

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7696900号
(P7696900)

(45)発行日 令和7年6月23日(2025.6.23)

(24)登録日 令和7年6月13日(2025.6.13)

(51)国際特許分類		F I		
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	U
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
C 0 7 K	16/24 (2006.01)	C 0 7 K	16/24	Z N A
請求項の数 18 (全133頁)				
(21)出願番号	特願2022-533411(P2022-533411)	(73)特許権者	515337475	
(86)(22)出願日	令和2年12月4日(2020.12.4)		サノフィ・バイオテクノロジー	
(65)公表番号	特表2023-505215(P2023-505215 A)		フランス国94250ジャンティイ・ア	
(43)公表日	令和5年2月8日(2023.2.8)	(73)特許権者	597160510	
(86)国際出願番号	PCT/US2020/063404		リジェネロン・ファーマシューティカル	
(87)国際公開番号	WO2021/113707		ズ・インコーポレイテッド	
(87)国際公開日	令和3年6月10日(2021.6.10)		REGENERON PHARMACE	
審査請求日	令和5年11月30日(2023.11.30)		UTICALS, INC.	
(31)優先権主張番号	62/944,878		アメリカ合衆国10591-6707ニ	
(32)優先日	令和1年12月6日(2019.12.6)		ューヨーク州タリータウン、オールド・	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100127926	
(31)優先権主張番号	62/964,966		弁理士 結田 純次	
(32)優先日	令和2年1月23日(2020.1.23)	(74)代理人	100140132	
最終頁に続く		最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 I L - 3 3 アンタゴニストを投与することによりCOPDを治療するための方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

喫煙経験者である対象における慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療のための、インターロイキン-33（IL-33）と特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントを含む医薬組成物であって、

喫煙経験者である対象が少なくとも1カ月間禁煙をやめていること

抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号4、6および8を含む3つの重鎖相補的決定領域（HCDR）配列ならびに配列番号12、14および16を含む3つの軽鎖相補的決定領域（LCDR）配列を含み、

治療は、

- (a) COPDを有し、喫煙経験者である対象を選択する工程と、
- (b) 対象に抗体またはその抗原結合フラグメントを投与する工程と、
- (c) 対象における1つまたはそれ以上のCOPD関連パラメーターを改善工程とを含む、前記医薬組成物。

【請求項2】

(a) 治療は、COPDの中等症から重症急性悪化（AECOPD）の年率、COPDの重症急性悪化（AECOPD）の年率、一秒量（FEV1）、最大呼気流量（PEF）、努力性肺活量（FVC）、強制呼気速度（FEF）25%～75%、呼気一酸化窒素（FeNO）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）緩和薬の回数または投与量、全身性コルチコステロイドの回数または投与量、抗生物質の回数または投与量、毎日ステップ、経口コル

チコステロイドの回数または投与量、安静時酸素飽和度、および／または安静時呼吸数を改善する；または

(b) 治療は、COPDアセスメントテスト(CAT)、セントジョージ呼吸質問表(SGRQ)、慢性閉塞性肺疾患ツールの悪化(EXACT)、COPDでの評価呼吸器症状(ERS)、ボディ・マス・インデックス、気道閉塞、呼吸困難、運動能力(BODE)指数、およびユーロ生活の質-5項目質問表(EQ-5D)からなる群から選択される1つまたはそれ以上の質問表またはアセスメントを改善する、

請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

COPDは、バックグラウンド療法で管理が良好ではない中等症から重症のCOPDである、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

バックグラウンド療法は、以下の：長時間作用性 β 2アドレナリンアゴニスト(LABA)、長時間作用性ムスカリンアンタゴニスト(LAMA)、および吸入コルチコステロイド(ICS)のうちの少なくとも2つを有する治療を含む、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】

抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号2のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(HCVR)および配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(LCVR)を含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

抗体は、配列番号18のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項7】

対象は、治療に先立って、1 μ L当たり細胞250個未満の血中好酸球数を有する、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項8】

対象は、治療に先立って、1 μ L当たり細胞250個よりも多いまたはこれに等しい血中好酸球数を有する、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項9】

対象は、治療に先立って、1 μ L当たり細胞300個未満の血中好酸球数を有する、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

対象は、治療に先立って、1 μ L当たり細胞300個よりも多いまたはこれに等しい血中好酸球数を有する、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項11】

治療は、

(a) 気管支拡張薬投与前FEV1を改善する；

(b) 気管支拡張薬投与後FEV1を改善する；

(c) 対象における気管支拡張薬投与後FVCを改善する；

(d) AECOPDまたは中等症から重症AECOPD事象の年率を低減する；

(e) 最初中等症から重症AECOPD事象までの時間を低減する；

(f) FEV1の低下率を減少する；

(g) 肺機能を維持するまたは肺機能低下を低減する；

(h) 血中好酸球のレベルを低減する；

(i) 抗体もしくはその抗原結合フラグメントの最初の投与から4週間以内に気管支拡張薬投与前FEV1を改善する；および／または

(j) 治療中にFEV1が維持される、

請求項1～10のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項12】

10

20

30

40

50

喫煙経験者は1年当たり10パックよりも多いもしくはこれに等しい喫煙歴を有し、および／または少なくとも6ヵ月間喫煙をやめたことがある、請求項1～11のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項13】

抗体またはその抗原結合フラグメントは、約0.1mg～約600mg、約100mg～約400mg、または約300mgの用量として投与するために配合される、請求項1～12のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項14】

抗体またはその抗原結合フラグメントは、2週間ごとに（q2w）または4週間ごとに（q4w）投与される、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

抗体またはその抗原結合フラグメントは、

（a）皮下投与される、

（b）2回の注射として投与される、または

（c）自己注射器、針およびシリンジ、またはペン型送達デバイスを用いて、皮下投与される、

請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

喫煙経験者である対象における慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療のための、インターロイキン-33（IL-33）と特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントを含む医薬組成物であって、喫煙経験者である対象が少なくとも1ヵ月間喫煙をやめており、その治療は、

（a）COPDを有し、喫煙経験者である対象を選択する工程と、

（b）対象に、

抗体またはその抗原結合フラグメントの初回量約300mg；および

2週間ごとに（q2w）または4週間ごとに（q4w）抗体またはその抗原結合フラグメントの1回またはそれ以上のその後の用量約300mg

を投与する工程と、

（c）対象における1つまたはそれ以上のCOPD関連パラメーターを改善する工程とを含み、

抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号4、6および8を含む3つの重鎖相補的決定領域（HCDR）配列ならびに配列番号12、14および16を含む3つの軽鎖相補的決定領域（LCDR）配列を含む、前記医薬組成物。

【請求項17】

1つまたはそれ以上の慢性閉塞性肺疾患（COPD）関連パラメーターは、COPDの中等症から重症急性悪化（AECOPD）の年率、一秒量（FEV₁）、FEV₁の低下率、最大呼気流量（PEF）、努力性肺活量（FVC）、強制呼気速度（FEF）25%～75%、呼気一酸化窒素（FeNO）、COPD緩和薬の回数または投与量、全身性コルチコステロイドの回数または投与量、および抗生物質の回数または投与量からなる群から選択される、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項18】

中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有し、喫煙経験者である対象において慢性閉塞性肺疾患の中等症から重症の急性悪化（AECOPD）の年率を低減する方法における使用のための、インターロイキン-33（IL-33）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントを含む医薬組成物であって、喫煙経験者である対象が少なくとも1ヵ月間喫煙をやめており、方法は、

（a）COPDを有し、喫煙経験者である対象を選択する工程と、

（b）対象に

抗体またはその抗原結合フラグメントの初回量約300mg；および

2週間ごとに（q2w）または4週間ごとに（q4w）抗体またはその抗原結合フラ

10

20

30

40

50

グメントの1回またはそれ以上のその後の用量約300mgを投与する工程と、

(c) 対象における1つまたはそれ以上のCOPD関連パラメーターを改善する工程とを含み、

抗体またはその抗原結合フラグメントは、インターロイキン-33(IL-33)と特異的に結合し、配列番号4、6および8を含む3つの重鎖相補的決定領域(HCDR)配列ならびに配列番号12、14および16を含む3つの軽鎖相補的決定領域(LCDR)配列を含む、前記医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2019年12月6日出願の米国仮特許出願第62/944,878号、2020年1月23日出願の米国仮特許出願第62/964,966号、および2020年9月24日出願の米国仮特許出願第63/082,502号の優先権を主張する。これら出願のそれぞれの開示全体はこれによって参照によってその全体を本明細書に組み入れる。

【0002】

本発明は、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、および関連する状態の治療および/または予防に関する。より詳細には、本発明は、それを必要とする患者においてCOPDを治療するもしくは予防するおよび/またはCOPDの急性悪化(AECOPD)事象を減少させるためのインターロイキン-33(IL-33)アンタゴニストの投与に関する。

【背景技術】

【0003】

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、有害な粒子および気体に対する肺の異常な炎症性免疫応答に関連する異質な症候群である。慢性炎症は、構造変化、小気道の狭窄、および小気道への肺胞付着を消失させ肺弾性収縮力を減少させる肺実質の破壊を引き起こす。慢性炎症は、部分的に可逆的にすぎないまたは非可逆的でさえある進行性の気道閉塞をもたらす。COPDの炎症構成要素は、構造細胞、Tリンパ球、好中球、マクロファージ、およびそれらの生物学的産物を含めた、多くの細胞のタイプが関与すると考えられている。一部の患者では、特に喘息との臨床的オーバーラップがある場合には、好酸球、Tヘルパー(T_H)2またはグループ2自然リンパ球系細胞が増加することもある。COPDの主因は喫煙であるが、大気汚染、職業性曝露、および遺伝子感受性のような他の要因が同定されてきた。最も多い呼吸器症状は、慢性呼吸困難、咳および/または喀痰生成を含む。この疾患は、特に、重症COPDについては悪化によりさらに悪化する。これらは、極めて多くの場合、炎症応答、組織破壊、および結果として生じる低酸素症の引き金を引く肺のウイルスおよび細菌感染に起因する。COPD患者の悪化は、急速な疾患進行(肺機能の速度が時間とともに衰える)および死亡リスクの増加と関連している。心血管疾患、糖尿病、肺がん、骨格筋機能不全、骨粗鬆症、心理的障害、およびメタボリック症候群のような医学的併存疾患はCOPD患者の間でよく見られ、疾患重症度の範囲にわたって起こる。

【0004】

慢性閉塞性肺疾患は高度に流行性の重い進行性の疾患であり、著しい罹患率、死亡率、および経済的負担をもたらす(非特許文献1;非特許文献2)。米国だけでも、1200万人を超える診断された患者があり、COPDの発生率は人口の高齢化とともに急速に増えていくと予想されている。COPDは進行性の部分的に可逆的でありまたは不可逆的な炎症性肺疾患であり、この疾患は、長期にわたる身体障害および死亡をもたらす疾患悪化により定期的に中断される。世界レベルでは、毎年約300万人がCOPDが原因で死亡している。発展途上国での喫煙の普及率の増加、および高所得国での人口の高齢化とともに、有病率は上昇し、死亡数は2030年までに450万人に達すると予想されている。

【0005】

中等症のCOPDに対する標準治療は、気管支拡張薬(例えば、長時間作用性ムスカリ

10

20

30

40

50

ンアンタゴニスト（LAMA）または長時間作用性 β 2アゴニスト（LABA）で開始され、疾患の進行に従って、気管支拡張薬は吸入コルチコステロイド（ICS）、およびホスホジエステラーゼタイプ4（PDE-4）阻害薬（ロフルミラスト）のような他の薬物と併用される（非特許文献3；非特許文献4）。COPD用の既存の薬剤の大きな限界は、あまり大きくない効能および呼吸器感染症のリスクを含む。経口または全身性コルチコステロイドは、COPD集団では容認できない長期安全性プロファイルを与えられていて、悪化の治療用にとっておかれる。一秒量（FEV1）の経時的な低下を阻止するまたはCOPDの進行性疾病経路を変更する承認された治療薬はない。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【文献】Adeloyeら、Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. J Glob Health. 2015年12月;5(2):020415

【文献】Guarascioら、The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. Clinicoecon. Outcomes Res. 2013年6月17日;5:235~45頁

【文献】Aaronら、Tiotropium in Combination with Placebo, Salmeterol, or Fluticasone-Salmeterol for Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007年4月17日;146(8):545~55頁

【文献】Calverleyら、Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomized clinical trials. Lancet. 2009年8月29日;374(9691):685~94頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

したがって、重大な満たされていない医療上のニーズが、COPDを有する増え続ける患者集団に存在し続けている。それゆえに、COPDの治療および／もしくは予防ならびに／またはCOPDの急性悪化（AECOPD）事象の低減のための新規の標的治療の必要性が当技術分野には存在する。

【課題を解決するための手段】

【0008】

一態様では、それを必要とする対象において慢性閉塞性肺疾患（COPD）を治療するための方法であって、インターロイキン-33（IL-33）と特異的に結合し、配列番号4、6および8を含む3つの重鎖相補的決定領域（HC DR）配列ならびに配列番号12、14および16を含む3つの軽鎖相補的決定領域（LC DR）配列を含む抗体またはその抗原結合フラグメントを、対象に投与することを含む方法が提供される。一態様では、インターロイキン-33（IL-33）と特異的に結合し、配列番号4、6および8を含む3つの重鎖相補的決定領域（HC DR）配列ならびに配列番号12、14および16を含む3つの軽鎖相補的決定領域（LC DR）配列を含む抗体またはその抗原結合フラグメントが、それを必要とする対象において慢性閉塞性肺疾患（COPD）を治療するための使用に提供される。

【0009】

ある特定の模範的な実施形態では、1つまたはそれ以上のCOPD関連パラメーターが対象において改善される。ある特定の模範的な実施形態では、1つまたはそれ以上のCO

10

20

30

40

50

P D 関連パラメーターは、C O P D の中等症から重症急性悪化 (A E C O P D) の年率、C O P D の重症急性悪化 (A E C O P D) の年率、一秒量 (F E V 1)、最大呼気流量 (P E F)、努力性肺活量 (F V C)、強制呼気速度 (F E F) 25%~75%、呼気一酸化窒素 (F e N O)、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) 緩和薬の回数または投与量、全身性コルチコステロイドの回数または投与量、抗生物質の回数または投与量、毎日ステップ、経口コルチコステロイドの回数または投与量、安静時酸素飽和度、および安静時呼吸数からなる群から選択される。ある特定の模範的な実施形態では、気管支拡張薬投与前 F E V 1 は対象において改善される。ある特定の模範的な実施形態では、A E C O P D の年率は対象において低減される。

【0010】

ある特定の模範的な実施形態では、C O P D アセスメントテスト (C A T)、セントジョージ呼吸質問表 (S G R Q)、慢性閉塞性肺疾患ツールの悪化 (E X A C T)、C O P D での評価呼吸器症状 (E - R S)、ボディ・マス・インデックス、気道閉塞、呼吸困難、運動能力 (B O D E) 指数、およびユーロ生活の質 - 5 項目質問表 (E Q - 5 D) からなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の質問表またはアセスメントに関して対象でスコアが改善される。

【0011】

ある特定の模範的な実施形態では、C O P D は、バックグラウンド療法で管理が良好ではない中等症から重症 C O P D である。ある特定の模範的な実施形態では、バックグラウンド療法は、以下の：長時間作用性 β 2 アドレナリンアゴニスト (L A B A)、長時間作用性ムスカリンアンタゴニスト (L A M A)、および吸入コルチコステロイド (I C S) のうちの少なくとも 2 つを有する治療を含む。ある特定の模範的な実施形態では、バックグラウンド療法は L A B A および L A M A を含む。ある特定の模範的な実施形態では、バックグラウンド療法は L A B A および I C S を含む。ある特定の模範的な実施形態では、バックグラウンド療法は L A M A および I C S を含む。ある特定の模範的な実施形態では、バックグラウンド療法は、L A B A、L A M A および I C S を有する治療を含む。

【0012】

ある特定の模範的な実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (H C V R) および配列番号 10 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (L C V R) を含む。ある特定の模範的な実施形態では、抗体は、配列番号 18 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む (S A R 4 4 0 3 4 0、R E G N 3 5 0 0、またはイテペキマブとしても知られる)。

【0013】

ある特定の模範的な実施形態では、対象は、治療に先立って、 $1\mu\text{L}$ 当たり細胞約 250 個よりも多いもしくはこれに等しいまたは $1\mu\text{L}$ 当たり細胞 250 個未満の血中好酸球数を有する。ある特定の模範的な実施形態では、対象は、治療に先立って、 $1\mu\text{L}$ 当たり細胞約 250 個よりも多いまたはこれに等しい血中好酸球数を有する。ある特定の模範的な実施形態では、対象は、治療に先立って、 $1\mu\text{L}$ 当たり細胞約 300 個よりも多いもしくはこれに等しいまたは $1\mu\text{L}$ 当たり細胞 300 個未満の血中好酸球数を有する。ある特定の模範的な実施形態では、対象は、治療に先立って、 $1\mu\text{L}$ 当たり細胞約 300 個よりも多いまたはこれに等しい血中好酸球数を有する。ある特定の模範的な実施形態では、気管支拡張薬投与前 F E V 1 が改善される。ある特定の模範的な実施形態では、気管支拡張薬投与後 F E V 1 が改善される。ある特定の模範的な実施形態では、気管支拡張薬投与前 F V C が改善される。

【0014】

ある特定の模範的な実施形態では、対象は、現在喫煙者、喫煙経験者または非喫煙者である。ある特定の模範的な実施形態では、対象は喫煙経験者である。ある特定の模範的な実施形態では、喫煙経験者は 1 年当たり 10 パックよりも多いまたはこれに等しい喫煙歴を有する。ある特定の模範的な実施形態では、喫煙経験者は、少なくとも 6 ヶ月間喫煙をやめたことがある。ある特定の模範的な実施形態では、喫煙者は、喫煙を永久にやめるつ

10

20

30

40

50

もりである。

【0015】

ある特定の模範的な実施形態では、中等症から重症AECOPD事象の年率が対象において低減される。ある特定の模範的な実施形態では、最初中等症から重症AECOPD事象までの時間が低減される。ある特定の模範的な実施形態では、気管支拡張薬投与前FEV1が改善される。ある特定の模範的な実施形態では、気管支拡張薬投与後FEV1が改善される。ある特定の模範的な実施形態では、気管支拡張薬投与前FVCが改善される。ある特定の模範的な実施形態では、血中好酸球のレベルが低減される。

【0016】

ある特定の模範的な実施形態では、重症AECOPD事象の年率が対象において低減される。ある特定の模範的な実施形態では、最初の重症AECOPD事象までの時間が低減される。ある特定の模範的な実施形態では、気管支拡張薬投与前FEV1が改善される。ある特定の模範的な実施形態では、気管支拡張薬投与後FEV1が改善される。ある特定の模範的な実施形態では、気管支拡張薬投与前FEV1低下率が減少される。ある特定の模範的な実施形態では、気管支拡張薬投与後FEV1低下率が減少される。ある特定の模範的な実施形態では、気管支拡張薬投与前FVCが改善される。ある特定の模範的な実施形態では、肺機能は維持されるまたは肺機能低下は低減される。ある特定の模範的な実施形態では、血中好酸球のレベルは低減される。ある特定の模範的な実施形態では、対象は高い好酸球血中レベルを有するおよび／または喫煙経験者である。

【0017】

ある特定の模範的な実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、約0.1mg～約600mg、約100mg～約400mg、または約300mgの用量で投与される。ある特定の模範的な実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、約300mgの用量で投与される。

【0018】

ある特定の模範的な実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、毎週(q1w)、2週間ごとに(q2w)、3週間ごとに(q3w)、4週間ごとに(q4w)、5週間ごとに(q5w)、6週間ごとに(q6w)、7週間ごとに(q7w)、または8週間ごとに(q8w)投与される。ある特定の模範的な実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、2週間ごとに(q2w)投与される。ある特定の模範的な実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、4週間ごとに(q4w)投与される。

【0019】

ある特定の模範的な実施形態では、気管支拡張薬投与前FEV1は、抗体またはその抗原結合フラグメントの最初の投与から4週間以内に改善される。ある特定の模範的な実施形態では、気管支拡張薬投与前FEV1は、治療の間維持される。

【0020】

ある特定の模範的な実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、皮下投与される。ある特定の模範的な実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、2回の注射として投与される。ある特定の模範的な実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、自己注射器、針およびシリンジ、またはペン型送達デバイスを用いて、皮下投与される。

【0021】

別の態様では、それを必要とする対象において慢性閉塞性肺疾患(COPD)を治療するための方法であって、インターロイキン-33(IL-33)と特異的に結合し、配列番号4、6および8を含む3つの重鎖相補的決定領域(HCDR)配列ならびに配列番号12、14および16を含む3つの軽鎖相補的決定領域(LCDR)配列を含む抗体またはその抗原結合フラグメントの初回量約300mgならびに抗体またはその抗原結合フラグメントの1回またはそれ以上のその後の用量約300mgを対象に投与する工程を含む方法が提供される。

【0022】

ある特定の模範的な実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（H C V R）および配列番号 10 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（L C V R）を含む。

【0023】

別の態様では、それを必要とする対象において中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患（C O P D）を治療するための方法であって、インターロイキン-33（I L - 33）と特異的に結合し、配列番号 18 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 20 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む抗体の初回量約 300mg、ならびに 2 週間ごとに皮下投与される抗体の 1 回またはそれ以上のその後の用量約 300mg を対象に投与する工程を含む方法が提供される。別の態様では、インターロイキン-33（I L - 33）と特異的に結合し、配列番号 18 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 20 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む抗体が、それを必要とする対象において中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患（C O P D）を治療するための使用に提供され、抗体は初回量約 300mg で対象に投与され、次に 1 回またはそれ以上のその後の用量約 300mg で投与され、抗体は 2 週間ごとに皮下投与される。

【0024】

別の態様では、それを必要とする対象において中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患（C O P D）を治療するための方法であって、インターロイキン-33（I L - 33）と特異的に結合し、配列番号 18 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 20 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む抗体の初回量約 300mg、ならびに 4 週間ごとに皮下投与される抗体 1 回またはそれ以上のその後の用量約 300mg を対象に投与する工程を含む方法が提供される。別の態様では、インターロイキン-33（I L - 33）と特異的に結合し、配列番号 18 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 20 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む抗体が、それを必要とする対象において中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患（C O P D）を治療するための使用に提供され、抗体は初回量約 300mg で対象に投与され、次に 1 回またはそれ以上のその後の用量約 300mg で投与され、抗体は 4 週間ごとに皮下投与される。

【0025】

ある特定の模範的な実施形態では、1 つまたはそれ以上の C O P D 関連パラメーターが対象において改善される。

【0026】

ある特定の模範的な実施形態では、1 つまたはそれ以上の慢性閉塞性肺疾患（C O P D）関連パラメーターは、C O P D の中等症から重症急性悪化（A E C O P D）の年率、一秒量（F E V 1）、F E V 1 の低下率、最大呼気流量（P E F）、努力性肺活量（F V C）、強制呼気速度（F E F）25%～75%、呼気一酸化窒素（F e N O）、C O P D 緩和薬の回数または投与量、全身性コルチコステロイドの回数または投与量および抗生物質の回数または投与量からなる群から選択される。

【0027】

ある特定の模範的な実施形態では、気管支拡張薬投与前 F E V 1 は改善される。ある特定の模範的な実施形態では、C O P D の中等症から重症の急性悪化（A E C O P D）の年率は対象において低減される。ある特定の模範的な実施形態では、A E C O P D の重症急性悪化の年率は対象において低減される。

【0028】

ある特定の模範的な実施形態では、少なくとも 2 種の追加の治療薬が対象に投与される。ある特定の模範的な実施形態では、少なくとも 2 種の追加の治療薬は、長時間作用性 β 2 アドレナリンアゴニスト（L A B A）、長時間作用性ムスカリンアンタゴニスト（L A M A）、および吸入コルチコステロイド（I C S）からなる群から選択される。

【0029】

ある特定の模範的な実施形態では、少なくとも 2 種の追加の治療薬は、L A B A および I C S を含む。ある特定の模範的な実施形態では、少なくとも 2 種の追加の治療薬は、L

10

20

30

40

50

A M AおよびI C Sを含む。ある特定の模範的な実施形態では、L A B A、L A M AおよびI C Sを含む3種の追加の治療薬すべてが対象に投与される。

【0030】

別の態様では、中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患（C O P D）を有する対象において慢性閉塞性肺疾患の中等症から重症の急性悪化（A E C O P D）の年率を低減するための方法であって、インターロイキン-33（I L - 33）と特異的に結合し、配列番号4、6および8を含む3つの重鎖相補的決定領域（H C D R）配列ならびに配列番号12、14および16を含む3つの軽鎖相補的決定領域（L C D R）配列を含む抗体またはその抗原結合フラグメントの初回量約300mgならびに抗体またはその抗原結合フラグメントの1回またはそれ以上のその後の用量約300mgを対象に投与する工程を含む方法が提供される。別の態様では、インターロイキン-33（I L - 33）と特異的に結合し、配列番号4、6および8を含む3つの重鎖相補的決定領域（H C D R）配列ならびに配列番号12、14および16を含む3つの軽鎖相補的決定領域（L C D R）配列を含む抗体またはその抗原結合フラグメントは、中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患（C O P D）を有する対象において慢性閉塞性肺疾患の中等症から重症の急性悪化（A E C O P D）の年率を低減するための使用に提供され、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、初回量約300mg、次に1回またはそれ以上のその後の用量約300mgで対象に投与される。

10

【0031】

ある特定の模範的な実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号2のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（H C V R）および配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（L C V R）を含む。

20

【0032】

別の態様では、中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患（C O P D）を有する対象において慢性閉塞性肺疾患の中等症から重症の急性悪化（A E C O P D）の年率を低減するための方法であって、インターロイキン-33（I L - 33）と特異的に結合し、配列番号18のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む抗体の初回量約300mg、ならびに2週間ごとに皮下投与される抗体の1回またはそれ以上のその後の用量約300mgを対象に投与する工程を含む方法が提供される。別の態様では、インターロイキン-33（I L - 33）と特異的に結合し、配列番号18のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む抗体は、中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患（C O P D）を有する対象において慢性閉塞性肺疾患の中等症から重症の急性悪化（A E C O P D）の年率を低減するための使用に提供され、抗体は、初回量約300mgで対象に投与され、次に1回またはそれ以上のその後の用量約300mgで投与され、抗体は2週間ごとに皮下投与される。

30

【0033】

別の態様では、中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患（C O P D）を有する対象において慢性閉塞性肺疾患の中等症から重症の急性悪化（A E C O P D）の年率を低減するための方法であって、インターロイキン-33（I L - 33）と特異的に結合し、配列番号18のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む抗体の初回量約300mg、ならびに2週間ごとに皮下投与される抗体の1回またはそれ以上のその後の用量約300mgを対象に投与する工程を含み、対象が喫煙経験者である方法が提供される。別の態様では、インターロイキン-33（I L - 33）と特異的に結合し、配列番号18のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む抗体は、喫煙経験者であり中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患（C O P D）を有する対象において慢性閉塞性肺疾患の中等症から重症の急性悪化（A E C O P D）の年率を低減するための使用に提供され、抗体は、初回量約300mgで対象に投与され、次に1回またはそれ以上のその後の用量約300mgで投与され、抗体は2週間ごとに皮下投与される。

40

【0034】

別の態様では、中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患（C O P D）を有する対象において

50

慢性閉塞性肺疾患の中等症から重症の急性悪化（AECOPD）の年率を低減するための方法であって、インターロイキン-33（IL-33）と特異的に結合し、配列番号18のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む抗体の初回量約300mg、ならびに4週間ごとに皮下投与される抗体の1回またはそれ以上のその後の用量約300mgを対象に投与する工程を含む方法が提供される。別の態様では、インターロイキン-33（IL-33）と特異的に結合し、配列番号18のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む抗体は、中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する対象において慢性閉塞性肺疾患の中等症から重症の急性悪化（AECOPD）の年率を低減するための使用に提供され、抗体は、初回量約300mgで対象に投与され、次に1回またはそれ以上のその後の用量約300mgで投与され、抗体は4週間ごとに皮下投与される。

10

【0035】

別の態様では、中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する対象において慢性閉塞性肺疾患の中等症から重症の急性悪化（AECOPD）の年率を低減するための方法であって、インターロイキン-33（IL-33）と特異的に結合し、配列番号18のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む抗体の初回量約300mg、ならびに4週間ごとに皮下投与される抗体の1回またはそれ以上のその後の用量約300mgを対象に投与する工程を含み、対象が喫煙経験者である方法が提供される。別の態様では、インターロイキン-33（IL-33）と特異的に結合し、配列番号18のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む抗体は、喫煙経験者であり中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する対象において慢性閉塞性肺疾患の中等症から重症の急性悪化（AECOPD）の年率を低減するための使用に提供され、抗体は、初回量約300mgで対象に投与され、次に1回またはそれ以上のその後の用量約300mgで投与され、抗体は4週間ごとに皮下投与される。

20

【0036】

本発明の前述のおよび他の特徴および利点は、添付の図面と合わせられる例示的な実施形態の次の詳細な説明からより十分に理解される。

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】図1は、本明細書の実施例1に記載される臨床試験をグラフで描いており、患者配置、無作為化、ならびに中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する患者においてSAR440340の効能、安全性および忍容性を評価するように設計されている試験のアウトカムを示す図である。星印は、SAR440340またはプラセボのそれぞれ1.5mLの2つの注射からなる治療時点を示している。変化する治療期間は、たとえばどちらが先に起きたとしても、52週間の治療期間の終了または計画された治療を達成する最後の患者の治療終了（EOT来診）により決定された。全員が少なくとも24週の治療を受けることになっていた。治療終了（EOT）来診は、試験薬（IMP）の最終投与の2週間後に行われることになっていた。試験終了（EOS）来診は、IMPの最終投与の20週間後に行われることになっていた。

30

【図2A】図2A～図2Cは、悪化歴に関するベースライン疾患特徴を描いた図である。図2Aは、この1年間コアダータでのCOPDの中等症または重症の急性悪化（AECOPD）の数を示している。

40

【図2B】図2A～図2Cは、悪化歴に関するベースライン疾患特徴を描いた図である。図2Bは、この1年間コアダータでの中等症AECOPD悪化の数を示している。

【図2C】図2A～図2Cは、悪化歴に関するベースライン疾患特徴を描いた図である。図2Cは、この1年間コアダータでの重症AECOPD悪化の数を示している。

【図3A】図3A～図3Eは、喫煙に関するベースライン疾患特徴を描いた図である。図3Aは、プラセボおよびSAR440340群での喫煙歴を示している。

【図3B】図3A～図3Eは、喫煙に関するベースライン疾患特徴を描いた図である。

50

図3 Bは、高血中好酸球レベル（ $EOS \geq 250 / mm^3$ ）を有する亜集団におけるプラセボおよびSAR440340群での喫煙状況を示している。

【図3 C】図3 A～図3 Eは、喫煙に関係するベースライン疾患特徴を描いた図である。図3 Cは、プラセボおよびSAR440340群での1年当たりの総パックを示している。

【図3 D】図3 A～図3 Eは、喫煙に関係するベースライン疾患特徴を描いた図である。図3 Dは、低血中好酸球レベル（ $EOS < 250 / mm^3$ ）を有する亜集団におけるプラセボおよびSAR440340群での喫煙状況を示している。

【図3 E】図3 A～図3 Eは、喫煙に関係するベースライン疾患特徴を描いた図である。図3 Eは、プラセボおよびSAR440340群での喫煙経験者の禁煙以降の年数を示している。

10

【図4 A】図4 A～図4 Cは、バックグラウンド薬に関係するベースライン疾患特徴を描いており、大半の患者が吸入コルチコステロイド薬（ICS）含有レジメンを受けていたことを示す図である。図4 Aは、プラセボおよびSAR440340群でのバックグラウンド薬のまとめを示している。

【図4 B】図4 A～図4 Cは、バックグラウンド薬に関係するベースライン疾患特徴を描いており、大半の患者が吸入コルチコステロイド薬（ICS）含有レジメンを受けていたことを示す図である。図4 Bは、プラセボおよびSAR440340群でのICS含有レジメンに登録されている参加者の数を示している。

【図4 C】図4 A～図4 Cは、バックグラウンド薬に関係するベースライン疾患特徴を描いており、大半の患者が吸入コルチコステロイド薬（ICS）含有レジメンを受けていたことを示す図である。図4 Cは、ICS含有レジメンに登録されている参加者での吸入コルチコステロイド薬投薬量を示している。

20

【図5 A】図5 A～図5 Cは、血中好酸球レベルに関係するベースライン疾患特徴を描いた図である。図5 Aは、スクリーニングでの血中好酸球レベルを示している。

【図5 B】図5 A～図5 Cは、血中好酸球レベルに関係するベースライン疾患特徴を描いた図である。図5 Bは、ベースライン血中好酸球レベルを示している。

【図5 C】図5 A～図5 Cは、血中好酸球レベルに関係するベースライン疾患特徴を描いた図である。図5 Cは、プラセボ群への参加者、SAR440340治療群、および全参加者での平均ベースライン好酸球数を示している。図5 Cは、プラセボおよびSAR440340でのベースライン平均血中好酸球数および来診1でのスクリーニングによるそれぞれの好酸球数と比べて、来診2での高いまたは低いベースライン好酸球レベルを有する参加者のパーセントも示している。

30

【図6】図6は、プラセボおよびSAR440340治療群での中等症から重症のAECOPD悪化の年率を示す図である。SAR440340治療により、高好酸球レベルと低好酸球レベルの両方を有する参加者を含む複合群でのAECOPD悪化が約18%低下した。

【図7 A】図7 A～図7 Bは、中等症から重症のAECOPD悪化の年率を描いた図である。図7 Aは、低血中好酸球数、 $EOS < 250$ を有する参加者での調整された年率の中等症から重症のAECOPD悪化を示している。図7 Bは、高血中好酸球数、 $EOS \geq 250$ を有する参加者での調整された年率の中等症から重症のAECOPD悪化率を示している。SAR440340治療により、ベースラインEOS数にかかわらずAECOPD悪化は同様に低下した（低：15%対高：20%）。

40

【図7 B】図7 A～図7 Bは、中等症から重症のAECOPD悪化の年率を描いた図である。図7 Aは、低血中好酸球数、 $EOS < 250$ を有する参加者での調整された年率の中等症から重症のAECOPD悪化を示している。図7 Bは、高血中好酸球数、 $EOS \geq 250$ を有する参加者での調整された年率の中等症から重症のAECOPD悪化率を示している。SAR440340治療により、ベースラインEOS数にかかわらずAECOPD悪化は同様に低下した（低：15%対高：20%）。

【図8】図8は、SAR440340で治療されたまたはプラセボで治療された高および低好酸球対象の複合群での最初中等症から重症のAECOPD悪化までの時間の統計解

50

析を描いた図である。最初中等症から重症のAECOPD悪化事象までの時間の17%の相対的低下が観察された。

【図9A】図9A～図9Bは、最初中等症から重症のAECOPDまでにかかった時間の統計解析を描いた図である。図9Aは、低好酸球サブグループ、EOS<250での最初中等症から重症のAECOPD悪化までにかかった時間を示している。図9Bは、高好酸球サブグループ、EOS≥250での最初中等症から重症のAECOPD悪化までにかかった時間を示している。

【図9B】図9A～図9Bは、最初中等症から重症のAECOPDまでにかかった時間の統計解析を描いた図である。図9Aは、低好酸球サブグループ、EOS<250での最初中等症から重症のAECOPD悪化までにかかった時間を示している。図9Bは、高好酸球サブグループ、EOS≥250での最初中等症から重症のAECOPD悪化までにかかった時間を示している。

【図10】図10は、プラセボ群およびSAR440340治療群（高および低EOS）でのベースラインから16～24週までのBD投与前FEV1最小平均二乗変化を描いた図である。SAR440340は、気管支拡張薬投与前（BD投与前）一秒量（FEV1）を60mL改善した。

【図11】図11は、ベースラインから48週までのBD投与前FEV1平均変化量をグラフで描いた図である。SAR440340は、BD投与前FEV1に対して急速で持続した効果を有していた。

【図12A】図12A～図12Bは、高および低好酸球レベルサブグループでのベースラインから16～24週までのBD投与前FEV1変化を描いた図である。図12Aは、低好酸球群、EOS<250でのベースラインから16～24週までのBD投与前FEV1変化対プラセボを示している。

【図12B】図12A～図12Bは、高および低好酸球レベルサブグループでのベースラインから16～24週までのBD投与前FEV1変化を描いた図である。図12Bは、高好酸球群、EOS≥250でのベースラインから16～24週までのBD投与前FEV1変化対プラセボを示している。SAR440340は、高EOSサブグループにおいてBD投与前FEV1を110mL改善した。

【図13A】図13A～図13Bは、ベースラインから44週までの高好酸球レベル群（図13B）および48週までの低好酸球レベル群（図13A）のBD投与前FEV1平均変化量をグラフで描いた図である。SAR440340治療により、高EOSサブグループでの肺機能の急速で持続した改善がもたらされた。

【図13B】図13A～図13Bは、ベースラインから44週までの高好酸球レベル群（図13B）および48週までの低好酸球レベル群（図13A）のBD投与前FEV1平均変化量をグラフで描いた図である。SAR440340治療により、高EOSサブグループでの肺機能の急速で持続した改善がもたらされた。

【図14A】図14A～図14Bは、SAR440340で治療されたまたはプラセボで治療された高および低好酸球対象の複合群でのベースラインから24週までのBD投与後FEV1変化を描いた図である。図14Aは、24週目のBD投与後FEV1、平均対プラセボを示している。

【図14B】図14A～図14Bは、SAR440340で治療されたまたはプラセボで治療された高および低好酸球対象の複合群でのベースラインから24週までのBD投与後FEV1変化を描いた図である。図14Bは、ベースラインから52週までのBD投与後の平均変化対プラセボを示している。SAR440340群ではBD投与後FEV1に対して中程度の効果があった。

【図15A】図15A～図15Bは、高および低好酸球サブグループでのベースラインから24週までのBD投与後FEV1変化を描いた図である。図15Aは、低好酸球群、EOS<250での24週目のBD投与後FEV1を示している。

【図15B】図15A～図15Bは、高および低好酸球サブグループでのベースラインから24週までのBD投与後FEV1変化を描いた図である。図15Bは、高好酸球群、E

10

20

30

40

50

OS ≥ 250 での24週目のBD投与後FEV1を示している。高EOSサブグループではBD投与後FEV1に70mLの改善があった。

【図16A】図16A～図16Bは、ベースラインから24週までのFEV1平均変化を描いた図である。図16Aは、低好酸球群、EOS < 250 でのベースラインから24週までのFEV1平均変化対プラセボを示している。

【図16B】図16A～図16Bは、ベースラインから24週までのFEV1平均変化を描いた図である。図16Bは、高好酸球群、EOS ≥ 250 でのベースラインから24週までのFEV1平均変化対プラセボを示している。SAR440340は、高EOS群でのBD投与後FEV1の初期の持続した改善への傾向を示した。

【図17A】図17A～図17Bは、SAR440340で治療されたまたはプラセボで治療された高および低好酸球対象の複合群での中等症から重症のAECOPD悪化の累積および年率を描いた図である。データは、サブグループとして現在喫煙者（図17B）と喫煙経験者（図17A）の両方について提示されている。SAR440340治療により、喫煙経験者では調整された年率AECOPDが42%低下した。

【図17B】図17A～図17Bは、SAR440340で治療されたまたはプラセボで治療された高および低好酸球対象の複合群での中等症から重症のAECOPD悪化の累積および年率を描いた図である。データは、サブグループとして現在喫煙者（図17B）と喫煙経験者（図17A）の両方について提示されている。SAR440340治療により、喫煙経験者では調整された年率AECOPDが42%低下した。

【図18A】図18A～図18Bは、SAR440340で治療されたまたはプラセボで治療された高および低好酸球対象の複合群でのベースラインからのBD投与前FEV1変化を示す図である。データは、サブグループとして現在喫煙者（図18B）と喫煙経験者（図18A）の両方について提示されている。SAR440340は、BD投与前FEV1の90mL改善をもたらした。

【図18B】図18A～図18Bは、SAR440340で治療されたまたはプラセボで治療された高および低好酸球対象の複合群でのベースラインからのBD投与前FEV1変化を示す図である。データは、サブグループとして現在喫煙者（図18B）と喫煙経験者（図18A）の両方について提示されている。SAR440340は、BD投与前FEV1の90mL改善をもたらした。

【図19A】図19A～図19Bは、SAR440340で治療されたまたはプラセボで治療された高および低好酸球対象の複合群でのベースラインからのBD投与後FEV1変化を描いた図である。データは、サブグループとして現在喫煙者（図19B）と喫煙経験者（図19A）の両方について提示されている。SAR440340は、喫煙経験者でBD投与後FEV1の改善をもたらした。

【図19B】図19A～図19Bは、SAR440340で治療されたまたはプラセボで治療された高および低好酸球対象の複合群でのベースラインからのBD投与後FEV1変化を描いた図である。データは、サブグループとして現在喫煙者（図19B）と喫煙経験者（図19A）の両方について提示されている。SAR440340は、喫煙経験者でBD投与後FEV1の改善をもたらした。

【図20】図20は、喫煙状況と好酸球レベルとの効能結果関係を描いた図である。AECOPDを予防する最大の効能は、EOSレベルとは関係なくSAR440340で治療された喫煙経験者で観察された。

【図21】図21は、高好酸球レベルと低好酸球レベルの両方を有する参加者の複合群でのベースラインからのセントジョージ呼吸質問表（SGRQ）スコア変化を示す図であり、SAR440340治療を用いたSGRQには変化がなかったことが示されている。

【図22A】図22A～図22Bは、高および低好酸球サブグループでのベースラインからのSGRQ変化を描いた図であり、SAR440340が高好酸球サブグループでSGRQの改善をもたらしたことが示されている。図22Aは、低好酸球群、EOS < 250 でのベースラインから52週までのSGRQ変化を示している。

【図22B】図22A～図22Bは、高および低好酸球サブグループでのベースラインか

10

20

30

40

50

らのSGRQ変化を描いた図であり、SAR440340が高好酸球サブグループでSGRQの改善をもたらしたことが示されている。図22Bは、高好酸球群、EOS $\geq$ 250でのベースラインから36週までのSGRQ変化を示している。

【図23A】図23A～図23Dは、ベースラインから24週までの血中好酸球の変化を示す図である。図23Aは、ベースラインから52週までの血中好酸球の平均変化量を示している。

【図23B】図23A～図23Dは、ベースラインから24週までの血中好酸球の変化を示す図である。図23Bは、ベースラインから52週までの血中好酸球の平均パーセント変化を示している。

【図23C】図23A～図23Dは、ベースラインから24週までの血中好酸球の変化を示す図である。図23Cは、24週目のベースラインからのパーセント変化を示している。これらのデータは、SAR440340治療により、約-42%中央値変化という血中好酸球の急速で持続した低下がもたらされたことを示している。

【図23D】図23A～図23Dは、ベースラインから24週までの血中好酸球の変化を示す図である。図23Dは、24週目のベースラインからの絶対変化（ $-10^7/\text{mm}^3$ の平均変化）を示している。

【図24A】図24A～図24Bは、IgEの平均および中央値パーセント変化を描いた図であり、SAR440340群にベースラインからのIgEレベルのわずかな低下があったことを示している。図24Aは、IgEの平均変化量を示している。

【図24B】図24A～図24Bは、IgEの平均および中央値パーセント変化を描いた図であり、SAR440340群にベースラインからのIgEレベルのわずかな低下があったことを示している。図24Bは、IgEの中央値パーセント変化を示している。

【図25A】図25A～図25Bは、選択バイオマーカーのベースラインからの平均変化量を描いた図である。これらのデータは、SAR440340治療IL-33の有意な影響を示しているが、sST2については有意な影響を示していない。図25Aは、全IL-33の平均変化量を示している。

【図25B】図25A～図25Bは、選択バイオマーカーのベースラインからの平均変化量を描いた図である。これらのデータは、SAR440340治療IL-33の有意な影響を示しているが、sST2については有意な影響を示していない。図25Bは、sST2の平均変化量を示している、

【図26A】図26A～図26Bは、治療企図集団での現在喫煙者対喫煙経験者のサブグループでの中等症から重症のAECOPD事象の年率を描いた図である。図26Aは、喫煙経験者での未調整および調整された年率での中等症から重症のAECOPD事象を示している。図26Bは、現在喫煙者での調整されたおよび未調整の年率での中等症から重症のAECOPD事象を示している。SAR440340治療により、喫煙経験者ではAECOPD事象が42%低下した。

【図26B】図26A～図26Bは、治療企図集団での現在喫煙者対喫煙経験者のサブグループでの中等症から重症のAECOPD事象の年率を描いた図である。図26Aは、喫煙経験者での未調整および調整された年率での中等症から重症のAECOPD事象を示している。図26Bは、現在喫煙者での調整されたおよび未調整の年率での中等症から重症のAECOPD事象を示している。SAR440340治療により、喫煙経験者ではAECOPD事象が42%低下した。

【図27A】図27A～図27Bは、治療企図（ITT）集団における中等症COPD対重症COPDカテゴリでの中等症から重症のAECOPD事象の年率を描いた図であり、治療を用いたCOPDカテゴリ分類に基づく有意差はなかったことが示されている。図27Aは、調整されたおよび未調整の年率での中等症から重症のAECOPD事象、中等症COPDを示している。図27Bは、調整されたおよび未調整の年率での中等症から重症のAECOPD事象、重症COPDを示している。

【図27B】図27A～図27Bは、治療企図（ITT）集団における中等症COPD対重症COPDカテゴリでの中等症から重症のAECOPD事象の年率を描いた図であり、

10

20

30

40

50

治療を用いたCOPDカテゴリ分類に基づく有意差はなかったことが示されている。図27Aは、調整されたおよび未調整の年率での中等症から重症のAECOPD事象、中等症COPDを示している。図27Bは、調整されたおよび未調整の年率での中等症から重症のAECOPD事象、重症COPDを示している。

【図28A】図28A～図28Bは、ベースラインからのBD投与前FEV1 L S平均変化、L S平均を示す図であり、SAR440340がBD投与前FEV1を60mL改善したことが示されている。図28Aは、BD投与前FEV1、L S平均対PBO、16～24週を示している。

【図28B】図28A～図28Bは、ベースラインからのBD投与前FEV1 L S平均変化、L S平均を示す図であり、SAR440340がBD投与前FEV1を60mL改善したことが示されている。図28Bは、BD投与前FEV1、L S平均対PBO、24週を示している。

【図29A】図29A～図29Bは、ITT集団における血中EOS<250および ≥ 250 でのベースラインから16～24週までのBD投与前FEV1変化、L S平均を描いた図であり、SAR440340が高EOSサブグループにおいてBD投与前FEV1を110mL改善したことが示されている。図29Aは、血中EOS<250でのBD投与前FEV1、L S平均対PBO、16～24週を示している。

【図29B】図29A～図29Bは、ITT集団における血中EOS<250および ≥ 250 でのベースラインから16～24週までのBD投与前FEV1変化、L S平均を描いた図であり、SAR440340が高EOSサブグループにおいてBD投与前FEV1を110mL改善したことが示されている。図29Bは、血中EOS ≥ 250 でのBD投与前FEV1、L S平均対PBO、16～24週を示している。

【図30A】図30A～図30Bは、ITT集団における現在喫煙者対喫煙経験者でのベースラインからのBD投与前FEV1 L S平均変化、L S平均を示す図であり、SAR440340がBD投与前FEV1を90mL改善したことが示されている。図30Aは、喫煙経験者でのBD投与前FEV1、L S平均対PBO、16～24週を示している。

【図30B】図30A～図30Bは、ITT集団における現在喫煙者対喫煙経験者でのベースラインからのBD投与前FEV1 L S平均変化、L S平均を示す図であり、SAR440340がBD投与前FEV1を90mL改善したことが示されている。図30Bは、現在喫煙者でのBD投与前FEV1、L S平均対PBO、16～24週を示している。

【図31A】図31A～図31Bは、ITT集団における中等症COPD対重症COPDカテゴリでのベースラインからのBD投与前FEV1 L S平均変化、L S平均を示す図であり、SAR440340が、比較的低い肺機能を有する患者でBD投与前FEV1を改善したことが示されている。図31Aは、BD投与前FEV1、L S平均対PBO、16～24週、中等症COPDを示している。

【図31B】図31A～図31Bは、ITT集団における中等症COPD対重症COPDカテゴリでのベースラインからのBD投与前FEV1 L S平均変化、L S平均を示す図であり、SAR440340が、比較的低い肺機能を有する患者でBD投与前FEV1を改善したことが示されている。図31Bは、BD投与前FEV1、L S平均対PBO、16～24週、重症COPDを示している。

【図32A】図32A～図32Bは、ITT集団におけるベースラインから24週までのBD投与後FEV1変化、L S平均を示す図であり、SAR440340群でBD投与後FEV1に対して中程度の効果があったことが示されている。図32Aは、BD投与後FEV1、L S平均対PBO、24週目を示している。

【図32B】図32A～図32Bは、ITT集団におけるベースラインから24週までのBD投与後FEV1変化、L S平均を示す図であり、SAR440340群でBD投与後FEV1に対して中程度の効果があったことが示されている。図32Bは、ベースラインから52週までのL S平均変化対プラセボを示している。

【図33A】図33A～図33Bは、ITT集団におけるEOS<250およびEOS ≥ 250 でのベースラインから24週までのBD投与後FEV1変化、L S平均を示す図で

10

20

30

40

50

あり、高EOSサブグループにおいてBD投与後FEV1が70mL改善されたことが示されている。図33Aは、EOS<250でのBD投与後FEV1、LS平均対PBO、24週を示している。

【図33B】図33A～図33Bは、ITT集団におけるEOS<250およびEOS≥250でのベースラインから24週までのBD投与後FEV1変化、LS平均を示す図であり、高EOSサブグループにおいてBD投与後FEV1が70mL改善されたことが示されている。図33Bは、EOS≥250でのBD投与後FEV1、LS平均対PBO、24週を示している。

【図34A】図34A～図34Bは、ITT集団における現在喫煙者対喫煙経験者でのベースラインからのBD投与後FEV1 LS平均変化、LS平均を描いた図であり、SAR440340が、喫煙経験者でBD投与後FEV1を改善したことが示されている。図34Aは、喫煙経験者でのBD投与後FEV1、LS平均対PBO、24週を示している。

【図34B】図34A～図34Bは、ITT集団における現在喫煙者対喫煙経験者でのベースラインからのBD投与後FEV1 LS平均変化、LS平均を描いた図であり、SAR440340が、喫煙経験者でBD投与後FEV1を改善したことが示されている。図34Bは、現在喫煙者でのBD投与後FEV1、LS平均対PBO、24週を示している。

【図35A】図35A～図35Bは、ITT集団における中等症COPD対重症COPDカテゴリでのベースラインからのBD投与後FEV1 LS平均変化、LS平均を描いた図であり、SAR440340が、比較的低い肺機能を有する患者でBD投与後FEV1を改善したことが示されている。図35Aは、中等症COPDでのBD投与後FEV1、LS平均対PBO、24週を示している。

【図35B】図35A～図35Bは、ITT集団における中等症COPD対重症COPDカテゴリでのベースラインからのBD投与後FEV1 LS平均変化、LS平均を描いた図であり、SAR440340が、比較的低い肺機能を有する患者でBD投与後FEV1を改善したことが示されている。図35Bは、重症COPDでのBD投与後FEV1、LS平均対PBO、24週を示している。

【図36A】図36A～図36Bは、BD投与前およびBD投与後FeNOでのベースラインからの平均変化量を描いた図であり、FeNOが低下したことが示されている。

【図36B】図36A～図36Bは、BD投与前およびBD投与後FeNOでのベースラインからの平均変化量を描いた図であり、FeNOが低下したことが示されている。

【図37】図37は、実施例1に記載される臨床試験の患者集団をグラフで描いた図である。無作為化されたすべての患者が治療を受けた。試験の中断はわずかであった。治療後追跡期間には395名の患者(95.9%)がいた。

【図38A】図38A～図38Dは、血中好酸球レベルに対するSAR440340の効果をグラフで描いた図である。データは、喫煙経験者での好酸球の中央値(図38A)および平均(図38B)パーセント変化ならびに現在喫煙者での好酸球の中央値(図38C)および平均(図38D)パーセント変化について提示されている。

【図38B】図38A～図38Dは、血中好酸球レベルに対するSAR440340の効果をグラフで描いた図である。データは、喫煙経験者での好酸球の中央値(図38A)および平均(図38B)パーセント変化ならびに現在喫煙者での好酸球の中央値(図38C)および平均(図38D)パーセント変化について提示されている。

【図38c】図38A～図38Dは、血中好酸球レベルに対するSAR440340の効果をグラフで描いた図である。データは、喫煙経験者での好酸球の中央値(図38A)および平均(図38B)パーセント変化ならびに現在喫煙者での好酸球の中央値(図38C)および平均(図38D)パーセント変化について提示されている。

【図38D】図38A～図38Dは、血中好酸球レベルに対するSAR440340の効果をグラフで描いた図である。データは、喫煙経験者での好酸球の中央値(図38A)および平均(図38B)パーセント変化ならびに現在喫煙者での好酸球の中央値(図38C)および平均(図38D)パーセント変化について提示されている。

【図39A】図39A～図39Bは、BD投与前FEV1に対するSAR440340の

10

20

30

40

50

効果をグラフで描いた図である。データは、喫煙経験者（図39A）および現在喫煙者（図39B）について提示されており、喫煙経験者間でSAR440340が、BD投与前FEV1を90mL改善したことが示されている。

【図39B】図39A～図39Bは、BD投与前FEV1に対するSAR440340の効果をグラフで描いた図である。データは、喫煙経験者（図39A）および現在喫煙者（図39B）について提示されており、喫煙経験者間でSAR440340が、BD投与前FEV1を90mL改善したことが示されている。

