

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-527001

(P2024-527001A)

(43)公表日 令和6年7月19日(2024.7.19)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N 4 B 0 6 3
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	4 C 0 8 5
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	Z N A 4 H 0 4 5
C 1 2 Q 1/6851(2018.01)	C 1 2 Q 1/6851	Z

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全82頁)

(21)出願番号	特願2024-504491(P2024-504491)	(71)出願人	391008951 アストラゼネカ・アクチエボラーク
(86)(22)出願日	令和4年7月26日(2022.7.26)		A S T R A Z E N E C A A K T I E B
(85)翻訳文提出日	令和6年2月7日(2024.2.7)		O L A G
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/070860		スウェーデン国エスエー - 1 5 1 8 5
(87)国際公開番号	WO2023/006700		セーデルテイエ
(87)国際公開日	令和5年2月2日(2023.2.2)	(74)代理人	100106518
(31)優先権主張番号	63/225,974		弁理士 松谷 道子
(32)優先日	令和3年7月27日(2021.7.27)	(74)代理人	100138911
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 櫻井 陽子
(31)優先権主張番号	63/254,663	(72)発明者	リンドホルム, カタリーナ
(32)優先日	令和3年10月12日(2021.10.12)		スウェーデン、エスエー - 1 5 1 8 5
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		セーデルテイエ、アストラゼネカ・アクチエボラーク
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA)	(72)発明者	トゥマラ, ラジェンドラ

最終頁に続く

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ループスの治療

(57)【要約】

本開示は、全身性エリテマトーデス(SLE)の治療のための方法及び組成物に関する。具体的には、本開示は、対象にI型IFN受容体阻害剤を投与することを含む方法に関する。

Fig 25A

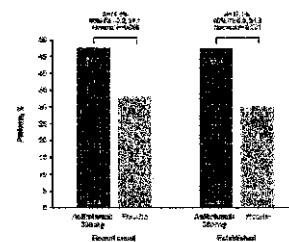
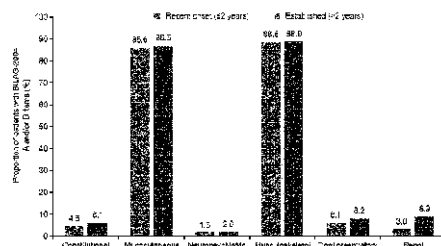


Fig. 25 B



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

必要とする対象において全身性エリテマトーデス（SLE）を治療する方法であって、I型IFN受容体（IFNAR1）阻害剤を前記対象に投与することを含む方法であって、前記方法が、前記IFNAR1阻害剤による治療前の前記対象における前記SLE活動性と比較して、前記対象においてSLE活動性を低下させ、前記対象が、前記IFNAR1阻害剤の投与前に1種以上の免疫調節剤による前治療を受けたことがある、方法。

【請求項 2】

IFNAR1阻害剤による治療に好適な対象を同定する方法であって、前記IFNAR1阻害剤の投与前に1種以上の免疫調節剤による前治療を受けたことがある前記対象を同定すること、及び前記IFNAR1阻害剤を前記対象に投与することを含む方法。

10

【請求項 3】

前記IFNAR1阻害剤による治療前に難治性SLE及び/又は重度SLE疾患活動性を有すると前記対象を同定することを含む、請求項2に記載の方法。

【請求項 4】

前記IFNAR1阻害剤による治療の少なくとも2年前にSLEと診断されている前記対象を同定することを含む、請求項3に記載の方法。

【請求項 5】

前記対象が、

- a. IFN遺伝子シグネチャー（IFNGS）高値の対象、
 - b. 抗dsDNA抗体陽性、
 - c. 任意選択により血液中の約0.1g/L未満のC4及び/又は血液中の約0.9g/L未満のC3を有する低補体、
 - d. 10のCLASI活動性スコアを有すること、
 - e. 1のBILAG-2004 A項目を有すること及び/又は
 - f. 約10を超えるグローバルSDIスコアを有すること
- として同定される、請求項2～4のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 6】

前記対象が、経口グルココルチコイド、抗マラリア薬、NSAID及び/又はもう1つの免疫抑制剤による標準治療を受けたことがあると同定され、任意選択により、1種以上の免疫抑制剤が、アザチオプリン、メトトレキサート、及び/又はミコフェノール酸塩を含む、請求項5に記載の方法。

30

【請求項 7】

前記1種以上の免疫調節剤が、生物製剤を含む、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記1種以上の免疫調節剤が、CTLA-4融合タンパク質を含む、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記CTLA-4融合タンパク質が、アバタセプト又はその機能的等価物である、請求項8に記載の方法。

40

【請求項 10】

前記1種以上の免疫調節剤が、抗BAFF抗体を含む、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記抗BAFF抗体が、ベリムマブ又はその機能的等価物である、請求項10に記載の方法。

【請求項 12】

前記1種以上の免疫調節剤が、抗CD20抗体を含む、請求項1～11のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 13】

前記抗CD20抗体が、リツキシマブ又はその機能的等価物である、請求項12に記載の方法。

【請求項 14】

前記1種以上の免疫調節剤が、抗I型IFN抗体を含む、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記抗I型IFN抗体が、シファリムマブ又はその機能的等価物である、請求項14に記載の方法。

【請求項 16】

前記1種以上の免疫調節剤が、ベリムマブ及びリツキシマブを含む、請求項1～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記1種以上の免疫調節剤が、IFNAR1阻害剤を含まない、請求項1～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記対象が、前記IFNAR1阻害剤による治療の少なくとも3ヶ月前に前記1種以上の免疫調節剤による前治療を受けた、請求項1～17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

前記IFNAR1阻害剤の投与前にもう1つの免疫調節剤による前治療を受けたことがある対象におけるSLE疾患活動性を低下させる前記IFNAR1阻害剤の能力が、第III相臨床試験において実証されている、請求項1～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

必要とする対象において全身性エリテマトーデス(SLE)を治療する方法であって、I型IFN受容体(IFNAR1)阻害剤を前記対象に投与することを含む方法であって、前記方法が、前記IFNAR1阻害剤による治療前の前記対象における前記SLE活動性と比較して、前記対象においてSLE活動性を低下させ、前記対象が、重度及び/又は難治性SLEを有する、方法。

【請求項 21】

前記IFNAR1阻害剤による治療の少なくとも2年前にSLEと診断されている前記対象を同定することを含む、請求項20に記載の方法。

【請求項 22】

前記IFNAR1阻害剤による治療前に、前記対象が、
 a. 血液中で高値のIFN遺伝子シグネチャーを有し、
 b. 抗dsDNA抗体陽性であり、
 c. 任意選択により血液中の約0.1g/L未満のC4及び/又は血液中の約0.9g/L未満のC3を有する低補体であり、
 d. 10のCLASI活動性スコアを有し、
 e. 1のBILAG-2004 A項目を有し且つ/又は
 f. 約10を超えるグローバルSDIスコアを有する、請求項20又は21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記対象が、経口グルココルチコイド、抗マラリア薬、NSAID及び/又は1種以上の免疫抑制剤による標準治療を受けたことがあり、任意選択により、前記1種以上の免疫抑制剤が、アザチオプリン、メトトレキサート、及び/又はミコフェノール酸塩を含む、請求項22に記載の方法。

【請求項 24】

重度及び/又は難治性SLEを有する対象においてSLE疾患活動性を低下させる前記IFNAR1阻害剤の能力が、第III相臨床試験において実証されている、請求項20～23のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 25】

前記 IFNAR1 阻害剤による治療の少なくとも 2 年前に SLE と診断されている前記対象を同定することを含む、請求項 20 ~ 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記対象が、

- a . IFN 遺伝子シグネチャー高値であること、
 - b . 抗 dsDNA 抗体陽性、
 - c . 任意選択により血液中の約 0 . 1 g / L 未満の C4 及び / 又は血液中の約 0 . 9 g / L 未満の C3 を有する低補体、
 - d . 1 の BILAG - 2004 A 項目を有すること、及び / 又は
 - e . より高い平均グローバル SDI スコアを有すること
- として治療前に同定される、請求項 20 ~ 25 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

前記 IFNAR1 阻害剤が、IFNAR1 に特異的なヒトモノクローナル抗体、任意選択により、改変された IgG1 クラスヒトモノクローナル抗体である、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

前記抗体が、

- (a) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域相補性決定領域 1 (HCDR1) ;
 - (b) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域相補性決定領域 2 (HCDR2) ;
 - (c) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域相補性決定領域 3 (HCDR3) ;
 - (d) アミノ酸配列配列番号 6 を含む軽鎖可変領域相補性決定領域 1 (LCDR1) ;
 - (e) アミノ酸配列配列番号 7 を含む軽鎖可変領域相補性決定領域 2 (LCDR2) ; 及び / 又は
 - (f) アミノ酸配列配列番号 8 を含む軽鎖可変領域相補性決定領域 3 (LCDR3)
- を含む、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記抗体が、(a) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含むヒト重鎖可変領域 ; 及び (b) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含むヒト軽鎖可変領域を含む、請求項 27 又は 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記抗体が、Kabatt に示される EU インデックスによって付番される L234F のアミノ酸置換を含む Fc 領域を含み、前記抗体が、少なくとも 1 つの Fc リガンドに対して、非改変抗体と比較して低下した親和性を示す、請求項 27 ~ 29 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

前記抗体が、(a) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含むヒト重鎖 ; 及び (b) 配列番号 12 のアミノ酸配列を含むヒト軽鎖を含む、請求項 27 ~ 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

前記 IFNAR1 阻害剤が、アニフロルマブ又はその機能的バリエーションである、請求項 1 ~ 31 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

静脈内用量のアニフロルマブ又は前記その機能的バリエーションを前記対象に投与することを含む、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記静脈内用量が、300 mg のアニフロルマブ又は前記その機能的バリエーションである、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

前記静脈内用量が、1000 mg である、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 36】

前記静脈内用量が、約 300 mg、約 900 mg 又は約 1000 mg である、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 37】

前記静脈内用量が、4 週間毎に (Q4W) 投与される、請求項 33 ~ 36 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 38】

皮下用量のアニフロルマブ又は前記その機能的バリエーションを投与することを含む、請求項 32 ~ 37 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

前記皮下用量が、 $> 105 \text{ mg}$ 及び $< 150 \text{ mg}$ のアニフロルマブ又は前記その機能的バリエーションである、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記皮下用量が、 135 mg のアニフロルマブ又は前記その機能的バリエーションである、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 41】

前記皮下用量が、約 120 mg である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 42】

前記皮下用量が、単回投与工程で投与される、請求項 38 ~ 41 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 43】

前記皮下用量が、6 ~ 8 日の間隔で投与される、請求項 38 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

前記皮下用量が、週 1 回投与される、請求項 38 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

前記皮下用量が、約 $0.5 \sim 1 \text{ ml}$ の体積を有する、請求項 38 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

前記皮下用量が、約 0.8 ml の体積を有する、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

前記対象における SLE 疾患活動性の低下が、前記対象において BILAG に基づく複合ループス評価 (BICLA) 応答を含む、請求項 1 ~ 46 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 48】

前記対象における SLE 疾患活動性の低下が、前記対象における SRI (4) 応答を含む、請求項 1 ~ 47 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 49】

前記対象における SLE 疾患活動性の低下が、前記対象における年間再燃率の低下を含む、請求項 1 ~ 48 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 50】

前記対象が、前記 IFNAR1 阻害剤による治療前に中等度 ~ 重度の SLE を有し、任意選択により、前記対象が、前記 IFNAR1 阻害剤による治療前に重度 SLE を有する、請求項 1 ~ 49 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 51】

前記 IFNAR1 阻害剤による治療前に、前記対象が、前記もう一つの免疫調節剤による治療に対して難治性であるか又は前記 1 種以上の免疫調節剤による治療中又はその後再発している、請求項 1 ~ 50 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 52】

前記 IFNAR1 阻害剤による治療前に、前記対象が、10 の SLEDAI - 2K ス

10

20

30

40

50

コアを有する、請求項 1 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記 I F N A R 1 阻害剤による治療前に、前記対象が、1 0 の C L A S I 活動性スコアを有する、請求項 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記 I F N A R 1 阻害剤による治療前に、前記対象が、6 の膨張及び圧痛関節数を有する、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記対象が、前記 I F N A R 1 阻害剤による治療前に I 型インターフェロン刺激遺伝子シグネチャー (I F N G S) 検査で高値の患者である、請求項 1 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 5 6】

前記 I F N A R 1 阻害剤の投与前に、I F N G S 検査で高値の患者として前記対象を同定することを含む、請求項 1 ~ 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記対象におけるステロイドスペアリングを含む方法であって、前記対象に投与される前記ステロイドの前記用量が、前記 I F N A R 1 阻害剤による治療前のスペアリング前用量からスペアリング後用量まで漸減される、請求項 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記スペアリング後用量が、7 . 5 m g / 日のプレドニゾン又はプレドニゾン等価用量である、請求項 5 7 に記載の方法。

20

【請求項 5 9】

前記スペアリング前用量が、2 0 m g / 日以下のプレドニゾン又はプレドニゾン等価用量であり、任意選択により、前記スペアリング前用量が、1 0 m g / 日のプレドニゾン又はプレドニゾン等価用量である、請求項 5 7 又は 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記ステロイドが、グルココルチコイドを含む、請求項 5 7 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記ステロイドが、経口グルココルチコイドを含む、請求項 6 0 に記載の方法。

30

【請求項 6 2】

前記ステロイドが、ヒドロコルチゾン、モメタゾン、フルチカゾン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノロン、フルアンドレノロンアセトニド、シクレソニド、ブデソニド、ベクロメタゾン、デフラザコート、フルニソリド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、プレドニゾロン、コルチゾール、トリアムシノロン、クロベタゾール、プロピオン酸クロベタゾール、酪酸クロベタゾール、コルチゾン、コルチコステロン、クロコルトロン、ジヒドロキシコルチゾン、アルクロメタゾン、アムシノニド、吉草酸ジフルコルトロン、フルコルトロン、フルプレドニデン、フルアンドレノロン、フルオロメトロン、ハルシノニド、ハロベタゾール、デソニド、ジフロラゾン、フルアンドレノリド、フルオシノニド、プレドニカルベート、デソキシメタゾン、フルプレドニゾロン、プレドニゾン、アゼラスチン、デキサメタゾン 2 1 - リン酸塩、フルドロコルチゾン、フルメタゾン、フルオシノニド、ハロプレドン、1 7 - 吉草酸ヒドロコルチゾン、1 7 - 酪酸ヒドロコルチゾン、2 1 - 酢酸ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、2 1 - リン酸プレドニゾロン、プロピオン酸クロベタゾール、トリアムシノロンアセトニド、又はこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 5 7 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 6 3】

前記ステロイドが、プレドニゾンである、請求項 5 7 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

50

- 【請求項 6 4】
請求項 1 ~ 6 3 に記載の方法のいずれかを使用するための単位用量であって、前記単位用量が、 $> 105 \text{ mg}$ 及び 150 mg のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを含む、単位用量。
- 【請求項 6 5】
前記単位用量が、 135 mg のアニフロルマブ又は前記その機能的バリエーションを含む、請求項 6 4 に記載の使用のための単位用量。
- 【請求項 6 6】
前記単位用量が、約 120 mg のアニフロルマブ又は前記その機能的バリエーションを含む、請求項 6 4 又は 6 5 に記載の使用のための単位用量。 10
- 【請求項 6 7】
前記単位用量が、 $> 105 \text{ mg}$ 及び $< 150 \text{ mg}$ のアニフロルマブ又は前記その機能的バリエーションから本質的になる、請求項 6 4 に記載の使用のための単位用量。
- 【請求項 6 8】
 135 mg のアニフロルマブ又は前記その機能的バリエーションから本質的になる、請求項 6 4 に記載の使用のための単位用量。
- 【請求項 6 9】
約 120 mg のアニフロルマブ又は前記その機能的バリエーションから本質的になる、請求項 6 4 に記載の使用のための単位用量。
- 【請求項 7 0】 20
前記単位用量中のアニフロルマブ又は前記その機能的バリエーションの濃度が、約 150 mg/ml である、請求項 6 4 ~ 6 9 のいずれか一項に記載の使用のための単位用量。
- 【請求項 7 1】
前記単位用量の体積が、約 0.8 ml である、請求項 6 4 ~ 7 0 のいずれか一項に記載の使用のための単位用量。
- 【請求項 7 2】
前記単位用量が、約 $150 \sim 200 \text{ mg/ml}$ のアニフロルマブ又は前記その機能的バリエーション、約 $25 \sim 150 \text{ mM}$ のリジン塩及び非荷電賦形剤の製剤を含む、請求項 6 4 ~ 7 1 のいずれか一項に記載の使用のための単位用量。
- 【請求項 7 3】 30
請求項 1 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の方法における使用のための医薬組成物であって、前記医薬組成物が、アニフロルマブ又はその機能的バリエーションを含む、医薬組成物。
- 【請求項 7 4】
請求項 6 4 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の単位用量又は請求項 7 3 に記載の医薬組成物を含む注射デバイス。
- 【請求項 7 5】
前記注射デバイスが、プレフィルドシリンジ (P F S) である、請求項 7 4 に記載の注射デバイス。
- 【請求項 7 6】 40
前記注射デバイスが、アクセサリ付きプレフィルドシリンジ (A F P S) である、請求項 7 5 に記載の注射デバイス。
- 【請求項 7 7】
前記注射デバイスが、自動注入装置である、請求項 7 4 に記載の注射デバイス。
- 【請求項 7 8】
請求項 7 4 ~ 7 7 のいずれか一項に記載の注射デバイス、及び使用のための指示書を含むキット。
- 【請求項 7 9】
前記使用のための指示書が、対象への前記医薬組成物又は単位用量の皮下投与についての指示書を含む、請求項 7 8 に記載のキット。
- 【請求項 8 0】 50

前記使用のための指示書が、前記注射デバイス、単位用量及び/又は医薬組成物が、SLEの治療における使用のためのものであることを明記する、請求項78又は79に記載のキット。

【請求項81】

包装を含み、前記包装が、前記注射デバイス及び前記使用のための指示書を保持するように適合される、請求項78～80のいずれか一項に記載のキット。

【請求項82】

前記使用のための指示書が、前記注射デバイスに添付される、請求項80～81のいずれか一項に記載のキット。

【請求項83】

前記使用のための指示書が、135mgのアニフロルマブ又は前記その機能的バリエーションの投与についての指示書を含む、請求項78～82のいずれか一項に記載のキット。

【請求項84】

前記使用のための指示書が、120mgのアニフロルマブ又は前記その機能的バリエーションの投与についての指示書を含む、請求項78～82のいずれか一項に記載のキット。

【請求項85】

前記使用のための指示書が、週毎の120mgのアニフロルマブ又は前記その機能的バリエーションの投与についての指示書を含む、請求項78～84のいずれか一項に記載のキット。

【請求項86】

前記使用のための指示書が、前記単位用量又は医薬組成物が、前記1種以上の免疫調節剤による治療に対して難治性又は非応答性である対象の治療における使用のためのものであることを明記する、請求項78～85のいずれか一項に記載のキット。

【請求項87】

前記使用のための指示書が、前記単位用量又は医薬組成物が請求項1～63のいずれか一項に記載の方法における使用のためのものであることを明記する、請求項78～86のいずれか一項に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

1. 背景

1.1. 全身性エリテマトーデス(SLE)

全身性エリテマトーデス(SLE)は、病因不明の慢性多臓器性身体障害性自己免疫リウマチ疾患である。特に、中等度又は重度疾患を有する対象におけるSLEの治療においては、満たされない実質的な医学的必要性がある。多数の対象において、長期予後は不良のままである。

【0002】

SLEの治療に関連する有意な課題は、SLEの異質な臨床症状である¹。SLEでは、あらゆる臓器が冒され、皮膚、関節、及び腎臓は、最も高頻度に冒されることがある²～⁴。不十分な疾患制御は、進行性臓器障害、生活の質の不良、及び死亡率増加を引き起こし、SLEを有する全患者の約半数は、診断から10年以内に臓器障害を発現する⁵、⁶。多臓器系にわたるSLE疾患活動性を改善するような医学的介入が必要であり続ける。

【0003】

SLEの臨床症状として、限定はされないが、全身症状、脱毛症、発疹、漿膜炎、関節炎、腎炎、血管炎、リンパ節腫脹、脾腫、溶血性貧血、認知機能障害及び他の神経系障害が挙げられる。増加する入院及び慢性経口コルチコステロイド(OCS)を含む投薬の副作用及び他の免疫抑制治療は、SLEにおける疾患負荷を増大させる⁷～⁹。

【0004】

SLEの治療に現在用いられている治療法の全ては、周知の有害作用プロファイルを有

10

20

30

40

50

し、新たな標的化療法、特に、コルチコステロイド及び細胞傷害性薬剤の必要性を低減し得る薬剤を特定するという医学的必要性がある。ヒドロキシクロロキンが円板状ループス及びSLEにおける使用のために認可されてから約50年以内に、SLEに対する新しい治療（ベリムマブ）が、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）（FDA）及び欧州医薬品庁（European Medicines Agency）（EMA）によって唯一認可された。しかし、ベリムマブは、あらゆる所で認可されるわけではなく、摂取は限られている。アザチオプリン、シクロホスファミド、及びミコフェノール酸モフェチル/ミコフェノール酸など、SLEを治療するために現在使用される多くの薬剤は、その疾患に対して認可されていない。さらに、これらの薬剤の全てが、十分に文書化された安全性の課題を有し、ループスの全徴候に対して、全ての患者において有効であるわけでない。抗マラリア薬（例えば、ヒドロキシクロロキン）及びコルチコステロイドを用いて、関節痛、関節炎、及び発疹を制御してもよい。その他の治療は、非ステロイド抗炎症薬（NSAID）；発熱、関節痛、及び関節炎に対する鎮痛薬；並びに光線過敏を最小化するための局所日焼け止めを含む。長期罹患率の原因になり、早期心血管死亡率に寄与し得る、コルチコステロイドから完全に脱落している中等度又は重度疾患を有する対象を減らすことは困難であることが多い⁸、¹⁰。たとえば5~10mgのプレドニゾンの少ない1日用量の長期使用であっても、白内障、骨粗鬆症、及び冠動脈疾患などの副作用のリスク増加を有する⁸。

10

【0005】

新薬の臨床開発は、成功の可能性が低い、長期間を要し、コストのかかるプロセスである。臨床開発に進む分子の場合、最終的に10%未満が健康規制当局によって認可されることになる¹¹。さらに、生物学的治療薬の早期臨床開発は、小分子の場合よりはるかに長期間を要する。

20

【0006】

第II相試験は、目的の疾患を有する少数のボランティアにおいて実行される。それらは、安全性、薬物動態、及び薬力学を試験するように設計される。第II相試験は、薬物有効性の予備的な証拠を提供し得る。しかし、第II相試験の中での少数の参加者及び主要な安全性への懸念は通常、有効性を確立するためのその能力を制限する。第III相試験は、臨床候補の有効性及び安全性を実証することが求められる。決定的に、多くの臨床候補は、第II相で有望性を示していても、第III相で失敗する。第I相試験に入る90%を超える新規な治療薬は、主に有効性又は安全性における失敗が理由で臨床開発中に失敗する。第II相の成功に続く、第III相での成功の確率は、50%未満である¹²。

30

【0007】

薬物開発のプロセスは、特にSLEに対しては困難である。これは、SLEが特に複雑であり、十分に理解されていない疾患であることが理由である。SLEの遺伝学への我々の理解が未発達であるだけでなく、他の疾患と比較して、大部分の臨床症状の病態形成への我々の洞察が相対的にまだ限られている。

【0008】

SLEの複雑性は、新しい治療薬の開発を望んでいても、患者集団が大規模な不均質性を有するという課題を提示している¹³。これは、SLEにおける臨床試験のための、例えば、組み入れ基準並びに主要評価項目及び副次評価項目の選択に関するプロトコル設計をさらにより困難にする。各患者において疾患経過を予測することは、さらに困難である。これは、不可避免的に、試験の検定力を引き下げるバックグラウンドノイズを増大させる。高いプラセボの奏効率は、試験された新薬が有効性シグナルを示し得る範囲を制限し、臨床試験の実施及び解釈をさらにより困難なものにする。

40

【0009】

SLEに対する有効な治療薬の開発が困難であることから、臨床試験におけるこの領域内では、治療薬の失敗率が、他の適応症に対する治療薬と比較して、さらにより高くなる。したがって、SLEの治療のための新規な治療薬の開発は、極めて困難であることが判

50

明している。第 I I 相で見込みを示したが、以降の相又は第 I I I 相試験において有効性及び / 又は安全性を示さなかった臨床候補の例が多く存在する。

【 0 0 1 0 】

S L E、特に、従来の免疫抑制療法及び免疫調節剤に対して抵抗性の患者において未だ対処されていない臨床的必要性が存在したままである。疾患が既存の治療に対して難治性のままである（難治性疾患、R D）S L E患者のサブセットもまた存在する。活動性S L Eの罹患率及び死亡率は、そのような患者において高いままであり、それらを治療する安全性及び有効性療法のための探索は進行中である。

【 0 0 1 1 】

1 . 2 . ステロイド

グルココルチコイドは依然としてS L Eのための主要な治療であり、これは疾患徴候の重症度に応じて用量が変化する。白内障、骨粗しょう症、及び冠状動脈疾患などのグルココルチコイド誘導性障害の発症リスクに関して、経口グルココルチコイドの「安全な」用量というものは存在せず、大量のグルココルチコイドへの曝露が全体的な障害発生の増加に関連することが示されている一方で、かなり少量～中量の用量も障害の増加に関連する可能性がある。

【 0 0 1 2 】

グルココルチコイドは、免疫抑制剤及び抗炎症特性に基づいてS L Eを有する患者のために最も一般的に使用される療法であり、疾患活動性を低下させ、フレアを予防する。S L Eを有する患者の最大80%がグルココルチコイドに暴露され、大部分が長期間治療されている。それは短期間の有効性をもたらし得るが、経口グルココルチコイド療法の高頻度又は持続的な使用は、罹患率及び死亡率に独立して寄与する可能性があり且つ健康に関連する生活の質に悪影響を及ぼす可能性がある毒性の著しい負荷を抱える。したがって、S L Eのための新規の有効な長期間の治療は、全体的な疾患活動性及びグルココルチコイドの使用の両方を減少させる必要がある。

【 0 0 1 3 】

1 . 3 . I 型 I F N 及びアニフロルマブ

アニフロルマブ（M E D I - 5 4 6）は、I型インターフェロン受容体（I F N A R 1）のサブユニット1に対するヒト免疫グロブリンG1カプパ（I g G 1）モノクローナル抗体（m A b）である。それは、2つの同一軽鎖及び2つの同一重鎖から構成され、全分子量が約148k D aである。アニフロルマブは、I型I F NのI型インターフェロン受容体（I F N A R）への結合を阻害し、全てのI型I F Nの生物学的活性を阻害する。

【 0 0 1 4 】

I型インターフェロン（I F N）は、S L Eを有する大部分の患者においてI F N刺激遺伝子発現が増加するという知見に基づいたS L Eの病態形成に関与しているサイトカインである。中等度～重度のS L Eを有する患者におけるアニフロルマブの第3相T U L I P - 2試験では、治療応答（B r i t i s h I s l e s L u p u s A s s e s s m e n t G r o u p [B I L A G] に基づく複合ループス評価 [B I C L A] を用いて評価された）が、52週目のプラセボと比較して有意により多くのアニフロルマブを受容している患者によって達成された¹⁴。この複合評価項目と類似した結果が、第2相M U S E 及び第3相T U L I P - 1試験において認められた¹⁵、¹⁶。

【 0 0 1 5 】

1 . 4 . 結論

現在利用可能な療法として、より優れた有効性及び安全性プロファイルを有するS L E療法の必要性がほとんど満たされていない¹⁷、¹⁸。上記のとおり、多数及び広範囲の異なる生物製剤が提案され、臨床試験を受けているが、これらの試験は、中枢的試験における有意な臨床的評価項目を満たすことができていない。多数の提案された治療薬の第I I 相での初期の見込みは、後の中枢的I I I相臨床試験において、有意で有意な臨床効果に変わらなかった。さらに、複数の臓器ドメインにわたって有効なS L E療法が求められる。さらに、S L Eのために認可された治療でさえ、多くの患者においてステロイ

10

20

30

40

50

ドテーパリングを許容しない。さらに、難治性疾患を有する、すなわち、標準療法による治療にもかかわらず中等度～重度のSLEを有する患者のサブセットが存在する。したがって、例えば、第III相二重盲検無作為化プラセボ対照試験における臨床的有用性が判明しているようなSLEの安全な効果的治療が求められ続けている¹⁹。

【0016】

本発明は、上記の課題の1つ以上を解決する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0017】

2. 概要

本発明は、必要とする対象において全身性エリテマトーデス(SLE)を治療する方法であって、I型IFN受容体(IFNAR1)阻害剤を対象に投与することを含む方法に関し、方法は、IFNAR1阻害剤による治療前の対象におけるSLE活動性と比較して、対象においてSLE活動性を低下させ、対象は、IFNAR1阻害剤の投与前に1種以上の免疫調節剤による前治療を受けたことがある。

【0018】

本発明はまた、IFNAR1阻害剤による治療に好適な対象を同定する方法であって、IFNAR1阻害剤の投与前に1種以上の免疫調節剤による前治療を受けたことがある対象を同定すること、及びIFNAR1阻害剤を対象に投与することを含む方法に関する。

【0019】

本発明はまた、必要とする対象においてSLEを治療する方法であって、IFNAR1阻害剤を対象に投与することを含む方法に関し、方法は、IFNAR1阻害剤による治療前の対象におけるSLE活動性と比較して対象においてSLE活動性を低下させ、対象は、重度SLE、確立されたSLE及び/又は難治性SLEを有する。

【0020】

本発明は、とりわけ、IFNAR1阻害剤(アニフロルマブ)が、1種以上の免疫調節剤生物製剤で以前に治療されている患者においてSLE(対象におけるSLE疾患は制御されていない)を治療することを実証している2つの第III相多施設、多国間、無作為化、二重盲検、プラセボ対照臨床試験(NCT02446899及びNCT02962960)から、初めて本明細書で提示されるデータにより裏付けられる。アニフロルマブによる治療は、生物製剤で未処置の患者よりこれらの患者においてより有効である。本発明はまた、初めて本明細書で提示されるデータにより裏付けられ、IFNAR1阻害剤が、標準療法にもかかわらず中等度～重度のSLE(すなわち、難治性疾患)を有する対象においてSLEを治療することを実証している。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】IFNスコア分布

【図2】生物製剤免疫調節剤の以前の使用。図2A：抗悪性腫瘍剤及び免疫調節剤。図2A：筋骨格系。パーセンテージは、それぞれの試験及び治療群内の最大の解析対象集団における全ての患者に基づく。全ての薬物療法は、WHO-DDバージョン2019SEP01 B3を使用してコード化される。以前の使用：最終日は、1日目の治験薬用量(アニフロルマブ)投与前である。生物製剤免疫調節剤は、(ATCレベル4及び好ましい用語：L04AA=選択的免疫抑制剤 好ましい用語ミコフェノール酸モフェチル、ミコフェノール酸モフェチル塩酸塩、ミコフェノール酸ナトリウム、ミコフェノール酸、アプレミラスト、バリシチニブ、イグラチモド及びレフルノミドを除く)又は(ATCレベル3：L01X=他の抗腫瘍剤)又は(好ましい用語：アダリムマブ、プリシビモド、エタネルセプト、インフリキシマブ、ロントリズマブ、シファリムマブ、タバルマブ及びウステキヌマブ(USTENKINUMAB))を使用して同定される。第III相プールは、試験04(D3461C00004)及び試験05(D3461C00005)(試験05からの150mg群を除外する)を含む。ATC：解剖治療化学；N：治療群にお

10

20

30

40

50

る患者の数；WHO - DD世界保健機関（World Health Organization）ドラッグディクショナリー。

【図3】TULIP - 1及びTULIP - 2試験からプールされたSLEを有する生物製剤を経験した患者及び生物製剤で未処置の患者におけるベースライン人口統計、疾患特徴、及びSLE治療。ベースライン人口統計、疾患特徴、及び非生物製剤SLE治療は一般に、群間で同様であった。

【図4】TULIP - 1及びTULIP - 2試験からプールされたデータにおけるSLEを有する生物製剤を経験した患者及び生物製剤で未処置の患者における有効性評価項目のフォレストプロット。アニフロルマブは、BICLA応答（ $n = 19$ 、 $n = 16$ ）、SRI（4）応答（ $n = 25$ 、 $n = 9$ ）、及び経口GC漸減（ $n = 24$ 、 $n = 17$ ）を含む評価項目にわたって、生物製剤を経験した患者対生物製剤で未処置の患者においてプラセボ（ $n = 16$ ）より大きい治療差と関連付けられた。

【図5】アバタセプトの以前の使用による52週目でのBICLA奏効率、層別化されたコクラン・マンテル・ヘンツェル法。図5A：アバタセプトの以前の使用。図5B：アバタセプトの以前の使用がない。ベースラインは、無作為化及び1日目の治験薬用量投与に先立つ最終測定と定義される。第III相プールは、試験04（D3461C00004）及び試験05（D3461C00005）（試験05からの150mg群を除外する）を含む。BICLA応答は、全てのベースラインBILAG - 2004 A及びBスコアの低下並びに他の臓器系における悪化がないこと、SLEDAI - 2Kにおけるベースラインからの悪化がないこと、並びにベースラインから3ポイントのPGA VASに対して ≥ 0.030 ポイントの増加がないこととして定義される。プロトコルで許容された閾値を超える制限された薬物で治療された対象、及び治験薬（アニフロルマブ）を中止した対象は、非レスポナーとみなされる。レスポナー/非レスポナー率（パーセンテージ）、推定値の差及び関連する95% CIは、スクリーニング時の層別因子SLEDAI - 2Kスコア、1日目のOCS用量及びスクリーニング時のI型IFN遺伝子シグネチャー試験結果により層別化されたCMH法を使用して計算される。プールされた分析において、追加の層別因子が試験（試験04対試験05）のために加えられる。提示される公称p値は、このCMHモデルに基づく。以前の使用：療法の最終日は、1日目の治験薬用量投与前である。

