

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-514645

(P2022-514645A)

(43)公表日 令和4年2月14日(2022.2.14)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/35 (2006.01)	A 6 1 K 39/35	4 C 0 8 5
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全41頁)

(21)出願番号	特願2021-535843(P2021-535843)	(71)出願人	515235986
(86)(22)出願日	令和1年12月19日(2019.12.19)		アイミューン セラピューティクス, インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和3年7月27日(2021.7.27)		アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9
(86)国際出願番号	PCT/US2019/067634		4 0 0 5 - 1 8 8 4, ブリズベン, スイ
(87)国際公開番号	WO2020/132341		ート 3 0 0, 8 0 0 0 マリーナ ブー
(87)国際公開日	令和2年6月25日(2020.6.25)		ルバード
(31)優先権主張番号	62/783,102	(74)代理人	100088155
(32)優先日	平成30年12月20日(2018.12.20)		弁理士 長谷川 芳樹
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100107456
(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,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	100162352
			弁理士 池田 成人
		(74)代理人	100140453
			弁理士 酒巻 順一郎
		(74)代理人	弁理士 戸津 洋介
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ピーナツ経口免疫療法において投与が欠落した場合の投与スケジュール

(57)【要約】

本開示は、ピーナツアレルギーを治療するための改良された経口免疫療法に関する。いくつかの実施形態では、本開示は、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物について計画されていた1回以上の連続投与が欠落した後で、ピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法を継続する方法を提供する。

【選択図】 図1

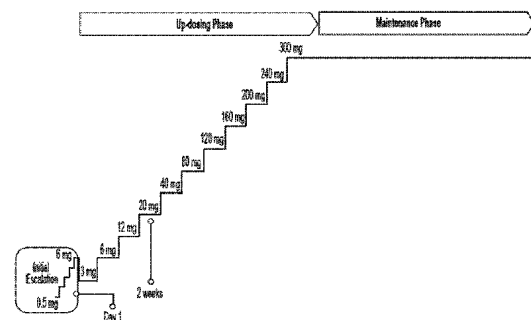


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ピーナツタンパク質を含む医薬組成物の 1 回以上の連続服用に関し計画されていた投与が欠落した後で、患者におけるピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法を継続する方法であって、前記経口免疫療法が、

(i) 一連の漸増用量の前記医薬組成物を 1 日 1 回前記患者に経口投与するステップを含む、用量増加期間であって、所与の用量が、前記用量が漸増される前に少なくとも所定の期間、前記患者に投与される、用量増加期間と、

(i i) 複数の維持用量の前記医薬組成物を前記患者に経口投与するステップを含む、維持期間と、

を含み；

前記方法は、

前記計画されていた 1 回以上の連続投与が欠落した後に、1 回用量の前記医薬組成物を前記患者に経口投与するステップを含み、その際、

(1) 1 回又は 2 回の連続投与が欠落した場合、前記患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じである；

(2) 3 回又は 4 回の連続投与が欠落した場合、(i) 前記患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じであり、前記用量は、医学的管理下で前記患者に投与される、又は (i i) 前記患者に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して低減される；

(3) 5 回～14 回の連続服用が欠落した場合、前記患者に投与される用量は、約 50 % 以上低減される；且つ

(4) 14 回を超える連続服用が欠落した場合、前記患者に投与される用量は、前記用量増加期間の初回用量である、方法。

【請求項 2】

1 回又は 2 回の連続服用が欠落しており、前記患者に投与される用量が、直近に投与された用量と同じである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記用量が、医学的管理なしで前記患者に投与される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記用量が、医学的管理下で前記患者に投与される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

3 回又は 4 回の連続服用が欠落しており、前記患者に投与される用量が、直近に投与された用量と比較して低減される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記患者に投与される用量が、25 % 以上低減される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記患者に投与される用量が、50 % 以上低減される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 8】

前記用量が、医学的管理下で前記患者に投与される、請求項 5～7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記用量が、医学的管理なしで前記患者に投与される、請求項 5～7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

3 回又は 4 回の連続服用が欠落しており、前記患者に投与される用量が、直近に投与された用量と同じであり、前記用量が、医学的管理下で前記患者に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

5 回～14 回の連続服用が欠落しており、前記患者に投与される用量が、約 50 % 以上低減される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

5 回～7 回の連続服用が欠落した場合、前記患者に投与される用量が、直近に投与された用量と比較して約 50 % 以上低減される、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

5 回～7 回の連続服用が欠落しており、前記患者に投与される用量が、直近に投与された用量と比較して約 50 % 以上低減される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記用量増加期間中に 8 回～14 回の連続服用が欠落した場合、前記患者に投与される用量が、約 75 % 以上低減される、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記用量増加期間中に 8 回～14 回の連続服用が欠落しており、前記患者に投与される用量が、直近に投与された用量と比較して約 75 % 以上低減される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記維持期間中に 8 回～14 回の連続服用が欠落した場合、前記患者に投与される用量が、直近に投与された用量と比較して約 50 % 以上低減される、請求項 1～15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記維持期間中に 8 回～14 回の連続服用が欠落しており、前記患者に投与される用量が、直近に投与された用量と比較して約 50 % 以上低減される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

14 回を超える連続服用が欠落しており、前記患者に投与される用量が、前記用量増加期間の初回用量である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 19】

前記用量増加期間の初回用量が、約 1 mg～約 6 mg のピーナツタンパク質である、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記用量増加期間の初回用量が、約 3 mg のピーナツタンパク質である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

ピーナツタンパク質を含む医薬組成物の 1 回以上の連続服用に関し計画されていた投与が欠落した後で、患者におけるピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法を継続する方法であって、前記経口免疫療法が、

(i) 一連の漸増用量の前記医薬組成物を 1 日 1 回前記患者に経口投与するステップを含む、用量増加期間であって、所与の用量が、前記用量が漸増される前に少なくとも所定の期間、前記患者に投与される、用量増加期間と、

(ii) 複数の維持用量の前記医薬組成物を前記患者に経口投与するステップを含む、維持期間と、

を含み；

前記方法は、

前記計画されていた 1 回以上の連続投与が欠落した後に、1 回用量の前記医薬組成物を前記患者に経口投与するステップを含み、その際、

(1) 1 回～x 回の連続服用が欠落した場合、前記患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じである；

(2) (x+1) 回～y 回の連続服用が欠落した場合、(i) 前記患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じであり、前記用量は、医学的管理下で前記患者に投与される、又は (ii) 前記患者に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して低減される；

10

20

30

40

50

(3) $(y + 1)$ 回～ z 回の連続服用が欠落した場合、前記患者に投与される用量は、約 25 % 以上低減される；且つ

(4) z 回を超える連続服用が欠落した場合、前記患者に投与される用量は、前記用量増加期間の初回用量である；

ここで、 x 、 y 、及び z は正の整数であり、 $x < y < z$ であり；

x は、1、2、3、4、又は 5 であり；

y は、2、3、4、5、6、又は 7 であり；

z は、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、又は 21 である、

方法。

10

【請求項 22】

1 回～ x 回の連続服用が欠落しており、前記患者に投与される用量が、直前に投与された用量と同じである、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記用量が、医学的管理なしで前記患者に投与される、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記用量が、医学的管理下で前記患者に投与される、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 25】

$(x + 1)$ 回～ y 回の連続服用が欠落しており、前記患者に投与される用量が、直前に投与された用量と比較して低減される、請求項 22 に記載の方法。

20

【請求項 26】

前記患者に投与される用量が、50 % 以上低減される、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記患者に投与される用量が、75 % 以上低減される、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 28】

前記用量が、医学的管理下で前記患者に投与される、請求項 25～27 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

前記用量が、医学的管理なしで前記患者に投与される、請求項 25～27 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 30】

$(x + 1)$ 回～ y 回の連続服用が欠落しており、前記患者に投与される用量が、直前に投与された用量と同じであり、前記用量が、医学的管理下で前記患者に投与される、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 31】

$(y + 1)$ 回～ z 回の連続服用が欠落した場合、前記患者に投与される用量が、約 50 % 以上低減される、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 32】

$(y + 1)$ 回～ z 回の連続服用が欠落した場合、前記患者に投与される用量が、約 75 % 以上低減される、請求項 21 に記載の方法。

40

【請求項 33】

$(y + 1)$ 回～ z 回の連続服用が欠落しており、前記患者に投与される用量が、約 50 % 以上低減される、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 34】

$(y + 1)$ 回～ z 回の連続服用が欠落しており、且つ前記服用が前記用量増加期間中に欠落した場合、前記患者に投与される用量が、前記維持期間中に同じ回数の服用が欠落した場合と比較してより大量に低減される、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 35】

$(y + 1)$ 回～ z 回の連続服用が欠落した場合であって、前記服用が前記用量増加期間中に欠落した場合、前記患者に投与される用量が、前記維持期間中に同じ回数の服用が欠落

50

した場合と比較してより大量に低減される、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 3 6】

z 回を超える連続服用が欠落しており、前記患者に投与される用量が、前記用量増加期間の初回用量である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記用量増加期間の初回用量が、約 1 m g ～約 6 m g のピーナツタンパク質である、請求項 2 1 ～3 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記用量増加期間の初回用量が、約 3 m g のピーナツタンパク質である、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記欠落した 1 回以上の連続服用が、前記用量増加期間中に予定されていたものである、請求項 1 ～1 5 及び 1 8 ～3 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記欠落した 1 回以上の連続服用が、前記維持期間中に予定されていたものである、請求項 1 ～1 3 及び 1 6 ～3 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記医薬組成物が、脱脂ピーナツ粉を含む、請求項 1 ～4 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記医薬組成物の前記維持用量が、約 2 0 0 m g ～約 1 0 0 0 m g のピーナツタンパク質を含む、請求項 1 ～4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記医薬組成物の前記維持用量が、約 3 0 0 m g のピーナツタンパク質を含む、請求項 1 ～4 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記用量増加期間中に投与される前記医薬組成物の前記一連の漸増用量が、5 ～1 5 の異なる用量レベルを含む、請求項 1 ～4 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記用量増加期間中に投与される前記一連の漸増用量が、1 1 通りの異なる用量レベルを含む、請求項 1 ～4 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記用量増加期間中に投与される前記一連の漸増用量が、約 1 m g ～約 1 0 0 0 m g のピーナツタンパク質の用量を含む、請求項 1 ～4 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記用量増加期間中に投与される前記一連の漸増用量が、約 3 m g ～約 3 0 0 m g のピーナツタンパク質の用量を含む、請求項 1 ～4 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記用量増加期間中に投与される前記一連の漸増用量が、約 3 m g のピーナツタンパク質、約 6 m g のピーナツタンパク質、約 1 2 m g のピーナツタンパク質、約 2 0 m g のピーナツタンパク質、約 4 0 m g のピーナツタンパク質、約 8 0 m g のピーナツタンパク質、約 1 2 0 m g のピーナツタンパク質、約 1 6 0 m g のピーナツタンパク質、約 2 0 0 m g のピーナツタンパク質、約 2 4 0 m g のピーナツタンパク質、及び約 3 0 0 m g のピーナツタンパク質の用量を含む、請求項 1 ～4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 9】

所与の用量が、前記用量増加期間中に前記用量が漸増される前に、少なくとも 1 週間、前記患者に投与される、請求項 1 ～4 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 0】

所与の用量が、前記用量増加期間中に前記用量が漸増される前に、少なくとも 2 週間、前記患者に投与される、請求項 1 ～4 9 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 5 1】

ピーナツタンパク質を含む医薬組成物の複数の用量と、請求項 1 ～ 5 0 のいずれか一項に記載の方法に従う説明書と、を含むキット。

【請求項 5 2】

前記複数の医薬用量が、同量のピーナツタンパク質を含む、請求項 5 1 に記載のキット。

【請求項 5 3】

前記複数の医薬用量が、約 1 0 回分～約 4 5 回分の用量のピーナツタンパク質を含む、請求項 5 1 又は 5 2 に記載のキット。

【請求項 5 4】

前記複数の医薬用量が、約 1 5 回分の用量を含む、請求項 5 1 ～ 5 3 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 5 5】

前記複数の医薬用量が、前記用量増加期間中に投与するための医薬用量を含む、請求項 5 1 ～ 5 4 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 5 6】

前記複数の医薬用量が、約 3 0 回分の用量を含む、請求項 5 1 ～ 5 3 及び 5 5 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 5 7】

前記複数の医薬用量が、前記維持期間中に投与するための医薬用量を含む、請求項 5 1 ～ 5 6 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 5 8】

請求項 1 ～ 5 0 のいずれか一項に記載の経口免疫療法を継続する方法において使用するための、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物。

【請求項 5 9】

請求項 1 ～ 5 0 のいずれか一項に記載の経口免疫療法を継続する方法のための薬剤を製造するための、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0 0 0 1】

[0001] 本出願は、2018年12月20日に出願された、米国特許仮出願第62／783,102号に対する優先権を主張するものであり、その内容全体が参照により本明細書に援用される。

【技術分野】

【0 0 0 2】

[0002] 本明細書に記載されるのは、治療を受ける患者が、投与スケジュールにおける1回以上の連続服用を欠落した後に、ピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法を継続するための方法である。

【背景技術】

【0 0 0 3】

[0003] ピーナツアレルギーは、ピーナツタンパク質に対する免疫系のアレルギー性過敏症反応である。ピーナツアレルギーは、小児で発症することが多く、通常は一生続く病気である。ピーナツに対するアレルギー反応は、重篤且つ生命を脅かす可能性があり、重篤な食物アナフィラキシーの主な原因である。

【0 0 0 4】

[0004] 最近まで、ピーナツアレルギーを治療するための標準的なケアには、ピーナツの除去食及び回避、アナフィラキシーの徴候に対する教育、及びピーナツタンパク質への食物曝露による重度のアレルギー反応に対応したエピネフリン注射剤の投与などがあった。しかしながら、食品ラベルの理解が困難であること、及びラベル表示のない食品中に未申告成分が存在することから、ピーナツの偶発的な摂取はよくあることである。経口免疫療法（OIT）は、ピーナツアレルギーの有望な新しい治療である。例えば、Bird e

10

20

30

40

50

t al., Efficacy and Safety of AR101 in Oral Immunotherapy for Peanut Allergy: Results of ARC001; a randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Clinical Trial, J. Allergy Clin. Immunol. Pract., vol. 6, no. 2, p. 476-485 (2018) 及び Vickery et al., AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy, N. Engl. J. Med. 2018; 379: 1991-2001 を参照されたい。ピーナツ OIT は、漸増用量のピーナツタンパク質に患者を曝露して脱感作を誘導するステップを含み、これはピーナツへの偶発的曝露後のアナフィラキシーのリスクを低減することを意図する。

10

【0005】

[0005] ピーナツ OIT は、多くの患者において脱感作状態を誘導するのに有効であることが示されているが、治療の安全性は、一部には、患者の経口免疫療法スケジュールの遵守に依存する。経口免疫療法における投与スケジュールの任意の時点での逸脱は、安全上のリスクを呈し、免疫療法の有効性を低減し得る。治療された患者は、時として、自発的不遵守、不慮の不遵守、又は副作用により、免疫療法の用量増加期間又は維持期間の 1 回以上の用量を欠落する場合がある。1 回以上の連続して欠落した服用の後、患者が経口免疫療法を安全且つ効果的に継続することを可能にする経口免疫療法が所望されている。

【発明の概要】

20

【課題を解決するための手段】

【0006】

[0006] 本明細書に記載されるのは、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物の 1 回以上の連続用量について計画されていた投与が欠落した後で、患者におけるピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法を継続する方法、並びにピーナツタンパク質を含む医薬組成物の 1 回用量 (a dose of) と、経口免疫療法を継続する方法に従う使用説明書と、を含むキットである。経口免疫療法は、(i) 一連の漸増用量の医薬組成物を 1 日 1 回患者に経口投与するステップを含む用量増加期間であって、所与の用量が、用量が漸増される前に少なくとも所定の期間、患者に投与される、用量増加期間と、(ii) 複数の維持用量の医薬組成物を患者に経口投与するステップを含む、維持期間と、を含む。

