(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-518050
(P2025-518050A)
(43)公表日　令和7年6月12日(2025.6.12)

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/61*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/61	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*11/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*31/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/14	４Ｈ０４５
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全41頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-569530(P2024-569530)
(86)(22)出願日　令和5年5月23日(2023.5.23)
(85)翻訳文提出日　令和7年1月20日(2025.1.20)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/067373
(87)国際公開番号　WO2023/230486
(87)国際公開日　令和5年11月30日(2023.11.30)
(31)優先権主張番号　63/345,019
(32)優先日　令和4年5月23日(2022.5.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　17/889,141
(32)優先日　令和4年8月16日(2022.8.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

(71)出願人　524431412
インハロン バイオファーマ，インコーポレーテッド
アメリカ合衆国ノース・カロライナ州２７５６０，モリスビル，マククリンモン・パークウェイ ５１５１，スウィート ２２０
(71)出願人　325004554
ザ ユニバーシティ オブ ノース カロライナ アット チャペル ヒル
アメリカ合衆国ノース・カロライナ州２７５１４，チャペルヒル，イースト・ローズマリー・ストリート １３６，スウィート １００
(74)代理人　100118902
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　吸入可能治療薬のための組成物および方法

(57)【要約】
単回用量後でさえ、上気道（ＵＲＴ）および下気道（ＬＲＴ）ならびに血液内の治療用吸入抗体の濃度を持続する可能性がある治療用吸入抗体およびこれらの治療用抗体を送達する方法が本明細書で記載される。本明細書で記載される組成物および方法は、１日１回以下の頻度で送達される単回用量で吸入により送達される吸入抗体の治療上関連するレベルを提供できる。これらの方法は、臨床的関連を有する最小閾値濃度より高い、ＵＲＴおよびＬＲＴの両方における濃度をもたらし得る。

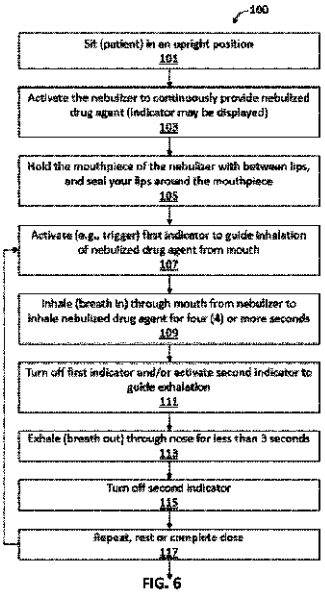


FIG. 6

【特許請求の範囲】
【請求項１】
呼吸障害を有する、またはそれを有するリスクにある対象を処置する方法であって、少なくとも４０％が、Ｍａｎα１－６（Ｍａｎα１－３）Ｍａｎβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１の二分岐コアグリカン構造を含むＧ０グリコシル化パターンでグリコシル化されている抗体の集団を含む治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）を含む製剤を、対象に吸入によって投与するステップを含み、投与するステップが、用量後１２時間またはそれより長く、治療用ヒトｍＡｂについて上気道（ＵＲＴ）において２０ｎｇ／ｍＬより高い濃度および下気道（ＬＲＴ）において１００ｎｇ／ｍＬより高い濃度を達成するように１日２回以下、０．０２μｍｏｌまたはそれより多い治療用ヒトｍＡｂの用量で投与するステップを含む、方法。
【請求項２】
呼吸障害を有する、またはそれを有するリスクにある対象を処置する方法であって、少なくとも４０％がＭａｎα１－６（Ｍａｎα１－３）Ｍａｎβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１の二分岐コアグリカン構造を含むＧ０グリコシル化パターンでグリコシル化されている抗体の集団を含む治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）の用量の対象への吸入による投与によって、投薬後１２時間より長く、対象の上気道（ＵＲＴ）における呼吸器ウイルスに結合する治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）の２０ｎｇ／ｍｌより高い濃度および対象の下気道（ＬＲＴ）における１００ｎｇ／ｍｌより高い濃度を維持するステップを含み、用量を投与するステップが、０．０２μｍｏｌまたはそれより多い治療用ヒトｍＡｂを１日２回以下投与するステップを含む、方法。
【請求項３】
投与するステップが、１日１回以下、用量を投与するステップを含む、請求項１または請求項２に記載の方法。
【請求項４】
治療用抗体が、少なくとも５０％がＧ０グリコシル化パターンであることを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
治療用抗体が、配列番号１の配列（例えば、ヒトＩｇＧ１）に対して少なくともＸ％（例えば、８０％、８５％、９０％、９５％）相同であるＦｃ配列を含む、請求項１から４のいずれかに記載の方法。
【請求項６】
対象が成人である、請求項１から５のいずれかに記載の方法。
【請求項７】
治療用抗体が、レグダンビマブを含む、請求項１から４のいずれかに記載の方法。
【請求項８】
投薬レジメンが、２日～７日の期間にわたって１日２回の投薬サイクルを含む、請求項１から７のいずれかに記載の方法。
【請求項９】
投薬レジメンが、２日ごと、３日ごとまたは４日ごとの投薬サイクルを含む、請求項１から７のいずれかに記載の方法。
【請求項１０】
投与量レジメンが、少なくとも１０ｍｇの治療用ｍＡｂの用量を投与するステップを含む、請求項１から９のいずれかに記載の方法。
【請求項１１】
投与量レジメンが、約１０ｍｇから１００ｍｇの間の治療用ｍＡｂの用量を投与するステップを含む、請求項１から１１のいずれかに記載の方法。
【請求項１２】
投与するステップが、複数日にわたってＬＲＴから血液中への治療用ｍＡｂの放出を持続するステップを含む、請求項１から１１のいずれかに記載の方法。

【請求項１３】
投与するステップが、少なくとも２日にわたって肺および血液中へのｍＡｂの放出を持続するステップを含む、請求項１から１１のいずれかに記載の方法。
【請求項１４】
製剤が、薬学的に許容される希釈剤、賦形剤および／または担体をさらに含む、請求項１から１３のいずれかに記載の方法。
【請求項１５】
製剤が、クエン酸、アルギニン、マンニトール、ソルビトール、トレハロースのうち１つまたは複数をさらに含む、請求項１から１４のいずれかに記載の方法。
【請求項１６】
治療用抗体製剤が、ネブライザーを介して対象に投与される、請求項１から１５のいずれかに記載の方法。
【請求項１７】
治療用抗体製剤が、振動メッシュネブライザーを介して対象に投与される、請求項１から１５のいずれかに記載の方法。
【請求項１８】
治療用抗体製剤が、吸入を介して、または上気道への直接滴下注入を介して投与される、請求項１から１５のいずれかに記載の方法。
【請求項１９】
治療用抗体製剤が、対象によって自己投与される、請求項１から１５のいずれかに記載の方法。
【請求項２０】
呼吸障害が、下気道障害を含む、請求項１から１９のいずれかに記載の方法。
【請求項２１】
呼吸障害が、上気道障害を含む、請求項１から１９のいずれかに記載の方法。
【請求項２２】
呼吸障害が、炎症性障害を含む、請求項１から１９のいずれかに記載の方法。
【請求項２３】
呼吸器ウイルスが、コロナウイルスを含む、請求項１から１９のいずれかに記載の方法。
【請求項２４】
呼吸器ウイルスが、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス２（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）を含む、請求項１から１９のいずれかに記載の方法。
【請求項２５】
呼吸器ウイルスが、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）を含む、請求項１から１９のいずれかに記載の方法。
【請求項２６】
呼吸器ウイルスが、インフルエンザ、メタニューモウイルス、パラインフルエンザ、（特定のコロナウイルス）のうち１つまたは複数を含む、請求項１から１９のいずれかに記載の方法。
【請求項２７】
呼吸器ウイルスが、パラミクソウイルスを含む、請求項１から１９のいずれかに記載の方法。
【請求項２８】
製剤が、治療用抗体に加えて第２のまたはそれより多い治療薬を含む、請求項１から２７のいずれかに記載の方法。
【請求項２９】
製剤が、治療用ｍＡｂおよび第２の治療用抗体を含み、第１の治療用抗体および第２の治療用抗体が、同一ウイルスに結合するが、ウイルスへの結合について競合しない、請求項１から２７のいずれかに記載の方法。

【請求項３０】
製剤が、第１の治療用抗体に加えて第２の治療用抗体を含み、さらに、第１の抗体および第２の抗体が、異なるウイルスに結合する、請求項１から２７のいずれかに記載の方法。
【請求項３１】
製剤が、治療用ｍＡｂに加えて生物製剤を含む、請求項１から３０のいずれかに記載の方法。
【請求項３２】
呼吸障害を有する、またはそれを有するリスクにある対象を処置する方法であって、呼吸器ウイルスに結合する治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）を含む製剤の用量を対象へ吸入によって投与するステップによって、用量後１２時間より長く、対象の上気道（ＵＲＴ）における呼吸器ウイルスに結合する治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）の２５ｎｇ／ｍｌより高い濃度および対象の下気道（ＬＲＴ）における２５ｎｇ／ｍｌより高い濃度を維持するステップを含み、投与するステップが、０．０２μｍｏｌまたはそれより多い治療用ヒトｍＡｂを１日２回以下投与するステップを含む、方法。
【請求項３３】
少なくとも４０％が、Ｍａｎα１－６（Ｍａｎα１－３）Ｍａｎβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１の二分岐コアグリカン構造を含むＧ０グリコシル化パターンでグリコシル化されている抗体の集団を含む治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）であって、治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）を吸入によって投与するステップによる、呼吸障害の処置の方法において使用するためのものであり、投与するステップが、用量後１２時間またはそれより長く、治療用ヒトｍＡｂについて上気道（ＵＲＴ）において２０ｎｇ／ｍＬより高い濃度および下気道（ＬＲＴ）において１００ｎｇ／ｍＬより高い濃度を達成するように、０．０２μｍｏｌまたはそれより多い治療用ヒトｍＡｂの用量で、１日２回以下、投与するステップを含む、治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）。
【請求項３４】
少なくとも４０％が、Ｍａｎα１－６（Ｍａｎα１－３）Ｍａｎβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１の二分岐コアグリカン構造を含むＧ０グリコシル化パターンでグリコシル化されている抗体の集団を含む治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）であって、治療用ヒトＩｇＧ　ｍＡｂの用量を吸入によって投与するステップによって、投薬後１２時間より長く、対象の上気道（ＵＲＴ）における治療用ヒトＩｇＧ　ｍＡｂの２０ｎｇ／ｍｌより高い濃度および対象の下気道（ＬＲＴ）における１００ｎｇ／ｍｌより高い濃度を維持するステップによる、呼吸障害の処置の方法において使用するためのものであり、用量を投与するステップが、０．０２μｍｏｌまたはそれより多い治療用ヒトｍＡｂを１日２回以下、投与するステップを含む、治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
優先権の主張
[0001]本出願は、２０２２年５月２３日に出願された、「ＣＯＭＰＯＳＩＴＩＯＮＳ ＡＮＤ ＭＥＴＨＯＤＳ ＦＯＲ ＩＮＨＡＬＡＢＬＥ ＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣＳ」と題された米国仮特許出願第６３／３４５，０１９号の、および２０２１年８月１６日に出願された「ＭＥＴＨＯＤＳ ＡＮＤ ＡＰＰＡＲＡＴＵＳＥＳ ＦＯＲ ＤＥＬＩＶＥＲＹ ＯＦ ＡＮ ＡＧＥＮＴ ＴＯ ＴＨＥ ＬＵＮＧＳ ＡＮＤ ＮＡＳＡＬ ＰＡＳＳＡＧＥＳ」と題された米国仮特許出願第６３／２３３，６６１号の利益を主張する２０２２年８月１６日に出願された米国特許出願第１７／８８９，１４１号の優先権を主張し、それらのすべては、その全体で参照により本明細書に組み込まれる。
参照による組み込み

[0002]本明細書に記載されたすべての刊行物および特許出願は、個々の刊行物または特許出願が各々具体的に、個別に参照により組み込まれると示されるのと同程度に、参照によりその全体で本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【０００２】

[0003]Ｆｃがコンジュゲートしている抗体を含む吸入によって肺に送達される抗体が、肺から迅速に除去されることは、受け入れられたと考えられる。例えば、吸入によって与えられるＦｃがコンジュゲートしているタンパク質は通常、１０～２０時間の範囲の血清におけるＴｍａｘ（すなわち、Ｃｍａｘに到達する時間）を有し、したがって、肺においてかなり速いクリアランス（数時間または数分ほど）を有する。Ｂｉｔｏｎｔｉ ａｎｄ Ｄｕｒｍｏｎｔ、「Ｐｕｌｍｏｎａｒｙ ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｕｓｉｎｇ ａｎ ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ ｔｒａｎｓｐｏｒｔ ｐａｔｈｗａｙ，」Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ、Ｖｏｌｕｍｅ ５８、Ｉｓｓｕｅｓ ９～１０、３１ Ｏｃｔｏｂｅｒ ２００６、１１０６～１１１８頁。実際、吸入薬の治療効力は、肺におけるその迅速なクリアランスによって制限されると長く考えられてきた。肺に送達された小さい溶質は、肺上皮中に迅速に拡散し、数分内に血流に浸透する。ペプチドは、同様に全身循環に迅速に輸送されるが、局所的に著しく代謝される。Ｌｏｉｒａ－Ｐａｓｔｏｒｉｚａら、（「Ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｓｔｒａｔｅｇｉｅｓ ｆｏｒ ｓｕｓｔａｉｎｅｄ ｄｒｕｇ ｒｅｌｅａｓｅ ｉｎ ｔｈｅ ｌｕｎｇｓ，」Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ、Ｖｏｌｕｍｅ ７５、３０ Ａｕｇｕｓｔ ２０１４、８１～９１頁）によって要約されるように、「高分子は数時間かけて全身循環中に吸収され得るが、それらは肺胞マクロファージによって迅速に取り込まれる場合があり、粘液線毛エスカレーターによって除去される場合があり、局所的に代謝される場合もある。例えば、組換えヒトデオキシリボヌクレアーゼＩは、嚢胞性線維症患者の呼吸器分泌物においてＤＮＡを切断し、したがって、その粘度を低下させる３７ｋＤａの糖タンパク質である。この糖タンパク質は、嚢胞性線維症の対症療法において最も広く使用される粘液溶解薬である。しかし、２．５ｍｇの一日用量が吸入され、吸入の直後に痰において３μｇ／ｍｌの濃度が測定され、２時間後に０．６μｇ／ｍｌに低減される場合に、ヒト肺から迅速に除去される。したがって、１回～２回の毎日の投与は、患者に制限された治療適用範囲を提供する」。残念ながら、肺内での薬物の短い滞留時間はまた、より頻繁な投薬を必要とし、これは、患者のコンプライアンスを危うくすると考えられている。例えば、副腎皮質ステロイドを少なくとも１日２回および短時間作用型β２－アゴニストを１日最大４回吸入するステップが推奨される。

【発明の概要】

【０００３】

[0004]したがって、除去されずに臨床的に著しいレベルで肺内に長期間留まっている可能性がある組成物、特に、ｍＡｂ組成物を提供することは有益であろう。このような組成物および方法は、多数の臨床的利益およびコンプライアンス利益を提供し得る。

【０００４】

[0005]本発明は、治療用吸入抗体、ならびに単回用量後であっても上気道（ＵＲＴ）および下気道（ＬＲＴ）ならびに血液内の濃度を維持するようにこれらの治療用抗体を送達する方法に関する。驚くべきことに、本明細書で記載される組成物および方法は、１日１回またはそれより少ない頻度（例えば、１日１回から５日に１回の間）で送達される単回用量で吸入によって送達される治療上関連するレベルの吸入ＩｇＧ抗体を提供し得る。これらの方法は、ＵＲＴおよびＬＲＴの両方において臨床的関連を有する最小閾値濃度より高い濃度をもたらし得る。

【０００５】

[0006]ＵＲＴおよびＬＲＴにおける治療用ｍＡｂの残留性は、個々のｍＡｂの標的特異的部分（可変領域）に関わらず、本明細書で記載される治療用抗体（例えば、レグダン

ビマブ（ｒｅｇｄａｎｖｉｍａｂ）を含む）に共通するＩｇＧ骨格のコアＦｃ領域の相互作用の結果であると思われる。これは、粘液および肺からのｍＡｂのクリアランスを動かす他の構成成分と相互作用しているのがＦｃ領域であるためであり得る。本明細書で記載される作用は、ＩｇＧ　Ｆｃ領域が、ムチン相互作用をモジュレートする方法でグリコシル化されているｍＡｂの組成物と特に関連する。例えば、これらの組成物は、例えば、各分岐に、粘液における組換え抗体の捕捉効力を増強する末端Ｎ－アセチルグルコサミンを有する、Ｍａｎα１－６（Ｍａｎα１－５）Ｍａｎβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１の二分岐コアグリカン構造を含む、Ｇ０グリコシル化でグリコシル化されているＦｃ領域を含み得る。

【０００６】

[0007]例えば、呼吸障害を有する、またはそれを有するリスクにある対象を処置する方法であって、１日１回または１日２回の投薬サイクルを含む投薬レジメンにおいて呼吸器ウイルスに結合する治療用抗体を含む製剤を対象に吸入によって投与するステップを含む方法が、本明細書で記載される。

【０００７】

[0008]したがって、呼吸障害を有する、またはそれを有するリスクにある対象を処置する方法であって、少なくとも４０％が、Ｍａｎα１－６（Ｍａｎα１－３）Ｍａｎβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１の二分岐コアグリカン構造を含むＧ０グリコシル化パターンでグリコシル化されている抗体の集団を含む治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）を含む製剤を、対象に吸入によって投与するステップを含み、投与するステップが、用量後１２時間またはそれより長く、治療用ヒトｍＡｂについて上気道（ＵＲＴ）において２０ｎｇ／ｍＬより高い濃度および下気道（ＬＲＴ）において１００ｎｇ／ｍＬより高い濃度を達成するように１日２回以下、０．０２μｍｏｌまたはそれより多い治療用ヒトｍＡｂの用量で投与するステップを含む方法が、本明細書で記載される。

【０００８】

[0009]一部の例では、呼吸障害を有する、またはそれを有するリスクにある対象を処置する方法は、少なくとも４０％が、Ｍａｎα１－６（Ｍａｎα１－３）Ｍａｎβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１の二分岐コアグリカン構造を含むＧ０グリコシル化パターンでグリコシル化されている抗体の集団を含む治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）の用量の対象への吸入によって、用量後１２時間より長く、対象の上気道（ＵＲＴ）における呼吸器ウイルスに結合する治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）の２０ｎｇ／ｍｌより高い濃度および対象の下気道（ＬＲＴ）における１００ｎｇ／ｍｌより高い濃度を維持するステップであって、用量を投与するステップが、０．０２μｍｏｌまたはそれより多い治療用ヒトｍＡｂを１日２回以下投与するステップを含む、維持するステップを含み得る。

