

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7581399号
(P7581399)

(45)発行日 令和6年11月12日(2024.11.12)

(24)登録日 令和6年11月1日(2024.11.1)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 K	31/573 (2006.01)	A 6 1 K	31/573
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28

F I

請求項の数 27 外国語出願 (全56頁)

(21)出願番号 特願2023-21270(P2023-21270)
 (22)出願日 令和5年2月15日(2023.2.15)
 (62)分割の表示 特願2021-147378(P2021-147378)
)の分割
 原出願日 平成28年11月3日(2016.11.3)
 (65)公開番号 特開2023-62062(P2023-62062A)
 (43)公開日 令和5年5月2日(2023.5.2)
 審査請求日 令和5年2月15日(2023.2.15)
 (31)優先権主張番号 62/408,391
 (32)優先日 平成28年10月14日(2016.10.14)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/250,269
 (32)優先日 平成27年11月3日(2015.11.3)
 (33)優先権主張国・地域又は機関

最終頁に続く

(73)特許権者 515337475
 サノフィ・バイオテクノロジー
 フランス国 9 4 2 5 0 ジャンティイ・ア
 ヴェニュ・ラスパイユ 8 2
 (73)特許権者 597160510
 リジェネロン・ファーマシューティカル
 ズ・インコーポレイテッド
 R E G E N E R O N P H A R M A C E
 U T I C A L S , I N C .
 アメリカ合衆国 1 0 5 9 1 - 6 7 0 7 2
 ューヨーク州タリータウン、オールド・
 ソー・ミル・リバー・ロード 7 7 7 番
 (74)代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74)代理人 100140132

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ブドウ膜炎および黄斑浮腫の処置のための I L 6 R 抗体を含む組成物およびそれを使用する方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも 3 カ月の間、コルチコステロイドが事前に投与されている、それを必要とする対象における黄斑浮腫の処置で使用するための組成物であって、 I L - 6 受容体に特異的に結合する抗体の有効量を含み、該抗体は、配列番号 2 の重鎖可変領域 (V H) 配列から 3 つの相補性決定領域 (C D R) を含む重鎖可変領域および配列番号 3 の軽鎖可変領域 (V L) 配列から 3 つの C D R を含む軽鎖可変領域を含み、該抗体は、 2 週ごとに 1 回、約 1 5 0 m g から約 2 0 0 m g の用量で投与するために製剤化されている、前記組成物。

【請求項 2】

抗体は、 2 週ごとに 1 回、約 1 5 0 m g または約 2 0 0 m g の用量で投与するために製剤化されている、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

対象は、眼の炎症、障害のある視覚、障害のある色認識、組織肥厚、および眼の血管の漏出からなる群から選択される、黄斑浮腫の少なくとも 1 つの症状を患っている；または、黄斑浮腫はブドウ膜炎に続発する黄斑浮腫である、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

コルチコステロイドはプレドニゾンである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】

プレドニゾンは約 1 5 m g / 日から約 8 0 m g / 日の用量である、請求項 4 に記載の組

成物。

【請求項 6】

対象は、コルチコステロイドに加えてメトトレキセートも事前に投与されている、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

対象は、16週の投与後に、マイアミ 9 ポイントスケールで少なくとも 2 段階の硝子体曇り価 (VH) レベルの低減を、または 10 mg / 日未満へのコルチコステロイド用量の低減を達成する、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

抗体はサリルマブである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

【請求項 9】

少なくとも 3 カ月の間、コルチコステロイドが投与されている、それを必要とする対象におけるブドウ膜炎の処置で使用するための組成物であって、IL-6 受容体に特異的に結合する抗体の有効量を含み、該抗体は、配列番号 2 の重鎖可変領域 (VH) 配列から 3 つの相補性決定領域 (CDR) を含む重鎖可変領域および配列番号 3 の軽鎖可変領域 (VL) 配列から 3 つの CDR を含む軽鎖可変領域配列を含み、該抗体は、2 週ごとに 1 回、約 150 mg から約 200 mg の用量で投与するために製剤化されている、前記組成物。

【請求項 10】

抗体は、2 週ごとに 1 回、約 150 mg または約 200 mg の用量で投与するために製剤化されている、請求項 9 に記載の組成物。

20

【請求項 11】

ブドウ膜炎は、中間部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、全ブドウ膜炎、非感染性のブドウ膜炎、全身性ブドウ膜炎、および特発性ブドウ膜炎からなる群から選択される、請求項 9 または 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

コルチコステロイドはプレドニゾンである、請求項 9 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 13】

プレドニゾンは約 15 mg / 日から約 80 mg / 日の用量である、請求項 12 に記載の組成物。

30

【請求項 14】

対象は、コルチコステロイドに加えてメトトレキセートも事前に投与されている、請求項 9 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 15】

対象は、16週の投与後に、マイアミ 9 ポイントスケールで少なくとも 2 段階の VH レベルの低減を、または 10 mg / 日未満へのコルチコステロイド用量の低減を達成する、請求項 9 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 16】

抗体はサリルマブである、請求項 9 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 17】

抗体は、配列番号 2 の重鎖可変領域 (VH) 配列および配列番号 3 の軽鎖可変領域 (VL) 配列を含む、請求項 2 に記載の組成物。

40

【請求項 18】

対象は、メトトレキセートが同時にまたは逐次的に投与されている、請求項 1 ~ 8 または 17 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 19】

メトトレキセートは約 6 mg / 週から約 25 mg / 週の用量が含まれる、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

対象は、コルチコステロイドが投与されている、請求項 1 ~ 8 または 17 ~ 19 のいずれ

50

か 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 1】

対象は、コルチコステロイドが同時にまたは逐次的に投与されている、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

対象は、(i)マイアミ 9 ポイントスケールで 2 以上の硝子体曇り価 (VH) レベルを有し、または対象は、300 μm を超える中心網膜厚さ (CRT) を有する、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

抗体は、配列番号 2 の重鎖可変領域 (VH) 配列および配列番号 3 の軽鎖可変領域 (VL) 配列を含む、請求項 9 ~ 16 または 22 のいずれか 1 項に記載の組成物。 10

【請求項 2 4】

対象は、メトトレキセートが同時にまたは逐次的に投与されている、請求項 9 ~ 16 または 22 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 5】

メトトレキセートは約 6 mg / 週から約 25 mg / 週の用量が含まれる、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

対象は、コルチコステロイドが投与されている、請求項 9 ~ 16 または 22 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の組成物。 20

【請求項 2 7】

対象は、コルチコステロイドが同時にまたは逐次的に投与されている、請求項 2 6 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2016年10月14日に出願の米国特許仮出願第 62/408,391 号；2016年9月14日に出願の欧州特許出願番号 EP 16 306 166.6；および2015年11月3日に出願の米国特許仮出願第 62/250,269 号への優先権を主張し、それぞれは参照によって本明細書に完全に組み入れられる。 30

【0002】

本発明は、ブドウ膜炎や黄斑の水腫の治療的な処置の分野に関する。より具体的には、本発明は、ブドウ膜炎を処置するための、インターロイキン-6 受容体 (IL-6R) アンタゴニスト、例えば抗 IL-6R 抗体の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

インターロイキン-6 は、免疫反応性、急性相応答、炎症、発がんおよび造血の調節を含む、広範囲の生物学的活性を有する主要なサイトカインである（非特許文献 1）。IL-6 の過剰生産が、慢性関節リウマチ (RA) を含む慢性炎症性疾患において病理学的役割を演じることが見出された。IL-6 は、非感染性ブドウ膜炎患者の硝子体において上昇することも一貫して示されている（非特許文献 2；非特許文献 3；非特許文献 4；および非特許文献 5）。

【0004】

IL-6 は IL-6R サブユニットと直接的に相互作用し、IL-6 / IL-6R 対は糖タンパク質 130 (gp130) サブユニットと高親和性複合体を形成する。IL-6R は可溶形でも存在し、それはトランスシグナル伝達に関与し、IL-6 が関節中の滑膜細胞を含む IL-6R を発現しない細胞に影響することを可能にする（非特許文献 6）。

【0005】

10

20

30

40

50

REGN88とも呼ばれるサリルマブ(SAR153191)は、SanofiおよびRegeneronによって共同開発される。サリルマブは、IL-6受容体複合体(IL-6R)のアルファサブユニットを標的にする完全ヒト配列の組換えIgG1カッパモノクローナル抗体である。サリルマブは、IL-6シグナル伝達の強力で特異的な阻害剤である。高い親和性でIL-6Rに結合することによって、サリルマブはIL-6の結合をブロックし、サイトカイン媒介シグナル伝達カスケードを妨害する。サリルマブは、RAの処置のために、フェーズ3臨床試験において評価されている。さらに、非感染性の、中間部、後部または全ブドウ膜炎を有する患者の処置のために、概念実証研究が現在継続中である。

【0006】

10

インターロイキン-6は、リウマチ性状態の病因における主要な要素であり、そのシグナル伝達の阻害はサリルマブの作用機構の決定的な部分である。

【0007】

RAに関連した炎症誘発性サイトカインには、腫瘍壊死因子アルファ(TNF-)、インターロイキン-1(IL-1)およびIL-6が含まれる。インターロイキン-6はリウマチ関節滑膜中の大きな割合の細胞において発現され、IL-6の上昇レベルがRA患者の血清および滑液で見出される。可溶性IL-6Rの上昇レベルは、RAを含む様々な炎症性疾患においても観察されている(非特許文献7)。可溶性IL-6RとのIL-6の相互作用は、いくつかの細胞表面に存在するgp130をトランス活性化することができる可溶性複合体の形成をもたらし、潜在的にRAの主要な病原機構である(非特許文献6)。IL-6は炎症性サイトカインカスケード中のTNF-およびIL-1の下流にあり、したがって、広範囲の炎症過程における最終の共通のシグナル伝達経路を表すことができる。慢性関節リウマチは、複数の関節における軟骨および骨の持続的な滑膜炎および進行性の破壊によって特徴付けられる、慢性炎症性疾患である。関連する全身性炎症性症状には、発熱、疲労、貧血、増加する急性相反応体、例えば赤血球沈降速度(ESR)およびC反応性タンパク質(CRP)、ならびにリウマチ因子(RF)などの自己抗体の発達が含まれる(非特許文献1)。

20

【0008】

30

ブドウ膜炎は、いかなる年齢でも起こる可能性があるが、生産年齢群の患者に主に影響する一群の眼内炎症性疾患を記載するために使用される用語である(非特許文献8)。非感染性のブドウ膜炎(NIU)は、根底にある炎症性疾患、自己免疫性障害、腫瘍から、または目への外傷の結果として起こることができる。ほとんどの場合、原因は未知のままである(すなわち、特発性のブドウ膜炎)(非特許文献9)。

【0009】

NIUの処置の目標は、炎症を制御し、失明を予防し、疾患およびその処置の長期合併症を最小にすることである。全身性コルチコステロイドは、特にそれが全身性疾患と関連するとき、または両側性の眼の疾患が存在するとき、処置を必要とする後部セグメント炎症の管理のために広く使用される。IL-6は、NIU患者の硝子体において上昇することが一貫して示されているので(非特許文献2、非特許文献3、非特許文献4、非特許文献5)、IL-6Raを通してのIL-6シグナル伝達のサリルマブによる遮断は、この疾患の処置としての可能性を有するかもしれない。

40

【0010】

患者へのサリルマブの皮下注射の後に、非感染性のブドウ膜炎の処置を支えるために、実験的自己免疫性ブドウ膜網膜炎(EAU)のマウス器官特異的Tリンパ球媒介モデルにおいてIL-6Rに対するマウス代用抗体(REGN844)の効能を調査した。研究では、マウスに対してEAU誘導後の5日目から3日おきに10から100mg/kgの用量レベルで腹腔内(IP)に与えられたREGN844は、網膜厚さ、形態異常および炎症性細胞浸潤の低減によって証明され、組織学的および光学的干渉断層撮影(OCT)測定によって確認されたように、非感染性のブドウ膜炎の用量関連の阻害をもたらした。マウス抗マウスIL-6R抗体(REGN844)の全身(腹腔内)投与は、実験的自己免

50

疫性ブドウ膜炎（EAU）のマウスモデルにおいて硝子体網膜の炎症の発達を一貫して改善する（非特許文献10）。

【0011】

黄斑浮腫は、近くの網膜の傷害を受けた血管からの黄斑における体液の異常な漏出および蓄積を含む。黄斑浮腫の一般的な原因は、糖尿病性網膜症である。非特許文献11を参照する。年齢関連の黄斑変性症に付随して、または目に影響する炎症性疾患の結果として、目の手術の後に黄斑浮腫が起こることもある。実際、網膜の血管に損傷を与えるいかなる疾患も、黄斑浮腫を引き起こすことができる。

【0012】

REGN88としても公知であるサリルマブ（SAR153191）は、慢性関節リウマチ（RA）の処置について、ならびに非感染性の中間部、後部および全ブドウ膜炎の処置について評価されている。サリルマブは、インターロイキン-6受容体aサブユニット（IL-6R）を標的にする免疫グロブリンG1（IgG1）カッパアイソタイプの組換えヒトモノクローナル抗体である。サリルマブはヒトIL-6Rに結合し、インターロイキン-6（IL-6）シグナル伝達をブロックし、IL-6の不在下でシグナル伝達を誘導しないことが実証されている。ex vivoアッセイでは、関連する細胞型で、サリルマブは抗体依存性細胞傷害（ADCC）または補体依存性細胞傷害（CDC）を実証せず、ここで、サリルマブ結合は蛍光標示式細胞分取器（FACS）分析によって検証された。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0013】

【文献】Kishimoto T.、The Cytokine Handbook、A. W. Thomson、Lotze、M. T. 編（London：Academic Press）。2003年、281～304頁

【文献】Ongkosuwitoら、Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998年；39巻(13号)：2659～65頁

【文献】Perezら、Ocul Immunol Inflamm. 2004年；12巻(3号)：193～201頁

【文献】Yoshimuraら、PloS One. 2009年；4巻(12号)：e8158頁

【文献】Valentincicら、Mol Vis. 2011年；17巻：2003～10年。Epub 2011年7月20日

【文献】Rose-Johnら、J Leukoc Biol. 2006年；80巻(2号)：227～36頁

【文献】Lipsky PE. Interleukin-6 and rheumatic diseases. Arthritis Res Ther. 2006年；8巻(増補2)：S4

【文献】Nussenblattら、Ophthalmology 1985年；92巻(4号)：467～471頁

【文献】Durraniら、Br J Ophthalmol. 2004年；88巻(9号)：1159～62頁

【文献】Cao, J. ら：Investigative Ophthalmology & Visual Science 2013年6月、54巻、5193頁

【文献】Bresnick 1986年Ophthalmology、93巻(7号)：989～97頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明の態様は、それを必要とする対象における黄斑浮腫を処置するための方法であつ

10

20

30

40

50

て、IL-6受容体に特異的に結合する抗体の有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0015】

様々な実施形態では、IL-6受容体に特異的に結合する抗体は、配列番号2の配列の重鎖可変領域および配列番号3の軽鎖可変領域配列を含む。本方法の様々な実施形態では、抗体はサリルマブである。

【0016】

本方法の様々な実施形態では、対象は黄斑浮腫の少なくとも1つの症状を患っている。様々な実施形態では、少なくとも1つの症状は：眼の炎症、障害のある視覚、障害のある色認識、組織肥厚および眼の血管の漏出からなる群から選択される。例えば、対象はぼんやりした視力を有する。本方法の様々な実施形態では、黄斑浮腫の少なくとも1つの症状を患っている対象は、抗体を投与した後に改善する。

10

【0017】

本方法の様々な実施形態では、対象は類囊胞黄斑浮腫を患っている。本方法の様々な実施形態では、対象は糖尿病性網膜症を患っている。

【0018】

様々な実施形態では、黄斑浮腫は、ブドウ膜炎に続発する黄斑浮腫である。例えば、ブドウ膜炎は、中間部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎および全ブドウ膜炎からなる群から選択される。

20

【0019】

本方法の様々な実施形態では、対象は300μmを超える中心網膜厚さ(CRT)を有する。

【0020】

本方法の様々な実施形態では、ブドウ膜炎の少なくとも1つの症状を患っている対象は、抗体を投与した後に改善する。様々な実施形態では、ブドウ膜炎の症状は：硝子体疊り価(VH)レベル、最もに矯正される視力(BCVA)、眼の炎症の徴候、網膜血管漏出、中心網膜厚さおよび前眼房の眼の炎症からなる群から選択される。

【0021】

様々な実施形態では、対象は、黄斑浮腫の少なくとも1つの症状およびブドウ膜炎の少なくとも1つの症状を患っている。本方法の様々な実施形態では、これらの症状の両方を患っている対象は、抗体を投与した後に改善する。

30

【0022】

本方法の様々な実施形態では、対象は、少なくとも3ヶ月の間、コルチコステロイドによって事前に処置されている。例えば、コルチコステロイドはプレドニゾンである。様々な実施形態では、プレドニゾンは、15から80mg/日で投与された。

【0023】

本方法の様々な実施形態では、対象はメトトレキセートも投与されている。例えば、メトトレキセートは、6から25mg/週で投与された。

【0024】

本方法の様々な実施形態では、対象はコルチコステロイドも投与される。例えば、コルチコステロイドはプレドニゾンである。本方法の様々な実施形態では、プレドニゾンは、15から80mg/日で投与される。

40

【0025】

本方法の様々な実施形態では、対象はメトトレキセートも投与される。例えば、メトトレキセートは、6から25mg/週で投与される。

【0026】

様々な実施形態では、対象は、16週後に、マイアミ9ポイントスケールで少なくとも2段階のVHレベルの低減を、または10mg/日未満へのコルチコステロイド用量の低減を達成する。

【0027】

50

様々な実施形態では、対象は、16週後に、マイアミ9ポイントスケールで少なくとも2のVHレベルの低減を達成する。

【0028】

様々な実施形態では、対象は、16週後に、10mg/日未満へのコルチコステロイド用量の低減を達成する。

【0029】

様々な実施形態では、対象は、CRTの20%を超える低減、BCVAの10文字を超える改善を経験し、網膜血管漏出の低減および/またはブドウ膜炎臨床評価スコアの改善を示す。例えば、評価スコアは、対象からのフィードバックを使用して計算され、ならびに/または医師による評価および/もしくは手順を使用して判定される。例えば、改善または低減は、健康対象に、または対照値、または眼の状態を有する前にブドウ膜炎および/もしくは黄斑浮腫を有する対象からのサンプルと相対的である。

10

【0030】

様々な実施形態では、対象は、16週後にBCVAの改善を達成する。

【0031】

様々な実施形態では、対象は、16週後にCRTの改善を達成する。

【0032】

様々な実施形態では、対象は、16週後に網膜血管漏出の改善を達成する。

【0033】

様々な実施形態では、対象は、16週後に臨床評価スコアの改善を達成する。

20

【0034】

本方法の様々な実施形態では、抗体は皮下投与される。様々な実施形態では、抗体は静脈内投与される。

【0035】

本方法の様々な実施形態では、抗体は、約150から約200mgで2週おきに一度投与される。例えば、抗体は皮下投与される。

【0036】

本方法の様々な実施形態では、抗体は、約150mgで2週おきに一度投与される。本方法の様々な実施形態では、抗体は、約200mgで2週おきに一度投与される。

【0037】

本方法の様々な実施形態では、抗体はトリズマブである。例えば、トリズマブは、約4から約8mg/kgで4週おきに一度静脈内投与される。様々な実施形態では、トリズマブは、約162mgで週1回または2週おきに一度皮下投与される。

30

【0038】

本発明の態様は、対象におけるブドウ膜炎および/または黄斑浮腫を処置するための方法で使用するための抗体であって、IL-6受容体に特異的に結合する抗体であって、場合により、対象はマイアミ9段階スケールで2以上のVHレベルを有するか、または、対象は300μmを超えるCRTを有する抗体を提供する。

【0039】

さらに、本開示は、それを必要とする対象におけるブドウ膜炎を処置するための方法であって、IL-6受容体に特異的に結合する抗体の有効量を投与することを含み、対象はマイアミ9段階スケールで2以上のVHレベルを有するか、または、対象は300μmを超えるCRTを有する、方法を提供する。対象は、マイアミ9段階スケールで3以上、4、5、6、7または8のVHレベルを有することができる。対象は、マイアミ9段階スケールで4以上のVHレベルを有することができる。

