

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-518410
(P2024-518410A)

(43)公表日 令和6年5月1日(2024.5.1)

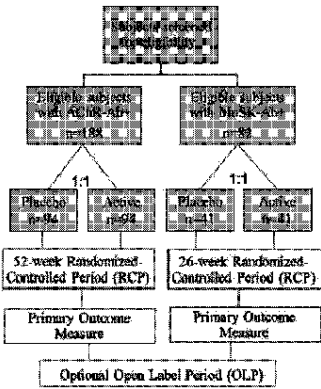
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N	4 C 0 8 4
A 6 1 P	21/04 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	A	4 C 0 8 5
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/04		4 C 0 8 6
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	4 H 0 4 5
A 6 1 K	31/573 (2006.01)	A 6 1 K	45/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全46頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-568333(P2023-568333)		(71)出願人	520304402	
(86)(22)出願日	令和4年5月6日(2022.5.6)			ビエラ バイオ インコーポレイテッド	
(85)翻訳文提出日	令和5年12月20日(2023.12.20)			アメリカ合衆国 6 0 0 1 5 イリノイ州	
(86)国際出願番号	PCT/US2022/028063			ディアフィールド ホライズン ウェイ 1	
(87)国際公開番号	WO2022/236047		(74)代理人	100102978	
(87)国際公開日	令和4年11月10日(2022.11.10)			弁理士 清水 初志	
(31)優先権主張番号	63/185,613		(74)代理人	100205707	
(32)優先日	令和3年5月7日(2021.5.7)			弁理士 小寺 秀紀	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		(74)代理人	100160923	
				弁理士 山口 裕孝	
(31)優先権主張番号	63/303,655		(74)代理人	100119507	
(32)優先日	令和4年1月27日(2022.1.27)			弁理士 刑部 俊	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		(74)代理人	100142929	
				弁理士 井上 隆一	
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		(74)代理人	100148699	
		最終頁に続く	最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 重症筋無力症を治療するための抗CD19抗体の使用

(57)【要約】

自己免疫疾患を治療するために抗CD19抗体を使用する方法が本明細書に開示される。具体的には、本開示は、重症筋無力症を治療するためのヒト化され親和性最適化された脱フコシル化IgG1カップモノクローナル抗体であるイネピリズマブの使用を提供する。

【選択図】 図1



AChR-Ab+ = positive for antibodies against the acetylcholine receptor; MuSK-Ab+ = positive for antibodies against muscle-specific kinase; n = number of subjects; represents upper estimated limit and may be reduced based on enrollment of subjects in Japan.

FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

重症筋無力症（MG）を治療する方法であって、MGの治療を必要とする対象に、配列番号1のアミノ酸を含む重鎖可変領域（VH）及び配列番号2のアミノ酸を含む軽鎖可変領域（VL）を含む抗体を投与することを含み、前記抗体が6ヶ月毎に約250mg～約350mgの用量で静脈内投与され、それにより、前記MGを治療する、前記方法。

【請求項 2】

前記投与の2週間前に前記抗体の初回用量が前記対象に投与され、前記初回用量が約250mg～約350mgである、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記投与の2週間後に、約300mgの、前記抗体の第2の用量が投与される、請求項1～2のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4】

前記投与が、

（i）少なくとも6ヶ月間にわたって循環CD20+B細胞の少なくとも約90%を枯渇させること、

（ii）前記対象における感染の発生率を上昇させないこと、又は

（iii）（i）及び（ii）

に有効である、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記投与が、前記投与後約8日以内に末梢血CD20⁺形質芽細胞及び形質細胞のレベルを低下させる、請求項4に記載の方法。

【請求項 6】

前記用量が約300mgである、請求項4又は請求項5に記載の方法。

【請求項 7】

前記投与が、MG関連障害の軽減に有効である、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記投与が、MG増悪の頻度の低下に有効である、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記対象がアセチルコリン受容体抗体陽性（AChR-Ab⁺）である、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記対象が筋特異的キナーゼ抗体陽性（MuSK-Ab⁺）である、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記対象がアセチルコリン受容体抗体陽性（AChR-Ab⁺）及び筋特異的キナーゼ抗体陽性（MuSK-Ab⁺）である、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

MG増悪の前記頻度が、前記投与を欠く以外は同等の対象と比較して少なくとも約1倍低下する、請求項8に記載の方法。

【請求項 13】

前記投与が、Neuro-QoL疲労スコアによって決定される、前記対象における疲労の軽減に有効である、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記対象が1つ以上の追加療法を更に投与される、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記1つ以上の追加療法が1つ以上の標準治療療法を含む、請求項14に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 16】

前記 1 つ以上の標準治療療法が、コルチコステロイド、非ステロイド性免疫抑制療法、又はそれらの両方を含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記 1 つ以上の標準治療療法が前記コルチコステロイドを含み、前記コルチコステロイドがプレドニソンを含む、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記 1 つ以上の追加療法が、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミコフェノール酸、又はタクロリムスのうちの 1 つ以上である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 19】

前記抗体がイネビリズマブである、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記抗体が約 300 mg の用量で投与される、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

前記投与が、

- a) MG 日常生活動作スコアの減少、
- b) MG スコアの減少、
- c) 生活の質スコアの増加、及び／又は
- d) 増悪の発生率の低下

によって決定される前記 MG を治療する、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記 MG が難治性 MG である、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

MG の治療を必要とする前記対象が、

- a) 米国 MG 財団 (MG Foundation of America) 分類が II、III、若しくは IV であること、
 - b) MG 日常生活動作 (MG-ADL) スコアが 6 以上であり、このスコアの 50% 超が眼以外の項目に起因すること、又は
 - c) 定量的 MG (QMG) スコアが 11 以上であること
- のうちの 1 つ以上によって決定される、標準治療療法でコントロール不良の MG を有する、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

MG の治療を必要とする前記対象が 5 mg / 日超のプレドニソン又は同等物という投薬量を受けている場合、該対象は 5 mg / 日まで前記プレドニソン投薬量を漸減される、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 25】

- a) タクロリムス 3 mg / 日以下、
- b) アザチオプリン 3 mg / kg / 日以下、
- c) ミコフェノール酸モフェチル 3 g / 日以下、及び／又は
- d) ミコフェノール酸 1440 mg / 日以下

という最大投薬量を含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 26】

MG の治療を必要とする前記対象が、6 以上の前記 MG-ADL スコアによって決定される、標準治療療法でコントロール不良の MG を有し、該スコアの 50% 超が眼以外の項目に起因し、

前記 MG-ADL スコアが前記投与後に減少する、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 27】

前記減少が少なくとも約 2 ポイントの減少である、請求項 26 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 28】

- a) B細胞サブセット表現型、
- b) B細胞受容体レパートリー、
- c) B細胞遺伝子発現プロファイリング、又は
- d) それらの任意の組み合わせ

を決定することを含む、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

前記投与が、前記対象における成熟形質細胞の減少又は排除に有効である、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

前記投与が、抗CD20療法の投与を含む以外は同等の方法と比較してより長く持続するB細胞の減少又は排除をもたらす、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

重症筋無力症(MG)を治療する方法であって、

(a) 標準治療療法を、それを必要とする対象におけるMGを治療するのに十分な量で投与することと、

(b) 配列番号1のアミノ酸を含む重鎖可変領域(VH)及び配列番号2のアミノ酸を含む軽鎖可変領域(VL)を含む抗体を含む医薬組成物を、約250mg～約350mgの用量で投与することと

を含む、前記方法。

【請求項 32】

前記標準治療療法がコルチコステロイドを含む、請求項31に記載の方法。

【請求項 33】

前記標準治療療法が非ステロイド性免疫抑制療法を含む、請求項31に記載の方法。

【請求項 34】

前記標準治療療法がコルチコステロイド及び非ステロイド性免疫抑制療法を含む、請求項31に記載の方法。

【請求項 35】

前記コルチコステロイドがプレドニゾンを含む、請求項32に記載の方法。

【請求項 36】

前記抗体がイネビリズマブである、請求項31に記載の方法。

【請求項 37】

前記用量が、約275mg～約325mg、約290mg～約310mg、又は205mg～約305mgである、請求項31に記載の方法。

【請求項 38】

前記用量が約300mgである、請求項37に記載の方法。

【請求項 39】

前記対象が、前記抗体の投与前に、40細胞/μL以上のCD19+B細胞数を有する、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

前記対象が、クラスII、クラスIII、又はクラスIVから選択される米国重症筋無力症財団(MGFA)臨床分類を有する、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

前記対象が、抗AChR抗体若しくは抗MuSK抗体、又はそれらの両方を有する、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

前記対象が免疫不全障害を有しない、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 43】

重症筋無力症(MG)を治療する方法であって、MGの治療を必要とする対象に、配列番号1のアミノ酸を含む重鎖可変領域(VH)及び配列番号2のアミノ酸を含む軽鎖可変

10

20

30

40

50

領域（V L）を含む抗体を投与することを含み、前記抗体が6ヶ月毎に300mgの用量で静脈内投与され、それにより、前記MGを治療する、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、各々が全ての目的のために参照により本明細書に完全に組み込まれる、2021年5月7日に提出された米国仮特許出願第63/185,613号及び2022年1月27日に提出された米国仮特許出願第63/303,655号に対する優先権を主張する。

【0002】

電子的に提出されたテキストファイルの説明

電子的に提出されたテキストファイルの内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。配列表のコンピュータ可読形式コピー（ファイル名：HOPA-032-02WO__SeqList__ST25、記録日：2022年5月5日、ファイルサイズ：12,288バイト）。

【0003】

技術分野

本開示は、重症筋無力症を治療する組成物及び方法に関し、本方法は、重症筋無力症の治療を必要とする対象に抗CD19抗体を投与することを含む。

【背景技術】

【0004】

重症筋無力症（MG）は、シナプス後神経筋接合部上のアセチルコリン受容体（AChR）又は機能的に関連する分子への抗体の結合によって引き起こされる珍しい自己免疫障害である。発生率は100,000人に0.3～2.8人の範囲であり、世界中で70万超の人々がMGに冒されていると推定される（Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. Executive Summary. Neurology 2016; 87: 419-25（非特許文献1））。MGの発生率が上昇しているという報告が存在し、これは部分的に診断の改善に起因する可能性があるが、環境要因の役割を示している可能性もある（Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. Nat Rev Dis Primers 2019; 5: 30（非特許文献2）；Yi JS, Guptill JT, Stathopoulos P, Nowak RJ, O'Connor KC. B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis. Muscle Nerve 2018; 57: 172-84（非特許文献3））。

【0005】

MGを有する対象のおよそ85%が全身型疾患を有すると分類され、一般的な症状には、眼瞼下垂、複視、呼吸困難、及び全身筋力低下が含まれる。逆に、MGを有する対象のおよそ15%において、症状は眼筋に限定されている（Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. Nat Rev Dis Primers 2019; 5: 30（非特許文献2））。

【0006】

いくつかの症例シリーズでは、抗CD20モノクローナル抗体（mAb）でB細胞を枯渇させることにより、難治性全身型重症筋無力症（MG）の治療時に疾患の重症度を低下させることができることが報告されている（Iorio R, Damato V, Alb

10

20

30

40

50

o i n i P E , E v o l i A . E f f i c a c y a n d s a f e t y o f r i t u x i m a b f o r m y a s t h e n i a g r a v i s : a s y s t e m a t i c r e v i e w a n d m e t a - a n a l y s i s . J N e u r o l 2 0 1 5 ; 2 6 2 : 1 1 1 5 - 9 (非 特 許 文 献 4)) 。 し か し な が ら 、 全 て の 研 究 が M G に お け る 抗 C D 2 0 療 法 の 利 点 を 見 出 し た わ け で は な い 。 イ ネ ビ リ ズ マ ブ は 、 C D 1 9 + B 細 胞 を 枯 渴 さ せ る ヒ ト 化 m A b で あ る 。 C D 2 0 発 現 が 失 わ れ た 後 に C D 1 9 発 現 が 後 期 抗 体 分 泌 B 細 胞 (形 質 芽 細 胞 及 び 一 部 の 形 質 細 胞) 上 で 持 続 し 、 こ れ は 、 病 原 性 自 己 抗 体 に よ っ て 引 き 起 こ さ れ る 疾 患 に 重 要 で あ り 得 る 。

【 0 0 0 7 】

抗コリンエステラーゼ及び免疫抑制療法 (I S T) は 、 医 学 的 治 療 の 標 準 治 療 で あ り 、 M G を 有 す る 対 象 に つ い て 、 特 に 死 亡 率 の 低 下 及 び 生 活 の 質 (Q O L) の 改 善 を も た ら し て い る 。 M G を 有 す る 対 象 の お よ そ 8 5 ~ 9 0 % が 標 準 治 療 療 法 に 反 応 す る (U r b a n P P , J a c o b i C , J a n d e r S . t r e a t m e n t s t a n d a r d s a n d i n d i v i d u a l i z e d t h e r a p y o f m y a s t h e n i a g r a v i s . N e u r o l o g y I n t e r n a t i o n a l O p e n 2 0 1 8 ; 2 : E 8 4 - 9 2 (非 特 許 文 献 5)) 。 し か し な が ら 、 一 部 の I S T で は 、 有 効 性 の 開 始 が 遅 い 場 合 が あ り 、 有 効 性 の 持 続 性 が 制 限 さ れ る 場 合 が あ り 、 長 期 間 の 使 用 時 に 副 作 用 が 生 じ る 場 合 が あ る 。 加 え て 、 M G を 有 す る 対 象 の サ ブ グ ル ー プ (約 1 0 ~ 2 0 %) は 複 数 の 薬 物 組 み 合 わ せ に 反 応 せ ず 、 不 応 性 対 象 と 称 さ れ る 。 し た が っ て 、 作 用 を 迅 速 に 開 始 さ せ 、 良 好 な 治 療 耐 久 性 を 有 し 、 か つ 不 応 性 対 象 を 助 け る こ と が で き る 、 M G の た め の 新 た な 治 療 薬 の 開 発 が 必 要 と さ れ て い る 。 経 口 コ ル チ コ ス テ ロ イ ド も M G に 一 般 に 使 用 さ れ て お り 、 か な り の 副 作 用 に 関 連 し て い る た め 、 経 口 コ ル チ コ ス テ ロ イ ド の 必 要 性 を 低 減 さ せ る こ と が M G 治 療 の 別 の 重 要 な 目 標 で あ る 。

【 0 0 0 8 】

V I B 5 5 1 は 、 B 細 胞 表 面 抗 原 C D 1 9 に 結 合 す る 、 ヒ ト 化 さ れ 親 和 性 最 適 化 さ れ た 脱 フ コ シ ル 化 I g G 1 カ ッ プ マ ノ ク ロ ー ナ ル 抗 体 で あ る 。 C D 2 0 発 現 T リ ン パ 球 の サ ブ セ ッ ト を 認 識 し て 枯 渴 さ せ る 抗 C D 2 0 モ ノ ク ロ ー ナ ル 抗 体 と は 対 照 的 に 、 (B リ ン パ 球 に 加 え て 、 P a l a n i c h a m y A , J a h n S , N i c k l e s D , e t a l . R i t u x i m a b e f f i c i e n t l y d e p l e t e s i n c r e a s e d C D 2 0 - e x p r e s s i n g T c e l l s i n m u l t i p l e s c l e r o s i s s u b j e c t s . J I m m u n o l 2 0 1 4 ; 1 9 3 : 5 8 0 - 6 (非 特 許 文 献 6)) 、 抗 C D 1 9 抗 体 は 、 B 細 胞 系 統 に の み 由 来 す る リ ン パ 球 を 認 識 し て 枯 渴 さ せ る 。

【 先 行 技 術 文 献 】

【 非 特 許 文 献 】

【 0 0 0 9 】

【 非 特 許 文 献 1 】 S a n d e r s D B , W o l f e G I , B e n a t a r M , E v o l i A , G i l h u s N E , I l l a I , e t a l . I n t e r n a t i o n a l c o n s e n s u s g u i d a n c e f o r m a n a g e m e n t o f m y a s t h e n i a g r a v i s . E x e c u t i v e S u m m a r y . N e u r o l o g y 2 0 1 6 ; 8 7 : 4 1 9 - 2 5

【 非 特 許 文 献 2 】 G i l h u s N E , T z a r t o s S , E v o l i A , P a l a c e J , B u r n s T M , V e r s c h u u r e n J J G M . M y a s t h e n i a g r a v i s . N a t R e v D i s P r i m e r s 2 0 1 9 ; 5 : 3 0

【 非 特 許 文 献 3 】 Y i J S , G u p t i l l J T , S t a t h o p o u l o s P , N o w a k R J , O ' C o n n o r K C . B c e l l s i n t h e p a t h o p h y s i o l o g y o f m y a s t h e n i a g r a v i s . M u s c l e N e r v e 2 0 1 8 ; 5 7 : 1 7 2 - 8 4

【 非 特 許 文 献 4 】 I o r i o R , D a m a t o V , A l b o i n i P E , E v o l i A . E f f i c a c y a n d s a f e t y o f r i t u x i m a b f o r

myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. J Neurol 2015; 262: 1115-9

