

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6596014号
(P6596014)

(45) 発行日 令和1年10月23日(2019.10.23)

(24) 登録日 令和1年10月4日(2019.10.4)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 39/395	(2006.01)	A 61 K 39/395	D
A 61 P 17/06	(2006.01)	A 61 P 17/06	
A 61 P 43/00	(2006.01)	A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 17/00	(2006.01)	A 61 P 17/00	
A 61 K 9/08	(2006.01)	A 61 K 9/08	

請求項の数 44 (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-559626 (P2016-559626)
(86) (22) 出願日	平成27年3月19日 (2015.3.19)
(65) 公表番号	特表2017-511316 (P2017-511316A)
(43) 公表日	平成29年4月20日 (2017.4.20)
(86) 國際出願番号	PCT/US2015/021613
(87) 國際公開番号	W02015/153144
(87) 國際公開日	平成27年10月8日 (2015.10.8)
審査請求日	平成30年3月16日 (2018.3.16)
(31) 優先権主張番号	62/041,879
(32) 優先日	平成26年8月26日 (2014.8.26)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)
(31) 優先権主張番号	61/972,638
(32) 優先日	平成26年3月31日 (2014.3.31)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73) 特許権者	512025931 アムジェン ケー・エー、インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 91320, サウザンド オークス, ワン アムジェン センター ドライブ ケアオブ アムジェン インコーポレイテッド
(74) 代理人	110002000 特許業務法人栄光特許事務所
(72) 発明者	ニルラ, アジャイ アメリカ合衆国, カルifornia 91361, ウエストレイク ヴィレッジ, 2210 スリー スプリングス ドライブ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】爪および頭皮乾癬の治療方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

爪の乾癬の治療用医薬又は爪の乾癬の治療用組成物の調製のための、抗体の使用であつて、

前記抗体が、IL-17受容体A(IL-17RA)に特異的に結合し、かつアンタゴニスト活性を有し、

配列番号9で表される完全長軽鎖アミノ酸配列と、配列番号10で表される完全長重鎖アミノ酸配列とを含む抗体であり、

前記抗体として1回210mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する、該使用。

10

【請求項 2】

前記抗体が、IL-17AのIL-17RAへの結合を阻害する、請求項1に記載の使用。

【請求項 3】

前記医薬又は組成物が、乾癬を罹患している患者への投与用である、請求項1または2に記載の使用。

【請求項 4】

前記医薬又は組成物が、局型皮疹を有する乾癬、膿疱性乾癬、又は乾癬性紅皮症を罹患している患者への投与用である、請求項1～3のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 5】

20

前記患者が、1つ以上の爪において、少なくとも6のNAPSISコア、又は少なくとも2若しくは3のmNAPSISコアを持つ、請求項3又は4に記載の使用。

【請求項6】

前記医薬又は組成物が、罹患爪において、6以下のNAPSISコア又は3以下のmNAPSISコアに低減及び維持するべく有効な用量の抗体を含む、請求項1～5のいずれか1項に記載の使用。

【請求項7】

前記医薬又は組成物が、乾癬に罹患した10%以上の体表面積を有し、かつさらに爪の乾癬を有する患者への投与用である、請求項1～6のいずれか1項に記載の使用。

【請求項8】

前記医薬又は組成物が、中等症から重症の乾癬、局面型皮疹を有する乾癬、膿疱性乾癬、又は乾癬性紅皮症に罹患した10%以上の体表面積を有する患者への投与用である、請求項1～7のいずれか1項に記載の使用。

【請求項9】

前記医薬又は組成物が、第2の治療とともに投与される、請求項1～8のいずれか1項に記載の使用。

【請求項10】

前記第2の治療が、前記抗体を含む前記医薬又は組成物の投与の前か、同時か、又は後に投与される、請求項9に記載の使用。

【請求項11】

前記第2の治療が局所治療である、請求項9又は10に記載の使用。

【請求項12】

前記局所治療が、フルオロウラシル、ジトラノール、タザロテン、シクロスボリン、カルシニューリン(*c alc in e neur i n*)阻害剤、トリアムシノロン、フルオシノニド、ステロイド外用薬、ビタミンD₃、ビタミンD₃類似体、ジプロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、カルシポトリオール、クロベタゾール、ジプロピオン酸ベタメタゾンとカルシポトリオールの配合剤、コールタール、尿素、コルチコステロイド、レチノイド、アントラリン、メトレキセート外用薬、ケラトリティクス、サリチル酸、トファシチナブ、アプレミラスト、JAK阻害剤外用薬、又はそれらの組合せからなる群より選択される、請求項11に記載の使用。

【請求項13】

前記第2の治療が、レチノイド、アシトレチン シクロスボリン、メトレキセート、アプレミラスト、トファシチナブ、経口JAK阻害剤、経口PI3キナーゼ阻害剤、経口MAPキナーゼ阻害剤、フマダーム、フマレート、ジメチルフマレート、スルファサラジン、レフルノミド、カルシニューリン阻害剤、アザチオプリン、チオグアニン、ヒドロキシウレア、ヒドロキシクロロキン、スルファサラジン、及び抗真菌剤、又はそれらの組合せからなる群より選択される、請求項9～11のいずれか1項に記載の使用。

【請求項14】

前記第2の治療が、TNF、IL-17、IL-12/23、又はIL-23に特異的な抗体又はキメラタンパク質である、請求項9～11のいずれか1項に記載の使用。

【請求項15】

前記抗体又はキメラタンパク質が、インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト、アレファセプト、ウステキヌマブ、セクキヌマブ、イキセキズマブ、グセルクマブ、又はそれらの組合せである、請求項14に記載の使用。

【請求項16】

前記第2の治療が、トリアムシノロンアセトニド光化学療法、レーザ療法、エキシマーレーザ、UVAを用いる経口／局所ソラレン(PUVA)、パルス色素レーザ、放射線療法、表面放射線治療、電子線治療、グレンツ線治療、デルマトームシェービング(*e rm at o me s h a v i n g*)、アロエベラ抽出物、狭帯域UV療法、UV治療、又はそれらの組合せからなる群より選択される、請求項9～11のいずれか1項に記載の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 17】

- 前記抗体が： a . ヒト化抗体；
- b . キメラ抗体；
- c . モノクローナル抗体；
- d . 抗原結合抗体フラグメント；
- e . 単鎖抗体；
- f . ダイアボディ；
- g . トリアボディ；
- h . テトラボディ；
- i . F ab フラグメント；
- j . F (a b ') ₂ フラグメント；
- k . Ig D 抗体；
- l . Ig E 抗体；
- m . Ig M 抗体；
- n . Ig G 1 抗体；
- o . Ig G 2 抗体；
- p . Ig G 3 抗体；及び
- q . Ig G 4 抗体，

からなる群より選択される，請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 18】

前記医薬又は組成物が、薬学的に許容される希釈剤をさらに含む、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 19】

前記医薬又は組成物が、グルタミン酸緩衝液の水溶液を含み、a) 前記グルタミン酸緩衝液が、5 ~ 30 mM ± 0 . 2 mM のグルタミン酸濃度を含み；b) 前記グルタミン酸緩衝液が、4 . 5 ~ 5 . 2 ± 0 . 2 の pH を含み；c) 前記グルタミン酸緩衝液がさらに、2 ~ 4 % (w / v) のプロリン及び 0 . 005 ~ 0 . 02 % (w / v) のポリソルベート 20 を含み、かつ d) 100 ~ 150 mg / ml の濃度の前記抗体を含む、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 20】

前記医薬又は組成物が、275 ~ 325 osm の浸透圧モル濃度を有する、請求項 19 に記載の使用。

【請求項 21】

前記医薬又は組成物が、25 °において 5 ~ 7 cP の粘度を有する、請求項 19 又は 20 に記載の使用。

【請求項 22】

前記抗体がヒト Ig G 2 モノクローナル抗体である、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 23】

爪の乾癬の治療における使用のための医薬又は爪の乾癬の治療における使用のための組成物であって、前記医薬又は組成物が IL - 17 受容体 A (IL - 17 RA) に特異的に結合し、かつアンタゴニスト活性を有する抗体を含み、

前記抗体が、配列番号 9 で表される完全長軽鎖アミノ酸配列と、配列番号 10 で表される完全長重鎖アミノ酸配列とを含む抗体であり、

前記抗体として 1 回 210 mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する、該医薬又は組成物。

【請求項 24】

前記抗体が、IL - 17 A の IL - 17 RA への結合を阻害する、請求項 23 に記載の医薬又は組成物。

【請求項 25】

10

20

30

40

50

前記医薬又は組成物が、乾癬を罹患している患者への投与用である、請求項23または24に記載の医薬又は組成物。

【請求項26】

前記医薬又は組成物が、局面型皮疹を有する乾癬、膿疱性乾癬、又は乾癬性紅皮症を罹患している患者への投与用である、請求項23～25のいずれか1項に記載の医薬又は組成物。

【請求項27】

前記患者が、1つ以上の爪において、少なくとも6のNAPSISコア、又は少なくとも2若しくは3のmNAPSISコアを持つ、請求項25又は26に記載の医薬又は組成物。

10

【請求項28】

前記医薬又は組成物が、罹患爪において、6以下のNAPSISコア又は3以下のmNAPSISコアに低減及び維持するべく有効な用量の抗体を含む、請求項23～27のいずれか1項に記載の医薬又は組成物。

【請求項29】

前記医薬又は組成物が、乾癬に罹患した10%以上の体表面積を有し、かつさらに爪の乾癬を有する患者への投与用である、請求項23～28のいずれか1項に記載の医薬又は組成物。

【請求項30】

前記医薬又は組成物が、中等症から重症の乾癬、局面型皮疹を有する乾癬、膿疱性乾癬、又は乾癬性紅皮症に罹患した10%以上の体表面積を有する患者への投与用である、請求項23～29のいずれか1項に記載の医薬又は組成物。

20

【請求項31】

前記医薬又は組成物が、第2の治療とともに投与される、請求項23～30のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項32】

前記第2の治療が、前記抗体を含む前記医薬又は組成物の投与の前か、同時か、又は後に投与される、請求項31に記載の医薬又は組成物。

【請求項33】

前記第2の治療が局所治療である、請求項31又は32に記載の医薬又は組成物。

30

【請求項34】

前記局所治療が、フルオロウラシル、ジトラノール、タザロテン、シクロスボリン、カルシニューリン(calcineurin)阻害剤、トリアムシノロン、フルオシノニド、ステロイド外用薬、ビタミンD₃、ビタミンD₃類似体、ジプロビオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、カルシポトリオール、クロベタゾール、ジプロビオン酸ベタメタゾンとカルシポトリオールの配合剤、コールタール、尿素、コルチコステロイド、レチノイド、アントラリン、メトレキセート外用薬、ケラトリティクス、サリチル酸、トファシチナブ、アプレミラスト、JAK阻害剤外用薬、又はそれらの組合せからなる群より選択される、請求項33に記載の医薬又は組成物。

【請求項35】

前記第2の治療が、レチノイド、アシトレチンシクロスボリン、メトレキセート、アプレミラスト、トファシチナブ、経口JAK阻害剤、経口PI3キナーゼ阻害剤、経口MAPキナーゼ阻害剤、スマダーム、スマレート、ジメチルスマレート、スルファサラジン、レフルノミド、カルシニューリン阻害剤、アザチオプリン、チオグアニン、ヒドロキシウレア、ヒドロキシクロロキン、スルファサラジン、及び抗真菌剤、又はそれらの組合せからなる群より選択される、請求項31～33のいずれか1項に記載の医薬又は組成物。

40

【請求項36】

前記第2の治療が、TNF、IL-17、IL-12/23、又はIL-23に特異的な抗体又はキメラタンパク質である、請求項31～33のいずれか1項に記載の医薬又は

50

組成物。

【請求項 3 7】

前記抗体又はキメラタンパク質が、インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト、アレファセプト、ウステキヌマブ、セクキヌマブ、イキセキズマブ、グセルクマブ、又はそれらの組合せである、請求項 3 6 に記載の医薬又は組成物。

【請求項 3 8】

前記第 2 の治療が、トリアムシノロンアセトニド光化学療法、レーザ療法、エキシマーレーザ、U V A を用いる経口 / 局所ソラレン (P U V A) 、パルス色素レーザ、放射線療法、表面放射線治療、電子線治療、グレンツ線治療、デルマトームシェービング (e r m a t o m e s h a v i n g) 、アロエベラ抽出物、狭帯域 U V 療法、 U V 治療、又はそれらの組合せからなる群より選択される、請求項 3 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の医薬又は組成物。

10

【請求項 3 9】

- a . ヒト化抗体 ;
- b . キメラ抗体 ;
- c . モノクローナル抗体 ;
- d . 抗原結合抗体フラグメント ;
- e . 単鎖抗体 ;
- f . ダイアボディ ;
- g . トリアボディ ;
- h . テトラボディ ;
- i . F a b フラグメント ;
- j . F (a b ') 2 フラグメント ;
- k . I g D 抗体 ;
- l . I g E 抗体 ;
- m . I g M 抗体 ;
- n . I g G 1 抗体 ;
- o . I g G 2 抗体 ;
- p . I g G 3 抗体 ; 及び
- q . I g G 4 抗体 ,

20

からなる群より選択される、請求項 2 3 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の医薬又は組成物。

30

【請求項 4 0】

前記医薬又は組成物が、薬学的に許容される希釈剤をさらに含む、請求項 2 3 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の医薬又は組成物。

【請求項 4 1】

前記医薬又は組成物が、グルタミン酸緩衝液の水溶液を含み、a) 前記グルタミン酸緩衝液が、5 ~ 3 0 m M ± 0 . 2 m M のグルタミン酸濃度を含み；b) 前記グルタミン酸緩衝液が、4 . 5 ~ 5 . 2 ± 0 . 2 の p H を含み；c) 前記グルタミン酸緩衝液がさらに、2 ~ 4 % (w / v) のプロリン及び 0 . 0 0 5 ~ 0 . 0 2 % (w / v) のポリソルベート 2 0 を含み、かつ d) 1 0 0 ~ 1 5 0 m g / m l の濃度の前記抗体を含む、請求項 2 3 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の医薬又は組成物。

40

【請求項 4 2】

前記医薬又は組成物が、2 7 5 ~ 3 2 5 o s m の浸透圧モル濃度を有する、請求項 4 1 に記載の医薬又は組成物。

【請求項 4 3】

前記医薬又は組成物が、2 5 において 5 ~ 7 c P の粘度を有する、請求項 4 1 又は 4 2 に記載の医薬又は組成物。

【請求項 4 4】

前記抗体がヒト I g G 2 モノクローナル抗体である、請求項 2 3 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の医薬又は組成物。

50

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本出願は、2014年3月31日に出願された米国仮出願第61/972,638号、2014年7月31日出願の米国特許仮出願第62/031,850号、及び2014年8月26日出願の米国特許仮出願第62/041,879号の優先権の利益を主張するものであり、それらの全てが本明細書において参考として援用される。

【0002】

本発明は、活性成分として、モノクローナル抗体又はその抗体フラグメントなどの、IL-17受容体A(IL-17RA又はIL-17R)抗原結合タンパク質を含む、爪乾癬及び頭皮の乾癬のための治療剤に関する。本発明は、モノクローナル抗体又はその抗体フラグメントなどのIL-17RA抗原結合タンパク質を用いて、爪及び頭皮の乾癬を治療する方法に関する。10

【背景技術】**【0003】**

乾癬は、頭皮及び爪床を病変させ得る、慢性及び消耗性の免疫関連炎症性疾患である。この疾患は患者にとり、重大な社会的烙印をもたらし、また大きな経済的負担でもある。ある場合には、爪又は頭皮の乾癬のみが患部であり得、こうした患者は全身又はバイオロジック療法の必要条件を満たしそうにない。

【0004】

乾癬は、2つの方法で頭皮に作用すると考えられている：何ら落屑性のない乾癬性脱毛、及び典型的な上皮病変のある普通の頭皮の乾癬（非特許文献1）。頭皮の乾癬は、治療するのが非常に難しく、多くの生活の質の問題を引き起こすことから、多くの場合患者には日常生活に支障を来すほどのものである。頭皮の乾癬のための多くの局所療法は、適用することが困難かつ不快であり、結果として治療レジメンに対する患者のコンプライアンス及びアドヒアランスがしばしば低減される。加えて、頭皮は身体の表面積の僅かな割合と見なされることから、頭皮乾癬を患っている多くの患者は、生物学的薬剤を用いた治療には適さない。典型的な治療計画は、タール及びサリチル酸を含む局所性であり、それに光線療法（phototherapy）、そして次にメトトレキセート及びアシトレチンなどの全身療法が続く。全身療法は、さらなる脱毛をもたらし得、それにより頭皮の乾癬自体に関連した脱毛を悪化させ得る（非特許文献2）。

2030**【0005】**

爪乾癬は、疾患の初期段階では爪がほとんど無症状であることから、しばしば見過ごされる。現在の爪乾癬の治療は、しばしば効果が乏しく、かつ望ましくない全身作用を伴う。加えて、多くの治療は時間がかかり、患者には現実的でない。爪単位の解剖学的構造上の理由から、病変した爪、爪床、又は爪母基において局所投与によって吸着性の治療剤の充分な濃度を達成することは一般に困難であり（非特許文献3）、一方、罹患表面積が少しあることが、患者を全身又はバイオロジック治療に適さないものにし得る。

【0006】

IL-17Aは、最初は活性化T細胞により選択的に発現される転写産物として同定された、炎症性サイトカインである。IL-17RAは、遍在的に発現され、約0.5nMの親和性をもってIL-17Aと結合することが示されている（非特許文献4）。5つのさらなるIL-17様リガンド（IL-17B～IL-17F）及び4つのさらなるIL-17RA様受容体（IL-17RB～IL-17RE）が同定されている（非特許文献5）。

40**【0007】**

IL-17A及びIL-17FはIL-17RAと結合し、かつ活性化させる。IL-17RAは、免疫応答の調節において重要であることが示されてきた。IL-17RAの活性化は、サイトカイン、ケモカイン、増殖因子、及び多くの疾患の症状及び/又は病理に寄与する他のタンパク質の産生をもたらす。IL-17Aは、炎症性サイトカインであ

50

り、サイトカイン、及び炎症、軟骨破壊、及び骨吸収などの疾患及び生理作用をもたらす他の伝達物質を誘導する。IL-17Aはまた、関節炎(リウマチ様関節炎)、乾癬、炎症性腸疾患、多発性硬化症、及び喘息を含む数多くの炎症状態において役割を果たす(非特許文献6-12)。最近の研究は、IL-17Fが炎症応答の誘導において役割を果たすことを示唆している(非特許文献13、14)。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Hermanns-Lerら、「J. Biomed. Biotech.」、2012年、第2012巻、p. 1-6). 10

【非特許文献2】Kircikら及びKumar、「J. Drugs Dermolog.」、2010年、第9巻、p.s101-s105.

【非特許文献3】Wozel、「Clin. Derm.」、2008年、第26巻、p. 448-459.

【非特許文献4】Yaoら、「Immunity」、1995年、第3巻、p. 811-821.

【非特許文献5】Kolls及びLinden、「Immunity」、2004年、第21巻、p. 467-476.

【非特許文献6】Liら、「Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.」、2004年、第24巻、p. 294-296. 20

【非特許文献7】Fujinoら、「Gut.」、2003年、第52巻、p. 65-70.

【非特許文献8】Kauffmanら、「J. Invest. Dermatol.」、2004年、第123巻、p. 1037-1044.

【非特許文献9】Mannonら、「N. Engl. J. Med.」、2004年、第351巻、p. 2069-2079.

【非特許文献10】Matuseviciusら、「Mult Scler」、1999年、第5巻、p. 101-104.

【非特許文献11】Lindenら、「Eur Respir J.」、2000年5月、第15巻、第5号、p. 973-7. 30

【非特許文献12】Mole et al、「J. Allergy Clin. Immunol.」、2001年、第108巻、p. 430-438.

