

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和4年12月13日(2022.12.13)

【国際公開番号】WO2020/146535

【公表番号】特表2022-516957(P2022-516957A)

【公表日】令和4年3月3日(2022.3.3)

【年通号数】公開公報(特許)2022-038

【出願番号】特願2021-539682(P2021-539682)

【国際特許分類】

10

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 P 25/06(2006.01)

A 6 1 P 25/36(2006.01)

A 6 1 P 25/30(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/81(2006.01)

C 1 2 N 15/85(2006.01)

C 0 7 K 16/18(2006.01)

20

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 0 7 K 16/46(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 1 2 P 21/08(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 25/06

A 6 1 P 25/36

30

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 P 25/30

A 6 1 K 45/00

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/81 Z

C 1 2 N 15/85 Z

C 0 7 K 16/18

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 16/46

40

C 0 7 K 19/00

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 5/10

【手続補正書】

【提出日】令和4年12月5日(2022.12.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

50

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬物乱用頭痛を処置又は予防するための、抗 C G R P 抗体若しくは抗 C G R P 抗体断片を含む医薬組成物であって、

前記抗 C G R P 抗体が、それぞれ配列番号 2 2 4 ; 配列番号 2 2 6 ; 及び配列番号 2 2 8 の軽鎖 C D R 1、2、及び 3 ポリペプチド配列並びにそれぞれ配列番号 2 0 4 ; 配列番号 2 0 6 ; 及び配列番号 2 0 8 の重鎖 C D R 1、2、及び 3 ポリペプチド配列を含む、
医薬組成物。

10

【請求項 2】

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 2 2 2 の可変軽鎖ポリペプチド及び配列番号 2 0 2 の可変重鎖ポリペプチドを含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 2 0 1 又は配列番号 5 6 6 の重鎖ポリペプチドを含む、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記抗 C G R P 抗体の投与される量が、約 1 0 0 m g ~ 約 3 0 0 m g であるか、又は 1 0 0 m g であるか、又は 3 0 0 m g である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 5】

前記患者が、薬物乱用頭痛を発生するリスクのある慢性偏頭痛患者又は突発性偏頭痛又は群発性頭痛患者である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記薬物乱用頭痛が、(a) 既存の頭痛疾患を有する前記患者における 1 5 日以上 / 月で起こる頭痛 ; 及び (b) 頭痛の急性治療及び / 又は対症療法のために服用される 1 つ以上の薬剤の、3 ヶ月超にわたる前記患者による乱用を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記薬物乱用が、1 0 日以上 / 月のエルゴタミンの使用、1 0 日以上 / 月のトリプタンの使用、1 5 日以上 / 月の 1 つ以上の非オピオイド鎮痛薬 (パラセタモール (アセトアミノフェン) 、アセチルサリチル酸 (アスピリン) 、別の N S A I D 、若しくは別の非オピオイド鎮痛薬など) の使用、1 0 日以上 / 月の 1 つ以上の複合鎮痛薬 (以下に更に記載される) の使用、1 0 日以上 / 月の 1 つ以上のオピオイドの使用、又は 1 0 日以上 / 月の 2 つ以上の薬剤クラス (以下に更に記載される) の組合せの使用を含み、前記トリプタンの使用が、任意選択的に、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、及びフロバトリプタンのうちの 1 つ以上の使用を含み、及び / 又は前記オピオイドの使用が、任意選択的に、オキシコドン、トラマドール、ブトルファノール、モルヒネ、コデイン、及びヒドロコドンのうちの 1 つ以上の使用を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 8】

前記薬物乱用頭痛が、エルゴタミン乱用頭痛、トリプタン乱用頭痛、非オピオイド鎮痛薬乱用頭痛、オピオイド乱用頭痛、複合鎮痛薬乱用頭痛、個々に乱用されない複数の薬剤クラスに起因する薬物乱用頭痛、複数の薬剤クラスの特定期間若しくは内容未確認の乱用に起因する薬物乱用頭痛、又は他の薬物に起因する薬物乱用頭痛を含み、前記トリプタンの使用が、任意選択的に、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、及びフロバトリプタンのうちの 1 つ以上の使用を含み、及び / 又は前記オピオイドの使用が、任意選択的に、オキシコドン、トラマドール、ブトルファノール、モルヒネ、コデイン、及びヒドロコドンのうちの 1 つ以上の使用を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

50

【請求項 9】

前記非オピオイド鎮痛薬乱用頭痛が、パラセタモール（アセトアミノフェン）乱用頭痛、アセチルサリチル酸（アスピリン）乱用頭痛などの非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）乱用頭痛、又は他の非オピオイド鎮痛薬乱用頭痛を含む、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記トリプタン乱用頭痛が、15 日以上 / 月で起こる頭痛及び 3 ヶ月超にわたる 10 日以上 / 月の 1 つ以上のトリプタンの使用を含み、前記トリプタンの使用が、任意選択的に、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、及びフロバトリプタンのうちの 1 つ以上の使用を含む、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 11】

前記非オピオイド鎮痛薬乱用頭痛が、15 日以上 / 月で起こる頭痛及び 3 ヶ月超にわたる 15 日以上 / 月の 1 つ以上の非オピオイド鎮痛薬（パラセタモール（アセトアミノフェン）、アセチルサリチル酸（アスピリン）、別の NSAID、若しくは別の非オピオイド鎮痛薬など）の使用を含む、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記複合鎮痛薬乱用頭痛が、15 日以上 / 月で起こる頭痛及び 3 ヶ月超にわたる 10 日以上 / 月の 1 つ以上の複合鎮痛薬の使用を含み、前記複合鎮痛薬が、それぞれ鎮痛作用（例えば、パラセタモール及びコデイン）を有するか若しくは補助剤（例えば、カフェイン）として作用する 2 種以上の薬剤を含み、任意選択的に、前記複合鎮痛薬が、非オピオイド鎮痛薬を組み合わせたものであり、少なくとも 1 つのオピオイド（トラマドール、ブトルファノール、モルヒネ、コデイン、ヒドロコドン、又はそれらの任意の組合せなど）、ブタルピタールなどのパルピツレート及び / 又はカフェインを含む、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 13】

前記オピオイド乱用頭痛が、15 日以上 / 月で起こる頭痛及び 3 ヶ月超にわたる 10 日以上 / 月の 1 つ以上のオピオイド（オキシコドン、トラマドール、ブトルファノール、モルヒネ、コデイン、ヒドロコドン、又はそれらの任意の組合せなど）の使用を含む、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 14】

個々に乱用されない複数の薬剤クラスに起因する前記薬物乱用頭痛が、15 日以上 / 月で起こる頭痛及び 3 ヶ月超にわたる合計で少なくとも 10 日 / 月のエルゴタミン、トリプタン（スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、又はそれらの任意の組合せなど）、非オピオイド鎮痛薬及び / 又はオピオイド（オキシコドン、トラマドール、ブトルファノール、モルヒネ、コデイン、ヒドロコドン、又はそれらの任意の組合せなど）の任意の組合せの使用を含む、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

複数の薬剤クラスの特定期間若しくは内容未確認の乱用に起因する前記薬物乱用頭痛が、15 日以上 / 月で起こる頭痛及び 3 ヶ月超にわたる少なくとも 10 日 / 月のエルゴタミン、トリプタン（スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、又はそれらの任意の組合せなど）、非オピオイド鎮痛薬及び / 又はオピオイド（オキシコドン、トラマドール、ブトルファノール、モルヒネ、コデイン、ヒドロコドン、又はそれらの任意の組合せなど）の任意の組合せの使用を含み、ここで、これらのクラスの薬剤のアイデンティティ、量及び / 又は使用若しくは乱用のパターンが、確実に確立されていない、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