40

【0040】

様々な実施形態では、ブドウ膜炎は、中間部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎および全ブドウ膜炎からなる群から選択することができる。様々な実施形態では、ブドウ膜炎は、非感染性のブドウ膜炎であってよい。様々な実施形態では、ブドウ膜炎は、全身性または特発性であってよい。対象は、黄斑浮腫を患っていてもよい。様々な実施形態では、対象は、

50

300 μ mを超えるC R Tを有することができる。様々な実施形態では、対象は、眼内炎症の他の徴候を有することができる。ある特定の具体的な実施形態では、眼内炎症の他の徴候は、網膜血管の血管周囲鞘形成および網膜血管の漏出からなる群から選択される。

【0041】

一部の実施形態では、対象は、少なくとも3カ月の間ブドウ膜炎を患っている。

【0042】

ある特定の実施形態では、対象のブドウ膜炎の少なくとも1つの症状が改善される。ブドウ膜炎の症状は、V Hレベル、B C V A、黄斑浮腫、眼の炎症の徴候、網膜血管漏出、C R Tおよび前眼房の眼の炎症からなる群から選択することができる。例えば、ブドウ膜炎の症状（例えば、V Hレベル）は、ブドウ膜炎および／もしくは黄斑浮腫のない健康な個体、または対照値、またはブドウ膜炎および／もしくは黄斑浮腫を有する前の対象からのサンプルとの比較により判定される。

10

【0043】

一部の具体的な実施形態では、対象は、少なくとも3カ月の間、コルチコステロイドによって処置されている。特定の実施形態では、コルチコステロイドはプレドニゾンである。一部の実施形態では、プレドニゾンは、15から80mg／日で投与された。

【0044】

ある特定の具体的な実施形態では、対象は、メトトレキセートも投与された。一部の実施形態では、メトトレキセートは、6から25mg／週で投与された。

20

【0045】

一部の実施形態では、対象は、コルチコステロイドを投与される。様々な実施形態では、コルチコステロイドは、プレドニゾンであってよい。一部の具体的な実施形態では、プレドニゾンは、15から80mg／日で投与された。

【0046】

一部の具体的な実施形態では、対象は、メトトレキセートも投与される。様々な実施形態では、メトトレキセートは、6から25mg／週で投与することができる。

【0047】

ある特定の実施形態では、対象は、16週後に、マイアミ9ポイントスケールで少なくとも2段階のV Hレベルの低減を、または10mg／日未満へのコルチコステロイド用量の低減を達成する。ある特定の具体的な実施形態では、対象は、16週後に、マイアミ9ポイントスケールで少なくとも2のV Hレベルの低減を達成する。一部の実施形態では、対象は、16週後に、10mg／日未満へのコルチコステロイド用量の低減を達成する。

30

【0048】

一部の具体的な実施形態では、対象は、C R Tの20%を超える低減、10文字を超えるB C V Aを経験し、網膜血管漏出の低減および／またはブドウ膜炎臨床評価スコアの改善を示す。ある特定の実施形態では、対象は、16週後にB C V Aの改善を達成する。一部の実施形態では、対象は、16週後にC R Tの改善を達成する。ある特定の実施形態では、対象は、16週後に網膜血管漏出の改善を達成する。一部の実施形態では、対象は、16週後にブドウ膜炎臨床評価スコアの改善を達成する。

【0049】

任意の実施形態では、I L - 6受容体に特異的に結合する抗体は、配列番号2のアミノ酸配列の重鎖可変領域および配列番号3のアミノ酸配列の軽鎖可変領域を含む抗体であってよい。一部の実施形態では、抗体は、約150mgから約200mgで2週おきに一度投与される。様々な実施形態では、抗体は、約150mgで2週おきに一度投与される。様々な実施形態では、抗体は、約200mgで2週おきに一度投与される。一部の実施形態では、抗体はサリルマブである。

40

【0050】

ある特定の実施形態では、抗体はトシリズマブである。ある特定の実施形態では、トシリズマブは、約4から約8mg／kgで4週おきに一度静脈内投与される。様々な実施形態では、トシリズマブは、約162mgで週1回または2週おきに一度皮下投与

50

される。

【0051】

本発明の態様は、対象においてブドウ膜炎および／または黄斑浮腫を処置する方法で使用するための抗体であって、配列番号2の配列の重鎖可変領域および配列番号3の配列の軽鎖可変領域を含む抗体を提供する。

【0052】

さらに、本開示は、それを必要とする対象におけるブドウ膜炎を処置する方法であって、抗体の治療有効量を対象に投与することを含み、抗体は、配列番号2の配列の重鎖可変領域および配列番号3の軽鎖可変領域配列を含む、方法も提供する。一部の実施態様では、抗体は、サリルマブである。

10

【0053】

様々な実施形態では、ブドウ膜炎は、中間部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎および全ブドウ膜炎からなる群から選択することができる。様々な実施形態では、ブドウ膜炎は、非感染性のブドウ膜炎であってよい。ブドウ膜炎は、全身性または特発性であってよい。

【0054】

一部の具体的な実施形態では、対象は、マイアミ9段階スケールで2以上のVHレベルを有する。ある特定の具体的な実施形態では、対象は、マイアミ9段階スケールで3以上、4、5、6、7または8のVHレベルを有する。一部の実施形態では、対象は、マイアミ9段階スケールで4以上のVHレベルを有する。

20

【0055】

ある特定の実施形態では、対象は、黄斑浮腫を患っている。ある特定の具体的な実施形態では、対象は、300μmを超えるCRTを有する。一部の実施形態では、対象は、眼内炎症の他の徴候を有する。一部の実施形態では、眼内炎症の他の徴候は、網膜血管の血管周囲鞘形成および網膜血管の漏出からなる群から選択される。一部の具体的な実施形態では、対象は、少なくとも3ヶ月の間ブドウ膜炎を患っている。

【0056】

一部の実施形態では、対象のブドウ膜炎の少なくとも1つの症状が改善される。様々な実施形態では、ブドウ膜炎の症状は、VHレベル、BCVA、黄斑浮腫、眼の炎症の徴候、CRTおよび前眼房の眼の炎症からなる群から選択することができる。

30

【0057】

ある特定の実施形態では、対象は、少なくとも3ヶ月の間、コルチコステロイドによって処置されている。例えば、コルチコステロイドはプレドニゾンであってよい。一部の実施形態では、プレドニゾンは、15から80mg/日で投与された。一部の具体的な実施形態では、対象は、メトトレキセートも投与された。特定の実施形態では、メトトレキセートは、6から25mg/週で投与された。

【0058】

一部の実施形態では、対象は、コルチコステロイドを投与される。コルチコステロイドは、プレドニゾンであってよい。一部の具体的な実施形態では、プレドニゾンは、15から80mg/日で投与された。

40

【0059】

一部の具体的な実施形態では、対象は、メトトレキセートも投与される。ある特定の実施形態では、メトトレキセートは、6から25mg/週で投与される。

【0060】

ある特定の実施形態では、対象は、16週後に、マイアミ9ポイントスケールで少なくとも2段階のVHレベルの低減を、または10mg/日未満へのコルチコステロイド用量の低減を達成する。ある特定の具体的な実施形態では、対象は、16週後に、マイアミ9ポイントスケールで少なくとも2のVHレベルの低減を達成する。一部の実施形態では、対象は、16週後に、10mg/日未満へのコルチコステロイド用量の低減を達成する。一部の具体的な実施形態では、対象は、CRTの20%を超える低減、10文字を超えるBCVAを経験し、網膜血管漏出の低減および／またはブドウ膜炎臨床評価スコアの改善

50

を示す。ある特定の実施形態では、対象は、16週後にB C V Aの改善を達成する。ある特定の具体的な実施形態では、対象は、16週後にC R Tの改善を達成する。一部の実施形態では、対象は、16週後に網膜血管漏出の改善を達成する。一部の具体的な実施形態では、対象は、16週後にブドウ膜炎臨床評価スコアの改善を達成する。

【0061】

本発明の態様は、それを必要とする対象における黄斑浮腫の処置で使用するための組成物であって、I L - 6受容体に特異的に結合する抗体の有効量を含む組成物を提供する。

【0062】

様々な実施形態では、I L - 6受容体に特異的に結合する抗体は、配列番号2の配列の重鎖可変領域および配列番号3の軽鎖可変領域配列を含む。例えば、抗体はサリルマブである。

10

【0063】

様々な実施形態では、対象は、眼の炎症、障害のある視覚、障害のある色認識、組織肥厚および眼の血管の漏出からなる群から選択される、黄斑浮腫の少なくとも1つの症状を患っている。例えば、黄斑浮腫は、類囊胞黄斑浮腫である。様々な実施形態では、対象は、糖尿病性網膜症を患っている。様々な実施形態では、黄斑浮腫は、ブドウ膜炎に続発する黄斑浮腫である。例えば、ブドウ膜炎は、中間部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎および全ブドウ膜炎（全ブドウ膜炎）からなる群から選択される。

【0064】

様々な実施形態では、対象は、300 μmを超えるC R Tを有する。

20

【0065】

様々な実施形態では、対象の黄斑浮腫の少なくとも1つの症状は、抗体を投与した後に改善される。

【0066】

様々な実施形態では、対象のブドウ膜炎の少なくとも1つの症状が、抗体を投与した後に改善される。様々な実施形態では、ブドウ膜炎の症状は：V Hレベル、B C V A、眼の炎症の徴候、網膜血管漏出、中心網膜厚さおよび前眼房の眼の炎症からなる群から選択される。

【0067】

様々な実施形態では、対象は、しばらくの間、コルチコステロイドで事前に処置されている。例えば、期間は、コルチコステロイドによる少なくとも1カ月、2カ月または3カ月である。様々な実施形態では、コルチコステロイドはプレドニゾンである。例えば、プレドニゾンは、15から80mg/日で投与された。

30

【0068】

様々な実施形態では、対象は、メトトレキセートも投与された。例えば、メトトレキセートは、6から25mg/週で投与された。

【0069】

様々な実施形態では、対象は、コルチコステロイドも投与される。例えば、コルチコステロイドはプレドニゾンである。様々な実施形態では、プレドニゾンは、15から80mg/日で投与された。

40

【0070】

様々な実施形態では、対象は、メトトレキセートも投与される。例えば、メトトレキセートは、6から25mg/週で投与される。

【0071】

様々な実施形態では、対象は、16週後に、マイアミ9ポイントスケールで少なくとも2段階のV Hレベルの低減を、または10mg/日未満へのコルチコステロイド用量の低減を達成する。様々な実施形態では、対象は、16週後に、マイアミ9ポイントスケールで少なくとも2のV Hレベルの低減を達成する。様々な実施形態では、対象は、16週後に、10mg/日未満へのコルチコステロイド用量の低減を達成する。様々な実施形態では、対象は、C R Tの20%を超える低減、10文字を超えるB C V Aを経験し、網膜血

50

管漏出の低減および／またはブドウ膜炎臨床評価スコアの改善を示す。

【0072】

様々な実施形態では、対象は、16週後にB C V Aの改善を達成する。様々な実施形態では、対象は、16週後にC R Tの改善を達成する。様々な実施形態では、対象は、16週後に網膜血管漏出の改善を達成する。様々な実施形態では、対象は、16週後に臨床評価スコアの改善を達成する。

【0073】

様々な実施形態では、抗体は皮下投与される。様々な実施形態では、抗体は、約150mgから約200mgで2週おきに一度投与される。様々な実施形態では、抗体は、約150mgで2週おきに一度投与される。

10

【0074】

様々な実施形態では、抗体はトシリズマブである。例えば、トシリズマブは、約4から約8mg/kgで4週おきに一度静脈内投与される。様々な実施形態では、トシリズマブは、約162mgで週1回または2週おきに一度皮下投与される。

【0075】

本発明の態様は、ブドウ膜炎の処置で使用するための組成物であって、IL-6受容体に特異的に結合する抗体の有効量を含む組成物を提供する。様々な実施形態では、対象は、マイアミ9段階スケールで2以上のV Hレベルを有するか、または対象は300μmを超えるC R Tを有する。例えば、対象は、マイアミ9段階スケールで3以上、4、5、6、7または8のV Hレベルを有する。様々な実施形態では、対象は、マイアミ9段階スケールで4以上のV Hレベルを有する。

20

【0076】

使用の様々な実施形態では、ブドウ膜炎は、中間部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎および全ブドウ膜炎からなる群から選択される。様々な実施形態では、ブドウ膜炎は、非感染性のブドウ膜炎である。様々な実施形態では、ブドウ膜炎は、全身性または特発性である。

【0077】

様々な実施形態では、対象は、黄斑浮腫を患っている。

【0078】

様々な実施形態では、対象は、300μmを超えるC R Tを有する。例えば、C R Tは、約350μm、400μm、450μm、500μm、550μm、600μm、650μm、700μm、750μm、800μmであるか、または800μmを超える。

30

【0079】

使用の様々な実施形態では、対象は、眼内炎症の別の徴候または別の症状を有する。例えば、眼内炎症の他の徴候は、網膜血管の血管周囲鞘形成および網膜血管の漏出からなる群から選択される。

【0080】

様々な実施形態では、対象は、少なくとも3ヶ月の間ブドウ膜炎を患っている。例えば、対象のブドウ膜炎の少なくとも1つの症状は、組成物の使用の後に改善される。様々な実施形態では、ブドウ膜炎の症状は、V Hレベル、B C V A、黄斑浮腫、眼の炎症の徴候、網膜血管漏出、C R Tおよび前眼房の眼の炎症からなる群から選択される。

40

【0081】

使用の様々な実施形態では、対象は、少なくとも3ヶ月の間、コルチコステロイドによって処置されている。例えば、コルチコステロイドはプレドニゾンである。様々な実施形態では、プレドニゾンは、15から80mg/日で投与された。

【0082】

様々な実施形態では、対象は、メトトレキセートも投与された。例えば、メトトレキセートは、6から25mg/週で投与された。

【0083】

様々な実施形態では、対象は、コルチコステロイドを投与される。例えば、コルチコステロイドはプレドニゾンである。様々な実施形態では、プレドニゾンは、15から80m

50

g / 日で投与された。

【0084】

様々な実施形態では、対象は、メトトレキセートも投与される。例えば、メトトレキセートは、6から25mg / 週で投与される。

【0085】

様々な実施形態では、対象は、16週後に、マイアミ9ポイントスケールで少なくとも2段階のVHレベルの低減を、または10mg / 日未満へのコルチコステロイド用量の低減を達成する。

【0086】

様々な実施形態では、対象は、16週後に、マイアミ9ポイントスケールで少なくとも2のVHレベルの低減を達成する。

10

【0087】

様々な実施形態では、対象は、16週後に、10mg / 日未満へのコルチコステロイド用量の低減を達成する。

【0088】

様々な実施形態では、対象は、CRTの低減（例えば、20%を超える低減）、所定文字数のBCVA（例えば、10文字を超えるBCVA）を経験し、網膜血管漏出の低減および/またはブドウ膜炎臨床評価スコアの改善を示す。様々な実施形態では、対象は、16週後にBCVAの改善を達成する。様々な実施形態では、対象は、16週後にCRTの改善を達成する。様々な実施形態では、対象は、16週後に網膜血管漏出の改善を達成する。

20

【0089】

様々な実施形態では、対象は、16週後にブドウ膜炎臨床評価スコアの改善を達成する。

【0090】

様々な実施形態では、IL-6受容体に特異的に結合する抗体は、配列番号2の配列の重鎖可変領域および配列番号3の軽鎖可変領域配列を含む。

【0091】

様々な実施形態では、抗体は、約150mgから約200mgで2週おきに一度投与される。様々な実施形態では、抗体は、約150mgで2週おきに一度投与される。様々な実施形態では、抗体は、約200mgで2週おきに一度投与される。

30

【0092】

様々な実施形態では、抗体はサリルマブである。様々な実施形態では、抗体はトリズマブである。例えば、トリズマブは、約4から約8mg/kgで4週おきに一度静脈内投与される。

【0093】

本発明の態様は、それを必要とする対象におけるブドウ膜炎の処置で使用するための組成物であって、抗体の治療有効量を含み、抗体は、配列番号2の配列の重鎖可変領域および配列番号3の軽鎖可変領域配列を含む、組成物を提供する。

【0094】

様々な実施形態では、抗体はサリルマブである。

40

【0095】

様々な実施形態では、ブドウ膜炎は、中間部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎および全ブドウ膜炎からなる群から選択される。

【0096】

様々な実施形態では、ブドウ膜炎は、非感染性のブドウ膜炎である。様々な実施形態では、ブドウ膜炎は、全身性または特発性である。

【0097】

様々な実施形態では、対象は、マイアミ9段階スケールで2以上のVHレベルを有する。様々な実施形態では、対象は、マイアミ9段階スケールで3以上、4、5、6、7または8のVHレベルを有する。様々な実施形態では、対象は、マイアミ9段階スケールで4

50

以上のV H レベルを有する。様々な実施形態では、対象は、黄斑浮腫を患っている。様々な実施形態では、対象は、300 μm を超えるC R T を有する。

【0098】

様々な実施形態では、対象は、眼内炎症の他の徴候を有する。

【0099】

例えば、眼内炎症の他の徴候は、網膜血管の血管周囲鞘形成および網膜血管の漏出からなる群から選択される。

【0100】

様々な実施形態では、対象は、少なくとも3ヶ月の間ブドウ膜炎を患っている。

【0101】

様々な実施形態では、対象のブドウ膜炎の少なくとも1つの症状は、組成物の使用の後に改善される。様々な実施形態では、ブドウ膜炎の症状は、V H レベル、B C V A、黄斑浮腫、眼の炎症の徴候、C R T および前眼房の眼の炎症からなる群から選択される。

【0102】

様々な実施形態では、対象は、少なくとも3ヶ月の間、コルチコステロイドによって処置されている。例えば、コルチコステロイドはプレドニゾンである。様々な実施形態では、プレドニゾンは、15から80mg / 日で投与された。

【0103】

様々な実施形態では、対象は、メトトレキセートも投与された。例えば、メトトレキセートは、6から25mg / 週で投与された。

【0104】

様々な実施形態では、対象は、コルチコステロイドを投与される。例えば、コルチコステロイドはプレドニゾンである。様々な実施形態では、プレドニゾンは、15から80mg / 日で投与された。

【0105】

様々な実施形態では、対象は、メトトレキセートも投与される。例えば、メトトレキセートは、6から25mg / 週で投与される。

【0106】

様々な実施形態では、対象は、16週後に、マイアミ9ポイントスケールで少なくとも2段階のV H レベルの低減を、または10mg / 日未満へのコルチコステロイド用量の低減を達成する。

【0107】

様々な実施形態では、対象は、16週後に、マイアミ9ポイントスケールで少なくとも2のV H レベルの低減を達成する。

【0108】

様々な実施形態では、対象は、16週後に、10mg / 日未満へのコルチコステロイド用量の低減を達成する。

【0109】

様々な実施形態では、対象は、C R T の20%を超える低減、10文字を超えるB C V A を経験し、網膜血管漏出の低減および/またはブドウ膜炎臨床評価スコアの改善を示す。

【0110】

様々な実施形態では、対象は、16週後にB C V A の改善を達成する。様々な実施形態では、対象は、16週後にC R T の改善を達成する。様々な実施形態では、対象は、16週後に網膜血管漏出の改善を達成する。様々な実施形態では、対象は、16週後にブドウ膜炎臨床評価スコアの改善を達成する。

【0111】

本発明の態様は、それを必要とする対象における黄斑浮腫を処置するための医薬の製造のための組成物の使用であって、組成物は、I L - 6 受容体に特異的に結合する抗体の有効量を含む、使用を提供する。

【0112】

10

20

30

40

50

様々な実施形態では、IL-6受容体に特異的に結合する抗体は、配列番号2の配列の重鎖可変領域および配列番号3の軽鎖可変領域配列を含む。例えば、抗体はサリルマブである。

【0113】

様々な実施形態では、対象は：眼の炎症、障害のある視覚、障害のある色認識、組織肥厚および眼の血管の漏出からなる群から選択される、黄斑浮腫の少なくとも1つの症状を患っている。様々な実施形態では、対象の黄斑浮腫の少なくとも1つの症状は、抗体を投与した後に改善される。