【非特許文献13】Odaら、「American J. Resp. Crit. Care Medicine」、2006年、2006年1月15日。

【非特許文献14】Numasakiら、「Immuno Lett.」、2004年、第95巻、p. 97-104.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

現在、頭皮及び爪の乾癬のための安全で有効な治療法について、長年にわたり対処されていないニーズがある。本発明は、モノクローナル抗体プロダルマブなどのIL-17受容体A(IL-17RA又はIL-17R)抗原結合タンパク質、並びにIL-17シグナル伝達軸を阻害する他の薬剤を用いた、頭皮及び爪の乾癬の治療を検討する。 40

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、IL-17RAに特異的に結合するモノクローナル抗体又は該抗体断片などの、IL-17RA抗原結合タンパク質を投与することを含む、爪若しくは頭皮の乾癬を治療する方法、又は爪若しくは頭皮の乾癬のための治療剤を提供する。本発明は、IL-17RAに特異的に結合しあつアンタゴニスト活性を有するモノクローナル抗体又は該抗体断片を投与することを含む、爪若しくは頭皮の乾癬を治療する方法、又は爪若しくは頭 50

皮の乾癬のための治療剤を提供する。かかるアンタゴニスト活性は、IL-17AのIL-17RAに対する結合を阻害することを含む。AM-14又はプロダルマブとして知られる代表的なモノクローナル抗体は、配列番号7で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインと、配列番号8で表されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインとを含む。プロダルマブの完全長軽鎖は、配列番号9で表されるアミノ酸配列として示され、またプロダルマブの完全長重鎖は、配列番号10で表されるアミノ酸配列として示される。本明細書で記載された研究は、プロダルマブが頭皮又は爪の乾癬の治療において、12週間の治療後にプラセボよりもさらに有効であることを実証する。

【0011】

本発明はまた、爪又は頭皮の乾癬の治療用の薬物を調製するための、抗体又は該抗体断片の使用であって、ここで該抗体又は該抗体断片がIL-17RAに特異的に結合しかつアンタゴニスト活性を有する、該使用も提供する。本発明はさらに、爪又は頭皮の乾癬の治療における使用のための組成物であって、ここで該組成物がIL-17RAに特異的に結合しかつアンタゴニスト活性を有する抗体又は該抗体断片を含む、該組成物を提供する。かかるアンタゴニスト活性は、IL-17AのIL-17RAへの結合を阻害することを包含する。

【0012】

本発明の態様は、爪若しくは頭皮の乾癬を治療する方法、又は爪若しくは頭皮の乾癬の治療剤であって：配列番号7で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインと、配列番号8で表されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインとを含む抗体；配列番号9で表される完全長軽鎖と、配列番号10で表される完全長重鎖とを含む抗体、及び配列番号1で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1と、配列番号2で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2と、配列番号3で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3と、配列番号4で表されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR1と、配列番号5で表されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR2と、及び配列番号6で表されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR3とを含む抗体、から選択される抗体又は該抗体断片を含む組成物を爪又は頭皮の乾癬を有する患者に投与することを含み、前記抗体が特異的にヒトIL-17RAに結合する、該方法又は治療剤である。例えば、爪若しくは頭皮の乾癬を治療する方法、又は、爪および頭皮の乾癬のための治療剤においては、モノクローナル抗体はヒトIL-17RAに特異的に結合し、かつIL-17Aの前記IL-17RAへの結合を阻害する、ヒトモノクローナル抗体である。

【0013】

本発明の別の態様は、爪又は頭皮の乾癬の治療用の薬物の調製のための、抗体又は該抗体断片の使用であり、該組成物が：配列番号7で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインと、配列番号8で表されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインとを含む抗体；配列番号9で表される完全長軽鎖と、配列番号10で表される完全長重鎖とを含む抗体、及び配列番号1で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1と、配列番号2で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2と、配列番号3で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3と、配列番号4で表されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR1と、配列番号5で表されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR2と、及び配列番号6で表されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR3とを含む抗体、から選択される抗体又は該抗体断片を含み、ここで前記抗体がヒトIL-17RAに特異的に結合する、該使用である。例えば、爪又は頭皮の乾癬の治療の使用においては、抗体は、ヒトIL-17RAに特異的に結合しかつIL-17Aの前記IL-17RAへの結合を阻害する、ヒトモノクローナル抗体である。

【0014】

本発明の別の態様においては、本発明は抗体又は該抗体断片を含む、爪又は頭皮の乾癬の治療における使用のための組成物であって、該組成物が：配列番号7で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインと、配列番号8で表されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインとを含む抗体；配列番号9で表される完全長軽鎖と、配列番号10で表される完全長重鎖とを含む抗体、及び配列番号1で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1と、配

10

20

30

40

50

列番号2で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2と、配列番号3で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3と、配列番号4で表されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR1と、配列番号5で表されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR2と、及び配列番号6で表されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR3とを含む抗体、から選択される抗体又は該抗体断片を含み、前記抗体がヒトIL-17RAに特異的に結合する、該組成物を提供する。例えば、爪又は頭皮の乾癬を治療するための組成物においては、抗体は、ヒトIL-17RAに特異的に結合しかつIL-17Aの前記IL-17RAへの結合を阻害する、ヒトモノクローナル抗体である。

【0015】

本発明における爪乾癬は、乾癬患者の爪上に発症する乾癬を意味し、かつ凹陷、爪甲白斑、爪半月紅斑、爪板崩壊、油性斑（サーモンパッチ）変色、爪甲剥離、混濁、肥厚、爪床角質増殖、及び線状出血の1つ以上の発生を含む。加えて、頭皮乾癬は乾癬患者の頭皮上に発症する乾癬を意味する。爪及び頭皮の乾癬の種類は、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、滴状乾癬、掌蹠乾癬、及び局面型皮疹を有する乾癬などを包含する。本発明においては、爪乾癬又は頭皮の乾癬を有する患者は、その身体の別の領域にも乾癬を発症し得；例えば患者は、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、滴状乾癬、及び局面型皮疹を有する乾癬などを、これらのタイプの乾癬の一つ以上を爪又は頭皮上有することに加えて、身体の一領域において有し得る。或いはまた、患者は主として爪若しくは頭皮に、又は爪若しくは頭皮のみに乾癬を有し得る。

【0016】

本発明の方法、使用、組成物、又は治療剤においては、爪乾癬の重症度は、爪乾癬重症度指数（Nail Psoriasis Severity Index）（NAPSI）スコア又は修正されたNAPSI（mNAPSI）を用いて評価される。NAPSIスケールは、Rich及びScher（J. AM. Acad. Dermatol. 2003年、第49巻、第2号、p. 206-12）により最初に提案され、まず爪を架空の横及び縦の線を用いて4つの四分体に分割することにより測定される。次に爪乾癬の以下の8つの臨床的特徴：凹陷、爪甲白斑、爪半月紅斑、爪板崩壊、油性斑（サーモンパッチ）変色、爪甲剥離、爪床角質増殖、及び線状出血を、その特徴が存在する四分体の数（0～4）を基にスコアして、各爪につき0から32までのNAPSIスコアを得る。縁が赤い爪甲剥離は、紅斑のない爪甲剥離よりも爪乾癬にさらに特異的である。爪乾癬の重症度は、0から3まで（0=なし、1=軽症、2=中等症、3=重症）の各パラメータ段階的变化の度合いを考慮する修正されたNAPSI（mNAPSI）スケールを用いて評価される。例えば、少なくとも1つの罹患爪について、少なくとも6のNAPSIスコア、又は少なくとも2若しくは3のmNAPSIスコアを持つ患者は、中等症から重症の爪乾癬をもつとみなされる。

【0017】

本発明の方法、使用、組成物、又は治療剤においては、頭皮乾癬の重症度は、頭皮乾癬重症度指数（Psoriasis Scalp Severity Index）（PSSI）スコア、及び/又は罹患した頭皮表面積（Scalp Surface Area）（SSA）スコアを用いて評価される。PSSIは、紅斑（erythema）、硬結、及び落屑の、病変の程度及び重症度に基づき、乾癬面積重症度指数（Psoriasis Area Severity Index）（PASI）を頭皮特異的に修正したものである。SSA数値スコア（0%～100%）は、被験者の、乾癬で病変した全SSAの割合の評価を測定する。PSSI 15及びSSA 30%をもつ患者は、中等症から重症の頭皮乾癬を有するものとみなされた。

【0018】

本発明における爪又は頭皮の乾癬を治療するための方法は、爪又は頭皮上に発症した乾癬の重症度を低減可能な治療法である。加えて、本発明における爪又は頭皮の乾癬のための治療剤は、爪又は頭皮上に発症した乾癬の重症度を低減可能な治療剤である。加えて、本発明の治療法はまた、爪又は頭皮において発症した乾癬の症状を改善可能な治療法であ

10

20

30

40

50

る。加えて、本発明の治療剤は、爪又は頭皮において発症した乾癬の症状を改善可能な治療剤である。

【0019】

爪において発症した乾癬（爪乾癬）の症状における改善とは、本発明の IL - 17 RA 抗原結合タンパク質の投与後の NAPS1 スコア又は mNAPS1 スコアの数値における、投与前と比較した減少を指し、好ましくはスコアの数値は、プラセボ投与群と比較して、本発明の IL - 17 RA 抗原結合タンパク質が投与された群において低減される。加えて、改善とは、ベースラインからの NAPS1 スコア又は mNAPS1 スコアの平均変化率における減少を指し、好ましくはベースラインからの NAPS1 スコア又は mNAPS1 スコアの平均変化率は、プラセボ投与群と比較して、 IL - 17 RA 抗原結合タンパク質が投与された群において低減される。10

【0020】

加えて、改善とは、最初の投与（ベースライン）からの、 NAPS1 スコア又は mNAPS1 スコア平均改善率における増加を指し、かつ好ましくはベースラインからの NAPS1 又は mNAPS1 平均改善率は、プラセボ投与群に比較して、 IL - 17 RA 抗原結合タンパク質が投与された群において増大される。

【0021】

頭皮において発症した乾癬（頭皮の乾癬）の症状における改善とは、投与前と比較して、 IL - 17 RA 抗原結合タンパク質の投与後の PSSI スコアの数値における減少を指し、好ましくはスコアの数値はプラセボ投与群（ベースライン）と比較して、 IL - 17 RA 抗原結合タンパク質が投与された群において低減される。加えて、改善とは、ベースラインからの PSSI スコアの平均変化率における減少を指し、好ましくはベースラインからの PSSI スコアの平均変化率は、プラセボ投与群と比較して、 IL - 17 RA 抗原結合タンパク質が投与された群において低減される。20

【0022】

加えて、改善とは、最初の投与（ベースライン）からの、 PSSI 平均改善率における増加を指し、好ましくはベースラインからの PSSI 平均改善率は、プラセボ投与群と比較して、 IL - 17 RA 抗原結合タンパク質が投与された群において増大される。

【0023】

ベースラインからの NAPS1 又は PSSI スコアの平均変化率は、以下の通り計算される：30

式 1 :

ベースラインからの NAPS1 、 mNAPS1 、又は PSSI スコアの平均変化率（ % ）
 $= (I L - 17 R A \text{ 抗原結合タンパク質投与後の } NAPS1 、 mNAPS1 、 \text{ 又は } PSSI \text{ スコア} / \text{ベースラインにおける } NAPS1 、 mNAPS1 、 \text{ 又は } PSSI \text{ スコア} - 1) \times 100.$

【0024】

ベースラインからの NAPS1 、 mNAPS1 、又は PSSI 改善率は、以下の通り計算される：40

式 2 :

ベースラインからの NAPS1 、 mNAPS1 、又は PSSI 改善率（ % ） $= (1 - I L - 17 R A \text{ 抗原結合タンパク質投与後の } NAPS1 、 mNAPS1 、 \text{ 又は } PSSI \text{ スコア} / \text{ベースラインにおける } NAPS1 、 mNAPS1 、 \text{ 又は } PSSI \text{ スコア}) \times 100.$

【0025】

例えば、ベースラインは、最初の投与日である。

【0026】

加えて、改善とは、 PSSI - 75 又は PSSI - 100 における増加を指し、好ましくは PSSI - 75 又は PSSI - 100 は、プラセボ投与群と比較して、 IL - 17 RA 抗原結合タンパク質が投与された群において増加する。 PSSI - 75 又は PSSI - 100 は、それぞれ 75% 又は 100% の PSSI 平均改善率を達成する患者の割合を意50

味する。

【0027】

プラセボ投与群は、薬物が活性成分を含有しない限り任意の薬物でよい；しかしながら、具体的な例は、抗体製剤の溶媒などを含む。投与は、単回投与又は複数回投与（以降、「連續投与」として記載される）でよい。

【0028】

本発明の治療剤は、ベースラインからのNAPSⅠ又はmNAPSⅠの平均変化率が、20%以上、30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、又は100%低減される治療剤を含む。さらに治療剤は、ベースラインからのNAPSⅠ又はmNAPSⅠの平均変化率が、治療剤が投与された群において、プラセボ投与群と比較して30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、又は100%低減される治療剤を含み得る。
10

【0029】

本発明の治療剤は、ベースラインからのPSSIの平均変化率が30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、又は100%低減される治療剤を含む。加えて、治療剤は、ベースラインからのPSSIの平均変化率が、治療剤が投与された群において、プラセボ投与群と比較して20%以上、30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、又は100%低減される治療剤を含み得る。

【0030】

本発明の治療法は、ベースラインからのNAPSⅠ又はmNAPSⅠの平均変化率が、抗体又はその抗体フラグメントが投与された群において、20%以上、30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、又は100%低減される治療法を含む。加えて、治療法は、NAPSⅠ又はmNAPSⅠにおける平均変化率が、抗体又はその抗体フラグメントが投与された群において、プラセボ投与群と比較してベースラインから30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、又は100%低減される治療法を含み得る。
20

【0031】

本発明の治療法は、抗体又はその抗体フラグメントが投与された群において、ベースラインからのPSSIの平均変化率が、投与後に30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、又は100%低減される治療法を含む。加えて、治療法は、ベースラインからのPSSIの平均変化率が、抗体又はその抗体フラグメントが投与された群において、プラセボ投与群と比較して20%以上、30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、又は100%低減される治療法を含み得る。
30

【0032】

本発明の任意の治療剤、薬物、又は組成物は、抗体又はその抗体フラグメントが投与された群において、ベースラインからのNAPSⅠ又はmNAPSⅠの平均変化率が20%以上、30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、又は100%低減されるのを誘導するべく投与され得る。加えて、本発明の任意の治療剤、薬物、又は組成物は、抗体又はその抗体フラグメントが投与された群において、プラセボ投与群と比較してNAPSⅠ又はmNAPSⅠの平均変化率が、ベースラインから、30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、又は100%低減されるのを誘導するべく投与され得る。
40

【0033】

本発明の任意の治療剤、薬物、又は組成物は、抗体又はその抗体フラグメントが投与された群において、投与後のベースラインからのPSSIの平均変化率が30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、又は100%低減されるのを誘導するべく投与され得る。加えて、本発明の任意の治療剤、薬物、又は組成物は、抗体又はその抗体フラグメントが投与された群において、プラセボ投与群と比
50

較して、ベースラインからのPSSSIの平均変化率が20%以上、30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、又は100%低減されるのを誘導するべく投与され得る。

【0034】

1つの実施形態においては、前述の方法で治療された患者、又は本発明の治療剤、薬物、又は組成物を投与された患者は、治療の前に、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬に罹患した10%以上の体表面積を有する。中等症から重症の爪乾癬は、1つ以上の爪において、少なくとも6のNAPSIスコア、又は少なくとも2若しくは3のmNAPSIスコアをもつ患者を包含する。例えば、中等症から重症の乾癬をもつ患者は、1つの爪の、少なくとも1つの四分体において、以下の臨床特性：凹陥、爪甲白斑、爪半月紅斑、爪板崩壊、油性斑（サーモンパッチ）変色、爪甲剥離、爪床角質増殖、及び線状出血、の少なくとも2つの存在を有するか、又は1つ以上の爪の、2つ以上の四分体において、これらの臨床特性の少なくとも1つを有する。中等症から重症の頭皮の乾癬は、少なくとも15のPSSIスコア、及び／又は少なくとも30%のSSAスコアを有する患者を包含する。

10

【0035】

本発明の別の態様は、爪乾癬を治療する方法であって、少なくとも1つの罹患爪につき、少なくとも6の治療前NAPSIスコア、又は少なくとも2若しくは3の治療前mNAPSIスコアを有する患者に対し：配列番号7で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインと、配列番号8で表されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインとを含む抗体；配列番号9で表される完全長軽鎖と、配列番号10で表される完全長重鎖とを含む抗体、及び配列番号1で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1と、配列番号2で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2と、配列番号3で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3と、配列番号4で表されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR1と、配列番号5で表されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR2と、及び配列番号6で表されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR3とを含む抗体、から選択されるヒト抗体又は該抗体断片を含む組成物を投与することを含み、ここで前記ヒトモノクローナル抗体がヒトIL-17受容体Aに特異的に結合し、かつIL-17Aの前記IL-17受容体Aへの結合を阻害し、該組成物が、罹患爪において、NAPSIスコアを6以下に、又はmNAPSIを3以下に、低減しつつ維持するべく有効な用量で投与される、該方法を提供する。

20

【0036】

任意の前述の方法において、患者は局面型皮疹を有する乾癬などの乾癬に罹患した約20%以上の体表面積を有するか、又は患者は乾癬に罹患した約30%以上の体表面積を有するか、又は患者は乾癬に罹患した約40%以上の体表面積を有するか、又は患者は乾癬に罹患した約50%以上の体表面積を有するか、又は患者は乾癬に罹患した約60%以上の体表面積を有するか、又は患者は乾癬に罹患した約70%以下の体表面積を有するか、又は患者は乾癬に罹患した約80%以上の体表面積を有するか、又は患者は乾癬に罹患した約90%以上の体表面積を有する。

30

【0037】

別の態様においては、本発明は、少なくとも1つの罹患爪につき、少なくとも6の治療前のNAPSIスコア、又は少なくとも2若しくは3の治療前のmNAPSIスコアを有する患者において、爪乾癬を治療するための治療剤、薬物、及び組成物を提供し、組成物は、配列番号7で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインと、配列番号8で表されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインとを含む抗体；配列番号9で表される完全長軽鎖と、配列番号10で表される完全長重鎖とを含む抗体、及び配列番号1で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1と、配列番号2で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2と、配列番号3で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3と、配列番号4で表されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR1と、配列番号5で表されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR2と、及び配列番号6で表されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR3とを含む抗体、から選択される抗体又は該抗体断片を含み、ここで前記ヒトモノクローナル抗体は、ヒトIL-1

40

50

7 R A に特異的に結合し、例えばモノクローナル抗体はヒト I L - 17 R A に特異的に結合し、かつ I L - 17 A の前記 I L - 17 R A への結合を阻害する、ヒトモノクローナル抗体であり、該組成物が、罹患爪において、NAPSISコアを 6 以下に、又は m N A P S I を 3 以下に、低減しつつ維持するべく有効な用量で投与される。

【0038】

任意の前述の治療剤、薬物、又は組成物は、局面型皮疹を有する乾癬などの乾癬に罹患した約 10 ~ 約 20 % の体表面積、又は乾癬に罹患した約 20 ~ 約 30 % の体表面積、又は乾癬に罹患した約 30 ~ 約 40 % の体表面積、又は乾癬に罹患した約 40 ~ 約 50 % の体表面積、又は乾癬に罹患した約 50 ~ 約 60 % の体表面積、又は乾癬に罹患した約 60 ~ 約 70 % の体表面積、又は乾癬に罹患した約 70 ~ 約 80 % の体表面積、又は乾癬に罹患した約 80 ~ 約 90 % の体表面積、又は乾癬に罹患した約 90 ~ 約 100 % の体表面積を有する患者を治療するべく使用される。

