIK	軽鎖可変ドメイン(LC5)
配列番号15	DIVMTQSALSVAVTPGESVSISC**RSSKSLLHSSGKTYLY**WFLQRPGQSPQLLIY**RLSSNLAS**GVPDRFSGSGSGTAFTLKISRVEAEDVGVYYC**MQHLEYPYT**FGGGTKLEIK	軽鎖可変ドメイン(LC6)
配列番号16	QVQLQESGPGLVAPSESLSITCTVS**GFSLIDYGVN**WIRQPPGKGLEWLG**VIWGDGTTY**YNPSLKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLTAADTAMYYCAR**IVY**WGQGTLVTVSS	重鎖可変ドメイン(HC3)
配列番号17	MGWSCIILFLVATATGVHSDIVMTQSALSVAVTPGESVSISCRSSKSLLHSSGKTYLYWFLQRPGQSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLKISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	IGKCに融合した軽鎖可変ドメイン(LC4)
配列番号19	MGWSCIILFLVATATGVHSDIVMTQSALSVAVTPGESVSISCRSSKSLLHSSGKTYLYWFLQRPGQSPQLLIYRLSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLKISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	IGKCに融合した軽鎖可変ドメイン(LC5)
配列番号21	MGWSCIILFLVATATGVHSDIVMTQSALSVAVTPGESVSISCRSSKSLLHSSGKTYLYWFLQRPGQSPQLLIYRLSSLASGVPDRFSGSGSGTAFTLKISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT	IGKCに融合した軽鎖可変ドメイン(LC6)

【０４２３】

【表５１】

	EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC	
配列番号23	MGWSCIILFLVATATGVHSQVQLQESGPGLVAPSESLSITCTVSGFS LIDYGVNWIRQPPGKGLEWLGVIWGDGTTYYNPSLKSRLSISKDNSK SQVFLKMNSLTAADTAMYYCARIVYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP CPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG	IGHG4に融合した重鎖可変ドメイン(HC3)
配列番号30	DIVMTQAAPSVAVTPGASVSISC**RSSKSLLHSSGKTYLY**WFLQRPGQ SPQLLIY**RMSNLA**SGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYC**M QHLEYPYT**FGGGTKLEIK	軽鎖可変ドメイン(LC1)
配列番号31	DIVMTQAAPSVAVTPGASVSISC**RSSKSLLHSSGKTY**LYWFLQRPGQ SPQLLIY**RLSNLA**SGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYC**M QHLEYPYT**FGGGTKLEIK	軽鎖可変ドメイン(LC2)
配列番号32	DIVMTQAAPSVAVTPGASVSISC**RSSKSLLHSSGKTY**LYWFLQRPGQ SPQLLIY**RLSSLA**SGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYC**M QHLEYPYT**FGGGTKLEIK	軽鎖可変ドメイン(LC3)
配列番号33	QVQLKESGPGLVAPSESLSITCTVS**GFSLIDYGVN**WIRQPPGKGLEW LG**VIWGDGTTY**YNPSLKSRLSISKDNSKSQVFLKVTSLTTDDTAMYY CAR**IVY**WGQGTLVTVSA	重鎖可変ドメイン(HC1)
配列番号34	EVQLKESGPGLVAPGGSLSITCTVS**GFSLIDYGVN**WIRQPPGKGLEW LG**VIWGDGTTY**YNAPLKGRLSISKDNSKSQVFLQMNSLKTDDTAMYY CAR**IVY**WGQGTLVTVSS	重鎖可変ドメイン(HC2)
配列番号35	MGWSCIILFLVATATGVHSDIVMTQAAPSVAVTPRESVSISCRSSKS LLHSSGKTYLYWFLQRPGQSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTA FTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC	キメラ軽鎖配列
配列番号37	MGWSCIILFLVATATGVHSQVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFS LIDYGVNWIRQPPGKGLEWLGVIWGDGTTYYNSALKSRLSIRKDNSQ SQVFLKMNSLQTDDTAMYYCARIVYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP CPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY	キメラ重鎖配列