【図6】ベリムマブの以前の使用による52週目でのBICLA奏効率、層別化されたコクラン・マンテル・ヘンツェル法。図6A：ベリムマブの以前の使用。図6B：ベリムマブの以前の使用がない。ベースラインは、無作為化及び1日目の治験薬用量投与に先立つ最終測定と定義される。第III相プールは、試験04（D3461C00004）及び試験05（D3461C00005）（試験05からの150mg群を除外する）を含む。BICLA応答は、全てのベースラインBILAG - 2004 A及びBスコアの低下並びに他の臓器系における悪化がないこと、SLEDAI - 2Kにおけるベースラインからの悪化がないこと、並びにベースラインから3ポイントのPGA VASに対して ≥ 0.030 ポイントの増加がないこととして定義される。プロトコルで許容された閾値を超える制限された薬物で治療された対象、及び治験薬（アニフロルマブ）を中止した対象は、非レスポナーとみなされる。レスポナー/非レスポナー率（パーセンテージ）、推定値の差及び関連する95% CIは、スクリーニング時の層別因子SLEDAI - 2Kスコア、1日目のOCS用量及びスクリーニング時のI型IFN遺伝子シグネチャー試験結果により層別化されたCMH法を使用して計算される。プールされた分析において、追加の層別因子が試験（試験04対試験05）のために加えられる。提示される公称p値は、このCMHモデルに基づく。以前の使用：療法の最終日は、1日目の治験薬用量投与前である。

【図7】エブラツズマブの以前の使用による52週目でのBICLA奏効率、層別化されたコクラン・マンテル・ヘンツェル法。図7A：エブラツズマブの以前の使用。図7B：エブラツズマブの以前の使用がない。ベースラインは、無作為化及び1日目の治験薬用量投与に先立つ最終測定と定義される。第III相プールは、試験04（D3461C00

10

20

30

40

50

004)及び試験05(D3461C00005)(試験05からの150mg群を除外する)を含む。BICLA 応答は、全てのベースラインBILAG-2004 A及びBスコアの低下並びに他の臓器系における悪化がないこと、SLEDAI-2Kにおけるベースラインからの悪化がないこと、並びにベースラインから3ポイントのPGA VASに対して ≥ 0.030 ポイントの増加がないこととして定義される。プロトコルで許容された閾値を超える制限された薬物で治療された対象、及び治験薬(アニフロルマブ)を中止した対象は、非レスポナーとみなされる。レスポナー/非レスポナー率(パーセンテージ)、推定値の差及び関連する95% CIは、スクリーニング時の層別因子SLEDAI-2Kスコア、1日目のOCS用量及びスクリーニング時のI型IFN遺伝子シグネチャー試験結果により層別化されたCMH法を使用して計算される。プールされた分析において、追加の層別因子が試験(試験04対試験05)のために加えられる。提示される公称p値は、このCMHモデルに基づく。以前の使用:療法の最終日は、1日目の治験薬用量投与の前である。

10

【図8】リツキシマブの以前の使用による52週目でのBICLA奏効率、層別化されたコクラン・マンテル・ヘンツェル法。図8A:リツキシマブの以前の使用。図8B:リツキシマブの以前の使用がない。ベースラインは、無作為化及び1日目の治験薬用量投与に先立つ最終測定と定義される。第III相プールは、試験04(D3461C00004)及び試験05(D3461C00005)(試験05からの150mg群を除外する)を含む。BICLA 応答は、全てのベースラインBILAG-2004 A及びBスコアの低下並びに他の臓器系における悪化がないこと、SLEDAI-2Kにおけるベースラインからの悪化がないこと、並びにベースラインから3ポイントのPGA VASに対して ≥ 0.030 ポイントの増加がないこととして定義される。プロトコルで許容された閾値を超える制限された薬物で治療された対象、及び治験薬(アニフロルマブ)を中止した対象は、非レスポナーとみなされる。レスポナー/非レスポナー率(パーセンテージ)、推定値の差及び関連する95% CIは、スクリーニング時の層別因子SLEDAI-2Kスコア、1日目のOCS用量及びスクリーニング時のI型IFN遺伝子シグネチャー試験結果により層別化されたCMH法を使用して計算される。プールされた分析において、追加の層別因子が試験(試験04対試験05)のために加えられる。提示される公称p値は、このCMHモデルに基づく。以前の使用:療法の最終日は、1日目の治験薬用量投与の前である。

20

30

【図9】シファリムマブの以前の使用による52週目でのBICLA奏効率、層別化されたコクラン・マンテル・ヘンツェル法。図9A:シファリムマブの以前の使用。図9B:シファリムマブの以前の使用がない。ベースラインは、無作為化及び1日目の治験薬用量投与に先立つ最終測定と定義される。第III相プールは、試験04(D3461C00004)及び試験05(D3461C00005)(試験05からの150mg群を除外する)を含む。BICLA 応答は、全てのベースラインBILAG-2004 A及びBスコアの低下並びに他の臓器系における悪化がないこと、SLEDAI-2Kにおけるベースラインからの悪化がないこと、並びにベースラインから3ポイントのPGA VASに対して ≥ 0.030 ポイントの増加がないこととして定義される。プロトコルで許容された閾値を超える制限された薬物で治療された対象、及び治験薬(アニフロルマブ)を中止した対象は、非レスポナーとみなされる。レスポナー/非レスポナー率(パーセンテージ)、推定値の差及び関連する95% CIは、スクリーニング時の層別因子SLEDAI-2Kスコア、1日目のOCS用量及びスクリーニング時のI型IFN遺伝子シグネチャー試験結果により層別化されたCMH法を使用して計算される。プールされた分析において、追加の層別因子が試験(試験04対試験05)のために加えられる。提示される公称p値は、このCMHモデルに基づく。以前の使用:療法の最終日は、1日目の治験薬用量投与の前である。

40

【図10】タバルマブの以前の使用による52週目でのBICLA奏効率、層別化されたコクラン・マンテル・ヘンツェル法。図10A:タバルマブの以前の使用。図10B:タバルマブの以前の使用がない。ベースラインは、無作為化及び1日目の治験薬用量投与に

50

先立つ最終測定と定義される。第 I I I 相プールは、試験 0 4 (D 3 4 6 1 C 0 0 0 0 4) 及び試験 0 5 (D 3 4 6 1 C 0 0 0 0 5) (試験 0 5 からの 1 5 0 m g 群を除外する) を含む。B I C L A 応答は、全てのベースライン B I L A G - 2 0 0 4 A 及び B スコアの低下並びに他の臓器系における悪化がないこと、S L E D A I - 2 K におけるベースラインからの悪化がないこと、並びにベースラインから 3 ポイントの P G A V A S に対して ≥ 0.030 ポイントの増加がないこととして定義される。プロトコルで許容された閾値を超える制限された薬物で治療された対象、及び治験薬 (アニフロルマブ) を中止した対象は、非レスポnder とみなされる。レスポnder / 非レスポnder 率 (パーセンテージ)、推定値の差及び関連する 9 5 % C I は、スクリーニング時の層別因子 S L E D A I - 2 K スコア、1 日目の O C S 用量及びスクリーニング時の I 型 I F N 遺伝子シグネチャー試験結果により層別化された C M H 法を使用して計算される。プールされた分析において、追加の層別因子が試験 (試験 0 4 対試験 0 5) のために加えられる。提示される公称 p 値は、この C M H モデルに基づく。以前の使用 : 療法の最終日は、1 日目の治験薬用量投与の前である。

10

【図 1 1】T N F 阻害剤の以前の使用による 5 2 週目での B I C L A 奏効率、層別化されたコクラン・マンテル・ヘンツェル法。図 1 1 A : T N F 阻害剤の以前の使用。図 1 1 B : T N F 阻害剤の以前の使用がない。ベースラインは、無作為化及び 1 日目の治験薬用量投与に先立つ最終測定と定義される。第 I I I 相プールは、試験 0 4 (D 3 4 6 1 C 0 0 0 0 4) 及び試験 0 5 (D 3 4 6 1 C 0 0 0 0 5) (試験 0 5 からの 1 5 0 m g 群を除外する) を含む。B I C L A 応答は、全てのベースライン B I L A G - 2 0 0 4 A 及び B スコアの低下並びに他の臓器系における悪化がないこと、S L E D A I - 2 K におけるベースラインからの悪化がないこと、並びにベースラインから 3 ポイントの P G A V A S に対して ≥ 0.030 ポイントの増加がないこととして定義される。プロトコルで許容された閾値を超える制限された薬物で治療された対象、及び治験薬 (アニフロルマブ) を中止した対象は、非レスポnder とみなされる。レスポnder / 非レスポnder 率 (パーセンテージ)、推定値の差及び関連する 9 5 % C I は、スクリーニング時の層別因子 S L E D A I - 2 K スコア、1 日目の O C S 用量及びスクリーニング時の I 型 I F N 遺伝子シグネチャー試験結果により層別化された C M H 法を使用して計算される。プールされた分析において、追加の層別因子が試験 (試験 0 4 対試験 0 5) のために加えられる。提示される公称 p 値は、この C M H モデルに基づく。以前の使用 : 療法の最終日は、1 日目の治験薬用量投与の前である。T N F 阻害剤は、好ましい用語 : アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブを使用して同定される。

20

30

【図 1 2】T U L I P - 1 及び T U L I P - 2 試験からプールされたデータにおける S L E を有する生物製剤を経験した患者及び生物製剤で未処置の患者における安全性。重度の有害事象の発生率は、アニフロルマブ及びプラセボにより生物製剤で未処置の患者に対して生物製剤を経験した患者においてより高かった。

【図 1 3】平均アニフロルマブ血清濃度 - 時間プロファイル。図 1 3 A : 単回 I V 投与後の S S c - 平均アニフロルマブ血清濃度 - 時間プロファイルにおける試験 M I - C P 1 8 0。データは、+ / - S D を表す。L L O Q を下回る平均データは、プロットされない。I V、静脈内 ; L L O Q、定量下限 ; M E D I 5 4 6、アニフロルマブ ; n、サブグループにおける患者の数 ; S S c、全身性硬化症。図 1 3 B : 健常ボランティアにおける試験 0 6 - 単回 S C 及び I V 投与後の平均アニフロルマブ血清濃度 - 時間プロファイル。実際の採取時間が公称採取時間から 1 0 % を超えて外れている試料は、平均から除外した。I V、静脈内 ; N、対象の数 ; S C、皮下。

40

【図 1 4】試験 0 8 の試験デザイン及び結果。図 1 4 A : S L E 患者における S C アニフロルマブの第 I I 相の試験デザイン。試験 0 8 (N C T 0 2 9 6 2 9 6 0) では、隔週の 2 つのアニフロルマブ用量の効果を評価した。図 1 4 B : 経時的なアニフロルマブの平均血清濃度。図 1 4 C : I 型 I F N 遺伝子シグネチャーのアニフロルマブ中和。

【図 1 5】算出された中央値 A U C 比 (S C / I V)。図 1 5 A : 様々な S C 用量における 0 ~ 5 2 週間の算出された A U C 比 (S C / I V) の中央値。0 ~ 5 2 週間の試験 0 6

50

からの推定バイオアベイラビリティに基づいて算出されたAUC比(SC/IV)の中央値(ここで、皮下用量は、75mg(+記号)、90mg(白四角)、105mg(丸)、120mg(三角)又は135mg(黒四角)である)。ここでの皮下用量は、7日に1回(QW)投与され;IV用量は、300mgの用量で4週間に1回投与される(Q4W)。AUCに基づく、90及び105mgの両方のSC QWは、300mg IVと同等であると思われる。図15B:90mg及び105mg SC QWに関する算出された中央値AUC比(SC/IV)。第0~52週の試験06から計算されたバイオアベイラビリティよりも約7%低い推定バイオアベイラビリティに基づく、算出された中央値AUC比(SC/IV)(皮下用量は、90mg SC QW又は105mg SCのいずれかである)。

10

【図16】異なる用量での経時的なアニフロルマブ濃度。図16A:(i)アニフロルマブ105mgを7日に1回皮下投与(直線)、(ii)アニフロルマブ300mgを4週間に1回静脈内投与(下方の点線)、(iii)アニフロルマブ1000mgを4週間に1回静脈内投与(上方の点線)のいずれかで投与された患者のアニフロルマブの血漿中の(算出された)トラフ濃度を示すプロット。影付きの領域は、300mg IV Q4W用量の5~95パーセントイルの部分を表す。図16B:IFNGS高値のSLE対象におけるアニフロルマブのトラフ濃度。投与後のIFNGS高値患者の血漿中のアニフロルマブの算出されたトラフ濃度は以下のとおりである:(i)300mg IV Q4W;(ii)90mg SC QW;(iii)105mg SC QW;(iv)135mg SC QW;(v)1000mg IV Q4W。SC=皮下。トラフに基づいて、90mg及び105mgのSC QWの両方が、300mgのIVよりも高いPD抑制を有することが予測された。

20

【図17】IFNGS高値患者でのTULIP 1及びTULIP 2において観察される暴露-BICLAの正の相関。図17A:プラセボ、アニフロルマブ150mg及びアニフロルマブ300mgに関するTULIP I。図17B:プラセボ及び300mgに関するTULIP II。

【図18】BICLA用量反応。図18A:用量反応曲線(52週にわたるアニフロルマブC_{ave}に対する(IFNGS高値患者における)BICLA応答判定基準を満たす確率)は、予測平均(灰色の線)及び95%信頼区間(CI)(破線部分)を示す。患者は、用量別にグループ分けされる(150mg、n=62;300mg、n=242;及び1000mg)。図18B:異なるSC用量での予測されるPK及び有効性。105mgから開始し、最大150mgまでの週単位の皮下用量に対する(IFNGS高値患者における)BICLAに合致する確率。データを生成させるための前提は、投与遅延/中断を含まない。

30

【図19】腹部での注射と比較した、大腿部での注射後のC_{trough}。図19A:150mg SC Q2W。図19B:300mg SC Q2W。

【図20】81~87%のバイオアベイラビリティ及び予備PKモデリングに基づく予測曝露量。PKの予備モデリング及びバイオアベイラビリティの仮定に基づいて予測された、90~150mg SC QW~300mg Q4WのアニフロルマブC_{ave}中央値比。

【図21】異なるSC及びIV用量での52週にわたるIFNGS高値患者におけるアニフロルマブC_{ave}。図21A:105mg SC QW。図21B:120mg SC QW。図21C:1000mg IV Q4Wとの重複。

40

【図22】SC QW対300mg IV Q4WのC_{ave}中央値比。図22A:81%のバイオアベイラビリティを仮定。図22B:70%のバイオアベイラビリティを仮定。

【図23】帯状疱疹発生率に対する平均アニフロルマブ濃度。プラセボ、300mg IV アニフロルマブ又は1000mg IV アニフロルマブを受容する試験1013の患者における帯状疱疹発生率(%)。

【図24】TULIP-1及びTULIP-2試験からプールされたデータにおけるベースラインの人口統計、SLE疾患特徴、及び治療。図24A:TULIP-1及びTU

50

L I P - 2 からプールされたデータにおけるベースラインの人口統計。図 2 4 B : T U L I P - 1 及び T U L I P - 2 からプールされたデータにおけるベースラインの疾患特徴。図 2 4 C : T U L I P - 1 及び T U L I P - 2 からプールされたデータにおけるベースラインの S L E 治療。発生して間もない疾患を有する患者に対して確立された疾患を有する患者は、I F N 遺伝子シグネチャー (I F N G S) が高く (8 3 . 5 % 対 7 8 . 8 %)、抗 d s D N A 抗体 - 陽性 (4 5 . 6 % 対 3 8 . 6 %)、補体 4 (C 4) が低く (2 4 . 7 % 対 1 6 . 7 %)、1 B I L A G - 2 0 0 4 A 項目 (4 9 . 7 % 対 4 3 . 9 %) を有し、且つより高い平均グローバル S D I スコア (0 . 7 対 0 . 1) を有する可能性がより高かった。発生して間もない疾患を有する患者に対して確立された疾患を有する患者は、経口グルココルチコイド (G C) (8 3 . 2 % 対 7 6 . 5 %)、及び / 又は免疫抑制剤 (4 9 . 8 % 対 4 0 . 9 %) を受容しているが、抗マラリア薬 (6 9 . 5 % 対 7 8 . 0 %) を受容していない可能性がより高かった。C、補体；C L A S I、皮膚エリテマトーデス疾患面積及び重症度指数；P G A、医師の全体的な評価；S D、標準偏差；S D I、S L I C C / A C R 損傷指数。I S T、免疫抑制剤。^a免疫抑制剤：アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、ミコフェノール酸、及びミゾリピン。

【図 2 5】確立された疾患のアニフロルマブ治療。図 2 5 A : T U L I P - 1 及び T U L I P - 2 試験における 5 2 週目での B I C L A 応答を有する患者の割合。図 2 5 B : 罹患期間毎のベースライン時の B I L A G - 2 0 0 4 臓器合併症スコア：患者は、アニフロルマブ 3 0 0 m g 又はプラセボのいずれかで治療された、それぞれの罹患期間群内の全ての患者に基づく。臓器ドメイン (胃腸管、眼部、血液) は、いずれの罹患期間群においても患者の 1 % が B I L A G - 2 0 0 4 A 又は B スコアを有したため、グラフ上に含まれなかった。第 3 相のプールは、T U L I P - 1 及び T U L I P - 2 (T U L I P - 1 からのアニフロルマブ 1 5 0 m g 群を除外する) を含む。

【図 2 6】T U L I P - 1 及び T U L I P - 2 における S L E を有する患者におけるベースライン標準療法に応じた B I C L A 応答のフォレストプロット。B I C L A、B I L A G に基づく複合ループス評価；C I、信頼区間；G C、グルココルチコイド；I F N G S、インターフェロン遺伝子シグネチャー；n、レスポンドナーの数；N、群中の患者の数；P G A、医師の全体的な評価。要求される B I C L A 応答：全てのベースライン B I L A G - 2 0 0 4 A 又は 2 の新たな B I L A G - 2 0 0 4 B 0 の減少；S L E D A I - 2 K スコアにおけるベースラインからの上昇なし；P G A スコアにおけるベースラインからの 0 . 3 ポイントの上昇なし；プロトコルで許容された閾値を超える制限された投薬の使用なし、及び試験薬の中断なし。奏効率、奏効率の差、及びそれに関連する 9 5 % C i s は、スクリーニング時の S L E D A I - 2 K スコア (< 1 0 対 1 0)、ベースライン経口 G C 用量 (< 1 0 対 1 0 m g / 日のプレドニゾン又は等価物)、I F N G S 状態 (高い対低い)、及び試験という層別化因子による層別化されたコクラン・マンテル・ヘンツェル法を用いて計算された。^aプレドニゾン又は等価物。^b免疫抑制剤は、1 であったか又は：アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸塩、若しくはミコフェノール酸であった。

【図 2 7】送達デバイス。アニフロルマブは、プレフィルドシリンジ (P F S) (図 2 7 A) 又は自動注入装置 (A I) (図 2 7 B) などの注射デバイス [1] [9] によって投与される。

【図 2 8】自動注入装置。分解立体図 (図 2 8 A)、組立図 (図 2 8 B) 及び原体を充填した場合 (図 2 8 C) におけるアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを投与するための自動注入装置。

【図 2 9】アクセサリ付きプレフィルドシリンジ。アニフロルマブ又はその機能的バリエーションのためのアクセサリ付きプレフィルドシリンジ (A P F S)。基本となるチューブが組立形態 (図 2 9 A) 及び分解立体図 (図 2 9 B) で示される。その追加部品を有する A P F S が組立形態 (図 2 9 C) 及び分解立体図 (図 2 9 D) で示される。

【図 3 0】送達デバイスのための包装。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 2 】

4 . 詳細な説明

4 . 1 . 全身性エリテマトーデス (S L E) を治療する方法

本発明は、必要とする対象において全身性エリテマトーデス (S L E) を治療する方法であって、 I 型 I F N 受容体 (I F N A R 1) 阻害剤を対象に投与することを含む方法に関し、方法は、 I F N A R 1 阻害剤による治療前の対象における S L E 活動性と比較して、対象において S L E 活動性を低下させ、対象は、 I F N A R 1 阻害剤の投与前に 1 種以上の免疫調節剤による前治療を受けたことがある。 S L E 疾患活動性は、例えば、全身性エリテマトーデス疾患活動性指数 2 0 0 0 (S L E D A I 2 K) ^{2 0}、全身性ループス国際共同臨床委員会 / 米国リウマチ学会 (A m e r i c a n C o l l e g e o f R h e u m a t o l o g y) 損傷指数 ^{2 0}、皮膚エリテマトーデス疾患面積及び重症度指数 (C L A S I) ^{2 1}、 B r i t i s h I s l e s L u p u s A s s e s s m e n t G r o u p - 2 0 0 4 指数 ^{2 2}、^{2 3}、又は S L E (A C R 1 9 9 7 ^{2 4} 及び / 若しくは E U L A R / A C R 2 0 1 9 ^{2 5}) のための A C R 分類判定基準において列挙されるとおりの S L E 疾患と関連する症状を指す。対象における S L E 疾患活動性の低下は、対象における B I L A G に基づく複合ループス評価 (B I C L A) 応答を含んでもよい。対象における S L E 疾患活動性の低下は、対象における S R I (4) 応答を含んでもよい。対象における S L E 疾患活動性の低下は、対象における年間再燃率の低下を含んでもよい。

10

【 0 0 2 3 】

もう一つの免疫調節剤による治療に対して難治性対象又は 1 種以上の免疫調節剤による治療中又はその後再発した対象において S L E 疾患活動性を低下させる I F N A R 1 阻害剤の能力は、第 I I I 相臨床試験において実証されている場合があり、任意選択により、第 I I I 相臨床試験は、多施設、多国間、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。

20

【 0 0 2 4 】

4 . 2 . 対象を同定する方法

本発明はまた、 I F N A R 1 阻害剤による治療に好適な対象を同定する方法であって、 I F N A R 1 阻害剤の投与前に 1 種以上の免疫調節剤による前治療を受けたことがある対象を同定すること、及び I F N A R 1 阻害剤を対象に投与することを含む方法に関する。方法は、 I F N A R 1 阻害剤による治療前に重度 S L E、難治性 S L E 及び / 又は確立された S L E 疾患活動性を有すると対象を同定することを含み得る。重度 S L E は、 1 0 の S L E D A I - 2 K スコアとして同定され得る。重度 S L E は、 1 の A B L I A G - 2 0 0 4 臓器スコアとして同定され得る。重度 S L E は、 1 0 の C L A S I 活動性スコアとして同定され得る。重度 S L E は、 6 の膨張及び 6 の圧痛関節として同定され得る。重度 S L E は、 1 の S D I (S L I C C / A C R 損傷指数) グローバルスコアとして同定され得る。重度 S L E は、 1 の A B L I A G - 2 0 0 4 臓器スコア、 1 0 の C L A S I 活動性スコア、 6 の膨張及び 6 の圧痛関節並びに / 又は 1 の S D I グローバルスコアとして定義され得る。難治性 S L E は、経口グルココルチコイド、抗マラリア薬、 N S A I D 及び / 又は 1 種以上の免疫抑制剤による標準治療にもかかわらず重度 S L E として同定され得る。 1 種以上の免疫抑制剤は、アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸塩を含み得る。

30

40

【 0 0 2 5 】

方法は、 I F N A R 1 阻害剤による治療の少なくとも 2 年前に S L E と診断されている対象を同定することを含み得る。方法は、高 I F N 遺伝子シグネチャー対象、抗 d s D N A 抗体陽性である対象、低補体 4 (C 4) である対象、 1 の B I L A G - 2 0 0 4 A 項目を有する対象及び / 又は高平均グローバル S D I スコアを有する対象を同定することを含み得る。低補体は、血液中の約 0 . 1 g / L 未満の C 4 及び / 又は血液中の約 0 . 9 g / L 未満の C 3 と定義されてもよい。

【 0 0 2 6 】

4 . 3 . 免疫調節剤

50

1種以上の免疫調節剤は、生物製剤を含み得る。1種以上の免疫調節剤は、アバタセプト、アタシセプト、ベリムマブ、エブラツズマブ、リツキシマブ、タバルマブ、シファリムマブ、アダリムマブ及び/又はインフリキシマブを含み得る。1種以上の免疫調節剤は、CTLA-4融合タンパク質を含み得る。CTLA-4融合タンパク質は、アバタセプト又はその機能的等価物であり得る。CTLA-4融合タンパク質は、アバタセプト又はその機能的等価物であり得る。1種以上の免疫調節剤は、抗BAFF抗体を含み得る。抗BAFF抗体は、ベリムマブ又はその機能的等価物であり得る。1種以上の免疫調節剤は、抗CD20抗体を含み得る。抗CD20抗体は、リツキシマブ又はその機能的等価物であり得る。1種以上の免疫調節剤は、抗I型IFN抗体を含む。抗I型IFN抗体は、シファリムマブ又はその機能的等価物であり得る。1種以上の免疫調節剤は、ベリムマブ及びリツキシマブを含む。1種以上の免疫調節剤は、IFNAR1阻害剤を含まなくてもよい。

10

【0027】

対象は、IFNAR1阻害剤による治療の少なくとも3ヶ月前に免疫調節性による前治療を受けていてもよい。対象は、IFNAR1阻害剤による治療の少なくとも2ヶ月前に免疫調節性による前治療を受けていてもよい。対象は、IFNAR1阻害剤による治療の1ヶ月前に免疫調節性による前治療を受けていてもよい。

【0028】

4.4. IFNAR1阻害剤

「I型インターフェロン受容体阻害剤」は、インターフェロン- α 及びインターフェロン- β などのI型インターフェロンリガンドの受容体に対して拮抗的である分子を指す。そのような阻害剤は、患者への投与後、好ましくは、IFI6、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI27、MX1、IFIT1、HERC5、ISG15、LAMP3、OAS3、OAS1、EPST1、IFIT3、LY6E、OAS2、PLSCR1、SIGLEC1、USP18、RTP4、及びDNAPT6からなる群から選択される、少なくとも1つ（好ましくは、少なくとも4つ）の薬力学的（PD）マーカー遺伝子の発現の減少を提供する。少なくとも4つの遺伝子は、好適には、IFI27、IFI44、IFI44L及びRSAD2であり得る。「I型インターフェロン受容体」は、好ましくは、インターフェロン α /受容体（IFNAR）である。

20

【0029】

例えば、I型インターフェロン受容体阻害剤は、I型IFN活性を（受容体を阻害することによって）阻害する抗体又はその抗原結合断片であり得る。（I型IFN活性を阻害する）好適な抗体又はその抗原結合断片の例が、インターフェロン α /受容体（IFNAR）アンタゴニストである。I型インターフェロン受容体阻害剤は、I型IFN活性を阻害する抗体又はその抗原結合断片であり得る。追加的又は代替的に、I型インターフェロン受容体阻害剤は、（例えば、I型インターフェロン受容体活性を薬理的に阻害する）I型インターフェロン受容体の小分子阻害剤であり得る。

30

【0030】

IFNAR1阻害剤は、IFNAR1に特異的なヒトモノクローナル抗体であり得る。IFNAR1阻害剤は、IFNAR1に特異的である、改変されたIgG1クラスヒトモノクローナル抗体であり得る。

40

【0031】

抗体は、配列番号3のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域相補性決定領域1（HCDR1）を含み得る。抗体は、配列番号4のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域相補性決定領域2（HCDR2）を含み得る。抗体は、配列番号5のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域相補性決定領域3（HCDR3）を含み得る。抗体は、アミノ酸配列配列番号を含む軽鎖可変領域相補性決定領域1（LCDR1）を含み得る。抗体は、アミノ酸配列配列番号7を含む軽鎖可変領域相補性決定領域2（LCDR2）を含み得る。抗体は、アミノ酸配列配列番号8を含む軽鎖可変領域相補性決定領域3（LCDR3）を含み得る。

【0032】

50

抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を含むヒト重鎖可変領域を含み得る。抗体は、配列番号2のアミノ酸配列を含むヒト軽鎖可変領域を含み得る。抗体は、配列番号9のアミノ酸配列を含むヒト軽鎖定常領域を含み得る。抗体は、配列番号10のアミノ酸配列を含むヒト重鎖定常領域を含み得る。抗体は、Fc領域内において、Kabataに記載のようなEUIンデックスによる付番としてL234Fのアミノ酸置換を含んでもよく、前記抗体は、少なくとも1つのFcリガンドに対して、非改変抗体と比較して低下した親和性を示す。抗体は、配列番号11のアミノ酸配列を含むヒト重鎖を含み得る。抗体は、配列番号12のアミノ酸配列を含むヒト軽鎖を含み得る。

【0033】

抗体は、(a)配列番号3のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域相補性決定領域1(HCDR1)；(b)配列番号4のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域相補性決定領域2(HCDR2)；(c)配列番号5のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域相補性決定領域3(HCDR3)；(d)アミノ酸配列配列番号6を含む軽鎖可変領域相補性決定領域1(LCDR1)；(b)アミノ酸配列配列番号7を含む軽鎖可変領域相補性決定領域2(LCDR2)；c)アミノ酸配列配列番号8を含む軽鎖可変領域相補性決定領域3(LCDR3)を含み得る。

【0034】

抗体は、(a)配列番号11のアミノ酸配列を含むヒト重鎖；及び(b)配列番号12のアミノ酸配列を含むヒト軽鎖を含み得る。

【0035】

IFNAR1阻害剤は、アニフロルマブ又はその機能的バリエーションであり得る。

【0036】

4.5.用量及び投与方法

方法は、静脈内用量のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを対象に投与することを含み得る。静脈内用量は、300mgのアニフロルマブ又はその機能的バリエーションであり得る。静脈内用量は、1000mgであり得る。静脈内用量は、約300mg、約900mg又は約1000mgであり得る。静脈内用量は、4週間毎に投与され得る(Q4W)。

【0037】

方法は、皮下用量のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを投与することを含み得る。皮下用量は、>105mg及び<150mgのアニフロルマブ又はその機能的バリエーションであり得る。皮下用量は、135mgのアニフロルマブ又はその機能的バリエーションであり得る。皮下用量は約120mgであり得る。皮下用量は、単回投与工程で投与され得る。皮下用量は、6~8日の間隔で投与され得る。皮下用量は、週1回投与され得る。皮下用量は、約0.5~約1mの体積を有し得る。皮下用量は、約0.8mlの体積を有し得る。

【0038】

対象は、治療前にI型インターフェロン刺激遺伝子シグネチャー(IFNGS)検査で高値の患者であり得る。方法は、治療前にIFNGS検査で高値の患者として対象を同定することを含み得る。

【0039】

SLEを有する多くの患者は、コルチコステロイド(グルココルチコイド、経口コルチコステロイド、OCS)を受容する。しかし、コルチコステロイドは、臓器障害と関連がある。アニフロルマブは、SLE患者においてコルチコステロイド(グルココルチコイド)の漸減(ステロイドスペアリング)を可能にする。治療方法又は方法は、コルチコステロイドを対象に投与することを含んでもよく、任意選択により、コルチコステロイドは、経口コルチコステロイドである。方法は、対象に投与するコルチコステロイドの用量を漸減すること(ステロイドスペアリング)を含み得る。方法は、コルチコステロイドの第1の用量を投与し、その後、コルチコステロイドの第2の用量を投与することを含んでもよく、ここでコルチコステロイドの第2の用量は、コルチコステロイドの第1の用量よりも

10

20

30

40

50

少ない。コルチコステロイドの第2の用量は、約7.5 mgのプレドニゾン等価用量以下であり得る。コルチコステロイドの第2の用量は、5 mgのプレドニゾン等価用量以下であり得る。方法又は治療方法は、コルチコステロイドの第2の用量を1日1回投与することを含み得る。コルチコステロイドの第1の用量は、約10 mgのプレドニゾン等価用量であり得る。方法は、患者に投与されるコルチコステロイドの用量を1日10 mg以上から1日10 mg未満に漸減することを含み得る。方法又は治療方法は、コルチコステロイドの第2の用量を1日1回投与することを含み得る。方法は、数週間維持されるコルチコステロイドの低減された用量の投与を可能にし得る。コルチコステロイドの第2の用量は、少なくとも24週間投与され得る。コルチコステロイドの第2の用量は、少なくとも28週間投与され得る。

10

【0040】

4.6. ステロイドスペアリング

方法は、対象におけるステロイドスペアリングを含んでもよく、対象に投与されるステロイドの用量は、ベースラインにおけるスペアリング前用量からスペアリング後用量に漸減される。スペアリング後用量は、7.5 mg/日のプレドニゾン又はプレドニゾン等価用量であってもよい。スペアリング前用量は、20 mg/日のプレドニゾン又はプレドニゾン等価用量であり得る。ステロイドは、グルココルチコイドを含み得る。ステロイドは、経口グルココルチコイドを含み得る。ステロイドは、ヒドロコルチゾン、モメタゾン、フルチカゾン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノロン、フルランドレノロンアセトニド、シクレソニド、ブデソニド、ベクロメタゾン、デフラザコート、フルニソリド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、メチルプレドニゾン、デキサメタゾン、プレドニゾロン、コルチゾール、トリアムシノロン、クロベタゾール、プロピオン酸クロベタゾール、酪酸クロベタゾール、コルチゾン、コルチコステロン、クロコルトロン、ジヒドロキシコルチゾン、アルクロメタゾン、アムシノニド、吉草酸ジフルコルトロン、フルコルトロン、フルプレドニデン、フルアンドレノロン、フルオロメトロン、ハルシノニド、ハロベタゾール、デソニド、ジフロラゾン、フルランドレノリド、フルオシノニド、プレドニカルベート、デソキシメタゾン、フルプレドニゾロン、プレドニゾン、アゼラスチン、21-リン酸デキサメタゾン、フルドロコルチゾン、フルメタゾン、フルオシノニド、ハロプレドン、17-吉草酸ヒドロコルチゾン、17-酪酸ヒドロコルチゾン、21-酢酸ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、21-リン酸プレドニゾロン、プロピオン酸クロベタゾール、トリアムシノロンアセトニド、又はこれらの混合物からなる群から選択され得る。ステロイドは、プレドニゾンであり得る。