【０００９】

[0010]これらの例のいずれかでは、投与するステップは、用量を１日１回以下投与するステップを含み得る。

[0011]一部の例では、治療用抗体は、Ｇ０グリコシル化パターンの少なくとも４５％（例えば、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％など）を含み得る。

【００１０】

[0012]一部の例では、治療用抗体は、配列番号１の配列（例えば、ヒトＩｇＧ１）に対して少なくともＸ％（例えば、８０％、８５％、９０％、９５％）相同であるＦｃ配列を含む。例えば、治療用抗体は、保存的ペプチド置換を含む、配列番号１の配列に対して少なくとも８５％相同であるＦｃ配列を含む。

【００１１】

[0013]治療用抗体は、レグダンビマブであり得る。投薬レジメンは、２日～７日の期間にわたって１日２回の投薬サイクルを含み得る。投薬レジメンは、２日ごと、３日ごと

または４日ごとの投薬サイクルを含み得る。投与量レジメンは、少なくとも１０ｍｇの治療用ｍＡｂの用量を投与するステップを含み得る。投与量レジメンは、約１０ｍｇから１００ｍｇの間の治療用ｍＡｂの用量を投与するステップを含み得る。一部の例では、投与するステップは、複数日にわたってＬＲＴから血液中への治療用ｍＡｂの放出を持続するステップを含む。投与するステップは、少なくとも２日にわたって肺および血液中へのｍＡｂの放出を持続するステップを含み得る。

【００１２】

[0014]製剤はまた、薬学的に許容される希釈剤、賦形剤および／または担体を含み得る。一部の例では、製剤は、クエン酸、アルギニン、マンニトール、ソルビトール、トレハロースのうち１つまたは複数をさらに含む。

【００１３】

[0015]治療用抗体製剤は、ネブライザー、例えば、振動メッシュネブライザーを介して対象に投与され得る。一部の例では、治療用抗体製剤は、吸入を介して、または上気道への直接滴下注入を介して投与される。治療用抗体製剤は、対象によって自己投与され得る。

【００１４】

[0016]呼吸障害には、下気道障害が含まれ得る。呼吸障害には、上気道障害が含まれ得る。一部の例では、呼吸障害には、炎症性障害が含まれる。呼吸器ウイルスには、コロナウイルスが含まれ得る。呼吸器ウイルスには、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス２（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）が含まれ得る。呼吸器ウイルスには、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）が含まれ得る。呼吸器ウイルスには、インフルエンザ、メタニューモウイルス、パラインフルエンザ、（特定のコロナウイルス）のうち１つまたは複数が含まれ得る。一部の例では、呼吸器ウイルスには、パラミクソウイルスが含まれる。

【００１５】

[0017]製剤は、治療用抗体に加えて第２のまたはそれより多い治療薬を含み得る。製剤は、治療用ｍＡｂおよび第２の治療用抗体を含む場合があり、第１の治療用抗体および第２の治療用抗体は、同一ウイルスに結合するが、ウイルスへの結合について競合しない。一部の例では、製剤は、第１の治療用抗体に加えて第２の治療用抗体を含み、さらに、第１の抗体および第２の抗体は、異なるウイルスに結合する。製剤は、治療用ｍＡｂに加えて生物製剤を含む。

【００１６】

[0018]例えば、呼吸障害を有する、またはそれを有するリスクにある対象を処置する方法は、呼吸器ウイルスに結合する治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）を含む製剤の用量を対象へ吸入によって投与するステップによって、用量後１２時間より長く、呼吸器ウイルスに結合する治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）の、対象の上気道（ＵＲＴ）における２５ｎｇ／ｍｌより高い濃度および対象の下気道（ＬＲＴ）における２５ｎｇ／ｍｌより高い濃度を維持するステップであって、投与するステップが、０．０２μｍｏｌまたはそれより多い治療用ヒトｍＡｂを１日２回以下投与するステップを含む、維持するステップを含み得る。

【００１７】

[0019]また、呼吸障害を有する、またはそれを有するリスクにある対象を処置する方法であって、呼吸器ウイルスに結合する治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）を含む製剤を対象へ吸入によって投与するステップを含む方法が本明細書で記載され、投与するステップは、用量後２４時間より長く、治療用ヒトｍＡｂの上気道（ＵＲＴ）における２５ｎｇ／ｍｌより高い濃度および下気道（ＬＲＴ）における２５ｎｇ／ｍｌより高い濃度を達成するように、０．０２μｍｏｌまたはそれより多い治療用ヒトｍＡｂの用量を１日１回以下投与するステップを含む。

【００１８】

[0020]また、呼吸障害を有する、またはそれを有するリスクにある対象を処置する方法であって、Ｍａｎα１－６（Ｍａｎα１－３）Ｍａｎβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１－４Ｇ

ｌｃＮＡｃβ１の二分岐コアグリカン構造を含むＧ０グリコシル化パターンでグリコシル化されている治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）を含む製剤を対象に吸入によって投与するステップを含む方法が本明細書で記載され、投与するステップは、用量後２４時間またはそれより長く、治療用ヒトｍＡｂについて上気道（ＵＲＴ）において２０ｎｇ／ｍＬより高い濃度および下気道（ＬＲＴ）において１００ｎｇ／ｍＬより高い濃度を達成するように１日１回以下、０．０２μｍｏｌまたはそれより多い治療用ヒトｍＡｂの用量で投与するステップを含む。

【００１９】

[0021]例えば、呼吸障害を有する、またはそれを有するリスクにある対象を処置する方法は、呼吸器ウイルスに結合する治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）を含む製剤の用量を対象に吸入によって投与するステップによって、用量後２４時間より長く、対象の上気道（ＵＲＴ）における呼吸器ウイルスに結合する治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）の２５ｎｇ／ｍｌより高い濃度および対象の下気道（ＬＲＴ）における２５ｎｇ／ｍｌより高い濃度を維持するステップを含む場合があり、投与するステップは、０．０２μｍｏｌまたはそれより多い治療用ヒトｍＡｂを１日１回以下投与するステップを含む。

【００２０】

[0022]一部の例では、呼吸障害を有する、またはそれを有するリスクにある対象を処置する方法は、Ｍａｎα１－６（Ｍａｎα１－３）Ｍａｎβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１の二分岐コアグリカン構造を含むＧ０グリコシル化パターンでグリコシル化されている治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）の用量を対象に吸入によって投与するステップによって、用量後２４時間より長く、対象の上気道（ＵＲＴ）における呼吸器ウイルスに結合する治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）の２０ｎｇ／ｍｌより高い濃度および対象の下気道（ＬＲＴ）における１００ｎｇ／ｍｌより高い濃度を維持するステップを含む場合があり、用量を投与するステップは、０．０２μｍｏｌまたはそれより多い治療用ヒトｍＡｂを１日１回以下投与するステップを含む。

【００２１】

[0023]本明細書で記載される方法のいずれでも、治療用抗体は、治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）であり得る。本明細書で記載される方法のいずれでも、治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）は、ヒトＩｇＧ１　ｍＡｂである。本明細書で記載される方法のいずれでも、治療用抗体は、配列番号１の配列（例えば、ヒトＩｇＧＧ１）に対して少なくともＸ％（例えば、８０％、８５％、９０％、９５％）相同であるＦｃ配列を含む。例えば、治療用抗体は、レグダンビマブを含み得る。あるいは、これらの方法および組成物のいずれかでは、Ｆｃ配列は、配列番号１、配列番号２、配列番号３および／または配列番号４のうち１つまたは複数の配列に対して少なくともＸ％相同であり得る。

【００２２】

[0024]一般に、対象は、療法を必要とする任意の対象であり得る。特に、対象は、成人対象および若年成人対象であり得る。本明細書で使用される場合、若年成人対象は、１２歳以上の任意の個体を指す場合がある。

【００２３】

[0025]本明細書で記載される方法のいずれでも、治療用抗体は、粘液における組換え抗体の捕捉効力を増強するオリゴ糖を含み得る。例えば、治療用抗体は、少なくとも４０％が、各分岐に、粘液における組換え抗体の捕捉効力を増強する末端Ｎ－アセチルグルコサミンを有する、Ｍａｎα１－６（Ｍａｎα１－５）Ｍａｎβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１の二分岐コアグリカン構造を含むＧ０グリコシル化パターンを有するオリゴ糖を含むｍＡｂの集団を含み得る。

【００２４】

[0026]本明細書で記載される方法のいずれでも、投薬レジメンは、２日～７日の期間にわたって１日１回の投薬サイクルを含み得る。投薬レジメンは、２日ごと、３日ごとま

たは４日ごとの投薬サイクルを含み得る。投薬レジメンは、合計２、３または４用量を投与するステップを含み得る。投薬レジメンは、単回用量のみを投与するステップを含み得る。投与量レジメンは、少なくとも３０ｍｇの治療用ｍＡｂの用量を投与するステップを含み得る。投与量レジメンは、約３０ｍｇから９０ｍｇの間の治療用ｍＡｂの用量を投与するステップを含み得る。

【００２５】

[0027]本明細書で記載される方法のいずれでも、投与するステップは、複数日にわたってＬＲＴから血液中への治療用ｍＡｂの放出を持続するステップを含み得る。投与するステップは、少なくとも２日にわたって肺および血液中へのｍＡｂの放出を持続するステップを含み得る。

【００２６】

[0028]本明細書で記載される方法のいずれでも、製剤は、薬学的に許容される希釈剤、賦形剤および／または担体をさらに含む。例えば、製剤は、クエン酸、アルギニン、マンニトール、ソルビトール、トレハロースのうち１つまたは複数をさらに含む。治療用抗体製剤は、ネブライザーを介して対象に投与され得る。治療用抗体製剤は、振動メッシュネブライザーを介して対象に投与され得る。治療用抗体製剤は、ネブライザーを介して対象に投与され得る。治療用抗体製剤は、吸入を介して、または上気道への直接滴下注入を介して投与され得る。治療用抗体製剤は、対象によって自己投与され得る。

【００２７】

[0029]呼吸障害には、下気道障害が含まれ得る。呼吸障害には、上気道障害が含まれ得る。呼吸障害には、炎症性障害が含まれ得る。呼吸器ウイルスには、コロナウイルスが含まれ得る。呼吸器ウイルスには、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス２（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）が含まれ得る。呼吸器ウイルスには、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）が含まれ得る。呼吸器ウイルスには、インフルエンザ、メタニューモウイルス、パラインフルエンザ、（特定のコロナウイルス）のうち１つまたは複数が含まれ得る。呼吸器ウイルスには、パラミクソウイルスが含まれ得る。

【００２８】

[0030]本明細書で記載される方法のいずれでも、製剤は、治療用抗体に加えて第２のまたはそれより多い治療薬を含み得る。製剤は、治療用ｍＡｂおよび第２の治療用抗体を含む場合があり、第１の治療用抗体および第２の治療用抗体は、同一ウイルスに結合するが、ウイルスへの結合について競合しない。製剤は、第１の治療用抗体に加えて第２の治療用抗体を含み、さらに、第１の抗体および第２の抗体は、異なるウイルスに結合する。製剤は、治療用ｍＡｂに加えて生物製剤を含み得る。

【００２９】

[0031]また、記載される方法のいずれかを実施することによって本明細書で記載される呼吸器障害のいずれかを処置する方法において使用するための組成物（例えば、治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体、特に、少なくとも４０％がＭａｎα１－６（ＭａｎＡα１－３）Ｍａｎβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１の二分岐コアグリカン構造を含むＧ０グリコシル化パターンでグリコシル化されている抗体の集団を含む治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）も本明細書で記載される。例えば、吸入によって治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）を投与するステップによる、呼吸障害の処置の方法において使用するための、少なくとも４０％がＭａｎα１－６（ＭａｎＡα１－３）Ｍａｎβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１の二分岐コアグリカン構造を含むＧ０グリコシル化パターンでグリコシル化されている抗体の集団を含む治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）が本明細書で記載され、投与するステップは、用量後１２時間またはそれより長く、治療用ヒトｍＡｂについて上気道（ＵＲＴ）において２０ｎｇ／ｍＬより高い濃度および下気道（ＬＲＴ）において１００ｎｇ／ｍＬより高い濃度を達成するように、０．０２μｍｏｌまたはそれより多い治療用ヒトｍＡｂの用量で１日２回以下投与するステップを含む。

【００３０】

[0032]また、治療用ヒトＩｇＧ　ｍＡｂの用量を吸入によって投与するステップによって、投薬後１２時間より長く、治療用ヒトＩｇＧ　ｍＡｂの、対象の上気道（ＵＲＴ）における２０ｎｇ／ｍｌより高い濃度および対象の下気道（ＬＲＴ）における１００ｎｇ／ｍｌより高い濃度を維持するステップによる呼吸障害の処置の方法において使用するための、少なくとも４０％がＭａｎα１－６（Ｍａｎα１－３）Ｍａｎβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１の二分岐コアグリカン構造を含むＧ０グリコシル化パターンでグリコシル化されている抗体の集団を含む治療用ヒトＩｇＧモノクローナル抗体（ｍＡｂ）が本明細書で記載され、用量を投与するステップは、０．０２μｍｏｌまたはそれより多い治療用ヒトｍＡｂを１日２回以下投与するステップを含む。

【００３１】

[0033]これらの方法、特に、本明細書で記載される投薬レジメンは、驚くべきものであり、有効である：この研究以前は、このような組成物の肺からの治療薬（ｍＡｂ）の予測されたクリアランスは極めて速い（例えば、３０分未満）と考えられたので、かなり大きなおよび／またはより頻繁な投薬が必要であろうと考えられていた。

【００３２】

[0034]本明細書で記載される方法および装置のすべては、任意の組合せで、本明細書で記載されるような利益を達成するために本明細書で企図され、使用され得る。

[0035]本明細書で記載される方法および装置の特徴および利点のより良好な理解は、例示的実施形態を示す以下の詳細な説明および以下の添付の図面の参照によって得られる。

【図面の簡単な説明】

【００３３】

【図１】[0036]図１は、実施例１に記載された研究に登録された患者の人口統計を記載する表１であり、グリコシル化されている（例えば、ｍＡｂの４０％より多くがグリコシル化されるように）ヒトＩｇＧ　Ｆｃ領域を有する治療用ｍＡｂの上気道および下気道における（血清レベルにおいて見られような）残留性を示す。

【図２】[0037]図２は、実施例１に記載される研究からの有害事象を要約する表２である。（＊）によって印がつけられた副作用は、吸入投与の完了の２時間以内に生じた；（咳、ＦＥＶ１の減少）。（＊＊）によって印がつけられた合併症は、避妊薬ＩＵＤ使用を含んでいた。

【図３】[0038]図３（左）は、実施例１に記載された処置の例としての方法のプロセスフローの例を示す図である。図３（右）は、実施例１において使用された研究の概要および試料採取の時点の例を示す図である。

【図４】[0039]図４Ａ～４Ｃは、鼻腔液濃度を例示する図である。図４Ａは、単回用量コホートにおける濃度を示す。図４Ｂは、１日複数回用量コホート（例えば、９０ｍｇの７日）における濃度を示す。Ｘ軸上の矢印は、図４Ｂにおける９０ｍｇ用量投与の７回を示した。図４Ｃは、単回用量と複数回用量コホートの間の鼻腔濃度の比較を示す。すべての鼻腔液試料の平均ＬＬＯＱは、４５０ｎｇ／ｇで示されているが、ＬＬＯＱは、スワブで採取された鼻腔液の質量に応じて試料別に変動し、その結果、全体的な平均ＬＬＯＱを下回る一部の検出可能な試料が得られた。各時点の下の分数は、その時間でＬＬＯＱを下回った試料数を表す。

【図５】[0040]図５Ａ～５Ｂは、単回用量コホート（図５Ａ）および複数回用量コホート（図５Ｂ、１４４時間で投与された最後の用量）における血清ＩＮ－００６濃度を示す。２５ｎｇ／ｍＬの点線のＬＬＯＱの下にプロットされた記号は、各時点でＢＬＱであった各群における試料数を表す。

【図６】[0041]図６は、本明細書で記載されるような方法の一例を例示する模式図である。

【発明を実施するための形態】

【００３４】

[0042]呼吸障害を有する、またはそれを有するリスクにある対象を処置するために有

用な方法、組成物および装置（例えば、デバイス、システムなど）が、本明細書で記載される。一部の実施形態では、上気道（ｕｐｐｅｒ　ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ　ｔｒａｃｔ）（上気道（ｕｐｐｅｒ　ａｉｒｗａｙ））または下気道（ｌｏｗｅｒ　ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ　ｔｒａｃｔ）（下気道（ｌｏｗｅｒ　ａｉｒｗａｙ））に影響を及ぼす呼吸障害を有する、またはそれを有するリスクにある対象を処置するために治療用抗体を投与する方法が提供される。本明細書で提供される方法は、上気道（ｕｐｐｅｒ　ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ　ｔｒａｃｔ）（上気道（ｕｐｐｅｒ　ａｉｒｗａｙ））または下気道（ｌｏｗｅｒ　ｒｅｐｓｉｒａｔｏｒｙ　ｔｒａｃｔ）（下気道（ｌｏｗｅｒ　ａｉｒｗａｙ））の両方に影響を及ぼす呼吸障害を有する、またはそれを有するリスクにある対象を処置するために特に有用であり得る。出願人らは、驚くべきことに、予期しないことに、本明細書で記載される方法、組成物および装置を使用して、希発な、または偶発的な投与量レジメン頻度（例えば、１回のみの送達、１日１回の送達、多くとも１日２回の送達）を可能にする治療用抗体を用いる長期の適用範囲を達成する能力を見出した。

