(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-530954
(P2024-530954A)
(43)公表日　令和6年8月27日(2024.8.27)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　39/395 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	ＤＺＮＡ　４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ　17/00 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	17/00	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ　37/08 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	37/08	４Ｈ０４５
Ａ６１Ｐ　29/00 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｐ　37/02 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	37/02	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全308頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-508382(P2024-508382)
(86)(22)出願日　令和4年8月9日(2022.8.9)
(85)翻訳文提出日　令和6年4月3日(2024.4.3)
(86)国際出願番号　PCT/GB2022/052070
(87)国際公開番号　WO2023/017252
(87)国際公開日　令和5年2月16日(2023.2.16)
(31)優先権主張番号　2111492.1
(32)優先日　令和3年8月10日(2021.8.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(31)優先権主張番号　2115152.7
(32)優先日　令和3年10月21日(2021.10.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(31)優先権主張番号　2204211.3
最終頁に続く

(71)出願人　512006066
カイマブ・リミテッド
イギリス・ＣＢ２２・３ＡＴ・ケンブリッジ・バブラハム・リサーチ・キャンパス・ザ・ベネット・ビルディング・（Ｂ９３０）
(74)代理人　100127926
弁理士　結田 純次
(74)代理人　100216105
弁理士　守安 智
(72)発明者　ベン・ポーターーブラウン
フランス国７５００８パリ．リュ・ラ・ボエテイ５４．サノフィ．パテント・デパートメント
(72)発明者　ソニア・クアラティーノ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　アトピー性皮膚炎の処置

(57)【要約】
本発明は、ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が注射によって投与される、方法に関する。また、このような方法において使用するための、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含むガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器およびキットも提供される。
【選択図】図２Ａ

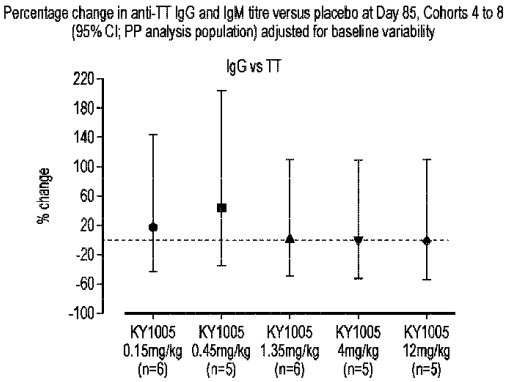

FIG. 2A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が、注射によって投与される、方法。
【請求項２】
抗体またはその断片が皮下注射によって投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が注射によって投与され、方法が、少なくとも約２０ｍｇの抗体またはその断片の用量で少なくとも１つの注射を投与することを含む、方法。
【請求項４】
ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が、疾患修飾薬である、方法。
【請求項５】
疾患修飾薬を投与後、対象が少なくとも６ヶ月間０または１のＩＧＡ－ＡＤスコアを達成する、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、場合により、請求項１～５のいずれか一項に従って、抗体またはその断片が、２から６ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される、方法。
【請求項７】
抗体またはその断片が、およそ３ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
ヒト対象において炎症性疾患、炎症性障害、免疫媒介性疾患、免疫媒介性障害、炎症性皮膚疾患または炎症性皮膚障害を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が、皮下注射によって投与される、方法。
【請求項９】
ヒト対象において炎症性疾患、炎症性障害、免疫媒介性疾患、免疫媒介性障害、炎症性皮膚疾患または炎症性皮膚障害を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が、導入期の間４週間毎に１回および維持期の間１２週間毎に１回投与される、方法。
【請求項１０】
ヒト対象において炎症性疾患、炎症性障害、免疫媒介性疾患、免疫媒介性障害、炎症性皮膚疾患または炎症性皮膚障害を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が、皮下注射によって導入期の間４週間毎に１回および維持期の間１２週間毎に１回投与される、方法。
【請求項１１】
ヒト対象において炎症性疾患、炎症性障害、免疫媒介性疾患、免疫媒介性障害、炎症性皮膚疾患または炎症性皮膚障害を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が、疾患修飾薬である、方法。
【請求項１２】
ヒト対象において炎症性疾患、炎症性障害、免疫媒介性疾患、免疫媒介性障害、炎症性皮膚疾患または炎症性皮膚障害を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗

原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が、４週間毎に１回または１２週間毎に１回または６ヶ月毎に１回投与される、方法。

【請求項１３】

各用量が、２０ｍｇ～１０００ｍｇのものである、請求項１～１２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１４】

各用量が、６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、１５０ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇである、請求項１～１３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１５】

用量が１２５ｍｇである、請求項１～１４のいずれかに記載の方法。

【請求項１６】

用量が１５０ｍｇである、請求項１～１４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１７】

用量が６２．５ｍｇである、請求項１～１４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１８】

用量が２５０ｍｇである、請求項１～１４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１９】

用量が０．７ｍｇ／ｋｇ～６ｍｇ／ｋｇである、請求項１～１４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２０】

用量が１．４ｍｇ／ｋｇ～３ｍｇ／ｋｇである、請求項１～１４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２１】

任意の２回の注射の間に抗体またはその断片によって到達される最小血液血清濃度（C_{min}）が、少なくとも２．５μｇ／ｍｌ、２．６μｇ／ｍｌ、少なくとも２．７μｇ／ｍｌ、少なくとも２．８μｇ／ｍｌ、少なくとも２．９μｇ／ｍｌ、少なくとも３μｇ／ｍｌ、少なくとも３．１μｇ／ｍｌ、少なくとも３．２μｇ／ｍｌ、少なくとも３．３μｇ／ｍｌ、少なくとも３．４μｇ／ｍｌ、少なくとも３．５μｇ／ｍｌ、少なくとも３．６μｇ／ｍｌ、少なくとも３．７μｇ／ｍｌ、少なくとも３．８μｇ／ｍｌ、少なくとも３．９μｇ／ｍｌ、少なくとも４μｇ／ｍｌ、少なくとも４．１μｇ／ｍｌ、少なくとも４．２μｇ／ｍｌ、少なくとも４．３μｇ／ｍｌ、少なくとも４．４μｇ／ｍｌ、少なくとも４．５μｇ／ｍｌ、少なくとも４．６μｇ／ｍｌ、少なくとも４．７μｇ／ｍｌ、少なくとも４．８μｇ／ｍｌ、少なくとも４．９μｇ／ｍｌ、少なくとも５μｇ／ｍｌ、少なくとも５．１μｇ／ｍｌ、少なくとも５．２μｇ／ｍｌ、少なくとも５．３μｇ／ｍｌ、少なくとも５．４μｇ／ｍｌ、少なくとも５．５μｇ／ｍｌ、少なくとも５．６μｇ／ｍｌ、少なくとも５．７μｇ／ｍｌ、少なくとも５．８μｇ／ｍｌ、少なくとも５．９μｇ／ｍｌ、少なくとも６μｇ／ｍｌ、少なくとも６．５μｇ／ｍｌ、少なくとも７μｇ／ｍｌ、少なくとも７．５μｇ／ｍｌ、少なくとも８μｇ／ｍｌ、少なくとも８．５μｇ／ｍｌ、　少なくとも９μｇ／ｍｌ、少なくとも９．５μｇ／ｍｌ、少なくとも１０μｇ／ｍｌ、少なくとも１１μｇ／ｍｌ、少なくとも１２μｇ／ｍｌ、少なくとも１３μｇ／ｍｌ、少なくとも１４μｇ／ｍｌ、少なくとも１５μｇ／ｍｌ、少なくとも１６μｇ／ｍｌ、少なくとも１７μｇ／ｍｌ、少なくとも１８μｇ／ｍｌ、少なくとも１９μｇ／ｍｌ、少なくとも２０μｇ／ｍｌ、少なくとも２５μｇ／ｍｌ、少なくとも３０μｇ／ｍｌ、少なくとも３５μｇ／ｍｌ、少なくとも４０μｇ／ｍｌ、少なくとも５０μｇ／ｍｌ、少なくとも６０μｇ／ｍｌ、少なくとも７０μｇ／ｍｌ、少なくとも８０μｇ／ｍｌ、少なくとも９０μｇ／ｍｌまたは少なくとも１００μｇ／ｍｌである、請求項１～２０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２２】

注射の投与後および後続注射の前の抗体またはその断片によって到達される最大血液血清濃度（C_{max}）が、少なくとも約１．５μｇ／ｍｌ、少なくとも約２μｇ／ｍｌ、少

なくとも約５μｇ／ｍｌ、少なくとも約１０μｇ／ｍｌ、少なくとも約２０μｇ／ｍｌ、少なくとも約３０μｇ／ｍｌ、少なくとも約４０μｇ／ｍｌ、少なくとも約５０μｇ／ｍｌ、少なくとも約６０μｇ／ｍｌ、少なくとも約７０μｇ／ｍｌ、少なくとも約８０μｇ／ｍｌ、少なくとも約９０μｇ／ｍｌ、少なくとも約１００μｇ／ｍｌ、少なくとも約１５０μｇ／ｍｌ、少なくとも約２００μｇ／ｍｌ、少なくとも約３００μｇ／ｍｌまたは少なくとも約５５０μｇ／ｍｌである、請求項１～２１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２３】

処置の間の抗体またはその断片の血液血清濃度が、約４μｇ／ｍＬ～約１５μｇ／ｍＬの間の範囲である、請求項１～２２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２４】

処置の間の抗体またはその断片の血液血清濃度が、約２０μｇ／ｍＬ～約４５μｇ／ｍＬの間の範囲である、請求項１～２３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２５】

処置の間の抗体またはその断片の血液血清濃度が、約５μｇ／ｍＬ～約２３μｇ／ｍＬの間の範囲である、請求項１～２４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２６】

処置の間の抗体またはその断片の血液血清濃度が、およそ１０μｇ／ｍＬまたはそれ以下である、請求項１～２５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２７】

第１の注射後の血清濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）（無限大へ外挿されたＡＵＣ［ＡＵＣ$_{0-inf}$］）が、およそ１００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日～およそ４，５００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日またはおよそ１，０００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日～およそ３，８００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日であり得る、請求項１～２６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２８】

導入期および維持期を含む、請求項１～２７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２９】

導入用量が、約５００ｍｇ、２５０ｍｇ、約１２５ｍｇまたは約６２．５ｍｇである、請求項２８に記載の方法。

【請求項３０】

維持用量が、約５００ｍｇ、２５０ｍｇ、約１２５ｍｇまたは約６２．５ｍｇである、請求項２８または２９に記載の方法。

【請求項３１】

２回またはそれ以上の導入期注射の間の間隔が、約４週間であり、２回またはそれ以上の維持期注射の間の間隔が、約１２週間である、請求項２８～３０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３２】

投与が皮下である、請求項１～３１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３３】

導入期が、少なくとも５回の導入期注射を投与することを含み、第１の導入期注射が、５００ｍｇの抗体またはその断片の負荷用量、続いて、少なくとも４回の後続導入期注射であり、各後続導入期注射が２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、各後続導入期注射が、先行する導入期注射の４週間後に投与される、請求項３２に記載の方法。

【請求項３４】

維持期が、少なくとも３回の維持期注射を投与することを含み、各維持期注射が、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射が、最終導入期注射の少なくとも４週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射が、先行する維持期注射の少なくとも４週間後に投与される、請求項３２または３３に記載の方法。

【請求項３５】

導入期が少なくとも５回の導入期注射を投与することを含み、各導入期注射が、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第２の導入期注射および各後続導入期注射が、

先行する導入期注射の４週間後に投与される、請求項３２に記載の方法。
【請求項３６】
導入期が少なくとも５回の導入期注射を投与することを含み、各導入期注射が、１２５ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第２の導入期注射および各後続導入期注射が、先行する導入期注射の４週間後に投与される、請求項３２に記載の方法。
【請求項３７】
維持期が、少なくとも３回の維持期注射を投与することを含み、各維持期注射が１２５ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射が、最終導入期注射の少なくとも４週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射が、先行する維持期注射の少なくとも４週間後に投与される、請求項３２または３６に記載の方法。
【請求項３８】
導入期が少なくとも５回の導入期注射を投与することを含み、各導入期注射が、６２．５ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第２の導入期注射および各後続導入期注射が、先行する導入期注射の４週間後に投与される、請求項３２に記載の方法。
【請求項３９】
維持期が、少なくとも３回の維持期注射を投与することを含み、各維持期注射が、６２．５ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射が、最終導入期注射の少なくとも４週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射が、先行する維持期注射の少なくとも４週間後に投与される、請求項３２または３８に記載の方法。
【請求項４０】
第１の維持期注射が、最終導入期注射の１２週間後に投与される、請求項３２～３９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４１】
第２の維持期注射および各後続維持期注射が、先行する維持期注射の１２週間後に投与される、請求項３２～４０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４２】
抗体またはその断片が、
（ａ）約０．０５～約０．１８Ｌ／日のクリアランスの速度（ＣＬ）、
（ｂ）約０．１１～約０．３３Ｌ／日の吸収定数（ｋａ）、
（ｃ）約１．６～約５．０Ｌの中央コンパートメント容積の容積（Ｖｃ）、
（ｄ）約１．２～約３．６Ｌの第２の（末梢コンパートメント）容積（Ｖｐ１）、
（ｅ）約０．３１～約０．９３Ｌ／日の中央コンパートメントから第２のコンパートメントへのクリアランスの速度（Ｑ）、および
（ｆ）約０．６～約１．０のバイオアベイラビリティ（Ｆａｂｓ１）
からなる群から選択される１つまたはそれ以上の薬物動態特性を示すことが可能である、請求項１～４１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４３】
対象が少なくとも１８歳および／または７５歳未満である、請求項１～４２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４４】
アトピー性皮膚炎が、中程度から重度アトピー性皮膚炎である、請求項１～４３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４５】
対象が、全身療法の患者候補である、請求項４４に記載の方法。
【請求項４６】
対象が、その疾患が局所処方療法で適切に制御されない、またはそれらの療法が勧められない患者である、請求項４４に記載の方法。
【請求項４７】
アトピー性皮膚炎が、局所副腎皮質ステロイドおよび／もしくは全身療法のいずれかによる処置に対して耐性である、非応答性である、もしくは不適切に応答性である、または

それらの療法が勧められない、または対象が１つもしくはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドに対して不適切な応答を有していた、不耐容であった、または抵抗性である、請求項１～４６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４８】

１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドの治療上有効量を投与することをさらに含む、請求項１～４７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４９】

局所副腎皮質ステロイドが、ジプロピオン酸ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンアセポナート、フロ酸モメタゾン、酢酸ジフロラゾン、ハロベタゾール　プロピオン酸塩、アムシノニド、強化ジプロピオン酸ベタメタゾン、フルオシノニド、ハルシノニド、トリアムシノロンアセトニド、吉草酸ベタメタゾン、ピバル酸クロコルトロン、デスオキシメタゾン、フルオシノロンアセトニド、フルランドレノリド、プロピオン酸フルチカゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンプロブテート、吉草酸ヒドロコルチゾン、プレドニカルベート、プロピオン酸アルクロメタゾン、デソニド、ヒドロコルチゾンおよび酢酸ヒドロコルチゾンからなる群から選択される、請求項４７または４８に記載の方法。

【請求項５０】

局所副腎皮質ステロイドが、ジプロピオン酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、硫酸ゲンタマイシン、プロピオン酸クロベタゾール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンアセポナートおよびフロ酸モメタゾンからなる群から選択される、請求項４７～４９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５１】

患者においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を含む医薬組成物を患者に投与することを含み、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与が、

ａ．少なくとも２ポイントのｖＩＧＡスコアのベースラインからの減少、または

ｂ．ベースラインからの問題がない（ｃｌｅａｒ）またはほとんど問題がない（ａｌｍｏｓｔ　ｃｌｅａｒ）皮膚（ｖＩＧＡ０／１）の達成

からなる群から選択される少なくとも１つの改善をもたらす、方法。

【請求項５２】

患者においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を含む医薬組成物を患者に投与することを含み、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与が、

ａ．少なくとも５０％のＥＡＳＩスコアのベースラインからの減少、または

ｂ．少なくとも７５％のＥＡＳＩスコアのベースラインからの減少、または

ｃ．ＥＡＳＩ－７５の達成、または

ｄ．ＥＡＳＩ－９０の達成、または

ｅ．少なくとも３ポイントそう痒ＮＲＳを達成する、または

ｆ．少なくとも４ポイントそう痒ＮＲＳを達成する、または

ｇ．少なくとも５０％のＳＣＯＲＡＤ指数のベースラインからの減少、または

ｈ．少なくとも５５％のＳＣＯＲＡＤ指数のベースラインからの減少、または

ｉ．少なくとも６０％の罹患しているＢＳＡのベースラインからの減少、

ｊ．少なくとも７０％の罹患しているＢＳＡのベースラインからの減少

からなる群から選択される少なくとも１つの改善をもたらす、方法。

【請求項５３】

患者において炎症性疾患、炎症性障害、免疫媒介性疾患、免疫媒介性障害、炎症性皮膚疾患、炎症性皮膚障害、アトピー性皮膚炎または中程度から重度アトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を含む医薬組成物を患者に投与することを含み、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の抗体が、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から

選択される少なくとも１つのバイオマーカーの血清レベルの低下をもたらす、方法。
【請求項５４】
ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択される少なくとも１つのバイオマーカーの血清レベルの低下のうち少なくとも１つが、最終用量後少なくとも１２週間または少なくとも２４週間維持される、および／または改善のうち少なくとも１つが最終用量後少なくとも１２週間または少なくとも２４週間維持される、請求項１～５３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５５】
アトピー性皮膚炎が、ベースラインＥＡＳＩスコアを決定することによって評価されている、請求項１～５４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５６】
投与後ＥＡＳＩスコアが抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の追加の投与を行わずに、
（ａ）最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月もしくは少なくとも６ヶ月間、または
（ｂ）少なくとも約４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９もしくは２５３日
維持される、請求項１～５５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５７】
投与後ＥＡＳＩおよび／またはさらなる投与後ＥＡＳＩが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１１３日後に決定され、投与後ＥＡＳＩおよび／またはさらなる投与後ＥＡＳＩが、ＥＡＳＩ５０、ＥＡＳＩ７５、ＥＡＳＩ９０またはＥＡＳＩ１００である、請求項１～５６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５８】
投与後ＥＡＳＩおよび／またはさらなる投与後ＥＡＳＩが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１６９日後に決定され、投与後ＥＡＳＩおよび／またはさらなる投与後ＥＡＳＩが、ＥＡＳＩ５０、ＥＡＳＩ７５、ＥＡＳＩ９０またはＥＡＳＩ１００である、請求項１～５７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５９】
投与後ＥＡＳＩおよび／またはさらなる投与後ＥＡＳＩが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２５３日後に決定され、投与後ＥＡＳＩおよび／またはさらなる投与後ＥＡＳＩが、ＥＡＳＩ５０、ＥＡＳＩ７５、ＥＡＳＩ９０またはＥＡＳＩ１００である、請求項１～５８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６０】
アトピー性皮膚炎が、処置用量としての第３の注射後の少なくとも４０％のＥＡＳＩスコアの低減によって証明されるように処置され、ＥＡＳＩスコアの低減が、処置用量としての最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月または少なくとも６ヶ月間持続する、請求項１～５９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６１】
アトピー性皮膚炎が、ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアを決定することによって評価されている、請求項１～６０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６２】
投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアが０または１である、請求項１～６１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６３】
投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアが抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の追加の投与を行わずに、
（ａ）最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月もしくは少なくとも６ヶ月間、または

（ｂ）少なくとも約４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９もしくは２５３日
維持される、請求項１～６２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６４】
投与後ｖＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１１３日後に決定され、投与後ｖＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤが、
（ａ）０もしくは１のｖＩＧＡ－ＡＤスコアである、および／または
（ｂ）ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも２ポイント低減される、請求項１～６３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６５】
投与後ｖＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１６９日後に決定され、投与後ｖＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤが、
（ａ）０もしくは１のｖＩＧＡ－ＡＤスコアである、および／または
（ｂ）ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも２ポイント低減される、請求項１～６４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６６】
投与後ｖＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２５３日後に決定され、投与後ｖＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤが、
（ａ）０もしくは１のｖＩＧＡ－ＡＤスコアである、および／または
（ｂ）ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも２ポイント低減される、請求項１～６５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６７】
アトピー性皮膚炎が、処置用量としての第３の注射後の少なくとも２ポイントのｖＩＧＡ－ＡＤスコアの低減によって証明されるように処置され、ｖＩＧＡ－ＡＤスコアの低減が、処置用量としての最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月または少なくとも６ヶ月間持続する、請求項１～６６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６８】
抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物の治療用剤形であって、ヒトへの用量形態の投与が、
（ａ）およそ１００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日～およそ４，５００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日またはおよそ１，０００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日～およそ３，８００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日の第１の注射後の血清濃度－時間曲線（ＡＵＣ）（無限大へ外挿されたＡＵＣ［ＡＵＣ$_{0-inf}$］）、
（ｂ）約０．０５～約０．１８Ｌ／日のクリアランスの速度（ＣＬ）、
（ｂ）約０．１１～約０．３３Ｌ／日の吸収定数（ｋａ）、
（ｃ）約１．６～約５．０Ｌの中央コンパートメント容積の容積（Ｖｃ）；
（ｄ）約１．２～約３．６Ｌの第２の（末梢コンパートメント）容積（Ｖｐ１）；
（ｅ）約０．３１～約０．９３Ｌ／日の中央コンパートメントから第２のコンパートメントへのクリアランスの速度（Ｑ）、および
（ｆ）約０．６～約１．０のバイオアベイラビリティ（Ｆａｂｓ１）
のうち１つまたはそれ以上を提供する、治療用剤形。
【請求項６９】
請求項１～６７のいずれか１項に従ってアトピー性皮膚炎を処置する方法において使用するための、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片。
【請求項７０】
請求項１～６７のいずれか１項に従ってアトピー性皮膚炎を処置する方法において使用

するための、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含むガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器またはキット。

【請求項７１】

請求項１～６７のいずれか１項に従ってアトピー性皮膚炎を処置するための医薬の製造のための、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の使用。

【請求項７２】

請求項１～６７のいずれか１項に従ってアトピー性皮膚炎を処置するための医薬の製造のための、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含むガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器またはキットの使用。

【請求項７３】

抗体またはその断片が、抗体２Ｄ１０のＨＣＤＲ３（配列番号４０または配列番号４６）を含む、請求項１～７２のいずれか１項に記載の方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【請求項７４】

抗体またはその断片が、抗体２Ｄ１０のＨＣＤＲ２（配列番号３８または配列番号４４）を含む、請求項１～７３のいずれか１項に記載の方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【請求項７５】

抗体またはその断片が、抗体２Ｄ１０のＨＣＤＲ１（配列番号３６または配列番号４２）を含む、請求項１～７４のいずれか１項に記載の方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【請求項７６】

抗体またはその断片が、抗体２Ｄ１０のＬＣＤＲ３（配列番号５４または配列番号６０）を含む、請求項１～７５のいずれか１項に記載の方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【請求項７７】

抗体またはその断片が、抗体２Ｄ１０のＬＣＤＲ２（配列番号５２または配列番号５８）を含む、請求項１～７６のいずれか１項に記載の方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【請求項７８】

抗体またはその断片が、抗体２Ｄ１０のＬＣＤＲ１（配列番号５０または配列番号５６）を含む、請求項１～７７のいずれか１項に記載の方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【請求項７９】

抗体またはその断片が、抗体２Ｄ１０のＣＤＲ（ＣＤＲＨ３について配列番号４０または配列番号４６、ＣＤＲＨ２について配列番号３８または配列番号４４、ＣＤＲＨ１について配列番号３６または配列番号４２、ＣＤＲＬ１について配列番号５０または配列番号５６、ＣＤＲＬ２について配列番号５２または配列番号５８およびＣＤＲＬ３について配列番号５４または配列番号６０）を含む、請求項１～７８のいずれか１項に記載の方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【請求項８０】

抗体またはその断片が、以下：
抗体２Ｄ１０のＶＨおよび／またはＶＬドメイン（ＶＨについて配列番号３４および／またはＶＬについて配列番号４８）
から選択されるＶＨおよび／またはＶＬドメインを含む、請求項１～７９のいずれか１項に記載の方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。
【請求項８１】
抗体またはその断片が、配列番号６２に記載のアミノ酸配列を有する重鎖および配列番号６４に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項１～８０のいずれか１項に記載の方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。
【請求項８２】
対象がＴｈ２　ＡＤ患者および／または非Ｔｈ２　ＡＤ患者として分類される、請求項１～８１のいずれか１項に記載の方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。
【請求項８３】
対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法である、
アトピー性皮膚炎を有する対象を選択すること、および
対象に抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を含む医薬組成物を投与することを含む方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号４２、４４および４６の重鎖相補性領域（ＨＣＤＲ）ならびに配列番号５６、５８および６０の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ）を含む、方法。
【請求項８４】
抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与が、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択される少なくとも１つのバイオマーカーの対象における血清レベルの低下をもたらす、請求項８３に記載の方法。
【請求項８５】
少なくとも１つのバイオマーカーの血清レベルの低下が、最終用量後少なくとも１２週間または少なくとも２４週間維持される、請求項８４に記載の方法。
【請求項８６】
アトピー性皮膚炎がベースラインＥＡＳＩスコアを決定することによって評価されている、請求項８３に記載の方法。
【請求項８７】
投与後ＥＡＳＩスコアが抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の追加の投与を行わずに、
（ａ）最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月もしくは少なくとも６ヶ月間、または
（ｂ）少なくとも約４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９もしくは２５３日
維持される、請求項８６に記載の方法。
【請求項８８】
アトピー性皮膚炎が、ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアを決定することによって評価されている、請求項８３に記載の方法。
【請求項８９】
投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアが０または１である、請求項８８に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、２０２１年８月１０日に出願された英国の優先出願番号第ＧＢ２１１１４９

２．１号、２０２１年１０月２１に出願された第ＧＢ２１１５１５２．７号、２０２２年３月２４日に出願された第ＧＢ２２０４２１１．３号、および２０２２年３月２５日に出願された第ＧＢ２２０４２９１．５号の利益を主張し、それらの開示内容はすべての目的のためにその全体で参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【０００２】

アトピー性皮膚炎（ＡＤ）は、最も一般的な種類の湿疹であり、米国では９６０万人を超える小児および約１６５０万人の成人が罹患している。数年間または生涯にわたって現れたり消えたりする場合があり、他の種類の湿疹と重複する場合もある慢性状態である。

【０００３】

ＡＤを有するヒトでは、免疫系が異常を起こしており、過活動になっている。これが皮膚バリアに損傷を与える炎症を引き起こし、皮膚を乾燥したままにし、そう痒や、暗い肌の色合いでは紫色、茶色または灰色を帯びた色合いで現れ、明るい肌の色合いでは赤色で現れる場合がある発疹を起こしやすくなる。

【０００４】

研究によって、湿疹、特に、アトピー性皮膚炎を有する一部のヒトは、フィラグリンの作出に関与する遺伝子の突然変異を有することが示されている。フィラグリンは、私たちの身体が、皮膚の最上層上に健康な防御バリアを維持することに役立つタンパク質である。強い皮膚バリアを構築する十分なフィラグリンがないと、水分が逃げる可能性があり、細菌、ウイルスおよびより多くのものが侵入する可能性がある。これが、ＡＤを有する多数のヒトが、極めて乾燥した感染しやすい皮膚を有する原因である。

【０００５】

そう痒は、ＡＤの特徴であり、いくつかのデータにより、この状態を有する人の８５％より多くが、このつらい症状を毎日経験することが示されている。そう痒によって引き起こされるひりひりする、または有痛性の皮膚および不十分な睡眠も一般的である。

【０００６】

ＡＤを有するヒトは、身体のどこにでも発疹ができる可能性があり、それは引っ掻かれると、滲出し、流体がしみ出し、出血する場合があり、皮膚を感染に対して脆弱にする。皮膚は、乾燥し、変色する場合があり、引っ掻くことを繰り返すと、肥厚および硬化－苔癬化と呼ばれるプロセスを引き起こす場合がある。ＡＤは、身体のいずれの部分にも影響を及ぼし得るが、小児では手、肘の内側、膝の裏側および顔面および頭皮に影響を及ぼすことが最も多い。

【０００７】

アトピー性皮膚炎は通常、小児期に、普通生後６ヶ月で始まる。湿疹の一般的な形態であるが、重度で、長く持続するものでもある。あなたやあなたの子供がアトピー性皮膚炎を有する場合には、時折改善する場合もあるが、またある時には悪化する場合もある。一部の小児では、成長するにつれ、症状が次第に減る場合もあるが、成人期へのアトピー性皮膚炎再燃を有する小児もいる。

【０００８】

アトピー性皮膚炎は、２つの他のアレルギー状態：喘息および季節性鼻アレルギー（アレルギー性鼻炎）と共に存在する。喘息および／または季節性鼻アレルギーを有するヒトまたはそうであるファミリーメンバーを有するヒトは、ＡＤを発症する可能性がより高い。

【０００９】

現在ＡＤの治癒法はないが、ＡＤの重症度に応じて、処置には、ライフスタイルの変更、一般用（ＯＴＣ）治療薬または処方薬が含まれる。

【００１０】

ＡＤの主な処置として以下がある：

・皮膚軟化薬（モイスチャライザー）－皮膚が乾燥になることを停止するために毎日使用される、および

・局所副腎皮質ステロイド－再燃の際の腫脹および発赤を低減するために使用されるクリームおよび軟膏

【００１１】

他の処置として以下が含まれる：

・簡単な処置に応答しない感受性部位の湿疹のための局所ピメクロリムスまたはタクロリムス

・重度そう痒のための抗ヒスタミン剤

・身体がその下で治癒することを可能にする絆創膏または特別なボディスーツ

・デュピクセント（デュピルマブ）は、疾患が局所処方療法で適切に制御されない、またはそれらの療法が勧められない中程度～重度ＡＤを有する成人患者の処置のために指示される。デュピクセントは、局所副腎皮質ステロイドと併用される場合も、併用されない場合もある。非特許文献１によって記載されるように、ＡＤ処置のための現在唯一の承認されているｍＡｂであるデュピルマブは、ＩＬ－１３を遮断するが、それらの共通受容体のＩＬ－４Ｒα１サブユニットを阻害することによってＩＬ－４も遮断する。患者の相当な割合が、その制御を複雑にするドライアイおよび／または眼瞼結膜炎を発症するものの、高度に有効であり、優れた安全性プロファイルを有する。

・パイプライン製品には、ＪＡＫ阻害剤、ＩＬ－１３阻害剤およびＩＬ－３１阻害剤が含まれる。しかし、ＪＡＫ阻害剤は、安全性の懸念（例えば、黒枠警告）を伴い、抗ＩＬ－３１は、不十分な有効性を示す。

【００１２】

ＯＸ４０リガンド（ＯＸ４０Ｌ）は、ＴＮＦファミリーメンバー；３４ｋＤａのＩＩ型膜貫通タンパク質である。ヒトＯＸ４０およびＯＸ４０Ｌの結晶化複合体は、１つのＯＸ４０Ｌ（三量体）と３つのＯＸ４０単量体の三量体構成である。ヒト細胞外ドメインは、マウスＯＸ４０Ｌに対して４２％相同である。

【００１３】

ＯＸ４０Ｌは、構成的に発現されないが、専門のＡＰＣ、例えば、Ｂ細胞、樹状細胞（ＤＣ）およびマクロファージで誘導される。他の細胞種、例えば、ランゲルハンス細胞、内皮細胞、平滑筋細胞、肥満細胞およびナチュラルキラー（ＮＫ）細胞も、ＯＸ４０Ｌを発現するように誘導される。Ｔ細胞もＯＸ４０Ｌを発現できる。ＯＸ４０Ｌ受容体、ＯＸ４０は、活性化Ｔ細胞（ＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔ細胞、Ｔｈ２、Ｔｈ１およびＴｈ１７細胞）および活性化の非存在下であってもＣＤ４＋Ｆｏｘｐ３＋細胞で発現される。

【００１４】

抗原認識の２または３日後、Ｔ細胞－ＤＣ相互作用の際にＯＸ４０とＯＸ４０Ｌの間の相互作用が生じる。ＯＸ４０発現性Ｔ細胞は、ＤＣを離れた後、ＤＣ以外のＯＸ４０Ｌ発現性細胞と相互作用し、この細胞からＯＸ４０シグナルを受け取り、これが、記憶Ｔ細胞の生成、Ｔｈ２応答の増強および炎症反応の延長のための必須シグナルを提供し得る。レスポンダーＴ細胞へのＯＸ４０シグナルによって、それらはＴｒｅｇ媒介性抑制に対して耐性になる。

【００１５】

特許文献１、特許文献２および特許文献３には、ヒトにおいてｈＯＸ４０Ｌ媒介性疾患または状態を処置または防止するための、抗ヒトＯＸ４０Ｌ（ｈＯＸ４０Ｌ）抗体および断片および医学的適用が記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００１６】

【特許文献１】ＷＯ２０１５／１３２５８０

【特許文献２】ＷＯ２０１６／１３９４８２

【特許文献３】ＷＯ２０１８／０８３２４８

【非特許文献】

【００１７】

【非特許文献１】Ｔｕｂａｕら、Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ　１３：３２７－３４４、２０２１

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【００１８】

一部の実施形態では、炎症性疾患または障害、免疫媒介性疾患または障害、炎症性皮膚疾患または障害の処置において有効である上流ＯＸ４０Ｌ依存性経路を標的とする処置が提供される。一部の実施形態は、急性および慢性ＡＤ両方の処置において有効である上流ＯＸ４０Ｌ依存性経路を標的とする処置を提供する。処置は、魅力的な投薬頻度、低容量導入および維持レジメンおよび強い有効性および安全性プロファイルを伴う。皮下投与用製剤の利点として、自宅で患者によって投与でき、したがって不都合な医師の訪問を避けることができるので、より患者に好都合であることが挙げられる。また、投与時間を短縮することができ、これは、患者および医療提供者にとって有益である。一部の実施形態はまた、針の負担の低減、すなわち、年当たりの注射数の低減を提供し、これは、コンプライアンス、ひいては、患者の転帰の潜在的な改善をもたらす。一部の実施形態はまた、ＩＶおよび皮下集団ＰＫモデルにおいて、驚くべきことに一貫した薬物動態（ＰＫ）パラメーター推定値を有する処置を提供し、これは薬物抗体によって有意義に影響を受けず、これは皮下投与について特に驚くべきことである。この目的で、一部の実施形態は以下を提供する：

【００１９】

第１の構成では、ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が注射によって投与される、方法が提供される。

【００２０】

第１の構成の別の記載では、ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が注射によって投与され、方法が、少なくとも約２０ｍｇの抗体またはその断片の用量で少なくとも１つの注射を投与することを含む、方法が提供される。

【００２１】

第１の構成の別の記載では、ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が疾患修飾薬である、方法が提供される。

【００２２】

第１の構成の別の記載では、ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が、２から６ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される、方法が提供される。

【００２３】

第１の構成の別の記載では、ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が６ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される、方法が提供される。

【００２４】

第１の構成の別の記載では、ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、投与後ＥＡＳＩスコアが、ベースラインＥＡＳＩスコアに対して少なくとも１０％低減される、方法が提供される。

【００２５】

第１の構成の別の記載では、ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、

投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアが、ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも１０％低減される、方法が提供される。

【００２６】

第１の構成の別の記載では、ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアが、ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも１０％低減される、方法が提供される。

【００２７】

第１の構成の別の記載では、ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、投与後ＢＳＡスコアが、ベースラインＢＳＡスコアに対して少なくとも１０％低減される、方法が提供される。

【００２８】

第１の構成の別の記載では、ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、投与後ＳＣＯＲＡＤ指数が、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも１０％低減される、方法が提供される。

【００２９】

第１の構成の別の記載では、ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数が、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも１０％低減される、方法が提供される。

【００３０】

第１の構成の別の記載では、ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、投与後ＤＱＬＩスコアが、ベースラインＤＱＬＩスコアに対して少なくとも１０％低減される、方法が提供される。

【００３１】

第１の構成の別の記載では、ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、対象が慢性アトピー性皮膚炎患者である、方法が提供される。

【００３２】

第２の構成では、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含有するガラスバイアルが提供される。

【００３３】

第３の構成では、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合断片を含有する充填済みシリンジが提供される。

【００３４】

第４の構成では、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含有する微量注入器が提供される。

【００３５】

第５の構成では、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含有するペン型送達デバイスが提供される。

【００３６】

第６の構成では、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含有する自動注入器送達デバイスが提供される。

【００３７】

第７の構成では、第３～第６の構成のいずれかに従うガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイスまたは自動注入器および標識および／または第１の構成の方法に従う投与を指定する使用説明書を含むキットが提供され

る。
【００３８】
さらなる構成では、第１の構成の方法に従ってアトピー性皮膚炎を処置する方法において使用するための、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片が提供される。
【００３９】
さらなる構成では、第１の構成の方法に従ってアトピー性皮膚炎を処置する方法において使用するための、第２～第７の構成のいずれか１つに従うガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器またはキットが提供される。
【００４０】
さらなる構成では、第１の構成の方法に従ってアトピー性皮膚炎を処置するための医薬の製造のための、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の使用が提供される。
【００４１】
さらなる構成では、第１の構成の方法に従ってアトピー性皮膚炎を処置するための医薬の製造のための、第３～第８の構成のいずれか１つに従うガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器またはキットの使用が提供される。
【００４２】
さらなる構成では、ヒト対象において炎症性疾患、炎症性障害、免疫媒介性疾患、免疫媒介性障害、炎症性皮膚疾患または炎症性皮膚障害を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が注射によって投与される、方法が提供される。
【００４３】
さらなる構成では、ヒト対象において炎症性疾患、炎症性障害、免疫媒介性疾患、免疫媒介性障害、炎症性皮膚疾患または炎症性皮膚障害を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が、皮下注射によって投与される、方法が提供される。
【００４４】
さらなる構成では、ヒト対象において炎症性疾患、炎症性障害、免疫媒介性疾患、免疫媒介性障害、炎症性皮膚疾患または炎症性皮膚障害を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が注射によって投与される、方法において使用するための、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片が提供される。
【００４５】
さらなる構成では、ヒト対象において炎症性疾患、炎症性障害、免疫媒介性疾患、免疫媒介性障害、炎症性皮膚疾患または炎症性皮膚障害を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が、皮下注射によって投与される、方法において使用するための、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片が提供される。
【００４６】
別の構成では、対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、アトピー性皮膚炎を有する対象を選択すること、および対象に抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を含む医薬組成物を投与することを含み、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号４２、４４および４６の重鎖相補性領域（ＨＣＤＲ）ならびに配列番号５６、５８および６０の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ）を含む、方法が提供される。
【００４７】
第１の構成への言及は、本明細書で使用される場合、「第１の構成」および任意の「第１の構成の代替記載」を含む。第１の構成の任意の記載の特徴は、本発明の第２のおよびその後の構成のいずれかと組み合わせて読み取られる場合がある。

【図面の簡単な説明】
【００４８】
【図１】実施例１の研究設計の概要をグラフで示す。コホート１～３の健康なボランティアは、ＫＹ１００５（０．００６、０．０１８または０．０５ｍｇ／ｋｇ）またはプラセボの単回Ｉ．Ｖ．点滴を受け、１１３日目までに採血された。コホート４～８は、１日目に初回負荷用量（０．１５、０．４５、１．３５、４．０または１２ｍｇ／ｋｇ）を、２９日目と５７日目に２回の維持用量（負荷用量の５０％）を受けた。
【図２】図２Ａ－Ｂは、ベースライン変動について調整したコホート４～８について、８５日目における抗破傷風トキソイド（ＴＴ）のＩｇＧおよびＩｇＭ力価のプラセボに対するパーセント変化をグラフで示す。リコール抗原である破傷風トキソイド（ＴＴ）による予防接種により、接種者全員に体液性（ＩｇＭおよびＩｇＧ）応答が認められた。平均抗ＴＴ　ＩｇＧレベル（図２Ａ）に対するＫＹ１００５の観察可能な効果は観察されなかったが、抗ＴＴ　ＩｇＭ（図２Ｂ）抑制はすべての治療アームでプラセボより数値的に大きかったが、用量依存性はなかった。
【図３】実施例２の研究設計の概要をグラフで示す。患者は、１日目／ベースライン評価を受け、１：１：１の比でランダム化され、低用量（２００ｍｇ）もしくは高用量（５００ｍｇ）のＫＹ１００５の静脈内（Ｉ．Ｖ．）注射を受け、次いで２９日目、５７日目および８５日目の２８日間隔で負荷用量の５０％の維持用量を３回受けるか、または適合するプラセボを受けた。
【図４】経時的なベースラインからのＥＡＳＩスコアのパーセント変化をグラフで示すものであり、ＬＳＭを使用して９５％信頼区間（ＣＩ）と共に例示される。ＦＡＳにおけるベースラインから１１３日目までのＥＡＳＩスコアの低減は、プラセボを含むすべての処置群で観察された。より大きな低減はＫＹ１００５群で観察された。
【図５－１】図５Ａ－Ｃは、ＥＡＳＩ　５０（図５Ａ）、ＥＡＳＩ　７５（図５Ｂ）およびＥＡＳＩ　９０（図５Ｃ）応答者を経時的にグラフで示す。ＥＡＳＩのベースラインからの低減が少なくとも５０％、７５％および９０％である患者のパーセンテージの漸増が、一般に、プラセボを含むすべての処置群にわたって観察された。パーセンテージは、すべての時点でプラセボと比較してＫＹ１００５群でより高かった（ＫＹ１００５低用量群とプラセボ群の両方でパーセンテージがゼロであった１５日目と２９日目のＥＡＳＩを除く）。黒色はＫＹ１００５の用量２００ｍｇ／１００ｍｇ；灰色はＫＹ１００５の用量５００ｍｇ／２５０ｍｇ；白色はプラセボを表す。
【図５－２】図５－１の続き。
【図６Ａ】ｖＩＧＡ　０（問題がない）およびｖＩＧＡ　１（ほとんど問題がない）応答者を経時的にグラフで示す。ｖＩＧＡ　０／１応答者のパーセンテージの漸増がＫＹ１００５処置群で概して観察されたが、プラセボ群では観察されなかった。１１３日目までに、ｖＩＧＡ　０／１応答者のパーセンテージは、プラセボ群の８．３％（２／２４）と比較して、ＫＹ１００５の低用量群および高用量群において、それぞれ、４４．４％（１２／２７）および３７．０％（１０／２７）であった。灰色はＫＹ１００５の用量２００ｍｇ／１００ｍｇ；黒色はＫＹ１００５の用量５００ｍｇ／２５０ｍｇ；白色はプラセボを表す。
【図６Ｂ】研究期間の延長にわたりｖＩＧＡ　０／１を維持した応答者の割合をグラフで示す。ｖＩＧＡは、検証された治験担当医師による包括的評価（ｖａｌｉｄａｔｅｄ　Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｏｒ　Ｇｌｏｂａｌ　Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ）である。
【図６Ｃ】ＥＡＳＩの経時的なパーセンテージ変化をグラフで示す。＊最終用量は１２週目に投与された。ＥＡＳＩは、湿疹面積および重症度指数（Ｅｃｚｅｍａ　Ａｒｅａ　ａｎｄ　Ｓｅｖｅｒｉｔｙ　Ｉｎｄｅｘ）であり；ＳＤは、標準偏差である。
【図７－１】研究中および安全性フォローアップ期間を通して、高用量もしくは低用量のＫＹ１００５またはプラセボを受けた患者について表にＥＡＳＩスコアを示す。この図は、１６週目にｖＩＧＡ０／１を達成し、安全性フォローアップ期間中に有効性について評価したすべての患者を表す。この図は、１１３日目にｖＩＧＡ０／１を達成したこれらの

対象において、最終投与から５．５ヶ月後まで応答が長期間持続したことが証明されたことを示す（ＫＹ１００５を受けた対象の約７０％）。
【図７－２】図７－１の続き。
【図８】処置レジメン（ＭＭＲＭ解析）間のＳＣＯＲＡＤ指数のベースラインからのパーセンテージ変化をグラフで示す。２９、５７、８５および１１３日目までのベースラインからのＳＣＯＲＡＤスコアの漸減は、プラセボを含むすべての処置群で観察された。しかし、すべての時点で、プラセボと比較して、ＫＹ１００５群ではより大きな低減が観察された：１１３日目のＳＣＯＲＡＤ指数のＬＳＭによるパーセンテージ変化（９５％　ＣＩ）は、プラセボ（－３６．７９［－４９．９４、－２３．６５］）と比較して、ＫＹ１００５低用量群および高用量群で、それぞれ、－６０．３０（－７２．５７、－４８．０４）および－５８．９６（－７１．０４、－４６．８７）であった。
【図９】経時的なベースラインからの罹患ＢＳＡのパーセント変化をＬＳＭを使用して９５％ＣＩと共にグラフで示す。２９、５７、８５および１１３日目までのベースラインからの罹患ＢＳＡの漸減は、プラセボを含むすべての処置群で観察された。しかし、すべての時点で、プラセボと比較して、ＫＹ１００５群ではより大きな低減が観察された：１１３日目の罹患ＢＳＡの最小二乗平均によるパーセンテージ変化（９５％　ＣＩ）は、プラセボ（－４１．５８［－５７．３５、－２５．８０］）と比較して、ＫＹ１００５低用量群および高用量群で、それぞれ、－７８．０７（－９２．３５、－６３．７９）および－７１．９７（－８６．１０、－５７．８４）であった。
【図１０】経時的なベースラインからのＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数のパーセント変化をグラフで示すものであり、ＬＳＭを使用して９５％ＣＩと共に例示される。１５、２９、５７、６４、８５および１１３日目までのベースラインからのＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数の漸減は、プラセボを含むすべての処置群で観察された。ほぼすべての時点でプラセボと比較してＫＹ１００５群でより大きな低減が観察された：１１３日目までに、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数のＬＳＭによるパーセンテージ変化（９５％　ＣＩ）は、プラセボ群の－２３．９６（－３８．３６、－９．４６）に対して、ＫＹ１００５低用量群および高用量群で、それぞれ、－５５．１６（－６９．１１、－４１．２１）および－４３．０４（－５６．４１、－２９．６７）であった。
【図１１】経時的なベースラインからのＤＬＱＩ総スコアのパーセント変化をグラフで示すものであり、ＬＳＭを使用して９５％ＣＩと共に例示される。１５、２９、５７、６４、８５および１１３日目までのベースラインからのＤＬＱＩ総スコアの漸減は、プラセボを含むすべての処置群で観察された。概して、低減の大きさに処置群間での明確な差はなかったが、８５および１１３日目のプラセボと比較して、ＫＹ１００５処置群ではより大きな低減が観察された：１１３日目までに、ＤＬＱＩ総スコアのＬＳＭによるパーセンテージ変化（９５％　ＣＩ）は、プラセボ群の－２０．５１（－４４．９５、３．９３）に対して、ＫＹ１００５低用量群および高用量群でそれぞれ、－５２．９９（－７５．３１、－３０．６７）および－５９．１５（－８０．３２、－３７．９９）であった。
【図１２】経時的なベースラインからのそう痒についての週平均ＮＲＳのパーセント変化をＬＳＭを使用して９５％ＣＩと共にグラフで示す。１５、２９、５７、６４、８５および１１３日目までのベースラインからのそう痒についてのＮＲＳについての週平均値の漸減は、概して、プラセボを含むすべての処置群で観察された。すべての時点で低減の大きさに処置群間での明確な差はなかったが、ＫＹ１００５群とプラセボとの間に、そう痒についてのＮＲＳのパーセンテージ変化の比較によって、名目上の統計的有意差は明らかにならなかった。
【図１３】主要な研究の幾何平均を使用して表された時間データに対する血清中ＫＹ１００５濃度をグラフで示す。ＫＹ１００５の血清濃度プロファイルは、ＫＹ１００５群間で類似しており、ＫＹ１００５の低用量群と比較して、高用量群でより高い濃度が記録された。反復Ｉ．Ｖ．投与では、血清中濃度は、急速にピークに達し、その後各投与後に低下した。
【図１４】延長研究の幾何平均を使用して表された時間データに対する血清中ＫＹ１００

５濃度をグラフで示す。研究の延長に入った患者の血清濃度プロファイルは、ＫＹ１００５群間で類似しており、ＫＹ１００５の低用量群と比較して、高用量群でより高い濃度が記録された。８５日目の４回目の注入後、血清中濃度は、２５３日目まで徐々に低下した。

【図１５】実施例３の研究設計の概要をグラフで示す。研究には以下の３つの群が含まれた：比較群１：単回用量２５０ｍｇのＫＹ１００５を３０分かけてＩＶ注入によって与え、１５分かけて食塩水洗浄した；群２：単回用量１２５ｍｇ（１ｍＬ）のＫＹ１００５を腹部へのＳＣ注射によって与えた；および群３：単回用量２５０ｍｇ（２ｍＬ）のＫＹ１００５を腹部への連続的な２×１ｍＬのＳＣ注射によって与えた。

【図１６】図１６Ａ－Ｂは、単回の静脈内および皮下への投与の９２日後までのＫＹ１００５の平均血清中濃度時間プロットをグラフで示すものであり、直線状（図１６Ａ）および片対数（図１６Ｂ）である。ＳＣ経路による吸収は、ＩＶ投与された薬物で見られるよりもゆっくりである：平均血清中濃度は、ＫＹ１００５を２５０ｍｇ（２５，８０３ｎｇ／ｍＬ）および１２５ｍｇ（１４，２２２ｎｇ／ｍＬ）でＳＣ投与した１６８時間後の投与（８日目）でピークに達した。２５０ｍｇのＩＶおよびＳＣ投与後の平均血清中濃度は、３６日目に約２０，０００ｎｇ／ｍＬに収束した。その後、両レジメンの平均血清中濃度時間曲線は、サンプリング期間の残り全体を通して非常に類似しており、いずれもフォローアップ時（９２日目）には約７，０００ｎｇ／ｍＬまで下降した。

【図１７】図１７Ａ－Ｂは、単回の静脈内および皮下への投与の２４時間後までのＫＹ１００５の平均血清中濃度時間プロットをグラフで示すものであり、直線状（図１７Ａ）および片対数（図１７Ｂ）である。ＳＣ経路による吸収は、ＩＶ投与された薬物で見られるよりもゆっくりであった。ＫＹ１００５　２５０ｍｇの単回ＩＶ投与は、注入終了時（３０分）に急速にピーク血清中濃度に達した：平均血清中濃度は８８，９３１ｎｇ／ｍＬであり；注入終了時の個々の対象の濃度は７２，３９１～１２０，３３３ｎｇ／ｍＬの範囲であった（各極端における対象間の比は１．６６倍であった）

【図１８】図１８Ａ－Ｄは、ＫＹ１００５　ＦＩＨ　ＨＶ　ＣＴ－０１（図１８Ａ）、ＫＹ１００５　ＣＴ－０２（図１８Ｂ）、およびＫＹ１００５　ＣＴ－０４（図１８Ｃ）を含む異なる研究におけるＩＶ処置に対する用量で正規化されたＫＹ１００５のＰＫプロファイルをグラフで示す。３つの研究は、図１８Ｄにおいて異なる色で重ね合わされている（ＣＴ－０１＝紫色、ＣＴ－０２＝赤色、ＣＴ－０４＝橙色）。用量で正規化されたＩＶプロファイルは、想定された２コンパートメント分布モデルに沿った２相性の挙動を示した。

【図１９】ＫＹ１００５　ＣＴ－０４の研究のＳＣ処置に関する用量で正規化されたＫＹ１００５のＰＫプロファイルをグラフで示す。用量で正規化されたＳＣプロファイルは、互いに一致していた。プロファイルは、初日および最初の週に密にサンプリングされた。最大濃度（C_{max}）には４から１４日の間に達した。１４日後のＳＣプロファイルは、ＩＶプロファイルよりもはるかに平坦であった。

【図２０】導入シナリオＩ～ＩＩＩ（様々な用量）およびＩＶ～ＸＩＩ（様々なレジメン）の２４週目における予測C_{min}をグラフで示す。図２０Ａは、導入シナリオＩ（２００ｍｇを４週間に１回（Ｑ４Ｗ）でＳＣ、１００ｍｇをＱ４ＷでＳＣ、５０ｍｇをＱ４ＷでＳＣ、および２５ｍｇをＱ４ＷでＳＣ）を示す。図２０Ｂは、導入シナリオＩＩ（３００ｍｇをＱ４ＷでＳＣ、２５０ｍｇをＱ４ＷでＳＣ、２００ｍｇをＱ４ＷでＳＣ、および１５０ｍｇをＱ４ＷでＳＣ）を示す。図２０Ｃは、導入シナリオＩＩＩ（５００ｍｇをＱ４ＷでＳＣ、４５０ｍｇをＱ４ＷでＳＣ、４００ｍｇをＱ４ＷでＳＣ、および３５０ｍｇをＱ４ＷでＳＣ）を示す。図２０Ｄは、導入シナリオＩＶ（１２５ｍｇを２週間に１回（Ｑ２Ｗ）でＳＣ、１２５ｍｇをＱ４ＷでＳＣ、１２５ｍｇを６週間に１回（Ｑ６Ｗ）でＳＣ、および１２５ｍｇを８週間に１回（Ｑ８Ｗ）でＳＣ）。図２０Ｅは、導入シナリオＶ（１５０ｍｇをＱ２ＷでＳＣ、１５０ｍｇをＱ４ＷでＳＣ、１５０ｍｇをＱ６ＷでＳＣ、および１５０ｍｇをＱ８ＷでＳＣ）を示す。図２０Ｆは、導入シナリオＶＩ（２００ｍｇをＱ２ＷでＳＣ、２００ｍｇをＱ４ＷでＳＣ、２００ｍｇをＱ６ＷでＳＣ、および２００

ｍｇをＱ８ＷでＳＣ）を示す。
【図２１】図２１Ａ－Ｆは、導入シナリオＩ～ＩＩＩ（様々な用量）およびＩＶ～ＸＩＩ（様々なレジメン）の２４週目における予測C_{min}をグラフで示す。図２１Ａは、導入シナリオＶＩＩ（２５０ｍｇをＱ２ＷでＳＣ、２５０ｍｇをＱ４ＷでＳＣ、２５０ｍｇをＱ６ＷでＳＣ、および２５０ｍｇをＱ８ＷでＳＣ）を示す。図２１Ｂは、導入シナリオＶＩＩＩ（３００ｍｇをＱ２ＷでＳＣ、３００ｍｇをＱ４ＷでＳＣ、３００ｍｇをＱ６ＷでＳＣ、および３００ｍｇをＱ８ＷでＳＣ）を示す。図２１Ｃは、導入シナリオＩＸ（３５０ｍｇをＱ２ＷでＳＣ、３５０ｍｇをＱ４ＷでＳＣ、３５０ｍｇをＱ６ＷでＳＣ、および３５０ｍｇをＱ８ＷでＳＣ）を示す。図２１Ｄは、導入シナリオＸ（４００ｍｇをＱ２ＷでＳＣ、４００ｍｇをＱ４ＷでＳＣ、４００ｍｇをＱ６ＷでＳＣ、および４００ｍｇをＱ８ＷでＳＣ）を示す。図２１Ｅは、導入シナリオＸＩ（４５０ｍｇをＱ２ＷでＳＣ、４５０ｍｇをＱ４ＷでＳＣ、４５０ｍｇをＱ６ＷでＳＣ、および４５０ｍｇをＱ８ＷでＳＣ）を示す。図２１Ｆは、導入シナリオＸＩＩ（５００ｍｇをＱ２ＷでＳＣ、５００ｍｇをＱ４ＷでＳＣ、５００ｍｇをＱ６ＷでＳＣ、および５００ｍｇをＱ８ＷでＳＣ）を示す。
【図２２】図２２Ａ－Ｃは、維持期間終了時における予測C_{min}をグラフで示す。図２２Ａは５２週目以降の維持Ｑ８Ｗを示し、図２２Ｂは５２週目以降の維持Ｑ１２Ｗを示し、図２２Ｃは５２週目以降の維持Ｑ１６Ｗを示す。
【図２３－１】図２３Ａ－Ｄは、体重によって層別化したアトピー性皮膚炎（ＡＤ）患者のＫＹ１００５のＰＫプロファイルのシミュレーションをグラフで示す。体重５０、７５、１００、１２０および１５０ｋｇのシミュレーションが示されている。図２３Ａは、４週間毎（Ｑ４Ｗ）で投与されたＫＹ１００５　６２．５ｍｇの４回の投与を示す。図２３Ｂは、Ｑ４Ｗで投与されたＫＹ１００５　１２５ｍｇの４回の投与を示す。図２３Ｃは、Ｑ４Ｗで投与されたＫＹ１００５　２５０ｍｇの４回の投与を示す。図２３Ｄは、ＫＹ１００５　５００ｍｇの１回の投与と、それに続く、Ｑ４Ｗで投与された２５０ｍｇの３回の投与を示す。
【図２３－２】図２３－１の続き。
【図２４】図２４Ａ－は、２４週間の導入期間後の予測C_{min}をグラフで示す。様々なレジメン（Ｑ２Ｗ（図２４Ａ）、Ｑ４Ｗ（図２４Ｂ）、Ｑ６Ｗ（図２４Ｃ）、Ｑ８Ｗ（図２４Ｄ））を様々なパネルに対して分布させた。
【図２５】図２５Ａ－Ｃは、維持期間中にC_{min}を超える予測時間をグラフで示す。様々なレジメン（Ｑ８Ｗ（図２５Ａ）、Ｑ１２Ｗ（図２５Ｂ）、Ｑ１６Ｗ（図２５Ｃ））を様々なパネルに対して分布させた。
【図２６】実施例５の研究設計の概要をグラフで示す。４つの異なるＫＹ１００５のＳＣ投与レジメンがプラセボに対して試験される。ベースラインから１６９日目（２４週目）まで、ＫＹ１００５は以下の用量および間隔で投与される；５００ｍｇの負荷用量（２×２ｍＬのＳ．Ｃ．投与として与えられる）と、それに続いて２８日後以降は２５０ｍｇを４週間に１回（Ｑ４Ｗ）、またはベースラインから以下のレジメン：２５０ｍｇをＱ４Ｗ、または１２５ｍｇをＱ４Ｗ、もしくは６２．５ｍｇをＱ４ＷもしくはプラセボをＱ４Ｗ。
【図２７】ベースラインのＥＡＳＩ血清レベルとＩＬ－１３血清レベルとの間の相関をグラフで示す。この図は、ＥＡＳＩおよびＳＣＯＲＡＤによって測定された（データは示さず）、ＢＬ時の疾患の重症度に関するＩＬ－１３レベルの有意な相関を示す。＊スピアマン相関に基づいてｒ係数およびｐ値を用いる線形回帰および相関解析（ｎ＝７７）。
【図２８】循環するＩＬ－１３を経時的にグラフで示す。１１３日目に、アムリテリマブ（ＫＹ１００５または２Ｄ１０）で処置した患者のＩＬ－１３血清レベルは有意に低下したが、プラセボでは低下しなかった。アムリテリマブに対する応答者ǂでは、２５３日目まで低下が維持されたが、プラセボでは維持されなかった。アムリテリマブで処置された患者のＩＬ－１３血清レベルの持続的低下は、処置依存的であり、アムリテリマブがＡＤにおける免疫調節異常を効果的に標的とすることを強く示す。†１１３日目のデータセットが揃った患者（プラセボ、ｎ＝１５；アムリテリマブ低用量、ｎ＝２０；アムリテリマ

ブ高用量、ｎ＝２０）について、ＢＬ（１日目）と比較したＩＬ－１３の倍率変化に関する反復測定二元配置ＡＮＯＶＡ＋テューキーの多重比較検定。ｎｓ　ｐ＞０．０５；＊＊ｐ＜０．０１；＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１。‡ＢＬと比較して、１６９日目にＩＬ－１３レベルが増加した低用量のアムリテリマブで処置した患者１名を除き、すべての患者で低下が維持された。ＡＤ、アトピー性皮膚炎；ＢＬ、ベースライン；ＣＩ、信頼区間；ＥＡＳＩ、湿疹面積および重症度指数；ＩＬ、インターロイキン；ｎｓ、有意性なし；ＳＣＯＲＡＤ、アトピー性皮膚炎のスコアリング。

【図２９－１】図２９Ａ－Ｆは、ＫＹ１００５またはプラセボのいずれかを投与された患者において、ベースライン（０日目）、２９日目および１１３日目における、バイオマーカーＩＬ－１３（図２９Ａ～Ｂ）、ＩＬ－２２（図２９Ｃ～Ｄ）、およびＩＬ－１７Ａ（図２９Ｅ～Ｆ）の$\log_{10}$－倍率変化をグラフで示し、図２９Ｂ、図２９Ｄおよび図２９Ｆは、低用量のＫＹ１００５および高用量のＫＹ１００５を投与された患者のデータをさらに示す。ＩＬ－１３およびＩＬ－２２のデータは、ＫＹ１００５　ＣＴ０２血清解析からのものである。ＩＬ－１７Ａのデータは、ＫＹ１００５　ＣＴ０２　ＯＬＩＮＫ解析からのものである。ｎｓ、有意差なし；＊Ｐ≦０．０５；＊＊Ｐ≦０．０１；＊＊＊Ｐ≦０．００１；＊＊＊＊Ｐ≦０．０００１。二元配置反復測定ＡＮＯＶＡ；ダネットの多重比較検定。図２９Ａ～Ｂは、ＫＹ１００５がＴｈ２に関連する血清サイトカインの低減に関連していることを例示する。図２９Ｃ～Ｆは、ＫＹ１００５がＴｈ２２およびＴｈ１７の応答に典型的に関連するサイトカインの低減に関連していることを例示する。

【図２９－２】図２９－１の続き。

【図３０】高用量のＫＹ１００５、低用量のＫＹ１００５、またはプラセボのいずれかを４週間に１回投与された群において１６週間処置した際の検証された治験担当医師による包括的評価－アトピー性皮膚炎（ｖＩＧＡ－ＡＤ）スケールのスコアが０または１に達した患者の割合をグラフで示す。プラセボに対して＊＊＊ｐ＜０．００１（コクランマンテルヘンツェル検定）、プラセボに対して＊＊ｐ＜０．００１、＊ｐ＜０．０５。

【図３１】図３１Ａ－Ｂは、疾患重症度に関連する２つのタンパク質（図３１ＡのＩＬ－２２、および図３１ＢのＩＬ－１３）の相対的タンパク質レベルをグラフで示す。ＩＬ－２２とＩＬ－１３のタンパク質レベルは、ベースライン（第１列）のＥＡＳＩスコアと有意に関連する（ＦＤＲ　ｐ値＜０．０５）ことが判明した。この関連性は、両患者で２９日目と１１３日目にも維持された。決定係数R^2およびｐ値は線形モデルを使用して計算された。各ドットは患者のサンプルを表し、青色の線は線形回帰直線を表し、９５％信頼区間は灰色で示されている。

【図３２】図３２Ａ－Ｃは、ＫＹ１００５で処置した際に１１３日目に有意に低減した（ＦＤＲ　ｐ値＜０．０５）ＩＬ－１３（図３２Ａ）、ＩＬ－２２（図３２Ｂ）、およびＩＬ－１７Ａ（図３２Ｃ）のレベルをグラフで示す。Ｘ軸は、日数で時間を示す（データポイントは、０、２９および１１３日目である）。Ｙ軸は、ベースラインレベルからの$\log_2$変化を示す。

【図３３】図３３Ａ－Ｃは、ベースラインのＩＬ－１３血清レベルが疾患重症度と相関していることをグラフで示す。ＩＬ－１３は、ベースラインのＥＡＳＩ（図３３Ａ）とＳＣＯＲＡＤ（図３３Ｂ）の両方で測定した場合、疾患重症度と有意に正に相関している。ＩＬ－１３ベースラインレベルは、処置群間で有意に異なっている（図３３Ｃ）。ベースラインのＩＬ－１３とＥＡＳＩ／ＳＣＯＲＡＤのスピアマン相関（ｎ＝７８）。テューキーの多重比較検定を用いる一元配置ＡＮＯＶＡ。

【図３４】ベースラインとＤ１１３の間の異なる処置群における循環ＩＬ－１３をグラフで示す。ベースラインに対して正規化されたＩＬ－１３レベル。ｎ＝Ｄ１１３までのサンプルの全セットを有する患者の数。二元配置ＡＮＯＶＡ＋テューキーの多重比較検定。ＩＬ－１３は、Ｄ１１３においてＫＹ１００５で処置した患者（ＫＹ１００５－低および高）において有意に低減するが、プラセボの患者では有意に低減しない。

【図３５Ａ】ＩＬ－１３レベルのベースラインに対するＤ１１３の変化をグラフで示し、ＩＬ－１３レベルが疾患の改善と相関することを例示する。Ｄ１１３までのサンプルの全

セットを有する患者のみが含まれる（ｎ＝５８）。Ｄ１１３におけるＩＬ－１３およびＥＡＳＩ（図３５Ａ）／ＳＣＯＲＡＤ（図３５Ｂ）の倍率変化のスピアマンの相関。Ｄ１１３におけるＩＬ－１３およびＥＡＳＩ（図３５Ａ）およびＳＣＯＲＡＤ（図３５Ａ）による疾患の改善の変化に間には弱い相関がある。

【図３５Ｂ】ＩＬ－１３レベルのベースラインに対するＤ１１３の変化をグラフで示し、ＩＬ－１３レベルが疾患の改善と相関することを例示する。Ｄ１１３までのサンプルの全セットを有する患者のみが含まれる（ｎ＝５８）。Ｄ１１３におけるＩＬ－１３およびＥＡＳＩ（図３５Ａ）／ＳＣＯＲＡＤ（図３５Ｂ）の倍率変化のスピアマンの相関。Ｄ１１３におけるＩＬ－１３およびＥＡＳＩ（図３５Ａ）およびＳＣＯＲＡＤ（図３５Ａ）による疾患の改善の変化に間には弱い相関がある。

【図３６】ＩＬ－１３血清レベルの変化が、ｖＩＧＡ　０／１応答者においてＤ１１３を過ぎても維持されていることをグラフで示す。２４個のＤ１６９サンプルおよび１５個の評価可能なＤ２５３サンプルが、Ｄ１１３において応答者として分類された２４名の患者（ｖＩＧＡ　０～１）から得られた。Ｄ１１３において応答者として分類された患者（ｖＩＧＡ　０～１）では、ＩＬ－１３の血清中の低減は、ＫＹ１００５で処置された応答者に対して、Ｄ１６９およびＤ２５３まで延長された。

【図３７】図３７Ａ－Ｃは、ベースラインのＩＬ－２２血清レベルが疾患重症度と相関していることをグラフで示す。テューキーの多重比較検定を用いる一元配置ＡＮＯＶＡ　ベースラインのＩＬ－２２とＥＡＳＩ／ＳＣＯＲＡＤのスピアマン相関（ｎ＝７８）。ＩＬ－２２は、ベースラインのＥＡＳＩ（図３７Ａ）とＳＣＯＲＡＤ（図３７Ｂ）の両方で測定した場合に、疾患重症度と有意に相関する。ＩＬ－２２ベースラインレベルは、処置群間で有意に異なっている（図３７Ｃ）。

【図３８】ベースラインとＤ１１３の間の異なる処置群における循環ＩＬ－２２をグラフで示す。ｎ＝Ｄ１１３までサンプルの全セットを有する患者の数。二元配置ＡＮＯＶＡ＋テューキーの多重比較検定。Ｄ１１３においてＫＹ１００５で処置した患者では（ＫＹ１００５－高で処置した患者ではＤ２９において）、ベースラインに対してＩＬ－２２レベルが有意に変化するが、プラセボの患者では有意に変化しない。

【図３９Ａ】ＩＬ－２２レベルのベースラインに対するＤ１１３の変化をグラフで示し、ＩＬ－２２レベルが疾患の改善と相関することを例示する。Ｄ１１３までの試料の全セットを有する患者のみが含まれる（ｎ＝５８）。Ｄ１１３におけるＩＬ－２２およびＥＡＳＩ（図３９Ａ）／ＳＣＯＲＡＤ（図３９Ｂ）の倍率変化のスピアマンの相関。Ｄ１１３におけるＩＬ－２２およびＥＡＳＩ（図３９Ａ）およびＳＣＯＲＡＤ（図３９Ａ）による疾患の改善の変化に間には弱い相関がある。

【図３９Ｂ】ＩＬ－２２レベルのベースラインに対するＤ１１３の変化をグラフで示し、ＩＬ－２２レベルが疾患の改善と相関することを例示する。Ｄ１１３までの試料の全セットを有する患者のみが含まれる（ｎ＝５８）。Ｄ１１３におけるＩＬ－２２およびＥＡＳＩ（図３９Ａ）／ＳＣＯＲＡＤ（図３９Ｂ）の倍率変化のスピアマンの相関。Ｄ１１３におけるＩＬ－２２およびＥＡＳＩ（図３９Ａ）およびＳＣＯＲＡＤ（図３９Ａ）による疾患の改善の変化に間には弱い相関がある。

【図４０】ＩＬ－２２血清レベルの変化が、ｖＩＧＡ　０／１応答者においてＤ１１３を過ぎても維持されていることをグラフで示す。２４個のＤ１６９サンプルおよび１６個の評価可能なＤ２５３サンプルが、Ｄ１１３において応答者として分類された２４名の患者（ｖＩＧＡ　０～１）から得られた。Ｄ１１３において応答者として分類された患者（ｖＩＧＡ　０～１）において、ＩＬ－２２の血清中の低減は、ＫＹ１００５で処置された応答者では、Ｄ１６９およびＤ２５３まで延長された。

【図４１－１】血清バイオマーカー（全体としてＩｇＥ、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２およびＩＬ－３１）へのアムリテリマブの効果をグラフで示す。血清中の（Ａ）ＩｇＥ、（Ｂ）ＩＬ－１３、（Ｃ）ＩＬ－２２および（Ｄ）ＩＬ－３１の処置レジメンによる経時的なベースラインからの倍率変化。１６週目まで、ベースラインと１６週目または少なくとも２回の代替の処置を行った時点のバイオマーカーデータを有する全患者が含まれた。研究を

延長するために、１６週目にｖＩＧＡ０／１に達した患者のみ（ｗ１６応答者）が含まれた。処置レジメン毎のベースラインからのｌｏｇ１０変換された倍率変化に対するダネットの多重比較検定を用いるポストホック線形混合効果モデル（ｎｓ　有意差なし、＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ，０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１）。中央値＋９５％信頼区間；上のｘ軸に示されたサンプルサイズ。

【図４１－２】図４１－１の続き。

【図４２】時間での処置中のＩＬ－１３血清レベルをグラフで示す。

【発明を実施するための形態】

【００４９】

第１の構成では、ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が注射によって投与される、方法が提供される。抗体またはその断片は、皮下注射によって投与される。抗体またはその断片は、疾患修飾薬である。場合により、本方法は、少なくとも約２０ｍｇの抗体またはその断片の用量で少なくとも１つの注射を投与することを含む。抗体またはその断片は、２から６ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される。抗体またはその断片は、６ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される。対象は、慢性アトピー性皮膚炎の患者である。

【００５０】

第１の構成の代替的記載では、ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が疾患修飾薬である、方法が提供される。疾患修飾薬を投与後、対象は、少なくとも６ヶ月間、０または１のＩＧＡ－ＡＤスコアを達成する。ＥＡＳＩ７５またはＥＡＳＩ９０などの本明細書に記載の任意の他の好適な疾患重症度の尺度が、０または１のＩＧＡ－ＡＤスコアの代わりに用いられる。少なくとも６ヶ月は、少なくとも７ヶ月、少なくとも８ヶ月または少なくとも９ヶ月である。疾患修飾薬を停止した後、対象は、少なくとも６ヶ月間、０または１のＩＧＡ－ＡＤスコアを維持する場合がある。少なくとも６ヶ月は、少なくとも７ヶ月、少なくとも８ヶ月または少なくとも９ヶ月である。治療効果は、抗体またはその断片の最後の投与後でも、抗体またはその断片の少なくともおよそ６回の半減期まで持続する場合がある。少なくとも６回の半減期は、少なくともおよそ７回の半減期、少なくともおよそ８回の半減期または少なくともおよそ９回の半減期である。抗体またはその断片は、注射、場合により皮下注射によって投与される。場合により、本方法は、少なくとも約２０ｍｇの抗体またはその断片の用量で少なくとも１つの注射を投与することを含む。抗体またはその断片は、２から６ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される。抗体またはその断片は、６ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される。対象は、慢性アトピー性皮膚炎の患者である。投与後ＥＡＳＩスコア、ｖＩＧＡ－ＡＤスコア、ＩＧＡ－ＡＤスコア、ＢＳＡスコア、ＳＣＯＲＡＤ指数、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数および／またはＤＱＬＩスコアは、対応するベースラインのＥＡＳＩスコア、ｖＩＧＡ－ＡＤスコア、ＩＧＡ－ＡＤスコア、ＢＳＡスコア、ＳＣＯＲＡＤ指数、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数および／またはＤＱＬＩスコアに対して少なくとも１０％低下する場合がある。