【図40A】図40A～図40Bは、それぞれ喫煙経験者対現在喫煙者での血中好酸球の平均変化量を描いた図である。両方の群で類似する効果が観察されたが、喫煙経験者のほうが大きな効果が見られた。

10

【図40B】図40A～図40Bは、それぞれ喫煙経験者対現在喫煙者での血中好酸球の平均変化量を描いた図である。両方の群で類似する効果が観察されたが、喫煙経験者のほうが大きな効果が見られた。

【図41A】図41A～図41Bは、それぞれ喫煙経験者対現在喫煙者での好中球の平均変化量を描いた図である。

【図41B】図41A～図41Bは、それぞれ喫煙経験者対現在喫煙者での好中球の平均変化量を描いた図である。

【図42A】図42A～図42Bは、それぞれ喫煙経験者対現在喫煙者での全IL-33の平均変化量を描いた図である。

【図42B】図42A～図42Bは、それぞれ喫煙経験者対現在喫煙者での全IL-33の平均変化量を描いた図である。

20

【図43A】図43A～図43Bは、それぞれ喫煙経験者対現在喫煙者での気管支拡張薬投与前（BD投与前）FeNOの平均変化量を描いた図である。

【図43B】図43A～図43Bは、それぞれ喫煙経験者対現在喫煙者での気管支拡張薬投与前（BD投与前）FeNOの平均変化量を描いた図である。

【図44A】図44A～図44Bは、それぞれ喫煙経験者対現在喫煙者での気管支拡張薬投与後（BD投与後）FeNOの平均変化量を描いた図である。

【図44B】図44A～図44Bは、それぞれ喫煙経験者対現在喫煙者での気管支拡張薬投与後（BD投与後）FeNOの平均変化量を描いた図である。

【図45A】図45A～図45Bは、全集団でのおよび喫煙者サブグループによるパーセント変化を描いた図である。図45AはBD投与前FEV1を描いている。図45BはBD投与後FEV1を描いている。

30

【図45B】図45A～図45Bは、全集団でのおよび喫煙者サブグループによるパーセント変化を描いた図である。図45AはBD投与前FEV1を描いている。図45BはBD投与後FEV1を描いている。

【図46】図46は、コアおよび治療後期間の間での中等症から重症のおよび重症のAECOPDのパーセント低下、最終データをグラフで描いた図である。

【図47】図47は、コアおよび治療後期間の間での中等症から重症AECOPDのパーセント低下およびBD投与前に対する効果、最終データをグラフで描いた図である。

【図48A】図48A～図48Bは、全ITT集団でのコアおよびポスト治療期間のBD投与後FEV1（図48A）およびBD投与前FVC（図48B）変化を描いた図である。

40

【図48B】図48A～図48Bは、全ITT集団でのコアおよびポスト治療期間のBD投与後FEV1（図48A）およびBD投与前FVC（図48B）変化を描いた図である。

【図49A】図49A～図49Bは、それぞれ喫煙経験者および現在喫煙者についてのコアおよび治療後期間のBD投与前FEV1を描いた図である。

【図49B】図49A～図49Bは、それぞれ喫煙経験者および現在喫煙者についてのコアおよび治療後期間のBD投与前FEV1を描いた図である。

【図50A】図50A～図50Bは、それぞれ喫煙経験者および現在喫煙者についてのコアおよび治療後期間のBD投与後FEV1を描いた図である。

【図50B】図50A～図50Bは、それぞれ喫煙経験者および現在喫煙者についてのコ

50

アおよび治療後期間のBD投与後FEV1を描いた図である。

【図51】図51は、喫煙サブグループによるコアおよび治療後期間の間のPK/PDをグラフで描いた図である。

【図52】図52は、喫煙サブグループによるコアおよび治療後期間の間の血中好酸球レベルをグラフで描いた図である。

【図53】図53は、コア治療期間の間の喫煙経験者でのAECOPD関連臨床アウトカムをグラフで描いた図である。

【図54】図54は、選択された主要および副次的効能エンドポイント：修正治療企図（mITT）； 250 mm^3 よりも大きいまたはこれに等しいベースライン好酸球レベルを有するmITT； 250 mm^3 未満のベースライン好酸球レベルを有するmITT；喫煙経験者；および現在喫煙者についての結果をまとめた図である。

10

【図55】図55は、mITT集団での最初のAECOPDまでの時間をグラフで描いた図である。

【図56】図56は、喫煙経験者（左パネル）および現在喫煙者（右パネル）での最初のAECOPDまでの時間をグラフで描いた図である。

【図57】図57は、mITT集団におけるBD投与前FEV1のベースラインからの変化をグラフで描いた図である。赤色網掛け、エンドポイント：平均16～24週。灰色網掛け、変わりやすい治療期間24～52週。変わりやすい治療期間のせいで、24週後すべての患者が治療を受けたわけではなく、このことはそれぞれの時点での患者の数に反映されている。

20

【図58】図58は、mITT集団における喫煙経験者でのBD投与前FEV1のベースラインからの変化をグラフで描いた図である。赤色網掛け、エンドポイント：平均16～24週。灰色網掛け、変わりやすい治療期間24～52週。変わりやすい治療期間のせいで、24週後すべての患者が治療を受けたわけではなく、このことはそれぞれの時点での患者の数に反映されている。

【図59】図59は、mITT集団でのBD投与前FEV1のベースラインからの変化として現在喫煙者の肺機能を経時的にグラフで描いた図である。赤色網掛け、エンドポイント：平均16～24週。灰色網掛け、変わりやすい治療期間24～52週。変わりやすい治療期間のせいで、24週後すべての患者が治療を受けたわけではなく、このことはそれぞれの時点での患者の数に反映されている。

30

【図60】図60は、24週目でのBD投与後FEV1結果をまとめた図である（mITT，ベースライン好酸球 <250 または $\geq 250/\text{mm}^3$ 、喫煙経験者／現在喫煙者）。

【図61】図61は、mITT集団での肺機能を経時的にグラフで描いた図である。

【図62A】図62A～図62Bは、（図62A）喫煙経験者および（図62B）現在喫煙者の肺機能（BD投与後FEV1）を経時的に描いた図である。赤色網掛け、エンドポイント：平均16～24週。灰色網掛け、変わりやすい治療期間24～52週。変わりやすい治療期間のせいで、24週後すべての患者が治療を受けたわけではなく、このことはそれぞれの時点での患者の数に反映されている。

【図62B】図62A～図62Bは、（図62A）喫煙経験者および（図62B）現在喫煙者の肺機能（BD投与後FEV1）を経時的に描いた図である。赤色網掛け、エンドポイント：平均16～24週。灰色網掛け、変わりやすい治療期間24～52週。変わりやすい治療期間のせいで、24週後すべての患者が治療を受けたわけではなく、このことはそれぞれの時点での患者の数に反映されている。

40

【図63】図63は、安全性集団での血中好酸球数（ $10^9/\text{mL}$ ）のベースラインからの平均変化量をグラフで描いた図である。

【図64】図64は、全集団でのおよび喫煙者サブグループによるBD投与前FEV1およびBD投与後FEV1のパーセント変化をグラフで描いた図である。

【図65】図65は、ITT集団でのPKおよびFEV1の比較をグラフで描いた図である。

【図66】図66は、ITT集団でのEOSおよびFEV1の比較をグラフで描いた図で

50

ある。

【図67A】図67A～図67Dは、IL-33での希少なスプライスアクセプターバリエーションrs146597587についての遺伝子関連結果を描いた図である。rs146597587：C対立遺伝子は血清中の全IL-33タンパク質レベルの46%低下と関連しており（図67A）（ $N=437$ ； $P=7 \times 10^{-39}$ ）；（図67B）末梢血中好酸球数での0.26標準偏差（SD）単位の低下（ $N=549$ ，261；メタ解析 $P=6.3 \times 10^{-84}$ ）；（図67C）喘息リスクの39%低下（68，019症例および335，065対照；メタ解析 $P=1.7 \times 10^{-20}$ ）；および（図67D）COPDリスクの21%低下（22，352症例および335，065対照；メタ解析 $P=0.0049$ ）。CIは信頼区間を、COPDは慢性閉塞性肺疾患を、GHSはGeisinger公共医療を、ORはオッズ比を、SDは標準偏差を、SEは標準誤差を、およびUKBはUKバイオバンク研究を意味している。

10

【図67B】図67A～図67Dは、IL-33での希少なスプライスアクセプターバリエーションrs146597587についての遺伝子関連結果を描いた図である。rs146597587：C対立遺伝子は血清中の全IL-33タンパク質レベルの46%低下と関連しており（図67A）（ $N=437$ ； $P=7 \times 10^{-39}$ ）；（図67B）末梢血中好酸球数での0.26標準偏差（SD）単位の低下（ $N=549$ ，261；メタ解析 $P=6.3 \times 10^{-84}$ ）；（図67C）喘息リスクの39%低下（68，019症例および335，065対照；メタ解析 $P=1.7 \times 10^{-20}$ ）；および（図67D）COPDリスクの21%低下（22，352症例および335，065対照；メタ解析 $P=0.0049$ ）。CIは信頼区間を、COPDは慢性閉塞性肺疾患を、GHSはGeisinger公共医療を、ORはオッズ比を、SDは標準偏差を、SEは標準誤差を、およびUKBはUKバイオバンク研究を意味している。

20

【図67C】図67A～図67Dは、IL-33での希少なスプライスアクセプターバリエーションrs146597587についての遺伝子関連結果を描いた図である。rs146597587：C対立遺伝子は血清中の全IL-33タンパク質レベルの46%低下と関連しており（図67A）（ $N=437$ ； $P=7 \times 10^{-39}$ ）；（図67B）末梢血中好酸球数での0.26標準偏差（SD）単位の低下（ $N=549$ ，261；メタ解析 $P=6.3 \times 10^{-84}$ ）；（図67C）喘息リスクの39%低下（68，019症例および335，065対照；メタ解析 $P=1.7 \times 10^{-20}$ ）；および（図67D）COPDリスクの21%低下（22，352症例および335，065対照；メタ解析 $P=0.0049$ ）。CIは信頼区間を、COPDは慢性閉塞性肺疾患を、GHSはGeisinger公共医療を、ORはオッズ比を、SDは標準偏差を、SEは標準誤差を、およびUKBはUKバイオバンク研究を意味している。

30

【図67D】図67A～図67Dは、IL-33での希少なスプライスアクセプターバリエーションrs146597587についての遺伝子関連結果を描いた図である。rs146597587：C対立遺伝子は血清中の全IL-33タンパク質レベルの46%低下と関連しており（図67A）（ $N=437$ ； $P=7 \times 10^{-39}$ ）；（図67B）末梢血中好酸球数での0.26標準偏差（SD）単位の低下（ $N=549$ ，261；メタ解析 $P=6.3 \times 10^{-84}$ ）；（図67C）喘息リスクの39%低下（68，019症例および335，065対照；メタ解析 $P=1.7 \times 10^{-20}$ ）；および（図67D）COPDリスクの21%低下（22，352症例および335，065対照；メタ解析 $P=0.0049$ ）。CIは信頼区間を、COPDは慢性閉塞性肺疾患を、GHSはGeisinger公共医療を、ORはオッズ比を、SDは標準偏差を、SEは標準誤差を、およびUKBはUKバイオバンク研究を意味している。

40

【図68】図68は、UKバイオバンクおよびGHS試験におけるIL-33中の一般的な調節バリエーションrs992969；影響対立遺伝子：G）と喘息およびCOPDのリスクの間の関連を示す図である。

【図69-1】図69は、可溶性IL-33受容体（sIL-33R）レベルと喘息およびCOPDのリスクの間のメンデルランダム化（MR）解析を示す図である。

50

【図 69-2】図 69-1 の続き。

【図 70-1】図 70 は、UK バイオバンク および GHS 試験における IL-33 (rs992969) および IL1RL1 (rs1420101; 影響対立遺伝子: T) 中の 2 つの一般的な調節バリエーション (rs992969; 影響対立遺伝子: G) と喘息および COPD のリスクの間の集約的関連性を描いた図である。集約効果は、ロジスティック回帰分析を使用して、遺伝子リスクスコア (GRS、それぞれの個体について 2 つのバリエーションにまたがるマイナー対立遺伝子の全数として定義される; 0 から 4 に及ぶ) と疾患症例-対照状況の間の関連を調べることで評価された。GRS は量的形質 (0 から 4 に及ぶ; 傾向検定) として、ならびに GRS1 対 GRS0、GRS2 対 GRS0、および GRS3 または 4 対 GRS0 で個体を比較して 2 成分形質としても表現された。CI は信頼区間を、COPD は慢性閉塞性肺疾患を、GHS は Geisinger 公共医療を、OR はオッズ比を、および UKB は UK バイオバンク 研究を意味している。

10

【図 70-2】図 70-1 の続き。

【図 71】図 71 は、AERIFY-1 および AERIFY-2 (喫煙経験者コホート) 第 3 相試験デザインに従って喫煙経験者を示す試験デザインを模式的に描いた図である。SC、皮下の; Q2W、2 週間ごとの; Q4W、4 週間ごとの; ICS、吸入コルチコステロイド; LABA、長時間作用性 $\beta 2$ アドレナリンアゴニスト; LAMA、長時間作用性ムスカリンアンタゴニスト。

【図 72】図 72 は、現在喫煙者コホートを示す AERIFY-2 第 3 相試験デザインを模式的に描いた図である。SC、皮下の; Q2W、2 週間ごとの; ICS、吸入コルチコステロイド; LABA、長時間作用性 $\beta 2$ アドレナリンアゴニスト; LAMA、長時間作用性ムスカリンアンタゴニスト。

20

【発明を実施するための形態】

【0038】

本発明を説明する前に、本発明は、かかる方法および条件が変わり得るため、記載した特定の方法および実験条件に限定されないということが理解されるものとする。本発明の範囲が、添付した特許請求の範囲によりのみ限定されるため、本明細書中で用いられる用語は、特定の実施形態のみを記述する目的のためであり、限定することを意図しないということも理解されるものとする。

【0039】

別段に定義されていない限り、本明細書において使用されているすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する当技術分野の当業者によって共通して理解されるのと同じ意味を有する。

30

【0040】

本明細書で使用される場合、用語「約」とは、特定の列挙した数値に関して用いる場合、その値は、列挙した値から 1% 以下まで変わり得るという意味である。例えば、本明細書で使用される場合、「約 100」という表現には、99 および 101 ならびにその間のすべての値 (例えば、99.1、99.2、99.3、99.4 など) が含まれる。

【0041】

本明細書で使用される場合、用語「治療する (treat)」、「治療する (treating)」、もしくは同類のものは、症状を軽減する、症状の原因を一時的にもしくは永久に取り除く、または指名された障害もしくは状態の症状の出現を予防するもしくは遅くする (例えば、COPD の 1 つまたはそれ以上の症状の悪化を予防する) ことを意味する。

40

【0042】

本明細書中に記載のものと類似のまたは等価の任意の方法および材料が、本発明の実行において用いることができるが、典型的な方法および材料は、ここに記載される。本明細書で述べたすべての刊行物は、参照によってその全体を本明細書に組み入れる。

【0043】

COPD 悪化の発生率を低減するための方法

50

それを必要とする対象において1つまたはそれ以上のCOPD悪化の発生率を低減するための方法であって、インターロイキン-33（IL-33）アンタゴニストを含む医薬組成物を投与する工程を含む方法が提供される。ある特定の実施形態によれば、IL-33アンタゴニストは、IL-33と特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである。本発明において特徴付けられる方法の文脈において用いることができる模範的な抗IL-33抗体は、本明細書に記載されている。

【0044】

一態様では、対象は、慢性閉塞性肺疾患に関する国際指針（GOLD）（慢性閉塞性肺疾患の診断、管理、及び予防のための国際戦略（2017年レポート）（ウェブサイト：goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdfから入手可能））に基づいて医師から「軽症の」、「中等症の」、「重症の」、または「非常に重症の」COPDを有すると診断を受けた場合、そのようなCOPDを有するとして同定される。これらの態様では、COPDは、気管支拡張薬投与後のFEV1を使用して検査される気道制限重症度に基づいて分類される。対象のCOPDは、対象のFEV1が予想されるFEV1の80%よりも大きいまたはこれに等しい場合、GOLD分類方式を使用して「軽症」として分類される。FEV1に関する予想値は、健康な肺を有する類似する年齢、人種、身長、および性別の普通人についてのFEV1値に基づいている。対象のCOPDは、対象のFEV1が予想されるFEV1の50%よりも大きいまたはこれに等しいが予想されるFEV1の80%未満である場合、GOLD分類方式により「中等症」として分類される。対象のCOPDは、対象のFEV1が予想されるFEV1の30%よりも大きいまたはこれに等しいが予想されるFEV1の50%未満である場合、GOLD分類方式により「重症」として分類される。対象のCOPDは、対象のFEV1が予想されるFEV1の53%未満である場合、GOLD分類方式により「非常に重症」として分類される。

【0045】

別の態様では、それを必要とする対象においてCOPDの発生率もしくは再発、またはCOPD悪化を低減するための方法であって、IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物を投与する工程を含む方法が提供される。IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物は、それを必要とする対象においてCOPDの発生率もしくは再発、またはCOPD悪化を低減するための使用に提供される。本明細書で使用される場合、表現「COPD悪化」は、COPDの1つまたはそれ以上の症状または兆候の重症度および／または頻度および／または持続期間の増加を意味する。「COPD悪化」は、治療介入COPD（例えば、ステロイド治療、抗生物質治療、吸入コルチコステロイド治療、入院、等のような）を必要とするおよび／またはこれにより治療可能である対象の呼吸健康の任意の憎悪も含む。いくつかの実施形態では、中等症の悪化は、全身性コルチコステロイド（筋肉内、静脈内または経口のような）および／または抗生物質での治療を必要とするAECOPD事象として定義される。いくつかの実施形態では、重症の悪化は、入院、緊急治療の来診を必要とする、または死亡に至るAECOPD事象として定義される。ある特定の実施形態によれば、COPDの中等症から重症の急性悪化の年率（AECOPD）は、中等症の悪化および重症の悪化を含む。

【0046】

COPD悪化の「発生率または再発の低減」は、本発明の医薬組成物を受けた対象が、治療前よりも治療後のほうが経験するCOPD悪化が少ない（すなわち、少なくとも1つは悪化が少ない）、または本発明の医薬組成物を用いた治療の開始に続いて少なくとも4週間（例えば、4、6、8、12、14、またはこれよりも多い週）COPD悪化を経験しないことを意味する。COPD悪化の「発生率または再発の低減」は、本発明の医薬組成物の投与に続いて、対象がCOPD悪化を経験する可能性が、本発明の医薬組成物を受けていない対象と比べて少なくとも10%（例えば、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、またはそれよりも多く）減少していることを代わりに意味する。

【0047】

それを必要とする対象においてCOPD悪化の発生率を低減するための方法であって、IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物を対象に投与する工程ならびに第2の1回もしくはそれ以上の維持量、または第2および第3の制御因子、例えば、長時間作用性ベータアゴニスト(LABA)、長時間作用性ムスカリンアンタゴニスト(LAMA)、および／もしくは吸入コルチコステロイド(ICS)を対象に投与する工程を含む方法が提供される。IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物は、それを必要とする対象においてCOPD悪化の発生率を低減するため、第2の1回もしくはそれ以上の維持量または第2および第3の制御因子、例えば、長時間作用性ベータアゴニスト(LABA)、長時間作用性ムスカリンアンタゴニスト(LAMA)、および／もしくは吸入コルチコステロイド(ICS)と組み合わせての使用に提供される。IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物と第2の1回もしくはそれ以上の維持量または第2および第3の制御因子、例えば、長時間作用性ベータアゴニスト(LABA)、長時間作用性ムスカリンアンタゴニスト(LAMA)、および／もしくは吸入コルチコステロイド(ICS)の組合せは、それを必要とする対象においてCOPD悪化の発生率を低減するための使用に提供される。

10

【0048】

適切なLABAは、サルメテロール(例えば、Serevent(登録商標))、ホルモテロール(例えば、Foradil(登録商標)、Perforomist(登録商標))、インダカテロール(例えば、Arcapta(登録商標))、アルフォルモテロール(例えば、Brovana(登録商標))、オロダテロール(例えば、Stiverdi(登録商標))などを含むがこれらに限定されない。

20

【0049】

適切なICSは、フルチカゾン(例えば、プロピオン酸フルチカゾン、例えば、Flovent(登録商標))、ブデソニド、モメタゾン(例えば、フロ酸モメタゾン、例えば、Asmanex(登録商標))、フルニソリド(例えば、Aerobid(登録商標))、酢酸デキサメタゾン／フェノバルビタール／テオフィリン(例えば、Azmacort(登録商標))、ジプロピオン酸ベクロメタゾンHFA(Qvar(登録商標))などを含むがこれらに限定されない。

【0050】

適切なLAMAは、臭化チオトロピウム(例えば、Spiriva(登録商標))、アクリジニウム臭化物(例えば、Eklira(登録商標)、Tudorza(登録商標))、臭化グリコピロニウム(例えば、Seebril(登録商標))、ウメクリジニウム(例えば、Incruse(登録商標))などを含むがこれらに限定されない。

30

【0051】

適切なLAMAとLABAの組合せは、ウメクリジニウムとビランテロール(例えば、アノール)、オロダテロールとチオトロピウム(例えば、スティオルト(Stiolto))、インダカテロールとグリコピロレート(例えば、ウチブロン)、およびグリコピロレートとホルモテロール(例えば、ビベスピ)を含むがこれらに限定されない。

【0052】

それを必要とする対象においてCOPD悪化の発生率を低減するための方法であって、1つまたはそれ以上のCOPD関連症状を取り除くまたは低減するために、1つまたはそれ以上のIL-33アンタゴニストを含む医薬組成物を対象に投与する工程ならびに1種またはそれ以上の緩和薬を対象に投与する工程を含む方法が提供される。IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物は、それを必要とする対象においてCOPD悪化の発生率を低減するため、1つまたはそれ以上のCOPD関連症状を取り除くまたは低減する1種またはそれ以上の緩和薬と組み合わせた使用に提供される。IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物と1つまたはそれ以上のCOPD関連症状を取り除くまたは低減する1種またはそれ以上の緩和薬を含む組合せは、それを必要とする対象においてCOPD悪化の発生率を低減するための使用に提供される。適切な緩和薬は、例えば、アルブテロール／サルブタモールまたはレブアルブテロール／レボサルブタモール(イプラトロピウムまたは

40

50

イプラトロピウム／短時間作用性 β アゴニスト（SABA）組合せを含む）のような速効性ベータ2-アドレナリン受容体アゴニストを含むがこれらに限定されない。

【0053】

COPD関連パラメーターを改善するための方法

それを必要とする対象において1つまたはそれ以上のCOPD関連パラメーターを改善するための方法（本明細書では「COPD修飾」または「疾患修飾」とも呼ばれる）であって、IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物を対象に投与する工程を含む方法が提供される。IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物は、それを必要とする対象において1つまたはそれ以上のCOPD関連パラメーターを改善するための使用に提供される。（前述した通り）COPDの悪化の発生率の低下は、1つまたはそれ以上のCOPD関連パラメーターの改善と相関し得るが；そのような相関は、すべての場合において必ずしも観察されるわけではない。

10

【0054】

「COPD関連パラメーター」の例は、（1）中等症から重症のAECOPDの年率；（2）重症AECOPDの年率；（3）気管支拡張薬投与前の一秒量（FEV1）でのベースラインからの相対的な絶対の変化（例えば、52週）；（4）気管支拡張薬投与前の一秒量（FEV1）でのベースラインからの相対的な絶対の変化（例えば、24週）；（5）気管支拡張薬投与後の一秒量（FEV1）でのベースラインからの相対的な絶対の変化（例えば、52週）；（6）気管支拡張薬投与前の一秒量（FEV1）でのベースラインからの相対的パーセント変化（例えば、24週および52週目）；（7）気管支拡張薬投与後の一秒量（FEV1）でのベースラインからの相対的パーセント変化（例えば、24週目）；（8）気管支拡張薬投与前および／または後の一秒量（FEV1）の相対的低下速度（例えば、勾配）；（9）最初の中等症または重症AECOPDまでの時間；（10）COPDツール（EXACT）スコアの悪化のベースラインからの変化（例えば、24週目）；（11）COPD（ERS）スコアでの評価呼吸器症状のベースラインからの変化（例えば、24週目）；（12）セントジョージ呼吸質問表（SGRQ）スコアのベースラインからの変化（例えば、24週目）；（13）ユーロ生活の質5項目質問表（EQ-5D）スコアのベースラインからの変化（例えば、24週目）；（14）中等症から重症のAECOPDの率；（15）16～24週までの努力性肺活量（FVC）のベースラインからの変化；（16）修正英国医学研究審議会質問表（mMRC）スコアのベースラインからの変化（例えば、24週目）；（17）健康に関連した生活の質質問表（HRQOL）スコアのベースラインからの変化（例えば、24週目）；（18）ボディ・マス・インデックス、気道閉塞、呼吸困難、運動能力（BODE）スコアのベースラインからの変化（例えば、24週目）；（19）毎日ステップのベースラインからの変化（例えば、24週目）；（20）経口コルチコステロイドの日；（21）抗生物質の日；（22）安静酸素飽和度のベースラインからの変化（例えば、24週目）；（23）安静呼吸数のベースラインからの変化（例えば、24週目）；（24）肺機能の維持（例えば、治療なしまたはプラセボを用いた治療と比べて）；ならびに（25）肺機能低下の低減（例えば、治療なしまたはプラセボを用いた治療と比べて）のうちの1つまたは任意の組合せを含むがこれらに限定されない。

20

30

40

【0055】

「COPD関連パラメーターの改善」は、FEV1もしくは最初の中等症もしくは重症AECOPDまでに時間の増加および／またはAECOPDのベースライン率からの減少を意味する。本明細書で使用される場合、COPD関連パラメーターに関して、用語「ベースライン」とは、IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物の投与前もしくは投与時の患者についてのCOPD関連パラメーターの数値を意味する。

【0056】

COPD関連パラメーターが、「改善している」かどうかを決定するために、パラメーターは、ベースライン時におよび本明細書に記載される医薬組成物の投与後の時点で、定量化される。例えば、COPD関連パラメーターは、医薬組成物による初回治療後、1日

50

目、2日目、3日目、4日目、5日目、6日目、7日目、8日目、9日目、10日目、11日目、12日目、14日目に、もしくは3週目、4週目、5週目、6週目、7週目、8週目、9週目、10週目、11週目、12週目、13週目、14週目、15週目、16週目、17週目、18週目、19週目、20週目、21週目、22週目、23週目、24週目、またはそれ以上で測定することができる。治療の開始後の特定の時点でのパラメーターの値とベースライン時のパラメーターの値との間の差を用いて、COPD関連パラメーターの「改善」（例えば、場合によっては、測定されている特定のパラメーターに応じて、増加または減少）がされているかどうかを確立する。

【0057】

本明細書で使用される場合、用語「獲得する」または「獲得すること」とは、物理的実体または値、例えば、COPD関連パラメーターを「直接獲得すること」または「間接的に獲得すること」により、物理的実体、または値、例えば、数値の所有を得ることを意味する。「直接獲得すること」とは、物理的実体または値を得るために、ある方法を行う（例えば、合成または分析方法を行う）ことを意味する。「間接的に獲得すること」とは、別のパーティーまたは供給源（例えば、物理的実体または値が直接獲得される第三者検査室）から物理的実体または値を受け取ることを指す。物理的実体を直接獲得することには、物質的存在、例えば、出発材料の物理的な変化を含む、方法を行うことが含まれる。模範的な変化には、2種以上の出発材料から物理的実体を作製すること、物質を剪断するまたは断片化すること、物質を分離するまたは精製すること、2種以上の別々の実体を混合物に合わせることに、共有または非共有結合を壊すまたは形成することを含む化学反応を行うことが含まれる。値を直接獲得することには、サンプルまたは別の物質の物理的な変化を含む方法を行うこと、例えば、物質、例えば、サンプル、分析物、または試薬の物理的な変化を含む分析方法を行うこと（本明細書中で、時折、「物理分析」と称する）が含まれる。

【0058】

間接的に獲得される情報は、例えば、書面または電子形態、例えば、オンラインデータベースまたはアプリケーション（「App」）などで供給される、報告の形態で提供することができる。報告または情報は、例えば、医療機関、例えば、病院もしくは診療所；または医療提供者、例えば、医師もしくは看護師により提供することができる。

【0059】

一秒量（FEV₁）。ある特定の実施形態によれば、IL-33アンタゴニストの患者への投与によって、一秒量（FEV₁）のベースラインからの増加をもたらす。FEV₁を測定するための方法は、当技術分野で公知である。例えば、2005年米国胸部学会（ATS）／欧州呼吸器学会（ERS）の推奨にかなう肺活量計を用いて、患者においてFEV₁を測定することができる。ATS／ERS Standardization of Spirometryは、ガイドラインとして用いることができる。肺活量測定は、少なくとも6時間のアルブテロール保留後6～10AMの間で一般に行われる。肺機能検査は、座位で一般に測定され、最高測度が、FEV₁について（リットルで）記録される。

【0060】

本開示は、抗IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物を用いた治療開始に続く24週目に少なくとも0.01LのベースラインからのFEV₁の増加を生じる治療法を含む。本開示は、前記医薬組成物を用いた治療開始に続く24週目に少なくとも0.01LのベースラインからFEV₁を増加させるための使用に抗IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物を含む。例えば、IL-33アンタゴニストの投与は、24週目に約0.01L、0.02L、0.03L、0.04L、0.05L、0.10L、0.12L、0.14L、0.16L、0.18L、0.20L、0.22L、0.24L、0.26L、0.28L、0.30L、0.32L、0.34L、0.36L、0.38L、0.40L、0.42L、0.44L、0.46L、0.48L、0.50Lまたはそれ以上、ベースラインからFEV₁を増加させる。

【0061】

努力性肺活量（FVC）。ある特定の実施形態によれば、患者へのIL-33アンタゴニストの投与によりFVC（努力性肺活量）はベースラインから増加する。FVCを測定するための方法は、当技術分野では公知である。例えば、2005年米国胸部学会（ATS）／欧州呼吸器学会（ERS）推奨を満たす肺活量計を使用すれば患者のFVCを測定することができる。肺活量測定のATS／ERS標準をガイドラインとして使用してもよい。肺活量測定は通常、少なくとも6時間のアルブテロール保留後6～10AMの間に実施される。肺機能検査は通常、座位で測定され、FVCについての最高測度が記録される（リットルで）。

【0062】

FEF_{25~75}%。ある特定の実施形態によれば、患者へのIL-33アンタゴニストの投与により、FEF_{25~75}%（25%と75%の間の強制呼気速度）はベースラインから増加する。FEFを測定するための方法は、当技術分野で公知である。例えば、2005年米国胸部学会（ATS）／欧州呼吸器学会（ERS）の推奨にかなう肺活量計を用いて、患者においてFEV₁を測定することができる。FEF_{25~75}%は、人が、最大呼気中のその空気の間流量（middle half）（すなわち、努力性肺活量またはFVC）を空にすることができる速さ（1秒当たりのリットルで）である。パラメーターは、FVCの25パーセントが、呼気される時点から、FVCの75パーセントが、呼気される時点までの平均の流動に関する。対象のFEF_{25~75}%は、小気道疾患および／または炎症の程度のような、小気道機能に関する、情報を提供する。FEF_{25~75}%の変化は、閉塞性肺疾患の早期の指標である。ある特定の実施形態では、FEF_{25~75}%パラメーターの改善および／または増加は、ベースラインと比較された場合の、少なくとも10%、25%、50%以上の改善である。ある特定の実施形態では、本発明の方法は、対象において正常FEF_{25~75}%値（例えば、平均50～60%から130%までの範囲の値）をもたらす。

【0063】

本開示は、抗IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物を用いた治療開始に続く24週目に少なくとも5%のベースラインからのAECOPDの減少を生じる治療法を含む。本開示は、前記医薬組成物を用いた治療開始に続く24週目にベースラインからAECOPDを少なくとも5%減少させるための使用に抗IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物を含む。例えば、本発明によれば、それを必要とする対象へのIL-33アンタゴニストの投与により、ベースラインからAECOPDは24週目で約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、またはそれ以上減少する。

【0064】

本開示は、ベースラインと比べて、抗IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物を用いた治療開始に続く24週目に特定の時点での最初のAECOPDの可能性の少なくとも5%の減少を生じる治療法を含む。本開示は、前記医薬組成物を用いた治療開始に続く24週目に、特定の時点での最初のAECOPDの可能性を少なくとも5%減少させるための使用に抗IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物を含む。例えば、本発明によれば、それを必要とする対象へのIL-33アンタゴニストの投与により、ベースラインと比べて特定の時点での最初のAECOPDの可能性は、24週目で約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、またはそれ以上減少する。

【0065】

アルブテロール／レブアルブテロールの使用。ある特定の実施形態によれば、IL-33アンタゴニストの患者への投与は、毎日のアルブテロールまたはレブアルブテロールの使用のベースラインからの減少をもたらす。アルブテロール／レブアルブテロールの吸入数は、日記、PEFメーター、または他の記録デバイスで患者により毎日記録することができる。本明細書に記載される医薬組成物による治療中、アルブテロール／レブアルブテロールは、一般に、症状について必要な場合に、定期的でなくまたは予防的に使用しても

10

20

30

40

50

よい。アルブテロール／レブアルブテロールの吸入／日のベースライン数は、ＩＬ－３３アンタゴニストを含む医薬組成物の第１の用量の投与前の７日間の平均に基づいて算出することができる。

【００６６】

本発明は、抗ＩＬ－３３アンタゴニストを含む医薬組成物による治療の開始後１２週目に、１日当たり少なくとも０．２５パフのベースラインからアルブテロール／レブアルブテロールの使用の減少をもたらす治療方法が含まれる。例えば、ＩＬ－３３アンタゴニストのそれを必要とする対象への投与は、１２週目に、１日当たり約０．２５パフ、１日当たり０．５０パフ、１日当たり０．７５パフ、１日当たり１．００パフ、１日当たり１．２５パフ、１日当たり１．５パフ、１日当たり１．７５パフ、１日当たり２．００パフ、１日当たり２．２５パフ、１日当たり２．５パフ、１日当たり２．７５パフ、１日当たり３．００パフ以上のベースラインからのアルブテロール／レブアルブテロールの使用の減少をもたらす。

10

【００６７】

毎日ステップ。ある特定の実施形態によれば、患者へのＩＬ－３３アンタゴニストの投与により、毎日ステップのベースラインからの変化を生じる、例えば、ＩＬ－３３アンタゴニストの投与に先立つ一定時間にわたる毎日ステップと比べて一定時間にわたる毎日ステップの増加をもたらす。

【００６８】

コルチコステロイド／抗生物質使用。ある特定の実施形態によれば、患者へのＩＬ－３３アンタゴニストの投与により、経口コルチコステロイドを受けている日数が減少する。ある特定の実施形態によれば、患者へのＩＬ－３３アンタゴニストの投与により、患者がＩＬ－３３アンタゴニストの投与に先立つ一定時間にわたって抗生物質を受けている日数と比べて一定時間にわたって抗生物質を受けている日数の減少をもたらす。

20

【００６９】

酸素飽和度。いくつかの実施形態では、患者へのＩＬ－３３アンタゴニストの投与により、安静酸素飽和度のベースラインからの変化をもたらす、例えば、ＩＬ－３３アンタゴニストの投与に先立って得られるよりも安静酸素飽和度が増加する。

【００７０】

呼吸数。いくつかの実施形態では、患者へのＩＬ－３３アンタゴニストの投与により、安静呼吸数のベースラインからの変化をもたらす、例えば、呼吸数が減少するまたは増加する。ある特定の模範的な実施形態では、患者へのＩＬ－３３アンタゴニストの投与により、ＩＬ－３３アンタゴニストの投与に先立つ安静呼吸数と比べて安静呼吸数はベースラインから減少する。

30

【００７１】

ボディ・マス・インデックス、気道閉塞、呼吸困難、運動能力（ＢＯＤＥ）指数。ある特定の実施形態によれば、患者へのＩＬ－３３アンタゴニストの投与により、ＢＯＤＥ指数スコアがベースラインから改善される。いくつかの実施形態では、患者へのＩＬ－３３アンタゴニストの投与により、ＢＯＤＥ指数スコアがベースラインから１ポイントよりも多く改善される。ＢＯＤＥ指数は、ボディ・マス・インデックス、気道制限（ＦＥＶ１）、呼吸困難および６分間歩行距離を統合し、ＣＯＰＤ患者の死亡率を予測する。（Celliら、The Body Mass Index、Airflow Obstruction、Dyspnea、Exercise Performance（ＢＯＤＥ）index in chronic obstructive pulmonary disease. New Eng. J. Med. ２００４年；３５０：１００５～１０１２頁）

40

【００７２】

ＣＯＰＤアセスメントテスト（ＣＡＴ）スコア。ある特定の実施形態によれば、患者へのＩＬ－３３アンタゴニストの投与により、ＣＡＴスコアはベースラインから減少する。抗ＩＬ－３３アンタゴニストは、ベースラインＣＡＴスコアからの減少のために患者での使用に提供される。ＣＡＴは、彼らの生活の質に対する疾患の影響を測定するためにＣＯ

50

P Dを有する患者用に考案されている質問表である（C O P Dアセスメントテスト。ウェブサイト：catestonline.org/から入手可能である）。C A Tは、C O P Dを有する患者の健康状態を測定するためルーチンな臨床診療での使用に開発された8項目自己管理質問表である。C A Rスコアは0～40までの範囲に及び、スコアが高いほど健康状態への影響も大きいことを示す。検査は、咳、喀痰、胸部絞扼感、呼吸困難、活動制限、確信、睡眠およびエネルギーに関する。患者は、疾患に関する自分自身の感情に従って質問に1～5のスコアを付ける（1＝私は非常に幸せです；5＝私は非常に悲しい）。

【0073】

セントジョージ呼吸質問表（S G R Q）。ある特定の実施形態によれば、患者へのI L－33アンタゴニストの投与により、S G R Qスコアはベースラインから減少する。抗I L－33アンタゴニストは、S G R Qスコアをベースラインから減少させるための患者での使用に提供される。セントジョージ呼吸質問表（S G R Q）は、慢性気流制限を有する成人患者において健康関連の健康状態を測定し定量化するように考案された50項目の質問表である（Jonesら、A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. Am Rev Respir Dis. 1992年6月；145（6）：1321～7頁）。全体的なスコアは0～100までの範囲に及ぶ。局面によるスコアは3つの領域：症状、活動および影響（心理社会的な）ならびに総スコアについて計算される。スコアが低いほうがよりよい生活の質（Q o L）を示している。第1の部分（「症状」）は、咳の頻度、痰の生成、喘鳴、息切れならびに息切れまたは喘鳴の発作の持続時間および頻度を含む総体症状を評価する。第2の部分は、2つの構成要素：「活動」および「影響」を有する。「活動」部分は、息切れを引き起こすまたは息切れのせいで制限される活動に取り組む。「影響」部分は、雇用に対する影響、健康を管理していること、恐怖、非難すること、薬物の必要性、処方された療法の副作用、健康の予測および日常生活の妨害を含む一定範囲の要因を取り扱う。質問表の想起期間は過去4週間にわたる。精神測定検査は、その再現性、信頼性および妥当性を実証している。臨床試験では感受性の実証されてきた。4単位のスコアの最小変化は、患者および臨床医検査後臨床的に関連があるとして確立された。S G R Qは、喘息、C O P Dおよび気管支拡張症を含む疾患群の範囲で使用されてきた。

【0074】

慢性閉塞性肺疾患ツールの悪化（E X A C T）。ある特定の実施形態によれば、患者へのI L－33アンタゴニストの投与により、E X A C Tスコアはベースラインから減少する。抗I L－33アンタゴニストは、E X A C Tスコアをベースラインから減少させるために患者での使用に提供される。E X A C T総スコアは、慢性気管支炎の急性細菌性悪化－C O P D（A B E C B－C O P D）の症状、すなわち、日々変動以上の兆候および症状の急性、持続性の悪化を測定する。計器の総スコアは、以下の領域：息切れ（5項目）、咳および喀痰（2項目）、胸部症状（3項目）、痰を吐き出す難しさ（1項目）、疲労または虚弱（1項目）、睡眠障害（1項目）、および怯えまたは心配（1項目）を表す全部で14項目により構成されている。E X A C Tは、毎晩就寝前にすべて記入する日誌である。計器は、電子手帳管理を念頭に置いて開発され、事情聴取は紙ペンブックレットおよび携帯情報端末（P D A）を用いて実施され、どちらかの方式での応答者の理解およびP D Aのユーザー受入を記述する。

【0075】

C O P Dでの評価呼吸器症状（E－R S）。ある特定の実施形態によれば、患者へのI L－33アンタゴニストの投与により、患者はC O P Dでの呼吸器症状評価（E－R S）でより良好な健康を報告する。抗I L－33アンタゴニストは、この患者がE－R Sでより良好な健康を報告するように患者での使用に提供される。E－R Sスケールは、C O P Dの呼吸器症状に対する治療の効果を評価する臨床試験での主要、副次的、または探索的

エンドポイントとして働くように設計された。E-RSは、COPDの悪化を測定するのに使用される日誌である、14項目EXACT由来の11の呼吸器症状項目に基づいている。E-RSは、呼吸器症状重症度全体を定量化する総スコア、ならびに息切れ、咳と喀痰、および胸部症状を評価する3つのサブスケールスコアをもたらす。これにより、単一の日誌に関して2つの確証された使用：E-RS総およびサブスケールスコアを使用する安定したCOPDでの呼吸器症状の定量化ならびにEXACT総スコアを使用する急性悪化（症状定義された事象の頻度、重症度、持続時間および医療処置を受けた事象を有する悪化症状の変化）の評価が可能になる。

【0076】

EuroQual質問表（EQ-5D-3LまたはEQ-5D-5L）。ある特定の実施形態によれば、患者へのIL-33アンタゴニストの投与により、患者は、EuroQual質問表（EQ-5D-3L or EQ-5D-5L）でより良好な健康を報告する。抗IL-33アンタゴニストは、この患者がEuroQual質問表（EQ-5D-3LまたはEQ-5D-5L）でより良好な健康を報告するように患者での使用に提供される。EQ-5D-5LおよびEQ-5D-3Lは、臨床および経済評価用に簡単に包括的な健康基準を提供するためにEuroQolグループにより開発された標準化健康関連QoL質問表である。

10

【0077】

修正英国医学研究審議会質問表（mMRC）。ある特定の実施形態によれば、患者へのIL-33アンタゴニストの投与により、患者は修正英国医学研究審議会質問表（mMRC）でより良好な健康状態を報告する。抗IL-33アンタゴニストは、この患者が修正英国医学研究審議会質問表（mMRC）でより良好な健康状態を報告するように患者での使用に提供される。修正英国医学研究審議会質問表（mMRC）は息切れを評価する質問表である（Fletcherら、Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). BMJ 1960年; 2: 1662頁）。

20

【0078】

健康に関連した生活の質（HRQOL）質問表。ある特定の実施形態によれば、患者へのIL-33アンタゴニストの投与により、患者は健康に関連した生活の質（HRQOL）質問表でより良好な健康状態を報告する。（Centers for Disease Control and Prevention. Measuring Healthy Days. Atlanta, Georgia: CDC, 2000年11月、Available at the website: cdc.gov/hrqol/pdfs/mhd.pdf。）抗IL-33アンタゴニストは、この患者がHRQOL質問表でより良好な健康状態を報告するように患者での使用に提供される。

30

【0079】

バイオマーカー。ある特定の実施形態では、対象はバイオマーカーにより測定した場合肺機能の改善を経験する。ある特定の模範的な実施形態では、対象は、抗IL-33アンタゴニストの投与後にバイオマーカーレベルの増加を経験する（抗IL-33アンタゴニストの投与前のバイオマーカーレベルと比べて）。ある特定の模範的な実施形態では、対象は、抗IL-33アンタゴニストの投与後にバイオマーカーレベルの減少を経験する（抗IL-33アンタゴニストの投与前のバイオマーカーレベルと比べて）。例えば、バイオマーカーは、血中好酸球、血中好中球、呼気一酸化窒素（FeNO）（例えば、気管支拡張薬投与前のFeNO）、総IL-33、可溶性IL-33受容体（sST2）、カルシトニン、肺および活性化調節ケモカイン（PARC）、血中C反応性タンパク質、血中IL-6、エオタキシン-3、総IgE、フィブリノーゲン、カルシトニン、プロカルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）、レジスチン様アルファ（RETNA）、ケモカイン（C-Cモチーフ）リガンド8（Ccl8）、血清アミロイドA3（

40

50

S a a 3)、G m 1 9 7 5 (B C 1 1 7 0 9 0)、キラー細胞レクチン様受容体 (K i r g 1)、ステフィンA 1 (C s t a)、膜貫通4ドメイン (M s 4 a 8 a)、ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド11 (C c l 1 1)、セリン (またはシステイン) ペプチド (セルピナ3 f)、などからなる群から選択し得る。ある特定の実施形態では、シーケンシングまたは全トランスクリプトーム分析のために全血mRNAサンプルが得られる。ある特定の実施形態では、疾患または薬物効果の探索的バイオマーカーに関する研究のために血清および/または血漿サンプルが得られ、場合により、保管される。ある特定の実施形態では、サンプルは、I L-33、疾患経過、疾患状態に関連する経路および/または試験介入の作用機序に関係する方法、アッセイ、予後および/またはコンパニオン診断法を開発するための研究用に使用される。ある特定の実施形態では、肺機能の改善は、(必要に応じて) 治療後4週目、12週目または24週目に、低下または増加により示される。

10

【0080】

COPDを治療するための方法

いくつかの実施形態では、それを必要とする対象において、例えば、中等症から重症のCOPDを含むCOPDを治療するための方法であって、I L-33アンタゴニストを含む医薬組成物を投与する工程を含む方法が提供される。ある特定の実施形態では、方法は、対象において中等症から重症のCOPDを治療するのに有用である。ある特定の実施形態では、方法は、1つまたはそれ以上のAECOPD事象を低減するのに有用である。抗I L-33アンタゴニストを含む医薬組成物は、それを必要とする対象において、例えば、中等症から重症のCOPDを含むCOPDを治療するために提供される。抗I L-33アンタゴニストを含む医薬組成物は、それを必要とする対象において、中等症から重症のCOPDを治療するために提供される。患者において1つまたはそれ以上のAECOPD事象を低減するためにも、抗I L-33アンタゴニストを含む医薬組成物は提供される。

20

【0081】

一態様では、COPDを治療するための方法であって、(a) 1マイクロリットル当たり細胞300個に等しいまたはこれよりも多い血中好酸球レベルを示す患者を選択する工程と、(b) その患者にI L-33アンタゴニストを含む医薬組成物を投与する工程とを含む方法が提供される。使用するための組成物の一態様では、患者は、1マイクロリットル当たり細胞300個に等しいまたはこれよりも多い血中好酸球レベルを示す。

30

【0082】

一態様では、COPDを治療するための方法であって、(a) 1マイクロリットル当たり細胞250個に等しいまたはこれよりも多い血中好酸球レベルを示す患者を選択する工程と、(b) その患者にI L-33アンタゴニストを含む医薬組成物を投与する工程とを含む方法が提供される。使用するための組成物の一態様では、患者は、1マイクロリットル当たり細胞250個に等しいまたはこれよりも多い血中好酸球レベルを示す。

【0083】

一態様では、COPDを治療するための方法であって、(a) 1マイクロリットル当たり細胞300個未満の血中好酸球レベルを示す患者を選択する工程と、(b) その患者にI L-33アンタゴニストを含む医薬組成物を投与する工程とを含む方法が提供される。使用するための組成物の一態様では、患者は、1マイクロリットル当たり細胞300個未満の血中好酸球レベルを示す。

40

【0084】

別の態様では、COPDを治療するための方法であって、(a) 1マイクロリットル当たり細胞150~299個の血中好酸球レベルを示す患者を選択する工程と、(b) その患者にI L-33アンタゴニストを含む医薬組成物を投与する工程とを含む方法が提供される。使用するための組成物の一態様では、患者は、1マイクロリットル当たり細胞150~299個の血中好酸球レベルを示す。

【0085】

別の態様では、(a) 血中好酸球レベルが、マイクロリットル当たり150細胞未満を

50

示す患者を選択する工程と；（b）IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物を患者に投与する工程とを含む、COPDを治療するための方法が提供される。使用するための組成物の一態様では、患者は、1マイクロリットル当たり細胞150個未満の血中好酸球レベルを示す。

【0086】

関連する態様では、COPDを治療するための方法であって、バックグラウンド療法へのアドオン療法を含む方法が提供される。関連する態様では、IL-33アンタゴニストは患者でのCOPDを治療するための使用に提供され、IL-33アンタゴニストはバックグラウンド療法へのアドオン療法として使用される。ある特定の実施形態では、IL-33アンタゴニストは、ある一定期間（例えば、1週間、2週間、3週間、1ヵ月、2ヵ月、5ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、24ヵ月またはそれよりも長期に）（「安定相」とも呼ばれる）バックグラウンド療法を受けているCOPD患者にアドオン療法として投与される。ある特定の実施形態では、IL-33アンタゴニストは患者においてCOPDを治療するための使用に提供され、そこではIL-33アンタゴニストは、ある一定期間バックグラウンド療法を受けているCOPD患者にアドオン療法として投与される。いくつかの実施形態では、バックグラウンド療法はICSおよびLABAを含む。他の実施形態では、バックグラウンド療法はICSおよびLAMAを含む。他の実施形態では、バックグラウンド療法はLABAおよびLAMAを含む。他の実施形態では、バックグラウンド療法は、ICS、LAMAおよびLABAを含む。いくつかの実施形態では、バックグラウンド療法は、ロフルミラストのようなPDE-4阻害薬を含む。他の実施形態では、バックグラウンド療法はアジスロマイシンを含む。

【0087】

いくつかの実施形態では、本発明は、（a）ICS、LABA、LAMA、またはその組合せを含む、基礎療法で十分にコントロールされない、中等症から重症のCOPDを有する患者を選択する工程と；IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物を患者に投与する工程とを含む、1回またはそれ以上のCOPDの悪化の治療のためのICS、LAMA、またはLABAに対するCOPD患者の依存を減らすための方法を含む。IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物は、ICS、LABA、LAMA、またはその組合せを含むバックグラウンドCOPD療法で管理良好ではない中等症から重症のCOPDを有する患者において、1つまたはそれ以上のCOPD悪化の治療のためにICS、LAMA、またはLABAに対するCOPD患者の依存度を低減するための使用に提供される。

【0088】

いくつかの実施形態では、本発明は、ICS、LAMA、またはLABAを慢性的に使用している患者での1つまたはそれ以上のCOPD悪化の治療のための方法であって、（a）ICS、LABA、LAMA、またはその組合せを慢性的に使用している中等症から重症のCOPDを有する患者を選択する工程；およびIL-33アンタゴニストを含む医薬組成物をその患者に投与する工程を含む方法を含む。IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物は、ICS、LABA、LAMA、またはその組合せを慢性的に使用している中等症から重症のCOPDを有する患者において、ICS、LAMA、またはLABAを慢性的に使用している患者で1つまたはそれ以上のCOPD悪化を治療するための使用に提供される。

【0089】

インターロイキン-33（IL-33）アンタゴニスト

本発明において特徴付けられる方法は、IL-33アンタゴニストを含む治療用組成物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む。本明細書で使用される場合、「IL-33アンタゴニスト」は、IL-33に結合するまたはIL-33と相互作用するおよびIL-33が、*in vitro*または*in vivo*で細胞において発現する場合、IL-33の正常な生物学的シグナル伝達機能を抑制する任意の薬剤である。

【0090】

IL-33アンタゴニストのカテゴリの限定されない例には、小分子IL-33アンタ

10

20

30

40

50

ゴニスト、抗IL-33アプタマー、ペプチド系IL-33アンタゴニスト（例えば、「ペプチボディ」分子）、および抗体またはヒトIL-33に特異的に結合する抗体の抗原結合フラグメントが含まれる。

【0091】

ある特定の実施形態によれば、IL-33アンタゴニストは、本明細書の他の部分に記載されている通り本発明において特徴付けられる方法の文脈において用いることができる抗IL-33抗体またはその抗原結合フラグメントを含む。例えば、一実施形態では、IL-33アンタゴニストは、IL-33に特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントであり、配列番号2および10の重鎖可変領域（HCVR）および軽鎖可変領域（LCVR）からの重鎖および軽鎖（相補的決定領域）CDR配列を、それぞれ含む。別の実施形態では、IL-33アンタゴニストは、IL-33に特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントであり、配列番号4、6および8ならびに配列番号12、14および16の重鎖および軽鎖CDR配列を、それぞれ含む。別の実施形態では、IL-33アンタゴニストは、IL-33に特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントであり、配列番号2および10のHCVR/LCVR対を、それぞれ含む。

【0092】

SAR440340（REGN3500）HCVRをコードするDNA配列：

```
agg tgc agc t ggt gga gtc t ggg gga aact tgg aaca  
gcc tgg ggg ggt cc ctt agact ct cct gtac agc ctct  
ggattc acc ttt agca gat ctg ccat gaact ggg tc c  
gcc ggg gct c cagg gaagg gct ggag ttgg gtc tca gga  
a ttag ttg gtag tgg ttg gtc ga acata ctac g cag act  
ccgt gaagg gcc gg ttc accat ct ccag agacaa ttc  
caagaat acg ctatatc tgcaaat gaa cag cct gag c  
gcc gag gaca cgg ccgc ata ttact gtg tgc gaa agatt c  
gt atact accag ttg gtac gga ggt atg gac g tct gg  
ggcca cgg gacc acg gtc acc gtc t cct ca（配列番号1）
```

【0093】

SAR440340（REGN3500）HCVRアミノ酸配列：

```
VQLVESGGNLEQPGGSLRLSCTASGFTFSRSAMNWVRRRA  
PGKGLEWVSGISGSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLY  
LQMNSLSAEDTAAYYCAKDSYTT SWYGGMDVWGHGTTVTV  
SS（配列番号2）
```