20

30

【0041】

4.7. 単位用量

本発明はまた、本発明の方法における使用のための単位用量に関し、単位用量は、> 105 mg及び150 mgのアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを含む。

【0042】

単位用量は、135 mg（すなわち、135 mg以下）のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを含み得る。単位用量は、約120 mgのアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを含み得る。単位用量は、120 mgのアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを含み得る。単位用量は、> 105 mg及び< 150 mgのアニフロルマブ又はその機能的バリエーションから本質的になり得る。単位用量は、135 mgのアニフロルマブ又はその機能的バリエーションから本質的になり得る。単位用量は、約120 mgのアニフロルマブ又はその機能的バリエーションから本質的になり得る。単位用量中のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションの濃度は、約150 mg/mlであり得る。単位用量の体積は1 ml未満であり得る。用量又は単位用量の体積は、約0.5~約1 mlであり得る。単位用量の濃度は、約0.8 mlであり得る。単位用量の体積は、0.8 mlであり得る。単位用量は、約150~200 mg/mlのアニフロルマブ又はその機能的バリエーション、約25~150 mMのリジン塩及び非荷電賦形剤の製剤を含み得る。単位用量は、150~200 mg/mlのアニフロルマブ又はその機能的バリエーション、25~150 mMのリジン

40

50

塩及び非荷電賦形剤の製剤を含み得る。単位用量は、25 mMのヒスチジン - HCL、130 mMのトレハロース及び0.05% w/vのポリソルベート80の製剤を含む。製剤は、約5.9のpHを有し得る。

【0043】

別の態様では、本発明は、対象におけるSLEを治療する方法であって、ある用量のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを皮下投与することを含み、その用量を毎週投与することは、300 mgのアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを4週毎に静脈内投与することによって提供される血漿濃度と少なくとも同等である対象の血漿濃度を提供する、方法に関する。その用量を毎週投与することは、300 mgのアニフロルマブ又はその機能的バリエーションの4週毎の静脈内投与によって提供される血漿濃度より高い対象の血漿濃度を提供し得る。その用量を毎週投与することは、400 mgのアニフロルマブ又はその機能的バリエーションの4週毎の静脈内投与によって提供される血漿濃度と少なくとも同等である対象の血漿濃度を提供し得る。その用量は、単回投与工程で投与され得る。対象に投与される用量は、 $< 150 \text{ mg}$ （すなわち150 mg未満）のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションであり得る。対象に投与される用量は、 $> 105 \text{ mg}$ （すなわち105 mg超）のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションであり得る。対象に投与される用量は、 135 mg （すなわち135 mg以下）のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションであり得る。対象に投与される用量は、約120 mgのアニフロルマブ又はその機能的バリエーションであり得る。

10

【0044】

用量又は単位用量の投与は、血漿1 ml当たり $10 \mu\text{g}$ （すなわち $10 \mu\text{g}$ 以上）のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションの患者におけるアニフロルマブ又はその機能的バリエーションの血漿濃度（すなわち $10 \mu\text{g/ml}$ の血漿濃度）を提供し得る。用量又は単位用量の投与は、約 $10 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ の対象におけるアニフロルマブ又はその機能的バリエーションの血漿濃度を提供し得る。用量又は単位用量の投与は、約 $20 \sim 80 \mu\text{g/ml}$ の対象におけるアニフロルマブ又はその機能的バリエーションの血漿濃度を提供し得る。用量又は単位用量の投与は、約 $30 \sim 70 \mu\text{g/ml}$ の対象におけるアニフロルマブ又はその機能的バリエーションの血漿濃度を提供し得る。用量又は単位用量の投与は、 $20 \mu\text{g/ml}$ （すなわち $20 \mu\text{g/ml}$ 以上）の対象におけるアニフロルマブ又はその機能的バリエーションのトラフ濃度を提供し得る。用量又は単位用量の投与は、 $30 \mu\text{g/ml}$ （すなわち $30 \mu\text{g/ml}$ 以上）の対象におけるアニフロルマブ又はその機能的バリエーションのトラフ濃度を提供し得る。用量又は単位用量の投与は、 $40 \mu\text{g/ml}$ （すなわち $40 \mu\text{g/ml}$ 以上）の対象におけるアニフロルマブ又はその機能的バリエーションのトラフ濃度を提供し得る。用量又は単位用量の投与は、約 $20 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ の対象におけるアニフロルマブ又はその機能的バリエーションのトラフ濃度を提供し得る。用量又は単位用量の投与は、約 $30 \sim 80 \mu\text{g/ml}$ の対象におけるアニフロルマブ又はその機能的バリエーションのトラフ濃度を提供し得る。用量又は単位用量の投与は、約 $40 \sim 70 \mu\text{g/ml}$ の対象におけるアニフロルマブ又はその機能的バリエーションのトラフ濃度を提供し得る。

20

30

【0045】

用量又は単位用量は、（Q4W）毎に1回投与される300 mgの静脈内用量のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションの投与によって提供される治療効果と少なくとも同等の対象における治療効果をもたらし得る。用量又は単位用量は、300 mgのアニフロルマブ又はその機能的バリエーションの静脈内用量を4週間に1回（Q4W）投与することによって提供される、アニフロルマブ又はその機能的バリエーションのトラフ濃度よりも高い、対象におけるアニフロルマブ又はその機能的バリエーションのトラフ濃度を提供し得る。アニフロルマブ又はその機能的バリエーションは、医薬組成物中に含まれ得る。医薬組成物は、約 $150 \sim 200 \text{ mg/ml}$ のアニフロルマブ又はその機能的バリエーション、約 $25 \sim 150 \text{ mM}$ のリジン塩及び非荷電賦形剤を含み得る。医薬組成物は、 150 mg/ml のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを含み得る。医薬組成物は、50 mMのリジンHCLを含み得る。医薬組成物は、130 mMのトレハロース二水和物を含み得る。医薬組成物は

40

50

、0.05%のポリソルベート80を含み得る。医薬組成物は、25mMのヒスチジン/ヒスチジンHClを含み得る。医薬組成物は、150mg/mLのアニフロルマブ又はその機能的バリエーション、50mMのリジンHCl、130mMのトレハロース二水和物、0.05%のポリソルベート80及び25mMのヒスチジン/ヒスチジンHClを含み得る。

【0046】

本発明の方法は、6～8日の間隔で用量又は単位用量を投与することを含み得る。用量又は単位用量は、週1回(QW)投与され得る。用量又は単位用量は、120mgのアニフロルマブ又はその機能的バリエーションであってもよく、方法は、その用量を週1回(QW)単回投与工程で投与することを含む。換言すれば、方法は、120mg QWのアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを投与することを含む。用量又は単位用量は、少なくとも約4週間にわたり週に1回投与され得る。用量又は単位用量は、少なくとも約8週間にわたり週に1回投与され得る。用量又は単位用量は、少なくとも約12週間にわたり週1回投与され得る。用量又は単位用量は、少なくとも約16週間にわたり週1回投与され得る。用量又は単位用量は、少なくとも約20週間にわたり週1回投与され得る。用量又は単位用量は、少なくとも約24週間にわたり週1回投与され得る。用量又は単位用量は、少なくとも約28週間にわたり週1回投与され得る。用量又は単位用量は、少なくとも約32週間にわたり週1回投与され得る。用量又は単位用量は、約8週間にわたり週に1回投与され得る。用量又は単位用量は、単回の皮下投与工程での送達に好適となる体積を有し得る。用量又は単位用量は、約0.5～約1mLの体積を有し得る。用量又は単位用量は、1mL未満の体積を有し得る。用量又は単位用量は、約0.8mLの体積を有し得る。

10

20

【0047】

4.8. 対象

対象は、ヒト対象であり得る。対象は、成人であり得る。対象は、I型IFN遺伝子シグネチャーが上昇している患者であり得る。対象は、用量又は単位用量の投与前にI型インターフェロン刺激遺伝子シグネチャー(IFNGS)検査で高値である患者であり得る。対象は、全血中の遺伝子IFI27、IFI44、IFI44L及びRSAD2の上昇を有し得る。方法は、用量又は単位用量による治療前にIFNGS検査で高値である患者として対象を同定することを含み得る。方法は、対象の全血中の遺伝子IFI27、IFI44、IFI44L、及びRSAD2の発現を測定することを含み得る。方法は、対象の全血中の遺伝子IFI27、IFI44、IFI44L、及びRSAD2の発現をRT-PCRによって測定することを含み得る。

30

【0048】

対象は、IFNAR1阻害剤による治療前に中等度～重度のSLEを有し得る。IFNAR1阻害剤による治療前に、対象は、もう1つの免疫調節剤による治療に対して難治性であってもよいし、1種以上の免疫調節剤による治療中又はその後に再発している。IFNAR1阻害剤による治療前に、対象は、10(少なくとも)のSLEDAI-2Kスコアを有し得る。IFNAR1阻害剤による治療前に、対象は、10(少なくとも10)のCLASI活動性スコアを有し得る。IFNAR1阻害剤による治療前に、対象は、6の膨張及び圧痛関節数を有し得る。

40

【0049】

対象は、SLEに関するACR分類判定基準(ACR 1997²⁴及び/又はEULAR/ACR 2019²⁵)によって定義されるとおり中等度～重度のSLEを有し得る。

【0050】

4.9. 医薬組成物

本発明はまた、対象においてCLEを治療する方法における使用のための医薬組成物に関し、方法は、医薬組成物を対象に皮下投与することを含み、医薬組成物は、ある用量のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを含み、その用量は、>105mg及び<15

50

0 mg である。アニフロルマブ又はその機能的バリエーションの用量は、単位用量（単位用量形態、医薬単位用量形態、医薬単位用量）であり得る。機能的アニフロルマブバリエーションは、アニフロルマブの抗原結合断片並びにアニフロルマブの抗体及び免疫グロブリン誘導体を含む。

【0051】

別の態様では、本発明は、対象においてSLEを治療する方法における使用のための医薬組成物に関し、方法は、医薬組成物を対象に皮下投与することを含み、医薬組成物は、ある用量のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを含み、医薬組成物の毎週投与は、4週間毎の300 mgのアニフロルマブ又はその機能的バリエーションの静脈内投与によって提供される血漿濃度と少なくとも同等である対象における血漿濃度を提供する。その用量を週1回投与することで、400 mgのアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを4週間に1回静脈内投与することによって提供される血漿濃度とほぼ同等の血漿濃度が対象中に提供され得る。用量は、 $< 150 \text{ mg}$ （すなわち 150 mg 未満）のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションであり得る。用量は、 $> 105 \text{ mg}$ （すなわち 105 mg 超）のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションであり得る。用量は、 135 mg （すなわち 135 mg 以下）のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションであり得る。用量は、約 120 mg のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションであり得る。用量は、 120 mg のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションであり得る。

10

【0052】

医薬組成物は、6～8日の間隔で投与され得る。医薬組成物は、週1回（QW）投与され得る。医薬組成物は、単回投与工程で投与され得る。用量は、 120 mg のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションであってもよく、治療の方法は、単回投与工程で週1回（QW）用量を投与することを含み得る。医薬組成物は、少なくとも約4週間にわたり週1回投与され得る。医薬組成物は、少なくとも約8週間にわたり週1回投与され得る。用量又は単位用量は、少なくとも約12週間にわたり週1回投与され得る。医薬組成物は、少なくとも約16週間にわたり週1回投与され得る。医薬組成物は、少なくとも約20週間にわたり週1回投与され得る。医薬組成物は、少なくとも約24週間にわたり週1回投与され得る。医薬組成物は、少なくとも約28週間にわたり週1回投与され得る。医薬組成物は、少なくとも約32週間にわたり週1回投与され得る。医薬組成物は、約8週間にわたり週1回投与され得る。医薬組成物は、単回皮下投与工程において好適な送達が可能となる体積を有し得る。医薬組成物は、約 $0.5 \sim 1 \text{ mL}$ の体積を有し得る。医薬組成物は、 1 mL 未満の体積を有し得る。医薬組成物は、約 0.8 mL の体積を有し得る。

20

30

【0053】

医薬組成物の投与は、血漿 1 mL 当たり $10 \mu\text{g}$ （すなわち $10 \mu\text{g}$ 以上）アニフロルマブ又はその機能的バリエーションの患者におけるアニフロルマブ又はその機能的バリエーションの血漿濃度（すなわち、 $10 \mu\text{g} / \text{mL}$ の血漿濃度）を提供し得る。医薬組成物の投与は、約 $10 \sim 100 \mu\text{g} / \text{mL}$ の対象におけるアニフロルマブ又はその機能的バリエーションの血漿濃度を提供し得る。医薬組成物の投与は、約 $20 \sim 80 \mu\text{g} / \text{mL}$ の対象におけるアニフロルマブ又はその機能的バリエーションの血漿濃度を提供し得る。医薬組成物の投与は、約 $30 \sim 70 \mu\text{g} / \text{mL}$ の対象におけるアニフロルマブ又はその機能的バリエーションの血漿濃度を提供し得る。医薬組成物の投与は、 $20 \mu\text{g} / \text{mL}$ （すなわち $20 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以上）の対象におけるアニフロルマブ又はその機能的バリエーションのトラフ濃度を提供し得る。医薬組成物の投与は、 $30 \mu\text{g} / \text{mL}$ （すなわち $30 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以上）の対象におけるアニフロルマブ又はその機能的バリエーションのトラフ濃度を提供し得る。医薬組成物の投与は、 $40 \mu\text{g} / \text{mL}$ （すなわち $40 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以上）の対象におけるアニフロルマブ又はその機能的バリエーションのトラフ濃度を提供し得る。医薬組成物の投与は、約 $20 \sim 100 \mu\text{g} / \text{mL}$ の対象におけるアニフロルマブ又はその機能的バリエーションのトラフ濃度を提供し得る。医薬組成物の投与は、約 $30 \sim 80 \mu\text{g} / \text{mL}$ の対象におけるアニフロルマブ又はその機能的バリエーションのトラフ濃度を提供し得る。医薬組成物の投与は、約 $40 \sim 70 \mu\text{g} / \text{mL}$ の対象におけるアニフロルマブ又はその機能的バリエーションのトラフ濃

40

50

度を提供し得る。

【0054】

医薬組成物は、(Q4W)毎に1回投与される300mgの静脈内用量のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションの投与によって提供される治療効果と少なくとも同等の対象における治療効果をもたらし得る。医薬組成物は、300mgのアニフロルマブ又はその機能的バリエーションの静脈内用量を4週間に1回(Q4W)投与することによって提供される、アニフロルマブ又はその機能的バリエーションのトラフ濃度よりも高い、対象におけるアニフロルマブ又はその機能的バリエーションのトラフ濃度を提供し得る。アニフロルマブ又はその機能的バリエーションは、医薬組成物内に含まれ得る。医薬組成物は、約150~200mg/mlのアニフロルマブ又はその機能的バリエーション、約25~150mMのリジン塩及び非荷電賦形剤を含み得る。医薬組成物は、150mg/mlのアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを含み得る。医薬組成物は、50mMのリジンHClを含み得る。医薬組成物は、130mMのトレハロース二水和物を含み得る。医薬組成物は、0.05%のポリソルベート80を含み得る。医薬組成物は、25mMのヒスチジン/ヒスチジンHClを含み得る。医薬組成物は、150mg/mlのアニフロルマブ又はその機能的バリエーション、50mMのリジンHCl、130mMのトレハロース二水和物、0.05%のポリソルベート80及び25mMのヒスチジン/ヒスチジンHClを含み得る。

10

【0055】

医薬組成物は、約150~200mg/mlのアニフロルマブ又はその機能的バリエーション、約25~150mMのリジン塩及び非荷電賦形剤を含み得る。医薬組成物は、150mg/mlのアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを含み得る。医薬組成物は、50mMのリジンHClを含み得る。医薬組成物は、130mMのトレハロース二水和物を含み得る。医薬組成物は、約150~200mg/mlのアニフロルマブ又はその機能的バリエーション、約25~150mMのリジン塩及び非荷電賦形剤を含み得る。医薬組成物は、150mg/mlのアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを含み得る。医薬組成物は、50mMのリジンHClを含み得る。医薬組成物は、130mMのトレハロース二水和物を含み得る。医薬組成物は、0.05%のポリソルベート80を含み得る。医薬組成物は、25mMのヒスチジン/ヒスチジンHClを含み得る。医薬組成物は、150mg/mlのアニフロルマブ又はその機能的バリエーション、50mMのリジンHCl、130mMのトレハロース二水和物、0.05%のポリソルベート80及び25mMのヒスチジン/ヒスチジンHClを含み得る。

20

30

【0056】

4.10. デバイス

本発明はまた、本発明の単位用量、又は本発明のいずれかの使用のための医薬組成物を含む注射デバイスに関する。

【0057】

注射デバイス中の医薬は、>105mg(すなわち105mg超)及び<150mg(すなわち150mg未満)のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを含み得る。注射デバイス中の医薬組成物は、約120mgのアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを含み得る。注射デバイス中の医薬組成物は、120mgのアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを含み得る。注射デバイス中の医薬組成物中のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションの濃度は、150mg/mlであり得る。注射デバイス中の医薬組成物の体積は、少なくとも約0.8mlであり得る。医薬組成物の体積は約0.8mlであり得る。

40

【0058】

注射デバイス中の医薬組成物は、約150~200mg/mlのアニフロルマブ又はその機能的バリエーション、約25~150mMのリジン塩及び非荷電賦形剤を含み得る。注射デバイス中の医薬組成物は、150mg/mlのアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを含み得る。注射デバイス中の医薬組成物は、50mMのリジンHClを含み得る。医薬組成物は、130mMのトレハロース二水和物を含み得る。注射デバイス中の医薬組成物は、約150~200mg/mlのアニフロルマブ又はその機能的バリエーション、約25

50

～ 150 mM のリジン塩及び非荷電賦形剤を含み得る。注射デバイス中の医薬組成物は、150 mg / mL のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを含み得る。医薬組成物は、50 mM のリジン HCl を含み得る。注射デバイス中の医薬組成物は、130 mM のトレハロース二水和物を含み得る。注射デバイス中の医薬組成物は、0.05% ポリソルベート 80 を含み得る。注射デバイス中の医薬組成物は、25 mM ヒスチジン / ヒスチジン HCl を含み得る。注射デバイス中の医薬組成物は、150 mg / mL のアニフロルマブ又はその機能的バリエーション、50 mM のリジン HCl、130 mM のトレハロース二水和物、0.05% のポリソルベート 80 及び 25 mM のヒスチジン / ヒスチジン HCl を含み得る。

【0059】

別の態様では、本発明は、単位用量を含む注射デバイスに関する。単位用量は、> 105 mg (すなわち少なくとも 105 mg) 及び < 150 mg (すなわち 150 mg 未満) のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを含み得る。単位用量は、135 mg (すなわち 135 mg 以下) のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを含み得る。単位用量は、約 120 mg のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを含み得る。注射デバイスの単位用量は、120 mg のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを含み得る。注射デバイスの単位用量は、> 105 mg 及び < 150 mg のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションから本質的になり得る。注射デバイスの単位用量は、135 mg のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションから本質的になり得る。注射デバイスの単位用量は、約 120 mg のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションから本質的になり得る。注射デバイス中の単位用量中のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションの濃度は、約 150 mg / mL であり得る。注射デバイス中の単位用量の体積は 1 mL 未満であり得る。注射デバイス中の単位用量は、約 0.5 ~ 約 1 mL の体積を有し得る。単位用量の濃度は約 0.8 mL であり得る。単位用量の体積は 0.8 mL であり得る。注射デバイス中の単位用量は、約 150 ~ 200 mg / mL のアニフロルマブ又はその機能的バリエーション、約 25 ~ 150 mM のリジン塩及び非荷電賦形剤の製剤を含み得る。注射デバイス中の単位用量は、150 ~ 200 mg / mL のアニフロルマブ又はその機能的バリエーション、25 ~ 150 mM のリジン塩及び非荷電賦形剤の製剤を含み得る。単位用量は、25 mM のヒスチジン - HCl、130 mM のトレハロース及び 0.05% w / v のポリソルベート 80 の製剤を含む。製剤は、約 5.9 の pH を有し得る。

【0060】

注射デバイスは、プレフィルドシリンジ (PFS) であり得る。注射デバイスは、アクセサリ付きプレフィルドシリンジ (AFPS) であり得る。注射デバイスは、自動注入装置 (AI) であり得る。

【0061】

4.11. キット

別の態様では、本発明は、本発明の単位用量及び使用のための指示書を含むキットであって、使用のための指示書が、対象への単位用量の皮下投与についての指示書を含むキットに関する。

【0062】

別の態様では、本発明は、本発明の使用のための医薬組成物を含むキットであって、使用のための指示書が、対象への医薬組成物の皮下投与についての指示書を含むキットに関する。

【0063】

別の態様では、本発明は、本発明のいずれかの注射デバイス及び使用のための指示書を含むキットであって、使用のための指示書は、単位用量又は医薬組成物を対象に皮下投与するための注射デバイスの使用についての指示書を含むキットに関する。

【0064】

本発明のキットは、包装を含んでもよく、包装は、注射デバイス及び使用のための指示書を保持するように適合される。使用のための指示書は、注射デバイスに添付されてもよ

10

20

30

40

50

い。使用のための指示書は、 $> 105 \text{ mg}$ 及び $< 150 \text{ mg}$ のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションの投与についての指示を含み得る。使用のための指示書は、 135 mg のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションの投与についての指示を含み得る。使用のための指示書は、 120 mg のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションの投与についての指示を含み得る。使用のための指示書は、 120 mg のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションの4週毎の投与についての指示を含み得る。使用のための指示書は、I型IFN媒介性疾患を有するものとして対象を定義し得る。指示書は、SLEを有するものとして対象を定義し得る。指示書は、中等度～重度のSLEを有するものとして対象を定義し得る。使用のための指示書は、書面による指示書であり得る。

【0065】

使用のための指示書は、注射デバイス、単位用量及び/又は医薬組成物が、SLEの治療における使用のためのものであることを明記してもよい。使用のための指示書は、週毎の 120 mg のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションの投与についての指示書を含む。使用のための指示書は、本発明の単位用量又は医薬組成物が、1種以上の免疫調節剤による治療に対して難治性又は非応答性である対象の治療における使用のためのものであることを明記してもよい。使用のための指示書は、本発明の単位用量又は医薬組成物が、1種以上の免疫調節剤による治療に対して難治性又は非応答性である対象の治療における使用のためのものであることを明記してもよい。使用のための指示書は、本発明の単位用量又は医薬組成物が、本発明の方法のいずれかにおける使用のためのものであることを明記してもよい。使用のための指示書は、本発明の方法が第III相臨床試験において実証されていることを明記してもよい。

【0066】

4.12. 製剤

アニフロルマブ又はその機能的バリエーションは、医薬組成物中に含まれ得る。医薬組成物は、約 $150 \sim 200 \text{ mg/mL}$ のアニフロルマブ又はその機能的バリエーション、約 $25 \sim 150 \text{ mM}$ のリジン塩及び非荷電賦形剤を含み得る。医薬組成物は、 150 mg/mL のアニフロルマブ又はその機能的バリエーションを含み得る。医薬組成物は、 50 mM のリジンHClを含み得る。医薬組成物は、 130 mM のトレハロース二水和物を含み得る。医薬組成物は、 0.05% のポリソルベート80を含み得る。医薬組成物は、 25 mM のヒスチジン/ヒスチジンHClを含み得る。医薬組成物は、 150 mg/mL のアニフロルマブ又はその機能的バリエーション、 50 mM のリジンHCl、 130 mM のトレハロース二水和物、 0.05% のポリソルベート80及び 25 mM のヒスチジン/ヒスチジンHClを含み得る。

【0067】

対象への投与に好適であり且つアニフロルマブを含む安定な製剤は、米国特許第10125195B1号明細書(全体として本明細書に組み込まれる)に詳述されている。

【0068】

5. 定義

5.1. IFNAR阻害剤

アニフロルマブ(MEDI-546、anifro、ANI)は、I型インターフェロン受容体のサブユニット1(IFNAR1)に対するヒト免疫グロブリンG1カッパー(IgG1)モノクローナル抗体(mAb)である。アニフロルマブは、IFNARシグナル伝達を下方制御し、IFN誘導性遺伝子の発現を抑制する。アニフロルマブに関する開示は、その全体において参照により本明細書に組み込まれる米国特許第7662381号明細書及び米国特許第9988459号明細書で見出され得る。アニフロルマブに関する配列情報は、表5-1: アニフロルマブ配列において提供される。

【0069】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 5-1: アニフロルマブ配列

アニフロルマブ VH (配列番号 1)	EVQLVQSGAEVKKPAGESLKISCKGSGYIFT <u>NYWIA</u> WVRQMPGKGLLESMG <u>IYPGDSDIRYSPSFQ</u> QVTSADKSITAYLQWSSLKASDTAMYCAR <u>HDI</u> <u>EGFDY</u> WGRGTLTVSS
アニフロルマブ VL (配列番号 2)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSFFA</u> WYQQKPGQAPRLLIY <u>GASSRAT</u> GIPDRLSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYC <u>QQYDSSAIT</u> FG QGTRLEIK
HCDR1 (配列番号 3)	NYWIA
HCDR2 (配列番号 4)	IYPGDSDIRYSPSFQ
HCDR3 (配列番号 5)	HDIEGFDY
LCDR1 (配列番号 6)	RASQSVSSSFFA
LCDR2 (配列番号 7)	GASSRAT
LCDR3 (配列番号 8)	QQYDSSAIT
軽鎖定常領域 (配列番号 9)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
重鎖定常領域 (配列番号 10)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGLQ VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV PKSCDKHTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPASIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV LTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
重鎖 (配列番号 11)	EVQLVQSGAEVKKPAGESLKISCKGSGYIFTNYWIAWVRQMPGKGLLESMG IYPGDSDIRYSPSFQQVTSADKSITAYLQWSSLKASD TAMYCARHD IEGFDYWGRGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTWNSGALTSGLVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPA SIEKTIKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPE NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKS LSLSPGK
軽鎖 (配列番号 12)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS SFFAWYQQK PGQAPRLLIY GASSRATGIPDRLSGSGSGT DFTLTITRLE PEDFAVYYCQ QYDSSAITFG QGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

【0070】

アニフロルマブは、それぞれ配列番号 3、配列番号 4 及び配列番号 5 の HCDR1、HCDR2 及び HCDR3 (又はその機能的バリエーション) ; 並びにそれぞれ配列番号 6、配列番号 7 及び配列番号 8 の LCDR1、LCDR2 及び LCDR3 (又はその機能的バリエーション) を含む免疫グロブリンである。アニフロルマブは、配列番号 1 の VH 及び配列番号 2 の VL を含む免疫グロブリンである。

【0071】

アニフロルマブの定常領域は、アニフロルマブが少なくとも 1 つの Fc リガンドに対して非改変抗体と比較して低下した親和性を示すように改変されている。アニフロルマブは

50

、 Kabat (1991 , NIH Publication 91 - 3242 , National Technical Information Service , Springfield , Va .) に記載のような EU インデックスによる付番として、 L234F のアミノ酸置換を Fc 領域内に含む IFNAR1 に特異的な修飾 IgG クラスのモノクローナル抗体である。アニフロルマブは、 Fc 領域内において、 Kabat (1991 , NIH Publication 91 - 3242 , National Technical Information Service , Springfield , Va .) に記載の EU インデックスによる付番として L234F、 L235E 及び / 又は P331S のアミノ酸置換を含む、 IFNAR1 に対して特異的な改変された IgG クラスのモノクローナル抗体である。アニフロルマブは、配列番号 9 の軽鎖定常領域を含む抗体である。アニフロルマブは、配列番号 10 の重鎖定常領域を含む抗体である。アニフロルマブは、配列番号 9 の軽鎖定常領域及び配列番号 10 の重鎖定常領域を含む抗体である。アニフロルマブは、配列番号 11 の重鎖を含む抗体である。アニフロルマブは、配列番号 12 の軽鎖を含む抗体である。アニフロルマブは、配列番号 11 の重鎖及び配列番号 12 の軽鎖を含む抗体である。

10

20

30

40

50

【 0072 】

アニフロルマブの機能的バリエーションは、アニフロルマブと同じ機能を果たす配列バリエーションである。アニフロルマブの機能的バリエーションは、アニフロルマブと同じ標的に結合し、アニフロルマブと同じエフェクター機能を有するバリエーションである。機能的アニフロルマブバリエーションは、アニフロルマブの抗原結合断片並びにアニフロルマブの抗体及び免疫グロブリン誘導体を含む。機能的バリエーションは、バイオシミラー及び互換性のある製品を含む。バイオシミラー及び互換性のある製品という用語は、 FDA 及び EMA によって定義されている。バイオシミラーという用語は、承認された (例えば、 FDA で承認された) 生物学的製品 (参照製品、例えば、アニフロルマブ) と構造の観点で高度に類似し、且つ薬物動態、安全性及び有効性の観点で参照製品と臨床的に有意な差異のない生物学的製品を指す。バイオシミラーの臨床的に有意な差異の存在は、ヒト薬物動態 (曝露) 及び薬力学的 (応答) 試験並びに臨床免疫原性の評価において評価され得る。互換性のある製品は、任意の所与の患者において参照製品と同じ臨床結果をもたらすことが想定されるバイオシミラーである。

【 0073 】

例えば、参照 (アニフロルマブ) 抗体のバリエーションは、配列番号 3 と比較して最大で 2 個のアミノ酸相異を有する重鎖 CDR1 ; 配列番号 4 と比較して最大で 2 個のアミノ酸相異を有する重鎖 CDR2 ; 配列番号 5 と比較して最大で 2 個のアミノ酸相異を有する重鎖 CDR3 ; 配列番号 6 と比較して最大で 2 個のアミノ酸相異を有する軽鎖 CDR1 ; 配列番号 7 と比較して最大で 2 個のアミノ酸相異を有する軽鎖 CDR2 ; 及び配列番号 8 と比較して最大で 2 個のアミノ酸相異を有する軽鎖 CDR3 を含んでもよく、バリエーション抗体は、アニフロルマブの標的 (例えば、 IFNAR) に好ましくは同じ親和性で結合する。

【 0074 】

参照 (アニフロルマブ) 抗体のバリエーションは、配列番号 3 と比較して最大で 1 個のアミノ酸相異を有する重鎖 CDR1 ; 配列番号 4 と比較して最大で 1 個のアミノ酸相異を有する重鎖 CDR2 ; 配列番号 5 と比較して最大で 1 個のアミノ酸の相異を有する重鎖 CDR3 ; 配列番号 6 と比較して最大で 1 個のアミノ酸相異を有する軽鎖 CDR1 ; 配列番号 7 と比較して最大で 1 個のアミノ酸相異を有する軽鎖 CDR2 ; 及び配列番号 8 と比較して最大で 1 個のアミノ酸相異を有する軽鎖 CDR3 を含んでもよく、バリエーション抗体は、アニフロルマブの標的 (例えば、 IFNAR) に任意選択により同じ親和性で結合する。

【 0075 】

バリエーション抗体は、対応する参照 (アニフロルマブ) 抗体と比較されるとき、 CDR 当たり最大で 2 個 (任意選択により、最大で 1 個) のアミノ酸相違があるという条件で、その CDR 内に全体として最大で 5、4 又は 3 個のアミノ酸相違を有してもよい。バリエーション抗体は、対応する参照 (アニフロルマブ) 抗体と比較されるとき、 CDR 当たり最大で

2個のアミノ酸相違が存在するという条件で、そのCDR内に全体として最大で2個（任意選択により、最大で1個）のアミノ酸相違を有し得る。バリエーション抗体は、対応する参照（アニフロルマブ）抗体と比較されるとき、CDR当たり最大で1個のアミノ酸相違があるという条件で、そのCDR内に全体として最大で2個（任意選択により、最大で1個）のアミノ酸相違を有し得る。

【0076】

バリエーション抗体は、対応する参照（アニフロルマブ）抗体と比較されるとき、フレームワーク領域当たり最大で2個（任意選択により、最大で1個）のアミノ酸相違が存在するという条件で、そのフレームワーク領域内に全体として最大で5、4又は3個のアミノ酸相違を有し得る。任意選択により、バリエーション抗体は、対応する参照（アニフロルマブ）抗体と比較されるとき、フレームワーク領域当たり最大で2個のアミノ酸相違を有することを条件として、そのフレームワーク領域内に全体として最大で2個（任意選択により最大で1個）のアミノ酸相違を有する。任意選択により、バリエーション抗体は、対応する参照（アニフロルマブ）抗体と比較されるとき、フレームワーク領域当たり最大で1個のアミノ酸相違があるという条件で、そのフレームワーク領域内に全体として最大で2個（任意選択により、最大で1個）のアミノ酸相違を有する。

10

【0077】

バリエーション抗体は、本明細書に記載されるとおりの可変重鎖及び可変軽鎖を含み得る：重鎖は、本明細書の重鎖配列と比較して、最大で14個のアミノ酸相違（各CDR中に最大で2個のアミノ酸相違及び各フレームワーク領域中に最大で2個のアミノ酸相違）を有し；軽鎖は、本明細書の軽鎖配列と比較して、最大で14個のアミノ酸相違（各CDR中に最大で2個のアミノ酸相違及び各フレームワーク領域中に最大で2個のアミノ酸相違）を有し；バリエーション抗体は、参照（アニフロルマブ）抗体と同じ標的抗原（例えば、IFNAR）に、好ましくは同じ親和性で結合する。