【非特許文献5】Urban PP, Jacobi C, Jander S. treatment standards and individualized therapy of myasthenia gravis. Neurology International Open 2018; 2: E84-92

【非特許文献6】Palanichamy A, Jahn S, Nickles D, et al. Rituximab efficiently depletes increased CD20-expressing T cells in multiple sclerosis subjects. J Immunol 2014; 193: 580-6

【発明の概要】

【0010】

重症筋無力症（MG）を治療する方法が提供される。本方法は、MGの治療を必要とする対象に、配列番号1のアミノ酸を含む重鎖可変領域（VH）及び配列番号2のアミノ酸を含む軽鎖可変領域（VL）を含む抗体を投与することを含み、当該抗体が6ヶ月毎に約250mg～約350mgの用量で静脈内投与され、それにより、MGを治療する。複数の態様では、投与の2週間前に抗体の初回用量が対象に投与され、初回用量は約250mg～約350mgである。複数の態様では、投与の2週間後に、約300mgの、抗体の第2の用量が投与される。複数の態様では、投与は、（i）少なくとも6ヶ月間にわたって循環CD20+B細胞の少なくとも約90%を枯渇させること、（ii）対象における感染の発生率を上昇させないこと、又は（iii）（i）及び（ii）に有効である。複数の態様では、投与は、投与後約8日以内に末梢血CD20⁺形質芽細胞及び形質細胞のレベルを低下させる。複数の態様では、提供される組成物の用量は、約300mgである。複数の態様では、提供される組成物の投与は、MG関連障害の軽減に有効である。複数の態様では、提供される組成物の投与は、MG増悪の頻度の低下に有効である。複数の態様では、対象は、アセチルコリン受容体抗体陽性（AChR-Ab⁺）である。複数の態様では、対象は、筋特異的キナーゼ抗体陽性（MuSK-Ab⁺）である。複数の態様では、対象は、アセチルコリン受容体抗体陽性（AChR-Ab⁺）及び筋特異的キナーゼ抗体陽性（MuSK-Ab⁺）である。複数の態様では、MG増悪の頻度は、投与を欠く以外に同等の対象と比較して少なくとも約1倍低下する。複数の態様では、投与は、Neuro-QoL疲労スコアによって決定される、対象における疲労の軽減に有効である。対象は、1つ以上の追加療法を更に投与される。複数の態様では、1つ以上の追加療法は、1つ以上の標準治療療法を含む。複数の態様では、1つ以上の標準治療療法は、コルチコステロイド、非ステロイド性免疫抑制療法、又はそれらの両方を含む。複数の態様では、1つ以上の標準治療療法はコルチコステロイドを含み、コルチコステロイドはプレドニゾンを含む。複数の態様では、1つ以上の追加療法は、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミコフェノール酸、又はタクロリムスのうちの1つ以上である。複数の態様では、抗体は、イネビリズマブである。複数の態様では、抗体は、約300mgの用量で投与される。複数の態様では、投与は、a) MG日常生活動作スコアの減少、b) MGスコアの減少、c) 生活の質スコアの増加、及び／又はd) 増悪の発生率の低下によって決定されるMGを治療する。複数の態様では、MGは、難治性MGである。複数の態様では、MGの治療を必要とする対象は、a) 米国MG財団（MG Foundation of America）分類がII、III、若しくはIVであること、b) MG日常生活動作（MG-ADL）スコアが6以上であり、このスコアの50%超が眼以外の項目に起因すること、又はc) 定量的MG（QMG）スコアが11以上であること、のうちの1つ以上によって決定される、標準治療療法でコントロール不良のMGを有する。複数の態様では、MGの治療を必要とする対象が5mg/日超のプレドニゾン又は同等物という投薬量を受けている場合、対象は、5mg/日までプレドニゾン投薬量を漸減される。複数の態様では、a) タクロリムス3mg/日以下、b) アザチオプリン3mg/kg/日以

10

20

30

40

50

下、c) ミコフェノール酸モフェチル 3 g / 日以下、及び / 又は d) ミコフェノール酸 1 4 4 0 m g / 日以下という最大投薬量。複数の態様では、MG の治療を必要とする対象は、6 以上の MG - A D L MG - A D L スコアによって決定される、標準治療療法でコントロール不良の MG を有し、該スコアの 5 0 % 超が眼以外の項目に起因し、MG - A D K スコアが投与後に減少する。複数の態様では、減少は、少なくとも約 2 ポイントの減少である。複数の態様では、方法は、a) B 細胞サブセット表現型、b) B 細胞受容体レパートリー、c) B 細胞遺伝子発現プロファイリング、又は d) それらの任意の組み合わせを決定することを含む。複数の態様では、投与は、対象における成熟形質細胞の減少又は排除に有効である。複数の態様では、投与は、抗 C D 2 0 療法の投与を含む以外は同等の方法と比較してより長く持続する B 細胞の減少又は排除をもたらす。

10

【0011】

重症筋無力症 (MG) を治療する方法であって、(a) 標準治療療法を、それを必要とする対象における MG を治療するのに十分な量で投与することと、(b) 配列番号 1 のアミノ酸を含む重鎖可変領域 (VH) 及び配列番号 2 のアミノ酸を含む軽鎖可変領域 (VL) を含む抗体を含む医薬組成物を、約 2 5 0 m g ~ 約 3 5 0 m g の用量で投与することと、を含む、方法が提供される。複数の態様では、標準治療療法は、コルチコステロイドを含む。複数の態様では、標準治療療法は、非ステロイド性免疫抑制療法を含む。複数の態様では、標準治療療法は、コルチコステロイド及び非ステロイド性免疫抑制療法を含む。複数の態様では、コルチコステロイドは、プレドニゾンを含む。複数の態様では、抗体は、イネビリズマブである。複数の態様では、用量は、約 2 7 5 m g ~ 約 3 2 5 m g 、約 2 9 0 m g ~ 約 3 1 0 m g 、又は 2 0 5 m g ~ 約 3 0 5 m g である。複数の態様では、用量は、約 3 0 0 m g である。複数の態様では、対象は、抗体の投与前に、4 0 細胞 / μ L 以上の C D 1 9 + B 細胞数を有する。複数の態様では、対象は、クラス I I 、クラス I I I 、又はクラス I V から選択される米国重症筋無力症財団 (M G F A) 臨床分類を有する。複数の態様では、対象は、抗 A C h R 抗体若しくは抗 M u S K 抗体、又はそれらの両方を有する。複数の態様では、対象は、免疫不全障害を有しない。

20

【0012】

重症筋無力症 (MG) を治療する方法であって、MG の治療を必要とする対象にイネビリズマブを投与することを含み、イネビリズマブが 6 ヶ月毎に約 3 0 0 m g の用量で静脈内投与される、方法が提供される。複数の態様では、3 0 0 m g のイネビリズマブを 6 ヶ月毎に投与する 2 週間前に、3 0 0 m g のイネビリズマブ初回用量が対象に投与される。複数の態様では、MG と診断された対象にイネビリズマブを投与することを含む方法であって、イネビリズマブが、3 0 0 m g の第 1 の用量で静脈内投与され、第 1 の用量の 2 週間後に 3 0 0 m g の第 2 の用量で静脈内投与され、第 1 の用量後 6 ヶ月毎に 3 0 0 m g の後続用量で静脈内投与される、方法が提供され得る。

30

【0013】

MG と診断された対象を治療する方法であって、MG と診断された対象にイネビリズマブを投与することを含み、イネビリズマブが、(i) 少なくとも 6 ヶ月間にわたって循環 C D 2 0 + B 細胞の少なくとも 9 0 % を枯渇させ、かつ (i i) 対象における感染の発生率を上昇させない用量で投与される、方法が提供される。複数の態様では、イネビリズマブは、投与後約 8 日以内に末梢血 C D 2 0 - 形質芽細胞及び形質細胞を更に枯渇させる。複数の態様では、用量は、3 0 0 m g である。

40

【0014】

MG 関連障害を軽減する方法であって、MG の治療を必要とする対象にイネビリズマブを投与することを含み、イネビリズマブが、3 0 0 m g の第 1 の用量で静脈内投与され、第 1 の用量の 2 週間後に 3 0 0 m g の第 2 の用量で静脈内投与され、第 1 の初回用量後 6 ヶ月毎に 3 0 0 m g の後続用量で静脈内投与される、方法が提供される。

【0015】

MG 増悪の頻度を低下させる方法であって、MG の治療を必要とする対象にイネビリズマブを投与することを含み、イネビリズマブが、3 0 0 m g の第 1 の用量で静脈内投与さ

50

れ、第1の用量の2週間後に300mgの第2の用量で静脈内投与され、第1の用量後6ヶ月毎に300mgの後続用量で静脈内投与される、方法が提供される。

【0016】

本方法のうちのいずれかの複数の態様では、対象は、アセチルコリン受容体抗体陽性（AChR-Ab+）である。複数の態様では、対象は、筋特異的キナーゼ抗体陽性（MuSK-Ab+）である。複数の態様では、対象は、アセチルコリン受容体抗体陽性（AChR-Ab+）及び筋特異的キナーゼ抗体陽性（MuSK-Ab+）である。複数の態様では、イネビリズマブの投与は、MG増悪の頻度を低下させる。複数の態様では、イネビリズマブの投与は、Neuro-QoL疲労スコアによって決定される疲労を軽減する。複数の態様では、対象は、1つ以上の追加療法を更に投与される。複数の態様では、1つ以上の追加療法は、1つ以上の標準治療療法を含む。複数の態様では、標準治療療法は、コルチコステロイド、非ステロイド性免疫抑制療法、又はそれらの両方を含む。複数の態様では、コルチコステロイドは、プレドニゾンである。複数の態様では、1つ以上の追加療法は、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミコフェノール酸、又はタクロリムスのうちの1つ以上である。複数の態様では、イネビリズマブは、配列番号1のアミノ酸を含む重鎖可変領域（VH）及び配列番号2のアミノ酸を含む軽鎖可変領域（VL）を含む。複数の態様では、イネビリズマブは、静脈内投与される。複数の態様では、イネビリズマブの投与は、a) MG日常生活動作スコアの減少、b) MGスコアの減少、c) 生活の質スコアの増加、及び／又はd) 増悪の発生率の低下によって決定されるMGを治療する。複数の態様では、MGは、難治性MGである。複数の態様では、MGの治療を必要とする対象は、a) 米国MG財団分類がII、III、若しくはIVであること、b) MG日常生活動作（MG-ADL）スコアが6以上であり、このスコアの50%超が眼以外の項目に起因すること、又はc) 定量的MG（QMG）スコアが11以上であること、のうちの1つ以上によって決定される、標準治療療法でコントロール不良のMGを有する。複数の態様では、MGの治療を必要とする対象が5mg/日超のプレドニゾン又は同等物という投薬量を受けている場合、対象は、5mg/日までプレドニゾン投薬量を漸減される。複数の態様では、a) タクロリムス約3mg/日以下、b) アザチオプリン約3mg/kg/日以下、c) ミコフェノール酸モフェチル約3g/日以下、及び／又はd) ミコフェノール酸約1440mg/日以下という最大投薬量。複数の態様では、MG-ADLスコアは、イネビリズマブの投与後に減少する。複数の態様では、減少は、少なくとも約2ポイントの減少である。複数の態様では、方法は、a) B細胞サブセット表現型、b) B細胞受容体レパートリー、c) B細胞遺伝子発現プロファイリング、又はd) それらの任意の組み合わせを決定することを含む。複数の態様では、本明細書に提供される組成物の投与は、対象における成熟形質細胞の減少又は排除に有効である。複数の態様では、投与は、抗CD20療法の投与を含む以外は同等の方法と比較してより長く持続するB細胞の減少又は排除をもたらす。

10

20

30

【0017】

本記述は、MGの治療を必要とする対象におけるMGを治療する方法、MGと診断された対象を治療する方法、MGの治療を必要とする対象におけるMG関連障害を軽減する方法、及びMGの治療を必要とする対象におけるMG増悪の頻度を低下させる方法を提供する。

40

【0018】

複数の態様では、本開示は、MGを治療する方法を提供する。本方法では、VIB551がMGの治療を必要とする対象に投与される。VIB551は、6ヶ月毎に300mgの用量で静脈内投与される。本方法の複数の態様では、300mg用量のVIB551が6ヶ月毎に投与される2週間前に、300mg初回用量のVIB551が投与される。

【0019】

複数の態様では、本開示は、MGと診断された対象を治療する方法を提供する。かかる方法の1つでは、VIB551がMGと診断された対象に投与される。VIB551は、300mgの第1の初回用量で静脈内投与され、第1の初回用量の2週間後に300mg

50

の第2の初回用量で静脈内投与され、第1の初回用量後6ヶ月毎に300mgの後続用量で静脈内投与される。VIB551がMGと診断された対象に投与されるMGと診断された対象を治療する別のかかる方法では、VIB551は、(i)少なくとも6ヶ月間にわたって循環CD20+B細胞の少なくとも90%を枯渇させ、かつ(ii)対象における感染のリスクを上昇させない用量で投与される。MGと診断された対象を治療する方法の複数の態様では、VIB551は、投与後8日以内に末梢血CD20形質芽細胞及び形質細胞を更に枯渇させる。更に他の態様では、VIB551用量は、300mgである。更に更なる態様では、VIB551は、静脈内投与される。

【0020】

複数の態様では、本開示は、MG関連障害を軽減する方法を提供する。本方法では、VIB551がMGの治療を必要とする対象に投与される。VIB551は、300mgの第1の初回用量で静脈内投与され、第1の初回用量の2週間後に300mgの第2の初回用量で静脈内投与され、第1の初回用量後6ヶ月毎に300mgの後続用量で静脈内投与される。

10

【0021】

複数の態様では、本開示は、MG増悪の頻度を低下させる方法を提供する。本方法では、VIB551がMGの治療を必要とする対象に投与される。VIB551は、300mgの第1の初回用量で静脈内投与され、第1の初回用量の2週間後に300mgの第2の初回用量で静脈内投与され、第1の初回用量後6ヶ月毎に300mgの後続用量で静脈内投与される。

20

【0022】

本明細書に提供される方法のうちのいずれかの複数の態様では、対象は、アセチルコリン受容体抗体陽性(ACHR-Ab+)である。本明細書に提供される方法のうちのいずれかの複数の態様では、対象は、筋特異的キナーゼ抗体陽性(MuSK-Ab+)である。本明細書に提供される方法のうちのいずれかの複数の態様では、対象は、アセチルコリン受容体抗体陽性(ACHR-Ab+)及び筋特異的キナーゼ抗体陽性(MuSK-Ab+)である。本明細書に提供される方法のうちのいずれかの複数の態様では、VIB551の投与は、MG増悪の頻度を低下させる。本明細書に提供される方法のうちのいずれかの複数の態様では、VIB551の投与は、疲労を軽減する。

【0023】

複数の態様では、対象は、1つ以上の追加療法を更に投与される。対象が1つ以上の追加療法を更に投与される複数の態様では、1つ以上の追加療法は、1つ以上の標準治療療法である。複数の態様では、1つ以上の追加療法が1つ以上の標準治療療法である態様は、追加療法はコルチコステロイドであり、これは、プレドニゾンであり得る。対象が1つ以上の追加療法を更に投与される複数の態様では、1つ以上の追加療法は、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミコフェノール酸、又はタクロリムスのうちの1つ以上である。

30

【0024】

本明細書に提供される方法のうちのいずれかの複数の態様では、VIB551は、配列番号1のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号2のアミノ酸を含む軽鎖可変領域を有する。本明細書に提供される方法のうちのいずれかの複数の態様では、VIB551の投与は、MGを治療する。本明細書に提供される方法のうちのいずれかの複数の態様では、MGは、難治性MGである。

40

【図面の簡単な説明】

【0025】

本開示の新規の特徴は、添付の特許請求の範囲に詳細に説明されている。本開示の特徴及び利点のより良い理解は、本開示の原理が利用される例証的な実施形態及び添付の図面を説明する以下の説明を実施するための形態を参照することによって得られるであろう。

【0026】

【図1】例示的な試験フロー図を示す。

50

【図2】AChR-Ab+集団の設計スキームを示す。AChR-Ab+=アセチルコリン受容体に対して抗体陽性である被験者の集団、CS=コルチコステロイド、D=日、IV=静脈内、MG=重症筋無力症、MG-ADL=重症筋無力症日常生活動作スコア、MGFA=米国重症筋無力症財団、OLP=非盲検期間、QMG=定量的重症筋無力症評価、RCP=無作為化対照期間、SOC=標準治療。

【図3】MuSK-Ab+集団の設計スキームを示す。CS=コルチコステロイド、D=日、IV=静脈内、MG=重症筋無力症、MG-ADL=重症筋無力症日常生活動作スコア、MGFA=米国重症筋無力症財団分類、MuSK-Ab+=筋特異的キナーゼに対して抗体陽性である被験者の集団、OLP=非盲検期間、QMG=定量的重症筋無力症評価、RCP=無作為化対照期間、SOC=標準治療。