50

【補正対象項目名】 0 6 2 2

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 6 2 2 】

10 %を超える対象で最も頻繁に報告された急性頭痛薬物は、トマピリン N (4 4 . 5 %) (パラセタモール、アスピリン、及びカフェインの組み合わせ)、イブプロフェン (4 0 . 6 %)、スマトリプタン (3 3 . 6 %)、パラセタモール (アセトアミノフェン) (2 0 . 3 %)、及びナプロキセンナトリウム (1 0 . 2 %) を含んでいた。10 %を超える対象で最も頻繁に報告された予防的頭痛薬は、トピラマート (1 2 . 5 %) であった。

10

本発明は以下の態様を含み得る。

[1]

薬物乱用頭痛を処置又は予防する方法であって、必要としている患者に、有効量の少なくとも1つの抗 C G R P 抗体若しくは抗 C G R P 抗体断片又は抗 C G R P - R 抗体若しくは抗 C G R P - R 抗体断片を投与することを含む方法。

[2]

薬物乱用頭痛疑いを処置又は予防する方法であって、必要としている患者に、有効量の少なくとも1つの抗 C G R P 抗体若しくは抗 C G R P 抗体断片又は抗 C G R P - R 抗体若しくは抗 C G R P - R 抗体断片を投与することを含む方法。

[3]

前記抗 C G R P 抗体が、A b 1 ~ A b 1 4 のいずれか1つ又はその断片を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

20

[4]

前記抗 C G R P 抗体が、A b 6 又はその断片を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[5]

前記抗 C G R P 抗体が、各々、配列番号 2 2 4 ; 配列番号 2 2 6 ; 及び配列番号 2 2 8 の軽鎖相補性決定領域 (C D R) 1、2、及び3ポリペプチド配列を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[6]

前記抗 C G R P 抗体が、各々、配列番号 2 3 4 ; 配列番号 2 3 6 ; 及び配列番号 2 3 8 によってコードされる軽鎖 C D R 1、2、及び3ポリペプチド配列を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

30

[7]

前記抗 C G R P 抗体が、各々、配列番号 2 0 4 ; 配列番号 2 0 6 ; 及び配列番号 2 0 8 の重鎖 C D R 1、2、及び3ポリペプチド配列を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[8]

前記抗 C G R P 抗体が、各々、配列番号 2 1 4 ; 配列番号 2 1 6 ; 及び配列番号 2 1 8 によってコードされる重鎖 C D R 1、2、及び3ポリペプチド配列を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

40

[9]

前記抗 C G R P 抗体が、各々、配列番号 2 2 4 ; 配列番号 2 2 6 ; 及び配列番号 2 2 8 の軽鎖 C D R 1、2、及び3ポリペプチド配列と、各々、配列番号 2 0 4 ; 配列番号 2 0 6 ; 及び配列番号 2 0 8 の重鎖 C D R 1、2、及び3ポリペプチド配列とを含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[1 0]

前記抗 C G R P 抗体が、各々、配列番号 2 3 4 ; 配列番号 2 3 6 ; 及び配列番号 2 3 8 によってコードされる軽鎖 C D R 1、2、及び3ポリペプチド配列と、各々、配列番号 2 1 4 ; 配列番号 2 1 6 ; 及び配列番号 2 1 8 によってコードされる重鎖 C D R 1、2

50

、及び 3 ポリペプチド配列とを含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[1 1]

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 2 2 2 の可変軽鎖ポリペプチドを含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[1 2]

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 2 3 2 によってコードされる前記可変軽鎖ポリペプチドを含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[1 3]

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 2 0 2 の可変重鎖ポリペプチドを含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[1 4]

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 2 1 2 によってコードされる前記可変重鎖ポリペプチドを含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[1 5]

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 2 2 2 の前記可変軽鎖ポリペプチドと、配列番号 2 0 2 の前記可変重鎖ポリペプチドとを含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[1 6]

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 2 3 2 によってコードされる前記可変軽鎖ポリペプチドと、配列番号 2 1 2 によってコードされる前記可変重鎖ポリペプチドとを含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[1 7]

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 2 2 1 の軽鎖ポリペプチドを含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[1 8]

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 2 3 1 によってコードされる軽鎖ポリペプチドを含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[1 9]

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 2 0 1 又は配列番号 5 6 6 の重鎖ポリペプチドを含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[2 0]

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 2 1 1 又は配列番号 5 6 7 によってコードされる重鎖ポリペプチドを含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[2 1]

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 2 2 1 の軽鎖ポリペプチドと、配列番号 2 0 1 又は配列番号 5 6 6 の重鎖ポリペプチドとを含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[2 2]

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 2 3 1 によってコードされる軽鎖ポリペプチドと、配列番号 2 1 1 又は配列番号 5 6 7 によってコードされる重鎖ポリペプチドとを含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[2 3]

前記抗 C G R P 抗体若しくは抗 C G R P 抗体断片が、ピキア・パストリス (*P i c h i a p a s t o r i s*) において発現されるか又はピキア・パストリス (*P i c h i a p a s t o r i s*) における発現によって得られる、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[2 4]

前記抗 C G R P 抗体若しくは抗 C G R P 抗体断片が、C H O 細胞において発現されるか又は C H O 細胞における発現によって得られる、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[2 5]

前記抗 C G R P 抗体の投与量が、約 1 0 0 m g ~ 約 3 0 0 m g であり、又は約 1 0 0 m

10

20

30

40

50

g であり、又は約 3 0 0 m g である、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[2 6]

前記抗 C G R P 抗体の前記投与量が、1 0 0 m g である、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[2 7]

更に、1 0 0 m g の前記抗 C G R P 抗体を 1 2 週間毎に静脈内投与することを含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[2 8]

更に、3 0 0 m g の前記抗 C G R P 抗体を 1 2 週間毎に静脈内投与することを含む、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

[2 9]

前記患者が、薬物乱用頭痛を発生するリスクのある慢性偏頭痛患者又は突発性偏頭痛又は群発性頭痛患者である、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[3 0]

前記患者が、月に少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は 1 0 日、急性頭痛薬を使用し、任意選択的に、前記急性薬物使用が、少なくとも 2 8 日のベースライン期間にわたって決定される、請求項 2 9 に記載の方法。

[3 1]

前記患者が、月に少なくとも 1 0 日、急性頭痛薬を使用し、任意選択的に、前記急性薬物使用が、少なくとも 2 8 日のベースライン期間にわたって決定される、請求項 2 9 に記載の方法。

[3 2]

前記急性薬物が、麦角アルカロイド、トリプタン、非オピオイド鎮痛薬、アセトアミノフェン、アスピリン、N S A I D、非オピオイド鎮痛薬、複合鎮痛薬、又はオピオイドの使用を含む、請求項 3 0 又は 3 1 に記載の方法。

[3 3]

前記薬物乱用頭痛が、(a) 既存の頭痛疾患を有する前記患者における 1 5 日以上 / 月で起こる頭痛；及び (b) 頭痛の急性治療及び / 又は対症療法のために服用される 1 つ以上の薬剤の、3 ヶ月超にわたる前記患者による乱用を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[3 4]