30

【0007】

[0007] いくつかの実施形態では、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物の 1 回以上の連続服用に関し計画されていた投与が欠落した後で、患者におけるピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法を継続する方法は、計画されていた 1 回以上の連続投与が欠落した後に、1 回用量の医薬組成物を患者に経口投与するステップを含み、その際、(1) 1 回又は 2 回の連続投与が欠落した場合、患者に投与される用量が、直前に投与された用量と同じである；(2) 3 回又は 4 回の連続服用が欠落した場合、(i) 患者に投与される用量は、直前に投与された用量と同じであり、該用量は、医学的管理下で患者に投与される、又は (ii) 患者に投与される用量は、直前に投与された用量と比較して低減される；(3) 5 回～14 回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、約 50% 以上低減される；並びに (4) 14 回を超える連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、用量増加期間の初回用量である。

40

【0008】

[0008] いくつかの実施形態では、1 回又は 2 回の連続服用が欠落しており、患者に投与される用量は、直前に投与された用量と同じである。いくつかの実施形態では、用量は、医学的管理なしで患者に投与される。いくつかの実施形態では、用量は、医学的管理下で患者に投与される。

【0009】

[0009] いくつかの実施形態では、3 回又は 4 回の連続服用が欠落しており、患者に投与される用量は、直前に投与された用量と比較して低減される。いくつかの実施形態では、

50

患者に投与される用量は、25%以上低減される。いくつかの実施形態では、患者に投与される用量は、50%以上低減される。いくつかの実施形態では、用量は、医学的管理下で患者に投与される。いくつかの実施形態では、用量は、医学的管理なしで患者に投与される。

【0010】

[0010]いくつかの実施形態では、3回又は4回の連続服用が欠落しており、患者に投与される用量は、直前に投与された用量と同じであり、用量は、医学的管理下で患者に投与される。

【0011】

[0011]いくつかの実施形態では、5回～14回の連続服用が欠落しており、患者に投与される用量は、約50%以上低減される。

10

【0012】

[0012]いくつかの実施形態では、5回～7回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、直前に投与された用量と比較して約50%以上低減される。いくつかの実施形態では、5回～7回の連続服用が欠落しており、患者に投与される用量は、直前に投与された用量と比較して約50%以上低減される。

【0013】

[0013]いくつかの実施形態では、用量増加期間中に8回～14回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、約75%以上低減される。いくつかの実施形態では、用量増加期間中に8回～14回の連続服用が欠落しており、患者に投与される用量は、直前に投与された用量と比較して約75%以上低減される。

20

【0014】

[0014]いくつかの実施形態では、維持期間中に8回～14回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、直前に投与された用量と比較して約50%以上低減される。いくつかの実施形態では、維持期間中に8回～14回の連続服用が欠落しており、患者に投与される用量は、直前に投与された用量と比較して約50%以上低減される。

【0015】

[0015]いくつかの実施形態では、14回を超える連続服用が欠落しており、患者に投与される用量は、用量増加期間の初回用量である。いくつかの実施形態では、用量増加期間の初回用量は、約1mg～約6mgのピーナツタンパク質である。いくつかの実施形態では、用量増加期間の初回用量は、約3mgのピーナツタンパク質である。

30

【0016】

[0016]本明細書には、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物の1回以上の連続服用に関し計画されていた投与が欠落した後で、患者におけるピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法を継続する方法も記載され、該方法は、計画されていた1回以上の連続服用が欠落した後に、一回用量の医薬組成物を患者に経口投与するステップを含み、その際：(1)1回～x回の連続投与が欠落した場合、患者に投与される用量は、直前に投与された用量と同じである；(2)(x+1)～y回の連続服用が欠落した場合、(i)患者に投与される用量は、直前に投与された用量と同じであり、該用量は、医学的管理下で患者に投与される、又は(ii)患者に投与される用量は、直前に投与された用量と比較して低減される；(3)(y+1)～z回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、約25%以上低減される；並びに(4)z回を超える連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、用量増加期間の初回用量である；ここで、x、y、及びzは正の整数であり、 $x < y < z$ であり；xは、1、2、3、4、又は5であり；yは、2、3、4、5、6、又は7であり；zは、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、又は21である。

40

【0017】

[0017]いくつかの実施形態では、1～x回の連続服用が欠落しており、患者に投与される用量は、直前に投与された用量と同じである。いくつかの実施形態では、用量は、医学的管理なしで患者に投与される。いくつかの実施形態では、用量は、医学的管理下で患者

50

に投与される。

【0018】

[0018]いくつかの実施形態では、 $(x+1)$ 回～ y 回の連続服用が欠落しており、患者に投与される用量は、直前に投与された用量と比較して低減される。いくつかの実施形態では、患者に投与される用量は、50%以上低減される。いくつかの実施形態では、患者に投与される用量は、75%以上低減される。いくつかの実施形態では、用量は、医学的管理下で患者に投与される。いくつかの実施形態では、用量は、医学的管理なしで患者に投与される。

【0019】

[0019]いくつかの実施形態では、 $(x+1)$ 回～ y 回の連続服用が欠落しており、患者に投与される用量は、直前に投与された用量と同じであり、用量は、医学的管理下で患者に投与される。いくつかの実施形態では、 $(y+1)$ 回～ z 回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、約50%以上低減される。いくつかの実施形態では、 $(y+1)$ 回～ z 回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、約75%以上低減される。いくつかの実施形態では、 $(y+1)$ 回～ z 回の連続服用が欠落しており、患者に投与される用量は、約50%以上低減される。いくつかの実施形態では、 $(y+1)$ 回～ z 回の連続服用が欠落しており、服用が用量増加期間中に欠落していた場合、患者に投与される用量は、維持期間中に同じ回数の服用が欠落した場合と比較してより大量に低減される。いくつかの実施形態では、 $(y+1)$ 回～ z 回の連続服用が欠落しており、服用が用量増加期間中に欠落していた場合、患者に投与される用量は、維持期間中に同じ回数の服用が欠落した場合と比較してより大量に低減される。

10

20

【0020】

[0020]いくつかの実施形態では、 z 回を超える連続服用が欠落しており、患者に投与される用量は、用量増加期間の初回用量である。いくつかの実施形態では、用量増加期間の初回用量は、約1mg～約6mgのピーナツタンパク質である。いくつかの実施形態では、用量増加期間の初回用量は、約3mgのピーナツタンパク質である。

【0021】

[0021]上記の方法のいくつかの実施形態では、欠落した1回以上の連続服用は、用量増加期間中に予定されていたものであった。上記の方法のいくつかの実施形態では、欠落した1回以上の連続服用は、維持期間中に予定されていたものであった。

30

【0022】

[0022]上記の方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物は、脱脂ピーナツ粉を含む。

【0023】

[0023]上記の方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物の維持用量は、約200mg～約1000mgのピーナツタンパク質を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物の維持用量は、約300mgのピーナツタンパク質を含む。

【0024】

[0024]上記の方法のいくつかの実施形態では、用量増加期間中に投与される医薬組成物の一連の漸増用量は、5通り～15通りの異なる用量レベルを含む。いくつかの実施形態では、用量増加期間中に投与される一連の漸増用量は、11通りの異なる用量レベルを含む。

40

【0025】

[0025]上記の方法のいくつかの実施形態では、用量増加期間中に投与される一連の漸増用量は、約1mg～約1000mgのピーナツタンパク質の用量を含む。いくつかの実施形態では、用量増加期間中に投与される一連の漸増用量は、約3mg～約300mgのピーナツタンパク質の用量を含む。

【0026】

[0026]上記の方法のいくつかの実施形態では、用量増加期間中に投与される一連の漸増用量は、約3mgのピーナツタンパク質、約6mgのピーナツタンパク質、約12mgのピーナツタンパク質、約20mgのピーナツタンパク質、約40mgのピーナツタンパク

50

質、約 80 mg のピーナツタンパク質、約 120 mg のピーナツタンパク質、約 160 mg のピーナツタンパク質、約 200 mg のピーナツタンパク質、約 240 mg のピーナツタンパク質、及び約 300 mg のピーナツタンパク質の用量を含む。

【0027】

[0027]上記の方法のいくつかの実施形態では、所与の用量は、用量増加期間中に、用量が漸増される前に、少なくとも1週間、患者に投与される。いくつかの実施形態では、所与の用量は、用量増加期間中に、用量が漸増される前に、少なくとも2週間、患者に投与される。

【0028】

[0028]本明細書では、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物の複数の用量と、上記の方法のいずれか1つに従う説明書と、を含むキットも記載される。いくつかの実施形態では、複数の医薬用量は、同量のピーナツタンパク質を含む。いくつかの実施形態では、複数の医薬用量は、約10回分～約45回分の用量のピーナツタンパク質を含む。いくつかの実施形態では、複数の医薬用量は、約15回分の用量を含む。いくつかの実施形態では、複数の医薬用量は、用量増加期間中に投与するための医薬用量を含む。いくつかの実施形態では、複数の医薬用量は、約30回分の用量を含む。いくつかの実施形態では、複数の医薬用量は、維持期間中に投与するための医薬用量を含む。

10

【0029】

[0029]本明細書では更に、上記の方法のうちのいずれか1つによる経口免疫療法を継続する方法において使用するための、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物が記載される。

20

【0030】

[0030]本明細書では更に、上記の方法のうちのいずれか1つによる経口免疫療法を継続する方法のための薬剤を製造するための、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物が記載される。

【図面の簡単な説明】

【0031】

【図1】任意選択の初期漸増期間、例示的な用量増加期間、及び例示的な維持期間を含む、ピーナツアレルギーを治療するための例示的な経口免疫療法投与スケジュールを示す。スケジュールは、投与された医薬組成物に対する患者の応答に応じて調整され得る。

【図2】経口免疫療法の用量増加期間中に、患者が設定範囲の連続服用を欠落した後にとるべき措置に関するガイドライン一式の例を示す。

30

【図3】経口免疫療法の維持期間中に、患者が設定範囲の連続服用を欠落した後にとるべき措置に関するガイドライン一式の例を示す。

【発明を実施するための形態】

【0032】

[0034]本明細書に記載されるのは、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物について計画されていた1回以上の連続投与が欠落した後で、患者におけるピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法を継続する方法であって、当該経口免疫療法は、(i)一連の漸増用量の医薬組成物を1日1回患者に経口投与するステップを含む用量増加期間であって、所与の用量が、用量が漸増される前に少なくとも所定の期間、患者に投与される、用量増加期間と、(ii)複数の維持用量の医薬組成物を患者に経口投与するステップを含む、維持期間と、を含み、計画されていた1回以上の連続投与が欠落した後に、1回用量の医薬組成物を患者に経口投与するステップを含む。

40

【0033】

[0035]経口免疫療法は、用量を増量したアレルゲンに患者を定期的に曝露することによって、かかる患者においてアレルゲンに対する脱感作を誘導する方法である。ピーナツアレルギーの場合、OITのプロトコルは、典型的には用量増加期間（ビルドアップ期間とも呼ばれる）及び維持期間を伴う。好ましくは、OITは初期漸増期間を更に含むが、この期間は任意であり、治療に必須ではない。初期漸増期間は、患者のピーナツタンパク質感受性を評価するための、臨床管理下での低用量のピーナツタンパク質への曝露を伴う。

50

この初期漸増期間は、一般に、数時間（例えば、3時間以上）～2日間にわたってとられる。これらの小用量は、患者が初期漸増期間の目標用量又は最大耐量に達するまで増加される。次いで、患者は、通常は用量増加期間を開始し、医療介護者と定期的に相談しながら、初期漸増期間に投与された最大耐量又はそれよりはわずかに低い用量から始めて、一連の服用を通して用量を漸増していく。更に、ピーナツOITは、ピーナツタンパク質の長期投与を伴う維持期間を含む。経口免疫療法の主な目標は、脱感作状態を確立することである。該状態では、治療を受けている患者がピーナツタンパク質に偶発的に曝露した時に重度の又は生命を脅かすアレルギー反応を生じる可能性がより低い。

【0034】

[0036]用量増加期間又は維持期間の過程で、患者は1回以上の連続服用を欠落する場合がある。経口免疫療法における任意の時点でのいかなる服用の欠落も、安全上のリスクを呈し、免疫療法の有効性を低減し得る。患者は、場合によっては免疫療法の用量増加期間又は維持期間の服用を1回以上欠落する可能性がある。用量は、以下の理由で欠落される：服用習慣が適切でないこと又は患者側が失念することを含む、自発的不遵守；薬剤製品の入手が金銭的に困難であること、治療とは無関係な生活上の出来事、活動不能であること、又は混乱を含む、不慮の不遵守；及び／又は、任意のグレードのアレルギー反応を含む有害事象、又は治療とは無関係な任意のグレードの有害事象。本明細書に記載の改良された、ピーナツの経口免疫療法は、1回以上の連続投与が欠落した後で、患者が経口免疫療法を安全且つ効果的に継続することを可能にする。

【0035】

[0037] 定義

本明細書で使用する時、単数形「1つの」（「a」、「an」及び「the」）には、別段の明確な指示がない限り、複数の参照物も含まれる。

【0036】

[0038]本明細書の「約」を伴う値又はパラメーターの参照は、その値又はパラメーターそれ自体のバリエーションを含む（及び記載する）。例えば、「約X」を参照する記載は、「X」の記載を含む。

【0037】

[0039]用語「脱感作された」は、本明細書において、食物アレルギーに対する経口免疫療法の結果として、食物アレルギーに対する患者のアレルギー反応の閾値が上昇していることを指して使用される。食物アレルギーに対する脱感作は、経口食物負荷などの当該技術分野において公知の方法を使用して試験することができる。脱感作は部分的であってもよく、その場合、患者は、治療前と比較して耐容を示す食物アレルギー量が增加するが、それよりも高用量の食物アレルギーには依然として反応する；又は、脱感作は完全なものであってもよく、その場合、患者は、その食物アレルギーに関する全ての試験用量に耐容を示す。

【0038】

[0040]用語「有効な」、「効力」又は「有効性」は、本明細書において、別途記載のない限り、ある治療が脱感作などの免疫調節を誘導する能力、又は所望の免疫状態、例えば、感作状態を維持する能力を指して使用される。

【0039】

[0041]本明細書で使用する時、「維持期間」とは、患者へのピーナツタンパク質（すなわち、維持用量）の投与を含み、且つ用量増加期間の完了後に開始する、ピーナツタンパク質の経口免疫療法の期間を指す。

【0040】

[0042]本明細書で使用する時、「軽度のアレルギー性有害事象」とは、OIT治療に関連して観察される又は経験されるアレルギー性有害事象であって、一過性の不快感を伴い、即時医療介入を必要とせず、又は抗アレルギー薬の経口投与のみを必要とし、日常活動に実質的に干渉しないものを指す。

【0041】

10

20

30

40

50

[0043]本明細書で使用する時、「欠落した服用」は、ある暦日に服用が予定されているものの、当該暦日に患者に投与されなかった用量である。欠落した服用は、意図的に欠落する場合も意図せずに欠落する場合もある。

【0042】

[0044]本明細書で使用する時、「中等度のアレルギー性有害事象」とは、OIT治療に関連して観察される又は経験されるアレルギー性有害事象であって、軽度のアレルギー性有害事象よりも重篤であるが、重度のアレルギー性有害事象の重篤度には達しないものを指す。

【0043】

[0045]本明細書で使用する時、「重度のアレルギー性有害事象」という句は、OIT治療に関連して観察される又は経験されるアレルギー性有害事象であって、生命を脅かす；腸の制御の喪失、チアノーゼ、ヘモグロビン飽和度92%未満、呼吸停止、低血圧症（1歳未満の患者については70mmHg未満の血圧、1～10歳の患者については（70mmHg + （2×年齢））の血圧、又は11歳以上の患者については90mmHg未満の血圧）、虚脱、不整脈、心停止、又は意識消失を生じる；観察以外の理由での入院をもたらす；又は患者の死をもたらすものを指す。