【００３５】

[0043]「抗体」（Ａｂ）という用語は、特定の抗原に特異的に結合する、またはそれと免疫学的に反応する免疫グロブリン分子を指す。基本抗体は、ステム領域および２つのアーム領域を有するＹ型を有し、抗体ステム領域において見出される特徴に基づいてアイソタイプと呼ばれる異なるカテゴリーに分類され得る。基本抗体は、２つの同一の軽（Ｌ）鎖および２つの同一の重（Ｈ）鎖から構成されるヘテロ四量体糖タンパク質である。４つの鎖の各々は、そのアミノ末端に、抗原結合部位に寄与する可変（Ｖ）領域と、アイソタイプを決定する定常（Ｃ）領域を有する。実験的に、抗体は、タンパク質分解酵素パパインで切断でき、これは重鎖の各々を破壊させ、３つの別個のサブユニットをもたらす。ユニットのうち２つは、軽鎖と、軽鎖とおよそ同じ質量の破壊された重鎖の断片とから構成される。これらの２つのユニットの各々は、抗原に別個に結合でき、Ｆａｂ断片（すなわち、「抗原結合」断片）と呼ばれる。ある推定によれば、ヒトは、10^{18}または１００京もの別個の抗体を生成可能である可能性があり、各抗体は、特有のＦａｂ断片を有する。３つのユニットのうち第３のものは重鎖の２つの同一のセグメントから構成される。この第３のユニットは通常、抗原結合に関与しないが、抗原を体から排除することに関与する身体における後のプロセスにおいて重要である。Ｆａｂ断片とは対照的に、抗体からの第３のユニットは、通常、５つだけの物理化学的特性のうち１つを有し、したがって、Ｆｃ断片（すなわち、「結晶化可能」断片）と呼ばれる。Ｆｃ断片の５つの種類のうち１つを含有するヒト抗体の種類は、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧおよびＩｇＭアイソタイプと呼ばれる。これらのアイソタイプはまた、いくつかのサブクラスを有する。例えば、ＩｇＧ抗体は、ヒトでは、サブクラスＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４にさらにわけることができる。ＩｇＧ抗体は、マウスでは、サブクラスＩｇＧ１、ＩｇＧ２ａ、ＩｇＧ２ｂおよびＩｇＧ３にさらに細分できる。抗体の種類および改変形態は、当技術分野で公知の方法によって生成でき、ポリクローナル、モノクローナル、遺伝子操作された、二機能性、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヘテロコンジュゲート抗体（例えば、二重特異性抗体、ダイアボディー、トリアボディーおよびテトラボディー）ならびに抗体の抗原結合断片または例えば、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆａｂ、Ｆｖ、ｒＩｇＧおよびリンカーによってＶＨドメインに連結されたＶＬドメインを含むｓｃＦｖ断片（例えば、単鎖Ｆｖ）断片を含む単鎖抗体が含まれる。

【００３６】

[0044]「遮断」抗体（「アンタゴニスト」抗体とも呼ばれる）は、それが結合する抗原の生物活性を阻害または低減する抗体である。一部の実施形態では、遮断抗体またはアンタゴニスト抗体は、抗原の生物活性を実質的にまたは完全に阻害する。

【００３７】

[0045]「担体」は、一般に、有効活性成分（ＡＰＩ）（例えば、抗体）と相互作用し、その特性を増強するように設計される。担体は一般に、使用される投与量および濃度で、それに曝露される対象および細胞にとって安全であり、非毒性である。生理学的に許容

される担体の一例として、水性ｐＨ緩衝溶液、例えば、生理食塩水溶液がある。生理学的に許容される担体の例として、リン酸、クエン酸および他の有機酸などの緩衝液；アスコルビン酸を含む抗酸化物質；低分子量（約１０残基未満）のポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチンもしくは免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニンもしくはリシンなどのアミノ酸；単糖、二糖およびグルコース、マンノースもしくはデキストリンを含む他の炭水化物；ＥＤＴＡなどのキレート化剤；ナトリウムなどの塩形成性対イオンならびに／またはＴＷＥＥＮ（商標）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）およびＰＬＵＲＯＮＩＣＳ（商標）などの非イオン性界面活性剤が挙げられる。

【００３８】

[0046]「Ｃｍａｘ」という用語は、薬物投薬を決定するために使用される標準薬物動態尺度を指す。Ｃｍａｘは、薬物が投与された後およびその後の（第２の）用量の投与の前に、身体の指定の区画または試験領域（例えば、血液、血清、鼻腔など）において薬物が達成するピーク（最高）濃度、最大（またはピーク）濃度である。

【００３９】

[0047]「有効量」（または「治療上有効量」）という用語は、測定可能な改善または特定の障害の防止を引き起こすのに必要な少なくとも最小薬剤濃度である。本明細書における有効量は、対象の特定の障害（例えば、疾患状態）、年齢、性別および体重ならびに薬剤（例えば、抗体）の個体において所望の応答を誘発する能力などの因子に応じて変わり得る。有効量はまた、処置の任意の毒性または有害作用を治療上有益な作用が上回るものである。予防的使用について、有益なまたは所望の結果には、障害（疾患）、その合併症および障害（疾患）の発症中に提示される中間の病理学的表現型の生化学的、組織学的および／もしくは行動的症状を含む、リスクを排除もしくは低減すること、障害（疾患）の重症度を減少させることまたは障害（疾患）の発症を遅延することが含まれる。治療的使用について、有益なまたは所望の結果には、障害（疾患）に起因する１つもしくは複数の症状を減少させること、障害（疾患）を患っている人の生活の質を高めること、障害（疾患）を処置するのに必要な他の医薬の用量を減少させること、疾患の進行を標的化すること、遅延することなどを介して別の投薬の効果を増強することおよび／または生存を延長することなどの臨床結果が含まれる。有効量は、１つまたは複数の投与で投与され得る。本明細書における目的上、有効量の薬物、化合物または医薬組成物とは、直接的または間接的のいずれかで予防的または治療的処置を成し遂げるのに十分な量である。臨床状況で理解されるように、有効量の薬物、化合物または医薬組成物は、別の薬物、化合物または医薬組成物と共に達成される場合も、そうではない場合もある。したがって、「有効量」とは、１つまたは複数の他の薬剤と共に、望ましい結果が達成される可能性がある、または達成される場合に、１つまたは複数の治療薬の投与の状況で考えられる場合があり、単剤が有効量で与えられると考えられる場合もある。

【００４０】

[0048]「賦形剤」という用語は、有効活性成分（複数可）（例えば、抗体）以外の製剤中の物質を指す。賦形剤の例として、抗酸化物質、緩衝剤、乳化剤、浸透促進剤、保存料、放出制御試薬および粘度調整剤が挙げられる。

【００４１】

[0049]非ヒト（例えば、マウス）抗体の「ヒト化抗体」または「ヒト化」形態という用語は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小配列を含有するキメラ抗体を指す。一部の実施形態では、ヒト化抗体は、レシピエントの超可変領域からの残基が、所望の特異性、親和性および／または能力を有するマウス、ラット、ウサギまたは非ヒト霊長類などの非ヒト種（ドナー抗体）の超可変領域からの残基によって置き換えられているヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。ヒト化抗体はまた、通常、ヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものであるＦｃの少なくとも一部分を含み得る。抗体ヒト化の方法は、当技術分野で公知である。一部の例では、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク（「ＦＲ」）残基は、対応する非ヒト残基によって置き換えられる。さらに、ヒト化抗体は、レシピ

エント抗体において、またはドナー抗体において見出されない残基を含み得る。
【００４２】
[0050]「ｋａ」（Ｍ$^{-1}$ｓｅｃ$^{-1}$）という用語は、特定の抗体－抗原相互作用の結合速度定数を指すよう意図される。「K_A」（Ｍ）という用語は、本明細書で使用される場合、特定の抗体－抗原相互作用の結合平衡定数を指すよう意図される。
【００４３】
[0051]「ｋｄ」（ｓｅｃ$^{-1}$）という用語は、本明細書で使用される場合、特定の抗体－抗原相互作用の解離速度定数を指すよう意図される。この値はまた、ｏｆｆ値とも呼ばれる。「K_D」（Ｍ$^{-1}$）という用語は、本明細書で使用される場合、特定の抗体－抗原相互作用の解離平衡定数を指すよう意図される。
【００４４】
[0052]ある特定の実施形態では、本開示の抗体は、モノクローナル抗体である。「モノクローナル抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、それだけには限らないが、ハイブリドーマ技術によって生成された抗体を含む。「モノクローナル抗体」という用語は、それが生成される方法ではなく、任意の真核生物、原核生物またはファージクローンを含む単一クローンに由来する抗体を指す。本開示と共に有用なモノクローナル抗体は、ハイブリドーマ、組換えおよびファージディスプレイ技術の使用を含む当技術分野で公知の多種多様な技術またはそれらの組合せを使用して調製できる。本開示の抗体には、キメラ、霊長類化、ヒト化またはヒト抗体が含まれる。
【００４５】
[0053]「ネブライザー」という用語は、液体からエアロゾルまたは微粒子もしくは液滴の懸濁液（本明細書においてミストとも呼ばれる）へ医薬（製剤）を変更し、エアロゾルを肺中に吸い込むために対象へエアロゾルを送達するように構成されたデバイスを指す。ネブライザーデバイスには、ジェットネブライザー、メッシュネブライザーおよび超音波ネブライザーが含まれる。ネブライザーはまた、加熱できる、または詰め替え可能である。ジェットネブライザー（コンプレッサー、ノズル、圧縮空気を使用する、またはベンチュリネブライザーとも呼ばれることもある）は、圧縮ガス（例えば、空気または酸素）を使用して、エアロゾルを形成する。例えば、ネブライザーリザーバーを、医薬（製剤）で充填できる。圧縮ガスはリザーバーの入口に適用され、高速で移動し、狭い開口部を通って出て、出口で低圧の領域を作出することができる。得られた圧力差が、流体をリザーバーからリザーバー中におよびリザーバーの外へ引き上げさせる。次いで、流体は、ネブライザーの壁または内部バッフルによって種々のサイズの液滴に破砕され得る。超音波ネブライザーは、圧電振動子からの２～３００万回／秒などの高周波数振動を使用する。振動は、冷却水タンクを介して医薬（製剤）へ移行され、エアロゾルを形成する。メッシュネブライザーは、極めて細かいメッシュを使用してミストを形成する。振動要素は、膜（例えば、メッシュ）中の極めて微細な穴を通して医薬（製剤）を押しだす。これによって小さい液滴のエアロゾルが生じる。「薬学的に許容される」という語句は、物質または組成物が、製剤を含む他の成分および／またはそれを用いて処置されている哺乳動物と化学的および／または毒物学的に適合しなければならないことを示す。
【００４６】
[0054]「ピークレベル」という用語は、治療薬（例えば、抗体）の個々身体における最高濃度を指す。
[0055]「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物の薬学的に許容される有機または無機塩を指す。例示的塩として、酢酸塩、重硫酸塩、臭化物、塩化物、クエン酸塩、ヨウ化物、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パントテン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、タンニン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカラート、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩「メシレート」、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、パモ酸塩（すなわち、１，１’－メ

チレン－ビス－（２－ヒドロキシ－３－ナフトエート））塩、アルカリ金属（例えば、ナトリウムおよびカリウム）塩、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）塩およびアンモニウム塩が挙げられるが、それだけには限らない。薬学的に許容される塩には、酢酸イオン、コハク酸イオンまたは他の対イオンなどの別の分子を含むものが含まれ得る。対イオンは、親化合物の電荷を安定化する任意の有機または無機部分であり得る。さらに、薬学的に許容される塩は、その構造中に１つより多い荷電原子を有し得る。複数の荷電原子が薬学的に許容される塩の一部である例は、複数の対イオンを有し得る。したがって、薬学的に許容される塩は、１つもしくは複数の荷電原子および／または１つもしくは複数の対イオンを有し得る。

【００４７】

[0056]抗体の「特異的結合」という用語は、所定の抗原への抗体結合を指す。通常、抗体は、約10^{-8}Ｍ以下のK_Dに対応する親和性で結合し、所定の抗原または密接に関連する抗原以外の非特異的抗原（例えば、ＢＳＡ、カゼイン）への結合についてのその親和性の少なくとも１０分の１、好ましくは、少なくとも１００分の１の親和性（K_Dによって表されるような）で、所定の抗原に結合する。あるいは、抗体は、約$10^{6}M^{-1}$または約$10^{7}M^{-1}$または約$10^{8}M^{-1}$または$10^{9}M^{-1}$またはそれより高いＫＡに対応する親和性で結合でき、所定の抗原または密接に関連する抗原以外の非特異的抗原（例えば、ＢＳＡ、カゼイン）への結合についてのその親和性よりも少なくとも１０倍高い、好ましくは、少なくとも１００倍高い親和性（ＫＡによって表されるような）で所定の抗原に結合する。

【００４８】

[0057]「処置」という用語は、臨床病理の過程の間に処置されている個体または細胞の自然の過程を変更するように、または臨床病理の過程が生じることを防ぐように設計された臨床的介入を指す。処置の望ましい効果として、疾患進行の速度を低下させること、疾患状態を回復または緩和させることおよび緩解または予後の改善が挙げられる。例えば、個体は、呼吸障害と関連する１つまたは複数の症状、例えば、疼痛、気管支炎、悪寒、錯乱、咳、死亡、下痢、呼吸困難、疲労、発熱、頭痛、炎症、蒼白の／灰色の／青い色の皮膚／口唇／爪床、肺炎、鼻漏（鼻腔の鬱血）、息切れ、くしゃみ、咽頭痛、嘔吐、脱力感が回復される、低減される、排除されるまたは防止される場合に成功裏に「処置される」。

【００４９】

[0058]「トラフレベル」という用語は、治療薬が治療域にある、または治療薬のさらなる用量を与える前の治療薬濃度の濃度の、治療薬の個々の身体における最低濃度を指す。

[0059]抗体の「可変領域」または「可変ドメイン」という用語は、抗体の重鎖または軽鎖のアミノ末端ドメインを指す。重鎖および軽鎖の可変ドメインは、それぞれ、「ＶＨ」および「ＶＬ」と呼ばれる場合もある。これらのドメインは、一般に、抗体の最も可変部分（同一クラスの他の抗体に対して）であり、抗原結合部位を含有する。治療用抗体は、上気道（ｕｐｐｅｒ　ｒｅｐｉｒａｔｏｒｙ　ｔｒａｃｔ）（上気道（ｕｐｐｅｒ　ａｉｒｗａｙ）とも呼ばれる）および／または下気道（ｌｏｗｅｒ　ｒｅｐｉｒａｔｏｒｙ　ｔｒａｃｔ）（下気道（ｌｏｗｅｒ　ａｉｒｗａｙ）とも呼ばれる）へ投与され得る。一部の実施形態では、抗体は、上気道および下気道の両方に投与される。上気道は、鼻および鼻腔、副鼻腔および口腔および咽頭および声帯の上の喉頭の部分を含み、一方で、下気道は、伝導ゾーンおよび呼吸器ゾーンにさらにわけられる。伝導ゾーンは、声帯の下の喉頭の部分、気管ならびに肺内の、気管支および細気管支によって形成される。呼吸器ゾーンは、呼吸器細気管支、肺胞管および肺胞によって形成される。治療用抗体は、ドライパウダー吸入器（ＤＰＩ）、注射、定量吸入器、鼻腔スプレーまたはネブライザーによって上気道および／または下気道に投与され得る。ネブライザーは、本明細書で記載される抗体組成物などの液体薬を、微細液滴（エアロゾルまたはミスト）に変え、これがフェイスマスクまたはマウスピースを介して対象の肺に吸入されるようになる薬物送達デバイスで

ある。ネブライザーには、ジェットネブライザー、超音波ネブライザーおよびメッシュネブライザーが含まれる。治療用抗体を投与するために使用できるネブライザーの例として、Ａｃｏｒｎ ａｎｄ Ａｃｏｒｎ ＩＩ（登録商標）ネブライザー（Ｖｉｔａｌ Ｓｉｇｎｓ）、ＡＥＲｘネブライザー（Ａｒａｄｉｇｍ）、ＡｅｒｏＤｏｓｅネブライザー（ＡｅｒｏＧｅｎ Ｉｎｃ．、Ｍｏｕｎｔａｉｎ Ｖｉｅｗ、ＣＡ）、Ｒｅｓｐｉｍａｔネブライザー（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ、Ｇｅｒｍａｎｙ）およびＵｌｔｒａＶｅｎｔ（商標）ネブライザー（Ｍａｌｌｉｎｃｋｒｏｄｔ）が挙げられる。一部の実施形態では、本明細書における方法を実行するために使用されるネブライザーは、非ジェットネブライザーおよび／または非超音波ネブライザーである。一部の実施形態では、本明細書における方法を実行するために使用されるネブライザーは、メッシュネブライザーである。メッシュネブライザーは、抗体構造にとってより穏やかであり、あまり破壊的ではない可能性がある。抗体効力は、その高次構造またはコンホメーションに高度に依存的である。抗体は、形成の際に複雑なタンパク質フォールディングの複数の段階を受けて、その複雑な高次構造を生成するタンパク質である。これらの段階は、一次、二次、三次および四次である。一次段階は、ペプチド結合によって一緒に保持されたアミノ酸の配列である。二次段階は、折り畳み始めたタンパク質（例えば、アルファヘリックスまたはベータプリーツシートを形成するための）である。水素結合がアミノ酸の間で形成される。三次段階は、タンパク質が、その機能と関連するその３Ｄ構造に折り畳まれる場合の抗体三次構造である。四次構造は、イオン性相互作用を含む側鎖の間の種々の非共有結合相互作用、ジスルフィド橋形成、疎水性相互作用、ファンデルワールス力および水素結合によって一緒に保持される。四次段階は、単一ペプチドが他のペプチドに結合する場合、例えば、重鎖および軽鎖が一緒に結合する場合である。抗体は、多数の種類の物理的および化学的ストレス、例えば、凍結、加熱、撹拌、酸化およびｐＨ変更による分解に対して感受性である場合がある。本明細書における組成物のいずれも、薬学的に許容される希釈剤、賦形剤または担体を含む場合がある。

【００５０】

[0060]本明細書で記載されるネブライザーは、所定の範囲の粒子サイズを生成するように構成され得る。粒子サイズ範囲は、本明細書で記載される方法を使用して、肺および鼻腔の両方内での堆積のために所定の範囲内であり得る。所望の範囲の外側の粒子は、所望の分布パターンまたはレベルで鼻腔内に送達されない場合がある。例えば、本明細書で記載される方法のいずれでも、薬剤を含有する粒子を継続的に形成するようにネブライザーを操作することは、約０．１～約２００ミクロン（例えば、約１～１０ミクロンの間、約２～７ミクロンの間、約２～２０ミクロンの間、約１０～４０ミクロンの間、約２０～６０ミクロンの間、約３０～７０ミクロンの間、約４０～８０ミクロンの間、約５０～９０ミクロンの間、約６０～１００ミクロンの間、約７０～１１０ミクロンの間、約８０～１２０ミクロンの間、約９０～１３０ミクロンの間、約１００～１５０ミクロンの間、約１２５～２００ミクロンの間など）の範囲の平均粒子または液滴サイズ（空気動力学的中央粒子径、ＭＭＡＤとして一般に定義される）の粒子を形成することを含み得る。例えば、薬剤を含有する粒子を継続的に形成するようにネブライザーを操作することは、約２～７ミクロンの範囲の平均粒子または液滴サイズの粒子を形成することを含む。一部の例では、本明細書で記載される方法は、より小さいおよびより大きい粒子サイズを含む粒子サイズの２つの分布を用いて使用され得る。