【0039】

本発明の別の態様は、爪又は頭皮の乾癬を治療する方法であって、局面型皮疹を有する乾癬などの乾癬に罹患した 50 % 未満の体表面積を有する患者に対し、配列番号 7 で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインと、配列番号 8 で表されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインとを含む抗体；配列番号 9 で表される完全長軽鎖と、配列番号 10 で表される完全長重鎖とを含む抗体、及び配列番号 1 で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1 と、配列番号 2 で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 2 と、配列番号 3 で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 3 と、配列番号 4 で表されるアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1 と、配列番号 5 で表されるアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 2 と、及び配列番号 6 で表されるアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 3 とを含む抗体、から選択される抗体又は該抗体断片を含む組成物を投与することを含み、ここで前記抗体がヒト I L - 17 R A に特異的に結合し、かつ I L - 17 A の前記 I L - 17 受容体 A への結合を阻害する、該方法を提供する。例えば、モノクローナル抗体は、ヒト I L - 17 R A に特異的に結合し、かつ I L - 17 A の I L - 17 R A への結合を阻害する、ヒトモノクローナル抗体である。例えば、この方法においては、患者は、局面型皮疹を有する乾癬などの乾癬に罹患した 50 % 未満の体表面積か、又は乾癬に罹患した 40 % 未満の体表面積、又は乾癬に罹患した 30 % 未満の体表面積、又は乾癬に罹患した 20 % 未満の体表面積、又は乾癬に罹患した 10 % 未満の体表面積を有する。

【0040】

本発明の別の態様は、爪又は頭皮の乾癬の治療用の薬物を調製するための抗体又は該抗体断片の使用であって、該薬物は、局面型皮疹を有する乾癬などの乾癬に罹患した 50 % 未満の体表面積を有する患者への投与用であり、ここで、抗体は、配列番号 7 で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインと、配列番号 8 で表されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインとを含み；該抗体は、配列番号 9 で表される完全長軽鎖と、配列番号 10 で表される完全長重鎖とを含む抗体および、配列番号 1 で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1 と、配列番号 2 で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 2 と、配列番号 3 で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 3 と、配列番号 4 で表されるアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1 と、配列番号 5 で表されるアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 2 と、及び配列番号 6 で表されるアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 3 とを含む抗体であって、前記抗体はヒト I L - 17 受容体 A に受容体に特異的に結合し、かつ I L - 17 A の前記 I L - 17 R A への結合を阻害する、該使用を提供する。かかる抗体は、I L - 17 A の I L - 17 R A への結合を阻害するヒトモノクローナル抗体であり得る。例えば、この薬物は、局面型皮疹を有する乾癬などの乾癬に罹患した 50 % 未満の体表面積か、又は乾癬に罹患した 40 % 未満の体表面積、又は乾癬に罹患した 30 % 未満の体表面積、又は乾癬に罹患した 20 % 未満の体表面積、又は乾癬に罹患した 10 % 未満の体表面積、又は乾癬に罹患した 5 % 未満の体表面積、又は乾癬に罹患した 2 % 未満の体表面積を有する患者対し投与され得る。

【0041】

10

20

30

40

50

本発明の別の態様は、爪又は頭皮の乾癬を治療する方法であって、局面型皮疹を有する乾癬などの乾癬に罹患した 10 % 未満の体表面積を有する患者に対し、配列番号 7 で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインと、配列番号 8 で表されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインとを含む抗体；配列番号 9 で表される完全長軽鎖と、配列番号 10 で表される完全長重鎖とを含む抗体、及び配列番号 1 で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR1 と、配列番号 2 で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR2 と、配列番号 3 で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR3 と、配列番号 4 で表されるアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1 と、配列番号 5 で表されるアミノ酸配列を含む重鎖 CDR2 と、及び配列番号 6 で表されるアミノ酸配列を含む重鎖 CDR3 とを含む抗体、から選択されるヒト抗体又は該抗体断片を含む組成物を投与することを含み、前記抗体がヒト IL - 17 受容体 A に特異的に結合する、該方法を提供する。かかる抗体は、IL - 17A の IL - 17RA への結合を阻害する、ヒトモノクローナル抗体であり得る。
10

【 0042 】

1つの実施形態では、本発明の前述の方法で治療されたか、又は本発明の治療剤、薬物、又は組成物で治療された患者は、中等症から重症の爪又は頭皮乾癬に罹患した 10 % 以下の体表面積を有する。中等症から重症の爪乾癬は、1つ以上の爪において、少なくとも 6 の NAPSIS スコア又は少なくとも 3 若しくは 2 の mNAPSIS スコアをもつ患者を包含する。例えば、中等症から重症の乾癬を有する患者は、1つの爪の、少なくとも 1 つの四分体において、以下の臨床特性：凹陷、爪甲白斑、爪半月紅斑、爪板崩壊、油性斑（サーモンパッチ）変色、爪甲剥離、爪床角質増殖、及び線状出血、の少なくとも 2 つの存在を有するか、又は 1 つ以上の爪の、2 つ以上の四分体において、これらの臨床特性の少なくとも 1 つを有する。中等症から重症の頭皮乾癬は、少なくとも 15 の PSSIS スコア、及び / 又は少なくとも 30 % の SSA スコアを有する患者を包含する。
20

【 0043 】

本発明の別の態様は、爪乾癬を治療する方法であって、少なくとも 1 つの罹患爪につき、少なくとも 6 の治療前 NAPSIS スコア、又は少なくとも 3 若しくは少なくとも 2 の治療前 mNAPSIS スコアを有する患者に対し：配列番号 7 で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインと、配列番号 8 で表されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインとを含む抗体；配列番号 9 で表される完全長軽鎖と、配列番号 10 で表される完全長重鎖とを含む抗体、及び配列番号 1 で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR1 と、配列番号 2 で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR2 と、配列番号 3 で表されるアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1 と、配列番号 5 で表されるアミノ酸配列を含む重鎖 CDR2 と、及び配列番号 6 で表されるアミノ酸配列を含む重鎖 CDR3 とを含む抗体、から選択される抗体又は該抗体断片を含む組成物を投与することを含み、前記ヒトモノクローナル抗体がヒト IL - 17RA に特異的に結合し、かつ IL - 17A の前記 IL - 17RA への結合を阻害し、例えばモノクローナル抗体は、ヒト IL - 17RA に特異的に結合しかつ IL - 17A の前記 IL - 17RA への結合を阻害する、ヒトモノクローナル抗体であり、かつ該組成物が、患者の爪又は頭皮の乾癬の重症度を低減するべく有効な用量及び頻度で投与される該方法を提供する。いくつかの実施形態においては、患者のスコア、NAPSIS スコアは、6 以下に低減される。別の実施形態では、患者の mNAPSIS スコアは、罹患爪において 3 以下に低減される。別の実施形態では、患者の NAPSIS スコアは 6 以下に維持され、又は患者の mNAPSIS スコアは、罹患爪において 3 以下で維持される。
30

【 0044 】

本発明の別の態様は、爪乾癬の治療用の薬物の調製のための、抗体又は該抗体断片の使用であって、該薬物は、少なくとも 1 つの罹患爪につき、少なくとも 6 の治療前 NAPSIS スコア、又は少なくとも 3 若しくは少なくとも 2 の治療前 mNAPSIS スコアを有する患者への投与用であり、該薬物は、配列番号 7 で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインと、配列番号 8 で表されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインとを含む抗体；配列番号 9 で表される完全長軽鎖と、配列番号 10 で表される完全長重鎖とを含む抗体、及
40

び配列番号 1 で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1 と、配列番号 2 で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 2 と、配列番号 3 で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 3 と、配列番号 4 で表されるアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1 と、配列番号 5 で表されるアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 2 と、及び配列番号 6 で表されるアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 3 とを含む抗体、から選択される抗体又は該抗体断片を含み、前記 h 抗体は、ヒト I L - 1 7 受容体 A に特異的に結合し、例えは該モノクローナル抗体は、ヒト I L - 1 7 R A に特異的に結合し、かつ I L - 1 7 A の前記 I L - 1 7 R A への結合を阻害する、ヒトモノクローナル抗体であり、かつ該薬物が、患者の爪又は頭皮の乾癬の重症度を低減するべく有効な用量及び頻度で投与される、該使用を提供する。ある実施形態においては、患者のスコア、N A P S I スコアは、6 以下に低減される。別の実施形態では、患者の m N A P S I スコアは、罹患爪において 3 以下に低減される。別の実施形態では、患者の N A P S I スコアは 6 以下に維持され、又は患者の m N A P S I スコアは罹患爪において 3 以下に維持される。
10

【 0 0 4 5 】

本発明の別の態様は、爪乾癬の治療用の組成物であって、該組成物は、少なくとも 1 つの罹患爪につき、少なくとも 6 の治療前 N A P S I スコア、又は 3 若しくは少なくとも 2 の治療前 m N A P S I スコアを有する患者への投与用であり、該組成物は、配列番号 7 で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインと、配列番号 8 で表されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインとを含む抗体；配列番号 9 で表される完全長軽鎖と、配列番号 10 で表される完全長重鎖とを含む抗体、及び配列番号 1 で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1 と、配列番号 2 で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 2 と、配列番号 3 で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 3 と、配列番号 4 で表されるアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1 と、配列番号 5 で表されるアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 2 と、及び配列番号 6 で表されるアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 3 とを含む抗体、から選択されるヒト抗体又は該抗体断片を含み、前記ヒトモノクローナル抗体は、ヒト I L - 1 7 受容体 A 特異的に結合し、かつ I L - 1 7 A の前記 I L - 1 7 受容体 A への結合を阻害し、かつ該組成物が、患者の爪又は頭皮の乾癬の重症度を低減するべく有効な用量及び頻度で投与される、該組成物を提供する。いくつかの実施形態においては、患者のスコア、N A P S I スコアは、6 以下に低減される。別の実施形態では、患者の m N A P S I スコアは、罹患爪において 3 以下に低減される。別の実施形態では、患者の N A P S I スコアは 6 以下に維持され、又は患者の m N A P S I スコアは 3 以下で維持される。
20

【 0 0 4 6 】

任意の前述の方法又は任意の治療剤において、薬物又は組成物は、局面型皮疹を有する乾癬などの乾癬に罹患し、かつ乾癬に罹患した約 9 . 7 5 % 以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約 9 . 5 % 以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約 9 . 2 5 % 以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約 9 % 以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約 8 . 5 % 以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約 8 % 以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約 7 . 5 % 以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約 7 % 以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約 6 . 5 % 以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約 6 % 以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約 5 . 5 % 以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約 5 % 以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約 4 . 5 % 以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約 4 % 以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約 3 . 5 % 以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約 3 % 以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約 2 . 7 5 % 未満の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約 2 . 5 % 以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約 1 . 7 5 % 以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約 1 . 5 % 以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約 1 . 2 5 % 以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約 1 % 以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約 0 . 9 % 以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約
30
40
50

0.8%以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約0.7%以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約0.6%以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約0.5%以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約0.4%以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約0.3%以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約0.2%以下の体表面積を有する患者、又は乾癬に罹患した約0.1%以下の体表面積を有する患者に対し投与される。

【0047】

任意の前述の方法又は任意の治療剤において、薬物又は組成物は、局面型皮疹を有する乾癬などの乾癬に罹患し、かつ乾癬に罹患した約5%～約9.9%の体表面積、又は乾癬に罹患した約2.5%～約9%の体表面積、又は乾癬に罹患した約19%～約9%の体表面積、又は乾癬に罹患した約4%～約8%の体表面積、又は乾癬に罹患した約2%～約8%の体表面積、又は乾癬に罹患した約3%～約7%の体表面積、又は乾癬に罹患した約2%～約7%の体表面積、又は乾癬に罹患した約1%～約7%の体表面積、又は乾癬に罹患した約2%～約6%の体表面積、又は乾癬に罹患した約1%～約6%の体表面積、又は乾癬に罹患した約0.5%～約6%の体表面積、又は乾癬に罹患した約1%～約5%の体表面積、又は乾癬に罹患した約0.75%～約5%の体表面積、又は乾癬に罹患した約0.5%～約5%の体表面積、又は乾癬に罹患した約1%～約4%の体表面積、又は乾癬に罹患した約0.75%～約4%の体表面積、又は乾癬に罹患した約0.5%～約4%の体表面積、又は乾癬に罹患した約0.25%～約4%の体表面積、又は乾癬に罹患した約0.5%～約2%の体表面積、又は乾癬に罹患した約0.25%～約2%の体表面積、又は乾癬に罹患した約0.5%～約1%の体表面積を有する患者に対し投与される。10

【0048】

本発明の別の態様は、頭皮の乾癬を治療する方法であって、少なくとも15又は少なくとも10又は少なくとも5の治療前PSSISコアか、或いは少なくとも30%、又は少なくとも20%、又は少なくとも10%の治療前SSAスコアを有する患者に対し、配列番号7で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインと、配列番号8で表されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインとを含む抗体；配列番号9で表される完全長軽鎖と、配列番号10で表される完全長重鎖とを含む抗体、及び配列番号1で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1と、配列番号2で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2と、配列番号3で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3と、配列番号4で表されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR1と、配列番号5で表されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR2と、及び配列番号6で表されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR3とを含む抗体、から選択される抗体又は該抗体断片を含む組成物を、投与することを含み、前記抗体がヒトIL-17RAに特異的に結合する、該方法を提供する。抗体又は該抗体断片は、かつIL-17AのIL-17受容体Aへの結合を阻害する、ヒトモノクローナル抗体であり得る。いくつかの実施形態においては、患者のPSSISコアは14以下に低減される。別の実施形態では、患者のPSSISコアは14以下に維持される。別の実施形態では、患者のSSAは25%以下に低減される。別の実施形態では、患者のSSAは25%以下に維持される。30

【0049】

本発明の別の態様は、頭皮の乾癬の治療用の薬物を調製するための抗体又は該抗体断片の使用であって、薬物は、少なくとも15又は少なくとも10又は少なくとも5の治療前PSSISコアか、或いは少なくとも30%、又は少なくとも20%、又は少なくとも10%の治療前SSAスコアを有する患者への投与用であり、かつ該抗体又は該抗体断片が：配列番号7で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインと、配列番号8で表されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインとを含む抗体；配列番号9で表される完全長軽鎖と、配列番号10で表される完全長重鎖とを含む抗体、及び配列番号1で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1と、配列番号2で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2と、配列番号3で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3と、配列番号4で表されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR1と、配列番号5で表されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR2と40

、及び配列番号6で表されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR3とを含む抗体、から選択され、前記抗体がヒトIL-17RAに特異的に結合する、該使用を提供する。抗体又は該抗体断片は、かつIL-17AのIL-17受容体Aへの結合を阻害する、ヒトモノクローナル抗体であり得る。いくつかの実施形態においては、患者のPSSIスコアは14以下に低減される。別の実施形態では、患者のPSSIスコアは14以下に維持される。別の実施形態では、患者のSSAは25%以下に低減される。別の実施形態では、患者のSSAは25%以下に維持される。

【0050】

本発明の別の態様は、頭皮の乾癬の治療における使用のための組成物であって、該組成物は、少なくとも15又は少なくとも10又は少なくとも5の治療前PSSIスコアか、或いは少なくとも30%、又は少なくとも20%、又は少なくとも10%の治療前SSAスコアを有する患者への投与用であり、かつ抗体又は該抗体断片が：配列番号7で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインと、配列番号8で表されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインとを含む抗体；配列番号9で表される完全長軽鎖と、配列番号10で表される完全長重鎖とを含む抗体、及び配列番号1で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1と、配列番号2で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2と、配列番号3で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3と、配列番号4で表されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR1と、配列番号5で表されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR2と、及び配列番号6で表されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR3とを含む抗体、から選択され、前記抗体がヒトIL-17RAに特異的に結合する、該組成物を提供する。抗体又は該抗体断片は、かつIL-17AのIL-17受容体Aへの結合を阻害する、ヒトモノクローナル抗体であり得る。ある実施形態では、患者のPSSIスコアは14以下に低減される。別の実施形態では、患者のPSSIスコアは14以下に維持される。別の実施形態では、患者のSSAは25%以下に低減される。

【0051】

例えば、前述の方法は、14以下のPSSIスコア、又は13以下のPSSIスコア、12以下のPSSIスコア、10以下のPSSIスコア、9以下のPSSIスコア、8以下のPSSIスコア、7以下のPSSIスコア、6以下のPSSIスコア、5以下のPSSIスコア、4以下のPSSIスコア、3以下のPSSIスコア、2以下のPSSIスコア、1以下のPSSIスコアに低減及び維持するべく有効な一回量の抗体又は該抗体断片を含む、一回量若しくは任意の治療剤、薬物、又は組成物を投与することを含む。任意の前述の方法の該用量の抗体又は該抗体断片は、結果として12から14の範囲のPSSIスコア、又は10から14の範囲のPSSIスコア、又は8から14の範囲のPSSIスコア、又は6から14の範囲のPSSIスコア、又は4から14の範囲のPSSIスコア、又は2から14の範囲のPSSIスコア、又は10から12の範囲のPSSIスコア、又は8から12の範囲のPSSIスコア、又は6から12の範囲のPSSIスコア、又は4から12の範囲のPSSIスコア、又は2から12の範囲のPSSIスコア、又は8から10の範囲のPSSIスコア、又は6から10の範囲のPSSIスコア、又は4から10の範囲のPSSIスコア、又は2から10の範囲のPSSIスコア、又は6から8の範囲のPSSIスコア、又は4から8の範囲のPSSIスコア、又は2から8の範囲のPSSIスコア、又は4から6の範囲のPSSIスコア、又は2から6の範囲のPSSIスコア、又は2から4の範囲のPSSIスコアを生じる。

【0052】

別の実施形態では、前述の方法は、25%以下のSSAスコア、又は20%以下のSSAスコア、又は15%以下のSSAスコア、又は10%以下のSSAスコア、又は5%以下のSSAスコア、又は2%以下のSSAスコアに低減又は維持するべく有効な用量の抗体又は該抗体断片を含む、一回量又は任意の、治療剤、薬物、又は組成物を投与することを含む。任意の前述の方法の抗体又は該抗体断片の用量は、結果として20%から30%の範囲のSSAスコア、又は15%から30%の範囲のSSAスコア、又は10%から30%の範囲のSSAスコア、又は20%から25%の範囲のSSAスコア、又は15%か

10

20

30

40

50

ら 25 % の範囲の S S A スコア、又は 10 % から 25 % の範囲の S S A スコア、又は 5 % から 25 % の範囲の S S A スコア、又は 15 % から 20 % の範囲の S S A スコア、又は 10 % から 20 % の範囲の S S A スコア、又は 5 % から 20 % の範囲の S S A スコア、又は 12 % から 15 % の範囲の S S A スコア、又は 10 % から 15 % の範囲の S S A スコア、又は 5 % から 15 % の範囲の S S A スコア、又は 2 % から 15 % の範囲の S S A スコア、又は 7 % から 10 % の範囲の S S A スコア、又は 5 % から 10 % の範囲の S S A スコア、又は 2 % から 10 % の範囲の S S A スコア、又は 5 % から 7 % の範囲の S S A スコア、又は 2 % から 7 % の範囲の S S A スコアを生じる。

【 0 0 5 3 】

10

任意の前述の方法において、抗体又は該抗体断片などの抗原結合タンパク質は、皮下自動注射などの皮下注射、病巣内注射、局所投与、又は静脈内注射若しくは点滴による全身投与により、それを要する患者に投与される。抗原結合タンパク質は、単独で、又は爪若しくは頭皮の乾癬用の別の治療と組み合わせて投与され得る。

【 0 0 5 4 】

任意の前述の治療剤、薬物、又は組成物は、皮下自動注射などの皮下注射、病巣内注射、局所投与、又は静脈内注射若しくは点滴による全身投与により、それを要する患者に投与される。治療剤、薬物、又は組成物は、単独で、又は爪若しくは頭皮の乾癬用の別の治療と組み合わせて投与され得る。

【 0 0 5 5 】

20

任意の前述の方法において、抗体又は該抗体断片は、第 2 の治療とともに投与される。加えて、任意の前述の治療剤、薬物、及び組成物は、第 2 の治療とともに投与され得る。第 2 の治療は、抗体又は該抗体断片を含む前記組成物の投与の前か、同時か、又は後に投与される。