【0044】

[0046]用語「患者」は、経口免疫療法によって治療されるヒトを説明するために使用される。

【0045】

[0047]用量が患者に投与され、この用量に応答した中等度又は重度のアレルギー性有害事象を伴うことなく患者に完全に消費されたとき、患者は該用量を「耐容する」。観察又は経験されるアレルギー性有害事象が軽度である場合も、患者は用量に耐容するとみなされる。「最大耐用量」は、中等度又は重度のアレルギー性有害事象を伴わずに患者に耐容される、経口食物負荷中に患者に投与される最大用量である。「累積耐用量」は、中等度又は重度のアレルギー性有害事象を伴わずに経口食物負荷中に患者に投与される、最大耐用量までの用量の合計である。

【0046】

[0048]用語「治療する（treat）」、「治療すること（treating）」、及び「治療（treatment）」は、本明細書で同義的に使用されて、疾患状態又は条件に苦しむ患者に利益を提供する任意の措置、例えば、少なくとも1つの症状の軽減、阻害、抑制、又は排除を通じた状態の改善；疾患の進行の遅延；疾患の再発の遅延；疾患の阻害；又はアレルゲンに対する応答又は反応の部分的又は完全な低減などを指す。

【0047】

[0049]本明細書で使用する時、患者が用量の投与中に「医学的管理下」にあるとは、その患者が、用量の投与による治療に関連した有害事象の発生時に即時医療介入を提供するための医療専門家を利用可能な状況にある場合である。

【0048】

[0050]「用量増加期間」とは、経口免疫療法中に患者に投与される最大用量よりも低い用量の食物アレルゲンの投与から開始し、経口免疫療法中に患者に投与される最高用量が達成されたときに終了する、一連の食物アレルゲン用量の増加を特徴とする経口免疫療法の期間を指す。

【0049】

[0051]本明細書に記載される本発明の態様及び変形は、態様及び変形「を含む」及び／又は「から本質的になる」ものを含むと理解される。

【0050】

[0052]値の範囲が与えられる場合、その範囲の上限値と下限値との間の各介在値、及び言及された範囲内の任意の他の言及された値又は介在する値は、本開示の範囲内に包含されると理解されるべきである。言及された範囲が上限値又は下限値を含む場合、その含まれる限界値のいずれかを除外した範囲もまた、本開示に含まれる。

10

20

30

40

50

【0051】

[0053]本明細書で使用するセクションの見出しは、構成上の目的のために過ぎず、記載する対象を限定すると解釈されるべきではない。本記載は、当業者が本発明を作製及び使用することを可能にするために提示され、特許出願及びその要件に照らして提供される。記載される実施形態に対する様々な変更は、当業者には容易に明らかであり、本明細書の一般原理は、他の実施形態に適用され得る。したがって、本発明は、示される実施形態に限定されることを意図するものではなく、本明細書に記載される原理及び特徴と一致する最も広い範囲を与えられるものである。

【0052】

[0054]本明細書で参照される全ての刊行物、特許、及び特許出願の開示は、それぞれ参照によりその全体が本明細書に援用される。参照により組み込まれた任意の参照が本開示と矛盾する場合、本開示が優先されるものとする。

【0053】

[0055] ピーナツ経口免疫療法

ピーナツアレルギーを有する患者は、経口免疫療法の過程で、投与スケジュールに従って患者に一連の用量のピーナツタンパク質組成物を投与して、ピーナツアレルギーに対し患者を脱感作させることによって、ピーナツアレルギーを治療することができる。本明細書に記載される経口免疫療法は、複数の期間を含み、少なくとも用量増加期間と維持期間を含む。任意で、経口免疫療法は、用量増加期間に先行する初期漸増期間を含む。

【0054】

[0056]通常の経口免疫療法スケジュールの間、用量増加期間中に患者に投与されるピーナツタンパク質組成物の用量は、目標用量に達するまで定期的に増加される。例えば、用量増加期間中、患者には、用量が増加される前に、一定期間（例えば、1週間、2週間、3週間、又は4週間以上）にわたって、同じ用量のピーナツタンパク質組成物が投与される。用量増加期間に続いて、維持用量が患者に投与され、この投与は、患者をピーナツタンパク質に対して脱感作の状態に維持する。治療の継続時間、例えば、用量増加期間及び／又は維持期間の継続時間は、他の因子の中でも特に、患者の年齢、健康状態、ピーナツアレルギーの重篤度、当該医薬製品への耐受性、及び／又は複雑な合併疾患若しくは合併状態に応じて、患者間で変動し得る。用量増加期間及び維持期間に投与されるピーナツタンパク質組成物の用量は、患者の医療介護者の判断及び／又は患者による必要性に基づいて、適宜調整することができる。

【0055】

[0057]好ましい治療は、投与スケジュール（例えば、用量増加期間及び／又は維持期間中の1日1回の投与）への厳密な遵守を含むが、時として、患者は1回以上の連続服用を欠落する。連続投与のうち複数回が欠落した場合、ピーナツタンパク質に対する患者の耐受性が低下する可能性があることから、慎重に対処しなければ経口免疫療法の継続に重大なリスクをもたらす可能性がある。有害事象を制限するために、患者は、1回以上の連続して欠落した服用の後、本明細書で提供されるガイダンスに従って、経口免疫療法を継続するべきである。

【0056】

[0058]ピーナツアレルギーを治療するためにピーナツOITを受けている患者は、一般に、ピーナツアレルギーであることが判明している又は疑われる。ピーナツアレルギーを診断する方法は、当該技術分野において既知であり、ピーナツ摂取後のアレルギー反応の病歴、免疫学的アッセイ（ピーナツ特異的IgE（p s-IgE）レベルの測定など）、皮膚プリックテスト、及び食物負荷試験が挙げられる。食物負荷によるピーナツアレルギーの診断では、患者は一般に、漸増用量のピーナツタンパク質を受け、食物負荷の間に観察されるピーナツタンパク質に対するアレルギー反応は、患者がピーナツアレルギーを有することを示す。

【0057】

[0059]ピーナツアレルギーを治療するためにピーナツOITを受けている患者は、治療

未経験（ピーナツアレルギーを治療するためにピーナツOITを受けたことがない）でもよく、又は経口免疫療法若しくは別の治療方法のいずれかによって、以前にピーナツアレルギーの治療を受けていてもよい。食物負荷などのピーナツタンパク質への診断曝露によってピーナツアレルギーと診断されているが、ピーナツタンパク質への臨床曝露歴が他にない患者は、本出願の目的の診断曝露後、なおも治療未経験とみなされる。

【0058】

[0060]ピーナツアレルギーに対する経口免疫療法治療を受ける患者は、ヒト患者である。いくつかの実施形態では、患者は、約1歳以上、例えば、1歳～約4歳、約4歳～約12歳、約12歳～約18歳、約18歳～約26歳、又は約26歳以上などである。

【0059】

[0061]図1は、例示的な経口免疫療法の投与スケジュールを示す。例示される経口免疫療法治療は、任意の初期漸増期間から始まり、該期間は、約0.5mg～約6mgの範囲でピーナツタンパク質の一連の漸増用量を経口投与することを含み、漸増用量は、同日に、約20分～約30分間隔で投与される。この期間の間、患者を医学的管理下で有害事象について監視することができ、医療介護者は、患者の経口免疫療法治療への適合性を評価することができる。任意の初期漸増期間が完了すると、患者は、治療の用量増加期間を開始する。用量増加期間の間、対象は、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物について計画されている用量を1日1回受ける。用量が増加される前に、同じ用量が一定期間にわたって1日1回投与される。図1に示すスケジュールによれば、患者は、用量が漸増される前に2週間にわたって同じ用量を受ける。しかしながら、2週間の期間は、より長くてもよく（例えば、約2週間～約4週間）、又はより短くてもよい（例えば、約1週間～約2週間）。計画されている期間は予め決められたものであってもよく、又は医薬組成物に対する患者の反応に基づいて調整されてもよい。例えば、患者がアレルギー性有害事象を経験しない場合、又は軽度のアレルギー性有害事象のみを経験する場合、期間は、用量が漸増される前の2週間であってもよい。一方、患者が中等度又は重度のアレルギー性有害事象を経験した場合、経口免疫療法の服用スケジュールは、用量漸増が遅延されるように調整されてもよく、又は用量が低減されてもよい。投与スケジュールは、アレルギー性有害事象に加えて、感染症、炎症（例えば、手術、外傷性損傷によるもの）、又は月経などのその他の補足因子、又はピーナツタンパク質に対する感度上昇を招き得るその他の補足因子のために調整されてもよい。図1に示す例では、用量増加期間は、約3mg、約6mg、約12mg、約20mg、約40mg、約80mg、約120mg、約160mg、約200mg、約240mg、及び約300mgのピーナツタンパク質の用量を含み、該用量が漸増的に患者に投与される。しかしながら、他の好適な用量を用量増加期間中に使用してもよく（上述のように）、計画されている用量は、患者の状態に基づいて低減されてもよい。計画されている経口免疫療法における用量増加期間の後に維持期間が続き、該期間は維持用量の定期的な経口投与を含む。いくつかの実施形態では、維持用量は1日1回投与される。維持用量は、用量増加期間中に到達した最大用量と同じ用量であってもよいが、いくつかの実施形態では、最大用量レベルよりも高くても低くてもよい。維持期間は、脱感作の状態を維持するために患者に実施される。

【0060】

[0062]ピーナツタンパク質を含む医薬組成物を投与するために、組成物は経口摂取される。医薬組成物は、可食剤形（例えば、カプセル）にパッケージ化されてもよいが、医薬組成物は通常、十分な経口接触を可能にするためにパッケージから取り出される。例えば、医薬組成物は、オートミール、プディング、リンゴソース、ヨーグルト、又は他の半固形食などの食物ビヒクル（food vehicle）と混合されて、摂食されてもよい。

【0061】

[0063] 用量増加期間

用量増加期間は、一連の漸増用量の医薬組成物を1日1回患者に経口投与するステップを含み、その際、経口免疫療法の過程で、所与の用量が、少なくとも所定の期間、患者に投与された後、用量が、患者に投与される最大用量に達するまで漸増される。用量増加期間

の長さは、個々の患者による必要性に従って適応できるが、一般に約 2 2 週間～約 4 0 週間で完了する。一部の患者では、用量増加期間は、2 年以上継続してもよい。用量増加期間は、例えば、患者がより高い用量で一連の服用を開始した後にアレルギー性有害事象を経験した場合、延長され得る。

【0062】

[0064] 用量増加期間中に患者に投与される医薬組成物は、予め設定された漸増用量レベルで投与される。患者は、最大用量（一般に維持用量と同じ用量）に達するまで、医学的指導の下で用量レベルをゆっくりと増加させる。用量レベルを増加する前には、その量に対して患者が脱感作されるまで、同じ用量レベル（すなわち、同じ用量のピーナツタンパク質）が患者に投与される。いくつかの実施形態では、用量増加期間は、一連の漸増用量の医薬組成物を、約 5 通り以上の異なる用量レベル（例えば、5 通り、6 通り、7 通り、8 通り、9 通り、10 通り、11 通り、12 通り、13 通り、14 通り、又は 15 通りの異なる用量レベルなどの、5 通り～15 通りの異なる用量レベル）で含む。非限定的な好ましい実施形態では、用量増加期間は、11 通りの異なる用量レベルを含む。例えば、用量増加期間は、約 3 mg、約 6 mg、約 12 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 80 mg、約 120 mg、約 160 mg、約 200 mg、約 240 mg、及び約 300 mg のピーナツタンパク質の用量レベルを含み得る。

10

【0063】

[0065] ピーナツ OIT の用量増加期間は、典型的には、投与するピーナツタンパク質の用量を、ある期間後（例えば、約 1 週～4 週毎）に徐々に増加させることを伴う。上記一連の漸増用量内の特定の用量は、その一連に含まれる次の用量に進むまで、患者に繰返し（例えば、1 日 1 回）投与される。一連の用量内の特定の用量に患者が耐容しない場合、又は患者が 1 つ以上のアレルギー性有害事象を経験した場合など、いくつかの場合には、用量を低減する、又は一連の用量内の次の用量に進む前に当該用量を一定期間繰返す。増量の速度（例えば、一連の用量内の個々の用量が投与される期間の長さ、又は一連の用量内の用量と用量との間の用量増分の大きさ）は、観察された 1 つ以上のアレルギー性有害事象に基づいて調整されてもよい。

20

【0064】

[0066] 用量増加期間中に患者に投与される用量は、一般に、約 1 週間～約 4 週間、例えば約 2 週間などのある期間にわたって、1 日 1 回投与される。一連の用量内の特定の用量についての期間が完了した後、治療を、一連の用量内のより高用量へと進めることができる。いくつかの実施形態では、治療の用量増加期間は、一連の用量内の 5 通り～15 通りの異なる用量レベルを含む。患者が用量増加期間中のある期間にわたって特定の用量レベルを耐容する場合、患者は、用量増加期間の一連の用量内の次の投与レベルに進むことができる。患者が用量増加期間中にある期間にわたって特定の用量レベルに耐容しない場合、患者は、一連の用量における実施中の用量レベルを繰返してもよい。あるいは、患者が用量増加期間中にある期間にわたって特定の用量レベルに耐容しない場合、患者は、一連の用量内の、より早期の用量レベルに戻ってもよい。したがって、用量増加期間の継続時間は、その患者に固有の応答によって異なる。患者は、一連の用量内の用量を必要に応じた回数繰返して、一連の用量内の最大用量を達成してもよい。用量増加期間は、最大用量が 2 週間にわたって耐容されたときに終了する。

30

40

【0065】

[0067] 用量増加期間中に投与される医薬組成物の用量レベルは、一般に、約 0.5 mg～約 1000 mg のピーナツタンパク質、例えば、約 0.5 mg～約 10 mg のピーナツタンパク質、約 10 mg～約 100 mg のピーナツタンパク質、約 100 mg～約 300 mg のピーナツタンパク質、約 300 mg～約 500 mg のピーナツタンパク質、又は約 500 mg～約 1000 mg のピーナツタンパク質である。非限定的な例示的实施形態では、用量増加期間の用量レベルとしては、約 3 mg のピーナツタンパク質、約 6 mg のピーナツタンパク質、約 12 mg のピーナツタンパク質、約 20 mg のピーナツタンパク質、約 40 mg のピーナツタンパク質、約 80 mg のピーナツタンパク質、約 120 mg の

50

ピーナツタンパク質、約 160 mg のピーナツタンパク質、約 200 mg のピーナツタンパク質、約 240 mg のピーナツタンパク質、及び約 300 mg のピーナツタンパク質が挙げられ、ここで各用量レベルは、次の最大用量まで漸増する前に、約 1 週間～約 4 週間（約 2 週間など）にわたって 1 日 1 回投与される。

【0066】

[0068] 用量増加期間中に患者に投与される用量は、1 週間に 1 回及び 6 週間に 1 回など、定期的に調整される。いくつかの実施形態では、用量増加期間は、1 週間に 1 回の用量調整、2 週間に 1 回の用量調整、3 週間に 1 回の用量調整、4 週間に 1 回の用量調整、5 週間に 1 回の用量調整、6 週間に 1 回の用量調整、又は患者の医療介護者の判断に基づく必要に応じた調整を含む。用量は、一連の用量内の次に計画されている用量まで増加されてもよく、アレルギー性有害事象に応じて、一連の用量内の以前の用量まで低減されてもよく、一連の用量内の実施中の用量で追加の期間維持されてもよく、患者の医療介護者の判断に基づいて一連の用量内のより高用量まで増加されてもよく、又は患者の医療介護者の判断に基づいて、一連の用量内のより低用量まで低減されてもよい。いくつかの実施形態では、用量増加期間は、患者が一連の用量内の実施中の用量に耐容しなかったという医療介護者の判断に基づいて、任意の時点で調節される。