【0114】

様々な実施形態では、対象は、類嚢胞黄斑浮腫を患っている。様々な実施形態では、対象は、糖尿病性網膜症を患っている。様々な実施形態では、黄斑浮腫は、ブドウ膜炎に続発する黄斑浮腫である。例えば、ブドウ膜炎は、中間部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎および全ブドウ膜炎からなる群から選択される。

10

【0115】

様々な実施形態では、対象は、300μmを超えるCRTを有する。

【0116】

様々な実施形態では、対象のブドウ膜炎の少なくとも1つの症状が、抗体を投与した後に改善される。様々な実施形態では、ブドウ膜炎の症状は：VHレベル、BCVA、眼の炎症の徴候、網膜血管漏出、中心網膜厚さおよび前眼房の眼の炎症からなる群から選択される。

20

【0117】

様々な実施形態では、対象において、黄斑浮腫の少なくとも1つの症状およびブドウ膜炎の少なくとも1つの症状は、抗体を投与した後に改善される。

【0118】

様々な実施形態では、対象は、少なくとも3ヶ月の間、コルチコステロイドによって事前に処置されている。例えば、コルチコステロイドはプレドニゾンである。

【0119】

様々な実施形態では、プレドニゾンは、15から80mg/日で投与された。

【0120】

様々な実施形態では、対象は、メトトレキセートも投与された。例えば、メトトレキセートは、6から25mg/週で投与された。

30

【0121】

様々な実施形態では、対象は、コルチコステロイドも投与される。例えば、コルチコステロイドはプレドニゾンである。様々な実施形態では、プレドニゾンは、15から80mg/日で投与される。

【0122】

様々な実施形態では、対象は、メトトレキセートも投与される。例えば、メトトレキセートは、6から25mg/週で投与される。

【0123】

様々な実施形態では、対象は、16週後に、マイアミ9ポイントスケールで少なくとも2段階のVHレベルの低減を、または10mg/日未満へのコルチコステロイド用量の低減を達成する。

40

【0124】

様々な実施形態では、対象は、16週後に、マイアミ9ポイントスケールで少なくとも2のVHレベルの低減を達成する。

【0125】

様々な実施形態では、対象は、16週後に、10mg/日未満へのコルチコステロイド用量の低減を達成する。

【0126】

様々な実施形態では、対象は、CRTの20%を超える低減、10文字を超えるBCV

50

Aを経験し、網膜血管漏出の低減および／またはブドウ膜炎臨床評価スコアの改善を示す。

【0127】

様々な実施形態では、対象は、16週後にBCVAの改善を達成する。

【0128】

様々な実施形態では、対象は、16週後にCRTの改善を達成する。

【0129】

様々な実施形態では、対象は、16週後に網膜血管漏出の改善を達成する。

【0130】

様々な実施形態では、対象は、16週後に臨床評価スコアの改善を達成する。

【0131】

様々な実施形態では、抗体は皮下投与される。

【0132】

様々な実施形態では、抗体は、約150mgから約200mgで2週おきに一度投与される。例えば、抗体は、約150mgで2週おきに一度投与される。様々な実施形態では、抗体は、約200mgで2週おきに一度投与される。

【0133】

様々な実施形態では、抗体はトリズマブである。例えば、トリズマブは、約4から約8mg/kgで4週おきに一度静脈内投与される。様々な実施形態では、トリズマブは、約162mgで週1回または2週おきに一度皮下投与される。

【0134】

本発明の態様は、対象においてブドウ膜炎および／または黄斑浮腫を処置するための医薬の製造のための抗体の使用であって、抗体はIL-6受容体に特異的に結合し、場合により、対象はマイアミ9段階スケールで2以上のVHレベルを有するか、または対象は300μmを超えるCRTを有する、使用を提供する。

【0135】

本発明の態様は、それを必要とする対象におけるブドウ膜炎を処置するための医薬の製造のための組成物の使用であって、組成物はIL-6受容体に特異的に結合する抗体の有効量を含み、対象はマイアミ9段階スケールで2以上のVHレベルを有するか、または対象は300μmを超えるCRTを有する、使用を提供する。

【0136】

様々な実施形態では、対象は、マイアミ9段階スケールで3以上、4、5、6、7または8のVHレベルを有する。

【0137】

様々な実施形態では、対象は、マイアミ9段階スケールで4以上のVHレベルを有する。

【0138】

様々な実施形態では、ブドウ膜炎は、中間部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎および全ブドウ膜炎からなる群から選択される。様々な実施形態では、ブドウ膜炎は、非感染性のブドウ膜炎である。様々な実施形態では、ブドウ膜炎は、全身性または特発性である。

【0139】

様々な実施形態では、対象は、黄斑浮腫、例えば類囊胞黄斑浮腫を患っている。

【0140】

様々な実施形態では、対象は、300μmを超えるCRTを有する。

【0141】

様々な実施形態では、対象は、眼内炎症の他の徴候を有する。例えば、眼内炎症の他の徴候は、網膜血管の血管周囲鞘形成および網膜血管の漏出からなる群から選択される。

【0142】

様々な実施形態では、対象は、少なくとも3ヶ月の間ブドウ膜炎を患っている。

【0143】

様々な実施形態では、対象のブドウ膜炎の少なくとも1つの症状が改善される。例えば、ブドウ膜炎の症状は、VHレベル、BCVA、黄斑浮腫、眼の炎症の徴候、網膜血管漏

10

20

30

40

50

出、C R T および前眼房の眼の炎症からなる群から選択される。

【 0 1 4 4 】

様々な実施形態では、対象は、少なくとも 3 カ月の間、コルチコステロイドによって処置されている。例えば、コルチコステロイドはプレドニゾンである。様々な実施形態では、プレドニゾンは、15 から 80 mg / 日で投与された。

【 0 1 4 5 】

様々な実施形態では、対象は、メトトレキセートも投与された。例えば、メトトレキセートは、6 から 25 mg / 週で投与された。

【 0 1 4 6 】

様々な実施形態では、対象は、コルチコステロイドを投与される。例えば、コルチコステロイドはプレドニゾンである。様々な実施形態では、プレドニゾンは、15 から 80 mg / 日で投与された。

10

【 0 1 4 7 】

様々な実施形態では、対象は、メトトレキセートも投与される。例えば、メトトレキセートは、6 から 25 mg / 週で投与される。

【 0 1 4 8 】

様々な実施形態では、対象は、16 週後に、マイアミ 9 ポイントスケールで少なくとも 2 段階の V H レベルの低減を、または 10 mg / 日未満へのコルチコステロイド用量の低減を達成する。

20

【 0 1 4 9 】

様々な実施形態では、対象は、16 週後に、マイアミ 9 ポイントスケールで少なくとも 2 の V H レベルの低減を達成する。様々な実施形態では、対象は、16 週後に、10 mg / 日未満へのコルチコステロイド用量の低減を達成する。様々な実施形態では、対象は、C R T の 20 % を超える低減、10 文字を超える B C V A を経験し、網膜血管漏出の低減および / またはブドウ膜炎臨床評価スコアの改善を示す。

【 0 1 5 0 】

様々な実施形態では、対象は、16 週後に B C V A の改善を達成する。様々な実施形態では、対象は、16 週後に C R T の改善を達成する。様々な実施形態では、対象は、16 週後に網膜血管漏出の改善を達成する。様々な実施形態では、対象は、16 週後にブドウ膜炎臨床評価スコアの改善を達成する。

30

【 0 1 5 1 】

様々な実施形態では、I L - 6 受容体に特異的に結合する抗体は、配列番号 2 の配列の重鎖可変領域および配列番号 3 の軽鎖可変領域配列を含む。

【 0 1 5 2 】

様々な実施形態では、抗体は、約 150 mg から約 200 mg で 2 週おきに一度投与される。例えば、抗体は、約 150 mg で 2 週おきに一度投与される。様々な実施形態では、抗体は、約 200 mg で 2 週おきに一度投与される。

【 0 1 5 3 】

様々な実施形態では、抗体はサリルマブである。

【 0 1 5 4 】

様々な実施形態では、抗体はトシリズマブである。例えば、トシリズマブは、約 4 から 約 8 mg / kg で 4 週おきに一度静脈内投与される。様々な実施形態では、トシリズマブは、約 162 mg で週 1 回または 2 週おきに一度皮下投与される。

40

【 0 1 5 5 】

本発明の態様は、対象においてブドウ膜炎および / または黄斑浮腫を処置するための医薬の製造のための抗体の使用であって、抗体は、配列番号 2 の配列の重鎖可変領域および配列番号 3 の軽鎖可変領域配列を含む、使用を提供する。

【 0 1 5 6 】

本発明の態様は、それを必要とする対象におけるブドウ膜炎を処置するための医薬の製造のための組成物の使用であって、組成物は抗体の治療有効量を含み、抗体は配列番号 2

50

の配列の重鎖可変領域および配列番号3の軽鎖可変領域配列を含む、使用を提供する。様々な実施形態では、抗体はサリルマップである。

【0157】

様々な実施形態では、ブドウ膜炎は、中間部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎および全ブドウ膜炎からなる群から選択される。様々な実施形態では、ブドウ膜炎は、非感染性のブドウ膜炎である。様々な実施形態では、ブドウ膜炎は、全身性または特発性である。

【0158】

様々な実施形態では、対象は、マイアミ9段階スケールで2以上のVHレベルを有する。

【0159】

様々な実施形態では、対象は、マイアミ9段階スケールで3以上、4、5、6、7または8のVHレベルを有する。様々な実施形態では、対象は、マイアミ9段階スケールで4以上のVHレベルを有する。

10

【0160】

様々な実施形態では、対象は、黄斑浮腫を患っている。

【0161】

様々な実施形態では、対象は、300μmを超えるCRTを有する。

【0162】

様々な実施形態では、対象は、眼内炎症の他の徴候を有する。例えば、眼内炎症の他の徴候は、網膜血管の血管周囲鞘形成および網膜血管の漏出からなる群から選択される。

【0163】

20

様々な実施形態では、対象は、少なくとも3ヶ月の間ブドウ膜炎を患っている。

【0164】

様々な実施形態では、対象のブドウ膜炎の少なくとも1つの症状が改善される。様々な実施形態では、ブドウ膜炎の症状は、VHレベル、BCVA、黄斑浮腫、眼の炎症の徴候、CRTおよび前眼房の眼の炎症からなる群から選択される。

【0165】

様々な実施形態では、対象は、少なくとも3ヶ月の間、コルチコステロイドによって処置されている。例えば、コルチコステロイドはプレドニゾンである。

【0166】

様々な実施形態では、プレドニゾンは、15から80mg/日で投与された。

30

【0167】

様々な実施形態では、対象は、メトトレキセートも投与された。例えば、メトトレキセートは、6から25mg/週で投与された。

【0168】

様々な実施形態では、対象は、コルチコステロイドを投与される。例えば、コルチコステロイドはプレドニゾンである。様々な実施形態では、プレドニゾンは、15から80mg/日で投与された。

【0169】

様々な実施形態では、対象は、メトトレキセートも投与される。例えば、メトトレキセートは、6から25mg/週で投与される。

【0170】

40

様々な実施形態では、対象は、16週後に、マイアミ9ポイントスケールで少なくとも2段階のVHレベルの低減を、または10mg/日未満へのコルチコステロイド用量の低減を達成する。

【0171】

様々な実施形態では、対象は、16週後に、マイアミ9ポイントスケールで少なくとも2のVHレベルの低減を達成する。

【0172】

様々な実施形態では、対象は、16週後に、10mg/日未満へのコルチコステロイド用量の低減を達成する。

50

【0173】

様々な実施形態では、対象は、C R T の 2 0 % を超える低減、1 0 文字を超えるB C V A を経験し、網膜血管漏出の低減および / またはブドウ膜炎臨床評価スコアの改善を示す。

【0174】

様々な実施形態では、対象は、1 6 週後にB C V A の改善を達成する。

【0175】

様々な実施形態では、対象は、1 6 週後にC R T の改善を達成する。

【0176】

様々な実施形態では、対象は、1 6 週後に網膜血管漏出の改善を達成する。

【0177】

様々な実施形態では、対象は、1 6 週後にブドウ膜炎臨床評価スコアの改善を達成する。

【0178】

本発明の実施形態の例を、下に掲載する：

実施形態 1。それを必要とする対象におけるブドウ膜炎および / または黄斑浮腫を処置するための方法であって、I L - 6 受容体に特異的に結合する抗体の有効量を投与することを含む方法。

実施形態 2。対象はマイアミ 9 段階スケールで 2 以上の硝子体疊り価レベル (V H レベル) を有する、実施形態 1 の方法。

実施形態 3。対象は 3 0 0 μ m を超える中心網膜厚さ (C R T) を有する、実施形態 1 または 2 の方法。

実施形態 4。対象は、マイアミ 9 段階スケールで 3 以上、4、5、6、7 または 8 の V H レベルを有する、前記実施形態のいずれかの方法。

実施形態 5。対象は、マイアミ 9 段階スケールで 4 以上の V H レベルを有する、前記実施形態のいずれか 1 つの方法。

実施形態 6。ブドウ膜炎は、中間部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎および全ブドウ膜炎からなる群から選択される、前記実施形態のいずれかの方法。

実施形態 7。ブドウ膜炎は非感染性のブドウ膜炎である、前記実施形態のいずれかの方法。

実施形態 8。ブドウ膜炎は全身性または特発性である、前記実施形態のいずれかの方法。

実施形態 9。対象は黄斑浮腫を患っている、前記実施形態のいずれかの方法。

実施形態 10。対象は 3 0 0 μ m を超える C R T を有する、前記実施形態のいずれかの方法。

実施形態 11。対象は眼内炎症の他の徴候を有する、前記実施形態のいずれかの方法。

実施形態 12。眼内炎症の他の徴候は、網膜血管の血管周囲鞘形成および網膜血管の漏出からなる群から選択される、実施形態 11 の方法。

実施形態 13。対象は少なくとも 3 カ月の間ブドウ膜炎を患っている、前記実施形態のいずれかの方法。

実施形態 14。対象においてブドウ膜炎および / または黄斑浮腫の少なくとも 1 つの症状が改善される、実施形態 13 の方法。

実施形態 15。ブドウ膜炎の症状は、上昇した V H レベル、低減した最良の矯正視力 (B C V A) 、黄斑浮腫、眼の炎症の徴候、網膜血管漏出、C R T および前眼房の眼の炎症からなる群から選択される、実施形態 14 の方法。

実施形態 16。対象は少なくとも 3 カ月の間コルチコステロイドで処置されている、前記実施形態のいずれかの方法。

実施形態 17。コルチコステロイドはプレドニゾンである、実施形態 16 の方法。

実施形態 18。プレドニゾンは 1 5 から 8 0 mg / 日で投与された、実施形態 17 の方法。

実施形態 19。対象はメトトレキセートも投与された、前記実施形態のいずれかの方法。

実施形態 20。メトトレキセートは 6 から 2 5 mg / 週で投与された、実施形態 19 の方法。

10

20

30

40

50

実施形態 2 1。対象はコルチコステロイドを投与される、前記実施形態のいずれかの方法。

実施形態 2 2。コルチコステロイドはプレドニゾンである、実施形態 2 1 の方法。

実施形態 2 3。プレドニゾンは 1 5 から 8 0 m g / 日で投与された、実施形態 2 2 の方法。

実施形態 2 4。対象はメトトレキセートも投与される、前記実施形態のいずれかの方法。

実施形態 2 5。メトトレキセートは 6 から 2 5 m g / 週で投与される、実施形態 2 4 の方法。

実施形態 2 6。対象は 1 6 週後に：

- マイアミ 9 ポイントスケールで少なくとも 2 段階の V H レベルの低減、または
- 1 0 m g / 日未満へのコルチコステロイド用量の低減

を達成する、実施形態 1 6 ~ 1 8 または 2 1 ~ 2 3 のいずれか 1 つの方法。

実施形態 2 7。対象は、1 6 週後にマイアミ 9 ポイントスケールで少なくとも 2 段階の V H レベルの低減を達成する、前記実施形態のいずれかの方法。

実施形態 2 8。対象は、1 6 週後に 1 0 m g / 日未満へのコルチコステロイド用量の低減を達成する、実施形態 1 6 ~ 1 8 または 2 1 ~ 2 3 のいずれか 1 つの方法。

実施形態 2 9。対象は：

- C R T の 2 0 % を超える低減、
- B C V A の 1 0 文字を超える改善、
- 網膜血管漏出の低減、および / または
- ブドウ膜炎臨床評価スコアの改善

を経験する、前記実施形態のいずれかの方法。

実施形態 3 0。対象は、1 6 週後に B C V A の改善を達成する、実施形態 2 9 の方法。

実施形態 3 1。対象は、1 6 週後に C R T の改善を達成する、実施形態 2 9 の方法。

実施形態 3 2。対象は、1 6 週後に網膜血管漏出の改善を達成する、実施形態 2 9 の方法。

実施形態 3 3。対象は、1 6 週後にブドウ膜炎臨床評価スコアの改善を達成する、実施形態 2 9 の方法。

実施形態 3 4。I L - 6 受容体に特異的に結合する抗体は、配列番号 2 の配列の重鎖可変領域および配列番号 3 の軽鎖可変領域配列を含む、前記実施形態のいずれかの方法。

実施形態 3 5。抗体は 2 週ごとに約 2 0 0 m g で投与される、実施形態 3 4 の方法。

実施形態 3 6。抗体はサリルマブである、前記実施形態のいずれかの方法。

実施形態 3 7。抗体はトシリズマブである、実施形態 1 ~ 3 3 のいずれかの方法。

実施形態 3 8。トシリズマブは 4 から 8 m g / k g で投与される、実施形態 3 7 の方法。

実施形態 3 9。それを必要とする対象でブドウ膜炎および / または黄斑浮腫を処置する方法であって、抗体の治療有効量を対象に投与することを含み、抗体は、配列番号 2 の配列の重鎖可変領域および配列番号 3 の軽鎖可変領域配列を含む、方法。

実施形態 4 0。抗体はサリルマブである、実施形態 3 9 の方法。

実施形態 4 1。ブドウ膜炎は、中間部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎および全ブドウ膜炎からなる群から選択される、実施形態 3 9 または 4 0 の方法。

実施形態 4 2。ブドウ膜炎は非感染性のブドウ膜炎である、実施形態 3 9 ~ 4 1 のいずれかの方法。

実施形態 4 3。ブドウ膜炎は全身性または特発性である、実施形態 3 9 ~ 4 2 のいずれかの方法。

実施形態 4 4。対象は、マイアミ 9 段階スケールで 2 以上の V H レベルを有する、実施形態 3 9 ~ 4 3 のいずれかの方法。

実施形態 4 5。対象は、マイアミ 9 段階スケールで 3 以上、4、5、6、7 または 8 の硝子体疊り価 (V H) レベルを有する、実施形態 4 4 の方法。

実施形態 4 6。対象はマイアミ 9 段階スケールで 4 以上の硝子体疊り価 (V H) レベルを有する、実施形態 4 4 の方法。

10

20

30

40

50

実施形態 47。対象は黄斑浮腫を患っている、実施形態 39～46 のいずれかの方法。

実施形態 48。対象は 300 μm を超える C R T を有する、実施形態 39～47 のいずれかの方法。

実施形態 49。対象は眼内炎症の他の徴候を有する、実施形態 39～48 のいずれかの方法。

実施形態 50。眼内炎症の他の徴候は、網膜血管の血管周囲鞘形成および網膜血管の漏出からなる群から選択される、実施形態 49 の方法。

実施形態 51。対象は少なくとも 3 ヶ月の間ブドウ膜炎を患っている、実施形態 39～50 のいずれかの方法。

実施形態 52。対象のブドウ膜炎の少なくとも 1 つの症状が改善される、実施形態 39～51 のいずれかの方法。 10

実施形態 53。ブドウ膜炎の症状は、上昇した V H レベル、低減した B C V A、黄斑浮腫、眼の炎症の徴候、C R T および前眼房の眼の炎症からなる群から選択される、実施形態 52 の方法。

