

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7295038号

(P7295038)

(45)発行日 令和5年6月20日(2023.6.20)

(24)登録日 令和5年6月12日(2023.6.12)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

U Z M D

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/06

C 0 7 K 16/24 (2006.01)

C 0 7 K 16/24

Z N A

請求項の数 7 (全105頁)

(21)出願番号 特願2019-566881(P2019-566881)
 (86)(22)出願日 平成30年5月8日(2018.5.8)
 (65)公表番号 特表2020-522524(P2020-522524 A)
 (43)公表日 令和2年7月30日(2020.7.30)
 (86)国際出願番号 PCT/US2018/031518
 (87)国際公開番号 WO2018/226339
 (87)国際公開日 平成30年12月13日(2018.12.13)
 審査請求日 令和3年5月7日(2021.5.7)
 (31)優先権主張番号 62/619,206
 (32)優先日 平成30年1月19日(2018.1.19)
 (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/515,641
 (32)優先日 平成29年6月6日(2017.6.6)

(73)特許権者 509329523
 グラクソスミスクライン エルエルシー
 アメリカ合衆国 1 9 8 0 8 デラウェア
 州, ウィルミントン, リトル フォールズ
 ドライブ 2 5 1
 (74)代理人 110002572
 弁理士法人平木国際特許事務所
 (72)発明者 アズミ, ジャハナラ
 イギリス国 ユービー1 1 1 ビーティー
 ミドルセックス, アクスブリッジ, スト
 ックリー パーク ウェスト
 (72)発明者 スタインフェルド, ジョナサン
 アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 - 0 9 8 9
 ペンシルバニア州, カレッジヴィル, サ
 ウス カレッジヴィル ロード 1 2 5 0

最終頁に続く

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 小児患者のための生物薬剤組成物及び方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

小児対象における重度好酸球性喘息を処置するための医薬組成物であって、前記小児対象が6～11歳であり、かつ体重40kg未満であり、前記組成物が、配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体を含み、前記小児対象に皮下投与される前記抗体の治療有効量が、約 $454.39 \pm 15.8876 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらし、前記抗体の治療有効量が40mgである、前記医薬組成物。

【請求項 2】

小児対象における血中好酸球の絶対数を減少させるための医薬組成物であって、前記小児対象が6～11歳であり、かつ体重40kg未満であり、前記小児対象が重度好酸球性喘息を有し、前記組成物が、配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体を含み、前記小児対象に皮下投与される前記抗体の治療有効量が、約 $454.39 \pm 15.8876 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらし、前記抗体の治療有効量が40mgである、前記医薬組成物。

【請求項 3】

前記抗体が約1ヶ月に1回投与される、請求項1又は2記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記小児対象が、細胞150個/ μL 以上及び細胞300個/ μL 以上から成る群から選択される血中好酸球の絶対数を有する、請求項1～3のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 5】

10

20

前記小児対象が、前記抗体の投与前の血中好酸球の絶対数と比較した血中好酸球の絶対数の減少、前記抗体の投与前の喘息コントロール質問票7尺度のスコアと比較した喘息コントロール質問票7尺度のスコアの減少、及び前記抗体の投与前の小児喘息コントロールテストのスコアと比較した小児喘息コントロールテストのスコアの減少から成る群から選択される処置成績を有する、請求項1～4のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記抗体が、安全装置付きシリンジ又は自己注射装置によって投与される、請求項1～5のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項7】

- a) 増悪頻度の低減、
- b) OCS1日用量の低減、
- c) 肺機能の改善、
- d) 喘息コントロールの改善、
- e) クオリティオブライフの改善、及び
- g) 血中好酸球の低減

10

から成る群から選択される少なくとも1つを生じる、請求項1～6のいずれか1項記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本開示は、小児患者におけるインターロイキン5(IL-5)媒介疾患を処置するための組成物、及び関連する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

IL-5は分泌タンパク質である。IL-5は、いくつかの異なる疾患、例えば喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息(sub-eosinophilic asthma)、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎において役割を果たす。これらの重度の疾患には、世界中で小児患者を含む何億もの人が罹患している。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

このことは、小児患者におけるIL-5媒介疾患を処置するために適した組成物が必要であることを意味する。そのような組成物及び関連する方法を、本開示によって提供する。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本開示の一態様は、小児対象における疾患を処置する方法であって、a)喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎からなる群から選択される疾患を有する、体重40kg未満の小児対象を特定するステップ、及びb)配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体の治療有効量を小児対象に皮下投与するステップであって、抗体の治療有効量が、約 $10.1960 \pm 0.3345 \mu\text{g/mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $454.39 \pm 15.8876 \mu\text{g} \cdot \text{日/mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、ステップを含み、それによって小児対象における疾患を処置する、方法である。

40

【0005】

50

本開示の別の態様は、小児対象における疾患を処置する方法であって、a)喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎からなる群から選択される疾患を有する、体重40kg以上の小児対象を特定するステップ、及びb)配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体の治療有効量を小児対象に皮下投与するステップであって、抗体の治療有効量が、約 $16.3412 \pm 0.6364 \mu\text{g}/\text{mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $675.20 \pm 35.8980 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、ステップを含み、それによって小児対象における疾患を処置する、方法である。

10

【0006】

本開示の別の態様は、小児対象における血中好酸球の絶対数を減少させる方法であって、a)喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、及びアトピー性皮膚炎からなる群から選択される状態を有する、体重40kg未満の小児対象を特定するステップ、及びb)配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体の治療有効量を小児対象に皮下投与するステップであって、抗体の治療有効量が、約 $10.1960 \pm 0.3345 \mu\text{g}/\text{mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $454.39 \pm 15.8876 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、ステップを含み、それによって小児対象における血中好酸球の絶対数を減少させる、方法である。

20

【0007】

本開示の別の態様は、小児対象における血中好酸球の絶対数を減少させる方法であって、a)喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、及びアトピー性皮膚炎からなる群から選択される状態を有する、体重40kg以上の小児対象を特定するステップ、及びb)配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体の治療有効量を小児対象に皮下投与するステップであって、抗体の治療有効量が、約 $16.3412 \pm 0.6364 \mu\text{g}/\text{mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $675.20 \pm 35.8980 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、ステップを含み、それによって小児対象における血中好酸球の絶対数を減少させる、方法である。

30

【0008】

本開示の別の態様は、体重40kg未満の小児対象における、喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎からなる群から選択される疾患を処置するための組成物であって、配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体を含み、小児対象に皮下投与される抗体の治療有効量が、約 $10.1960 \pm 0.3345 \mu\text{g}/\text{mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $454.39 \pm 15.8876 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、組成物である。

40

【0009】

本開示の別の態様は、体重40kg以上の小児対象における喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血

50

管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎からなる群から選択される疾患を処置するための組成物であって、配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体を含み、小児対象に皮下投与される抗体の治療有効量が、約 $16.3412 \pm 0.6364 \mu\text{g}/\text{mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $675.20 \pm 35.8980 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、組成物である。

【0010】

本開示の別の態様は、体重40kg未満の小児対象における血中好酸球の絶対数を減少させるための組成物であって、前記小児対象が喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎からなる群から選択される疾患を有し、前記組成物が、配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体を含み、小児対象に皮下投与される抗体の治療有効量が、約 $10.1960 \pm 0.3345 \mu\text{g}/\text{mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $454.39 \pm 15.8876 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、組成物である。

10

【0011】

本開示の別の態様は、体重40kg以上の小児対象における血中好酸球の絶対数を減少させるための組成物であって、前記小児対象が喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎からなる群から選択される疾患を有し、前記組成物が、配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体を含み、抗体の治療有効量が、約 $16.3412 \pm 0.6364 \mu\text{g}/\text{mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $675.20 \pm 35.8980 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、組成物である。

20

【図面の簡単な説明】

30

【0012】

【図1】ボックス1-1。臨床診療-初期症状の診断フローチャートの図である。

【図2】ボックス3-5。症状をコントロールし、将来のリスクを最小限にするための段階的アプローチの図である。

【図3】血中好酸球数とベースラインとの比(幾何平均95%信頼区間)の図である。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本開示は、小児患者におけるインターロイキン5(IL-5)媒介疾患を処置するための組成物及び方法、並びに関連する主題を提供する。

【0014】

40

本明細書で使用する用語「喘息」は、可逆的な気流閉塞及び気管支痙攣によって特徴付けられる気道の炎症疾患を意味する。一般的な症状には、喘鳴、咳、胸苦しさ、及び息切れが挙げられる。喘息は、通常、慢性的な気道の炎症によって特徴付けられる不均一な疾患である。これは、変動する(variable)呼気気流制限と一緒に、経時的に及び強度が異なる、喘鳴、息切れ、胸苦しさ、及び咳等の呼吸器症状の病歴によって定義される。

【0015】

本開示の方法では、対象における喘息の診断は、Global Initiative for Asthma(GINA)、喘息の管理及び予防に関する世界戦略(Global Strategy for Management and Prevention)(2016更新版)文書によって提供されるガイダンス従って行われ得る。当業者は、臨床診療のためのGINA診断フローチャート(図1)、並びに以下に示す成人、青年、及び6

50

～11歳の子供における喘息の診断基準(表1)並びにガイダンスの他の態様(例えば、妊娠女性等に関する)に精通しているであろう。表2及び表3も参照されたい。

【0016】

【表1】

表1.

ボックス1-2.成人、青年、及び6～11歳の子供における喘息の診断基準。	
喘息は、通常、慢性的な気道の炎症によって特徴付けられる不均一な疾患である。これは、変動する呼気気流制限と一緒に、経時的に及び強度が異なる、喘鳴、息切れ、胸苦しさ、及び咳等の呼吸器症状の病歴によって定義される。	
診断特徴	診断特徴
1.不定の呼吸器症状歴	
喘鳴、息切れ、胸苦しさ、及び咳 記述子は、文化及び年齢によって変化し得る、例えば子供は荒い息づかいを有すると記載され得る	<ul style="list-style-type: none"> 一般的に2つ以上のタイプの呼吸器症状(成人では、単発性の咳は喘息が原因であることはまれである) 症状は、経時的に異なるように起こり、強さが異なる 症状はしばしば、夜間又は歩行時に悪化する 症状はしばしば、運動、笑い、アレルゲン、及び冷気によって誘発される 症状はしばしばウイルス感染症によって出現するか、又は悪化する
2.確認された変動する呼気気流制限	
確認された肺機能の過度の変動*(以下の試験の1つ以上)及び確認された気流制限*	変動が大きければ、又は過度の変動が見られる回数がより多ければ、診断はより信頼度が高い診断プロセスの間にFEV1が低い場合が少なくとも1回あれば、FEV1/FVCが低減されていることを確認する(通常、成人では>0.75～0.80、子供では>0.90)
気管支拡張剤(BD)可逆性試験陽性*(試験前にBD投薬を休止すれば陽性となる可能性がより高い:SABA≥4時間、LABA≥15時間)	成人:アルブテロール又は等価物200～400mcgの投与後10～15分でのFEV1のベースラインからの>12%及び>200mLの増加(増加が>15%及び>400mLであれば、より信頼度が高い)。 子供:FEV1予測値の>12%の増加
1日2回測定したPEFの2週間にわたる過度の変動*	成人:PEF日内変動の1日平均値>10%** 子供:PEF日内変動の1日平均値>13%**
抗炎症剤処置の4週間処置後の肺機能の有意な増加	成人:呼吸器感染症がない状態で4週間処置後のベースラインからのFEV1の>12%及び>200mLの増加(又はPEF†の>20%の増加)
運動負荷試験陽性*	成人:ベースラインからのFEV1の>10%及び>200mLの低下 子供:FEV1の予測値の>12%の低下又はPEFの>15%の低下
気管支負荷試験陽性(通常成人のみに実施される)	メタコリン若しくはヒスタミンの標準用量によるベースラインからのFEV1の≥20%の低下、又は標準化した過換気、高張食塩水、若しくはマンニトール負荷による≥15%の低下
受診間での肺機能の過度の変動*(信頼度はより低い)	成人:呼吸器感染症がない状態での受診間でのFEV1の>12%及び>200mLの変動 子供:受診間でのFEV1におけるFEV1の>12%の変動又はPEF†の>15%の変動(呼吸器感染症を含んでもよい)

10

20

30

40

50

BD:気管支拡張剤(短時間作用型 SABA 又は即効性 LABA)、FEV1:1 秒量、LABA:長時間作用型ベータ2 アゴニスト、PEF:最大呼気流量(3 回の読み取りの最大値)、SABA:短時間作用型ベータ2 アゴニスト。コントローラ処置を既に受けている患者の診断に関してはボックス 1-4 を参照されたい。
*これらの試験は、症状の間又は早朝に繰り返すことができる。**毎日の PEF 日内変動を、1 日 2 回の PEF から([その日の最大値-その日の最小値]/その日の最大値と最小値の平均値)として計算し、1 週間にわたって平均する。†PEF に関しては、PEF が異なる計測器の間で最大 20%変動し得ることから、毎回同じ計測器を使用する。BD 可逆性は、重度の増悪又はウイルス感染症の間に失われ得る。気管支拡張剤可逆性が、初期症状で現れない場合、次のステップは、他の試験を利用できるか否か及び処置の必要性の緊急度に依存する。臨床上緊急の状況では、喘息処置を開始して、診断試験を続く数週間以内に行ってもよいが(ボックス 1-4)、喘息を模倣し得る他の状態(ボックス 1-3)を考慮すべきであり、可能な限り速やかに喘息の診断を確定する。

10

【 0 0 1 7 】

20

30

40

50

【表 2】

表 2.

ボックス 1-3.成人、青年、及び 6～11 歳の子供における喘息の鑑別診断。		
年齢	状態	症状
6～11 歳	慢性上気道咳症候群	くしゃみ、痒み、鼻づまり、咳払い
	異物の吸入	突然の症状の発症、一側性喘鳴
	気管支拡張症	繰り返し感染症、湿性咳
	原発性線毛機能不全	繰り返し感染症、湿性咳、副鼻腔炎
	うっ血性心疾患	心雑音
	気管支肺機能不全	早産、生後の症状
	嚢胞性線維症	過度の咳及び粘液産生、消化管症状
12～39 歳	慢性上気道咳症候群	くしゃみ、痒み、鼻づまり、咳払い
	声帯機能不全症	呼吸困難、吸気性喘鳴(吸気性喘鳴)
	過換気、呼吸機能不全	めまい、感覚異常、溜息
	気管支拡張症	湿性咳、繰り返し感染症
	嚢胞性線維症	過度の咳及び粘液産生
	うっ血性心疾患	心雑音
	アルファアンチトリプシン欠乏症	息切れ、早期肺気腫の家族病歴
異物の吸入	症状の突然発症	
40+ 歳	声帯機能不全症	呼吸困難、吸気性喘鳴(吸気性喘鳴)
	過換気、呼吸機能不全	めまい、感覚異常、溜息
	COPD*	咳、喀痰、労作時呼吸困難、喫煙又は侵害性の曝露
	気管支拡張症	湿性咳、繰り返し感染症
	心不全	労作時呼吸困難、夜間の症状
	投薬関連の咳	アンジオテンシン転換酵素(ACE)阻害剤による処置
	実質性肺疾患	労作時呼吸困難、乾性咳そう、ばち状指
	肺塞栓症	突然の呼吸困難発症、胸痛
中枢気道閉塞	気管支拡張剤不応性の呼吸困難	
*上記の状態のいずれもまた、喘息と確定された患者における呼吸器症状に寄与し得る。		

【 0 0 1 8 】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3.

ボックス 1-4。コントローラー処置を既に受けている患者における喘息の診断の確定。	
現在の状態	喘息の診断を確定するステップ
不定の呼吸器症状及び変動する気流制限	喘息の診断を確定する。喘息コントロールレベルをアセスメントし、コントローラー処置を再検討する。
不定の呼吸器症状、しかし変動する気流制限なし	BD(SABA:4 時間、LABA:12+時間)を休薬後又は症状の間に BD 可逆性試験を繰り返す。正常であれば、代替の診断を検討する(ボックス 1-3)。FEV1 が予測値の>70%である場合、気管支誘発試験を検討する。陰性であれば、コントローラー処置のステップダウンを検討し、2~4 週間で再アセスメントする FEV1 が予測値の<70%である場合、3 ヶ月間のコントローラー処置のステップアップを検討した後、症状及び肺機能を再アセスメントする。応答なしの場合、以前の処置を再開し、患者に診断及び検査を促す
幾つかの呼吸器症状、正常な肺機能、及び変動する気流制限なし	BD(SABA:4 時間、LABA:12+時間)の休薬後又は症状の間に BD 可逆性試験を再度繰り返す。正常であれば、代替の診断を検討する(ボックス 1-3)。コントローラー処置のステップダウンを検討する: <ul style="list-style-type: none"> • 症状が現れて肺機能が低下する場合、喘息が確定される。コントローラー処置を以前の最小有効用量へとステップアップする。 • 最小のコントローラー処置で症状又は肺機能に変化がない場合、コントローラーの中止を検討し、患者を少なくとも 12 ヶ月間厳密にモニタリングする。
持続性の息切れ及び固定性の気流制限	3 ヶ月間のコントローラー処置のステップアップを検討した後、症状及び肺機能を再評価する。応答なしの場合、以前の処置を再開し、患者に診断及び検査を促す。喘息-COPD オーバーラップ症候群を検討する。
BD:気管支拡張剤、LABA:長時間作用型ベータ2 アゴニスト、SABA:短時間作用型ベータ2 アゴニスト	

10

20

30

【0019】

本開示の方法では、「喘息」は、「軽度喘息」、「中等度喘息」、又は「重度喘息」であり得る。本開示の方法では、喘息の重症度は、GINA指針に従ってアセスメントすることができる。特に、喘息の重症度は、症状及び増悪をコントロールするために必要な処置レベルから遡及的にアセスメントすることができる。例えば、コントローラー処置を数ヶ月間行った後に患者をアセスメントすることができ、適切であれば、患者の処置の最小有効レベルを発見するために処置のステップダウンを試みる。喘息の重症度は静的特徴ではなく、数ヶ月又は数年の間に変化し得る。

40

【0020】

喘息の重症度は、患者が数ヶ月間の定期的なコントローラー処置を受けている場合にアセスメントすることができる:

50

・「軽度喘息」は、ステップ1又はステップ2の処置(図2、ボックス3-5を参照されたい)によって、すなわち必要に応じてリリーバー投薬のみ、又は低用量ICS、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト若しくはクロモン等の効力の低いコントローラー処置によって良好にコントロールされる喘息である。

・「中等度喘息」は、ステップ3の処置(図2、ボックス3-5を参照されたい)、例えば低用量ICS/LABAによって良好にコントロールされる喘息である。

・「重度喘息」は、「コントロール不良」となるのを防止するためにステップ4又は5の処置(図2、ボックス3-5を参照されたい)、例えば高用量ICS/LABAを必要とする喘息であるか、又はこの処置にもかかわらず「コントロール不良」のままである喘息である。コントロール不良喘息を有する多くの患者は、不適切な若しくは不適切な処置により、又はアドヒアランスに関する永続的な問題、若しくは慢性副鼻腔炎若しくは肥満等の併存症により処置することが難しい場合があるが、欧州呼吸器学会/全米胸部学会の重度喘息特別委員会(European Respiratory Society/American Thoracic Society Task Force on Severe Asthma)は、「重度喘息」の定義を、難治性喘息患者及び併存症の処置に対するその応答が不完全である喘息患者のために残しておくべきであると考えている。表4もまた、喘息の重症度のアセスメントの際に参照することができる。

【0021】

【表4】

表4.

ボックス 3-6、吸入コルチコステロイドの低用量、中用量、及び高用量の毎日投与。			
薬物	1日量(mcg)		
	低	中	高
ベクロメタゾンジプロピオン酸エステル(CFC)*	200-500	>500-1000	>1000
ベクロメタゾンジプロピオン酸エステル(HFA)	100-200	>200-400	>400
ブデソニド(DPI)	200-400	>400-800	>800
シクレソニド(HFA)	80-160	>160-320	>320
フルチカゾンフランカルボン酸エステル(DPI)	100	n.a.	200
フルチカゾンジプロピオン酸エステル(DPI)	100-250	>250-500	>500
フルチカゾンジプロピオン酸エステル(HFA)	100-250	>250-500	>500
モメタゾンフランカルボン酸エステル	110-220	>220-440	>440
トリアムシノロン・アセトニド	400-1000	>1000-2000	>2000
6~11歳の子供(5歳以下の子供)			
ベクロメタゾンジプロピオン酸エステル(CFC)*	100-200	>200-400	>400
ベクロメタゾンジプロピオン酸エステル(HFA)	50-100	>100-200	>200
ブデソニド(DPI)	100-200	>200-400	>400
ブデソニド(噴霧型加湿器)	250-500	>500-1000	>1000
シクレソニド	80	>80-160	>160
フルチカゾンフランカルボン酸エステル(DPI)	n.a.	n.a.	n.a.
フルチカゾンジプロピオン酸エステル(DPI)	100-200	>200-400	>400
フルチカゾンジプロピオン酸エステル(HFA)	100-200	>200-500	>500
モメタゾンフランカルボン酸エステル	110	≥220-<440	≥440
トリアムシノロン・アセトニド	400-800	>800-1200	>1200
CFC:クロロフルオロカーボン噴射剤、DPI:ドライパウダーインヘラー、HFA:ヒドロフルオロアルカン噴射剤、n.a.:適用なし*ベクロメタゾンジプロピオン酸エステル CFC を、古い文献との比較のために含める			

10

20

30

40

50

【 0 0 2 2 】

本開示の方法では、「喘息」は、「軽度好酸球性喘息」、「中等度好酸球性喘息」、又は「重度好酸球性喘息」であり得る。

【 0 0 2 3 】

「軽度好酸球性喘息」は、好酸球性表現型を有する軽度喘息である。例えば、軽度好酸球性喘息を有する対象は、軽度の喘息を有し、過去12ヶ月間に血液1µLあたり好酸球150個以上、過去12ヶ月間に血液1µLあたり好酸球200個以上、過去12ヶ月間に血液1µLあたり好酸球300個以上、又は過去12ヶ月間に血液1µLあたり好酸球350個以上の血中好酸球を有し得る。

10

【 0 0 2 4 】

「中等度好酸球性喘息」は、好酸球性表現型を有する中等度喘息である。例えば、中等度好酸球性喘息を有する対象は、中等度の喘息を有し、過去12ヶ月間に血液1µLあたり好酸球150個以上、過去12ヶ月間に血液1µLあたり好酸球200個以上、過去12ヶ月間に血液1µLあたり好酸球300個以上、又は過去12ヶ月間に血液1µLあたり好酸球350個以上の血中好酸球を有し得る。

【 0 0 2 5 】

「重度好酸球性喘息」は、好酸球性表現型を有する重度喘息である。例えば、重度好酸球性喘息を有する対象は、重度の喘息を有し、過去12ヶ月間に血液1µLあたり好酸球150個以上、過去12ヶ月間に血液1µLあたり好酸球200個以上、過去12ヶ月間に血液1µLあたり好酸球300個以上、又は過去12ヶ月間に血液1µLあたり好酸球350個以上の血中好酸球を有し得る。

20

【 0 0 2 6 】

重度好酸球性喘息を有する対象はまた、表5に記載の基準の1つ以上を満たし得る。

【 0 0 2 7 】

【表5】

表5.