【００５１】

第１の構成の代替的記載では、ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が注射によって投与され、方法が、少なくとも１つの注射を少なくとも約２０ｍｇの抗体またはその断片の用量で投与することを含む、方法が提供される。抗体またはその断片は、皮下注射によって投与される。抗体またはその断片は、２～６ヶ月の少なくとも１回の間隔で少なくとも２回投与されてよい。抗体またはその断片は、６ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される。対象は、慢性アトピー性皮膚炎の患者である。投与後ＥＡＳＩスコア、ｖＩＧＡ－ＡＤスコア、ＩＧＡ－ＡＤスコア、ＢＳＡスコア、ＳＣＯＲＡＤ指数、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数および／またはＤＱＬ

ＩスコアはＩ、対応するベースラインのＥＡＳＩスコア、ｖＩＧＡ－ＡＤスコア、ＩＧＡ－ＡＤスコア、ＢＳＡスコア、ＳＣＯＲＡＤ指数、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数および／またはＤＱＬＩスコアに対して少なくとも１０％低下する場合がある。

【００５２】

第１の構成の代替的記載では、ヒト対象におけるアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体、またはその抗原結合性断片の治療有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が疾患修飾薬である方法が提供される。抗体またはその断片は、注射、場合により皮下注射によって投与される。場合により、本方法は、少なくとも約２０ｍｇの抗体またはその断片の用量で少なくとも１つの注射を投与することを含む。抗体またはその断片は、２～６ヶ月の少なくとも１回の間隔で少なくとも２回投与されてよい。抗体またはその断片は、６ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される。対象は、慢性アトピー性皮膚炎の患者である。投与後ＥＡＳＩスコア、ｖＩＧＡ－ＡＤスコア、ＩＧＡ－ＡＤスコア、ＢＳＡスコア、ＳＣＯＲＡＤ指数、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数および／またはＤＱＬＩスコアは、対応するベースラインのＥＡＳＩスコア、ｖＩＧＡ－ＡＤスコア、ＩＧＡ－ＡＤスコア、ＢＳＡスコア、ＳＣＯＲＡＤ指数、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数および／またはＤＱＬＩスコアに対して少なくとも１０％低下する場合がある。

【００５３】

第１の構成の代替の記載では、ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が２から６ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される、方法が提供される。抗体またはその断片は、２から５．５ヶ月の少なくとも１回の間隔、２から５ヶ月の少なくとも１回の間隔、２から４．５ヶ月の少なくとも１回の間隔、または２から４ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて、少なくとも２回投与される。抗体またはその断片は、およそ３ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される。抗体またはその断片は、注射、場合により皮下注射によって投与される。抗体またはその断片は、疾患修飾薬である。場合により、本方法は、少なくとも約２０ｍｇの抗体またはその断片の用量で少なくとも１つの注射を投与することを含む。対象は、慢性アトピー性皮膚炎の患者であってよい。投与後ＥＡＳＩスコア、ｖＩＧＡ－ＡＤスコア、ＩＧＡ－ＡＤスコア、ＢＳＡスコア、ＳＣＯＲＡＤ指数、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数および／またはＤＱＬＩスコアは、対応するベースラインのＥＡＳＩスコア、ｖＩＧＡ－ＡＤスコア、ＩＧＡ－ＡＤスコア、ＢＳＡスコア、ＳＣＯＲＡＤ指数、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数および／またはＤＱＬＩスコアに対して少なくとも１０％低下する場合がある。

【００５４】

第１の構成の代替の記載では、ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が６ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される、方法が提供される。抗体またはその断片は、５．５ヶ月の少なくとも１回の間隔、５ヶ月の少なくとも１回の間隔、４．５ヶ月の少なくとも１回の間隔、または４ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて、少なくとも２回投与される。抗体またはその断片は、およそ３ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される。数ヶ月で表される任意の期間は、代替的に、数週間で表され、例えば、一実施形態では、１ヶ月は４週間に等しい。抗体またはその断片は、注射、場合により皮下注射によって投与される。抗体またはその断片は、疾患修飾薬である。場合により、本方法は、少なくとも約２０ｍｇの抗体またはその断片の用量で少なくとも１つの注射を投与することを含む。対象は、慢性アトピー性皮膚炎の患者であってよい。投与後ＥＡＳＩスコア、ｖＩＧＡ－ＡＤスコア、ＩＧＡ－ＡＤスコア、ＢＳＡスコア、ＳＣＯＲＡＤ指数、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数および／またはＤＱＬＩスコアは、対応するベースラインのＥＡＳＩスコア、ｖＩＧＡ－ＡＤスコア、ＩＧＡ－ＡＤスコア、ＢＳＡスコア、ＳＣＯＲＡＤ指数、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数および／またはＤＱＬＩスコアに対して少なくとも１０％低下する場合がある。

【００５５】
第１の構成の代替的記載では、ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、対象が慢性アトピー性皮膚炎である、方法が提供される。抗体またはその断片は、注射、場合により皮下注射によって投与される。抗体またはその断片は、疾患修飾薬である。場合により、本方法は、少なくとも約２０ｍｇの抗体またはその断片の用量で少なくとも１つの注射を投与することを含む。抗体またはその断片は、２～６ヶ月の少なくとも１回の間隔で少なくとも２回投与されてよい。抗体またはその断片は、６ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される。投与後ＥＡＳＩスコア、ｖＩＧＡ－ＡＤスコア、ＩＧＡ－ＡＤスコア、ＢＳＡスコア、ＳＣＯＲＡＤ指数、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数および／またはＤＱＬＩスコアは、対応するベースラインのＥＡＳＩスコア、ｖＩＧＡ－ＡＤスコア、ＩＧＡ－ＡＤスコア、ＢＳＡスコア、ＳＣＯＲＡＤ指数、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数および／またはＤＱＬＩスコアに対して少なくとも１０％低下する場合がある。

【００５６】
第１の構成の代替の記載では、ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、投与後に、ＥＡＳＩスコアがベースラインのＥＡＳＩスコアに対して少なくとも１０％低下する、方法が提供される。投与後ＥＡＳＩスコアは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後少なくとも１１３日目から１５日目（場合により、少なくとも１１３日目から７日目または少なくとも１１３日目から２９日目）に、ベースラインのＥＡＳＩスコアに対して少なくとも１０％低下する場合がある。投与後ＥＡＳＩスコアは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後少なくとも１６９日目または少なくとも２５３日目から１５日目に、ベースラインのＥＡＳＩスコアに対して少なくとも１０％低下する場合がある。投与後ＥＡＳＩスコアは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインのＥＡＳＩスコアに対して少なくとも２０％低下する場合がある。投与後ＥＡＳＩスコアは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインのＥＡＳＩスコアに対して少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％または少なくとも４５％低下する場合がある。抗体またはその断片は、注射、場合により皮下注射によって投与される。抗体またはその断片は、疾患修飾薬である。場合により、本方法は、少なくとも約２０ｍｇの抗体またはその断片の用量で少なくとも１つの注射を投与することを含む。抗体またはその断片は、２～６ヶ月の少なくとも１回の間隔で少なくとも２回投与されてよい。抗体またはその断片は、６ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される。対象は、慢性アトピー性皮膚炎の患者である。投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコア、ＩＧＡ－ＡＤスコア、ＢＳＡスコア、ＳＣＯＲＡＤ指数、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数および／またはＤＱＬＩスコアは、対応するベースラインのｖＩＧＡ－ＡＤスコア、ＩＧＡ－ＡＤスコア、ＢＳＡスコア、ＳＣＯＲＡＤ指数、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数および／またはＤＱＬＩスコアに対して少なくとも１０％低下する場合がある。

【００５７】
第１の構成の代替の記載では、ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアがベースラインのｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも１０％低下する、方法が提供される。投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後少なくとも１１３日目から１５日目（場合により、少なくとも１１３日目から７日目または少なくとも１１３日目から２９日目）に、ベースラインのｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも１０％低下する場合がある。投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後少なくとも１６９日目または少なくとも２５３日目から１５日目に、ベースラインのｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも１０％低下する場合がある。投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースライン

のｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも２０％低下する場合がある。投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインのｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％または少なくとも４５％低下する場合がある。抗体またはその断片は、注射、場合により皮下注射によって投与される。抗体またはその断片は、疾患修飾薬である。場合により、本方法は、少なくとも約２０ｍｇの抗体またはその断片の用量で少なくとも１つの注射を投与することを含む。抗体またはその断片は、２～６ヶ月の少なくとも１回の間隔で少なくとも２回投与されてよい。抗体またはその断片は、６ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される。対象は、慢性アトピー性皮膚炎の患者である。投与後ＥＡＳＩスコア、ＩＧＡ－ＡＤスコア、ＢＳＡスコア、ＳＣＯＲＡＤ指数、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数および／またはＤＱＬＩスコアは、対応するベースラインのＥＡＳＩスコア、ＩＧＡ－ＡＤスコア、ＢＳＡスコア、ＳＣＯＲＡＤ指数、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数および／またはＤＱＬＩスコアに対して少なくとも１０％低下する場合がある。

【００５８】

第１の構成の代替の記載では、ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアがベースラインのＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも１０％低下する、方法が提供される。投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後少なくとも１１３日目から１５日目（場合により、少なくとも１１３日目から７日目または少なくとも１１３日目から２９日目）に、ベースラインのＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも１０％低下する場合がある。投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後少なくとも１６９日目または少なくとも２５３日目から１５日目に、ベースラインのＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも１０％低下する場合がある。投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインのＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも２０％低下する場合がある。投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインのＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％または少なくとも４５％低下する場合がある。抗体またはその断片は、注射、場合により皮下注射によって投与される。抗体またはその断片は、疾患修飾薬である。場合により、本方法は、少なくとも約２０ｍｇの抗体またはその断片の用量で少なくとも１つの注射を投与することを含む。抗体またはその断片は、２から６ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される。抗体またはその断片は、６ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される。対象は、慢性アトピー性皮膚炎の患者である。投与後ＥＡＳＩスコア、ｖＩＧＡ－ＡＤスコア、ＢＳＡスコア、ＳＣＯＲＡＤ指数、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数および／またはＤＱＬＩスコアは、対応するベースラインのＥＡＳＩスコア、ｖＩＧＡ－ＡＤスコア、ＢＳＡスコア、ＳＣＯＲＡＤ指数、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数および／またはＤＱＬＩスコアに対して少なくとも１０％低下する場合がある。

【００５９】

第１の構成の代替の記載では、ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、投与後に、ＢＳＡスコアがベースラインのＢＳＡスコアに対して少なくとも１０％低下する、方法が提供される。投与後ＢＳＡスコアは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後少なくとも１１３日目から２９日目（場合により、少なくとも１１３日目から７日目または少なくとも１１３日目から１５日目）に、ベースラインのＢＳＡスコアに対して少なくとも１０％低下する場合がある。投与後ＢＳＡスコアは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインのＢＳＡスコアに対して少なくとも２０％低下する場合がある。投与後ＢＳＡスコアは、抗ＯＸ４０Ｌ抗

体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインのＢＳＡスコアに対して少なくとも３０％または少なくとも３５％低下する場合がある。抗体またはその断片は、注射、場合により皮下注射によって投与される。抗体またはその断片は、疾患修飾薬である。場合により、本方法は、少なくとも約２０ｍｇの抗体またはその断片の用量で少なくとも１つの注射を投与することを含む。抗体またはその断片は、２～６ヶ月の少なくとも１回の間隔で少なくとも２回投与されてよい。抗体またはその断片は、６ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される。対象は、慢性アトピー性皮膚炎の患者である。投与後ＥＡＳＩスコア、ｖＩＧＡ－ＡＤスコア、ＩＧＡ－ＡＤスコア、ＳＣＯＲＡＤ指数、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数および／またはＤＱＬＩスコアは、対応するベースラインのＥＡＳＩスコア、ｖＩＧＡ－ＡＤスコア、ＩＧＡ－ＡＤスコア、ＳＣＯＲＡＤ指数、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数および／またはＤＱＬＩスコアに対して少なくとも１０％低下する場合がある。

【００６０】

第１の構成の代替の記載では、ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、投与後に、ＳＣＯＲＡＤ指数がベースラインのＳＣＯＲＡＤスコアに対して少なくとも１０％低下する、方法が提供される。投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後少なくとも１１３日目から２９日目（場合により、少なくとも１１３日目から７日目または少なくとも１１３日目から１５日目）に、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも１０％低下する場合がある。投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインのＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも２０％低下する場合がある。投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインのＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも３０％または少なくとも３５％低下する場合がある。投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインのＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも４５％または少なくとも６０％低下する場合がある。抗体またはその断片は、注射、場合により皮下注射によって投与される。抗体またはその断片は、疾患修飾薬である。場合により、本方法は、少なくとも約２０ｍｇの抗体またはその断片の用量で少なくとも１つの注射を投与することを含む。抗体またはその断片は、２～６ヶ月の少なくとも１回の間隔で少なくとも２回投与される。抗体またはその断片は、６ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される。対象は、慢性アトピー性皮膚炎の患者である。投与後ＥＡＳＩスコア、ｖＩＧＡ－ＡＤスコア、ＩＧＡ－ＡＤスコア、ＢＳＡスコア、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数および／またはＤＱＬＩスコアは、対応するベースラインのＥＡＳＩスコア、ｖＩＧＡ－ＡＤスコア、ＩＧＡ－ＡＤスコア、ＢＳＡスコア、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数および／またはＤＱＬＩスコアに対して少なくとも１０％低下する場合がある。

【００６１】

第１の構成の代替の記載では、ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、投与後に、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数がベースラインのＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも１０％低下する、方法が提供される。投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後少なくとも１１３日目から２９日目（場合により、少なくとも１１３日目から７日目または少なくとも１１３日目から１５日目）に、ベースラインのＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも１０％低下する場合がある。投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインのＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも１５％低下する場合がある。投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインのＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも２０％または少なくとも３０％低下する場合がある。投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日

目に、ベースラインのＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも４０％または少なくとも５０％低下する場合がある。抗体またはその断片は、注射、場合により皮下注射によって投与される。抗体またはその断片は、疾患修飾薬である。場合により、本方法は、少なくとも約２０ｍｇの抗体またはその断片の用量で少なくとも１つの注射を投与することを含む。抗体またはその断片は、２～６ヶ月の少なくとも１回の間隔で少なくとも２回投与されてよい。抗体またはその断片は、６ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される。対象は、慢性アトピー性皮膚炎の患者である。投与後ＥＡＳＩスコア、ｖＩＧＡ－ＡＤスコア、ＩＧＡ－ＡＤスコア、ＢＳＡスコア、ＳＣＯＲＡＤ指数および／またはＤＱＬＩスコアは、対応するベースラインのＥＡＳＩスコア、ｖＩＧＡ－ＡＤスコア、ＩＧＡ－ＡＤスコア、ＢＳＡスコア、ＳＣＯＲＡＤ指数および／またはＤＱＬＩスコアに対して少なくとも１０％低下する場合がある。

【００６２】

第１の構成の代替の記載では、ヒト対象におけるアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体、またはその抗原結合性断片の治療有効量を投与することを含み、投与後に、ＤＱＬＩスコアがベースラインのＤＱＬＩスコアに対して少なくとも１０％低下する方法が提供される。投与後ＤＱＬＩスコアは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後少なくとも１１３日目から８５日目（場合により、少なくとも１１３日目から７日目または少なくとも１１３日目から１５日目）に、ベースラインのＤＱＬＩスコアに対して少なくとも１０％低下する場合がある。投与後ＤＱＬＩスコアは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインのＤＱＬＩスコアに対して少なくとも２０％低下する場合がある。投与後ＤＱＬＩスコアは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインのＤＱＬＩスコアに対して少なくとも３０％または少なくとも３５％低下する場合がある。抗体またはその断片は、注射、場合により皮下注射によって投与される。抗体またはその断片は、疾患修飾薬である。場合により、本方法は、少なくとも約２０ｍｇの抗体またはその断片の用量で少なくとも１つの注射を投与することを含む。抗体またはその断片は、２～６ヶ月の少なくとも１回の間隔で少なくとも２回投与されてよい。抗体またはその断片は、６ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される。対象は、慢性アトピー性皮膚炎の患者である。投与後のＥＡＳＩスコア、ｖＩＧＡ－ＡＤスコア、ＩＧＡ－ＡＤスコア、ＢＳＡスコア、ＳＣＯＲＡＤ指数および／またはＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、対応するベースラインのＥＡＳＩスコア、ｖＩＧＡ－ＡＤスコア、ＩＧＡ－ＡＤスコア、ＢＳＡスコア、ＳＣＯＲＡＤ指数および／またはＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも１０％低下する場合がある。

【００６３】

第１の構成の一記載に関連して記載される任意の特徴は、第１の構成の任意の他の記載の特徴と組み合わせて明示的に企図される。第１の構成の任意の１つの記載は、文脈から別段明らかでない限り、本開示の任意の他の部分と組み合わせて読むことができる。第１の構成の任意の１つの記載または第１の構成の任意の代替的な記載に関連して、本開示の任意の部分に記載された任意の場合による特徴は、文脈から別段明らかでない限り、本開示の任意の他の部分と組み合わせて読むことができる。

【００６４】

さらなる構成では、ヒト対象において炎症性疾患または炎症性障害を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が注射によって投与される、方法が提供される。

【００６５】

さらなる構成では、ヒト対象において免疫媒介性疾患または免疫媒介性障害を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が注射によって投与される、方法が提供される。

【００６６】

さらなる構成では、ヒト対象において炎症性皮膚疾患または炎症性皮膚障害を処置する

方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が注射によって投与される、方法が提供される。

【００６７】

さらなる構成では、ヒト対象において炎症性疾患または炎症性障害を処置する方法において使用するための抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片であって、方法が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が注射によって投与される、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片が提供される。

【００６８】

さらなる構成では、ヒト対象において免疫媒介性疾患または免疫媒介性障害を処置する方法において使用するための抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片であって、方法が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が注射によって投与される、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片が提供される。

【００６９】

さらなる構成では、ヒト対象において炎症性皮膚疾患または炎症性皮膚障害を処置する方法において使用するための抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片であって、方法が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が注射によって投与される、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片が提供される。

【００７０】

さらなる構成では、ヒト対象において炎症性疾患、炎症性障害、免疫媒介性疾患、免疫媒介性障害、炎症性皮膚疾患または炎症性皮膚障害を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が、導入期の間４週間毎に１回および維持期の間１２週間毎に１回投与される、方法が提供される。

【００７１】

さらなる構成では、ヒト対象において炎症性疾患、炎症性障害、免疫媒介性疾患、免疫媒介性障害、炎症性皮膚疾患または炎症性皮膚障害を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を皮下注射によって投与することを含む方法が提供される。

【００７２】

さらなる構成では、ヒト対象において炎症性疾患、炎症性障害、免疫媒介性疾患、免疫媒介性障害、炎症性皮膚疾患または炎症性皮膚障害を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が、皮下注射によって導入期の間４週間毎に１回および維持期の間１２週間毎に１回投与される、方法が提供される。

【００７３】

さらなる構成では、ヒト対象において炎症性疾患、炎症性障害、免疫媒介性疾患、免疫媒介性障害、炎症性皮膚疾患または炎症性皮膚障害を処置する方法において使用するための抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片であって、方法が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が皮下注射によって投与される、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片が提供される。

【００７４】

さらなる構成では、ヒト対象において炎症性疾患、炎症性障害、免疫媒介性疾患、免疫媒介性障害、炎症性皮膚疾患または炎症性皮膚障害を処置する方法において使用するための抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片であって、方法が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が、皮下注射によって導入期の間４週間毎に１回および維持期の間１２週間毎に１回投与される、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片が提供される。

【００７５】
さらなる構成では、ＯＸ４０Ｌアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含む、上述の実施形態が提供される。
【００７６】
用量および血液血清濃度
用量は、２０ｍｇ～１０００ｍｇである。用量は、２０ｍｇ～６００ｍｇである。用量は、最大５５０ｍｇ、最大５００ｍｇ、最大４５０ｍｇ、最大４００ｍｇ、最大３５０ｍｇ、最大３００ｍｇ、最大２５０ｍｇ、最大２００ｍｇ、最大１５０ｍｇ、最大１２０ｍｇ、最大１００ｍｇ、または最大５０ｍｇである。用量は、最大５００ｍｇ、最大２５０ｍｇ、または最大１５０ｍｇである。用量は、少なくとも５０ｍｇ、少なくとも１００ｍｇ、少なくとも１２０ｍｇ、少なくとも１５０ｍｇ、少なくとも２００ｍｇ、少なくとも２５０ｍｇ、少なくとも３００ｍｇ、少なくとも３５０ｍｇ、少なくとも４００ｍｇ、少なくとも４５０ｍｇ、少なくとも５００ｍｇまたは少なくとも５５０ｍｇである。用量は、少なくとも５０ｍｇ、少なくとも１２０ｍｇまたは少なくとも１５０ｍｇである。用量は、２５ｍｇ～５００ｍｇ；５０ｍｇ～４５０ｍｇ；１００ｍｇ～３５０ｍｇ；１２０ｍｇ～３００ｍｇ；１５０ｍｇ～２５０ｍｇ；および２００ｍｇ～２５０ｍｇからなる群から選択される。用量は、６０ｍｇ～５００ｍｇ；１００ｍｇ～３００ｍｇまたは１２５ｍｇ～１５０ｍｇからなる群から選択される。
【００７７】
用量は、６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、１５０ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇである。用量は、１２５ｍｇまたは１５０ｍｇである。用量は、１２５ｍｇである。用量は、１５０ｍｇである。用量は、６２．５ｍｇである。用量は、２５０ｍｇである。用量は、５００ｍｇである。
【００７８】
用量は、最大０．６ｍｇ／ｋｇ、最大０．７ｍｇ／ｋｇ、最大０．８ｍｇ／ｋｇ、最大０．９ｍｇ／ｋｇ、最大１ｍｇ／ｋｇ、最大１．１ｍｇ／ｋｇ、最大１．２ｍｇ／ｋｇ、最大１．３ｍｇ／ｋｇ、最大１．４ｍｇ／ｋｇ、最大１．５ｍｇ／ｋｇ、最大１．６ｍｇ／ｋｇ、最大１．７ｍｇ／ｋｇ、最大１．８ｍｇ／ｋｇ、最大１．９ｍｇ／ｋｇ、最大２ｍｇ／ｋｇ、最大２．１ｍｇ／ｋｇ、最大２．２ｍｇ／ｋｇ、最大２．３ｍｇ／ｋｇ、最大２．４ｍｇ／ｋｇ、最大２．５ｍｇ／ｋｇ、最大２．６ｍｇ／ｋｇ、最大２．７ｍｇ／ｋｇ、最大２．８ｍｇ／ｋｇ、最大２．９ｍｇ／ｋｇ、最大３ｍｇ／ｋｇ、最大４ｍｇ／ｋｇ、最大５ｍｇ／ｋｇ、最大６ｍｇ／ｋｇ、最大７ｍｇ／ｋｇ、最大８ｍｇ／ｋｇ、最大９ｍｇ／ｋｇ、最大１０ｍｇ／ｋｇ、最大１１ｍｇ／ｋｇまたは最大１２ｍｇ／ｋｇのものである。用量は、最大６ｍｇ／ｋｇまたは最大３ｍｇ／ｋｇのものである。
【００７９】
用量は、少なくとも０．４５ｍｇ／ｋｇ、少なくとも０．５ｍｇ／ｋｇ、少なくとも０．６ｍｇ／ｋｇ、少なくとも０．７ｍｇ／ｋｇ、少なくとも０．８ｍｇ／ｋｇ、少なくとも０．９ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１．１ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１．２ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１．３ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１．４ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１．５ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１．６ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１．７ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１．８ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１．９ｍｇ／ｋｇ、少なくとも２ｍｇ／ｋｇ、少なくとも２．１ｍｇ／ｋｇ、少なくとも２．２ｍｇ／ｋｇ、少なくとも２．３ｍｇ／ｋｇ、少なくとも２．４ｍｇ／ｋｇ、少なくとも２．５ｍｇ／ｋｇ、少なくとも２．６ｍｇ／ｋｇ、少なくとも２．７ｍｇ／ｋｇ、少なくとも２．８ｍｇ／ｋｇ、少なくとも２．９ｍｇ／ｋｇ、少なくとも３ｍｇ／ｋｇ、少なくとも４ｍｇ／ｋｇ、少なくとも５ｍｇ／ｋｇ、少なくとも６ｍｇ／ｋｇ、少なくとも７ｍｇ／ｋｇ、少なくとも８ｍｇ／ｋｇ、少なくとも９ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１０ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１１ｍｇ／ｋｇ、または少なくとも１２ｍｇ／ｋｇのものである。用量は、少なくとも０．４５ｍｇ／ｋｇのものである。用量は、少なくとも０．７ｍｇ／ｋｇまたは少なくとも１．４ｍｇ／ｋｇのものである。

【００８０】
用量は、０．１ｍｇ／ｋｇ～１２ｍｇ／ｋｇ；０．４ｍｇ／ｋｇ～１１ｍｇ／ｋｇ；０．７ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ；１ｍｇ／ｋｇ～９ｍｇ／ｋｇ；１．３ｍｇ／ｋｇ～８ｍｇ／ｋｇ；１．６ｍｇ／ｋｇ～７ｍｇ／ｋｇ；１．９ｍｇ／ｋｇ～６ｍｇ／ｋｇ；２．２ｍｇ／ｋｇ～５ｍｇ／ｋｇ；２．５ｍｇ／ｋｇ～４ｍｇ／ｋｇ；２．６ｍｇ／ｋｇ～３．８ｍｇ／ｋｇ；２．７ｍｇ／ｋｇ～３．６ｍｇ／ｋｇ；２．６ｍｇ／ｋｇ～３．４ｍｇ／ｋｇ；２．７ｍｇ／ｍｇ～３．３ｍｇ／ｋｇ；２．８ｍｇ／ｋｇ～３．２ｍｇ／ｋｇ；および２．９ｍｇ／ｋｇ～３．１ｍｇ／ｋｇからなる群から選択される。
【００８１】
用量は、０．６ｍｇ／ｋｇ～１１ｍｇ／ｋｇ；０．７ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ；０．８ｍｇ／ｋｇ～９ｍｇ／ｋｇ；０．９ｍｇ／ｋｇ～８ｍｇ／ｋｇ；１ｍｇ／ｋｇ～７ｍｇ／ｋｇ；１．１ｍｇ／ｋｇ～６ｍｇ／ｋｇ；１．２ｍｇ／ｋｇ～５ｍｇ／ｋｇ；１．３ｍｇ／ｋｇ～４ｍｇ／ｋｇ；１．４ｍｇ／ｋｇ～３ｍｇ／ｋｇ；１．５ｍｇ／ｋｇ～２．９ｍｇ／ｋｇ；１．６ｍｇ／ｋｇ～２．８ｍｇ／ｋｇ；１．７ｍｇ／ｍｇ～２．７ｍｇ／ｋｇ；１．８ｍｇ／ｋｇ～２．６ｍｇ／ｋｇ；１．９ｍｇ／ｋｇ～２．５ｍｇ／ｋｇ；２ｍｇ／ｋｇ～２．４ｍｇ／ｋｇ；および２．１ｍｇ／ｋｇ～２．３ｍｇ／ｋｇからなる群から選択される。
【００８２】
用量は、０．７ｍｇ／ｋｇ～６ｍｇ／ｋｇである。用量は、１．４ｍｇ／ｋｇ～３ｍｇ／ｋｇである。
【００８３】
前臨床データでは、ＯＸ４０Ｌ－ＯＸ４０相互作用の阻害には０．４０５μｇ／ｍＬのＩＣ９０が必要であり、可溶性ＯＸ４０Ｌに誘導される初代ヒトＴ細胞からのＩＬ－２放出の阻害には１．０９μｇ／ｍＬのＩＣ９０濃度が必要であり、Ｔ細胞同種混合リンパ球反応アッセイにおけるＩＬ－２減少の評価には１．５ｕｇ／ｍＬのＩＣ９０濃度が必要であることが示された。したがって、前臨床データは、作用部位（皮膚）で必要とされる最小濃度は０．４０５～１．５μｇ／ｍＬの範囲であることを示唆する。用量は、少なくともおよそ０．４～１．５μｇ／ｍＬを皮膚に送達するための任意の適切な用量である。
【００８４】
本方法は、抗体またはその断片の少なくとも２つの注射を投与することを含むことができる。第１の注射の投与後および第２の注射の投与前に抗体またはその断片によって到達される最小血液血清濃度（C_{min}）は、少なくとも約２．５μｇ／ｍｌとすることができる。
【００８５】
本方法は、抗体またはその断片の少なくとも３つの注射を投与することを含むことができる。第２の注射の投与後および第３の注射の投与前に抗体またはその断片によって到達される最小血液血清濃度（C_{min}）は、少なくとも約２．５μｇ／ｍｌとすることができる。第１の注射の投与後および第３の注射の投与前に抗体またはその断片によって到達される最小血液血清濃度（C_{min}）は、少なくとも約２．５μｇ／ｍｌとすることができる。
【００８６】
本方法は、抗体またはその断片の少なくとも４つの注射を投与することを含むことができる。第３の注射の投与後および第４の注射の投与前に抗体またはその断片によって到達される最小血液血清濃度（C_{min}）は、少なくとも約２．５μｇ／ｍｌとすることができる。第１の注射の投与後および第４の注射の投与前に抗体またはその断片によって到達される最小血液血清濃度（C_{min}）は、少なくとも約２．５μｇ／ｍｌとすることができる。第２の注射の投与後および第４の注射の投与前に抗体またはその断片によって到達される最小血液血清濃度（C_{min}）は、少なくとも約２．５μｇ／ｍｌとすることができる。
【００８７】

任意の２つの注射の間の血清中のC_{min}は、２．５μｇ／ｍｌ～６００μｇ／ｍｌである。任意の２つの注射の間の血清中のC_{min}は、２．５μｇ／ｍｌ～３７５μｇ／ｍｌである。任意の２つの注射の間の血清中のC_{min}は、４μｇ／ｍｌ～６００μｇ／ｍｌである。任意の２つの注射の間の血清中のC_{min}は、少なくとも２．５μｇ／ｍｌ、２．６μｇ／ｍｌ、少なくとも２．７μｇ／ｍｌ、少なくとも２．８μｇ／ｍｌ、少なくとも２．９μｇ／ｍｌ、少なくとも３μｇ／ｍｌ、少なくとも３．１μｇ／ｍｌ、少なくとも３．２μｇ／ｍｌ、少なくとも３．３μｇ／ｍｌ、少なくとも３．４μｇ／ｍｌ、少なくとも３．５μｇ／ｍｌ、少なくとも３．６μｇ／ｍｌ、少なくとも３．７μｇ／ｍｌ、少なくとも３．８μｇ／ｍｌ、少なくとも３．９μｇ／ｍｌ、少なくとも４μｇ／ｍｌ、少なくとも４．１μｇ／ｍｌ、少なくとも４．２μｇ／ｍｌ、少なくとも４．３μｇ／ｍｌ、少なくとも４．４μｇ／ｍｌ、少なくとも４．５μｇ／ｍｌ、少なくとも４．６μｇ／ｍｌ、少なくとも４．７μｇ／ｍｌ、少なくとも４．８μｇ／ｍｌ、少なくとも４．９μｇ／ｍｌ、少なくとも５μｇ／ｍｌ、少なくとも５．１μｇ／ｍｌ、少なくとも５．２μｇ／ｍｌ、少なくとも５．３μｇ／ｍｌ、少なくとも５．４μｇ／ｍｌ、少なくとも５．５μｇ／ｍｌ、少なくとも５．６μｇ／ｍｌ、少なくとも５．７μｇ／ｍｌ、少なくとも５．８μｇ／ｍｌ、少なくとも５．９μｇ／ｍｌ、少なくとも６μｇ／ｍｌ、少なくとも６．５μｇ／ｍｌ、少なくとも７μｇ／ｍｌ、少なくとも７．５μｇ／ｍｌ、少なくとも８μｇ／ｍｌ、少なくとも８．５μｇ／ｍｌ、少なくとも９μｇ／ｍｌ、少なくとも９．５μｇ／ｍｌ、少なくとも１０μｇ／ｍｌ、少なくとも１１μｇ／ｍｌ、少なくとも１２μｇ／ｍｌ、少なくとも１３μｇ／ｍｌ、少なくとも１４μｇ／ｍｌ、少なくとも１５μｇ／ｍｌ、少なくとも１６μｇ／ｍｌ、少なくとも１７μｇ／ｍｌ、少なくとも１８μｇ／ｍｌ、少なくとも１９μｇ／ｍｌ、少なくとも２０μｇ／ｍｌ、少なくとも２５μｇ／ｍｌ、少なくとも３０μｇ／ｍｌ、少なくとも３５μｇ／ｍｌ、少なくとも４０μｇ／ｍｌ、少なくとも５０μｇ／ｍｌ、少なくとも６０μｇ／ｍｌ、少なくとも７０μｇ／ｍｌ、少なくとも８０μｇ／ｍｌ、少なくとも９０μｇ／ｍｌ、または少なくとも１００μｇ／ｍｌである。任意の２つの注射の間の血清中のC_{min}は、少なくとも約４μｇ／ｍｌ、少なくとも約５μｇ／ｍｌ、または少なくとも約２０μｇ／ｍｌである。任意の２つの注射の間の血清中のC_{min}は、少なくとも約４μｇ／ｍｌである。任意の２つの注射の間の血清中のC_{min}は、少なくとも約５μｇ／ｍｌである。任意の２つの注射の間の血清中のC_{min}は、少なくとも約２０μｇ／ｍｌである。任意の２つの注射の間の血清中のC_{min}は、最大６００μｇ／ｍｌ、最大５００μｇ／ｍｌ、最大４５０μｇ／ｍｌ、最大４００μｇ／ｍｌ、最大３５０μｇ／ｍｌ、最大３００μｇ／ｍｌ、最大２７５μｇ／ｍｌ、最大２５０μｇ／ｍｌ、最大２２５μｇ／ｍｌ、最大２００μｇ／ｍｌ、最大１７５μｇ／ｍｌ、最大１５０μｇ／ｍｌ、最大１２５μｇ／ｍｌ、最大１００μｇ／ｍｌ、最大９０μｇ／ｍｌ、最大８０μｇ／ｍｌ、最大７０μｇ／ｍｌ、最大６０μｇ／ｍｌ、最大５０μｇ／ｍｌ、最大４５μｇ／ｍｌ、最大４０μｇ／ｍｌ、最大３５μｇ／ｍｌ、最大３０μｇ／ｍｌ、最大２５μｇ／ｍｌ、最大２３μｇ／ｍｌ、最大２０μｇ／ｍｌ、最大１５μｇ／ｍｌ、最大１０μｇ／ｍｌ、最大９μｇ／ｍｌ、最大８μｇ／ｍｌ、最大７μｇ／ｍｌ、最大６μｇ／ｍｌ、最大５μｇ／ｍｌ、最大４μｇ／ｍｌ、最大３μｇ／ｍｌ、または最大２．５μｇ／ｍｌである。血清中のC_{min}は、最大約５０μｇ／ｍｌ、最大約２５μｇ／ｍｌ、最大約１５μｇ／ｍｌ、または最大約７μｇ／ｍｌである。血清中のC_{min}は、最大約５０μｇ／ｍｌである。血清中のC_{min}は、最大約２５μｇ／ｍｌである。血清中のC_{min}は、最大約１５μｇ／ｍｌである。血清中のC_{min}は、最大約７μｇ／ｍｌである。任意の２つの注射の間の血清中のC_{min}は、少なくとも３μｇ／ｍｌから最大３５０μｇ／ｍｌ；少なくとも１０μｇ／ｍｌから最大３００μｇ／ｍｌ；少なくとも１２．５μｇ／ｍｌから最大２５０μｇ／ｍｌ；少なくとも１５μｇ／ｍｌから最大２５０μｇ／ｍｌ；少なくとも１８μｇ／ｍｌから最大２４０μｇ／ｍｌ；少なくとも２０μｇ／ｍｌから最大２２０μｇ／ｍｌ；少なくとも２５μｇ／ｍｌから最大１９０μｇ／ｍｌ；少なくとも３０μｇ／ｍｌから最大１５０μｇ／ｍｌ；少なくとも３５μｇ／ｍｌから最大１２５μｇ／ｍｌ；少なくとも４０μｇ／ｍｌから最大

９０μｇ／ｍｌ；および少なくとも５０μｇ／ｍｌから最大６５μｇ／ｍｌからなる群から選択される。

【００８８】

Ｃｍｉｎの上記値は、血液血清中で測定された場合に得られる。血清Ｃｍｉｎ値は、組織Ｃｍｉｎ値に換算することができる。Ｓｈａｈ　＆　Ｂｅｔｔｓ（２０１３）ｍＡｂｓ５：２、２９７～３０５頁は、ｍＡｂについて、皮膚における分布が全身濃度のおよそ１６％であることを計算した。したがって、血清Ｃｍｉｎ値２．５μｇ／ｍｌは、皮膚Ｃｍｉｎ値０．４μｇ／ｍｌをもたらし、血清Ｃｍｉｎ値３７５μｇ／ｍｌは、皮膚Ｃｍｉｎ値６０μｇ／ｍｌをもたらす。この分野で想定される他の分布値に基づく代替的換算も可能であり、その場合、全身濃度のおよそ１０％～１５％の範囲が皮膚に分布していることが多い。したがって、さらなる例として、皮膚への分布が全身濃度の１０％であると仮定すると、血清濃度レベルが４μｇ／ｍＬの場合、皮膚Ｃｍｉｎ値は０．４μｇ／ｍｌとなり、血清Ｃｍｉｎ値が６００μｇ／ｍｌの場合、皮膚Ｃｍｉｎ値は６０μｇ／ｍｌとなる。

【００８９】

注射の投与後および後続注射の投与前の抗体またはその断片によって到達される最大血液血清濃度（Ｃｍａｘ）は、少なくとも約１．５μｇ／ｍｌ、少なくとも約２μｇ／ｍｌ、少なくとも約５μｇ／ｍｌ、少なくとも約１０μｇ／ｍｌ、少なくとも約１５μｇ／ｍｌ、少なくとも約２０μｇ／ｍｌ、少なくとも約２３μｇ／ｍｌ、少なくとも約３０μｇ／ｍｌ、少なくとも約４０μｇ／ｍｌ、少なくとも約４５μｇ／ｍｌ、少なくとも約５０μｇ／ｍｌ、少なくとも約６０μｇ／ｍｌ、少なくとも約７０μｇ／ｍｌ、少なくとも約８０μｇ／ｍｌ、少なくとも約９０μｇ／ｍｌ、少なくとも約１００μｇ／ｍｌ、少なくとも約１５０μｇ／ｍｌ、少なくとも約２００μｇ／ｍｌ、少なくとも約３００μｇ／ｍｌ、または少なくとも約５５０μｇ／ｍｌである。注射の投与後および後続注射の投与前の抗体またはその断片によって到達される最大血液血清濃度（Ｃｍａｘ）は、最大約５５０μｇ／ｍｌ、最大約４００μｇ／ｍｌ、最大約３００μｇ／ｍｌ、最大約２００μｇ／ｍｌ、最大約１５０μｇ／ｍｌ、最大約１００μｇ／ｍｌ、最大約９０μｇ／ｍｌ、最大約８０μｇ／ｍｌ、最大約７０μｇ／ｍｌ、最大約６０μｇ／ｍｌ、最大約５０μｇ／ｍｌ、最大約４５μｇ／ｍｌ、最大約４０μｇ／ｍｌ、最大約３５μｇ／ｍｌ、最大約３０μｇ／ｍｌ、最大約２５μｇ／ｍｌ、最大約２３μｇ／ｍｌ、最大約２０μｇ／ｍｌ、最大約１５μｇ／ｍｌ、または最大約１０μｇ／ｍｌである。

【００９０】

一部の実施形態では、注射は、静脈内または皮下である。一部の実施形態では、注射は皮下であり、用量は６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、１５０ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇである。一部の実施形態では、用量は、１２５ｍｇまたは１５０ｍｇである。他の実施形態では、用量は１２５ｍｇである。また他の実施形態では、用量は１５０ｍｇである。一部の実施形態では、用量は６２．５ｍｇである。一部の実施形態では、用量は２５０ｍｇである。用量は５００ｍｇである。

【００９１】

一部の実施形態では、注射は皮下であり、注射の投与後および後続注射の投与前の抗体またはその断片によって到達される最大血液血清濃度（Ｃｍａｘ）は、１．５μｇ／ｍｌ～２７５μｇ／ｍｌ；２μｇ／ｍｌ～２００μｇ／ｍｌ；５μｇ／ｍｌ～１５０μｇ／ｍｌ；５μｇ／ｍｌ～１００μｇ／ｍｌ；１０μｇ／ｍｌ～８０μｇ／ｍｌ；１０μｇ／ｍｌ～２５μｇ／ｍｌ；２５μｇ／ｍｌ～５０μｇ／ｍｌ；または３５μｇ／ｍｌ～７５μｇ／ｍｌである。Ｃｍａｘは、１０μｇ／ｍｌ～８０μｇ／ｍｌである。Ｃｍａｘは、１０μｇ／ｍｌ～２５μｇ／ｍｌである。Ｃｍａｘは、２５μｇ／ｍｌ～５０μｇ／ｍｌである。Ｃｍａｘは、３５μｇ／ｍｌ～７５μｇ／ｍｌである。

【００９２】

一部の実施形態では、注射は静脈内であり、注射の投与後および後続注射の投与前の抗体またはその断片によって到達される最大血液血清濃度（Ｃｍａｘ）は、６μｇ／ｍｌ～５５０μｇ／ｍｌ；１５μｇ／ｍｌ～４００μｇ／ｍｌ；２０μｇ／ｍｌ～３００μｇ／

ｍｌ；３０μｇ／ｍｌ～２００μｇ／ｍｌ；３０μｇ／ｍｌ～９０μｇ／ｍｌ；４０μｇ／ｍｌ～１０５μｇ／ｍｌ；９５μｇ／ｍｌ～１５０μｇ／ｍｌ；または９５μｇ／ｍｌ～２００μｇ／ｍｌである。C_{max}は、３０μｇ／ｍｌ～２００μｇ／ｍｌである。C_{max}は、３０μｇ／ｍｌ～９０μｇ／ｍｌである。C_{max}は、４０μｇ／ｍｌ～１０５μｇ／ｍｌである。C_{max}は、９５μｇ／ｍｌ～１５０μｇ／ｍｌである。C_{max}は、９５μｇ／ｍｌ～２００μｇ／ｍｌである。

【００９３】

本方法は、本明細書で開示される任意のC_{min}値を超え、および本明細書で開示される任意のC_{max}値未満の抗体またはその断片の血液血清濃度を維持することができ、C_{min}値はC_{max}値未満である。例えば、本方法は：

・血液血清濃度を約４～約１５μｇ／ｍＬの間の範囲（組織／皮膚への浸透を１０～１５％と仮定すると、組織濃度は０．４～１．５μｇ／ｍＬ以上）に維持する、

・血液血清濃度を約２０～約４５μｇ／ｍＬの間の範囲（組織／皮膚への浸透を１０～１５％と仮定すると、組織濃度は２～６．７μｇ／ｍＬ以上）に維持する、

・血液血清濃度を約５～約２３μｇ／ｍＬの間の範囲（組織／皮膚への浸透を１０～１５％と仮定すると、組織濃度は０．５～３．５μｇ／ｍＬ以上）に維持する、

・血液血清濃度をおよそ１０μｇ／ｍＬまたは１０μｇ／ｍＬ未満に維持する。

【００９４】

本方法は、最後の投与後に抗体またはその断片の治療上有効な濃度を維持することができる。例えば、治療上有効な濃度は、最後の投与後に、少なくとも１ヶ月間、少なくとも２ヶ月間または少なくとも３ヶ月間維持される。治療上有効な濃度は、本明細書で開示される任意のC_{min}値であるかもしくはそれを超える、および／または本明細書で開示される任意のC_{max}値であるかもしくはそれ未満であり、C_{min}値はC_{max}値未満である。本方法は、例えば、約３～約１２μｇ／ｍＬ；約５～約１２μｇ／ｍＬ；または約３～約５μｇ／ｍＬの血清濃度を、場合により最後の投与後に少なくとも３ヶ月維持することができる。

【００９５】

第１の注射後の血清濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）（無限大へ外挿されたＡＵＣ［AUC_{0-inf}］）は、少なくともおよそ１００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、５００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、少なくともおよそ６００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、少なくともおよそ７００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、少なくともおよそ８００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、少なくともおよそ９００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、少なくともおよそ１，０００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、少なくともおよそ１，１００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、少なくともおよそ１，３００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、少なくともおよそ１，５００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、少なくともおよそ１，７００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、少なくともおよそ２，０００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、少なくともおよそ２，５００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、少なくともおよそ３，０００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、少なくともおよそ３，３００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日または少なくともおよそ３，５００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、例えば、少なくともおよそ１，０００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日または少なくともおよそ３，０００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日である。

【００９６】

第１の注射後の血清濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）（無限大へ外挿されたＡＵＣ［AUC_{0-inf}］）は、最大およそ４，５００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、最大およそ４，２００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、最大およそ４，０００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、最大およそ３，８００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、最大およそ３，６００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、最大およそ３，４００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、最大およそ３，２００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、最大およそ３，０００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、最大およそ２，８００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、最大およそ２，５００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、最大およそ２，０００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、最大およそ１，８００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、最大およそ１，５００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、最大およそ１，２００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日また

は最大およそ１，０００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、例えば、最大およそ１，５００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日または最大およそ３，８００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日である。

【００９７】

第１の注射後の血清濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）（無限大へ外挿されたＡＵＣ［ＡＵＣ$_{0-inf}$］）は、およそ１００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日～およそ４，５００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日またはおよそ１，０００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日～およそ３，８００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日である。第１の注射後の血清濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）（無限大へ外挿されたＡＵＣ［ＡＵＣ$_{0-inf}$］）は、およそ９００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日～およそ１，４００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日またはおよそ２，９００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日～およそ３，８００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日である。

【００９８】

導入および維持

本方法は、導入期および維持期を含み得る。

【００９９】

導入期は、２０から５００ｍｇの間、２０ｍｇから３００ｍｇ、５０ｍｇから３００ｍｇの間、１００ｍｇから３００ｍｇの間または１５０ｍｇから３００ｍｇの間の導入用量で、抗体またはその断片の１回またはそれ以上の導入期注射を投与することを含み得る。導入用量は、２００ｍｇから３００ｍｇの間または２２５ｍｇから２７５ｍｇの間であり得る。導入用量は、約５００ｍｇ、２５０ｍｇ、約１２５ｍｇまたは約６２．５ｍｇであり得る。導入用量は、約２５０ｍｇであり得る。

【０１００】

導入期は、少なくとも２週間、少なくとも４週間、少なくとも８週間、少なくとも１６週間または少なくとも２４週間の期間であり得る。導入期は、抗体またはその断片の２回またはそれ以上の導入期注射を投与することを含み得る。

【０１０１】

各導入期注射は、少なくとも２週間、少なくとも４週間、少なくとも８週間、少なくとも１６週間または少なくとも２４週間離れて投与することができる。各導入期注射は、４週間離れて投与することができる。

【０１０２】

各導入期注射は、他の導入期注射各々と同一質量の抗体またはその断片を含み得る。各導入期注射の用量は、同一であり得る。

【０１０３】

あるいは、１回またはそれ以上の導入期注射は、他の導入期注射のうち１回またはそれ以上またはすべてと異なる質量の抗体またはその断片を有し得る。各導入期注射の用量は、同一ではない場合もある。第１の導入期注射は、負荷用量であり得る。

【０１０４】

負荷用量は、各後続導入期注射の抗体またはその断片の質量の最大３倍を含み得る。負荷用量は、各後続導入期注射の抗体またはその断片の質量の２倍より多く、最大３倍を含み得る。負荷用量は、各後続導入用量の抗体またはその断片の質量の最大２倍を含み得る。負荷用量は、各後続導入用量の抗体またはその断片の質量の最大１．５倍を含み得る。

【０１０５】

負荷用量は、１００から６００ｍｇの間、１５０から５５０ｍｇの間または２００から５００ｍｇの間であり得る。負荷用量は、約５００ｍｇ、約２５０ｍｇまたは約１２５ｍｇであり得る。負荷用量は、約５００ｍｇであり得る。

【０１０６】

導入期は、抗体またはその断片の２回またはそれ以上の導入期注射を投与することを含み得る。第２の導入期注射は、第１の導入期注射の２～１６週間後に投与することができる、第１の導入期注射の３～１４週間後に投与することができる、または第１の導入期注射の４～１２週間後に投与することができる。第２の導入期注射は、第１の導入期注射の２～１４週間後に投与することができる、第１の導入期注射の２～１２週間後に投与する

ことができる、第１の導入期注射の２～１０週間後に投与することができる、第１の導入期注射の２～８週間後に投与することができる、第１の導入期注射の２～７週間後に投与することができる、または第１の導入期注射の２～６週間後に投与することができる。第２の導入期注射は、第１の導入期注射の３～１３週間後に投与することができる、第１の導入期注射の５～１１週間後に投与することができる、または第１の導入期注射の６～１０週間後に投与することができる、または第１の導入期注射の７～９週間後に投与することができる。第２の導入期注射は、第１の導入期注射の４～８週間後に投与することができる。第２の導入期注射は、第１の導入期注射の約４週間または約８週間後に投与することができる。第２の導入期注射は、第１の導入期注射の約４週間後に投与することができる。

【０１０７】

導入期は、抗体またはその断片の３回またはそれ以上の導入期注射を投与することを含み得る。第３の導入期注射は、第２の導入期注射の２～１６週間後に投与することができる、第２の導入期注射の３～１４週間後に投与することができる、または第２の導入期注射の４～１２週間後に投与することができる。第３の導入期注射は、第２の導入期注射の２～１４週間後に投与することができる、第２の導入期注射の２～１２週間後に投与することができる、第２の導入期注射の２～１０週間後に投与することができる、第２の導入期注射の２～８週間後に投与することができる、第２の導入期注射の２～７週間後に投与することができる、または第２の導入期注射の２～６週間後に投与することができる。第３の導入期注射は、第２の導入期注射の３～１３週間後に投与することができる、第２の導入期注射の５～１１週間後に投与することができる、または第２の導入期注射の６～１０週間後に投与することができる、または第２の導入期注射の７～９週間後に投与することができる。第３の導入期注射は、第２の導入期注射の４～８週間後に投与することができる。第３の導入期注射は、第２の導入期注射の約４週間または約８週間後に投与することができる。第３の導入期注射は、第２の導入期注射の約４週間後に投与することができる。第１の導入期注射と第２の導入期注射の間の間隔は、第２の導入期注射と第３の導入期注射の間の間隔と同一期間を有し得る。

【０１０８】

各導入期注射は、他の導入期注射各々と同一質量の抗体またはその断片を含み得る、および／または導入期注射間の各間隔は、導入期注射間の他の間隔各々と同一期間を有し得る。各導入期注射は、したがって、同一用量を有し得る。例えば、導入期の注射毎に２５０ｍｇの用量を投与することができる。全導入期が、例えば４週間の投薬間隔を有し得る。導入期は、したがって、４週間毎に２５０ｍｇ用量を与えることを含み得る。あるいは、導入期は、４週間毎に１２５ｍｇ用量を与えることを含み得る。あるいは、導入期は、４週間毎に６２．５ｍｇ用量を与えることを含み得る。例えば、負荷用量を投与することができるので、全導入期注射について固定用量を用いずに、固定投薬間隔が使用される場合がある。導入期は、したがって、５００ｍｇの負荷用量、続いて、４週間後に２５０ｍｇの用量を与えることを、導入期を通じて４週間毎に与えられるさらなる２５０ｍｇの用量と共に含み得る。本明細書で記載される用量および用量間隔および注射の種類（例えば、皮下）のありとあらゆる組合せが、明示的に企図される。

【０１０９】

維持期は、２０ｍｇから３００ｍｇの間、５０ｍｇから３００ｍｇの間、１００ｍｇから３００ｍｇの間または１５０ｍｇから３００ｍｇの間の維持量で抗体またはその断片の１回またはそれ以上の維持期注射を投与することを含み得る。維持量は、２００ｍｇから３００ｍｇの間または２２５ｍｇから２７５ｍｇの間であり得る。維持量は、約５００ｍｇ、２５０ｍｇ、約１２５ｍｇまたは約６２．５ｍｇであり得る。維持量は、約２５０ｍｇであり得る。

【０１１０】

維持期は、少なくとも２週間、少なくとも４週間、少なくとも８週間、少なくとも１６週間、少なくとも２４週間、少なくとも３２週間、少なくとも４０週間、少なくとも５２

週間または少なくとも１００週間の期間であり得る。維持期の期間は、臨床目的を達成するための任意の適した長さであり得る、したがって、任意の適した数の維持期注射を含み得る。維持期の期間は、したがって、臨床医によって決定することができる。維持期間は、患者がこのような維持処置から恩恵を受ける限り、または処置が中断されることを必要とする有害事象を経験しない限り、患者および臨床医の意見で長く持続し得る。一部の対象については、維持期は、無期限であり得る。

【０１１１】

維持期は、抗体またはその断片の２回またはそれ以上の維持期注射を投与することを含み得る。各維持期注射は、少なくとも２週間、少なくとも４週間、少なくとも８週間、少なくとも１６週間、少なくとも２４週間、少なくとも３２週間、少なくとも４０週間または少なくとも５２週間離れて投与することができる。

【０１１２】

各維持期注射は、他の維持期注射各々と同一質量の抗体またはその断片を含み得る。導入期において使用される抗体またはその断片の用量は、維持期の間、維持することができる、すなわち、導入期用量（任意の負荷用量以外）は、維持期用量と同一であり得る。しかし、維持期の間の投薬間隔は、導入期の間の投薬間隔よりも長い場合がある。これは、治療効果が開始されると、治療効果の維持はより低い組織濃度の抗体またはその断片で可能である場合があるからであり得る。維持期において導入期用量を低減しながら導入期投薬間隔を維持することによって同様の目標を得ることができるが、維持期の間の注射当たりの用量よりもむしろ注射数を低減することが臨床的に好ましい場合がある。

【０１１３】

第２の維持期注射は、第１の維持期注射の２～１６週間後に投与することができる、第１の維持期注射の３～１４週間後に投与することができる、または第１の維持期注射の４～１２週間後に投与することができる。第２の維持期注射は、第１の維持期注射の２～１４週間後に投与することができる、第１の維持期注射の２～１２週間後に投与することができる、第１の維持期注射の２～１０週間後に投与することができる、第１の維持期注射の２～８週間後に投与することができる、第１の維持期注射の２～７週間後に投与することができる、または第１の維持期注射の２～６週間後に投与することができる。第２の維持期注射は、第１の維持期注射の３～１３週間後に投与することができる、第１の維持期注射の５～１１週間後に投与することができる、または第１の維持期注射の６～１０週間後に投与することができる、または第１の維持期注射の７～９週間後に投与することができる。第２の維持期注射は、第１の維持期注射の４～８週間後に投与することができる。第２の維持期注射は、第１の維持期注射の約４週間または約８週間後に投与することができる。第２の維持期注射は、第１の維持期注射の約４週間後に投与することができる。

【０１１４】

維持期は、抗体またはその断片の３回またはそれ以上の維持期注射を投与することを含み得る。第３の維持期注射は、第２の維持期注射の２～１６週間後に投与することができる、第２の維持期注射の３～１４週間後に投与することができる、または第２の維持期注射の４～１２週間後に投与することができる。第３の維持期注射は、第２の維持期注射の２～１４週間後に投与することができる、第２の維持期注射の２～１２週間後に投与することができる、第２の維持期注射の２～１０週間後に投与することができる、第２の維持期注射の２～８週間後に投与することができる、第２の維持期注射の２～７週間後に投与することができる、または第２の維持期注射の２～６週間後に投与することができる。第３の維持期注射は、第２の維持期注射の３～１３週間後に投与することができる、第２の維持期注射の５～１１週間後に投与することができる、または第２の維持期注射の６～１０週間後に投与することができる、または第２の維持期注射の７～９週間後に投与することができる。第３の維持期注射は、第２の維持期注射の４～８週間後に投与することができる。第３の維持期注射は、第２の維持期注射の約４週間または約８週間後に投与することができる。

【０１１５】

第１の維持期注射と第２の維持期注射の間の間隔は、第２の維持期注射と第３の維持期注射の間の間隔と同一期間を有し得る。

【０１１６】

各維持期注射は、他の維持期注射各々と同一質量の抗体またはその断片を含み得る、および／または維持期注射間の各間隔は、維持期注射間の他の間隔各々と同一期間を有し得る。各維持期注射は、したがって、同一用量を有し得る。例えば、維持期の注射毎に２５０ｍｇの用量を投与することができる。全維持期が、例えば１６週間の投薬間隔を有し得る。維持期は、したがって、１６週間毎に２５０ｍｇ用量を与えることを含み得る。あるいは、導入期は、１６週間毎に１２５ｍｇ用量を与えることを含み得る。あるいは、導入期は、１６週間毎に６２．５ｍｇ用量を与えることを含み得る。さらなる例のために、維持期の注射毎に２５０ｍｇの用量を投与することができる。全維持期が、例えば１週間の投薬間隔を有し得る。維持期は、したがって、１２週間毎に２５０ｍｇ用量を与えることを含み得る。あるいは、導入期は、１２週間毎に１２５ｍｇ用量を与えることを含み得る。あるいは、導入期は、１２週間毎に６２．５ｍｇ用量を与えることを含み得る。本明細書で記載される用量および用量間隔および注射の種類（例えば、皮下）のありとあらゆる組合せが、明示的に企図される。

【０１１７】

２回またはそれ以上の維持期注射の間の間隔は、２回またはそれ以上の導入期注射の間の間隔と同等の期間またはそれよりも長い期間を有し得る。しかし、上記のように、維持期の間の投薬間隔は、導入期の間の投薬間隔よりも長い場合がある。導入期の間に一定投薬間隔が使用され、維持期の間に一定投薬間隔が使用される場合には、これは、間隔の直接比較であり得る、例えば、導入期投薬間隔が４週間であり（Ｑ４Ｗ）、維持期投薬間隔が、４週間である（Ｑ４Ｗ）場合には、導入期注射の間の間隔は、維持期注射の間の間隔と同等の期間を有する。導入期投薬間隔が４週間であり（Ｑ４Ｗ）、維持期投薬間隔が１２週間である（Ｑ１２Ｗ）場合には、維持期注射の間の間隔は、維持期注射の間の間隔より長い。維持期の間の投薬間隔と導入期の間の投薬間隔の間の比較は、代わりに、それぞれ導入および維持期内のすべての間隔の平均値（平均、中央値または最頻値）として算出できる。あるいは、維持期の間の投薬間隔と導入期の間の投薬間隔の間の比較は、以下のさらに記載されるような投薬間隔の特定の例を比較することによって算出できる。

【０１１８】

第１の維持期注射と第２の維持期注射の間の間隔は、２回またはそれ以上の導入期注射の間の間隔と同等の期間またはそれより長い期間を有し得る。２回またはそれ以上の導入期注射の間の間隔は、約２週間、約４週間または約８週間である場合があり、２回またはそれ以上の維持期注射の間の間隔は、約１２週間または約１６週間である場合がある。２回またはそれ以上の導入期注射の間の間隔は、約４週間または約８週間である場合があり、２回またはそれ以上の維持期注射の間の間隔は、約１２週間である場合がある。２回またはそれ以上の導入期注射の間の間隔は、約４週間または約８週間である場合があり、２回またはそれ以上の維持期注射の間の間隔は、約１６週間である場合がある。２回またはそれ以上の導入期注射の間の間隔は、約４週間である場合があり、２回またはそれ以上の維持期注射の間の間隔は、約１６週間である場合がある。２回またはそれ以上の導入期注射の間の間隔は、約４週間である場合があり、２回またはそれ以上の維持期注射の間の間隔は、約１２週間である場合がある。２回またはそれ以上の導入期注射の間の間隔は、約４週間である場合があり、２回またはそれ以上の維持期注射の間の間隔は、約４週間である場合がある。２回またはそれ以上の導入期注射の間の間隔は、約８週間である場合があり、２回またはそれ以上の維持期注射の間の間隔は、約８週間である場合がある。２回またはそれ以上の導入期注射の間の間隔は、約２週間である場合があり、２回またはそれ以上の維持期注射の間の間隔は、約８週間である場合がある。

【０１１９】

３回またはそれ以上の導入期注射の間の間隔は、一定であり得る。あるいは、３回またはそれ以上の維持期注射の間の間隔は変わる場合がある。

【０１２０】
導入期と維持期の組み合わされた期間は、少なくとも５２週間であり得る。導入期と維持期の組み合わされた期間は、本明細書で記載された導入期の任意の期間を、本明細書で記載された維持期の任意の期間と合計することによって達成された任意の期間であり得る。維持期が無期限であり得るので、導入期と維持期の組み合わされた期間は、無期限であり得る。
【０１２１】
対象を、
（ａ）臨床応答、および／または
（ｂ）第１の導入期注射の投与からの時間
に基づいて導入期から維持期に移行することができる。
【０１２２】
臨床応答は、本明細書で記載される任意の投与後スコアまたは指数によって定義することができる。臨床応答は、ＥＡＳＩ５０、ＥＡＳＩ７５、ＥＡＳＩ９０またはＥＡＳＩ１００を達成している可能性がある。臨床応答は、ＩＧＡ－ＡＤ０／１および／または少なくとも２のＩＧＡ－ＡＤポイントの低減を達成している可能性がある。臨床応答は、少なくとも３のＮＲＳポイントまたは少なくとも４のＮＲＳポイントの低減を達成している。臨床応答は、任意の臨床上適した時点で、例えば、第１の導入期注射の投与の１６週間、２０週間または２４週間後に決定することができる。
【０１２３】
導入期から維持期への移行は、第１の導入期注射の投与の１６週間またはそれ以上後に起こり得る。導入期から維持期への移行は、第１の導入期注射の投与の２４週間またはそれ以上後に起こり得る。導入期から維持期への移行は、第１の導入期注射の投与の最大１年後に起こり得る。導入期から維持期への移行は、第１の導入期注射の投与の１６週間～２４週間後に起こり得る。
【０１２４】
一部の例では、導入期から維持期への移行は、導入期の間に決定された臨床応答に基づいて起こり得る。これは、例えば、疾患重症度に関するデータを分析するために幾分かの時間が必要である場合に生じ得る。したがって、臨床応答を決定することができるデータを集めることと、導入期から維持期へ対象を移行することとの間に遅れがある場合がある。臨床応答は、例えば、疾患重症度に関するデータを収集することによって１６週目で評価され、例えば、第１の導入期注射の投与後２４週目での、臨床応答が陽性である場合の導入期から維持期への後の移行につながる場合がある。導入期から維持期への移行への決定は、臨床応答が決定されたデータが集められた以降に入手可能なさらなる情報、例えば、導入期から維持期への移行の時間でのその後の臨床評価をさらに考慮することができる。
【０１２５】
導入期から維持期への移行は、対象が１６週間目で少なくともＥＡＳＩ７５の臨床応答を達成している場合に、２４週間目で起こり得る。
【０１２６】
導入期は、可変性導入期であり得る。「可変性」とは、導入期の期間が、対象間で変わるであろうということおよび導入期から維持期への移行が、患者に特異的な因子に基づいて変わるであろうということを意味する。患者に特異的な因子として、臨床応答を挙げることができる。例えば、移行は、患者が、ＩＧＡ０／１を達成した、問題がない（ｃｌｅａｒ）／ほとんど問題がない（ａｌｍｏｓｔ　ｃｌｅａｒ）皮膚を有する、ＥＡＳＩ　５０を達成した、ＥＡＳＩ７５を達成した、またはＥＡＳＩ９０を達成した時点で生じ得る。
【０１２７】
投与は、皮下であり得る。皮下注射は、腹部または大腿の外側など、注射の任意の適した側であり得る。一部の実施形態では、皮下投与は、これが静脈内注射よりも患者にとっ

てより好都合であり、あまり資源集約的ではないので、アトピー性皮膚炎の処置のために使用される。本明細書で記載される方法のいずれも、皮下投与を含み得る。方法は、導入および維持期間を含み、投与が皮下である場合に使用するために主に意図される。

【０１２８】

方法は、導入および／または維持期の以下の４つの構成のうちいずれか１つを含む場合があり、それらの各々のための投与は皮下であり得る：

１．導入期は、少なくとも５回の導入期注射を投与することを含む場合があり、第１の導入期注射は、５００ｍｇの抗体またはその断片の負荷用量、続いて、少なくとも４回の後続導入期注射であり、各後続導入期注射は２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、各後続導入期注射は、先行する導入期注射の４週間後に投与される。維持期は、少なくとも３回の維持期注射を投与することを含む場合があり、各維持期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも４週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも４週間後に投与される。

２．導入期は少なくとも５回の導入期注射を投与することを含む場合があり、各導入期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第２の導入期注射および各後続導入期注射は、先行する導入期注射の４週間後に投与される。維持期は、少なくとも３回の維持期注射を投与することを含む場合があり、各維持期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも４週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも４週間後に投与される。

３．導入期は少なくとも５回の導入期注射を投与することを含む場合があり、各導入期注射は、１２５ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第２の導入期注射および各後続導入期注射は、先行する導入期注射の４週間後に投与される。維持期は、少なくとも３回の維持期注射を投与することを含む場合があり、各維持期注射は、１２５ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも４週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも４週間後に投与される。

４．導入期は少なくとも５回の導入期注射を投与することを含む場合があり、各導入期注射は、６２．５ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第２の導入期注射および各後続導入期注射は、先行する導入期注射の４週間後に投与される。維持期は、少なくとも３回の維持期注射を投与することを含む場合があり、各維持期注射は、６２．５ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも４週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも４週間後に投与される。

【０１２９】

本明細書で提示される構成において使用されるように、「少なくとも４週間」は、例えば、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間または２４週間であり得る。上記の４種の構成において使用されるように、「少なくとも４週間」は、例えば、４週間、１２週間または１６週間であり得る。これは、導入期注射の間、最終導入期注射と第１の維持期注射の間および維持期注射の間の期間に当てはまる。

【０１３０】

方法は、少なくとも６回の導入期注射または少なくとも７回の導入期注射を投与することを含み得る。第１の維持期注射は、最終導入期注射の４週間～２４週間または４週間～１６週間後に投与することができる。第１の維持期注射は、最終導入期注射の１２週間後に投与することができる。第１の維持期注射は、最終導入期注射の１６週間後に投与することができる。第１の維持期注射は、最終導入期注射の２４週間後に投与することができる。第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の４週間～２４週

間または４週間～１６週間後に投与することができる。第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の１２週間後に投与することができる。第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の１６週間後に投与することができる。第２の維持期注射は、先行する維持期注射の２４週間後に投与することができる。

【０１３１】

方法は、

（ａ）少なくとも７回の導入期注射を投与することを含む場合があり、

（ｂ）第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも１２週間後に投与され、

（ｃ）第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも４週間後に投与される。

【０１３２】

方法は、導入および／または維持期の以下の４つのさらなる構成のうちいずれか１つを含む場合があり、それらの各々の投与は皮下であり得る：

【０１３３】

１’．導入期は少なくとも５回の導入期注射を投与することを含む場合があり、第１の導入期注射は、５００ｍｇの抗体またはその断片の負荷用量、続いて、少なくとも４回の後続導入期注射であり、各後続導入期注射は２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、各後続導入期注射は、先行する導入期注射の４週間後に投与される。維持期は、少なくとも３回の維持期注射を投与することを含む場合があり、各維持期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも１６週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも１６週間後に投与される。

【０１３４】

２’．導入期は少なくとも５回の導入期注射を投与することを含む場合があり、各導入期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第２の導入期注射および各後続導入期注射は、先行する導入期注射の４週間後に投与される。維持期は、少なくとも３回の維持期注射を投与することを含む場合があり、各維持期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも１６週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも１６週間後に投与される。

【０１３５】

３’．導入期は少なくとも５回の導入期注射を投与することを含む場合があり、各導入期注射は、１２５ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第２の導入期注射および各後続導入期注射は、先行する導入期注射の４週間後に投与される。維持期は、少なくとも３回の維持期注射を投与することを含む場合があり、各維持期注射は、１２５ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも１６週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも１６週間後に投与される。

【０１３６】

４’．導入期は少なくとも５回の導入期注射を投与することを含む場合があり、各導入期注射は、６２．５ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第２の導入期注射および各後続導入期注射は、先行する導入期注射の４週間後に投与される。維持期は、少なくとも３回の維持期注射を投与することを含む場合があり、各維持期注射は、６２．５ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも１６週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも１６週間後に投与される。

【０１３７】

方法は、導入および／または維持期の以下の４つのさらなる構成のうちいずれか１つを含む場合があり、それらの各々の投与は皮下であり得る：

【０１３８】

１’’．導入期は少なくとも５回の導入期注射を投与することを含む場合があり、第１の導入期注射は、５００ｍｇの抗体またはその断片の負荷用量、続いて、少なくとも４回の後続導入期注射であり、各後続導入期注射は２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、各後続導入期注射は、先行する導入期注射の４週間後に投与される。維持期は、少なくとも３回の維持期注射を投与することを含む場合があり、各維持期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも１６週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも１６週間後に投与され、対象は、第１の導入期注射の１６週間後に少なくともＥＡＳＩ７５の臨床応答を達成している。

【０１３９】

２’’．導入期は少なくとも５回の導入期注射を投与することを含む場合があり、各導入期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第２の導入期注射および各後続導入期注射は、先行する導入期注射の４週間後に投与される。維持期は、少なくとも３回の維持期注射を投与することを含む場合があり、各維持期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも１６週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも１６週間後に投与され、対象は、第１の導入期注射の１６週間後に少なくともＥＡＳＩ７５の臨床応答を達成している。

【０１４０】

３’’．導入期は少なくとも５回の導入期注射を投与することを含む場合があり、各導入期注射は、１２５ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第２の導入期注射および各後続導入期注射は、先行する導入期注射の４週間後に投与される。維持期は、少なくとも３回の維持期注射を投与することを含む場合があり、各維持期注射は、１２５ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも１６週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも１６週間後に投与され、対象は、第１の導入期注射の１６週間後に少なくともＥＡＳＩ７５の臨床応答を達成している。

【０１４１】

４’’．導入期は少なくとも５回の導入期注射を投与することを含む場合があり、各導入期注射は、６２．５ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第２の導入期注射および各後続導入期注射は、先行する導入期注射の４週間後に投与される。維持期は、少なくとも３回の維持期注射を投与することを含む場合があり、各維持期注射は、６２．５ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも１６週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも１６週間後に投与され、対象は、第１の導入期注射の１６週間後に少なくともＥＡＳＩ７５の臨床応答を達成している。

【０１４２】

方法は、導入および／または維持期の以下の４つのさらなる構成のうちいずれか１つを含む場合があり、それらの各々の投与は皮下であり得る：

【０１４３】

１’’’’．導入期は少なくとも５回の導入期注射を投与することを含む場合があり、第１の導入期注射は、５００ｍｇの抗体またはその断片の負荷用量、続いて、少なくとも４回の後続導入期注射であり、各後続導入期注射は２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、各後続導入期注射は、先行する導入期注射の４週間後に投与される。維持期は、以下を含み得る：

（ａ）対象が第１の導入期注射の１６週間後に少なくともＥＡＳＩ７５および／またはＩＧＡ－ＡＤ　０／１の臨床応答を達成している場合：

（ｉ）少なくとも３回の維持期注射を投与することであって、ここで、各維持期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも４週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行