前記投与の前に、前記患者が、月に約 1 5 ~ 約 2 2 日の偏頭痛日数を示す、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[3 5]

前記投与の前に、前記患者が、月に約 1 5 ~ 約 2 7 日の頭痛日数を示す、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[3 6]

前記投与の前に、前記患者が、月に約 1 7 ~ 約 2 4 日の頭痛日数を示す、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[3 7]

前記投与の前に、前記患者が、月に約 1 5 ~ 約 1 9 日の偏頭痛日数、又は月に約 2 0 若しくは約 2 1 日の頭痛日数、又は月に約 1 6 日の偏頭痛日数を示す、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[3 8]

前記患者が、前記投与の少なくとも 1 0 年前に偏頭痛と診断された、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[3 9]

前記患者が、前記投与の少なくとも 1 5 年前に偏頭痛と診断された、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[4 0]

10

20

30

40

50

前記患者が、前記投与の少なくとも 18 又は少なくとも 19 年前に偏頭痛と診断された、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[4 1]

前記患者が、前記投与の前にその患者が経験するベースライン偏頭痛日数と比べて、前記抗体を投与された後の 1 ヶ月間で少なくとも 50 % の偏頭痛日数の減少を有する、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[4 2]

前記患者が、前記投与の前にその患者が経験するベースライン偏頭痛日数と比べて、前記抗体を投与された後の 1 ヶ月間で少なくとも 75 % の偏頭痛日数の減少を有する、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[4 3]

前記患者が、前記投与の前にその患者が経験するベースライン偏頭痛日数と比べて、前記抗体を投与された後の 1 ヶ月間で 100 % の偏頭痛日数の減少を有する、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[4 4]

前記患者が、前記投与の前にその患者が経験するベースライン偏頭痛日数と比べて、前記抗体を投与された後の 12 週間で少なくとも 50 % の偏頭痛日数の減少を有する、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[4 5]

前記患者が、前記投与の前にその患者が経験するベースライン偏頭痛日数と比べて、前記抗体を投与された後の 12 週間で少なくとも 75 % の偏頭痛日数の減少を有する、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[4 6]

前記患者が、前記投与の前にその患者が経験するベースライン偏頭痛日数と比べて、前記抗体を投与された後の 12 週間で 100 % の偏頭痛日数の減少を有する、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[4 7]

前記投与の約 12 週間後又は約 3 ヶ月後に、前記患者に 2 回目用量の前記抗 C G R P 抗体を投与することを更に含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[4 8]

前記投与が、約 100 mg、約 125 mg、約 150 mg、約 175 mg、約 200 mg、約 225 mg、約 250 mg、約 275 mg、又は約 300 mg の前記抗 C G R P 抗体を投与することを含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[4 9]

前記抗 C G R P 抗体若しくは抗体断片が、非グリコシル化されているか、又はグリコシル化されている場合のみ、マンノース残基のみを含有する、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[5 0]

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 221 の軽鎖ポリペプチド及び配列番号 201 又は配列番号 566 の重鎖ポリペプチドからなる、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[5 1]

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 231 によってコードされる軽鎖ポリペプチド及び配列番号 211 又は配列番号 567 によってコードされる重鎖ポリペプチドからなる、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[5 2]

前記薬物乱用頭痛が、(a) 既存の頭痛疾患を有する前記患者における 15 日以上 / 月で起こる頭痛；及び (b) 頭痛の急性治療及び / 又は対症療法のために服用される 1 つ以上の薬剤の、3 ヶ月超にわたる前記患者による乱用を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[5 3]

10

20

30

40

50

前記薬物乱用が、10日以上/月のエルゴタミンの使用、10日以上/月のトリプタンの使用、15日以上/月の1つ以上の非オピオイド鎮痛薬（パラセタモール（アセトアミノフェン）、アセチルサリチル酸（アスピリン）、別のNSAID、若しくは別の非オピオイド鎮痛薬など）の使用、10日以上/月の1つ以上の複合鎮痛薬（以下に更に記載される）の使用、10日以上/月の1つ以上のオピオイドの使用、又は10日以上/月の2つ以上の薬剤クラス（以下に更に記載される）の組合せの使用を含み、前記トリプタンの使用が、任意選択的に、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、及びフロバトリプタンのうちの1つ以上の使用を含み、及び/又は前記オピオイドの使用が、任意選択的に、オキシコドン、トラマドール、ブトルファノール、モルヒネ、コデイン、及びヒドロコドンのうちの1つ以上の使用を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

10

[5 4]

前記薬物乱用頭痛が、エルゴタミン乱用頭痛、トリプタン乱用頭痛、非オピオイド鎮痛薬乱用頭痛、オピオイド乱用頭痛、複合鎮痛薬乱用頭痛、個々に乱用されない複数の薬剤クラスに起因する薬物乱用頭痛、複数の薬剤クラスの特定期間若しくは内容未確認の乱用に起因する薬物乱用頭痛、又は他の薬物に起因する薬物乱用頭痛を含み、前記トリプタンの使用が、任意選択的に、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、及びフロバトリプタンのうちの1つ以上の使用を含み、及び/又は前記オピオイドの使用が、任意選択的に、オキシコドン、トラマドール、ブトルファノール、モルヒネ、コデイン、及びヒドロコドンのうちの1つ以上の使用を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

20

[5 5]

前記非オピオイド鎮痛薬乱用頭痛が、パラセタモール（アセトアミノフェン）乱用頭痛、アセチルサリチル酸（アスピリン）乱用頭痛などの非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）乱用頭痛、又は他の非オピオイド鎮痛薬乱用頭痛を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[5 6]

前記エルゴタミン乱用頭痛が、15日以上/月で起こる頭痛及び3ヵ月超にわたる10日以上/月のエルゴタミンの使用を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[5 7]

前記トリプタン乱用頭痛が、15日以上/月で起こる頭痛及び3ヵ月超にわたる10日以上/月の1つ以上のトリプタンの使用を含み、前記トリプタンの使用が、任意選択的に、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、及びフロバトリプタンのうちの1つ以上の使用を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

30

[5 8]

前記非オピオイド鎮痛薬乱用頭痛が、15日以上/月で起こる頭痛及び3ヵ月超にわたる15日以上/月の1つ以上の非オピオイド鎮痛薬（パラセタモール（アセトアミノフェン）、アセチルサリチル酸（アスピリン）、別のNSAID、若しくは別の非オピオイド鎮痛薬など）の使用を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

40

[5 9]

前記複合鎮痛薬乱用頭痛が、15日以上/月で起こる頭痛及び3ヵ月超にわたる10日以上/月の1つ以上の複合鎮痛薬の使用を含み、前記複合鎮痛薬が、それぞれ鎮痛作用（例えば、パラセタモール及びコデイン）を有するか若しくは補助剤（例えば、カフェイン）として作用する2種以上の薬剤を含み、任意選択的に、前記複合鎮痛薬が、非オピオイド鎮痛薬を組み合わせたものであり、少なくとも1つのオピオイド（トラマドール、ブトルファノール、モルヒネ、コデイン、ヒドロコドン、又はそれらの任意の組合せなど）、ブタルピタールなどのバルビツレート及び/又はカフェインを含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[6 0]

50

前記オピオイド乱用頭痛が、15日以上/月で起こる頭痛及び3ヵ月超にわたる10日以上/月の1つ以上のオピオイド（オキシコドン、トラマドール、ブトルファノール、モルヒネ、コデイン、ヒドロコドン、又はそれらの任意の組合せなど）の使用を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[6 1]

