

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-509692

(P2017-509692A)

(43) 公表日 平成29年4月6日(2017.4.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00 Z N A	4 B 0 5 0
G 0 1 N 33/573 (2006.01)	G 0 1 N 33/573 A	4 C 0 7 6
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 D	4 C 0 8 4
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	4 C 0 8 5
A 6 1 K 31/56 (2006.01)	A 6 1 K 31/56	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 132 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-566866 (P2016-566866)	(71) 出願人	504333972 メディミュン、エルエルシー アメリカ合衆国 20878 メリーラン ド州、ゲイサーズバーグ、ワン メディミ ュン ウェイ
(86) (22) 出願日	平成27年1月26日 (2015.1.26)	(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔
(85) 翻訳文提出日	平成28年7月26日 (2016.7.26)	(74) 代理人	100118773 弁理士 藤田 節
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/012885	(74) 代理人	100122389 弁理士 新井 栄一
(87) 国際公開番号	W02015/112970	(74) 代理人	100111741 弁理士 田中 夏夫
(87) 国際公開日	平成27年7月30日 (2015.7.30)	(74) 代理人	100169971 弁理士 菊田 尚子
(31) 優先権主張番号	61/931, 878	最終頁に続く	
(32) 優先日	平成26年1月27日 (2014.1.27)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/990, 932		
(32) 優先日	平成26年5月9日 (2014.5.9)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】喘息肺における I L - 1 3 活性化の末梢バイオマーカーとしてのジペプチジルペプチターゼ 4 (DPP 4 / CD 2 6)

(57) 【要約】

本開示は、I L - 1 3 媒介性疾患または障害、例えば、喘息、I P F、C O P D またはアトピー性皮膚炎のためのバイオマーカーとしての D P P 4 (タンパク質または遺伝子発現レベル) の使用に関する。所定の D P P 4 閾値レベルを超えるかまたは下回る D P P 4 バイオマーカーのレベルは、(i) I L - 1 3 拮抗剤を用いる特定の治療への患者の適格性を判定するため、(i i) I L - 1 3 媒介性の状態または障害の、特異的な I L - 1 3 拮抗剤を用いる特定の治療を開始すべきか、中止すべきか、または変更すべきかを判定するため、(i i i) I L - 1 3 媒介性の状態または障害が特異的な I L - 1 3 拮抗剤で治療可能であるかまたは治療不能であるかを診断するため、(i v) I L - 1 3 媒介性の状態または障害を特異的な I L - 1 3 拮抗剤で治療するアウトカムを予測するために用いることができる。本開示は、D P P 4 の検出のためのアッセイキット、ならびにコンピュータで実行される診断方法をさらに提供する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

インターロイキン-13 (IL-13) 媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、前記患者から採取される1つ以上の試料中のDPP4 (ジペプチジルペプチターゼ4) のレベルが所定のDPP4 閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4 レベルを超える場合、IL-13 拮抗剤を前記患者に投与するステップを含む、方法。

【請求項 2】

インターロイキン-13 (IL-13) 媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、(a) 前記患者から採取される1つ以上の試料中のDPP4 (ジペプチジルペプチターゼ4) のレベルが所定のDPP4 閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4 レベルを超える場合、および任意選択的に(b) 前記患者が、(i) 高いペリオスチン ($\geq$ 血清ペリオスチン中央値または約 23 ng/mL)、(ii) 高い好酸球細胞数 (血液好酸球数 $\geq 300 \text{ 細胞}/\mu\text{L}$)、(iii) 高いTh2 (IGE $> 100 \text{ IU/mL}$ および血液好酸球 $\geq 0.14 \times 10^9/\text{L}$ として定義される高いTh2)、(iv) 短時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬に対するFEV1 可逆性 $\geq 12\%$ 、(v) $\geq 68\%$ の肺のCTスキャンからの垂区域気道の壁面積百分率(WA%)、または(vi) それらの組み合わせを呈する場合、IL-13 拮抗剤を前記患者に投与するステップを含む、方法。

【請求項 3】

前記患者のDPP4 レベルが免疫測定法で測定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記免疫測定法では、ヒトDPP4 を認識する1つ以上の抗DPP4 抗体またはその抗原結合断片が用いられる、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記IL-13 拮抗剤が、抗IL-13 抗体もしくはその抗原結合断片、IL-13 変異タンパク質、およびIL-4 変異タンパク質、抗IL-13 $\text{R}\alpha 1$ 抗体もしくはその抗原結合断片、または抗IL-4 $\text{R}\alpha$ 抗体またはその抗原結合断片のうちの1つ以上を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記患者が、IL-13 拮抗剤の投与の前、間、または後のいずれかに、1つ以上の追加的な薬物で治療されている、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記1つ以上の追加的な薬物がステロイドを含み、および任意選択的に気管支拡張薬を含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記ステロイドがフルチカゾンまたはブデソニドであり、かつ前記気管支拡張薬がサルブタモールまたはサルメテロールである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記1つ以上の追加的な薬物が、吸入により、経口投与により、注射により、またはそれらの組み合わせにより投与される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 10】

吸入投与が、定量吸入器(MDI) または乾燥粉末吸入器(DPI) を用いて行われる、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記ステロイドが高用量で投与される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 12】

前記IL-13 拮抗剤が、抗IL-13 抗体またはその抗原結合断片であり、

(i) 前記抗体またはその抗原結合断片は、トラロキヌマブ(VH: 配列番号3; VL: 配列番号4) と同じIL-13 エピトープに結合するか、またはトラロキヌマブのIL

10

20

30

40

50

－ 1 3 への結合を競合的に阻害するか、またはその両方であり；

（ i i ）前記抗体またはその抗原結合断片は、トラロキヌマブ（ V H ：配列番号 3 ； V L ：配列番号 4 ）またはその抗原結合断片を含み；

（ i i i ）前記抗体またはその抗原結合断片は、トラロキヌマブ（ V H ：配列番号 3 ； V L ：配列番号 4 ）またはその抗原結合断片からなり；

（ i v ）前記抗体またはその抗原結合断片は、レプリキズマブ（ V H ：配列番号 1 ； V L ：配列番号 2 ）と同じ I L － 1 3 エピトープに結合するか、またはレプリキズマブの I L － 1 3 への結合を競合的に阻害するか、またはその両方であり；

（ v ）前記抗体またはその抗原結合断片は、レプリキズマブ（ V H ：配列番号 1 ； V L ：配列番号 2 ）またはその抗原結合断片を含み；

（ v i ）前記抗体またはその抗原結合断片は、レプリキズマブ（ V H ：配列番号 1 ； V L ：配列番号 2 ）またはその抗原結合断片からなり；または

（ v i i ）前記抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 3 、配列番号 4 、またはその抗原結合断片を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記患者から採取される前記 1 つ以上の試料および／または前記 1 つ以上の対照試料が、全血液、血清、血漿、唾液、痰、気管支肺胞洗浄液、肺上皮細胞、尿、皮膚、鼻茸、またはそれらの組み合わせのうちの 1 つ以上を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記 I L － 1 3 拮抗剤が一定用量で投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記抗 I L 1 3 抗体がトラロキヌマブであり、トラロキヌマブが約 3 0 0 m g ／用量の一定用量で投与される、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記 I L － 1 3 拮抗剤が 2 回以上の用量で投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記 I L － 1 3 拮抗剤が、毎週、隔週または毎月投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記 I L － 1 3 拮抗剤が、静脈内に、筋肉内に、皮下に、またはそれらの組み合わせで投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記所定の D P P 4 閾値レベルが、E L I S A Q U A N T I K I N E（登録商標）アッセイを用いる血清中での測定によると、少なくとも約 2 5 0 n g ／m l、少なくとも約 3 5 0 n g ／m L、少なくとも約 3 7 5 n g ／m L、少なくとも約 4 0 0 n g ／m L、少なくとも約 4 5 0 n g ／m L、少なくとも約 5 0 0 n g ／m L、少なくとも約 5 5 0 n g ／m L、または少なくとも約 6 0 0 n g ／m Lである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記所定の D P P 4 閾値レベルが約 3 6 5 n g ／m Lである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記 1 つ以上の対照試料が、（ i ）正常な健常者から得られる 1 つもしくは複数の試料；（ i i ）喘息の非 I L － 1 3 媒介性サブセットを有する患者から得られる 1 つもしくは複数の試料；（ i i i ）コルチコステロイド治療に対してナイーブな喘息患者から得られる 1 つもしくは複数の試料；（ i v ）コルチコステロイドで治療された喘息患者から得られる 1 つもしくは複数の試料；（ v ）未治療のアトピー性皮膚炎患者から得られる 1 つもしくは複数の試料；（ v i ）治療されたアトピー性皮膚炎患者から得られる 1 つもしくは複数の試料；（ v i i ）所定の標準量の単離された D P P 4 ；または（ v i i i ）それらの組み合わせである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記 I L － 1 3 拮抗剤の投与が、

（ a ）A E R（急性増悪率）の低下であって、プラセボで治療される患者の集団内で認

10

20

30

40

50

められる A E R と比べて、少なくとも 5 %、少なくとも 10 %、少なくとも 15 %、少なくとも 20 %、少なくとも 25 %、少なくとも 30 %、少なくとも 35 %、少なくとも 40 %、または少なくとも 45 % である、A E R の低下；

(b) F E V₁ (1 秒間の強制呼気量) の増加であって、プラセボで治療される患者の集団内で認められる F E V₁ と比べて、少なくとも 3 %、少なくとも 5 %、少なくとも 7 %、少なくとも 9 %、少なくとも 11 %、少なくとも 13 %、少なくとも 15 %、少なくとも 17 %、または少なくとも 19 % である、F E V₁ の増加；

(c) 改善された A C Q - 6 (喘息管理質問票、6 項目バージョン) の結果；

(d) 改善された A Q L Q (喘息 Q O L 質問票) の結果；または

(e) それらの組み合わせ

をもたらす、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 23】

前記 I L - 13 媒介性疾患または障害が、肺疾患もしくは障害、炎症性腸疾患もしくは障害、または慢性炎症性皮膚疾患もしくは障害である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 24】

前記肺疾患または障害が、喘息、I P F、C O P D、慢性副鼻腔炎、またはアレルギー性鼻炎である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記慢性炎症性皮膚疾患または障害が、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、湿疹または乾癬である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 26】

前記喘息が、アレルギー性喘息、アトピー性喘息、コルチコステロイドナীবな喘息、慢性喘息、コルチコステロイド耐性喘息、コルチコステロイド難治性喘息、喫煙による喘息、またはコルチコステロイドに対して制御されない喘息である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 27】

患者における I L - 13 媒介性疾患または障害を診断する方法であって、前記患者から採取される試料中の D P P 4 (ジペプチジルペプチターゼ 4) のレベルを測定するステップを含み、前記患者は、前記 D P P 4 のレベルが所定の D P P 4 閾値レベルを超えるか、または 1 つ以上の対照試料中の D P P 4 レベルを超える場合、前記 I L - 13 媒介性疾患または障害と診断される、方法。

【請求項 28】

患者を、I L - 13 拮抗剤を用いる治療における候補として同定する方法であって、前記患者から採取される試料中の D P P 4 (ジペプチジルペプチターゼ 4) のレベルを測定するステップを含み、所定の D P P 4 閾値レベルを超えるか、または 1 つ以上の対照試料中の D P P 4 レベルを超える前記 D P P 4 のレベルにより、前記患者が前記 I L - 13 拮抗剤を用いる治療における候補として同定される、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

電子的に提出された配列表の参照

本願とともに出願された、A S C I I テキストファイルで電子的に提出された配列表の内容 (名称: I L 13 - 400 W O _ S e q u e n c e _ L i s t i n g _ a s c i i . t x t ; サイズ: 174, 694 バイト; および作成日: 2015 年 1 月 15 日) は、その全体が参照により本明細書中に援用される。

【背景技術】

【0002】

気管支喘息は、気道過敏性、粘液過剰産生、線維症、および血清 I g E レベルの上昇によって特徴付けられる肺の一般的な持続性炎症性疾患である。気道過敏性 (A H R) は、冷氣などの非特異的刺激に対する気道の過剰収縮 (e x a g g e r a t e d c o n s t

10

20

30

40

50

ri c t i o n)である。AHRと粘液過剰産生との両方が、喘息発作(増悪)を特徴とする息切れをもたらし、またこの疾患に伴う死亡率に関与する、可変性の気道閉塞に関与すると考えられる。

【0003】

現行の英国胸部学会(British Thoracic Society)(BTS)および国際喘息ガイドライン(Global Initiative for Asthma)(GINA)の指針は、喘息の治療に向けての段階的手法を示唆する(Society, B. T., Thorax, 2003. 58 Suppl 1:1-94; GINA, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2002, National Institute of Health)。軽度から中等度喘息は通常、β刺激薬またはロイコトリエン阻害剤と組み合わされた吸入コルチコステロイドの使用によって制御され得る。しかし、記録されたコルチコステロイドの副作用に起因し、患者は治療計画に従わない傾向があり、それは治療の有効性を低減する(Milgrom, H. et al. Ann Allergy Asthma Immunol, 2002. 88:429-31; Fish, L. and C. L. Lung, Ann Allergy Asthma Immunol, 2001. 86:24-30; Bender, B. G. J. Allergy Clin. Immunol, 2002. 109:S554-9)。喘息は、様々な治療に応答して有意な異質性を呈し、それにより、この疾患に対するより有効な治療法を開発する、または具体的な治療法に対する応答を予測するバイオマーカーを同定するという必要性が強調される。

【0004】

アトピー性皮膚炎は、アレルギー性鼻炎および喘息などの他のアトピー性障害を伴うことが多い一般的な慢性炎症性皮膚疾患である(Bieber, New England Journal of Medicine, 2008, 358:1483-1494)。IL-13 mRNAの上方制御が、アトピー性皮膚炎の亜急性および慢性病変において認められている(Tazawa et al., Arch. Dermatol. Res., 2004, 295:459-464; Purwar et al, J. Invest. Derm., 2006, 126, 1043-1051; Oh et al., J Immunol., 2011, 186:7232-42)。

【0005】

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、様々な程度の慢性気管支炎、末梢気道病変および気腫を有する患者集団を含み、現行の喘息に基づく治療への応答が悪い進行性・不可逆性の肺機能低下によって特徴付けられる。COPDの根本原因は理解が乏しい状態である。Zheng et al(J Clin Invest, 106:1081-93, 2000)は、マウス肺におけるIL-13の過剰発現が、気腫、粘液産生の増加および炎症を引き起こし、ヒトCOPDの態様を反映することを実証している。さらに、AHR、すなわちアレルギー性炎症のマウスモデルにおけるIL-13依存性応答が、喫煙者における肺機能低下を予測することが示されている(Tashkin et al., Am J Respir Crit Care Med, 153(6 Pt 1):1802-11, 1996)。IL-13プロモーター多型とCOPDの発症に対する感受性との間の関連についても確立されている(Van Der Pouw Kraan et al., Genes Immun. 3:436-9, 2002)。したがって、その徴候は、IL-4/IL-13経路、特にIL-13が、COPDの病因において重要な役割を果たすことである。例えば、Chen et al. PLoS One 8:e68222, 2013; Dente et al., Respiration 84:98-100, 2012; Grubek-Jaworska et al., Respiration 84:101-107, 2012; Walsh, Curr. Opin. Investig. Drugs 11:1305-12, 2010(これらのすべては全体的に参照により本明細書中に援用される)を参照されたい。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Society, B. T., Thorax, 2003. 58 Suppl 1: 1-94

【非特許文献2】GINA, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2002, National Institute of Health

【非特許文献3】Milgrom, H. et al. Ann Allergy Asthma Immunol, 2002. 88: 429-31

【非特許文献4】Fish, L. and C. L. Lung, Ann Allergy Asthma Immunol, 2001. 86: 24-30

【非特許文献5】Bender, B. G. J. Allergy Clin. Immunol, 2002. 109: S554-9

【非特許文献6】Bieber, New England Journal of Medicine, 2008, 358: 1483-1494

【非特許文献7】Tazawa et al., Arch. Dermatol. Res., 2004, 295: 459-464

【非特許文献8】Purwar et al, J. Invest. Derm., 2006, 126, 1043-1051

【非特許文献9】Oh et al., J Immunol., 2011, 186: 7232-42

【非特許文献10】Zheng et al, J Clin Invest, 106: 1081-93, 2000

【非特許文献11】Tashkin et al., Am J Respir Crit Care Med, 153 (6 Pt 1): 1802-11, 1996

【非特許文献12】Van Der Pouw Kraan et al., Genes Immun. 3: 436-9, 2002

【非特許文献13】Chen et al. PLoS One 8: e68222, 2013

【非特許文献14】Dente et al., Respiration 84: 98-100, 2012

【非特許文献15】Grubek-Jaworska et al., Respiration 84: 101-107, 2012

【非特許文献16】Walsh, Curr. Opin. Investig. Drugs 11: 1305-12, 2010

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

インターロイキン（IL）-13は、約12kDaの未修飾の分子量を有する114アミノ酸サイトカインである（McKenzie, A. N., et al. J Immunol, 1993. 150: 5436-44; Minty, A., et al. Nature, 1993. 362: 248-50）。IL-13レベルは、喘息患者およびアレルギー性炎症の齧歯類モデルにおける疾患重症度と相関することが示されている（2012年3月1日に公開され、その全体が参照により本明細書中に援用される米国特許出願公開第2012-0052060号明細書を参照）。IL-13はまた、炎症性腸疾患の病因における役割を果たし得、また線維化状態、例えば特発性肺線維症（IPF）に関連している。抗IL-13抗体は現在、中等度から重症喘息を有する患者の治療における治療法として開発されつつある。しかし、喘息患者のサブセットのみがIL-13駆動型疾患を有するようにみられる。したがって、かかる患者を同定し、かつ単純なバイオマーカーまた

10

20

30

40

50

はバイオマーカーの組み合わせを用いて、抗IL-13抗体などのIL-13拮抗剤を用いる治療のアウトカムを予測するという必要性がある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本開示は、インターロイキン-13 (IL-13) 媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、患者から採取される試料中のDPP4 (ジペプチジルペプチダーゼ4) のレベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超える場合、IL-13拮抗剤を患者に投与するステップを含む、方法を提供する。また、提供されるのは、インターロイキン-13 (IL-13) 媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、(a) 患者から採取される試料中のDPP4のレベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超える場合、および(b) 患者が、(i) 高いペリオスチン ($\geq$ 血清ペリオスチン中央値または約 23 ng/mL)、(ii) 高い好酸球細胞数 (血中好酸球数 $\geq 300 \text{ 細胞}/\mu\text{L}$)、(iii) 高いTh2 (IGE $> 100 \text{ IU/mL}$ および血中好酸球 $\geq 0.14 \times 10^9/\text{L}$ として定義される高いTh2)、(iv) 短時間作用性 β 2刺激薬に対するFEV1可逆性 $\geq 12\%$ 、(v) 肺のCTスキャンによる測定として約 68% を超える亜区域気道の壁面積% (WA%)、または(vi) それらの組み合わせを呈する場合、IL-13拮抗剤を患者に投与するステップを含む、方法である。

【0009】

さらに、本開示は、インターロイキン-13 (IL-13) 媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、(a) 患者から採取される試料中のDPP4のレベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超える場合、および(b) 患者が高いペリオスチン ($\geq$ 血清ペリオスチン中央値または約 23 ng/mL) を呈する場合、IL-13拮抗剤を患者に投与するステップを含む、方法を提供する。また、提供されるのは、インターロイキン-13 (IL-13) 媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、(a) 患者から採取される試料中のDPP4のレベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超える場合、および(b) 患者が高い好酸球細胞数 (血中好酸球数 $\geq 300 \text{ 細胞}/\mu\text{L}$) を呈する場合、IL-13拮抗剤を患者に投与するステップを含む、方法である。また、提供されるのは、インターロイキン-13 (IL-13) 媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、(a) 患者から採取される試料中のDPP4のレベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超える場合、および(b) 患者が高いTh2 (IGE $> 100 \text{ IU/mL}$ および血中好酸球 $\geq 0.14 \times 10^9/\text{L}$ として定義される高いTh2) を呈する場合、IL-13拮抗剤を患者に投与するステップを含む、方法である。また、提供されるのは、インターロイキン-13 (IL-13) 媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、(a) 患者から採取される試料中のDPP4のレベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超える場合、および(b) 患者が短時間作用性 β 2刺激薬に対するFEV1可逆性 $\geq 12\%$ を呈する場合、IL-13拮抗剤を患者に投与するステップを含む、方法である。また、提供されるのは、インターロイキン-13 (IL-13) 媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、(a) 患者から採取される試料中のDPP4のレベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超える場合、および(b) 患者が、i) 高いペリオスチン ($\geq$ 血清ペリオスチン中央値または約 23 ng/mL)、(ii) 高い好酸球細胞数 (血中好酸球数 $\geq 300 \text{ 細胞}/\mu\text{L}$)、(iii) 高いTh2 (IGE $> 100 \text{ IU/mL}$ および血中好酸球 $\geq 0.14 \times 10^9/\text{L}$ として定義される高いTh2)、(iv) 短時間作用性 β 2刺激薬に対するFEV1可逆性 $\geq 12\%$ および(v) 肺のCTスキャンによる測定として約 68% を超える亜区域気道の壁面積% (WA%) のうちの1つ以上を呈する場合、IL-13拮抗剤を患者に投与するステップを含む、方法である。

10

20

30

40

50

【0010】

さらに、本開示は、インターロイキン-13（IL-13）媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、（a）患者から採取される試料中のDPP4のレベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超える場合、および（b）患者が、所定のバイオマーカーの閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のバイオマーカーレベルを超える、患者から採取される試料中の少なくとも1つの追加的なバイオマーカーのレベルを呈し、前記追加的なバイオマーカーが、POSTN（配列番号8）、CST1（配列番号9）、CCL26（配列番号10）、CLCA1（配列番号11）、CST2（配列番号12）、PRR4（配列番号13）、SERPINB2（配列番号14）、CEACAM5（配列番号15）、iNOS（配列番号16）、SERPINB4（配列番号17）、CST4（配列番号18）、PRB4（配列番号19）、TPSD1（配列番号20）、TPSG1（配列番号21）、MFS D2（配列番号22）、CPA3（配列番号23）、GPR105（配列番号24）、CDH26（配列番号25）、GSN（配列番号26）、C2ORF32（配列番号27）、TRACH2000196（TMEM71）（配列番号28）、DNAJC12（配列番号29）、RGS13（配列番号30）、SLC18A2（配列番号31）、SERPINB10（配列番号32）、SH3RF2（配列番号33）、FCER1B（配列番号34）、RUNX2（配列番号35）、PTGS1（配列番号36）、ALOX15（配列番号37）、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される場合、IL-13拮抗剤を患者に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0011】

本明細書に開示される方法の一部の態様では、試料は、患者から得られ、試料中のDPP4レベルの測定用に提出される。他の態様では、患者のDPP4レベルは免疫測定法で測定される。一部の態様において、免疫測定法では、ヒトDPP4を認識する1つ以上の抗DPP4抗体またはその抗原結合断片が用いられる。

【0012】

また提供されるのは、IL-13媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、（a）患者から採取される試料を試料中のDPP4レベルの測定用に提出するステップであって、患者のDPP4レベルは、ヒトDPP4を認識する1つ以上の抗DPP4抗体またはその抗原結合断片を用いる免疫測定法で測定される、ステップと；（b）試料中の患者のDPP4レベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超える場合、IL-13拮抗剤を患者に投与するステップとを含む、方法である。また提供されるのは、IL-13媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、（a）IL-13媒介性疾患または障害を有する患者から得られる試料中のDPP4レベルを測定するステップであって、試料中の患者のDPP4レベルは、ヒトDPP4を認識する1つ以上の抗DPP4抗体またはその抗原結合断片を用いる免疫測定法で測定される、ステップと；（b）試料中の患者のDPP4レベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超えるかを判定するステップと；（c）患者のDPP4レベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超える場合、IL-13拮抗剤を患者に投与するように医療提供者に助言するステップとを含む、方法である。

【0013】

上記開示方法の一部の態様では、IL-13媒介性疾患または障害は、肺疾患もしくは障害、炎症性腸疾患もしくは障害、または慢性炎症性皮膚疾患もしくは障害である。他の態様では、肺疾患または障害は、喘息またはアレルギー性鼻炎である。一部の態様では、慢性炎症性皮膚疾患または障害は、アトピー性皮膚炎である。一部の態様では、肺疾患または障害はCOPDである。一部の態様では、COPDは、安定COPDまたはCOPD急性増悪（AECOPD）である。

【0014】

本開示はまた、肺疾患または障害と診断された患者を治療する方法であって、患者から

採取される試料中の D P P 4 レベルが所定の D P P 4 閾値レベルを超えるか、または 1 つ以上の対照試料中の D P P 4 レベルを超える場合、I L-13 拮抗剤を患者に投与するステップを含む、方法を提供する。一部の態様では、患者の D P P 4 レベルは、ヒト D P P 4 を認識する 1 つ以上の抗 D P P 4 抗体またはその抗原結合断片を用いる免疫測定法で測定される。

【0015】

また提供されるのは、肺疾患もしくは障害、炎症性腸疾患もしくは障害、または慢性炎症性皮膚疾患もしくは障害と診断された患者を治療する方法であって、(a) 患者から採取される試料を試料中の D P P 4 レベルの測定用に提出するステップであって、患者の D P P 4 レベルは、ヒト D P P 4 を認識する 1 つ以上の抗 D P P 4 抗体またはその抗原結合断片を用いる免疫測定法で測定される、ステップと；(b) 試料中の患者の D P P 4 レベルが所定の D P P 4 閾値レベルを超えるか、または 1 つ以上の対照試料中の D P P 4 レベルを超える場合、I L-13 拮抗剤を患者に投与するステップとを含む、方法である。

【0016】

また提供されるのは、肺疾患もしくは障害、炎症性腸疾患もしくは障害、または慢性炎症性皮膚疾患もしくは障害と診断された患者を I L-13 拮抗剤の治療計画で治療すべきか否かを判定する方法であって、(a) 肺疾患もしくは障害、炎症性腸疾患もしくは障害、または慢性炎症性皮膚疾患もしくは障害と診断された患者から得られる試料中の D P P 4 レベルを測定するか、または測定するように臨床検査室に指示するステップであって、患者の D P P 4 レベルは、ヒト D P P 4 を認識する 1 つ以上の抗 D P P 4 抗体またはその抗原結合断片を用いる免疫測定法で測定される、ステップと；(b) 試料中の患者の D P P 4 レベルが所定の D P P 4 閾値レベルを超えるか、または 1 つ以上の対照試料中の D P P 4 レベルを超える場合、患者を I L-13 拮抗剤の治療計画で治療するか、または治療するように医療提供者に指示するステップとを含む、方法である。

【0017】

また提供されるのは、肺疾患もしくは障害、炎症性腸疾患もしくは障害、または慢性炎症性皮膚疾患もしくは障害と診断された患者を I L-13 拮抗剤による治療計画による治療の候補として選択する方法であって、(a) 肺疾患もしくは障害、炎症性腸疾患もしくは障害、または慢性炎症性皮膚疾患もしくは障害と診断された患者から得られる試料中の D P P 4 レベルを測定するか、または測定するように臨床検査室に指示するステップであって、患者の D P P 4 レベルは、ヒト D P P 4 を認識する 1 つ以上の抗 D P P 4 抗体またはその抗原結合断片を用いる免疫測定法で測定される、ステップと；(b) 試料中の患者の D P P 4 レベルが所定の D P P 4 閾値レベルを超えるか、または 1 つ以上の対照試料中の D P P 4 レベルを超える場合、患者を I L-13 拮抗剤の治療計画で治療するか、または治療するように医療提供者に指示するステップとを含む、方法である。一部の態様では、肺疾患または障害は、喘息、I P F、C O P D (安定 C O P D または A E C O P D)、慢性副鼻腔炎、またはアレルギー性鼻炎である。一部の態様では、喘息は、アレルギー性喘息、アトピー性喘息、コルチコステロイドナীবな喘息、慢性喘息、コルチコステロイド耐性喘息、コルチコステロイド難治性喘息、喫煙による喘息、またはコルチコステロイドで制御されない喘息である。一部の態様では、慢性炎症性皮膚疾患または障害は、アトピー性皮膚炎である。

【0018】

上記開示方法の一部の態様では、I L-13 拮抗剤は、抗 I L-13 抗体もしくはその抗原結合断片、I L-13 変異タンパク質、I L-4 変異タンパク質、抗 I L-13 R α 1 抗体もしくはその抗原結合断片、または抗 I L-4 R α 抗体もしくはその抗原結合断片のうちの 1 つ以上を含む。一部の態様では、患者は、I L-13 拮抗剤の投与の前、間、または後のいずれかに、1 つ以上の追加的な薬物療法で治療されている。一部の態様では、1 つ以上の追加的な薬物療法は、ステロイドを含む。他の態様では、1 つ以上の追加的な薬物療法は、気管支拡張薬をさらに含む。一部の態様では、ステロイドは、フルチカゾンまたはブデソニドである。一部の態様では、気管支拡張薬は、サルブタモールまたはサ

10

20

30

40

50

ルメテロールである。他の態様では、1つ以上の追加的な薬物療法は、吸入により、経口投与により、注射により、またはそれらの組み合わせにより投与される。一部の態様では、吸入投与は、定量吸入器（MDI）または乾燥粉末吸入器（DPI）を用いて行われる。一部の態様では、ステロイドは高用量で投与される。

【0019】

本明細書に開示される方法の一部の態様では、IL-13拮抗剤は、抗IL-13抗体またはその抗原結合断片である。一部の態様では、抗体またはその断片は、トラロキヌマブと同じIL-13エピトープに結合するか、またはトラロキヌマブのIL-13への結合を競合的に阻害するか、またはその両方である。他の態様では、抗体またはその断片は、トラロキヌマブまたはその抗原結合断片を含む。一部の態様では、抗体またはその断片は、トラロキヌマブまたはその抗原結合断片からなる。一部の態様では、抗体またはその断片は、レプリキズマブと同じIL-13エピトープに結合するか、またはレプリキズマブのIL-13への結合を競合的に阻害するか、またはその両方である。一部の態様では、抗体またはその断片は、レプリキズマブまたはその抗原結合断片を含む。他の態様では、抗体またはその断片は、レプリキズマブまたはその抗原結合断片からなる。

【0020】

本明細書に開示される方法の一部の態様では、患者から採取される試料は、全血液、血清、血漿、皮膚、唾液、痰、気管支肺胞洗浄液、肺上皮細胞、尿、または鼻茸のうちの1つ以上を含む。一部の態様では、患者から採取される試料は血清である。一部の態様では、本明細書に開示される方法は、(i)患者のIgEレベルのレベル、(ii)患者の好酸球数、(iii)患者の呼気一酸化窒素濃度(Fraction of Exhaled Nitric Oxide)(FE_{NO})、(iv)患者の好酸球/リンパ球および好酸球/好中球(ELEN)指数、(v)患者のEOS指数、(vi)肺のCTスキャンを介して測定される約68%を超える亜区域気道の壁面積%(WA%)、または(vii)それらの2つ以上の組み合わせを測定するか、測定用に患者から採取される試料を提出するか、あるいは測定するように臨床検査室に指示するステップをさらに含む。一部の態様では、本明細書に開示される方法は、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、もしくは4の発現レベルもしくは活性、患者の血中好酸球細胞数、患者のIgEレベルのレベル、気管支拡張薬投与前もしくは後のFEV₁可逆性、またはその組み合わせを測定するか、測定用に患者から採取される試料を提出するか、あるいは測定するように臨床検査室に指示するステップをさらに含む。

【0021】

一部の態様では、本明細書に開示される方法は、sCTLA-3（可溶性CTLA-3；細胞傷害性Tリンパ球関連セリンエステラーゼ3、グランザイムA、またはグランザイム1としても公知である；Uniprot：P12544）、sCD28（可溶性CD28；表面抗原分類28またはTp44としても公知である；Uniprot：P10747）、CCL5（ケモカインC-Cモチーフフリガンド5；RANTESとしても公知である；Uniprot：P13501）、CCL11（C-Cモチーフケモカイン11；好酸球走化性タンパク質またはエオタキシン-1としても公知である；Uniprot：P51671）、CCL22（C-Cモチーフケモカイン22；Uniprot：O00626）、またはその組み合わせの発現レベルまたは活性を測定するか、測定用に患者から採取される試料を提出するか、あるいは測定するように臨床検査室に指示するステップをさらに含む。

【0022】

一部の態様では、本明細書に開示される方法は、POSTN（配列番号8）、CST1（配列番号9）、CCL26（配列番号10）、CLCA1（配列番号11）、CST2（配列番号12）、PRR4（配列番号13）、SERPINB2（配列番号14）、CEACAM5（配列番号15）、iNOS（配列番号16）、SERPINB4（配列番号17）、CST4（配列番号18）、PRB4（配列番号19）、TPSD1（配列番号20）、TPSG1（配列番号21）、MFSD2（配列番号22）、CPA3（配列

10

20

30

40

50

番号23)、GPR105(配列番号24)、CDH26(配列番号25)、GSN(配列番号26)、C2ORF32(配列番号27)、TRACH2000196(TMEN71)(配列番号28)、DNAJC12(配列番号29)、RGS13(配列番号30)、SLC18A2(配列番号31)、SERPINB10(配列番号32)、SH3RF2(配列番号33)、FCER1B(配列番号34)、RUNX2(配列番号35)、PTGS1(配列番号36)、ALOX15(配列番号37)、およびこれらの組み合わせの発現レベルまたは活性を測定するか、測定用に患者から採取される試料を提出するか、あるいは測定するように臨床検査室に指示するステップをさらに含む。

【0023】

一部の態様では、IL-13拮抗剤は一定用量で投与される。具体的な態様では、10
ロキヌマブは約300mg/用量の一定用量で投与される。一部の態様では、IL-13拮抗剤は2回以上の用量で投与される。他の態様では、IL-13拮抗剤は、毎週、隔週または毎月投与される。特定の態様では、IL-13拮抗剤は隔週投与される。

【0024】

一部の態様では、IL-13拮抗剤は、静脈内に、筋肉内に、皮下に、またはそれらの組み合わせで投与される。他の態様では、所定のDPP4閾値レベルは、ELISAを用
いる血清中での測定によると、少なくとも約250ng/ml、少なくとも約275ng/ml、少なくとも約300ng/ml、少なくとも約325ng/ml、少なくとも約350ng/ml、少なくとも約375ng/ml、少なくとも約400ng/ml、少なくとも約425ng/ml、少なくとも約450ng/ml、少なくとも約475ng
20
/ml、少なくとも約500ng/ml、少なくとも約525ng/ml、少なくとも550ng/ml、少なくとも約575ng/ml、または少なくとも約600ng/mlである。一部の態様では、ELISAは、QUANTIKINE(登録商標)アッセイである。一部の態様では、所定のDPP4閾値レベルは約365ng/mlである。

【0025】

一部の態様では、1つ以上の対照試料は、正常な健常者；喘息の非IL-13媒介性サブセットを有する患者；コルチコステロイド治療に対してナイーブな喘息患者；コルチコステロイドで治療された喘息患者；所定の標準量の単離されたDPP4；またはそれらの組み合わせから得られる。一部の態様では、1つ以上の対照試料は、全血液、血清、血漿、唾液、痰、気管支肺胞洗浄液、肺上皮細胞、尿、またはそれらの組み合わせのうちの1
30
つ以上を含む。

【0026】

本明細書に開示される方法の一部の態様では、IL-13拮抗剤の投与は、(a) AER(急性増悪率)の低下；(b) FEV₁(1秒間の強制呼気量)の増加；(c) 改善されたACQ-6(喘息管理質問票、6項目バージョン)の結果；(d) 改善されたAQLQ(喘息クオリティーオブライフ(QOL)質問票)の結果；または(e) それらの組み合わせをもたらす。一部の態様では、AERの低下は、プラセボで治療される患者の集団内で認められるAERと比べて、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、または少なくとも45%である。他の態様では、平均AERの低下は、プラ
40
セボで治療される患者の集団内で認められる平均AERと比べて約28%である。一部の態様では、FEV₁の増加は、プラセボで治療される患者の集団内で認められるFEV₁と比べて、少なくとも3%、少なくとも5%、少なくとも7%、少なくとも9%、少なくとも11%、少なくとも13%、少なくとも15%、少なくとも17%、または少なくとも19%である。他の態様では、平均FEV₁の増加は、プラセボで治療される患者の集団内で認められる平均FEV₁と比べて約10%である。

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】肺におけるIL-13によって調節された遺伝子を同定するのに用いられるスキームを示す。スクリーニングで同定された候補遺伝子の正常および喘息血清中のタンパク
50

質レベルが測定された。正常なヒト気管支上皮細胞またはEPIAIRWAY（商標）モデル由来のヒト気管支上皮細胞が、IL-13で24時間刺激され、採取され、溶解され、得られた転写変化が、全ゲノムアレイ（WGA）およびTAQMAN（登録商標）PCRによって分析された。

【図2】EPIAIRWAY（商標）モデル由来の正常なヒト気管支上皮細胞のIL-13刺激によって上方制御された遺伝子を示す。IL-13刺激後の各遺伝子におけるlog₂倍数変化（fc）値が示される。CCL26／エオタキシン3、ジペプチジルペプチダーゼ4（DPP4）、フェチュインB（FETUB）およびペリオスチン（POSTN）を含むいくつかの遺伝子が、IL-13処理によって上方制御されることが見出された。全RNAが、刺激されないかまたは100ng/mLのIL-13で24時間刺激された、多層の高度に分化した気体-液体界面モデル（EPIAIRWAY（商標）、Mattek Corp.）において成長した正常な気管支上皮細胞から調製された。RNAは、cDNAに逆転写され、全ゲノムマイクロアレイによりアッセイされた。

【図3】正常なヒト気管支上皮細胞のIL-13刺激によって上方制御された遺伝子を示す。IL-13刺激後の各遺伝子におけるlog₂倍数変化（fc）値が示される。CCL26／エオタキシン3、ジペプチジルペプチダーゼ4（DPP4）、フェチュインB（FETUB）およびペリオスチン（POSTN）を含むいくつかの遺伝子が、IL-13処理によって上方制御されることが見出された。全RNAが、刺激されないかまたは100ng/mLのIL-13で24時間刺激された、単層で成長した正常な気管支上皮細胞から調製された。RNAは、cDNAに逆転写され、全ゲノムマイクロアレイによりアッセイされた。

【図4】図2および図3に示されるIL-13刺激後のマイクロアレイデータのTAQMAN（登録商標）qPCRによる確認を示す。刺激されない細胞／組織内での遺伝子発現をIL-13刺激後の遺伝子発現と比較した、平均±標準偏差の線形倍率変化値が示される。IL-13刺激によって増加することが示された4つの遺伝子（DPP4、POSTN、CCL26およびFETUB）が、TAQMAN（登録商標）qPCR（Fluidigm）により分析された。刺激されない（Unstim）試料、ならびにジペプチジルペプチダーゼ4（DPP4）、ペリオスチン（POSTN）、CCL26／エオタキシン3（CCL26）、およびフェチュインB（FETUB）に対応する結果が示される。全RNAは、刺激を受けないかまたはIL-13で24時間刺激された後、気管支上皮（2ドナー；各試料における左カラム）、正常なEPIAIRWAY（商標）組織（3ドナー；各試料における中カラム）、または喘息EPIAIRWAY（商標）組織（4ドナー；各試料における右カラム）のいずれかから単離された。試料は、cDNAに逆転写され、予め増殖された。

【図5】DPP4タンパク質レベルが、重症喘息患者由来の血清中で増加したことを示す。健常ボランティア（n=38）および中等度（n=13）または重症（n=12）のいずれかに同定された喘息患者に由来する血清は、市販供給源から得られた。DPP4レベル（ng/mL）は、R&D Systems製のQUANTIKINE（登録商標）ELISAを用いて測定された。各集団内のDPP4中央値が黒棒で示される。DPP4の増加傾向が中等度疾患を有する喘息患者で認められ、DPP4の発現における統計学的に有意な増加（*p値<0.05）が重症疾患を有する喘息患者で認められた。

【図6】DPP4タンパク質レベルが、経口および吸入ステロイドを摂取する喘息患者由来の血清中で低下したことを示す。様々な薬物（薬物なし、n=8；ADV AIR（登録商標）のみ、n=18；アルブテロールおよび吸入ステロイド、n=27；または経口および吸入ステロイド、n=40）を摂取するものとして同定された喘息患者由来の血清は、市販供給源から得られた。DPP4レベル（ng/mL）は、R&D Systems製のQUANTIKINE（登録商標）ELISAを用いて測定された。各集団内のDPP4中央値が黒棒で示される。DPP4レベル中央値は、評価された患者の内、経口および吸入ステロイドを摂取する患者において低下した。

【図7】トラロキヌマブ第2b相試験（CD-R1-CAT-354-1049）の設計

および主要な質問、投与頻度、参加基準、および主要な一次および二次エンドポイント（E P）のまとめを示す。Q 2 W = 2 週間毎；Q 4 W = 4 週間毎；W k = 週；S C = 皮下投与。

【図 8】気管支拡張薬投与前の F E V 1 におけるベースラインからの経時的变化を示す（I T T 集団）。プラセボと比べての F E V 1 の相対的増加が、試験の最初から 17 週間にわたり両治療群で認められた。これらの増加は、トラロキヌマブ 300 mg の Q 2 W 群では 53 週目まで維持されたが、トラロキヌマブ 300 mg の Q 2 / 4 W 群では低下した。F E V 1 = 1 秒間の強制呼気量；I T T = 治療意図；MMRM = 混合モデル反復測定（m i x e d - e f f e c t m o d e l r e p e a t e d m e a s u r e）；S E M = 平均の標準誤差；C A T - 354 = トラロキヌマブ。

【図 9 A】F E V 1 可逆性および血清ペリオスチンレベルによる年間急性増悪率低下（A c u t e E x a c e r b a t i o n R a t e R e d u c t i o n s）（A E R R）および 53 週目での気管支拡張薬投与前におけるベースラインからの変化を示すフォレストプロットを示す。図 9 A は、C A T - 354 Q 2 W または C A T - 354 Q 4 W コホートにおける、プラセボ（P B O）と比べての、F E V 1 可逆性および血清ペリオスチンレベルによる年間 % A E R R での百分率低下を示すフォレストプロットである。C A T - 354 = トラロキヌマブ；F E V 1 = 1 秒間の強制呼気量；Q 2 W = 2 週間毎；Q 2 / 4 W = 2 回注射、2 週間毎を 12 週、その後 4 週間毎を 38 週。

【図 9 B】F E V 1 可逆性および血清ペリオスチンレベルによる年間急性増悪率低下（A c u t e E x a c e r b a t i o n R a t e R e d u c t i o n s）（A E R R）および 53 週目での気管支拡張薬投与前におけるベースラインからの変化を示すフォレストプロットを示す。図 9 B は、C A T - 354 Q 2 W または C A T - 354 Q 4 W コホートにおける、F E V 1 可逆性および血清ペリオスチンレベルによる気管支拡張薬投与前の F E V 1 のベースラインからの変化における差異対プラセボを示すフォレストプロットである。C A T - 354 = トラロキヌマブ；F E V 1 = 1 秒間の強制呼気量；Q 2 W = 2 週間毎；Q 2 / 4 W = 2 回注射、2 週間毎を 12 週、その後 4 週間毎を 38 週。

【図 10 A】F E V 1 可逆性および血清ペリオスチンレベルによる 53 週目の A C Q および A Q L Q（S）を示すフォレストプロットを示す。図 10 A は、C A T - 354 Q 2 W または C A T - 354 Q 4 W コホートにおける、F E V 1 可逆性およびペリオスチンによる A C Q における差異対プラセボを示すフォレストプロットである。A C Q - 6 = 喘息管理質問票 6；A Q L Q（S）= 喘息 Q O L 質問票の標準化バージョン；C I = 信頼区間；F E V 1 = 1 秒間の強制呼気量；I T T = 治療意図；Q 2 W = 2 週間毎；Q 2 / 4 W = 2 回注射、2 週間毎を 12 週、その後 4 週間毎を 38 週。

【図 10 B】F E V 1 可逆性および血清ペリオスチンレベルによる 53 週目の A C Q および A Q L Q（S）を示すフォレストプロットを示す。図 10 B は、C A T - 354 Q 2 W または C A T - 354 Q 4 W 群における、F E V 1 可逆性およびペリオスチンによる A Q L Q（S）における差異対プラセボを示すフォレストプロットである。A C Q - 6 = 喘息管理質問票 6；A Q L Q（S）= 喘息 Q O L 質問票の標準化バージョン；C I = 信頼区間；F E V 1 = 1 秒間の強制呼気量；I T T = 治療意図；Q 2 W = 2 週間毎；Q 2 / 4 W = 2 回注射、2 週間毎を 12 週、その後 4 週間毎を 38 週。

【図 11】亜群分析の年間急性増悪率（A E R）に対する効果を示すフォレストプロットである。I T T 集団では、プラセボと比べての一次エンドポイント、年間 A E R における低下は、いずれのトラロキヌマブ治療コホートにおいても認められなかったが、トラロキヌマブを受ける患者における A E R の低下傾向は、ベースラインでの S A B A に対する F E V 1 の可逆性 $\geq 12\%$ の存在、高ペリオスチン、高好酸球、および高 T h 2 亜群を含むいくつかの予め定められた亜群で認められた。A E R の低下は、慢性 O C S を受ける亜群では、いずれのトラロキヌマブ治療コホートにおいても認められなかった。A E R R = 喘息増悪率低下；C A T - 354 = トラロキヌマブ；E o s = 好酸球；F E V 1 = 1 秒間の強制呼気量；I T T = 治療意図；O C S = 経口コルチコステロイド；P B O = プラセボ；Q 2 W = 2 週間毎；Q 2 / 4 W = 2 回注射、2 週間毎を 12 週、その後 4 週間毎を 38 週

10

20

30

40

50

；Th 2 = 2 型ヘルパー T。

【図 1 2】亜群分析の気管支拡張薬投与前の (pre-BD) FEV1 に対する効果を示すフォレストプロットである。ITT 集団では、プラセボと比べての 53 週目の気管支拡張薬投与前の FEV1 におけるベースラインからの統計学的に有意な増加が、トラロキヌマブ 300 mg の Q2W コホートにおいて認められた。53 週目のトラロキヌマブ 300 mg の Q2W コホートの中で、プラセボと比べての気管支拡張薬投与前の FEV1 の増加は、高および低ペリオスチン亜群の両方で厳密に一致し、高可逆性、高好酸球および高 Th 2 亜群では、対応する低亜群の場合よりも数値的に高かった。気管支拡張薬投与前の FEV1 の増加は、慢性 OCS を受ける亜群では、いずれのトラロキヌマブ治療コホートにおいても認められなかった。CAT-354 = トラロキヌマブ；Eos = 好酸球；FEV1 = 1 秒間の強制呼気量；ITT = 治療意図；OCS = 経口コルチコステロイド；PBO = プラセボ；Q2W = 2 週間毎；Q2/4W = 2 回注射、2 週間毎を 12 週、その後 4 週間毎を 38 週；Th 2 = 2 型ヘルパー T。

【図 1 3 A】ベースライン血清ペリオスチンレベルによる、患者における 53 週目の喘息増悪率低下および気管支拡張薬投与前の FEV1 におけるベースラインからの平均パーセント変化を示す (トラロキヌマブ Q2W 対プラセボ)。図 1 3 A は、血清ペリオスチンレベルによる AER 低下 (95% CI) の継続的表現であり、分析において用いられるペリオスチン中央値および 53 週目の AER 低下に対してペリオスチン中央値 (ベースラインペリオスチンカットポイント) を変化させる効果を示す。Q2W = 2 週間毎；AER = 喘息増悪率；FEV1 = 1 秒間の強制呼気量；CI = 信頼区間。

【図 1 3 B】ベースライン血清ペリオスチンレベルによる、患者における 53 週目の喘息増悪率低下および気管支拡張薬投与前の FEV1 におけるベースラインからの平均パーセント変化を示す (トラロキヌマブ Q2W 対プラセボ)。図 1 3 B は、血清ペリオスチンレベルによる気管支拡張薬投与前の FEV1 におけるベースラインからのパーセント変化 (95% CI) の継続的表現であり、分析において用いられるペリオスチン中央値および 53 週目の気管支拡張薬投与前の FEV1 におけるベースラインからのパーセント変化に対してペリオスチン中央値 (ベースラインペリオスチンカットポイント) を変化させる効果を示す。Q2W = 2 週間毎；AER = 喘息増悪率；FEV1 = 1 秒間の強制呼気量；CI = 信頼区間。

【図 1 4 A】ペリオスチン $\geq$ 中央値の場合での気管支拡張薬投与前の FEV1 におけるベースラインからの経時的なパーセント変化を示す (ITT 集団)。FEV1 の相対的増加が、53 週目までで 300 mg の Q2W 群で認められた。FEV1 = 1 秒間の強制呼気量；ITT = 治療意図；Q2W = 2 週間毎；Q2/4W = 2 回注射、2 週間毎を 12 週、その後 4 週間毎を 38 週；CAT-354 = トラロキヌマブ。

【図 1 4 B】ペリオスチン < 中央値の場合での気管支拡張薬投与前の FEV1 におけるベースラインからの経時的なパーセント変化を示す (ITT 集団)。FEV1 における有意な増加は、53 週目までで 300 mg の Q2W 群または Q2/4W 群で認められなかった。FEV1 = 1 秒間の強制呼気量；ITT = 治療意図；Q2W = 2 週間毎；Q2/4W = 2 回注射、2 週間毎を 12 週、その後 4 週間毎を 38 週；CAT-354 = トラロキヌマブ。

【図 1 5】治療意図 (ITT) 集団のトラロキヌマブ 300 mg Q2W 群では、プラセボと比べて、急性増悪率低下、FEV1 におけるベースラインからの百分率変化、ベースラインからの ACQ-6 の変化、およびベースラインからの AQLQ の変化を含む様々なエンドポイントにおいて、DPP4 (DPP4-high 分類指標；すなわち DPP4 $\geq$ 中央値) が、ペリオスチン (periostin-high 分類指標；すなわちペリオスチンレベル $\geq$ 中央値) より優れることを示すデータを示す。FEV1 = 1 秒間の強制呼気量；ACQ-6 = 喘息管理質問票 6；AQLQ (S) = 喘息 QOL 質問票の標準化バージョン；CI = 信頼区間；Q2W = 2 週間毎。

【図 1 6】4 つの分類指標：periostin-high (ペリオスチンレベル $\geq$ 中央値)、periostin-low (ペリオスチンレベル < 中央値)、DPP4-high

h (D P P 4 レベル $\geq$ 中央値)、および D P P 4 - l o w (D P P 4 レベル $<$ 中央値) に従って層別化された、治療意図 (I T T) 集団のトラロキヌマブ 3 0 0 m g Q 2 W 群における、急性増悪率低下、F E V 1 におけるベースラインからの百分率変化、ベースラインからの A C Q - 6 の変化、およびベースラインからの A Q L Q の変化を比較する。F E V 1 = 1 秒間の強制呼気量；A C Q - 6 = 喘息管理質問票 6；A Q L Q = 喘息 Q O L 質問票；C I = 信頼区間；Q 2 W = 2 週間毎。

【図 1 7 A】5 3 週目までの、D P P 4 分類指標の使用 (すなわち、D P P 4 レベル $\geq$ 中央値または D P P 4 レベル $<$ 中央値) に応じての、トラロキヌマブ 3 0 0 m g の Q 2 W 群または Q 2 / 4 W 群での異なるエンドポイントにおけるベースラインからのパーセント変化を示す。Q 2 W = 2 週間毎；Q 2 / 4 W = 2 回注射、2 週間毎を 1 2 週、その後 4 週間毎を 3 8 週；C A T - 3 5 4 = トラロキヌマブ；B S L = ベースライン；W X = X 週；F E V 1 = 1 秒間の強制呼気量；A C Q - 6 = 喘息管理質問票 6；A Q L Q (S) = 喘息 Q O L 質問票の標準化バージョン。図 1 7 A (気管支拡張薬投与前の F E V 1 におけるベースラインからの経時的なパーセント変化および D P P 4 $\geq$ 中央値)、図 1 7 B (気管支拡張薬投与前の F E V 1 におけるベースラインからの経時的なパーセント変化および D P P 4 $<$ 中央値)、図 1 7 C (平均 A C Q - 6 のベースラインからの経時的变化および D P P 4 $\geq$ 中央値)、図 1 7 D (平均 A C Q - 6 のベースラインからの経時的变化および D P P 4 $<$ 中央値)、図 1 7 E (平均 A Q L Q (S) のベースラインからの経時的变化および D P P 4 $\geq$ 中央値)、図 1 7 F (平均 A Q L Q (S) のベースラインからの経時的变化および D P P 4 $<$ 中央値)、図 1 7 G (気管支拡張薬投与前の F E V 1 におけるベースラインからの経時的なパーセント変化、ベースラインの F E V 1 可逆性 $\geq$ 1 2 % および D P P 4 $\geq$ 中央値)、図 1 7 H (平均 A C Q - 6 のベースラインからの経時的变化、ベースラインの F E V 1 可逆性 $\geq$ 1 2 % および D P P 4 $\geq$ 中央値)、および図 1 7 I (平均 A Q L Q (S) のベースラインからの経時的变化、ベースラインの F E V 1 可逆性 $\geq$ 1 2 % および D P P 4 $\geq$ 中央値)。5 3 週目、プラセボと比べて、気管支拡張薬投与前の F E V 1 におけるベースラインからのパーセント変化における増加 (1 7 A)、平均 A C Q - 6 のベースラインからの変化における低下 (1 7 C)、および平均 A Q L Q (S) のベースラインからの変化における増加 (1 7 E) が、D P P 4 $\geq$ 中央値におけるトラロキヌマブ 3 0 0 m g の Q 2 W コホートにおいて認められた (各々、図 1 7 A、1 7 C、1 7 E)。これらの変化は、D P P 4 レベル $<$ 中央値の群で失われた (各々、図 1 7 B、1 7 D、1 7 F)。同様に、5 3 週目、プラセボと比べて、気管支拡張薬投与前の F E V 1 におけるベースラインからのパーセント変化における増加 (1 7 G)、平均 A C Q - 6 のベースラインからの変化における低下 (1 7 H)、および平均 A Q L Q (S) のベースラインからの変化における増加 (1 7 I) が、ベースラインの短時間作用性 β 2 刺激薬に対する F E V 1 の可逆性 $\geq$ 1 2 % + D P P 4 $\geq$ 中央値の群におけるトラロキヌマブ 3 0 0 m g の Q 2 W コホートにおいて認められた。

【図 1 7 B】図 1 7 A の続きである。

【図 1 7 C】図 1 7 A の続きである。

【図 1 7 D】図 1 7 A の続きである。

【図 1 7 E】図 1 7 A の続きである。

【図 1 7 F】図 1 7 A の続きである。

【図 1 7 G】図 1 7 A の続きである。

【図 1 7 H】図 1 7 A の続きである。

【図 1 7 I】図 1 7 A の続きである。

【図 1 8】D P P 4 レベルによる喘息増悪率低下の継続的表現であり、プラセボと比べて、C A T - 3 5 4 Q 2 W で治療されたベースライン D P P 4 $\geq$ カットポイントを有する被験体における喘息増悪率低下 (9 5 % C I) を示す。分析に用いられる D P P 4 中央値および喘息増悪率低下に対して D P P 4 中央値 (ベースライン D P P 4 カットポイント) を変化させる効果が示される。Q 2 W = 2 週間毎；C A T - 3 5 4 = トラロキヌマブ；C I = 信頼区間。

