

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7219721号

(P7219721)

(45)発行日 令和5年2月8日(2023.2.8)

(24)登録日 令和5年1月31日(2023.1.31)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

N Z N A

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/06

Z M D

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

A 6 1 K 31/573 (2006.01)

A 6 1 K 31/573

A 6 1 K 31/192 (2006.01)

A 6 1 K 31/192

請求項の数 9 (全39頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-556938(P2019-556938)

(86)(22)出願日 平成30年4月20日(2018.4.20)

(65)公表番号 特表2020-517648(P2020-517648
A)

(43)公表日 令和2年6月18日(2020.6.18)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/028616

(87)国際公開番号 WO2018/195457

(87)国際公開日 平成30年10月25日(2018.10.25)

審査請求日 令和3年4月19日(2021.4.19)

(31)優先権主張番号 62/488,630

(32)優先日 平成29年4月21日(2017.4.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/575,119

(32)優先日 平成29年10月20日(2017.10.20)

最終頁に続く

(73)特許権者 500034653

ジェンザイム・コーポレーション

アメリカ合衆国02141マサチューセ

ッツ州ケンブリッジ・ウォーター・スト

リート450

(74)代理人 100127926

弁理士 結田 純次

(74)代理人 100140132

弁理士 竹林 則幸

(72)発明者 デーヴィッド・エイチ・マーゴリン

アメリカ合衆国ニュージャージー州08

807・ブリッジウォーター・コーボレ

ートドライブ55・メールコード:55

エー・505エー・サノフィ

審査官 大島 彰公

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗CD52抗体を用いて多発性硬化症を処置するための経路およびスケジュール

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

それを必要とするヒト患者における多発性硬化症(MS)を処置するための医薬組成物であって、その重鎖CDR1~3および軽鎖CDR1~3が配列番号5~10のアミノ酸配列をそれぞれ含むヒト化モノクローナル抗ヒトCD52 IgG₁抗体を含み、前記抗体は、60mgの第1の単一用量で皮下注射によって投与され、および12ヵ月の間隔の後に、60mgの第2の単一用量で皮下注射によって投与される、前記医薬組成物。

【請求項2】

抗体は、配列番号3および4のアミノ酸配列をそれぞれ有する重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

抗体は、配列番号1および2のアミノ酸配列をそれぞれ有する重鎖および軽鎖を含む、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

それを必要とするヒト患者における多発性硬化症(MS)を処置するための医薬組成物であって、その重鎖および軽鎖が配列番号1および2のアミノ酸配列をそれぞれ含むヒト化モノクローナル抗ヒトCD52抗体を含み、前記抗体は、60mgの第1の単一用量で皮下注射によって投与され、および12ヵ月の間隔の後に、60mgの第2の単一用量で皮下注射によって投与される、前記医薬組成物。

【請求項5】

第 1 のおよび第 2 の用量それぞれは、単一の注射によって投与される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

患者が MS 活動性の再発または疾患の悪化を呈した場合に、抗体をさらに、12 ~ 60 mg のさらなる用量で患者に投与する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

患者は、

- a) 再発性多発性硬化症 (RMS) を有する；
- b) 二次進行型多発性硬化症 (SPMS) を有する；または
- c) 一次進行型多発性硬化症 (PPMS) を有する、

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

患者は：

- a) 各投与工程の前、その間および／または後に、副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤、解熱剤または NSAID；または
- b) 各投与工程の前および／または後に、メチルプレドニゾロン、イブプロフェン、およびナプロキセンの少なくともひとつ

を用いて薬物治療される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

患者は：

- a) 各投与工程の前および／または後に、副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤、解熱剤または NSAID を用いて経口で；
 - b) アシクロビルを用いて経口で、場合によりアシクロビルは、患者に 200 mg、1 日 2 回、各抗体処置コースの初日に開始して 28 日間投与される；および
 - c) メチルプレドニゾロンを用いて経口で；
- の少なくともひとつで処置される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、米国仮特許出願第 62 / 488, 630 号、2017 年 4 月 21 日出願；米国仮特許出願第 62 / 575, 119 号、2017 年 10 月 20 日出願；および米国仮特許出願第 62 / 647, 301 号、2018 年 3 月 23 日出願から優先権を主張する。これらの出願の開示は、それら全体を本明細書に参照によって組み入れる。

【0002】

配列表

本出願は、ASCII 形式で電子的に提出され、その全体を参照によって本明細書に組み入れる配列表を含有する。配列表の電子的複製物は、2018 年 4 月 17 日に作成され、名称 022548_WO031_SL.txt であり、サイズ 10,330 バイトである。

【背景技術】

【0003】

本発明の背景

CD52 は、種々の正常および悪性リンパ球系細胞（例えば、T および B 細胞）で豊富に（分子 500,000 個 / 細胞）見出されるグリコシル化されたグリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) アンカー細胞表面タンパク質である。例えば、非特許文献 1；非特許文献 2；非特許文献 3；非特許文献 4；非特許文献 5；非特許文献 6 を参照されたい。CD52 は、成熟ナチュラルキラー (NK) 細胞、好中球および血液系幹細胞でのわずかな発現が見出され、単球、マクロファージおよび樹状細胞などの骨髄性細胞では低レベルで発現されている。同文献。CD52 は、精巣上体および精管 (duct deferens

10

20

30

40

50

）では上皮細胞によっても産生されており、生殖器官通過の間に精子によって獲得される（非特許文献 1、上記；非特許文献 7）。CD52 の正確な生物学的機能は、不明確なままだが、いくつかの証拠は、T 細胞遊走および共刺激に関与している可能性を示唆している（非特許文献 8；非特許文献 9；非特許文献 10）。

【0004】

アレムツズマブは、強力な *in vitro* 細胞傷害作用（抗体依存性細胞媒介細胞傷害（ADCC）および補体依存性細胞傷害（CDC））ならびに *in vivo* で強力なリンパ球枯渇活性を呈するヒト化抗ヒト CD52 モノクローナル抗体である。アレムツズマブは、慢性リンパ性白血病の処置について承認された（Campath-1H（登録商標）、Campath（登録商標）または MabCampath（登録商標）として市販されている）。アレムツズマブは、活動性疾患を伴う再発寛解型 MS（RRMS）を含む多発性硬化症（MS）の再発形態の処置についても承認されている（Lemtrada（登録商標）として市販されている）。その安全性プロファイルのために、Lemtrada（登録商標）は、他の MS 薬を用いたそれまでの処置に不十分な応答を有した患者のために残しておくことが一般に推奨される。

10

【0005】

MS は、中枢神経系を冒す慢性、免疫媒介炎症性および神経変性疾患である。それは、炎症、脱髄ならびに軸索損傷および喪失から生じる運動および感覚機能の喪失によって特徴付けられる（非特許文献 11；非特許文献 12）。MS 患者は、疾患の進行と共に身体障害、疲労、疼痛および認知障害の増大を伴う広範な重度の臨床症状を示す。MS は、世界中で 200 万を超える人々がそれに罹患し、男性より女性において少なくとも 2 から 3 倍よく見られる。患者の生活の質に重大な影響を有し、患者の平均余命を平均で 5 から 10 年短くする。

20

【0006】

重要な未だ対処されていない臨床的必要性が、種々の疾患修飾処置（disease modifying treatments）（DMT）が商業的に入手可能性なのにも関わらず、MS 処置に残っている。現在の DMT は、MS 集団の全範囲に対処せず、安全性および耐容性に関連する制限を有する。多数の DMT は、不便な投薬レジメンおよび/または投与の様式を有する。いまだ対処されていない臨床的必要性は、進行型 MS について特に高い。抗 CD20 抗体、オクレリズマブ（Ocrevus（登録商標））は、一次進行型 MS を処置するために合衆国において最近承認された。Betaferon（登録商標）（インターフェロンベータ-1b）は、活動性疾患を伴う二次進行型 MS を処置するために EU で承認された。しかし、種々のレベルの重症度の MS に対する積極的処置パラダイムを促進するさらに好適な利益：リスクプロファイルを有する高効能治療に対する必要性は残ったままである。

30

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【文献】Haleら、J Biol Regul Homeost Agents 15：386～391（2001年）

Huhら、Blood 92：Abstract 4199（1998年）

40

Elsnerら、Blood 88：4684～4693（1996年）

Gilleeceら、Blood 82：807～812（1993年）

Rodigら、Clin Cancer Res 12：7174～7179（2006年）

Ginaldiら、Leuk Res 22：185～191（1998年）

Domagalaら、Med Sci Monit 7：325～331（2001年）

Rowanら、Int Immunol 7：69～77（1995年）

Masuyamaら、J Exp Med 189：979～989（1999年）

Watanabeら、Clin Immunol 120：247～259（2006年）

Frieseら、Nat Rev Neurol 10（4）：225～38（2014年）

Trapp and Nave, Ann Rev Neurosci 231：247～6

50

9 (2 0 0 8 年)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 8 】

本発明は、抗ヒトCD52抗体AB1または関連抗体を使用するMS処置のための方法を提供する。MS処置は、MSの再発形態および進行型形態の両方に対して驚くべき安全性および効果的な結果を達成する。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 9 】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者（例えば、ヒト患者）における多発性硬化症（MS）を処置する方法であって、その重鎖相補性決定領域（CDR）1～3および軽鎖CDR1～3が配列番号5～10のアミノ酸配列をそれぞれ含むヒト化モノクローナル抗ヒトCD52 IgG₁抗体を、患者に12～60mgの第1の用量で投与すること、および12ヵ月以上の間隔の後に、患者に抗体を12～60mgの第2の用量で投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態では、抗ヒトCD52抗体は、配列番号3および4のアミノ酸配列をそれぞれ有する、重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含む。さらなる実施形態では、抗体は、重鎖中にC末端リシンを伴ってまたは伴わずに、配列番号1および2のアミノ酸配列をそれぞれ有する重鎖および軽鎖を含む、それからなるまたは本質的にそれからなる。

【 0 0 1 0 】

患者は、二次進行型多発性硬化症（SPMS）（再発を有するまたは有さない）、一次進行型多発性硬化症（PPMS）、進行再発型多発性硬化症（PRMS）または再発性多発性硬化症（RMS）を有する場合がある。

【 0 0 1 1 】

一部の実施形態では、抗CD52抗体は、患者に静脈内輸注によって投与される。例えば、抗CD52抗体は、1～5日間かけて患者に投与される60mgの第1の用量（例えば、12mg/日、5日間）、および1～3日間かけて患者に投与される36mgの第2の用量（例えば、12mg/日、3日間）で患者に投与される。一部の実施形態では、抗CD52抗体は、48mgの第1の用量および48mgの第2の用量で患者に投与され、それぞれ1～4日間かけて（例えば、12mg/日、4日間）患者に投与される。

【 0 0 1 2 】

一部の実施形態では、抗CD52抗体は、皮下注射によって患者に投与される。例えば、抗CD52抗体は、患者に60mgの第1の用量および60mgの第2の用量で投与される。一部の実施形態では、抗CD52抗体は、患者に60mgの第1の用量および36mgの第2の用量で投与される。一部の実施形態では、抗CD52抗体は、患者に36mgの第1の用量および36mgの第2の用量で投与される。一部の実施形態では、抗CD52抗体は、患者に48mgの第1の用量および48mgの第2の用量で投与される。抗CD52抗体の各用量は、患者に単一の注射で（すなわち、単一の注射部位に）または複数の注射で（すなわち、複数の注射部位に）投与される。

【 0 0 1 3 】

患者は、抗CD52抗体の投与の前、その間および/または後に、副腎皮質ステロイド（例えば、メチルプレドニゾンなどのグルココルチコイド）、抗ヒスタミン剤、解熱剤または非ステロイド抗炎症薬（NSAID、例えば、イブプロフェンもしくはナプロキセン）を用いて薬物治療される。例えば、患者は、抗体投与に先行して、メチルプレドニゾン、イブプロフェンまたはナプロキセンを用いて処置され、場合により抗体投与後にこれらの薬物の1つまたはそれ以上を用いて処置される。一部の実施形態では、患者は、抗体投与に先行して、ナプロキセン経口（PO）600mg 1日2回（BID）、64mg/日メチルプレドニゾンPO X 2日間またはメチルプレドニゾンPO 100mgを用いて処置される。

【 0 0 1 4 】

10

20

30

40

50

本発明のMS処置方法の一部の実施形態では、患者は、抗CD52抗体を12ヵ月以上離して、例えば、12ヵ月離して、18ヵ月離してまたは24ヵ月離して投薬される。一部の実施形態では、第2の用量は、第1の用量と同じまたはそれより少ない。患者は、彼/彼女がMS活動性の再発生もしくは疾患の悪化を示している場合、またはMS活動性の再発生もしくは疾患の悪化が無い場合であっても、最後の投薬後にある一定の間隔（例えば、最後の投薬の6ヵ月後、48週間後、12ヵ月後、18もしくは24ヵ月後）で、抗CD52抗体の1つまたはそれ以上のさらなる用量を、最初の2用量に加えて与えられる。さらなる用量（複数可）は、12～60mg/用量であってよく、例えば以前の用量と同じもしくはそれより少なくてもよい。一部の実施形態では患者は、第1のおよび第2の用量のそれぞれでAB136mg、48mgまたは60mgの一定用量、およびMS活動性の再発生または疾患の悪化の提示によりさらなる用量（複数可）、を与えられる。

10

【0015】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とするヒト患者における多発性硬化症（例えば、RMS、SPMS（再発を含むもしくは含まない）、PPMSまたはPRMS）を処置する方法であって、その重鎖および軽鎖が配列番号1および2のアミノ酸配列をそれぞれ含む抗ヒトCD52抗体を60mg第1の用量で、皮下注射によって患者に投与すること、ならびに12ヵ月で抗体を60mgの第2の用量で患者に皮下注射で投与することを含む方法を提供する。第1のおよび第2の用量それぞれは、患者に単一の注射によって投与される。患者は、上に記載のとおり、抗体投与の前に副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤、解熱剤もしくはNSAID POを用いて処置される、および/または抗体投与後にこれらの薬物の1つもしくはそれ以上を用いて処置される。ある特定の実施形態では、患者は、抗体投与の前および/または後に、アシクロビルおよび/またはメチルプレドニゾロンPOを用いて処置される。例えば、患者は、各抗体処置コースの初日に開始して28日間アシクロビル200mgを1日2回用いて処置される。

20

【0016】

本発明は、本明細書に記載の処置方法により、それを必要とするヒト患者におけるMSを処置するための医薬の製造のための、本明細書に記載のAB1または関連抗CD52抗体の使用も提供する。一部の実施形態では、処置は、12～60mgの第1の用量での抗体の投与、および12ヵ月以上の間隔の後の、12～60mgの第2の用量での投与を含む、またはそれからなる。ある特定の実施形態では、抗体は、皮下注射によって患者に投与される。ある特定の実施形態では、抗体は、その重鎖CDR1～3および軽鎖CDR1～3が配列番号5～10のアミノ酸配列をそれぞれ含むヒト化モノクローナル抗ヒトCD52 IgG₁抗体である。

30

【0017】

本発明は、本明細書に記載の処置方法により、それを必要とするヒト患者におけるMSを処置することにおける使用のための本明細書に記載のAB1または関連抗CD52抗体をさらに提供する。一部の実施形態では、処置は、12～60mgの第1の用量での抗体の投与、および12ヵ月以上の間隔の後の、12～60mgの第2の用量での投与を含む、またはそれからなる。ある特定の実施形態では、抗体は、皮下注射によって患者に投与される。ある特定の実施形態では、抗体は、その重鎖CDR1～3および軽鎖CDR1～3が配列番号5～10のアミノ酸配列をそれぞれ含むヒト化モノクローナル抗ヒトCD52 IgG₁抗体である。

40

【0018】

本発明において同様に提供されるのは、本明細書に記載の処置方法により使用される本明細書に記載のAB1または関連抗CD52抗体の単一用量（例えば、12mg、24mg、36mg、48mgまたは60mg）を含有する、製造品、キットおよびデバイス（例えば、予め充填された、使い捨てシリンジまたはインジェクター）である。一部の実施形態では、製造品、キットまたはデバイスは、それを必要とするヒト患者におけるMSを処置することにおける使用のためである。一部の実施形態では、処置は、12～60mgの第1の用量での抗体の投与、および12ヵ月以上の間隔の後の、12～60mgの第2

50

の用量での投与を含む、またはそれからなる。具体的な実施形態では、抗体は、皮下注射によって投与される（例えば、単一用量の抗CD52抗体は、皮下送達用の容器中にある）。したがって、本発明のキットは、例えば、（１）抗体の12～60mg（例えば、60mg）の単一用量を含む容器であって、皮下送達用である容器；および（２）容器に付随するラベルを含み得る。本発明の製造品は、例えば抗体12～60mg（例えば、60mg）の単一用量を含む容器であって、皮下送達用である容器を含み得る。ある特定の実施形態では、抗体は、その重鎖CDR1～3および軽鎖CDR1～3が配列番号5～10のアミノ酸配列をそれぞれ含むヒト化モノクローナル抗ヒトCD52 IgG₁抗体である。具体的な実施形態では、抗体は、配列番号1および2のアミノ酸配列をそれぞれ有する重鎖および軽鎖を含む。

10

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】図1は、AB1に関する臨床研究設計を示す模式的図である。

【図2A】図2Aおよび2Bは、臨床研究において、単一用量の薬物を静脈内に（IV）（図2A；1mg、3.5mgもしくは12mg）または皮下に（SC）（図2B；12mg、36mgもしくは60mg）与えられた患者におけるAB1の経時的な平均血清濃度を示すグラフである。

【図2B】図2Aおよび2Bは、臨床研究において、単一用量の薬物を静脈内に（IV）（図2A；1mg、3.5mgもしくは12mg）または皮下に（SC）（図2B；12mg、36mgもしくは60mg）与えられた患者におけるAB1の経時的な平均血清濃度を示すグラフである。

20

【図3A】図3Aは、臨床研究においてプラセボまたはAB1 1mg、3.5mgもしくは12mgの単一IV用量を与えられた患者におけるリンパ球数を示すグラフである。EOS：研究終了 CS：副腎皮質ステロイド（メチルプレドニゾン） IB：イブプロフェン Premed：前投薬（抗体投与に先行して、または先行しておよびその後に与えられた）。