20

【0078】

バリエーション重鎖又は軽鎖は、参照重鎖又は軽鎖の「機能的等価物」と称されてもよい。バリエーション抗体は、本明細書に記載されるとおりの可変重鎖及び可変軽鎖を含んでもよく、重鎖は、本明細書の重鎖配列と比較して、最大で7個のアミノ酸相違（各CDR中に最大で1個のアミノ酸相違及び各フレームワーク領域中に最大で1個のアミノ酸相違）を有し；軽鎖は、本明細書の軽鎖配列と比較して、最大で7個のアミノ酸相違（各CDR中に最大で1個のアミノ酸相違及び各フレームワーク領域中に最大で1個のアミノ酸相違）を有し；バリエーション抗体は、参照（アニフロルマブ）抗体と同じ標的抗原（例えば、IFNAR）に、好ましくは同じ親和性で結合する。

30

【0079】

アニフロルマブの機能的バリエーションは、参照により本明細書に組み込まれる国際公開第2018/023976A1号パンフレットに記載される抗体を含む（表5-2）。

【0080】

40

50

【表 2】

表 5-2: 抗 IFNAR 抗体配列

H15D10	19	VH	EVQLVQSGAE VKKPGESLRISC KGSQYFT NYWVAWRQM PGKGLSMGI IYPGDSSTRY SPSFQGHVTI SADKSISTAY	配列番号 13
L8C3	21	VL	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRAS QNVGNLYLNWYQKPKGKAPKLLIYRA SNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYCQMQMEHAPPTFGQG TKVEIKR	配列番号 14
L16C11	22	VL	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRAS QSVIGYYLAWYQKPKGQAPRLLIYS VSTLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQYYRFPITFGQG TKVEIK	配列番号 15
H19B7	20	VH	EVQLVQSGAE VKKPGESLRI SCKGSGYFT NYWMAWRQM PGKGLSMGI IYPSDSTRY SPSFQGHVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYICARHD VEGYDYWGQG TLVTVSS	配列番号 16

10

20

【 0 0 8 1 】

機能的バリエーションは、VHアミノ酸配列配列番号 13 を含む抗体を含む。機能的バリエーションは、VHアミノ酸配列配列番号 16 を含む抗体を含む。機能的バリエーションは、VLアミノ酸配列配列番号 14 を含む抗体を含む。機能的バリエーションは、VLアミノ酸配列配列番号 15 を含む抗体を含む。機能的バリエーションは、VLアミノ酸配列配列番号 16 を含む抗体を含む。機能的バリエーションは、配列番号 13 の VH 配列及び配列番号 16 の VL アミノ酸配列を含む抗体を含む。機能的バリエーションは、配列番号 13 の VH 配列及び配列番号 15 の VL アミノ酸配列を含む抗体を含む。機能的バリエーションは、配列番号 16 の VH 配列及び配列番号 15 の VL アミノ酸配列を含む抗体を含む。機能的バリエーションは、配列番号 16 の VH 配列及び配列番号 14 の VL アミノ酸配列を含む抗体を含む。

30

【 0 0 8 2 】

IFNAR 阻害剤は、VHアミノ酸配列配列番号 13 を含むモノクローナル抗体であり得る。抗 IFNAR 抗体は、VHアミノ酸配列配列番号 16 を含む得る。抗 IFNAR 抗体は、VLアミノ酸配列配列番号 14 を含む得る。抗 IFNAR 抗体は、VLアミノ酸配列配列番号 15 を含む得る。抗 IFNAR 抗体は、VLアミノ酸配列配列番号 16 を含む得る。抗 IFNAR 抗体は、VH配列配列番号 13 及び VLアミノ酸配列配列番号 16 を含む得る。抗 IFNAR 抗体は、VH配列配列番号 13 及び VLアミノ酸配列配列番号 15 を含む得る。抗 IFNAR 抗体は、VH配列配列番号 16 及び VLアミノ酸配列配列番号 15 を含む得る。抗 IFNAR 抗体は、VH配列配列番号 16 及び VLアミノ酸配列配列番号 14 を含む得る。

40

【 0 0 8 3 】

5 . 1 . 1 . 臨床におけるアニフロルマブ

8 つの盲検又は非盲検の静脈内 (IV) 及び皮下 (SC) 試験でアニフロルマブの安全性を評価した: 6 つの試験が SLE を有する患者におけるものであり (試験 05、試験 04、試験 1013、試験 1145、及び試験 08)、1 つの試験が全身性硬化症 (SSc) を有する患者におけるものであり (試験 MI-CP180)、1 つの試験が健常ボランティアにおけるものであった (試験 06) (表 5-3)。これらの試験の中の 2 つ (試験 08 及び 06) において、SC アニフロルマブ投与が用いられた。次の 2 つの試験が進行中である: SLE を有する患者における 1 つの試験 (試験 09) 及びループス腎炎 (LN

50

)を有する患者における1つの試験(試験07)。

【0084】

【表3】

表 5-3: アニフロルマブ臨床試験

第III相試験		対象	投与	アニフロ用量	CT.gov
試験05	TULIP II	SLE患者	IV	300 mg Q4W	NCT02446899
試験04	TULIP I	SLE患者	IV	300 mg Q4W	NCT02962960
試験09	長期延長	SLE患者	IV	300 mg	
第II相試験					
試験1013	MUSE	SLE患者	IV	300mg 又は 1000 mg Q4W	NCT01438489
試験1145	MUSE OLE		IV	300 mg	NCT01753193
試験08		SLE患者	SC		NCT02962960
試験07		LN患者			NCT02547922
第I相					
試験MI-CP180		強皮症患者	IV		
試験06 ²⁶		健常ボランティア	IV及び SC	300mg, SC, 300 mg IV 又は 600 mg SC	NCT02601625

10

20

【0085】

試験1013は、Furie et al. 2017¹⁵ (参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)にさらに詳細に記載されている。試験04は、Furie et al. 2019¹⁶ (参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)にさらに詳細に記載されている。試験05の結果は、Morand et al. 2020¹⁴ (参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)にさらに詳細に記載されている。SLEにおける静脈内アニフロルマブの臨床的有効性についての証拠の完全な要約は、Tanaka et al., 2020²⁷ (参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)に提示されている。

30

【0086】

5.2. 免疫調節剤

5.2.1. アバタセプト

アバタセプト(Orencia)は、抗原提示細胞の表面上のCD80/86に結合し、T細胞活性化に必要とされるCD-28を介してシグナル伝達を遮断するCTLA-4融合タンパク質(CTLA4-Ig)である。前臨床試験では、アバタセプトは、ループスのNZB/NZWマウスモデルにおいて免疫調節活性を有することが実証された²⁸。非腎SLEの治療のためのアバタセプトは、第IIB相無作為化二重盲検プラセボ対照試験²⁹(NCT00119678)において評価された。主要評価項目は、ステロイド漸減の開始後、British Isles Lupus Assessment Group(BILAG)指数でのA/Bのスコアに従って(宣告された)新たなフレアを有する患者の割合であった。主要評価項目及び副次評価項目は満たされなかった。

40

【0087】

50

【表 4】

表 5-4: アバタセプト投与量及び投与

試験	経路	用量	適応症
NCT00119678	静脈内	28日毎に 10 mg/kg	SLE

【0088】

5.2.2. アタシセプト

アタシセプト (TACI-Ig) は、BAFF 及び APRIL の両方を中和する完全ヒト組換え融合タンパク質である。アタシセプト (配列番号 13) は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 5,851,795 号明細書において記載される。アタシセプトは、関節リウマチ、若年性関節リウマチ及び乾癬性関節炎の治療のための臨床開発中である。第 2/3 相臨床試験 (NCT00624338) において、アタシセプトは、75 mg 又は 150 mg の皮下用量で SLE 患者に投与された。

10

【0089】

第 I b 相試験は、プラセボと比較して 3 週間にわたって 3 mg/kg で 1 回 ~ 2 x 9 mg/kg の範囲の様々な用量で静脈内に与えられたアタシセプトの安全性及び忍容性を調査した。静脈内投与されたアタシセプトは、軽度 ~ 中等度の SLE を有する患者において、全身的にも局所的にも一般的に忍容性が良好であることが見出された³⁰。

20

【0090】

ADDRESS II 試験 (NCT01972568)、第 II b 相プラセボ対照試験において、アタシセプトは、75 又は 150 mg のいずれかの用量で週毎に与えられた。24 週目に SRI (4) を有する患者の割合は、主要評価項目として評価された。150 mg のアタシセプト群ではなく 75 mg のアタシセプトにおいて、より多くの患者が主要評価項目に到達した ($p = 0.045$)。AE は、アタシセプトを受容している患者において若干頻度が高かったことが報告された一方で、より高いパーセンテージの SAE がプラセボ群において認められた³¹。アタシセプトに関する投与量情報は、表 5-5 において要約される。

30

【0091】

【表 5】

表 5-5: アタシセプト投与量及び投与

試験	経路	用量	適応症
Pena-Rossi <i>et al</i> ³⁰	静脈内	単回投与: 3,9 又は 18 mg/kg; 又は 複数回投与: 2 x 9 mg/kg	SLE
NCT00624338	皮下	4 週間週に 2 回の 75 mg、続いて QW	SLE
NCT00624338	皮下	4 週間週に 2 回の 150 mg、続いて QW	SLE
NCT01972568	皮下	75 mg QW	SLE
NCT01972568	皮下	150 mg QW	SLE

40

【0092】

5.2.3. ベリムマブ (ベンリスタ)

ベリムマブ (ベンリスタ) は、抗 BAFF (BLyS) 抗体である。ベリムマブは、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 7,138,501 号明細書において記載される。ベリムマブに関する投与量情報は、表 5-6 において提供される。ベリムマブは、10 mg/kg の用量で、最初の 3 回の投与については 2 週間間隔で、その後は 4 週間間隔で、静脈内注入によって投与される SLE の治療について承認されている。ベリムマブはまた、週に 1 回 200 mg の用量で皮下注射によって投与される SLE の治療にも承認

50

されている。ベリムマブ製剤は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許出願第20180289804A1号明細書に記載されている。

【0093】

【表6】

表 5-6: ベリムマブ投与量及び投与

経路	用量	使用/適応症
静脈内	3週間 10 mg/kg Q2W、続いて 10 mg/kg Q4W	FDA が SLE に関して承認した
皮下	200 mg QW	FDA が SLE に関して承認した

10

【0094】

5.2.4. エブラツズマブ

エブラツズマブは、成熟 B 細胞の表面上の CD 22 に結合することによって B 細胞活性を調節するモノクローナル抗体である。エブラツズマブは、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 5,789,554 号明細書及び米国特許第 6,187,287 号明細書に記載される。エブラツズマブは、白血病、急性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、及び濾胞性リンパ腫）の治療のために開発中である。

20

【0095】

ALLEVIATE - 1 及び ALLEVIATE - 2 は、SLE におけるエブラツズマブの有効性及び安全性を調べる 2 つの第 I I b 相多施設、多国間、二重盲検、プラセボ対照、無作為化対照試験であった³²。試験は薬物不足に起因して早期に中断され、データが分析のために合わせられた。ALLEVIATE - 1 及び ALLEVIATE - 2 は、ベースラインでそれぞれ少なくとも 1 つの B I L A G A 臓器系及び少なくとも 2 つの B I L A G B 臓器系を有する患者を試験した。ALLEVIATE - 1 において、患者は、個別の標準治療 (SOC) とエブラツズマブの 360 mg / m² 又はエブラツズマブの 720 mg / m² 又はプラセボのいずれかに無作為化された。試験は、その主要評価項目を満たすことができず、12週目に B I L A G 応答において著しい差はなかった。

30

【0096】

中等度～重度の SLE を有する患者におけるエブラツズマブに関する多施設第 I I I 相試験の E M B O D Y 1 (N C T 0 1 2 6 2 3 6 5) 及び E M B O D Y 2 (N C T 0 1 2 6 1 7 9 3) では、有効性の主要評価項目である、48週目の B I C L A 応答は、満たされなかった³³。E M B O D Y 1 及び E M B O D Y 2 のエブラツズマブは、4回の12週治療サイクルにわたって合計で4週間週毎に送達される600 mg の用量の注入（累積用量2400 mg）で又は4回の12週治療サイクルにわたって合計で4週間隔週に送達される1200 mg の用量の注入（累積用量2400 mg）で投与された³⁴。

【0097】

【表7】

40

表 5-7: エブラツズマブ投与量及び投与

試験	経路	用量	使用/適応症
Dorner <i>et al.</i> ³⁵	静脈内	360 mg/m ² Q2W	調査, SLE
ALLEVIATE I (SL0003) 及び ALLEVIATE II (SL0004)	静脈内	360 mg/m ² Q2W 又は 720 mg/m ² Q2W	調査, SLE
EMBODY 1 (NCT01262365) 及び EMBODY 2 (NCT01261793)	静脈内	600 mg QW	調査, SLE

【0098】

50

5.2.5. リツキシマブ (リツキサン)

リツキシマブ (リツキサン) は、キメラ抗 CD 20 モノクローナル抗体である。リツキシマブは、関節リウマチ及び ANCA 血管炎を含む、いくつかの自己免疫疾患における効果的治療である。リツキシマブは、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 7, 422, 739 号明細書に記載される。

【0099】

リツキシマブは、成人患者においてグルココルチコイド及び中等度～重度の尋常性天疱瘡 (PV) と組み合わせて成人及び 2 歳以上の小児患者において中等度～重度の活動性の RA、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) (ウェゲナー肉芽腫症) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) を有する成人患者においてメトトレキサートと組み合わせて非ホジキンリンパ腫 (NHL)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、関節リウマチ (RA) を有する成人患者の治療に関して承認されている。

10

【0100】

中等度～重度の SLE を有する患者におけるリツキシマブの有効性及び安全性は、多施設プラセボ無作為化対照第 II 相 / 第 III 相試験 (EXPLORER) において評価された³⁶。試験では、ベースライン活動性 SLE (1 の新たな BILAG A スコア又は 2 の BILAG B スコアと定義された) を有する患者がリツキシマブ又はプラセボに無作為化された。患者は、2 : 1 の比で無作為化されて、1、15、168、及び 182 日目にリツキシマブ (1, 000 mg) 又はプラセボを受容した。主要評価項目は、52 週目に完全な臨床奏効 (CCR)、部分的な臨床奏効 (PCR)、又は応答なしを達成する、リツキシマブ対プラセボ治療患者の割合であった。主要評価項目は満たされず、52 週目のリツキシマブアーム及びプラセボアームにおける完全奏効率及び部分奏効率は類似した。最初中等度又は重度フレアまでの期間の相違及び HRQOL の変化についても有意でなかった³⁶。リツキシマブはまた、4 回の投与に関して $375 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、又は 2 回の投与に関して $1000 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で SLE を有する患者において適応外使用される³⁷。リツキシマブはまた、ベリムマブ (NCT03312907) と組み合わせた SLE の治療として調査されている。

20

【0101】

リツキシマブは、静脈内投与される。用量情報は、表 5 - 8 において提供される。

【0102】

30

40

50

【表 8】

表 5-8: リツキシマブ投与量及び投与

試験	経路	用量	使用/適応症
	静脈内	375 mg/m ²	FDA が NHL に関して承認した
	静脈内	第 1 のサイクルにおいて 375 mg/m ² 及び 28 日毎に投与される FC と組み合わせたサイクル 2-6 において 500 mg/m ²	FDA が CLL に関して承認した
	静脈内	24 週毎の 2 週 (1 コース) 間隔の 2 回の 1,000 mg 静脈内注入	FDA が RA に関して承認した
	静脈内	4 週間 375 mg/m ² を週 1 回; グルココルチコイドと組み合わせた導入治療により病勢コントロールを達成した GPA 及び MPA を有する成人患者に関する経過観察用量は、2 週間隔の 2 回の 500 mg 静脈内注入に続いて、その後の臨床評価に基づいて 6 ヶ月毎の 500 mg の静脈内注入である。	FDA が GPA 及び MPA に関して承認した
	静脈内	PV に関する用量は、グルココルチコイドの漸減過程と組み合わせた 2 週間隔の 2 回の 1,000 mg の静脈内注入に続いて、12 ヶ月目、その後は 6 ヶ月毎又は臨床評価に基づいた 500 mg の静脈内注入である。再発時の用量は、1,000 mg の静脈内注入であり、臨床評価に基づいてグルココルチコイド投与を再開するか又は増加させることを検討する。その後の注入は、前のメチルプレドニゾン 100 mg の静脈内注入から 16 週経過してからすぐであってもよいし、又は同等のグルココルチコイドが各注入の 30 分前に推奨される。	FDA が PV に関して承認した
EXPLORER (NCT00137969) ³⁶	静脈内	1、15、168、及び 182 日目に 1,000 mg	SLE
	静脈内	375 mg/m ² ×4 又は 1000 mg×2	SLE に関する非盲検の使用

10

20

30

【0103】

5.2.6. タバルマブ

タバルマブ (LY2127399) は、可溶性及び膜結合性の両方の B 細胞活性化因子 (BAFF) に結合するヒト IgG4 モノクローナル抗体である。タバルマブの有効性及び安全性は、中等度～重度の SLE を有する患者における、2 つの 52 週の第 III 相施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (ILLUMINATE-1 及び ILLUMINATE-2) において評価された。主要評価項目は、52 週目に SLE レスponder 指数 5 (SRI-5) 応答を達成した患者の割合であった。ILLUMINATE-1 (NCT01196091) では、主要評価項目は、満たされなかった。重要な副次有効性評価項目 (OCS スペアリング、重度のフレアまでの時間、最後の 24 時間での最も強い疲労) は、タバルマブ生物活性の薬力学的証拠 (抗 dsDNA、総 B 細胞、及び免疫グロブリンの著しい減少) にもかかわらず、統計学的有意性を達成しなかった³⁸。より高い用量

40

50

群（2週毎にタバルマブ120mg）におけるILLUMINATE-2（NCT01205438）では、主要評価項目は満たされた。しかしながら、OCSスペアリングを含む副次評価項目は満たされなかった³⁹。ILLUMINATE-1及びILLUMINATE-2に従って、タバルマブ開発は、小さい効果の大きさ及び他の重要な臨床評価項目を満たせないことを考慮して保留された。用量情報は、表5-9において提供される。

【0104】

【表9】

表 5-9: タバルマブ投与量及び投与

試験	経路	用量	使用/適応症
ILLUMINATE-1	皮下	0週目の負荷用量(240mg)に続く2週毎の120mg、4週毎の120mg	SLE
ILLUMINATE-1	皮下	4週毎の120mg	SLE
ILLUMINATE-2	皮下	0週目の負荷用量(240mg)に続く2週毎の120mg、4週毎の120mg	SLE
ILLUMINATE-2	皮下	4週毎の120mg	SLE

10

20

【0105】

5.2.7. シファリムマブ

シファリムマブ（MEDI-545）は、大部分のIFN-サブタイプに結合してこれを中和する完全ヒト免疫グロブリンG1モノクローナル抗体である⁴⁰。シファリムマブは、米国特許第7,741,449号明細書に記載されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。中等度～重度の活動性全身性エリテマトーデス（SLE）を有する成人の第IIb相無作為化二重盲検プラセボ対照試験（NCT01283139）において、シファリムマブの有効性及び安全性を評価した。431名の患者は、無作為化され、標準治療薬に加えて、毎月静脈内シファリムマブ（200mg、600mg又は1200mg）或いはプラセボを受容した。主要有効性評価項目は、52週目にSLEレスポンス指数応答を達成した患者の割合であった。プラセボと比較して、シファリムマブ（全ての投与量）を受容した患者のより大きな割合が主要評価項目を満たした（プラセボ：45.4%；200mg：58.3%；600mg：56.5%；1200mg：59.8%）。

30

【0106】

5.2.8. TNF阻害剤

エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブペゴル及びゴリムマブを含む腫瘍壊死因子（TNF）-アルファ阻害剤は、強直性脊椎炎、クローン病、化膿性汗腺炎（A）、若年性関節リウマチ、尋常性乾癬、多関節型若年性関節リウマチ、乾癬性関節炎、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、及びぶどう膜炎を含むいくつかの炎症状態を治療するためにFDAに承認されている生物製剤である⁴¹。

40

【0107】

5.2.8.1. アダリムマブ

アダリムマブは、組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。アダリムマブは、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第8,197,813号明細書及び米国特許第8,372,401号明細書に記載される。アダリムマブは、関節リウマチ（RA）、化膿性汗腺炎；強直性脊椎炎；炎症性腸疾患（IBD）（クローン病、潰瘍性大腸炎）、尋常性乾癬及び若年性関節リウマチの治療のために承認されている。

【0108】

5.2.8.2. エタネルセプト

50

エタネルセプト (Enbrel、Elrelzi、Eticovo、YLB113) は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 8,063,182 号明細書において記載される。エタネルセプトは、皮下注射によって投与される。投与量情報は、表 5-10 において示される。エタネルセプトは、関節リウマチ (RA)、強直性脊椎炎、尋常性乾癬、若年性関節リウマチ及び尋常性乾癬の治療のために承認されている。

【0109】

【表10】

表 5-10: エタネルセプト投与量及び投与

経路	用量	使用/適応症
皮下	週 1 回 50 mg	FDA が承認した、成人 RA 及び PsA
皮下	週 1 回 50 mg	調査, SLE
	3ヶ月間週 2 回の 50 mg に続く 週 1 回の 50 mg	成人 PsO
皮下	週毎に 0.8 mg/kg、週当たり 最大 50 mg	

10

【0110】

5.2.8.3. インフリキシマブ

インフリキシマブ (Remicade、Avsola、Ixifi、Renflexis) は、TNF-アルファ阻害剤である。インフリキシマブは、IBD (クローン病、RA、AS、潰瘍性大腸炎、及び尋常性乾癬の治療のために承認されている。投与情報は、表 5-11 において示される。

【0111】

20

30

40

50

【表 1 1】

表 5-11: インフリキシマブ投与量及び投与

経路	用量	使用/適応症
静脈内	0、2 及び 6 週目、続いて 8 週毎に 5 mg/kg。最初は治療に应答した一部の成人患者は、その後应答がない場合 8 週毎の 10 mg/kg まで用量を増加させることが有利であり得る。	FDA が承認した、クローン病
静脈内	0、2 及び 6 週目、続いて 8 週毎に 5 mg/kg	FDA が承認した、小児クローン病(≥ 6 歳)
静脈内	0、2 及び 6 週目、続いて 8 週毎に 5 mg/kg	FDA が承認した、潰瘍性大腸炎
静脈内	0、2 及び 6 週目、続いて 8 週毎に 5 mg/kg	FDA が承認した、小児潰瘍性大腸炎(≥ 6 歳)
静脈内	メトレキサートと組み合わせて、0、2 及び 6 週目、続いて 8 週毎に 3 mg/kg。一部の患者は、8 週毎に 10 mg/kg まで用量を増加させること又は 4 週毎に治療することが有利であり得る。	FDA が承認した、関節リウマチ
静脈内	0、2 及び 6 週目、続いて 6 週毎に 5 mg/kg	FDA が承認した、強直性脊椎炎
静脈内	0、2 及び 6 週目、続いて 8 週毎に 5 mg/kg	FDA が承認した、乾癬性関節炎及び尋常性乾癬

10

20

【 0 1 1 2】

5. 2. 9. 機能的バリエーション

生物製剤の機能的バリエーションは、アニフロルマブと同じ機能を果たす配列バリエーションである。機能的バリエーションは、バイオシミラー及び互換性のある製品を含む。バイオシミラー及び互換性のある製品という用語は、FDA 及び EMA によって定義されている。バイオシミラーという用語は、承認された（例えば、FDA で承認された）生物学的製品（参照製品、例えば、アニフロルマブ）と構造の観点で高度に類似し、且つ薬物動態、安全性及び有効性の観点で参照製品と臨床的に有意な差異のない生物学的製品を指す。バイオシミラーの臨床的に有意な差異の存在は、ヒト薬物動態（曝露）及び薬力学的（応答）試験並びに臨床免疫原性の評価において評価され得る。互換性のある製品は、任意の所与の患者において参照製品と同じ臨床結果をもたらすことが想定されるバイオシミラーである。

30

【 0 1 1 3】

5. 3. 臨床試験

5. 3. 1. 第 2 相 / 第 II 相 / 中枢的試験

第 II 相試験では、有効性に関する予備的データが収集される。第 2 相試験では、研究者は、薬物を、開発中の薬物に対する疾患又は病態を有する患者群に投与する。典型的には数百人の患者が関係する当該試験は、薬物が有益かを示すほどには十分に大きくない。その代わりに、第 2 相試験は、研究者に追加的な安全性データを提供する。研究者らは、これらのデータを使用して、リサーチクエスチョンを洗練させ、研究方法を開発し、新しい第 3 相研究プロトコルを設計する。

40

【 0 1 1 4】

5. 3. 2. 第 3 相 / 第 III 相 / 中枢的試験又は治療

研究者は、第 3 相試験を設計し、製品が治療ベネフィットを特定の集団に提供するか否かを実証する。時として中枢的試験として知られるこれらの試験は、300 ~ 3,000 名の参加者を含む。第 3 相試験は、安全性データの大部分を提供する。以前の試験におい

50

て、より一般的でない副作用が気付かれないままであったかもしれないことはあり得る。これらの試験の持続期間がより大規模且つより長期であることから、結果は、長期にわたる又はまれな副作用を示す可能性がより高い。E M A 及び F D A などの規制機関は、通常、製剤が、新薬承認前に、安全であり、且つ利用可能な薬物療法と比べて（より良好でなくても）少なくとも有効であることを実証する第 I I I 相臨床試験を必要とする。第 I I I 相臨床試験は、通常、たとえ第 I I 相臨床試験の成功後であっても失敗する。

【 0 1 1 5 】

5 . 4 . 製剤

対象への投与に好適である、アニフロルマブを含む安定な製剤については、米国特許第 1 0 1 2 5 1 9 5 B 1 号明細書（その全体が本明細書に組み込まれる）に詳述されている。

10

【 0 1 1 6 】

以下の実施例は、本開示の具体的な実施形態、及びその様々な使用について例示する。それらは、あくまで説明目的で記載され、決して本開示の範囲を限定するものとして解釈されるべきでない。

【 0 1 1 7 】

5 . 5 . ステロイド

経口コルチコステロイド（O C S、グルココルチコイド）は、プレドニゾン、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾン及びトリウムシノロンを含む。経口プレドニゾンの等価用量の例は、表 5 - 1 2 において示される。

20

【 0 1 1 8 】

【 表 1 2 】

表5-12: 経口プレドニゾンの等価用量の例

経口プレドニゾン及び等価物	等価用量				
	7.5 mg	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
経口プレドニゾン	7.5 mg	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
コルチゾン	37.5 mg	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg
ヒドロコルチゾン	30 mg	40 mg	80 mg	120 mg	160 mg
メチルプレドニゾン	6 mg	8 mg	16 mg	24 mg	32 mg
プレドニゾン	7.5 mg	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
トリウムシノロン	6 mg	8 mg	16 mg	24 mg	32 mg

30

【 0 1 1 9 】

5 . 6 . 送達デバイス

抗体の皮下投与を提供するだけでなく、自己投与する能力（例えば、家庭用）は、アクセサリー付きプレフィルドシリンジ（A P F S）、自動注入装置（A I）、又はそれらの組み合わせによる皮下投与によってさらに増強され得る。そのようなデバイスは、皮下用量の抗体を投与するのに十分に耐容性があり、信頼できることが見出されており、患者のケアを最適化するためのさらなる選択肢を提供する。実際、そのようなデバイスは、患者にとっての頻繁な来診の負担を低減し得る。好適な A P F S デバイスの例は、F e r g u s o n e t . a l . ^{4 2}（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている。

40

【 0 1 2 0 】

本発明者らによって解明された用量は、A P F S デバイスが典型的には 1 m l の最大体積を投与するため、A P F S 投与との関連でさらに利点を提供する。> 1 0 5 m g ~ < 1 5 5 m g の範囲の用量は、約 0 . 8 m l の体積に容易に収容することができ、その結果、本発明の用量は、A P F S 及び A I 投与に非常に適している。比較のため、アニフロルマブの粘度が原因で、より大きな用量（具体的には > 1 5 0 m g の用量）が > 1 m l の体積

50

内で投与される必要があり、これは少なくとも2回のSC注射を必要とするが、これは患者に不都合であり、また複数のプレフィルドデバイスを必要とする。

【0121】

送達デバイスは、用量の手動によるSC投与を可能にするように設計された単回使用の使い捨てのシステムであり得る。

【0122】

5.7. 剤型

単位用量（単位用量形態、医薬単位用量又は医薬単位用量形態とも呼ばれる）は、単一の単位から形成される用量である。単位用量（単位用量形態）は、単回の投与工程で対象に投与することに好適である。単位用量（単位用量形態）は、例えば、単回使用のプレフィルドシリンジ又は自動注入装置などの単回単位容器中に包装され得る。単位用量は、それらが、予め決定された薬物量を含む単回用量単位として注文され、包装され、取り扱われ、投与され得る利点を提供する。単位用量は、投与ミスを減少させ、廃棄物を減少させる。

10

【0123】

5.8. 評価項目

5.8.1. 患者報告アウトカム

疾患活動性の医師の全体的な評価（PGA及びMDGA）は、医師が視覚的アナログスケール（VAS）を用いて対象の乾癬性関節炎（PSA）の状態を評価する場合の評価を指す。対象は、現在の関節炎の状態に従って評価される。VASは、「非常に良い」から「非常に悪い」の口頭の記述子を主体としている。

20

【0124】

5.8.2. BILAG-2004 (British Isles Lupus Assessment Group - 2004)

BILAG-2004は、臨床症状の重症度の変化を捕捉することができる9つの臓器系（全身、粘膜皮膚、精神神経病、筋骨格、心呼吸系、消化管、眼、腎臓及び血液学）によるトランスレーショナルな指標である。それは、設計による順序尺度を有し、グローバルスコアを有さず；むしろ直前4週をそれらに先行する4週と比較することにより、異なる臓器系を通じた疾患活動性を一目で分かるように記録する。それは、医師の治療の意図の原則に基づき、疾患活動性を以下のA～Eの5つの異なるレベルに大別する：

30

- ・グレードAは、免疫抑制剤及び/又は>20mg/日の用量のプレドニゾン若しくはその等価物を必要とする活動性の非常に高い疾患を表す
- ・グレードBは、より低い用量のコルチコステロイド、局所ステロイド、局所免疫抑制剤、抗マラリア薬又はNSAIDを必要とする中等度の疾患活動性を表す
- ・グレードCは、軽度の安定した病態を示す
- ・グレードDは、疾患活動性はないが、系が以前に罹患していたことを意味する
- ・グレードEは、現在も以前も疾患活動性がないことを示す

【0125】

BILAG-2004は、治療の意図の原則に基づいて開発されたが、治療はスコアリング指標とは関連しない。活動性症状の存在のみがスコアリングに影響する。

40

【0126】

粘膜皮膚又は筋骨格臓器系におけるBILAGにより定義される改善は、それぞれ発疹又は関節炎を代表した。

【0127】

5.8.3. BICLA (BILAGに基づく複合ループス評価)

BICLAは、疾患活動性指数の専門家コンセンサスによって最初に得られた複合指標である。BICLA応答は、(1)エントリー時、中等度又は重度の疾患活動性を有する全ての身体系におけるベースラインBILAGスコアの改善の少なくとも1つのグラデーション（例えば、全A（重度疾患）スコアのB（中等度）、C（軽度）又はD（活動性なし）への低下及び全BスコアのC又はDへの低下）；(2)新たなBILAG Aの不在

50

又は2つ以上の新たなB I L A G Bスコア；(3)全S L E D A Iスコアのベースラインからの悪化なし；(4)医師の包括的評価における有意な悪化なし(10%)；及び(5)治療の失敗(非プロトコル治療の開始)なしと定義される。

【0128】

特に、対象は、以下の判定基準が満たされた場合、B I C L Aレスポnderである：

- a) 1つの新しいB I L A G - 2 0 0 4 A又は2つ以上の新しいB I L A G - 2 0 0 4 Bの項目によって定義されるような、全てのベースラインB I L A G - 2 0 0 4 AのB / C / Dへの低下及びベースラインB I L A G - 2 0 0 4 BのC / Dへの低下並びに他の臓器系におけるB I L A G - 2 0 0 4の悪化なし；
- b) S L E D A I - 2 Kにおける>0ポイントのベースラインからの上昇と定義されるような、S L E D A I - 2 Kにおけるベースラインからの悪化なし；
- c) 3ポイントのP G A V A Sでの0.30ポイントの上昇によって定義される、対象のループス疾患活動性におけるベースラインからの悪化なし；
- d) 治験薬の中断又は評価前のプロトコルで許容された閾値を超える制限付きの薬物療法の使用がないこと。

10

【0129】

5.8.4. C L A S I (皮膚エリテマトーデス疾患面積及び重症度指数炎症性疾患活動性)

皮膚エリテマトーデス疾患面積及び重症度指数(C L A S I)は、C L Eを有する患者における皮膚活動性及び損傷を特異的に追跡する手段として、2005年に開発された²₁。C L A S Iは、身体各部分における皮膚疾患活動性及び損傷を別々に定量化する簡素なシングルページツールである⁴₃。C L A S Iは、皮膚活動性のサマリースコア(C L A S I - A)及び損傷のサマリースコア(C L A S I - D)を特徴とする。この指数は、高い評価者間及び評価者内信頼性を有し、C L E及びS L Eを有する成人で使用される場合の変化に対して応答性である。C L A S I活動性スコアは、疾患の重症度と相関する：軽度、中等度、及び重度疾患は、それぞれ0~9(感度93%、特異度78%)、10~20及び21~70(感度80%、特異度95%)のC L A S I活動性スコアの範囲に対応した(表5-13)。