【図19】CAT-354 Q2Wで治療されたベースラインDPP4 $\geq$ カットポイントを有する被験体における、プラセボと比べての53週目の気管支拡張薬投与前のFEV1におけるベースラインからの平均パーセント変化(95%CI)の継続的表現である。分析に用いられるDPP4中央値および気管支拡張薬投与前のFEV1におけるベースラインからの平均パーセント変化に対してDPP4中央値(ベースラインDPP4カットポイント)を変化させる効果が示される。Q2W=2週間毎; CAT-354=トラロキヌマブ; CI=信頼区間; pre-BD=気管支拡張薬投与前; FEV1=FEV1=1秒間の強制呼気量。

【図20】CAT-354 Q2Wで治療されたベースラインDPP4 $\geq$ カットポイントを有する被験体における、プラセボと比べての53週目の平均ACQ-6スコアにおけるベースラインからの平均変化(95%CI)の継続的表現である。分析に用いられるDPP4中央値およびACQ-6におけるベースラインからの平均変化に対してDPP4中央値(ベースラインDPP4カットポイント)を変化させる効果が示される。Q2W=2週間毎; CAT-354=トラロキヌマブ; CI=信頼区間; ACQ-6=喘息管理質問票6。

【図21】治療群と無関係に、DPP4-high(血清DPP4 $\geq$ 中央値); DPP4-low(血清DPP4<中央値); periostin-high(血清ペリオスチン $\geq$ 中央値); およびperiostin-low(血清ペリオスチン<中央値)として分類される被験体の相対的分布を示す。各象限において、上の数は被験体の数に対応する一方、下の数は全被験体の%に対応する(例えば、DPP4-high、periostin-high=125名の患者または27.84%の試験被験体)。DPP4-high群とperiostin-high群の間には部分的重複がある。

【図22】治療群と無関係に、DPP4-high(血清DPP4 $\geq$ 中央値); DPP4-low(血清DPP4<中央値); Th2-high(IgE>100IU/mLおよび血中好酸球 $\geq 0.14 \times 10^9/L$); およびTh2-low(Th2-highとして分類されない被験体)として分類される被験体の相対的分布を示す。各象限において、上の数は被験体の数に対応する一方、下の数は全被験体の%に対応する(例えば、DPP4-high、Th2-high=114名の患者または27.67%の試験被験体)。DPP4-high群とTh2-high群の間には部分的重複がある。

【図23】治療群と無関係に、DPP4-high(血清DPP4 $\geq$ 中央値); DPP4-low(血清DPP4<中央値); EOS-high(血中好酸球数 ≥ 300 細胞/ μL); およびEOS-low(血中好酸球数<300細胞/ μL)として分類される被験体の相対的分布を示す。各象限において、上の数は被験体の数に対応する一方、下の数は全被験体の%に対応する(例えば、DPP4-high、EOS-high=84名の患者または19.86%の試験被験体)。DPP4-high群とEOS-high群の間には部分的重複がある。

【図24】慢性OCSの使用を伴う(陽性)被験体または伴わない(陰性)被験体における血清DPP4レベルの平均および中央値を示す。血清DPP4レベルの平均および中央値は、慢性的にOCSで治療された患者で低下する。OCS=経口コルチコステロイド; N=被験体の数。

【図25】ベースラインFEV1の短時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬に対する可逆性($\geq 12\%$ または<12%)および高い($\geq$ 中央値)または低い(<中央値)血清DPP4を有する、慢性的にOCSで治療されていない被験体でのCAT-354における、プラセボと比べてのAERR、増悪率、ベースラインFEV1からの平均パーセント変化、ACQ-6のベースラインからの平均変化およびAQLQのベースラインからの平均変化を示す。OCS=経口コルチコステロイド; CAT-354=トラロキヌマブ; BL=ベースライン; FEV1=1秒間の強制呼気量; ACQ-6=喘息管理質問票6; AQLQ=喘息QOL質問票; pbo=プラセボ; N=被験体の数; CI=信頼区間。

【図26】ベースラインFEV1の短時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬に対する可逆性($\geq 12\%$ または<12%)および高い($\geq$ 中央値)または低い(<中央値)血清ペリオスチンを有す

10

20

30

40

50

る、慢性的にOCSで治療されていない被験体でのCAT-354における、プラセボと比べてのAERR、増悪率、ベースラインFEV1からの平均パーセント変化、ACQ-6のベースラインからの平均変化およびAQLQのベースラインからの平均変化を示す。OCS＝経口コルチコステロイド；CAT-354＝トラロキヌマブ；BL＝ベースライン；FEV1＝1秒間の強制呼気量；ACQ-6＝喘息管理質問票6；AQLQ＝喘息QOL質問票；pbo＝プラセボ；N＝被験体の数；CI＝信頼区間。

【図27】全ゲノムマイクロアレイ（Affymetrix）を用い、2つのプローブ、すなわちプローブ1555778（パネルA）およびプローブ210809（パネルB）の各々を用いて測定された、正常な皮膚およびアトピー性皮膚炎（AD）の皮膚におけるペリオスチン（POSTN）mRNAの発現強度レベルを示す。全RNAは、正常な皮膚（31のドナー）またはアトピー性皮膚炎と診断された被験体由来の皮膚（4つのドナー）のいずれかから単離された。ビオチン標識された増幅cRNAが、全RNAから作成され、Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 GeneChip（登録商標）アレイ上でのハイブリダイゼーション用に断片化された。各集団における発現強度レベル中央値は、黒棒で示される。POSTN mRNAの発現は、AD皮膚試料において正常な皮膚と比べて増大する。

10

【図28】全ゲノムマイクロアレイ（Affymetrix）を用い、2つのプローブ、すなわちプローブ203717（パネルA）およびプローブ203716（パネルB）の各々を用いて測定された、正常な皮膚およびアトピー性皮膚炎（AD）の皮膚のDPP4 mRNAの発現強度レベルを示す。全RNAは、正常な皮膚（31のドナー）またはアトピー性皮膚炎と診断された被験体由来の皮膚（4つのドナー）のいずれかから単離された。ビオチン標識された増幅cRNAが、全RNAから作成され、Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 GeneChip（登録商標）アレイ上でのハイブリダイゼーション用に断片化された。各集団における発現強度レベル中央値は、黒棒で示される。DPP4 mRNAの発現は、AD皮膚試料において正常な皮膚と比べて増大する。

20

【図29】様々な気管支気道を示す、visit4（パネルA）およびvisit30（パネルB）での患者由来の肺の代表的なコンピュータ断層撮影（CT）画像を示す。

【図30】肺の三次元コンピュータ断層撮影イメージングスキンのVIDA APOLLO（登録商標）ソフトウェアを用いて測定された、ベースライン（visit4）およびvisit30からの、プラセボまたはトラロキヌマブで治療された患者における胸腔面積（LA）の相対的变化を示す。RB1気管支気道（パネルA）、区域気道（パネルB）、および亜区域気道（パネルC）に対応するLAの相対的变化が示される。トラロキヌマブで治療された患者で、プラセボと比べて、亜区域気道の胸腔面積における有意な増加が認められた（p値＝0.021）。Tralo＝トラロキヌマブ；p＝p値。

30

【図31】肺の三次元コンピュータ断層撮影イメージングスキンのVIDA APOLLO（登録商標）ソフトウェアを用いて測定された、ベースライン（visit4）およびvisit30からの、プラセボまたはトラロキヌマブ（Tralo）で治療された患者における気管支壁面積百分率（WA%）の相対的变化を示す。RB1気管支気道（パネルA）、区域気道（パネルB）、および亜区域気道（パネルC）に対応するWA%の相対的变化が示される。トラロキヌマブで治療された患者で、プラセボと比べて、亜区域気道の壁面積百分率（WA%）における有意な低下が認められた（p値＝0.0049）。Tralo＝トラロキヌマブ；p＝p値。

40

【図32】肺の三次元コンピュータ断層撮影イメージングスキンのVIDA APOLLO（登録商標）ソフトウェアを用いて測定された、ベースライン（visit4）およびvisit30からの、プラセボまたはトラロキヌマブ（Tralo）で治療された患者における気道抵抗性の相対的变化を示す。さらなる詳細については実施例6を参照されたい。RB1気管支気道（パネルA）、区域気道（パネルB）、および亜区域気道（パネルC）に対応する気道抵抗性の相対的变化が示される。破線長方形は、ベースラインWA%閾値（WA%中央値）に従って図33Aで再分析された気道抵抗性データセットを示す

50

。トラロキヌマブで治療された患者で、プラセボと比べて、亜区域気道の気道抵抗性における有意な低下が認められた（ p 値 = 0.0081）。T r a l o = トラロキヌマブ； p = p 値。

【図 3 3】トラロキヌマブで治療された患者における亜区域気道の気道抵抗性（パネル A）および気管支拡張薬投与前の F E V 1（パネル B）におけるベースライン（v i s i t 4）および v i s i t 30からの相対的变化を示す。ベースラインで 68%を超える亜区域気道の壁百分率（W A %）を有する患者は、ベースラインで 68%未満の壁百分率（W A %）を有する患者と比べて、気道抵抗性の有意な低下（ p 値 = 0.0037）および F E V 1 応答の有意な改善（ p 値 = 0.045）を有した。T r a l o = トラロキヌマブ； p = p 値。

【図 3 4】気体液体界面で成長した高度に分化した気管支上皮細胞（E P I A I R W A Y（商標）モデル）由来の C C L - 2 6（パネル A）、D P P 4（パネル B）、ペリオスチン P O S T N - 7 4 5（パネル C）、およびペリオスチン P O S T - 8 1 5（パネル D）転写物の I L - 1 3 に特異的な上方制御を示す。試料は、3つの正常なドナー（各々、N o r m a l - 2 5、N o r m a l - 2 1 および N o r m a l - 3 0 と命名）（各セット、左から右へ、棒 1 ~ 3）、および 3つの C O P D ドナー（各々、C O P D - 1 5、C O P D - 1 2 および C O P D - 1 8 と命名）（各セット、左から右へ、棒 4 ~ 6）に対応した。

【図 3 5】中等度（M o d）または重症（S e v）アトピー性皮膚炎を患うアトピー性皮膚炎患者におけるペリオスチン（パネル A）および D P P 4（パネル B）の発現レベルを示す。データは、95%信頼区間を伴う幾何平均（中心点に隣接する数）として表される（黒棒および白棒）。個々の患者の各観察結果が、別々の点として示される。水平線およびそれに伴う数は、中等度患者の点推定値周囲の上限および下限信頼区間を表す。

【図 3 6】免疫測定法によって測定された、健常対照（ $n = 20$ の被験体）、安定 C O P D（ $n = 101$ の被験体）および C O P D の急性増悪（A E C O P D； $n = 61$ の被験体）におけるペリオスチンの血清レベルを示す。血清ペリオスチンレベルは、健常対照と比べて、C O P D を患う患者（安定 C O P D および C O P D の急性増悪の両方）で有意に増加する。 $P = p$ 値；N S = 有意差なし。

【図 3 7】免疫測定法によって測定された、健常対照（ $n = 20$ の被験体）、安定 C O P D（ $n = 104$ の被験体）および C O P D の急性増悪（A E C O P D； $n = 72$ の被験体）における D P P 4 の血清レベルを示す。血清 D P P 4 レベルは、健常対照と比べて、C O P D を患う患者（安定 C O P D および C O P D の急性増悪の両方）で有意に増加する。 $P = p$ 値；N S = 有意差なし。

【発明を実施するための形態】

【0028】

本開示は、D P P 4（配列番号 5、膜結合型タンパク質配列；配列番号 6、可溶性型タンパク質配列；配列番号 7、D P P 4 遺伝子 c D N A 配列）の、I L - 1 3 媒介性疾患または障害、例えば、喘息、I P F、C O P D（例えば、安定 C O P D または C O P D の急性増悪）、またはアトピー性皮膚炎に対するバイオマーカーとしての使用に関する。したがって、本開示は、被験体を I L - 1 3 媒介性疾患または障害を有するものとして診断し、治療するための方法であって、患者から採取される試料中の D P P 4 レベルが所定の D P P 4 閾値レベルを超える場合、または D P P 4 レベルが 1 つ以上の対照試料中の D P P 4 レベルと比べて高い場合、I L - 1 3 拮抗剤、例えば抗 I L - 1 3 抗体を患者に投与するステップを含む、方法を提供する。特に、所定の D P P 4 閾値レベルを超えるかまたは下回る D P P 4 バイオマーカーのレベルの存在を用いることで、例えば、（i）I L - 1 3 媒介性疾患または障害を患う患者が I L - 1 3 拮抗剤（例えばトラロキヌマブなどの抗体）を用いる特定の治療に適格であるかまたは非適格であるかを判定する、（i i）I L - 1 3 拮抗剤を用いる I L - 1 3 媒介性疾患または障害の特定の治療を開始するべきか、保留するべきか、または変更するべきかを判定する、（i i i）I L - 1 3 媒介性疾患または障害が特定の I L - 1 3 拮抗剤で治療可能であるかまたは治療不能であるかを診断す

る、(i v) 特定の I L - 1 3 拮抗剤による I L - 1 3 媒介性疾患または障害の治療のアウトカムを予測することなどが可能になる。

【0029】

一部の態様では、I L - 1 3 媒介性肺疾患もしくは障害（例えば、喘息、I P F または C O P D）または I L - 1 3 媒介性慢性炎症性皮膚疾患もしくは障害（例えば、アトピー性皮膚炎）を患う患者から得られる試料（例えば、血清または皮膚）中で所定の D P P 4 閾値レベルを超えるかまたは下回る D P P 4 レベルの存在を用いることで、例えば、(i) 患者が特定の治療薬を用いる治療に適格であるかまたは非適格であるかを判定する、(i i) 特定の治療を開始するべきか、保留するべきか、または変更するべきかを判定する、(i i i) 疾患または障害が特定の治療薬で治療可能であるかまたは治療不能であるかを診断する、(i v) 特定の治療薬による疾患または障害（例えば、喘息、I P F、C O P D またはアトピー性皮膚炎）の治療のアウトカムを予測することなどが可能になる。

10

【0030】

一部の態様では、(i) 高いペリオスチン ($\geq$ 血清ペリオスチン中央値または約 23 ng/mL)、(i i) 高い好酸球細胞数 (血中好酸球数 $\geq 300 \text{ 細胞}/\mu\text{L}$)、(i i i) 高い T h 2 (I g E $> 100 \text{ IU/mL}$ および血中好酸球 $\geq 0.14 \times 10^9/\text{L}$ とし て定義される高い T h 2)、(i v) 短時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬に対する F E V 1 可逆性 $\geq 12\%$ 、(v) 肺の C T スキャンによる測定として約 68% を超える亜区域気道の壁面積 % (W A %)、または (v i) それらの組み合わせのうちの 1 つ以上を組み合わせた、I L - 1 3 媒介性疾患または障害（例えば、喘息、I P F または C O P D）あるいは I L - 1 3 媒介性の慢性炎症性皮膚疾患または障害（例えば、アトピー性皮膚炎）を患う患者から得られた試料（例えば、血清または皮膚）中で所定の D P P 4 閾値レベルを超えるかまたは下回る D P P 4 レベルの存在を用いることで、例えば、(i) I L - 1 3 媒介性疾患または障害を患う患者が I L - 1 3 拮抗剤（例えば、トラロキヌマブまたはレプリキズマブなどの抗体）を用いる特定の治療に適格であるかまたは非適格であるかを判定する、(i i) 特定の治療を開始するべきか、保留するべきか、または変更するべきかを判定する、(i i i) 疾患または障害が特定の治療薬で治療可能であるかまたは治療不能であるかを診断する、(i v) 特定の治療薬による疾患または障害（例えば、喘息、I P F、C O P D またはアトピー性皮膚炎）の治療のアウトカムを予測することなどが可能になる。

20

【0031】

本開示が一層容易に理解され得るように、特定の用語が最初に定義される。さらなる定義は、詳細な説明の全体を通して示される。

30

【0032】

I. 定義

本明細書および添付の特許請求の範囲の中で、単数形「1つの (a)」、「1つの (a n)」および「その (t h e)」は、文脈上特に明示されない限り、複数への言及を含む。用語「1つの (a)」（または「1つの (a n)」）、ならびに用語「1つ以上」および「少なくとも 1 つ」は、本明細書中で交換可能に使用され得る。

【0033】

さらに、「および/または」は、本明細書中で使用されるとき、2つの具体的な特徴または構成成分の各々の具体的な開示として、他を含むと含まないにかかわらず、解釈されるべきである。したがって、用語「および/または」は、本明細書で「A および/または B」などの語句中で使用されるとき、「A および B」、「A または B」、「A」（単独）、および「B」（単独）を含むように意図される。同様に、用語「および/または」は、「A、B、および/または C」などの語句中で使用されるとき、以下の態様、すなわち、A、B、および C；A、B、または C；A または C；A または B；B または C；A および C；A および B；B および C；A（単独）；B（単独）；ならびに C（単独）の各々を包含するように意図される。

40

【0034】

態様が本明細書で用語「含む (c o m p r i s i n g)」で記述される場合は常に、「

50

からなる (consisting of) 」および／または「実質的に～からなる (consisting essentially of) 」の用語で記述される他の類似の態様もまた提供される。

【0035】

用語「約」は、本明細書および特許請求の範囲の全体を通して、数値との関連で使用されるとき、当業者によく知られており、許容できる精度の間隔を表す。一般に、精度のかかる間隔は±15%である。

【0036】

他に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての科学技術用語は、本開示に係る当業者によって一般に理解されている場合と同じ意味を有する。例えば、Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; およびOxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Pressは、当業者に、本開示で使用される用語の多くに関する一般的辞書を提供する。

【0037】

単位、接頭辞、および記号は、それらの国際単位系 (Système International de Unités) (SI) に承認された形式で表される。数値範囲は、範囲を規定する数を含む。別段の指示がない限り、アミノ酸配列は、アミノからカルボキシ方向に左から右へ記述される。本明細書に提供される表題は、様々な態様または本開示の態様を限定するものではなく、全体として本明細書を参照することにより、含まれ得る。したがって、直後に定義される用語は、全体的に本明細書を参照することにより、より十分に定義される。

【0038】

本明細書で使用されるとき、用語「抗体」(または断片、変異体、またはその誘導体) は、B細胞によって産生される典型的な抗体との関連では、抗原に結合することができる抗体の少なくとも最低限の部分、例えば少なくとも重鎖の可変ドメイン (VH) および軽鎖の可変ドメイン (VL) を指す。脊椎動物系における基本的な抗体構造は、比較的十分に理解されている。例えば、Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988) を参照されたい。

【0039】

抗体または抗原結合断片、変異体、またはその誘導体として、限定はされないが、ポリクローナル、モノクローナル、ヒト、ヒト化、またはキメラ抗体、一本鎖抗体、エピトープ結合断片、例えば、Fab、Fab' および F(ab')₂、Fd、Fvs、単鎖Fvs (scFv)、単鎖抗体、ジスルフィド結合Fvs (sdFv)、VLまたはVHドメインのいずれかを含む断片、Fab発現ライブラリーによって産生される断片が挙げられる。ScFv分子は、当該技術分野で公知であり、例えば米国特許第5,892,019号明細書に記載されている。本開示によって包含される免疫グロブリンまたは抗体分子は、免疫グロブリン分子の任意のタイプ(例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgA、およびIgY)、クラス(例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1およびIgA2)またはサブクラスであり得る。

【0040】

「特異的に結合する」は、一般に、抗体または断片、変異体、またはその誘導体が、エピトープにその抗原結合ドメインを介して結合し、またその結合が抗原結合ドメインとエピトープとの間に相補性を一部伴うことを意味する。この定義によると、抗体は、そのエピトープにその抗原結合ドメインを介して、それがランダムな無関係のエピトープに結合

10

20

30

40

50

する場合よりも容易に結合するとき、エピトープに「特異的に結合する」と言われる。

【0041】

抗体または断片、変異体、またはその誘導体は、そのエピトープに、参照抗体または抗原結合断片のエピトープへの結合をある程度まで遮断するという範囲で優先的に結合する場合、参照抗体または抗原結合断片の所与のエピトープへの結合を競合的に阻害すると言われる。競合的阻害は、当該技術分野で公知の任意の方法、例えば競合ELISAアッセイにより、測定することができる。結合分子は、参照抗体または抗原結合断片の所与のエピトープへの結合を少なくとも90%、少なくとも80%、少なくとも70%、少なくとも60%、または少なくとも50%、競合的に阻害すると言うことができる。

【0042】

本明細書に開示される抗体または抗原結合断片、変異体、またはその誘導体は、抗原のエピトープまたは部分、例えばそれらが認識または特異的に結合する標的多糖類の観点から説明または特定することができる。例えば、抗DPP4抗体の抗原結合ドメインと特異的に相互作用するヒトDPP4の部分は「エピトープ」である。

【0043】

本明細書で使用されるとき、用語「IL-13媒介性疾患または障害」は、障害を有する被験体における異常なレベルのIL-13により（単独でまたは他のメディエーターとの関連で）引き起こされるか、それにより増悪するか、それに随伴するか、またはそれにより遷延される任意の病態を指す。IL-13媒介性疾患または障害の非限定例として、喘息、特発性肺線維症（IPF）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、潰瘍性膀胱炎（UC）、アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、およびアトピー性皮膚炎が挙げられる。

【0044】

本明細書で使用されるとき、用語「肺疾患または障害」は、少なくとも部分的に肺または呼吸器系を冒す任意の病態を指す。非限定例として、喘息、IPF、COPD、アレルギー性鼻炎、または慢性副鼻腔炎が挙げられる。特定の態様では、肺疾患または障害はIL-13媒介性である。

【0045】

本明細書で使用されるとき、用語「慢性炎症性皮膚疾患または障害」は、少なくとも部分的に皮膚を冒す任意の病態を指す。非限定例として、アトピー性皮膚炎、皮膚線維症、アレルギー性接触皮膚炎、湿疹または乾癬が挙げられる。特定の態様では、慢性炎症性皮膚疾患または障害はIL-13媒介性である。

【0046】

用語「喘息」は、根底にある炎症に関連する場合または関連しない場合に可逆的な気道閉塞および／または気管支反応性亢進を呈する疾患を指す。喘息の例として、例えば、Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, National Asthma Education and Prevention Program (2007)（「NAEPP Guidelines」）（その全体が参照により本明細書中に援用される）中に述べられたように、アレルギー性喘息、アトピー性喘息、コルチコステロイドナীবな喘息、慢性喘息、コルチコステロイド耐性喘息、コルチコステロイド難治性喘息、喫煙による喘息、コルチコステロイドで制御されない喘息および他の喘息が挙げられる。

【0047】

用語「COPD」は、本明細書で使用されるとき、慢性閉塞性肺疾患を指す。用語「COPD」は、2つの主な状態、すなわち気腫および慢性閉塞性気管支炎を含む。したがって、最も広義には、用語COPDは、本明細書で使用されるとき、COPD自体に加え、その代替症状（subconditions）としての慢性気管支炎および気腫を指す。慢性閉塞性肺疾患に対するグローバルイニシアチブ（Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease）（GOLD）は、COPDを4つの異なるステージに分類している。COPDステージ0に

10

20

30

40

50

における GOLD 分類：COPD のリスクあり。慢性的な咳および痰が出る症状を呈する場合があるが、患者は正常な肺活量測定値を有する。ステージ I：軽度の COPD。FEV₁ ≥ 80%、FEV₁/FVC < 70% によって特徴付けられる。患者は、慢性的な咳および痰発生の増加を有する場合も有さない場合もある。ステージ II：中等度 COPD。気流の悪化 (30% ≤ FEV₁ < 80%) によって特徴付けられる。ステージ II 疾患を有する患者は、症候性があり、医学的配慮を求め、また労作時の息切れを有することが多い。ステージ II は、2つの下位カテゴリ、すなわち IIA および IIB を有する。IIA 患者は 50% ~ 80% の FEV₁ を有し、ステージ IIB 患者は 30% ~ 50% の FEV₁ を有する。50% 未満の FEV₁ を有する患者は特に、疾患の急性増悪になりやすい。ステージ III：重篤な COPD。30% 未満の FEV₁ によって特徴付けられる。患者は、呼吸不全または右心不全を有する場合にも、ステージ III に含まれる。これらの患者では、生活の質が著しく損なわれる。この患者集団における急性増悪は、入院を必要とすることが多く、また生命を危うくすることが多い。

10

【0048】

本明細書で使用されるとき、「早期ステージ」COPD は、GOLD ステージ 0 またはそれに対する前駆状態を意味することが意図される。

【0049】

一部の態様では、COPD は安定 COPD である。他の態様では、COPD は COPD 増悪を指す。本明細書で使用されるとき、用語「増悪」は、患者のベースライン状態に対する COPD の症状悪化を指す。特定の実施形態では、COPD 増悪は、正常な日々の変動を超える患者のベースラインでの肺機能、呼吸困難、咳、および／または痰における変化によって特徴付けられる、疾患の自然経過における事象と定義することができ、発症が急性であり、根底に COPD を有する患者における投薬上の変化を必要とし得る。特定の実施形態では、COPD の増悪は、息切れおよび／または喘鳴の症状の急増、および／または膿性痰の発生の増加であり得る。

20

【0050】

用語「特発性肺線維症」(IPF) は、肺の進行性瘢痕、または線維症によって特徴付けられる疾患を指す。それは、肺胞が線維化組織に徐々に置き換わるようになる、間質性肺疾患の特異型である。IPF の場合、進行性瘢痕が原因で、通常は薄くて柔軟な組織が肥厚して堅くなり、肺が拡張することがより困難になり、酸素が容易に血流に入るのが阻止される。例えば、Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. 161: 646-664 を参照されたい。

30

【0051】

本明細書で使用されるとき、用語「アトピー性皮膚炎」は、アレルギー性鼻炎および喘息などの他のアトピー性障害を伴うことが多い慢性炎症性、再発性、非伝染性およびかゆみのある皮膚障害を指す (Bieber, New England Journal of Medicine, 2008, 358: 1483-1494)。用語「アトピー性皮膚炎」は、「神経皮膚炎」、「アトピー性湿疹」または「内因性湿疹」に相当する。アトピー性皮膚炎の特定型 (その名前は、それが発生する場所から、またはその外見から、またはそれを誘発するストレス要因から得られる) はまた、本開示によると、用語「アトピー性皮膚炎」に含まれる。これらは、限定はされないが、屈面性湿疹、マルラスカトゥム湿疹 (eczema multuscatum)、いぼ状湿疹、ワクチニア性湿疹、ジスコイデス湿疹 (eczema dyskoides)、異汗性湿疹、微生物性湿疹、貨幣状湿疹、脂漏性湿疹および湿疹の他の型；口囲皮膚炎および眼窩周囲皮膚炎 (periorbital dermatitis) を含む。本明細書で使用されるとき、アトピー性皮膚炎という用語はまた、例えば黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus) 感染に起因するものなどの頻発性の細菌二次感染、伝染性膿痂疹およびその派生疾患 (derivatives) などの膿皮症、ならびに毛包性毛瘡 (folliculitis barbae) またはウイルス二次感染を含む。IL-13 は、疾患の病因に關与し、重要なインビボでの誘導物質である。例えば、Oh et al., J. Im

40

50

munol. 186:7232-42 (2011); Tazawa et al., Arch. Dermatol. Res. 295:459-464 (2004); Metwally et al. Egypt J. Immunol. 11:171-7 (2004)を参照されたい。

【0052】

本明細書で使用されるとき、用語「治療する (treat)」、「治療 (treatment)」または「～の治療 (treatment of)」(例えば、「IL-13 媒介性疾患または障害を有する患者を治療する」という語句中)は、IL-13 媒介性疾患または障害への可能性を低下させること、IL-13 媒介性疾患または障害の発生率を低下させること、および／またはIL-13 媒介性疾患または障害の重症度を、好ましくは被験体がそれに起因する不快感および／または機能変化をもちや患わない程度まで低下させること(例えば、未治療患者と比較される場合での喘息増悪の相対的低下)を指す。例えば、治療は、被験体に投与される場合の治療の、IL-13 媒介性疾患または障害の発生を予防する能力、および／あるいはIL-13 媒介性疾患の症状、徴候、または原因を治癒するかまたは緩和する能力を指すことができる。治療はまた、少なくとも1つの臨床症状の緩和または低減、および／あるいは状態の進行における阻害または遅延、および／あるいは疾患または疾病の発症の予防または遅延を指す。したがって、用語「治療する (treat)」、「治療している (treating)」または「～の治療 (treatment of)」(または文法的に均等な用語)は、予防的および治療的処置計画の両方を指す。

【0053】

本開示は、IL-13 媒介性疾患または障害の治療において治療効果をもたらす方法およびシステムを提供する。治療効果は、必ずしも特定のIL-13 媒介性疾患または障害に対する治癒ではなく、最も典型的には、IL-13 媒介性疾患または障害の緩和あるいは生存の増加、IL-13 媒介性疾患または障害の除去、IL-13 媒介性疾患または障害に付随する症状の低下、一次IL-13 媒介性疾患または障害の発生に起因する二次疾患、障害または状態の予防または緩和、および／あるいはIL-13 媒介性疾患または障害の予防を含む結果を包含する。

【0054】

用語「被験体」または「患者」は、本明細書で使用されるとき、IL-13 媒介性疾患または障害の診断、予後、または治療が所望される場合の任意の被験体、特に哺乳類被験体を指す。本明細書で使用されるとき、用語「被験体」または「患者」は、任意のヒトまたは非ヒト動物を含む。用語「非ヒト動物」は、すべての脊椎動物、例えば、哺乳類および非哺乳類、例えば非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、雌ウシ、クマ、ニワトリ、両生類、爬虫類などを含む。本明細書で使用されるとき、「IL-13 媒介性疾患または障害を有する患者」などの語句は、治療、イメージングまたは他の診断手順の施し、および／あるいはそのIL-13 媒介性疾患または障害に対する予防的処置から恩恵を受けることになる被験体、例えば哺乳類被験体を含む。本開示の一部の態様では、被験体は、ナイーブな被験体である。ナイーブな被験体は、治療、例えば治療薬を施されていない被験体である。一部の態様では、ナイーブな被験体は、IL-13 媒介性疾患または障害、例えば、喘息、IFP、COPD、UC、またはアトピー性皮膚炎を有すると診断される前に、治療薬で治療されていない。別の態様では、被験体は、IL-13 媒介性疾患または障害を有すると診断される前に、治療および／または1用量以上の治療薬(例えば、IL-13 媒介性疾患もしくは障害、肺疾患もしくは障害、炎症性腸疾患もしくは障害、または慢性炎症性皮膚疾患もしくは障害に付随する炎症性応答を調節することが可能な治療薬)を受けている。一態様では、治療薬は小分子薬剤である。具体的な態様では、治療薬はコルチコステロイドである。別の態様では、治療薬は、モンテルカスト、ザフィルルカストまたはジロートンなどのロイコトリエン修飾因子であり得る。さらなる態様では、治療薬は、メチルキサンチン(例えば、テオフィリン)またはクロモン(例えば、クロモグリク酸ナトリウムおよびネドクロミル)であり得る。別の態様では、治療薬は、サルメテ

ロール、ホルモテロール、またはインダカテロールなどの長時間作用性 β 2刺激薬であり得る。さらなる態様では、治療薬は、メトトレキサートまたはシクロスポリンであり得る。

【0055】

特定の態様では、治療薬は、喘息またはCOPDを予防するか、治療するか、管理するか、または寛解させるのに用いられる作用物質であり得る。喘息またはCOPDを対象とする治療薬の非限定例として、抗コリン剤（例えば、イプラトロピウム臭化物およびオキシトロピウム臭化物）、 β 2拮抗剤（例えば、アルブテロール（PROVENTIL（登録商標））またはVENTOLIN（登録商標））、ビトルテロール（TOMALATE（登録商標））、フェノテロール、ホルモテロール、イソエタリン、メタプロテレノール、ピブテロール（MAXAIR（登録商標））、サルブタモール、サルブタモールテルブタリン、およびサルメテロール、テルブタリン（BRETHAIRE（登録商標））、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン（VANCERIL（登録商標））またはBECLOVENT（登録商標））、トリアムシノロンアセトニド（AZMACORF（登録商標））、フルニソリド（AEROBID（登録商標））、およびプロピオン酸フルチカゾン（FLOVENT（登録商標））、ロイコトリエン拮抗剤（例えば、モンテルカスト、ザフィルルカスト、およびジロートン）、テオフィリン（THEODUR（登録商標））、UNIDUR（登録商標）錠剤、およびSLO-BID（登録商標）Gyrocaps）、およびサルメテロール（SEREVENT（登録商標））、クロモリン、およびネドクロミル（INTAL（登録商標）およびTILADE（登録商標））、IgE拮抗剤、IL-4拮抗剤（抗体を含む）、IL-5拮抗剤（抗体を含む）、PDE4阻害剤、NF- κ B阻害剤、IL-13拮抗剤（抗体を含む）、CpG、CD23拮抗剤、セレクチン拮抗剤（例えば、TBC1269）、肥満細胞プロテアーゼ阻害剤（例えば、トリプターゼキナーゼ阻害剤（例えば、GW-45、GW-58、およびゲニステイン）、ホスファチジルイノシチド-3'（PI3）-キナーゼ阻害剤（例えば、カルフォスチンC）、および他のキナーゼ阻害剤（例えば、スタウロスポリン）、C2a受容体拮抗剤（抗体を含む）、ならびに支持的呼吸療法、例えば補助的で機械的な換気が挙げられる。

【0056】

一部の態様では、被験体は、少なくとも1回の治療有効量の経口または吸入コルチコステロイドを受けている。一部の態様では、被験体は、複数回の治療有効量の経口または吸入コルチコステロイドを受けている。一部の態様では、被験体は、慢性経口コルチコステロイド（OCS）使用者である。

【0057】

特定の態様では、被験体は、長時間作用性 β 2アドレナリン刺激薬、例えばキシナホ酸サルメテロールを受けている。一部の態様では、被験体は、合成グルココルチコイド、例えばプロピオン酸フルチカゾンを受けている。特定の態様では、被験体は、キシナホ酸サルメテロールとプロピオン酸フルチカゾン（ADVAIR（登録商標））の組み合わせを受けている。特定の態様では、被験体は、 β 2アドレナリン気管支拡張薬、例えば硫酸アルブテロールを受けている。

【0058】

一態様では、本明細書に開示される方法に従って用いられる治療薬は、抗体、例えば抗IL-13抗体またはその抗原結合断片である。したがって、一部の態様では、被験体は、IL-13媒介性の病態を中和することが可能な少なくとも1回の治療有効量の抗体（例えば、抗IL-13抗体またはその抗原結合断片）を受けているかまたは受ける候補である。一部の態様では、抗IL-13抗体は、トラロキヌマブ（配列番号3および4）またはその抗原結合断片である。米国特許第7,829,090号明細書（その全体が参照により本明細書中に援用される）を参照されたい。使用可能な他の抗IL-13モノクローナル抗体は、2012年3月1日に公表された米国特許出願公開第2012-0052060号明細書中に記載のものを含む。他のIL-13拮抗剤として、限定はされないが

、(a) 抗ヒトIL-13抗体、例えば、レブリキズマブ(MILR1444A/RG3637, Roche/Genentech) (配列番号1および2) またはその抗原結合断片、ABT-308 (Abbott)、GSK679586 (GlaxoSmithKline) またはQAX576 (Novartis) ; (b) 抗ヒトIL-13R α 1抗体、例えばMerck MK6105 ; (c) IL-13-PE38QQR (Neopharm, Inc.) などのIL-13毒素抱合体 ; (d) IL-4変異タンパク質AEROVANT (商標) (Aerovance, Inc.) ; (e) デュビルマブ/REGN668 (Regeneron) などの抗IL-4R α 抗体 ; (f) AIR645 (Isis) などのIL-4R α に特異的な二本鎖オリゴヌクレオチド ; または (g) GSK2434735 (GlaxoSmithKline) などのIL-4/IL-13二重特異性抗体が挙げられる。一部の態様では、被験体は、被験体のDPP4レベルが所定のDPP4閾値レベルを超える場合、またはDPP4レベルが1つ以上の対照試料中のDPP4レベルに対して増加する場合、本明細書に開示される少なくとも1回の治療有効量の抗IL-13抗体またはその抗原結合断片を投与され得る。他の態様では、被験体は、被験体のDPP4レベルが所定のDPP4閾値レベルを超える場合、またはDPP4レベルが1つ以上の対照試料中のDPP4レベルに対して増加する場合、本明細書に開示される少なくとも1回の治療有効量の抗IL-13抗体またはその抗原結合断片を受けるのに適格とみなすことができる。

【0059】

本明細書で使用されるとき、用語「IL-13拮抗剤」は、インビトロまたはインビボのいずれかで、IL-13の発現、活性、または半減期、あるいはIL-13媒介性疾患または障害、例えば喘息を有する被験体内のIL-13によって誘発または悪化される症状、病態、または続発症に影響し得る任意の作用物質を指す。IL-13拮抗剤は、本明細書に定義されたとおりの任意の「治療薬」であり得、IL-13の活性を直接的または間接的のいずれかで阻害、低減、または中和し得るか、IL-13の発現を阻害または低減し得るか、IL-13の半減期を減少させ得るか、あるいはIL-13に起因する症状の増悪を予防し得る。特定の態様では、IL-13拮抗剤は、抗IL-13モノクローナル抗体、例えばトラロキヌマブ、または例えば米国特許出願公開第2012-0052060号明細書(2012年3月1日に公表)中に記載の他の抗IL-13モノクローナル抗体である。

【0060】

本明細書で使用される用語「治療」は、例えば、治療薬、計測手段、対症療法、および外科手術またはリハビリテーション手順を含む、IL-13媒介性疾患または障害を治療、緩和、または予防するための任意の手段を含む。この点において、治療という用語は、IL-13媒介性疾患または障害の予防、管理、治療、および/または寛解において使用可能な任意のプロトコル、方法および/または治療または診断を包含する。

【0061】

本明細書で使用される用語「治療薬」は、所望される通常有益な効果をもたらす、IL-13媒介性疾患または障害を有する被験体に投与される任意の治療活性物質を指す。治療薬という用語は、例えば、限定はされないが、抗体またはその活性断片、ペプチド、脂質、タンパク質薬、タンパク質複合体薬、酵素、オリゴヌクレオチド、リボザイム、遺伝子材料、プリオン、ウイルス、細菌、および真核細胞を含む、一般的に小分子薬剤および生物製剤と称される古典的な低分子量治療薬を含む。治療薬はまた、被験体に投与されるとき、所望される治療活性物質に代謝するプロドラッグであり得る。一部の態様では、治療薬は予防薬である。さらに、治療薬は、薬学的に配合され得る。治療薬はまた、光または超音波エネルギーなどのエネルギーの他のいくつかの形態により、または全身性に投与され得る他の循環する分子により活性化される放射性同位元素または薬剤であり得る。

【0062】

「治療有効」量は、本明細書で使用されるとき、IL-13媒介性疾患または障害、例えば、喘息、IPFまたはCOPDなどのIL-13媒介性肺疾患または障害 ; あるいは

アトピー性皮膚炎などの慢性炎症性皮膚疾患または障害を有する被験体にいくつかの改善または恩恵をもたらす治療薬の量である。したがって、「治療有効」量は、I L-13 媒介性疾患または障害、例えば、喘息、I P F、またはC O P DなどのI L-13 媒介性肺疾患または障害；あるいはアトピー性皮膚炎などの慢性炎症性皮膚疾患または障害のうちの少なくとも1つの臨床症状におけるいくつかの軽減、緩和、および／または低下をもたらす量である。本開示の方法およびシステムによって治療され得る、I L-13 媒介性疾患または障害、例えば、喘息、I P FまたはC O P DなどのI L-13 媒介性肺疾患または障害；あるいはアトピー性皮膚炎などの慢性炎症性皮膚疾患または障害に随伴する臨床症状は、当業者に周知である。さらに、当業者は、いくつかの恩恵が被験体にもたらされる限り、治療効果が完全または治癒的である必要がないことを理解するであろう。一部の態様では、用語「治療的に有効な」は、I L-13 活性を低減することが可能な治療薬治療薬のそれを必要とする患者における量を指す。

10

【0063】

本明細書で使用されるとき、I L-13 媒介性疾患または障害を有する患者における、「十分な量」または特定の結果に達する「のに十分な量」は、任意選択的に治療効果（すなわち治療有効量の投与による）である、所望される効果をもたらすのに有効な治療薬（例えばトラロキヌマブなどの抗体）の量を指す。一部の態様では、かかる特定の結果は、それを必要とする患者におけるI L-13 活性の低下である。

【0064】

用語「試料」は、本明細書で使用されるとき、被験体から得られる、任意の生体液または組織、例えば全血液、血清、筋肉、唾液、または皮膚を含む。試料は、任意の生体液または組織、例えば、全血液、血清、筋肉、唾液、尿、滑液、骨髄、髄液、鼻汁、痰、羊水、気管支肺胞洗浄液、肺組織、末梢血単核球、全白血球、リンパ節細胞、脾臓細胞、扁桃腺細胞、または皮膚を含む。一部の具体的な態様では、その試料は、血液またはその画分、筋肉、皮膚、またはそれらの組み合わせである。試料は、当該技術分野で公知の任意の手段により得ることができる。一部の態様では、試料は、限定はされないが肺を含む、患者の器官または組織のコンピュータ断層撮影（C T）スキャンである。一部の態様では、試料は、多数の被験体由来の生物学的試料から採取して、それらをプールするか、または各被験体の生物学的試料の一定分量をプールすることによって、得ることができる。プールされた試料は、単一の被験体由来の試料として治療することができる。試料という用語はまた、前述のすべての実験的に分離された画分を含む。例えば、血液試料は、血清にまたは特殊な型の細胞を有する画分に分画することができる。一部の態様では、試料は、個体由来の試料の組み合わせ、例えば組織および体液試料の組み合わせであり得る。

20

30

【0065】

本開示の方法およびシステムを適用するため、患者由来の試料は、I L-13 媒介性疾患または障害を治療するため、治療を施す前または後に得ることができる。いくつかの場合、一連の試料は、治療が開始してからかまたは治療が終了してから、患者から得ることができる。試料は、例えば、医療提供者（例えば医師）または医療給付提供者（health care benefits provider）により要求され得て、同じまたは異なる医療提供者（例えば、看護師、病院）または臨床検査室により入手および／または処理され得て、処理後、結果は、元の医療提供者またはさらに別の医療提供者、医療給付提供者または患者に送られ得る。同様に、1つ以上のスコアの測定／判定、スコア間の比較、スコアの評価および治療決定は、1つ以上の医療提供者、医療給付提供者、および／または臨床検査室によって実施され得る。

40

【0066】

本明細書で使用されるとき、用語「医療提供者」は、生存被験体、例えばヒト患者に直接的に交流し、投与する個体または施設を指す。医療提供者の非限定例として、医師、看護師、技術者、セラピスト、薬剤師、カウンセラー、代替医療施術者、医療施設、医院、病院、救急室、クリニック、緊急医療センター、代替医療クリニック／施設、ならびに限定はされないが、一般医療、専門医療、外科、および／または任意の他のタイプの治療、

50

評価、維持、治療、投薬および／または助言を含む、一般および／または専門治療、評価、維持、治療、投薬、および／または患者の健康状態の全部または任意の一部に関わる助言を提供する任意の他の実体が挙げられる。

【0067】

本明細書で使用されるとき、用語「臨床検査室」は、生存被験体、例えばヒト由来の材料の検査または処理のための施設を指す。処理の非限定例として、例えば、生存被験体、例えばヒトの任意の疾患または障害の診断、予防、または治療、あるいはその健康の評価についての情報を提供することを目的とした、ヒト身体由来の材料の、生物学的検査、生化学的検査、血清学的検査、化学的検査、免疫血液学的検査、血液学的検査、生物物理学の検査、細胞学的検査、病理学的検査、遺伝学的検査、または他の検査が挙げられる。これらの検査はまた、試料を採取するかまたは他に入手するか、生存被験体、例えばヒトの身体内の様々な物質の存在または不在、または生存被験体、例えばヒトの身体から得られる試料について、調製するか、判定するか、測定するか、または他に記述するための手順を含み得る。

10

【0068】

本明細書で使用されるとき、用語「医療給付提供者」は、個別の団体、組織、またはグループが、患者に、1つ以上の医療給付、給付制度、健康保険、および／または医療費勘定プログラムの利用について、全体的または部分的に、提供するか、提示するか、勧誘するか、支払うか、あるいはその他、提供に関与することを包含する。

【0069】

一部の態様では、医療提供者は、IL-13媒介性疾患または障害を治療するような治療を施すように、別の医療提供者を管理または指示することができる。医療提供者は、試料を入手する、試料を処理する、試料を提出する、試料を受け取る、試料を移す、試料を分析または測定する、試料を定量化する、試料の分析／測定／定量化から得られる結果を提供する、試料の分析／測定／定量化から得られる結果を受け取る、1つ以上の試料の分析／測定／定量化から得られる結果を比較／スコア付けする、1つ以上の試料からの比較／スコアを提供する、1つ以上の試料からの比較／スコアを得る、治療（例えば、喘息、IPF、COPD、潰瘍性大腸炎、またはアトピー性皮膚炎などのIL-13媒介性疾患または障害を治療する治療薬）を施す、治療の施しを開始する、治療の施しを終了する、治療の施しを継続する、治療の施しを一時的に中断する、投与される治療薬の量を増加する、投与される治療薬の量を低減する、ある量の治療薬の投与を継続する、治療薬の投与の頻度を増加する、治療薬の投与の頻度を低減する、治療薬に対して同じ投与頻度を維持する、ある治療または治療薬を少なくとも別の治療または治療薬で置き換える、ある治療または治療薬を少なくとも別の治療または追加的な治療薬と組み合わせるといった行為を実行するか、または実施するように別の医療提供者または患者に指示することができる。

20

30

【0070】

一部の態様では、医療給付提供者は、例えば、試料の採取、試料の処理、試料の提出、試料の受け取り、試料の移行、試料の分析または測定、試料の定量化、試料の分析／測定／定量化から得られる結果の提供、試料の分析／測定／定量化から得られる結果の移行、1つ以上の試料の分析／測定／定量化から得られる結果の比較／スコア付け、1つ以上の試料からの比較／スコアの移行、治療または治療薬の施し、治療または治療薬の施しを開始、治療または治療薬の施しの中断、治療または治療薬の施しの継続、治療または治療薬の施しの一時的な中断、投与される治療薬の量の増加、投与される治療薬の量の低下、ある量の治療薬の投与の継続、治療薬の投与の頻度における増加、治療薬の投与の頻度における低下、治療薬に対して同じ投与頻度を維持すること、ある治療または治療薬を少なくとも別の治療または治療薬で置き換えること、あるいはある治療または治療薬を少なくとも別の治療または追加的な治療薬と組み合わせることを認可または否認することができる。

40

【0071】

さらに、医療給付提供者は、例えば、治療の処方認可または否認し、治療の適用範囲を認可または否認し、治療費の償還を認可または否認し、治療に対する適格性を決定また

50

は否定することなどができる。

【0072】

一部の態様では、臨床検査室は、例えば、試料を採取または入手する、試料を処理する、試料を提出する、試料を受け取る、試料を移す、試料を分析または測定する、試料を定量化する、試料の分析／測定／定量化から得られる結果を提供する、試料の分析／測定／定量化から得られる結果を受け取る、1つ以上の試料の分析／測定／定量化から得られる結果を比較／スコア付けする、1つ以上の試料からの比較／スコアを提供する、1つ以上の試料からの比較／スコアを得る、あるいは他の関連した行動をとることができる。

【0073】

本明細書で使用されるとき、用語「コンピュータ断層撮影」または「CT」は、スキャンされた器官、組織または対象の特定領域の断層撮影画像（仮想的「スライス」）を用いるイメージング方法を指す。対象または器官の内部の三次元（3D）画像を単一の回転軸周囲で撮られた一連の二次元（2D）X線撮影画像から作成するため、デジタル幾何学処理が用いられる。

【0074】

本明細書で使用されるとき、用語「コンピュータ断層撮影スキャン」または「CTスキャン」は、限定はされないが、X線、多検出器コンピュータ断層撮影（MDCT）、高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT）、陽電子放射断層撮影（PET）、陽電子放射断層撮影・コンピュータ断層撮影（PET-CT）、単光子放射型コンピュータ断層撮影（SPECT）、磁気共鳴画像法（MRI）、コンピュータX線体軸断層撮影（CATスキャン）、コンピュータ支援断層撮影、キセノン換気コンピュータ断層撮影（xenon ventilation computed tomography）、および過分極ガスMRI肺換気イメージング（hyperpolarized gas lung MRI ventilation imaging）を含む任意の好適な方法を用いて得られる、断層撮影画像の生成を指す。

【0075】

II. バイオマーカーとしてのDPP4

用語「DPP4」は、本明細書で使用されるとき、DPP4遺伝子によってコードされるジペプチジルペプチダーゼIVタンパク質（EC3.4.14.5；Uniprot：P27487）を指す。DPP4は、DPP-IV、アデノシンデアミナーゼ複合タンパク質2、またはCD26（表面抗原分類26）としても公知である。DPP4は、アトラクチン、FAP、DPP8およびDPP9に関する。DPP4は、循環系内（血漿）と、上皮、内皮およびリンパ球様細胞を含むいくつかの細胞型の表面上との両方に存在する、高度に保存された多機能性のII型膜貫通糖タンパク質である。DPP4は、T細胞同時刺激、ケモカイン生物学、II型糖尿病、および腫瘍生物学に関与するセリンプロテアーゼファミリーの一部である（Zhong et al., Atherosclerosis 2013; 226:305-314）。DPP4の内因性基質は、成長因子、ケモカイン、神経ペプチドおよび血管作用性ペプチドなどの多種多様なプロリン含有ペプチドを含む（Gorrell, M., Clin. Sci. 108, 277-292, 2005; McIntosh, C. H. S., et al. Int. J. Biochem. Cell Biol. 38, 860-872, 2006）。喘息のような炎症性呼吸器疾患におけるDPP4の役割は、制御されない喘息に随伴するイエダニアレルギー性鼻炎（dust mite allergic rhinitis）を有する子供の鼻粘膜上皮内にDPP4転写物（および他のTh2サイン遺伝子）の増加を見出した、Giovannini-Chami（Giovannini-Chami et al., European Respiratory Journal. 2012 May; 39（5）:1197-205）により示唆されている。DPP4という用語はまた、断片、変異体（例えば、当該技術分野で公知のK1R、V7I、S437I、T557I、D663E変異体）、およびその誘導体（例えば、DPP4タンパク質のグリコシル化または脱グリコシル化タンパク質型、またはその他としてタンパク質の化学修飾型）を含む。一部の態様では、DPP

10

20

30

40

50

P 4 という用語は D P P 4 遺伝子を指し、ゲノム DNA、c DNA、m RNA、およびその断片を含む。一部の態様では、D P P 4 という用語はまた、ストリンジェントな条件下で D P P 4 遺伝子に特異的にハイブリダイズすることが可能なオリゴヌクレオチドを指す。一部の態様では、オリゴヌクレオチドは、A、T、C、G、または U と異なる核酸塩基、例えばユニバーサル塩基を含む。

【0076】

用語「レベル」、例えば「D P P 4 レベル」などは、生物学的試料中の D P P 4 の存在または発現（タンパク質発現または遺伝子発現）を検出するための任意の分析方法を用いて得られ、かつ、生物学的試料中の D P P 4 の、その D P P 4 における、またはその D P P 4 に対応する存在、不在、絶対量または濃度、相対量または濃度、力価、発現レベル、測定レベルの比などを示す測定値を指す。「値」または「レベル」の正確な性質は、D P P 4 を検出するのに用いられる特定の分析方法（例えば、免疫測定法、質量分析法、インビボ分子イメージング、遺伝子発現プロファイリング、アプタマーに基づくアッセイなど）の具体的な設計および構成成分に依存する。例えば、米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 0 2 2 1 7 5 2 号明細書を参照されたい。

【0077】

本明細書で D P P 4 を参照して用いられるとき、用語「増加した D P P 4」、「高い D P P 4」、「増加した D P P 4 レベル」または「高い D P P 4 レベル」は、生物学的試料（例えば血清）中の正常なレベルまたは範囲より高いレベルを指す。D P P 4 における正常なレベルまたは範囲は、標準的習慣に従って規定される。したがって、特定の生物学的試料中で測定されたレベルは、類似の正常な試料中で測定されたレベルまたはレベルの範囲と比較することができる。これに関連して、正常な試料であれば、I L - 1 3 媒介性疾患の症状を検出することができない個体から得られる試料ということになる。D P P 4 のレベルが増加すると言われる場合、D P P 4 は、試験試料中に正常な試料中よりも高いレベルまたは範囲で存在する。

【0078】

本明細書に開示される方法は、可溶性 D P P 4 を含有し得る任意の試料、ならびに膜結合型の D P P 4、その細胞内、膜貫通、もしくは細胞外部分、またはその任意のペプチド画分を含有する試料を用いて実施され得る。便宜的試料として、例えば、血液、血球、血清、血漿、尿などが挙げられる。一部の態様では、試料は、必要に応じて適切な緩衝液での希釈により前処理されるか、または濃縮され得る。リン酸塩、トリスなど各種緩衝液のいずれかを生理学的 pH で用いる、多数の標準水性緩衝液のいずれかおよび／またはプロテアーゼ阻害剤を用いることができる。

【0079】

D P P 4 レベル（発現されたタンパク質レベル、または m RNA レベルなどの核酸レベルのいずれか）は、当業者に周知の多数の方法のいずれかにより、検出し、定量化することができる。これらの方法は、電気泳動、キャピラリー電気泳動、高性能液体クロマトグラフィー（H P L C）、薄層クロマトグラフィー（T L C）、過剰拡散（h y p e r d i f f u s i o n）クロマトグラフィー、質量分析など、または様々な免疫学的方法、例えば、流体またはゲル沈降反応、免疫拡散法（単一または二重）、免疫組織化学、アフィニティークロマトグラフィー、免疫電気泳動、ラジオイムノアッセイ（R I A）、酵素結合免疫吸着アッセイ（E L I S A）、免疫蛍光アッセイ、ウエスタンブロッティングなどの生化学的分析方法を含む。

【0080】

一態様では、D P P 4 は、電気泳動ポリペプチド分離（例えば、一次元または二次元電気泳動）で検出および／または定量化することができる。電気泳動技法を用いてポリペプチドを検出する手段は、当業者に周知である（一般に、R. S c o p e s (1 9 8 2) P o l y p e p t i d e P u r i f i c a t i o n, S p r i n g e r - V e r l a g, N. Y. ; D e u t s c h e r, (1 9 9 0) M e t h o d s i n E n z y m o l o g y V o l. 1 8 2 : G u i d e t o P o l y p e p t i d e P u r i f i c a

10

20

30

40

50

tion, Academic Press, Inc., N. Y. を参照)。本態様のバリエーションでは、試料中のDPP4の存在を検出し、定量化するためのウエスタンブロット（イムノブロット）分析が用いられる。この技法は、一般に、試料のポリペプチドを分子量に基づいてゲル電気泳動によって分離することと、分離されたポリペプチドを好適な固体支持体（ニトロセルロースフィルター、ナイロンフィルター、または誘導体化ナイロンフィルターなど）に移すことと、試料を分析物に特異的に結合する抗体とともにインキュベートすることを含む。分析物に特異的に結合する抗体は、直接標識するか、またはその他として、その後、一次抗体のドメインに特異的に結合する標識抗体（例えば、標識ヒツジ抗マウス抗体）を用いて検出してもよい。