【 0 0 5 6 】

1 つの実施形態では、第 2 の治療は、フルオロウラシル、ジトラノール、タザロテン、シクロスボリン、カルシニューリン (calcineurin) 阻害剤、トリアムシノロン、フルオシノニド、ステロイド外用薬、ビタミン D 3 、ビタミン D 3 類似体、ジブロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、カルシポトリオール、クロベタゾール、XAMIOL、及び DAIVOBET 、コールタール、尿素、コルチコステロイド、レチノイド、アントラリン、メトレキセート外用薬、ケラトリティクス、サリチル酸、トファシチナブ (tofacitinab) 、アプレミラスト、JAK 阻害剤外用薬、及びそれらの組合せなどの局所治療である。

30

【 0 0 5 7 】

1 つの実施形態では、第 2 の治療は、レチノイド、アシトレチン シクロスボリン、メトトレキセート、アプレミラスト、トファシチニブ、経口 JAK 阻害剤、経口 P I 3 キナーゼ阻害剤、経口 M A P キナーゼ阻害剤、フマダーム、フマレート、ジメチルフマレート、スルファサラジン、レフルノミド、カルシニューリン阻害剤、アザチオプリン、チオグリアニン、ヒドロキシウレア、ヒドロキシクロロキン、スルファサラジン、及び抗真菌剤、並びにそれらの組合せなどの、全身治療である。第 2 の治療はまた、アンタゴニスト、例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト、アレファセプト、ウステキヌマブ、イキセキズマブ、セクキヌマブ、グセルクマブ、及びそれらの組合せといった、T N F 、 I L - 1 7 、 I L - 1 2 / 2 3 、又は I L - 2 3 に特異的な、抗体又はキメラタンパク質などのバイオロジックである。

40

【 0 0 5 8 】

別の実施形態では、第 2 の治療は、トリアムシノロンアセトニド光化学療法、レーザ療法、エキシマーレーザ、紫外線 A 波 (PUVA) を用いる経口 / 局所ソラレン、パルス色素レーザ、放射線療法、表面放射線治療、電子線治療、グレンツ線治療、デルマトームシェービング (ermatome shaving) 、アロエベラ抽出物、狭帯域 U 療法、U V 療法、及びそれらの組合せである。

50

【0059】

任意の第2の治療は、1つ以上の全身治療と組合された局所療法、又は、トリアムシノロンアセトニド光化学療法、レーザ療法、エキシマーレーザ、UVAを用いる経口／局所ソラレン(PUVA)、パルス色素レーザ、放射線療法、表面放射線治療、電子線治療、グレンツ線治療、デルマトームシェービング(ermatome shaving)、アロエベラ抽出物、UV治療の1つ以上と組合された局所療法か、或いは、トリアムシノロンアセトニド光化学療法、レーザ療法、UVAを用いる経口／局所ソラレン(PUVA)、パルス色素レーザ、放射線療法、表面放射線治療、電子線治療、グレンツ線治療、デルマトームシェービング(ermatome shaving)、アロエベラ抽出物、狭帯域U療法、及びUV治療、並びにそれらの組合せ、の1つ以上と組合された全身治療などの、組合せである。

【0060】

本発明の任意の方法、薬物、組成物、又は治療剤において、投与された抗体は：a．ヒト抗体；b．ヒト化抗体；c．キメラ抗体；d．モノクローナル抗体；e．抗原結合抗体フラグメント；f．単鎖抗体；g．ダイアボディ；h．トリアボディ；i．テトラボディ；j．Fabフラグメント；k． $F(ab')_2$ フラグメント；l．IgD抗体；m．IgE抗体；n．IgM抗体；o．IgG1抗体；p．IgG2抗体；q．IgG3抗体；及びr．IgG4抗体からなる群より選択される。本発明の任意の方法においては、抗体は、ヒトIgG2モノクローナル抗体である。

【0061】

本発明の任意の方法、薬物、組成物、又は治療剤において、投与された組成物は医薬組成物であり、該医薬組成物は、薬学的に許容される希釈剤をさらに含む。とりわけ、医薬組成物は、以下の製剤を含み、即ちグルタミン酸緩衝液と、濃度100～150mg/mlのIL-17RA抗原結合タンパク質との水溶液であり、かつ：a)前記グルタミン酸緩衝液が、5～30mM±0.2mMのグルタミン酸濃度を含み；b)前記グルタミン酸緩衝液が、4.5～5.2±0.2のpHを含み；c)前記製剤がさらに、2～4%(w/v)のプロリン及び0.005～0.02%(w/v)のポリソルベート20を含む。この製剤は、275～325osmの浸透圧モル濃度を有し、かつ25において5～7cPの粘度を有する。

【図面の簡単な説明】

【0062】

【図1】図1は、実施例1に記載された臨床研究の全体的なスキームを示す図である。

【図2】図2は、研究対象において2週間ごとに測定されたPSSI-75を示す図である。y軸は応答者の割合を表す。

【図3】図3は、研究対象において2週間ごとに測定されたPSSI-100を示す図である。y軸は応答者の割合を表す。

【図4】図4は、ベースラインからのPSSI改善率を示す図である。y軸は応答者の割合を表す。

【図5】図5は、実施例1の研究の導入期における処理群によるNAPSISコアを示す図である。y軸は、観察されたNAPSISコアを示す。

【図6】図6は、52週を通した導入期における、処理群により再無作為化されない被験者についてのNAPSISコアを示す図である。y軸は、観察されたNAPSISコアを示す。

【図7】図7は、実施例2において記載された第II相試験における、ベースラインからのNAPSISコアの平均変化率(パネルA)、及びベースラインからのPSSIの平均変化率を示す図である。横軸は、プロダルマブ又はプラセボの最初の投与からの週を示す。

【発明を実施するための形態】

【0063】

本明細書で用いたセクションの見出しありは、まとめる目的のためにすぎず、記載された内

10

20

30

40

50

容が制限されるものとして解釈されるべきではない。

【0064】

組換えDNA、オリゴヌクレオチド合成、組織培養、及び形質転換、タンパク質精製その他には、標準的な技術が使用される。酵素反応及び精製技術は、製造業者の仕様書に従うか、又は当該技術分野において一般に遂行される通りに、又は本明細書に記載された通りに実施される。以下の手順及び技術は、一般的に、当該技術分野において周知の常法に従い、かつ本明細書全体を通して引用及び議論されている種々の一般的な及びさらに特定的な参考文献に記載されているように実施される。例えば、Sambrookら著、「Molecular Cloning: A Laboratory Manual」、第3版、Cold Spring Harbor Laboratory Press、Cold Spring Harbor、N.Y. 2001年（これは、あらゆる目的のために参考として本明細書において援用される）を参照のこと。特に定義されない限り、本明細書に関連して使用される命名法、並びに本明細書に記載された分析化学、有機化学、及び、医薬品及び製薬化学の実験法及び技術は、当該技術分野において周知のかつ一般的に使用されるものである。標準的な技術が、化学合成、化学分析、製剤、処方、及び送達並びに患者の治療に使用される。

【0065】

（IL-17A、IL-17F、及びIL-17RA）

IL-17A及びIL-17Fの生物活性は、IL-17RAに依存する。本明細書で用いる場合、「IL-17受容体A」又は「IL-17RA」（本明細書では互換的に使用され、同様にIL-17受容体とIL-17Rとは同じ受容体を指す）は、細胞表面受容体及び受容体複合体（限定するものではないが、IL-17RA-IL-17RC複合体、及びIL-17RA-IL-17RB複合体など）を意味する。特定の理論に拘束されるものではないが、様々なIL-17RA受容体複合体は1つ以上のリガンド：IL-17A、IL-17F、IL-17A/F、及びIL-17C、に結合することが知られ、その結果として細胞内のシグナル伝達経路を開始する。IL-17RAタンパク質はまた、変異体も包含する。IL-17RAタンパク質はまた、膜貫通及び/又は細胞内ドメインの全て若しくは一部をもたない、細胞外ドメインなどのフラグメント、並びに細胞外ドメインのフラグメントも包含する。IL-17RAのクローニング、特性評価、及び調製は、例えば、米国特許第6,072,033号明細書（これは、その記載全体が参考として本明細書に援用される）に記載されている。ヒトIL-17RAのアミノ酸配列は、配列番号13に示される。本発明の方法において有用な可溶性型のhuIL-17RAは、細胞外ドメインか、又はシグナルペプチドを欠く成熟型か、或いは、IL-17A及び/又はIL-17F、若しくはIL-17A及び/又はIL-17Fのヘテロメリックバージョンへの結合能を保持した細胞外ドメインのフラグメントを包含する。IL-17RAの別の形態は、突然変異タンパク質及び変異体であって、IL-17RAが、IL-17A及び/又はIL-17F、或いはIL-17A及び/又はIL-17Fのヘテロメリックバージョンへの結合能を保持する限り、配列番号13の天然のIL-17RAに対し少なくとも70%~99%の間の相同性があり、かつ米国特許第6,072,033号明細書に記載されたものを包含する。用語「IL-17RA」はまた、IL-17RAアミノ酸配列の翻訳後修飾物も含む。翻訳後修飾は、制限されるものではないが、N-及びO-結合型グリコシル化を含む。

【0066】

（IL-17RA抗原結合タンパク質）

本発明はまた、頭皮及び爪の乾癬を治療する方法であって、IL-17RAに特異的に結合する抗原結合タンパク質を投与することを含む、該方法も提供する。本発明の方法は、米国特許第7,767,206号明細書（これは、その記載全体が参考として本明細書に援用される）に記載されたIL-17RA抗原結合タンパク質を投与することを含む。

【0067】

特定の態様においては、本発明は、頭皮及び爪の乾癬を治療する方法であって、配列番

10

20

30

40

50

号9で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖と、配列番号10で表されるアミノ酸配列を含む重鎖とを含む抗体を投与すること、又は配列番号11のヌクレオチド配列によりコードされた軽鎖と、配列番号12のヌクレオチド配列によりコードされた重鎖とを含む抗体を投与することを含む、該方法を提供する。この抗体は、米国特許第7,767,206号明細書（これは、その記載全体が参考として本明細書に援用される）に詳細に記載されている。この抗体はまた、プロダルマブとも称される。

【0068】

例えば、本発明の方法は、IL-17RAに特異的に結合する抗体を投与することを含み、かつ前記抗体は、配列番号1で表されるアミノ酸配列を有する軽鎖CDR1と、配列番号2で表されるアミノ酸配列を有する軽鎖CDR2と、配列番号3で表されるアミノ酸配列を有する軽鎖CDR3と、及び配列番号4で表されるアミノ酸配列を有する重鎖CDR1と、配列番号5で表されるアミノ酸配列を有する重鎖CDR2と、及び配列番号6で表されるアミノ酸配列を有する重鎖CDR3；及び該抗体断片、誘導体、突然変異タンパク質、及び変異体を含む。

【0069】

例えば、抗原結合タンパク質の実施形態は、これを要する患者への、IL-17RAに特異的に結合するペプチド及び／又はポリペプチド（これは、任意選択的に翻訳後修飾物を含む）を含む。抗原結合タンパク質の実施形態は、本明細書で様々に定義されたような、IL-17RAに特異的に結合する抗体及び該抗体断片を含む。本発明の態様は、IL-17RAに特異的に結合し、かつアンタゴニスト活性を有する抗体を包含する。本発明におけるアンタゴニスト活性は、IL-17RAと受容体のリガンドとの間の結合が阻害されるか否かにかかわらず、その活性がIL-17RAの生体応答を阻害する限り、任意の活性であり得る。生体応答の具体例は、IL-17RA発現細胞の増殖、浸潤、及び移動、IL-17RA発現細胞からのサイトカイン生産などを包含する。本発明の態様は、ヒトIL-17RAに特異的に結合し、かつIL-17A及び／又はIL-17Fが、IL-17RAか、又はIL-17RAとIL-17RCとのヘテロマー複合体と、結合及び活性化するのを阻害する抗体を包含する。本明細書全体を通して、IL-17A及び／又はIL-17Fを阻害することについて言及する場合、このことがまたIL-17A及びIL-17Fのヘテロマーを阻害することも含むことが理解される。本発明の態様は、ヒトIL-17RAに特異的に結合し、かつIL-17RAがホモマー又はヘテロマー型の機能性の受容体複合体、例えば、制限されるものではないが、IL-17RA-IL-17RC複合体、を形成するのを部分的又は完全に阻害する抗体を包含する。本発明の態様は、ヒトIL-17RAに特異的に結合し、かつIL-17RAが、ホモマー又はヘテロマー型の機能性の受容体複合体、例えば、制限されるものではないが、IL-17RA／IL-17RC複合体、を形成するのを部分的又は完全に阻害し、かつIL-17A及び／又はIL-17F、或いはIL-17A／IL-17Fヘテロマーが、IL-17RA又はIL-17RAヘテロマー受容体複合体に結合するのを必ずしも阻害しない抗体を包含する。

【0070】

本発明の抗原結合タンパク質は、IL-17RAに特異的に結合する。本明細書で用いる場合「特異的に結合する」とは、抗原結合タンパク質が、他のタンパク質よりもIL-17RAに優先的に結合することを意味する。いくつかの実施形態では、「特異的に結合する」とは、IL-17RA抗原結合タンパク質が、IL-17RAに対し他のタンパク質に対するよりも高い親和性を有することを意味する。例えば、平衡解離定数は、 $< 10^{-7}$ から $10^{-11} M$ 、又は $< 10^{-8}$ から $< 10^{-10} M$ 、又は $< 10^{-9}$ から $< 10^{-10} M$ である。

【0071】

本明細書に記載されたIL-17RA抗体の種々の実施形態について言及する場合、それがまた、そのIL-17RA結合フラグメントも包含することが理解される。IL-17RA結合フラグメントは、IL-17RAに特異的に結合する能力を保持した、本明細

10

20

30

40

50

書に記載された任意の抗体フラグメント又はドメインを含む。前記 I L - 1 7 R A 結合フラグメントは、本明細書に記載された任意の骨格にある。前記 I L - 1 7 R A 結合フラグメントはまた、本明細書全体を通して記載されたように、 I L - 1 7 R A の活性化を阻害する能力も有する。

【 0 0 7 2 】

さらなる変形においては、抗原結合タンパク質は、 A) 配列番号 4 ~ 6 のいずれかの H - C D R 1 、 H - C D R 2 、及び H - C D R 3 を含む重鎖アミノ酸配列と、及び B) 配列番号 1 ~ 3 のいずれかの L - C D R 1 、 L - C D R 2 、及び L - C D R 3 を含む軽鎖アミノ酸配列とを含む。別の変形においては、抗原結合タンパク質は、配列番号 4 ~ 6 からなる群より選択される重鎖アミノ酸配列、又は配列番号 1 ~ 3 からなる群より選択される軽鎖アミノ酸配列に対し、少なくとも 8 0 % 、 8 1 % 、 8 2 % 、 8 3 % 、 8 4 % 、 8 5 % 、 8 6 % 、 8 7 % 、 8 8 % 、 8 9 % 、 9 0 % 、 9 1 % 、 9 2 % 、 9 3 % 、 9 4 % 、 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 9 9 % 相同であるアミノ酸配列を含む。
10

【 0 0 7 3 】

別の実施形態では、本発明は、 I L - 1 7 R A に特異的に結合する抗原結合タンパク質であって、前記抗原結合タンパク質が軽鎖 C D R 1 、 C D R 2 、 C D R 3 と、重鎖 C D R 1 、 C D R 2 、 C D R 3 とを含み、抗体 A M - 1 4 の以下の C D R 配列：；軽鎖 C D R 1 (配列番号 1) 、 C D R 2 (配列番号 2) 、 C D R 3 (配列番号 3) 、及び重鎖 C D R 1 (配列番号 4) 、 C D R 2 (配列番号 5) 、 C D R 3 (配列番号 5) とは、合計 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、又は 6 個以下のアミノ酸の付加、置換、及び / 又は欠失によって異なる、該抗原結合タンパク質；及び該抗体断片、誘導体、突然変異タンパク質、及び変異体を提供する。
20

【 0 0 7 4 】

別の実施形態では、軽鎖可変ドメインは、配列番号 1 1 の軽鎖ポリヌクレオチド配列の相補体に対し、中程度にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含む。

【 0 0 7 5 】

別の実施形態では、重鎖可変ドメインは、配列番号 1 2 の重鎖ポリヌクレオチド配列の相補体に対し、中程度にストリンジェント又はストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含む。
30

【 0 0 7 6 】

したがって、種々の実施形態において、本発明の抗原結合タンパク質は、ヒト及びモノクローナル抗体、二重特異性抗体、ダイアボディ、ミニボディ、ドメイン抗体、合成抗体（時には本明細書において「抗体模倣物」と称される）、キメラ抗体、抗体融合物（時には「抗体コンジュゲート」と称される）、及び各フラグメントをそれぞれ含む、従来の抗体のスカフォードを含む。上記記載の C D R 及び C D R の組合せは、以下の任意のスカフォード中へ移植される。

【 0 0 7 7 】

本明細書で用いる場合、「抗体」とは、本明細書において様々に記載されたような、 1 つの抗原に対し特異的に結合する 1 つ以上のポリペプチド鎖を含む、種々の形態のモノマーやマルチマータンパク質を指す。いくつかの実施形態では、抗体は組換え D N A 技術により產生される。さらなる実施形態では、抗体は天然に生じる抗体の酵素的又は化学的切斷により產生される。別の態様においては、抗体は： a) ヒト抗体； b) ヒト化抗体； c) キメラ抗体； d) モノクローナル抗体； e) ポリクローナル抗体； f) 組換え抗体； g) 抗原結合抗体フラグメント； h) 単鎖抗体； i) ダイアボディ、 j) トリアボディ； k) テトラボディ； l) F a b フラグメント； m) F (a b ')₂ フラグメント； n) I g D 抗体； o) I g E 抗体； p) I g M 抗体； q) I g A 抗体； r) I g G 1 抗体； s) I g G 2 抗体； t) I g G 3 抗体；及び u) I g G 4 抗体、からなる群より選択される。
40

【 0 0 7 8 】

「ヒト化抗体」とは、一般に、ヒト抗体に見られる配列と交換された可変ドメインフレ
50

ームワーク領域を持っている非ヒト抗体を指す。一般に、ヒト化抗体においては、CDRを除く全抗体がヒト由来のポリヌクレオチドによりコードされるか、又はそのCDR内を除きかかる抗体と同じである。CDRは、抗体を作製するためにその一部又は全てが非ヒト生物に由来する核酸によりコードされ、ヒト抗体可変領域のベータシートフレームワーク中へ移植され、その特異性は移植されたCDRにより決定される。かかる抗体の作製は、例えば国際公開第92/11018号、Jones、「Nature」、1986年、第321巻、p.522-525、Verhoevenら、「Science」、1988年、第239巻、p.1534-1536において記載されている。ヒト化抗体はまた、遺伝子改変された免疫系をもつマウスを用いて生成され得る。Roqueら、「Biotechnol. Prog.」、2004年、第20巻、p.639-654。本発明においては、同定されたCDRはヒトであり、したがってヒト化及びキメラ抗体の双方は、この文脈においては、いくらかの非ヒトCDRを含む；例えば、CDRH3及びCDRL3領域を、異なる特定の起源に由来する1つ以上の他のCDR領域とともに含む、ヒト化抗体が生成される。
10

【0079】

1つの実施形態では、IL-17RA抗原結合タンパク質は、多特異性抗体であり、かつ特に、時には「ダイアボディ」とも称される二重特異性抗体である。これらは2つ（又はそれより多い）異なる抗原に結合する抗体である。ダイアボディは、当該技術分野において既知の様々な方法で製造され得（Holliger及びWinter、「Current Opinion Biotechnol.」、1993年、第4巻、p.446-449.）、例えば化学的に、又はハイブリッドハイブリドーマから調製される。
20

【0080】

1つの実施形態では、IL-17RA抗原結合タンパク質は、ミニボディである。ミニボディは、CH3ドメインに連結されたscFvを含む最小化された抗体様タンパク質である。Huら、「Cancer Res.」、1996年、第56巻、p.3055-3061。