以下の基準を満たす場合、対象は重度好酸球性喘息を有する: 1)対象は、全米胸部学会の難治性喘息に関するワークショップ(162 Am.J. Respir.Crit. Care Med.2341(2000))に示される特徴と類似の重度難治性喘息の臨床特徴を≥12ヶ月有する。
--

30

40

50

2)対象は、過去12ヶ月間に維持量のOCS(経口コルチコステロイド)を伴う又は伴わない高用量ICS(吸入コルチコステロイド)(すなわち $\geq 880\mu\text{g}/\text{日}$ フルチカゾンプロピオン酸エステル又は等価物を毎日)による定期的処置に関して十分に確認された要件を有する。

3)対象は、過去12ヶ月間にコントローラー投薬、例えば長時間作用型ベータ2アゴニスト、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、又はテオフィリンに関して十分に確認された要件を有する。

4)対象は、気管支拡張剤投与前の FEV_1 が予測値の $<80\%$ であると記録されること、又は $>20\%$ の最大気流日内変動が3日以上であることによって示される持続的な気流閉塞を有する。

5)対象は、以前の12ヶ月間に存在した又は確認された以下の特徴の1つによって示される、本質的に好酸球性の可能性がある気道炎症を有する:

- 喘息に関連する末梢血中好酸球レベルの上昇 $\geq 300/\mu\text{L}$ 、又は
- 喀痰中の好酸球 $\geq 3\%$ 、又は
- 呼気中の酸化窒素 $\geq 50\text{ppb}$ 、又は
- 以前の12ヶ月間に吸入又は経口コルチコステロイド用量の定期的維持用量の $\leq 25\%$ 低減後の喘息コントロールの急速な低下(確認された臨床歴又は客観的測定に基づく)

8)対象は高用量ICS及び追加のコントローラー投薬の使用にもかかわらず、前の12ヶ月間に経口又は全身コルチコステロイドによる処置を必要とする2回以上の喘息増悪の病歴が以前に確認されている。高用量ICSプラスコントローラーと共に維持OCSを受けている対象に関しては、増悪に対するOCS処置は、OCSの用量の2倍以上の増加でなければならない。

9)対象は以下のいずれかによって確認された喘息を有する:

- 以前の12ヶ月間に存在した又は確認された気道可逆性($\text{FEV}_1 \geq 12\%$ 及び 200mL)、又は
- 前の12ヶ月間に確認された気道の過敏反応(メタコリン $< 8\text{mg}/\text{mL}$ により FEV_1 の 20% 低下を引き起こす誘発濃度、若しくはヒスタミン $< 7.8\mu\text{mol}$ により FEV_1 の 20% 低下を引き起こす誘発用量)、又は
- 前の12ヶ月間で確認された2回の試験の間の臨床的 FEV_1 の $\geq 20\%$ の気流変動(増悪の間に記録された FEV_1 は有効ではない)、又は
- 3日以上観察された最大流量の $>20\%$ の日内変動によって示される気流変動。

【 0 0 2 8 】

重要なことに、これらの基準に従って重度好酸球性喘息を有する対象は、処置開始時に血液 $1\mu\text{L}$ あたり好酸球150個未満を有し得る。

【 0 0 2 9 】

メポリズマブは、配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含むモノクローナル抗体である。メポリズマブ及び抗原結合性タンパク質、特にメポリズマブの重鎖CDR及び軽鎖CDR(例えば、配列番号5~10)、又はメポリズマブの重鎖可変領域及び軽鎖可変領域(例えば、配列番号3及び配列番号4)を含む抗体分子を使用して、本開示の方法に従って患者を処置してもよい。メポリズマブは、ヒトIL-5(配列番号11)に特異的に結合し、IL-5R受容体(配列番号12及び13を含む)の活性に拮抗する。NUCALA(商標)は、FDAによって承認されたメポリズマブを含む医薬組成物の一例である。

【 0 0 3 0 】

メポリズマブ、又はメポリズマブを含む本開示の組成物は、小児患者における過去12ヶ月間で細胞 $300\text{個}/\mu\text{L}$ 以上の血中好酸球数、及び/又は処置開始時に細胞 $150\text{個}/\mu\text{L}$ 以上の血中好酸球数及び/又は処置開始時に細胞 $150\text{個}/\mu\text{L}$ 未満の血中好酸球によって特定される重度好酸球性喘息の追加の維持処置として適応され得る。或いは、メポリズマブ又はメポリズマブを含む本開示の組成物は、小児患者における過去12ヶ月間で細胞 $300\text{個}/\mu\text{L}$ 以上の血中好酸球、及び/又は処置開始時に細胞 $150\text{個}/\mu\text{L}$ 以上の血中好酸球によって特

10

20

30

40

50

定される重度好酸球性喘息の追加の維持処置として適応され得る。メボリズマブ又はメボリズマブを含む本開示の組成物は、小児患者における過去12ヶ月間で細胞300個/ μ L以上の血中好酸球、及び/又は処置開始時に細胞150個/ μ L未満の血中好酸球によって特定される重度好酸球性喘息の追加の維持処置として適応され得る。そのような小児患者は、年齢11歳以下年齢6歳以上であり得る。メボリズマブ又はメボリズマブを含む本開示の組成物による処置は、小児患者(例えば、増悪の病歴を有する患者)における喘息の増悪を低減させ得る。本開示の方法は、メボリズマブ又はメボリズマブを含む本開示の組成物による処置が適応される場合に使用され得る(すなわち、メボリズマブによるそのような処置を本開示の方法と組み合わせてもよい)。メボリズマブ又はメボリズマブを含む本開示の組成物による処置は、

a)増悪頻度の低減をもたらすことができる。プラセボと比較すると、メボリズマブ又はメボリズマブを含む本開示の組成物による処置は、1)臨床的に有意な増悪、2)入院又はED搬送を必要とする増悪、及び3)入院を必要とする増悪の割合を低減させることができる。この利益はおそらく、喘息による有病率の低減及び致死的事象を低減させ得る。

b)OCSの1日用量の低減をもたらすことができる。メボリズマブ又はメボリズマブを含む本開示の組成物による処置によって、対象は喘息コントロールの喪失を経験することなく、併用コルチコステロイドのその1日用量を低減させ得る。メボリズマブ又はメボリズマブを含む本開示の組成物によって処置した対象は、プラセボで処置した対象対経口コルチコステロイド(OCS)の1日用量のベースラインからのパーセンテージ低減中央値を達成し得る。加えて、メボリズマブ又はメボリズマブを含む本開示の組成物、又は本開示の抗原結合性組成物によって処置した対象は、プラセボによって処置した対象と比較してOCS用量の低減を達成し得る。

c)肺機能の改善をもたらすことができる。気管支拡張剤の前及び後のFEV₁の臨床的に関連する変化は、プラセボと比較したメボリズマブ又はメボリズマブを含む本開示の組成物による処置によって実証され得る。この対象集団ではほとんどが、高用量ICS(吸入コルチコステロイド)及び/又はOCSプラスコントローラー投薬を含む最大の喘息治療を受けていることから、肺機能のいかなる改善も、特に臨床的に重要である。

d)喘息コントロールの改善をもたらすことができる。ACQ-5又はACQ-7の統計学的に有意な及び臨床的に関連する改善を、プラセボと比較してメボリズマブ又はメボリズマブを含む本開示の組成物によって観察することができ、メボリズマブ又はメボリズマブを含む本開示の組成物をその既存の喘息処置に追加すると、対象が喘息コントロールを達成し得ることを示している。

e)クオリティオブライフの改善をもたらすことができる。SGRQスコアの統計学的に有意な及び臨床的に関連する変化が、プラセボと比較してメボリズマブ又はメボリズマブを含む本開示の組成物によって実証された。対象は、喘息症状及び日常活動を実施する能力の顕著な改善を経験し得る。

f)有効性及び薬力学効果の持続をもたらすことができる。処置期間(例えば、4、8、9、12、16、及び20週間)にわたって、喘息増悪及び血中好酸球の持続的な低減、並びに耐性の発生を伴うことなく肺機能、喘息コントロール、及びクオリティオブライフの改善が観察され得る。

及び

g)血中好酸球の低減をもたらすことができる。メボリズマブを含む組成物又はメボリズマブを含む本開示の組成物による処置によって、対象における血中好酸球の急速な低減が起り得る。

【0031】

本開示の方法では、「喘息」は、「重度喘息」であり得る。本開示の方法では、「喘息」はまた、上記で考察したように、「軽度喘息」、「中等度喘息」、「重度喘息」、「軽度好酸球性喘息」、「中等度好酸球性喘息」、又は「重度好酸球性喘息」でもあり得る。メボリズマブを含む組成物又はメボリズマブを含む本開示の組成物による処置を使用して、本開示の方法に従ってこれらの状態を処置してもよい。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 2 】

本開示の方法では、「喘息」は、「コントロール不良好酸球性喘息」であり得る。コントロール不良好酸球性喘息を有する対象は、表6に記載の基準を満たす。

【 0 0 3 3 】

【表 6】

表6.

対象は、以下の基準を満たす場合、コントロール不良好酸球性喘息を有する:	
1)対象は、少なくとも前の12ヶ月間、診断された喘息の病歴を有する	
2)対象は、少なくとも前の12ヶ月間、中用量又は高用量ICS(吸入コルチコステロイド)プラスLABA(長時間作用型ベータアゴニスト)の毎日使用を処方されている。	10
3)対象の他の喘息コントローラー投薬の用量は、少なくとも前の30日間安定でなければならない	
4)対象は、全身コルチコステロイドのバーストの使用を必要とする前の12ヶ月間に少なくとも2回の確認された喘息増悪を有する。	20

【 0 0 3 4 】

メポリズマブを含む組成物又はメポリズマブを含む本開示の組成物による処置を使用して、本開示の方法に従ってコントロール不良好酸球性喘息を処置してもよい。

【 0 0 3 5 】

本開示の方法では、「喘息」は、「亜型好酸球性喘息」であり得る。亜型好酸球性喘息を有する対象は、表7に記載の基準を満たす。

【 0 0 3 6 】

30

40

50

【表 7】

表7.

対象は、以下の基準を満たす場合、好酸球性喘息を有する:	
1)対象は以前に喘息の診断を有する。	
2)患者は、前の12ヶ月間に、経口、筋肉内(im)、又は静脈内(iv)コルチコステロイドの少なくとも3日間の使用を必要とする喘息増悪を少なくとも1回有したことがある	
3)患者は、現在、少なくとも400個/ μ lの血中好酸球レベルを有する。	10
4)患者は、ベータアゴニストの投与に対して少なくとも12%の気道可逆性を有する。	
5)患者は、少なくとも1.5のACQスコアを有する。	
6)患者は、少なくとも440 μ gの投与量の吸入フルチカゾン又はその等価物を毎日摂取している。長期的な経口コルチコステロイドの使用(10mg/日以下のプレドニゾン又は等価物)は許容される。患者のベースライン喘息治療レジメン(吸入コルチコステロイド、最大で最高用量10mgプレドニゾンの毎日又は等価物の経口コルチコステロイド、ロイコトリエンアンタゴニスト、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、又はクロモリンを含むがこれらに限定されない)は、前の30日間安定でなければならない。	20

【 0 0 3 7 】

本開示の方法では、「喘息」は、「亜型好酸球性喘息」であり得る。亜型好酸球性喘息を有する対象は、表8に記載の基準を満たす。

【 0 0 3 8 】

30

40

50

【表 8】

表8

対象は、以下の基準を満たす場合、亜型好酸球性喘息を有する:	
1)対象は以前に喘息の診断を有する。	
2)患者は、前の12ヶ月間に、経口、筋肉内(im)、又は静脈内(iv)コルチコステロイドの少なくとも3日間の使用を必要とする喘息増悪を少なくとも1回有したことがある	
3)患者は、現在、400個/μl未満の血中好酸球レベルを有する。	10
4)患者は、ベータアゴニストの投与に対して少なくとも12%の気道可逆性を有する。	
5)患者は、少なくとも1.5のACQスコアを有する。	
6)患者は、少なくとも440μgの投与量の吸入フルチカゾン又はその等価物を毎日摂取している。長期的な経口コルチコステロイドの使用(10mg/日以下のプレドニゾン又は等価物)は許容される。患者のベースライン喘息治療レジメン(吸入コルチコステロイド、最大で最高用量10mgプレドニゾンの毎日又は等価物の経口コルチコステロイド、ロイコトリエンアンタゴニスト、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、又はクロモリンを含むがこれらに限定されない)は、前の30日間安定でなければならない。	20

【 0 0 3 9 】

メボリズムブを含む組成物又はメボリズムブを含む本開示の組成物による処置を使用し、好酸球性喘息を処置してもよく、同様に本開示の方法に従って亜型好酸球性喘息を処置してもよい。

【 0 0 4 0 】

本明細書で使用される用語「水疱性類天疱瘡」(BP)は、水疱の形成を伴う急性又は慢性自己免疫性皮膚疾患を意味し、より適切には皮膚層の表皮と真皮との間の空間での皮膚水疱として知られる。BPは、最も一般的な自己免疫性水疱形成皮膚疾患である。これは、特徴的に高齢者(70歳)が罹患し、年間の発生率は100万人あたり5~35人である。BPの発生率は、毎年平均で17%劇的に増加している。BPはしばしば、湿疹又は蕁麻疹に似た極めて掻痒性の皮膚病変として始まり、その後小胞及び水疱が生じる。患者の10~30%では、BPは口腔粘膜にも罹患する。疾患の重症度は、罹患領域並びに疾患の活動性を評価する自己免疫性水疱性皮膚障害強度スコア(ABSIS)によって決定することができる。疾患は、接合部接着分子複合体の構造要素に対する自己免疫応答が原因であり、表皮下水疱形成を伴う真皮-表皮接合部の損傷を生じる。具体的には、半接着斑抗原BP180及びBP230に対する自己反応性のB及びT細胞応答が同定されている。BP180に対する自己抗体の血清中レベルは、疾患の重症度及び活動性を反映する。T細胞は、Th1及びTh2サイトカインの両方、主にIL-4、IL-5、及びIL-13を産生するメモリーCD4+細胞である。IL-5並びにエオタキシンは、水疱液中に豊富に見出される。IL-5の産生は、実際に血中好酸球増多症及びBP患者の皮膚における有意な好酸球浸潤に関連している。好酸球は、毒性の顆粒タンパク質(ESP、MBP)及びタンパク質分解酵素を放出することによって水疱形成に重大に関与していると考えられている。

【 0 0 4 1 】

本明細書で使用される用語「好酸球性食道炎」(EoE)は、好酸球を伴う食道のアレルギー性炎症状態を意味する。症状は、嚥下困難、食片圧入、及び胸やけである。EoEは、食

道の上皮内層への好酸球型白血球による多数の浸潤によって特徴付けられる。EoEは、好酸球がアレルギー反応において果たす重要な役割に基づき、摂取した食物に対するアレルギー反応であると考えられている。EoEの診断パネルを使用して、EoEを診断することができる。EoEはまた、胃食道逆流が、高用量プロトンポンプ阻害剤(PPI)の1日2回投与による6週間の試験に反応しない場合、又は十二指腸pH試験陰性によって胃食道逆流疾患(GERD)が除外された場合にも診断され得る。内視鏡により、食道壁に、隆起性病変、縦走溝、又は輪状溝が認められ得る。時に、複数の輪状溝が食道に存在し、用語「多発輪状狭窄」、又は輪状溝とネコの食道との類似性による「ネコ食道」が起こり得る。食道における白色滲出物の存在もまた、診断を示唆している。内視鏡検査時に採取した生検では、多数の好酸球を典型的に表層上皮に認めることができる。診断を行うには、高倍率視野あたり好酸球最少で15個が必要である。好酸球性炎症は、食道のみに限定されず、消化管全体を通して広がる。高度に脱顆粒した好酸球もまた、微小膿瘍及び基底層の拡大と同様に存在し得る。X線撮影により、用語「輪状食道」は、バリウム嚥下検査時に、食道逆流の場合に時に認められる一過性の横行の襞(「ネコ食道」と呼ばれる)の出現と対比するため、好酸球性食道炎の出現のために使用されている。

【0042】

メボリズムマブを含む組成物又はメボリズムマブを含む本開示の組成物による処置を使用して、本開示の方法に従ってCOPDを処置してもよい。

【0043】

「慢性閉塞性肺疾患」(COPD)を有する対象は、以下の基準の1つ以上を満たし得る:a) 前のCOPD診断:全米胸部学会/欧州呼吸器学会の定義に従って少なくとも1年間、臨床的に確認されたCOPDの病歴を有する対象、b)COPDの重症度:対象は以下を呈し得る:COPDの診断を確定するためのサルプタモールの前及び後で測定した1秒量/努力肺活量(FEV₁/FVC)比 0.70;サルプタモール後に測定したFEV₁が、国立健康栄養研究所(NHANES)III基準式を使用して計算した予測正常値の 20パーセントかつ 80パーセント、c)増悪の病歴:12ヶ月間に少なくとも2回の中等度COPD増悪の十分に確認された病歴(医療記録の確認)。中等度は、全身性コルチコステロイド(IM、静脈内、又は経口)の使用及び/若しくは抗生物質による処置、又は少なくとも1回の重度COPD増悪として定義される。重度は、入院を必要とするとして定義される。注意:対象が吸入コルチコステロイド(ICS)プラス長時間作用型ベータ2アゴニスト(LABA)プラス長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(LAMA)を使用している間に少なくとも1回の増悪が起こらなければならない。注意:抗生物質単独の前の使用は、使用が、具体的にCOPDの症状悪化の処置のためでなければ中等度の増悪として適格ではない、及びd)併用COPD療法:ICSプラス2つの追加のCOPD投薬(すなわち、3剤療法)を前の12ヶ月間に含み、以下の基準:医療提供者の診察直前、吸入コルチコステロイド(用量 500マイクログラム(mcg)/日フルチカゾンプロピオン酸エステル用量等価量プラス)、又はLABA及びLAMAの最短で3ヶ月の使用を満たす最適化した標準治療(SoC)のバックグラウンド療法の十分に確認された要件。

【0044】

メボリズムマブを含む組成物又はメボリズムマブを含む本開示の組成物による処置を使用して、本開示の方法に従ってCOPDを処置してもよい。

【0045】

本明細書で使用される用語「好酸球性多発血管炎性肉芽腫症」(EGPA)は、気道のアレルギー性過敏症(アトピー)の病歴を有する人において小血管及び中等度の大きさの血管の炎症(血管炎)を引き起こす自己免疫状態を意味する。EGPAはまた、チャージ-ストラウス症候群(CSS)又はアレルギー性肉芽腫症とも呼ばれ得る。EGPAは通常、3段階で出現する。初期(前駆)段階は、気道の炎症が顕著であり、ほぼ全ての患者が喘息及び/又はアレルギー性鼻炎を経験する。第2段階は、異常に多数の好酸球(好酸球増多症)によって特徴付けられ、これは組織、最も一般的には肺及び消化管の損傷を引き起こす。第3段階は、血管炎からなり、これは最終的に細胞死をもたらし、生命を脅かし得る。

【0046】

10

20

30

40

50

EGPAを有する対象は、以下の基準の1つ以上を満たし得る:a)喘息、b)白血球百分率の10%より多い血中好酸球レベル、c)単神経障害又は多発神経障害の存在、d)不定の肺滲出液、e)副鼻腔の異常の存在、及びe)血管外好酸球の組織学的証拠。分類目的のために、患者は、先の6つの基準のうち少なくとも4つが陽性である場合、EGPAを有すると言われる。

【0047】

メボリズマブを含む組成物又はメボリズマブ含む本開示の組成物による処置を使用して、本開示の方法に従ってEGPAを処置してもよい。本開示の組成物は、子供EGPA患者に300mgの量で4週間に1回投与され得る。

【0048】

本明細書で使用される用語「好酸球増多症候群」(HES)は、いかなる認識可能な原因もなく、心臓、神経系、又は骨髄のいずれかに罹患する、少なくとも6ヶ月間持続的に上昇した血中好酸球数(好酸球 1500個/mm³)によって特徴付けられる疾患を意味する。

10

【0049】

好酸球増多症候群を有する対象は、以下の基準の1つ以上を満たし得る:a)好酸球増多症候群の確認された病歴、b)血中好酸球数が6ヶ月間細胞1500個より多い、c)臓器系の罹患の徴候及び症状、並びにd)包括的評価後に好酸球増多症の寄生虫、アレルギー、又は他の原因の証拠がないこと。

【0050】

メボリズマブを含む組成物又はメボリズマブを含む本開示の組成物による処置を使用して、本開示の方法に従って好酸球増多症候群を処置してもよい。

20

【0051】

本明細書で使用される用語「鼻ポリープ」は、鼻腔のポリープの存在によって特徴付けられる疾患を意味する。そのようなポリープは、鼻腔上部に存在してもよく、及び/又は中鼻道自然口ルート内から発生してもよい。

【0052】

鼻ポリープを有する対象は、以下の基準の1つ以上を満たし得る:a)鼻ポリープの確認された病歴、又はb)検査(例えば、内視鏡検査)により明らかとなった鼻ポリープ。

【0053】

メボリズマブを含む組成物又はメボリズマブを含む本開示の組成物による処置を使用して本開示の方法に従って鼻ポリープを処置してもよい。

30

【0054】

本明細書で使用される用語「アトピー性皮膚炎」は、慢性的な掻痒症、苔癬化、乾燥症、紅斑性丘疹、及びプラークによって特徴付けられる炎症性皮膚状態を意味する。

【0055】

本開示の方法では、「アトピー性皮膚炎」は、「中等度から重度アトピー性皮膚炎」であり得る。中等度から重度アトピー性皮膚炎を有する対象は、表9に記載の基準の1つ以上を満たし得る。

【0056】

40

50

【表 9】

表9.

対象は、以下の基準を満たす場合(例えば全て、又は「1つ以上」、中等度から重度アトピー性皮膚炎を有する:	
1.Hanifin及びRajkaのEichenfield改定基準(Eichenfieldら、70 J Am Acad Dermatol 338ページ(2014))に従うアトピー性皮膚炎の診断。表10を参照されたい。	
2.処置開始前 \geq 2年のアトピー性皮膚炎の診断。	
3.医療専門家の総合アセスメント(HGA:時に医師の総合アセスメント又はIGAとも呼ばれる)スコアが処置開始前で \geq 3。表11を参照されたい。	10
4.処置開始前のアトピー性皮膚炎の罹患がBSAの \geq 10%。表12を参照されたい。	

5.処置開始前の湿疹領域及び重症度指数(EASI)スコアが \geq 16。表13を参照されたい。	
6.処置開始前の血中好酸球の絶対数が \geq 細胞350個/ μ L。	20
7.任意選択で、非処方薬の、非薬用(活性成分を含まない)皮膚軟化剤の処置開始直前の少なくとも7日間1日2回塗布。	
8.処置開始前に、a)アトピー性皮膚炎の処方された局所投薬の安定なレジメンに対する \leq 6ヶ月の不適切な応答、b)アトピー性皮膚炎の処方された局所投薬の忍容性不良、c)アトピー性皮膚炎の処方された局所投薬による潜在的副作用の懸念、例えば皮膚の薄化、若しくは視床下部・下垂体・副腎系[HPA]抑制のリスクの増加、及び/又はd)保湿剤等のアトピー性皮膚炎に関する非薬理学的手段の最適化に対する不適切な応答、のうちの少なくとも1つを有する。アトピー性皮膚炎の処方された局所投薬(例えば、中等度から強力な局所コルチコステロイド又は局所カルシニューリン阻害剤)の安定なレジメンに対する「不適切な応答」は、表示通りの推奨期間又は対象の処置に関して推奨される最長期間のいずれか短いほうの期間の処置にもかかわらず、寛解又は低い疾患活動状態(HGAスコア=0[クリア]から2[軽度]と等価である)を達成及び維持することができないとして定義される。	30

10

20

30

40

【0057】

中等度から重度アトピー性皮膚炎を有する対象は、年齢18歳未満の子供、少なくとも年齢18歳以上の成人、年齢18以上70歳以下の成人、又は年齢11歳以下年齢6歳以上の小児対象であり得る。対象は、男性又は女性であり得る。処置される女性対象は妊娠しておらず、授乳中ではない、及び/又は妊娠する可能性がないことが好ましい。

【0058】

アトピー性皮膚炎の診断は、Hanifin及びRajkaのEichenfield改定基準に基づく。表10及びEichenfieldら、70 J Am Acad Dermatol 338ページ(2014)を参照されたい。

【0059】

50

【表 1 1】

表 11.

医療専門家の総合アセスメント(HGA)		
スコア/グレード	説明	
0	クリア	紅斑又は硬化/丘疹形成がなく、滲出/痂皮形成がない、残存変色が存在してもよい。
1	ほぼクリア	微量のかすかなピンク色の紅斑、硬化/丘疹形成はほとんどなく、滲出/痂皮形成がない。
2	軽度	かすかにピンク色の紅斑、硬化/わずかに認識可能な上昇を伴う丘疹形成を伴い、滲出/痂皮形成はない。
3	中等度	硬化を伴う明白に識別可能な暗赤色の紅斑/明白に認識可能な上昇を伴うが突出していない丘疹形成が存在し得る、幾つかの滲出/痂皮形成が存在し得る。
4	重度	滲出/痂皮形成を伴う、硬化を伴う深い又は明るい赤色の紅斑/突出して上昇した丘疹形成(境界部の深い段差)が存在し得る。

10

【 0 0 6 2】

20

体表面積のパーセンテージ(%BSA)のアセスメントは、アトピー性皮膚炎を有する総罹患皮膚のパーセンテージの推定値である。表12を参照されたい。%BSAアセスメントは、個別の4つの体表面積領域内:頭頸部、上肢、体幹、及び下肢の各々における炎症領域を調べることによって実施することができ、これらの体領域の各々は、潜在的に最大100%の罹患を有し得る。判定者(例えば、医療の専門家)は、%BSA面積スコアの領域の各々に関する罹患皮膚のパーセンテージを推定し、次にこれに適切な比例乗数を乗じて、局所%BSA罹患値(年齢 8歳の対象に関して、頭頸部は0.1、上肢は0.2、体幹は0.3、及び下肢は0.4)を得る。局所%BSA罹患値を合計して、総罹患%BSAを生成する。局所%BSA面積スコアはまた、EASIスコアを計算するための行列の一部としても利用される。

【 0 0 6 3】

30

40

50

【表 1 2】

表12.