10

【0067】

[0069] 用量増加期間は、患者が、一連の用量増加における最終用量に到達するまで続けられる。いくつかの実施形態では、用量増加期間は、約 1 か月～約 6 か月、例えば、約 1 か月～約 3 か月、又は約 3 か月～約 6 か月である。いくつかの実施形態では、用量増加期間は、約 6 か月～約 2 年、例えば、約 6 か月～約 1 年、約 1 年～約 18 か月、又は約 18 か月～約 2 年である。非限定的な例示的实施形態では、用量増加期間は、用量の低減及び再増加並びに用量レベルの繰返しの回数に応じて、22 週間～2 年間継続し、12 mg のピーナツタンパク質、20 mg のピーナツタンパク質、40 mg のピーナツタンパク質、80 mg のピーナツタンパク質、120 mg のピーナツタンパク質、160 mg のピーナツタンパク質、200 mg のピーナツタンパク質、240 mg のピーナツタンパク質を経て、300 mg のピーナツタンパク質用量レベルの後で終了する。別の非限定的な例示的实施形態では、用量増加期間は、用量の低減及び再増加並びに用量レベルの繰返しの回数に応じて、22 週間～2 年間継続し、3 mg のピーナツタンパク質、6 mg のピーナツタンパク質、12 mg のピーナツタンパク質、20 mg のピーナツタンパク質、40 mg のピーナツタンパク質、80 mg のピーナツタンパク質、120 mg のピーナツタンパク質、160 mg のピーナツタンパク質、200 mg のピーナツタンパク質、240 mg のピーナツタンパク質を経て、300 mg のピーナツタンパク質用量レベルの後で終了する。記載された実施形態のいずれかにおいて、用量増加期間は、患者が、用量増加期間の一連の用量内の最終用量として計画されていた用量に 2 週間にわたって耐容したときに終了し、これにより維持期間が開始される。

20

30

【0068】

[0070] 用量増加期間の一連の各用量は、約 1 週間、約 2 週間、約 3 週間、約 4 週間、又はそれらの間の期間及び範囲で継続するように予定されてもよい。患者の介護者は、アレルギー性有害事象の観察に基づき、患者の実施中の用量を一連の用量増加において繰り返すことができる。特定の用量を用いる特定の区分は、患者がその用量に対し十分に脱感作する（患者が食物アレルギーへの偶発的な（又は意図的な）曝露時に中等度又は重度のアレルギー性有害事象を経験しなくなるなど）ために必要な回数、例えば、1 回、2 回、3 回、又は 4 回以上、繰り返されてもよい。

40

【0069】

[0071] 維持段階

経口免疫療法の維持期間は、用量増加期間の終了後に始まる。本明細書に記載される方法のいずれかにおいて、維持期間は、医薬組成物の複数の維持用量を患者に経口投与することを含む。

【0070】

50

[0072]維持期間の継続時間は、一般に約20週間以上であり、患者の生涯の間であってもよい。例えば、いくつかの実施形態では、維持期間は、約20週間～約24週間、約24週間～約28週間、約28週間～約32週間、約32週間～約36週間、約36週間～約40週間、約40週間～約44週間、約44週間～約48週間、約48週間～約52週間、約52週間～約60週間、約60週間～約72週間、約72週間～約80週間、又は約80週間超、例えば、患者の生涯の間である。

【0071】

[0073]維持期間中に患者に投与されるピーナツタンパク質の用量は、維持期間の用量が低減されている場合（例えば、本明細書に記載される方法に従って患者が1回以上の連続服用を欠落したとき）を除き、約200mg～約1000mgのピーナツタンパク質である。例えば、いくつかの実施形態では、維持期間中の用量は、維持期間用量が低減されている場合（例えば、患者が1回以上の連続服用を欠落しており、本明細書に記載される方法に従って低減されている場合）を除き、約200mg～約300mgのピーナツタンパク質、約300mg～約500mgのピーナツタンパク質、約500mg～約1000mgのピーナツタンパク質、又はこれらの間の用量及び範囲である。計画される維持期間用量は、用量増加期間の最後の区分期間中に投与される用量と同じ用量又はそれより高い用量とすることができる。非限定的な例示的实施形態では、維持期間中に患者に投与される維持期間用量は、約300mgのピーナツタンパク質である。いくつかの実施形態では、維持期間用量は1日1回投与される。

【0072】

[0074] 初期漸増期間

任意で、経口免疫療法は、用量増加期間の前に初期漸増期間を含み、該期間において、患者は、一連の漸増用量を1日又は2日にわたって投与される。初期漸増期間は、用量増加期間よりも用量の範囲が狭く、用量漸増の間隔が短く、典型的には患者の医療介護者による監視がより綿密であることで、用量増加期間と区別される。例えば、2日間の初期漸増は、約0.5mg～約6mgのピーナツタンパク質である一連の用量、例えば、約0.5mg、約1mg、約1.5mg、約3mg、及び約6mgのピーナツタンパク質の個別用量などを含んでもよい。初期漸増期間の最大耐用量、又は初期漸増期間における最大耐用量よりも少ない用量が、用量増加期間の初回用量であってもよい。患者が初期漸増期間において少なくとも特定の用量に耐容しない場合、患者は、その時点での治療に不適であるとして、経口免疫療法から除外され得る。例えば、0.5mg、1mg、又は1.5mgのピーナツタンパク質用量の投与後に、患者に重度のアレルギー性有害事象が生じた場合、この患者は、用量増加期間への移行が許可されない場合がある。初期漸増期間の目的としては、用量増加期間の用量（例えば、用量増加期間の初回用量）を調整すること、及び用量増加期間に安全に入るために患者の適合性を確認することが挙げられる。

【0073】

[0075]初期漸増期間では、一般に、医学的管理下で投与される。患者は、通常、医療介護者によって注意深く監視され、該医療介護者は、介入を必要とするアレルギー性有害反応が発生した場合、エピネフリン、アルブテロール、及びジフェンヒドラミンなどの介入を提供することができる。経口免疫療法の初期漸増期間は、存在する場合、患者への複数の低用量のピーナツタンパク質組成物の投与を含む。低用量は、約10分～約60分などの時間間隔をあけることができ、1つ、2つ、3つ、4つ、若しくは5つの用量、又はそれ以上の用量を含むことができる。

【0074】

[0076]一実施例では、初期漸増期間は、約0.5mg～約6mgのピーナツタンパク質、例えば、約0.5mg～約1.5mgのピーナツタンパク質、約1.5mg～約3mgのピーナツタンパク質、又は約3mg～約6mgのピーナツタンパク質用量を含む。非限定的な例では、初期漸増期間は、1日に約0.5mgのピーナツタンパク質から最大約6mgのピーナツタンパク質まで1日以上かけて漸増することを含み、1回の用量は約0.5mg、約1mg、約1.5mg、約3mg、及び約6mgのピーナツタンパク質であり

、3 mg又は6 mgのピーナツタンパク質用量への寛容は、患者を経口免疫療法の用量増加期間へと安全に移行することができることを示す。

【0075】

【0077】 連続服用が1回以上欠落した後に経口免疫療法を継続する方法

経口免疫療法の間、患者は、時として、医薬組成物に計画されていた1回以上の経口投与を欠落し得る。計画されていた1回以上の用量は、経口免疫療法の用量増加期間又は維持期間のいずれかの間に欠落し得る。用量は、意図せずに欠落する場合もある（例えば、患者又は介護者が患者への用量投与を忘れる場合がある）、意図的に欠落する場合もある（例えば、医療介護者は、患者が経験した有害事象又は患者が経験したその他の悪化させる因子（*compounding factor*）に応じて1回分の服用又は連続服用を抜くように命じる場合がある）。本明細書に記載されるのは、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物について計画されていた1回以上の連続投与が欠落した後で、患者におけるピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法を継続する方法であって、当該経口免疫療法は、（i）一連の漸増用量の医薬組成物を1日1回患者に経口投与するステップを含む用量増加期間であって、所与の用量が、用量が漸増される前に少なくとも所定の期間、患者に投与される、用量増加期間と、（ii）複数の維持用量の医薬組成物を患者に経口投与するステップを含む、維持期間と、を含み、計画されていた1回以上の連続投与が欠落した後に、経口免疫療法の安全な継続を確実にするために、本明細書に記載の条件に従って、1回用量の医薬組成物を患者に経口投与するステップを含む。

10

【0076】

【0078】ピーナツタンパク質への定期的な曝露がなければ、用量増加期間中に獲得された寛容性が急速に低下するリスクがあることから、服用の連続的な欠落は、服用が個別に単回欠落するよりも、経口免疫療法の安全な継続についての懸念が大きい。用量の投与は、経口免疫療法に従って計画される（例えば、1日1回の投与）ことから、2回以上の連続服用は、スケジュールに従って互いに時間的に近い服用を指す。例えば、スケジュールが1日目、2日目、3日目、4日目、5日目、6日目、及び7日目に用量の投与を要求し、用量が、1日目、2日目、3日目、及び7日目のみに投与された場合；4日目、5日目、及び6日目に欠落した用量は、3回連続して欠落した用量を構成する。単回欠落した用量は、「1回の連続する用量」が欠落したものとみなされる。

20

【0077】

【0079】用量の大きさ及び患者への投与方法（すなわち、用量が医学的管理下で投与されるか、医学的管理なしで投与されるか）は、少なくとも部分的に、欠落した連続服用の数に基づく。いくつかの実施形態では、患者について個別化された客観的評価が行われ、この評価が、用量投与の大きさ及び方法の根拠として使用される。この判断は、例えば、患者の医療介護者によって行われてもよい。それでもやはり、投与が計画されていた1回以上の連続する用量が欠落した後に、経口免疫療法を継続する際には、本明細書で提供されるガイドラインを使用すべきである。経口免疫療法スケジュールは、計画されている用量を、朝、午後、夕方、夜、覚醒後、又は就寝前など、一日のうちの特定の時間に投与することを含んでもよい。いくつかの実施形態では、経口免疫療法を継続する方法は、1回以上の連続服用を欠落した後に、次の用量を、経口免疫療法スケジュールに従って同じ時間に投与することを含む。いくつかの実施形態では、用量増加期間中に連続する服用が一定回数欠落した場合に適用されるガイドラインは、維持期間中に連続する投与が同じ回数欠落した場合に適用されるガイドラインとは異なり得る（例えば、より厳しいガイドラインが適用され得る）。

30

40

【0078】

【0080】いくつかの実施形態では、1回～21回の連続服用が欠落している（例えば、1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、15回、16回、17回、18回、19回、20回、又は21回の連続服用が欠落している）。いくつかの実施形態では、連続服用は、用量増加期間中に欠落する。いくつかの実施形態では、連続服用は、維持期間中に欠落する。より多数回の連続服用を

50

欠落した場合には、より多くの対策を講じる必要があることから、患者に投与される用量の大きさ及び投与方法に関するガイドラインは、欠落した服用回数に応じて異なり得る。例えば、患者が1回～5回の連続服用（又は1回～4回、1回～3回、1回～2回の連続服用、又は1回の用量）を欠落した場合には第1のガイドラインが適用されてもよい。患者が2回～7回の連続服用（又は2回～6回、2回～5回、2回～4回、2回～3回、3回～7回、3回～6回、3回～5回、3回～4回、4回～7回、4回～6回、4回～5回、5回～7回、5回～6回、6回～7回の連続服用；又は2回、3回、4回、5回、6回、又は7回の連続服用）を欠落した場合には第2のガイドラインが適用されてもよい。患者が3回～21回の連続服用（又は3回から20回、19回、18回、17回、16回、15回、14回、13回、12回、11回、10回、9回、8回、7回、6回、5回、又は4回のいずれかの回数までの連続服用；4回から21回、20回、19回、18回、17回、16回、15回、14回、13回、12回、11回、10回、9回、8回、7回、6回、又は5回のいずれかの回数までの連続服用；5回から21回、20回、19回、18回、17回、16回、15回、14回、13回、12回、11回、10回、9回、8回、7回、又は6回のいずれかの回数までの連続服用；6回から21回、20回、19回、18回、17回、16回、15回、14回、13回、12回、11回、10回、9回、8回、又は7回のいずれかの回数までの連続服用；7回から21回、20回、19回、18回、17回、16回、15回、14回、13回、12回、11回、10回、9回、又は8回のいずれかの回数までの連続服用；8回から21回、20回、19回、18回、17回、16回、15回、14回、13回、12回、11回、10回、又は9回のいずれかの回数までの連続服用；9回から21回、20回、19回、18回、17回、16回、15回、14回、13回、12回、11回、又は10回のいずれかの回数までの連続服用；10回から21回、20回、19回、18回、17回、16回、15回、14回、13回、12回、又は11回のいずれかの回数までの連続服用；11回から21回、20回、19回、18回、17回、16回、15回、14回、13回、又は12回のいずれかの回数までの連続服用；12回から21回、20回、19回、18回、17回、16回、15回、14回、又は13回のいずれかの回数までの連続服用；13回から21回、20回、19回、18回、17回、16回、15回、又は14回のいずれかの回数までの連続服用；14回から21回、20回、19回、18回、17回、16回、又は15回のいずれかの回数までの連続服用；15回から21回、20回、19回、18回、17回、又は16回のいずれかの回数までの連続服用；16回から21回、20回、19回、18回、17回、又は16回のいずれかの回数までの連続服用；17回から21回、20回、19回、又は18回のいずれかの回数までの連続服用；18回～21回、18回～20回、又は18回～19回の連続服用；19回～21回、又は19回～20回の連続服用；又は3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、15回、16回、17回、18回、19回、20回、又は21回の連続服用）を欠落した場合には第3のガイドラインが適用されてもよい。患者が4回以上の連続服用（5回以上、6回以上、7回以上、8回以上、9回以上、10回以上、11回以上、12回以上、13回以上、14回以上、15回以上、16回以上、17回以上、18回以上、19回以上、20回以上、21回以上、又は22回以上の連続服用など）を欠落した場合には第4のガイドラインが適用されてもよい。1回以上の用量が欠落した後に用量投与を継続するための方法は、好ましくは、重ならないガイダンスを有する（すなわち、第1のガイダンス、第2のガイダンス、第3のガイダンス、及び第4のガイダンスで欠落した服用の回数は、好ましくは、連続して欠落した服用の回数として重複しない）。

10

20

30

40

【0079】

[0081] 用量の欠落は安全上のリスクを呈し、更に、免疫療法の任意の段階／期間における免疫療法の効力を低減し得る。1回以上の連続して欠落した服用は、免疫療法の任意の区分の間に欠落したものであってもよい。いくつかの実施形態では、1回以上の連続して欠落した服用は、用量増加期間中に生じる。いくつかの実施形態では、1回以上の連続して欠落した服用は、維持期間中に生じる。

50

【0080】

[0082]用量増加期間は、脱感作を誘導することを意図しているのに対し、維持期間は、脱感作状態を維持することを意図している。用量増加期間中に投与が欠落した患者では、維持期間中に同じ回数の投与が欠落した場合と比較して、獲得した脱感作レベルがより急速に低下し得る。したがって、用量増加期間中の連続服用の欠落は、維持期間中に同じ回数の連続服用が欠落した場合と比較して、用量のより大きな低減などの、より厳しいガイドラインを必要とする場合がある。したがって、記載されたガイドラインはまた、連続服用が用量増加期間中に欠落したかにも応じて、維持期間中に同じ回数の連続服用が欠落した場合と比較して異なり得る。例えば、例示的な実施形態では、患者における用量増加期間中の連続投与が8回～14回欠落した場合、当該患者には、維持期間中に同じ回数の連続投与が欠落した場合と比較して異なるガイドラインが適用されてもよい。