【図4】VIB551抗体のVH（配列番号1）及びVL（配列番号2）アミノ酸配列を示す。

【図5】図5A～5Cは、MGにおける可能性のあるイネビリズマブ作用機序を説明するグラフィックスである。図5Aは、イネビリズマブがCD19受容体を標的とし、その結果、自己抗体産生を阻害し、循環B細胞を枯渇させることを示す。図5Bは、自己抗体がMGにおける神経筋接合部の正常な構造及び機能を破壊することを示す。図5Cは、抗AChR自己抗体が、1)補体活性化及び筋膜損傷、2)AChR架橋及び内部移行、並びに3)受容体の直接遮断により、MGを引き起こすことを示す。抗MuSK自己抗体は、MuSK/LRP4相互作用の破壊によりMGを引き起こし、これは、AChRクラスター形成を妨害する。ACh=アセチルコリン、AChR=アセチルコリン受容体、抗AChR Ab=抗アセチルコリン受容体抗体、LRP4=LDL受容体関連タンパク質4、MuSK=筋特異的チロシンキナーゼ、NMJ=神経筋接合部。

【発明を実施するための形態】

【0027】

詳細な説明

VIB551（HZN551、MEDI551、UPLIZNA（商標）、又はイネビリズマブとも称される）を含む組成物、並びに重症筋無力症（MG）を治療する方法、MG関連障害を軽減する方法、MG増悪の頻度を低下させる方法、及びMG関連生活の質を改善するための方法におけるその有用性が本明細書に記載される。複数の態様では、本開示は、重症筋無力症を治療する方法であって、MGの治療を必要とする対象にVIB551を投与することを含み、VIB551が6ヶ月毎に300mgの用量で静脈内投与される、方法を提供する。1つ以上の標準治療療法でコントロール不良の疾患を有する対象におけるMGを治療するためにVIB551を利用する方法も提供される。

【0028】

定義

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、主題が関連する当業者によって一般に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書に記載の全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、参照によりそれらの全体が明示的に組み込まれる。矛盾が生じた場合、定義を含む本明細書が優先される。加えて、本明細書に記載の材料、方法、及び実施例は、例証にすぎず、限定するようには意図されていない。

【0029】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈が別途明確に指示しない限り、複数指示対象を含む。

【0030】

範囲は、本明細書では、「概数（about）」である1つの特定の値から及び／又は「概数（about）」である別の特定の値までと表すことができる。かかる範囲が表される場合、複数の態様は、一方の特定の値から及び／又は他方の特定の値までを含む。同様に、先行の「約（about）」を使用することにより、値が近似値として表される場合、その特定の値が複数の態様を形成することが理解されるであろう。それらの範囲の各

々の端点、他方の端点との関連で有意であるのみならず、他方の端点とは無関係に有意であることも更に理解されるであろう。本明細書で使用される「約」という用語は、特定の使用との関連で記載された数値からプラス又はマイナス15%の範囲を指す。例えば、約10は、8.5～11.5の範囲を含む。「約」という用語は、値の測定における典型的な誤差又は不正確さも指す。

【0031】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、診断、予後、又は療法が所望される任意の個体、例えば、ヒト又は非ヒト哺乳動物を指す。「対象」という用語は、疾患に罹患している、罹患している可能性が高い、又は罹患している疑いのあるヒト又は非ヒト哺乳動物を意味し得る。「対象」及び「患者」という用語は、本明細書で互換的に使用される。複数の態様では、対象は、哺乳動物である。哺乳動物には、霊長類、例えば、ヒト、サル、チンパンジー、及び類人猿、並びに非霊長類、例えば、実験動物（ウサギ及び齧歯類、例えば、モルモット、ラット、又はマウスなど）を含む飼育動物、並びにペット及び家畜（例えば、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ウサギ）、並びに野生動物、鳥、爬虫類、魚などの非飼育動物が含まれる。

10

【0032】

本明細書で使用される場合、「それを必要とする対象」という用語は、本明細書に記載の方法から利益を得る可能性があるか、又は利益を得るであろう対象を含む。治療を必要とする対象には、状態又は障害を既に有する対象、状態又は障害を有する傾向がある対象、状態又は障害が疑われる対象、並びに状態又は障害が予防、改善、又は逆転される対象が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0033】

本明細書で使用される場合、「正常な対象」という用語は、いずれの疾患にも罹患していないか、又は疾患若しくは状態に罹患している疑いのない任意の健康な個体、例えば、ヒト又は非ヒト哺乳動物を指す。

【0034】

本明細書で使用される場合、「治療すること」又は「治療する」とは、疾患、状態、若しくは障害と闘う目的のための対象の管理及びケアを説明し、疾患、状態、若しくは障害の症状若しくは合併症を軽減するための、又は疾患、状態、若しくは障害を排除するための、本明細書に記載の方法に使用されるVIB551の投与を含む。したがって、「治療する」又は「治療すること」という用語は、治療的手段及び予防的（prophylactic）又は予防的（preventative）手段の両方を指し、疾患（例えば、MG）の進行を予防する、減速させる（軽減する）、又は改善することが目的である。有益な又は所望の臨床結果には、症状の軽減、疾患の程度の減弱、疾患の安定化された（すなわち、悪化しない）状態、疾患進行の遅延又は減速、疾患状態の改善又は緩和、及び（部分的であるか全体的であるかにかかわらず）疾患の逆転が含まれるが、これらに限定されない。「治療する」という用語は、インビトロでの細胞の治療又は動物モデルの治療も含むことができる。

30

【0035】

核酸配列又はタンパク質配列について言及する場合、「同一性」という用語は、2つの配列間の類似性を示すために使用される。別途指示されない限り、本明細書に記載の同一性パーセントは、デフォルトパラメータを使用するワールドワイドウェブアドレス：blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgiで入手可能なBLASTアルゴリズムを使用して決定される。

40

【0036】

全身型重症筋無力症（MG）は、少なくとも眼筋力、球根筋力、呼吸筋力、及び四肢筋力低下を特徴とする慢性自己免疫性障害である。疾患は、部分的には、神経筋接合部（NMJ）の構成要素に対して反応性の自己抗体によって引き起こされる。胸腺摘出術、モノクローナル抗体療法、抗コリンエステラーゼ療法、免疫抑制薬、血漿交換法、及び静脈内免疫グロブリンを含む標準治療法は、疾患のコントロールに無効である可能性があり、

50

様々な毒性に関連している。MGは、ほとんどの場合、コリンエステラーゼ阻害剤と免疫抑制薬の組み合わせで治療される。コリンエステラーゼ阻害剤療法は限定的であり、抗筋特異的チロシンキナーゼ（MuSK）抗体関連MGを有する対象の治療に有害である可能性さえあり、これは、恐らく、神経筋接合部（NMJ）でのアセチルコリンエステラーゼ濃度が低いためである。更に、アザチオプリン、ミコフェノール酸塩、シクロスポリン、タクロリムスなどのコルチコステロイド節約型免疫抑制剤が治療レジメンに追加される場合があるが、コルチコステロイドと比較して作用開始がより遅く、骨髄抑制及び肝毒性などの有害事象のリスクを有するため、臨床反応は様々である。したがって、現在の標準治療法の制限に対処する有効な治療が依然として必要とされている。

【0037】

イネビリズマブ

MGの病態生理学は、部分的には、B細胞媒介性免疫及び特異的抗体の産生によって引き起こされる。したがって、イネビリズマブを含む組成物、及びMGの治療のためにそれを使用する方法が本明細書に提供される。複数の態様では、対象は、それぞれ、AChR-Ab⁺又はMuSK-Ab⁺である、抗アセチルコリン受容体（AChR）又は抗筋特異的チロシンキナーゼ（MuSK）抗体を有する。

【0038】

MGを有する対象のおよそ85%は、AChRに対する検出可能な抗体を有し、およそ7%は、筋特異的キナーゼ（MuSK）に対する検出可能な抗体を有する（Hehir and Silvestri, 2018）。アセチルコリン受容体抗体陽性（AChR-Ab⁺）MGの抗体は、IgG1及びIgG3アイソタイプであり、それ故に、補体を活性化することができる。臨床症状は、（1）アセチルコリン結合部位の直接遮断、（2）受容体エンドサイトーシス及び分解を増加させる二価抗体によるAChRの架橋、並びに（3）全筋終板の補体媒介性損傷によって引き起こされる。MuSK抗体陽性（MuSK-Ab⁺）MGの抗体は、主にIgG4アイソタイプのものであり、それ故に、因子C1qに結合することができず、補体活性化を引き起こすことができない。AChR-Ab⁺MGとMuSK-Ab⁺MGとの間には類似点があるが、首の筋肉、肩の筋肉、顔面の筋肉、及び球根筋の関与は、MuSK-Ab⁺疾患においてより一般的である（Ha and Richman, 2015）。これらのサブグループ間で治療反応が相違し、MuSK-Ab⁺対象は、AChR-Ab⁺対象と比較して、抗コリンエステラーゼ剤に対する反応性がより低く、ステロイド依存性のままである可能性がより高い。

【0039】

VIB551及びその作製方法は、参照により本明細書に組み込まれる、WO2008/031056として公開された国際PCT特許出願第PCT/US2007/077916号に記載されている（同第PCT/US2007/077916号ではVIB551を「16C4」と称している）。複数の態様では、VIB551（HZN551、MED I551、UPLIZNA（商標）、又はイネビリズマブとも称され、参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許出願第11/852,106号及び国際出願第PCT/US20/29613号に開示されている）は、本明細書に開示される方法のうちのいずれかで投与される。

【0040】

複数の態様では、VIB551は、図4に示されるようにVHアミノ酸配列及びVLアミノ酸配列を有し得る。複数の態様では、VIB551は、配列番号1のアミノ酸を含む重鎖可変領域（VH）及び配列番号2のアミノ酸を含む軽鎖可変領域（VL）を含み得る。本方法で投与されるVIB551は、VIB551アミノ酸配列の機能を変化させないアミノ酸残基の1つ以上の変化を除いて、図4に示されるようにVHアミノ酸配列及びVLアミノ酸配列を有し得る。アミノ酸変化の数は、1個のアミノ酸残基変化、2個のアミノ酸残基変化、3個のアミノ酸残基変化、4個のアミノ酸残基変化、又は5個のアミノ酸残基変化であり得る。複数の態様では、本明細書に開示される方法に使用されるVIB551は、図4に開示されるVH配列及びVL配列と少なくとも約90%、約91%、約9

10

20

30

40

50

2%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%同一である。本方法で投与されるVIB551は、図4に示されるVH配列及びVL配列のCDRアミノ酸配列を有し得るが、図4に示されるVH配列及びVL配列のフレームワーク領域に1つ以上の改変を有し得る。VIB551の各々のCDRのアミノ酸配列は、以下のとおりである：VH CDR1（配列番号3）、VH CDR2（配列番号4）、VH CDR3（配列番号5）、VL CDR1（配列番号6）、VL CDR2（配列番号7）、及びVL CDR3（配列番号8）。複数の態様では、VIB551は、配列番号9のアミノ酸を含む重鎖及び配列番号10のアミノ酸を含む軽鎖を含み得る。本方法で投与されるVIB551は、VIB551の機能を変化させないアミノ酸残基の1つ以上の変化を除いて、配列番号9の重鎖アミノ酸配列及び配列番号10の軽鎖アミノ酸配列を有し得る。アミノ酸変化の数は、1個のアミノ酸残基変化、2個のアミノ酸残基変化、3個のアミノ酸残基変化、4個のアミノ酸残基変化、又は5個のアミノ酸残基変化であり得る。

10

【0041】

複数の態様では、別の抗CD19抗体が、本明細書に開示される方法のうちのいずれかにおいて対象に置換されてもよい。複数の態様では、他の抗CD19抗体は、VIB551以外である場合、例えば、CD19抗体、例えば、MOR00208（Xmab 5574若しくはタファシタマブとも称され、米国特許出願第20170137516号に開示されている）、抗CD20抗体、例えば、リツキシマブ（WO94/11026における抗体C2B8）、オクレリズマブ（Ocrevus（登録商標）若しくはPRO70769とも称され、Vugmeyer, Y., et al., J. Immunotherapy. 28（2005）：212-219、WO2004/056312、及びWO2006/084264に開示されている）、オフアツムマブ（HuMax-CD20若しくはAzerra（登録商標）とも称され、WO04/35607において抗体2F2として開示されている）、若しくはオビヌツズマブ（Gazyva（登録商標）とも称され、WO2017/148880に開示されている）；抗CD22抗体、例えば、エブラツズマブ（US5,789,554における抗体hLL2）；又はBlyS阻害剤、例えば、ベリムマブ（Lymphostat-Bとも称され、WO02/02641に開示されている）、BR3-Fc（WO05/00351に開示されている）、AMG-623（ブリシビモドとも称され、PubChem SIDA:163312341）、若しくはアタシセプト（米国特許出願公開第20060034852号）などのうちのいずれかであり得る。

20

30

【0042】

本明細書に開示される方法で投与されるVIB551は、20mMヒスチジン／ヒスチジン塩酸塩、70mM NaCl、106mM（4% [w/v]）トレハロース二水和物、及び0.01%（w/v）ポリソルベート80、pH6.0を含む名目上10mLのVIB551溶液を10mg/mLの濃度で充填した10mLのバイアル中にパッケージされ得る。本開示のVIB551を含むキット又は容器、及びそれらを利用するための説明書も提供される。

【0043】

治療方法

MGの治療のためにイネビリズマブを使用する方法が本明細書に提供される。イネビリズマブは、任意の用量で投与することができる。複数の態様では、対象は、イネビリズマブでの治療前にプレコンディショニング治療を受ける場合もある。複数の態様では、対象は、イネビリズマブでの治療前に治療薬の漸減を受ける場合もある。したがって、イネビリズマブを含む様々な治療レジメンが企図される。

40

【0044】

複数の態様では、本明細書に開示される方法は、AChR Ab+のMGを有する対象を治療するために使用される。複数の態様では、本明細書に開示される方法は、MuSK-Ab+のMGを有する対象を治療するために使用される。複数の態様では、本明細書に開示される方法は、AChR Ab+及びMuSK-Ab+のMGを有する対象を治療す

50

るために使用される。複数の態様では、方法は、対象のセロステータスを決定することを含む。セロステータスは、イネビリズマブでの治療前、治療中、又は治療後に評価される。

【0045】

複数の態様では、標準治療療法でコントロール不十分な疾患を有する対象を治療する方法が提供される。例示的な標準治療療法が本明細書に記載されており、コルチコステロイド及び非ステロイド性免疫抑制療法を含むが、これらに限定されない。複数の態様では、担当医によって決定される、追加治療を正当化するのに十分な疾患重症度を有する、症状コントロール不十分な対象が治療される。不十分な症状コントロールは、(a) 米国MG財団分類がII、III、若しくはIVであること、(b) MG日常生活動作(MG-ADL) スコアが6以上であり、このスコアの50%超が眼以外の項目に起因すること、又は(c) 定量的MG(QMG) スコアが11以上であること、のうちの1つ以上を有するときにも決定できる。

10

【0046】

複数の態様では、治療薬の漸減を含む方法が提供される。治療薬は、イネビリズマブの投与前に、イネビリズマブの投与と同時に、又はイネビリズマブでの治療後に漸減される。複数の態様では、本開示の組成物で治療され得る対象は、1日おきに約40mg/日又は80mgのプレドニゾンでの治療を受けている。複数の態様では、5mg/日超のプレドニゾン又は同等物で治療されている対象は、5mg/日の投薬量に達するまでステロイド漸減を受け得る。漸減は、イネビリズマブの投与前、投与と同時に、又は投与後の任意の時点で始まり得る。

20

【0047】

本明細書に記載の方法におけるイネビリズマブを含む組成物の投与は、6ヶ月毎又はおよそ6ヶ月毎であり得る。例えば、イネビリズマブ又はその誘導体の投与は、6ヶ月毎、180日毎、約170～約190日毎、約175～約185日毎、約175～約190日毎、又は約170～約185日毎であり得る。イネビリズマブの投与は、約26週間毎、約25週間毎、約27週間毎、約25～約27週間毎、約25～約26週間毎、又は約26～約27週間毎であり得る。本明細書に記載の方法においてイネビリズマブ又はその誘導体を6ヶ月毎に投与する前に、イネビリズマブ又はイネビリズマブ誘導体初回用量が対象に投与され得る。初回用量が投与される場合、初回用量は、およそ6ヶ月毎の投与のおよそ2週間前に投与され得る。およそ6ヶ月毎の投与のおよそ2週間前の初回用量の投与は、およそ6ヶ月毎の投与の12日前、13日前、14日前、15日前、又は16日前の初回用量の投与であり得る。初回用量は、経口コルチコステロイドと同時に投与されても同時投与されなくてもよい。