する維持期注射の少なくとも４週間後に投与されること、または
（ｉｉ）対象が、抗体またはその断片を中止すること、
（ｂ）対象が第１の導入期注射の１６週間後にＥＡＳＩ７５の臨床応答および／またはＩＧＡ－ＡＤ　０／１を達成していない場合：
（ｉ）少なくとも３回の維持期注射を投与することであって、ここで、各維持期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも４週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも４週間後に投与されること。
【０１４４】
２’’’．導入期は少なくとも５回の導入期注射を投与することを含む場合があり、各導入期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第２の導入期注射および各後続導入期注射は、先行する導入期注射の４週間後に投与される。維持期は、以下を含み得る：
（ａ）対象が第１の導入期注射の１６週間後に少なくともＥＡＳＩ７５および／またはＩＧＡ－ＡＤ　０／１の臨床応答を達成している場合：
（ｉ）少なくとも３回の維持期注射を投与することであって、ここで、各維持期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも４週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも４週間後に投与されること、または
（ｉｉ）対象が、抗体またはその断片を中止すること、
（ｂ）対象が第１の導入期注射の１６週間後にＥＡＳＩ７５および／またはＩＧＡ－ＡＤ　０／１の臨床応答を達成していない場合：
（ｉ）少なくとも３回の維持期注射を投与することであって、ここで、各維持期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも４週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも４週間後に投与されること。
【０１４５】
３’’’．導入期は少なくとも５回の導入期注射を投与することを含む場合があり、各導入期注射は、１２５ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第２の導入期注射および各後続導入期注射は、先行する導入期注射の４週間後に投与される。維持期は、以下を含み得る：
（ａ）対象は第１の導入期注射の１６週間後に少なくともＥＡＳＩ７５および／またはＩＧＡ－ＡＤ　０／１の臨床応答を達成している場合：
（ｉ）少なくとも３回の維持期注射を投与することであって、ここで、各維持期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも４週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも４週間後に投与されること、または
（ｉｉ）対象が、抗体またはその断片を中止すること、
（ｂ）対象が第１の導入期注射の１６週間後にＥＡＳＩ７５および／またはＩＧＡ－ＡＤ　０／１の臨床応答を達成していない場合：
（ｉ）少なくとも３回の維持期注射を投与することであって、ここで、各維持期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも４週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも４週間後に投与されること。
【０１４６】
４’’’．導入期は少なくとも５回の導入期注射を投与することを含む場合があり、各導入期注射は、６２．５ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第２の導入期注射および各後続導入期注射は、先行する導入期注射の４週間後に投与される。維持期は以下を含み得る：
（ａ）対象が第１の導入期注射の１６週間後に少なくともＥＡＳＩ７５および／または

ＩＧＡ－ＡＤ　０／１の臨床応答を達成した場合：
（ｉ）少なくとも３回の維持期注射を投与することであって、ここで、各維持期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも４週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも４週間後に投与されること、または
（ｉｉ）対象が、抗体またはその断片を中止すること、
（ｂ）対象が第１の導入期注射の１６週間後にＥＡＳＩ７５および／またはＩＧＡ－ＡＤ　０／１の臨床応答を達成していない場合：
（ｉ）少なくとも３回の維持期注射を投与することであって、ここで、各維持期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも４週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも４週間後に投与されること。

【０１４７】

方法は、導入および／または維持期の以下の４つのさらなる構成のうちいずれか１つを含む場合があり、それらの各々の投与は皮下であり得る：

【０１４８】

１’’’’．導入期は少なくとも５回の導入期注射を投与することを含む場合があり、第１の導入期注射５００ｍｇの抗体またはその断片の負荷用量、続いて、少なくとも４回の後続導入期注射であり、各後続導入期注射は２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、各後続導入期注射は、先行する導入期注射の４週間後に投与される。維持期は以下を含み得る：
（ａ）対象が第１の導入期注射の１６週間後に少なくともＥＡＳＩ７５および／またはＩＧＡ－ＡＤ　０／１の臨床応答を達成している場合：
（ｉ）少なくとも３回の維持期注射を投与することであって、ここで、各維持期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも１２週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも１２週間後に投与されること、または
（ｉｉ）対象が、抗体またはその断片を中止すること、
（ｂ）対象が第１の導入期注射の１６週間後にＥＡＳＩ７５および／またはＩＧＡ－ＡＤ　０／１の臨床応答を達成していない場合：
（ｉ）少なくとも３回の維持期注射を投与することであって、ここで、各維持期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも１２週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも１２週間後に投与されること。

【０１４９】

２’’’．導入期は少なくとも５回の導入期注射を投与することを含む場合があり、導入期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第２の導入期注射および各後続導入期注射は、先行する導入期注射の４週間後に投与される。維持期は、以下を含み得る：
（ａ）対象が第１の導入期注射の１６週間後に少なくともＥＡＳＩ７５および／またはＩＧＡ－ＡＤ　０／１の臨床応答を達成している場合：
（ｉ）少なくとも３回の維持期注射を投与することであって、ここで、各維持期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも１２週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも１２週間後に投与されること、または
（ｉｉ）対象が、抗体またはその断片を中止すること、
（ｂ）対象が第１の導入期注射の１６週間後にＥＡＳＩ７５および／またはＩＧＡ－ＡＤ　０／１の臨床応答を達成していない場合：
（ｉ）少なくとも３回の維持期注射を投与することであって、ここで、各維持期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注

射の少なくとも１２週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも１２週間後に投与されること。

【０１５０】

３’’’．導入期は少なくとも５回の導入期注射を投与することを含む場合があり、各導入期注射は、１２５ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第２の導入期注射および各後続導入期注射は、先行する導入期注射の４週間後に投与される。維持期は、以下を含み得る：

（ａ）対象が第１の導入期注射の１６週間後に少なくともＥＡＳＩ７５　および／またはＩＧＡ－ＡＤ　０／１の臨床応答を達成している場合：

（ｉ）少なくとも３回の維持期注射を投与することであって、ここで、各維持期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも１２週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも１２週間後に投与されること、または

（ｉｉ）対象が、抗体またはその断片を中止すること、

（ｂ）対象が第１の導入期注射の１６週間後にＥＡＳＩ７５および／またはＩＧＡ－ＡＤ　０／１の臨床応答を達成していない場合：

（ｉ）少なくとも３回の維持期注射を投与することであって、ここで、各維持期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも１２週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも１２週間後に投与されること。

【０１５１】

４’’’．導入期は少なくとも５回の導入期注射を投与することを含む場合があり、各導入期注射は、６２．５ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第２の導入期注射および各後続導入期注射は、先行する導入期注射の４週間後に投与される。維持期は、以下を含み得る：

（ａ）対象が第１の導入期注射の１６週間後に少なくともＥＡＳＩ７５　および／または　ＩＧＡ－ＡＤ　０／１の臨床応答を達成している場合：

（ｉ）少なくとも３回の維持期注射を投与することであって、ここで、各維持期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも１２週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも１２週間後に投与されること、または

（ｉｉ）対象が、抗体またはその断片を中止すること、

（ｂ）対象が第１の導入期注射の１６週間後にＥＡＳＩ７５および／またはＩＧＡ－ＡＤ　０／１の臨床応答を達成していない場合：

（ｉ）少なくとも３回の維持期注射を投与することであって、ここで、各維持期注射は、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射は、最終導入期注射の少なくとも１２週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の少なくとも１２週間後に投与されること。

【０１５２】

方法は、

（ａ）少なくとも７回の導入期注射を投与することを含む場合があり、

（ｂ）第１の維持期注射は、最終導入期注射の４週間後に投与され、

（ｃ）第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の４週間後に投与される。

【０１５３】

方法は、

（ａ）少なくとも７回の導入期注射を投与することを含む場合があり、

（ｂ）第１の維持期注射は、最後の導入期注射の１２週間後に投与され、

（ｃ）第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の１２週間後に投与される。

【０１５４】
方法は、
（ａ）少なくとも７回の導入期注射を投与することを含む場合があり、
（ｂ）第１の維持期注射は、最終導入期注射の１６週間後に投与され、
（ｃ）第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の１６週間後に投与される。
【０１５５】
方法は、
（ａ）少なくとも７回の導入期注射を投与することを含む場合があり、
（ｂ）第１の維持期注射は、最終導入期注射の２４週間後に投与され、
（ｃ）第２の維持期注射および各後続維持期注射は、先行する維持期注射の２４週間後に投与される。
【０１５６】
１つの実施形態によれば、方法は、ヒト対象において炎症性疾患、炎症性障害、免疫媒介性疾患、免疫媒介性障害または炎症性皮膚障害を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が、４週間毎に１回または１２週間毎に１回または６ヶ月毎に１回投与される、方法である。
【０１５７】
別の実施形態によれば、方法は、ヒト対象において炎症性疾患、炎症性障害、免疫媒介性疾患、免疫媒介性障害または炎症性皮膚障害を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が、皮下注射によって４週間毎に１回または１２週間毎に１回または６ヶ月毎に１回投与される、方法である。
【０１５８】
別の実施形態によれば、方法は、ヒト対象において炎症性疾患、炎症性障害、免疫媒介性疾患、免疫媒介性障害または炎症性皮膚障害を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が、４週間毎に１回または１２週間毎に１回または６ヶ月毎に１回投与される、方法である。
【０１５９】
さらなる構成では、ＯＸ４０Ｌアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含む上記の実施形態が提供される。
【０１６０】
負荷および処置用量
方法は、
（ａ）抗体またはその断片の負荷用量としての第１の注射を投与すること、続いて、
（ｂ）抗体またはその断片の第１の処置用量として少なくとも第２の注射を投与すること
を含み得る。
【０１６１】
第２の注射は、第１の注射の３～５週間後に投与することができる。
【０１６２】
方法は、抗体またはその断片の処置用量としての少なくとも第３の注射を投与することをさらに含み得る。第３の注射は、第２の注射の３～５週間後に投与することができる。
【０１６３】
方法は、抗体またはその断片の処置用量としての少なくとも第４の注射を投与することをさらに含み得る。第４の注射は、第３の注射の３～５週間後に投与することができる。
【０１６４】
方法は、抗体またはその断片の処置用量としての少なくとも第５の注射を投与すること

をさらに含み得る。第５の注射は、第４の注射の３～５週間後に投与することができる。
【０１６５】
方法は、抗体またはその断片の処置用量としての少なくとも第６の注射を投与することをさらに含み得る。第６の注射は、第５の注射の３～５週間後に投与することができる。
【０１６６】
処置用量としての各注射は、先行する処置用量の４週間後に投与することができる。
【０１６７】
処置用量としての注射数は、臨床目的を達成するための任意の適した数のものである可能性があり、したがって、処置用量として任意の適した数の注射を含み得る。処置用量としての注射数は、したがって、臨床医によって決定することができる。例えば、処置用量の数は、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９または少なくとも１０であり得る。一部の態様については、処置用量として無期限の数の注射が投与することができる。
【０１６８】
負荷用量は、処置用量としての各後続注射の抗体またはその断片の質量の最大３倍を含み得る。負荷用量は、処置用量としての各後続注射の抗体またはその断片の質量の２倍より多く、最大３倍を含み得る。負荷用量は、処置用量としての各後続注射の抗体またはその断片の質量の最大２倍を含み得る。負荷用量は、処置用量としての各後続注射の抗体またはその断片の質量の最大１．５倍を含み得る。
【０１６９】
各処置用量は、他の処置用量各々と同一質量の抗体またはその断片を含み得る。
【０１７０】
負荷用量は、１００から６００ｍｇの間、１５０から５５０ｍｇの間または２００から５００ｍｇの間であり得る。負荷用量は、２００ｍｇまたは５００ｍｇであり得る。
【０１７１】
各処置用量は、５０から３００ｍｇの間または１００から２５０ｍｇの間であり得る。各処置用量は、１００ｍｇまたは２５０ｍｇであり得る。
【０１７２】
一部の実施形態の利点は、抗体またはその断片の良好な安全性プロファイルに由来する。これによって、負荷用量と共に幅広い処置用量が使用されることが可能となるが、これは、より高い用量が、例えば、毒性または容認できない副作用につながる可能性がある他の抗体にとっては得策ではない場合もある。本明細書で記載される任意の用量を負荷用量として使用できる。本明細書で記載される任意の用量を処置用量として使用できる。本明細書で記載される任意の用量を処置用量として使用でき、処置用量の２倍が負荷用量として使用される。例えば、５００ｍｇの負荷用量を、２５０ｍｇの処置用量と組み合わせることができる、２５０ｍｇの負荷用量を、１２５ｍｇの処置用量と組み合わせることができる、または１２５ｍｇの負荷用量を、６２．５ｍｇの処置用量と組み合わせることができる。ＫＹ１００５は、特に有利な安全性プロファイルを有し、処置用量が本明細書で記載される任意の用量である場合、負荷用量と共に使用できる。
【０１７３】
維持量としての第１の維持注射は、処置用量としての最後の注射の後、４から８ヶ月の間に投与することができる。維持量としての１回またはそれ以上のさらなる維持注射は、４から８ヶ月の間の間隔で投与される。
【０１７４】
投与は、静脈内であり得る。注射は、特に、負荷用量および処置用量を含む実施形態について皮下注射であり得る。投与が静脈内注射によってであった、中程度から重度ＡＤにおける無作為化二重盲検プラセボ対照第２ａ相臨床試験からのデータが、本明細書で開示されている。
【０１７５】
薬物動態特性

一部の実施形態では、投与された抗体またはその断片は、ＩＶおよび皮下集団ＰＫモデルにおいて、驚くべきことに一貫した薬物動態（ＰＫ）パラメーター推定値を示すと分かった。観察された１つの利点は、線形ＰＫであり（低用量、例えば、健康な対象においておよそ０．４５ｍｇ／ｋｇにおいて見られる幾分かの非直線性を除いて）、これによって、ＰＫモデルはＩＶおよび皮下投与の両方について「線形２コンパートメント分布モデル」として記述することが可能になる。ここで、「線形」という用語は、両方とも本明細書で開示されるデータにおいて線形であると示されている、クリアランス（ＣＬ）の速度および中央コンパートメントから第２のコンパートメントへのクリアランスの速度（Ｑ１）を包含するクリアランスを指す。ＡＤおよび健康な患者の両方において同じ所見が当てはまる。理論に捉われるものではないが、これは、ＯＸ４０Ｌの低発現と関連しており、その結果、クリアランスの速度は、薬物の濃度（またはひいては時間）に基づいて変化しない可能性がある。

【０１７６】

一部の実施形態では、投与された抗体またはその断片は、驚くべきことに低い免疫原性を示すと分かった。治療用タンパク質に対する有害な免疫応答の１つの構成成分として、抗薬物抗体（ＡＤＡ）の形成がある。治療用タンパク質に対する免疫反応の結果は、何らかの臨床的意義を伴わないＡＤＡの一過性の出現から、重度の命を脅かす状態までに及ぶ。望まれない免疫応答の潜在的な臨床結果として、治療用タンパク質の有効性の喪失および重篤急性免疫効果、例えば、アナフィラキシーが挙げられる。ＡＤＡは、治療用タンパク質とその標的の間の薬力学的相互作用に干渉することによって、またはその薬物動態プロファイルを変更することによってのいずれかで、治療用タンパク質の有効性に影響を及ぼし得る。

【０１７７】

治療用タンパク質の免疫原性評価に関する欧州医薬品庁（ＥＭＡ）ガイドライン（２０１７年５月１８日、ＥＭＥＡ／ＣＨＭＰ／ＢＭＷＰ／４２８３２／２００５　Ｒｅｖ１、ヒト用医薬品委員会（ＣＨＭＰ））に記載されているように、静脈内で与えられる製品は、皮下で与えられる薬物よりも免疫原性が少ない可能性がある。したがって、一部の実施形態の処置の集団ＰＫプロファイルが、ＩＶと皮下投与シナリオ（単回皮下用量に基づいて）の間で極めて類似していることは驚くべきことである。ＡＤＡの有意義な効果は、本明細書で開示されるデータからは明らかではない。

【０１７８】

治療用タンパク質の免疫原性に影響を及ぼす重要な因子には、一般に、起源（例えば、外来またはヒト）および活性物質の性質（内因性タンパク質、翻訳後修飾）、治療用タンパク質の重大な修飾（例えば、ペグ化および融合タンパク質）、生成物に関連するもの（例えば、分解生成物、不純物、凝集物）およびプロセスと関連する不純物（宿主細胞タンパク質、脂質またはＤＮＡ、微生物混入物）、製剤化（賦形剤）ならびに薬物および／または製剤化と一次製品パッケージング（例えば、容器、クロージャー）との間の相互作用が含まれる。

【０１７９】

理論に捉われるものではないが、一部の実施形態に従って投与される抗体またはその断片は、抗体またはその断片の天然コンホメーションを有利に維持し得る。治療用タンパク質の変性および凝集は、免疫応答を潜在的に引き起こし得る。タンパク質の凝集および付加物形成は、新規エピトープを明らかにし、免疫系を刺激し得る多価エピトープの形成につながる場合がある。さらに、凝集は、タンパク質特異的免疫応答を増強し、ＡＤＡの形成につながり得る。より高い分子量（ＭＷ）の凝集物は、より低いＭＷの凝集物よりも免疫応答を誘発しやすい。一部の実施形態に従って投与される場合、抗体またはその断片は、有利に低い凝集および付加物形成を、特に、より高いＭＷの凝集物のものを示し得る。

【０１８０】

治療用タンパク質の免疫原性に影響を及ぼすさらなる因子には、有効成分の特性が含まれる。ヒト内因性タンパク質の治療用タンパク質類似体は、翻訳後修飾の結果としての内

因性タンパク質と比較した、アミノ酸配列の変動もしくはタンパク質構造の変化、または原薬および／もしくは薬物製品製造プロセス、保存および投与のすべての工程の間の他の変化のために、免疫応答を引き起こし得る。Ｔ細胞エピトープは、小さい線形ペプチドであり、したがって、内因性タンパク質と治療用タンパク質の間のアミノ酸配列の相違によって修飾される。したがって、開発のための新規タンパク質またはペプチドの選択のために、潜在的Ｔ細胞エピトープを同定するための分析が役立ち得る。グリコシル化は、タンパク質の物理－化学的および生物学的特性の両方に対して影響を及ぼし得る。炭水化物部分の有無ならびに構造は、治療用タンパク質の免疫原性に対して直接的または間接的影響の両方を有し得る、グリカンは、免疫応答自体を誘導し得る（例えば、非ヒト起源のグリカン）、またはその存在は、タンパク質が免疫原性になるような方法でタンパク質のコンホメーションに影響を及ぼし得る。一部の実施形態では、投与される抗体またはその断片は、このような特性を有利に最小にし得る、ひいては、免疫原性を最小にし得る。

【０１８１】

抗体またはその断片は、

（ａ）約０．０５～約０．１８Ｌ／日のクリアランスの速度（ＣＬ）、

（ｂ）約０．１１～約０．３３Ｌ／日の吸収定数（ｋａ）、

（ｃ）約１．６～約５．０Ｌの中央コンパートメント容積の容積（Ｖｃ）、

（ｄ）約１．２～約３．６Ｌの第２の（末梢コンパートメント）容積（Ｖｐ１）、

（ｅ）約０．３１～約０．９３Ｌ／日の中央コンパートメントから第２のコンパートメントへのクリアランスの速度（Ｑ）、および

（ｆ）約０．６～約１．０のバイオアベイラビリティ（Ｆａｂｓ１）

からなる群から選択される１つまたはそれ以上の薬物動態特性を示すことが可能であり得る。

【０１８２】

抗体またはその断片は、薬物動態特性（ａ）～（ｆ）のうち１、２、３、４、５または６つを有し得る。

【０１８３】

抗体またはその断片は、約０．０５～約０．１８Ｌ／日、約０．０６～約０．１７Ｌ／日、約０．０７～約０．１６Ｌ／日、約０．０８～約０．１５Ｌ／日、約０．０９～約０．１４Ｌ／日または約０．１０～約０．１３Ｌ／日のクリアランスの速度（ＣＬ）を示し得る。抗体またはその断片は、約０．１１５Ｌ／日のクリアランスの速度（ＣＬ）を示し得る。

【０１８４】

抗体またはその断片は、約０．１１～約０．３３Ｌ／日、約０．１２～約０．３２Ｌ／日、約０．１３～約０．３１Ｌ／日、約０．１４～約０．３０Ｌ／日、約０．１５～約０．２９Ｌ／日、約０．１６～約０．２８Ｌ／日、約０．１７～約０．２７Ｌ／日、約０．１８～約０．２６Ｌ／日、約０．１９～約０．２５Ｌ／日、約０．２０～約０．２４Ｌ／日または約０．２１～約０．２３Ｌ／日の吸収定数（ｋａ）を示し得る。抗体またはその断片は、約０．２２Ｌ／日の吸収定数（ｋａ）を示し得る。

【０１８５】

抗体またはその断片は、約１．６～約５．０Ｌ、約１．８～約４．８Ｌ、約２．０～約４．６Ｌ、約２．２～約４．４Ｌ、約２．４～約４．２Ｌ、約２．６～約４．０Ｌ、約２．８～約３．８Ｌ、約３．０～約３．６Ｌまたは約３．２～約３．４Ｌの中央コンパートメント容積の容積（Ｖｃ）を示し得る。抗体またはその断片は、約３．３Ｌの中央コンパートメント容積（Ｖｃ）の容積を示し得る。

【０１８６】

抗体またはその断片は、約１．２～約３．６Ｌ、約１．４～約３．４Ｌ、約１．６～約３．２Ｌ、約１．８～約３．０Ｌ、約２．０～約２．８Ｌ、約２．２～約２．６Ｌまたは約２．３～約２．５Ｌの第２の（末梢コンパートメント）容積（Ｖｐ１）を示し得る。抗体またはその断片は、約２．４Ｌの第２の（末梢コンパートメント）容積（Ｖｐ１）を示

し得る。
【０１８７】
抗体またはその断片は、約０．３１～約０．９３Ｌ／日、約０．３６～約０．８８Ｌ／日、約０．４１～約０．８３Ｌ／日、約０．４６～約０．７８Ｌ／日、約０．５１～約０．７３Ｌ／日、約０．５６～約０．６８Ｌ／日、約０．６０～約０．６４Ｌ／日または約０．６１～約０．６３Ｌ／日の中央コンパートメントから第２のコンパートメントへのクリアランスの速度（Ｑ１）を示し得る。抗体またはその断片は、約０．６２Ｌ／日の中央コンパートメントから第２のコンパートメントへのクリアランスの速度（Ｑ１）を示し得る。
【０１８８】
抗体またはその断片は、約０．６～約１．０、約０．６５～約０．９５、約０．７０～約０．９０または約０．７５～約０．８５のバイオアベイラビリティ（Ｆａｂｓ１）を示し得る。抗体またはその断片は、約０．８のバイオアベイラビリティ（Ｆａｂｓ１）を示し得る。
【０１８９】
薬物動態特性は、抗体またはその断片の単回用量の投与に起因し得る。薬物動態特性は、あるいは、抗体またはその断片の１回より多い用量（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０またはそれより多い）の投与に起因し得る。対象は、抗体またはその断片が、対象において定常状態レベルで存在するように、抗体またはその断片を用いて投薬される。
【０１９０】
薬物動態特性は、単一対象からの試料に基づいて決定することができる。あるいは、薬物動態特性は、集団、例えば、混合集団（例えば、健康なおよび健康ではない）、ＡＤを有する集団または中程度から重度ＡＤを有する集団の試料に基づいて決定することができる。
【０１９１】
前記薬物動態特性は、２コンパートメントモデルを使用して決定することができる。２コンパートメントモデルは、線形２コンパートメントモデルであり得る。線形２コンパートメントモデルでは、ＣＬおよびＱ１は、抗体またはその断片の濃度に関して線形であり得る。
【０１９２】
抗体またはその断片は、２コンパートメントモデルを使用して決定されるような上記の薬物動態特性のうち少なくともいずれか２つを有し得る。抗体またはその断片は、２コンパートメントモデルを使用して決定されるような上記の薬物動態特性のうち少なくともいずれか３つを有し得る。抗体またはその断片は、２コンパートメントモデルを使用して決定されるような上記の薬物動態特性のうち少なくともいずれか４つを有し得る。抗体またはその断片は、２コンパートメントモデルを使用して決定されるような上記の薬物動態特性のうち少なくともいずれか５つを有し得る。抗体またはその断片は、２コンパートメントモデルを使用して決定されるような上記の薬物動態特性のうち６つを有し得る。
【０１９３】
薬物動態特性は、静脈内注射による、または皮下注射による抗体またはその断片の投与に起因し得る。薬物動態特性は、本明細書で記載される任意の用量または用量の組合せの投与に起因し得る。
【０１９４】
方法は、対象から１つまたはそれ以上の血液試料を得ること、および場合により、抗体またはその断片によって到達される血液血清濃度を測定することをさらに含み得る。
【０１９５】
患者集団
対象は、ヒト対象である。対象は、男性対象であり得る。対象は、女性対象であり得る。対象は、約６から約１００歳、約１５から約１００歳、約１８から約９３歳、約２０か

ら約８０歳、約３０から約７０歳または約４０から約６０歳の間であり得る。対象は、約１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９または１００歳であり得る。対象は、４４歳であり得る。対象は、約９２ｋｇの体重であり得る。対象は、約４０から約２１０ｋｇの間の体重であり得る。対象は、約５０から２００ｋｇ、約６０から約１５０ｋｇまたは約７５から約１００ｋｇの間の体重であり得る。対象は、約４０、４３、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９２、９５、１００、１０５、１１０、１１５、１２０、１２５、１３０、１３５、１４０、１４５、１５０、１５５、１６０、１６５、１７０、１７５、１８０、１８５、１９０、１９５、２００、２０５または２１０ｋｇの体重であり得る。

【０１９６】

対象は、最大６歳、６歳～１２歳、１２歳～１８歳、少なくとも１８歳、７５歳未満からなる群から選択される年齢を有し得る。対象は、少なくとも１８歳および／または７５歳未満であり得る。対象は、６ヶ月～１１歳の年齢を有し得る。対象は、１２歳～１７歳の年齢を有し得る。

【０１９７】

対象は、炎症性疾患または炎症性障害患者であり得る。対象は、免疫媒介性疾患または免疫媒介性障害であり得る。対象は、炎症性皮膚疾患または炎症性皮膚障害患者であり得る。

【０１９８】

対象は、２型患者であり得る。対象は、高度２型患者であり得る。対象は、低度２型患者であり得る。対象は、非２型患者であり得る。対象は、混合炎症反応を有する患者であり得る。

【０１９９】

対象は、抗体またはその断片の投与の少なくとも１年前にアトピー性皮膚炎と診断されている場合がある。対象は、慢性アトピー性皮膚炎患者であり得る。抗体またはその断片は、第１選択処置であり得る。抗体またはその断片は、第２選択処置であり得る。アトピー性皮膚炎は、中程度から重度アトピー性皮膚炎であり得る。アトピー性皮膚炎は、局所処方および／もしくは全身療法で適切に制御されない、またはそれらの療法が勧められない場合がある。

【０２００】

対象は、全身療法の候補である中程度から重度アトピー性皮膚炎患者であり得る。対象は、その疾患が局所処方療法で適切に制御されない、またはそれらの療法が勧められない、中程度から重度アトピー性皮膚炎患者であり得る。

【０２０１】

対象は、バイオマーカーレベルによって定義することができる。バイオマーカーレベルは、当技術分野で公知の、または本明細書で別の場所に記載される任意の適したバイオマーカーレベルであり得る。

【０２０２】

局所副腎皮質ステロイド

局所副腎皮質ステロイドは、炎症および刺激作用を低減するために皮膚に直接塗布されるある種のステロイド薬である。局所副腎皮質ステロイドは、ＡＤの処置のために、例えば、再燃の際の腫脹、発赤およびそう痒を低減するために使用することができる。正しく使用された場合には、局所副腎皮質ステロイドの重篤な副作用は、報告はされているものの、稀である傾向がある。しかし、それらは、特にＡＤが中程度から重度のＡＤである場

合に、多数の対象のＡＤの唯一の処置として十分に有効ではない場合がある。本明細書で記載されたアプローチは、方法の実施形態に従って抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を用いて処置することによる局所副腎皮質ステロイドの使用から恩恵を受けている。

【０２０３】

アトピー性皮膚炎は、局所副腎皮質ステロイドおよび／もしくは全身療法のいずれかによる処置に対して耐性であり得る、非応答性であり得る、もしくは不適切に応答性であり得る、またはそれらの療法が勧められない、または対象が１つもしくはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドに対して不適切な応答を有していた、不耐容であった、または抵抗性である。アトピー性皮膚炎は、局所副腎皮質ステロイドによる処置に対して適切に制御されない、または不適切に応答性である場合がある。対象は、１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドに対して不適切な応答を有していた、不耐容であった、または抵抗性である場合がある。対象はまた、１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドで処置されている場合がある。抗体またはその断片は、局所副腎皮質ステロイドと共に使用することができる。対象は、１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドを用いて以前に処置されている場合がある。

【０２０４】

方法は、１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドの治療上有効量を投与することをさらに含み得る。１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の前に投与される場合がある。抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の第１の注射は、対象が１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドを用いる処置を中断する当日に投与することができる。抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の第１の注射は、１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドを用いる処置を中断する臨床判断が行われる当日に投与することができる。

【０２０５】

いくつかの理由のために、１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドを用いる処置を中断する臨床判断が行われる場合がある、または対象が処置を中断する場合がある。例えば、対象は、１つもしくはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドに対して不適切な応答を有する、１つもしくはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドに対して不耐容である、または１つもしくはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドに対して抵抗性である場合がある。処置を中断するための起こり得る経時的推移は、処置を中断するための理由に応じて変わり得る。例えば、患者が１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドに対して不耐容であることは、臨床医には迅速に明らかとなる場合があり、その結果、処置を中断する判断を比較的に速く行うことができる。患者が、１つもしくはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドに対して抵抗性である、または不適切な応答を有することを決定するにはより長く時間がかかる場合があり、そのため、これらの理由のために処置を中断する判断はそれに応じてあまり速く行われない場合がある。理由は、主要有効性の欠如、二次有効性の欠如または不耐性であり得る。主要有効性の欠如は、処置の開始に対する応答が見られない場合であり得る。この場合には、処置は迅速に中断することができる。二次有効性の欠如は、患者が応答性を失い、さらなる処置に対して応答しない場合であることがあり、これは初期応答が観察された後、任意の時間、例えば、６ヶ月後、１年後、１８ヶ月後、または２年後に生じる場合がある。不耐性は、処置の開始後任意の時間であることがあり、早期に明らかとなる場合もあれば、有害事象が現れ始めるのが一定期間後である場合もある。

【０２０６】

１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドの第１の投与を施した少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月、少なくとも６ヶ月または４～６ヶ月後に、１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドを用いる処置を中断する臨床判断が行われ得る、または対象が処置を中断し得る。

【０２０７】

１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結

合性断片の後に投与される場合がある。１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドの第１の投与は、対象が抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を用いる処置を中断する当日に投与することができる。１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドの第１の投与は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を用いる処置を中断する臨床判断が行われる当日に投与することができる。

【０２０８】

抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の第１の注射を投与した少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月、少なくとも６ヶ月または４～６ヶ月後に、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を用いる処置を中断する臨床判断が行われ得る、または対象が処置を中断し得る。

【０２０９】

多くの場合、対象は、局所副腎皮質ステロイドおよび抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の両方を用いる併用処置を受けることがある。しかし、一部の例では、１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドおよび抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片は、逐次投与される場合があり、１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドの投与を施すことと、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の注射の間の期間は、少なくとも１日、少なくとも２日、少なくとも３日、少なくとも４日、少なくとも５日、少なくとも６日、少なくとも１週間、少なくとも２週間、少なくとも３週間、少なくとも４週間、少なくとも５週間、少なくとも６週間、少なくとも７週間、少なくとも８週間、少なくとも１０週間、少なくとも１２週間、少なくとも１６週間、少なくとも２０週間、少なくとも２４週間、少なくとも２８週間、少なくとも３２週間、少なくとも３６週間、少なくとも４０週間、少なくとも４４週間、少なくとも４８週間または少なくとも５２週間である。

【０２１０】

１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片と同時に投与することができる。同時投与は、重複する投与計画および／または同時投与を含み得る。

【０２１１】

局所副腎皮質ステロイドは、任意の適した局所副腎皮質ステロイドであり得る。局所副腎皮質ステロイドは、ジプロピオン酸ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンアセポナート、フロ酸モメタゾン、酢酸ジフロラゾン、ハロベタゾールプロピオン酸塩、アムシノニド、強化ジプロピオン酸ベタメタゾン、フルオシノニド、ハルシノニド、トリアムシノロンアセトニド、吉草酸ベタメタゾン、ピバル酸クロコルトロン、デスオキシメタゾン、フルオシノロンアセトニド、フルランドレノリド、プロピオン酸フルチカゾン，酪酸ヒドロコルチゾン，ヒドロコルチゾンプロブテート、吉草酸ヒドロコルチゾン、プレドニカルベート、プロピオン酸アルクロメタゾン、デソニド、ヒドロコルチゾンおよび酢酸ヒドロコルチゾンからなる群から選択することができる。局所副腎皮質ステロイドは、ジプロピオン酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、硫酸ゲンタマイシン、プロピオン酸クロベタゾール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンアセポナートおよびフロ酸モメタゾンからなる群から選択することができる。局所副腎皮質ステロイドは、ジプロピオン酸ベタメタゾンである場合があり、場合により、ジプロピオン酸ベタメタゾンは、硫酸ゲンタマイシンと組み合わされる。

【０２１２】

局所副腎皮質ステロイドは、クリーム、軟膏、ゲル、フォーム、液剤、ローションまたはゲルとして製剤化することができる。局所副腎皮質ステロイドは、１日２回または１日１回塗布することができる。局所副腎皮質ステロイドは、週に１回または週に２回塗布することができる。

【０２１３】

局所副腎皮質ステロイド投与の期間は、臨床目的を達成するために任意の適した長さの

ものである場合があり、したがって、任意の適した数の投与を含み得る。局所副腎皮質ステロイド投与の期間は、したがって、臨床医によって決定することができる。一部の対象にとって、局所副腎皮質ステロイド投与は、無期限であり得る。

【０２１４】

さらなる構成では、ＯＸ４０Ｌアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含む上記の実施形態が提供される。

【０２１５】

カルシニューリン阻害剤

局所カルシニューリン阻害剤（ＴＣＩ）は、免疫系を変更することによって働き、アトピー性皮膚炎を処置するために開発された。２種類の利用可能なもの：中程度から重度のアトピー性皮膚炎用のタクロリムス軟膏（Ｐｒｏｔｏｐｉｃ）および軽度から中程度のアトピー性皮膚炎用のピメクロリムスクリーム（Ｅｌｉｄｅｌ）がある。「局所」とは、皮膚に塗布されることを意味する。「カルシニューリン阻害剤」とは、それらが、アトピー性皮膚炎の再燃に寄与する可能性があるカルシニューリンを遮断することを意味する。ＴＣＩは、局所ステロイドなどの従来療法に適切に応答しない、またはそれを耐容できない成人および２歳を超えた小児においてアトピー性皮膚炎を処置するために使用される。それらは、再燃を処置および防止するために使用することができる。本明細書で記載されるアプローチは、方法の実施形態に従って、同様に抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を用いて処置することによる局所カルシニューリン阻害剤の使用から恩恵を受けている。

【０２１６】

アトピー性皮膚炎は、局所カルシニューリン阻害剤および／もしくは全身療法のいずれかによる処置に対して耐性であり得る、非応答性であり得る、もしくは不適切に応答性であり得る、またはそれらの療法が勧められない、または対象が１つもしくはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤に対して不適切な応答を有していた、不耐容であった、または抵抗性である。アトピー性皮膚炎は、局所カルシニューリン阻害剤による処置に対して適切に制御されない、または不適切に応答性である場合がある。対象は、１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤に対して不適切な応答を有していた、不耐容であった、または抵抗性である場合がある。対象はまた、１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤を用いて処置されている場合がある。抗体またはその断片は、局所カルシニューリン阻害剤と共に使用することができる。対象は、１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤を用いて以前に処置されている場合がある。

【０２１７】

方法は、１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤の治療上有効量を投与することをさらに含み得る。１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の前に投与される場合がある。抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の第１の注射は、対象が１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤を用いる処置を中断する当日に投与することができる。抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の第１の注射は、１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤を用いる処置を中断する臨床判断が行われる当日に投与することができる。

【０２１８】

いくつかの理由のために、１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤を用いる処置を中断する臨床判断が行われる場合がある、または対象が処置を中断する場合がある。例えば、対象は、１つもしくはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤に対して不適切な応答を有する、１つもしくはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤に対して不耐容である、または１つもしくはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤に対して抵抗性である場合がある。処置を中断するための起こり得る経時的推移は、処置を中断するための理由に応じて変わり得る。例えば、患者が１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤に対して不耐容であることは、臨床医には迅速に明らかとなる場合があり、その結果、処置を中断する判断を比較的に速く行うことができる。患者が、１つまたはそれ以上の局所

カルシニューリン阻害剤に対して抵抗性である、または不適切な応答を有することを決定するにはより長く時間がかかる場合があり、そのため、これらの理由のために処置を中断する判断はそれに応じてあまり速く行われない場合がある。理由は、主要有効性の欠如、二次有効性の欠如または不耐性であり得る。主要有効性の欠如は、処置の開始に対する応答が見られない場合であり得る。この場合には、処置は迅速に中断することができる。二次有効性の欠如は、患者が応答性を失い、さらなる処置に対して応答しない場合であることがあり、これは初期応答が観察された後、任意の時間、例えば、６ヶ月後、１年後、１８ヶ月後、または２年後に生じる場合がある。不耐性は、処置の開始後任意の時間であることがあり、早期に明らかとなる場合もあれば、有害事象が現れ始めるのが一定期間後である場合もある。

【０２１９】

１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤の第１の投与を施した少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月、少なくとも６ヶ月または４～６ヶ月後に、１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤を用いる処置を中断する臨床判断が行われ得る。

【０２２０】

１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の後に投与される場合がある。１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤の第１の投与は、対象が抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を用いる処置を中断する当日に投与することができる。１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤の第１の投与は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を用いる処置を中断する臨床判断が行われる当日に投与することができる。

【０２２１】

抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の第１の注射を投与した少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月、少なくとも６ヶ月または４～６ヶ月後に、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を用いる処置を中断する臨床判断が行われ得る、または対象が処置を中断し得る。

【０２２２】

多くの場合、対象は、局所カルシニューリン阻害剤および抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の両方を用いる併用処置を受けることがある。しかし、一部の例では、１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤および抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片は、逐次投与される場合があり、１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤の投与を施すことと、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の注射の間の期間は、少なくとも１日、少なくとも２日、少なくとも３日、少なくとも４日、少なくとも５日、少なくとも６日、少なくとも１週間、少なくとも２週間、少なくとも３週間、少なくとも４週間、少なくとも５週間、少なくとも６週間、少なくとも７週間、少なくとも８週間、少なくとも１０週間、少なくとも１２週間、少なくとも１６週間、少なくとも２０週間、少なくとも２４週間、少なくとも２８週間、少なくとも３２週間、少なくとも３６週間、少なくとも４０週間、少なくとも４４週間、少なくとも４８週間または少なくとも５２週間である。

【０２２３】

１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片と同時に投与することができる。同時投与は、重複する投与計画および／または同時投与を含み得る。

【０２２４】

局所カルシニューリン阻害剤は、任意の適した局所カルシニューリン阻害剤であり得る。局所カルシニューリン阻害剤は、タクロリムス軟膏またはピメクロリムスクリーム、例えば、タクロリムス軟膏であり得る。

【０２２５】

局所カルシニューリン阻害剤は、クリーム、軟膏、ゲル、フォーム、液剤、ローション

またはゲルとして製剤化することができる。局所カルシニューリン阻害剤は、１日２回または１日１回塗布することができる。局所カルシニューリン阻害剤は、週に２～３回塗布することができる。

【０２２６】

局所カルシニューリン阻害剤投与の期間は、臨床目的を達成するために任意の適した長さのものである場合があり、したがって、任意の適した数の投与を含み得る。局所カルシニューリン阻害剤投与の期間は、したがって、臨床医によって決定することができる。一部の対象にとって、局所カルシニューリン阻害剤投与は、無期限であり得る。

【０２２７】

さらなる構成では、ＯＸ４０Ｌアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含む上記の実施形態が提供される。

【０２２８】

他の同時処置

アトピー性皮膚炎の任意の他の適した処置は、処置されるべき対象を特徴付けることができ、および／または本明細書で記載される方法に従って抗体またはその断片と組み合わせて使用することができる。

【０２２９】

対象はまた、１つまたはそれ以上の局所抗ヒスタミン剤を用いて処置されている場合がある。抗体またはその断片は、１つまたはそれ以上の局所抗ヒスタミン剤と共に使用することができる。

【０２３０】

対象はまた、１つまたはそれ以上の経口ステロイドを用いて処置されている場合がある。抗体またはその断片は、１つまたはそれ以上の経口ステロイドと共に使用することができる。

【０２３１】

疾患重症度

アトピー性皮膚炎患者を評価する場合に疾患の重症度を割り当てるために使用できるいくつかの異なる方法がある。疾患重症度を割り当てる各方法は、したがって、方法の実施形態に患者選択の情報を与えることができる。疾患重症度を割り当てる各方法は、方法の実施形態の対象処置をモニタリングするために使用できる。疾患重症度を割り当てる各方法は、導入期から維持期へ患者を移行するために使用できる。疾患重症度を割り当てる各方法は、処置を疾患を修飾すると同定するために使用できる。疾患重症度を割り当てる各方法は、適用できる場合には、以下におよび／または実施例において記載されるように実施できる。疾患重症度を割り当てる方法として以下が挙げられる：

【０２３２】

ＥＡＳＩ（ＥＡＳＩ７５およびＥＡＳＩ９０を含む）

ＥＡＳＩは、アトピー性皮膚炎の重症度および広がりを評価するために使用される連続的尺度（０（疾患なし）－７２（最も重度の疾患））である。例えば、Ｓｃｈｒａｍ ＭＥ、Ｓｐｕｌｓ ＰＩ、Ｌｅｅｆｌａｎｇ ＭＭ、Ｌｉｎｄｅｂｏｏｍ Ｒ、Ｂｏｓ ＪＤ、Ｓｃｈｍｉｔｔ Ｊ．ＥＡＳＩ、（ｏｂｊｅｃｔｉｖｅ） ＳＣＯＲＡＤ ａｎｄ ＰＯＥＭ ｆｏｒ ａｔｏｐｉｃ ｅｃｚｅｍａ：ｒｅｓｐｏｎｓｉｖｅｎｅｓｓ ａｎｄ ｍｉｎｉｍａｌ ｃｌｉｎｉｃａｌｌｙ ｉｍｐｏｒｔａｎｔ ｄｉｆｆｅｒｅｎｃｅ．Ａｌｌｅｒｇｙ．２０１２ Ｊａｎ；６７（１）：９９－１０６およびＨａｎｉｆｉｎ ＪＭ、Ｔｈｕｒｓｔｏｎ Ｍ、Ｏｍｏｔｏ Ｍ、Ｃｈｅｒｉｌｌ Ｒ、Ｔｏｆｔｅ ＳＪ、Ｇｒａｅｂｅｒ Ｍ．Ｔｈｅ ｅｃｚｅｍａ ａｒｅａ ａｎｄ ｓｅｖｅｒｉｔｙ ｉｎｄｅｘ（ＥＡＳＩ）：ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ ｒｅｌｉａｂｉｌｉｔｙ ｉｎ ａｔｏｐｉｃ ｄｅｒｍａｔｉｔｉｓ。ＥＡＳＩ Ｅｖａｌｕａｔｏｒ Ｇｒｏｕｐ．Ｅｘｐ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．２００１ Ｆｅｂ；１０（１）：１１－８に記載されている。ＥＡＳＩスコアを決定する方法は、公知であり、適用できる場合には、以下におよび／または実施例において記載される通りであり得る。

【０２３３】
ＥＡＳＩでは、０（存在しない）～３（重度）の尺度で治験責任医師によって重症度についてＡＤの４つの疾患特徴（紅斑、浸潤／丘疹の形成、表皮剥離および苔癬化）が評価される。スコアは、４つの身体領域（頭部、腕、体幹部および脚）の各々について合計される。身体の各セクションの体表面積（ＢＳＡ）の割り当てられたパーセンテージは、それぞれ頭部について１０％、腕について２０％、体幹部について３０％および脚について４０％である。各小計スコアに、その領域によって表されるＢＳＡが乗じられる。さらに、その領域におけるＡＤに罹患した皮膚のパーセンテージに応じて各身体領域に０～６の領域スコアが割り当てられる：０（なし）、１（１％～９％）、２（１０％～２９％）、３（３０％～４９％）、４（５０％～６９％）、５（７０％～８９％）または６（９０％～１００％）。身体領域スコアの各々に、罹患している面積が乗じられる。得られたＥＡＳＩスコアは、０～７２ポイントの範囲であり、最高スコアは、より悪い重症度のＡＤを示す。
【０２３４】
ＥＡＳＩスコアに基づくＡＤの重症度は、以下の通りにカテゴリー分類されなくてはならないということが示唆された：０＝問題がない；０．１～１．０＝ほとんど問題がない；１．１～７．０＝軽度；７．１～２１．０＝中程度；２１．１～５０．０＝重度；５０．１～７２．０＝極めて重度。ＥＡＳＩ５０は、ベースラインから≧５０％の改善を示す。ＥＡＳＩ７５は、ベースラインから≧７５％の改善を示す。ＥＡＳＩ９０は、ベースラインから≧９０％の改善を示す。ＥＡＳＩ１００は、ベースラインから１００％の改善を示す。
【０２３５】
全体的な最小の臨床上重要な相違（ＭＣＩＤ）は６．６ポイントであると考えられる。
【０２３６】
ベースラインスコア－ＥＡＳＩ
アトピー性皮膚炎は、ベースラインＥＡＳＩスコアを決定することによって評価されている場合がある。ベースラインＥＡＳＩスコアを決定することは、以下を含み得る：
（ａ）頭部および頸部、生殖器部を含む体幹部、上肢、および臀部を含む下肢からなる群から身体領域を選択すること
（ｂ）選択された身体領域におけるアトピー性皮膚炎の広がりを評価することおよび選択された身体領域におけるアトピー性皮膚炎の広がりに基づいて領域スコアを割り当てること、
（ｃ）選択された身体領域において以下の徴候の各々の重症度を評価すること：
１．紅斑、
２．浮腫および／または丘疹の形成、
３．表皮剥離、および
４．苔癬化
ならびに選択された身体領域における各徴候に重症度スコアを割り当てること、
（ｄ）選択された身体領域における領域スコアおよび各徴候の重症度スコアに基づいて選択された身体領域の総スコアを決定すること、
（ｅ）残りの身体領域の各々について工程（ｂ）～（ｄ）を反復すること、ならびに
（ｆ）各身体領域の総スコアに基づいてベースラインＥＡＳＩスコアを決定すること。
【０２３７】
ベースラインＥＡＳＩスコアは、中程度から重度ＡＤを示す任意のスコアであり得る。ベースラインＥＡＳＩスコアは、少なくとも１２．１、少なくとも１６．１または少なくとも２１．１であり得る。ベースラインＥＡＳＩスコアは、少なくとも１６．１であり得る。
【０２３８】
抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその断片の第１の注射は、ベースラインＥＡＳＩスコアが決定されるのと同日に投与することができる。

【０２３９】
本方法の一部の実施形態は、ベースラインＥＡＳＩスコアを決定することをさらに含み得る。
【０２４０】
臨床転帰－ＥＡＳＩ
本方法の一部の実施形態は、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくとも７日または少なくとも１５日後に、投与後ＥＡＳＩスコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含み得る。抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくとも７日または少なくとも１５日後に投与後ＥＡＳＩスコアを得ることは、抗体またはその断片の作用による、確実に観察できるであろうＥＡＳＩスコアの最も早い変化であると予測されるが、投与から評価までの任意の臨床的に適した遅延を利用することができる。投与後ＥＡＳＩスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ７日、少なくともおよそ１５日、少なくともおよそ２９日、少なくともおよそ５７日、少なくともおよそ８５日、少なくともおよそ１１３日、少なくともおよそ１６９日および／または少なくともおよそ２５３日後に決定することができる。投与後ＥＡＳＩスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与後、およそ７日で、およそ１５日、およそ２９日、およそ５７日、およそ８５日、およそ１１３日、およそ１６９日および／またはおよそ２５３日で決定することができる。投与後ＥＡＳＩスコアは、導入期の最後に決定することができる。
【０２４１】
投与後ＥＡＳＩスコアは、２１．０以下であり得る。投与後ＥＡＳＩスコアは、ＡＤがもはや重度ＡＤではないことを示す場合がある。投与後ＥＡＳＩスコアは、１６．０以下であり得る。投与後ＥＡＳＩスコアは、１６．０以下、１５．０以下、１４．０以下、１３．０以下、１２．０以下、１１．０以下、１０．０以下、９．０以下、８．０以下、７．０以下、６．０以下、５．０以下、４．０以下、３．０以下、２．０以下、１．０以下またはおよそ０であり得る。投与後ＥＡＳＩスコアは、ＡＤが、もはや中程度ＡＤではないことを示す場合がある。投与後ＥＡＳＩスコアは、７．０以下または１．０以下であり得る。投与後ＥＡＳＩスコアは、ＡＤが軽度ＡＤであることを示す場合がある。投与後ＥＡＳＩスコアは、ＡＤがほとんど問題がないことを示す場合がある。投与後ＥＡＳＩスコアは、ベースラインＥＡＳＩスコアに対して、少なくとも１０パーセント、少なくとも２５パーセントまたは少なくとも５０パーセント低減される。投与後ＥＡＳＩスコアは、ベースラインＥＡＳＩスコアに対して、少なくとも６ポイント、少なくとも６．６ポイント、少なくとも７ポイント、少なくとも８ポイント、少なくとも９ポイントまたは少なくとも１０ポイント低減される。
【０２４２】
本方法の一部の実施形態は、１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＥＡＳＩスコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含み得る。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＥＡＳＩスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１５日、少なくともおよそ２９日、少なくともおよそ５７日、少なくともおよそ８５日、少なくともおよそ１１３日、少なくともおよそ１６９日および／または少なくともおよそ２５３日後に決定することができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＥＡＳＩスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与後、およそ２９日、およそ５７日、およそ８５日、およそ１１３日、およそ１６９日および／またはおよそ２５３日で決定することができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＥＡＳＩスコアは、導入期の最後に決定することができる。
【０２４３】
１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＥＡＳＩスコアは、２１．０以下であり得る。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＥＡＳＩスコアは、ＡＤがもはや重度ＡＤではないことを示す場合がある。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＥＡＳＩスコアは、１６．０以下、１５．０以下、１４．０以下、１３．０以下、１２．０以下、１１．０以下、１０

．０以下、９．０以下、８．０以下、７．０以下、６．０以下、５．０以下、４．０以下、３．０以下、２．０以下、１．０以下またはおよそ０であり得る。１つまたはそれ以上は、さらなる投与後ＥＡＳＩスコアは、ＡＤがもはや中程度ＡＤではないことを示す場合がある。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＥＡＳＩスコアは、７．０以下または１．０以下であり得る。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＥＡＳＩスコアは、ＡＤが軽度ＡＤであることを示す場合がある。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＥＡＳＩスコアは、ＡＤがほとんど問題がないことを示す場合がある。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＥＡＳＩスコアは、ベースラインＥＡＳＩスコアに対して、少なくとも１０パーセント、少なくとも２５パーセントまたは少なくとも５０パーセント低減される。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＥＡＳＩスコアは、ベースラインＥＡＳＩスコアに対して、少なくとも６ポイント、少なくとも６．６ポイント、少なくとも７ポイント、少なくとも８ポイント、少なくとも９ポイントまたは少なくとも１０ポイント低減される。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＥＡＳＩスコアは、ベースラインＥＡＳＩスコアに対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％または少なくとも９０％低減される。投与後ＥＡＳＩスコアは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の追加の投与を行わずに、

（ａ）最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月もしくは少なくとも６ヶ月間、または

（ｂ）少なくとも約４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９もしくは２５３日

維持することができる。

【０２４４】

投与後ＥＡＳＩスコアおよび／または１つもしくはそれ以上のさらなる投与後ＥＡＳＩスコアを決定することは、以下を含み得る：

（ａ）頭部および頸部、生殖器部を含む体幹部、上肢、および臀部を含む下肢からなる群から身体領域を選択すること、

（ｂ）選択された身体領域におけるアトピー性皮膚炎の広がりを評価することおよび選択された身体領域におけるアトピー性皮膚炎の広がりに基づいて領域スコアを割り当てること、

（ｃ）選択された身体領域において以下の徴候の各々の重症度を評価すること：

１．紅斑、

２．浮腫および／または丘疹の形成、

３．表皮剥離、および

４．苔癬化

ならびに選択された身体領域における各徴候に重症度スコアを割り当てること、

（ｄ）選択された身体領域における領域スコアおよび各徴候の重症度スコアに基づいて選択された身体領域の総スコアを決定すること、

（ｅ）残りの身体領域の各々について工程（ｂ）～（ｄ）を反復すること、ならびに

（ｆ）各身体領域の総スコアに基づいてベースラインＥＡＳＩスコアを決定すること。

【０２４５】

投与後ＥＡＳＩおよび／またはさらなる投与後ＥＡＳＩは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１１３日後に決定することができる、ならびに投与後ＥＡＳＩおよび／またはさらなる投与後ＥＡＳＩは、ＥＡＳＩ５０、ＥＡＳＩ７５、ＥＡＳＩ９０またはＥＡＳＩ１００であり得る。投与後ＥＡＳＩおよび／またはさらなる投与後ＥＡＳＩは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１６９日後に投与が決定される場合があり、投与後ＥＡＳＩおよび／またはさらなる投与後ＥＡＳＩは、ＥＡＳＩ５０、ＥＡＳＩ７５、ＥＡＳＩ９０またはＥＡＳＩ１００であり得る。投与後Ｅ

ＡＳＩおよび／またはさらなる投与後ＥＡＳＩは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２５３日後に決定される場合があり、投与後ＥＡＳＩおよび／またはさらなる投与後ＥＡＳＩは、ＥＡＳＩ５０、ＥＡＳＩ７５、ＥＡＳＩ９０またはＥＡＳＩ１００であり得る。アトピー性皮膚炎は、処置用量として第３の注射後の少なくとも４０％のＥＡＳＩスコアの低減によって証明されるように処置される場合があり、ＥＡＳＩスコアの低減は、処置用量として最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月または少なくとも６ヶ月間持続する。

【０２４６】

ある特定の実施形態によれば、患者への抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の投与は、ＥＡＳＩスコアの低下をもたらす。一部の実施形態は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９、２５３日目またはそれより後で（例えば、約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇの負荷用量、続いて、２５０ｍｇの抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の皮下投与後）、少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％またはそれ以上のＥＡＳＩスコアのベースラインからの減少をもたらす治療方法を含む。投与後ＥＡＳＩスコアは、ベースラインＥＡＳＩスコアに対して少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％または少なくとも９０％低減される。ベースラインＥＡＳＩスコアに対する投与後ＥＡＳＩスコアの低減は、本明細書で開示される任意の時点で、または任意の時点の間で、任意のベースラインＥＡＳＩスコアおよび任意の投与後ＥＡＳＩスコアから導かれ得る。ある特定の例示的実施形態では、対象への抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与は、場合により、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の第１の投与後およそ１１３日目に、少なくとも１５％、少なくとも２０％または少なくとも３０％のＥＡＳＩスコアのベースラインからの減少をもたらす。ある特定の例示的実施形態では、対象への抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与は、場合により、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の第１の投与後およそ１１３日目に、少なくとも４０％または少なくとも４５％のＥＡＳＩスコアのベースラインからの減少をもたらす。

【０２４７】

ある特定の実施形態によれば、患者への抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の投与は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９、２５３日目またはそれより後で（例えば、約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇの負荷用量、続いて、２５０ｍｇの抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の皮下投与後）、最小の臨床上重要な相違（ＭＣＩＤ）以上のＥＡＳＩスコアの減少をもたらす。

【０２４８】

治験責任医師による総合評価－アトピー性皮膚炎（ＩＧＡ－ＡＤ）

０～４の範囲であるＩＧＡ－ＡＤ尺度は、医師によって割り当てられ、幾人かのアトピー性皮膚炎の臨床専門家と共同してＥｌｉ　Ｌｉｌｌｙによって開発され、ＦＤＡによって審査され、合意された。ＩＧＡ－ＡＤスコアを決定する方法は、公知であり、適用できる場合には以下におよび／または実施例において記載される通りであり得る。

【０２４９】

種々のスコアの割り当ての概要は、以下の表１ａにある。

【０２５０】

【表１】

スコア	形態学的記述
0 -問題がない	アトピー性皮膚炎の炎症性徴候なし(紅斑なし、硬化/丘疹の形成なし、滲出/痂皮形成なし)。炎症後の色素沈着過剰および/または色素沈着低下が存在する場合がある。
1 -ほとんど問題がない	かろうじて知覚できる紅斑および/またはかろうじて知覚できる硬化/丘疹の形成。滲出または痂皮形成なし。
2 -軽度	僅かであるが確定的な紅斑(淡紅色)および/または僅かであるが確定的な硬化/丘疹の形成。滲出または痂皮形成なし。
3 -中程度	明らかに知覚できる紅斑(くすんだ赤色)および/または明らかに知覚できる硬化/丘疹の形成。滲出および痂皮形成が存在する場合がある。
4 -重度	顕著な紅斑(深赤色または淡赤色)および/または顕著な硬化/丘疹の形成。疾患は広範に広がっている。滲出または痂皮形成が存在する場合がある。

表 1a: IGA-AD スコア

【０２５１】
したがって、ＩＧＡ－ＡＤスコアの減少は、徴候および／または症状の改善と関連する。

【０２５２】
ベースラインスコア－ＩＧＡ－ＡＤ
アトピー性皮膚炎は、ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアを決定することによって評価されている場合がある。ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアを決定することは：
（ａ）最も当てはまる形態学的記述が：
・アトピー性皮膚炎の炎症性徴候なし（紅斑なし、硬化／丘疹の形成なし、苔癬化なし、滲出／痂皮形成なし）；炎症後の色素沈着過剰および／または色素沈着低下が存在する場合がある
である場合に、スコア０　－問題がない－　を割り当てること；
（ｂ）最も当てはまる形態学的記述が：
・かろうじて知覚できる紅斑および／またはかろうじて知覚できる硬化／丘疹の形成、滲出または痂皮形成なし
である場合に、スコア１　－ほとんど問題がない－　を割り当てること、
（ｃ）最も当てはまる形態学的記述が：
・僅かであるが確定的な紅斑（淡紅色）および／または僅かであるが確定的な硬化／丘疹の形成、滲出または痂皮形成なし
である場合に、スコア２　－軽度－　を割り当てること、
（ｄ）最も当てはまる形態学的記述が：
・明らかに知覚できる紅斑（くすんだ赤色）および／または明らかに知覚できる硬化／丘疹の形成、滲出および痂皮形成が存在する場合がある
である場合に、スコア３　－中程度－　を割り当てること、
（ｅ）最も当てはまる形態学的記述が：

・顕著な紅斑（深赤色または淡赤色）および／または顕著な硬化／丘疹の形成、疾患は広範に広がっている、滲出または痂皮形成が存在する場合がある
である場合に、スコア４　－重度－　を割り当てること
によって、所与の時点でＡＤ病変の全体的な外観について記述することを含み得る。

【０２５３】

ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアは、中程度～重度のＡＤを示す任意のスコアであり得る。ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアは、３または４であり得る。

【０２５４】

抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその断片の第１の注射は、ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアが決定されるのと同日に投与することができる。

【０２５５】

本方法の一部の実施形態は、ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアを決定することをさらに含み得る。

【０２５６】

臨床転帰－ＩＧＡ－ＡＤ

方法の一部の実施形態は、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくとも１５日後に投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含み得る。抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくとも７日または少なくとも１５日後に投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアを得ることは、抗体またはその断片の作用による、確実に観察できるであろうＩＧＡ－ＡＤスコアの最も早い変化であると予測されるが、投与から評価までの任意の臨床的に適した遅延を利用することができる。投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ７日、少なくともおよそ１５日、少なくともおよそ２９日、少なくともおよそ５７日、少なくともおよそ８５日、少なくともおよそ１１３日、少なくともおよそ１６９日および／または少なくともおよそ２５３日後に決定することができる。投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与後、およそ７日で、およそ１５日、およそ２９日、およそ５７日、およそ８５日、およそ１１３日、およそ１６９日および／またはおよそ２５３日で決定することができる。投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアは、導入期の最後に決定することができる。

【０２５７】

投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアは、０または１であり得る。投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアは、ＡＤがもはや重度ＡＤではないことを示す場合がある。投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアは、ＡＤがもはや中程度ＡＤではないことを示す場合がある。投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアは、ＡＤがほとんど問題がないことを示す場合がある。投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアは、ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも１ポイント、少なくとも２ポイント、少なくとも３ポイントまたは最大４ポイント低減される。投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアは、ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも２ポイント低減される。投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアは、ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアに対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％または少なくとも９０％低減される。投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の追加の投与を行わずに、

（ａ）最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月または少なくとも６ヶ月間、または

（ｂ）少なくとも約４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９もしくは２５３日

維持することができる。

【０２５８】

本方法の一部の実施形態は、１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤスコア

を決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含み得る。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１５日、少なくともおよそ２９日、少なくともおよそ５７日、少なくともおよそ８５日、少なくともおよそ１１３日、少なくともおよそ１６９日および／または少なくともおよそ２５３日後に決定することができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与後、およそ２９日、およそ５７日、およそ８５日、およそ１１３日、およそ１６９日および／またはおよそ２５３日で決定される。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアは、導入期の最後に決定することができる。

【０２５９】

１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアは、０または１であり得る。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアは、ＡＤがもはや重度ＡＤではないことを示す場合がある。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアは、ＡＤがもはや中程度ＡＤではないことを示す場合がある。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアは、ＡＤがほとんど問題がないことを示す場合がある。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアは、ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアに対して、少なくとも１ポイント、少なくとも２ポイント、少なくとも３ポイントまたは最大４ポイント低減される。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアは、ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアに対して、少なくとも２ポイント低減される。

【０２６０】

投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアおよび／または１つもしくはそれ以上のさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアを決定することは：

（ａ）最も当てはまる形態学的記述が：

・アトピー性皮膚炎の炎症性徴候なし（紅斑なし、硬化／丘疹の形成なし、滲出／痂皮形成なし）、炎症後の色素沈着過剰および／または色素沈着低下が存在する場合がある

である場合に、スコア０　－問題がない－　を割り当てること、

（ｂ）最も当てはまる形態学的記述が：

・かろうじて知覚できる紅斑および／またはかろうじて知覚できる硬化／丘疹の形成、滲出または痂皮形成なし

である場合に、スコア１　－ほとんど問題がない－　を割り当てること、

（ｃ）最も当てはまる形態学的記述が：

・僅かであるが確定的な紅斑（淡紅色）および／または僅かであるが確定的な硬化／丘疹の形成、滲出または痂皮形成なし

である場合に、スコア２　－軽度－　を割り当てること、

（ｄ）最も当てはまる形態学的記述が：

・明らかに知覚できる紅斑（くすんだ赤色）および／または明らかに知覚できる硬化／丘疹の形成、滲出および痂皮形成が存在する場合がある

である場合に、スコア３　－中程度－　を割り当てること、

（ｅ）最も当てはまる形態学的記述が：

・顕著な紅斑（深赤色または淡赤色）および／または顕著な硬化／丘疹の形成、疾患は広範に広がっている、滲出または痂皮形成が存在する場合がある

である場合に、スコア４　－重度－　を割り当てること

によって所与の時点でＡＤ病変の全体的な外観について記述することを含み得る。

【０２６１】

投与後ＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１１３日後に決定される場合があり、投与後ＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤは、

（ａ）０または１のＩＧＡ－ＡＤスコアであり得る、および／または

（ｂ）ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも２ポイント低減される。

【０２６２】

投与後ＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１６９日後に決定される場合があり、投与後ＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤは、

（ａ）０または１のＩＧＡ－ＡＤスコアであり得る、および／または

（ｂ）ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも２ポイント低減される。

【０２６３】

投与後ＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２５３日後に決定される場合があり、投与後ＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤは、

（ａ）０または１のＩＧＡ－ＡＤスコアであり得る、および／または

（ｂ）ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも２ポイント低減される。

【０２６４】

アトピー性皮膚炎は、処置用量として第３の注射後の少なくとも２ポイントのＩＧＡ－ＡＤスコアの低減によって証明されるように処置される場合があり、ＩＧＡ－ＡＤスコアの低減は、処置用量として最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月または少なくとも６ヶ月間持続する。

【０２６５】

ある特定の実施形態によれば、患者への抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の投与は、ＩＧＡ－ＡＤスコアの減少をもたらす。一部の実施形態は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９、２５３日目またはそれより後で（例えば、約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇの負荷用量、続いて、２５０ｍｇの抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の皮下投与後）、少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％またはそれ以上のＩＧＡ－ＡＤスコアのベースラインからの減少をもたらす治療方法を含む。投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアは、ベースラインＥＡＳＩスコアに対して少なくとも少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％または少なくとも９０％低減される。ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアに対する投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアの低減は、本明細書で開示される任意の時点で、または任意の時点の間で、任意のベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアおよび任意の投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアから導かれ得る。ある特定の例示的実施形態では、対象への抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与は、場合により、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の第１の投与後およそ１１３日目に、少なくとも１５％、少なくとも２０％または少なくとも３０％のＩＧＡ－ＡＤスコアのベースラインからの減少をもたらす。

【０２６６】

ある特定の実施形態によれば、患者への抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の投与は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９、２５３日目またはそれより後で（例えば、約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇの負荷用量、続いて、２５０ｍｇの抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の皮下投与後）、最小の臨床上重要な相違（ＭＣＩＤ）以上のＩＧＡ－ＡＤスコアの減少をもたらす。

【０２６７】

検証済み治験責任医師による総合評価－アトピー性皮膚炎（ｖＩＧＡ－ＡＤ）

０～４の範囲であるｖＩＧＡ－ＡＤ尺度は、医師によって割り当てられ、幾人かのアトピー性皮膚炎の臨床専門家と共同してＥｌｉ　Ｌｉｌｌｙによって開発され、ＦＤＡによって審査され、合意された。さらなる情報は、Ｓｉｍｐｓｏｎら、「Ｔｈｅ　Ｖａｌｉｄ

ａｔｅｄ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｏｒ Ｇｌｏｂａｌ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｆｏｒ Ａｔｏｐｉｃ Ｄｅｒｍａｔｉｔｉｓ （ｖＩＧＡ－ＡＤ）：Ｔｈｅ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ａｎｄ ｒｅｌｉａｂｉｌｉｔｙ ｔｅｓｔｉｎｇ ｏｆ ａ ｎｏｖｅｌ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｏｕｔｃｏｍｅ ｍｅａｓｕｒｅｍｅｎｔ ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ ｆｏｒ ｔｈｅ ｓｅｖｅｒｉｔｙ ｏｆ ａｔｏｐｉｃ ｄｅｒｍａｔｉｔｉｓ」、Ｊ．Ａｍ．Ａｃａｄ．Ｄｅｒｍａｔｏｌ．、２０２０ Ｓｅｐ；８３（３）：８３９－８４６．ｄｏｉ：１０．１０１６・ｊ．ｊａａｄ．２０２０．０４．１０４．Ｅｐｕｂ ２０２０ Ａｐｒ ２５に見出すことができる。ｖＩＧＡ－ＡＤ尺度は、ＩＧＡ－ＡＤ尺度に対応するが、さらに苔癬化を考慮する。ｖＩＧＡ－ＡＤスコアを決定する方法は、公知であり、適用できる場合には以下におよび／または実施例において記載される通りであり得る。

【０２６８】

種々のスコアの割り当ての概要は、以下の表１ｂにある。

【０２６９】

【表２】

スコア	形態学的記述
0 -問題がない	アトピー性皮膚炎の炎症性徴候なし(紅斑なし、硬化/丘疹の形成なし、苔癬化なし、滲出/痂皮形成なし)。炎症後の色素沈着過剰および/または色素沈着低下が存在する場合がある。
1 -ほとんど問題がない	かろうじて知覚できる紅斑、かろうじて知覚できる硬化/丘疹の形成および/または最小の苔癬化。滲出または痂皮形成なし。
2 -軽度	僅かであるが確定的な紅斑(淡紅色)、僅かであるが確定的な硬化/丘疹の形成および/または僅かであるが確定的な苔癬化。滲出または痂皮形成なし。
3 -中程度	明らかに知覚できる紅斑(くすんだ赤色)、明らかに知覚できる硬化/丘疹の形成および/または明らかに知覚できる苔癬化。滲出および痂皮形成が存在する場合がある。
4 -重度	顕著な紅斑(深赤色または淡赤色)、顕著な硬化/丘疹の形成および/または顕著な苔癬化。疾患は広範に広がっている。滲出または痂皮形成が存在する場合がある。

表 1b:vIGA-AD スコア

【０２７０】

したがって、ｖＩＧＡ－ＡＤスコアの減少は、徴候および／または症状の改善と関連する。

【０２７１】

ベースラインスコア－ｖＩＧＡ－ＡＤ

アトピー性皮膚炎は、ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアを決定することによって評価することができる。ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアを決定することは、

（ａ）最も当てはまる形態学的記述が：

・アトピー性皮膚炎の炎症徴候なし（紅斑なし、硬結／丘疹なし、苔癬化なし、滲出／痂皮形成なし）；炎症後色素沈着および／または色素沈着が存在する場合がある

である場合に、スコア０　－問題がない－　を割り当てること；
（ｂ）最も当てはまる形態学的記述が：
・ほとんど知覚できない紅斑、ほとんど知覚できない硬結／丘疹、および／または最少の苔癬化；滲出または痂皮形成なし
である場合に、スコア１　－ほとんど問題がない－　を割り当てること；
（ｃ）最も当てはまる形態学的記述が：
・僅かだが明確な紅斑（ピンク色）、僅かだが明確な硬結／丘疹、および／または僅かだが明確な苔癬化；滲出または痂皮形成なし
である場合に、スコア２　－軽度－　を割り当てること；
（ｄ）最も当てはまる形態学的記述が：
・明瞭に知覚できる紅斑（くすんだ赤色）、明瞭に知覚できる硬結／丘疹、および／または明瞭に知覚できる苔癬化；滲出および痂皮形成が存在する場合がある
である場合に、スコア３　－中程度－　を割り当てること；
（ｅ）最も当てはまる形態学的記述が：
・顕著な紅斑（深紅または明赤色）、顕著な硬結／丘疹、および／または顕著な苔癬化；疾患は広範囲に及ぶ；滲出または痂皮形成が存在する場合がある
である場合に、スコア４　－重度－　を割り当てること
によって所与の時点でＡＤ病変の全体的な外観について記述することを含むことができる。

【０２７２】
ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアは、中程度から重度のＡＤを示す任意のスコアである。ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアは、３または４である。

【０２７３】
抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその断片の第１の注射は、ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアが決定されたのと同じ日に投与することができる。

【０２７４】
本方法の一部の実施形態は、ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアを決定することをさらに含むことができる。

【０２７５】
臨床転帰－ｖＩＧＡ－ＡＤ
本方法の一部の実施形態は、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくとも１５日後に投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含むことができる。抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくとも７日後または少なくとも１５日後に投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアを取得することは、抗体またはその断片の作用に起因してｖＩＧＡ－ＡＤスコアの変化を確実に観察できる最も早い時期であると予想されるが、投与から評価までのいずれかの臨床的に適切な遅延を採用することもできる。投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ７日後、少なくともおよそ１５日後、少なくともおよそ２９日後、少なくともおよそ５７日後、少なくともおよそ８５日後、少なくともおよそ１１３日後、少なくともおよそ１６９日後および／または少なくともおよそ２５３日後に決定することができる。投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ７日後、およそ１５日後、およそ２９日後、およそ５７日後、およそ８５日後、およそ１１３日後、およそ１６９日後および／またはおよそ２５３日後に決定することができる。投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアは、導入期の終了時に決定することができる。

【０２７６】
投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアは、０または１である。投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアは、ＡＤがもはや重度のＡＤではないことを示すことができる。投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアは、ＡＤがもはや中程度のＡＤではないことを示すことができる。投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアは、ＡＤがほとんど問題がないことを示すことができる。投与後ｖＩＧＡ－ＡＤス