【図3B】図3Bは、臨床研究においてプラセボまたはAB1 12mg、36mgもしくは60mgの単一SC用量を与えられた患者におけるリンパ球数を示すグラフである。EOS：研究終了 IB：イブプロフェン Premed：前投薬（抗体投与に先行して、または先行しておよびその後に与えられた）。Prophyl：予防（抗体投与後に与えられた）。

30

【図4A】図4Aは、臨床研究においてプラセボまたはAB1 1mg、3.5mgもしくは12mgの単一IV用量を与えられた患者における血漿細胞様樹状細胞（pDC）数を示すグラフである。EOS：研究終了 CS：副腎皮質ステロイド（メチルプレドニゾン） IB：イブプロフェン Premed：前投薬（抗体投与に先行して、または先行しておよびその後に与えられた）。

【図4B】図4Bは、臨床研究においてプラセボまたはAB1 12mg、36mgもしくは60mgの単一SC用量を与えられた患者におけるpDC数を示すグラフである。EOS：研究終了 IB：イブプロフェン Premed：前投薬（抗体投与に先行して、または先行しておよびその後に与えられた）。Prophyl：予防（抗体投与後に与えられた）。

40

【図5A】図5Aは、臨床研究においてプラセボまたはAB1 1mg、3.5mgもしくは12mgの単一IV用量を与えられた患者におけるナチュラルキラー（NK）細胞数を示すグラフである。EOS：研究終了 CS：副腎皮質ステロイド（メチルプレドニゾン） IB：イブプロフェン Premed：前投薬（抗体投与に先行して、または先行しておよびその後に与えられた）。

【図5B】図5Bは、臨床研究においてプラセボまたはAB1 12mg、36mgもしくは60mgの単一SC用量を与えられた患者におけるNK細胞数を示すグラフである。EOS：研究終了 IB：イブプロフェン Premed：前投薬（抗体投与に先行して、または先行しておよびその後に与えられた）。Prophyl：予防（抗体投与後に与えられた）。

50

られた)。

【図6A】図6Aは、臨床研究においてプラセボまたはAB1 1mg、3.5mgもしくは12mgの単一IV用量を与えられた患者におけるCD4⁺T細胞数を示すグラフである。EOS：研究終了 CS：副腎皮質ステロイド(メチルプレドニゾロン) IB：イブuproフェン Premed：前投薬(抗体投与に先行して、または先行しておよびその後

に与えられた)。

【図6B】図6Bは、臨床研究においてプラセボまたはAB1 12mg、36mgもしくは60mgの単一SC用量を与えられた患者におけるCD4⁺T細胞数を示すグラフである。EOS：研究終了 IB：イブuproフェン Premed：前投薬(抗体投与に先行して、または先行しておよびその後

10

に与えられた)。

【図7A】図7Aは、臨床研究においてプラセボまたはAB1 1mg、3.5mgもしくは12mgの単一IV用量を与えられた患者におけるCD8⁺T細胞数を示すグラフである。EOS：研究終了 CS：副腎皮質ステロイド(メチルプレドニゾロン) IB：イブuproフェン Premed：前投薬(抗体投与に先行して、または先行しておよびその後

に与えられた)。

【図7B】図7Bは、臨床研究においてプラセボまたはAB1 12mg、36mgもしくは60mgの単一SC用量を与えられた患者におけるCD8⁺T細胞数を示すグラフである。EOS：研究終了 IB：イブuproフェン Premed：前投薬(抗体投与に先行して、または先行しておよびその後

20

に与えられた)。

【図8A】図8Aは、臨床研究においてプラセボまたはAB1 1mg、3.5mgもしくは12mgの単一IV用量を与えられた患者におけるCD19⁺B細胞数を示すグラフである。EOS：研究終了 CS：副腎皮質ステロイド(メチルプレドニゾロン) IB：イブuproフェン Premed：前投薬(抗体投与に先行して、または先行しておよびその後

に与えられた)。

【図8B】図8Bは、臨床研究においてプラセボまたはAB1 12mg、36mgもしくは60mgの単一SC用量を与えられた患者におけるCD19⁺B細胞数を示すグラフである。EOS：研究終了 IB：イブuproフェン Premed：前投薬(抗体投与に先行して、または先行しておよびその後

30

に与えられた)。

【図9A】図9Aは、臨床研究においてプラセボまたはAB1 1mg、3.5mgもしくは12mgの単一IV用量を与えられた患者における、リンパ球再増殖(repopulation)の間のCD4⁺T細胞中の制御性T(Treg)細胞の百分率を示すグラフである。EOS：研究終了 CS：副腎皮質ステロイド(メチルプレドニゾロン) IB：イブuproフェン Premed：前投薬(抗体投与に先行して、または先行しておよびその後

に与えられた)。

【図9B】図9Bは、臨床研究においてプラセボまたはAB1 12mg、36mgもしくは60mgの単一SC用量を与えられた患者における、リンパ球再増殖の間のCD4⁺T細胞中の制御性T(Treg)細胞の百分率を示すグラフである。EOS：研究終了 IB：イブuproフェン Premed：前投薬(抗体投与に先行して、または先行しておよびその後

40

に与えられた)。

【図10A】図10A~10Dは、臨床研究においてプラセボまたはAB1 1mg、3.5mgもしくは12mgの単一IV用量を与えられた患者における、IFN- (A)、IL-6 (B)、TNF- (C)およびIL-1 (D)の経時的レベルを示すグラフである。CS：副腎皮質ステロイド(メチルプレドニゾロン) IB：イブuproフェン Premed：前投薬(抗体投与に先行して、または先行しておよびその後

に与えられた)。

【図10B】図10A~10Dは、臨床研究においてプラセボまたはAB1 1mg、3.5mgもしくは12mgの単一IV用量を与えられた患者における、IFN- (A)

50

、IL-6 (B)、TNF- α (C) および IL-1 (D) の経時的レベルを示すグラフである。CS：副腎皮質ステロイド（メチルプレドニゾロン） IB：イブプロフェン Premed：前投薬（抗体投与に先行して、または先行しておよびその後に与えられた）。

【図10C】図10A～10Dは、臨床研究においてプラセボまたはAB1 1mg、3.5mgもしくは12mgの単一IV用量を与えられた患者における、IFN- γ (A)、IL-6 (B)、TNF- α (C) および IL-1 (D) の経時的レベルを示すグラフである。CS：副腎皮質ステロイド（メチルプレドニゾロン） IB：イブプロフェン Premed：前投薬（抗体投与に先行して、または先行しておよびその後に与えられた）。

10

【図10D】図10A～10Dは、臨床研究においてプラセボまたはAB1 1mg、3.5mgもしくは12mgの単一IV用量を与えられた患者における、IFN- γ (A)、IL-6 (B)、TNF- α (C) および IL-1 (D) の経時的レベルを示すグラフである。CS：副腎皮質ステロイド（メチルプレドニゾロン） IB：イブプロフェン Premed：前投薬（抗体投与に先行して、または先行しておよびその後に与えられた）。

【図11A】図11A～11Dは、臨床研究においてプラセボまたはAB1 12mg、36mgもしくは60mgの単一SC用量を与えられた患者における、IFN- γ (A)、IL-6 (B)、TNF- α (C) および IL-1 (D) の経時的レベルを示すグラフである。IB：イブプロフェン Premed：前投薬（抗体投与に先行して、または先行しておよびその後に与えられた）。Prophyl：予防（抗体投与後に与えられた）。

20

【図11B】図11A～11Dは、臨床研究においてプラセボまたはAB1 12mg、36mgもしくは60mgの単一SC用量を与えられた患者における、IFN- γ (A)、IL-6 (B)、TNF- α (C) および IL-1 (D) の経時的レベルを示すグラフである。IB：イブプロフェン Premed：前投薬（抗体投与に先行して、または先行しておよびその後に与えられた）。Prophyl：予防（抗体投与後に与えられた）。

【図11C】図11A～11Dは、臨床研究においてプラセボまたはAB1 12mg、36mgもしくは60mgの単一SC用量を与えられた患者における、IFN- γ (A)、IL-6 (B)、TNF- α (C) および IL-1 (D) の経時的レベルを示すグラフである。IB：イブプロフェン Premed：前投薬（抗体投与に先行して、または先行しておよびその後に与えられた）。Prophyl：予防（抗体投与後に与えられた）。

30

【図11D】図11A～11Dは、臨床研究においてプラセボまたはAB1 12mg、36mgもしくは60mgの単一SC用量を与えられた患者における、IFN- γ (A)、IL-6 (B)、TNF- α (C) および IL-1 (D) の経時的レベルを示すグラフである。IB：イブプロフェン Premed：前投薬（抗体投与に先行して、または先行しておよびその後に与えられた）。Prophyl：予防（抗体投与後に与えられた）。

40

【図12】図12は、AB1の母集団薬物動態学（popPK）モデルによって予測される集団（左）および個々（右）のAB1の濃度対観察された濃度を示す一対のグッドネスオブフィット（goodness-of-fit）プロットである。破線は、1：1フィットを記している。

【図13】図13は、1mg、3.5mg、12mg、36mgまたは60mgの用量でのAB1の静脈内（IV）および皮下（SC）の投与での経時的な絶対T細胞数（細胞数/nL）中央値を示すグラフである。

【図14】図14は、機序に基づくPK/薬力学（PD）モデルによって予測される集団（左）および個々（右）のTリンパ球数対観察されたTリンパ球数を示す一対のグッドネスオブフィットプロットである。破線は、1：1フィットを記している。

50

【図 15】図 15 は、12、24、36、48 または 60 mg での AB1 の単一皮下用量の投与 1 ヶ月後での機序に基づく PK / PD モデルによって予測された T リンパ球枯渇の程度を示す一対のグラフである。左：T 細胞数中央値。右：ベースライン T 細胞数に対する T 細胞数中央値の百分率。破線は、アテムツズマブ研究 C AMMS 323 および C AMMS 324（プールされた）での 1 ヶ月での絶対 T 細胞数中央値を表す。各用量での三角 / 誤差バーは、各治験、各用量での 500 名の仮想 MS 患者での 100 回の臨床試験における AB1 の単一用量皮下投与 1 ヶ月後での、T 細胞数のモデル予測中央値（5 パーセントイル - 95 パーセントイル）を示す。

【図 16】図 16 は、用量あたり 60 mg での AB1 の 2 回の皮下用量の投与後の、機序に基づく PK / PD モデル予測 T リンパ球数中央値を示すグラフである。左ドットおよび右ドットは、アテムツズマブ研究 C AMMS 323 および C AMMS 324（プールされた）での、それぞれ第 1 のおよび第 2 のアテムツズマブ処置 1 ヶ月後の絶対 T 細胞数中央値を表す；実線は、各治験での 500 名の仮想 MS 患者での 100 回の臨床試験における 12 ヶ月間隔での用量あたり 60 mg での AB1 の 2 回の皮下用量投与後の、モデル予測 T 細胞数中央値を示す。

【発明を実施するための形態】

【0020】

本発明は、AB1 または関連抗体（AB1 と同じ重鎖および軽鎖 CDR、または同じ重鎖および軽鎖可変ドメインを有する抗体（例えば、ヒト化 IgG₁ 抗体）など）を用いる再発型および進行型 MS の安全かつ効果的な処置を提供する。AB1 は、ヒト化抗ヒト CD52 IgG₁ 抗体である。「ヒト化」抗体は、抗体のフレームワーク領域配列および定常領域配列がヒト配列由来である抗体を指す。これらのフレームワーク領域および定常領域配列は、一部の場合では、例えば免疫原性を減少させる、親和性を増加させる、および / または抗体の安定性を増加させるために同族ヒト配列と比較して修飾されている。

【0021】

AB1 は、単一の N 結合型グリコシル化部位を各重鎖に有する。AB1 の算出される分子量（炭水化物を除く）は、約 150 kDa である。細胞表面 CD52 への結合に続いて、抗体は、CD52 保有細胞の ADCC および CDC を引き起こすことができる。身体の CD52 保有細胞の大部分が、リンパ球（例えば、T 細胞および B 細胞）であることから、AB1 または関連抗体は、リンパ球枯渇から恩恵を得る患者において有用な有効なリンパ球枯渇剤である。その開示を参照によってその全体を本明細書に組み入れる WO 2010 / 132659 も参照されたい。

【0022】

AB1 抗体の重鎖配列（配列番号 1）を、その可変ドメイン配列を太字の斜字体で（配列番号 3）およびその CDR 1 ~ 3（配列番号 5 ~ 7、それぞれ）を囲みで示して、下に示す：

【化 1】

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFPFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVGQ
IRLKSNNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNS LYLQMNSLKT EDTAVYYCTF
IDYWGQGTTV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEP
VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSL SVVTVPSSSL GTQTYICNVN
HKPSNTKVDK KVEPKSCDKT HTCPCCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI
SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV
SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP
SRDELTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSGDS
FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK
（配列番号 1）
```

【0023】

AB1 抗体の軽鎖配列（配列番号 2）を、その可変ドメイン配列を太字の斜字体で（配

列番号 4) およびその C D R 1 ~ 3 (配列番号 8 ~ 1 0 、それぞれ) を囲みで示して、下に示す :

【化 2】