【００５１】

[0061]一部の変動では、吸入呼吸器医薬は、定量吸入器またはＭＤＩと呼ばれるデバイスを使用して投与され得る。ＭＤＩは、マウスピースを備えたプラスチックホルダー中の医薬の加圧キャニスターである。噴霧されると、信頼できる一定用量の医薬を与えることができる。

【００５２】

[0062]本開示は、１つまたは１つより多い抗体を含む１つまたは複数の治療薬を、障害（呼吸障害）を有する、またはそれを有するリスクにある対象に投与するステップを含

む治療薬レジメンを提供する。投与するための投薬レジメン（例えば、治療薬レジメン）は、投与されるべき対象の年齢およびサイズ、標的疾患、抗体粒子、状態／健康／疾患状態、投与経路に応じて変わる場合がある。投薬レジメンは、１日１回より多いものであり得るが、一般に、１日１回または１日２回となる。一部の変動では、投薬レジメンは、より頻繁な治療薬投与、例えば、１日３回、１日４回などを含み得る。一部の実施形態では、投薬レジメンは、１日１回、１日間のみ（すなわち、１用量のみ）投与される。一部の実施形態では、投薬レジメンは、１日～不確定の間継続できる。一部の実施形態では、投薬レジメンは、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間などまたはそれより長く継続される。一部の実施形態では、投薬レジメンは、定期的な投与間隔、例えば、毎日、２日ごと、３日ごと、毎週、２週間ごと、毎月など、またはこれらの投与間隔の間を有し得る。一部の実施形態では、投薬レジメンは、非可変用量レジメン（例えば、各用量は、同一量である）または可変用量レジメン（異なる用量は、異なる量である、例えば、第１の用量におけるより多量の抗体および少ない、例えば、その後の用量において半分、３分の１、４分の１など）である場合がある。１日１回の送達レジメンは、好都合であり、レジメンの順守の成功を促進し得る。１日１回より頻繁な送達レジメンは、あまり好都合ではない場合があるが、１日１回より頻繁な送達の利点がある場合がある。例えば、一部の治療薬、例えば、高価なモノクローナル抗体について、２用量で送達される治療薬の総量が、単回の１日１回用量で送達されるであろう治療薬の量よりも少ない場合があり、１日あたり２回の（または任意選択で、より多い）用量の送達レジメンがより低いコストに繋がる可能性がある。実施例４に例示されるように、トラフレベルが低くなりすぎて、有効性を失うことを最小にするために、１日１回の単回の高用量または１日２回の実質的により低い用量のいずれかを投与できる。これらの２つの用量の各々は、用量を１日２回投与するという不都合を補ってもあまる、かなり低い場合がある。したがって、１日１回対１日２回（３回など）の投薬を提供するステップは、例えば、抗体製造コスト、送達選択肢への到達性（例えば、自己投与、治療薬投与に対する医療専門家の利用可能性、治療薬投与のための医療設備の使用など）などに応じて、抗体の利便性と効率的な使用のバランスをとることができる。

【００５３】

[0063]特異的抗体およびそのＥＣ５０　さまざまな薬物薬剤は、本明細書で記載される霧化された送達方法および装置から恩恵を受けることができる。特に、これらの方法および装置は、上気道および下気道のうち少なくとも一方に影響を及ぼす呼吸器障害を処置するための薬物薬剤から恩恵を受けることができるが、通常は、上気道および下気道の両方に利益をもたらす（処置する）ことができる。一部の実施形態では、方法および装置は、上気道における症状（例えば、呼吸器感染症からの）を軽減するために、ならびに、通常、入院および他の重篤な有害なアウトカムとより関連している下気道を処置するために有用であり得る。これらの方法および装置は、粘膜結合剤および／または捕捉剤として構成されている薬物薬剤の送達において特に有効であり得る。例えば、本明細書で記載されるような方法および装置は、薬物薬剤が、各分枝に、粘液における組換え抗体の捕捉効力を増強する末端Ｎ－アセチルグルコサミンを有する、Ｍａｎα１－６（Ｍａｎα１－３）Ｍａｎβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１の二分岐コアグリカン構造を含むＧ０グリコシル化パターンを有するオリゴ糖を含む組換え抗体である場合に特に有用および／または有効であり得る。一部の例では、薬物薬剤は、ヒトまたはヒト化Ｆｃ領域を含む組換え抗体を含み、組換え抗体は、少なくとも２０％（例えば、２０％以上、２５％以上、３０％以上、３５％以上、４０％以上など）が、各分枝に、粘液における組換え抗体の捕捉効力を増強する末端Ｎ－アセチルグルコサミンを有する、Ｍａｎα１－６（Ｍａｎα１－３）Ｍａｎβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１の二分岐コアグリカン構造を含むＧ０グリコシル化パターンを有するオリゴ糖を含む抗体の集団を含む。

【００５４】

[0064]本明細書で記載される方法およびデバイスは、１つまたは複数の治療用抗体を投与することによって、呼吸障害を有する、またはそれを有するリスクにある対象を処置

するために使用できる。本明細書における方法およびデバイスと共に使用できる抗体の例として、ヒト表面抗原分類３９（ＣＤ３９）に特異的に結合可能な抗体またはその抗原結合断片を有し、ＵＳ２０２１０３８８１０５Ａ１に記載されるような抗表面抗原分類３９（ＣＤ３９）抗体が挙げられる。抗体またはその抗原結合断片は、蛍光励起セルソーティング（ＦＡＣＳ）アッセイによって測定されるような≧１０$^{-8}$Ｍの半数効果濃度（ＥＣ５０）でヒトＣＤ３９に特異的に結合可能である。ＣＤ３９は、患者および前臨床マウスモデルにおいてタバコの煙によって誘発される肺炎症の病態形成に関与している。

【００５５】

[0065]本明細書における方法およびデバイスと共に使用できる別の抗体として、ＵＳ２０２１０１７１６１２Ａ１（Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｉｎｃ．、Ｔａｒｒｙｔｏｗｎ、ＮＹ）において開示されたような抗インフルエンザＢ抗体がある。抗インフルエンザＢ抗体は、皮下に、もしくは静脈内のいずれかに投与された場合に、および／またはインフルエンザＢウイルスによる感染の前もしくは感染後に投与された場合に、動物（例えば、哺乳動物）においてインフルエンザＢウイルスからの保護の増大を与えるＩｇＧ１またはＩｇＧ４抗体である場合があり、頭痛、発熱、疼痛、鼻漏（鼻腔の鬱血）、悪寒、疲労、脱力感、咽頭痛、咳、息切れ、嘔吐、下痢、肺炎、気管支炎の症状および／または死亡を低減できる。抗インフルエンザＢ抗体は、インフルエンザＢ　ＨＡに結合し、約１０$^{-9}$Ｍ未満のＥＣ５０を有する。

【００５６】

[0066]本明細書における方法およびデバイスと共に使用できる別の抗体として、ＵＳ２０２００３９２２１０Ａ１（Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｉｎｃ．Ｔａｒｒｙｔｏｗｎ、ＮＹ）において開示されたような抗ＰＣＲＶ抗体がある。抗ＰＣＲＶ抗体は、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）のＶ－ｔｉｐタンパク質（ＰｃｒＶ）に結合し、緑膿菌において細菌３型分泌システム（Ｔ３ＳＳ）の活性を阻害または中和できる。抗体は、細菌から宿主細胞への毒素の移行を遮断するためにおよび／または宿主細胞の死亡を防止するために有用であると考えられる。抗ＰＣＲＶ抗体は、宿主細胞において孔媒介性膜透過性を遮断することによって機能し得る。抗ＰＣＲＶ抗体は、全長ＰｃｒＶに結合でき、約１０$^{-8}$Ｍ未満のＥＣ５０を有する。ＵＳ２０２００３９２２１０Ａ１に開示されるように、緑膿菌感染のより大きなリスクにある患者は、嚢胞性線維症を有する、糖尿病を有する、人工呼吸器下にある、手術を受けている、結核を有する、ＨＩＶを有する、免疫系が損なわれた、好中球減少症を有する、留置カテーテルを有する、身体外傷後、火傷を有する、集中治療室に入っている、寝たきりである、悪性腫瘍を有する、慢性閉塞性肺疾患を有する、長期医療施設に入っている、または静脈内薬物使用者である患者である可能性がある。

【００５７】

[0067]本明細書における方法およびデバイスと共に使用できる別の抗体として、ＵＳ１０９８１９９４Ｂ２に開示されたような抗ＰＤ１抗体（Ａｐｏｌｌｏｍｉｃｓ Ｉｎｃ．、Ｆｏｓｔｅｒ Ｃｉｔｙ、ＣＡ）がある。抗ＰＤ－１抗体は、抗ＰＤ－１抗体が、ＥＬＩＳＡまたはＦＡＣＳによって測定されるような約２００ｎｇ／ｍｌ以下または約１５０ｎｇ／ｍＬ以下または約１００ｎｇ／ｍＬ以下または約８０ｎｇ／ｍｌ以下または約６０ｎｇ／ｍＬ以下のＰＤ－１結合ＥＣ５０を有するヒト化抗体であり得る。提供される抗ＰＤ－１抗体およびその断片は、Ｔ細胞上のＰＤ－１に結合し、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１相互作用を撹乱し、その結果、Ｔ細胞活性化が増大する。ＵＳ１０９８１９９４Ｂ２には、ヒト化７Ａ４および１３Ｆ１抗体のＩｇＧ１およびＩｇＧ４バージョンが生成されたことが開示されている。抗ＰＤ－１抗体は、呼吸器疾患、例えば、カンジダ症、カンジダ血症、アスペルギルス症、連鎖球菌肺炎、連鎖球菌性皮膚および中咽頭状態、グラム陰性敗血症、結核、単核球症、インフルエンザ、呼吸器合胞体ウイルスによって引き起こされる呼吸器疾病、マラリア、住血吸虫症およびトリパノソーマ症を含む感染性疾患を処置するために有用であり得る。本明細書における方法およびデバイスと共に使用できる別の抗体として、バムラニビマブ／エテセビマブ（Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙによって作出された）がある

。Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙのモノクローナル抗体であるバムラニビマブ（ＬＹ－ＣｏＶ５５５、別名ＬＹ３８１９２５３としても知られる）は元々、ＣＯＶＩＤ－１９から回復した最初の米国の患者のうち１人の血液から導かれた。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質に対する組換え中和モノクローナル抗体である。Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙのエテセビマブ（ＬＹ－ＣｏＶ０１６、別名ＪＳ０１６、別名ＬＹ３８３２４７９）は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２表面スパイクタンパク質の受容体結合ドメインに対するモノクローナル抗体である。本明細書における方法およびデバイスと共に使用できる別の抗体として、ベブテロビマブ（Ｂｅｂｔｅｌｏｖｉｍａｂ）がある。モノクローナル抗体ベブテロビマブ（Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ、Ｉｎｄｉａｎａｐｏｌｉｓ、ＩＮ）は、軽度～中程度のＣＯＶＩＤ－１９の処置のために使用されている。ベブテロビマブは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質に結合する。ベブテロビマブは、少なくとも３０秒にわたって単回１７５ｍｇ静脈内注射として投与された。ベブテロビマブは、各々２１５個のアミノ酸から構成される２つの同一の軽鎖ポリペプチドおよび４４９個のアミノ酸から構成される２つの同一の重鎖ポリペプチドを有する、ヒト免疫グロブリンＧ－１（ＩｇＧ１バリアント）モノクローナル抗体である。チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）安定バルク培養物または細胞株によって産生され、１４４ｋＤａの分子量を有する。ベブテロビマブは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質に対する組換え中和ヒトＩｇＧ１λモノクローナル抗体（ｍＡｂ）であり、Ｆｃ領域では改変されていない。ベブテロビマブは、スパイクタンパク質に結合し、解離定数ＫＤ＝０．０４６～０．０７５ｎＭを有し、ヒトＡＣＥ２受容体へのスパイクタンパク質結合を遮断し、０．３９ｎＭ（０．０５６ｍｃｇ／ｍＬ）のＩＣ５０値を有すると報告された。本明細書における方法およびデバイスと共に使用できる別の抗体として、カシリビマブ／イムデビマブ（Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎによって作出された、商品名ＲＥＧＥＮ－ＣＯＶ）がある。ＲｅｇｅｎｅｒｏｎのＲＥＧＥＮ－ＣＯＶ（依然はＲＥＧＮ－ＣｏＶ２またはＲＥＧＥＮ－ＣｏＶ２としても知られている）は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質受容体結合ドメインの異なる領域に結合する２つの抗体である：カシリビマブ（ＲＥＧＮ１０９３３）およびイムデビマブ（ＲＥＧＮ１０９８７）。本明細書における方法およびデバイスと共に使用できる別の抗体として、レグダンビマブまたはＣＴ－Ｐ５９（Ｃｅｌｌｔｒｉｏｎ）がある。レグダンビマブは、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス２（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）のスパイクタンパク質の受容体結合ドメイン（ＲＢＤ）に対して標的化される組換えヒトモノクローナル抗体である。ＣＨＯ－Ｋ１細胞において発現された組換えモノクローナル抗体である。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤタンパク質に対するＣＴ－Ｐ５９の半数効果濃度（ＥＣ５０）が４．４ｎｇ／ｍｌであったことに示されるように、ＣＴ－Ｐ５９臨床バッチの、ＲＢＤへの用量依存性結合が見出された。

【００５８】

[0068]本明細書における方法およびデバイスと共に使用できる別の抗体として、ソトロビマブ（Ｖｉｒ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ／ＧＳＫによって作出された）がある。ソトロビマブ（以前は、ＶＩＲ－７８３１）は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルススパイクタンパク質の受容体結合ドメインの高度に保存されたエピトープに結合すると報告されている。本明細書における方法およびデバイスと共に使用できる他の抗体として、チキサゲビマブ（Ｔｉｘａｇｅｖｉｍａｂ）／シルガビマブ（ｃｉｌｇａｖｉｍａｂ）（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａによって作出された、ＡＺＤ７４４２、商品名Ｅｖｕｓｈｅｌｄ（商標））がある。Ｅｖｕｓｈｅｌｄ（商標）は、免疫不全の個体またはワクチン接種を行うことができない、またはワクチン接種後免疫応答を開始することができないものの中でＣＯＶＩＤ－１９に対する曝露前予防として緊急に認可された。ＡＺＤ７４４２は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質の受容体結合ドメインを標的とする２つのモノクローナル抗体、チキサゲビマブ（ＡＺＤ８８９５）およびシルガビマブ（ＡＺＤ１０６１）を含有する。

【００５９】

[0069]本明細書で記載される方法およびデバイスは、呼吸器障害の処置のために特に

有用であり得る。一部の実施形態では、本開示は、障害の少なくとも１つの症状の重症度、持続期間または発生の頻度を処置する（改善する、軽減するまたは低減する）、または障害をすべて防止する方法を提供する。本開示の方法が処置または防止できる症状は、頭痛、発熱、疼痛、鼻漏（鼻腔の鬱血）、悪寒、疲労、脱力感、咽頭痛、咳、息切れ、嘔吐、下痢、肺炎、気管支炎、炎症および死亡のうち１つまたは複数であり得る。炎症および他の症状は、急性である場合も、慢性である場合もある。障害の原因物質として、疾患、環境因子、遺伝的因子、疾病、感染、病原体、毒素およびまたは外傷のうち１つまたは複数を挙げることができる。病原体として、古細菌、真正細菌、真菌、原生生物および／またはウイルスを挙げることができる。一部の実施形態では、病原体は、呼吸器病原体であり、細菌（ヘモフィルス属（インフルエンザ菌、インフルエンザ菌（Ｂ型）など）、モラクセラ属（Ｍｏｒａｚｅｌｌａ）（モラクセラ・カタラーリス（Ｍｏｒａｚｅｌｌａ ｃａｔａｒｒｈａｌｉｓ））、シュードモナス属（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）（緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））、スタフィロコッカス属（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｓｓｕｓ）（黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｓｓｕｓ ａｕｒｅｕｓ））、（ストレプトコッカス属（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）（肺炎連鎖球菌（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）；化膿性連鎖球菌（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｙｏｇｅｎｅｓ））、真菌（例えば、アスペルギルス属（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｉｓ）、ブラストミセス属（Ｂｌａｓｔｏｍｙｃｅｓ）、カンジダ属（Ｃａｎｄｉｄａ）、クリプトコッカス属（Ｃｒｙｐｔｏｃｏｓｓｕｓ）、ヒストプラズマ属（Ｈｉｓｔｏｐｌａｓｍａ）、カビ、酵母、接合菌）またはウイルス（アデノウイルス、コロナウイルス、インフルエンザウイルス、メタニューモウイルス、中東呼吸器症候群コロナウイルス（ＭＥＲＳ－ＣｏＶ）、パラインフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ）、ライノウイルス、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のような）であり得る。本明細書における方法およびデバイスを使用して処置できる他の呼吸器障害として、喘息、鼻炎、肺線維症、嚢胞性線維症および慢性閉塞性肺疾患が挙げられる。

【００６０】

[0070]呼吸器障害の処置のために、１つの（または１つより多い）追加の治療薬を、本明細書で記載される抗体と組み合わせて適宜使用できる。追加の治療薬は、短時間作用型ベーターアゴニスト、例えば、カテコールアミンまたは非カテコールアミン剤であり得る。例として、アルブテロール（ＰｒｏＡｉｒ ＨＦＡ、Ｐｒｏｖｅｎｔｉｌ ＨＦＡ、Ｖｅｎｔｏｌｉｎ ＨＦＡ）、ビトルテロール、カルブテロール、クレンブテロール、エピネフリン（アスマネフリン（Ａｓｔｈｍａｎｅｆｒｉｎ）、プリマテンミスト（Ｐｒｉｍａｔｅｎｅ Ｍｉｓｔ））、レバルブテロール（ゾペネックス（Ｘｏｐｅｎｅｘ）ＨＦＡ）、メタプロテレノール（アルーペント（Ａｌｕｐｅｎｔ））、ピルブテロール（マックスエア（Ｍａｘａｉｒ））、プロカテノール、テルブタリン（ブレチン（Ｂｒｅｔｈｉｎｅ））または他の気管支拡張剤が挙げられるが、それだけには限らない。追加の治療薬は、抗コリン薬、例えば、イプラトロピウム（アトロベント）または他の粘液減少剤であり得る。追加の治療薬は、副腎皮質ステロイド、例えば、メチルプレドニゾロンおよびプレドニゾンまたは他の膨潤低減剤であり得る。呼吸器障害の処置のために、抗炎症薬を、本開示の抗体と組み合わせて適宜使用できる。抗炎症薬として、アセトアミノフェン、アスピリン、デキサメタゾン、ジフェンヒドラミン、メペリジン、メサラジン、アサコール、リン酸コデイン、ベノリラート（ｂｅｎｏｒｙｌａｔｅ）、フェンブフェン、ナプロシン（ｎａｐｒｏｓｙｎ）、ジクロフェナク、エトドラックおよびインドメタシンおよびイブプロフェンが挙げられるが、それだけには限らない。