【0081】

一部の態様では、試料および／またはDPP4は、検出および／または定量化アッセイの過程で、ある程度形質転換される。例えば、試料は、DPP4が少なくとも1つの他の試料成分と分離されるように分画され得る。DPP4は、液体画分で回収され得るかまたは検出され得る一方、分離培地、例えばゲルで包埋され得る。質量分析においては、DPP4は検出のために揮発される。

【0082】

具合的な態様では、DPP4は、免疫測定法を用いて、生物学的試料中で検出され、および／または定量化される。免疫測定法の一般的レビューとしては、Methods in Cell Biology Volume 37: Antibodies in Cell Biology, Asai, ed. Academic Press, Inc. New York (1993); Basic and Clinical Immunology 7th Edition, Stites & Terr, eds. (1991) もまた参照されたい。一部の態様では、免疫測定法では、ヒトDDP4を認識する1つ以上の抗DPP4抗体またはその抗原結合断片を用いることができる。

【0083】

特定の態様では、免疫測定法は、第1の抗DPP4「捕捉」抗体またはその抗原結合断片が固体支持体に付着される、サンドイッチ免疫測定法、例えば酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）またはサンドイッチ電気化学発光（ECL）アッセイを含む。試料または標準物質由来の抗原を捕捉抗体に結合させておき、次に第2の抗DPP4「検出」抗体またはその抗原結合断片が添加され、酵素反応、ECL反応、放射能、または他の検出方法のいずれかにより検出される。

【0084】

特定の態様では、免疫測定法は以下のステップを含み、すなわち第1に、捕捉抗体またはその断片は、固体支持体、例えば、マルチウェルプレートまたは当業者に公知の他のアッセイ装置に結合状態にされる。捕捉抗体は、ある期間、例えば一晩にわたり付着状態にされ、次に未結合の抗体が除去される。次にプレートは、任意の未結合の捕捉抗体を除去するために洗浄され得る。次にプレートは、ブロッキング溶液で処理することができ、非特異的なタンパク質が固体支持体の任意の未結合領域に結合することが可能になる。

【0085】

典型的なブロッキング溶液は、無関係のタンパク質、例えば脱脂粉乳または血清アルブミンを含む。次に、プレートは、任意の未結合のブロッキング溶液を除去するために再び洗浄され得る。次いで、DPP4を含有すると疑われる試料がプレートに添加される。試料は、典型的には連続希釈され、二連または三連に蒔かれる。標準量のDPP4またはその好適な断片を含む対照および様々な陰性対照もまた含まれる。抗原は、捕捉抗体に室温である期間、例えば1時間結合状態にされる。インキュベーション後、プレートは次に、任意の未結合の抗原を除去するために洗浄され得る。

【0086】

次いで、検出抗体が添加される。検出抗体は、典型的には、捕捉抗体とは異なるDPP4エピトープに結合する抗DPP4抗体である。検出抗体は、標識または非標識であり得る。検出抗体が非標識である場合、標識二次抗体を添加する添加ステップは、当業者に周

10

20

30

40

50

知されるとおり必要となる。検出抗体は、酵素、例えば西洋わさびペルオキシダーゼまたはアルカリホスファターゼで直接標識され得るか、あるいは酵素の結合を可能にするタグで標識され得る。例えば、検出抗体は、ビオチンにコンジュゲートされ、また酵素は、後続ステップで酵素コンジュゲートストレプトアビジンのビオチンタグへの結合を可能にすることにより、付着され得る。

【0087】

あるいは、検出抗体は、化学発光、蛍光、またはECLタグにコンジュゲートされ得る。後者の例として、ルテニウムキレートが挙げられる。インキュベーション後、プレートは次に、任意の未結合の検出抗体を除去するために洗浄され得る。

【0088】

検出抗体の検出は、用いられる検出抗体のタイプに基づいて異なる方法によって行うことができる。検出抗体がビオチンで標識される場合、次に酵素コンジュゲートストレプトアビジンが添加され、未結合のストレプトアビジンが洗い流され、基質が添加され、例えば分光光度計で読み取り可能な比色反応がもたらされる。検出抗体がルテニウムキレートにコンジュゲートされる場合、プレートに電流が流され、光放射が測定される。

【0089】

特定の態様では、本方法では、患者試料中のDPP4レベルが直接的に測定され、ここでは、免疫測定結果を、例えば精製された完全長またはDPP4の断片を用いて標準曲線上にプロットすることにより、絶対レベルが算出される。次に、検出抗体から検出されたシグナルは、プレート上に含まれる様々な標準物質および対照に基づいて定量化され得る。結果を標準曲線上にプロットすることにより、試験試料中のDPP4の絶対レベルは、例えば、ngのDPP4/mLまたはngのDPP4/mgのタンパク質で算出することができる。

【0090】

既知の対照試料との比較に基づき、「DPP4閾値レベル」は測定することができ、またDPP4閾値レベル（例えば、DPP4タンパク質発現および／または遺伝子発現の閾値レベル）を超える範囲に該当する試験試料によると、試料が採取される患者が、IL-13拮抗剤、例えばトラロキヌマブなどの抗IL-13抗体による治療から恩恵を得ることができる。DPP4閾値レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）が、予め定められる必要があり、かつ試料のタイプ（例えば、血清、肺組織、皮膚）、疾患のタイプ（例えば、喘息、IPF、COPD、UC、またはアトピー性皮膚炎）、およびいくつかの例では使用されるアッセイに関して合致する必要があることが示され得る。一部の態様では、血清試料中の所定のDPP4閾値レベルは、図5～6、図18～20または図24に表されるとおりのDPP4中央値またはDPP4平均レベルであり得る。一部の態様では、血清試料中の所定のDPP4閾値レベルは、少なくとも約100ng

DPP4/mL血清～約1000ng DPP4/mL血清、例えば少なくとも約100ng DPP4/mL血清、少なくとも約150ng DPP4/mL血清、少なくとも約200ng DPP4/mL血清、少なくとも約250ng DPP4/mL血清、約300ng DPP4/mL血清、少なくとも約350ng DPP4/mL血清、少なくとも約400ng DPP4/mL血清、少なくとも約450ng DPP4/mL血清、少なくとも約500ng DPP4/mL血清、少なくとも約550ng DPP4/mL血清、少なくとも約600ng DPP4/mL血清、少なくとも約650ng

DPP4/mL血清、少なくとも約700ng DPP4/mL血清、少なくとも約750ng DPP4/mL血清、少なくとも約800ng DPP4/mL血清、少なくとも約850ng DPP4/mL血清、または少なくとも約900ng DPP4/mL血清であり得る。一部の態様では、所定のDPP4閾値レベルは、少なくとも約300ng DPP4/mL、少なくとも約310ng DPP4/mL、少なくとも約320ng DPP4/mL、少なくとも約330ng DPP4/mL、少なくとも約340ng DPP4/mL、少なくとも約350ng DPP4/mL、少なくとも約360ng DPP4/mL、少なくとも約370ng DPP4/mL、少なくとも約380

10

20

30

40

50

ng DPP4 / mL、少なくとも約 390 ng DPP4 / mL、少なくとも 400 ng
 g DPP4 / mL、少なくとも約 410 ng DPP4 / mL、少なくとも約 420 n
 g DPP4 / mL、少なくとも約 430 ng DPP4 / mL、少なくとも約 440 n
 g DPP4 / mL、少なくとも約 450 ng DPP4 / mL、少なくとも約 460 n
 g DPP4 / mL、少なくとも約 470 ng DPP4 / mL、少なくとも約 480 n
 g DPP4 / mL、少なくとも約 490 ng DPP4 / mL、少なくとも 500 ng
 DPP4 / mL、少なくとも約 510 ng DPP4 / mL、少なくとも約 520 ng
 DPP4 / mL、少なくとも約 530 ng DPP4 / mL、少なくとも約 540 ng
 DPP4 / mL、少なくとも約 550 ng DPP4 / mL、少なくとも約 560 ng
 DPP4 / mL、少なくとも約 570 ng DPP4 / mL、少なくとも約 580 ng
 DPP4 / mL、少なくとも約 590 ng DPP4 / mL、または少なくとも 600
 ng DPP4 / mL である。

【0091】

一部の態様では、血清試料中の所定の DPP4 閾値レベルは、少なくとも約 200 ng
 DPP4 / mL 血清～約 500 ng DPP4 / mL 血清であり得る。一部の態様では
 、血清試料中の所定の DPP4 閾値レベルは、少なくとも約 300 ng の DPP4 / mL
 血清～約 400 ng の DPP4 / mL 血清であり得る。一部の態様では、血清試料中の所
 定の DPP4 閾値レベルは、少なくとも約 315 ng の DPP4 / mL 血清～約 380 n
 g の DPP4 / mL 血清であり得る。一部の態様では、血清中の DPP4 レベルは、EL
 ISA を用いて測定される。一部の具体的な態様では、ELISA は、QUANTIKI
 NE（登録商標）アッセイである。

【0092】

QUANTIKINE（登録商標）DPP4 アッセイ（実施例 2）および慢性の経口コ
 ルチコステロイド使用者集団に由来する血清試料を用いて得られた定量化した DPP4 レ
 ベルによると、中央値が 371 ng / mL であるとともに、最小値が 134 ng / mL で
 かつ最大値が 905 ng / mL であることが示された。図 24 を参照されたい。したがっ
 て、一部の態様では、所定の DPP4 閾値は、かかる中央値、または約 371 ng の DP
 P4 / mL 血清である。

【0093】

QUANTIKINE（登録商標）DPP4 アッセイ（実施例 2）および非使用者また
 は慢性の経口コルチコステロイド（OCS）使用者の集団に由来する血清試料を用いて得
 られた定量化した DPP4 レベルによると、中央値が 321 ng / mL であるとともに、
 最小値が 169 ng / mL でかつ最大値が 540 ng / mL であることが示された。図 2
 4 を参照されたい。したがって、一部の態様では、所定の DPP4 閾値は、かかる中央値
 、または約 321 ng の DPP4 / mL 血清である。

【0094】

QUANTIKINE（登録商標）DPP4 アッセイ（実施例 2）および臨床試験に登
 録された 437 名の被験体に由来する血清試料（実施例 3 を参照）を用いて得られる定
 量化された DPP4 レベルによると、中央値が 364 ng / mL であるとともに、最小値が
 134 ng / mL でかつ最大値が 905 ng / mL であることが示された。したがって、
 一部の態様では、所定の DPP4 閾値は、かかる中央値、または約 364 ng の DPP4
 / mL 血清である。プラセボ群では、中央値は 343 ng の DPP4 / mL 血清であった
 。表 5 を参照されたい。したがって、一部の態様では、所定の DPP4 閾値は、約 343
 ng の DPP4 / mL 血清である。2 週毎（Q2W）にトラロキヌマブで治療された群で
 は、中央値は 372 ng の DPP4 / mL 血清であった。表 5 を参照されたい。したがっ
 て、一部の態様では、所定の DPP4 閾値は、約 372 ng の DPP4 / mL 血清である
 。4 週毎（Q4W）にトラロキヌマブで治療された群では、中央値は 375 ng の DPP
 4 / mL 血清であった。表 5 を参照されたい。したがって、一部の態様では、所定の DP
 P4 閾値は、約 375 ng の DPP4 / mL 血清である。

【0095】

10

20

30

40

50

QUANTIKINE（登録商標）DPP4アッセイの製造業者の使用説明書に示されるように、血清、EDTA血漿、またはヘパリン血漿における正常なDPP4レベルは各々、QUANTIKINE（登録商標）ヒトDPP4免疫測定法を用いると、 $197 \sim 615 \text{ ng/mL}$ 、 $187 \sim 604 \text{ ng/mL}$ 、および $159 \sim 588 \text{ ng/mL}$ である。尿においては、正常なDPP4レベルは $2.26 \sim 13.3 \text{ ng/mL}$ である。唾液においては、測定された正常なDPP4レベルは $13.0 \sim 69.9 \text{ ng/mL}$ である。

【0096】

DPP4閾値レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）は、アッセイの性質、例えば、使用される捕捉および検出抗体、供給源、純度、およびDPP4標準の組成物などに基づいて変動し得る。一態様では、患者がIL-13拮抗剤（例えば、トラロキヌマブなどの抗IL-13抗体）による治療から恩恵を得ることができるか否かを判定するための任意の閾値レベルの代わりに、患者のDPP4レベルは、1つ以上の対照DPP4レベルと比較され得る。本態様によると、試験試料（例えば、IL-13媒介性疾患または障害を患う患者由来の試料）は、1つ以上の対照試料（例えば、正常な健康者から採取される試料、同一の患者から以前に採取された試料、患者の疾患、例えば、喘息、COPD、IPF、UC、またはアトピー性皮膚炎の非IL-13媒介性のサブセットを有する患者から採取される試料、所定の標準量の単離されたDPP4、またはそれらの組み合わせ）と比較される。

【0097】

結果は、患者のDPP4レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）における対照DPP4レベルと比べた場合のパーセント増加またはパーセント減少を判定する、対照試料との比として表すことができる。本態様によると、対照試料は、患者試料、例えば、患者試料が全血液である場合の全血液、患者試料が血清である場合の血清、患者試料が血漿である場合の血漿、患者試料が唾液である場合の唾液、患者試料が尿である場合の尿、患者試料が痰である場合の痰、患者試料が気管支肺胞洗浄液である場合の気管支肺胞洗浄液、患者試料が肺組織である場合の肺組織、または患者試料が皮膚である場合の皮膚のうちの1つ以上と互いに適合し得る。

【0098】

DPP4レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）は、対照DPP4レベルよりも、少なくとも約10%、少なくとも20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または少なくとも約100%高い場合、増加すると考えられる。DPP4は、対照DPP4レベルよりも、少なくとも約10%、少なくとも20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または少なくとも約100%低い場合、減少すると考えられる。

【0099】

DPP4を検出するための免疫測定法は、競合的または非競合的のいずれかであり得る。非競合的免疫測定法は、捕捉分析物の量が直接的に測定されるアッセイである。競合アッセイでは、試料中の分析物の量は、試料中に存在する分析物により捕捉剤から置換される（または競合によって除外される）添加された（外因性）標識分析物の量を測定することにより、間接的に測定される。1つの競合アッセイでは、既知量の、この場合、標識DPP4が試料に添加され、次に試料は捕捉剤と接触される。抗体に結合された標識DPP4の量は、試料中に存在するDPP4の濃度に反比例する。

【0100】

DPP4検出アッセイでは、当業者に周知の標準的方法に従って（分析物の量の陽性または陰性として）スコア付けすることができる。スコアリングの特定の方法は、アッセイフォーマットおよび標識の選択に依存することになる。例えば、ウエスタンブロットアッセイでは、酵素標識によって生成される着色された生成物を可視化することにより、スコア付けすることができる。正確な分子量での明確に可視的な着色されたバンドまたはスポ

10

20

30

40

50

ットは、陽性結果としてスコア付けされる一方、明確に可視的なスポットまたはバンドの不在は、陰性としてスコア付けされる。バンドまたはスポットの強度は、分析物濃度の定量的測定を提供し得る。

【0101】

一旦判定されると、D P P 4 レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）は、患者の医療記録に記録され得る。一部の態様では、本明細書に開示される方法は、診断、時には鑑別診断を、少なくとも部分的にはD P P 4 レベルに基づいて行うことを含む。

【0102】

本明細書で使用されるとき、用語「鑑別診断」は、類似症状を有する2つ以上の疾患が、臨床データの分析に基づき、被験体の症状に関与する可能性が高いと判定することを指す。同用語はまた、患者がI L - 1 3 拮抗剤を用いる治療に感受性を示すか否かを、患者試料由来の試料中の測定されたD P P 4 レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）が所定のD P P 4 閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のD P P 4 レベルに対して増加するかに応じて判定することを示し得る。

【0103】

特定の態様では、本明細書に開示される方法は、被験体に、D P P 4 アッセイおよび／または少なくとも部分的にはD P P 4 レベルに基づく診断の結果を通知することを含む。患者は、言語で、書面で、および／または電子的に通知され得る。

【0104】

この診断はまた、患者医療記録に記録することができる。例えば、様々な態様では、特定のI L - 1 3 拮抗剤を用いて治療可能なI L - 1 3 媒介性疾患または障害の診断は、医療記録に記録される。用語「医療記録」または「患者医療記録」は、典型的には、患者の病歴および愁訴、医師の身体所見、診断検査および手順の結果、および患者への薬物療法および治療手技のうちの1つ以上を含む、患者の検査および／または治療の報告を指す。医療記録は、典型的には、1人以上の医師および／または医師の補助者によって作成され、また、診療を必要とする様々な疾患もしくは損傷、および／または接種、および／またはアレルギー、および／または治療、および／または予後、および／または頻繁には親、兄弟、および／もしくは職業に関わる健康情報についての、記入された、転記された、またはその他には記録された記録および／または履歴である。同記録は、状態を診断する際に医師によってレビューされ得る。

【0105】

医療記録は、紙形態であり得、および／またはコンピュータで読み出し可能な媒体で維持され得る。医療記録は、研究室、診療所、病院、健康維持組織、保険会社、および／または個人医療記録ウェブサイトによって維持され得る。一部の態様では、少なくとも部分的にD P P 4 レベルに基づく診断は、カード、着用物品（worn article）、および／または高周波同定（RFID）タグなどの医療警告物品（medical alert article）の上または中に記録される。本明細書で使用されるとき、用語「着用物品」は、限定はされないが、タグ、ブレスレット、ネックレス、腕章、または頭帯を含む、被験体の身体に着用可能な任意の物品を指す。

【0106】

本明細書に開示される方法はまた、例えば、I L - 1 3 媒介性疾患または障害（例えば、喘息、I P F、C O P Dまたはアトピー性皮膚炎）に対する予防および／または治療を処方し、開始し、および／または変更するステップを含む。特定の態様では、本方法は、1つ以上の追加的なアッセイを要求し、および／または実施することが必要とされ得る。例えば、D P P 4 レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）が、正常な範囲内である（すなわち増加しない）ように測定される場合、D P P 4 アッセイを繰り返すことで偽陰性結果を除外することができ、および／または1つ以上の追加的なD P P 4 アッセイを実施し、被験体の状態を監視することができる。D P P 4 レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）が増加するように測定される場合、

D P P 4 アッセイを繰り返すことで偽陰性結果を除外することが望ましい場合がある。特定の態様では、例えば I L - 1 3 媒介性疾患（例えば、喘息、I P F、C O P D またはアトピー性皮膚炎）の別の指標をアッセイし、診断を確認することが望ましいことになる。

【0107】

当業者であれば、(i) 患者から採取される試料中の D P P 4 レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）が所定の D P P 4 閾値レベルを超えるか、または 1 つ以上の対照試料中の D P P 4 レベルに対して増加する場合、陽性セクター（p o s i t i v e s e l e c t o r s）、すなわち特定の行動（例えば、I L - 1 3 媒介性疾患または障害を有する患者を I L - 1 3 拮抗剤で治療する）が採用されることになる；あるいは (i i) 患者から採取される試料中の D P P 4 レベルが所定の D P P 4 閾値レベルを下回るか、または 1 つ以上の対照試料中の D P P 4 レベルに対して低下する場合、陰性セクター（n e g a t i v e s e l e c t o r s）、すなわち特定の行動（例えば、I L - 1 3 媒介性疾患または障害を有する患者を I L - 1 3 拮抗剤で治療する）が採用されることになる；あるいは (i i i) 患者から採取される試料中の D P P 4 レベルが所定の D P P 4 閾値レベルを超える／下回るか、または 1 つ以上の対照試料中の D P P 4 レベルよりも高い／低い場合、陽性および陰性の両方のセクター、例えば、特定の治療（例えば、経口コルチコステロイド治療）が終了しかつ異なる治療（例えば抗 I L - 1 3 抗体を用いる治療）が開始し得ることから、D P P 4 レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）が、限定はされないが、治療、診断、および監視方法を含む、本明細書に開示される方法に従って用いることができることを理解するであろう。

【0108】

I I I . 診断および治療の方法

本開示は、I L - 1 3 媒介性疾患または障害を有する患者、あるいは I L - 1 3 媒介性であり得る病因が未知の肺疾患もしくは障害、炎症性腸疾患もしくは障害、または慢性炎症性皮膚疾患もしくは障害を有する患者を治療する方法であって、患者から採取される試料中の D P P 4 レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）が所定の D P P 4 閾値レベルを超えるか、または 1 つ以上の対照試料中の D P P 4 レベルに対して増加する場合、I L - 1 3 拮抗剤を患者に投与するステップを含む、方法を提供する。一態様では、患者の D P P 4 レベルは、ヒト D P P 4 を認識する 1 つ以上の抗 D P P 4 抗体またはその抗原結合断片、あるいは抗原結合断片、変異体またはその誘導体を用いる免疫測定法で測定される。

【0109】

本開示はまた、患者が、I L - 1 3 拮抗剤、例えば抗 I L - 1 3 抗体またはその抗原結合断片、例えばトラロキヌマブ、または断片、変異体、またはその誘導体、トラロキヌマブと同じ I L - 1 3 エピトープに結合する抗体またはその断片、あるいはトラロキヌマブの I L - 1 3 への結合を競合的に阻害する抗体またはその断片を用いる治療から恩恵を受けることになるか否かについての医療提供者、医療給付提供者、または臨床検査室による測定を容易にするための方法、アッセイ、およびキットを提供する。本明細書に提供される方法、アッセイおよびキットはまた、患者が、本明細書に開示のまたは当業者に公知の任意の他の I L - 1 3 拮抗剤 I L - 1 3 を用いる治療から恩恵を受けることになるか否かについての医療提供者、医療給付提供者、または臨床検査室による測定を容易にすることになる。

【0110】

本開示は、インターロイキン - 1 3 (I L - 1 3) 媒介性疾患または障害（例えば、喘息、I P F、C O P D またはアトピー性皮膚炎）を有する患者を治療する方法であって、患者から採取される試料中の D P P 4 のレベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）が所定の D P P 4 閾値レベルを超えるか、または 1 つ以上の対照試料中の D P P 4 レベルを超える場合、I L - 1 3 拮抗剤を患者に投与するステップを含む、方法を提供する。一部の態様では、試料は、患者から得られ、試料中の D P P 4 レベルの測定用に、例えば臨床検査室に提出される。

【0111】

また提供されるのは、IL-13媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、(a)患者から採取される試料を試料中のDPP4レベルの測定用に提出するステップであって、患者のDPP4レベルは、例えば、ヒトDPP4を認識する1つ以上の抗DPP4抗体またはその抗原結合断片を用いる免疫測定法で測定される、ステップと；(b)試料中の患者のDPP4レベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超える場合、IL-13拮抗剤を患者に投与するステップとを含む、方法である。

【0112】

本開示はまた、IL-13媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、(a)IL-13媒介性疾患または障害を有する患者から得られる試料中のDPP4レベルを測定するステップであって、試料中の患者のDPP4レベルは、例えば、ヒトDPP4を認識する1つ以上の抗DPP4抗体またはその抗原結合断片を用いる免疫測定法で測定される、ステップと；(b)試料中の患者のDPP4レベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超えるかを判定するステップと；(c)患者のDPP4レベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超える場合、IL-13拮抗剤を患者に投与するように医療提供者に助言するステップとを含む、方法を提供する。

【0113】

一部の態様では、患者のDPP4レベルは、ヒトDPP4を認識する1つ以上の抗DPP4抗体またはその抗原結合断片を用いる免疫測定法で測定される。他の態様では、患者のDPP4レベル（例えば、DNAまたはRNAレベル）は、DPP4遺伝子の発現を特異的に測定することが可能な1つ以上のオリゴヌクレオチドプローブを用いるアッセイで測定される。

【0114】

特定の態様では、DPP4検出アッセイ（例えば免疫測定法）は、患者を治療する医療専門家により、患者から得られる試料に対して実施される（例えば、「ポイントオブケア」診断キットとして構築された、本明細書に記載されるとおりの免疫測定法を用いる）。一部の態様では、試料は患者から得られ、医療専門家の使用説明書に従う試料中のDPP4レベルの測定用に、例えば臨床検査室に提出される。（例えば、本明細書に記載されるとおりの免疫測定法を用いる）。特定の態様では、アッセイを実施する臨床検査室は、患者のDPP4レベルが所定のDPP4閾値を超えるか、または1つ以上の対照試料に対して増加するかに基づき、患者がIL-13拮抗剤を用いる治療から恩恵を受け得るか否かについて医療提供者に助言することになる。

【0115】

特定の態様では、本開示は、長期にわたってIL-13媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、患者から採取される第1の試料中の第1のDPP4レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）を測定するか、または患者から採取される第1の試料を試料中の第1のDPP4レベルの測定用に提出するステップであって、患者のDPP4レベルは、例えばヒトDPP4を認識する1つ以上の抗DPP4抗体またはその抗原結合断片を用いる免疫測定法で測定される、ステップと；第1の試料中の患者のDPP4レベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルに対して増加する場合、IL-13拮抗剤を患者に投与するステップとを含む、方法を提供する。試験は、上述のとおり、医療提供者または臨床検査室によって実施することができる。

【0116】

本態様によると、本方法は、患者から採取される第2の試料中の第2のDPP4レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）を測定するか、または患者から採取される第2の試料を試料中の第2のDPP4レベルの測定用に提出するステップであって、患者のDPP4レベルは、例えばヒトDPP4を認識する1つ以上の抗DPP4

抗体またはその抗原結合断片を用いる免疫測定法で再び測定される、ステップと；患者における第1のD P P 4レベルと第2のD P P 4レベルを比較するステップと、用量を変更する、例えば、患者に投与されるI L－1 3拮抗剤の量または頻度を増加させるかまたは維持するか、あるいはさらに、第2の試料中の患者のD P P 4レベルが第1の試料中のD P P 4レベルより高い場合、I L－1 3拮抗剤治療を中断するか、あるいは第2の試料中の患者のD P P 4レベルが第1の試料中のD P P 4レベルに対してより低いかまたはほぼ同じである場合、患者に投与されるI L－1 3拮抗剤の量または頻度を維持または低減するステップとをさらに含み得る。

【0117】

本明細書で提供される治療態様のすべての方法の特定の態様では、患者において所望される治療レベルを達成するため、「負荷」用量のI L－1 3拮抗剤が投与される。負荷用量が、患者のD P P 4レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）に有意に影響しないかまたは患者のD P P 4レベルの上昇に影響しない場合、治療を中断する、例えば非I L－1 3拮抗剤治療を用いるという決定がなされ得る。負荷用量が患者においてD P P 4レベルの安定化または低下をもたらす場合、用量サイズまたは頻度を「維持」用量に低減するという決定がなされ得る。本明細書に提供される方法が、医療提供者が治療を施す場合の指針であり、また最終的な治療決定が医療提供者の確固たる判断に基づくことになることを認めることは重要である。

【0118】

特定の態様では、本明細書に提供されるような免疫測定法の結果は、患者の保険がI L－1 3拮抗剤を用いる治療をカバーすることになるか否かを判定するため、医療給付提供者に提出され得る。

【0119】

特定の態様では、本開示は、I L－1 3媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、例えば臨床検査室内で、I L－1 3媒介性疾患または障害を有する患者から得られる第1の試料、例えば医療提供者によって提供される試料中のD P P 4レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）を測定するステップであって、第1の試料中の患者のD P P 4レベルは、例えばヒトD P P 4を認識する1つ以上の抗D P P 4抗体またはその抗原結合断片を用いる免疫測定法で測定される、ステップと；第1の試料中の患者のD P P 4レベルが所定のD P P 4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のD P P 4レベルに対して増加するかを判定するステップと；患者のD P P 4レベルが所定のD P P 4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のD P P 4レベルに対して増加する場合、I L－1 3拮抗剤を患者に投与するように医療提供者に助言するステップとを含む、方法を提供する。

【0120】

特定の態様では、本方法は、患者から得られる第2の試料、例えば医療提供者によって提供される試料中のD P P 4レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）を測定するステップであって、患者のD P P 4レベルは、例えばヒトD P P 4を認識する1つ以上の抗D P P 4抗体またはその抗原結合断片を用いる免疫測定法で再び測定される、ステップと；第2の試料中の患者のD P P 4レベルが、第1の試料中で測定されたD P P 4レベルに対してより高いか、ほぼ同じか、またはより低いかを判定するステップと；例えば患者に投与されるI L－1 3拮抗剤の量または頻度を増加させるかまたは維持するように指示される場合、I L－1 3拮抗剤治療を調節するように医療提供者に助言するか、あるいは第2の試料中の患者のD P P 4レベルが第1の試料中のD P P 4レベルより高い場合、I L－1 3拮抗剤治療を中断するか、あるいは第2の試料中の患者のD P P 4レベルが第1の試料中のD P P 4レベルに対してより低いかまたはほぼ同じである場合、患者に投与されるI L－1 3拮抗剤の量または頻度を維持または低減するステップとをさらに含み得る。

【0121】

一部の態様では、試料は、患者から得られ、例えば臨床検査室に、例えば免疫測定法を

10

20

30

40

50

用いる、試料中の D P P 4 レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）の測定用に提出される。特定の態様では、アッセイを実施する臨床検査室は、患者が、患者の D P P 4 レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）が所定の D P P 4 閾値を超えるか、または 1 つ以上の対照試料に対して増加するか否かに基づき、I L - 1 3 拮抗剤を用いる治療から恩恵を受け得るか否かに関して、医療提供者に助言することになる。

【0122】

同様に、本開示は、I L - 1 3 媒介性疾患または障害を有する患者における I L - 1 3 拮抗剤の治療計画の治療有効性を監視する方法であって、I L - 1 3 媒介性疾患または障害を有する患者から得られる第 1 の試料中の D P P 4 レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）を測定するか、または測定するように臨床検査室に指示するステップであって、患者の D P P 4 レベルは、例えばヒト D P P 4 を認識する 1 つ以上の抗 D P P 4 抗体またはその抗原結合断片を用いる免疫測定法で測定される、ステップと；第 1 の試料中の患者の D P P 4 レベルが所定の D P P 4 閾値レベルを超えるか、または 1 つ以上の対照試料中の D P P 4 レベルに対して増加する場合、I L - 1 3 拮抗剤を患者に投与するか、または投与するように医療専門家に助言するステップと；患者から得られる第 2 の試料中の D P P 4 レベルを測定するステップであって、患者の D P P 4 レベルは、例えばヒト D P P 4 を認識する 1 つ以上の抗 D P P 4 抗体またはその抗原結合断片を用いる免疫測定法で再び測定される、ステップと；第 2 の試料中の患者の D P P 4 レベルが、第 1 の試料中で測定される D P P 4 レベルに対してより高いか、ほぼ同じか、またはより低いかを判定するか、あるいはそのことを示す結果を得るステップとを含み、I L - 1 3 拮抗剤の治療計画は、第 2 の試料中の患者の D P P 4 レベルが第 1 の試料中の D P P 4 レベルに対してより低いまたはほぼ同じである場合に有効である、方法を提供する。

【0123】

特定の態様では、患者は、肺疾患または障害と診断され、また診断の過程で、患者を I L - 1 3 拮抗剤で治療すべきか否かの決定がなされ得る。したがって、特定の態様では、本開示は、肺疾患または障害と診断された患者を治療する方法であって、患者から採取される試料中の D P P 4 レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）が所定の D P P 4 閾値レベルを超えるか、または 1 つ以上の対照試料中の D P P 4 レベルを超える場合、I L - 1 3 拮抗剤を患者に投与するステップを含み、患者の D P P 4 レベルは、例えばヒト D P P 4 を認識する 1 つ以上の抗 D P P 4 抗体またはその抗原結合断片を用いる免疫測定法で測定される、方法を提供する。

【0124】

特定の態様では、本開示は、肺疾患もしくは障害（例えば、喘息、I P F または C O P D）または慢性炎症性皮膚疾患もしくは障害（例えば、またはアトピー性皮膚炎）と診断された患者を治療する方法であって、

（a）患者から採取される試料を、試料中の D P P 4 レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）の測定用に提出するステップであって、患者の D P P 4 レベルは、例えばヒト D P P 4 を認識する 1 つ以上の抗 D P P 4 抗体またはその抗原結合断片を用いる免疫測定法で測定される、ステップと；

（b）試料中の患者の D P P 4 レベルが所定の D P P 4 閾値レベルを超えるか、または 1 つ以上の対照試料中の D P P 4 レベルを超える場合、I L - 1 3 拮抗剤を患者に投与するステップと

を含む、方法を提供する。

【0125】

特定の態様では、本開示はまた、肺疾患もしくは障害（例えば、喘息、I P F または C O P D）または慢性炎症性皮膚疾患もしくは障害（例えば、またはアトピー性皮膚炎）と診断された患者を I L - 1 3 拮抗剤の治療計画で治療すべきか否かを判定する方法であって、

（a）肺疾患もしくは障害（例えば、喘息、I P F または C O P D）または慢性炎症性皮

膚疾患もしくは障害（例えば、またはアトピー性皮膚炎）と診断された患者から得られる試料中のD P P 4レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）を測定するか、あるいは測定するように臨床検査室に指示するステップであって、患者のD P P 4レベルは、例えばヒトD P P 4を認識する1つ以上の抗D P P 4抗体またはその抗原結合断片を用いる免疫測定法で測定される、ステップと；

（b）試料中の患者のD P P 4レベルが所定のD P P 4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のD P P 4レベルを超える場合、I L－1 3拮抗剤の治療計画で患者を治療するか、または治療するように医療提供者に指示するステップとを含む、方法を提供する。

【0126】

特定の態様では、本開示は、肺疾患もしくは障害（例えば、喘息、I P FまたはC O P D）または慢性炎症性皮膚疾患もしくは障害（例えば、またはアトピー性皮膚炎）と診断された患者を治療する方法であって、患者から採取される第1の試料を、試料中の第1のD P P 4レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）の測定用に提出するステップであって、患者のD P P 4レベルは、例えばヒトD P P 4を認識する1つ以上の抗D P P 4抗体またはその抗原結合断片を用いる免疫測定法で測定される、ステップと；第1の試料中の患者のD P P 4レベルが所定のD P P 4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のD P P 4レベルに対して増加する場合、I L－1 3拮抗剤を患者に投与するステップとを含む、方法を提供する。D P P 4レベルは、医療専門家によって、または患者試料を医療専門家から得て、医療専門家により試料中のD P P 4を測定するように指示される臨床検査室によって測定され得る。

【0127】

特定の態様では、上で提供される治療方法は、患者から採取される第2の試料を、試料中の第2のD P P 4レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）の測定用に提出するステップであって、患者のD P P 4レベルは、例えばヒトD P P 4を認識する1つ以上の抗D P P 4抗体またはその抗原結合断片を用いる免疫測定法で再び測定される、ステップと；患者に投与されるI L－1 3拮抗剤の量または頻度を増加させるかまたは維持するか、あるいはさらに、第2の試料中の患者のD P P 4レベルが第1の試料中のD P P 4レベルより高い場合、I L－1 3拮抗剤治療を中断するか、あるいは第2の試料中の患者のD P P 4レベルが第1の試料中のD P P 4レベルに対してより低いまたはほぼ同じである場合、患者に投与されるI L－1 3拮抗剤の量または頻度を維持または低減するステップとをさらに含み得る。本明細書に提供される方法が、医療提供者が治療を施す場合の指針であり、また最終的な治療決定が医療提供者の確固たる判断に基づくことになることを認めることは重要である。

【0128】

特定の態様では、本開示は、肺疾患もしくは障害（例えば、喘息、I P FまたはC O P D）；または慢性炎症性皮膚疾患もしくは障害（例えば、またはアトピー性皮膚炎）と診断された患者をI L－1 3拮抗剤の治療計画で治療すべきか否かを判定する方法であって、肺疾患もしくは障害（例えば、喘息、I P FまたはC O P D）または慢性炎症性皮膚疾患もしくは障害（例えば、またはアトピー性皮膚炎）と診断された患者から得られる第1の試料中のD P P 4レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）を測定するか、または測定するように臨床検査室に指示するステップであって、患者のD P P 4レベルは、例えばヒトD P P 4を認識する1つ以上の抗D P P 4抗体またはその抗原結合断片を用いる免疫測定法で測定される、ステップと；第1の試料中の患者のD P P 4レベルが所定のD P P 4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のD P P 4レベルに対して増加する場合、I L－1 3拮抗剤の治療計画で患者を治療するか、または治療するように医療提供者に指示するステップとを含む、方法を提供する。特定の態様では、D P P 4レベルを測定するアッセイ（例えば免疫測定法）の結果は、患者の保険がI L－1 3拮抗剤を用いる治療をカバーすることになるか否かを判定するため、医療給付提供者に提出され得る。

【0129】

一部の態様では、本明細書に開示される方法は、COPDを診断するために用いることができる。他の態様では、本明細書に開示される方法は、被験体におけるCOPDの、COPDのGOLD分類における1つのステージから後のステージへの進行を予防するために用いることができる。別の態様では、本明細書に開示される方法は、COPD疾患のGOLD分類における1つのステージから後のステージへの進行を監視することを可能にする。本明細書に開示されるCOPDマーカーはまた、上で定義される、COPDステージI/I Iを患うヒトとCOPDステージI I I/I Vを患うヒトとを区別するのに適している。これらのCOPDステージの区別は、適切な治療を判定するのに重要である。別の態様では、本明細書に開示される方法は、COPDのGOLD分類における1つのステージから後のステージへの進行を監視することを可能にする。別の態様では、本明細書に開示される方法は、COPD治療の進行を監視することを可能にする。さらに別の態様では、本明細書に開示される方法は、被験体におけるCOPDの、COPDのGOLD分類における1つのステージから後のステージへの進行を予防するかまたは寛解させるために用いることができる。一部の態様では、本明細書に開示される方法は、COPD増悪を予防するか、治療するか、または寛解させるために用いることができる。

10

【0130】

特定の態様では、患者は、I L-13拮抗剤の投与の前、間、または後のいずれかに、1つ以上の追加的な薬物療法で治療されているかまたは治療中である。例えば、喘息、I P F、COPD、UCおよびアトピー性皮膚炎を治療するのに有用な様々な他の薬物療法は、本明細書中の別の箇所で説明される。特定の態様では、患者は、例えば、ステロイド、気管支拡張薬、またはそれらの組み合わせを含む1つ以上の追加的な薬物療法で治療されているか、治療が継続されるか、または治療されることになる。特定の態様では、ステロイドは、コルチコステロイドである。一部の態様では、コルチコステロイドは、経口コルチコステロイドである。一部の態様では、ステロイドは、フルチカゾンまたはブデソニドである。一部の態様では、気管支拡張薬は、サルブタモールまたはサルメテロールである。特定の態様では、追加的な薬物療法は、少なくとも1つのステロイドを含み、ステロイドは、フルチカゾンまたはブデソニドであり、また、少なくとも1つの気管支拡張薬を含み、気管支拡張薬は、サルブタモールまたはサルメテロールである。特定の態様では、1つ以上の追加的な薬物療法は、吸入により、経口投与により、注射により、またはそれらの組み合わせにより投与される。一部の態様では、吸入投与は、定量吸入器(MDI)または乾燥粉末吸入器(DPI)を用いて行われる。

20

30

【0131】

一部の態様では、ステロイドは、高用量で投与される。高用量という用語は、吸入コルチコステロイド(IC S)に適用するとき、例えば、全一日量として少なくとも500 μ gのIC S (例えばフルチカゾン) DPIまたは少なくとも440 μ gのIC S MDIを示し得る。一部の態様では、高いIC Sの全一日量は、少なくとも約300 μ g、少なくとも約350 μ g、少なくとも約400 μ g、少なくとも約450 μ g、少なくとも約500 μ g、少なくとも約550 μ g、少なくとも約600 μ g、少なくとも約650 μ g、少なくとも約700 μ g、少なくとも約750 μ g、少なくとも約800 μ g、少なくとも約850 μ g、少なくとも約900 μ g、少なくとも約950 μ g、または少なくとも1000 μ gのIC S (例えばフルチカゾン) DPIである。一部の態様では、高いIC Sの全一日量は、少なくとも約300 μ g、少なくとも約350 μ g、少なくとも約400 μ g、少なくとも約450 μ g、少なくとも約500 μ g、少なくとも約550 μ g、少なくとも約600 μ g、少なくとも約650 μ g、少なくとも約700 μ g、少なくとも約750 μ g、少なくとも約800 μ g、少なくとも約850 μ g、少なくとも約900 μ g、少なくとも約950 μ g、または少なくとも1000 μ gのIC S (例えばフルチカゾン) MPIである。

40

【0132】

用語「高用量」は、(例えばサルメテロールなどの気管支拡張薬を用いた)併用療法に

50

おける吸入コルチコステロイド（ICS）（例えばフルチカゾン）に適用される場合、例えば、1日2回の2吸入用量でのMDIとしての約230 μ gのフルチカゾンおよび約21 μ gのサルメテロール、または単回用量のDPIとしての約500 μ gのフルチカゾンおよび約50 μ gのサルメテロールを示し得る。単独でならびに他の治療薬と組み合わせて高用量として考えられるコルチコステロイドの濃度は、当該技術分野で周知である。

【0133】

特定の態様では、IL-13拮抗剤は、抗IL-13抗体またはその抗原結合断片、例えば、トラロキヌマブ、IL-13変異タンパク質、例えば、IL-13E13K（Kioi M, et al., Cell Immunol. 2004 229:41-51）、IL-4変異タンパク質、例えばPitrakinra（AER-001、BAY-16-9996）（Antoniu SA., Curr Opin Investig Drugs. 2010 11:1286-94）、抗IL-13R α 1抗体またはその抗原結合断片、または抗IL-4R α 抗体またはその抗原結合断片のうちの1つを含む。特定の態様では、IL-13拮抗剤は、抗IL-13抗体またはその抗原結合断片である。特定の態様では、抗IL-13抗体またはその断片は、トラロキヌマブと同じIL-13エピトープに結合するかまたはトラロキヌマブのIL-13への結合を競合的に阻害するか、またはその両方である。特定の態様では、抗体は、トラロキヌマブまたはその抗原結合断片を含む。他の態様では、抗体またはその断片は、トラロキヌマブまたはその抗原結合断片からなる。

【0134】

一部の態様では、抗IL-13抗体またはその断片は、レプリキズマブと同じIL-13エピトープに結合するかまたはレプリキズマブのIL-13への結合を競合的に阻害するか、またはその両方である。一部の態様では、抗IL-13抗体またはその断片は、レプリキズマブまたはその抗原結合断片を含む。一部の態様では、抗IL-13抗体またはその断片は、レプリキズマブまたはその抗原結合断片からなる。

【0135】

一部の態様では、本明細書に開示される方法において用いられる試料は、患者から採取され、全血液、血清、血漿、唾液、痰、気管支肺胞洗浄液、尿、肺上皮細胞、皮膚、または鼻茸のうちの1つ以上を含む。特定の態様では、患者から採取される試料は血清である。

【0136】

一部の態様では、ベースライン（すなわちIL-13拮抗剤の投与前）での気道寸法、例えば垂区域気道の肺のCTスキャンを用いて測定される壁面積%（WA%）は、IL-13拮抗剤（例えばトラロキヌマブまたはレプリキズマブなどの抗IL-13抗体）を用いて治療される患者またはそうした治療用の候補における治療応答（例えば、気道抵抗性および／またはFEV₁における改善）を予測するために用いることができる。用語「壁面積」は、本明細書で使用されるとき、気管支壁（例えば、上葉内の区域および垂区域気管支）の断面積を指す。壁面積百分率（WA%）は、次のように、すなわち100*壁面積／（壁面積＋内腔面積）で算出される。壁面積および壁面積百分率を測定するためのツールは、当該技術分野で周知である。例えば、Gupta et al., J Allergy Clin Immunol. 133（3）：729-738（2014）；Gupta et al., Thorax. 65（9）：775-81（2010）を参照されたい。一部の態様では、気道寸法は、肺のコンピュータ断層撮影（CT）イメージングデータから測定される。かかるイメージングデータは、例えば、VIDA Apollo（例えば、Volumetric Information Display and Analysis（VIDA）Pulmonary Workstation, VIDA Diagnostics, Coralville, Iowa）などの市販のソフトウェアを用いて処理され得る。一部の態様では、肺のCTスキャンデータからの垂区域気道のWA%は、例えば、IL-13媒介性疾患、例えば、喘息、COPD、気腫、IPF、UC、またはアトピー性皮膚炎を患う患者を治療すべきか、その治療を変更すべきか、また

はその治療を監視すべきかを判定するため、用いることができる。一部の態様では、C T スキャンデータからの亜区域気道のWA %は、抗I L - 1 3 治療薬（例えば、トラロキヌマブまたはレプリキズマブ）に応答する、I L - 1 3 媒介性疾患、例えば、喘息、C O P D、気腫、I P F、U C、またはアトピー性皮膚炎を患う患者集団を同定するため、単独でまたは他のバイオマーカー（例えば、ペリオスチン、D P P 4、および／またはF E V₁可逆性などの臨床的特性）と組み合わせて用いることができる。したがって、本開示で提供される方法は、患者の肺のC T スキャンイメージングデータから測定されたWA %を評価するステップと、亜区域気道のWA %が所定のWA %閾値レベルを超えるかまたは下回るか、あるいはそれが1つ以上の対照C T スキャンにおけるWA %を超えるかまたは下回るかを判定するステップとを含み、所定のWA %閾値レベルを超えるかまたは1つ以上の対照C T スキャンにおけるWA %を超える亜区域気道WA %値を有する、I L - 1 3 媒介性疾患（例えば、喘息、C O P D、気腫、I P F、U C、またはアトピー性皮膚炎）を患う患者は、I L - 1 3 拮抗剤（例えば、トラロキヌマブまたはレプリキズマブなどの抗I L - 1 3 抗体）で治療される。WA %は、本明細書に開示される方法において、独立してまたはペリオスチンレベル、D P P 4 レベルおよび／またはF E V₁可逆性などの臨床的特性と組み合わせて用いることができる。

【0137】

一部の態様では、本明細書に開示される方法において有用な所定のWA %閾値レベルは、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、または約90%である。一部の態様では、本明細書に開示される方法において有用な所定のWA %閾値レベルは、約60%～約80%である。他の態様では、本明細書に開示される方法において有用な所定のWA %閾値レベルは、約65%～約75%である。他の態様では、本明細書に開示される方法において有用な所定のWA %閾値レベルは約60%である。他の態様では、本明細書に開示される方法において有用な所定のWA %閾値レベルは約68%である。具体的な態様では、本明細書に開示される方法において有用な所定のWA %閾値レベルは68%である。一部の態様では、本明細書に開示される方法において有用な所定のWA %閾値レベルは、患者の集団の平均WA %値である。他の態様では、本明細書に開示される方法において有用な所定の閾値WA %レベルは、患者の集団のWA %中央値である。一部の態様では、患者は、I L - 1 3 拮抗剤（例えば、トラロキヌマブまたはレプリキズマブ）で治療されている。一部の態様では、患者は、I L - 1 3 拮抗剤で治療されていない（例えば、彼らは非I L - 1 3 拮抗剤の治療薬で治療されているか、またはいかなる治療薬でも治療されていない）。

【0138】

一部の態様では、WA %は、区域気管支を用いる肺スキャンのC T スキャンデータの三次元気道分析を用いて測定される。他の態様では、WA %は、亜区域気管支を用いる肺スキャンのC T スキャンデータの三次元気道分析を用いて測定される。一部の態様では、区域または亜区域気管支は、上葉に由来する。一部の態様では、区域または亜区域気管支は、全肺に由来する。一部の態様では、区域気道は、右肺の尖区（right apical）（RB1）、右肺の前上葉区（right anterior）（RB2）、右肺の後上葉区（right posterior）（RB3）、左肺の肺尖後区（left apicoposterior）（LB1+2）、LB3（左肺の前上葉区（left anterior））、またはその組み合わせである。一部の態様では、亜区域気道は、RB1a、RB1b、RB2a、RB2b、RB3a、RB3b、LB1、LB1a、LB1b、LB2、LB2a、LB2b、LB3a、LB3b、またはその組み合わせである。Naidich, et al, Imaging of the Airways - Functional and Radiologic Correlations, 2005を参照されたい。一部の態様では、気道パラメータは、各気道区域について別々に算出され、次に各被験体における区域および／または亜区域気道にわたって平均される。

【0139】

一部の態様では、特定の閾値を超えるWA %（例えば、亜区域レベルで少なくとも60

%のWA%)を有する患者は、気道抵抗性において統計学的に有意な改善を呈する。一部の態様では、特定の閾値を超えるWA%(例えば、亜区域レベルで少なくとも60%のWA%)を有する患者は、気管支拡張薬投与前のFEV1における統計学的に有意な改善を呈する。一部の態様では、WA%は、CTスキャンデータの三次元気道分析を用いて得られる他のバイオマーカー、例えば、内腔面積(LA)、壁面積(WA)、壁厚面積(WT)、気道抵抗性、またはそれらの組み合わせと組み合わせることができる。

【0140】

一部の態様では、DPP4のレベル(例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル)の測定に加えて、本開示の方法は、

- (i) 患者のIgEレベルのレベル、
- (ii) 患者の好酸球数、
- (iii) 患者の呼気一酸化窒素濃度(FENO)、
- (iv) 患者の好酸球/リンパ球および好酸球/好中球(ELEN)指数(その全体が参照により本明細書中に援用される国際公開第2012158954号パンフレットを参照)、
- (v) 患者のEOS指数(その全体が参照により本明細書中に援用される国際公開第2012158954号パンフレットを参照)、
- (vi) 肺のCTスキャンデータからの亜区域気道の患者の壁面積百分率(WA%)、または

(vii) それらの2つ以上の組み合わせを測定するか、測定用に患者から採取される試料を提出するか、あるいは測定するように臨床検査室に指示するステップをさらに含み得る。

【0141】

したがって、上記の特定の態様では、IL-13媒介性疾患または障害を有する患者は、肺疾患もしくは障害、炎症性腸疾患もしくは障害、または慢性炎症性皮膚疾患もしくは障害と診断されており、それは鑑別診断の一部においてIL-13媒介性であり得る。例えば、米国特許出願公開第2012-0328606号明細書(その全体が参照により本明細書中に援用される)を参照されたい。特定の態様では、IL-13媒介性の病態を有すると疑われる疾患または障害は、喘息、特発性肺線維症(IPF)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、潰瘍性膀胱炎(UC)、またはアトピー性皮膚炎である。

【0142】

一部の態様では、DPP4のレベル(例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル)の測定に加えて、本明細書に開示される方法は、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、もしくは4、またはその組み合わせの発現レベルまたは活性を測定するか、測定用に患者から採取される試料を提出するか、あるいは測定するように臨床検査室に指示するステップを含み得る。IL-13媒介性疾患におけるバイオマーカーとしてのペリオスチンの使用については、例えば、Jia, et al., J Allergy Clin. Immunol 2012 130: 647-654; Takayama, et al., J Allergy Clin Immunol 2006 118: 98-104; およびPCT公開番号国際公開第2012/083132号パンフレット(各々はその全体が参照により本明細書中に援用される)に開示されている。

【0143】

用語「ペリオスチン」は、本明細書で使用されるとき、POSTN遺伝子によってコードされる骨芽細胞特異的因子タンパク質(Uniprot: Q15063)を指す。ペリオスチンは、骨芽細胞特異的因子2(OSF-2)としても公知である。ペリオスチンは、 α -V/ β -3および α -V/ β -5インテグリンに対するリガンドとして機能し、上皮細胞の接着および遊走を支持する。ペリオスチンは、gladメインのビタミンK依存性因子である。

【0144】

ペリオスチンという用語はまた、断片、変異体(例えば、選択的スプライシングによっ

て生成されるアイソフォーム)、およびその誘導体(例えば、タンパク質のグリコシル化または脱グリコシル化タンパク質型、またはその他としてタンパク質の化学修飾型)を含む。選択的スプライシングによって生成される7つのアイソフォーム、すなわち、836アミノ酸長のOSF-2OSとしても公知であるアイソフォーム1(Uniprot: Q15063-1); 779アミノ酸長のOSF-2p1としても公知であるアイソフォーム2(Uniprot: Q15063-2); 781アミノ酸長のアイソフォーム3(Uniprot: Q15063-3); 751アミノ酸長のアイソフォーム4(Uniprot: Q15063-4); 809アミノ酸長のアイソフォーム5(Uniprot: Q15063-5); 749アミノ酸長のアイソフォーム6(Uniprot: Q15063-6); および721アミノ酸長のアイソフォーム7(Uniprot: Q15063-7)は、当該技術分野で公知である。公知のペリオスチン変異体は、基準のアイソフォーム-1配列に対する以下の配列差異、すなわち、I290F、D421V、T339I、またはV814Mのうちのいずれかを有するものを含む。

【0145】

一部の態様では、ペリオスチンという用語は、ペリオスチン遺伝子を指し、それはゲノムDNA、cDNA、mRNA、およびその断片を含む。一部の態様では、ペリオスチンという用語はまた、ストリンジェントな条件下で、ペリオスチン遺伝子に特異的にハイブリダイズすることが可能なオリゴヌクレオチドを指す。一部の態様では、オリゴヌクレオチドは、A、T、C、G、またはUとは異なる核酸塩基、例えばユニバーサル塩基を含む。Takeshita et al. Biochem J. 294: 271-278 (1993); Sasaki et al. Cancer 92: 843-848 (2001); Blanchard et al. Mucosal Immunol. 1: 289-296 (2008); Blanchard & Rothenberg, Immunol. Allergy Clin. North. Am. 29: 141-148 (2009); Sidhu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 107: 14170-14175 (2010); Kanemitsu et al., J. Allergy Clin. Immunol. 132: 305-12 (2013) (それら全体が参照により本明細書中に援用される)を参照されたい。

【0146】

他の態様では、DPP4のレベル(例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル)および/またはペリオスチンのレベル(例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル)の測定に加えて、本明細書に開示される方法は、患者の血中好酸球細胞数、患者のIgEレベルのレベル、気管支拡張薬投与前または後のFEV1可逆性、肺のCTスキャンデータからの垂区域気道の壁面積百分率(WA%)、またはその組み合わせを測定するか、測定用に患者から採取される試料を提出するか、あるいは測定するように臨床検査室に指示するステップを含み得る。

【0147】

他の態様では、DPP4のレベル(例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル)の測定に加えて、本明細書に開示される方法は、sCTLA-3(可溶性CTLA-3; 細胞傷害性Tリンパ球関連セリンエステラーゼ3、グランザイムA、またはグランザイム1としても公知である; Uniprot: P12544)、sCD28(可溶性CD28; 表面抗原分類28またはTp44としても公知である; Uniprot: P10747)、CCL5(ケモカインC-Cモチーフフリガンド5; RANTESとしても公知である; Uniprot: P13501)、CCL11(C-Cモチーフケモカイン11; 好酸球走化性タンパク質またはエオタキシン-1としても公知である; Uniprot: P51671)、CCL22(C-Cモチーフケモカイン22; Uniprot: O00626)、またはその組み合わせの発現レベルまたは活性を測定するか、測定用に患者から採取される試料を提出するか、あるいは測定するように臨床検査室に指示するステップを含み得る。これらのバイオマーカーは、IL-13媒介性疾患において、例えばLun et al., J. Clin. Immunol. 2007 27: 430-437中