```
DIVMTQTPLS LSVTPGQPAS ISCKSSQSLL YSNGKTYLNW VLQKPGQSPQ
RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYQVQGSFHF
TFGQGTKEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLKADY EKHKVYACEV
THQGLSSPVT KSFNRGEC ( 配列番号 2 )
```

10

【 0 0 2 4】

A B 1 は、アレムツズマブのものとは異なり、部分的な重複だけを有するエピトープでヒト C D 5 2 に結合する。結晶学的分析は、A B 1 が、ヒト C D 5 2 (G Q N D T S Q T S S P S ; 配列番号 1 1) 上の N 結合型グリコシル化部位近くに結合することを示している。A B 1 は、残基 5、7 ~ 9、1 1 および 1 2 と接触する一方で、アレムツズマブは、残基 6 ~ 1 2 と接触する。この差異は、アレムツズマブと比較して異なる物理的特徴を有し、A B 1 に対する深い結合ポケットおよびアレムツズマブに対する浅い結合ポケットを有するエピトープ結合相互作用を生じると考えられている。

【 0 0 2 5】

本発明において使用される A B 1 および関連抗体は、例えば C H O 細胞、N S 0 細胞、C O S 細胞、2 9 3 細胞および S P 2 / 0 細胞などの哺乳動物宿主細胞において発現させることができる。一部の実施形態では、抗体の重鎖の C 末端リシンは除去される。抗体は、例えば、患者への投与前に好適な薬学的溶液 (例えば、リン酸緩衝生理食塩水) 中に復元される粉末形態 (例えば、凍結乾燥形態) で、または水性薬学的溶液中で提供される。一部の実施形態では、抗 C D 5 2 抗体を含む医薬組成物は、組成物および容器に付随するラベルを含有する容器を含むものなどの製造品またはキットで提供される。容器は、使い捨てボウルもしくはバイアルなどの使い捨て容器、または使い捨ての予め充填されたシリンジもしくはインジェクター (皮下 [S C] 送達用) であってよい。一部の実施形態では、容器は、抗体 1 2 m g、2 4 m g、3 6 m g、4 8 m g、6 0 m g または 9 0 m g などの量で単一用量の抗 C D 5 2 抗体 (例えば、A B 1) を含有し、ここで容器は、バイアルまたは予め充填されたシリンジもしくはインジェクターであってよい。一部の実施形態では、製造品またはキットは、1 つまたは 2 つの前記容器を含む。ある特定の実施形態では、製造品またはキットは、副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤、解熱剤または N S A I D も、例えば、抗体の投与前および / または後の患者の経口処置のために含む。具体的な実施形態では、製造品またはキットは、アシクロビルおよび / またはメチルプレドニゾロンを含む。

20

30

【 0 0 2 6】

多発性硬化症の種類

多発性硬化症としても公知の M S は、その臨床的、病理学的および放射線学的提示における相当な不均一性によって特徴付けられる複雑な疾患である。それは、免疫系が中枢神経系を攻撃し、脱髄を生じる自己免疫性状態である (Compston and Coles, Lancet 372 (9648) : 1502 ~ 17 (2008 年))。M S は、神経線維に巻き付き電気的に絶縁するミエリン鞘と呼ばれる脂肪層を破壊する。ほとんどの神経学的症状も疾患に伴って出現する可能性があり、しばしば身体的および認知的障害に進行する (Compston and Coles, 2008 年)。新たな症状は、別々の発作で生じる (再発形態) 場合がある、または経時的にゆっくり蓄積する (進行型形態) 場合がある (Lublinら、Neurology 46 (4) : 907 ~ 11 (1996 年))。発作間で、症状は、完全に消える場合がある (寛解) が、永続的な神経学的問題は、特に疾患進行としてしばしば生じる (Lublinら、1996 年)。進行のいくつかのサブタイプ、またはパターンは記載されており、それらは、予後および治療決定

40

50

のために重要である。1996年にUnited States National Multiple Sclerosis Societyは、4種のサブタイプ定義を標準化した：再発寛解型、二次進行型、一次進行型および進行再発型（Lublinら、1996年）。

【0027】

再発寛解型サブタイプ（RRMS）は、増悪または再発と呼ばれる予測不可能な急性発作に続く、疾患活動の新たな徴候を有さない数ヵ月から数年間の比較的静かな期間（寛解）によって特徴付けられる。これは、MSを有する大部分の個体の初期経過を記載している。RRMSは、疾患の最も不均一かつ複雑な表現型であり、特に初期段階では、さまざまなレベルの疾患活動および重症度によって特徴付けられる。炎症は重要だが、神経変性もある。脱髄は、急性再発の間に生じ、数日から数ヵ月継続し、疾患活動がない寛解期の間の部分的なまたは完全な回復が続く。RRMSは、MS集団の約65～70%がそれに罹患し、二次進行型MSに進行する傾向がある。

10

【0028】

二次進行型MS（SPMS）は、再発寛解型経過として始まるが、次に、時々の再発、わずかな寛解またはプラトーが現れる場合はあるが、いかなる明確な寛解の期間も伴わずに、急性発作間の進行型の神経性減退に発展する。承認された疾患修飾治療が利用可能になる以前は、MSの自然経過研究からのデータは、RRMS患者の半数が10年以内に、90%が25年以内にSPMSに移行することを実証した。SPMSは、MSを有するヒトのおよそ20～25%が罹患する。

20

【0029】

一次進行型サブタイプ（PPMS）は、初期MS症状の出現後に明らかな寛解を有さない身体障害の漸進的だが定常的な進行によって特徴付けられる（Millerら、Lancet Neurol 6（10）：903～12（2007年））。それは、時折の一時的な軽度の改善またはプラトーを伴って、発症からの身体障害の進行によって特徴付けられる。わずかな百分率のPPMS患者は、再発を経験する場合がある。MSを有するすべての個体のおよそ10%は、PPMSを有する。一次進行型サブタイプについての発症年齢は、他のサブタイプより通常は遅い（Millerら、2007年）。男性および女性は、同様に罹患する。

【0030】

進行再発型MS（PRMS）は、若干の回復が続くことも続かないこともある急性発作を伴う定常的な神経学的減退によって特徴付けられる。これは、本明細書上に記載のすべてのサブタイプで稀である。

30

【0031】

標準的でない挙動を有する症例も記載されており、時に、MSの境界形態と称される（Fontaine, Rev. Neurol. (Paris) 157（8-9 Pt 2）：929～34（2001年））。これらの形態としては、デビック病、バーロー同心性硬化症、シルダーびまん性硬化症およびマールブルグ多発性硬化症が挙げられる（Capelloら、Neurol. Sci. 25 Suppl 4：S361～3（2004年）；Hainfellnerら、J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 55（12）：1194～6（1992年））。

40

【0032】

制限句「MSの再発形態」（RMS）は、一般にRRMSおよび再発を有するSPMSの両方を包含する。句は、一般に以下の3種の異なる患者サブタイプを指す：RRMS、再発を有するSPMS、およびMRIで時間的空間的な病変の散在の証拠を有する臨床的に分離された脱髄事象（例えば、European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use's「Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis」（Rev. 2, 2015年）を参照されたい）。

50

【 0 0 3 3 】

多発性硬化症の処置

本発明は、種々の形態のMSをAB1または関連抗体を用いて処置することに関する。処置されるMSの種類としては、再発寛解型MSなどの再発型MS、一次進行型MSおよび再発を有するまたは有さない二次進行型MSが挙げられる。本発明の内容ではMS患者は、例えば、それまでの症状ならびに磁気共鳴画像法(MRI)、脊椎穿刺、誘発電位検査(evoked potential test)および血液サンプルの検査室分析などの検査の補助を含む神経学的検査によって、MSの形態を有するとして診断された者である。

【 0 0 3 4 】

本処置方法は、処置未経験の患者すなわち副腎皮質ステロイド以外のMS薬を用いて処置されたことがない者、を処置するための第1選択治療として使用することができる。本処置方法は、副腎皮質ステロイド以外のMS薬を用いて処置されたことがある患者を処置するためにも使用できるが、これらの患者は、以前の処置に応答しなかった可能性がある、またはその後に疾患の悪化もしくは疾患活動の再発を経験した可能性がある。

【 0 0 3 5 】

本発明の処置方法は、耐容性の改善ならびにさらに簡便な投薬経路およびレジメンを有する。一部の実施形態では、本発明は、皮下注射による単一用量のAB1(例えば、60mg)に続く、12ヵ月でのさらなる単一用量(例えば、60または36mg)を用いたRMSまたは進行型MSの処置を提供する。アレムツズマブ(Lemtrada(登録商標))を用いた現在の抗CD52抗体処置は、5日間のIV輸注に続く、12ヵ月後のさらに3日間のIV輸注を必要とする。Lemtrada(登録商標)処置の各日に、患者は、4~6時間の輸注時間ならびに前投薬および輸注後観察のための時間を含めて8時間も診療所または病院で過ごす必要がある。したがって、年に1回の皮下投薬が投与される本開示の実施形態は、MS処置のための医療費を大きく低減し、患者の快適さおよびコンプライアンスを増加させる。

【 0 0 3 6 】

さらに、本処置方法は、輸注関連反応を顕著に低減し、それによりそれらの安全性プロファイルにおいて有利である。理論に束縛されることなく、本発明者らは、この有利点が本処置のリンパ球枯渇動態の遅さ、および生じたリンパ球溶解誘導性炎症誘発性サイトカイン放出レベルの低さによるものであることを推測する。AB1は、ヒトにおける免疫原性も低い。この安全性プロファイルの改善は、強力なin vivo TおよびBリンパ球枯渇がAB1を用いて処置された患者において観察され、再増殖の動態が許容可能であることが観察された(下の実施例を参照されたい)ことから、本処置方法の効能に有害な影響を与えることは予測されない。

【 0 0 3 7 】

本処置方法は、単独または他のMS薬との組合せで使用することができる。現在入手可能なMS薬としては、例えばAubagio(登録商標)(テリフルノミド)、Gilenya(登録商標)(フィンゴリモド)およびTecfidera(登録商標)(フマル酸ジメチル)などの経口薬; Lemtrada(登録商標)(アレムツズマブ)およびTyssabri(登録商標)(ナタリズマブ)などの輸注薬; ならびにRebif(登録商標)(インターフェロンベータ1a)、Plegridy(登録商標)(ベグ化インターフェロンベータ1a)、Copaxone(登録商標)(グラチラマーアセテート)およびZinbryta(登録商標)(ダクリズマブ)などの注射剤が挙げられる。

【 0 0 3 8 】

一部の実施形態では、抗CD52抗体AB1または関連抗体は、MS患者静脈内に3、6、12、18または24ヵ月またはそれより長くごとに投与される。一部の実施形態では、IV処置は、次のレジメン: (1) 患者に毎日の輸注で1~5日間にわたって投与されるAB1 60mg(例えば、12mg/日、5日間)、12ヵ月後に、患者に毎日の輸注で1~5日間にわたって投与されるAB1 60mgもしくは36mg(例えば、12mg/日、それぞれ5もしくは3日間); または(2) 患者に毎日の輸注で1~4日間

10

20

30

40

50

にわたって投与される A B 1 48 mg (例えば、12 mg / 日、4 日間)、12 カ月後、毎日の輸注で 1 ~ 4 日間にわたって投与されるさらなる 48 mg (例えば、12 mg / 日、4 日間)、に従って与えられる 2 回の年間用量を含む。各輸注は、2 ~ 4 時間続く場合がある。

【0039】

したがって、一部の実施形態では、患者は、A B 1 12 mg / 日を静脈内に 5 日間投与され、12 カ月後、A B 1 12 mg / 日を静脈内に 3 日間投与される。

【0040】

一部の実施形態では、患者は、A B 1 12 mg / 日を静脈内に 5 日間投与され、12 カ月後、A B 1 12 mg / 日を静脈内に 5 日間投与される。

10

【0041】

一部の実施形態では、患者は、A B 1 12 mg / 日を静脈内に 4 日間投与され、12 カ月後、A B 1 12 mg / 日を静脈内に 4 日間投与される。

【0042】

一部の実施形態では、患者は、A B 1 または関連抗体 12 mg、36 mg、48 mg または 60 mg の一定 I V 用量を与えられる。

【0043】

I V 投与において輸注関連反応 (I A R ; すなわち、抗体投与後 24 時間以内の処置下で発現した有害事象) を最少化するために、患者は、メチルプレドニゾロンなどの副腎皮質ステロイド、イブプロフェンもしくはナプロキセンなどの N S A I D、解熱剤、および / または抗ヒスタミン剤を用いて、I V または経口 (P O) によって抗体投与前に処置される。必要に応じて患者は、抗体投与後にもその様な薬物療法の 1 つまたはそれ以上を用いて処置される。例えば、患者は、ナプロキセン P O B I D 600 mg を用いて前処置される ; 64 mg / 日のメチルプレドニゾロン P O X 2 日間で前処置される ; メチルプレドニゾロン P O 100 mg を用いて前処置される ; メチルプレドニゾロン I V 125 mg を用いて前処置される (抗体投与に 30 ~ 60 分間先行) ; または抗体投与に先行して、および 2 時間後にイブプロフェン P O 400 mg を用いて処置される。

20

【0044】