体表面積			
<ul style="list-style-type: none"> • %BSA面積スコアは、本明細書に記載する以下の3ステップによって、総%BSA罹患を計算することによって決定され得る。 • ステップ1:各体領域における%BSA罹患を推定する。ステップ2:%罹患に総体面積の分画を乗じる。ステップ3:総罹患%BSAを計算する。総罹患%BSAがどのように計算され得るかの例を以下に提供する: 			
体領域	%罹患 (0~100%各面積)	%罹患 × 比例乗数	局所%BSA罹患
頭頸部 × 0.1
上肢 × 0.2
体幹 × 0.3
下肢 × 0.4
総罹患%BSA(4領域の値の合計) **		

10

20

【 0 0 6 4】

EASI採点システムは、罹患した%体表面積(%BSA)の全体的な程度、並びに臨床徴候:紅斑、硬化/丘疹形成、擦り傷、及び苔癬化の各々の重症度スコアを考慮に入れるアトピー性皮膚炎のアセスメントのための標準化された臨床ツールである。Hanifinら、10 Exp Dermatol 11 (2001); Rulloら、36 Allergol et Immunopathol 201 (2008)、及び表13を参照されたい。%BSAアセスメントからの%BSA面積スコアを、EASIスコアを計算するための行列の一部として使用する。臨床徴候(紅斑、硬化/丘疹形成、擦り傷、及び苔癬化)の各々の重症度スコアを4つの体領域(頭頸部、上肢、下肢、及び体幹)の各々に関して4点尺度(0~3)で等級付けする。徴候の各々の重症度スコアを各領域に関して合計し、%BSA面積スコアを乗じ、適切な比例乗数(年齢 8歳の対象に関して、頭頸部は0.1、上肢は0.2、体幹は0.3、及び下肢は0.4)を乗じ、局所EASIスコアを生成する。次に、局所EASIスコアを合計して、最終EASIスコアを得る。EASIスコアは、以前のスコアを参照することなく行われる固定アセスメントである。

30

【 0 0 6 5】

40

50

【表 1 3】

表13.

湿疹領域及び重症度指数(EASI)
 各領域の%BSA罹患を決定後、各パーセンテージを以下の定義に基づいて面積スコアに変換する:

0 = 罹患なし
 1 = <10%
 2 = 10%-29%
 3 = 30%-49%
 4 = 50%-69%
 5 = 70%-89%
 6 = 90%-100%

兆候の重症度:各兆候の重症を0から3の尺度で等級付けする:

✓ 罹患面積にわたって重症度の平均値をとる。
 ✓ 中間点、例えば2.5を使用してもよい。

0	なし
1	軽度
2	中等度
3	重度

採点表:

体領域	紅斑 (0-3)	硬化/ 丘疹形成	擦り傷 (0-3)	苔癬化 (0-3)	領域 スコア	乗数	体領域 あたりのスコア
-----	-------------	-------------	--------------	--------------	-----------	----	----------------

10

20

		(0-3)			(0-6)		
頭/頸部	(+)	+	+)	x	x 0.1	
体幹	(+)	+	+)	x	x 0.3	
上肢	(+)	+	+)	x	x 0.2	
下肢	(+)	+	+)	x	x 0.4	
最終EASIスコアは4領域の合計である:							<u> </u> (0-72)

30

40

【 0 0 6 6】

メボリズマブ又はメボリズマブを含む本開示の組成物の治療有効量を使用して、アトピー性皮膚炎を有する患者を処置することができ、又はそのような患者における血中好酸球の絶対数を低減させることができる。そのようなアトピー性皮膚炎は、中等度アトピー性皮膚炎又は重度アトピー性皮膚炎であり得る。

【 0 0 6 7】

アトピー性皮膚炎、例えば中等度アトピー性皮膚炎又は重度アトピー性皮膚炎等の、メボリズマブ又はメボリズマブを含む本開示の方法による処置は、以下からなる群から選択される少なくとも1つの結果をもたらすことができる:

50

- a) HGAスコア0又は1、及びHGAの少なくとも2等級の改善(例えば、開始時のHGAスコアと比較して)、
- b) 湿疹面積及び重症度指数(EASI)スコアの減少(例えば、開始時のEASIスコアと比較して)、
- c) 罹患した総体表面積のパーセント(%BSA)の減少(例えば、開始時の%BSAと比較して)、及び/又は
- d) Hanifin及びRajkaのEichenfield改定基準(Eichenfieldら、70 J Am Acad Dermatol 338ページ(2014))に従って、対象がアトピー性皮膚炎を有しないことの医療の専門家による決定。

【0068】

本開示の方法に従う処置後のEASIスコアは、16未満、例えば約0～16未満であり得る。処置後のEASIスコアはまた、約0～約15、約0～約14、約0～約13、約0～約12、約0～約11、約0～約10、約0～約9、約0～約8、約0～約7、約0～約6、約0～約5、約0～約4、約0～約3、約0～約2、約0～約1、約1～16未満、約2～16未満、約3～16未満、約4～16未満、約5～16未満、約6～16未満、約7～16未満、約8～16未満、約9～16未満、約10～16未満、約11～16未満、約12～16未満、約13～16未満、約14～16未満、約15～16未満、約2～約15、約3～約14、約4～約13、約5～約12、約6～約11、約7～約10、約8～約9、約0～約8、約8～16未満、約0～約4、約4～約8、約8～約12、及び約12～16未満であり得る。

【0069】

本開示の方法に従う処置後の%BSAは、約10%未満、例えば約0%～10%未満であり得る。処置後の%BSAはまた、約1%～10%未満、約2%～10%未満、約3%～10%未満、約4%～10%未満、約5%～10%未満、約6%～10%未満、約7%～10%未満、約8%～10%未満、約9%～10%未満、約0%～約9%、約0%～約8%、約0%～約7%、約0%～約6%、約0%～約5%、約0%～約4%、約0%～約3%、約0%～約3%、約0%～約2%、約0%～約1%、約0%～約5%、約5%～10%未満、約0%～約2.5%、約2.5%～約5%、約5%～約7.5%、及び約7.5%～10%未満であり得る。

【0070】

本明細書で使用される用語「抗原結合性タンパク質」は、単離された抗体、抗体断片(例えば、Fab等)、及び他の抗体由来タンパク質構築物、例えばヒトIL-5(配列番号11)に結合することができる抗体ドメインを含むタンパク質構築物(例えば、ドメイン抗体等)を指す。

【0071】

本明細書で使用される用語「抗体」は、免疫グロブリン様ドメインを有する分子(例えば、IgG、IgM、IgA、IgD、又はIgE)を指し、モノクローナル、組換え、ポリクローナル、キメラ、ヒト、及びこのタイプのヒト化分子を含む。モノクローナル抗体は、抗体を発現する真核細胞クローンによって産生され得る。モノクローナル抗体はまた、これらをコードする核酸配列を細胞に導入することによって、抗体の重鎖及び軽鎖を組換えにより発現することができる真核細胞株によって産生され得る。異なる真核細胞株、例えばチャイニーズハムスター卵巣細胞、ハイブリドーマ、又は動物(例えば、ヒト)に由来する不死化細胞から抗体を産生する方法は、周知である。

【0072】

抗体は、ラット、マウス、霊長類(例えば、カニクイザル、旧世界サル、又は大型類人猿)、ヒト又は他の起源、例えば分子生物学技術を使用して生成される、抗体分子をコードする、核酸に由来してもよい。

【0073】

抗体はまた、いずれかのアイソタイプ又はサブクラスの領域であり得る定常領域を含み得る。定常領域は、IgGアイソタイプ、例えばIgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、又はそのバリエーションの領域であり得る。抗原結合性タンパク質の定常領域はIgG₁であり得る。

【0074】

抗原結合性タンパク質は、抗体が増強されたエフェクター機能/ADCC及び/又は補体活

10

20

30

40

50

性を有するように、変異した定常ドメインから選択される1つ以上の修飾を含みうる。

【0075】

抗体は、標的抗原に結合することが可能であり得る。そのような標的抗原の例には、配列番号11に示すアミノ酸配列を含むヒトIL-5が挙げられる。

【0076】

配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含むメポリズマブは、そのような抗体の例である。メポリズマブ又はメポリズマブを含む本開示の組成物は、ヒトIL-5に結合し、その活性に拮抗する。

【0077】

メポリズマブは、組換えヒト化モノクローナル抗体(IgG₁、カッパ)である。メポリズマブは、2つの軽鎖及び2つの重鎖を有する。

10

【0078】

メポリズマブ重鎖及び軽鎖は、単一のジスルフィド結合によって共有結合され、重鎖は2つのジスルフィド結合によって互いに連結され、典型的なIgG分子を生じる。

【0079】

メポリズマブ又はメポリズマブを含む本開示の組成物は、薬学的に許容される担体(例えば、滅菌水)によって再構成することができる、抗体及び賦形剤を含有する凍結乾燥粉末剤として提供され得る。次に、この再構成された医薬組成物を皮下又は静脈内のいずれかに投与することができる(例えば、更に希釈して)。メポリズマブ又はメポリズマブを含む本開示の組成物はまた、抗体、賦形剤、及び薬学的に許容される担体を含有する液体製剤として提供することができる。次に、この液体医薬組成物を、皮下又は静脈内のいずれかに投与することができる(例えば、更に希釈して)。

20

【0080】

本明細書で使用される用語「抗体バリエーション」は、少なくとも1つのアミノ酸修飾(例えば、異なるアミノ酸側鎖を有することによって)、翻訳後修飾、又は親抗体と比較して構造の変化(例えば、異なるアミノ酸側鎖、異なる翻訳後修飾、又は他の修飾)をもたらず少なくとも1つの重鎖、軽鎖、又はこれらの組み合わせにおける他の修飾によって、親抗体とは異なる抗体を意味する。メポリズマブは、そのような親抗体の例である。構造の変化は、当技術分野で周知の種々の方法、例えばLC-MS、直接シーケンシングによって直接的に、又は等電点フォーカシング等の方法を介して間接的に決定することができる。そのような方法は当業者に周知である。

30

【0081】

本明細書で使用される用語「IL-5」は、配列番号11に示すアミノ酸配列を含むヒトIL-5を意味する。

【0082】

本明細書で抗原結合性タンパク質に関連して使用される用語「特異的に結合する」は、抗原結合性タンパク質が、他の(例えば、無関係な)タンパク質に結合することなく、又は有意に結合することなく、標的抗原、並びに標的抗原内の別個のドメイン又は別個のアミノ酸配列に結合することを意味する。しかし、この用語は、抗原結合性タンパク質がまた、近縁の分子(例えば、高い程度の配列同一性を有する分子又は別の属若しくは種からの分子)と交差反応性であり得るという事実を除外しない。本明細書に記載される抗原結合性タンパク質は、近縁の分子に結合するより少なくとも2、5、10、50、100、又は1000倍高い親和性でヒトIL-5又はヒトIL-5受容体に結合し得る。

40

【0083】

抗原結合性タンパク質-標的抗原相互作用の結合親和性(K_D)は、1mM以下、100nM以下、10nM以下、2nM以下、又は1nM以下であり得る。或いは、K_Dは、5~10nMの間、又は1~2nMの間であり得る。K_Dは、1pM~500pMの間、又は500pM~1nMの間であり得る。抗原結合性タンパク質の結合親和性は、結合定数(K_a)及び解離定数(K_d)によって決定される(K_D = K_d/K_a)。結合親和性は、BIACORE(商標)によって、例えば、プロテインAコーティングしたセンサー表面上に試験抗体を捕捉することによって、及び標的抗原を

50

この表面上に流れさせることによって測定することができる。或いは、結合親和性は、FORTEBIOによって、例えばプロテインAコーティングニードル上に試験抗体受容体を捕捉し、標的抗原をこの表面に流れさせることによって測定することができる。

【0084】

K_d は、 $1 \times 10^{-3} \text{Ms}^{-1}$ 以下、 $1 \times 10^{-4} \text{Ms}^{-1}$ 以下、又は $1 \times 10^{-5} \text{Ms}^{-1}$ 以下であり得る。 K_d は、 $1 \times 10^{-5} \text{Ms}^{-1} \sim 1 \times 10^{-4} \text{Ms}^{-1}$ の間、又は $1 \times 10^{-4} \text{Ms}^{-1} \sim 1 \times 10^{-3} \text{Ms}^{-1}$ の間であり得る。遅い K_d によって、抗原結合性タンパク質-標的抗原複合体の遅い解離及び標的抗原の中和の改善が起こり得る。

【0085】

本明細書で使用される用語「特異的抗原結合活性」は、表面プラズモン共鳴(SPR)によって測定した抗原結合活性を意味する。IL-5特異的結合活性は、例えば、BIACORE(商標)機器を使用して結合モードで実施されるSPRによって決定され得る。これは、試料中の総タンパク質含有量によって除算した結合活性である。

10

【0086】

本明細書で使用される用語「FcRn結合活性」は、表面プラズモン共鳴(SPR)によって測定した新生児Fc(FcRn)受容体結合活性を意味する。FcRn結合は、BIACORE(商標)機器を使用して決定され得る。これは、試料の総タンパク質濃度で除算したFcRn受容体に対する結合活性である。

【0087】

特異的抗原結合及びFcRn結合に関するSPR方法は、メボリズムブの参照標準物質を使用する。メボリズムブの参照標準物質を、アッセイにおいて使用して、方法が適切に確実に実施されるように、系の適格性及び試料の比較可能性データを得ることができる。参照標準物質によって検量線を確立することができ、試料の濃度を曲線から補間する。

20

【0088】

「単離された」とは、抗原結合性タンパク質又は核酸等の分子が、それが天然で見出される環境から除去されていることを意図する。例えば分子は、通常天然において共に存在する物質から精製され得る。例えば、試料中の分子の質量は、総質量の95%であり得る。重要なことに、メボリズムブ抗体及び本開示の抗原結合性タンパク質は典型的に、本開示の核酸、緩衝剤、残留緩衝剤、塩、対イオン、水、アルコール、又はベクター等の任意の組合せを含みうる組成物として提供される。

30

【0089】

本明細書で使用される用語「 V_H 」及び「 V_L 」は、抗原結合性タンパク質のそれぞれ、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を指す。

【0090】

「CDR」は、抗原結合性タンパク質の相補性決定領域アミノ酸配列として定義される。これらは、免疫グロブリン重鎖及び軽鎖の超可変領域である。免疫グロブリンの可変部分には、3つの重鎖及び3つの軽鎖CDR(又はCDR領域)が存在する。このように、本明細書で使用される「CDR」は、3つ全ての重鎖CDR、3つ全ての軽鎖CDR、全ての重鎖及び軽鎖CDR、又は少なくとも1つのCDRを指し、少なくとも1つのCDRはCDRH3である。フレームワーク領域は、これらのCDR領域の各々の後に続く。許容される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域フレームワーク1、フレームワーク2、及びフレームワーク3領域は、当業者に容易に認識される。許容される重鎖定常領域(ヒンジ領域を含む)及び軽鎖定常領域も同様に、当業者に容易に認識される。許容される抗体アイソタイプ同様に、当業者に容易に認識される。

40

【0091】

本明細書を通して、可変ドメイン配列におけるアミノ酸残基及び完全長の抗体配列は、Kabatナンバリング規則に従って番号付けされる。同様に、本明細書における用語「CDR」、「CDRL1」、「CDRL2」、「CDRL3」、「CDRH1」、「CDRH2」、「CDRH3」は、Kabatナンバリング規則に従う。

【0092】

50

可変ドメイン配列及び完全長の抗体配列におけるアミノ酸残基の代替のナンバリング規則が存在することは当業者に明白である。同様に、CDR配列に関して代替のナンバリング規則、例えばChothiaナンバリング規則に従って記載される配列も存在する。抗体の構造及びタンパク質フォールディングは、他の残基がCDR配列の一部であると考えられ、そのように当業者によって理解されることを意味し得る。

【0093】

当業者に利用可能なCDR配列の他のナンバリング規則には、「AbM」(University of Bath)及び「contact」(University College London)法が挙げられる。Kabat、Chothia、AbM、及びcontact方法の少なくとも2つを使用して最小オーバーラップ領域を決定して、「最小結合単位」を提供することができる。最小結合単位は、CDRの一部であり得る。

10

【0094】

以下の表14は、各CDR又は結合単位に関して各ナンバリング規則を使用する1つの定義を表す。Kabatナンバリングスキームを表14で使用して、可変ドメインアミノ酸配列の番号を付ける。CDR定義の一部は、使用する個々の刊行物に応じて変化し得ることに注意すべきである。

【0095】

【表14】

表 14.

	Kabat CDR	Chothia CDR	AbM CDR	Contact CDR	最小結合単位
H1	31-35/35A/35B	26-32/33/34	26-35/35A/35B	30-35/35A/35B	31-32
H2	50-65	52-56	50-58	47-58	52-56
H3	95-102	95-102	95-102	93-101	95-101
L1	24-34	24-34	24-34	30-36	30-34
L2	50-56	50-56	50-56	46-55	50-55
L3	89-97	89-97	89-97	89-96	89-96

20

【0096】

クエリ核酸配列と対象の核酸配列との間の「パーセント同一性」は、パーセンテージとして表記される「同一性」値であり、これはペアワイズBLASTNアライメントを実施した後、対象の核酸配列がクエリ核酸配列と100%クエリカバレッジを有する場合にBLASTNアルゴリズムによって計算される。クエリ核酸配列と対象の核酸配列との間のそのようなペアワイズBLASTNアライメントは、国立生物工学センターのウェブサイトで入手可能なBLASTNアルゴリズムのデフォルト設定を使用して、低複雑度領域のフィルタリングをオフにして実施される。重要なことに、クエリ配列は、本明細書における1つ以上の請求項において同定された核酸配列によって記載され得る。

30

【0097】

本開示の組成物及び関連する方法において有用であり得る及び含まれ得る核酸配列は、本開示において同定された核酸配列(例えば、抗体重鎖又は抗体軽鎖をコードする核酸)と約85%~約100%、約90%~約100%、約95%~約100%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、及び約100%同一性を有し得る。本開示では、記載の核酸配列間のパーセント同一性は、上記で列挙したパーセント同一性範囲の任意の別個の部分範囲(例えば、特定の範囲内の整数値の任意の範囲又は特定の範囲内の別個の部分値)を含み得る。

40

【0098】

クエリアミノ酸配列と対象のアミノ酸配列との間の「パーセント同一性」は、パーセンテージとして表記される「同一」値であり、これはペアワイズBLASTPアライメントを実

50

施した後、対象のアミノ酸配列がクエリアミノ酸配列と100%クエリカバレッジを有する場合にBLASTPアルゴリズムによって計算される。クエリアミノ酸配列と目的のアミノ酸配列との間のそのようなペアワイズBLASTPアライメントは、国立生物工学センターのウェブサイト入手可能なBLASRPアルゴリズムのデフォルト設定を使用して、低複雑度領域のフィルタリングをオフにして実施される。重要なことに、クエリ配列は、本明細書における1つ以上の請求項において同定されたアミノ酸配列によって記載され得る。

【0099】

本開示の組成物及び関連する方法において有用であり、含まれるアミノ酸配列は、本開示において同定されたアミノ酸配列(例えば、抗体重鎖又は抗体軽鎖)と約85%~約100%、約90%~約100%、約95%~約100%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、及び約100%同一性を有し得る。本開示では、記載のアミノ酸配列間のパーセント同一性は、上記で列挙したパーセント同一性の範囲の任意の別個の部分範囲(例えば、特定の範囲内の整数値の任意の範囲又は特定の範囲内の別個の部分値)を含み得る。

10

【0100】

用語「ペプチド」、「ポリペプチド」、「タンパク質」、及び「ペプチド鎖」は、各々が2つ以上のアミノ酸残基を含む分子を指す。ペプチドは単量体又は多量体であり得る。

【0101】

ある特定のアミノ酸置換が「保存的」と見なされることは、当技術分野において良好に認識される。アミノ酸は、共通の側鎖特性、及び保存的置換として見なされる抗原結合性タンパク質の結合親和性の全て又は実質的に全てを維持する群内での置換に基づいて、群に分類される。表15を参照されたい。本明細書に開示される抗原結合性タンパク質は、そのような「保存的」アミノ酸置換を含み得る。

20

【0102】

【表15】

表 15.