個々に乱用されない複数の薬剤クラスに起因する前記薬物乱用頭痛が、15日以上/月で起こる頭痛及び3ヵ月超にわたる合計で少なくとも10日/月のエルゴタミン、トリプタン（スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、又はそれらの任意の組合せなど）、非オピオイド鎮痛薬及び/又はオピオイド（オキシコドン、トラマドール、ブトルファノール、モルヒネ、コデイン、ヒドロコドン、又はそれらの任意の組合せなど）の任意の組合せの使用を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

10

[6 2]

複数の薬剤クラスの特定期間若しくは内容未確認の乱用に起因する前記薬物乱用頭痛が、15日以上/月で起こる頭痛及び3ヵ月超にわたる少なくとも10日/月のエルゴタミン、トリプタン（スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、又はそれらの任意の組合せなど）、非オピオイド鎮痛薬及び/又はオピオイド（オキシコドン、トラマドール、ブトルファノール、モルヒネ、コデイン、ヒドロコドン、又はそれらの任意の組合せなど）の任意の組合せの使用を含み、ここで、これらのクラスの薬剤のアイデンティティ、量及び/又は使用若しくは乱用のパターンが、確実に確立されていない、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

20

[6 3]

他の薬物に起因する前記薬物乱用頭痛が、15日以上/月で起こる頭痛及び3ヵ月超にわたる少なくとも10日/月の、頭痛の急性治療又は対症療法のために服用される、上記のもの以外の1つ以上の薬物の使用を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[6 4]

前記患者が、前記薬物乱用頭痛を発生する前に、既存の原発性頭痛を有していた、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[6 5]

頭痛日数及び/又は薬物使用日数が、患者若しくは身内による報告、日誌、診療記録、薬剤購入履歴、処方箋の履行、薬物使用のバイオマーカー、薬物毒性の発生、薬物乱用の発生、及び/又は患者の薬物使用の他の指標によって決定される、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

30

[6 6]

前記薬物乱用頭痛が、国際頭痛分類（International Classification of Headache Disorders）の第3版に従って診断され、ここで、前記薬物乱用頭痛が、任意選択的に、エルゴタミン乱用頭痛、トリプタン乱用頭痛、非オピオイド鎮痛薬乱用頭痛、オピオイド乱用頭痛、複合鎮痛薬乱用頭痛、個々に乱用されない複数の薬剤クラスに起因する薬物乱用頭痛、複数の薬剤クラスの特定期間若しくは内容未確認の乱用に起因する薬物乱用頭痛、又は他の薬物に起因する薬物乱用頭痛を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

40

[6 7]

前記抗CGRP抗体若しくは抗CGRP抗体断片が、ヒスチジン（L-ヒスチジン）、ソルビトール、ポリソルベート80、及び水を含むか又はそれらからなる製剤中に含まれる、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

[6 8]

前記製剤が、1mLの体積当たり、100mgの抗CGRP抗体、3.1mgのL-ヒスチジン、40.5mgのソルビトール、及び0.15mgのポリソルベート80を含むか若しくはそれらからなり、又は前記値の10%以内の各成分の量を有し、5.8のpH

50

若しくは前記値の + / - 10 % 以内の pH を有する、請求項 67 に記載の方法。

[69]

前記製剤が、1 mL の体積当たり、100 mg の抗 CGRP 抗体、3.1 mg の L - ヒスチジン、40.5 mg のソルビトール、及び 0.15 mg のポリソルベート 80 を含むか若しくはそれらからなり、又は前記値の + / - 5 % 以内の各成分の量を有し、及び / 又は 5.8 の pH 若しくは前記値の + / - 5 % 以内の pH を有する、請求項 67 に記載の方法。

[70]

前記製剤が、1 mL の体積当たり、100 mg の抗 CGRP 抗体、3.1 mg の L - ヒスチジン、40.5 mg のソルビトール、及び 0.15 mg のポリソルベート 80 を含むか若しくはそれらからなり、又は前記値の + / - 1 % 以内の各成分の量を有し、及び / 又は 5.8 の pH 若しくは前記値の 1 % 以内の pH を有する、請求項 67 に記載の方法。

10

[71]

前記製剤が、1 mL の体積当たり、100 mg の抗 CGRP 抗体、3.1 mg の L - ヒスチジン、40.5 mg のソルビトール、及び 0.15 mg のポリソルベート 80 を含むか若しくはそれらからなり、又は前記値の + / - 0.5 % 以内の各成分の量を有し、及び / 又は 5.8 の pH 若しくは前記値の 0.5 % 以内の pH を有する、請求項 67 に記載の方法。

[72]

前記製剤が、1 mL の体積当たり、100 mg の抗 CGRP 抗体、3.1 mg の L - ヒスチジン、40.5 mg のソルビトール、及び 0.15 mg のポリソルベート 80 を含むか若しくはそれらからなり、又は前記値の + / - 0.1 % 以内の各成分の量を有し、及び / 又は 5.8 の pH 若しくは前記値の 0.1 % 以内の pH を有する、請求項 67 に記載の方法。

20

[73]

ヒスチジン (L - ヒスチジン)、ソルビトール、ポリソルベート 80、及び水を含むか又はそれらからなる製剤中の、抗 CGRP 抗体若しくは抗 CGRP 抗体断片を含むか又はそれらからなる医薬組成物。

[74]

前記製剤が、水溶液中に、1 mL の体積当たり、100 mg の抗 CGRP 抗体、3.1 mg の L - ヒスチジン、40.5 mg のソルビトール、及び 0.15 mg のポリソルベート 80 を含むか又はそれらからなり、又は前記値の 10 % 以内の各成分の量を有し、5.8 の pH 若しくは前記値の + / - 10 % 以内の pH を有する、請求項 73 に記載の医薬組成物。

30

[75]

前記製剤が、水溶液中に、1 mL の体積当たり、100 mg の抗 CGRP 抗体、3.1 mg の L - ヒスチジン、40.5 mg のソルビトール、及び 0.15 mg のポリソルベート 80 を含むか又はそれらからなり、又は前記値の + / - 5 % 以内の各成分の量を有し、及び / 又は 5.8 の pH 若しくは前記値の 5 % 以内の pH を有する、請求項 73 に記載の医薬組成物。

40

[76]

前記製剤が、1 mL の体積当たり、100 mg の抗 CGRP 抗体、3.1 mg の L - ヒスチジン、40.5 mg のソルビトール、及び 0.15 mg のポリソルベート 80 を含むか若しくはそれらからなり、又は前記値の + / - 1 % 以内の各成分の量を有し、及び / 又は 5.8 の pH 若しくは前記値の 1 % 以内の pH を有する、請求項 73 に記載の医薬組成物。

[77]

前記製剤が、1 mL の体積当たり、100 mg の抗 CGRP 抗体、3.1 mg の L - ヒスチジン、40.5 mg のソルビトール、及び 0.15 mg のポリソルベート 80 を含むか若しくはそれらからなり、又は前記値の + / - 0.5 % 以内の各成分の量を有し、及び

50

／又は5.8のpH若しくは前記値の0.5%以内のpHを有する、請求項73に記載の医薬組成物。

[78]