に開示されている。

【0148】

一部の態様では、DPP4のレベルの測定に加えて、本明細書に開示される方法は、CCL26、FZD5、DOK1、CST2、ZNF436、C2orf100、NAGS、CST1、CDH13、HRH1、TMEM132B、NTRK1、SLCO2A1、IGE、FETUB、KRT31IKRT34、C6orf138、ATP5J、TUBAL3、JAM2、NOVA2、NOS2A、HS3ST4、GRM8、IL1R2、CTDSP1、CEP72、LOC199800、LYPD1、DISP1、NKX1-2、C4orf38、LOXL4、PRKD1、PAM124B、GPR44、HIGD1B、CLCA1、SEPT11、CYR1、CD36、ALOX15、AADAC、ACTA1、ODC1、DKFZp434F142、ACHE、CSF3、LOC100132552、C12orf27、ZNF331、GK5、DUSP1IDUSP4、LRWD1、PGLYRP4、GUSBL2、CLGN、NR1I2、EST、LRRRC37B、SAA4、SLC12A3、TMEM45A、FLJ37464、MUC5B、CXCL6、GLRB、DKFp686K01114、FOLR1、TSPAN6、AKR1C1、KIAA0232、PTP4A1、PCYT2、RHOV、PROS1、C11orf63、TCTN1、PIP5K1B、OSBPL6、NSUM7、GJB7、IRS2、またはそれらの組み合わせの発現レベルまたは活性を測定するか、測定用に患者から採取される試料を提出するか、あるいは測定するように臨床検査室に指示するステップをさらに含み得る。これらの遺伝子は、Choi et al, J. Immunol. 186 (3): 1861-9 (2011) および国際公開第2009124090号パンフレット（それら両方は、それら全体が参照により本明細書中に援用される）に開示されるTh-2サインの一部分である。

【0149】

一部の態様では、DPP4のレベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）の測定に加えて、本明細書に開示される方法は、POSTN（配列番号8）、CST1（配列番号9）、CCL26（配列番号10）、CLCA1（配列番号11）、CST2（配列番号12）、PRR4（配列番号13）、SERPINB2（配列番号14）、CEACAM5（配列番号15）、iNOS（配列番号16）、SERPINB4（配列番号17）、CST4（配列番号18）、PRB4（配列番号19）、TPSD1（配列番号20）、TPSG1（配列番号21）、MFSD2（配列番号22）、CPA3（配列番号23）、GPR105（配列番号24）、CDH26（配列番号25）、GSN（配列番号26）、C2ORF32（配列番号27）、TRACH2000196（TMEM71）（配列番号28）、DNAJC12（配列番号29）、RGS13（配列番号30）、SLC18A2（配列番号31）、SERPINB10（配列番号32）、SH3RF2（配列番号33）、FCER1B（配列番号34）、RUNX2（配列番号35）、PTGS1（配列番号36）、ALOX15（配列番号37）、およびそれらの組み合わせの発現レベルまたは活性を測定するか、測定用に患者から採取される試料を提出するか、あるいは測定するように臨床検査室に指示するステップをさらに含み得る。

【0150】

POSTN（ペリオスチン）の例として、配列番号8を含むポリペプチドおよび他のPOSTN天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号38および/または39にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかるPOSTNおよびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

【0151】

CST1（シスタチン-SN；Uniprot：P01037）の例として、配列番号9を含むポリペプチドおよび他のCST1天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号40にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかるCST1および

その断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

【0152】

CCL26 (ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド26; Uniprot: Q9Y258) の例として、配列番号10を含むポリペプチドおよび他のCCL26天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号41にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかるCCL26およびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

【0153】

CLCA1 (カルシウム活性化クロライドチャネル調節因子1 (calcium-activated chloride channel regulator 1); Uniprot: A8K7I4) の例として、配列番号11を含むポリペプチドおよび他のCLCA1天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号42にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかるCLCA1およびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

【0154】

CST2 (シスタチン-SA; Uniprot: P09228) の例として、配列番号12を含むポリペプチドおよび他のCST天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号43にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかるCST2およびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

【0155】

PRR4 (プロリンリッチタンパク質4; Uniprot: Q16378) の例として、配列番号13を含むポリペプチドおよび他のPRR4天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号44にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかるPRR4およびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

【0156】

SERPINB2 (プラスミノゲンアクチベーター阻害剤-2 (胎盤PAI)、HsT1201、PAI、PAI-2、PAI2またはPLANH2としても公知である; Uniprot: P05120) の例として、配列番号14を含むポリペプチドおよび他のSERPINB2天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号45にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかるSERPINB2およびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

【0157】

CEACAM5 (癌胎児性抗原関連細胞接着分子5 (CEACAM5)、CD66e (表面抗原分類66) としても公知である; Uniprot: P06731) の例として、配列番号15を含むポリペプチドおよび他のCEACAM5天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号46にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかるCEACAM5およびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

【0158】

iNOS (誘導性NOS、iNOSまたはNOS2として公知である) の例として、配列番号16を含むポリペプチドおよび他のiNOS天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号47にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかるiNOSおよびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

【0159】

SERPINB4（セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードB（オバルブミン）、メンバー4、LEUPIN、PI11、SCCA-2、SCCA1、またはSCCA2としても公知である；Uniprot：P48594）の例として、配列番号17を含むポリペプチドおよび他のSERPINB4天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号48および／または49にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかるSERPINB4およびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

【0160】

CST4（シスタチンS；Uniprot：P01036）の例として、配列番号18を含むポリペプチドおよび他のCST4天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号50にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかるCST4およびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

【0161】

PRB4（塩基性の唾液プロリンリッチタンパク質4；Uniprot：P10163）の例として、配列番号19を含むポリペプチドおよび他のPRB4天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号51にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかるPRB4およびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

【0162】

TPSD1（トリプターゼデルタ11、デルタトリプターゼ、肥満細胞MMCP-7様タンパク質、またはHmMCP-3様トリプターゼIIIとしても公知である；Uniprot：Q9BJJ3）の例として、配列番号20を含むポリペプチドおよび他のTPSD1天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号52～58からなる群から選択される配列にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかるTPSD1およびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

【0163】

TPSG1（トリプターゼガンマ1、TMT、トリプターゼガンマI、トリプターゼガンマII、セリンプロテアーゼ31、肺トリプターゼ、肥満細胞プロテアーゼII、肥満細胞トリプターゼ、または皮膚トリプターゼとしても公知である；Uniprot：Q9NRR2）の例として、配列番号21を含むポリペプチドおよび他のTPSG1天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号59～62からなる群から選択される配列にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかるTPSG1およびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

【0164】

MFSD2（2Aタンパク質を有する主要なファシリテーター（facilitator）スーパーファミリドメイン；Uniprot：Q8NA29）の例として、配列番号22を含むポリペプチドおよび他のMFSD2天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号63にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかるMFSD2およびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

【0165】

CPA3（カルボキシペプチダーゼA3、肥満細胞カルボキシペプチダーゼA、組織カルボキシペプチダーゼA、またはMC-CPA2としても公知である；Uniprot：P15088）の例として、配列番号23を含むポリペプチドおよび他のCPA3天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号64にハイブリダイズ可能

10

20

30

40

50

な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかるC P A 3およびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

【0166】

G P R 1 0 5 (Gタンパク質共役受容体105、UDP-グルコースに対するGタンパク質共役受容体、P 2 Yプリン受容体14、B P R 1 0 5、UDP-グルコース受容体、プリン作動性受容体P 2 Y Gタンパク質共役型14、またはP 2 R Y 1 4としても公知である；Uniprot：Q15391)の例として、配列番号24を含むポリペプチドおよび他のG P R 1 0 5天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号65にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかるG P R 1 0 5およびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

10

【0167】

C D H 2 6 (カドヘリン26、V R 2 0としても公知である；Uniprot：Q8IXH8)の例として、配列番号25を含むポリペプチドおよび他のC D H 2 6天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号66にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかるC D H 2 6およびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

【0168】

G S N (ゲルゾリン、ブレビン、A D F、A G E L、またはアクチン解重合因子2としても公知である；Uniprot：P06396)の例として、配列番号26を含むポリペプチドおよび他のG S N天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号67にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかるG S Nおよびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

20

【0169】

C 2 O R F 3 2 (カンナビノイド受容体相互作用タンパク質11、C R I P - 1としても公知である；Uniprot：Q96F85)の例として、配列番号27を含むポリペプチドおよび他のC 2 O R F 3 2天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号68にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかるC 2 O R F 3 2およびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

30

【0170】

T R A C H 2 0 0 0 1 9 6 (膜貫通タンパク質711またはT M E M 7 1；Uniprot：Q6P5X7)の例として、配列番号28を含むポリペプチドおよび他のT R A C H 2 0 0 0 1 9 6 (T M E M 7 1)天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号69にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかるT R A C H 2 0 0 0 1 9 6およびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

40

【0171】

D N A J C 1 2 (DnaJ (Hsp40)ホモログ、サブファミリーC、メンバー121、J D P 1またはJドメインタンパク質1としても公知である；Uniprot：Q9UKB3)の例として、配列番号29を含むポリペプチドおよび他のD N A J C 1 2天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号70にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかるD N A J C 1 2およびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

【0172】

R G S 1 3 (Gタンパク質シグナル伝達調節因子13；Uniprot：O14921

50

）の例として、配列番号 30 を含むポリペプチドおよび他の R G S 1 3 天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号 71 にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかる R G S 1 3 およびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

【0173】

S L C 1 8 A 2（小胞モノアミントランスポーター 2（V M A T 2）、溶質担体ファミリー 18 メンバー 2（S L C 1 8 A 2）としても公知である；U n i p r o t：Q 0 5 9 4 0）の例として、配列番号 31 を含むポリペプチドおよび他の S L C 1 8 A 2 天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号 72 にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかる S L C 1 8 A 2 およびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

10

【0174】

S E R P I N B 1 0（セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレード B（オバルブミン）、メンバー 10；U n i p r o t：P 4 8 5 9 5）の例として、配列番号 32 を含むポリペプチドおよび他の S E R P I N B 1 0 天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号 73 にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかる S E R P I N B 1 0 およびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

20

【0175】

S H 3 R F 2（S H 3 リングフィンガー 2 タンパク質）の例として、配列番号 33 を含むポリペプチドおよび他の S H 3 R F 2 天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号 74 にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかる S H 3 R F 2 およびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

【0176】

F C E R 1 B（高親和性免疫グロブリン ϵ 受容体サブユニット β または M S 4 A 2；U n i p r o t：Q 0 1 3 6 2）の例として、配列番号 34 を含むポリペプチドおよび他の F C E R 1 B 天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号 75 にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかる F C E R 1 B およびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

30

【0177】

R U N X 2（ラント関連転写因子 2；コア結合因子サブユニット $\alpha-1$ または C B F $\alpha-1$ としても公知である；U n i p r o t：Q 1 3 9 5 0）の例として、配列番号 35 を含むポリペプチドおよび他の R U N X 2 天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号 76 にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかる R U N X 2 およびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

40

【0178】

P T G S 1（シクロオキシゲナーゼ 1、C O X -1 、プロスタグランジン G/H シンターゼ 1、プロスタグランジンエンドペルオキシドシンターゼ 1 またはプロスタグランジン H 2 シンターゼ 1 としても公知である；U n i p r o t：P 2 3 2 1 9）の例として、配列番号 36 を含むポリペプチドおよび他の P T G S 1 天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号 77 にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかる P T G S 1 およびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

【0179】

A L O X 1 5（アラキドン酸 15-リポキシゲナーゼ；U n i p r o t：P 1 6 0 5 0

50

）の例として、配列番号 37 を含むポリペプチドおよび他の A L O X 1 5 天然配列ポリペプチド、例えばストリンジェントな条件下で配列番号 78 にハイブリダイズ可能な核酸配列によってコードされる天然に存在する変異体および天然配列ポリペプチドが挙げられる。また、かかる A L O X 1 5 およびその断片をコードする核酸、およびそれらの相補配列も含まれる。

【0180】

一部の態様では、I L - 1 3 拮抗剤は、一定用量で投与される。一部の具体的な態様では、I L 拮抗剤はトラロキヌマブであり、一定用量は約 3 0 0 m g / 用量である。一部の態様では、I L - 1 3 拮抗剤、例えばトラロキヌマブなどの抗 I L - 1 3 抗体は、2 回以上の用量で投与される。一部の態様では、I L - 1 3 拮抗剤、例えばトラロキヌマブなどの抗 I L - 1 3 抗体は、毎週、隔週または毎月投与される。一部の態様では、I L - 1 3 拮抗剤、例えばトラロキヌマブなどの抗 I L - 1 3 抗体は、隔週投与される。一部の態様では、I L - 1 3 拮抗剤、例えばトラロキヌマブなどの抗 I L - 1 3 抗体は、静脈内に、筋肉内に、皮下に、またはそれらの組み合わせで投与される。

【0181】

一部の態様では、1 つ以上の対照試料は、正常な健常者；喘息の非 I L - 1 3 媒介性サブセットを有する患者；コルチコステロイド治療に対してナイーブな喘息患者；コルチコステロイドで治療された喘息患者；所定の標準量の単離された D P P 4（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）；またはそれらの組み合わせから得られる。

【0182】

一部の態様では、I L - 1 3 拮抗剤、例えばトラロキヌマブなどの抗 I L - 1 3 抗体の患者への投与は、

- (a) A E R（急性増悪率）の低下；
 - (b) F E V₁（1 秒間の強制呼気量）の増加；
 - (c) 改善された A C Q - 6（喘息管理質問票、6 項目バージョン）の結果；
 - (d) 改善された A Q L Q（喘息クオリティーオブライフ（Q O L）質問票）の結果；または
 - (e) それらの組み合わせ
- をもたらす。

【0183】

一部の態様では、I L - 1 3 拮抗剤の投与（例えば、3 0 0 m g / 用量の一定用量のトラロキヌマブの隔週投与）後の A E R の低下は、プラセボで治療される患者の集団内で認められる A E R と比べて、少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 3 5 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 4 5 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 5 5 %、または少なくとも約 6 0 % である。一部の具体的な態様では、I L - 1 3 拮抗剤の投与（例えば、3 0 0 m g / 用量の一定用量のトラロキヌマブの隔週投与）後の A E R の低下は、プラセボで治療される患者の集団内で認められる平均 A E R と比べて約 2 8 % である。

【0184】

一部の態様では、I L - 1 3 拮抗剤の投与（例えば、3 0 0 m g / 用量の一定用量のトラロキヌマブの隔週投与）後の F E V₁ の増加は、プラセボで治療される患者の集団内で認められる F E V₁ と比べて、少なくとも約 3 %、少なくとも約 5 %、少なくとも約 7 %、少なくとも約 9 %、少なくとも約 1 1 %、少なくとも約 1 3 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 1 7 %、または少なくとも約 1 9 % である。一部の態様では、I L - 1 3 拮抗剤の投与（例えば、3 0 0 m g / 用量の一定用量のトラロキヌマブの隔週投与）後の F E V₁ の増加は、プラセボで治療される患者の集団内で認められる平均 F E V₁ と比べて約 1 0 % である。

【0185】

一部の態様では、I L - 1 3 拮抗剤の投与（例えば、3 0 0 m g / 用量の一定用量のトラロキヌマブの隔週投与）後の A C Q - 6 の変化は、プラセボで治療される患者の集団内

で認められる平均 A C Q - 6 と比べて約 - 0.5 である。一部の態様では、I L - 1 3 拮抗剤の投与（例えば、300mg / 用量の一定用量のトラロキヌマブの隔週投与）後の A Q L Q の変化は、プラセボで治療される患者の集団内で認められる平均 A Q L Q と比べて約 - 0.5 である。

【0186】

特定の態様では、本開示は、患者を I L - 1 3 拮抗剤（例えば、トラロキヌマブを含む抗 I L 1 3 抗体またはその抗原結合断片、またはレプリキズマブまたはその抗原結合断片）による治療における候補として同定する方法であって、患者から採取される試料中の D P P 4（ジペプチジルペプチダーゼ 4）のレベルを測定するステップを含み、所定の D P P 4 閾値レベルを超えるか、または 1 つ以上の対照試料中の D P P 4 レベルを超える D P P 4 のレベルにより、患者が I L - 1 3 拮抗剤による治療における候補として同定される、方法を提供する。

10

【0187】

一部の態様では、患者を I L - 1 3 拮抗剤（例えば、トラロキヌマブを含む抗 I L 1 3 抗体またはその抗原結合断片、またはレプリキズマブまたはその抗原結合断片）による治療における候補として同定する方法は、ペリオスチン、好酸球細胞数、I g E および F E V 1 可逆性のうちの 1 つ以上を測定するステップをさらに含み、所定の D P P 4 閾値レベルを超えるか、または 1 つ以上の対照試料中の D P P 4 レベルを超える D P P 4 のレベル、ならびに（i）高いペリオスチン（ $\geq$ 血清ペリオスチン中央値または約 23 ng / mL）、（i i）高い好酸球細胞数（血中好酸球数 $\geq$ 300 細胞 / μ L）、（i i i）高い T h 2（I g E $>$ 100 IU / mL および血中好酸球 $\geq$ 0.14 $\times$ 10⁹ / L として定義される高い T h 2）、（i v）短時間作用性 β 2 刺激薬に対する F E V 1 可逆性 $\geq$ 12%、または（v）約 68% を超える肺の C T スキャンからの亜区域気道の患者の壁面積百分率（W A %）のうちの 1 つ以上により、患者が I L - 1 3 拮抗剤による治療における候補として同定される、方法をさらに含む。

20

【0188】

特定の態様では、I L - 1 3 拮抗剤（例えば、トラロキヌマブを含む抗 I L 1 3 抗体またはその抗原結合断片、あるいはレプリキズマブまたはその抗原結合断片）による治療における候補として同定された患者は、喘息、I P F、C O P D、慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、またはアトピー性皮膚炎を有する。特定の態様では、I L - 1 3 拮抗剤による治療における候補として同定された患者は、アレルギー性喘息、アトピー性喘息、コルチコステロイドナイーブな喘息、慢性喘息、コルチコステロイド耐性喘息、コルチコステロイド難治性喘息、喫煙による喘息、またはコルチコステロイドで制御されない喘息を有する。

30

【0189】

一部の態様では、患者を I L - 1 3 拮抗剤（例えば、トラロキヌマブまたはその抗原結合断片、またはレプリキズマブまたはその抗原結合断片を含む抗 I L 1 3 抗体）による治療における候補として同定するために用いられる血清試料中の所定の D P P 4 閾値レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）は、E L I S A（例えば、Q U A N T I K I N E（登録商標）アッセイ）を用いる血清中での測定によると、少なくとも約 250 ng / mL、少なくとも約 350 ng / mL、少なくとも約 365 ng / mL、少なくとも約 375 ng / mL、少なくとも約 400 ng / mL、少なくとも約 450 ng / mL、少なくとも約 500 ng / mL、少なくとも 550 ng / mL、または少なくとも約 600 ng / mL である。

40

【0190】

特定の態様では、患者を I L - 1 3 拮抗剤による治療における候補として同定するために用いられる 1 つ以上の対照試料は、正常な健常者；喘息の非 I L - 1 3 媒介性サブセットを有する患者；コルチコステロイド治療に対してナイーブな喘息患者；コルチコステロイドで治療された喘息患者；所定の標準量の単離された D P P 4；またはそれらの組み合わせから得られ、かつ、全血液、血清、血漿、唾液、痰、気管支肺胞洗浄液、肺上皮細胞

50

、尿、またはそれらの組み合わせのうちの1つ以上を含み得る。

【0191】

特定の態様では、本開示は、患者におけるIL-13媒介性疾患または障害を診断する方法であって、患者から採取される試料中のDPP4（ジペプチジルペプチダーゼ4）のレベルを測定するステップを含み、患者は、DPP4のレベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超える場合、IL-13媒介性疾患または障害であると診断される、方法を提供する。

【0192】

さらに、本開示は、患者におけるIL-13媒介性疾患または障害を診断する方法であって、患者から採取される試料中のDPP4（ジペプチジルペプチダーゼ4）のレベル、およびペリオスチン、好酸球細胞数、IgE、FEV1可逆性または肺のCTスキャンからの垂区域気道の壁面積百分率（WA%）のうちの1つ以上を測定するステップを含み、患者は、DPP4のレベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超え、また患者が、（i）高いペリオスチン（ $\geq$ 血清ペリオスチン中央値または約23 ng/mL）、（ii）高い好酸球細胞数（血中好酸球数 $\geq$ 300細胞/ μ L）、（iii）高いTh2（IgE $>$ 100 IU/mLおよび血中好酸球 $\geq 0.14 \times 10^9/L$ として定義される高いTh2）、（iv）短時間作用性 β 2刺激薬に対するFEV1可逆性 $\geq 12\%$ 、または（v）約68%を超える肺のCTスキャンからの垂区域気道の患者の壁面積百分率（WA%）のうちの1つ以上を有する場合、IL-13媒介性疾患または障害と診断される、方法をさらに提供する。

【0193】

特定の態様では、本明細書に開示される方法を用いて診断されるIL-13媒介性疾患または障害は、喘息、IPF、COPD、慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性喘息、アトピー性喘息、コルチコステロイドナイーブな喘息、慢性喘息、コルチコステロイド耐性喘息、コルチコステロイド難治性喘息、喫煙による喘息、コルチコステロイドで制御されない喘息、またはアトピー性皮膚炎である。

【0194】

一部の態様では、患者におけるIL-13媒介性疾患または障害を有する患者を診断するのに用いられる試料中の所定のDPP4閾値レベルは、ELISA（例えば、QUANTIKINE（登録商標）アッセイ）を用いる血清中での測定によると、少なくとも約250 ng/mL、少なくとも約350 ng/mL、少なくとも約365 ng/mL、少なくとも約375 ng/mL、少なくとも約400 ng/mL、少なくとも約450 ng/mL、少なくとも約500 ng/mL、少なくとも550 ng/mL、または少なくとも約600 ng/mLである。

【0195】

特定の態様では、患者をIL-13媒介性疾患または障害を有するものとして診断するのに用いられる1つ以上の対照試料は、正常な健常者；喘息の非IL-13媒介性サブセットを有する患者；コルチコステロイド治療に対してナイーブな喘息患者；コルチコステロイドで治療された喘息患者；所定の標準量の単離されたDPP4；またはそれらの組み合わせから得られ、また全血液、血清、血漿、唾液、痰、気管支肺胞洗浄液、肺上皮細胞、尿、皮膚またはそれらの組み合わせのうちの1つ以上を含んでもよい。

【0196】

IV. DPP4検出アッセイおよびキット

本開示はまた、DPP4（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）を例えば免疫測定法により検出するためのキットを提供する。かかるキットは容器を含み得、その各々は、例えば1つ以上の抗DPP4抗体を含む、本方法で用いられる様々な試薬の1つ以上を（例えば濃縮形態で）有する。1つ以上の抗DPP4抗体、例えば捕捉抗体は、既に固体支持体に結合した状態で提供され得る。1つ以上の抗体、例えば検出抗体は、検出可能な標識、例えばビオチンまたはルテニウムキレートに既にコンジュゲートした状態で提供され得る。キットはまた、検出可能な標識を抗体（ならびに標識自体）にカッ

プリングするための試薬、緩衝液、ならびに／または本明細書に提供されるアッセイの実行を支持するための試薬および器具を提供し得る。特定の態様では、検出抗体に結合する標識二次抗体が提供され得る。本開示に従って提供されるキットは、好適な容器、プレート、および本明細書に提供されるアッセイを実行するのに必要な任意の他の試薬または材料をさらに含み得る。

【0197】

一部の態様では、キットは、D P P 4 遺伝子配列（配列番号7）の部分配列を高ストリンジェンシー条件下でハイブリダイズ可能な1つ以上の核酸プローブ（例えば、天然および／または化学修飾ヌクレオチド単位を含むオリゴヌクレオチド）を含む。一部の態様では、D P P 4 遺伝子配列（配列番号7）の部分配列を高ストリンジェンシー条件下でハイブリダイズ可能な1つ以上の核酸プローブ（例えば、天然および／または化学修飾ヌクレオチド単位を含むオリゴヌクレオチド）は、マイクロアレイチップに結合される。

10

【0198】

本開示に従って提供されるキットはまた、本方法を記載するパンフレットまたは使用説明書を含み得る。D P P 4 検出免疫測定法、特にサンドイッチ免疫測定法、例えば、E L I S A アッセイまたはE C L アッセイにおいては、サンドイッチ免疫測定法は、固体支持体に結合された一次抗D P P 4 「捕捉」抗体またはその抗原結合断片、および二次抗D P P 4 「検出」抗体またはその抗原結合断片を含む。免疫測定法は、本明細書に提供される方法または当業者に周知でかつ理解されている方法により実施され得る。一態様では、免疫測定法は、捕捉抗体またはその断片を固体支持体に結合させるステップと；試験試料または対照試料を適用し、D P P 4 （試料中に存在する場合）が捕捉抗体またはその断片に結合することを可能にするステップと；捕捉抗体またはその断片に既に結合したD P P 4 に結合し得る、検出抗体またはその断片を適用するステップと；D P P 4 に結合した検出抗体またはその断片の量を測定するステップとを含む。特定の態様では、アッセイは、洗浄ステップ、ブロックステップおよびインキュベーションステップをさらに含み得る。

20

【0199】

試験キットは、1つ以上のD P P 4 検出アッセイ、例えば免疫測定法または核酸検出アッセイを実行するための使用説明書を含み得る。キット中に含まれる使用説明書は、包装材料に添付され得るかまたは添付文書として含まれ得る。使用説明書は、典型的には手書き物または印刷物であるが、それらに限定されることはない。かかる使用説明書を保存し、それらをエンドユーザに伝えることが可能な任意の媒体が検討される。かかる媒体として、限定はされないが、電子保存媒体（例えば、磁気ディスク、テープ、カートリッジ、チップ）、光学媒体（例えば、C D - R O M）などが挙げられる。本明細書で使用されるとき、用語「使用説明書」は、使用説明書を提供するインターネットサイトのアドレスを含み得る。

30

【0200】

V. コンピュータ方法およびソフトウェア

本明細書に開示される方法は、生物学的試料を収集するかまたはその他として入手するステップと、D P P 4 レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）を、単独でまたは他のバイオマーカー（例えば、遺伝子サイン、例えばT h - 2 サインを誘導するために用いられる遺伝子パネル）と組み合わせて検出し、測定するため、分析方法を実施するステップとを含み得る。D P P 4 と組み合わせ可能なバイオマーカーは、ヒトペリオスチンのアイソフォーム1、2、3、もしくは4、s C T L A - 3、s C D 2 8、C C L 5、C C L 1 1、C C L 2 2、C C L 2 6、F Z D 5、D O K 1、C S T 2、Z N F 4 3 6、C 2 0 o r f 1 0 0、N A G S、C S T 1、C D H 1 3、H R H 1、T M E M 1 3 2 B、N T R K 1、S L C O 2 A 1、I g E、F E T U B、K R T 3 1 I K R T 3 4、C 6 o r f 1 3 8、A T P 5 J、T U B A L 3、J A M 2、N O V A 2、N O S 2 A、H S 3 S T 4、G R M 8、I L 1 R 2、C T D S P L、C E P 7 2、L O C 1 9 9 8 0、L Y P D 1、D I S P 1、N K X 1 - 2、C 4 o r f 3 8、L O X L 4、P R K D 1

40

50

、PAM124B、GPR44、HIGD1B、CLCA1、SEPT11、CYR1、CD36、ALOX15、AADAC、ACTA1、ODC1、DKFZp434F142、ACHE、CSF3、LOC100132552、C12orf27、ZNF331、GK5、DUSP1IDUSP4、LRWD1、PGLYRP4、GUSBL2、CLGN、NR1I2、EST、LRRC37B、SAA4、SLC12A3、TMEM45A、FLJ37464、MUC5B、CXCL6、GLRB、DKFp686K0114、FOLR1、TSPAN6、AKR1C1、KIAA0232、PTP4A1、PCYT2、RHOV、PROS1、C11orf63、TCTN1、PIP5K1B、OSBPL6、NSUM7、GJB7、IRS2、またはそれらの組み合わせを含む。Lun et al., J. Clin. Immunol. 27:430-437 (2007)、Choi et al., J. Immunol. 186(3):1861-9 (2011)、および国際公開第2009124090A1号パンフレット（それら全体が参照により本明細書中に援用される）を参照されたい。本願全体を通して用いられる識別子によって名付けられるタンパク質および遺伝子の標準的名称、別名など（例えばPIP5K1B）は、例えばGenecards (www.genecards.org) またはUniProt (www.uniprot.org) を介して同定され得る。

【0201】

DPP4と組み合わせることが可能なバイオマーカーは、POSTN（配列番号8）、CST1（配列番号9）、CCL26（配列番号10）、CLCA1（配列番号11）、CST2（配列番号12）、PRR4（配列番号13）、SERPINB2（配列番号14）、CEACAM5（配列番号15）、iNOS（配列番号16）、SERPINB4（配列番号17）、CST4（配列番号18）、PRB4（配列番号19）、TPSD1（配列番号20）、TPSG1（配列番号21）、MFSD2（配列番号22）、CPA3（配列番号23）、GPR105（配列番号24）、CDH26（配列番号25）、GSN（配列番号26）、C2ORF32（配列番号27）、TRACH2000196（TMEM71）（配列番号28）、DNAJC12（配列番号29）、RGS13（配列番号30）、SLC18A2（配列番号31）、SERPINB10（配列番号32）、SH3RF2（配列番号33）、FCER1B（配列番号34）、RUNX2（配列番号35）、PTGS1（配列番号36）、ALOX15（配列番号37）、およびそれらの組み合わせを含む。

【0202】

測定されたDPP4レベル由来のDPP4レベル（例えば、タンパク質発現レベルまたは遺伝子発現レベル）または正規化スコアは、単独で（例えば、治療、診断、予後、または監視目的）、または他のバイオマーカー（例えば、遺伝子サイン、例えばTh-2サインを誘導するために用いられる遺伝子パネル）由来のレベルまたは正規化スコアと組み合わせることができる。これらのスコアはまた、診断スコアを得るため、例えば、(i) 患者のIgEレベルのレベル、(ii) 患者の好酸球数、(iii) 患者の呼気一酸化窒素濃度 (FE_{NO})、(iv) 患者の好酸球／リンパ球および好酸球／好中球 (ELEN) 指数、(v) 患者のEOS指数、(vi) 患者のIgEレベル、(vii) 気管支拡張薬FEV1投与前または後のFVC測定値または可逆性、(viii) 肺のCTスキャンからの亜区域気道の壁面積百分率 (WA%)、または(ix) それらの2つ以上の組み合わせに対応するスコアと組み合わせることができる。この手法では、診断スコアは、疾患の存在または不在の指標である予め設定されたDPP4閾値と比べられるすべてのマーカー計算値の合計から判定される単一の数であってもよい。または診断スコアは、一連のバーであってもよく、各々はバイオマーカー値を表し、また応答のパターンは、疾患の存在または不在の判定のため、予め設定されたパターンと比べてもよい。

【0203】

本明細書に記載の方法の少なくとも一部の態様は、関係する計算が複雑である故、バイオマーカーとしてのDPP4の使用を含む方法は、コンピュータを用いて実施することができる。一部の態様では、コンピュータシステムは、プロセッサ、入力装置、出力装置、

記憶装置、コンピュータで読み込み可能な記憶媒体リーダー、通信システム、処理加速（例えば、DSPまたは専用プロセッサ）、およびメモリを含む、バスを介して電氣的に連結されたハードウェア要素を含む。コンピュータで読み込み可能な記憶媒体リーダーは、コンピュータで読み込み可能な情報を一時的および／またはより永久的に含むように、コンピュータで読み込み可能な記憶媒体、すなわち、リモート、ローカル、固定および／または取り外し可能な記憶装置＋記憶媒体、メモリなどを包括的に表す組み合わせにさらに連結可能であり、記憶装置、メモリおよび／または任意の他のかかるアクセス可能なシステム資源を含み得る。

【0204】

現行望ましいプロトコル、プロトコルのバリエーション、拡張などに従ってさらに設計可能な1つ以上のサーバを装備する場合には、単一のアーキテクチャを用いてもよい。しかし、実施形態がより具体的な用途の要件に応じて十分に利用可能であることは当業者にとって明らかになるであろう。カスタマイズされたハードウェアであっても利用可能であり、かつ／または特定の要素はハードウェア、ソフトウェアまたは両方に装備可能である。さらに、ネットワーク入力／出力装置などの他のコンピュータデバイス（図示せず）への接続が利用可能であり、有線、無線、モデム、および／または他のコンピュータデバイスへの1つもしくは複数の他の接続であっても利用可能であることは理解されるべきである。

【0205】

一態様では、システムは、入力データを1つ以上のプロセッサに提供するため、1つ以上の装置をさらに含む。システムは、ランク付けされたデータ要素のデータセットを格納するためのメモリをさらに含む。別の態様では、入力データを提供するための装置は、データ要素の特性を検出するための検出器、例えば、蛍光プレートリーダー、質量分析計、または遺伝子チップリーダーなどを含む。

【0206】

さらに、システムは、データベース管理システムを含んでもよい。ユーザの要求またはクエリーは、関連性のある情報をトレーニングセットのデータベースから抽出するためにクエリーを処理する、データベース管理システムによって理解される適切な言語でフォーマットすることができる。システムは、ネットワークサーバと1つ以上のクライアントが接続されたネットワークに接続可能であってもよい。ネットワークは、当該技術分野で公知であるようなローカルエリアネットワーク（LAN）またはワイドエリアネットワーク（WAN）であってもよい。好ましくは、サーバは、ユーザの要求を処理するためにデータベースのデータにアクセスするためのコンピュータプログラム製品（例えばソフトウェア）を実行するのに必要なハードウェアを含む。システムは、データ要素に関するデータ（例えば発現値）をシステムに提供するための入力装置と通信することができる。一態様では、入力装置は、例えば、質量分析計、遺伝子チップまたはアレイリーダーなどを含む遺伝子発現プロファイリングシステムを含み得る。

【0207】

本明細書に記載の一部の態様は、コンピュータプログラム製品を含むように実装され得る。コンピュータプログラム製品は、アプリケーションプログラムにデータベースを有するコンピュータ上で実行させるため、媒体中に具体化されたコンピュータで読み込み可能なプログラムコードを有する、コンピュータで読み込み可能な媒体を含んでもよい。本明細書で使用されるとき、「コンピュータプログラム製品」は、任意の性質（例えば、書記、電子、磁気、光学またはそれ例外）の物理的媒体上に含まれ、かつコンピュータまたは他の自動化データ処理システムで使用可能な、自然またはプログラミング言語のステートメントの形式での秩序付けられた命令セットを指す。かかるプログラミング言語のステートメントは、コンピュータまたはデータ処理システムによって実行される場合、コンピュータまたはデータ処理システムを、ステートメントの特定のコンテンツに従って機能するように誘導する。

【0208】

コンピュータプログラム製品は、限定はされないが、コンピュータで読み込み可能な媒体中に組み込まれた、ソースおよびオブジェクトコードおよび／またはテストまたはデータライブラリでのプログラムを含む。さらに、コンピュータシステムまたはデータ処理装置デバイスを予め選択された方法で機能させることができるコンピュータプログラム製品は、限定はされないが、元のソースコード、アセンブリコード、オブジェクトコード、機械語、それらの暗号化または圧縮バージョン、およびありとあらゆる均等物を含む多数の形式で提供してもよい。

【0209】

一態様では、コンピュータプログラム製品は、本明細書に開示される治療、診断、予後、または監視方法を実行する、例えば、IL-13拮抗剤（例えばトラロキヌマブなどの抗IL-13抗体）を、それを必要とする患者に、患者から採取される試料中のDPP4のレベルが所定のDPP4閾値レベルを超える場合、投与すべきか否かを判定するのに提供される。

【0210】

コンピュータプログラム製品は、コンピュータ装置またはシステムのプロセッサによって実行可能であるプログラムコードを具体化するコンピュータで読み込み可能な媒体を含み、プログラムコードは以下を含む。

(a) 被験体由来の生物学的試料に属したデータを検索するコードであり、ここでデータは、DPP4レベル値（または通常はこれらのレベル値に由来するデータ）を単独でまたは生物学的試料中の他のバイオマーカー（例えば、遺伝子サイン、例えばTh-2サインまたはペリオスチンを誘導するために用いられる遺伝子パネル）に対応する値と併せて含む。これらの値はまた、例えば、(i) 患者のIgEレベルのレベル、(ii) 患者の好酸球数、(iii) 患者の呼気一酸化窒素濃度(FENO)、(iv) 患者の好酸球／リンパ球および好酸球／好中球(ELN)指数、(v) 患者のEOS指数、(vi) 肺のCTスキャンデータからの亜区域気道の壁面積百分率(WA%)、(vii) 患者のIgEレベル、(viii) 気管支拡張薬投与前または後のFEV1、FVC測定値または可逆性、または(ix) それらの2つ以上の組み合わせに対応する値と組み合わせることができる。

(b) 例えばIL-13拮抗剤をそれを必要とする患者に投与すべきか否かを示す分類方法を実行するコード。

【0211】

様々な態様が方法または装置として説明されている一方、態様がコンピュータに連結されたコード、例えば、コンピュータ上に常駐するかまたはコンピュータによってアクセス可能なコードを通じて実行可能であることは理解されるべきである。例えば、ソフトウェアおよびデータベースは、上で考察された方法の多くを実行する場合、利用することができる。したがって、ハードウェアによって達成される態様に加えて、これらの態様は、その中に具体化されたコンピュータで読み込み可能なプログラムコードを有するコンピュータで使用可能な媒体からなる製品の使用を通じて達成可能であり、それにより本明細書に開示される機能が実施可能になることも注目される。したがって、態様がまた、同様にそのプログラムコード手段において本特許により保護されるとみなされることは望ましい。

【0212】

さらに、一部の態様は、限定はされないが、RAM、ROM、磁気媒体、光学媒体、または磁気光学媒体を含む、仮想的に任意の種類のコンピュータで読み込み可能な記憶装置内でコードが格納され得る。さらにより一般には、一部の態様は、ソフトウェア、またはハードウェア、またはそれらの任意の組み合わせ、例えば限定はされないが、汎用プロセッサ、マイクロコード、PLA、またはASIC上で動作するソフトウェアにおいて実行され得る。

【0213】

また、一部の態様が搬送波ならびに伝送媒体中を伝播する信号（例えば、電気および光

10

20

30

40

50

）において具体化されるコンピュータ信号として達成され得ることも想定される。したがって、上で考察された様々なタイプの情報であれば、ある構造、例えばあるデータ構造でフォーマットされ、伝送媒体中を電気信号として伝達されるかまたはコンピュータで読み込み可能な媒体に格納され得る。

【0214】

V. 実施形態

実施形態は、「E n」スキーマ（ここでEは「実施形態」を意味し、nは実施形態の序数である）に従って指定される。

【0215】

E 1. インターロイキン-13（IL-13）媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、患者から採取される試料中のDPP4（ジペプチジルペプチダーゼ4）のレベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超える場合、IL-13拮抗剤を患者に投与するステップを含む、方法。

10

【0216】

E 2. インターロイキン-13（IL-13）媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、（a）患者から採取される試料中のDPP4のレベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超える場合、および（b）患者が、（i）高いペリオスチン（ $\geq$ 血清ペリオスチン中央値または約23 ng/mL）、（ii）高い好酸球細胞数（血中好酸球数 $\geq$ 300細胞/ μ L）、（iii）高いTh2（IGE $>$ 100 IU/mLおよび血中好酸球 $\geq$ 0.14 $\times$ 10⁹/Lとして定義される高いTh2）、（iv）短時間作用性 β 2刺激薬に対するFEV1可逆性 $\geq$ 12%、（v） $\geq$ 68%の肺のCTスキャンからの亜区域気道の壁面積百分率（WA%）、または（vi）それらの組み合わせを呈する場合、IL-13拮抗剤を患者に投与するステップを含む、方法。

20

【0217】

E 3. インターロイキン-13（IL-13）媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、（a）患者から採取される試料中のDPP4のレベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超える場合、および（b）患者が、所定のバイオマーカーの閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のバイオマーカーレベルを超える、患者から採取される試料中の少なくとも1つの追加的なバイオマーカーのレベルを呈する場合、IL-13拮抗剤を患者に投与するステップを含み、前記追加的なバイオマーカーが、POSTN（配列番号8）、CST1（配列番号9）、CCL26（配列番号10）、CLCA1（配列番号11）、CST2（配列番号12）、PRR4（配列番号13）、SERPINB2（配列番号14）、CEACAM5（配列番号15）、iNOS（配列番号16）、SERPINB4（配列番号17）、CST4（配列番号18）、PRB4（配列番号19）、TPSD1（配列番号20）、TPSG1（配列番号21）、MFSD2（配列番号22）、CPA3（配列番号23）、GPR105（配列番号24）、CDH26（配列番号25）、GSN（配列番号26）、C2ORF32（配列番号27）、TRACH2000196（TME M71）（配列番号28）、DNAJC12（配列番号29）、RGS13（配列番号30）、SLC18A2（配列番号31）、SERPINB10（配列番号32）、SH3RF2（配列番号33）、FCER1B（配列番号34）、RUNX2（配列番号35）、PTGS1（配列番号36）、ALOX15（配列番号37）、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、方法。

30

40

【0218】

E 4. 試料が、患者から得られ、試料中のDPP4レベルの測定用に提出される、実施形態E 1～E 3に記載の方法。

【0219】

E 5. 患者のDPP4レベルが免疫測定法で測定される、実施形態E 1～E 4に記載の方法。

50

【0220】

E6. 免疫測定法では、ヒトDPP4を認識する1つ以上の抗DPP4抗体またはその抗原結合断片が用いられる、実施形態E5に記載の方法。

【0221】

E7. IL-13媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、(a)患者から採取される試料を試料中のDPP4レベルの測定用に提出するステップであって、患者のDPP4レベルは、ヒトDPP4を認識する1つ以上の抗DPP4抗体またはその抗原結合断片を用いて測定される、ステップと；(b)試料中の患者のDPP4レベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超える場合、IL-13拮抗剤を患者に投与するステップとを含む、方法。

10

【0222】

E8. IL-13媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、(a)IL-13媒介性疾患または障害を有する患者から得られる試料中のDPP4レベルを測定するステップであって、試料中の患者のDPP4レベルは、ヒトDPP4を認識する1つ以上の抗DPP4抗体またはその抗原結合断片を用いて測定される、ステップと；(b)試料中の患者のDPP4レベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超えるかを判定するステップと；(c)患者のDPP4レベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超える場合、IL-13拮抗剤を患者に投与するように医療提供者に助言するステップとを含む、方法。

20

【0223】

E9. IL-13媒介性疾患または障害が、肺疾患もしくは障害、炎症性腸疾患もしくは障害、または慢性炎症性皮膚疾患もしくは障害である、実施形態E1～E8のいずれか1つに記載の方法。

【0224】

E10. 肺疾患または障害が、喘息またはアレルギー性鼻炎である、実施形態E9に記載の方法。

【0225】

E11. 肺疾患もしくは障害または慢性炎症性皮膚疾患もしくは障害と診断された患者を治療する方法であって、患者から採取される試料中のDPP4レベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超える場合、IL-13拮抗剤を患者に投与するステップを含む、方法。

30

【0226】

E12. 患者のDPP4レベルが、ヒトDPP4を認識する1つ以上の抗DPP4抗体またはその抗原結合断片を用いる免疫測定法で測定される、実施形態E11に記載の方法。

【0227】

E13. 肺疾患もしくは障害または慢性炎症性皮膚疾患もしくは障害と診断された患者を治療する方法であって、(a)患者から採取される試料を試料中のDPP4レベルの測定用に提出するステップであって、患者のDPP4レベルは、ヒトDPP4を認識する1つ以上の抗DPP4抗体またはその抗原結合断片を用いて測定される、ステップと；(b)試料中の患者のDPP4レベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超える場合、IL-13拮抗剤を患者に投与するステップとを含む、方法。

40

【0228】

E14. 肺疾患もしくは障害または慢性炎症性皮膚疾患もしくは障害と診断された患者をIL-13拮抗剤の治療計画で治療すべきか否かを判定する方法であって、(a)肺疾患もしくは障害または慢性炎症性皮膚疾患もしくは障害と診断された患者から得られる試料中のDPP4レベルを測定するか、または測定するように臨床検査室に指示するステップであって、患者のDPP4レベルは、ヒトDPP4を認識する1つ以上の抗DPP4抗

50

体またはその抗原結合断片を用いて測定される、ステップと；（b）試料中の患者の D P P 4 レベルが所定の D P P 4 閾値レベルを超えるか、または 1 つ以上の対照試料中の D P P 4 レベルを超える場合、患者を I L - 1 3 拮抗剤の治療計画で治療するか、または治療するように医療提供者に指示するステップとを含む、方法。

【0229】

E 1 5 . 肺疾患もしくは障害または慢性炎症性皮膚疾患もしくは障害と診断された患者を I L - 1 3 拮抗剤による治療計画による治療の候補として選択する方法であって、（a）肺疾患もしくは障害または慢性炎症性皮膚疾患もしくは障害と診断された患者から得られる試料中の D P P 4 レベルを測定するか、または測定するように臨床検査室に指示するステップであって、患者の D P P 4 レベルは、ヒト D P P 4 を認識する 1 つ以上の抗 D P P 4 抗体またはその抗原結合断片を用いて測定される、ステップと；（b）試料中の患者の D P P 4 レベルが所定の D P P 4 閾値レベルを超えるか、または 1 つ以上の対照試料中の D P P 4 レベルを超える場合、患者を I L - 1 3 拮抗剤の治療計画で治療するか、または治療するように医療提供者に指示するステップとを含む、方法。

【0230】

E 1 6 . 肺疾患または障害が、喘息、I P F、C O P D、慢性副鼻腔炎、またはアレルギー性鼻炎であるか、あるいは慢性炎症性皮膚疾患または障害が、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、湿疹または乾癬である、実施形態 E 1 2 ～ E 1 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0231】

E 1 7 . 喘息が、アレルギー性喘息、アトピー性喘息、コルチコステロイドナীবな喘息、慢性喘息、コルチコステロイド耐性喘息、コルチコステロイド難治性喘息、喫煙による喘息、またはコルチコステロイドで制御されない喘息である、実施形態 E 1 6 に記載の方法。

【0232】

E 1 8 . I L - 1 3 拮抗剤が、抗 I L - 1 3 抗体もしくはその抗原結合断片、I L - 1 3 変異タンパク質、および I L - 4 変異タンパク質、抗 I L - 1 3 R α 1 抗体もしくはその抗原結合断片、または抗 I L - 4 R α 抗体もしくはその抗原結合断片のうちの 1 つ以上を含む、実施形態 E 1 ～ E 1 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0233】

E 1 9 . 患者が、I L - 1 3 拮抗剤の投与の前、間、または後のいずれかに、1 つ以上の追加的な薬物療法で治療されている、実施形態 E 1 ～ E 1 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0234】

E 2 0 . 1 つ以上の追加的な薬物療法がステロイドを含む、実施形態 E 1 9 に記載の方法。

【0235】

E 2 1 . 1 つ以上の追加的な薬物療法が気管支拡張薬をさらに含む、実施形態 E 1 9 または実施形態 E 2 0 に記載の方法。

【0236】

E 2 2 . ステロイドがフルチカゾンまたはブデソニドである、実施形態 E 2 0 または実施形態 E 2 1 に記載の方法。

【0237】

E 2 3 . 気管支拡張薬がサルブタモールまたはサルメテロールである、実施形態 E 2 1 または実施形態 E 2 2 に記載の方法。

【0238】

E 2 4 . 1 つ以上の追加的な薬物療法が、吸入により、経口投与により、注射により、またはそれらの組み合わせにより投与される、実施形態 E 1 9 ～ E 2 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0239】

E 2 5. 吸入投与が、定量吸入器 (M D I) または乾燥粉末吸入器 (D P I) を用いて行われる、実施形態 E 2 4 に記載の方法。

【0 2 4 0】

E 2 6. ステロイドが高用量で投与される、実施形態 E 2 0 ~ E 2 5 に記載の方法。

【0 2 4 1】

E 2 7. I L - 1 3 拮抗剤が、抗 I L 1 3 抗体、またはその抗原結合断片である、実施形態 E 1 ~ E 2 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0 2 4 2】

E 2 8. 抗体またはその断片が、トラロキヌマブと同じ I L - 1 3 エピトープに結合するか、またはトラロキヌマブの I L - 1 3 への結合を競合的に阻害するか、またはその両方である、実施形態 E 2 7 に記載の方法。

【0 2 4 3】

E 2 9. 抗体またはその断片が、トラロキヌマブまたはその抗原結合断片を含む、実施形態 E 2 7 または実施形態 E 2 8 に記載の方法。

【0 2 4 4】

E 3 0. 抗体またはその断片が、トラロキヌマブまたはその抗原結合断片からなる、実施形態 E 2 7 ~ E 2 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0 2 4 5】

E 3 1. 抗体またはその断片が、レプリキズマブと同じ I L - 1 3 エピトープに結合するか、またはレプリキズマブの I L - 1 3 への結合を競合的に阻害するか、またはその両方である、実施形態 E 2 7 に記載の方法。

【0 2 4 6】

E 3 2. 抗体またはその断片が、レプリキズマブまたはその抗原結合断片を含む、実施形態 E 2 7 または実施形態 E 3 1 に記載の方法。

【0 2 4 7】

E 3 3. 抗体またはその断片が、レプリキズマブまたはその抗原結合断片からなる、実施形態 E 2 7、実施形態 E 3 1、または実施形態 E 3 2 に記載の方法。

【0 2 4 8】

E 3 4. 患者から採取される試料が、全血液、血清、血漿、唾液、痰、気管支肺胞洗浄液、肺上皮細胞、尿、皮膚、または鼻茸のうちの 1 つ以上を含む、実施形態 E 1 ~ E 3 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0 2 4 9】

E 3 5. 患者から採取される試料が血清である、実施形態 E 3 4 に記載の方法。

【0 2 5 0】

E 3 6. (i) 患者の I g E レベルのレベル、(i i) 患者の好酸球数、(i i i) 患者の呼気一酸化窒素濃度 (F E _{NO})、(i v) 患者の好酸球 / リンパ球および好酸球 / 好中球 (E L E N) 指数、(v) 患者の E O S 指数、(v i) 肺の C T スキャンからの亜区域気道の患者の壁面積百分率 (W A %)、または (v i i) それらの 2 つ以上の組み合わせを測定するか、測定用に患者から採取される試料を提出するか、あるいは測定するように臨床検査室に指示するステップをさらに含む、実施形態 E 1 ~ E 3 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0 2 5 1】

E 3 7. ヒトペリオスチンのアイソフォーム 1、2、3、もしくは 4 の発現レベルまたは活性、患者の血中好酸球細胞数、患者の I g E レベルのレベル、気管支拡張薬投与前または後の F E V 1 可逆性、肺の C T スキャンからの亜区域気道の壁面積百分率 (W A %)、またはその組み合わせを測定するか、測定用に患者から採取される試料を提出するか、あるいは測定するように臨床検査室に指示するステップをさらに含む、実施形態 E 1 ~ E 3 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0 2 5 2】

E 3 8. s C T L A - 3、s C D 2 8、C C L 5、C C L 1 1、C C L 2 2、またはそ

10

20

30

40

50

の組み合わせの発現レベルまたは活性を測定するか、測定用に患者から採取される試料を提出するか、あるいは測定するように臨床検査室に指示するステップをさらに含む、実施形態 E 1 ～ E 3 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0253】

E 3 9. POSTN (配列番号 8)、CST1 (配列番号 9)、CCL26 (配列番号 10)、CLCA1 (配列番号 11)、CST2 (配列番号 12)、PRR4 (配列番号 13)、SERPINB2 (配列番号 14)、CEACAM5 (配列番号 15)、iNOS (配列番号 16)、SERPINB4 (配列番号 17)、CST4 (配列番号 18)、PRB4 (配列番号 19)、TPSD1 (配列番号 20)、TPSG1 (配列番号 21)、MFS D 2 (配列番号 22)、CPA3 (配列番号 23)、GPR105 (配列番号 24)、CDH26 (配列番号 25)、GSN (配列番号 26)、C2ORF32 (配列番号 27)、TRACH2000196 (TMEM71) (配列番号 28)、DNAJC12 (配列番号 29)、RGS13 (配列番号 30)、SLC18A2 (配列番号 31)、SERPINB10 (配列番号 32)、SH3RF2 (配列番号 33)、FCER1B (配列番号 34)、RUNX2 (配列番号 35)、PTGS1 (配列番号 36)、ALOX15 (配列番号 37)、およびこれらの組み合わせの発現レベルまたは活性を測定するか、測定用に患者から採取される試料を提出するか、あるいは測定するように臨床検査室に指示するステップをさらに含む、実施形態 E 1 ～ E 3 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

【0254】

E 4 0. IL-13 拮抗剤が一定用量で投与される、実施形態 E 1 ～ E 3 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

【0255】

E 4 1. トラロキヌマブが約 300 mg / 用量の一定用量で投与される、実施形態 E 3 0 に記載の方法。

【0256】

E 4 2. IL-13 拮抗剤が 2 回以上の用量で投与される、実施形態 E 1 ～ E 4 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0257】

E 4 3. IL-13 拮抗剤が、毎週、隔週または毎月投与される、実施形態 E 1 ～ E 4 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

【0258】

E 4 4. IL-13 拮抗剤が隔週で投与される、実施形態 E 1 ～ E 4 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0259】

E 4 5. IL-13 拮抗剤が、静脈内、筋肉内、皮下、またはそれらの組み合わせで投与される、実施形態 E 1 ～ E 4 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0260】

E 4 6. 所定の DPP4 閾値レベルが、ELISA を用いる血清中での測定によると、少なくとも約 250 ng / mL、少なくとも約 350 ng / mL、少なくとも約 375 ng / mL、少なくとも約 400 ng / mL、少なくとも約 450 ng / mL、少なくとも約 500 ng / mL、少なくとも 550 ng / mL、または少なくとも約 600 ng / mL である、実施形態 E 1 ～ E 4 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【0261】

E 4 7. ELISA が QUANTIKINE (登録商標) アッセイである、実施形態 E 4 6 に記載の方法。

【0262】

E 4 8. 所定の DPP4 閾値レベルが約 365 ng / mL である、実施形態 E 4 6 または実施形態 E 4 7 に記載の方法。

【0263】

E 4 9. 1 つ以上の対照試料が、正常な健常者；喘息の非 IL-13 媒介性サブセット

50

を有する患者；コルチコステロイド治療に対してナイーブな喘息患者；コルチコステロイドで治療された喘息患者；所定の標準量の単離されたDPP4；またはそれらの組み合わせから得られる、実施形態E1～E48のいずれか1つに記載の方法。

【0264】

E50. 1つ以上の対照試料が、全血液、血清、血漿、唾液、痰、気管支肺胞洗浄液、肺上皮細胞、尿、皮膚、またはそれらの組み合わせのうちの1つ以上を含む、実施形態E49に記載の方法。

【0265】

E51. IL-13拮抗剤の投与が、
 (a) AER（急性増悪率）の低下；
 (b) FEV1（1秒間の強制呼気量）の増加；
 (c) 改善されたACQ-6（喘息管理質問票、6項目バージョン）の結果；
 (d) 改善されたAQLQ（喘息クオリティーオブライフ（QOL）質問票）の結果；または
 (e) それらの組み合わせ
 をもたらす、実施形態E1～E50のいずれか1つに記載の方法。

【0266】

E52. AERの低下が、プラセボで治療される患者の集団内で認められるAERと比べて、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、または少なくとも45%である、実施形態E51に記載の方法。

【0267】

E53. 平均AERの低下が、プラセボで治療される患者の集団内で認められる平均AERと比べて約28%である、実施形態E51または実施形態E52に記載の方法。

【0268】

E54. FEV1の増加が、プラセボで治療される患者の集団内で認められるFEV1と比べて、少なくとも3%、少なくとも5%、少なくとも7%、少なくとも9%、少なくとも11%、少なくとも13%、少なくとも15%、少なくとも17%、または少なくとも19%である、実施形態E51に記載の方法。