【0081】

1つの実施形態では、IL-17RA抗原結合タンパク質は、抗体フラグメントであり、本明細書で概説されたIL-17RAに対する結合特異性を保持した任意の抗体のフラグメントである。種々の実施形態において、抗原結合タンパク質は、制限されるものではないが、Fab、Fab'、Fab'₂、Fv、又は単鎖Fvフラグメントを含む。少なくとも、本明細書で示されたような抗体は、1つ以上のCDRなどの、軽又は重鎖可変領域の全て若しくは一部を含む、IL-17RAに対し特異的に結合するポリペプチドを含む。
30

【0082】

IL-17RA結合抗体フラグメントのさらなる例は、制限されるものではないが、(i) VL、VH、CL、及びCH1ドメインからなるFabフラグメント、(ii) VH及びCH1ドメインからなるFdフラグメント、(iii) 単一抗体のVL及びVHドメインからなるFvフラグメント；(iv) 单一可変部からなるdAbフラグメント（Wardら、「Nature」、1989年、第341巻、p.544-546）、(v) 単離されたCDR領域、(vi) 2つの連結されたFabフラグメントを含む二価のフラグメントである、Fab'₂フラグメント、(vii) 单鎖Fv分子(scFv)、これにおいてVHドメイン及びVLドメインは、この2つのドメインをつないで抗原結合部位を形成させるペプチドリンカーによって連結される（Birdら、「Science」、1988年、第242巻、p.423-426、Hustonら、「Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.」、1988年、第85巻、p.5879-5883、(viii) 二重特異性单鎖Fvダイマー(PCT/US92/09965)、及び(ix) 遺伝子融合により構築された、多価又は多特異性フラグメントである、「ダイアボディ」又は「トリアボディ」（Tomlinsonら、「Methods Enzymol.」、2000年、第326巻、p.461-479；国際公開第94/13804号
40
50

; Holligerら、「Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.」、1993年、第90巻、p. 6444-6448)を包含する。抗体フラグメントは修飾される。例えば、分子はVH及びVLドメインを連結するジスルフィド架橋を取込むことにより安定化される(Reiterら、「Nature Biotech.」、1996年、第14巻、p. 1239-1245)。本発明の態様は、これらのフラグメントの非CDR成分がヒトの配列である、実施形態を包含する。

【0083】

1つの実施形態では、IL-17RA抗原結合タンパク質は、完全ヒト抗体である。この実施形態では、上記に概説したように、特異的構造は、CDR領域を含んで描かれる完全な重鎖及び軽鎖を含む。さらなる実施形態は、本発明のCDRの1つ以上を、別のヒト抗体に由来する他のCDR、フレームワーク領域、J及びD領域、定常領域などとともに利用する。例えば、本発明のCDRは、任意の数のヒト抗体、とりわけ、市販の関連抗体のCDRを置換え得る。

【0084】

単鎖抗体は、重鎖及び軽鎖可変ドメイン(Fv領域)断片をアミノ酸架橋(短いペプチドリンカー)により連結し、結果として单一のポリペプチド鎖を生じることにより形成される。かかる単鎖Fv(scFv)は、2つの可変ドメインポリペプチド(VL及びVH)をコードするDNAの間に、ペプチドリンカーをコードするDNAを融合することにより調製された。得られたポリペプチドは、2つの可変ドメインの間のフレキシブルリンカーの長さに依存して、自身の上に折畳まれ得て、抗原結合モノマーを形成するか、又はマルチマー(例えば、二量体、三量体又は四量体)を形成し得る(Korttら、「Prot. Eng.」、1997年、第10巻、p. 423; Korttら、「Biomol. Eng.」、2001年、第18巻、p. 95-108)。異なるVL及びVH含有ポリペプチドを結合することにより、異なるエピトープに結合するマルチマーのscFvを形成できる(Kriangkumら、「Biomol. Eng.」、2001年、第18巻、p. 31-40)。単鎖抗体の製造のために開発された技術は、米国特許第4,946,778号明細書; Bird、「Science」、1988年、第242巻、p. 423; Hustonら、「Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.」1988年、第85巻、p. 5879; Wardら、「Nature」、1989年、第334巻、p. 544; de Graafら、「Methods Mol. Biol.」、2002年、第178巻、p. 379-87に記載されたものを包含する。

【0085】

本明細書で用いる場合、「タンパク質」により、少なくとも2つの共有結合的に結合されたアミノ酸が意味され、これはタンパク質、ポリペプチド、オリゴペプチド、及びペプチドを包含する。いくつかの実施形態では、2つ以上の共有結合的に結合されたアミノ酸は、ペプチド結合により結合される。例えば以下に概説されるような発現系及び宿主細胞を用いてタンパク質が組換え的に作製される場合に、タンパク質は、天然に生じるアミノ酸とペプチド結合とから構成される。別法として、タンパク質は、合成アミノ酸(例えば、ホモフェニルアラニン、シトルリン、オルニチン、及びノルロイシン)、又はペプチド模倣構造物、即ちペプトイドなどの「ペプチド又はタンパク質類似体」(Simonら、「Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.」、1992年、第89巻、p. 9367(参考として本明細書に援用)参照)を包含し、これは、プロテアーゼ又は他の生理的及び/又は保存条件に対し抵抗性であり得る。かかる合成アミノ酸は、抗原結合タンパク質が当該技術分野において周知の通常法によりインビトロで合成される場合に特に取込まれる。加えて、ペプチド模放物、合成及び天然に生じる残基/構造物の任意の組合せが使用され得る。「アミノ酸」はまた、プロリン及びヒドロキシプロリンなどのイミノ酸残基も包含する。アミノ酸「R基」又は「側鎖」は、(L)-又は(S)-立体配置のいずれかである。特定の実施形態では、アミノ酸は(L)-又は(S)-立体配置にある。

【0086】

10

20

30

40

50

いくつかの態様において、本発明は、IL-17RAに結合する組換え抗原結合タンパク質を、いくつかの実施形態においては、組換えヒトIL-17RA若しくはその一部を提供する。この文脈において、「組換えタンパク質」とは、任意の技術及び当該技術分野において周知の方法を用いる組換え技術を使用し、即ち本明細書に記載されたような組換え核酸の発現を介して作製されるタンパク質である。組換えタンパク質製造のための方法及び技術は、当該技術分野において周知である。本発明の実施形態は、野生型IL-17RA及びその変異体に結合する、組換え抗原結合タンパク質を包含する。

【0087】

(乾癬の診断及び治療のためのIL-17RA抗原結合タンパク質の使用)

本発明のIL-17RA抗原結合タンパク質は、IL-17A及び/又はIL-17F活性に関連した疾患又は症状の予防又は治療のために使用される。例えば、本発明のIL-17RA抗原結合ドメインは、頭皮及び/又は爪の乾癬の予防及び治療のために使用される。

10

【0088】

本発明の抗原結合タンパク質、例えばIL-17RAに特異的に結合する抗体及び該抗体断片は、それを要する患者における、頭皮又は爪の乾癬の治療において使用され得る。本発明の抗原結合タンパク質、例えばIL-17Aに特異的に結合する抗体及び該抗体断片は、静脈内注射若しくは点滴、皮下自動注射などの皮下注射、病巣内注射、又は局所投与により投与され得る。抗原結合タンパク質は、単独で、又は爪若しくは頭皮の乾癬のための別の治療と組合せて投与され得る。

20

【0089】

本明細書全体を通して記載されたIL-17RA抗原結合タンパク質の全ての態様は、本明細書に記載された頭皮又は爪の乾癬の治療用の薬物の調製において使用され得る。加えて、本発明のIL-17RA抗原結合タンパク質は、IL-17RAが、そのリガンド、例えばIL-17A及び/又はIL-17Fか、又はIL-17RAと結合する任意の他のIL-17リガンドファミリーと、複合体を、或いはIL-17RAとIL-17RCとを含むヘテロ複合体を形成するのを阻害し、それにより細胞又は組織におけるIL-17RAの生物活性を調整するために使用される。IL-17RAに結合する抗原結合タンパク質は、それ故、他の結合性化合物との相互作用を調整及び/又は阻害し得、かつそれ自体が頭皮又は爪の乾癬の改善において治療的用途を有し得る。特定の実施形態においては、IL-17RA抗原結合タンパク質は、IL-17A及び/又はIL-17F及び/又はIL-17A/Fが、IL-17RAに結合するのを阻害し得、このことはIL-17RA誘導性シグナル伝達カスケードの破壊をもたらし得る。

30

【0090】

爪乾癬用の局所治療は、フルオロウラシル、ジトラノール、アントラリン、タザロテン、シクロスボリン、カルシニューリン(calcineurin)阻害剤、トリアムシノロン、フルオシノニド、ステロイド外用薬、コルチコステロイド、ビタミンD3、ビタミンD3類似体、例えばジプロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、カルシポトリオール(例えば、DAIYOBET)クロベタゾール、XAMIOOLなどの組合せ療法(ジプロピオン酸ベタメタゾン及びカルシポトリオールゲル)、及びそれらの組合せを包含する。

40

【0091】

爪乾癬用の全身治療は、レチノイド、アシトレチンシクロスボリン、抗真菌剤、メトレキセートなどの全身治療と、例えば、アンタゴニスト、例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト、アレファセプト、及びウステキヌマブといった、TNF、IL-17、IL-12/23、又はIL-23に特異的な抗体又はキメラタンパク質などの、バイオロジック療法と、及びそれらの組合せを包含する。

【0092】

爪乾癬用の他のタイプの治療は、トリアムシノロンアセトニド光化学療法、狭帯域光線療法、UVAを用いた光化学療法、UVAを用いた光増感剤ソラレン(soralan)

50

) (PUVA)、レーザ療法、パルス色素レーザ、放射線療法、表面放射線治療、電子線治療、及びグレンツ線治療、及びそれらの組合せを包含する。

【0093】

頭皮の乾癬用の局所治療は、ヒドロコルチゾンなどのコルチコステロイド、クロベタゾン、トリアムシノロン、吉草酸ベタメタゾン(vetamestasome verate)、ジプロピオン酸ベタメタゾン、デソキシメタゾン、サリチル酸、コールタール、ジンクピリチオン、抗真菌剤、ジトラノール、抗糸状菌剤、ビタミンD3、ビタミンD3類似体、尿素、レチノイド、アントラリン、メトレキセート外用薬、ケラトリティクス、及びそれらの組合せを包含する。

【0094】

頭皮の乾癬用の全身治療は、メトレキセート、シクロスボリン、アシトレチン(acritretin)、及び、アンタゴニスト、例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト、及びアレファセプトといった、TNF、IL-17、IL-12/23、又はIL-23に特異的な、抗体又はキメラタンパク質などの、バイオロジック療法、及びそれらの組合せを含む。

【0095】

頭皮の乾癬のための他のタイプの治療は、光化学療法、光増感剤ソラレン(psoriasis)(PUVA)psoralalelectronビーム療法、及びグレンツ線治療、デルマトームシェービング、アロエベラ抽出物、UV治療、及びそれらの組合せを包含する。

【0096】

頭皮又は爪の乾癬の治療は、局所治療用の第一選択薬、又は本明細書に提供された1つ以上の抗原結合タンパク質を用いた治療と組合せた(前処置、後処置、又は同時処置)、疼痛及び炎症のコントロールのための他の薬剤の使用を含む。これらの薬剤は、非ステロイド、抗炎症薬(NSAID)として分類される。第2の処置は、コルチコステロイド、緩効性抗リウマチ薬(SAARD)、又は疾患修飾(DM)薬を包含する。以下の化合物に関する情報は、「The Merck Manual of Diagnosis and Therapy」、第16版、Merck, Sharp & Dohme Research Laboratories, Merck & Co., Rahway, N.J., 1992年、及び「Pharmaprojects」、PJB Publications Ltd.において見出され得る。

【0097】

本明細書に記載された抗原結合タンパク質は、頭皮又は爪の乾癬の治療若しくは予防のための1つ以上のTNF阻害剤、例えば、制限されるものではないが、エタネルセプト[例えばENBREL(登録商標)]を含む全タイプの可溶性TNF受容体、並びに全タイプのモノマー若しくはマルチマーのp75及び/又はp55TNF受容体分子及び該断片；抗ヒトTNF抗体、例えば、制限されるものではないが、インフリキシマブ[例えばREMICADE(登録商標)]、及びD2E7[例えばHUMIRA(登録商標)]などと組合せて(前処置、後処置、又は同時処置)使用される。かかるTNF阻害剤は、TNFのインビボ合成又は細胞外放出を阻止する化合物及びタンパク質を含む。特定の実施形態においては、本発明は、任意の1つ以上の、以下のTNF阻害剤：TNF結合タンパク質[本明細書に記載されたような、可溶性I型TNF受容体、及び可溶性II型TNF受容体('STNFR')]、抗TNF抗体、顆粒球コロニー刺激因子、サリドマイド；BN 50730；テニダブ；E 5531；チアパファンTPCA 4248；ニメスリド；PANAVIR(登録商標)(プロブコール)；ロリプラム；RP 73401；ペプチドT；MDL 201,449A；(1R,3S)-シス-1-[9-(2,6-ジアミノブリニル)]-3-ヒドロキシ-4-シクロペンテンヒドロクロリド；(1R,3R)-トランス-1-[9-(2,6-ジアミノ)プリン]-3-アセトキシシクロペンタン；(1R,3R)-トランス-1-[9-アデニル]-3-アジドシクロペンタンヒドロクロリド、及び(1R,3R)-トランス-1-(6-ヒドロキシ-プリン-9-イ

10

20

30

40

50

ル) - 3 - アジドシクロ - ペンタン、と組合せた(前処置、後処置、又は同時処置)、IL - 17RA抗原結合タンパク質の使用を対象とする。TNF結合タンパク質は、当該技術分野において開示されている(欧洲特許第308378号明細書、欧洲特許第422339号明細書、独国特許第2218101号明細書、欧洲特許第393438号明細書、WO90/13575、欧洲特許第398327号明細書、欧洲特許第412486号明細書、国際公開第91/03553号、欧洲特許第418014号明細書、特許第127,800号明細書/1991、欧洲特許第433900号明細書、米国特許第5,136,021号明細書、独国特許第2246569号明細書、欧洲特許第464533号明細書、国際公開第92/01002号、国際公開第92/13095号、国際公開第92/16221号、欧洲特許第512528、欧洲特許第526905号明細書、国際公開第93/07863号、欧洲特許第568928号明細書、国際公開第93/21946号、国際公開第93/19777号、欧洲特許第417563号明細書、国際公開第94/06476号、及びPCT国際出願第PCT/US97/12244号)。

【0098】

例えば、欧洲特許第393438号明細書及び欧洲特許第422339号明細書は、可溶性I型TNFR受容体(「sTNFR-I」又は「30kDa TNF阻害剤」としても知られる)及び可溶性II型TNFR受容体(「sTNFR-II」又は「40kDa TNF阻害剤」としても知られる)(これらは集合的に「sTNFR」と称される)、並びにその修飾型(例えば、フラグメント、機能性誘導体、及び変異体)のアミノ酸及び核酸配列を教示する。欧洲特許第393438号明細書及び欧洲特許第422339号明細書はまた、阻害剤をコードする役割を果たす遺伝子を単離すること、遺伝子を適当なベクター及びセルタイプにおいてクローニングすること、及び遺伝子を発現して阻害剤を產生すること、そのための方法も開示する。加えて、sTNFR-I及びsTNFR-IIの多価の形態(即ち、1を越える活性部分を含む分子)もまた開示されている。1つの実施形態では、多価の形態は、少なくとも1つのTNF阻害剤と別の成分とを、任意の臨床的に許容されるリンカー、例えばポリエチレンギリコールを用いて(国際公開第92/16221号及び国際公開第95/34326号)、ペプチドリンカーにより(Neveら、「Cytokine」、1996年、第8巻、第5号、p.365-370)、ビオチンに対する化学的カップリング及び次にアビジンに対する結合により(国際公開第91/03553)、及び最後に、キメラ抗体分子を組合せることにより(米国特許第5,116,964号明細書、国際公開第89/09622号、国際公開第91/16437号、及び欧洲特許第315062号明細書)、化学的にカップリングすることによって構築される。

【0099】

本明細書に記載された抗原結合タンパク質は、全ての形態のCD28阻害剤、例えば、制限されるものではないが、アバタセプト[例えばORENICA(登録商標)]と組合せて使用される。

【0100】

本明細書に記載された抗原結合タンパク質は、全ての形態のIL-6及び/又はIL-6受容体阻害剤、例えば、制限されるものではないが、トリリツマブ[例えばACTEMRA(登録商標)]と組合せて使用される。

【0101】

本明細書に記載された抗原結合タンパク質は、全ての形態のIL-23及び/又はIL-12、例えば、制限されるものではないが、ウステキヌマブ(STELARA)及びグセルクマブと組合せて使用される。

【0102】

本明細書に記載された抗原結合タンパク質は、他のIL-17RA阻害剤、例えば、セクキヌマブ及びイキセキズマブと組合せて使用される。

【0103】

本明細書に記載された抗原結合タンパク質は、IL-17RA又はIL-17活性に結合及び/又は阻害する低分子、又は他の炎症促進性サイトカインに結合及び/又は活性阻

害する低分子と組合せて使用される。これらの低分子の例は、Livingstonら著、「Identification and Characterization of Synthetic Small Molecule Macrocycle Antagonists of Human IL17A」、ACR年次総会、2012年11月9-14日（これは、その記載全体が参考として本明細書に援用される）に記載されたもののような、ヒトIL-17Aの合成低分子大環状アンタゴニストを含む。

【0104】

特定の実施形態において、本発明は、本明細書に引用された疾患及び障害の治療のための、抗原結合タンパク質及び任意の1つ以上のNSAIDの使用を対象とする。NSAIDは、その抗炎症作用を、少なくとも一部は、プロスタグランジン合成の阻害に依拠している（Goodman及びGilmann著、「The Pharmacological Basis of Therapeutics」、第7版、MacMillan、1985年）。NSAIDは、少なくとも9つのグループに特徴づけられ得る：（1）サリチル酸誘導体；（2）プロピオン酸誘導体；（3）酢酸誘導体；（4）フェナム酸誘導体；（5）カルボン酸誘導体；（6）酪酸誘導体；（7）オキシカム；（8）ピラゾール；及び（9）ピラゾロン。

【0105】

別の特定の実施形態においては、本発明は、任意の1つ以上のサリチル酸誘導体、プロドラッグエステル、又はその薬学的に許容される塩との組合せにおける（前処置、後処置、又は同時処置）、抗原結合タンパク質の使用を対象とする。かかるサリチル酸誘導体、プロドラッグエステル、及びその薬学的に許容される塩は、アセトアミノサロール、アロキシプリン、アスピリン、ベノリレート、プロモサリゲニン、アセチルサリチル酸カルシウム、コリントリサリチル酸マグネシウム、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸コリン、ジフルシナル、エテルサレート、フェンドサール、ゲンチジン酸、サリチル酸グリコール、サリチル酸イミダゾール、リシン・アセチルサリチル酸、メサラミン、サリチル酸モルホリン、サリチル酸1-ナフチル、オルサラジン、パルサルミド、アセチルサリチル酸フェニル、サリチル酸フェニル、サラセタミド、サリチルアミド-O-酢酸、サルサレート、サリチル酸ナトリウム、及びスルファサラジンを含む。同様の鎮痛及び抗炎症性をもつ構造的に関連したサリチル酸誘導体もまた、このグループに包括されるよう意図されている。