コアは、ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも１ポイント、少なくとも２ポイント、少なくとも３ポイントまたは最大４ポイント低減される。投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアは、ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも２ポイント低減される。投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアは、ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％または少なくとも９０％低減される。投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の追加の投与を行わずに：

（ａ）最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月もしくは少なくとも６ヶ月間；または

（ｂ）少なくとも約４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９もしくは２５３日

維持される。

【０２７７】

本方法の一部の実施形態は、１つまたはそれ以上のさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含むことができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１５日後、少なくともおよそ２９日後、少なくともおよそ５７日後、少なくともおよそ８５日後、少なくともおよそ１１３日後、少なくともおよそ１６９日後および／または少なくともおよそ２５３日後に決定することができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２９日後、およそ５７日後、およそ８５日後、およそ１１３日後、およそ１６９日後および／またはおよそ２５３日後に決定される。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアは、導入期の終了時に決定することができる。

【０２７８】

１つまたはそれ以上のさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアは、０または１である。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアは、ＡＤがもはや重度のＡＤではないことを示すことができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアは、ＡＤがもはや中程度のＡＤではないことを示すことができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアは、ＡＤがほとんど問題がないことを示すことができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアは、ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも１ポイント、少なくとも２ポイント、少なくとも３ポイントまたは最大４ポイント低減される。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアは、ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも２ポイント低減される。

【０２７９】

投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアおよび／または１つまたはそれ以上のさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアを決定することは、

（ａ）最も当てはまる形態学的記述が：

・アトピー性皮膚炎の炎症徴候なし（紅斑なし、硬結／丘疹なし、苔癬化なし、滲出／痂皮形成なし）；炎症後色素沈着および／または色素沈着が存在する場合がある

である場合に、スコア０　－問題がない－　を割り当てること；

（ｂ）最も当てはまる形態学的記述が：

・ほとんど知覚できない紅斑、ほとんど知覚できない硬結／丘疹、および／または最少の苔癬化；滲出または痂皮形成なし

である場合に、スコア１　－ほとんど問題がない－　を割り当てること；

（ｃ）最も当てはまる形態学的記述が：

・僅かだが明確な紅斑（ピンク色）、僅かだが明確な硬結／丘疹、および／または僅かだが明確な苔癬化；滲出または痂皮形成なし
である場合に、スコア２　－軽度－　を割り当てること；
（ｄ）最も当てはまる形態学的記述が：
・明瞭に知覚できる紅斑（くすんだ赤色）、明瞭に知覚できる硬結／丘疹、および／または明瞭に知覚できる苔癬化；滲出および痂皮形成が存在する場合がある
である場合に、スコア３　－中程度－　を割り当てること；
（ｅ）最も当てはまる形態学的記述が：
・顕著な紅斑（深紅または明赤色）、顕著な硬結／丘疹、および／または顕著な苔癬化；疾患は広範囲に及ぶ；滲出または痂皮形成が存在する場合がある
である場合に、スコア４　－重度－　を割り当てること
によって所与の時点でＡＤ病変の全体的な外観について記述することを含むことができる。

【０２８０】
投与後ｖＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１１３日後に決定することができ、投与後ｖＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤは：
（ａ）０もしくは１のｖＩＧＡ－ＡＤスコアである、および／または
（ｂ）ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも２ポイント低減される。

【０２８１】
投与後ｖＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１６９日後に決定することができ、投与後ｖＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤは：
（ａ）０もしくは１のｖＩＧＡ－ＡＤスコアである、および／または
（ｂ）ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも２ポイント低減される。

【０２８２】
投与後ｖＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２５３日後に決定することができ、投与後ｖＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤは：
（ａ）０もしくは１のｖＩＧＡ－ＡＤスコアである、および／または
（ｂ）ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも２ポイント低減される。

【０２８３】
アトピー性皮膚炎は、処置用量としての第３の注射後の少なくとも２ポイントのｖＩＧＡ－ＡＤスコアの低減によって証明されるように処置することができ、ｖＩＧＡ－ＡＤスコアの低減は、処置用量としての最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月または少なくとも６ヶ月間持続する。

【０２８４】
ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の患者への投与は、ｖＩＧＡ－ＡＤスコアの減少をもたらす。一部の実施形態は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後（例えば、負荷用量約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇと、それに続く抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片２５０ｍｇの皮下投与後）４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９、２５３日目またはそれ以降に少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％またはそれを超えるｖＩＧＡ－ＡＤスコアのベースラインからの減少をもたらす治療方法を含む。投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアは、ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％

または少なくとも９０％低減される。ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対する投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアの低減は、本明細書で開示される任意の時点または任意の時点の間の、任意のベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアおよび任意の投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアに由来する可能性がある。ある特定の例示的な実施形態では、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の対象への投与は、場合により、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の第１の投与後およそ１１３日目に、少なくとも１５％、少なくとも２０％または少なくとも３０％のｖＩＧＡ－ＡＤスコアのベースラインからの減少をもたらす。

【０２８５】

ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の患者への投与は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後（例えば、負荷用量約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇと、それに続く抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片２５０ｍｇの皮下投与後）４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９、２５３日目またはそれ以降に最小臨床重要差（ＭＣＩＤ）に等しいまたはそれを超えるｖＩＧＡ－ＡＤスコアの減少をもたらす。

【０２８６】

ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の患者への投与は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後（例えば、負荷用量約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇと、それに続く抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片２５０ｍｇの皮下投与後）少なくとも１１３日間、問題がない皮膚をもたらす。

【０２８７】

ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の患者への投与は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後（例えば、負荷用量約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇと、それに続く抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片２５０ｍｇの皮下投与後）少なくとも１６９日間、問題がない皮膚をもたらす。

【０２８８】

ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の患者への投与は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後（例えば、負荷用量約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇと、それに続く抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片２５０ｍｇの皮下投与後）少なくとも２５３日間、問題がない皮膚をもたらす。

【０２８９】

ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の患者への投与は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後（例えば、負荷用量約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇと、それに続く抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片２５０ｍｇの皮下投与後）少なくとも１１３日間、ほとんど問題がない皮膚をもたらす。

【０２９０】

ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の患者への投与は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後（例えば、負荷用量約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇと、それに続く抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片２５０ｍｇの皮下投与後）少なくとも１６９日間、ほとんど問題がない皮膚をもたらす。

【０２９１】

ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の患者への投与は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後（例えば、負荷用量約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇと、それに続く抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片２５０ｍｇの皮下投与後）少なくとも２５３日間

、ほとんど問題がない皮膚をもたらす。
【０２９２】
ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の患者への投与は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後（例えば、負荷用量約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇと、それに続く抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片２５０ｍｇの皮下投与後）少なくとも１１３日間、問題がない皮膚またはほとんど問題がない皮膚をもたらす。
【０２９３】
ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の患者への投与は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後（例えば、負荷用量約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇと、それに続く抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片２５０ｍｇの皮下投与後）少なくとも１６９日間、問題がない皮膚またはほとんど問題がない皮膚をもたらす。
【０２９４】
ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の患者への投与は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後（例えば、負荷用量約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇと、それに続く抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片２５０ｍｇの皮下投与後）少なくとも２５３日間、問題がない皮膚またはほとんど問題がない皮膚をもたらす。
【０２９５】
ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の患者への投与は、最後の注射の投与の少なくとも２ヶ月後に、問題がない皮膚またはほとんど問題がない皮膚をもたらす。
【０２９６】
ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の患者への投与は、最後の注射の投与の少なくとも３ヶ月後に、問題がない皮膚またはほとんど問題がない皮膚をもたらす。
【０２９７】
ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の患者への投与は、最後の注射の投与の少なくとも４ヶ月後に、問題がない皮膚またはほとんど問題がない皮膚をもたらす。
【０２９８】
ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の患者への投与は、最後の注射の投与の少なくとも５ヶ月後に、問題がない皮膚またはほとんど問題がない皮膚をもたらす。
【０２９９】
ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の患者への投与は、最後の注射の投与の少なくとも６ヶ月後に、問題がない皮膚またはほとんど問題がない皮膚をもたらす。
【０３００】
そう痒症の数値評価スケール（ＮＲＳ）
そう痒症の数値評価スケール（ＮＲＳ）については、Ｒｅｉｃｈら、Ａｃｔａ Ｄｅｒｍ Ｖｅｎｅｒｅｏｌ ２０１６年１１月２日；９６（７）：９７８～９８０頁に記載されている。本明細書で使用される場合、「そう痒症」と「かゆみ」という用語は交換可能である。ＮＲＳスコアを決定するための方法は公知であり、適宜、以下および／または実施例に記載されている通りである。ＮＲＳスコアを決定することは、対象が、かゆみなしの「０」から最悪の想像可能なかゆみ「１０」のスケールで過去２４時間における最悪のかゆみの数値評価を提供することを含む。英語では、「「０」（かゆみなし）から「１０」（最悪の想像可能なかゆみ）のスケールで、過去２４時間におけるあなたの最悪のかゆみはどの程度ですか？」（“Ｏｎ ａ ｓｃａｌｅ ｏｆ “０”（ｎｏ ｉｔｃｈ）ｔｏ

“１０”（ｗｏｒｓｔ ｉｍａｇｉｎａｂｌｅ ｉｔｃｈ），ｈｏｗ ｗａｓ ｙｏｕｒ ｗｏｒｓｔ ｉｔｃｈ ｉｎ ｔｈｅ ｐａｓｔ ２４ ｈｏｕｒｓ？”）という質問を対象に投げかける。対象には、０から１０のスケールで１つの数字だけをマークしてもらう。

【０３０１】

ＮＲＳの絶対値の平均値は、少なくとも４つの値があれば、１週間、すなわち、当日とその前の６日間について計算される。これらの平均値について、ベースラインからの絶対変化量が算出される。ベースライン値は１日目に評価された値である。早期終了時の値は、早期終了時の訪問が行われた実際の日の値が使用された。

【０３０２】

そう痒症ＮＲＳにおける応答者の最も適切な定義は、２～４ポイントの範囲であると考えられる。

【０３０３】

ベースラインスコア－ＮＲＳ：そう痒症／かゆみ

アトピー性皮膚炎は、ベースラインＮＲＳスコアを決定することによって評価することができる。ベースラインＮＲＳスコアを決定することは、対象が、０～１０のスケールで過去２４時間における最悪のかゆみの数値評価を提供することを含み、「０」はかゆみなしであり、「１０」は最悪の想像可能なかゆみである。ベースラインＮＲＳスコアを決定することは、患者が、１日に１回７日間、過去２４時間における最悪のかゆみの数値評価を提供すること、およびベースラインＮＲＳスコアとして数値の平均値を評価することを含む。

【０３０４】

ベースラインＮＲＳスコアは、中程度から重度のＡＤ症例に関連する任意のスコアである。ＡＤはかゆみを伴うことが多いが、ＮＲＳはそれ自体ＡＤの重症度を測定するものではない。重度のＡＤがかゆみを伴わない可能性もある。しかし、かゆみはＡＤの重症度に起因する可能性があり、例えば、表皮剥離はＥＡＳＩスコアを決定する際に評価される徴候である。したがって、ＮＲＳは、ＡＤの適切な記述因子である可能性がある。ベースラインＮＲＳスコアは、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、６～９、および７～８からなる群から選択することができる。

【０３０５】

抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその断片の第１の注射は、ベースラインＮＲＳスコアが決定されるのと同じ日に投与することができる。

【０３０６】

一部の実施形態は、ベースラインＮＲＳスコアを決定することをさらに含むことができる。

【０３０７】

臨床転帰－ＮＲＳ：そう痒症／かゆみ

一部の実施形態は、抗体またはその断片の第１の注射の投与後に投与後ＮＲＳ（数値評価スケール）スコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含むことができる。投与から評価までのいずれかの臨床的に適切な遅延を採用することもできる。ＮＲＳスコアの変化は、例えばＪＡＫｉでは急速に観察され、一部の局所クリームは即座に改善をもたらす場合がある。投与後ＮＲＳスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の２時間以内、６時間以内、１２時間以内、２４時間以内、または７日以内に決定することができる。効果の開始についてはＮＲＳの方が他の重症度尺度よりも迅速に測定可能である場合があるが、投与後ＮＲＳスコアは、１つまたはそれ以上の他の疾患重症度尺度と同様の時間スケールで決定することができ、これは臨床上好都合である。投与後ＮＲＳスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１５日後、少なくともおよそ２９日後、少なくともおよそ５７日後、少なくともおよそ８５日後、少なくともおよそ１１３日後、少なくともおよそ１６９日後および／または少なくともおよそ２５３日後に決定することができる。投与後ＮＲＳスコアは、抗体またはその断片

の第１の注射の投与の少なくともおよそ１５日後、およそ２９日後、およそ５７日後、およそ８５日後、およそ１１３日後、およそ１６９日後および／またはおよそ２５３日後に決定することができる。投与後ＮＲＳスコアは、導入期の終了時に決定される。

【０３０８】

投与後ＮＲＳスコアは、０～７である。投与後ＮＲＳスコアは、ベースラインＮＲＳスコアに対して、少なくとも１ポイント、少なくとも２ポイント、少なくとも３ポイント、少なくとも４ポイント、少なくとも５ポイント、少なくとも６ポイント、少なくとも７ポイント、少なくとも８ポイント、少なくとも９ポイントまたは１０ポイント低減される。投与後ＮＲＳスコアは、ベースラインＮＲＳスコアに対して少なくとも３ポイントまたは少なくとも４ポイント低減される。投与後ＮＲＳスコアは、ベースラインＮＲＳスコアに対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％または少なくとも９０％低減される。投与後ＮＲＳスコアは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の追加の投与を行わずに：

（ａ）最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月もしくは少なくとも６ヶ月間；または

（ｂ）少なくとも約４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９もしくは２５３日

維持される。

【０３０９】

一部の実施形態は、１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＮＲＳスコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含むことができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＮＲＳスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１５日後、少なくともおよそ２９日後、少なくともおよそ５７日後、少なくともおよそ８５日後、少なくともおよそ１１３日後、少なくともおよそ１６９日後および／または少なくともおよそ２５３日後に決定することができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＮＲＳスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２９日後、およそ５７日後、およそ８５日後、およそ１１３日後、およそ１６９日後および／またはおよそ２５３日後に決定することができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＮＲＳスコアは、導入期の終了時に決定することができる。

【０３１０】

１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＮＲＳスコアは、０～７である。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＮＲＳスコアは、ベースラインＮＲＳスコアに対して、少なくとも１ポイント、少なくとも２ポイント、少なくとも３ポイント、少なくとも４ポイント、少なくとも５ポイント、少なくとも６ポイント、少なくとも７ポイント、少なくとも８ポイント、少なくとも９ポイントまたは１０ポイント低減される。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＮＲＳスコアは：

（ａ）ベースラインＮＲＳスコアに対して少なくとも３ポイント低減され、ベースラインＮＲＳスコアは、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、６～９、および７～８からなる群から選択されるか；または

（ｂ）ベースラインＮＲＳスコアに対して少なくとも４ポイント低減され、ベースラインＮＲＳスコアは、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、６～９、および７～８からなる群から選択される。

【０３１１】

投与後ＮＲＳスコアおよび／または１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＮＲＳスコアを決定することは、対象が、０～１０のスケールで過去２４時間における最悪のかゆみの数値評価を提供することを含み、「０」はかゆみなしであり、「１０」は最悪の想像可能なかゆみである。

【０３１２】
投与後ＮＲＳおよび／またはさらなる投与後ＮＲＳは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１１３日後に決定することができ、投与後ＮＲＳおよび／またはさらなる投与後ＮＲＳは：
（ａ）ベースラインＮＲＳスコアに対して少なくとも３ポイント低減され、ベースラインＮＲＳスコアは、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、６～９、および７～８からなる群から選択されるか；または
（ｂ）ベースラインＮＲＳスコアに対して少なくとも４ポイント低減され、ベースラインＮＲＳスコアは、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、６～９、および７～８からなる群から選択される。
【０３１３】
投与後ＮＲＳおよび／またはさらなる投与後ＮＲＳは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１６９日後に決定することができ、投与後ＮＲＳおよび／またはさらなる投与後ＮＲＳは：
（ａ）ベースラインＮＲＳスコアに対して少なくとも３ポイント低減され、ベースラインＮＲＳスコアは、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、６～９、および７～８からなる群から選択されるか；または
（ｂ）ベースラインＮＲＳスコアに対して少なくとも４ポイント低減され、ベースラインＮＲＳスコアは、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、６～９、および７～８からなる群から選択される。
【０３１４】
投与後ＮＲＳおよび／またはさらなる投与後ＮＲＳは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２５３日後に決定することができ、投与後ＮＲＳおよび／またはさらなる投与後ＮＲＳは：
（ａ）ベースラインＮＲＳスコアに対して少なくとも３ポイント低減され、ベースラインＮＲＳスコアは、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、６～９、および７～８からなる群から選択されるか；または
（ｂ）ベースラインＮＲＳスコアに対して少なくとも４ポイント低減され、ベースラインＮＲＳスコアは、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、６～９、および７～８からなる群から選択される。
【０３１５】
アトピー性皮膚炎は、処置用量としての第３の注射後の少なくとも４ポイントのＮＲＳスコアの低減によって証明されるように処置することができる。ＮＲＳスコアの低減は、処置用量としての最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月または少なくとも６ヶ月間持続する。
【０３１６】
ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の患者への投与は、ＮＲＳスコアの減少をもたらす。一部の実施形態は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後（例えば、負荷用量約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇと、それに続く抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片２５０ｍｇの皮下投与後）４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９、２５３日目またはそれ以降に少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％またはそれを超えるＮＲＳスコアのベースラインからの減少をもたらす治療方法を含む。投与後ＮＲＳスコアは、ベースラインＮＲＳスコアに対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％または少なくとも９０％低減される。ベースラインＮＲＳスコアに対する投与後ＮＲＳスコアの低減は、本明細書で開示され

る任意の時点または任意の時点の間の、任意のベースラインＮＲＳスコアおよび任意の投与後ＮＲＳスコアに由来する可能性がある。ある特定の例示的な実施形態では、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の対象への投与は、場合により、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の第１の投与後およそ１１３日目に、少なくとも１５％、少なくとも２０％または少なくとも３０％のＮＲＳスコアのベースラインからの減少をもたらす。

【０３１７】

ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の患者への投与は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後（例えば、負荷用量約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇと、それに続く抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片２５０ｍｇの皮下投与後）４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９、２５３日目またはそれ以降に最小臨床重要差（ＭＣＩＤ）に等しいまたはそれを超えるＮＲＳスコアの減少をもたらす。

【０３１８】

患者指向（ＰＯ）湿疹評価（ＰＯＥＭ）

ＰＯＥＭは、小児および成人の疾患症状を評価するために使用される７つの項目の質問票である。これは、Ｃｈａｒｍａｎ ＣＲ、Ｖｅｎｎ ＡＪ、Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＨＣ．Ｔｈｅ ｐａｔｉｅｎｔ－ｏｒｉｅｎｔｅｄ ｅｃｚｅｍａ ｍｅａｓｕｒｅ：ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ａｎｄ ｉｎｉｔｉａｌ ｖａｌｉｄａｔｉｏｎ ｏｆ ａ ｎｅｗ ｔｏｏｌ ｆｏｒ ｍｅａｓｕｒｉｎｇ ａｔｏｐｉｃ ｅｃｚｅｍａ ｓｅｖｅｒｉｔｙ ｆｒｏｍ ｔｈｅ ｐａｔｉｅｎｔｓ’ ｐｅｒｓｐｅｃｔｉｖｅ．Ａｒｃｈ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．２００４年１２月；１４０（１２）：１５１３～９頁に記載されている。ＰＯＥＭスコアを決定するための方法は公知であり、適宜、以下および／または実施例に記載されている通りである。

【０３１９】

過去１週間の発生頻度に基づき、７つの事象（乾燥、かゆみ、皮剥け、ひび割れ、不眠、出血、およびしみ出し）を５ポイントスケールで評価する。７つの質問にはそれぞれ同じ重みがあり、０～４でスコア化される。各質問に対する可能なスコアは：０（なし）、１（１～２日）、２（３～４日）、３（５～６日）、および４（毎日）である。最大総スコアは２８である。未回答の設問が１つでもある場合はスコア０とし、最高２８点満点で合計し、通常の点数で表す。２つ以上の質問が未回答の場合は質問票はスコア化されない。２つ以上の回答選択肢を選択した場合は、最も高得点の回答選択肢を記録する。

【０３２０】

スコアが高いほど生活の質が低いことを示す。０～２は問題がないまたはほとんど問題がない皮膚、３～７は軽度の湿疹、８～１６は中程度の湿疹、１７～２４は重度の湿疹、および２５～２８は非常に重度の湿疹を示す。ＰＯＥＭの全体的な平均ＭＣＩＤは３．４ポイントであると考えられる。

【０３２１】

ベースラインスコア－ＰＯＥＭ

アトピー性皮膚炎は、ベースラインＰＯＥＭ（患者指向湿疹尺度）スコアを決定することによって評価することができる。ベースラインＰＯＥＭスコアを決定することは、対象を、最後の１週間にわたり以下の事象が湿疹によって引き起こされた頻度について、頻度評価することを含む：

ｉ．かゆみのある皮膚、

ｉｉ．睡眠障害、

ｉｉｉ．出血している皮膚、

ｉｖ．透明な流体がしみ出るまたは滲出する皮膚、

ｖ．ひび割れた皮膚、

ｖｉ．剥がれ落ちる皮膚、

ｖｉｉ．乾燥したまたはざらざらした感じの皮膚。
【０３２２】
頻度評価は：
ｉ．「なし」、
ｉｉ．「１～２日」、
ｉｉｉ．「３～４日」、
ｉｖ．「５～６日」、および
ｖ．「毎日」
からなる群から選択することができる。
【０３２３】
本方法は、
各頻度評価に、「毎日」にはスコア４を割り当て、「５～６日」にはスコア３を割り当て、「３～４日」にはスコア２を割り当て、「１～２日」にはスコア１を割り当て、「なし」にはスコア０を割り当てる、頻度評価スコアを割り当てること、および
頻度評価スコアを合計して、ＰＯＥＭスコアを計算することをさらに含むことができる。
【０３２４】
ベースラインＰＯＥＭスコア０～２は、問題がないまたはほとんど問題がない湿疹を示し；ベースラインＰＯＥＭスコア３～７は、軽度の湿疹を示し；ベースラインＰＯＥＭスコア８～１６は中程度の湿疹を示し；ベースラインＰＯＥＭスコア１７～２４は重度の湿疹を示しおよびベースラインＰＯＥＭスコア２５～２８は非常に重度の湿疹を示す。
【０３２５】
ベースラインＰＯＥＭスコアは、中程度から重度または非常に重度のＡＤを示す任意のスコアである。ベースラインＰＯＥＭスコアは、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、少なくとも２０、少なくとも２１、少なくとも２２、少なくとも２３、少なくとも２４、８～２８、８～２４、８～１６、１７～２４および２５～２８からなる群から選択することができる。
【０３２６】
抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその断片の第１の注射は、ベースラインＰＯＥＭスコアが決定されるのと同じ日に投与することができる。
【０３２７】
一部の実施形態は、ベースラインＰＯＥＭスコアを決定することをさらに含むことができる。
【０３２８】
臨床転帰－ＰＯＥＭ
一部の実施形態は、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくとも１５日後に投与後ＰＯＥＭスコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含むことができる。抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくとも７日後または少なくとも１５日後に投与後ＰＯＥＭスコアを取得することは、抗体またはその断片の作用に起因してＰＯＥＭスコアの変化を確実に観察できる最も早い時期であると予想されるが、投与から評価までのいずれかの臨床的に適切な遅延を採用することもできる。投与後ＰＯＥＭスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ７日後、少なくともおよそ１５日後、少なくともおよそ２９日後、少なくともおよそ５７日後、少なくともおよそ８５日後、少なくともおよそ１１３日後、少なくともおよそ１６９日後および／または少なくともおよそ２５３日後に決定することができる。投与後ＰＯＥＭスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与のおよそ７日後、およそ１５日後、およそ２９日後、およそ５７日後、およそ８５日後、およそ１１３日後、およそ１６９日後および／またはおよそ２５３日後に決定することができる。投与後ＰＯＥＭスコアは、導入期の終

了時に決定することができる。
【０３２９】
投与後ＰＯＥＭスコアは、０～２；３～７；８～１６；１７～２４および２５～２８からなる群から選択することができる。投与後ＰＯＥＭスコアは、ＡＤがもはや非常に重度のＡＤではないことを示すことができる。投与後ＰＯＥＭスコアは、ＡＤがもはや重度のＡＤではないことを示すことができる。投与後ＰＯＥＭスコアは、ＡＤがもはや中程度のＡＤではないことを示すことができる。投与後ＰＯＥＭスコアは、ＡＤが軽度のＡＤであることを示すことができる。投与後ＰＯＥＭスコアは、ＡＤがほとんど問題がないことを示すことができる。投与後ＰＯＥＭスコアは、ベースラインＰＯＥＭスコアに対して、少なくとも２ポイント、少なくとも３ポイント、少なくとも３．４ポイント、少なくとも４ポイント、少なくとも５ポイント、少なくとも６ポイント、少なくとも７ポイント、少なくとも８ポイント、少なくとも９ポイントまたは１０ポイント低減される。投与後ＰＯＥＭスコアは、ベースラインＰＯＥＭスコアに対して少なくとも２ポイントまたは少なくとも３ポイント低減される。投与後ＰＯＥＭスコアは、ベースラインＰＯＥＭスコアに対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％または少なくとも９０％低減される。投与後ＰＯＥＭスコアは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の追加の投与を行わずに：
（ａ）最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月もしくは少なくとも６ヶ月間；または
（ｂ）少なくとも約４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９もしくは２５３日
維持される。
【０３３０】
一部の実施形態は、１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯＥＭスコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含むことができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯＥＭスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１５日後、少なくともおよそ２９日後、少なくともおよそ５７日後、少なくともおよそ８５日後、少なくともおよそ１１３日後、少なくともおよそ１６９日後および／または少なくともおよそ２５３日後に決定することができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯＥＭスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２９日後、およそ５７日後、およそ８５日後、およそ１１３日後、およそ１６９日後および／またはおよそ２５３日後に決定することができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯＥＭスコアは、導入期の終了時に決定することができる。
【０３３１】
１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯＥＭスコアは、０～２；３～７；８～１６；１７～２４および２５～２８からなる群から選択することができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯＥＭスコアは、ＡＤがもはや非常に重度のＡＤではないことを示すことができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯＥＭスコアは、ＡＤがもはや重度のＡＤではないことを示すことができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯＥＭスコアは、ＡＤがもはや中程度のＡＤではないことを示すことができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯＥＭスコアは、ＡＤが軽度のＡＤであることを示すことができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯＥＭスコアは、ＡＤがほとんど問題がないことを示すことができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯＥＭスコアは、ベースラインＰＯＥＭスコアに対して、少なくとも２ポイント、少なくとも３ポイント、少なくとも４ポイント、少なくとも５ポイント、少なくとも６ポイント、少なくとも７ポイント、少なくとも８ポイント、少なくとも９ポイントまたは１０ポイント低減される。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯＥＭスコアは、ベースラインＰＯＥＭスコアに対

して少なくとも２ポイントまたは少なくとも３ポイント低減される。
【０３３２】
投与後ＰＯＥＭスコアおよび／または１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯＥＭスコアを決定することは、対象を、最後の１週間にわたり以下の事象が湿疹によって引き起こされた頻度について、頻度評価することを含む：
ｉ．かゆみのある皮膚、
ｉｉ．睡眠障害、
ｉｉｉ．出血している皮膚、
ｉｖ．透明な流体がしみ出るまたは滲出する皮膚、
ｖ．ひび割れた皮膚、
ｖｉ．剥がれ落ちる皮膚、
ｖｉｉ．乾燥したまたはざらざらした感じの皮膚。
【０３３３】
頻度評価は：
ｉ．「なし」、
ｉｉ．「１～２日」、
ｉｉｉ．「３～４日」、
ｉｖ．「５～６日」、および
ｖ．「毎日」
からなる群から選択することができる。
【０３３４】
本方法は、
各頻度評価に、「毎日」にはスコア４が割り当てられ、「５～６日」にはスコア３が割り当てられ、「３～４日」にはスコア２が割り当てられ、「１～２日」にはスコア１が割り当てられ、「なし」にはスコア０が割り当てられる、頻度評価スコアを割り当てること、および
頻度評価スコアを合計して、ＰＯＥＭスコアを計算することをさらに含むことができる。
【０３３５】
投与後ＰＯＥＭおよび／またはさらなる投与後ＰＯＥＭは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１１３日後に決定することができ、投与後ＰＯＥＭおよび／またはさらなる投与後ＰＯＥＭは、ベースラインＰＯＥＭスコアに対して少なくとも２ポイントまたは少なくとも３ポイント低減される。
【０３３６】
投与後ＰＯＥＭおよび／またはさらなる投与後ＰＯＥＭは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１６９日後に決定することができ、投与後ＰＯＥＭおよび／またはさらなる投与後ＰＯＥＭは、ベースラインＰＯＥＭスコアに対して少なくとも２ポイントまたは少なくとも３ポイント低減される。
【０３３７】
投与後ＰＯＥＭおよび／またはさらなる投与後ＰＯＥＭは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２５３日後に決定することができ、投与後ＰＯＥＭおよび／またはさらなる投与後ＰＯＥＭは、ベースラインＰＯＥＭスコアに対して少なくとも２ポイントまたは少なくとも３ポイント低減される。
【０３３８】
アトピー性皮膚炎は、処置用量としての第３の注射後の少なくとも２ポイントのＰＯＥＭスコアの低減によって証明されるように処置することができる。ＰＯＥＭスコアの低減は、処置用量としての最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月または少なくとも６ヶ月間持続する。
【０３３９】
ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有

効量の患者への投与は、ＰＯＥＭスコアの減少をもたらす。一部の実施形態は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後（例えば、負荷用量約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇと、それに続く抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片２５０ｍｇの皮下投与後）４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９、２５３日目またはそれ以降に少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％またはそれを超えるＰＯＥＭスコアのベースラインからの減少をもたらす治療方法を含む。投与後ＰＯＥＭスコアは、ベースラインＰＯＥＭスコアに対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％または少なくとも９０％低減される。ベースラインＰＯＥＭスコアに対する投与後ＰＯＥＭスコアの低減は、本明細書で開示される任意の時点または任意の時点の間の、任意のベースラインＰＯＥＭスコアおよび任意の投与後ＰＯＥＭスコアに由来する可能性がある。ある特定の例示的な実施形態では、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の対象への投与は、場合により、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の第１の投与後およそ１１３日目に、少なくとも１５％、少なくとも２０％または少なくとも３０％のＰＯＥＭスコアのベースラインからの減少をもたらす。

【０３４０】

ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の患者への投与は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後（例えば、負荷用量約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇと、それに続く抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片２５０ｍｇの皮下投与後）４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９、２５３日目またはそれ以降に最小臨床重要差（ＭＣＩＤ）に等しいまたはそれを超えるＰＯＥＭスコアの減少をもたらす。

【０３４１】

罹患体表面積（ＢＳＡ）

ＡＤの程度はＢＳＡを使用して記載することもできる。ＢＳＡスコアを決定するための方法は公知であり、適宜、以下および／または実施例に記載されている通りである。ＢＳＡは、典型的には、「９の法則」を使用し、体面積を９％（またはその分率）に分割する－　以下の表２を参照されたい。表２に示されているように、小児と成人では身体の比率が異なるため、別の計算を行うこともできる。各個体エリアことの面積が計算し、次いで合計される。

【０３４２】

【表３】

表2-BSAの9法則

身体部分	推定BSA	
	成人	小児
左腕全体	9%	9%
右腕全体	9%	9%
頭部全体	9%	18%
胸部全体	9%	9%
腹部全体	9%	9%
背部全体	18%	18%
左脚全体	18%	13.5%
右脚全体	18%	13.5%
鼠径部	1%	1%

【０３４３】

ＢＳＡまたはそのバリアントは、ＥＡＳＩ、ＳＣＯＲＡＤおよびＰＯＳＣＯＲＡＤの一部である。患者は、悪性度の低い疾患であっても多くの被覆率を有するか、またはより臨床的に問題となることが多い重症度の高い疾患であっても被覆率が限定される可能性があるため、ＢＳＡはそれ自体、疾患重症度を特徴付けるものではないといえる。それにもかかわらず、治療後、ＢＳＡがベースラインから低減することは、ＡＤの関与を依然として示すエリアおいてＡＤ重症度が増加しない場合（場合により、本明細書に記載の代替的方法により測定される）、臨床的改善を示す場合がある。

【０３４４】

ベースラインスコア－ＢＳＡ

アトピー性皮膚炎は、ベースラインＢＳＡ（体表面積）スコアを決定することによって評価されてきた。ベースラインＢＳＡスコアを決定することは：

（ａ）ＢＳＡ値を以下の身体部分のそれぞれに割り当てること：

（ａ）左腕全体、

（ｂ）右腕全体、

（ｃ）頭部全体、

（ｄ）胸部全体、

（ｅ）腹部全体、

（ｆ）背部全体、

（ｇ）左脚全体、

（ｈ）右脚全体、および

（ｉ）鼠径部、

（ｂ）アトピー性皮膚炎に罹患した各身体部分の比率を評価すること：

（ｃ）皮膚炎に罹患した各身体部分の比率に、その身体部分のＢＳＡ値を乗じて、各身体部分の罹患ＢＳＡ値を得ること、ならびに

（ｄ）身体部位の罹患ＢＳＡ値を合計し、ＢＳＡスコアを得ること

を含む。

【０３４５】

ベースラインＢＳＡスコアは、中程度から重度のＡＤ症例に関連する任意のスコアである。ＢＳＡは、それ自体ＡＤの重症度の尺度ではない。重症度レベルが低くても被覆率の程度が高い可能性があり、これは全体的なＡＤの重症度がそれほど高くないことを意味す

る。しかし、ＢＳＡはＡＤの重症度に寄与する可能性があり、例えば、体表面積のパーセンテージを割り当てることはＥＡＳＩスコア決定の一部である。したがって、ＢＳＡは、ＡＤの適切な記述因子である可能性がある。ベースラインＢＳＡスコアは、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％または少なくとも９５％である。

【０３４６】

抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその断片の第１の注射は、ベースラインＢＳＡスコアが決定されるのと同じ日に投与することができる。

【０３４７】

一部の実施形態は、ベースラインＢＳＡスコアを決定することをさらに含むことができる。

【０３４８】

臨床転帰－ＢＳＡ

一部の実施形態は、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくとも１５日後に投与後ＢＳＡスコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含むことができる。抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくとも７日後または少なくとも１５日後に投与後ＢＳＡスコアを取得することは、抗体またはその断片の作用に起因してＢＳＡスコアの変化を確実に観察できる最も早い時期であると予想されるが、投与から評価までのいずれかの臨床的に適切な遅延を採用することもできる。投与後ＢＳＡスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ７日後、少なくともおよそ１５日後、少なくともおよそ２９日後、少なくともおよそ５７日後、少なくともおよそ８５日後、少なくともおよそ１１３日後、少なくともおよそ１６９日後および／または少なくともおよそ２５３日後に決定することができる。投与後ＢＳＡスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与のおよそ７日後、およそ１５日後、およそ２９日後、およそ５７日後、およそ８５日後、およそ１１３日後、およそ１６９日後および／またはおよそ２５３日後に決定することができる。投与後ＢＳＡスコアは、導入期の終了時に決定することができる。

【０３４９】

投与後ＢＳＡスコアは、１０％未満、１５％未満、２０％未満、２５％未満、３０％未満、３５％未満、４０％未満、４５％未満、５０％未満、５５％未満、６０％未満、６５％未満、７０％未満、７５％未満、８０％未満、８５％未満、９０％未満および９５％未満からなる群から選択することができる。投与後ＢＳＡスコアは、ＡＤがもはや重度のＡＤではないことを示すことができる。投与後ＢＳＡスコアは、ＡＤがもはや中程度のＡＤではないことを示すことができる。投与後ＢＳＡスコアは、ＡＤが軽度のＡＤであることを示すことができる。投与後ＢＳＡスコアは、ＡＤがほとんど問題がないことを示すことができる。投与後ＢＳＡスコアは、ベースラインＢＳＡスコアに対して少なくとも２パーセンテージポイント、少なくとも３パーセンテージポイント、少なくとも４パーセンテージポイント、少なくとも５パーセンテージポイント、少なくとも６パーセンテージポイント、少なくとも７パーセンテージポイント、少なくとも８パーセンテージポイント、少なくとも９パーセンテージポイント、１０パーセンテージポイント、少なくとも１１パーセンテージポイント、少なくとも１２パーセンテージポイント、少なくとも１３パーセンテージポイント、少なくとも１４パーセンテージポイント、少なくとも１５パーセンテージポイント、少なくとも２０パーセンテージポイント、少なくとも２５パーセンテージポイント、少なくとも３０パーセンテージポイント、少なくとも４０パーセンテージポイント、少なくとも５０パーセンテージポイント、少なくとも６０パーセンテージポイント、少なくとも７０パーセンテージポイント、少なくとも８０パーセンテージポイントまたは少なくとも９０パーセンテージポイント低減される。投与後ＢＳＡスコアは、ベースライン

ＢＳＡスコアに対して少なくとも５パーセンテージポイント低減される。投与後ＢＳＡスコアは、ベースラインＢＳＡスコアに対して少なくとも１０パーセンテージポイント低減され、ベースラインＢＳＡスコアは少なくとも１０％である。投与後ＢＳＡスコアは、ベースラインＢＳＡスコアに対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％または少なくとも９０％低減される。投与後ＢＳＡスコアは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の追加の投与を行わずに：

（ａ）最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月もしくは少なくとも６ヶ月間；または

（ｂ）少なくとも約４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９もしくは２５３日

維持される。

【０３５０】

一部の実施形態は、１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＢＳＡスコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含むことができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＢＳＡスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１５日後、少なくともおよそ２９日後、少なくともおよそ５７日後、少なくともおよそ８５日後、少なくともおよそ１１３日後、少なくともおよそ１６９日後および／または少なくともおよそ２５３日後に決定することができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＢＳＡスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２９日後、およそ５７日後、およそ８５日後、およそ１１３日後、およそ１６９日後および／またはおよそ２５３日後に決定することができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＢＳＡスコアは、導入期の終了時に決定することができる。

【０３５１】

投与後ＢＳＡスコアは、１０％未満、１５％未満、２０％未満、２５％未満、３０％未満、３５％未満、４０％未満、４５％未満、５０％未満、５５％未満、６０％未満、６５％未満、７０％未満、７５％未満、８０％未満、８５％未満、９０％未満および９５％未満からなる群から選択することができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＢＳＡスコアは、ＡＤがもはや重度のＡＤではないことを示すことができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＢＳＡスコアは、ＡＤがもはや中程度のＡＤではないことを示すことができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＢＳＡスコアは、ＡＤが軽度のＡＤであることを示すことができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＢＳＡスコアは、ＡＤがほとんど問題がないことを示すことができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＢＳＡスコアは、ベースラインＢＳＡスコアに対して少なくとも２パーセンテージポイント、少なくとも３パーセンテージポイント、少なくとも４パーセンテージポイント、少なくとも５パーセンテージポイント、少なくとも６パーセンテージポイント、少なくとも７パーセンテージポイント、少なくとも８パーセンテージポイント、少なくとも９パーセンテージポイント、１０パーセンテージポイント、少なくとも１１パーセンテージポイント、少なくとも１２パーセンテージポイント、少なくとも１３パーセンテージポイント、少なくとも１４パーセンテージポイント、少なくとも１５パーセンテージポイント、少なくとも２０パーセンテージポイント、少なくとも２５パーセンテージポイント、少なくとも３０パーセンテージポイント、少なくとも４０パーセンテージポイント、少なくとも５０パーセンテージポイント、少なくとも６０パーセンテージポイント、少なくとも７０パーセンテージポイント、少なくとも８０パーセンテージポイントまたは少なくとも９０パーセンテージポイント低減される。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＢＳＡスコアは、ベースラインＢＳＡスコアに対して少なくとも１０パーセンテージポイント低減される。

【０３５２】

投与後ＢＳＡスコアおよび／または１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＢＳＡスコア

を決定することは：
（ａ）ＢＳＡ値を以下の身体部分のそれぞれに割り当てること：
（ａ）左腕全体、
（ｂ）右腕全体、
（ｃ）頭部全体、
（ｄ）胸部全体、
（ｅ）腹部全体、
（ｆ）背部全体、
（ｇ）左脚全体、
（ｈ）右脚全体、および
（ｉ）鼠径部、
（ｂ）アトピー性皮膚炎に罹患した各身体部分の比率を評価すること：
（ｃ）皮膚炎に罹患した各身体部分の比率に、その身体部分のＢＳＡ値を乗じて、各身体部分の罹患ＢＳＡ値を得ること、ならびに
（ｄ）身体部位の罹患ＢＳＡ値を合計し、ＢＳＡスコアを得ること
を含む。

【０３５３】

投与後ＢＳＡおよび／またはさらなる投与後ＢＳＡは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１１３日後に決定することができ、投与後ＢＳＡおよび／またはさらなる投与後ＢＳＡは、ベースラインＢＳＡスコアに対して少なくとも１０パーセンテージポイント低減される。投与後ＢＳＡおよび／またはさらなる投与後ＢＳＡは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１６９日後に決定することができ、投与後ＢＳＡおよび／またはさらなる投与後ＢＳＡは、ベースラインＢＳＡスコアに対して少なくとも１０パーセンテージポイント低減される。投与後ＢＳＡおよび／またはさらなる投与後ＢＳＡは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２５３日後に決定することができ、投与後ＢＳＡおよび／またはさらなる投与後ＢＳＡは、ベースラインＢＳＡスコアに対して少なくとも１０パーセンテージポイント低減される。

【０３５４】

アトピー性皮膚炎は、処置用量としての第３の注射後の少なくとも１０パーセンテージポイントのＢＳＡスコアの低減によって証明されるように処置することができる。ＢＳＡスコアの低減は、処置用量としての最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月または少なくとも６ヶ月間持続する。

【０３５５】

ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の患者への投与は、ＢＳＡスコアの減少をもたらす。一部の実施形態は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後（例えば、負荷用量約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇと、それに続く抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片２５０ｍｇの皮下投与後）４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９、２５３日目またはそれ以降に少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％またはそれを超えるＢＳＡスコアのベースラインからの減少をもたらす治療方法を含む。投与後ＢＳＡスコアは、ベースラインＢＳＡスコアに対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％または少なくとも９０％低減される。ベースラインＢＳＡスコアに対する投与後ＢＳＡスコアの低減は、本明細書で開示される任意の時点または任意の時点の間の、任意のベースラインＢＳＡスコアおよび任意の投与後ＢＳＡスコアに由来する可能性がある。ある特定の例示的な実施形態では、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の対象への投与は、場合により、抗ＯＸ４０Ｌ抗体ま

たはその抗原結合性断片の第１の投与後およそ１１３日目に、少なくとも２０％、少なくとも３０％または少なくとも３５％のＢＳＡスコアのベースラインからの減少をもたらす。

【０３５６】

ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の患者への投与は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後（例えば、負荷用量約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇと、それに続く抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片２５０ｍｇの皮下投与後）４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９、２５３日目またはそれ以降に最小臨床重要差（ＭＣＩＤ）に等しいまたはそれを超えるＢＳＡスコアの減少をもたらす。

【０３５７】

アトピー性皮膚炎指数のスコア化（ＳＣＯＲＡＤ）

ＳＣＯＲＡＤは、アトピー性皮膚炎の程度および重症度の評価を標準化するために開発された。Ｓｅｖｅｒｉｔｙ ｓｃｏｒｉｎｇ ｏｆ ａｔｏｐｉｃ ｄｅｒｍａｔｉｔｉｓ：ｔｈｅ ＳＣＯＲＡＤ ｉｎｄｅｘ．Ｃｏｎｓｅｎｓｕｓ Ｒｅｐｏｒｔ ｏｆ ｔｈｅ Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｔａｓｋ Ｆｏｒｃｅ ｏｎ Ａｔｏｐｉｃ Ｄｅｒｍａｔｉｔｉｓ．Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ．１９９３；１８６（１）：２３～３１頁を参照されたい。これは、ＡＤの３つの構成要素を評価する：罹患ＢＳＡ、臨床徴候の重症度、および症状。

【０３５８】

ＳＣＯＲＡＤ指数を決定するための方法は公知であり、適宜、以下および／または実施例に記載されている通りである。

【０３５９】

ＡＤの程度は、各規定された身体エリアのパーセンテージとして評価され、全エリアの合計として報告される。最大スコアは１００％である。ＡＤの６つの特異的症状（発赤、膨潤、滲出／痂皮形成、表皮剥離、皮膚の肥厚／苔癬化、乾燥）の重症度は、４ポイントスケール（すなわち、なし＝０、軽度＝１、中程度＝２、重度＝３）を使用して評価され、合計１８点が最大である。症状（かゆみおよび不眠）は、患者または介護者が視覚的アナログスケールで記録し、０は症状なしであり、１０は最悪の想像可能な症状であり、２０が最大スコアである。ＳＣＯＲＡＤの最大スコアは１０３であり、スコアが高いほど状態が悪いかまたは重度であることを示す。

【０３６０】

ＳＣＯＲＡＤの８．７ポイントの差は、アトピー性皮膚炎を有する患者の最小臨床重要差（ＭＣＩＤ）と推定されている（Ｓｃｈｒａｍ ＭＥ、Ｓｐｕｌｓ ＰＩ、Ｌｅｅｆｌａｎｇ ＭＭ、Ｌｉｎｄｅｂｏｏｍ Ｒ、Ｂｏｓ ＪＤ、Ｓｃｈｍｉｔｔ Ｊ．ＥＡＳＩ，（ｏｂｊｅｃｔｉｖｅ）ＳＣＯＲＡＤ ａｎｄ ＰＯＥＭ ｆｏｒ ａｔｏｐｉｃ ｅｃｚｅｍａ：ｒｅｓｐｏｎｓｉｖｅｎｅｓｓ ａｎｄ ｍｉｎｉｍａｌ ｃｌｉｎｉｃａｌｌｙ ｉｍｐｏｒｔａｎｔ ｄｉｆｆｅｒｅｎｃｅ．Ａｌｌｅｒｇｙ．２０１２年１月；６７（１）：９９～１０６頁）。

【０３６１】

ベースラインスコア－ＳＣＯＲＡＤ指数

アトピー性皮膚炎は、ベースラインＳＣＯＲＡＤ（アトピー性皮膚炎のスコア化）指数を決定することによって評価されてきた。ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数を決定することは：

（ａ）アトピー性皮膚炎の程度を身体面積関与のパーセンテージとして推定し、程度スコア「Ａ」とすること、

（ｂ）以下の臨床徴候の強度を評価し、強度スコア「Ｂ」とすること：

（ｉ）紅斑、

（ｉｉ）浮腫／丘疹、

（ｉｉｉ）滲出／痂皮、
（ｉｖ）表皮剥離、
（ｖ）苔癬化、および
（ｖｉ）乾燥；
（ｃ）以下の症状の重症度を評価し、重症度スコア「Ｃ」を得ること：
（ｉ）そう痒症、および
（ｉｉ）不眠；
ならびに
（ｄ）程度スコア「Ａ」、強度スコア「Ｂ」および重症度スコア「Ｃ」を使用してベースラインＳＣＯＲＡＤ指数を計算すること
を含む。

【０３６２】
ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数を決定することは、各臨床徴候に、以下からなる群から選択される徴候強度レベルを割り当てることをさらに含むことができる：
ｉ．「なし」
ｉｉ．「軽度」
ｉｉｉ．「中程度」、および
ｉｖ．「重度」。

【０３６３】
ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数を決定することは：
各徴候強度レベルに、「重度」にはスコア３を割り当て、「中程度」にはスコア２を割り当て、「軽度」にはスコア１を割り当て、「なし」にはスコア０を割り当てる、徴候強度スコアを割り当てること、および
徴候強度スコアを合計して強度スコア「Ｂ」を計算することをさらに含むことができる。

【０３６４】
ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数を決定することは、対象または介護者が、０～１０のスケールで過去３日間および／または過去３回の夜におけるそう痒症および不眠の症状の重症度の数値評価を提供することを含み、「０」は症状なしであり、「１０」は最悪の想像可能な症状である。ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数を決定することは、そう痒症および不眠の症状の重症度の数値評価を合計して重症度スコア「Ｃ」を計算することをさらに含むことができる。

【０３６５】
ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数を決定することは、以下の式を使用してベースラインＳＣＯＲＡＤ指数を計算することを含むことができる：ＳＣＯＲＡＤ指数＝Ａ／５＋７Ｂ／２＋Ｃ。

【０３６６】
ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数は、中程度から重度のＡＤを示す任意の指数である。ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数０～２４は軽度の疾患を示し；ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数２５～５０は中程度の疾患を示し；ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数５１～１０３は重度の疾患を示す。ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数は、少なくとも２５、少なくとも３０、少なくとも３５、少なくとも４０、少なくとも４５、少なくとも５０、少なくとも５５、少なくとも６０、少なくとも６５、少なくとも７０、少なくとも７５、少なくとも８０、少なくとも８５、少なくとも９０または少なくとも９５である。

【０３６７】
抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその断片の第１の注射は、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数が決定されるのと同じ日に投与することができる。

【０３６８】
一部の実施形態は、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数を決定することをさらに含むことができる。

【０３６９】
臨床帰結に基づく　－　ＳＣＯＲＡＤ
　一部の実施形態は、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくとも１５日後に投与後ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含むことができる。抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくとも７日後または少なくとも１５日後に投与後ＳＣＯＲＡＤ指数を取得することは、抗体またはその断片の作用に起因してＳＣＯＲＡＤ指数の変化を確実に観察できる最も早い時期であると予想されるが、投与から評価までのいずれかの臨床的に適切な遅延を採用することもできる。投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ７日後、少なくともおよそ１５日後、少なくともおよそ２９日後、少なくともおよそ５７日後、少なくともおよそ８５日後、少なくともおよそ１１３日後、少なくともおよそ１６９日後および／または少なくともおよそ２５３日後に決定することができる。投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、抗体またはその断片の第１の注射の投与のおよそ７日後、およそ１５日後、およそ２９日後、およそ５７日後、およそ８５日後、およそ１１３日後、およそ１６９日後および／またはおよそ２５３日後に決定することができる。投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、導入期の終了時に決定することができる。
【０３７０】
　投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、１０未満、１５未満、２０未満、２５未満、３０未満、３５未満、４０未満、４５未満、５０未満、５５未満、６０未満、６５未満、７０未満、７５未満、８０未満、８５未満、９０未満および９５未満からなる群から選択することができる。投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも８ポイント、少なくとも８．７ポイント、少なくとも９ポイント、１０ポイント、少なくとも１１ポイント、少なくとも１２ポイント、少なくとも１３ポイント、少なくとも１４ポイント、少なくとも１５ポイント、少なくとも２０ポイント、少なくとも２５ポイント、少なくとも３０ポイント、少なくとも４０ポイント、少なくとも５０ポイント、少なくとも５５ポイント、少なくとも６０ポイント、少なくとも６５ポイント、少なくとも７０ポイント、少なくとも８０ポイントまたは少なくとも９０ポイント低減される。投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも２０ポイント低減される。投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、ＡＤがもはや非常に重度のＡＤではないことを示すことができる。投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、ＡＤがもはや重度のＡＤではないことを示すことができる。投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、ＡＤがもはや中程度のＡＤではないことを示すことができる。投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、ＡＤが軽度のＡＤであることを示すことができる。投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、ＡＤがほとんど問題がないことを示すことができる。投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数に対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％または少なくとも９０％低減される。投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の追加の投与を行わずに：
　（ａ）最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月もしくは少なくとも６ヶ月間；または
　（ｂ）少なくとも約４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９もしくは２５３日
維持される。
【０３７１】
　一部の実施形態は、１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含むことができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１５日後、少なくともおよそ２９日後、少なくともおよそ５７日後、少なくともおよそ８５日後、少なくともおよそ１１３日後、少なくともおよそ１６９日後お

よび／または少なくともおよそ２５３日後に決定することができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２９日後、およそ５７日後、およそ８５日後、およそ１１３日後、およそ１６９日後および／またはおよそ２５３日後に決定することができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、導入期の終了時に決定することができる。

【０３７２】

１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、１０未満、１５未満、２０未満、２５未満、３０未満、３５未満、４０未満、４５未満、５０未満、５５未満、６０未満、６５未満、７０未満、７５未満、８０未満、８５未満、９０未満および９５未満からなる群から選択することができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも８ポイント、少なくとも８．７ポイント、少なくとも９ポイント、１０ポイント、少なくとも１１ポイント、少なくとも１２ポイント、少なくとも１３ポイント、少なくとも１４ポイント、少なくとも１５ポイント、少なくとも２０ポイント、少なくとも２５ポイント、少なくとも３０ポイント、少なくとも４０ポイント、少なくとも５０ポイント、少なくとも５５ポイント、少なくとも６０ポイント、少なくとも６５ポイント、少なくとも７０ポイント、少なくとも８０ポイントまたは少なくとも９０ポイント低減される。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも２０ポイント低減される。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、ＡＤがもはや非常に重度のＡＤではないことを示すことができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、ＡＤがもはや重度のＡＤではないことを示すことができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、ＡＤがもはや中程度のＡＤではないことを示すことができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、ＡＤが軽度のＡＤであることを示すことができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、ＡＤがほとんど問題がないことを示すことができる。

【０３７３】

投与後ＳＣＯＲＡＤ指数および／または１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することは：

（ａ）アトピー性皮膚炎の程度を身体面積関与のパーセンテージとして推定し、程度スコア「Ａ」とすること、

（ｂ）以下の臨床徴候の強度を評価し、強度スコア「Ｂ」とすること：

（ｉ）紅斑、

（ｉｉ）浮腫／丘疹、

（ｉｉｉ）滲出／痂皮、

（ｉｖ）表皮剥離、

（ｖ）苔癬化、および

（ｖｉ）乾燥；

（ｃ）以下の症状の重症度を評価し、重症度スコア「Ｃ」を得ること：

（ｉ）そう痒症、および

（ｉｉ）不眠；

ならびに

（ｄ）程度スコア「Ａ」、強度スコア「Ｂ」および重症度スコア「Ｃ」を使用してＳＣＯＲＡＤ指数を計算すること

を含む。

【０３７４】

投与後ＳＣＯＲＡＤ指数および／または１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することは、以下からなる群から選択される各臨床徴候に臨床強度レベルを割り当てることをさらに含むことができる：

ｉ．「なし」

ｉｉ．「軽度」

ｉｉｉ．「中程度」、および
ｉｖ．「重度」。
【０３７５】
投与後ＳＣＯＲＡＤ指数および／または１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することは：
徴候強度スコアに、スコア３には「重度」が割り当てられ、スコア２には「中程度」が割り当てられ、スコア１には「軽度」が割り当てられ、スコア０には「なし」が割り当てられる、各徴候強度レベルを割り当てること、および
徴候強度スコアを合計して強度スコア「Ｂ」を計算することをさらに含むことができる。
【０３７６】
投与後ＳＣＯＲＡＤ指数および／または１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することは、対象または介護者が、０～１０のスケールで過去３日間および／または過去３回の夜におけるそう痒症および不眠の症状の重症度の数値評価を提供することを含み、「０」は症状なしであり、「１０」は最悪の想像可能な症状である。本方法は、そう痒症および不眠の症状の重症度の数値評価を合計して重症度スコア「Ｃ」を計算することをさらに含むことができる。
【０３７７】
投与後ＳＣＯＲＡＤ指数および／または１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することは、以下の式を使用してＳＣＯＲＡＤ指数を計算することを含む：ＳＣＯＲＡＤ指数＝Ａ／５＋７Ｂ／２＋Ｃ。
【０３７８】
投与後ＳＣＯＲＡＤおよび／またはさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１１３日後に決定することができ、投与後ＳＣＯＲＡＤおよび／またはさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤは、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも２０ポイント低減される。投与後ＳＣＯＲＡＤおよび／またはさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１６９日後に決定することができ、投与後ＳＣＯＲＡＤおよび／またはさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤは、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも２０ポイント低減される。投与後ＳＣＯＲＡＤおよび／またはさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２５３日後に決定することができ、投与後ＳＣＯＲＡＤおよび／またはさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤは、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも２０ポイント低減される。アトピー性皮膚炎は、処置用量としての第３の注射後の少なくとも２０ポイントのＳＣＯＲＡＤ指数の低減によって証明されるように処置することができる。ＳＣＯＲＡＤ指数の低減は、処置用量としての最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月または少なくとも６ヶ月間持続する。
【０３７９】
ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の患者への投与は、ＳＣＯＲＡＤ指数の減少をもたらす。一部の実施形態は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後（例えば、負荷用量約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇと、それに続く抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片２５０ｍｇの皮下投与後）４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９、２５３日目またはそれ以降に少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％またはそれを超えるＳＣＯＲＡＤ指数のベースラインからの減少をもたらす治療方法を含む。投与後ＳＣＯＲＡＤ指数は、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数に対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なく

とも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％または少なくとも９０％低減される。ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数に対する投与後ＳＣＯＲＡＤ指数の低減は、本明細書で開示される任意の時点または任意の時点の間の、任意のベースラインＳＣＯＲＡＤ指数および任意の投与後ＳＣＯＲＡＤ指数に由来する可能性がある。ある特定の例示的な実施形態では、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の対象への投与は、場合により、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の第１の投与後およそ１１３日目に、少なくとも２０％、少なくとも３０％または少なくとも３５％のＳＣＯＲＡＤ指数のベースラインからの減少をもたらす。

【０３８０】

ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の患者への投与は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後（例えば、負荷用量約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇと、それに続く抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片２５０ｍｇの皮下投与後）４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９、２５３日目またはそれ以降に最小臨床重要差（ＭＣＩＤ）に等しいかまたはそれを超えるＳＣＯＲＡＤ指数の減少をもたらす。

【０３８１】

アトピー性皮膚炎の患者指向スコア化（ＰＯＳＣＯＲＡＤ）

ＰＯＳＣＯＲＡＤは、ＳＣＯＲＡＤに由来し、特定の実験を行うことなく患者が容易に使用することができる。ＰＯＳＣＯＲＡＤは、患者または介護者の疾患経過および処置効果への理解を助けるために患者のために作成される。ＰＯＳＣＯＲＡＤは、Ｖｏｕｒｃ’ｈ－Ｊｏｕｒｄａｉｎ Ｍ、Ｂａｒｂａｒｏｔ Ｓ、Ｔａｉｅｂ Ａら Ｐａｔｉｅｎｔ－ｏｒｉｅｎｔｅｄ ＳＣＯＲＡＤ：ａ ｓｅｌｆ－ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｓｃｏｒｅ ｉｎ ａｔｏｐｉｃ ｄｅｒｍａｔｉｔｉｓ．Ａ ｐｒｅｌｉｍｉｎａｒｙ ｆｅａｓｉｂｉｌｉｔｙ ｓｔｕｄｙ．Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ．２００９；２１８：２４６～２５１頁およびＳｔａｌｄｅｒ ＪＦ、Ｂａｒｂａｒｏｔ Ｓ、Ｗｏｌｌｅｎｂｅｒｇ Ａら Ｐａｔｉｅｎｔ－Ｏｒｉｅｎｔｅｄ ＳＣＯＲＡＤ（ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ）：ａ ｎｅｗ ｓｅｌｆ－ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｓｃａｌｅ ｉｎ ａｔｏｐｉｃ ｄｅｒｍａｔｉｔｉｓ ｖａｌｉｄａｔｅｄ ｉｎ Ｅｕｒｏｐｅ．Ａｌｌｅｒｇｙ．２０１１；６６：１１１４～１１２１頁を含むいくつかの研究において検証されている。

【０３８２】

ＰＯＳＣＯＲＡＤは、モバイル機器およびコンピューター用のソフトウェアとして利用可能である。定期的（毎週）にＰＯＳＣＯＲＡＤ ソフトウェアを使用することで、患者は診察と診察の間の疾患の変動を表す曲線を作成することができる。

【０３８３】

ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を決定するための方法は公知であり、適宜、以下および／または実施例に記載されている通りである。

【０３８４】

ベースラインスコア － ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ

アトピー性皮膚炎は、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ（患者指向のアトピー性皮膚炎のスコア化）指数を決定することによって評価されてきた。ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することは：

（ａ）アトピー性皮膚炎の程度を身体面積関与のパーセンテージとして推定し、程度スコア「Ａ」とすること、

（ｂ）以下の臨床徴候の強度を評価し、強度スコア「Ｂ」とすること：

（ｉ）発赤、

（ｉｉ）膨潤、

（ｉｉｉ）滲出／かさぶた、

（ｉｖ）ひっかき傷、

（ｖ）皮膚の肥厚、および

（ｖｉ）乾燥；
（ｃ）以下の症状の重症度を評価し、重症度スコア「Ｃ」を得ること：
（ｉ）かゆみ、および
（ｉｉ）睡眠障害
ならびに
（ｄ）程度スコア「Ａ」、強度スコア「Ｂ」および重症度スコア「Ｃ」を使用してベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を計算すること
を含む。

【０３８５】

工程（ａ）、（ｂ）および（ｃ）の入力は、対象または介護者が行うことができる。工程（ａ）、（ｂ）および（ｃ）の入力は、対象または介護者がグラフィカルユーザーインターフェースを介してコンピュータープログラムに入力することができる。アトピー性皮膚炎の程度を身体面積関与のパーセンテージとして推定し、程度スコア「Ａ」とすることは、コンピュータープログラムによって実施することができる。

【０３８６】

ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することは、対象または介護者が以下からなる群から選択される各臨床徴候の徴候強度スコアを得ることを含む：
ｉ．「０」
ｉｉ．「１」
ｉｉｉ．「２」、および
ｉｖ．「３」；
ここで、「０」は最も低い強度であり、「３」は最も高い強度であり；
徴候強度スコアを合計して強度スコア「Ｂ」を計算する。徴候強度スコアを合計して強度スコア「Ｂ」を計算することは、コンピュータープログラムによって実施することができる。

【０３８７】

ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することは、対象または介護者が、０～１０のスケールで過去２日間および／または過去２回の夜におけるかゆみおよび睡眠障害の症状の重症度の数値評価を提供することを含み、「０」は症状なしであり、「１０」は最悪の想像可能な症状である。本方法は、かゆみおよび睡眠障害の症状の重症度の数値評価を合計して重症度スコア「Ｃ」を計算することをさらに含むことができる。かゆみおよび睡眠障害の症状の重症度の数値評価を合計して、重症度スコア「Ｃ」を計算することは、コンピュータープログラムによって実施することができる。

【０３８８】

ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することは、以下の式を使用してベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を計算することを含むことができる：ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数＝Ａ／５＋７Ｂ／２＋Ｃ。

【０３８９】

ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、中程度から重度のＡＤを示す任意の指数である。ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、少なくとも２５、少なくとも３０、少なくとも３５、少なくとも４０、少なくとも４５、少なくとも５０、少なくとも５５、少なくとも６０、少なくとも６５、少なくとも７０、少なくとも７５、少なくとも８０、少なくとも８５、少なくとも９０または少なくとも９５である。

【０３９０】

抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその断片の第１の注射は、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数が決定されるのと同じ日に投与することができる。

【０３９１】

一部の実施形態は、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することをさらに含むことができる。

【０３９２】

臨床帰結に基づく　－　ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ

一部の実施形態は、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくとも１５日後に投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含むことができる。抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくとも７日後または少なくとも１５日後に投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を取得することは、抗体またはその断片の作用に起因してＰＯ－ＳＣＯＲＡＤスコアの変化を確実に観察できる最も早い時期であると予想されるが、投与から評価までのいずれかの臨床的に適切な遅延を採用することもできる。投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ７日後、少なくともおよそ１５日後、少なくともおよそ２９日後、少なくともおよそ５７日後、少なくともおよそ８５日後、少なくともおよそ１１３日後、少なくともおよそ１６９日後および／または少なくともおよそ２５３日後に決定することができる。投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、抗体またはその断片の第１の注射の投与のおよそ７日後、およそ１５日後、およそ２９日後、およそ５７日後、およそ８５日後、およそ１１３日後、およそ１６９日後および／またはおよそ２５３日後に決定することができる。投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、導入期の終了時に決定することができる。

【０３９３】

投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、１０未満、１５未満、２０未満、２５未満、３０未満、３５未満、４０未満、４５未満、５０未満、５５未満、６０未満、６５未満、７０未満、７５未満、８０未満、８５未満、９０未満および９５未満からなる群から選択することができる。投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも８ポイント、少なくとも８．７ポイント、少なくとも９ポイント、１０ポイント、少なくとも１１ポイント、少なくとも１２ポイント、少なくとも１３ポイント、少なくとも１４ポイント、少なくとも１５ポイント、少なくとも２０ポイント、少なくとも２５ポイント、少なくとも３０ポイント、少なくとも４０ポイント、少なくとも５０ポイント、少なくとも５５ポイント、少なくとも６０ポイント、少なくとも６５ポイント、少なくとも７０ポイント、少なくとも８０ポイントまたは少なくとも９０ポイント低減される。投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも２０ポイント低減される。投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、ＡＤがもはや非常に重度のＡＤではないことを示すことができる。投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、ＡＤがもはや重度のＡＤではないことを示すことができる。投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、ＡＤがもはや中程度のＡＤではないことを示すことができる。投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、ＡＤが軽度のＡＤであることを示すことができる。投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、ＡＤがほとんど問題がないことを示すことができる。投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％または少なくとも９０％低減される。投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の追加の投与を行わずに：

（ａ）最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月もしくは少なくとも６ヶ月間；または

（ｂ）少なくとも約４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９もしくは２５３日

維持される。

【０３９４】

一部の実施形態は、１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含むことができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１５日後、少なくともおよそ２９日後、少なくともおよそ５７日後、少なくともおよそ８５日後、少なくともおよそ１１３日後、少なくともおよそ

１６９日後および／または少なくともおよそ２５３日後に決定することができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２９日後、およそ５７日後、およそ８５日後、およそ１１３日後、およそ１６９日後および／またはおよそ２５３日後に決定することができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、導入期の終了時に決定することができる。

【０３９５】

１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、１０未満、１５未満、２０未満、２５未満、３０未満、３５未満、４０未満、４５未満、５０未満、５５未満、６０未満、６５未満、７０未満、７５未満、８０未満、８５未満、９０未満および９５未満からなる群から選択される。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも８ポイント、少なくとも８．７ポイント、少なくとも９ポイント、１０ポイント、少なくとも１１ポイント、少なくとも１２ポイント、少なくとも１３ポイント、少なくとも１４ポイント、少なくとも１５ポイント、少なくとも２０ポイント、少なくとも２５ポイント、少なくとも３０ポイント、少なくとも４０ポイント、少なくとも５０ポイント、少なくとも５５ポイント、少なくとも６０ポイント、少なくとも６５ポイント、少なくとも７０ポイント、少なくとも８０ポイントまたは少なくとも９０ポイント低減される。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも２０ポイント低減される。

【０３９６】

投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数および／または１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することは：

（ａ）アトピー性皮膚炎の程度を身体面積関与のパーセンテージとして推定し、程度スコア「Ａ」とすること、

（ｂ）以下の臨床徴候の強度を評価し、強度スコア「Ｂ」とすること：

（ｉ）発赤、

（ｉｉ）膨潤、

（ｉｉｉ）滲出／かさぶた、

（ｉｖ）ひっかき傷、

（ｖ）皮膚の肥厚、および

（ｖｉ）乾燥；

（ｃ）以下の症状の重症度を評価し、重症度スコア「Ｃ」を得ること：

（ｉ）かゆみ、および

（ｉｉ）睡眠障害；

ならびに

（ｄ）程度スコア「Ａ」、強度スコア「Ｂ」および重症度スコア「Ｃ」を使用してＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を計算すること

を含む。

【０３９７】

工程（ａ）、（ｂ）および（ｃ）の入力は、対象または介護者が行うことができる。工程（ａ）、（ｂ）および（ｃ）の入力は、対象または介護者がグラフィカルユーザーインターフェースを介してコンピュータープログラムに入力することができる。アトピー性皮膚炎の程度を身体面積関与のパーセンテージとして推定し、程度スコア「Ａ」とすることは、コンピュータープログラムによって実施することができる。

【０３９８】

投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することは、対象または介護者が以下からなる群から選択される各臨床徴候の徴候強度スコアを得ることを含む：

ｉ．「０」

ｉｉ．「１」

ｉｉｉ．「２」、および
ｉｖ．「３」；
ここで、「０」は最も低い強度であり、「３」は最も高い強度であり；
徴候強度スコアを合計して強度スコア「Ｂ」を計算する。徴候強度スコアを合計して強度スコア「Ｂ」を計算することは、コンピュータープログラムによって実施することができる。

【０３９９】

投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することは、対象または介護者が、０～１０のスケールで過去２日間および／または過去２回の夜におけるかゆみおよび睡眠障害の症状の重症度の数値評価を提供することを含み、「０」は症状なしであり、「１０」は最悪の想像可能な症状である。本方法は、かゆみおよび睡眠障害の症状の重症度の数値評価を合計して重症度スコア「Ｃ」を計算することをさらに含むことができる。かゆみおよび睡眠障害の症状の重症度の数値評価を合計して、重症度スコア「Ｃ」を計算することは、コンピュータープログラムによって実施することができる。

【０４００】

投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数および／または１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することは、以下の式を使用してＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を計算することを含むことができる：ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数＝Ａ／５＋７Ｂ／２＋Ｃ。

【０４０１】

投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤおよび／またはさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１１３日後に決定することができ、投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤおよび／またはさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤは、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも２０ポイント低減される。投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤおよび／またはさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１６９日後に決定することができ、投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤおよび／またはさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤは、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも２０ポイント低減される。投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤおよび／またはさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２５３日後に決定することができ、投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤおよび／またはさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤは、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも２０ポイント低減される。アトピー性皮膚炎は、処置用量としての第３の注射後の少なくとも２０ポイントのＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数の低減によって証明されるように処置することができる。ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数の低減は、処置用量としての最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月または少なくとも６ヶ月間持続する。ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の患者への投与は、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数の減少をもたらす。一部の実施形態では、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後（例えば、負荷用量約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇと、それに続く抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片２５０ｍｇの皮下投与後）４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９、２５３日目またはそれ以降に少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％またはそれを超えるＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数のベースラインからの減少をもたらす治療方法。投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％または少なくとも９０％低減される。ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対する投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数の低減は、本明細書で開示される任意の時点または任意の時点の間の、任意のベースラインＰ

ＯＳＣＯＲＡＤ指数および任意の投与後ＰＯＳＣＯＲＡＤ指数に由来する可能性がある。ある特定の例示的な実施形態では、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の対象への投与は、場合により、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の第１の投与後およそ１１３日目に、少なくとも１５％、少なくとも２０％または少なくとも３０％のＰＯＳＣＯＲＡＤ指数のベースラインからの減少をもたらす。

【０４０２】

ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の患者への投与は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後（例えば、負荷用量約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇと、それに続く抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片２５０ｍｇの皮下投与後）４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９、２５３日目またはそれ以降に最小臨床重要差（ＭＣＩＤ）に等しいまたはそれを超えるＰＯＳＣＯＲＡＤ指数の減少をもたらす。

【０４０３】

皮膚科生活の質指数（ＤＬＱＩ）

ＤＬＱＩは、アトピー性皮膚炎を含む皮膚疾患を患っている患者の健康に関する生活の質を測定するために設計される。ＤＬＱＩは１９９４年に公開され、第１の皮膚科特異的生活の質の質問票であった。Ｆｉｎｌａｙ ＡＹ、Ｋｈａｎ ＧＫ．Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ Ｌｉｆｅ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＤＬＱＩ）－ａ ｓｉｍｐｌｅ ｐｒａｃｔｉｃａｌ ｍｅａｓｕｒｅ ｆｏｒ ｒｏｕｔｉｎｅ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｕｓｅ．Ｃｌｉｎ Ｅｘｐ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．１９９４年５月；１９（３）：２１０～６頁を参照されたい。ＤＱＬＩスコアを決定するための方法は公知であり、適宜、以下および／または実施例に記載されている通りである。