10

【0081】

[0083]患者が用量増加期間中に連続服用を欠落し、且つガイドラインが用量低減を指示している場合、患者は、提示された用量低減に対応する用量増加スケジュールに従って用量を投与される。次いで、患者は、その低減された用量レベルから用量増加期間を繰り返す。例えば、約2週間のピーナツタンパク質の用量増加のレベルが、用量レベルにつき3mg、6mg、12mg、20mg、40mg、80mg、120mg、160mg、200mg、240mg、及び300mgである経口免疫療法において、用量レベルが240mgである患者が一定回数の連続投与を欠落しており、用量の50%以上の低減が提示されている場合、患者が次に服用する用量は120mg以下（すなわち、50%以上の低減）となる。次いで、患者は、120mgの用量レベル（又は、患者の医療提供者によって、さらに低い用量レベルが指示された場合には120mg未満の用量レベル）から通常どおり用量増加期間を継続し；具体的には、患者は、120mg、160mg、200mg、240mg、及び次いで300mgなどの提示された各用量レベルで約2週間服用し、各用量レベルに耐容した場合、その後、維持期間に移行する。連続服用の欠落後に投与される用量が耐容されない場合、患者の医療提供者は、患者を評価し、用量レベルを繰り返す、用量レベルを更に低減させる、経口免疫療法を一時中断する（例えば、1週間の服用休止）、又は経口免疫療法を中止する（例えば、患者が不遵守歴又は経口免疫療法に対する有害なアレルギー反応を有する場合）のいずれかを決定する。場合によっては、経口免疫療法スケジュール下での、指示された用量低減が不可能となり得る。例えば、前述の例示的な経口免疫療法スケジュールを考慮すると、患者が3mgの用量レベルの間に連続服用を欠落しており、且つガイドラインは50%以上の用量低減を指示している場合、又は患者が6mgの用量レベルの間に連続服用を欠落しており、且つガイドラインは75%以上の用量低減を指示している場合、指示された用量低減は、この服用スケジュール下では不可能である。このような場合、本出願の目的で、用量低減は、患者が経口免疫療法スケジュールを再開すること（すなわち、患者が、用量増加スケジュールの初回用量を投与されること）、又は経口免疫療法を中止すること、のいずれかであることを意味すると理解される。

20

30

【0082】

[0084]患者が維持期間中に連続服用を欠落しており、且つガイドラインが用量低減を指示している場合、維持期間は終了させるものと解釈され、患者は、提示された用量低減に対応する用量増加スケジュールに従う用量を投与される（すなわち、患者は用量増加期間に戻る）。例えば、約2週間のピーナツタンパク質の用量増加のレベルが、用量レベルにつき3mg、6mg、12mg、20mg、40mg、80mg、120mg、160mg、200mg、240mg、及び300mgであり、且つ維持期間のピーナツタンパク質の用量レベルが300mgである、経口免疫療法において、300mgの維持用量を服用している患者が一定回数の連続服用を欠落しており、用量の50%以上の低減が提示されている場合、患者が次に用量増加期間に服用する用量は120mg以下（すなわち、50%以上の低減）となる。次いで、患者は、提示された用量レベル、例えば120mgの用量レベルから、通常どおり用量増加期間を継続し；具体的には、患者は、提示された用

40

50

量レベルのそれぞれで約2週間の投与、例えば、120mg、160mg、200mg、240mg、及び次いで300mgのそれぞれで2週間の投与を受け、各用量レベルが耐容された場合、その後300mgのピーナツタンパク質の維持期間に移行する。連続服用の欠落後に投与される用量が耐容されない場合、患者の医療提供者は、患者を評価し、用量レベルを繰り返す、用量レベルを更に低減させる、経口免疫療法を一時中断する（例えば、1週間の服用休止）、又は経口免疫療法を中止する（例えば、患者が不遵守歴又は経口免疫療法に対する有害なアレルギー反応を有する場合）のいずれかを決定する。このように用量増加期間を再開することにより、用量増加期間を完全に繰り返さずとも、維持期間中の連続服用の欠落によって低下した脱感作を再構築することができる。しかしながら、いくつかの実施形態では、維持期間中に連続服用が多数回欠落した場合、患者は、最も低い用量（例えば、前述の実施例では3mgのピーナツタンパク質）から用量増加期間を再開する、又は経口免疫療法を中止する、のいずれかを行わなければならない。例示的な実施形態では、維持期間中に14回を超える連続服用（すなわち、15回以上の服用）を欠落した場合、患者は、用量増加期間のうちの最も低い用量レベルから量増加期間を再開する。

10

【0083】

[0085]連続投与が数回欠落した場合、経口免疫療法は、計画されていた投与が複数回欠落した後で、1回量の医薬組成物を投与することによって継続することができ、その際、投与される用量は、直前に投与された用量（すなわち、欠落した投与の直前に患者に投与された用量）と同じである。用量は、医学的管理下で、又は医学的管理なしで、対象に投与されてもよい。このガイドラインは、1回～5回の連続服用が欠落した場合（すなわち1回～4回、1回～3回、1回～2回、2回～4回、2回～3回、又は3回～4回の連続服用が欠落した場合、又は1回の用量が欠落した場合）に適用されてもよい。いくつかの実施形態では、このガイドラインは、1回又は2回の連続服用が欠落した場合に適用される。

20

【0084】

[0086]更に連続服用が欠落すると、患者に対するアレルギー性有害事象のリスクが増大する。これに対処するために、数回の連続服用が欠落した後に患者に投与される用量は、低減され得る、及び／又は医学的管理下で投与され得る。例えば、一定回数の連続投与（例えば、2回～7回、2回～6回、2回～5回、2回～4回、2回～3回、3回～7回、3回～6回、3回～5回、3回～4回、4回～7回、4回～6回、4回～5回、5回～7回、5回～6回、6回～7回の連続投与；又は2回、3回、4回、5回、6回、又は7回の連続投与）が欠落した後、患者に投与される用量は、（i）直前に患者に投与された用量と同じであってもよいが、その用量は医学的管理下で投与される、又は（ii）用量は、直前に投与された用量と比較して低減されたものであってもよく（例えば、約10%以上、約15%以上、約20%以上、約25%以上、約30%以上、約35%以上、約40%以上、約50%以上、又は約1回、2回、3回、4回又は5回用量レベルでの低減）、医学的管理下で又は医学的管理なしで投与され得る。患者の医療介護者は、患者を評価して、患者に投与される用量の大きさ、又は用量の投与方法を決定することができ、該大きさ又は方法は、患者の1回以上の連続して欠落した服用の理由、患者の病歴、又は患者の状態によって異なり得る。用量が患者に投与される大きさ又は方法を決定するための評価はまた、欠落した連続服用が用量増加期間中又は維持期間中のいずれに欠落したかにも応じ得る。

30

40

【0085】

[0087]医学的管理下で投与される用量は、治療に関連した有害事象に関して患者を監視する医療介護者／専門家によって診療所で投与され得る。患者は、用量の投与が実施された後のある時間（例えば、約30分～60分）、又は治療に関連した有害事象が解決されるまで、治療に関連した有害事象について監視され得る。

【0086】

[0088]患者の医療介護者は、1回以上連続して服用が欠落した後の用量が、医学的管理

50

なし若しくは医学的管理下のいずれで投与されるべきか、又は患者に投与される用量を低減するべきかを患者に助言することもできる。1回以上連続して服用が欠落した後で医学的管理下で用量を投与するという決定は、一部には、患者の有害事象の履歴に応じたものであり得る。いくつかの実施形態では、患者が免疫療法中に治療に関連する任意のグレードの有害事象の記録を有する場合、1回以上連続して服用が欠落した後、用量は、医学的管理下で投与される。いくつかの実施形態では、患者が免疫療法中に治療に関連する中等度又は重度の有害事象の記録を有する場合、1回以上連続して服用が欠落した後、用量は、医学的管理下で投与される。患者が、医学的管理がなければ治療に関連する有害事象のリスクがあると評価された場合、1回以上連続して服用が欠落した後、用量は、医学的管理下で投与され得る。いくつかの実施形態では、患者は、医学的管理がなければ、複雑な因子（場合によっては、悪化因子又は危険因子としても知られる）に起因する、治療に関連した有害事象のリスクがあると評価される。複雑な因子の例としては、患者が併発性アトピー性疾患（喘息、皮膚炎、又は鼻炎など）を有する場合等が挙げられる。いくつかの実施形態では、患者は、総IgEレベル、ピーナツ特異的IgEレベル、及び／又はピーナツ特異的IgG4レベルなどの免疫学的血清プロファイルに基づき、医学的管理がなければ治療に関連した有害事象のリスクがあると評価される。

10

【0087】

[0089]患者が、非常に多数回の連続服用を欠落する場合もあり、用量が医学的管理下で投与されるかにかかわらず、用量の欠落後には患者に投与される用量の低減が示唆され得る。いくつかの実施形態では、このガイドラインは、3回から21回、20回、19回、18回、17回、16回、15回、14回、13回、12回、11回、10回、9回、8回、7回、6回、5回、又は4回のいずれかの回数までの連続服用の投与が欠落した場合；4回から21回、20回、19回、18回、17回、16回、15回、14回、13回、12回、11回、10回、9回、8回、7回、6回、又は5回のいずれかの回数までの連続服用が欠落した場合；5回から21回、20回、19回、18回、17回、16回、15回、14回、13回、12回、11回、10回、9回、8回、7回、又は6回のいずれかの回数までの連続服用が欠落した場合；6回から21回、20回、19回、18回、17回、16回、15回、14回、13回、12回、11回、10回、9回、8回、又は7回のいずれかの回数までの連続服用が欠落した場合；7回から21回、20回、19回、18回、17回、16回、15回、14回、13回、12回、11回、10回、9回、又は8回のいずれかの回数までの連続服用が欠落した場合；8回から21回、20回、19回、18回、17回、16回、15回、14回、13回、12回、11回、10回、又は9回のいずれかの回数までの連続服用が欠落した場合；9回から21回、20回、19回、18回、17回、16回、15回、14回、13回、12回、11回、又は10回のいずれかの回数までの連続服用が欠落した場合；10回から21回、20回、19回、18回、17回、16回、15回、14回、13回、12回、又は11回のいずれかの回数までの連続服用が欠落した場合；11回から20回、19回、18回、17回、16回、15回、14回、13回、又は12回のいずれかの回数までの連続する用量が欠落した場合；12回から21回、20回、19回、18回、17回、16回、15回、14回、又は13回のいずれかの回数までの連続服用が欠落した場合；13回～21回、20回、19回、18回、17回、16回、15回、又は14回のいずれかの回数までの連続服用が欠落した場合；14回から21回、20回、19回、18回、17回、16回、又は15回のいずれかの回数までの連続服用が欠落した場合；15回から21回、20回、19回、18回、17回、又は16回のいずれかの回数までの連続服用が欠落した場合；16回から21回、20回、19回、18回、17回、又は16回のいずれかの回数までの連続服用が欠落した場合；17回から21回、20回、19回、又は18回のいずれかの回数までの連続服用が欠落した場合；18回～21回、18回～20回、又は18回～19回の連続服用が欠落した場合；19回～21回、又は19～20回の連続服用が欠落した場合；又は3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、15回、16回、17回、18回、19回、20回、又は21回の連続

20

30

40

50

服用が欠落した場合に、適用される。直近に投与された用量と比較した用量の低減は、用量増加期間又は維持期間の、直近に投与された用量と比較して、約10%以上、約15%以上、約20%以上、約25%以上、約30%以上、約35%以上、約40%以上、約45%以上、約50%以上、約55%以上、約60%以上、約65%以上、約70%以上、約75%以上、約80%以上、約85%以上、約90%以上、又は約95%以上であり得る。いくつかの実施形態では、用量は、直近に投与された用量と比較して約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、又は約95%低減されてもよく、この低減された量は、経口免疫療法スケジュールの区分における最も近い用量まで下げられている。非限定的な例示的实施形態では、1回以上連続して服用が欠落した後に投与される用量は、約3mgのピーナツタンパク質、約6mgのピーナツタンパク質、約12mgのピーナツタンパク質、約20mgのピーナツタンパク質、約40mgのピーナツタンパク質、約80mgのピーナツタンパク質、約120mgのピーナツタンパク質、約160mgのピーナツタンパク質、約200mgのピーナツタンパク質、又は約240mgのピーナツタンパク質となる用量まで低減される。

10

20

30

40

50

【0088】

[0090]用量増加期間中であるか維持期間中であるかにかかわらず、比較的多数回の連続服用が欠落した場合、患者は、経口免疫療法の用量増加期間を、用量増加期間の初回用量（すなわち、第1の用量レベル）から再開することが提案され得る。このガイドラインは、約4回以上の連続服用（5回以上、6回以上、7回以上、8回以上、9回以上、10回以上、11回以上、12回以上、13回以上、14回以上、15回以上、16回以上、17回以上、18回以上、19回以上、20回以上、21回以上、又は22回以上の連続服用など）の投与が欠落した場合に適用されてもよい。いくつかの実施形態では、用量増加期間の初回用量は、約0.5mg～約6mgのピーナツタンパク質（例えば、約0.5mg、約1mg、約1.5mg、約3mg、又は約6mgのピーナツタンパク質）である。いくつかの実施形態では、経口免疫療法の用量増加期間を再開することは、経口免疫療法の初期漸増期間を繰り返すことを含まない。

【0089】

[0091]ピーナツタンパク質を含む医薬組成物の1回以上の連続服用に関し計画されていた投与が欠落した後で、患者におけるピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法を継続する例示的方法は、計画されていた1回以上の連続投与が欠落した後に、1回用量の医薬組成物を患者に経口投与するステップを含み、以下の条件を含み得る：（1）1～x回の連続投与が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じである；（2）（x+1）回～y回の連続服用が欠落した場合、（i）患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じであり、該用量は、医学的管理下で患者に投与される、又は（ii）患者に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して低減される；（3）（y+1）回～z回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、約25%以上（又は約50%以上）低減される；並びに（4）z回を超える連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、用量増加期間の初回用量である；ここで、x、y、及びzは正の整数であり、 $x < y < z$ である。いくつかの実施形態では、xは、1回、2回、3回、4回、又は5回連続して欠落した服用である。いくつかの実施形態では、yは、2回、3回、4回、5回、6回、又は7回連続して欠落した服用、例えば、3回、4回、5回、6回、又は7回連続して欠落した服用である。いくつかの実施形態では、zは、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、15回、16回、17回、18回、19回、20回、又は21回連続して欠落した服用である。いくつかの実施形態では、zは、14回以上連続して欠落した服用である。例示的な実施形態では、xは2であり、yは4であり、zは14である。別の例示的な実施形態では、xは2であり、yは7であり、zは14である。いくつかの実施形態では、連続して欠落した服用は、用量増加期間中のものである。いくつかの実施形態では、連続して欠落した服用は、維持期間中のものである。いくつかの実施形態では、用量低減が提示され

た場合、連続して欠落した服用が用量増加期間に欠落したものである場合には、同じ回数の服用が維持期間中に欠落した場合と比較して、用量低減量が増加する（すなわち、投与される用量が低減される）。いくつかの実施形態では、連続して欠落した服用が用量増加期間中に欠落したものである場合には用量低減が提示され、同じ回数の連続して欠落した服用が維持期間中に欠落した場合には用量低減は提示されない。

【0090】

[0092] 用量増加期間中に、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物について計画されていた1回以上の連続投与が欠落した後で、患者におけるピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法を継続する別の例示的方法は、計画されていた1回以上の連続投与が欠落した後に、1回用量の医薬組成物を患者に経口投与するステップを含み、以下の条件を含み得る：（1）1回～ x 回の連続投与が欠落した場合、患者に投与される用量は、直前に投与された用量と同じである；（2） $(x+1)$ 回～ y 回の連続服用が欠落した場合、（i）患者に投与される用量は、直前に投与された用量と同じであり、該用量は、医学的管理下で患者に投与される、又は（ii）患者に投与される用量は、直前に投与された用量と比較して約50%以上低減される；（3） $(y+1)$ 回～ z 回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、直前に投与された用量と比較して約75%以上低減される；及び（4） z 回を超える連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、用量増加期間の初回用量である；ここで、 x 、 y 、及び z は正の整数であり、 $x < y < z$ である。いくつかの実施形態では、 x は、1回、2回、3回、4回、又は5回連続して欠落した服用である。いくつかの実施形態では、 y は、3回、4回、5回、6回、又は7回連続して欠落した服用などの、2回、3回、4回、5回、6回、又は7回連続して欠落した服用である。いくつかの実施形態では、 z は、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、15回、16回、17回、18回、19回、20回、又は21回連続して欠落した服用である。いくつかの実施形態では、 z は、14回以上連続して欠落した服用である。例示的な実施形態では、 x は2であり、 y は7であり、 z は14である。