【0094】

SAR440340（REGN3500）HCDR1をコードするDNA配列：

```
ggattc acc tt tag cag atct gcc（配列番号3）
```

【0095】

SAR440340（REGN3500）HCDR1アミノ酸配列：

```
GFTFSRSA（配列番号4）
```

【0096】

SAR440340（REGN3500）HCDR2をコードするDNA配列：

```
attag ttg gtag tgg ttg gtc ga aca（配列番号5）
```

【0097】

SAR440340（REGN3500）HCDR2アミノ酸配列：

```
ISGSGGRT（配列番号6）
```

【0098】

SAR440340（REGN3500）HCDR3をコードするDNA配列：

```
cgaa agattc gtata ctacc agttt ggtac g gagg tat  
gga cgtc（配列番号7）
```

【0099】

SAR440340 (REGN3500) HCDR3 アミノ酸配列:

AKDSYTTSWYGGMDV (配列番号8)

[0100]

SAR440340 (REGN3500) LCVR をコードする DNA 配列:

acatccagat gacccagtcct ccatcttccg tgtctgc
atc tgtaggagac agagtcacca tcacttgctc ggcg
agtcag ggtaattttca gctggtagc ctggatcag c
agaaaccag gaaaagcccc taagctcctg atctatgct
g cttccagttt acaaagtggg gtcccatcaa gattca
gcgg cagtggatct gggacagatt tcactctcac cat
cagcagc ctgcagcctg aggattttgc aatttactat
tgtcaacagg ctaacagtgt cccgatacc ttcggcca
ag ggacacgact ggagattaaa cga (配列番号9)

[0101]

SAR440340 (REGN3500) LCVR アミノ酸配列:

IQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIFSWLAWYQQKP
GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFAIYYCQQANSVPITFGQGTRLEIKR (配列番号10)

[0102]

SAR440340 (REGN3500) LCDR1 をコードする DNA 配列:

cagggtatttt cagctgg (配列番号11)

[0103]

SAR440340 (REGN3500) LCDR1 アミノ酸配列:

QGIFSW (配列番号12)

[0104]

SAR440340 (REGN3500) LCDR2 をコードする DNA 配列:

gctgcttcc (配列番号13)

[0105]

SAR440340 (REGN3500) LCDR2 アミノ酸配列:

AAS (配列番号14)

[0106]

SAR440340 (REGN3500) LCDR3 をコードする DNA 配列:

caacaggctaa cagtgtcccg atcacc (配列番号15)

[0107]

SAR440340 (REGN3500) LCDR3 アミノ酸配列:

QQANSVPIT (配列番号16)

[0108]

SAR440340 (REGN3500) 重鎖をコードする DNA 配列:

agggtgcagct ggtggagtcct ggggggaaact tgggaaca
gcc tgggggggtcc cttagactct cctgtacagc ctct
ggattc accttttagca gatctgccat gaactgggtc c
gccggggctc cagggaagg gctggagtggt gtctcagga
a ttagtggtag tgggtggctga acatactacg cagact
ccgt gaaggggccgg ttccaccatct ccagagacaa ttc
caagaat acgctatatc tgcaaatgaa cagcctgagc
gccgaggaca cggccgcata ttactgtgctg aaagattc
gt atactaccag ttgggtacgga ggtatggacg tctgg
ggcca cgggaccacg gtcaccgtct cctcagcctc ca
ccaaggggc ccatcgggtct tccccctgggc gccctgctcc
aggagcacct ccgagagcac agccggccctg ggctgcct

10

20

30

40

50

g g t c a a g g a c t a c t t c c c c g a a c c g g t g a c g g t g t c g
t g g a a c t c a g g c g c c c t g a c c a g c g g c g t g c a c a c c t
t c c c g g c t g t c c t a c a g t c c t c a g g a c t c t a c t c c c t c
a g c a g c g t g g t g a c c g t g c c c t c c a g c a g c t t g g g c a c
g a a g a c c t a c a c c t g c a a c g t a g a t c a c a a g c c c a g c
a a c a c c a a g g t g g a c a a g a g a g t t g a g t c c a a a t a t g
g t c c c c c a t g c c c a c c c t g c c c a g c a c c t g a g t t c c t g
g g g g g a c c a t c a g t c t t c c t g t t c c c c c c a a a a c c c a a
g g a c a c t c t c a t g a t c t c c c g g a c c c c t g a g g t c a c g
t g c g t g g t g g t g g a c g t g a g c c a g g a a g a c c c c g a g g
t c c a g t t c a a c t g g t a c g t g g a t g g c g t g g a g g t g c a t
a a t g c c a a g a c a a a g c c g c g g g a g g a g c a g t t c a a c a g
c a c g t a c c g t g t g g t c a g c g t c c t c a c c g t c c t g c a c
c a g g a c t g g c t g a a c g g c a a g g a g t a c a a g t g c a a g g
t c t c c a a c a a a g g c c t c c c g t c c t c c a t c g a g a a a a c c
a t c t c c a a a g c c a a a g g g c a g c c c c g a g a g c c a c a g g t
g t a c a c c c t g c c c c c a t c c c a g g a g g a g a t g a c c a a g
a a c c a g g t c a g c c t g a c c t g c c t g g t c a a a g g c t t c t
a c c c c a g c g a c a t c g c c g t g g a g t g g g a g a g c a a t g g g
c a g c c g g a g a a c a a c t a c a a g a c c a c g c c t c c c g t g c t
g g a c t c c g a c g g c t c c t t c t t c c t c t a c a g c a g g c t c
a c c g t g g a c a a g a g c a g g t g g c a g g a g g g g a a t g t c t
t c t c a t g c t c c g t g a t g c a t g a g g c t c t g c a c a a c c a c
t a c a c a c a g a a g t c c c t c t c c c t g t c t c t g g g t a a a t g
a (配列番号17)

【0109】

SAR440340 (REGN3500) 重鎖アミノ酸配列:

V Q L V E S G G N L E Q P G G S L R L S C T A S G F T F S R S A M N W V R R A
P G K G L E W V S G I S G S G G R T Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y
L Q M N S L S A E D T A A Y Y C A K D S Y T T S W Y G G M D V W G H G T T V T V
S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T
V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T
K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P
S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y
V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E
Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M
T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L
D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q
K S L S L S L G K (配列番号18)

【0110】

SAR440340 (REGN3500) 軽鎖をコードするDNA配列:

a c a t c c a g a t g a c c c a g t c t c c a t c t t c c g t g t c t g c
a t c t g t a g g a g a c a g a g t c a c c a t c a c t t g t c g g g c g
a g t c a g g g t a t t t t c a g c t g g t t a g c c t g g t a t c a g c
a g a a a c c a g g a a a a g c c c c t a a g c t c c t g a t c t a t g c t
g c t t c c a g t t t a c a a a g t g g g g t c c c a t c a a g a t t c a
g c g g c a g t g g a t c t g g g a c a g a t t t c a c t c t c a c c a t
c a g c a g c c t g c a g c c c t g a g g a t t t t g c a a t t t a c t a t
t g t c a a c a g g c t a a c a g t g t c c c g a t c a c c t t c g g c c a
a g g g a c a c g a c t g g a g a t t a a a c g a a c t g t g g c t g c a

c c a t c t g t c t t c a t c t t c c c g c c a t c t g a t g a g c a g t
t g a a a t c t g g a a c t g c c t c t g t t g t g t g c c t g c t g a a t
a a c t t c t a t c c c a g a g a g g c c a a a g t a c a g t g g a a g g t
g g a t a a c g c c c t c c a a t c g g g t a a c t c c c a g g a g a g t
g t c a c a g a g c a g g a c a g c a a g g a c a g c a c c t a c a g c c
t c a g c a g c a c c c t g a c g c t g a g c a a a g c a g a c t a c g a g
a a a c a c a a a g t c t a c g c c t g c g a a g t c a c c c a t c a g g g
c c t g a g c t c g c c c g t c a c a a a g a g c t t c a a c a g g g a
g a g t g t t a g (配列番号19)

【0111】

SAR440340 (REGN3500) 軽鎖アミノ酸配列:

I Q M T Q S P S S V S A S V G D R V T I T C R A S Q G I F S W L A W Y Q Q K P
G K A P K L L I Y A A S S L Q 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 I Y Y C Q Q A N S V P I T F G Q G T R 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 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 (配列番号20)

【0112】

用語「ヒトIL-33」(hIL-33)とは、インターロイキン-33受容体(IL-33R)に特異的に結合するヒトサイトカインのことである。

【0113】

用語「抗体」とは、4本のポリペプチド鎖、ジスルフィド結合により相互接続された2本の重(H)鎖および2本の軽(L)鎖を含む免疫グロブリン分子、ならびにそれらの多量体(例えば、IgM)を指す。それぞれの重鎖は、重鎖可変領域(本明細書でH_{CV}RまたはV_Hと略される)および重鎖定常領域を含む。重鎖定常領域は、3つのドメイン、C_H1、C_H2、およびC_H3を含む。それぞれの軽鎖は、軽鎖可変領域(本明細書でL_{CV}RまたはV_Lと略される)および軽鎖定常領域を含む。軽鎖定常領域は、1つのドメイン(C_L1)を含む。V_HおよびV_L領域は、相補的決定領域(CDR)と呼ばれる超可変性の領域にさらに細区画することができ、フレームワーク領域(FR)と呼ばれる、さらに保存される領域で分散することができる。各V_HおよびV_Lは、次の順序:FR1、C
DR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4でアミノ末端からカルボキシ末端まで配列される、3つのCDRおよび4つのFRから構成される。異なる実施形態では、抗IL-33抗体、またはその抗原結合部分のFRは、ヒト生殖系列配列と同一であっても、自然にまたは人工的に修飾されていてもよい。アミノ酸コンセンサス配列は、2種以上のCDRの並列分析(side-by-side analysis)に基づいて定義することができる。

【0114】

用語「抗体」はまた、完全な抗体分子の抗原結合フラグメントを含む。本明細書で使用される場合、用語抗体の「抗原結合部分」、抗体の「抗原結合フラグメント」などには、抗原に特異的に結合して複合体を形成する、任意の天然起源の、酵素により得られる、合成の、または遺伝子改変のポリペプチドまたは糖タンパク質が含まれる。抗体の抗原結合フラグメントは、任意の適当な標準的な技法、例えば、タンパク質消化またはDNAコード化抗体可変、場合により、定常ドメインの操作および発現を用いる組換え遺伝子工学技法を用いた、例えば、完全な抗体分子に由来し得る。かかるDNAは、公知であり、かつ／または例えば、商業的供給源、(例えば、ファージ抗体ライブラリを含めた)DNAライブラリから容易に入手でき、もしくは合成することができる。DNAは、例えば、1つもしくはそれ以上の可変および／もしくは定常ドメインを適当な配置に配列する、またはコドンを導入する、システイン残基を創出する、アミノ酸を修飾する、付加する、もしくは欠失させるために、化学的にまたは分子生物学技法を用いることにより配列し操作することができる。

【0115】

抗原結合フラグメントの限定されない例には、それだけには限らないが：(i) Fabフラグメント；(ii) F(ab')₂フラグメント；(iii) Fdフラグメント；(iv) Fvフラグメント；(v) 単鎖Fv(scFv)分子；(vi) dAbフラグメント；および(vii) 抗体の超可変領域（例えば、単離された相補的決定領域(CDR)例えば、CDR3ペプチドなど）、または束縛されたFR3-CDR3-FR4ペプチドを模倣するアミノ酸残基からなる最小認識単位が含まれる。他の操作された分子、例えば、ドメイン特異的抗体、単ドメイン抗体、ドメイン欠失抗体、キメラ抗体、CDR移植抗体、二重特異性抗体、三重特異性抗体、四重特異性抗体、ミニボディ、ナノボディ（例えば、一価ナノボディ、二価ナノボディなど）、小モジュール免疫医薬品(SMIPs: small modular immunopharmaceuticals)、およびシャーク可変IgNARドメインなども、「抗原結合フラグメント」という表現の範囲内に含まれる。

10

【0116】

抗体の抗原結合フラグメントは、一般に、少なくとも1つの可変ドメインを含む。可変ドメインは、任意のサイズまたはアミノ酸組成物であり得、1つまたはそれ以上のフレームワーク配列に隣接するまたはそれを有するフレーム単位である少なくとも1種のCDRを一般に含む。V_Lドメインに関連するV_Hドメインを有する抗原結合フラグメントにおいて、V_HおよびV_Lドメインは、任意の適当な配列で互いに対して位置し得る。例えば、可変領域は、2量体であり得、V_H-V_H、V_H-V_LまたはV_L-V_L2量体を含有する。あるいは、抗体の抗原結合フラグメントは、単量体V_HまたはV_Lドメインを含むことができる。

20

【0117】

ある特定の実施形態では、抗体の抗原結合フラグメントは、少なくとも1つの定常ドメインに共有結合される少なくとも1つの可変ドメインを含むことができる。本明細書に記載される抗体の抗原結合フラグメント内で見出すことができる可変および定常ドメインの限定されない、模範的な配置には、(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が含まれる。上に挙げた模範的な配置のうちいずれかを含めた、可変および定常ドメインの任意の配置では、可変および定常ドメインは、互いに直接連結してもよく、完全なもしくは部分的なヒンジまたはリンカー領域により連結してもよい。ヒンジ領域は、単一のポリペプチド分子中で隣接する可変および／または定常ドメイン間の可動性または半可動性の結合をもたらす少なくとも2個（例えば、5、10、15、20、40、60個またはそれ以上）のアミノ酸からなり得、一般に、ヒンジ領域は、2～60個の間のアミノ酸、一般に、5～50の間、または、一般に、10～40個の間のアミノ酸からなり得る。さらに、本明細書に記載される抗体の抗原結合フラグメントは、互いにおよび／または1つもしくはそれ以上の単量体V_HもしくはV_Lドメインと（例えば、ジスルフィド結合により）非共有結合性会合において、上に挙げた可変および定常ドメイン配置のうちのいずれかのホモ2量体またはヘテロ2量体（または他の多量体）を含むことができる。

30

40

【0118】

完全な抗体分子と同様に、抗原結合フラグメントは、単一特異性でも多特異性（例えば、二重特異性）でもよい。抗体の多特異性抗原結合フラグメントは、少なくとも2つの異なる可変ドメインを一般に含み、各可変ドメインは、別々の抗原にまたは同じ抗原において異なるエпитープに特異的に結合することが可能である。任意の多特異性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法を用いて、本明細書に記載される抗体の抗原結合フラグメントとの関連での使用に適合することができる。

【0119】

50

抗体の定常領域は、抗体が補体を固定し、細胞依存性細胞毒性を媒介する能力において重要である。したがって、抗体のアイソタイプは、抗体が、細胞毒性を媒介するのが望ましいか否かに基づいて選択することができる。

【0120】

用語「ヒト抗体」には、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来する可変および定常領域を有する抗体が含まれる。それにもかかわらず、本発明において特徴付けられるヒト抗体は、例えば、CDR、特に、CDR3において、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列によってコードされないアミノ酸残基（例えば、*in vitro*でのランダムもしくは部位特異的突然変異生成によりまたは*in vivo*における体細胞突然変異により導入される突然変異）を含むことができる。しかしながら、用語「ヒト抗体」は、別の哺乳動物種、例えば、マウスなどの生殖系列に由来するCDR配列が、ヒトフレームワーク配列に移植されている抗体を含まない。

【0121】

用語「組換えヒト抗体」には、組換え手段により製造される、発現される、創出されるもしくは単離される、すべてのヒト抗体、例えば、宿主細胞にトランスフェクトされる組換え発現ベクターを用いて発現される抗体（さらに以下に記載される）、組換え、コンビナトリアルヒト抗体ライブラリから単離された抗体（さらに以下に記載される）、ヒト免疫グロブリン遺伝子についてトランスジェニックである動物（例えば、マウス）から単離された抗体（例えば、Taylorら（1992年）*Nucl. Acids Res.* 20巻：6287～6295を参照のこと）または他のDNA配列へのヒト免疫グロブリン遺伝子配列のスプライシングを伴う他の任意の手段により製造される、発現される、創出されるもしくは単離される抗体が含まれる。かかる組換えヒト抗体は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来する可変および定常領域を有する。しかしながら、ある特定の実施形態では、かかる組換えヒト抗体は、*in vitro*突然変異生成（または、ヒトIg配列についてトランスジェニックの動物が用いられる場合、*in vivo*体細胞突然変異生成）にかけられ、したがって、組換え抗体のV_HおよびV_L領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖系列V_HおよびV_L配列に由来するおよびそれらに関連する時、*in vivo*でヒト抗体生殖系列レパートリー内で天然に存在し得ない配列である。

【0122】

ヒト抗体は、ヒンジ不均一性に関連する2つの形態で存在することができる。1つの形態では、免疫グロブリン分子は、2量体が、鎖間の重鎖ジスルフィド結合により結合される適当な4つの鎖構築物およそ150～160 kDaを含む。第2の形態では、2量体は、鎖間のジスルフィド結合によって連結されず、共有結合した軽鎖および重鎖（ハーフ抗体（half-antibody））から構成される分子約75～80 kDaは、形成される。これらの形態は、さらに親和性精製後に、分離することが極めて難しい。

【0123】

様々な無処置のIgGアイソタイプにおける第2の形態の出現の頻度は、それだけには限らないが、抗体のヒンジ領域アイソタイプに関連する構造的差異による。ヒトIgG4ヒンジのヒンジ領域における単一のアミノ酸置換は、第2の形態の出現（Angalら（1993）*Molecular Immunology* 30巻：105頁）を、ヒトIgG1ヒンジを用いて一般に観察されたレベルに有意に下げることができる。本発明は、ヒンジ、C_H2、またはC_H3領域において1つまたはそれ以上の突然変異を有する抗体を包含し、これは、例えば、製造において、望ましい抗体の形態の収率を改善することが望ましいこともある。

【0124】

「単離された抗体」とは、その自然環境の少なくとも1種の構成成分を同定されているおよび分離されているおよび／またはそれから回復している抗体を意味する。例えば、生物の少なくとも1種の構成成分から分離されているもしくはそれから除去されている抗体、または抗体が、天然に存在するもしくは自然に産生される組織もしくは細胞から分離されているもしくはそれから除去されている抗体は、「単離された抗体」である。単離

10

20

30

40

50

された抗体には、組換え細胞内の *in situ* における抗体も含まれる。単離された抗体は、少なくとも1回の精製または単離工程にかけられている抗体である。ある特定の実施形態によれば、単離された抗体は、他の細胞材料および／または化学物質が実質的になくてもよい。

【0125】

用語「特異的に結合する」などは、抗体またはその抗原結合フラグメントが、生理学的条件下で比較的安定している抗原と複合体を形成することを意味する。抗体が抗原に特異的に結合するか否かを決定するための方法は、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を含む。例えば、本発明において特徴付けられる通り IL-33 を「特異的に結合する」抗体は、それぞれ、IL-33 と結合する抗体、またはその部分を含み、 K_D は、表面プラズモン共鳴アッセイにおいて測定された通り、約 1000 nM 未満、約 500 nM 未満、約 300 nM 未満、約 200 nM 未満、約 100 nM 未満、約 90 nM 未満、約 80 nM 未満、約 70 nM 未満、約 60 nM 未満、約 50 nM 未満、約 40 nM 未満、約 30 nM 未満、約 20 nM 未満、約 10 nM 未満、約 5 nM 未満、約 4 nM 未満、約 3 nM 未満、約 2 nM 未満、約 1 nM 未満、または約 0.5 nM 未満である。しかしながら、ヒト IL-33 と特異的に結合する単離された抗体は、他の抗原、例えば、他の（非ヒト）種から得られた IL-33 分子への交差反応性を有し得る。

【0126】

本方法のために有用な抗 IL-33 抗体は、抗体が由来した、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 領域における1個またはそれ以上のアミノ酸置換、挿入、および／または欠失（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10個の置換および／または1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10個の挿入および／または1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10個の欠失）を含み得る。かかる突然変異は、本明細書中で開示されるアミノ酸配列を、例えば、公共の抗体配列データベースから入手可能な生殖系列配列と比較することにより、容易に確認することができる。本発明には、本明細書中で開示されるアミノ酸配列のうちのいずれに由来する、抗体、およびそれらの抗原結合フラグメントの使用を伴う方法が含まれ、1個もしくはそれ以上のフレームワークおよび／または1個もしくはそれ以上の（例えば、四量体抗体に対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11もしくは12個もしくは抗体のHCVRおよびLCVRに対して1、2、3、4、5もしくは6個）のCDR領域内の1種またはそれ以上のアミノ酸（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10種のアミノ酸）は、抗体が由来する生殖系列配列の対応する残基、または別のヒト生殖系列配列の対応する残基、または対応する生殖系列残基の保存的アミノ酸置換に突然変異する（かかる配列の変化は、本明細書において集合的に「生殖系列突然変異」と称する）。当業者は、本明細書中で開示される重鎖および軽鎖可変領域配列から始まって、1種もしくはそれ以上の個別の生殖系列突然変異またはそれらの組合せを含む、多数の抗体および抗原結合フラグメントを容易に製造することができる。ある特定の実施形態では、 V_H および／または V_L ドメイン内のフレームワークおよび／または CDR 残基のすべては、抗体が由来する元の生殖系列配列において見出された残基に戻って突然変異する。他の実施形態では、ある特定の残基のみ、例えば、FR1の第1の8個のアミノ酸内でもしくはFR4の最後の8個のアミノ酸内で見出された突然変異した残基のみ、またはCDR1、CDR2もしくはCDR3内で見出された突然変異した残基のみが、元の生殖系列配列に戻って突然変異する。他の実施形態では、フレームワークおよび／または CDR 残基のうち1つまたはそれ以上は、異なる生殖系列配列の対応する残基（すなわち、抗体が本来由来する生殖系列配列と異なる生殖系列配列）に突然変異する。さらに、抗体は、フレームワークおよび／または CDR 領域内の2回以上の生殖系列突然変異の任意の組合せを含んでもよく、例えば、ある特定の個別の残基は、特定の生殖系列配列の対応する残基に突然変異し、元の生殖系列配列と異なるある特定の他の残基は、維持されるまたは異なる生殖系列配列の対応する残基に突然変異する。獲得した後、1つまたはそれ以上の生殖系列突然変異を含む抗体および抗原結合フラグメ

10

20

30

40

50

ントは、1つまたはそれ以上の所望の特性、例えば、結合特異性の改善、結合親和性の増加、（場合によっては）アンタゴニストのまたはアゴニストの生物学的特性の改善または増強、免疫原性の低下などについて容易に試験することができる。こうした一般の方式において得られた抗体および抗原結合フラグメントの使用は、本発明内で包含される。

【0127】

本発明はまた、1回またはそれ以上の保存的置換を有する、本明細書中で開示されるH C V R、L C V R、および／またはC D Rアミノ酸配列のうちいずれかの変種を含む、抗I L 3 3抗体の使用を伴う方法が含まれる。例えば、本発明は、本明細書中で開示されるH C V R、L C V R、および／またはC D Rアミノ酸配列のうちいずれかに対して、例えば、10回以下、8回以下、6回以下、4回以下などの保存的アミノ酸置換によって、H C V R、L C V R、および／またはC D Rアミノ酸配列を有する抗I L - 3 3抗体の使用を含む。

10

【0128】

用語「表面プラズモン共鳴」とは、例えば、B I A c o r e（商標）システム（B i a c o r e L i f e S c i e n c e s d i v i s i o n o f G E H e a l t h c a r e、P i s c a t a w a y、N J）を用いて、バイオセンサーマトリックス内でタンパク質濃度の変更を検出することにより、リアルタイム相互作用の分析を可能にする、光学的現象を指す。

【0129】

用語「 K_D 」とは、特定の抗体抗原相互作用の平衡解離定数を指す。

20

【0130】

用語「エピトープ」とは、パラトープとして公知の抗体分子の可変領域における特定の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つを超えるエピトープを有し得る。したがって、異なる抗体は、抗原において異なる領域に結合することができ、異なる生物学的効果を有し得る。エピトープは、立体構造でも直鎖でもよい。立体構造のエピトープは、直鎖のポリペプチド鎖の異なるセグメントから得られた空間的に並列されるアミノ酸により産生される。直鎖エピトープは、ポリペプチド鎖中の隣接するアミノ酸残基により産生されるものである。ある特定の状況において、エピトープは、抗原における糖類、ホスホリル基、またはスルホニル基の部分を含むことができる。

【0131】

ヒト抗体の製造

トランスジェニックマウスにおいてヒト抗体を生成するための方法は、当技術分野で公知である。任意のかかる公知の方法は、ヒトI L - 3 3を特異的に結合するヒト抗体を作製するために用いることができる。

【0132】

V E L O C I M M U N E（登録商標）技術（例えば、米国特許第6, 596, 541号、R e g e n e r o n P h a r m a c e u t i c a l sを参照のこと）またはモノクローナル抗体を生成するための任意の他の公知の方法を用いて、ヒト可変領域およびマウス定常領域を有するI L - 3 3への高親和性キメラ抗体は、最初に単離される。V E L O C I M M U N E（登録商標）技術には、マウスが抗原刺激に応答してヒト可変領域およびマウス定常領域を含む抗体を産生するような、内因性マウス定常領域遺伝子座に操作可能に連結されるヒト重鎖および軽鎖可変領域を含むゲノムを有するトランスジェニックマウスの生成を使用する。抗体の重鎖および軽鎖の可変領域をコードするD N Aは、単離され、ヒト重鎖および軽鎖定常領域をコードするD N Aに操作可能に連結される。次いで、D N Aは、完全ヒト抗体を発現することが可能である細胞中で発現される。

40

【0133】

一般に、V E L O C I M M U N E（登録商標）マウスは、目的の抗原で曝露され、リンパ性細胞（例えば、B細胞）は、抗体を発現するマウスから回収される。リンパ性細胞は、骨髓腫細胞株と融合して、不死のハイブリドーマ細胞株を製造することができ、かかるハイブリドーマ細胞株は、スクリーニングされ、選択されて、目的の抗原に特異的な抗体

50

を産生するハイブリドーマ細胞株が同定される。重鎖および軽鎖の可変領域をコードするDNAは、単離し、重鎖および軽鎖の望ましいアイソタイプ定常領域に連結することができる。かかる抗体タンパク質は、細胞、例えば、CHO細胞中で産生することができる。あるいは、軽鎖および重鎖の抗原特異的キメラ抗体または可変ドメインをコードするDNAは、抗原特異的リンパ球から直接単離することができる。

【0134】

最初に、ヒト可変領域およびマウス定常領域を有する高親和性キメラ抗体は、単離される。抗体は、当業者に公知の標準的な手順を用いて、親和性、選択性、エピトープなどを含めた、望ましい特徴について特徴付けられ、選択される。マウス定常領域は、所望のヒト定常領域と置き換えられて、本発明において特徴付けられる完全ヒト抗体、例えば、野生型もしくは修飾されたIgG1またはIgG4が産生される。選択された定常領域が、特定の使用によって変わることがあり、高親和性抗原結合および標的特異性の特徴は、可変領域に存在する。

【0135】

一般に、本方法において用いることができる抗体は、固相においてまたは溶相中で固定化される抗原に結合することにより測定される場合、前述した通り、高親和性を有する。マウス定常領域は、所望のヒト定常領域と置き換えられて、本発明において特徴付けられる完全ヒト抗体が産生される。選択された定常領域が、特定の使用によって変わることがあり、高親和性抗原結合および標的特異性の特徴は、可変領域に存在する。

【0136】

一実施形態では、本発明において特徴付けられる方法の文脈において用いることができるIL-33と特異的に結合するヒト抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号2のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域(HCVR)内に含まれる3つの重鎖CDR(HCDR1、HCDR2およびHCDR3)を含む。抗体または抗原結合フラグメントは、配列番号10のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域(LCVR)内に含まれる3つの軽鎖CDR(LCVR1、LCVR2、LCVR3)を含むことができる。

【0137】

HCVRおよびLCVRアミノ酸配列内でCDRを同定するための方法および技法は、当技術分野で周知であり、本明細書中で開示されるその指定されたHCVRおよび／またはLCVRアミノ酸配列内でCDRを同定するために用いることができる。CDRの境界を同定するために用いることのできる模範的な慣例には、例えば、Kabatsの定義、Chothiaの定義、およびAbM定義が含まれる。一般用語において、Kabatsの定義は、配列多様性に基づき、Chothiaの定義は、構造ループ領域の位置に基づき、AbM定義は、KabatsとChothiaのアプローチとの間の折衷である。例えば、Kabats、「Sequences of Proteins of Immunological Interest」、National Institutes of Health、Bethesda、Md. (1991年)；Al-Lazikaniら、J. Mol. Biol. 273巻：927～948 (1997年)；およびMartinら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86巻：9268～9272頁 (1989年)を参照のこと。公共のデータベースはまた、抗体内のCDR配列を同定するために利用可能である。

【0138】

ある特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号2および10の重鎖および軽鎖可変領域アミノ酸配列対(HCVR/LCVR)から得られた6種のCDR(HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2およびLCDR3)を含む。

【0139】

ある特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号4/6/8/12/14/16のアミノ酸配列を有する6種のCDR(HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3)を含む。

【0140】

ある特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号2および10のHCVR/LCVRアミノ酸配列対を含む。

【0141】

一実施形態では、抗体はSAR440340であり、これは配列番号2および10のHCVR/LCVRアミノ酸配列対を含み、配列番号18および20の重鎖/軽鎖アミノ酸配列対を含む。

【0142】

医薬組成物

本発明は、IL-33アンタゴニストを患者に投与する工程を含む方法を含み、IL-33アンタゴニストが医薬組成物内に含有される。本発明は、使用のためのIL-33アンタゴニストも含み、IL-33アンタゴニストが医薬組成物内に含有される。本発明において特徴付けられる医薬組成物は、適当な移動、送達、耐性などを提供する適当な担体、添加剤、および他の薬剤と共に配合される。多数の適切な配合物は、すべての薬剤師に公知の処方集：Remington's Pharmaceutical Science、Mack Publishing Company、Easton、PAにおいて見出すことができる。これらの配合物には、例えば、粉末、パスタ剤、軟膏剤、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（例えば、LIPOFECTIN（商標））、DNAコンジュゲート、無水吸収パスタ剤、水中油型および油中水型乳剤、乳剤carbowax（様々な分子量のポリエチレングリコール）、半固形ゲル剤、ならびにcarbowaxを含有する半固形混合物が含まれる。Powellら、「Compendium of excipients for parenteral formulations」PDA（1998年）J. Pharm. Sci. Technol. 52巻：238～311頁も参照のこと。

【0143】

患者に投与される抗体の用量は、患者の年齢およびサイズ、症状、状態、投与の経路などに応じて変わり得る。用量は、一般に、体重または体表面積に従って算出される。状態の重症度に応じて、治療の頻度および持続時間は、調整することができる。抗IL-33抗体を含む医薬組成物を投与するための有効な投与量およびスケジュールは、経験に基づき決定することができる。例えば、患者の進行は、定期的評価、および適宜調整される用量によりモニターすることができる。さらに、投与量の種間のスケールリングは、当技術分野で周知の方法を用いて行うことができる（例えば、Mordentiら、1991年、Pharmaceut. Res. 8巻：1351頁）。

【0144】

様々な送達系は、公知であり、本発明において特徴付けられる医薬組成物を投与するために用いることができ、例えば、リポソームにおけるカプセル化、微小粒子、マイクロカプセル、変異ウイルスを発現することが可能な組換え細胞、受容体によって媒介されるエンドサイトーシスである（例えば、Wuら、1987年、J. Biol. Chem. 262巻：4429～4432頁を参照のこと）。投与の方法には、それだけには限らないが、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、気管内、硬膜外、および経口経路が含まれる。本組成物は、任意の好都合な経路により、例えば、注入またはボラス注射により、上皮または粘膜皮膚の裏層（例えば、口腔粘膜、直腸および腸粘膜など）を通した吸収により投与してもよく、他の生物活性薬剤と一緒に投与してもよい。

【0145】

本発明において特徴付けられる医薬組成物は、標準の針およびシリンジにより皮下または静脈内に送達することができる。さらに、皮下送達に関して、ペン型送達デバイス（例えば、ペン型自己注射器）は、本発明において特徴付けられる医薬組成物を送達することにおいて容易に適用される。そのようなペン型送達デバイスは、再利用可能または使い捨てであり得る。再利用可能なペン型送達デバイスは、医薬組成物を含有する取り替え可能なカートリッジを一般に利用する。カートリッジ内のすべての医薬組成物が投与され、

カートリッジが空になったら、空のカートリッジは、容易に廃棄し、医薬組成物を含有する新たなカートリッジと取り替えることができる。次いで、ペン型送達デバイスは、再利用することができる。使い捨てのペン型送達デバイスにおいて、取り替え可能なカートリッジはない。むしろ、使い捨てのペン型送達デバイスは、デバイス内のリザーバーに保持される医薬組成物が予め充填される。リザーバーは医薬組成物が空になったら、デバイス全体は廃棄される。

【0146】

多数の再利用可能なペン型および自己注射器送達デバイスは、医薬組成物の皮下送達における用途がある。例には、それだけには限らないが、ほんのわずかな例を挙げると、AUTOPEN (商標) (Owen Mumford, Inc., Woodstock, U K)、DISETRONIC (商標) ペン (Disetronic Medical Systems 社、Bergdorf, Switzerland)、HUMALOG MIX 75/25 (商標) ペン、HUMALOG (商標) ペン、HUMALIN 70/30 (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。本発明において特徴付けられる医薬組成物の皮下送達における用途がある使い捨てのペン型送達デバイスの例には、それだけには限らないが、ほんのわずかな例を挙げると、SOLOSTAR (商標) ペン (Sanofi-Aventis)、FLEXPEN (商標) (Novo Nordisk)、および KWIKPEN (商標) (Eli Lilly)、SURECLICK (商標) 自己注射器 (Amgen, Thousand Oaks, CA)、PENLET (商標) (Haselmeier, Stuttgart, Germany)、EPIPEN (Dey, L. P.)、および HUMIRA (商標) ペン (Abbott Labs, Abbott Park IL) が含まれる。大量送達デバイス (例えば、大量注射器) の例には、それだけには限らないが、ボーラス注射器、例えば、BD Libertas West SmartDose、Enable Injections、SteadyMed PatchPump、Sensile SenseTrial、YPsomed Ypsodose、Bespak Lapas などが含まれる。

【0147】

洞への直接投与の場合、本発明において特徴付けられる医薬組成物は、例えば、マイクロカテーテル (例えば、内視鏡およびマイクロカテーテル)、エアロゾライザー、粉末ディスペンサー、ネブライザーまたは吸入器を用いて投与してもよい。本方法には、エアロゾル化した配合物の形態での、IL-33 アンタゴニストのそれを必要とする対象への投与が含まれる。例えば、IL-33 に対するエアロゾル化した抗体は、患者において COPD を治療するために投与してもよい。エアロゾル化した抗体は、例えば、参照によってその全体を本明細書に組み入れる米国特許第 8, 178, 098 号に記載される通り、製造することができる。

【0148】

ある特定の状況において、医薬組成物は、制御放出系で送達することができる。一実施形態では、ポンプは、用いることができる (Langer、上記を参照; Sefton、1987 年、CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14 巻: 201 頁を参照のこと)。別の実施形態では、ポリマー材料は、用いることができ; Medical Applications of Controlled Release、Langer and Wise (編)、1974 年、CRC Pres., Boca Raton, Florida を参照のこと。さらなる他の実施形態では、制御放出系は、組成物の標的の近

くに置くことができ、したがって、全身投与量のほんの一部だけを要する（例えば、Goodson、1984年、in Medical Applications of Controlled Release、上記、2巻、115～138頁を参照のこと）。他の制御放出系は、Langer、1990年、Science 249巻：1527～1533頁の総説で論じられる。

【0149】

注射用製剤は、静脈内、皮下、皮内および筋肉内注射、点滴静注などのための剤形を含み得る。これらの注射用製剤は、公知の方法により製造することができる。例えば、注射用製剤は、例えば、抗体もしくは前述したその塩を、注射用に常法により用いられる無菌の水性媒体または油性媒体に溶解する、懸濁するまたは乳化することにより、製造することができる。注射用の水性媒体として、例えば、生理的食塩水、グルコースを含有する等張液および他の補助剤などがあり、これは、適切な可溶化剤、例えば、アルコール（例えば、エタノール）、多価アルコール（例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、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））などと組み合わせて用いることができる。油性媒体として、例えば、ゴマ油、ダイズ油などが用いられ、これらは、可溶化剤、例えば、安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと組み合わせて用いてもよい。したがって、製造される注射は、一般に、適切なアンプルに充てんされる。

【0150】

有利には、前述した経口または非経口使用のための医薬組成物は、有効成分の用量に適合するのに適した単位投与量で剤形に製造される。単位投与量におけるかかる剤形には、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、注射（アンプル）、坐剤などが含まれる。

【0151】

投与量

本発明の特色をなす方法に従って対象に投与されるまたは本発明に従って使用するためのIL-33アンタゴニスト（例えば、抗IL-33抗体またはその抗原結合フラグメント）の量は一般に、治療有効量である。本明細書で使用される場合、語句「治療有効量」とは、（a）COPDの悪化の発生率の低下；（b）1つもしくはそれ以上のCOPD関連パラメータの改善（本明細書の他の部分で定義される通り）；および／または（c）上気道炎症状態の1つもしくはそれ以上の症状もしくは兆候の検出可能な改善のうちの1つもしくはそれ以上をもたらすIL-33アンタゴニストの量を意味する。「治療有効量」はまた、対象においてCOPDの進行を抑制する、予防する、低減する、または遅延するIL-33アンタゴニストの量を含む。

【0152】

抗IL-33抗体の場合では、治療有効量は、抗IL-33抗体約0.05mg～約700mg、例えば、約0.05mg、約0.1mg、約1.0mg、約1.5mg、約2.0mg、約3.0mg、約5.0mg、約7.0mg、約10mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約110mg、約120mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mg、約280mg、約290mg、約300mg、約310mg、約320mg、約330mg、約340mg、約350mg、約360mg、約370mg、約380mg、約390mg、約400mg、約410mg、約420mg、約430mg、約440mg、約450mg、約460mg、約470mg、約480mg、約490mg、約500mg、約510mg、約520mg、約530mg、約540mg、約550mg、約560mg、約570mg、約580mg、約590mg、約600mg、約610mg、約620mg、約630mg、約640mg、約650mg、約660mg、約670mg、約680mg、約690mg、または約700mgであり得る。ある特定の実施形態では、抗IL-33抗体300mgが、投与される。

【0153】

個別の用量の範囲内で含有されるIL-33アンタゴニストの量は、患者の体重キログラム当たりの抗体ミリグラム（すなわち、mg/kg）に関して表すことができる。例えば、IL-33アンタゴニストは、患者の体重kg当たり約0.0001～約10mgの用量で患者に投与してもよい。例えば、IL-33アンタゴニストは、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、または4mg/kgの用量で投与することができる。

【0154】

ある特定の実施形態では、本方法は、IL-33アンタゴニストの初回量約200～約600mg、例えば、IL-33アンタゴニスト約300mgを含む。

【0155】

ある特定の実施形態では、本方法は、IL-33アンタゴニストの1回もしくはそれ以上のその後の用量約200～約400mgを含む。例えば、約300mgのIL-33アンタゴニストを含む。

【0156】

ある特定の実施形態では、ICSおよびLABAは、IL-33アンタゴニストの投与の持続時間の間投与される。ある特定の実施形態では、ICSおよびLAMAは、IL-33アンタゴニストの投与の持続時間の間投与される。ある特定の実施形態では、LAMAおよびLABAは、IL-33アンタゴニストの投与の持続時間の間投与される。ある特定の実施形態では、ICS、LAMAおよびLABAは、IL-33アンタゴニストの投与の持続時間の間投与される。

【0157】

ある特定の実施形態では、初回量は、抗IL-33抗体またはその抗原結合フラグメント300mgを含み、1回またはそれ以上のその後の用量は隔週投与される抗体またはその抗原結合フラグメント300mgを含む。

【0158】

他の実施形態では、初回量は、抗IL-33抗体またはその抗原結合フラグメント300mgを含み、1回またはそれ以上のその後の用量は4週おきに投与される抗体またはその抗原結合フラグメント300mgを含む。

【0159】

他の実施形態では、初回量は、抗IL-33抗体またはその抗原結合フラグメント300mgを含み、1回またはそれ以上のその後の用量は、週1回投与される抗体またはその抗原結合フラグメント300mgを含む。

【0160】

他の実施形態では、初回量は、抗IL-33抗体またはその抗原結合フラグメント300mgを含み、1回またはそれ以上のその後の用量は、3週おきに投与される抗体またはその抗原結合フラグメント300mgを含む。

【0161】

併用療法

本発明において特徴付けられる方法のある特定の実施形態は、IL-33アンタゴニストと組み合わせて1つもしくはそれ以上の追加の治療薬を対象に投与する工程を含む。本発明のある特定の実施形態は、追加の治療薬と組み合わせて使用するためのIL-33アンタゴニストを含む。本発明のある特定の実施形態は、使用のための追加の治療薬とのIL-33アンタゴニストの組合せを含む。本明細書で使用される場合、「と組み合わせて」という表現は、追加の治療薬が、IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物の前に、その後にはまたはそれと同時に投与されることを意味する。いくつかの実施形態では、用語「と組み合わせて」には、IL-33アンタゴニスト、および追加の治療薬の逐次または同時投与が含まれる。本発明には、相加または相乗活性のための追加の治療薬と組み合わせて、IL-33アンタゴニストを投与する工程を含む、COPDもしくは関連する状態もしくは合併症を治療するまたは少なくとも1回の悪化を減らす方法が含まれる。本発明は、付加または相乗活性のための追加の治療薬と組み合わせて、COPDもしくは関連す

10

20

30

40

50

る状態もしくは合併症を治療するためまたは少なくとも1つの悪化を低減するための使用のためのIL-33アンタゴニストを含む。本発明は、COPDもしくは関連する状態もしくは合併症を治療するためまたは少なくとも1つの悪化を低減するための使用のための、IL-33アンタゴニストと付加または相乗活性のための追加の治療薬を含む組合せを含む。

【0162】

例えば、IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物の「前」に投与する場合、追加の治療薬は、IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物の投与の約72時間、約60時間、約48時間、約36時間、約24時間、約12時間、約10時間、約8時間、約6時間、約4時間、約2時間、約1時間、約30分、約15分、または約10分前に投与してもよい。IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物の「後」に投与する場合、追加の治療薬は、IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物の投与の約10分、約15分、約30分、約1時間、約2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36時間、約48時間、約60時間、または約72時間後に投与してもよい。IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物と「同時の」投与は、追加の治療薬が、IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物の投与の5分未満の範囲以内で（その前に、その後に、もしくはそれと同時に）別々の剤形で対象に投与される、または追加の治療薬およびIL-33アンタゴニストを含む、合わせた単回投与量の配合物として、対象に投与されることを意味する。

【0163】

追加の治療薬は、例えば、別のIL-33アンタゴニストである、IL-4Rアンタゴニスト、IL-1アンタゴニスト（例えば、米国特許第6,927,044号に記載されているIL-1アンタゴニストを含む）、IL-6アンタゴニスト、IL-6Rアンタゴニスト（例えば、米国特許第7,582,298号に記載されている抗IL-6R抗体を含む）、TNFアンタゴニスト、IL-8アンタゴニスト、IL-9アンタゴニスト、IL-17アンタゴニスト、IL-5アンタゴニスト、IgEアンタゴニスト、CD48アンタゴニスト、ロイコトリエン阻害薬、抗真菌薬、NSAID、長時間作用性ムスカリンアンタゴニスト（例えば、チオトロピウム、アクリジニウム、臭化グリコピロニウムまたはウメクリジニウム）、長時間作用性ベータ₂アゴニスト（例えば、サルメテロールまたはホルモテロール）、吸入コルチコステロイド（例えば、フルチカゾンまたはブデソニド）、全身性コルチコステロイド（例えば、経口または静脈内）、メチルキサンチン、ネドクロミルナトリウム、クロモリンナトリウム、またはそれらの組合せでもよい。例えば、ある特定の実施形態では、IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物は、長時間作用性β₂アゴニストおよび吸入コルチコステロイド（例えば、フルチカゾン+サルメテロール [例えば、Advair（登録商標）（GlaxoSmithKline）]；またはブデソニド+ホルモテロール [例えば、SYMBICORT（登録商標）（AstraZeneca）]）を含む組合せで投与される。他の実施形態では、IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物は、長時間作用性ムスカリンアンタゴニストと吸入コルチコステロイドを含む組合せ（例えば、フルチカゾン+サルメテロール（例えば、Advair（登録商標）（GlaxoSmithKline））；またはブデソニド+ホルモテロール（例えば、SYMBICORT（登録商標）（AstraZeneca）））で投与される。さらに他の実施形態では、IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物は、長時間作用性ムスカリンアンタゴニスト、長時間作用性ベータ₂アゴニスト、および吸入コルチコステロイドを含む組合せ（例えば、フルチカゾン+サルメテロール（例えば、Advair（登録商標）（GlaxoSmithKline））；またはブデソニド+ホルモテロール（例えば、SYMBICORT（登録商標）（AstraZeneca）））で投与される。

【0164】

投与レジメン

ある特定の実施形態によれば、IL-33アンタゴニストの複数回の用量は、定義され

た時間的経過にわたって対象に投与（または使用）してもよい。かかる方法は、IL-33 アンタゴニストの複数回の用量を対象に逐次に投与する工程を含む。本明細書で使用される場合、「逐次的に投与する」とは、IL-33 アンタゴニストの各用量は、異なる時点で、例えば、所定の間隔（例えば、時間、日数、週間、または月）により分けられた異なる日に対象に投与されるという意味である。IL-33 アンタゴニストの単一の初回量、その後、IL-33 アンタゴニストの1回またはそれ以上の第2の用量、場合により、その後、IL-33 アンタゴニストの1回またはそれ以上の第3の用量を、患者に逐次的に投与する工程を含む方法（または使用）が含まれる。

【0165】

本発明は、週約4回、週2回、週1回（q1w）、隔週（2週間に1回またはq2w）、3週間に1回（3週間ごとにまたはq3w）、4週間に1回（毎月またはq4w）、5週間に1回（q5w）、6週間に1回（q6w）、7週間に1回（q7w）、8週間に1回（q8w）、9週間に1回（q9w）、10週間に1回（q10w）、11週間に1回（q11w）、12週間に1回（q12w）の投薬頻度で、または治療応答が達成されるかぎりより少ない回数での投薬頻度で、IL-33 アンタゴニストを含む医薬組成物を対象に投与する工程を含む方法（または使用）を含む。抗IL-33 抗体を含む医薬組成物の投与を含むある特定の実施形態では、約75mg、100mg、150mg、200mg、または300mgの量の週1回の投薬は、使用することができる。抗IL-33 抗体を含む医薬組成物の投与を含む他の実施形態では、約75mg、100mg、150mg、200mg、または300mgの量の隔週の投薬（2週間に1回の投薬）は、使用することができる。抗IL-33 抗体を含む医薬組成物の投与を含む他の実施形態では、約75mg、100mg、150mg、200mg、または300mgの量の3週間に1回の投薬は、使用することができる。抗IL-33 抗体を含む医薬組成物の投与を含む他の実施形態では、約75mg、100mg、150mg、200mg、または300mgの量の4週間に1回の投薬（毎月投薬）は、使用することができる。抗IL-33 抗体を含む医薬組成物の投与を含む他の実施形態では、約75mg、100mg、150mg、200mg、または300mgの量の5週間に1回の投薬は、使用することができる。抗IL-33 抗体を含む医薬組成物の投与を含む他の実施形態では、約75mg、100mg、150mg、200mg、または300mgの量の6週間に1回の投薬は、使用することができる。抗IL-33 抗体を含む医薬組成物の投与を含む他の実施形態では、約75mg、100mg、150mg、200mg、または300mgの量の8週間に1回の投薬は、使用することができる。抗IL-33 抗体を含む医薬組成物の投与を含む他の実施形態では、約75mg、100mg、150mg、200mg、または300mgの量の12週間に1回の投薬は、使用することができる。一実施形態では、投与の経路は、皮下である。

【0166】

用語「週」とは、 $(n \times 7 \text{ 日}) \pm 3 \text{ 日}$ 、例えば $(n \times 7 \text{ 日}) \pm 1 \text{ 日}$ 、または $(n \times 7 \text{ 日})$ の期間を意味し、「n」は、週の数、例えば、1、2、3、4、5、6、8、12週間またはそれ以上を示す。

【0167】

用語「初回量」、「第2の用量」、および「第3の用量」とは、IL-33 アンタゴニストの投与の時系列を意味する。したがって、「初回量」は、治療レジメンの開始時に投与される用量（「ベースライン用量」とも称する）であり；「第2の用量」は、初回量の後に投与される用量であり；「第3の用量」は、第2の用量の後に投与される用量である。初回量、第2の用量、および第3の用量は、IL-33 アンタゴニストの同じ量をすべて含むことができ、投与の回数に関して互いに異なり得る。しかしながら、ある特定の実施形態では、初回量、第2の用量および／または第3の用量において含有されるIL-33 アンタゴニストの量は、治療中に互いに変わる（例えば、必要に応じて上げたり下げたりして調整される）。ある特定の実施形態では、2回以上（例えば、2、3、4、もしくは5回またはそれ以上）の用量は、「初回量」または「負荷投与量」として治療レジメン

の開始時に投与され、続いて、より少ない回数で投与されるその後の用量（例えば、「維持量」）で投与される。一実施形態では、維持量は、負荷投与量または初回量より少なくてもよい。例えば、IL-33アンタゴニストの1回またはそれ以上の負荷投与量600mgは、その後、維持量約75mg～約300mgを投与することができる。

【0168】

ある特定の実施形態では、初回量は、IL-33アンタゴニスト約200～約600mgである。一実施形態では、初回量は、IL-33アンタゴニスト300mgである。

【0169】

ある特定の実施形態では、その後の用量は、IL-33アンタゴニスト約200～約300mgである。一実施形態では、その後の用量は、IL-33アンタゴニスト200mgである。別の実施形態では、その後の用量は、IL-33アンタゴニスト300mgである。

10

【0170】

ある特定の実施形態では、初回量はその後の用量（複数可）の2倍である。ある特定の実施形態では、初回量はその後の用量（複数可）と同量である。

【0171】

いくつかの実施形態では、初回量は、抗体またはその抗原結合フラグメント300mgを含み、1回またはそれ以上のその後の用量は、隔週投与される抗体またはその抗原結合フラグメント300mgを含む。

【0172】

いくつかの実施形態では、対象は、中等症から重症のCOPDを有し、初回量は、抗体またはその抗原結合フラグメント300mgを含み、1回またはそれ以上のその後の用量は隔週投与される抗体またはその抗原結合フラグメント300mgを含む。

20

【0173】

いくつかの実施形態では、初回量は、抗体またはその抗原結合フラグメント300mgを含み、1回またはそれ以上のその後の用量は4週おきに投与される抗体またはその抗原結合フラグメント300mgを含む。

【0174】

いくつかの実施形態では、対象は、中等症から重症のCOPDを有し、初回量は、抗体またはその抗原結合フラグメント300mgを含み、1回またはそれ以上のその後の用量は、4週おきに投与される抗体またはその抗原結合フラグメント300mgを含む。

30

【0175】

模範的な一実施形態では、各第2および／または第3の用量は、直前の用量の1～14（例えば、1、1と1/2、2、2と1/2、3、3と1/2、4、4と1/2、5、5と1/2、6、6と1/2、7、7と1/2、8、8と1/2、9、9と1/2、10、10と1/2、11、11と1/2、12、12と1/2、13、13と1/2、14、14と1/2またはそれ以上）週間後に投与される。語句「直前の用量」とは、一連の多回投与で、その用量を妨げない順序でその次の用量の投与前に患者に投与される、IL-33アンタゴニストの用量を意味する。

【0176】

本方法（または使用）は、IL-33アンタゴニストのかなり多数の第2および／または第3の用量を患者に投与する工程を含むことができる。例えば、ある特定の実施形態では、単一の第2の用量のみ、患者に投与される。他の実施形態では、2回以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8回またはそれ以上）の第2の用量は、患者に投与される。例えば、ある特定の実施形態では、単一の第3の用量のみ、患者に投与される。他の実施形態では、2回以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8回またはそれ以上）の第3の用量が、患者に投与される。

40

【0177】

複数のその後のまたは第2の用量を含む実施形態では、各その後のまたは第2の用量は、他のその後のまたは第2の用量と同じ回数で投与してもよい。例えば、各その後のまた

50

は第2の用量は、直前の用量の1～2週間後に患者に投与してもよい。類似的に、複数の第3の用量を含む実施形態では、各第3の用量は、他の第3の用量と同様の回数で投与してもよい。例えば、各第3の用量は、直前の用量の2～4週間後に患者に投与してもよい。あるいは、第2および／または第3の用量が患者に投与される回数は、治療レジメンの間に変わり得る。投与の回数は、臨床検査後に個別の患者の必要性に応じて医師により、治療中に調整することもできる。