【０４０４】

ＤＬＱＩは、最後の週にわたる健康に関する生活の質の様々な態様への皮膚疾患の影響についての患者の認識に関する１０項目の質問から構成される。ＤＬＱＩは成人、すなわち１６歳以上の患者において使用するために設計される。

【０４０５】

各質問は４ポイントのリッカート尺度でスコア化される：

非常に＝３

かなり＝２

僅かに＝１

全く＝０

無関係＝０

質問に無回答＝０

ＤＬＱＩは、各質問のスコアを加算することによって計算され、最大値３０および最小値０をもたらす。スコアが高ければ高いほど、より多くの生活の質が損なわれる。スコアが１０より高いことは、患者の生活が皮膚疾患に重度に影響を及ぼされていることを示す。

【０４０６】

スコアの意味：

・０～１＝患者の生活に全く影響を及ぼさない

・２～５＝患者の生活に僅かな影響しか及ぼさない

・６～１０＝患者の生活に中程度の影響を及ぼす

・１１～２０＝患者の生活に非常に大きな影響を及ぼす

・２１～３０＝患者の生活に極端に大きな影響を及ぼす

【０４０７】

一般的な炎症性皮膚状態では、少なくとも４ポイントのＤＬＱＩスコアの変化が臨床的に重要であると考えられる。代替的実施形態では、２．２～６．９ポイントのＤＬＱＩスコアの変化が臨床的に重要であると考えられる。

【０４０８】
ベースラインスコア　－　ＤＱＬＩ
　アトピー性皮膚炎は、ベースラインＤＱＬＩ（皮膚科生活の質指数）スコアを決定することによって評価されてきた。ベースラインＤＱＬＩスコアを決定することは、対象が過去１週間にわたり皮膚の問題が生活にどの程度影響を及ぼしたかについて、以下の項目について回答することを含む：
　ｉ．皮膚のかゆみ、ひりひり感、痛みまたはずきずき感の程度、
　ｉｉ．皮膚のせいで恥ずかしい思いをしたり、自意識過剰になった程度、
　ｉｉｉ．買い物に行くとき、または家もしくは庭の手入れをするときに、皮膚が邪魔になった程度、
　ｉｖ．皮膚が着る服に影響を与えた程度、
　ｖ．皮膚が社会活動またはレジャー活動に影響を及ぼした程度、
　ｖｉ．皮膚のために、スポーツをすることが困難になった程度
　ｖｉｉ．皮膚が仕事や勉強の妨げになったかどうか、またはなっていない場合は、皮膚が仕事や勉強で問題になった程度、
　ｖｉｉｉ．皮膚のせいでパートナーまたは親しい友人もしくは親戚のいずれかと問題が生じた程度、
　ｉｘ．皮膚が性的な問題を引き起こした程度
　ｘ．皮膚の処置が問題になった程度。
【０４０９】
　各回答は、以下からなる群から選択することができる：
　ｉ．「非常に」
　ｉｉ．「かなり」
　ｉｉｉ．「僅かに」
　ｉｖ．「全く」
　ｖ．「無関係」
【０４１０】
　本方法は、
　各回答に、「非常に」にはスコア３を割り当て、「かなり」にはスコア２を割り当て、「僅かに」にはスコア１を割り当て、「全く」、「無関係」または質問に未回答にはスコア０を割り当てる、回答スコアを割り当てること、および
　回答スコアを合計して、ＤＱＬＩスコアを計算することをさらに含むことができる。
【０４１１】
　ベースラインＤＱＬＩ指数は、ＡＤが対象の生活に中程度の効果、大きな効果または極端に大きな効果を有することを示す任意の指数である。ベースラインＤＱＬＩスコアは、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、少なくとも２０、少なくとも２１、少なくとも２２、少なくとも２３、少なくとも２４、少なくとも２５、６～３０、６～１０、１１～２０、および２１～３０からなる群から選択することができる。
【０４１２】
　抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその断片の第１の注射は、ベースラインＤＱＬＩスコアが決定されるのと同じ日に投与することができる。
【０４１３】
　一部の実施形態は、ベースラインＤＱＬＩスコアを決定することをさらに含むことができる。
【０４１４】
臨床帰結に基づく　－　ＤＱＬＩ
　一部の実施形態は、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくとも１５日後に投与後ＤＱＬＩスコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含

むことができる。抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくとも７日後または少なくとも１５日後に投与後ＤＱＬＩスコアを取得することは、抗体またはその断片の作用に起因してＤＱＬＩスコアの変化を確実に観察できる最も早い時期であると予想されるが、投与から評価までのいずれかの臨床的に適切な遅延を採用することもできる。投与後ＤＱＬＩスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ７日後、少なくともおよそ１５日後、少なくともおよそ２９日後、少なくともおよそ５７日後、少なくともおよそ８５日後、少なくともおよそ１１３日後、少なくともおよそ１６９日後および／または少なくともおよそ２５３日後に決定することができる。投与後ＤＱＬＩスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与のおよそ７日後、およそ１５日後、およそ２９日後、およそ５７日後、およそ８５日後、およそ１１３日後、およそ１６９日後および／またはおよそ２５３日後に決定することができる。投与後ＤＱＬＩスコアは、導入期の終了時に決定することができる。

【０４１５】

投与後ＤＱＬＩスコアは、０～１；２～５；６～１０；１１～２０および２１～３０からなる群から選択することができる。投与後ＤＱＬＩスコアは、ベースラインＤＱＬＩスコアに対して、少なくとも４ポイント、少なくとも５ポイント、少なくとも６ポイント、少なくとも７ポイント、少なくとも８ポイント、少なくとも９ポイント、少なくとも１０ポイント、少なくとも１５ポイントまたは少なくとも２０ポイント低減される。投与後ＤＱＬＩスコアは、ベースラインＤＱＬＩスコアに対して少なくとも２．２ポイントまたは少なくとも６．９ポイント低減される。投与後ＤＱＬＩスコアは、ベースラインＤＱＬＩスコアに対して少なくとも４ポイント低減される。投与後ＤＱＬＩスコアは、ベースラインＤＱＬＩスコアに対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％または少なくとも９０％低減される。投与後ＤＱＬＩスコアは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の追加の投与を行わずに：

（ａ）最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月もしくは少なくとも６ヶ月間；または

（ｂ）少なくとも約４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９もしくは２５３日

維持される。

【０４１６】

一部の実施形態は、１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＤＱＬＩスコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含むことができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＤＱＬＩスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１５日後、少なくともおよそ２９日後、少なくともおよそ５７日後、少なくともおよそ８５日後、少なくともおよそ１１３日後、少なくともおよそ１６９日後および／または少なくともおよそ２５３日後に決定することができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＤＱＬＩスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２９日後、およそ５７日後、およそ８５日後、およそ１１３日後、およそ１６９日後および／またはおよそ２５３日後に決定することができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＤＱＬＩスコアは、導入期の終了時に決定することができる。

【０４１７】

１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＤＱＬＩスコアは、０～１；２～５；６～１０；１１～２０および２１～３０からなる群から選択することができる。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＤＱＬＩスコアは、ベースラインＤＱＬＩスコアに対して、少なくとも４ポイント、少なくとも５ポイント、少なくとも６ポイント、少なくとも７ポイント、少なくとも８ポイント、少なくとも９ポイント、少なくとも１０ポイント、少なくとも１５ポイントまたは少なくとも２０ポイント低減される。１つまたはそれ以上のさらなる投与

後ＤＱＬＩスコアは、ベースラインＤＱＬＩスコアに対して少なくとも２．２ポイントまたは少なくとも６．９ポイント低減される。１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＤＱＬＩスコアは、ベースラインＤＱＬＩスコアに対して少なくとも４ポイント低減される。

【０４１８】

投与後ＤＱＬＩスコアおよび／または１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＤＱＬＩスコアを決定することは、対象が過去１週間にわたり皮膚の問題が生活にどの程度影響を及ぼしたかについて、以下の項目について回答することを含む：

ｉ．皮膚のかゆみ、ひりひり感、痛みまたはずきずき感の程度、

ｉｉ．皮膚のせいで恥ずかしい思いをしたり、自意識過剰になった程度、

ｉｉｉ．買い物に行くとき、または家もしくは庭の手入れをするときに、皮膚が邪魔になった程度、

ｉｖ．皮膚が着る服に影響を与えた程度、

ｖ．皮膚が社会活動またはレジャー活動に影響を及ぼした程度、

ｖｉ．皮膚のために、スポーツをすることが困難になった程度

ｖｉｉ．皮膚が仕事や勉強の妨げになったかどうか、またはなっていない場合は、皮膚が仕事や勉強で問題になった程度、

ｖｉｉｉ．皮膚のせいでパートナーまたは親しい友人もしくは親戚のいずれかと問題が生じた程度、

ｉｘ．皮膚が性的な問題を引き起こした程度

ｘ．皮膚の処置が問題になった程度。

【０４１９】

各回答は、以下からなる群から選択することができる：

ｉ．「非常に」

ｉｉ．「かなり」

ｉｉｉ．「僅かに」

ｉｖ．「全く」

ｖ．「無関係」

本方法は、

各回答に、「非常に」にはスコア３を割り当て、「かなり」にはスコア２を割り当て、「僅かに」にはスコア１を割り当て、「全く」、「無関係」または質問に未回答にはスコア０を割り当てる、回答スコアを割り当てること、および

回答スコアを合計して、ＤＱＬＩスコアを計算することをさらに含むことができる。

【０４２０】

投与後ＤＱＬＩスコアおよび／またはさらなる投与後ＤＱＬＩスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１１３日後に決定することができ、投与後ＤＱＬＩスコアおよび／またはさらなる投与後ＤＱＬＩスコアは、ベースラインＤＱＬＩスコアに対して少なくとも４ポイント低減される。投与後ＤＱＬＩスコアおよび／またはさらなる投与後ＤＱＬＩスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１６９日後に決定することができ、投与後ＤＱＬＩスコアおよび／またはさらなる投与後ＤＱＬＩスコアは、ベースラインＤＱＬＩスコアに対して少なくとも４ポイント低減される。投与後ＤＱＬＩスコアおよび／またはさらなる投与後ＤＱＬＩスコアは、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２５３日後に決定することができ、投与後ＤＱＬＩスコアおよび／またはさらなる投与後ＤＱＬＩスコアは、ベースラインＤＱＬＩスコアに対して少なくとも４ポイント低減される。アトピー性皮膚炎は、処置用量としての第３の注射後の少なくとも４ポイントのＤＱＬＩスコアの低減によって証明されるように処置することができる。ＤＱＬＩスコアの低減は、処置用量としての最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月または少なくとも６ヶ月間持続する。

【０４２１】

ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有

効量の患者への投与は、ＤＱＬＩスコアの減少をもたらす。一部の実施形態は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後（例えば、負荷用量約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇと、それに続く抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片２５０ｍｇの皮下投与後）４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９、２５３日目またはそれ以降に少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％またはそれを超えるＤＱＬＩスコアのベースラインからの減少をもたらす治療方法を含む。投与後ＤＱＬＩスコアは、ベースラインＤＱＬＩスコアに対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％または少なくとも９０％低減される。ベースラインＤＱＬＩスコアに対する投与後ＤＱＬＩスコアの低減は、本明細書で開示される任意の時点または任意の時点の間の、任意のベースラインＤＱＬＩスコアおよび任意の投与後ＤＱＬＩスコアに由来する可能性がある。ある特定の例示的な実施形態では、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の対象への投与は、場合により、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の第１の投与後およそ１１３日目に、少なくとも２０％、少なくとも３０％または少なくとも３５％のＤＱＬＩスコアのベースラインからの減少をもたらす。

【０４２２】

ある特定の実施形態によれば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量の患者への投与は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後（例えば、負荷用量約６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇと、それに続く抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片２５０ｍｇの皮下投与後）４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９、２５３日目またはそれ以降に最小臨床重要差（ＭＣＩＤ）に等しいまたはそれを超えるＤＱＬＩスコアの減少をもたらす。

【０４２３】

さらなる構成では、ＯＸ４０Ｌアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含む、上述の実施形態が提供される。

【０４２４】

集団レベルの臨床効果

一部の実施形態の有利な効果は、平均効果のような複数の対象にわたる効果を考慮して、集団レベルで記述される。集団レベルでの効果は、対照に対するものである。対照はプラセボである。対照は未処置患者である。対照は、処置前に得られた対象のベースラインの平均値などのベースラインである。一部の実施形態の効果には、以下が含まれる：

・評価においてＩＧＡ－ＡＤ　０／１を達成する患者の比率で少なくとも３５％の改善。この改善は、第１の用量の投与のおよそ１６週間後に行われる評価で見ることができる。

・さらなる評価において、ＩＧＡ－ＡＤ　０／１を達成する患者の比率でさらにおよそ５％の改善。この改善は、第１の用量の投与のおよそ１６週間から２４週間後に行われる評価で見ることができる。

・評価においてＥＡＳＩ７５を達成する患者の比率で少なくとも４０％の改善。この改善は、第１の用量の投与のおよそ１６週間後に行われる評価で見ることができる。

・さらなる評価において、ＥＡＳＩ７５を達成する患者の比率でさらにおよそ１０％の改善。この改善は、第１の用量の投与のおよそ１６週間から２４週間後に行われる評価で見ることができる。

・評価においてＥＡＳＩ９０を達成する患者の比率で少なくとも３５％の改善。この改善は、第１の用量の投与のおよそ１６週間後に行われる評価で見ることができる。

・さらなる評価において、ＥＡＳＩ９０を達成する患者の比率でさらにおよそ５％の改

善。この改善は、第１の用量の投与のおよそ２４週間後に行われる評価で見ることができる。
・評価においてそう痒症ＮＲＳスコアで少なくとも４ポイントの改善を達成する患者の比率で少なくとも≧２５％の改善。この改善は、第１の用量の投与のおよそ１６週間後に行われる評価で見ることができる。
・評価において、そう痒症ＮＲＳで少なくとも４ポイントの改善を達成する患者の比率でさらにおよそ５％の改善。この改善は、第１の用量の投与のおよそ２４週間後に行われる評価で見ることができる。
・第３の処置用量後にＥＡＳＩスコアが少なくとも４０％低減し、ＥＡＳＩスコアの低減が最終用量の投与後少なくとも２ヶ月間持続すること。

【０４２５】
上記の効果のいずれか１つまたはそれ以上は、アトピー性皮膚炎が処置されたことの証拠とすることができる。

【０４２６】
別の実施形態は、患者においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を含む医薬組成物を患者に投与することを含み、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与が：
ａ．少なくとも２ポイントのｖＩＧＡスコアのベースラインからの減少、または
ｂ．ベースラインからの問題がないまたはほとんど問題がない皮膚（ｖＩＧＡ０／１）の達成
からなる群から選択される少なくとも１つの改善をもたらす、方法に関する。

【０４２７】
別の実施形態は、患者においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を含む医薬組成物を患者に投与することを含み、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与が：
ａ．少なくとも５０％のＥＡＳＩスコアのベースラインからの減少、または
ｂ．少なくとも７５％のＥＡＳＩスコアのベースラインからの減少、または
ｃ．ＥＡＳＩ－７５の達成、または
ｄ．ＥＡＳＩ－９０の達成、または
ｅ．少なくとも３ポイントそう痒ＮＲＳを達成する、または
ｆ．少なくとも４ポイントそう痒ＮＲＳを達成する、または
ｇ．少なくとも５０％のＳＣＯＲＡＤ指数のベースラインからの減少、または
ｈ．少なくとも５５％のＳＣＯＲＡＤ指数のベースラインからの減少、または
ｉ．少なくとも６０％の罹患ＢＳＡのベースラインからの減少、
ｊ．少なくとも７０％の罹患ＢＳＡのベースラインからの減少
からなる群から選択される少なくとも１つの改善をもたらす、方法に関する。

【０４２８】
別の実施形態は、患者において炎症性疾患、炎症性障害、免疫媒介性疾患、免疫媒介性障害、炎症性皮膚障害、アトピー性皮膚炎または中程度から重度のアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を含む医薬組成物を患者に投与することを含み、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与が、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択される少なくとも１つのバイオマーカーの血清レベルの低下をもたらす、方法に関する。

【０４２９】
上述の方法のある特定の実施形態によれば、改善の少なくとも１つは、１６週目に達成される。上述の方法のある特定の実施形態によれば、改善の少なくとも１つは、最終用量後少なくとも１２週間または少なくとも２４週間維持される。

【０４３０】
さらなる構成では、ＯＸ４０Ｌアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性断片の治療上

有効量を投与することを含む、上述の実施形態が提供される。
【０４３１】
小児への投与
アトピー性皮膚炎は幼児期に発症する場合がある。したがって、小児は処置にとって重要な群である。投与には患者の体重が考慮されるため、小児に投与される用量は成人に投与される用量よりも少ない可能性がある。対象は、１２～１８歳の年齢である。対象は、６ヶ月から１１歳の年齢を有する場合もある。対象は、１２～１７歳の年齢を有する場合もある。
【０４３２】
使用される用量に応じて、抗体またはその断片は、体重を考慮して患者に最適な投与経路を決定する臨床医の判断に基づいて、静脈内または皮下のいずれかに投与することができる。
【０４３３】
製剤
ＫＹ１００５のような抗ＯＸ４０Ｌ抗体のＩＶおよびＳＣ製剤は、ＩＶおよび皮下集団ＰＫモデルにおいて驚くほど一貫した薬物動態（ＰＫ）パラメーター推定値を示すことが分かっている。観察された利点の一つは、線形ＰＫであり（健康な対象においておよそ０．４５ｍｇ／ｋｇなどの低用量で見られるいくつかの非直線性を除く）、これによりＰＫモデルはＩＶ投与と皮下投与の両方について「線形２コンパートメント分布モデル」として記述することができる。ここで、「線形」という用語は、クリアランスを指し、これは、クリアランス速度（ＣＬ）および中心コンパートメントから第２コンパートメントへのクリアランス速度（Ｑ１）（これらは両方とも、本明細書で開示されるデータにおいて線形であることが示されている）を包含する。この所見はＡＤ患者でも健康な患者でも同じである。理論に拘束されることなく、これはＯＸ４０Ｌの発現が低いため、薬物の濃度（あるいは時間）に基づいてクリアランス速度が変化しないことに関係している場合がある。
【０４３４】
ＫＹ１００５のような抗ＯＸ４０Ｌ抗体のＩＶおよびＳＣ製剤は、驚くほど低い免疫原性を示すことが分かっている。治療用タンパク質に対する有害な免疫応答の１つの構成要素は、抗薬物抗体（ＡＤＡ）の形成である。治療用タンパク質に対する免疫反応の結果は、臨床的意義のない一過性のＡＤＡの出現から、生命を脅かす重度の状態まで様々である。好ましくない免疫応答が臨床的にもたらす可能性のある結果には、治療用タンパク質の有効性の喪失およびアナフィラキシーのような重篤な急性免疫作用が含まれる。ＡＤＡは、治療用タンパク質とその標的との薬力学的相互作用を妨害するか、薬物動態プロファイルを変化させることにより、治療用タンパク質の有効性に影響を及ぼす可能性がある。
【０４３５】
欧州医薬品庁（ＥＭＡ、Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｍｅｄｉｃｉｎｅｓ Ａｇｅｎｃｙ）の「治療用タンパク質の免疫原性評価に関するガイドライン（Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅ ｏｎ Ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｉｃｉｔｙ ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｐｒｏｔｅｉｎｓ）」（２０１７年５月１８日、ＥＭＥＡ／ＣＨＭＰ／ＢＭＷＰ／４２８３２／２００５ Ｒｅｖ１、ヒト用医薬品委員会（ＣＨＭＰ、Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ ｆｏｒ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ ｆｏｒ Ｈｕｍａｎ Ｕｓｅ））に記載されているように、静脈内に与えられた製品は、皮下に与えられた薬物よりも免疫原性が低い場合がある。したがって、ＫＹ１００５のような抗ＯＸ４０Ｌ抗体の集団ＰＫプロファイル製剤が、ＩＶ投与のシナリオと皮下投与のシナリオ（１回の皮下投与に基づく）とで非常に類似していることは驚くべきことである。本明細書で開示されたデータからは、ＡＤＡの意味のある効果は明らかではない。
【０４３６】
一部の実施形態では、ＫＹ１００５のような抗ＯＸ４０Ｌ抗体のＩＶおよびＳＣ製剤は、適切な移動、送達、耐性などをもたらす適切な担体、賦形剤、および他の薬剤と共に製

剤化される。適切な製剤は、すべての製薬化学者に知られている処方集に多数見出すことができる：Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ．Ｐｏｗｅｌｌら「Ｃｏｍｐｅｎｄｉｕｍ ｏｆ ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ ｆｏｒ ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎｓ」ＰＤＡ（１９９８）Ｊ Ｐｈａｒｍ Ｓｃｉ Ｔｅｃｈｎｏｌ．５２：２３８～３１１頁を参照されたい。

【０４３７】

さらなる構成では、ＯＸ４０Ｌアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含む、上述の実施形態が提供される。

【０４３８】

製品

抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む液体製剤は、医療用容器、例えば、バイアル、シリンジ、ＩＶ容器または注射用デバイス（例えば、皮下注射用デバイス）に含有できる。一例では、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む液体製剤は、ｉｎ ｖｉｔｒｏ、例えば、滅菌容器内にある。

【０４３９】

したがって、一部の実施形態は以下も提供する：

・抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む液体製剤を含有するガラスバイアル。

・抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む液体製剤を含有する薬物送達デバイス。

・抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む液体製剤を含有する充填済みシリンジ。

・抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む液体製剤を含有する微量注入器。

・抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む液体製剤を含有するペン型送達デバイス。ペン型送達デバイスは、再使用可能なペン型送達デバイスである。ペン型送達デバイスは、使い捨てペン型送達デバイスである。

・抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む液体製剤を含有する自動注射器送達デバイス。

【０４４０】

薬物送達デバイスの例としては、ＩＳＯ１１６０８－１：２０１４（Ｅ）の５．２項の表１に記載されている針ベースの注射システムを挙げることができる。ＩＳＯ１１６０８－１：２０１４（Ｅ）に記載されているように、針ベースの注射システムは、複数用量容器システムおよび単回用量（部分的または完全な排除を伴う）容器システムに大別することができる。容器は、交換可能な容器であっても、一体型の非交換可能な容器であってもよい。

【０４４１】

ＩＳＯ１１６０８－１：２０１４（Ｅ）にさらに記載されているように、複数用量容器システムは、交換可能な容器を備えた針ベースの注射デバイスを含むことができる。このようなシステムでは、各容器は複数用量を保持し、その大きさは固定されていても変であってもよい（ユーザーによって事前に設定される）。別の複数用量容器システムは、一体化された交換不可能な容器を含む針ベースの注射デバイスを含むことができる。このようなシステムでは、各容器は複数用量を保持し、その大きさは固定されていても変であってもよい（ユーザーによって事前に設定される）。

【０４４２】

ＩＳＯ１１６０８－１：２０１４（Ｅ）にさらに記載されているように、単回用量容器システムは、交換可能な容器を備えた針ベースの注射デバイスを含むことができる。このようなシステムの一例では、各容器は単回用量を保持し、それによって送達可能な容量全体が排出される（完全排除）。さらなる例では、各容器は単回用量を保持し、それによって送達可能量の一部が排出される（部分排除）。ＩＳＯ１１６０８－１：２０１４（Ｅ）

にも記載されているように、単回用量容器システムは、一体化された交換不可能な容器を有する針ベースの注射デバイスを含むことができる。このようなシステムの一例では、各容器は単回用量を保持し、それによって送達可能な容量全体が排出される（完全排除）。さらなる例では、各容器は単回用量を保持し、それによって送達可能量の一部が排出される（部分排除）。

【０４４３】

一部の実施形態では、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイスまたは自動注射器は、最大１ｍＬ、最大２ｍＬまたは最大２．２５ｍＬである、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む一定量の液体製剤を含有することができる。

【０４４４】

一部の実施形態では、キットは、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイスまたは自動注射器；ならびに一部の実施形態に従って投与を指定するラベルおよび／または使用説明書を含み、ラベルまたは使用説明書は販売許可番号（例えば、ＦＤＡまたはＥＭＡの許可番号）を含む。一例では、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む液体製剤、アトピー性皮膚炎を処置する際に使用するためのパッケージおよび使用説明書を含むキットが提供される。一例では、ヒトは中国人（例えば、漢民族またはＣＨＳ民族）であり、使用説明書は中国語（例えば、北京語）である。

【０４４５】

さらなる構成では、ＯＸ４０Ｌアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含む、上述の実施形態が提供される。

【０４４６】

方法における製剤および製品

一部の実施形態では、製品は、本記載の方法の実施形態において使用することができる。

【０４４７】

一部の実施形態では、抗体またはその断片が、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイスまたは自動注射器送達デバイスから投与される方法が提供される。

【０４４８】

一部の実施形態では、抗体またはその断片が、充填済みシリンジから投与される方法が提供される。

【０４４９】

さらなる構成では、ＯＸ４０Ｌアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含む、上述の実施形態が提供される。

【０４５０】

医学的使用

本発明の実施形態は、以下の医学的使用も提供する：

・本方法の一部の実施形態に従ってアトピー性皮膚炎を処置する方法において使用するための抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片。

・本方法の一部の実施形態に従ってアトピー性皮膚炎を処置する方法において使用するための、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注射器またはキット。

・本方法の一部の実施形態に従ってアトピー性皮膚炎を処置するための医薬の製造のための抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の使用。

・本方法の一部の実施形態に従ってアトピー性皮膚炎を処置するための医薬の製造のためのガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注射器またはキットの使用。

・上記医学的使用のいずれかにおいて、アトピー性皮膚炎は慢性アトピー性皮膚炎である。

【０４５１】
一部の実施形態は、以下の医学的使用も提供する：炎症性疾患、炎症性障害、免疫媒介性疾患、免疫媒介性障害、炎症性皮膚疾患または炎症性皮膚障害。
【０４５２】
一部の実施形態は、以下の医学的使用も提供する：Ｔｈ２患者集団と非Ｔｈ２患者集団の両方または混合系表現型を有する患者集団もしくは混合系炎症応答を有する患者における炎症性疾患、炎症性障害、免疫媒介性疾患、免疫媒介性障害、炎症性皮膚疾患または炎症性皮膚障害。本発明は、以下の医学的使用も提供する：Ｔｈ２患者集団、非Ｔｈ２患者集団、高Ｔｈ２患者集団、低Ｔｈ２患者集団または非Ｔｈ２患者集団における炎症性疾患、炎症性障害、免疫媒介性疾患、免疫媒介性障害、炎症性皮膚疾患または炎症性皮膚障害。
【０４５３】
一部の実施形態は、以下の医学的使用も提供する：２型患者集団と非２型患者集団の両方または混合系表現型を有する患者集団もしくは混合系炎症応答を有する患者における炎症性疾患、炎症性障害、免疫媒介性疾患、免疫媒介性障害、炎症性皮膚疾患または炎症性皮膚障害。本発明は、以下の医学的使用も提供する：２型患者集団、非２型患者集団、高２型患者集団、低２型患者集団または非－２型患者集団における炎症性疾患、炎症性障害、免疫媒介性疾患、免疫媒介性障害、炎症性皮膚疾患または炎症性皮膚障害。
【０４５４】
さらなる構成では、ＯＸ４０Ｌアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含む、上述の実施形態が提供される。抗体
一部の実施形態では、抗体としては、以下に限定されないが、合成抗体、モノクローナル抗体、組換え産生抗体、多重特異性抗体（二重特異性抗体を含む）、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、イントラボディ、単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）（例えば、単特異性、二重特異性などを含む）、ラクダ化抗体、Ｆａｂ断片、Ｆ（ａｂ’）断片、ジスルフィド連結Ｆｖ（ｓｄＦｖ）、抗イディオタイプ（抗Ｉｄ）抗体、および上記のいずれかのエピトープ結合性断片。
【０４５５】
特に、本明細書において提供される抗体は、免疫グロブリン分子および免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、すなわち、ｈＯＸ４０Ｌ抗原に特異的に結合する抗原結合部位を含有する分子を含む。本明細書において提供される免疫グロブリン分子は、任意の型（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡおよびＩｇＹ）、クラス（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１およびＩｇＡ２）または免疫グロブリン分子のサブクラスのものである。具体的な実施形態では、本明細書において提供される抗体は、ＩｇＧ抗体、好ましくはＩｇＧ１またはＩｇＧ４である。ある特定の実施形態では、抗体は、ヒトガンマ４定常領域を含む。別の実施形態では、重鎖定常領域は、Ｆｃ－γ受容体に結合せず、例えば、Ｌｅｕ２３５Ｇｌｕ突然変異を含む。別の実施形態では、重鎖定常領域は、安定性を高めるためにＳｅｒ２２８Ｐｒｏ突然変異を含む。別の実施形態では、重鎖定常領域は、ＩｇＧ４－ＰＥである。
【０４５６】
抗体のバリアントおよび誘導体は、エピトープに特異的に結合する能力を保持する抗体断片を含む。一部の実施形態では、断片は、Ｆａｂ断片；Ｆａｂ’（Ｆａｂおよびヒンジ領域介する重鎖の付加的部分を含む単一の抗結合ドメインを含有する抗体断片）；Ｆ（ａｂ’）$_2$（重鎖のヒンジ領域において鎖間ジスルフィド結合によって接合された２つのＦａｂ’分子；Ｆａｂ’分子は、同一のまたは異なるエピトープに向けられる）；二重特異性Ｆａｂ（２つの抗原結合ドメインを有するＦａｂ分子で、そのそれぞれは異なるエピトープに向けられる）；ｓＦｖとしても知られる可変領域を含む一本鎖Ｆａｂ鎖；ジスルフィド結合Ｆｖ、またはｄｓＦｖ；ラクダ化ＶＨ（抗体の単一重鎖の可変抗原結合決定領域であり、ＶＨ界面の一部のアミノ酸は天然に存在するラクダ抗体の重鎖に見られるものである）；二重特異性ｓＦｖ（２つの抗原結合ドメインを有するｓＦｖまたはｄｓＦｖ分子で

あり、そのそれぞれは異なるエピトープに向けられる）；ダイアボディ（第１のｓＦｖのＶＨドメインが第２のｓＦｖのＶＬドメインとアセンブルし、第１のｓＦｖのＶＬドメインが第２のｓＦｖのＶＨドメインとアセンブルした際に形成される二量体化ｓＦｖ；ダイアボディの２つの抗原結合領域は、同一のまたは異なるエピトープに向けられる）；およびトリアボディ（ダイアボディに類似する方法で形成されるが、３つの抗原結合ドメインが単一の複合体中で作出される三量体化ｓＦｖ；３つの抗原結合ドメインは、同一のまたは異なるエピトープに向けられる）。抗体の誘導体は、抗体における結合部位（ａｎｔｉｂｏｄｙ　ｃｏｍｂｉｎｉｎｇ　ｓｉｔｅ）の１つまたはそれ以上のＣＤＲ配列も含む。ＣＤＲ配列は、２つ以上のＣＤＲ配列が存在する場合、足場上で一緒に連結される。ある特定の実施形態では、抗体は、一本鎖Ｆｖ（「ｓｃＦｖ」）を含む。ｓｃＦｖは、抗体のＶＨドメインおよびＶＬドメインを含む抗体断片であり、これらのドメインは単一のポリペプチド鎖に存在する。一般に、ｓｃＦｖポリペプチドは、ＶＨドメインとＶＬドメインとの間にポリペプチドリンカーをさらに含み、ｓｃＦｖが抗原結合のための所望の構造を形成することを可能にする。ｓｃＦｖについて検討するために、Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ　ｉｎ　Ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ　ｏｆ　Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ　Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ　ａｎｄ　Ｍｏｏｒｅ　ｅｄｓ．Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，ｐｐ．２６９－３１５（１９９４）を参照されたい。

【０４５７】

一部の実施形態では、抗体は、鳥類および哺乳動物を含む任意の動物起源に由来する（例えば、ヒト、マウス、ロバ、ヒツジ、ウサギ、ヤギ、モルモット、ラクダ、ウマ、またはニワトリ）。ある特定の実施形態では、本発明の抗体は、ヒト抗体またはヒト化モノクローナル抗体である。本明細書で使用される場合、「ヒト」抗体は、ヒト免疫グロブリンのアミノ酸配列を有する抗体を含み、ヒト免疫グロブリンライブラリーまたはヒト遺伝子に由来する抗体を発現するマウスから単離された抗体を含む。

【０４５８】

一部の実施形態では、抗体は、完全ヒト抗体、例えば、ｈＯＸ４０Ｌポリペプチド、ｈＯＸ４０Ｌポリペプチド断片、またはｈＯＸ４０Ｌエピトープに特異的に結合する完全ヒト抗体である。このような完全ヒト抗体は、完全マウス抗体（または他の完全もしくは部分的非ヒト種抗体）、ヒト化抗体、またはキメラ抗体よりも有利であり、対象に投与された場合に、非完全ヒト抗体（例えば、他の種に由来する抗ｈＯＸ４０Ｌ抗体）を対象とする免疫応答などの望ましくないまたは不必要な副作用の発生を最小限にする。

【０４５９】

一部の実施形態では、抗体は、単一特異性、二重特異性、三重特異性またはそれよりも多重特異性である。多重特異性抗体は、ｈＯＸ４０Ｌポリペプチドの異なるエピトープに対して特異的であるか、またはｈＯＸ４０Ｌポリペプチドと、異種ポリペプチドもしくは固体支持材料などの異種エピトープとの両方に対して特異的である。一部の実施形態では、本明細書において提供される抗体は、ｈＯＸ４０Ｌポリペプチドの所与のエピトープに対して単一特異性であり、他のエピトープに特異的に結合しない。

【０４６０】

本明細書に記載の抗ｈＯＸ４０Ｌ抗体または断片を生じるＢ細胞（例えば、不死化Ｂ細胞）またはハイブリドーマも本明細書において提供される。

【０４６１】

ある特定の実施形態では、ｈＯＸ４０Ｌエピトープに特異的に結合する単離された抗体が本明細書において提供され、抗体によるｈＯＸ４０Ｌエピトープへの結合は、抗体または断片によって競合的にブロックされる（用量依存的に）。抗体は、完全ヒト抗体であってもそうでなくてもよい。一部の実施形態では、抗体は、完全ヒト抗ｈＯＸ４０Ｌモノクローナル抗体、さらにより好ましくは完全ヒトアンタゴニスト抗ｈＯＸ４０Ｌモノクローナル抗体である。使用することができる例示的な競合ブロッキング試験は、本明細書の実施例において提供される。

【０４６２】
一部の実施形態では、抗体または断片は、細胞表面に発現されたｈＯＸ４０Ｌに結合するためにＯＸ４０受容体（またはその融合タンパク質）と競合する（例えば、用量依存的に）。一部の実施形態では、抗体または断片は、可溶性ｈＯＸ４０Ｌに結合するためにＯＸ４０受容体（またはその融合タンパク質）と競合する（例えば、用量依存的に）。使用することができる例示的な競合結合アッセイは、本明細書の実施例において提供される。一実施形態では、抗体または断片は、細胞表面に発現したＯＸ４０Ｌ、例えばｈＯＸ４０ＬへのｈＯＸ４０Ｌの結合を部分的または完全に阻害する。別の実施形態では、抗体は、可溶性ｈＯＸ４０ＬのｈＯＸ４０Ｌの結合を部分的または完全に阻害する。一部の実施形態では、抗体または断片は、細胞表面に発現したＯＸ４０を有する細胞からのＣＣＬ２０、ＩＬ－８、および／もしくはＲＡＮＴＥＳ、またはＩＮＦ－γ、ＴＮＦ－αもしくはＩＬ－２、特にＩＮＦ－γの分泌を部分的または完全に阻害する。ある特定の実施形態では、ＯＸ４０を発現する細胞は、大腸上皮細胞である。

【０４６３】
一部の実施形態では、抗体は、ｈＯＸ４０Ｌに特異的に結合する完全ヒトモノクローナル抗体、例えば完全ヒトアンタゴニストモノクローナル抗体である。一部の実施形態では、抗体は、ＯＸ４０Ｌアンタゴニスト抗体である。一部の実施形態では、抗体は、完全ヒトモノクローナル抗体、例えば完全ヒトＯＸ４０Ｌアンタゴニストモノクローナル抗体である。

【０４６４】
一部の実施形態では、本明細書において提供される抗体または断片は、ｈＯＸ４０Ｌポリペプチド（例えば、ｈＯＸ４０Ｌポリペプチドの三量体形態において）の三次元表面特徴であるｈＯＸ４０Ｌエピトープに結合する。エピトープに寄与するｈＯＸ４０Ｌポリペプチドの領域は、ポリペプチドの連続的アミノ酸であるか、またはエピトープは、ポリペプチドの２つ以上の非連続的領域から一緒になっている。ｈＯＸ４０Ｌエピトープは、（ａ）ｈＯＸ４０Ｌの三量体形態（「三量体ｈＯＸ４０Ｌエピトープ」）、（ｂ）ｈＯＸ４０Ｌの単量体形態（「単量体ｈＯＸ４０Ｌエピトープ」）、（ｃ）ｈＯＸ４０Ｌの三量体形態と単量体形態の両方、（ｄ）ｈＯＸ４０Ｌの三量体形態であるが単量体形態でないもの、または（ｅ）ｈＯＸ４０Ｌの単量体形態であるが三量体形態でないものに存在する。

【０４６５】
例えば、一部の実施形態では、エピトープは、三量体（天然の）形態でのみ存在するかまたは結合可能であるが、抗ｈＯＸ４０Ｌ抗体による単量体（変性）形態では存在しないかまたは結合可能ではない。他の実施形態では、ｈＯＸ４０Ｌエピトープは、ｈＯＸ４０Ｌポリペプチド（例えば、ｈＯＸ４０Ｌポリペプチドの三量体形態または単量体形態において）の直鎖状特徴である。本明細書において提供される抗体は、（ａ）ｈＯＸ４０Ｌの単量体形態のエピトープ、（ｂ）ｈＯＸ４０Ｌの三量体形態のエピトープ、（ｃ）ｈＯＸ４０Ｌの三量体形態ではなく単量体形態のエピトープ、（ｄ）ｈＯＸ４０Ｌの単量体形態ではなく三量体形態のエピトープ、または（ｅ）ｈＯＸ４０Ｌの単量体形態と三量体形態の両方に特異的に結合することができる。一部の実施形態では、本明細書において提供される抗体は、ｈＯＸ４０Ｌの三量体形態のエピトープに特異的に結合するが、ｈＯＸ４０Ｌの単量体形態のエピトープには特異的に結合しない。

【０４６６】
一部の実施形態は、ｈＯＸ４０Ｌエピトープに特異的に結合する抗体も提供し、この抗体は、ｈＯＸ４０Ｌ抗原に特異的に結合する本明細書に記載のＶＨドメイン、ＶＨ　ＣＤＲ、ＶＬドメイン、およびＶＬ　ＣＤＲの誘導体を含む。一部の実施形態は、実施例において開示される抗体の誘導体を含む抗体も提供し、前記抗体はｈＯＸ４０Ｌエピトープに特異的に結合する。当業者に公知の標準的な方法を使用して、分子をコードする核酸配列に突然変異を導入することができ、例えば、アミノ酸置換をもたらす部位特異的突然変異誘発およびＰＣＲ媒介性突然変異誘発が含まれる。好ましくは、誘導体は、元の分子に対して、２５個未満のアミノ酸置換、２０個未満のアミノ酸置換、１５個未満のアミノ酸置

換、１０個未満のアミノ酸置換、５個未満のアミノ酸置換、４個未満のアミノ酸置換、３個未満のアミノ酸置換、または２個未満のアミノ酸置換を含む。別の実施形態では、誘導体は、保存的アミノ酸置換を有する。一部の実施形態では、誘導体は、１つまたはそれ以上の予測された非必須アミノ酸残基においてなされた保存的アミノ酸置換を有する。あるいは、飽和突然変異誘発法などにより、突然変異をコード配列の全部または一部に沿ってランダムに導入し、得られた突然変異体を生物活性についてスクリーニングし、活性を保持する突然変異体を特定することができる。突然変異誘発の後、コードされたタンパク質が発現し、タンパク質の活性を決定することができる。

【０４６７】

別の実施形態では、ｈＯＸ４０Ｌエピトープに特異的に結合する抗体は、配列表の可変ドメインアミノ酸配列と少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％同一である可変ドメインアミノ酸配列を含む。

【０４６８】

具体的な実施形態では、抗体は、完全ヒト抗ヒト抗体、例えば、完全ヒトモノクローナル抗体である。完全ヒト抗体は、当技術分野で公知の任意の方法によって産生することができる。例示的な方法として、内因性免疫グロブリン産生がない場合にヒト抗体のレパートリーを産生することが可能なトランスジェニック動物（例えば、マウス）のｈＯＸ４０Ｌ抗原（免疫応答を誘発することが可能な任意のｈＯＸ４０Ｌポリペプチド、および場合により、担体にコンジュゲートされたもの）による免疫化が含まれる；例えば、Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓら、（１９９３）Ｐｒｏｃ．　Ｎａｔｌ．　Ａｃａｄ．　Ｓｃｉ．、９０：２５５１頁；Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓら、（１９９３）Ｎａｔｕｒｅ、３６２：２５５　２５８（１９９３）；Ｂｒｕｇｇｅｒｍａｎｎら、（１９９３）Ｙｅａｒ　ｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．、７：３３頁を参照されたい。完全ヒト抗ｈＯＸ４０Ｌ抗体を産生する他の方法は、本明細書において提供される実施例に見出すことができる。

【０４６９】

あるいは、完全ヒト抗体は、ファージディスプレイ抗体のライブラリーをｉｎ　ｖｉｔｒｏでスクリーニングすることにより生成することができる；例えば、参照によって本明細書に組み入れる、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍら、Ｊ．　Ｍｏｌ．　Ｂｉｏｌ．、２２７：３８１（１９９１）；Ｍａｒｋｓら、Ｊ．　Ｍｏｌ．　Ｂｉｏｌ．、２２２：５８１（１９９１）を参照されたい。様々な抗体を含有するファージディスプレイライブラリーが記載されており、当業者によって容易に調製される。ライブラリーは、多様なヒト抗体配列、例えば、ヒトＦａｂ、Ｆｖ、およびｓｃＦｖ断片を含有し、これらは適切な標的に対してスクリーニングされる。

【０４７０】

一部の実施形態では、抗体および断片は、化学修飾される、すなわち、任意の種類の分子を抗体に共有結合させることによって修飾される抗体および断片を含む。例えば、限定するものではないが、抗体誘導体には、化学修飾、例えば、グリコシル化、アセチル化、ペギル化、リン酸化、アミド化、公知の保護／ブロック基による誘導体化、タンパク質切断、細胞リガンドまたは他のタンパク質への連結などによって修飾された抗体が含まれる。特定の化学的切断、アセチル化、製剤化、ツニカマイシンの代謝合成などを含むがこれらに限定されない、多数の化学的修飾のいずれかを公知の技法によって行うことができる。加えて、抗体は１つまたはそれ以上の非古典的アミノ酸を含有する。

【０４７１】

一部の実施形態は、当業者に公知のフレームワーク領域を含むｈＯＸ４０Ｌ抗原に特異的に結合する抗体（例えば、ヒトまたは非ヒト断片）も提供する。フレームワーク領域は、例えば、天然に存在する領域またはコンセンサスフレームワーク領域である。一部の実施形態では、抗体のフレームワーク領域は、ヒトである（例えば、参照によってその全体を本明細書に組み入れる、ヒトフレームワーク領域のリストに関するＣｈｏｔｈｉａら、

１９９８、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２７８：４５７～４７９頁を参照されたい）。Ｋａｂａｔら（１９９１）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ（Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｄ．Ｃ．）第５版も参照されたい。

【０４７２】

一部の実施形態は、ｈＯＸ４０Ｌ抗原に特異的に結合する抗体を提供し、前記抗体は、配列表のＣＤＲの１つまたはそれ以上のアミノ酸配列（すなわち、ＨＣＤＲ１の配列番号４、配列番号１０、配列番号３６、配列番号４２、配列番号６８、配列番号７４、配列番号９６または配列番号１０２、特に配列番号３６または配列番号４２；ＨＣＤＲ２の配列番号６、配列番号１２、配列番号３８、配列番号４４、配列番号７０、配列番号７６、配列番号９８または配列番号１０４、特に配列番号３８または配列番号４４；ＨＣＤＲ３の配列番号８、配列番号１４、配列番号４０、配列番号４６、配列番号７２、配列番号７８、配列番号１００または配列番号１０６、特に配列番号４０または配列番号４６；ＬＣＤＲ１の配列番号１８、配列番号２４、配列番号５０、配列番号５６、配列番号８２、配列番号８８、配列番号１１０または配列番号１１６、特に配列番号５０または配列番号５６；ＬＣＤＲ２の配列番号２０、配列番号２６、配列番号５２、配列番号５８、配列番号８４、配列番号９０、配列番号１１２または配列番号１１８、特に配列番号５２または配列番号５８；およびＬＣＤＲ３の配列番号２２、配列番号２８、配列番号５４、配列番号６０、配列番号８６、配列番号９２、配列番号１１４または配列番号１２０、特に配列番号５４または配列番号６０）、および以下の残基のうちの１つ、２つ、３つまたはそれ以上に１つまたはそれ以上のアミノ酸置換を有するヒトフレームワーク領域を含む：（ａ）マウス抗体フレームワーク（すなわち、ドナー抗体フレームワーク）とヒト抗体フレームワーク（すなわち、受容体抗体フレームワーク）との間で異なる稀なフレームワーク残基；（ｂ）ドナー抗体フレームワークとアクセプター抗体フレームワークとの間で異なる場合のＶｅｒｎｉｅｒゾーン残基；（ｃ）ドナー抗体フレームワークとアクセプター抗体フレームワークとの間で異なるＶＨ／ＶＬ界面の鎖間パッキング残基；（ｄ）ドナー抗体フレームワークとアクセプター抗体フレームワーク配列との間で異なるカノニカルな残基、特にマウス抗体ＣＤＲループのカノニカルな分類の定義に重要なフレームワーク領域；（ｅ）ＣＤＲに隣接する残基；（ｇ）抗原と相互作用可能な残基；（ｈ）ＣＤＲと相互作用可能な残基；および（ｉ）ＶＨドメインとＶＬドメインとの間の接触残基。ある特定の実施形態では、上記で特定された残基のうちの１つ、２つ、３つまたはそれ以上に１つまたはそれ以上のアミノ酸置換を有するヒトフレームワーク領域を含むｈＯＸ４０Ｌ抗原に特異的に結合する抗体は、アンタゴニストｈＯＸ４０Ｌ抗体である。

【０４７３】

一部の実施形態は、ｈＯＸ４０Ｌ抗原に特異的に結合する抗体を包含し、前記抗体は、配列表のＶＨドメインおよび／またはＶＬドメインのアミノ酸配列（すなわち、ＶＨドメインの配列番号２、配列番号３４、配列番号６６または配列番号９４、特に配列番号３４；ＶＬドメインの配列番号１６、配列番号４８、配列番号８０、または配列番号１０８、特に配列番号４８）を含むが、フレームワーク領域に突然変異（例えば、１つまたはそれ以上のアミノ酸置換）を有する。ある特定の実施形態では、ｈＯＸ４０Ｌ抗原に特異的に結合する抗体は、ＶＨドメインおよび／またはＶＬドメインのフレームワーク領域に１つまたはそれ以上のアミノ酸置換を有する、実施例に開示された抗体のＶＨドメインおよび／またはＶＬドメインまたはその抗原結合性断片のアミノ酸配列を含む。

【０４７４】

一部の実施形態では、本明細書において提供される抗体は、ｈＯＸ４０Ｌ　ｈＯＸ４０の結合を減少させるかもしくは阻害し、ならびに／または対象（例えば、ヒト対象）におけるＣＣＬ２０、ＩＬ８および／もしくはＲＡＮＴＥＳ、もしくはＩＮＦ－γ、ＴＮＦ－αもしくはＩＬ－２、特にＩＮＦ－γの分泌などのｈＯＸ４０Ｌ生物活性を低下させるかもしくは阻害する。ある特定の実施形態では、本明細書において提供される抗体、例えば

、ヒト抗ｈＯＸ４０Ｌモノクローナル抗体は、可溶性または細胞表面に発現したｈＯＸ４０ＬのｈＯＸ４０への結合を減少させるかもしくは阻害し、ならびに／または対象における、可溶性もしくは細胞表面に発現したｈＯＸ４０Ｌとの接触後のＣＣＬ２０および／もしくはＲＡＮＴＥＳ、もしくはＩＮＦ－γ、ＴＮＦ－αもしくはＩＬ－２、特にＩＮＦ－γの分泌を低下させるかもしくは阻害する。ｈＯＸ４０ＬのｈＯＸ４０への結合についての本明細書において提供される抗体のブロッキング活性は、実施例において記載されているアッセイを使用して検出することができる。本明細書において提供されるｈＯＸ４０Ｌ抗体によるＯＸ４０を発現する細胞の生物活性の阻害は、実施例において記載されているアッセイを使用して検出することができる。

【０４７５】

一部の実施形態は、ｈＯＸ４０Ｌ抗原に特異的に結合する本明細書において提供される抗体および異種ポリペプチドを含む融合タンパク質も提供する。一部の実施形態では、抗体が融合する異種ポリペプチドは、抗体を、細胞表面に発現したｈＯＸ４０Ｌを有する細胞に対して標的化するのに有用である。

【０４７６】

場合により、抗体または断片は、例えば、本明細書で開示されるＳＰＲ条件下で、ＳＰＲによって決定した場合に、１ｍＭ未満、１０００ｎＭ～１００ｎＭ、１００ｎＭ～１０ｎＭ、１０ｎＭ～１ｎＭ、１０００ｐＭ～５００ｐＭ、５００ｐＭ～２００ｐＭ、２００ｐＭ未満、２００ｐＭ～１５０ｐＭ、２００ｐＭ～１００ｐＭ、１００ｐＭ～１０ｐＭ、１０ｐＭ～１ｐＭ、例えば、１ｍＭ～１ｐＭ（例えば、１ｍＭ～１００ｐＭ；１０ｎＭ～１００ｐＭ；１ｎＭ～１０ｐＭ；または１００ｐＭ～１ｐＭ）の範囲の親和性（見かけの親和性、Ｋｄ）でｈＯＸ４０Ｌに特異的に結合する。加えてまたはあるいは、抗体または断片は、例えば、本明細書で開示されるＳＰＲ条件下で、ＳＰＲによって決定した場合に、１マイクロＭ未満、１０００ｎＭ～１００ｎＭ、１００ｎＭ～１０ｎＭ、１０ｎＭ～１ｎＭ、１０００ｐＭ～５００ｐＭ、５００ｐＭ～２００ｐＭ、２００ｐＭ未満、２００ｐＭ～１５０ｐＭ、２００ｐＭ～１００ｐＭ、１００ｐＭ～１０ｐＭ、１０ｐＭ～１ｐＭ、例えば、１ｍＭ～１ｐＭ（例えば、１ｍＭ～１００ｐＭ；１０ｎＭ～１００ｐＭ；１ｎＭ～１０ｐＭ；または１００ｐＭ～１ｐＭ）の範囲の親和性（見かけの親和性、Ｋｄ）でアカゲザルＯＸ４０Ｌに特異的に結合する。このような結合測定は、当技術分野で公知の種々の結合アッセイを使用して、例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）などの表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）を使用して、またはＰｒｏｔｅＯｎ　ＸＰＲ３６（商標）（Ｂｉｏ－Ｒａｄ（登録商標））を使用して、ＫｉｎＥｘＡ（登録商標）（Ｓａｐｉｄｙｎｅ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，　Ｉｎｃ）を使用して、またはＦｏｒｔｅＢｉｏ　Ｏｃｔｅｔ（Ｐａｌｌ　ＦｏｒｔｅＢｉｏ　Ｃｏｒｐ．）を使用して行うことができる。

【０４７７】

ＯＸ４０Ｌの結合能力、特異性および親和性（K_D、k_{off}および／またはk_{on}）は、当技術分野における任意の日常的な方法、例えば表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）によって決定することができる。「k_{on}」または「k_a」という用語は、本明細書で使用される場合、会合定数を指す。「k_d」または「k_{off}」という用語は、本明細書で使用される場合、解離定数を指す。「K_D」という用語は、本明細書で使用される場合、特定の抗体－抗原相互作用の平衡解離定数を指すことを意図する。このような結合測定は、当技術分野で公知の種々の結合アッセイを使用して、例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）などの表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）を使用して、またはＰｒｏｔｅＯｎ　ＸＰＲ３６（商標）（Ｂｉｏ－Ｒａｄ（登録商標））を使用して、ＫｉｎＥｘＡ（登録商標）（Ｓａｐｉｄｙｎｅ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，　Ｉｎｃ）を使用して、またはＦｏｒｔｅＢｉｏ　Ｏｃｔｅｔ（Ｐａｌｌ　ＦｏｒｔｅＢｉｏ　Ｃｏｒｐ．）を使用して行うことができる。

【０４７８】

一実施形態では、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）は２５℃で行われる。別の実施形態では、表面プラズモン共鳴は３７℃で行われる。

【０４７９】

一実施形態では、ＳＰＲは、生理学的ｐＨ、例えば、約ｐＨ７またはｐＨ７．６（例えば、ｐＨ７．６のＨｅｐｅｓ緩衝食塩水（ＨＢＳ－ＥＰとも称される）を使用して）で行われる。

【０４８０】

一実施形態では、ＳＰＲは、生理学的な塩レベル、例えば、１５０ｍＭのＮａＣｌで行われる。

【０４８１】

一実施形態では、ＳＰＲは、０．０５容量％を超える界面活性剤レベルで、例えば、０．０５％のＰ２０（ポリソルベート２０、例えばＴｗｅｅｎ－２０（商標））および３ｍＭのＥＤＴＡの存在下で行われる。

【０４８２】

一例では、ＳＰＲは、ｐＨ７．６の緩衝液、１５０ｍＭのＮａＣｌ、０．０５％の界面活性剤（例えば、Ｐ２０）および３ｍＭのＥＤＴＡ中、２５℃または３７℃で行われる。緩衝液は、１０ｍＭのＨｅｐｅｓを含有することができる。一例では、ＳＰＲは、ＨＢＳ－ＥＰ中、２５℃または３７℃で行われる。ＨＢＳ－ＥＰは、Ｔｅｋｎｏｖａ Ｉｎｃ（Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ；カタログ番号Ｈ８０２２）から入手可能である。

【０４８３】

一例では、抗体または断片の親和性は、以下によるＳＰＲを使用して決定される：

１．抗マウス（または抗体の定常領域の種が適合した他の適切なヒト、ラットもしくは非ヒト脊椎動物）ＩｇＧ（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）ＢＲ－１００８－３８）をバイオセンサーチップ（例えば、ＧＬＭチップ）に、例えば第一級アミンカップリングによってカップリングすること；

２．抗マウスＩｇＧ（または他の適合した種の抗体）を試験ＩｇＧ抗体に曝露させ、試験抗体をチップ上に捕捉すること；

３．１０２４ｎＭ、２５６ｎＭ、６４ｎＭ、１６ｎＭ、４ｎＭと０ｎＭ（すなわち、緩衝液のみ）の試験抗原をチップの捕捉表面を通過させること；および

４．例えば上記で議論されたＳＰＲ条件下で（例えば、生理食塩水中、２５℃で）、表面プラズモン共鳴を使用して、試験抗体の試験抗原への結合親和性を決定すること。ＳＰＲは、任意の標準的なＳＰＲ装置を使用して、例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）またはＰｒｏｔｅＯｎ ＸＰＲ３６（商標）（Ｂｉｏ－Ｒａｄ（登録商標））などによって行うことができる。

【０４８４】

捕捉表面の再生は、ｐＨ１．７にて１０ｍＭのグリシンと共に行うことができる。これにより、捕捉抗体が除去され、表面が別の相互作用に使用されるのを可能にする。結合データは、標準的な技法を使用して、例えば、ＰｒｏｔｅＯｎ ＸＰＲ３６（商標）解析ソフトウェアに固有のモデルを使用して、固有の１：１モデルに適合させることができる。

【０４８５】

別の実施形態では、本明細書に記載の抗ＯＸ４０Ｌ抗体は、およそ４００，０００～３，０００，０００Ｍ$^{-1}$ｓ$^{-1}$、例えば、およそ１，５００，０００～３，０００，０００Ｍ$^{-1}$ｓ$^{-1}$またはおよそ２，０００，０００～３，０００，０００Ｍ$^{-1}$ｓ$^{-1}$のk_{ON}または「k_a」速度（例えば、３７℃で、例えば、ＳＰＲで測定した場合）を有する。別の実施形態では、場合により、ＯＸ４０ＬはヒトＯＸ４０Ｌであり、および／または場合により、抗体はＫＹ１００５であり、k_{ON}速度は、およそ１，９００，０００Ｍ$^{-1}$ｓ$^{-1}$、およそ２，１００，０００Ｍ$^{-1}$ｓ$^{-1}$、およそ２，２００，０００Ｍ$^{-1}$ｓ$^{-1}$、およそ２，３００，０００Ｍ$^{-1}$ｓ$^{-1}$またはおよそ２，５００，０００Ｍ$^{-1}$ｓ$^{-1}$である。k_{ON}速度は、およそ２，２００，０００Ｍ$^{-1}$ｓ$^{-1}$である。別の実施形態では、場合により、ＯＸ４０Ｌはアカゲザルの ＯＸ４０Ｌであり、および／または場合により、抗体はＫＹ１００５であり、k_{ON}速度は、およそ２，３００，０００Ｍ$^{-1}$ｓ$^{-1}$、およそ２，５００，０００Ｍ$^{-1}$ｓ$^{-1}$、およそ２，５７０，０００Ｍ$^{-1}$ｓ$^{-1}$、およそ２，６００，０００Ｍ$^{-1}$ｓ$^{-1}$またはおよそ２，８００，０００Ｍ$^{-1}$ｓ$^{-1}$である。ｋｏ

$_{N}$速度は、およそ２，５７０，０００$M^{-1}s^{-1}$である。

【０４８６】

別の実施形態では、本明細書に記載の抗ＯＸ４０Ｌ抗体は、およそ０．００１００～０．００２２０s^{-1}、例えば、およそ０．００１３０～０．００２１０ｓ－１またはおよそ０．００１５０～０．００２００s^{-1}のk_{OFF}または「k_d」速度（例えば、３７℃で、例えば、ＳＰＲで測定した場合）を有する。別の実施形態では、場合により、ＯＸ４０ＬはヒトＯＸ４０Ｌであり、および／または場合により、抗体はＫＹ１００５であり、k_{OFF}速度は、およそ０．００１５０～０．００２１０s^{-1}、またはおよそ０．００１６０～０．００２００s^{-1}、例えば、およそ０．００１７０s^{-1}、およそ０．００１７５s^{-1}、およそ０．００１７７s^{-1}、およそ０．００１８０s^{-1}またはおよそ０．００１８５s^{-1}である。k_{OFF}速度は、およそ０．００１７７s^{-1}である。別の実施形態では、場合により、ＯＸ４０ＬはアカゲザルＯＸ４０Ｌであり、および／または場合により、抗体はＫＹ１００５であり、k_{OFF}速度は、およそ０．００１８０～０．００２１０s^{-1}であり、およそ０．００１８５s^{-1}、およそ０．００１９２s^{-1}またはおよそ０．００２００s^{-1}である。k_{OFF}速度は、およそ０．００１９２s^{-1}である。

【０４８７】

別の実施形態では、本明細書に記載の抗ＯＸ４０Ｌ抗体は、およそ０．０１～２．０ｎＭ、例えば、およそ０．３～１．５ｎＭまたはおよそ０．５～１．１ｎＭのK_D（例えば、３７℃で、例えば、ＳＰＲで測定した場合）を有する。別の実施形態では、場合により、ＯＸ４０ＬはヒトＯＸ４０Ｌであり、および／または場合により、抗体はＫＹ１００５であり、K_Dは、およそ０．６０～１．０ｎＭ、またはおよそ０．７０～０．９０ｎＭ、例えば、およそ０．７５ｎＭ、およそ０．８０ｎＭ、およそ０．８１ｎＭ、およそ０．８２ｎＭまたはおよそ０．８７ｎＭである。K_Dは、およそ０．８１ｎＭである。別の実施形態では、場合により、ＯＸ４０ＬはアカゲザルＯＸ４０Ｌであり、および／または場合により、抗体はＫＹ１００５であり、K_Dは、およそ０．６０～０．９０ｎＭであり、およそ０．７０ｎＭ、およそ０．７５ｎＭまたはおよそ０．８０ｎＭである。K_Dは、およそ０．７５ｎＭである。

【０４８８】

抗体２Ｄ１０（ＫＹ１００５としても公知）、１０Ａ７（ＫＹ１００７としても公知）、０９Ｈ０４および１９Ｈ０１の配列は本明細書で開示されている。各抗体２Ｄ１０、１０Ａ７、０９Ｈ０４および１９Ｈ０１に属する配列は、以下の配列表において特定される通りである。一部の実施形態では、抗体の配列は、２Ｄ１０および１０Ａ７である。したがって、抗体２Ｄ１０、１０Ａ７、０９Ｈ０４および１９Ｈ０１からの配列を含有する任意のリストは、抗体２Ｄ１０および１０Ａ７からの配列表として提示される。一部の実施形態では、抗体の配列は、２Ｄ１０である。したがって、抗体２Ｄ１０、１０Ａ７、０９Ｈ０４および１９Ｈ０１からの（または抗体２Ｄ１０および１０Ａ７からの）配列を含有する任意のリストは、抗体２Ｄ１０からの配列表として提示される。

【０４８９】

抗体またはその断片は、本明細書で開示される任意の抗体のバイオ後続品である。抗体またはその断片は、２Ｄ１０のバイオ後続品である。本明細書で使用される場合、「バイオ後続品」は、参照製品と非常に類似し、臨床的に意味のある差異のない生物学的製品である。参照製品は、本明細書で開示される任意の抗体、例えば、２Ｄ１０である。本明細書で使用される場合、生物学的製品が参照製品と「非常に類似」しているかどうかは、純度、化学的同一性および生物活性などの製品特徴を比較する公知の技法を使用して決定することができる。これらの比較試験の結果は、他の情報と共に使用され、バイオ後続品が参照製品と非常に類似していることを実証することができる。臨床的に不活性な構成成分における参照製品と提案されたバイオ後続品との間の僅かな差異は許容される。例えば、これらは、参照製品において使用されるものと比較して、安定剤または緩衝剤における僅かな差異を含むであろう。一部の事例では、異なるグリコシル化レベルは僅かな差異と考

えることができる。提案されたバイオ後続品製品と参照製品との間の何らかの差異は、バイオ後続品製品が規制当局の高い承認基準を満たしていることを確認するため、ＦＤＡなどの規制当局によって慎重に評価される。上述したように、生物学的製品の製造プロセス中に、その製品がバイオ後続品であるか参照製品であるかにかかわらず、僅かな差異（すなわち、許容される製品内差異）が予測される。参照製品とバイオ後続品の両方について、ロット間の差異（すなわち、許容される製品内の差異）は注意深く管理され、監視される。本明細書で使用される場合、生物学的製品が参照製品と「臨床的に意味のある差異がない」かどうかは、安全性、純度、および効能（安全性および効果）の点で参照製剤と臨床的に意味のある差異がないことを意味する。これは一般に、ヒトでの薬物動態学的（曝露）研究および薬力学的（応答）研究、臨床免疫原性の評価、および必要であれば追加の臨床試験を通して実証される。

【０４９０】

抗体またはその断片は、ヒトＯＸ４０Ｌ（ｈＯＸ４０Ｌ）に特異的に結合することができる。抗体は、ｈＯＸ４０ＬとｈＯＸ４０受容体との間の相互作用をブロックまたは中和することができる。拮抗作用を決定する、機能性を中和またはブロックするための方法は、本明細書に記載されている通りであるか、または当業者に周知である通りである。例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ技法は、本明細書の他の箇所に記載されているＳＰＲおよび／またはＥＬＩＳＡを含む。

【０４９１】

抗体またはその断片は、１ｎＭ～０．０１ｎＭのK_DでｈＯＸ４０Ｌに特異的に結合することができ、場合により、特異的結合は表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）によって測定される。

【０４９２】

抗体またはその断片は、ｈＯＸ４０Ｌへの結合について、０２Ｄ１０と競合する。抗体またはその断片は、ｈＯＸ４０Ｌへの結合について、抗体０２Ｄ１０と競合し、抗体または断片は、モチーフＶＲＧＸＹＹＹ（配列番号２３５）（ここで、Ｘは任意のアミノ酸である）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨドメインを含む。場合により、Ｘは、ＰまたはＧである。

【０４９３】

実施形態では、Ｘは、ＰまたはＧである。実施形態では、Ｘは、Ｐ、Ｎ、ＡまたはＧから選択される。別の実施形態では、Ｘは、Ｐ、ＧまたはＮから選択される。別の実施形態では、Ｘは、Ｐ、ＧまたはＡから選択される。

【０４９４】

一実施形態では、抗体または断片は、０２Ｄ１０の可変領域と競合する（例えば、配列番号３４の重鎖可変領域および配列番号４８の軽鎖可変領域を含む抗体と競合する）。別の実施形態では、抗体または断片は、配列番号６２の重鎖アミノ酸配列および配列番号６４の軽鎖アミノ酸配列を有する０２Ｄ１０のＩｇＧ４－ＰＥと競合する。

【０４９５】

一実施形態では、アミノ酸は、任意の天然に存在するアミノ酸である。

【０４９６】

抗体またはその断片は、場合により、ＳＰＲまたはＥＬＩＳＡを使用して決定されるように、ｈＯＸ４０ＬのＯＸ４０への特異的結合に拮抗する。したがって、抗体またはその断片は、ＯＸ４０Ｌに拮抗する抗ＯＸ４０Ｌ抗体と称される。

【０４９７】

抗体またはその断片は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体または断片の非存在下で、ＩＬ－２分泌と比較して、少なくとも５０％（例えば、５５％、６０％、６５％または７０％）、ＩＬ－２分泌を減少させ、場合により、ＩＬ－２分泌は、同種混合リンパ球反応（ＭＬＲ）アッセイにおいて測定される。

【０４９８】

抗体またはその断片は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体または断片の非存在下で、ＩＬ－２分泌と比

較して、少なくとも５０％（例えば、５５％、６０％、６５％または７０％）、ＩＬ－１３分泌を減少させ、場合により、ＩＬ－１３分泌は、同種混合リンパ球反応（ＭＬＲ）アッセイにおいて測定される。

【０４９９】

抗体は、ヒト化、ヒトまたは完全ヒト抗体である。

【０５００】

断片は、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、イントラボディ、単鎖Ｆｖ抗体（ｓｃＦｖ）、ラクダ化抗体、Ｆａｂ断片、Ｆ（ａｂ’）断片、ジスルフィド連結Ｆｖ（ｓｄＦｖ）、抗イディオタイプ（抗Ｉｄ）抗体単鎖抗体、単一ドメイン抗体、ドメイン抗体、Ｆｖ断片、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片、二量体可変領域（ダイアボディ）、直鎖抗体、およびそれらのエピトープ結合断片からなる群から選択される。

【０５０１】

抗体またはその断片は、１６～２７アミノ酸のＨＣＤＲ３を含み、ヒトＶＨ遺伝子セグメント、ヒトＤ遺伝子セグメントおよびヒトＪＨ遺伝子セグメントの組換えに由来し、ヒトＪＨ遺伝子セグメントはＩＧＨＪ６（例えば、ＩＧＨＪ６＊０２）である。

【０５０２】

抗体またはその断片は、以下から選択されるＣＤＲを含む：

ａ．抗体２Ｄ１０のＨＣＤＲ３（配列番号４０または配列番号４６）；

ｂ．配列番号１７７～２１３の可変領域アミノ酸配列を有するナノボディのいずれかのＣＤＲ３；

ｃ．配列番号２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９もしくは２３０の可変領域アミノ酸配列を有する抗体のいずれかのＨＣＤＲ３；または

ｄ．配列番号２３２または２３４の可変領域アミノ酸配列を有する抗体のいずれかのＨＣＤＲ３。

【０５０３】

抗体またはその断片は、抗体２Ｄ１０のＨＣＤＲ３（配列番号４０または配列番号４６）を含む。

【０５０４】

抗体またはその断片は、抗体２Ｄ１０のＨＣＤＲ２（配列番号３８または配列番号４４）を含む。

【０５０５】

抗体またはその断片は、抗体２Ｄ１０のＨＣＤＲ１（配列番号３６または配列番号４２）を含む。

【０５０６】

抗体またはその断片は、抗体２Ｄ１０のＬＣＤＲ３（配列番号５４または配列番号６０）を含む。

【０５０７】

抗体またはその断片は、抗体２Ｄ１０のＬＣＤＲ２（配列番号５２または配列番号５８）を含む。

【０５０８】

抗体またはその断片は、抗体２Ｄ１０のＬＣＤＲ１（配列番号５０または配列番号５６）を含む。

【０５０９】

抗体またはその断片は、以下からなる群から選択されるＣＤＲのうちのいずれか１、２、３、４、５または６個を含む：

抗体２Ｄ１０のＨＣＤＲ３（配列番号４０または配列番号４６）、

抗体２Ｄ１０のＨＣＤＲ２（配列番号３８または配列番号４４）、

抗体２Ｄ１０のＨＣＤＲ１（配列番号３６または配列番号４２）、

抗体２Ｄ１０のＬＣＤＲ３（配列番号５４または配列番号６０）、

抗体２Ｄ１０のＬＣＤＲ２（配列番号５２または配列番号５８）および

抗体２Ｄ１０のＬＣＤＲ１（配列番号５０または配列番号５６）。
【０５１０】
抗体またはその断片は、以下を含む：
ａ．抗体２Ｄ１０のＣＤＲ（ＣＤＲＨ３の配列番号４０または配列番号４６、ＣＤＲＨ２の配列番号３８または配列番号４４、ＣＤＲＨ１の配列番号３６または配列番号４２、ＣＤＲＬ１の配列番号５０または配列番号５６、ＣＤＲＬ２の配列番号５２または配列番号５８およびＣＤＲＬ３の配列番号５４または配列番号６０）；
ｂ．配列番号１７７～２１３の可変領域アミノ酸配列を有するナノボディのいずれかのＣＤＲ；
ｃ．配列番号２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９もしくは２３０の重鎖可変領域アミノ酸配列を有する抗体のいずれかの重鎖ＣＤＲ、および配列番号２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６もしくは２２８の軽鎖可変領域アミノ酸配列を有する抗体のいずれかの軽鎖ＣＤＲ；または
ｄ．配列番号２３２もしくは２３４の重鎖可変領域アミノ酸配列を有する抗体のいずれかの重鎖ＣＤＲ、および配列番号２３１もしくは２３３の軽鎖可変領域アミノ酸配列を有する抗体のいずれかの軽鎖ＣＤＲ。
【０５１１】
抗体またはその断片は、抗体２Ｄ１０のＣＤＲを含む（ＣＤＲＨ３の配列番号４０または配列番号４６、ＣＤＲＨ２の配列番号３８または配列番号４４、ＣＤＲＨ１の配列番号３６または配列番号４２、ＣＤＲＬ１の配列番号５０または配列番号５６、ＣＤＲＬ２の配列番号５２または配列番号５８およびＣＤＲＬ３の配列番号５４または配列番号６０）。
【０５１２】
抗体またはその断片は、配列番号３４におけるように２Ｄ１０のＶＨ領域のＣＤＲＨ１配列を含む。
【０５１３】
抗体またはその断片は、配列番号３４におけるように２Ｄ１０のＶＨ領域のＣＤＲＨ２配列を含む。
【０５１４】
抗体またはその断片は、配列番号３４におけるように２Ｄ１０のＶＨ領域のＣＤＲＨ３配列を含む。
【０５１５】
抗体またはその断片は、配列番号４８におけるように２Ｄ１０のＶＬ領域のＣＤＲＬ１配列を含む。
【０５１６】
抗体またはその断片は、配列番号４８におけるように２Ｄ１０のＶＬ領域のＣＤＲＬ２配列を含む。
【０５１７】
抗体またはその断片は、配列番号４８におけるように２Ｄ１０のＶＬ領域のＣＤＲＬ３配列を含む。
【０５１８】
抗体またはその断片は、以下からなる群から選択されるＣＤＲのうちのいずれか１、２、３、４、５または６個を含む：
配列番号３４におけるように２Ｄ１０のＶＨ領域のＣＤＲＨ１配列、
配列番号３４におけるように２Ｄ１０のＶＨ領域のＣＤＲＨ２配列、
配列番号３４におけるように２Ｄ１０のＶＨ領域のＣＤＲＨ３配列、
配列番号４８におけるように２Ｄ１０のＶＬ領域のＣＤＲＬ１配列、
配列番号４８におけるように２Ｄ１０のＶＬ領域のＣＤＲＬ２配列および
配列番号４８におけるように２Ｄ１０のＶＬ領域のＣＤＲＬ３配列。
【０５１９】