【0091】

[0093] 維持期間中に、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物について計画されていた1回以上の連続投与が欠落した後で、患者におけるピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法を継続する別の例示的方法は、計画されていた1回以上の連続投与が欠落した後に、1回用量の医薬組成物を患者に経口投与するステップを含み、以下の条件を含み得る：（1）1回～ x 回の連続投与が欠落した場合、患者に投与される用量は、直前に投与された用量と同じである；（2） $(x+1)$ 回～ y 回の連続服用が欠落した場合、（i）患者に投与される用量は、直前に投与された用量と同じであり、該用量は、医学的管理下で患者に投与される、又は（ii）患者に投与される用量は、直前に投与された用量と比較して約50%以上低減される；（3） $(y+1)$ 回～ z 回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、直前に投与された用量と比較して約50%以上低減される；及び（4） z 回を超える連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、用量増加期間の初回用量である；ここで、 x 、 y 、及び z は正の整数であり、 $x < y < z$ である。いくつかの実施形態では、 x は、1回、2回、3回、4回、又は5回連続して欠落した服用である。いくつかの実施形態では、 y は、2回、3回、4回、5回、6回、又は7回連続して欠落した服用であり、例えば、2回、3回、4回、5回、6回、又は7回連続して欠落した服用である。いくつかの実施形態では、 z は、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、15回、16回、17回、18回、19回、20回、又は21回連続して欠落した服用である。いくつかの実施形態では、 z は、14回以上連続して欠落した服用である。例示的な実施形態では、 x は2であり、 y は7であり、 z は14である。

【0092】

[0094] 1つの例では、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物の1回以上の連続服用に関し計画されていた投与が欠落した後で、患者におけるピーナツアレルギーを治療するため

の経口免疫療法を継続する方法は、計画されていた1回以上の連続投与が欠落した後に、医学的管理なしで、1回用量の医薬組成物を患者に経口投与するステップを含み、その際、(1) 1回又は2回の連続投与が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じである；(2) 3回又は4回の連続服用が欠落した場合、(i) 患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じであり、該用量は、医学的管理下で患者に投与される、又は(ii) 患者に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して低減される；(3) 5回～14回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、約50%以上低減される；並びに(4) 14回を超える連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、用量増加期間の初回用量である。

【0093】

[0095]別の例では、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物の1回以上の連続服用に関し計画されていた投与が欠落した後で、患者におけるピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法を継続する方法は、計画されていた1回以上の連続投与が欠落した後に、1回用量の医薬組成物を患者に経口投与するステップを含み、その際、(1) 1回又は2回の連続投与が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じであり、該用量は、医学的管理なしで投与される；(2) 3回又は4回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じであり、該用量は、医学的管理下で患者に投与される；(3) 5回～14回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、約50%以上低減され、該用量は、医学的管理下で投与される；並びに(4) 14回を超える連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、用量増加期間の初回用量であり、該用量は、医学的管理下で投与される。

【0094】

[0096]別の例では、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物の1回以上の連続服用に関し計画されていた投与が欠落した後で、患者におけるピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法を継続する方法は、計画されていた1回以上の連続投与が欠落した後に、1回用量の医薬組成物を患者に経口投与するステップを含み、その際、(1) 1回又は2回の連続投与が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じであり、該用量は、医学的管理なしで投与される；(2) 3回又は4回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じであり、該用量は、医学的管理下で患者に投与される；(3) 5回～7回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、約50%以上低減され、該用量は、医学的管理下で投与される；(4) 8回～14回の連続服用が欠落した場合、(i) 患者に投与される用量は、約50%以上低減され、該用量は、医学的管理下で投与される、又は(ii) 患者に投与される用量は、約75%以上低減され、該用量は、医学的管理下で患者に投与される；並びに(5) 14回を超える連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、用量増加期間の初回用量であり、該用量は、医学的管理下で投与される。

【0095】

[0097]別の例では、用量増加期間中に、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物について計画されていた1回以上の連続投与が欠落した後で、患者におけるピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法を継続する方法は、計画されていた1回以上の連続投与が欠落した後に、1回用量の医薬組成物を患者に経口投与するステップを含み、その際、(1) 1回又は2回の連続投与が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じであり、該用量は、医学的管理なしで投与される；(2) 3回～4回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じであり、該用量は、医学的管理下で投与される；(3) 5回～7回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して約50%以上低減される；(4) 8回～14回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して約75%以上低減される；並びに(5) 14回を超える連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、用量増加期間の初回用量である。

【0096】

[0098]別の例では、維持期間中に、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物について計画されていた1回以上の連続投与が欠落した後で、患者におけるピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法を継続する方法は、計画されていた1回以上の連続投与が欠落した後に、1回用量の医薬組成物を患者に経口投与するステップを含み、その際、(1) 1回又は2回の連続投与が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じであり、該用量は、医学的管理なしで投与される；(2) 3回～4回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じであり、該用量は、医学的管理下で投与される；(3) 5回～7回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して約50%以上低減される；(4) 8回～14回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して約50%以上低減される；並びに(5) 14回を超える連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、用量増加期間の初回用量である。

10

【0097】

[0099]別の例では、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物の1回以上の連続服用に関し計画されていた投与が欠落した後で、患者におけるピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法を継続する方法は、計画されていた1回以上の連続投与が欠落した後に、医学的管理下で、1回用量の医薬組成物を患者に経口投与するステップを含み、その際、(1) 1回又は2回の連続投与が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じである；(2) 3回又は4回の連続服用が欠落した場合、(i) 患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じであり、該用量は、医学的管理下で患者に投与される、又は(ii) 患者に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して低減される；(3) 5回～14回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、約50%以上低減される；並びに(4) 14回を超える連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、用量増加期間の初回用量である。

20

【0098】

[0100]別の例では、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物の1回以上の連続服用に関し計画されていた投与が欠落した後で、患者におけるピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法を継続する方法は、計画されていた1回以上の連続投与が欠落した後に、医学的管理なしで、1回用量の医薬組成物を患者に経口投与するステップを含み、その際、(1) 1回又は2回の連続投与が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じである；(2) 3回又は4回の連続服用が欠落した場合、(i) 患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じであり、該用量は、医学的管理下で患者に投与される、又は(ii) 患者に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して低減される；並びに(3) 5回～14回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、約50%以上低減される。

30

【0099】

[0101]別の例では、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物の1回以上の連続服用に関し計画されていた投与が欠落した後で、患者におけるピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法を継続する方法は、計画されていた1回以上の連続投与が欠落した後に、医学的管理下で、1回用量の医薬組成物を患者に経口投与するステップを含み、その際、(1) 1回又は2回の連続投与が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じである；(2) 3回又は4回の連続服用が欠落した場合、(i) 患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じであり、該用量は、医学的管理下で患者に投与される、又は(ii) 患者に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して低減される；並びに(3) 5回～14回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、約50%以上低減される。

40

【0100】

[0102]例示的な実施形態では、1回又は2回の連続服用が欠落しており、対象に投与される用量は、直近に投与された用量と同じであり、該用量は、医学的管理なしで投与される。

50

【0101】

[0103]例示的な実施形態では、1回又は2回の連続服用が欠落しており、対象に投与される用量は、直近に投与された用量と同じであり、該用量は、医学的管理下で投与される。

【0102】

[0104]例示的な実施形態では、3回又は4回の連続服用が欠落しており、対象に投与される用量は、直近に投与された用量と同じ用量であり、該用量は、医学的管理なしで投与される。

【0103】

[0105]例示的な実施形態では、3回又は4回の連続服用が欠落しており、対象に投与される用量は、直近に投与された用量と同じ用量であり、該用量は、医学的管理下で投与される。

10

【0104】

[0106]例示的な実施形態では、3回又は4回の連続服用が欠落しており、対象に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して低減され、該用量は、医学的管理なしで投与される。

【0105】

[0107]例示的な実施形態では、3回又は4回の連続服用が欠落しており、対象に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して低減され、該用量は、医学的管理下で投与される。

20

【0106】

[0108]例示的な実施形態では、3回又は4回の連続服用が欠落しており、対象に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して25%以上低減され、該用量は、医学的管理なしで投与される。

【0107】

[0109]例示的な実施形態では、3回又は4回の連続服用が欠落しており、対象に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して25%以上低減され、該用量は、医学的管理下で投与される。

【0108】

[0110]例示的な実施形態では、3回又は4回の連続服用が欠落しており、対象に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して50%以上低減され、該用量は、医学的管理なしで投与される。

30

【0109】

[0111]例示的な実施形態では、3回又は4回の連続服用が欠落しており、対象に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して50%以上低減され、該用量は、医学的管理下で投与される。

【0110】

[0112]例示的な実施形態では、5回～7回の連続服用が欠落しており、対象に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して25%以上低減され、該用量は、医学的管理下で投与される。

40

【0111】

[0113]例示的な実施形態では、5回～7回の連続服用が欠落しており、対象に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して25%以上低減され、該用量は、医学的管理なしで投与される。

【0112】

[0114]例示的な実施形態では、5回～7回の連続服用が欠落しており、対象に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して50%以上低減され、該用量は、医学的管理下で投与される。

【0113】

[0115]例示的な実施形態では、5回～7回の連続服用が欠落しており、対象に投与され

50

る用量は、直近に投与された用量と比較して50%以上低減され、該用量は、医学的管理なしで投与される。

【0114】

[0116]例示的な実施形態では、8回～14回の連続服用が用量増加期間中に欠落しており、対象に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して50%以上低減される。

【0115】

[0117]例示的な実施形態では、8回～14回の連続服用が用量増加期間中に欠落しており、対象に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して75%以上低減される。

【0116】

[0118]例示的な実施形態では、8回～14回の連続服用が維持期間中に欠落しており、対象に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して25%以上低減される。

10

【0117】

[0119]例示的な実施形態では、8回～14回の連続服用が維持期間中に欠落しており、対象に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して50%以上低減される。

【0118】

[0120]例示的な実施形態では、5回～14回の連続服用が欠落しており、対象に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して50%以上低減され、該用量は、医学的管理なしで投与される。

【0119】

[0121]例示的な実施形態では、5回～14回の連続服用が欠落しており、対象に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して50%以上低減され、該用量は、医学的管理下で投与される。

20

【0120】

[0122]例示的な実施形態では、14回を超える連続服用が欠落しており、対象に投与される用量は、用量増加期間の初回用量である。

【0121】

[0123]例示的な実施形態では、用量増加期間は、3mg、6mg、12mg、20mg、40mg、80mg、120mg、160mg、200mg、240mg、300mgの用量レベルを構成するピーナツタンパク質を含む、医薬組成物の一連の用量を含み、維持期間は、300mgの用量レベルを含み、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物の1回以上の連続服用に関し計画されていた投与が欠落した後で、患者におけるピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法を継続する方法は、計画されていた1回以上の連続投与が欠落した後に、1回用量の医薬組成物を患者に経口投与するステップを含み、その際、(1)1回又は2回の連続投与が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じである；(2)3回又は4回の連続投与が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じであり、該用量は、医学的管理下で患者に投与される；(3)5回～7回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して約50%以上低減される；(4)8回～14回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、(i)用量が用量増加期間中に欠落した場合、直近に投与された用量と比較して約75%以上低減される、(ii)用量が維持期間中に欠落した場合、直近に投与された用量と比較して約50%以上低減される；並びに(5)14回を超える連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、用量増加期間の初回用量レベルの用量である。

30

40

【0122】

[0124]例示的な実施形態では、用量増加期間は、3mg、6mg、12mg、20mg、40mg、80mg、120mg、160mg、200mg、240mg、300mgの用量レベルを構成するピーナツタンパク質を含む、医薬組成物の一連の用量を含み、維持期間は、300mgの用量レベルを含み、用量増加期間中に、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物の1回以上の連続服用に関し計画されていた投与が欠落した後で、患者におけるピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法を継続する方法は、計画されてい

50

た1回以上の連続投与が欠落した後に、1回用量の医薬組成物を患者に経口投与するステップを含み、その際、(1) 1回又は2回の連続投与が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じである；(2) 3回又は4回の連続投与が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じであり、該用量は、医学的管理下で患者に投与される；(3) 5回～7回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して約50%以上低減される；(4) 8回～14回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して約75%以上低減される；並びに(5) 14回を超える連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、用量増加期間の初回用量レベルの用量である。

【0123】

[0125] 例示的な実施形態では、用量増加期間は、3mg、6mg、12mg、20mg、40mg、80mg、120mg、160mg、200mg、240mg、300mgの用量レベルを構成するピーナツタンパク質を含む、医薬組成物の一連の用量を含み、維持期間は、300mgの用量レベルを含み、維持期間中に、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物の1回以上の連続服用に関し計画されていた投与が欠落した後で、患者におけるピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法を継続する方法は、計画されていた1回以上の連続投与が欠落した後に、1回用量の医薬組成物を患者に経口投与するステップを含み、その際、(1) 1回又は2回の連続投与が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じである；(2) 3回又は4回の連続投与が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と同じであり、該用量は、医学的管理下で患者に投与される；(3) 5回～7回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して約50%以上低減される；(4) 8回～14回の連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、直近に投与された用量と比較して約50%以上低減される；並びに(5) 14回を超える連続服用が欠落した場合、患者に投与される用量は、用量増加期間の初回用量レベルの用量である。

【0124】

[0126] 図2は、用量増加期間中に連続して欠落した服用のためのガイドライン一式の例を示す。1回～2回連続して服用が欠落した場合、服用は、同じ用量レベルで、医学的管理なしで、再開される。3回～4回連続して服用が欠落した場合、服用は、同じ用量レベルで、ただし医学的管理下で、再開される。5回～7回連続して服用が欠落した場合、服用は、最後に投与された用量と比較して50%以上の用量低減で、医学的管理下で再開される。8回～14回連続して服用が欠落した場合、服用は、最後に投与された用量と比較して75%以上の用量低減で再開される。14回を超えて連続して服用が欠落した場合、服用は、漸増用量のうち最も低い初回用量で再開される。

【0125】

[0127] 図3は、維持期間中に連続して欠落した服用のためのガイドライン一式の例を示す。1回～2回の連続服用が欠落した場合、服用は、同じ用量レベルで、医学的管理なしで再開される。3回～4回の連続服用が欠落した場合、服用は、同じレベルで、ただし医学的管理下で、再開される。5回～7回の連続服用が欠落した場合、維持期間を終了し、患者は、最後に投与された用量と比較して50%以上の用量低減で、医学的管理下で用量増加を再開する。8回～14回の服用が欠落した場合、維持期間を終了し、患者は、最後に投与された用量と比較して50%以上の用量低減で、医学的管理下で用量増加を再開する。14回を超える連続服用が欠落した場合、維持期間を終了し、患者は、漸増用量のうち最も低い初回用量で、用量増加を再開する。

【0126】

[0128] 経口免疫療法のための組成物

ピーナツアレルギーを治療するための例示的な組成物は、米国特許出願公開第2014/0271721号に詳細に記載されている。ピーナツタンパク質製剤を調製するための例示的な方法は、米国特許出願公開第2014/0271836号に詳細に記載されている。

。

【0127】

[0129]ピーナツアレルギーを有する患者は、ピーナツタンパク質経口免疫療法の過程で一連の用量のピーナツタンパク質組成物をこの患者に投与することによって、ピーナツアレルギーを治療することができる。ピーナツタンパク質組成物は、好ましくは、ピーナツアレルギーを治療するための1種以上のピーナツアレルギータンパク質を含む医薬組成物である。いくつかの実施形態では、ピーナツタンパク質はピーナツ粉から単離されてもよく、任意で、1種以上の希釈剤、1種以上の流動促進剤、及び／又は1種以上の滑沢剤を更に含んでもよい。いくつかの実施形態では、ピーナツタンパク質の医薬組成物は、約0.05%～約100%（重量／重量）のピーナツタンパク質を含む。

【0128】

[0130]いくつかの実施形態では、ピーナツタンパク質の医薬組成物は、特性評価されたピーナツタンパク質を含む。いくつかの実施形態では、特性評価されたピーナツタンパク質は、特性評価されたピーナツアレルギータンパク質Ara h1、Ara h2、及び／又はAra h6を含む。一実施形態では、ピーナツアレルギーを治療するための最終製剤は、特性評価されたピーナツアレルギータンパク質Ara h1、Ara h2及びAra h6を含むピーナツ粉を含み、希釈剤、流動促進剤及び滑沢剤と共に、経口免疫療法の用量増加期間、維持期間、及び／又は初期漸増期間における投与のための約0.5mg～約5,000mgのピーナツタンパク質を含有するカプセル剤を含む段階用量に製剤化され、該用量は、経口免疫療法の服用が1回以上連続して欠落した後の用量を含む。