実施形態 54。対象は少なくとも 3 ヶ月の間コルチコステロイドで処置されている、実施形態 39～53 のいずれかの方法。

実施形態 55。コルチコステロイドはプレドニゾンである、実施形態 54 の方法。

実施形態 56。プレドニゾンは 15 から 80 mg / 日で投与される、実施形態 55 の方法。

実施形態 57。対象はメトトレキセートも投与された、実施形態 39～56 のいずれかの方法。 20

実施形態 58。メトトレキセートは 6 から 25 mg / 週で投与される、実施形態 58 の方法。

実施形態 59。対象はコルチコステロイドを投与される、実施形態 39～58 のいずれかの方法。

実施形態 60。コルチコステロイドはプレドニゾンである、実施形態 59 の方法。

実施形態 61。プレドニゾンは 15 から 80 mg / 日で投与される、実施形態 60 の方法。

実施形態 62。対象はメトトレキセートも投与される、実施形態 39～61 のいずれかの方法。 30

実施形態 63。メトトレキセートは 6 から 25 mg / 週で投与される、実施形態 62 の方法。

実施形態 64。対象は 16 週後に、

- マイアミ 9 ポイントスケールで少なくとも 2 段階の V H レベルの低減；または
- 10 mg / 日未満へのコルチコステロイド用量の低減

を達成する、実施形態 54～56 または 59～60 のいずれか 1 つの方法。

実施形態 65。対象は、16 週後にマイアミ 9 ポイントスケールで少なくとも 2 の V H レベルの低減を達成する、実施形態 39～64 のいずれかの方法。

実施形態 66。対象は、16 週後に 10 mg / 日未満へのコルチコステロイド用量の低減を達成する、実施形態 54～56 または 59～60 のいずれか 1 つの方法。 40

実施形態 67。対象は：

- C R T の 20 % を超える低減、
- B C V A の 10 文字を超える改善、
- 網膜血管漏出の低減、および / または
- ブドウ膜炎臨床評価スコアの改善

を経験する、実施形態 39～66 のいずれかの方法。

実施形態 68。対象は、16 週後に B C V A の改善を達成する、実施形態 67 の方法。

実施形態 69。対象は、16 週後に C R T の改善を達成する、実施形態 67 の方法。

実施形態 70。対象は、16 週後に網膜血管漏出の低減を達成する、実施形態 67 の方法。 50

実施形態 71。対象は、16週後にブドウ膜炎臨床評価スコアの改善を達成する、実施形態 66 の方法。

【発明を実施するための形態】

【0179】

本開示は、ブドウ膜炎および/または黄斑浮腫の処置、ならびにこれらの障害の片方または両方の少なくとも1つの症状の改善のための医薬組成物ならびにこれらの組成物を使用する方法を提供する。これらの組成物は、ヒトインターロイキン-6受容体(hIL-6R)に特異的に結合する少なくとも1つの抗体、および場合により、メトトレキセートまたはコルチコステロイドのような少なくとも1つのさらなる治療剤を含む。

【0180】

抗hIL-6R抗体

本開示は、hIL-6Rに特異的に結合するヒト抗体、またはその抗原結合性断片を患者に投与することを含む方法を含む。本明細書で用いるように、用語「hIL-6R」は、ヒトインターロイキン-6(IL-6)に特異的に結合するヒトサイトカイン受容体を意味する。ある特定の実施形態では、患者に投与される抗体は、hIL-6Rの細胞外ドメインに特異的に結合する。

【0181】

hIL-6Rの細胞外ドメインは、配列番号1のアミノ酸配列に示す。配列番号1の配列は、M V A V G C A L L A A L L A A P G A A L A P R R C P A Q E V A R G V L T S L P G D S V T L T C P G V E P E D N A T V H W V L R K P A A G S H P S R W A G M G R R L L L R S V Q L H D S G N Y S C Y R A G R P A G T V H L L V D V P P E E P Q L S C F R K S P L S N V V C E W G P R S T P S L T T K A V L L V R K F Q N S P A E D F Q E P C Q Y S Q E S Q K F S C Q L A V P E G D S S F Y I V S M C V A S S V G S K F S K T Q T F Q G C G I L Q P D P P A N I T V T A V A R N P R W L S V T W Q D P H S W N S S F Y R L R F E L R Y R A E R S K T F T T W M V K D L Q H H C V I H D A W S G L R H V V Q L R A Q E E F G Q G E W S E W S P E A M G T P W T E S R S P P A E N E V S T P M Q A L T T N K D D D N I L F R D S A N A T S L P V Q Dである。

【0182】

特記されない限り、本明細書で用いる用語「抗体」は、2つの免疫グロブリン重鎖および2つの免疫グロブリン軽鎖を含む抗体分子(すなわち、「完全抗体分子」)ならびにその抗原結合性断片を包含すると理解するべきである。本明細書で用いるように、抗体の「抗原結合性部分」、抗体の「抗原結合性断片」などの用語は、抗原に特異的に結合して複合体を形成する、任意の天然に存在する、酵素的に入手できる、合成の、または遺伝子操作されたポリペプチドまたは糖タンパク質を含む。抗体の抗原結合性断片は、例えば、抗体可変および(場合により)定常ドメインをコードするDNAの操作および発現を含むタンパク分解または組換え遺伝子操作技術のような任意の適する標準の技術を使用して、完全抗体分子から誘導することができる。そのようなDNAは公知であり、および/または、例えば市販の供与源、DNAライブラリー(例えば、ファージ-抗体ライブラリーを含む)から直ちに入手できるか、または合成することができる。例えば、1つまたはそれ以上の可変および/もしくは定常ドメインを適する構成に配置するか、またはコドンを導入するか、システイン残基を形成するか、アミノ酸を変更、付加もしくは削除する等のために、DNAを化学的に、または分子生物学技術を使用して配列決定すること、および操作することができる。

【0183】

抗原結合性断片の非限定的な例には、以下のものが含まれる:(i)Fab断片;(ii)F(ab')2断片;(iii)Fd断片;(iv)Fv断片;(v)单鎖Fv(scfv)分子;(vi)dAb断片;および(vii)抗体の超可変領域(例えば、単離された相補性決定領域(CDR))を模倣するアミノ酸残基からなる最小限の認識単位。本明細書で用いるように、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディおよびミニボディの

10

20

30

40

50

ような他の工学操作分子も、「抗原結合性断片」という表現に包含される。

【0184】

抗体の抗原結合性断片は、少なくとも1つの可変ドメインを一般的に含む。可変ドメインは任意のサイズまたはアミノ酸組成であってもよく、1つまたはそれ以上のフレームワーク配列に隣接しているかまたはインフレームである少なくとも1つのCDRを一般的に含む。 V_L ドメインに会合した V_H ドメインを有する抗原結合性断片では、 V_H および V_L ドメインは、任意の適する配置でお互いと相対的に置くことができる。例えば、可変領域はダイマーであってよく、 $V_H - V_H$ 、 $V_H - V_L$ または $V_L - V_L$ ダイマーを含有することができる。あるいは、抗体の抗原結合性断片は、モノマーの V_H または V_L ドメインを含有することができる。

10

【0185】

ある特定の実施形態では、抗体の抗原結合性断片は、少なくとも1つの定常ドメインに共有結合した少なくとも1つの可変ドメインを含有することができる。本発明の抗体の抗原結合性断片の中に見出すことができる可変および定常ドメインの非限定的で例示的な構成は、以下を含む：(i) $V_H - C_{H1}$ ；(ii) $V_H - C_{H2}$ ；(iii) $V_H - C_{H3}$ ；(iv) $V_H - C_{H1} - C_{H2}$ ；(v) $V_H - C_{H1} - C_{H2} - C_{H3}$ ；(vi) $V_H - C_{H2} - C_{H3}$ ；(vii) $V_H - C_L$ ；(viii) $V_L - C_{H1}$ ；(ix) $V_L - C_{H2}$ ；(x) $V_L - C_{H3}$ ；(xi) $V_L - C_{H1} - C_{H2}$ ；(xii) $V_L - C_{H1} - C_{H2} - C_{H3}$ ；(xiii) $V_L - C_{H2} - C_{H3}$ ；および(xiv) $V_L - C_L$ 。上に掲載される例示的な構成のいずれかを含む可変および定常ドメインのいずれの構成でも、可変および定常ドメインはお互いに直接的に連結することができるか、または完全もしくは部分的なヒンジもしくはリンク領域によって連結することもできる。ヒンジ領域は、単一のポリペプチド分子中の隣接した可変および/または定常ドメインの間でフレキシブルまたはセミフレキシブルな連結をもたらす、少なくとも2（例えば、5、10、15、20、40、60またはそれ以上の）アミノ酸からなることができる。さらに、本発明の抗体の抗原結合性断片は、お互いとおよび/または1つまたはそれ以上のモノマー V_H もしくは V_L ドメインと（例えば、ジスルフィド結合（複数可）により）非共有結合した上記の可変および定常ドメイン構成のいずれかのホモダイマーまたはヘテロダイマー（または、他の多量体）を含むことができる。

20

【0186】

用語「特異的に結合する」は、抗体またはその抗原結合性断片が、生理条件下で比較的安定した複合体を抗原と形成することを意味する。特異的結合は、少なくとも約 1×10^{-6} Mまたはそれ以下の解離定数によって特徴付けることができる。他の実施形態では、解離定数は少なくとも約 1×10^{-7} M、 1×10^{-8} Mまたは 1×10^{-9} Mである。2つの分子が特異的に結合するかどうか判定する方法は当技術分野で周知であり、例えば、平衡透析、表面プラズモン共鳴などが含まれる。

30

【0187】

完全抗体分子と同様に、抗原結合性断片は、単一特異的または多重特異的（例えば、二重特異的）であってよい。抗体の多重特異的抗原結合性断片は、少なくとも2つの異なる可変ドメインを一般的に含み、ここで、各可変ドメインは別個の抗原に、または同じ抗原の上の異なるエピトープに特異的に結合することができる。本明細書に開示される例示的な二重特異的抗体フォーマットを含む任意の多重特異的抗体フォーマットは、当技術分野で利用可能なルーチンの技術を使用して本発明の抗体の抗原結合性断片の脈絡で使用するために調整することができる。

40

【0188】

具体的な実施形態では、本発明の方法で使用するための抗体または抗体断片は多重特異的抗体であってよく、それは、1つの標的ポリペプチドの異なるエピトープに特異的であってよいか、または1つより多い標的ポリペプチドのエピトープに特異的な抗原結合性ドメインを含有することができる。本発明の脈絡で使用することができる例示的な二重特異的抗体フォーマットは、第1の免疫グロブリン（Ig） C_{H3} ドメインおよび第2のIg

50

C_{H3} ドメインの使用を含み、ここで、第1および第2の Ig C_{H3} ドメインはお互いと少なくとも1つのアミノ酸が異なり、少なくとも1つのアミノ酸の差は、アミノ酸の差を欠く二重特異的抗体と比較して二重特異的抗体のプロテインAへの結合を低減する。一実施形態では、第1の Ig C_{H3} ドメインはプロテインAに結合し、第2の Ig C_{H3} ドメインは、H 9 5 R 改変 (IMGTエクソン番号付けによる； EU番号付けでは H 4 3 5 R) のようなプロテインA結合を低減または消滅させる突然変異を含有する。第2の C_{H3} は、Y 9 6 F 改変 (IMGTによる； EUではY 4 3 6 F) をさらに含むことができる。第2の C_{H3} の中に見出すことができるさらなる改変には、以下のものが含まれる： Ig G1 抗体の場合、D 1 6 E、L 1 8 M、N 4 4 S、K 5 2 N、V 5 7 M および V 8 2 I (IMGTによる； EUによると D 3 5 6 E、L 3 5 8 M、N 3 8 4 S、K 3 9 2 N、V 3 9 7 M および V 4 2 2 I)； Ig G2 抗体の場合、N 4 4 S、K 5 2 N および V 8 2 I (IMGT； EUによると N 3 8 4 S、K 3 9 2 N および V 4 2 2 I)； Ig G4 抗体の場合、Q 1 5 R、N 4 4 S、K 5 2 N、V 5 7 M、R 6 9 K、E 7 9 Q および V 8 2 I (IMGTによる； EUによると Q 3 5 5 R、N 3 8 4 S、K 3 9 2 N、V 3 9 7 M、R 4 0 9 K、E 4 1 9 Q および V 4 2 2 I)。上記の二重特異的抗体フォーマット上の変異は、本発明の範囲内にあると考える。

【0189】

他の具体的な実施形態では、抗体はサリルマブ (SAR153191) である。サリルマブの重鎖可変領域は、配列番号2の配列を含む。

【0190】

サリルマブの軽鎖可変領域は、配列番号3の配列を含む。

【0191】

本明細書で用いるように、「中和」または「ブロッキング」抗体は、hIL-6Rへのその結合がhIL-6の生物学的活性の阻害をもたらす抗体を指すものである。hIL-6の生物学的活性のこの阻害は、当技術分野に公知である、hIL-6誘導細胞活性化およびhIL-6RへのhIL-6の結合のような、hIL-6の生物学的活性の1つまたはそれ以上の指標を測定することによって、調査することができる（下の実施例を参照）。

【0192】

本明細書に開示される完全ヒト抗IL-6R抗体は、対応する生殖系列配列と比較して、重鎖および軽鎖可変ドメインのフレームワークおよび/またはCDR領域において1つまたはそれ以上のアミノ酸置換、挿入および/または欠失を含むことができる。そのような突然変異は、本明細書に開示されるアミノ酸配列を、例えば、公開抗体配列データベースから利用可能な生殖系列配列と比較することによって、容易に確認することができる。本発明は、本明細書に開示されるアミノ酸配列のいずれかに由来する抗体およびその抗原結合性断片を含み、ここで、1つまたはそれ以上のフレームワークおよび/またはCDR領域の中の1つまたはそれ以上のアミノ酸は、対応する生殖系列残基（複数可）に、または対応する生殖系列残基（複数可）の保存的アミノ酸置換（天然または非天然の）に復帰突然変異させられる（本明細書ではそのような配列変化は「生殖系列復帰突然変異」と呼ばれる）。当業者は、本明細書に開示される重鎖および軽鎖可変領域配列から出発して、1つまたはそれ以上の個々の生殖系列復帰突然変異またはその組合せを含む多数の抗体および抗原結合性断片を容易に生成することができる。ある特定の実施形態では、VHおよび/またはVLドメインの中のフレームワークおよび/またはCDR残基の全ては、生殖系列配列に復帰突然変異させられる。他の実施形態では、ある特定の残基だけが生殖系列配列に復帰突然変異させられる、例えば、FR1の最初の8アミノ酸の中もしくはFR4の最後の8アミノ酸の中で突然変異残基が見出されるだけであるか、またはCDR1、CDR2もしくはCDR3の中で突然変異残基が見出されるだけである。さらに、本発明の抗体は、フレームワークおよび/またはCDR領域の中に2つまたはそれ以上の生殖系列復帰突然変異の任意の組合せを含有することができる、すなわち、ここで、ある特定の個々の残基は生殖系列配列に復帰突然変異させられ、生殖系列配列と異なるある特定の他の残基は維持される。得られたならば、1つまたはそれ以上の生殖系列復帰突然変異を含有

10

20

30

40

50

する抗体および抗原結合性断片は、改善された結合特異性、増加した結合親和性、改善または強化されたアンタゴニストまたはアゴニスト生物学的特性（場合により）、低減された免疫原性等のような1つまたはそれ以上の所望の特性について容易に試験することができる。この一般的な方法で得られる抗体および抗原結合性断片は、本発明の中に包含される。

【0193】

用語「エピトープ」は、パラトープとして知られる、抗体分子の可変領域中の特異的抗原結合部位と相互作用する抗原決定基を指す。単一の抗原は、1つより多いエピトープを有することができる。エピトープは立体配置的、または線状であってもよい。立体配置的エピトープは、線状ポリペプチド鎖の異なるセグメントからの、空間的に並置されたアミノ酸によって生成される。線状エピトープは、ポリペプチド鎖の隣接したアミノ酸残基によって生成されるものである。ある特定の状況では、エピトープは、抗原の上にサッカライド部分、ホスホリル基またはスルホニル基を含むことができる。

10

【0194】

抗hIL-6R抗体は、サリルマブ(SAR153191)であってよい。一実施形態では、サリルマブは、配列番号2の重鎖可変領域および配列番号3の軽鎖可変領域を含む抗体と規定される。

【0195】

配列番号2のアミノ酸配列は、EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAAS RFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGRIGYADSVK GRFTISRDNAENSFLQMNGLRAEDTALYYCAKGRDSFDI WGQGTMVTVSSである。

20

【0196】

配列番号3のアミノ酸配列は、DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRA S Q G I S S W L A W Y Q Q K P G K A P K L L I Y G A S S L E S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A S Y Y C Q Q A N S F P Y T F G Q G T K L E I Kである。

【0197】

他の実施形態では、サリルマブは、配列番号4のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号5のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む抗体と規定される。

30

【0198】

配列番号4のアミノ酸配列は、EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAAS RFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGRIGYADSVK GRFTISRDNAENSFLQMNGLRAEDTALYYCAKGRDSFDI WGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAPVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKである。

40

【0199】

配列番号5のアミノ酸配列は、DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRA S Q G I S S W L A W Y Q Q K P G K A P K L L I Y G A S S L E S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A S Y Y C Q Q A N S F P Y T F G Q G T K L E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E Cである。抗hIL6R抗

50

体は、トシリズマブであってもよい。トシリズマブは「ヒト化PM-1抗体」または「hMP1」としても知られ、マウス抗体PM-1の相補性決定領域(CDR)を(Hirataら、J. Immunology(1989年)143巻、2900~2906頁)ヒト抗体に接ぐことによって得られた(国際特許出願公開第92/19759号)。国際公開第96/11020号は、ヒト化PM1抗体が慢性関節リウマチの動物モデルにおいて有効であることを示す。トシリズマブは、商品名Actemra(登録商標)の下で市販される。

【0200】

投薬量範囲

本明細書で用いるように、「約Xから約Ymgで投与される」は、言及される物質が、その範囲の端点を含む明記された範囲の中の任意の値で投与されることを意味する。例えば、「患者に投与される抗hIL-6R抗体の用量は10mgから500mgである」は、抗hIL-6R抗体10mg、抗hIL-6R抗体500mgおよびその間の全ての用量の投与を含む。

10

【0201】

コルチコステロイド

コルチコステロイドには、プレドニゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、ピバル酸チキソコルトール、プレドニゾロンおよびメチルプレドニゾロンが含まれる。本開示の組成物および方法により、コルチコステロイドは以下の通りに投与することができる。コルチコステロイドは、1日に15から80mgで経口投与することができる。ある特定の実施形態では、コルチコステロイドは、15から20、20から50、および35から80mg/日で投与することができる。他の実施形態では、コルチコステロイドは、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75または80mg/日で投与される。ある特定の実施形態により、コルチコステロイドはプレドニゾンである。

20

【0202】

他の実施形態により、コルチコステロイドは、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンアルコール、モメタゾン、アムシノニド、ブデソニド、デソニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、ハルシノニド、ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、フルオコルトロン、ヒドロコルチゾン-17-バレレート、ハロメタゾン、ニプロピオン酸アルクロメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ニプロピオン酸ベタメタゾン、プレドニカルベート、クロベタゾン-17-ブチレート、クロベタゾール-17-プロピオネット、カプロン酸フルオコルトロン、ピバリン酸フルオコルトロン、酢酸フルブレドニデン、ヒドロコルチゾン-17-ブチレート、ヒドロコルチゾン-17-アセボネット、ヒドロコルチゾン-17-ブテプレート、シクレソニドおよびプレドニカルベートから選択することもできる。

30

【0203】

メトレキセート

メトレキセートは、6から25mg/週で経口または筋肉内投与することができる。別の実施形態では、メトレキセートは、アジア太平洋地域出身であるかまたはアジア太平洋地域出身者の子孫である患者のために、6から25mg/週で経口または筋肉内投与される。アジア太平洋地域には、台湾、韓国、マレーシア、フィリピン、タイおよびインドが含まれる。ある特定の実施形態では、メトレキセートは、6から12、10から15、15から20および20から25mg/週で投与される。他の実施形態では、メトレキセートは、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24または25mg/週で投与される。

40

【0204】

ブドウ膜炎

本明細書で用いるように、ブドウ膜炎は、任意の眼内炎症性疾患または障害を指す。「Taber's Cyclopedic Medical Dictionary」、199