20

【0130】

【表13】

30

表5-13: CLASI 活動性スコアに基づくCLE 疾患重症度

CLE 疾患	CLASI 活動性スコア範囲
軽度	0-9
中等度	10-20
重度	21-70

【0131】

皮膚エリテマトーデス疾患面積及び重症度指数(C L A S I)では、皮膚エリテマトーデスにおける疾患活動性及び損傷が定量化される。それは治療の異なる応答レベル間を識別することができ、例えば、それは活動性スコアにおけるベースラインからの特定の百分率低下を検出することができるか、又は平均/中央値スコアによって報告され得る。特に、C L A S Iは、ループスの皮膚病変を評価するために使用される検証された指数であり、2つの個別のスコアからなる：第1のスコアは、疾患の炎症活動性をまとめ；第2のスコアは、疾患によってできる損傷の尺度である。活動性スコアでは、紅斑、鱗屑/肥大、粘膜病変、最近の脱毛及び非瘢痕性脱毛症が考慮される。損傷スコアは、色素沈着異常、瘢痕化/萎縮/脂肪織炎及び頭皮の瘢痕化を表す。対象は、対象の色素沈着異常が12ヶ月以上続いたか否かが尋ねられ、その場合、色素沈着異常スコアが倍増する。上記パラメーターのそれぞれは、13の異なる解剖学的位置で測定され、具体的には、それらが皮膚

40

50

エリテマトーデス (CLE) に殆どの場合関与することから含まれる。各領域内の最も重度の病変が測定される。

【0132】

改訂されたCLASI (mCLASI) は、皮膚紅斑、鱗屑/肥大、及び頭皮の炎症を記述する、CLASIの活動性部分として定義される。口腔潰瘍及び頭皮炎症を伴わない脱毛症の活動性は、損傷の全ての尺度であるとして、mCLASI分析から除外される。発疹における臨床的に意義のある改善は、mCLASIを使用して評価される場合、ベースライン活動性スコアの50%の低下により定義される。

【0133】

5.8.5. SRI (4の全身性エリテマトーデスレスポンス指数)

10

対象は、以下の判定基準が全て満たされた場合、SRI (4)を達成する。

- ・ SLEDAI - 2Kにおける4ポイントのベースラインからの減少；
- ・ 1以上のBILAG - 2004 A又は2以上によって定義される、新たな冒された臓器系がない
- ・ BILAG - 2004 Bの項目がBILAG - 2004を用いてベースラインと比較される；
- ・ 3ポイントのPGA VASでの0.30ポイントの上昇によって定義される、対象のループス疾患活動性におけるベースラインからの悪化なし。

【0134】

SRI (X) (X = 5、6、7又は8) は、以下の判定基準を満たす対象の割合によって定義される。

20

- ・ SLEDAI - 2KにおけるXポイントのベースラインからの減少；
- ・ 1以上のBILAG - 2004 A又は2によって定義されるような、新たな冒された臓器系がない、又は
- ・ より多くのBILAG - 2004 Bの項目がBILAG - 2004を用いてベースラインと比較される；
- ・ 以下によって定義される対象のループス疾患活動性におけるベースラインからの悪化なし
- ・ 3ポイントのPGA VASでの0.30ポイントの上昇

【0135】

30

5.8.6. SLEDAI - 2K (全身性エリテマトーデス疾患活動性指数2000)

SLEDAI - 2K疾患活動性指数は、臓器症状のリストで構成され、それぞれ定義されている。認定治験責任医師又は指定医師は、SLEDAI - 2K評価を完了し、各症状が直近4週間以内に「存在する」又は「存在しない」を判定することになる。評価は、SLEDAI - 2Kの実験室カテゴリーの評価のための血液及び尿の収集も含む。

【0136】

SLEDAI - 2K評価は、24のループスに関連する項目からなる。それは重み付け装置であり、そこでは記述子に対して特定臓器の「重み」が乗じられる。例えば、腎臓の記述子に対して4が乗じられ、中枢神経の記述子に対して8が乗じられ、これらの重み付けられた臓器症状は、最終スコアに合計される。SLEDAI - 2Kスコア範囲は、0 ~ 105ポイントであり、0は不活動性疾患を示す。SLEDAI - 2Kスコアは、ループス疾患活動性の有効で信頼できる高感度な臨床的評価である。臨床値及び実験値のための来院に先立つ30日の時間枠を用いて計算されたSLEDAI - 2Kは、10日の時間枠によるSLEDAI - 2Kと類似することが示されている⁴⁴。

40

【0137】

SLEDAI - 2Kにより定義される発疹の消散は、ベースラインでの発疹に対してスコアが2である者に対する第52週でのスコア0として定義される。

【0138】

5.8.7. 圧痛関節及び関節腫脹

膨張及び圧痛関節数は、左右の肩、肘、手首、中手指節関節 (MCP) 1、MCP 2、

50

MCP3、MCP4、MCP5、上肢の近位指節間(PIP)1、PIP2、PIP3、PIP4、PIP5関節、及び下肢の左右の膝に基づき得る。関節数評価用の能動関節は、圧痛及び膨張がある関節と定義され得る。

【0139】

5.8.8. 全身性ループス国際共同臨床委員会/米国リウマチ学会(American College of Rheumatology) 損傷指数(SDI)

SDIは、SLE患者において臓器損傷を測定するために使用される。特に、SDIは、その原因(SLE活動性、療法、併存疾患)とは独立して、疾患発症後に生じるSLE対象における不可逆的な損傷を評価するために開発された。損傷、すなわち、SLE発症以来の不可逆的な障害は通常、スコア化するための少なくとも6ヵ月間継続的に存在しなければならぬ臨床的特徴として定義される。加えて、MI又は脳血管発作などのいくつかの不可逆的な事象は、それらの発生時に損傷としてスコア化される。簡潔には、損傷は、12の臓器系；末梢血管、眼球、精神神経系、腎臓、肺、心血管、胃腸管、筋骨格、皮膚、内分泌(糖尿病)、生殖腺、及び悪性腫瘍に関して定義される。経時的な損傷は、安定であり得るか又は最大で47ポイントまでの上昇であり得るが、ポイントの減少はないはずである⁴⁵。

10

【0140】

5.9. PK/PD

SC投与及びIV投与によって得ることができる血漿レベルは、薬物の用量の投与後の抗体への身体曝露を反映する血漿薬物濃度-時間曲線(AUC)に基づいて比較され得る。例えば、臨床試験の間、患者の血漿薬物濃度-時間プロファイルは、いくつかの時点で血漿濃度を測定することによってプロットすることができる。インシリコモデリング手法を使用した場合、任意の所与の用量についての血漿薬物濃度-時間を予測し得る。次に、AUC(曲線下面積)を、血漿薬物濃度-時間曲線の積分によって算出することができる。好適な方法は、その全体において参照により本明細書中に組み込まれるTummala et al.²⁶に記載されている。本明細書に記載される実施例では、PKパラメータは、Phoenix WinNonlin V/6.2(Certara, Inc., Princeton, New Jersey, 米国)を用いた非コンパートメント分析によって計算され、血清濃度-時間曲線下面積(AUC)、クリアランス(CL、CL/F)、最大血清濃度(C_{max})及び最大血清濃度に達するまでの時間(t_{max})を含んだ。全てのデータは、SAS System V.9.2(SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)で分析された。

20

30

【0141】

好都合なことに、SC投与によって得られるAUCとIV投与によって得られるAUCの比(AUC_{SC}/AUC_{IV})が計算されてもよく、投与経路によって提供されるバイオアベイラビリティの数値比較を提供する。本明細書における「AUC比」への言及は、AUC_{SC}/AUC_{IV}比を意味する。統計的ロバスト性を提供するために、AUC比は、複数の反復実験(又は計算シミュレーション)から計算された平均値、中央値又はモード値(例えば、平均値)であることが好ましい。この手法は、実施例を参照して示す。平均値、中央値又はモード値(好ましくは平均値)は、複数の患者(又は複数の計算シミュレーション)から得られたデータをプールすることによって導出され得る。したがって、AUC比は、複数の患者におけるAUCの平均値、中央値又はモード値(好ましくは平均値)を反映し得る。

40

【0142】

5.10. 薬物動態用語集

曲線下面積(AUC)：血漿薬物濃度対時間曲線下面積(薬物曝露の尺度として機能する)。

C_{ave}：定常状態の平均濃度。

C_{max}：血漿中の薬物の最大(又はピーク)濃度。

C_{min}：最小血漿中薬物濃度。

50

C t r o u g h : 次の用量の投与直前の定常状態における血漿中薬物濃度。トラフ血漿濃度（定常状態での投与間隔終了時の測定濃度 [次回投与直前] ）。

L L O Q : 定量下限、適切な精度及び正確さで定量することができる試料中の分析物の最小量。

線形薬物動態：血中又は血漿中の薬物濃度が用量の増加に比例して増加し、消失速度が濃度に比例する場合、薬物は線形薬物動態を示すと言われる。これらの薬物のクリアランス及び分布容積は、用量に依存しない。

非線形薬物動態：線形薬物動態とは対照的に、血中又は血漿中の薬物濃度は、用量の増加に比例して増加しない。これらのクリアランス及び分布容積は、投与される用量に応じて変化し得る。非線形性は、吸収、分布及び / 又は排泄プロセスの任意の構成要素に関連し得る。

【 0 1 4 3 】

5 . 1 1 . I 型 I F N 遺伝子シグネチャー (I F N G S)

I 型 I F N は、S L E の病因における中心的役割を果たすと考えられ、この経路の阻害は、アニフロルマブによって標的化される。I 型 I F N の発現と抗 I F N 療法に対する応答との間の関係を理解するため、対象の疾患が I 型 I F N の活性化によって駆動されるかどうかを知る必要がある。しかし、I 型 I F N の直接的測定には、課題が残っている。そうしたことから、特定の m R N A マーカーのセットに対する標的タンパク質の過剰発現の効果を評価するために、転写物に基づくマーカーが開発された。これらのマーカーの発現は、全血中で容易に検出され、S L E における皮膚などの罹患組織における発現との相関を示す。S L E 対象に対する転写物スコアの二峰性分布は、I F N 検査で高値の亜集団及び低値の亜集団を定義することを支援する (図 1) 。I 型 I F N 検査は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第 2 0 1 1 0 2 8 9 3 3 A 1 号パンフレットに記載されている。I 型 I F N 遺伝子シグネチャーを用いて、対象が I 型 I F N 遺伝子シグネチャー (I F N G S) 検査で高値の患者又は I F N G S 検査で低値の患者を有することを同定し得る。I F N G S 検査は、対象の全血中で、3 つの参照遺伝子 ; 1 8 S 、 A C T B 及び G A P D H と比較して、遺伝子 I F I 2 7 、 I F I 4 4 、 I F I 4 4 L 及び R S A D 2 の発現を測定する。検査の結果は、低レベル又は高レベルの I F N 誘導性遺伝子発現を伴う 2 群に患者を分類する、予め確立されたカットオフと比較されるスコアである (図 1)

【 0 1 4 4 】

遺伝子の発現は、R T - P C R によって測定され得る。遺伝子の検出のための適切なプライマー及びプローブは、国際公開第 2 0 1 1 0 2 8 9 3 3 号パンフレット中に見出され得る。I F N G S 試験に関する遺伝子発現を測定するための好適なキットは、B r o h a w n e t a l . ^{4 6} (その全体が参照により本明細書に組み込まれる) に記載されるとおり、Q I A G E N t h e r a s c r e e n (登録商標) I F I G x R G Q R T - P C R キット (I F I G x キット) である。

【 0 1 4 5 】

5 . 1 2 . 標準治療 (S O C)

標準治療は、

- ・ある用量の経口プレドニゾン (4 0 m g / 日) 又はプレドニゾン等価用量
- ・アザチオプリン 2 0 0 m g / 日
- ・抗マラリア薬：クロロキン、ヒドロキシクロロキン (1 日 2 0 0 ~ 4 0 0 m g) 、キナクリン (1 日 5 0 ~ 1 0 0 m g)
- ・ミコフェノール酸モフェチル 2 g / 日又はミコフェノール酸 1 . 4 4 g / 日
- ・経口、皮下 (S C) 、又は筋肉内メトトレキサート 2 5 m g / 週
- ・シクロスポリン (1 日 7 5 ~ 1 0 0 m g)
- ・レフルノミド (1 日 1 0 ~ 2 0 m g)
- ・ミゾリピン 1 5 0 m g / 日
- ・N S I A D 、例えば、ナプロキセンナトリウム (A l e v e) 、イブプロフェン

を含む⁴⁷。

【実施例】

【0146】

6. 実施例1: MUSE、ClinicalTrial.gov 識別子: NCT01438489

MUSEは、標準治療(SOC)SLEに対する応答が不十分な慢性の中等度~重度の活動性SLEを有する成人参加者における2つの静脈内(IV)治療レジメンの有効性及び安全性を評価するための第2相、多国間、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群試験であった。試験薬(アニフロルマブ又はプラセボ)を4週間(28日間)毎に固定用量として合計13回投与した。

10

【0147】

MUSEは、その全体が参照により本明細書に組み込まれるFurie et al. 2017¹⁵(この文献は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)にさらに詳細に記載されている。

【0148】

7. 実施例2: TULIP I及びII、ClinicalTrial.gov 識別子: NCT02446912及びNCT02446899

TULIP I及びTULIP IIは、標準治療(SOC)治療を受けながら、中等度~重度の活動性自己抗体陽性全身性エリテマトーデス(SLE)の対象において、プラセボと比較して2つの用量のアニフロルマブの静脈内(IV)治療レジメンの有効性及び安全性を評価するための第3相多施設、多国籍、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。

20

【0149】

7.1.1. 制限された薬物療法

対象が以下の1つを受容した場合、対象は、非レスポナーとみなされた。スルファサラジン; ダナゾール; ダブソン; >200mg/日又は第0週(第1日)よりも多い1日用量でのアザチオプリン; ミコフェノール酸モフェチル>2.0g/日又はミコフェノール酸>1.44g/日又は第0週(第1日)よりも多い1日用量; 経口、SC又は筋肉内メトトレキサート>25mg/週又は第0週(第1日)よりも多い1日用量; ミゾリピン>150mg/日又は第0週(第1日)よりも多い1日用量; 経口、SC又は筋肉内メトトレキサートの投与経路での何らかの変化; 静脈内コルチコステロイド>40mg/日であるが、1gm/日メチルプレドニゾン又は等価物; 筋肉内コルチコステロイド>80mg/日メチルプレドニゾン又は等価物; 皮下又は筋肉内コルチコステロイド前駆体; OCS>40mg/日のプレドニゾン又は等価物での治療; >14日の投与期間にわたる第1日用量を上回るOCSでの治療; 生体半減期が長いコルチコステロイド(例えば、デキサメタゾン、ベタメタゾン); カルシニューリン阻害剤(例えばシクロスポリン、タクロリムス[局所を含む])又はレフルノミドを含むが限定されない他の免疫抑制剤。シクロスポリン点眼薬は、試験における使用として許容された。

30

【0150】

TULIP Iは、全体が参照により本明細書に組み込まれるFurie et al. 2019¹⁶にさらに詳細に記載されている。TULIP IIの結果は、全体として参照により本明細書に組み込まれる、Morand et al. 2020¹⁴にさらに詳細に記載されている。

40

【0151】

8. 実施例3: 生物製剤で以前に治療されたSLEを有する患者におけるアニフロルマブの有効性: 2つの第3相試験からのデータの事後分析

8.1. バックグラウンド

I型IFN受容体に結合するアニフロルマブ、モノクローナル抗体は、第3相TULIP-1及びTULIP-2試験における標準療法にもかかわらず中等度~重度のSLEを有する成人患者において有効であり且つ忍容性が良好であった。生物製剤で以前に治療さ

50

れた S L E を有する患者は、限定的な治療選択肢を伴う重要な患者集団となる。本発明者らは、免疫調節性生物製剤に対する以前の暴露が、T U L I P - 1 及び T U L I P - 2 でプールされたデータにおけるアニフロルマブの有効性及び安全性に影響を及ぼしたかどうかを調査した。

【 0 1 5 2 】

8 . 2 . 方法

この分析は、52 週の T U L I P - 1 (N C T 0 2 4 4 6 9 1 2) 及び T U L I P - 2 (N C T 0 2 4 4 6 8 9 9) 試験において 48 週間 4 週毎に静脈内アニフロルマブ 300 mg 又はプラセボを受容した患者を含み、適格患者は、A C R S L E 判定基準を満たし、中等度～重度の S L E を有し、且つ休止の理由にもかかわらず、3～6ヶ月の休薬期間を伴う以前の生物製剤の使用が許容された。患者は、生物製剤を経験したサブグループ又は生物製剤で未処置のサブグループに分けられた(それぞれ 1 又は 0 の以前の生物製剤免疫調節剤)。ベースライン S L E の疾患特徴、有効性、及び安全性は、サブグループにわたって比較された。有効性の尺度は、52 週目 (W) での B I L A G に基づく複合ルーブス評価 (B I C L A) 応答; W 52 での 4 (S R I [4]) 応答の S L E レスポンダー指数; 継続的な経口グルココルチコイド (G C) の漸減 (ベースライン時に 10 mg / 日である場合、W 40～52 から 7.5 mg / 日のプレドニゾン等価物); 及び W 52 までの年間再燃率を含んだ。二元の評価項目及び安全性は、無作為化層別化因子及び試験を制御するコクラン・マンテル・ヘンツェル法で分析された。年間再燃率は、共変数としての治療、無作為化層別化因子、及び試験による負の二項回帰モデルで分析された。

10

20

【 0 1 5 3 】

8 . 3 . 結果

145 名の生物製剤を経験した患者 (アニフロルマブ [n = 75] ; プラセボ [n = 70])、及び 581 名の生物製剤で未処置の患者 (アニフロルマブ [n = 285] ; プラセボ [n = 296]) が存在した。大部分の以前の生物製剤の使用は、ベリムマブ (n = 70)、エブラツズマブ (n = 49)、タバルマブ (n = 18)、又はリツキシマブ (n = 14) によるものであった (図 2 A、図 2 B)。ベースライン人口統計、疾患特徴、及び非生物製剤 S L E 治療は一般に、群間で同様であった。しかしながら、生物製剤で未処置の患者と比較して、生物製剤を経験した患者は、S L E 診断からより長い時間を有し、北米由来である可能性がより高く、1 の S L I C C / A C R 損傷指数臓器損傷スコア、抗 d s D N A 抗体、及び高値の I F N 遺伝子シグネチャーを有する (図 3)。生物製剤で未処置の患者に対して生物製剤を経験した患者においてより低いプラセボ応答 (潜在的により難治性の疾患) が存在した (図 4)。アニフロルマブは、B I C L A 応答 (= 19.4 対 = 16.6)、S R I (4) 応答 (= 25.3 対 = 9.1)、及び経口 G C 漸減 (= 24.7 対 = 17.5) を含む複数の評価項目にわたって、生物製剤を経験した患者対生物製剤で未処置の患者においてプラセボ () より大きい治療差と関連付けられた (図 4)。

30

【 0 1 5 4 】

アニフロルマブは、アバタセプトの以前の使用を伴わない患者 (= 66.7 対 = 16.1) (図 5 B) に対してアバタセプトの以前の使用を伴う患者 (図 5 A) においてプラセボ () より大きい治療差 (B I C L A 応答) と関連付けられた。アニフロルマブは、ベリムマブの以前の使用を伴わない患者 (= 19.3 対 = 16.6) (図 6 B) に対してベリムマブの以前の使用を伴う患者 (図 6 A) においてプラセボ () より大きい治療差 (B I C L A 応答) と関連付けられた。アニフロルマブは、エブラツズマブの以前の使用を伴わない患者 (= 10.5 対 = 17.3) (図 7 B) に対してエブラツズマブの以前の使用を伴う患者 (図 7 A) においてプラセボ () より大きい治療差 (B I C L A 応答) と関連付けられなかった。アニフロルマブは、リツキシマブの以前の使用を伴わない患者 (= 39.6 対 = 16.2) (図 8 B) に対してリツキシマブの以前の使用を伴う患者 (図 8 A) においてプラセボ () より大きい治療差 (B I C L A 応答) と関連付けられた。アニフロルマブは、シファリムマブの以前の使用を伴わない患者 (=

40

50

33.3対 = 16.2) (図9B) に対してシファリムマブの以前の使用を伴う患者 (図9A) においてプラセボ () より大きい治療差 (B I C L A 応答) と関連付けられた。アニフロルマブは、タバルマブ又はTNF阻害剤の以前の使用を伴わない患者 (= 39.6対16.2; (= 16.7対 = 16.6) (図10B及び図11B) に対してタバルマブ又はTNF阻害剤の以前の使用を伴う患者 (図10A及び図11A) においてプラセボ () より大きい治療差 (B I C L A 応答) と関連付けられなかった。

【0155】

重度の有害事象の発生率は、アニフロルマブ及びプラセボにより生物製剤で未処置の患者に対して生物製剤を経験した患者においてより高かった (図12)。生物製剤を経験した患者及び生物製剤で未処置の患者において、帯状疱疹発生率は、プラセボに対してアニフロルマブでより高かった。

10

【0156】

8.4. 結論

以前に生物製剤を受容したSLEを有する患者は、高いアンメットニーズ及び限定的な治療選択肢を有する。アニフロルマブは、複数の評価項目にわたって生物製剤で未処置の患者に対して生物製剤を経験した患者においてプラセボより大きい治療差と関連付けられた。アニフロルマブは、アバタセプト、ベリムマブ、リツキシマブ、又はシファリムマブの以前の使用を有する患者においてプラセボより大きい治療差と関連付けられた。アニフロルマブは、ベリムマブの以前の使用を有する患者において特に有効であった。これらのデータは、以前の生物製剤の使用、特に、以前のアバタセプト、ベリムマブ、リツキシマブ、又はシファリムマブの使用、最も特定すると、以前のベリムマブの使用を伴う患者においてSLEを治療するためのアニフロルマブの使用を支持する。

20

【0157】

9. 実施例3: アニフロルマブの皮下投与

9.1. SScを有する患者におけるIV アニフロルマブの第I相試験MI - CP180

体重に基づく単回投与後の平均アニフロルマブ血清濃度は、図13Aにおいて示される。単回投与後、アニフロルマブは、IFNGS高値患者及びIFNGS低値患者の両方において、低い用量レベル ($< 10.0 \text{ mg/kg}$) で非線形PKを示した。 C_{max} の用量比例的増加が観察されたが、AUCの増加は $0.1 \sim 10.0 \text{ mg/kg}$ の用量比例より大きかった。高用量コホートでは、アニフロルマブ $t_{1/2}$ はより長期であった。検討した最高用量レベル (20.0 mg/kg) では、消失 $t_{1/2}$ は約12日であった。

30

【0158】

9.2. 健常ボランティアにおけるIV及びSCアニフロルマブの第I相 (試験06)

この第I相、無作為化、プラセボ対照試験では、30名の健康な成人を3つの治療コホート (アニフロルマブ 300 mg SC ($n = 6$)、アニフロルマブ 300 mg 静脈内 ($n = 6$)、アニフロルマブ 600 mg SC ($n = 6$)) 及びプラセボ ($n = 4$ / コホート) に割り当てた。SC投与後、アニフロルマブへの曝露は、血清濃度曲線下面積に基づき、 $300 \text{ mg} \sim 600 \text{ mg}$ で用量に比例して増加した。単回IV及びSC投与後の算術平均血清アニフロルマブ濃度 - 時間プロファイルが図13Bにおいて示される。その全体において参照により本明細書中に組み込まれるTummalaset al. 2018²⁶において報告されるとおり、この試験は、健常ボランティアにおけるアニフロルマブのバイオアベイラビリティが静脈内曝露の87%であると推定した。

40

【0159】

9.3. SLE患者におけるSCアニフロルマブの第II相 (試験08)

この試験は、皮下投与されたアニフロルマブの薬物動態及び薬力学を特徴付けるために設計された (図14A)。

【0160】

この試験では、皮下アニフロルマブの臨床薬理学、安全性及び探索的有効性を探索した。試験08における薬物動態は、試験06における高いバイオアベイラビリティ (健常ボランティア) 及びIFNGS高値のSLE患者における高CLと一致した。SLEであり

50

、中等度～重度の皮膚症状がある患者に2週間毎に皮下投与されたアニフロルマブは、用量比例を超えた非線形的な薬物動態を有し、用量依存的にI型インターフェロン遺伝子シグネチャーを中和した(図14B及び図14C)。特に、2週間毎に50週間の150mg又は300mgのアニフロルマブの皮下投与では、非線形の薬物動態を示し、C_{trough}濃度は用量比例よりも大きかった。アニフロルマブの皮下投与による有害事象の数は、SLE患者を対象とした大規模試験での静脈内投与後に観察された数と同様であった。

【0161】

試験08の結果は、その全体が参照により本明細書に組み込まれるBruce et al. 48に詳細に記載されている。

10

【0162】

試験08は、小さいサンプルサイズにより限定され、試験薬物の生物学的効果(例えば、補体C3又は補体C4濃度に対する)又はその臨床的有効性についての結論は得られなかった。高いI型インターフェロン遺伝子シグネチャー及び活動性の皮膚疾患を有する患者のみを含むことによっても、同様の疾患特徴がある患者に試験の一般化可能性が限定された。この試験は、時間とともに欠測値の頻度が増加することによってさらに制限された。

【0163】

9.4. 結論

アニフロルマブのPKは一貫して標的に媒介される薬物消失を示し、濃度又は曝露量は低用量レベルで用量比例よりも減少した。試験06(健常ボランティア)においてSC注射を介して投与されたアニフロルマブの高いバイオアベイラビリティが観察され; 300mg未満のアニフロルマブIVに対するアニフロルマブSCのAUCの比は、およそ87%であった。

20

【0164】

10. 実施例4: 最適な皮下単位用量の決定

10.1. 目的

アニフロルマブの皮下投与に最適な投与レジメンを検出するために、本発明者らは、既存のヒト臨床試験を利用するように設計された母集団PK及びPK/PDモデルを開発した。集団PKモデルの開発を支援するために、第III相試験04及び05及び第III相試験1013からのPKデータを使用した。

30

【0165】

本発明者らの最初の目標は、標準的な300mg IV(Q4W)用量と同等の曝露をもたらす皮下用量を検出すると同時に、より少ない体積で提供され得るより規則的な投与を可能にすることであった。これは、例えばその全体において参照により本明細書中に組み込まれるFurie et al. 2017¹⁵で報告されるとおり、300mg IV Q4Wが、最適な臨床PKプロファイル及び臨床有効性(例えば、BICLA応答を達成することに関して)を提供することを理解することに基づき、実施例3及び4で要約された。

【0166】

10.2. 結果

10.2.1. アニフロルマブの皮下用量の初期選択

初期の分析において、本発明者らは、300mg Q4W IVで達成可能な曝露と同等の曝露を提供すると予測される特定の投与レジメンを決定した。最初に、105mgの皮下の毎週(QW)の投与レジメンは、計画されたバイオアベイラビリティが、バイオアベイラビリティの個体間の変動の原因となることがTummalala et al. 2018²⁶(その全体が参照により本明細書に組み込まれる)で報告されたものと比較して約7%低下した場合(図15B)でも、AUC比が1に近い(又は1よりわずかに大きい)ことが判明した(図15A)。105mgの皮下QWは、比較対象の300 Q4W mg IV用量と同等又は改善された中央値トラフ濃度及びIFNGS抑制を提供すると思

40

50

われた（図16A及び図16B）。これらの初期分析から、アニフロルマブのSC 105 mg QW用量は、300 mg Q4Wに相当し、したがってSLE患者の治療のための最適な有効性/リスクプロファイルを有するとして選択されるべきであると思われた。重要なこととして、これらの分析から、300 mg IV用量が、アニフロルマブに対する用量反応曲線のプラトーと近かったことが想定された。

【0167】

10.2.2. アニフロルマブの皮下用量の選択の修正

したがって、本発明者らは当初、MUSE試験、試験06及び試験08から入手可能なデータに基づいて、105 mg QWがI型IFN媒介性疾患の治療に最適なアニフロルマブのSC用量であると考えた。しかしながら、105 mg SC用量の選択を確認するために、本発明者らは、TULIP I（試験04）及びTULIP II（試験05）臨床試験からのデータのさらなる分析を行った。

10

【0168】

追加データを使用して、IFNGS高値患者における陽性-曝露-BICLAの関連性が実証された。驚くべきことに、この関連性は、300 mg IV Q4W群内でさえも観察された（図17A及び図17B）。したがって、300 mg IV Q4W患者群内でのBICLA応答は変動性であった。患者における第52週BICLA応答のロジスティック回帰は、PK曝露がTULIP I及びTULIP IIの両方で有意な共変数であったことを確認した。全参加者とTULIP I及びTULIP IIの両方で個別に治療を完了したIFNGS高値者の分析と、プールされたTULIP I及びTULIP II分析の両方で、C_{ave}が統計的に有意であることが見出された。TULIP I及びTULIP II試験のプールされたデータでは、より高いC_{ave}を示す曝露-反応がより高いBICLA及びSRI(4)と相関していた。換言すると、300 mg Q4W IVを投与されたSLE患者内でアニフロルマブに反応して曝露依存的な変動性があった（図17A及び図17B）。

20

【0169】

したがって、驚くべきことに、最適以下の150 mg IV用量が曝露-反応曲線の階段領域に存在した一方、300 mg IV Q4W用量は、曝露反応のプラトーの開始部分に存在することが見出された（図18A）。これらの分析の結果として、本発明者らは、105 mg QW皮下用量（以前は300 mg IV Q4W用量と同等と考えられた）がSLE患者における有効性及び安全性の最適なバランスを提供しないと判断した。したがって、本発明者らは、SLE患者の集団の応答における変動性の影響を緩和するSC投与のための別の用量を選択することを決定した。

30

【0170】

要約すると、初期の分析から、105 mg QWのアニフロルマブの皮下用量の投与は、300 mg IV Q4Wと少なくとも同様の有効性を達成するであろうと思われた。しかしながら、驚くべきことに、さらなる試験からの新たに利用可能なデータを本発明者らがさらに分析した結果、この週1回（QW）用量の濃度を、バイオアベイラビリティ及び有効性に関して最大閾値に達することなく増加し得ることが見出された。換言すれば、QW用量を、105 mgを超えて増加させて、さらに高い血漿濃度及びIFNGS抑制を提供し、SLE患者において観察された応答の変動を軽減することができる。したがって、105 mgの用量は、最適以下であろう。

40

【0171】

（IFNGS高値患者において）適切なBICLA応答と合致する確率が105 mg用量より高い濃度での毎週の皮下投与に対して上昇したことを明らかにすることにより、驚くべきさらなる用量反応曲線データをさらに検証した（表10-1：投与遅延/中断がないと仮定したSC有効性予測）。これらのデータは、用量反応プラトーの予想外の位置（例えば皮下投与下）を示し、これは、105 mgを上回って上昇する用量に対して右にシフトし（図18B）、最大BICLA応答は、実際に105 mgよりも高い用量で達成可能であり、より高い用量が好ましいことを示す（表10-1）。

50

【 0 1 7 2 】

【 表 1 4 】

表10-1: 投与遅延/中断がないと仮定した場合のSC有効性予測。

	90 mg SC QW	105 mg SC QW	120 mg SC QW	135 mg SC QW	150 mg SC QW
等価IV用量	約300mg IV Q4W		約400mg IV Q4W	約450mg IV Q4W	500mg IV Q4W 約300mg SC Q2W
300mg IVに対する 中央値C _{ave} 比	0.92	1.14	1.36	1.59	1.81
300mg IVの 95パーセンタイルを 上回る%	3.3%	9.4%	20.1%	33.5%	48.9%
1000mg IVの 5パーセンタイル 以上と重複する%	0.3%	1.8%	5%	11%	21%
BICLA応答の 55%の確率を有する IFNGS高値のptsの%	約86%	約94%	約98%	約99%	約100%
BICLA応答の 60%の確率を有する IFNGS高値のptsの%	約10%	約23%	約38%	約55%	約68%

10

【 0 1 7 3 】

1 0 . 2 . 3 . アニフロルマブのバイオアベイラビリティは非常に多様である

20

本発明者らは、アニフロルマブのバイオアベイラビリティについてさらに調査し、皮下投与後のアニフロルマブのバイオアベイラビリティにおける驚くほど高いレベルの変動性が様々な患者の間に存在し得ることを明らかにした。アニフロルマブのバイオアベイラビリティにおける高いレベルの変動性は、皮下投与で > 80% のバイオアベイラビリティを報告した以前の試験では認められなかった^{2,6}。試験08 (SLE患者、SC) におけるアニフロルマブのバイオアベイラビリティ (F1) は、集団PKモデルを使用した健常ボランティアにおいて81%であることが見出された (表10-2)。

【 0 1 7 4 】

【 表 1 5 】

表10-2: 健常ボランティアに基づくアニフロルマブバイオアベイラビリティ

30

パラメーター±SE	最終IV SLEモデル (06 IVアームからの 6名の対象を含む)	試験06 HVs (300 mg IV: 6, 300 mg SC: 6, 600 mg SC: 6)
CL(IFNGS高値)	0.193 L/H	-
CL(IFNGS低値/HVs)	0.153 L/H	0.146±0.036 L/日
IV: CL	0.109 (CV: 33.1%)	0.0431 (CV: 20.8%)
F1	-	0.812±0.12
Ka	-	0.274±0.124/H
IV: Ka	-	0.221 (CV: 47%)

40

【 0 1 7 5 】

皮下注射を介した典型的なモノクローナル抗体のバイオアベイラビリティは、52~80%の範囲であった^{4,9}。本発明者らは、SLE集団においてバイオアベイラビリティを決定するために、IV試験からの健常ボランティア及びSLE患者とともに開発されたPPKモデルを使用して、SLEにおける試験08、Ph2 SCの外部検証を行った。

【 0 1 7 6 】

試験08のデータを詳細に分析したところ、バイオアベイラビリティはSC投与部位によって影響を受けることが明らかになった。特に、腹部での300mgのバイオアベイラビリティをIVに対して推定した場合、バイオアベイラビリティ (F1) は、注射部位を