側鎖	メンバー
疎水性	met, ala, val, leu, ile
中性親水性	cys, ser, thr
酸性	asp, glu
塩基性	asn, gln, his, lys, arg
鎖の方向に影響を及ぼす残基	gly, pro
芳香族	trp, tyr, phe

30

【0103】

本明細書で使用される用語「医薬組成物」は、患者に投与するために適した組成物を意味する。

【0104】

本明細書に記載される医薬組成物は、本明細書に記載される抗体の精製調製物を含み得る。

40

【0105】

例えば、医薬調製物は、薬学的に許容される担体と組み合わせて、本明細書に記載される抗体の精製調製物を含み得る。

【0106】

典型的に、そのような医薬組成物は、許容される薬学的実践によって公知であり必要とされる薬学的に許容される担体を含む。そのような担体の例には、滅菌担体、例えば任意選択で適した緩衝剤によってpH 5~8の範囲に緩衝させた生理食塩水、リンゲル液、又はデキストロス溶液が挙げられる。

50

【0107】

医薬組成物は、注射又は注入(例えば、静脈内、腹腔内、皮内、皮下、筋肉内、又は門脈内)によって投与され得る。そのような組成物は、好適には目に見える微粒子物質を含まない。医薬組成物は、抗原結合性タンパク質1mg~10g、例えば抗原結合性タンパク質5mg~1gを含み得る。或いは、組成物は、抗原結合性タンパク質5mg~500mgの間、例えば5mg~50mgの間を含み得る。

【0108】

そのような医薬組成物を調製する方法は、当業者に周知である。医薬組成物は、単位投与剤形中に抗原結合性タンパク質1mg~10gを、任意選択で使用説明書と共に含み得る。医薬組成物を凍結乾燥(フリーズドライ)して、投与前に当業者に周知の又は明白な方法に従って再構成してもよい。抗体がIgG₁アイソタイプを有する場合、このアイソタイプの抗体の銅媒介性の分解の程度を低減させるために、銅のキレート剤、例えば、クエン酸塩(クエン酸ナトリウム)、又はEDTA、又はヒスチジンを医薬組成物に添加してもよい。医薬組成物はまた、溶解剤、例えばアルギニン、界面活性剤/抗凝固剤、例えばポリソルベート80、及びバイアルの頭部間隙の酸素を置き換えるための不活性ガス、例えば窒素も含み得る。

【0109】

本明細書で使用される用語「治療有効量」は、処置される状態(例えば、喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎)の1つ以上の症状の処置又は管理において治療利益を提供する薬剤(例えば抗体又は医薬組成物)の量を意味する。喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、及び亜型好酸球性喘息を含む喘息の1つ以上の症状のそのような処置又は管理の例には、1)喘息の増悪頻度の低減、2)経口若しくは全身コルチコステロイド、入院、及び/又は救急部門(ED)への搬送を必要とする臨床的に有意な増悪が最初に起こるまでの期間の低減、3)入院(気管挿管及び集中治療室への搬送を含む)又はED搬送を必要とする増悪頻度の低減、4)入院又はED搬送を必要とする増悪が最初に起こるまでの期間の低減、5)臨床での気管支拡張剤投与前のFEV₁のベースラインからの変化、6)臨床での気管支拡張剤投与後のFEV₁のベースラインからの変化、7)喘息コントロール質問票(ACQ)スコアのベースラインからの変化、8)スパイロメトリーによってアセスメントした肺機能(例えば、肺活量(VC)、努力肺活量(FVC)、0.5、1.0(FEV₁)、2.0、及び3.0秒間隔での努力呼気肺活量(FEV)、努力呼気流量25~75%(FEF_{25~75})及び最大換気量(MVV)、総肺活量、一回換気量、残気量、予備呼気量、予備吸気量、吸気容量、吸気肺活量、肺活量、機能的残気量、総肺活量のパーセントとして表記する残気量、肺胞気量、誘導気道量を含む肺の実際の容積、努力肺活量等)の改善、並びに9)コントロールのためにステロイド(例えば、経口ステロイド又は任意の経路によって投与されるステロイド、例えばプレドニゾン、プレドニゾロン等)を必要とする喘息の増悪の低減が挙げられる。コントロールのためにステロイドを必要とする喘息の増悪のそのような低減は、ステロイド(例えば、経口ステロイド)を必要とする増悪のおよそ50%低減であり得る。

【0110】

治療有効量及び処置レジメンは、一般的に経験的に決定され、患者の年齢、体重、及び健康状態、並びに処置される疾患又は障害等の要因に依存し得る。そのような要因は、主治医の範囲内である。

【0111】

対象に投与される抗原結合性タンパク質の投与量は、一般的に対象の体重の1µg/kg~150mg/kgの間、0.1mg/kg~100mg/kgの間、0.5mg/kg~50mg/kgの間、1~25mg/kgの間、約0.3mg/kg~約3mg/kgの間、又は1~10mg/kgの間である。例えば、用量

は10mg/kg、30mg/kg、又は60mg/kgであり得る。用量はまた、10mg/kg～110mg/kg、15mg/kg～25mg/kg、又は15mg/kg～100mg/kgであり得る。抗原結合性タンパク質は、例えば非経口、皮下、静脈内、又は筋肉内に投与され得る。用量は、対象あたり、例えば約20mg/対象～約750mg/対象、約75mg/対象～約750mg/対象、約20mg/対象～約200mg/対象であり得る。用量は、これらの投与量範囲での任意の別個の部分範囲であり得る。例えば、用量はまた、対象あたり、例えば約100mg/対象(例えば、4週間毎に1回)、又は300mg/対象で皮下に投与され得る(又は、静脈内投与とほぼ同じ又は比較可能な生物学的利用率が達成される限り、他の用量を皮下投与してもよい-例えば、300mg/対象の全用量の皮下投与を達成するために100mg/対象の3用量)。

【0112】

体重40kg未満の小児対象は、40mg用量を投与され、体重40kg以上の小児対象は、メボリズム100mg用量を投与されることが好ましい。そのような用量は皮下投与されることが更に好ましい。

【0113】

任意のタイプの本明細書に提供される範囲は、記載の特定の範囲内の全ての値及び特定の範囲の終点付近の値を含む。

【0114】

望ましければ、本開示の抗体又は抗原結合性タンパク質(例えば、医薬組成物として)の有効1日用量を、任意選択で単位投与剤形として、1日を通して適切な間隔で個別に投与される2、3、4、5、6回以上の用量として投与してもよい。例えば、体重40kg以上の小児対象に投与される100mg用量を、その各々がメボリズム50mgを含有する0.5mlの2つの個別の用量(例えば、皮下注射)として投与してもよい。

【0115】

用量の投与は、2～24時間の期間、例えば2～12時間、又は2～6時間かけてのゆっくりとした持続注入であり得る。そのような投与は、副作用の低減をもたらす得る。

【0116】

用量の投与は、必要に応じて1回以上繰り返してもよく、例えば1日3回、1日1回、2日毎に1回、1週間に1回、14日毎に1回、1ヶ月毎に1回、3ヶ月毎に1回、4ヶ月毎に1回、6ヶ月毎に1回、又は12ヶ月毎に1回投与してもよい。抗原結合性タンパク質は、維持療法によって例えば6ヶ月以上の期間、1週間に1回投与してもよい。抗原結合性タンパク質は、間欠療法として、例えば、3～6ヶ月間の投与の後、3～6ヶ月間は投与せず、その後抗原結合性タンパク質を再度3～6ヶ月間等のサイクルで投与してもよい。

【0117】

例えば、用量は、各投与日において複数用量の形態で14又は28日毎に1回皮下投与され得る。一実施形態では、組成物の投与量は、4週間(28日)毎に1回、100mgである。

【0118】

抗原結合性タンパク質は、特定の部位(例えば、上腕又は太もも等)に治療を標的化するように、対象に投与され得る。

【0119】

本開示の方法における抗原結合性タンパク質を、1つ以上の他の治療活性剤、例えば抗体又は低分子阻害剤と組み合わせて使用してもよい。

【0120】

本明細書で使用される用語「処置する」及びその文法的変化形は、治療的療法を意味する。特定の状態を参照して、処置するとは、(1)状態の生物学的発現の1つ以上の状態を改善すること、(2)a)状態が起こる又は状態の原因である生物学的カスケードにおける1つ以上の点、若しくはb)状態の生物学的発現の1つ以上を妨害すること、(3)状態若しくはその処置に関連する症状、効果、若しくは副作用の1つ以上を軽減すること、(4)状態の進行若しくは状態の生物学的発現の1つ以上を遅らせること、又は(5)状態の生物学的発現の1つ以上の発生を防止することを意味する。予防的治療もまたそれによって企図される。当業者は、「防止」が絶対的な用語ではないことを認識するであろう。医学において、「予防

10

20

30

40

50

」は、状態若しくはその生物学的発現の可能性又は重症度を実質的に減少させるための、又はそのような状態若しくはその生物学的発現の発生を遅らせるための薬物の予防的投与を指すと理解される。

【0121】

用語「個体」、「対象」、及び「患者」は、本明細書において互換的に使用される。対象は典型的にヒトである。対象はまた哺乳動物、例えばマウス、ラット、又は霊長類(例えば、マーモセット又はサル)であってもよい。対象は非ヒト動物であり得る。本開示の抗原結合性タンパク質、組成物、及び方法はまた、獣医学での用途も有する。処置される対象は、農場動物、例えばウシ又は雄牛、ヒツジ、ブタ、去勢牛、ヤギ、若しくはウマであり得るか、又はイヌ若しくはネコ等の飼育動物であり得る。動物は、任意の年齢であり得るか、又は成熟した成体動物であり得る。

10

【0122】

処置は、治療的、予防的、又は防止的であり得る。対象は、それを必要とする対象である。処置を必要とする対象は、将来疾患を発症し得る対象に加えて、特定の医学的疾患に既に罹患している個体を含み得る。

【0123】

このように、本明細書に記載される本開示の方法、抗原結合性タンパク質、及び組成物は、指定される場合、予防的処置又は防止的処置のために使用することができる。この場合、本開示の方法、抗原結合性タンパク質、及び組成物を使用して、疾患の1つ以上の態様又は症状の発生を防止又は遅らせることができる。対象は無症候性であり得る。対象は、疾患に対する遺伝的素因を有し得る。抗原結合性タンパク質の予防的有効量は、そのような個体に投与される。予防的有効量は、本明細書に記載される疾患の1つ以上の態様又は症状の発生を防止又は遅延させる量である。

20

【0124】

本開示の方法、抗原結合性タンパク質、及び組成物は、完全な治癒に影響を及ぼす必要はなく、又は実行可能な治療的処置を構成するために疾患のあらゆる症状若しくは発現を根治する必要はない。当技術分野で認識されるように、処置の方法において治療剤として用いられる薬物は、所定の疾患状態の重症度を低減させ得るが、有用な治療剤として見なされる疾患のあらゆる発現を除去する必要はない。同様に、予防的に投与される処置は、実行可能な予防剤となるように疾患の発生の防止において完全に有効である必要はない。疾患の影響を単に低減させること(例えば、その症状の回数若しくは重症度を低減させることによって、又は別の処置の有効性を増加させることによって、又は別の有益な効果を生じることによって)、又は疾患が対象において起こる(例えば、疾患の発生を遅らせることによって)又は悪化する可能性を低減させることで十分である。

30

【0125】

本明細書で使用される「曲線下面積」、又は「AUC」は、時間に対する血漿中の物質濃度のプロットにおける曲線下面積である。AUCは、時間間隔の間の瞬間の濃度の積分の測定値であり得て、質量*時間/体積の単位を有する。AUCは、典型的に台形法(例えば、線形、線形-対数)によって計算される。AUCは通常、ゼロから無限大までの時間間隔で与えられるが、他の時間間隔も示される(例えば、 t_1 及び t_2 が間隔の開始及び終了時間であるAUC(t_1, t_2))。このように、本明細書で使用される「AUC₀₋₂₄」は、24時間の期間にわたるAUCを指し、AUC(0-無限大)は、無限の期間にわたるAUCを指す。

40

【0126】

本明細書で使用される「T_{max}」は、哺乳動物に物質を投与後の哺乳動物の血漿中のその物質の最高濃度に達するまでに観察される時間を指す。

【0127】

本明細書で使用される「最高血漿中濃度」又は「C_{max}」は、哺乳動物に物質を投与後の哺乳動物の血漿中で観察されたその物質(又は抗体)の最高濃度を意味する。

【0128】

本明細書で使用される「定常状態での最高血漿中濃度」又は「C_{max SS}」は、薬物動態

50

モデリングによって決定した定常状態での血漿中の最高濃度を意味し、集団PK法によって得られる定常状態でのCmaxの集団推定値である。定常状態とは、薬物の総取り込みがその排泄と適正に動的平衡にある状況を指す。典型的に、薬物の定期的投与の開始後薬物の半減期の4～5倍の期間で一般的に定常状態に達すると考えられる。

【0129】

本明細書で使用される「血清又は血漿中半減期」は、哺乳動物に投与される物質の量の半分が通常の生物プロセスによって哺乳動物の血清又は血漿から代謝又は排泄されるために要する時間を指す。

【0130】

本開示の一態様は、小児対象における疾患を処置する方法であって、a)喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎からなる群から選択される疾患を有する、体重40kg未満の小児対象を特定するステップ、及びb)配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体の治療有効量を、小児対象に皮下投与するステップであって、抗体の治療有効量が、約10.1960 ± 0.3345 µg/mLである抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約454.39 ± 15.8876 µg*日/mLである曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、ステップを含み、それによって小児対象における疾患を処置する、方法である。

【0131】

本開示の方法の一実施形態では、抗体の治療有効量は約40mgである。

【0132】

本開示の方法の別の実施形態では、抗体は約1ヶ月に1回投与される。

【0133】

本開示の方法の別の実施形態では、小児対象は、細胞150個/µL以上及び細胞300個/µL以上からなる群から選択される血中好酸球の絶対数を有する。

【0134】

本開示の方法の別の実施形態では、小児対象は、早産新生児、満期産新生児、生後28日～11ヶ月の子供、生後12ヶ月～23ヶ月の子供、2歳～6歳の子供、16歳～12歳の子供、6歳～18歳未満の子供、及び12歳～18歳の子供からなる群から選択される対象である。

【0135】

本開示の方法の別の実施形態では、小児対象は、年齢約6歳以上約12歳以下である。

【0136】

本開示の方法の別の実施形態では、小児対象は重度好酸球性喘息を有する。

【0137】

本開示の方法の別の態様では、小児対象は、抗体の投与前の血中好酸球の絶対数と比較した血中好酸球の絶対数の減少、抗体の投与前の喘息コントロール質問票7尺度のスコアと比較した喘息コントロール質問票7尺度のスコアの減少、及び抗体の投与前の小児喘息コントロールテストのスコアと比較した小児喘息コントロールテストのスコアの減少からなる群から選択される処置成績を有する。

【0138】

本開示の方法の別の実施形態では、抗体は、安全装置付きシリンジ又は自己注射装置によって投与される。

【0139】

本開示の別の態様は、小児対象における疾患を処置する方法であって、a)喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎

からなる群から選択される疾患を有する、体重40kg以上の小児対象を特定するステップ、及びb)配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体の治療有効量を小児対象に皮下投与するステップであって、抗体の治療有効量が、約 $16.3412 \pm 0.6364 \mu\text{g}/\text{mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $675.20 \pm 35.8980 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、ステップを含み、それによって小児対象における疾患を処置する、方法である。

【0140】

本開示の方法の別の実施形態では、抗体の治療有効量は、約100mgである。

【0141】

本開示の別の態様は、小児対象における血中好酸球の絶対数を減少させる方法であって、a)喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、及びアトピー性皮膚炎からなる群から選択される状態を有する、体重40kg未満の小児対象を特定するステップ、及びb)配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体の治療有効量を小児対象に皮下投与するステップであって、抗体の治療有効量が、約 $10.1960 \pm 0.3345 \mu\text{g}/\text{mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $454.39 \pm 15.8876 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、ステップを含み、それによって小児対象における血中好酸球の絶対数を減少させる、方法である。

10

20

【0142】

本開示の別の態様は、小児対象における血中好酸球の絶対数を減少させる方法であって、a)喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、及びアトピー性皮膚炎からなる群から選択される状態を有する、体重40kg以上の小児対象を特定するステップ、及びb)配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体の治療有効量を小児対象に皮下投与するステップであって、抗体の治療有効量が、約 $16.3412 \pm 0.6364 \mu\text{g}/\text{mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $675.20 \pm 35.8980 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、ステップを含み、それによって小児対象における血中好酸球の絶対数を減少させる、方法である。

30

【0143】

本開示の別の実施形態は、治療に使用するための本開示に従う組成物及び/又は本開示の方法である。

【0144】

本開示の別の実施形態は、喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎の処置に使用するための本開示に従う組成物及び/又は本開示の方法である。

40

【0145】

本開示の別の態様は、体重40kg未満の小児対象における、喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎からなる群から選択される疾患を処置するための組成物であって、配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体を含み、小児対象に皮下投与される抗体

50

の治療有効量が、約 $10.1960 \pm 0.3345 \mu\text{g}/\text{mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $454.39 \pm 15.8876 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、組成物である。

【0146】

本開示の組成物の別の実施形態では、抗体の治療有効量は約40mgである。

【0147】

本開示の別の態様は、体重40kg以上の小児対象における喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎からなる群から選択される疾患を処置するための組成物であって、配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体を含み、小児対象に皮下投与される抗体の治療有効量が、約 $16.3412 \pm 0.6364 \mu\text{g}/\text{mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $675.20 \pm 35.8980 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、組成物である。

10

【0148】

本開示の組成物の別の実施形態では、抗体の治療有効量は約100mgである。

【0149】

本開示の別の態様は、体重40kg未満の小児対象における血中好酸球の絶対数を減少させるための組成物であって、前記小児対象が喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎からなる群から選択される疾患を有し、前記組成物が、配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体を含み、小児対象に皮下投与される抗体の治療有効量が、約 $10.1960 \pm 0.3345 \mu\text{g}/\text{mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $454.39 \pm 15.8876 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、組成物である。

20

【0150】

本開示の別の態様は、体重40kg以上の小児対象における血中好酸球の絶対数を減少させるための組成物であって、前記小児対象が喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎からなる群から選択される疾患を有し、前記組成物が、配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体を含み、抗体の治療有効量が、約 $16.3412 \pm 0.6364 \mu\text{g}/\text{mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $675.20 \pm 35.8980 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、組成物である。

30

40

【0151】

本開示の方法の一実施形態では、抗原結合性タンパク質の量は、約2mg～約600mgである。例えば、抗原結合性タンパク質(例えば、抗体)の量は、2mg、10mg、30mg、100mg、300mg、又は600mg用量であり得る。

【0152】

本開示の方法の一実施形態では、抗原結合性タンパク質は、3ヶ月毎に1回又は6ヶ月毎に1回投与される。

【0153】

一実施形態は、薬学的に有効な担体が、約40mMヒスチジン、約180mMトレハロース、約100mMアルギニン、約8mMメチオニン、約0.02重量/体積%ポリソルベート80、及

50

び約0.05mM EDTAを含有するpH約5.5～pH約6.0の水性液体製剤を含む本開示の方法である。

【0154】

本開示の組成物、及び本開示の抗体又は抗原結合性タンパク質を含む組成物は更に、pH 6.8～7.2の間、又はpH 6.2～pH 6.6の間のpH、好ましくはpH値6.3をもたらず、二塩基性リン酸ナトリウム七水和物、リン酸塩、クエン酸、クエン酸塩、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、クエン酸ナトリウム、及びヒスチジンからなる群から選択される緩衝剤を含み得る。本開示の組成物中の緩衝剤は、約10～30mM、約10～20mM、約20mM、又は約15.5mMの範囲で存在し得る。例えば、本開示の組成物中の緩衝剤は、約20mM、又は約15.5mM二塩基性リン酸ナトリウム七水和物として存在する。これらの組成物は、
10

【0155】

本開示の組成物は、pH 6.2以上6.6以下、好ましくはpH値6.3を提供する、二塩基性リン酸ナトリウム七水和物及びクエン酸緩衝剤を含み得る。二塩基性リン酸ナトリウム七水和物緩衝剤は、約15～16.4mMの範囲で存在してもよく、クエン酸緩衝剤は、約3.8～4.9mMの範囲で存在してもよい。例えば、本開示の組成物は、約15.5mM二塩基性リン酸ナトリウム七水和物及び約4.5mMクエン酸一水和物を含み得る。

【0156】

本開示の組成物は、糖を更に含み得る。本開示の組成物はスクロースを更に含み得る。スクロースは、本開示の組成物中に約5～20%、約10～15%、約11～13%、又は約12重量/体積%の範囲で存在し得る。
20

【0157】

本開示の組成物は、ポリソルベート80を更に含み得る。ポリソルベート80は、約0.01～0.1重量/体積%で存在し得る。例えば、ポリソルベート80は、約0.02重量/体積%、又は約0.05%重量/体積%で存在し得る。

【0158】

本開示の組成物は、EDTAを更に含み得る。EDTAは、約0.01～0.1mMの範囲で存在し得る。例えば、EDTAは、約0.05mMで存在し得る。

【0159】

一実施形態では、本開示の組成物は、20mM二塩基性リン酸ナトリウム七水和物、12重量/体積%スクロース、及び0.05重量/体積%ポリソルベート80を更に含む。
30

【0160】

別の実施形態では、本開示の組成物は、15.5mM二塩基性リン酸ナトリウム、3.9mMクエン酸一水和物、12重量/体積%スクロース、0.02重量/体積%ポリソルベート80、及び0.05mM EDTAを更に含み得る。

【0161】

本開示の組成物は、16.1mM二塩基性リン酸ナトリウム七水和物、3.9mMクエン酸一水和物、12重量/体積%スクロース、0.02重量/体積%ポリソルベート80、及び0.05mM EDTAを含有するpH 6.2の水性液体製剤を含み得る。

【0162】

本開示の組成物は、15.2mM二塩基性リン酸ナトリウム七水和物、4.8mMクエン酸一水和物、12重量/体積%スクロース、0.02重量/体積%ポリソルベート80、及び0.05mM EDTAを含有するpH 6.2の水性液体製剤を含み得る。
40

【0163】

本開示の組成物は、15.8mM二塩基性リン酸ナトリウム七水和物、4.2mMクエン酸一水和物、12重量/体積%スクロース、0.02重量/体積%ポリソルベート80、及び0.05mM EDTAを含有するpH 6.4の水性液体製剤を含み得る。

【0164】

本開示の組成物は、16.3mM二塩基性リン酸ナトリウム七水和物、3.7mMクエン酸一水和物、12重量/体積%スクロース、0.02重量/体積%ポリソルベート80、及び0.05mM ED
50

TAを含有するpH 6.6の水性液体製剤を含み得る。

【0165】

本開示の組成物は、15.5mM二塩基性リン酸ナトリウム七水和物、4.5mMクエン酸一水和物、12重量/体積%スクロース、0.02重量/体積%ポリソルベート80、及び0.05mM EDTAを含有するpH 6.3の水性液体製剤を含み得る。重要なことに、産生プロセスの接線流濾過及び限外濾過交換ステップを調節して、15.5mM二塩基性リン酸ナトリウム七水和物、4.5mMクエン酸一水和物、12重量/体積%スクロース、0.02重量/体積%ポリソルベート80、0.05mM EDTAを含むpH 6.3の本開示の組成物又は他のそのような液体製剤等の、本開示の組成物を産生してもよい。

【0166】

本開示の組成物は、モノクローナル抗体及び緩衝剤の精製調製物であって、組成物のpHが6.8~7.2であり、緩衝剤がヒスチジン、リン酸塩、クエン酸、クエン酸塩、又はその塩である、調製物を含み得る。

【0167】

本開示の組成物では、緩衝剤は、二塩基性リン酸ナトリウム七水和物、リン酸塩、クエン酸、及びクエン酸塩からなる群から選択される少なくとも1つであり得る。

【0168】

本開示の組成物では、緩衝剤は、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、又はクエン酸ナトリウムであり得る。

【0169】

本開示の組成物は、糖、炭水化物、及び/又は塩を含み得る。

【0170】

本開示の組成物はまた、スクロース又はトレハロースを含み得る。

【0171】

本開示の組成物はまた、モノクローナル抗体及び緩衝剤の精製調製物であって、組成物のpHが6.8~7.2であり、緩衝剤がリン酸塩又はその塩である、調製物を含み得る。

【0172】

本開示の組成物はまた、20mM二塩基性リン酸ナトリウム七水和物、12重量/体積%スクロース、及び0.05重量/体積%ポリソルベート80の第1の製剤、並びに15.5mM二塩基性リン酸ナトリウム七水和物、3.9mMクエン酸一水和物、12重量/体積%スクロース、0.02重量/体積%ポリソルベート80、及び0.05mM EDTAの第2の製剤、並びに26mM二塩基性リン酸ナトリウム七水和物、15重量/体積%スクロース、及び0.065重量/体積%ポリソルベート80の第3の製剤から選択される製剤を含み得る。組成物のpHは、約6.8~約7.2、約6.1~約6.5、又は約6~約6.6の間であり得る。

【0173】

本明細書に記載される組成物は、任意の数の通常の技術によって産生され得る。例えば、組成物は、組換え発現系から発現及び精製され得る。一実施形態では、組成物は、配列番号1及び配列番号2を含むポリペプチドの発現にとって適した条件で宿主細胞を培養する方法によって産生され、組成物は、発現され、任意選択で精製され、任意選択で医薬組成物に製剤化される。

【0174】

いくつかの異なる発現系及び精製レジームを使用して、組成物を産生することができる。一般的に、宿主細胞を、抗体をコードする組換え発現ベクターによって形質転換する。哺乳動物起源の真核細胞株(例えば、CHO、Perc6、HEK293、HeLa、NS0)を含む広範囲の宿主細胞を用いることができる。適した宿主細胞は、CHO(例えば、CHOK1及びCHO DG44)等の哺乳動物細胞を含む。

【0175】

宿主細胞は、単離された宿主細胞であり得る。宿主細胞は通常、多細胞生物(例えば、植物又は動物)の一部ではない。宿主細胞は、非ヒト宿主細胞であり得る。

【0176】

10

20

30

40

50

真核細胞又は哺乳動物細胞宿主及びクローニング方法と共に使用するための適切なクローニング及び発現ベクターは、当業者に公知である。

【0177】

細胞は、抗体の発現を促進する条件で培養され得る。例えば、生産バイオリアクターを使用して細胞を培養する。生産バイオリアクターの容積は、(i)約20,000リットル、約10,000リットル、約5,000リットル、約2,000リットル、約1,000リットル、若しくは約500リットル、又は(ii)500~20,000リットルの間、500~10,000リットルの間、500~5,000リットルの間、1,000~10,000リットルの間、若しくは2,000~10,000リットルの間であり得る。例えば、細胞は、pH約6.75~pH 7.00の生産バイオリアクターにおいて培養され得る。或いは、細胞は生産バイオリアクターにおいて約12~約18日間培養され得る。或いは、細胞は、pH約6.75~pH 7.00の生産バイオリアクターにおいて約12~約18日間培養され得る。この培養ステップは、脱アミド化抗体バリエーションのレベルを制御する(control)のために、例えば脱アミド化抗体バリエーションのレベルを低減させるために役立つ。

10

【0178】

組成物は、従来のタンパク質精製手順によって回収及び精製され得る。例えば、組成物は、培養培地から直接採取され得る。細胞培養培地の採取は、清澄化を介して、例えば遠心分離及び/又はデプス濾過によって行われ得る。組成物の回収後に、適切な純度を確保するために精製を行う。

【0179】

1つ以上のクロマトグラフィーステップ、例えば1つ以上のクロマトグラフィー樹脂、及び/又は1つ以上の濾過ステップを、精製に使用してもよい。例えば、樹脂、例えばプロテインA、G、又はLを使用するアフィニティークロマトグラフィーを使用して組成物を精製してもよい。或いは又はそれに加えて、カチオン交換等のイオン交換樹脂を使用して組成物を精製してもよい。或いは又はそれに加えて、疎水性相互作用クロマトグラフィー樹脂を使用して組成物を精製してもよい。或いは、精製ステップは、アフィニティークロマトグラフィー樹脂ステップ、その後にかチオン交換樹脂ステップ、その後疎水性相互作用クロマトグラフィー樹脂ステップを含む。