抗体またはその断片は、ＩｇＧ４定常領域を含む。ＩｇＧ４定常領域は、ＩｇＧ４＊１、ＩｇＧ４＊２、ＩｇＧ４＊３またはＩｇＧ４－ＰＥである。ＩｇＧ４は、配列番号１２１、１２３、１２５、１２７、１２９または１３１のいずれか１つによるアミノ酸配列を有する。

【０５２０】

抗体またはその断片は、Ｌｅｕ２３５Ｇｌｕ突然変異および／またはＳｅｒ２２８Ｐｒｏ突然変異を含むＩｇＧ４定常領域を含む。Ｓｅｒ２２８Ｐｒｏ／Ｌｅｕ２３５Ｇｌｕ突然変異は、ＥＵインデックス番号付けシステムに従う。

【０５２１】

抗体またはその断片は、配列番号１２８によるアミノ酸配列を有するＩｇＧ４定常領域を含む。

【０５２２】

抗体またはその断片は、配列番号１２８によるアミノ酸を有するＩｇＧ４－ＰＥ定常領域；配列番号３４によるアミノ酸配列を有するＶＨドメインおよび配列番号４８によるアミノ酸配列を有するＶＬドメインを有するＩｇＧ４－ＰＥ定常領域を含む。

【０５２３】

抗体またはその断片は、配列番号１２８によるアミノ酸配列を有するＩｇＧ４定常領域および本明細書で開示される抗ＯＸ４０Ｌ抗体のＶＨおよび／またはＶＬドメインを含む。

【０５２４】

抗体またはその断片は、配列番号１２８によるアミノ酸配列を有するＩｇＧ４－ＰＥ定常領域および本明細書で開示される抗ＯＸ４０Ｌ抗体のＣＤＲ配列を含むＶＨおよび／またはＶＬドメインを含む。抗体またはその断片は、配列番号１２８によるアミノ酸配列を有するＩｇＧ４定常領域ならびに

ａ．抗体２Ｄ１０のＣＤＲ（ＣＤＲＨ３の配列番号４０または配列番号４６、ＣＤＲＨ２の配列番号３８または配列番号４４、ＣＤＲＨ１の配列番号３６または配列番号４２、ＣＤＲＬ１の配列番号５０または配列番号５６、ＣＤＲＬ２の配列番号５２または配列番号５８およびＣＤＲＬ３の配列番号５４または配列番号６０）；

ｂ．配列番号１７７～２１３の可変領域アミノ酸配列を有するナノボディのいずれかのＣＤＲ；

ｃ．配列番号２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９もしくは２３０の重鎖可変領域アミノ酸配列を有する抗体のいずれかの重鎖ＣＤＲ、および配列番号２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６もしくは２２８の軽鎖可変領域アミノ酸配列を有する抗体のいずれかの軽鎖ＣＤＲ；または

ｄ．配列番号２３２もしくは２３４の重鎖可変領域アミノ酸配列を有する抗体のいずれかの重鎖ＣＤＲ、および配列番号２３１もしくは２３３の軽鎖可変領域アミノ酸配列を有する抗体のいずれかの軽鎖ＣＤＲ

を含む。

【０５２５】

抗体またはその断片は、配列番号６２によるアミノ酸配列を有する重鎖および配列番号６４によるアミノ酸配列を有する軽鎖を有するＩｇＧ４－ＰＥ定常領域を含む。

【０５２６】

抗体はオキセルマブである。

【０５２７】

実施形態

以下の実施形態では、抗体は０２Ｄ１０である。

【０５２８】

抗体またはその断片は、多くとも１２週間毎に１回投与される。抗体またはその断片は、１２週間～２４週間毎に投与される。抗体またはその断片は、１２週間毎または２４週間毎に投与される。投与は、皮下注射による。

【０５２９】
用量は１２５ｍｇである。用量は、２５０ｍｇの初期用量とそれに続く１２５ｍｇである。投与は、皮下注射による。
【０５３０】
用量は、１２５ｍｇを１２週間毎に投与される。投与は、皮下注射による。
【０５３１】
用量は、２５０ｍｇの初期用量とそれに続く１２５ｍｇが１２週間毎に投与される。投与は、皮下注射による。
【０５３２】
利点は、０２Ｄ１０（ＫＹ１００５またはアムリテリマブとも称される）を可能性のあるファーストインクラスの抗ＯＸ４０－Ｌとして含む。皮下投与の利便性が高い。さらに、本明細書に示されているように、ＩＧＡ　０／１患者の約７０％が２４週間休薬して奏効を持続した。０２Ｄ１０はまた、投与頻度の少ないレジメンおよび応答の持続性により魅力的な標的製品プロファイルを提供し、混合表現型のＡＤ集団に対処する。
【０５３３】
一部の実施形態では、本明細書で提示される方法は、本明細書に記載のバイオマーカーの使用をさらに含む。バイオマーカーの使用は例えば、本明細書で定義される任意の使用である。バイオマーカーは、本明細書に記載の任意の１つまたはそれ以上のバイオマーカーである。バイオマーカーは、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、およびＩＬ－１７Ａからなる群から選択することができる。ＩＬ－３は、Ｔｈ２バイオマーカーと考えられる。ＩＬ－２２およびＩＬ－１７Ａは、非Ｔｈ２バイオマーカーと考えられる。本明細書で開示されたＩＬ－１３、ＩＬ－２２、およびＩＬ－１７Ａに対する０２Ｄ１０（ＫＹ１００５またはアムリテリマブとも称される）の効果は、一部の実施形態では、本方法がＴｈ２　ＡＤ患者集団と非Ｔｈ２　ＡＤ患者集団の両方において有効であることを示す。
【０５３４】
さらなる構成では、ＯＸ４０Ｌアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含む、上述の実施形態が提供される。
【０５３５】
診断用バイオマーカー
本方法は、診断用バイオマーカーの使用を含む。診断用バイオマーカーは、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択することができる。「診断用バイオマーカー」の見出しの以下のパラグラフにおける「バイオマーカー」についての任意の言及は、診断用バイオマーカーを指す。
【０５３６】
一部の実施形態は、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択されるバイオマーカーを有する患者においてＡＤを処置する際に使用するための、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物を含む。
【０５３７】
一部の実施形態は、高Ｔｈ２として分類される患者集団におけるＡＤの処置において使用するための、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物を含む。一部の実施形態は、低Ｔｈ２として分類される患者集団におけるＡＤの処置において使用するための、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物を含む。
【０５３８】
一部の実施形態は、高Ｔｈ２のＡＤを処置する際に使用するための、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物を含む。
【０５３９】
一部の実施形態は、低Ｔｈ２のＡＤを処置する際に使用するための、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物を含む。
【０５４０】
一部の実施形態は、高Ｔｈ２のＡＤおよび低Ｔｈ２のＡＤを処置する際に使用するため

の、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物を含む。
【０５４１】
一部の実施形態は、混合系炎症応答を有するＡＤ患者を処置する際に使用するための、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物を含む。
【０５４２】
一部の実施形態は、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択されるバイオマーカーのレベルが上昇した患者におけるＡＤの処置において使用するための、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物を含む。
【０５４３】
一部の実施形態は、ＡＤ関連バイオマーカーを用いる炎症性疾患における治療用途のための、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物を含む。
【０５４４】
一部の実施形態は、本明細書に記載される使用のためのＯＸ４０Ｌ遮断剤を含む医薬組成物を含む。
【０５４５】
バイオマーカーは、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択することができる。ＩＬ－１３は、Ｔｈ２バイオマーカーと考えられる。ＩＬ－１３レベルが上昇した患者は、Ｔｈ２　ＡＤ患者または高Ｔｈ２　ＡＤ患者と分類される。本方法は、ＩＬ－１３レベルの上昇を検出すること、および患者をＴｈ２　ＡＤ患者または高Ｔｈ２　ＡＤ患者と分類することを含む。ＩＬ－２２およびＩＬ－１７Ａは、非Ｔｈ２バイオマーカーと考えられる。ＩＬ－２２および／またはＩＬ－１７Ａレベルが上昇した患者は、非Ｔｈ２　ＡＤ患者または低Ｔｈ２　ＡＤ患者と分類される。本方法は、ＩＬ－２２および／またはＩＬ－１７Ａレベルの上昇を検出すること、および患者を非Ｔｈ２　ＡＤ患者または低Ｔｈ２　ＡＤ患者と分類することを含む。一部の実施形態では、本明細書で開示されたＩＬ－１３、ＩＬ－２２、およびＩＬ－１７Ａに対する０２Ｄ１０（ＫＹ１００５またはアムリテリマブとも称される）の効果は、本方法がＴｈ２ＡＤ患者集団と非Ｔｈ２　ＡＤ患者集団の両方において有効であることを示す。対象は、Ｔｈ２　ＡＤ患者および／または非Ｔｈ２　ＡＤ患者と分類される。対象は、高Ｔｈ２　ＡＤ患者および／または低Ｔｈ２　ＡＤ患者と分類される。対象は、Ｔｈ２　ＡＤ患者である。対象は、非Ｔｈ２　ＡＤ患者である。対象は、高Ｔｈ２　ＡＤである。患者は、低Ｔｈ２　ＡＤ患者である。
【０５４６】
ある特定の態様によれば、以下を含むＡＤを処置するための方法が提供される：（ａ）処置前または処置時に、疾患状態を示す少なくとも１つのＡＤ関連バイオマーカーのレベルを示す対象を選択すること；および（ｂ）対象に抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を含む医薬組成物を投与すること。ある特定の実施形態では、患者は、ＡＤ関連バイオマーカーのレベルが上昇するかどうかを決定することによって選択される。ＡＤ関連バイオマーカーのレベルは、当技術分野で公知のバイオマーカーに関して、患者から試料を獲得することによって決定または定量される。ある特定の他の実施形態では、患者は、患者からＡＤ関連バイオマーカーのレベルが上昇していることを決定することによって選択される。この態様のある特定の実施形態では、対象は、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２および／またはＩＬ－１７Ａレベルの上昇に基づいて選択される。
【０５４７】
患者の試料は、血液、血清、組織生検または他の試料である。患者の試料は、処置経過前、後、またはその間の任意の時点で獲得することができる。
【０５４８】
一部の実施形態は、対象が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物の投与が有益である好適な対象であるかどうかを決定するための方法も含む。例えば、個体が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物を受ける前に、

疾患状態を示すＡＤ関連バイオマーカーのレベルを示す場合、それによって、その個体は、（例えば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む組成物）の医薬組成物の投与が有益である好適な患者として特定される。関連する実施形態では、好適な対象を処置するための方法が含まれ、好適な対象は、例えば、人種または民族に起因して、ＡＤに対してより感受性である。一部の実施形態は、ＡＤにより感受性であるアフリカ系アメリカ人の対象に、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を投与することを含む方法を含む。このような対象集団は、ＡＤ関連バイオマーカーのレベルが上昇している。

【０５４９】

ある特定の例示的な実施形態によれば、個体がＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択されるバイオマーカーレベルの上昇を示す場合、個体は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片による治療に好適な対象として特定される。

【０５５０】

他の例示的な実施形態によれば、本発明は、対象においてＡＤを処置するための方法であって、以下を含む方法を提供する：（ａ）少なくとも１つのＡＤ関連バイオマーカーレベルの上昇を示す対象を選択すること；および（ｂ）対象に抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を含む医薬組成物を投与すること。本発明の文脈で評価および／または測定することができる例示的なＡＤ関連バイオマーカーは、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥを含む。一部の実施形態では、本方法は、それを必要とする患者におけるＡＤ関連バイオマーカーのレベルを決定すること、ＡＤ関連バイオマーカーのレベルが上昇した患者を選択すること、および治療上有効な量の抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を投与することを含む。一部の実施形態では、患者は、患者におけるＡＤ関連バイオマーカーのレベルを有することを決定することによって選択される。一部の実施形態では、ＡＤ関連バイオマーカーのレベルは、当技術分野で公知のまたは本明細書の他の箇所で開示されたアッセイまたは試験によって決定される。一実施形態では、患者は、処置前または処置の時点で、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択されるバイオマーカーレベルの上昇を示すことに基づいて選択される。一実施形態では、患者は、処置前または処置の時点で、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択される１つまたはそれ以上のバイオマーカーレベルの上昇を示すことに基づいて選択される。

【０５５１】

ある特定の実施形態では、本方法は、１つまたはそれ以上のＡＤ関連バイオマーカー（本明細書の他の箇所に記載の）レベルの上昇を示す患者を処置するために使用することができる。例えば、本発明の方法は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択されるバイオマーカーレベルが上昇した患者に投与することを含む。一部の実施形態では、本明細書における本方法は、１歳未満である小児においてＡＤを処置するために使用することができる。

【０５５２】

ある特定の態様によれば、ＡＤを処置するための方法であって、以下を含む方法が提供される：（ａ）処置前または処置時に、疾患状態を示す少なくとも１つのＡＤ関連バイオマーカーのレベルを示す対象を選択すること；および（ｂ）対象に抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を含む医薬組成物を投与すること。ある特定の実施形態では、対象は、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択されるバイオマーカーレベルの上昇に基づいて選択される。

【０５５３】

一部の実施形態は、対象が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物の投与が有益である好適な対象であるかどうかを決定するための方法も含む。例えば、個体が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物を受ける前に、

疾患状態を示すＡＤ関連バイオマーカーのレベルを示す場合、それによって、その個体は、医薬組成物（例えば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む組成物）の投与が有益である好適な患者として特定される。

【０５５４】

本明細書で使用される場合、「好適な対象」という表現は、ＡＤの１つもしくはそれ以上の症状もしくは適応症を示す、および／またはＡＤを有すると診断されたヒトまたは非ヒト哺乳動物を意味する。好適な対象は、本明細書に記載のいずれかの好適な方法によって疾患重症度を割り当てられる。ある特定の実施形態では、本方法は、１つまたはそれ以上のＡＤ関連バイオマーカー（本明細書の他の箇所に記載の）レベルの上昇を示す患者を処置するために使用することができる。一部の実施形態は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択されるバイオマーカーレベルが上昇した患者に投与することを含む。「好適な対象」という用語は、例えば、処置前に、ＡＤの１つまたはそれ以上の適応症を示す（または示した）対象も含む。

【０５５５】

一部の実施形態では、「好適な対象」は、ＡＤにより罹りやすいか、またはＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥなどのＡＤ関連バイオマーカーレベルの上昇を示す集団のサブセットを含む。

【０５５６】

ある特定の例示的な実施形態によれば、個体がＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択される１つまたはそれ以上のバイオマーカーレベルの上昇を示す場合、個体は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片による処置に好適な対象として特定される。

【０５５７】

一部の実施形態は、対象が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物の投与が有益である好適な対象であるかどうかを決定するための方法も含む。例えば、個体が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物を受ける前に、疾患状態を示すＡＤ関連バイオマーカーのレベルを示す場合、それによって、その個体は、医薬組成物（例えば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む組成物）の投与が有益である好適な患者として特定される。ある特定の例示的な実施形態によれば、個体がＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択される１つまたはそれ以上のバイオマーカーレベルの上昇を示す場合、個体は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与を含む治療に対する良好な候補として特定される。

【０５５８】

ある特定の例示的な実施形態によれば、対象においてＡＤを処置するための方法であって、以下を含む方法：（ａ）少なくとも１つのＡＤ関連バイオマーカーレベルの上昇を示す対象を選択すること；および（ｂ）対象に抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を含む医薬組成物を投与すること。関連する態様によれば、ＡＤを処置するための方法であって、対象に抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を含む医薬組成物を投与することを含み、医薬組成物の対象への投与により、対象における少なくとも１つのＡＤ関連バイオマーカーの低下がもたらされる、方法が提供される。評価および／または測定することができる例示的なＡＤ関連バイオマーカーとしては：ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥが挙げられる。

【０５５９】

一部の実施形態では、対象においてＡＤを処置するための方法において使用するための、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片であり、対象は、処置前または処置の時点で、少なくとも１つのＡＤ関連バイオマーカーレベルの上昇を示す。

【０５６０】

ある特定の実施形態によれば、対象においてＡＤを処置するための方法であって、対象

に抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を含む医薬組成物を投与することを含み、対象が、ＡＤを有すると診断され、また、対象が処置前にＡＤ関連バイオマーカーレベルの増加を示すことに基づいて処置を選択された、方法が提供される。増加したレベルは、バイオマーカーの参照レベルと比較して増加されている。バイオマーカーの参照レベルは、健康な対象の正常レベルである。参照レベルは、対象に関する正常レベルであり、例えば、ＡＤの発症前に対象から得られた試料を使用して、例えば、対象が健康である場合に、バイオマーカーレベルの比較によって決定することができる。参照レベルは、ＡＤと診断された対象のサブセットにおけるバイオマーカーの発現および／または健康な対象におけるバイオマーカーの発現である。

【０５６１】

ある特定の態様によれば、ＡＤを処置するための方法であって、以下を含む方法が提供される：（ａ）処置前または処置時に、疾患状態を示す少なくとも１つのＡＤ関連バイオマーカーのレベルを示す対象を選択すること；および（ｂ）対象に抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を含む医薬組成物を投与すること。この態様のある特定の実施形態では、対象は、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択されるバイオマーカーレベルの上昇に基づいて選択される。

【０５６２】

一部の実施形態では、患者においてＡＤを処置する際に使用するための抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片であり、処置は、患者由来の試料をアッセイし、患者がＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択されるバイオマーカーを有するかどうかを決定すること、ならびにＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥが存在する場合に、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含む。

【０５６３】

一態様では、ＡＤに罹っていると疑われる患者が、前記ＡＤのための抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与を含む治療の候補であるかどうかを決定する方法であって、患者の生体試料を、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択されるバイオマーカーのレベルをベースラインで測定する少なくとも１つのアッセイに供する工程を含み、生体試料のバイオマーカーレベルが、バイオマーカーの発現の参照レベルに対して高い場合、患者が、ＡＤのための抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与を含む治療の候補として特定される、方法が提供される。一部の実施形態では、少なくとも１つのアッセイは、Ｏｌｉｎｋアッセイである。一部の実施形態では、少なくとも１つのアッセイは、Ｓｉｍｏａアッセイである。

【０５６４】

一部の実施形態では、それを必要とする患者においてＡＤを処置するための方法であり、（ａ）患者の生体液中のＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択されるバイオマーカーのレベルを測定すること；（ｂ）測定レベルを参照レベルまたは閾値レベルと比較すること；および（ｃ）前記バイオマーカーのレベルが参照レベルまたは閾値レベルを超える場合、患者に、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を投与することを含む。

【０５６５】

一部の実施形態では、ＡＤを有する患者を、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片で処置するための方法であり、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を患者に投与することを含み、患者の生体試料中のＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択されるバイオマーカーのレベルは、バイオマーカー発現の参照レベルに対して高い。

【０５６６】

さらなる構成では、ＯＸ４０Ｌアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含む、上述の実施形態が提供される。

【０５６７】

モニタリングバイオマーカー

本方法は、モニタリングバイオマーカーの使用を含む。モニタリングバイオマーカーは、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択することができる。「モニタリングバイオマーカー」の見出しの以下のパラグラフにおける「バイオマーカー」についての任意の言及は、診断用バイオマーカーを指す。「モニタリングバイオマーカー」の見出しの以下のパラグラフに記載のモニタリングバイオマーカーの使用は、適宜、薬力学バイオマーカーまたは応答バイオマーカーの使用として代替的に記載される。

【０５６８】

一部の実施形態は、対象における１つもしくはそれ以上のＡＤ関連バイオマーカーのレベルを低下させるか、または対象における１つもしくはそれ以上のＡＤ関連パラメーターを改善するための方法であって、それを必要とする対象に、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物の単回初期用量と、それに続いて、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物の１回またはそれ以上の二次用量を連続的に投与することを含む方法も提供する。単回初期用量は、本明細書で定義される任意の用量である。単回初期用量は、本明細書で定義される負荷用量である。１回またはそれ以上の二次用量は、本明細書で定義される任意の用量である。１回またはそれ以上の二次用量は、本明細書で定義される維持用量である。「モニタリングバイオマーカー」の見出しの「用量」という用語に対する任意の言及は、代わりに「注射」を指す場合がある。

【０５６９】

ある特定の実施形態によれば、対象における１つもしくはそれ以上のＡＤ関連バイオマーカーのレベルを低下させるか、または対象における１つもしくはそれ以上のＡＤ関連パラメーターを改善するための方法であって、対象に、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物の用量を投与することを含む方法が提供される。

【０５７０】

関連する態様によれば、ＡＤを処置するための方法であって、対象に抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を含む医薬組成物を投与することを含み、医薬組成物の対象への投与により、少なくとも１つのＡＤ関連バイオマーカー（例えば、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥ）の低下がもたらされる、方法が提供される。低下は、対象において、投与後１、２９、１１３、１６９、２５３日目またはそれ以降である。低下は、投与後の対象において、１、２９、１１３、１６９、２５３日目またはそれ以降の対象から得られる試料において測定することができる。ある特定の実施形態によれば、患者は、投与後２９日目またはそれ以降に、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥレベルの、ベースラインからの－０．０１$\log_{10}$～－０．５０$\log_{10}$の低下を示す。ある特定の実施形態では、患者は、投与後２９日目またはそれ以降に、ＩＬ－１３レベルの、ベースラインからの－０．０１$\log_{10}$～－０．５０$\log_{10}$の低下、例えば、－０．０５$\log_{10}$～－０．３０$\log_{10}$の低下、例えば、約－０．１$\log_{10}$の低下または約－０．１５$\log_{10}$の低下を示す。ある特定の実施形態では、患者は、投与後２９日目またはそれ以降に、ＩＬ－２２レベルの、ベースラインからの－０．０１$\log_{10}$～－０．５０$\log_{10}$の低下、例えば、－０．０５$\log_{10}$～－０．３０$\log_{10}$の低下、例えば、約－０．１$\log_{10}$の低下または約－０．１５$\log_{10}$の低下を示す。ある特定の実施形態では、患者は、投与後２９日目またはそれ以降に、ＩＬ－１７Ａレベルの、ベースラインからの－０．０１$\log_{10}$～－０．５０$\log_{10}$の低下、例えば、－０．０１$\log_{10}$～－０．２０$\log_{10}$の低下、例えば、約－０．０２$\log_{10}$の低下または約－０．０２５$\log_{10}$の低下を示す。ある特定の実施形態によれば、患者は、投与後１１３日目またはそれ以降に、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、および／またはＩＬ－１７Ａレベルのベースラインから－０．０１$\log_{10}$の～－１．０$\log_{10}$の低下を示す。ある特定の実施形態では、患者は、投与後１１３日目またはそれ以降に、ＩＬ－１３レベルの、ベースラインからの－０．０１$\log_{10}$～－１．０$\log_{10}$の低下、例えば、－０．３

ｌｏｇ$_{10}$～－０．６ｌｏｇ$_{10}$の低下、例えば、約－０．４ｌｏｇ$_{10}$の低下または約－０．４５ｌｏｇ$_{10}$の低下を示す。ある特定の実施形態では、患者は、投与後１１３日目またはそれ以降に、ＩＬ－２２レベルの、ベースラインからの－０．０１ｌｏｇ$_{10}$～－１．０ｌｏｇ$_{10}$の低下、例えば、－０．４０ｌｏｇ$_{10}$～－０．７０ｌｏｇ$_{10}$の低下、例えば、約－０．５ｌｏｇ$_{10}$の低下または約－０．５５ｌｏｇ$_{10}$の低下を示す。ある特定の実施形態では、患者は、投与後１１３日目またはそれ以降に、ＩＬ－１７Ａレベルの、ベースラインからの－０．０１ｌｏｇ$_{10}$～－１．０ｌｏｇ$_{10}$の低下、例えば、－０．０１ｌｏｇ$_{10}$～－０．１０ｌｏｇ$_{10}$の低下、例えば、約－０．０５ｌｏｇ$_{10}$の低下または約－０．０５５ｌｏｇ$_{10}$の低下を示す。あるいは、医薬組成物の対象への投与により、投与後の対象において、４、８、１５、２２、２５、２９、３６日目またはそれ以降までに少なくとも１つのＡＤ関連バイオマーカーの低下がもたらされる。ある特定の実施形態では、患者は、投与後３６日目またはそれ以降に、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥレベルのベースラインからの５％～２０％の低下を示す。

【０５７１】

別の態様では、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片による対象における中程度から重度のＡＤの処置の有効性をモニタリングすることが提供され、本方法は：（ａ）抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片による処置前に対象から獲得された生体試料中のＡＤ関連バイオマーカー、例えばＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥの発現レベルを決定すること；（ｂ）抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片による処置後に対象から獲得された生体試料中のＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥの少なくとも１つの発現レベルを決定すること；（ｃ）ステップ（ａ）において決定したレベルをステップ（ｂ）のレベルと比較すること；ならびに（ｄ）ステップ（ｂ）において決定したレベルがステップ（ａ）において決定したレベルより低い場合に処置が有効であると結論付けるか、またはステップ（ｂ）において決定したレベルがステップ（ａ）において決定したレベルと同じかもしくはそれより高い場合に処置が有効ではないと結論付けることを含む。一実施形態では、ステップ（ｂ）のレベルがステップ（ａ）のレベルを決定した後に決定される。一実施形態では、バイオマーカーのうちの１つまたはそれ以上は、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択され、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥのレベルが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後に低下した場合に、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片による処置は有効であると決定される。

【０５７２】

バイオマーカーの発現レベルは、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後に決定することができ、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与前の発現レベルと比較される。抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の用量または投与レジメンは、決定後に調整することができる。例えば、バイオマーカーの発現が抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後に低下しなかった場合、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片による処置は停止することができ、または抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の用量を増加させることができる。バイオマーカーの発現がアンタゴニストの投与後に低下した場合、アンタゴニストの投与量は、最小有効用量を特定するためなどに、維持するかまたは減少させることができる。一部の実施形態では、処置は、最小有効用量で維持される。

【０５７３】

別の態様では、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片による処置に対する対象の応答をモニタリングするための方法であって、対象が中程度から重度のＡＤを有し、方法が：（ａ）対象への抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後の対象からの生体試料におけるＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥのうちの少なくとも１つの発現レベルを決定すること；および（ｂ）ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、

ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥの発現レベルが抗ＯＸ４０Ｌ抗体による処置前のレベルと比較して低下した場合に、処置が継続されるべきであるという指示を与えることを含む、方法が提供される。一実施形態では、バイオマーカーは、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択されるバイオマーカーのうちの１つまたはそれ以上であり、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥのレベルが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後に低下した場合に、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片による処置を継続するための指示が与えられる。

【０５７４】

当業者によって認識されるように、ＡＤ関連バイオマーカーの増加または低下は、（ｉ）抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物の投与後の規定の時点に、対象において測定されたバイオマーカーのレベルを、（ｉｉ）抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物の投与前の患者において測定されたバイオマーカーのレベル（すなわち、「ベースライン測定値」）と比較することによって決定することができる。バイオマーカーが測定される規定の時点は、例えば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物の投与の少なくとも約４時間、８時間、１２時間、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１５日、２０日、３５日、４０日、５０日、５５日、６０日、６５日、７０日、７５日、８０日、８５日後、またはそれ以降である。バイオマーカーが測定される規定の時点は、例えば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物の投与後、１、２９、１１３、１６９、２５３日目またはそれ以降である。

【０５７５】

ある特定の実施形態によれば、対象は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物の投与後に、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥのうちの１つまたはそれ以上のレベルの低下を示す。例えば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物の用量の投与後約１、２９、１１３、１６９、２５３日目またはそれ以降に、対象は、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥのうちの１つまたはそれ以上の、ベースライン（「ベースライン」は１回目の投与の直前の対象におけるＩＬ－１３、ＩＬ－２２および／またはＩＬ－１７Ａのレベルと定義される）からの約１％、２％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％またはそれより高い割合の低下を示す。例えば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物の用量の投与後約１日目、４日目、８日目、１５日目、２２日目、２５日目、２９日目、３６日目、４３日目、５０日目、５７日目、６４日目、７１日目または８５日目に、対象は、本発明に従って、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥのうちの１つまたはそれ以上の、ベースライン（「ベースライン」は１回目の投与直前の対象におけるＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥのレベルと定義される）からの約１％、２％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％またはそれより高い割合の低下を示す。

【０５７６】

一部の実施形態は、対象に、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を含む医薬組成物を投与することによってＡＤを処置するための方法であって、対象が、ＡＤを有すると診断されたことがあり、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片で所定の期間既に処置されたことがあり、かつ所定期間（例えば、１日、２９日、１１３日、１６９日、２５３日）の処置後にバイオマーカー（例えば、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥ）の発現の低下を示すことに基づいて、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片によるさらなる処置のために選択され、バイオマーカーの発現の低下が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片による処置前の対象にお

ける各バイオマーカーの発現レベルとの比較に基づいて決定される、方法も提供する。

【０５７７】

一部の実施形態は、対象においてＡＤを処置するための方法において使用するための抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片も含み、対象は、バイオマーカーの参照レベルと比較して、処置前または処置の時点で少なくとも１つのＡＤ関連バイオマーカーのレベルがより高いこと（例えば、ＡＤ患者またはＡＤ患者集団のサブセットと比較して）を示す。一部の実施形態は、対象においてＡＤを処置するための方法において使用するための抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片も含み、対象は、処置前の１つまたはそれ以上のバイオマーカーのレベルと比較して、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片による所定期間（例えば、１日、２９日、１１３日、１６９日、２５３日）の処置後に少なくとも１つのＡＤ関連バイオマーカーのレベルがより低いことを示す。

【０５７８】

さらなる構成では、ＯＸ４０Ｌアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含む、上述の実施形態が提供される。

【０５７９】

薬力学／応答バイオマーカー

本方法は、薬力学バイオマーカーまたは応答バイオマーカーの使用を含む。薬力学バイオマーカーまたは応答バイオマーカーは、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択することができる。「薬力学／応答バイオマーカー」の見出しの以下のパラグラフにおける「バイオマーカー」についての任意の言及は、薬力学バイオマーカーまたは応答バイオマーカーのいずれかを指す。「薬力学／応答バイオマーカー」の見出しの以下のパラグラフに記載のモニタリングバイオマーカーの使用は、適宜、モニタリングバイオマーカーの使用として代替的に記載される。

【０５８０】

一部の実施形態は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与によって、ＡＤを有する対象の処置の有効性を決定するためのｉｎ　ｖｉｔｒｏ方法であって、ＡＤを有する前記対象の試料においてＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択される１つまたはそれ以上のバイオマーカーのレベルをｉｎ　ｖｉｔｒｏで決定することを含み、前記処置が、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２および／またはＩＬ－１７Ａのレベルが低下した場合に前記処置が有効であると考えられる、方法を提供する。低下は、投与後の対象における、１、２９、１１３、１６９、２５３日目またはそれ以降までのＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥレベルの低下である。ある特定の実施形態によれば、患者は、投与後２９日目またはそれ以降に、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥレベルの、ベースラインからの－０．０１$\log_{10}$～－０．５０$\log_{10}$の低下を示す。ある特定の実施形態では、患者は、投与後２９日目またはそれ以降に、ＩＬ－１３レベルの、ベースラインからの－０．０１$\log_{10}$～－０．５０$\log_{10}$の低下、例えば、－０．０５$\log_{10}$～－０．３０$\log_{10}$の低下、例えば、約－０．１$\log_{10}$の低下または約－０．１５$\log_{10}$の低下を示す。ある特定の実施形態では、患者は、投与後２９日目またはそれ以降に、ＩＬ－２２レベルの、ベースラインからの－０．０１$\log_{10}$～－０．５０$\log_{10}$の低下、例えば、－０．０５$\log_{10}$～－０．３０$\log_{10}$の低下、例えば、約－０．１$\log_{10}$の低下または約－０．１５$\log_{10}$の低下を示す。ある特定の実施形態では、患者は、投与後２９日目またはそれ以降に、ＩＬ－１７Ａレベルの、ベースラインからの－０．０１$\log_{10}$～－０．５０$\log_{10}$の低下、例えば、－０．０１$\log_{10}$～－０．２０$\log_{10}$の低下、例えば、約－０．０２$\log_{10}$の低下または約－０．０２５$\log_{10}$の低下を示す。ある特定の実施形態によれば、患者は、投与後１１３日目またはそれ以降に、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、および／またはＩＬ－１７Ａレベルのベースラインから－０．０１$\log_{10}$の～－１．０$\log_{10}$の低下を示す。ある特定の実施形態では、患者は、投与後１１３日目またはそれ以降に、ＩＬ－１３レベルの、ベースラインからの－０．０１$\log_{10}$～－１．０$\log_{10}$の低下、

例えば、－０．３log_{10}～－０．６log_{10}の低下、例えば、約－０．４log_{10}の低下または約－０．４５log_{10}の低下を示す。ある特定の実施形態では、患者は、投与後１１３日目またはそれ以降に、ＩＬ－２２レベルの、ベースラインからの－０．０１log_{10}～－１．０log_{10}の低下、例えば、－０．４０log_{10}～－０．７０log_{10}の低下、例えば、約－０．５log_{10}の低下または約－０．５５log_{10}の低下を示す。ある特定の実施形態では、患者は、投与後１１３日目またはそれ以降に、ＩＬ－１７Ａレベルの、ベースラインからの－０．０１log_{10}～－１．０log_{10}の低下、例えば、－０．０１log_{10}～－０．１０log_{10}の低下、例えば、約－０．０５log_{10}の低下または約－０．０５５log_{10}の低下を示す。あるいは、医薬組成物の対象への投与により、投与後の対象において、４、８、１５、２２、２５、２９、３６日目またはそれ以降までに少なくとも１つのＡＤ関連バイオマーカーの低下がもたらされる。ある特定の実施形態では、患者は、投与後３６日目またはそれ以降に、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥレベルのベースラインからの５％～２０％の低下を示す。

【０５８１】

一部の実施形態は、ＡＤ関連バイオマーカーを改善する際に使用するための、またはそれを必要とする対象における１つもしくはそれ以上のＡＤ関連バイオマーカーレベルを低下させるための、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物を含み、医薬組成物は、対象に、単回初期用量と、それに続く１回またはそれ以上の二次用量として連続的に投与される。１つまたはそれ以上のＡＤ関連バイオマーカーは、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択することができる。単回初期用量は、本明細書で定義される任意の用量である。単回初期用量は、本明細書で定義される負荷用量である。１回またはそれ以上の二次用量は、本明細書で定義される任意の用量である。１回またはそれ以上の二次用量は、本明細書で定義される維持用量である。「薬力学／応答バイオマーカー」の見出しの「用量」という用語に対する任意の言及は、代わりに「注射」を指す場合がある。

【０５８２】

さらに、一部の実施形態は、それを必要とする対象における１つまたはそれ以上のＡＤ関連バイオマーカーレベルを低下させる際に使用するための、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物を含む。１つまたはそれ以上のＡＤ関連バイオマーカーは、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥからなる群から選択することができる。

【０５８３】

一部の実施形態は、対象におけるＡＤの処置において使用するための、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物を含み、処置により、処置前の対象におけるバイオマーカーのレベルと比較して、処置後の対象における（例えば、１、２９、１１３、１６９または２５３日目まで）１つまたはそれ以上のＡＤ関連バイオマーカーの低下がもたらされる。ある特定の実施形態では、ＡＤ関連バイオマーカーは、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥのうちの少なくとも１つである。

【０５８４】

他の態様によれば、ＡＤを処置するための方法であって、対象に抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を含む医薬組成物を投与することを含み、医薬組成物の対象への投与により、投与前の対象におけるバイオマーカーのレベルと比較して、医薬組成物の投与後のある時点で、少なくとも１つのＡＤ関連バイオマーカー（例えば、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥ）の低下がもたらされる、方法が提供される。

【０５８５】

当業者によって認識されるように、ＡＤ関連バイオマーカーの増加または低下は、（ｉ）抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物の投与後の規定の時点に、対象において測定されたバイオマーカーのレベルを、（ｉｉ）抗ＯＸ４０Ｌ抗体または

その抗原結合性断片を含む医薬組成物の投与前の患者において測定されたバイオマーカーのレベル（すなわち、「ベースライン測定値」）と比較することによって決定することができる。バイオマーカーが測定される規定の時点は、例えば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物の投与の約４時間、８時間、１２時間、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１５日、２０日、３５日、４０日、５０日、５５日、６０日、６５日、７０日、７５日、８０日、８５日後、またはそれ以降である。バイオマーカーが測定される規定の時点は、例えば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物の投与後、１、２９、１１３、１６９、２５３日目またはそれ以降である。ある特定の実施形態によれば、対象は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物の投与後に、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥのうちの１つまたはそれ以上のレベルの低下を示す。例えば、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物の用量の投与後に、対象は、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥの、ベースライン（「ベースライン」は１回目の投与の直前の対象におけるＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥのレベルと定義される）からの約１％、２％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％またはそれより高い割合の低下を示す。

【０５８６】

他の態様によれば、ＡＤを処置するための方法であって、対象に抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を含む医薬組成物を投与することを含み、医薬組成物の対象への投与により、投与前の対象におけるバイオマーカーのレベルと比較して、医薬組成物の投与後のある時点で、少なくとも１つのＡＤ関連バイオマーカー（例えば、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－３１およびＩｇＥ）の低下がもたらされる、方法が提供される。

【０５８７】

他の態様では、対象における１つもしくはそれ以上のＡＤ関連バイオマーカーのレベルを低下させるか、または対象における１つもしくはそれ以上のＡＤ関連パラメーターを改善するための方法であって、それを必要とする対象に、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物の単回初期用量と、それに続いて、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物の１回またはそれ以上の二次用量を連続的に投与することを含む方法も提供する。

【０５８８】

ある特定の実施形態によれば、対象における１つもしくはそれ以上のＡＤ関連バイオマーカーのレベルを低下させるか、または対象における１つもしくはそれ以上のＡＤ関連パラメーターを改善するための方法であって、対象に、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む医薬組成物を投与することを含む方法が提供される。

【０５８９】

さらなる構成では、ＯＸ４０Ｌアンタゴニスト抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含む、上述の実施形態が提供される。さらなる実施形態が以下に列挙される。

【０５９０】

実施形態

１．ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が注射によって投与される、方法。

【０５９１】

２．抗体またはその断片が、皮下注射によって投与される、実施形態１に従う方法。

【０５９２】

３．ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体ま

たはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が注射によって投与され、方法が、少なくとも約２０ｍｇの抗体またはその断片の用量で少なくとも１回の注射を投与することを含む、方法。

【０５９３】

４．ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、抗体またはその断片が疾患修飾薬である、方法。

【０５９４】

５．疾患修飾薬を投与した後に、対象が０または１のＩＧＡ－ＡＤスコアを少なくとも６ヶ月間達成する、実施形態４の方法。

【０５９５】

６．疾患修飾薬を用いる処置が停止された後に、対象が０または１のＩＧＡ－ＡＤスコアを少なくとも６ヶ月間維持する、実施形態４または５のいずれか１つの方法。

【０５９６】

７．少なくとも６ヶ月が、少なくとも７ヶ月、少なくとも８ヶ月または少なくとも９ヶ月である、実施形態５または６のいずれか１つの方法。

【０５９７】

８．治療効果が、抗体またはその断片の最後の投与後に抗体またはその断片の少なくともおよそ６半減期まで持続する実施形態４～７のいずれか１つの方法。

【０５９８】

９．少なくとも６半減期が、抗体またはその断片の少なくともおよそ７半減期、少なくともおよそ８半減期または少なくともおよそ９半減期である、実施形態８の方法。

【０５９９】

１０．ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、場合により実施形態１～９のいずれか１つに従って、抗体またはその断片が、２から６ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される、方法。

【０６００】

１１．抗体またはその断片が、２～５．５ヶ月の少なくとも１つの間隔、２～５ヶ月の少なくとも１つの間隔、２～４．５ヶ月の少なくとも１つの間隔または２～４ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される、実施形態１０の方法。

【０６０１】

１２．抗体またはその断片が、およそ３ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される、実施形態１０または１１のいずれか１つの方法。

【０６０２】

１３．ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、場合により実施形態１～１２のいずれか１つに従って、抗体またはその断片が、６ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される、方法。

【０６０３】

１４．抗体またはその断片が、５．５ヶ月の少なくとも１つの間隔、５ヶ月の少なくとも１つの間隔、４．５ヶ月の少なくとも１つの間隔または４ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される、実施形態１３の方法。

【０６０４】

１５．抗体またはその断片が、およそ３ヶ月の少なくとも１つの間隔をあけて少なくとも２回投与される、実施形態１３または１４のいずれか１つの方法。

【０６０５】

１６．ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、場合により実施形態１～１５のいずれか１つに従って、投与後ＥＡＳＩスコアが、ベースラインＥＡＳＩスコア

に対して少なくとも１０％低減される、方法。
【０６０６】
１７．投与後ＥＡＳＩスコアが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後１５日目から少なくとも１１３日目に、ベースラインＥＡＳＩスコアに対して少なくとも１０％低減される、実施形態１６の方法。
【０６０７】
１８．投与後ＥＡＳＩスコアが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインＥＡＳＩスコアに対して少なくとも１５％低減される、実施形態１６～１７のいずれか１つの方法。
【０６０８】
１９．投与後ＥＡＳＩスコアが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインＥＡＳＩスコアに対して少なくとも２０％または少なくとも３０％低減される、実施形態１６～１８のいずれか１つの方法。
【０６０９】
２０．投与後ＥＡＳＩスコアが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインＥＡＳＩスコアに対して少なくとも４０％または少なくとも４５％低減される、実施形態１６～１９のいずれか１つの方法。
【０６１０】
２１．ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、場合により実施形態１～２０のいずれか１つに従って、投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアが、ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも１０％低減される、方法。
【０６１１】
２２．投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後少なくとも１５日目から１１３日目に、ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも１０％低減される、実施形態２１の方法。
【０６１２】
２３．投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも１５％低減される、実施形態２１または２２のいずれか１つの方法。
【０６１３】
２４．投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも２０％または少なくとも３０％低減される、実施形態２１～２３のいずれか１つの方法。
【０６１４】
２５．投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも４０％または少なくとも４５％低減される、実施形態２１～２４のいずれか１つの方法。
【０６１５】
２６．ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、場合により実施形態１～２５のいずれか１つに従って、投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアがベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも１０％低減される、方法。
【０６１６】
２７．投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後１５日目から少なくとも１１３日目に、ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも１０％低減される、実施形態２６の方法。
【０６１７】
２８．投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも１５％低

減される、実施形態２６～２７のいずれか１つの方法。
【０６１８】
２９．投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも２０％または少なくとも３０％低減される、実施形態２６～２８のいずれか１つの方法。
【０６１９】
３０．投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも４０％または少なくとも４５％低減される、実施形態２６～２９のいずれか１つの方法。
【０６２０】
３１．ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、場合により実施形態１～３０のいずれか１つに従って、投与後ＢＳＡスコアが、ベースラインＢＳＡスコアに対して少なくとも１０％低減される、方法。
【０６２１】
３２．投与後ＢＳＡスコアが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後２９日目から少なくとも１１３日目に、ベースラインＢＳＡスコアに対して少なくとも１０％低減される、実施形態３１の方法。
【０６２２】
３３．投与後ＢＳＡスコアが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインＢＳＡスコアに対して少なくとも２０％低減される、実施形態３１～３２のいずれか１つの方法。
【０６２３】
３４．投与後ＢＳＡスコアが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインＢＳＡスコアに対して少なくとも３０％または少なくとも３５％低減される、実施形態３１～３３のいずれか１つの方法。
【０６２４】
３５．ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、場合により実施形態１～３４のいずれか１つに従って、投与後ＳＣＯＲＡＤ指数が、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも１０％低減される、方法。
【０６２５】
３６．投与後ＳＣＯＲＡＤ指数が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後２９日目から少なくとも１１３日目に、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも１０％低減される、実施形態３５の方法。
【０６２６】
３７．投与後ＳＣＯＲＡＤ指数が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも２０％低減される、実施形態３５～３６のいずれか１つの方法。
【０６２７】
３８．投与後ＳＣＯＲＡＤ指数が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも３０％または少なくとも３５％低減される、実施形態３５～３７のいずれか１つの方法。
【０６２８】
３９．投与後ＳＣＯＲＡＤ指数が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも４５％または少なくとも６０％低減される、実施形態３５～３８のいずれか１つの方法。
【０６２９】
４０．ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、場合により実施形態１

～３９のいずれか１つに従って、投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数が、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも１０％低減される、方法。

【０６３０】

４１．投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後２９日目から少なくとも１１３日目に、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも１０％低減される、実施形態４０の方法。

【０６３１】

４２．投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも１５％低減される、実施形態４０～４１のいずれか１つの方法。

【０６３２】

４３．投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも２０％または少なくとも３０％低減される、実施形態４０～４２のいずれか１つの方法。

【０６３３】

４４．投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも４０％または少なくとも５０％低減される、実施形態４０～４３のいずれか１つの方法。

【０６３４】

４５．ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、場合により実施形態１～４４のいずれか１つに従って、投与後ＤＱＬＩスコアが、ベースラインＤＱＬＩスコアに対して少なくとも１０％低減される、方法。

【０６３５】

４６．投与後ＤＱＬＩスコアが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後８５日目から少なくとも１１３日目に、ベースラインＤＱＬＩスコアに対して少なくとも１０％低減される、実施形態４５の方法。

【０６３６】

４７．投与後ＤＱＬＩスコアが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインＤＱＬＩスコアに対して少なくとも２０％低減される、実施形態４５～４６のいずれか１つの方法。

【０６３７】

４８．投与後ＤＱＬＩスコアが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与後およそ１１３日目に、ベースラインＤＱＬＩスコアに対して少なくとも３０％または少なくとも３５％低減される、実施形態４５～４７のいずれか１つの方法。

【０６３８】

４９．ヒト対象においてアトピー性皮膚炎を処置する方法であって、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を投与することを含み、場合により実施形態１～４８のいずれか１つに従って、対象が慢性アトピー性皮膚炎患者である、方法。

【０６３９】

５０．用量が２０ｍｇ～１０００ｍｇのものである、前記の実施形態のいずれかに従う方法。

【０６４０】

５１．用量が２０ｍｇ～６００ｍｇのものである、前記の実施形態のいずれかに従う方法。

【０６４１】

５２．用量が、最大５５０ｍｇ、最大５００ｍｇ、最大４５０ｍｇ、最大４００ｍｇ、最大３５０ｍｇ、最大３００ｍｇ、最大２５０ｍｇ、最大２００ｍｇ、最大１５０ｍｇ、最大１２０ｍｇ、最大１００ｍｇまたは最大５０ｍｇである、前記の実施形態のいずれかに従う方法。

【０６４２】
５３．用量が、最大５００ｍｇ、最大２５０ｍｇまたは最大１５０ｍｇである、前記の実施形態のいずれかに従う方法。
【０６４３】
５４．用量が、少なくとも５０ｍｇ、少なくとも１００ｍｇ、少なくとも１２０ｍｇ、少なくとも１５０ｍｇ、少なくとも２００ｍｇ、少なくとも２５０ｍｇ、少なくとも３００ｍｇ、少なくとも３５０ｍｇ、少なくとも４００ｍｇ、少なくとも４５０ｍｇ、少なくとも５００ｍｇまたは少なくとも５５０ｍｇである、前記の実施形態のいずれかに従う方法。
【０６４４】
５５．用量が、少なくとも５０ｍｇ、少なくとも１２０ｍｇまたは少なくとも１５０ｍｇである、前記の実施形態のいずれかに従う方法。
【０６４５】
５６．用量が、２５ｍｇから５００ｍｇ、５０ｍｇから４５０ｍｇ、１００ｍｇから３５０ｍｇ、１２０ｍｇから３００ｍｇ、１５０ｍｇから２５０ｍｇおよび２００ｍｇから２５０ｍｇからなる群から選択される、前記の実施形態のいずれかに従う方法。
【０６４６】
５７．用量が、６０ｍｇから５００ｍｇ、１００ｍｇから３００ｍｇまたは１２５ｍｇから１５０ｍからなる群から選択される、前記の実施形態のいずれかに従う方法。
【０６４７】
５８．用量が、６２．５ｍｇ、１２５ｍｇ、１５０ｍｇ、２５０ｍｇまたは５００ｍｇである、前記の実施形態のいずれかに従う方法。
【０６４８】
５９．用量が１２５ｍｇまたは１５０ｍｇである、前記の実施形態のいずれかに従う方法。
【０６４９】
６０．用量が１２５ｍｇである、前記の実施形態のいずれかに従う方法。
【０６５０】
６１．用量が１５０ｍｇである、実施形態１～５９のいずれか１つに従う方法。
【０６５１】
６２．用量が６２．５ｍｇである、実施形態１～５８のいずれか１つに従う方法。
【０６５２】
６３．用量が２５０ｍｇである、実施形態１～５８のいずれか１つに従う方法。
【０６５３】
６４．用量が、最大０．６ｍｇ／ｋｇ、最大０．７ｍｇ／ｋｇ、最大０．８ｍｇ／ｋｇ、最大０．９ｍｇ／ｋｇ、最大１ｍｇ／ｋｇ、最大１．１ｍｇ／ｋｇ、最大１．２ｍｇ／ｋｇ、最大１．３ｍｇ／ｋｇ、最大１．４ｍｇ／ｋｇ、最大１．５ｍｇ／ｋｇ、最大１．６ｍｇ／ｋｇ、最大１．７ｍｇ／ｋｇ、最大１．８ｍｇ／ｋｇ、最大１．９ｍｇ／ｋｇ、最大２ｍｇ／ｋｇ、最大２．１ｍｇ／ｋｇ、最大２．２ｍｇ／ｋｇ、最大２．３ｍｇ／ｋｇ、最大２．４ｍｇ／ｋｇ、最大２．５ｍｇ／ｋｇ、最大２．６ｍｇ／ｋｇ、最大２．７ｍｇ／ｋｇ、最大２．８ｍｇ／ｋｇ、最大２．９ｍｇ／ｋｇ、最大３ｍｇ／ｋｇ、最大４ｍｇ／ｋｇ、最大５ｍｇ／ｋｇ、最大６ｍｇ／ｋｇ、最大７ｍｇ／ｋｇ、最大８ｍｇ／ｋｇ、最大９ｍｇ／ｋｇ、最大１０ｍｇ／ｋｇ、最大１１ｍｇ／ｋｇまたは最大１２ｍｇ／ｋｇのものである、前記の実施形態のいずれかに従う方法。
【０６５４】
６５．用量が、最大６ｍｇ／ｋｇまたは最大３ｍｇ／ｋｇのものである、前記の実施形態のいずれかに従う方法。
【０６５５】
６６．用量が、少なくとも０．４５ｍｇ／ｋｇ、少なくとも０．５ｍｇ／ｋｇ、少なくとも０．６ｍｇ／ｋｇ、少なくとも０．７ｍｇ／ｋｇ、少なくとも０．８ｍｇ／ｋｇ、少

なくとも０．９ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１．１ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１．２ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１．３ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１．４ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１．５ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１．６ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１．７ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１．８ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１．９ｍｇ／ｋｇ、少なくとも２ｍｇ／ｋｇ、少なくとも２．１ｍｇ／ｋｇ、少なくとも２．２ｍｇ／ｋｇ、少なくとも２．３ｍｇ／ｋｇ、少なくとも２．４ｍｇ／ｋｇ、少なくとも２．５ｍｇ／ｋｇ、少なくとも２．６ｍｇ／ｋｇ、少なくとも２．７ｍｇ／ｋｇ、少なくとも２．８ｍｇ／ｋｇ、少なくとも２．９ｍｇ／ｋｇ、少なくとも３ｍｇ／ｋｇ、少なくとも４ｍｇ／ｋｇ、少なくとも５ｍｇ／ｋｇ、少なくとも６ｍｇ／ｋｇ、少なくとも７ｍｇ／ｋｇ、少なくとも８ｍｇ／ｋｇ、少なくとも９ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１０ｍｇ／ｋｇ、少なくとも１１ｍｇ／ｋｇまたは少なくとも１２ｍｇ／ｋｇのものである、前記の実施形態のいずれかに従う方法。

【０６５６】

６７．用量が、少なくとも０．７ｍｇ／ｋｇまたは少なくとも１．４ｍｇ／ｋｇのものである、前記の実施形態のいずれかに従う方法。

【０６５７】

６８．用量が、０．１ｍｇ／ｋｇから１２ｍｇ／ｋｇ、０．４ｍｇ／ｋｇから１１ｍｇ／ｋｇ、０．７ｍｇ／ｋｇから１０ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇから９ｍｇ／ｋｇ、１．３ｍｇ／ｋｇから８ｍｇ／ｋｇ、１．６ｍｇ／ｋｇから７ｍｇ／ｋｇ、１．９ｍｇ／ｋｇから６ｍｇ／ｋｇ、２．２ｍｇ／ｋｇから５ｍｇ／ｋｇ、２．５ｍｇ／ｋｇから４ｍｇ／ｋｇ、２．６ｍｇ／ｋｇから３．８ｍｇ／ｋｇ、２．７ｍｇ／ｋｇから３．６ｍｇ／ｋｇ、２．６ｍｇ／ｋｇから３．４ｍｇ／ｋｇ、２．７ｍｇ／ｍｇから３．３ｍｇ／ｋｇ、２．８ｍｇ／ｋｇから３．２ｍｇ／ｋｇおよび２．９ｍｇ／ｋｇから３．１ｍｇ／ｋｇからなる群から選択される、前記の実施形態のいずれかに従う方法。

【０６５８】

６９．用量が、０．６ｍｇ／ｋｇから１１ｍｇ／ｋｇ、０．７ｍｇ／ｋｇから１０ｍｇ／ｋｇ、０．８ｍｇ／ｋｇから９ｍｇ／ｋｇ、０．９ｍｇ／ｋｇから８ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇから７ｍｇ／ｋｇ、１．１ｍｇ／ｋｇから６ｍｇ／ｋｇ、１．２ｍｇ／ｋｇから５ｍｇ／ｋｇ、１．３ｍｇ／ｋｇから４ｍｇ／ｋｇ、１．４ｍｇ／ｋｇから３ｍｇ／ｋｇ、１．５ｍｇ／ｋｇから２．９ｍｇ／ｋｇ、１．６ｍｇ／ｋｇから２．８ｍｇ／ｋｇ、１．７ｍｇ／ｍｇから２．７ｍｇ／ｋｇ、１．８ｍｇ／ｋｇから２．６ｍｇ／ｋｇ、１．９ｍｇ／ｋｇから２．５ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇから２．４ｍｇ／ｋｇおよび２．１ｍｇ／ｋｇから２．３ｍｇ／ｋｇからなる群から選択される、前記の実施形態のいずれかに従う方法。

【０６５９】

７０．用量が、０．７ｍｇ／ｋｇから６ｍｇ／ｋｇである、前記の実施形態のいずれかに従う方法。

【０６６０】

７１．用量が、１．４ｍｇ／ｋｇから３ｍｇ／ｋｇである、前記の実施形態のいずれかに従う方法。

【０６６１】

７２．抗体またはその断片の少なくとも２回の注射を投与することを含む、前記の実施形態のいずれかに従う方法。

【０６６２】

７３．第１の注射の投与後および第２の注射の投与前の抗体またはその断片によって到達される最小血液血清濃度（C_{min}）が、少なくとも約２．５μｇ／ｍｌである、実施形態７２の方法。

【０６６３】

７４．抗体またはその断片の少なくとも３回の注射を投与することを含む、前記の実施形態のいずれかに従う方法。

【０６６４】

７５．第２の注射の投与後および第３の注射の投与前の抗体またはその断片によって到達される最小血液血清濃度（C_{min}）が少なくとも約０．５μｇ／ｍｌである、実施形態７４の方法。

【０６６５】

７６．第１の注射の投与後および第３の注射の投与前の抗体またはその断片によって到達される最小血液血清濃度（Ｃｍｉｎ）が、少なくとも約０．５μｇ／ｍｌである、実施形態７４～７５のいずれか１つの方法。

【０６６６】

７７．抗体またはその断片の少なくとも４回の注射を投与することを含む、前記の実施形態のいずれかに従う方法。

【０６６７】

７８．第３の注射の投与後および第４の注射の投与前の抗体またはその断片によって到達される最小血液血清濃度（Ｃｍｉｎ）が、少なくとも約０．５μｇ／ｍｌである、実施形態７７の方法。

【０６６８】

７９．第１の注射の投与後および第４の注射の投与前の抗体またはその断片によって到達される最小血液血清濃度（Ｃｍｉｎ）が、少なくとも約０．５μｇ／ｍｌである、実施形態７７～７８のいずれか１つの方法。

【０６６９】

８０．第２の注射の投与後および第４の注射の投与前の抗体またはその断片によって到達される最小血液血清濃度（Ｃｍｉｎ）が、少なくとも約０．５μｇ／ｍｌである、実施形態７７～７９のいずれか１つの方法。

【０６７０】

８１．任意の２回の注射の間の抗体またはその断片によって到達される最小血液血清濃度（Ｃｍｉｎ）が、２．５μｇ／ｍｌから６００μｇ／ｍｌの間である、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０６７１】

８２．任意の２回の注射の間の抗体またはその断片によって到達される最小血液血清濃度（Ｃｍｉｎ）が、少なくとも２．５μｇ／ｍｌ、２．６μｇ／ｍｌ、少なくとも２．７μｇ／ｍｌ、少なくとも２．８μｇ／ｍｌ、少なくとも２．９μｇ／ｍｌ、少なくとも３μｇ／ｍｌ、少なくとも３．１μｇ／ｍｌ、少なくとも３．２μｇ／ｍｌ、少なくとも３．３μｇ／ｍｌ、少なくとも３．４μｇ／ｍｌ、少なくとも３．５μｇ／ｍｌ、少なくとも３．６μｇ／ｍｌ、少なくとも３．７μｇ／ｍｌ、少なくとも３．８μｇ／ｍｌ、少なくとも３．９μｇ／ｍｌ、少なくとも４μｇ／ｍｌ、少なくとも４．１μｇ／ｍｌ、少なくとも４．２μｇ／ｍｌ、少なくとも４．３μｇ／ｍｌ、少なくとも４．４μｇ／ｍｌ、少なくとも４．５μｇ／ｍｌ、少なくとも４．６μｇ／ｍｌ、少なくとも４．７μｇ／ｍｌ、少なくとも４．８μｇ／ｍｌ、少なくとも４．９μｇ／ｍｌ、少なくとも５μｇ／ｍｌ、少なくとも５．１μｇ／ｍｌ、少なくとも５．２μｇ／ｍｌ、少なくとも５．３μｇ／ｍｌ、少なくとも５．４μｇ／ｍｌ、少なくとも５．５μｇ／ｍｌ、少なくとも５．６μｇ／ｍｌ、少なくとも５．７μｇ／ｍｌ、少なくとも５．８μｇ／ｍｌ、少なくとも５．９μｇ／ｍｌ、少なくとも６μｇ／ｍｌ、少なくとも６．５μｇ／ｍｌ、少なくとも７μｇ／ｍｌ、少なくとも７．５μｇ／ｍｌ、少なくとも８μｇ／ｍｌ、少なくとも８．５μｇ／ｍｌ、少なくとも９μｇ／ｍｌ、少なくとも９．５μｇ／ｍｌ、少なくとも１０μｇ／ｍｌ、少なくとも１１μｇ／ｍｌ、少なくとも１２μｇ／ｍｌ、少なくとも１３μｇ／ｍｌ、少なくとも１４μｇ／ｍｌ、少なくとも１５μｇ／ｍｌ、少なくとも１６μｇ／ｍｌ、少なくとも１７μｇ／ｍｌ、少なくとも１８μｇ／ｍｌ、少なくとも１９μｇ／ｍｌ、少なくとも２０μｇ／ｍｌ、少なくとも２５μｇ／ｍｌ、少なくとも３０μｇ／ｍｌ、少なくとも３５μｇ／ｍｌ、少なくとも４０μｇ／ｍｌ、少なくとも５０μｇ／ｍｌ、少なくとも６０μｇ／ｍｌ、少なくとも７０μｇ／ｍｌ、少なくとも８０μｇ／ｍｌ、少なくとも９０μｇ／ｍｌまたは少なくとも１００μｇ／ｍｌである、前記の実施形態のい

ずれかの方法。

【０６７２】

８３．任意の２回の注射の間の抗体またはその断片によって到達される最小血液血清濃度（C_{min}）が、少なくとも約４μｇ／ｍｌ、少なくとも約５μｇ／ｍｌまたは少なくとも約２０μｇ／ｍｌである、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０６７３】

８４．任意の２回の注射の間の抗体またはその断片によって到達される最小血液血清濃度（C_{min}）が、最大６００μｇ／ｍｌ、最大５００μｇ／ｍｌ、最大４５０μｇ／ｍｌ、最大４００μｇ／ｍｌ、最大３５０μｇ／ｍｌ、最大３００μｇ／ｍｌ、最大２７５μｇ／ｍｌ、最大２５０μｇ／ｍｌ、最大２２５μｇ／ｍｌ、最大２００μｇ／ｍｌ、最大１７５μｇ／ｍｌ、最大１５０μｇ／ｍｌ、最大１２５μｇ／ｍｌ、最大１００μｇ／ｍｌ、最大９０μｇ／ｍｌ、最大８０μｇ／ｍｌ、最大７０μｇ／ｍｌ、最大６０μｇ／ｍｌ、最大５０μｇ／ｍｌ、最大４５μｇ／ｍｌ、最大４０μｇ／ｍｌ、最大３５μｇ／ｍｌ、最大３０μｇ／ｍｌ、最大２５μｇ／ｍｌ、最大２３μｇ／ｍｌ、最大２０μｇ／ｍｌ、最大１５μｇ／ｍｌ、最大１０μｇ／ｍｌ、最大９μｇ／ｍｌ、最大８μｇ／ｍｌ、最大７μｇ／ｍｌ、最大６μｇ／ｍｌ、最大５μｇ／ｍｌ、最大４μｇ／ｍｌ、最大３μｇ／ｍｌまたは最大２．５μｇ／ｍｌである、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０６７４】

８５．任意の２回の注射の間の抗体またはその断片によって到達される最小血液血清濃度（C_{min}）が、最大約５０μｇ／ｍｌ、最大約２５μｇ／ｍｌ、最大約１５μｇ／ｍｌまたは最大約７μｇ／ｍｌである、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０６７５】

８６．任意の２回の注射の間の抗体またはその断片によって到達される最小血液血清濃度（C_{min}）が、少なくとも３μｇ／ｍｌおよび最大３５０μｇ／ｍｌ、少なくとも１０μｇ／ｍｌおよび最大３００μｇ／ｍｌ、少なくとも１２．５μｇ／ｍｌおよび最大２５０μｇ／ｍｌ、少なくとも１５μｇ／ｍｌおよび最大２５０μｇ／ｍｌ、少なくとも１８μｇ／ｍｌおよび最大２４０μｇ／ｍｌ、少なくとも２０μｇ／ｍｌおよび最大２２０μｇ／ｍｌ、少なくとも２５μｇ／ｍｌおよび最大１９０μｇ／ｍｌ、少なくとも３０μｇ／ｍｌおよび最大１５０μｇ／ｍｌ、少なくとも３５μｇ／ｍｌおよび最大１２５μｇ／ｍｌ、少なくとも４０μｇ／ｍｌおよび最大９０μｇ／ｍｌならびに少なくとも５０μｇ／ｍｌおよび最大６５μｇ／ｍｌからなる群から選択される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０６７６】

８７．注射の投与後およびその後の注射の前の抗体またはその断片によって到達される最大血液血清濃度（C_{max}）が、少なくとも約１．５μｇ／ｍｌ、少なくとも約２μｇ／ｍｌ、少なくとも約５μｇ／ｍｌ、少なくとも約１０μｇ／ｍｌ、少なくとも約２０μｇ／ｍｌ、少なくとも約３０μｇ／ｍｌ、少なくとも約４０μｇ／ｍｌ、少なくとも約５０μｇ／ｍｌ、少なくとも約６０μｇ／ｍｌ、少なくとも約７０μｇ／ｍｌ、少なくとも約８０μｇ／ｍｌ、少なくとも約９０μｇ／ｍｌ、少なくとも約１００μｇ／ｍｌ、少なくとも約１５０μｇ／ｍｌ、少なくとも約２００μｇ／ｍｌ、少なくとも約３００μｇ／ｍｌまたは少なくとも約５５０μｇ／ｍｌである、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０６７７】

８８．注射の投与後およびその後の注射の前の抗体またはその断片によって到達される最大血液血清濃度（C_{max}）が、最大約５５０μｇ／ｍｌ、最大約４００μｇ／ｍｌ、最大約３００μｇ／ｍｌ、最大約２００μｇ／ｍｌ、最大約１５０μｇ／ｍｌ、最大約１００μｇ／ｍｌ、最大約９０μｇ／ｍｌ、最大約８０μｇ／ｍｌ、最大約７０μｇ／ｍｌ、最大約６０μｇ／ｍｌ、最大約５０μｇ／ｍｌ、最大約４５μｇ／ｍｌ、最大約４０μｇ／ｍｌ、最大約３５μｇ／ｍｌ、最大約３０μｇ／ｍｌ、最大約２５μｇ／ｍｌ、最大約２３μｇ／ｍｌ、最大約２０μｇ／ｍｌ、最大約１５μｇ／ｍｌまたは最大約１０μｇ／ｍｌである、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０６７８】
８９．注射が皮下であり、注射の投与後およびその後の注射の前の抗体またはその断片によって到達される最大血液血清濃度（C_{max}）が、１．５μｇ／ｍｌ～２７５μｇ／ｍｌ、２μｇ／ｍｌ～２００μｇ／ｍｌ、５μｇ／ｍｌ～１５０μｇ／ｍｌ、５μｇ／ｍｌ～１００μｇ／ｍｌ、１０μｇ／ｍｌ～８０μｇ／ｍｌ、１０μｇ／ｍｌ～２５μｇ／ｍｌ、２５μｇ／ｍｌ～５０μｇ／ｍｌまたは３５μｇ／ｍｌ～７５μｇ／ｍｌである、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０６７９】
９０．注射が静脈内であり、注射の投与後およびその後の注射の前の抗体またはその断片によって到達される最大血液血清濃度（C_{max}）が、６μｇ／ｍｌ～５５０μｇ／ｍｌ、１５μｇ／ｍｌ～４００μｇ／ｍｌ、２０μｇ／ｍｌ～３００μｇ／ｍｌ、３０μｇ／ｍｌ～２００μｇ／ｍｌ、３０μｇ／ｍｌ～９０μｇ／ｍｌ、４０μｇ／ｍｌ～１０５μｇ／ｍｌ、９５μｇ／ｍｌ～１５０μｇ／ｍｌまたは９５μｇ／ｍｌ～２００μｇ／ｍｌである、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０６８０】
９１．治療の間の抗体またはその断片の血液血清濃度が、約４μｇ／ｍＬ～約１５μｇ／ｍＬの間の範囲である、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０６８１】
９２．治療の間の抗体またはその断片の血液血清濃度が、約２０μｇ／ｍＬ～約４５μｇ／ｍＬの間の範囲である、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０６８２】
９３．治療の間の抗体またはその断片の血液血清濃度が、約５μｇ／ｍＬ～約２３μｇ／ｍＬの間の範囲である、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０６８３】
９４．治療の間の抗体またはその断片の血液血清濃度が、およそ１０μｇ／ｍＬまたはそれ以下である、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０６８４】
９５．第１の注射後の血清濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）（無限大へ外挿されたＡＵＣ［AUC_{0-inf}］）が、少なくともおよそ１００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、５００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、少なくともおよそ６００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、少なくともおよそ７００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、少なくともおよそ８００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、少なくともおよそ９００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、少なくともおよそ１，０００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、少なくともおよそ１，１００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、少なくともおよそ１，３００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、少なくともおよそ１，５００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、少なくともおよそ１，７００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、少なくともおよそ２，０００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、少なくともおよそ２，５００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、少なくともおよそ３，０００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、少なくともおよそ３，３００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日または少なくともおよそ３，５００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、例えば、少なくともおよそ１，０００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日または少なくともおよそ３，０００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日であり得る、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０６８５】
９６．第１の注射後の血清濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）（無限大へ外挿されたＡＵＣ［AUC_{0-inf}］）が、最大およそ４，５００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、最大およそ４，２００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、最大およそ４，０００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、最大およそ３，８００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、最大およそ３，６００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、最大およそ３，４００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、最大およそ３，２００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、最大およそ３，０００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、最大およそ２，８００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、最大およそ２，５００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、最大およそ２，０００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、最大およそ１，８００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、最大およそ１，５００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、最大およそ１，２００，０００ｎｇ／ｍｌ＊

日または最大およそ１，０００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日、例えば、最大およそ１，５００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日または最大およそ３，８００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日であり得る、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０６８６】

９７．第１の注射後の血清濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）（無限大へ外挿されたＡＵＣ［AUC_{0-inf}］）が、およそ１００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日～およそ４，５００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日またはおよそ１，０００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日～およそ３，８００，０００ｎｇ／ｍｌ＊日であり得る、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０６８７】

９８．抗体またはその断片が、多くとも１２週間毎に１回投与される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０６８８】

９９．抗体またはその断片が１２週間毎または２４週間毎に投与される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０６８９】

１００．用量が１２５ｍｇである、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０６９０】

１０１．用量が２５０ｍｇの初期用量、続いて１２５ｍｇである、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０６９１】

１０２．用量が１２週間毎に投与される１２５ｍｇである、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０６９２】

１０３．用量が、２５０ｍｇの初期用量、続いて、１２週間毎に投与される１２５ｍｇである、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０６９３】

１０４．導入期および維持期を含む、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０６９４】

１０５．導入期が、２０から５００ｍｇ、２０ｍｇから３００ｍｇの間、５０ｍｇから３００ｍｇの間、１００ｍｇから３００ｍｇの間または１５０ｍｇから３００ｍｇの間の導入用量で、抗体またはその断片の１回またはそれ以上の導入期注射を投与することを含む、実施形態１０４の方法。

【０６９５】

１０６．導入用量が、２００ｍｇから３００ｍｇの間または２２５ｍｇから２７５ｍｇの間である、実施形態１０４の方法。

【０６９６】

１０７．導入用量が、約５００ｍｇ、２５０ｍｇ、約１２５ｍｇまたは約６２．５ｍｇである、実施形態１０４の方法。

【０６９７】

１０８．導入用量が約２５０ｍｇである、実施形態１０４の方法。

【０６９８】

１０９．導入期が、少なくとも２週間、少なくとも４週間、少なくとも８週間、少なくとも１６週間または少なくとも２４週間の期間である、実施形態１０４～１０８のいずれか１つの方法。