50

7年(第18版)、編者Clayton L. Thomas, M.D., M.P.H., F.A. Davis Company, Philadelphia, PA発行、を参照。異なるタイプのブドウ膜炎を、下に記載する。ブドウ膜炎には、ブドウ膜路構造(例えば、虹彩、毛様体および脈絡膜)および目の非ブドウ膜部(例えば、網膜および角膜)の両方が関与することができる。ブドウ膜炎は、虹彩炎(すなわち、虹彩の炎症)、毛様体炎(すなわち、毛様体の炎症)、全ブドウ膜炎(すなわち、目のブドウ膜血管層全体の炎症)、後部ブドウ膜炎および前部ブドウ膜炎を含むことができる。末梢ブドウ膜炎とも呼ばれる中間部ブドウ膜炎は、毛様体および毛様体扁平部の領域の虹彩およびレンズの直後の領域に集中し、「毛様体炎」および「扁平部炎」とも呼ばれる。それぞれは本明細書に完全に組み入れられる、米国特許第9,139,646号；米国特許第8,895,521号；および米国特許出願公開番号20090082288A1も参照。ブドウ膜炎は急性であってよい(すなわち、徴候および症状は突然起こり、短時間、例えば数日または数週間持続する)、または慢性であってよい(すなわち、開始は段階的であり、急性ブドウ膜炎より長く、例えば数週間、数ヶ月または数年持続する)。

【0205】

「後部ブドウ膜炎」は脈絡網膜炎ともしばしば呼ばれ、それは、脈絡膜および網膜の炎症が関与するブドウ膜炎の型である。Suttorp-Schultenら、1996年Ocul Immunol Inflamm. 4巻(4号)：207～217頁も参照。本明細書で用いるように、「前部ブドウ膜炎」は虹彩毛様体炎を指し、それは、虹彩および毛様体の炎症ならびに/または虹彩炎によって特徴付けられる障害である。前部ブドウ膜炎は、疼痛、発赤、羞明および視力低下のような症状を一般的にもたらす。前部ブドウ膜炎の徴候には、瞳孔縮瞳および角膜に隣接する結膜の充血、いわゆる角膜輪部周囲紅潮が含まれる。Gordonら、1998年、J Clin Immunol. 18巻(4号)：264～271頁も参照。「散在性」ブドウ膜炎は、前部、中間および後部構造を含む目の全ての部分を含む炎症によって特徴付けられるブドウ膜炎のタイプを指す。Huangら、「Ocular Inflammatory Disease and Uveitis Manual: Diagnosis and Treatment」を参照する。

【0206】

様々な実施形態では、目の液体空間において、眼の炎症の炎症生成物(例えば、細胞、フィブリン、過剰なタンパク質)を見出すことができる。例えば、炎症生成物は、前眼房、後眼房および硝子体空間に見出すことができる。

【0207】

ブドウ膜炎は、目への外科的または外傷性の損傷の後に；自己免疫性障害(例えば、慢性関節リウマチ、ベーチェット病、サルコイドーシス等)の構成要素として、孤立した免疫媒介眼障害(扁平部炎または虹彩毛様体炎のような)として、既知の病因に関連しない疾患として、およびブドウ膜組織に抗体抗原複合体を堆積させる、ある特定の全身性疾患の後に起こることができる。ブドウ膜炎は、ベーチェット病、サルコイドーシス、フォクト-小柳-原田症候群等と関連する眼の炎症を含む。様々な実施形態では、非感染性のブドウ膜炎が、感染因子の不在下で起こる。

【0208】

黄斑浮腫

本明細書で用いるように、「黄斑浮腫」は、網膜の黄斑部の中での液の蓄積を指す。液は黄斑および/または網膜への血液供給に影響し、視力にマイナスの影響を及ぼす。黄斑浮腫の症状には、視力悪化、小視症、変視症、低下した色覚、ならびに中心または中央部の暗点が含まれる。米国特許第6,046,223号を参照する。中心部の網膜または黄斑に影響する障害である類囊胞黄斑浮腫を含む、異なるタイプの黄斑浮腫が存在する。類囊胞黄斑浮腫は、網膜の膨潤または水腫を引き起こす、黄斑に出現する液の複数のう胞様(胞状)領域の存在によってしばしば診断される。様々な実施形態では、対象は、黄斑浮腫を引き起こすことがある糖尿病性網膜症を患っている。

【0209】

10

20

30

40

50

治療的な投与および製剤

本明細書に記載される方法は、抗 h I L - 6 R 抗体の治療的有効量を対象に投与することを含む。本明細書で用いるように、「治療的有効量」というフレーズは、ブドウ膜炎および/または黄斑浮腫の治療をもたらす治療薬の用量を意味する。本明細書で用いるように、「治療する」は、ブドウ膜炎および/もしくは黄斑浮腫に関連した1つまたはそれ以上の症状の検出可能な改善を引き起こすこと、または、その状態もしくは症状(複数可)をもたらす根底にある病理機構(複数可)と関連する生物学的作用(例えば、特定のバイオマーカーのレベルの低下)を引き起こすことを指す。例えば、以下の症状または状態がブドウ膜炎および黄斑浮腫と関連する:上昇した硝子体暈り価(VH)レベル、低下した最良矯正視力(BCVA)、黄斑内の液の量の増加、眼の炎症の徴候、網膜血管漏出、増加した中心網膜厚さ(CRT)および前眼房の眼の炎症。より具体的には、黄斑浮腫に関連する症状には、視野中心の近くのぼんやりしたまたは波状の視覚、眼の炎症、障害のある視覚、障害のある色認識、組織肥厚および眼血管の漏出が含まれる。ある特定の実施形態では、黄斑浮腫の症状は、黄斑中の過剰な液を低減することによって改善される。

【0210】

硝子体暈り価(VH)

硝子体暈り価は、マイアミ9段階スケール(グレード0から8)によって評価される(Davis JLら、Am J Ophthalmol. 2010年; 150巻(5号): 637~41頁を参照)。硝子体暈り価は、硝子体細胞およびタンパク質浸出による底詳細の不明瞭化である。それは、前眼房炎症より著しく視覚に影響を与え、したがって、中間、後部または全ブドウ膜炎に関わる臨床治験のための転帰尺度として一般的に使用される。

【0211】

BCVA(ETDRS文字スコア)

視力(VA)は、早期処置糖尿病性網膜症研究(ETDRS)標準化プロトコールを使用して調査される、BCVAスコアを使用して評価することができる。最良矯正視力は、各診察時に測定することができる。

【0212】

中心網膜厚さ(CRT)

中心網膜厚さ(CRT)は、スペクトルドメイン光学干渉断層撮影(SD-OCT)によって測定することができる。スペクトルドメイン光学干渉断層撮影は、標準技術を使用して実行することができる。

【0213】

臨床評価スコア

患者はベースライン時の以下の基準の1つ(指標変数)に基づいて「活性」と同定することができ、処置の後にそのパラメータに関して評価して、患者が処置後に「不活性」状態に到達したかどうか判定することができる: VH、CRTおよびBCVA。二次変数: 臨床評価スコア(CAS) [活性のパラメータに関係なく] 改善した: I、不变: N、悪化: W。

【0214】

改善した: I(改善した)のスコアは、臨床的に意味がある改善であると考えられるものに割り当てられる。N(不变)のスコアは、変化がないときまたは変化が臨床的に重要でないと考えられるときに割り当てられる。W(悪化)のスコアは、変化が試験参加者を失明の短期リスクにあると判定し、試験中止が必要なときに割り当てられる。

【0215】

10

20

30

40

50

【表1】

指標変数	活性	不活性
臨床VH評価	>4	0
臨床CRT評価	>=300	<300
BCVA評価	< 70	>=70

10

【0216】

あるタイプのブドウ膜炎でいくつかの変数が利用可能であるとき、最悪のベースライン状態（臨床上の判断）の変数を指標として選択することができる。

【0217】

【表2】

	奏効定義
臨床VH評価	ベースラインからの変化により試験目2段階低下
臨床CRT評価	試験目CRT-黄斑浮腫の患者のベースラインと比較した低下>=20%
前眼房	2段階
BCVA評価	試験目BCVA-ベースラインからの改善の変化>=10文字

20

【0218】

所与の患者のための指標変数以外の炎症の全ての徴候は、その患者のための二次変数と考えることができる。指標変数として選択されない炎症の基本的徴候は、二次変数と考えることができる。グレーディングは、中止規則で主に使用される；その二次変数が炎症の基本的な徴候である（しかし、その患者のために指標変数として選択されないもの）としても、二次変数の改善は改善とみなされない。

【0219】

ある特定の実施形態では、VHレベルは、マイアミ9ポイントスケールで2ポイント低減される。他の実施形態により、VHレベルは、マイアミ9ポイントスケールで、1、2、3、4、5、6、7、8または9ポイント低減される。他の実施形態により、VHレベルは、マイアミ9ポイントスケールで、1～2、1～3、1～4、2～4または3～5ポイント低減される。

30

【0220】

ある特定の実施形態では、BCVAは、EDTRSチャートで10文字改善される。他の実施形態により、BCVAは、EDTRSチャートで、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20文字改善される。他の実施形態により、BCVAは、EDTRSチャートで、5～15、7～13または8～12文字改善される。

40

【0221】

他の実施形態では、治療的有効量は、対象に投与されるコルチコステロイドの用量を低減する。ある特定の実施形態では、コルチコステロイドのその用量は、100未満、90、80、70、60、50、40、30、20、10、5または1mg/日に低減される。ある特定の実施形態では、コルチコステロイドはプレドニゾンである。

【0222】

本発明の方法により、患者に投与される抗hIL-6R抗体の治療的有効量は、患者の年齢およびサイズ（例えば、体重または体表面積）、ならびに投与経路および当業者に周知の他の因子によって異なる。ある特定の実施形態では、患者に投与される抗hIL-6R抗体の用量は、約10mgから約500mgである。例えば、本発明は、約10mg、

50

約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg、約 120 mg、約 125 mg、約 130 mg、約 135 mg、約 140 mg、約 145 mg、約 150 mg、約 155 mg、約 160 mg、約 165 mg、約 170 mg、約 175 mg、約 180 mg、約 185 mg、約 190 mg、約 195 mg、約 200 mg、約 205 mg、約 210 mg、約 215 mg、約 220 mg、約 225 mg、約 230 mg、約 235 mg、約 240 mg、約 245 mg、約 250 mg、約 255 mg、約 260 mg、約 265 mg、約 270 mg、約 275 mg、約 280 mg、約 285 mg、約 290 mg、約 295 mg、約 300 mg、約 325 mg、約 350 mg、約 375 mg、約 400 mg、約 425 mg、約 450 mg、約 475 mg、約 500 mg またはそれ以上の抗 hIL-6R 抗体が週ごとに患者に投与される方法を含む。

【0223】

様々な実施形態では、hIL-6R 抗体は、100 から 200 mg で週 1 回投与される。一実施形態では、hIL-6R 抗体は、100 mg で週 1 回投与される。一実施形態では、hIL-6R 抗体は、150 mg で週 1 回投与される。一実施形態では、hIL-6R 抗体は、200 mg で週 1 回投与される。一実施形態では、hIL-6R 抗体は、100 から 150 mg で週 1 回投与される。別の実施形態では、hIL-6R 抗体は、100 から 200 mg で 2 週ごとに 1 回投与される。別の実施形態では、hIL-6R 抗体は、150 から 200 mg で 2 週ごとに 1 回投与される。他の実施形態では、hIL-6R 抗体は、約 100 または約 150 mg で週 1 回投与される。他の実施形態では、hIL-6R 抗体は、約 100、150 または 200 mg で 2 週ごとに 1 回投与される。一実施形態では、hIL-6R 抗体は、100 mg で 2 週ごとに 1 回投与される。一実施形態では、hIL-6R 抗体は、150 mg で 2 週ごとに 1 回投与される。一実施形態では、hIL-6R 抗体は、200 mg で 2 週ごとに 1 回投与される。これらの実施形態の一部により、hIL-6R 抗体は皮下投与される。これらの実施形態の一部により、hIL-6R 抗体はサリルマブである。

【0224】

一実施形態では、hIL-6R 抗体は、約 100 から 約 150 mg で週 1 回投与される。別の実施形態では、hIL-6R 抗体は、約 100 から 約 200 mg で 2 週ごとに 1 回投与される。別の実施形態では、hIL-6R 抗体は、約 150 から 約 200 mg で 2 週ごとに 1 回投与される。これらの実施形態の一部により、hIL-6R 抗体は皮下投与される。これらの実施形態の一部により、hIL-6R 抗体はサリルマブである。

【0225】

一実施形態では、hIL-6R 抗体は、約 162 mg で週 1 回投与される。別の実施形態では、hIL-6R 抗体は、約 162 mg で 2 週ごとに 1 回投与される。別の実施形態では、hIL-6R 抗体は、162 mg で週 1 回投与される。別の実施形態では、hIL-6R 抗体は、162 mg で 2 週ごとに 1 回投与される。これらの実施形態の一部により、hIL-6R 抗体は皮下投与される。これらの実施形態の一部により、hIL-6R 抗体はトシリズマブである。

【0226】

患者に投与される抗 hIL-6R 抗体の量は、患者体重 1 キログラムあたりの抗体のミリグラム数（すなわち、mg / kg）で表すことができる。例えば、本発明の方法は、抗 hIL-6R 抗体を、患者体重 1 kg につき 約 0.01 から 約 100 mg、約 0.1 から 約 50 mg、または 約 1 から 約 10 mg の日用量で患者に投与することを含む。ある特定の実施形態では、抗 hIL-6R 抗体はトシリズマブであり、約 4 mg / kg から 約 8 mg / kg で投与される。他の実施形態では、抗 hIL-6R 抗体はトシリズマブであり、4 mg / kg から 8 mg / kg で投与される。これらの実施形態の一部では、トシリズマブは静脈内投与される。

【0227】

10

20

30

40

50

本発明の方法は、抗 h I L - 6 R 抗体の複数用量を指定された時間経過にわたって患者に投与することを含む。例えば、抗 h I L - 6 R 抗体は、1 日につき約 1 から 5 回、1 週につき約 1 から 5 回、1 ル月につき約 1 から 5 回または 1 年につき約 1 から 5 回投与することができる。ある特定の実施形態では、本発明の方法は、第 1 の時点で抗 h I L - 6 R 抗体の第 1 の用量を患者に投与し、続いて第 2 の時点で抗 h I L - 6 R 抗体の少なくとも第 2 の用量を患者に投与することを含む。ある特定の実施形態では、第 1 および第 2 の用量は、抗 h I L - 6 R 抗体の同じ量を含有することができる。例えば、第 1 および第 2 の用量の各々は、約 100 mg から約 500 mg、約 200 mg から約 300 mg、約 100 mg から約 200 mg、または約 100 mg から約 150 mg の抗体を含有することができる。第 1 および第 2 の用量の間の時間は、約 2、3 時間から数週間であってよい。例えば、第 2 の時点（すなわち、第 2 の用量が投与される時間）は、第 1 の時点（すなわち、第 1 の用量が投与される時間）の約 1 時間から約 7 週後であってよい。本発明のある特定の例示的な実施形態により、第 2 の時点は、第 1 の時点の約 1 時間、約 4 時間、約 6 時間、約 8 時間、約 10 時間、約 12 時間、約 24 時間、約 2 日、約 3 日、約 4 日、約 5 日、約 6 日、約 7 日、約 2 週、約 4 週、約 6 週、約 8 週、約 10 週、約 12 週、約 14 週またはそれ以上後であってよい。ある特定の実施形態では、第 2 の時点は、約 1 週または約 2 週である。第 3 および以降の用量は、患者の処置の全過程を通して同様に投与することができる。

【 0 2 2 8 】

本明細書で用いるように、「約」は、ある値の少なくとも 5 % 前後を指す。例えば、約 100 mg は、95 ~ 105 mg の範囲を指す。

【 0 2 2 9 】

本発明は、抗 I L - 6 R 抗体またはその抗原結合性断片、および 1 つまたはそれ以上のさらなる治療剤を場合により含む治療組成物を使用する方法を提供する。本発明の治療組成物は、適する担体、賦形剤、および改善された移行、送達、寛容性などを提供するために製剤に組み込まれる他の薬剤と一緒に投与される。全ての薬学者に公知である処方集：Remington's Pharmaceutical Sciences、Mack Publishing Company、Easton、PA に、多数の適当な製剤を見出すことができる。これらの製剤には、例えば、散剤、ペースト剤、軟膏、ゼリー、ワックス、油、脂質、脂質（カチオン性またはアニオン性）含有ベシクル（L I P O F E C T I N（商標）など）、DNA コンジュゲート、無水吸収ペースト、水中油および油中水型乳剤、乳剤カルボワックス（様々な分子量のポリエチレングリコール）、半固体のゲルならびにカルボワックスを含有する半固体の混合物が含まれる。Powell ら「Compendium of excipients for parenteral formulations」PDA (1998 年) J. Pharm. Sci. Technol. 52 卷：238 ~ 311 頁も参照。

【 0 2 3 0 】

用量は、投与される対象の年齢および体重、標的の疾患、状態、投与経路などによって異なることができる。本発明の医薬組成物を投与するために、例えば、リポソーム、微粒子、マイクロカプセルへの封入、受容体媒介エンドサイトーシスのように様々な送達系が公知であり、使用することができる（例えば、Wu ら（1987 年）J. Biol. Chem. 262 卷：4429 ~ 4432 頁を参照）。導入の方法には、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外および経口の経路が限定されずに含まれる。組成物は、任意の便利な経路によって、例えば注入またはボーラス注射によって、上皮または皮膚粘膜内膜（例えば、口の粘膜、直腸および腸管粘膜等）を通した吸収によって投与することができ、また、他の生物学的活性薬剤と一緒に投与することができる。投与は全身性または局所であってよい。h I L - 6 R 抗体は、皮下投与することができる。

【 0 2 3 1 】

医薬組成物は、ベシクル、特にリポソームの形で送達することもできる（Langen Science 249 卷：1527 ~ 1533 頁を参照）。ある特定の

10

20

30

40

50

状況では、医薬組成物は、制御放出系で、例えば、ポンプまたはポリマー材料を使って送達することができる。別の実施形態では、制御放出系は、組成物の標的に近接して置くことができ、したがって、全身用量の数分の一だけを必要とする。

【0232】

注射可能な調製物には、静脈内、皮下、皮内および筋肉内注射、局所の注射、点滴等のための剤形を含めることができる。これらの注射可能な調製物は、公知の方法によって調製することができる。例えば、注射可能な調製物は、例えば、注射のために従来使用される無菌の水性媒体または油性媒体に上記の抗体またはその塩を溶解、懸濁または乳化することによって調製することができる。注射のための水性媒体として、例えば、生理的食塩水、グルコースおよび他の補助剤を含有する等張性溶液等があり、それは、アルコール(例えば、エタノール)、多価アルコール(例えば、プロピレンギリコール、ポリエチレンギリコール)、非イオン性界面活性剤[例えば、ポリソルベート80、HCO-50(硬化ヒマシ油のポリオキシエチレン(50mol)付加物)]等のような適当な可溶化剤と組み合わせて使用することができる。油性媒体として、例えば、ゴマ油、ダイズ油等が用いられ、それは、安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール等のような可溶化剤と組み合わせて使用することができる。このように調製される注射は、適当なアンプルに充填することができる。

【0233】

好都合にも、上記の経口または非経口用の医薬組成物は、有効成分の用量に合わせるのに適している単位用量の剤形に調製される。単位用量のそのような剤形には、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、注射剤(アンプル)、坐薬等が含まれる。含有されるhIL-6R抗体の量は、皮下剤形につき一般的に約100から約200mgである。