20

【0180】

例えば、採取物を、プロテインA樹脂に接触させる。組成物を含む溶液をプロテインA樹脂から溶出させて、pH 3.3~3.7で15~240分間処置してもよい。このプロテインA樹脂ステップは、凝集した抗体バリエーションのレベルを制御するために、例えば凝集した抗体バリエーションレベルを低減させるために役立つ。

30

【0181】

次に、組成物を含む溶液を、デプス濾過及び/又は二層濾過によって更に清澄化してもよい。

【0182】

或いは又はそれに加えて、アニオン交換樹脂を使用してもよい。組成物を含む溶液を、アニオン交換樹脂(例えば、Q-SEPHAROSE(商標)Fast Flowアニオン交換クロマトグラフィー)に負荷pH 8.3~8.7で接触させてもよい。組成物を含む溶液をアニオン交換樹脂から溶出させて、96時間以内保持してもよい。このアニオン交換樹脂ステップは、脱アミド化抗体バリエーションのレベルを制御するために、例えば脱アミド化抗体バリエーションのレベルを低減させるために役立つ。

40

【0183】

任意選択で、グアニジン及び/又は硫酸アンモニウムを、組成物を含む溶液に添加して、15~240分間保持してもよい。

【0184】

或いは又はそれに加えて、疎水性相互作用クロマトグラフィー樹脂を使用してもよい。組成物を含む溶液を、疎水性相互作用クロマトグラフィー樹脂(例えば、フェニルSEPHAROSE(商標)高速クロマトグラフィー)にロード比12~27gタンパク質/L樹脂で接触させて

50

もよい。例えば、組成物を含む溶液を、約9～約11の溶出勾配容積(ベッド体積;BV)を使用して溶出してもよい。約17～約23の溶出ピークカットストップ(最大ピーク高さの%)を、疎水性相互作用クロマトグラフィー樹脂からの溶出の間、使用してもよい。この疎水性相互作用クロマトグラフィー樹脂ステップは、凝集した抗体バリエーションのレベルを制御するために、例えば凝集した抗体バリエーションのレベルを低減させるために役立つ。

【0185】

次に、組成物を含む溶液を濾過してウイルスを除去してもよい。次に、組成物を含む溶液を、約76gタンパク質/L～約82gタンパク質/L又は約100gタンパク質/Lまでの抗体濃度で製剤化してもよい。組成物を含む溶液を、容器に充填して凍結してもよい。組成物を含む溶液のアリコート凍結乾燥してもよい。凍結乾燥物を水の添加によって再構成して、75mg/Lのタンパク質、モノクローナル抗IL-5抗体、並びに20mM二塩基性リン酸ナトリウム七水和物、12重量/体積%スクロース、及び0.05重量/体積%ポリソルベート80を含むpH約6.8～約7.2の組成物を産生してもよい。

10

【0186】

本開示の方法及び本開示の組成物はまた、図2又は表4に示される薬物等の、ステロイドの低用量又は他の薬物の低用量を達成するために使用され得る。

【0187】

要約すると、本開示は、

一態様において、小児対象における疾患を処置する方法であって、a)喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎からなる群から選択される疾患を有する、体重40kg未満の小児対象を特定するステップ、及びb)配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体の治療有効量を小児対象に皮下投与するステップであって、抗体の治療有効量が、約 $10.1960 \pm 0.3345 \mu\text{g}/\text{mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(C_{max})、及び約 $454.39 \pm 15.8876 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、ステップを含み、それによって小児対象における疾患を処置する、方法を含む。

20

【0188】

本開示の別の態様は、小児対象における疾患を処置する方法であって、a)喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎からなる群から選択される疾患を有する、体重40kg以上の小児対象を特定するステップ、及びb)配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体の治療有効量を小児対象に皮下投与するステップであって、抗体の治療有効量が、約 $16.3412 \pm 0.6364 \mu\text{g}/\text{mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(C_{max})、及び約 $675.20 \pm 35.8980 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、ステップを含み、それによって小児対象における疾患を処置する、方法である。

30

40

【0189】

本開示の別の態様は、小児対象における血中好酸球の絶対数を減少させる方法であって、a)喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、及びアトピー性皮膚炎からなる群から選択される状態を有する、体重40kg未満の小児対象を特定するステップ、及びb)配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体の治療有効量を小児対象に皮下投与するステップであって、抗体の治療有効量が、約 $10.1960 \pm 0.3345 \mu\text{g}/\text{mL}$ であ

50

る抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $454.39 \pm 15.8876 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、ステップを含み、それによって小児対象における血中好酸球の絶対数を減少させる、方法である。

【0190】

本開示の別の態様は、小児対象における血中好酸球の絶対数を減少させる方法であって、a)喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、及びアトピー性皮膚炎からなる群から選択される状態を有する、体重40kg以上の小児対象を特定するステップ、及びb)配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体の治療有効量を小児対象に皮下投与するステップであって、抗体の治療有効量が、約 $16.3412 \pm 0.6364 \mu\text{g}/\text{mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $675.20 \pm 35.8980 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、ステップを含み、それによって小児対象における血中好酸球の絶対数を減少させる、方法である。

10

【0191】

本開示の方法の一実施形態では、抗体の治療有効量は約40mgである。

【0192】

本開示の方法の別の実施形態では、抗体は約1ヶ月に1回投与される。

【0193】

本開示の方法の別の実施形態では、小児対象は、細胞 $150 \text{個}/\mu\text{L}$ 以上及び細胞 $300 \text{個}/\mu\text{L}$ 以上からなる群から選択される血中好酸球の絶対数を有する。

20

【0194】

本開示の方法の別の実施形態では、小児対象は、早産新生児、満期産新生児、生後28日～11ヶ月の子供、生後12ヶ月～23ヶ月の子供、2歳～6歳の子供、16歳～12歳の子供、6歳～18歳未満の子供、及び12歳～18歳の子供からなる群から選択される対象である。

【0195】

本開示の方法の別の実施形態では、小児対象は、年齢約6歳以上約12歳以下である。

【0196】

本開示の方法の別の実施形態では、小児対象は、重度好酸球性喘息を有する。

30

【0197】

本開示の方法の別の態様では、小児対象は、抗体の投与前の血中好酸球の絶対数と比較した血中好酸球の絶対数の減少、抗体の投与前の喘息コントロール質問票7尺度のスコアと比較した喘息コントロール質問票7尺度のスコアの減少、及び抗体の投与前の小児喘息コントロールテストのスコアと比較した小児喘息コントロールテストのスコアの減少からなる群から選択される処置成績を有する。

【0198】

本開示の方法の別の実施形態では、抗体は、安全装置付きシリンジ又は自己注射装置によって投与される。

【0199】

本開示の方法の別の実施形態では、抗体の治療有効量は、約100mgである。

40

【0200】

本発明の別の実施形態は、治療に使用するための本開示の方法の任意の1つの態様又は実施形態に従う組成物である。

【0201】

本開示の別の実施形態は、喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎の処置に使用するための本開示の方法の任意の

50

1つの態様又は実施形態に従う組成物である。

【0202】

本開示の別の態様は、体重40kg未満の小児対象における、喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎からなる群から選択される疾患を処置するための組成物であって、配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体を含み、小児対象に皮下投与される抗体の治療有効量が、約 $10.1960 \pm 0.3345 \mu\text{g}/\text{mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $454.39 \pm 15.8876 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、組成物である。

10

【0203】

本開示の別の態様は、体重40kg以上の小児対象における喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎からなる群から選択される疾患を処置するための組成物であって、配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体を含み、小児対象に皮下投与される抗体の治療有効量が、約 $16.3412 \pm 0.6364 \mu\text{g}/\text{mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $675.20 \pm 35.8980 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、組成物である。別の実施形態は、抗体の治療有効量が約40mgである本開示の組成物である。

20

【0204】

本開示の別の態様は、体重40kg未満の小児対象における血中好酸球の絶対数を減少させるための組成物であって、前記小児対象が喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎からなる群から選択される疾患を有し、前記組成物が、配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体を含み、小児対象に皮下投与される抗体の治療有効量が、約 $10.1960 \pm 0.3345 \mu\text{g}/\text{mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $454.39 \pm 15.8876 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、組成物である。

30

【0205】

体重40kg以上の小児対象における血中好酸球の絶対数を減少させるための組成物であって、前記小児対象が喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎からなる群から選択される疾患を有し、前記組成物が、配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体を含み、抗体の治療有効量が、約 $16.3412 \pm 0.6364 \mu\text{g}/\text{mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $675.20 \pm 35.8980 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、組成物。

40

【0206】

別の実施形態は、抗体が約1ヶ月に1回投与される、本開示の組成物である。

【0207】

別の実施形態は、小児対象が、細胞150個/ μL 以上及び細胞300個/ μL 以上からなる群から選択される血中好酸球の絶対数を有する、本開示の組成物である。

50

【0208】

別の実施形態は、小児対象が、早産新生児、満期産新生児、生後28日～11ヶ月の子供、生後12ヶ月～23ヶ月の子供、2歳～6歳の子供、16歳～12歳の子供、6歳～18歳未満の子供、及び12歳～18歳の子供からなる群から選択される対象である、本開示の組成物である。

【0209】

別の実施形態は、小児対象が年齢約6歳以上約12歳以下である、本開示の組成物である。

【0210】

別の実施形態は、小児対象が重度好酸球性喘息を有する、本開示の組成物である。

10

【0211】

別の実施形態は、小児対象が、抗体の投与前の血中好酸球の絶対数と比較した血中好酸球の絶対数の減少、抗体の投与前の喘息コントロール質問票7尺度のスコアと比較した喘息コントロール質問票7尺度のスコアの減少、及び抗体の投与前の小児喘息コントロールテストのスコアと比較した小児喘息コントロールテストのスコアの減少からなる群から選択される処置成績を有する、本開示の組成物である。

【0212】

別の実施形態は、抗体が安全装置付きシリンジ又は自己注射装置によって投与される、本開示の組成物である。

【0213】

別の実施形態は、抗体の治療有効量が約100mgである、本開示の組成物である。

20

【0214】

[実施例]

[実施例1]

子供に皮下投与したメボリズマブの薬物動態及び薬力学

メボリズマブは、用量依存的及び時間非依存的薬物動態を示すヒト免疫グロブリンG(IgG1)モノクローナル抗体(mAb)である。重度好酸球性喘息を有する年齢6～11歳の子供におけるメボリズマブの薬物動態(PK)及び薬力学(PD)を、本明細書に記載されるように試験した。試験のパートAでは、参加者の体重に応じて皮下に投与したメボリズマブ40ミリグラム(mg)又は100mgのPK/PDを記載する。試験のパートBは、継続処置にとって適格である対象に対して、更に52週間の長期処置を選択肢として提供する長期安全性/薬力学相である。

30

【0215】

試験では、受診2(0週目)に体重 40キログラム(kg)の小児対象にメボリズマブ40ミリグラム(mg)、及び体重 40kgの参加者にメボリズマブ100mgを上腕又は太ももの皮下に投与した。以下に記載するおよそ40人の年齢6歳～11歳の男性又は女性参加者をスクリーニングして、体重 40kg群に登録される参加者が少なくとも6人で、20人の評価可能参加者が利用できるように、処置相に入る適格参加者およそ28人を得た。試験の総期間は、22週間であり、1～2週間の導入期間、12週間の処置期間、及び8週間の追跡相を含んだ。参加者は、参加者が追跡相(20週目[受診8])を含む試験の全ての相を終了した場合に、試験を終了したと考えられた。

40

【0216】

試験の第1のアームでは、参加者にメボリズマブ40mgを投与した(このアームは、PK/PD試験のパートAを終了し、パートBを終了予定の患者を含んだ)。試験のこのアームでは、体重 40kgの参加者に、再構成したメボリズマブ0.4ミリリットル(mL)を上腕又は太ももに皮下投与した。このアームのメボリズマブは、上腕又は太ももへの皮下投与のために滅菌バイアル中に100mgの凍結乾燥ケーキとして供給された。バイアルを個々の使用前に滅菌注射用水で再構成した。

【0217】

試験の第2のアームでは、参加者に、メボリズマブ100mgを投与した(このアームは、P

50

K/PD試験のパートAを終了し、パートBを終了予定の患者を含んだ)。試験のこのアームでは、体重 40kgの参加者に、再構成したメポリズマブ1.0mLを上腕又は太ももに皮下投与した。この第2のアームのメポリズマブは、試験の第1のアームに関して上記のように供給され、再構成した。

【0218】

試験の小児患者は、以下の組み入れ基準を満たした:

- ・スクリーニング時、年齢6歳以上11歳以下。
- ・受診1前の少なくとも12ヶ月間、地域の喘息ガイドライン(すなわち、米国国立衛生研究所(NIH)、Global Initiative for Asthma(GINA)等)によって定義された重度喘息の診断。参加者が試験施設に初診であった場合、参加者/保護者は、医師の喘息の診断を自己報告しなければならず、治験責任医師は参加者/保護者と共に病歴の再検討によって確認しなければならない。
- ・過去12ヶ月間で証明された 細胞300個/マイクロリットル(細胞/ μ L)の末梢血好酸球数上昇、又は受診1で 150個/ μ Lの末梢血好酸球数上昇によって示される、本質的に好酸球性であると特徴付けられる喘息に関連する好酸球性の気道炎症
- ・維持経口ステロイド(OCS)を伴う又は伴わない、受診1前の12ヶ月間の吸入コルチコステロイド(200 μ g/日のフルチカゾンプロピオン酸エステル薬物粉末インヘラー[DPI]又は等価物を毎日)による定期的処置の十分に確認された要件。ICS用量は、年齢6~11歳の子供における中用量又は高用量を表すべきである[GINA]。
- ・少なくとも3ヶ月間の追加のコントローラー投薬による現在の処置、又は過去12ヶ月間に少なくとも3ヶ月連続して追加のコントローラー投薬[例えば、長期作用ベータ2アゴニスト(LABA)、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト(LTRA)、又はテオフィリン]による確認された不成功。
- ・1秒量(FEV1):気管支拡張剤投与前のFEV1が予測値の 110%(Quanjer, 2012)、又は努力肺活量(FVC)比 0.8によって示される、受診1又は受診2のいずれかでの持続的な気流閉塞(試験投薬の最初の用量の前に実施したFEV1)
- ・高用量吸入コルチコステロイド(ICS)の使用にもかかわらず、受診1前の12ヶ月間に全身コルチコステロイド(CS)(筋肉内[IM]、静脈内、又は経口)による処置を必要とする2回以上の増悪の以前に確認された病歴。維持CSを投与される参加者に関しては、増悪に対するCS処置は、用量の2倍以上の増加でなければならない。
- ・導入期間中のベースラインICS及び/又は追加のコントローラー投薬の用量又はレジメンに変化なし。
- ・男性又は女性:妊娠可能年齢の女性は、治験期間中及び治験薬の最後の投与後4ヶ月間、承認された避妊法の一貫して正確な使用を約束しなければならない。妊娠可能年齢の少女は尿妊娠検査が必要である。この検査は、最初のスクリーニング来院日(受診1)に実施され、並びに各々の計画された試験来院日に治験薬の投与前、及び早期中止時中、及び追跡来院中に実施される。
- ・親/保護者は、試験参加前に、同意書に記載の要件及び制限に同意することができることを含む、書面でのインフォームドコンセントを提出することができる。適用可能である場合、参加者は地域の要件に従って試験に参加するために同意することができ、かつ進んで同意しなければならない。
- ・パートBに関して:対象は、受診8まで及び受診8を含む全ての試験アセスメントを終了し、パートAで治験薬(IP)の3回全ての用量を投与されている。
- ・パートBに関して:治験責任医師(PI)は、利益/リスクアセスメントを実施し、このアセスメントがメポリズマブによる継続治療の根拠となる。
- ・対象の親(又は保護者)は、同意書を提出し、対象は、継続処置の同意書を提出する。

【0219】

試験のパートAに従って処置した患者の結果は以下の通りである(表16);試験のパートBで評価されるアウトカムの領域も同様に以下に記載する:

【0220】

【表 1 6】

表16.
参加者のフロー

募集の詳細

募集期間の日時及び場所等の試験全般の募集プロセスに関する重要な情報:	
これは、年齢6~11歳の重度好酸球性喘息を有する参加者に皮下(SC)投与したメボリズマブ40又は100ミリグラム(mg)の3回用量(4週間毎)の薬物動態(PK)及び薬力学(PD)をアセスメントするための多施設オープンラベル試験であった。提示する結果は、パートA後の中間解析に基づく。	10

割付前の詳細

参加者の登録後で、群への割付前の試験全般の有意な事象及びアプローチ:	
本試験は、2つの相からなった:パートAは、プレスクリーニング/スクリーニング/導入、処置、及び追跡期間からなる。パートBは、長期間の処置及び追跡期間からなった。全体で44人の参加者をスクリーニングし、36人をパートAでの処置に登録した。試験は4カ国(日本、ポーランド、英国、及び米国)の13施設で実施した。	20

割付した単位の種類

--	--

報告する群

	説明	
メボリズマブ40mg SC	体重<40キログラム(kg)の参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ0.4ミリリットル(ml)を4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。参加者の0週目(受診2)での体重を考慮して、パートAでの投与量を選択した。投与前にメボリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。	30
メボリズマブ100mg SC	体重≥40kgの参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ1.0mlを4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。投与前にメボリズマブの各バイアルを	40

	再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。治験責任医師の裁量により、必要であれば、注射量を2箇所の注射部位に分割し、各々0.5mlの2回の注射として投与した。
--	--

10

試験全般

マイルストーン/理由	メボリズマブ40mg SC	メボリズマブ100mg SC
	参加者の数	参加者の数
開始人数	26	10
終了人数	22	10
終了しなかった人数	4	0
医師の決定	1	0
その他:喘息増悪の有害事象	1	0
対象による中止	2	0

20

ベースライン特徴

集団の説明

このデータ要素を使用して、参加者の総数が参加者のフローモジュールでのマイルストーン(例えば、開始人数)と異なる場合に、解析のための参加者の数をどのように決定したかを説明することができる。

30

報告する群

	説明
メボリズマブ40mg SC	体重<40キログラム(kg)の参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ0.4ミリリットル(ml)を4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。参加者の0週目(受診2)での体重を考慮して、パートAでの投与量を選択した。投

40

50

	与前にメボリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。
メボリズマブ100mgSC	体重 \geq 40kgの参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ1.0mlを4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。投与前にメボリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。治験責任医師の裁量により、必要であれば、注射量を2箇所注射部位に分割し、各々0.5mlの2回の注射として投与した。

10

ベースライン測定

20

	メボリズマブ 40mg SC	メボリズマブ 100mg SC	全体
参加者の数	26	10	36
年齢、連続変数 単位:歳 平均 \pm 標準偏差 解析集団の種類: 参加者			
	8.0 \pm 1.79	10.0 \pm 1.33	8.6 \pm 1.89
解析した参加者の数	26	10	36
性別:女性、男性 単位:参加者 参加者数 解析集団の種類: 参加者			
女性	6 (23%)	5 (50%)	11

30

40

50

			(31%)
男性	20 (77%)	5 (50%)	25 (69%)
解析した参加者の数	26	10	36
人種/民族、カスタム変数 単位:参加者 参加者数 解析集団の種類: 参加者			
中央アジア/南アジアでの遺伝(Her)			
	1 (4%)	0 (0%)	1 (3%)
解析した参加者の数	26	10	36
日本人Her			
	6 (23%)	1 (10%)	7 (19%)
解析した参加者の数	26	10	36
黒人又はアフリカ系アメリカ人 (B又はAf Am)			
	4 (15%)	3 (30%)	7 (19%)
解析した参加者の数	26	10	36
白人/コーカサス人/ヨーロッパ人Her			
	14 (54%)	6 (60%)	20 (56%)
解析した参加者の数	26	10	36
B又はAf Am及び白人- 白人/コーカサス人/ヨーロッパ人Her			
	1 (4%)	0 (0%)	1 (3%)
解析した参加者の数	26	10	36

アウトカムの測定

1 主要アウトカム

10

20

30

40

50

測定の名称	パートAに関するメボリズマブの最高血漿中濃度(Cmax)
測定の説明	メボリズマブのPKを、Cmaxを使用して参加者において評価した。PK試料を、4週目及び8週目の投与前、並びに9、12、16、及び20週目に収集した。Cmaxを、集団PK法によって評価し、最終モデルからの平均及び標準誤差を表した。平均体重27kg、50kg、及び70kgに対する最終の中心化からの推定値を表す。平均体重70kg(成人で観察される平均体重)は、この試験では調べなかったことに注意されたい。PK集団は、受診2(0週目)で始まるメボリズマブの少なくとも1つの用量を投与され、測定可能なメボリズマブの血漿中濃度を有する受診3(4週目)又はそれ以降に採取した少なくとも1つの血液試料を有する全ての参加者を含んだ。
時間枠	4、8、9、12、16、及び20週目
解析した単位の種類	
測定の種類	平均
測定の単位	マイクログラム(μg)/ml
散布度の測定	標準誤差

10

20

集団の説明

解析のための参加者の数をどのように決定したかの説明。解析がper protocol解析であったか、intention to treat解析であったか、又は別の方法であったかを含む。同様に必要に応じて欠測値補完技術等の関連する詳細も提供する:
PK集団

30

報告する群

	説明
--	----

40

50

メボリズマブSC	参加者に、参加者の体重(<40kgでは40mg、及び≥40kgでは100mg)に応じてメボリズマブ40mg又は100mgをSC投与した。参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ0.4ml(40mg用量)を皮下的に、又は再構成したメボリズマブ1.0ml(100mg用量)を、4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。投与前にメボリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。
----------	---

10

測定した値

		メボリズマブSC
パートAに関するメボリズマブの最高血漿中濃度(Cmax)		
	解析した参加者の数	36
単位:マイクログラム(μg)/ml 平均(標準誤差)		
70 kg		
		12.8188 ± 0.7843
	解析した参加者の数	36
50 kg		
		16.3412 ± 0.6364
	解析した参加者の数	36
27 kg		
		10.1960 ± 0.3345
	解析した参加者の数	36

20

30

2 主要アウトカム

測定の名称	パートAに関するメボリズマブの無限大までの曲線下面積 (AUC[0-無限大])
測定の説明	メボリズマブのPKを、AUC(0-無限大)を使用して参加者において評価した。PK試料を4週目及び8週目の投与前、並びに9、12、16、及び20週目に収集した。AUC(0-無限大)を、集団PK法によって評価し、最終モデルからの平均及び標準誤差を表し

40

50

	た。平均体重27kg、50kg、及び70kgに対する最終の中心化からの推定値を表す。平均体重70kg(成人で観察される平均体重)は、この試験では調べなかったことに注意されたい。
時間枠	4、8、9、12、16、及び20週目
解析した単位の種類	
測定の種類	平均
測定の単位	日* $\mu\text{g/ml}$
散布度の測定	標準誤差

10

集団の説明

解析のための参加者の数をどのように決定したかの説明。解析がper protocol解析であったか、intention to treat解析であったか、又は別の方法であったかを含む。同様に必要に応じて欠測値補完技術等の関連する詳細も提供する:

PK集団

20

報告する群

	説明
メボリズマブSC	参加者に、参加者の体重(<40kgでは40mg、及び $\geq 40\text{kg}$ では100mg)に応じてメボリズマブ40mg又は100mgをSC投与した。参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ0.4ml(40mg用量)皮下的に、又は再構成したメボリズマブ1.0ml(100mg用量)を、4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。投与前にメボリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。

30

40

50

測定した値

	メポリズマブSC
パートAに関するメポリズマブの無限大までの曲線下面積 (AUC[0-無限大])	
解析した参加者の数	36
単位:日*µg/ml 平均 (標準誤差)	
70 kg	
	508.23 ± 41.8036
解析した参加者の数	36
50 kg	
	675.20 ± 35.8980
解析した参加者の数	36
27 kg	
	454.39 ± 15.8876
解析した参加者の数	36