【００６１】

[0071]図３における模式図によって示される例では、方法１００は、まず（任意選択で）背筋を伸ばして座ることによって吸入投与用量を投与するように、患者を指示するおよび／またはガイドすることを含み得る１０１。次いで、患者は、霧化された薬物薬剤を継続的に提供するようにネブライザーを稼働できる１０３。例えば、方法は、処置を開始

するためにネブライザー上のオン／オフボタンを押すように患者をガイドすることを含み得る（例えば、一部の例では、ボタンは、緑色に変わり、ネブライザーのマウスピースおよび／または裏側でミストが現れ始める）。次いで、方法は、唇の間にネブライザーのマウスピースを保持するように患者をガイドでき、歯および／または唇でマウスピースを保持することおよびマウスピースの周囲の唇を閉じることを含む１０５。

【００６２】

[0072]次いで、方法は、口を通る霧化された薬物薬剤の吸入において患者をコーチまたはガイドするために、第１のインジケーターを稼働（例えば、始動）させることを含み得る１０７。第１のインジケーターは、例えば、患者がより深く吸入して、口を通って霧化された薬剤を吸い込むようにガイドするために、患者が吸入する間オンのままである、光（ＬＥＤ（単数または複数））、音、メッセージ、カウントダウンなどであり得る。インジケーターは、カウント（例えば、カウントアップまたはダウン）であり得る。インジケーターは、コントローラーによる患者からのインプットの有無を含め、自動的に始動され得る。一部の例では、患者は、第１のインジケーターの開始（稼働）を手動で始動できる。あるいは、一部の例では、第１のインジケーターは、患者が口を通る吸入を開始したことを感知する（例えば、ネブライザーにおいて、および／または用量ガイド装置において）と始動され得る。第１のインジケーターは、例えば、４秒以上（例えば、４秒、４．５秒、５秒、６秒、７秒など）の吸入期間の間オンのままであり得る。吸入期間は、固定もしくは設定され得る（例えば、ユーザー、例えば、医師、看護師、薬剤師および／または患者によって）、または可変であり得る。一部の例では、吸入期間は、最小吸入期間（例えば、４秒、４．５秒、５秒などの）が到達されたことを示すが、継続吸入が推奨されることを示すように変化し得る。例えば、第１のインジケーターは、第１の音、色などを使用して４秒の最小吸入期間の間、稼働状態である場合があり、また、別の２～３秒間オンのままである場合があるが、第２の音、色などを使用する第１の任意選択の／継続インジケーターに変化し得る。例えば、ネブライザーおよび／または用量ガイド装置は、吸入が任意選択で継続し得ることを指示するために、赤色から黄色に、または一部の他の変化に変化し得る。

【００６３】

[0073]第１の指示（および／または第１の任意選択の／継続インジケーター）は、例えば、患者がネブライザーを介した吸入を終了したおよび／または呼気を始めた後に自動的にオフにすることができる。方法および装置は、吸入および／または呼気を感知することを含み得る。例えば、ネブライザーおよび／または用量ガイド装置は、吸入および／または呼気の開始／停止を検出または推定するための１つまたは複数のセンサーを含み得る。例えば、ネブライザーは、マウスピースで流れまたは圧力を検出するための１つまたは複数のセンサーを含み得る。流れセンサーを使用して、マウスピースを通る吸入の開始および／または停止を決定できる。これらの方法および装置のいずれも、第１のインジケーター、第２のインジケーターなどを始動することを含むこれらの方法を実施できるコントローラー（１つまたは複数のプロセッサを含む）を含み得る。コントローラーは、第１のおよび／または第２のインジケーターを始動するセンサーデータを分析できる。

【００６４】

[0074]一般に、本明細書で記載される方法は、各呼吸が遅く、長いように、その肺ができる限り満たされるまで（例えば、できる限り深く呼吸する）の呼吸で呼吸するように呼吸するように患者を指示またはガイドすることを含み得る。各体内の呼吸は、記載されたように少なくとも４秒以上持続しなければならない１０９。

【００６５】

[0075]迅速な（例えば、３秒以下）呼気のために患者をガイドする第２のインジケーターは、上記で記載されたように（例えば、吸入の停止で）または事前に設定されたおよび／または設定可能なタイマーに基づいて自動的に始動され得る。一般に、方法は、第１のインジケーターをオフにすることおよび／または呼気をガイドするために第２のインジケーターを稼働することを含み得る１１１。呼気相は迅速で、短時間であるように意図さ

れるので、第２のインジケーターは、３秒以下（例えば、２秒）の第２の（呼気）期間の後に、ユーザーに停止するように警告する「停止」インジケーターを含み得る。例えば、一部の場合には、第２のインジケーターは、呼気の開始から呼気相の最後までの第１の相（２～３秒）を含むことができ１１３、その後、第２のインジケーターは、例えば、体積、音、強度、色、継続性の変化など（例えば、閃光を発すること）によって、呼気が完了しなくてはならないことを強調するように変化し得る。次いで、第２のインジケーターは、オフにすることができる、またはそうでなければ停止する場合がある１１５。

【００６６】

[0076]したがって、吸入の間、患者は、鼻を通って息を吐き、約３秒以内（約２秒以内、約２～３秒以内など）に呼気を完了しようとするように指示および／またはガイドされ得る。本明細書で論じられたように、これによって、霧化された薬物薬剤（例えば、ミスト）を所望の分布で患者の肺から鼻の中へ向けることができ、ここで、捕捉され、この領域に処置を与えることができる。

【００６７】

[0077]長い吸入／迅速な呼気を完了した後、患者は、休息する、例えば、１つまたは複数の呼吸の間、ネブライザーを用いずに正常に呼吸する、または長い吸入／迅速な呼気の別のサイクルを実施するように指示され得る１１７。例えば、患者は、休息をとる必要がある、または咳または咳の衝動を有する場合がある。患者は、ネブライザーを停止するためにオン／オフボタンを押す場合がある。処置は、マウスピースを通る吸い込み、鼻を通って吐き出すこと（図６中の反復ステップ１０７～１１７）を開始するためにネブライザーおよび／または用量ガイド装置上のオン／オフボタンをもう一度押すことによって継続することができる。患者は、必要なだけの休息をとることができる。

【００６８】

[0078]処置は、所望の（例えば、事前設定された、ユーザーによって設定されたなど）用量が送達されるまで継続することができる。一部の例では、ネブライザーおよび／または用量ガイド装置が、完全な処置用量が送達されたことを示すまで、長い吸入／迅速な呼気の複数サイクルを含む処置を継続することができる。例えば、処置は、ネブライザーが警告（例えば、ビープ音および／または光のフラッシュ）を発し、処置が完了したことを示すまで継続することができる。デバイスは、自動的にオフにすることができる。本明細書で記載される方法（ユーザーインターフェースを含む）のいずれも、ソフトウェア、ハードウェアまたはファームウェアとして実装でき、プロセッサによって実行可能な命令のセットを記憶する非一時的なコンピュータ可読記憶媒体（例えば、コンピュータ、タブレット、スマートフォンなど）として記載される場合があり、これは、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、それだけには限らないが、表示すること、ユーザーと情報交換すること、分析すること、パラメータ（タイミング、頻度、強度などを含む）を改変すること、決定すること、警告することなどを含むステップのいずれかを実施するように制御させる。

【００６９】

[0079]上記で記載されたように、装置は、本明細書で記載される方法のいずれも実施するように構成され得る。例えば、装置は、用量ガイド装置と一体化された（またはそれを形成する）ネブライザーとして構成され得る。ネブライザーは、第１のインジケーター、例えば、音（例えば、ビープ音など）または１つもしくは複数のＬＥＤ（例えば、ＬＥＤのカウントダウン）の照射ならびに第２のインジケーター、例えば、第２の音もしくは異なる色もしくはＬＥＤのセットの照射などを発するように構成され得る。上記で記載されたように、ネブライザーは、吸入および／または呼気の開始を検出および始動させるための１つまたは複数のセンサーを含み、デバイスはカウントダウンし、吸入および呼気において本明細書で記載されるユーザーをガイドすることを可能にする。

【００７０】

[0080]一部の例では、ネブライザーと共に別個の用量ガイド装置を使用できる。例えば、用量ガイド装置は、ソフトウェアであり得る。一部の例では、ソフトウェアは、ウェ

アラブルまたはハンドヘルドコンピュータデバイス、例えば、スマートフォンのプロセッサで実行され得る。

【００７１】

[0081]これらの方法および装置は、いずれの種類のネブライザーとも共に使用できる。例えば、これらの装置は、圧縮ガスを使用して、エアロゾルを作製するジェットネブライザー、高周波振動によってエアロゾルを形成する超音波ネブライザーおよび／または液体が極めて微細なメッシュを通って通過して、エアロゾルを形成するメッシュネブライザーと共に使用できる。特に、これらの方法は、オンにすると粒子を連続的に形成する連続ネブライザーと共に使用できる。あるいは、これらの方法は、オンデマンドネブライザーと共に使用できる。

【００７２】

[0082]一般に、本明細書で記載される方法および装置は、指定のまたは事前に決定されたサイズまたはサイズ分布のエアロゾル粒子に適応できる。例えば、薬物薬剤（ＭＭＡＤ）の粒子は約０．１～約２００ミクロン（例えば、約１～１０ミクロンの間、約２～７ミクロンの間、約２～２０ミクロンの間、約１０～４０ミクロンの間、約２０～６０ミクロンの間、約３０～７０ミクロンの間、約４０～８０ミクロンの間、約５０～９０ミクロンの間、約６０～１００ミクロンの間、約７０～１１０ミクロンの間、約８０～１２０ミクロンの間、約９０～１３０ミクロンの間、約１００～１５０ミクロンの間、約１２５～２００ミクロンの間など）の範囲中にあり得る。例えば、薬剤を含有する粒子は、約２～７ミクロンの範囲中の粒子または液滴のサイズを有し得る。一部の例では、本明細書で記載される方法は、より小さいおよびより大きい粒子サイズを含む２つの粒子サイズの分布で使用され得る。

【００７３】

[0083]それだけには限らないが、粘膜捕捉薬物薬剤および／または免疫療法薬である薬物薬剤を含む任意の適当な薬物薬剤が、使用され得る。一般に、これらの薬物薬剤は、呼吸によって伝染される障害／疾患を含む呼吸障害／疾患を処置するための薬物薬剤であり得る。

【００７４】

[0084]特に、本明細書で記載される薬物薬剤は、例えば、ＵＳ１０，８２９，５４３、ＵＳ１０，１００，１０２、ＵＳ１０，７９３，６２３、米国特許出願第１６／９８２，６８２号（「ＣＯＭＰＯＳＩＴＩＯＮＳ ＡＮＤ ＭＥＴＨＯＤＳ ＦＯＲ ＩＮＨＩＢＩＴＩＮＧ ＰＡＴＨＯＧＥＮ ＩＮＦＥＣＴＩＯＮ」と題され、２０１９年３月２０日に出願された）、米国特許出願第１７／０６３，１２２号（「ＯＰＴＩＭＩＺＥＤ ＣＲＯＳＳＬＩＮＫＥＲＳ ＦＯＲ ＴＲＡＰＰＩＮＧ Ａ ＴＡＲＧＥＴ ＯＮ Ａ ＳＵＢＳＴＲＡＴＥ」と題され、２０２０年１０月５日に出願された）、および米国特許出願第１７／２７８，２１７号（「ＳＹＮＴＨＥＴＩＣ ＢＩＮＤＩＮＧ ＡＧＥＮＴＳ ＦＯＲ ＬＩＭＩＴＩＮＧ ＰＥＲＭＥＡＴＩＯＮ ＴＨＲＯＵＧＨ ＭＵＣＵＳ」と題され、２０１９年９月２３日に出願された）の各々において記載されたように粘液内で捕捉される薬物薬剤を含む場合があり、それらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【００７５】

[0085]例えば、本明細書で記載される方法は、それだけには限らないが、粘液における捕捉を増強する１つまたは複数のグリコシル化パターンを含むタンパク質（例えば、抗体）を含む、増強された粘液における捕捉効力を有するように構成されている薬物薬剤の用量を送達するために特に有用であり得る。一部の例では、薬物薬剤は、各分岐に、粘液における組換え抗体の捕捉効力を増強する末端Ｎ－アセチルグルコサミンを有する、Ｍａｎα１－６（Ｍａｎα１－３）Ｍａｎβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１の二分岐コアグリカン構造を含むＧ０グリコシル化パターンを有するオリゴ糖を含む組換え抗体であり得る。例えば、薬物薬剤は、組換え抗体が、少なくとも４０％が、各分岐に、粘液における組換え抗体の捕捉効力を増強する末端Ｎ－アセチルグルコサミンを有する、

Ｍａｎα１－６（Ｍａｎα１－３）Ｍａｎβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ１の二分岐コアグリカン構造を含むＧ０グリコシル化パターンを有するオリゴ糖を含む抗体の集団を含む、ヒトまたはヒト化Ｆｃ領域を含む組換え抗体であり得る。

【００７６】

[0086]本明細書に記載される、または参照される技術および手順は、例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋら、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ ３ｄ ｅｄｉｔｉｏｎ（２００１）Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ、Ｎ．Ｙ．；Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ｆ．Ｍ．Ａｕｓｕｂｅｌら（編）、（２００３））；ｔｈｅ ｓｅｒｉｅｓ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．）：ＰＣＲ ２：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ（Ｍ．Ｊ．ＭａｃＰｈｅｒｓｏｎ、Ｂ．Ｄ．Ｈａｍｅｓ ａｎｄ Ｇ．Ｒ．Ｔａｙｌｏｒ（編）（１９９５））、Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ（編）（１９８８）Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ、Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，ａｎｄ Ａｎｉｍａｌ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅ（Ｒ．Ｉ．Ｆｒｅｓｈｎｅｙ（編）（１９８７））；Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（Ｍ．Ｊ．Ｇａｉｔら（編）１９８４）；Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ、Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ；Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｎｏｔｅｂｏｏｋ（Ｊ．Ｅ．Ｃｅｌｌｉｓ（編）１９９８）Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ；Ａｎｉｍａｌ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅ（Ｒ．Ｉ．Ｆｒｅｓｈｎｅｙ）（編）、１９８７）；Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ（Ｊ．Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎら（編）、１９９１）；Ｓｈｏｒｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ、１９９９）；Ｉｍｍｕｎｏｂｉｏｌｏｇｙ（Ｃ．Ａ．Ｊａｎｅｗａｙ ａｎｄ Ｐ．Ｔｒａｖｅｒｓ，１９９７）；Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ（Ｐ．Ｆｉｎｃｈ、１９９７）；Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ（Ｄ．Ｃａｔｔｙ（編）、ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ、１９８８－１９８９）；Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ（Ｐ．Ｓｈｅｐｈｅｒｄ ａｎｄ Ｃ．Ｄｅａｎ（編）、Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ、２０００）；Ｕｓｉｎｇ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（Ｅ．Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｄ．Ｌａｎｅ（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、１９９９）；Ｔｈｅ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ（Ｍ．Ｚａｎｅｔｔｉ ａｎｄ Ｊ．Ｄ．Ｃａｐｒａ（編）、Ｈａｒｗｏｏｄ Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ、１９９５）に記載される方法論を使用して利用できる。定常領域および可変領域においてアミノ酸配列を同定するための方法および技術は、当技術分野で周知であり、本明細書で開示される特定のＨＣＶＲおよび／またはＬＣＶＲアミノ酸配列内でＣＤＲを同定するために使用できる。ＣＤＲの境界を同定するために使用できる例示的慣習として、例えば、Ｋａｂａｔ定義、Ｃｈｏｔｈｉａ定義およびＡｂＭ定義が挙げられる。一般的に、Ｋａｂａｔ定義は、配列可変性に基づいており、Ｃｈｏｔｈｉａ定義は、構造上のループ領域の位置に基づいており、ＡｂＭ定義は、ＫａｂａｔとＣｈｏｔｈｉａアプローチの間の妥協である。例えば、Ｋａｂａｔ、「Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ、」Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ、Ｂｅｔｈｅｓｄａ、Ｍｄ、（１９９１）；Ａｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２７３：９２７～９４８（１９９７）；およびＭａｒｔｉｎら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８６：９２６８～９２７２（１９８９）を参照されたい。公開データベースもまた、抗体内のＣＤＲ配列を同定するために入手可能である。例えば、抗原性断片、リーダー配列、タンパク質フォールディング、機能的ドメイン、グリコシル化部位および配列アラインメントを決定するためのソフトウェアパッケージおよびデータベースは、入手可能である（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ，Ｖｅｃｔｏｒ ＮＴＩ（登録商標）スイート（Ｉｎｆｏｒｍａｘ、Ｉｎ

ｃ、Ｂｅｔｈｅｓｄａ、Ｍｄ．）；ＧＣＧ Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎパッケージ（Ａｃｃｅｌｒｙｓ、Ｉｎｃ．，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ、Ｃａｌｉｆ．）；ＤｅＣｙｐｈｅｒ（登録商標）（ＴｉｍｅＬｏｇｉｃ Ｃｏｒｐ．，Ｃｒｙｓｔａｌ Ｂａｙ、Ｎｅｖ．）； Ｍｅｎｎｅら（２０００）Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ １６：７４１～７４２；Ｍｅｎｎｅら（２０００）Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ Ｎｏｔｅ １６：７４１～７４２；Ｗｒｅｎら（２００２） Ｃｏｍｐｕｔ．Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｐｒｏｇｒａｍｓ Ｂｉｏｍｅｄ、６８：１７７～１８１；ｖｏｎ Ｈｅｉｊｎｅ（１９８３）Ｅｕｒ．Ｊ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．１３３：１７－２１；ｖｏｎ Ｈｅｉｊｎｅ（１９８６）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１４：４６８３～４６９０）を参照されたい。

【実施例】

【００７７】

[0087]同一の一般的なＦｃ領域（例えば、配列番号１）と共に、異なる可変領域を有する種々のｍＡｂを使用し、驚くべきことに、肺内のこのようなタンパク質は、迅速に除去されるであろう（数分以内でない場合には数時間以内）という広く保持されている信念にも関わらず、代わりに、本明細書で記載されるような単一療法の際に、安全で合理的な量で吸入された場合に、このようなｍＡｂタンパク質、特に、粘液捕捉を増大するためにグリコシル化されているものは、治療上認識できるレベルで数日間持続したことを示した。