【０６９９】

１１０．導入期が、抗体またはその断片の２回またはそれより多い導入期注射を投与することを含む、実施形態１０４～１０９のいずれか１つの方法。

【０７００】

１１１．各導入期注射が、少なくとも２週間、少なくとも４週間、少なくとも８週間、少なくとも１６週間または少なくとも２４週間離れて投与される、実施形態１１０の方法

。
【０７０１】
１１２．各導入期注射が、他の導入期注射各々と同一質量の抗体またはその断片を含む、実施形態１１０～１１１のいずれか１つの方法。
【０７０２】
１１３．第１の導入期注射が、負荷用量であり、負荷用量が、各後続導入期注射の抗体またはその断片の質量の最大３倍を含む、実施形態１１０～１１１のいずれか１つの方法。
【０７０３】
１１４．第１の導入期注射が、負荷用量であり、負荷用量が、各後続導入期注射の抗体またはその断片の質量の最大２倍を含む、実施形態１１０～１１１のいずれか１つの方法。
【０７０４】
１１５．第１の導入期注射が、負荷用量であり、負荷用量が、各後続導入期注射の抗体またはその断片の質量の最大１．５倍を含む、実施形態１１０～１１１のいずれか１つの方法。
【０７０５】
１１６．負荷用量が、１００から６００ｍｇの間、１５０から５５０ｍｇの間または２００から５００ｍｇの間である、実施形態１１３～１１５のいずれか１つの方法。
【０７０６】
１１７．負荷用量が、約５００ｍｇ、約２５０ｍｇまたは約１２５ｍｇである、実施形態１１６の方法。
【０７０７】
１１８．負荷用量が約５００ｍｇである、実施形態１１７の方法。
【０７０８】
１１９．第２の導入期注射が、第１の導入期注射の２～１６週間後に投与される、第１の導入期注射の３～１４週間後に投与される、または第１の導入期注射の４～１２週間後に投与される、実施形態１１０～１１８のいずれか１つの方法。
【０７０９】
１２０．第２の導入期注射が、第１の導入期注射の２～１４週間後に投与される、第１の導入期注射の２～１２週間後に投与される、第１の導入期注射の２～１０週間後に投与される、第１の導入期注射の２～８週間後に投与される、第１の導入期注射の２～７週間後に投与される、または第１の導入期注射の２～６週間後に投与される、実施形態１１０～１１９のいずれか１つの方法。
【０７１０】
１２１．第２の導入期注射が、第１の導入期注射の３～１３週間後に投与される、第１の導入期注射の５～１１週間後に投与される、または第１の導入期注射の６～１０週間後に投与される、または第１の導入期注射の７～９週間後に投与される、実施形態１１０～１２０のいずれか１つの方法。
【０７１１】
１２２．第２の導入期注射が、第１の導入期注射の４～８週間後に投与される、実施形態１１０～１２１のいずれか１つの方法。
【０７１２】
１２３．第２の導入期注射が、第１の導入期注射の約４週間または約８週間後に投与される、実施形態１１０～１２２のいずれか１つの方法。
【０７１３】
１２４．第２の導入期注射が、第１の導入期注射の約４週間後に投与される、実施形態１１０～１２３のいずれか１つの方法。
【０７１４】
１２５．導入期が、抗体またはその断片の３回またはそれ以上の導入期注射を投与する

ことを含む、実施形態１１０～１２４のいずれか１つの方法。
【０７１５】
１２６．第３の導入期注射が、第２の導入期注射の２～１６週間後に投与される、第２の導入期注射の３～１４週間後に投与される、または第２の導入期注射の４～１２週間後に投与される、実施形態１２５の方法。
【０７１６】
１２７．第３の導入期注射が、第２の導入期注射の２～１４週間後に投与される、第２の導入期注射の２～１２週間後に投与される、第２の導入期注射の２～１０週間後に投与される、第２の導入期注射の２～８週間後に投与される、第２の導入期注射の２～７週間後に投与される、または第２の導入期注射の２～６週間後に投与される、実施形態１２５～１２６のいずれか１つの方法。
【０７１７】
１２８．第３の導入期注射が、第２の導入期注射の３～１３週間後に投与される、第２の導入期注射の５～１１週間後に投与される、または第２の導入期注射の６～１０週間後に投与される、または第２の導入期注射の７～９週間後に投与される、実施形態１２５～１２７のいずれか１つの方法。
【０７１８】
１２９．第３の導入期注射が、第２の導入期注射の４～８週間後に投与される、実施形態１２５～１２８のいずれか１つの方法。
【０７１９】
１３０．第３の導入期注射が、第２の導入期注射の約４週間または約８週間後に投与される、実施形態１２５～１２９のいずれか１つの方法。
【０７２０】
１３１．第３の導入期注射が、第２の導入期注射の約４週間後に投与される、実施形態１２５～１３０のいずれか１つの方法。
【０７２１】
１３２．第１の導入期注射と第２の導入期注射の間の間隔が、第２の導入期注射と第３の導入期注射の間の間隔と同一期間を有する、実施形態１２５～１３１のいずれか１つの方法。
【０７２２】
１３３．各導入期注射が、他の導入期注射各々と同一質量の抗体またはその断片を含む、および／または導入期注射間の各間隔が、導入期注射間の他の間隔各々と同一期間を有する、実施形態１２５～１３２のいずれか１つの方法。
【０７２３】
１３４．維持期が、２０ｍｇから３００ｍｇの間、５０ｍｇから３００ｍｇの間、１００ｍｇから３００ｍｇの間または１５０ｍｇから３００ｍｇの間の維持量の、抗体またはその断片の１回またはそれ以上の維持期注射を投与することを含む、実施形態１０４～１３３のいずれか１つの方法。
【０７２４】
１３５．維持量が、２００ｍｇから３００ｍｇの間または２２５ｍｇから２７５ｍｇの間である、実施形態１０４～１３４のいずれか１つの方法。
【０７２５】
１３６．維持量が、約５００ｍｇ、２５０ｍｇ、約１２５ｍｇまたは約６２．５ｍｇである、実施形態１０４～１３４のいずれか１つの方法。
【０７２６】
１３７．維持量が約２５０ｍｇである、実施形態１０４～１３６のいずれか１つの方法。
【０７２７】
１３８．維持期が、少なくとも２週間、少なくとも４週間、少なくとも８週間、少なくとも１６週間、少なくとも２４週間、少なくとも３２週間、少なくとも４０週間、少なく

とも５２週間または少なくとも１００週間の期間である、実施形態１０４～１３７のいずれか１つの方法。

【０７２８】

１３９．維持期が、抗体またはその断片の２回またはそれ以上の維持期注射を投与することを含む、実施形態１０４～１３８のいずれか１つの方法。

【０７２９】

１４０．各維持期注射が、少なくとも２週間、少なくとも４週間、少なくとも８週間、少なくとも１６週間、少なくとも２４週間、少なくとも３２週間、少なくとも４０週間または少なくとも５２週間離れて投与される、実施形態１３９の方法。

【０７３０】

１４１．各維持期注射が、他の維持期注射各々と同一質量の抗体またはその断片を含む、実施形態１３９～１４０のいずれか１つの方法。

【０７３１】

１４２．第２の維持期注射が、第１の維持期注射の２～１６週間後に投与される、第１の維持期注射の３～１４週間後に投与される、または第１の維持期注射の４～１２週間後に投与される、実施形態１３９～１４１のいずれか１つの方法。

【０７３２】

１４３．第２の維持期注射が、第１の維持期注射の２～１４週間後に投与される、第１の維持期注射の２～１２週間後に投与される、第１の維持期注射の２～１０週間後に投与される、第１の維持期注射の２～８週間後に投与される、第１の維持期注射の２～７週間後に投与される、または第１の維持期注射の２～６週間後に投与される、実施形態１３９～１４２のいずれか１つの方法。

【０７３３】

１４４．第２の維持期注射が、第１の維持期注射の３～１３週間後に投与される、第１の維持期注射の５～１１週間後に投与される、または第１の維持期注射の６～１０週間後に投与される、または第１の維持期注射の７～９週間後に投与される、実施形態１３９～１４３のいずれか１つの方法。

【０７３４】

１４５．第２の維持期注射が、第１の維持期注射の４～８週間後に投与される実施形態１３９～１４４のいずれか１つの方法。

【０７３５】

１４６．第１の維持期注射の約４週間または約８週間後に投与される、実施形態１３９～１４５のいずれか１つの方法。

【０７３６】

１４７．第２の維持期注射が、第１の維持期注射の約４週間後に投与される、実施形態１３９～１４６のいずれか１つの方法。

【０７３７】

１４８．維持期が、抗体またはその断片の３回またはそれ以上の維持期注射を投与することを含む、実施形態１３９～１４７のいずれか１つの方法。

【０７３８】

１４９．第３の維持期注射が、第２の維持期注射の２～１６週間後に投与される、第２の維持期注射の３～１４週間後に投与される、または第２の維持期注射の４～１２週間後に投与される、実施形態１４８の方法。

【０７３９】

１５０．第３の維持期注射が、第２の維持期注射の２～１４週間後に投与される、第２の維持期注射の２～１２週間後に投与される、第２の維持期注射の２～１０週間後に投与される、第２の維持期注射の２～８週間後に投与される、第２の維持期注射の２～７週間後に投与される、または第２の維持期注射の２～６週間後に投与される、実施形態１４８～１４９のいずれか１つの方法。

【０７４０】

１５１．第３の維持期注射が、第２の維持期注射の３～１３週間後に投与される、第２の維持期注射の５～１１週間後に投与される、または第２の維持期注射の６～１０週間後に投与される、または第２の維持期注射の７～９週間後に投与される、実施形態１４８～１５０のいずれか１つの方法。

【０７４１】

１５２．第３の維持期注射が、第２の維持期注射の４～８週間後に投与される、実施形態１４８～１５１のいずれか１つの方法。

【０７４２】

１５３．第３の維持期注射が、第２の維持期注射の約４週間または約８週間後に投与される、実施形態１４８～１５２のいずれか１つの方法。

【０７４３】

１５４．第１の維持期注射と第２の維持期注射の間の間隔が、第２の維持期注射と第３の維持期注射の間の間隔と同一期間を有する、実施形態１４８～１５３のいずれか１つの方法。

【０７４４】

１５５．各維持期注射が、他の維持期注射各々と同一質量の抗体またはその断片を含む、および／または維持期注射間の各間隔が、維持期注射間の他の間隔各々と同一期間を有する、実施形態１４８～１５４のいずれか１つの方法。

【０７４５】

１５６．２回またはそれ以上の維持期注射の間の間隔が、２回またはそれ以上の導入期注射の間の間隔と同等の期間またはそれよりも長い期間を有する、実施形態１０４～１５５のいずれか１つの方法。

【０７４６】

１５７．第１の維持期注射と第２の維持期注射の間の間隔が、２回またはそれ以上の導入期注射の間の間隔と同等の期間またはそれより長い期間を有する、実施形態１０４～１５６のいずれか１つの方法。

【０７４７】

１５８．２回またはそれ以上の導入期注射の間の間隔が、約２週間、約４週間または約８週間であり、２回またはそれ以上の維持期注射の間の間隔が、約１２週間または約１６週間である、実施形態１０４～１５７のいずれか１つの方法。

【０７４８】

１５９．２回またはそれ以上の導入期注射の間の間隔が、約４週間または約８週間であり、２回またはそれ以上の維持期注射の間の間隔が、約１２週間である、実施形態１０４～１５８のいずれか１つの方法。

【０７４９】

１６０．２回またはそれ以上の導入期注射の間の間隔が、約４週間であり、２回またはそれ以上の維持期注射の間の間隔が、約１６週間である、実施形態１０４～１５８のいずれか１つの方法。

【０７５０】

１６１．２回またはそれ以上の導入期注射の間の間隔が、約４週間であり、２回またはそれ以上の維持期注射の間の間隔が、約１２週間である、実施形態１０４～１５９のいずれか１つの方法。

【０７５１】

１６２．２回またはそれ以上の導入期注射の間の間隔が、約４週間であり、２回またはそれ以上の維持期注射の間の間隔が、約４週間である、実施形態１０４～１５７のいずれか１つの方法。

【０７５２】

１６３．２回またはそれ以上の導入期注射の間の間隔が、約８週間であり、２回またはそれ以上の維持期注射の間の間隔が、約８週間である、実施形態１０４～１５７のいずれか１つの方法。

【０７５３】
１６４．２回またはそれ以上の導入期注射の間の間隔が、約２週間であり、２回またはそれ以上の維持期注射の間の間隔が、約８週間である、実施形態１０４～１５７のいずれか１つの方法。
【０７５４】
１６５．３回またはそれ以上の導入期注射の間の間隔が、一定である、実施形態１０４～１６４のいずれか１つの方法。
【０７５５】
１６６．３回またはそれ以上の維持期注射の間の間隔が変動する、実施形態１０４～１６５のいずれか１つの方法。
【０７５６】
１６７．導入期と維持期の組み合わされた期間が、少なくとも５２週間である、実施形態１０４～１６６のいずれか１つの方法。
【０７５７】
１６８．対象が、
（ａ）臨床応答、および／または
（ｂ）第１の導入期注射の投与からの時間
に基づいて導入期から維持期に移行される、実施形態１０４～１６７のいずれか１つの方法。
【０７５８】
１６９．臨床応答が、第１の導入期注射の投与後１６週間で評価される、実施形態１６８の方法。
【０７５９】
１７０．臨床応答が、ＥＡＳＩ５０、ＥＡＳＩ７５、ＥＡＳＩ９０またはＥＡＳＩ１００を達成している、実施形態１６８～１６９のいずれか１つの方法。
【０７６０】
１７１．臨床応答が、ＩＧＡ－ＡＤ０／１および／または少なくとも２のＩＧＡ－ＡＤポイントの低減を達成している、実施形態１６８～１７０のいずれか１つの方法。
【０７６１】
１７２．臨床応答が、少なくとも３のＮＲＳポイントまたは少なくとも４のＮＲＳポイントの低減を達成している、実施形態１６８～１７１のいずれか１つの方法。
【０７６２】
１７３．導入期から維持期への移行が、第１の導入期注射の投与の１６週間またはそれ以上後に起こる、実施形態１６８～１７２のいずれか１つの方法。
【０７６３】
１７４．導入期から維持期への移行が、第１の導入期注射の投与の２４週間またはそれ以上後に起こる、実施形態１６８～１７３のいずれか１つの方法。
【０７６４】
１７５．導入期から維持期への移行が、第１の導入期注射の投与の最大１年後に起こる、実施形態１６８～１７４のいずれか１つの方法。
【０７６５】
１７６．導入期から維持期への移行が、第１の導入期注射の投与の１６週間～２４週間後に起こる、実施形態１６８～１７４のいずれか１つの方法。
【０７６６】
１７７．導入期から維持期への移行が、対象が１６週間目で少なくともＥＡＳＩ７５の臨床応答を達成している場合に、第１の導入期注射の投与の２４週間後に起こる、実施形態１６８～１７６のいずれか１つの方法。
【０７６７】
１７８．投与が皮下である、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０７６８】

１７９．導入期が、少なくとも５回の導入期注射を投与することを含み、第１の導入期注射が、５００ｍｇの抗体またはその断片の負荷用量、続いて、少なくとも４回の後続導入期注射であり、各後続導入期注射が２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、各後続導入期注射が、先行する導入期注射の４週間後に投与される、実施形態１７８の方法。

【０７６９】

１８０．維持期が、少なくとも３回の維持期注射を投与することを含み、各維持期注射が、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射が、最終導入期注射の少なくとも４週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射が、先行する維持期注射の少なくとも４週間後に投与される、実施形態１７８または１７９のいずれか１つの方法。

【０７７０】

１８１．導入期が、少なくとも５回の導入期注射を投与することを含み、各導入期注射が、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第２の導入期注射および各後続導入期注射が、先行する導入期注射の４週間後に投与される、実施形態１７８の方法。

【０７７１】

１８２．維持期が、少なくとも３回の維持期注射を投与することを含み、各維持期注射が、２５０ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射が、最終導入期注射の少なくとも４週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射が、先行する維持期注射の少なくとも４週間後に投与される、実施形態１７８または１８１のいずれか１つの方法。

【０７７２】

１８３．導入期が、少なくとも５回の導入期注射を投与することを含み、各導入期注射が、１２５ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第２の導入期注射および各後続導入期注射が、先行する導入期注射の４週間後に投与される、実施形態１７８の方法。

【０７７３】

１８４．維持期が、少なくとも３回の維持期注射を投与することを含み、各維持期注射が、１２５ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射が、最終導入期注射の少なくとも４週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射が、先行する維持期注射の少なくとも４週間後に投与される実施形態１７８または１８３のいずれか１つの方法。

【０７７４】

１８５．導入期が、少なくとも５回の導入期注射を投与することを含み、各導入期注射が、６２．５ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第２の導入期注射および各後続導入期注射が、先行する導入期注射の４週間後に投与される、実施形態１７８の方法。

【０７７５】

１８６．維持期が、少なくとも３回の維持期注射を投与することを含み、各維持期注射が、６２．５ｍｇの抗体またはその断片の用量であり、第１の維持期注射が、最終導入期注射の少なくとも４週間後に投与され、第２の維持期注射および各後続維持期注射が、先行する維持期注射の少なくとも４週間後に投与される、実施形態１７８または１８５のいずれか１つの方法。

【０７７６】

１８７．少なくとも６回の導入期注射または少なくとも７回の導入期注射を投与することを含む、実施形態１７９～１８６のいずれか１つの方法。

【０７７７】

１８８．第１の維持期注射が、最終導入期注射の４週間～２４週間または４週間～１６週間後に投与される、実施形態１７９～１８７のいずれか１つの方法。

【０７７８】

１８９．第１の維持期注射が、最後の導入期注射の１２週間後に投与される、実施形態１７９～１８８のいずれか１つの方法。

【０７７９】
１９０．第２の維持期注射および各後続維持期注射が、先行する維持期注射の４週間～２４週間または４週間～１６週間後に投与される、実施形態１７９～１８９のいずれか１つの方法。
【０７８０】
１９１．第２の維持期注射および各後続維持期注射が、先行する維持期注射の１２週間後に投与される、実施形態１７９～１９０のいずれか１つの方法。
【０７８１】
１９２．（ａ）少なくとも７回の導入期注射を投与することを含み、
（ｂ）第１の維持期注射が、最終導入期注射の少なくとも４週間後に投与され、
（ｃ）第２の維持期注射および各後続維持期注射が、先行する維持期注射の少なくとも４週間後に投与される、実施形態１７９～１９１のいずれか１つの方法。
【０７８２】
１９３．（ａ）少なくとも７回の導入期注射を投与することを含み、
（ｂ）第１の維持期注射が、最終導入期注射の１２週間後に投与され、
（ｃ）第２の維持期注射および各後続維持期注射が、先行する維持期注射の１２週間後に投与される、実施形態１７９～１９１のいずれか１つの方法。
【０７８３】
１９４．（ａ）少なくとも７回の導入期注射を投与することを含み、
（ｂ）第１の維持期注射が、最終導入期注射の１６週間後に投与され、
（ｃ）第２の維持期注射および各後続維持期注射が、先行する維持期注射の１６週間後に投与される、実施形態１７９～１９１のいずれか１つの方法。
【０７８４】
１９５．（ａ）少なくとも７回の導入期注射を投与することを含み、
（ｂ）第１の維持期注射が、最終導入期注射の２４週間後に投与され、
（ｃ）第２の維持期注射および各後続維持期注射が、先行する維持期注射の２４週間後に投与される、実施形態１７９～１９１のいずれか１つの方法。
【０７８５】
１９６．抗体またはその断片が、
（ａ）約０．０５～約０．１８Ｌ／日のクリアランスの速度（ＣＬ）、
（ｂ）約０．１１～約０．３３Ｌ／日の吸収定数（ｋａ）、
（ｃ）約１．６～約５．０Ｌの中央コンパートメント容積の容積（Ｖｃ）、
（ｄ）約１．２～約３．６Ｌの第２の（末梢コンパートメント）容積（Ｖｐ１）、
（ｅ）約０．３１～約０．９３Ｌ／日の中央コンパートメントから第２のコンパートメントへのクリアランスの速度（Ｑ）、および
（ｆ）約０．６～約１．０のバイオアベイラビリティ（Ｆａｂｓ１）
からなる群から選択される１つまたはそれ以上の薬物動態特性を示すことが可能である、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０７８６】
１９７．抗体またはその断片が、（ａ）～（ｆ）で列挙された薬物動態特性のうち１、２、３、４、５または６つを有する、実施形態１９６の方法。
【０７８７】
１９８．抗体またはその断片が、約０．０５～約０．１８Ｌ／日、約０．０６～約０．１７Ｌ／日、約０．０７～約０．１６Ｌ／日、約０．０８～約０．１５Ｌ／日、約０．０９～約０．１４Ｌ／日または約０．１０～約０．１３Ｌ／日のクリアランスの速度（ＣＬ）を示す、実施形態１９６～１９７のいずれか１つの方法。
【０７８８】
１９９．抗体またはその断片が、約０．１１５Ｌ／日のクリアランスの速度（ＣＬ）を示す、実施形態１９６～１９８のいずれか１つの方法。
【０７８９】

２００．抗体またはその断片が、約０．１１～約０．３３Ｌ／日、約０．１２～約０．３２Ｌ／日、約０．１３～約０．３１Ｌ／日、約０．１４～約０．３０Ｌ／日、約０．１５～約０．２９Ｌ／日、約０．１６～約０．２８Ｌ／日、約０．１７～約０．２７Ｌ／日、約０．１８～約０．２６Ｌ／日、約０．１９～約０．２５Ｌ／日、約０．２０～約０．２４Ｌ／日または約０．２１～約０．２３Ｌ／日の吸収定数（ｋａ）を示す、実施形態１９６～１９９のいずれか１つの方法。

【０７９０】

２０１．抗体またはその断片が、約０．２２Ｌ／日の吸収定数（ｋａ）を示す、実施形態１９６～２００のいずれか１つの方法。

【０７９１】

２０２．抗体またはその断片が、約１．６～約５．０Ｌ、約１．８～約４．８Ｌ、約２．０～約４．６Ｌ、約２．２～約４．４Ｌ、約２．４～約４．２Ｌ、約２．６～約４．０Ｌ、約２．８～約３．８Ｌ、約３．０～約３．６Ｌまたは約３．２～約３．４Ｌの中央コンパートメント容積の容積（Ｖｃ）を示す、実施形態１９６～２０１のいずれか１つの方法。

【０７９２】

２０３．抗体またはその断片が、約３．３Ｌの中央コンパートメント容積（Ｖｃ）の容積を示す、実施形態１９６～２０２のいずれか１つの方法。

【０７９３】

２０４．抗体またはその断片が、約１．２～約３．６Ｌ、約１．４～約３．４Ｌ、約１．６～約３．２Ｌ、約１．８～約３．０Ｌ、約２．０～約２．８Ｌ、約２．２～約２．６Ｌまたは約２．３～約２．５Ｌの第２の（末梢コンパートメント）容積（Ｖｐ１）を示す、実施形態１９６～２０３のいずれか１つの方法。

【０７９４】

２０５．抗体またはその断片が、約２．４Ｌの第２の（末梢コンパートメント）容積（Ｖｐ１）を示す、実施形態１９６～２０４のいずれか１つの方法。

【０７９５】

２０６．抗体またはその断片が、約０．３１～約０．９３Ｌ／日、約０．３６～約０．８８Ｌ／日、約０．４１～約０．８３Ｌ／日、約０．４６～約０．７８Ｌ／日、約０．５１～約０．７３Ｌ／日、約０．５６～約０．６８Ｌ／日、約０．６０～約０．６４Ｌ／日または約０．６１～約０．６３Ｌ／日の中央コンパートメントから第２のコンパートメントへのクリアランスの速度（Ｑ１）を示す、実施形態１９６～２０５のいずれか１つの方法。

【０７９６】

２０７．抗体またはその断片が、約０．６２Ｌ／日の中央コンパートメントから第２のコンパートメントへのクリアランスの速度（Ｑ１）を示す、実施形態１９６～２０６のいずれか１つの方法。

【０７９７】

２０８．抗体またはその断片が、約０．６～約１．０、約０．６５～約０．９５、約０．７０～約０．９０または約０．７５～約０．８５のバイオアベイラビリティ（Ｆａｂｓ１）を示す、実施形態１９６～２０７のいずれか１つの方法。

【０７９８】

２０９．抗体またはその断片が、約０．８のバイオアベイラビリティ（Ｆａｂｓ１）を示す、実施形態１９６～２０８のいずれか１つの方法。

【０７９９】

２１０．前記薬物動態特性が、２コンパートメントモデルを使用して決定される、実施形態１９６～２０９のいずれか１つの方法。

【０８００】

２１１．２コンパートメントモデルが、線形２コンパートメントモデルである、実施形態２１０の方法。

【０８０１】
２１２．対象から１つまたはそれ以上の血液試料を得ること、および場合により、抗体またはその断片によって到達される血液血清濃度を測定することをさらに含む、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８０２】
２１３．対象が、最大６歳、６歳～１２歳、１２歳～１８歳、少なくとも１８歳、７５歳未満からなる群から選択される年齢を有する、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８０３】
２１４．対象が、少なくとも１８歳および／または７５歳未満である、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８０４】
２１５．アトピー性皮膚炎が、中程度から重度アトピー性皮膚炎である、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８０５】
２１６．対象が、抗体またはその断片の投与の少なくとも１年前にアトピー性皮膚炎と診断された、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８０６】
２１７．対象が、慢性アトピー性皮膚炎患者である、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８０７】
２１８．抗体またはその断片が、第２選択処置である、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８０８】
２１９．アトピー性皮膚炎が、局所処方および／もしくは全身療法で適切に制御されない、またはそれらの療法が勧められない、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８０９】
２２０．アトピー性皮膚炎が、局所副腎皮質ステロイドおよび／もしくは全身療法のいずれかによる処置に対して耐性である、非応答性である、もしくは不適切に応答性である、またはそれらの療法が勧められない、または対象が１つもしくはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドに対して不適切な応答を有していた、不耐容であった、または抵抗性である、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８１０】
２２１．アトピー性皮膚炎が、局所副腎皮質ステロイドによる処置に対して適切に制御されない、または不適切に応答性である、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８１１】
２２２．対象がまた、１つもしくはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドで処置されている、および／または抗体もしくはその断片が、局所副腎皮質ステロイドと共に使用される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８１２】
２２３．対象が、１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドを用いて以前に処置されていた、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８１３】
２２４．１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドの治療上有効量を投与することをさらに含む、前記の実施形態のいずれかに従う方法。
【０８１４】
２２５．１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の前に投与される、実施形態２２４に従う方法。
【０８１５】
２２６．抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の第１の注射が、対象が１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドを用いる処置を中断する当日に投与される、実施形

態２２５に従う方法。
【０８１６】
２２７．対象が、１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドの第１の投与を施した少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月、少なくとも６ヶ月または４～６ヶ月後に、１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドを用いる処置を中断する、実施形態２２６に従う方法。
【０８１７】
２２８．１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の後に投与される、実施形態２２４に従う方法。
【０８１８】
２２９．１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドの第１の投与が、対象が抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を用いる処置を中断する当日に投与される、実施形態２２８に従う方法。
【０８１９】
２３０．対象が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の第１の注射を投与した少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月、少なくとも６ヶ月または４～６ヶ月後に、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を用いる処置を中断する、実施形態２２９に従う方法。
【０８２０】
２３１．１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドおよび抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片が逐次投与され、１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドの投与を施すことと、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の注射の間の期間が、少なくとも１日、少なくとも２日、少なくとも３日、少なくとも４日、少なくとも５日、少なくとも６日、少なくとも１週間、少なくとも２週間、少なくとも３週間、少なくとも４週間、少なくとも５週間、少なくとも６週間、少なくとも７週間、少なくとも８週間、少なくとも１０週間、少なくとも１２週間、少なくとも１６週間、少なくとも２０週間、少なくとも２４週間、少なくとも２８週間、少なくとも３２週間、少なくとも３６週間、少なくとも４０週間、少なくとも４４週間、少なくとも４８週間または少なくとも５２週間である、実施形態２２６および２２９のいずれか１つに従う方法。
【０８２１】
２３２．１つまたはそれ以上の局所副腎皮質ステロイドが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片と同時に投与される、実施形態２２４に従う方法。
【０８２２】
２３３．局所副腎皮質ステロイドが、ジプロピオン酸ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンアセポナート、フロ酸モメタゾン、酢酸ジフロラゾン、プロピオン酸ハロベタゾール、アムシノニド、強化ジプロピオン酸ベタメタゾン、フルオシノニド、ハルシノニド、トリアムシノロンアセトニド、吉草酸ベタメタゾン、ピバル酸クロコルトロン、デスオキシメタゾン、フルオシノロンアセトニド、フルランドレノリド、プロピオン酸フルチカゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンプロブテート、吉草酸ヒドロコルチゾン、プレドニカルベート、プロピオン酸アルクロメタゾン、デソニド、ヒドロコルチゾンおよび酢酸ヒドロコルチゾンからなる群から選択される、実施形態２２０～２３２のいずれか１つの方法。
【０８２３】
２３４．局所副腎皮質ステロイドが、ジプロピオン酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、硫酸ゲンタマイシン、プロピオン酸クロベタゾール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンアセポナートおよびフロ酸モメタゾンからなる群から選択される、実施形態２２０～２３３のいずれか１つの方法。
【０８２４】
２３５．局所副腎皮質ステロイドが、ジプロピオン酸ベタメタゾンであり、場合により、ジプロピオン酸ベタメタゾンは、硫酸ゲンタマイシンと組み合わされる、実施形態２２

０～２３４のいずれか１つの方法。
【０８２５】
２３６．局所副腎皮質ステロイドが、クリーム、軟膏、ゲル、フォーム、液剤、ローションまたはゲルとして製剤化される、実施形態２２０～２３５のいずれか１つの方法。
【０８２６】
２３７．局所副腎皮質ステロイドが、１日２回または１日１回塗布される、実施形態２２０のいずれか１つの方法。
【０８２７】
２３８．局所副腎皮質ステロイドが、週に１回または週に２回塗布される、実施形態２２０～２３６のいずれか１つの方法。
【０８２８】
２３９．アトピー性皮膚炎が、局所カルシニューリン阻害剤および／もしくは全身療法のいずれかによる処置に対して耐性である、非応答性である、もしくは不適切に応答性である、またはそれらの療法が勧められない、または対象が１つもしくはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤に対して不適切な応答を有していた、不耐容であった、または抵抗性である、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８２９】
２４０．アトピー性皮膚炎が、局所カルシニューリン阻害剤による処置に対して適切に制御されない、または不適切に応答性である前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８３０】
２４１．対象がまた、１つもしくはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤を用いて処置されている、および／または抗体もしくはその断片が１つもしくはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤と共に使用される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８３１】
２４２．対象が、１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤を用いて以前に処置されていた、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８３２】
２４３．１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤の治療上有効量を投与することをさらに含む、前記の実施形態のいずれかに従う方法。
【０８３３】
２４４．１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の前に投与される、実施形態２４３に従う方法。
【０８３４】
２４５．抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の第１の注射が、対象が１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤を用いる処置を中断する当日に投与される、実施形態２４４に従う方法。
【０８３５】
２４６．１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤の第１の投与を施した少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月、少なくとも６ヶ月または４～６ヶ月後に、対象が、１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤を用いる処置を中断する、実施形態２４５に従う方法。
【０８３６】
２４７．１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の後に投与される、実施形態２４３に従う方法。
【０８３７】
２４８．１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤の第１の投与が、対象が抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を用いる処置を中断する当日に投与される、実施形態２４７に従う方法。
【０８３８】
２４９．抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の第１の注射を投与した少なくと

も２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月、少なくとも６ヶ月または４～６ヶ月後に、対象が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を用いる処置を中断する、実施形態２４８に従う方法。

【０８３９】

２５０．１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤および抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片が、逐次投与され、１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤の投与を施すことと、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の注射の間の期間が、少なくとも１日、少なくとも２日、少なくとも３日、少なくとも４日、少なくとも５日、少なくとも６日、少なくとも１週間、少なくとも２週間、少なくとも３週間、少なくとも４週間、少なくとも５週間、少なくとも６週間、少なくとも７週間、少なくとも８週間、少なくとも１０週間、少なくとも１２週間、少なくとも１６週間、少なくとも２０週間、少なくとも２４週間、少なくとも２８週間、少なくとも３２週間、少なくとも３６週間、少なくとも４０週間、少なくとも４４週間、少なくとも４８週間または少なくとも５２週間である、実施形態２４４および２４７のいずれか１つに従う方法。

【０８４０】

２５１．１つまたはそれ以上の局所カルシニューリン阻害剤が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片と同時に投与される、実施形態２４３に従う方法。

【０８４１】

２５２．局所カルシニューリン阻害剤が、タクロリムス軟膏またはピメクロリムスクリーム、例えば、タクロリムス軟膏である、実施形態２３９～２５１のいずれか１つの方法。

【０８４２】

２５３．局所カルシニューリン阻害剤が、１日２回または１日１回塗布される、実施形態２３９～２５２のいずれか１つの方法。

【０８４３】

２５４．局所カルシニューリン阻害剤が、週に２～３回塗布される、実施形態２３９～２５３のいずれか１つの方法。

【０８４４】

２５５．対象がまた、１つもしくはそれ以上の局所抗ヒスタミン剤を用いて処置されている、および／または抗体もしくはその断片が、１つもしくはそれ以上の局所抗ヒスタミン剤と共に使用される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０８４５】

２５６．対象がまた、１つもしくはそれ以上の経口ステロイドを用いて処置されている、および／または抗体もしくはその断片が、１つもしくはそれ以上の経口ステロイドと共に使用される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０８４６】

２５７．アトピー性皮膚炎が、ベースラインＥＡＳＩスコアを決定することによって評価されている、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０８４７】

２５８．ベースラインＥＡＳＩスコアを決定することが、

（ａ）頭部および頸部、生殖器部を含む体幹部、上肢、および臀部を含む下肢からなる群から身体領域を選択すること、

（ｂ）選択された身体領域におけるアトピー性皮膚炎の広がりを評価することおよび選択された身体領域におけるアトピー性皮膚炎の広がりに基づいて領域スコアを割り当てること、

（ｃ）選択された身体領域において以下の徴候の各々の重症度を評価すること：

１．紅斑、

２．浮腫および／または丘疹の形成、

３．表皮剥離、および

４．苔癬化

ならびに選択された身体領域における各徴候に重症度スコアを割り当てること、
（ｄ）選択された身体領域における領域スコアおよび各徴候の重症度スコアに基づいて選択された身体領域の総スコアを決定すること、
（ｅ）残りの身体領域の各々について工程（ｂ）～（ｄ）を反復すること、ならびに
（ｆ）各身体領域の総スコアに基づいてベースラインＥＡＳＩスコアを決定すること
を含む、実施形態２５７の方法。

【０８４８】

２５９．ベースラインＥＡＳＩスコアが、少なくとも１２．１、少なくとも１６．１または少なくとも２１．１である、実施形態２５７～２５８のいずれか１つの方法。

【０８４９】

２６０．ベースラインＥＡＳＩスコアが、少なくとも１６．１である実施形態２５７～２５９のいずれか１つの方法。

【０８５０】

２６１．抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその断片の第１の注射が、ベースラインＥＡＳＩスコアが決定されるのと同日に投与される、実施形態２５７～２６０のいずれか１つの方法。

【０８５１】

２６２．ベースラインＥＡＳＩスコアを決定することをさらに含む、実施形態２５７～２６１のいずれか１つの方法。

【０８５２】

２６３．抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくとも７日または少なくとも１５日後に、投与後ＥＡＳＩスコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含む、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０８５３】

２６４．投与後ＥＡＳＩスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ７日、少なくともおよそ１５日、少なくともおよそ２９日、少なくともおよそ５７日、少なくともおよそ８５日、少なくともおよそ１１３日、少なくともおよそ１６９日および／または少なくともおよそ２５３日後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０８５４】

２６５．投与後ＥＡＳＩスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与後、およそ７日で、およそ１５日、およそ２９日、およそ５７日、およそ８５日、およそ１１３日、およそ１６９日および／またはおよそ２５３日で決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０８５５】

２６６．投与後ＥＡＳＩスコアが、導入期の最後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０８５６】

２６７．投与後ＥＡＳＩスコアが、２１．０以下である、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０８５７】

２６８．投与後ＥＡＳＩスコアが、１６．０以下である、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０８５８】

２６９．投与後ＥＡＳＩスコアが、１６．０以下、１５．０以下、１４．０以下、１３．０以下、１２．０以下、１１．０以下、１０．０以下、９．０以下、８．０以下、７．０以下、６．０以下、５．０以下、４．０以下、３．０以下、２．０以下、１．０以下またはおよそ０である、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０８５９】

２７０．投与後ＥＡＳＩスコアが、７．０以下または１．０以下である、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０８６０】
２７１．投与後ＥＡＳＩスコアが、ベースラインＥＡＳＩスコアに対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％または少なくとも９０％低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８６１】
２７２．投与後ＥＡＳＩスコアが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の追加の投与を行わずに、
（ａ）最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月もしくは少なくとも６ヶ月間、または
（ｂ）少なくとも約４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９もしくは２５３日
維持される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８６２】
２７３．投与後ＥＡＳＩスコアが、ベースラインＥＡＳＩスコアに対して、少なくとも６ポイント、少なくとも６．６ポイント、少なくとも７ポイント、少なくとも８ポイント、少なくとも９ポイントまたは少なくとも１０ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８６３】
２７４．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＥＡＳＩスコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含む、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８６４】
２７５．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＥＡＳＩスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１５日、少なくともおよそ２９日、少なくともおよそ５７日、少なくともおよそ８５日、少なくともおよそ１１３日、少なくともおよそ１６９日および／または少なくともおよそ２５３日後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８６５】
２７６．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＥＡＳＩスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与後、およそ２９日、およそ５７日、およそ８５日、およそ１１３日、およそ１６９日および／またはおよそ２５３日で決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８６６】
２７７．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＥＡＳＩスコアが、導入期の最後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８６７】
２７８．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＥＡＳＩスコアが、２１．０以下である、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８６８】
２７９．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＥＡＳＩスコアが、１６．０以下、１５．０以下、１４．０以下、１３．０以下、１２．０以下、１１．０以下、１０．０以下、９．０以下、８．０以下、７．０以下、６．０以下、５．０以下、４．０以下、３．０以下、２．０以下、１．０以下またはおよそ０である、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８６９】
２８０．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＥＡＳＩスコアが、７．０以下または１．０以下である、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８７０】
２８１．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＥＡＳＩスコアが、ベースラインＥＡＳ

ＥＡＳＩスコアに対して、少なくとも１０パーセント、少なくとも２５パーセントまたは少なくとも５０パーセント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０８７１】

２８２．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＥＡＳＩスコアが、ベースラインＥＡＳＩスコアに対して、少なくとも６ポイント、少なくとも６．６ポイント、少なくとも７ポイント、少なくとも８ポイント、少なくとも９ポイントまたは少なくとも１０ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０８７２】

２８３．投与後ＥＡＳＩスコアおよび／または１つもしくはそれ以上のさらなる投与後ＥＡＳＩスコアを決定することが、

（ａ）頭部および頸部、生殖器部を含む体幹部、上肢、および臀部を含む下肢からなる群から身体領域を選択すること、

（ｂ）選択された身体領域におけるアトピー性皮膚炎の広がりを評価することおよび選択された身体領域におけるアトピー性皮膚炎の広がりに基づいて領域スコアを割り当てること、

（ｃ）選択された身体領域において以下の徴候の各々の重症度を評価すること：

１．紅斑、

２．浮腫および／または丘疹の形成、

３．表皮剥離、および

４．苔癬化

ならびに選択された身体領域における各徴候に重症度スコアを割り当てること、

（ｄ）選択された身体領域における領域スコアおよび各徴候の重症度スコアに基づいて選択された身体領域の総スコアを決定すること、

（ｅ）残りの身体領域の各々について工程（ｂ）～（ｄ）を反復すること、ならびに

（ｆ）各身体領域の総スコアに基づいてベースラインＥＡＳＩスコアを決定すること

を含む、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０８７３】

２８４．投与後ＥＡＳＩおよび／またはさらなる投与後ＥＡＳＩが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１１３日後に決定され、投与後ＥＡＳＩおよび／またはさらなる投与後ＥＡＳＩが、ＥＡＳＩ５０、ＥＡＳＩ７５、ＥＡＳＩ９０またはＥＡＳＩ１００である、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０８７４】

２８５．投与後ＥＡＳＩおよび／またはさらなる投与後ＥＡＳＩが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１６９日後に決定され、投与後ＥＡＳＩおよび／またはさらなる投与後ＥＡＳＩが、ＥＡＳＩ５０、ＥＡＳＩ７５、ＥＡＳＩ９０またはＥＡＳＩ１００である、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０８７５】

２８６．投与後ＥＡＳＩおよび／またはさらなる投与後ＥＡＳＩが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２５３日後に決定され、投与後ＥＡＳＩおよび／またはさらなる投与後ＥＡＳＩが、ＥＡＳＩ５０、ＥＡＳＩ７５、ＥＡＳＩ９０またはＥＡＳＩ１００である、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０８７６】

２８７．アトピー性皮膚炎が、処置用量として第３の注射後の少なくとも４０％のＥＡＳＩスコアの低減によって証明されるように処置され、ＥＡＳＩスコアの低減が、処置用量として最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月または少なくとも６ヶ月間持続する、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０８７７】

２８８．アトピー性皮膚炎が、ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアを決定することによって評価されていた、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０８７８】
２８９．ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアを決定することが：
（ｆ）最も当てはまる形態学的記述が：
・アトピー性皮膚炎の炎症性徴候なし（紅斑なし、硬化／丘疹の形成なし、滲出／痂皮形成なし）、炎症後の色素沈着過剰および／または色素沈着低下が存在する場合がある
である場合に、スコア０　－問題がない－　を割り当てること、
（ｇ）最も当てはまる形態学的記述が：
・かろうじて知覚できる紅斑および／またはかろうじて知覚できる硬化／丘疹の形成、滲出または痂皮形成なし
である場合に、スコア１　－ほとんど問題がない－　を割り当てること、
（ｈ）最も当てはまる形態学的記述が：
・僅かであるが確定的な紅斑（淡紅色）および／または僅かであるが確定的な硬化／丘疹の形成、滲出または痂皮形成なし
である場合に、スコア２　－軽度－　を割り当てること、
（ｉ）最も当てはまる形態学的記述が：
・明らかに知覚できる紅斑（くすんだ赤色）および／または明らかに知覚できる硬化／丘疹の形成、滲出および痂皮形成が存在する場合がある
である場合に、スコア３　－中程度－　を割り当てること、
（ｊ）最も当てはまる形態学的記述が：
・顕著な紅斑（深赤色または淡赤色）および／または顕著な硬化／丘疹の形成、疾患は広範に広がっている、滲出または痂皮形成が存在する場合がある
である場合に、スコア４　－重度－　を割り当てること
によって、所与の時点でＡＤ病変の全体的な外観について記述することを含む、実施形態２８８の方法。
【０８７９】
２９０．ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアが３または４である、実施形態２８８～２８９のいずれか１つの方法。
【０８８０】
２９１．抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその断片の第１の注射が、ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアが決定されるのと同日に投与される、実施形態２８８～２９０のいずれか１つの方法。
【０８８１】
２９２．ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアを決定することをさらに含む、実施形態２８８～２９１のいずれか１つの方法。
【０８８２】
２９３．抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくとも７日または少なくとも１５日後に投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含む、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８８３】
２９４．投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ７日、少なくともおよそ１５日、少なくともおよそ２９日、少なくともおよそ５７日、少なくともおよそ８５日、少なくともおよそ１１３日、少なくともおよそ１６９日および／または少なくともおよそ２５３日後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８８４】
２９５．投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与後、およそ７日で、およそ１５日、およそ２９日、およそ５７日、およそ８５日、およそ１１３日、およそ１６９日および／またはおよそ２５３日で決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８８５】

２９６．投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアが、導入期の最後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８８６】
２９７．投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアが、０または１である、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８８７】
２９８．投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアが、ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも１ポイント、少なくとも２ポイント、少なくとも３ポイントまたは最大４ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８８８】
２９９．投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアが、ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアに対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％または少なくとも９０％低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８８９】
３００．投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の追加の投与を行わずに、
（ａ）最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月または少なくとも６ヶ月間、または
（ｂ）少なくとも約４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９もしくは２５３日
維持される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８９０】
３０１．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含む、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８９１】
３０２．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１５日、少なくともおよそ２９日、少なくともおよそ５７日、少なくともおよそ８５日、少なくともおよそ１１３日、少なくともおよそ１６９日および／または少なくともおよそ２５３日後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８９２】
３０３．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与後、およそ２９日、およそ５７日、およそ８５日、およそ１１３日、およそ１６９日および／またはおよそ２５３日で決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８９３】
３０４．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアが、導入期の最後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８９４】
３０５．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアが、０または１である、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８９５】
３０６．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアが、ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアに対して、少なくとも１ポイント、少なくとも２ポイント、少なくとも３ポイントまたは最大４ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０８９６】
３０７．投与後ＩＧＡ－ＡＤスコアおよび／または１つもしくはそれ以上のさらなる投

与後ＩＧＡ－ＡＤスコアを決定することが：
（ｆ）最も当てはまる形態学的記述が：
・アトピー性皮膚炎の炎症性徴候なし（紅斑なし、硬化／丘疹の形成なし、苔癬化なし、滲出／痂皮形成なし）、炎症後の色素沈着過剰および／または色素沈着低下が存在する場合がある
である場合に、スコア０　－問題がない－　を割り当てること、
（ｇ）最も当てはまる形態学的記述が：
・かろうじて知覚できる紅斑および／またはかろうじて知覚できる硬化／丘疹の形成、および／または最小の苔癬化、滲出または痂皮形成なし
である場合に、スコア１　－ほとんど問題がない－　を割り当てること、
（ｈ）最も当てはまる形態学的記述が：
・僅かであるが確定的な紅斑（淡紅色）、僅かであるが確定的な硬化／丘疹の形成、および／または僅かであるが確定的な苔癬化、滲出または痂皮形成なし
である場合に、スコア２　－軽度－　を割り当てること、
（ｉ）最も当てはまる形態学的記述が：
・明らかに知覚できる紅斑（くすんだ赤色）、明らかに知覚できる硬化／丘疹の形成、および／または明らかに知覚できる苔癬化、滲出および痂皮形成が存在する場合がある
である場合に、スコア３　－中程度－　を割り当てること、
（ｊ）最も当てはまる形態学的記述が：
・顕著な紅斑（深赤色または淡赤色）、顕著な硬化／丘疹の形成および／または顕著な苔癬化、疾患は広範に広がっている、滲出または痂皮形成が存在する場合がある
である場合に、スコア４　－重度－　を割り当てること、
によって、所与の時点でＡＤ病変の全体的な外観について記述することを含む前記の実施形態のいずれかの方法。

【０８９７】

３０８．投与後ＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１１３日後に決定され、投与後ＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤが、
（ｃ）０または１のＩＧＡ－ＡＤスコアである、および／または
（ｄ）ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも２ポイント低減される、
前記の実施形態のいずれかの方法。

【０８９８】

３０９．投与後ＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１６９日後に決定され、投与後ＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤが、
（ｃ）０または１のＩＧＡ－ＡＤスコアである、および／または
（ｄ）ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも２ポイント低減される、
前記の実施形態のいずれかの方法。

【０８９９】

３１０．投与後ＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２５３日後に決定され、投与後ＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ＩＧＡ－ＡＤが、
（ｃ）０または１のＩＧＡ－ＡＤスコアである、および／または
（ｄ）ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも２ポイント低減される、
前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９００】

３１１．アトピー性皮膚炎が、処置用量として第３の注射後の少なくとも２ポイントのＩＧＡ－ＡＤスコアの低減によって証明されるように処置され、ＩＧＡ－ＡＤスコアの低減が、処置用量として最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月または少なくとも６ヶ月間持続する、前記の実施形態のい

ずれかの方法。
【０９０１】
３１２．アトピー性皮膚炎が、ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアを決定することによって評価されていた、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９０２】
３１３．ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアを決定することが：
（ａ）最も当てはまる形態学的記述が：
・アトピー性皮膚炎の炎症性徴候なし（紅斑なし、硬化／丘疹の形成なし、苔癬化なし、滲出／痂皮形成なし）、炎症後の色素沈着過剰および／または色素沈着低下が存在する場合がある
である場合に、スコア０　－問題がない－　を割り当てること、
（ｂ）最も当てはまる形態学的記述が：
・かろうじて知覚できる紅斑、かろうじて知覚できる硬化／丘疹の形成および／または最小の苔癬化、滲出または痂皮形成なし
である場合に、スコア１　－ほとんど問題がない－　スコアを割り当てる、
（ｃ）最も当てはまる形態学的記述が：
・僅かであるが確定的な紅斑（淡紅色）、僅かであるが確定的な硬化／丘疹の形成および／または僅かであるが確定的な苔癬化、滲出または痂皮形成なし
である場合に、スコア２　－軽度－　を割り当てること、
（ｄ）最も当てはまる形態学的記述が：
・明らかに知覚できる紅斑（くすんだ赤色）、明らかに知覚できる硬化／丘疹の形成および／または明らかに知覚できる苔癬化、滲出および痂皮形成が存在する場合がある
である場合に、スコア３　－中程度－　を割り当てること、
（ｅ）最も当てはまる形態学的記述が：
・顕著な紅斑（深赤色または淡赤色）、顕著な硬化／丘疹の形成および／または顕著な苔癬化、疾患は広範に広がっている、滲出または痂皮形成が存在する場合がある
である場合に、スコア４　－重度－　を割り当てること、
によって、所与の時点でＡＤ病変の全体的な外観について記述することを含む実施形態３１２の方法。
【０９０３】
３１４．ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアが３または４である、実施形態３１２～３１３のいずれか１つの方法。
【０９０４】
３１５．抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその断片の第１の注射が、ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアが決定されるのと同日に投与される、実施形態３１２～３１４のいずれか１つの方法。
【０９０５】
３１６．ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアを決定することをさらに含む、実施形態３１２～３１５のいずれか１つの方法。
【０９０６】
３１７．抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくとも７日または少なくとも１５日後に投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含む、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９０７】
３１８．投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ７日、少なくともおよそ１５日、少なくともおよそ２９日、少なくともおよそ５７日、少なくともおよそ８５日、少なくともおよそ１１３日、少なくともおよそ１６９日および／または少なくともおよそ２５３日後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９０８】

３１９．投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与後、およそ７日で、およそ１５日、およそ２９日、およそ５７日、およそ８５日、およそ１１３日、およそ１６９日および／またはおよそ２５３日で決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９０９】

３２０．投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアが、導入期の最後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９１０】

３２１．投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアが、０または１である、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９１１】

３２２．投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアが、ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して、少なくとも１ポイント、少なくとも２ポイント、少なくとも３ポイントまたは最大４ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９１２】

３２３．投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアが、ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％または少なくとも９０％低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９１３】

３２４．投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の追加の投与を行わずに、

（ａ）最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月もしくは少なくとも６ヶ月間、または

（ｂ）少なくとも約４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９もしくは２５３日

維持される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９１４】

３２５．１つまたはそれ以上さらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含む、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９１５】

３２６．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１５日、少なくともおよそ２９日、少なくともおよそ５７日、少なくともおよそ８５日、少なくともおよそ１１３日、少なくともおよそ１６９日および／または少なくともおよそ２５３日後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９１６】

３２７．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与後、およそ２９日、およそ５７日、およそ８５日、およそ１１３日、およそ１６９日および／またはおよそ２５３日で決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９１７】

３２８．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアが、導入期の最後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９１８】

３２９．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアが０または１である、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９１９】

３３０．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアが、ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して、少なくとも１ポイント、少なくとも２ポイント、少なくとも３ポイントまたは最大４ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９２０】

３３１．投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアおよび／または１つもしくはそれ以上のさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤスコアを決定することが：

（ａ）最も当てはまる形態学的記述が：

・アトピー性皮膚炎の炎症性徴候なし（紅斑なし、硬化／丘疹の形成なし、苔癬化なし、滲出／痂皮形成なし）、炎症後の色素沈着過剰および／または色素沈着低下が存在する場合がある

である場合に、スコア０　－問題がない－　を割り当てること、

（ｂ）最も当てはまる形態学的記述が：

・かろうじて知覚できる紅斑、かろうじて知覚できる硬化／丘疹の形成および／または最小の苔癬化、滲出または痂皮形成なし

である場合に、スコア１　－ほとんど問題がない－　を割り当てること、

（ｃ）最も当てはまる形態学的記述が：

・僅かであるが確定的な紅斑（淡紅色）、僅かであるが確定的な硬化／丘疹の形成および／または僅かであるが確定的な苔癬化、滲出または痂皮形成なし

である場合に、スコア２　－軽度－　を割り当てること、

（ｄ）最も当てはまる形態学的記述が：

・明らかに知覚できる紅斑（くすんだ赤色）、明らかに知覚できる硬化／丘疹の形成および／または明らかに知覚できる苔癬化、滲出および痂皮形成が存在する場合がある

である場合に、スコア３　－中程度－　を割り当てること、

（ｅ）最も当てはまる形態学的記述が：

・顕著な紅斑（深赤色または淡赤色）、顕著な硬化／丘疹の形成および／または顕著な苔癬化、疾患は広範に広がっている、滲出または痂皮形成が存在する場合がある

である場合に、スコア４　－重度－　を割り当てること

によって、所与の時点でＡＤ病変の全体的な外観について記述することを含む、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９２１】

３３２．投与後ｖＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１１３日後に決定され、投与後ｖＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤが、

（ａ）０または１のｖＩＧＡ－ＡＤスコアである、および／または

（ｂ）ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも２ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９２２】

３３３．投与後ｖＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１６９日後に決定され、投与後ｖＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤが、

（ａ）０または１のｖＩＧＡ－ＡＤスコアである、および／または

（ｂ）ベースラインｖＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも２ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９２３】

３３４．投与後ｖＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２５３日後に決定され、投与後ｖＩＧＡ－ＡＤおよび／またはさらなる投与後ｖＩＧＡ－ＡＤが、

（ａ）０または１のｖＩＧＡ－ＡＤスコアである、および／または

（ｂ）ベースラインＩＧＡ－ＡＤスコアに対して少なくとも２ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９２４】
３３５．アトピー性皮膚炎が、処置用量として第３の注射後の少なくとも２ポイントのｖＩＧＡ－ＡＤスコアの低減によって証明されるように処置され、ｖＩＧＡ－ＡＤスコアの低減が、処置用量として最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月または少なくとも６ヶ月間持続する、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９２５】
３３６．アトピー性皮膚炎が、ベースラインＮＲＳスコアを決定することによって評価されていた、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９２６】
３３７．ベースラインＮＲＳスコアを決定することが、対象が、「０」がかゆみなしであり、「１０」が考えられる最悪のかゆみである０～１０の尺度で過去２４時間におけるその最悪のかゆみの数値評価を提供することを含む、実施形態３３６の方法。
【０９２７】
３３８．ベースラインＮＲＳスコアを決定することが、患者が、１日に１回、７日間、実施形態３３７に従って過去２４時間におけるその最悪のかゆみの数値評価を提供することおよびベースラインＮＲＳスコアとして平均数値評価をとることを含む、実施形態３３７の方法。
【０９２８】
３３９．ベースラインＮＲＳスコアが、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、６～９および７～８からなる群から選択される、実施形態３３６～３３８のいずれか１つの方法。
【０９２９】
３４０．抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその断片の第１の注射が、ベースラインＮＲＳスコア決定されるのと同日に投与される、実施形態３３６～３３９のいずれか１つの方法。
【０９３０】
３４１．ベースラインＮＲＳスコアを決定することをさらに含む、実施形態３３６～３４０のいずれか１つの方法。
【０９３１】
３４２．抗体またはその断片の第１の注射の投与後に、投与後ＮＲＳ（数値評価スケール）スコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含む、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９３２】
３４３．投与後ＮＲＳスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の２時間以内、６時間以内、１２時間以内、２４時間以内または抗体またはその断片の第１の注射の投与の７日以内に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９３３】
３４４．投与後ＮＲＳスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ７日、少なくともおよそ１５日、少なくともおよそ２９日、少なくともおよそ５７日、少なくともおよそ８５日、少なくともおよそ１１３日、少なくともおよそ１６９日および／または少なくともおよそ２５３日後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９３４】
３４５．投与後ＮＲＳスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与後、およそ７日で、およそ１５日、およそ２９日、およそ５７日、およそ８５日、およそ１１３日、およそ１６９日および／またはおよそ２５３日で決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９３５】
３４６．投与後ＮＲＳスコアが、導入期の最後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９３６】
３４７．投与後ＮＲＳスコアが、０～７である、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９３７】
３４８．投与後ＮＲＳスコアが、ベースラインＮＲＳスコアに対して、少なくとも１ポイント、少なくとも２ポイント、少なくとも３ポイント、少なくとも４ポイント、少なくとも５ポイント、少なくとも６ポイント、少なくとも７ポイント、少なくとも８ポイント、少なくとも９ポイントまたは１０ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９３８】
３４９．投与後ＮＲＳスコアが、ベースラインＮＲＳスコアに対して、少なくとも２ポイント、少なくとも３ポイントまたは少なくとも４ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９３９】
３５０．投与後ＮＲＳスコアが、ベースラインＮＲＳスコアに対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％または少なくとも９０％低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９４０】
３５１．投与後ＮＲＳスコアが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の追加の投与を行わずに、
（ａ）最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月もしくは少なくとも６ヶ月間、または
（ｂ）少なくとも約４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９もしくは２５３日
維持される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９４１】
３５２．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＮＲＳスコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含む、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９４２】
３５３．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＮＲＳスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１５日、少なくともおよそ２９日、少なくともおよそ５７日、少なくともおよそ８５日、少なくともおよそ１１３日、少なくともおよそ１６９日および／または少なくともおよそ２５３日後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９４３】
３５４．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＮＲＳスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与のおよそ２９日、およそ５７日、およそ８５日、およそ１１３日、およそ１６９日および／またはおよそ２５３日後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９４４】
３５５．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＮＲＳスコアが、導入期の最後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９４５】
３５６．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＮＲＳスコアが、０～７である、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９４６】
３５７．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＮＲＳスコアが、ベースラインＮＲＳスコアに対して、少なくとも１ポイント、少なくとも２ポイント、少なくとも３ポイント、

少なくとも４ポイント、少なくとも５ポイント、少なくとも６ポイント、少なくとも７ポイント、少なくとも８ポイント、少なくとも９ポイントまたは１０ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９４７】

３５８．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＮＲＳスコアが、

（ｃ）ベースラインＮＲＳスコアに対して少なくとも３ポイント低減され、ベースラインＮＲＳスコアが、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、６～９および７～８からなる群から選択される、または

（ｄ）ベースラインＮＲＳスコアに対して少なくとも４ポイント低減され、ベースラインＮＲＳスコアが、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、６～９および７～８からなる群から選択される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９４８】

３５９．投与後ＮＲＳスコアおよび／または１つもしくはそれ以上のさらなる投与後ＮＲＳスコアを決定することが、対象が、「０」がかゆみなしであり、「１０」が考えられる最悪のかゆみである０～１０の尺度で過去２４時間におけるその最悪のかゆみの数値評価を提供することを含む、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９４９】

３６０．投与後ＮＲＳおよび／またはさらなる投与後ＮＲＳが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１１３日後に決定され、投与後ＮＲＳおよび／またはさらなる投与後ＮＲＳが、

（ｃ）ベースラインＮＲＳスコアに対して少なくとも３ポイント低減され、ベースラインＮＲＳスコアが、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、６～９および７～８からなる群から選択される、または

（ｄ）ベースラインＮＲＳスコアに対して少なくとも４ポイント低減され、ベースラインＮＲＳスコアが、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、６～９および７～８からなる群から選択される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９５０】

３６１．投与後ＮＲＳおよび／またはさらなる投与後ＮＲＳが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１６９日後に決定され、投与後ＮＲＳおよび／またはさらなる投与後ＮＲＳが、

（ｃ）ベースラインＮＲＳスコアに対して少なくとも３ポイント低減され、ベースラインＮＲＳスコアが、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、６～９および７～８からなる群から選択される、または

（ｄ）ベースラインＮＲＳスコアに対して少なくとも４ポイント低減され、ベースラインＮＲＳスコアが、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、６～９および７～８からなる群から選択される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９５１】

３６２．投与後ＮＲＳおよび／またはさらなる投与後ＮＲＳが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２５３日後に決定され、投与後ＮＲＳおよび／またはさらなる投与後ＮＲＳが、

（ｃ）ベースラインＮＲＳスコアに対して少なくとも３ポイント低減され、ベースラインＮＲＳスコアが、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、６～９および７～８からなる群から選択される、または

（ｄ）ベースラインＮＲＳスコアに対して少なくとも４ポイント低減され、ベースラインＮＲＳスコアが、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、６～９および７～８からなる群から選択される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９５２】
３６３．アトピー性皮膚炎が、処置用量として第３の注射後の少なくとも４ポイントのＮＲＳスコアの低減によって証明されるように処置される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９５３】
３６４．ＮＲＳスコアの低減が、処置用量として最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月または少なくとも６ヶ月間持続する、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９５４】
３６５．アトピー性皮膚炎が、ベースラインＰＯＥＭ（患者向け湿疹評価）スコアを決定することによって評価されている、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９５５】
３６６．ベースラインＰＯＥＭスコアを決定することが、対象が、以下の事象：
ｖｉｉｉ．かゆみのある皮膚、
ｉｘ．睡眠障害、
ｘ．出血している皮膚、
ｘｉ．透明な流体がしみ出るまたは滲出する皮膚、
ｘｉｉ．ひび割れた皮膚、
ｘｉｉｉ．剥がれ落ちる皮膚、および
ｘｉｖ．乾燥したまたはざらざらした感じの皮膚
が、過去１週間にわたってどの程度の頻度でその湿疹によって引き起こされたかについての頻度評価を提供することを含む、実施形態３６５の方法。
【０９５６】
３６７．頻度評価が、以下：
ｖｉ．「日がない」
ｖｉｉ．「１～２日」、
ｖｉｉｉ．「３～４日」、
ｉｘ．「５～６日」、および
ｘ．「毎日」
からなる群から選択される、実施形態３６６の方法。
【０９５７】
３６８．「毎日」がスコア４を割り当てられ、「５～６日」がスコア３を割り当てられ、「３～４日」がスコア２を割り当てられ、「１～２日」がスコア１を割り当てられ、「日がない」がスコア０を割り当てられる、各頻度評価に頻度評価スコアを割り当てること、および
頻度評価スコアを合計してＰＯＥＭスコアを算出すること
を含む、実施形態３６７の方法。
【０９５８】
３６９．０～２のベースラインＰＯＥＭスコアが、問題がないまたはほとんど問題がない湿疹を示し、３～７のベースラインＰＯＥＭスコアが、軽度の湿疹を示し、８～１６のベースラインＰＯＥＭスコアが、中程度の湿疹を示し、１７～２４のベースラインＰＯＥＭスコアが、重度の湿疹を示し、２５～２８のベースラインＰＯＥＭスコアが、極めて重度の湿疹を示す、実施形態３６５～３６８のいずれか１つの方法。
【０９５９】
３７０．ベースラインＰＯＥＭスコアが、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、少なくとも２０、少なくとも２１、少なくとも２２、少なくとも２３、少なくとも２４、８～２８、８～２４、８～１６、１７～２４および２５～２８からなる群から選択される、実施形態３６５～３６９のいずれか１つの方法。

【０９６０】
３７１．抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその断片の第１の注射が、ベースラインＰＯＥＭスコアが決定されるのと同日に投与される、実施形態３６５～３７０のいずれか１つの方法。
【０９６１】
３７２．ベースラインＰＯＥＭスコアを決定することをさらに含む、実施形態３６５～３７１のいずれか１つの方法。
【０９６２】
３７３．抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくとも７日または少なくとも１５日後に、投与後ＰＯＥＭスコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含む、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９６３】
３７４．投与後ＰＯＥＭスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ７日、少なくともおよそ１５日、少なくともおよそ２９日、少なくともおよそ５７日、少なくともおよそ８５日、少なくともおよそ１１３日、少なくともおよそ１６９日および／または少なくともおよそ２５３日後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９６４】
３７５．投与後ＰＯＥＭスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与後およそ７日で、およそ１５日、およそ２９日、およそ５７日、およそ８５日、およそ１１３日、およそ１６９日および／またはおよそ２５３日で決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９６５】
３７６．投与後ＰＯＥＭスコアが、導入期の最後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９６６】
３７７．投与後ＰＯＥＭスコアが、０～２、３～７、８～１６、１７～２４および２５～２８からなる群から選択される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９６７】
３７８．投与後ＰＯＥＭスコアが、ベースラインＰＯＥＭスコアに対して、少なくとも２ポイント、少なくとも３ポイント、少なくとも３．４ポイント、少なくとも４ポイント、少なくとも５ポイント、少なくとも６ポイント、少なくとも７ポイント、少なくとも８ポイント、少なくとも９ポイントまたは１０ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９６８】
３７９．投与後ＰＯＥＭスコアが、ベースラインＰＯＥＭスコアに対して、少なくとも２ポイントまたは少なくとも３ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９６９】
３８０．投与後ＰＯＥＭスコアが、ベースラインＰＯＥＭスコアに対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％または少なくとも９０％低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９７０】
３８１．投与後ＰＯＥＭスコアが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の追加の投与を行わずに、
（ａ）最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月もしくは少なくとも６ヶ月間、または
（ｂ）少なくとも約４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９もしくは２５３日

維持される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９７１】
３８２．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯＥＭスコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含む、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９７２】
３８３．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯＥＭスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１５日、少なくともおよそ２９日、少なくともおよそ５７日、少なくともおよそ８５日、少なくともおよそ１１３日、少なくともおよそ１６９日および／または少なくともおよそ２５３日後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９７３】
３８４．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯＥＭスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与後およそ２９日、およそ５７日、およそ８５日、およそ１１３日、およそ１６９日および／またはおよそ２５３日後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９７４】
３８５．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯＥＭスコアが、導入期の最後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９７５】
３８６．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯＥＭスコアが、０～２、３～７、８～１６、１７～２４および２５～２８からなる群から選択される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９７６】
３８７．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯＥＭスコアが、ベースラインＰＯＥＭスコアに対して、少なくとも２ポイント、少なくとも３ポイント、少なくとも４ポイント、少なくとも５ポイント、少なくとも６ポイント、少なくとも７ポイント、少なくとも８ポイント、少なくとも９ポイントまたは１０ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９７７】
３８８．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯＥＭスコアが、ベースラインＰＯＥＭスコアに対して少なくとも２ポイントまたは少なくとも３ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９７８】
３８９．投与後ＰＯＥＭスコアおよび／または１つもしくはそれ以上のさらなる投与後ＰＯＥＭスコアを決定することが、対象が、以下の事象：
ｖｉｉｉ．かゆみのある皮膚、
ｉｘ．睡眠障害、
ｘ．出血している皮膚、
ｘｉ．透明な流体がしみ出るまたは滲出する皮膚、
ｘｉｉ．ひび割れた皮膚、
ｘｉｉｉ．剥がれ落ちる皮膚、および
ｘｉｖ．乾燥したまたはざらざらした感じの皮膚
が、過去１週間にわたってどの程度の頻度でその湿疹によって引き起こされたかについての頻度評価を提供することを含む、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９７９】
３９０．頻度評価が、以下：
ｖｉ．「日がない」
ｖｉｉ．「１～２日」、
ｖｉｉｉ．「３～４日」、
ｉｘ．「５～６日」、および

ｘ．「毎日」
からなる群から選択される、実施形態３８９の方法。
【０９８０】
３９１．「毎日」がスコア４を割り当てられ、「５～６日」がスコア３を割り当てられ、「３～４日」がスコア２を割り当てられ、「１～２日」がスコア１を割り当てられ、「日がない」がスコア０を割り当てられる、各頻度評価に頻度評価スコアを割り当てること、および
頻度評価スコアを合計してＰＯＥＭスコアを算出すること
を含む、実施形態３９０の方法。
【０９８１】
３９２．投与後ＰＯＥＭおよび／またはさらなる投与後ＰＯＥＭが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１１３日後に決定され、投与後ＰＯＥＭおよび／またはさらなる投与後ＰＯＥＭが、ベースラインＰＯＥＭスコアに対して少なくとも２ポイントまたは少なくとも３ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９８２】
３９３．投与後ＰＯＥＭおよび／またはさらなる投与後ＰＯＥＭが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１６９日後に決定され、投与後ＰＯＥＭおよび／またはさらなる投与後ＰＯＥＭが、ベースラインＰＯＥＭスコアに対して少なくとも２ポイントまたは少なくとも３ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９８３】
３９４．投与後ＰＯＥＭおよび／またはさらなる投与後ＰＯＥＭが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２５３日後に決定され、投与後ＰＯＥＭおよび／またはさらなる投与後ＰＯＥＭが、ベースラインＰＯＥＭスコアに対して少なくとも２ポイントまたは少なくとも３ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９８４】
３９５．アトピー性皮膚炎が、処置用量として第３の注射後の少なくとも２ポイントのＰＯＥＭスコアの低減によって証明されるように処置される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９８５】
３９６．ＰＯＥＭスコアの低減が、処置用量として最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月または少なくとも６ヶ月間持続する、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９８６】
３９７．アトピー性皮膚炎が、ベースラインＢＳＡ（体表面積）スコアを決定することによって評価されている、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９８７】
３９８．ベースラインＢＳＡスコアを決定することが、
（ａ）以下の体の部分：
（ｊ）左腕全体、
（ｋ）右腕全体、
（ｌ）頭部全体、
（ｍ）胸部全体、
（ｎ）腹部全体、
（ｏ）背中全体、
（ｐ）左脚全体、
（ｑ）右脚全体、および
（ｒ）鼠径部
の各々にＢＳＡ値を割り当てること、
（ｂ）アトピー性皮膚炎に罹患している体の部分各々の割合を推定すること、
（ｃ）皮膚炎に罹患している体の部分各々の割合に、体の部分のＢＳＡ値を乗じて、体

の部分各々の罹患しているＢＳＡ値を提供すること、および
（ｄ）体の部分の罹患しているＢＳＡ値を合計して、ＢＳＡスコアを提供すること
を含む、実施形態３９７の方法。
【０９８８】
３９９．ベースラインＢＳＡスコアが、少なくとも１０％、少なくとも１５、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％または少なくとも９５％である、実施形態３９７～３９８のいずれか１つの方法。
【０９８９】
４００．抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその断片の第１の注射が、ベースラインＢＳＡスコアが決定されるのと同日に投与される、実施形態３９７～３９９のいずれか１つの方法。
【０９９０】
４０１．ベースラインＢＳＡスコアを決定することをさらに含む、実施形態３９７～４００のいずれか１つの方法。
【０９９１】
４０２．抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくとも７日または少なくとも１５日後に、投与後ＢＳＡスコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含む、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９９２】
４０３．投与後ＢＳＡスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ７日、少なくともおよそ１５日、少なくともおよそ２９日、少なくともおよそ５７日、少なくともおよそ８５日、少なくともおよそ１１３日、少なくともおよそ１６９日および／または少なくともおよそ２５３日後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９９３】
４０４．投与後ＢＳＡスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与後およそ７日で、およそ１５日、およそ２９日、およそ５７日、およそ８５日、およそ１１３日、およそ１６９日および／またはおよそ２５３日で決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９９４】
４０５．投与後ＢＳＡスコアが、導入期の最後に決定される前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９９５】
４０６．投与後ＢＳＡスコアが、１０％未満、１５％未満、２０％未満、２５％未満、３０％未満、３５％未満、４０％未満、４５％未満、５０％未満、５５％未満、６０％未満、６５％未満、７０％未満、７５％未満、８０％未満、８５％未満、９０％未満および９５％未満からなる群から選択される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【０９９６】
４０７．投与後ＢＳＡスコアが、ベースラインＢＳＡスコアに対して、少なくとも２パーセンテージポイント、少なくとも３パーセンテージポイント、少なくとも４パーセンテージポイント、少なくとも５パーセンテージポイント、少なくとも６パーセンテージポイント、少なくとも７パーセンテージポイント、少なくとも８パーセンテージポイント、少なくとも９パーセンテージポイント、１０パーセンテージポイント、少なくとも１１パーセンテージポイント、少なくとも１２パーセンテージポイント、少なくとも１３パーセンテージポイント、少なくとも１４パーセンテージポイント、少なくとも１５パーセンテージポイント、少なくとも２０パーセンテージポイント、少なくとも２５パーセンテージポイント、少なくとも３０パーセンテージポイント、少なくとも４０パーセンテージポイント、少なくとも５０パーセンテージポイント、少なくとも６０パーセンテージポイント、

少なくとも７０パーセンテージポイント、少なくとも８０パーセンテージポイントまたは少なくとも９０パーセンテージポイント低減される前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９９７】

４０８．投与後ＢＳＡスコアが、ベースラインＢＳＡスコアに対して少なくとも５パーセンテージポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９９８】

４０９．投与後ＢＳＡスコアが、ベースラインＢＳＡスコアに対して少なくとも１０パーセンテージポイント低減され、ベースラインＢＳＡスコアが少なくとも１０％である、前記の実施形態のいずれかの方法。