10

20

3 主要アウトカム

測定の名称	パートAに関する処置期間中のメポリズマブの終末相消失半減期 (t1/2)
測定の説明	メポリズマブのPKを、t1/2を使用して参加者において評価した。PK試料を4週目及び8週目の投与前、並びに9、12、16、及び20週目に収集した。T1/2を、集団PK法によって評価し、最終モデルからの平均及び標準誤差を作表した。平均体重27kg、50kg、及び70kgに対する最終の中心化からの推定値を表す。平均体重70kg(成人で観察される平均体重)は、この試験では調べなかったことに注意されたい。
時間枠	4、8、9、12、16、及び20週目
解析した単位の種類	
測定の種類	平均値

30

40

50

測定の単位	日
散布度の測定	標準誤差

集団の説明

解析のための参加者の数をどのように決定したかの説明。解析がper protocol解析であったか、intention to treat解析であったか、又は別の方法であったかを含む。同様に必要に応じて欠測値補完技術等の関連する詳細も提供する:

PK集団

10

報告する群

	説明
メボリズマブSC	参加者に、参加者の体重(<40kgでは40mg、及び ≥ 40 kgでは100mg)に応じてメボリズマブ40mg又は100mgをSC投与した。参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ0.4ml(40mg用量)を皮下的に、又は再構成したメボリズマブ1.0ml(100mg用量)を、4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。投与前にメボリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。

20

測定した値

	メボリズマブSC
パートAに関する処置期間中のメボリズマブの終末相消失半減期(t1/2)	
解析した参加者の数	36
単位:日 平均(標準誤差)	
70 kg	
	20.9583 \pm 1.6520
解析した参加者の数	36

30

40

50

50 kg	
	21.8420 ± 1.0999
解析した参加者の数	36
27 kg	
	23.5582 ± 0.8406
解析した参加者の数	36

10

4 主要アウトカム

測定の名称	パートAにおけるメポリズマブの見かけの血漿クリアランス(CI/F)
測定の説明	メポリズマブのPKを、CI/Fを使用して参加者において評価した。PK試料を4週目及び8週目の投与前、並びに9、12、16、及び20週目に収集した。CIを、集団PK法によって評価し、最終モデルからの平均及び標準誤差を作表した。平均体重27kg、50kg、及び70kgに対する最終の中心化からの推定値を表す。平均体重70kg(成人で観察される平均体重)は、この試験では調べなかったことに注意されたい。
時間枠	4、8、9、12、16、及び20週目
解析した単位の種類	
測定の種類	平均
測定の単位	リットル(l)/日
散布度の測定	標準誤差

20

30

集団の説明

解析のための参加者の数をどのように決定したかの説明。解析がper protocol解析であったか、intention to treat解析であったか、又は別の方法であったかを含む。同様に必要に応じて欠測値補完技術等の関連する詳細も提供する。

40

50

PK集団

報告する群

	説明
メボリズマブSC	参加者に、参加者の体重(<40kgでは40mg、及び \geq 40kgでは100mg)に応じてメボリズマブ40mg又は100mgをSC投与した。参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ0.4ml(40mg用量)を皮下的に、又は再構成したメボリズマブ1.0ml(100mg用量)を、4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。投与前にメボリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。

10

測定した値

	メボリズマブSC
パートAにおけるメボリズマブの見かけの血漿クリアランス(CL/F)	
解析した参加者の数	36
単位:リットル(L)/日 平均(標準誤差)	
70 kg	
	0.1968 ± 0.01618
解析した参加者の数	36
50 kg	
	0.1481 ± 0.007874
解析した参加者の数	36
27 kg	
	0.08803 ± 0.003078
解析した参加者の数	36

20

30

5 主要アウトカム

40

50

測定の名	パートAに関する12週目での血中好酸球の絶対数のベースラインとの比
測定の説明	メボリズマブのPDを、血中好酸球の絶対数のベースラインとの比を使用して参加者において評価した。血液試料を、スクリーニング時、並びに0、4、8、9、12、16、及び20週目に収集した。ベースラインは、メボリズマブの最初の用量の前に記録された最新の値として定義した。ベースラインとの比は、投与後の受診の値/ベースラインの値として計算した。受診2(0週目)で始まるメボリズマブの少なくとも1つの用量を投与され、血中好酸球数に関して評価可能な少なくとも1つのパートA血液試料を有する全ての参加者を含む薬力学好酸球(PDe)集団によって評価した。
時間枠	ベースライン及び12週目
解析した単位の種類	
測定の種類	幾何平均
測定の単位	10 ⁹ /L
散布度の測定	95%信頼区間

10

20

集団の説明

解析のための参加者の数をどのように決定したかの説明。解析がper protocol解析であったか、intention to treat解析であったか、又は別の方法であったかを含む。同様に必要に応じて欠測値補完技術等の関連する詳細も提供する:
PDe集団

30

報告する群

	説明
メボリズマブ40mg SC	体重<40キログラム(kg)の参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ0.4ミリリットル(ml)を4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。0週目(受診2)での参加者の体重を考慮して、パートAにおける投与量を選択した。投与前にメボリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。

40

50

メポリズマブ100mg SC	体重 \geq 40kgの参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメポリズマブ1.0mlを4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。投与前にメポリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。治験責任医師の裁量により、必要であれば、注射量を2箇所の注射部位に分割し、各々0.5mlの2回の注射として投与した。

10

測定した値

	メポリズマブ40mg SC	メポリズマブ100mg SC
パートAに関して12週目での血中好酸球の絶対数のベースラインとの比		
解析した参加者の数	26	10
	0.115 (0.067~0.196)	0.166 (0.087~0.318)
解析した参加者の数	26	10

20

6 主要アウトカム

測定の名称	パートBにおけるいずれかの有害事象(AE)及びいずれかの重篤な有害事象(SAE)を有する参加者の数
測定の説明	AEは、医薬品に関連すると考えられるか否かによらず、医薬品の使用に一時的に関連する参加者又は臨床試験参加者におけるいずれかの好ましくない医療上の出来事である。死亡、生命の危険、入院の必要、又は既に入院している場合はその延長をもたらす、障害/無能力、先天性異常/出生時欠損、医学的又は科学的判断に従う他のいずれかの状況、又は高ビリルビン血症を伴う起こり得る薬物誘発性肝損傷の全ての事象をもたらす、いかなる好ましくない事象も、SAEと分類される。安全性評価集団は、受診9から始まるメポリズマブの少なくとも1つの用量を投与された全ての参加者を含む。試験のパートBに参加して、いずれかの試験処置を受け、いずれかの処置中AE又はSAE(メポリズマブの最初の用量から最後の用量の28日後までに起こる事象として定義される)を有する参

30

40

50

	加者は、解析のための検討が予定される。
時間枠	20週目から最長80週目
解析した単位の種類	
測定のタイプ	数
測定の単位	参加者
散布度の測定	適用なし

10

7 主要アウトカム

20

測定の名称	パートBにおける抗メボリズマブ結合抗体及び中和抗体応答陽性の参加者の数
測定の説明	免疫原性のための血液試料を、パートBにおいて44、68、及び80週目に抗メボリズマブ結合抗体及び中和抗体応答のために収集する。抗メボリズマブ結合抗体及び中和抗体応答陽性の参加者の数の要約が予定される。
時間枠	20週目から最長80週目まで
解析した単位の種類	
測定の種類	数
測定の単位	参加者
散布度の測定	適用なし

30

8 主要アウトカム

40

50

測定の名	パートBにおけるバイタルサイン測定の臨床的に有意な変化を有する参加者の数
測定の説明	座位脈拍数及び血圧測定を、パートBにおいて24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、及び80週目に実施する。バイタルサイン測定のベースラインからの平均変化及び標準偏差の要約が予定される。
時間枠	20週目から最長80週目まで
解析した単位の種類	
測定の種類	平均
測定の単位	参加者
散布度の測定	標準偏差

10

9 主要アウトカム

測定の名	パートBにおける臨床検査パラメーターの臨床的に有意な変化を有する参加者の数
測定の説明	血液試料を、パートBにおいて32、44、56、68、72、及び80週目に収集し、血液学及び臨床化学検査を実施する。臨床検査パラメーターに臨床的に有意な変化を有する参加者の数の要約が予定される。
時間枠	20週目から最長80週目まで
解析した単位の種類	
測定の種類	数
測定の単位	参加者
散布度の測定	適用なし

20

30

10 副次的アウトカム

測定の名	パートAに関するメボリズマブの体重補正後の見かけのクリアランス
測定の説明	PK試料を4週目及び8週目の投与前、並びに9、12、及び20週目に収集した。メボリズマブを皮下投与した場合の、体重補正後の見かけのクリアラン

40

50

	<p>スを、重度好酸球性喘息を有する成人と年齢6～11歳の参加者の間で比較した。年齢6～11歳の参加者の点推定値及び90% CI(平均体重70kgに対して中央化)を、過去データの成人推定体重補正クリアランス0.22リットル(l)/日と比較し、提唱される80～125%の区間辺りをこれに適用し、すなわち0.18～0.28 l/日と比較した。絶対生物学的利用率を75%と仮定すると、これは、見かけのクリアランス0.29 l/日に対応し、提唱される80～125%の区間は0.23～0.36 l/日であった。平均体重70kg(成人において観察される平均体重)は、試験において観察されなかった。</p>
時間枠	4、8、9、12、16、及び20週目
解析した単位の種類	
測定の種類	平均
測定の単位	l/日
散布度の測定	90%信頼区間

10

20

30

集団の説明

解析のための参加者の数をどのように決定したかの説明。解析がper protocol解析であったか、intention to treat解析であったか、又は別の方法であったかを含む。同様に必要に応じて欠測値補完技術等の関連する詳細も提供する:

PK集団

報告する群

40

50

	説明
メボリズマブSC	参加者に、参加者の体重(<40kgでは40mg、及び≥40kgでは100mg)に応じてメボリズマブ40mg又は100mgをSC投与した。参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ0.4ml(40mg用量)を皮下的に、又は再構成したメボリズマブ1.0ml(100mg用量)を、4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。投与前にメボリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。

10

測定した値

	メボリズマブSC
パートAに関するメボリズマブの体重補正後の見かけのクリアランス	
解析した参加者の数	36
単位:l/日 平均(90%信頼区間)	
体重70kg	
	0.1968 (0.1694~0.2241)
解析した参加者の数	36
体重50kg	
	0.1481 (0.1348~0.1614)
解析した参加者の数	36
体重27kg	
	0.0880 (0.0828~0.0932)
解析した参加者の数	36

20

30

11 副次的アウトカム

測定の名称	パートAにおける12週目での喘息コントロール質問票-7(ACQ-7)のベースラインからの変化
測定の説明	ACQ-7は、喘息コントロールの適切性、及び自然発生的に又は処

40

50

	置の結果として起こった喘息コントロールの変化を測定する単純な質問票である。ACQ-7は、7点尺度(0=障害なし、6=症状に関して最大限の障害あり及び救済薬の使用、及び1秒量[FEV1%]に関する7つのカテゴリー)を使用する。機器は、クラス内相関係数=0.90で報告された高い試験-再試験再現性を有する。スコアの最小の重要な変化は0.5である。ベースラインは、メボリズマブの最初の用量の前に記録された最新の値として定義された。ベースラインからの変化を、12週目で得たスコアマイナスベースラインスコアとして計算した。薬力学アウトカム(PDo)集団は、受診2から始まるメボリズマブの少なくとも1つの用量を投与され、薬力学アウトカムの少なくとも1つのパートAアセスメントを有する全ての参加者を含んだ。	10
時間枠	ベースライン及び12週目	20
解析した単位の種類		
測定の種類	平均	
測定の単位	尺度のスコア	
散布度の測定	標準偏差	

集団の説明

解析のための参加者の数をどのように決定したかの説明。解析がper protocol解析であったか、intention to treat解析であったか、又は別の方法であったかを含む。同様に必要に応じて欠測値補完技術等の関連する詳細も提供する:

PDo集団

報告する群

	説明	
メボリズマブ40mg SC	体重<40キログラム(kg)の参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ0.4ミリリットル(ml)を4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。0週目(受診2)での参加者の体重を考慮して、パートAにおける投与量を選択した。投与前にメボリズ	40

	マブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。
メポリズマブ100mg SC	体重 \geq 40kgの参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメポリズマブ1.0mlを4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。投与前にメポリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。治験責任医師の裁量により、必要であれば、注射量を2箇所注射部位に分割し、各々0.5mlの2回の注射として投与した。

10

測定した値

	メポリズマブ 40mg SC	メポリズマブ 100mg SC
パートAにおける12週目での喘息コントロール質問票7 (ACQ-7)のベースラインからの変化		
解析した参加者の数	23	10
	-0.414 \pm 1.1354	0.082 \pm 1.3432
解析した参加者の数	23	10

20

12 副次的アウトカム

測定の名称	パートAにおける4、8、16、及び20週目での喘息コントロール質問票-7(ACQ-7)のベースラインからの変化
測定の説明	ACQ-7は、喘息コントロールの適切性、及び自然発生的に又は処置の結果として起こった喘息コントロールの変化を測定する単純な質問票である。ACQ-7は、7点尺度(0=障害なし、6=症状に関して最大限の障害あり及び救済薬の使用;及びFEV1%に関する7つのカテゴリー)を使用する。機器は、クラス内相関係数=0.90で報告された高い試験-再試験再現性を有する。スコアの最小の重要な変化は0.5である。ベースラインは、メポリズマブの最初の用量の前に記録された最新の値として定義された。ベースラインからの変化を、表記の時点で得たスコアマイナスベースラインスコアとして計算した。明記された時点で利用可能なデータを有する参加者のみ

30

40

50

	を解析した(カテゴリーのタイトルにおいてn=XIによって表す)。
時間枠	ベースライン及び最長20週目
解析した単位の種類	
測定の種類	平均
測定の単位	尺度のスコア
散布度の測定	標準偏差

10

集団の説明

解析のための参加者の数をどのように決定したかの説明。解析がper protocol解析であったか、intention to treat解析であったか、又は別の方法であったかを含む。同様に必要に応じて欠測値補完技術等の関連する詳細も提供する:
PDo集団

20

報告する群

	説明
メボリズマブ40mg SC	体重<40キログラム(kg)の参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ0.4ミリリットル(ml)を4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。0週目(受診2)での参加者の体重を考慮して、パートAIにおける投与量を選択した。投与前にメボリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。
メボリズマブ100mg SC	体重 \geq 40kgの参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ1.0mlを4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。投与前にメボリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。治験責任医師の裁量により、必要であれば、注射量を2箇所の注射部位に分割し、各々0.5mlの2回の注射として投与した。

30

40

50

--	--

測定した値

	メボリズマブ 40mg SC	メボリズマブ 100mg SC
パートAにおける4、8、16、及び20週目での喘息コントロール 質問票-7(ACQ-7)のベースラインからの変化		
解析した参加者の数	26	10
単位:尺度のスコア 平均±標準偏差		
4週目 , n=26, 10		
	-0.548 ± 1.1351	-0.473 ± 0.9607
解析した参加者の数	26	10
8週目 , n=26, 10		
	-0.652 ± 1.2270	-0.302 ± 1.2445
解析した参加者の数	26	10
16週目 , n=23, 10		
	-0.154 ± 1.2336	-0.087 ± 1.2541
解析した参加者の数	26	10
20週目 , n=24, 10		
	-0.261 ± 1.2303	-0.088 ± 1.0632
解析した参加者の数	26	10

13 副次的アウトカム

測定の名称	パートAに関する12週目での小児喘息コントロールテスト(C-ACT) のベースラインからの変化
測定の説明	C-ACTは、年齢4～11歳の子供の喘息コントロールをアセスメント する。C-ACTは、7項目2部の質問票であり、項目1～4は子供(必 要に応じて保護者の助けを借りて)が記入し、項目5～7は保護者

10

20

30

40

50

	が記入した。全ての項目に対する回答に基づいて総合計スコアを計算し、喘息コントロールの全測定を提供する。ベースラインは、メポリズマブの最初の用量の前に記録された最新の値として定義された。ベースラインからの変化を、12週目で得たスコアマイナスベースラインスコアとして計算した。
時間枠	ベースライン及び12週目
解析した単位の種類	
測定の種類	平均
測定の単位	尺度のスコア
散布度の測定	標準偏差

10

集団の説明

解析のための参加者の数をどのように決定したかの説明。解析がper protocol解析であったか、intention to treat解析であったか、又は別の方法であったかを含む。同様に必要に応じて欠測値補完技術等の関連する詳細も提供する:

20

PDo集団

報告する群

	説明
メポリズマブ40mg SC	体重<40キログラム(kg)の参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメポリズマブ0.4ミリリットル(ml)を4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。0週目(受診2)での参加者の体重を考慮して、パートAにおける投与量を選択した。投与前にメポリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。
メポリズマブ100mg SC	体重 \geq 40kgの参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメポリズマブ1.0mlを4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。投与前にメポリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。治験責任医師の裁量によ

30

40

50

	り、必要であれば、注射量を2箇所注射部位に分割し、各々0.5mlの2回の注射として投与した。
--	--

測定した値

	メポリズマブ 40mg SC	メポリズマブ 100mg SC
パートAに関して12週目での小児喘息コントロールテスト(C-ACT)のベースラインからの変化		
解析した参加者の数	22	10
	2.1 ± 4.45	-0.3 ± 5.19
解析した参加者の数	22	10

10

20

14 副次的アウトカム

測定の名称	パートAにおける4、8、16、及び20週目でのC-ACTのベースラインからの変化
測定の説明	C-ACTは、年齢4～11歳の子供の喘息コントロールをアセスメントする。C-ACTは、7項目2部の質問票であり、項目1～4は子供(必要に応じて保護者の助けを借りて)が記入し、項目5～7は保護者が記入した。全ての項目に対する回答に基づいて総合計スコアを計算し、喘息コントロールの全測定を提供する。ベースラインは、メポリズマブの最初の用量の前に記録された最新の値として定義された。ベースラインからの変化を、表記の時点で得たスコアマイナスベースラインスコアとして計算した。明記された時点で利用可能なデータを有する参加者のみを解析した(カテゴリーのタイトルにおいてn=XIによって表す)
時間枠	ベースライン及び最長20週目

30

40

50

解析した単位の種類	
測定の種類	平均
測定の単位	尺度のスコア
散布度の測定	標準偏差

集団の説明

解析のための参加者の数をどのように決定したかの説明。解析がper protocol解析であったか、intention to treat解析であったか、又は別の方法であったかを含む。同様に必要に応じて欠測値補完技術等の関連する詳細も提供する:	10
PDo集団	

報告する群

	説明	
メボリズマブ40mg SC	体重<40キログラム(kg)の参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ0.4ミリリットル(ml)を4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。0週目(受診2)での参加者の体重を考慮して、パートAにおける投与量を選択した。投与前にメボリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。	20
メボリズマブ100mg SC	体重 \geq 40kgの参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ1.0mlを4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。投与前にメボリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。治験責任医師の裁量により、必要であれば、注射量を2箇所の注射部位に分割し、各々0.5mlの2回の注射として投与した。	30

測定した値

	メボリズマブ 40mg SC	メボリズマブ 100mg SC	40
--	-------------------	--------------------	----

パートAにおける4、8、16、及び20週目でのC-ACTのベースラインからの変化		
解析した参加者の数	26	10
単位:尺度のスコア 平均±標準偏差		
4週目 , n=26, 10		
	1.8 ± 4.19	2.4 ± 4.55
解析した参加者の数	26	10
8週目 , n=26, 10		
	3.0 ± 5.77	1.5 ± 4.28
解析した参加者の数	26	10
16週目 , n=23, 10		
	1.5 ± 4.62	-0.7 ± 5.19
解析した参加者の数	26	10
20週目 , n=24, 10		
	1.0 ± 4.23	0.9 ± 4.28
解析した参加者の数	26	10

10

20

15 副次的アウトカム

測定の名称	パートAにおけるいずれかのAE及びいずれかのSAEを有する参加者の数
測定の説明	AEは、医薬品に関連すると考えられるか否かによらず、医薬品の使用に一時的に関連する参加者又は臨床試験参加者におけるいずれかの好ましくない医療上の出来事である。死亡、生命の危険、入院の必要、又は既に入院している場合はその延長をもたらす、障害/無能力、先天性異常/出生時欠損、医学的又は科学的判断に従う他のいずれかの状況、又は高ビリルビン血症を伴う起こり得る薬物誘発性肝損傷の全ての事象をもたらす、いかなる好ましくない事象も、SAEと分類した。試験処置のいずれかを受けて、いずれかの処置中AE又はSAE(メボリズマブの最初の用量から最後の用量の28日後までに起こる事象として定義される)を有する参加者を、解析のために検討した。

30

40

50

時間枠	最長20週目
解析した単位の種類	
測定のタイプ	数
測定の単位	参加者
散布度の測定	適用なし

10

集団の説明

解析のための参加者の数をどのように決定したかの説明。解析がper protocol解析であったか、intention to treat解析であったか、又は別の方法であったかを含む。同様に必要に応じて欠測値補完技術等の関連する詳細も提供する:

安全性解析集団

報告する群

20

	説明
メボリズマブ40mg SC	体重<40キログラム(kg)の参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ0.4ミリリットル(ml)を4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。0週目(受診2)での参加者の体重を考慮して、パートAにおける投与量を選択した。投与前にメボリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。
メボリズマブ100mg SC	体重 \geq 40kgの参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ1.0mlを4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。投与前にメボリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。治験責任医師の裁量により、必要であれば、注射量を2箇所の注射部位に分割し、各々0.5mlの2回の注射として投与した。

30

40

50

測定した値

	メボリズマブ 40mg SC	メボリズマブ 100mg SC
パートAにおけるいずれかのAE及びいずれかのSAEを有する参加者の数		
解析した参加者の数	26	10
単位:参加者 数		
いずれかのAE		
	18	6
解析した参加者の数	26	10
いずれかのSAE		
	5	1
解析した参加者の数	26	10

10

20

16 副次的アウトカム

測定の名称	パートAにおける血液学パラメーターの正常範囲と比較したベースラインからのいずれかの時間変化を有する参加者の数
測定の説明	血液試料を、パートAにおいてスクリーニング時、並びに0、4、8、9、12、16、及び20週目に収集し、好塩基球、好酸球、白血球(同様に、白血球とも呼ばれる)、単球、好中球、リンパ球、血小板数、平均赤血球ヘモグロビン(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、ヘモグロビン(Hgb)、平均赤血球容積(MCV)、赤血球、ヘマトクリット、網状赤血球/赤血球の検査を実施した。ベースラインは、メボリズマブの最初の用量の前に記録された最新の値であった。ベースライン後のいずれかの時期=ベースライン後の全ての来院(予定及び非予定)を、この来院の偏差に関して考慮した。参加者が、「正常又は変化なし」と共に「低い」及び/又は「高い」カテゴリーの少なくとも1つの値を有する場合、参加者を「低い」及び/又は「高い」として計数した。参加者が「正常又は変化なし」のみに属する値を有する場合、参加者を「正常又は変化なし」のみとして計数した。n=X:明記された時点で解析したデータを有する参加者の数。

30

40

50

時間枠	最長20週目
解析した単位の種類	
測定の種類	数
測定の単位	参加者
散布度の測定	適用なし

10

集団の説明

解析のための参加者の数をどのように決定したかの説明。解析がper protocol解析であったか、intention to treat解析であったか、又は別の方法であったかを含む。同様に必要に応じて欠測値補完技術等の関連する詳細も提供する:

安全性解析集団

20

報告する群

	説明
メボリズマブ40mg SC	体重<40キログラム(kg)の参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ0.4ミリリットル(ml)を4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。0週目(受診2)での参加者の体重を考慮して、パートAにおける投与量を選択した。投与前にメボリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。
メボリズマブ100mg SC	体重 \geq 40kgの参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ1.0mlを4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。投与前にメボリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。治験責任医師の裁量により、必要であれば、注射量を2箇所の注射部位に分割し、各々0.5mlの2回の注射として投与した。

30

40

50

--	--

測定した値

	メボリズマブ 40mg SC	メボリズマブ 100mg SC
パートAにおける血液学パラメーターの正常範囲と比較して ベースラインからのいずれかの時間変化を有する参加者の 数		
解析した参加者の数	26	10
単位:参加者 数		
好塩基球、低い n=26, 10		
	0	0
解析した参加者の数	26	10
好塩基球、正常又は変化なし n=26, 10		
	25	10
解析した参加者の数	26	10
好塩基球、高い n=26, 10		
	1	0
解析した参加者の数	26	10
好酸球、低い n=26, 10		
	15	6
解析した参加者の数	26	10
好酸球、正常又は変化なし n=26, 10		
	10	4
解析した参加者の数	26	10
好酸球、高い n=26, 10		
	1	0
解析した参加者の数	26	10
白血球、低い n=26, 10		
	8	2