【0178】

本発明には、COPDまたは関連する状態を治療するためのIL-33アンタゴニストおよび追加の治療薬の患者への逐次投与を含む方法が含まれる。本発明は、COPDまたは関連する状態を治療するための患者への使用のためのIL-33アンタゴニストも含み、前記IL-33アンタゴニストは追加の治療薬との逐次投与で使用される。本発明は、COPDまたは関連する状態を治療するための患者への使用のためのIL-33アンタゴニストをさらに含み、前記患者は、IL-33アンタゴニストおよび追加の治療薬の逐次投与で治療される。いくつかの実施形態では、本方法は、IL-33アンタゴニストの1回もしくはそれ以上の用量、その後、追加の治療薬の1回もしくはそれ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8回もしくはそれ以上）の用量を投与する工程を含む。例えば、IL-33アンタゴニスト約75mg～約300mgの1回またはそれ以上の用量を投与し、その後、COPDの1つまたはそれ以上の症状を治療する、緩和する、軽減するまたは寛解させるために、追加の治療薬（例えば、本明細書の他の部分に記載される通り、吸入コルチコステロイドまたはベータ2-アゴニストまたはムスカリンアンタゴニストまたは任意の他の治療薬）の1回またはそれ以上の用量（例えば、2、3、4、5、6、7、8回、またはそれ以上）を投与してもよい。いくつかの実施形態では、IL-33アンタゴニストは、1つまたはそれ以上のCOPD関連パラメーターの改善をもたらす1回またはそれ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8回またはそれ以上）の用量で投与され、その後、COPDの少なくとも1種の症状の再発を予防するために第2の治療薬が投与される。代替的な実施形態は、IL-33アンタゴニストおよび追加の治療薬の同時投与に関係する。例えば、IL-33アンタゴニストの1回またはそれ以上の（例えば、2、3、4、5、6、7、8回またはそれ以上）の用量が投与され、追加の治療薬が、IL-33アンタゴニストに対して類似のまたは異なる回数で別々の投与量で投与される。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、IL-33アンタゴニストの前、その後またはそれと同時に投与される。

【0179】

ある特定の実施形態では、IL-33アンタゴニストは、隔週で、12週間、14週間、16週間、18週間、20週間、22週間、24週間、26週間、28週間、30週間、32週間、34週間、36週間、38週間、40週間、42週間、44週間、46週間、48週間またはそれ以上投与される。他の実施形態では、IL-33アンタゴニストは、4週間に1回、12週間、16週間、20週間、24週間、28週間、32週間、36週間、40週間、44週間、48週間またはそれ以上投与される。詳細な実施形態では、IL-33アンタゴニストは、少なくとも24週間投与される。

【0180】

本発明には、IL-33に特異的に結合する抗体もしくはそれらの抗原結合フラグメントの負荷投与量を対象に投与する工程を含む、中等症から重症のCOPDを有する対象を治療するための方法が含まれる。ある特定の実施形態では、本方法には、1種もしくは複数の抗体またはその抗原結合フラグメントの複数の維持量を、対象に投与する工程を含み、その複数の維持量は、治療中に投与される。

【0181】

別の態様では、中等症から重症のCOPDを有する対象を治療するための方法は、インターロイキン-33（IL-33）に特異的に結合する抗体またはそれらの抗原結合フラグメントの初回量約300mgを対象に投与する工程と、抗体またはそれらの抗原結合フラグメントの複数のその後の用量を対象に投与する工程とを含む。別の態様では、インタ

ーロイキン-33 (IL-33) に特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントは、中等症から重症COPDを有する対象を治療するための使用に提供され、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは約300mgの初回量で対象に投与され、次に、複数回のその後の用量で対象に投与される。別の態様では、インターロイキン-33 (IL-33) に特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントは、中等症から重症COPDを有する対象を治療するための使用も提供され、前記対象は約300mgの初回量の抗体またはその抗原結合フラグメントで、次に複数回のその後の用量で治療される。各その後の用量は、抗体またはその抗原結合フラグメント約300mgであり、複数のその後の用量は、誘導期、経口コルチコステロイド (OCS) 減少期、および維持期を含む、治療中に投与され、抗体またはその抗原結合フラグメントは、重鎖および軽鎖CDR配列を含み、重鎖および軽鎖CDR配列は、配列番号4、6、8、12、14および16を含む。

10

【0182】

治療母集団

本発明において特徴付けられる方法（または使用）は、IL-33アンタゴニストを含む治療用組成物をそれを必要とする対象に投与する工程を含む。「それを必要とする対象」という表現は、COPD（例えば、中等症から重症のCOPD）の1種もしくはそれ以上の症状または兆候を示すヒトもしくは非ヒト動物、またはCOPDと診断されているヒトもしくは非ヒト動物を意味する。例えば、「それを必要とする対象」は、例えば、治療に先立って、例えば、FEV1低下（例えば、2.0L未満）のような1つもしくはそれ以上のCOPD関連パラメータを示す（もしくは示したことがある）、および／またはCOPD事象の1つもしくはそれ以上の悪化、例えば、COPDの急性悪化 (AECOPD) 事象を経験したことがある対象を含んでいてもよい。

20

【0183】

本明細書で使用される場合、「COPDの悪化」とは、1つまたはそれ以上の呼吸器症状の一定期間の急性悪化のことであり、これは悪化率、最初の悪化または1つもしくはそれ以上の悪化を有するまでの時間によりさらに特徴付けてもよい。COPDの悪化は、呼吸困難の増加、喘鳴の増加、咳の増加、喀痰の量の増加および／または膿性痰の増加を含むことができるがこれらに限定されない。COPDの急性悪化 (AECOPD) は、全身性コルチコステロイドでの治療（経口、静脈内、または筋肉内）、抗生物質での治療、および／または入院を必要とする場合がある。種々の実施形態では、それを必要とする患者において軽症、中等症、中等症から重症、および重症AECOPD事象を治療するためにそれらの方法を使用し得る。

30

【0184】

いくつかの実施形態では、「それを必要とする対象」は、40～75歳の間の対象である。いくつかの実施形態では、対象は少なくとも40歳である。いくつかの実施形態では、対象は少なくとも65歳である。いくつかの実施形態では、対象は75歳またはそれ以上である。いくつかの実施形態では、対象は40～85歳の間である。いくつかの実施形態では、対象は40歳より若い。

【0185】

いくつかの実施形態では、「それを必要とする対象」は、習慣的な喫煙者である対象である。いくつかの実施形態では、対象は、紙巻きタバコを吸う習慣的な喫煙者である。いくつかの実施形態では、対象は、紙巻きタバコを年間10箱以上吸う喫煙歴がある習慣的な喫煙者である。いくつかの実施形態では、対象は、習慣的な喫煙者であり、年間10箱より少ない紙巻きタバコを吸う喫煙歴がある。いくつかの実施形態では、対象は、習慣的な喫煙者であり、年間1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50箱またはそれ以上を超えて紙巻きタバコを吸う喫煙歴がある。いくつかの実施形態では、対象は、6ヵ月、1年、2年、3年、5年、10年間またはそれ以上吸う喫煙歴がある、習慣的な喫煙者である。

40

【0186】

50

いくつかの実施形態では、「それを必要とする対象」は、喫煙経験者である対象である。いくつかの実施形態では、対象は、紙巻きタバコを吸う履歴がある喫煙経験者である。いくつかの実施形態では、対象は、紙巻きタバコを年間10箱以上吸う喫煙歴がある喫煙経験者である。いくつかの実施形態では、対象は、年間10箱より少ない数を吸う喫煙歴がある、喫煙経験者である。いくつかの実施形態では、対象は、年間1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50箱またはそれ以上を超えて紙巻きタバコを吸う喫煙歴がある、喫煙経験者である。いくつかの実施形態では、対象は、年間約10、15、20、25、30、35、40、45、50箱またはそれ以上の紙巻きタバコを吸う喫煙歴がある、喫煙経験者である。いくつかの実施形態では、対象は、6ヵ月、1年、2年、3年、5年、10年またはそれ以上吸う喫煙歴がある、喫煙経験者である。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12ヵ月以上喫煙を止めている喫煙経験者である。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも6ヵ月間喫煙を止めている喫煙経験者である。いくつかの実施形態では、対象は、恒久的に喫煙を止めることを意図している喫煙経験者である。

【0187】

いくつかの実施形態では、「それを必要とする対象」は、GOLD分類方式に基づいて「軽症」COPDを有するとして分類される対象でもよい。他の実施形態では、「それを必要とする対象」は、GOLD分類方式に基づいて「中等症」COPDを有するとして分類される対象でもよい。別の実施形態では、「それを必要とする対象」は、GOLD分類方式に基づいて「重症」COPDを有するとして分類される対象でもよい。さらに別の実施形態では、「それを必要とする対象」は、GOLD分類方式に基づいて「非常に重症の」COPDを有するとして分類される対象でもよい。別の実施形態では、「それを必要とする対象」は、GOLD分類方式に基づいて「中等症」と「重症」の中間に入るCOPDを有するとして分類される対象、例えば、「中等症から重症」COPDを有する対象でもよい。

【0188】

いくつかの実施形態では、「それを必要とする対象」は、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、20%、15%、もしくは10%未満、または予測されるFEV1未満の検査FEV1値を有する対象でもよい。

【0189】

健常な対象における正常なIgEレベルは、（例えば、IMMUNOCAP（登録商標）アッセイ[Phadia, Inc. Portage, MI]を用いて測定した通り）約100kU/L未満である。したがって、血清IgEレベルが、約100kU/Lを超える、150kU/Lを超える、約500kU/Lを超える、約1000kU/Lを超える、約1500kU/Lを超える、約2000kU/Lを超える、約2500kU/Lを超える、約3000kU/Lを超える、約3500kU/Lを超える、約4000kU/Lを超える、約4500kU/Lを超える、または約5000kU/Lを超える血清IgEレベルの上昇を示す対象を選択する工程と、IL-33アンタゴニストの治療有効量を含む医薬組成物を、対象に投与する工程とを含む方法が提供される。

【0190】

エオタキシン-3は、Th2サイトカインIL-4およびIL-13によりアップレギュレートされる、気道上皮細胞により放出されるケモカインのグループに属する(Lillyら、1999年、J. Allergy Clin. Immunol. 104巻：786～790頁)。本発明は、IL-33アンタゴニストを投与して、例えば、約100pg/mlを超える、約150pg/mlを超える、約200pg/mlを超える、約300pg/mlを超える、または約350pg/mlを超える、エオタキシン-3レベルの上昇を伴う患者を治療する工程とを含む方法を含む。血清エオタキシン-3レベルは、例えば、ELISAにより測定することができる。

【0191】

呼気一酸化窒素（FeNO）は、気管支または気道炎症のバイオマーカーである。FeNOは、IL-4およびIL-13を含めた炎症性サイトカインに応答して気道上皮細胞により生成される（Alwingら、1993年、Eur. Respir. J. 6巻：1368～1370頁）。健常な成人におけるFeNOレベルは、2～30十億分率（ppb）の範囲である。FeNOを測定するための模範的なアッセイは、Aerocrine AB社、Solna、SwedenによるNIOX装置を用いることによる。評価は、肺活量測定前および少なくとも1時間の絶食後に行われる。本明細書に含まれるのは、例えば、約30ppbを超える、約31ppbを超える、約32ppbを超える、約33ppbを超える、約34ppbを超える、または約35ppbを超える、呼気NO（FeNO）のレベルの上昇を伴う患者に、IL-33アンタゴニストを投与する工程を含む方法である。

10

【0192】

誘導された喀痰中の好酸球および好中球は、気道炎症の十分に確立された直接のマーカーである（Djukanovicら、2002年、Eur. Respir. J. 37巻：1S～2S）。喀痰は、高張食塩水の吸入によって誘導され、当技術分野で公知の方法、例えば、欧州呼吸器学会のガイドラインに従って、細胞数のために処理される。

【0193】

いくつかの実施形態では、対象は、次の群：血中好酸球数 $\geq$ 細胞300個/ μ L（もしくは細胞/ mm^3 ）もしくは $\geq$ 細胞250個/ μ L（もしくは細胞/ mm^3 ）（高血中好酸球）；細胞299～150個/ μ Lの血中好酸球数（もしくは細胞/ mm^3 ）の間（中等血中好酸球）；血中好酸球数 $<$ 細胞150個/ μ L（もしくは細胞/ mm^3 ）（低血中好酸球）；または血中好酸球数 $<$ 細胞300個/ μ L（もしくは細胞/ mm^3 ）に層別化され、場合により好酸球レベルに基づいている用量または投薬レジメンでIL-33アンタゴニストを投与される。

20

【0194】

薬力学的COPD関連パラメーターを評価するための方法

本開示はまた、IL-33アンタゴニストを含む医薬組成物の投与により引き起こされた、それを必要とする対象において1つまたはそれ以上の薬力学的COPD関連パラメーターを評価するための方法を含む。（前述した通り）COPDの悪化の発生率の低下または（前述した通り）1つもしくはそれ以上のCOPD関連パラメーターの改善は、1つまたはそれ以上の薬力学的COPD関連パラメーターの改善と相関し得るが；そのような相関は、すべての場合において必ずしも観察されるわけではない。

30

【0195】

「薬力学的COPD関連パラメーター」の例には、例えば、次の（a）バイオマーカー発現レベル；（b）血清タンパク質およびRNA分析；（c）誘導された喀痰中の好酸球および好中球レベル；（d）呼気一酸化窒素（FeNO）；ならびに（e）血中好酸球数が含まれる。「薬力学的COPD関連パラメーターの改善」とは、例えば、1種またはそれ以上のバイオマーカー、例えば、TARC、エオタキシン-3またはIGEのベースラインからの減少、喀痰中の好酸球もしくは好中球、FeNO、または血中好酸球数の減少を意味する。本明細書で使用される場合、薬力学的COPD関連パラメーターに関して用語「ベースライン」とは、本明細書に記載される医薬組成物の投与前または投与時の患者についての薬力学的COPD関連パラメーターの数値を意味する。

40

【0196】

薬力学的COPD関連パラメーターを評価するために、パラメーターは、ベースライン時におよび医薬組成物の投与後の時点で定量化される。例えば、薬力学的COPD関連パラメーターは、医薬組成物による初回治療後、1日目、2日目、3日目、4日目、5日目、6日目、7日目、8日目、9日目、10日目、11日目、12日目、14日目に、もしくは3週目、4週目、5週目、6週目、7週目、8週目、9週目、10週目、11週目、12週目、13週目、14週目、15週目、16週目、17週目、18週目、19週目、20週目、21週目、22週目、23週目、24週目、またはそれ以上で測定することが

50

できる。治療の開始後の特定の時点でのパラメーターの値とベースライン時のパラメーターの値との間の差を用いて、薬力学的COPD関連パラメーターの変化、例えば、「改善」（例えば、場合によっては、測定される特定のパラメーターに応じて、増加または減少）があるかどうかを確立する。

【0197】

ある特定の実施形態では、COPDを有する対象にIL-33アンタゴニストを投与すれば、特定のバイオマーカーの発現の減少または増加のような変化が引き起こされる。

【0198】

IL-33関連バイオマーカーは、カルシトニン、プロカルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）、レジスチン様アルファ（RETNA）、ケモカイン（C-Cモチーフ）リガンド8（Ccl8）、血清アミロイドA3（Saa3）、Gm1975（BC117090）、キラー細胞レクチン様受容体（Kirg1）、ステフィンA1（Csta）、膜貫通4ドメイン（Ms4a8a）、ケモカイン（C-Cモチーフ）リガンド11（Ccl11）、およびセリン（またはシステイン）ペプチド（セルピナ3f）などを含むがこれらに限定されない。

【0199】

COPD関連バイオマーカーは、呼気一酸化窒素（FeNO）、総IL-33、可溶性IL-33受容体（sST2）、カルシトニン、PARC、エオタキシン-3、総IgE、血中C反応性タンパク質（CRP）、血中IL-6、フィブリノーゲンなどを含むがこれらに限定されない。

【0200】

ある特定の実施形態では、COPDを有する対象にIL-33アンタゴニストを投与すれば、総血清IgEレベルまたはエオタキシン-3レベルのうちの1つまたはそれ以上の減少を引き起こすことができる。他の実施形態では、COPDを有する対象にIL-33アンタゴニストを投与すれば、1つまたはそれ以上のIL-33関連バイオマーカーの減少を引き起こすことができる。1つまたはそれ以上のバイオマーカーの減少は、IL-33アンタゴニストの投与後1週目、2週目、3週目、4週目、5週目、またはそれよりも後で検出することができる。バイオマーカーの発現は、当技術分野で公知の方法によりアッセイすることができる。例えば、タンパク質レベルはELISA（酵素結合免疫吸着測定法）により測定可能である。RNAレベルは、例えば、ポリメラーゼ連鎖反応に結合された逆転写（RT-PCR）により測定することができる。

【0201】

上記で論じた通り、バイオマーカーの発現は、血清中のタンパク質またはRNAの検出によりアッセイすることができる。血清サンプルを用いて、IL-33アンタゴニストによる治療に対する応答に関連する追加のタンパク質もしくはRNAバイオマーカーをモニターすることもできる。いくつかの実施形態では、RNAサンプルを用いて、RNAレベル（非遺伝分析）、例えば、バイオマーカーのRNAレベルを決定し、他の実施形態では、RNAサンプルは、トランスクリプトームシーケンシング（例えば、遺伝分析）のために用いられる。

【実施例】

【0202】

以下の実施例は、本発明において特徴付けられる方法および組成物をどのように作製し用いるかの完全な開示および記載を当業者に提供するために示され、本発明者らが、これらの発明と考えるものの範囲を限定することを意図していない。用いられる数（例えば、量、温度など）に関して精度を保証するよう努めているが、一部の実験誤差および偏差は、考慮するべきである。別段示されない限り、部は、重量部であり、分子量は、平均の分子量であり、温度は、摂氏温度であり、圧力は、大気圧であるか、または大気圧に近い。

【0203】

以下の実施例で使用される模範的IL-33アンタゴニストは、SAR440340と名付けられたヒト抗IL-33抗体であり、これはREGN3500とまたは国際一般名

10

20

30

40

50

称 (INN) によりイテペキマブ (itepekimab) と呼ばれる。

【実施例 1】

【0204】

中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を伴う患者における SAR440340 の効能、安全性および忍容性を評価するためのランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、概念実証実験 (PoC) 試験

A. 試験目標、エンドポイント、および大要

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は世界規模で非常に流行している疾患であり、著しい経済的負担を伴い、それに関して利用可能な標準治療法がこの疾患の症状、肺機能、悪化および長期進化に対して示す治療効果は不十分である。インターロイキン-33 (IL-33) は、大気中のアレルゲン、ウイルス、タバコの煙、および大気汚染物質への曝露に起因する上皮細胞ストレスまたは損傷に応答して、生来の適応性の炎症性カスケードの口火を切り増幅させる炎症促進性サイトカインである。

【0205】

本試験の主目標は、プラセボと比べて、COPD の中等症から重症の急性悪化 (AECOPD) の年率に対する SAR440340 (抗 IL-33 mAb) の効果を調べることであった。

【0206】

本試験の第 2 の目標は、プラセボと比べて、気管支拡張薬投与前の FEV1 により評価した場合の、呼吸機能の改善に対する SAR440340 の効果を調べること；プラセボと比べて、気管支拡張薬投与後の FEV1 に対する SAR440340 の効果を評価すること；プラセボと比べて、最初中等症から重症 AECOPD 事象までのベースラインからの持続時間に対する SAR440340 の効果を評価すること；ならびにプラセボと比べて、安全性および忍容性に対する SAR440340 の効果を評価することであった。

【0207】

本試験の探索的目標は、SAR440340 / プラセボで治療されたすべての患者においてならびに高血中好酸球レベル ($\geq 250 / \text{mm}^3$) および低血中好酸球レベル ($< 250 / \text{mm}^3$) を有する亜集団において、プラセボと比べて、患者が報告する症状ならびに電子手帳によりおよび慢性閉塞性肺疾患ツールの悪化 (EXACT)、セントジョージ呼吸器質問表 (SGRQ) および Euroqol-5 項目 (EQ 5D) 質問表を利用して記述される生活の質に対する SAR440340 の効果を評価すること；血清中の SAR440340 の薬物動態 (PK) プロファイルの評価すること；SAR440340 抗薬物抗体 (ADA) の効果を評価すること；高血中好酸球レベル ($\geq 250 / \text{mm}^3$) および低血中好酸球レベル ($< 250 / \text{mm}^3$) を有する亜集団においてならびにバックグラウンド療法として気管支拡張薬を用いる ICS の使用 / 不使用、フィブリノーゲンレベル、および喫煙状況に従った亜集団において、プラセボと比べて、FEV1、AECOPD、および他の選択されたエンドポイントに対する SAR440340 の効果を評価すること；SAR440340 に対する薬理ゲノミクスの効果を評価すること；プラセボと比べて、他の呼吸評価 (拡張された AECOPD エンドポイント) に対する SAR440340 の効果を評価すること；高血中好酸球レベル ($\geq 250 / \text{mm}^3$) および低血中好酸球レベル ($< 250 / \text{mm}^3$) を有する亜集団においてならびにバックグラウンド療法として気管支拡張薬を用いる ICS の使用 / 不使用、フィブリノーゲンレベル、および喫煙状況に従った亜集団において、SAR440340 / プラセボで治療されたすべての患者における SAR440340 対プラセボで治療された患者での COPD の臨床症状を評価すること；SAR440340 の薬力学的効果を評価すること；プラセボと比べて、睡眠、活動、および在宅での肺活量測定のパラメーターに対する SAR440340 の効果を評価すること；ならびに診療所での肺活量測定に対して在宅での肺活量測定の有用性を比較することであった。

【0208】

本試験の主要エンドポイントは、治療期間にわたる中等症から重症 (AECOPD) の

年率であった。中等症の悪化は治験担当医師により記録され、全身性コルチコステロイド（筋肉内、静脈内または経口のような）および／または抗生物質を必要とするAECOPDと定義された。重症の悪化は治験担当医師により記録され、入院、緊急診療来診を必要とするまたは死亡に至るAECOPDと定義された。

【0209】

副次的エンドポイントは、16～24週までのFEV1（気管支拡張薬投与前）のベースラインからの平均変化量であった。16、20および24週にまたがるモデルベースの平均は、治療群間で比較された。

【0210】

別の副次的エンドポイントは、24週までのFEV1（気管支拡張薬投与後）のベースラインからの変化であった。気管支拡張薬投与後は、サルブタモール／アルブテロール400mcg（それぞれ100mcgの4パフ）または臭化イプラトロピウム80mcg（それぞれ20mcgの4パフ）後30分を意味する。

【0211】

さらに別の副次的エンドポイントは、最初中等症または重症AECOPDまでの時間であった。

【0212】

さらに他の副次的エンドポイントは、治療下で発現した有害事象（TEAE）および重篤な有害事象（SAE）であった。

【0213】

三次エンドポイントは、24週目でのEXACT、SGRQ、またはEQ-5Dスコアのベースラインからの変化を含んでいた。

【0214】

他の三次エンドポイントは、血清中機能的SAR440340濃度；SAR440340に対する抗薬物抗体（ADA）；24週までのFEV1（気管支拡張薬投与前および気管支拡張薬投与後）のベースラインからの変化；および中等症から重症AECOPDの率を含んでいた。

【0215】

さらに他の三次エンドポイントは、臨床またはバイオマーカー応答とのゲノム関連を同定する薬理ゲノミクスサブスタディのためのDNAまたはRNAサンプルならびに他の臨床成績基準および考え得るAEの将来評価；16～24週までのFVCのベースラインからの変化（%予測およびmLでの絶対値）；最初中等症および重症悪化までの時間または治験担当医師の判断に基づく、効能の欠如に起因する試験薬物中止までの時間（4週目後）（拡張AECOPDエンドポイント）；ならびにトラフFEV1のベースラインからの>100mLの減少および／もしくはSGRQの4ユニットの悪化により定義される最初の臨床的に重要な悪化（CID）および／または24週までの（および52週の変わりやすい治療期間にわたる）中等症から重症AECOPDまでの時間を含んでいた。

【0216】

薬力学に関係する他の三次エンドポイントは、血中好酸球および好中球数；総IL-33、sST2レベル、カルシトニンレベル、PARCレベル、エオタキシン-3レベル、総IgEレベル、およびフィブリノーゲンレベルを含むインターロイキン（IL）-33および／または2型炎症経路のバイオマーカーのレベル；RNA発現のための誘導された喀痰（部位のサブセットでは患者により場合による）；場合により、メッセンジャーリボ核酸シーケンシングまたは全トランスクリプトーム分析を含んでおり；場合によりDNA／RNAサンプルは薬理ゲノミクス効果のために収集される。

【0217】

アクティグラフィー（睡眠および活動）および在宅肺活量測定に関係する他の三次エンドポイントは、睡眠（総睡眠時間、入眠後の覚醒、一晚活動数）、活動（日中活動数、坐位活動に費やす時間のパーセント、中程度から激しい身体活動に費やされる時間のパーセント）を含む睡眠および活動パラメーターならびに肺活量測定（FEV1）のベースライ

10

20

30

40

50

ン（ランダム化の2週間前）を超える平均測定値から10～12週（来診8の2週間前）および22～24週（来診14の2週間前）にわたる平均測定値までの変化を含む。FEV1測定値は、家庭と診療所で実施された肺活量測定の両方から得られた。

【0218】

B. 試験デザイン

本試験は、確立した長時間作用性 β 2アドレナリンアゴニスト（LABA）、長時間作用性ムスカリンアンタゴニスト（LAMA）、および／またはICSバックグラウンド療法（2剤併用または3剤併用療法）を受けている中等症から重症のCOPDを伴う患者においてSAR440340の効能、安全性および忍容性を評価するように設計された多国籍、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群（2群）間、概念実証実験（PoC）試験であった。患者は、最小で24週間および最大で52週*まで、ならびに20週間の安全性追跡期間、SAR440340またはプラセボで治療を受けることになっていた。およそ343名の患者が、1群当たり171または172名の患者の2治療群にランダム化された。*試験は、時間的に効率の良い方法で主要エンドポイント（悪化の年率）についてのデータを最大限にするために24～52週までの変わりやすい治療持続時間を用いた。試験に登録された患者は、最大52週までの間またはランダム化された最後の患者が24週の最小治療期間を終了するまで治療期間にとどまった。

【0219】

図1に示されるように、臨床試験は3期からなっていた。第1に、患者が、2剤併用療法（LABA+LAMAまたはICS+LABAまたはICS+LAMA）または3剤併用療法（ICS+LABA+LAMA）を含む、来診2／ランダム化に先立つ3ヵ月間標準治療バックグラウンド療法を受けており、スクリーニング来診1に先立つ少なくとも1ヵ月間安定的に服用している登録基準を満たしたかどうかを判定するためのスクリーニング期間（10日～4週間）。第2に、組み入れおよび除外基準を満たしている患者がランダム化されて、24～52週間2週間ごとに（q2w）2SC注射として投与されるSAR440340（300mg）または24～52週間q2wでの2SC注射として投与されるSAR440340に対する釣り合う用量のプラセボを受ける治療群に含まれるランダム化治療期間。第3に、20週間の観察に基づく追跡を含む治療後期間。

【0220】

計画された治療を完了した患者の活動予定表（SoA）は表1に記載されている。

【0221】

10

20

30

40

50

表 1.計画された治療を完了する患者の活動予定(SoA)

[illegible]

10

20

30

40

【表 1-3】

[illegible]

S=スクリーニング; R/B=ランダム化/ペースライン; F=追跡

β-hCG=ヒト絨毛性ゴナドトロピンベータ; BD=1日2回評価; CAT= COPDアセスメントテスト; 連続=治療期間の間連続して起こる来診; COPD=慢性閉塞性肺疾患; cont.=連続; DNA=デオキシリボ核酸; EDTA=エチレンジアミン四酢酸; EOS=試験終了; EOT=治療終了; EQ-5D= ユーロ生活の質-5項目質問表; EXACT=COPDツールの悪化(EXACT); HIV=ヒト免疫不全ウイルス; Ig=免疫グロブリン E; IMP=治験薬; IWS=対話型音声応答システム; IWSR=対話型Web応答システム; LABA=長時間作用性β2アドレナリンアゴニスト; LAMA=長期作用性ムスカリンアンタゴニスト; PARC=肺および活性化調節ケモカイン; PK=薬物動態; RNA=リボ核酸; SABA=短時間作用性ベータアゴニスト; SAEs=重篤な有害事象; SC=皮下の; SGC=セントジョージ呼吸器問診

a ランダム化ベースライン来診は1日目として定義される。来診スケジュールは、スクリーニング期間およびランダム化IMP治療期間では±3日間以内を、IMP治療期間後の間の2回の来診では±5日間以内を守るべきである。

b 来診2(1日目)のすべての評価は、SC注射の局所忍容性の評価を除いてIMP投与前に行われるべきである。

c 治療来診の終了:

d 電話で実施可能である。

【表 1 - 4】

e <生後6カ月胸部レントゲン/胸部CT/胸部MRIが入手可能でなければ、胸部レントゲンは実施されるべきである。地方規制のために胸部レントゲンが実行できなければ、磁気共鳴画像法(MRI)を実施することになる。

fCOPDアセスメントテスト(CAT)は患者の電子手帳を通じて登録されるべきである。

g IMP (SAR440340 または プラセボ)は2週間ごとに施設で投与されるべきである。最後の投与は、計画EOT来診の2週間前に与えられ、例えば、52週治療期間の患者では、治験依頼者の指示通りに、最後の投与は50週目またはそれよりも早期に受けることになる。患者は、すべてのIMP注射の投与後少なくとも30分間は現場職員によりモニターされるべきである。モニタリング期間は各国特有の要件により延長してもよい。

h 電子手帳は、EXACT、SGRQおよびEQ-5D-5L質問表に対する患者の回答、CAT評価を記録するためならびに 緩和薬を記録するために使用される。このデバイスはスクリーニング来診1の時に分配され(使用説明書を含めて)、記録された情報はその他の指示された日にこのデバイスからダウンロードされる。EOS来診時に、電子手帳はダウンロードされ施設へ返却される。

i 完全な身体所見は、皮膚、鼻腔、目、耳、呼吸器、心血管、消化器、神経、リンパ、および筋骨格系を含む。

j 収縮期および拡張期血圧(mmHg)、脈拍数(1分当たりの拍動数)、体温(°C)、ならびに呼吸数を含むバイタルサインは、スクリーニング、ベースラインおよびそれに続くすべての現場来診時に測定される。身長(cm)は、スクリーニング(来診1)時だけ測定される。体重(kg)は、スクリーニング(来診1)時およびEOT/EOS来診時に測定される。

k ECGは一元的に収集され読み取られるべきである。

l 血液学的検査は、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、5分類数付の総白血球数および総赤血球数を含む。血液生化学検査は、クレアチニン、血中尿素窒素、グルコース、乳酸デヒドロゲナーゼ、尿酸、総コレステロール、総タンパク質、アルブミン、総ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、電解質(ナトリウム、カリウム、塩化物)、炭酸水素塩、およびクレアチンホスホキナーゼを含む。尿検査は、比重、pH、グルコース、ケトン、潜血、タンパク質、硝酸塩、白血球エステラーゼ、ウロビリノーゲンおよびビリルビンを含む。尿試験紙における任意のパラメーターが異常である場合、尿サンプルを定量的測定のために中央検査施設に送るべきである。タンパク質および/または赤血球について陽性である場合、顕微分析が中央検査施設により実施される。コチニンは採取した尿サンプルを使用して検査される。

m スクリーニング来診1での臨床検査は、B型肝炎表面抗原(HBs Ag)、B型肝炎表面抗体(HBs Ab)、B型肝炎コア抗体(HBc Ab)、C型肝炎ウイルス抗体(HCV Ab)に及び肝炎ウイルス検査、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)スクリーン(Anti-HIV-1およびHIV-2抗体)および抗核抗体(ANA)を含む。HBs Ag(陰性)およびHBc Ab(陽性)を示す結果の場合、治験担当医師が患者は偽陽性であると考えた場合、偽陽性を排除するため、または治験担当医師が既知のHBV感染はないと解釈するのは不確かであると感じる場合は血清学的状況を明らかにするためランダム化に先立ってHBV DNA検査を実施してもよい。HCV Ab(陽性)を示す結果の場合、治験担当医師が患者は偽陽性であると考えた場合、偽陽性を排除するためHCV RNA検査を実施してもよい。注: ANAが陽性である(≥1:160力価)場合、抗ds DNA抗体が検査される。

n 妊娠可能な女性の場合のみ:スクリーニング/V1時の血清妊娠検査ならびにEOTを通じてランダム化から4週間ごとにおよびEOS時に尿妊娠検査。ランダム化に先立ってV1時およびV2時に陰性結果が得られなければならない。尿検査陽性の場合、試験治療は保留され、妊娠を確かめるための血清妊娠検査をできる限り早く実施するべきである。妊娠によりいずれの場合でも最終的に治療が中止される。

o 採取詳細については中央検査施設マニュアルを参照すること。

p 12週目のADA評価が陽性である場合、4週目に採取したPKサンプルから追加の測定を実施してもよい。

q 完全血液学パネルが実施される。

rFeNO: FeNO機器が入手可能な場合のみ施設で測定

s V2時の任意選択痰サンプルは、任意選択採取に対する患者の同意があれば、ランダム化後IおよびIMPの投与に先立って採取されるべきである。一部の国では選択された施設だけで利用可能である。

t 保存記録サンプルは、COPDまたは喘息もしくは炎症性疾患などの他の呼吸器疾患(例えば、疾患または薬物効果の探索バイオマーカー)に関する研究目的、経路生物学、追加の薬物安全性評価または本プロトコルに定義される方法以外のバイオアッセイ法の開発およびバリデーションのために使用し得る。

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

- u 肺活量測定は、欧州呼吸器学会(ERS)/米国胸部学会(ATS)2005ガイダンスに従って局所的に行われるが、中央検査施設により測定される。肺活量測定は、例えば、サルブタモール/アルブテロールまたはレボサルブタモール/レバルブテロールの最終服用を少なくとも6時間保留して、イプラトロピウムの最終服用を少なくとも8時間保留して、LABAの最終服用を少なくとも12時間保留して(ビランテロールのような超長時間作用性LABAは少なくとも24時間保留するべきである)、およびLAMAの最終服用を少なくとも24時間保留してその作用持続期間に従って気管支拡張薬のトラフ期間中に実施される。これは、測定を実施する前に確かめられる。注:気管支拡張薬投与前と投与後肺活量測定の両方が評価される場合、気管支拡張薬投与後肺活量測定は、緩和薬の作用の機序と一貫して実施されるべきである(すなわち、アルブテロールまたは他のSABAについて30分)。
- v ランダム化に続いておよび治療期間の間、肺活量測定が予定来診時に実施されなければ、治療期間の間次の来診時に実施されるべきである。
- w EXACT, SGRQおよびEQ-5D-5Lは患者の電子手帳で完了されることになる。

10

【0 2 2 2】

C. 患者の選択

選択された患者の図式は図 3 7 に示されている。おおよそ 3 4 0 名の患者が本試験ではランダム化され (1 アーム当たり 1 7 0 名の患者)、そのうちのおおよそ 5 0 % の患者が血中好酸球数 $\geq 2 5 0 / \text{mm}^3$ を示し、約 5 0 % の患者が血中好酸球数 $< 2 5 0 / \text{mm}^3$ を示した。

【0 2 2 3】

重要な組み入れおよび除外基準のまとめは下の表 2 に提示されている。

20

【0 2 2 4】

30

40

50

【表 2】

表2. 重要な組み入れおよび除外基準

重要な組み入れ基準

年齢/性別	成人, ≥40~75歳, 女性および男性
COPD歴	慢性閉塞性肺疾患[GOLD]定義に関する国際指針に基づいて少なくとも12ヵ月間のCOPD
バックグラウンド COPD tx	2剤併用療法: LABA + LAMAまたはICS + LABAまたはICS + LAMA (OR) 3剤併用療法: ICS + LABA + LAMA
喫煙	喫煙歴 ≥ 10バック年を有する現在喫煙者または喫煙経験者
BD投与後FEV1	来診1および2時に正常だと予想されるのはFEV1 ≥ 30%であるが < 80%
CAT	来診1および2時に ≥ 10
以前の重度悪化の数	スクリーニングに先立つ過去1年で ≥ 2中等症(OCS +/- Abxを必要とする)または ≥ 1重症AECOPD (入院を必要とする)
好酸球のスクリーニング	すべての好酸球レベル、<250および ≥ 250による層別化(来訪#1)

重要な除外基準

現在喘息だと診断されている(過去/喘息歴 OK)
 アルファ-1 抗トリプシン欠損と診断されている
 常習的(>15時間/日)酸素供給が必要である進行性 COPD
 ICS または LABA の使用が禁忌となる重症合併症
 来診1から1ヵ月以内の全身性コルチコステロイド、または6ヵ月以内の4+コースのIV グルココルチコイドの使用
 スクリーニングに先立つ4週間以内の中等症または重症 AECOPD 事象; スクリーニングから4週間以内のまたはスクリーニング中の LRTI
 過去のまたは予定された肺切除または LVR 手術
 スクリーニングに先立って(<4週)急性期の肺リハビリテーションプログラムに参加している患者

【0225】

40歳から75歳までの参加者は試験に参加するのに適格であった。参加者は次の基準のすべてがあてはまった場合のみ試験に含められるのに適格であった：（1）少なくとも1年間COPDの診断を有する参加者（慢性閉塞性肺疾患についての国際指針（GOLD）定義に基づいて、慢性閉塞性肺疾患についての国際指針に見出される。慢性閉塞性肺疾患の診断、管理、および予防のための国際戦略（2017年報告）（2018年3月8日引用）ウェブサイト goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf から入手可能）；（2）来診1および2時に中等症から重症のCOPDを伴う参加者（気管支拡張薬投与後FEV1/努力性肺活量[FVC] < 70%および気管支拡張薬投与後FEV1%を < 80%であるが ≥ 30%と予測される）；（3）スクリーニング来診1および来診2/ランダム化時COPDアセスメントテスト（CAT）スコア ≥ 10を有する参加者；（4）慢性気管支炎の兆候および症状の報告された病歴を有する参加者（慢性咳嗽の他の原因（例えば、胃食道逆流、慢性鼻副鼻腔炎、気管支拡張症）が排除されている患者においてスクリーニングまでの1年の3ヵ月間慢性湿性咳嗽）；（5）スクリーニングに先立つ1年以内に ≥ 2の中等症悪化または ≥ 1の重症悪化の文書化された病歴（医療記録証明）を有する参加者、そこでは中等症悪化は全身性コルチコステロイド（経口、静脈内、または筋肉内）および/または抗生物質での治療を必要とするAECOPDとして定義されており（しかしながら、抗生物質単独の使用は、抗生物質の使用がCOPDの悪化する症状の治療に必要であるという証拠書類が入手できなければ、「中等症悪化」とし

てふさわしくない)、重症悪化は入院を必要とするAECOPDとして定義される;(6) 2剤併用療法(LABA+LAMAまたはICS+LABAまたはICS+LAMA)または3剤併用療法(ICS+LABA+LAMA)を含む、来診2/ランダム化に先立つ3ヵ月間標準治療バックグラウンド療法を受けており、スクリーニングに先立つ少なくとも1ヵ月間安定的に服用している参加者;(7) ≥ 10 パック年の喫煙歴を有する現在喫煙者または喫煙経験者;(8) ボディ・マス・インデックス(BMI) $\geq 18.0 \text{ kg/m}^2$ (18.0を含む);(9) 男性でも女性でも:ならびに(10) 署名入りのインフォームドコンセントを提出できる。

【0226】

上記組み入れ基準をすべて満たした患者は以下の除外基準についてスクリーニングされた:(1) 治験担当医師の判断で試験の実行に影響を及ぼす場合がある来診1時での臨床的に重大な異常な心電図(ECG);(2) ICS(例えば、活動性肺結核)またはLABAの使用が禁忌を示される重症合併症または合併症(例えば、重大な心血管疾患、インスリン依存性糖尿病、甲状腺機能亢進症、甲状腺中毒症、褐色細胞腫、低カリウム血症の病歴の診断);(3) 来診1/スクリーニングに先立つ1ヵ月以内の注射可能な糖質コルチコステロイドもしくは経口全身性グルココルチコステロイドまたは来診1に先立つ6ヵ月以内の4コースを超えるIVグルココルチコステロイドの使用;(4) 全身性ステロイド薬(悪化を治療するために使用される場合を除いて、注:全身性コルチコステロイドの一短期コース(6日間まで)は、AECOPDと関係のない理由で医療的に必要な場合、例えば、重度のツタウルシ曝露の場合、24週で容認される);ロフルミラストのようなPDE-4阻害薬;メチルキサントン(テオフィリン、アミノフィリン);ロイコトリエン受容体アンタゴニストまたはロイコトリエン合成阻害薬;リボキシゲナーゼ阻害薬;抗IL5 mAb(例えば、ベンラリズマブ;メポリズマブ);抗IgE療法(例えば、オマリズマブ);抗IL4R mAb(例えば、デュピルマブ);全身性免疫抑制剤(例えば、メトトレキサート、任意の抗TNF mAb、Bおよび/またはT細胞標的免疫抑制療法);気管支サーモプラスティ;静脈用免疫グロブリン(IVIg)療法;弱毒生ワクチン; β アドレナリン受容体遮断剤(来診1の1ヵ月前に安定した用量で使用される選択的 β -1アドレナリン受容体遮断剤を除いて);サルブタモール/アルブテロール、レボサルブタモール/レバルブテロールまたはイプラトロピウム以外のCOPD緩和薬(その使用は試験期間中は推奨されず、特別な事情での使用の場合(例えば、試験に参加していない医師により処方される)では、その使用は患者のカルテに記録され、eCRFに報告される);他の治験薬を含む併用薬として禁止されている薬物または療法を受ける参加者。以下の併用薬:抗ヒスタミン剤、目、鼻腔内、および局所コルチコステロイドは試験中容認された;(5) 臨床的に重大な腎臓、肝臓、心血管、代謝、神経性、血液学的、眼科、呼吸器、胃腸、脳血管または治験担当医師の判断で、試験を妨げるまたは試験を妨げることがある治療を必要とするおそれがある他の重大な医学的疾患もしくは障害の病歴を有する参加者。特定の例は、コントロール不良のインスリン依存性糖尿病を含むがこれに限定されない;(6) 気管支サーモプラスティ治療を有する参加者(来診1の3年前まで);(7) 結核(TB)に関する除外:活動性TBまたは治療が不完全なTBの病歴、確認されたクオンティフェロン陽性患者(活動性疾患ではない)は、以下の条件を満たさなければ試験から排除される:潜在性結核感染症(地元のガイドラインによる治療レジメンを有する)について以前文書化された完璧な化学的予防のもしくは活動性TB感染症の治療の病歴、活動性TB感染症を除外するもしくは治療する専門家との協議が得られている場合は、疑わしい肺外TB感染症を有する患者、または活動性もしくは潜在性TBを有する個人との濃厚接触のような収縮性TBの高リスクのある患者;(8) 喘息管理に関する国際指針(GINA)ガイドラインに従った喘息の現在の診断(Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention(GINA 2018). 2018年. [2018年3月8日に引用される]。ウェブサイト:ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-fo

10

20

30

40

50

r-a-s-t-h-m-a-m-a-n-a-g-e-m-e-n-t-a-n-d-p-r-e-v-e-n-t-i-o-nから入手可能である) ; (9) COPD以外の重大な肺疾患 (例えば、肺線維症、サルコイドーシス、間質性肺疾患、肺高血圧症、気管支拡張症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、バイレベル気道陽圧による重大な睡眠時無呼吸、等) または上昇した末梢好酸球数と関連する診断された別の肺もしくは全身性疾患 ; (10) α -1抗トリプシン欠損の診断 ; (11) 慢性 (>15時間/日) 酸素支援の必要性を有する進行COPD ; (12) スクリーニングに先立つ4週間以内に中等症または重症AECOPD事象を有する参加者 ; (13) スクリーニング/来診1に先立つ4週間以内にまたはスクリーニング期間中に上または下気道感染症を経験したことにある参加者 ; (14) 過去のまたは計画された肺切除術または肺容量減少術 ; (15) mAb薬に対する全身性過敏性反応の病歴を有する参加者 ; (16) 来診1に先立つ130日以内の抗IgE療法 (例えば、オマリズマブ (XOLAIR (登録商標)) または来診1に先立つ2ヵ月もしくは5半減期以内のいずれかの長いほうで、喘息用の任意の他の生物学的療法 (抗IL5 mAb、例えば、FASENRA (登録商標)) もしくはメポリズマブ (NUCALA (登録商標)) を含む) もしくは他の炎症性疾患もしくは自己免疫疾患 (例えば、関節リウマチ、炎症性腸疾患、原発性胆汁性肝硬変、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、等) および他の疾患を治療するための全身性免疫抑制薬 (例えば、メトトレキサート) ; (17) 物質および/またはアルコール乱用の現在の病歴 ; (18) 試験手順に従うことができない (例えば、言語の問題、精神障害のせいで) またはいかなる手助けもなく質問表を読み、理解し記入するまたは電子手帳を使用することができない ; (19) 抗体の<5PK半減期である来診1に先立つ期間以内での別の治験薬 (小分子ならびにデュピルマブを含むmAb) への曝露。半減期が分かっていない場合は、前治験抗体への曝露以降の最小間隔は6ヵ月である。任意の他の (非抗体) 治験薬への曝露以降の最小間隔は来診1に先立つ30日である ; (20) 肺リハビリテーションプログラムの急性期に参加している、すなわち、スクリーニングの<4週間前にリハビリテーションを開始した患者 (注: リハビリテーションプログラムの維持期の患者は組み入れることができる) ; (21) 未知の疾患であることを示唆しさらなる評価が必要である臨床的に関連する (治験担当医師の判断に基づいて) 異常な臨床検査値 ; (22) SAR440340のいかなる臨床試験であれ以前治療を受けた参加者 ; (23) 参加者が治験担当医師、または試験の遂行に直接関与している任意の治験分担医師、研究助手、薬剤師、治験コーディネーター、他のスタッフまたはその関係筋である ; (24) 囚人および法的に施設に収容されている参加者 ; (25) ドキシサイクリンもしくは関連化合物に対するアレルギーが知られている、またはSAR440340賦形剤に対するアレルギーが知られている ; (26) 乳を出している、授乳している、または妊娠している女性 ; (27) 効果的な避妊の容認できる形態の1つにより防御されていないまたは来診1時に陰性血清中 β ヒト絨毛性ゴナドトロピン (β -hCG) 検査および来診2/ランダム化に先立つ陰性尿妊娠検査を確認していない妊娠の可能性がある女性 (生物学的に妊娠することができる閉経前の女性) (閉経後の女性 (少なくとも12ヵ月連続で月経がないとして定義される) は追加の避妊を使用することを要求されない) ; 妊娠の可能性がある女性パートナーのいる男性参加者は、以下の、二人の通常の好ましい生活様式としてのペニス膣性交を禁欲し (長期間持続して禁欲する)、禁欲したままでいることまたは現在妊娠していない妊娠の可能性がある女性とペニス膣性交をしている場合、男性コンドームの使用プラスパートナーが失敗率が年当たり<1%である避妊法を使用すること ; 妊娠しているまたは授乳しているパートナーのいる男性は、ペニス膣性交を禁欲したままでいることまたはそれぞれの回のペニス貫通中男性コンドームを使用することに同意しなければならないの1つに同意しなければ参加するのに適格ではない ; (28) 進行中の寄生虫感染症 (蠕虫) と診断されている、寄生虫感染症を疑われているまたはそのリスクが高い、ランダム化前に臨床および (必要な場合) 検査施設評価で進行性の感染症が排除されていない場合 ; (29) ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染またはHIV 1/2血清学検査陽性の病歴 ; (30) 感染症治癒にもかかわらず、浸潤性日和見感染症 (例えば、TB、ヒストプラスマ症、リステリア症、コクシジオイデス症、ニューモシスチス症、アスペルギ

10

20

30

40

50

ルス症)の病歴を含む免疫抑制の病歴が知られているもしくは疑われている;または治験担当医師の判断によって、異常に頻繁な、再発するもしくは長期感染症;(31)来診1に先立つ12週間以内の生の弱毒化ワクチン接種または試験中に生の弱毒化ワクチン接種が計画されている;(32)自己免疫疾患を有する患者または自己免疫疾患(例えば、関節リウマチ、炎症性腸疾患、原発性胆汁性肝硬変、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、等)に対する全身性免疫抑制療法を使用している患者または治験担当医師もしくは試験依頼者の自由裁量で自己免疫疾患を発症するリスクが高いと疑われているスクリーニング時に高力価の自己抗体を有する患者;(33)この1年以内に急性心筋梗塞またはこの6ヵ月に不安定狭心症を含む、不安定な虚血性心疾患を含む心血管疾患/状態、発作性(例えば、間欠性)心房細動を含む不整脈を有する患者は除外される。少なくとも6ヵ月間の連続する心房細動により定義され速度制御戦略(すなわち、選択的 β 遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、ペースメーカー配置、ジゴキシンまたはアブレーション療法)で制御される持続性心房細動、および少なくとも6ヵ月間の安定した適切なレベルの抗凝血は組み入れられると見なしてもよく、ステージIII-IV(ニューヨーク心臓協会)心不全により定義された場合の心筋症、または治験担当医師の判断で患者を危険な状態にするまたは試験アウトカムに否定的な影響を及ぼす場合がある他の関連する心血管障害、および制御されていない高血圧(すなわち、降圧療法の使用にかかわらず、収縮期血圧[B P] >180 mm Hgまたは拡張期B P >110 mm Hg)を有する患者;(34)進行性または慢性感染を示すB型および/またはC型肝炎血清学検査;(35)来診2に先立つ5年以内にリンパ球増殖性疾患を含む悪性腫瘍または進行性の悪性腫瘍の任意の前病歴(子宮頸部、非転移扁平上皮細胞または皮膚の基底細胞癌 *i n - s i t u*での治療に成功した癌を除いて);(36)正常範囲の上限(U L N)の >3 倍のアラニントランスアミナーゼ(A L T)またはアスパラギン酸トランスアミナーゼ(A S T)、男性では <10 g/d L、女性では <9 g/d Lのヘモグロビン、 <1.5 K/mm³の好中球(アフリカ系では <1 K/mm³)、 <100 K/mm³の血小板、または ≥ 150 μ mol/Lのクレアチニンを含むスクリーニング/来診1時の臨床的に重大な臨床検査;(37)マクロライド(例えば、アジスロマイシン)療法を受けている患者、 >1 年間安定な療法を受けていない場合;(38)P D E - 4阻害薬(ロフルミラスト)またはロイコトリエン遮断薬(モンテルカスト、シングレア、等)を受けている患者;ならびに(40)患者のスクリーニングにもかかわらず、登録/ランダム化が試験レベルで停止されている。

【0227】

組み入れ基準のすべてを満たし、除外基準のどれも満たしていない患者だけが試験に組み入れられた。

【0228】

試験参加者のベースライン人口統計学は表3に提示されている。人口統計学は治療およびプラセボ群の間で均衡が保たれ、女性が集団の40%超となった。

【0229】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3. ベースライン人口統計学

カテゴリ	データ	N=171	N=172	N=343
		プラセボ	試験薬 (IMP)	すべて
年齢 (歳)	平均 (SD)	64.0 (6.5)	63.7 (6.8)	63.9 (6.7)
性別 [n (%)]	女性	76 (44.4)	73 (42.4)	149 (43.4)
人種 [n (%)]	白人	169 (98.8)	170 (98.8)	339 (98.8)
	黒人またはアフリカ系アメリカ人	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
	アジア人	0	1 (0.6)	1 (0.3)
民族性 [n (%)]	ヒスパニックまたはラテンアメリカ系	33 (19.3)	37 (21.5)	70 (20.4)
	非ヒスパニックまたは非ラテンアメリカ系	137 (80.1)	135 (78.5)	272 (79.3)
体重 (kg)	平均 (SD)	79.49 (18.52)	78.69 (19.34)	79.09 (18.91)
BMI 群 (kg/m ²) [n (%)]	<25	53 (31.0)	53 (30.8)	106 (30.9)
	≥25 - <30	63 (36.8)	68 (39.5)	131 (38.2)
	≥30 - <35	31 (18.1)	31 (18.0)	62 (18.1)
	≥35	24 (14.0)	20 (11.6)	44 (12.8)
地域 [n (%)]	東ヨーロッパ	73 (42.7)	75 (43.6)	148 (43.1)
	ラテンアメリカ	37 (21.6)	42 (24.4)	79 (23.0)
	西洋諸国	61 (35.7)	55 (32.0)	116 (33.8)

10

【0230】

D. 試験治療

治験薬

下の表 4 に示されるように、治験薬 (IMP) は、試験過程で皮下注射用の SAR 440340 およびプラセボを含んでいた。

20

【0231】

IMP を受けた群では、無菌 SAR 440340 は、凍結乾燥製剤 287 mg を含有する 1 つの 20 mL バイアルで提供された。1 つのバイアルの凍結乾燥製剤 (287 mg) またはプラセボは注射用に無菌水 2.5 mL で再構成され、100 mg/mL の SAR 440340 またはプラセボ 2.9 mL を得た。注射当たり 1.5 mL の体積がバイアルから引き出された。患者は投与につき 2 回の皮下注射を受けた。皮下注射部位は、同一部位が連続来診の間に 2 度注射されないように、上もも、腹部の 4 つの四半部または上腕の間を繰り返した。治験薬 (IMP) またはプラセボは、24 ~ 52 週間の間 14 ± 3 日ごとに (q 2w) 投与された。

30

【0232】

40

50

【表 4】

表4. 投与された治験薬の概要

治験薬名	SAR440340	プラセボ
投与製剤	無菌SAR440340は、287 mgの凍結乾燥製剤を含有する1つの20mLバイアルで提供される。 1バイアルの凍結乾燥製剤(287 mg)は、アンマスクした現場薬剤師または被指名人(IMPの製造を除いていかなる試験関連評価/活動にも関与していない)により2.5mLの注射用無菌水で再構成され、100mg/mL SAR440340を2.9mL得た。 バイアルから注射当たり体積1.5mLを引き出す。患者は投与当たり2回注射を受ける。	無菌プラセボは、凍結乾燥プラセボを含有する1つの20mLバイアルで提供される。 1バイアルの凍結乾燥物は、アンマスクした現場薬剤師または被指名人(IMPの製造を除いていかなる試験関連評価/活動にも関与していない)により2.5mLの注射用無菌水で再構成され2.9mLのIMPを得た。 バイアルから注射当たり体積1.5mLを引き出す。患者は投与当たり2回注射を受ける。
単位服用量含量(複数可)/投与量レベル(複数可)	300 mg	該当なし
投与経路	皮下注射部位は、同一部位が連続来診の間に2度注射されないように、上もも、腹部の4つの四半部または上腕の間を繰り返す。	皮下注射部位は、同一部位が連続来診の間に2度注射されないように、上もも、腹部の4つの四半部または上腕の間を繰り返す。
投与指示	14±3日 (q2w)	14±3日 (q2w)
包装とラベル表示	SAR440340はキットボックスに梱包されたガラスバイアルで供給される。それぞれのキットボックスは国の要件によって要求される通りにラベルが貼られている。	適合するプラセボはキットボックスに梱包されたガラスバイアルで供給される。それぞれのキットボックスは国の要件によって要求される通りにラベルが貼られている。