一部の好ましい実施形態では、抗 C D 5 2 抗体は、M S 患者に皮下 (S C) で 3、6、12、18 または 24 カ月ごとに投与される。例示的 S C 処置は、次のレジメンの内の 1 つに従って与えられる A B 1 の 2 回の年間投薬を含む : (1) 60 mg の単一 S C 用量、12 カ月後、60 mg のさらなる単一 S C 用量 ; (2) 60 mg の単一 S C 用量、12 カ月後、36 mg の単一 S C 用量 ; (3) 36 mg の単一 S C 用量、12 カ月後、36 mg のさらなる単一 S C 用量 ; または (4) 48 mg の単一 S C 用量、12 カ月後、48 mg の別の単一 S C 用量。S C 注射の体積は好ましくは少量であり、例えば、注射部位あたり 1.2 mL 以下である。各 S C 用量は、単一の注射でまたは複数の注射で患者に与えられる。

30

【0045】

したがって一部の実施形態では、患者は、A B 1 60 mg の単一 S C 用量を単一の注射で投与され、12 カ月後、A B 1 60 mg の単一 S C 用量を単一の注射で投与される。

40

【0046】

一部の実施形態では、患者は、A B 1 60 mg の単一 S C 用量を複数の注射で投与され、12 カ月後、A B 1 60 mg の単一 S C 用量を複数の注射で投与される。

【0047】

一部の実施形態では、患者は、A B 1 60 mg の単一 S C 用量を単一の注射で投与され、12 カ月後、A B 1 36 mg の単一 S C 用量を単一の注射で投与される。

【0048】

一部の実施形態では、患者は、A B 1 60 mg の単一 S C 用量を複数の注射で投与され、12 カ月後、A B 1 36 mg の単一 S C 用量を複数の注射で投与される。

【0049】

50

一部の実施形態では、患者は、A B 1 3 6 m g の単一 S C 用量を単一の注射で投与され、1 2 ヶ月後、A B 1 3 6 m g の単一 S C 用量を単一の注射で投与される。

【 0 0 5 0 】

一部の実施形態では、患者は、A B 1 3 6 m g の単一 S C 用量を複数の注射で投与され、1 2 ヶ月後、A B 1 3 6 m g の単一 S C 用量を複数の注射で投与される。

【 0 0 5 1 】

一部の実施形態では、患者は、A B 1 4 8 m g の単一 S C 用量を単一の注射で投与され、1 2 ヶ月後、A B 1 4 8 m g の単一 S C 用量を単一の注射で投与される。

【 0 0 5 2 】

一部の実施形態では、患者は、A B 1 4 8 m g の単一 S C 用量を複数の注射で投与され、1 2 ヶ月後、A B 1 4 8 m g の単一 S C 用量を複数の注射で投与される。

10

【 0 0 5 3 】

一部の実施形態では、患者は、A B 1 1 2 m g、3 6 m g、4 8 m g または 6 0 m g の一定 S C 用量を与えられる。

【 0 0 5 4 】

S C 投与における有害事象を最少化するために、患者は、抗体投与前にメチルプレドニゾロンなどの副腎皮質ステロイド、イブプロフェンもしくはナプロキセンなどの N S A I D、解熱剤、および/または抗ヒスタミン剤を用いて処置される。必要に応じて、患者は、抗体投与後にもその様な薬物療法の 1 つまたはそれ以上を用いて処置される。例えば、患者は、ナプロキセンナトリウム P O B I D 6 0 0 m g を用いて前処置される； 6 4 m g / 日のメチルプレドニゾロン P O X 2 日間で前処置される；メチルプレドニゾロン P O 1 0 0 m g を用いて前処置される；抗体投与に先行して、および 2 時間後にイブプロフェン P O 4 0 0 m g を用いて処置される；抗体投与 6 および 9 時間後にイブプロフェン P O 4 0 0 m g を用いて処置される；または抗体投与 4、8 および 1 2 時間後にイブプロフェン P O 4 0 0 m g を用いて処置される。

20

【 0 0 5 5 】

一部の実施形態では、患者は、アシクロビルなどの抗ウイルス薬を用いて抗体投与前および/または後に処置される。例えば、患者は、抗体を用いた各処置コースの初日に開始して、アシクロビル 2 0 0 m g を用いて 1 日 2 回、2 8 日間処置される。

【 0 0 5 6 】

30

最初の 2 用量の抗体投与後に、患者が M S 活動性の再発生または疾患の悪化を経験した場合は、患者は、1 つまたはそれ以上のさらなる用量を I V または S C によって与えられる。例えば、再処置は：(1) スクリーニング E D S S スコア < 6 . 0 を有する患者において患者が、過去 1 年以内に 3 ヶ月以上にわたり確認された 1 ポイントの確認された身体障害悪化を経験した；(2) スクリーニング E D S S スコア 6 . 0 を有する患者において患者が、過去 1 年以内に 3 ヶ月以上にわたり確認された 0 . 5 ポイントの確認された身体障害悪化を経験した；(3) 過去 1 年以内に、患者が 1 回またはそれ以上の再発を経験した；および/または(4) 最後の M R I 以後、患者が脳または脊髄 M R I にガドリニウム増強病変（例えば、任意の大きさで少なくとも 3 m m）および/または新たなもしくは拡張している M R I T 2 病変（例えば、任意の大きさで少なくとも 3 m m もしくは少なくとも 3 m m 増加を示している）を含む 2 つ以上の固有の病変の蓄積を有する、場合に必要が示される。一部の患者では、患者は、彼/彼女が M S 活動性の再発生または疾患の悪化をまだ示していなくても、最後の投薬後のある特定の間隔（例えば、最後の投薬の 6 ヶ月、4 8 週間、1 2 ヶ月、1 8 または 2 4 ヶ月後）で 1 つまたはそれ以上のさらなる用量を与えられる。さらなる用量（複数可）は、以前の用量と同じまたはそれ未満であってよく、1 2 ~ 6 0 m g / 用量であってよい。例えば、患者がそれぞれ A B 1 S C 6 0 m g の 2 回の初回用量を与えられた場合、彼/彼女は、A B 1 S C 3 6 m g、4 8 m g または 6 0 m g の 1 つまたはそれ以上のさらなる用量（複数可）を与えられてよい。一部の実施形態では、患者は、第 1 のおよび第 2 の投薬コースのためにならびに M S 活動性の再発生または疾患の悪化により投与されるさらなる用量のために、A B 1 I V または S

40

50

C の 3 6 m g、4 8 m g または 6 0 m g の一定用量を与えられる。

【 0 0 5 7 】

重篤な感染のリスクの増加がリンパ球枯渇に伴って予測されることから、既知の活動性感染を有する患者は、感染が完全に管理されるまで A B 1 を用いて処置されない。

【 0 0 5 8 】

さらに、リンパ球枯渇は、時に二次自己免疫を生じる場合がある。それにより一部の患者では、抗 C D 5 2 抗体を用いて処置される患者は、すべての二次自己免疫の徴候についてモニターされ、適時に処置されるべきである。二次自己免疫としては、例えば、特発性血小板減少性紫斑病 (I T P)、自己免疫性甲状腺疾患 (例えば、グレーブス病)、自己免疫性好中球減少症、自己免疫性溶血性貧血および自己免疫性リンパ球減少症などの自己免疫性血球減少症、ならびに抗糸球体基底膜 (G B M) 疾患 (グッドパスチャー症候群) を含む腎障害が挙げられる。リスクを最少化する活動としては、自己免疫疾患の初期の徴候をモニターするために初回 A B 1 用量に先行して開始し、最後の投与後 4 8 ヶ月までまたは必要に応じてそれを超えて継続される定期的な間隔で実施される臨床検査が挙げられる。例えば次の血液検査が実施される： (1) 差分を有する全血球数 (処置開始に先行して、およびその後 1 ヶ月間隔)； (2) 血清クレアチニンレベル (処置開始に先行して、およびその後 1 ヶ月間隔)； (3) 顕微鏡を用いる検尿 (処置開始に先行して、およびその後 1 ヶ月間隔)；ならびに (4) 甲状腺刺激ホルモンレベルおよび抗甲状腺ペルオキシダーゼなどの甲状腺機能の検査 (処置開始に先行して、およびその後 3 ヶ月ごと)。さらに、抗核抗体、抗平滑筋抗体および抗ミトコンドリア (mitochondrial) 抗体も測定される；抗核抗体が検出された事象では、追加的アッセイが抗二重鎖 D N A 抗体、抗リボ核タンパク質抗体および抗 L a 抗体を測定するために実施される。抗血小板抗体は、自己免疫性血小板減少症を検出するために測定される；血中血小板レベルの測定は、抗血小板抗体の存在が血小板数の低減を生じるかどうかを判定するために役立ち得る。

【 0 0 5 9 】

追加的な処置後モニタリングは、例えばアラニンアミノトランスフェラーゼなどの肝酵素のレベル、ヘモグロビンレベルおよびヘマトクリット測定、グルコースレベルなどの全血液検査 (full bloodwork)；腎機能；ならびに心血管系機能を含め、本発明により処置された患者において実施される。

【 0 0 6 0 】

M S 患者における抗 C D 5 2 抗体の I V または S C 投与は、用量依存的リンパ球枯渇、抗体の望ましい生物学的活性をもたらす。枯渇は、T 細胞、B 細胞、N K 細胞、形質細胞様樹状細胞 (p D C) およびこれらの種々のサブセットが挙げられるすべてのリンパ球亜集団にわたって生じる。C D 4 ⁺ T 細胞の再増殖は、下の実施例において記載される研究によって示されるとおり、制御性 T 細胞を優先する。一部の実施形態では、患者のリンパ球またはリンパ球亜集団の絶対数は、リンパ球のベースライン絶対数と比較して A B 1 投薬後に 6 0 ~ 1 0 0 %、8 0 ~ 1 0 0 % または 9 0 % を超えて減少する。一部の実施形態では、患者のリンパ球またはリンパ球亜集団の絶対数は、A B 1 投薬後 2 4 時間から 2 0 日間の間、4 8 時間から 1 5 日間の間、3 日間から 1 2 日間の間、5 日間から 1 0 日間の間または 6 日間から 8 日間の間に 9 0 % を超えて減少する。一部の実施形態では、患者の絶対 T リンパ球数は、A B 1 投薬 1 2 ヶ月後に 6 0 ~ 1 0 0 %、7 5 ~ 1 0 0 %、8 0 ~ 1 0 0 % または 9 0 ~ 1 0 0 % を超えて減少したままである。一部の実施形態では、第 2 の A B 1 投薬後の T リンパ球枯渇は、第 1 の A B 1 投薬後の T リンパ球枯渇と同様である。一部の実施形態では、第 2 の A B 1 投薬後の T リンパ球枯渇は、それぞれ 1 2 m g の 1 日 3 回の I V 輸注 (合計 = 3 6 m g) からなる第 2 のアレムツズマブ処置後に観察されたものよりさらに完全である。

【 0 0 6 1 】

本発明の抗 C D 5 2 抗体処置は、R M S 患者において有効である。効能は、年間再発率 (A R R) の低減および / または再発までの期間、および / または 5 年間などの数年間にわたり測定される身体障害の進行の遅延によって示される。一部の実施形態では、本発明

10

20

30

40

50

の処置を通じて達成可能な一次臨床エンドポイントは(1)対照群でのARRが0.29から0.49であると仮定した、450名以上の患者集団において年換算再発率(ARR)における45%以上の低減(アルファ=0.05、両側);および/または(2)対照群での2年目までの事象率を15%から20%と仮定した、900名以上の患者集団においてEDSSによって評価した6ヵ月で確認した身体障害悪化(CDW)の35%以上のリスクの低減(アルファ=0.05、両側)である。

【0062】

本発明の抗CD52抗体処置は、進行型MS(SPMsおよびPPMs)患者において有効である。効能は、EDSSプラス複合測定(EDSS、25フィート時限歩行(T25FW)、9穴ペグ検査(9-HPT))による6ヵ月で確認した身体障害悪化(CDW)など、身体障害進行の予防または遅延によって示される。一部の実施形態では、本発明の処置を通じて達成できる一次臨床エンドポイントは、800名以上の患者集団におけるEDSSプラス複合測定によって評価される6ヵ月CDWでの25%以上のリスクの低減である。一部の実施形態では、EDSSでの身体障害進行は、ベースラインスコアが5.5以下の場合、ベースラインEDSSからの1.0ポイント、ベースラインスコアが5.5を超える場合は0.5ポイントの増加として定義される。一部の実施形態では、T25FWでの身体障害進行は、ベースラインスコアからの>20%の悪化として定義される。一部の実施形態では、9HPTでの身体障害進行は、ベースラインスコアからの>20%の悪化として定義される。

【0063】

二次臨床効能エンドポイントとしては、身体障害、再発、MRI由来パラメーター、神経学的評価尺度、認知障害の測定、疲労スケール、歩行指標(ambulatory index)、ならびに患者および医師によって評価される変化の臨床的全般的印象における改善、ならびに疾患活動の欠如(例えば、MRI活動、再発および進行の欠如)が挙げられる。例えば、二次臨床エンドポイントとしては、例えば、EDSSプラス複合測定によって評価される確認された身体障害悪化までの時間(例えば、少なくとも3ヵ月にわたり確認される);脳MRIによって例えば6、12および24ヵ月時に検出された新たなおよび/または拡張しているT2高強度病変の合計数;例えば6ヵ月目から24ヵ月目に脳MRIによって検出された脳体積の変化;例えば6ヵ月にわたり確認された、確認された身体障害改善(CDI)を有する患者の割合;ならびに年換算再発率;または前記エンドポイントの任意の組合せ、が挙げられる。

【0064】

さらに他の臨床効能エンドポイントとしては、例えば、EDSSによって評価される確認された身体障害悪化までの時間(例えば、3または6ヵ月);T25FW検査によって評価される確認された身体障害悪化の発症までの時間(例えば、3または6ヵ月);9HPTによって評価される確認された身体障害悪化の発症までの時間(例えば、3または6ヵ月);例えば12および/または24ヵ月でのベースラインからのEDSSの変化;例えば12および/または24ヵ月でのベースラインからのT25FW検査の変化;例えば12および/または24ヵ月でのベースラインからの9-HPTでの能力の変化;疾患活動性の認められない状態(no evidence of disease activity)(NEDA)を有する患者の割合;脳MRIによって、例えば6、12および24ヵ月目に検出されたGd増強T1高強度病変の合計数;ベースラインから例えば24ヵ月目で脳MRIによって検出された脳体積の変化;ベースラインからの、例えば24ヵ月目で脳MRIによって検出された合計T2病変体積の変化;ならびに患者が報告した結果またはこれらの任意の組合せ、が挙げられる。

【0065】