【0234】

本明細書に開示される方法により、抗hIL-6R抗体(または、抗体を含む医薬製剤)は、任意の許容されるデバイスまたは機構を使用して患者に投与することができる。例えば、投与はシリンジおよび針を使用して、または再使用可能なペンおよび/もしくは自動注入送達デバイスで達成することができる。本発明の方法は、抗hIL-6R抗体(または、抗体を含む医薬製剤)を投与するための、多数の再使用可能なペンおよび/または自動注入送達デバイスの使用を含む。そのようなデバイスの例には、少し例を挙げると、限定されずに、AUTOPEN(商標)(Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK)、DISETRONIC(商標)ペン(Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland)、HUMALOG MIX 75/25(商標)ペン、HUMALOG(商標)ペン、HUMALI N70/30(商標)ペン(Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN)、NOVOPEN(商標)I、IIおよびIII(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、NOVOPEN JUNIOR(商標)(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、BD(商標)ペン(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ)、OPTIPEN(商標)、OPTIPEN PRO(商標)、OPTIPEN STARLET(商標)およびOPTICLIK(商標)(Sanofi-Aventis, Frankfurt, Germany)が含まれる。本発明の医薬組成物の皮下送達に応用される使い捨て式ペンおよび/または自動注入送達デバイスには、少し例を挙げると、限定されずに、SOLOSTAR(商標)ペン(Sanofi-Aventis)、FLEXPEN(商標)(Novo Nordisk)およびKWIKPEN(商標)(Eli Lilly)、SURECLICK(商標)自動注入装置(Amgen, Thousand Oaks, CA)、PENLET(商標)(Haselmeier, Stuttgart, Germany)、EPIPEN(Dey, L.P.)、ならびにHUMIRA(商標)ペン(AbbVie Inc., North Chicago, IL)が含まれる。

【0235】

抗hIL-6R抗体(または、抗体を含む医薬製剤)を患者に送達するためのマイクロ

10

20

30

40

50

注入器の使用も、本明細書で企図される。本明細書で用いるように、用語「マイクロ注入器」は、長時間（例えば、約10、15、20、25、30分またはそれ以上）にわたって大量（例えば、最大約2.5mLまたはそれ以上）の治療薬剤を徐々に投与するよう設計された皮下送達デバイスを意味する。例えば、米国特許第6,629,949号；米国特許第6,659,982号；およびMeehanら、J. Controlled Release 46巻：107～116頁（1996年）を参照する。マイクロ注入器は、高濃度（例えば、約100、125、150、175、200mg/mLまたはそれ以上）の範囲内で含有される大用量の治療的タンパク質および/または粘性溶液の送達のために、特に有益である。

【0236】

患者集団

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される方法および組成物は、特異患者集団に投与される。これらの集団は、マイアミ9段階スケールで2以上の硝子体曇り価（VH）レベルを有する対象を含む。他の実施形態では、この集団中の対象は、3、4、5、6、7または8を超えるVHレベルを有する。他の実施形態により、この集団中の対象は、マイアミ9段階スケールで4を超えるVHレベルを有する。

【0237】

他の実施形態では、この集団中の対象は、黄斑浮腫を有する。ある特定の実施形態では、黄斑浮腫を有する対象は、300μmを超えるCRTを有する。

【0238】

他の実施形態では、この集団中の対象は、網膜血管の血管周囲鞘形成および網膜血管の漏出のような眼内炎症の他の徴候を有する。

【0239】

ある特定の実施形態により、本発明の方法は、前記の特徴のいずれかを示す患者を選択すること、および本明細書の他の場所で記載される抗hIL-6R抗体を患者に投与することを含む。

【0240】

併用療法

本発明は、ブドウ膜炎および/または黄斑浮腫を処置する方法であって、そのような処置を必要とする患者に抗hIL-6R抗体を投与することを含む方法を含む。ある特定の実施形態では、抗hIL-6R抗体は、「単独療法」または単一の治療剤として投与される。代わりの実施形態では、抗hIL-6抗体は、少なくとも1つのさらなる治療剤と組み合わせて投与される。本発明の方法の実施において抗hIL-6R抗体と組み合わせて投与することができるさらなる治療剤の例には、コルチコステロイドならびにヒト対象においてブドウ膜炎および/または黄斑浮腫を処置、予防または改善することが知られている任意の他の化合物が限定されずに含まれる。本発明の方法との関連で抗hIL-6R抗体と組み合わせて投与することができるさらなる治療剤の具体的な非限定例には、メトトレキセートおよびプレドニゾンが限定されずに含まれる。本方法では、さらなる治療剤（複数可）は、抗hIL-6R抗体と同時に、または逐次的に投与することができる。例えば、同時投与のために、抗hIL-6R抗体および少なくとも1つのさらなる治療剤の両方を含有する医薬製剤を作製することができる。本発明の方法の実施において抗hIL-6R抗体と組み合わせて投与されるさらなる治療剤の量は、当技術分野で公知であり直ちに利用できるルーチンの方法を使用して、容易に決定することができる。

【0241】

本発明の本開示は、以下のいずれかを含む医薬組成物を提供する：

【0242】

2週ごとに投与される100から200mgのサリルマブ（SAR153191）、および毎日投与される15から80mgのプレドニゾンを含む組成物。

【0243】

2週ごとに投与される約200mgのサリルマブ（SAR153191）、および毎日

10

20

30

40

50

投与される 15 から 80 mg のプレドニゾンを含む組成物。

【 0244 】

2 週ごとに投与される 100 から 150 mg のサリルマブ (SAR153191) 、毎日投与される 15 から 80 mg のプレドニゾン、および毎週投与される 6 から 25 mg のメトトレキセートを含む組成物。

【 0245 】

2 週ごとに投与される 100 から 200 mg のサリルマブ (SAR153191) 、毎日投与される 15 から 80 mg のプレドニゾン、および毎週投与される 6 から 25 mg のメトトレキセートを含む組成物。

【 0246 】

本発明の本開示は、以下のいずれかを含む、ブドウ膜炎に関連した症状を改善する方法を提供する：

【 0247 】

それを必要とする対象に、2 週ごとに 100 から 200 mg のサリルマブ (SAR153191) 、および 1 日あたり 15 から 80 mg のプレドニゾンを投与することを含む方法。

【 0248 】

それを必要とする対象に、2 週ごとに約 200 mg のサリルマブ (SAR153191) 、および 1 日あたり 15 から 80 mg のプレドニゾンを投与することを含む方法。

【 実施例 】

【 0249 】

【 実施例 1 】

抗 I L 6 R 抗体は、ヒトにおけるブドウ膜炎および / または黄斑浮腫の処置において有効である。

非感染性、中間、後部または全ブドウ膜炎を有する患者において 2 週ごとに (q 2 w) 皮下投与されるサリルマブの効能および安全性を評価するために、試験を実行した。

【 0250 】

これは、無作為化された二重マスキングプラセボ対照並行群試験であった。無作為化は 2 : 1 (サリルマブ : プラセボ) であって、患者は、硝子体暈り価 (VH) レベル (VH = 4 対 VH < 4) 、黄斑浮腫 (Yes, No) およびブドウ膜炎病因 (全身性および特発性) のスクリーニングによって層化した。

【 0251 】

主な目的は、以下を評価することであった：非感染性のブドウ膜炎 (N I U) 患者における 16 週時のサリルマブ 200 mg q 2 w の効能；最良矯正視力 (B C V A) の変化；N I U 患者における皮下サリルマブの安全性；黄斑浮腫の変化；眼の炎症の他の徴候の変化；網膜血管漏出への効果；16 週時の同時免疫抑制療法の低減へのサリルマブの効果；前部眼房における眼の炎症の変化；N I U 患者におけるサリルマブの薬物動態 (P K) ；および免疫原性抗薬物抗体 (A D A) 。高感受性 C 反応性タンパク質 (h s - C R P) および血清アミロイド A (S A A) のような炎症の血清バイオマーカーへの効果；適時の根底にある全身性疾患への効果；52 週時の眼の疾患へのサリルマブの効果；52 週時の同時免疫抑制療法の低減へのサリルマブの効果；および、症状悪化時のブドウ膜炎の特徴も評価した。

【 0252 】

試験は、2 つの期間を含んでいた：

・ 主要な処置期間 (パート A) : 組入れ時、患者はプレドニゾンまたは同等のステロイドによる処置 (単独療法として、またはメトトレキセートと併用) を既に受けていなければならなかった；継続した療法にサリルマブまたはプラセボが加えられた。2 つの試験処置注射 (4 回目の診察) の後、少なくとも 2 つの連続した評価で改善が確認されたならば、所定の規則に従ってバックグラウンド療法の漸減が開始された。16 週の間、隔週に臨床 (効能および安全性) 評価を実行した。

10

20

30

40

50

・延長処置期間（パートB）：患者がパートAを完了し、応答体として確定されたならば、彼／彼女は1年（50週時に最後の注射）の完了まで同じ二重マスキング処置を継続した。4週ごとに臨床（効能および安全性）評価を実行した。

【0253】

さらに、2つのさらなるオプションがあった：

・非盲検処置期間（パートC）：パートAのいかなるときにも、16週時に症状が悪化した患者、または不応答体として確定された患者は、試験担当医の裁量により、およびこの手順が許容された参加国では、パートCで非盲検サリルマブによる処置を続ける資格を満たした。患者は、追加の最大34週の間処置された（最大18回の追加の注射）。効能および安全性の評価を実行した。

・調査研究のためにDNAおよびRNAを積み上げるための任意選択のゲノム研究サブスタディが、患者に提案された。

概ね57人の患者（サリルマブで予想された59%応答およびプラセボで予想された20%応答の比較のために80%の検定力を仮定）の無作為化を計画した。

【0254】

活性の疾患または最近活性の（過去3カ月に活性）疾患有する、非感染性の中間、後部または全ブドウ膜炎の患者。患者は、単一の免疫抑制療法として、またはメトトレキセートと併用してコルチコステロイドを受けることになっていた。他のいかなる免疫抑制療法も許されなかった。患者は、経口プレドニゾン（15mgおよび<80mg/日[または同等の経口コルチコステロイド]）を、単一の免疫抑制療法として、またはメトトレキセート（MTX）（25mg/週）と併用して、経口的に、または同等の静脈内、筋肉内もしくは皮下に受けなければならなかった。

【0255】

一次エンドポイントは、16週時の（1）被験目において判定されたVH（マイアミ9ポイントスケール）の少なくとも2段階の低減、または（2）16週時の<10mg/日のプレドニゾンもしくは同等の経口コルチコステロイドの用量の患者の割合であった。16週時の他の効能エンドポイントには、中心網膜厚さ（CRT）、最良矯正視力、コルチコステロイド投薬量、網膜血管漏出（FA）（試験的）および臨床評価スコア（試験的）におけるベースラインの変化が含まれた。

【0256】

被験患者

合計58人の患者が無作為化された：サリルマブ群に38人の患者およびプラセボ群に20人の患者。58人の全患者はIMP（治験医薬品）に曝露させられ、mITT（変更された包括解析）集団に含まれた。明瞭性のために、mITT集団は、少なくとも1つのIMP注射を受けた全ての無作為化患者を含む。サリルマブ群の合計28人（73.7%）の患者およびプラセボ群の13人（65.0%）の患者が、主要処置期間を完了した（パートA）；16週時の評価不可能な一次効能エンドポイント（VH評価）のために、プラセボ群の1名の患者は完了集団に含まれなかった。

【0257】

処置群の間で、ベースラインの人口統計および患者特性を均衡させた（表1）。注目すべきことに、黄斑浮腫（CRT = 300 μ mと規定される）の患者数は、プラセボ群と比較してサリルマブ群においてより低かった（それぞれ、21[55.3%]対13[65.0%]）。

【0258】

10

20

30

40

50

【表3】

表1 - 層化因子の記載(IVRSデータベースに記録される)-無作為化集団VHレベル層は
スクリーニング時に判定された値に基づく

	プラセボ (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)	全 (N=58)
硝子体疊り価レベル(J Davis/マイアミ 9段階スケール)[n(%)]			
数	20	38	58
VH<4	17 (85.0%)	32 (84.2%)	49 (84.5%)
VH>=4	3 (15.0%)	6 (15.8%)	9 (15.5%)
ブドウ膜炎病因[n(%)]			
数	20	38	58
特発性	13 (65.0%)	25 (65.8%)	38 (65.5%)
全身性	7 (35.0%)	13 (34.2%)	20 (34.5%)
黄斑浮腫[n(%)]			
数	20	38	58
はい	13 (65.0%)	21 (55.3%)	34 (58.6%)
いいえ	7 (35.0%)	17 (44.7%)	24 (41.4%)

黄斑浮腫層はスクリーニング時にデバイスソフトウェアによって自動測定されたCRT判定値
の中央値に基づく。

【0259】

ベースラインのコルチコステロイド中央用量は、20mg/日であった。58人の患者のうち、1人(1.7%)はベースライン時に15mg/日未満のコルチコステロイド用量を有し、45人(77.6%)は、ベースライン時に15または20mg/日のコルチコステロイド用量を有し、12人(20.7%)は、ベースライン時に20または40mg/日のコルチコステロイド用量を有し、0人の患者は、ベースライン時に40mg/日を超えるコルチコステロイド用量を有した。さらに、大半の55人(94.8%)の患者はベースライン時に活性疾患を有し、29人(50%)の患者ではこれは全ブドウ膜炎であった。

【0260】

最初の診断からの中央時間は17.92ヶ月(1.49年)であって、それは、サリルマブ群(17.58ヶ月)と比較したとき、プラセボ群(24.02ヶ月)においてより高かった。

【0261】

ベースライン時、VH<4と判定された患者数は、プラセボ群(17人の患者[85.0%])と比較したとき、サリルマブ群(49人の患者[86.0%])においてより高かった。ベースライン時の判定されたCRT中央値は、プラセボ群(308.0μm)と比較してサリルマブ群(298.0μm)においてより低かった。さらに、黄斑浮腫(C

10

20

30

40

50

R T 300 μ mと規定される)の患者の百分率は、プラセボ群と比較してサリルマブ群においてより低かった(すなわち、それぞれ、サリルマブ群の18人の患者[48.6%]対プラセボ群の14人の患者[70.0%])。表2を参照する。

【0262】

【表4】

表2 - 被験目のベースライン時の判定された眼の評価-無作為化集団

	プラセボ (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)	全 (N=58)
硝子体疊り価(J Davis/マイアミ9段階スケール)			
数	20	37	57
0	6 (30.0%)	13 (35.1%)	19 (33.3%)
1	9 (45.0%)	14 (37.8%)	23 (40.4%)
2	2 (10.0%)	2 (5.4%)	4 (7.0%)
3	0	3 (8.1%)	3 (5.3%)
4	1 (5.0%)	2 (5.4%)	3 (5.3%)
5	1 (5.0%)	2 (5.4%)	3 (5.3%)
6	0	1 (2.7%)	1 (1.8%)
7	0	0	0
8	1 (5.0%)	0	1 (1.8%)
VH<4	17 (85.0%)	32 (86.5%)	49 (86.0%)
VH \geq 4	3 (15.0%)	5 (13.5%)	8 (14.0%)
硝子体疊り価(J Davis/マイアミ7段階スケール)			
数	20	37	57
0	6 (30.0%)	13 (35.1%)	19 (33.3%)
1	9 (45.0%)	14 (37.8%)	23 (40.4%)
2	2 (10.0%)	5 (13.5%)	7 (12.3%)
3	1 (5.0%)	2 (5.4%)	3 (5.3%)
4	1 (5.0%)	2 (5.4%)	3 (5.3%)
5	0	1 (2.7%)	1 (1.8%)
6	1 (5.0%)	0	1 (1.8%)
VH<3	17 (85.0%)	32 (86.5%)	49 (86.0%)
VH \geq 3	3 (15.0%)	5 (13.5%)	8 (14.0%)
中心網膜厚さ(SD-OCTからの自動測定) (μ m)			
数	20	37	57
平均(SD)	308.9 (53.1)	341.6 (149.6)	330.2 (124.9)
中央値	308.0	298.0	303.0
Q1 : Q3	271.0 : 338.0	273.0 : 340.0	273.0 : 339.0
最小:最大	223 : 432	148 : 992	148 : 992
CRT<300	6 (30.0%)	19 (51.4%)	25 (43.9%)
CRT \geq 300	14 (70.0%)	18 (48.6%)	32 (56.1%)

【0263】

10

20

30

40

50

【表 5】

	プラセボ (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)	全 (N=58)
中心網膜厚さ(CRT)(手動測定)(μm)			
数	20	37	57
平均(SD)	217.2 (64.8)	248.4 (165.1)	237.4 (138.5)
中央値	195.3	194.0	194.0
Q1 : Q3	170.5 : 255.8	173.5 : 226.0	171.5 : 248.5
最小:最大	125 : 380	94 : 927	94 : 927
CRT<300	18 (90.0%)	30 (81.1%)	48 (84.2%)
CRT≥300	2 (10.0%)	7 (18.9%)	9 (15.8%)

(SD: 標準偏差)

【0264】

ベースライン時の V H < 4 および V H < 3 の試験担当医による眼の評価は、以下の表 3 に記載する。合計 14 人 (24.1 %) の患者が V H = 4 を有した； 9 人の患者 ([23.7 %]) がサリルマブ群において同定され、 5 人の患者 ([25.0 %]) がプラセボ群において同定された。ベースライン時に B C V A = 70 文字の患者の数は、プラセボ群と比較してサリルマブ群においてより低かった (すなわち、それぞれ、サリルマブ群の 23 人の患者 [60.5 %] 対プラセボ群の 16 人の患者 [80.0 %])。患者の大半 (55 人の患者； 94.8 %) は、ベースライン時に異常なフルオレセイン血管造影 (F A) を呈した。表 3 を参照する。

20

【0265】

30

40

50

【表6】

表3 - 被験目のベースライン時の試験担当医による眼の評価-無作為化集団

	プラセボ (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)	全 (N=58)
硝子体曇り価(J Davis/マイアミ9段階スケール)			
数	20	38	58
0	4 (20.0%)	7 (18.4%)	11 (19.0%)
1	3 (15.0%)	10 (26.3%)	13 (22.4%)
2	5 (25.0%)	6 (15.8%)	11 (19.0%)
3	3 (15.0%)	6 (15.8%)	9 (15.5%)
4	3 (15.0%)	5 (13.2%)	8 (13.8%)
5	2 (10.0%)	1 (2.6%)	3 (5.2%)
6	0	2 (5.3%)	2 (3.4%)
7	0	1 (2.6%)	1 (1.7%)
8	0	0	0
VH<4	15 (75.0%)	29 (76.3%)	44 (75.9%)
VH≥4	5 (25.0%)	9 (23.7%)	14 (24.1%)
硝子体曇り価(J Davis/マイアミ7段階スケール)			
数	20	38	58
0	4 (20.0%)	7 (18.4%)	11 (19.0%)
1	3 (15.0%)	10 (26.3%)	13 (22.4%)
2	8 (40.0%)	12 (31.6%)	20 (34.5%)
3	3 (15.0%)	5 (13.2%)	8 (13.8%)
4	2 (10.0%)	1 (2.6%)	3 (5.2%)
5	0	3 (7.9%)	3 (5.2%)
6	0	0	0
VH<3	15 (75.0%)	29 (76.3%)	44 (75.9%)
VH≥3	5 (25.0%)	9 (23.7%)	14 (24.1%)
SD-OCTによって測定された中心網膜厚さ (CRT)(μm)			
数	20	38	58
平均(SD)	302.3 (60.1)	329.8 (154.1)	320.3 (129.6)
中央値	299.5	288.0	296.5
Q1 : Q3	262.5 : 333.5	254.0 : 337.0	255.0 : 335.0
最小:最大	205 : 432	153 : 1048	153 : 1048
CRT<300	10 (50.0%)	21 (55.3%)	31 (53.4%)
CRT≥300	10 (50.0%)	17 (44.7%)	27 (46.6%)