【0233】

非治験薬

スクリーニング来診1の時、すべての患者が、2剤併用療法（L A B A + L A M A または I C S + L A B A または I C S + L A M A）または3剤併用療法（I C S + L A B A + L A M A）を含む、来診2／ランダム化に先立つ3ヵ月間標準治療バックグラウンド療法を受けており、スクリーニング／来診1に先立つ少なくとも1ヵ月間安定的に服用していた。

【0234】

バックグラウンド療法の処方は、ドライパウダー吸入器（D P I）、定量噴霧式吸入器（M D I）またはポケットネブライザーであった。バックグラウンド療法の投与経路は経口吸入であった。バックグラウンド療法の用量レジメンは処方された通りであった。

【0235】

試験全体を通して、患者はC O P Dに対するその確立したバックグラウンド療法を続けることになっていた。患者は試験期間の間ずっとC O P Dに対するその確立したバックグラウンド薬を進んで受け続けた。C O P Dの急性悪化の管理に成功した後は（例えば、経口コルチコステロイドおよび／または抗生物質を用いて）、治験担当医師の意見では医療的に容認できる場合には、最初のバックグラウンドC O P D治療レジメンを再開すること

にあらゆる努力が払われるべきである。COPDの1回の重症または2回の中等症悪化の後、バックグラウンド療法の用量調整が症状コントロールのためにおよび必要に応じて試験期間の残りのために許可されることになっていた。

【0236】

患者は、試験の間必要に応じて、緩和薬としてアルブテロール／サルブタモールまたはレバルブテロール／レボサルブタモール（イプラトロピウムまたはイプラトロピウム／短時間作用性βアゴニスト〔SABA〕組合せを含む）を使用することができた。ネブライザー溶液は、代替送達法として使用することができた。

【0237】

緩和薬の処方、ドライパウダー吸入器（DPI）、定量噴霧式吸入器（MDI）またはポケットネブライザーを含んでいた。緩和薬の投与経路は経口吸入であった。バックグラウンド療法の用量レジメンは処方された通りであった。

【0238】

効能評価

COPD悪化の重症度はプロトコルにより定義されていた。「中等症悪化」は治験担当医師により記録され、全身性コルチコステロイド（筋肉内、静脈内または経口のような）および／または抗生物質を必要としたAECOPDとして定義された。「重症悪化」は治験担当医師に記録され、入院、緊急治療の来診を必要とするまたは死をもたらすAECOPDとして定義された。COPDのこれらプロトコル定義された悪化に加えて、COPDの悪化の臨床徴候および症状はeCRFに捕らえられた（呼吸困難の増加、喘鳴の増加、咳の増加、痰容積の増加および／または膿性痰の増加を含むがこれらに限定されない）。

【0239】

COPDの悪化は、治験担当医師により必要であると見なされた通りに治療された。COPDの急性悪化の管理に成功した後は（例えば、経口コルチコステロイドおよび／または抗生物質を用いて）、治験担当医師の意見では医療的に容認できる場合には、最初のバックグラウンドCOPD治療レジメンを再開することにおけるあらゆる努力が払われた。COPDの1回の重症または2回の中等症悪化の後、バックグラウンド療法の用量調整が症状コントロールのためにおよび必要に応じて試験期間の残りのために許可された。

【0240】

臨床現場来診時の肺活量測定は、欧州呼吸器学会（ERS）/米国胸部学会（ATS）ガイドライン（Miller MR、Hankinson J、Brusasco V、Burgos F、Casaburi R、Coates A、Standardization of spirometry. Series「ATS/ERS TASK FORCE: Standardization of Lung Function Testing」Edited by Brusasco V、Crapo R、and Viegi G. Eur Respir. J. 2005年8月；26（2）：319～38頁）に従って、および治験薬の投与に先立って実施されるべきである。FEV1、瞬間呼気速度（PEF）、FVCおよび強制呼気速度（FEF）25%～75%を含む、気管支拡張薬投与前に測定されたパラメーターでは、肺活量測定は、その行動期間に従って気管支拡張薬の休薬期間後、例えば、少なくとも6時間サルブタモール／アルブテロールまたはレボサルブタモール／レバルブテロールの最終服用を保留して、少なくとも12時間LABAの最終服用を保留して（超長時間作用性LABA様のビランテロールは少なくとも24時間保留されるべきである）、少なくとも8時間イプラトロピウムの最終服用を保留しておよび少なくとも24時間LABAの最終服用を保留して実施された。これは、測定を実施する前に確認された。気管支拡張薬投与前と後の肺活量測定の両方が評価された場合、気管支拡張薬投与後の肺活量測定は、緩和薬の作用機序と一貫して実施された（すなわち、アルブテロールまたは他のSABAでは30分）。すべての来診時、肺活量測定は好ましくは午前中に実施され、午前の肺活量測定が実施できなかった例外的な状況では午後／夜が許され；肺活量測定は試験の間ずっとそれぞれの来診時、おおよそ同じ時間に行われた。現在喫

10

20

30

40

50

煙者は、肺活量測定前の少なくとも1時間は喫煙しないよう注意された。同じ肺活量測定器およびキャリブレーションを含む標準肺活量測定技法を使用してすべての来診時に肺活量測定を実施し、可能な場合にはいつでも、同じ人が測定を実施した。できることなら、すべての来診時にA T S容認性および再現性基準を満たす3回の測定値が得られた。

【0241】

呼気一酸化窒素（F e N O）は、N I O X機器（A e r o c r i n e A B、S o l n a、S w e d e n）、または流速50mL／秒を使用する類似の分析計を使用して分析され、10億分率（p p b）で報告された。この評価は、肺活量測定に先立って、および少なくとも1時間の絶食に続いて実行された。

【0242】

アクティグラフィー（睡眠および活動）の任意の評価および在宅肺活量測定も含まれた。患者はアクティグラフィックリストバンドを支給され、夜間を含む3回のモニター期間を通じて絶えず（夜間を含む）身につけておくよう求められた。アクティグラフィーデータは睡眠パラメーターおよび日中活動を測定するのに使用された。アクティグラフは、スクリーニング期間中ならびに治療段階中の2つのモニタリング期間に擦り切れた。装置からのデータは、モニタリング期間に続くそれぞれの臨床来診時にコンピュータにアップロードされた。患者は、スクリーニング中の携帯型在宅肺活量測定の使用のため文書化された診療所内訓練を受けた。研究中、患者は、F E V 1を測定するため電子データ記憶付きの在宅肺活量測定を使用するように求められた。患者は、スクリーニング期間中06：00と12：00の間および18：00と24：00の間の少なくとも1日2回ならびに治療およびフォローアップ期間中2週間の間隔をあけて試験マニュアルに記載されている通りに呼气流手技を実施することを指導された。

【0243】

試験施設のサブセットが選択されて誘発喀痰の評価を実施し、これらの選択された施設での患者はこの評価に参加する選択肢を有していた。痰誘導は、細胞または液相炎症性指数、培養または細胞学のために痰を入手する比較的非浸潤性的方法である。痰誘導は、超音波ネブライザーにより生み出される生理食塩水または高張食塩水のエアゾールを用いて実施される。このエアロゾルは、潜在的気管支収縮性刺激物であるため、サルブタモールでの前処理および吸入により用量応答的に安全になる。

【0244】

スクリーニング（来診1）時に、患者は電子手帳を支給された。患者はこの装置の使用に関して指導を受け、電子デバイスの使用に関する書面での指示が患者に提供された。記録された情報は、その他の指示された日にこのデバイスからダウンロードされた。スクリーニングおよび治療中は毎日のように、患者は電子手帳を使用して、E X A C TツールのC O P D症状スケール質問に答え、C O P D緩和薬の毎日の使用を記録し、C O P D悪化に対して服用する全身性コルチコステロイドおよび／または抗生物質の使用を記録した。電子手帳は患者が記録する結果質問表に使用された。これらの質問票は下に記載されている。

【0245】

C O P Dアセスメントテスト（C A T（商標））

C A T（商標）は、生活の質に対する疾患の影響を測定するためC O P Dを有する患者用に考案されている新しい質問表である。C A T（商標）は、C O P Dを有する患者の健康状態を測定するためルーチンな臨床診療での使用に開発された8項目自己管理質問表である。

【0246】

C A R（商標）スコアは0～40までの範囲に及び、スコアが高いほど健康状態への影響も大きいことを示す。検査は、咳、喀痰、胸部絞扼感、呼吸困難、活動制限、確信、睡眠およびエネルギーに関する。患者スコアは、疾患に関する自分自身の感情に従って質問に1～5のスコアを付けた（1＝私は非常に幸せです；5＝私は非常に悲しい）。

【0247】

セントジョージ呼吸質問表（SGRQ）

セントジョージ呼吸質問表（SGRQ）は、慢性気流制限を有する成人患者において健康関連の健康状態を測定し定量化するように考案された50項目の質問表である。全体的なスコアは0～100までの範囲に及ぶ。局面によるスコアは3つの領域：症状、活動および影響（心理社会的な）ならびに総スコアについて計算される。スコアが低いほうがよりよい生活の質（QoL）を示している。

【0248】

第1の部分（「症状」）は、咳の頻度、痰の生成、喘鳴、息切れならびに息切れまたは喘鳴の発作の持続時間および頻度を含む総体症状を評価する。第2の部分は、2つの構成要素：「活動」および「影響」を有する。「活動」部分は、息切れを引き起こすまたは息切れのせいで制限される活動に取り組む。「影響」部分は、雇用に対する影響、健康を管理していること、恐怖、非難すること、薬物の必要性、処方された療法の副作用、健康の予測および日常生活の妨害を含む一定範囲の要因を取り扱う。質問表の想起期間は過去4週間にわたる。

【0249】

精神測定検査は、その再現性、信頼性および妥当性を実証している。臨床試験では感受性の実証されてきた。4単位のスコアの最小変化は、患者および臨床医検査後臨床的に関連があるとして確立された。SGRQは、喘息、COPDおよび気管支拡張症を含む疾患群の範囲で使用されてきた。

【0250】

慢性閉塞性肺疾患ツールの悪化（EXACT）

EXACT総スコアは、慢性気管支炎の急性細菌性悪化－COPD（ABECB－COPD）の症状、すなわち、日々変動以上の兆候および症状の急性、持続性の悪化を測定する。計器の総スコアは、以下の領域：

- 息切れ（5項目）、
- 咳および痰（2項目）、
- 胸部症状（3項目）、
- 痰を吐き出す難しさ（1項目）、
- 疲労または虚弱（1項目）、
- 睡眠障害（1項目）、および
- 怯えまたは心配（1項目）

を表す全部で14項目により構成されている。

【0251】

EXACTは、毎晩就寝前にすべて記入する日誌である。計器は、電子日誌管理を念頭に置いて開発され、認知面接は紙ペンブックレットおよび携帯情報端末（PDA）を用いて実施され、どちらかの方式での応答者の理解およびPDAのユーザー受入を記述する。

【0252】

ユーロ生活の質－5項目質問表（EQ－5D）

EQ－5D－5Lは、臨床的および経済的査定のための健康の簡単で一般的な基準を提供するためにEuroQolグループが開発した標準化健康関連QoL質問表である。EQ－5Dは、患者による自己記入用に考案されている。

【0253】

安全性評価

治療およびプラセボ群に同じ安全性評価が適用される。SAEを含む有害事象および特に注目すべき有害事象（AESE）がすべての来診時に収集された。

【0254】

完全な身体所見には、皮膚、鼻腔、目、耳、呼吸器、心血管、胃腸、神経、リンパ、および筋骨格系を含んでいた。患者の疾患に帰することができる逸脱を含む、正常からのすべての逸脱が記録された。

【0255】

10

20

30

40

50

収縮期および拡張期血圧 (mmHg)、脈拍数 (1分当たりの脈拍)、体温 (°C)、ならびに呼吸数を含むバイタルサインは、スクリーニング、ベースラインおよびそれに続くすべての現場来診時に測定された。身長 (cm) は、スクリーニング (来診1) 時だけ測定される。体重 (kg) は、スクリーニング (来診1) 時およびEOT/EOS来診時に測定された。

【0256】

標準12リード心電図 (ECG) の記録は現場で実施された。ランダム化来診時、臨床試験用医薬品投与に先立ってECGが実施された。適切なリード (リードII) での最小の3複合波を平均して、PR間隔、QT/QTc間隔、QRS複合波および心拍数をそれぞれのECGについて測定した。

【0257】

喫煙者

喫煙状況は対象について決定した。喫煙習慣はタバコ (例えば、紙巻タバコ、葉巻、パイプ) だけが関係していた。噛みタバコまたはパイプタバコの使用は報告には使用されなかった。「吸わない」のスコアが与えられたのは、喫煙が平均して1日当たり紙巻きタバコ1本未満の対象であり、対象は非喫煙者と見なされた。対象が喫煙したのがこの7日間の間1日当たり、平均として、紙巻きタバコ1本未満の場合、「現在喫煙者」のスコアが与えられた。対象は、以前は喫煙していたが試験の少なくとも8日前に止めていた場合は、「喫煙経験者」のスコアが与えられた。試験での禁煙の持続期間は、短くておよそ1.2ヵ月、長くて56.1年であり、平均で11.80年、中央値で9.92年であった。

【0258】

ベースライン疾患特徴

COPD特異的ベースライン疾患特徴は下の表5に提示されている。SAR440340治療およびプラセボ群は、COPD疾患特異的特徴の点で均衡が保たれた。

【0259】

【表5】

表5. ベースライン時の疾患の特徴、COPD特異的

カテゴリ	データ	N=171	N=172	N=343
COPDの診断時の年齢 (歳)	平均 (SD)	55.5 (8.0)	55.4 (7.8)	55.4 (7.9)
COPDの診断時の年齢群 (歳) [n(%)]				
	≥18 - <40	3 (1.8)	3 (1.7)	6 (1.7)
	≥40 - <60	109 (63.7)	113 (65.7)	222 (64.7)
	≥60 - ≤75	59 (34.5)	56 (32.6)	115 (33.5)
ランダム化時のCOPDの診断後の時間 (年)	平均 (SD)	9.31 (6.15)	9.13 (5.38)	9.22 (5.77)
ランダム化時の最後のCOPD悪化後の時間 (月)	平均 (SD)	5.0 (2.8)	5.6 (2.8)	5.3 (2.8)
喫煙歴 [n(%)]				
	現在喫煙者	82 (48.0)	74 (43.0)	156 (45.5)
	喫煙経験者	89 (52.0)	98 (57.0)	187 (54.5)
ベースラインBD投与後のFEV1/FVC比 (%)	平均 (SD)	46.29 (10.66)	45.40 (9.64)	45.84 (10.15)
ベースラインBD投与前のFEV1 (L)	平均 (SD)	1.28 (0.44)	1.30 (0.46)	1.29 (0.45)
予測されるベースラインBD投与前のFEV1パーセント (%)	平均 (SD)	45.61 (12.12)	45.68 (12.13)	45.65 (12.11)
ベースラインBD投与後のFEV1 (L)	平均 (SD)	1.38 (0.46)	1.41 (0.47)	1.39 (0.46)
予測されるベースラインBD投与後FEV1パーセント (%)	平均 (SD)	49.02 (12.18)	49.62 (12.34)	49.32 (12.25)
ベースラインCATスコア	平均 (SD)	21.66 (5.23)	21.89 (5.84)	21.78 (5.54)
ベースラインSGRQ総スコア	平均 (SD)	54.07 (16.29)	54.45 (16.60)	54.26 (16.43)

【0260】

図2は、SAR440340治療およびプラセボ群についてのベースライン悪化歴に関するデータを提示している。図2Aでは、両方の群に関してこの1年での中等症から重症AECOPDの数についてのデータが提示されている。中等症 (図2B) および重症 (図2C) AECOPDの数についてのデータも別々に提示されている。このデータは、SAR440340治療とプラセボ群の両方が悪化歴の点で均衡が保たれたことを示している。

【0261】

図3は、SAR440340治療およびプラセボ群についてのベースライン喫煙歴に関するデータを提示している。図3Aでは、両群の現在喫煙者および喫煙経験者である参

加者の数および百分率を示すデータが提示されている。好酸球レベル（高くて $\geq 250/\mu\text{l}$ （図3B）対低くて $< 250/\mu\text{l}$ （図3D））に基づくサブグループについてのデータも提示されている。SAR440340治療およびプラセボ群についての1年当たり喫煙される紙巻きタバコの総パック（図3C）および禁煙以来の年数（図3E）を示す追加のデータが提示されている。このデータは、SAR440340治療とプラセボ群の両方が喫煙歴の点で均衡が保たれたことを示している。

【0262】

図4は、SAR440340治療およびプラセボ群についてのベースラインバックグラウンド薬に関係するデータを提示している。バックグラウンド薬の以下の組合せ：LABA+LAMA、ICS+LAMA、ICS+LABA、およびICS+LABA+LAMAを服用するそれぞれの群の各々での参加者の数に関するデータが図4Aに提示されている。さらに、ICS含有バックグラウンドレジメンを用いたそれぞれの群の各々での参加者の数を示すデータが図4Bに提示されている。SAR440340治療およびプラセボ群においてICS含有バックグラウンドレジメンを受ける参加者のICS用量（低、中程度、または高）を示すデータも図4Cに提示されている。これらのデータは、大半の患者がICS含有レジメンを受けていたことを示している。

【0263】

図5は、SAR440340治療およびプラセボ群についてのベースライン血中好酸球を示すデータを提示している。データは、好酸球レベル（高くて $\geq 250/\mu\text{l}$ 対低くて $< 250/\mu\text{l}$ ）に基づくサブグループについて提示されている。スクリーニング時（図5A）およびベースラインでの（図5B）データが提示されている。このデータは、スクリーニング時、両好酸球群はSAR440340治療およびプラセボ群についてほぼ均等に表されていたことを示している。しかし、ベースラインでは、SAR440340治療とプラセボ群の両方で低い好酸球レベルを有する参加者の数は多かった。

【0264】

SAR440340またはプラセボを投与された参加者についての試験参加者ベースラインバイオマーカー値が、下の表6に示されている。このデータは、SAR440340およびプラセボ投与群がベースラインでの血中バイオマーカーの点で均衡が保たれていたことを示している。喫煙経験者および現在喫煙者についての試験参加者ベースラインバイオマーカー値が、下の表7に示されている。これらの結果は、喫煙経験者が現在喫煙者群と比べて、EOSが250よりも大きい患者が多くEOSが150未満である患者が少ないより高い平均EOS、より高い平均FeNO（ $n=33$ だけがFeNOを測定された）、およびより低い平均血清中IgEレベルを有していたことを示している。

【0265】

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6. ベースライン時の疾患の特徴のまとめ

カテゴリ	データ	N=171	N=172	N=343
		プラセボ	SAR440340	すべて
ベースライン血中好中球 (109/L)	平均 (SD)	4.67 (1.57)	4.80 (2.08)	4.74 (1.88)
	中央値		4.46	4.52
ベースライン総 IL33 (pg/mL)	平均 (SD)	16.1 (3.1)	16.4 (4.1)	16.3 (3.7)
	中央値		15.7	15.7
ベースライン sST2 (pg/mL)	平均 (SD)	6806.6 (3147.9)	7789.3 (6120.8)	7299.4 (4888.8)
	中央値		6269	6625
ベースラインカルシトニン (pg/mL)	平均 (SD)	3.81 (5.06)	3.20 (3.72)	3.51 (4.45)
	中央値		1	1
ベースライン PARC (pg/mL)	平均 (SD)	77219.3 (48554.5)	79763.4 (41815.1)	78495.0 (45252.0)
	中央値		63800	73300
ベースラインエオタキシン-3 (pg/mL)	平均 (SD)	40.76 (24.54)	44.98 (31.80)	42.87 (28.45)
	中央値		35.9	34.25
ベースライン総 IgE (kU/L)	平均 (SD)	320.43 (752.01)	338.98 (761.54)	329.73 (755.76)
	中央値		79.7	96.05
ベースラインフィブリノーゲン (mg/dL)	平均 (SD)	488.8 (130.2)	500.5 (122.6)	494.7 (126.4)
	中央値		481	494.5
ベースライン BD 投与前 FeNO (ppb)	平均 (SD)	15.0 (10.3)	18.8 (24.5)	16.5 (12.1)
	中央値		11	14
ベースライン BD 投与後 FeNO (ppb)	平均 (SD)	16.7 (11.1)	15.4 (11.9)	16.6 (11.3)
	中央値		12.3	13.5

* ベースライン BD 投与前 FeNO - プラセボ, SAR440340, およびすべてについてそれぞれ, N=20, 12, 33

** ベースライン BD 投与後 FeNO - プラセボ, SAR440340, およびすべてについてそれぞれ, N=20, 12, 33

【0266】

* プラセボ, SAR440340, およびすべてについてそれぞれベースライン BD 投与前 FeNO, N=20, 12, 33。* プラセボ, SAR440340, およびすべてについてそれぞれベースライン BD 投与後 FeNO, N=20, 12, 33。血中バイオマーカー略字: sST2、可溶性 IL-33 受容体; PARC、肺および活性化調節ケモカイン; FeNO、呼気一酸化窒素; pre-BD、気管支拡張薬投与前; および post-BD、気管支拡張薬投与後。

【0267】

【表 7】

表 7. 喫煙経験者および現在喫煙者間のベースラインバイオマーカーのまとめ

カテゴリ	喫煙経験者			現在喫煙者		
	プラセボ (N=89)	SAR440340 300mg q2w (N=98)	すべて (N=187)	プラセボ (N=82)	SAR440340 300mg q2w (N=74)	すべて (N=156)
平均ベースライン血中好酸球数、平均 (SD)	0.27 (0.21)	0.28 (0.23)	0.28 (0.22)	0.23 (0.17)	0.26 (0.26)	0.24 (0.21)
≥ 250 EOS 層における平均ベースライン血中好酸球数、平均 (SD)	0.43 (0.24)	0.45 (0.25)	0.44 (0.24)	0.34 (0.13)	0.43 (0.32)	0.38 (0.25)
< 250 EOS 層における平均ベースライン血中好酸球数、平均 (SD)	0.16 (0.08)	0.15 (0.08)	0.15 (0.08)	0.14 (0.09)	0.16 (0.10)	0.14 (0.08)
ベースライン EOS ≥ 250, n(%)	37 (41.6)	44 (44.9)	41 (21.3%)	28 (35.4)	23 (31.1)	53 (33.3%)
ベースライン EOS < 150, n(%)	21 (23.6)	25 (25.5)	45 (24.6%)	30 (36.6%)	24 (32.4%)	54 (34.6%)
ベースライン EOS ≥ 150 < 300, n(%)	41 (46.1)	42 (42.9)	83 (44.4%)	27 (32.9%)	36 (48.5%)	57 (36.5%)
ベースライン EOS ≥ 300, n(%)	27 (30.3)	31 (31.6)	58 (31.0)	25 (30.5%)	20 (27.3%)	45 (28.8%)
ベースライン BD 投与前 FeNO (ppb)、平均 (SD)	20.9 (12.1)	22.8 (17.7)	21.7 (14.2)	11.0 (7.6)	15.5 (11.3)	12.7 (8.8)
ベースライン BD 投与後 FeNO (ppb)、平均 (SD)	23.4 (12.2)	17.6 (15.8)	20.8 (11.3)	12.2 (7.8)	16.4 (14.1)	13.4 (10.4)
ベースライン総 IgE (kU/L)、平均 (SD)	303.12 (524.11)	252.61 (441.20)	276.85 (456.15)	336.21 (568.53)	483.36 (537.59)	393.36 (522.80)
ベースラインエオタキシン-3 (pg/mL)、平均 (SD)	38.24 (20.57)	46.36 (34.36)	42.50 (28.59)	43.49 (27.77)	43.95 (26.20)	43.33 (27.88)
ベースライン PARC (pg/mL)、平均 (SD)	77466.9 (34395.9)	87265.9 (46336.8)	82633.2 (41275.6)	76915.9 (40617.5)	89787.8 (32645.3)	73534.6 (48286.8)
ベースラインフィブリノーゲン (mg/dL)、平均 (SD)	484.8 (127.4)	488.8 (125.0)	482.6 (125.6)	482.5 (133.7)	515.2 (118.6)	498.6 (127.4)
ベースライン sST2 (pg/mL)、平均 (SD)	7137.5 (3364.7)	7179.8 (3247.2)	7158.7 (3320.5)	6467.5 (2871.7)	8598.5 (4694.4)	7666.9 (3281.3)
ベースラインカルシトニン (pg/mL)	3.72 (5.19)	3.24 (3.67)	3.47 (4.46)	3.95 (4.95)	3.14 (2.81)	3.54 (4.45)

【0268】

効能

主要効能エンドポイント

一次分析は、SAR440340 治療群をプラセボ群と比較した。主要効能エンドポイントは、治療期間にわたる中等症から重症 AECOPD の年率であった。

【0269】

主要効能エンドポイントでは、AECOPD、負の二項回帰モデルを使用して治療の違

いを評価した。モデルは、反応変数として治療期間（52週まで）中に起こる事象の総数、ならびに共変量として治療群、ベースライン好酸球層および地域（統合された国）を含んでいた。log変換観察時間は、オフセット変数であった。パラメーターは、ニュートンラフソナルゴリズムを用いた最大尤度法を使用して評価された。治療群とプラセボ群の間の年事象率の比較はこのモデル内で行われ、率比およびその95%信頼区間が評価された。試験薬の早期中断の場合、二次分析は、最終服用後の14日までの事象を含んでいた。

【0270】

図6は、SAR440340で治療されたまたはプラセボで治療された高および低好酸球対象の複合群についてのAECOPDを示している。これらの結果は、SAR440340治療により複合高および低好酸球群ではAECOPDの約18%の低減がもたらされたことを示している。

10

【0271】

図7に示されるように、サブグループ分析は、ベースライン好酸球レベル（高くて $\geq 250/\mu\text{L}$ （図7B）対低くて $< 250/\mu\text{L}$ （図7A））により別々に実施された。これらの結果は、ベースライン好酸球数とは無関係に、SAR440340治療によりAECOPDが類似して低減されたことを示している。低好酸球群での約15%低減対高好酸球群での約20%低減。

【0272】

副次的効能エンドポイント

20

最初中等症から重症AECOPDまでの時間

試験で使用された1つの副次的効能エンドポイントは最初中等症から重症AECOPDまでの時間であった。最初中等症または重症AECOPDまでの時間は、共変量として治療、ベースライン好酸球層、および地域（統合された国）を用いたCox回帰モデルを使用して分析された。カプランマイヤー（K-M）法を使用して、それぞれの群について特定の時点で最初のAECOPDの可能性を評価した。

【0273】

図8は、SAR440340で治療されたまたはプラセボで治療された高および低好酸球対象の複合群での最初中等症から重症AECOPDまでの時間の統計解析を示している。これらの結果は、SAR440340治療により特定の時点で最初のAECOPDの可能性が約17%低減したことを示している。

30

【0274】

図9に示されるように、サブグループ分析は、ベースライン好酸球レベル（高くて $\geq 250/\mu\text{L}$ （図9B）対低くて $< 250/\mu\text{L}$ （図9A））により別々に実施された。これらの結果は、SAR440340治療により、低好酸球レベルサブグループでは特定の時点で最初のAECOPDの可能性が約24%低減し、高好酸球レベルサブグループでは特定の時点で最初のAECOPDの可能性が約11%低減したことを示している。

【0275】

気管支拡張薬（BD）投与前FEV1

40

試験で使用された別の副次的効能エンドポイントはBD投与前FEV1であった。気管支拡張薬投与前FEV1でのベースラインから16～24週までの平均変化量は、反復測定による混合効果モデル（MMRM）手法を使用して分析された。16、20および24週にわたるモデルベースの平均は、治療群間で比較された。従属変数は、それぞれの時点の気管支拡張薬投与前FEV1でのベースラインからの変化であった。モデルは、共変量として、ベースラインFEV1値、治療群、来診、および治療対来診の交互作用、ベースライン好酸球層、ならびに地域（統合された国）を含む。非構造化相関行列を使用して患者内相関関係をモデル化した。パラメーターは、ニュートンラフソナルゴリズムを用いた制限付き最大尤度法を使用して評価された。バックグラウンド薬、年齢、身長、性別、人種および喫煙状況のような追加の共変量は、盲検データの評価に基づく分析モデルおよび統計解析計画書（SAP）に記述される最終分析モデルに包含するために考慮された。

50

治療群とプラセボ群の間の比較はこのモデル内で行われ、最小二乗平均差およびその95%信頼区間が評価された。試験薬の早期中断の場合、一次分析は、最終服用後の14日までのデータを含んだ。

【0276】

図10は、SAR440340で治療されたまたはプラセボで治療された高および低好酸球対象の複合群でのベースラインからのBD投与前FEV1変化を示している。結果は、16~24週までのベースラインからの平均変化量として提示されている。図28は、24週までのベースラインからの平均変化量について類似するデータを提示している。

【0277】

図11は、16~24週までのベースラインからのBD投与前FEV1平均変化量のグラフを示している。これらの結果は、SAR440340治療がBD投与前FEV1に対して急速で持続した効果を有していたことを示している。

【0278】

図12に示されるように、サブグループ分析は、ベースライン好酸球レベル（高EOSで $\geq 250/\mu\text{L}$ （図12B）対低EOSで $< 250/\mu\text{L}$ （図12A））により別々に実施された。図29は、修正治療企図分析でこの同じデータを提示している。修正治療企図分析は上に記載される通りに実施された。これらの結果は、SAR440340により、高好酸球レベルサブグループで110mL対低好酸球レベルサブグループで20mL、BD投与前FEV1が改善されたことを示している。

【0279】

図13は、高好酸球レベル群（図13B）と低好酸球レベル群（図13A）の両方について16~24週までのベースラインからのBD投与前FEV1平均変化量のグラフを提示している。これらの結果は、SAR440340治療により、高好酸球レベルサブグループにおいて肺機能の急速で持続した改善がもたらされたことを示している。

【0280】

図39は、喫煙経験者群（図39A）と現在喫煙者群（図39B）の両方について16~24週までのベースラインからのBD投与前FEV1平均変化量のグラフを提示している。これらの結果は、喫煙経験者の間で、SAR440340治療によりBD投与前FEV1が90mL改善されたことを示している。これとは対照的に、現在喫煙者ではBD投与前FEV1に改善はなかった。

【0281】

気管支拡張薬（BD）投与後FEV1

試験で使用された別の副次的効能エンドポイントはBD投与後FEV1であった。気管支拡張薬投与後FEV1のベースラインから24週までの変化についての統計解析は、気管支拡張薬投与前FEV1と同じように分析された。FEV1（気管支拡張薬投与前と気管支拡張薬投与後の両方）の24週を過ぎた時点までのベースラインからの変化を分析するのに類似する分析法が適用された。

【0282】

図14は、SAR440340で治療されたまたはプラセボで治療された高および低好酸球対象の複合群でのベースラインからのBD投与前FEV1変化を示している。図32は、修正治療企図分析でこの同じデータを提示している。修正治療企図分析は上に記載される通りに実施された。これらの結果は、SAR440340群ではBD投与後FEV1に対して中程度の効果あったことを示している。

【0283】

図15に示されるように、サブグループ分析は、ベースライン好酸球レベル（高EOSで $\geq 250/\mu\text{L}$ （図15B）対低EOSで $< 250/\mu\text{L}$ （図15A））により別々に実施された。図33は、修正治療企図分析でこの同じデータを提示している。修正治療企図分析は上に記載される通りに実施された。これらの結果は、高好酸球レベルサブグループでのBD投与後FEV1の70mLの改善を示している。

【0284】

10

20

30

40

50

図 16 は、高好酸球レベル群と低好酸球レベル群の両方について 16 ～ 24 週までのベースラインからの BD 投与後 FEV1 平均変化量のグラフを提示している。これらの結果は、SAR440340 治療により、高好酸球レベルサブグループにおいて BD 投与後 FEV1 の早期の持続した改善への傾向が示されたことを示している。

【0285】

喫煙者での効能：現在喫煙者および喫煙経験者サブグループ

表 8 および表 9 は、喫煙経験者および現在喫煙者サブグループのベースライン特徴を示している。ベースライン特徴は、現在喫煙者において低いほうとして提示している FeNO レベルを除いて均衡が保たれていた。さらに、喫煙経験者サブグループでは、ベースライン好酸球が ≥ 250 である患者の数がわずかに多く、LABA + LAMA を受けている患者の数がわずかに少なく、ICS 含有レジメンを受けている患者がわずかに多かった。

【0286】

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8. ベースライン特徴、喫煙経験者対現在喫煙者

	N=187	N=156
カテゴリ	喫煙経験者	現在喫煙者
年齢、平均 (歳)	65.5 (6.1)	61.9 (6.8)
COPD 診断時の年齢 (歳)	56.6 (8.0)	53.9 (7.5)
女性 (n %)	82 (43.9)	67 (42.9)
ランダム化時の COPD の診断後の時間 (年)	9.66 (5.90)	8.69 (5.57)
バック年 (年)	43.96 (26.26)	45.52 (20.26)
禁煙後の時間 (年)	11.80 (9.47)	N/A
スクリーニング来診前1年以内に経験した中等症または重症 COPD 悪化の数	2.2 (0.9)	2.1 (0.9)
スクリーニング来診前1年以内に経験した中等症 COPD 悪化の数	152 (81.2)	122 (78.2)
スクリーニング来診前1年以内に経験した重症 COPD 悪化の数	56 (30.0)	50 (32.0)
平均ベースライン血中好酸球数	0.28 (0.22)	0.24 (0.21)
ベースライン血中好酸球数 ≥ 250 (n %)	81 (43.3)	52 (33.3)
ベースラインBD投与後の FEV1/FVC 比 (%)	45.54 (10.19)	46.21 (10.13)
ベースラインBD投与前の FEV1 (L)	1.27 (0.46)	1.31 (0.43)
予測されるベースラインBD投与後の FEV1 パーセント (%)	46.33 (12.92)	44.83 (11.04)
ベースラインBD投与後の FEV1 (L)	1.36 (0.47)	1.43 (0.45)
予測されるベースラインBD投与後の FEV1 パーセント (%)	49.69 (12.96)	48.88 (11.35)
ベースライン CAT スコア	20.95 (5.23)	22.77 (5.76)
ベースライン SGRQ 総スコア	53.00 (16.62)	55.77 (16.11)
ICS+LABA+LAMA (n %)	123 (65.8)	103 (66.0)
ベースラインBD投与前 FeNO (ppb)	21.7 (14.2)	12.7 (8.8)
ベースラインBD投与後 FeNO (ppb)	20.9 (11.3)	13.4 (10.4)

	喫煙経験者			現在喫煙者		
	プラセボ (N=89)	SAR440340 300mg q2w(N=98)	すべて (N=187)	プラセボ (N=82)	SAR440340 300mg q2w(N=74)	すべて (N=156)
年齢、平均 (歳)、平均 (SD)	65.4 (6.3)	65.6 (6.0)	65.5 (6.1)	62.5 (6.4)	61.3 (7.1)	61.9 (6.8)
COPD 診断時の年齢 (歳)、平均 (SD)	56.4 (8.6)	56.9 (7.4)	56.6 (8.0)	54.5 (7.2)	53.4 (7.9)	53.9 (7.5)
女性 (n %)	45 (50.6)	37 (37.8)	82 (43.9)	31 (37.8)	36 (48.6)	67 (42.9)
民族性 [n (%)] ヒスパニック/ラテンアメリカ系	22 (24.7)	25 (25.5)	47 (25.1)	11 (13.4)	12 (16.2)	23 (14.8)
ランダム化時の COPD の診断後の時間 (年)、平均 (SD)	9.83 (6.50)	9.51 (5.33)	9.66 (5.90)	8.75 (5.73)	8.63 (5.44)	8.69 (5.77)
バック年 (年)、平均 (SD)	42.42(24.56)	45.35(27.76)	43.96 (26.26)	45.67(23.47)	45.35(16.13)	45.52 (20.26)
禁煙後の時間 (年)、平均 (SD)	12.67 (9.57)	11.01 (9.35)	11.80(9.47)	n/a	n/a	n/a
スクリーニング来診前1年以内に経験した中等症または重症 COPD 悪化の数、平均 (SD)	2.3 (1.0)	2.2 (0.8)	2.2 (0.9)	2.1 (0.9)	2.2 (0.9)	2.1 (0.9)
スクリーニング来診前1年以内に経験した重症 COPD 悪化の数、平均 (SD)	0.3 (0.6)	0.4 (0.6)	0.28 (0.22)	0.4 (0.6)	0.3 (0.6)	0.24 (0.21)
平均ベースライン血中好酸球数、平均 (SD)	0.27 (0.21)	0.28 (0.23)	0.28 (0.22)	0.23 (0.17)	0.26 (0.25)	0.24 (0.21)
ベースラインEOS (≥ 250), n(%)	37 (41.6)	44 (44.9)	81 (43.3)	29 (35.4)	23 (31.1)	52 (33.3)
ベースラインBD投与後の FEV1/FVC 比 (%), 平均 (SD)	46.94 (11.36)	44.27 (8.87)	45.54 (10.19)	45.58 (9.87)	46.90 (10.44)	46.21 (10.13)
ベースラインBD投与前の FEV1 (L)、平均 (SD)	1.23 (0.43)	1.32 (0.49)	1.27 (0.46)	1.34 (0.44)	1.28 (0.42)	1.31 (0.43)
予測されるベースラインBD投与後の FEV1 パーセント (%), 平均 (SD)	46.03 (13.15)	46.61 (12.77)	46.33 (12.92)	45.16 (10.95)	44.46 (11.20)	44.83 (11.04)
ベースラインBD投与後の FEV1 (L)、平均 (SD)	1.30 (0.42)	1.42 (0.50)	1.36 (0.47)	1.46 (0.48)	1.40 (0.43)	1.43 (0.45)
予測されるベースラインBD投与後の FEV1 パーセント (%), 平均 (SD)	48.87 (13.15)	50.44 (12.90)	49.69 (12.96)	49.19 (11.23)	48.54 (11.55)	48.88 (11.35)
ベースライン FEV1 可逆性 (%), 平均 (SD)	7.08 (9.69)	9.26 (11.30)	8.22 (10.59)	9.60 (9.67)	10.07 (10.62)	9.83 (10.10)
ベースライン SGRQ 総スコア、平均 (SD)	54.11 (17.24)	51.98 (16.07)	53.00 (16.62)	54.03 (15.31)	57.69 (16.85)	55.77 (16.11)
ベースライン CAT スコア、平均 (SD)	21.39 (5.05)	20.54 (5.37)	20.95 (5.23)	21.95 (5.44)	23.68 (6.00)	22.77 (5.76)
ICS+LABA+LAMA, n(%)	59 (66.3)	64 (65.3)	123 (65.8)	52 (63.4)	51 (68.9)	103 (66.0)
LABA+LAMA, n(%)	11 (12.4)	12 (12.2)	23 (12.3)	15 (18.3)	11 (14.9)	26 (16.7)
ICS+LABA, n(%)	19 (21.3)	21 (21.4)	40 (21.4)	15 (18.3)	12 (16.2)	27 (17.3)
ICS+LAMA, n(%)	0	1 (1.0)	1(0.5)	0	0	0
ICS を含有するバックグラウンド療法 [n(%)]	77 (86.5)	86 (87.8)	163 (87.2)	68 (82.9)	63 (85.1)	131 (84.0)

【 0 2 8 7 】

10

20

30

40

50

【表 9】

表 9. 喫煙者サブグループ内のベースライン特徴

カテゴリ	統計	喫煙経験者		現在喫煙者	
		プラセボ (N=89)	SAR440340 (N=98)	プラセボ (N=82)	SAR440340 (N=74)
年齢、平均 (歳)	平均 (SD)	65.4 (6.3)	65.6 (6.0)	62.5 (6.4)	61.3 (7.1)
COPD 診断時の年齢 (歳)	平均 (SD)	56.4 (8.6)	56.9 (7.4)	54.5 (7.2)	53.4 (7.9)
女性 (n %)	n (%)	45 (50.6)	37 (37.8)	31 (37.8)	36 (48.6)
民族性 [n (%)] ヒスパニック/ラテンアメリカ系	n (%)	22 (24.7)	25 (25.5)	11 (13.4)	12 (16.2)
ランダム化時の COPD の診断後の時間 (年)	平均 (SD)	9.83 (6.50)	9.51 (5.33)	8.75 (5.73)	8.63 (5.44)
バック年 (年)	平均 (SD)	42.42 (24.56)	45.35 (27.76)	45.67 (23.47)	45.35 (16.13)
禁煙後の時間 (年)	平均 (SD)	12.67 (9.57)	11.01 (9.35)	n/a	n/a
スクリーニング来診前1年以内に経験した中等症または重症COPD悪化の数		2.3 (1.0)	2.2 (0.8)	2.1 (0.9)	2.2 (0.9)
スクリーニング来診前1年以内に経験した中等症COPD悪化の数	平均 (SD)	2.0 (1.2)	1.8 (1.1)	1.6 (1.1)	1.9 (0.6)
スクリーニング来診前1年以内に経験した重症COPD悪化の数	平均 (SD)	0.3 (0.6)	0.4 (0.6)	0.4 (0.6)	0.3 (0.6)
平均ベースライン血中好酸球数	平均 (SD)	0.27 (0.21)	0.28 (0.33)	0.23 (0.17)	0.26 (0.25)
ベースライン血中好酸球数 (≥250)	n (%)	37 (41.6)	44 (44.9)	29 (35.4)	23 (31.1)
ベースラインBD投与後のFEV1/FVC比 (%)	平均 (SD)	46.94 (11.36)	44.27 (8.87)	45.58 (9.87)	46.90 (10.44)
ベースラインBD投与前のFEV1 (L)	平均 (SD)	1.23 (0.43)	1.32 (0.49)	1.34 (0.44)	1.28 (0.42)
予測されるベースラインBD投与前のFEV1パーセント (%)	平均 (SD)	46.03 (13.15)	46.61 (12.77)	45.16 (10.95)	44.46 (11.20)
ベースラインBD投与後のFEV1 (L)	平均 (SD)	1.30 (0.42)	1.42 (0.50)	1.46 (0.48)	1.40 (0.43)
予測されるベースラインBD投与後のFEV1パーセント (%)	平均 (SD)	48.87 (13.06)	50.44 (12.90)	49.19 (11.23)	48.54 (11.55)
ベースラインFEV1可逆性 (%)	平均 (SD)	7.08 (9.69)	9.26 (11.30)	9.60 (9.67)	10.07 (10.62)
ベースラインSGRQ総スコア	平均 (SD)	54.11 (17.24)	51.98 (16.07)	54.03 (15.31)	57.69 (16.85)
ICS+LABA+LAMA	n (%)	59 (66.3)	64 (65.3)	52 (63.4)	51 (68.9)
ベースラインBD投与前FeNO (ppb)	平均 (SD)	20.9 (12.1)	22.8 (17.7)	11.0 (7.0)	15.5 (11.3)
ベースラインBD投与後FeNO (ppb)	平均 (SD)	23.4 (12.2)	17.6 (10.0)	12.2 (7.9)	15.4 (14.1)
ベースライン総IgE (kU/L)	平均 (SD)	303.12 (824.11)	252.61 (441.20)	339.21 (669.59)	453.36 (1037.59)

【0288】

図17は、SAR440340で治療されたまたはプラセボで治療された高および低好酸球対象の複合群での年率および累積中等症から重症AECOPDを示している。データは、サブグループとして現在喫煙者（図17B）と喫煙経験者（図17A）の両方について提示される。喫煙経験者サブグループでは、SAR440340は、年率中等症から重症のCOPD悪化を42%低減し、BD投与前FEV1を90mL改善した。これとは対照的に、現在喫煙者群では12%の増加があり、FEV1の改善はなかった。図26Aは、喫煙経験者サブグループについての調整年率中等症から重症AECOPDと比較した非調整年率中等症から重症AECOPDを示している。図26Bは、現在喫煙者サブグループについての調整年率中等症から重症AECOPDと比較した非調整年率中等症から重症AECOPDを示している。年率中等症から重症AECOPDに対する調整および非調整値は上に記載される通りに掲載された。このデータは、SAR440340治療により喫煙経験者ではAECOPDが約42%低減したことを示している。

【0289】

図18は、SAR440340で治療されたまたはプラセボで治療された高および低好酸球対象の複合群でのベースラインからのBD投与前FEV1変化を示している。データは、サブグループとして現在喫煙者（図18B）と喫煙経験者（図18A）の両方について提示される。図30は、修正治療企図分析でこの同じデータを提示している。修正治療企図分析は上に記載される通りに実施された。これらのデータは、SAR440340治療により、喫煙経験者ではBD投与前FEV1が約90mL改善され、現在喫煙者ではBD投与前FEV1が約20mL改善されたことを示している。

【0290】

図19は、SAR440340で治療されたまたはプラセボで治療された高および低好酸球対象の複合群でのベースラインからのBD投与後FEV1変化を示している。データは、サブグループとして現在喫煙者（図19B）と喫煙経験者（図19A）の両方について提示される。図34は、修正治療企図分析でこの同じデータを提示している。修正治療企図分析は上に記載される通りに実施された。これらのデータは、SAR440340治療により、喫煙経験者ではBD投与後FEV1が約60mL改善されたことを示している。喫煙経験者は、BD投与前とBD投与後の両方でFEV1のパーセント変化が最大の改

善を有していた（図 6 4）。

【0291】

図 2 0 は、喫煙状況と好酸球サブグループの両方との効能結果関係に関連するデータを提示している。これらのデータは、A E C O P D を予防する最も高い効能は、好酸球サブグループとは無関係に S A R 4 4 0 3 4 0 で治療された喫煙経験者で観察されたことを示している。

【0292】

中等症から重症 A E C O P D 事象の年率（主要エンドポイント）がプラセボ群で 1. 6 1、イテペキマブ群で 1. 3 0 であり（相対リスク [R R] 0. 8 1；95% C I [信頼区間] 0. 6 1～1. 0 7）、気管支拡張薬投与前 F E V 1 の 1 6～2 4 週までのベースラインからの L S 平均変化（重要な副次的エンドポイント）は m I T T 集団においてプラセボを用いて 0. 0 0 L、イテペキマブを用いて 0. 0 6 L であった（L S 平均差 0. 0 6；95% C I 0. 0 1～0. 1 0）。A E C O P D と F E V 1 の両方での利益のすべては、喫煙経験者サブグループのほうでのより明白な治療効果により説明でき、相補性現在喫煙者サブグループでは治療利益はなかった。全体の A E C O P D 治療効果は、現在喫煙者では観察されなかった効果と比べて（R R 1. 0 9；95% C I 0. 7 4～1. 6 1；H R 1. 1 5；95% C I 0. 7 5～1. 7 7）、喫煙経験者のサブグループでの A E C O P D の明白な 4 2. 5 % 低減対プラセボにより推進された（R R 0. 5 8；95% C I 0. 3 9～0. 8 5；最初の A E C O P D 事象までに時間についての H R 0. 5 7；95% C I 0. 3 7～0. 8 8）。同様に、F E V 1 治療効果は喫煙経験者でのサブグループで非常に明白であり（L S 平均差 0. 0 9；95% C I 0. 0 2～0. 1 5）、現在喫煙者では治療効果はなかった。

【0293】

A E C O P D に対する治療効果は好酸球レベルと関連はなかったが、F E V 1 に対する治療効果は、好酸球 $\geq$ 細胞 2 5 0 個/mm³を有する患者のサブグループのほうが高かった（L S 平均差 0. 1 2；95% C I 0. 0 2～0. 2 1）。

【0294】

図 3 8 A～図 3 8 D は、血中好酸球レベルに対する S A R 4 4 0 3 4 0 の効果をグラフで描いている。データは、喫煙経験者での好酸球の中央値（図 3 8 A）および平均（図 3 8 B）パーセント変化ならびに現在喫煙者での好酸球の中央値（図 3 8 C）および平均（図 3 8 D）パーセント変化について提示されている。

【0295】

中等症 C O P D 対重症 C O P D カテゴリでの効能

図 2 7 A は、S A R 4 4 0 3 4 0 治療されたサブグループとプラセボサブグループの両方での中等症の C O P D を有する参加者における調整と非調整年率中等症から重症 A E C O P D を表すデータを示している。図 2 7 B は、S A R 4 4 0 3 4 0 治療されたサブグループとプラセボサブグループの両方での重症の C O P D を有する参加者における調整と非調整年率中等症から重症 A E C O P D についてのデータを示している。これらの結果は、C O P D 分類に基づく治療の効能に有意差はなかったことを示している。

【0296】

図 3 1 A は、S A R 4 4 0 3 4 0 またはプラセボで治療された中等症の C O P D を有する参加者についての B D 投与前 F E V 1 を表すデータを示している。図 3 1 B は、S A R 4 4 0 3 4 0 またはプラセボで治療された重症の C O P D を有する参加者についての B D 投与前 F E V 1 を表すデータを示している。これらの結果は、S A R 4 4 0 3 4 0 により、比較的低い肺機能を有する患者で B D 投与前 F E V 1 が改善されたことを示している。

【0297】

図 3 5 A は、S A R 4 4 0 3 4 0 またはプラセボで治療された中等症の C O P D を有する参加者についての B D 投与後 F E V 1 を表すデータを示している。図 3 5 B は、S A R 4 4 0 3 4 0 またはプラセボで治療された重症の C O P D を有する参加者についての B D 投与後 F E V 1 を表すデータを示している。これらの結果は、S A R 4 4 0 3 4 0 により

、比較的低い肺機能を有する患者でBD投与後FEV1が改善されたことを示している。

【0298】

セントジョージ呼吸質問表（SGRQ）

図21は、SAR440340で治療されたまたはプラセボで治療された高および低好酸球対象の複合群でのベースラインからのSGRQ変化を示している。これらの結果は、SAR440340治療群ではSGRQに変化はなかったことを示している。

【0299】

図22に示されるように、サブグループ分析は、ベースライン好酸球レベル（高EOSで $\geq 250/\mu\text{L}$ （図22B）対低EOSで $< 250/\mu\text{L}$ （図22A））により別々に実施された。これらの結果は、SAR440340により、高EOSサブグループでSGRQが改善されたことを示している。

【0300】

バイオマーカー

図23は、SAR440340で治療されたまたはプラセボで治療された対象での血中好酸球のレベルに関係するデータを示している。図23Aは血中好酸球の平均変化量を示し、図23Bは血中好酸球の中央値パーセント変化を示している。図23Cは、24週目のベースラインからのパーセント変化を示している。これらのデータは、SAR440340治療により、血中好酸球の急速で持続する低減がもたらされ、中央値変化が約-42%であったことを示している。

【0301】

図24は、SAR440340で治療されたまたはプラセボで治療された対象でのバイオマーカーIgEのレベルに関係するデータを示している。図24Aは、IgEレベルのベースラインからの平均パーセント変化を示している。図24Bは、IgEレベルのベースラインからの中央値パーセント変化を示している。これらのデータは、SAR440340治療群ではベースラインからのIgEレベルのわずかな低減があったことを示している。

【0302】

図25は、SAR440340で治療されたまたはプラセボで治療された対象での総IL-33およびsST2のレベルに関係するデータを示している。図25Aは、総IL-33の平均変化を示している。図25Bは、sST2の平均変化を示している。これらのデータは、IL-33に対してはSAR440340治療の有意な影響があり、sST2に対しては影響がなかったことを示している。

【0303】

図40A～図40Bは、それぞれ喫煙経験者対現在喫煙者での血中好酸球の平均変化を描いている。両群で類似の効果が観察されたが、喫煙経験者のほうが大きな効果が見られた。図41A～図41Bは、それぞれ喫煙経験者対現在喫煙者での血中好中球の平均変化量を描いている。図42A～図42Bは、それぞれ喫煙経験者対現在喫煙者での総IL-33の平均変化量を描いている。図43A～図43Bは、それぞれ喫煙経験者対現在喫煙者での気管支拡張薬投与前（BD投与前）FeNOの平均変化量を描いている。図44A～図44Bは、それぞれ喫煙経験者対現在喫煙者での気管支拡張薬投与後前（BD投与後）FeNOの平均変化量を描いている。喫煙経験者は、FEV1のパーセント変化の最大の改善を有していた（図45A～図45B参照）。