【０４２４】

【表５２】

	KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG	
配列番号39	MGWSCIILFLVATATGVHSDIVMTQAAPSVAVTPGASVSISCRSSKS LLHSSGKTYLYWFLQRPGQSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTA FTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC	ヒト化VL配列 (LC1)
配列番号41	MGWSCIILFLVATATGVHSDIVMTQAAPSVAVTPGASVSISCRSSKS LLHSSGKTYLYWFLQRPGQSPQLLIYRLSNLASGVPDRFSGSGSGTA FTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC	ヒト化VL配列 (LC2)
配列番号43	MGWSCIILFLVATATGVHSDIVMTQAAPSVAVTPGASVSISCRSSKS LLHSSGKTYLYWFLQRPGQSPQLLIYRLSSLASGVPDRFSGSGSGTA FTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC	ヒト化VL配列 (LC3)
配列番号45	MGWSCIILFLVATATGVHSQVQLKESGPGLVAPSESLSITCTVSGFS LIDYGVNWIRQPPGKGLEWLGVIWGDGTTYYNPSLKSRLSISKDNSK SQVFLKVTSLTTDDTAMYYCARIVYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP CPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG	ヒト化VH配列 (HC1)
配列番号47	MGWSCIILFLVATATGVHSEVQLKESGPGLVAPGGSLSITCTVSGFS LIDYGVNWIRQPPGKGLEWLGVIWGDGTTYYNAPLKGRLSISKDNSK SQVFLQMNSLKTDDTAMYYCARIVYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP CPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD	ヒト化VH配列 (HC2)

【０４２５】

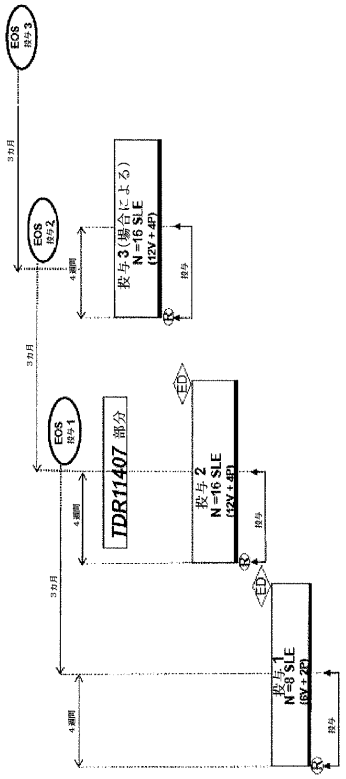
【表５３】

	KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG	
配列番号55	DIVMTQAAPSVAVTPGQSVSISC**RSSKSLLHSSGKTYLYW**FLQHPGK APQLLIY**RMSNLA**SGVPDRFSGSGSGTAFTLTISGVQAEDVGVYYC**M QHLEYPYT**FGGGTKLEIK	軽鎖可変ドメイン(LC7)
配列番号56	QVQLQESGPGLVAPSQSLSITCTVS**GFSLIDYGVN**WIRQPPGKGLEW LG**VIWGDGTTY**YNSALKSRLSISKDTSKSQVFLKMNSLTTDDTAMYY CAR**IVY**WGQGTLVTVSAAK	重鎖可変ドメイン(HC4)
配列番号57	QVQLQESGPGLVAPSQSLSITCTVS**GFSLIDYGVN**WIRQPPGKGLEW LG**VIWGDGTTY**YPSALKSRLSISKDTSKSQVFLKMNSLTTDDTAMYY CAR**IVY**WGQGTLVTVSAAK	重鎖可変ドメイン(HC5)
配列番号70	DIVMTQAAPSVAVTPGASVSISCRSSKSLLHSSGKTYLYWFLQRPGQ SPQLLIYRLSSLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCM QHLEYPYTFGGGTKLEIKR	軽鎖可変ドメイン
配列番号71	DIVMTQAAPSVAVTPGASVSISCRSSKSLLHSSGKTYLYWFLQRPGQ SPQLLIYRLSSLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCM QHLEYPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	SAR113244の軽鎖
配列番号72	QVQLKESGPGLVAPSESLSITCTVSGFSLIDYGVNWIRQPPGKGLEW LGVIWGDGTTYYNPSLKSRLSISKDNSKSQVFLKVTSLTTDDTAMYY CARIVYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLG	SAR113244の重鎖