【0269】

E55. 平均FEV1の増加が、プラセボで治療される患者の集団内で認められる平均FEV1と比べて約10%である、実施形態E51または実施形態E54に記載の方法。

【0270】

E56. (a) 患者から採取される試料中のDPP4のレベルが所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超える場合、および (b) 患者が、(i) 高いペリオスチン（ $\geq$ 血清ペリオスチン中央値または約23 ng/mL）、(ii) 高い好酸球細胞数（血中好酸球数 $\geq$ 300細胞/ μ L）、(iii) 高いTh2（IgE $>$ 100 IU/mLおよび血中好酸球 $\geq$ 0.14 $\times 10^9$ /Lとして定義される高いTh2）、(iv) 短時間作用性 β 2刺激薬に対するFEV1可逆性 $\geq$ 12%、(v) $\geq$ 68%の肺のCTスキャンからの亜区域気道の壁面積百分率（WA%）、または (vi) それらの組み合わせを呈する場合、IL-13拮抗剤を患者に投与するステップを含む、実施形態E3～E55のいずれか1つに記載の方法。

【0271】

E57. DPP4が免疫測定法で測定される、実施形態E7～E56のいずれか1つに記載の方法。

【0272】

E58. 患者を、IL-13拮抗剤を用いる治療における候補として同定する方法であって、患者から採取される試料中のDPP4（ジペプチジルペプチダーゼ4）のレベルを測定するステップを含み、所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超えるDPP4のレベルにより、患者がIL-13拮抗剤を用

10

20

30

40

50

いる治療における候補として同定される、方法。

【0273】

E59. ペリオスチン、好酸球細胞数、IgEおよびFEV1可逆性のうちの1つ以上を測定するステップをさらに含み、所定のDPP4閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照試料中のDPP4レベルを超えるDPP4のレベル、ならびに(i)高いペリオスチン($\geq$ 血清ペリオスチン中央値または約23 ng/mL)、(ii)高い好酸球細胞数(血中好酸球数 $\geq$ 300細胞/ μ L)、(iii)高いTh2(IgE>100 IU/mLおよび血中好酸球 $\geq$ 0.14 $\times$ 10⁹/Lとして定義される高いTh2)、(iv) $\geq$ 68%の肺のCTスキャンからの亜区域気道の壁面積百分率(WA%)、または(v)短時間作用性 β 2刺激薬に対するFEV1可逆性 $\geq$ 12%のうちの1つ以上により、患者がIL-13拮抗剤による治療における候補として同定される、実施形態E58に記載の方法。

10

【0274】

E60. 患者が、喘息、IPF、COPD、慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、またはアトピー性皮膚炎を有する、実施形態E58またはE59のいずれか1つに記載の方法。

【0275】

E61. 喘息が、アレルギー性喘息、アトピー性喘息、コルチコステロイドナীবな喘息、慢性喘息、コルチコステロイド耐性喘息、コルチコステロイド難治性喘息、喫煙による喘息、またはコルチコステロイドで制御されない喘息である、実施形態E60に記載の方法。

20

【0276】

E62. IL-13拮抗剤が抗IL13抗体またはその抗原結合断片である、実施形態E58~E61のいずれか1つに記載の方法。

【0277】

E63. 抗IL13抗体またはその抗原結合断片が、トラロキヌマブもしくはその抗原結合断片、またはレプリキズマブもしくはその抗原結合断片を含む、実施形態E62に記載の方法。

【0278】

E64. 所定のDPP4閾値レベルが、ELISAを用いる血清中での測定によると、少なくとも約250 ng/mL、少なくとも約350 ng/mL、少なくとも約375 ng/mL、少なくとも約400 ng/mL、少なくとも約450 ng/mL、少なくとも約500 ng/mL、少なくとも550 ng/mL、または少なくとも約600 ng/mLである、実施形態E58~E63のいずれか1つに記載の方法。

30

【0279】

E65. ELISAがQUANTIKINE(登録商標)アッセイである、実施形態E64に記載の方法。

【0280】

E66. 所定のDPP4閾値レベルが約365 ng/mLである、実施形態E64または実施形態E65に記載の方法。

【0281】

E67. 1つ以上の対照試料が、正常な健常者；喘息の非IL-13媒介性サブセットを有する患者；コルチコステロイド治療に対してナীবな喘息患者；コルチコステロイドで治療された喘息患者；未治療のアトピー性皮膚炎患者；治療されたアトピー性皮膚炎患者；所定の標準量の単離されたDPP4；またはそれらの組み合わせから得られる、実施形態E58~E66のいずれか1つに記載の方法。

40

【0282】

E68. 1つ以上の対照試料が、全血液、血清、血漿、唾液、痰、気管支肺胞洗浄液、肺上皮細胞、尿、皮膚、またはそれらの組み合わせのうちの1つ以上を含む、実施形態E67に記載の方法。

【0283】

50

E 6 9. 患者における I L - 1 3 媒介性疾患または障害を診断する方法であって、患者から採取される試料中の D P P 4 (ジペプチジルペプチダーゼ 4) のレベルを測定するステップを含み、患者は、D P P 4 のレベルが所定の D P P 4 閾値レベルを超えるか、または 1 つ以上の対照試料中の D P P 4 レベルを超える場合、I L - 1 3 媒介性疾患または障害と診断される、方法。

【0284】

E 7 0. ペリオスチン、好酸球細胞数、I g E および F E V 1 可逆性のうちの 1 つ以上を測定するステップをさらに含み、患者は、D P P 4 のレベルが所定の D P P 4 閾値レベルを超えるか、または 1 つ以上の対照試料中の D P P 4 レベルを超える場合、および患者が、(i) 高いペリオスチン ($\geq$ 血清ペリオスチン中央値または約 23 ng/mL)、(i i) 高い好酸球細胞数 (血中好酸球数 $\geq 300 \text{ 細胞}/\mu\text{L}$)、(i i i) 高い T h 2 (I g E $> 100 \text{ IU/mL}$ および血中好酸球 $\geq 0.14 \times 10^9/\text{L}$ として定義される高い T h 2)、(i v) $\geq 68\%$ の肺の C T スキャンからの亜区域気道の壁面積百分率 (W A %)、または (v) 短時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬に対する F E V 1 可逆性 $\geq 12\%$ のうちの 1 つ以上を有する場合、I L - 1 3 媒介性疾患または障害を有するものと診断される、実施形態 E 6 9 に記載の方法。

10

【0285】

E 7 1. I L - 1 3 媒介性疾患または障害が、喘息、I P F、C O P D、慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、またはアトピー性皮膚炎である、実施形態 E 6 9 または E 7 0 のいずれかに記載の方法。

20

【0286】

E 7 2. 喘息が、アレルギー性喘息、アトピー性喘息、コルチコステロイドナイーブな喘息、慢性喘息、コルチコステロイド耐性喘息、コルチコステロイド難治性喘息、喫煙による喘息、またはコルチコステロイドで制御されない喘息である、実施形態 E 7 1 に記載の方法。

【0287】

E 7 3. 所定の D P P 4 閾値レベルが、E L I S A を用いる血清中での測定によると、少なくとも約 250 ng/mL 、少なくとも約 350 ng/mL 、少なくとも約 375 ng/mL 、少なくとも約 400 ng/mL 、少なくとも約 450 ng/mL 、少なくとも約 500 ng/mL 、少なくとも約 550 ng/mL 、または少なくとも約 600 ng/mL である、実施形態 E 6 9 ~ E 7 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

【0288】

E 7 4. E L I S A が Q U A N T I K I N E (登録商標) アッセイである、実施形態 E 7 3 に記載の方法。

【0289】

E 7 5. 所定の D P P 4 閾値レベルが約 365 ng/mL である、実施形態 E 7 3 または実施形態 E 7 4 に記載の方法。

【0290】

E 7 6. 1 つ以上の対照試料が、正常な健常者；喘息の非 I L - 1 3 媒介性サブセットを有する患者；コルチコステロイド治療に対してナイーブな喘息患者；コルチコステロイドで治療された喘息患者；所定の標準量の単離された D P P 4；またはそれらの組み合わせから得られる、実施形態 E 6 9 ~ E 7 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【0291】

E 7 7. 1 つ以上の対照試料が、全血液、血清、血漿、唾液、痰、気管支肺胞洗浄液、肺上皮細胞、尿、皮膚、またはそれらの組み合わせのうちの 1 つ以上を含む、実施形態 E 7 6 に記載の方法。

【0292】

E 7 8. (a) 患者の肺から取得されるコンピュータ断層撮影 (C T) スキャンから壁面積百分率 (W A %) を判定するステップ；(b) C T スキャンからの W A % の判定用に患者の肺から取得される C T スキャンを提出するステップ；または (c) C T スキャンか

50

らWA%を判定するように臨床検査室に指示するステップをさらに含む、実施形態E1～E77のいずれか1つに記載の方法。

【0293】

E79. インターロイキン-13 (IL-13) 媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、患者の肺のCTスキャンから測定される壁面積百分率(WA%)が所定のWA%閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照CTスキャンから算出されるWA%閾値レベルを超える場合、IL-13拮抗剤を患者に投与するステップを含む、方法。

【0294】

E80. IL-13媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、(a) 患者の肺のCTスキャンを、CTスキャンからの壁面積百分率(WA%)の測定用に提出するステップと；(b) CTスキャンからの患者のWA%が所定のWA%閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照CTスキャンから算出されるWA%閾値レベルを超える場合、IL-13拮抗剤を患者に投与するステップとを含む、方法。

【0295】

E81. IL-13媒介性疾患または障害を有する患者を治療する方法であって、(a) IL-13媒介性疾患または障害を有する患者の肺から得られるCTスキャンから壁面積百分率(WA%)を測定するステップと；(b) 患者のWA%が所定のWA%閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照CTスキャンから算出されるWA%閾値レベルを超えるかを判定するステップと；(c) 患者のWA%が所定のWA%閾値レベルを超えるか、または1つ以上の対照CTスキャンから算出されるWA%閾値レベルを超える場合、IL-13拮抗剤を患者に投与するように医療提供者に助言するステップとを含む、方法。

【0296】

E82. IL-13媒介性疾患または障害が、肺疾患もしくは障害、または炎症性腸疾患もしくは障害、または慢性炎症性皮膚疾患もしくは障害である、実施形態E79～E81のいずれか1つに記載の方法。

【0297】

E83. 肺疾患または障害が、喘息、IPF、COPD、気腫、慢性副鼻腔炎、またはアレルギー性鼻炎であるか、あるいは慢性炎症性皮膚疾患または障害が、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、湿疹または乾癬である、実施形態E82に記載の方法。

【0298】

E84. 喘息が、アレルギー性喘息、アトピー性喘息、コルチコステロイドナীবな喘息、慢性喘息、コルチコステロイド耐性喘息、コルチコステロイド難治性喘息、喫煙による喘息、またはコルチコステロイドで制御されない喘息である、実施形態E83に記載の方法。

【0299】

E85. IL-13拮抗剤が抗IL13抗体またはその抗原結合断片である、実施形態E79～E84のいずれか1つに記載の方法。

【0300】

E86. 抗体またはその断片が、トラロキヌマブもしくはその抗原結合断片、またはレブリズマブもしくはその抗原結合断片を含む、実施形態E85に記載の方法。

【0301】

E87. 上葉における垂区域気管支のCTスキャンの三次元分析を用いた測定によると、所定の壁面積百分率(WA%)閾値レベルが、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、または少なくとも約80%である、実施形態E79～E86のいずれか1つに記載の方法。

【0302】

E88. 上葉における垂区域気管支のCTスキャンの三次元分析を用いた測定によると、所定の壁面積百分率(WA%)閾値レベルが約68%である、実施形態E79～E86

10

20

30

40

50

のいずれか 1 つに記載の方法。

【0303】

本明細書で参照されるすべての特許および刊行物は、それら全体が参照により明示的に援用される。

【0304】

本開示の態様は、本開示の特定の抗体の調製および本開示の抗体を用いるための方法について詳述する以下の非限定的な例を参照することにより、さらに規定され得る。材料および方法の両方に対する多数の変形態態が、本開示の範囲から逸脱することなく実行され得ることが当業者にとって明らかになるであろう。

【実施例】

【0305】

実施例 1

肺における IL-13 活性化の末梢マーカーの同定

肺における IL-13 によって調節される遺伝子を同定するため、ヒト肺上皮細胞、および正常ヒト気管支上皮細胞の気体-液体界面モデルを IL-13 で刺激し、もたらされた転写変化を全ゲノムアレイ (WGA) および TAQMAN (登録商標) PCR により分析した (図 1 を参照)。これらの刺激から得られた結果によると、IL-13 経路活性化に対するいくつかの有望なマーカーが明らかになった。EpiAirway モデルおよび正常ヒト気管支上皮細胞における WGA 結果を各々、図 2 および図 3 に示す。WGA を介して得られた結果は、図 4 に示すように、TAQMAN (登録商標) qPCR を用いて確認した。予想どおり、ペリオスチンが、IL-13 に応答して大幅に上方制御されることが見出された。ペリオスチンの上方制御に加えて、IL-13 によって改変された他の遺伝子、すなわち、DPP4、CCl26、FETUB、および CST1 が同定された。したがって、バイオマーカーとしてこれらの遺伝子 (またはそれら各々の発現タンパク質) の 1 つ以上を選択することは、IL-13 拮抗剤治療、例えばトラロキヌマブなどの抗 IL-13 抗体による治療に応答する見込みのある患者を選択するのに有用であり得る。

【0306】

1 つのかかる上方制御された遺伝子は、ジペプチジルペプチターゼ 4 (DPP4) / CCl26、流出型または分泌型としても存在する高度に保存された II 型膜貫通糖タンパク質であった。DPP4 は、いくつかの疾患状況における循環系で見出されており、DPP4 阻害剤は現在、II 型糖尿病の治療に用いられている。加えて、DPP4 は、肺における複数の細胞型で発現され、吸入コルチコステロイド治療とは無関係に、アレルギー性喘息患者由来の血漿中で上方制御されることが先行的に示されている (Lun et al. Increased expression of plasma and CD4+ T lymphocyte co-stimulatory molecule CCl26 in adult patients with allergic asthma. J Clin Immunol 2007; 27: 430-437)。

【0307】

DPP4 のレベルを、市販の試験 (R&D Systems QUANTIKINE (登録商標) Human DPP-IV ELISA) を用いて、喘息患者由来の血清試料中で測定した。重症喘息患者においては、健常ドナーと比べて DPP4 レベルの統計学的に有意な増加 ($p < 0.05$) が見出され、中等度の疾患を有する喘息患者においては、DPP4 レベルの漸増傾向が見出された (図 5)。逆に、DPP4 タンパク質レベルは、経口および吸入ステロイドを摂取した喘息患者由来の血清中では、薬物なしの患者、ADV AIR (登録商標) のみ摂取した患者、またはアルブテロールおよび吸入ステロイドを摂取した患者と比べて低下した (図 6)。IL-13 が DPP4 を調節する、中等度または重症疾患を有する喘息患者において血清 DPP4 が増加する、また経口および吸入ステロイドが血清 DPP4 レベルを低下させるという知見によると、DPP4 が、(1) 喘息肺における IL-13 経路活性化の末梢マーカーとして使用可能であること; (2) 喘息患者用の有望な治療法を選出する上で有益であり得ること、および (3) IL-13 拮抗剤

10

20

30

40

50

、例えばトラロキヌマブなどの抗IL-13抗体を用いる治療に应答する患者を選択する上で有用であり得ることが示唆された。

【0308】

実施例2

ヒト血清中のDPP4の定量化のための方法

DPP4を、改良されたヒトDPP4/CD26 QUANTIKINE（登録商標）ELISAキット（R&D Systems；カタログ番号DC260）を用いてヒト血清試料から測定した。QUANTIKINE（登録商標）免疫測定法は、細胞培養上清、血清、血漿、唾液、および尿におけるヒトDPP4濃度の定量測定用に用いることができる。免疫測定法は、NS0発現の組換えヒトDPP4、およびその組換え因子に対して産生される抗体を含む。アッセイでは、定量サンドイッチ酵素免疫測定技術を用いた。DPP4に特異的なモノクローナル抗体は、マイクロプレート上にプレコートした。標準および試料をウェル内にピペティングし、存在する任意のDPP4を固定化抗体によって結合させた。任意の非結合物質を洗い流した後、DPP4に特異的な酵素結合ポリクローナル抗体をウェルに添加した。任意の非結合抗体-酵素試薬を除去するために洗浄した後、基質溶液をウェルに添加することで、最初のステップにおいて結合されたDPP4の量に比例して発色がみられた。発色を停止させ、色の強度を測定する。

【0309】

DPPIV試薬：

（1）DPPIVマイクロプレート、R&D Part 892951：DPP4に対するラットモノクローナル抗体でコーティングされた96ウェルポリスチレンマイクロプレート（8ウェル12ストリップ）

（2）DPPIVコンジュゲート、R&D Part 892952：保存剤とともに西洋わさびペルオキシダーゼにコンジュゲートされたDPP4に対する21mLのポリクローナル抗体

（3）DPPIV標準、R&D Part 892953：凍結乾燥された保存剤を有する緩衝液中、200ngの組換えヒトDPP4

（4）アッセイ希釈液RD1-57、R&D Part 895207：青色色素および保存剤とともに11mLの緩衝化タンパク質基剤

（5）標準物質希釈液RD5-33、R&D Part 895813：血清／血漿試料用の保存剤とともに3バイアル（21mL／バイアル）の緩衝化タンパク質基剤（また保存剤とともに21mLの動物血清からなる他の標準物質希釈液RD5K、R&D Part 895119を、細胞培養上清、唾液、および尿試料用に用いることができる）

（6）発色試薬A、R&D Part 895000：12.5mLの安定化過酸化水素

（7）発色試薬B、R&D Part 895001：12.5mLの安定化色素原（テトラメチルベンジジン）

（8）停止溶液、R&D Part 895032：6mLの2N硫酸

（9）プレートカバー：4つの接着片

【0310】

試料採取および保存：以下の方法により、試料を採取し、保存した。

（1）細胞培養上清：微粒子を遠心分離により除去し、直ぐにアッセイするか、または試料をアリコートに分割し、-20℃以下の温度で保存した。反復凍結-解凍サイクルを回避した。

（2）血清：血清セパレーターチューブ（SST）を使用した。試料を、1000×gで15分間の遠心分離前に30分間凝固させておいた。血清を除去し、直ぐにアッセイするかまたは試料をアリコートに分割し、-20℃以下の温度で保存した。反復凍結-解凍サイクルを回避した。

（3）血漿：血漿を、抗凝固剤としてヘパリンまたはEDTAを用いて採取した。血漿を、採取から30分以内に1000×gで15分間遠心分離した。血漿試料は直ぐにアッ

10

20

30

40

50

セイするかまたはアリコートに分割し、 -20°C 以下の温度で保存した。反復凍結－解凍サイクルを回避した。

(4) 唾液：唾液を、SALIVETTE（登録商標）などの採取装置または均等物を用いて採取した。唾液試料を直ぐにアッセイするかまたはアリコートに分割し、 -20°C 以下の温度で保存した。反復凍結－解凍サイクルを回避した。

(5) 尿：一日の1回目の尿（中間尿）を無菌採取し、滅菌容器内に直接入れた。試料を、微粒子状物質を除去するために遠心分離し、直ぐにアッセイするか、またはアリコートに分割し、 -20°C 以下の温度で保存した。反復凍結－解凍サイクルを回避した。

【0311】

DPP4アッセイ手順：すべての試薬および試料は、使用前に室温にした。すべての試料、標準、および対照は、二連でアッセイした。

(1) すべての試薬、標準希釈、および試料は、標準Quantikine（登録商標）の製造業者のプロトコルに指示されるとおりに調製した。

(2) 試料は1:50MRD（最小希釈倍率（Minimal Required Dilution））で試験した。すべての試料は、2%血清マトリックスで試験した。試料は、室温で解凍し、標準物質希釈液RD5-33で希釈した。

【0312】

【表1】

表1. 標準希釈スキーム

溶液 ID	ターゲット 濃度 (ng/mL)	ソース溶液	ソース溶液 体積 (μL)	標準物質 希釈液 RD5-33 体積(μL)	希釈 倍率
STD1	20 ng/mL	RS Pre-Dil	40	360	10
STD2	10 ng/mL	STD1	200	200	2
STD3	5 ng/mL	STD2	200	200	2
STD4	2.5 ng/mL	STD3	200	200	2
STD5	1.25 ng/mL	STD4	200	200	2
STD6	0.62 ng/mL	STD5	200	200	2
STD7	0.31 ng/mL	STD6	200	200	2
ブランク	0.01 ng/ML	該当なし	該当なし	200	該当なし

【0313】

【表 2】

表 2. QC 希釈スキーム

溶液 ID	ターゲット 濃度 (ng/mL)	ソース溶液	ソース 溶液体 積(μL)	標準物質 希釈液 RD5-33 体積(μL)	希釈 倍率
希釈前 A	200	QCS 200 ng/mL	該当なし	該当なし	該当なし
希釈前 B	15	希釈前 A	20	246	13.3
QC1 (高 QC)	10	希釈前 A	20	380	20
QC2 (中 QC)	5	希釈前 B	70	140	3
QC3 (低 QC)	1.3	希釈前 B	20	210	11.5

10

20

【0314】

(3) 100 μL のアッセイ希釈液 RD1-57 を各ウェルに添加した。

(4) 50 μL の標準、対照、または試料を各ウェルに添加した。試料は、プレートシーラーで覆い、室温で 2 時間インキュベートした。

(5) 各ウェルを吸引し、洗浄し、3 回プロセスを繰り返し、全部で 4 回洗浄した。

(6) 200 μL の DPP4 コンジュゲートを各ウェルに添加した。試料を新しいプレートシーラーで覆い、室温で 2 時間インキュベートした。

(7) ウェル内容物を吸引し、ウェルを 4 回洗浄した。

(8) 200 μL の基質溶液を各ウェルに添加した。試料を室温で 30 分間インキュベートし、光から保護した。

(9) 50 μL の停止溶液を各ウェルに添加した。30 分以内に各ウェルについて光学密度を 450 nm で測定した。

30

【0315】

実施例 3

制御されない重症喘息を有する成人における SC トラロキヌマブの有効性および安全性を評価するための第 2 b 相無作為化二重盲検試験

【0316】

【表 3】

表 3. 略語リスト

ACQ-6	喘息管理質問票(6 項目バージョン)
AER	喘息増悪率
AHR	気道過敏性
AQLQ(S)	標準化された喘息 QOL 質問票
AQLQ(s)+12	12 歳以上における標準化された喘息 QOL 質問票
BASE	ベースライン FEV ₁
CI	信頼区間
CPAP	持続的気道陽圧
DPI	ドライパウダー吸入器
ePRO	電子患者報告転帰
FEV ₁	1 秒間の強制呼気量
HRQoL	健康関連 QOL
IC ₅₀	最大半量阻害濃度
ICS	吸入コルチコステロイド
IgE	免疫グロブリン E
IL-13	インターロイキン-13
LABA	長時間作用性 β2 刺激薬
MCID	臨床的に重要な最小変化
MDI	定量噴霧式吸入器
MRD	最小必要希釈度
OCS	経口コルチコステロイド
PEF	最大呼気流量
PEFR	最大呼気流量率
Q2W	2 週間毎
Q2/4W	2 週間毎を 12 週、その後 4 週間毎
Q4W	4 週間毎
SABA	短時間作用性 β2 刺激薬
SC	皮下
SD	標準偏差
t _{1/2}	半減期
TEAE	治療中に発生した有害事象
TESAE	治療中に発生した重篤な有害事象
Th2	2 型ヘルパー T

10

20

30

40

【0317】

I. 試験の目的および設計

試験 CD-R I-C A T-354-1049 は、追加的なコントローラー薬の存在下ま

50

たは不在下での、高用量のICSおよびLABAを必要とする制御されない重症喘息を有する成人におけるトラロキヌマブでの2つのSC治療計画の有効性および安全性を評価するための第2b相無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間多施設試験であった（高用量ICSは全一日量が $>500\mu\text{g}$ のフルチカゾンDPIまたは $>440\mu\text{g}$ の定量吸入器と定義される（MDI；Global Strategy for Asthma Management and Prevention、Global Initiative for Asthma（GINA）2012、www.ginasthma.org；National Heart, Lung, and Blood Institute National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3: Guideline for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report 2007から入手可能）。5週間のスクリーニング／導入期間（－5週目～－1週目[－1日目]）は、無作為化に先行した。－4週目（－28日目）から、患者に、一定用量のフルチカゾン／サルメテロールの合剤を、1日2回の2吸入用量でのMDI（ $230\mu\text{g}/21\mu\text{g}$ ）または1日2回の1吸入用量でのDPI（ $500\mu\text{g}/50\mu\text{g}$ ）のいずれかで投与した。患者が追加的な喘息コントローラー薬（ロイコトリエン修飾因子、テオフィリン、クロモン、二次ICS、または経口プレドニゾロン $\leq 20\text{mg}/\text{日}$ または当量のOCSを含む）をさらに摂取していた場合、これらの薬物は、スクリーニング／導入期間および治療期間の間、安定的な用量で継続されるものとした。

【0318】

主要な組み入れ基準：

（i）スクリーニング／導入期間の少なくとも12か月前に記録され、医師に診断された喘息、および

（a）Visit 1前の36か月以内に記録されたSABAに対する気管支拡張薬投与後のFEV₁可逆性 $\geq 12\%$ および $\geq 200\text{mL}$ の証拠；または

（b）Visit 1前の36か月以内に記録されたメタコリン（FEV₁の20%低下、 $[\text{PC}_{20}] \leq 8\text{mg}/\text{mL}$ ）、ヒスタミンまたはマンニトール負荷に対する陽性応答の証拠；または

（c）Visit 1または2での気管支拡張薬投与後のFEV₁の増加 $\geq 12\%$ および $\geq 200\text{mL}$

のいずれか（可逆性評価のため、最大で $400\mu\text{g}$ のサルブタモールが投与される）、

（ii）喘息コントローラー投薬計画が、スクリーニング／導入期間の12か月前の少なくとも6か月において、GINAガイドライン（GINA，2009）のステップ4または5に記載されるものと一致し、スクリーニング／導入期間前の少なくとも30日間、医師に処方された高用量ICSをLABAと併用している必要があること、

（iii）スクリーニング／導入期間前の12か月以内に記録された少なくとも2つであるが6つ以下の喘息増悪イベントの病歴、

（iv）スクリーニングおよび無作為化来院の両方での午前における40%～80%の予測される気管支拡張薬投与前のFEV₁値または前週における ≥ 1.5 のACQ-6スコアのうちの少なくとも1つ。

【0319】

18～75歳の少なくとも390名の患者は、2つのコホート（コホート1またはコホート2）のうちの1つに1：1の比で無作為化されるように計画された。各コホート内で、患者は、2：1の比で無作為化され、次のようにトラロキヌマブ（300mg）またはプラセボの投与を受けた。

コホート1：2回の皮下注射、Q2Wを50週にわたり全部で26用量としてのトラロキヌマブ300mg（ $n=130$ ）またはプラセボ（ $n=65$ ）。

コホート2：2回の皮下注射、Q2Wを12週、その後Q4Wを38週にわたり全部で16用量としてのトラロキヌマブ300mg（ $n=130$ ）またはプラセボ（ $n=65$ ）。

【0320】

患者は、スクリーニング時、過去12か月における喘息増悪の数（2に対して >2 であるが ≤ 6 の増悪）および慢性OCSの使用（存在対不在）により層別化した。

【0321】

本試験の一次目標は、52週にわたるトラロキヌマブでの2つのSC治療計画（300mg、Q2Wおよび300mg、Q2W/4W）のAERに対する効果を評価することであった。二次目標は、トラロキヌマブの安全性および耐容性、トラロキヌマブの肺機能に対する効果、患者報告アウトカム（ACQ-6スコアおよびAQLQ[S]を用いるHRQoL、ならびに喘息日誌を用いた喘息症状を含む）を評価することであった。試験の設計ならびに主要な一次および二次エンドポイントを図7にまとめる。

10

【0322】

喘息増悪は、救急薬の開始後に回復せず、患者にとって悩ましい状態を維持し、

1. 全身性コルチコステロイド（錠剤、懸濁液、または注射）の使用または少なくとも連続3日の持続期間での安定な全身性維持用量の増加、あるいは
2. 患者における少なくとも連続3日の持続期間での全身性コルチコステロイドの開始のいずれかをもたらす、喘息症状（咳、喘鳴、胸部絞扼感、および/または息切れ）の進行性増加と定義した。

【0323】

試験では、各トラロキヌマブ治療群における年間AERが、コホート1および2からの組み合わせられたプラセボと比べて40%低下することを検出することに注力し、ここでは1. 2のプラセボ群における年間増悪率における検出力が80%、有意水準が0.15であると仮定した。試料サイズは、トラロキヌマブに対する臨床的応答と、血清ペリオスチン、末梢好酸球数、およびTh2状態（IgE >100 IU/mLおよび血中好酸球 $\geq 0.14 \times 10^9/L$ として定義される高Th2；Woodruff et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009;180:388-395）を含む、喘息肺におけるIL-13の上方制御に関連した末梢血バイオマーカーの存在との間の関係を探求するための予め定められたサブ解析にとって十分であった。

20

【0324】

全体で452名の患者を、15か国（アルゼンチン、カナダ、チリ、チェコ共和国、フランス、ドイツ、日本、メキシコ、フィリピン、ポーランド、ロシア、韓国、スペイン、英国および米国）から無作為化した。53週目まで収集されたすべての有効性および安全性データを分析している。

30

【0325】

II. 疾患の評価および方法

可逆性の算出を含む、気管支拡張薬投与前および後のFEV1およびFVCの測定

気管支拡張薬投与前および後のFEV1およびFVCは、各肺活量測定評価として実施した。可逆性評価は、次のように実施した。

（1）気管支拡張薬投与前のFEV1測定は、肺活量測定を用いて評価した。肺活量測定は、米国胸部学会（American Thoracic Society）（ATS）/欧州呼吸器学会（European Respiratory Society（ERS））ガイドライン（Miller et al., Eur. Respir. J. 2005 26:153-61）に従って、中心的ベンダーによって提供された機器で実施した。以下の値、すなわち気管支拡張薬投与前および後のFEV1、FEV6、FVC、およびICを取得した。肺活量測定試験は、午前中、6:00 AM~11:00 AMの間に実施した。治療日には、肺活量測定試験は治験薬の投与前に実施した。すべての午前の肺活量測定試験は6:00 AM~11:00 AMの間に完了し、その時間の ± 1 時間以内に肺活量のスクリーニング測定を完了した。例えば、肺活量のスクリーニング測定が8:00 AMである場合、その後の来院時のすべての肺活量測定試験は、7:00 AM~9:00 AMの間に完了しなければならなかった。被験体は、肺活量測定試験前の30分間、激しい運動を控える必要があった。

40

50

(2) 穏やかで不完全な呼息の後、100 μg 用量のサルブタモール（または当量の短時間作用性気管支拡張薬）を、スパーサー器具から全肺気量まで一息で吸入した。

(3) 次に、被験体が呼息する前、息は5～10秒間保持された。4つの個々の100 μg 用量のサルブタモールは、30秒間隔で送達した。

(4) 被験体は15～30分（短時間作用性抗コリン剤が用いられる場合には30分）間待機した。

(5) 気管支拡張薬投与後のFEV1測定を評価し、ATS/ERSの認容性および再現性の判断基準を満たす2つのベストエフォートを記録した。2つのベストエフォートの最大FEV1を分析に用いた。各被験体は、試験全体を通して、同じ用量およびタイプの短時間作用性気管支拡張薬を用いた。全用量として400 μg 未満のサルブタモールまたは均等物を、可逆性評価用に用いた。

可逆性は次のように算出した。

%可逆性 = (気管支拡張薬投与後のFEV1 - 気管支拡張薬投与前のFEV1) × 100 / 気管支拡張薬投与前のFEV1

【0326】

ACQ-6：喘息管理質問票

ACQは、喘息症状（夜間覚醒、覚醒時の症状、活動制限、息切れ、喘鳴）および日常の救急気管支拡張薬の使用およびFEV1（Juniper et al., Eur. Respir. J. 1999 14:902-7）を評価する患者によって報告される質問票である。ACQ-6は、元のACQスコアからFEV1測定を省略した、喘息症状（夜間覚醒、覚醒時の症状、活動制限、息切れ、喘鳴、および短時間作用性β2刺激薬の使用）を評価するACQの短縮版である。ACQ-6は、Visit1（5週目）の間に完了した。被験体は、Visit2でePRO装置を提供され、Visit2～4の間に毎週、またその後からVisit33（75週目）にかけて4週毎に自宅でACQ-6を完了した。被験体は、1つの気管支拡張薬の使用に関する質問と5つの症状に関する質問に回答することにより、前週の間に彼らの喘息がどのようなであったかを想起するように求められた。質問は、等しく重み付けされ、0（完全に制御されている）から6（著しく制御されていない）までスコア付けされた。平均ACQスコアは、応答の平均であった。≤0.75の平均スコアは十分に制御された喘息を示し、0.75～≤1.5のスコアは部分的に制御された喘息を示し、またスコア>1.5は制御されていない喘息を示した（Juniper et al., Respir. Med. 2006 100:616-21）。少なくとも0.5の個別の変化は、臨床的に有意であると考えられた（Juniper et al., Respir. Med. 2005 99:553-8）。

【0327】

AQLQ：喘息QOL質問票（標準化バージョン）

AQLQ（S）は、喘息患者によって経験されるHRQoLを測定する32項目の質問票であり（Juniper et al., Chest. 1999 May;115(5):1265-70）、1週目の来院時、次に75週目の来院にかけて4週毎にePRO装置を用いて自宅で完了した。質問票は、4つの個々のドメイン（症状、活動制限、情緒機能、および環境刺激）からなった。被験体は、直前の2週間の間における彼らの経験について想起し、32の質問の各々を7（障害なし）～1（重篤な障害あり）の範囲の7ポイントスケールでスコア付けをするように求められた。全スコアは、すべての質問に対する応答の平均として算出された。4つの個々のドメインスコア（症状、活動制限、情緒機能、および環境刺激）は、ドメインの各々における質問に対する応答の平均であった。全スコアと0.5の個々のドメインスコアの両方における個別の改善は、最低限の重要な変化として同定され、>1.5のスコア変化は大幅な有意な変化として同定された（Juniper et al., J. Clin. Epidemiol. 1994;47:81-7）。

【0328】

喘息増悪

10

20

30

40

50

本試験の目的として、V i s i t 1 後に発生する喘息増悪は、救急薬の開始後に回復せず、被験体にとって悩ましい状態を維持し、(1) 全身性コルチコステロイド（錠剤、懸濁液、または注射）の使用または少なくとも連続3日の持続期間での安定な全身性維持用量の増加、あるいは(2) 少なくとも連続3日の持続期間での全身性コルチコステロイドの開始のいずれかをもたらす、喘息症状（咳、喘鳴、胸部絞扼感、および／または息切れ）の進行性増加と定義した。

【0329】

喘息増悪イベントは、O C S の最終用量が投与されてから7日目（注射用コルチコステロイドの投与後10日目）に回復したものと考えられた。この期間後に開始されたコルチコステロイドの過程は、別の新たな喘息増悪と考えられた。

10

【0330】

喘息増悪の重症度は、次のように分類した。

(a) 中等度：少なくとも連続3日間、全身性コルチコステロイドを必要とする症状悪化；および

(b) 重症：全身性コルチコステロイドを必要とし、かつ応急手当ての評価および／または入院を必要とする症状悪化

【0331】

I I I . エンドポイント

肺機能に対するトラロキヌマブの効果

肺機能に対するトラロキヌマブの効果は、診療所来院時（午前）に気管支拡張薬投与前および後のF E V 1、F E V 6、F V C、およびI Cによって測定し、またP E FおよびF E V 1は自宅で測定した。平均値におけるベースラインからの変化および様々な時点でのベースラインからのパーセント変化は、記述統計学を用いてまとめた。被験体の肺機能におけるベースラインからの変化およびベースラインからのパーセント変化を個々のトラロキヌマブ治療群と組み合わされたプラセボとの間で比較するため、2標本t検定を用いた。

20

【0332】

患者報告アウトカムに対するトラロキヌマブの効果

平均A C Q - 6スコアにおけるベースラインからの変化を分析した。試験期間中、A C Q - 6 $\leq$ 0.75、A C Q - 6 $\leq$ 1.5、および平均A C Q - 6スコアのベースラインからの低下 $\geq$ 0.5を達成した被験体の割合を、フィッシャー直接確率法を用いて、個々のトラロキヌマブ治療群と組み合わされたプラセボとの間で比較した。平均A C Q - 6スコアのベースラインからの低下 $\geq$ 0.5が最初に認められたと定義される最初の喘息制御までの時間を比較するため、層別l o g - r a n k検定を実施した。健康関連Q O Lを、A Q L Q (S) およびE Q - 5 Dを用いて評価した。A Q L Q (S) 応答からの全体スコアおよび4つのドメインスコアを、ベースラインからのそれら各々の変化とともに、記述統計学を用いてまとめた。加えて、A Q L Q (S) 応答者の割合が報告された。すなわち、各来院時、A Q L Q (S) スコアの、ベースラインからの $>$ 0.5の改善を有する被験体および $>$ 1.5の改善を有する被験体が別々に報告された。

30

【0333】

E Q - 5 D質問票では、運動、セルフケア、日常活動、疼痛／不快感、および不安／抑うつ5つの側面を評価した。各側面は、増加する困難度のレベルを反映する3つの応答オプション（問題なし、ある程度または中程度の問題、および対処できないまたは極度の問題）を有した。質問票はまた、患者が自らの現在の健康を0～100のスケール（0は考えられる最悪の健康状態である）で等級付けすることが求められる場合、視覚的アナログスケールを含んだ。各側面からの応答および視覚的アナログスケールは、治療群および来院によってまとめた。変化表を各側面に対して提供した。視覚的アナログスケールにおけるベースラインからの変化は、来院により、記述統計学でまとめた。

40

【0334】

I V . 結果

50

有効性

一次有効性分析は、治療意図（Intent-to-Treat）（ITT）集団（ $n = 452$ ）に基づいた。ITT 集団は、試験の中で無作為化されたすべての患者を含んだ。治療群は、患者が何らかの治療薬を受けるか、または無作為化対象とは異なる治療薬を受けるかに無関係に、最初の無作為化に従って割り当てた。

【0335】

人口統計および基礎疾患特性

ベースラインの人口統計学的特性は、一般にプラセボ群とトラロキヌマブ群との間で類似していた（表4）。患者集団の平均年齢は50.3歳（18～75歳の範囲）であった。患者の大半がラテンアメリカ系またはラテン系ではなく、患者の約半数が白人であり、3分の1がアジア系であった。集団の約3分の2が女性であった。

【0336】

【表4】

表4. ベースライン人口統計特性のまとめ(ITT 集団)

特性	プラセボ ($n = 151$)	300 mg トラロキヌマブ Q2W ($n = 150$)	300 mgトラロキヌマブ Q2/4W ($n = 151$)
歳(年)			
平均 (SD)	50.3 (12.9)	49.7 (12.2)	50.5 (11.8)
範囲 (最低-最高)	18-75	19-75	18-74
性別			
男性	54 (35.8%)	50 (33.3%)	51 (33.8%)
女性	97 (64.2%)	100 (66.7%)	100 (66.2%)
民族			
ラテンアメリカ系 またはラテン系 である	30 (19.9%)	38 (25.3%)	35 (23.2%)
ラテンアメリカ系 またはラテン系 でない	121 (80.1%)	112 (74.7%)	116 (76.8%)
人種			
アメリカインディ アンまたは アラスカ先住民	10 (6.6%)	9 (6.0%)	8 (5.3%)
アジア系	52 (34.4%)	53 (35.3%)	53 (35.1%)
黒人またはアフリ カ系アメリカ人	4 (2.6%)	4 (2.7%)	3 (2.0%)
白人	84 (55.6%)	83 (55.3%)	86 (57.0%)
その他	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
BMI (kg/m^2)			
平均 (SD)	27.944 (5.154)	26.512 (4.314)	27.411 (5.047)
範囲 (最小-最大)	18.90-40.00	16.00-38.54	17.27-39.90

BMI = 肥満度指数; ITT = 治療意図; Q2W = 2 週間毎; Q2/4W = 2 回注射、2 週間毎を12 週、その後4 週間毎を38 週; SD = 標準偏差

【0337】

血清ペリオスチンレベル、血中好酸球数、およびT h 2 状態を含む、ベースラインの疾患特性は、一般にプラセボ群とトラロキシマブ群の間で類似していた（表5）。患者の16%～18%は、慢性O C Sを受けることが報告された。D P P 4 は、実施例2に記載のとおり測定した。

【0338】

平均F E V 1 %可逆性は、10.0%～12.7%の範囲であり、患者の約3分の1はベースラインでF E V 1 可逆性 $\geq$ 12%を示した。平均A C Q - 6 スコアおよび%気管支拡張薬投与前F E V 1 予測値は、ベースラインで十分に制御されていない喘息を有する患者集団を反映している。

【0339】

【表 5】

表 5. ベースライン疾患特性のまとめ (ITT 集団)

パラメータ	測定	プラセボ (n = 151)	300 mg トラロキヌマブ Q2W (n = 150)	300 mg トラロキヌマブ Q2/4W (n = 151)
喘息制御のマーカー				
Pre-BD FEV ₁ (L)	N	149	146	149
	平均 (SD)	1.924 (0.599)	1.922 (0.682)	1.939 (0.706)
Pre-BD FEV ₁ % 予測値	N	149	146	149
	平均 (SD)	68.1 (16.2)	68.3 (19.6)	69.3 (18.6)
FEV ₁ 可逆性 (%)	N	148	144	146
	平均 (SD)	12.734 (16.994)	10.763 (14.404)	10.060 (13.183)
	中央値	9.042	7.902	7.312
FEV ₁ 可逆性を有する患 者の割合	≥ 12%	57 (38.5%)	43 (28.7%)	49 (33.6%)
	< 12%	91 (61.5%)	101 (70.1%)	97 (66.4%)
	欠測	3	6	5
平均 ACQ-6 ^a	N	146	146	147
	平均 (SD)	2.54 (0.88)	2.59 (1.07)	2.52 (0.96)
全体 AQLQ(S)	N	131	130	127
	平均 (SD)	4.01 (1.03)	3.96 (1.05)	4.02 (1.00)
喘息日誌での 症状スコア	N	151	147	145
	平均 (SD)	1.60 (0.71)	1.49 (0.77)	1.56 (0.69)
集団記述子				
慢性 OCS の使用	陰性	124 (82.1%)	124 (82.7%)	127 (84.1%)
	陽性	27 (17.9%)	26 (17.3%)	24 (15.9%)
アトピー性 喘息状態	非アトピー性	50 (34.2%)	42 (28.6%)	55 (37.7%)
	アトピー性	96 (65.8%)	105 (71.4%)	91 (62.3%)
	欠測	5	3	5
ペリオスチン	N	147	150	149
	平均 (SD)	23.959 (9.137)	25.531 (10.656)	25.480 (10.037)
	中央値	22.040	23.600	23.250
血中好酸球数 (10 ³ /UL)	N	142	141	142
	平均 (SD)	0.370 (0.578)	0.383 (0.388)	0.344 (0.430)
Th2 状態 ^b	低い	73 (51.4%)	61 (45.5%)	70 (51.1%)
	高い	69 (48.6%)	73 (54.5%)	67 (48.9%)
	欠測	9	16	14
DPP4 (ng/mL)	中央値	343.0	372.0	375.0

ACQ-6 = 喘息管理質問票 6; AQLQ(S) = 喘息 QOL 質問票-標準化バージョン; FEV₁ = 1 秒間の強制呼気量; ITT = 治療意図; OCS = 経口コルチコステロイド; Pre-BD = 気管支拡張薬投与前; Q2W = 2 週間毎; Q2/4W = 2 回注射, 2 週間毎を 12 週、その後 4 週間毎を 38 週; SD = 標準偏差; Th2 = 2 型ヘルパー T

^a 平均 ACQ-6 スコア: ≤ 0.75 = 十分に制御された; スコア > 0.75 および < 1.5 = 部分的に制御された; スコア ≥ 1.5 = 制御されていない

^b Th2-high: IgE > 100 IU/mL および血中好酸球 ≥ 0.14 × 10⁹/L (Woodruff et. al. Am J Respir Crit Care Med. 180:388-395 (2009)).

患者の約 3 分の 1 は、小児喘息を有し、成人発症喘息の年齢中央値が 35～37 歳であった（表 6）。アレルギーは、患者の過半数における喘息のトリガーとして報告された。患者の 3 分の 1 超において、前年に 3～6 の喘息増悪が報告され（試験登録時に、患者は前年に 2～6 の増悪を有することが求められた）、また患者の約 17%～21% が喘息に関連した入院が報告された。

【0341】

【表 6】

表 6. 喘息履歴のまとめ (ITT 集団)

パラメータ	測定	プラセボ (n = 151)	300 mg トラロキヌマブ Q2W (n = 150)	300 mg トラロキヌマブ Q2/4W (n = 151)
小児喘息	あり	53 (35.1%)	50 (33.3%)	49 (32.5%)
成人喘息発症の歳(年)	中央値	35.00	36.00	37.00
	範囲	18.0-73.0	18.0-65.0	18.0-73.0
トリガー: アレルギー	あり	87 (57.6%)	95 (63.3%)	91 (60.3%)
症状: 夜間覚醒 (過去 3 か月)	> 2/週	59 (39.1%)	77 (51.3%)	73 (48.3%)
症状: SABA 使用 (過去 3 か月)	7 日/週	63 (41.7%)	67 (44.7%)	72 (47.7%)
症状: 高用量 ICS/LABA に対する 持続期間 (月)	中央値	12.00	12.00	12.00
過去 12 か月の増悪 ^a	> 2 - 6	35.8%	35.3%	37.1%
入院: 過去 12 か月	あり	17.9%	20.7%	16.6%
喫煙歴: 喫煙したこと があるか	あり	38 (25.2%)	46 (30.7%)	38 (25.2%)
併存症: 肥満	現在	36 (23.8%)	21 (14.0%)	26 (17.2%)

ICS = 吸入コルチコステロイド; ITT = 治療意図; LABA = 長時間作用性 β 刺激薬; Q2W = 2 週間毎; Q2/4W = 2 回注射、2 週間毎を 12 週、その後 4 週間毎を 38 週; SABA = 短時間作用性 β 刺激薬

^a 患者は試験登録の前年に 2-6 の間の増悪を有することが求められた。

【0342】

一次および主要な二次有効性エンドポイントの分析: ITT 集団

53 週目での年間喘息増悪率のまとめ

ITT 集団において、53 週目の年間 AER は、プラセボ群とトラロキヌマブ群の間で類似していた（表 7）。

【0343】

10

20

30

40

【表 7】

表 7. 53 週目の年間喘息増悪率のまとめ(ITT 集団)

パラメータ	プラセボ (n = 151)	300 mgトラロキヌマブ Q2W (n = 150)	300 mgトラロキヌマブ Q2/4W (n = 151)
AER 率 ^a	0.90	0.90	0.97
率の 95% CI ^a	0.75, 1.08	0.75, 1.07	0.81, 1.14
率比 (RR) ^b	---	0.93	1.02
RR の 95% CI ^b	---	0.67, 1.30	0.71, 1.46
P 値 ^c	---	0.669	0.909

10

AER = 喘息増悪率; CI = 信頼区間; ITT = 治療意図; Q2W = 2 週間毎; Q2/4W = 2 回注射、2 週間毎を 12 週、その後 4 週間毎を 38 週; RR = 率比

^a 率 = 各群での喘息増悪の総数 / 各群での全人年フォローアップ; および 95%CI 率は正確な 95%ポアソン CI に基づく

^b 率比および率比における 95%CI は、治療群, 歳, 性別, 過去 1 年における増悪の数 (2 対 > 2 であるが ≤ 6), アトピー性喘息状態 (アトピー性/非アトピー性), 慢性 OCS の使用 (存在対不在) および共変数としての地理的地域の場合、ポアソン回帰 (ピアソン相関) から推定された。

^c プラセボに対するペアワイズ比較に基づくポアソン回帰からの P 値

20

【0344】

主要な二次有効性エンドポイント：トラロキヌマブの FEV₁ に対する効果

試験の主要な二次有効性エンドポイントは、肺機能に対するトラロキヌマブの効果を、肺活量測定変数、特に気管支拡張薬投与前および後の FEV₁ におけるベースラインからの変化による評価として評価することであった。プラセボと比べて、トラロキヌマブ 300 mg の Q2W 群において、53 週目、気管支拡張薬投与前および後の両方の FEV₁ におけるベースラインからの統計学的に有意な平均増加が認められた (p < 0.004; 表 8)。プラセボと比べて、トラロキヌマブ 300 mg の Q2/4W 群においては、53 週目、気管支拡張薬投与前および後の FEV₁ いずれにおいても、ベースラインからの統計学的に有意な平均変化が認められなかった。

30

【0345】

【表 8】

表 8. 53 週目の FEV₁ におけるベースラインからの変化のまとめ(ITT 集団)

パラメータ	プラセボ (n = 151)	300 mgトラロキヌマブ Q2W (n = 150)	300 mgトラロキヌマブ Q2/4W (n = 151)
ベースラインからの Pre-BD FEV₁ 変化 (%)			
N	125	129	121
平均推定値	1.55	8.65	3.12
プラセボに 対する差	--	7.10	1.57
差の 95% CI	--	2.35, 11.84	-3.22, 6.35
P 値 ^c	--	0.003	0.521
ベースラインからの Post-BD FEV₁ 変化 (%)			
N	125	125	119
平均推定値	-1.84	5.75	0.99
プラセボに 対する差	--	7.60	2.83
差の 95% CI	--	3.87, 11.32	-0.92, 6.58
P 値 ^c	--	< 0.001	0.139
ベースラインからの Pre-BD FEV₁ 変化 (L)			
N	125	129	121
平均推定値	0.02	0.13	0.04
プラセボに 対する差	--	0.12	0.03
差の 95% CI	--	0.04, 0.20	-0.05, 0.11
P 値 ^c	--	0.004	0.495
ベースラインからの Post-BD FEV₁ 変化 (L)			
N	125	125	119
平均推定値	-0.05	0.09	0.01
プラセボに 対する差	--	0.14	0.06
差の 95% CI	--	0.08, 0.21	-0.01, 0.13
P 値	--	< 0.001	0.073

CI = 信頼区間; FEV₁ = 1 秒間の強制呼気量; ITT = 治療意図; Post-BD = 気
管支拡張薬投与後; Pre-BD = 気管支拡張薬投与前; Q2W = 2 週間毎; Q2/4W
= 2 回注射、2 週間毎を 12 週、その後 4 週間毎を 38 週

ベースラインからの変化 = 現在の来院での値 - ベースライン値

ベースラインからのパーセント変化 = (現在の来院での値 - ベースライン値) / ベー
スライン値 × 100

P 値は、53 週目に各コホート内のトラロキヌマブとプラセボとの間で治療効果を比
較する混合効果反復測定モデルから得られる。

【0346】

プラセボと比べて、試験の最初の 17 週の間には両方の治療群において、FEV₁ におけ
る相対的増加が認められた (図 8)。これらの増加は、トラロキヌマブ 300 mg の Q2
W 群において 53 週目まで維持されたが、トラロキヌマブ 300 mg の Q2/4W 群では
失われ、Q4W での維持投薬が、気道閉塞における改善を維持するのに不十分であること

が示唆された。

【0347】

主要な二次有効性エンドポイント：患者報告アウトカムACQ-6およびAQLQ(S)に対するトラロキヌマブの効果

ACQ-6は、元のACQスコアからFEV1測定を省略した、喘息症状（夜間覚醒、覚醒時の症状、活動制限、息切れ、喘鳴、およびSABAの使用）を評価するACQの短縮版である。質問は、等しく重み付けされ、0（完全に制御されている）から6（著しく制御されていない）までスコア付けされた。平均ACQスコアは、応答の平均である。 ≥ 1.5 のACQスコアは、患者が喘息を不適切に制御している場合の0.88の正の予測値を有する（Juniper et al., 2006）。 ≤ 0.75 の平均スコアは十分に制御された喘息を示し、 $0.75 < 1.5$ のスコアは部分的に制御された喘息を示し、またスコア ≥ 1.5 は、制御されていない喘息を示す（Juniper et al., Respi. Med. 2006 100:616-21）。少なくとも0.5の個別の変化は、臨床的に有意であると考えられる（Juniper et al., Respi. Med. 2005 99:553-8）。

10

【0348】

本試験では、ACQ-6は、治療期間中、4週間毎にePRO装置を用いて自宅で完了した。53週目までのベースラインからの変化を評価した。53週目にプラセボ群とトラロキヌマブ群とを比較するとき、ACQ-6スコアにおける統計学的有意差は見出されなかった（表9）。

20

【0349】

AQLQ(S)は、喘息患者によって経験されるHRQoLを測定する32項目の質問票である（Juniper et al., Chest. 1999 115:1265-70）。質問票は、4つの別々のドメイン（症状、活動制限、情緒機能、および環境刺激）から構成された。患者は、過去2週間の彼らの経験を想起し、32の質問の各々を7（障害なし）から1（重篤な障害あり）の範囲の7ポイントスケールでスコア付けするように求められた。全スコアは、すべての質問に対する平均応答として算出された。0.5の全スコアにおける個別の改善は、最低限の重要な変化として同定されており、 > 1.5 のスコア変化は大幅な有意な変化として同定されている（Juniper et al., J. Clin. Epidemiol. 1994; 47:81-7）。

30

【0350】

本試験では、AQLQ(S)は、治療期間中、4週間毎にePRO装置を用いて自宅で完了した。53週目までのベースラインからの変化を評価した。53週目にプラセボ群とトラロキヌマブ群とを比較するとき、AQLQ(S)スコアにおける統計学的有意差は見出されなかった（表9）。

【0351】

【表 9】

表 9. 53 週目の平均 ACQ-6 および AQLQ(S)のベースラインからの変化のまとめ(ITT 集団)

パラメータ	プラセボ (n = 151)	300 mgトラロキヌマブ Q2W (n = 150)	300 mgトラロキヌマブ Q2/4W (n = 151)
平均 ACQ-6:ベースラインからの変化			
N	118	115	112
平均推定値	-0.66	-0.84	-0.78
プラセボに 対する差	--	-0.18	-0.12
差の 95% CI	--	-0.43, 0.06	-0.36, 0.12
P 値	--	0.137	0.335
AQLQ(S) 全体スコア: ベースラインからの変化			
N	107	109	101
平均推定値	0.70	0.91	0.89
プラセボに 対する差	--	0.21	0.19
差の 95% CI	--	-0.05, 0.46	-0.07, 0.45
P 値	--	0.114	0.159

ACQ-6 = 喘息管理質問票 6; AQLQ(S) = 喘息 QOL 質問票-標準化バージョン; CI = 信頼区間; ITT = 治療意図; Q2W = 2 週間毎; Q2/4W = 2 回注射、2 週間毎を 12 週、その後 4 週間毎を 38 週

P 値は、53 週目に各コホート内のトラロキヌマブとプラセボとの間で治療効果を比較する混合効果反復測定モデルから得られる。

【0352】

主要な二次有効性エンドポイント：喘息日誌に対するトラロキヌマブの効果

喘息日誌は、13 項目の質問票である。喘息日誌は、ePRO 装置を用いて Visit 2（－4 週）から 75 週目の来院まで毎朝評価した。患者は、昼間および夜間の症状頻度および重症度、活動回避および制限、喘息に伴う不安、および疲労、ならびに救急薬の使用を含む自身の経験を想起することが求められた。全症状スコアは、昼間の重症度スコア、昼間の頻度スコア、および夜間の重症度スコアの平均として算出したもので、0（症状なし）から 4（考えられる最悪の症状）の範囲である。