【0304】

図36は、BD投与前とBD投与後FeNOのベースラインからの平均変化量を描いており、FeNOが低減したことを示している。

【0305】

主要および副次的エンドポイントを分析するのに使用された統計方法は下の表10に示されている。

【0306】

10

20

30

40

50

【表 10】

表 10. 効能分析

エンドポイント	統計解析法
主要 52週間にわたる中等症から重症AECOPDの率	主要効能エンドポイントでは、年間悪化率、負の二項回帰モデルを使用して、治療差を評価する。モデルは、反応変数として観察期間（最長52週）中に起こる事象の総数、ならびに共変量として治療群、ベースライン好酸球層および地域（統合された国）を含む。log変換観察時間は、オフセット変数になる。パラメーターは、ニュートンラフソナルアルゴリズムを用いた最大尤度法を使用して推定される。 治療群それぞれについての年事象率およびその95%信頼区間と共に治療とプラセボの間の率はモデルから推定される。 試験薬の早期中断の場合、二次分析は、最終服用後の14日までの事象を含む。同じ方法を使用して、サブグループ分析は、ベースライン好酸球レベルにより別々に実施される（ $\geq 250/\text{mm}^3$ 対 $< 250/\text{mm}^3$ ）。
副次的 重要な副次的 ・ FEV 1 でのベースラインから16～24週までの変化（気管支拡張薬投与前*）	重要な副次的エンドポイント 重要な副次的効能エンドポイント、気管支拡張薬投与前のFEV 1 でのベースラインから16～24週までの平均変化量は、反復測定による混合効果モデル（MMRM）手法を使用して分析される。16、20および24週にわたるモデルベースの平均は、治療群間で比較される。従属変数は、それぞれの時点の気管支拡張薬投与前のFEV 1 でのベースラインからの変化である。モデルは、共変量として、ベースラインFEV 1 値、治療群、来診、および治療対来診の交互作用、ベースライン好酸球層、ならびに地域（統合された国）を含む。非構造化相関行列を使用して患者内相関関係をモデル化する。パラメーターは、ニュートンラフソナルアルゴリズムを用いた制限付き最大尤度法を使用して推定される。バックグラウンド薬、年齢、身長、性別、人種および喫煙状況のような追加の共変量は、盲検データの評価に基づく分析モデルおよび統計解析計画書（SAP）に記述される最終分析モデルに包含するために考慮される。治療群とプラセボ群の間の比較はこのモデル内で行われ、最小二乗平均差およびその95%信頼区間が推定される。 試験薬の早期中断の場合、一次分析は、最終服用後の14日までのデータを含む。 サブグループ分析は、ベースライン好酸球レベルにより同じ方法を使用して実施される（ $\geq 250/\text{mm}^3$ 対 $< 250/\text{mm}^3$ ）。
他の副次的 ・ FEV 1 でのベースラインから24週までの変化（気管支拡張薬投与後*） ・ 最初の中等症または重症AECOPDまでの時間	他の副次的エンドポイント FEV 1 気管支拡張薬投与後でのベースラインから24週までの変化は、重要な副次的効能エンドポイントと同じように分析される。類似する分析方法を適用して、FEV 1 でのベースラインから24週を過ぎた時点までの変化を分析する（気管支拡張薬投与前と気管支拡張薬投与後の両方）。 最初の中等症または重症AECOPDまでの時間は、共変量として治療、ベースライン好酸球層、および地域（統合された国）を用いたCox回帰モデルを使用して分析される。 Kaplan-Meier（K-M）法を使用して、それぞれの群について特定の時点での最初のAECOPDの可能性を推定する。追加の共変量は、盲検データの評価およびSAPに記述される最終分析モデルに基づいて考慮される。
探索性の	データベースロック前に終了される統計解析計画書に記載される

【0307】

結果のまとめ

下の表 11 にまとめられているように、SAR 440340 は、参加者血中好酸球レベルにかかわらず、COPD 患者の中等症から重症悪化を 18 % 低減した（ns、 $p = 0.1647$ ）。SAR 440340 は、全体集団（低および高好酸球）において 60 mL の BD 投与前 FEV 1 を改善し、高 EOS（110 mL）のほうが低 EOS（20 mL）よりも効能がより高くなる明白な傾向があり、作用を急速に発現した（4 週）。喫煙経験者で観察された効能レベルは、悪化低減と FEV 1 改善の両方で、それぞれ 42 %（ $p = 0.0066$ ）および 90 mL（ $p = 0.0072$ ）改善された。まとめると、これらのデ

一タは、SAR440340が、標準治療（SOC）（2剤併用または3剤併用療法）の上に、独立して気管支拡張効果、急速な作用発現（主に、高EOS患者で）、および全体集団での悪化に対する予防効果を持つことができることを示している。これらの有益な効果は、喫煙経験者のほうが顕著であり、タバコの煙による連続する上皮ストレスがないほうがSAR440340のより迅速な修復／疾患修飾効果が可能になることを示していた。

【0308】

SAR440340は、AECOPDの年率を数の上で減少させ（19%低減）、気管支拡張薬投与前のFEV1も改善し（0.06L改善）たが、統計的有意性は満たさなかった。しかし、AECOPD低減およびFEV1改善での潜在的利益のすべてが、喫煙経験者のサブグループでのより明白な利益（AECOPD率の45%の低減およびFEV1の0.09Lの改善）により説明することができ、このサブグループは患者集団の約55%を占めていた。これとは対照的に、現在喫煙者であった患者の残りの45%は、AECOPD率の点でもFEV1の点でも全く利益を引き出さなかった。

【0309】

サブグループ分析はしばしば誤解を招くことがあるが、これらの所見を信頼する相当な理論的根拠がある。最も重要なのは、全体的分析は、すべての時点にわたるAECOPDとFEV1基準の両方の点で、臨床エンドポイントの強い傾向があり、これらはすべて大きなきちんと説明されるサブグループでのより明白な利益により説明でき、残りの患者は利益がないが、「負のサブセット」問題を抱えることはなかった。さらに、すべてのエンドポイントにわたり喫煙経験者に帰することができる明白な利益の一貫性は非常な裏付けとなる。

【0310】

要約すると、これは、COPDを有する喫煙経験者での標準療法に加えた場合、悪化率および肺機能の点で生物学的療法についての潜在的利益を実証するはじめての研究である。

【0311】

SAR440340は、中等症から重症のCOPDを有する患者で十分な安全性プロファイルを実証した。治療後に同定された抗薬物抗体（ADA）患者はいなかった。全体的TEAEおよびSAEは、事象と重症度の点でSAR440340とプラセボの間で均衡が保たれた。特に注目すべき最も頻繁な有害事象（AE SI）は感染症および注射部位反応であった。SAR440340治療群のほうが感染症がわずかに多かった。重篤なAE SIはなかった。

【0312】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表 1 1. 効能および安全性結果のまとめ

	エンドポイント	ITT	BL EOS $\geq 250/\text{mm}^3$ (N=133)	BL EOS $< 250/\text{mm}^3$ (N=210)
1°	AECOPD (相対リスク減少 Tx 対 pbo)	17.60% (-8.3% ~ 37.4%) p=0.1647	19.60% (-25.2% ~ 48.4%) p=0.3308	15.40% (-20.4% ~ 40.6%) p=0.3517
2°.1	BL から 16-24 週までの BD 投与前の FEV1 (L) 変化 (LS 平均差)	0.06 (0.01 ~ 0.10) p=0.0229	0.11 (0.02 ~ 0.21) p=0.0181	0.02 (-0.03 ~ 0.07) p=0.4084
2°.2	BL から 16-24 週までの BD 投与後の FEV1 (L) 変化 (LS 平均差)	0.02 (-0.03 ~ 0.07) p=0.4498	0.07 (-0.02 ~ 0.17) p=0.1291	-0.01 (-0.07 ~ 0.04) p=0.5991
2°.3	最初の AECOPD までの時間 (相対減少 Tx 対 pbo)	17.30% (-11.7% ~ 38.7%) p=0.2155	11.10% (-46.4% ~ 45.9%) p=0.6449	24.60% (-11% ~ 48.7%) p=0.1525
3°	BL から 24 週までの SGRQ 総スコア変化 (LS 平均差) (低いほど良い、 ≥ 4 減少は 応答者と見なされる)	-0.516 (-3.66 ~ 2.43) p=0.6901	-3.13 (-8.32 ~ 2.06) p=0.2349	1.03 (-2.73 ~ 4.79) p=0.5890

n(%)	プラセボ (N=171)	SAR440340 300mg q2w (N=172)
TEAE	128 (74.9)	127 (73.8)
重症 TEAE	26 (15.2)	23 (13.4)
治療下で発現した SAE	26 (15.2)	24 (14.0)
死亡に至る TEAE	1 (0.6)	2 (1.2)
恒久的な治療中止に至る TEAE	7 (4.1)	9 (5.2)
治療に関連する TEAE	10 (5.8)	16 (9.3)

n(%)	プラセボ (N=171)	SAR440340 300mg q2w (N=172)
任意の治療下で発現した AESI	14 (8.2)	18 (10.5)
アナフィラキシー反応 (医学的レビュー済み)	0	0
感覚過敏性 (医学的レビュー済み)	2 (1.2)	2 (1.2)
注射部位反応 (重篤または重症および 2-4 時間以上持続する)	1 (0.6)	2 (1.2)
感染症	8 (4.7)	13 (7.6)
寄生虫感染症	0	1 (0.6)
日和見感染	1 (0.6)	2 (1.2)
潜在的薬物関連肝障害	1 (0.6)	1 (0.6)
悪性度	3 (1.8)	2 (1.2)
妊娠	0	0
IMP による症候性過剰投与	0	0
NIMP による症候性過剰投与	0	0
任意の治療下で発現した他の AE グループ化事象	5 (2.9)	9 (5.2)
注射部位反応	5 (2.9)	9 (5.2)

治療下で発現した有害事象、TEAE；SAE、重篤な有害事象

【0 3 1 3】

下の表 1 2 は、COPD 全体および喫煙経験者の間での SAR440340 の効能分析のまとめである。下の表 1 3 は、COPD 全体および現在喫煙者の間での SAR440340 の効能分析のまとめである。データは、悪化の相対的率低減、BD 投与前および BD 投与後 FEV1、ならびにセントジョージ呼吸質問表 (SGRQ) について提示されている。

【0 3 1 4】

10

20

30

40

50

【表 1 2】

表 1 2. COPD 全体および喫煙経験者間での SAR440340 の効能分析のまとめ

	No.	悪化, RRR (p 値)	FEV1, L (p 値)		SGRQ, 単位 (p 値)
			BD 投与前	BD 投与後	
全 mITT 母集団	343	17.8% (0.1647)	0.06 (0.8228)	0.02 (0.4498)	-0.62 (0.6901)
喫煙 経験者	全喫煙経験者	41.9% (0.0000)	0.09 (0.0072)	0.06 (0.0957)	1.41 (0.4894)
	+スクリーニング Eo ≥250/μL	28.0% (0.2092)	0.13 (0.0133)	0.10 (0.0805)	-1.3 (0.6448)
	+スクリーニング Eo >250/μL	58.9% (0.0000)	0.06 (0.1753)	0.01 (0.7641)	4.26 (0.1523)
	+ベースライン Eo ≥250/μL	52.2% (0.0178)	0.15 (0.0295)	0.13 (0.0651)	2.26 (0.4891)
	+ベースライン Eo <250/μL	38.4% (0.0641)	0.04 (0.1514)	0.01 (0.8373)	1.33 (0.6222)
	+3 剤併用療法	48.3% (0.0000)	0.03 (0.3832)	0.00 (0.9665)	3.58 (0.1369)
	+2 剤併用療法	41.8% (0.1556)	0.20 (0.0014)	0.19 (0.0018)	-2.25 (0.5588)
	喘息を除く喫煙経験者	37.7% (0.0211)	0.08 (0.3673)	0.06 (0.0932)	1.51 (0.4669)

青色＝臨床的に意味のある効果量
赤色＝名目上の p 値 < 0.05

RRR, 相対速度減少 ; BD, 気管支拡張薬 ; FEV1, 一秒量 ;

SGRQ, セントジョージ呼吸質問表 ; Eo, 好酸球

【0 3 1 5】

【表 1 3】

表 1 3. COPD 全体および現在喫煙者間での SAR440340 の効能分析のまとめ

	No.	悪化, RRR (p 値)	FEV1, L (p 値)		SGRQ, 単位 (p 値)
			BD 投与前	BD 投与後	
全 mITT 母集団	343	17.8% (0.1647)	0.06 (0.8228)	0.02 (0.4498)	-0.62 (0.6901)
現在 喫煙者	全現在喫煙者	42.0% (0.0000)	0.02 (0.5366)	-0.01 (0.7005)	-2.51 (0.2855)
	+スクリーニング Eo ≥250/μL	31.7% (0.3439)	0.02 (0.766)	-0.05 (0.4612)	-5.61 (0.189)
	+スクリーニング Eo >250/μL	2.0% (0.9374)	0.03 (0.4462)	0.02 (0.7649)	-0.24 (0.9369)
	+ベースライン Eo ≥250/μL	16.3% (0.0475)	0.07 (0.3275)	0.01 (0.8668)	-10.79 (0.022)
	+ベースライン Eo <250/μL	8.9% (0.7279)	0.00 (0.9567)	-0.02 (0.5588)	1.41 (0.6038)
	+3 剤併用療法	22.0% (0.3697)	-0.01 (0.8848)	-0.04 (0.3486)	-3.58 (0.2608)
	+2 剤併用療法	13.9% (0.7042)	0.08 (0.1504)	0.04 (0.5294)	-1.02 (0.7727)
	喘息を除く現在喫煙者	7.5% (0.7194)	0.03 (0.4336)	-0.01 (0.7881)	-2.26 (0.3542)

青色＝臨床的に意味のある効果量
赤色＝名目上の p 値 < 0.05

RRR, 相対速度減少 ; BD, 気管支拡張薬 ; FEV1, 一秒量 ;

SGRQ, セントジョージ呼吸質問表 ; Eo, 好酸球

【0 3 1 6】

治療および治療後期間からの結果

コアおよび治療後期間中の中等症から重症 A E C O P D は図 4 6 に示されている。コアおよび治療後期間中の中等症から重症 A E C O P D および BD 投与前 F E V 1 は図 4 7 に示されている。BD 投与前 F E V 1 改善はコアおよび治療後期間中に持続した。コアおよび治療後期間の BD 投与後 F E V 1 および BD 投与前努力性肺活量 (F V C) 変化は、図

48A～図48Bで全体治療企図（ITT）集団について示されている。持続した改善は、SAR440340治療患者のBD投与後FEV1およびBD投与前FVCで観察され、プラセボアームでは低下が観察された。コアおよび治療後期間のBD投与前FEV1は、図49A～図49Bで喫煙経験者および現在喫煙者について示されている。コアおよび治療後期間のBD投与後FEV1は、図50A～図50Bで喫煙経験者および現在喫煙者について示されている。全体集団に類似して、治療後期間全体を通じて効果が持続されたが、プラセボ群では顕著な低下があった。

【0317】

薬物動態（PK）／薬力学（PD）分析

予備的PK／PD分析により、FEV1を用いて観察された治療応答はPK変化から切り離されているように思われることが明らかにされた。

【0318】

喫煙サブグループによるコアおよび治療後期間中のPK／PDが図51に示されている。科学理論に縛られるつもりはないが、現在喫煙者で観察されたわずかに低いIL-33レベルは、差次的な効能を説明する可能性はなかった。喫煙サブグループによるコアおよび治療後期間中の血中好酸球レベルが図52に示されている。血中好酸球レベルは喫煙経験者と現在喫煙者の両方で低減し、後者は全体的な鈍化した応答を有していた。コア治療期間中の喫煙経験者でのAECOPD関連臨床結果が図53に示されている。低減した医療資源利用（HCRU）、呼吸補助治療（例えば、酸素）、および行われなかった労働／活動日が観察された。

【0319】

ITT集団でのPKとFEV1の比較が実施された（図65）。PKは、2つのコンパートメントPKについての予想通り、低下する。ベースラインからのFEV1平均変化は、治療終了（EOT）から試験終了（EOS）まで平らなままであった。ベースラインからのFEV1平均変化としての治療効果（積極的治療－プラセボ（SOC））は、プラセボでは標準治療（SOC）効果は時間とともに低下したので、追跡期間中わずかにさらに増えるように思われた。全体として、FEV1は、PKとの直接的効果関係に従わなかった。効果相殺は極めて遅延するよう思われた。

【0320】

ITT集団でのEOSとFEV1の比較が実施された（図66）。ベースラインからのEOS変化は、追跡中ベースラインのほうに戻る傾向を示した。

【0321】

すべての試験からのPKデータは、データを合理的に記述する2つのコンパートメントPKモデルを使用してモデル化された。生物学的利用能は53%と推定された。体重は、PKに作用する主要共変量として同定された。COPDはCLとV2に関してのみ共変量として検査された。V2に対する効果（COPDでは19%低い）が同定された。他の疾患特異的要因は共変量として同定されなかった。

【0322】

総IL-33対時間は、標的媒介薬物動態（TMDD）アプローチを使用してモデル化された。すべての研究が分析に含まれた。それぞれの個人についてのPopPK予想PKを使用して総IL-33動態を駆動した。分析に基づいて、 $KD = 701 \text{ nM}$ （95% CI、6.2～7.9）が評価され、これにより、90% IL-33結合を満たす閾値構造活性相関（SAR）濃度 9.5 mg/L （95% CI、8.3～10.5）が得られる。（これは1/2定量下限（LLOQ）のベースラインIL-33仮定に基づいていた）。算出閾値に基づいて、300mg Q2W、300mg Q4W、および300mg Q8Wが90%標的結合を達成するための閾値標的を満たすことができる可能性がある。

【0323】

結論

全体として、集団PKモデル化結果は、PKに作用する重要な共変数としての体重を示している。PDバイオマーカープロファイル（IL-33）はPKプロファイルに対して

10

20

30

40

50

遅延していた。F E V 1 変化およびA E C O P D は追跡中P K と直接的に関連しておらず；著しく長期の遅延効果があった。

【0324】

主要および副次的効能エンドポイント

修正治療企図（m I T T）集団、250 mm³ よりも大きいまたはこれに等しいベースライン好酸球レベルを有する集団、250 mm³ 未満のベースライン好酸球レベルを有する集団、喫煙経験者および現在喫煙者についての結果は図54に示されている。m I T T 集団での最初のA E C O P D までに時間は図55に示されている。喫煙経験者（左パネル）および現在喫煙者（右パネル）での最初のA E C O P D までに時間は図56に示されている。m I T T 集団でのB D 投与前F E V 1 のベースラインからの変化は図57に示されている。m I T T 集団における喫煙経験者でのB D 投与前F E V 1 のベースラインからの変化は図58に示されている。m I T T 集団における現在喫煙者でのB D 投与前F E V 1 のベースラインからの変化としての現在喫煙者の経時的肺機能は図59に示されている。

【0325】

24週目のB D 投与後のF E V 1 結果（m I T T、ベースライン好酸球<250または ≥ 250 mm³、喫煙経験者／現在喫煙者）は図60に示されている。m I T T 集団での経時的肺機能は図61に示されている。喫煙経験者および現在喫煙者での経時的肺機能は図62A～図62Bに示されている。安全性集団での血中好酸球数（10⁹/mL）のベースラインからの平均変化量は図63に示されている。

【0326】

高ベースライン好酸球と低ベースライン好酸球の両方を有する患者を含む、変わりやすい治療期間を用いた本新規の試験では、S A R 4 4 0 3 4 0 は、プラセボと比べて、中等症から重症A E C O P D の数の上で低い年率、および最初中等症または重症A E C O P D までの数の上で長い時間、ならびにm I T T 集団での16～24週までのベースラインからのB D 投与前F E V 1 のわずかな改善と関連していた。高ベースライン血中好酸球数を有する患者では、S A R 4 4 0 3 4 0 治療は、16～24週までのベースラインからのB D 投与前F E V 1 のわずかな改善と関連していた。m I T T における喫煙経験者では、プラセボと比べたS A R 4 4 0 3 4 0 は、プラセボと比べて中等症または重症A E C O P D の率および最初中等症または重症A E C O P D までの時間のわずかな改善ならびに16～24週までのベースラインからのB D 投与前F E V 1 のわずかな改善と関連していた。これらの効果は、m I T T における現在喫煙者の集団では観察されなかった。

【0327】

S A R 4 4 0 3 4 0 は一般には、容認可能な安全性プロファイルと良好な耐容性を示していた。T E A E およびS A E の発生率は、S A R 4 4 0 3 4 0 およびプラセボ治療群にわたり均衡が保たれていた。

【実施例2】

【0328】

血清中I L - 3 3 タンパク質レベルとの遺伝的関連性

2つの独立したヒト遺伝学研究（C O P D を有するおおよそ11,000名を含むG e i s i n g e r 研究でのおおよそ100,000対象、およびC O P D を有するおおよそ11,000名を含むU K バイオバンクでのおおよそ450,000対象を含む）では、喘息のリスクの低減と関連している希少なI L 3 3 L O F （スプライス）バリエーション、ならびに喘息リスクの増加に以前関連していたI L 3 3 の2つの一般的G O F バリエーションおよびその受容体I L 1 R L 1 が評価された。喘息との予測された関連性を確かめたのち、類似するがもっと弱い関連性がC O P D とで観察された。希少なL O F バリエーションはC O P D のオッズの21%の低減（メタ解析 $p = 0.005$ ）および2つの一般的G O F バリエーションはC O P D のオッズの増加と個々に関連があり（それぞれのバリエーションについてメタ解析 $p < 0.05$ ）、全体として（トレンド $p = 0.0001$ ）（図70）、遺伝子量効果を示しており、G O F バリエーションの遺伝子スコアが増加するとC O P D リスクも増加する。これらの関連は、C O P D でのI L - 3 3 遮断の役割の評価を支持していた。

【0329】

総IL-33濃度は、以前遺伝子型が同定されていたGeisingerヘルスシステム（GHS）から437名の個人（53%女性）由来の血清で測定された。rs146597587との関連性の検出力を高めるため、サンプルは集団頻度と比べてヘテロ接合保因者（合計で115）について濃縮された。IL-33レベルは、Meso Scale Discovery（MD、USA）製の電気化学発光免疫測定法を使用して測定された。方法は、内在性結合パートナーと複合体化したIL-33を切り離して、血清中での総IL-33レベルの検出を可能にするためのサンプルの酸処理を含んでいた。アッセイでは、捕獲試薬としてビオチン化抗ヒトIL-33モノクローナル抗体が、標準として組換えヒトIL-33が利用された。捕獲されたIL-33は、ルテニウム標識抗ヒトIL-33モノクローナル抗体を使用して検出された。アッセイは還元型のIL-33に特異的であり、適切なヒト血清中では6.25 pg/mLの感度を有していた。ホモ接合とヘテロ接合保因者の間のIL-33レベルの違いは、年齢、性別および喘息症例対照状態が共変量として含まれる線形回帰を使用して調べた。

10

【0330】

好酸球数、喘息およびCOPDとの遺伝的関連

以前は喘息リスクと関連していたIL-33経路における一般的機能獲得（GOF）バリエーションおよび希少な機能喪失（LOF）バリエーションの遺伝子解析は、COPDリスクについて特徴付けられた。関連解析は、以前記載された2つの研究、UKバイオバンク（UKB）およびGHS研究から遺伝的に確かめられたヨーロッパの先祖を持つ個人で実施された。

20

【0331】

UKB研究

好酸球数（N=448, 848）は、ランクベースの逆正規変換を使用して正規化され、BOLT-LMM v0.4を使用してUKBにより放出される補完バリエーションとの関連について調べた。年齢、年齢²、性別、性別による年齢、性別による年齢²および10の先祖に関する情報を与える主要な構成成分が共変量として含まれた。喘息症例（N=53, 190）は、（i）自己申告性の医師診断（データフィールド6152および20002）または喘息のICD10コード（データフィールド41270でJ45またはJ46またはGP臨床テーブル）；および（ii）COPDなし（下参照）、肺気腫または慢性気管支炎（データフィールド20002、22128～22130に基づく）を有する個人であった。COPD症例（N=11, 514）は、（i）自己申告性の医師診断（データフィールド6152および20002）またはCOPDのICD10コード（J41、J42、J43またはJ44）；および（ii）喘息なし（上参照）を有する個人であった。対照の一般的セット（N=271, 400）は喘息にもCOPDにも使用された；これらは、（i）ICD10コードおよびデータフィールド6152、20002、22126～22130に基づいて、喘息も、COPDも、他の呼吸またはアレルギー状態もない；ならびに（ii）肺活量測定データが入手できる場合は、FEV1/FVC>=0.7およびパーセント予測FEV1>=0.8を有する個人であった。関連解析は、上に収載される同じ共変量のあるSAIGE v0.6 [Zhou 2018] を用いて実施された。

30

40

【0332】

GHS研究

好酸球数（N=100, 413）と補完バリエーションの間の関連性（参照パネル：ハプロタイプ参照コンソーシアム）は、UKB研究について記載されたBOLT-LMMを用いて調べた。縦断的データを有する個人では、我々は、入手可能な所見の中央値を分析した。関連解析は、2つの異なるイルミナアレイ（OMNIおよびGSA）を用いて遺伝子型を同定されたサンプルについて別々に実施され、結果は逆分散メタ解析を使用して組み合わせた。喘息症例（N=14, 829）は、喘息のICD10コードを有するがCOPDはない個人として定義され、COPD症例（N=10, 838）では逆であった。両分析

50

についての対照 (N = 63, 665) は、(i) ICD10コードに基づいて、喘息も、COPDも、他の呼吸またはアレルギー状態もない；(ii) 呼吸器疾患については薬を服用していない；および(iii) 肺活量検査(結果にかかわらず)は呼吸器疾患の予測因子であることがわかったため利用できる肺活量測定データの無い個人であった。関連解析はSAIGEを用いて実施した。

【0333】

UKBおよびGHS研究のメタ解析

関連性結果は、METALを使用して逆分散メタ解析と組み合わせた。一般的バリエーション(頻度>1%)についてのゲノムインフレーション因子(すなわち、ラムダ)は、好酸球数で1.57、喘息で1.18、COPDで1.07であった。LDスコア回帰からの対応するインターセプトは1.21、1.15および1.02であった。

【0334】

メンデルランダム化解析

疾患リスクに対するインターロイキン1受容体様1(IL-33R、ST2)のタンパク質レベルの原因となる効果を、Burgessら、(Stat Med. 2016年；35(11):1880~1906頁)により記載された逆分散重み付け法を使用して評価した。計測変数は、rs10179654(2:102305323:T:G、マイナーアレル頻度[MAF]=48%、IL1RL1の6Kb上流に位置している)およびrs13029918(2:102340831:A:G、MAF=3%、スプライス領域に位置している)であり、IL-33Rの血漿中レベルをそれぞれ0.85(Gアレルについて；P=10-391)および1.28(Gアレルについて；P=10-213)SDユニット低減させる(Sun(2018)Nature. 558(7708):73~79頁)。

【0335】

ヒト遺伝学的研究

IL-33とCOPDの間の関連を研究するため、IL-33受容体に結合せず総IL-33 mRNAを40%低下させる切断型IL-33アイソフォームを生じ、喘息リスクを約50%低減する(Smith PLoS Genet. 2017年；13(3):e1006659)希少なスプライスアクセプターアレル(rs146597587:C、ヨーロッパ人で0.4%頻度)を調べた。ヘテロ接合個人は、非保因者と比べて血清中IL-33タンパク質レベルが46%低減しており(図67A)、末梢血中好酸球数の報告されている(同上)低減(UKバイオバンク研究での-0.26標準偏差[SD]ユニット、-細胞30個/μL)(図67B)および喘息からの防御(39%リスク低減)(図67C)を追認した。22,352COPD症例および335,065対照を含むメタ解析では、疾患リスクの21%低減が見つかった(オッズ比[OR]=0.794、95%CI=0.676~0.933、P=0.0049)(図67D)。

【0336】

次に、気管支上皮細胞中の総IL-33 mRNAを4%(Ketelaar J Allergy Clin Immunol. 2020年；S0091-6749(20)30680~1頁)、好酸球数を0.09 SDユニット(細胞9個/μL)、および喘息リスクを13%低下させるIL-33中の一般的イントロンバリエーション(rs992969:G、75%頻度)を調べた(図68)。このアレルは、COPDリスクの3%低減に関連していた(OR=0.973、95%CI=0.950~0.997、P=0.026)。

【0337】

最後に、可溶性IL-33R(ST2、IL-33のデコイ受容体)の血漿中レベルをそれぞれ0.85 SDユニット(rs10179654:T)および1.28 SDユニット(rs13029918:A)増加させる2つの一般的バリエーション(Sun、上記)を調べた。これら2つのバリエーションを計測変数として使用するメンデルランダム化解析に基づいて、可溶性IL-33Rレベルの1SDユニットの増加は、COPDリスクの3%

低減と関連していることが見い出された ($OR = 0.969$ 、 $95\%CI = 0.948 \sim 0.991$ 、 $P = 0.0061$) (図69)。

【0338】

遺伝子解析により、IL33中のLOFと低減したCOPDリスクとの、およびIL-33経路のGOF (IL33およびIL-33受容体IL1RL1) バリエーションと増加したリスクとの関連が実証された。プラセボおよびイテペキマブを用いたランダム化試験では、AECOPDは1.61および1.30 (相対リスク [RR] 0.81; $95\%CI$ 0.61~1.07) であり、16~24週までの最小二乗平均 (LSM) 気管支拡張薬投与前一秒量 (FEV1) 変化は0.00Lおよび0.06L (LSM差0.06L; $95\%CI$ 0.01~0.10) であった。全体集団でのAECOPD低減とFEV1改善の両方が、喫煙経験者のほうのイテペキマブを用いたより明白な利益、AECOPDのわずかに有意な低減 (0.58; 0.39~0.85) およびFEV1改善 (0.09L; 0.02~0.15) により説明された。現在喫煙者は悪化 (1.09; 0.74~1.61) でもFEV1でも有意な利益を示さなかった。

10

【0339】

まとめると、これらの遺伝的所見は、IL-33遮断およびCOPDからの防御と一貫している。

【実施例3】

【0340】

中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を有する喫煙経験者におけるSAR440340/REGN3500/イテペキマブ (抗IL-33 mAb) の効能、安全性および忍容性を評価するためのランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、第3相試験 (AERIFY-1)

20

全体デザイン

これは、喫煙経験者であり確立した2剤併用 (ICS+LABAまたはLAMA+LABA) または3剤併用コントローラー療法 (LAMA+LABA+ICS) を受けている中等症から重症のCOPDを有する患者におけるイテペキマブの2投与レジメンの効能、安全性、および忍容性を評価するための多国籍、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群 (3群) 間、52週、第3相試験である。試験治療は、52週の治療期間中皮下 (SC) 投与される2週間ごと (Q2W) のイテペキマブ300mg、4週間ごと (Q4W) のイテペキマブ300mg、または釣り合う用量のプラセボである。試験デザインは図71にグラフで描かれている。

30

【0341】

主要効能エンドポイントは、52週のプラセボ対照治療期間にわたるCOPDの中等症または重症急性悪化 (AECOPD) の年率である。中等症悪化は治験担当医師により記録され、全身性コルチコステロイド (筋肉内 (IM)、静脈内 (IV)、または経口のよう) および/または抗生物質を必要とする呼吸器症状の急性悪化として定義される。重症の悪化は治験担当医師により記録され、入院、緊急部門/救急治療施設での24時間よりも長い観察を必要とするまたは死に至るAECOPDとして定義される。中等症と重症事象の両方が2つの別々の事象として数えられるためには、2つの事象は、全身性ステロイド薬/抗生物質の任意の経過の間の少なくとも14日間または入院の場合 (重症事象のみ) の退院と新たな入院の間の14日間により切り離される。

40

【0342】

効能エンドポイント分析では、主要集団は治療企図 (ITT) 集団である。現在の試験での分析に加えて、3剤併用コントローラー療法を有する参加者の亜集団についての統計解析は、本実施例の統合されたデータおよび実施例4で得られるデータを使用してさらに行われる。

【0343】

ランダム化は、国 (一部の国は1つに統合されてもよい)、スクリーニング血中好酸球数 (< 300 個/ mm^3 または ≥ 300 個/ mm^3)、およびベースラインでの

50

コントローラー療法（2剤併用または3剤併用）により層別化される。コントローラー療法の意図された配分および好酸球数に従った登録を確実にするため、それぞれの層別化群に登録された参加者の数は以下の通りに制御されモニターされる：

・2剤併用コントローラー療法（ICS＋LABAまたはLAMA＋LABA）：参加者のおおよそ35%まで

・好酸球 $\geq$ 細胞300個/mm³ 参加者のおおよそ35%

【0344】

試験期間は以下に要点を述べられている：

- ・スクリーニング期間（3～5週間）
- ・ランダム化試験薬（IMP）治療期間（52週間）
- ・IMP治療後追跡期間（20週間）

【0345】

参加者は、スクリーニング（来診1A）に先立つ $\geq$ 1ヵ月間およびスクリーニング期間のコントローラー療法用の安定した用量を用いて、スクリーニング（来診1A）に先立つ少なくとも3ヵ月間COPDに対してSoCコントローラー療法を受けており、AECOPD用に使用される全身性ステロイド薬および抗生物質を除いて、試験期間中を通してCOPD用のその確立したコントローラー薬を受けたままである。

【0346】

組み入れ基準を満たす参加者は、52週間投与される以下のIMP治療群のうちの1つにランダム化される（1：1：1）：

- ・イテペキマブ300mg、単一皮下（SC）注射としてQ2W投与される
- ・イテペキマブ300mg、活性なIMP間の2週間の間隔で釣り合う用量のプラセボを交互SC注射して単一SC注射としてQ4W投与される
- ・プラセボ、イテペキマブに対する釣り合う用量のプラセボの単一SC注射としてQ2W投与される

【0347】

参加者の数：

おおよそ930名の参加者が3つの治療アームに1対1対1でランダム化される。おおよそ310名の参加者が1アーム当たりでランダム化されて、イテペキマブ300mg Q2W、イテペキマブ300mg Q4W、またはイテペキマブに対する釣り合う用量のプラセボを受ける。

【0348】

介入群および期間

以下の3つのアームがある：

- ・アームA：イテペキマブ300mg SC Q2W
- ・アームB：イテペキマブ300mg SC Q4W
- ・アームC：釣り合う用量のプラセボSC SC Q2W

【0349】

参加者は52週間治療を受ける。

【0350】

参加者の種類および疾患特徴：

参加者は、少なくとも1年間はCOPDの医師による診断を受けている（GOLD定義に基づいて）。

【0351】

参加者は、 $\geq$ 10パック年の喫煙歴があるが、現在は喫煙しておらず、喫煙は永久に止めるつもりで、スクリーニング（来診1A）の $\geq$ 6ヵ月前に禁煙した。尿中コチニンレベルはスクリーニング（来診1A）時におよび試験中のそれぞれのその後の来診時に検査される。

【0352】

参加者は中等症から重症のCOPDを有し、BD投与後のFEV₁/FVC比 $\leq$ 0.7

10

20

30

40

50

0 ならびスクリーニング（来診 1 A）時およびベースライン／ランダム化（来診 2）時の BD 投与後の FEV₁ % 予測 $\geq 30\%$ および $< 80\%$ であった。

【0353】

参加者は、スクリーニング（来診 1 A）時およびベースライン／ランダム化（来診 2）時に COPD アセスメントテスト（CAT）スコア ≥ 10 を有する。

【0354】

参加者は、慢性気管支炎の徴候および症状の参加者申告性病歴を有する（慢性咳嗽の他の原因（例えば、胃食道逆流もしくは慢性鼻副鼻腔炎の治療が不適切であった；または気管支拡張症の臨床診断）が排除される参加者でのスクリーニングに先立つ 1 年の少なくとも 3 ヶ月間慢性湿性咳嗽）。

【0355】

参加者は、スクリーニング（来診 1 A）に先立つ 1 年以内に ≥ 2 中等症または ≥ 1 重症悪化を有しており、少なくとも 1 つの悪化は全身性コルチコステロイドで治療されているとして定義される高悪化リスクの文書化された病歴を有している。少なくとも 1 つの悪化は参加者がその現在コントローラー療法を受けている間に起きており：中等症悪化は治験担当医師により記録され、全身性コルチコステロイド（IM、V、または経口）および／または抗生物質を必要とする呼吸器症状の急性悪化として定義され（しかし、抗生物質だけの使用では、抗生物質の使用が COPD の悪化する症状の治療に必要であったという証拠書類が入手できなければ中等症の悪化として適格ではない）；重症の悪化は治験担当医師により記録され、入院または緊急部門／救急治療施設での > 24 時間の観察を必要とする AE COPD として定義される。

【0356】

参加者は、スクリーニング（来診 1 A）に先立つ ≥ 3 ヶ月間、ならびにスクリーニングに先立つ少なくとも 1 ヶ月間およびスクリーニング期間中、2 剤併用療法（すなわち、ICS + LABA または LAMA + LABA）または 3 剤併用療法（LAMA + LABA + ICS）を含む、コントローラー療法の安定した用量で SOC コントローラー療法を使用する。

【0357】

試験介入：

治験薬

無菌イテベキマブまたは釣り合う用量のプラセボは SC 投与用にプレフィルドシリンジで提供される。それぞれのプレフィルドシリンジは、イテベキマブ濃度 150 mg/mL または 0 mg/mL で送達可能容量 2 mL を含有する。

・処方：注射用 2 mL 溶液（ 150 mg/mL ）

・投与経路：皮下（SC）

・投与レジメン：参加者全員が盲検を維持するため Q2W 投与を受ける。Q4W の参加者は IMP とプラセボの交互の投与を受ける。

【0358】

非治験薬

参加者は、その確立したコントローラー療法を受け続ける。

・処方：ドライパウダー吸入器（DPI）、定量噴霧式吸入器（MDI）、またはネブライザー

・投与経路：LAMA、LABA、ICS、ICS + LABA、LAMA + LABA、または LAMA + LABA + ICS は経口吸入

・投与レジメン：処方された通り

【0359】

緩和薬（アルブテロール／サルブタモール、レバルブテロール／レボサルブタモール、イプラトロピウム、イプラトロピウム／アルブテロール）

参加者は、試験中に必要に応じて緩和薬としてアルブテロール／サルブタモール、レバルブテロール／レボサルブタモール、イプラトロピウム、またはイプラトロピウム／アルブ

10

20

30

40

50

テロールを投与してよい。

- ・処方：D P I、M D I、ネブライザー
- ・投与経路：経口吸入、噴霧
- ・投与レジメン：必要に応じて、処方により

【0360】

統計的考察

主要エンドポイント

52週プラセボ対照治療期間中の中等症または重症AECOPDの年率の主要分析は、ITT原則に従って実施される。主要な推定値は治療方針推定値である。52週の治療期間中のすべての中等症または重症AECOPD事象が含まれ、観察期間はランダム化から来診28（52週目）までである。IMPを恒久的に中止する参加者は、残りの試験来診すべてのために診療所に戻るように求められ、促され、計画された52週の治療期間中のすべてのオフトリートメント中等症または重症AECOPDは、主要分析に含まれる。同様に、参加者が52週の治療期間の終了に先立って試験から脱落する場合、最後の接触日までのすべての観察された中等症または重症AECOPD事象が分析に含まれ、この場合、観察期間はランダム化から最後の接触日までである。試験中止後および52週までに起こることがある観察されない事象については補完は実施されない。中等症または重症AECOPDの年率は、負の二項回帰モデルを使用して分析される。モデルは、共変量として治療群（プラセボ、イテペキマブ300mg SC Q2W、イテペキマブ300mg SC Q4W）、地域（統合された国）、スクリーニング好酸球層（ < 300 個/mm³、 ≥ 300 個/mm³）、コントローラ療法（2剤併用、3剤併用）層、ベースライン疾患重症度（連続変数として使用される%予測される気管支拡張薬投与後FEV1として）、および試験に先立つ1年以内の重症AECOPD事象の総数（0または ≥ 1 ）とともに、反応変数として治療期間（52週まで）中に起こる中等症または重症AECOPD事象の総数を含む。

【0361】

log変換観察期間はオフセット変数になる。プラセボとの治療比較は、最初にイテペキマブ300mg SC Q2W対プラセボを比較するためにステップダウン法を使用して実施される。イテペキマブ300mg SC Q4W対プラセボの比較は、比較が統計的に有意である場合にのみ実施される。

【0362】

この推定値は、参加者がどのような治療を実際に受けるのかまたは治療レジメンがあくまでも実行されたかどうかとは無関係に、イテペキマブレジメン対プラセボにランダムに割付けられた参加者について中等症または重症AECOPDの率を比較する。この推定値は、プラセボと比べて治療方針または戦略の利益を評価する。それぞれの治療群およびその両側95%信頼区間（CI）について推定される年事象率は、負の二項モデルから導かれる。それぞれのイテペキマブレジメン対プラセボの事象率比（RR）、ならびに対応する両側95%CIおよびp値も提供される。

【0363】

参加者がプロトコールによる治療レジメンをあくまで実行しない場合に測定されるデータを排除してイテペキマブの効能を評価するオントリートメント解析も実施され、イテペキマブ治療をあくまで実行する場合の利益を推定するのに使用される。この解析では、オントリートメント期間（IMPの最初の投与からIMPの最後の投与+14日間まで）中に観察されるAECOPD事象だけが含まれる。治療を恒久的に中止する参加者のオフトリートメント事象は解析から排除される。主要解析で明示された同じセットの共変量を用いる負の二項モデルが使用される。このモデルは、反応変数としてオントリートメント期間中に起こる中等症または重症AECOPDを含み、治療期間のlog変換期間はオフセット変数である。このアプローチは、オントリートメントの間のイテペキマブの効能を評価するための推定値を定義する。

【0364】

副次的エンドポイント：

52週目のBD投与前FEV1のベースラインからの変化

52週目のBD投与前FEV1のベースラインからの変化の主要分析は、肺機能に関するイテベキマブの効能を評価することである。52週目のBD投与前FEV1のベースラインからの変化は、反復測定による混合効果モデル（MMRM）手法を使用して分析される。モデルは、反応変数として52週目までを通したBD投与前FEV1値のベースラインからの変化、ならびに共変量として治療、年齢（連続変数（年数））、性別、ベースライン身長（連続変数）、地域（統合された国）、スクリーニング好酸球層、コントローラ療法層（2剤併用または3剤併用）、来診、治療対来診の交互作用、およびベースラインBD投与前FEV1値（連続変数）およびベースラインBD投与前FEV1対来診の交互作用を含む。52週前にIMPを中止する参加者は、残りの試験来診すべてのために診療所に戻るよう求められ、促され、52週目までずっと測定された追加のオフトリートメントBD投与前FEV1値は分析に含まれる。52週目前に試験から脱落する参加者では、BD投与前FEV1値は、試験中止または最後の接触後失われることになる。この分析では欠測値について補完は実施されない。この推定値は、参加者が実際に受ける治療とは無関係に、イテベキマブレジメンにランダムに割付けられた参加者対プラセボアームにランダムに割付けられた参加者についてBD投与前FEV1のベースラインからの変化を比較する。この推定値は、プラセボと比べて治療方針または戦略の利益を評価する。

10

【0365】

非構造化相関関係行列を使用して参加者内エラーをモデル化する。パラメーターは、ニュートンラフソナルゴリズムを用いた制限付き最尤法を使用して推定される。52週目のBD投与前FEV1のベースラインからの変化についての統計的推論オントリートメント比較は、混合効果モデルから導かれる。ベースラインからの最小二乗（LS）平均変化の差、対応する95%CIおよびp値が、プラセボに対するそれぞれのイテベキマブレジメンの比較のために提供される。

20

【0366】

参加者が指示された試験治療をあくまで実行する場合の治療効果を評価するため、オントリートメントBD投与前FEV1測定値は、同じセットの共変量および推定アルゴリズムを含む、主要BD投与前FEV1分析に関して類似するMMRMモデルを使用して分析される。モデルは、反応変数として52週目までを通したBD投与前FEV1値のベースラインからのオントリートメント変化を含む。BD投与前FEV1値は、それが最後の投与日+14日間にまたはその前に測定される場合は、オントリートメントと見なされる。

30

【0367】

AECOPD

最初中等症または重症AECOPDまでの時間は、52週のプラセボ対照治療期間にわたって決定される。重症AECOPDの年率は、52週のプラセボ対照治療期間にわたって決定される。最初の重症AECOPDまでの時間は、52週のプラセボ対照治療期間にわたって決定される。コルチコステロイドで治療したAECOPDの年率は、52週のプラセボ対照治療期間にわたって決定される。

40

【0368】

呼吸器症状

E-RS：COPD（COPDでの評価呼吸器症状）総スコアのベースラインからの変化は52週目に決定される。

【0369】

FEV1勾配

ベースラインからのBD投与後FEV1（L）の変化の率（BD投与後FEV1勾配）は4～12週後に決定される。

【0370】

SGRQにより評価されるHRQoL

セントジョージ呼吸器質問表（SGRQ）総スコアのベースラインからの変化は52週

50

目に決定される。SGRQ総スコアのベースラインからの少なくとも4ポイントの減少を有する参加者の割合は52週目に決定される。

【0371】

安全性および忍容性

恒久的な治療中止をもたらす治療下で発現した有害事象（TEAE）、特に注目すべき有害事象（AESI）、重篤な有害事象（SAE）、および有害事象（AE）の発生率が決定される。潜在的に臨床的に重要な臨床検査、バイタルサイン、およびECG異常の発生率は治療下で発現した期間に決定される。

【0372】

薬物動態（PK）プロファイル

血清中の機能的イテペキマブ濃度は、ベースラインから試験の終了までに決定される。

【0373】

免疫原性

治療下で発現した抗イテペキマブ抗体応答の発生率は、試験の間を通して決定される。

【0374】

三次／探索的エンドポイント：

医療利用

医療資源利用の年間日数は、52週のプラセボ対照治療期間にわたって決定される。

【0375】

死亡率の予測因子

AECOPDに関係するERおよび入院日の年間数が決定される。ボディ・マス・インデックス、気道閉塞、呼吸困難、および運動能力（BODE）指数スコア>1ポイント減少（＝改善）を有する参加者の割合は52週目に決定される。

【0376】

肺機能

BD投与前FEV1改善 ≥ 100 mLを有する参加者の割合は52週目に決定される。

BD投与前FEV1改善 ≥ 100 mLを有する参加者の割合は24週目に決定される。

【0377】

経口コルチコステロイド、抗生物質使用の低減

52週間にわたり経口コルチコステロイドおよび抗生物質を受けた日数が決定される。

【0378】

呼吸器バイタルサイン

安静酸素飽和度のベースラインからの変化は52週目に決定される。

【0379】

バイオマーカー

血中好酸球レベルおよび好中球レベルのベースラインからの変化は、4、8、12、24、36および52週目に決定される。ベースラインからの変化は、総血中IL-33、および血中C反応性タンパク質（CRP）について4、12、24および52週目に決定される。

【0380】

遺伝子発現および遺伝的要因

薬理ゲノミクス分析、DNAサンプリング、およびRNAサンプリングを実施してもよい。

【実施例4】

【0381】

中等症から重症慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する喫煙経験者におけるSAR440340／REGN3500／イテペキマブ（抗IL-33 mAb）の効能、安全性および忍容性を評価するためのランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、第3相試験（AERIFY-2）

全体デザイン

10

20

30

40

50

これは、2つのコホートにおけるイテペキマブの効能、安全性、および忍容性を評価するための多国籍、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、52週、第3相試験である。1つのコホートは、喫煙経験者である中等症から重症のCOPDを有する参加者からなり（一次集団）（図71）、1つのコホートは、現在喫煙者である中等症から重症のCOPDを有する参加者からなる（二次集団）（図72）。両コホート由来の参加者全員が、確立した3剤併用（LAMA+LABA+ICS）または2剤併用コントローラー療法（LAMA+LABAまたはICS+LABA）を受ける。喫煙経験者コホートでの試験の目標は、イテペキマブの2投与レジメンの効能を評価し、その安全性および忍容性を評価することである。喫煙経験者用の試験治療は、52週のランダム化治療期間中皮下投与される2週間ごと（Q2W）のイテペキマブ300mg、4週間ごと（Q4W）のイテペキマブ300mg、または釣り合う用量のプラセボである（3治療群）。さらに、試験は、現在喫煙者のコホートでの釣り合う用量のプラセボと比べてイテペキマブの300mg Q2W投与レジメンの効能、安全性および忍容性も評価する。現在喫煙者用の試験治療は、52週のランダム化治療期間中皮下投与されるイテペキマブ300mg Q2W、または釣り合う用量のプラセボである（2治療群）。

【0382】

主要効能エンドポイントは、喫煙経験者用での52週のプラセボ対照治療期間にわたるCOPDの中等症または重症急性悪化（AECOPD）の年率である。中等症悪化は治験担当医師により記録され、全身性コルチコステロイド（筋肉内（IM）、静脈内（IV）、または経口のような）および／または抗生物質を必要とする呼吸器症状の急性悪化として定義される。重症の悪化は治験担当医師により記録され、入院、緊急部門／救急治療施設での24時間よりも長い観察を必要とするまたは死に至るAECOPDとして定義される。中等症と重症事象の両方が2つの別々の事象として数えられるためには、2つの事象は、全身性ステロイド薬／抗生物質の任意の経過の間の少なくとも14日間または入院の場合（重症事象のみ）の退院と新たな入院の間の14日間により切り離される。

【0383】

効能エンドポイント分析では、一次集団は喫煙経験者コホートの治療企図（ITT）集団である。

【0384】

別々のランダム化は、一次集団である喫煙経験者コホート、および二次集団にある現在喫煙者コホートについて実施される。

【0385】

喫煙経験者のコホート（一次集団）では、参加者ランダム化（イテペキマブ300mg Q2W、イテペキマブ300mg Q4W、または釣り合う用量のプラセボへの）は、国別（一部の国は1つに統合されてもよい）自動音声応答システム（IVRS）／ウェブ自動応答システム（IWRS）、スクリーニング血中好酸球数（ $<300/\text{mm}^3$ または $\geq 300/\text{mm}^3$ ）、およびベースラインでのコントローラー療法（2剤併用または3剤併用）を使用して層別化される。それぞれの層別化群に登録された参加者の数は以下の通りに制御されモニターされる：

- ・ 2剤併用コントローラー療法（LAMA+LABAまたはICS+LABA）：参加者のおおよそ35%まで

- ・ 好酸球 $\geq$ 細胞 $300/\text{mm}^3$ 、参加者のおおよそ35%

【0386】

現在喫煙者コホート（二次集団）では、参加者ランダム化（イテペキマブ300mg Q2W、または釣り合う用量のプラセボへの）は、国別（一部の国は1つに統合されてもよい）同じように（IVRS／IWRS）、スクリーニング血中好酸球数（ $<300/\text{mm}^3$ または $\geq 300/\text{mm}^3$ ）、およびベースラインでのコントローラー療法（2剤併用または3剤併用）を使用して層別化される。それぞれの層別化群に登録された参加者の数は以下の通りに制御されモニターされる：

- ・ 2剤併用コントローラー療法（LAMA+LABAまたはICS+LABA）：参加

者のおおよそ35%まで

- ・好酸球 $\geq$ 細胞300個/mm³、参加者のおおよそ35%

【0387】

試験期間は以下に要点を述べられている：

- ・スクリーニング期間（3～5週間）
- ・ランダム化試験薬（IMP）治療期間（52週間）
- ・IMP治療後追跡期間（20週間）

【0388】

参加者は、スクリーニング（来診1A）に先立つ $\geq$ 1ヵ月間およびスクリーニング期間のコントローラー療法の安定した用量を用いて、スクリーニング（来診1A）に先立つ少なくとも3ヵ月間COPDに対してSoCコントローラー療法を受けている。参加者は、AECOPD用に使用される全身性ステロイド薬および抗生物質を除いて、試験期間中を通してCOPD用のその確立したコントローラー薬を受けたままである。

10

【0389】

適格基準を満たす喫煙経験者参加者は、52週間投与される以下のIMP治療群のうちの1つにランダム化される（1：1：1）：

- ・イテペキマブ300mg、単一皮下（SC）注射としてQ2W投与される
- ・イテペキマブ300mg、活性なIMP間の2週間の間隔で釣り合う用量のプラセボを交互SC注射して単一SC注射としてQ4W投与される
- ・プラセボ、イテペキマブに対する釣り合う用量のプラセボの単一SC注射としてQ2W投与される

20

【0390】

適格基準を満たす現在喫煙者参加者は、52週間投与される以下のIMP治療群のうちの1つにランダム化される（1：1）：

- ・イテペキマブ300mg、単一皮下（SC）注射としてQ2W投与される
- ・イテペキマブに対して釣り合う用量のプラセボ、単一SC注射としてQ2W投与される

【0391】

参加者の数：

喫煙経験者（n=930）または現在喫煙者（n=240）であるおおよその総数1170名の参加者が登録されこの第3相試験では異なるコホートに別々にランダム化される。おおよそ930名の喫煙経験者の参加者が3つの治療アームに1対1対1でランダム化される。おおよそ310名の参加者が1アーム当たりでランダム化されて、イテペキマブ300mg Q2W、イテペキマブ300mg Q4W、またはイテペキマブに対する釣り合う用量のプラセボを受ける。おおよそ240名の現在喫煙者の参加者はランダム化され、それぞれのアームの120名の参加者がイテペキマブ300mg Q2W、またはイテペキマブに対する釣り合う用量のプラセボを受ける。

30

【0392】

介入アームおよび期間

喫煙経験者では、以下の3つの治療アームがある：

- ・アームA：イテペキマブ300mg SC Q2W
- ・アームB：イテペキマブ300mg SC Q4W
- ・アームC：釣り合う用量のプラセボSC SC Q2W

40

参加者は52週間治療を受ける。

【0393】

現在喫煙者では、以下の2つの治療アームがある：

- ・アームA：イテペキマブ300mg SC Q2W
- ・アームB：釣り合う用量のプラセボSC SC Q2W

参加者は52週間治療を受ける。

【0394】

参加者の種類および疾患特徴：

50

参加者は、少なくとも1年間はCOPDの医師による診断を受けている（GOLD定義に基づいて）。参加者は、 ≥ 10 パック年の喫煙歴がある。

【0395】

喫煙経験者では：参加者は、現在は喫煙しておらず、喫煙は永久にやめるつもりで、スクリーニング（来診1A）の ≥ 6 ヵ月前に禁煙したと報告している。尿中コチニンレベルは、スクリーニング（来診1A）時におよび試験中のそれぞれのその後の来診時に検査される。

【0396】

現在喫煙者では：参加者は、スクリーニング（来診1A）時に現在タバコを吸っており（参加者は、この7日間で平均して1日当たり紙巻きタバコを少なくとも1本吸った）、スクリーニング（来診1A）時にまたはスクリーニング期間中に禁煙介入に現在参加していないしこれを始める計画もないと報告している。