50

考慮しなかった場合の 81% に対して 85.4% であると推定された。そのため、大腿部での注射後の *C_{trough}* は、腹部での注射と比較して低下傾向にあった（図 19 A 及び図 19 B）。そのため、驚くべきことに、バイオアベイラビリティは実際に、注射部位による変動性及び健常ボランティアと比較した SLE 患者に対するバイオアベイラビリティのより高い変動性を考慮すると、70% という低い値であり得ると結論付けられた。重要なことに、81~87% のバイオアベイラビリティ（F1）を仮定した場合、105 mg は、当初、300 mg IV のものに匹敵する *C_{ave}* を提供すると予想された（図 20）。対照的に、推定されるバイオアベイラビリティが約 70% 以下まで低下した場合、105 mg QW 皮下用量の中央値 *C_{ave}* は、1 未満に下がった（図 21 A、図 21 B 及び表 10 - 3）。

10

【0177】

【表 16】

表 10-3: アニフロルマブバイオアベイラビリティ

[0182]バイオアベイラビリティ	[0183]90 mg SC QW	[0184]105 mg SC QW	[0185]120 mg SC QW	[0186]135 mg SC QW	[0187]150 mg SC QW
[0188]82%	[0189]0.92	[0190]1.14	[0191]1.36	[0192]1.59	[0193]1.81
[0194]約 70%	[0195]0.73	[0196]0.92	[0197]1.11	[0198]1.31	[0199]1.49
[0200]約 60%	[0201]0.57	[0202]0.73	[0203]0.89	[0204]1.06	[0205]1.22

20

値 = 中央値 *C_{ave}* - 300 mg IV; SC= 皮下

【0178】

さらに、105 mg SC QW と最適以下の IV 用量、150 mg Q4W との間には、*C_{ave}* において望ましくない 30% の重複が存在し、これに対して、バイオアベイラビリティが 81% であると仮定した場合に重複はわずか 16% であった（図 21 A）。しかしながら、SC 120 mg 用量を使用した場合、150 mg IV 用量との *C_{ave}* 重複は、70% の低いバイオアベイラビリティが仮定された場合でも、300 mg IV の最適 IV 用量との重複よりも少なかった（図 21 B）。さらに、120 mg SC QW 用量は、帯状疱疹感染のリスクが上昇する（図 23）望ましくない 1000 mg IV 用量との重複が最小限であった（図 21 C）。150 mg SC QW 用量は、1000 mg IV Q4W 用量と望ましくない重複を有した。さらにより驚くべきことに、120 mg 以上の SC 用量は、推定される最適 300 mg IV 用量（表 10 - 5）よりも良好な PD 抑制（表 10 - 4）を有すると予測された。

30

【0179】

したがって、105 mg より高い、好ましくは 120 mg 以上の用量の選択は、SLE 患者における応答開始及びバイオアベイラビリティの変動性の影響を最小限に抑えることにより、曝露 - 反応を最適化する（表 10 - 4、図 22 A 及び図 22 B）。帯状疱疹感染のリスクを低減するために、150 mg QW 未満の SC 用量も望ましい。

40

【0180】

50

【表 17】

表 10-4: 24 週目の計算された%PD 抑制, SC 用量

SC 用量 (mg)	WK24 抑制 (%)		
	75%	80%	90%
90	89.0	84.6	63.8
105	92.9	89.8	69.2
120	94.8	91.9	74.2
135	96.0	93.9	75.8
150	96.5	94.6	80.2

10

【0181】

【表 18】

表 10-5: 24 週目の計算された%PD 抑制, IV 用量

IV 用量 (mg)	WK24 抑制 (%)		
	75%	80%	90%
300	74.2	68.3	42.5
400	82.9	77.9	54.7
450	85.9	80.8	56.4
500	88.7	84.8	62.5
600	92.7	88.8	68.9
1000	96.9	94.5	80.2

20

【0182】

120 mg 及び 135 mg QW の用量は特に、合理的なベネフィット - リスクプロファイルを提供する。150 mg QW 以上の用量で、150 mg QW の SC 用量が 1000 mg IV Q4W と同等であると仮定すると、安全性リスクの上昇、例えば患者における帯状疱疹のリスクの上昇がある (図 21C、図 23)。したがって、150 mg 未満の QW 及び 105 mg 超の QW の皮下用量は、好ましい用量と判断された。150 mg 未満 QW 及び 135 mg 未満又は 135 mg と等しい皮下用量は、より好ましい用量であると判断された。120 mg の皮下用量は、最適用量と判断された。

30

【0183】

要約すると、本発明者らは驚くべきことに、アニフロルマブの最適な皮下用量が、以前に利用可能であった予備データを考慮すると、当初 105 mg QW であると思われることを見出した (図 12)。しかし、さらなるデータ及び分析から、驚くべきことに、105 mg QW 以下の用量が、顕著な割合の患者で服薬不十分となることが明らかになった (図 18B、表 10-3)。したがって、本発明者らにより明らかにされた特に有利な投与レジメンは、105 mg QW より高い用量であった。特に最適な用量は、120 mg 皮下 QW であると判断され、これは、推定されたバイオアベイラビリティに依存して、およそ 400 mg の IV Q4W と同等である。したがって、最適な SC 用量は、驚くべきことに、300 mg IV Q4W 及び以前理解されていたアニフロルマブのバイオアベイラビリティとの比較にのみ基づいて最適とみなされるものよりも > 30% 高い。

40

【0184】

したがって、本発明者らは驚くべきことに、105 mg SC QW を超え、且つ 150 mg SC QW 未満の用量、特に 120 mg QW の用量が、(a) 許容される安全性プロファイルを維持しながら有効性を最大にし、(b) バイオアベイラビリティの変動

50

性の影響を緩和し、且つ(c) 応答開始の変動性の影響を緩和することを示した。したがって、105mg QWを超える投与は、バイオアベイラビリティの変動を有利に説明し、治療結果の改善をもたらす。150mg QW未満の用量は带状疱疹感染のリスクを軽減する。

【0185】

健常ボランティア(試験06 [IVアームのみ])及びSLE患者(試験1013、02、04及び05)の薬物動態データもプールして、人口統計及び腎機能/肝機能検査などの共変数がPK曝露に及ぼす影響を評価した。高体重及びI型IFN検査で高値の患者は、クリアランス(CL)が非常に高く、濃度が非常に低いことが見出された。しかしながら、驚くべきことに、これらの共変量の有効性及び安全性に対する臨床に関連する影響はなかった。驚くべきことに、母集団PKモデリングにおいて評価された特定の集団に係る他の共変量は、人種/民族/領域、年齢、性別、腎臓/肝臓機能試験、標準治療法(例えば、OCS、抗マラリア薬、アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、ミコフェノール酸、ミゾリピン及びNSAID)並びにSLE患者に一般的に使用されている薬物療法(ACE阻害剤及びHMG-CoA還元酵素阻害剤)を含めて、有意ではないことがわかった。

10

【0186】

10.3. 結論

本発明者らは、<150mg Q及び>105mg QWのアニフロルマブ用量が、300mg IV Q4Wと少なくとも同等か又はより高いC_{ave}を52週間にわたって提供することを示した。120mg SC QW用量は、特に、300mg IV Q4W用量に対して示されるものと少なくとも同様の有効性を提供する。さらに、120mg SC QW用量は、300mg IV Q4W用量で実証された有効性を上回る有効性を提供することが妥当に実証された。

20

【0187】

本明細書で実証されたデータに基づいて、SLEを有する成人患者における皮下アニフロルマブの有効性及び安全性を評価する多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第3相試験のためにアニフロルマブの皮下用量が選択された。試験デザインは図27Aに示される。要約すると、2用量のSCアニフロルマブ(2週間に1回[Q2W]の150mg及び300mg)を、I型IFN検査結果が高く、活動性の皮膚疾患を有するSLE患者における完了済みの第2相SC試験(試験06)中で評価した。第2相SC試験の主要な薬物動態(PK)/薬力学(PD)評価項目を12週目で解析し、アニフロルマブのSC投与の安全性及び忍容性を52週目まで評価した。第2相SC試験からのPK/PDデータ、及びアニフロルマブIV試験からのデータに基づいて、単回注射の300mg IVに匹敵し及び劣ることのない平均濃度(C_{ave})を提供するために、この現行の第3相SC試験に120mg QWの用量が選択され、したがって、120mg SC QWが、300mg IV Q4Wと少なくとも類似の有効性を提供することが予期される。

30

【0188】

Q4WからQWへの投薬間隔の変化を考慮すると、また、少なくとも類似のC_{ave}を提供することによって、120mg SC QWのトラフ濃度が300mg IV Q4Wのものよりも高くなることが予測され、したがって、300mg IVのものに劣らぬPD抑制を提供することが予期される。加えて、52週間にわたる120mg SC QWのC_{ave}は、安全及び忍容性があることが示されている(第2b相試験1013で評価された)1000mg IVのC_{ave}との最小限の重複を有しており、したがって、1000mg IV Q4W未満と等価の任意の用量が安全であると考えられる。

40

【0189】

アニフロルマブ用のAIのAPFSを用いるSC投与経路の開発は、利便性及び投薬の柔軟性を改善し、患者及び/又は介護人が投薬のために診療所を訪問することに関連する感染リスク(インフルエンザ又はCOVID-19が含まれるがこれらに限定されない)への曝露を低減し、治療の利用容易性及びコンプライアンスを改善することが期待されて

50

いる。

【0190】

11. 実施例5：EULAR/ACR 2019判定基準を使用する2つの第3相試験において登録された全身性エリテマトーデスを有する患者の分類

11.1. バックグラウンド/目的

抗I型IFN受容体抗体であるアニフロルマブのTULIP-1及びTULIP-2試験は、SLEに関するACR 1997分類判定基準を満たした自己抗体陽性（ANA、抗dsDNA、又は抗Sm[抗Sm]）患者を登録した¹⁴、¹⁶、²⁴。この分析の目的は、TULIP試験に参加した患者の中で改訂されたEULAR/ACR 2019判定基準も満たした患者の数を評価することであった²⁵。

10

【0191】

11.2. 方法

TULIP-1（NCT02446912）及びTULIP-2（NCT02446899）は、標準療法にもかかわらず中等度～重度のSLEを有する患者における、静脈内投与されるアニフロルマブの無作為化、プラセボ対照、52週試験であった。組み入れ基準は、SLEに関するACR 1997判定基準の少なくとも4つ、陽性ANA及び/又は抗dsDNA及び抗Sm抗体、並びに中等度～重度のSLEを満たすことを含んだ。EULAR/ACR 2019判定基準を使用する分類を調査するためのデータは、ACR判定基準、BILAG特異的SLE歴、及び文書化された病歴から合わせられた。

20

【0192】

11.3. 結果

TULIP-1及びTULIP-2データプールは、726名のSLEを有する患者を含んだ。これらの中で、2例を除く全て（99.7%）が、ACR 1997 SLE判定基準（表）を満たした。SLEに関するEULAR/ACR 2019分類判定基準は、712/726の患者（98.1%）によって満たされた。したがって、大部分の患者（97.9% [711/726]）は、ACR 1997及びEULAR/ACR 2019 SLE分類判定基準の両方を満たすことで一致した。ACR 1997判定基準を使用してSLEを有すると分類された患者の中で、1.8%（13/726）は、EULAR/ACR 2019判定基準を満たさなかった。これらの13名の一致しない患者の中で、8名は、ANA陰性であったが、抗dsDNA又は抗Sm抗体陽性であった。2名の患者は、ベースライン時にACR 1997判定基準を満たさず；1名の患者は、ACR 1997又はEULAR/ACR 2019判定基準のいずれかを使用してSLEを有すると分類されず、且つ他の患者は、EULAR/ACR 2019判定基準を使用してSLEを有すると分類された。この後者の一致しない患者は、ACR 1997判定基準を満たさず、非びらん性関節炎及び陽性ANAを有したが、EULAR/ACR 2019判定基準を満たし、陽性ANA、発熱、非癩痕性脱毛症、及び関節合併症を有した。試験のベースライン時に、陽性ANA（97.2%）及び非びらん性関節炎（97.5%）は、全ての患者の中で2つの最も頻度の高いACR 1997判定基準であった。

30

【0193】

40

50

【表 19】

表11-1: TULIP-1及びTULIP-2試験に登録された患者におけるACR 1997又はEULAR/ACR 2019に従う分類

患者, n (%)	プラセボ (n=366)	アニフロルマブ 300 mg (n=360)	合計 (n=726)
ACR 1997分類			
SLEに分類される患者	364 (99.5)	360 (100)	724 (99.7)
SLEに分類されない患者	2 (0.5)	0	2 (0.3)
EULAR/ACR 2019分類			
SLEに分類される患者	361 (98.6)	351 (97.5)	712 (98.1)
SLEに分類されない患者	5 (1.4)	9 (2.5)	14 (1.9)
一致	361 (98.6)	351 (97.5)	712 (98.1)
両方の分類に従ってSLEに分類される患者	360 (98.4)	351 (97.5)	711 (97.9)
両方の分類に従ってSLEに分類されない患者	1 (0.3)	0	1 (0.1)
不一致	5 (1.4)	9 (2.5)	14 (1.9)
ACR 1997を使用してSLEではないがEULAR/ACR 2019を使用してSLEである	1 (0.3)	0	1 (0.1)
ACR 1997を使用してSLEであるがEULAR/ACR 2019を使用してSLEではない	4 (1.1)	9 (2.5)	13 (1.8)

10

20

【0194】

11.4. 結論

TULIP-1及びTULIP-2試験において登録されたほとんど全ての患者は、ACR 1997分類判定基準及びEULAR/ACR 2019判定基準の両方を使用してSLEを有すると分類可能であった。新規の判定基準を満たさない患者の中で、大部分はANA陰性であったが、dsDNA及び/又はSmに対して検出可能な自己抗体を有した。

【0195】

12. 実施例6: 難治性SLEの治療

12.1. バックグラウンド

2つの第3相試験、TULIP-1及びTULIP-2において、I型IFN受容体モノクローナル抗体であるアニフロルマブは、SLEを有する患者において疾患活動性を改善した。ここで、本発明者らは、TULIP試験からプールされたデータを使用して、確立されたSLE疾患に対して発症して間もない(診断からの時間により定義される)患者においてアニフロルマブの有効性を比較した。

【0196】

12.2. 方法

TULIP-1(NCT02446912)及びTULIP-2(NCT02446899)は、標準療法にもかかわらず中等度~重度のSLEを有する患者において48週間4週毎の静脈内アニフロルマブ300mgの無作為化、プラセボ対照、52週試験であった。1,2 全ての患者は、18~70歳であり、SLEに関するACR判定基準を満たした。ベースラインの特徴及びアニフロルマブ300mg対プラセボに関する524週目のBILAGに基づく複合ループス評価(BICLA)奏効率は、ベースラインの試験来院時にSLE診断の2年以内(発症して間もない)であった患者と2年を超えて診断された(確立された)患者の間で比較された。有効性は、無作為化層別化因子及び試験を制御する層別化されたコクラン・マンテル・ヘンツェル法で分析された。

30

40

【0197】

12.3. 結果

TULIP-1及びTULIP-2から含まれる726名の患者(アニフロルマブ、n=360; プラセボ、n=366)の中で、ベースライン時に、594名は、確立された

50

疾患（アニフロルマブ、 $n = 301$ ；プラセボ、 $n = 293$ ）を有し、132名は、発症して間もない疾患（アニフロルマブ、 $n = 59$ ；プラセボ、 $n = 73$ ）を有した。発症して間もない疾患を有する患者と対照的に、確立された疾患を有する患者は、ベースライン時に、より高い中央値年齢（43対37歳）を有し、女性（94.1%対87.1%）、高IFN遺伝子シグネチャー（83.5%対78.8%）、抗dsDNA陽性（45.6%対38.6%）である可能性がより高く、1のBILAG-2004 A項目（49.7%対43.9%）を有する可能性がより高く、且つ経口グルココルチコイド（83.2%対76.5%）又は免疫抑制剤（49.8%対40.9%）を受容している可能性がより高かった（図24）。発生して間もない疾患を有する患者に対して確立された疾患を有する患者は、IFN遺伝子シグネチャー（IFNGS）が高く（83.5%対78.8%）、抗dsDNA抗体-陽性（45.6%対38.6%）、補体4（C4）が低く（24.7%対16.7%）、1 BILAG-2004 A項目（49.7%対43.9%）を有し、且つより高い平均グローバルSDスコア（0.7対0.1）を有する可能性がより高かった。発生して間もない疾患を有する患者に対して確立された疾患を有する患者は、経口グルココルチコイド（GC）（83.2%対76.5%）、及び/又は免疫抑制剤（49.8%対40.9%）を受容しているが、抗マラリア薬（69.5%対78.0%）を受容していない可能性がより高かった。

10

【0198】

臓器ドメイン全体にわたるBILAG-2004 A又はB項目の数は、腎臓ドメインを除いて確立された疾患又は発症して間もない疾患を有する患者において同等であり、より高い割合の確立された疾患を有する患者は、より重度のスコア（A又はB項目；8.9%対3.0%）を有した（図25）。

20

【0199】

52週目のBICLA応答によって評価されるアニフロルマブ対プラセボの治療ベネフィットは、確立された疾患（差[95% CI] 17.1% [9.3, 24.8]、公称 $P < 0.001$ ）及び発症して間もない疾患（差[95%信頼区間(CI)] 14.4% [-2.2, 31.1]、公称 $P = 0.090$ ）を有する患者において存在した。

【0200】

12.4. 結論

TULIP試験からのデータは、確立された疾患又は発症して間もない疾患のいずれかを有するSLEを有する患者におけるアニフロルマブの有効性に関する証拠を提供する。確立されたSLE疾患を有する患者は、発症して間もない疾患を有する患者と比較して、高いIFNGS、ベースライン時に免疫抑制剤を受容し、抗dsDNA抗体-陽性である可能性がより高く、且つ低いC4レベル、腎臓合併症、及びより高い全体的な臓器損傷スコアを有する可能性がより高く、おそらく、より重度の疾患及び/又は難治性疾患を示した。確立された疾患を有する患者と発症して間もない疾患を有する患者の間のベースラインの特徴における相違にもかかわらず、アニフロルマブによるBICLA奏効率は、発症して間もない疾患を有する患者に対して確立された疾患を有する患者において同様であった。TULIP試験からのデータは、重度の疾患、難治性疾患及び/又は確立された疾患によるSLEを有する患者におけるアニフロルマブの有効性を支持する。

30

40

【0201】

13. 実施例7：2つの第3相試験からの全身性エリテマトーデスを有する患者におけるベースライン標準療法によるSLEの治療歴及びアニフロルマブの有効性

13.1. バックグラウンド

第3相TULIP-1及びTULIP-2試験において、I型IFN受容体モノクローナル抗体であるアニフロルマブは、経口グルココルチコイド（GC）、抗マラリア薬、及び/又は免疫抑制剤（難治性疾患）による標準療法にもかかわらず中等度～重度のSLEを有した患者において、プラセボに対して疾患活動性を改善した。本発明者らは、以前の標準療法使用、並びにベースライン標準療法がTULIP-1及びTULIP-2からのプールデータにおけるアニフロルマブの有効性に影響するか否かについて検討した。

50

【0202】

13.2. 方法

TULIP-1 (NCT02446912) 及び TULIP-2 (NCT02446899) は、4週毎の48週にわたる静脈内アニフロルマブ300mg又はプラセボの52週試験であり、適格患者は、SLEのACR判定基準を満たした。スクリーニング時、全ての患者が、中等度～重度のSLE (SLEDAI-2K 6、1 A又は2 BのBILAG-2004臓器ドメインスコア、医師の全体的な評価 1) を有し、以下の1つ以上を受容していることが要求された：経口GC、抗マラリア薬、免疫抑制剤 (アザチオプリン、ミゾリピン、ミコフェノール酸モフェチル、ミコフェノール酸、及び/又はメトトレキサート)。患者を、ベースラインでのSLE治療のサブグループに分割した。52週目のBritish Isles Lupus Assessment Groupに基づく複合ループス評価 (BICLA) 応答を、層別化されたコクラン・マンテル・ヘンツェル法を用いて、ベースラインSLE治療サブグループにわたって比較した。

10

【0203】

13.3. 結果

全体的に、726名の患者が、TULIP-1及びTULIP-2において、アニフロルマブ300mg (n=360) 又はプラセボ (n=366) を受容した。人口統計及びベースライン疾患特徴は、一般に治療群間で平衡した。SLE診断から無作為化 (ベースライン前) までの期間中央値は、84.5ヶ月であり、その間、患者の89.5%がGCを受容し、84.3%が抗マラリア薬を受容し、また68.0%が免疫抑制剤を受容した。ベースラインの前に、全ての患者が1のSLEに関連する療法を受け、34.3%が2つのSLEに関連する療法を受け、また患者の57.3%が3つ以上のSLEに関連する療法を受けた。ベースライン時、患者は、GC (82.0%)、抗マラリア薬 (70.2%)、及び/又は免疫抑制薬 (48.2%) を受容していたが、大部分の患者がその3つの組み合わせを受容していた (表13-1)。アニフロルマブ300mgは、全ての評価されたベースラインSLE標準療法サブグループにわたって、プラセボに対してより高いBICLA奏効率に関連付けられ、正の治療差は、6.9% (抗マラリア薬+免疫抑制剤) ~ 50.8% (免疫抑制剤のみ) の範囲であった (図26) が；いくつかの群は、小さいサンプルサイズを有し、有効性に対する投与量の影響については検討されなかった。さらに、プラセボに対してアニフロルマブ300mgを支持する正の治療差が、治療難治性疾患を有する可能性が高い、ベースラインでGC+抗マラリア薬+免疫抑制剤を受容していた患者において認められた (53.6%対32.2%； = 21.4%；95% CI: 7.4~35.4)。

20

30

【0204】

40

50

【表 2 0】

表13-1: TULIP-1及びTULIP-2におけるベースライン前及びベースライン時のバックグラウンド標準療法レジメン

SLE標準療法	ベースライン前 ^a		ベースライン時 ^b	
	アニフロルマブ300mg (n=350)	プラセボ (n=366)	アニフロルマブ300mg (n=360)	プラセボ (n=366)
任意の経口GC ^c	325 (90.3)	325 (88.8)	291 (80.8)	304 (83.1)
経口GCのみ	28 (7.8)	21 (5.7)	58 (15.8)	38 (10.4)
経口GC + 抗マラリア薬及び/又は免疫抑制剤	297 (82.5)	304 (83.1)	235 (65.3)	266 (72.7)
任意の抗マラリア薬	299 (83.1)	313 (85.5)	243 (67.5)	267 (73.0)
抗マラリア薬のみ	28 (7.8)	27 (7.4)	32 (8.9)	38 (10.4)
抗マラリア薬 + 経口GC及び/又は免疫抑制剤	271 (75.3)	286 (78.1)	211 (58.6)	229 (62.6)
任意の免疫抑制剤	248 (68.8)	246 (67.2)	173 (48.1)	177 (48.1)
アザチオプリン	121 (33.6)	113 (30.8)	62 (17.2)	61 (16.7)
シクロホスファミド	50 (13.9)	39 (10.7)	-	-
レフルノミド	9 (2.5)	9 (2.5)	-	-
メトトレキサート	104 (28.5)	135 (36.9)	56 (15.5)	73 (19.9)
ミゾリピン	9 (2.5)	11 (3.0)	4 (1.1)	3 (0.8)
ミコフェノール酢酸塩 ^d	87 (22.8)	79 (21.6)	54 (15.0)	45 (12.3)
タケロリムス	18 (5.0)	23 (6.3)	-	-
2以上の異なる免疫抑制剤	165 (46.6)	102 (27.9)	3 (0.8)	5 (1.4)

GC, コルチコイド。

^aは、無作為化前の開始日によるSLE診断から使用される任意のSLE標準療法を含む。^bベースラインは、無作為化及び1日目の治験薬用量投与前の最後の測定値として定義される。^cプレドニゾン又は等価物。^dミコフェノール酢酸塩又はミコフェノール酸。

10

20

【 0 2 0 5】

1 3 . 4 . 結 論

2つの第3相試験では、例えば、GC、免疫抑制剤、及び抗マラリア薬による治療を必要とした、潜在的により治療難治性のSLEを有する患者において、SLE標準療法使用と無関係に、アニフロルマブ300mgの場合で、プラセボの場合よりも一貫して高いBICLA奏効率が認められた。2つの第3相試験からプールされたデータは、BICLA応答に関するアニフロルマブ300mgによる治療効果が、ベースライン標準療法使用と無関係に一貫していたことを示した。特に、ベースライン時に標準療法を最も使用した患者のサブグループに関する一貫した治療応答は、アニフロルマブ治療が難治性疾患を有する患者に利益をもたらすことを妥当に実証している。

30

【 0 2 0 6】

1 4 . 実 施 例 8 : 注 射 デ バ イ ス

アニフロルマブは、プレフィルドシリンジ (P F S) (図 2 7 A) 又は自動注入装置 (A I) (図 2 7 B) などの注射デバイス [1] [9] によって投与される。

【 0 2 0 7】

1 4 . 1 . 自 動 注 入 装 置

アニフロルマブは、自動注入装置 [1] によって投与され得る。自動注入装置は、分解立体図 (図 2 8 A) 及び組立形態 (図 2 8 B) で示される。ラベル [4] は、自動注入装置 [1] の周囲に巻き付けられるか又はそれに貼付される (図 2 8 C) 。自動注入装置は、自動注入装置ハウジング [3] 、キャップ及びキャップリムーバー [2] 及び駆動ユニット [5] を有する。液体のアニフロルマブ製剤の単位用量 [6] は、自動注入装置ハウジング [3] 内に含まれる。単位用量 [6] は、視界窓 [7] を通じて見ることができる。

40

【 0 2 0 8】

1 4 . 2 . ア ク セ サ リ ー 付 き プ レ フ ィ ル ド シ リ ン ジ

アニフロルマブは、アクセサリ-付きプレフィルドシリンジ (A P F S) [8] によっ

50

て投与され得る。APFS [8] は、図 29 A における組立形態において及び図 29 B における分解立体図で示される一次容器 [9] 中に含まれる単位用量のアニフロルマブ [6] を含む。一次容器 [9] は、プランジャーストッパー [16] を有する。一次容器は、0.8 ml の名目上の充填体積 [17] を有するが、0.8 ml よりやや多いものを含むし得る。一次容器 [9] 中の空間の残りは、気泡 [18] によって占められる。気泡 [18] は、3 ~ 5 mm、任意選択により 4 mm のサイズを有し得る。一次容器 [9] は、規定されたストッパー位置 [19] を有する。

【 0 2 0 9 】

アクセサリ付きプレフィルドシリンジ (APFS) の一次容器 [9] は、ニードルガード [12]、フィンガーフランジ [11] 及びプランジャーロッド [13] を含む、PFS アセンブリ [8] において提供される。ラベル [14] は、PFS アセンブリ [8] 中の一次容器 [9] とともに提供される。ラベル [14] は、シリンジ [9] 周囲でラベル配置位置 [15] において巻き付けられる。

10

【 0 2 1 0 】

14.3. 包装

注射デバイス [1] [8] は、キット [20] において提供される (図 30)。ラベル [4] [14] は、包装中の APFS 又は自動注入装置とともに提供される。ラベルは、注射デバイス [1]、[8] の使用のための指示書を含む。包装は、タンパーシールを含む。

20

【 0 2 1 1 】

参考文献

本明細書中で言及される全ての刊行物は、参照により本明細書に組み込まれる。

(1) Pons - Estel , G . J . ; Alarcon , G . S . ; Scofield , L . ; Reinlib , L . ; Cooper , G . S . Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus . Semin . Arthritis Rheum . 2010 , 39 (4) , 257 - 268 . <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.10.007> .

(2) McCauliffe , D . P . Cutaneous Lupus Erythematosus . Semin . Cutan . Med . Surg . 2001 , 20 (1) , 14 - 26 . <https://doi.org/10.1053/sder.2001.23091> .

30

(3) Uva , L . ; Miguel , D . ; Pinheiro , C . ; Freitas , J . P . ; Marques Gomes , M . ; Filipe , P . Cutaneous Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus . Autoimmune Dis . 2012 , 2012 , 834291 . <https://doi.org/10.1155/2012/834291> .

(4) Zayat , A . S . ; Md Yusof , M . Y . ; Wakefield , R . J . ; Conaghan , P . G . ; Emery , P . ; Vital , E . M . The Role of Ultrasound in Assessing Musculoskeletal Symptoms of Systemic Lupus Erythematosus : A Systematic Literature Review . Rheumatol . Oxf . Engl . 2016 , 55 (3) , 485 - 494 . <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev343> .

40

(5) Sa , C . ; E , A . ; A , R . ; D , I . Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19359343/> (accessed 2021 - 02 - 0

50

- 8) <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep062>.
- (6) Murimi-Worstell, I. B.; Lin, D. H.; Nab, H.; Kan, H. J.; Onasanya, O.; Tierce, J. C.; Wang, X.; Desta, B.; Alexander, G. C.; Hammond, E. R. Association between Organ Damage and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open* 2020, 10 (5), e031850. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031850>. 10
- (7) Doria, A.; Briani, C. Lupus: Improving Long-Term Prognosis. *Lupus* 2008, 17 (3), 166 - 170. <https://doi.org/10.1177/0961203307087612>.
- (8) Petri, M. Long-Term Outcomes in Lupus. *Am. J. Manag. Care* 2001, 7 (16 Suppl), S480 - 485.
- (9) Zonana-Nacach, A.; Barr, S. G.; Magder, L. S.; Petri, M. Damage in Systemic Lupus Erythematosus and Its Association with Corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 2000, 43 (8), 1801 - 1808. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200008\)43:8<1801::AID-ANR16>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200008)43:8<1801::AID-ANR16>3.0.CO;2-O). 20
- (10) Urowitz, M. B.; Bookman, A. A.; Koehler, B. E.; Gordon, D. A.; Smythe, H. A.; Ogryzlo, M. A. The Bimodal Mortality Pattern of Systemic Lupus Erythematosus. *Am. J. Med.* 1976, 60 (2), 221 - 225. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(76\)90431-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(76)90431-9).
- (11) Patel, D. D.; Antoni, C.; Freedman, S. J.; Levesque, M. C.; Sundry, J. S. Phase 2 to Phase 3 Clinical Trial Transitions: Reasons for Success and Failure in Immunologic Diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017, 140 (3), 685 - 687. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.029>. 30
- (12) Dowden, H.; Munro, J. Trends in Clinical Success Rates and Therapeutic Focus. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2019, 18 (7), 495 - 496. <https://doi.org/10.1038/d41573-019-00074-z>.
- (13) Eisenberg, R. WHY CAN'T WE FIND A NEW TREATMENT FOR SLE? *J. Autoimmun.* 2009, 32 (3 - 4), 223 - 230. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.02.006>. 40
- (14) Morand, E. F.; Furie, R.; Tanaka, Y.; Bruce, I. N.; Askanase, A. D.; Richez, C.; Bae, S.-C.; Brohawn, P. Z.; Pineda, L.; Berglund, A.; Tummla, R. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382 (3), 211 - 221. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912196>. 50

- (15) Furie, R.; Khamashta, M.; Merrill, J. T.; Werth, V. P.; Kalunian, K.; Brohawn, P.; Illei, G. G.; Drappa, J.; Wang, L.; Yoo, S.; Investigators, for the C.S. Anifrolumab, an Anti-Interferon Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* Hoboken Nj 2017, 69 (2), 376. <https://doi.org/10.1002/art.39962>.
- (16) Furie, R. A.; Morand, E. F.; Bruce, I. N.; Manzi, S.; Kalunian, K. C.; Vital, E. M.; Ford, T. L.; Gupta, R.; Hiepe, F.; Santiago, M.; Brohawn, P. Z.; Berglind, A.; Tummala, R. Type I Interferon Inhibitor Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus (TULIP-1): A Randomised, Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Rheumatol.* 2019, 1 (4), e208 - e219. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30076-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30076-1). 10
- (17) Isenberg, D. A.; Merrill, J. T. Why, Why, Why de-Lupus (Does so Badly in Clinical Trials). *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2016, 12 (2), 95 - 98. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1112270>. 20
- (18) Wallace, D. J. The Evolution of Drug Discovery in Systemic Lupus Erythematosus. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015, 11 (10), 616 - 620. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.86>.
- (19) Felten, R.; Sagez, F.; Gavand, P. - E.; Martin, T.; Korganow, A. - S.; Sordet, C.; Javier, R. - M.; Soulas-Sprauel, P.; Riviere, M.; Scher, F.; Poindron, V.; Guffroy, A.; Arnaud, L. 10 Most Important Contemporary Challenges in the Management of SLE. *Lupus Sci. Med.* 2019, 6 (1), e000303. <https://doi.org/10.1136/lupus-2018-000303>. 30
- (20) Gladman, D.; Ginzler, E.; Goldsmith, C.; Fortin, P.; Liang, M.; Urowitz, M.; Bacon, P.; Bombardieri, S.; Hanly, J.; Hay, E.; Isenberg, D.; Jones, J.; Kalunian, K.; Maddison, P.; Nived, O.; Petri, M.; Richter, M.; Sanchez-Guerrero, J.; Snaitth, M.; Sturfelt, G.; Symmons, D.; Zoma, A. The Development and Initial Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996, 39 (3), 363 - 369. <https://doi.org/10.1002/art.1780390303>. 40
- (21) Albrecht, J.; Taylor, L.; Berlin, J. A.; Dula, S.; Ang, G.; Fakharzadeh, S.; Kantor, J.; K 50