【0353】

53 週目までのベースラインからの変化を評価した。53 週目にプラセボ群とトラロキヌマブ群を比較するとき、喘息日誌の喘息症状スコア全体において統計学的有意差は見出されなかった（表 10）。

【0354】

【表 10】

表 10. 53 週目の喘息日誌におけるベースラインからの変化のまとめ(ITT 集団)

パラメータ	プラセボ (n = 151)	300 mg トラロキヌマブ Q2W (n = 150)	300 mg トラロキヌマブ Q2/4W (n = 151)
全体喘息症状スコア			
N	112	108	108
平均 推定値	-0.30	-0.36	-0.39
プラセボに 対する差	--	-0.06	-0.09
差の 95% CI	--	-0.21, 0.10	-0.25, 0.06
P 値	--	0.454	0.234

CI = 信頼区間; ITT = 治療意図; Q2W = 2 週間毎; Q2/4W = 2 回注射、2 週間毎を 12 週、その後 4 週間毎を 38 週

P 値は、53 週目に各コホート内のトラロキヌマブとプラセボとの間で治療効果を比較する混合効果反復測定モデルから得られる。

【0355】

主要な一次および二次有効性エンドポイントの亜群分析

いくつかの予め定められた亜群分析は、トラロキヌマブに対する臨床的応答とベースライン臨床基準との関係を探査することと定義した。ベースライン FEV1 可逆性 ($\geq 12\%$ 対 $< 12\%$)、および OCS 使用 (存在対不在) によって定義される亜群を提示する。さらに、ベースラインでの過去 12 か月における先行的増悪 (2 対 > 2 であるが ≤ 6) による亜群分析を実施し、トラロキヌマブに対する応答との関係は認められなかった。トラロキヌマブに対する臨床的応答と IL-13 の上方制御に関連した末梢血バイオマーカーとの間の関係を探査するため、ベースラインの血清ペリオスチン ($\geq$ 中央値対 $<$ 中央値)、末梢好酸球数 (≥ 300 細胞/ μL 対 < 300 細胞/ μL)、および Th2 状態 (定義された Th2 high 対 Th2 low) によって定義される亜群を提示する。

【0356】

亜群分析：ベースライン FEV1 可逆性

無作為化来院時での気管支拡張薬の投与後の SAB A に対する FEV1 可逆性の程度に基づき、亜群分析を実施した。高可逆性亜群 (SAB A 投与後、ベースラインからの FEV1 における $\geq 12\%$ の変化) および低可逆性亜群 ($< 12\%$ の変化) を定義した。

【0357】

53 週目の分析によると、プラセボと比べて、トラロキヌマブ 300 mg の Q2W コホートでは、高可逆性群での年間 AER の低下 (34% [95% CI: $-32, 67\%$]) が示された。低可逆性群では、年間 AER の低下は認められなかった (表 11)。

【0358】

トラロキヌマブ 300 mg の Q2/4W コホート内でも、高可逆性亜群における年間 AER の低下 (24% [95% CI: $-54, 63\%$]) は、低可逆性群における場合 (2% [95% CI: $-60, 40\%$]) よりも数値的に大きかった。

【0359】

【表 1 1】

表 11. ベースラインでの FEV₁ 可逆性による 53 週目の年間喘息増悪率のまとめ(ITT 集団)

FEV ₁ 可逆性カッ トポイント	治療群	N	率	率の 95% CI	RR	RR の 95% CI	P 値
AER							
≥ 12%	プラセボ	57	0.88	0.65, 1.18	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	43	0.68	0.45, 0.99	0.66	0.33, 1.32	0.245
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	49	1.08	0.80, 1.42	0.76	0.37, 1.54	0.438
< 12%	プラセボ	91	0.93	0.73, 1.16	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	101	0.98	0.79, 1.20	1.00	0.65, 1.55	0.993
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	97	0.90	0.71, 1.12	0.98	0.60, 1.60	0.931

CI = 信頼区間; FEV₁ = 1 秒間の強制呼気量; ITT = 治療意図; Q2W = 2 週間毎; Q2/4W = 2 回注射、2 週間毎を 12 週、その後 4 週間毎を 38 週; RR = 率比
率 = 各群での喘息増悪の総数 / 各群での全人年フォローアップ; および 95%CI 率は正確な 95%ポアソン CI に基づく

率比および率比における 95%CI は、治療群、歳、性別、過去 1 年における増悪の数 (2 対 > 2 であるが ≤ 6)、アトピー性喘息状態 (アトピー性/非アトピー性)、慢性 OCS の使用 (存在対不在)、および共変数としての地理的地域の場合、ポアソン回帰 (ピアソン相関) から推定された。

プラセボに対するペアワイズ比較に基づくポアソン回帰からの P 値

【0 3 6 0】

53 週目の分析によると、プラセボと比べて、トラロキヌマブ 300 mg の Q2W では、高可逆性亜群 (11.07% [95%CI: 0.99, 21.14]) と低可逆性亜群 (7.48% [2.55, 12.40]) との両方において FEV₁ のベースラインからの増加が示され、この増加は、高可逆性亜群において数値的により高かった。FEV₁ における臨床的に意義のある変化は、トラロキヌマブ 300 mg の Q2/4W コホートでは、高可逆性亜群または低可逆性亜群のいずれでも認められなかった (表 12)。

【0 3 6 1】

【表 1 2】

表 12. ベースラインでの FEV₁ 可逆性による 53 週目の主要な二次有効性エンドポイントにおけるベースラインからの変化のまとめ(ITT 集団)

FEV ₁ 可逆性 カッ トポイント	治療群	N	平均 推定値	プラセボ に対する 差	95% CI	P 値
気管支拡張薬投与前のベースライン FEV₁ からの変化(%)						
≥ 12%	プラセボ	49	8.21	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	35	19.28	11.07	0.99, 21.14	0.031
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	40	8.84	0.63	-9.30, 10.56	0.901
< 12%	プラセボ	76	-3.58	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	92	3.90	7.48	2.55, 12.40	0.003
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	80	-1.13	2.45	-2.51, 7.42	0.332
気管支拡張薬投与前のベースライン FEV₁ からの変化(L)						
≥ 12%	プラセボ	49	0.12	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	35	0.30	0.18	0.02, 0.34	0.031
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	40	0.15	0.03	-0.13, 0.19	0.709
< 12%	プラセボ	76	-0.07	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	92	0.06	0.13	0.05, 0.22	0.002
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	80	-0.03	0.04	-0.05, 0.12	0.386
ACQ-6						
≥ 12%	プラセボ	43	-0.33	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	33	-0.77	-0.44	-0.89, 0.01	0.055
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	35	-0.71	-0.37	-0.82, 0.08	0.104
< 12%	プラセボ	73	-0.86	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	78	-0.92	0.06	-0.37, 0.24	0.685
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	75	-0.83	0.03	-0.27, 0.33	0.846
AQLQ(S) 全体スコア						
≥ 12%	プラセボ	39	0.56	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	29	1.15	0.59	0.10, 1.09	0.020
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	32	0.85	0.29	-0.18, 0.77	0.226
< 12%	プラセボ	66	0.81	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	76	0.81	0.00	-0.32, 0.33	0.983
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	67	0.89	0.08	-0.24, 0.41	0.610
喘息日誌での全体症状スコア						
≥ 12%	プラセボ	40	-0.19	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	30	-0.42	-0.23	-0.51, -0.04	0.094
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	34	-0.32	-0.13	-0.40, 0.15	0.358
< 12%	プラセボ	70	-0.34	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	74	-0.36	-0.02	-0.22, 0.19	0.859
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	72	-0.43	-0.08	-0.29, 0.12	0.407

ACQ-6 = 喘息管理質問票 6; AQLQ(S) = 喘息 QOL 質問票-標準化バージョン; CI = 信頼区間;
FEV₁ = 1 秒間の強制呼気量; ITT = 治療意図; Q2W = 2 週間毎; Q2/4W = 2 回注射、2 週間毎を 12 週、その後 4 週間毎を 38 週

P 値は、53 週目に各コホート内のトラロキヌマブとプラセボとの間で治療効果を比較する混合効果反復測定モデルから得られる。

【0 3 6 2】

プラセボと比べて、トラロキヌマブ 300 mg Q2W を受ける患者では、ACQ-6

10

20

30

40

50

スコアにおける平均変化は、高可逆性亜群（ -0.44 [95%CI: $-0.89, 0.01$]）において、低可逆性亜群（ 0.06 [95%CI: $-0.37, 0.24$]）と比べて数値的に大きく、臨床的に重要な最小変化量に近づいた（MCID; -0.5 ）。同じ関係がトラロキヌマブ 300 mg の Q2/4W コホート内の亜群間で認められたが、高可逆性亜群において MCID は達成されなかった（表 12）。

【0363】

プラセボと比べて、トラロキヌマブ 300 mg Q2W を受ける患者では、AQLQ (S) 全スコアの平均変化における改善が、高可逆性亜群（ 0.59 [95%CI: $0.10, 1.09$]）において認められ、 0.5 の MCID に達した。AQLQ (S) における改善は、低可逆性亜群において認められなかった。同じ関係がトラロキヌマブ 300 mg の Q2/4W コホート内の亜群間で認められたが、高可逆性亜群において MCID は達成されなかった（表 12）。

【0364】

プラセボと比べて、トラロキヌマブ 300 mg Q2W を受ける患者では、喘息日誌の症状スコア全体で 53 週目に、高可逆性亜群（ -0.23 [95%CI: $-0.51, -0.04$]）において、低可逆性亜群（ -0.02 [95%CI: $-0.22, 0.19$]）と比べて、ベースラインからの数値的により大きい低下が認められた。同じ関係性がトラロキヌマブ 300 mg の Q2/4W コホート内の亜群間で認められた（表 12）。

【0365】

亜群分析：OCS の使用

53 週目の分析によると、慢性 OCS の使用を伴わない患者では、トラロキヌマブ 300 mg の Q2W（ 21% [95%CI: $-17, 47\%$]）および Q2/4W コホート（ 13% [95%CI: $-34, 43\%$]）の両方において、プラセボと比べて、年間 AER が低下することが示された。慢性 OCS の使用を伴う患者では、トラロキヌマブ 300 mg の Q2W および Q2/4W コホートにおいて、プラセボと比べて、年間 AER の低下は認められなかった（表 13）。

【0366】

【表 13】

表 13. 慢性経口コルチコステロイドの使用による 53 週目の年間喘息増悪率のまとめ (ITT 集団)

慢性 OCS の使用	治療群	N	率	率の 95% CI	RR	RR の 95% CI	P 値
AER							
慢性 OCS の使用あり	プラセボ	27	1.37	0.93, 1.94	---	---	---
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	26	1.99	1.47, 2.64	1.18	0.58, 2.41	0.647
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	24	2.20	1.62, 2.91	1.29	0.61, 2.74	0.506
慢性 OCS の使用なし	プラセボ	124	0.81	0.66, 1.00	---	---	---
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	124	0.68	0.54, 0.84	0.79	0.53, 1.17	0.240
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	127	0.74	0.59, 0.91	0.87	0.57, 1.34	0.525

CI = 信頼区間; ITT = 治療意図; OCS = 経口コルチコステロイド使用; Q2W = 2 週間毎;

Q2/4W = 2 回注射、2 週間毎を 12 週、その後 4 週間毎を 38 週; RR = 率比

率 = 各群での喘息増悪の総数 / 各群での全人年フォローアップ; および 95%CI 率は正確な 95%ポアソン CI に基づく

率比および率比における 95%CI は、治療群、歳、性別、過去 1 年における増悪の数 (2 対 > 2 であるが ≤ 6)、アトピー性喘息状態 (アトピー性/非アトピー性)、慢性 OCS の使用 (存在対不在)、および共変数としての地理的地域の場合、ポアソン回帰 (ピアソン相関) から推定された。

プラセボに対するペアワイズ比較に基づくポアソン回帰からの P 値

【0367】

53 週目の分析によると、プラセボと比べて、トラロキヌマブ 300 mg の Q2W コホ

ートでは、慢性OCSの使用を伴わない患者（7.33% [95%CI: 2.52, 12.14]）において、慢性OCSの使用を伴う患者（0.87% [95%CI: -14.70, 16.44]；表14）と比べて、気管支拡張薬投与前のFEV1にベースラインからの数値的により大幅な増加があることが示された。FEV1における臨床的に重要な変化は、トラロキヌマブ300mgのQ2/4Wコホートでは、慢性OCSの使用を伴う亜群または伴わない亜群のいずれでも認められなかった。

【0368】

ACQ-6、AQLQ（S）、および喘息日誌の症状スコアにおけるプラセボからの臨床的に重要な変化は、いずれのトラロキヌマブコホートにおいても、慢性OCSの使用を伴う亜群または伴わない亜群において認められなかった。

10

【0369】

【表 1 4】

表 14. 慢性経口コルチコステロイド使用による 53 週目の主要な二次有効性エンドポイントにおけるベースラインからの変化のまとめ(ITT 集団)

慢性 OCS の使用	治療群	N	平均 推定値	プラセボに 対する差	95% CI	P 値
気管支拡張薬投与前のベースライン FEV ₁ からの変化 (%)						
慢性 OCS の使用あり	プラセボ	20	4.63	---	---	---
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	21	5.51	0.87	-14.70, 16.44	0.912
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	16	3.17	-1.46	-17.76, 14.84	0.860
慢性 OCS の使用なし	プラセボ	105	3.66	---	---	---
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	108	10.99	7.33	2.52, 12.14	0.003
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	105	4.58	0.92	-3.89, 5.73	0.708
気管支拡張薬投与前のベースライン FEV ₁ からの変化 (L)						
慢性 OCS の使用あり	プラセボ	20	0.07	---	---	---
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	21	0.06	-0.01	-0.26, 0.24	0.932
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	16	-0.03	-0.10	-0.36, 0.16	0.464
慢性 OCS の使用なし	プラセボ	105	0.04	---	---	---
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	108	0.16	0.13	0.04, 0.21	0.003
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	105	0.06	0.03	-0.06, 0.11	0.530
ACQ-6						
慢性 OCS の使用あり	プラセボ	20	-0.79	---	---	---
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	17	-1.16	-0.37	-0.97, 0.23	0.226
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	18	-0.63	0.15	-0.44, 0.75	0.613
慢性 OCS の使用なし	プラセボ	98	-0.83	---	---	---
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	98	-1.00	-0.17	-0.43, 0.09	0.208
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	94	-1.01	-0.18	-0.44, 0.09	0.186
AQLQ(S) 全体スコア						
慢性 OCS の使用あり	プラセボ	17	0.54	---	---	---
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	16	0.82	0.28	-0.37, 0.93	0.398
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	16	0.22	-0.32	-0.95, 0.32	0.327
慢性 OCS の使用なし	プラセボ	90	0.79	---	---	---
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	93	1.02	0.23	-0.05, 0.52	0.109
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	85	1.09	0.30	0.02, 0.59	0.039
喘息日誌での全体症状スコア						
慢性 OCS の使用あり	プラセボ	20	-0.36	---	---	---
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	17	-0.42	-0.06	-0.42, 0.30	0.749
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	18	-0.12	0.24	-0.12, 0.60	0.196
慢性 OCS の使用なし	プラセボ	92	-0.39	---	---	---
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	91	-0.46	-0.07	-0.24, 0.11	0.456
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	90	-0.55	-0.15	-0.32, 0.02	0.084

ACQ-6 = 喘息管理質問票 6; AQLQ(S) = 喘息 QOL 質問票-標準化バージョン; CI = 信頼区間; FEV₁ = 1 秒間の強制呼気量; OCS = 経口コルチコステロイド; ITT = 治療意図; Q2W = 2 週間毎; Q2/4W = 2 回注射、2 週間毎を 12 週、その後 4 週間毎を 38 週

P 値は、53 週目に各コホート内のトラロキヌマブとプラセボとの間で治療効果を比較する混合効果反復測定モデルから得られる。

【0 3 7 0】

亜群分析：ベースライン血清ペリオスチンレベル

ベースラインでの血清ペリオスチンレベルによる 53 週目の亜群分析によると、プラセボと比べて、トラロキヌマブ 300 mg の Q2W コホートでは、高ペリオスチン群 (≥ 6

ースラインでの血清ペリオスチンレベル中央値；25% [95% CI：-19, 53%])において、年間AERの低下が認められることが示された。低ペリオスチン群 (<ベースラインでの血清ペリオスチンレベル中央値；表15) では、AERの低下は認められなかった。

【0371】

【表15】

表 15. ベースラインでの血清ペリオスチンレベルによる 53 週までの喘息増悪率のまとめ(ITT 集団)

ベースライン 血清 ペリオスチン カットポイント	治療群	N	率	率の 95% CI	RR	RR の 95% CI	P 値
AER							
≥ 中央値	プラセボ	67	1.13	0.88, 1.43	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	80	0.84	0.65, 1.08	0.75	0.47, 1.19	0.219
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	78	1.29	1.04, 1.57	0.97	0.58, 1.64	0.914
< 中央値	プラセボ	83	0.74	0.56, 0.96	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	70	0.97	0.75, 1.23	1.08	0.68, 1.73	0.742
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	72	0.62	0.44, 0.84	0.89	0.56, 1.46	0.645

CI = 信頼区間; FEV₁ = 1 秒間の強制呼気量; ITT = 治療意図; Q2W = 2 週間毎; Q2/4W = 2 回注射、2 週間毎を 12 週、その後 4 週間毎を 38 週; RR = 率比

率 = 各群での喘息増悪の総数 / 各群での全人年フォローアップ; および 95%CI 率は正確な 95%ポアソン CI に基づく

率比および率比における 95%CI は、治療群、歳、性別、過去 1 年における増悪の数 (2 対 > 2 であるが ≤ 6)、アトピー性喘息状態 (アトピー性/非アトピー性)、慢性 OCS の使用 (存在対不在) および共変数としての地理的地域の場合、ポアソン回帰 (ピアソン相関) から推定された。

プラセボに対するペアワイズ比較に基づくポアソン回帰からの P 値

【0372】

プラセボと比べての FEV₁ におけるベースラインからの改善が、高ペリオスチン亜群 (6.75% [95% CI -0.31, 13.82]) および低ペリオスチン亜群 (7.06% [95% CI: 0.51, 13.60]; 表16) の両方において認められた。

【0373】

FEV₁ における臨床的に重要な変化は、トラロキヌマブ 300 mg の Q2 / 4W コホートでは、いずれのペリオスチン亜群においても認められなかった。ACQ-6、AQLQ (S)、および喘息日誌の症状スコアにおけるプラセボからの臨床的に重要な変化は、いずれのトラロキヌマブコホートにおいても、高または低ペリオスチン亜群において認められなかった。

【0374】

【表 16】

表 16. ベースラインでの血清ペリオスチンレベルによる 53 週目の主要な二次有効性エンドポイントにおけるベースラインからの変化のまとめ(ITT 集団)

ベースライン 血清 ペリオスチン カットポイント	治療群	N	平均 推定値	プラセボに 対する差	95% CI	P 値
気管支拡張薬投与前のベースライン FEV ₁ からの変化 (%)						
≥ 中央値	プラセボ	54	4.68	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	69	11.43	6.75	-0.31, 13.82	0.061
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	63	5.31	0.64	-6.55, 7.83	0.862
< 中央値	プラセボ	70	-1.27	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	60	5.79	7.06	0.51, 13.60	0.035
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	57	-0.76	0.51	-6.06, 7.07	0.879
気管支拡張薬投与前のベースライン FEV ₁ からの変化 (L)						
≥ 中央値	プラセボ	54	0.07	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	69	0.17	0.10	-0.01, 0.21	0.062
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	63	0.09	0.02	-0.09, 0.13	0.762
< 中央値	プラセボ	70	-0.03	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	60	0.10	0.13	0.01, 0.25	0.029
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	57	-0.02	0.01	-0.11, 0.13	0.846
ACQ-6						
≥ 中央値	プラセボ	51	-0.71	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	64	-0.94	-0.23	-0.56, 0.09	0.163
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	59	-0.65	0.06	-0.27, 0.39	0.711
< 中央値	プラセボ	66	-0.66	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	51	-0.68	-0.02	-0.38, 0.34	0.919
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	53	-0.94	-0.28	-0.64, 0.08	0.125
AQLQ(S) 全体スコア						
≥ 中央値	プラセボ	46	0.65	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	62	0.87	0.22	-0.15, 0.59	0.245
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	55	0.81	0.16	-0.22, 0.53	0.412
< 中央値	プラセボ	60	0.74	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	47	0.95	0.21	-0.16, 0.58	0.272
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	46	0.99	0.25	-0.13, 0.62	0.193
喘息日誌での全体症状スコア						
≥ 中央値	プラセボ	48	-0.29	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	56	-0.35	-0.06	-0.29, 0.16	0.595
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	58	-0.34	-0.06	-0.28, 0.17	0.619
< 中央値	プラセボ	64	-0.33	--	--	-
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	52	-0.37	-0.04	-0.26, 0.17	0.685
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	50	-0.43	-0.10	-0.32, 0.12	0.368

【0375】

亜群分析：ベースライン末梢血好酸球数

ベースラインでの血中好酸球数による 53 週目の亜群分析によると、プラセボと比べて、トラロキヌマブ 300 mg の Q2W コホートでは、高好酸球群（ベースラインで血中好

酸球数 ≥ 300 細胞/ μL ; 22% [95%CI: -31, 54%]) において AER の低下が示された。300 mg の Q2W コホートでの年間 AER の低下は、低好酸球群 (血中好酸球数 < 300 細胞/ μL) においては認められなかった。表 17 を参照されたい。

【0376】

逆に、年間 AER の低下は、トラロキヌマブ 300 mg の Q2/4W コホートでは、高好酸球垂群において認められなかった一方、低好酸球垂群においては年間 AER の低下が認められた (23%)。

【0377】

【表 17】

表 17. ベースラインでの末梢血好酸球数による 53 週までの喘息増悪率のまとめ (ITT 集団)

血中 好酸球数 カットポイント	治療群	N	率	率の 95% CI	RR	RR の 95% CI	P 値
AER							
≥ 300 細胞/ μL	プラセボ	53	1.02	0.76, 1.35	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	59	0.96	0.72, 1.26	0.78	0.46, 1.31	0.350
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	50	1.56	1.23, 1.97	1.26	0.67, 2.35	0.476
< 300 細胞/ μL	プラセボ	89	0.89	0.70, 1.12	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	82	0.83	0.64, 1.06	1.06	0.67, 1.68	0.794
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	92	0.63	0.47, 0.83	0.77	0.48, 1.22	0.258

CI = 信頼区間; FEV₁ = 1 秒間の強制呼気量; ITT = 治療意図; Q2W = 2 週間毎; Q2/4W = 2 回注射、2 週間毎を 12 週、その後 4 週間毎を 38 週; RR = 率比

率 = 各群での喘息増悪の総数 / 各群での全人年フォローアップ; および 95%CI 率は正確な 95%ポアソン CI に基づく

率比および率比における 95%CI は、治療群、歳、性別、過去 1 年における増悪の数 (2 対 > 2 であるが ≤ 6)、アトピー性喘息状態 (アトピー性/非アトピー性)、慢性 OCS の使用 (存在対不在) および共変数としての地理的地域の場合、ポアソン回帰 (ピアソン相関) から推定された。

プラセボに対するペアワイズ比較に基づくポアソン回帰からの P 値

【0378】

トラロキヌマブ 300 mg Q2W を受ける患者では、プラセボと比べての FEV₁ のベースラインからの百分率増加は、高好酸球垂群 (13.49% [95%CI: 4.99, 22.00]) において、低好酸球垂群 (4.38% [95%CI: -1.51, 10.273]) ; 表 18) と比べて、数値的により高かった。FEV₁ における臨床的に重要な変化は、トラロキヌマブ 300 mg の Q2/4W コホートでの高好酸球垂群においては認められなかった。

【0379】

トラロキヌマブ 300 mg Q2W を受ける患者では、プラセボと比べての ACQ-6 スコアにおける平均変化は、高好酸球垂群 (-0.49 [95%CI: -0.88, -0.09]) において、低好酸球垂群 (-0.02 [95%CI: -0.34, 0.290]) と比べてより大きく、-0.50 の MCID に近づいた。垂群間のこの差は、トラロキヌマブ 300 mg の Q2/4W コホートでは明白でなかった。

【0380】

AQLQ (S) スコアにおけるプラセボからの臨床的に重要な変化は、いずれのトラロキヌマブ治療コホートにおいても高好酸球垂群で認められなかった。

【0381】

300 mg トラロキヌマブの Q2W および Q2/4W コホートの両方では、高好酸球垂群 (各々、-0.21 [95%CI: -0.47, 0.04] および -0.19 [95%CI: -0.45, 0.07]) において、低好酸球垂群 (0.03 [95%CI: -0

10

20

30

40

50

． 17, 0.23] および -0.12 [95% CI: -0.32, 0.07]) と比べて、プラセボと比べての喘息日誌の症状スコアにおける数値的により大幅な低下が認められた。

【0382】

【表18】

表 18. ベースラインでの末梢血好酸球数による 53 週目の主要な有効性エンドポイントにおけるベースラインからの変化のまとめ(ITT 集団)

血中好酸球数 カットポイント	治療群	N	平均 推定値	プラセボに 対する差	95% CI	P 値
気管支拡張薬投与前のベースライン FEV₁ からの変化 (%)						
≥ 300 細胞/μL	プラセボ	44	1.78	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	50	15.27	13.49	4.99, 22.00	0.002
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	39	6.79	5.01	-3.80, 13.82	0.264
< 300 細胞/μL	プラセボ	75	1.67	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	72	6.05	4.38	-1.51, 10.27	0.145
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	73	2.15	0.48	-5.32, 6.28	0.871
気管支拡張薬投与前のベースライン FEV₁ からの変化(L)						
≥ 300 細胞/μL	プラセボ	44	0.01	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	50	0.24	0.23	0.09, 0.37	0.001
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	39	0.11	0.10	-0.04, 0.24	0.170
< 300 細胞/μL	プラセボ	75	0.03	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	72	0.10	0.07	-0.03, 0.17	0.177
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	73	0.03	0.00	-0.10, 0.10	0.992
ACQ-6						
≥ 300 細胞/μL	プラセボ	42	-0.71	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	44	-1.20	-0.49	-0.88, -0.09	0.016
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	37	-0.92	-0.21	-0.62, 0.20	0.322
< 300 細胞/μL	プラセボ	71	-0.64	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	65	-0.66	-0.02	-0.34, 0.29	0.888
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	68	-0.86	-0.22	-0.53, 0.09	0.164
AQLQ(S) 全体スコア						
≥ 300 細胞/μL	プラセボ	38	0.72	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	40	0.91	0.19	-0.24, 0.62	0.376
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	35	0.78	0.07	-0.38, 0.51	0.765
< 300 細胞/μL	プラセボ	64	0.67	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	63	0.92	0.24	-0.08, 0.57	0.146
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	59	1.04	0.37	0.04, 0.69	0.028
喘息日誌 での全体症状スコア						
≥ 300 細胞/μL	プラセボ	41	-0.26	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	42	-0.47	-0.21	-0.47, 0.04	0.097
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	37	-0.45	-0.19	-0.45, 0.07	0.152
< 300 細胞/μL	プラセボ	67	-0.33	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	61	-0.30	0.03	-0.17, 0.23	0.777
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	64	-0.45	-0.12	-0.32, 0.07	0.220

ACQ-6 = 喘息管理質問票 6; AQLQ(S) = 喘息 QOL 質問票-標準化バージョン; CI = 信頼区間; FEV₁ = 1 秒間の強制呼気量; ITT = 治療意図; Q2W = 2 週間毎; Q2/4W = 2 回注射、2 週間毎を 12 週、その後 4 週間毎を 38 週

P 値は、53 週目に各コホート内のトラロキヌマブとプラセボとの間で治療効果を比較する混合効果反復測定モデルから得られる。

10

20

30

40

50

【0383】

亜群分析：ベースライン Th 2 状態

ベースラインでの Th 2 状態による 53 週目の亜群分析によると、プラセボと比べて、トラロキヌマブ 300 mg Q2W コホートでは、ベースラインでの高 Th 2 群（23% [95% CI: -25, 52%]）において年間 AER の低下が示された。低 Th 2 群では、年間 AER の低下が認められなかった（表 19）。

【0384】

年間 AER における治療効果の増大は、トラロキヌマブ 300 mg の Q2 / 4W コホートでは、高または低 Th 2 亜群において認められなかった。

【0385】

【表 19】

10

表 19. ベースラインでの Th2 状態による 53 週目の年間喘息増悪率のまとめ(ITT 集団)

Th2 状態	治療群	N	率 ^a	率の 95% CI ^a	RR ^b	RR の 95% CI ^b	P 値 ^c
AER							
Th2 High	プラセボ	69	0.98	0.75, 1.25	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	73	0.90	0.69, 1.16	0.77	0.48, 1.25	0.298
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	67	1.09	0.85, 1.39	0.97	0.56, 1.67	0.900
Th2 Low	プラセボ	73	0.90	0.69, 1.16	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	61	0.88	0.66, 1.16	1.11	0.67, 1.84	0.685
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	70	0.86	0.65, 1.12	1.06	0.66, 1.70	0.820

20

CI = 信頼区間; FEV₁ = 1 秒間の強制呼気量; ITT = 治療意図; Q2W = 2 週間毎; Q2/4W = 2 回注射、2 週間毎を 12 週、その後 4 週間毎を 38 週; RR = 率比

^a 率 = 各群での喘息増悪の総数 / 各群での全人年フォローアップ; および 95%CI 率は正確な 95%ポアソン CI に基づく

^b 率比および率比における 95%CI は、治療群、歳、性別、過去 1 年における増悪の数 (2 対 > 2 であるが ≤ 6)、アトピー性喘息状態 (アトピー性/非アトピー性)、慢性 OCS の使用 (存在対不在) および共変数としての地理的地域の場合、ポアソン回帰 (ピアソン相関) から推定された。

^c プラセボに対するペアワイズ比較に基づくポアソン回帰からの P 値

30

【0386】

プラセボと比べての FEV₁ のベースラインからの百分率増加における改善は、トラロキヌマブ 300 mg Q2W を受ける患者では、高 Th 2 亜群（8.64% [95% CI: 1.57, 15.716]）および低 Th 2 亜群（3.42% [95% CI: -2.61, 9.44]）の両方において認められた。FEV₁ における臨床的に重要な変化は、トラロキヌマブ 300 mg の Q2 / 4W コホートでは、高または低 Th 2 亜群において認められなかった（表 20）。

【0387】

ACQ-6、AQLQ (S)、および喘息日誌の症状スコアにおけるプラセボからの臨床的に重要な変化は、いずれのトラロキヌマブ治療コホートにおいても高または低 Th 2 亜群で認められなかった（表 20）。

40

【0388】

【表 20】

表 20. ベースラインでの Th2 状態による 53 週目の主要な二次有効性エンドポイントにおけるベースラインからの変化のまとめ(ITT 集団)

Th2 状態	治療群	N	平均 推定値	プラセボに 対する差	95% CI	P 値
気管支拡張薬投与前のベースライン FEV₁ からの変化 (%)						
Th2 High	プラセボ	62	4.13	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	61	12.77	8.64	1.57, 15.71	0.017
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	56	7.55	3.42	-3.71, 10.56	0.346
Th2 Low	プラセボ	57	-1.57	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	52	1.85	3.42	-2.61, 9.44	0.266
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	53	-2.82	-1.25	-7.14, 4.64	0.677
気管支拡張薬投与前のベースライン FEV₁ からの変化(L)						
Th2 High	プラセボ	62	0.05	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	61	0.21	0.16	0.04, 0.27	0.008
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	56	0.13	0.08	-0.04, 0.20	0.188
Th2 Low	プラセボ	57	-0.03	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	55	0.01	0.04	-0.07, 0.15	0.439
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	53	-0.06	-0.03	-0.14, 0.07	0.522
ACQ-6						
Th2 High	プラセボ	58	-0.73	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	56	-0.99	-0.25	-0.61, 0.10	0.154
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	55	-0.98	-0.25	-0.60, 0.11	0.170
Th2 Low	プラセボ	55	-0.55	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	47	-0.66	-0.11	-0.47, 0.25	0.537
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	48	-0.66	-0.11	-0.46, 0.24	0.538
AQLQ(S) 全体スコア						
Th2 High	プラセボ	53	0.61	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	52	0.93	0.31	-0.06, 0.69	0.102
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	50	0.92	0.30	-0.07, 0.68	0.115
Th2 Low	プラセボ	49	0.73	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	45	0.74	0.01	-0.36, 0.38	0.973
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	42	0.91	0.18	-0.18, 0.55	0.329
喘息日誌 での全体症状スコア						
Th2 High	プラセボ	55	-0.31	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	54	-0.44	-0.13	-0.37, 0.10	0.261
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	52	-0.41	-0.11	-0.34, 0.13	0.366
Th2 Low	プラセボ	53	-0.29	--	--	--
	トラロキヌマブ 300 mg Q2W	43	-0.20	0.08	-0.14, 0.31	0.468
	トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	47	-0.40	-0.11	-0.33, 0.10	0.309

ACQ-6 = 喘息管理質問票 6; AQLQ(S) = 喘息 QOL 質問票-標準化バージョン; CI = 信頼区間;
FEV₁ = 1 秒間の強制呼気量; ITT = 治療意図; Q2W = 2 週間毎; Q2/4W = 2 回注射、2 週間毎を
12 週、その後 4 週間毎を 38 週

P 値は、53 週目に各コホート内のトラロキヌマブとプラセボとの間で治療効果を比較する混合効果反復
測定モデルから得られる。

【0389】

事後亜群分析

トラロキヌマブ 300 mg Q2W コホートでは、短時間作用性気管支拡張薬に対する

10

20

30

40

50

F E V 1 可逆性の存在が、年間 A E R、F E V 1、A C Q - 6、A Q L Q (S)、および喘息日誌の症状スコアに対する臨床的に重要な利益として有望であることを示す重要な患者特性として同定された。さらに、上方制御された I L - 1 3 (高ペリオスチン、高好酸球、高 T h 2) に関連することが仮定される亜群における年間 A E R の低下は、対応する「低い」亜群における場合よりも数値的に大きかった。

【 0 3 9 0 】

トラロキヌマブに対する臨床的応答をさらに探求し、トラロキヌマブに対して最適な応答を有する患者群を同定するため、高 F E V 1 可逆性対低 F E V 1 可逆性の組み合わせについてのさらなる亜群分析を、12%のカットポイントおよび末梢血バイオマーカーに基づいて探求した。

10

【 0 3 9 1 】

事後亜群分析：ベースライン F E V 1 可逆性および血清ペリオスチンレベル

高可逆性群内における、ベースラインでの血清ペリオスチンレベルによる分析によると、年間 A E R の低下が、プラセボと比べて、トラロキヌマブ 300mg Q2W コホートでは、高ペリオスチン群 (54% [95% C I : - 65, 87%) において、低ペリオスチン群 (4% [95% C I : - 140, 61%] ; 表 21) と比べて数値的により大きいことが示された。

【 0 3 9 2 】

【表 2 1】

表 21. FEV₁ 可逆性および血清ペリオスチンレベルによる 53 週目の年間喘息増悪率のまとめ (ITT 集団)

ベースライン FEV ₁ 可逆性	ベースライン 血清 ペリオスチン レベル	治療群	N	率 ^a	率の 95% CI ^a	RR ^b	RR の 95% CI ^b	P 値 ^c
AER								
≥ 12%	≥ 中央値	プラセボ	26	1.17	0.77, 1.71	--	--	--
		トラロキヌマブ 300 mg Q2W	22	0.64	0.34, 1.10	0.46	0.13, 1.65	0.236
		トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	28	1.43	1.02, 1.96	0.82	0.28, 2.37	0.713
	< 中央値	プラセボ	31	0.65	0.39, 1.02	--	--	--
		トラロキヌマブ 300 mg Q2W	21	0.72	0.39, 1.21	0.96	0.39, 2.40	0.932
		トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	21	0.57	0.28, 1.02	0.59	0.18, 1.92	0.383
< 12%	≥ 中央値	プラセボ	39	1.13	0.81, 1.54	--	--	--
		トラロキヌマブ 300 mg Q2W	57	0.91	0.67, 1.20	0.81	0.46, 1.43	0.468
		トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	48	1.15	0.86, 1.50	0.86	0.41, 1.80	0.694
	< 中央値	プラセボ	51	0.79	0.56, 1.09	--	--	--
		トラロキヌマブ 300 mg Q2W	44	1.07	0.79, 1.43	1.01	0.55, 1.88	0.964
		トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	48	0.65	0.43, 0.94	0.81	0.43, 1.50	0.501

CI = 信頼区間; FEV₁ = 1 秒間の強制呼気量; ITT = 治療意図; Q2W = 2 週間毎; Q2/4W = 2 回注射、2 週間毎を 12 週、その後 4 週間毎を 38 週 RR = 率比

^a 率 = 各群での喘息増悪の総数 / 各群での全人年フォローアップ; および 95%CI 率は正確な 95%ポアソン CI に基づく

^b 率比および率比における 95%CI は、治療群、歳、性別、過去 1 年における増悪の数 (2 対 > 2 であるが ≤ 6)、アトピー性喘息状態 (アトピー性/非アトピー性)、慢性 OCS の使用 (存在対不在) および共変数としての地理的地域の場合、ポアソン回帰 (ピアソン相関) から推定された。

^c プラセボに対するペアワイズ比較に基づくポアソン回帰からの P 値

【0 3 9 3】

さらに、プラセボと比べての FEV₁ におけるベースラインからの百分率増加は、高ペリオスチン亜群 (13.85% [95%CI: -0.18, 27.87]) では、低ペリオスチン亜群 (7.62% [95%CI: -7.60, 22.84]; 表 2 2) と比べて数値的により高かった。

【0 3 9 4】

【表 2 2】

表 22. 亜群分析:FEV₁ 可逆性および血清ペリオスチンレベルによる 53 週目の気管支拡張薬投与前におけるベースラインからの変化(ITT 集団)

ベースライン FEV ₁ 可逆性	ベースライン 血清 ペリオスチン レベル	治療群	N	平均 推定値	プラセボに 対する差	95% CI	P 値
気管支拡張薬投与前のベースライン FEV ₁ からの変化(%)							
≥ 12%	≥ 中央値	プラセボ	21	8.34	--	--	--
		トラロキヌマブ 300 mg Q2W	18	22.18	13.85	-0.18, 27.87	0.053
		トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	23	3.01	-5.33	-19.09, 8.43	0.446
	< 中央値	プラセボ	28	8.24	--	--	--
		トラロキヌマブ 300 mg Q2W	17	15.86	7.62	-7.60, 22.84	0.323
		トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	17	12.53	4.29	-10.99, 19.56	0.579
< 12%	≥ 中央値	プラセボ	33	1.08	--	--	--
		トラロキヌマブ 300 mg Q2W	51	6.06	4.98	-2.89, 12.85	0.214
		トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	40	2.54	1.46	-6.59, 9.51	0.721
	< 中央値	プラセボ	42	-6.23	--	--	--
		トラロキヌマブ 300 mg Q2W	41	2.21	8.44	2.31, 14.57	0.007
		トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	39	-5.86	0.37	-5.78, 6.52	0.906

CI = 信頼区間; FEV₁ = 1 秒間の強制呼気量; ITT = 治療意図; Q2W = 2 週間毎; Q2/4W = 2 回注射、2 週間毎を 12 週、その後 4 週間毎を 38 週

P 値は、53 週目に各コホート内のトラロキヌマブとプラセボとの間で治療効果を比較する混合効果反復測定モデルから得られる。

【0395】

ベースラインで FEV₁ 可逆性 ≥ 12 % を有するトラロキヌマブ 300 mg Q2W コホートの患者では、AER および気管支拡張薬投与前の FEV₁ における改善が認められ、この治療効果は、ペリオスチン > 中央値も有する患者において増強された。トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W コホート内では、これらのエンドポイントに対するエフェクトサイズは一般により低く、またベースラインでのペリオスチン > 中央値の効果は認められなかった（表 2 2 および図 9）。

【0396】

トラロキヌマブ 300 mg Q2W および Q2/4W コホートの両方における ACQ-6、AQLQ (S)、および喘息日誌のエンドポイントに対する、ベースラインで FEV₁ 可逆性 ≥ 12 % を有する患者で認められた治療効果は、ペリオスチン > 中央値も有する患者においてさらに増強されることがなかった（表 2 3 および図 1 0）。

【0397】

トラロキヌマブ 300 mg の Q2W コホートでは、ACQ-6 および AQLQ (S) の変化が、ベースラインで FEV₁ 可逆性 ≥ 12 % を有する患者において、MCID に達す

るかまたは近づいたが（表 2 3）、Q 2 / 4 W コホートでは、これが認められなかったことは留意すべきである。

【 0 3 9 8 】

【表 2 3】

表 23. 亜群分析:FEV₁ 可逆性および血清ペリオスチンレベルによる 53 週目の患者報告転帰におけるベースラインからの変化(ITT 集団)

ベースライン FEV ₁ 可逆性	ベースライン 血清 ペリオスチン レベル	治療群	N	平均 推定値	プラセボに 対する差	95% CI	P 値
気管支拡張薬投与前のベースライン FEV ₁ からの変化 (%)							
ACQ-6							
≥ 12%	≥ 中央値	プラセボ	19	-0.59	--	--	--
		トラロキヌマブ 300 mg Q2W	18	-0.92	-0.34	-0.93, 0.25	0.260
		トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	20	-0.44	0.15	-0.45, 0.75	0.626
	< 中央値	プラセボ	24	-0.15	--	--	--
		トラロキヌマブ 300 mg Q2W	15	-0.65	-0.50	-1.21, 0.21	0.164
		トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	15	-0.98	-0.83	-1.52, -0.14	0.019
< 12%	≥ 中央値	プラセボ	31	-0.73	--	--	--
		トラロキヌマブ 300 mg Q2W	46	-0.95	-0.23	-0.65, 0.19	0.291
		トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	39	-0.72	0.00	-0.42, 0.43	0.986
	< 中央値	プラセボ	41	-0.96	--	--	--
		トラロキヌマブ 300 mg Q2W	32	-0.79	0.17	-0.28, 0.63	0.460
		トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	36	-0.92	0.04	-0.40, 0.48	0.857
AQLQ(S) 全体スコア							
≥ 12%	≥ 中央値	プラセボ	17	0.57	--	--	--
		トラロキヌマブ 300 mg Q2W	16	1.15	0.58	-0.11, 1.26	0.097
		トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	18	0.47	-0.10	-0.76, 0.56	0.771
	< 中央値	プラセボ	22	0.62	--	--	--
		トラロキヌマブ 300 mg Q2W	13	1.26	0.63	-0.13, 1.39	0.103
		トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	14	1.28	0.66	-0.05, 1.36	0.067
< 12%	≥ 中央値	プラセボ	28	0.64	--	--	--
		トラロキヌマブ 300 mg Q2W	46	0.73	0.09	-0.38, 0.55	0.713
		トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	37	0.92	0.27	-0.21, 0.75	0.262
	< 中央値	プラセボ	37	0.94	--	--	--
		トラロキヌマブ	30	0.90	-0.04	-0.50, 0.43	0.876

10

20

30

40

ベースライン FEV ₁ 可逆性	ベースライン 血清 ペリオスチン レベル	治療群	N	平均 推定値	プラセボに 対する差	95% CI	P 値
		300 mg Q2W					
		トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	30	0.89	-0.05	-0.50, 0.40	0.836
喘息日誌での全体症状スコア							
≥ 12%	≥ 中央値	プラセボ	16	-0.27	--	--	--
		トラロキヌマブ 300 mg Q2W	17	-0.47	-0.20	-0.59, 0.19	0.305
		トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	20	-0.25	0.02	-0.36, 0.41	0.899
	< 中央値	プラセボ	24	-0.08	--	--	--
		トラロキヌマブ 300 mg Q2W	13	-0.37	-0.29	-0.70, 0.12	0.160
		トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	14	-0.31	-0.23	-0.65, 0.20	0.293
< 12%	≥ 中央値	プラセボ	31	-0.28	--	--	--
		トラロキヌマブ 300 mg Q2W	39	-0.30	-0.02	-0.33, 0.28	0.874
		トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	38	-0.37	-0.09	-0.39, 0.22	0.580
	< 中央値	プラセボ	39	-0.45	--	--	--
		トラロキヌマブ 300 mg Q2W	35	-0.44	0.00	-0.27, 0.28	0.992
		トラロキヌマブ 300 mg Q2/4W	34	-0.46	-0.02	-0.29, 0.25	0.891

ACQ-6 = 喘息管理質問票 6; AQLQ(S) = 喘息 QOL 質問票-標準化バージョン; CI = 信頼区間;
FEV₁ = 1 秒間の強制呼気量; ITT = 治療意図; Q2W = 2 週間毎; Q2/4W = 2 回注射、2 週間毎を 12
週、その後 4 週間毎を 38 週
P 値は、53 週目に各コホート内のトラロキヌマブとプラセボとの間で治療効果を比較する混合効果反復測
定モデルから得られる。

【0399】

有効性のまとめ

ITT 集団内では、一次エンドポイントである年間 AER の低下は、プラセボと比べて、いずれのトラロキヌマブ治療コホートにおいても認められなかった。しかしながら、トラロキヌマブを受ける患者における AER の低下傾向は、いくつかの予め定められた亜群では認められた (図 11)。特に、ベースラインでの SABA に対する FEV₁ 可逆性 ≥ 12% の存在が重要な臨床的特性として同定され、年間 AER における 34% (95% CI: -32, 67%) の低下がトラロキヌマブ 300 mg Q2W コホートにおける高可逆性亜群で、また 24% [95% CI: -54, 63%] の低下が Q2/4W コホートにおいて認められた一方、低可逆性亜群では、AER の低下は、いずれのコホートにおいても認められなかった。

【0400】

トラロキヌマブ 300 mg の Q2W コホートにおいては、高ペリオスチン、高好酸球、および高 Th2 亜群における各々、25% (95% CI: -19, 53%)、22% (95% CI: -31, 54%)、および 23% (95% CI: -25, 52%) の年間 AER

Rの低下が認められ、対応する低い亜群における低下は認められなかった。Q2／4Wコホートにおいては、年間AERの低下が、高いまたは低いバイオマーカー亜群で認められなかった。

【0401】

AERの低下は、いずれのトラロキヌマブ治療コホートにおいても慢性OCSを受ける亜群では認められなかった。

【0402】

ITT集団では、プラセボと比べて、トラロキヌマブ300mg Q2Wコホートでは、53週目での気管支拡張薬投与前のFEV₁におけるベースラインからの統計学的に有意な増加7.10%（95%CI：2.35, 11.84%）が認められた。トラロキヌマブ300mg Q2／4Wコホートにおけるエフェクトサイズは1.57%（95%CI：-3.22, 6.35%）低下し、これは用量-応答関係を示し、この関係もまた予め定められた亜群にわたって認められ、53週目での気管支拡張薬投与前のFEV₁の増加が、トラロキヌマブ300mg Q2Wコホートでは、Q2／4Wコホートと比べて一貫してより高かった（図12）。53週目のトラロキヌマブ300mg Q2Wコホート内では、プラセボと比べての気管支拡張薬投与前のFEV₁の増加は、高および低ペリオスチン亜群の両方において厳密に一致し、また高可逆性、高好酸球および高Th2亜群においては、対応する低い亜群におけるよりも数値的に高かった。

【0403】

気管支拡張薬投与前のFEV₁の増加は、いずれのトラロキヌマブ治療コホートにおいても慢性OCSを受ける亜群では認められなかった。

【0404】

ITT集団では、ACQ-6、AQLQ（S）、および喘息日誌の症状スコアにおける臨床的に重要な変化は、プラセボと比べて、いずれのトラロキヌマブ治療コホートにおいても認められなかった。高可逆性亜群では、プラセボと比べてのACQ-6およびAQLQスコアにおける平均変化は、トラロキヌマブ300mg Q2WコホートにおけるMCIDに近づき、Q2／4Wコホートにおける場合よりも数値的に高かった一方、これらの改善は、いずれの投与計画においても低可逆性亜群では認められなかった。また、トラロキヌマブ300mg Q2Wコホートでは、喘息日誌の症状スコアにおける最大の低下が高可逆性亜群で認められた。高ペリオスチン、高好酸球および高Th2亜群では、ACQ-6、AQLQ（S）、およびASMA症状スコアにおける臨床的に重要な変化は、いずれかのトラロキヌマブコホートにおいて一貫して認められない場合があった。

【0405】

予め定められたITTおよび亜群分析から、次の3つの主な結論に達した。

（i）ITT集団および試験された大半の亜群では、気管支拡張薬投与前のFEV₁の増加が、トラロキヌマブ300mg Q2Wコホートでは認められた。用量反応は明白であり、このエンドポイントに対する効果は、Q2／4Wコホートでは、より小さいか、または存在しないかのいずれかであった。

（ii）トラロキヌマブ300mg Q2Wコホート内での亜群分析によると、年間AERの低下が認められる有望な応答者集団が同定された。同定された主要な亜群は、次のとおりであった。

（a）ベースライン低下でのSABAに対するFEV₁可逆性 $\geq 12\%$ を有する患者。この亜群では、主要な二次エンドポイントにおける一貫した改善が認められた（FEV₁の増加が11.07%（95%CI：0.99, 21.14）、平均ACQ-6の低下が-0.44（95%CI：-0.89, 0.01）、およびAQLQ（S）の増加が0.59（95%CI：0.10, 1.09））。

（b）上方制御された気道IL-13（高ペリオスチン、高好酸球、高Th2）の存在に関連すると仮定される亜群中の患者であり、IL-13の上方制御に関連した血液バイオマーカーが最高の恩恵をもたらすことになる患者を同定するのに重要であり得ることが示唆される。

10

20

30

40

50

(i i i) A E R の低下は、トラロキヌマブ 300 mg Q 2 / 4 W コホートでは、同様の主要な亜群において明確に再現されることはなかった。

【0406】

事後分析では、ベースラインで F E V₁ 可逆性 $\geq 12\%$ および血清ペリオスチン $\geq$ 中央値を有する患者が、トラロキヌマブ 300 mg Q 2 W に対して増強された治療応答を有するという仮説を探索した。患者のこのサブセットにおける、A E R の低下は 54% ($95\% \text{ C I} : -65, 87\%$) であり、プラセボと比べての気管支拡張薬投与前の F E V₁ のベースラインからの百分率増加 13.85% ($95\% \text{ C I} : -0.18, 27.87\%$) は、F E V₁ 可逆性 $\geq 12\%$ および血清ペリオスチン $<$ 中央値を有する被験体の場合よりも数値的に大きかった (A E R の低下 4% [$95\% \text{ C I} : -14.0, 6.1\%$] および F E V₁ の増加 7.62% [$95\% \text{ C I} : -7.60, 22.84\%$])。

10

【0407】

要約すると、用量 300 mg Q 2 W でのトラロキヌマブの高用量 I C S および他の喘息コントローラー治療薬への添加により、I T T 集団での気管支拡張薬投与前の F E V₁ における増加、および生物学的に関連のある亜群での A E R の低下がもたらされる。これらのエンドポイントにおける臨床的に重要な改善が、ベースラインで気管支拡張薬に应答する患者で認められ、またこれらの改善は、ベースラインで血清ペリオスチン $\geq$ 中央値をも有する患者でさらに増強された。トラロキヌマブ 300 mg Q 4 W の維持投与計画は、本試験において不適切であることが示された。

20

【0408】

安全性のまとめ

試験から入手可能な全安全性データの評価では、300 mg Q 2 W または 300 mg Q 2 / 4 W 投与計画のいずれでも、トラロキヌマブに関連した医学的に重要なリスクは同定されていない。T E A E の頻度は、プラセボ (84.8%) とトラロキヌマブ 300 mg Q 2 / 4 W コホート (84.8%) との間で同じであり、トラロキヌマブ 300 mg Q 2 W コホートではやや高めであった (89.3%)。患者の大半が、重症度が軽度または中等度であり、治験薬に関係しない T E A E を有した。注射部位での T E A E の割合は、Q 2 W トラロキヌマブコホート内の被験体 (23.3%) においては、プラセボ Q 2 W を受ける患者 (9.2%) と比べて高めであったが、トラロキヌマブ Q 2 / 4 W (20.5%) またはプラセボ Q 2 / 4 W (18.7%) のいずれかを受ける患者と類似し、イベントの大半は重症度が軽度から中等度であり、結果として治験薬を中断した患者はほとんどなかった。T E S A E の頻度は、プラセボ (13.9%) とトラロキヌマブ 300 mg Q 2 W コホート (12.0%) との間で類似し、トラロキヌマブ 300 mg Q 2 / 4 W コホート (16.6%) ではやや高めであり、治験薬に関係した T E S A E を有する患者はほとんどなかった。予想どおり、重症喘息を有する患者集団内でのこの持続期間の試験において、T E S A E と報告された数例の喘息増悪があったが、これらのイベントの頻度は、プラセボ (4.0%)、トラロキヌマブ 300 mg Q 2 W (6.0%)、およびトラロキヌマブ 300 mg Q 2 / 4 W コホート (6.6%) の間でバランスがよく、治験薬に関係すると考えられた Q 2 / 4 W コホートで 2 イベントに過ぎなかった。

30

【0409】

ペリオスチン

ペリオスチンレベルは、第 2 b 相試験において無作為化された患者から採取されるベースライン血清試料中で、すなわちトラロキヌマブ治療前に測定された。主要な試験エンドポイント、中央値のまたは中央値を超えるベースライン血清ペリオスチンレベルを有する患者が中央値を下回る場合と比べてトラロキヌマブからより大きな恩恵をもたらす場合に測定される血清ペリオスチンレベル中央値によって層別化された A E R 低下、F E V₁、および A C Q - 6 を含む。トラロキヌマブ 300 mg Q 2 W の場合、F E V₁ の増加 (中央値のまたは中央値を超えるベースライン血清ペリオスチンを有する患者における 6.75% に対する血清ペリオスチンレベルとは無関係の患者における 8.65%) および A E R のさらなる低下 (中央値のまたは中央値を超える血清ペリオスチンを有する患者にお

40

50

ける25%に対する血清ペリオスチンレベルとは無関係の患者における7%)が、53週目に認められた(図14Aおよび図14B)。高ペリオスチンを規定するための試験において用いられるペリオスチンレベル中央値は、Abbott Diagnostics製のARCHITECTプラットフォームによる測定では、 $\geq 23 \text{ ng/mL}$ のベースライン血清ペリオスチン(すなわち高ペリオスチン)であった。ペリオスチンレベルによるAER低下および血清ペリオスチンレベルによる気管支拡張薬投与前のFEV₁におけるベースラインからのパーセント変化の継続的表現については、図13を参照されたい。

【0410】

事後分析では、ベースライン血清ペリオスチンレベル $\geq$ 中央値を有する可逆性患者(気管支拡張薬投与後のFEV₁の可逆性 $\geq 12\%$)は、FEV₁のより大幅な増加を有し(中央値のまたは中央値を超える血清ペリオスチンを有する可逆性患者における13.85%に対する血清ペリオスチンレベルとは無関係の可逆性患者における11.07%)、AERのさらなる低下(中央値のまたは中央値を超える血清ペリオスチンを有する可逆性患者における54%に対する血清ペリオスチンレベルとは無関係の可逆性患者における34%;表21および22)が認められた。

【0411】

血清ペリオスチンレベルは、トラロキヌマブの初回投与直後に実質的に低下し、試験期間中、低値を維持した。ベースラインでの血清ペリオスチンレベルが中央値を超える患者では、中央値を下回る患者と比べて、血清ペリオスチンレベルのさらなる低下が認められた。これらの結果は、血清ペリオスチンがIL-13経路における代替マーカーであるという仮説に対してさらなる支持を提供した。