【0397】

参加者は中等症から重症のCOPDを有し、BD投与後のFEV₁/FVC比 ≤ 0.70 ならびにスクリーニング（来診1A）時およびベースライン/ランダム化（来診2）時のBD投与後のFEV₁ %予測 $\geq 30\%$ および $< 80\%$ である。

【0398】

参加者は、スクリーニング（来診1A）時およびベースライン/ランダム化（来診2）時にCOPDアセスメントテスト（CAT）スコア ≥ 10 を有する。

【0399】

慢性気管支炎の徴候および症状の参加者申告性病歴（慢性咳嗽の他の原因（例えば、胃食道逆流もしくは慢性鼻副鼻腔炎の治療が不適切であった；または気管支拡張症の臨床診断）が排除される参加者でのスクリーニングに先立つ1年の少なくとも3ヵ月間慢性湿性咳嗽）。

【0400】

参加者は、スクリーニング（来診1A）に先立つ1年以内に ≥ 2 中等症または ≥ 1 重症悪化を有しており、少なくとも1つの悪化は全身性コルチコステロイドで治療されているとして定義される高悪化リスクの文書化された病歴を有している。少なくとも1つの悪化は参加者がその現在コントローラー療法を受けている間に起きており：中等症悪化は治験担当医師により記録され、全身性コルチコステロイド（IM、IV、または経口）および/または抗生物質を必要とする呼吸器症状の急性悪化として定義され（しかし、抗生物質だけの使用では、抗生物質の使用がCOPDの悪化する症状の治療に必要であったという証拠書類が入手できなければ中等症の悪化として適格ではない）；重症の悪化は治験担当医師により記録され、入院または緊急部門/救急治療施設での > 24 時間の観察を必要とするAECOPDとして定義される。

【0401】

参加者は、スクリーニング（来診1A）に先立つ ≥ 3 ヵ月間、ならびにスクリーニングに先立つ少なくとも1ヵ月間およびスクリーニング期間中、2剤併用療法（すなわち、LAMA+LABAまたはICS+LABA）または3剤併用療法（LAMA+LABA+ICS）を含む、コントローラー療法の安定した用量でSOCコントローラー療法を受ける。

【0402】

試験介入

治験薬

無菌イテベキマブまたは釣り合う用量のプラセボはSC投与用にプレフィルドシリンジで提供される。それぞれのプレフィルドシリンジは、イテベキマブ濃度150mg/mL（有効な）または0mg/mL（プラセボ）で送達可能容量2mLを含有する。

・処方：注射用2mL溶液（150mg/mL）

・投与経路：SC

・投与レジメン：参加者全員が盲検を維持するためQ2W投与を受ける。

10

20

30

40

50

Q 4 W投与レジメンを受けている喫煙経験者参加者は、活性IMPとプラセボの交互の投与をQ 2 Wで受ける。

【0403】

非治療薬

参加者は、その確立したコントローラー療法を受け続ける。

・処方：ドライパウダー吸入器（DPI）、定量噴霧式吸入器（MDI）、またはネブライザー

・投与経路：LAMA、LABA、ICS、LAMA+LABA、ICS+LABA、またはLAMA+LABA+ICSは経口吸入

・投与レジメン：処方された通り

10

【0404】

緩和薬（アルブテロール／サルブタモール、レバルブテロール／レボサルブタモール、イプラトロピウム、イプラトロピウム／アルブテロール）

参加者は、試験中必要に応じて緩和薬としてアルブテロール／サルブタモール、レバルブテロール／レボサルブタモール、イプラトロピウム、またはイプラトロピウム／アルブテロールを投与してよい。

・処方：DPI、MDI、ネブライザー

・投与経路：経口吸入、噴霧

・投与レジメン：必要に応じて、処方により

20

【0405】

統計的考察

主要エンドポイント

喫煙経験者での52週プラセボ対照治療期間中の中等症または重症AECOPDの年率の主要分析は、ITT原則に従って実施される。主要な推定値は治療方針推定値である。52週治療期間中のすべての中等症または重症AECOPD事象が含まれ、観察期間はランダム化から来診28（52週目）までである。IMPを恒久的に中止する参加者は、残りの試験来診すべてのために診療所に戻るよう求められ、促され、計画された52週の治療期間中のすべてのオフトリートメント中等症または重症AECOPDは、主要分析に含まれる。同様に、参加者が52週の治療期間の終了時に先立って試験から離脱する場合、最後の接触日までのすべての観察された中等症または重症AECOPD事象が分析に含まれ、この場合、観察期間はランダム化から最後の接触日までである。試験中止後および52週までに起こることがある観察されない事象については補完は実施されない。中等症または重症AECOPDの年率は、負の二項回帰モデルを使用して分析される。モデルは、共変量として治療群（プラセボ、イテベキマブ300mg SC Q2W、イテベキマブ300mg SC Q4W）、地域（統合された国）、スクリーニング好酸球層（<細胞300個/mm³、≥細胞300個/mm³）、コントローラー療法（2剤併用、3剤併用）層、ベースライン疾患重症度（連続変数として使用される%予測される気管支拡張薬（BD）投与後FEV1として）、および研究に先立つ1年以内の重症AECOPD事象の総数（0または≥1）とともに、反応変数として治療期間（52週まで）中に起こる中等症または重症AECOPD事象の総数を含む。log変換観察期間はオフセット変数になる。プラセボとの治療比較は、最初にイテベキマブ300mg SC Q2W対プラセボを比較するためにステップダウン法を使用して実施され；イテベキマブ300mg SC Q4W対プラセボの比較は、比較が統計的に有意である場合にのみ実施される。

30

40

【0406】

この推定値は、参加者がどのような治療を実際に受けるのかまたは治療レジメンがあくまでも実行されたかどうかとは無関係に、イテベキマブレジメン対プラセボにランダムに割付けられた参加者について中等症または重症AECOPDの率を比較する。この推定値は、プラセボと比べて治療方針または戦略の利益を評価する。それぞれの治療群およびその両側95%信頼区間（CI）について推定される年事象率は、負の二項モデルから導かれる。それぞれのイテベキマブレジメン対プラセボの事象率比（RR）、ならびに対応す

50

る両側 95% CI および p 値も提供される。

【0407】

参加者がプロトコールによる治療レジメンをあくまで実行しない場合に測定されるデータを排除してイテペキマブの効果を評価するオントリートメント解析も実施され、イテペキマブ治療をあくまで実行する場合の利益を推定するのに使用される。この解析では、オントリートメント期間（IMPの最初の投与からIMPの最後の投与+14日間まで）中に観察されるAECOPD事象だけが含まれる。治療を恒久的に中止する参加者のオフトリートメント事象は解析から排除される。主要解析で明示された同じセットの共変量を用いる負の二項モデルが使用される。このモデルは、反応変数としてオントリートメント期間中に起こる中等症または重症AECOPDを含み、治療期間のlog変換期間はオフセット変数になる。このアプローチは、オントリートメントの間のイテペキマブの効果を評価するための推定値を定義する。

10

【0408】

副次的エンドポイント：

52週目のBD投与前FEV1のベースラインからの変化

52週目のBD投与前FEV1のベースラインからの変化の主要分析は、喫煙経験者での肺機能に関するイテペキマブの効果を評価することである。52週目のBD投与前FEV1のベースラインからの変化は、反復測定による混合効果モデル（MMRM）手法を使用して分析される。モデルは、反応変数として52週目までを通したBD投与前FEV1値のベースラインからの変化、ならびに共変量として治療、年齢（連続変数（年数））、性別、ベースライン身長（連続変数）、地域（統合された国）、スクリーニング好酸球層、コントローラー療法層（2剤併用または3剤併用）、来診、治療対来診の交互作用、およびベースラインBD投与前FEV1値（連続変数）およびベースラインBD投与前FEV1対来診の交互作用を含む。52週前にIMPを中止する参加者は、残りの試験来診すべてのために診療所に戻るように求められ、促され、52週目までずっと測定された追加のオフトリートメントBD投与前FEV1値は分析に含まれる。52週目前に試験から離脱する参加者では、BD投与前FEV1値は、試験中止または最後の接触後失われることになる。この分析では欠測値について補完は実施されない。この推定値は、参加者が実際に受ける治療とは無関係に、イテペキマブレジメンにランダムに割付けられた参加者対プラセボアームにランダムに割付けられた参加者についてBD投与前FEV1のベースラインからの変化を比較する。この推定値は、プラセボと比べて治療方針または戦略の利益を評価する。

20

30

【0409】

非構造化相関関係行列を使用して参加者内エラーをモデル化する。パラメーターは、ニュートンラフソナルゴリズムを用いた制限付き最尤法を使用して評価される。52週目のBD投与前FEV1のベースラインからの変化についての統計的推論オントリートメント比較は、混合効果モデルから導かれる。ベースラインからの最小二乗（LS）平均変化の差、対応する95% CI および p 値が、プラセボに対するそれぞれのイテペキマブレジメンの比較のために提供される。

【0410】

40

参加者が指示された試験治療をあくまで実行する場合の治療効果を評価するため、オントリートメントBD投与前FEV1測定値は、同じセットの共変量および推定アルゴリズムを含む、主要BD投与前FEV1分析に関して類似するMMRMモデルを使用して分析される。モデルは、反応変数として52週目までを通したBD投与前FEV1値のベースラインからのオントリートメント変化を含む。BD投与前FEV1値は、それが最後の投与日+14日間にまたはその前に測定される場合は、オントリートメントと見なされる。

【0411】

肺機能－喫煙経験者

BD投与前FEV1のベースラインからの変化は52週目に決定される。BD投与後FEV1のベースラインからの変化は52週目に決定される。BD投与前FEV1のベース

50

ラインからの変化は24週目に決定される。

【0412】

AECOPD－喫煙経験者

最初中等症または重症AECOPDまでの時間は、52週のプラセボ対照治療期間にわたって決定される。

【0413】

重症AECOPD－喫煙経験者

重症AECOPDの年率は、52週のプラセボ対照治療期間にわたって決定される。最初の重症AECOPDまでの時間は、52週のプラセボ対照治療期間にわたって決定される。

【0414】

コルチコステロイド治療AECOPD－喫煙経験者

コルチコステロイドで治療したAECOPDの年率は、52週のプラセボ対照治療期間にわたって決定される。

【0415】

呼吸器症状－喫煙経験者

E-RS：COPD総スコアのベースラインからの変化は52週目に決定される。

【0416】

FEV1勾配－喫煙経験者

ベースラインからのBD投与後FEV1（L）の変化の率（BD投与後FEV1勾配）は4～12週後に決定される。

【0417】

SGRQにより評価されるHRQoL－喫煙経験者

SGRQ総スコアのベースラインからの変化は52週目に決定される。SGRQ総スコアのベースラインからの少なくとも4ポイントの減少を有する参加者の割合は52週目に決定される。

【0418】

安全性および忍容性－喫煙経験者

恒久的な治療中止をもたらすTEAE、AESI、SAE、およびAEの発生率が決定される。潜在的に臨床的に重要な臨床検査、バイタルサイン、およびECG異常の発生率は治療下で発現した期間に決定される。

【0419】

PKプロファイル－喫煙経験者

血清中の機能的イテベキマブ濃度は、ベースラインから試験の終了までに決定される。

【0420】

免疫原性－喫煙経験者

治療下で発現した抗イテベキマブ抗体応答の発生率は、試験の間を通して決定される。

【0421】

AECOPD－現在喫煙者

COPDの中等症または重症急性悪化（AECOPD）の年率は、52週のプラセボ対照治療期間にわたって決定される。

【0422】

肺機能－現在喫煙者

BD投与前FEV1のベースラインからの変化は52週目に決定される。

【0423】

安全性および忍容性－現在喫煙者

恒久的な治療中止をもたらすTEAE、AESI、SAE、およびAEの発生率が決定される。潜在的に臨床的に重要な臨床検査、バイタルサイン、および治療下で発現した期間でのECG異常の発生率が決定される。

【0424】

10

20

30

40

50

P K プロファイル－現在喫煙者

血清中の機能的イテペキマブ濃度は、ベースラインから試験の終了まで決定される。

【0425】

免疫原性－現在喫煙者

治療下で発現した抗イテペキマブ抗体応答の発生率は、試験の間を通して決定される。

【0426】

三次／探索的エンドポイント：**医療利用－喫煙経験者**

医療資源利用の年間日数は、52週のプラセボ対照治療期間にわたって決定される。

【0427】

死亡率の予測因子－喫煙経験者

AECOPDに関係するERおよび入院日の年間数が決定される。BODE指数スコア>1ポイント減少(=改善)を有する参加者の割合は52週目に決定される。

【0428】

肺機能－喫煙経験者

BD投与前FEV1改善 ≥ 100 mLを有する参加者の割合は52週目に決定される。

【0429】

経口コルチコステロイドおよび抗生物質使用の低減－喫煙経験者

経口コルチコステロイドおよび抗生物質を受けた日数が52週間にわたり決定される。

【0430】

呼吸器バイタルサイン－喫煙経験者

安静酸素飽和度のベースラインからの変化は52週目に決定される。

【0431】

バイオマーカー－喫煙経験者

血中好酸球レベルおよび好中球レベルのベースラインからの変化は、4、8、12、24、36および52週目に決定される。ベースラインからの変化は、総血中IL-33レベルについておよび血中CRPレベルについて4、12、24および52週目に決定される。

【0432】

遺伝子発現および遺伝的要因－喫煙経験者および現在喫煙者

薬理ゲノミクス分析、DNAサンプリング、およびRNAサンプリングを実施してもよい。

10

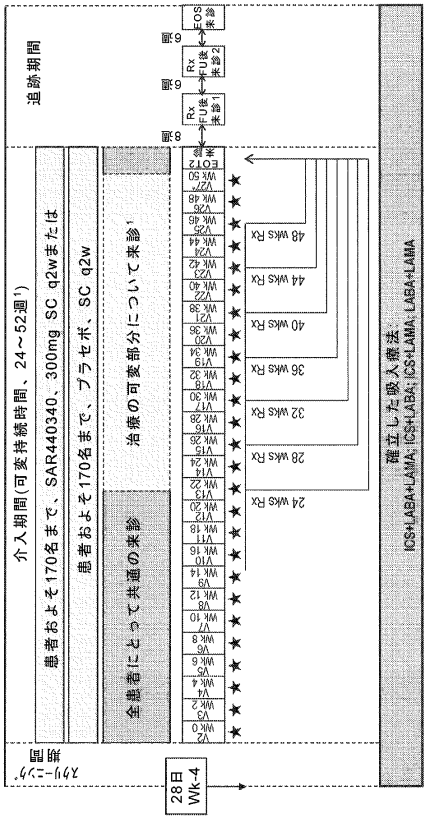
20

30

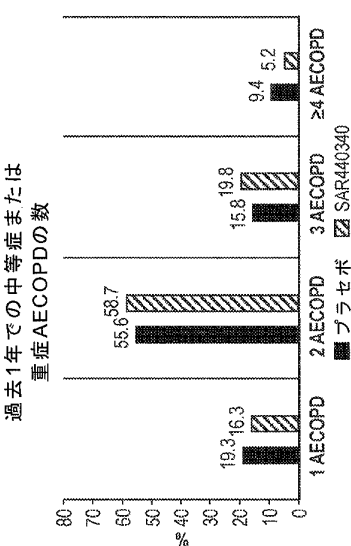
40

50

【図面】
【図 1】



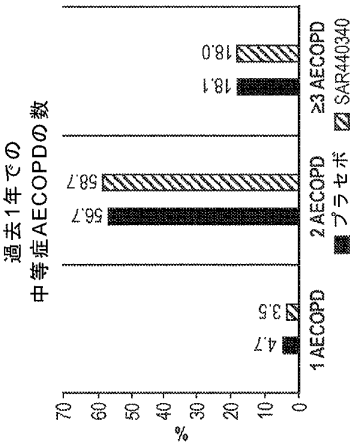
【図 2 A】



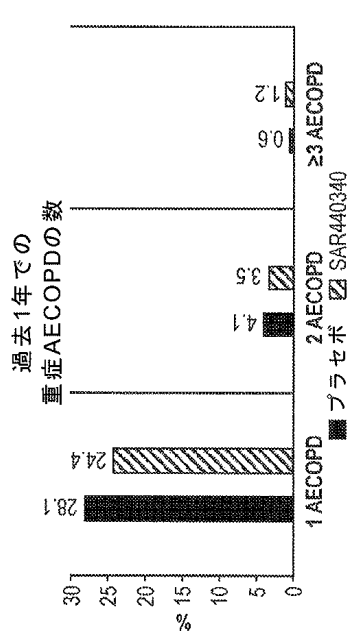
10

20

【図 2 B】



【図 2 C】

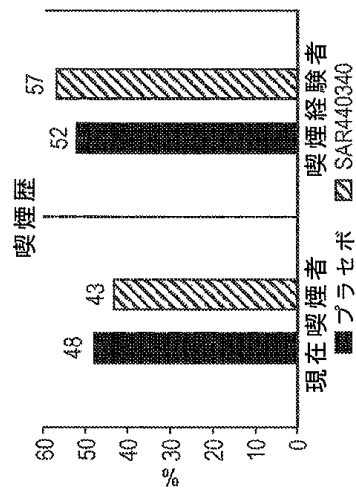


30

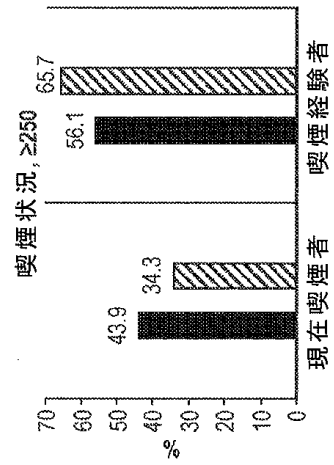
40

50

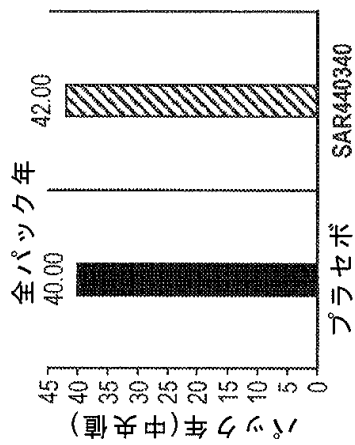
【図 3 A】



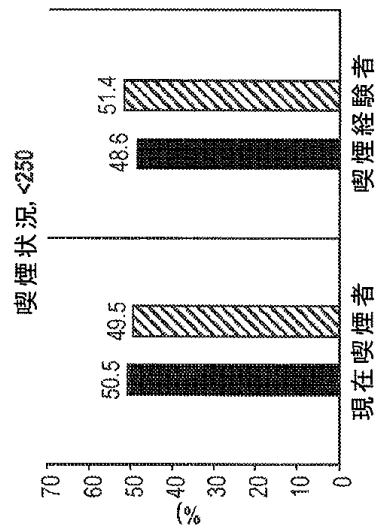
【図 3 B】



【図 3 C】



【図 3 D】



10

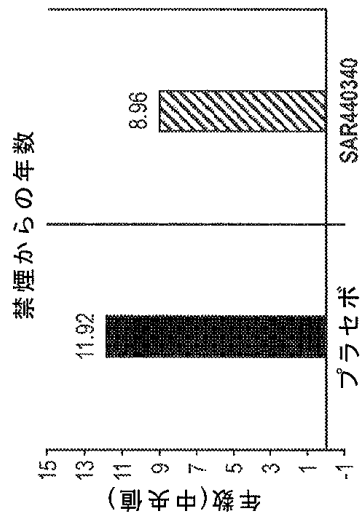
20

30

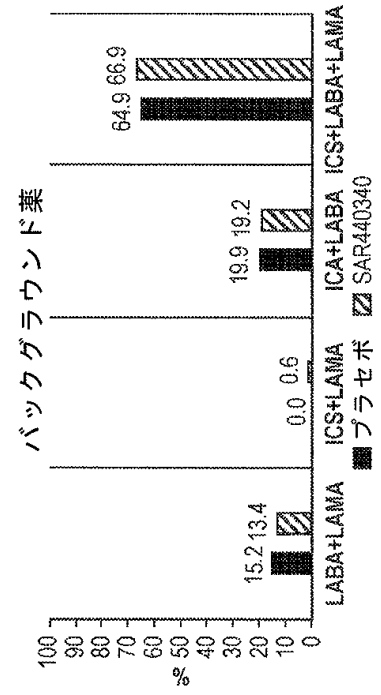
40

50

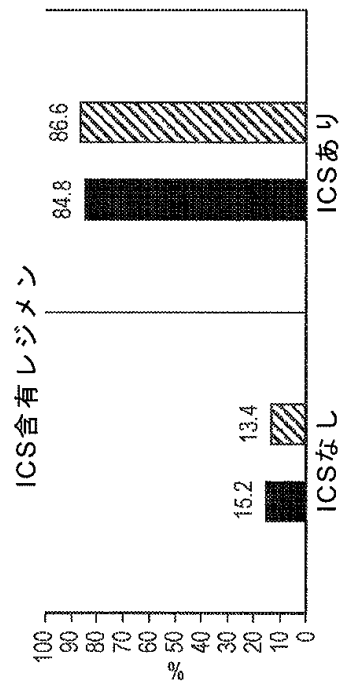
【図 3 E】



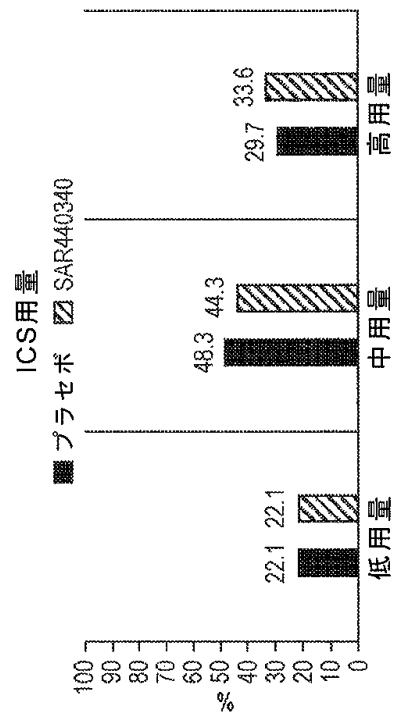
【図 4 A】



【図 4 B】



【図 4 C】



10

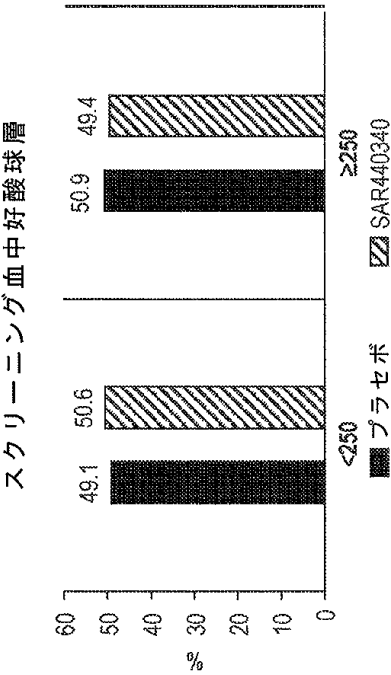
20

30

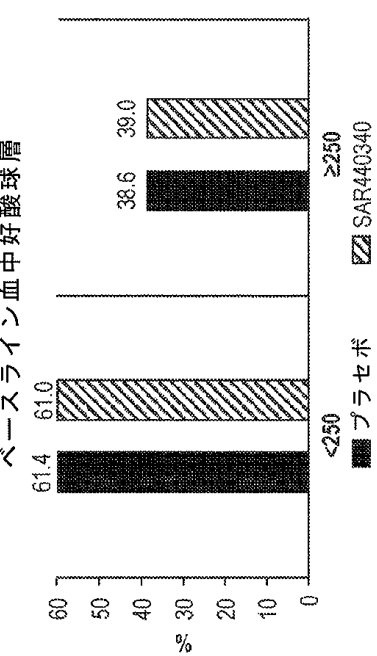
40

50

【図 5 A】



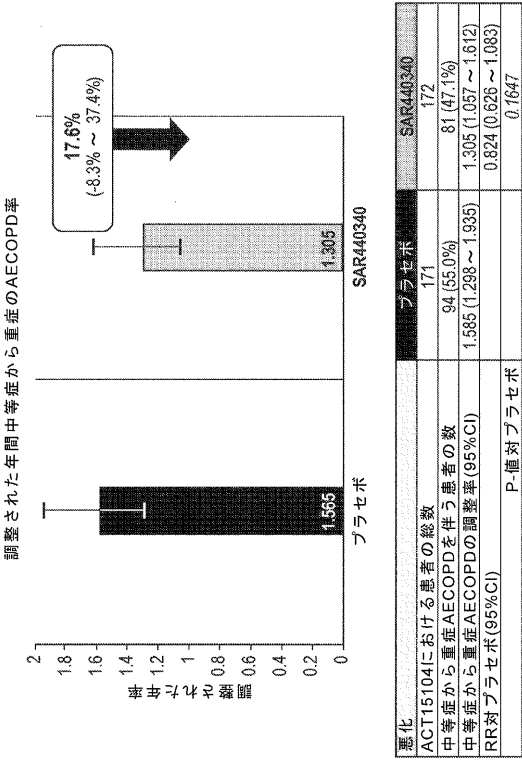
【図 5 B】



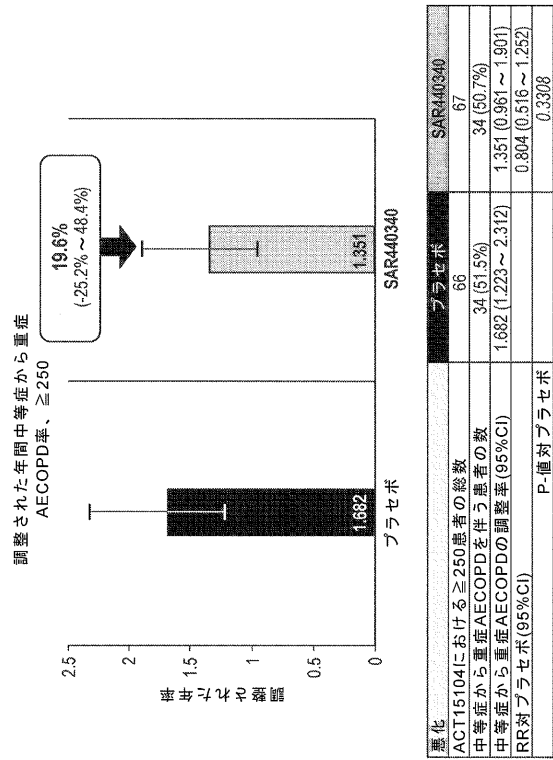
【図 5 C】

ベースライン好酸球数			
プラセボ		SAR440340	すべて
平均 (SD)	0.25 (0.19)	0.27 (0.24)	0.26 (0.22)
スクリーニング (V1)			
<250		72.4	
≥250		27.6	
<250		14.3	
≥250		85.7	

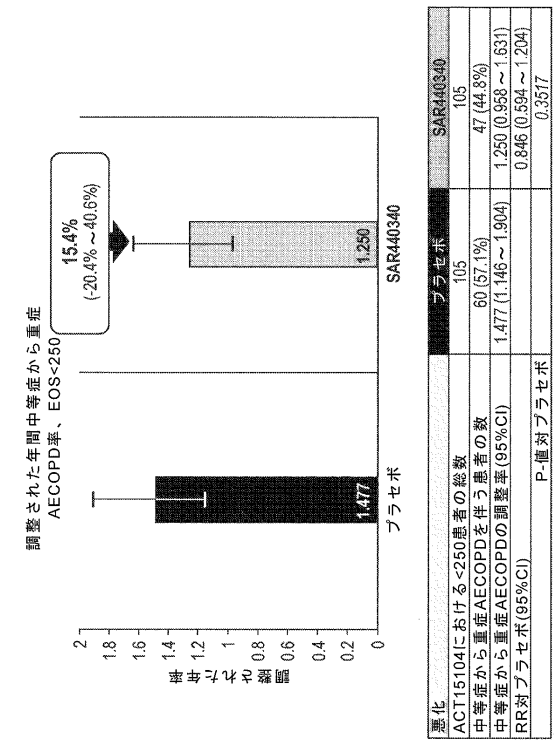
【図 6】



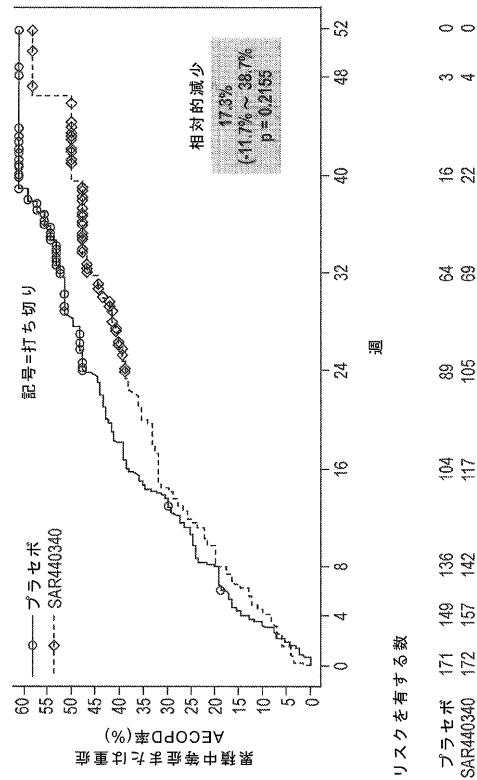
【図 7 A】



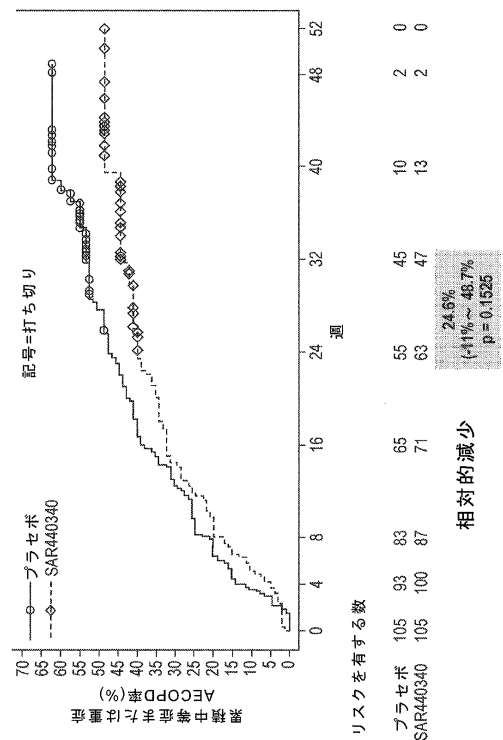
【図 7 B】



【図 8】



【図 9 A】



10

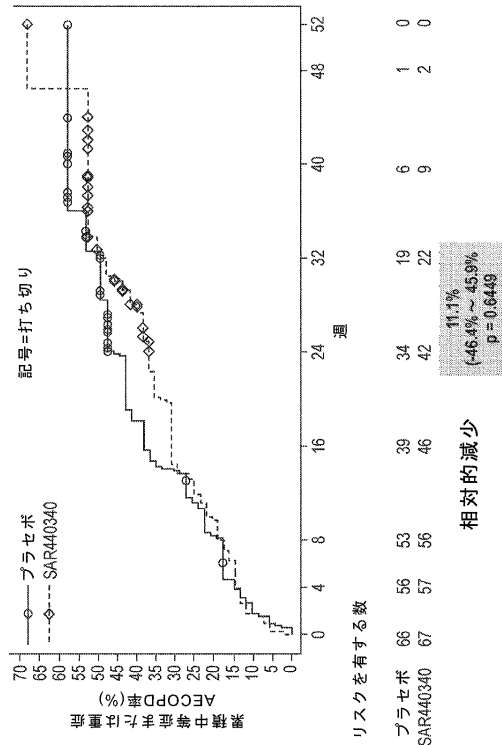
20

30

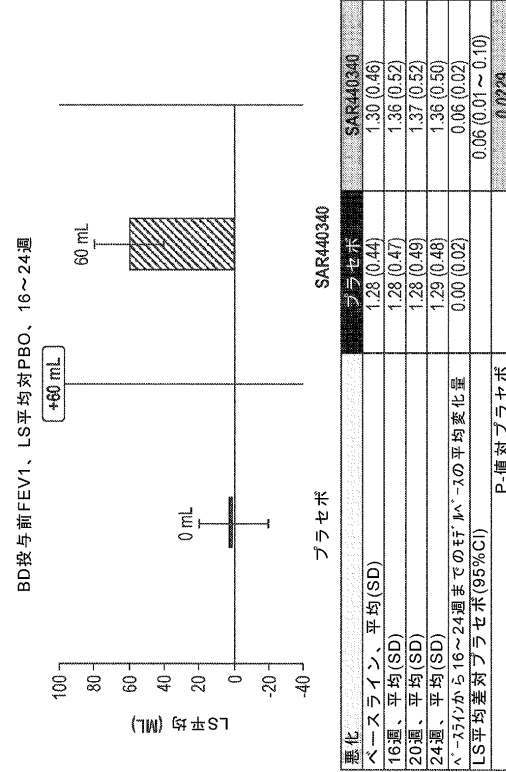
40

50

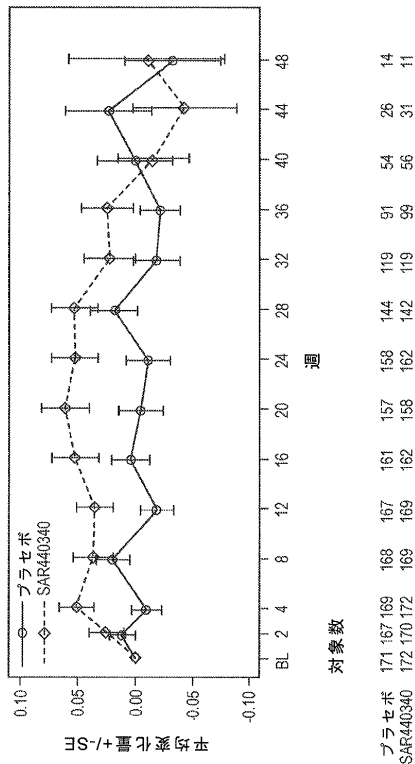
【図 9 B】



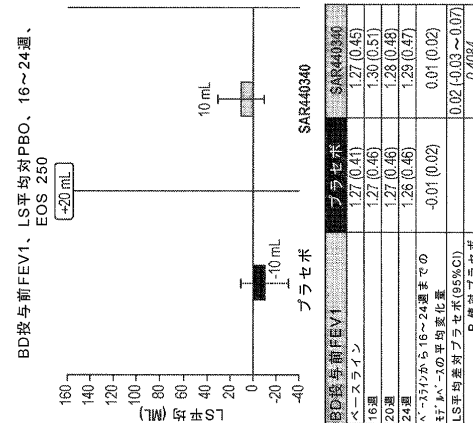
【図 10】



【図 11】



【図 12 A】



10

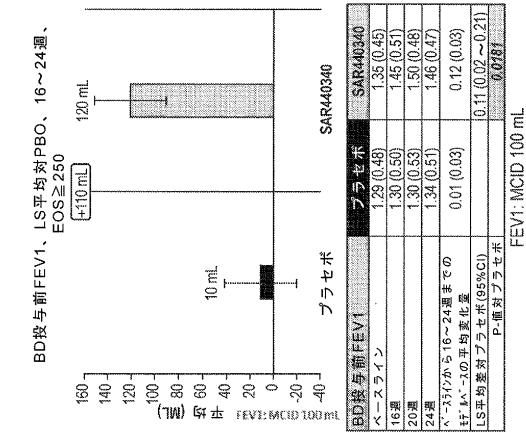
20

30

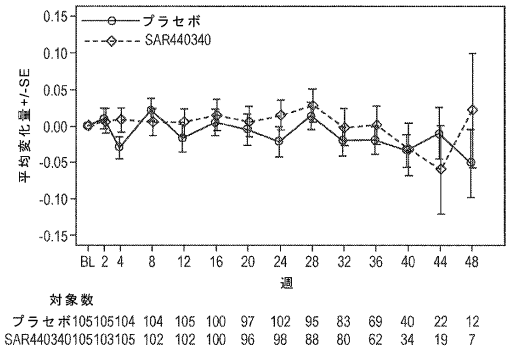
40

50

【図 1 2 B】

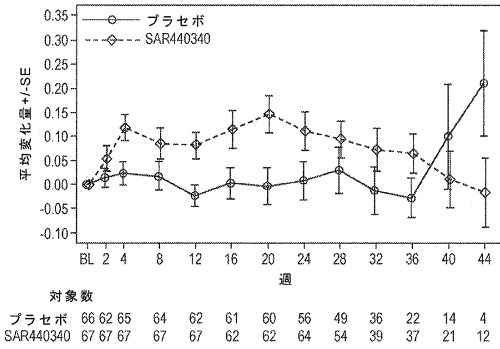


【図 1 3 A】

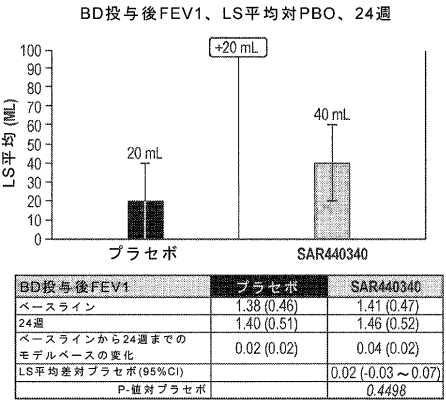


10

【図 1 3 B】



【図 1 4 A】



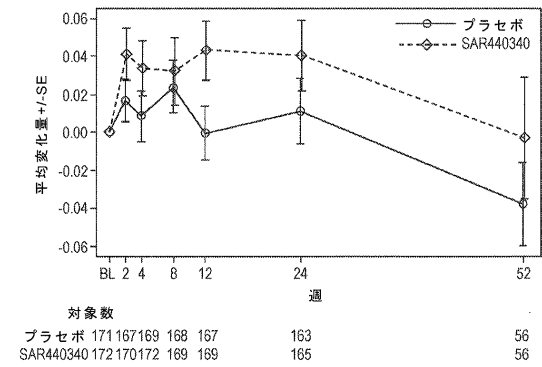
20

30

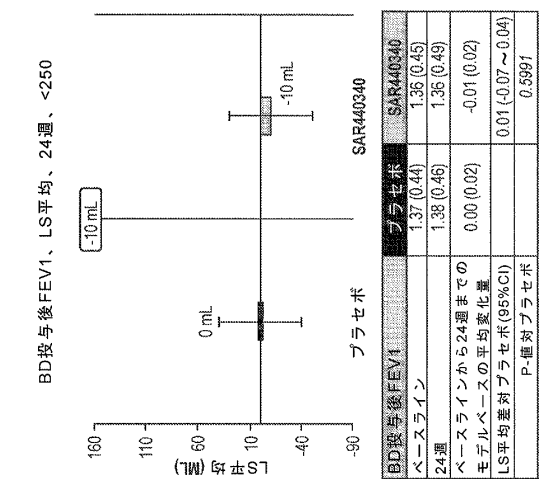
40

50

【図 1 4 B】

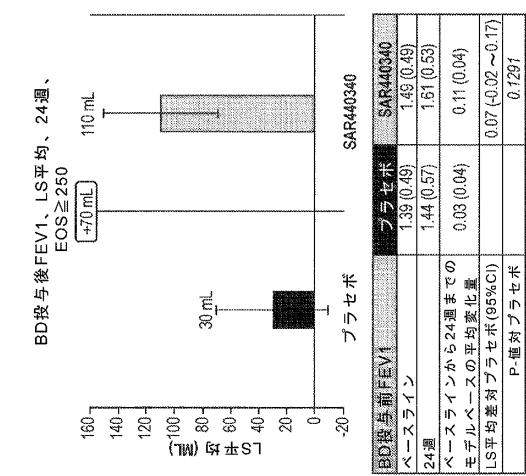


【図 1 5 A】

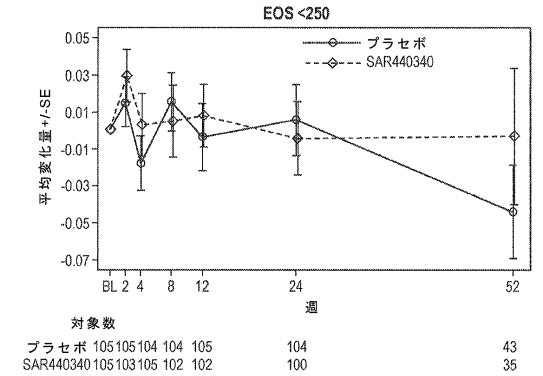


10

【図 1 5 B】



【図 1 6 A】



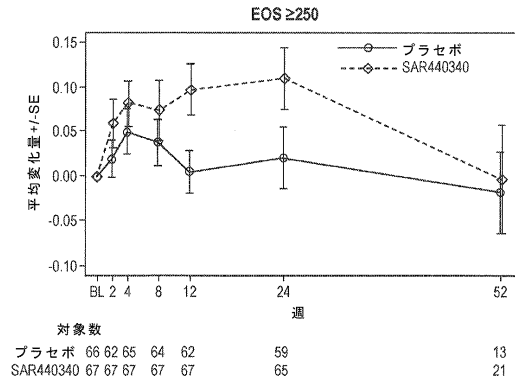
20

30

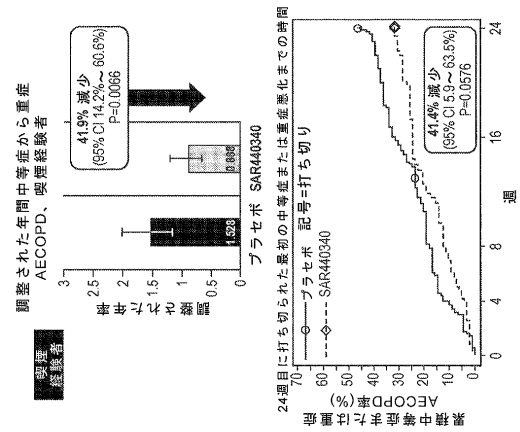
40

50

【図 1 6 B】

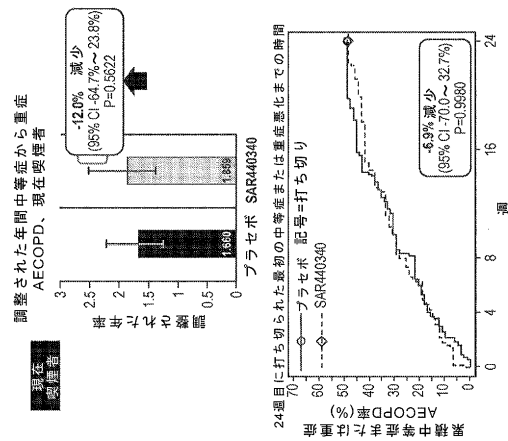


【図 1 7 A】

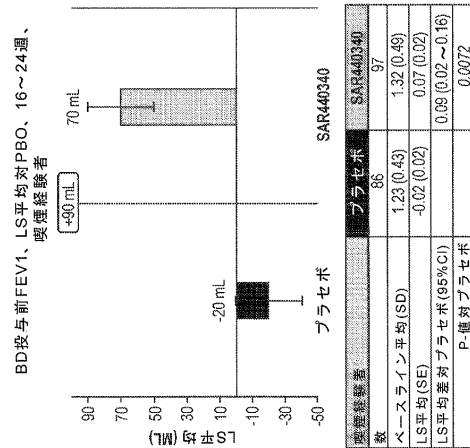


10

【図 1 7 B】



【図 1 8 A】



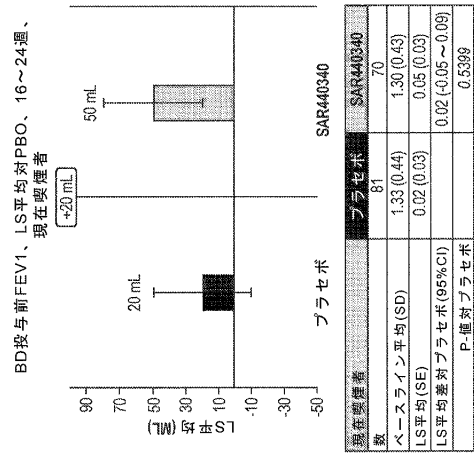
20

30

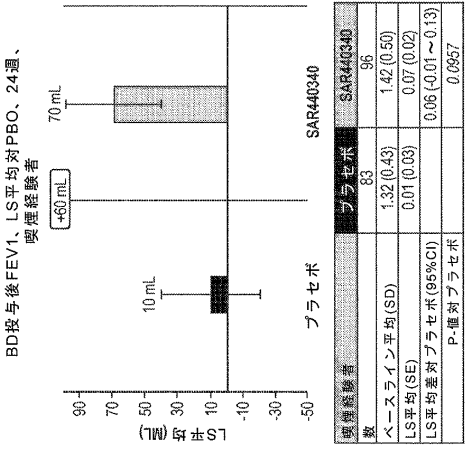
40

50

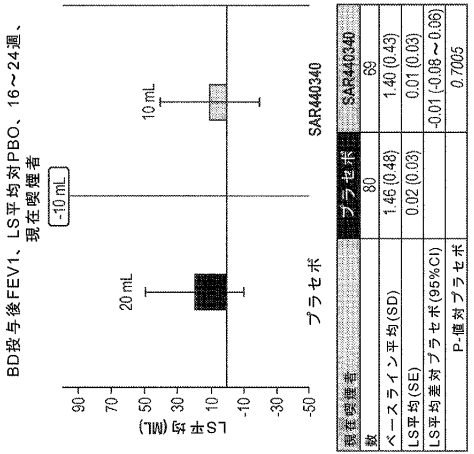
【図 18 B】



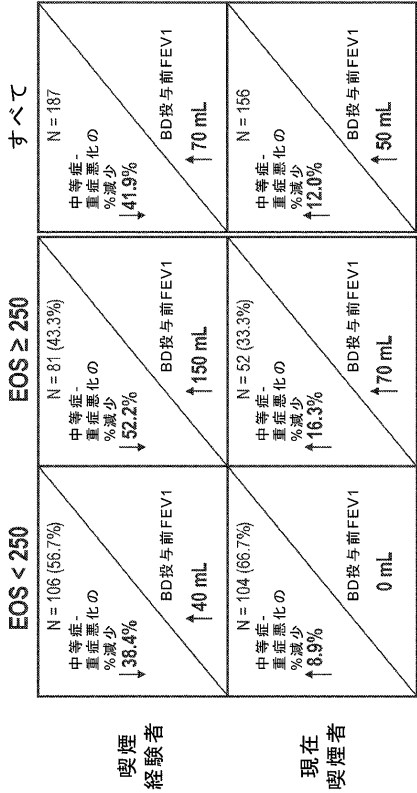
【図 19 A】



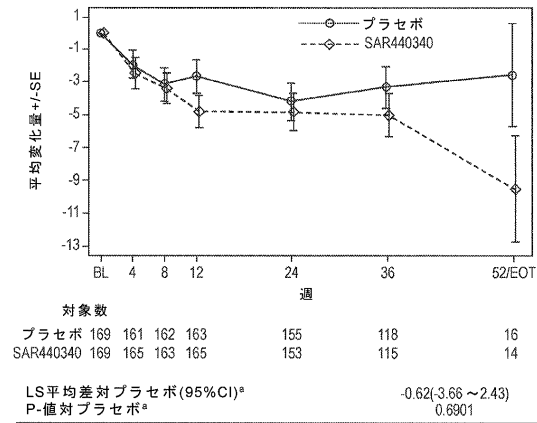
【図 19 B】



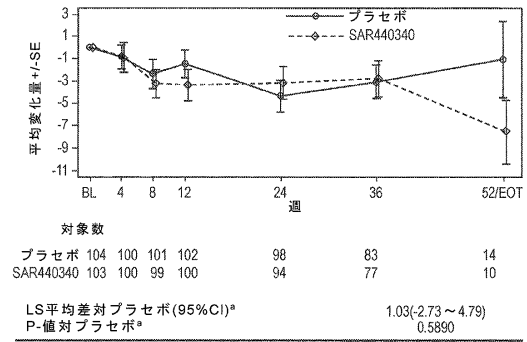
【図 20】



【図 2 1】

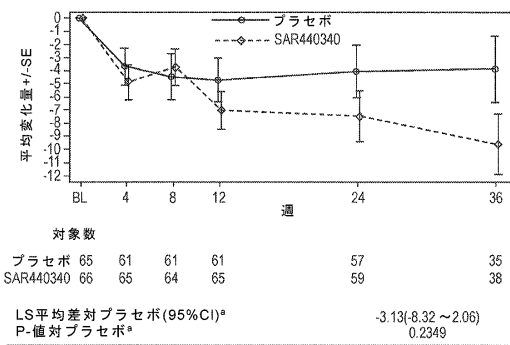


【図 2 2 A】

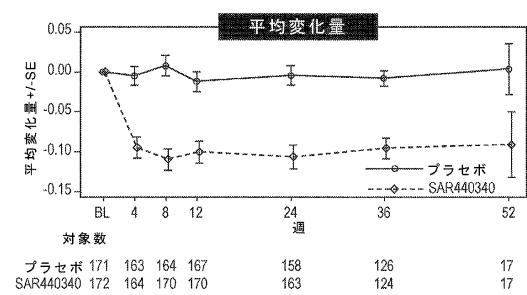


10

【図 2 2 B】

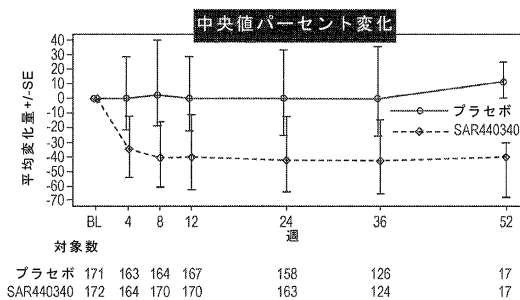


【図 2 3 A】



20

【図 2 3 B】



【図 2 3 C】

24週:ヘーラインからのn°-セント変化		
	プラセボ	SAR440340
数	158	163
平均(SD)	25.794 (143.055)	-20.216 (163.233)
中央値	0	-42.105

30

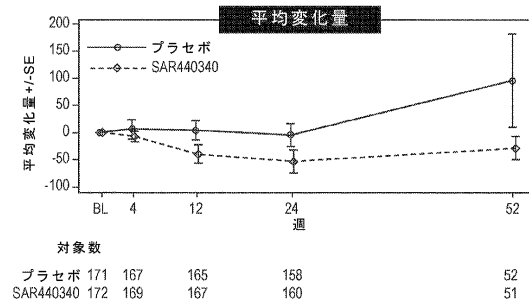
40

50

【図 2 3 D】

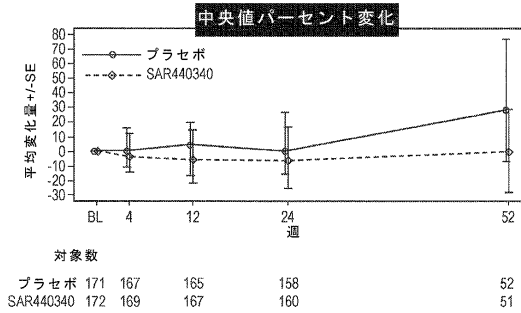
24週:ハ ⁺ -スライムからのハ ⁺ -セント変化		
	プラセボ	SAR440340
数	158	163
平均(SD)	-0.004 (0.152)	-0.107 (0.186)
SEM	0.0121	0.0146
CV(%)	-3490.0704	-174.4114
中央値	0.000	-0.080
Q1; Q3	-0.050; 0.060	-0.150; -0.020
最小;最大	-1.02; 0.38	-1.14; 0.53