【0129】

[0131]本明細書に記載される方法のいずれかにおいて、経口免疫療法の維持期間に投与するためのピーナツタンパク質の医薬組成物は、約200mg～約1,000mgのピーナツタンパク質、例えば、約200mg～約250mgのピーナツタンパク質、約250mg～約300mgのピーナツタンパク質、約300mg～約500mgのピーナツタンパク質、及び約500mg～約1,000mgのピーナツタンパク質の用量を含み得る。非限定的な好ましい実施形態では、経口免疫療法の維持期間に投与するためのピーナツタンパク質の用量は、約300mgのピーナツタンパク質である。

【0130】

[0132]いくつかの実施形態では、経口免疫療法の用量増加期間に投与するためのピーナツタンパク質の医薬組成物は、約0.5mg～約5,000mgのピーナツタンパク質、例えば、約3mg、約6mg、約10mg、約12mg、約20mg、約40mg、約80mg、約100mg、約120mg、約160mg、約200mg、約240mg、及び約300mgのピーナツタンパク質の一連の用量のうちの個々の用量を含む。非限定的な例示的实施形態では、経口免疫療法の用量増加期間に投与するためのピーナツタンパク質の用量は、初期漸増期の最大耐用量（例えば、約3mgのピーナツタンパク質又は約6mgのピーナツタンパク質）の1日1回の投与、続いて患者の医療介護者によって指示される一連の漸増1日用量であり、ここで各1日用量は、約0.5mgのピーナツタンパク質カプセル、約1mgのピーナツタンパク質カプセル、約10mgのピーナツタンパク質カプセル、約20mgのピーナツタンパク質カプセル、約100mgのピーナツタンパク質カプセル、又は約300mgのピーナツタンパク質サッシェからなる群から選択される1つ以上のカプセル又はサッシェを含み、各用量レベルは、次の用量に進む前に約1週間～約4週間（例えば、約2週間）にわたって投与される。

【0131】

[0133]本明細書に記載される方法のいずれかにおいて、1回以上連続して服用が欠落した後に用量として患者に投与するためのピーナツタンパク質の医薬組成物は、約0.5mg～1,000mgのピーナツタンパク質、例えば約1mg～約3mg、約3mg～約6mg、約6mg～約10mg、約10mg～約12mg、約12mg～約20mg、約20mg～約40mg、約40mg～約80mg、約80mg～約100mg、約100mg～約120mg、約120mg～約160mg、約160mg～約200mg、約200mg～約240mg、約240mg～約300mg、約300mg～約500mg、及

び約500mg～約1,000mgのピーナツタンパク質を含む。非限定的な好ましい実施形態では、1回以上連続して服用が欠落した後に用量として患者に投与するためのピーナツタンパク質の用量は、約3mg、約6mg、約12mg、約20mg、約40mg、約80mg、約120mg、約160mg、約200mg、約240mg、又は約300mgのピーナツタンパク質である。別の非限定的な好ましい実施形態では、1回以上連続して服用が欠落した後に用量として患者に投与するためのピーナツタンパク質の用量は、再開された用量増加期間の初回のものであり、約1mg、約3mg、約6mg、約12mg、約20mg、約40mg、約80mg、又は約120mgのピーナツタンパク質である。

【0132】

【0134】本明細書に記載される方法では、経口免疫療法は、任意で初期漸増期間を含んでもよい。いくつかの実施形態では、経口免疫療法の初期漸増期間に投与するためのピーナツタンパク質の医薬組成物は、約0.5mg～約6mgのピーナツタンパク質、例えば約0.5mg、約1mg、約1.5mg、約3mg、及び約6mgのピーナツタンパク質の個別の用量を含む。いくつかの実施形態では、経口免疫療法の初期漸増期間に投与するためのピーナツタンパク質の医薬組成物は、約0.5mg～約6mgのピーナツタンパク質、例えば約0.5mg、約1mg、約1.5mg、約3mg、約6mg、及び約12mgのピーナツタンパク質の個別の用量を含む。

【0133】

【0135】経口免疫療法のためのキット

本発明はまた、本明細書に記載される方法のいずれかで使用するためのキット、薬剤、組成物、及び単位剤形を提供する。

【0134】

【0136】本発明のキットは、本明細書に記載されるアレルギー性ピーナツ製剤又はピーナツ組成物を含み、いくつかの実施形態では、使用説明書を更に含む。使用説明書は、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物について計画されていた1回以上の連続服用の経口投与が欠落した後で、患者におけるピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法を継続する方法などの、本明細書に記載される方法のいずれかに従う指示；及び／又は医薬組成物の服用が1回以上連続して欠落した後で患者に経口投与するための指示；及び／又は用量増加期間を再開するための指示を提供し得る。キットは、複数の医薬用量を含む。いくつかの実施形態では、複数の医薬用量は、個別に同じ量のピーナツタンパク質を含む。いくつかの実施形態では、複数の医薬用量は、約10回分～約45回分の用量のピーナツタンパク質、例えば、約10回分、約15回分、約20回、約25回分、約30回分、約35回分、約40回分、又は約45回分の用量のピーナツタンパク質を含む。いくつかの実施形態では、複数の医薬用量は、用量増加期間中の投与のための用量を含む。いくつかの実施形態では、複数の医薬用量は、維持期間中の投与のための用量を含む。

【0135】

【0137】いくつかの実施形態では、キットは、ピーナツタンパク質を含む医薬組成物について計画されていた1回以上の連続経口投与が欠落した後で、患者におけるピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法を継続するために、アレルギー性ピーナツ製剤又はピーナツ組成物が適応されることを示す、ラベルを提供する。

【実施例】

【0136】

【0138】本願は、以下の非限定的な実施例を参照することでよりよく理解され得、この実施例は、本願の例示的な実施形態として提供される。以下の実施例は、実施形態をさらに十分に説明するために提示されるが、決して本願の広範な範囲を限定するものと解釈すべきでない。本願のある特定の実施形態を本明細書中に示し説明してきたが、このような実施形態は例示のためにのみ提供されたことが明らかである。多くの変形形態、変更、及び置き換えは、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく当業者によって想起し得る。本明細書に記載の実施形態に対する様々な代替が、本明細書に記載の方法を実施するために

利用できることは理解されるべきである。

【0137】

[0139] 実施例1：ピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法の継続

ピーナツアレルギーと診断された患者は、経口免疫療法のスケジュールに従ってピーナツタンパク質の医薬製剤を投与することによって、ピーナツアレルギーに対して治療される。スケジュールの用量増加期間は、3 mg、6 mg、12 mg、20 mg、40 mg、80 mg、120 mg、160 mg、200 mg、240 mg、及び300 mgのピーナツタンパク質の1日用量レベルを有する。用量増加期間の各用量レベルは、耐容に応じて、2週間の投与が提示される。スケジュールの維持期間は、耐容に応じて、300 mgのピーナツタンパク質の1日用量レベルを含む。診療所において、医学的管理下で、患者は、0.5 mg、1 mg、1.5 mg、3 mg、及び6 mgのピーナツタンパク質の用量を20分～30分間隔で進める初期用量漸増を受ける。

10

【0138】

[0140]翌日、患者は、診療所を再訪し、用量増加スケジュールの初回用量である3 mgのピーナツタンパク質の用量を投与される。患者は、用量の投与後60分間観察される。患者は、3 mg用量の更なる用量を渡されて帰宅する。患者は2週間後に再訪し、医学的管理下で6 mg用量を投与される。6 mg用量が耐容されると、患者は、6 mgのピーナツタンパク質用量の更なる用量を渡されて帰宅する。このプロセスは、患者が用量増加期間を進めるのに伴って繰り返される。

【0139】

20

[0141]240 mgのピーナツタンパク質用量レベルの間に、患者は、前日に計画されていた用量を欠落したことを担当の医療提供者に報告する。次いで、患者は、その次に計画されている用量を服用することで、用量増加のスケジュールを再開するように医療提供者から助言される。次いで、患者は、その次に計画されている用量である240 mgのピーナツタンパク質を自宅で自己投与する。

【0140】

[0142] 実施例2：ピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法の継続

ピーナツアレルギーと診断された患者は、経口免疫療法のスケジュールに従ってピーナツタンパク質の医薬製剤を投与することによって、ピーナツアレルギーに対して治療される。スケジュールの用量増加期間は、3 mg、6 mg、12 mg、20 mg、40 mg、80 mg、120 mg、160 mg、200 mg、240 mg、及び300 mgのピーナツタンパク質の1日用量レベルを有する。用量増加期間の各用量レベルは、耐容に応じて、2週間の投与が提示される。スケジュールの維持期間は、耐容に応じて、300 mgのピーナツタンパク質の1日用量レベルを含む。診療所において、医学的管理下で、患者は、0.5 mg、1 mg、1.5 mg、3 mg、及び6 mgのピーナツタンパク質の用量を20分～30分間隔で進める初期用量漸増を受ける。

30

【0141】

[0143]翌日、患者は、診療所を再訪し、用量増加スケジュールの初回用量である3 mgのピーナツタンパク質の用量を投与される。患者は、用量の投与後60分間観察される。患者は、3 mg用量の更なる用量を渡されて帰宅する。患者は2週間後に再訪し、医学的管理下で6 mg用量を投与される。6 mg用量が耐容されると、患者は、6 mgのピーナツタンパク質用量の更なる用量を渡されて帰宅する。このプロセスは、患者の用量増加期間を進めるのに伴って繰り返される。

40

【0142】

[0144]ピーナツタンパク質の用量レベルが240 mgである期間中に、患者は、最後の3回の連続服用を欠落したことを担当の医療提供者に知らせる。次いで、患者は医療提供者によって、診療所を再訪するように助言される。患者の医療提供者は患者を評価する。重大な悪化因子又は同時発生因子が存在しない場合、ガイドラインに従って、患者は次に、診療所で240 mgのピーナツタンパク質用量を投与される。患者は60分間観察され、反応が生じない場合は帰宅させられる。患者は、前記240 mgの投与レベルでの残り

50

の期間、かかるピーナツタンパク質用量の自己投与を継続するように指示される。

【0143】

[0145] 実施例3：ピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法の継続

ピーナツアレルギーと診断された患者は、経口免疫療法のスケジュールに従ってピーナツタンパク質の医薬製剤を投与することによって、ピーナツアレルギーに対して治療される。スケジュールの用量増加期間は、3 mg、6 mg、12 mg、20 mg、40 mg、80 mg、120 mg、160 mg、200 mg、240 mg、及び300 mgのピーナツタンパク質の1日用量レベルを有する。用量増加期間の各用量レベルは、耐容に応じて、2週間の投与が提示される。スケジュールの維持期間は、耐容に応じて、300 mgのピーナツタンパク質の1日用量レベルを含む。診療所において、医学的管理下で、患者は、0.5 mg、1 mg、1.5 mg、3 mg、及び6 mgのピーナツタンパク質の用量を20分～30分間隔で進める初期用量漸増を受ける。

10

【0144】

[0146]翌日、患者は、診療所を再訪し、用量増加スケジュールの初回用量である3 mgのピーナツタンパク質の用量を投与される。患者は、用量の投与後60分間観察される。患者は、3 mg用量の更なる用量を渡されて帰宅する。患者は2週間後に再訪し、医学的管理下で6 mg用量を投与される。6 mg用量が耐容されると、患者は、6 mgのピーナツタンパク質用量の更なる用量を渡されて帰宅する。このプロセスは、患者が用量増加期間を進めるのに伴って繰り返される。

【0145】

20

[0147]ピーナツタンパク質の用量レベルが240 mgである期間中に、患者は、その医療提供者に、最後の5回の連続服用が欠落したことを知らせる。次いで、患者は医療提供者によって、診療所を再訪するように助言される。患者の医療提供者は患者を評価する。重大な悪化因子又は同時発生因子が存在しない場合、ガイドラインに従って、患者は次に、診療所で120 mgのピーナツタンパク質用量を投与される。患者は60分間観察される。次いで、患者は、120 mgのピーナツタンパク質用量の更なる用量を渡され、自宅での自己投与により、120 mg用量レベルで用量増加期間を継続するように指示される。患者は、120 mgの投与レベルを完了した後、診療所を再訪し、再び160 mgのピーナツタンパク質用量レベルまで進めるように指示される。

【0146】

30

[0148] 実施例4：ピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法の継続

ピーナツアレルギーと診断された患者は、経口免疫療法のスケジュールに従ってピーナツタンパク質の医薬製剤を投与することによって、ピーナツアレルギーに対して治療される。スケジュールの用量増加期間は、3 mg、6 mg、12 mg、20 mg、40 mg、80 mg、120 mg、160 mg、200 mg、240 mg、及び300 mgのピーナツタンパク質の1日用量レベルを有する。用量増加期間の各用量レベルは、耐容に応じて、2週間の投与が提示される。スケジュールの維持期間は、耐容に応じて、300 mgのピーナツタンパク質の1日用量レベルを含む。診療所において、医学的管理下で、患者は、0.5 mg、1 mg、1.5 mg、3 mg、及び6 mgのピーナツタンパク質の用量を20分～30分間隔で進める初期用量漸増を受ける。

40

【0147】

[0149]翌日、患者は、診療所を再訪し、用量増加スケジュールの初回用量である3 mgのピーナツタンパク質の用量を投与される。患者は、用量の投与後60分間観察される。患者は、3 mg用量の更なる用量を渡されて帰宅する。患者は2週間後に再訪し、医学的管理下で6 mg用量を投与される。6 mg用量が耐容されると、患者は、6 mgのピーナツタンパク質用量の更なる用量を渡されて帰宅する。このプロセスは、患者が用量増加期間を進めるのに伴って繰り返される。

【0148】

[0150]ピーナツタンパク質の用量レベルが240 mgである期間中に、患者は、担当の医療提供者に、最後の10回の連続服用が欠落したことを知らせる。次いで、患者は担当

50

の医療提供者によって、診療所を再訪するように助言される。患者の医療提供者は患者を評価する。重大な悪化因子又は同時発生因子が存在しない場合、ガイドラインに従って、患者は次に、診療所で40mgのピーナツタンパク質用量を投与される。患者は60分間観察される。次いで、患者は、40mgのピーナツタンパク質用量の更なる用量を渡され、自宅での自己投与により、40mg用量レベルで用量増加期間を継続するように指示される。患者は、40mgの投与レベルを完了した後、診療所を再訪し、再び80mgのピーナツタンパク質用量レベルまで進めるように指示される。

【0149】

[0151] 実施例5：ピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法の継続

ピーナツアレルギーと診断された患者は、経口免疫療法のスケジュールに従ってピーナツタンパク質の医薬製剤を投与することによって、ピーナツアレルギーに対して治療される。スケジュールの用量増加期間は、3mg、6mg、12mg、20mg、40mg、80mg、120mg、160mg、200mg、240mg、及び300mgのピーナツタンパク質の1日用量レベルを有する。用量増加期間の各用量レベルは、耐容に応じて、2週間の投与が提示される。スケジュールの維持期間は、耐容に応じて、300mgのピーナツタンパク質の1日用量レベルを含む。診療所において、医学的管理下で、患者は、0.5mg、1mg、1.5mg、3mg、及び6mgのピーナツタンパク質の用量を20分～30分間隔で進める初期用量漸増を受ける。

10

【0150】

[0152]翌日、患者は、診療所を再訪し、用量増加スケジュールの初回用量である3mgのピーナツタンパク質の用量を投与される。患者は、用量の投与後60分間観察される。患者は、3mg用量の更なる用量を渡されて帰宅する。患者は2週間後に再訪し、医学的管理下で6mg用量を投与される。6mg用量が耐容されると、患者は、6mgのピーナツタンパク質用量の更なる用量を渡されて帰宅する。このプロセスは、患者が用量増加期間を進めるのに伴って繰り返される。