- . ; Meroni, P. L. ; Fritztler, M. J. ; Naden, R. ; Doerner, T. ; Johnson, S. R. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* Hoboken NJ 2019, 71(9), 1400-1412. <https://doi.org/10.1002/art.40930>.
- (26) Tummala, R. ; Rouse, T. ; Berglind, A. ; Santiago, L. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Subcutaneous and Intravenous Anifrolumab in Healthy Volunteers. *Lupus Sci. Med.* 2018, 5(1), e000252. <https://doi.org/10.1136/lupus-2017-000252>. 10
- (27) Tanaka, Y. ; Tummala, R. Anifrolumab, a Monoclonal Antibody to the Type I Interferon Receptor Subunit 1, for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: An Overview from Clinical Trials. *Mod. Rheumatol.* 2020, 0(0), 1-12. <https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1812201>. 20
- (28) Daikh, D. I. ; Wofsy, D. Cutting Edge: Reversal of Murine Lupus Nephritis with CTLA4Ig and Cyclophosphamide. *J. Immunol.* 2001, 166(5), 2913-2916. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.5.2913>.
- (29) Merrill, J. T. ; Burgos-Vargas, R. ; Westhovens, R. ; Chalmers, A. ; D'Cruz, D. ; Wallace, D. J. ; Bae, S. C. ; Sigal, L. ; Becker, J. - C. ; Kelly, S. ; Raghupathi, K. ; Li, T. ; Peng, Y. ; Kinaszczuk, M. ; Nash, P. The Efficacy and Safety of Abatacept in Patients with Non-Life-Threatening Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Twelve-Month, Multicenter, Exploratory, Phase IIb, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheum.* 2010, 62(10), 3077-3087. <https://doi.org/10.1002/art.27601>. 30
- (30) Pena-Rossi, C. ; Nasonov, E. ; Stanislav, M. ; Yakusevich, V. ; Ershova, O. ; Lomareva, N. ; Saunders, H. ; Hill, J. ; Nestorov, I. An Exploratory Dose-Escalating Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous Atacicept in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 2009, 18(6), 547-555. <https://doi.org/10.1177/0961203309102803>. 40
- (31) Merrill, J. T. ; Wallace, D. J. ; Wax, S. ; Kao, A. ; Fraser, P. A. ; Chang, P. ; Isenberg, D. ; ADDRESS II Investigators. Efficacy and Safety of Atacicept in Patients With Systemic 50

- Lupus Erythematosus: Results of a Twenty-Four-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Arm, Phase IIb Study. *Arthritis Rheumatol.* Hoboken NJ 2018, 70(2), 266-276. <https://doi.org/10.1002/art.40360>.
- (32) Wallace, D. J.; Gordon, C.; Strand, V.; Hobbs, K.; Petri, M.; Kalunian, K.; Houssiau, F.; Tak, P. P.; Isenberg, D. A.; Kelley, L.; Kilgallen, B.; Barry, A. N.; Wegener, W. A.; Goldenberg, D. M. Efficacy and Safety of Epratuzumab in Patients with Moderate/Severe Flaring Systemic Lupus Erythematosus: Results from Two Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Studies (ALLEVIATE) and Follow-Up. *Rheumatol. Oxf. Engl.* 2013, 52(7), 1313-1322. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket129>.
- (33) Clowse, M. E. B.; Wallace, D. J.; Furie, R. A.; Petri, M. A.; Pike, M. C.; Leszczynski, P.; Neuwelt, C. M.; Hobbs, K.; Keiserman, M.; Duca, L.; Kalunian, K. C.; Galateanu, C.; Bongardt, S.; Stach, C.; Beaudot, C.; Kilgallen, B.; Gordon, C.; Batalov, A.; Bojinca, M.; Djerrassi, R.; Duca, L.; Horak, P.; Kolarov, Z.; Milasiene, R.; Monova, D.; Otsa, K.; Pileckyte, M.; Popova, T.; Radulescu, F.; Rashkov, R.; Rednic, S.; Repin, M.; Stoilov, R.; Tegzova, D.; Vezikova, N.; Vitek, P.; Zainea, C.; East, F.; Baek, H.; Chen, Y.; Chhiu, Y.; Cho, C.; Chou, C.; Choe, J.; Huang, C.; Kang, Y.; Kang, S.; Lai, N.; Lee, S.; Park, W.; Shim, S.; Suh, C.; Yoo, W.; Armengol, H. A.; Zapata, F. A.; Santiago, M. B.; Cavalcanti, F.; Chahade, W.; Costallat, L.; Keiserman, M.; Alcalá, J. O.; Remus, C. R.; Roimicher, L.; Abu Shakra, M.; Agarwal, V.; Agmon Levin, N.; Kadel, J.; Levy, Y.; Mevorach, D.; Paran, D.; Reitblat, T.; Rosner, I.; Shobha, V.; Sthoeger, Z.; Zisman, D.; Ayesu, K.; Berney, S.; Box, J.; Busch, H.; Buyon, J.; Carter, J.; Chi, J.; Clowse, M.; Collins, R.; Dao, K.; Diab, I.; Dikranian, A.; El Shahawy, M.; Gaylis, N.; Grossman, J.; Halpert, E.; Huff, J.; Jarjour, W.; Kao, A.; Katz, R.; Kennedy, A.; Khan, M.; Kivitz, A.; Kohen, M.; Lawrence Ford, T.; Lawson, J.; Levesque, M.; Lowenstein, M.; Majjhoo, A.; McArthur, R.; McLain, D.; Merrill, J.; Murillo, A.; Neucks, S.; Niemer, G.; Noais eh, G.; Parker, C.; Pantojas, C.; Pattanaik, D.; Petri, M.; Pickrell, P.; Reveille, J.; Roman Miranda, A.; Rothfield, N.; Sankoorikal, A.; S

ayers, M.; Singhal, A.; Snyder, A.; Striebich, C.; Vo, Q.; von Feldt, J.; Wallace, D.; Wasiko, M.; Young, C.; Adelstein, S.; Hall, S.; Littlejohn, G.; Nicholls, D.; Suranyi, M.; Amoura, Z.; Bannert, B.; Behrens, F.; Perez, L.C.; Chakravarty, K.; Gonzales, F.D.; Davies, K.; Doria, A.; Emery, P.; Fernandez Nebro, A.; Govoni, M.; Hachulla, E.; Hellmich, B.; Houssiau, F.; Malaise, M.; Margaux, J.; Maugars, Y.; Munoz Fernandez, S.; Navarro, F.; Ordi Ros, J.; Pellerito, R.; Pena Sagredo, J.; Rousseau, E.; Schmidt, R.E.; Ucar Angulo, E.; Viallard, J.; Westhovens, R.; Worm, M.; Yee, C.S.; Nanyiager, S.; Reuter, H.; Spargo, C.; Bazela, B.; Brzosko, M.; Chudzik, D.; Gasztonyi, B.; Geher, P.; Ionescu, R.; Jeksa, S.; Kemeny, L.; Kiss, E.; Kotyla, P.; Kovacs, L.; Kovalenko, V.; Kucharz, E.; Kwiatkowska, B.; Leszczynski, P.; Levchenko, E.; Lysenko, G.; Majdan, M.; Mikhailov, C.; Nalotov, S.; Nedelciu, M.; Pavel, M.; Raskina, T.; Rebrov, B.; Rezs, E.; Semen, T.; Smakotina, S.; Stanislavchuk, M.; Stanislav, M.; Szombati, I.; Szucs, G.; Udrea, G.; Zajdel, J.; Zon Giebel, A.; Bonfiglioli, R.; Bustamante, R.; Klumb, E.; Ramirez, G.M.; Neiva, C.; Olguin, M.; Gonzaga, J.R.; Scottton, A.; Ayala, S.S.; Ximenes, A.; Sharma, R.; Srikantiah, C.; Aelion, J.; Aranow, C.; Baker, M.; Chadha, A.; Chao, J.; Chatham, W.; Chow, A.; Clay, C.; Cohen Gadol, S.; Conaway, D.; Denburg, J.; Escalante, A.; Espinoza, L.; Fiechtner, J.; Fortin, I.; Fraser, A.; Furie, R.; Gladman, D.; Goddard, D.; Goldberg, M.; Gonzalez Rivera, R.; Gorman, J.; Griffin, R.; Haaland, D.; Halter, D.; Hemaïden, A.; Hobbs, K.; Joshi, V.; Lim, S.; Kalunian, K.; Karpouzas, G.; Khraishi, M.; Lafyatis, R.; Lee, S.; Lidman, R.; Lue, C.; Mohan, M.; Mease, P.; Mehta, C.; Mizutani, W.; Nami, A.; Nascimento, J.; Neuwelt, C.; Pappas, J.; Pope, J.; Porges, A.; Roane, G.; Rosenberg, D.; Ross, S.; Saadeh, C.; Scoville, C.; Sherrer, Y.; Solomon, M.; Surbeck, W.; Valenzuela, G.; Waller, P.; Alten, R.; Baerwald, C.; Bienvenu, B.; Bombardieri, S.; Braun, J.; Dival, L.; Espinosa, G.; Fernandez, I.F.; Gomez Reino, J.; Gordon, C.; Hiepe, F.; Hopkinson, N.; Isenberg, D.; Jacobbi, A.; Jorgensen, C.; Guern, V.L.; Paul, C.; Pego Reigosa, J.M.; Heredia, J.R.; Rubbert Roth, A.; Sabbadini, M.; Schroeder, J.; Schwarting, A.; Spieler, W.; Valesini, G.; Wollenhaupt, J.; Mendoza, A.Z.; Zouboulis, C. Efficacy and

- Safety of Epratuzumab in Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus: Results From Two Phase III Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Trials. *Arthritis Rheumatol.* Hoboken Nj 2017, 69(2), 362-375. <https://doi.org/10.1002/art.39856>.
- (34) Gottenberg, J.-E.; Doerner, T.; Bootsma, H.; Devauchelle-Pensec, V.; Bowman, S.J.; Mariette, X.; Bartz, H.; Oortgiesen, M.; Shock, A.; Koetse, W.; Galateanu, C.; Bongardt, S.; Wegener, W.A.; Goldenberg, D.M.; Meno-Tetang, G.; Kosutic, G.; Gordon, C. Efficacy of Epratuzumab, an Anti-CD22 Monoclonal IgG Antibody, in Systemic Lupus Erythematosus Patients With Associated Sjogren's Syndrome: Post Hoc Analyses From the EMBODY Trials. *Arthritis Rheumatol.* Hoboken NJ 2018, 70(5), 763-773. <https://doi.org/10.1002/art.40425>.
- (35) Doerner, T.; Kaufmann, J.; Wegener, W.A.; Teoh, N.; Goldenberg, D.M.; Burmester, G.R. Initial Clinical Trial of Epratuzumab (Humanized Anti-CD22 Antibody) for Immunotherapy of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Res. Ther.* 2006, 8(3), R74. <https://doi.org/10.1186/ar1942>.
- (36) Merrill, J.T.; Neuwelt, C.M.; Wallace, D.J.; Shanahan, J.C.; Latinis, K.M.; Oates, J.C.; Utset, T.O.; Gordon, C.; Isenberg, D.A.; Hsieh, H.-J.; Zhang, D.; Brunetta, P.G. Efficacy and Safety of Rituximab in Moderately-to-Severely Active Systemic Lupus Erythematosus: The Randomized, Double-Blind, Phase I/III Systemic Lupus Erythematosus Evaluation of Rituximab Trial. *Arthritis Rheum.* 2010, 62(1), 222-233. <https://doi.org/10.1002/art.27233>.
- (37) Ryden-Aulin, M.; Boumpas, D.; Bultink, I.; Rubio, J.L.C.; Caminal-Montero, L.; Castro, A.; Ruiz, A.C.; Doria, A.; Doerner, T.; Gonzalez-Echavarri, C.; Gremese, E.; Houssiau, F.A.; Huizinga, T.; Inanc, M.; Isenberg, D.; Iuliano, A.; Jacobsen, S.; Jimenez-Alonso, J.; Kovacs, L.; Mariette, X.; Mosca, M.; Nived, O.; Oristrrell, J.; Ramos-Casals, M.; Rascon, J.; Ruiz-Irastorza, G.; Saez-Comet, L.; Cervello, G.S.; Sebastiani, G.D.; Squatrito, D.; Szeecs, G.; Voskuyl, A.; Vollenhoven, R. van. Off-Label Use of Rituximab for Systemic Lupus Erythe

- matorus in Europe. *Lupus Sci. Med.* 2016, 3(1), e000163. <https://doi.org/10.1136/lupus-2016-000163>.
- (38) Isenberg, D. A.; Petri, M.; Kalunian, K.; Tanaka, Y.; Urowitz, M. B.; Hoffman, R. W.; Morgan-Cox, M.; Iikuni, N.; Silk, M.; Wallace, D. J. Efficacy and Safety of Subcutaneous Tabalumab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Results from ILLUMINATE-1, a 52-Week, Phase III, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Ann. Rheum. Dis.* 2016, 75(2), 323-331. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207653>. 10
- (39) Isenberg, D.; Merrill, J.; Hoffman, R.; Linnik, M.; Morgan-Cox, M.; Veenhuizen, M.; Iikuni, N.; Dickson, C.; Silk, M.; Wallace, D.; Doerner, T. OP0184 Efficacy and Safety of Tabalumab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): Results from 2 Phase 3, 52-Week, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Ann. Rheum. Dis.* 2015, 74(Suppl 2), 141-141. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-eular.1195>. 20
- (40) Khamashta, M.; Merrill, J. T.; Werth, V. P.; Furie, R.; Kalunian, K.; Illei, G. G.; Drappa, J.; Wang, L.; Greth, W. Sifalimumab, an Anti-Interferon- γ Monoclonal Antibody, in Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Ann. Rheum. Dis.* 2016, 75(11), 1909-1916. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208562>. 30
- (41) Gerriets, V.; Bansal, P.; Goyal, A.; Khaddour, K. Tumor Necrosis Factor Inhibitors. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2021.
- (42) Ferguson, G. T.; Mansur, A. H.; Jacobs, J. S.; Hebert, J.; Clawson, C.; Tao, W.; Wu, Y.; Goldman, M. Assessment of an Accessorized Pre-Filled Syringe for Home-Administered Benralizumab in Severe Asthma. *J. Asthma Allergy* 2018, 11, 63-72. <https://doi.org/10.2147/JAA.S157762>. 40
- (43) Klein, R. S.; Morganroth, P. A.; Werth, V. P. Cutaneous Lupus and the CLASI Instrument. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2010, 36(1), 33-51. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2009.12.001>.
- (44) Touma, Z.; Urowitz, M.; Gladman, D. SLEDAI-2K for a 30-Day Window. *Lupus* 2010, 19(1) 50

, 49 - 51 . <https://doi.org/10.1177/0961203309346505> .

(45) Schwartz, N. ; Rubinstein, T. ; Burkly, L. C . ; Collins, C. E. ; Blanco, I. ; Su, L. ; Hojaili, B . ; Mackay, M. ; Aranow, C. ; Stohl, W. ; Rovin, B. H . ; Michaelson, J. S. ; Putterman, C. Urinary TW EAK as a Biomarker of Lupus Nephritis: A Multicenter Cohort Study. *Arthritis Res. Ther.* 2009, 11 (5), R143. <https://doi.org/10.1186/ar2816> .

10

(46) Interferon - Inducible Gene Expression Kit As a Potential Diagnostic Test for An ifrolumab: Analytical Validation for Use in Clinical Trials. *ACR Meeting Abstracts* .

(47) Kuhn, A. ; Bonsmann, G. ; Anders, H. - J. ; Herzer, P. ; Tenbrock, K. ; Schneider, M. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Ery thematosus. *Dtsch. Aertztebl. Int.* 2015, 112 (25), 423 - 432. <https://doi.org/10.3238/arzt ebl.2015.0423> .

20

(48) Bruce, I. N. ; Nami, A. ; Schwetje, E. ; Piers on, M. E. ; Rouse, T. ; Chia, Y. L. ; Kuruvilla, D. ; Abreu, G. ; Tummala, R. ; Lindholm, C. Pharmacok inetics, Pharmacodynamics, and Safety of S ubcutaneous Anifrolumab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus, Active Skin Disease, and High Type I Interferon Gene Signature: A Multicentre, Randomised, Double - Blind, Placebo - Controlled, Phase 2 Study. *Lancet Rheumatol.* 2020, 0 (0). [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30342-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30342-8) .

30

(49) Ryman, J. T. ; Meibohm, B. Pharmacokinetic s of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol.* 2017, 6 (9), 576 - 588. <http s://doi.org/10.1002/psp4.12224> .

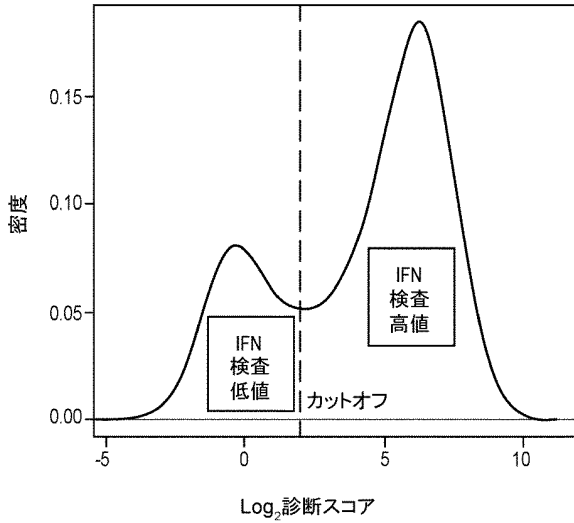
40

50

【 図 面 】

【 図 1 】

図1



【 図 2 】

図2A

ATC分類 好ましい用語	患者の数(%)		合計
	アニコロルマブ 300 mg (N=366)	プラセボ (N=366)	
任意の生物製剤免疫調節剤	73 (20.3)	70 (19.1)	143 (20.0)
抗腫瘍剤及び免疫調節剤	59 (16.3)	62 (16.9)	130 (17.9)
アバセチン	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
アダリムマブ	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
アダリムマブ	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
アザチオプリン	46 (11.1)	30 (8.2)	76 (9.0)
ブリゾリド	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
エブラゾマブ	22 (6.0)	24 (6.6)	46 (6.7)
エタネルセプト	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.6)
インフリキシマブ	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
ルリズマブマゴル	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
モノクローナル抗体	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.4)
オクレリスマブ	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)
リツキシマブ	1 (0.3)	7 (1.9)	8 (1.1)
ロシタリマブ	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
シファリムマブ	3 (0.8)	3 (0.8)	6 (0.8)
ウスチキスマブ	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)

図2B

ATC分類 好ましい用語	患者の数(%)		合計
	アニコロルマブ 300 mg (N=366)	プラセボ (N=366)	
筋骨格系	8 (2.2)	16 (2.7)	18 (2.5)
タバルマブ	0 (0.0)	10 (2.7)	10 (2.3)

10

20

【 図 3 】

図3

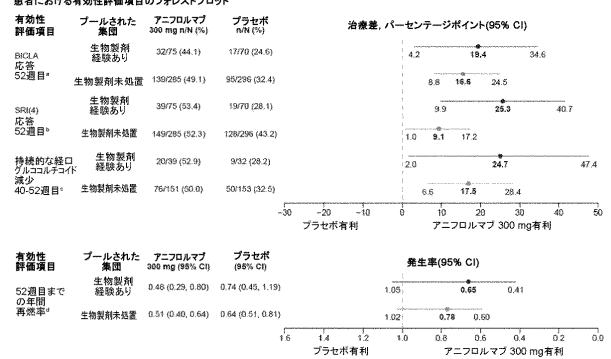
患者, n(%)	生物製剤を経験した (n=148)	生物製剤で未処置 (n=351)
人口統計		
中央値年齢(範囲), 歳	45 (18-69)	41 (18-69)
女性	134 (92.4)	540 (92.6)
人種		
白人	95 (65.5)	384 (66.1)
黒人	22 (15.2)	72 (12.4)
アジア人	13 (9.0)	63 (10.8)
その他*	15 (10.3)	62 (10.7)
地理的領域		
アジア太平洋	10 (6.9)	60 (10.3)
欧州	35 (24.1)	202 (34.6)
ラテンアメリカ	15 (10.3)	101 (17.4)
USA/カナダ	78 (63.8)	201 (34.6)
その他の地域	7 (4.8)	17 (2.9)
ベースライン疾患特徴		
SLEDAI-2Kスコア ≥10	101 (69.7)	419 (72.1)
BILAG-2004臓器スコア		
≥1 A	73 (60.3)	280 (48.2)
0 A及び≥2 B	61 (42.1)	271 (46.6)
0 A及び<2 B	11 (7.6)	30 (5.2)
CLASI活動性スコア ≥10	36 (24.8)	165 (28.4)
≥6 膨張及び≥6 任臓関節	63 (43.4)	291 (50.1)
SDIグローバルスコア ≥1*	64 (44.1)	181 (31.2)
SLE診断から無作為化までの中央値時間(範囲), 月	128 (16-503)	74 (0-555)
IFNGS高値*	126 (88.3)	472 (81.2)
血清学		
抗dsDNA陽性	72 (49.7)	250 (43.0)
低C3	54 (37.2)	213 (38.7)
低C4	33 (22.8)	136 (23.4)
ベースラインSLE治療		
経口GC†		
任意	121 (83.4)	474 (81.6)
≥10 mg/日	71 (48.0)	304 (52.3)
抗マリアア薬	103 (71.0)	407 (70.1)
免疫抑制剤		
任意*	70 (48.3)	280 (48.2)
アザチオプリン	20 (13.8)	103 (17.7)
メトトレキサート	28 (19.3)	101 (17.4)
ミコフェノール酸塩‡	24 (16.6)	75 (12.9)
NSAIDs	28 (19.3)	124 (21.3)

C3: 補体3; C4: 補体4; CLASI: 拡張エリテマトーデス疾患重症度指数; GC: グルココルチコイド; IFNGS: インターフェロンγ遺伝子シグネチャー; SDI: SLEDAI-2K重症度指数; * 別の指定がない限り、患者のn(%)である。
 † 別の分類は、人種データが欠落している患者を含む。* スコア≥1は、隠微病態を示す。† ベースライン時では非ステロイド性抗炎症薬、アザチオプリン、免疫抑制剤は、アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸塩、ミコフェノール酸塩、及びミノリピンを含む。‡ ミコフェノール酸塩又はミコフェノール酸塩。

【 図 4 】

図4

図. TULIP-1及びTULIP-2試験からプールされたデータにおけるSLEを有する生物製剤を経験した患者及び生物製剤で未処置の患者における有効性評価項目のフォレストプロット



BICLA, BILAGに基づく複合スコア; CI, 信頼区間; IFNGS, インターフェロンγ遺伝子シグネチャー; n, レスポンダーの数; N, 群における患者の数; PGA, 医師の全体的な評価; SRI(4), SLEレスポンス指数 ≥4。
 効果率、中央値の値、及びその下に示される95% CIは、スクリーニング試験のSLEDAI-2Kスコア、ベースライン経口グルココルチコイド投与量、IFNGS状態、及び抗核抗体因子による層別化されたコクランマンテル-ハントツェル法を用いて計算された。したがって、パーセンテージはn/100に等しくない。年齢調整後発症率の二項回帰モデルで分析された。
 * 要求されるBICLA患者: 全てのベースラインBILAG-2004 A及びBがSRI(4)スコアのいずれもB/C/D及びC/Dまでの低下、及び他のBILAG-2004臓器スコアにおいて悪化なし(1の新規のBILAG-2004 A又は2の新規のBILAG-2004 Bとして定義される悪化)、ベースラインからのSLEDAI-2Kスコアの向上なし、PGAスコアにおけるベースラインからの20.3ポイントの増加なし、プロコルで許容された間隔を超える制限された薬物療法の使用なし、及び治療の中断なし。要求されるSRI(4)患者: SLEDAI-2Kにおける≥4ポイントの低下、-1の新規のBILAG-2004 A又は2の新規のBILAG-2004 B臓器スコア、PGAにおけるベースラインからの0.0-3.0ポイントの向上、プロコルで許容された間隔を超える制限された薬物療法の使用なし、及び治療の中断なし。≥10 mg/日のプレドニゾン又は等価のベースライン投与量を有する患者において40-52項目から≥7.5 mg/日までの経口グルココルチコイド投与量の減少として定義される。* 再燃は、以前の来院と比較して1の新規のBILAG-2004 A又は2の新規のBILAG-2004 B項目のいずれかとして定義される。

30

40

50

【 図 5A 】

	試験04		試験05		試験06	
	アズピロキサム 300 mg (N=51)	プラセボ (N=51)	アズピロキサム 150 mg (N=50)	アズピロキサム 300 mg (N=51)	プラセボ (N=51)	アズピロキサム 300 mg (N=51)
n	3	4	0	0	1	3
割合 (%)	1 (3.3)	4 (100)			1 (100)	5 (100)
95% CI	0.0, 6.7	0.0, 42.4			0.0, 100	0.0, 42.4
95% CI	66.7	100			66.7	100
公称値	0.000	0.000			0.000	0.000

【 図 5B 】

	試験04		試験05		試験06	
	アズピロキサム 300 mg (N=51)	プラセボ (N=51)	アズピロキサム 150 mg (N=50)	アズピロキサム 300 mg (N=51)	プラセボ (N=51)	アズピロキサム 300 mg (N=51)
n	177	178	93	183	183	341
割合 (%)	34.7 (67.5)	32.6 (63.7)	18.0 (35.6)	35.8 (69.8)	35.8 (69.8)	65.3 (127.7)
95% CI	30.1 (58.9)	35.1 (66.4)	16.4 (31.2)	32.8 (63.3)	32.8 (63.3)	59.7 (115.7)
95% CI	40.2 (54.8)	25.1 (39.2)	27.8 (47.5)	39.9 (54.4)	39.9 (54.4)	42.1 (52.5)
公称値	12.2	25.3	18.8	16.1	16.1	21.1
公称値	0.000	0.000	-0.001	-0.001	-0.001	-0.001

図5A

図5B

【 図 7A 】

	試験04		試験05		試験06	
	アズピロキサム 300 mg (N=51)	プラセボ (N=51)	アズピロキサム 150 mg (N=50)	アズピロキサム 300 mg (N=51)	プラセボ (N=51)	アズピロキサム 300 mg (N=51)
n	13	12	12	25	24	34
割合 (%)	25.5 (50.8)	23.1 (45.3)	24.0 (48.0)	49.0 (96.1)	47.1 (92.2)	61.8 (121.3)
95% CI	18.1 (34.9)	18.1 (34.9)	18.1 (34.9)	45.3 (88.3)	45.3 (88.3)	57.1 (111.3)
95% CI	26.7 (51.0)	29.5 (57.1)	29.5 (57.1)	52.7 (105.4)	52.7 (105.4)	66.5 (131.0)
公称値	26.5 (59.1)	0.0	0.0	10.5	10.5	30.4
公称値	0.000	-0.000	-0.000	0.000	0.000	0.000

【 図 7B 】

	試験04		試験05		試験06	
	アズピロキサム 300 mg (N=51)	プラセボ (N=51)	アズピロキサム 150 mg (N=50)	アズピロキサム 300 mg (N=51)	プラセボ (N=51)	アズピロキサム 300 mg (N=51)
n	167	170	96	195	172	342
割合 (%)	32.7 (64.1)	33.3 (65.3)	19.8 (39.5)	38.7 (76.1)	33.2 (64.3)	64.3 (127.7)
95% CI	28.1 (55.9)	28.1 (55.9)	18.1 (36.2)	36.2 (72.4)	33.2 (66.4)	61.8 (123.6)
95% CI	37.3 (76.3)	39.5 (77.0)	21.4 (42.8)	41.2 (82.4)	35.2 (70.4)	67.0 (134.0)
公称値	13.3 (26.6)	18.4	17.0	24.5	17.0	24.5
公称値	0.002	0.000	-0.001	-0.001	-0.001	-0.001

図7A

図7B

【 図 6A 】

	試験04		試験05		試験06	
	アズピロキサム 300 mg (N=51)	プラセボ (N=51)	アズピロキサム 150 mg (N=50)	アズピロキサム 300 mg (N=51)	プラセボ (N=51)	アズピロキサム 300 mg (N=51)
n	17	16	8	16	16	30
割合 (%)	3.3 (6.5)	3.1 (6.1)	1.6 (3.2)	3.1 (6.1)	3.1 (6.1)	6.0 (11.8)
95% CI	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	1.7 (3.4)
95% CI	29.5 (57.0)	6.0 (11.8)	3.1 (6.1)	6.0 (11.8)	6.0 (11.8)	11.8 (23.6)
公称値	8.4 (16.8)	27.1 (54.2)	27.1 (54.2)	27.1 (54.2)	27.1 (54.2)	41.5 (83.0)
公称値	0.019	0.821	0.821	0.821	0.821	0.889

【 図 6B 】

	試験04		試験05		試験06	
	アズピロキサム 300 mg (N=51)	プラセボ (N=51)	アズピロキサム 150 mg (N=50)	アズピロキサム 300 mg (N=51)	プラセボ (N=51)	アズピロキサム 300 mg (N=51)
n	193	188	85	167	168	336
割合 (%)	37.8 (74.1)	35.6 (69.7)	16.8 (33.6)	33.6 (67.2)	33.6 (67.2)	67.2 (134.4)
95% CI	33.7 (67.4)	31.1 (62.2)	15.1 (30.2)	31.1 (62.2)	31.1 (62.2)	62.2 (124.4)
95% CI	39.7 (78.6)	40.5 (81.0)	18.5 (37.0)	37.0 (74.0)	37.0 (74.0)	74.0 (148.0)
公称値	4.1 (8.2)	8.3 (16.6)	18.3 (36.6)	9.2 (18.4)	9.2 (18.4)	24.0 (48.0)
公称値	0.007	-0.001	-0.001	-0.001	-0.001	-0.001

図6A

図6B

10

20

30

40

50

【 図 8A 】

	試験04		試験05		試験06	
	アズピロキサム 300 mg (N=51)	プラセボ (N=51)	アズピロキサム 150 mg (N=50)	アズピロキサム 300 mg (N=51)	プラセボ (N=51)	アズピロキサム 300 mg (N=51)
n	4	3	4	3	2	7
割合 (%)	7.8 (15.3)	5.9 (11.6)	7.8 (15.3)	5.9 (11.6)	3.9 (7.7)	12.7 (25.1)
95% CI	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
95% CI	15.6 (31.2)	11.8 (23.6)	15.6 (31.2)	11.8 (23.6)	7.8 (15.6)	25.4 (50.8)
公称値	25.0 (50.0)	19.4 (38.8)	19.4 (38.8)	19.4 (38.8)	19.4 (38.8)	28.8 (57.6)
公称値	-0.013	-0.019	-0.019	-0.019	-0.019	-0.019

【 図 8B 】

	試験04		試験05		試験06	
	アズピロキサム 300 mg (N=51)	プラセボ (N=51)	アズピロキサム 150 mg (N=50)	アズピロキサム 300 mg (N=51)	プラセボ (N=51)	アズピロキサム 300 mg (N=51)
n	176	177	99	177	183	358
割合 (%)	34.5 (67.6)	34.5 (67.6)	19.8 (39.6)	32.8 (64.3)	35.6 (70.2)	71.1 (142.2)
95% CI	30.1 (59.9)	30.1 (59.9)	18.1 (36.2)	30.1 (60.2)	32.8 (65.6)	62.2 (124.4)
95% CI	38.9 (77.8)	38.9 (77.8)	21.4 (42.8)	35.2 (70.4)	38.9 (77.8)	77.8 (155.6)
公称値	17.7 (35.4)	22.5 (45.0)	22.5 (45.0)	22.5 (45.0)	22.5 (45.0)	35.2 (70.4)
公称値	0.000	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

図8A

図8B

50

【 図 9 】

図9A

	試験04		試験05		試験06	
	アニロルマブ 300 mg (N=180)	プラセボ (N=92)	アニロルマブ 150 mg (N=92)	アニロルマブ 300 mg (N=92)	アニロルマブ 300 mg (N=92)	アニロルマブ 300 mg (N=92)
n	0	1	1	1	2	3
数(%)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (3.3)
95% CI		0, 100	0, 100	0, 100	0, 100	0, 100
95% CIの差		0.0, 89.3	0.0, 89.3	0.0, 89.3	0.0, 89.3	0.0, 89.3
95% CIの差の95% CI		-52.7, 100	-52.7, 100	-52.7, 100	-52.7, 100	-52.7, 100
公称値		0.048	0.048	0.048	0.048	0.048

図9B

図9B

	試験04		試験05		試験06	
	アニロルマブ 300 mg (N=180)	プラセボ (N=92)	アニロルマブ 150 mg (N=92)	アニロルマブ 300 mg (N=92)	アニロルマブ 300 mg (N=92)	アニロルマブ 300 mg (N=92)
n	184 (47.8)	181 (41.7)	92 (24.9)	177 (47.3)	182 (48.6)	343 (88.2)
数(%)	84 (52.2)	134 (68.3)	58 (63.1)	91 (52.7)	127 (69.4)	211 (68.2)
95% CI	40.6, 25.1	24.9, 38.6	27.1, 46.8	40.0, 54.7	34.0, 37.2	28.4, 35.9
95% CIの差		18.1	16.7	16.7	9.8, 23.5	16.4
95% CIの差の95% CI		6.1, 26.1	0.0, 32.6	0.0, 32.6	0.0, 32.6	0.0, 32.6
公称値		0.021	0.021	0.021	0.021	0.021

【 図 10 】

図10A

	試験04		試験05		試験06	
	アニロルマブ 300 mg (N=180)	プラセボ (N=92)	アニロルマブ 150 mg (N=92)	アニロルマブ 300 mg (N=92)	アニロルマブ 300 mg (N=92)	アニロルマブ 300 mg (N=92)
n	1 (1.0)	7 (7.6)	4 (4.3)	7 (7.6)	3 (3.3)	10 (11.1)
数(%)	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)	4 (4.4)
95% CI	0.0, 100	0.0, 64.2	21.6, 100	0.0, 47.3	10.7, 100	2.9, 28.1
95% CIの差		0.0, 64.2	21.6, 100	0.0, 47.3	10.7, 100	2.9, 28.1
95% CIの差の95% CI		-10.0, 11.6	-10.0, 11.6	-10.0, 11.6	-10.0, 11.6	-10.0, 11.6
公称値		0.172	0.114	0.114	0.114	0.114