【0412】

実施例4

末梢喘息バイオマーカーとしてのDPP4

喘息患者におけるペリオスチンより優れたIL-13の他の有望な新規の末梢バイオマーカーを同定するため、正常なヒト被験体由来のIL-13で刺激された気管支細胞の培養物中で上方制御される遺伝子パネルを同定するための実験を行った(図1~4)。次に、このIL-13誘導パネルの中で、正常試料および喘息血清試料を調べて、喘息患者の血清中に様々なレベルを有し、かつ妥当な喘息に関する生物学(asthma biology)を有するタンパク質を同定した(図4~5)。喘息患者由来の血漿中で他のTh2サイトカインと相関する対照血清と比べてDPP4が増加することを示したLunの知見(Lun et al., J Clin Immunol. 2007; 430-37)と同様、喘息血清試料中で正常な血清と比べてジペプチジルペプチターゼ4(DPP4 [CD26])のレベルが上昇することが認められた。加えて彼らは、喘息CD4+T細胞に対して膜DPP4の発現が増大することを見出した。

【0413】

加えて、血清DPP4レベルが、経口および吸入ステロイドを摂取する被験体(図6)および慢性的に経口コルチコステロイドで治療される被験体(図24を参照)において低下することが認められた。

【0414】

予備の事後分析として、本発明者らは、中央値のまたは中央値を超えるベースライン血清DPP4レベルを有する患者が、中央値を下回る場合と比べて、トラロキヌマブからより大きな恩恵をもたらすか否かを判定するため、血清DPP4レベル中央値によって層別化されたAER低下、FEV₁、およびACQ-6を含む(図18、19、および20)、トラロキヌマブ第2b相試験からの一次および二次エンドポイントを評価した(実施例3を参照)。血清DPP4は、実施例2に記載のとおり測定した。

【0415】

トラロキヌマブ(300mg Q2W)で治療される中央値のまたは中央値を超える血清DPP4を有する患者では、53週目、気管支拡張薬投与前のFEV₁におけるベースラインからのパーセント変化の統計学的に有意な増加(図17Aおよび図17Bを参照)

、平均 A C Q - 6 のベースラインからの変化（図 1 7 C および図 1 7 D を参照）、および平均 A Q L Q (S) のベースラインからの変化（図 1 7 E および図 1 7 F を参照）が認められた（表 2 4）。加えて、ペリオスチンと異なり、中央値のまたは中央値を超える血清 D P P 4 を有する患者では、A C Q 6 および A Q L Q における統計学的に有意な変化もまた認められた（表 2 4）。A C Q - 6、F E V 1、および A E R 低下における様々な D P P 4 カットポイントの評価（図 1 8 ~ 2 0）によると、分析における中央値の使用が支持され、また中央値からの変化により、これらのエンドポイントに対する有効性が有意に高まることはないことが示された。

【0416】

事後分析では、ベースライン血清 D P P 4 レベル $\geq$ 中央値を有する可逆性患者（短時間作用性 β 刺激薬に対する気管支拡張薬投与後の F E V 1 の可逆性 $\geq 12\%$ ）では、F E V 1 の増加（図 1 7 G を参照）およびさらなる A E R の低下が認められた。また、図 1 7 H、図 1 7 I、および図 2 5 を参照されたい。

【0417】

D P P 4 は、急性増悪率の低下、気管支拡張薬投与前の F E V 1 におけるベースラインからのパーセント変化、平均 A C Q - 6 のベースラインからの変化、および平均 A Q L Q (S) のベースラインからの変化を含む種々のエンドポイントにおいて、ペリオスチンより優位性があった（図 1 5 ~ 1 6）。これらの知見は、I L - 1 3 拮抗剤（例えば、トラロキヌマブまたはレプリキズマブなどの抗 I L 1 3 抗体）を用いる治療から恩恵を受ける見込みがより大きい患者を同定するための血清 D P P 4（例えば、ベースライン血清 D P P 4 レベル $\geq$ 中央値）の有用性を強く支持する。これらの結果はまた、喘息患者における増悪、増悪率、F E V 1 応答および喘息症状（例えば、夜間覚醒、覚醒時の症状、活動制限、息切れ、喘鳴、および S A B A の使用）を予測するための血清 D P P 4（例えば、ベースラインの血清 D P P 4 レベル $\geq$ 中央値）の有用性を強く支持する。

【0418】

バイオマーカーと臨床的特性の両方によって規定される亜群で A E R がさらに低下するという観察結果により、O C S を受けない、ベースラインで可逆性を示す被験体の集団（ $n = 33$ ）を探索することになった。この群では、プラセボに対して、A E R の低下および F E V 1、A C Q - 6、および A Q L Q (S) における有意な改善が認められた（表 2 5）。有効性におけるさらなる改善の証拠が、ベースラインで増加したペリオスチンまたは D P P 4 を有する被験体で認められた（表 2 5）。また、可逆性患者（短時間作用性 β 刺激薬に対する気管支拡張薬投与後の F E V 1 の可逆性 $\geq 12\%$ ）における D P P 4 およびペリオスチンをベースライン血清 D P P 4 またはペリオスチンレベル $\geq$ 中央値と比較する、慢性経口コルチコイドステロイド治療に無関係の、図 2 5 および図 2 6 を参照されたい。

【0419】

I L - 1 3 拮抗剤（例えば、トラロキヌマブまたはレプリキズマブなどの抗 I L 1 3 抗体）を用いる治療から恩恵を受ける見込みがより大きい患者を同定するため、D P P 4 は、例えば、高ペリオスチン（P e r i o s t i n - h i g h）、すなわち $\geq$ 血清ペリオスチン中央値または約 23 ng/mL ；高好酸球細胞数（E o s - h i g h）、すなわち血中好酸球数 $\geq 300 \text{ 細胞}/\mu\text{L}$ ；または高 T h 2（t h 2 - h i g h）、すなわち $\text{IgE} > 100 \text{ IU/mL}$ および血中好酸球 $\geq 0.14 \times 10^9/\text{L}$ を含む他のマーカー／分類指標と組み合わせることができる。D P P 4 - h i g h（D P P 4 レベル $\geq$ 中央値）群と他の群、すなわち p e r i o s t i n - h i g h（ペリオスチンレベル $\geq$ 中央値）（図 2 1）、T h 2 - h i g h（図 2 2）、および E O S - h i g h（好酸球数 ≥ 300 ）（図 2 3）との間の部分的重複は、I L - 1 3 拮抗剤（例えば、トラロキヌマブまたはレプリキズマブなどの抗 I L 1 3 抗体）を用いる治療から恩恵を受ける見込みがより大きい患者を同定するため、D P P 4 をこれらのバイオマーカー（例えば、T h 2、ペリオスチン、および／または E o s）の 1 つ以上と併用することができるという考えを支持する。

【0420】

【表 2 4】

表 24. トラロキヌマブ 300mg Q2W ITT および亜群における一次および二次有効性エンドポイントのまとめ(FEV₁ 可逆性、ペリオスチンおよび DPP4)

	ITT (N=150)	FEV ₁ 可逆性 ≥12% (N=43)	ペリオスチン ≥ 中央値 (N=80)	DPP4 ≥ 中央値 (N=77)	FEV ₁ 可逆性 ≥12% (N=43)および ペリオスチン ≥ 中央値 (N=22)
一次エンドポイント					
喘息増悪率 低下 ^a (95% CI)	7% (-30%, 33%) P=0.669	34% (-32%, 67%) P=0.245	25% (-19%, 53%) P=0.219	34% (-6%, 59%) P=0.083	54% (-65%, 87%) P=0.236
二次エンドポイント (プラセボとの差)					
FEV ₁ のベース ラインからのパ ーセント変化 (95% CI)	7.1 (2.35, 11.84) P=0.003	11.1 (0.99, 21.14) P=0.031	6.8 (-0.31, 13.82) P=0.061	10.8 (3.27, 18.23) P=0.005	13.8 (-0.18, 27.87) P=0.053
ACQ-6 の ベースライン からの変化 (95% CI)	-0.18 (-0.43, 0.06) P=0.137	-0.44 (-0.89, 0.01) P=0.055	-0.23 (-0.56, 0.09) P=0.163	-0.50 (-0.86, - 0.14) P=0.007	-0.34 (-0.93, 0.25) P=0.260
AQLQ の ベースライン からの変化 (95% CI)	0.21 (-0.05, 0.46) P=0.114	0.59 (0.10, 1.09) P=0.020	0.22 (-0.15, 0.59) P=0.245	0.69 (0.30, 1.08) P<0.001	0.58 (-0.11, 1.26) P=0.097
略語: CI, 信頼区間; FEV ₁ , 1 秒間の強制呼気量; ITT, 治療意図. ACQ-6, 喘息管理質問票, AQLQ, 喘息 QOL 質問票 ^a 喘息増悪率低下は、治療群、歳、性別、過去 1 年における喘息増悪の数、アトピー性喘息状態、慢性 OCS 使用の存在または不在および共変数としての地理的地域ならびにオフセットとしての試験における日数の対数の場合、過分散が調整されたポアソン回帰モデルを用いて算出された N は、各ベースにおける 300 mg Q2W 群での被験体の数である。					

【 0 4 2 1】

【表 2 5】

表 25. プラセボに対するベースラインで可逆性でありかつ慢性 OCS を受けない被験体中のトラロキヌマブの Q2W における AER 低下、FEV1、ACQ-6、および AQLQ(S) (事後調査分析)

プラセボに 対するパラメータ	OCS 使用を伴わない可逆性のトラロキヌマブ 300 mg (Q2W)				
	(n=33)	Periostin-high (n=18)	Periostin-low (n=15)	DPP4-high (n=24)	DPP4-low (n=8)
AER 低下, % (95% CI) P 値	44 (-22, 74) 0.147	67 (2,89) 0.046	-32 (-273, 53) 0.597	57 (-30, 86) 0.134	-7 (-886,88) 0.950
ベースラインから の FEV1 %変化 (95% CI) P 値	12 (1.5, 22.5) 0.025	14.7 (-0.2, 29.5) 0.054	8.0 (-7.0, 23.0) 0.294	20.3 (1.2, 39.5) 0.038	-0.9 (-15.4, 13.5) 0.897
ベースラインから の ACQ-6 変化 (95% CI) P 値	-0.55 (-1.07, -0.04) 0.036	-0.68 (-1.31, -0.06) 0.033	-0.23 (-1.10, 0.64) 0.596	-0.89 (-1.63, -0.14) 0.020	-0.43 (-1.41, 0.56) 0.390
ベースラインから の AQLQ(S) 変化(95% CI) P 値	0.70 (0.12, 1.28) 0.019	0.64 (-0.11, 1.39) 0.095	0.71 (-0.23, 1.65) 0.138	1.26 (0.48, 2.04) 0.002	0.24 (-0.87, 1.35) 0.663

10

20

【0 4 2 2】

結論として、この二重盲検第 2 b 相試験では、重症喘息を有し、スクリーニングから 3 年以内／スクリーニング時での気管支拡張薬投与後での 1 秒間の強制呼気量 (F E V 1) の可逆性 $\geq 12\%$ および $\geq 200\text{ mL}$ ならびに前年での喘息増悪 ≥ 2 である成人を登録した。被験体は、フルチカゾン／サルメテロールの $500\text{ }\mu\text{g} / 50\text{ }\mu\text{g}$ 、1 日 2 回 (または均等物) を受け、試験前のコントローラー投薬を継続した。5 週間の導入期間後、予測された $40 - 80\%$ の F E V 1 または喘息管理質問票 6 (A C Q - 6) スコア ≥ 1.5 を有する被験体は、トラロキヌマブ $300\text{ mg} / \text{プラセボ}$ (2 : 1) を 2 週間毎 (Q 2 W)、またはトラロキヌマブ $300\text{ mg} / \text{プラセボ}$ (2 : 1) を Q 2 W で 12 週間、その後 4 週間毎 (Q 4 W) に無作為化した。一次エンドポイントは、52 週にわたる喘息増悪率 (A E R) であった。二次エンドポイントは、F E V 1、A C Q - 6、喘息 Q O L 質問票 (A Q L Q)、および安全性を含んだ。治験では、組み合わせられたプラセボ群に対する各トラロキヌマブ群 (Q 2 W または Q 4 W) での A E R における 40% の低下を、 80% の検出力および 0.15 の有意水準で検出することに注力した。ベースライン F E V 1 可逆性 $\geq 12\%$ を有する被験体は、「可逆性」亜群と定義した。I L - 13 によって発現が高度に誘導される遺伝子としての血清 D P P 4 およびペリオスチンのベースラインレベルが、レベル中央値によって規定される亜群で、有望な代替バイオマーカーとして評価された。

30

40

【0 4 2 3】

分析は、治療意図集団 (I T T、N = 452) に基づいた。ベースライン特性は、平均 (標準偏差) で、年齢 : $50.2 (12.3)$; A C Q - 6 : $2.55 (0.97)$; 予測される F E V 1 % : $68.6 (18.1)$ である。53 週目の A E R は、トラロキヌマブ群とプラセボ群の両方において類似していた。Q 2 W における A E R の低下傾向が、可逆性、p e r i o s t i n - h i g h、および D P P 4 - h i g h 亜群で認められた (表 2 4)。可逆性および p e r i o s t i n - h i g h 亜群での A E R 低下は 54% ($-65, 87\%$) であり、経口コルチコステロイドを受ける被験体を除外する場合に 67% ($2, 89\%$) であった。53 週目、気管支拡張薬投与前の F E V 1 における統計学的に有意な増加が Q 2 W において認められ、すべての亜群において増加は明白であった (表 2 4

50

）。ACQ-6およびAQLQは、Q2Wにおける可逆性およびDPP4-high亜群において、プラセボと有意に異なっていた（表24）。Q4Wの群または亜群における二次エンドポイントとして、プラセボに対する有意差は認められなかった。治療中に発生した重篤な有害事象／有害事象の頻度は、安全性集団内で類似していた（トラロキヌマブQ2W：12.0／89.3％；Q4W：16.6／84.8％；プラセボ：13.9／84.8％）。

【0424】

実施例5

アトピー性皮膚炎におけるIL-13活性化の末梢マーカーの同定

ペリオスチンおよび／またはDPP4がアトピー性皮膚炎を患う患者のヒト皮膚においても上方制御されるか否かを検討するため、4つのアトピー性皮膚炎の皮膚試料および31の正常な皮膚試料における転写変化を、全ゲノムマイクロアレイを用いて分析した。簡潔に述べると、ビオチン標識増幅cRNAを、cDNA合成およびIVT標識キットを用いて全RNAから作成し、Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 GeneChip（登録商標）アレイ上でのハイブリダイゼーション用に断片化した。データ収集および品質評価は、GeneChip Operating Softwareツールを用いて実施した。R統計分析ツールは、アレイCELファイルからプローブレベル概要（probe-level summaries）（frm a）を算出するために用いた。全ゲノムアレイ分析からの発現強度データ（線形）によると、アトピー性皮膚炎の皮膚におけるペリオスチン（図27）およびDPP4（図28）のmRNA発現が正常な皮膚と比べて増大することが示された。

【0425】

DPP4およびペリオスチン発現レベルがアトピー性皮膚炎患者の皮膚において増大するという知見は、DPP4および／またはペリオスチン遺伝子の発現レベルであれば、（1）アトピー性皮膚炎患者におけるIL-13経路活性化の末梢マーカーとして使用可能であること；（2）アトピー性皮膚炎患者用の有望な治療法を選出する上で有益であり得ること、および（3）IL-13拮抗剤、例えばトラロキヌマブまたはレプリキズマブなどの抗IL-13抗体を用いる治療に応答する患者を選択する上で有用であり得ることを示す。

【0426】

アトピー性皮膚炎患者由来の皮膚試料を用いて得られた結果によると、血清中のDPP4および／またはペリオスチンの発現レベル（例えば、遺伝子発現および／またはタンパク質発現）がアトピー性皮膚炎におけるバイオマーカーとしても使用可能であることが示唆される。DPP4およびペリオスチンのタンパク質レベルもまた、アトピー性皮膚炎患者の血清中で増加した（実施例8を参照）。したがって、血清および皮膚のDPP4および／またはペリオスチンのタンパク質レベルがアトピー性皮膚炎において増加するというこれらの知見は、DPP4および／またはペリオスチンレベルであれば、（1）アトピー性皮膚炎患者におけるIL-13経路活性化の末梢マーカーとして使用可能であること；（2）アトピー性皮膚炎患者用の有望な治療法を選出する上で有益であり得ること、および（3）IL-13拮抗剤、例えばトラロキヌマブまたはレプリキズマブなどの抗IL-13抗体を用いる治療に応答する患者を選択する上で有用であり得ることを示唆する。

【0427】

実施例6

CAT-354-1049コンピュータ断層撮影（CT）画像データ分析：三次元気道分析

本明細書で考察されるように、IL-13拮抗剤を用いる治療的介入から恩恵を受けると思われる患者を同定し、また抗IL-13抗体などのIL-13拮抗剤を用いる治療のアウトカムを予測する必要がある。これは、上記の実施例3～5に記載のように、DPP4、ペリオスチンなどの生化学的バイオマーカーおよび／またはFEV1可逆性などの臨床的特性、またはそれらの組み合わせを用いて達成される。別の手法では、高性能CTス

10

20

30

40

50

キャナーが大部分の病院で利用可能であり、また標準化された画像分析がサービスとして得られることから、コンピュータ断層撮影（CT）画像データを用いる。気道寸法の変化、および特に亜区域気道寸法から推定可能な気道抵抗性は、肺機能の改善に関連し、FEV1などの標準的な肺機能検査よりも客観的な測定であるべきである。

【0428】

他のグループが、大気道（RB1）における寸法の変化を治療効果の指標の1つとして試験している（例えば、Haldar, et al 2009を参照）。そこで本発明者らは、より末梢の気道、例えば亜区域気管支の寸法を定量化することが、これらの気道がRB1を含むより太い気道ほど強固でないという理由で、有効性を反映するより大きな可能性を有するはずであることから、ベースラインからの亜区域気道寸法の変化によって測定される、トラロキヌマブ投与後の治療効果を検討した。

【0429】

CAT-354-1049臨床試験（実施例3に記載）に登録された患者から得られた肺スキャンのコンピュータ断層撮影（CT）画像データは、当該技術分野で周知の方法を用い、VIDA APOLLO（登録商標）ソフトウェア（バージョン1.2.001—Investigator; VIDA Diagnostics, Inc., Coralville, IA）を用いて分析した。例えば、Gupta et al., J Allergy Clin Immunol. 133（3）：729—738（2014）を参照されたい。臨床試験では、CT走査は、気道壁構造変化に対するトラロキヌマブ投与の効果を測定するために用いた。画像データは、スパイラル／ヘリカルMST（マルチスライスコンピュータ断層撮影）イメージングを用いて取得した。多施設治験においては、GE Healthcare, PhilipsおよびSiemens製のCTスキャナーを用いた。イメージングおよび再構築パラメータは、管電圧120kVp、スライス厚 $\leq 1.0\text{mm}$ 、rekon kernel Standard (GE), B (Philips) およびB30f (Siemens) として各々標準化した。すべての画像は、全吸気時に取得した(TLC)。この試験では、肺の上部のみを画像化し、上葉における区域および亜区域気道の分析を可能にした。VIDA APOLLO（登録商標）ソフトウェアは、気道寸法、特に気管支に関するパラメータの三次元分析を可能にした。本明細書で使用されるとき、用語「気管支」は、気管支および細気管支を含む、気管支またはその分枝のいずれかを意味する。各気管支（または区域）について測定されるパラメータは、平均内腔断面積(LA)、壁面積(WA)、壁面積百分率(WA%)、および壁厚(WT)であった。用語「内腔」は、気管支の内部空間または空洞を指す。用語「壁面積」は、気管支壁の断面積を指す。壁面積百分率は、 $100 \times \text{壁面積} / (\text{壁面積} + \text{内腔面積})$ に従って算出された。測定は、すべての画像化された上葉における区域および亜区域気管支において実施した。区域気道（各被験体において最大5つ）は、右肺の尖区(RB1)、右肺の前上葉区(RB2)、右肺の後上葉区(RB3)；左肺の肺尖後区(LB1+2)、および左肺の前上葉区(LB3)であった。亜区域気道（各被験体において最大14）は、RB1aおよびb、RB2aおよびb、RB3aおよびb、LB1、LB1a*およびb*、LB2、LB2a*およびb*、LB3aおよびbであり、ここでアスタリスクで表示した領域は亜亜区域気道である。LB1およびLB2は、他としては各々、LB1+2aおよびLB1+2bと名付けることができる。対応する（上記のアスタリスクで表示した）亜亜区域気道は、他としては各々、LB1+2ai、LB1+2aai、LB1+2bi、LB1+2biと名付けることができる。例えば、Naidich, et al, Imaging of the Airway—Functional and Radiologic Correlations, 2005を参照されたい。

【0430】

本明細書に開示されるベースライン測定値は、Gupta et al., J Allergy Clin Immunol. 133（3）：729—738（2014）を含む、喘息における他のCT試験で観察されたベースライン測定値に一致した。

【0431】

10

20

30

40

50

上記の気道パラメータにおける変化は、各気道区域に対して別々に算出し、次に各被験体における区域および亜区域気道にわたって平均化した。気道抵抗性および気道断面での平均の算出は、Matlab (Matlab R2010a (MathWorks, Natick, MA)) において実施した。ベースライン (visit 4) (図 29、パネル A を参照) とフォローアップ (visit 30) (図 29、パネル B を参照) との間の相対的变化のみを算出した。群間差は、全トラロキヌマブ (すなわち、300 mg Q2 + 300 mg Q2 / 4 W コホート) と全プラセボとの間に限って算出した。

【0432】

分析データセットでは、ベースライン、すなわち visit 4、およびフォローアップ、すなわち visit 30 の両方での CT スキャンを有する全被験体を用いた。最も厳しい CT プロトコル偏差 (すなわち、visit 4 と visit 30 との間での画像スライス厚または再構築カーネルにおける変化) は除外した。

【0433】

気道抵抗性は、層状気流および気道の直径よりも実質的に長い気道区域を仮定して算出した。したがって、気道抵抗性は、次のように理論的に算出した。

【数 1】

$$R = \frac{8\mu l V}{\pi r^4}$$

ここで、 r は気道の半径である (μ = 粘度、 l = 長さ、 V = 流速)。面積が約 r^2 であることから、抵抗性における相対的变化は、結果的に、

【数 2】

$$\frac{R_2 - R_1}{R_1} = \frac{1/LA_2^2 - 1/LA_1^2}{1/LA_1^2}$$

として推定することができる。

【0434】

気道抵抗性における相対的变化は、いくつかの気管支にわたって平均する前に各気道区域について算出した。

【0435】

visit 30 までのベースラインからの内腔面積 (LA) における相対的变化は、表 26 および図 30 に示す。

【0436】

【表 26】

表 26. visit 30 までのベースラインからの内腔面積(LA)における相対的变化

	全プラセボ, n=12 平均 (S.D.)	全トラロキヌマブ, n=14 平均 (S.D.)	集団差	P 値
RB1	+4.15% (19.06%)	+9.54% (24.58%)	+5.39%	0.54
区域	+3.25% (10.41%)	+11.16% (19.20%)	+7.90%	0.22
亜区域	+0.28% (13.24%)	+16.77% (19.52%)	+16.49%	0.021
全体	+1.12% (10.52%)	+15.34% (18.36%)	+14.22%	0.026

【0437】

LA における相対的变化は、ベースラインでの体表面積 (BSA) での正規化により影響されないものとする。すなわち、次のとおりである。

【数 3】

$$\frac{LA_2/BSA - LA_1/BSA}{LA_1/BSA} = \frac{LA_2 - LA_1}{LA_1}$$

【0438】

visit 30 までのベースラインからの壁面積 (WA) における相対的变化は、表 27 に示す。

【0439】

【表 27】

10

表 27. visit 30 までのベースラインからの壁面積(WA)における相対的变化

	全プラセボ, n=12 平均 (S.D.)	全トラロキヌマブ, n=14 平均 (S.D.)	集団差	P 値
RB1	+5.17% (20.06%)	+17.17% (32.69%)	+11.99%	0.28
区域	+8.59% (12.02%)	+12.18% (16.67%)	+3.59%	0.54
亜区域	+1.89% (10.04%)	+10.29% (14.40%)	+8.40%	0.10
全体	+4.02% (9.19%)	+11.19% (12.79%)	+7.17%	0.12

20

【0440】

WA における相対的变化は、ベースラインでの体表面積 (BSA) での正規化により影響されないものとする。すなわち、次のとおりである。

【数 4】

$$\frac{WA_2/BSA - WA_1/BSA}{WA_1/BSA} = \frac{WA_2 - WA_1}{WA_1}$$

30

【0441】

visit 30 までのベースラインからの壁面積百分率 (WA%) における相対的变化は、表 28 および図 31 に示す。

【0442】

【表 28】

表 28. visit 30 までのベースラインからの(壁面積百分率)WA%における相対的变化

	全プラセボ, n=12 平均 (S.D.)	全トラロキヌマブ, n=14 平均 (S.D.)	集団差	P 値
RB1	+0.43% (4.67%)	+2.27% (6.34%)	+1.83%	0.42
区域	+1.96% (2.38%)	+0.39% (3.10%)	-1.57%	0.17
亜区域	+0.62% (1.82%)	-1.63% (1.87%)	-2.25%	0.0049
全体	+1.08% (1.48%)	-1.01% (1.82%)	-2.09%	0.0040

40

50

【0443】

visit 30までのベースラインからの壁厚(WT)における相対的变化は、表29に示す。

【0444】

【表29】

表29. visit 30までのベースラインからの壁厚(WT)における相対的变化

	全プラセボ, n=12 平均 (S.D.)	全トラロキヌマブ, n=14 平均 (S.D.)	集団差	P 値
RB1	+2.70% (11.29%)	+9.71% (18.27%)	+7.00%	0.26
区域	+6.32% (8.21%)	+5.38% (7.72%)	-0.94%	0.77
亜区域	+1.99% (5.81%)	+3.41% (9.31%)	+1.41%	0.65
全体	+3.40% (5.58%)	+4.22% (7.00%)	+0.81%	0.75

10

【0445】

visit 30までのベースラインからの気道抵抗性における相対的变化は、表30および図32に示す。トラロキヌマブにおけるデータセット（図32中の点線の箱）は、亜区域の気道抵抗性およびFEV1%における相対的改善に関する後続分析用に、ベースラインでのWA%に従って2つの亜群に分割した。WA%に基づくカットオフ中央値を用いて、68%のカットオフレベルが得られた（図33を参照）。

20

【0446】

【表30】

表30. visit 30までのベースラインからの気道抵抗性における相対的变化

	全プラセボ, n=12 平均 (S.D.)	全トラロキヌマブ, n=14 平均 (S.D.)	集団差	P 値
RB1	-0.06% (31.89%)	-6.47% (35.06%)	-6.42%	0.63
区域	+1.51% (19.45%)	-5.80% (30.76%)	-7.31%	0.48
亜区域	+14.09% (24.87%)	-12.56% (22.16%)	-26.65%	0.0081
全体	+10.42% (20.20%)	-10.68% (22.37%)	-21.10%	0.019

30

40

【0447】

結論：

(i) WA%の三次元測定は、二次元測定よりも、公表されたデータと一致し、変動性が少なかった；

(ii) 右肺の尖区の区域気管支(RB1)における二次元および三次元測定は、胸腔面積では比較的一致していたが、壁測定では変動性が大きかった；

(iii) 三次元分析において複数の気道にわたって各パラメータの相対的变化を平均することにより、変動性が低下した；

(iv) トラロキヌマブは、区域気管支の場合に比べて、気道がより小さい（亜区域）

50

場合に、LAおよびWA%に対してより大きな効果を有した；

(v) 亜区域気管支における内腔面積、壁面積百分率、気道抵抗性は、プラセボと比べて、トラロキヌマブの場合に有意に改善された（各々、 $p = 0.021$ 、 $p < 0.005$ および $p < 0.01$ ）；

(vi) 壁面積および壁厚では、有意な治療効果が認められなかった；

(vii) トラロキヌマブ治療の気道抵抗性に対する効果は、ベースラインで最高の壁面積百分率（68%のカットオフ中央値より高い亜区域気道のWA%）を有するトラロキヌマブ群の半数では、最低の壁面積百分率（68%のカットオフ中央値より低い亜区域気道のWA%）を有する場合の半数と比べて有意に高かった（ $p = 0.037$ ）

ことを含むいくつかの結論が、これらの試験から得ることができる。図33を参照されたい。確かに、特定の閾値を超えるWA%（例えば、亜区域レベルで少なくとも68%のWA%）を有する患者は、気道抵抗性における統計学的に有意な改善を呈し、気管支拡張薬投与前のFEV1における統計学的に有意な改善を呈する。図33を参照されたい。

【0448】

まとめると、これらの試験は、亜区域気道の肺のCTスキャンを用いた測定としての壁面積%（WA%）が、IL-13拮抗剤（例えば、トラロキヌマブまたはレプリキズマブなどの抗IL-13抗体）を用いて治療される患者またはそれを用いる治療の候補における治療応答（例えば、気道抵抗性および／またはFEV1における改善）を予測するのに用いることができることを示唆する。さらに、これらの試験は、治療前に、所定のWA%閾値レベルを超えるかまたは1つ以上の対照試料中のWA%を超えるWA%値（例えば、WA%閾値レベルは、亜区域気道の約68%、約60%超または60%～80%）を有する、IL-13媒介性疾患（例えば、喘息、COPD、IPF、UC、またはアトピー性皮膚炎）を患う患者が、IL-13拮抗剤（例えば、トラロキヌマブまたはレプリキズマブなどの抗IL-13抗体）を用いる治療に適した候補であることを示唆する。さらに、IL-13拮抗剤（例えば、トラロキヌマブまたはレプリキズマブなどの抗IL-13抗体）を用いる治療に適している患者の集団を同定するため、壁面積百分率（WA%）は、CTスキャンデータの三次元気道分析を用いて得られる他の測定値、例えば内腔面積（LA）、壁面積（WA）、壁厚面積（WT）、気道抵抗性、またはそれらの組み合わせと組み合わせることができる。

【0449】

ベースラインでの壁面積百分率（WA%）は、気道がいかに関与され／肥厚するか、また結果的にはトラロキヌマブまたはレプリキズマブなどのIL-13拮抗剤を用いる治療で達成され得る有望な改善について物語る。WA%が比として計算されることから、それは個別の患者における気道寸法で自動的に正規化され、このパラメータはベースライン特性としての合理的選択になる。

【0450】

この方法は、重症喘息における使用に加えて、限定はされないが、COPD、気腫、およびIPFを含む他の肺疾患の場合に適用可能となる。

【0451】

実施例7

COPD被験体由来の気道上皮におけるペリオスチンおよびDPP4発現の誘導

COPD内部の気道炎症は、不均一性であり、IL-17、IL-33およびIL-13を含む種々の炎症性メディエーターによって調節される。（EPIAIRWAY（商標）組織）気体-液体界面での分化した正常およびCOPD気管支上皮細胞は、MATEK（MA, TTEK Corporation, MA）から入手し、5%CO₂リッチインキュベーター内、37℃で24時間培養した。次に、組織をPBSで2回すすぎ、血清またはステロイドが欠如した培地中でさらに24時間培養した。この期間後、細胞を、25ng/mLのIL-13、IL-17A、IL-17F、IL-17E、IL-13、TSLPまたはIL-33（PeproTech, NJ）でさらに24時間刺激した。次に、全RNAを、mirVana Isolationプロトコル（Life Tech

nologies, MD)を用いて抽出し、The SuperScript (登録商標) III First-Strand Synthesis System (Life Technologies, MD)により逆転写し、TAQMAN (登録商標) 遺伝子発現PCRアッセイ (Life Technologies, MD)により定量化した。

【0452】

CCL-26、DPP4、ペリオスチンPOSTN-745、およびペリオスチンPOST-815のIL-13に特異的な上方制御が、正常な被験体およびCOPD被験体由来する高度に分化した気管支上皮細胞から得られる転写物中で認められた。気管支上皮細胞は、気体液体界面 (EPIAIRWAY (商標) モデル) で成長した。図34を参照されたい。図34に提示されるデータは、上で示されるとおり、25 ng/mLのIL-17A、IL-17F、IL-17E、IL-13、TSLPまたはIL-33で24時間刺激後の、基礎/未治療の基礎状態に対する、CCL-26、DPP4、ペリオスチンPOSTN-745、およびペリオスチンPOST-815遺伝子転写物におけるlog2倍数変化 (fc)を表す。これらの知見は、ペリオスチンおよびDPP4が、IL-13媒介性COPDに対する特異的なマーカーであることを示す。分化した気道上皮細胞に対応するこの実験データは、IL-13媒介性炎症が、CCL-26、DPP4およびペリオスチンの特異的発現によって、他の表現型と区別可能であることを示す。同データはまた、IL-13 (IL-17A/F/E、TSLP、またはIL-33ではない) が、COPD被験体由来の気道上皮においてペリオスチンおよびDPP4の発現を有意に誘導することを示す。正常および患部上皮にわたる保存されたこれらのアウトカムは、誘導されるペリオスチンおよびDPP4が、IL-13媒介性気道炎症に冒されたCOPD患者を同定するためのバイオマーカーとして使用可能であることを示す。

【0453】

実施例8

アトピー性皮膚炎患者におけるペリオスチンおよびDPP4の発現

被験体の選択：アトピー性皮膚炎患者が、インフォームドコンセントを伴い、血清試料および臨床的特性を提供した。中等度アトピー性皮膚炎を有する患者100名および重症アトピー性皮膚炎を有する患者100名に対応する試料を、匿名でアクセスし、選択した。中等度および重症の比較群の間で平衡させるため、利用可能な患者試料は、性別および年齢に関して一致させた。

【0454】

DPP4の定量化：DPP4は、ヒトDPP-IV/CD26 Quantikine ELISAキットを用いて定量化した。参照標準原液 (RS) は、キットからのヒトDPP-IV標準であった。QC試料原液 (QCS) は、キットからのヒトDPP-IV標準であった。Quality Control (QC) は、アッセイの開始前日に調製した。キット中に提供される少なくとも2つの参照標準 (DPP-IV標準、Part 892953) (RS) バイアルは再構成した。各RSは、添付文書のとおりに、1000 µLのdiH₂Oで再構成した。再構成した濃縮物から、200 ng/mLの原液が得られた。試験試料は、1:70のMRDで調製した。試料は、室温で解凍し、標準物質希釈液RD5-33で希釈した。参照標準原液 (RS) を調製するため、RSは1000 µLのdiH₂Oで再構成した。再構成した濃縮物から、200 ng/mLの原液が得られた。参照標準は、まず参照標準原液 (RS) で調製した。Quality Control (QC) 試料は、まず凍結QC原液 (QCS) で調製した。50 µLの調製した参照標準、QC、および希釈した試験試料は、適切なウェル内にピペティングした。1つもしくは複数のプレートは、密封し、オービタルプレートシェーカー上、約450 rpmでの振盪下、室温で2時間±15分間インキュベートした。1つもしくは複数のプレートは、プレートウォッシャーを用いて4回洗浄した。洗浄後、任意の残存する洗浄用緩衝液が、クリーンペーパータオルに対してブロットすることにより除去された。200 µLのDPP-IVコンジュゲートを各ウェルに添加した。1つもしくは複数のプレートは、密封し、オービタルプレートシェーカー上、約450 rpmでの振盪下、室温で2時間±15分間インキュベート

した。1つもしくは複数のプレートは、プレートウォッシャーを用いて4回再洗浄した。基質試薬を、ウェルに添加する前に、等容積の基質AおよびBを添加することによって調製した。200 μ Lの基質試薬を各ウェルに添加した。1つもしくは複数のプレートは、密封し、オービタルプレートシェーカー上、約450 rpmでの振盪下、室温で30分間 $\pm$ 5分間インキュベートした。試料は、光から保護した。50 μ Lの停止溶液を添加し、各ウェル内の吸光度を、分光光度マイクロプレートリーダーを用いて450 nmで測定した。停止溶液添加から30分以内にウェルを読み取った。データは、4-PL非線形フィット (SoftMax ProGxP v5.2) を用いて分析した。ブランク値は、濃度に逆算する際に、標準曲線値から差し引かなかった。アッセイの許容については、アッセイプレート上の標準曲線およびQuality Control複製物が、 $100 \pm 30\%$ 回復および $\leq 25\%$ CVの許容基準を通過しなければならなかった。アッセイプレート上の試験試料複製物は、 $\leq 25\%$ CVの許容基準を通過しなければならなかった。

10

【0455】

ペリオスチンの定量化：MSDアッセイプレート (MSD L15XA) (MSD, Gaithersburg, MD) は、抗ヒトペリオスチン抗体 (MedImmune, クローン番号4B4.B11、米国仮特許出願第61/936,967号明細書 (参照により本明細書中に援用される) 中に開示され、2013年4月17日に寄託番号PTA-120210の下、アメリカ合衆国培養細胞系統保存機関 (American Type Culture Collection), Manassas, VA (ATCC) に寄託されたもの) でコーティングした。1 $\times$ PBS中の捕捉抗体 (Lonza, カタログ番号17-516Qまたは均等物) を最終濃度2 μ g/mlにした。50 μ l/ウェル、2 μ g/mlの捕捉抗体を各ウェルに添加し、プレートは接着性マイクロプレートシーラーで覆った。プレートは、2 $^{\circ}$ C $\sim$ 8 $^{\circ}$ Cで一晩インキュベートし、その後ELISA洗浄用緩衝液で洗浄した。

20

【0456】

コーティングされたアッセイプレートは、1 $\times$ ELISA洗浄用緩衝液 (0.05% ツイーン-20、1 $\times$ PBS) で3回洗浄し、ゆっくりと振とうさせながら室温 (RT) で最低1時間 (60分以上であるが4時間以内)、150 μ l/ウェルのI-Block Buffer (IBB) (I-Block Buffer: 0.5% ツイーン-20、1 $\times$ PBS、0.2% I-Block Buffer) (Tropix I-Block (商標), Applied Biosystems, カタログ番号T2015) でブロッキングした。

30

【0457】

組換えヒトペリオスチン (R&D Systems, カタログ番号3548-F2) を標準として用いた。IBBで調製した参照標準 (RS)、品質対照 (QC) および陰性対照 (NC)、ならびにIBBで最小希釈倍率1:10に希釈した血清試験試料を、プレートに添加し、プレートシェーカー上でゆっくりと振とうさせながら、室温で約1時間インキュベートした。未結合分析物を、プレートをELISA洗浄用緩衝液で洗浄することによって除去した。結合分析物を検出するため、ルテニル化 (Ruthenylated) 抗ヒトペリオスチン (Ru-7B5, コンジュゲート抗体クローン番号7B5.C4, MedImmune, 米国仮特許出願第61/936,967号明細書 (参照により本明細書中に援用される) 中に開示され、2013年4月17日に寄託番号PTA-120211の下、アメリカ合衆国培養細胞系統保存機関 (American Type Culture Collection), Manassas, VA (ATCC) に寄託されたもの) を最終濃度2 μ g/mlに調製し、各ウェルを200 μ l/ウェルの1 $\times$ ELISA洗浄用緩衝液で洗浄後、30 μ l/ウェルの検出抗体を各ウェルに添加し、プレートをプレートシェーカー上でゆっくりと振とうさせながら室温で約1時間 (60分 $\pm$ 10分) インキュベートした (露光から保護した)。未結合検出抗体は、プレートをELISA洗浄用緩衝液で洗浄することによって除去した。

40

【0458】

50

リードバッファ（MSD）は、蒸留水を用いて「4×リードバッファT」（4×、MSD、カタログ番号R92TC-1）ストックを「1×」に希釈することにより調製した。リードバッファをプレートに添加し、プレートをMSDプレートリーダーで読み取った。Electrochemiluminescence Units（ECLU）における生データを、さらなる分析のため、SoftMax Proソフトウェア（SoftMax（登録商標）Pro v5.2 GxP）に、またExcel表計算ソフトに移した。各アッセイにおける参照標準曲線は、4パラメータ・ロジスティック加重（ $1/y^2$ ）カーブフィット法を用いてプロットされた。ペリオスチン濃度は、フィットされた曲線から、各QCLレベル、NCについて、また血清試験試料について内挿された。

【0459】

10

結果および結論：ペリオスチンが、重症アトピー性皮膚炎患者の血清中で、中等度アトピー性皮膚炎患者の場合と比べてより高いレベルで発現された。図35、パネルAを参照されたい。DPP4の発現もまたアトピー性皮膚炎患者の血清中で増大したが、発現レベルは疾患重症度とは無関係であった。図35、パネルBを参照されたい。DPP4およびペリオスチンの発現レベルが重症および中等度アトピー性皮膚炎患者の血清中で増加するという知見によれば、DPP4が、（1）アトピー性皮膚炎患者におけるIL-13経路活性化の末梢バイオマーカーとして使用可能であること；（2）アトピー性皮膚炎患者用の有望な治療法を選出する上で有益であり得ること、および（3）IL-13拮抗剤、例えばトラロキヌマブまたはレプリキズマブなどの抗IL-13抗体を用いる治療に応答する患者を選択する上で有用であり得ることが示される。

20

【0460】

実施例9

安定COPDおよびCOPDの急性増悪におけるペリオスチンおよび血清DPP4

COPDの急性増悪（AECOPD）におけるペリオスチンおよび／またはDPP4の発現レベルが、安定COPDで認められる発現レベルに対して異なるか否かを判定するため、ペリオスチン（図36）および血清DPP4（図37）のレベルを、健常対照、安定COPD患者、およびCOPDの急性増悪を経験している患者において測定した。健常対照血清は、非喫煙被験体20名（女性10名および男性10名、17～59歳）に由来し、Bioreclamation（Baltimore MD, USA）から得られた。COPDおよびAECOPD血清は、MedImmuneによって出資されたMICP 221臨床的バイオマーカー試験から得られた。ペリオスチンおよびDPP4レベルは、上記のとおり、免疫測定法により測定した。データによると、ペリオスチンおよび血清DPP4が、健常対照に対して、安定COPD、さらにはAECOPDで増加することが示された。これは、DPP4および／またはペリオスチンが、安定COPDおよびAECOPDの両方におけるバイオマーカーとして使用可能であり、またIL-13拮抗剤、例えばトラロキヌマブまたはレプリキズマブなどの抗IL-13抗体を用いる治療に応答するCOPD患者を選択する上で有用であり得ることを示した。

30

【0461】

概要および要約のセクションではなく、詳細な説明のセクションが、特許請求の範囲の解釈に用いられるように意図されていることは理解されるべきである。概要および要約のセクションは、本発明者によって検討されるように、1つ以上であるがすべてでない本発明の例示的な実施形態を示す場合があり、故に、本発明および添付の特許請求の範囲を限定することは決して意図されていない。

40

【0462】

本発明は、機能的構成要素を用いて上に説明されており、その具体的な機能および関係の実施を例示している。これらの機能的構成要素の境界は、説明の便宜上、本明細書中に任意に定義されている。別の境界は、その具体的な機能および関係が適切に実施される限り、定義され得る。

【0463】

具体的な実施形態の前述の説明は、本発明の一般的性質を十分に示すことになることか

50

ら、他者は、当業者の有する知見を適用することにより、過度の実験を行うことなく、本発明の一般概念から逸脱することなく、具体的な実施形態のような様々な応用を、容易に変更し、および／または適応させることができる。したがって、かかる適応形態および変更形態は、本明細書中に提示される教示および指導に基づき、開示される実施形態の均等物の意味および範囲の中に含まれるように意図されている。本明細書中の表現または用語は、説明を目的とし、限定を目的とするものでなく、それ故、本明細書の用語または表現が、当業者により、教示および指導内容を考慮して解釈されるべきであることは理解されるべきである。

【0464】

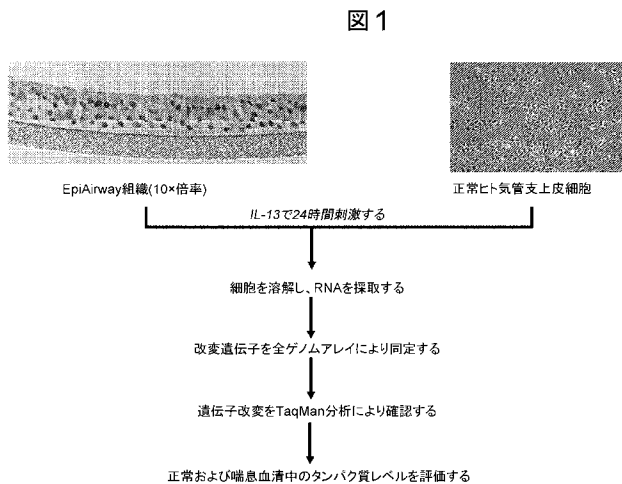
本発明の幅および範囲は、上記の例示的な実施形態のいずれかによって限定されるべきではなく、あくまで以下の特許請求の範囲およびそれらの均等物に従って定義されるべきである。

【0465】

すべての刊行物、特許、特許出願、および／または本願中に引用される他の文献は、個別の刊行物、特許、特許出願、および／または他の文献の各々があたかもあらゆる目的で参照により援用されるように個別に示されるのと同じ程度に、あらゆる目的で全体的に参照により援用される。

10

【図1】



【図2】

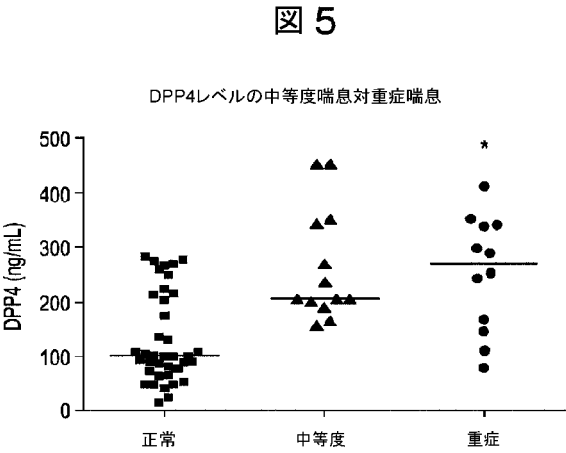
図2

プローブID	log2.fc	p値	q値	UniGene ID	遺伝子名	遺伝子記号
223710_at	11.704	3.48E-06	0.007679	HS-131342	セロトニン(CICモーター)リポタンパク質28	COL26
1553177_at	7.373	0.003256	0.150603	HS-350581	シグナルトランスミターセクター1B	SH2D1B
203717_at	6.896	1.73E-06	0.007679	HS-368912	ジベチンペプチドペプチダーゼ4	DPP4
1564746_at	6.882	0.001149	0.033081	HS-546482	Na+/H+交換輸送体2	NHEDC2
1553176_at	6.785	3.38E-05	0.015423	HS-350581	シグナルトランスミターセクター1B	SH2D1B
211478_s_at	6.680	1.94E-05	0.012103	HS-463985	内因性酵素活性カラムチンペプチダーゼ4	KCNJ16
219491_at	6.663	2.17E-05	0.01218	HS-368912	ジベチンペプチドペプチダーゼ4	DPP4
229491_at	6.483	6.92E-05	0.02249	HS-546482	Na+/H+交換輸送体2	NHEDC2
220622_at	6.008	0.000137	0.030929	HS-411295	ロイシンリポタンパク質31	LRRDC31
210521_s_at	5.971	0.00076	0.071008	HS-81073	セロトニン	SETUB
203716_s_at	5.874	6.92E-06	0.007679	HS-368912	ジベチンペプチドペプチダーゼ4	DPP4
214539_at	5.769	3.91E-06	0.007679	HS-158339	セロトニンペプチドペプチダーゼ4	SERPINC10
227480_at	5.669	0.01015	0.246439	HS-131819	シグナルトランスミターセクター2	SUS2
218504_at	5.460	0.00054	0.063169	HS-503074	アノキニン	ANO1
223597_at	5.200	0.004137	0.186478	HS-50813	インテグリン(β1)サブユニット	ITLN1
206632_at	5.171	0.003399	0.034115	HS-47367	セロトニンペプチドペプチダーゼ	CH25H
223377_x_at	5.091	0.007388	0.214469	HS-655334	サイトカイン受容体SH2含有タンパク質	CISH
220569_at	5.057	0.00027	0.043821	HS-506908	アノキニンペプチドペプチダーゼ(ヒスチジン)	AADC
1557321_s_at	5.047	2.45E-06	0.007679	HS-468059	カルバミン酸	CAPN14
210809_s_at	4.936	0.003132	0.147591	HS-136348	ペロオキシド	POSTN
207328_at	4.911	0.000227	0.041212	HS-73809	アラキドン酸代謝酵素	ALOX15
1555778_s_at	4.704	0.002295	0.127667	HS-136348	ペロオキシド	POSTN

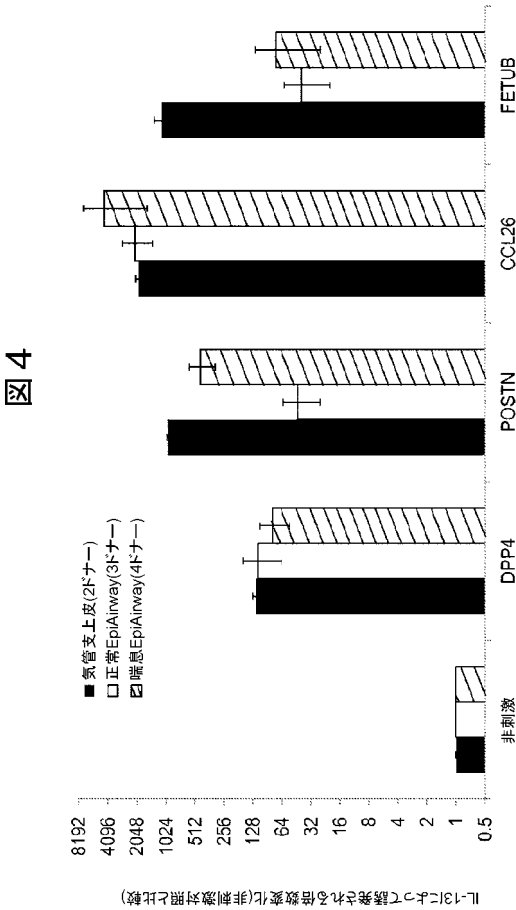
【 図 3 】

プローブID	IL13対NT (log2相対値)	IL13対NT (p値)	IL13対NT (q値)	UniGene ID	遺伝子名義	遺伝子記号
223710_at	10.5303	0.022018802	0.100091	Hs.131342	ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド26	CCL26
206224_at	10.23784	0.007865349	0.072181	Hs.123114	シスチンSN	GST1
210809_s_at	10.09787	0.01771057	0.093068	Hs.136346	骨芽細胞増殖因子	POSTN
155578_s_at	9.92576	0.01827883	0.081588	Hs.136348	ペリオスチン、骨芽細胞増殖因子	POSTN
220622_at	7.874274	0.003115017	0.054393	Hs.411285	ロイシンリッチα1ヘクト含有31	LRRRC31
1553176_at	7.818319	0.000398042	0.036284	Hs.330581	SH2ドメイン含有1B	SH2D1B
203716_s_at	7.800562	0.002277719	0.09012	Hs.368912	ジベチチジルペプチダーゼ4(CD26、アチンシチジンアミナーゼ複合タンパク質)	DPP4
211478_s_at	7.345584	0.007764026	0.04697	Hs.368912	ジベチチジルペプチダーゼ4(CD26、アチンシチジンアミナーゼ複合タンパク質)	DPP4
206994_at	7.178188	0.005962715	0.068448	Hs.654549	シスチンS	GST4
206942_s_at	6.794592	0.0006042	0.040603	Hs.707990	プロメラニン、膜結合ホモ	PMCH
1557321_s_at	6.891411	0.008835125	0.074483	Hs.468059	カルバミン14	CAPN14
1553177_at	6.321778	0.004165719	0.059371	Hs.330581	SH2ドメイン含有1B	SH2D1B
218804_at	6.458367	0.003943545	0.058651	Hs.500074	膜結合タンパク質16A	TMEM16A
203717_at	6.245905	4.72091E-05	0.024165	Hs.368912	ジベチチジルペプチダーゼ4(CD26、アチンシチジンアミナーゼ複合タンパク質)	DPP4
210521_s_at	6.003439	0.046524549	0.133084	Hs.81073	フェチチンB	FETUB
232217_at	5.825	0.003617583	0.057486	Hs.680142	配列類似性を有するファミリー26、メンバーE	FAM26E
206172_at	5.779177	0.007917215	0.072332	Hs.338046	インターロイキン13受容体α2	

【 図 5 】



【 図 4 】



【 図 6 】

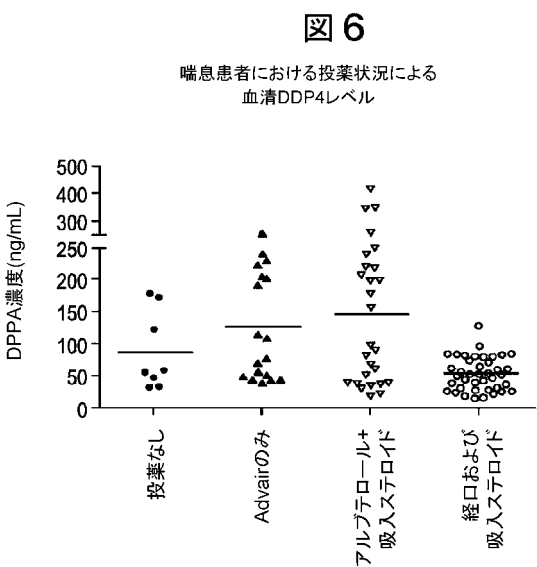
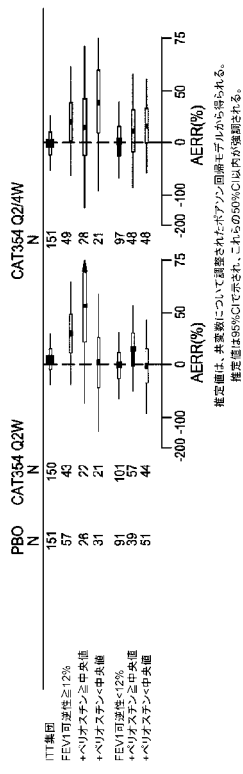


図 9A

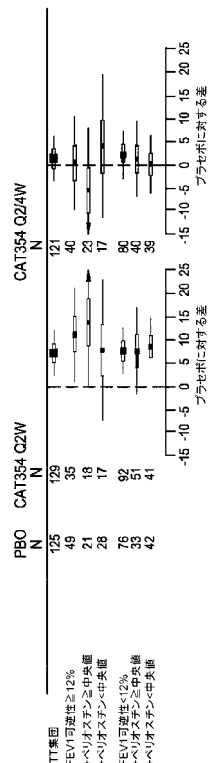
FEV1可逆性および血漿ペリオスチンレベルによる年間AERおよび53週目での気管支拡張薬投与前におけるベースラインからの変化



推定値は、共変数について調整されたポアソン回帰モデルから得られる。
推定値は95%CIで示され、これらの50%CI以内が強調される。



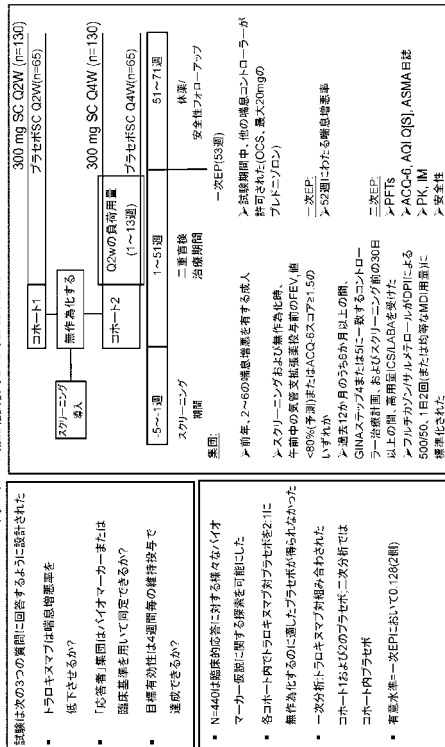
FEV1可逆性および血清ペリオオスチレンレベルによる年間AERおよび53週目の気管支拡張薬投与前におけるベースラインからの変化