他に定義される場合を除いて、本明細書で用いるすべての技術的および科学的用語は、本発明が属する分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。例示的方法および材料が下に記載されるが、本明細書に記載のものと類似または等価の方法および材料は、本発明の実施または検査においても使用することができる。本明細書において述

10

20

30

40

50

べられるすべての刊行物および他の参考文献は、その全体を参照によって本明細書に組み入れる。矛盾する場合は、定義を含む本明細書が支配する。多数の文書が本明細書に引用されているが、この引用は、これらの文書のいずれもが当技術分野における共通の一般的知識の一部を形成することの承認を形成しない。本明細書、例示的实施形態および特許請求の範囲全体を通じて、語「含む (comprise)」または「含む (comprises)」または「含んでいる (comprising)」などの変化は、述べられた整数または整数の群を含むことを意味するが、任意の他の整数または整数の群の排除を意味しないとして理解される。材料、方法および例は、例示のみであり、限定を意図しない。

【実施例 1】

【0066】

再発型および進行型 MS に対する動物モデルでの抗 CD52 処置

抗マウス CD52 抗体 (Turner ら、Journal of Neuroimmunology 285: 4~12 (2015 年)) の活性を動物モデルにおいて再発型 / 進行型 MS について評価した。MS に類似する表現型を誘導するためにマウスを PLP ペプチド (ミエリンの構成成分) を用いて免疫化した。マウスは、経時的に進行型疾患に移行する疾患の再発形態を呈した。疾患の初期段階での抗 CD52 抗体を用いた処置は、マウスの臨床スコアにおける顕著な減少を生じ、この結果は、実験の残り全体を通じて維持された。マウスが疾患の進行型段階に入り始めた後期での処置も、ビヒクル対照と比較して臨床スコアにおける顕著な減少を生じた。総合して、これらのデータは、疾患の再発型または進行型段階のいずれでも CD52 を標的化することが、疾患の症状に顕著な減少を生

10

20

【実施例 2】

【0067】

非臨床薬理学および安全性研究

AB1 の非臨床薬理学的研究をヒト CD52 トランスジェニックマウスにおいて実行した。この動物モデルは、非近交系 CD-1 マウス系統を使用して作製し、導入遺伝子をヒト CD52 プロモーターの制御下に置いた。マウスは、ヒトにおいて観察されるものと同様のヒト CD52 の分布パターンおよび発現レベルを示した。AB1 の投与後のリンパ球枯渇を、T リンパ球が CD3 発現によって同定され、B リンパ球が CD19 発現によって同定されるフローサイトメトリー分析によって評価した。トランスジェニックマウスへの AB1 の皮下 (SC) および静脈内 (IV) 投与は、血清サイトカインの中程度で一過的な増加を伴って用量依存的リンパ球枯渇を生じた。リンパ球の再増殖は経時的に生じた。B リンパ球は、T リンパ球より早く再増殖した。最小限の薬理学的活性 (リンパ球枯渇) に関連する最低用量は、IV について 0.05 mg/kg および SC について 0.5 mg/kg であった。

30

【0068】

AB1 の単一用量薬物動態を hu CD52 トランスジェニックマウスモデルにおいて IV または SC 投与のいずれかの後に評価した。IV および SC 投与された AB1 についての薬物動態プロファイルは、検査したすべての用量で 1 コンパートメントモデルと一致した。AB1 についての最終排出半減期 ($t_{1/2}$) は、この研究で検査した用量範囲にわたって極めて一貫したままであった: SC 投与 0.5 mg/kg AB1 について 56.3 ± 16.7 時間および IV 投与 0.5 mg/kg AB1 について 57.0 ± 18.5 時間。

40

【0069】

トランスジェニックマウスにおいて行った安全性研究は、トランスジェニックマウスにおける 6 ヶ月 NOAEL (最大無毒性量) C_{max} (オスおよびメスにおいてそれぞれ $68.6 \pm 37.8 \mu\text{g/mL}$ および $48.2 \pm 44.3 \mu\text{g/mL}$) の、 60 mg でのヒト単一用量曝露 ($C_{max} 4.01 \mu\text{g/mL}$) に対する曝露比が 17 および 12 倍であったことを示した。

【実施例 3】

50

【0070】

in vitro ヒト全血アッセイにおけるサイトカイン応答

in vitro ヒト全血アッセイを、AB1への血液中のサイトカイン応答をアレムツズマブへのサイトカイン応答と比較するために開発した。6名のドナー由来の全血をいずれかの抗体の6種の濃度それぞれ(0.01、0.075、0.5、1、5および50 $\mu\text{g}/\text{mL}$)を用いて検査し、3種のサイトカイン(TNF-、IFN- およびIL-6)を測定した。2つの抗体間に統計的有意差異をすべてのサイトカインに対してすべてのドナーにおいてピーク最大応答で観察した。ピーク応答では、AB1は、IFN-に対して8~10分の1のサイトカイン応答を、TNF-に対して5分の1の応答をもたらした。データは、AB1が、*in vitro*で、アレムツズマブと比較して少ない炎症誘発性サイトカイン放出をもたらし、アレムツズマブと比較して、AB1を用いて観察された細胞枯渇の変化した動態に寄与した可能性があり、患者における耐容性の改善につながると予測されることを実証した。

10

【実施例4】

【0071】

AB1臨床研究

AB1を無作為、二重盲検、プラセボ比較臨床試験においてMS治療剤として調査した。進行性多発性硬化症(PPMS、SPMSおよび進行再発型MS患者を含む)を有する男性および女性、年齢18~65歳にAB1の連続的に増加する単一IVまたはSC用量範囲から特定の用量を与えた。研究継続期間は、4週間のスクリーニングおよび各用量/処置後4週間の経過観察を含む、8週間までであった。研究の一次エンドポイントは、有害事象(AE)発生率であった。IARは、IV輸注またはSC注射のときから輸注または注射24時間後までに生じた、処置下で発現したAEとして定義した。二次エンドポイントは、リンパ球数(自然免疫細胞(形質細胞様(plasmacytoid)樹状細胞およびナチュラルキラー細胞)および適応免疫細胞(CD4⁺およびCD8⁺細胞、CD4⁺Treg細胞およびCD19⁺B細胞)への薬力学効果を含む)を含んだ。図1は、研究設計を例示している。

20

【0072】

この研究では、合計44名の患者を7コホートに無作為化した。最初の4コホートは、プラセボまたは連続的に増加する単一用量範囲から特定の用量のAB1のいずれかを受けた(図1)。3種の用量レベルのAB1(1mg、3.5mgおよび12mg)はIVで与えた。最高IV用量(12mg;コホート3または3B;図1)について、IARを最少化するために患者に副腎皮質ステロイドメチルプレドニゾロン(125mg、IVによる、30~60分間先行;コホート3)またはイブプロフェン(400mg、経口、抗体投与に先行して、および2時間後;コホート3B)のいずれかを与えた。

30

【0073】

IVデータの審査後、SC投与を患者の別の3つのコホートで開始した。SC患者の第1のコホートは、AB1 12mgのSC用量を受け;これらの患者に、イブプロフェン400mgを経口でAB1投与に先行しておよび2時間後に与えた。患者の第2のコホートは、AB1 36mgのSC用量を受けた;これらの患者に、イブプロフェン400mgを経口でAB1投与6および9時間後に与えた。患者の第3のコホートは、AB1 60mgのSC用量を受けた;これらの患者に、イブプロフェン400mgを経口でAB1投与4、8および12時間後に与えた。AB1は、水溶液中、10mg/mLで提供した。AB1 36mgまたは60mgを受けた患者に、複数の注射部位に単一SC用量を与えた(1.2mL中12mgの抗体の3または5回注射)。

40

【0074】

ベースラインでの人口統計的特徴は、最初の診断からの時間の中央値がIVコホート(17.0年間)においてSCコホート(5.4年間)よりも長かったことを除いて、すべてのコホートについて同様であった。全体として、IVコホートについて、集団の平均年齢は、54歳であり(SD:6.3、コホートにわたる範囲は38から64歳であった)

50

、患者の55.0%は女性であった、すべての患者はコーカサス人種であり(100%)、平均肥満度指数(BMI)は25.80 kg/m²(SD: 5.07、コホートにわたる範囲は17.6から38.2 kg/m²であった)であり、平均総合障害度評価尺度(EDSS)スコアは5.6(SD: 1.7)であった。全体としてSCコホートについて、集団の平均年齢は50歳であり(SD: 9.4、コホートにわたる範囲は21から61歳であった)、患者の50.0%は女性であった、すべての患者はコーカサス人種であり(100%)、平均肥満度指数(BMI)は25.64 kg/m²(SD: 3.08、コホートにわたる範囲は19.2から29.5 kg/m²であった)であり、平均EDSSスコアは5.6(SD: 1.3)であった。

【0075】

A. 処置下で発現した有害事象

死亡または重度もしくは重篤なAE、すなわち重篤な処置下で発現した有害事象(TEAE)、またはグレード3もしくはそれより高いAEは、AB1処置で報告されなかった。IV処置について、TEAEの発生率および事象の重症度(副腎皮質ステロイド(CS)前投薬を伴う12 mg IVは排除する)は、用量の増加との明確な関連性を明らかにしなかった。IV投与後の最も一般的なTEAEは、頭痛(AB1処置患者9/15対プラセボ患者4/5)、悪心(AB1処置患者6/15対プラセボ患者0/5)および体温上昇(AB1処置患者6/15対プラセボ患者0/5)であった。全体として、IV投与後にIARを報告した患者数は、AB1群では患者12/15[80.0%]で59事象を報告し、プラセボ群では患者3/5[60.0%]で3事象を報告した。AB1 IV群において報告された最も重症度が高いIARは、グレード2で9/15の患者(60%)が18事象を報告した。特に注目すべきTEAE(AESI)は、IV患者の3名において報告された：中程度の強度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加(1日目に4.25×正常上限値[ULN])を有する3.5 mg AB1 IV群の患者1名、軽度の強度の血小板減少症(3日目に86×10⁹/L)を有する12 mg AB1 IV群の患者1名、および軽度の強度の血小板減少症(3日目に89×10⁹/L)および中程度の強度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加(7日目に3.21×ULN)の両方を有する12 mg AB1 IV群の患者1名。すべての異常な検査値は、正常値の低減(LLN)に近かった血小板数1つを除いてEOSの時点では正常範囲内であった。

【0076】

SC投与について、プラセボ患者を含むすべての患者は、少なくとも1つのTEAEを報告した。重症度に関して、12、36および60 mg SC群において観察されたグレード2/グレード1比は、それぞれ0.20、0.28および0.21であった。SC投与に関連するIARは、AB1患者の89%(16/18)およびSCプラセボ患者の83%(5/6)において生じた。SC投与後に最も一般的なTEAEは、注射部位紅斑(AB1処置患者15/18対プラセボ患者1/6)、体温上昇(AB1処置患者14/18対プラセボ患者0/6)、頭痛(AB1処置患者13/18対プラセボ患者2/6)、無力症(AB1処置患者8/18対プラセボ患者0/6)ならびに注射部位浮腫(AB1処置患者7/18対プラセボ患者0/6)であった。AESIは、肝酵素が増加した(2日目に3.95×ULN)が5日以内に回復した60 mg AB1 SC群の患者1名において報告された。

【0077】

B. 薬物動態結果

図2Aは、IVによって抗体(1 mg、3.5 mgまたは12 mg)を与えられた患者のAB1の薬物動態(PK)を示す。最大AB1血清濃度は、各輸注の最後に主に観察され、その後それらは双指数関数的に低下すると考えられた。最終相は、1 mgの低用量では特徴付けられなかった。12 mg用量後、最終スロープ($t_{1/2z}$)に関連する平均最終半減期はおおよそ11日間であり；輸注後の平均合計身体クリアランス(CL)は27.6 mL/時間であり；単一IV輸注用量(V_{ss})後の定常状態での分布の平均容積は8.64 Lであった。1 mgから12 mgへのIV用量での12倍増加に対して、観察され

10

20

30

40

50

た平均最大血清濃度 (C_{max}) は 11.2 倍増加し、一方、時間ゼロから定量限界を超える最終濃度に対応する実際の時間まで算出された血清濃度対時間曲線下面積 (AUC_{last}) は、167 倍増加した。3.5 mg から 12 mg への IV 用量での 3.43 倍増加に対して、平均 C_{max} は、3.70 倍増加した一方で平均 AUC_{last} は 5.2 倍増加した。

【0078】

図 2 B は、SC によって抗体を投与された患者における AB1 の薬物動態を示している。単一 SC 用量投与後、AB1 は、6.0 から 7.5 日間の、 C_{max} (t_{max}) に達する時間の中央値で吸収され、平均の見かけの $t_{1/2z}$ は、およそ 13 日間 (308 ~ 315 時間) であった。下の表 1 は、皮下投与された AB1 の薬物動態パラメーターを示している。平均血清 AB1 C_{max} 、および無限大に外挿された血清濃度対時間曲線下面積 (AUC) 値は、12 mg から 36 mg にほぼ比例的に増加し、36 mg から 60 mg に比例より低く増加した。12 mg から 60 mg への SC 用量の 5 倍増加に対して平均 C_{max} は、4.28 倍増加した一方で、平均 AUC_{last} は 4.69 倍増加した。生物学的利用率は、12 mg および 36 mg の SC 用量でおよそ 100 % であり、60 mg の SC 用量でおよそ 82 % であった。

【0079】

【表 1】

表 1 皮下投与された AB1 の薬物動態パラメーター

	AB1 パラメーターの平均±SD(幾何平均)[CV%]		
	SC 12 mg	SC 36 mg	SC 60 mg
N	6	6	6
C_{max} (μg/mL)	0.938 ± 0.300	2.71 ± 0.621	4.01 ± 0.409