30

【0048】

本明細書に記載の方法で静脈内投与されるイネビリズマブの用量は、300mg又はおよそ300mgであり得る。およそ300mgの用量は、約250mg～約350mgの用量であり得るか、約275mg～約325mgの用量であり得るか、約290mg～約310mgの用量であり得るか、約205mg～約305mgの用量であり得るか、又は275mg、280mg、285mg、290mg、295mg、300mg、305mg、310mg、315mg、320mg、若しくは325mgの用量であり得る。

40

【0049】

複数の態様では、対象は、AChR-Ab+セロステータスを有する対象の場合、1日目及び15日目に約300mgの用量のイネビリズマブを投与され、その後、6ヶ月時点で(183日目に)300mgを注入される。複数の態様では、MuSK-Ab+セロステータスを有する対象は、無作為化対照期間の1日目及び15日目にイネビリズマブを投与され得る。この治療期間後、対象は、非盲検期間の開始後1日目及び15日目に、かつ6ヶ月時点で(183日目に)、イネビリズマブの注入を受けることができる。15日目に、無作為化対照期間中にイネビリズマブを受けた参加者は、プラセボを受けることができ、無作為化対照期間中にプラセボを受けた参加者は、イネビリズマブを受ける。

50

【0050】

複数の態様では、本開示は、MG関連障害を軽減する方法であって、MGの治療を必要とする対象にVIB551を投与することを含む、方法を対象とする。複数の態様では、本開示は、MG増悪の頻度を低下させる方法であって、MGの治療を必要とする対象にVIB551を投与することを含む、方法を対象とする。複数の態様では、VIB551は、MG増悪の頻度を低下させることによってMGを治療する。複数の態様では、MG増悪の頻度は、少なくとも約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、120%、150%、200%、又は約400%低下する。複数の態様では、MG増悪の頻度は、少なくとも約1倍、5倍、10倍、20倍、30倍、50倍、100倍、120倍、200倍、250倍、300倍、又は500倍低下する。

10

【0051】

複数の態様では、VIB551は、疲労を軽減することによってMGを治療する。複数の態様では、疲労は、Neuro-QoL疲労スコアを使用して測定される。複数の態様では、VIB551での治療は、少なくとも約1ポイント、少なくとも約2ポイント、少なくとも約3ポイント、少なくとも約4ポイント、少なくとも約5ポイント、少なくとも約6ポイント、少なくとも約7ポイント、少なくとも約8ポイント、少なくとも約9ポイント、少なくとも約10ポイント、又はそれ以上のNeuro-QoL疲労スコアの改善をもたらす。

【0052】

VIB551は、MGの治療を必要とする対象を治療する方法に使用される場合もあり、この方法では、VIB551は、(i)少なくとも6ヶ月間にわたって循環CD20+B細胞の少なくとも90%を枯渇させ、かつ(ii)対象における感染のリスクを上昇させない用量で投与される。少なくとも6ヶ月間にわたって循環CD20+B細胞の少なくとも90%を枯渇させる用量は、末梢血CD20⁺形質芽細胞及び形質細胞も枯渇させ得る。循環CD20+B細胞の少なくとも90%を枯渇させる用量は、6ヶ月間超にわたって循環CD20+B細胞を枯渇させ得る。これは、少なくとも9ヶ月間又は少なくとも1年間にわたって循環CD20+B細胞の少なくとも90%を枯渇させ得る。

20

【0053】

本治療方法における少なくとも6ヶ月間にわたって循環CD20+B細胞の少なくとも90%を枯渇させるVIB551の用量は、MG対象における感染のリスクを上昇させない用量でもある。感染のリスクは、MG対象において、VIB551の投与前の感染のリスクと比較して上昇しない可能性がある。感染のリスクは、MG対象において、VIB551で治療されていない対象と比較して上昇しない可能性がある。複数の態様では、感染のリスクは、典型的な肺炎、ベータ溶血性連鎖球菌感染、気管支炎、結膜炎、ウイルス性結膜炎、真菌皮膚感染、ウイルス性胃腸炎、胃腸感染、歯肉炎、膀胱炎、帯状疱疹、インフルエンザ、咽頭炎、ウイルス性髄膜炎、筋腫瘍、口腔ヘルペス、外耳炎、歯周炎、肺炎、鼻炎、網膜炎、腎盂膀胱炎、網膜炎、副鼻腔炎、尿路感染、陰股部白癬、敗血症性ショック、又は上気道感染による感染のリスク、又はそれをもたらすリスクであり得る。

30

【0054】

MGの治療を必要とする対象を治療する方法に使用され得るVIB551の用量であって、少なくとも6ヶ月間にわたって循環CD20+B細胞の少なくとも90%を枯渇させ、対象における感染のリスクを上昇させない、VIB551の用量は、およそ300mgの用量であり得る。およそ300mgは、250mg~350mgの用量であり得るか、275~325mgの用量であり得るか、290~310mgの用量であり得るか、205~305mgの用量であり得るか、又は300mgの用量であり得る。

40

【0055】

複数の態様では、VIB551は、MGを治療し、重症筋無力症生活の質-15改訂スコア(MGQOL-15r)の変化をもたらす。複数の態様では、VIB551での治療は、少なくとも約1ポイント、少なくとも約2ポイント、少なくとも約3ポイント、少な

50

くとも約4ポイント、少なくとも約5ポイント、少なくとも約6ポイント、少なくとも約7ポイント、少なくとも約8ポイント、少なくとも約9ポイント、少なくとも約10ポイント、又はそれ以上のMGQOL-15rスコアの改善をもたらす。

【0056】

複数の態様では、VIB551は、MGを治療し、定量的重症筋無力症（QMG）スコアの変化をもたらす。QMGは、眼（2項目）、顔面（1項目）、球根（2項目）、粗大運動（6項目）、体軸（1項目）、及び呼吸（1項目）の13項目で構成された実証された結果である。各項目は、0～3ポイントの可能なスコアを有する。合計スコア範囲は0～39ポイントであり、より高いスコアがより重篤な疾患を示す。QMGスコアの3ポイントの改善は、臨床的に意義があるとみなされる（Barohn R, McIntire D, Herbelin L, Wolfe G, Nations S, Bryan W. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. Ann N Y Acad Sci 1998; 841: 769-72, Zinman L, Baryshnik D, Brill V. Surrogate therapeutic outcome measures in subjects with myasthenia gravis. Muscle Nerve 2008; 37: 172-6）。複数の態様では、VIB551での治療は、少なくとも約1ポイント、少なくとも約2ポイント、少なくとも約3ポイント、少なくとも約4ポイント、少なくとも約5ポイント、少なくとも約6ポイント、少なくとも約7ポイント、少なくとも約8ポイント、少なくとも約9ポイント、少なくとも約10ポイント、又はそれ以上のQMGスコアの変化をもたらす。

10

20

【0057】

複数の態様では、VIB551は、MGを治療し、重症筋無力症日常生活動作（MG-ADL）スコアの改善をもたらす。MG ADLは、機器を必要とせず、かつ10分で施行することができる実証された尺度である（Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, Day JW, et al; Myasthenia Gravis-IVIG Study Group. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Muscle Nerve 2002; 26: 549-52）。複数の態様では、VIB551での治療は、少なくとも約1ポイント、少なくとも約2ポイント、少なくとも約3ポイント、少なくとも約4ポイント、少なくとも約5ポイント、少なくとも約6ポイント、少なくとも約7ポイント、少なくとも約8ポイント、少なくとも約9ポイント、少なくとも約10ポイント、又はそれ以上のMG-ADLの改善をもたらす。複数の態様では、VIB551での治療は、少なくとも3ポイントのMG-ADLの改善をもたらす。

30

【0058】

複数の態様では、VIB551は、MGを治療し、重症筋無力症複合スコア（MGC）の改善をもたらす。MGCは、MGの症状及び徴候を測定するMG-ADL及びQMGからの検査項目からなり、重み付けされた応答オプションを有する（Burns TM, Conaway M, Sanders DB; MG Composite and MG-QOL15 Study Group. The MG Composite: a valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. Neurology 2010; 74: 1434-40）。複数の態様では、VIB551での治療は、少なくとも約1ポイント、少なくとも約2ポイント、少なくとも約3ポイント、少なくとも約4ポイント、少なくとも約5ポイント、少なくとも約6ポイント、少なくとも約7ポイント、少なくとも約8ポイント、少なくとも約9ポイント、少なくとも約10ポイント、又はそれ以上のMGCスコアの改善をもたらす。

40

【0059】

MGの治療を必要とする対象を治療する方法に使用され得るVIB551の用量は、お

50

よそ6ヶ月に1回、又は7ヶ月に1回、又は8ヶ月に1回、又は9ヶ月に1回、又は10ヶ月に1回、又は11ヶ月に1回、又は1年に1回の間隔で静脈内投与される用量であり得る。複数の態様では、本明細書に開示される方法において投与されるVIB551は、およそ6ヶ月毎の間隔であり得る。およそ6ヶ月毎は、6ヶ月毎、180日毎、170～190日毎、175～185日毎、175～190日毎、又は170～185日毎の投与であり得る。およそ6ヶ月毎は、26週間毎、25週間毎、27週間毎、25～27週間毎、25～26週間毎、又は26～27週間毎の投与であり得る。本明細書に開示される方法においてVIB551をおよそ6ヶ月毎に投与する前に、VIB551初回用量がMG対象に投与され得る。VIB551初回用量は、およそ6ヶ月毎のVIB551投与の約2週間前に投与され得る。およそ6ヶ月毎のVIB551投与のおよそ2週間前の初回VIB551用量の投与は、およそ6ヶ月毎のVIB551投与の12日前、13日前、14日前、15日前、又は16日前の初回VIB551用量の投与であり得る。初回VIB551用量は、経口コルチコステロイド又は任意の標準治療用量と同時に投与されても同時投与されなくてもよい。複数の態様では、VIB551は、静脈内投与される。

10

【0060】

複数の態様では、本開示は、重症筋無力症（MG）を治療する方法であって、MGの治療を必要とする対象にVIB551を投与することを含み、VIB551が6ヶ月毎に300mgの用量で静脈内投与される、方法を対象とする。複数の態様では、300mgのVIB551を6ヶ月毎に投与する2週間前に、300mgのVIB551初回用量が対象に投与される。複数の態様では、本開示は、MGと診断された対象を治療する方法であって、MGの治療を必要とする対象にVIB551を投与することを含み、VIB551が、300mgの第1の初回用量で静脈内投与され、第1の初回用量の2週間後に300mgの第2の初回用量で静脈内投与され、第1の初回用量後6ヶ月毎に300mgの後続用量で静脈内投与される、方法を対象とする。

20

【0061】

複数の態様では、VIB551は、約300mgの用量で投与され得る。複数の態様では、VIB551は、約250mg～約350mg、約275mg～約325mg、約290mg～約310mg、約205mg～約305mgの用量で投与され得るか、又は300mgの用量であり得る。複数の態様では、対象は、1回以上のVIB551初回用量を受け得る。複数の態様では、対象は、1回、2回、3回、又はそれ以上の初回用量を受け得る。複数の態様では、初回用量は、約300mgであり得る。複数の態様では、VIB551は、約250mg～約350mg、約275mg～約325mg、約290mg～約310mg、約205mg～約305mgの初回用量で投与され得るか、又は300mgの初回用量で投与され得る。複数の態様では、VIB551は、約300mgの第1の初回用量で静脈内投与され得、第1の初回用量の2週間後に約300mgの第2の初回用量で静脈内投与され得、第1の初回用量後6ヶ月毎に約300mgの後続用量で静脈内投与され得る。

30

【0062】

追加療法

複数の態様では、VIB551は、1つ以上の追加療法とともに投与される。複数の態様では、1つ以上の追加療法は、1つ以上の標準治療療法である。複数の態様では、追加療法は、免疫抑制剤、抗コリンエステラーゼ、手術（例えば、胸腺摘出術）、血漿交換、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。

40

【0063】

複数の態様では、追加療法は、免疫抑制剤を含む。免疫抑制剤は、MG衰弱を引き起こす抗体を減少させる又は排除するのに役立つ。同時に、それらは、治療された対象を感染及び他の疾患に罹り易くする可能性のある抗体の体内での産生を減少させる場合もある。

【0064】

複数の態様では、追加療法は、コルチコステロイドである。複数の態様では、コルチコステロイドは、プレドニゾンである。プレドニゾンは筋無力症の治療に非常に有効であり

50

得るが、重篤な副作用のリスクを伴い、副作用の重症度は、プレドニゾンの用量及びそれが使用される期間に依存する。副作用には、不眠症、気分変化、体重増加、体液貯留、感染に対する耐性の低下、糖尿病に対する易罹患性の増加、高血圧、骨粗しょう症、緑内障、白内障、及び胃潰瘍、並びに多くの他のあまり一般的ではない副作用が含まれる。したがって、複数の態様では、対象は、イネビリズマブの投与によりプレドニゾン関連副作用の軽減を経験する。

【0065】

複数の態様では、1つ以上の追加療法は、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミコフェノール酸、又はタクロリムスのうちの1つ以上である。複数の態様では、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミコフェノール酸、又はタクロリムスのうちの1つ以上の投薬量は、最大で、およそ、アザチオプリン3mg/kg/日以下、ミコフェノール酸モフェチル3g/日以下、ミコフェノール酸1440mg/日以下、及び/又はタクロリムス3mg/日以下である。

10

【0066】

複数の態様では、追加療法は、抗コリンエステラーゼを含む。抗コリンエステラーゼ薬は、MGにおける異常な免疫系攻撃に直接対抗しないが、一部の対象においてMG症状を部分的に又は完全にコントロールし得る。複数の態様では、抗コリンエステラーゼは、臭化ピリドスチグミンを含む。

【0067】

複数の態様では、追加療法は、リツキシマブではない抗CD20抗体を含む。複数の態様では、慢性MGを有する対象は、リツキシマブが主に短命のCD20陽性形質細胞前駆体を標的とする及び/又はメモリー細胞を減少させるため、リツキシマブを投与されない。対照的に、慢性MGでは、対象は、疾患病理に寄与し、かつリツキシマブによって枯渇されないCD20陰性形質細胞プールを保持し得る。したがって、イネビリズマブは、一部の成熟形質細胞を含む免疫病原性を引き起こすかなりの割合のB細胞を潜在的に標的とすることにより、抗CD20剤（例えば、リツキシマブ）よりも長く持続するB細胞枯渇をもたらし得る。複数の態様では、イネビリズマブの投与は、抗CD20剤と比較してより長く持続するB細胞枯渇をもたらす。複数の態様では、イネビリズマブを投与された対象は、少なくとも約又は最大約約1日間、少なくとも2日間、少なくとも3日間、少なくとも4日間、少なくとも5日間、少なくとも6日間、少なくとも7日間、少なくとも8日間、少なくとも9日間、少なくとも10日間、少なくとも15日間、少なくとも20日間、少なくとも25日間、又は少なくとも30日間にわたってB細胞枯渇を経験する。複数の態様では、B細胞枯渇は、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも5週間、少なくとも6週間、少なくとも7週間、少なくとも8週間、少なくとも9週間、又は少なくとも10週間にわたって持続し得る。複数の態様では、B細胞枯渇は、少なくとも1ヶ月間、少なくとも2ヶ月間、少なくとも3ヶ月間、少なくとも4ヶ月間、少なくとも5ヶ月間、少なくとも6ヶ月間、少なくとも7ヶ月間、少なくとも8ヶ月間、少なくとも9ヶ月間、少なくとも10ヶ月間、少なくとも11ヶ月間、又は12ヶ月間にわたって持続し得る。

20

30

【0068】

評価

神経障害生活の質疲労スコア

複数の態様では、本明細書に提供される方法は、神経障害生活の質疲労スコアを決定することを含む。複数の態様では、イネビリズマブでの治療後、神経障害生活の質疲労スコアは、イネビリズマブを投与されていない以外は同等の対象と比較して減少する。複数の態様では、スコアは、イネビリズマブでの治療後、少なくとも約0～2、1～3、2～5、又は3～5ポイント減少する。複数の態様では、スコアは、イネビリズマブでの治療後、少なくとも約1、2、3、4、5、又は6ポイント減少する。

40

【0069】

患者の全体的印象変化（PGIC）

50

複数の態様では、本明細書に提供される方法は、患者の全体的印象変化（PGIC）のレベルを決定することを含む。自己報告尺度であるPGICは、治療の有効性に関する対象の信念を反映する。PGICは、全体的改善に対する対象の評価を示す7段階評価である。複数の態様では、イネビリズマブでの治療後、PGICは、イネビリズマブを投与されていない以外は同等の対象と比較して減少する。複数の態様では、スコアは、イネビリズマブでの治療後、少なくとも約0～2、1～3、2～5、又は3～5ポイント減少する。複数の態様では、スコアは、イネビリズマブでの治療後、少なくとも約1、2、3、4、5、又は6ポイント減少する。