20

【0151】

[0153]ピーナツタンパク質の用量レベルが240mgである期間中に、患者は、担当の医療提供者に、最後の15回の連続服用が欠落したことを知らせる。次いで、患者は医療提供者によって、診療所を再訪するように助言される。患者の医療提供者は患者を評価する。重大な悪化因子又は同時発生因子が存在しない場合、ガイドラインに従って、患者は次に、診療所で3mgのピーナツタンパク質用量を投与される。患者は60分間観察される。次いで、患者は、3mgのピーナツタンパク質用量の更なる用量を与えられ、自宅での自己投与により、3mg用量レベルで用量増加期間を継続するように指示される。患者は、3mgの投与レベルを完了した後、診療所を再訪し、再び6mgのピーナツタンパク質用量レベルまで進めるように指示される。

30

【0152】

[0154] 実施例6：ピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法の継続

ピーナツアレルギーと診断された患者は、経口免疫療法のスケジュールに従ってピーナツタンパク質の医薬製剤を投与することによって、ピーナツアレルギーに対して治療される。スケジュールの用量増加期間は、3mg、6mg、12mg、20mg、40mg、80mg、120mg、160mg、200mg、240mg、及び300mgのピーナツタンパク質の1日用量レベルを有する。用量増加期間の各用量レベルは、耐容に応じて、2週間の投与が提示される。スケジュールの維持期間は、耐容に応じて、300mgのピーナツタンパク質の1日用量レベルを含む。診療所において、医学的管理下で、患者は、0.5mg、1mg、1.5mg、3mg、及び6mgのピーナツタンパク質の用量を20分～30分間隔で進める初期用量漸増を受ける。

40

【0153】

[0155]翌日、患者は、診療所を再訪し、用量増加スケジュールの初回用量である3mgのピーナツタンパク質の用量を投与される。患者は、用量の投与後60分間観察される。患者は、3mg用量の更なる用量を渡されて帰宅する。患者は2週間後に再訪し、医学的

50

管理下で6mg用量を投与される。6mg用量が耐容されると、患者は、6mgのピーナツタンパク質用量の更なる用量を渡されて帰宅する。このプロセスは、患者が用量増加期間を進めるのに伴って繰り返される。用量増加期間の後、患者は維持期間を開始する。

【0154】

[0156]維持期間中に、患者は、担当の医療提供者に、前日に計画されていた用量を欠落したことを知らせる。次いで、患者は、その次に計画されている用量を服用することで、維持期間のスケジュールを再開するように医療提供者から助言される。次いで、患者は、その次に計画されている用量である300mgのピーナツタンパク質を自宅で自己投与する。

【0155】

[0157] 実施例7：ピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法の継続

ピーナツアレルギーと診断された患者は、経口免疫療法のスケジュールに従ってピーナツタンパク質の医薬製剤を投与することによって、ピーナツアレルギーに対して治療される。スケジュールの用量増加期間は、3mg、6mg、12mg、20mg、40mg、80mg、120mg、160mg、200mg、240mg、及び300mgのピーナツタンパク質の1日用量レベルを有する。用量増加期間の各用量レベルは、耐容に応じて、2週間の投与が提示される。スケジュールの維持期間は、耐容に応じて、300mgのピーナツタンパク質の1日用量レベルを含む。診療所において、医学的管理下で、患者は、0.5mg、1mg、1.5mg、3mg、及び6mgのピーナツタンパク質の用量を20分～30分間隔で進める初期用量漸増を受ける。

【0156】

[0158]翌日、患者は、診療所を再訪し、用量増加スケジュールの初回用量である3mgのピーナツタンパク質の用量を投与される。患者は、用量の投与後60分間観察される。患者は、3mg用量の更なる用量を渡されて帰宅する。患者は2週間後に再訪し、医学的管理下で6mg用量を投与される。6mg用量が耐容されると、患者は、6mgのピーナツタンパク質用量の更なる用量を渡されて帰宅する。このプロセスは、患者が用量増加期間を進めるのに伴って繰り返される。用量増加期間の後、患者は維持期間を開始する。

【0157】

[0159]維持期間の間、患者は、担当の医療提供者に、最後の3回の連続投与を欠落したことを知らせる。次いで、患者は担当の医療提供者によって、診療所を再訪するように助言される。患者の医療提供者は患者を評価する。重大な悪化因子又は同時発生因子が存在しない場合、ガイドラインに従って、患者は次に、診療所で300mgのピーナツタンパク質用量を投与される。患者は60分間観察され、反応が生じない場合は帰宅させられる。患者は、経口免疫療法スケジュールに従って300mgのピーナツタンパク質用量を自己投与することによって維持期間を継続するように指示される。

【0158】

[0160] 実施例8：ピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法の継続

ピーナツアレルギーと診断された患者は、経口免疫療法のスケジュールに従ってピーナツタンパク質の医薬製剤を投与することによって、ピーナツアレルギーに対して治療される。スケジュールの用量増加期間は、3mg、6mg、12mg、20mg、40mg、80mg、120mg、160mg、200mg、240mg、及び300mgのピーナツタンパク質の1日用量レベルを有する。用量増加期間の各用量レベルは、耐容に応じて、2週間の投与が提示される。スケジュールの維持期間は、耐容に応じて、300mgのピーナツタンパク質の1日用量レベルを含む。診療所において、医学的管理下で、患者は、0.5mg、1mg、1.5mg、3mg、及び6mgのピーナツタンパク質の用量を20分～30分間隔で進める初期用量漸増を受ける。

【0159】

[0161]翌日、患者は、診療所を再訪し、用量増加スケジュールの初回用量である3mgのピーナツタンパク質の用量を投与される。患者は、用量の投与後60分間観察される。患者は、3mg用量の更なる用量を渡されて帰宅する。患者は2週間後に再訪し、医学的

管理下で 6 mg 用量を投与される。6 mg 用量が耐容されると、患者は、6 mg のピーナツタンパク質用量の更なる用量を渡されて帰宅する。このプロセスは、患者が用量増加期間を進めるのに伴って繰り返される。用量増加期間の後、患者は維持期間を開始する。

【0160】

[0162]維持期間中に、患者は、担当の医療提供者に、最後の 5 回の連続投与を欠落したことを知らせる。次いで、患者は医療提供者によって、診療所を再訪するように助言される。患者の医療提供者は患者を評価する。重大な悪化因子又は同時発生因子が存在しない場合、ガイドラインに従って、患者は次に、診療所で 120 mg のピーナツタンパク質用量を投与される。患者は 60 分間観察され、反応が生じない場合は帰宅させられる。患者は、120 mg の用量レベルを自宅での自己投与により完了することによって、用量増加を再開するように指示される。患者は、120 mg の投与レベルを完了した後、診療所を再訪し、再び 160 mg のピーナツタンパク質用量レベルまで進めるように指示される。

10

【0161】

[0163] 実施例 9：ピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法を継続する
ピーナツアレルギーと診断された患者は、経口免疫療法のスケジュールに従ってピーナツタンパク質の医薬製剤を投与することによって、ピーナツアレルギーに対して治療される。スケジュールの用量増加期間は、3 mg、6 mg、12 mg、20 mg、40 mg、80 mg、120 mg、160 mg、200 mg、240 mg、及び 300 mg のピーナツタンパク質の 1 日用量レベルを有する。用量増加期間の各用量レベルは、耐容に応じて、2 週間の投与が提示される。スケジュールの維持期間は、耐容に応じて、300 mg のピーナツタンパク質の 1 日用量レベルを含む。診療所において、医学的管理下で、患者は、0.5 mg、1 mg、1.5 mg、3 mg、及び 6 mg のピーナツタンパク質の用量を 20 分～30 分間隔で進める初期用量漸増を受ける。

20

【0162】

[0164]翌日、患者は、診療所を再訪し、用量増加スケジュールの初回用量である 3 mg のピーナツタンパク質の用量を投与される。患者は、用量の投与後 60 分間観察される。患者は、3 mg 用量の更なる用量を渡されて帰宅する。患者は 2 週間後に再訪し、医学的管理下で 6 mg 用量を投与される。6 mg 用量が耐容されると、患者は、6 mg のピーナツタンパク質用量の更なる用量を渡されて帰宅する。このプロセスは、患者が用量増加期間を進めるのに伴って繰り返される。用量増加期間の後、患者は維持期間を開始する。

30

【0163】

[0165]維持期間中に、患者は、担当の医療提供者に、最後の 10 回の連続服用を欠落したことを知らせる。次いで、患者は医療提供者によって、診療所を再訪するように助言される。患者の医療提供者は患者を評価する。ガイドラインは、用量増加期間中に 10 回連続して服用が欠落した場合にはより厳格な用量低減を指示している。維持期間中に 10 回連続して服用が欠落した場合には、より厳格でない用量低減が許容される。重大な悪化因子又は同時発生因子が存在しない場合、ガイドラインに従って、患者は次に、診療所で 120 mg のピーナツタンパク質用量を投与される。患者は 60 分間観察され、反応が生じない場合は帰宅させられる。患者は、120 mg の用量レベルを自宅での自己投与により完了することによって、用量増加を再開するように指示される。患者は、120 mg の投与レベルを完了した後、診療所を再訪し、再び 160 mg のピーナツタンパク質用量レベルまで進めるように指示される。

40

【0164】

[0166] 実施例 10：ピーナツアレルギーを治療するための経口免疫療法の継続
ピーナツアレルギーと診断された患者は、経口免疫療法のスケジュールに従ってピーナツタンパク質の医薬製剤を投与することによって、ピーナツアレルギーに対して治療される。スケジュールの用量増加期間は、3 mg、6 mg、12 mg、20 mg、40 mg、80 mg、120 mg、160 mg、200 mg、240 mg、及び 300 mg のピーナツタンパク質の 1 日用量レベルを有する。用量増加期間の各用量レベルは、耐容に応じて、2 週間の投与が提示される。スケジュールの維持期間は、耐容に応じて、300 mg のピ

50

ーナツタンパク質の1日用量レベルを含む。診療所において、医学的管理下で、患者は、0.5mg、1mg、1.5mg、3mg、及び6mgのピーナツタンパク質の用量を20分～30分間隔で進める初期用量漸増を受ける。

【0165】

[0167]翌日、患者は、診療所を再訪し、用量増加スケジュールの初回用量である3mgのピーナツタンパク質の用量を投与される。患者は、用量の投与後60分間観察される。患者は、3mg用量の更なる用量を渡されて帰宅する。患者は2週間後に再訪し、医学的管理下で6mg用量を投与される。6mg用量が耐容されると、患者は、6mgのピーナツタンパク質用量の更なる用量を渡されて帰宅する。このプロセスは、患者が用量増加期間を進めるのに伴って繰り返される。用量増加期間の後、患者は維持期間を開始する。

【0166】

[0168]維持期間中に、患者は、担当の医療提供者に、最後の15回の連続服用を欠落したことを知らせる。次いで、患者は担当の医療提供者によって、診療所を再訪するように助言される。患者の医療提供者は患者を評価する。重大な悪化因子又は同時発生因子が存在しない場合、ガイドラインに従って、患者は次に、診療所で3mgのピーナツタンパク質用量を投与される。患者は60分間観察される。次いで、患者は、3mgのピーナツタンパク質用量の更なる用量を与えられ、3mg用量レベルを自宅での自己投与により完了することによって、用量増加を再開するように指示される。患者は、3mgの用量レベルを完了した後、診療所を再訪し、再び6mgのピーナツタンパク質用量レベルまで進めるように指示される。

【図面】
【図1】

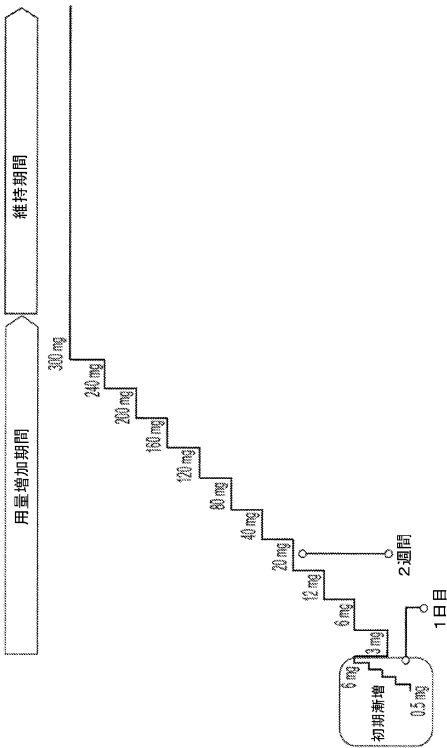


FIG. 1

【図2】

用量増加期間中の連続服用の欠落に関するガイドライン	
連続して欠落した服用	措置
1回～2回の連続服用	医学的管理なしで、同じ用量レベルで、用量増加期間を再開する
3回～4回の連続服用	医学的管理下で、同じ用量レベルで、用量増加期間を再開する
5回～7回の連続服用	医学的管理下で、最後に投与された用量と比較して50%以上の用量低減で、用量増加期間を再開する
8回～14回の連続服用	医学的管理下で、最後に投与された用量と比較して75%以上の用量低減で、用量増加期間を再開する
14回を超える連続服用	漸増用量のうち最も低い初回用量で用量増加期間を再開する

FIG. 2

【図 3】

維持期間中の連続服用の欠落に関するガイドライン

連続して欠落した服用	措置
1回～2回の連続服用	医学的管理なしで、同じ用量レベルで、投与を再開する
3回～4回の連続服用	医学的管理下で、同じ用量レベルで、投与を再開する
5回～7回の連続服用	維持期間を終了し、医学的管理下で、最後に投与された用量と比較して50%以上の用量低減で、用量増加期間を再開する
8回～14回の連続服用	維持期間を終了し、医学的管理下で、最後に投与された用量と比較して50%以上の用量低減で、用量増加期間を再開する
14回を超える連続服用	維持期間を終了し、漸増用量のうち最も低い初回用量で用量増加期間を再開する

FIG. 3

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2019/067634

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.: 12-17, 19, 20, 37-59
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)) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/067634

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(B) - A61K 36/00; A61K 36/48; A61K 39/35 (2020.01)

CPC - A61K 36/00; A61K 36/48; A61K 2039/542 (2020.01)

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

USPC - 424/275.1; 514/1.1 (keyword delimited)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base 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.
X	US 9,492,535 B2 (AIMMUNE THERAPEUTICS INC) 15 November 2016 (15.11.2016) entire document	1-11, 18, 21-36
A	US 2014/0271836 A1 (ALLERGEN RESEARCH CORPORATION) 18 September 2014 (18.09.2014) entire document	1-11, 18, 21-36
A	US 9,481,718 B2 (CAMBRIDGE UNIVERSITY HOSPITALS NHS FOUNDATION TRUST) 01 November 2016 (01.11.2016) entire document	1-11, 18, 21-36
A	US 9,999,600 B2 (N-FOLD LLC) 19 June 2018 (19.06.2018) entire document	1-11, 18, 21-36

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 February 2020

Date of mailing of the international search report

02 MAR 2020

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Blaine R. Copenheaver

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K
G,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,N
I,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,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 マシューズ, ジョン グラハム

アメリカ合衆国, カリフォルニア州, ブリズベン, マリーナ ブールバード 8000, スイ
ート 300, ケアオブ アイミューン セラピューティクス, インコーポレイテッド

(72)発明者 ブラウン, カリ ローズ

アメリカ合衆国, カリフォルニア州, ブリズベン, マリーナ ブールバード 8000, スイ
ート 300, ケアオブ アイミューン セラピューティクス, インコーポレイテッド

(72)発明者 ラトナイエイク, アノシー

アメリカ合衆国, カリフォルニア州, ブリズベン, マリーナ ブールバード 8000, スイ
ート 300, ケアオブ アイミューン セラピューティクス, インコーポレイテッド

(72)発明者 アデルマン, ダニエル

アメリカ合衆国, カリフォルニア州, ブリズベン, マリーナ ブールバード 8000, スイ
ート 300, ケアオブ アイミューン セラピューティクス, インコーポレイテッド

F ターム (参考) 4C085 AA02 BB03 CC21 GG08