【0 2 6 6】

【表7】

	プラセボ (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)	全 (N=58)
最良矯正視力(ETDRS文字スコア)			
数	20	38	58
平均(SD)	74.5 (13.4)	70.4 (14.6)	71.8 (14.2)
中央値	79.0	73.5	75.0
Q1 : Q3	74.0 : 83.0	63.0 : 80.0	64.0 : 81.0
最小:最大	35 : 88	24 : 93	24 : 93
BCVA <70文字	4 (20.0%)	15 (39.5%)	19 (32.8%)
BCVA ≥70文字	16 (80.0%)	23 (60.5%)	39 (67.2%)
フルオレセイン血管造影(FA)			
数	20	38	58
正常	1 (5.0%)	2 (5.3%)	3 (5.2%)
異常	19 (95.0%)	36 (94.7%)	55 (94.8%)
前部眼房(細胞)			
数	20	38	58
0	15 (75.0%)	28 (73.7%)	43 (74.1%)
+0.5	3 (15.0%)	4 (10.5%)	7 (12.1%)
+1	2 (10.0%)	5 (13.2%)	7 (12.1%)
+2	0	1 (2.6%)	1 (1.7%)
+3	0	0	0
虹彩/瞳孔病状(発赤)			
数	20	38	58
正常	16 (80.0%)	33 (86.8%)	49 (84.5%)
異常	4 (20.0%)	5 (13.2%)	9 (15.5%)
硝子体(細胞)			
数	20	38	58
0	2 (10.0%)	7 (18.4%)	9 (15.5%)
+0.5	3 (15.0%)	7 (18.4%)	10 (17.2%)
+1	7 (35.0%)	14 (36.8%)	21 (36.2%)
+2	8 (40.0%)	8 (21.1%)	16 (27.6%)
+3	0	2 (5.3%)	2 (3.4%)

【0 2 6 7】

【表8】

	プラセボ (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)	全 (N=58)	
mmHgで表した眼圧(IOP)				
数	20	38	58	
平均(SD)	16.3 (4.3)	15.0 (3.4)	15.4 (3.7)	
中央値	16.5	15.0	16.0	
Q1 : Q3	13.0 : 18.5	13.0 : 17.0	13.0 : 18.0	
最小:最大	9 : 26	8 : 24	8 : 26	10
まぶた紅斑				
数	20	38	58	
0	20 (100%)	38 (100%)	58 (100%)	
+0.5	0	0	0	
+1	0	0	0	
+2	0	0	0	
+3	0	0	0	
まぶた水腫				
数	20	38	58	20
0	20 (100%)	38 (100%)	58 (100%)	
+0.5	0	0	0	
+1	0	0	0	
+2	0	0	0	
+3	0	0	0	
結膜充血				
数	20	38	58	
0	20 (100%)	37 (97.4%)	57 (98.3%)	
+0.5	0	0	0	
+1	0	1 (2.6%)	1 (1.7%)	30
+2	0	0	0	
+3	0	0	0	
結膜水腫				
数	20	38	58	
0	20 (100%)	38 (100%)	58 (100%)	
+0.5	0	0	0	
+1	0	0	0	
+2	0	0	0	
+3	0	0	0	40

【0 2 6 8】

【表9】

	プラセボ (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)	全 (N=58)	
結膜下出血				
数	20	38	58	
0	20 (100%)	37 (97.4%)	57 (98.3%)	
+0.5	0	0	0	
+1	0	1 (2.6%)	1 (1.7%)	
+2	0	0	0	10
+3	0	0	0	
角膜浮腫				
数	20	38	58	
0	20 (100%)	38 (100%)	58 (100%)	
+0.5	0	0	0	
+1	0	0	0	
+2	0	0	0	
+3	0	0	0	
角膜汚れ/びらん				20
数	20	38	58	
0	20 (100%)	38 (100%)	58 (100%)	
+0.5	0	0	0	
+1	0	0	0	
+2	0	0	0	
+3	0	0	0	
前部眼房発赤				
数	20	36	56	
0	15 (75.0%)	30 (83.3%)	45 (80.4%)	
+0.5	0	0	0	30
+1	2 (10.0%)	6 (16.7%)	8 (14.3%)	
+2	3 (15.0%)	0	3 (5.4%)	
+3	0	0	0	
+4	0	0	0	
水晶体状態				
数	20	38	58	
有水晶体	17 (85.0%)	29 (76.3%)	46 (79.3%)	
偽水晶体	3 (15.0%)	9 (23.7%)	12 (20.7%)	
無水晶体	0	0	0	40

【0 2 6 9】

【表10】

	プラセボ (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)	全 (N=58)
有水晶体眼の水晶体乳白度			
数	17	29	46
1	12 (70.6%)	25 (86.2%)	37 (80.4%)
2	5 (29.4%)	4 (13.8%)	9 (19.6%)
3	0	0	0
			10
視神經(カップ/ディスク比)			
数	20	38	58
平均(SD)	0.190 (0.121)	0.208 (0.142)	0.202 (0.134)
中央値	0.200	0.200	0.200
Q1 : Q3	0.100 : 0.300	0.100 : 0.300	0.100 : 0.300
最小:最大	0.00 : 0.30	0.00 : 0.80	0.00 : 0.80

FDA推奨によりスライド2および3を单一の段階として合わせ、スライド6および7を单一の段階として合わせることによって、9段階スケールは7段階スケールに変更される

10

20

【0270】

注目すべきことに、VHに関する試験担当医の評価と判定された評価の間で不一致が観察された。患者集団の52.6%以上において、VHの判定された評価は試験担当医の評価より軽かった。さらに、両評価の間に2段階またはそれ以上の差を有する一定割合の患者がいた。したがって、試験担当医によるVH値を使用した一次エンドポイントのためのさらなる感度分析が含まれた。患者の55.2%においてCRTに関して試験担当医の評価と判定された評価の間に差は観察されず、12人(20.7%)の患者においてCRTの判定された評価は試験担当医の評価より軽かった。

【0271】

投薬量および持続時間

30

両群において注射への曝露は同等であって、パートAの16週の間のIMP注射曝露は平均14.1週であった。全体的コンプライアンスも、両群で同等であった；58人の全患者は、理論的用量の少なくとも80%を受けた。

【0272】

効能

一次効能エンドポイント

一次エンドポイント(16週時にVHの2段階低減またはコルチコステロイド用量<10mg/日を有する患者の割合)分析は、判定されたVH値に基づく。一次エンドポイント分析の結果を、表4に示す。

【0273】

VHの2段階低減またはコルチコステロイド用量<10mg/日を有する患者の割合は、プラセボ(30.0%)と比較したときサリルマブ群(46.1%)においてより高かったが、その差は統計的に有意でなかった($p=0.2354$)。

40

【0274】

ブドウ膜炎に関連した眼の炎症の低減におけるサリルマブの効能を調査するために、一次効能エンドポイントを選択した。それは、VH値の低減が必須だった、重要なVHスコアを有する患者を含むことが予想された。最後に、重度のVHを有する患者はこの研究で許容されなかった同時免疫抑制医薬品で処置されるので、動員された集団はより低いVH値を示した。

【0275】

50

さらなるエンドポイント（B C V Aなど）は、機能パラメータへのサリルマップの効能の評価を目指した。

【0276】

コクラン・マンテル・ヘンツェル（CMH）検定を0.10の両側アルファレベルで使用して、完全なデータセットの各々について、2つの処置群間の応答体の割合の比較を実行した。

【0277】

【表11】

表4 - 一次効能分析-mITT集団

	プラセボ (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)	10
16週時にVH低下 ≥ 2 またはコルチコステロイド用量 <10mg/日を有する患者			
応答体の割合の組み合わせた推定値(%)	30.0	46.1	
比較対プラセボ			
オッズ比の組み合わせた推定値	2.1		
90% CI	(0.8 ~ 5.6)		
p値	0.2354		20

注:mITT集団において欠落している値に対処するために、多補完方法が使用される(シード=13480、26960;補完数=100)。

異なる補完データセットの応答体の全ての割合を平均することによって、応答体の割合の組み合わせた推定値が得られる。ルービンの式を使用して異なる補完データセットのCMH分析からのオッズ比のlog変換を合わせ、次に合わせた推定値を逆変換することによって、オッズ比の合わせた推定値が得られる。

CMH分析は、無作為化層化因子VHレベルについて調整される($VH \geq 4$ 対 $VH < 4$)。

応答体状態は、タイムウィンドウされた16週時の判定されたVHおよびコルチコステロイド値を使用して規定される。

【0278】

【表12】

30

表5 - 応答体状態による一次効能エンドポイント構成成分-mITT集団

	プラセボ (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)	40
応答体			
16週時のVH低下 ≥ 2	6 (30.0%)	17 (44.7%)	
16週時のコルチコステロイド用量<10mg/日	2 (10.0%)	6 (15.8%)	
	5 (25.0%)	16 (42.1%)	
不応答体			
効能の欠如のために主要な処置期間(パートA)を完了しなかった	13 (65.0%)	20 (52.6%)	
16週時のVH低下 ≥ 2 がなくおよびコルチコステロイド用量 $\geq 10mg/日$	6 (30.0%)	6 (15.8%)	
16週時のVH低下 ≥ 2 がなくおよびコルチコステロイド用量なし	6 (30.0%)	11 (28.9%)	
医学レビューによる不応答体	0	3 (7.9%)	
	1 (5.0%)	0	

VH値は、タイムウィンドウされた16週時の判定されたVH値である。コルチコステロイド値は、タイムウィンドウされた16週時に基づく。

【0279】

欠落応答体状態を不応答体とみなし、VHの2段階低減またはコルチコステロイド用

50

量 < 10 mg / 日の感度分析の結果は、一次分析と類似していた（表 6 を参照）。

【 0 2 8 0 】

欠落応答体を不応答体とみなした、16週時にVHの2段階以上の低減またはプレドニゾンもしくは同等の経口コルチコステロイドの用量 < 10 mg / 日を有する患者の割合のための構成成分も計算した。

【 0 2 8 1 】

【表 1 3 】

表6 - 感度分析:欠落応答体状態を不応答体とみなした、16週時に判定されたVHの少なくとも2段階の低減またはプレドニゾンもしくは同等の経口コルチコステロイドの用量<10mg/日を有する患者の割合-mITT

10

	プラセボ (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)
16週時にVH低下≥2またはコルチコステロイド 用量<10mg/日を有する患者		
応答体 [n(%)]	6 (30.0%)	17 (44.7%)
比較対プラセボ		
共通オッズ比	2	
90%正確CI		(0.6~6.2)
正確p値		0.3893

20

注:共通オッズ比は、無作為化層化因子VHレベルについて調整したCMH分析に由来する(VH>=4 対VH<4)。正確層化検定からの両側信頼区間(CI)およびp値(Gart 1971)。

応答体状態は、タイムウインドウされた16週時の判定されたVHおよびコルチコステロイド値を使用して規定される。

16週時に欠落応答体状態を有する患者は、不応答体とみなされる。

【 0 2 8 2 】

他の主要な効能エンドポイント

試験担当医の評価により、VHの2段階低減またはコルチコステロイド用量 < 10 mg / 日を有する患者の割合は、プラセボ (35.0%) と比較してサリルマブ群 (64.0%) において名目上有意により高かった (p = 0.0372)。表 7 を参照する。試験担当医による読み取り値に基づき、16週時にVHの2段階以上の低減またはプレドニゾンもしくは同等の経口コルチコステロイドの用量 < 10 mg / 日を有する患者の割合のための構成成分も計算した。表 8 を参照する。

30

【 0 2 8 3 】

40

50

【表14】

表7 - 感度分析:16週時に試験担当医に基づくVHの2段階以上の低減またはプレドニゾンもしくは同等の経口コルチコステロイドの用量<10mg/日を有する患者の割合-mITT集団

	プラセボ (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)	10
16週時にVH低下 ≥ 2 またはコルチコステロイド用量<10mg/日を有する患者			
応答体の割合の組み合わせた推定値(%)	35.0	64.0	
比較対プラセボ			
オッズ比の組み合わせた推定値		3.7	
90% CI		(1.3~10.4)	
95% CI		(1.1~12.6)	
p値		0.0372	
注:mITT集団において欠落している値に対処するために、多補完方法が使用される(シード=13480、26960;補完数=100)。			
異なる補完データセットの応答体の全ての割合を平均することによって、応答体の割合の組み合わせた推定値が得られる。ルービンの式を使用して異なる補完データセットのCMH分析からのオッズ比のlog変換を合わせ、次に合わせた推定値を逆変換することによって、オッズ比の合わせた推定値が得られる。			
CMH分析は、無作為化層化因子VHレベルについて調整される(VH ≥ 4 対VH<4)。			20
応答体状態は、タイムウインドウされた16週時の試験担当医による評価に基づくVHおよびコルチコステロイド値を使用して規定される。			

【0284】

【表15】

表8 - 感度分析 16週時の試験担当医に基づくVHの2段階以上の低減またはプレドニゾンもしくは同等の経口コルチコステロイドの用量<10mg/日を有する患者の割合の構成成分-mITT集団

	プラセボ (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)	30
応答体			
16週時のVH低下 ≥ 2	7 (35.0%)	23 (60.5%)	
16週時のコルチコステロイド用量<10mg/日	4 (20.0%)	16 (42.1%)	
16週時のVH低下 ≥ 2 がなくおよびコルチコステロイド用量 $\geq 10mg/日$	5 (25.0%)	16 (42.1%)	
不応答体			
効能の欠如のために主要な処置期間(パートA)を完了しなかった	13 (65.0%)	13 (34.2%)	
16週時のVH低下 ≥ 2 がなくおよびコルチコステロイド用量 $\geq 10mg/日$	6 (30.0%)	6 (15.8%)	
16週時のVH低下 ≥ 2 がなくおよびコルチコステロイド用量なし	6 (30.0%)	5 (13.2%)	
医学レビューによる不応答体	0	2 (5.3%)	40
	1 (5.0%)	0	

VH値は、タイムウインドウされた16週時の試験担当医評価に基づく。

コルチコステロイド値は、タイムウインドウされた16週時にに基づく。

【0285】

主要な二次効能エンドポイント

判定されたVHにおけるベースラインからの変化

ベースラインからの判定されたVHの変化の統計的有意差が、サリルマブとプラセボ処置群の間で観察された。ベースラインから第16週への判定されたVHのLS平均変化は

、プラセボ群（-0.13）と比較してサリルマブ群（-0.87）においてより高く、対プラセボLS平均差は-0.74であった（90%CI：-1.223～-0.262）； $p = 0.0127$ 。表9を参照する。

【0286】

【表16】

表9 - 二次効能エンドポイント-判定されたVHのベースラインからの変化-mITT集団

硝子体曇り価(J Davis/マイアミ9段階スケール)	プラセボ (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)	10
ベースライン			
数	20	38	
平均(SD)	1.7 (2.0)	1.4 (1.6)	
中央値	1.0	1.0	
最小:最大	0:7	0:7	
16週			
数	13	28	
平均(SD)	1.4 (1.6)	0.7 (0.9)	20
中央値	1.0	0.0	
最小:最大	0:6	0:4	
ベースラインからの変化			
数	13	28	
平均(SD)	-0.1 (1.5)	-0.9 (1.4)	
中央値	0.0	-1.0	
最小:最大	-4:1	-5:1	
LS平均(SE) ^a	-0.1 (0.23)	-0.9 (0.16)	30
90% CI	(-0.519～0.267)	(-1.146～-0.592)	
対プラセボLS平均差(SE) ^a	-0.7 (0.29)		
90% CI	(-1.223～-0.262)		
95% CI	(-1.319～-0.166)		
p値	0.0127		

CI:信頼区間;MMRM:反復測定の混合モデル;LS平均:混合モデルを使用して計算された最小二乗平均

注:ベースライン時およびベースライン後に評価された判定されたVHを有する患者だけが、ベースライン分析からの変化に含まれる。

^a処置群、診察および固定カテゴリー効果としての診察-処置群相互作用、ならびにベースライン時の判定されたVHの固定連続共変量によるMMRMモデル

患者内誤差をモデル化するために、非構造化相関マトリックスを使用する。

【0287】

硝子体曇り価予備的結論

ベースライン時に、この集団中の7人の患者だけがVH > = 4を呈した。一般に、重度疾患患者の医療標準はこの研究で禁止されたいいくつかの同時免疫抑制療法を含むので、重度の患者をこの研究で動員することはより困難であった。さらに、試験担当医と判定者の間

40

50

での、処置前評価からのVHの評価の不一致が注目された。16週時、試験担当医の評価によるVHの2段階低減またはコルチコステロイド用量<10mg/日を有する患者の割合は、プラセボ(35.0%)と比較してサリルマブ群(64.0%)において統計的に有意により高かった(OR: 3.7 (90%CI: 1.3 ~ 10.4, p = 0.0372)。さらに、判定された評価によるVHの変化は、プラセボ群と比較したとき統計的に有意により大きかった) (-0.74の対プラセボLS平均差 (90%CI: -1.223 ~ -0.262, p = 0.0127)。

【0288】

プレドニゾンまたは経口のコルチコステロイド用量

12週時に、サリルマブの5回の注射の後に、プラセボ群と比較したときに経口コルチコステロイド用量の注目すべき差が観察された。

10

【0289】

ベースラインから16週にかけてのプレドニゾンまたは経口コルチコステロイド用量におけるLS平均の変化は、プラセボ群(-7.85mg/日)と比較してサリルマブ群(-11.20mg/日)においてより高かったが、統計的有意差はなかった。

【0290】

判定された中心網膜厚さ

ベースラインから第16週への判定されたCRTのLS平均変化は、プラセボ群(-8.9μm)と比較したときサリルマブ群(-35.4μm)においてより大きく減少し、対プラセボLS平均差は-26.5であった(90%CI: -50.41 ~ -2.68) (p = 0.0683)。研究の8人の患者が、改善を示す可能性のより高い非常に高いベースラインCRT値を呈したので(表10)、MITT集団のSAPで計画されたMMRMモデルは、判定されたCRT(スチュードント化された残差プロットによって確認された)の変化をあてはめるのに適当でなかった。高いベースラインCRTを有する患者を除外したMITT集団における判定されたCRTのベースラインからの変化を評価する分析も実行し、それを表10に詳述した。高いベースラインCRTを有する患者を除外すると、ベースラインから第16週への判定されたCRTのLS平均変化はサリルマブ群(-5.27μm)で減少し、プラセボ群(1.79μm)で増加し、対プラセボLS平均差は-7.06であった(90%CI: -22.022 ~ 7.904) (p = 0.4328)。ベースラインから第16週への判定されたCRTのLS平均変化は、プラセボ群の不变と比較したときサリルマブ群(-6.4%)において減少し、対プラセボLS平均差は-6.4%であった(90%CI: -12.374 ~ -0.350) (p = 0.0825)。(表10)。

20

【0291】

30

40

50

【表17】

表10 - 判定されたCRTにおけるベースラインからの変化-高いベースラインCRTを有する患者を除外したmITT集団

中心網膜厚さ(CRT)(SD-OCTからの自動測定)(μm)	プラセボ (N=20)	SAR153191 200mg q38)	
ベースライン			
数	20	38	10
平均(SD)	306.1 (58.9)	338.4 (155.5)	
中央値	306.5	293.0	
最小:最大	214 : 432	153 : 1048	
16週			
数	14	24	
平均(SD)	299.2 (60.4)	292.7 (74.1)	
中央値	294.5	291.00	
最小:最大	211 : 429	153 : 576	
変化			
数	14	24	20
平均(SE)a	1.54 (14.36)	-7.27 (17.97)	
中央値	-1.72	-4.15	
最小:最大	-12.0 : 41.6	-48.3 : 21.9	
LS平均(SE)a	0.0 (2.90)	-6.4 (2.15)	
90% CI	(-4.923～4.934)	(-10.008～-2.705)	
対プラセボLS平均差(SE)a		-6.4 (3.55)	30
90% CI		(-12.374～-0.350)	
p値		0.0825	

CI:信頼区間; MMRM:反復測定の混合モデル; LS平均:混合モデルを使用して計算した最小二乗平均

注:ベースライン時およびベースライン後に評価された判定されたCRT(SD-OCTからの自動測定)を有する患者だけが含まれる。

a 処置群、VHレベル(<4、≥4)の無作為化層、診察および固定カテゴリー効果としての診察-処置群相互作用、ならびにベースラインCRT(SD-OCTからの自動測定)の固定連続共変量によるMMRMモデル

患者内誤差をモデル化するために、非構造化相関マトリックスを使用する。

群内で、LS平均および標準誤差(SE)は、試験母集団における層可変レベル:VHレベル(<4、≥4)の患者の観察された割合と等しい重みを使用して計算される

高いベースラインCRTは、ベースラインCRT分布のレビューに基づいてベースラインCRT≥432と規定される

40

【0292】

最良矯正視力

B C V A は、ブドウ膜炎の処置において最も臨床上重要である機能パラメータのままである。他の重要な変数 (V H 、 C R T 、 F A 所見) は、新しい処置の効能のデモンストレーションのための決定的な炎症マーカーのままである。10週時に、サリルマップの4回の注射の後、B C V A の統計的に有意な改善が観察された (表 11) 。