前記製剤が、1mLの体積当たり、100mgの抗CGRP抗体、3.1mgのL-ヒスチジン、40.5mgのソルビトール、及び0.15mgのポリソルベート80を含むか若しくはそれらからなり、又は前記値の+/-0.1%以内の各成分の量を有し、及び／又は5.8のpH若しくは前記値の0.1%以内のpHを有する、請求項73に記載の医薬組成物。

[79]

前記抗CGRP抗体が、それぞれ配列番号224；配列番号226；及び配列番号228の軽鎖CDR1、2、及び3ポリペプチド配列並びにそれぞれ配列番号204；配列番号206；及び配列番号208の重鎖CDR1、2、及び3ポリペプチド配列を含む、請求項73～79のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

[80]

前記抗CGRP抗体が、それぞれ配列番号234；配列番号236；及び配列番号238によってコードされる軽鎖CDR1、2、及び3ポリペプチド配列並びにそれぞれ配列番号214；配列番号216；及び配列番号218によってコードされる重鎖CDR1、2、及び3ポリペプチド配列を含む、請求項73～79のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[81]

前記抗CGRP抗体が、配列番号222の可変軽鎖ポリペプチド及び配列番号202の可変重鎖ポリペプチドを含む、請求項73～79のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

[82]

前記抗CGRP抗体が、配列番号232によってコードされる可変軽鎖ポリペプチド及び配列番号212によってコードされる可変重鎖ポリペプチドを含む、請求項73～79のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[83]

前記抗CGRP抗体が、配列番号221の軽鎖ポリペプチド及び配列番号201又は配列番号566の重鎖ポリペプチドを含む、請求項73～79のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

[84]

前記抗CGRP抗体が、配列番号231によってコードされる軽鎖ポリペプチド及び配列番号211又は配列番号567によってコードされる重鎖ポリペプチドを含む、請求項73～79のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[85]

前記抗CGRP抗体若しくは抗CGRP抗体断片が、ピキア・パストリス (*Pichia pastoris*) において発現されるか又はピキア・パストリス (*Pichia pastoris*) における発現によって得られる、請求項73～84のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[86]

前記抗CGRP抗体若しくは抗CGRP抗体断片が、CHO細胞内で発現されるか又はCHO細胞内での発現によって得られる、請求項73～84のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

[87]

偏頭痛を処置又は予防する方法であって、それを必要としている患者に、有効量の、
(i) 少なくとも1つの抗CGRP抗体若しくは抗CGRP抗体断片及び／又は少なくとも1つの抗CGRP-R抗体若しくは抗CGRP-R抗体断片及び
(ii) 麦角アルカロイド、トリプタン、非オピオイド鎮痛薬、アセトアミノフェン、アスピリン、NSAID、非オピオイド鎮痛薬、複合鎮痛薬、又はオピオイドを含む群から選択される、頭痛の急性治療及び／又は対症療法のために服用される少なくとも1つの

50

薬物を投与することを含む方法。[8 8](i) 及び (i i) の前記組み合わせられた投与が、前記患者の薬物乱用頭痛の症状、重症度及び / 又はエピソードを減少させる、請求項 8 7 に記載の方法。[8 9]頭痛の急性治療及び / 又は対症療法のために服用される前記薬物が、麦角アルカロイドを含む、請求項 8 7 又は 8 8 に記載の方法。[9 0]前記麦角アルカロイドが、エルゴタミン、ニセルゴリン、メチセルギド、ジヒドロエルゴタミン及び上記の組合せから選択される、請求項 8 9 に記載の方法。[9 1]頭痛の急性治療及び / 又は対症療法のために服用される前記薬物が、トリプタンを含む、請求項 8 7 又は 8 8 に記載の方法。[9 2]前記トリプタンが、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、及び上記の組合せから選択される、請求項 9 1 に記載の方法。[9 3]頭痛の急性治療及び / 又は対症療法のために服用される前記薬物が、非オピオイド鎮痛薬を含む、請求項 8 7 又は 8 8 に記載の方法。[9 4]前記非オピオイド鎮痛薬が、パラセタモール (アセトアミノフェン) 、又はアスピリンを含む、請求項 9 3 に記載の方法。[9 5]頭痛の急性治療及び / 又は対症療法のために服用される前記薬物が、NSAIDを含む、請求項 8 7 又は 8 8 に記載の方法。[9 6]前記 NSAID が、サリチレート、プロピオン酸 (propionic acid) 誘導体、エノール酸誘導体、アントラニル酸 (anthralic acid) 誘導体 (フェナメート) 、選択的 COX - 2 阻害剤 (コキシブ (coxib)) 、スルホンアニリド、及び上記の組合せから選択される、請求項 9 5 に記載の方法。[9 7]前記 NSAID が、アスピリン (アセチルサリチル酸) 、ジフルニサル (Dolobid) 、サリチル酸及びその塩、及びサルサラート (Disalcid) などのサリチレート ; イブプロフェン、デキシブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、デクスケトプロフェン、フルルビプロフェン、オキサプロジン、及びロキソプロフェンなどのプロピオン酸誘導体 ; インドメタシン、トルメチン、スリンダク、エトドラク、ケトロラク、ジクロフェナク、アセクロフェナク、及びナブメトンなどの酢酸誘導体、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、イソキシカム、及びフェニルブタゾン (ビュート) などのエノール酸 (オキシカム) 誘導体 ; メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、及びトルフェナム酸などのアントラニル酸誘導体 (フェナメート) ; セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、ルミラコキシブ、エトリコキシブ、及びフィロコキシブなどの選択的 COX - 2 阻害剤 (コキシブ) ; ニメスリドなどのスルホンアニリド ; クロニキシン、リコフェロン、H - ハルバジド又はデビルズクロー並びに上記の組合せから選択される、請求項 9 5 に記載の方法。[9 8]頭痛の急性治療及び / 又は対症療法のために服用される前記薬物が、非オピオイド鎮痛薬を含む、請求項 8 7 又は 8 8 に記載の方法。

10

20

30

40

50

[9 9]

頭痛の急性治療及び／又は対症療法のために服用される前記薬物が、複合鎮痛薬を含む、請求項 8 7 又は 8 8 に記載の方法。

[1 0 0]

前記複合鎮痛薬が、非オピオイド鎮痛薬と、少なくとも 1 つのオピオイド又はブタルビタールなどのバルビツレート及び／若しくはカフェインとの組合せを含むか、又はアセトアミノフェン、アスピリン、及びカフェイン、例えば、E X C E D R I N (登録商標) 若しくは E X C E D R I N M I G R A I N E (登録商標) の組合せを含むか、又は少なくとも 1 つの非鎮痛薬、例えば、ブソイドエフェドリンなどの血管収縮薬、若しくは抗ヒスタミン薬と組み合わせて鎮痛薬を含む複合鎮痛薬を含む、請求項 9 9 に記載の方法。

10

[1 0 1]

頭痛の急性治療及び／又は対症療法のために服用される前記薬物が、オピオイドを含む、請求項 8 7 又は 8 8 に記載の方法。

[1 0 2]