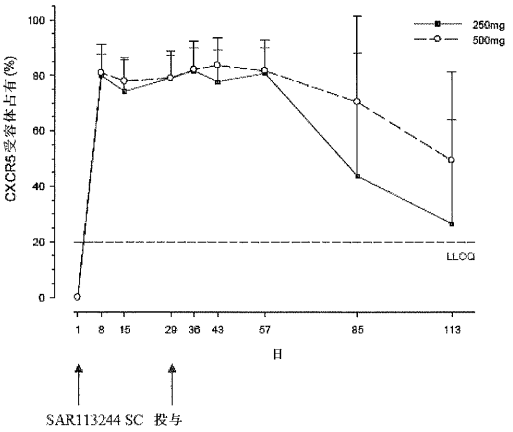
【０４２６】

ＣＤＲ配列は表４０の配列に太字で表した。表４０に示した配列および説明は、その全体が参照により組み込まれる米国特許第８，６４７，６２２　Ｂ１号に開示のものに相当する。

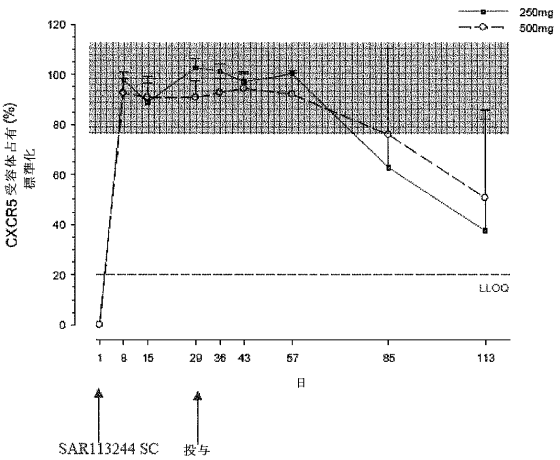
【図１】



【図２】

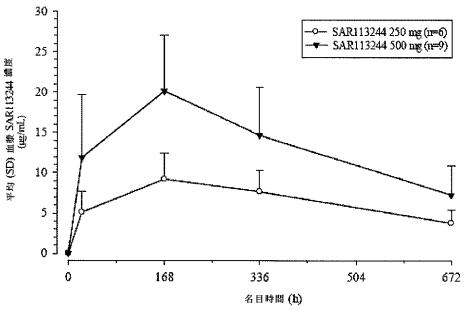


【図３】

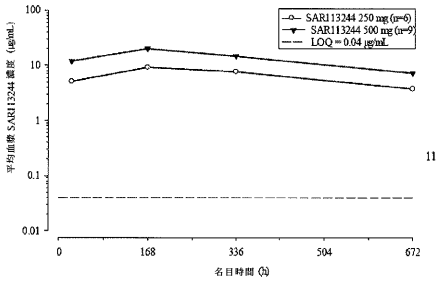


グレーゾーン：飽和が達成されたと考えられる（アッセイ方法精度に基づく RO%~80% の閾値、およそ 20%）

【図４】

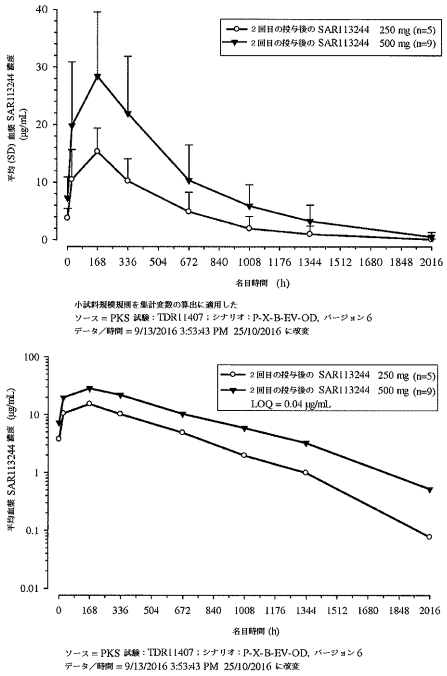


小試料規模規則を集計変数の算出に適用した
ソース＝PKS 試験：TDR11407；シナリオ：P-X-A-EV-OD, バージョン11
データ／時間＝9/13/2016 3:29:37 PM 25/10/2016 に改変