【００７８】

[0088]本明細書で記載される結果は、病原体に対するｍＡｂに制限されない。例えば、抗炎症性であるｍＡｂと、同一のＦｃ領域が使用され得るので、通常、本明細書で記載されるような同一のクリアランスプロファイルを示す。入院患者を処置するために抗病原体および抗炎症性ｍＡｂを一緒に投与でき、抗炎症性ｍＡｂが単独で使用される適応症のために本明細書で記載される方法および組成物を使用できる。

【００７９】

[0089]以下の実施例において示されるように、本明細書で記載される結果は特に驚くべきものであり、例えば、Ｇ０グリコシル化について濃縮することによる「粘液捕捉性」Ｆｃドメインを有するｍＡｂを有することからの粘液接着の増大は、粘膜によるいっそう速いクリアランスにつながると長く考えられてきたことを考慮すると、驚くべきことに、本明細書で記載される方法および組成物は、ＵＲＴおよびＬＲＴの両方において２４時間後に有意義な濃度を持続するために十分に長く留まる可能性がある。

【００８０】

実施例１

ヒトＩｇＧ Ｇ１ Ｆｃ領域

[0090]配列番号１と相同であるＦｃ領域を有する、ヒトＩｇＧ Ｇ１ Ｆｃ領域（ＩＮ－００６、レグダンビマブの再処方）を、オーストラリアで実施された研究の一部として調べた。研究薬を調製する薬局スタッフを除いて、研究スタッフおよび参加者は、処置割り当てについて知らされなかった。一次アウトカムは安全および忍容性であった。探索性アウトカムは、鼻腔液および血清におけるＩＮ－００６の薬物動態評価とした。

【００８１】

[0091]２３人の参加者が登録され、２つの単回用量および１つの複数回用量コホート全体に無作為化された。重篤有害事象（ＳＡＥ）はなかった。すべての登録された参加者が、治療中断または中止を起こすことなく研究を完了した。すべての処置によって出現した有害事象は、一時的であり、重症度において軽度～中程度に類別され、用量依存性ではなかった。吸入投与は、良好な忍容性を示し、高用量群について平均６分で完了した。複数回用量コホートにおけるＩＮ－００６の平均鼻腔液濃度は、投薬の３０分後で９２１μｇ／ｍＬ、２２時間で５．４μｇ／ｍＬであった。複数回用量コホートにおける平均血清レベルは、最終用量の３日後に０．５５μｇ／ｍＬのピークに達した。

【００８２】

[0092]ＩＮ－００６は、良好な忍容性を示し、その阻害濃度を桁違いに上回る気道に

おける濃度を達成した。これらのデータは、ＩＮ－００６のさらなる臨床開発を支持する。

[0093]ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２は、急性呼吸器感染症（ＡＲＩ）を引き起こす多数のウイルスと同様に、ほぼ例外なく気道上皮の頂端（内腔）側を介して細胞に感染し、主に頂端表面を介して感染細胞から出芽する。感染は上気道（ＵＲＴ）から下気道（ＬＲＴ）に、および深部肺に広がるので、後代ウイルスは、未感染上皮細胞に到達するには気道粘液を通って移動しなくてはならない。したがって、中和モノクローナル抗体（ｍＡｂ）は、ウイルスを効果的に中和し、感染を停止するために十分な量で気道内腔に到達しなくてはならない。

【００８３】

[0094]ｍＡｂは、血液から気道中に極めて不十分に、ゆっくりと分布し、静脈内（ＩＶ）または筋肉内（ＩＭ）投与後の血清におけるものよりも桁違いに低い気道中の濃度を有する。これらの制限にもかかわらず、今日までの臨床経験によって、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２を中和するｍＡｂは、感染の過程において早期にＩＶによって投与された場合に重症ＣＯＶＩＤのハイリスクにある感染個体の処置において有効であり得ると示されている。それにもかかわらず、それを行うためには高用量のｍＡｂが一般に必要とされ、利用可能な薬物供給を低減させる。肺への分布の遅れはまた、重症ＣＯＶＩＤを防止するための処置ウィンドウを制限する。

【００８４】

[0095]吸入投与は、タンパク質治療薬（例えば、プルモザイム）を肺に直接送達するために使用されており、数分以内の投薬を可能にする。重要なことに、直接吸入送達は、ＩＶまたはＩＭ投与によって達成できるものよりも、肺において薬物のかなり高い濃度を達成でき、数分以内にそれを行う。気道に沿った堆積のパターンは、エアロゾル液滴サイズによって大部分は決定されるので、ＵＲＴ中の鼻腔の鼻甲介からＬＲＴ中の誘導気道を通って、深部肺まで、気道全体にわたって薬物を送達するために広いエアロゾルサイズ分布を生成するネブライザーを使用することが可能である。したがって、霧化された送達は、気道流体におけるｍＡｂの高い阻害濃度を達成するための最も早い方法である可能性が高い。吸入投与はまた、好都合な家での自己投薬を可能にし、患者に対する、および全身送達と関連する医療インフラに対する負担を低減する。

【００８５】

[0096]ＩＮ－００６は、ＣＯＶＩＤ－１９の吸入処置として、霧化された送達のために特別に本明細書で記載されたように構成されたレグダンビマブの再処方である。レグダンビマブ、ＳＡＲＳ－ＣＯＶ－２スパイクタンパク質受容体結合ドメイン（ＲＢＤ）に対するＩＶ投与されるヒトＩｇＧ１　ｍＡｂは、補足的酸素を必要としない、重症ＣＯＶＩＤ－１９に増悪するリスクが増大していないＣＯＶＩＤ－１９を有する成人のために欧州連合において承認されている。

【００８６】

[0097]オーストラリア、メルボルンにおける第１相ユニットにおいて、二重盲検プラセボ対照ファースト・イン・ヒューマン漸増用量薬物動態および安全性研究が実施された。研究は、医薬品規制調和国際会議（Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　Ｃｏｕｎｃｉｌ　ｆｏｒ　Ｈａｒｍｏｎｉｓａｔｉｏｎ）の医薬品の臨床試験の実施の基準（Ｇｏｏｄ　Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ）のガイドラインに従い、現地の規制要件を遵守して実施され、Ｔｈｅ　Ａｌｆｒｅｄ　Ｈｏｓｐｉｔａｌ　Ｏｆｆｉｃｅ　ｏｆ　Ｅｔｈｉｃｓ　ａｎｄ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｇｏｖｅｒｎａｎｃｅ、オーストラリア、ビクトリア州、メルボルンによって承認された。インフォームドコンセントは、すべての研究関連手順の前に入手した。適格参加者が３つのコホートに順次登録された：単回低用量コホート（３０ｍｇ）、単回高用量コホート（９０ｍｇ）および複数回高用量コホート（７回の１日９０ｍｇ用量）。各単回用量コホートについて、センチネルペア（１人の活性レシピエントおよび１人のプラセボレシピエントを有する）に最初に投薬し、続いて、コホートの残りの投薬の前に２日の安全性モニタリング期間とした。後続のコホートへの移行は、先行コホ

ートの投薬の７日後の安全性パラメータの再検討後に行った。図３は、研究構造および薬物動態評価の時間の図を示す。

【００８７】

[0098]適格性基準は、参加者が成人１８～５５歳の年齢であり、病歴、身体検査、臨床化学および血液学的評価、心電図、１秒における強制呼気量（FEV_1）≧９０％予測値ならびにＨＢｓＡｇ、ＨＣＶおよびＨＩＶ抗体についての陰性血清学によって判断されるような良好な健康にあり、１８～３２ｋｇ／m^2の肥満度指数を有することを必要とした。参加者は、非喫煙者または軽度喫煙者であることを必要とされた。FEV_1閾値は、最初の７人の参加者の登録後に、≧８０％予測値に変更された。参加者は、症候性ウイルス感染と知られているものもしくは疑われるものまたは投薬開始の１４日以内の肺感染症もしくは肺の炎症状態の徴候、気道応答性亢進、血管性浮腫、アナフィラキシーの病歴または陽性アルコール飲酒検査および／または薬物乱用についての尿薬物スクリーニングについて除外された。第１の単回用量コホートを含む７人の参加者の補充の際、ＣＯＶＩＤ－１９ワクチンを受けている参加者は除外された。しかし、局所ワクチン利用可能性および取り込みの迅速な増大のために、最初の投薬の２週間以内にワクチン接種を受けたものまたは投薬の完了後２週間以内にワクチン接種を受ける予定を有するもののみを除外するようにこの基準は改変された。

【００８８】

[0099]治験の一次エンドポイントは、ＩＮ－００６の安全性および忍容性とした。これは、処置によって出現した有害事象、投与前および投与後のバイタルサイン、ＥＣＧ、FEV_1、SpO_2、血液学的および化学的安全性血液検査および身体検査をモニタリングすることによって評価された。フォローアップは、２８日間継続し、図３に示された日に評価した。探索性アウトカムは、投与前および投与後の間隔での鼻腔液および血清における薬物レベルとした。無作為化スケジュールは、この研究のモニタリングおよびデータ管理の責任を有さない統計チームメンバーによって検証されたソフトウェア（ＳＡＳ）を使用して、各センチネルペアについて、１人の活性および１人の生理食塩水プラセボ割り当てを含み、各コホートの活性対プラセボ割り当ての全体的な比率について３：１である条件で準備した。無作為化コードは、非盲検薬局スタッフによって保持され、このスタッフが、臨床スタッフによるネブライザーへの充填のために同一の外観を有するマッチングシリンジ中に用量を準備した。

【００８９】

[0100]ＩＮ－００６は、優良医薬品製造基準（Ｇｏｏｄ Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｉｎｇ Ｐｒａｃｔｉｃｅｓ）（ＧＭＰ）の下で製造され、製造業者からガラスバイアル中の液体製剤として供給された。ＩＮ－００６は、ＩｎｎｏＳｐｉｒｅ Ｇｏ振動メッシュネブライザー（Ｋｏｎｉｎｋｌｉｊｋｅ Ｐｈｉｌｉｐｓ Ｎ．Ｖ．）中に充填されるようにシリンジ中で提供された。プラセボ参加者は、ＩＮ－００６の代わりに生理食塩水を含有する同一シリンジを受け取った。参加者は、ネブライザーマウスピースを通してゆっくりと呼吸し、その鼻を通って吐き出すように指示された。中鼻甲介深度（４～５ｃｍ）でフロックスワブ（Ｃｏｐａｎｓカタログ番号５６３８０ＣＳ０１）を１０～１５秒間回転させることによって鼻腔液を入手した。その後の試料採取の時点の間、試料採取を右と左の鼻孔の間で交互に行った。各個々のスワブによって採取された鼻腔液試料の量を、前重量および後重量を比較することによって決定した。これは、抽出のためのバッファー中でインキュベートされ、すすがれ、オーブン乾燥される前および後で、試料含有スワブおよび試料チューブを秤量することによって達成された。鼻腔液および血清の試料採取時間は、図３に示されている。吸入投与の前、完了後１５分および３０分でバイタルサインおよびFEV_1を測定した。ＩＮ－００６濃度をヒト血清および鼻腔液において測定した。試料サイズは、ヒト研究における第１相のための慣習に従って選択した。正式な試料サイズおよび検出力の算出は実施しなかった。連続変数は、欠損のない観察数、平均、ＳＤ、中央値、最小および最大値を含む記述統計を使用してまとめた。カテゴリー変数は、頻度カウントおよびパーセンテージを用いてまとめた。異なるコホートのプラセボレシピエント

をプールした。安全性解析には、研究薬物の任意の用量を受け取ったすべての無作為化された参加者を含めた。薬物動態集団には、ＩＮ－００６の任意の用量を受け取ったすべての参加者を含めた。推測統計学的検定は行わなかった。ＩＮ－００６の血清ＰＫパラメータは、Ｐｈｏｅｎｉｘ　ＷｉｎＮｏｎｌｉｎバージョン８．３を使用して決定した。

【００９０】

[0101]スクリーニングされた１０２人の成人から２３人の参加者を、３つのコホートのうち１つに順次割り当てた。第１の参加者を２０２１年９月２２日に無作為化し、最後の参加者の訪問は、２０２１年１２月２９日であった。これらの参加者のうち、１７人をＩＮ－００６を受け取るように無作為に割り当て、６人をプラセボを受け取るように無作為に割り当てた。２３人すべての参加者が、意図されたようにその割り当てられた処置を受け取り、２９研究日に最後の研究訪問を完了した。２０２１年１２月２９日に研究を完了した。参加者の流れが図３で図にされ、参加者の人口統計が表１（図１）に列挙されている。

【００９１】

[0102]処置によって出現した有害事象（ＴＥＡＥ）が表２（図２）に列挙されている。ＩＮ－００６の吸入投与は、良好に忍容性を示し、９０ｍｇ用量について平均で６分で完了した（４～９分の範囲）。単回漸増用量コホートに含まれていた１５人の参加者のうち８人（５３．３％）が、少なくとも１つのＴＥＡＥを経験した（６人がＩＮ－００６を受け取っており、２人がプラセボを受け取っている）。最も頻繁に報告されたＴＥＡＥは、頭痛（４／１５；２６．７％）および中咽頭痛（２／１５；１３．３％）であった。１つを除くすべてのＴＥＡＥが軽度であった。ＩＮ－００６低用量（３０ｍｇ）を受け取っている１人の参加者は、中程度の事象（２９日目のトランスアミナーゼの増大）を経験し、これは治験責任医師によって研究薬物と関連しないと考えられた。３人（３／１５；２０．０％）の参加者は、治験責任医師によって研究薬物と関連すると考えられた少なくとも１つのＴＥＡＥを経験した。これらの事象には、頭痛、咳および中咽頭痛が含まれていた。３つの関連ＴＥＡＥのすべてが、軽度で解決した。用量関連効果の証拠はなかった。

【００９２】

[0103]複数回用量コホートでは、プラセボを受け取っている参加者においてＴＥＡＥは報告されなかった。ＩＮ－００６を受け取っている６人の参加者の中で、４人（６６．７％）の参加者が、少なくとも１つのＴＥＡＥを経験した。最も頻繁に報告されたＴＥＡＥは、めまい（２／６；３３．３％）であった。１つを除くすべてのＴＥＡＥが軽度であった。ＩＮ－００６を受け取っている１人の単回参加者が中程度の事象（極度の疼痛）を経験した。事象は、治験責任医師によって研究薬物と関連する可能性が低いと考えられた。２人（３３．３％）の参加者が、治験責任医師によって研究薬物と関連すると考えられる少なくとも１つのＴＥＡＥを経験した。これらの薬物関連ＴＥＡＥは、めまいおよびFEV_1の低下であり、後者は、吸入投与の１５分後に気づかれ、症状または異常なバイタルサインを伴わず、１５分以内に解決し、その後の用量で再発しなかった。両事象は、軽度であった。

【００９３】

[0104]単回用量または複数回用量コホートのいずれにおいても重症ＴＥＡＥ、ＳＡＥまたは中止に繋がるＴＥＡＥは報告されなかった。予期しない安全性シグナルはなかった。

[0105]単回用量コホートについて、投薬の３時間後に測定されたそれぞれ３０ｍｇおよび９０ｍｇ用量の平均鼻腔濃度は、２６１μｇ／ｇおよび７１０μｇ／ｇであった；これらの値は、投与された用量の３倍の増大と一致する。複数回用量コホートでは、反復された投薬によって、より多い時点にわたってより多い鼻腔濃度測定の追加の機会が提供された。１、２および３日目に投薬の３０分後に測定された鼻腔濃度は、平均７７３μｇ／ｇであり、これは投薬の３時間後に測定された濃度（４０５μｇ／ｇ）よりもより高い。これは、投薬の直後にピーク曝露が生じ、鼻腔濃度は、投与後３時間までに認識できるほどに低減したことを示す。投薬の２２時間後に測定されたＩＮ－００６の濃度は、投薬の

直後の濃度の＜２％であったので、最小鼻腔内蓄積しかなかった（図４Ａ～４Ｃ）。投与後３０分と２２時間の間の鼻腔濃度の相違は、間隔が約６～７の半減期に及んでいたことを示唆し、投与後３０分と３時間の間の相違はおよそ半分であった。両方ともおよそ３～４時間の鼻腔内半減期と一致し、サッカリン通過時間試験から得た約５～１５分の粘液線毛クリアランス通過時間推定値の時間尺度よりも著しく長い。

【００９４】

[0106]図５Ａ～５Ｂに示されるように、ＩＮ－００６の血清濃度は、９０ｍｇ用量で吸入投与後１２時間までには検出可能となり、単回用量（コホート１および２）後１２０時間まで、または複数の用量を受け取ったもの（コホート３）では第１の用量後２１６時間まで上がり続けた。血清中でのＩＮ－００６の消失半減期は、３０ｍｇ単回用量、９０ｍｇ単回用量、および７回の１日９０ｍｇ用量のコホートにおいて、静脈内投与後血清からのレグダンビマブの以前に推定された消失半減期（２８８時間）と同等である約２５３、２９２および４０２時間であると推定された。ＩＮ－００６の血清濃度は、鼻腔液中のものよりも著しく低かったが（鼻腔液中の９９０μｇ／ｍＬと比較して、０．５２μｇ／ｍＬの血清C_{max}）、それらは依然としてＩＮ－００６のIC_{50}（約０．０１μｇ／ｍＬ）よりも著しく高かった。