前記オピオイドが、オキシコドン、トラマドール、ブトルファノール、モルヒネ、コデイン、ヒドロコドン、テバイン、オリパビン、混合オピウムアルカロイド、例えば、パパベレタム、ジアセチルモルヒネ、ニコモルヒネ、ジプロパノイルモルヒネ、ジアセチルジヒドロモルヒネ、アセチルプロピオニルモルヒネ、デソモルヒネ、メチルデソルフィン、ジベンゾイルモルヒネ、エチルモルヒネ、ヘテロコデイン、ブプレノルフィン、エトルフィン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、フェンタニル、-メチルフェンタニル、アルフェンタニル、スフェンタニル、レミフェンタニル、カルフェンタニル (c a r f e n t a n y l)、オーメフェンタニル、ベチジン (メベリジン)、ケトベミドン、M P P P、アリルプロジン、プロジン、P E P A P、プロメドール、ジフェニルプロピルアミン、プロボキシフェン、デキストロプロボキシフェン、デキストロモルアミド、ベジトラミド、ピリトラミド、及び上記の組合せから選択される、請求項 1 0 1 に記載の方法。

20

[1 0 3]

前記抗 C G R P 抗体が、A b 1 ~ A b 1 4 のいずれか 1 つ又はその断片を含む、請求項 8 7 ~ 1 0 2 のいずれか一項に記載の方法。

[1 0 4]

前記抗 C G R P 抗体が、A b 6 又はその断片を含む、請求項 8 7 ~ 1 0 3 のいずれか一項に記載の方法。

30

[1 0 5]

前記抗 C G R P 抗体が、それぞれ配列番号 2 2 4 ; 配列番号 2 2 6 ; 及び配列番号 2 2 8 の軽鎖相補性決定領域 (C D R) 1、2、及び 3 ポリペプチド配列を含む、請求項 8 7 ~ 1 0 4 のいずれか一項に記載の方法。

[1 0 6]

前記抗 C G R P 抗体が、それぞれ配列番号 2 3 4 ; 配列番号 2 3 6 ; 及び配列番号 2 3 8 によってコードされる軽鎖 C D R 1、2、及び 3 ポリペプチド配列を含む、請求項 8 7 ~ 1 0 5 のいずれか一項に記載の方法。

[1 0 7]

前記抗 C G R P 抗体が、それぞれ配列番号 2 0 4 ; 配列番号 2 0 6 ; 及び配列番号 2 0 8 の重鎖 C D R 1、2、及び 3 ポリペプチド配列を含む、請求項 8 7 ~ 1 0 6 のいずれか一項に記載の方法。

40

[1 0 8]

前記抗 C G R P 抗体が、それぞれ配列番号 2 1 4 ; 配列番号 2 1 6 ; 及び配列番号 2 1 8 によってコードされる重鎖 C D R 1、2、及び 3 ポリペプチド配列を含む、請求項 8 7 ~ 1 0 7 のいずれか一項に記載の方法。

[1 0 9]

前記抗 C G R P 抗体が、それぞれ配列番号 2 2 4 ; 配列番号 2 2 6 ; 及び配列番号 2 2 8 の軽鎖 C D R 1、2、及び 3 ポリペプチド配列並びにそれぞれ配列番号 2 0 4 ; 配列

50

番号 2 0 6 ; 及び配列番号 2 0 8 の重鎖 C D R 1、2、及び 3 ポリペプチド配列を含む、請求項 8 7 ~ 1 0 8 のいずれか一項に記載の方法。

[1 1 0]

前記抗 C G R P 抗体が、それぞれ配列番号 2 3 4 ; 配列番号 2 3 6 ; 及び配列番号 2 3 8 によってコードされる軽鎖 C D R 1、2、及び 3 ポリペプチド配列並びにそれぞれ配列番号 2 1 4 ; 配列番号 2 1 6 ; 及び配列番号 2 1 8 によってコードされる重鎖 C D R 1、2、及び 3 ポリペプチド配列を含む、請求項 8 7 ~ 1 0 9 のいずれか一項に記載の方法。

[1 1 1]

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 2 2 2 の可変軽鎖ポリペプチドを含む、請求項 8 7 ~ 1 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

10

[1 1 2]

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 2 3 2 によってコードされる可変軽鎖ポリペプチドを含む、請求項 8 7 ~ 1 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

[1 1 3]

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 2 0 2 の可変重鎖ポリペプチドを含む、請求項 8 7 ~ 1 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

[1 1 4]

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 2 1 2 によってコードされる可変重鎖ポリペプチドを含む、請求項 8 7 ~ 1 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

20

[1 1 5]

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 2 2 2 の可変軽鎖ポリペプチド及び配列番号 2 0 2 の可変重鎖ポリペプチドを含む、請求項 8 7 ~ 1 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

[1 1 6]

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 2 3 2 によってコードされる可変軽鎖ポリペプチド及び配列番号 2 1 2 によってコードされる可変重鎖ポリペプチドを含む、請求項 8 7 ~ 1 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

[1 1 7]

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 2 2 1 の軽鎖ポリペプチドを含む、請求項 8 7 ~ 1 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

30

[1 1 8]

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 2 3 1 によってコードされる軽鎖ポリペプチドを含む、請求項 8 7 ~ 1 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

[1 1 9]

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 2 0 1 又は配列番号 5 6 6 の重鎖ポリペプチドを含む、請求項 8 7 ~ 1 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

[1 2 0]

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 2 1 1 又は配列番号 5 6 7 によってコードされる重鎖ポリペプチドを含む、請求項 8 7 ~ 1 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

[1 2 1]

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 2 2 1 の軽鎖ポリペプチド及び配列番号 2 0 1 又は配列番号 5 6 6 の重鎖ポリペプチドを含む、請求項 8 7 ~ 1 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

40

[1 2 2]

前記抗 C G R P 抗体が、配列番号 2 3 1 によってコードされる軽鎖ポリペプチド及び配列番号 2 1 1 又は配列番号 5 6 7 によってコードされる重鎖ポリペプチドを含む、請求項 8 7 ~ 1 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

[1 2 3]

前記抗 C G R P 抗体若しくは抗 C G R P 抗体断片が、ピキア・パストリス (P i c h i a p a s t o r i s) において発現されるか又はピキア・パストリス (P i c h i a

50

p a s t o r i s) における発現によって得られる、請求項 8 7 ~ 1 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

[1 2 4]

前記抗 C G R P 抗体若しくは抗 C G R P 抗体断片が、C H O 細胞において発現されるか又は C H O 細胞における発現によって得られる、請求項 8 7 ~ 1 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

[1 2 5]

前記抗 C G R P 抗体の投与される量が、約 1 0 0 m g ~ 約 3 0 0 m g であるか、又は約 1 0 0 m g であるか、又は約 3 0 0 m g である、請求項 8 7 ~ 1 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

[1 2 6]

前記抗 C G R P 抗体の投与される量が、1 0 0 m g である、請求項 8 7 ~ 1 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

[1 2 7]

1 2 週間毎に 1 0 0 m g の前記抗 C G R P 抗体を静脈内投与することを更に含む、請求項 8 7 ~ 1 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

[1 2 8]

1 2 週間毎に 3 0 0 m g の前記抗 C G R P 抗体を静脈内投与することを更に含む、請求項 8 7 ~ 1 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

[1 2 9]

前記患者が、薬物乱用頭痛を発生するリスクのある慢性偏頭痛患者又は突発性偏頭痛又は群発性頭痛患者である、請求項 8 7 ~ 1 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

[1 3 0]

前記患者が、月に少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は 1 0 日、急性頭痛薬を使用し、任意選択的に、前記急性薬物使用が、少なくとも 2 8 日のベースライン期間にわたって決定される、請求項 8 7 ~ 1 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

[1 3 1]