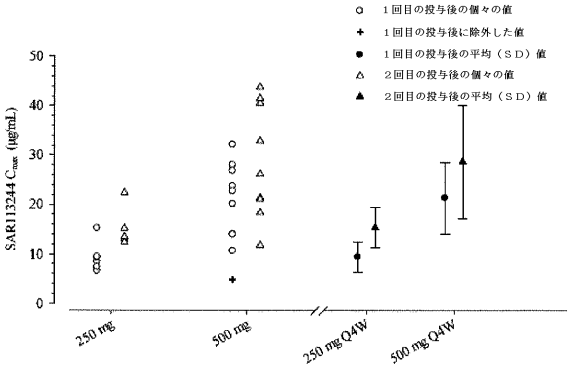


ソース＝PKS 試験：TDR11407；シナリオ：P-X-A-EV-OD, バージョン11
データ／時間＝9/13/2016 3:29:37 PM 25/10/2016 に改変

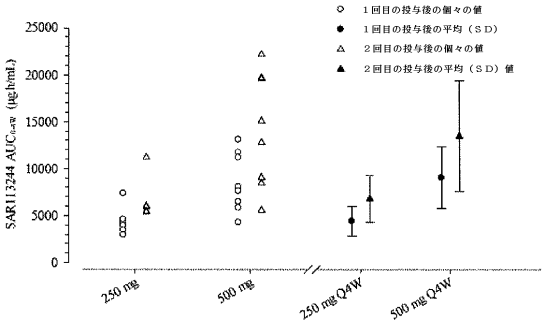
【図５】



【図６】

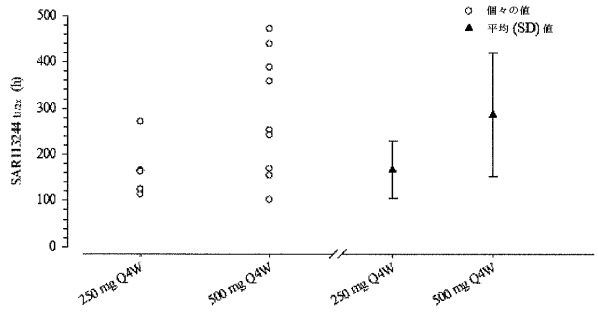


【図７】



ソース＝PKS 試験：TDR11407；シナリオ：P-X-A-EV-OD, バージョン 11
データ／時間＝9/13/2016 3:29:37 PM

【図８】



ソース＝PKS 試験：TDR11407；シナリオ：P-X-B-EV-OD, バージョン 6
データ／時間＝9/13/2016 3:53:43 PM

【配列表】
2020514386000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2018/057310

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28
ADD. A61K39/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/032661 A1 (SANOFI AVENTIS [FR]; LEE RENATA [US]; MIKOL VINCENT [FR]; ALLEN ELIZAB) 12 March 2009 (2009-03-12) Seq ID 11, 12; par 288 -----	1-12
X	WO 2016/028573 A1 (SORRENTO THERAPEUTICS INC [US]) 25 February 2016 (2016-02-25) claim 1, 8, 13; example 6 -----	1-12
X	WO 2012/010582 A1 (ROCHE GLYCART AG [CH]; AUER JOHANNES [DE]; BRANDT MICHAEL [DE]; HERTER) 26 January 2012 (2012-01-26) p 48, l 22 ff; claims 21, 29, 36 -----	1-12
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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
22 May 2018	25/06/2018

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Lechner, Oskar

2

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2018/057310

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ClinicalTrials.gov: "Pharmacodynamics Assessment Study After Single Subcutaneous Dose Of SAR113244 Versus Placebo In Lupus Male And Female Patients", , 3 June 2016 (2016-06-03), XP002781225, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02331810 [retrieved on 2018-05-18] the whole document	1-12
A	A. WIENER ET AL: "CXCR5 is critically involved in progression of lupus through regulation of B cell and double-negative T cell trafficking : CXCR5 deficiency ameliorates murine lupus", CLINICAL AND EXPERIMENTAL IMMUNOLOGY, vol. 185, no. 1, 1 July 2016 (2016-07-01), pages 22-32, XP055476519, GB ISSN: 0009-9104, DOI: 10.1111/cei.12791 abstract	1-12
A	JOSHUA CHANG ET AL: "Therapeutic options for cutaneous lupus erythematosus: recent advances and future prospects", EXPERT REVIEW OF CLINICAL IMMUNOLOGY, vol. 12, no. 10, 1 June 2016 (2016-06-01), pages 1109-1121, XP055476716, GB ISSN: 1744-666X, DOI: 10.1080/1744666X.2016.1188006 the whole document	1-12
A	RAHMAN ANISUR ET AL.: "Systemic Lupus Erythematosus", THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 358, no. 9, 28 February 2008 (2008-02-28), pages 929-939, XP009505529,	1-12