【００９５】

[0107]長年の定説では、ｍＡｂを安定に霧化することは非常に困難である（例えば、Ｒｅｓｐａｕｄ，Ｒら、Ｎｅｂｕｌｉｚａｔｉｏｎ ａｓ ａ ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｍｅｔｈｏｄ ｆｏｒ ｍＡｂｓ ｉｎ ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ ｄｉｓｅａｓｅｓ．Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖ，２０１５．１２（６）：１０２７～３９頁；Ｍａｙｏｒ，Ａら、Ｉｎｈａｌｅｄ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎｓ ｒｅｑｕｉｒｅ ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｔｏ ｏｖｅｒｃｏｍｅ ｉｎｓｔａｂｉｌｉｔｙ ｄｕｅ ｔｏ ｎｅｂｕｌｉｚａｔｉｏｎ．Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖ Ｔｒａｎｓｌ Ｒｅｓ，２０２１．１１（４）：１６２５～１６３３頁；Ｂｏｄｉｅｒ－Ｍｏｎｔａｇｕｔｅｌｌｉ，Ｅら、Ｐｒｏｔｅｉｎ ｓｔａｂｉｌｉｔｙ ｄｕｒｉｎｇ ｎｅｂｕｌｉｚａｔｉｏｎ：Ｍｉｎｄ ｔｈｅ ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ ｓｔｅｐ！ Ｅｕｒ Ｊ Ｐｈａｒｍ Ｂｉｏｐｈａｒｍ、２０２０．１５２：２３～３４頁；およびＢｏｄｉｅｒ－Ｍｏｎｔａｇｕｔｅｌｌｉ，Ｅら、Ｄｅｓｉｇｎｉｎｇ ｉｎｈａｌｅｄ ｐｒｏｔｅｉｎ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ ｆｏｒ ｔｏｐｉｃａｌ ｌｕｎｇ ｄｅｌｉｖｅｒｙ：ｗｈａｔ ａｒｅ ｔｈｅ ｎｅｘｔ ｓｔｅｐｓ？ Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖ、２０１８．１５（８）：７２９～７３６頁を参照されたい）、また生物学的薬物は、全身性の吸収、物理的粘液線毛クリアランスまたは肺胞マクロファージによる分解のいずれかによって気道から迅速に排除され、これによって治療濃度を持続することが困難になるであろうとされてきた。例えば、Ｌｏｉｒａ－Ｐａｓｔｏｒｉｚａ，Ｃ．，Ｊ．Ｔｏｄｏｒｏｆｆ，ａｎｄ Ｒ．Ｖａｎｂｅｖｅｒ、Ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｓｔｒａｔｅｇｉｅｓ ｆｏｒ ｓｕｓｔａｉｎｅｄ ｄｒｕｇ ｒｅｌｅａｓｅ ｉｎ ｔｈｅ ｌｕｎｇｓ．Ａｄｖ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖ Ｒｅｖ、２０１４．７５：８１～９１頁およびＳｕｒｉ，Ｒ、Ｔｈｅ ｕｓｅ ｏｆ ｈｕｍａｎ ｄｅｏｘｙｒｉｂｏｎｕｃｌｅａｓｅ（ｒｈＤＮａｓｅ）ｉｎ ｔｈｅ ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ ｏｆ ｃｙｓｔｉｃ ｆｉｂｒｏｓｉｓ．ＢｉｏＤｒｕｇｓ、２００５．１９（３）：１３５～４４頁を参照されたい。

【００９６】

[0108]驚くべきことに、本明細書で記載されるように、ＩＮ－００６、霧化された送達のためのレグダンビマブの再処方は、健康な成人において安全であり、良好な忍容性を示し、最小の副作用しかなく、鼻腔および血清試料から高濃度の薬物が回収され、治療濃度を持続できた。これは、幾分かは、投与技術と組み合わせた、本明細書で記載されるような治療用抗体のグリコシル化によるものである可能性がある。処置は、すべての参加者によって容易に自己投与され、数分以内に完了された。心強いことに、鼻腔分泌物中で測定されたＩＮ－００６の濃度は、投薬の２２～２４時間後でさえ、そのIC_{50}を十分に

上回っていた。７回の１日９０ｍｇの用量を受け取った複数回用量コホートでは、最初の用量の３０分後に９２０μｇ／ｍＬの平均鼻腔液ＩＮ－００６濃度が観察され、２２時間後、第２の用量を受け取る前に５．４μｇ／ｍＬの平均濃度が保持された。感受性バリアントに対するレグダンビマブおよび他のＣＯＶＩＤ ｍＡｂのＩＣ$_{50}$（約４～２０ｎｇ／ｍＬ）よりも３～７桁高い範囲であったｍＡｂ濃度を維持する能力は、本発明者らによって提案された１日１回の投薬レジメンを強力に支持する。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染および複製は、上気道において始まるので、ＩＮ－００６の鼻腔への本発明者らの効率的な送達は、早期ＣＯＶＩＤ－１９のより高度に有効な処置を提供する可能性があり、これによって、感染の早期解決および重症ＣＯＶＩＤへの増悪のリスクの低減が可能になることを示唆する。

【００９７】

[0109]ｍＡｂは、ＣＯＶＩＤ－１９の有効な治療薬であると証明されているが、ＩＶ、ＩＭまたはＳＣ経路による投与の必要性は、臨床診療におけるその使用の範囲を制限してきた。静脈内投与については輸注センターおよび投薬後観察の必要性が、処置を受けた患者の数を厳しく制限しており、コストを大幅に増大させた。ＩＭ注射は、投与時間を短縮するが、注射あたりに投与できる体積（約５ｍＬ）によって制限され、次に、これは、注射あたりに投薬できるｍＡｂの用量を制限し、最大注射体積が使用される場合には有痛性である場合がある。対照的に、ハンドヘルドネブライザーを使用する霧化された送達は、家での投薬の利便性を可能にし、完了するのに数分しかかからない。さらに、ＩＶ、ＩＭおよびＳＣ経路は、ｍＡｂを１日または複数日の遅延の後に初めて気道被覆液（ａｉｒｗａｙ ｌｉｎｉｎｇ ｆｌｕｉｄ）に提供するが、その時でさえ、血漿中の濃度のほんの一部である気道濃度しか達成しない。例えば、単回５０ｍｇ／ｋｇ用量ＩＶとして与えられた抗インフルエンザｍＡｂ ＣＲ６２６１の最近の臨床試験では、ピーク鼻腔濃度は注入の２日後まで達成されず、ＣＲ６２６１に対するＩＮ－００６のかなり低い総用量（９０ｍｇ ＩＮ－００６対約２，０００～４，０００ｍｇのＣＲ６２６１）にもかかわらず、０．５９７μｇ／ｍＬのピーク鼻腔濃度は、本発明者らの毎日投薬のトラフでＩＮ－００６について観察された濃度より（約５．４μｇ／ｍＬ）の約１０分の１であった。利便性の増大、より効率的な肺送達および優れた薬物動態のために、吸入が、急性呼吸器感染症を処置するためのｍＡｂ送達のより好ましい経路となる可能性がある。

【００９８】

[0110]ＣＯＶＩＤ－１９は、主に気道感染症であるが、現在利用可能な処置が全身投薬によって投与される。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質に結合するヒトＩｇＧを使用して構築されたｍＡｂの方法および組成物が本明細書で記載される。本明細書で記載される方法および組成物は、粘膜捕捉性モノクローナル抗体（Ｇ０グリコシル化を有するＦｃ領域を含む）の吸入送達を提供する可能性があり、これは、ＣＯＶＩＤ－１９のより好都合な、効果的な処置を提供する可能性がある。実施例１に記載される結果は、ハンドヘルドネブライザーによる霧化された送達のために使用できるヒトＩｇＧ Ｇ１ Ｆｃ領域（ＩＮ－００６、レグダンビマブの再処方、ＣＯＶＩＤ－１９の承認された静脈内処置）の一例の安全性、忍容性および薬物動態を示す。

【００９９】

[0111]ＳＡＲＳ－Ｃｏｖ－２による重篤疾患は、最初の上気道感染部位から深部肺へのウイルスの伝播を伴う。残念ながら、このような伝播の正確なタイミングは、個体間で高度に可変である可能性が高い。実際、疾患の早期段階の間、症状が現れるあたりでさえウイルスがＬＲＴにすでに届いていることを示唆する証拠がある。同様に、ＬＲＴへの感染の迅速な伝播は、インフルエンザなどの他のウイルスについても頻繁である可能性が高い。したがって、処置ウィンドウを広げ、ＣＯＶＩＤ誘発性肺炎および入院のリスクを低減するためには、ＵＲＴにもっぱら焦点を当てるのではなく（例えば、鼻腔スプレーによって）、ＵＲＴおよびＬＲＴの両方へ投薬することが重要である可能性がある。ＬＲＴにおけるＩＮ－００６レベルは、この研究では直接測定されないが、認識できる血清濃度および血清Ｔｍａｘの遅れは両方とも、ＩＮ－００６がＬＲＴおよび深部肺中に効率的に送

達されることを強く示唆する。実際、ラットにおけるＩＮ－００６の毒物動態学の複数回用量吸入投与研究では、気道液中のＩＮ－００６濃度は、血清濃度を約１００倍超えた。ＬＲＴへの効率的な送達は、振動メッシュネブライザーについての本発明者らの設計要件の直接的な結果である。ＬＲＴおよび深部肺中にｍＡｂを送達するために、ネブライザーによって生じた液滴サイズ（微粒子画分、すなわち、＜５μｍの液滴、特に、＜２．５μｍのもの）を意図的に選択した。さらに、単回用量コホートにおいて約４日にわたって血清濃度のゆっくりとした着実な上昇が観察されたという事実および約９日（または最後の用量後２日）の複数回用量コホートにおけるピーク血清濃度は、少なくともその期間の間、すなわち、複数日にわたって深部肺において高レベルのＩＮ－００６が持続されることを意味する。ラットにおいて観察されたようにヒトにおける１００：１の気道液対血清濃度の同様の比率を仮定すると、第１の用量の２日後の２００ｎｇ／ｍＬの平均ヒト血清濃度および９日目の５５０ｎｇ／ｍＬは、５０μｇ／ｍＬほどの肺濃度に変換されなければならず、これは、IC_{50}を＞３桁上回っており、一部のＩＶ／ＩＭ投与されたｍＡｂを用いて達成された血清濃度と同等である。ｍＡｂの内因性活性（IC_{50}）に対して持続された極めて高いｍＡｂレベルは、認識できる遺伝的浮動の存在下でさえ、バリアントに対する有効処置を継続して提供する可能性があり、ウイルス回避を含むリスクを低減する可能性がある。おそらくは１回のみの投薬ほどの短い、より短い期間の療法で、入院に対して認識できる保護を与える可能性があることをも示唆する。

【０１００】

[0112]重症ＣＯＶＩＤ－１９の著しい肺外徴候にもかかわらず、また血液におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＮＡの頻繁な検出にもかかわらず、罹患患者の血液において感染性ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２は、稀にしか検出されず、これは、肺外障害は、肺外ウイルス感染ではなく炎症反応などの間接的な因子によって引き起こされる可能性があるということを示唆する。それにもかかわらず、霧化された送達後に達成されたＩＮ－００６の血清レベルが、IC_{50}を少なくとも１桁超えていたことが観察されることは心強い。

【０１０１】

[0113]レグダンビマブ（ＩＶ投与された）は、グローバル第３相研究において重症ＣＯＶＩＤ－１９の防止のために高度に有効であると示され、軽度～中程度のＣＯＶＩＤ－１９を呈する患者において重症疾患を防ぐための韓国および欧州連合における正式承認（ＥＭＥＡ／Ｈ／Ｃ／００５８５４）ならびに世界中のいくつかの追加の国での緊急使用許可（ＥＵＡ）または条件付き製造許可につながった。ＩＮ－００６は、第２の強力な中和ｍＡｂと組み合わせて、今日までに試験されたどのバリアントに対しても強力な結合活性を有するｍＡｂカクテルを作出することができる。今回観察されたＩＮ－００６の驚くほど長い気道保持は、事実上、Ｆｃ領域を含むｍＡｂ（例えば、配列番号１、配列番号２、配列番号３、配列番号４）のために使用できる。ＩＮ－００６、吸入送達のためのレグダンビマブの再処方は、３０ｍｇおよび９０ｍｇの単回用量ならびに９０ｍｇの７回の連続１日用量で、健康な参加者において安全であり良好に忍容性を示すと見出された。吸入投与は、鼻腔液およびおそらくは肺におけるＩＮ－００６レベルをもたらし、３０分以内に感受性ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアントの阻害濃度を桁違いに上回り、投薬後数日間血清濃度が上がり続け、肺における実質的に持続するＩＮ－００６レベルを意味した。

【０１０２】

実施例２

[0114]本明細書で記載される方法を使用して、上部呼吸経路および下部呼吸経路の両方において十分なレベルの抗体を提供できる。

【０１０３】

[0115]対象は、投薬１日目にネブライザーを介してＩＮ－００６またはプラセボの第１の用量を受け取る。プラセボは、０．９％生理食塩水とし、ネブライザーを介してＩＮ－００６と同一の方法で投与する。対象は、投薬３日目～投薬８日目のうち少なくとも１つでネブライザーを介してＩＮ－００６またはプラセボの第２の用量を受け取る。プラセボは、０．９％生理食塩水とし、ネブライザーを介してＩＮ－００６と同一の方法で投与

する。抗体の測定は、処置の前および処置の２週間後の気管支肺胞洗浄（ＢＡＬ）を用い、気管支鏡検査を使用して実施する。気管支肺胞洗浄は、気管支鏡を用いて加温した滅菌ＰＢＳを区域中葉気管支中に注入して実施する。流体は、穏やかな吸引によって回収し、滅菌容器中に集める。滅菌１００μｍメッシュを通して濾過して、粘液および細胞片を除去し、本明細書で記載される方法を使用して解析する。

【０１０４】

実施例３

[0116]本明細書で記載される方法を使用して、上部呼吸経路および下部呼吸経路の両方において少なくとも２つの治療薬の十分なレベルを提供できる。対象は、投薬１日目にネブライザーを介してＩＮ－００６および第２の治療薬（例えば、非ｍＡｂ）またはプラセボの第１の用量を受け取ることができる。プラセボは、０．９％生理食塩水とし、ネブライザーを介してＩＮ－００６と同一の方法で投与する。投薬３日目～投薬８日目のうち少なくとも１つで鼻腔スワブを採取し、抗体のレベルを測定する。対象は、投薬３日目～投薬８日目のうち少なくとも１つで鼻腔噴霧器を介してＩＮ－００６またはプラセボの第２の用量を受け取る。プラセボは、０．９％生理食塩水とし、ネブライザーを介してＩＮ－００６と同一の方法で投与する。

【０１０５】

実施例４

[0117]本明細書で記載される方法を使用し、１日の投薬あたり１Ｘ（１回）または２Ｘ（２回）を用いて上気道および下気道の少なくとも一方または両方において十分なレベルの抗体を提供できる。

【０１０６】

[0118]対象は、投薬１日目に時間０で抗体（例えば、ＩＮ－００６またはその他のもの）またはプラセボの第１の用量をネブライザーを介して受け取る。抗体は、Ｇ０グリコシル化パターンでグリコシル化された抗体であり得る。プラセボは、０．９％生理食塩水とし、ネブライザーを介して抗体（例えば、ＩＮ－００６またはその他のもの）と同一の方法で投与する。対象の第１のコホートは、第１の用量の１２時間後に抗体（例えば、ＩＮ－００６またはその他のもの）またはプラセボの第２の用量をネブライザーを介して受け取る。プラセボは、０．９％生理食塩水とし、ネブライザーを介して抗体（例えば、ＩＮ－００６またはその他のもの）と同一の方法で投与する。抗体の測定は、投薬の前、投薬の直後、１２時間（第２の用量の前）および２４時間で、気管支肺胞洗浄液（ＢＡＬ）を用い気管支鏡検査を使用して実施する。気管支肺胞洗浄は、気管支鏡を用いて加温した滅菌ＰＢＳを区域中葉気管支中に注入して実施する。流体は、穏やかな吸引によって回収し、滅菌容器中に集める。滅菌１００μｍメッシュを通して濾過して、粘液および細胞片を除去し、本明細書で記載される方法を使用して解析する。

【０１０７】

[0119]

【０１０８】

【表１】

表3

提案された投薬レジメン	予測されたピーク (ug/mL)	予測されたトラフ (ug/mL)
90 mg 用量、1x/日:	900	7.8
30 mg 用量、2x/日:	300	27.9
15 mg 用量、2x/日:	150	13.9

【０１０９】
[0120]本明細書で記載される方法および組成物は、Ｇ０グリコシル化パターンを有するものを含み、そうでなければ、公開された研究に基づいて数分以内に除去されると予測される、吸入治療用ｍＡｂの送達を可能にして、２４時間以上の高濃度の持続を達成でき、これによって、比較的低い（したがって、入手可能な）濃度を用いて１日１回または１日２回の投薬が可能になる。したがって、用量は、次の投薬まで十分なレベル（すなわち、トラフ濃度）が維持されるように治療用ｍＡｂを送達できる。
【０１１０】
[0121]本明細書で記載されるように、上気道において達成されるピーク濃度は、吸入されるｍＡｂの量に対応する（例えば、３０ｍｇから９０ｍｇ吸入になると、約３ｘの増大をもたらした）。次いで、クリアランスの速度は、驚くべきことに、用量非依存的であり、３０ｍｇおよび９０ｍｇの１回用量の同等のクリアランス速度ならびに９０ｍｇの１回対異なる日の反復された９０ｍｇ用量の間での同等のクリアランスがあった。「粘液捕捉性」ｍＡｂ（Ｇ０グリコシル化パターンを有するもの）は、鼻腔の鼻甲介における鼻腔分泌物のターンオーバー速度について以前に示唆されたように数分以内（例えば、３０分より速い）に除去されないが、むしろ、３．５～４時間の範囲の半減期を有する。
【０１１１】
[0122]これによって、投薬の直後にＩＣ５０を上回る十分に過剰のｍＡｂ用量を達成するだけでなく、十分なｍＡｂが次の投薬の直前のトラフで保持されることも可能にする投薬レジメンが可能になる。したがって、その固有の効力に対して十分に過剰な濃度を達成する（例えば、ＩＣ５０が約１００ｎｇ／ｍＬであるｍＡｂのＩＣ５０を１０～１００ｘ上回って維持する）ように、異なるｍＡｂの用量をその特性に応じて選択できる。例えば、本明細書で記載される方法および組成物は、１日２回の各時間で１５ｍｇの用量が十分な用量を提供することを示す。
【０１１２】
[0123]当然のことではあるが、上記の概念および以下でより詳細に論じられる追加の概念のすべての組合せ（このような概念は、相互に矛盾しないという条件で）が、本明細書で論じられる発明の主題の一部であると企図され、本明細書で記載される利益を達成するために使用できる。
【０１１３】
[0124]本明細書で記載される、および／または例示されるプロセスパラメータおよびステップのシークエンスは、単に例として与えられるものであって、必要に応じて変わり得る。例えば、本明細書で例示される、および／または記載されるステップは、特定の順序で示されるか、論じられる場合があるが、これらのステップは、必ずしも、例示されるまたは論じられる順序で実施される必要はない。本明細書で記載される、および／もしくは例示される種々の例としての方法はまた、本明細書で記載される、もしくは例示されるステップのうち１つもしくは複数を省く場合がある、または開示されるものに加えて追加のステップを含む場合がある。
【０１１４】
[0125]特徴または要素が、別の特徴または要素の「上にある」と本明細書で言及される場合には、他の特徴または要素の直接上にある場合も、介在する特徴および／または要素も存在する場合もある。対照的に、特徴または要素が、別の特徴または要素の「直接上にある」と言及される場合には、介在する特徴または要素は存在しない。また、特徴または要素が、別の特徴または要素に「接続された」、「付着された」または「カップリングされた」と言及される場合には、別の特徴または要素に直接的に接続、付着またはカップリングされる場合もあり、介在する特徴または要素が存在する場合もあるということは理解される。対照的に、特徴または要素が、別の特徴または要素に「直接的に接続される」、「直接的に付着される」または「直接的にカップリングされる」と言及される場合には、介在する特徴または要素は存在しない。１つの実施形態に関して記載され、または示されたが、そのように記載され、または示されたれ特徴および要素は、別の実施形態に当て