前記患者が、月に少なくとも 1 0 日、急性頭痛薬を使用し、任意選択的に、前記急性薬物使用が、少なくとも 2 8 日のベースライン期間にわたって決定される、請求項 8 7 ~ 1 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

[1 3 2]

前記薬物乱用頭痛が、(a) 既存の頭痛疾患を有する前記患者における 1 5 日以上 / 月で起こる頭痛 ; 及び (b) 頭痛の急性治療及び / 又は対症療法のために服用される 1 つ以上の薬剤の、3 ヶ月超にわたる前記患者による乱用を含む、請求項 8 7 ~ 1 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

[1 3 3]

前記投与の前に、前記患者が、月に約 1 5 ~ 約 2 2 日の偏頭痛日数を示す、請求項 8 7 ~ 1 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

[1 3 4]

前記投与の前に、前記患者が、月に約 1 5 ~ 約 2 7 日の頭痛日数を示す、請求項 8 7 ~ 1 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

[1 3 5]

前記投与の前に、前記患者が、月に約 1 7 ~ 約 2 4 日の頭痛日数を示す、請求項 8 7 ~ 1 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

[1 3 6]

前記投与の前に、前記患者が、月に約 1 5 ~ 約 1 9 日の偏頭痛日数、又は月に約 2 0 若しくは約 2 1 日の頭痛日数、又は月に約 1 6 日の偏頭痛日数を示す、請求項 8 7 ~ 1 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

[1 3 7]

前記患者が、前記投与の少なくとも 1 0 年前に偏頭痛と診断された、請求項 8 7 ~ 1 3

10

20

30

40

50

6のいずれか一項に記載の方法。

[1 3 8]

前記患者が、前記投与の少なくとも15年前に偏頭痛と診断された、請求項87～137のいずれか一項に記載の方法。

[1 3 9]

前記患者が、前記投与の少なくとも18又は少なくとも19年前に偏頭痛と診断された、請求項87～138のいずれか一項に記載の方法。

[1 4 0]

前記患者が、前記投与の前にその患者が経験するベースライン偏頭痛日数と比べて、前記抗体を投与された後の1ヵ月間で少なくとも50%の偏頭痛日数の減少を有する、請求項87～139のいずれか一項に記載の方法。

[1 4 1]

前記患者が、前記投与の前にその患者が経験する偏頭痛日数のベースライン数と比較して、前記抗体を投与した後の1ヵ月間で、偏頭痛日数の少なくとも75%の減少を有する、請求項87～140のいずれか一項に記載の方法。

[1 4 2]

前記患者が、前記投与の前にその患者が経験する偏頭痛日数のベースライン数と比較して、前記抗体を投与した後の1ヵ月間で、偏頭痛日数の100%の減少を有する、請求項87～141のいずれか一項に記載の方法。

[1 4 3]

前記患者が、前記投与の前にその患者が経験する偏頭痛日数のベースライン数と比較して、前記抗体を投与した後の12週間で、偏頭痛日数の少なくとも50%の減少を有する、請求項87～142のいずれか一項に記載の方法。

[1 4 4]

前記患者が、前記投与の前にその患者が経験する偏頭痛日数のベースライン数と比較して、前記抗体を投与した後の12週間で、偏頭痛日数の少なくとも75%の減少を有する、請求項87～143のいずれか一項に記載の方法。

[1 4 5]

前記患者が、前記投与の前にその患者が経験する偏頭痛日数のベースライン数と比較して、前記抗体を投与した後の12週間で、偏頭痛日数の100%の減少を有する、請求項87～144のいずれか一項に記載の方法。

[1 4 6]

更に、前記投与の後、約12週間又は約3ヵ月で、前記抗CGRP抗体の第2の用量を前記患者に投与することを含む、請求項87～145のいずれか一項に記載の方法。

[1 4 7]

前記投与が、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、又は約300mgの前記抗CGRP抗体を投与することを含む、請求項87～146のいずれか一項に記載の方法。

[1 4 8]

前記抗CGRP抗体が、非グリコシル化され、又はグリコシル化されている場合、マンノース残基のみを含むのみである、請求項87～147のいずれか一項に記載の方法。

[1 4 9]

前記抗CGRP抗体又は抗体断片が、配列番号221の軽鎖ポリペプチドと、配列番号201又は配列番号566の重鎖ポリペプチドとからなる、請求項87～148のいずれか一項に記載の方法。

[1 5 0]

前記抗CGRP抗体が、配列番号231によってコードされる軽鎖ポリペプチドと、配列番号211又は配列番号567によってコードされる重鎖ポリペプチドとからなる、請求項87～149のいずれか一項に記載の方法。

[1 5 1]

10

20

30

40

50

前記薬物乱用頭痛が、(a)既存の頭痛疾患を有する前記患者における15日以上/月で起こる頭痛；及び(b)1つ以上の薬剤の、3ヵ月超にわたる前記患者による乱用を含む、請求項87～150のいずれか一項に記載の方法。

[152]

前記薬物乱用が、10日以上/月のエルゴタミンの使用、10日以上/月のトリプタンの使用、15日以上/月の1つ以上の非オピオイド鎮痛薬(パラセタモール(アセトアミノフェン)、アセチルサリチル酸(アスピリン)、別のNSAID、若しくは別の非オピオイド鎮痛薬など)の使用、10日以上/月の1つ以上の複合鎮痛薬(以下に更に記載される)の使用、10日以上/月の1つ以上のオピオイドの使用、又は10日以上/月の2つ以上の薬剤クラス(以下に更に記載される)の組合せの使用を含み、前記トリプタンの使用が、任意選択的に、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、及びフロバトリプタンのうちの1つ以上の使用を含み、及び/又は前記オピオイドの使用が、任意選択的に、オキシコドン、トラマドール、ブトルファノール、モルヒネ、コデイン、及びヒドロコドンのうちの1つ以上の使用を含む、請求項87～151のいずれか一項に記載の方法。

10

[153]

前記薬物乱用頭痛が、エルゴタミン乱用頭痛、トリプタン乱用頭痛、非オピオイド鎮痛薬乱用頭痛、オピオイド乱用頭痛、複合鎮痛薬乱用頭痛、個々に乱用されない複数の薬剤クラスに起因する薬物乱用頭痛、複数の薬剤クラスの特定期間若しくは内容未確認の乱用に起因する薬物乱用頭痛、又は他の薬物に起因する薬物乱用頭痛を含み、前記トリプタンの使用が、任意選択的に、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、及びフロバトリプタンのうちの1つ以上の使用を含み、及び/又は前記オピオイドの使用が、任意選択的に、オキシコドン、トラマドール、ブトルファノール、モルヒネ、コデイン、及びヒドロコドンのうちの1つ以上の使用を含む、請求項87～152のいずれか一項に記載の方法。

20

[154]

前記非オピオイド鎮痛薬乱用頭痛が、パラセタモール(アセトアミノフェン)乱用頭痛、アセチルサリチル酸(アスピリン)乱用頭痛などの非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)乱用頭痛、又は他の非オピオイド鎮痛薬乱用頭痛を含む、請求項87～153のいずれか一項に記載の方法。

30

[155]

前記エルゴタミン乱用頭痛が、15日以上/月で起こる頭痛及び3ヵ月超にわたる10日以上/月のエルゴタミンの使用を含む、請求項87～154のいずれか一項に記載の方法。

[156]