t_{max}^a (h)	145.24 (139.75 - 263.52)	144.41 (96.00 - 216.93)	181.82 (145.83 - 217.77)
$t_{1/2z}$ (h)	308 ± 104	315 ± 117	312 ± 130
AUC_{last} (μg · h/mL)	369 ± 105	937 ± 348	1730 ± 526
AUC (μg · h/mL)	553 ± 144	1510 ± 368	1900 ± 266
CL/F (mL/h)	22.9 ± 7.06	25.0 ± 6.89	321 ± 4.67
V_{ss}/F (mL)	NC ± NC	NC ± NC	NC ± NC
F (%)	119	108	81.5

^a:中央値(最小-最大)

NC:算出せず

【0080】

SC 用量 12、36 および 60 mg での平均 C_{max} 値は、12 mg IV 用量でのもののそれぞれ 36.9 %、107 % および 158 % であり、36 mg SC 用量の平均 C_{max} が 12 mg IV 用量 (4 時間輸注) の平均 C_{max} と同様であることを示している。

【0081】

C. 薬力学的結果

リンパ球枯渇は、AB1 の主要な望ましい薬力学的 (PD) 効果である。用量依存的リンパ球枯渇が IV および SC 群の両方において観察され、AB1 の望ましい生物学的活性を確認している。最大程度の枯渇は、用量に関連し、平均絶対リンパ球数が 12 mg IV (97.5 %)、36 mg SC (92.2 %) および 60 mg SC (95.4 %) においてベースラインから 90 % を超えて減少して、すべての AB1 用量群において相当量であった。リンパ球枯渇は、一部の患者において 12 mg SC で不完全であり、60 m

g コホートと比較して 36 mg コホートにおいて遅れていた。リンパ球回復は、不完全な枯渇を示した低用量群においてより早く開始した。15 日目 (D15) のベースラインからの平均絶対リンパ球数減少は、60 mg SC 群ではまだ 90 % を超えており、12 mg IV および 36 mg SC 群では 80 % を超えていた。D29 のベースラインからの平均絶対リンパ球数減少は、60 mg SC および 12 mg IV 群においてまだ 80 % を超えており、36 mg SC 群で 80 % に近かった。

【0082】

(i) IV 投与

用量依存的リンパ球枯渇は、図 3 A に示すとおりすべての AB1 IV 群において観察された。最も低い IV 用量群 (1 mg ; n = 3) では、平均リンパ球数は、ベースラインでの 1.945 個 / nL から処置 12 時間後に 0.464 個 / nL の最下点に低減した。リンパ球数は、EOS (1.356 個 / nL) でまだベースラインより低かった。最も高い AB1 IV 用量群 (12 mg ; n = 9) では、平均数は、ベースラインでの 2.791 個 / nL から処置 6 時間後に 0.069 個 / nL の最下点に低減し、EOS (0.520 個 / nL) で実質的にベースラインより低いままであった。T 細胞、B 細胞、NK 細胞およびそれらの種々のサブセットを含むすべてのリンパ球亜集団にわたる枯渇を、AB1 IV を受けたすべての群において観察した。

【0083】

リンパ球枯渇は、用量依存的であった。すべてのリンパ球サブセットが、同様の経時的プロファイルを全般に示した。IV 群での最下点は、処置後 6 から 12 時間以内で一貫して見られ、EOS に至るまで細胞数の漸進的で部分的なだけの回復が大部分の症例において見られた。低用量群 (< 12 mg) の一部の患者は、B 細胞および NK 細胞についてベースライン値に完全に回復した。

【0084】

pDC 数は、IV AB1 後に安定したままであり、プラセボと同等であった (図 4 A)。NK 細胞数は、プラセボと対比して IV AB1 後に顕著な枯渇を示したが、10 日目までに回復した (図 5 A)。CD4⁺、CD8⁺ および CD19⁺ リンパ球数は、用量依存的に減少し、SC 投与 (CD4⁺ および CD8⁺ T リンパ球について 12 ~ 24 時間、ならびに CD19⁺ リンパ球について 48 ~ 72 時間) と対比して IV (6 時間) ではさらに急速であった (図 6 A、7 A および 8 A)。平均数は、最も高い IV 用量コホートにおいて研究終了時にベースラインより > 90 % 低かった。

【0085】

制御性 T 細胞 (Treg) と合致する表現型を有する CD4⁺ 細胞をベースラインおよび EOS で評価した。Treg 細胞は、MS の病態形成に関連する免疫学的に重要な細胞のサブセットである。他の T 細胞サブセットと合致して、Treg 細胞数は、すべての AB1 群において用量依存的様式で枯渇した。しかし、CD4⁺ 細胞の百分率として、Treg 細胞は、すべての IV 群においてベースラインと比較して用量依存的様式で EOS で増加していた (図 9 A)。

【0086】

(ii) SC 投与

図 3 B に示すとおり、用量依存的リンパ球枯渇がすべての AB1 SC 群において観察された。最も低い SC 用量群 (12 mg ; n = 6) では、平均リンパ球数は、ベースラインでの 2.459 個 / nL から処置 4 日後に 0.566 個 / nL の最下点に低減した。リンパ球数は、EOS (0.779 個 / nL) でベースラインよりまだ低かった。最も高い SC 用量群 (60 mg ; n = 6) では、平均数は、ベースラインでの 2.484 個 / nL から処置 4 日後に 0.114 個 / nL の最下点に低減し、EOS (0.286 個 / nL) で実質的にベースラインより低いままであった。最も低い個々の患者値は、0.05 個 / nL であり、60 mg SC 群においていくつかの時点で観察された。T 細胞、B 細胞、NK 細胞およびこれらの種々のサブセットを含むすべてのリンパ球亜集団にわたる枯渇は、SC 注射によって AB1 を受けたすべての群において観察された。

【 0 0 8 7 】

すべてのリンパ球サブセットは、全般に同様の経時的プロファイルを示した。S C 群での最下点の時期は可変であり、処置後 6 から 4 8 時間で生じ；最大枯渇は 4 8 時間までに一貫しては達成されず、一般には高用量コホートにおいてより早く生じた。E O S に至るまで細胞数の漸進的で部分的なだけの回復が大部分の症例において観察された。リンパ球再増殖は、不完全な枯渇を示した低用量群において早期に開始したが、患者は、全般に、E O S までに T または B 細胞についてベースライン値に完全には回復しなかった。

【 0 0 8 8 】

p D C 数は、S C A B 1 後に安定したままであり、プラセボと同等であった（図 4 B）。N K 細胞数は、プラセボと対比して S C A B 1 後に顕著な枯渇を示したが、1 0 日目までに回復した（図 5 B）。C D 4⁺、C D 8⁺ および C D 1 9⁺ リンパ球数は、用量依存的に減少し、I V 投与と対比して S C ではあまり急速でなかった（図 6 B、7 B および 8 B）。平均数は、2 つの最も高い S C 用量コホートにおいて研究終了時にベースラインより > 9 0 % 低かった。

【 0 0 8 9 】

T r e g 細胞をベースラインおよび E O S で評価した。他の T 細胞サブセットと合致して、T r e g 細胞数は、すべての S C A B 1 群において用量依存的様式で枯渇した。しかし、C D 4⁺ 細胞の百分率として、T r e g 細胞は、すべての S C 群においてベースラインと比較して用量依存的様式で E O S で増加していた（図 9 B）。最大平均増加は、最も高い用量群（6 0 m g；n = 6）において観察され、ベースラインでの 7 . 1 3 1 % から E O S（1 ヶ月）での 3 2 . 5 5 9 % に上昇していた。比較のために、L e m t r a d a（登録商標）研究における同じ時点での T r e g 百分率は、ベースラインで 3 . 5 9 % であり 1 ヶ月で 1 2 . 4 4 % に増加した。

【 0 0 9 0 】

併せて、この第 1 b 相研究は、6 0 m g S C までの用量での A B 1 の安全性を確立した。1 2 m g の最大 I V 用量ならびに 3 6 および 6 0 m g の S C 用量は、いかなる重度または重篤な A E も誘発せず、持続性リンパ球枯渇の望ましい薬力学的効果を達成した。この研究および h u C D 5 2 トランスジェニックマウスモデルにおける前臨床研究は、A B 1 が L e m t r a d a（登録商標）において観察されたものと同様のリンパ球枯渇および再増殖を誘発したことを実証した。注目すべきことに、T r e g の百分率の増加を含む重要なリンパ球サブセットの比率において同様の変化も観察された。

【 0 0 9 1 】

追加的に、A B 1 投与後にサイトカイン増加が I N F - 、I L - 6、T N F - および I L - 1 において観察された。I V について、増加は、抗体投与直後に始まり、4 から 1 2 時間でピークに達した（図 1 0 A ~ 1 0 D）。S C について、サイトカイン増加は、抗体投与後およそ 2 時間で開始し、4 から 1 2 時間でピークに達した（図 1 1 A ~ 1 1 D）。I V および S C の両方について、増加は、一般に用量依存的であり（ステロイドを用いる 1 2 m g コホートを除く）、同日に減少し始め、3 日目までに正常化した。I L - 6、T N F および I L - 1 の平均ピークサイトカインレベルは、イブプロフェン前投薬を用いる 1 2 m g I V 群と比較したイブプロフェン予防を用いる 6 0 m g S C 群を含め、同等のリンパ球枯渇を誘発した用量で I V 群においてよりも S C 群のすべてにおいて相当に低かった。I V および S C 投与それぞれの最高用量において測定された I N F - の平均最大レベルは、同様であった。すべてのデータは、A B 1 S C 処置が安全性および耐容性の改善ならびに免疫原性の低減を有することを示している。

【 0 0 9 2 】

L e m t r a d a（登録商標）の I V 投与と比較して、A B 1 の S C 投与は、さらに簡便で、対費用効果が高い（S C 対 I V；単一用量対複数日輸注）。さらに、ステロイド前投薬を欠く場合での I A R の低い重症度から明らかであるとおり、A B 1 S C 処置は、免疫原可能性の低減および安全性および耐容性の改善を有する。リンパ球枯渇が 1 2 m g S C で一部の患者において不完全であったことおよび 6 0 m g S C での患者と比較して

10

20

30

40

50

36 mg SCでの一部の患者において遅れたことから、60 mg SCは、すべての患者においてリンパ球枯渇を確実にし、最良の治療効果を達成するための好ましい投与量であり得る。

【実施例5】

【0093】

用量選択を支持する薬物動態および薬力学的モデル化

母集団薬物動態(PK)/薬力学的(PD)モデルをMS患者におけるAB1曝露とTリンパ球枯渇および再増殖との間の関連を特徴付けるために、ならびに用量および用量レジメン選択を支持する臨床試験シミュレーション(CTS)を実施するために開発した。

【0094】

A. 母集団薬物動態

母集団薬物動態(popPK)モデルを、AB1 IVまたはSC投与後の上記研究から進行型MSを有する33名の患者からプールしたデータを使用して開発した。各患者は、PK分析のために合計15サンプルを提供した：用量前；およびIVまたはSC投与後2、4、8、24、36、48、72、96、144、216、336、672、1416および2136時間。

【0095】

母集団PK分析をStochastic Approximation Expectation Maximization (SAEM)アルゴリズムを実装しているMonolix version 4.4において実施した。AB1のPKは、一次吸収(first order absorption)および線形消失(linear elimination)を用いた2コンパートメントモデルによって最良に記載された。選択されたPKパラメーターでの個人間変動(IIV)は、指数関数モデルによって記載され、残余誤差は、相加誤差と比例誤差モデルとの組合せによって記載された。

【0096】

モデルパラメーター推定値を表2に要約する。モデルは、AB1典型的クリアランス(CL)および分布の定常状態容積がそれぞれ0.62 L/日(27.5 mL/時)および8.96 Lであることを推定した。これらの推定値は、上に記載のAB1の報告されたPK特性と一致する。AB1の典型的な生物学的利用率は、上に記載の報告値1に固定された。PKパラメーターは、良好な精度(相対標準誤差の%[RSE]<30%)を用いて推定され、IIVは、CLおよび中央コンパートメントの分布容積(central volume of distribution)(Vc)(それぞれ、26%変動係数(CV)および30%CV)について中程度であった。popPKモデルの妥当性は、図12に示すグッドネスオブフィットプロットによってさらに実証された。併せて、popPKモデルは、SCまたはIV投与後の進行型MSを有する患者におけるAB1曝露を十分に特徴付けた。

【0097】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2 AB1 集団 PK モデルのパラメーター推定

パラメーター (単位)	定義	集団平均		個体間可変性	
		推定値	%RSE	推定値	%RSE
Ka (1/日)	吸収速度定数	0.56	15	0.61	17
CL (L/日)	クリアランス	0.62	6	0.26	20
Vc (L)	中央コンパートメントの 分布容積	4.86	8	0.30	19
Vp (L)	抹消コンパートメントの 分布容積	4.10	10	0.34	25
Q (L/日)	分布クリアランス	3.39	10	--	--
F	生物学的利用率	1	固定	--	--
Vss (L)	分布の総容積	8.96	--	--	--
σ_1	比例残余誤差(Proportional residue error)	0.11	10	--	--
σ_2	相 加 残 余 誤 差 (Additive residue error)	0.07	15	--	--

10

20

【0098】

B. 薬物動態 / 薬力学的関係性