10

20

30

40

50

解析した参加者の数	26	10
白血球、正常又は変化なし n=26, 10		
	17	8
解析した参加者の数	26	10
白血球、高い n=26, 10		
	1	0
解析した参加者の数	26	10
単球、低い n=26, 10		
	6	3
解析した参加者の数	26	10
単球、正常又は変化なし n=26, 10		
	19	7
解析した参加者の数	26	10
単球、高い n=26, 10		
	1	0
解析した参加者の数	26	10
好中球、低い n=26, 10		
	8	3
解析した参加者の数	26	10
好中球、正常又は変化なし n=26, 10		
	16	7
解析した参加者の数	26	10
好中球、高い n=26, 10		
	2	0
解析した参加者の数	26	10
リンパ球、低い n=26, 10		
	4	1
解析した参加者の数	26	10
リンパ球、正常又は変化なし n=26, 10		
	20	8
解析した参加者の数	26	10
リンパ球、高い n=26, 10		

10

20

30

40

50

	2	1
解析した参加者の数	26	10
血小板数、低い n=25, 10		
	0	1
解析した参加者の数	26	10
血小板数、正常又は変化なし n=25, 10		
	22	9
解析した参加者の数	26	10
血小板数、高い n=25, 10		
	3	0
解析した参加者の数	26	10
MCH, 低い n=26, 10		
	2	0
解析した参加者の数	26	10
MCH, 正常又は変化なし n=26, 10		
	24	10
解析した参加者の数	26	10
MCH, 高い n=26, 10		
	0	0
解析した参加者の数	26	10
MCHC, 低い n=26, 10		
	1	1
解析した参加者の数	26	10
MCHC, 正常又は変化なし n=26, 10		
	25	9
解析した参加者の数	26	10
MCHC, 高い n=26, 10		
	0	0
解析した参加者の数	26	10
Hgb, 低い n=26, 10		
	0	1
解析した参加者の数	26	10

10

20

30

40

50

Hgb, 正常又は変化なし n=26, 10		
	26	9
解析した参加者の数	26	10
Hgb, 高い n=26, 10		
	0	0
解析した参加者の数	26	10
MCV, 低い n=26, 10		
	2	0
解析した参加者の数	26	10
MCV, 正常又は変化なし n=26, 10		
	24	10
解析した参加者の数	26	10
MCV, 高い n=26, 10		
	0	0
解析した参加者の数	26	10
赤血球, 低い n=26, 10		
	0	0
解析した参加者の数	26	10
赤血球, 正常又は変化なし n=26, 10		
	21	8
解析した参加者の数	26	10
赤血球, 高い n=26, 10		
	5	2
解析した参加者の数	26	10
ヘマトクリット, 低い n=26, 10		
	0	2
解析した参加者の数	26	10
ヘマトクリット, 正常又は変化なし n=26, 10		
	26	8
解析した参加者の数	26	10
ヘマトクリット, 高い n=26, 10		
	0	0

10

20

30

40

50

解析した参加者の数	26	10
網状赤血球(Ret)/赤血球(Ery)、低い n=26, 10		
	8	1
解析した参加者の数	26	10
Ret/Ery,正常又は変化なし n=26, 10		
	15	9
解析した参加者の数	26	10
Ret/Ery,高い n=26, 10		
	3	0
解析した参加者の数	26	10

10

17 副次的アウトカム

測定の名称	パートAIにおける臨床化学パラメーターの正常範囲と比較したベースラインからのいずれかの時間変化を有する参加者の数
測定の説明	血液試料を、パートAIにおいてスクリーニング時並びに4、8、12、及び20週目に収集して、アラニンアミノトランスフェラーゼ(AIT)、アルカリホスファターゼ(AIP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ(GGT)、アルブミン、タンパク質、総ビリルビン、クレアチニン、直接ビリルビン、尿酸塩、カルシウム、二酸化炭素(CO2)、塩化物、グルコース、カリウム、ナトリウム及び尿素を実施した。ベースラインは、メボリズムの最初の用量の前に記録された最新の値として定義された。ベースライン後のいずれかの時間=ベースライン後の全ての来院(予定及び非予定を含む)を、この来院の偏差に関して考慮した。参加者が、「正常又は変化なし」と共に「低い」及び/又は「高い」カテゴリーの少なくとも1つの値を有する場合、参加者は「低い」及び/又は「高い」として計数した。参加者が「正常又は変化なし」のみに属する値を有する場合、参加者を「正常又は変化なし」のみとして計数した。
時間枠	最長20週目

20

30

40

50

解析した単位の種類	
測定の種類	数
測定の単位	参加者
散布度の測定	適用なし

集団の説明

解析のための参加者の数をどのように決定したかの説明。解析がper protocol解析であったか、intention to treat解析であったか、又は別の方法であったかを含む。同様に必要に応じて欠測値補完技術等の関連する詳細も提供する。

10

安全性解析集団

報告する群

	説明	
メボリズマブ40mg SC	体重<40キログラム(kg)の参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ0.4ミリリットル(ml)を4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。0週目(受診2)での参加者の体重を考慮して、パートAにおける投与量を選択した。投与前にメボリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。	20
メボリズマブ100mg SC	体重 \geq 40kgの参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ1.0mlを4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。投与前にメボリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。治験責任医師の裁量により、必要であれば、注射量を2箇所注射部位に分割し、各々0.5mlの2回の注射として投与した。	30

測定した値

	メボリズマブ 40mg SC	メボリズマブ 100mg SC
--	-------------------	--------------------

40

50

パートAにおける臨床化学パラメーターの正常範囲と比較したベースラインからのいずれかの時間変化を有する参加者の数		
解析した参加者の数	26	10
単位:参加者数		
ALT, 低い		
	0	0
解析した参加者の数	26	10
ALT, 正常又は変化なし		
	26	10
解析した参加者の数	26	10
ALT, 高い		
	0	0
解析した参加者の数	26	10
AST, 低い		
	0	0
解析した参加者の数	26	10
AST, 正常又は変化なし		
	26	10
解析した参加者の数	26	10
AST, 高い		
	0	0
解析した参加者の数	26	10
ALP, 低い		
	0	0
解析した参加者の数	26	10
ALP, 正常又は変化なし		
	26	10
解析した参加者の数	26	10
ALP, 高い		
	0	0

10

20

30

40

50

解析した参加者の数	26	10
GGT, 低い		
	0	0
解析した参加者の数	26	10
GGT, 正常又は変化なし		
	26	10
解析した参加者の数	26	10
GGT, 高い		
	0	0
解析した参加者の数	26	10
アルブミン, 低い		
	0	0
解析した参加者の数	26	10
アルブミン, 正常又は変化なし		
	22	10
解析した参加者の数	26	10
アルブミン, 高い		
	4	0
解析した参加者の数	26	10
タンパク質, 低い		
	0	0
解析した参加者の数	26	10
タンパク質, 正常又は変化なし		
	23	10
解析した参加者の数	26	10
タンパク質, 高い		
	3	0
解析した参加者の数	26	10
総ビリルビン, 低い		
	0	0
解析した参加者の数	26	10
総ビリルビン, 正常又は変化なし		

10

20

30

40

50

	26	10
解析した参加者の数	26	10
総ビリルビン、高い		
	0	0
解析した参加者の数	26	10
クレアチニン、低い		
	4	1
解析した参加者の数	26	10
クレアチニン、正常又は変化なし		
	22	9
解析した参加者の数	26	10
クレアチニン、高い		
	0	0
解析した参加者の数	26	10
直接ビリルビン、低い		
	0	0
解析した参加者の数	26	10
直接ビリルビン、正常又は変化なし		
	26	10
解析した参加者の数	26	10
直接ビリルビン、高い		
	0	0
解析した参加者の数	26	10
尿酸塩、低い		
	1	0
解析した参加者の数	26	10
尿酸塩、正常又は変化なし		
	25	10
解析した参加者の数	26	10
尿酸塩、高い		
	0	0
解析した参加者の数	26	10

10

20

30

40

50

カルシウム、低い		
	0	0
解析した参加者の数	26	10
カルシウム、正常又は変化なし		
	22	8
解析した参加者の数	26	10
カルシウム、高い		
	4	2
解析した参加者の数	26	10
CO2, 低い		
	12	3
解析した参加者の数	26	10
CO2, 正常又は変化なし		
	14	7
解析した参加者の数	26	10
CO2, 高い		
	0	0
解析した参加者の数	26	10
塩化物、低い		
	0	0
解析した参加者の数	26	10
塩化物、正常又は変化なし		
	23	9
解析した参加者の数	26	10
塩化物、高い		
	3	1
解析した参加者の数	26	10
グルコース、低い		
	2	0
解析した参加者の数	26	10
グルコース、正常又は変化なし		
	17	8

10

20

30

40

50

解析した参加者の数	26	10	
グルコース、高い			
	7	2	
解析した参加者の数	26	10	
カリウム、低い			
	0	0	
解析した参加者の数	26	10	10
カリウム、正常又は変化なし			
	26	10	
解析した参加者の数	26	10	
カリウム、高い			
	0	0	
解析した参加者の数	26	10	
ナトリウム、低い			
	0	0	20
解析した参加者の数	26	10	
ナトリウム、正常又は変化なし			
	26	10	
解析した参加者の数	26	10	
ナトリウム、高い			
	0	0	
解析した参加者の数	26	10	
尿素、低い			
	1	3	30
解析した参加者の数	26	10	
尿素、正常又は変化なし			
	25	7	
解析した参加者の数	26	10	
尿素、高い			
	0	0	
解析した参加者の数	26	10	40

10

20

30

40

50

18 副次的アウトカム

測定の名乗	パートAにおける抗メボリズマブ結合抗体及び中和抗体応答陽性を有する参加者の数
測定の説明	免疫原性のための血液試料を、パートAにおける0、16、及び20週目の試験処置投与前に抗メボリズマブ結合抗体及び中和抗体応答のために収集した。抗メボリズマブ結合抗体及び中和抗体応答陽性を有する参加者の数を要約した。参加者は、少なくとも1つのベースライン後アッセイ結果が陽性であれば「陽性」であると考えた。ベースライン後の全ての来院(予定及び非予定を含む)を含むベースライン後のいずれかの時点が提示されており、この来院の偏差に関して考慮した。明記された時点で利用可能なデータを有する参加者のみを解析した(n=X、カテゴリーのタイトルにおけるXによって表す)。
時間枠	最長20週目
解析した単位の種類	
測定の種類	数
測定の単位	参加者
散布度の測定	適用なし

10

20

集団の説明

解析のための参加者の数をどのように決定したかの説明。解析がper protocol解析であったか、intention to treat解析であったか、又は別の方法であったかを含む。同様に必要に応じて欠測値補完技術等の関連する詳細も提供する:
安全性解析集団

30

報告する群

	説明
メボリズマブ40mg SC	体重<40キログラム(kg)の参加者に、治験責任医師が直接又は委任さ

40

50

	<p>れた者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ0.4ミリリットル(ml)を4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。0週目(受診2)での参加者の体重を考慮して、パートAにおける投与量を選択した。投与前にメボリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。</p>
メボリズマブ100mg SC	<p>体重\geq40kgの参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ1.0mlを4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。投与前にメボリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。治験責任医師の裁量により、必要であれば、注射量を2箇所(注射部位)に分割し、各々0.5mlの2回の注射として投与した。</p>

10

測定した値

20

	メボリズマブ 40mg SC	メボリズマブ 100mg SC
パートAにおける抗メボリズマブ結合抗体及び中和抗体応答陽性を有する参加者の数		
解析した参加者の数	26	10
単位:参加者 数		
抗薬物抗体、ベースライン後のいずれかの時点 ,n=25, 10		
	1	1
解析した参加者の数	26	10
中和抗体、ベースライン後のいずれかの時点 ,n=1,1		
	0	0
解析した参加者の数	26	10

30

19 副次アウトカム

40

50

測定の名称	パートAにおける座位収縮期血圧(SBP)及び拡張期血圧(DBP)のベースラインからの変化
測定の説明	座位血圧測定を、パートAにおいてスクリーニング時、並びに0、4、8、9、12、16、及び20週目を実施した。測定は、注入/注射前に行い、参加者が座った状態で、この位置で少なくとも5分間安静にした後各々の読取りを行った。ベースラインは、メボリズマブの最初の用量の前に記録された最新の値として定義された。ベースラインからの変化は、表記の時点の値マイナスベースラインの値として定義した。特定の時点で利用可能なデータを有する参加者のみを解析した(n=X、カテゴリーのタイトルにおけるXによって表す)。
時間枠	最長20週目
解析した単位の種類	
測定の種類	平均
測定の単位	mmHg
散布度の測定	標準偏差

10

20

集団の説明

解析のための参加者の数をどのように決定したかの説明。解析がper protocol解析であったか、intention to treat解析であったか、又は別の方法であったかを含む。同様に必要に応じて欠測値補完技術等の関連する詳細も提供する:

安全性解析集団

30

報告する群

	説明
メボリズマブ40mg SC	体重<40キログラム(kg)の参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ0.4ミリリットル(ml)を4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。0週目(受診2)での参加者の体重を考慮して、パートAにおける投与量を選択した。投与前にメボリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。

40

50

メボリズマブ100mg SC	体重 \geq 40kgの参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ1.0mlを4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。投与前にメボリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。治験責任医師の裁量により、必要であれば、注射量を2箇所の注射部位に分割し、各々0.5mlの2回の注射として投与した。
----------------	--

10

測定した値

	メボリズマブ 40mg SC	メボリズマブ 100mg SC
パートAにおける座位収縮期血圧(SBP)及び拡張期血圧(DBP)のベースラインからの変化		
解析した参加者の数	26	10
単位: 平均 \pm 標準偏差		
座位DBP、4週目 , n=26, 10		
	0.4 \pm 5.72	2.1 \pm 3.87
解析した参加者の数	26	10
座位DBP、8週目 , n=26, 10		
	-0.4 \pm 5.45	3.4 \pm 7.59
解析した参加者の数	26	10
座位DBP、9週目 , n=22, 10		
	1.8 \pm 9.82	4.9 \pm 9.13
解析した参加者の数	26	10
座位DBP、12週目 , n=23, 10		
	1.5 \pm 8.88	0.3 \pm 9.98
解析した参加者の数	26	10
座位DBP、16週目 , n=23, 10		
	0.6 \pm 6.99	3.9 \pm 7.06

20

30

40

50

	解析した参加者の数	26	10
座位DBP、20週目	, , n=24, 10		
		0.7 ± 6.94	5.1 ± 7.03
	解析した参加者の数	26	10
座位SBP、4週目	, n=26, 10		
		3.6 ± 9.92	-1.9 ± 8.81
	解析した参加者の数	26	10
座位SBP、8週目	, , n=26, 10		
		1.8 ± 8.65	-0.2 ± 6.23
	解析した参加者の数	26	10
座位SBP、9週目	, , n=22, 10		
		2.8 ± 10.39	-0.2 ± 12.04
	解析した参加者の数	26	10
座位SBP、12週目	, , n=23, 10		
		4.3 ± 9.89	-2.9 ± 11.10
	解析した参加者の数	26	10
座位SBP、16週目	, , n=23, 10		
		4.3 ± 11.53	-4.6 ± 9.94
	解析した参加者の数	26	10
座位SBP、20週目	, , n=24, 10		
		5.0 ± 9.21	1.4 ± 9.91
	解析した参加者の数	26	10

10

20

30

20 副次的アウトカム

測定の名称	パートAにおける座位脈拍数のベースラインからの変化
測定の説明	座位脈拍測定を、パートAにおいてスクリーニング時、並びに0、4、8、9、12、16、及び20週目に実施した。測定は、注入/注射前に行い、参加者が座った状態で、この位置で少なくとも5分間安静にした後各々の読取りを行った。ベースラインは、メボリズムの最初の用量の前に記録された最新の値として定義された。ベースラインからの変化は、表記の時点の値マイナスベースラインの値として定義した。明記された時点で利用可能なデータを有する参加者のみを解析した(n=X、カテゴリーのタイトルにおけるXによって表す)。

40

50

時間枠	最長20週目
解析した単位の種類	
測定の種類	平均
測定の単位	拍/分
散布度の測定	標準偏差

10

集団の説明

解析のための参加者の数をどのように決定したかの説明。解析がper protocol解析であったか、intention to treat解析であったか、又は別の方法であったかを含む。同様に必要に応じて欠測値補完技術等の関連する詳細も提供する:

安全性解析集団

20

報告する群

	説明
メポリズマブ40mg SC	体重<40キログラム(kg)の参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメポリズマブ0.4ミリリットル(ml)を4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。0週目(受診2)での参加者の体重を考慮して、パートAにおける投与量を選択した。投与前にメポリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。
メポリズマブ100mg SC	体重 \geq 40kgの参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメポリズマブ1.0mlを4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。投与前にメポリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。治験責任医師の裁量により、必要であれば、注射量を2箇所の注射部位に分割し、各々0.5mlの2回の注射として投与した。

30

40

50

--	--

測定した値

	メボリズマブ 40mg SC	メボリズマブ 100mg SC
パートAにおける座位脈拍数のベースラインからの変化		
解析した参加者の数	26	10
単位:拍/分 平均±標準偏差		
座位脈拍数、4週目 , n=26, 10		
	-4.0 ± 10.91	-1.1 ± 10.56
解析した参加者の数	26	10
座位脈拍数、8週目 , , n=26, 10		
	-3.2 ± 9.11	1.8 ± 7.42
解析した参加者の数	26	10
座位脈拍数、9週目 , , n=22, 10		
	-2.9 ± 8.31	2.3 ± 9.33
解析した参加者の数	26	10
座位脈拍数、12週目 , , n=23, 10		
	-0.8 ± 8.31	-0.5 ± 10.73
解析した参加者の数	26	10
座位脈拍数、16週目 , , n=23, 10		
	-0.6 ± 7.65	3.5 ± 10.20
解析した参加者の数	26	10
座位脈拍数、20週目 , , n=24, 10		
	-3.9 ± 13.13	1.8 ± 8.22
解析した参加者の数	26	10

21 副次的アウトカム

測定の名称	32、44、56、68、72、及び80週目での血中好酸球の絶対数の0週目(受診2)からの変化
測定の説明	メボリズマブのPDの長期持続性を、血中好酸球の絶対数の0週目

10

20

30

40

50

	からの変化を使用して参加者において評価する。0週目(受診2)からの変化を、PDe集団における投与後の来院の値マイナス0週目での値として計算する。
時間枠	0、32、44、56、68、72、及び80週目
解析した単位の種類	
測定の種類	幾何平均
測定の単位	IU ² /L
散布度の測定	95%信頼区間

10

報告された有害事象

時間枠	処置中の重篤な有害事象(SAE)及び非重篤なAEは、メボリズマブの最初の用量から最後の用量の28日後までに発生した事象として定義した。
追加の説明	重篤な有害事象(SAE)及び非重篤なAEを、オープンラベルメボリズマブ薬の少なくとも1回の用量を投与された全ての参加者で構成される安全性解析集団のメンバーにおいて収集した。
収集アプローチ	系統的アセスメント

20

報告する群

	説明
メボリズマブ40mg SC	体重<40キログラム(kg)の参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ0.4ミリリットル(ml)を4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。0週目(受診2)での参加者の体重を考慮して、パートAにおける投与量を選択した。投与前にメボリズマブの各バイアルを再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。
メボリズマブ100mg SC	体重 \geq 40kgの参加者に、治験責任医師が直接又は委任された者が医師の管理下で、再構成したメボリズマブ1.0mlを4週間毎に上腕又は太ももに皮下投与した。投与前にメボリズマブの各バイアルを

30

40

50

	再構成し、軽く振り混ぜて、産物の完全な溶解を可能にした。治験責任医師の裁量により、必要であれば、注射量を2箇所注射部位に分割し、各々0.5mlの2回の注射として投与した。
--	---

10

総死亡率

	メポリズマブ40mg SC	メポリズマブ100mg SC
全体	0/26(0%)	0/10(0%)

重篤な有害事象

	メポリズマブ40mgSC	メポリズマブ100mgSC
罹患したリスクがある参加者の総数	5/26 (19.23%)	1/10 (10%)
消化管障害		
悪心†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
全般的障害		
胸痛†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
疼痛†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
感染症及び寄生		
蜂窩織炎†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
下気道感染†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	1/10 (10%)
筋骨格及び結合組織障害		
背部痛†[a]		

20

30

40

50

罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
神経系の障害		
めまい†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
頭痛†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
呼吸器、胸部、及び縦隔障害		
喘息†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	3/26 (11.54%)	0/10 (0%)

10

†は、事象を系統的アセスメントによって収集したことを示す。

*†は、事象を非系統的アセスメントによって収集したことを示す。

[a]起源となる語彙は、表のデフォルト:MedDRA19.1を使用する

他の有害事象

報告する頻度閾値

3%

20

	メボリズマブ40mg SC	メボリズマブ100mg SC
罹患したリスクがある参加者の総数	18/26 (69.23%)	6/10 (60%)
消化管障害		
腹痛†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
上腹部痛†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
便秘†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	2/26 (7.69%)	0/10 (0%)
胃炎†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)

30

40

50

悪心†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	3/26 (11.54%)	0/10 (0%)
嘔吐†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	1/10 (10%)
全般的障害		
注射部位反応†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	5/26 (19.23%)	0/10 (0%)
疼痛†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
発熱†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
免疫系の障害		
過敏症†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
感染症及び寄生		
急性副鼻腔炎†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
気管支炎†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
感染性クレープ†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
感染性湿疹†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)

10

20

30

40

50

数		
胃腸炎†[a]		
罹患した/リスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
鼻咽頭炎†[a]		
罹患した/リスクがある参加者の数	3/26 (11.54%)	1/10 (10%)
口腔ヘルペス†[a]		
罹患した/リスクがある参加者の数	0/26 (0%)	1/10 (10%)
急性中耳炎†[a]		
罹患した/リスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
咽頭炎†[a]		
罹患した/リスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
肺炎†[a]		
罹患した/リスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
ウイルス性呼吸器感染症†[a]		
罹患した/リスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
鼻炎†[a]		
罹患した/リスクがある参加者の数	0/26 (0%)	1/10 (10%)
副鼻腔炎†[a]		
罹患した/リスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	1/10 (10%)
白癬感染症†[a]		
罹患した/リスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)

10

20

30

40

50

上部呼吸器感染症†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	2/26 (7.69%)	1/10 (10%)
ウイルス性上部呼吸器感染症† [a]		
罹患したリスクがある参加者の数	2/26 (7.69%)	0/10 (0%)
創傷感染症†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	0/26 (0%)	1/10 (10%)
損傷、中毒、及び処置合併症		
足首骨折†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ の増加†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	0/26 (0%)	1/10 (10%)
体温上昇†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
好中球数増加†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
代謝及び栄養障害		
高コレステロール血症†[a]		

10

20

30

40

50

罹患した/リスクがある参加者の数	0/26 (0%)	1/10 (10%)
高血糖症†[a]		
罹患した/リスクがある参加者の数	0/26 (0%)	1/10 (10%)
高トリグリセリド血症†[a]		
罹患した/リスクがある参加者の数	0/26 (0%)	1/10 (10%)
筋骨格及び結合組織障害		
筋骨格痛†[a]		
罹患した/リスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
神経系の障害		
めまい†[a]		
罹患した/リスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
体位性めまい†[a]		
罹患した/リスクがある参加者の数	0/26 (0%)	1/10 (10%)
頭痛†[a]		
罹患した/リスクがある参加者の数	3/26 (11.54%)	2/10 (20%)
嗜眠†[a]		
罹患した/リスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
腎臓及び尿障害		
尿貯留†[a]		
罹患した/リスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
呼吸器、胸部、及び縦隔障害		

10

20

30

40

50

喘息†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
咳†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
発声障害†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	0/26 (0%)	1/10 (10%)
鼻血†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
線維索性気管支炎†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
鼻づまり†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	0/26 (0%)	1/10 (10%)
中咽頭痛†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	2/26 (7.69%)	0/10 (0%)
咽頭発赤†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	1/10 (10%)
湿性咳†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	0/26 (0%)	1/10 (10%)
上部呼吸器感染症†[a]		
罹患したリスクがある参加者の数	1/26 (3.85%)	0/10 (0%)
喘鳴†[a]		

10

20

30

40

50

罹患した/リスクがある参加者の数	2/26 (7.69%)	1/10 (10%)
皮膚及び皮下組織障害		
ニキビ†[a]		
罹患した/リスクがある参加者の数	0/26 (0%)	1/10 (10%)
アレルギー性皮膚炎†[a]		
罹患した/リスクがある参加者の数	0/26 (0%)	1/10 (10%)
乾燥肌†[a]		
罹患した/リスクがある参加者の数	0/26 (0%)	1/10 (10%)
発疹†[a]		
罹患した/リスクがある参加者の数	2/26 (7.69%)	0/10 (0%)

10

20

†は、事象を系統的方法によって収集したことを示す。

*は、事象を非系統的方法によって収集したことを示す。

[a]起源となる語彙は、デフォルト表:MedDRA19.1を使用する

【0221】

ある特定の列に関して上記で特定された「50kg」群は、体重40kg以上の小児患者に対応し、ある特定の列に関して上記で特定された「27kg」群は、体重40kg未満の小児患者に対応する。

30

【0222】

[実施例2]

薬物動態及び薬力学解析

試験結果の薬物動態(PK)及び薬力学(PD)解析を、ここで部分的に記載したように実施した。試験の最初のパートで収集したメポリズマブの血漿中PK濃度を、SASソフトウェア(バージョン9.2)のNLMIXED手順を使用して集団PK法によって解析した。採血回数を最小限に維持したことから、マクロ定数(すなわち、A、B、アルファ、ベータ)に関してパラメーター化した一次吸収及び一次排泄による2コンパートメントPKモデルを、分布パラメーターを成人の値に固定して使用した。血中好酸球数とベースラインとの比を、記述統計値を使用して要約した。間接応答PK/PDモデルを使用して、最大の薬物効果(好酸球数の最大の低減)及び最大薬物効果の50%が得られる血中濃度を推定した。皮下投与群の各々における平均体重に対して正規化して誘導した暴露(無限時間までの濃度-時間曲線下面積)は、 $454 \mu\text{g} \cdot \text{日} / \text{mL}$ (40mg[対象 40kg])及び $675 \mu\text{g} \cdot \text{日} / \text{mL}$ (100mg[対象 40kg])であった。推定される半減期($t_{1/2}$)は、およそ23日であった。PKデータを表17に示す。本開示の方法又は組成物において、表17に記載の値に関する又は表17に示した表記の範囲を含む C_{max} SS値を、 C_{max} 値の代わりに列挙してもよい。

40

【0223】

50

【表 1 7】

表17.