前記トリプタン乱用頭痛が、15日以上/月で起こる頭痛及び3ヵ月超にわたる10日以上/月の1つ以上のトリプタンの使用を含み、前記トリプタンの使用が、任意選択的に、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、及びフロバトリプタンのうちの1つ以上の使用を含む、請求項87～155のいずれか一項に記載の方法。

40

[157]

前記非オピオイド鎮痛薬乱用頭痛が、15日以上/月で起こる頭痛及び3ヵ月超にわたる15日以上/月の1つ以上の非オピオイド鎮痛薬(パラセタモール(アセトアミノフェン)、アセチルサリチル酸(アスピリン)、別のNSAID、若しくは別の非オピオイド鎮痛薬など)の使用を含む、請求項87～156のいずれか一項に記載の方法。

[158]

前記複合鎮痛薬乱用頭痛が、15日以上/月で起こる頭痛及び3ヵ月超にわたる10日以上/月の1つ以上の複合鎮痛薬の使用を含み、前記複合鎮痛薬が、それぞれ鎮痛作用(例えば、パラセタモール及びコデイン)を有するか若しくは補助剤(例えば、カフェイン)として作用する2種以上の薬剤を含み、任意選択的に、前記複合鎮痛薬が、非オピオイ

50

ド鎮痛薬を組み合わせたものであり、少なくとも1つのオピオイド（トラマドール、ブトルファノール、モルヒネ、コデイン、ヒドロコドン、又はそれらの任意の組合せなど）、ブタルピタルなどのバルビツレート及び／又はカフェインを含む、請求項87～157のいずれか一項に記載の方法。

[1 5 9]

前記オピオイド乱用頭痛が、15日以上／月で起こる頭痛及び3ヵ月超にわたる10日以上／月の1つ以上のオピオイド（オキシコドン、トラマドール、ブトルファノール、モルヒネ、コデイン、ヒドロコドン、又はそれらの任意の組合せなど）の使用を含む、請求項87～158のいずれか一項に記載の方法。

[1 6 0]

個々に乱用されない複数の薬剤クラスに起因する前記薬物乱用頭痛が、15日以上／月で起こる頭痛及び3ヵ月超にわたる合計で少なくとも10日／月のエルゴタミン、トリプタン（スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、又はそれらの任意の組合せなど）、非オピオイド鎮痛薬及び／又はオピオイド（オキシコドン、トラマドール、ブトルファノール、モルヒネ、コデイン、ヒドロコドン、又はそれらの任意の組合せなど）の任意の組合せの使用を含む、請求項87～159のいずれか一項に記載の方法。

[1 6 1]

複数の薬剤クラスの特定期間若しくは内容未確認の乱用に起因する前記薬物乱用頭痛が、15日以上／月で起こる頭痛及び3ヵ月超にわたる少なくとも10日／月のエルゴタミン、トリプタン（スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、又はそれらの任意の組合せなど）、非オピオイド鎮痛薬及び／又はオピオイド（オキシコドン、トラマドール、ブトルファノール、モルヒネ、コデイン、ヒドロコドン、又はそれらの任意の組合せなど）の任意の組合せの使用を含み、ここで、これらのクラスの薬剤のアイデンティティ、量及び／又は使用若しくは乱用のパターンが、確実に確立されていない、請求項87～160のいずれか一項に記載の方法。

[1 6 2]

他の薬物に起因する前記薬物乱用頭痛が、15日以上／月で起こる頭痛及び3ヵ月超にわたる少なくとも10日／月の、頭痛の急性治療又は対症療法のために服用される、上記のもの以外の1つ以上の薬物の使用を含む、請求項87～161のいずれか一項に記載の方法。

[1 6 3]

前記患者が、前記薬物乱用頭痛を発生する前に、既存の原発性頭痛を有していた、請求項87～162のいずれか一項に記載の方法。

[1 6 4]

頭痛日数及び／又は薬物使用日数が、患者若しくは身内による報告、日誌、診療記録、薬剤購入履歴、処方箋の履行、薬物使用のバイオマーカー、薬物毒性の発生、薬物乱用の発生、及び／又は患者の薬物使用の他の指標によって決定される、請求項87～163のいずれか一項に記載の方法。

[1 6 5]

前記薬物乱用頭痛が、国際頭痛分類（International Classification of Headache Disorders）の第3版に従って診断され、ここで、前記薬物乱用頭痛が、任意選択的に、エルゴタミン乱用頭痛、トリプタン乱用頭痛、非オピオイド鎮痛薬乱用頭痛、オピオイド乱用頭痛、複合鎮痛薬乱用頭痛、個々に乱用されない複数の薬剤クラスに起因する薬物乱用頭痛、複数の薬剤クラスの特定期間若しくは内容未確認の乱用に起因する薬物乱用頭痛、又は他の薬物に起因する薬物乱用頭痛を含む、請求項87～164のいずれか一項に記載の方法。

[1 6 6]

前記抗CGRP抗体又は抗CGRP抗体断片が、ヒスチジン（L-ヒスチジン）、ソル

10

20

30

40

50

ビトール、ポリソルベート 80、及び水を含む、又はそれらからなる製剤中に含まれる、請求項 87 ~ 165 のいずれか一項に記載の方法。

[167]

前記製剤が、1 mL 容量当たり 100 mg の抗 C G R P 抗体、3 . 1 mg の L - ヒスチジン、40 . 5 mg のソルビトール、及び 0 . 15 mg のポリソルベート 80 を含み若しくはそれらからなり、又は前記値の + / - 10 % 以内の各成分の量を有し、5 . 8 の pH を有し、又は前記値の 10 % 以内の量を有する、請求項 166 に記載の方法。

[168]

前記製剤が、1 mL 容量当たり 100 mg の抗 C G R P 抗体、3 . 1 mg の L - ヒスチジン、40 . 5 mg のソルビトール、及び 0 . 15 mg のポリソルベート 80 を含み若しくはそれらからなり、又は前記値の + / - 5 % 以内の各成分の量を有し、及び / 又は 5 . 8 の pH を有し、又は前記値の + / - 5 % 以内の量を有する、請求項 166 に記載の方法

10

[169]

前記製剤が、1 mL 容量当たり 100 mg の抗 C G R P 抗体、3 . 1 mg の L - ヒスチジン、40 . 5 mg のソルビトール、及び 0 . 15 mg のポリソルベート 80 を含み若しくはそれらからなり、又は前記値の + / - 1 % 以内の各成分の量を有し、及び / 又は 5 . 8 の pH を有し、又は前記値の 1 % 以内の量を有する、請求項 166 に記載の方法。

[170]

前記製剤が、1 mL 容量当たり 100 mg の抗 C G R P 抗体、3 . 1 mg の L - ヒスチジン、40 . 5 mg のソルビトール、及び 0 . 15 mg のポリソルベート 80 を含み若しくはそれらからなり、又は前記値の + / - 0 . 5 % 以内の各成分の量を有し、及び / 又は 5 . 8 の pH を有し、又は前記値の 0 . 5 % 以内の量を有する、請求項 166 に記載の方法。

20

[171]

前記製剤が、1 mL 容量当たり 100 mg の抗 C G R P 抗体、3 . 1 mg の L - ヒスチジン、40 . 5 mg のソルビトール、及び 0 . 15 mg のポリソルベート 80 を含み若しくはそれらからなり、又は前記値の + / - 0 . 1 % 以内の各成分の量を有し、及び / 又は 5 . 8 の pH を有し、又は前記値の 0 . 1 % 以内の量を有する、請求項 166 に記載の方法。

30

40

50