【0070】

MG複合（MGC）合計スコア

複数の態様では、本明細書に提供される方法は、MG複合（MGC）合計スコアを決定することを含む。重症筋無力症複合スコアは、重症筋無力症を有する対象の徴候及び症状の転帰尺度として実証されている。スコアは、最初にBurnsら（2008）によって説明され、Burnsら（2010）の基準におけるMGCで使用するために再現されている。複数の態様では、イネビリズマブでの治療後、MGCスコアは、イネビリズマブを投与されていない以外は同等の対象と比較して減少する。複数の態様では、スコアは、イネビリズマブでの治療後、少なくとも約0～2、0～5、5～10、10～15、20～30、又は25～35ポイント減少する。複数の態様では、スコアは、イネビリズマブでの治療後、少なくとも約1、2、3、4、5、10、15、20、30、又は40ポイント減少する。

【0071】

生物学

複数の態様では、本明細書に提供される方法は、生物学的評価を含み得る。複数の態様では、評価は、抗AChR抗体力価及び抗MuSK抗体力価を決定することを含む。複数の態様では、抗体力価は、イネビリズマブでの治療後の臨床転帰と相関し得る。抗体力価は、血清抗体を評価するための血液検査によって確認することができる。

【0072】

複数の態様では、評価は、B細胞サブセット表現型決定を含む。複数の態様では、方法は、移行B細胞、ナイーブB細胞、形質B細胞、及びメモリーB細胞からなる群から選択される1つ以上のB細胞の存在又はレベルを決定することを含む。複数の態様では、方法は、対象の血清試料中のCD20、CD27、及びCD19によってB細胞を特定することを含む。本明細書に提供される方法は、1つ以上のB細胞サブタイプの減少又は排除に有効であり得る。複数の態様では、投与後、対象におけるB細胞のレベルは、少なくとも約5%、10%、20%、40%、60%、80%、又は100%低下する。複数の態様では、投与後、対象におけるB細胞のレベルは、少なくとも約1倍、5倍、10倍、40倍、60倍、80倍、100倍、200倍、500倍、又は1000倍低下する。

【0073】

複数の態様では、評価は、B細胞受容体レパートリーを決定することを含む。各々のB細胞が単一のB細胞受容体（BCR）を発現し、対象の総B細胞集団によって発現されるBCRの多様な範囲は、本明細書で「BCRレパートリー」と呼ばれる。複数の態様では、BCRレパートリーは、イネビリズマブでの治療前、治療と同時に、又は治療後に決定される。BCRレパートリーは、配列決定によって評価することができる。

【0074】

複数の態様では、評価は、免疫細胞（例えば、B細胞）の遺伝子発現プロファイリングを含む。遺伝子発現プロファイリングは、転写レベルで、特定の状況下で、又は特定の細胞、例えば、B細胞で発現される遺伝子のパターンを決定して、細胞機能の全体像を示すことができる。遺伝子発現プロファイリングは、mRNAレベルを測定し、転写レベルで細胞によって発現される遺伝子のパターンを示す。複数の態様では、方法は、2つ以上の実験条件下（例えば、プラセボ若しくはイネビリズマブ及び／又はAChR-Ab+若しくはMuSK-Ab+）で相対的mRNA量を測定し、その後、どの条件が特定の遺伝子

の発現をもたらしたかを評価することを含む。

【0075】

当業者であれば、日常的な実験のみを使用して、本明細書に記載の態様の多くの等価物を認識するか、又は確認することができるであろう。かかる等価物は、添付の特許請求の範囲に包含されるよう意図されている。

【0076】

本開示の非限定的な実施形態の例

本明細書に開示される本主題の実施形態は、単独で、又は1つ以上の他の実施形態と組み合わせで有益であり得る。前述の説明を限定することなく、本開示のある特定の非限定的な実施形態が以下に提供される。本開示を読むことにより当業者に明らかになるように、個別に番号付けされた実施形態は各々、前述の又は後述の個別に番号付けされた実施形態のうちのいずれかとともに使用されてもよく、それらと組み合わせられてもよい。これは、実施形態の全てのかかる組み合わせに対する支持を提供するよう意図されており、以下に明示的に提供される実施形態の組み合わせに限定されない。

【0077】

実施形態

実施形態セット1

1. 重症筋無力症(MG)を治療する方法であって、MGの治療を必要とする対象にイネビリズマブを投与することを含み、当該イネビリズマブが6ヶ月毎に約300mgの用量で静脈内投与される、方法。

【0078】

2. 300mgのイネビリズマブを6ヶ月毎に投与する2週間前に、300mgのイネビリズマブ初回用量が当該対象に投与される、実施形態1に記載の方法。

【0079】

3. MGと診断された対象を治療する方法であって、MGと診断された対象にイネビリズマブを投与することを含み、当該イネビリズマブが、300mgの第1の用量で静脈内投与され、当該第1の用量の2週間後に300mgの第2の用量で静脈内投与され、当該第1の用量後6ヶ月毎に300mgの後続用量で静脈内投与される、方法。

【0080】

4. MGと診断された対象を治療する方法であって、MGと診断された対象にイネビリズマブを投与することを含み、当該イネビリズマブが、(i)少なくとも6ヶ月間にわたって循環CD20+B細胞の少なくとも90%を枯渇させ、かつ(ii)当該対象における感染の発生率を上昇させない用量で投与される、方法。

【0081】

5. 当該イネビリズマブが、投与後約8日以内に末梢血CD20⁺形質芽細胞及び形質細胞を更に枯渇させる、実施形態4に記載の方法。

【0082】

6. 当該用量が300mgである、実施形態4又は実施形態5に記載の方法。

【0083】

7. MG関連障害を軽減する方法であって、MGの治療を必要とする対象にイネビリズマブを投与することを含み、当該イネビリズマブが、300mgの第1の用量で静脈内投与され、当該第1の用量の2週間後に300mgの第2の用量で静脈内投与され、当該第1の初回用量後6ヶ月毎に300mgの後続用量で静脈内投与される、方法。

【0084】

8. MG増悪の頻度を低下させる方法であって、MGの治療を必要とする対象にイネビリズマブを投与することを含み、当該イネビリズマブが、300mgの第1の用量で静脈内投与され、当該第1の用量の2週間後に300mgの第2の用量で静脈内投与され、当該第1の用量後6ヶ月毎に300mgの後続用量で静脈内投与される、方法。

【0085】

9. 当該対象がアセチルコリン受容体抗体陽性(ACHR-Ab+)である、先行実

10

20

30

40

50

施形態のいずれか1つに記載の方法。

【0086】

10. 当該対象が筋特異的キナーゼ抗体陽性（MuSK-Ab+）である、先行実施形態のいずれか1つに記載の方法。

【0087】

11. 当該対象がアセチルコリン受容体抗体陽性（AChR-Ab+）及び筋特異的キナーゼ抗体陽性（MuSK-Ab+）である、先行実施形態のいずれか1つに記載の方法。

【0088】

12. 当該イネビリズマブの投与が、MG増悪の頻度を低下させる、先行実施形態のいずれか1つに記載の方法。

10

【0089】

13. 当該イネビリズマブの投与が、Neuro-QoL疲労スコアによって決定される疲労を軽減する、先行実施形態のいずれか1つに記載の方法。

【0090】

14. 当該対象が1つ以上の追加療法を更に投与される、先行実施形態のいずれか1つに記載の方法。

【0091】

15. 当該1つ以上の追加療法が1つ以上の標準治療療法を含む、実施形態14に記載の方法。

20

【0092】

16. 当該標準治療療法が、コルチコステロイド、非ステロイド性免疫抑制療法、又はそれらの両方を含む、実施形態15に記載の方法。

【0093】

17. 当該コルチコステロイドを含み、当該コルチコステロイドがプレドニゾンである、実施形態16に記載の方法。

【0094】

18. 当該1つ以上の追加療法が、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミコフェノール酸、又はタクロリムスのうちの1つ以上である、実施形態14に記載の方法。

30

【0095】

19. 当該イネビリズマブが、配列番号1のアミノ酸を含む重鎖可変領域（VH）及び配列番号2のアミノ酸を含む軽鎖可変領域（VL）を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の方法。

【0096】

20. 当該イネビリズマブが静脈内投与される、実施形態4～6のいずれか1つに記載の方法。

【0097】

21. 当該イネビリズマブの当該投与が、a) MG日常生活動作スコアの減少、b) MGスコアの減少、c) 生活の質スコアの増加、及び／又はd) 増悪の発生率の低下によって決定されるMGを治療する、先行実施形態のいずれか1つに記載の方法。

40

【0098】

22. 当該MGが難治性MGである、先行実施形態のいずれか1つに記載の方法。

【0099】

23. MGの治療を必要とする当該対象が、a) 米国MG財団分類がII、III、若しくはIVであること、b) MG日常生活動作（MG-ADL）スコアが6以上であり、このスコアの50%超が眼以外の項目に起因すること、又はc) 定量的MG（QMG）スコアが11以上であること、のうちの1つ以上によって決定される、標準治療療法でコントロール不良のMGを有する、先行実施形態のいずれか1つに記載の方法。

【0100】

50

24. MGの治療を必要とする当該対象が5mg/日超のプレドニゾン又は同等物という投薬量を受けている場合、該対象は5mg/日まで当該プレドニゾン投薬量を漸減される、実施形態17に記載の方法。

【0101】

25. a) タクロリムス3mg/日以下、b) アザチオプリン3mg/kg/日以下、c) ミコフェノール酸モフェチル3g/日以下、及び/又はd) ミコフェノール酸1440mg/日以下という最大投薬量を含む、実施形態18に記載の方法。

【0102】

26. b) を含み、当該MG-ADKスコアがイネビリズマブの投与後に減少する、実施形態23に記載の方法。

10

【0103】

27. 当該減少が少なくとも約2ポイントの減少である、実施形態26に記載の方法。

【0104】

28. a) B細胞サブセット表現型、b) B細胞受容体レパートリー、c) B細胞遺伝子発現プロファイリング、又はd) それらの任意の組み合わせを決定することを含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の方法。

【0105】

29. 当該投与が、当該対象における成熟形質細胞の減少又は排除に有効である、先行実施形態のいずれか1つに記載の方法。

【0106】

30. 当該投与が、抗CD20療法の投与を含む以外は同等の方法と比較してより長く持続するB細胞の減少又は排除をもたらす、先行実施形態のいずれか1つに記載の方法。

20

【0107】

実施形態セット2

1. 重症筋無力症(MG)を治療する方法であって、MGの治療を必要とする対象に、配列番号1のアミノ酸を含む重鎖可変領域(VH)及び配列番号2のアミノ酸を含む軽鎖可変領域(VL)を含む抗体を投与することを含み、当該抗体が6ヶ月毎に約250mg~約350mgの用量で静脈内投与され、それにより、当該MGを治療する、方法。

【0108】

2. 当該投与の2週間前に当該抗体の初回用量が当該対象に投与され、当該初回用量が約250mg~約350mgである、実施形態1に記載の方法。

30

【0109】

3. 当該投与の2週間後に、約300mgの、当該抗体の第2の用量が投与される、実施形態1~2のいずれか1つに記載の方法。

【0110】

4. 当該投与が、(i) 少なくとも6ヶ月間にわたって循環CD20+B細胞の少なくとも約90%を枯渇させること、(ii) 対象における感染の発生率を上昇させないこと、又は(iii) (i) 及び(ii) に有効である、前記実施形態のいずれか1つに記載の方法。

40

【0111】

5. 当該投与が、当該投与後約8日以内に末梢血CD20⁺形質芽細胞及び形質細胞のレベルを低下させる、実施形態4に記載の方法。

【0112】

6. 当該用量が約300mgである、実施形態4又は実施形態5に記載の方法。

【0113】

7. 当該投与が、MG関連障害の軽減に有効である、前記実施形態のいずれか1つに記載の方法。

【0114】

8. 当該投与が、MG増悪の頻度の低下に有効である、前記実施形態のいずれか1つ

50

に記載の方法。

【0115】

9. 当該対象がアセチルコリン受容体抗体陽性（AChR-Ab+）である、前記実施形態のいずれか1つに記載の方法。

【0116】

10. 当該対象が筋特異的キナーゼ抗体陽性（MuSK-Ab+）である、前記実施形態のいずれか1つに記載の方法。

【0117】

11. 当該対象がアセチルコリン受容体抗体陽性（AChR-Ab+）及び筋特異的キナーゼ抗体陽性（MuSK-Ab+）である、前記実施形態のいずれか1つに記載の方法。

10

【0118】

12. MG増悪の当該頻度が、当該投与を欠く以外は同等の対象と比較して少なくとも約1倍低下する、実施形態8に記載の方法。

【0119】

13. 当該投与が、Neuro-QoL疲労スコアによって決定される、当該対象における疲労の軽減に有効である、前記実施形態のいずれか1つに記載の方法。

【0120】

14. 当該対象が1つ以上の追加療法を更に投与される、前記実施形態のいずれか1つに記載の方法。

20

【0121】

15. 当該1つ以上の追加療法が1つ以上の標準治療療法を含む、実施形態14に記載の方法。

【0122】

16. 当該1つ以上の標準治療療法が、コルチコステロイド、非ステロイド性免疫抑制療法、又はそれらの両方を含む、実施形態15に記載の方法。

【0123】

17. 当該1つ以上の標準治療療法が当該コルチコステロイドを含み、当該コルチコステロイドがプレドニソンを含む、実施形態16に記載の方法。

【0124】

18. 当該1つ以上の追加療法が、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミコフェノール酸、又はタクロリムスのうちの1つ以上である、実施形態14に記載の方法。

30

【0125】

19. 当該抗体がイネビリズマブである、前記実施形態のいずれか1つに記載の方法。

【0126】

20. 当該抗体が約300mgの用量で投与される、前記実施形態のいずれか1つに記載の方法。

【0127】

21. 当該投与が、a) MG日常生活動作スコアの減少、b) MGスコアの減少、c) 生活の質スコアの増加、及び／又はd) 増悪の発生率の低下によって決定されるMGを治療する、前記実施形態のいずれか1つに記載の方法。

40

【0128】

22. 当該MGが難治性MGである、前記実施形態のいずれか1つに記載の方法。

【0129】

23. MGの治療を必要とする当該対象が、a) 米国MG財団分類がII、III、若しくはIVであること、b) MG日常生活動作（MG-ADL）スコアが6以上であり、このスコアの50%超が眼以外の項目に起因すること、又はc) 定量的MG（QMG）スコアが11以上であること、のうちの1つ以上によって決定される、標準治療療法でコントロール不良のMGを有する、前記実施形態のいずれか1つに記載の方法。

50

【0130】

24. MGの治療を必要とする当該対象が5mg/日超のプレドニゾン又は同等物という投薬量を受けている場合、当該対象は5mg/日まで当該プレドニゾン投薬量を漸減される、実施形態17に記載の方法。

【0131】

25. a) タクロリムス3mg/日以下、b) アザチオプリン3mg/kg/日以下、c) ミコフェノール酸モフェチル3g/日以下、及び/又はd) ミコフェノール酸1440mg/日以下という最大投薬量を含む、実施形態18に記載の方法。

【0132】

26. MGの治療を必要とする当該対象が、6以上の当該MG-ADLスコアによって決定される、標準治療法でコントロール不良のMGを有し、該スコアの50%超が眼以外の項目に起因し、当該MG-ADLスコアが当該投与後に減少する、実施形態23に記載の方法。

10

【0133】

27. 当該減少が少なくとも約2ポイントの減少である、実施形態26に記載の方法。

【0134】

28. a) B細胞サブセット表現型、b) B細胞受容体レパートリー、c) B細胞遺伝子発現プロファイリング、又はd) それらの任意の組み合わせを決定することを含む、前記実施形態のいずれか1つに記載の方法。

【0135】

29. 当該投与が、当該対象における成熟形質細胞の減少又は排除に有効である、前記実施形態のいずれか1つに記載の方法。

20

【0136】

30. 当該投与が、抗CD20療法の投与を含む以外は同等の方法と比較してより長く持続するB細胞の減少又は排除をもたらす、前記実施形態のいずれか1つに記載の方法。

【0137】

31. 重症筋無力症(MG)を治療する方法であって、(a) 標準治療法を、それを必要とする対象におけるMGを治療するのに十分な量で投与することと、(b) 配列番号1のアミノ酸を含む重鎖可変領域(VH)及び配列番号2のアミノ酸を含む軽鎖可変領域(VL)を含む抗体を含む医薬組成物を、約250mg~約350mgの用量で投与することと、を含む、方法。

30

【0138】

32. 当該標準治療法がコルチコステロイドを含む、実施形態31に記載の方法。

【0139】

33. 当該標準治療法が非ステロイド性免疫抑制療法を含む、実施形態31に記載の方法。

【0140】

34. 当該標準治療法が、コルチコステロイド及び非ステロイド性免疫抑制療法を含む、実施形態31に記載の方法。

40

【0141】

35. 当該コルチコステロイドがプレドニゾンを含む、実施形態32に記載の方法。

【0142】

36. 当該抗体がイネビリズマブである、実施形態31に記載の方法。

【0143】

37. 当該用量が、約275mg~約325mg、約290mg~約310mg、又は205mg~約305mgである、実施形態31に記載の方法。

【0144】

38. 当該用量が約300mgである、実施形態37に記載の方法。

【0145】

50

39. 当該対象が、当該抗体の投与前に、40細胞／ μL 以上のCD19+B細胞数を有する、前記実施形態のいずれか1つに記載の方法。

【0146】

40. 当該対象が、クラスII、クラスIII、又はクラスIVから選択される米国重症筋無力症財団(MGFA)臨床分類を有する、前記実施形態のいずれか1つに記載の方法。