【図 2 4 A】

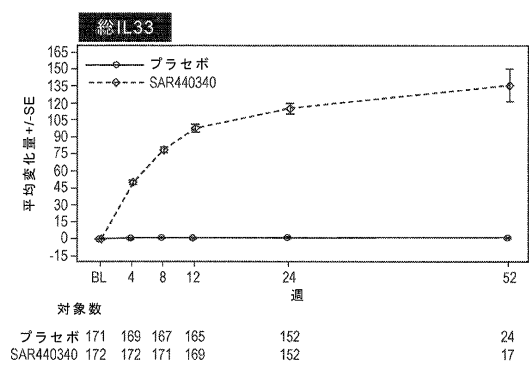


10

【図 2 4 B】



【図 2 5 A】



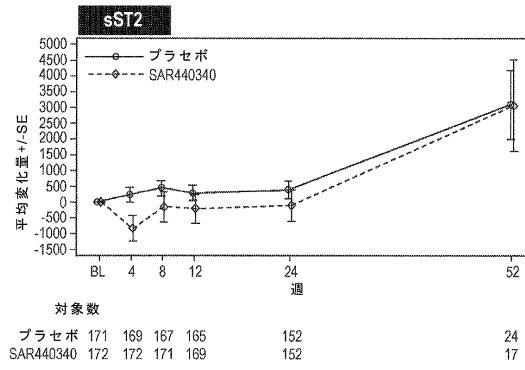
20

30

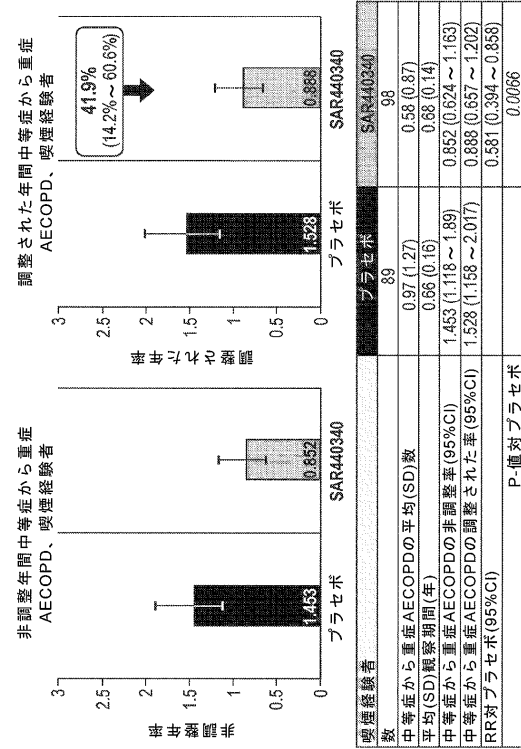
40

50

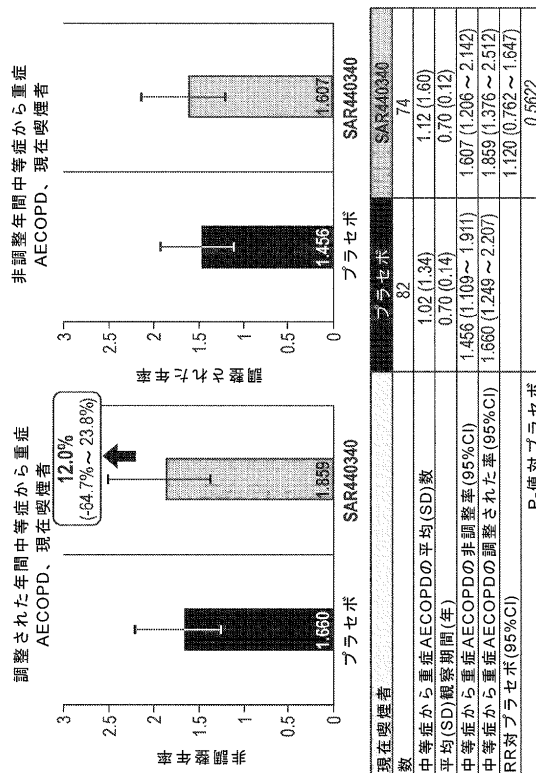
【図 25 B】



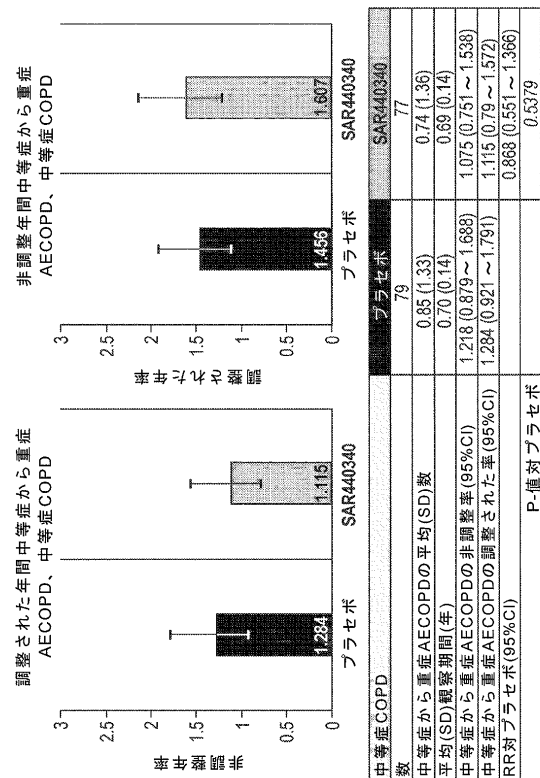
【図 26 A】



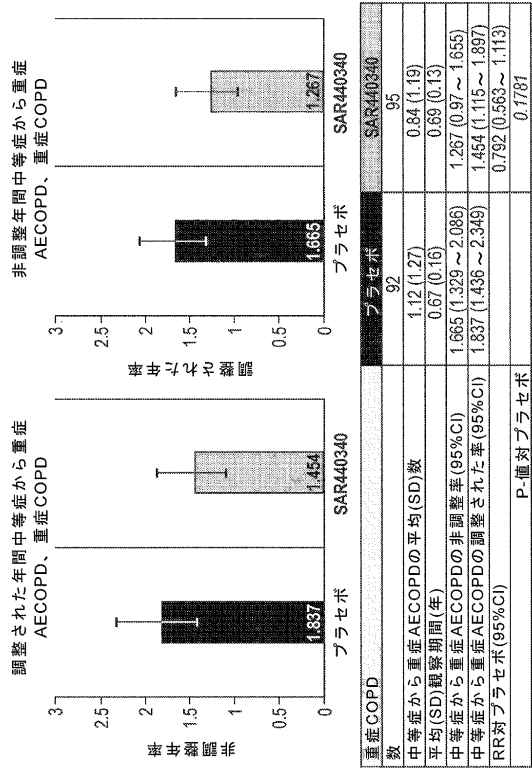
【図 26 B】



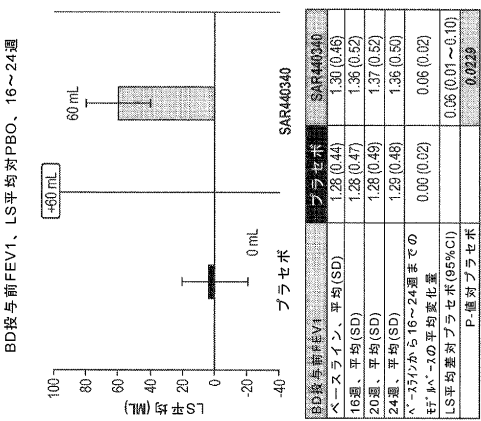
【図 27 A】



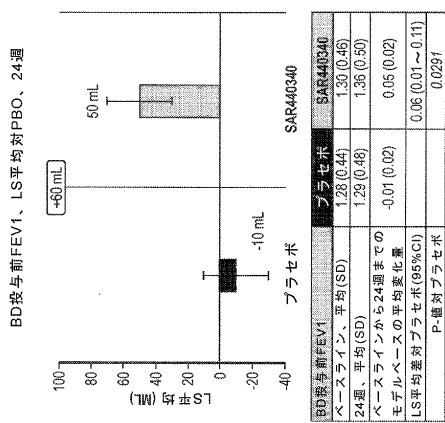
【図 2 7 B】



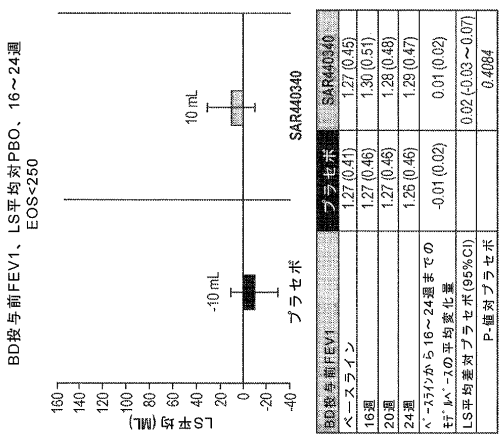
【図 2 8 A】



【図 2 8 B】



【図 2 9 A】



10

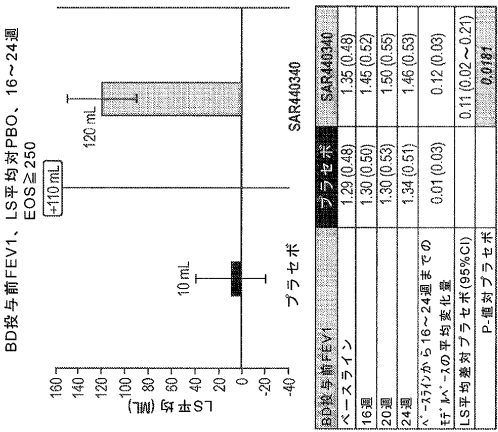
20

30

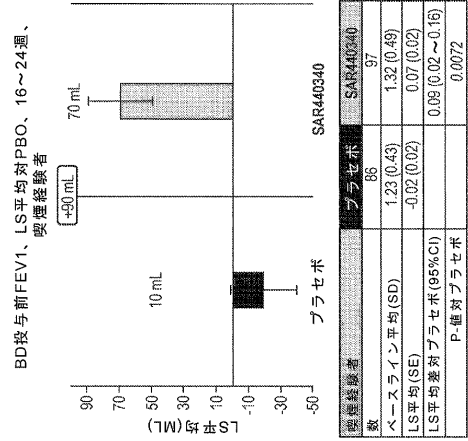
40

50

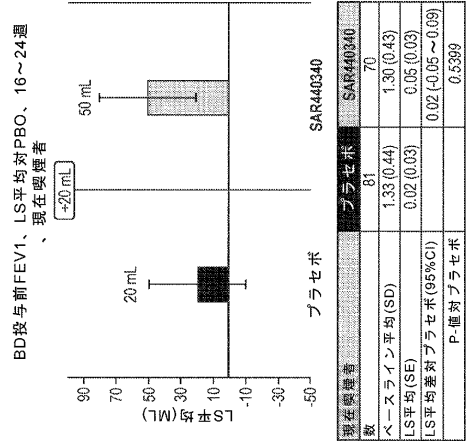
【図 2 9 B】



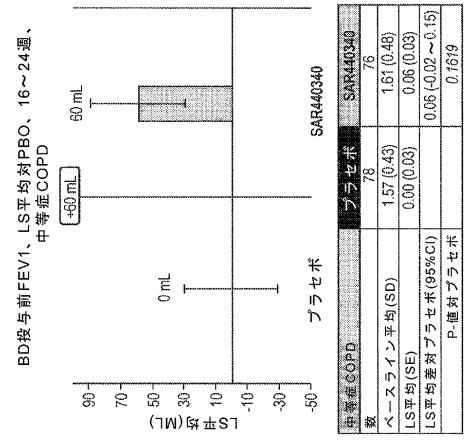
【図 3 0 A】



【図 3 0 B】



【図 3 1 A】



10

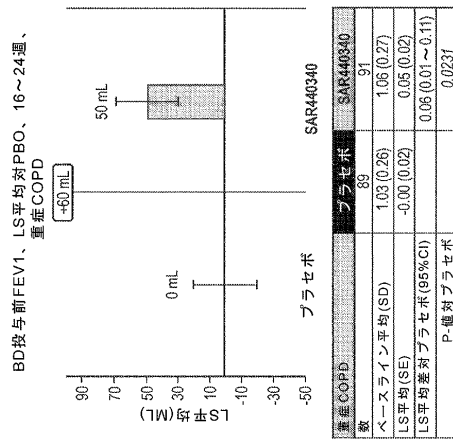
20

30

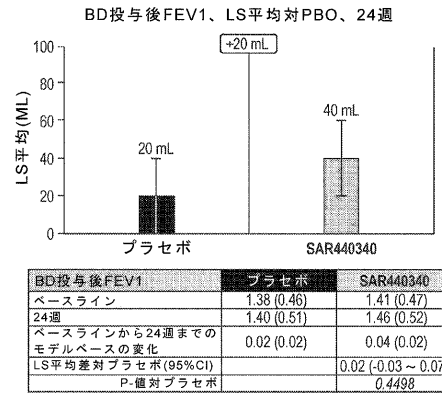
40

50

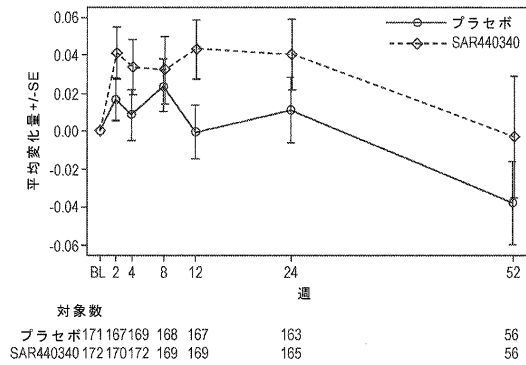
【図 3 1 B】



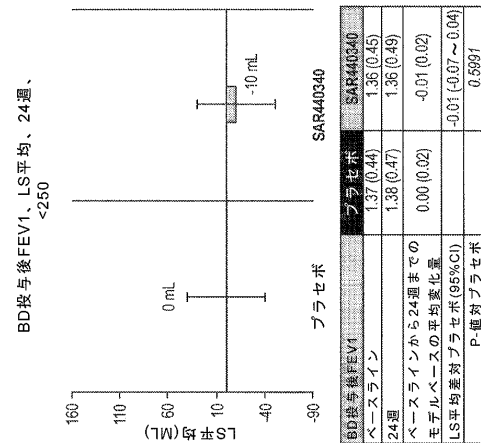
【図 3 2 A】



【図 3 2 B】



【図 3 3 A】



10

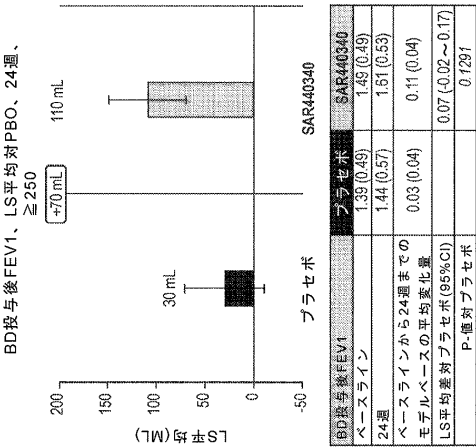
20

30

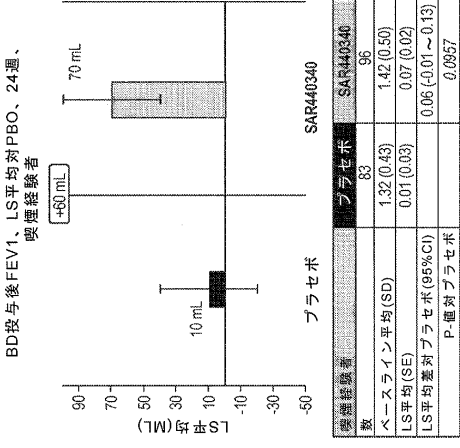
40

50

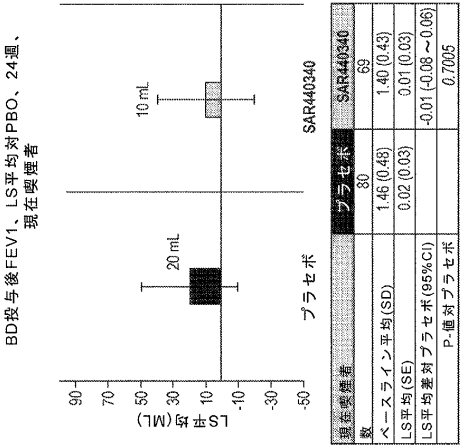
【図 3 3 B】



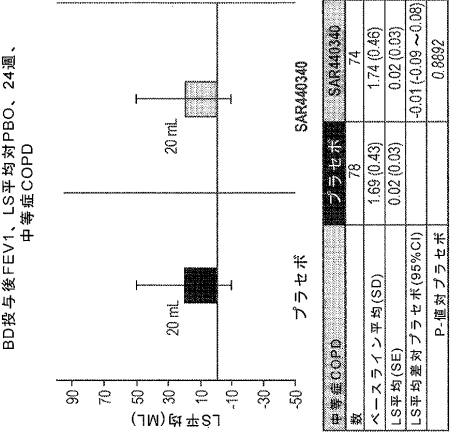
【図 3 4 A】



【図 3 4 B】



【図 3 5 A】



10

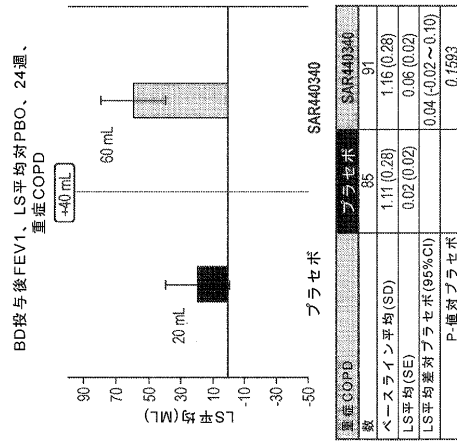
20

30

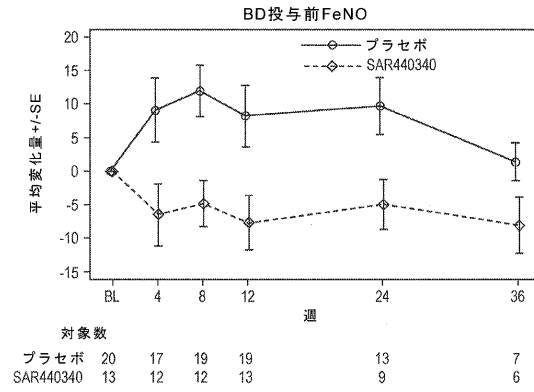
40

50

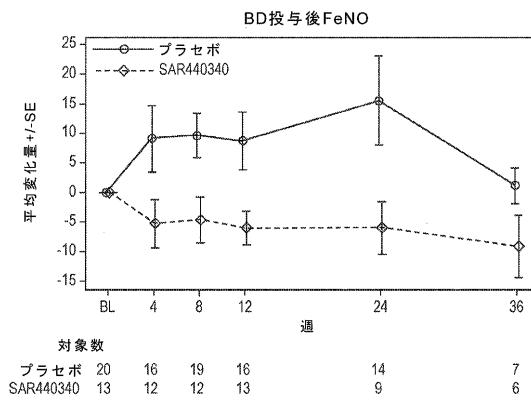
【図 3 5 B】



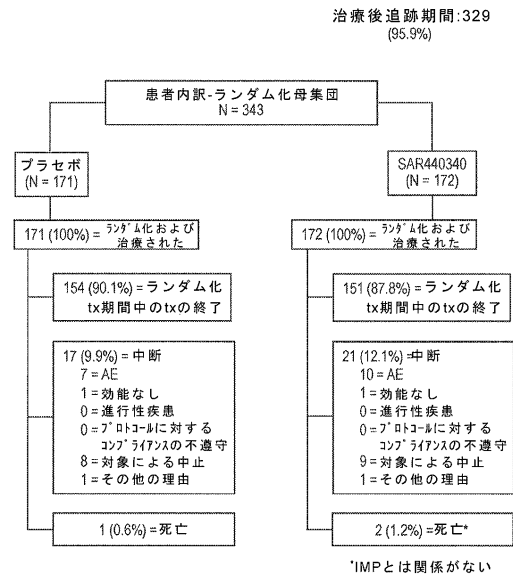
【図 3 6 A】



【図 3 6 B】



【図 3 7】



10

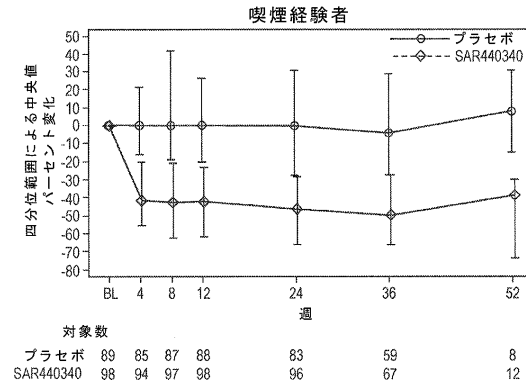
20

30

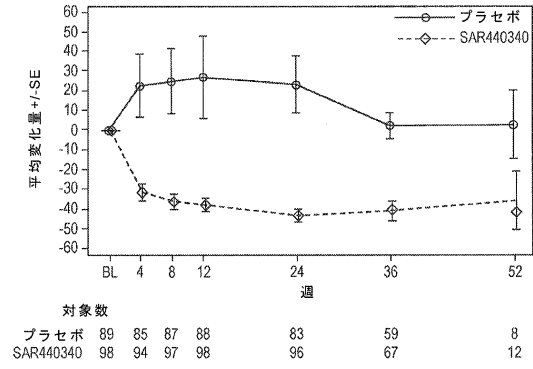
40

50

【図 3 8 A】

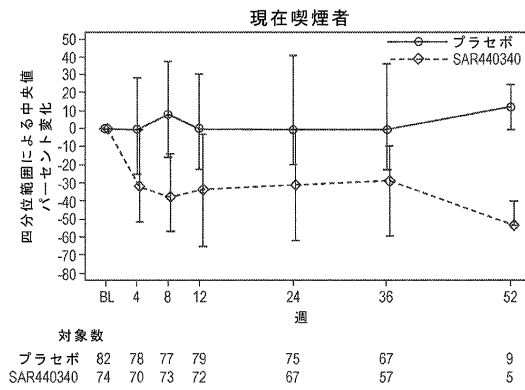


【図 3 8 B】

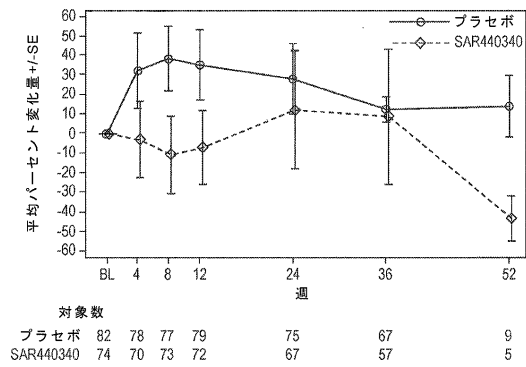


10

【図 3 8 c】



【図 3 8 D】



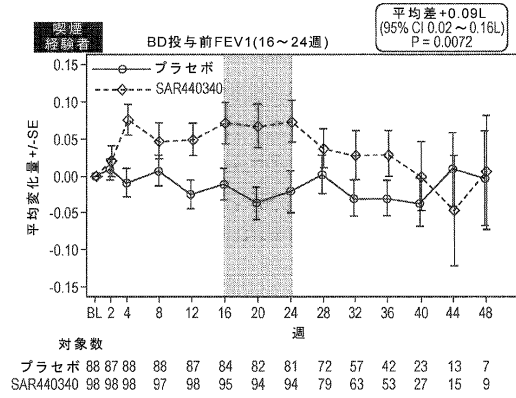
20

30

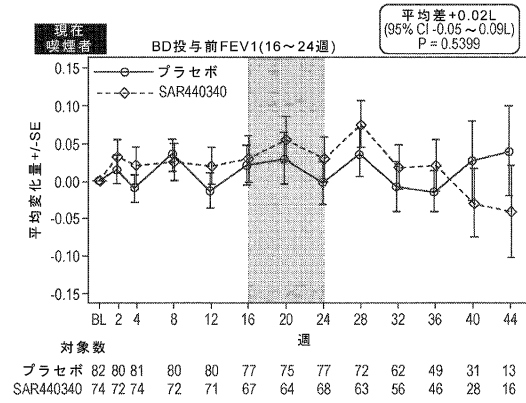
40

50

【図 39 A】

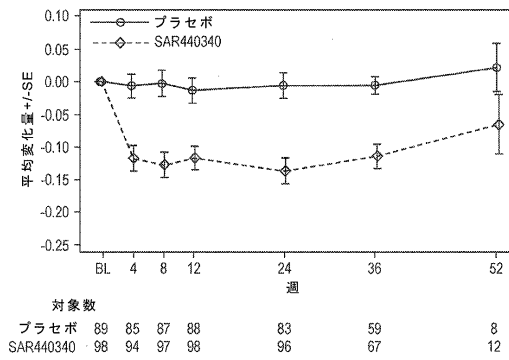


【図 39 B】

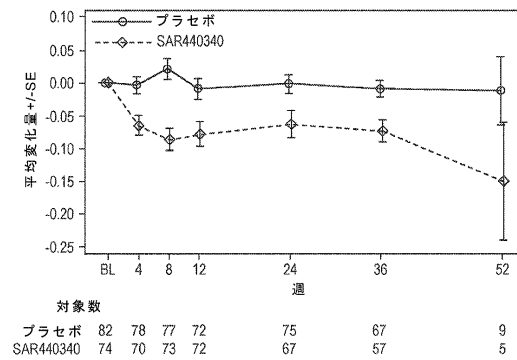


10

【図 40 A】



【図 40 B】



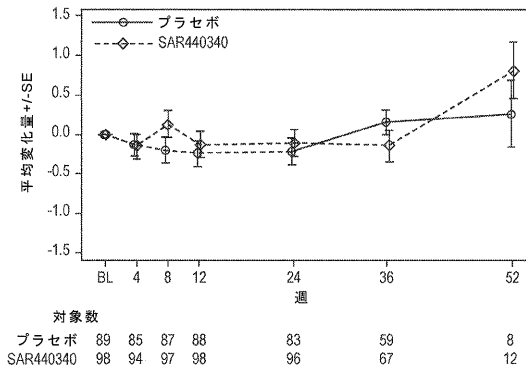
20

30

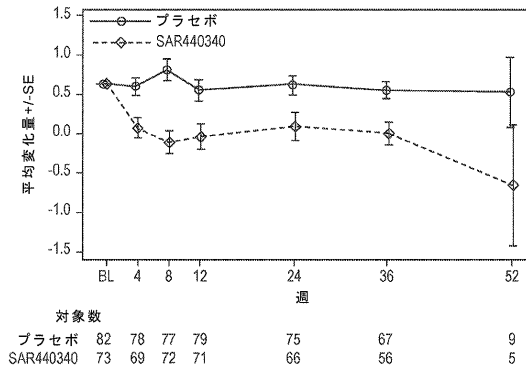
40

50

【図 4 1 A】

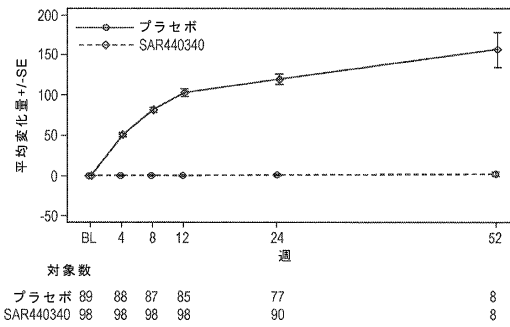


【図 4 1 B】

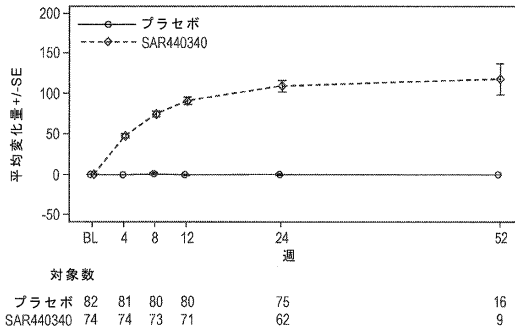


10

【図 4 2 A】

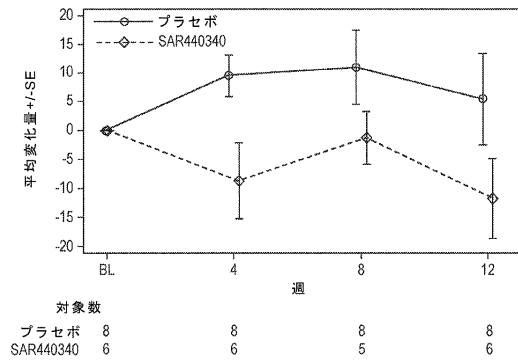


【図 4 2 B】

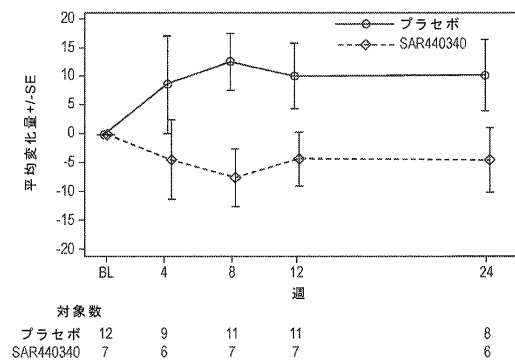


20

【図 4 3 A】



【図 4 3 B】

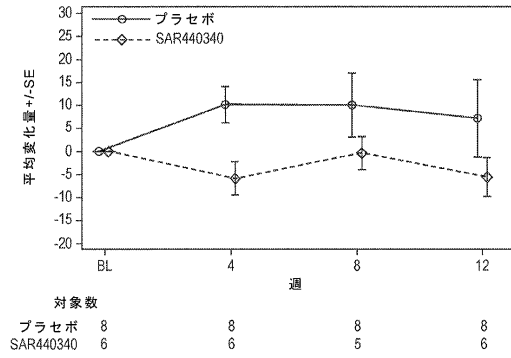


30

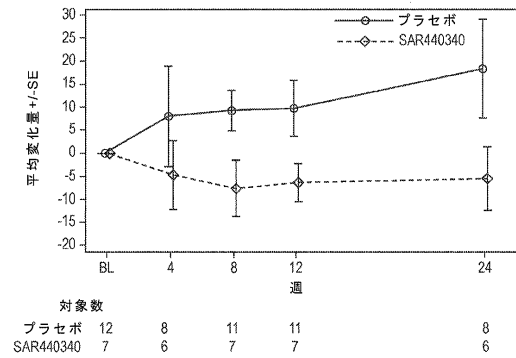
40

50

【図 4 4 A】

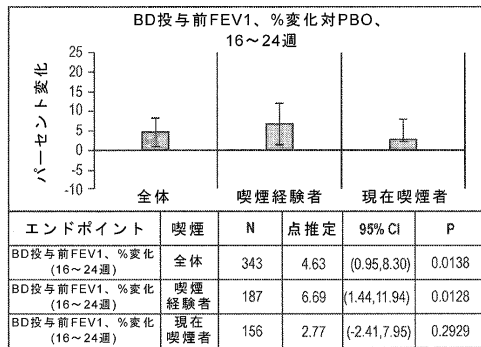


【図 4 4 B】

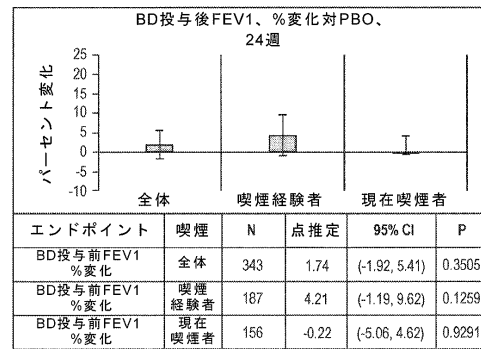


10

【図 4 5 A】



【図 4 5 B】



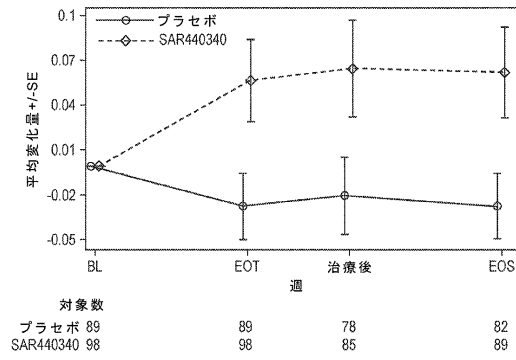
20

30

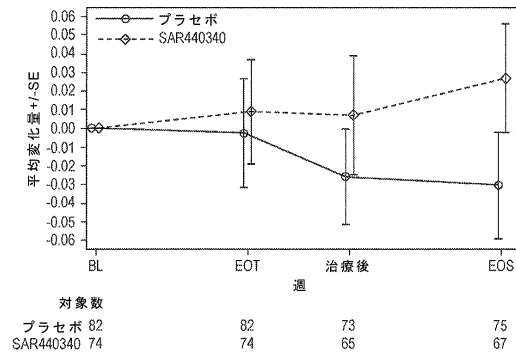
40

50

【図 49 A】

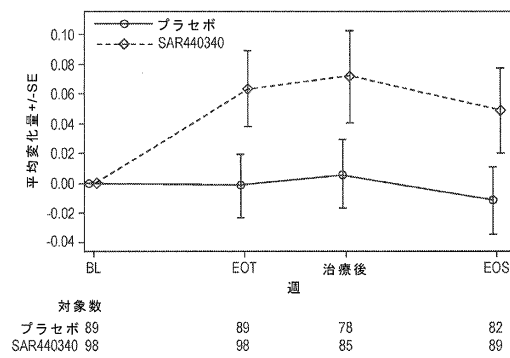


【図 49 B】

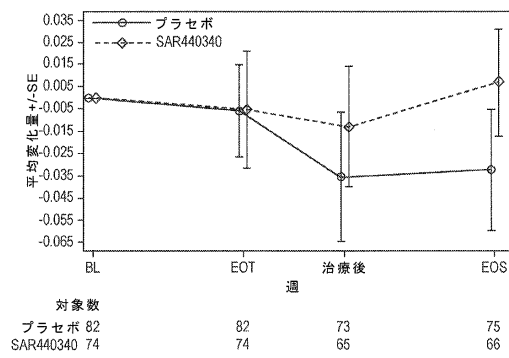


10

【図 50 A】



【図 50 B】



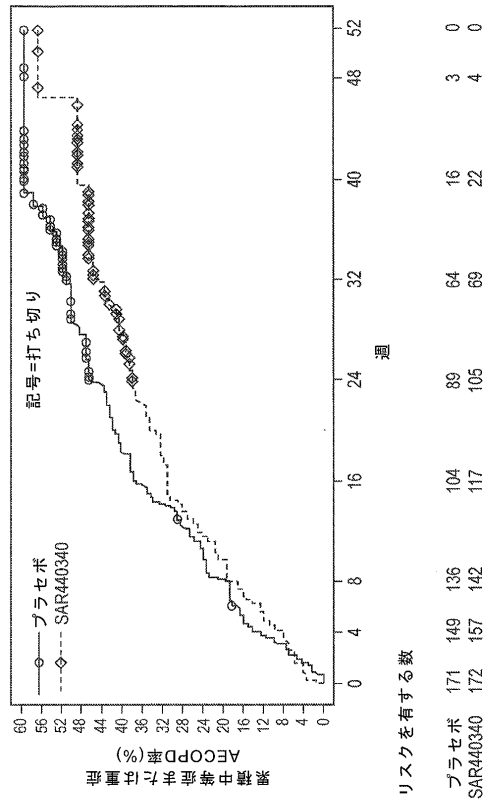
20

30

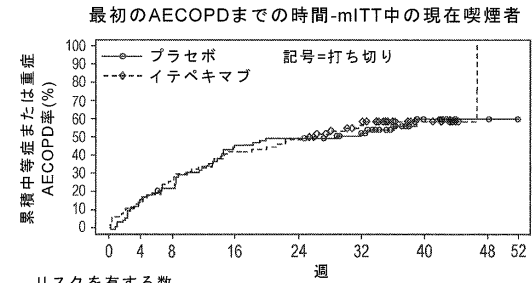
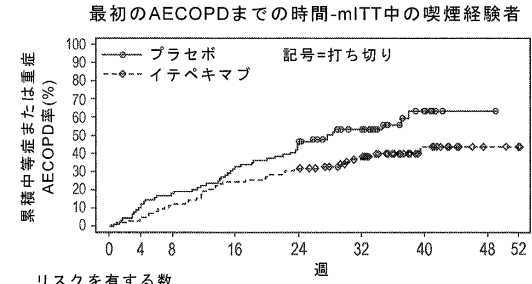
40

50

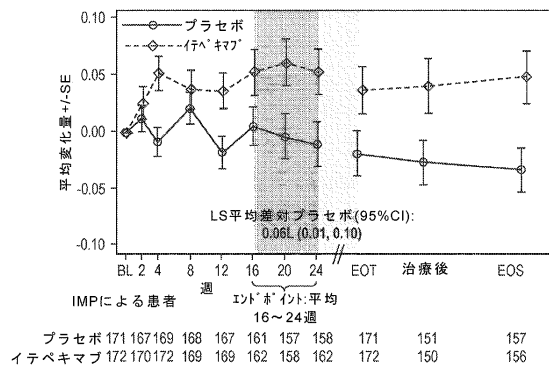
【図 5 5】



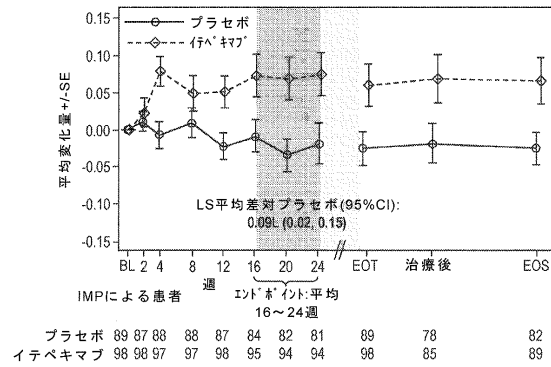
【図 5 6】



【図 5 7】



【図 5 8】



10

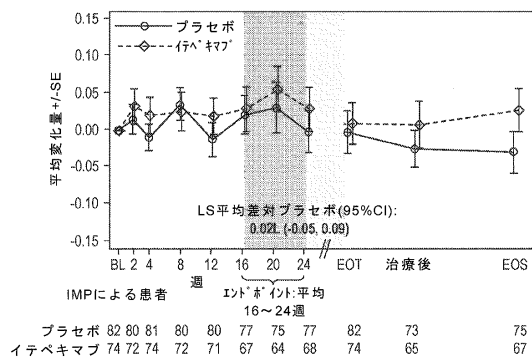
20

30

40

50

【図 59】



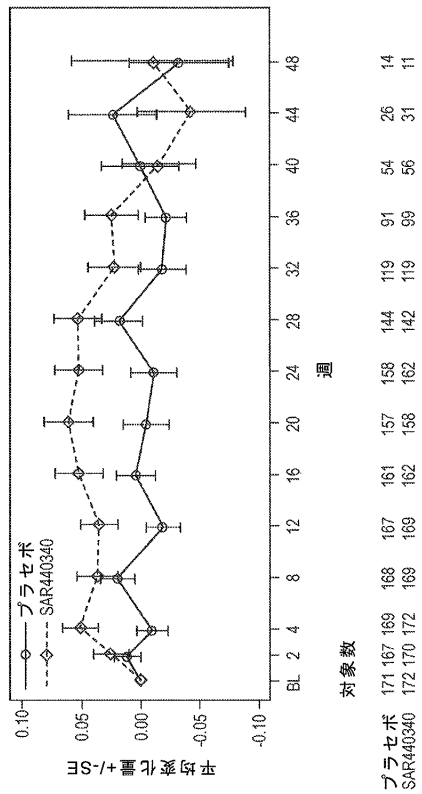
【図 60】

	mITT		mITT中の低酸素血症患者		mITT中の低酸素血症患者		mITT中の低酸素血症患者		mITT中の低酸素血症患者		mITT中の低酸素血症患者	
	プラセボ (n=17)	イテベキマブ (n=12)	プラセボ (n=17)	イテベキマブ (n=12)	プラセボ (n=17)	イテベキマブ (n=12)	プラセボ (n=17)	イテベキマブ (n=12)	プラセボ (n=17)	イテベキマブ (n=12)	プラセボ (n=17)	イテベキマブ (n=12)
BD後24時間FEV ₁ (L)	0.02 (0.02)	0.04 (0.02)	0.02 (0.02)	0.04 (0.02)	0.02 (0.02)	0.04 (0.02)	0.02 (0.02)	0.04 (0.02)	0.02 (0.02)	0.04 (0.02)	0.02 (0.02)	0.04 (0.02)
24時間でのLS平均変化量 (SE)	0.02 L (-0.03, 0.07)	0.04 L (-0.01, 0.09)	0.02 L (-0.03, 0.07)	0.04 L (-0.01, 0.09)	0.02 L (-0.03, 0.07)	0.04 L (-0.01, 0.09)	0.02 L (-0.03, 0.07)	0.04 L (-0.01, 0.09)	0.02 L (-0.03, 0.07)	0.04 L (-0.01, 0.09)	0.02 L (-0.03, 0.07)	0.04 L (-0.01, 0.09)
24時間でのLS平均変化量対プラセボ(95%CI)名目上のp値対プラセボ	0.4531	0.1129	0.4531	0.1129	0.4531	0.1129	0.4531	0.1129	0.4531	0.1129	0.4531	0.1129

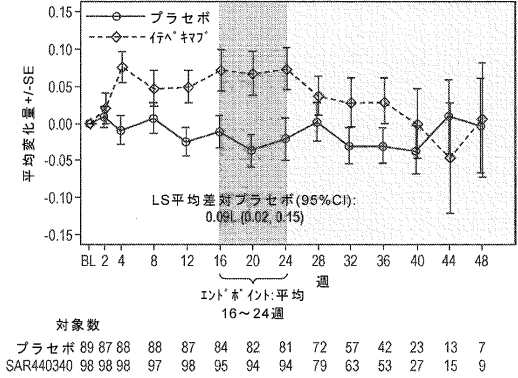
10

20

【図 61】



【図 62 A】



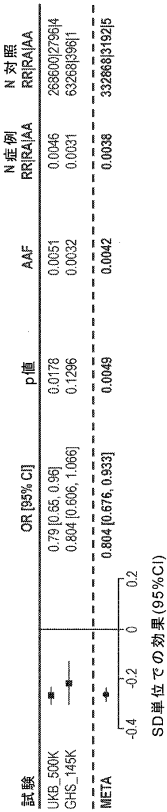
30

40

50

【図 6 7 D】

COPDのリスクとの関連



【図 6 8】

バリエーション	疾患	試験	効果 [LCI, UCI]	P値	影響対立遺伝子頻度	0/1/2コピーの影響対立遺伝子を持つ症例の数	0/1/2コピーの影響対立遺伝子を持つ対照の数
IL33, rs992969, rs6209897 A/G, 影響対立遺伝子A	好酸球	UKB	0.093[0.088,0.098]	<5.0e-324	0.253	250553[166542 28753]	NA
		GHS	0.057[0.047,0.067]	2.8E-29	0.245	57229[7066 6118]	NA
		メタ解析	0.087[0.083,0.091]	<5.0e-324	0.252	307782[206608 34871]	NA
	喘息	UKB	1.143[1.123,1.164]	9.9E-50	0.252	27986[21282 3922]	153524[101291 16585]
		GHS	1.073[1.040,1.106]	8.2E-06	0.247	81245[742 963]	36527[23200 3938]
		メタ解析	1.125[1.108,1.143]	2.4E-51	0.251	36110[27024 4885]	19005[112449 120523]
	COPD	UKB	1.044[1.011,1.078]	8.9E-03	0.248	83884[408 738]	153524[101291 16585]
		GHS	1.007[0.971,1.044]	7.0E-01	0.244	81824[4003 653]	36527[23200 3938]
		メタ解析	1.028[1.003,1.053]	2.8E-02	0.247	12550[8411 1391]	19005[112449 120523]
	IL1RL1, rs1420101, 2:102341256 C/T, 影響対立遺伝子T	好酸球	UKB	0.097[0.083,0.071]	1.1E-248	0.383	17087[0212416 65762]
GHS			0.054[0.055,0.073]	1.1E-45	0.369	3592[46970 13521]	NA
メタ解析			0.097[0.083,0.070]	2.8E-292	0.380	21059[2259386 79283]	NA
喘息		UKB	1.118[1.101,1.136]	9.1E-44	0.391	18892[25652 8846]	105193[127740 38467]
		GHS	1.098[1.059,1.119]	1.3E-09	0.367	56517[0102168]	25700[29605 8360]
		メタ解析	1.111[1.096,1.126]	3.8E-51	0.379	24543[268210814]	130893[157345 48827]
COPD		UKB	1.045[1.016,1.076]	2.3E-03	0.378	4293[5477 1744]	105193[127740 38467]
		GHS	1.032[0.999,1.066]	5.7E-02	0.365	4244[5144 1450]	25700[29605 8360]
		メタ解析	1.038[1.017,1.062]	4.0E-04	0.375	58371[06213194]	130893[157345 48827]

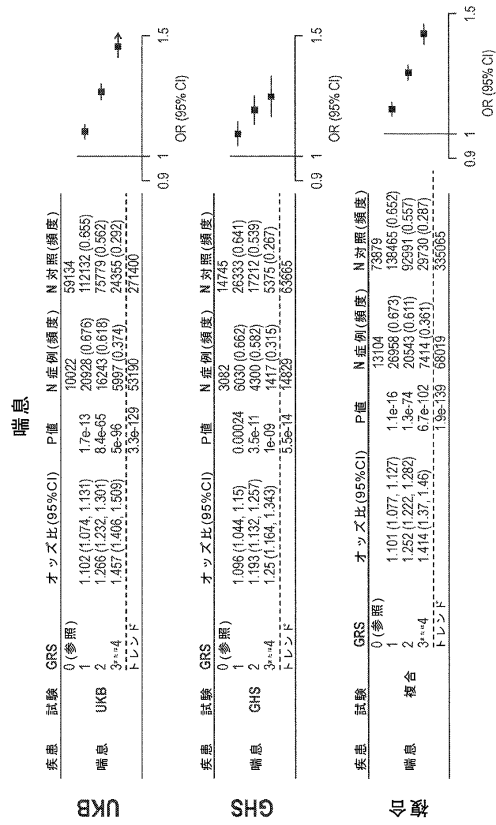
【図 6 9 - 1】

疾患	試験	遺伝的リスクスコア (GRS)分析	オッズ比 [LCI, UCI]	P値	症例数 (分析での全体の割合)	対照数 (分析での全体の割合)
喘息	UKB	GRS=0 (参照)	NA	NA	10022	59134
		GRS=1 対 GRS=0	1.102[1.074,1.131]	1.70E-13	20928[0.676]	112132[0.655]
		GRS=2 対 GRS=0	1.266[1.232,1.301]	8.40E-65	16243[0.618]	75719[0.562]
		GRS=3-11.4 対 GRS=0	1.457[1.408,1.509]	5.00E-96	5997[0.374]	24359[0.292]
	GHS	GRS (トレンド)	1.132[1.12,1.143]	3.30E-129	53190	271400
		GRS=0 (参照)	NA	NA	3082	14745
COPD	UKB	GRS=1 対 GRS=0	1.098[1.044,1.15]	2.40E-04	6030[0.682]	26330[0.641]
		GRS=2 対 GRS=0	1.193[1.132,1.257]	3.50E-11	4300[0.582]	172120[0.539]
		GRS=3-11.4 対 GRS=0	1.25[1.164,1.343]	1.00E-09	14170[0.315]	5375[0.267]
		GRS (トレンド)	1.079[1.058,1.1]	5.50E-14	14829	63665
	総合	GRS=0 (参照)	NA	NA	13104	73879
		GRS=1 対 GRS=0	1.101[1.077,1.127]	1.10E-16	28958[0.673]	138465[0.652]
		GRS=2 対 GRS=0	1.252[1.222,1.282]	1.30E-74	20543[0.611]	92991[0.557]
		GRS=3-11.4 対 GRS=0	1.414[1.37,1.46]	6.70E-102	7414[0.361]	29730[0.267]
		GRS (トレンド)	1.121[1.111,1.131]	1.90E-139	68019	335065
		GRS=0 (参照)	NA	NA	2354	59134
COPD	UKB	GRS=1 対 GRS=0	1.049[0.967,1.103]	6.70E-02	4690[0.666]	112132[0.655]
		GRS=2 対 GRS=0	1.107[1.049,1.169]	2.30E-04	3358[0.588]	75719[0.562]
		GRS=3-11.4 対 GRS=0	1.135[1.054,1.221]	7.60E-04	1114[0.321]	24359[0.292]
		GRS=0				

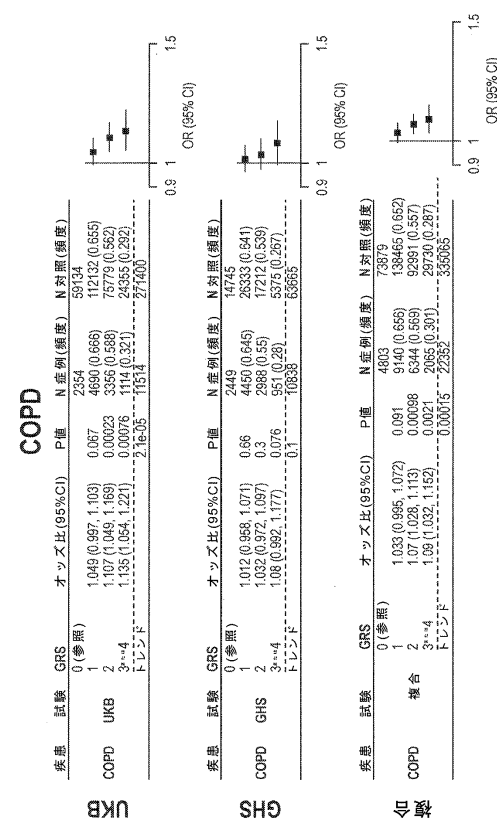
【図 6 9 - 2】

		GRS (トレンド)	1.045[1.024,1.067]	2.10E-05	11514	271400
GHS	GRS=0 (参照)	GRS=0 (参照)	NA	NA	2449	14745
		GRS=1 対 GRS=0	1.012[0.958,1.071]	6.60E-01	4450[0.645]	26330[0.641]
		GRS=2 対 GRS=0	1.032[0.972,1.097]	3.00E-01	2988[0.55]	17212[0.539]
		GRS=3-11.4 対 GRS=0	1.08[0.992,1.177]	7.60E-02	95[0.28]	5375[0.267]
総合	GRS (トレンド)	GRS=0 (参照)	1.02[0.996,1.044]	1.00E-01	10838	63665
		GRS=0 (参照)	NA	NA	4803	73879
		GRS=1 対 GRS=0	1.033[0.995,1.072]	9.10E-02	9140[0.656]	138465[0.652]
		GRS=2 対 GRS=0	1.071[1.028,1.113]	9.80E-04	6344[0.569]	9299[0.557]
	GRS=3-11.4 対 GRS=0	GRS=3-11.4 対 GRS=0	1.09[1.032,1.152]	2.10E-03	2065[0.301]	29730[0.287]
		GRS (トレンド)	1.031[1.014,1.046]	1.50E-04	22352	335065

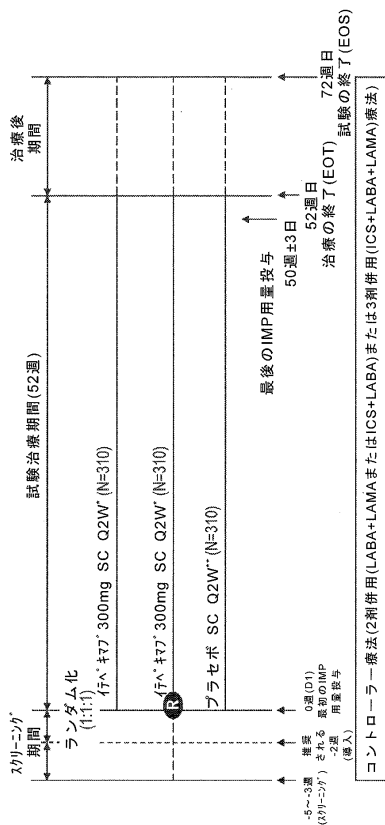
【図 7 0 - 1】



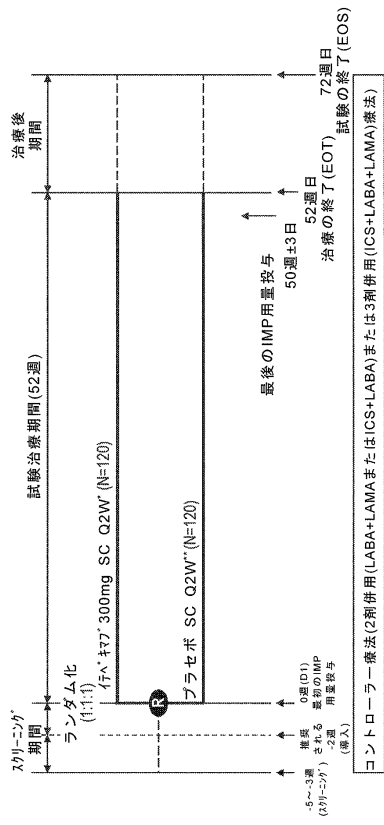
【図 7 0 - 2】



【図 7 1】



【図 7 2】



【配列表】
00076969000000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/082,502

(32)優先日 令和2年9月24日(2020.9.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁理士 竹林 則幸

(72)発明者 ラオラット・アブデュライ

アメリカ合衆国ニュージャージー州08807.ブリッジウォーター.メール・ストップ 55エー
ー505エー.コーポレートドライブ55.サノフィ

(72)発明者 アレクサンダー・ボディ

アメリカ合衆国ニュージャージー州08807.ブリッジウォーター.メール・ストップ 55エー
ー505エー.コーポレートドライブ55.サノフィ

(72)発明者 シャオドン・ロウ

アメリカ合衆国ニュージャージー州08807.ブリッジウォーター.メール・ストップ 55エー
ー505エー.コーポレートドライブ55.サノフィ

(72)発明者 デボラ・デュコヴィッチ

アメリカ合衆国ニュージャージー州08807.ブリッジウォーター.メール・ストップ 55エー
ー505エー.コーポレートドライブ55.サノフィ

(72)発明者 アンドレアス・ジェッセル

アメリカ合衆国ニュージャージー州08807.ブリッジウォーター.メール・ストップ 55エー
ー505エー.コーポレートドライブ55.サノフィ

(72)発明者 ヘリベルト・シュタウディンガー

アメリカ合衆国ニュージャージー州08807.ブリッジウォーター.メール・ストップ 55エー
ー505エー.コーポレートドライブ55.サノフィ

(72)発明者 アリエール・テパー

アメリカ合衆国ニュージャージー州08807.ブリッジウォーター.メール・ストップ 55エー
ー505エー.コーポレートドライブ55.サノフィ

(72)発明者 エレーヌ・グラウイク

フランス国75008パリ.リュ・ラ・ボエティ54.サノフィ・バイオテクノロジー.デパート
メント・ブレヴェッツ

(72)発明者 マルセラ・ルディ

アメリカ合衆国ニューヨーク州10591.タリータウン.オールドソーミルリバーロード777
.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 ニキル・アミン

アメリカ合衆国ニューヨーク州10591.タリータウン.オールドソーミルリバーロード777
.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 シヴァン・ハレル

アメリカ合衆国ニューヨーク州10591.タリータウン.オールドソーミルリバーロード777
.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 チャド・ニヴェンズ

アメリカ合衆国ニューヨーク州10591.タリータウン.オールドソーミルリバーロード777
.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 デーヴィッド・レデラー

アメリカ合衆国ニューヨーク州10591.タリータウン.オールドソーミルリバーロード777
.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 伊藤 基章

(56)参考文献 国際公開第2018/102597 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K

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)