患者における AB1 処置に続く曝露応答 (Tリンパ球) 関係をグラフ探索分析および母集団 PK / PDモデル化によって評価した。AB1 処置後の T細胞中央値枯渇および再増殖プロファイルを図 13 に示す。投与後、AB1 は、循環 Tリンパ球の急速で長く続く枯渇に続く、遅い再増殖相を誘発した。最大程度の Tリンパ球枯渇は、用量依存的であり、すべての AB1 用量群において非常に大幅であり、AB1 の望ましい生物学的活性を確認している。絶対 Tリンパ球数中央値は、12 mg IV用量後ならびに 36 および 60 mg SC 用量後にベースラインから 90 % を超えて減少した。Tリンパ球回復は、不完全な枯渇を示した最低用量においてより早く開始した。12 ヶ月でベースラインから減少した絶対 Tリンパ球数中央値は、60 mg SC でまだ > 80 % であり、36 mg SC および 12 mg IV 用量で 80 % に近かった。

30

【0099】

C. Tリンパ球への AB1 処置効果に関する、機序に基づく PK / PDモデル

Tリンパ球動態 (枯渇および再増殖) への直接および間接的処置効果を有する機序に基づく PK / PDモデルを、患者からプールしたデータを使用して開発した。PK / PD分析のための Tリンパ球を AB1 IV または SC 投与の投薬前; 6、12、24、48 および 72 時間後; 7、10 および 15 日後; ならびに 1、3、6、9、12、18 および 24 ヶ月後に回収した。PK / PD分析を Monolix version 4.4 で SAEM アルゴリズムを実行して、連続的に行った。このモデルは、Tリンパ球動態の生理学的恒常性、前駆体 Tリンパ球の増殖、時間依存的遊走、循環血からの排出およびフィードバック制御を記載するために使用した。

40

【0100】

AB1 投与に続いて、Tリンパ球の枯渇を、ADCC または CDC を介する AB1 誘発 T細胞溶解を模倣する Emax 機能を有する AB1 全身濃度によって直接刺激した。Emax は、循環 T細胞枯渇の最大刺激効果の測定値である。追加的に、循環血への T細胞の遊走は、AB1 濃度によって間接的に阻害された。モデルパラメーター推定値を表 3 に要約した。一般に、大部分のパラメーターについての精度は、全体を通じて高かった (% RSE < 30 %)。追加的に、モデルは、 $1,680 \times 10^6$ 個 / L の Tリンパ球ベースライン値を推定し、上に記載の研究と一致している。Tリンパ球遊走時間は、2.44 日間

50

と推定され、これは、文献に報告されたヒトにおけるリンパ球輸送の時間ウインドウ内である (Magerら、J Clin Pharmacol 43:1216~1227 (2003年))。さらに、機序に基づくPK/PDモデルの妥当性を図14に示すグッドネスオブフィットプロットによって実証した。併せて、SCまたはIV投与後の進行型MSを有する患者由来のAB1処置への応答におけるTリンパ球の曝露応答関係をPK/PDモデルによって特徴付けた。

【0101】

【表3】

表3 AB1 集団 PK/PD モデルのパラメーター推定値

パラメーター (単位)	定義	集団平均		個体間可変性	
		推定値	%RSE	推定値	%RSE
ベース(10^6 個/L)	ベースラインでのT細胞	1680	7	0.41	13
MTT (日)	T細胞遊走移行時間	2.44	12	0.61	15
Emax	循環T細胞枯渇の最大刺激効果	33	固定	0.56	27
EC50 (mg/L)	循環T細胞枯渇の50%を達成する濃度	4.16	21	1.12	14
SL (1/(mg/L))	前駆体T細胞遊走の線形阻害効果	0.0034	45	1.53	26
Circ_L (10^6 /L)	循環T細胞の生理学的下限	10	44	1.93	19
Kdeg (1/日)	循環T細胞枯渇速度定数	7.22	12	0.57	16
FB	前駆体T細胞遊走へのネガティブフィードバック出力係数	0.0004	30	1.1	26
σ_l	相加残余誤差	0.11	5	--	--

【0102】

D. Tリンパ球へのAB1処置効果のシミュレーション

AB1の第1の用量のための用量選択を支持するために、機序に基づくPK/PDモデルを、仮想MS集団での1年間にわたる処置期間の1ヵ月目でのさまざまなAB1用量での、Tリンパ球についての曝露応答関係性を予測するためのCTSを実行するために使用した。これらの結果をRRMS (CAMMS323およびCAMMS324)を有する患者での2つの第3相研究における12mg/日×5日間(合計=60mg)でのアレムツズマブのIV投与後に観察されたTリンパ球数と比較した。AB1 12、24、36、48および60mgの単一SC投与1ヵ月後でのTリンパ球枯渇の程度を、各治験での各用量での500名の仮想MS患者での100回の治験においてシミュレートした。

【0103】

AB1 SC単一用量投与後1ヵ月でのTリンパ球枯渇のモデル予測程度を図15に示す。Tリンパ球枯渇の予測程度の記述統計を表4に要約する。表4は、第1のAB1処置後1ヵ月での絶対Tリンパ球数の母集団PK/PDモデルによるシミュレーション予測に対して第1のアレムツズマブ処置後1ヵ月で観察された数を示している。100回反復の研究について(患者500名/処置/治験)シミュレーションを実施し、要約した。

【0104】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4 1 回目の AB1 処置後 1 ヶ月での予測絶対 T リンパ球数対 1 回目の
アレムツズマブ処置後 1 ヶ月での観察された数

レジメン	T 細胞数($\times 10^6/L$)		ベースライン T 細胞の%	
	予測中央値 (第 5 百分位～ 第 95 百分位)	参考 ^a	予測中央値 (第 5 百分位～ 第 95 百分位)	参考 ^a
12 mg SC	150 (130 - 160)	50 (20, 130)	9.2 (8.3 - 10.1)	3.6
24 mg SC	100 (87 - 110)		6.1 (5.4 - 7.0)	
36 mg SC	80 (68 - 86)		4.7 (4.2 - 5.1)	
48 mg SC	60 (55 - 69)		3.8 (3.4 - 4.3)	
60 mg SC	50 (47 - 61)		3.3 (3.0 - 3.7)	

^a アレムツズマブ研究 CAMMS323 および CAMMS324(プールした)における絶対 T リンパ球数中央値(Q1、Q3);周期 1、0 ヶ月の間に 5 日間毎日の 12mg IV 輸注を介して投与された

【0105】

一般に AB1 は、用量依存的 T 細胞枯渇を誘発し、2 つのアレムツズマブ第 3 相研究 CAMMS323 および CAMMS324 において観察された T リンパ球応答 (1 ヶ月で 50×10^6 個/L 合計 T リンパ球数の中央値) は、60 mg SC レジメンを用いて達成されると予測された。追加的に、CTS は、AB1 60 mg SC レジメンが、アレムツズマブ 60 mg IV の効果に匹敵する程度の T リンパ球枯渇を達成することにおいて他の刺激レジメンよりさらに有効であり、MS 患者における望ましい PD 効果を達成するために選択された第 1 の処置用量として SC 60 mg を支持していることを示している。

【0106】

初回注射の 12 ヶ月後に与えられる AB1 の第 2 の SC 注射についての目的は、第 1 の SC 注射のものと同様のリンパ球枯渇を達成することである。第 1 の処置のための AB1 用量として 60 mg を用いて、CTS を、各治験での各用量での 500 名の仮想 MS 患者での 100 回の治験における 36 mg SC および 60 mg SC の第 2 の処置 1 ヶ月後での T リンパ球枯渇の程度を比較するために実施した。結果は、第 2 の処置のために 60 mg を使用することは、60 mg IV アレムツズマブ投与を用いて観察されたものと比較して 1 ヶ月での同程度の T リンパ球枯渇をもたらすことをさらに示唆した (表 4 および 5)。

【0107】

表 5 は、第 2 の AB1 処置 1 ヶ月後での絶対 T リンパ球数の母集団 PK / PD モデルによるシミュレーション予測に対する第 1 のおよび第 2 のアレムツズマブ処置後 1 ヶ月での観察された数を示している。100 回反復の研究について (患者 500 名 / 処置 / 治験) シミュレーションを実施し、要約した。

【0108】

10

20

30

40

50

【表 5】

表 5 2 回目の AB1 処置後 1 ヶ月での予測絶対 T リンパ球数対 2 回目の
アレムツズマブ処置後 1 ヶ月での観察された数

処置(第 1 の 処置/第 2 の 処置)	T 細胞数(10^6 個/L)			ベースライン T 細胞の%	
	予測中央値 (第 5 百分位～ 第 95 百分位 (centile))	観察 (アレムツズ マブ第 1 の コース ^a)	観察 (アレムツズ マブ第 2 の コース ^b)	予測中央値 (第 5 百分位～ 第 95 百分位 (centile))	参考 ^b
60 mg SC / 36 mg SC	70 (63 - 83)	50	80	27.8 (24.9 - 30.0)	16.3
60 mg SC / 60 mg SC	50 (47 - 60)			20.0 (18.0 - 22.2)	

^a アレムツズマブ研究 CAMMS323 および CAMMS324(プール)での絶対 T リンパ球数中央値;コース 1、0 ヶ月の間に 5 日間毎日の 12mg IV 輸注を介して 60mg が IV 投与された

^b アレムツズマブ研究 CAMMS323 および CAMMS324(プールした)における絶対 T リンパ球数中央値;コース 2、12 ヶ月の間に 3 日間毎日の 12mg IV 輸注を介して 36mg が IV 投与された

【0109】

C T S によって予想される 60 mg SC AB1 を用いた 2 回の年間処置への P D 応答を標準アレムツズマブ処置レジメンへの応答と図 16 で比較した。シミュレーションデータは、第 1 のおよび第 2 の処置としての 60 mg AB1 SC 注射が各処置において同様に T リンパ球を枯渇させ、枯渇が、それぞれ 12 mg の 3 日間毎日の IV 輸注 (合計 = 36 mg) からなる第 2 のアレムツズマブ後に観察されたものよりもさらに完全であることを示している。

【実施例 6】

【0110】

SC AB1 を用いる再発型 MS の処置

本実施例は、AB1 60 mg の単一 SC 用量を介する投与 (医療提供者または医療提供者の監督下での自己投与による) に続く、1 年後のさらなる単一 SC 用量 60 mg、次いでその後数年間の必要に応じた再処置による RMS 患者のための処置レジメンを記載する。処置レジメンは、アシクロビル (例えば、アシクロビル PO 200 mg を 1 日 2 回、各抗体処置コースの初日に開始して 28 日間) を含む場合がある。追加的または代替的に処置レジメンは、メチルプレドニゾロンを含む場合がある。

【0111】

用語「RMS」は、RRMS、再発を有する SPMS、および MRI で時間的および空間的な病変の散在の証拠を有する臨床的に分離された脱髄事象を有する患者を含む (例えば、European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use's「Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis」(Rev. 2, 2015 年)を参照されたい)。再発特性の予防および/または修飾ならびに再発による身体障害の蓄積の予防または遅延は、RMS における処置の有意義な目標である。疾患状態は、総合障害度評価尺度 (EDSS)、MS 機能評価 (MSFC) および MRI などの十分に確立された評価基準によって評価される。1 年間離した 2 用量の 60 mg SC を用いる RMS の処置が、両方の目標を達成し、この処置の効能が、例えば、のテリフルノミド (Aubagio (登録商標)) 14 mg QD PO または Lemtrada (登録商標) を用いた処置に匹敵するまたはそれより優れている

ことは、予測される。処置の効能は、臨床エンドポイント、例えば、(1) 対照群でのARRが0.29から0.49であると仮定した、患者集団(例えば、450名以上)における年換算再発率(ARR)における低減(例えば45%以上)(アルファ=0.05、両側)(例えば、24ヵ月までの無再発患者の割合の増加);(2) 対照群での2年目の事象率を15%から20%と仮定した、患者集団(例えば、900名以上)におけるEDSSによって評価した3もしくは6ヵ月で確認した身体障害悪化(CDW)のリスクの低減(例えば、35%以上)(アルファ=0.05、両側);(3) 脳MRIによって検出される(例えば、6、12および24ヵ月での)新たなもしくは拡張しているT1および/もしくはT2高強度病変の進展における低減;(4) 少なくとも6ヵ月にわたる確認された身体障害改善(CDI)の増加;(5) 脳体積減少の低減(例えば、ベースラインもしくは6ヵ月目から24ヵ月目まで脳MRIによって検出される);(6) ベースラインから12および/もしくは24ヵ月目でのEDSSにおける改善;(7) ベースラインから12および/もしくは24ヵ月目での25フィート時限歩行における改善;(8) ベースラインから12および/もしくは24ヵ月目での9穴ペグ検査における改善;(9) ベースラインから24ヵ月でのEDSSプラス複合スコアにおける改善;(10) 登録時にRRMSを有すると診断され、研究終了にSPMSに進行した患者の割合の低減;(11) 24ヵ月までに疾患活動性の認められない状態(NEDA)を有する患者の割合の増加;(12) ベースラインから12および/もしくは24ヵ月目での低コントラスト視力の向上;(13) 少なくとも12週間について9穴ペグ検査における持続的な20%増加の発生までの時間の増加;ならびに/または(14) 少なくとも12週間について25フィート時限歩行における持続的な20%増加の発生までの時間の増加、によって示される。これらのエンドポイントの任意の組合せ(例えば、(1) 単独または任意の他のエンドポイントとの組合せ)は、処置の効能を示し得る。

【0112】

AB1の2回の年間SC用量後に患者は、例えば患者がMS活動性の再発生を呈する場合、必要に応じてAB1のさらなるSC用量を用いて処置される。例えば再処置は:(1) 過去1年以内に患者が1回もしくはそれ以上の再発を経験した、または(2) 最後のMRI以後、患者が脳もしくは脊髄MRIにガドリニウム増強病変(例えば、任意の大きさで少なくとも3mm)および/もしくは新たなもしくは拡張しているMRI T2病変(例えば、任意の大きさで少なくとも3mmもしくは少なくとも3mm増加を示している)を含む2つ以上の固有の病変の蓄積を有する、場合に必要が示される。