【0147】

41. 当該対象が、抗AChR抗体若しくは抗MuSK抗体、又はそれらの両方を有する、前記実施形態のいずれか1つに記載の方法。

【0148】

42. 当該対象が免疫不全障害を有しない、前記実施形態のいずれか1つに記載の方法。

【実施例】

【0149】

実施例1－重症筋無力症を有する成人におけるイネビリズマブの有効性及び安全性を評価するための非盲検期間を伴う無作為化二重盲検多施設プラセボ対照第3相試験

本試験は、第3相無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。標的集団は、アセチルコリン受容体抗体陽性(AChR-Ab+)又は筋特異的キナーゼ抗体陽性(MuSK-Ab+)の全身型MGを有する18歳以上の成人被験者である。およそ270名の成人被験者(188名のAChR-Ab+及び82名のMuSK-Ab+)を登録する。

【0150】

主要目的：イネビリズマブがMG関連障害を軽減することができるかを評価すること。

【0151】

4つの副次的目的：1. イネビリズマブがMG増悪の頻度を低下させることができるかを評価すること。2. イネビリズマブがMG関連生活の質を改善することができるかを評価すること。3. MGにおけるイネビリズマブの安全性及び忍容性を評価すること。4. MGを有する被験者におけるイネビリズマブの薬物動態(PK)プロファイル及び免疫原性を特徴付けすること。

【0152】

探索的目的：1. イネビリズマブがMGにおける疲労を軽減することができるかを評価すること。2. 最小限の症状発現を誘発するイネビリズマブの能力を評価すること。3. コルチコステロイドの使用に対するイネビリズマブの効果を評価すること。4. イネビリズマブが医療資源の利用を減少させることができるかを評価すること。5. MGにおけるイネビリズマブの薬力学(PD)プロファイルの評価すること。6. 疾患バイオマーカーに対するイネビリズマブの効果を評価すること。

【0153】

主要評価項目：RCP終了時(AChR-Ab+集団の場合は52週目、MuSK-Ab+集団の場合は26週目)の重症筋無力症日常生活動作(MG ADL)スコアのベースラインからの変化。

【0154】

主要な副次的評価項目：1. RCP終了時の定量的重症筋無力症(QMG)スコアの変化。2. (1) RCP終了時にMG-ADLが3ポイント以上改善し、かつ(2) RCP中にレスキュー療法を使用しなかった被験者の割合。3. AChR-Ab+集団における26週目のMG-ADLの変化。副次的転帰として、レスキュー治療を必要とせずにRCP終了時にMG-ADLが3ポイント以上改善した患者の割合を、実薬群とプラセボ群との間で比較する。

【0155】

追加の副次的評価項目：4. 最初の増悪までの時間。5. RCP終了時の重症筋無力症複合(MGC)スコアの変化。6. RCP終了時の重症筋無力症生活の質-15改訂(MGQOL-15r)スコアの変化。7. RCP終了時の被験者の全体的印象変化

10

20

30

40

50

スコア。8. 治療下で発現した有害事象 (TEAE)、特に注目すべき有害事象 (AE SI)、及び治療下で発現した重篤な有害事象 (TESAE) の発生率によって測定される、イネビリズマブの安全性及び忍容性。臨床検査測定値を評価する。9. イネビリズマブの PK プロファイル。10. 抗薬物抗体 (ADA) の状態及び力価。

【0156】

探索的評価項目：1. RCP 終了時の神経障害における生活の質 (Neuro-QOL) 疲労スコアの変化。2. RCP 終了時の MG-ADL = 0 又は 1 として定義される最小限の症状発現を達成した割合。3. RCP 終了時の米国重症筋無力症財団介入後状態。4. コルチコステロイドの使用。5. 医療資源の利用。6. CD20+B 細胞数によって測定される、PD プロファイル。7. 抗アセチルコリン受容体 (抗 AChR) 及び抗筋特異的キナーゼ (抗 MuSK) 抗体力価の変化、並びに臨床転帰との相関 (中国では行わない)。8. B 細胞サブセットフローサイトメトリー。9. B 細胞レパトリプロファイリング (選択された国での下位試験)。

【0157】

抗 AChR 抗体又は抗 MuSK 抗体陽性の MG を有する被験者を登録し、2 つの集団：(1) AChR-Ab+ 及び (2) MuSK-Ab+ として別個に分析する。抗 AChR 抗体又は抗 MuSK 抗体を有しない被験者を登録しない。MGFA 分類 II、III、又は IV 疾患を有し、6 以上の MG-ADL スコアを有し、11 超の QMG スコアを有し、かつコルチコステロイド及び／又は非ステロイド性免疫抑制剤を使用する被験者を本試験に含める。これらの基準は、全身型 MG を有する被験者及び症状コントロール不十分な被験者の集団を定義する。

【0158】

各集団内で、被験者を最初に地域別に層別化する (非日本対日本)。非日本集団では、被験者を、ベースライン疾患重症度 (「ベースライン QMG スコア 11~15」対「ベースライン QMG スコア 16 以上」) 及びベースラインコルチコステロイド使用 (「プレドニゾン 5mg/日超」対「プレドニゾン 5mg/日以下」) に従って更に層別化し、各層内で 1:1 に無作為化して、イネビリズマブ又はプラセボのいずれかを IV 投与する (図 1)。層別化目的のために疾患重症度を定量化するために、QMG が客観的検査に基づいており、MG-ADL が主観的報告に基づいているため、結果が個人間で一貫している可能性がより高いという理由により、MG-ADL ではなく QMG を選択した。

【0159】

日本集団では、症例数が少ないため、更なる層別化を適用せず、被験者を 1:1 で無作為化して、イネビリズマブ又はプラセボのいずれかを IV 投与する。被験者は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (AChEI)、コルチコステロイド、並びに／又はアザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、及びミコフェノール酸を含む、標準治療レジメンに関する試験に参加することができる。日本では、被験者は、タクロリムスに関する試験に参加することができる。RCP の期間は、AChR-Ab+ 集団の場合は 52 週間であり (図 2)、MuSK-Ab+ 集団の場合は 26 週間であり (図 3)、これらの時点が異なるのは、治療反応の動態に差異が生じることが予想されるためである。

【0160】

5mg/日超のプレドニゾン (又は同等の他のコルチコステロイド) に関する試験に参加する被験者のコルチコステロイド用量を、RCP の 4 週目から開始して、プロトコルに従って漸減させる。被験者がプレドニゾン 5mg/日の用量を受けるまでステロイドの漸減を続け、RCP 終了までプレドニゾン 5mg/日の用量を続ける。無作為化時に被験者をコルチコステロイドで治療していない場合、コルチコステロイドを開始しない。

【0161】

アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミコフェノール酸、及び AChEI の用量は、RCP を通して安定したままである。タクロリムス (日本のみで許可されている) を服用する被験者について、RCP 中に用量を増加させてはならず、安全上の理由により治験責任医師の判断に基づいて減少させてもよい。

【0162】

RCPを終了した全ての被験者は、1.5年間のOLPに登録する選択肢を有する。OLPでは、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミコフェノール酸、タクロリムス（該当する場合）、及びコルチコステロイドの更なる漸減が推奨される。

【0163】

用量及び治療レジメンの理論的根拠

この試験では、1日目及び15日目に300mgのIV、その後、およそ6ヶ月毎の300mg単回注入の投与レジメンを、MGにおけるイネビリズマブの安全性及び有効性について試験する。図2及び図3を参照されたい。

治療群1：ACHR-Ab+集団（実薬）-RCPの1日目、15日目、及び183日目にイネビリズマブ300mgを静脈内（IV）投与。

治療群2：ACHR-Ab+集団（プラセボ）-RCPの1日目、15日目、及び183日目にプラセボをIV投与。

治療群3：MUSK-Ab+集団（実薬）-26週間のRCPの1日目及び15日目に300mgのイネビリズマブをIV投与。

治療群4：MUSK-Ab+集団（プラセボ）-26週間のRCPの1日目及び15日目にプラセボをIV投与。

【0164】

RCP後、OLPに参加することを選択した実薬治療群の被験者は、OLPの1日目にイネビリズマブ300mgのIV投与を受け、OLPの15日目にプラセボのIV投与を受け（潜在的な非盲検化を避けるため）、OLPの183日目にイネビリズマブ300mgのIV投与を受ける。RCP後、OLPに参加することを選択したプラセボ治療群の被験者は、OLPの1日目、15日目、及び183日目にイネビリズマブ300mgのIV投与を受ける。

【0165】

試験集団の理論的根拠

本試験は、18歳以上の男性及び女性被験者を、ACHR-Ab+又はMUSK-Ab+全身型MGに登録する。異なる免疫病原性特徴のため、ACHR-Ab+集団及びMUSK-Ab+集団を別個に分析する。臨床症状と治療に対する反応性との間にも明確な差異があるため、これらの集団は、イネビリズマブに対して異なって反応する場合があります、したがって、別々に試験するのが最良である。

【0166】

組み入れ基準を、生物学的疾患修飾薬の使用に値するのに十分な疾患活動性を有する被験者を登録するように設計する。MGFAクラスII（眼筋以外に影響を及ぼす軽度の衰弱）、III（眼筋以外に影響を及ぼす中等度の衰弱）、又はIV（眼筋以外に影響を及ぼす重度の衰弱）である被験者のみが、本試験に適格である。II未満のMGFA分類を有する被験者は、眼の徴候及び症状のみを有し、これらの被験者の疾患は、組み入れるには軽度すぎる。IVを超えるMGFA分類を有する被験者は、人工呼吸器を必要とし（Jaretzki et al, 2000）、これらの被験者の疾患は、組み入れるには重度すぎる。

【0167】

本試験は、選択された標準治療療法を受けている全身型MGを有する被験者を登録する。無作為化時にコルチコステロイドを受けている被験者は、同じコルチコステロイド用量を受け続け、用量漸減はRCPの4週目に始まる。無作為化時のプレドニゾンの最大許容用量は、1日おきに40mg/日又は80mgである。コルチコステロイドの用量は、無作為化前の4週間以内に増加してはならず、スクリーニング期間中の用量の減少は許可される。

【0168】

許可された非ステロイド性ISTに関する試験に参加する被験者は、無作為化前の4ヶ月間以内に用量増加なしで6ヶ月間以上にわたって連続的に薬剤を服用し続けなければな

らない。被験者は、安全上の理由により、用量漸減が必要であるとみなされない限り、RCPの期間中、同じ用量の非ステロイド性ISTのままである。アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、及びミコフェノール酸は、許可された非ステロイド性ISTである。タクロリムスは、日本でのMG治療の標準治療であるため、日本でのみ許可されている。

【0169】

ピリドスチグミン480mg／日以下を継続して服用している被験者を登録することができる。ピリドスチグミン用量は、無作為化前の少なくとも2週間にわたって安定していなければならない。ピリドスチグミン用量は、安全上の理由により、用量漸減が必要であるとみなされない限り、RCPを通して安定していなければならない。本試験では、ピリドスチグミンの増加は許可されない。ピリドスチグミンは、ピリドスチグミンの効果を混乱させることなく客観的試験を行うことができるように、各試験来院前の少なくとも12時間にわたって維持されなければならない。

【0170】

組み入れ基準

本試験に組み込まれるために、各々の被験者が以下の全ての基準を満たす必要がある。

1. 18歳以上の男性又は女性被験者。

2. スクリーニング評価を含むあらゆるプロトコル関連手順を行う前に被験者から取得した書面によるインフォームドコンセント及び現地で必要な承認（例えば、米国における医療保険の携行性と責任に関する法律〔HIPAA〕、欧州連合における欧州連合データ プライバシー指令）。法定成人年齢が18歳超である国では、18歳以上であるがその国の法定年齢未満である被験者は、同様に同意し、かつ、親又は他の法的に権限を有する代表者の同意を得なければならない。

3. 以下に定義されるMGの診断：

a. スクリーニング時に確認された抗AChR又は抗MuSK抗体力価の血清検査陽性（再検査は1回許可される）、及び

b. 以下のうちの少なくとも1つ：

o 単一線維筋電図検査又は反復神経刺激によって示される異常な神経筋伝達検査結果の既往歴、又は

o 抗コリンエステラーゼ検査陽性（例えば、塩化エドロホニウム検査）の既往歴、又は

o 被験者が、治療医師によって評価される、経口コリンエステラーゼ阻害剤服用時にMG徴候の改善を示した、又は

o MGの診断と一致する臨床症候群を有するが、別の症状では説明されない。

4. スクリーニング時及び無作為化時のMGFA臨床分類クラスII、III、又はIV。

5. スクリーニング時及び無作為化時にMG-ADLスコアが6以上であり、このスコアの50%超が眼以外の項目に起因する。

6. スクリーニング時及び無作為化時にQMGスコアが11以上である。

7. 被験者は、以下を服用していなければならない：

a. 無作為化前の4週間以内に用量増加なしのコルチコステロイドのみ、又は

b. 無作為化前の少なくとも6ヶ月間にわたる連続使用及び無作為化前の4ヶ月以内に用量増加なしの1つの許可された非ステロイド性IST、又は

c. (1) 無作為化前の4週間以内に用量増加なしのコルチコステロイドと、(2) 無作為化前の少なくとも6ヶ月間にわたる連続使用及び無作為化前の4ヶ月以内に用量増加なしの1つの許可された非ステロイド性ISTとの組み合わせ。

許可されたISTは、単独で、又はコルチコステロイドと組み合わせて、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、及びミコフェノール酸である。

タクロリムスは、3mg／日以下の用量で、日本でのみ許可されており、無作為化前の少なくとも6ヶ月間にわたって継続使用されており、無作為化前の4ヶ月以内に用量増

加はない。

8. プロトコルを遵守し、試験評価を終了し、追跡来院のために戻る意思及び能力がある。

9. 不妊化されていない男性パートナーと性的に活発な妊娠可能な女性は、スクリーニング時からIP最終投与後6ヶ月間にわたって少なくとも1つの非常に効果的な避妊法（エラー！参照元が見つかりません）を使用しなければならない。定期的な自制、リズム法、及び禁断法は、許容される避妊法ではない。

妊娠可能な女性は、外科的に不妊化されていない女性（すなわち、両側卵管結紮術、両側卵巢摘出術、若しくは完全子宮摘出術）、又は閉経後ではない女性（代替の医学的原因のない12ヶ月間の無月経状態、及び閉経後範囲内〔16.70mIU/mL以上〕の卵胞刺激ホルモン〔FSH〕レベルと定義される）と定義される。FSHレベルが無月経状態の被験者において閉経後範囲内にない場合、被験者はそれでも本試験に登録してもよいが、妊娠可能な女性と同じ避妊要件に従わなければならない。

10. 妊娠可能な女性パートナーと性的に活発な不妊化されていない男性は、試験期間の1日目からIPの最終投与後3ヶ月間にわたってコンドームを使用しなければならない。男性コンドームは非常に効果的な避妊法ではないため、男性試験被験者の女性パートナーがこの期間を通して非常に効果的な避妊法を使用することを強く推奨する（エラー！参照元が見つかりません）。

11. スクリーニング時に正常範囲内にあるか、又は正常範囲外である場合、治験責任医師によって臨床的に有意ではないとみなされる、バイタルサイン、心電図（ECG）、及び臨床検査パラメータ。

【0171】

除外基準

以下の基準のうちのいずれかを満たす個人は、本試験には不適格である。

1. 治験責任医師の意見により、被験者を許容できない合併症リスクにさらす、IPの評価を妨害する、又は被験者の安全性若しくは試験結果の解釈を混乱させるであろうあらゆる状態。

2. 授乳中若しくは妊娠中の女性、又はインフォームドコンセント（ICF）への署名からRCPを通して、かつIPの最終投与の6ヶ月後まで、いつでも妊娠する意向のある女性。

3. スクリーニング前の1年未満以内の薬物若しくはアルコール乱用歴、又は治験責任医師の判断によるコンプライアンス低下に関連するあらゆる状態。

4. 治験依頼者、医薬品開発業務受託機関（CRO）、及び治験実施施設スタッフの従業員、並びにその家族。

5. 現在、官命又は司法命令によりある施設に入れている。

6. 先天性筋無力症候群と診断された被験者。

7. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染を含む、既知の免疫不全障害。

8. ベースライン（1日目）来院前の12ヶ月以内の胸腺摘出術、又はRCP期間中の胸腺摘出術の予定。

9. 無作為化前の任意の時点で以下の薬剤又は治療を受けた者：

c. アレムツズマブ（Lemtrada（登録商標）、Campath（登録商標））

d. 全身リンパ節照射

e. 骨髄移植

f. T細胞ワクチン接種療法

g. ナタリズマブ（Tysabri（登録商標））

10. 被験者がスクリーニング時に中央検査機関による40細胞/μL以上のCD19+B細胞数を有する場合を除いて、1日目の前の6ヶ月以内のリツキシマブ（MabThera（登録商標）、Rituxan（登録商標））、オクレリズマブ（Ocrevus（登録商標））、オフアツムマブ（Arzerra（登録商標））、オビヌツズマブ（