【0106】

なお別の特定の実施形態においては、本発明は、リウマチ性疾患、移植片対宿主病、及び多発性硬化症などの急性及び慢性炎症を含む、本明細書で引用された疾患及び障害の治療のための、任意の1つ以上のコルチコステロイド、プロドラッグエステル、又は薬学的に許容されるその塩と組合せた（前処置、後処置、又は同時処置）、抗原結合タンパク質の使用を対象とする。コルチコステロイド、プロドラッグエステル、及び薬学的に許容されるその塩は、ヒドロコルチゾン及びヒドロコルチゾンから誘導された化合物、例えば21-アセトキシプレグネノロン、アルクロメラゾン、アルゲストン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ブデソニド、クロロブレドニゾン、クロベタゾール、プロピオン酸クロベタゾール、クロベタゾン、酪酸クロベタゾン、クロコルトロン、クロブレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコン、デソニド、デソキシメラゾン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルブレドネット、エノキソロン、フルアザコルト、フルクロロニド、フルメタゾン、ピバル酸フルメタゾン、フルオシノロン（flucinolone）アセトニド、フルニソリド、フルオシノニド、フルオロシノロンアセトニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、ヘキサン酸フルオコルトロン、吉草酸ジフルコルトロン、フルオロメトロン、酢酸フルペロロン、酢酸フルブレドニデン、フルブレドニソロン、フルランデノリド、ホルモコルタル、ハルシノニド、ハロメタゾン、酢酸ハロブレドン、ヒドロコルタメート、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾン、コハク酸ヒドロコルチゾン21-ナトリウム、ヒドロコルチゾンテブテート

10

20

30

40

50

、マジプレドン、メドリソン、メプレドニソン、メチルプレドニソロン、フランカルボン酸モメタゾン、パラメタゾン、プレドニカルペート、プレドニソロン、プレドニソロン21-ジエドリアミノアセテート(driedry amino acetate)、リン酸プレドニソロンナトリウム、コハク酸プレドニソロンナトリウム、21-m-スルホ安息香酸プレドニソロンナトリウム、プレドニソロンナトリウム21-ステアログリコレート、プレドニソロンテブテート、21-トリメチル酢酸プレドニソロン、プレドニソン、プレドニバル、プレドニリデン、21-ジエチルアミノ酢酸プレドニリデン、チキソコルトール、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンベネトニド、及びトリアムシノロンヘキサーセトニドを包含する。同様の鎮痛性及び抗炎症性をもつ構造的に関連したコルチコステロイドもまた、このグループに包括されるよう意図されている。

10

【0107】

抗原結合タンパク質は、抗原結合タンパク質を投与することを含む、IL-17RA活性の低減のために使用される。本発明はまた、本発明の抗原結合タンパク質をIL-17RAに対し提供することを含む、IL-17A及び/又はIL-17Fの、IL-17RAに対する結合及び/又はシグナル伝達を阻害する方法も対象とする。いくつかの実施形態では、抗原結合タンパク質は、IL-17A及びIL-17Fの、IL-17RAに対する結合及び/又はシグナル伝達を阻害する。さらなる実施形態では、抗原結合タンパク質は、IL-17FではなくIL-17Aの、IL-17RAに対する結合及び/又はシグナル伝達を阻害する。別の実施形態では、抗原結合タンパク質は、IL-17AではなくIL-17Fの、IL-17RAに対する結合及び/又はシグナル伝達を阻害する。抗原結合タンパク質は、抗原結合タンパク質を投与することを含む、IL-17RA活性に関連した予後、症状、及び/又は病理の治療において使用される。抗原結合タンパク質は、抗原結合タンパク質を投与することを含む、1つ以上の炎症性サイトカイン、ケモカイン、マトリックスメタロプロテイナーゼ、又はIL-17RA活性化に関連する他の分子の産生を阻害するために使用される。抗原結合タンパク質は抗原結合タンパク質を投与することを含む、制限されるものではないが：IL-6、IL-8、CXCL1、CXCL2、GM-CSF、G-CSF、M-CSF、IL-1、TNF、RANK-L、LIF、PGE2、IL-12、MMP(制限されるものではないが、MMP3及びMMP9など)、GRO、NO、及び/又はC-テロペプチドなどの分子の産生を阻害する方法において使用される。抗原結合タンパク質は、炎症促進性及び自己免疫促進性の免疫応答を阻害し、かつIL-17A及び/又はIL-17F/IL-17RA経路の活性に関連する疾患を治療するべく使用される。

20

【0108】

治療法：医薬製剤、投与の経路

いくつかの実施形態では、本発明は、治療有効量の本発明の1つ又は複数の抗原結合タンパク質を、薬学的に許容される希釈剤、担体、可溶化剤、乳化剤、保存剤、及び/又はアジュバントと一緒に含む、医薬組成物を提供する。加えて、本発明は、かかる医薬組成物を投与することにより、患者を治療する方法を提供する。用語「患者」は、ヒト及び動物の患者を含む。

30

【0109】

本発明の方法は、米国特許第7,767,206号明細書(その記載全体が参考として本明細書に援用される)において記載された任意の製剤を含む、IL-17RA抗原結合タンパク質製剤を含む組成物を、投与することを含む。

40

【0110】

別の実施形態では、本発明の方法において使用されるIL-17抗原結合タンパク質製剤は、米国特許公開第2013/0022621号明細書(その記載全体が参考として本明細書に援用される)において記載された製剤の1つである。例えば、医薬製剤は、グルタミン酸緩衝液と、配列番号4を含む重鎖CDR1、配列番号5を含む重鎖CDR2、配列番号6を含む重鎖CDR3、配列番号1を含む軽鎖CDR1、配列番号2を含む軽鎖CDR2、及び配列番号3を含む軽鎖CDR3を含む抗体との、水溶液を含み、前記抗体

50

又は該抗体断片は、ヒトIL-17受容体Aに特異的に結合し、かつ：a)前記グルタミン酸緩衝液は5～30mM±0.2mMのグルタミン酸濃度を含み；b)前記グルタミン酸緩衝液が4.5～5.2±0.2のpHを含み；c)前記製剤がさらに、2～4%（w/v）のプロリン、及び0.005～0.02%（w/v）のポリソルベート20を含み；かつd)前記抗体が100～150mg/mlの濃度である。この製剤は、275～325osmの浸透圧モル濃度を有し、かつ25において5～7cPの粘度を有する。

【0111】

1つの実施形態では、IL-17RA抗原結合タンパク質組成物は、グルタミン酸緩衝液と、配列番号4を含む重鎖CDR1、配列番号5を含む重鎖CDR2、配列番号6を含む重鎖CDR3、配列番号1を含む軽鎖CDR1、配列番号3を含む軽鎖CDR2、及び配列番号3を含む軽鎖CDR3を含む抗体又は該抗体断片との、水溶液を含み、前記抗体又は該抗体断片は、ヒトIL-17受容体Aに特異的に結合し、かつ：前記製剤は、10±0.2mMのグルタミン酸濃度を含み；前記製剤は、4.5～5.2±0.2のpHを含み；前記製剤がさらに、3±0.2%（w/v）のプロリン、及び0.01～0.002%（w/v）のポリソルベート20を含み；前記抗体が約140±5%mg/mlの濃度であり；かつ前記製剤が、25において5～7cPの粘度を有する。この製剤は、275～325osmの浸透圧モル濃度を有する。

【0112】

1つの実施形態では、IL-17RA抗原結合ドメイン組成物は、グルタミン酸緩衝液と、配列番号4を含む重鎖CDR1、配列番号5を含む重鎖CDR2、配列番号6を含む重鎖CDR3、配列番号1を含む軽鎖CDR1、配列番号2を含む軽鎖CDR2、及び配列番号3を含む軽鎖CDR3を含む抗体又は該抗体断片との、水溶液を含み、前記抗体又は該抗体断片は、ヒトIL-17受容体Aに特異的に結合し、かつ：前記製剤は、10±0.2mMのグルタミン酸濃度を有し；前記製剤は、4.8±0.2のpHを有し；前記製剤はさらに、3±0.2%（w/v）のプロリン、及び0.01±0.002%（w/v）のポリソルベート20を含み；前記抗体は、約140±5%mg/mlの濃度であり；かつ前記製剤は、25において5～7cPの粘度を有する。この製剤は、275～325osmの浸透圧モル濃度を有する。

【0113】

別の実施形態では、IL-17RA抗原結合タンパク質組成物は、グルタミン酸緩衝液と、配列番号4を含む重鎖CDR1、配列番号5を含む重鎖CDR2、配列番号6を含む重鎖CDR3、配列番号1を含む軽鎖CDR1、配列番号3を含む軽鎖CDR2、及び配列番号3を含む軽鎖CDR3を含む抗体又は該抗体断片との、水溶液を含み、前記抗体又は該抗体断片は、ヒトIL-17受容体Aに特異的に結合し、かつ：前記製剤は、30mMのグルタミン酸を含み；前記製剤は、4.8±0.2のpHを有し；前記製剤はさらに、2.4±0.2%（w/v）のプロリン、及び0.01±0.002%（w/v）のポリソルベート20を含み；前記抗体は、約140±5%mg/mlの濃度であり；かつ前記製剤は、25において5～7cPの粘度を有する。この製剤は、275～325osmの浸透圧モル濃度を有する。

【0114】

好ましくは、許容される製剤材料は、用いた投薬量及び濃度において、受容者に対し非毒性である。特定の実施形態においては、治療有効量のIL-17RA抗原結合タンパク質を含む医薬組成物が提供される。

【0115】

いくつかの実施形態では、許容される製剤材料は、好ましくは、用いた投薬量及び濃度において、受容者に対し非毒性である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、例えば組成物のpH、浸透圧モル濃度、粘度、透明度、色、等張性、におい、無菌性、安定性、溶解若しくは放出の速度、吸着、又は浸透を、修飾するか、維持するか、又は保持するための製剤材料を含有する。かかる実施形態においては、適当な製剤材料は、制限されるものではないが、アミノ酸（例えば、グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン、

10

20

30

40

50

又はリシン) ; 抗菌剤、酸化防止剤(例えば、アスコルビン酸、亜硫酸ナトリウム、又は亜硫酸水素ナトリウム) ; 緩衝剤(例えば、ホウ酸塩、重炭酸塩、トリス-HCl、クエン酸塩、リン酸塩、又は他の有機酸) ; 増量剤(例えば、マンニトール又はグリシン) ; キレート剤[例えば、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)] ; 錯化剤(例えば、カフェイン、ポリビニルピロリドン、ベータ-シクロデキストリン、又はヒドロキシプロピル-ベータ-シクロデキストリン) ; 充填剤; 单糖類; 二糖類; 及び他の炭水化物(例えば、グルコース、マンノース、又はデキストリン) ; タンパク質(例えば、血清アルブミン、ゼラチン、免疫グロブリン) ; 着色剤、着香料、及び希釈剤; 乳化剤; 親水性ポリマー(例えば、ポリビニルピロリドン) ; 低分子量ポリペプチド; 塩形成対イオン(例えば、ナトリウム) ; 保存剤(例えば、塩化ベンザルコニウム、安息香酸、サリチル酸、チメロサール、フェネチルアルコール、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロロヘキシジン、ソルビン酸、又は過酸化水素) ; 溶媒(例えば、グリセリン、プロピレングリコール、又はポリエチレングリコール) ; 糖アルコール(例えば、マンニトール又はソルビトール) ; 懸濁剤; 界面活性剤又は湿潤剤[例えば、ブルロニック、PEG、ソルビタンエステル、ポリソルベート20などのポリソルベート、ポリソルベート、トリトン、トロメタミン、レシチン、コレステロール、チロキサパル(tyloxapal)] ; 安定性増強剤(例えば、スクロース又はソルビトール) ; 張度増強剤(例えば、アルカリ金属ハロゲン、好ましくは塩化ナトリウム若しくはカリウム、マンニトール ソルビトール) ; 送達ビヒクル; 希釈剤; 賦形剤及び/又は医薬品アジュバントを包含する。A.R.Genmo編、「REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE」、第18版、Mack Publishing Company、1990年参照。
10
20

【0116】

いくつかの実施形態では、最適の医薬組成物は、当業者により、例えば、意図された投与経路、送達方式、及び所望の投薬量に依存して決定される。例えば、「REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE」(上記)参照。いくつかの実施形態では、かかる組成物は、本発明の抗原結合タンパク質の物理的状態、安定性、インビボの放出速度、及びインビボのクリアランス速度に影響を及ぼす。いくつかの実施形態では、医薬組成物中の主なビヒクル又は担体は、水性又は非水性のいずれかの性質である。例えば、適当なビヒクル又は担体は、場合により非経口投与用組成物に一般的な他の材料が補足された、注射用水、生理食塩水、又は人工脳脊髄液である。中性の緩衝食塩水、又は血清アルブミンと混合された食塩水は、さらに代表的なビヒクルである。特定の実施形態では、医薬組成物は、約pH7.0~8.5のトリス緩衝液、又は約pH4.0~5.5の酢酸塩緩衝液を含み、さらにソルビトール又はその適当な置換体を含む。本発明のいくつかの実施形態においては、IL-17RA抗原結合タンパク質組成物は、所望の純度を有する選択された組成物を任意選択的な製剤化剤と混合することにより、凍結乾燥ケーキ又は水溶液の形態で、保存用に調製される[「REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE」(上記)]。さらに、いくつかの実施形態では、IL-17RA抗原結合タンパク質製品は、スクロースなどの適当な賦形剤を用いた凍結乾燥物として製剤される。
30
40

【0117】

本発明の医薬組成物は、非経口送達用に選択され得る。別法として、組成物は、局所投与用、吸入用、又は経口などの消化管を介した送達用に選択される。医薬的に許容されるかかる組成物の調製は、当業者の技術の範囲内である。

【0118】

製剤成分は、好ましくは投与部位に対し許容される濃度で存在する。いくつかの実施形態では、緩衝剤は、組成物を生理的pHか、又はやや低いpH、典型的には約5から約8までのpH範囲内に維持するべく使用される。

【0119】

非経口投与が考えられる場合、本発明における使用のための治療用組成物は、所望のIL-17RA抗原結合タンパク質を薬学的に許容されるビヒクル中に含む、発熱物質なし
50

の、非経口的に許容される水溶液の形態で提供され得る。非経口注射に特に適したビヒクルは、無菌の蒸留水であり、これにおいて I L - 1 7 R A 抗原結合タンパク質は、適切に保存された無菌の等張液として製剤される。いくつかの実施形態では、調製物は、蓄積注射により送達される製品の制御または持続された放出を提供する、注射用ミクロスフェア、生体分解可能な粒子、ポリマー化合物（例えば、ポリ乳酸又はポリグリコール酸）、ビーズ、又はリポソームなどの医薬品を用いた、所望の分子の製剤を含む。

【 0 1 2 0 】

インピボの投与に使用される医薬組成物は、典型的には無菌の調製物である。滅菌は、無菌の濾過膜を通した濾過により達成され得る。組成物が凍結乾燥される場合、この方法を用いる滅菌は、凍結乾燥及び溶解の前又は後のいずれかに行われる。非経口組成物は、凍結乾燥された形態で、又は溶液中で保存可能である。経口組成物は、一般に、無菌のアクセスポートを有する容器、例えば静注液バックか、又は皮下注射針により穿孔可能な栓を有するバイアル中に入れられる。

10

【 0 1 2 1 】

本発明の態様は、国際特許出願国際公開第 0 6 1 3 8 1 8 号（P C T / U S 2 0 0 6 / 0 2 2 5 9 9 ）（これは、その記載全体が参考として本明細書に援用される）に記載されたような、医薬組成物として使用され得る、自己緩衝性の I L - 1 7 R A 抗原結合タンパク質製剤を包含する。1つの実施形態は、I L - 1 7 R A 抗原結合タンパク質を含む自己緩衝性の I L - 1 7 R A 抗原結合タンパク質製剤であって、その全塩濃度が 1 5 0 m M 未満である、該製剤を提供する。

20

【 0 1 2 2 】

1つの実施形態は、I L - 1 7 R A 抗原結合タンパク質を含む I L - 1 7 R A 抗原結合タンパク質製剤であって、I L - 1 7 R A 抗原結合タンパク質の濃度がほぼ：2 0 と 4 0 0 、又は 2 0 と 3 0 0 、又は 2 0 と 2 5 0 、又は 2 0 と 2 0 0 、又は 2 0 と 1 5 0 m g / m l の間であり、任意選択的に約 2 0 と 4 0 0 m g / m l の間、任意選択的に約 2 0 と 2 5 0 m g / m l の間、及び任意選択的に約 2 0 と 1 5 0 m g / m l の間である、該製剤を提供する。

【 0 1 2 3 】

1つの実施形態は、I L - 1 7 R A 抗原結合タンパク質を含む I L - 1 7 R A 抗原結合タンパク質製剤であって、I L - 1 7 R A 抗原結合タンパク質の緩衝作用により維持されるp H が、ほぼ：3 . 5 と 8 . 0 、又は 4 . 0 と 6 . 0 、又は 4 . 0 と 5 . 5 、又は 4 . 0 と 5 . 0 の間、任意選択的に約 3 . 5 と 8 . 0 の間、及び任意選択的に約 4 . 0 と 5 . 5 の間である、該製剤を提供する。

30

【 0 1 2 4 】

1つの実施形態は、I L - 1 7 R A 抗原結合タンパク質を含む I L - 1 7 R A 抗原結合タンパク質製剤であって、塩濃度が：1 5 0 m M 、又は 1 2 5 m M 、又は 1 0 0 m M 、又は 7 5 m M 、又は 5 0 m M 、又は 2 5 m M 未満であり、任意選択的に 1 5 0 m M 、任意選択的に 1 2 5 m M 、任意選択的に 1 0 0 m M 、任意選択的に 7 5 m M 、任意選択的に 5 0 m M 、及び任意選択的に 2 5 m M 未満である、該製剤を提供する。

40

【 0 1 2 5 】

1つの実施形態は、I L - 1 7 R A 抗原結合タンパク質と、1つ以上の薬学的に許容される塩；ポリオール；界面活性剤；浸透圧平衡化剤；張度剤；酸化防止剤；抗生物質；抗糸状菌剤；增量剤；溶解保護剤（l y o p r o t e c t a n t ）；消泡剤；キレート剤；保存剤；着色剤；鎮痛剤；又は他の付加的な医薬とを含む、I L - 1 7 R A 抗原結合タンパク質製剤を提供する。

【 0 1 2 6 】

1つの実施形態は、I L - 1 7 R A 抗原結合タンパク質と、1つ以上の薬学的に許容されるポリオールとを、低張、等張、又は高張、好ましくはほぼ等張、特に好ましくは等張である量で、例えば、制限されるものではないが、任意の1つ以上のソルビトール、マンニトール、スクロース、トレハロース、又はグリセロール、任意選択的に約 5 % ソルビト

50

ール、5%マンニトール、9%スクロース、9%トレハロース、又は2.5%グリセロールを含む、IL-17RA抗原結合タンパク質製剤を提供する。

【0127】

1つの実施形態は、IL-17RA抗原結合タンパク質を含むIL-17RA抗原結合タンパク質製剤であって、さらに界面活性剤、好ましくは1つ以上のポリソルベート20、ポリソルベート80、他のソルビタン脂肪酸エステル、ポリエトキシレート、及ポロキサマー188、好ましくはポリソルベート20又はポリソルベート80を、任意選択的に約0.001~0.1%ポリソルベート20又はポリソルベート80、任意選択的に約0.002~0.02%ポリソルベート20又はポリソルベート80、又は任意選択的に0.002~0.02%ポリソルベート20又はポリソルベート80を含む、該製剤を提供する。10

【0128】

1つの実施形態は、IL-17RA抗原結合タンパク質を含むIL-17RA抗原結合タンパク質製剤であって、該製剤が無菌であり、かつヒト又は非ヒト患者の治療に適している、該製剤を提供する。

【0129】

上記に議論されたように、いくつかの実施態様は、IL-17RA抗原結合タンパク質組成物、とりわけ医薬用IL-17RA抗原結合タンパク質組成物であって、IL-17RA抗原結合タンパク質に加えて、本節及び本明細書の別の場所で例示的に記載されたものなどの、1つ以上の賦形剤を含む該組成物を提供する。賦形剤は、本発明ではこの点について、広く多様な目的、例えば、粘度の調整のような、製剤の物理的、化学的、又は生物学的特性を調整すること、及び又は有効性を改善し、及び又は製剤を安定化するための本発明のプロセス、並びに、例えば製造、運送、貯蔵、使用前準備、投与、及びその後を通して起こるストレスに起因する、分解及び腐敗に対するプロセスのために使用され得る。20