【0293】

ベースラインから第16週にかけてのB C V A の変化における統計的有意差が、観察された。ベースラインから第16週へのB C V A のLS平均変化は、プラセボ群 (3 . 87

50

)と比較してサリルマブ群(8.51)において有意により高く、対プラセボLS平均差は4.65であった(90%CI:1.091~8.201);p=0.0333。サリルマブ群における平均の改善は、プラセボ群の3.60文字と比較して8.93文字(ETDRSチャートの上でほぼ2本のライン)であった。

【0294】

【表18】

表11 - 二次効能エンドポイント-BCVAのベースラインからの変化-mITT集団

最良矯正視力(ETDRS文字スコア)	プラセボ (N=20)	SAR153191 200mg		10
		q2w (N=38)		
ベースライン				
数	20	38		
平均(SD)	74.50 (13.4)	70.37 (14.6)		
中央値	79.0	73.5		
最小:最大	35 : 88	24 : 93		
16週				
数	15	29		
平均(SD)	75.8 (12.0)	79.5 (10.6)		20
中央値	79.0	80.0		
最小:最大	55 : 95	52 : 100		
変化				
数	15	29		
平均(SD)	3.60 (6.5)	8.93 (9.9)		
中央値	4.0	7.0		
最小:最大	-9.0 : 20.0	-5.0 : 45.0		
LS平均(SE) ^a	3.5 (1.84)	9.3 (1.36)		
90% CI	(0.32~6.59)	(6.97~11.61)		30
対プラセボLS平均差(SE) ^a	5.8 (2.26)			
90% CI	(1.99~9.67)			
95% CI	(1.21~10.46)			
p値	0.0153			

CI:信頼区間;MMRM:反復測定のための混合モデル;LS平均:混合モデルを使用して計算された最小二乗平均

注:ベースライン時およびベースライン後に評価されたBCVAを有する患者だけが含まれる。

a 処置群、VHレベル(<4、 \geq 4)の無作為化層、診察および固定カテゴリー効果としての診察-処置群相互作用、ならびにベースラインBCVAの固定連続共変量によるMMRMモデル

患者内誤差をモデル化するために、非構造化相関マトリックスを使用する。

群内で、LS平均および標準誤差(SE)は、試験母集団における層可変レベル:VHレベル(<4、 \geq 4)の患者の観察された割合と等しい重みを使用して計算される

【0295】

BCVAおよびCRT予備的結論

16週時に、サリルマブ群の患者は、プラセボと比較してBCVAにおいて統計的に有意な改善を示した(5.8の対プラセボLS平均差(90%CI:1.99~9.67、p=0.0153))。判定されたCRT(すなわち、黄斑浮腫)における平均低減は、プラセボ群と比較したとき、サリルマブ群において数値的により高かった(対プラセボLS平均差5.8(90%CI:1.99~9.67);p=0.0153)。

40

50

【0296】

前部眼房細胞スコア

前部眼房における炎症活性は、眼房水における細胞およびタンパク質の数量化を通してお墨付きを与えられた（チンダル現象またはSUN分類）。前部眼房細胞スコア = 0 または少なくとも 2 段階低減を有する患者の百分率はサリルマブ群およびプラセボ群で類似しており、それぞれ 86.2% および 86.7% であった。16 週時に欠落データを有する患者を不応答体と考えた感度分析の結果は、元の分析と類似していた。

【0297】

16 週時に 5 mg / 日のプレドニゾン用量（または、同等のコルチコステロイド）を有する患者の百分率

16 週時に 5 mg / 日のプレドニゾン用量（または、同等のコルチコステロイド）を有する患者の割合はサリルマブおよびプラセボ群で類似し、それぞれ 41.4% および 40.0% であった。16 週時に欠落データを有する患者を不応答体と考えた感度分析の結果は、元の分析と類似していた。主要な処置期間のタイムウィンドウされた診察によるベースライン時のプレドニゾンまたは経口コルチコステロイド用量からの平均変化も、分析した。

【0298】

16 週時のマイアミ 7 ポイントスケールに基づく硝子体曇り価において 2 段階低減を有する患者の百分率

マイアミ 7 ポイントスケールに基づく VHにおいて 2 段階低減を有する患者の割合は、プラセボ（7.7%）と比較したときサリルマブ群（21.4%）においてより高かったが、差は統計的に有意でなかった（ $p = 0.3164$ ）。16 週時に欠落データを有する患者を不応答体と考えた感度分析の結果は、元の分析と類似していた。

【0299】

試験的効能エンドポイント

延長処置期間の終わり（52 週）に、応答体（判定された硝子体曇り価の 2 段階以上の低減またはプレドニゾン用量 < 10 mg / 日 [または、同等の経口コルチコステロイド] ）、不応答体および応答を判定できなかった患者の百分率は、両処置群で類似していた（表 12）。プラセボ群のゼロと比較してサリルマブ群の患者の 7.9% で、2 段階以上の低減が観察された。

【0300】

悪化した患者または 16 週時に不応答体と確定された患者は、非盲検期間、パート C においてサリルマブによる処置を継続する資格を満たした。非盲検相に入った 21 人の患者のうち、8 人（38.1%）は +36 週時にコルチコステロイド用量 < 10 mg / 日を有し、応答体であると考えられた。

【0301】

10

20

30

40

50

【表19】

表12 - 52週時(延長処置期間の終わり)に判定されたVHの2段階以上の低減またはプレドニゾンもしくは同等の経口コルチコステロイドの用量<10mg/日を有する患者の割合の構成成分-mITT集団

	プラセボ (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)	
応答体	6 (30.0%)	11 (28.9%)	10
52週時のVH低下≥2および			
52週時のコルチコステロイド用量<10mg/日	0	3 (7.9%)	
52週時のコルチコステロイド用量<10mg/日	6 (30.0%)	8 (21.1%)	
不応答体	8 (40.0%)	16 (42.1%)	
効能の欠如のために主要な処置期間(パートA)を完了しなかった	6 (30.0%)	6 (15.8%)	
効能の欠如のために全体の処置期間を完了しなかった	0	5 (13.2%)	
52週時のVH低下≥2がなくおよびコルチコステロイド用量≥10mg/日	1 (5.0%)	1 (2.6%)	20
52週時のVH低下≥2がなくおよびコルチコステロイド用量なし	0	2 (5.3%)	
医学レビューによる不応答体	1 (5.0%)	2 (5.3%)	
応答体状態は判定できない	6 (30.0%)	11 (28.9%)	
主要な処置期間(パートA)を完了するが、パートCに入った	5 (25.0%)	6 (15.8%)	
効能の欠如以外の理由のために主要な処置期間(パートA)を完了しなかった	1 (5.0%)	4 (10.5%)	
効能の欠如以外の理由のために全体の処置期間を完了しなかった	0	1 (2.6%)	30

ここで全体の処置期間は、主要+延長処置期間(パートA+パートB)からなる。

パートCは、非盲検処置期間である。

分析は、タイムウインドウされた52週時の値を使用して実行される。

【0302】

52週時(パートCの+36週時)の硝子体曇り価におけるベースラインからの変化
16週時に観察されたベースラインからの判定されたVHの変化の差は、延長処置期間に入った患者では52週時まで維持された。52週時の判定されたVH(マイアミ9段階スケールによる)の変化は、サリルマブ群では-1.1およびプラセボ群では-0.4であった。

【0303】

非盲検期間の患者は、延長期間にサリルマブを受けた患者より小さいVH低減を示した。判定されたVH(マイアミ9段階スケールによる)におけるベースラインからの変化は+36週時に観察されず、最も大きな変化(-0.4)は28週時以降に観察された。

【0304】

52週時(パートCの+36週時)にプレドニゾン用量5mg/日または<10mg/日(または、同等の経口コルチコステロイド)を有する患者の百分率

処置延長期間の大多数の患者は、プレドニゾン用量5mg/日を有し、これは、それぞれ85.7%および87.5%のサリルマブおよびプラセボ群で類似していた。非盲検期間では、プレドニゾン用量<10mg/日を有する患者の百分率は61.5%であつて

、 5 mg / 日では 53.8 % であった。

【 0305 】

52 週時 (パート C の + 36 週時) に前部眼房スコア = 0 またはスコアの 2 段階以上の低減を有する患者の百分率

52 週時に、応答体 (前部眼房スコア = 0 またはスコアの少なくとも 2 段階の低減) であった患者の百分率は、プラセボ群よりサリルマブ群で小さかった。非盲検期間にサリルマブを受けた 21 人の患者のうち、12 人 (57.1 %) は応答体であった。タイムウインドウされた診察による前部眼房細胞スコアの記述統計を、主要および延長期間ならびに非盲検期間の間分析した。

【 0306 】

10

52 週時 (パート C の + 36 週時) の最良矯正視力におけるベースラインからの変化

ベースラインから 16 週にかけての BCVA の変化の差は、延長処置期間に入った患者では 52 週時まで維持された。データは、52 週時の BCVA の変化がプラセボ群と比較してサリルマブ群においてより高かったことを示す。

【 0307 】

非盲検期間の患者は、BCVA の改善を示し、ベースライン BCVA からの変化は +3 6 週時に 4.5 E T D R S 文字であり、最も大きな変化 (5.9 E T D R S 文字) は +2 8 週時に観察された。

【 0308 】

20

中心網膜厚さのベースラインからの変化 (52 週時 (パート C の + 36 週時) の集中化スペクトルドメイン光学干渉断層撮影からのデバイス、ソフトウェアによって自動生成される)

16 週時にサリルマブ群の患者で観察された、判定された CRT における改善は、52 週時まで維持された。52 週時におけるベースライン時の判定された CRT からの平均変化は、-3.4 μm と比較してサリルマブ群では -71.1 μm であった。しかし、延長期間に試験を継続した患者は、主要な処置期間の終わりに応答体であるとみなされたことに注意すべきである。

【 0309 】

判定された CRT における改善は、非盲検期間の患者でも観察された。データは、+3 6 週時におけるベースライン時の判定された CRT からの平均変化が -37.5 μm であったことを示す。

30

【 0310 】

効能データ分析

16 週時、判定された評価による VH の 2 段階低減またはコルチコステロイド用量 < 10 mg / 日を有する患者の割合は、プラセボ群 (30.0 %) と比較してサリルマブ群 (46.1 %) においてより高かったが、差は統計的に有意でなかった ($p = 0.2354$)。

【 0311 】

16 週時、試験担当医の評価による VH の 2 段階低減またはコルチコステロイド用量 < 10 mg / 日を有する患者の割合は、プラセボ群 (35.0 %; 名目 $p = 0.0372$) と比較してサリルマブ群 (64.0 %) においてより高かった。観察された症例を使用し、欠落応答体状態を不応答体と考えた他の感度分析は、一次分析と類似した結果を生成した。

40

【 0312 】

二次効能エンドポイントの結果は、判定された VH、BCVA、判定された CRT および 16 週時におけるベースライン CRT からの変化において統計的有意差を示した。

・ベースラインから第 16 週への判定された VH の LS 平均変化は、プラセボ群 (-0.1) と比較してサリルマブ群 (-0.9) においてより高く、対プラセボ LS 平均差は -0.7 であった (90 % CI : -1.223 ~ -0.262) ; $p = 0.0127$ 。

・ベースラインから第 16 週への BCVA の LS 平均変化は、プラセボ群 (3.5) と

50

比較してサリルマブ群（9.3）において有意により高く、対プラセボLS平均差は5.8であった（90%CI：1.99～9.67）；p=0.0153。

・ベースラインから第16週への判定されたCRTのLS平均変化は、プラセボ群（-8.9 μm）と比較したときサリルマブ群（-35.4 μm）においてより大きく減少し、対プラセボLS平均差は-26.5であった（90%CI：-50.41～-2.68）；p=0.0683。

・ベースラインから第16週への判定されたCRTのLS平均変化は、プラセボ群（0.0%）の不变と比較したときサリルマブ群（-6.4%）において減少し、対プラセボLS平均差は-6.4%であった（90%CI：-12.374～-0.350）；p=0.0825。

【0313】

高いベースラインCRTを有する患者を除外すると、サリルマブ群では16週時に判定されたCRTが減少し、プラセボ群では判定されたCRTが増加した。これらのデータは、プラセボに対するサリルマブのLS平均差-7.06をもたらした（90%CI：-2.022～7.904；p=0.4328）。前部眼房細胞スコアおよび16週時のプレドニゾン用量 5 mg/日（または、同等コルチコステロイド）を有する患者の割合の二次エンドポイント分析は、サリルマブとプラセボ処置群の間で統計的有意差を有することが観察されなかった。

【0314】

試験的エンドポイント分析は、16週時に観察された、判定されたVHのベースラインからの変化、ベースラインからのBCVAの変化、およびベースラインからのCRTの変化における差が、52週時に維持されたことを示した。二次薬力学的分析は、hs-CRPおよびSAAの両方のレベルが、プラセボ群と比較してサリルマブ群において第4週から減少すること、および抑制が第52週まで維持されたことを示した。

【0315】

52週時の患者の一次および二次分析

下の表13～16は、患者素因、この研究で分析された患者の根底にある病因、およびベースライン疾患の特徴を示す。

【0316】

【表20】

表13. 患者素因

	プラセボ	サリルマブ	全て無作為化
無作為化され、処置された	20 (100%)	38 (100%)	58 (100%)
16週を完了	13 (65.0%)	28 (73.7%)	41 (70.7%)
52週を完了	7 (35.0%)	12 (31.6%)	19 (32.8%)
非盲検レスキューに入る	11 (55.0%)	10 (26.3%)	21 (36.2%)
中止	2 (10.0%)	16 (68.4%)	18 (31.0%)
有害事象	1 (5.0%)	5 (13.2%)	6 (9.67%)
効能の欠如	1 (5.0%)	7 (18.4%)	8 (13.8%)
他の理由	0	4 (2.6%)	4

【0317】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

表14. ベースライン疾患の特徴

	プラセボ q2 wks (n=20)	サリルマブ q2 wks (n=20)	全て無作為化 (n = 58)
最近の活性疾患、n(%)	1 (5.0%)	2 (5.3%)	3 (5.2%)
活性疾患、n(%)	19 (95.0%)	36 (94.7%)	55 (94.8%)
解剖学的位置			
中間	5 (25.0%)	7 (18.4%)	12 (20.7%)
後部	2 (10.0%)	12 (31.6%)	14 (24.1%)
全ブドウ膜炎	12 (60.0%)	17 (44.7%)	29 (50.0%)
最初の診断からの時間			
月数(SD)	55.5 (71.9)	39.1 (58.1)	44.7 (62.9)
最小:最大	0.6 : 300.3	0.0 : 286.7	0.0 : 300.3

10

【0 3 1 8】

【表 2 2】

表15. 疾患特徴-根底にある病因

	プラセボ q2 wks (n=20)	サリルマブ q2 wks (n=20)	全て無作為化 (n = 58)
特発性、n(%)	13 (65%)	25 (65.8%)	38 (65.5%)
ベーチェット病	4 (20%)	6 (15.8%)	10 (17.2%)
サルコイドーシス	2 (10%)	2 (5.3%)	4 (6.9%)
乾癬	0	1 (2.5%)	1 (1.7%)
慢性関節リウマチ	0	1 (2.6%)	1 (1.7%)
フォークト-小柳-原田	1 (5.0%)	1 (2.6%)	1 (1.7%)
未知の血管炎	0	2 (5.0%)	2 (3.4%)

20

30

【0 3 1 9】

【表 2 3】

表16. ベースライン疾患の特徴

	プラセボ q2 wks (n=20)	サリルマブ q2 wks (n=20)	全て無作為化 (n = 58)
硝子体疊り価試験担当医			
平均(SD)	2.2 (1.6)	2.2 (1.9)	2.2 (1.8)
最小:最大	0:5	0:7	0:7
VH ≥ 2, n (%)	13 (65%)	21 (55.3%)	34 (58.6%)
平均(SD)	3.2 (1.1)	3.5 (1.5)	3.2 (1.1)
CRT(μm)(読み取りセンター)			
平均(SD)	306 (58.9)	338 (155.5)	327 (130.8)
最小:最大	214 : 432	153 : 1048	153.0 : 1048
CRT ≥ 300 μm, n (%)	11 (55.0%)	18 (47.4%)	29 (50.0%)
平均(SD)	346 (42.3)	432 (181.5)	400 (149.7)
BCVA(ETDRS文字)			
平均(SD)	74.5 (13.5)	70.4 (14.6)	71.8 (14.2)
最小:最大	35.0 : 88.0	24.0 : 93.0	24.0 : 93.0

40

50

【 0 3 2 0 】

データは、プラセボ処置患者と比較してサリルマブで16週間処置された患者において、VH、BCVAおよびCRTの全てが改善されたことを示す。52週時に、サリルマブ群は、特にベースライン時に証明可能な黄斑浮腫を有する患者におけるCRTの改善に関して、プラセボ群を超える利点を継続的に示した。本明細書に記載されるデータは、重度のブドウ膜炎患者においてBCVAを増加させること、および黄斑浮腫を解消することにおいて、サリルマブが有効だったことを示す。

【配列表】

0007581399000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

米国(US)

(31)優先権主張番号 16306166.6

(32)優先日 平成28年9月14日(2016.9.14)

(33)優先権主張国・地域又は機関

欧州特許庁(EP)

弁理士 竹林 則幸

(72)発明者 アヴァリ・ブリーシ・スリダラ サンダラム

フランス国 7 5 0 0 8 パリ . リュ・ラ・ボエティ 5 4 . デパートメント・ブレヴェッツ . サノフィ

(72)発明者 ロナルド・ブガジェ

フランス国 7 5 0 0 8 パリ . リュ・ラ・ボエティ 5 4 . デパートメント・ブレヴェッツ . サノフィ

(72)発明者 キャレン・ダブリュー・チュウ

　　アメリカ合衆国ニューヨーク州 1 0 5 9 1 - 6 7 0 7 . タリータウン . オールドソーミルリバーポー
ード 7 7 7 . リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ヴァレリー・コープ ディ ジエンティ

フランス国 7 5 0 0 8 パリ . リュ・ラ・ボエティ 5 4 . デパートメント・ブレヴェッツ . サノフィ

(72)発明者 クリストイーン・エー・エリックソン

　　アメリカ合衆国ニューヨーク州 1 0 5 9 1 - 6 7 0 7 . タリータウン . オールドソーミルリバーポー
ード 7 7 7 . リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ドミニーク・メリー・ミグナード

フランス国 7 5 0 0 8 パリ . リュ・ラ・ボエティ 5 4 . デパートメント・ブレヴェッツ . サノフィ

(72)発明者 ラファエル・ヴァロナ

フランス国 7 5 0 0 8 パリ . リュ・ラ・ボエティ 5 4 . デパートメント・ブレヴェッツ . サノフィ

(72)発明者 ロバート・エル・ヴィティ

　　アメリカ合衆国ニューヨーク州 1 0 5 9 1 - 6 7 0 7 . タリータウン . オールドソーミルリバーポー
ード 7 7 7 . リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

審査官 池上 文緒

(56)参考文献 特許第 7 2 7 2 7 9 4 (J P , B 2)

OPHTHALMOLOGY , 米国 , 2014年12月 , VOL:121, NR:12 , PAGE(S):2380 - 2386 , <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.06.050>2014 ACR/ARHP Annual Meeting Abstract number:1249, [online], 2014, [retrieved on 202
0-09-14] , URL:<https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-of-tocilizumab-in-patients-with-uveitis-refractory-to-other-biologic-drugs-a-multicenter-study-on-31-cases/>NCT01900431 Phase II Study to Analyze Sarilumab in Non-Infectious Uveitis (SARILNIUSA
TURN) , ClinicalTrials.gov , 2015年04月13日 , URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT01900431?V_32=View#StudyPageTopGRAEFE'S ARCHIVE FOR CLINICAL AND EXPERIMENTAL OPHTHALMOLOGY , 2013年07
月27日 , VOL:251, NR:11 , PAGE(S):2627 - 2632 , <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-013-2436-y>

INVEST. OPHTHALMOL. VIS. SCI. , 2015年07月 , VOL:56, NR:7 , PAGE(S):3116

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5

A 6 1 P 2 7 / 0 2

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

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