10

20

30

40

50

G a z y v a（登録商標））、イネビリズマブ、又は任意の実験的 B 細胞枯渇剤を受けた者。

- 1 1. 1 日目の前の 3 ヶ月以内に以下を受けた者：
 - a. トシリズマブ（A c t e m r a（登録商標））
 - b. ベリムマブ（B e n l y s t a（登録商標））
 - c. エクリズマブ（S o l i r i s（登録商標））
 - d. シクロホスファミド（C y t o x a n（登録商標））
- 1 2. 1 日目の前の 4 週間以内に以下を受けた者：
 - a. シクロスポリン（点眼薬を除く）
 - b. タクロリムス（局所用を除く）（タクロリムス 3 m g / 日以下は日本でのみ許可されている）
 - c. メトトレキサート
 - d. 静脈内免疫グロブリン（I V I g）
 - e. 血漿交換（P L E X）治療
- 1 3. 現在、以下を使用している：
 - a. 2 日間にわたる 4 0 m g / 日超若しくは 8 0 m g 超のプレドニゾン（又は同等用量の他のコルチコステロイド）
 - b. 1 日目の前の 2 週間以内のピリドスチグミン 4 8 0 m g / 日超又は不安定な用量
 - c. アザチオプリン 3 m g / k g / 日超
 - d. ミコフェノール酸モフェチル 3 g / 日超又はミコフェノール酸 1 4 4 0 m g / 日超
- 1 4. 1 日目の前の、4 週間以内又は治験薬の 5 半減期以内（いずれか長い方）の治験薬を必要とする別の臨床試験への同時登録／以前の登録。
- 1 5. 無作為化前の 4 週間以内に弱毒化生ワクチンを受けた者。不活化（死滅）ワクチンの投与は許容される。
- 1 6. 生物剤に対する重度のアレルギー反応若しくはアナフィラキシー反応、又は I P 製剤のいずれかの成分に対する既知のアレルギーの既往歴。
- 1 7. 重篤な再発性感染症（例えば、入院又は抗生物質の I V 投与を必要とする）の既往歴。
- 1 8. スクリーニング来院前の 2 週間以内の抗菌薬を必要とする臨床的に意義のある活動性感染症（慢性的な爪の感染症は許可される）。
- 1 9. 切除されていない胸腺腫（注記：スクリーニングの 1 年前より前に切除された良性胸腺腫を有する被験者は登録してもよい。良性は、既知の転移がないものであり、かつ病理学的検査でカプセル内に又はカプセルを超えて拡張していないものとして定義される。胸腺腫を評価するための画像処理は、標準治療に従って無作為化前に行わなければならない）。
- 2 0. 以下を除く、がんの既往歴：
 - a. スクリーニング前の 1 2 ヶ月間超にわたる治癒療法で治療された成功したと思われる状態の子宮頸部上皮内がん
 - b. スクリーニング前の 1 2 ヶ月間超にわたる治癒療法で治療された成功したと思われる状態の皮膚基底細胞がん又は扁平上皮がん
 - c. スクリーニングの 3 年超前に根治的前立腺切除術又は放射線療法で治療され、かつ既知の再発防止治療又は最新治療を受けていない前立腺がん
 - d. スクリーニングの 5 年超前に切除され、活動性疾患の証拠がなく、かつ過去 5 年間にわたって療法を受けていない悪性胸腺腫。
- 2 1. スクリーニング前の 4 週間以内の、自然若しくは人工流産、死産若しくは出生、又は妊娠。
- 2 2. スクリーニング時の以下の臨床検査異常のうちのいずれか（同じスクリーニング期間内の無作為化前の結果を確認するために反復試験を 1 回行ってもよい）：
 - a. 肝酵素の増加（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（A S T）又はアラ

10

20

30

40

50

ニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が正常上限（ULN）の2.5倍超である）。

b. 総ビリルビンがULNの1.5倍超である（ジルベール症候群による場合を除く）

c. 推定糸球体濾過率（eGFR）が45 mL / 分 / 1.73 m²未満である

d. CD19 + B細胞数が40細胞 / μL未満である

e. 絶対好中球数（ANC）が1.2 × 10³細胞 / μL未満である

f. 血小板数が75,000 / μL未満（又は75 × 10⁹ / L未満）である

g. ヘモグロビンが8.0 g / dL未満である

h. 総免疫グロブリンが600 mg / dL未満である

23. (1) B型肝炎表面抗原（HBsAg）陽性、又は(2) B型肝炎コア抗体（抗HBc）陽性 + B型肝炎表面抗体（抗HBs）陰性、のいずれかとして定義される、スクリーニング時の慢性B型肝炎感染検査陽性。 10

注記：抗HBs陽性のみ、又は抗HBc陽性 + 抗HBs陽性及びHBsAg陰性の被験者は、登録資格がある。

24. C型肝炎ウイルス抗体検査陽性。

25. HIV検査陽性。

26. スクリーニング前の4週間以内又はスクリーニング期間中の輸血。

27. 読むことができない。

28. 現地のガイドラインに従って結核の治療を終了した場合を除く、スクリーニング時の活動性若しくは潜伏性結核（TB）の既往歴、又はQuantiferon（登録商標）-TB Gold検査陽性。抗TB治療を積極的に受けている潜伏性TB又はQuantiferon（登録商標）-TB Gold検査陽性の被験者は、少なくとも1ヶ月間の抗TB治療を終了し、かつ抗TB治療の全過程を終了する意向がある場合、登録することができる。Quantiferon（登録商標）-TB Gold検査結果が確定できない被験者は、反復Quantiferon（登録商標）-TB Goldが陰性であるか、又はチューブリン皮膚検査が陰性である場合、登録することができる。 20

【0172】

非盲検期間

表1は、OLP中に行われる全ての手順を示す。

【0173】

OLP評価は、AChR-Ab + 被験者に対してもMuSK-Ab + 被験者に対しても同じである。RCPを終了した被験者は、OLP試験に登録する選択肢を有する。RCPを早期に中断した被験者は、OLP参加資格がない。OLP参加に関するインフォームドコンセントを、OLP参加時に取得しなければならない。 30

【0174】

可能な限り、OLPの1日目は、RCPの最終日と同日にすべきである。しかしながら、OLPの1日目は、最大14日間遅らせてもよい。最終RCP来院時に行うほとんどの手順は、14日以内に行われる場合、OLPの1日目の来院時に繰り返す必要はない（表1、脚注bを参照されたい）。被験者は、医療モニターと協議して合意に至ったやむを得ない理由がない限り、最終RCP来院の14日後にOLPに参加することは許可されない。 40

【0175】

OLPには、OLPの1日目、15日目、及び183日目のIP注入が含まれる。全ての被験者は、OLPの1日目及び183日目にイネビリズマブを受ける。OLPの15日目に、RCP中にイネビリズマブを受けた被験者にはプラセボを投与し、RCP中にプラセボを受けた被験者にはイネビリズマブを投与する。これにより、イネビリズマブを新たに開始する被験者が、RCP治療割付けの盲検化を維持しながら、2用量初期治療過程を全うすることが可能になる。

【0176】

被験者は、OLPの183日目（OLPの547日目まで）に、イネビリズマブの最終 50

投与後更に12ヶ月間追跡を継続する。用量をOLPの365日目に投与しない。この時点で用量を投与しない理由は、少なくとも1年間のイネビリズマブ治療を終了した被験者において薬力学的効果がなくなった時点で被験者のMGが安定しているかを観察するためである。これらのデータは、観察されたあらゆる治療反応の耐久性及び再治療の必要性を評価するのに役立つ。

【0177】

標準治療に従って非ステロイド性IST（例えば、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミコフェノール酸）を漸減することが推奨される。同様に、タクロリムス（日本のみ許可）を服用している被験者の場合、タクロリムスの漸減が推奨される。OLP中に非ステロイド性ISTを漸減させる理論的根拠は、複数のISTの長期使用に関連する潜在的なリスクを低下させるためである。

10

【0178】

コルチコステロイドをプレドニゾン1日5mgの用量で継続するか、又はコルチコステロイドを治験責任医師の判断で漸減するかのいずれかが可能である。被験者がOLP中に8週間超にわたって連続して10mg／日超のプレドニゾンの投与を受ける場合、IPを中断しなければならない。この要件の理論的根拠は、中用量又は高用量のコルチコステロイド及びイネビリズマブの長期組み合わせに関連する有害作用の潜在的なリスクを低下させるためである。

【0179】

（表1）ACHR-Ab+集団及びMUSK-Ab+集団の非盲検期間手順

20

30

40

50

試験期間	OLP							
OLPの週	0	2	13	26	39	52	65	78
OLPの試験日	1日目 ^a	15日目 ±2日	92日目 ±7日	183日目 ±7日	275日目 ±7日	365日目 ±7日	456日目 ±7日	547日目 ±7日 又は EDV
適格性基準の確認	X							
MGQOL-15r スコア; PGIC; Neuro-QoL	X ^b		X	X	X	X	X	X
C-SSRS (最終来院以降)	X ^b	X	X	X	X	X	X	X
体重	X ^b					X		
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X
医療資源の利用 の記録	X	X	X	X	X	X	X	X
MG-ADL スコア	X ^b	X	X	X	X	X	X	X
QMG スコア ^c	X ^b		X	X	X	X	X	X
MGC スコア ^c	X ^b		X	X	X	X	X	X
MGFA PIS	X ^b		X	X	X	X	X	X
MGFA 臨床分類	X ^b			X		X		X
身体検査	X ^b		X	X	X	X	X	X
採血の目的 ^d								
血液学及び 血清化学	X ^b	X	X	X	X	X	X	X
イネビリズマブADA (血清)	X ^b		X	X	X	X		X
フローサイトメトリー用 の全血	X ^b			X		X	X	X
総 Ig, IgM, IgG, IgA	X ^b			X		X		X
AChR又はMuSK 抗体力価 ^{e,f}	X ^b		X	X		X		X
血清バイオマーカー	X ^b		X	X	X	X		X
血漿バイオマーカー ^f	X ^b		X	X	X	X		X
RNA PAXgeneチューブ ^f	X ^b			X		X	X	X
B細胞レパートリー プロファイリング (選択された国での 下位試験)	X ^b		X ^g	X		X		X
尿妊娠検査 ^h	X	X		X				
治験薬の投与	X	X		X				
AE/SAEの評価	X	X	X	X	X	X	X	X
コルチコステロイドの投薬 ⁱ	X		X	X	X	X	X	

AChR = アセチルコリン受容体、ADA = 抗薬物抗体、AE = 有害事象、C-SSRS = コロンビア自殺重症度評価尺度、d = 日、ECG = 心電図、EDV = 早期来院中断、Ig = 免疫グロブリン、IP = 治験薬、MG-ADL = 重症筋無力症日常生活動作、MGC = 重症筋無力症複合、MGFA = 米国重症筋無力症財団、MGQOL-15r = 重症筋無力症生活の質-15改訂、MuSK = 筋特異的キナーゼ、Neuro-QoL = 神経障害生活の質疲労スコア、OLP = 非盲検期間、PGIC = 患者の全体的印象変化、PIS = 介入後状態、QMG = 定量的重症筋無力症、RNA = リボ核酸、SAE = 重篤な有害事象。 注記：IP投与日に、全ての手順及び採血をIP投与前に行わなければならない。 a 非盲検期間への継続を選択する被験者について、OLPの初日の手順又は投与を開始する前に、RCP来院手順を終了する必要がある。 b 最終RCP来

院時に終了し、かつ最終RCP来院の14日以内にOLPの1日目の来院が行われる場合、この手順をOLPの1日目に繰り返す必要はない。c 評価は、全ての来院でほぼ同じ時刻に行われるべきであり、可能な限り、同じ評価者が完了すべきである。コリンエステラーゼ阻害剤（服用している場合）は、評価前に12時間にわたって維持される必要がある。d 絶食は不要である。e AChR抗体力価は、AChR-Ab+集団のみに対して行い、MuSK抗体力価は、MuSK-Ab-集団のみに対して行う。f 中国では行わない g 92日目の試料採取は、MuSK-Ab+集団のみである。h 妊娠可能な女性のみであり、治験薬を投与する前に陰性であることが確認されていなければならない。i コルチコステロイドを服用している被験者に対して。

【0180】

有効性評価

独立した評価者の役割

QMG及びMGCの2つの有効性転帰は、独立した評価者によって評価される。MG-ADLは、被験者に質問することにより、独立した評価者によって記録される。

【0181】

MGCの身体検査部分を行う独立した評価者は、医師、医師助手、ナースプラクティショナー、理学療法士、又は神経学的検査の経験のある他の医療提供者でなければならない。QMGは、QMG実施の経験があり、QMG実施に関するプロトコル訓練を終了した任意の独立した評価者によって行われ得る。偏見のリスクを低下させるために、治験実施施設の治験責任医師／副治験責任医師又は主要治験コーディネーターのいずれかとして、独立した評価者が他の点で被験者のケアに関与してはならない。可能な限り、試験期間を通して被験者に同じ独立した評価者を使用すべきである。被験者毎に主要評価者及びバックアップ評価者を特定しなければならないが、治験実施施設の全ての被験者に同じである必要はない。評価は、評価に対する症状の日ごとの変動の影響を減らすために、全ての来院でほぼ同じ時刻に行われるべきである。コリンエステラーゼ阻害剤（服用している場合）は、QMG評価及びMGC評価前の12時間にわたって維持されなければならない（すなわち、服用してはならない）。コリンエステラーゼ阻害剤が評価前の12時間にわたって維持されなかった場合、それでも評価は継続すべきである。評価の時刻及び最終コリンエステラーゼ阻害剤使用の時刻を電子被験者報告アウトカム（ePRO）システムに記録する。

【0182】

重症筋無力症日常生活動作

MG-ADLは、被験者が回答した質問に基づいて、独立した評価者によって記録される。MG-ADLは、機器を必要とせず、かつ10分で施行することができる実証された尺度である（Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, Day JW, et al; Myasthenia Gravis-IVIG Study Group. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Muscle Nerve 2002; 26: 549-52）。MG-ADLは、過去7日間にわたるMGを有する被験者における日常生活動作の関連症状及び機能性能に焦点を当てた8項目の質問票である。MG-ADLは、MGによる効果に関連する眼（2項目）、球根（3項目）、呼吸（1項目）、及び粗大運動又は四肢（2項目）障害に続発する障害を評価する。この機能状態手段において、各応答を、0（正常）～3（最も重度）に等級分けする。MG-ADL合計スコアの範囲は、0～24である。このPRO質問票の最小限の重要な変化量は、2ポイント改善である（Barnett C, Herbelin L, Dimachkie MM, Barohn RJ. Measuring clinical treatment response in myasthenia gravis. Neurol Clin 2018; 36: 339-53）。MG-ADLをePROシステムに記録する。

【0183】

重症筋無力症生活の質－15改訂

MGQOL-15rは、PROであり、独立した評価者を必要としない。MGQOL-15rは、健康関連生活の質（HRQoL）に対するMGの影響を測定する、実証された被験者スコア手段である（Burns TM, Conway MR, Cutter GR, Sanders DB, Muscle Study Group. Less is more, or almost as much: a 15-item quality-of-life instrument for myasthenia gravis. Muscle Nerve 2008; 38: 957-63）。質問票の15項目では、可動性（9項目）、症状（3項目）、全般的な満足感（1項目）、及び感情面での幸福感（2項目）ドメインを評価する。各項目を、「過去数週間にわたる」経験に基づいて、0（「全くそうではない」）～2（「全くそうである」）の範囲の3段階評価で評価する。項目スコアを合計して0～30の範囲の合計スコアを求め、スコアが高いほど、HRQoLが低いことを示す。MGQOL-15rをePROシステムに記録する。

10

【0184】

被験者の全体的印象変化

PGICは、被験者の疾患関連状態に改善又は減退があったかを評価する、被験者報告7段階評価である。PGICをePROシステムに記録する。

【0185】

Neuro-QoL疲労スコア

Neuro-QoLは、神経障害を有する成人及び小児におけるHRQoLを測定する13個の下位尺度の集合である（National Institute of Neurological Disorders and Stroke [NINDS, 2019]）。Neuro-QoL尺度は、被験者、介護者、及び専門家の入力を元に開発されたものであり、有効性、信頼性、及び応答性について厳密に試験されている（Cella D, Lai JS, Nowinski CJ, Victorson D, Peterman A, Miller D, et al. Neuro-QOL: brief measures of health-related quality of life for clinical research in neurology. Neurology 2012; 78: 1860-7）。MGにおいて一般に報告されている症状である疲労を、本試験のNeuro-QoLで測定する。