はまる可能性がある。別の特徴に「隣接して」配置される構造または特徴への言及は、隣接する特徴に重複する、またはその基礎をなす部分を有する場合があるということも当業者に理解されるであろう。

【０１１５】

[0126]本明細書で使用される技術用語は、単に特定の実施形態を説明する目的のためのものであって、本発明の制限であるように意図されない。例えば、本明細書で使用される場合、単数形「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」および「その（ｔｈｅ）」は、内容が明確に他のものを示さない限り、複数形を同様に含むものとする。「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」および／または「含んでいる（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という用語は、本明細書で使用される場合、記載された特徴、ステップ、操作、要素および／または構成成分の存在を特定するが、他の特徴、ステップ、操作、要素、構成成分ならびに／またはその群のうち１つまたは複数の存在または追加を排除しないということはさらに理解されるであろう。本明細書で使用される場合、「および／または」という用語は、関連する列挙された項目のうち１つまたは複数のありとあらゆる組合せを含み、「／」と略される場合もある。

【０１１６】

[0127]「第１の」および「第２の」という用語は、種々の特徴／要素（ステップを含む）を説明するために本明細書において使用され得るが、これらの特徴／要素は、特に断りのない限り、これらの用語によって制限されてはならない。これらの用語は、ある特徴／要素を別の特徴／要素から区別するために使用され得る。したがって、以下で論じられる第１の特徴／要素は、第２の特徴／要素と呼ばれる場合もあり、同様に、以下で論じられる第２の特徴／要素は、本発明の教示から逸脱することなく、第１の特徴／要素と呼ばれる場合もある。

【０１１７】

[0128]本明細書および以下の特許請求の範囲を通じて、内容が他のものを必要としない限り、単語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」ならびに「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」および「含んでいる（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」などの変形は、種々の構成成分を、方法および物品（例えば、組成物およびデバイスを含む装置および方法）において共同で使用できることを意味する。例えば、「含んでいる（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という用語は、任意の記載された要素またはステップを含むことを意味するが、任意の他の要素またはステップの除外を意味しないと理解される。

【０１１８】

[0129]一般に、本明細書で記載される装置および方法のいずれも、包括的であると理解されなくてはならないが、構成成分および／またはステップのすべてまたはサブセットは、代替的に排他的である場合があり、種々の構成成分、ステップ、小構成成分またはサブステップ「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」または代替的に「本質的にからなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」と表される場合もある。

【０１１９】

[0130]本明細書で、明細書において、特許請求の範囲において使用される場合、実施例において使用される場合を含め、別に明記されない限り、すべての数字は、単語「約」または「およそ」が、この用語が明確に表れない場合であっても前に置かれるかのように、読み取ることができる。「約」または「およそ」という語句は、規模および／または位置を説明する場合に使用して、記載される値および／または位置が、値および／または位置の合理的な予測される範囲内であることを示すことができる。例えば、数値は、記載された値（または値の範囲）の＋／－０．１％、記載された値（または値の範囲）の＋／－１％、記載された値（または値の範囲）の＋／－２％、記載された値（または値の範囲）の＋／－５％、記載された値（または値の範囲）の＋／－１０％などである値を有する場合がある。本明細書で与えられる任意の数値はまた、特に断りがない限り、約またはおよそその値を含むと理解されなくてはならない。例えば、値「１０」が開示される場合には、「約１０」もまた開示される。本明細書で列挙される任意の数的範囲は、本明細書に組

み込まれたすべての部分範囲を含むものとする。また、当業者によって適切に理解されるように、値が開示される場合、値「以下」、値「以上」および値の間のあり得る範囲も開示されるということは理解される。例えば、値「Ｘ」が開示される場合には、「Ｘ以下」ならびに「Ｘ以上」（例えば、Ｘが数値である場合）も開示される。本出願を通じて、データはいくつかの異なる形式で提供されること、およびこのデータは、エンドポイントおよび出発点およびデータ点の任意の組合せの範囲を表すことも理解される。例えば、特定のデータ点「１０」および特定のデータ点「１５」が開示される場合には、１０および１５より大きい、それ以上、それ未満、それ以下およびそれに等しいものならびに１０と１５の間が考慮され開示されることが理解される。また、２つの特定のユニットの間の各ユニットもまた開示されることも理解される。例えば、１０および１５が開示される場合には、次いで、１１、１２、１３および１４も開示される。

【０１２０】

[0131]種々の例示的実施形態が上記で記載されているが、いくつかの変法のいずれも、特許請求の範囲に記載されるような本発明の範囲から逸脱することなく、種々の実施形態に行うことができる。例えば、代替実施形態では、種々の記載された方法ステップが実施される順序を、しばしば変更することができ、他の代替実施形態では、１つまたは複数の方法ステップは、一緒にスキップされ得る。種々のデバイスおよびシステム実施形態の任意選択の特徴は、一部の実施形態に含まれる場合があり、他のものには含まれない場合がある。したがって、前記の説明は、主に例示目的で提供され、特許請求の範囲において示されるような本発明の範囲を制限すると解釈されてはならない。本明細書に含まれる例および例示は、例示として、制限ではなく、主題が実行され得る具体的な実施形態を示す。前記のように、本開示の範囲から逸脱することなく構造的および論理的な置換および変法を行うことができるように、他の実施形態を利用し、それから導くことができる。本発明の主題のこのような実施形態は、便宜上、また１つより多いものが実際に開示される場合には、本出願の範囲を任意の単一の発明または発明的概念に自発的に制限する意図なく、本明細書において個別にまたはまとめて、単に「発明」という用語によって言及され得る。したがって、具体的な実施形態が本明細書で例示され、記載されたが、同一目的を達成するために算出された任意の配置を、示された具体的な実施形態と置換してもよい。本開示は、種々の実施形態のありとあらゆる適応または変形を対象とするよう意図される。上記の実施形態および本明細書で具体的に記載されない他の実施形態の組合せは、上記の説明を検討すると当業者には明らかとなろう。

配列表

配列番号１

ヒトＩｇＧ　Ｇ１　Ｆｃ領域（ＣＨ２およびＣＨ３ドメイン）

生物：ヒト（Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ）（ヒト）（ＣＨ２は残基１～１１３であり、ＣＨ３は、残基１１４～２１９である）

ＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

配列番号２

ヒトＩｇＧ　Ｇ２　Ｆｃ領域（ＣＨ２およびＣＨ３ドメイン）

生物：ヒト（Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ）（ヒト）（ＣＨ２は残基１～１０９であり、ＣＨ３は、残基１１０～２１６である）

ＡＰＰＶＡＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＳＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹ

ＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

配列番号３

ヒトＩｇＧ　Ｇ３　Ｆｃ領域（ＣＨ２およびＣＨ３ドメイン）

生物：ヒト（Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ）（ヒト）（ＣＨ２は残基１～１１０であり、ＣＨ３は、残基１１１～２１６である）

ＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＫＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＦＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＳＧＱＰＥＮＮＹＮＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＩＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＲＦＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ

配列番号４

ヒトＩｇＧ　Ｇ４　Ｆｃ領域（ＣＨ２およびＣＨ３ドメイン）

生物：ヒト（Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ）（ヒト）（ＣＨ２は残基１～１１０であり、ＣＨ３は、残基１１１～２１７である）

ＡＰＥＦＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＱＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＳＳＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＱＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＲＬＴＶＤＫＳＲＷＱＥＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＬＧＫ

【図面】

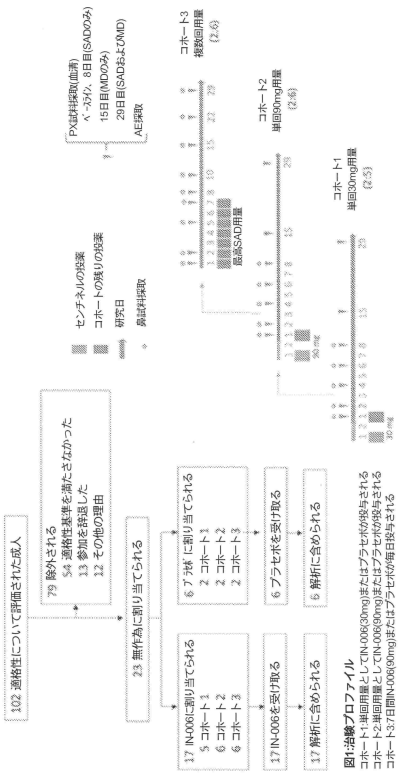
【図１】

	IN-006 SD低 (n=5)	IN-006 SD高 (n=5)	IN-006 MD (n=6)	プラセボ (n=6)	総計 (n=23)
性別					
女性	1 (20%)	3 (50%)	2 (33.3%)	3 (50%)	9 (39.1%)
男性	4 (80%)	3 (50%)	4 (66.7%)	3 (50%)	14 (60.9%)
年齢、歳					
平均 (SD)	30.0	33.0	24.2	35.7	30.7
範囲	21-37	20-50	18-31	28-52	18-52
人種					
白人	3 (60%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	5 (83.3%)	16 (69.6%)
黒人またはアフリカ系アメリカ人	0	0	0	0	0
アジア人	2 (40%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	6 (26.1%)
アメリカ先住民またはアラスカ先住民	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.3%)
ハワイ先住民または他の太平洋諸島の住民	0	0	0	0	0
オーストラリアアボリジニまたはトレス諸島の住民	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0
種族的出身					
非ヒスパニック系またはラテン系	5 (100%)	6 (100%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	21 (91.3%)
ヒスパニック系またはラテン系	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (8.7%)
体重 (kg)					
平均 (SD)	83.7	68.7	68.5	85.2	76.2
範囲	53.9-111	53-99.8	50.8-87.6	70.3-101.8	50.8-111

【図２】

	IN-006 30 mg 単回用量 (n=5)	IN-006 90 mg 単回用量 (n=6)	IN-006 90 mg 7回の1日用量 (n=9)	すべてのIN-006 (n=17)	プラセボ (n=6)
何らかのTEAEを有する参加者	3 (60%)	3 (50%)	4 (66.7%)	10 (58.8%)	2 (33.3%)
吸入投与と関連するTEAEを有する参加者	1 (20%)	0	1 (16.7%)	2 (11.8%)	0
TEAE数	6	5	6	17	4
SOCによるTEAEを有する参加者数および好ましい用語					
神経系障害	2 (40%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	5 (29.4%)	2 (33.3%)
めまい	0	0	2 (33.3%)	2 (11.8%)	0
失敗気管	0	1 (16.7%)	0	1 (5.9%)	0
頭痛	2 (40%)	0	0	2 (11.8%)	2 (33.3%)
失敗性めまい	0	1 (16.7%)	0	1 (5.9%)	0
呼吸器、胸部および縦隔障害	1 (20%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	4 (23.5%)	0
咳	1 (20%)	0	0	1 (5.9%)	0
中咽頭痛	0	2 (33.3%)	0	2 (11.8%)	0
喉咽頭痛	0	0	1 (16.7%)	1 (5.9%)	0
骨格筋および結合組織の障害	0	0	1 (16.7%)	1 (5.9%)	0
頭痛の疾患	0	0	1 (16.7%)	1 (5.9%)	0
全身障害および投与部位の状態	0	1 (16.7%)	0	1 (5.9%)	1 (16.7%)
デバイスと関連する合併症	0	1 (16.7%)	0	1 (5.9%)	0
疲労	0	0	0	0	1 (16.7%)
治験	1 (20%)	0	1 (16.7%)	2 (11.8%)	0
強制呼気量の低下	0	0	1 (16.7%)	1 (5.9%)	0
臨活量測定異常	1 (20%)	0	0	1 (5.9%)	0
トランスアミナーゼの増大	1 (20%)	0	0	1 (5.9%)	0

【図３】



【図４】

図４Ａ

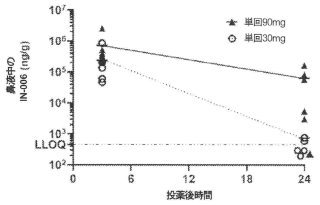


図４Ｂ

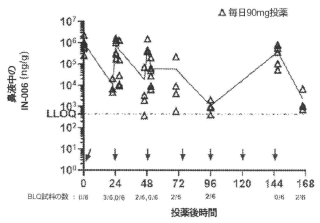
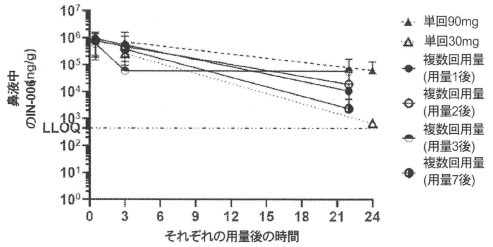


図４Ｃ



【図５】

図５Ａ

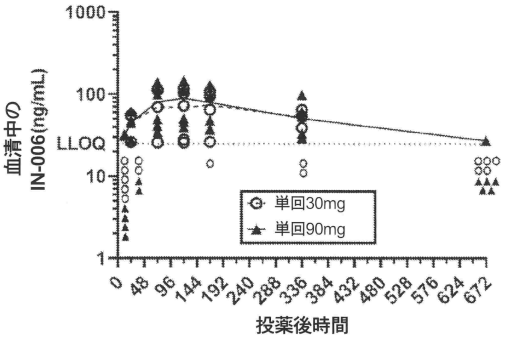
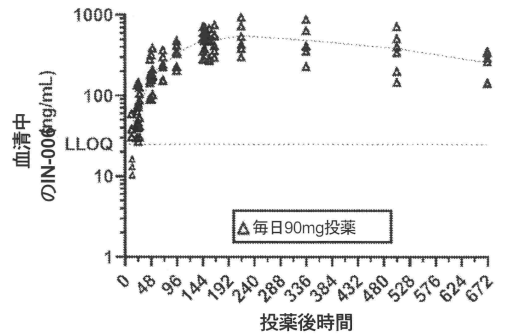
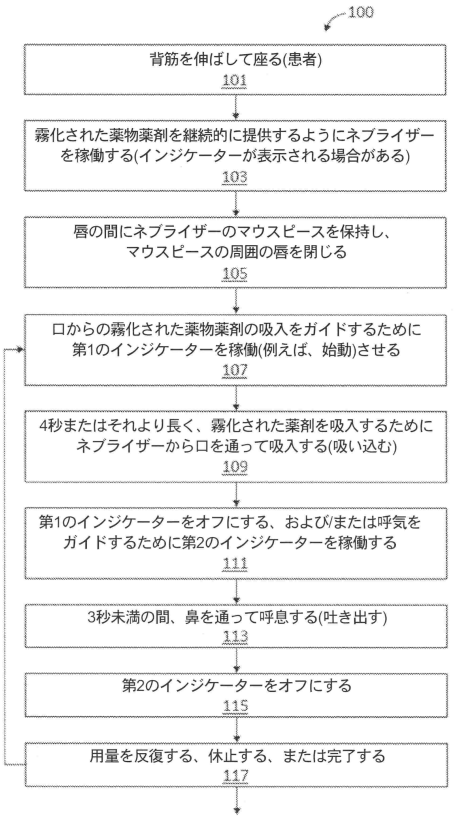


図５Ｂ



【図６】



【配列表】
20255180500000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/67373

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - INV. A61K 39/395; C07K 16/28 (2023.01)
ADD. A61P 11/00; A61P 31/14 (2023.01)
CPC - INV. A61K 39/395; C07K 16/28
ADD. A61K 2039/505; A61K 2039/543; A61K 2039/544; A61K 2039/545; A61K 2121/00; A61K 2123/00; A61P 11/00

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)
See Search History document

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

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TANG, A. ET AL. "A potent broadly neutralizing human RSV antibody targets conserved site IV of the fusion glycoprotein" Nature Communications. Vol. 10. 12 September 2019; Abstract; Page 7; Figures 1 and 4; DOI: 10.1038/s41467-019-12137-1	1-4, 32-34
Y	US 2022/0152063 A1 (KNOW BIO LLC) 19 May 2022; Paragraphs [0003], [0008], [0024], [0170], [0193]	1-4 and 32-34
Y	US 2022/0127331 A1 (REGENERON PHARMACEUTICALS INC.) 28 April 2022; Paragraphs [0024], [0249], [0626]; Table 6-4	1-4 and 33-34
A	STANLEY, P. ET AL.. "Chapter 8 N-Glycans" Essentials of Glycobiology. 2009; Retrieved from the internet on November 8th, 2023; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1917/>; Page 1	1-4 and 33-34

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
09 November 2023 (09.11.2023)	JAN 09 2024
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/67373

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed.

   b. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),

      ☒ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/67373

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 5-31
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*9/72*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/72		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｐ	*31/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/16		
Ａ６１Ｋ	*39/395*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｓ	
Ａ６１Ｋ	*9/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/12		
Ａ６１Ｋ	*9/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08		
Ｃ０７Ｋ	*16/10*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/10	ＺＮＡ	

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

弁理士　山本 修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前 徹
(74)代理人　100196508
弁理士　松尾 淳一
(74)代理人　100157923
弁理士　鶴喰 寿孝
(72)発明者　ライ，サミュエル・ケイ
アメリカ合衆国ノース・カロライナ州２７５１４，チャペルヒル，イースト・ローズマリー・ストリート １３６，スウィート １００
(72)発明者　モエンチ，トーマス・アール
アメリカ合衆国ノース・カロライナ州２７５６０，モリスビル，マククリンモン・パークウェイ ５１５１，スウィート ２２０，インハロン バイオファーマ，インコーポレーテッド
(72)発明者　ハッチンズ，ジェフ・ティー
アメリカ合衆国ノース・カロライナ州２７５６０，モリスビル，マククリンモン・パークウェイ ５１５１，スウィート ２２０，インハロン バイオファーマ，インコーポレーテッド

Ｆターム（参考）　4C076　AA12 AA24 AA93 AA94 AA95 BB22 BB25 BB27 CC04 CC15 CC35 CC41 EE59 EE59M FF31
4C084　AA19 MA13 MA17 MA57 MA59 NA05 NA12 ZA591 ZA601 ZB111 ZB331
4C085　AA14 BA51 BA55 BA57 BA71 CC05 CC31 DD62 EE01 EE03 GG10
4H045　AA11 AA30 DA76 EA29