図10B

図10B

	試験04		試験05		試験06	
	アニロルマブ 300 mg (N=180)	プラセボ (N=92)	アニロルマブ 150 mg (N=92)	アニロルマブ 300 mg (N=92)	アニロルマブ 300 mg (N=92)	アニロルマブ 300 mg (N=92)
n	179	175 (41.1)	89 (24.9)	173 (47.3)	181 (48.6)	356 (88.2)
数(%)	84 (52.2)	130 (68.3)	57 (63.1)	91 (52.7)	127 (69.4)	211 (68.2)
95% CI	40.2, 24.8	24.8, 38.7	25.9, 45.9	41.3, 56.1	35.1, 36.2	25.9, 35.5
95% CIの差		11.8	19.0	19.0	10.4, 24.5	17.4
95% CIの差の95% CI		3.7, 23.9	0.0, 32.6	0.0, 32.6	0.0, 32.6	0.0, 32.6
公称値		0.021	0.021	0.021	0.021	0.021

10

20

【 図 11 】

図11A

	試験04		試験05		試験06	
	アニロルマブ 300 mg (N=180)	プラセボ (N=92)	アニロルマブ 150 mg (N=92)	アニロルマブ 300 mg (N=92)	アニロルマブ 300 mg (N=92)	アニロルマブ 300 mg (N=92)
n	2 (1.1)	2 (2.2)	0	2 (2.2)	3 (3.3)	3 (3.3)
数(%)	1 (0.6)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
95% CI	0.0, 100	0.0, 100	0.0, 100	0.0, 100	0.0, 89.3	0.0, 89.3
95% CIの差		0.0, 89.3	0.0, 89.3	0.0, 89.3	0.0, 89.3	0.0, 89.3
95% CIの差の95% CI		-52.7, 100	-52.7, 100	-52.7, 100	-52.7, 100	-52.7, 100
公称値		0.014	0.014	0.014	0.014	0.014

図11B

図11B

	試験04		試験05		試験06	
	アニロルマブ 300 mg (N=180)	プラセボ (N=92)	アニロルマブ 150 mg (N=92)	アニロルマブ 300 mg (N=92)	アニロルマブ 300 mg (N=92)	アニロルマブ 300 mg (N=92)
n	178	179 (47.7)	89 (24.9)	177 (47.3)	182 (48.6)	343 (88.2)
数(%)	81 (52.3)	123 (68.3)	58 (63.1)	91 (52.7)	127 (69.4)	211 (68.2)
95% CI	40.6, 25.0	24.9, 38.6	27.1, 46.8	40.0, 54.4	34.0, 37.2	28.4, 35.6
95% CIの差		18.1	16.7	16.7	9.8, 23.6	16.4
95% CIの差の95% CI		6.2, 30.3	0.0, 32.6	0.0, 32.6	0.0, 32.6	0.0, 32.6
公称値		0.021	0.021	0.021	0.021	0.021

【 図 12 】

図12

AEカテゴリー, n(%)	生物製剤を経験した		生物製剤で未処置	
	アニロルマブ 300 mg (n=75)	プラセボ (n=89)	アニロルマブ 300 mg (n=285)	プラセボ (n=296)
任意のAE	68 (90.7)	61 (89.9)	250 (87.8)	234 (79.2)
任意のSAE*	12 (15.7)	16 (23.3)	28 (9.9)	44 (14.9)
治療薬の中断を引き起こす任意のAE	4 (5.4)	5 (7.4)	13 (4.6)	13 (4.5)
任意のAESI	9 (12.8)	9 (13.3)	37 (13.0)	27 (9.2)
非日和見性の差度の感染症	3 (4.2)	7 (10.3)	13 (4.6)	15 (5.1)
日和見感染症	0	0	1 (0.4)	0
アナフィラキシー	0	0	0	0
悪性腫瘍	0	1 (1.3)	3 (1.1)	2 (0.7)
帯状疱疹	4 (5.7)	1 (1.6)	19 (6.7)	4 (1.4)
結核(潜在型を含む)	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)
インフルエンザ	1 (1.5)	1 (1.6)	5 (1.7)	7 (2.4)
血管炎(非SLE)	0	0	0	0
主要有害心血管イベント	1 (1.5)	0	0	0

AE, 有害事象; AESI, 特に関心のある有害事象; SAE, 重度の有害事象。
 * 致命性または重篤な有害事象。生物製剤を経験した患者を除外し、安全性の集団において分析された。パーセンテージは、スクリーニング時のSLEDAI-2Kスコアの層別化因子、ベースライン経口糖質コルチコイド投与量、IFNGS状態、及び試験により層別化されたコクラン・マンテル・ハントツェル法で調整された。したがって、パーセンテージは、n/N(100)に等しくない。
 * 死亡の結果を伴う事象を含む。

30

40

50

【 図 1 3 】

図13A

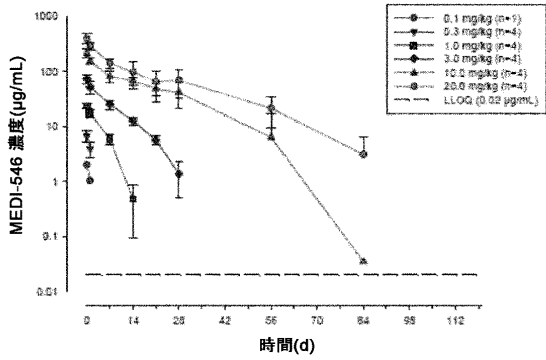
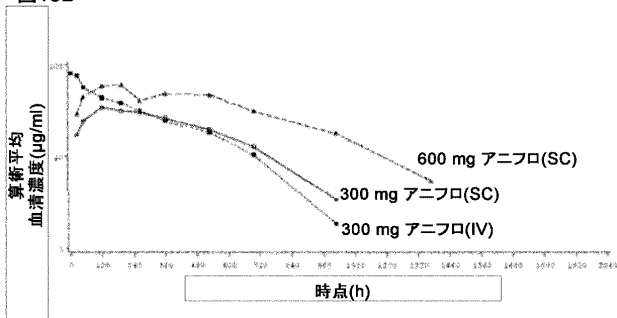


図13B



【 図 1 4 】

図14A

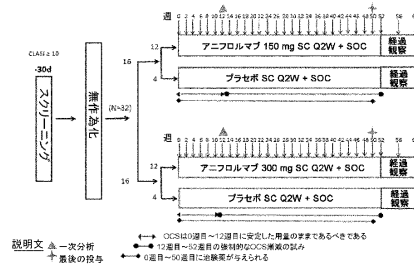


図14B

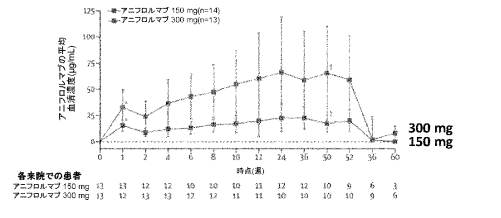
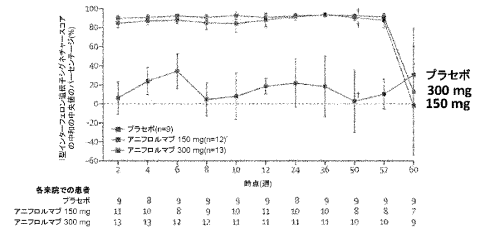


図14C



10

20

【 図 1 5 】

図15A

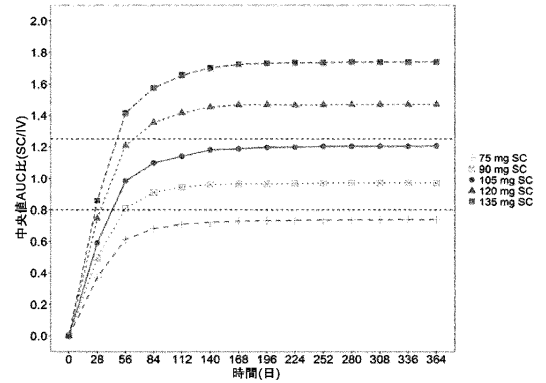
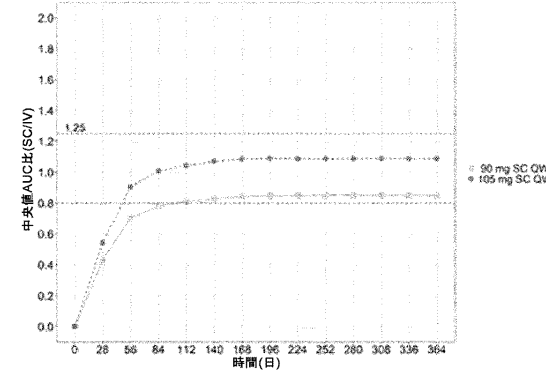


図15B



【 図 1 6 】

図16A

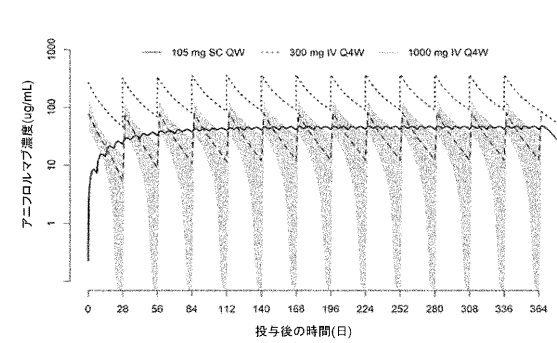
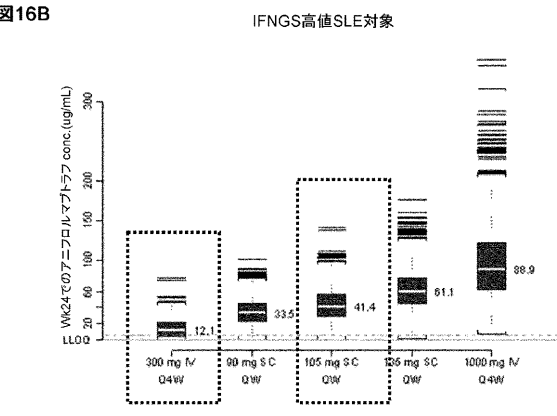


図16B

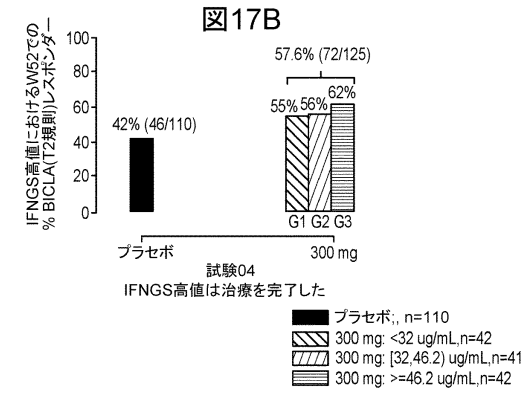
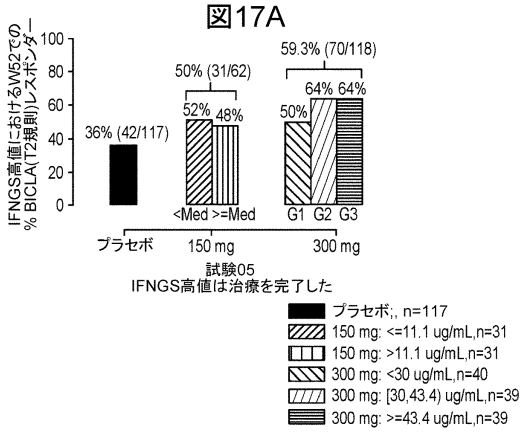


30

40

50

【 図 1 7 】



【 図 1 9 】

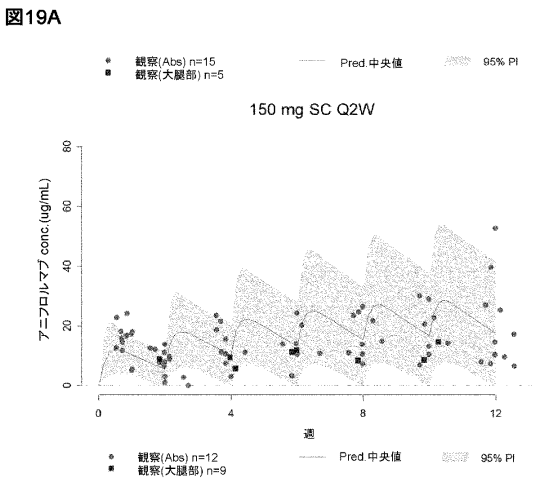
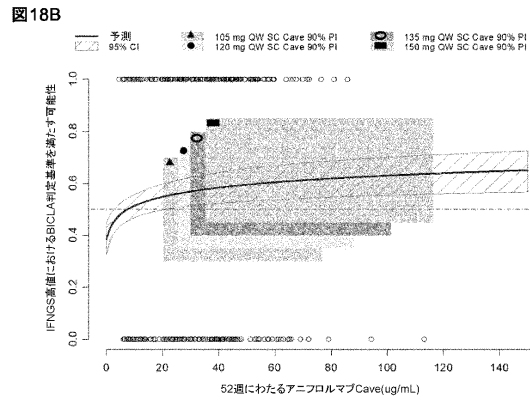
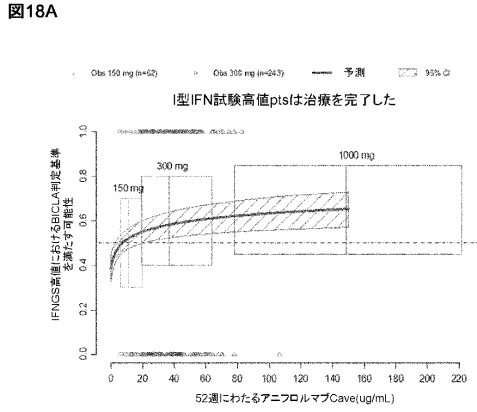
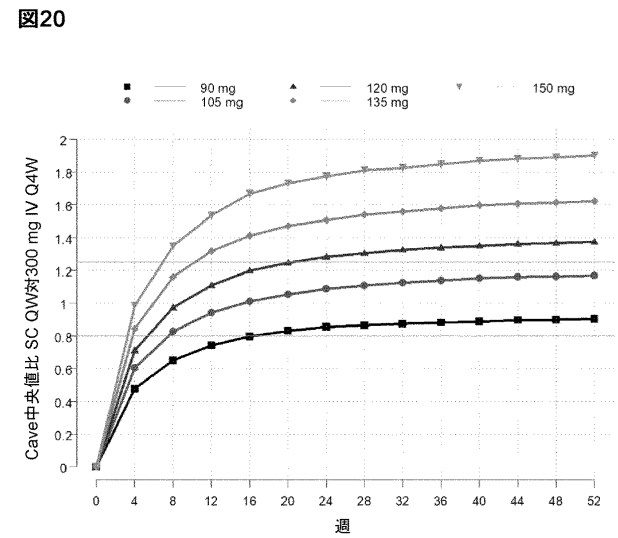


図19B

【 図 1 8 】



【 図 2 0 】



10

20

30

40

50

【 図 2 1 】

図21A

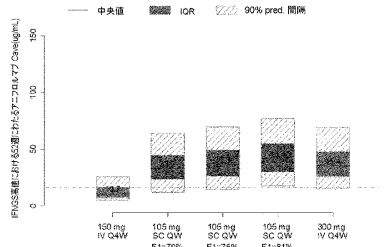


図21B

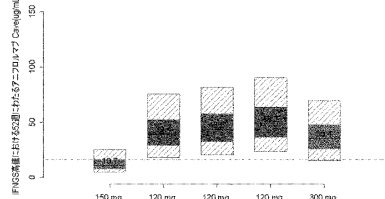
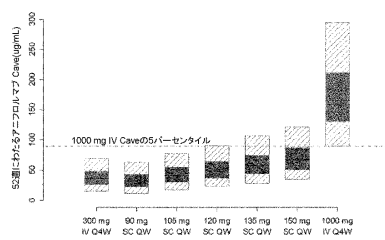
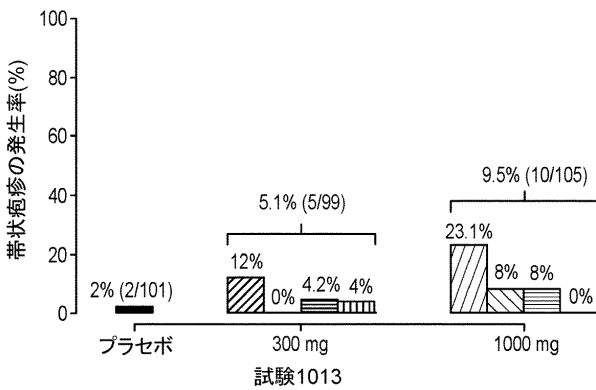


図21C



【 図 2 3 】

図23



- プラセボ: n=101
- ▨ 300 mg: Cave<25.5 ug/mL n=25
- ▩ 300 mg: Cave [25.5, 34.6) ug/mL n=25
- 300 mg: Cave [34.6, 43.8) ug/mL n=24
- 300 mg: Cave ≥43.8 ug/mL n=25
- ▬ 1000 mg: Cave<111.5 ug/mL n=26
- ▮ 1000 mg: Cave [111.5, 145.2) ug/mL n=25
- ▯ 1000 mg: Cave [145.2, 190.8) ug/mL n=25
- ▰ 1000 mg: Cave ≥190.8 ug/mL n=25

【 図 2 2 】

図22A

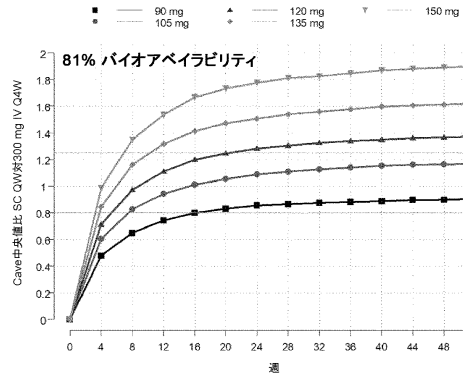
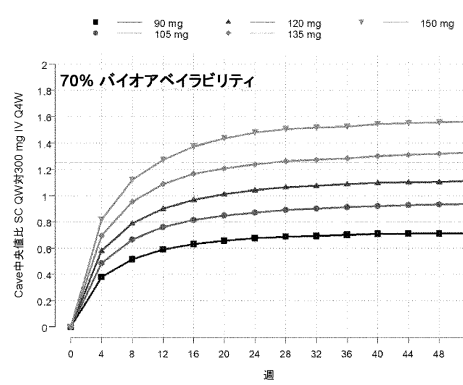


図22B



【 図 2 4 】

図24

	疾患の期間				
	最近の発症 (<2年)		独立した (>2年)		
	アフリママブ 300 mg (n=59)	プラセボ (n=73)	アフリママブ 300 mg (n=30)	プラセボ (n=23)	
人口統計特徴					
年齢 (歳)	中央値 (最小-最大)	39 (13-68)	36 (18-65)	41 (18-69)	42 (19-69)
性別 (n%)	女性	53 (89.8)	52 (71.4)	29 (96.3)	27 (95.2)
人種 (n%)	白人	35 (59.3)	47 (64.4)	20 (66.4)	19 (77.2)
	黒人	10 (16.9)	12 (16.4)	3 (10.0)	3 (12.3)
	アジア人	6 (10.3)	6 (8.3)	3 (10.0)	3 (12.3)
	その他	5 (8.5)	6 (8.3)	2 (6.7)	2 (7.7)
	欠番	1 (1.7)	1 (1.4)	7 (23.0)	7 (26.9)
SLE関連特徴					
スクリーニング時のIFNGs (n%)	高値	47 (78.1)	57 (78.1)	25 (83.4)	24 (83.5)
SLEDAI-2Kスコア	平均 (SD)	11.7 (3.2)	10.9 (3.2)	11.3 (4.0)	11.7 (3.8)
≥ 10 点 (n%)		47 (79.7)	52 (71.2)	20 (66.7)	24 (83.5)
BILAG-2004 (n%)	≥ 1 A項目	22 (37.3)	36 (49.3)	15 (50.0)	14 (52.1)
	Aなし及び≥ 2 B項目	33 (55.9)	34 (46.6)	13 (43.3)	12 (43.7)
PGAスコア	平均 (SD)	1.8 (0.5)	1.8 (0.3)	1.8 (0.4)	1.8 (0.4)
CLASI活動性スコア	平均 (SD)	9.4 (3.3)	9.0 (3.6)	8.2 (2.2)	7.5 (3.5)
健康状態*	平均 (SD)	5.5 (1.8)	7.5 (1.9)	6.5 (1.9)	7.1 (1.7)
圧痛指数†	平均 (SD)	9.7 (2.6)	11.7 (2.7)	10.1 (2.3)	10.6 (2.5)
SDIグローバルスコア	平均 (SD)	0.1 (0.2)	0.2 (0.2)	0.7 (1.1)	0.7 (0.9)
抗dsDNA抗体 (n%)	陽性	25 (42.4)	26 (35.0)	12 (40.0)	12 (44.4)
SLE関連治療					
経口コルチコイド‡ (n%)	任意	46 (76.3)	56 (76.7)	24 (80.0)	24 (86.9)
	≥ 10 mg/日	31 (52.5)	35 (47.9)	14 (46.7)	14 (52.1)
抗マラリア薬 (n%)		44 (74.6)	59 (80.8)	19 (63.3)	20 (73.0)
免疫抑制剤§ (n%)		23 (39.0)	31 (42.5)	15 (50.0)	14 (52.1)

CLASI、皮膚エリテマトーデス疾患重症度、IFNGs、インターフェロン誘発子シグネチャー、n、患者の数、PGA、医師の全体的な評価、SD、標準偏差、SDI、SLE/ACR指標、WHO-DD SDG、世界保健機関ドラッグディメンション標準化薬物分類、ハーセータン、それぞれ別の治療群の発症の特徴を説明するものである。第3相試験は、TULIP-1及びTULIP-2(TULIP-1からのアフリママブ150 mg群を除外する)を含む。
*健康状態は20個の質問に基づく。
†経口コルチコイドは、プレドニゾン又は等価物を含有する。それはWHO-DD SDG「コルチコイド」に分類される経口薬物療法として定義される。
‡免疫抑制剤: アザチオプリン、メトトレキサート、ミコファンール、ミコファンール、ミコファンール、及びミゾリピン。

10

20

30

40

50

【 図 2 5 】

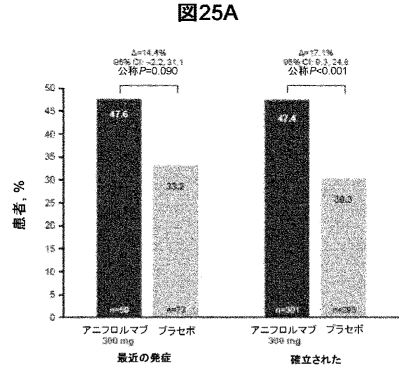
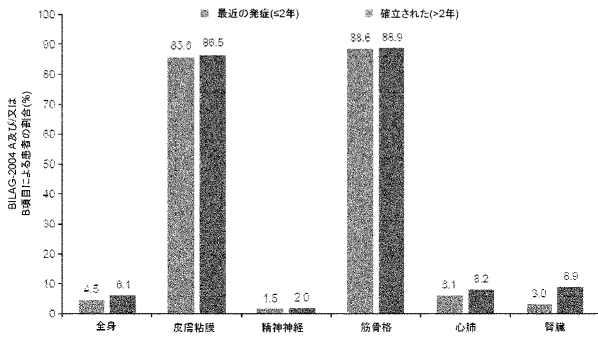
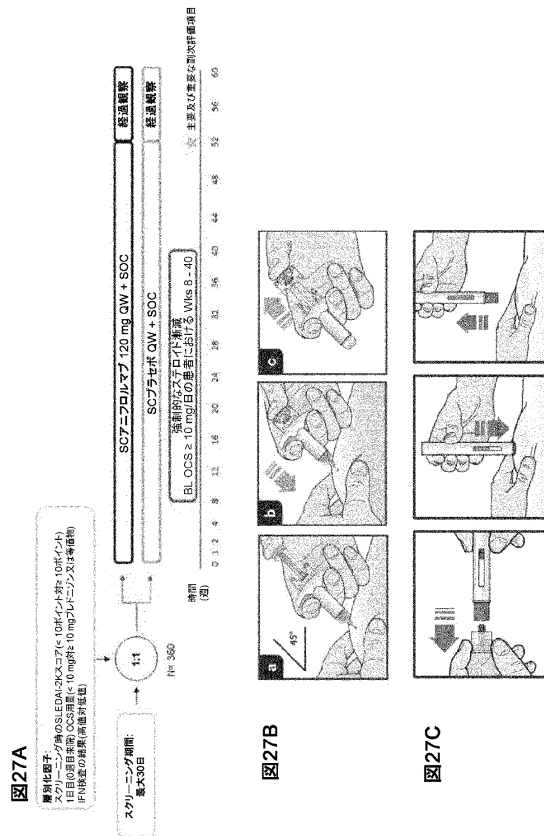


図25B

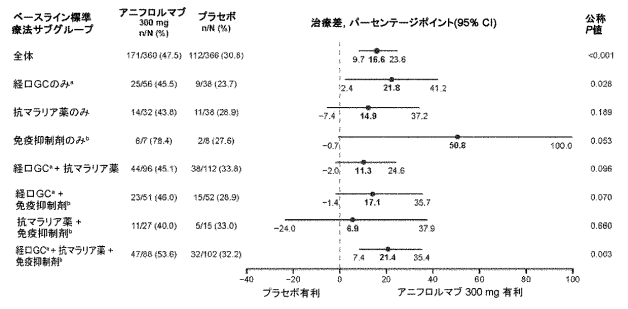


【 図 2 7 】



【 図 2 6 】

図26

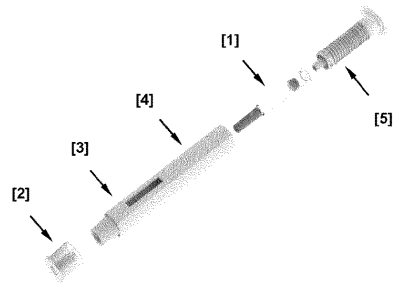


10

20

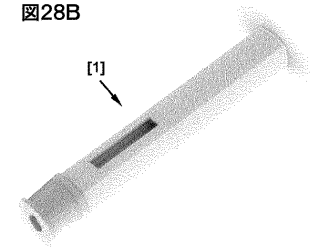
【 図 2 8 】

図28A



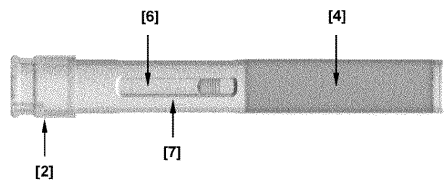
30

図28B



40

図28C



50

【 図 2 9 】

図29A

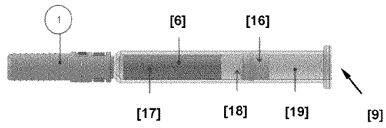


図29B

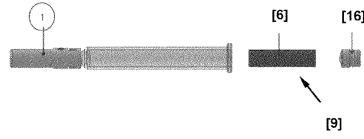


図29C

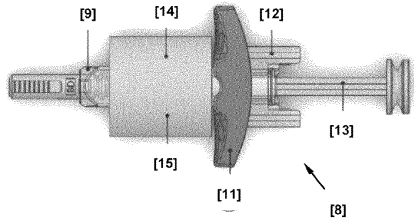
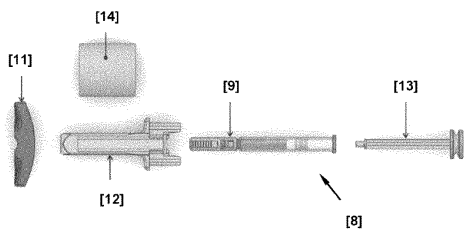
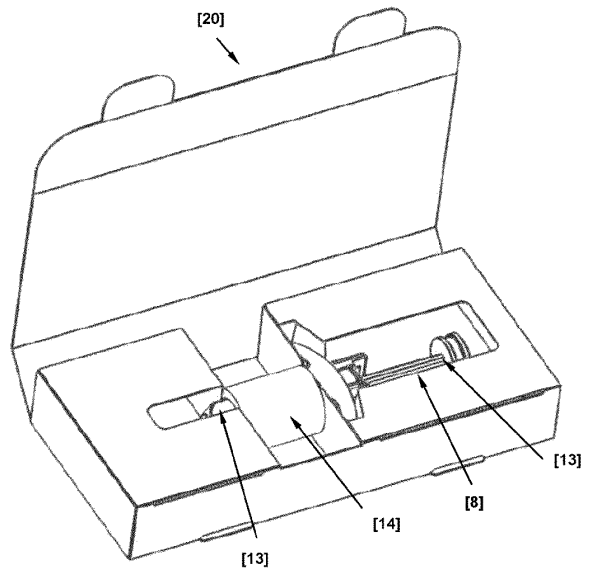


図29D



【 図 3 0 】

図30



10

20

【 配 列 表 】

2024527001000001.xml

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2022/070860
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07K16/28 A61P37/06 A61K39/00		
ADD.		
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) C07K A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TANAKA YOSHIYA ET AL: "Anifrolumab, a monoclonal antibody to the type I interferon receptor subunit 1, for the treatment of systemic lupus erythematosus: an overview from clinical trials", MODERN RHEUMATOLOGY, vol. 31, no. 1, 2 January 2021 (2021-01-02), pages 1-12, XP055935507, JP ISSN: 1439-7595, DOI: 10.1080/14397595.2020.1812201 Retrieved from the Internet: URL:https://academic.oup.com/mr/article-pdf/31/1/1/39682432/mr0001.pdf> e.g. abstract; paragraph bridging pages 3 and 4; page 4, left-hand column, penultimate paragraph; Figure 3; the whole document -/--	1-87
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 9 November 2022	Date of mailing of the international search report 17/11/2022	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Gruber, Andreas	

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

page 1 of 4

10

20

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/070860

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p style="text-align: center;">-----</p> <p>I Bruce: "Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of subcutaneous anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus, active skin disease, and high type I interferon gene signature: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study - ScienceDirect",</p> <p>28 February 2021 (2021-02-28), pages 1-3, XP055944887,</p> <p>Retrieved from the Internet: URL:https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2665991320303428?via=ihub [retrieved on 2022-07-21] e.g. sections 'Methods', 'Findings'; the whole document</p>	1-87
X	<p style="text-align: center;">-----</p> <p>CHIA Y. L. ET AL: "POS0688?CHARACTERIZATION OF PK/PD OF ANIFROLUMAB IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE SLE", ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES, vol. 80, no. Suppl 1, 19 May 2021 (2021-05-19), pages 590-591, XP055978040, GB ISSN: 0003-4967, DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1464 e.g. sections "Methods" and "Results" on pages 2-3; the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-87

10

20

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/070860

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>AstroZeneca: "Protocol number: D3461C00007 A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo controlled, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Anifrolumab in Adult Subjects with Active Proliferative Lupus Nephritis NCT02547922",</p> <p>, 13 December 2017 (2017-12-13), XP055946495, Retrieved from the Internet: URL:https://s3.amazonaws.com/ctr-med-7111/D3461C00007/91395ece-af3d-4a03-b57b-c464aa-f45d6a/ec5177ae-d50c-4d39-8857-0b696733664-f/BXL_221659_D3461C00007_protocol_Redacted_FINAL-v1.pdf [retrieved on 2022-07-26] e.g. page 18, section "Study design"; page 157, section "Initial corticosteroid treatment to control LN and SLE"; page 54, paragraph 1; the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-87
X	<p>MORAND ERIC F. ET AL: "Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus",</p> <p>THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 382, no. 3, 16 January 2020 (2020-01-16), pages 211-221, XP055836339, US ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoal912196 Retrieved from the Internet: URL:https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoal912196?articleTools=true SLE patients treated with prednisone, an antimalarial agent, azathioprine, mizoribine, mycophenolate mofetil, mycophenolic acid, or methotrexate, before being treated with 300 mg anifrolumab by intravenous infusion e.g. abstract; paragraph bridging pages 212 and 213; page 214, section "Trial Population"; the whole document</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	1-87

10

20

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/070860

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>Merrill Joan T ET AL: "hypogammaglobulinemia ANIFROLUMAB REDUCES DISEASE ACTIVITY IN MULTIPLE ORGAN DOMAINS IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS 1", / 1 January 2016 (2016-01-01), XP055977899, Retrieved from the Internet: URL:https://lupus.bmj.com/content/3/Suppl_1/A39.1 [retrieved on 2022-11-04] the whole document</p>	1-87
X	<p>----- Bruce Ian ET AL: "PK/PD, Safety and Exploratory Efficacy of Subcutaneous Anifrolumab in SLE: A Phase-II Study in Interferon Type I High Patients with Active Skin Disease - ACR Meeting Abstracts", / 1 January 2019 (2019-01-01), XP055977814, Retrieved from the Internet: URL:https://acrabstracts.org/abstract/pk-pd-safety-and-exploratory-efficacy-of-subcutaneous-anifrolumab-in-sle-a-phase-ii-study-in-interferon-type-i-high-patients-with-active-skin-disease/ [retrieved on 2022-11-04] e.g. sections "Background/Purpose", "Results" on page 591, right-hand column; the whole document</p> <p>-----</p>	1-87

10

20

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2022/070860

Box No. I	Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)
1.	<p>With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> forming part of the international application as filed.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).</p> <p style="padding-left: 40px;"><input type="checkbox"/> accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.</p>
2.	<p><input type="checkbox"/> With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.</p>
3.	Additional comments:

10

20

30

40

50

フロントページの続き

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

アメリカ合衆国 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 デラウェア州ウィルミントン、コンコード・パイク 1 8 0 0
、ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7、アストラゼネカ・ファーマシューティカルズ・リミテッド・
パートナーシップ

(72)発明者

マオ, エマニュエル

英国シービー２・０エイエイ、ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、フランシス・クリック・アベ
ニュー 1、ケンブリッジ・バイオメディカル・キャンパス、アストラゼネカ・ユーケイ・リミテッ
ド

F ターム (参考)

4B063 QA01 QQ52 QR08 QR55 QR62 QS32 QS36 QX01
4C085 AA14 BB11 DD62 EE01 GG02 GG04
4H045 AA11 AA30 BA09 DA76 EA20