【0130】

IL-17RA抗原結合タンパク質製剤の実施態様は、さらに1つ以上の保存剤を含む。保存剤は、同じ容器から1回を越える抽出を伴う多回投与非経口製剤を開発する場合には必須である。その主な機能は、微生物増殖を阻害すること、及び薬物製品の保存寿命又は使用期間の全体を通して製品の無菌性を保証することである。一般に使用される保存剤は、ベンジルアルコール、フェノール、及びm-クレゾールを包含する。保存剤は、低分子非経口投与では使用の長い歴史があるが、保存剤を含むタンパク質製剤の開発は、挑戦的であり得る。保存剤は、ほぼ常にタンパク質に対し不安定化作用（凝集）をもち、かつこのことが、多回投与タンパク質製剤においてその使用が制限されることの主要因子となってきた。今日まで、ほとんどのタンパク質性薬物は、単回使用に向けてのみ製剤されてきた。しかしながら、多回投与製剤が可能である場合、それらは患者の利便性の向上及び市場性の増大という、さらなる利点をもつ。良い例がヒト成長ホルモン(hGH)であり、これにおいて保存製剤の開発が、より便利な、多回使用インジェクションペンを商業化させてきた。hGHの保存された製剤を含有する、少なくとも4つかかるベンデバイスが、現在市場で入手可能である。Norditropin(登録商標)(液体、Novo30

Nordisk)、Nutropin AQ(登録商標)(液体、Genentech)、及びGenotropin(凍結乾燥物、デュアルチャンバーカートリッジ、Pharmacia&Upjohn)は、フェノールを含有するのに対し、Somatropin(登録商標)(Eli Lilly)はm-クレゾールを用いて製剤される。40

【0131】

IL-17RA抗原結合タンパク質製剤は、一般に、特定の投与経路及び方法について、特定の投与用量及び頻度について、特定の疾患の特定の治療について、とりわけ、バイオアベイラビリティ及び残存率の範囲を用いて設計される。

【0132】

したがって製剤は、制限されるものではないが、経口、経耳、経眼(optalmic)50

c a l l y) 、 経直腸、 及び経腔を含む任意の適当な経路による、 及び、 静脈内及び動脈内注射、 筋肉内注射、 及び皮下注射を含む非経口経路による送達のため、 本発明に従って設計される。 例えば、 一回量の本発明の組成物は、 時間「0」(第1投与)において投与され、 時間「0」の1週後、 及び次に、 第1週の投与に続き2週ごとに投与される、 自動注射器による皮下注射によって送達される。 とりわけ、 抗体又は任意の他のIL-17RA抗原結合タンパク質は、 時間「0」(第1投与)において投与され、 時間「0」の1週後、 及び次に、 第1週の投与に続き2週ごとに投与される、 自動注射器による皮下注射によって送達される、 投与あたり70mgの用量で、 成人及び/又は若年患者における爪又は頭皮の乾癬を治療するべく使用され得る。 抗体又は任意の他のIL-17RA抗原結合タンパク質は、 時間「0」(第1投与)において投与され、 時間「0」の1週後、 及び次に、 第1週の投与に続き2週ごとに投与される、 自動注射器による皮下注射によって送達される、 投与あたり140mgの用量で、 成人及び/又は若年患者における爪又は頭皮の乾癬を治療するべく使用され得る。 抗体又は任意の他のIL-17RA抗原結合タンパク質は、 時間「0」(第1投与)において投与され、 時間「0」後の1週後、 及び次に、 第1週の投与に続き2週ごとに投与される、 自動注射器による皮下注射によって送達される、 投与あたり210mgの用量で、 成人及び/又は若年患者における爪又は頭皮の乾癬を治療するべく使用され得る。 抗体又は任意の他のIL-17RA抗原結合タンパク質は、 時間「0」(第1投与)において投与され、 時間「0」後の1週後、 及び次に、 第1週の投与に続き2週間ごとに投与される、 自動注射器による皮下注射によって送達される、 投与あたり280mgの用量で、 成人及び/又は若年患者における爪又は頭皮の乾癬、 特に局型皮疹を有する乾癬、 汎発性膿疱性乾癬、 及び乾癬性紅皮症を治療するべく使用され得る。
10
20

【0133】

IL-17RA抗原結合タンパク質を含有する医薬組成物の用いられるべき治療有効量は、 例えば、 治療の状況及び目的に依存するであろう。 当業者は、 治療のための適切な投薬量が、 一部は、 送達される分子、 IL-17RA抗原結合タンパク質が使用される適応症、 投与経路、 及びサイズ(体重、 体表面、 又は臓器サイズ)及び/又は患者の状態(年齢及び全身の健康)に依存して変わることを理解するであろう。 いくつかの実施形態では、 最適の治療効果を得るべく、 臨床家が投薬量をタイトレーションしつつ投与経路を修正する。 典型的な投薬量範囲は、 上述の因子に依存して、 約0.1μg/kgから約30mg/kg以上までの範囲である。 特定の実施形態では、 投薬量は0.1μg/kgから約30mg/kgまで、 任意選択的に1μg/kgから約30mg/kgまで、 又は10μg/kgから約5mg/kgまでの範囲であり得る。
30

【0134】

投与頻度は、 製剤において使用された特定のIL-17RA抗原結合タンパク質の薬物動態パラメータに依存するであろう。 典型的には、 臨床家は、 投薬量が所望の効果を達成するまで組成物を投与する。 組成物はそれ故、 単回投与として、 又は時間をかけて2回以上の投与として(これらは同量の所望の分子を含有してもしなくてもよい)、 又は埋め込みデバイス若しくはカテーテルによる連続的な注入として投与される。 本発明の治療法においては、 抗体又はその抗体フラグメントの投与は、 特に制限されないが、 しかしながら投与は、 好ましくは1日目、 1週目及び2週目に行われ、 かつさらに、 2週目以降は隔週ごとに継続され得る。 別法として連続投与は、 隔週ごとの投与が始まる日に実施され得る。 抗体又はその抗体フラグメントの投与期間は特に制限されないが、 しかしながら好ましくは、 投与の開始日から10週以上、 より好ましくは50週以上、 さらにより好ましくは62週以上である。 加えて、 投与期間は休止期間を含んでもよい。 本発明の治療法においては、 抗体又はその抗体フラグメントは、 一度に投与され得る。 適当な投薬量のさらなる改善は、 当業者により常に行われ、 かつ彼等によって日常的に実施される仕事の範囲内である。 適当な投薬量は、 適当な用量・応答データの使用によって確認される。 本発明の治療法又は本発明の治療剤においては、 1回あたりの抗体又はその抗体フラグメントの用量は、 特に制限されないが、 しかしながら好ましくは70mg以上、 140mg以上、 21
40
50

0 mg 以上、又は 280 mg 以上である。さらに、用量は、抗体又はその抗体フラグメントの連続投与の間に増大又は低減され得る。いくつかの実施形態では、本発明の抗原結合タンパク質は、延長期間全体を通して患者に投与され得る。本発明の抗原結合タンパク質の慢性投与は、完全にヒトではない抗原結合タンパク質、例えばヒト抗原を非ヒト動物に免疫して得られた抗体、例えば、非ヒト生物種において產生された不完全なヒト抗体若しくは非ヒト抗体、に一般的に付隨する有害な免疫又はアレルギー応答を最小化する。

【0135】

医薬組成物の投与経路は、既知の方法に従い、例えば経口的に、静脈内、腹腔内、脳内(実質内)、脳室内、筋肉内、眼内、動脈内、門脈内、又は病巣内経路による注射によるか；持続放出システムによるか；又は埋め込みデバイスによる。いくつかの実施形態では、組成物は、ボーラス注射によるか、又は点滴により連續的に、又は埋め込みデバイスにより投与される。

10

【0136】

組成物はまた、所望の分子がその上に吸収又は封入されている、膜、スポンジ、又は別の適當な材料の埋め込みを介し、局所的に投与され得る。いくつかの実施形態では、埋め込みデバイスが使用される場合、デバイスは任意の適當な組織又は臓器中に埋め込まれ、かつ所望の分子の送達は、拡散、徐放性ボーラス、又は連續投与による。

【0137】

本発明による IL - 17 RA 抗原結合タンパク質医薬組成物をエキソビオで用いることが好ましいこともあり得る。かかる例においては、患者から取出された細胞、組織、又は臓器が、IL - 17 RA 抗原結合タンパク質医薬組成物に対し曝露され、その後に、細胞、組織、及び／又は臓器は、続いて患者に戻して埋め込まれる。

20

【0138】

とりわけ、IL - 17 RA 抗原結合タンパク質は、本明細書で記載されたものなどの方法を用いて、ポリペプチドを発現及び分泌するべく遺伝子改変された、いくつかの細胞を埋め込むことにより送達され得る。いくつかの実施形態では、かかる細胞は、動物又はヒト細胞であり、かつ自己由来、異形由来(heterologous)、又は異種由来(xenogenic)であり得る。いくつかの実施形態では、細胞は不死化されていてもよい。別の実施形態では、免疫応答の機会を低減するため、細胞は周囲組織の浸潤を回避されるべく被包化され得る。さらなる実施形態では、被包化材料は、典型的には、タンパク質製品を放出させるが、しかし患者の免疫系によるか又は周囲組織からの他の有害因子による細胞の破壊を防止する、生物適合性の半透性のポリマー封入材又は膜である。

30

【0139】

本明細書の本文内に引用された全ての参考文献は、その記載全体が参考として本明細書において明示的に援用される。

【実施例】

【0140】

行われた実験及び得られた結果を含む以下の実施例は、例示を目的として示されているにすぎず、本発明が制限されるものと理解されるべきではない。

【0141】

40

実施例 1

プロダルマブは爪及び頭皮の乾癬を有効に治療する
(研究のパラメータ及び全体的スキーム)

頭皮及び爪の乾癬は、中等症から重症の乾癬被験者を登録した、プロダルマブ第3相臨床試験の一部として評価された。スクリーニング期間の後、12週の二重盲検、プラセボ対照導入期により研究を開始した。この相では、被験者は1:1:1の割合で無作為化され、プロダルマブを2週毎に210 mg、プロダルマブを2週毎に140 mg、又はプラセボのいずれかを受けた。無作為化は、ベースラインの全体重(100 kg; >100 kg)により、バイオロジックの先行使用により、及び地理的領域により階層化された。バイオロジックの先行使用のある被験者は、試験集団の50%に上限を設けられた。

12

50

週後、治療をやめ、同じ投与か、又は疾患の再発のあるプラセボのいずれかを用いて、52週を通した再治療が開始された。この研究は、266週にわたり継続された。全体的な研究スキームの概要を、図1に示す。

【0142】

研究対象は、少なくとも6か月にわたり、安定した中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬があった。被験者は、局所のラベリングにより治験責任医師の判断において、乾癬のバイオロジック療法を受けるための候補であり、かつスクリーニング及びベースライン来院時に、10%の体表面積、PASI 12、及びsPGA 3を含む乾癬を有していた。とりわけ、ベースラインにおいて頭皮の乾癬重症度指数(PSoriasis Scalp Severity Index)(PSSI) 15(可能性のある72のうちの)、及び罹患した頭皮表面積(Scalp Surface Area)(SSA) 30%をもつ被験者が、計画された来院時に追跡された。¹⁰

乾癬病変爪をもつ被験者においては、各爪はベースラインにおいてスコア化され、最悪の爪(即ち、最も高い爪乾癬重症度指数(NAPSI)スコア)をもつ爪)が決定された。その最悪の爪がベースラインにおいて最小でもNAPSIスコア6を有する被験者では、その爪(標的爪)が、研究の残り期間にわたり追跡された。

【0143】

(頭皮評価)

PSSI及びSSAスコアを測定するためには、査定はPASI評価を行う同一の査定者により完了された。PSSIは、紅班(erthema)、硬結、及び落屑の、病変の程度及び重症度に基づき、PASIを頭皮特異的に修正したものである。SSA数値スコア(0%~100%)は、被験者の乾癬で病変した全SSAの割合について査定者の評価を測定する。ベースラインにおいてPSSI 15(可能性のある72のうちの)及びSSA 30%をもつ被験者は、計画された来院時に、これらの評価について追跡された。²⁰

【0144】

頭皮乾癬PSSI-75(NRI)及びPSSI-100は、2週毎に測定された。PSSI-75又はPSSI-100は、それぞれベースラインから75%又は100%のPSSI改善率を達成した患者の割合を指す。図2及び3に示したように、プロダルマブは、2週毎に140mg及び210mgの用量では、12週においてPSSI及びSSAにより測定されるような頭皮の乾癬治療では、プラセボよりもさらに有効である。ベースラインからのPSSI(MI)改善率を、図4に示す。³⁰

【0145】

(爪評価)

NAPSIスコアは、爪乾癬の多くの異なる特徴を取り入れている、爪乾癬の客観的、数的、及び再現性のある等級づけシステムである。研究(標的爪の選択を含む)において評価するためには、まず爪を架空の横及び縦の線を用いて4つの四分体に分割することにより、NAPSIスケールを用いて等級づけされた。次に、以下の爪乾癬の8つの臨床的特徴を、その特徴が存在する四分体の数(0~4)に基づきスコア化して、各爪につき0から32までのNAPSIスコアを得る:凹陷、爪甲白斑、爪半月紅斑、爪板崩壊、油性斑(サーモンパッチ)変色、爪甲剥離、爪床角質増殖、及び線状出血。⁴⁰

【0146】

乾癬の関与する爪をもつ無作為化された被験者において、各爪はベースラインにおいてスコア化され、最悪の爪(即ち、最も高いNAPSIスコアをもつ爪)が決定された。その最悪の爪がベースラインにおいて最小でもNAPSIスコア6を有するこれらの被験者が、その爪(標的爪)を、研究の残り期間にわたり追跡されることとなる。複数の爪が同じ最悪のスコアを有する場合、1つの標的爪のみが追跡された。

【0147】

導入期における処置群によるNAPSIスコア(観察された)を、図5に示す。52週を通した導入期において、処理群に再無作為化されなかった被験者についてのNAPSI⁵⁰

スコア（観察された）は、図6に示す。プロダルマブは、2週毎に140mg及び210mgの用量では、12週においてNAPS1により測定されるように、爪乾癬の治療においてプラセボよりもさらに有効であった。プロダルマブは、2週毎に140mg及び210mgの用量で、52週にわたりNAPS1により測定されるように、爪乾癬の治療において有効であった。

【0148】

(有害事象)

全研究集団における、プラセボ対照12週導入期についての被験者発症率を、以下の表1に示す。最も頻繁に報告された有害事象（任意の処理群において5%における発症）は、鼻咽頭炎、上気道感染症、及び頭痛であった。導入期におけるAE（有害事象）率には、プラセボとプロダルマブ治療群との間で、何ら意味のある不均衡はなかった。

【0149】

【表1】

	プロダルマブ			
	プラセボ	140mg 2週1回	210mg 2週1回	全体
	(N=220)	(N=219)	(N=222)	(N=441)
治療下で発現した全有害事象-n(%)	112(50.9)	126(57.5)	131(59.0)	257(58.3)
等級≥2	62(28.2)	70(32.0)	75(33.8)	145(32.9)
等級≥3	9(4.1)	8(3.7)	15(6.8)	23(5.2)
重篤	3(1.4)	6(2.7)	4(1.8)	10(2.3)
致死的有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

【0150】

全研究集団における52週を通した曝露補正された事象率を以下の表2に示す。用語「Subj - yr」は、導入投与又は中止期におけるプラセボ曝露の期間を除き、52週を通した曝露の合計被験者年数を指す。用語「n」は、有害事象が報告された数を指す。用語「r」は、100被験者・年あたりの曝露補正された事象率($n / \text{subj} - \text{yr} * 100$)を指す。プラセボ曝露期の間に報告された有害事象は除外された。導入期においてプラセボに無作為化された被験者における有害事象及び曝露は、12週以降の一定した2週毎に210mgの投与群下での、その最初の2週毎に210mgの投与後にまとめられた。一人の被験者についての同じ事象の多数回の発生は、多数回の事象として計数された。

【0151】

治療群は、52週を通して計画された通りに定義された。一定用量群は、最初のプロダルマブ投与後に全期にわたり同じ用量を受けた被験者である。140/210の組合せ群は、52週を通して2週に1回の140mgと2週に1回の210mgの双方を用いて治療計画された被験者のものである。混合投与群は、中止期間中にプラセボに再無作為化された被験者を指す。

【0152】

10

20

30

40

【表2】

	プロダルマブ				
	混合投与 (Subj·yr =105.2)	組合せ 140mg/210mg 2週に1回 (Subj·yr =89.1)	一定 140mg 2週に1回 (Subj·yr =51.2)	一定 210mg 2週に1回 (Subj·yr= 271.8)	全体 (Subj·yr= 517.3)
	(N=143) n(r)	(N=99) n(r)	(N=61) n(r)	(N=345) n(r)	(N=648) n(r)
治療下で発現 した全有害事象 - n (%)	343 (326.1)	347 (389.2)	184 (359.2)	1034 (380.4)	1908 (368.8)
等級≥2	140(133.1)	167(187.3)	79(154.2)	460(169.2)	846(163.5)
等級≥3	12(11.4)	13(14.6)	11(21.5)	55(20.2)	91(17.6)
重篤	6(5.7)	11(12.3)	5(9.8)	27(9.9)	49(9.5)
IP の中止に 至った事象	1(1.0)	1(1.1)	4(7.8)	10(3.7)	16(3.1)
研究からの離脱に 至った事象	1(1.0)	1(1.1)	3(5.9)	9(3.3)	14(2.7)
致死的有害事象	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.1)	4(0.8)

【0153】

実施例2

日本におけるプロダルマブの第ⅠⅠ相臨床試験

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬被験者におけるヒトモノクローナルAM-14（プロダルマブとして公知）の有効性を調べるため、無作為化、二重盲検、プラセボ対照第ⅠⅠ相臨床試験が、日本において実施された。中等症から重症の乾癬を罹患している、表3に示す条件を満たした151名の被験者が、無作為的に4群に分けられた。各群の被験者には、プロダルマブの以下の用量の1つが投与された：0mg（プラセボ）、70mg、140mg、又は210mg。プロダルマブは、皮下注射として、1日目、及び1週目、2週目、4週目、6週目、8週目、及び10週目において投与された。

【0154】

10

20

【表3】

研究に適する年齢：20歳～70歳	
研究に適する性別：両方	
健康な志願者の受け入れ：無	
基準	
1) 選択基準：	
・被験者は、少なくとも 6 か月にわたり安定した中等症～重症の乾癬を有していた。	10
・被験者は、少なくとも 1 つの先行する光線療法又は全身乾癬療法を受けたか、或いは治験責任医師の意見において、光線療法又は全身乾癬療法を受けるための候補であった。	
・被験者は、スクリーニング及びベースラインにおいて、病変 $BSA \geq 10\%$ 、及び $PASI \geq 12$ を有する。	
2) 除外基準	
・乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、投薬誘発性、又は投薬悪化性の乾癬と診断された被験者。	
・乾癬に対する研究製品の効能評価を妨害することとなる、スクリーニング来院時の皮膚状態のエビデンス（例えば湿疹）。	20
・有害事象共通用語基準（CTCAE）等級 2 以上の任意の活動性感染症があった被験者。	
・研究プロトコールにおいて定義されたような、重大な併発症状又は検査所見異常の被験者。	
・第 1 の投与の 14 日以内に以下の療法を使用した被験者：タクロリムスを含む局所カルシニューリン阻害剤、局所ビタミン A、活性型 D3 又は活性型 D3 類似体製剤、弱い～強力な外用ステロイド（頭皮、腋窩、及び鼠蹊部への適用を除く）。	
・第 1 の投与の 28 日以内に以下の療法を使用した被験者：任意の他の全身乾癬療法（例えば、ビタミン A、カルシニューリン阻害剤、メトトレキセート、ステロイド）、UVA 療法（ソラレンを用いるか又は用いない）、かなり強力又は最も強力な外用ステロイド、タール療法。	30
・第 1 の投与の 3 か月以内に以下の療法を使用した被験者：アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ、又は生ワクチン。	
・第 1 の投与の 6 か月以内にウステキヌマブを使用した被験者。	
・あらかじめ抗インターロイキン 17 バイオロジック療法を用いた被験者。	