2

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2018/057310

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009032661 A1	12-03-2009	AR 068354 A1	11-11-2009
		AU 2008296538 A1	12-03-2009
		CA 2698203 A1	12-03-2009
		CN 101842115 A	22-09-2010
		CN 104017078 A	03-09-2014
		CN 104017079 A	03-09-2014
		CO 6270238 A2	20-04-2011
		CR 11293 A	23-03-2010
		CR 20150054 A	06-04-2015
		DO P2010000069 A	31-03-2010
		EC SP109985 A	31-03-2010
		EP 2195023 A1	16-06-2010
		IL 204173 A	30-06-2015
		JP 5743543 B2	01-07-2015
		JP 6129152 B2	17-05-2017
		JP 2010537636 A	09-12-2010
		JP 2015096075 A	21-05-2015
		JP 2017123866 A	20-07-2017
		KR 20100061815 A	09-06-2010
		KR 20140117638 A	07-10-2014
		KR 20140121486 A	15-10-2014
		KR 20150082692 A	15-07-2015
		MA 31821 B1	01-11-2010
		MX 338395 B	15-04-2016
		MX 338397 B	15-04-2016
		MX 338474 B	18-04-2016
		MX 346172 B	10-03-2017
		MY 159201 A	30-12-2016
		NZ 583605 A	26-10-2012
		PA 8794201 A1	23-07-2009
		PE 09932009 A1	08-07-2009
		RU 2010111751 A	10-10-2011
		SG 10201407388X A	29-01-2015
		SV 2010003494 A	25-01-2011
		TN 2010000092 A1	26-09-2011
		TW 200918558 A	01-05-2009
		TW 201425337 A	01-07-2014
		TW 201630939 A	01-09-2016
		TW 201741341 A	01-12-2017
		UA 104715 C2	11-03-2014
		US 2011027266 A1	03-02-2011
		US 2013236476 A1	12-09-2013
		US 2013243783 A1	19-09-2013
		US 2013243793 A1	19-09-2013
		US 2013246035 A1	19-09-2013
		US 2013251714 A1	26-09-2013
		US 2017044263 A1	16-02-2017
		US 2018100019 A1	12-04-2018
		UY 31309 A1	31-03-2009
		WO 2009032661 A1	12-03-2009
		ZA 201001514 B	28-04-2011
WO 2016028573 A1	25-02-2016	AU 2015305850 A1	06-04-2017
		CA 2958674 A1	25-02-2016
		CN 107148281 A	08-09-2017
		EP 3183001 A1	28-06-2017
		JP 2017525710 A	07-09-2017
		KR 20170068450 A	19-06-2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2018/057310

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		PH 12017500331 A1	17-07-2017
		SG 11201701375T A	30-03-2017
		US 2016053014 A1	25-02-2016
		US 2017342156 A1	30-11-2017
		WO 2016028573 A1	25-02-2016
WO 2012010582 A1	26-01-2012	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*9/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ	*11/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ	*1/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16	
Ａ６１Ｐ	*1/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｐ	*37/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06	
Ｃ０７Ｋ	*16/46*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/46	
Ｃ０７Ｋ	*16/30*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/30	
Ｃ１２Ｎ	*15/13*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/13	

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．プルロニック
２．トライトン

(72)発明者　ジェフリー・ミン
アメリカ合衆国ニュージャージー州０８８０７．ブリッジウォーター．コーポレートドライブ５５．サノフィ－アベンティス
(72)発明者　モーシャ・イー・ジルバースタイン
アメリカ合衆国ニュージャージー州０８８０７．ブリッジウォーター．コーポレートドライブ５５．サノフィ－アベンティス
(72)発明者　ローイェー・カリミ・アンデレシ
アメリカ合衆国ニュージャージー州０８８０７．ブリッジウォーター．コーポレートドライブ５５．サノフィ－アベンティス

Ｆターム(参考)　4C085 AA14 BB36 BB41 BB42 BB43 BB44 CC21 DD62 EE01 GG04
4H045 AA11 AA20 AA30 BA41 CA40 DA76 EA28 FA71