【0113】

AB1の各用量後に、患者を上に記載のすべての二次自己免疫の発症についてモニターした。

【実施例7】

【0114】

SC AB1を用いた一次進行型MSの処置

本実施例は、単一SC用量を介するAB1 60mgの投与(医療提供者によるまたは医療提供者の監督下での自己投与)に、続く1年後の60mgのさらなるSC用量および次いでその後数年間の必要に応じた再処置の投与による、一次進行型MS患者のための処置レジメンを記載する。処置レジメンは、アシクロビル(例えば、各処置コースの初日に開始して28日間の1日2回アシクロビルPO 200mg)を含む場合がある。追加的にまたは代替的に、処置レジメンは、メチルプレドニゾロンを含む場合がある。処置は、神経変性および神経炎症を低減することによって患者に利益を与えることが予測される。

【0115】

疾患状態は、EDSS、MSFCおよびMRIなどの十分に確立された評価基準によって評価される。処置の効能は、臨床エンドポイント、例えば、(1) 患者集団(例えば、800名以上)においてEDSSプラス複合測定(EDSS、25フィート時限歩行(T25FW)、9穴ペグ検査(9-HPT))によって評価される6ヵ月CDWでの確認された身体障害進行までの時間の増加、もしくはリスクの低減(例えば、25%以上)によ

10

20

30

40

50

って示される。二次臨床エンドポイントとしては、例えば、(2) E D S S プラス複合測定によって評価された確認された身体障害悪化（例えば、少なくとも3ヵ月にわたり確認された）までの時間；(3) 例えば6、12および24ヵ月で脳MRIによって検出された新たなおよび／または拡張しているT2高強度病変の合計数；(4) 例えば6ヵ月から24ヵ月で脳MRIによって検出された脳体積の変化；(5) 例えば6ヵ月にわたり確認された、確認された身体障害改善（C D I）を有する患者の割合；ならびに(6) 年換算再発率、が挙げられる。さらに他のエンドポイントとしては、例えば、(7) E D S S によって評価された確認された身体障害悪化の発症までの時間（例えば、3または6ヵ月）；(8) 9 H P T によって評価された確認された身体障害悪化の発症までの時間（例えば、3または6ヵ月）；(9) 例えば、12および／または24ヵ月でのベースラインからのE D S S の変化；(10) 例えば、12および／または24ヵ月でのベースラインからのT2 5 F W 検査の変化；(11) 例えば、12および／または24ヵ月でのベースラインからの9 - H P T における能力の変化；(12) 例えば、6、12および24ヵ月目に脳MRIによって検出されたG d 増強T1高強度病変の合計数；(13) 例えば24ヵ月目でのベースラインからの脳MRIによって検出された脳体積の変化；(14) 例えば24ヵ月目でのベースラインからの脳MRIによって検出された合計T2病変体積における変化；および(15) 患者が報告した結果、が挙げられる。これらのエンドポイントの任意の組合せ（例えば、(1) 単独もしくは(2) ~ (6) のいずれかもしくはすべてを含む組合せ、および／または(7) ~ (15) のいずれかもしくはすべてを含む組合せ）は、処置の効能を示し得る。

【0116】

A B 1 の2回の年間S C 用量後、患者は、例えば患者がM S 活動性の再発生を呈した場合に必要な応じてA B 1 のさらなるS C 用量を用いて再処置される（re-retreated）。例えば再処置は：(1) スクリーニングE D S S スコア < 6 . 0 を有する患者において患者が、過去1年以内に3ヵ月以上にわたり確認された > 1 ポイントの確認された身体障害悪化を経験した；(2) スクリーニングE D S S スコア 6 . 0 を有する患者において患者が、過去1年以内に3ヵ月以上にわたり確認された 0 . 5 ポイントの確認された身体障害悪化を経験した；(3) 過去1年以内に、患者が1回もしくはそれ以上の再発を経験した；ならびに／または(4) 最後のMRI以後、患者が脳または脊髄MRIに、ガドリニウム増強病変（例えば、任意の大きさで少なくとも3 mm）および／もしくは新たなもしくは拡張しているMRI T2病変（例えば、任意の大きさで少なくとも3 mmもしくは少なくとも3 mm増加を示している）を含む2つ以上の固有の病変の蓄積を有する、場合に必要が示される。

【0117】

上に記載のとおりA B 1 の各用量後に、患者をすべての二次自己免疫の発症についてモニターした。

【実施例8】

【0118】

S C A B 1 を用いる二次進行型M S の処置

本実施例は、単一S C 用量を介するA B 1 60 mg の投与（医療提供者によるまたは医療提供者の監督下での自己投与）、続く1年後の60 mg のさらなるS C 用量および次いでその後数年間の必要に応じた再処置による、二次進行型M S 患者のための処置レジメンを記載する。処置レジメンは、アシクロビル（例えば、各処置コースの初日に開始して28日間の1日2回アシクロビルP O 200 mg）を含む場合がある。追加的にまたは代替的に、処置レジメンは、メチルプレドニゾロンを含む場合がある。処置は、神経変性および神経炎症を低減することによって患者に利益を与えることが予測される。

【0119】

疾患状態は、E D S S、M S F C およびMRIなどの十分に確立された評価基準によって評価される。処置の効能は、臨床エンドポイント、例えば、(1) 患者集団（例えば、800名以上）においてE D S S プラス複合測定（E D S S、25フィート時限歩行（T

25FW)、9穴ペグ検査(9-HP T))によって評価される6ヵ月CDWでの確認された身体障害進行までの時間の増加、もしくはリスクの低減(例えば、25%以上)によって示される。二次臨床エンドポイントとしては、例えば、(2)年換算再発率、(3)EDSSプラス複合測定によって評価された確認された身体障害悪化(CDW)(少なくとも3ヵ月にわたり確認された)までの時間；(4)例えば6、12および24ヵ月で脳MRIによって検出された新たなおよび/または拡張しているT2高強度病変の合計数；(5)例えば6ヵ月から24ヵ月で脳MRIによって検出された脳体積の変化；ならびに(6)6ヵ月にわたり確認された、確認された身体障害改善(CDI)を有する患者の割合；が挙げられる。さらに他のエンドポイントとしては、例えば、(7)EDSSによって評価された確認された身体障害進行の発症までの時間(例えば、3または6ヵ月)；(8)T25FW検査によって評価された確認された身体障害進行の発症までの時間(例えば、3または6ヵ月)；(9)9HP Tによって評価された確認された身体障害進行の発症までの時間(例えば、3または6ヵ月)；(10)例えば、12および/または24ヵ月でのベースラインからのEDSSの変化；(11)例えば、12および/または24ヵ月でのベースラインからのT25FW検査の変化；(12)例えば、12および/または24ヵ月でのベースラインからの9-HP Tでの能力の変化；(13)疾患活動性の認められない状態(NEDA)を有する患者の割合；(14)例えば6、12および24ヵ月目に脳MRIによって検出されたGd増強T1高強度病変の合計数；(15)例えば24ヵ月目にベースラインから脳MRIによって検出された脳体積の変化；(16)ベースラインから、例えば24ヵ月目に脳MRIによって検出された合計T2病変体積における変化；ならびに(17)患者が報告した結果、が挙げられる。これらのエンドポイントの任意の組合せ(例えば、(1)単独または(2)~(6)のいずれかもしくはすべてを含む組合せ、および/または(7)~(17)のいずれかまたはすべてを含む組合せ)は、処置の効能を示し得る。

【0120】

AB1の2回の年間SC用量後、例えば、患者がMS活動性の再発生を呈した場合に患者は、必要に応じてAB1のさらなるSC用量を用いて再処置される(re-retreated)。例えば再処置は：(1)スクリーニングEDSSスコア<6.0を有する患者において患者が、過去1年以内に3ヵ月以上にわたり確認された1ポイントの確認された身体障害悪化を経験した；(2)スクリーニングEDSSスコア 6.0を有する患者において患者が、過去1年以内に3ヵ月以上にわたり確認された0.5ポイントの確認された身体障害悪化を経験した；(3)過去1年以内に、患者が1回またはそれ以上の再発を経験した；ならびに/または(4)最後のMRI以後、患者が脳または脊髄MRIに、ガドリニウム増強病変(例えば、任意の大きさで少なくとも3mm)および/もしくは新たなもしくは拡張しているMRI T2病変(例えば、任意の大きさで少なくとも3mmもしくは少なくとも3mm増加を示している)を含む2つ以上の固有の病変の蓄積を有する、場合に必要が示される。

【0121】

AB1の各用量後に、上に記載のとおり患者をすべての二次自己免疫の発症についてモニターした。

10

20

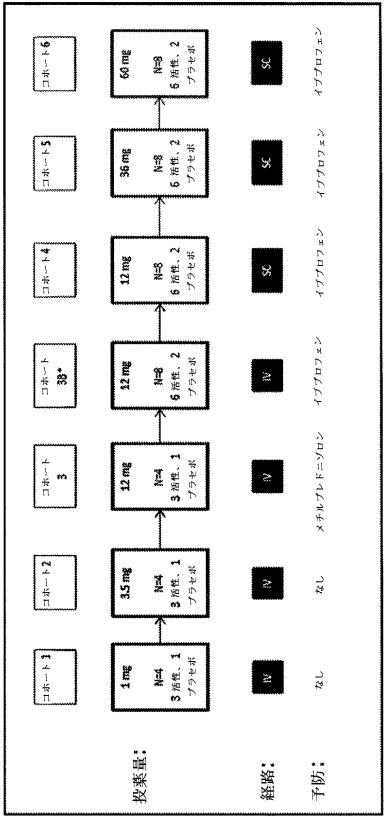
30

40

50

【図面】

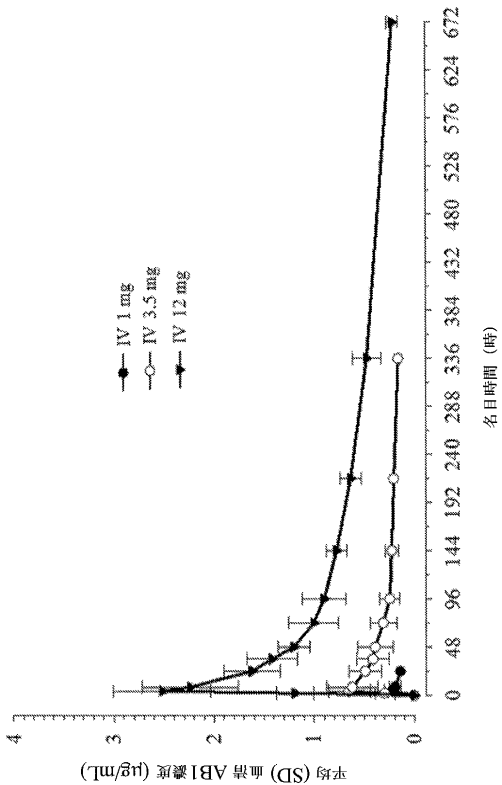
【図 1】



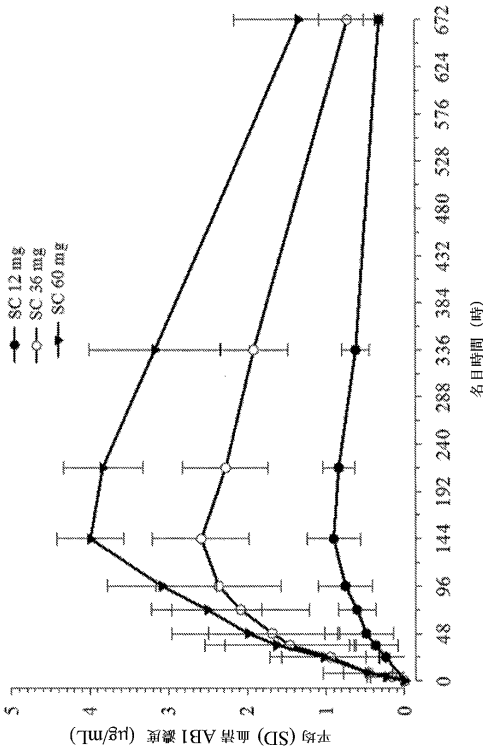
* コホート 3 は、12 mg IV をステロイド前投薬を伴って与えられた。
IV 用量が非常に良好に耐容性であったことから、コホートはステロイド前投薬を
伴わずに反復され、拡大された (コホート 3B)。

IV = 静脈内 SC = 皮下

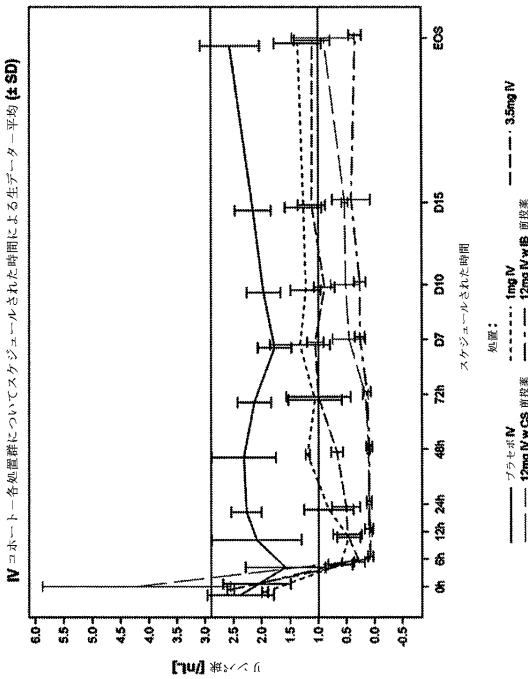
【図 2 A】



【図 2 B】



【図 3 A】



10

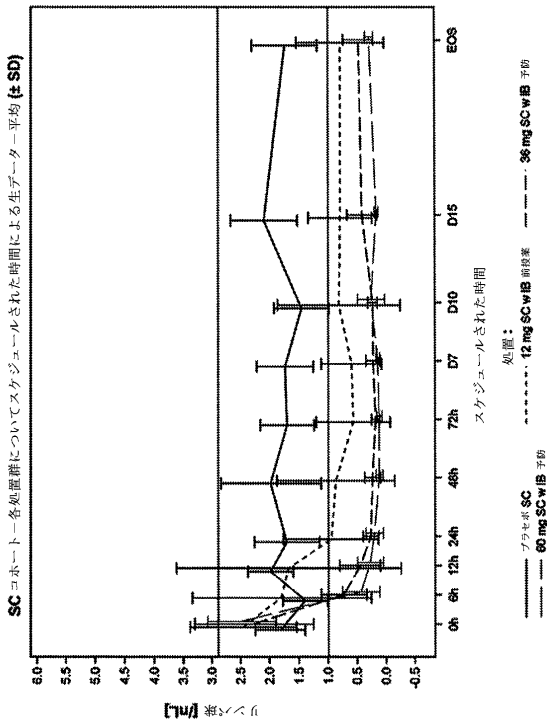
20

30

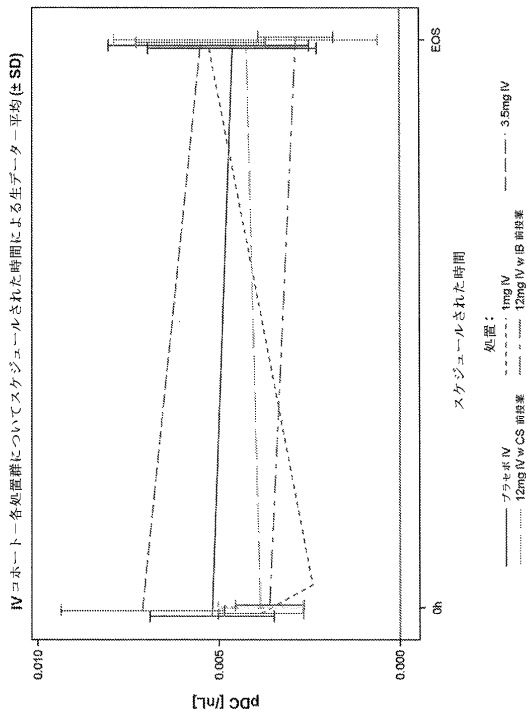
40

50

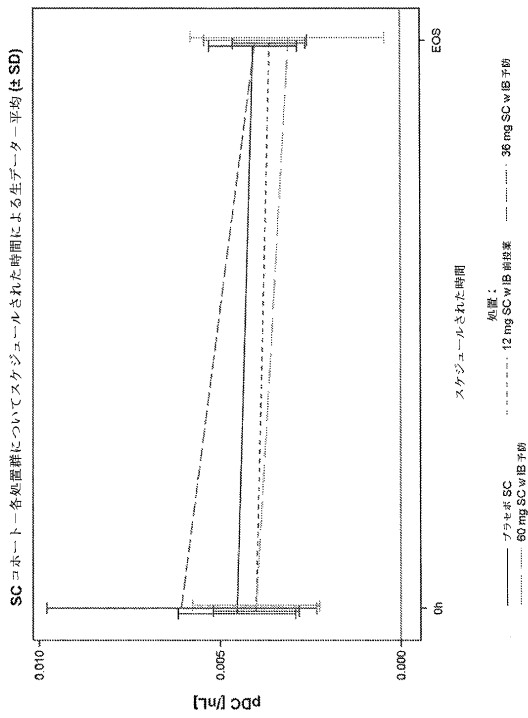
【 3 B 】



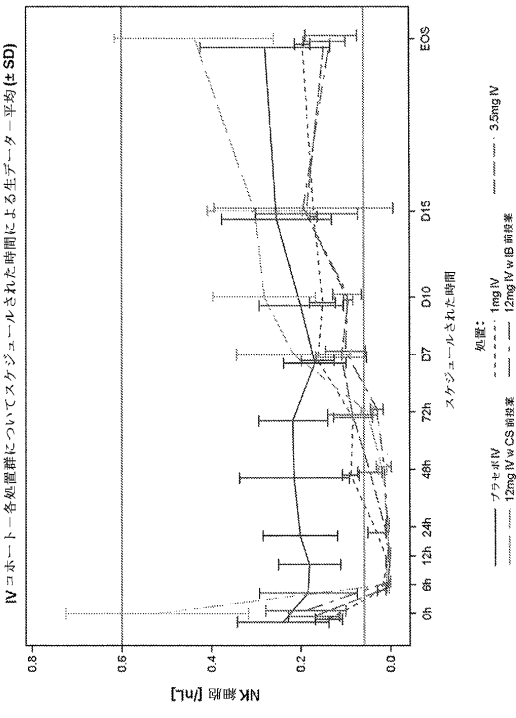
【 4 A 】



【 4 B 】



【 5 A 】



10

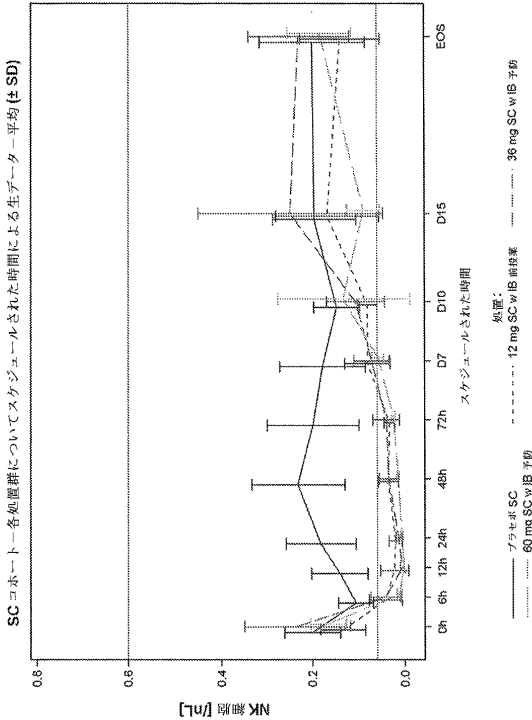
20

30

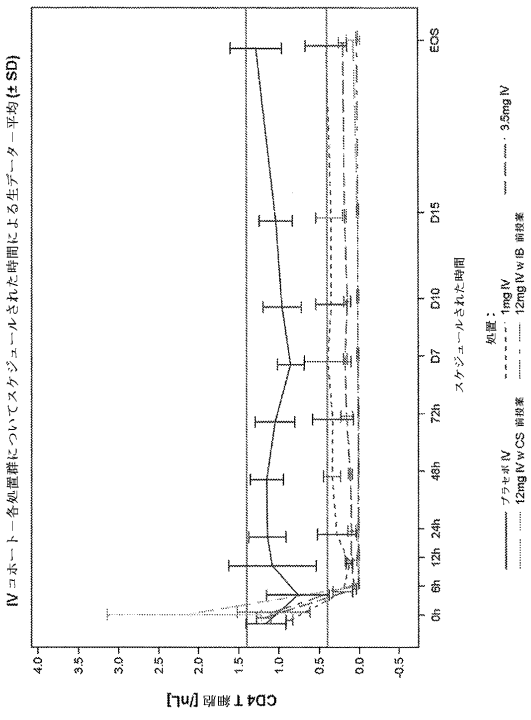
40

50

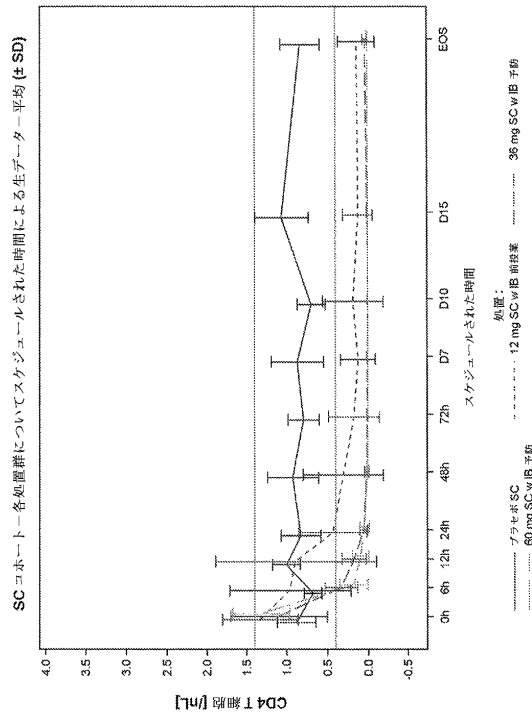
【図 5 B】



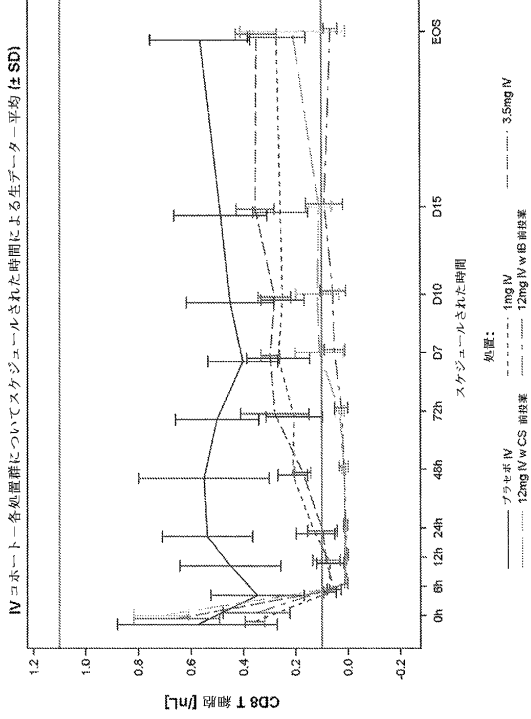
【図 6 A】



【図 6 B】



【図 7 A】



10

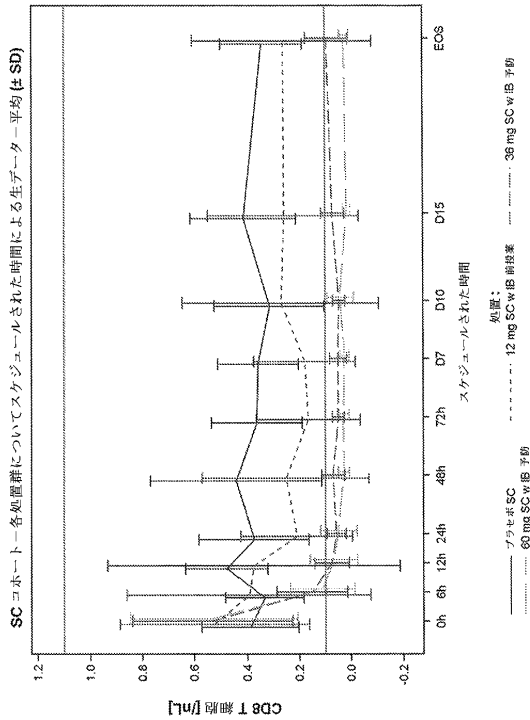
20

30

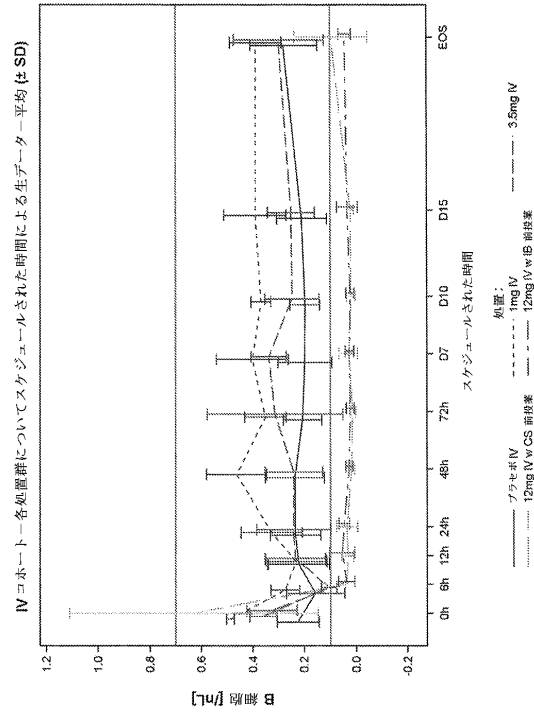
40

50

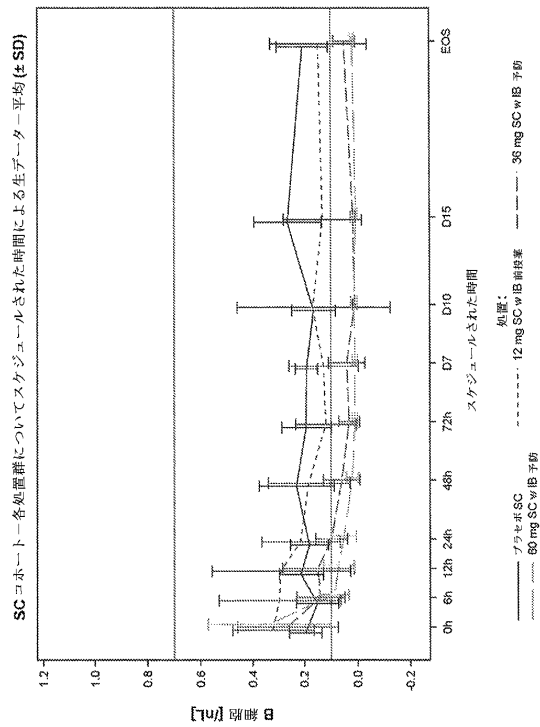
【図 7 B】



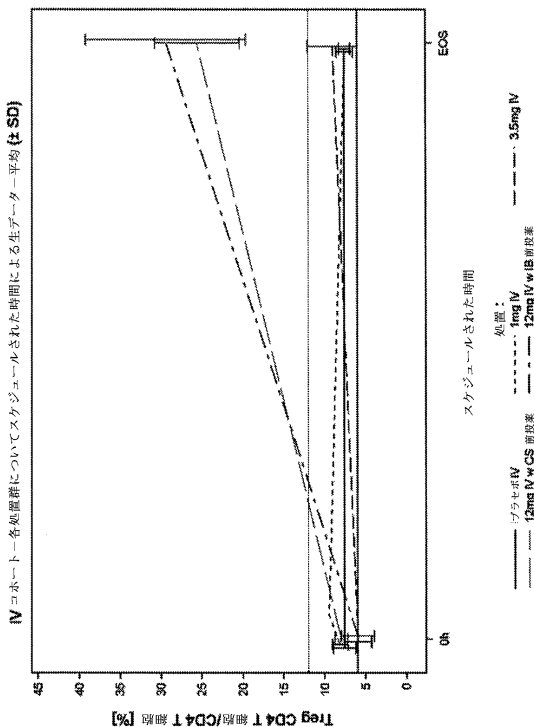
【図 8 A】



【図 8 B】



【図 9 A】



10

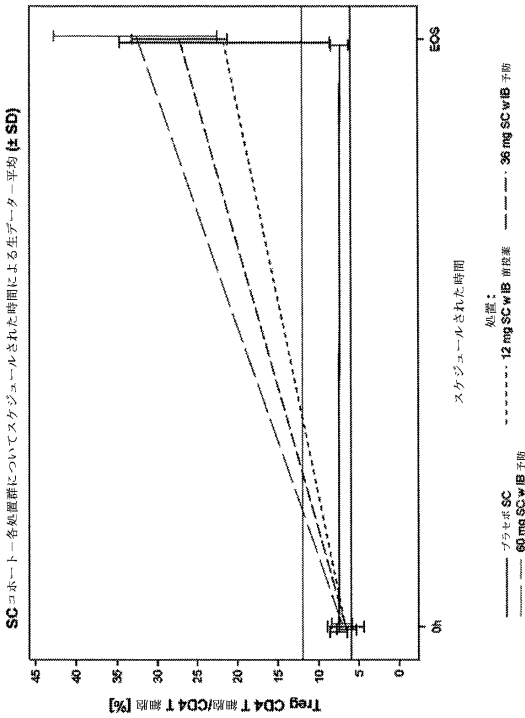
20

30

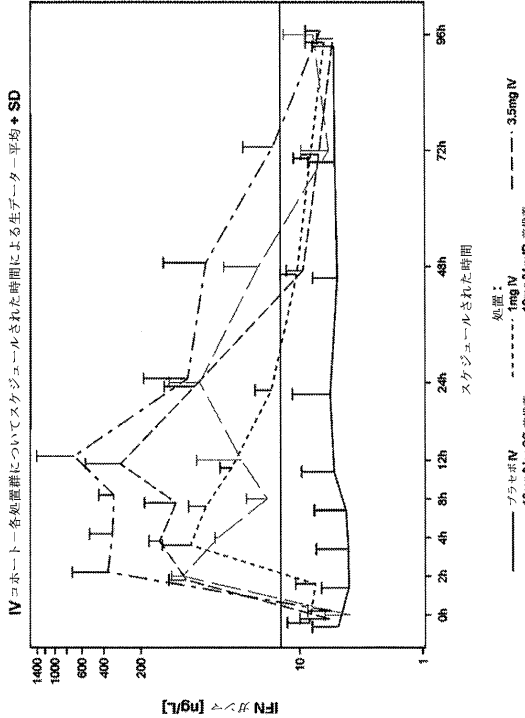
40

50

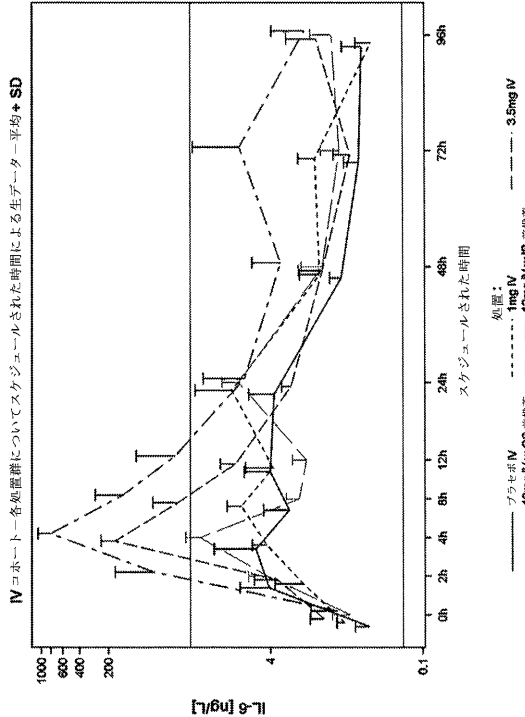
【 図 9 B 】



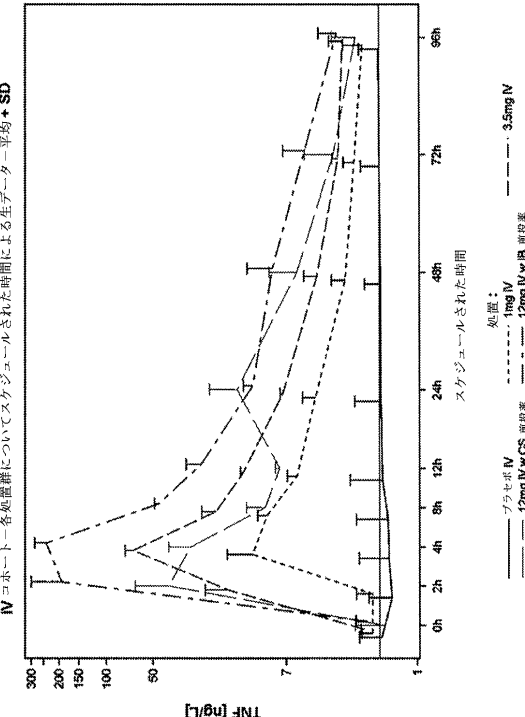
【 図 10 A 】



【 図 10 B 】



【 図 10 C 】



10

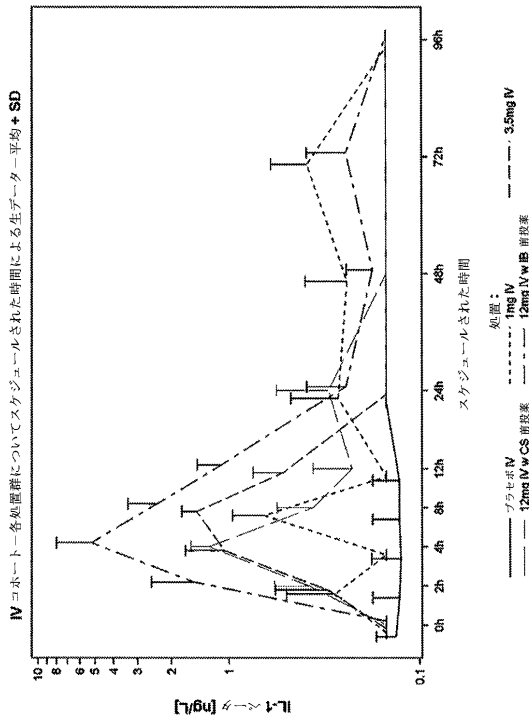
20

30

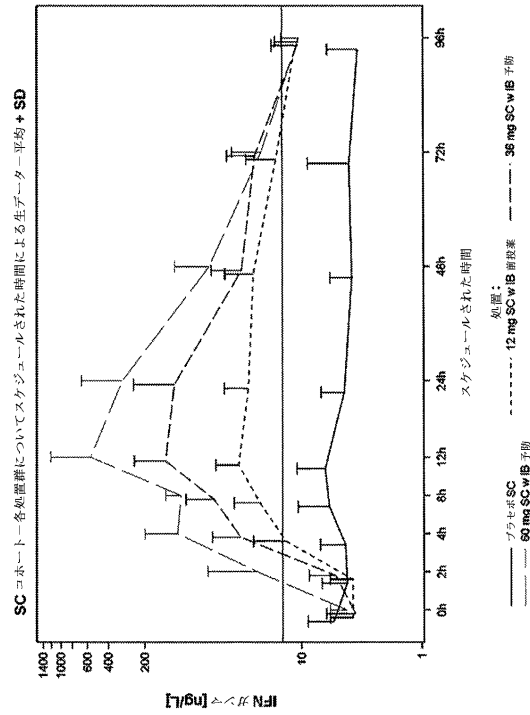
40

50

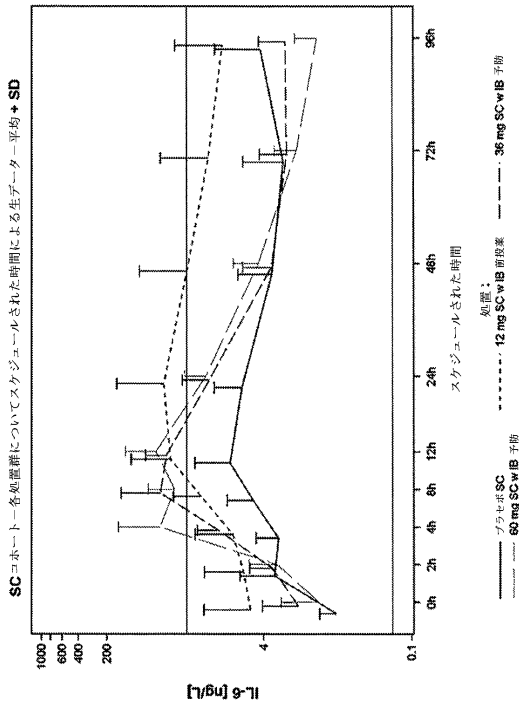
【図 10D】



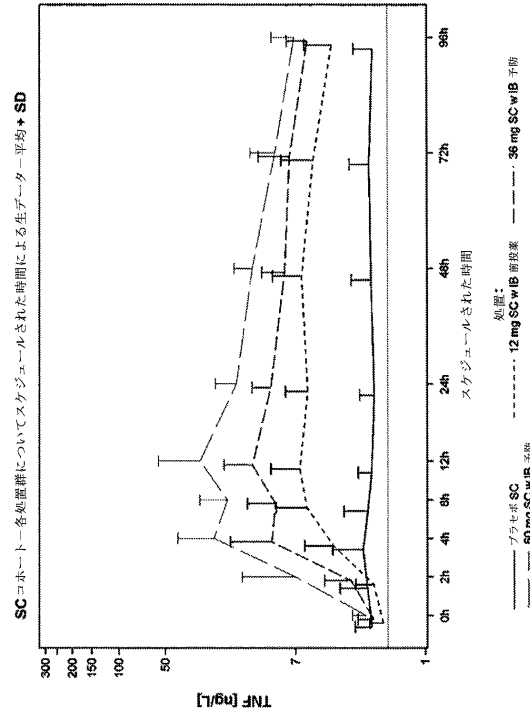
【図 11A】



【図 11B】



【図 11C】



10

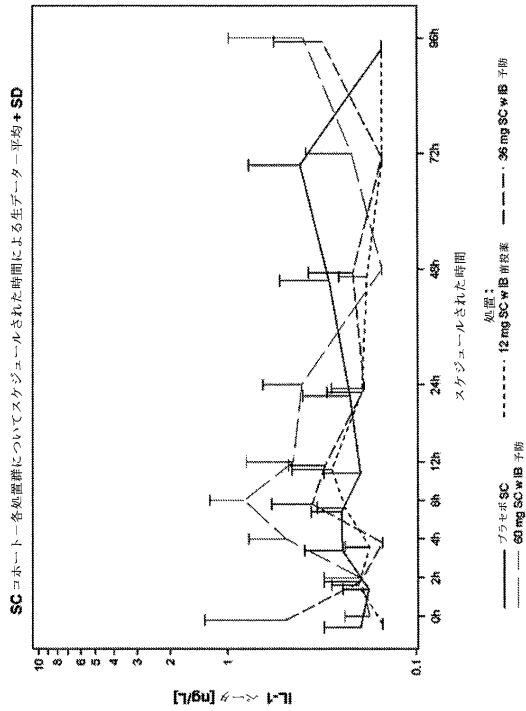
20

30

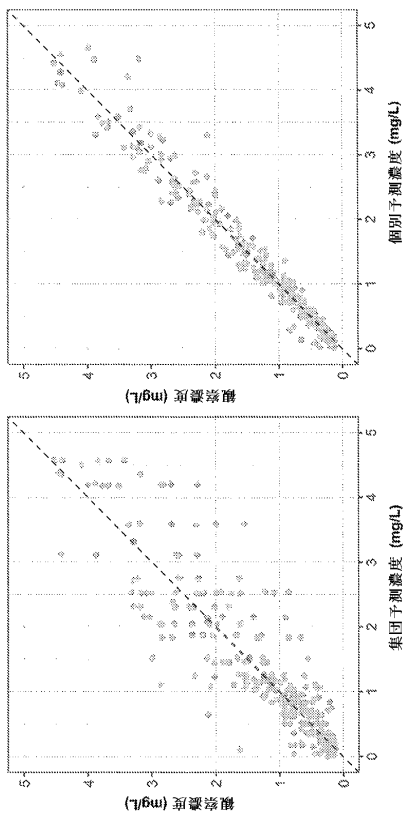
40

50

【図 1 1 D】



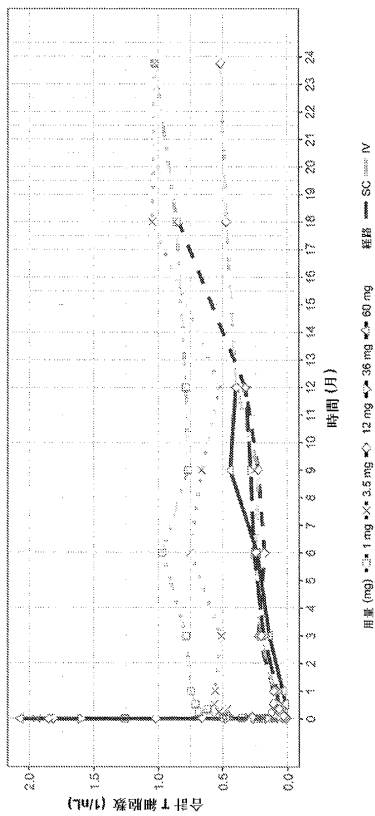
【図 1 2】



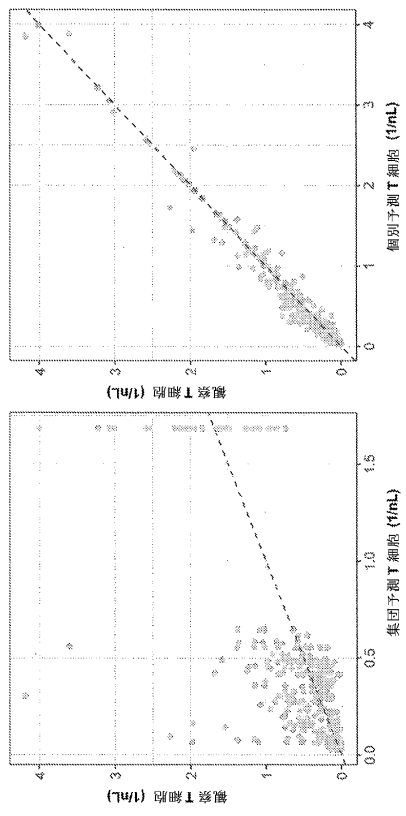
10

20

【図 1 3】



【図 1 4】

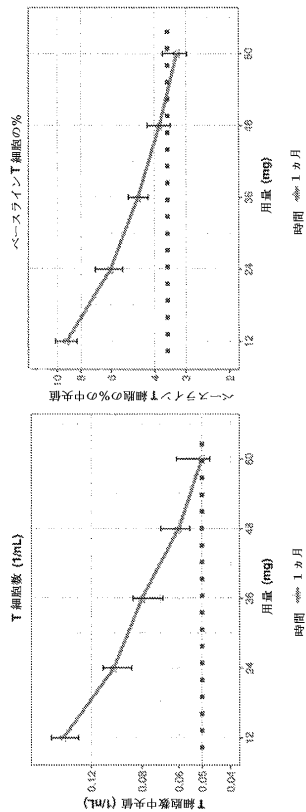


30

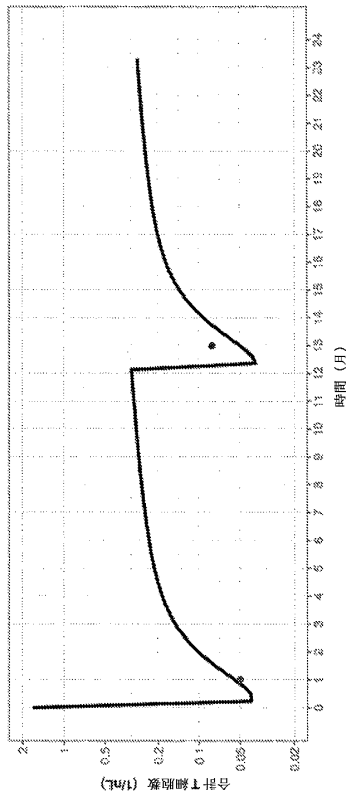
40

50

【図 15】



【図 16】



【配列表】

0007219721000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/522 (2006.01)

A 6 1 K 31/522

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/28

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/647,301

(32)優先日 平成30年3月23日(2018.3.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(56)参考文献 特表 2 0 1 6 - 5 1 8 3 3 3 (J P , A)

特表 2 0 1 2 - 5 2 6 5 5 8 (J P , A)

COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS , 2016年 , vol. 4 , DOI: 10.1002/1465

1858.CD011203.pub2

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K、A 6 1 P、C 0 7 K

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)