推定値は、全患者を含む混合モデル反復測定(MMRM)分析から得られる。
Nは、53週目の観察による患者数を示す。

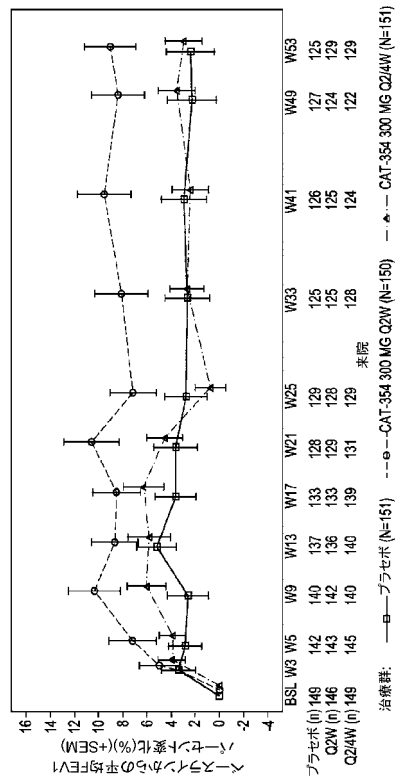
7. ☒

トラロキヌマブ第2b相試験-CD-R1-Cat-354-1049



8
✕

気管支拡張薬投与前のFEV1におけるベースラインからの経時的変化(ITT集団)

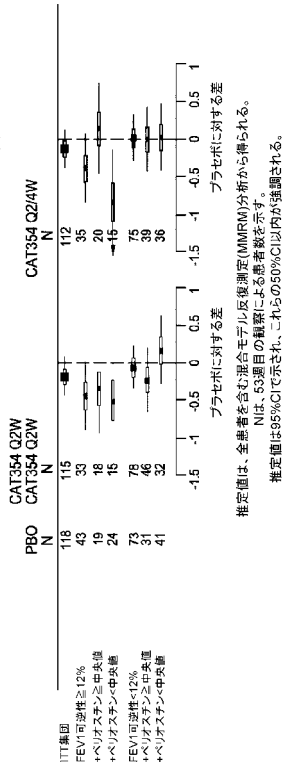


治療群: 日—プラセボ (N=151) --o--CAT-354 300 MG Q2W (N=150) --▲--CAT-354 300 MG Q2/4W (N=151)

【図 10A】

図 10A

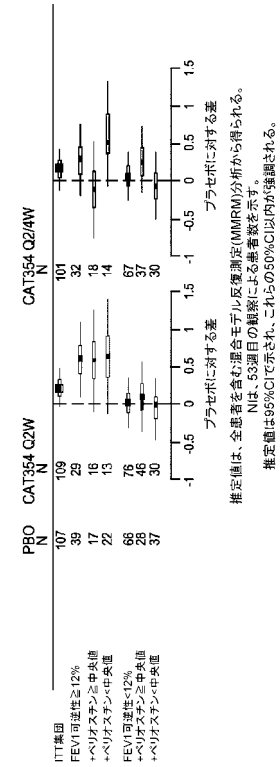
FEV1可逆性および血漿ペリオスチレンレベルによる53週目のAOCQおよびAQLQ(S)



【図 10B】

図 10B

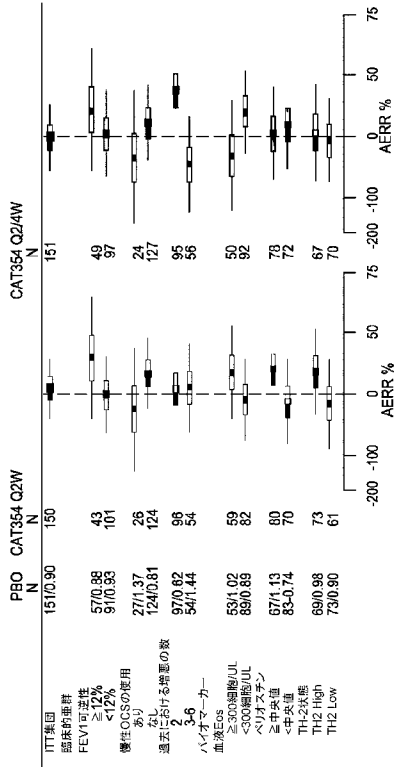
FEV1可逆性および血漿ペリオスチレンレベルによる53週目のAOCQおよびAQLQ(S)



【図 11】

図 11

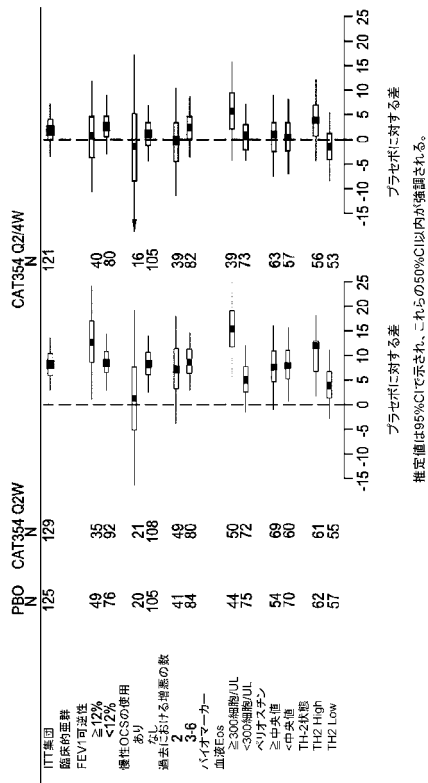
53週目の喘息増悪率低下のフォレストプロット
ITTおよび亜群分析



【図 12】

図 12

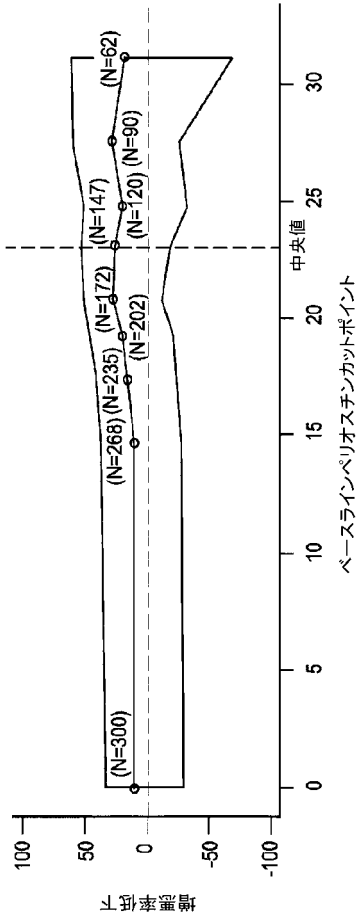
53週目の気管支拡張薬使用率と前のFEV1におけるベースラインからのパーセント変化のフォレストプロット
ITTおよび亜群分析



【図 1 3 A】

図 13A

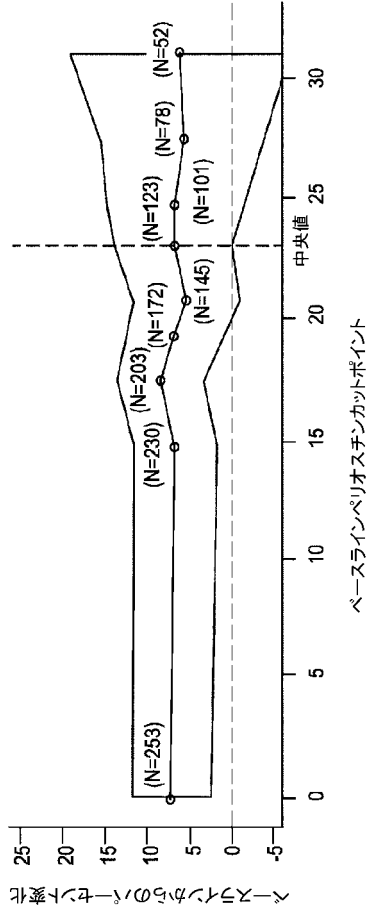
ベースライン血清ペリオスチンレベルによる、患者における53週目の喘息増悪率低下および
気管支拡張薬投与前のFEV1におけるベースラインからの平均パーセント変化
(トラロキヌマブQ2W対プラセボ)



【図 1 3 B】

図 13B

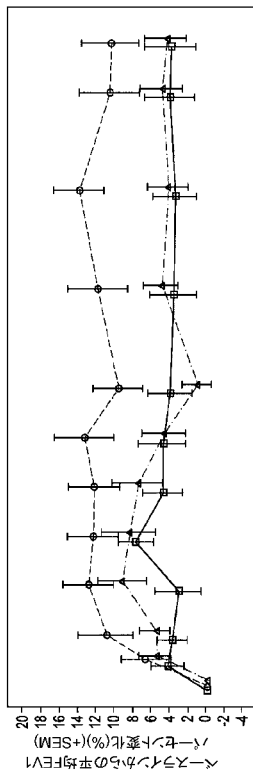
ベースライン血清ペリオスチンレベルによる、患者における53週目の喘息増悪率低下および
気管支拡張薬投与前のFEV1におけるベースラインからの平均パーセント変化
(トラロキヌマブQ2W対プラセボ)



【図 1 4 A】

図 14A

治療群による気管支拡張薬投与前のFEV1におけるベースラインからの経時的なパーセント変化
ベースライン血清ペリオスチン中央値(ITT集団)



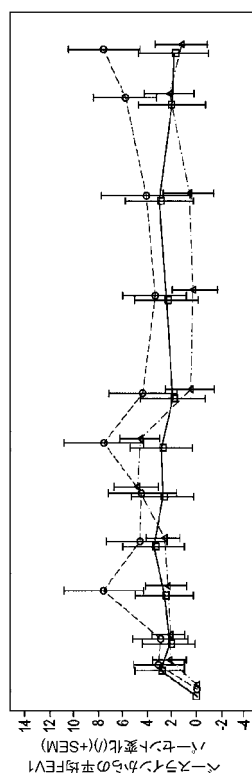
BSL	W3	W5	W9	W13	W17	W21	W25	W33	W41	W49	W53
プラセボ (n)	66	62	62	60	58	53	67	55	57	56	54
Q2W (n)	78	76	76	71	70	70	69	70	70	68	69
Q24W (n)	78	75	75	77	74	70	69	67	65	65	63

治療群: —□— プラセボ (N=67) - - - - CAT-354 300 MG Q2W (N=80) - * - - CAT-354 300 MG Q24W (N=78)

【図 1 4 B】

図 14B

治療群による気管支拡張薬投与前のFEV1におけるベースラインからの経時的なパーセント変化
ベースライン血清ペリオスチン中央値(ITT集団)



BSL	W3	W5	W9	W13	W17	W21	W25	W33	W41	W49	W53
プラセボ (n)	82	79	77	76	74	74	71	69	68	70	70
Q2W (n)	67	67	66	65	63	59	59	55	55	56	60
Q24W (n)	70	69	64	62	64	60	59	60	58	55	57

治療群: —□— プラセボ (N=83) - - - - CAT-354 300 MG Q2W (N=70) - * - - CAT-354 300 MG Q24W (N=72)

【図 15】

DPP4は治療型集団においてペリオスチンより優位性があるQ2W対プラセボ				
エンドポイント	参加者全員 (N = 150)	ペリオスチン≧中央値 (N = 80)	DPP4≧中央値 (N = 77)	
一次				
急性増悪率 低下(95%CI)	7% (-30%, 33%) P = 0.669	25% (-19%, 53%) P = 0.219	34% (-6%, 59%) P = 0.083	
二次(プラセボとの差) FEV1におけるベースラインからのパーセント変化(95%CI)	7.1 (2.35, 11.84) P = 0.003	6.75 (-0.31, 13.82) P = 0.061	10.8 (3.27, 18.23) P = 0.005	
ACO-6、ベースラインからの変化(95%CI)	-0.18 (-0.43, 0.06) P = 0.137	-0.23 (-0.56, 0.09) P = 0.163	-0.50 (-0.86, -0.14) P = 0.007	
AQLO、ベースラインからの変化(95%CI)	0.21 (-0.05, 0.46) P = 0.114	0.22 (-0.15, 0.59) P = 0.245	0.69 (0.30, 1.08) P < 0.001	

Nはトラキマブ300 mg Q2Wに対応
破綻 CI: 信頼区間; FEV₁: 1秒間の強制呼気量; ITT: 治療型集団; ACO-6: 喘息管理質問票; AQLO: 喘息OOL質問票
*喘息増悪率低下は、治療群、年齢、性別、過去1年における喘息増悪の数、アトピー性喘息の対照、慢性OCS使用の存在または不存在および
共変数としての地理的地域ならびにプラセボとしての試験における日数の対象の場合、過半数が調整されたロジスティックモデルを用いて
算出された。

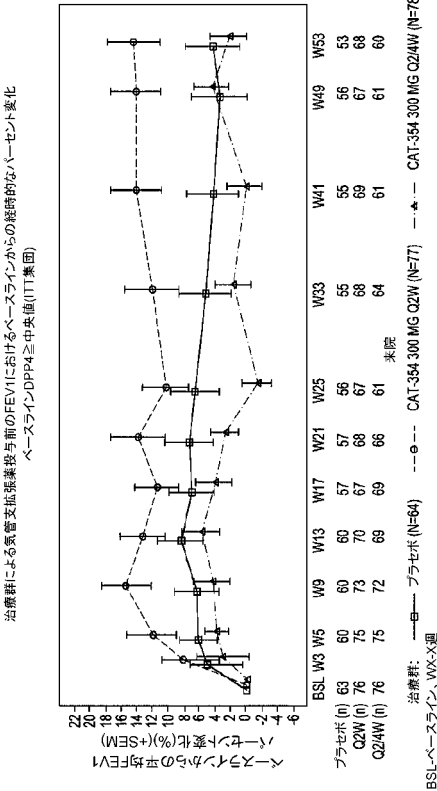
【図 16】

Q2W対プラセボの上下について				
エンドポイント	ペリオスチン≧中央値 (N = 80)	ペリオスチン<中央値 (N = 77)	DPP4<中央値 (N = 68)	
一次				
急性増悪率 低下(95%CI)	25% (-19%, 53%) P = 0.219	-9% (-73%, 32%) P = 0.742	-25% (-102%, 23%) P = 0.359	
二次(プラセボとの差) FEV1におけるベースラインからの パーセント変化(95%CI)	6.75 (-0.31, 13.82) P = 0.061	7.06 (0.51, 13.60) P = 0.035	10.8 (3.27, 18.23) P = 0.005	
ACO-6、ベースラインからの変化 (95% CI)	-0.23 (-0.56, 0.09) P = 0.163	-0.02 (-0.38, 0.34) P = 0.919	-0.60 (-0.86, -0.14) P = 0.007	
AQLO、ベースラインからの変化 (95% CI)	0.22 (-0.15, 0.59) P = 0.245	0.21 (-0.16, 0.58) P = 0.272	0.69 (0.30, 1.08) P < 0.001	

Nはトラキマブ300 mg Q2Wに対応

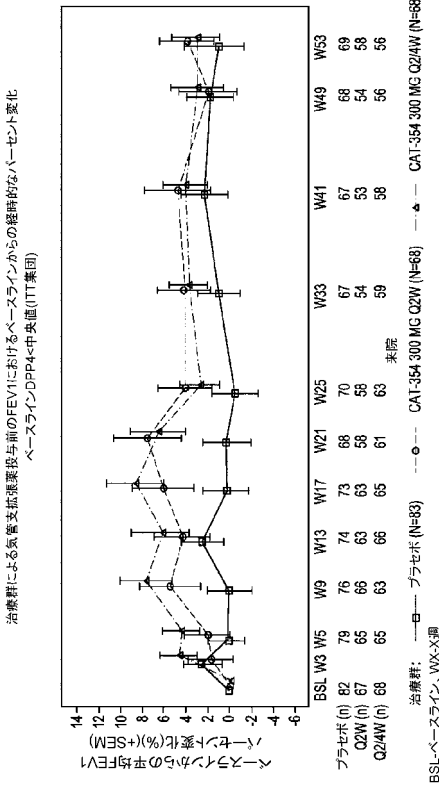
【図 17 A】

図17A



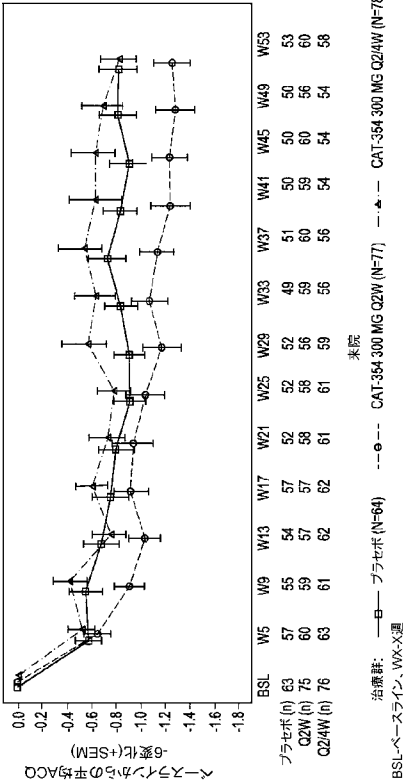
【図 17 B】

図17B



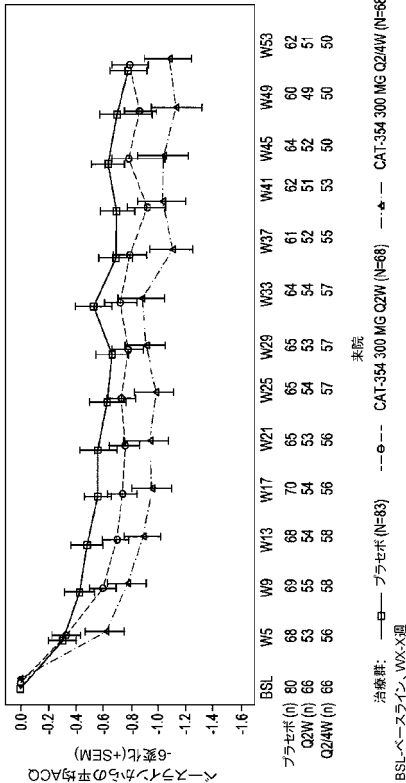
【図 17C】

治療群による平均ACQ-6スコアのベースラインからの経時的変化
ベースラインDPP4≧中央値(TT集団)



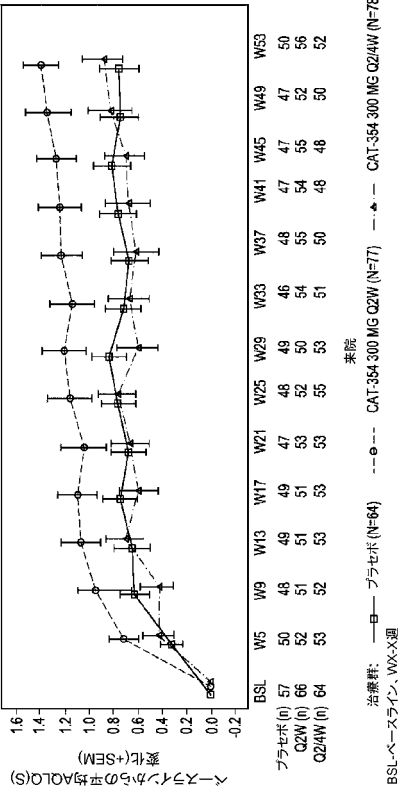
【図 17D】

治療群による平均ACQ-6スコアのベースラインからの経時的変化
ベースラインDPP4<中央値(TT集団)



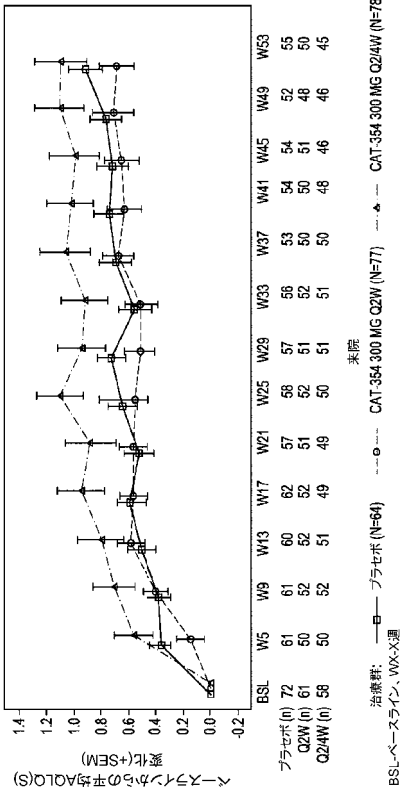
【図 17E】

治療群によるAQLQ(S)全スコアのベースラインからの経時的変化
ベースラインDPP4≧中央値(TT集団)

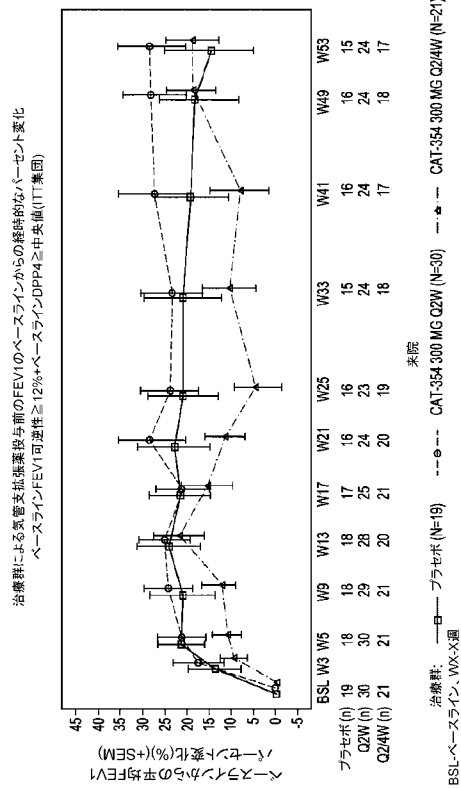


【図 17F】

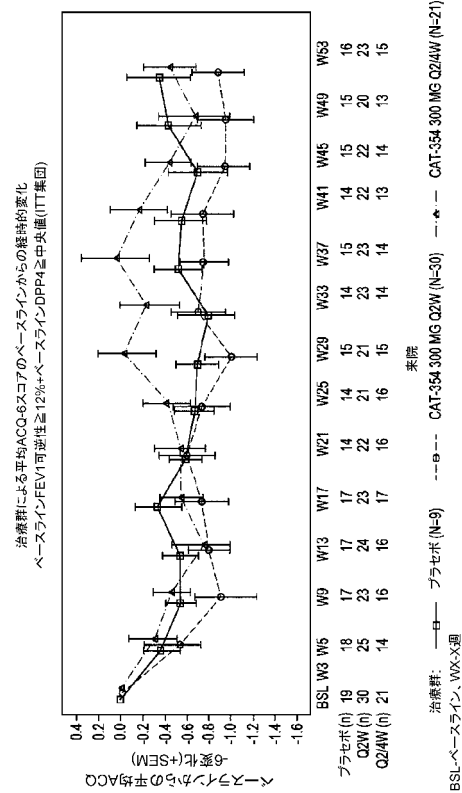
治療群によるAQLQ(S)全スコアのベースラインからの経時的変化
ベースラインDPP4<中央値(TT集団)



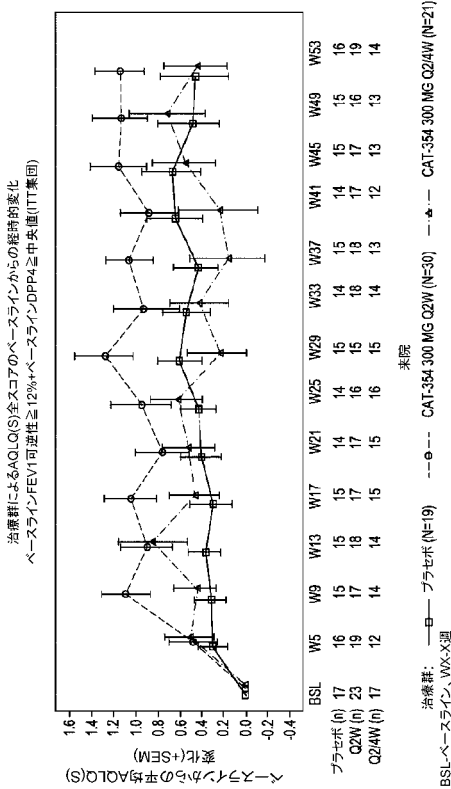
【図 17 G】



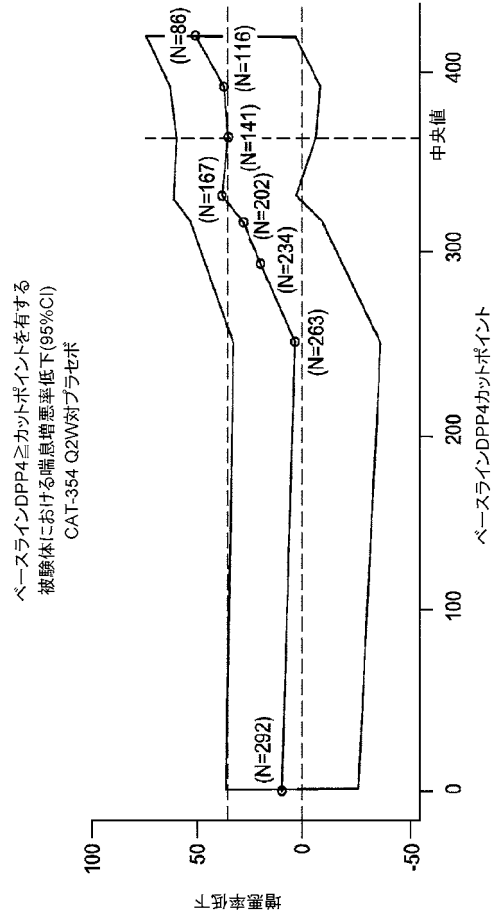
【図 17 H】



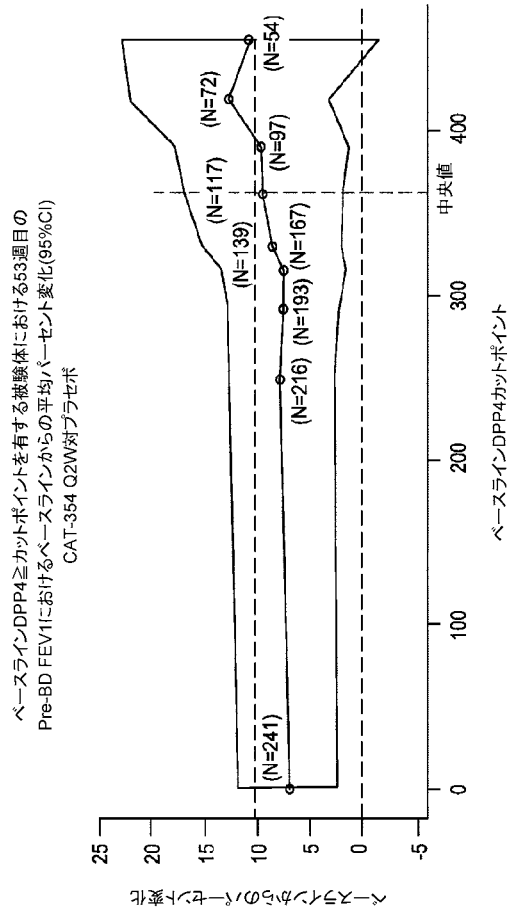
【図 17 I】



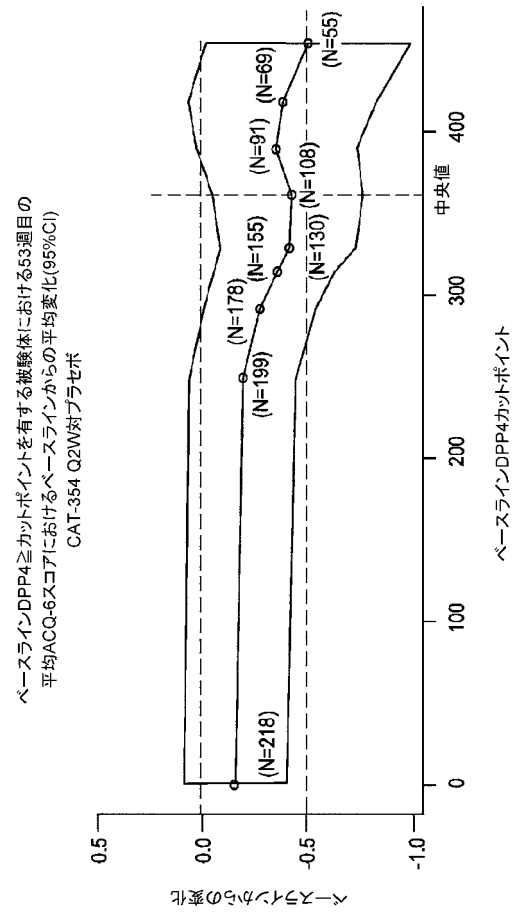
【図 18】



【図 19】



【図 20】



【図 21】

図 21

Periostin-HighとDPP4-Highとの間の部分的重複

		DPP4		合計
		Low	High	
頻度 パーセント		1	2	
Periostin	Low	126 28.06	99 22.05	225 50.11
	High	99 22.05	125 27.84	224 49.89
合計		225 50.11	224 49.89	449 100.00

欠測頻度=3

【図 22】

図 22

Th2-HighとDPP4-Highとの間の部分的重複

		DPP4		合計
		Low	High	
頻度 パーセント		1	2	
Th2	Low	112 27.18	91 22.09	203 49.27
	High	95 23.06	114 27.67	209 50.73
合計		207 50.24	205 49.76	412 100.00

欠測頻度=40

【図 2 3】

図 23

DPP4-HighとEos-Highとの間の部分的重複

		DPP4		合計
		Low	High	
頻度 パーセント		1	2	
Eos	< 300	1	134 31.68	261 61.70
	≥ 300	2	78 18.44	162 38.30
合計		212 50.12	211 49.88	423 100.00

欠測頻度=29

【図 2 4】

図 24

OCSで治療された被験体において低下したDPP4レベル

慢性 OCS使用	N	観察	平均	中央値	最小	最大	標準偏差
陰性	373	380,946,3807	371,000,0000	134,000,0000	905,000,0000	105,637,7830	
陽性	77	335,792,2078	321,000,0000	169,000,0000	540,000,0000	92,928,2884	

【図 2 5】

図 25

DPP4およびFEV1可逆性および慢性OCS使用なし

BL FEV1 可逆性	BL DPP4	AERRにおけるN (プラセボ/ CAT-354)	効果率 (プラセボ/ CAT-354)	共通値について 調整された AERR	プラセボに対する BL FEV1からの パーセント変化	プラセボに対する BL AQLQからの 平均変化	プラセボに対する BL AQLQからの 平均変化
-	-	(124/124)	0.80/0.67	21% (-19, 47)	6.59% (1.7, 11.4)	-0.11 (-0.37, 0.16)	0.18 (-0.11, 0.46)
BLで< 12%	-	(48/33)	0.87/0.56	46% (-18, 75)	10.72% (-0.0, 21.4)	-0.50 (-1.02, 0.03)	0.65 (0.07, 1.25)
	≥ 中央値	(15/24)	1.25/0.53	57% (-30, 86)	20.3% (-1.2, 39.5)	-0.89 (-1.63, -0.14)	1.28 (0.48, 2.04)
BLで< 12%	< 中央値	(32/8)	0.72/0.41	7% (-866, 88)	-0.9% (-15.4, 13.5)	-0.43 (-1.41, 0.56)	0.24 (-0.87, 1.35)
	-	(73/85)	0.76/0.69	21% (-38, 55)	6.97% (2.0, 11.9)	0.06 (-0.27, 0.39)	-0.05 (-0.40, 0.31)
BLで< 12%	≥ 中央値	(36/42)	0.80/0.49	41% (-115, 70)	7.01% (0.1, 13.9)	-0.36 (-0.85, 0.13)	0.37 (-0.18, 0.92)
	< 中央値	(34/41)	0.75/0.93	-14% (-256, 50)	8.49 (1.4, 15.6)	0.39 (-0.07, 0.82)	-0.44 (-0.88, 0.01)
-	≥ 中央値	(52/68)	0.94/0.54	35% (-7, 61)	11.05% (3.6, 18.6)	-0.48 (-0.87, -0.09)	0.68 (0.26, 1.09)
	< 中央値	(68/51)	0.72/0.81	-18% (-120, 37)	4.79% (-3.67, 8.4)	0.21 (-0.16, 0.58)	-0.29 (-0.68, 0.11)

横軸向は95% CI

【図 2 6】

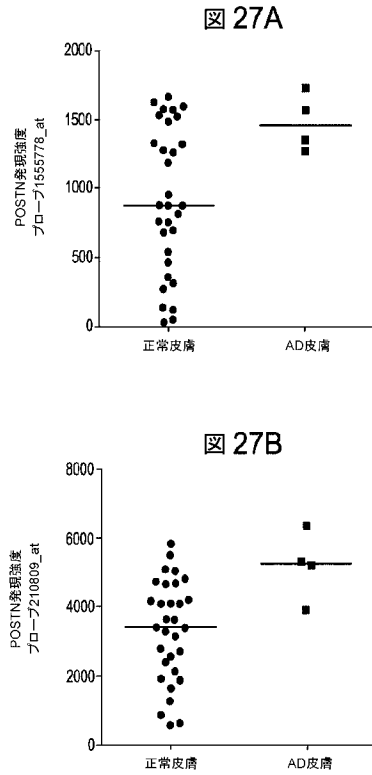
図 26

ベリオスチンおよびFEV1可逆性および慢性OCS使用なし

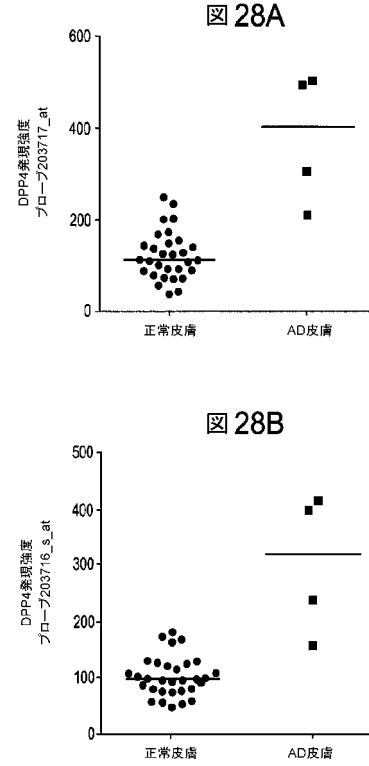
BL FEV1 可逆性	BL ベリオスチン	AERRにおけるN (プラセボ/ CAT-354)	効果率 (プラセボ/ CAT-354)	共通値について 調整された AERR	本調査の AERR	プラセボに対する BL FEV1からの パーセント変化	プラセボに対する BL AQLQからの 平均変化	プラセボに対する BL AQLQからの 平均変化
-	-	(124/124)	0.80/0.67	21% (-19, 47)	16% (-19, 47)	6.59% (1.7, 11.4)	-0.11 (-0.37, 0.16)	0.18 (-0.11, 0.46)
BLで< 12%	-	(48/33)	0.87/0.56	46% (-18, 75)	37% (-18, 75)	10.72% (-0.0, 21.4)	-0.50 (-1.02, 0.03)	0.66 (0.07, 1.25)
	≥ 中央値	(22/18)	1.22/0.59	67% (2, 89)	52% (2, 89)	14.7% (-0.2, 29.5)	-0.68 (-1.31, -0.06)	0.64 (-0.11, 1.39)
BLで< 12%	< 中央値	(26/15)	0.58/0.52	-32% (-273, 53)	10% (-273, 53)	8.00% (-7.0, 23.0)	-0.23 (-1.10, 0.64)	0.71 (-0.23, 1.65)
	-	(73/85)	0.76/0.69	21% (-38, 55)	9% (-38, 55)	6.97% (2.0, 11.9)	0.06 (-0.27, 0.39)	-0.05 (-0.40, 0.31)
BLで< 12%	≥ 中央値	(34/50)	0.99/0.72	49% (-8, 76)	25% (-8, 76)	4.10% (-3.2, 11.4)	-0.14 (-0.59, 0.31)	-0.04 (-0.53, 0.45)
	< 中央値	(38/35)	0.59/0.64	-1% (-142, 59)	-8% (-142, 59)	8.61 (1.8, 15.4)	0.42 (-0.07, 0.91)	-0.13 (-0.64, 0.39)
-	≥ 中央値	(58/69)	1.04/0.69	41% (-2, 66)	34% (-2, 66)	6.39% (-0.6, 13.4)	-0.26 (-0.81, 0.09)	0.19 (-0.21, 0.59)
	< 中央値	(65/55)	0.59/0.64	-7% (-97, 42)	-8% (-97, 42)	6.46% (-0.4, 13.3)	0.24 (-0.31, 0.65)	0.12 (-0.31, 0.55)

横軸向は95% CI

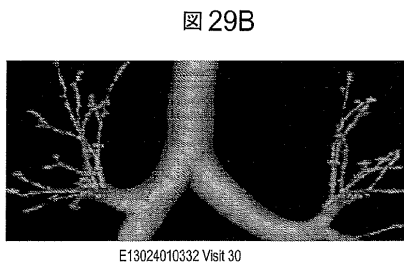
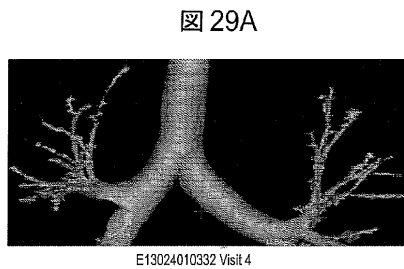
【図 27】



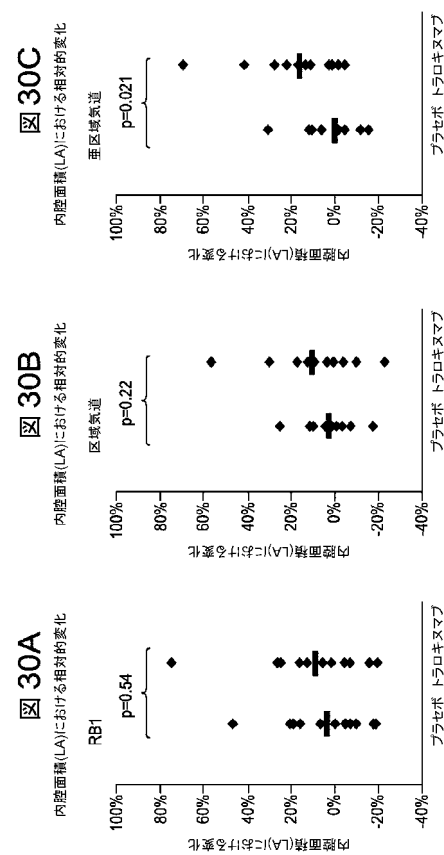
【図 28】



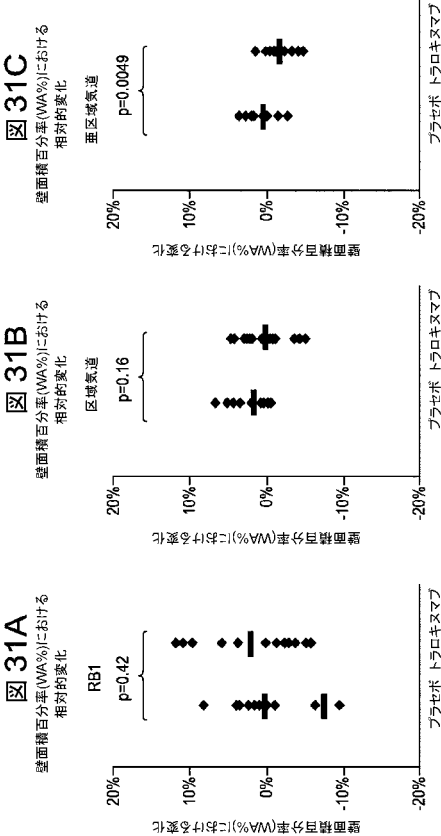
【図 29】



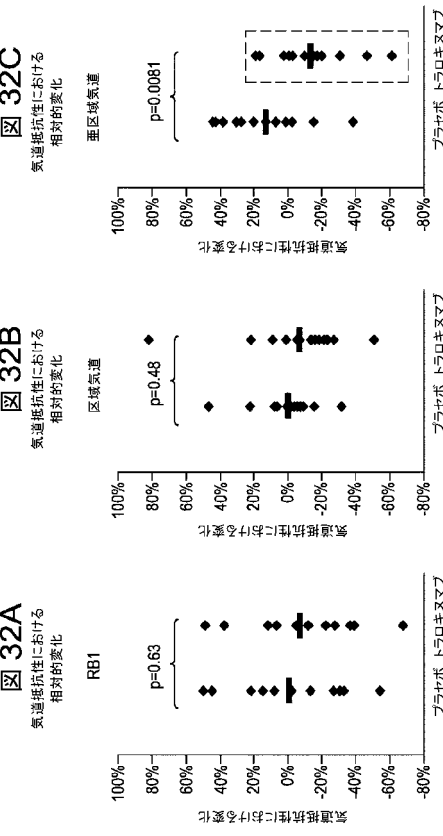
【図 30】



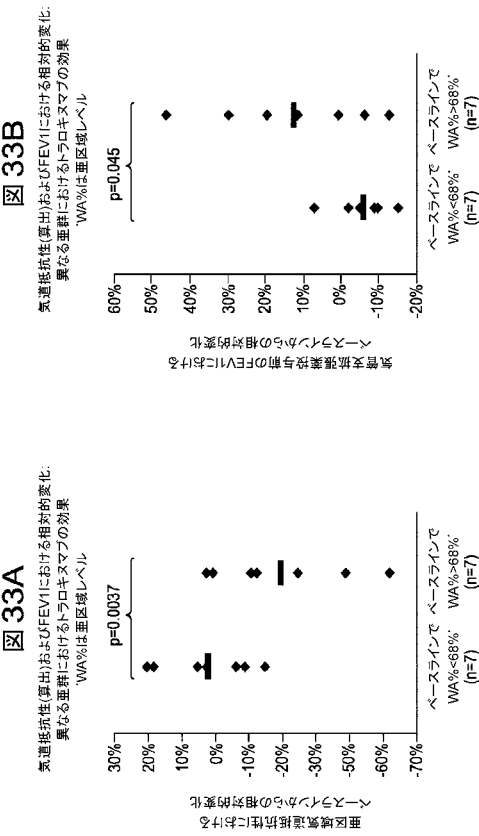
【図 3 1 1】



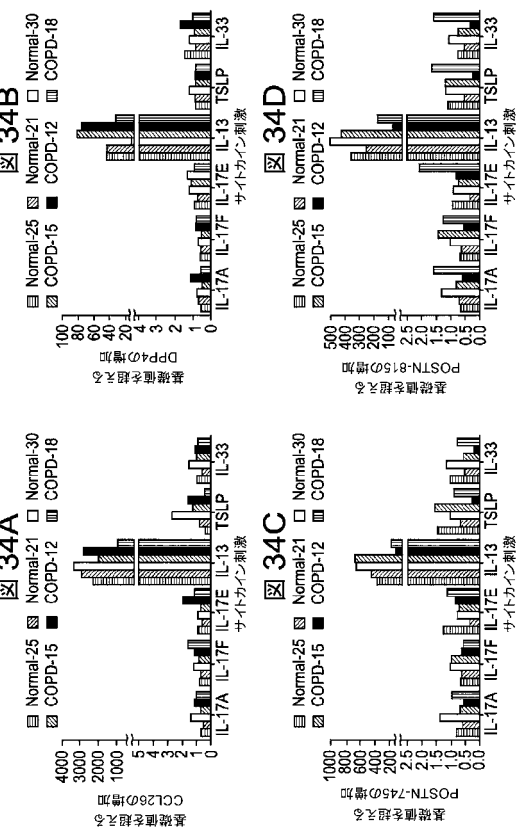
【図 3 2 2】



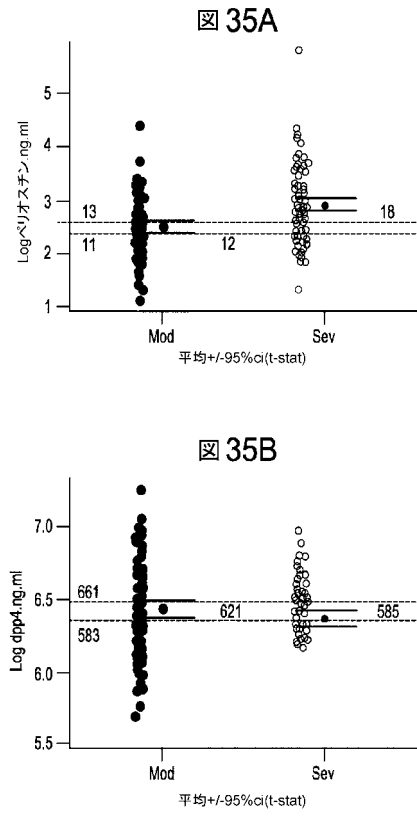
【図 3 3 3】



【図 3 4 4】



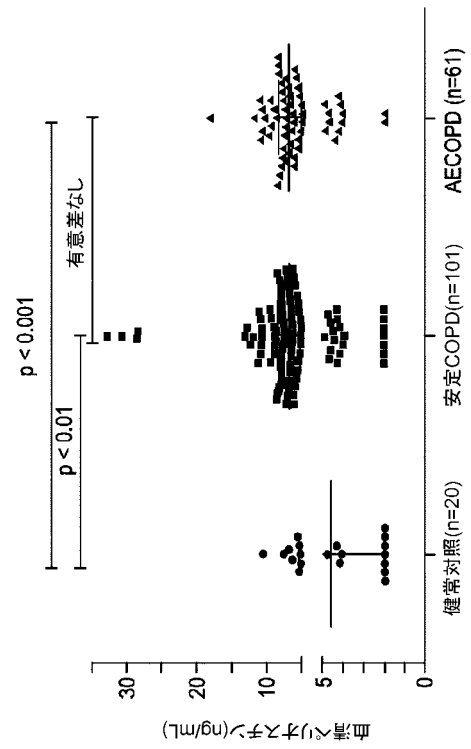
【図 35】



【図 36】

図 36

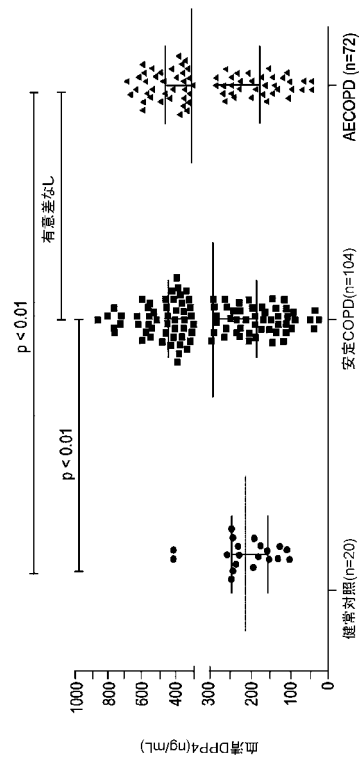
CP221-血清ペリオスチン(IL-13経路)



【図 37】

図 37

CP221-血清DPP4(IL-13経路)



【配列表】

2017509692000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 15/12885															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 39/395, G01N 33/573, G01N 33/53 (2015.01) CPC - A61K 39/395, G01N 33/573, G01N 33/53 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) IPC(8): A61K 39/395, G01N 33/573, G01N 33/53 (2015.01) CPC: A61K 39/395, G01N 33/573, G01N 33/53 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched CPC: C07K16/40, A61K 39/3955, A61K 2039/505 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Google Patents, Google Scholar, Google Web, search terms: interleukin-13, IL-13, IL13, talokinumab, lebrikizumab, immunoassay, anti-IL-13, antibody, DPP4, dipeptidyl peptidase-4, adenosine, deaminase complexing protein 2, CD26, metered dose inhaler, dry powder inhaler, whole blood, lung epithelia, nasal polyp, AER rate, FEV/sec																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>US 2009/0155784 A1 (O'TOOLE et al.) 18 June 2009 (18.06.2009) para [0002]-[0004], [0006], [0013], [0014], [0017], [0037], [0135], [0163], [0165], [0166], [0168], [0169], [0173], [0181], Tables 2 and 7A</td> <td>1-28</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2004/104216 A2 (GOLZ et al.) 02 December 2004 (02.12.2004) pg 6, ln 16-17, pg 29 ln 11-13, pg 29, ln 31-32, pg 30, ln 1, pg 58, ln 11-17, pg 65, ln 31-32, pg 66, ln 1-2, pg 79, ln 31-32, pg 80, ln 1-4, ln 26-30, pg 87, ln 19-26</td> <td>1-28</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2013/0281876 A1 (FAGGIONI et al.) 24 October 2013 (24.10.2013) para [0023], [0045], [0052], [0064], [0070], [0072], [0083], [0180], Fig. 6</td> <td>11-12, 14-18, 22</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>Molica et al. Serum level of CD26 predicts time to first treatment in early B-chronic lymphocytic leukemia. European Journal of Haematology (September 2009) vol 83, no 3, pp 208-214, abstract</td> <td>19, 20</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US 2009/0155784 A1 (O'TOOLE et al.) 18 June 2009 (18.06.2009) para [0002]-[0004], [0006], [0013], [0014], [0017], [0037], [0135], [0163], [0165], [0166], [0168], [0169], [0173], [0181], Tables 2 and 7A	1-28	Y	WO 2004/104216 A2 (GOLZ et al.) 02 December 2004 (02.12.2004) pg 6, ln 16-17, pg 29 ln 11-13, pg 29, ln 31-32, pg 30, ln 1, pg 58, ln 11-17, pg 65, ln 31-32, pg 66, ln 1-2, pg 79, ln 31-32, pg 80, ln 1-4, ln 26-30, pg 87, ln 19-26	1-28	Y	US 2013/0281876 A1 (FAGGIONI et al.) 24 October 2013 (24.10.2013) para [0023], [0045], [0052], [0064], [0070], [0072], [0083], [0180], Fig. 6	11-12, 14-18, 22	Y	Molica et al. Serum level of CD26 predicts time to first treatment in early B-chronic lymphocytic leukemia. European Journal of Haematology (September 2009) vol 83, no 3, pp 208-214, abstract	19, 20
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
Y	US 2009/0155784 A1 (O'TOOLE et al.) 18 June 2009 (18.06.2009) para [0002]-[0004], [0006], [0013], [0014], [0017], [0037], [0135], [0163], [0165], [0166], [0168], [0169], [0173], [0181], Tables 2 and 7A	1-28															
Y	WO 2004/104216 A2 (GOLZ et al.) 02 December 2004 (02.12.2004) pg 6, ln 16-17, pg 29 ln 11-13, pg 29, ln 31-32, pg 30, ln 1, pg 58, ln 11-17, pg 65, ln 31-32, pg 66, ln 1-2, pg 79, ln 31-32, pg 80, ln 1-4, ln 26-30, pg 87, ln 19-26	1-28															
Y	US 2013/0281876 A1 (FAGGIONI et al.) 24 October 2013 (24.10.2013) para [0023], [0045], [0052], [0064], [0070], [0072], [0083], [0180], Fig. 6	11-12, 14-18, 22															
Y	Molica et al. Serum level of CD26 predicts time to first treatment in early B-chronic lymphocytic leukemia. European Journal of Haematology (September 2009) vol 83, no 3, pp 208-214, abstract	19, 20															
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐																	
* 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 27 March 2015 (27.03.2015)		Date of mailing of the international search report 15 APR 2015															
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774															

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	テーマコード (参考)		
A 6 1 K	31/58	(2006.01)	A 6 1 K 31/58	4 C 2 0 6		
A 6 1 K	31/137	(2006.01)	A 6 1 K 31/137	4 H 0 4 5		
A 6 1 K	9/72	(2006.01)	A 6 1 K 9/72			
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 K 39/395		N	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00		1 1 1	
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00			
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00			
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/00			
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/06			
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P 11/02			
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/08			
C 0 7 K	14/54	(2006.01)	A 6 1 P 17/06			
C 0 7 K	16/40	(2006.01)	C 0 7 K 14/54			
C 0 7 K	16/24	(2006.01)	C 0 7 K 16/40			
C 1 2 N	9/64	(2006.01)	C 0 7 K 16/24			
			C 1 2 N 9/64		Z	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, 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), OA(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, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100196966

弁理士 植田 渉

(72)発明者 ストレイチャー, カティ

アメリカ合衆国 2 0 8 7 8 メリーランド州, ゲイサーズバーグ, ワン メディミューン ウェイ, メディミューン, エルエルシー

(72)発明者 ヤオ, イーホン

アメリカ合衆国 2 0 8 7 8 メリーランド州, ゲイサーズバーグ, ワン メディミューン ウェイ, メディミューン, エルエルシー

(72)発明者 ラネード, コウストゥブー

アメリカ合衆国 2 0 8 7 8 メリーランド州, ゲイサーズバーグ, ワン メディミューン ウェイ, メディミューン, エルエルシー

(72)発明者 リャン, メイナ

アメリカ合衆国 2 0 8 7 8 メリーランド州, ゲイサーズバーグ, ワン メディミューン ウェイ, メディミューン, エルエルシー

(72)発明者 ヴァインシュテイン, インナ

アメリカ合衆国 2 0 8 7 8 メリーランド州, ゲイサーズバーグ, ワン メディミューン ウェイ, メディミューン, エルエルシー

(72)発明者 パイパー, エドワード

イギリス国 シービー 2 1 6 ジーエイチ ケンブリッジシャー ケンブリッジ, グランタ パーク, ミルステイン ビルディング, メディミューン, リミテッド

(72)発明者 メイ, リチャード

イギリス国 シービー 2 1 6 ジーエイチ ケンブリッジシャー ケンブリッジ, グランタ パー

ク, ミルス테인 ビルディング, メディミューン, リミテッド

(72)発明者 ノーデンマーク, ラーズ

スウェーデン国 エスー 4 3 1 8 3 モルンダル, ペッパレドスレーデン, アストラゼネカ

Fターム(参考) 4B050 CC07 DD11 LL03

4C076 AA93 CC04

4C084 AA02 AA03 AA17 AA20 BA44 DA12 MA13 MA52 MA66 NA05

NA14 ZA591 ZA592 ZA621 ZA622 ZA661 ZA662 ZA891 ZA892 ZB111

ZB112 ZB131 ZB132 ZC411 ZC412 ZC751 ZC752

4C085 AA13 AA14 BB11 CC22 CC23 EE03 GG02 GG03 GG04

4C086 AA01 AA02 DA08 DA12 MA02 MA04 MA13 MA52 MA66 NA05

NA14 ZA59 ZA62 ZA66 ZA89 ZB11 ZB13 ZC41 ZC75

4C206 AA01 AA02 FA14 KA01 MA02 MA04 MA33 MA72 MA86 NA05

NA14 ZA59 ZA62 ZA66 ZA89 ZB11 ZB13 ZC41 ZC75

4H045 AA11 AA30 CA40 DA02 DA75 DA76 EA20 EA50