20

30

【0186】

Neuro-QoL疲労下位尺度は、「身体的、機能的、社会的、及び精神的活動に対する能力を低下させる、疲労感から、圧倒的、衰弱的、及び持続的脱力感に及ぶ感覚」を組み込んだ疲労についての19項目の自己評価である（国立神経障害研究所（NINDS）。神経障害における生活の質（Neuro-QoL）尺度のユーザーマニュアル、バージョン2.0。2015年3月。2019年12月9日にhttp://www.healthmeasures.net/images/neuro_qol/Neuro-QOL_User_Manual_v2_24Mar_2015.pdfからアクセス）。可能な合計スコアの範囲は、19～95である。スコアが高いほど、疲労が大きいことを示す。Neuro-QoLを、AChR-Ab+MGを有する被験者における疲労を評価するための試験で使用した（Andersen H, Mantegazza R, Wang JJ, O'Brien F, Patra K, Howard JF Jr; REGAIN Study Group. Eculizumab improves fatigue in refractory generalized myasthenia gravis. Qual Life Res. 2019; 28: 2247-54）。Neuro-QoL尺度と、MG-ADL尺度、QMG尺度、及びMG-QOL15尺度との間の関連性も測定し、MG特異的転帰尺度の改善と一貫して強力な正の相関関係を示した。表2を参照されたい。Neuro-QOLをePROシステムに記録する。

40

【0187】

（表2）転帰尺度

50

	合計項目数	患者報告項目	スコア範囲	MID	解釈
MG-ADL	8	8	0～24	2 ポイント	スコアが低いほど、疾患の重症度が低い
QMG	13	0	0～39	3 ポイント	スコアが低いほど、疾患の重症度が低い
MGC	10	4	0～50	3 ポイント	スコアが低いほど、疾患の重症度が低い
MG-QOL-15r	15	15	0～30	NA	スコアが低いほど、HRQOLが良好である

HRQOL：健康関連生活の質、MG-ADL重症筋無力症日常生活動作、MGC：重症筋無力症複合、MG-QOL-15r：重症筋無力症生活の質15改訂、MID：最小限の重要な変化量、NA：該当なし、QMG：定量的重症筋無力症。

【0188】

定量的重症筋無力症スコア

QMGスコアは、独立した評価者によって決定される。QMGは、眼（2項目）、顔面（1項目）、球根（2項目）、粗大運動（6項目）、体軸（1項目）、及び呼吸（1項目）の13項目で構成された実証された結果である。各項目は、0～3ポイントの可能なスコアを有する。合計スコア範囲は0～39ポイントであり、より高いスコアがより重篤な疾患を示す。QMGスコアの3ポイントの改善は、臨床的に意義があるとみなされる（Barohn R, McIntire D, Herbelin L, Wolfe G, Nations S, Bryan W. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. Ann N Y Acad Sci 1998; 841: 769–72、Zinman L, Baryshnik D, Bril V. Surrogate therapeutic outcome measures in subjects with myasthenia gravis. Muscle Nerve 2008; 37: 172–6）。QMGスコアをePROシステムに記録する。

【0189】

重症筋無力症複合スコア

MGCスコアは、独立した評価者によって決定される。MGCは、MGの症状及び徴候を測定するMG-ADL及びQMGからの検査項目からなり、重み付けされた応答オプションを有する（Burns TM, Conway M, Sanders DB; MG Composite and MG-QOL15 Study Group. The MG Composite: a valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. Neurology 2010; 74: 1434–40）。スコアは、0～50の範囲であり、スコアが高いほど、疾患症状が悪いことを示す。スコアの3ポイント改善は、被験者にとって意義のある改善と相関することが示されている（Burns TM. The MG composite: an outcome measure for myasthenia gravis for use in clinical trials and everyday practice. Ann N Y Acad Sci 2012; 1274: 99–106）。独立した評価者は、QMGの要素、MG-徒手筋力検査（MG-MMT）の要素、及びその来院のMG-ADLに対する被験者の反応に基づいて、MGCスコアを決定する。MGCスコアをePROシステムに記録する。

【0190】

米国重症筋無力症財団介入後状態

MGFA PISは、治療開始後の任意の時点でMGを有する被験者の臨床状態を説明するためのシステムである(Jaretzki A, Barohn R, Ernstoff R, Kaminski H, Keesey J, Penn A, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Neurology 2000; 55: 16-23)。治験責任医師／副治験責任医師は、被験者が「最小症状状態」(MG由来の症状又は機能的制限はないが、筋力低下を有する可能性があるとして定義される)を達成したかを評価し(Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. Executive Summary. Neurology 2016; 87: 419-25)、これをePROシステムに記録する。臨床状態の変化(改善、変化なし、悪化)を被験者のMGCスコアに基づいて自動的に計算し、治験実施施設からの特定の入力を必要としない。改善及び悪化を決定するために、MGCが臨床的有意性について重み付けされており、かつPROを組み込んでいるという理由により、QMGではなくMGCを選択した(Benatar M, Sanders DB, Burns TM, Cutter GR, Guptill GT, Baggi F, et al. Recommendations for myasthenia gravis clinical trials. Muscle Nerve 2012; 45: 909-17)。「改善した」状態を、ベースラインMGCスコアからのMGCの3ポイント超の減少として定義し、「悪化した」状態を、3ポイント超の増加として定義される。「変化なし」状態を、ベースラインからの3ポイント未満の変化として定義する。

10

20

【0191】

医療資源の利用

医療資源の利用は、被験者によって報告され、治験コーディネーターによって記録される。以下の変数を収集する：入院日(一般病棟及び集中治療病棟)、救急来院、IVIg治療回数、及び最終試験来院以降のPLEX治療回数。医療資源の利用をeCRFに記録する。

30

【0192】

参照による組み込み

本特許出願は、以下の特許公報及び特許出願：国際出願 第PCT/US2020/29613号及び同第PCT/US2007/077916号を、全ての目的のために参照によりそれらの全体を組み込む。

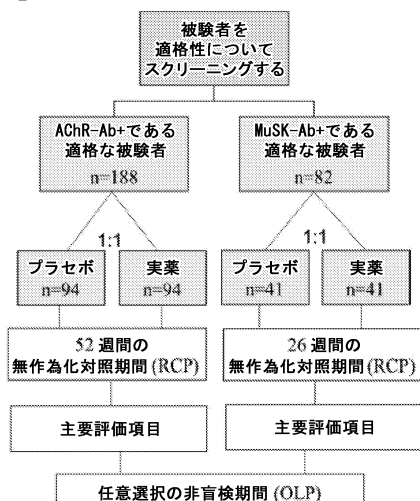
【0193】

本明細書に引用される全ての参考文献、論文、公報、特許、特許公報、及び特許出願は、全ての目的のためにそれらの全体が参照により組み込まれる。しかしながら、本明細書に引用されるいずれの参考文献、論文、公報、特許、特許公報、及び特許出願の言及も、それらが有効な先行技術を構成するか、又は世界中のあらゆる国における共通の一般知識の一部を形成するという確認又はいかなる形態の提案として解釈されるものではなく、解釈されるべきでもない。

40

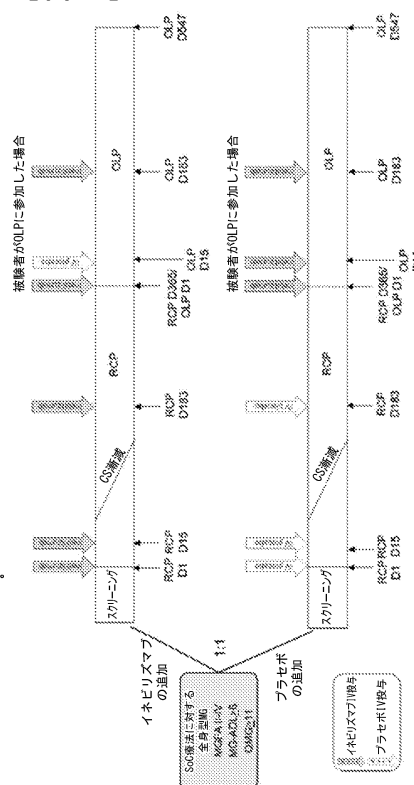
【図面】

【図 1】

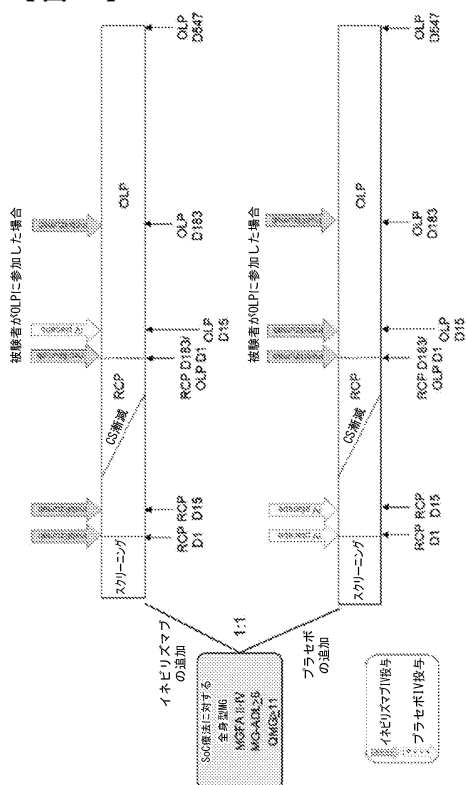


ACHR-Ab+=アセチルコリン受容体に対する抗体が陽性である；MuSK-Ab+=筋特異的キナーゼに対する抗体が陽性である。
n=被験者の数は、推定上限を表し、日本での被験者の登録に基づいて減少し得る。

【圖 2】



【圖 3】



【图 4】

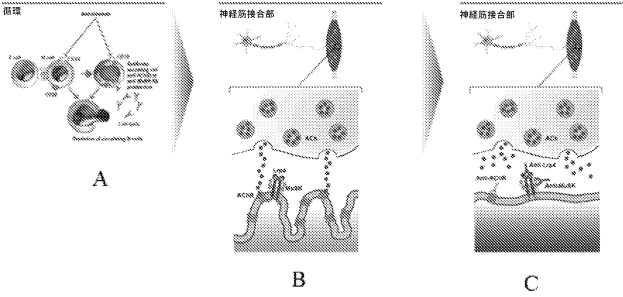
VIB551 VH (配列番号1):

[illegible]

VIB551 VL (配列番号2):

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Phe	Gln	Ser	Val	Thr	Pro	Lys
1				5					10					15	
Glu	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Ser	Val	Asp	Thr	Phe
			20					25					30		
Gly	Ile	Ser	Phe	Met	Asn	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gln	Ser	Pro
		35					40					45			
Lys	Leu	Leu	Ile	His	Glu	Ala	Ser	Asn	Gln	Gly	Ser	Gly	Val	Pro	Ser
	50					55					60				
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asn
65					70					75					80
Ser	Leu	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Lys
				85					90					95	
Glu	Val	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	
			100					105					110		

【図 5】



10

【配列表】

2024518410000001.app

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/028063

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61P37/00 C07K16/28 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61P A61K C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DALAKAS MARINOS C: "Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics", NATURE REVIEWS NEUROLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP UK, LONDON, vol. 15, no. 2, 20 December 2018 (2018-12-20), pages 113-124, XP036688453, ISSN: 1759-4758, DOI: 10.1038/S41582-018-0110-Z [retrieved on 2018-12-20] page 119, column 2, paragraph 2; table 1 ----- -/--	1-43
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 August 2022		Date of mailing of the international search report 19/08/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Le Flao, Katell

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2022/028063
Box No. I	Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)	
1.	With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing: a. ☒ forming part of the international application as filed: ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file. ☐ on paper or in the form of an image file. b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file. c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only: ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)). ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713). 2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished. 3. Additional comments:	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/028063

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FRAMPTON JAMES E. ET AL: "Inebilizumab: First Approval", DRUGS, vol. 80, no. 12, 1 August 2020 (2020-08-01), pages 1259-1264, XP055949937, NZ ISSN: 0012-6667, DOI: 10.1007/s40265-020-01370-4 Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7387876/pdf/40265_2020_Article_1370.pdf> the whole document -----	1-43
X	WO 2009/052431 A2 (MCDONAGH CHARLOTTE [US] ET AL) 23 April 2009 (2009-04-23) paragraphs [0369], [0371], [0372]; claims 1-26, 48, 49 -----	1-43
X	WO 2010/095031 A2 (BLEIN STANISLAS [CH]; SKEGRO DARKO [CH] ET AL.) 26 August 2010 (2010-08-26) page 57, line 6; claims 1-108; examples 1-15 -----	1-43
X	WO 2008/031056 A2 (DAMSCHRODER MELISSA [US]; KIENER PETER [US] ET AL.) 13 March 2008 (2008-03-13) paragraph [0511]; claims 1-23 -----	1-43
X	WO 2020/219743 A2 (KATZ ELIEZER [US] ET AL) 29 October 2020 (2020-10-29) claim 1 -----	1-43

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/028063

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009052431 A2	23-04-2009	AU 2008311815 A1	23-04-2009
		CA 2702555 A1	23-04-2009
		CN 101903403 A	01-12-2010
		CY 1118349 T1	28-06-2017
		DK 2211904 T3	24-10-2016
		EP 2211904 A2	04-08-2010
		ES 2599172 T3	31-01-2017
		HK 1143321 A1	31-12-2010
		HR P20161345 T1	18-11-2016
		HU E031533 T2	28-07-2017
		JP 5727786 B2	03-06-2015
		JP 2011500725 A	06-01-2011
		JP 2015129131 A	16-07-2015
		KR 20100097655 A	03-09-2010
		LT 2211904 T	25-11-2016
		PL 2211904 T3	28-04-2017
		PT 2211904 T	02-11-2016
		RU 2010115886 A	27-10-2011
		US 2009136526 A1	28-05-2009
		US 2011312088 A1	22-12-2011
		US 2012294853 A1	22-11-2012
		US 2015283255 A1	08-10-2015
		US 2018326087 A1	15-11-2018
		WO 2009052431 A2	23-04-2009
WO 2010095031 A2	26-08-2010	AU 2010215239 A1	15-09-2011
		BR PI1005984 A2	04-10-2016
		CA 2753158 A1	26-08-2010
		CL 2011002039 A1	30-03-2012
		CN 102421800 A	18-04-2012
		CO 6430469 A2	30-04-2012
		EA 201190132 A1	30-01-2013
		EP 2398829 A2	28-12-2011
		JP 2012518404 A	16-08-2012
		KR 20110122859 A	11-11-2011
		SG 173654 A1	29-09-2011
		US 2010215651 A1	26-08-2010
		US 2014286934 A1	25-09-2014
		WO 2010095031 A2	26-08-2010
		ZA 201106369 B	30-05-2012
WO 2008031056 A2	13-03-2008	AT 551071 T	15-04-2012
		AU 2007294575 A1	13-03-2008
		BR PI0716611 A2	30-10-2018
		CA 2662340 A1	13-03-2008
		CN 103694349 A	02-04-2014
		CY 1112883 T1	13-04-2016
		DK 2066349 T3	09-07-2012
		EP 2066349 A2	10-06-2009
		ES 2383710 T3	25-06-2012
		JP 5401314 B2	29-01-2014
		JP 2010502232 A	28-01-2010
		KR 20090059149 A	10-06-2009
		PL 2066349 T3	28-09-2012
		PT 2066349 E	02-07-2012
		RU 2009112723 A	20-10-2010
		US 2008138336 A1	12-06-2008
		US 2013115657 A1	09-05-2013

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/52 (2006.01)
A 6 1 K 31/5377(2006.01)
A 6 1 K 31/365 (2006.01)
A 6 1 K 31/706 (2006.01)
C 0 7 K 16/28 (2006.01)

A 6 1 K 31/573
A 6 1 K 31/52
A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/365
A 6 1 K 31/706
C 0 7 K 16/28

Z N A

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

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100188433

弁理士 梅村 幸輔

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100214396

弁理士 塩田 真紀

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(74)代理人 100221741

弁理士 酒井 直子

(74)代理人 100114926

弁理士 枝松 義恵

(72)発明者 カッツ エリエゼル

アメリカ合衆国 6 0 0 1 5 イリノイ州 ディアフィールド ホライズン ウェイ 1 ビエラ バイ
オ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ラッチフォード ジョン エヌ.

アメリカ合衆国 6 0 0 1 5 イリノイ州 ディアフィールド ホライズン ウェイ 1 ビエラ バイ
オ インコーポレイテッド内

(72)発明者 アブシラ リロン

アメリカ合衆国 6 0 0 1 5 イリノイ州 ディアフィールド ホライズン ウェイ 1 ビエラ バイ
オ インコーポレイテッド内

F ターム (参考) 4C084 AA19 NA05 ZA941 ZB072 ZC751

4C085 AA14 BB11 BB36 EE01 EE03

4C086 AA01 AA02 BA17 BC73 CB07 DA10 EA04 GA02 GA12 MA02
MA04 NA05 NA15 ZA94 ZC75

4H045 AA11 AA30 BA10 DA76 EA20