	薬物動態パラメーターの推定値(95%CI)	
	27kgに正規化	50kgに正規化
AUC(0-inf) ($\mu\text{g}\cdot\text{日}/\text{mL}$)	454.4 (422.1, 486.7)	675.2 (602.2, 748.1)
Cmax SS ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	17.8 (15.3, 20.2)	28.5 (25.0, 31.9)

10

CL/F (L/日)	0.088 (0.082, 0.094)	0.15 (0.13, 0.16)
Cav ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	16.2 (15.1, 17.4)	24.1 (21.5, 26.7)
半減期(日)	23.6 (21.9, 25.3)	21.8 (19.6, 24.1)
CL/Fの 対象間変動	0.0239 (0.0112, 0.0366)	
残留	0.0292 (0.0292, 0.0358)	
結果を各群における体重の中央値に従って表した。AUC(0-無限大)、 ゼロ時間(投与前)から無限時間に外挿した濃度-時間曲線下面積; Cav、平均濃度;CI、信頼区間;CL/F、見かけの血漿クリアランス; Cmax SS、定常状態での最高血漿中濃度。		

20

30

【0 2 2 4】

両方の処置群において顕著で類似の血中好酸球の低減がこの6～11歳集団において観察され、これは4週目(最初の投与後アセスメント)から明白であり、処置相を通して維持され、処置相の8週間後にベースラインに向かって戻った(図3)。12週目では、血中好酸球数のベースラインからの低減は、89%(40mg SC)、83%(100mg SC)、及び87%(全体)(図3)であった。血中好酸球の絶対数(幾何平均)は、類似の血中好酸球の低減及び傾向を示した。図3では、0～12週目は、処置中であると考えられ、16～20週目は処置後であると考えられ、ゼロの結果が記録された場合、対数変換の前に小さい値(0.005)を追加した。

40

【0 2 2 5】

[実施例3]

非公式配列表

以下の下線は、抗体の可変重鎖及び可変軽鎖部分におけるKabatのCDRの定義に従うCD

50

R配列、又はこれらのCDR配列をコードする核酸配列を特定する。例えば、配列番号1では、フレームワーク及びCDRを、表示される配列のアミノ近位部分からカルボキシ末端部分の順に、プレーンテキストフレームワーク1、下線のCDR1、プレーンテキストフレームワーク2、下線のCDR2、プレーンテキストフレームワーク3、下線のCDR3、及びプレーンテキストフレームワーク4として表す。以下のイタリック体はシグナル配列を特定する。1文字アミノ酸コードの文字の右側の星印は、左のアミノ酸残基がN-グリコシル化部位であることを示す。このスキームを、例えば配列番号1~4、11、12、及び19~22等に使用する。これらの配列に示されるアミノ末端のメチオニン残基は、切断され得る。このように、アミノ末端のメチオニン残基を示す以下の配列はまた、そのようなアミノ末端メチオニン残基を欠くこれらのタンパク質の切断型も開示すると考えるべきである。核酸配列は、DNA核酸配列として表し、「t」核酸残基を含み、対応するRNA配列はまた、「t」核酸残基がまた「u」核酸残基を開示すると見なされ得るように開示されると考えるべきである。加えて、5'近位の「atg」開始コドン及び3'近位の「taa」、「tag」、及び「tga」終止コドンは以下のcDNA核酸配列から省略されている。これは、例えば配列番号31~34等に当てはまる。

10

【0226】

メポリズマブの完全長重鎖

配列番号1

QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTVSGFSLTSYSVHWVRQPPGKGLEWLGVIVASGGT
 DYN^{*}SALMSRLSISKDTSRNQVVLTMTNMDPVDATYYCARDPPSSLLRLDYWGRGT
 PVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
 FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCP
 PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
 HNAKTKPREEQYN*STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
 GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV
 LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

20

30

メポリズマブの完全長軽鎖

配列番号2

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLSGNGKNYLAWYQQKPGQPPELLIYGA
 STRESGV^{*}PDRFSGSGSGTDFTLTISSSLQAEDVAVYYCQNVHSPFTIFGGGKLEIKRTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
 SKDSTYSLSSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

40

50

メボリズマブVH

配列番号3

QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTVSGFSLTSYSVHWVRQPPGKGLEWLGVIWASGGT
DYNSALMSRLSISKDTSRNQVVLMTNMDPVDTATYYCARDPPSSLLRLDYWGRGT
PVTVSS

メボリズマブVL

10

配列番号4

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYG
ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNVHSPFTFGGGTKLEIK

メボリズマブCDRH1

配列番号5

20

SYSVH

メボリズマブCDRH2

配列番号6

VIWASGGTDYNSALMS

メボリズマブCDRH3

配列番号7

DPPSSLLRLDY

30

メボリズマブCDRL1

配列番号8

KSSQSLLNSGNQKNYLA

40

メボリズマブCDRL2

配列番号9

GASTRES

メボリズマブCDRL3

配列番号10

QNVHSFPFT

10

ヒトIL-5(成熟タンパク質)

配列番号11

IPTEIPTSALVKETLALLSTHRTLLIANETLRIPVPVHKNHQLCTEEIFQGIGTLESQTVQ
GGTVERLFRKNSLIKKYIDGQKKKCGEERRRVNQFLDYLQEFGLGVMNTEWIIIES

ヒトIL-5受容体サブユニットアルファアイソフォーム1(成熟タンパク質)

配列番号12

20

DLLPDEKISLLPPVNFITIKVTGLAQVLLQWKPNPDQEQRNVNLEYQVKINAPKEDDY
ETRITESKCVTILHKGFSASVRTILQNDHSLASSWASAELHAPPGSPGTSIVNLTCTTN
TTEDNYSRLRSYQVSLHCTWLVGTDAPEDTQYFLYYRYGSWTEECQEYSKDTLGRN
IACWFPRFTILSKGRDWLAVLVNGSSKHSAPFDQLFALHAIDQINPPLNVTAEIEGT
RLSIQWEKPVSAFPIHCFDYEVKIHNRNGYLQIEKLMTNAFISIIDDLSKYDVQVRAA
VSSMCREAGLWSEWSQPIYVGNDEHKPLREWFVIVIMATICFILLILSLICKICHLWIK
LFPPIPAPKSNIKDLFVTTNYEKAGSSETEIEVICYIEKPGVETLEDSVF

ヒトIL-5受容体共通サブユニットベータ(成熟タンパク質)

配列番号13

30

WERSLAGAEETIPLQTLRCYNDYTSHTCRWADTQDAQRLVNVTLIRRVNEDLLEPV
SCDLSDDMPWSACPHPRCVPRRCVIPCQSFVVDVDYFSFQDRPLGTRTLTVTLTQH
VQPPEPRDLQISTDQDHFLTWSVALGSPQSHWLSPGDLEFEVVYKRLQDSWEDAAI
LLSNTSQATLGPHELMPSSTYVARVRTRLAPGSRLSGRPSKWSPEVCWDSQPGDEAQ
PQNLECFDFGAAVLSCSWEVRKEVASSVSFGLFYKPSPDAGEEECSVPLREGLGSLHT
RHHCQIPVPDPATHGQYIVSVQPRRAEKHIKSSVNIQMAPPSLNVTKDGDYSYLRWET
MKMRYEHIDHTFEIQYRKDTATWKDSKTETLQNAHSMALPALEPSTRYWARVRVRT
SRTGYNGIWESEWSEARSWDTESVLPMWVLAIVIFLTIAVLLALRFCGIYGYRLRRK
WEEKIPNPSKSHLFQNGSAELWPPGMSAFTSGSPPHQGPWGSRFPELEGVFPVGF
SEVSLPTIEDPKHVCDPPSGPDTPAASDLPTTEQPPSPQGPAAASHTPEKQASSDFNG
PYLGPPHSRSLPDILGQPEPPQEGGSQKSPPPGSLEYLCLPAGGQVQLVPLAQAMGPG
QAVEVERRPSQGAAGSPSLESGGGPAPPALGPRVGGQDQKDSPVAIPMSSGDTEDPG
VASGYVSSADLVFTPNSSGASSVSLVPSLGLPSDQTPSLCPGLASGPPGAPGPVKSGFEG

40

YVELPPIEGRSPRSPRNNPVPPEAKSPVLNPGERPADVSPQPEGLLVLQQVGDYCF
LPGLGPGPLSLRSKPSSPGGPEIKNLDQAFQVKKPPGQAVPQVPVIQLFKALKQQDY
LSLPPWEVKNKPGVC

【 0 2 2 7 】

本発明を十分に説明してきたが、添付の特許請求の範囲の精神又は範囲から逸脱することなく、本発明に多くの変化及び変更を行うことができることは当業者には明白であろう。
以下、本発明の実施形態を示す。

(1) 小児対象における疾患を処置する方法であって、

50

a)喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎からなる群から選択される疾患を有する、体重40kg未満の小児対象を特定するステップ、及び

b)配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体の治療有効量を小児対象に皮下投与するステップであって、抗体の治療有効量が、約 $10.1960 \pm 0.3345 \mu\text{g/mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $454.39 \pm 15.8876 \mu\text{g} \cdot \text{日/mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、ステップ

10

(2)小児対象における血中好酸球の絶対数を減少させる方法であって、

a)喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、及びアトピー性皮膚炎からなる群から選択される状態を有する、体重40kg未満の小児対象を特定するステップ、及び

b)配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体の治療有効量を小児対象に皮下投与するステップであって、抗体の治療有効量が、約 $10.1960 \pm 0.3345 \mu\text{g/mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $454.39 \pm 15.8876 \mu\text{g} \cdot \text{日/mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、ステップ

20

を含み、それによって小児対象における血中好酸球の絶対数を減少させる、方法。

(3)抗体の治療有効量が、約40mg又は $1 \mu\text{g/kg} \sim 150\text{mg/kg}$ の間である、(1)又は(2)に記載の方法。

(4)小児対象における疾患を処置する方法であって、

a)喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎からなる群から選択される疾患を有する、体重40kg以上の小児対象を特定するステップ、及び

30

b)配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体の治療有効量を小児対象に皮下投与するステップであって、抗体の治療有効量が、約 $16.3412 \pm 0.6364 \mu\text{g/mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $675.20 \pm 35.8980 \mu\text{g} \cdot \text{日/mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、ステップ

(5)小児対象における血中好酸球の絶対数を減少させる方法であって、

a)喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、及びアトピー性皮膚炎からなる群から選択される状態を有する、体重40kg以上の小児対象を特定するステップ、及び

40

b)配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体の治療有効量を小児対象に皮下投与するステップであって、抗体の治療有効量が、約 $16.3412 \pm 0.6364 \mu\text{g/mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $675.20 \pm 35.8980 \mu\text{g} \cdot \text{日/mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、ステップ

を含み、それによって小児対象における血中好酸球の絶対数を減少させる、方法。

(6)抗体の治療有効量が、約100mg又は $1 \mu\text{g/kg} \sim 150\text{mg/kg}$ の間である、(4)又は(5)に記載の方法。

(7)抗体が約1ヶ月に1回投与される、(1)から(6)のいずれか一に記載の方法。

50

(8) 小児対象が、細胞150個/μL以上及び細胞300個/μL以上からなる群から選択される血中好酸球の絶対数を有する、(1) から (7) のいずれかーに記載の方法。

(9) 小児対象が、早産新生児、満期産新生児、生後28日～11ヶ月の子供、生後12ヶ月～23ヶ月の子供、2歳～6歳の子供、16歳～12歳の子供、6歳～18歳未満の子供、及び12歳～18歳の子供からなる群から選択される対象である、(1) から (8) のいずれかーに記載の方法。

(1 0) 小児対象が、約6歳以上約12歳以下である、(1) から (9) のいずれかーに記載の方法。

(1 1) 小児対象が、重度好酸球性喘息を有する、(1) から (1 0) のいずれかーに記載の方法。

(1 2) 小児対象が、抗体の投与前の血中好酸球の絶対数と比較した血中好酸球の絶対数の減少、抗体の投与前の喘息コントロール質問票7尺度のスコアと比較した喘息コントロール質問票7尺度のスコアの減少、及び抗体の投与前の小児喘息コントロールテストのスコアと比較した小児喘息コントロールテストのスコアの減少からなる群から選択される処置成績を有する、(1) から (1 1) のいずれかーに記載の方法。

(1 3) 抗体が、安全装置付きシリンジ又は自己注射装置によって投与される、(1) から (1 2) のいずれかーに記載の方法。

(1 4) 体重40kg未満の小児対象における、喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎からなる群から選択される疾患を処置するための組成物であって、前記組成物が、配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体を含み、小児対象に皮下投与される抗体の治療有効量が、約 $10.1960 \pm 0.3345 \mu\text{g}/\text{mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $454.39 \pm 15.8876 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、組成物。

(1 5) 体重40kg未満の小児対象における血中好酸球の絶対数を減少させるための組成物であって、前記小児対象が喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎からなる群から選択される疾患を有し、前記組成物が、配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体を含み、小児対象に皮下投与される抗体の治療有効量が、約 $10.1960 \pm 0.3345 \mu\text{g}/\text{mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $454.39 \pm 15.8876 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、組成物。

(1 6) 抗体の治療有効量が、約40mg又は $1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 150\text{mg}/\text{kg}$ の間である、(1 4) 又は (1 5) に記載の組成物。

(1 7) 体重40kg以上の小児対象における喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎からなる群から選択される疾患を処置するための組成物であって、前記組成物が、配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体を含み、小児対象に皮下投与される抗体の治療有効量が、約 $16.3412 \pm 0.6364 \mu\text{g}/\text{mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $675.20 \pm 35.8980 \mu\text{g} \cdot \text{日}/\text{mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらす、組成物。

(1 8) 体重40kg以上の小児対象における血中好酸球の絶対数を減少させるための組成物であって、前記小児対象が喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、軽度好酸球性喘息、中等度好酸球性喘息、重度好酸球性喘息、コントロール不良好酸球性喘息、好酸球性喘息

10

20

30

40

50

、亜型好酸球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群、鼻ポリープ、水疱性類天疱瘡、好酸球性食道炎、アトピー性皮膚炎、中等度アトピー性皮膚炎、及び重度アトピー性皮膚炎からなる群から選択される疾患を有し、前記組成物が、配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列及び配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む抗体を含み、抗体の治療有効量が、約 $16.3412 \pm 0.6364 \mu\text{g/mL}$ である抗体の最高血漿中濃度(Cmax)、及び約 $675.20 \pm 35.8980 \mu\text{g} \cdot \text{日/mL}$ である曲線下面積[0-無限大]値をもたらず、組成物。

(19) 抗体の治療有効量が、約100mg又は $1 \mu\text{g/kg} \sim 150\text{mg/kg}$ の間である、(17)又は(18)に記載の組成物。

(20) 抗体が約1ヶ月に1回投与される、(14)から(19)のいずれかーに記載の組成物。

10

(21) 小児対象が、細胞150個/ μL 以上及び細胞300個/ μL 以上からなる群から選択される血中好酸球の絶対数を有する、(14)から(20)のいずれかーに記載の組成物。

(22) 小児対象が、早産新生児、満期産新生児、生後28日~11ヶ月の子供、生後12ヶ月~23ヶ月の子供、2歳~6歳の子供、16歳~12歳の子供、6歳~18歳未満の子供、及び12歳~18歳の子供からなる群から選択される対象である、(14)から(21)のいずれかーに記載の組成物。

(23) 小児対象が、約6歳以上約12歳以下である、(14)から(22)のいずれかーに記載の組成物。

(24) 小児対象が、重度好酸球性喘息を有する、(14)から(23)のいずれかーに記載の組成物。

20

(25) 小児対象が、抗体の投与前の血中好酸球の絶対数と比較した血中好酸球の絶対数の減少、抗体の投与前の喘息コントロール質問票7尺度のスコアと比較した喘息コントロール質問票7尺度のスコアの減少、及び抗体の投与前の小児喘息コントロールテストのスコアと比較した小児喘息コントロールテストのスコアの減少からなる群から選択される処置成績を有する、(14)から(24)のいずれかーに記載の組成物。

(26) 抗体が、安全装置付きシリンジ又は自己注射装置によって投与される、(14)から(25)のいずれかーに記載の組成物。

(27) 治療に使用するための、(14)から(26)のいずれかーに記載の組成物。

(28) a)増悪頻度の低減、

b)OCS1日用量の低減、

c)肺機能の改善、

d)喘息コントロールの改善、

e)クオリティオブライフの改善、及び

g)血中好酸球の低減

からなる群から選択される少なくとも1つを生じる、(1)から(13)のいずれかーに記載の方法。

(29) a)増悪頻度の低減、

b)OCS1日用量の低減、

c)肺機能の改善、

d)喘息コントロールの改善、

e)クオリティオブライフの改善、及び

g)血中好酸球の低減

からなる群から選択される少なくとも1つを生じる、(14)から(27)のいずれかーに記載の組成物。

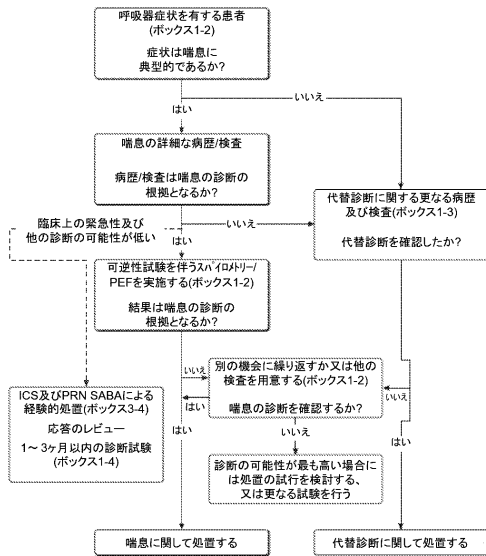
30

40

50

【 図 面 】

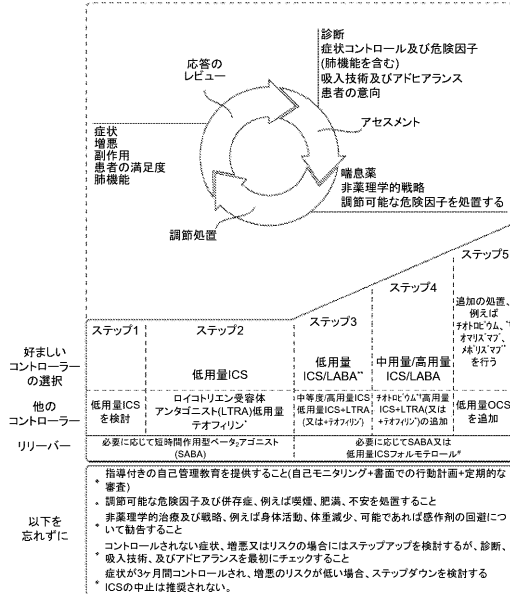
【 図 1 】



ICS:吸入コルチステロイド、PEF:最大呼気流量(3回の読み取りの最高値)、PEFを測定する場合、PEFが異なる機器の間で値が最大20%変動し得ることから、毎回同じ機器を使用する。SABA:短時間作用型ベータ2アゴニスト。

気管支拡張剤可逆性は、重度の増悪又はウイルス感染症の間に失われ得る。気管支拡張剤の可逆性が、初期症状で現れない場合、次のステップは、他の試験を利用できるか否か及び処置の必要性の緊急度に依存する。コントローラー処置を既に受けている患者における喘息の診断に関してはボックス1-4を参照されたい。

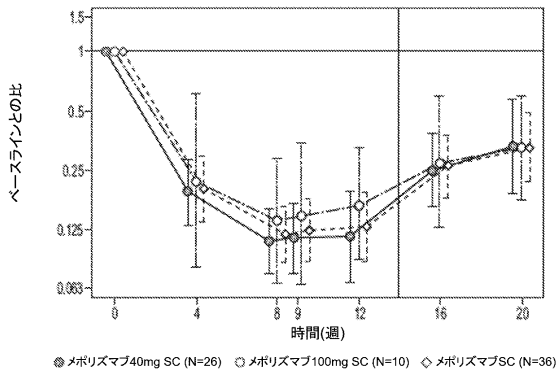
【 図 2 】



ICS:吸入コルチステロイド、LABA:長時間作用型ベータ2アゴニスト、med:中等度の用量、OCS:経口コルチステロイド、成人、青年、及び6~11歳の子供に関するICSの低用量、中用量、及び高用量に関してはボックス3-6を参照されたい。

* <12歳の子供では不可。#6~11歳の子供に関して、好ましいステップ3処置は、中用量ICSである。#低用量ICSフォルモテロールは、低用量ブデソニドフォルモテロール、又は低用量ベクロメタゾン/フォルモテロール維持及びリリーバー療法を処方された患者のリリーバー療法である。†メチルプレドニソロンによるチオロニドは、増悪の病歴がある患者の追加処置である。これは<12歳の子供には適応されない。

【 図 3 】



【 配 列 表 】

0007295038000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

審査官 春田 由香

(56)参考文献

国際公開第 2 0 1 7 / 0 3 3 1 2 1 (W O , A 1)

GSKの「ヌーカラ(R)皮下注用100mg」が厚生労働省より製造販売承認を取得, [online], グラクソ・スミスクライン株式会社, 2016年03月28日, [retrieved on 2022.05.30], Retrieved from the Internet: URL: <https://jp.gsk.com/ja-jp/news/press-releases/20160328-nucala-approval-2/>

Deeks, E. D., Mepolizumab: A Review in Eosinophilic Asthma, BioDrugs, 2016年, Vol.30, No.4, p.361-370, doi:10.1007/s40259-016-0182-5

日下 隆, 適応外使用での小児への用法・用量設計 用法・用量設計の実際, 薬局, 2015年02月, 第66巻, 第2号, p.245-250

大場 延浩 ほか, 適応外使用医薬品における小児投与量の現状調査, 医療薬学, 2005年03月, 第31巻, 第3号, p.179-185

Ortega, H. G. et al., Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma, The New England Journal of Medicine, 2015年, Vol.371, No.13, p.1198-1207, doi:10.1056/NEJMoa1403290, [published correction appears in N Engl J Med. 2015 Apr 30;372(18):1777]

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 3 9 / 0 0 - 3 9 / 4 4

C 0 7 K 1 6 / 0 0 - 1 6 / 4 6

C 1 2 N 1 5 / 0 0 - 1 5 / 9 0

P u b M e d

医中誌W E B

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