【0155】

各投与群における、被験者の爪及び頭皮上の乾癬症状の重症度は、プロダルマブが被験者に投与された最初の日 [以降、最初の投与から 0 週目又は最初の投与から 1 日目] を、Week 0 又は day 1 、として記載] 、及び最初の投与後の Week 12 において測定された。NAPS I 及び PSSI スコアは、それぞれ Richら（「J Am Acad Dermatol」、第 49 卷、第 2 号、p. 206 - 212 ）及び Leonardら（「J Engl J Med」、2012 年、第 366 卷、p. 1190 - 9 ）の記載に基づき計算された。

【0156】

図 7 は、NAPS I (パネル A) 及び PSSI (パネル B) におけるベースラインからの平均変化率を示しており、プロダルマブが爪 (図 7 A) 及び頭皮 (図 7 B) の乾癬に対し治療効果を有していたことを立証する。ベースラインからの平均変化率は、この分析では、式 1 に従って計算され、かつベースラインはこの試験の day 1 として示される。得

られたNAPSISコアの平均変化率は、プラセボ投与群において、9.6%の減少であったのに対し、NAPSISコアのベースラインからの平均変化率は、70mg、140mg、及び210mgのプロダルマブに応答して、それぞれ9.1%、44.9%、及び47.3%の減少であった。したがって、NAPSISコアは140mg及び210mgのプロダルマブを受けた被験者において、プラセボ群に比較して大いに低減された。

【0157】

加えて、ベースラインからのPSSIスコアの平均変化率は、プラセボ投与群において12.6%減少したのに対し、PSSIのベースラインからの平均変化率は、70mg、140mg、及び210mgのプロダルマブに応答して、それぞれ38.3%、73.8%、及び94.5%の減少であった。したがって、PSSIスコアは70mg、140mg及び210mgのプロダルマブを受けた被験者において、プラセボ群に比較して大いに低減された。この試験は、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬を罹患した患者において、プロダルマブが爪及び頭皮の乾癬の重症度を改善したことを立証した。10

【0158】

実施例3

日本におけるプロダルマブの第II相臨床試験

ヒトモノクローナル抗体AM-14（プロダルマブとして公知）の安全性及び有効性を研究するための、無作為化された、プラセボを対照とした、無作為化第II相臨床試験が、日本において行われた。試験は、二重盲検、プラセボ対照であり、かつプロダルマブの投与開始後の4weekについてランダム化され、次にオープンラベル、無作為化された、week4からweek52までの延長試験が続けられた。実施例2に記載されたトライアルを完了し、かつ表4に示す条件を満たした、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬を罹患している被験者が、この第II相試験のための被験者として選ばれた。この第II相研究は、第II相試験（実施例2）の完了日に開始された。20

【0159】

145名の被験者が、この試験において登録され（133名の被験者が試験を完了）、かつ2群に分けられた。第II相試験で140mg又は210mgを受けた被験者は、第II相試験では、同量のプロダルマブを隔週の皮下注射により投与された。第II相研究で0mg（プラセボ）又は70mgのAM-14を投与された被験者は、第II相試験では無作為的に2群に分けられ、各群は140mg又は210mgのAM-14を、week0、1、及び2において投与された。week2後、抗体は隔週投与された。AM-14投与は、50週間にわたり継続され、第II相試験はweek52で完了した。30

【0160】

【表4】

研究に適する年齢：20歳～70歳
研究に適する性別：両方
健康な志願者の受け入れ：無
基準
選択基準：
・被験者は、本研究に参加するための書面によるインフォームドコンセントに自発的に署名した。
・被験者は、第II相試験（実施例2）のweek12の評価を完了していた。
除外基準
・被験者は、抗生素又は抗ウイルス剤を用いた全身治療（経口投与を除く）を要すると確定された、重症感染症にかかったことがある。
・治験責任医師／治験分担医師により、研究参加の資格がないと判断されたことがあった被験者。

40

50

【0161】

各被験者の爪及び頭皮における乾癬症状の重症度は、第II相試験（実施例2）のday 1、及び第III相試験のweek 52において測定された。NAPS1及びPSSIスコアは、実施例2に記載されたものと同じ方式で計算された。

【0162】

表5及び表6は、それぞれNAPS1及びPSSIスコアにおけるベースラインからの平均変化率を示す。ベースラインからの平均変化率は、式1に従って計算された。このアッセイでは、第II相試験（実施例2）のday 1が、ベースラインとして示された。

【0163】

【表5】

10

NAPS1スコアにおけるベースラインからの平均変化率

	第II相 1日 (ベースライ ン)	第III相				
		0週	12週	24週	36週	52週
140mg の プロダルマブ (N=43)	0%	-29.7%	-51.7%	-74.8%	-73.1%	-73.7%
210mg の プロダルマブ (N=46)	0%	-26.4%	-73.0%	-85.4%	-87.7%	-88.1%

20

【0164】

【表6】

30

PSSIスコアにおけるベースラインからの平均変化率

	第II相 1日 (ベースライ ン)	第III相				
		0週	12週	24週	36週	52週
140mg の プロダルマブ (N=68)	0%	-51.4%	-86.4%	-83.8%	-82.4%	-84.6%
210mg の プロダルマブ (N=69)	0%	-60.4%	-90.4%	-87.4%	-82.8%	-82.6%

40

【0165】

したがって、140mg及び210mgのプロダルマブを受けた被験者において、NAPS1スコア及びPSSIスコアは、第II相試験のday 1から第III相試験の完了の日まで大いに減少した。爪及び頭皮の乾癬の重症度は、プロダルマブを投与された局面型皮疹を有する乾癬患者において大いに改善した。

【0166】

実施例4

日本におけるプロダルマブの第III相臨床試験

プロダルマブの別の第III相臨床試験が、日本において、汎発性膿疱性乾癬（GPP）又は乾癬性紅皮症（PsE）の患者において行われた。この臨床試験の要約は、表7に記載された。

【0167】

50

【表7】

指標、デザイン	用量、継続時間	参加被験者数
<ul style="list-style-type: none"> 適応症； 汎発性膿疱性乾癬（GPP）又は 乾癬性紅皮症（PsE） デザイン；オープンラベル 、非対照研究 	<ul style="list-style-type: none"> 用量；140mg（投薬量は、効果が不充分の場合210mgまで増加され得る） 継続時間；50週 	<ul style="list-style-type: none"> 12名の患者 (GPP) 18名の患者 (PsE)

10

【0168】

表8に示す条件を満たす膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅斑症患者が、臨床試験被験者として選ばれ、慢性投与後のプロダルマブの安全性及び有効性などについて評価された。各被験者は、140mgのプロダルマブを、day 1、week 1及びweek 2において、またweek 2からweek 50までは隔週で投与された。week 4までに充分な効果が得られなかった被験者については、用量が増され、210mgのAM-14がweek 6から隔週で投与された。

【0169】

【表 8】

研究に適する年齢：18歳以上	
研究に適する性別：両方	
健康な志願者の受入れ：無	
基準	
1) 選択基準：	
・被験者は、本研究に参加するための書面によるインフォームドコンセントに自発的に署名した。	10
・被験者は、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症として診断されていた。	
・被験者は、少なくとも 1 つの先行する光線療法又は全身乾癬療法を受けたことがあるか、或いは治験責任医師の意見において、光線療法又は全身乾癬療法を受けるための候補であった。	
2) 除外基準：	
・乾癬性紅皮症の被験者は、ベースラインにおいて<80%の病変した体表面積(BSA)を有する。	20
・滴状乾癬、投薬誘発性又は投薬悪化性の乾癬と診断された被験者。	
・乾癬に対する AM-14 の効能評価を妨害することとなる、スクリーニング来院時の皮膚状態のエビデンス(例えは湿疹)。	
・有害事象共通用語基準(CTCAE)等級 2 以上の任意の活動性感染症がある被験者。	
・試験プロトコールにおいて定義されたような、重大な併発症状又は検査所見の異常をもつ被験者。	
・第 1 の投与の 14 日以内に紫外線 B(UVB)療法、又は第 1 の投与の 28 日以内に紫外線 A(UVA)療法(ソラレンを用いるか又は用いない)を用いた被験者。	
・第 1 の投与のそれぞれ 1week、2week、8week、又は 12week 以内に、エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ、又はウステキヌマブを使用した被験者。	30
・効果がないため、ウステキヌマブ又は他の抗インターロイキン(IL)-23 バイオロジック療法を停止したことがある被験者。	
・第 1 の投与の 3 か月以内に、生ワクチンを用いたことがある被験者。	
・あらかじめ抗 IL-17 バイオロジック療法を用いたことがある被験者。	

【0170】

各被験者の爪及び頭皮上の乾癬症状の重症度は、この第 I II 相試験の week 0、12、24、36、52 において測定された。NAPS I 及び PSSI スコアは、実施例 2 に記載されたものと同じ方式で計算された。

【0171】

表 9 及び表 10 は、それぞれ NAPS I 及び PSSI スコアにおけるベースラインからの平均変化率を示す。平均変化率は、式 1 に従って計算された。この分析においては、この試験の Day 1 (Week 0) が、ベースラインとして示された。

【0172】

【表9】

NAPS Iスコアにおけるベースラインからの平均変化率

	0週 (ベースライン)	12週	24週	36週	52週
膿疱性 (N=4)	0%	-47.6%	-59.2%	-60.7%	-67.5%
紅皮症 (N=13)	0%	-45.5%	-66.3%	-83.9%	-83.5%

10

【0173】

【表10】

PSSIスコアにおけるベースラインからの平均変化率

	0週 (ベースライン)	12週	24週	36週	52週
膿疱性 (N=9)	0%	-77.7%	-87.5%	-95.2%	-96.1%
紅皮症 (N=18)	0%	-82.5%	-89.9%	-96.2%	-95.9%

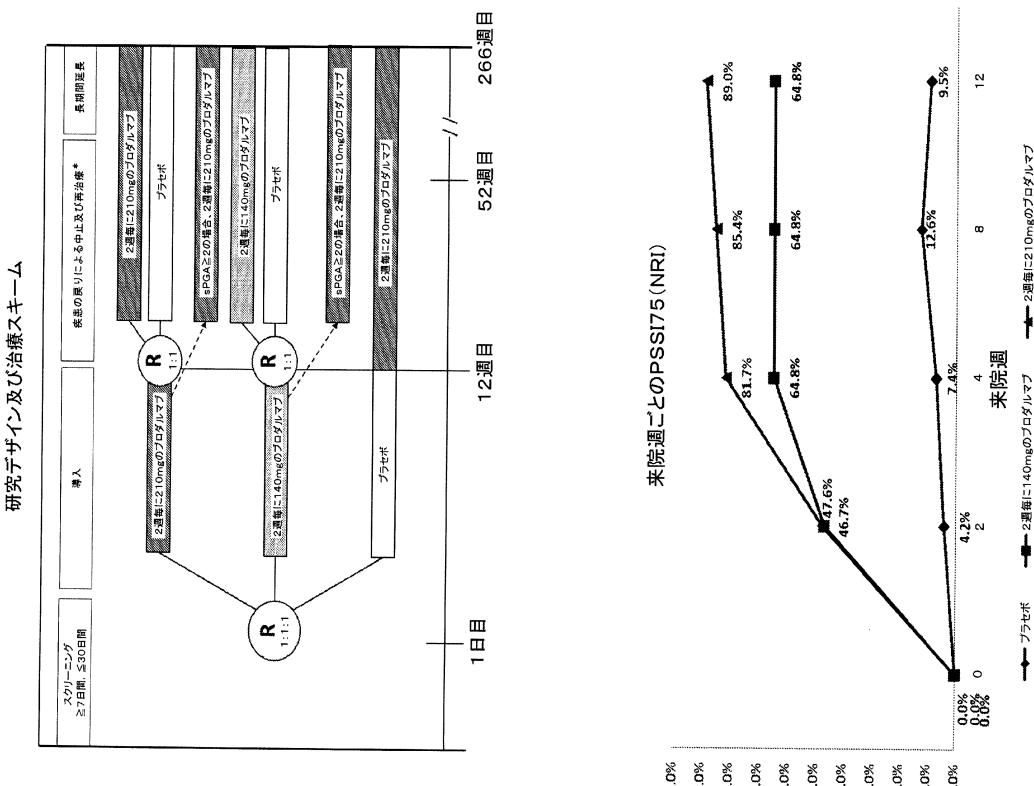
20

【0174】

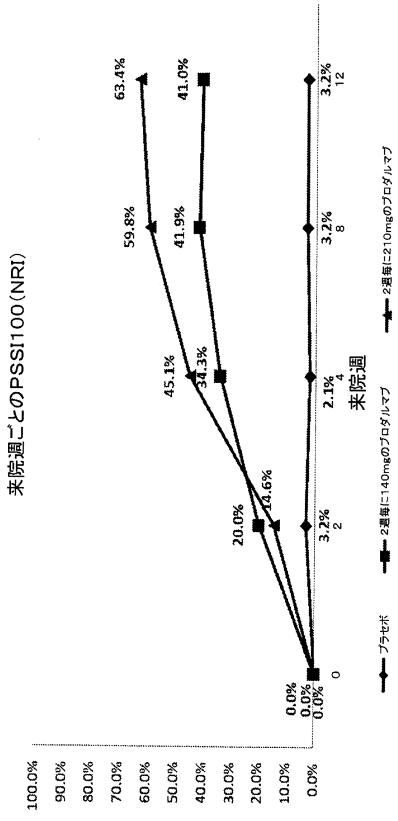
したがって、NAPS I及びPSSIスコアは、プロダルマップを受けた被験者において大いに低減された。この試験は、GPP又はPsEを罹患している被験者において、プロダルマップが爪及び頭皮の乾癬の重症度を改善したことを立証した。

【図1】

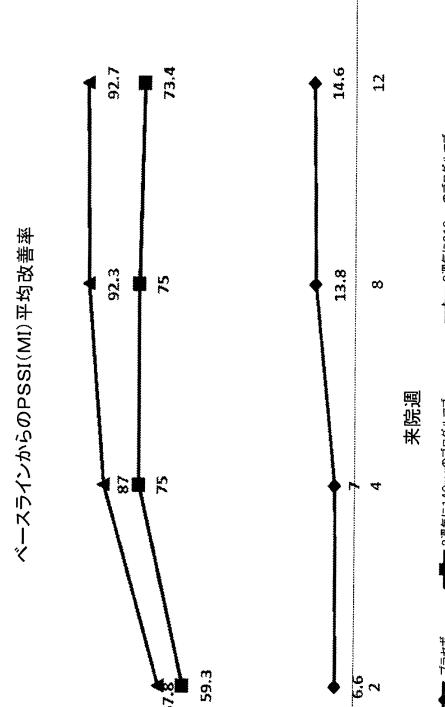
【図2】



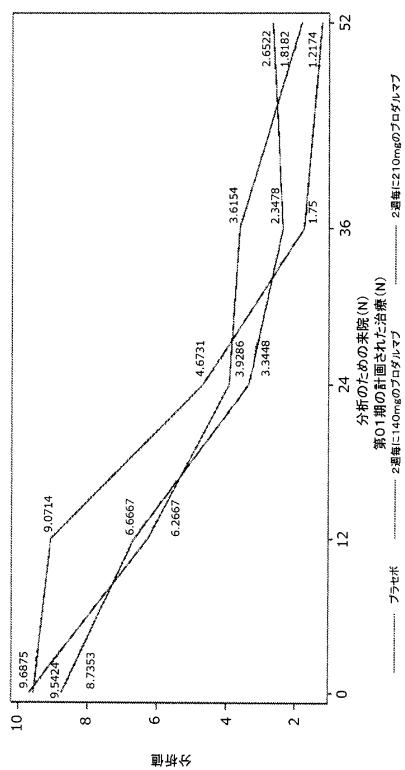
【図3】



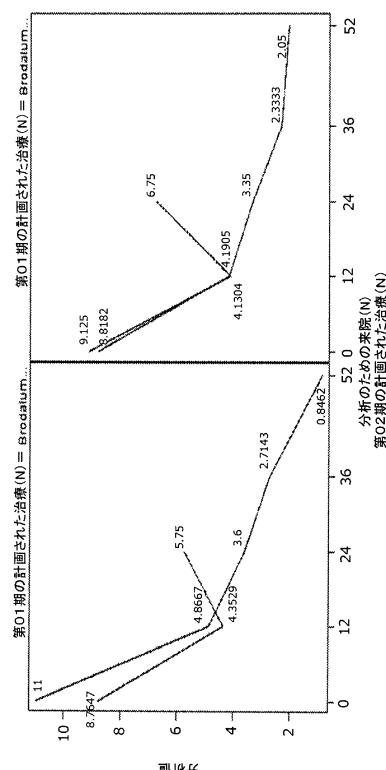
【図4】



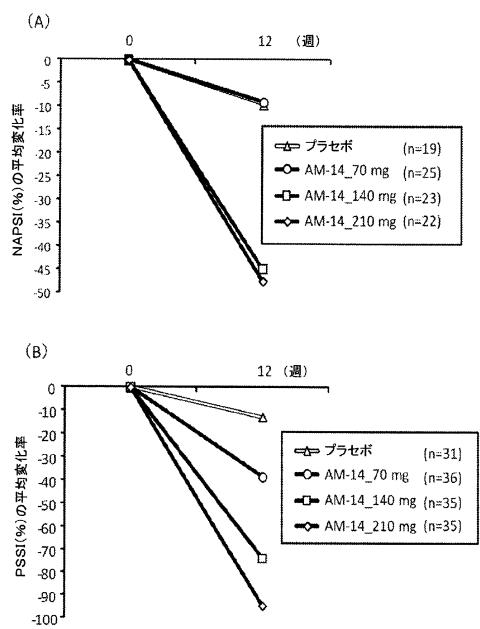
【図5】



【図6】



【図7】



【配列表】

0006596014000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00
C 0 7 K 16/24	(2006.01) A 6 1 K 39/395 U
	C 0 7 K 16/24 Z N A

(31)優先権主張番号 62/031,850

(32)優先日 平成26年7月31日(2014.7.31)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

前置審査

(72)発明者 中川 秀己

東京都港区西新橋三丁目19番18号 慈恵医科大学内

(72)発明者 大瀧 顯司

東京都千代田区大手町一丁目6番1号 協和発酵キリン株式会社 本社内

(72)発明者 松戸 泰樹

東京都千代田区大手町一丁目6番1号 協和発酵キリン株式会社 本社内

(72)発明者 クレコトカ , ポール

アメリカ合衆国 , カリフォルニア 91320 , ニューバリー パーク , 4265 ヴィア エン
カント

(72)発明者 クリコリアン , グレゴリー

アメリカ合衆国 , カリフォルニア 91320 - 1799 , サウザンド オークス , メイルストッ
プ 38 - 2 - シー , ワン アムジェン センタードライブ

審査官 岩下 直人

(56)参考文献 特表2013-517277 (JP, A)

Kim A. Papp et al. , The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE , 2012年 , vol.366, no.13 , p
.1181-1189 , DOI:10.1056/NEJMoa1109017

安部正敏 他 , 「乾癬の病態」 , チウマチ科 , 2010年 , vol.44, no.4 , p.488-495

衛藤 光 , 「乾癬患者の頭皮・爪ケア」 , 皮膚と美容 , 2012年 , vol.44, no.1 , p.7-11

Craig Leonard et al. , The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE , 2012年 , vol.366, no.13
, p.1190-1199

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 6 1 K 39 / 395

A 6 1 K 9 / 08

A 6 1 K 45 / 00

A 6 1 P 17 / 00

A 6 1 P 17 / 06

A 6 1 P 43 / 00

C 0 7 K 16 / 24

Caplus / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)

JSTplus / JMEDplus / JST7580 (JDreamIII)