【０９９９】

４１０．投与後ＢＳＡスコアが、ベースラインＢＳＡスコアに対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％または少なくとも９０％低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０００】

４１１．投与後ＢＳＡスコアが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の追加の投与を行わずに、

（ａ）最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月もしくは少なくとも６ヶ月間、または

（ｂ）少なくとも約４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９もしくは２５３日

維持される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１００１】

４１２．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＢＳＡスコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含む、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１００２】

４１３．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＢＳＡスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１５日、少なくともおよそ２９日、少なくともおよそ５７日、少なくともおよそ８５日、少なくともおよそ１１３日、少なくともおよそ１６９日および／または少なくともおよそ２５３日後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１００３】

４１４．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＢＳＡスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与後およそ２９日、およそ５７日、およそ８５日、およそ１１３日、およそ１６９日および／またはおよそ２５３日で決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１００４】

４１５．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＢＳＡスコア導入期の最後に決定される前記の実施形態のいずれかの方法。

【１００５】

４１６．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＢＳＡスコアが、１０％未満、１５％未満、２０％未満、２５％未満、３０％未満、３５％未満、４０％未満、４５％未満、５０％未満、５５％未満、６０％未満、６５％未満、７０％未満、７５％未満、８０％未満、８５％未満、９０％未満および９５％未満からなる群から選択される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１００６】

４１７．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＢＳＡスコアが、ベースラインＢＳＡスコアに対して、少なくとも２パーセンテージポイント、少なくとも３パーセンテージポイ

ント、少なくとも４パーセンテージポイント、少なくとも５パーセンテージポイント、少なくとも６パーセンテージポイント、少なくとも７パーセンテージポイント、少なくとも８パーセンテージポイント、少なくとも９パーセンテージポイント、１０パーセンテージポイント、少なくとも１１パーセンテージポイント、少なくとも１２パーセンテージポイント、少なくとも１３パーセンテージポイント、少なくとも１４パーセンテージポイント、少なくとも１５パーセンテージポイント、少なくとも２０パーセンテージポイント、少なくとも２５パーセンテージポイント、少なくとも３０パーセンテージポイント、少なくとも４０パーセンテージポイント、少なくとも５０パーセンテージポイント、少なくとも６０パーセンテージポイント、少なくとも７０パーセンテージポイント、少なくとも８０パーセンテージポイントまたは少なくとも９０パーセンテージポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１００７】

４１８．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＢＳＡスコアが、ベースラインＢＳＡスコアに対して少なくとも１０パーセンテージポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１００８】

４１９．投与後ＢＳＡスコアおよび／または１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＢＳＡスコアを決定することが、

（ａ）以下の体の部分：

（ｊ）左腕全体、

（ｋ）右腕全体、

（ｌ）頭部全体、

（ｍ）胸部全体、

（ｎ）腹部全体、

（ｏ）背中全体、

（ｐ）左脚全体、

（ｑ）右脚全体、および

（ｒ）鼠径部

の各々にＢＳＡ値を割り当てること、

（ｂ）アトピー性皮膚炎に罹患している体の部分各々の割合を推定すること、

（ｃ）皮膚炎に罹患している体の部分各々の割合に、体の部分のＢＳＡ値を乗じて、体の部分各々の罹患しているＢＳＡ値を提供すること、および

（ｄ）体の部分の罹患しているＢＳＡ値を合計して、ＢＳＡスコアを提供すること

を含む、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１００９】

４２０．投与後ＢＳＡおよび／またはさらなる投与後ＢＳＡが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１１３日後に決定され、投与後ＢＳＡおよび／またはさらなる投与後ＢＳＡが、ベースラインＢＳＡスコアに対して、少なくとも１０パーセンテージポイントが低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０１０】

４２１．投与後ＢＳＡおよび／またはさらなる投与後ＢＳＡが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１６９日後に決定され、投与後ＢＳＡおよび／またはさらなる投与後ＢＳＡが、ベースラインＢＳＡスコアに対して、少なくとも１０パーセンテージポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０１１】

４２２．投与後ＢＳＡおよび／またはさらなる投与後ＢＳＡが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２５３日後に決定され、投与後ＢＳＡおよび／またはさらなる投与後ＢＳＡが、ベースラインＢＳＡスコアに対して、少なくとも１０パーセンテージポイントが低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０１２】

４２３．アトピー性皮膚炎が、処置用量として第３の注射後の少なくとも１０パーセンテージポイントＢＳＡスコアの低減によって証明されるように処置される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０１３】

４２４．ＢＳＡスコアの低減が、処置用量として最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月または少なくとも６ヶ月間持続する、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０１４】

４２５．アトピー性皮膚炎が、ベースラインＳＣＯＲＡＤ（ＳＣＯＲｉｎｇ　Ａｔｏｐｉｃ　Ｄｅｒｍａｔｉｔｉｓ（アトピー性皮膚炎のスコア付け））指数を決定することによって評価されている、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０１５】

４２６．ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数を決定することが、

（ａ）体面積関与のパーセンテージとしてアトピー性皮膚炎の広がりを推定して、広がりスコア「Ａ」を提供すること、

（ｂ）以下の臨床徴候：

（ｉ）紅斑、

（ｉｉ）浮腫／丘疹の形成、

（ｉｉｉ）滲出／痂皮、

（ｉｖ）表皮剥離、

（ｖ）苔癬化、および

（ｖｉ）乾燥

の強度を評価して、強度スコア「Ｂ」を提供すること、

（ｃ）以下の症状：

（ｉ）そう痒症（ｐｕｒｉｔｉｓ）、および

（ｉｉ）不眠

の重症度を評価して、重症度スコア「Ｃ」を提供すること

ならびに

（ｄ）広がりスコア「Ａ」、強度スコア「Ｂ」および重症度スコア「Ｃ」を使用してベースラインＳＣＯＲＡＤ指数を算出すること

を含む、実施形態４２５の方法。

【１０１６】

４２７．ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数を決定することが、各臨床徴候に

ｖ．「なし」

ｖｉ．「軽度」

ｖｉｉ．「中程度」および

ｖｉｉｉ．「重度」

からなる群から選択される徴候強度レベルを割り当てることを含む、実施形態４２６の方法。

【１０１７】

４２８．各徴候強度レベルに徴候強度スコアを割り当てることであって、「重度」にスコア３が割り当てられ、「中程度」にスコア２が割り当てられ、「軽度」にスコア１が割り当てられ、「なし」にスコア０が割り当てられること、および

徴候強度スコアを合計して、強度スコア「Ｂ」を算出すること

を含む、実施形態４２７の方法。

【１０１８】

４２９．ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数を決定することが、対象または介護者が、「０」が症状なしであり、「１０」が考えられる最悪の症状である０～１０の尺度で過去３日の日中および／または夜間におけるそう痒症および不眠の症状重症度の数値評価を提供することを含む、実施形態４２５～４２８のいずれか１つの方法。

【１０１９】
４３０．そう痒症および不眠の症状重症度の数値評価を合計して、重症度スコア「Ｃ」を算出することを含む、実施形態４２９の方法。
【１０２０】
４３１．ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数を決定することが、式：ＳＣＯＲＡＤ指数＝Ａ／５＋７Ｂ／２＋Ｃを使用してベースラインＳＣＯＲＡＤ指数を算出することを含む、実施形態４２５～４３０のいずれか１つの方法。
【１０２１】
４３２．０～２４のベースラインＳＣＯＲＡＤ指数が軽度疾患を示し、２５～５０のベースラインＳＣＯＲＡＤ指数が中程度疾患を示し、５１～１０３のベースラインＳＣＯＲＡＤ指数が重度疾患を示す、実施形態４２５～４３１の方法。
【１０２２】
４３３．ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数が、少なくとも２５、少なくとも３０、少なくとも３５、少なくとも４０、少なくとも４５、少なくとも５０、少なくとも５５、少なくとも６０、少なくとも６５、少なくとも７０、少なくとも７５、少なくとも８０、少なくとも８５、少なくとも９０または少なくとも９５である、実施形態４２５～４３２のいずれか１つの方法。
【１０２３】
４３４．抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその断片の第１の注射が、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数が決定されるのと同日に投与される、実施形態４２５～４３３のいずれか１つの方法。
【１０２４】
４３５．ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数を決定することをさらに含む、実施形態４２５～４３４のいずれか１つの方法。
【１０２５】
４３６．抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくとも７日または少なくとも１５日後に、投与後ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含む、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１０２６】
４３７．投与後ＳＣＯＲＡＤ指数が、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ７日、少なくともおよそ１５日、少なくともおよそ２９日、少なくともおよそ５７日、少なくともおよそ８５日、少なくともおよそ１１３日、少なくともおよそ１６９日および／または少なくともおよそ２５３日後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１０２７】
４３８．投与後ＳＣＯＲＡＤ指数が、抗体またはその断片の第１の注射の投与後少なくともおよそ７日で、およそ１５日、およそ２９日、およそ５７日、およそ８５日、およそ１１３日、およそ１６９日および／またはおよそ２５３日で決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１０２８】
４３９．投与後ＳＣＯＲＡＤ指数が、導入期の最後に決定される前記の実施形態のいずれかの方法。
【１０２９】
４４０．投与後ＳＣＯＲＡＤ指数が、１０未満、１５未満、２０未満、２５未満、３０未満、３５未満、４０未満、４５未満、５０未満、５５未満、６０未満、６５未満、７０未満、７５未満、８０未満、８５未満、９０未満および９５未満からなる群から選択される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１０３０】
４４１．投与後ＳＣＯＲＡＤ指数が、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数に対して、少なくとも８ポイント、少なくとも８．７ポイント、少なくとも９ポイント、１０ポイント、少

なくとも１１ポイント、少なくとも１２ポイント、少なくとも１３ポイント、少なくとも１４ポイント、少なくとも１５ポイント、少なくとも２０ポイント、少なくとも２５ポイント、少なくとも３０ポイント、少なくとも４０ポイント、少なくとも５０ポイント、少なくとも５５ポイント、少なくとも６０ポイント、少なくとも６５ポイント、少なくとも７０ポイント、少なくとも８０ポイントまたは少なくとも９０ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０３１】

４４２．投与後ＳＣＯＲＡＤ指数が、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも２０ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０３２】

４４３．投与後ＳＣＯＲＡＤ指数が、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数に対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％または少なくとも９０％低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０３３】

４４４．投与後ＳＣＯＲＡＤ指数が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の追加の投与を行わずに、

（ａ）最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月もしくは少なくとも６ヶ月間、または

（ｂ）少なくとも約４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９もしくは２５３日

維持される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０３４】

４４５．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含む、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０３５】

４４６．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数が、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１５日、少なくともおよそ２９日、少なくともおよそ５７日、少なくともおよそ８５日、少なくともおよそ１１３日、少なくともおよそ１６９日および／または少なくともおよそ２５３日後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０３６】

４４７．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数が、抗体またはその断片の第１の注射の投与後およそ２９日、およそ５７日、およそ８５日、およそ１１３日、およそ１６９日および／またはおよそ２５３日で決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０３７】

４４８．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数が、導入期の最後に決定される前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０３８】

４４９．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数が、１０未満、１５未満、２０未満、２５未満、３０未満、３５未満、４０未満、４５未満、５０未満、５５未満、６０未満、６５未満、７０未満、７５未満、８０未満、８５未満、９０未満および９５未満からなる群から選択される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０３９】

４５０．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数が、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数に対して、少なくとも８ポイント、少なくとも８．７ポイント、少なくとも９ポイント、１０ポイント、少なくとも１１ポイント、少なくとも１２ポイント、少なく

とも１３ポイント、少なくとも１４ポイント、少なくとも１５ポイント、少なくとも２０ポイント、少なくとも２５ポイント、少なくとも３０ポイント、少なくとも４０ポイント、少なくとも５０ポイント、少なくとも５５ポイント、少なくとも６０ポイント、少なくとも６５ポイント、少なくとも７０ポイント、少なくとも８０ポイントまたは少なくとも９０ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０４０】

４５１．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数が、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも２０ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０４１】

４５２．投与後ＳＣＯＲＡＤ指数および／または１つもしくはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数が、

（ａ）体面積関与のパーセンテージとしてアトピー性皮膚炎の広がりを推定して、広がりスコア「Ａ」を提供すること、

（ｂ）以下の臨床徴候：

（ｉ）紅斑、

（ｉｉ）浮腫／丘疹の形成、

（ｉｉｉ）滲出／痂皮、

（ｉｖ）表皮剥離、

（ｖ）苔癬化、および

（ｖｉ）乾燥

の強度を評価して、強度スコア「Ｂ」を提供すること、

（ｃ）以下の症状：

（ｉ）そう痒症、および

（ｉｉ）不眠

の重症度を評価して、重症度スコア「Ｃ」を提供すること

ならびに

（ｄ）広がりスコア「Ａ」、強度スコア「Ｂ」および重症度スコア「Ｃ」を使用してベースラインＳＣＯＲＡＤ指数を算出すること

を含む、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０４２】

４５３．投与後ＳＣＯＲＡＤ指数および／または１つもしくはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することが、各臨床徴候に

ｖ．「なし」

ｖｉ．「軽度」

ｖｉｉ．「中程度」および

ｖｉｉｉ．「重度」

からなる群から選択される徴候強度レベルを割り当てることを含む、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０４３】

４５４．各徴候強度レベルに徴候強度スコアを割り当てることであって、「重度」にスコア３が割り当てられ、「中程度」にスコア２が割り当てられ、「軽度」にスコア１が割り当てられ、「なし」にスコア０が割り当てられること、および

徴候強度スコアを合計して、強度スコア「Ｂ」を算出すること

を含む、実施形態４５３の方法。

【１０４４】

４５５．投与後ＳＣＯＲＡＤ指数および／または１つもしくはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することが、対象または介護者が、「０」が症状なしであり、「１０」が考えられる最悪の症状である０～１０の尺度で過去３日の日中および／または夜間におけるそう痒症および不眠の症状重症度の数値評価を提供することを含む、前記の

実施形態のいずれかの方法。
【１０４５】
４５６．そう痒症および不眠の症状重症度の数値評価を合計して、重症度スコア「Ｃ」を算出することを含む、実施形態４５５の方法。
【１０４６】
４５７．投与後ＳＣＯＲＡＤ指数および／または１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することが、式：ＳＣＯＲＡＤ指数＝Ａ／５＋７Ｂ／２＋Ｃを使用してＳＣＯＲＡＤ指数を算出することを含む、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１０４７】
４５８．投与後ＳＣＯＲＡＤおよび／またはさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１１３日後に決定され、投与後ＳＣＯＲＡＤおよび／またはさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤが、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも２０ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１０４８】
４５９．投与後ＳＣＯＲＡＤおよび／またはさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１６９日後に決定され、投与後ＳＣＯＲＡＤおよび／またはさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤが、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも２０ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１０４９】
４６０．投与後ＳＣＯＲＡＤおよび／またはさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２５３日後に決定され、投与後ＳＣＯＲＡＤおよび／またはさらなる投与後ＳＣＯＲＡＤが、ベースラインＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも２０ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１０５０】
４６１．アトピー性皮膚炎が、処置用量として第３の注射後の少なくとも２０ポイントのＳＣＯＲＡＤ指数の低減によって証明されるように処置される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１０５１】
４６２．ＳＣＯＲＡＤ指数の低減が、処置用量として最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月または少なくとも６ヶ月間持続する、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１０５２】
４６３．アトピー性皮膚炎が、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ（Ｐａｔｉｅｎｔ－Ｏｒｉｅｎｔｅｄ　ＳＣＯＲｉｎｇ　Ａｔｏｐｉｃ　Ｄｅｒｍａｔｉｔｉｓ（患者向けアトピー性皮膚炎のスコア付け））指数を決定することによって評価されている、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１０５３】
４６４．ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することが、
（ａ）体面積関与のパーセンテージとしてアトピー性皮膚炎の広がりを推定して、広がりスコア「Ａ」を提供すること、
（ｂ）以下の臨床徴候：
（ｉ）発赤、
（ｉｉ）腫脹、
（ｉｉｉ）滲出／かさぶた、
（ｉｖ）擦過痕、
（ｖ）皮膚の肥厚、および
（ｖｉ）乾燥
の強度を評価して、強度スコア「Ｂ」を提供すること、
（ｃ）以下の症状：
（ｉ）そう痒、および

（ｉｉ）睡眠障害
の重症度を評価して、重症度スコア「Ｃ」を提供すること
ならびに
（ｄ）広がりスコア「Ａ」、強度スコア「Ｂ」および重症度スコア「Ｃ」を使用してベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を算出すること
を含む、実施形態４６３の方法。
【１０５４】
４６５．工程（ａ）、（ｂ）および（ｃ）の入力が、対象または介護者によって提供される、実施形態４６４の方法。
【１０５５】
４６６．工程（ａ）、（ｂ）および（ｃ）の入力が、対象または介護者によってグラフィカル・ユーザー・インターフェースによってコンピュータープログラムに入力される、実施形態４６５の方法。
【１０５６】
４６７．体面積関与のパーセンテージとしてアトピー性皮膚炎の広がりを推定して、広がりスコア「Ａ」を提供することが、コンピュータープログラムによって実施される、実施形態４６６の方法。
【１０５７】
４６８．ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することが、対象または介護者が、
ｉ．「０」、
ｉｉ．「１」、
ｉｉｉ．「２」、および
ｉｖ．「３」
からなる群から選択される各臨床徴候の徴候強度スコアを提供することを含み、
「０」が、最低強度であり、「３」が最高強度であり、
徴候強度スコアが合計されて、強度スコア「Ｂ」が算出される、実施形態４６４～４６７のいずれか１つの方法。
【１０５８】
４６９．強度スコア「Ｂ」を算出するための徴候強度スコアの合計が、コンピュータープログラムによって実施される、実施形態４６８の方法。
【１０５９】
４７０．ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することが、対象または介護者が、「０」が症状なしであり、「１０」が考えられる最悪の症状である０～１０の尺度で過去２日の日中および／または夜間におけるそう痒および睡眠障害の症状重症度の数値評価を提供することを含む、実施形態４６３～４６９のいずれか１つの方法。
【１０６０】
４７１．そう痒および睡眠障害の症状重症度の数値評価を合計して、重症度スコア「Ｃ」を算出することを含む、実施形態４７０の方法。
【１０６１】
４７２．そう痒および睡眠障害の症状重症度の数値評価を合計して、重症度スコア「Ｃ」を算出することが、コンピュータープログラムによって実施される、実施形態４７１の方法。
【１０６２】
４７３．ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することが、式：ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数＝Ａ／５＋７Ｂ／２＋Ｃを使用してベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を算出することを含む、実施形態４６３～４７２のいずれか１つの方法。
【１０６３】
４７４．ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数が、少なくとも２５、少なくとも３０、少なくとも３５、少なくとも４０、少なくとも４５、少なくとも５０、少なくとも５５、

少なくとも６０、少なくとも６５、少なくとも７０、少なくとも７５、少なくとも８０、少なくとも８５、少なくとも９０または少なくとも９５である、実施形態４６３～４７３のいずれか１つの方法。

【１０６４】

４７５．抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその断片の第１の注射が、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数が決定されるのと同日に投与される、実施形態４６３～４７４のいずれか１つの方法。

【１０６５】

４７６．ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することをさらに含む、実施形態４６３～４７５のいずれか１つの方法。

【１０６６】

４７７．抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくとも７日または少なくとも１５日後に、投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含む、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０６７】

４７８．投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数が、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ７日、少なくともおよそ１５日、少なくともおよそ２９日、少なくともおよそ５７日、少なくともおよそ８５日、少なくともおよそ１１３日、少なくともおよそ１６９日および／または少なくともおよそ２５３日後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０６８】

４７９．投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数が、抗体またはその断片の第１の注射の投与後およそ７日で、およそ１５日、およそ２９日、およそ５７日、およそ８５日、およそ１１３日、およそ１６９日および／またはおよそ２５３日で決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０６９】

４８０．投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数が、導入期の最後に決定される前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０７０】

４８１．投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数が、１０未満、１５未満、２０未満、２５未満、３０未満、３５未満、４０未満、４５未満、５０未満、５５未満、６０未満、６５未満、７０未満、７５未満、８０未満、８５未満、９０未満および９５未満からなる群から選択される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０７１】

４８２．投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数が、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも８ポイント、少なくとも８．７ポイント、少なくとも９ポイント、１０ポイント、少なくとも１１ポイント、少なくとも１２ポイント、少なくとも１３ポイント、少なくとも１４ポイント、少なくとも１５ポイント、少なくとも２０ポイント、少なくとも２５ポイント、少なくとも３０ポイント、少なくとも４０ポイント、少なくとも５０ポイント、少なくとも５５ポイント、少なくとも６０ポイント、少なくとも６５ポイント、少なくとも７０ポイント、少なくとも８０ポイントまたは少なくとも９０ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０７２】

４８３．投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数が、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも２０ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０７３】

４８４．投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数が、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、

少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％または少なくとも９０％低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０７４】

４８５．投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の追加の投与を行わずに、

（ａ）最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月もしくは少なくとも６ヶ月間、または

（ｂ）少なくとも約４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９もしくは２５３日

維持される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０７５】

４８６．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含む、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０７６】

４８７．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数が、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１５日、少なくともおよそ２９日、少なくともおよそ５７日、少なくともおよそ８５日、少なくともおよそ１１３日、少なくともおよそ１６９日および／または少なくともおよそ２５３日後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０７７】

４８８．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数が、抗体またはその断片の第１の注射の投与後およそ２９日、およそ５７日、およそ８５日、およそ１１３日、およそ１６９日および／またはおよそ２５３日で決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０７８】

４８９．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数が、導入期の最後に決定される前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０７９】

４９０．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数が、１０未満、１５未満、２０未満、２５未満、３０未満、３５未満、４０未満、４５未満、５０未満、５５未満、６０未満、６５未満、７０未満、７５未満、８０未満、８５未満、９０未満および９５未満からなる群から選択される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０８０】

４９１．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数が、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して、少なくとも８ポイント、少なくとも８．７ポイント、少なくとも９ポイント、１０ポイント、少なくとも１１ポイント、少なくとも１２ポイント、少なくとも１３ポイント、少なくとも１４ポイント、少なくとも１５ポイント、少なくとも２０ポイント、少なくとも２５ポイント、少なくとも３０ポイント、少なくとも４０ポイント、少なくとも５０ポイント、少なくとも５５ポイント、少なくとも６０ポイント、少なくとも６５ポイント、少なくとも７０ポイント、少なくとも８０ポイントまたは少なくとも９０ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０８１】

４９２．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数が、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも２０ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０８２】

４９３．投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数および／または１つもしくはそれ以上のさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することが、

（ａ）体面積関与のパーセンテージとしてアトピー性皮膚炎の広がりを推定して、広が

りスコア「Ａ」を提供すること、
（ｂ）以下の臨床徴候：
（ｉ）発赤、
（ｉｉ）腫脹、
（ｉｉｉ）滲出／かさぶた、
（ｉｖ）擦過痕、
（ｖ）皮膚の肥厚、および
（ｖｉ）乾燥
の強度を評価して、強度スコア「Ｂ」を提供すること、
（ｃ）以下の症状：
（ｉ）そう痒、および
（ｉｉ）睡眠障害
の重症度を評価して、重症度スコア「Ｃ」を提供すること
ならびに
（ｄ）広がりスコア「Ａ」、強度スコア「Ｂ」および重症度スコア「Ｃ」を使用してＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を算出すること
を含む、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１０８３】
４９４．工程（ａ）、（ｂ）および（ｃ）の入力が、対象または介護者によって提供される、実施形態４９３の方法。
【１０８４】
４９５．工程（ａ）、（ｂ）および（ｃ）の入力が、対象または介護者によってグラフィカル・ユーザー・インターフェースによってコンピュータープログラムに入力される、実施形態４９４の方法。
【１０８５】
４９６．体面積関与のパーセンテージとしてアトピー性皮膚炎の広がりを推定して、広がりスコア「Ａ」を提供することが、コンピュータープログラムによって実施される、実施形態４９５の方法。
【１０８６】
４９７．投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することが、対象または介護者が、
ｉ．「０」、
ｉｉ．「１」、
ｉｉｉ．「２」、および
ｉｖ．「３」
からなる群から選択される各臨床徴候の徴候強度スコアを提供することを含み、
「０」が、最低強度であり、「３」が最高強度であり、
徴候強度スコアが合計されて、強度スコア「Ｂ」が算出される、実施形態４９３～４９６のいずれか１つの方法。
【１０８７】
４９８．強度スコア「Ｂ」を算出するための徴候強度スコアの合計が、コンピュータープログラムによって実施される、実施形態４９７の方法。
【１０８８】
４９９．投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することが、対象または介護者が、「０」が症状なしであり、「１０」が考えられる最悪の症状である０～１０の尺度で過去２日の日中および／または夜間におけるそう痒および睡眠障害の症状重症度の数値評価を提供することを含む、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１０８９】
５００．そう痒および睡眠障害の症状重症度の数値評価を合計して、重症度スコア「Ｃ」を算出することを含む、実施形態４９９の方法。
【１０９０】

５０１．そう痒および睡眠障害の症状重症度の数値評価を合計して、重症度スコア「Ｃ」を算出することが、コンピュータープログラムによって実施される、実施形態５００の方法。

【１０９１】

５０２．投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数および／または１つもしくはそれ以上のさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を決定することが、式：ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数＝Ａ／５＋７Ｂ／２＋Ｃを使用してＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を算出することを含む、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０９２】

５０３．投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤおよび／またはさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１１３日後に決定され、投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤおよび／またはさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤが、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも２０ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０９３】

５０４．投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤおよび／またはさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１６９日後に決定され、投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤおよび／またはさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤが、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも２０ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０９４】

５０５．投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤおよび／またはさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２５３日後に決定され、投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤおよび／またはさらなる投与後ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤが、ベースラインＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数に対して少なくとも２０ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０９５】

５０６．アトピー性皮膚炎が、処置用量として第３の注射後の少なくとも２０ポイントのＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数の低減によって証明されるように処置される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０９６】

５０７．ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数の低減が、処置用量として最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月または少なくとも６ヶ月間持続する、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０９７】

５０８．アトピー性皮膚炎が、ベースラインＤＱＬＩ（皮膚科学生活の質指数）スコアを決定することによって評価されている、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１０９８】

５０９．ベースラインＤＱＬＩスコアを決定することが、対象が、以下の領域：

ｘｉ．どの程度のかゆい、ひりひりする、痛いまたは皮膚を刺すように痛いであったか、

ｘｉｉ．その皮膚のためにどの程度恥ずかしく思った、または人目を気にしたか、

ｘｉｉｉ．その皮膚が彼らが買い物に行く、または家もしくは庭の手入れをすることをどの程度妨げたか、

ｘｉｖ．その皮膚が身に着ける衣類にどの程度影響を及ぼしたか、

ｘｖ．その皮膚が何らかの社会活動または余暇活動にどの程度影響を及ぼしたか、

ｘｖｉ．その皮膚が何らかのスポーツを行うことをどの程度困難にしたか、

ｘｖｉｉ．その皮膚が彼らが働くこともしくは学習することを妨げたか否か、または妨げない場合は、その皮膚が仕事または学習でどの程度問題であったか、

ｘｖｉｉｉ．その皮膚が親しい友人または親戚のいずれかのパートナーとどの程度問題

を作り出したか、
ｘｉｘ．その皮膚が何らかの性的な問題をどの程度引き起こしたか、
ｘｘ．その皮膚の処置がどの程度問題であったか
において過去１週間にわたってその皮膚の問題がその生活にどの程度影響を及ぼしたかについて回答を提供することを含む、実施形態５０８の方法。
【１０９９】
５１０．各回答が、
ｖｉ．「極めて多い」
ｖｉｉ．「多い」
ｖｉｉｉ．「僅か」
ｉｘ．「全くない」
ｘ．「関係なし」
からなる群から選択される、実施形態５０９の方法。
【１１００】
５１１．「極めて多い」がスコア３を割り当てられ、「多い」がスコア２を割り当てられ、「僅か」がスコア１を割り当てられ、「全くない」、「関係なし」または回答されていない問題がスコア０を割り当てられる、各回答に回答スコアを割り当てること、および
回答スコアを合計してＤＱＬＩスコアを算出すること
を含む、実施形態５１０の方法。
【１１０１】
５１２．ベースラインＤＱＬＩスコアが、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、少なくとも２０、少なくとも２１、少なくとも２２、少なくとも２３、少なくとも２４、少なくとも２５、６～３０、６～１０、１１～２０および２１～３０からなる群から選択される、実施形態５０９～５１１のいずれか１つの方法。
【１１０２】
５１３．抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその断片の第１の注射が、ベースラインＤＱＬＩスコアが決定されるのと同日に投与される、実施形態５０８～５１２のいずれか１つの方法。
【１１０３】
５１４．ベースラインＤＱＬＩスコアを決定することをさらに含む、実施形態５０８～５１３のいずれか１つの方法。
【１１０４】
５１５．抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくとも７日または少なくとも１５日後に、投与後ＤＱＬＩスコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含む、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１１０５】
５１６．投与後ＤＱＬＩスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ７日、少なくともおよそ１５日、少なくともおよそ２９日、少なくともおよそ５７日、少なくともおよそ８５日、少なくともおよそ１１３日、少なくともおよそ１６９日および／または少なくともおよそ２５３日後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１１０６】
５１７．投与後ＤＱＬＩスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与後およそ７日で、およそ１５日、およそ２９日、およそ５７日、およそ８５日、およそ１１３日、およそ１６９日および／またはおよそ２５３日に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１１０７】
５１８．投与後ＤＱＬＩスコアが、導入期の最後に決定される前記の実施形態のいずれかの方法。

【１１０８】
５１９．投与後ＤＱＬＩスコアが、０～１、２～５、６～１０、１１～２０および２１～３０からなる群から選択される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１１０９】
５２０．投与後ＤＱＬＩスコアが、ベースラインＤＱＬＩスコアに対して、少なくとも４ポイント、少なくとも５ポイント、少なくとも６ポイント、少なくとも７ポイント、少なくとも８ポイント、少なくとも９ポイント、少なくとも１０ポイント、少なくとも１５ポイントまたは少なくとも２０ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１１１０】
５２１．投与後ＤＱＬＩスコアが、ベースラインＤＱＬＩスコアに対して、少なくとも２．２ポイントまたは少なくとも６．９ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１１１１】
５２２．投与後ＤＱＬＩスコアが、ベースラインＤＱＬＩスコアに対して、少なくとも４ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１１１２】
５２３．投与後ＤＱＬＩスコアが、ベースラインＤＱＬＩスコアに対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％または少なくとも９０％低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１１１３】
５２４．投与後ＤＱＬＩスコアが、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の追加の投与を行わずに、
（ａ）最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月もしくは少なくとも６ヶ月間、または
（ｂ）少なくとも約４、８、１５、２２、２５、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、８５、１１３、１６９もしくは２５３日
維持される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１１１４】
５２５．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＤＱＬＩスコアを決定することによってアトピー性皮膚炎を評価することをさらに含む、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１１１５】
５２６．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＤＱＬＩスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１５日、少なくともおよそ２９日、少なくともおよそ５７日、少なくともおよそ８５日、少なくともおよそ１１３日、少なくともおよそ１６９日および／または少なくともおよそ２５３日後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１１１６】
５２７．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＤＱＬＩスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与後およそ２９日、およそ５７日、およそ８５日、およそ１１３日、およそ１６９日および／またはおよそ２５３日に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１１１７】
５２８．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＤＱＬＩスコアが、導入期の最後に決定される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１１１８】
５２９．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＤＱＬＩスコアが、０～１、２～５、６～１０、１１～２０および２１～３０からなる群から選択される、前記の実施形態のいず

れかの方法。
【１１１９】
５３０．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＤＱＬＩスコアが、ベースラインＤＱＬＩスコアに対して少なくとも４ポイント、少なくとも５ポイント、少なくとも６ポイント、少なくとも７ポイント、少なくとも８ポイント、少なくとも９ポイント、少なくとも１０ポイント、少なくとも１５ポイントまたは少なくとも２０ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１１２０】
５３１．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＤＱＬＩスコアが、ベースラインＤＱＬＩスコアに対して少なくとも２．２ポイントまたは少なくとも６．９ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１１２１】
５３２．１つまたはそれ以上のさらなる投与後ＤＱＬＩスコアが、ベースラインＤＱＬＩスコアに対して少なくとも４ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１１２２】
５３３．投与後ＤＱＬＩスコアおよび／または１つもしくはそれ以上のさらなる投与後ＤＱＬＩスコアを決定することが、対象が、以下の領域：
ｘｉ．かゆい、ひりひりする、痛いまたは皮膚を刺すように痛いがどの程度であったか、
ｘｉｉ．その皮膚のためにどの程度恥ずかしく思った、または人目を気にしたか、
ｘｉｉｉ．その皮膚が買い物に行く、または家もしくは庭の手入れをすることをどの程度妨げたか、
ｘｉｖ．その皮膚が身に着ける衣類にどの程度影響を及ぼしたか、
ｘｖ．その皮膚が何らかの社会活動または余暇活動にどの程度影響を及ぼしたか、
ｘｖｉ．その皮膚が何らかのスポーツを行うことをどの程度困難にしたか、
ｘｖｉｉ．その皮膚が働くこともしくは学習することを妨げたか否か、または妨げない場合は、その皮膚が仕事または学習でどの程度問題であったか、
ｘｖｉｉｉ．その皮膚が親しい友人または親戚のいずれかのパートナーとどの程度問題を作り出したか、
ｘｉｘ．その皮膚が何らかの性的な問題をどの程度引き起こしたか、
ｘｘ．その皮膚の処置がどの程度問題であったか
において過去１週間にわたってその皮膚の問題がその生活にどの程度影響を及ぼしたか
について回答を提供することを含む、前記の実施形態のいずれかの方法。
【１１２３】
５３４．各回答が、
ｖｉ．「極めて多い」
ｖｉｉ．「多い」
ｖｉｉｉ．「僅か」
ｉｘ．「全くない」
ｘ．「関係なし」
からなる群から選択される、実施形態５３３の方法。
【１１２４】
５３５．「極めて多い」がスコア３を割り当てられ、「多い」がスコア２を割り当てられ、「僅か」がスコア１を割り当てられ、「全くない」、「関係なし」または回答されていない問題がスコア０を割り当てられる、各回答に回答スコアを割り当てること、および
回答スコアを合計してＤＱＬＩスコアを算出すること
を含む、実施形態５３４の方法。
【１１２５】
５３６．投与後ＤＱＬＩスコアおよび／またはさらなる投与後ＤＱＬＩスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１１３日後に決定され、投与後Ｄ

ＱＬＩスコアおよび／またはさらなる投与後ＤＱＬＩスコアが、ベースラインＤＱＬＩスコアに対して少なくとも４ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１１２６】

５３７．投与後ＤＱＬＩスコアおよび／またはさらなる投与後ＤＱＬＩスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ１６９日後に決定され、投与後ＤＱＬＩスコアおよび／またはさらなる投与後ＤＱＬＩスコアが、ベースラインＤＱＬＩスコアに対して少なくとも４ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１１２７】

５３８．投与後ＤＱＬＩスコアおよび／またはさらなる投与後ＤＱＬＩスコアが、抗体またはその断片の第１の注射の投与の少なくともおよそ２５３日後に決定され、投与後ＤＱＬＩスコアおよび／またはさらなる投与後ＤＱＬＩスコアが、ベースラインＤＱＬＩスコアに対して少なくとも４ポイント低減される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１１２８】

５３９．アトピー性皮膚炎が、処置用量として第３の注射後の少なくとも４ポイントのＤＱＬＩスコアの低減によって証明されるように処置される、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１１２９】

５４０．ＤＱＬＩスコアが、処置用量として最後の注射の投与後少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月または少なくとも６ヶ月間持続する、前記の実施形態のいずれかの方法。

【１１３０】

５４１．抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む液剤を含有するガラスバイアル。

【１１３１】

５４２．抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を含む液剤を含有する薬物送達デバイス。

【１１３２】

５４３．抗ＯＸ４０Ｌ抗体または抗原結合性断片を含む液剤を含有する充填済みシリンジ。

【１１３３】

５４４．抗ＯＸ４０Ｌ抗体または抗原結合性断片を含む液剤を含有する微量注入器。

【１１３４】

５４５．抗ＯＸ４０Ｌ抗体または抗原結合性断片を含む液剤を含有するペン型送達デバイス。

【１１３５】

５４６．再利用可能なペン型送達デバイスである、実施形態５４５のペン型送達デバイス。

【１１３６】

５４７．ディスポーザブルのペン型送達デバイスである、実施形態５４５のペン型送達デバイス。

【１１３７】

５４８．抗ＯＸ４０Ｌ抗体または抗原結合性断片を含む液剤を含有する自動注入器送達デバイス。

【１１３８】

５４９．液剤の容積が、最大１ｍＬ、最大２ｍＬまたは最大２．２５ｍＬである、実施形態５４１～５４８のいずれか１つに従うガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイスまたは自動注入器。

【１１３９】

５５０．実施形態５４１～５４８のいずれか１つに従うガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイスまたは自動注入器、ならびに

実施形態１～５４０のいずれか１つに従って投与を指定するラベルおよび／または使用説明書を含むキット。

【１１４０】

５５１．抗体またはその断片が、実施形態５４２もしくは実施形態５４９に従う薬物送達デバイス、実施形態５４３もしくは実施形態５４９に従う充填済みシリンジ、実施形態５４４もしくは実施形態５４９に従う微量注入器、実施形態５４６、実施形態５４７もしくは実施形態５４９に従うペン型送達デバイスまたは実施形態５４８もしくは実施形態５４９に従う自動注入器送達デバイスから投与される、実施形態１～５４０のいずれか１つに従う方法。

【１１４１】

５５２．抗体またはその断片が、５４３または実施形態５４９に従う充填済みシリンジから投与される、実施形態１～５４０のいずれか１つに従う方法。

【１１４２】

５５３．実施形態１～５４０のいずれか１つに従ってアトピー性皮膚炎を処置する方法において使用するための抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片。

【１１４３】

５５４．実施形態１～５４０のいずれか１つに従ってアトピー性皮膚炎を処置する方法において使用するための、実施形態５４１～５５０のいずれか１つに従うガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器またはキット。

【１１４４】

５５５．アトピー性皮膚炎が慢性アトピー性皮膚炎である、実施形態５５１～５５４のいずれか１つに従って使用するための抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器またはキット。

【１１４５】

５５６．実施形態１～５４０のいずれか１つに従うアトピー性皮膚炎の処置のための医薬の製造のための抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の使用。

【１１４６】

５５７．実施形態１～５４０のいずれか１つに従うアトピー性皮膚炎の処置のための医薬の製造のための、実施形態５４１～５５０のいずれか１つに従うガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器またはキットの使用。

【１１４７】

５５８．アトピー性皮膚炎が慢性アトピー性皮膚炎である、実施形態５５６～５５７のいずれか１つに従う抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器またはキットの使用。

【１１４８】

５５９．抗体またはその断片が、ヒトＯＸ４０Ｌ（ｈＯＸ４０Ｌ）に特異的に結合し、場合により、抗体が、ｈＯＸ４０ＬとｈＯＸ４０受容体の間の相互作用を遮断または中和する、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１４９】

５６０．抗体またはその断片が、１ｎＭ～０．０１ｎＭのK_DでｈＯＸ４０Ｌに特異的に結合し、場合により、特異的結合が、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）によって測定される、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１５０】

５６１．抗体またはその断片が、ｈＯＸ４０Ｌへの結合について０２Ｄ１０と競合する

、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１５１】

５６２．場合により、ＳＰＲまたはＥＬＩＳＡを使用して決定されるように、抗体またはその断片が、ｈＯＸ４０ＬのＯＸ４０への特異的結合をアンタゴナイズする、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１５２】

５６３．抗体またはその断片が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体または断片の非存在下でのＩＬ－２分泌と比較して少なくとも５０％（例えば、５５％、６０％、６５％または７０％）ＩＬ－２分泌を低下させ、場合により、ＩＬ－２分泌が、同種異系間混合リンパ球反応（ＭＬＲ）アッセイにおいて測定される、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１５３】

５６４．抗体またはその断片が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体または断片の非存在下でのＩＬ－２分泌と比較して少なくとも５０％（例えば、５５％、６０％、６５％または７０％）ＩＬ－１３分泌を低下させ、場合により、ＩＬ－１３分泌が、同種異系間混合リンパ球反応（ＭＬＲ）アッセイにおいて測定される、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１５４】

５６５．抗体が、ヒト化、ヒトまたは完全ヒト抗体である、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１５５】

５６６．断片が、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、イントラボディ、単鎖Ｆｖ抗体（ｓｃＦｖ）、ラクダ化（ｃａｍｅｌｉｚｅｄ）抗体、Ｆａｂ断片、Ｆ（ａｂ’）断片、ジスルフィド結合Ｆｖ（ｓｄＦｖ）、抗イディオタイプ（抗Ｉｄ）抗体単鎖抗体、単一ドメイン抗体、ドメイン抗体、Ｆｖ断片、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片、二量体の可変領域（ダイアボディ）、線形抗体およびそのエピトープ結合性断片からなる群から選択される、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１５６】

５６７．抗体またはその断片が、１６～２７個のアミノ酸のＨＣＤＲ３を含み、ヒトＶＨ遺伝子セグメント、ヒトＤ遺伝子セグメントおよびヒトＪＨ遺伝子セグメントの組換えに由来し、ヒトＪＨ遺伝子セグメントがＩＧＨＪ６（例えば、ＩＧＨＪ６＊０２）である、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１５７】

５６８．抗体またはその断片が、抗体２Ｄ１０のＨＣＤＲ３（配列番号４０または配列番号４６）を含む、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１５８】

５６９．抗体またはその断片が、抗体２Ｄ１０のＨＣＤＲ２（配列番号３８または配列番号４４）を含む、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１５９】

５７０．抗体またはその断片が、抗体２Ｄ１０のＨＣＤＲ１（配列番号３６または配列番号４２）を含む、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１６０】

５７１．抗体またはその断片が、抗体２Ｄ１０のＬＣＤＲ３（配列番号５４または配列番号６０）を含む、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１６１】

５７２．抗体またはその断片が、抗体２Ｄ１０のＬＣＤＲ２（配列番号５２または配列番号５８）を含む、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１６２】

５７３．抗体またはその断片が、抗体２Ｄ１０のＬＣＤＲ１（配列番号５０または配列番号５６）を含む、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１６３】

５７４．抗体またはその断片が、

抗体２Ｄ１０のＣＤＲ（ＣＤＲＨ３について配列番号４０または配列番号４６、ＣＤＲＨ２について配列番号３８または配列番号４４、ＣＤＲＨ１について配列番号３６または配列番号４２、ＣＤＲＬ１について配列番号５０または配列番号５６、ＣＤＲＬ２について配列番号５２または配列番号５８およびＣＤＲＬ３について配列番号５４または配列番号６０）

を含む、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１６４】

５７５．抗体またはその断片が、配列番号３４におけるように２Ｄ１０のＶＨ領域のＣＤＲＨ１配列を含む、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１６５】

５７６．抗体またはその断片が、配列番号３４におけるように２Ｄ１０のＶＨ領域のＣＤＲＨ２配列を含む、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１６６】

５７７．抗体またはその断片が、配列番号３４におけるように２Ｄ１０のＶＨ領域のＣＤＲＨ３配列を含む、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１６７】

５７８．抗体またはその断片が、配列番号４８におけるように２Ｄ１０のＶＬ領域のＣＤＲＬ１配列を含む、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１６８】

５７９．抗体またはその断片が、配列番号４８におけるように２Ｄ１０のＶＬ領域のＣ

ＤＲＬ２配列を含む、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１６９】

５８０．抗体またはその断片が、配列番号４８におけるように２Ｄ１０のＶＬ領域のＣＤＲＬ３配列を含む、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１７０】

５８１．抗体またはその断片が、以下：

抗体２Ｄ１０のＶＨおよび／またはＶＬドメイン（ＶＨについて配列番号３４および／またはＶＬについて配列番号４８）

から選択されるＶＨおよび／またはＶＬドメインを含む、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１７１】

５８２．抗体またはその断片が、ＩｇＧ４定常領域を含む、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１７２】

５８３．抗体またはその断片が、ＥＵ番号付けシステムに従ってＬｅｕ２３５Ｇｌｕ突然変異および／またはＳｅｒ２２８Ｐｒｏ突然変異を含むＩｇＧ４定常領域を含む、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１７３】

５８４．抗体が、配列番号１２８に従うアミノ酸配列を有するＩｇＧ４－ＰＥ定常領域を含む、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１７４】

５８５．抗体またはその断片が、配列番号１２８に従うアミノ酸配列を有するＩｇＧ４－ＰＥ定常領域、配列番号３４に従うアミノ酸配列を有するＶＨドメインおよび配列番号４８に従うアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含む、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１７５】

５８６．抗体またはその断片が、配列番号６２に従うアミノ酸配列を有する重鎖および配列番号６４に従うアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１７６】

５８７．ＩＬ－１３、ＩＬ－２２およびＩＬ１７Ａからなる群から選択されるバイオマーカーを有する患者におけるＡＤの処置において使用するための、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１７７】

５８８．ＩＬ－１３、ＩＬ－２２およびＩＬ１７Ａからなる群から選択されるバイオマーカーのレベルが上昇している患者におけるＡＤの処置において使用するための、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１７８】

５８９．対象が、Ｔｈ２　ＡＤ患者および／または非Ｔｈ２　ＡＤ患者として分類される、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１７９】

５９０．非Ｔｈ２　ＡＤ患者として分類された対象が、ＩＬ－２２および／またはＩＬ１７Ａレベルの上昇を有する、実施形態５８９に従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１８０】

５９１．Ｔｈ２　ＡＤ患者として分類された対象が、ＩＬ－１３レベルの上昇を有する、実施形態５８９または５９０に従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１８１】

５９２．方法が、それを必要とする患者においてＡＤを処置する方法であり、方法が、（ａ）患者の生体液においてＩＬ－１３、ＩＬ－２２およびＩＬ－１７Ａからなる群から選択されるバイオマーカーのレベルを測定すること、（ｂ）測定されたレベルを参照レベルまたは閾値レベルと比較すること、ならびに（ｃ）前記バイオマーカーのレベルが、参照レベルまたは閾値レベルの上である場合に、患者に抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片を投与することを含む、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１８２】

５９３．方法が、対象に、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の治療上有効量を含む医薬組成物を投与することを含み、対象への医薬組成物の投与が、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２およびＩＬ－１７Ａからなる群から選択される少なくとも１つのバイオマーカーの低下をもたらす、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１８３】

５９４．方法が、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与によるＡＤを有する対象の処置の有効性を決定するためのｉｎ　ｖｉｔｒｏ法であって、ＡＤを有する前記対象のサンプルにおいてＩＬ－１３、ＩＬ－２２およびＩＬ－１７Ａからなる群から選択される１つまたはそれ以上のバイオマーカーのレベルをｉｎ　ｖｉｔｒｏで決定することを含むｉｎ　ｖｉｔｒｏ法を含み、前記処置が、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２および／またはＩＬ－１７Ａのレベルが低下する場合に効率的と考えられる、前記の実施形態のいずれかに従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１８４】

５９５．低下が、投与後対象において１、２９、１１３、１６９、２５３日目またはそれ以降までである、実施形態５９３または５９４に従う方法、ガラスバイアル、薬物送達デバイス、充填済みシリンジ、微量注入器、ペン型送達デバイス、自動注入器、キットまたは使用。

【１１８５】

定義

「約（ａｂｏｕｔ）」または「およそ（ａｐｐｒｏｘｉｍａｔｅｌｙ）」という用語は、所与の値または範囲の２０％以内、好ましくは１０％以内、より好ましくは５％（または４％、または３％、または２％、例えば１％未満）を意味する。

【１１８６】

「用量」は特定の時間に摂取するまたは摂取することを推奨される医薬または薬物の量（ｑｕａｎｔｉｔｙ　ｏｒ　ａｍｏｕｎｔ）を指す。本明細書で使用される場合、これは

、典型的には、抗体またはその断片をｍｇで表す。あるいは、患者の体重に占めるｍｇ／ｋｇで表すことができる。

【１１８７】

「注射」は、投与の手段を指し、例えばＩＶ注射および皮下注射を包含する。ＩＶ注射は、注入として言及することもできる。本明細書において、これは、例えば、「１回またはそれ以上の導入期の注射」という句において投与が注射によるものである、投与の事例を指すために使用される。各注射は、抗体またはその断片の用量の投与を含む。

【１１８８】

「疾患修飾」は、長期かつ持続的な応答または治療効果を指す。当業者は、長期かつ持続的な応答または治療効果を認識する方法を知っている。応答または治療効果は、身体、例えば皮膚における抗体またはその断片の治療上有効な濃度の存在よりも長く持続することができる。長期かつ持続的な応答または治療効果は、例えば、抗体またはその断片の最後の投与後、少なくともおよそ７半減期、少なくともおよそ８半減期、または少なくともおよそ９半減期持続する応答または治療効果である。長期かつ持続的な応答または治療効果は、例えば、抗体またはその断片の最後の注射後、抗体またはその断片の少なくとも約６ヶ月、少なくとも約７ヶ月、少なくとも約８ヶ月または少なくとも約９ヶ月またはそれ以上持続する応答または治療効果である。長期かつ持続的な応答または治療効果は、ＥＡＳＩ（ＥＡＳＩ７５およびＥＡＳＩ９０を含む）およびＩＧＡ－ＡＤなど、本明細書で開示される疾患の重症度を割り当てる方法のいずれかを使用して決定することができる。疾患修飾は、薬物を受容し、少なくとも６ヶ月間、場合により、少なくとも７ヶ月間、少なくとも８ヶ月間または少なくとも９ヶ月間、ＩＧＡ－ＡＤが０または１に達した個体において明らかであろう。疾患修飾（例えば、少なくとも６ヶ月の）は、疾患修飾薬の投与後の任意の好適な時点で開始する。例えば、疾患修飾は、抗体またはその断片を投与して少なくとも７日後または少なくとも１５日後に開始する。疾患修飾（例えば、少なくとも６ヶ月）は、対象が処置されている期間、例えば、本明細書で定義される導入期および／または維持期である。対象は、ＩＧＡ－ＡＤ　０または１が維持される少なくとも６ヶ月間、抗体またはその断片の複数回（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０回など）の投与を受けることができる。薬物処置が停止されると、ＩＧＡ－ＡＤ　０または１は、少なくともさらに６ヶ月間、場合により、少なくともさらに７ヶ月間、少なくともさらに８ヶ月間または少なくともさらに９ヶ月間維持される。

【１１８９】

Ｃｍｉｎは、投与後の抗体またはその断片の最低濃度を指し、「トラフ濃度」と呼ばれることもある。Ｃｍｉｎは、いずれかの２回の注射間で測定することができる。Ｃｍｉｎ（トラフ）値は、典型的には、対象が投与される日の薬物投与前に得られた試料の血清濃度である。したがって、Ｃｍｉｎは、典型的には、抗体またはその断片の注射前の、抗体またはその断片の２回目の（または後続の）注射の日に得られた試料において測定される。試料は、抗体またはその断片の注射の４時間以内に得ることができる。「４時間以内」は、好ましくは３時間以内、２時間以内、１時間以内または４５分以内を指す。本方法は、１またはそれ以上の患者試料における抗体またはその断片の血清濃度を測定し、Ｃｍｉｎを決定することを含み、場合により、１またはそれ以上の患者試料を得ることをさらに含むことができる。

【１１９０】

Ｃｍａｘは、投与後の抗体またはその断片のピーク濃度を指す。Ｃｍａｘは、単回注射後またはいずれか２回の注射間に測定することができる。計算されたＣｍａｘ値は、典型的には、各投与後の最も高い薬物血清濃度である。この濃度は、注入終了時の血液試料（例えば、４５分、または他の注入期間の）または一部の場合には、次の名目上のサンプリング時点、例えば注入の４時間後のいずれかに測定することができる。典型的には、ｉ．ｖ．注入では、Ｃｍａｘは、通常、注入終了時に生じる。驚くべきことに、本明細書で開示される抗体、特にＫＹ１００５は、注入終了後に遅れて（または注射後に遅れて）Ｃｍａｘを示す場合がある。例えば、Ｃｍａｘは、注入終了（または注射）のおよそ１時間後

、２時間後、３時間後または４時間後におけるものである。Ｃｍｉｎ（トラフ）値は、典型的には、対象が投与される日の薬物投与前に得られた試料の血清濃度である。したがって、Ｃｍａｘは、典型的には、抗体またはその断片の１回目、２回目（または後続の）注射の日に、抗体またはその断片の注射または注入開始後４時間以内に得られた試料において測定される。「４時間以内」は、好ましくは３時間以内、２時間以内、１時間以内または４５分以内を指す。本方法は、１またはそれ以上の患者試料における抗体またはその断片の血清濃度を測定し、Ｃｍｉｎを決定することを含み、場合により、１またはそれ以上の患者試料を得ることをさらに含むことができる。

【１１９１】

ＣｍｉｎおよびＣｍａｘは、任意の好適な公知の技術によって、抗体またはその断片の血清濃度を測定することによって決定することができる。抗体またはその断片の血清濃度を測定するための適切な技法の一例として、ヒト血清中のＫＹ１００５の濃度を、捕捉抗原としてヒトＯＸ４０リガンド、検出器としてペルオキシダーゼ標識マウス抗ヒトＩｇＧ４抗体のフォーマットを含む検証済み発色酵素連結免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）リガンド結合アッセイを使用して得た。選択されたフォーマットは、遊離または活性な未結合のＫＹ１００５の血清濃度の測定を可能にすると考えられた。マトリックスＫＹ１００５アッセイの較正曲線は、４６．９ｎｇ／ｍＬ（定量下限、ＬＬＯＱ）～１５００ｎｇ／ｍＬの範囲であった。試験前検証において、アッセイ間の不正確さ（ＣＶ％）は≦１０．９％、アッセイ間の正確さ（相対誤差％）は≦１１．９％であった。ＣｍｉｎおよびＣｍａｘは、本明細書の他の箇所に記載の方法などの方法を使用して、モデリングから導出することができる。

【１１９２】

第１の注射後の血清濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）（無限大へ外挿されたＡＵＣ［ＡＵＣ$_{0-inf}$］）は、任意の好適な公知技術により決定することができる。ＡＵＣ$_{0\sim inf}$は、時間にわたる総薬物曝露を表し、例えば、同用量の２つの製剤が等量の組織または血清曝露をもたらすかどうかを示すために使用することができる。

【１１９３】

本明細書で使用される場合、「導入期」は、治療効果が確立される処置の期間（ｐｈａｓｅ　ｏｒ　ｐｅｒｉｏｄ）を指す。導入期は、任意の好適な長さのものであり、１回またはそれ以上の導入期注射を含む。維持期も存在する場合、導入期は維持期に先行する。

【１１９４】

本明細書で使用される場合、「導入期注射」は、導入期の開始時および導入期の終了時を含む導入期の間に投与された注射を指す。

【１１９５】

本明細書で使用される場合、「導入用量」は、導入期注射において投与された抗体またはその断片の量（ｑｕａｎｔｉｔｙ　ｏｒ　ａｍｏｕｎｔ）を指す。

【１１９６】

本明細書で使用される場合、「維持期」は、以前に確立された治療効果が維持される処置の期間（ｐｈａｓｅ　ｏｒ　ｐｅｒｉｏｄ）を指す。維持期は、任意の好適な長さのものであり、１回またはそれ以上の維持期注射を含む。導入期も存在する場合、導入期は維持期に先行する。

【１１９７】

本明細書で使用される場合、「維持期注射」は、維持期の開始時および維持期の終了時を含む維持期の間に投与された注射を指す。

【１１９８】

本明細書で使用される場合、「維持用量」は、維持期注射において投与された抗体またはその断片の量（ｑｕａｎｔｉｔｙ　ｏｒ　ａｍｏｕｎｔ）を指す。

【１１９９】

本明細書で使用される場合、「負荷用量」は、後続の低用量の前に投与された高用量を指す。

【１２００】
本明細書で使用される場合、「臨床応答」は、処置方法に応答した疾患重症度の変化を測定するプロセスの帰結を指す。したがって、臨床応答は、本明細書に記載の疾患重症度を割り当てる方法のいずれかを含む、アトピー性皮膚炎患者を評価する場合に疾患の重症度を割り当てるために使用することができる任意の方法の帰結である。臨床応答は、本明細書で記載される場合、投与後ＥＡＳＩスコア、投与後ＩＧＡ－ＡＤスコア、投与後ＮＲＳスコアまたは投与後ＳＣＯＲＡＤ指数を含む、投与後スコアまたは指数である。臨床応答は、臨床医の経験に基づいて決定される。臨床応答は、処置後の患者のＡＤに改善があったことを意味するのが陽性である。臨床応答は、処置後の患者のＡＤに改善がないこと、または悪化することを意味するのが陰性である。臨床医は、例えば、陽性の臨床応答を使用して、導入期から維持期へ患者を移行させるため、または処置を終了させる。あるいは、陰性の臨床反応は、処置がまだ有効でなく、例えば導入期または維持期を延長することによって処置が継続されるべきであることを示唆する。陰性の臨床応答も臨床医によって使用され、抗体またはその断片による処置が中止されるべきであることを決定することができる。
【１２０１】
本明細書で使用される場合、「処置用量」は、治療上有効量の抗体またはその断片を含む抗体またはその断片のいずれかの投与を指す。「処置用量」という用語は、負荷用量に関与する方法に関連して主に使用され、処置用量は負荷用量後の用量（複数可）である。負荷用量中の抗体またはその断片の量は処置用量に対して定義することができ、例えば、負荷用量は処置用量としての抗体またはその断片の量の２倍を有する場合がある。一部の事例では、本方法は、１回またはそれ以上の処置用量および１回またはそれ以上の維持用量を含む。維持用量は上記のように定義される。維持用量は、処置用量と同じ量の抗体またはその断片を含む。あるいは、維持用量は、処置用量と異なる量の抗体またはその断片を含む。維持用量間の投与間隔は、処置用量間の投与間隔と同じである。あるいは、維持用量間の投与間隔は、処置用量間の投与間隔と異なる。しかし、本方法が維持用量と処置用量の両方を含む場合、維持用量は処置用量後に投与される。「処置用量」という用語は、したがって、「導入用量」という用語と交換可能に使用することができる。同様に、処置用量および負荷用量が投与されている期間は、「維持相」と区別できる「処置相」と称され、本明細書の他の箇所で使用される「導入相」に相当する。
【１２０２】
本方法に従って対象に投与される抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその断片の量は、一般に、治療上有効量である。本明細書で使用される場合、「治療上有効量」という句は、以下のうちの１つまたはそれ以上をもたらす抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の量を意味する：（ａ）１つもしくはそれ以上のＡＤ関連パラメーター（本明細書の他の箇所で定義されている）の改善；（ｂ）１つもしくはそれ以上のＡＤ関連バイオマーカーの改善および／もしくは低減；ならびに／または（ｃ）アトピー性皮膚炎の１つもしくはそれ以上の症状もしくは徴候の検出可能な改善。「治療上有効量」は、対象におけるＡＤの進行を阻害するか、予防するか、和らげるか、または遅延させる抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の量も含む。
【１２０３】
「Ｃｍａｘ」という用語は、投与後の対象において観察される薬剤の最大濃度またはピーク濃度を指す。「Ｔｍａｘ」は、投与からＣｍａｘに達するまでの時間を指す。ボーラス静注投与に関して、Ｃｍａｘは注射時に発生すると定義され；したがって、Ｔｍａｘはゼロと定義される。
【１２０４】
「血清」という用語は、本明細書において、薬物動態測定およびそれに由来するパラメーターの文脈で使用されるが、「血漿」（凝固因子をさらに含有する）という用語は、「血清」という用語と交換可能に使用することができる。
【１２０５】

「吸収定数」または「ｋａ」という用語は、体全体のその適用部位からの薬物の吸収速度であり、典型的には、薬物が静脈内投与以外の経路（例えば、皮下投与）によって投与される場合にのみ考慮される。薬物が１回の急速な注射によって静脈内投与される場合、吸収はバイパスされる。このような注射の時間は、通常、他の薬物動態学的プロセスに比べて非常に短いため、１コンパートメントシステムでは、血清（または血漿）濃度のピークおよび平衡分布が同時に起こると考えるのが通例である（例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、第１６版、第３７章ｃ．１９８０　Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙを参照されたい）。

【１２０６】

「分布容積」または「Ｖｄ」という用語は、投与された薬物の分布を定量化するために使用される。１コンパートメントモデルでは、身体はあたかも１つのコンパートメントであるかのように、すなわち、全身の空間内で薬物の移動を妨げる障壁がなく、最終的な平衡分布が瞬時に達成されるかのように挙動すると仮定される。Ｖｄは必ずしも体の容積または全身の水分ではない。容積ＶｄはｆＤ／C_pに等しいと考えられる架空のものであり、ｆは吸収される割合、Ｄは用量、Ｃｐは血清（または血漿）濃度であり、この場合、濃度は容積全体で同じであり、血清（または血漿）濃度と等しいと仮定される。現実には、濃度は全体を通して均一ではないが、これはＣｐ（これは単にすべての入力と出力を平均したもの）だけから決定することはできない；分布平衡が迅速に達成される限り、分布が均一であろうと不均一であろうと、血中濃度または尿中濃度を通して認識される動態は同じである（例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、１６ｔｈ　第２５版、第３７章ｃ．１９８０　Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙを参照されたい）。

【１２０７】

「中心コンパートメント」または「Ｖｃ」は、２コンパートメントモデルを使用して薬物の最初の分布容積を説明するために使用される。２コンパートメントモデルでは、身体は動的平衡にある２つのコンパートメントを有すると考えられる。薬物が直接吸収され、薬物が排出されるコンパートメントは、コンパートメント１または中心コンパートメントと呼ばれる。血液はこのコンパートメントの一部であり、輸送および分配媒体であり、化学的および薬物動態学的解析のために実際にサンプリングされる媒体である（例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、第１６版、第３７章ｃ．１９８０　Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙを参照されたい）。

【１２０８】

単純な２コンパートメントモデルにおける「Ｖｐ１」、「Ｖｐ」、「V_2」、または「周辺コンパートメント」という用語は、閉鎖的であり、中央コンパートメントを通してのみ環境と連通し、いわば吸収と排出の事象の周辺にある（例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、第１６版、第３７章ｃ．１９８０　Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙ参照されたい）。

【１２０９】

「V_z」という用語は、単一コンパートメントモデルで使用される分布容積である。見かけのV_zは、皮下投与時のV_z／Ｆと定義することができる。

【１２１０】

「Ｖｅ」、「Ｖｐ」および「V_z」という用語は架空のものであり、体内での薬物の運動学的挙動によって定義され、必ずしも特定可能な解剖学的実体によって定義されるものではない。コンパートメント内およびコンパートメント間の薬物の移動は、例えば、特徴的な一次速度定数によって定義され、第１のコンパートメントから第２のコンパートメントへの、または逆方向への薬物の移動速度は、吸収速度と同様の方法で計算することができる（例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、第１６版、第３７章ｃ．１９８０　Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙを参照されたい）。

【１２１１】
「Ｑ」という用語は、２コンパートメントモデルにおいて、薬物が第１のコンパートメントから第２のコンパートメントに移動するか、または消失する速度（コンパートメント間クリアランス）について記載する。
【１２１２】
「ＣＬ」、「クリアランス速度」または「クリアランス」という用語は、薬物が血清（または血漿）から排出される速度であり、典型的には、実質的に腎臓および肝臓から排出されるが、薬物の特定の特性に応じて他の排出経路も可能である。ＣＬは、体重の増加に伴って増加する可能性があり、例えば、体重が７５ｋｇを超え約１０５ｋｇまで１０ｋｇ変化する毎におよそ１０％増加し、体重が約１０５ｋｇを超えるとおよそ７．５％増加する。ＣＬは、ＡＤＡおよび中和ＡＤＡの存在下で増加する可能性があり、例えば、ＡＤＡの存在下で約３０％増加し、中和ＡＤＡの存在下で約６６％増加する。
【１２１３】
「見かけのクリアランス」は、皮下投与のＣＬ／Ｆとして定義することができる。
【１２１４】
「バイオアベイラビリティ」または「Ｆａｂｓ１」または「Ｆ％」または「Ｆ１」という用語は、所与の剤形の投与後に吸収され全身循環に入る用量の分率またはパーセントを指す。薬剤の投与はどのような経路でもよく、好ましくは静脈内注射または皮下注射による。
【１２１５】
「半減期」または「ｔ１／２」は、薬物投与後、容量の半分が対象から消失する時間の量である。
【１２１６】
「曲線下面積」または「ＡＵＣ」は、単一コンパートメント薬物動態計算における血清濃度曲線を説明するために使用される。
【１２１７】
「デュピルマブ」は、インターロイキン－４およびインターロイキン－１３のシグナル伝達を阻害する組換えヒトモノクローナル抗体である。デュピルマブは、全身療法が可能な候補物質であり、中程度から重度のアトピー性皮膚炎（アトピー性湿疹）を有する成人および１２～１７歳の小児の処置として認可されている。デュピルマブはＷＯ２０１００５３７５１およびＥＰ２３５６１５１に記載されており、その両方が参照によってその全体を本明細書に組み入れる。
【１２１８】
本明細書で使用される場合、「不十分な応答」は、臨床的に十分でない応答を指す。
【１２１９】
本明細書で使用される場合、「に対して不耐性」は、アナフィラキシーなど、患者において望ましくない臨床反応を引き起こす処置を指す。
【１２２０】
本明細書で使用される場合、「難治性」は、以前に処置に応答した患者における不十分な応答を指す。
【１２２１】
「局所コルチコステロイド」は、炎症および刺激を低減するために皮膚に直接塗布するステロイド薬の一種である。ステロイドは、腎臓の上に見られる２つの小さな腺である副腎によって通常産生されるホルモンの人工的バージョンである。ステロイドは、通常体内で生成される量よりも多い用量を摂取すると、発赤および腫れ（炎症）を低減する。これは、喘息および湿疹などの炎症状態の助けになる可能性がある。ステロイドはまた、疾病および感染に対する体の自然な防御機能である免疫系の活動を低下させる。
【１２２２】
「保存的アミノ酸置換」は、ロイシンをイソロイシンまたはバリンに、アスパラギン酸をグルタミン酸に、またはスレオニンをセリンに置き換えるなど、あるアミノ酸を、構造

的および／または化学的特性が類似する別のアミノ酸に置き換えることによって生じる。よって、特定のアミノ酸配列の「保存的置換」は、ポリペプチド活性にとって重要でないアミノ酸の置換、あるいは、重要なアミノ酸の置換であってもペプチドの活性（すなわち、血液脳関門（ＢＢＢ）を貫通するペプチドの能力）を低下させないような、類似の特性（例えば、酸性、塩基性、正電荷または負電荷、極性または非極性など）を有する他のアミノ酸とのアミノ酸の置換を指す。機能的に類似するアミノ酸を提供する保存的置換の表は、当技術分野で周知である。例えば、以下の６つの群はそれぞれ、互いに保存的置換であるアミノ酸を含有する：１）アラニン（Ａ）、セリン（Ｓ）、スレオニン（Ｔ）；２）アスパラギン酸（Ｄ）、グルタミン酸（Ｅ）；３）アスパラギン（Ｎ）、グルタミン（Ｑ）；４）アルギニン（Ｒ）、リジン（Ｋ）；５）イソロイシン（Ｉ）、ロイシン（Ｌ）、メチオニン（Ｍ）、バリン（Ｖ）；および６）フェニルアラニン（Ｆ）、チロシン（Ｙ）、トリプトファン（Ｗ）。（また、参照によりその全体を組み込む、Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ、Ｐｒｏｔｅｉｎｓ、Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙ（１９８４）を参照されたい）。一部の実施形態では、単一のアミノ酸または僅かなパーセンテージのアミノ酸を変更するか、付加するかまたは欠失させる個々の置換、欠失または付加も、その変化がペプチドの活性を低下させなければ、「保存的置換」と考えることができる。挿入または欠失は、典型的には、約１～５アミノ酸の範囲内である。保存的アミノ酸の選択は、例えばアミノ酸がペプチドの外側にあり溶媒に曝露される場合、または内側にあり溶媒に曝露されない場合など、ペプチドにおいて置換されるアミノ酸の位置に基づいて選択することができる。

【１２２３】

代替的実施形態では、既存のアミノ酸の位置、すなわち溶媒への曝露（すなわち、溶媒に曝露されない内部に局在するアミノ酸と比較して、アミノ酸が溶媒に曝露されるか、またはペプチドもしくはポリペプチドの外表面に存在する場合）に基づいて、既存のアミノ酸を置換するアミノ酸を選択することができる。このような保存的アミノ酸置換の選択は、例えば、Ｄｏｒｄｏら、Ｊ．Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ、１９９９、２１７、７２１～７３９頁およびＴａｙｌｏｒら、Ｊ．Ｔｈｅｏｒ．Ｂｉｏｌ．１１９（１９８６）；２０５～２１８頁およびＳ．ＦｒｅｎｃｈおよびＢ．Ｒｏｂｓｏｎ、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｅｖｏｌ．、１９（１９８３）１７１頁に開示されているように当技術分野で周知である。したがって、タンパク質またはペプチドの外側にあるアミノ酸（すなわち、溶媒に曝露されるアミノ酸）に好適な保存的アミノ酸置換を選択することができ、例えば、以下の置換を使用することができるがこれらに限定されない：ＹをＦで、ＴをＳまたはＫで、ＰをＡで、ＥをＤまたはＱで、ＮをＤまたはＧで、ＲをＫで、ＧをＮまたはＡで、ＴをＳまたはＫで、ＤをＮまたはＥで、ＩをＬまたはＶで、ＦをＹで、ＳをＴまたはＡで、ＲをＫで、ＧをＮまたはＡで、ＫをＲで、ＡをＳ、ＫまたはＰで置換する。

【１２２４】

代替的実施形態では、タンパク質またはペプチドの内部にあるアミノ酸に好適な、包含される保存的アミノ酸置換を選択することもでき、例えば、タンパク質またはペプチドの内側にあるアミノ酸（すなわち、溶媒に曝露されないアミノ酸）に好適な保存的置換を使用することができ、例えば、以下の保存的置換を使用することができるがこれらに限定されない：ＹはＦで、ＴはＡまたはＳで、ＩはＬまたはＶで、ＷはＹで、ＭはＬで、ＮはＤで、ＧはＡで、ＴはＡまたはＳで、ＤはＮで、ＩはＬまたはＶで、ＦはＹまたはＬで、ＳはＡまたはＴで、ＡはＳ、Ｇ、ＴまたはＶで置換される。一部の実施形態では、非保存的アミノ酸置換もバリアントの用語内に包含される。

【１２２５】

本明細書で使用される場合、「抗体」は、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＤもしくはＩｇＥ分子またはその抗原特異的抗体断片（Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、ジスルフィド連結Ｆｖ、ｓｃＦｖ、単一ドメイン抗体、クローズドコンフォメーション多特異性抗体、ジスルフィド連結ｓｃｆｖ、ダイアボディを含むがこれらに限定されない）を指し、抗体を天然に産生するいずれかの種に由来するか、組換えＤＮＡ技術によって作出されるかを

問わず；血清、Ｂ細胞、ハイブリドーマ、トランスフェクトーマ、酵母またはバクテリアから単離されたかどうかを問わない。抗体は、日常的な技術を使用してヒト化することができる。

【１２２６】

本明細書で記載されているように、「抗原」は、抗体薬剤上の結合部位が結合する分子である。典型的には、抗原には抗体リガンドが結合し、ｉｎ ｖｉｖｏで抗体応答を起こすことが可能である。抗原は、ポリペプチド、タンパク質、核酸もしくは他の分子またはその一部である。「抗原決定基」という用語は、抗原結合分子によって認識される抗原上のエピトープを指し、より詳細には、前記分子の抗原結合部位によって認識される。

【１２２７】

本明細書で使用される場合、「抗体断片」という用語は、少なくとも１つの免疫グロブリン可変ドメインまたは免疫グロブリン可変ドメイン配列を含み、所与の抗原と特異的に結合するポリペプチドを指す。抗体断片は、抗体または抗体の抗原結合性ドメインを含むポリペプチドを含むことができる。一部の実施形態では、抗体断片は、モノクローナル抗体またはモノクローナル抗体の抗原結合性ドメインを含むポリペプチドを含むことができる。例えば、抗体は、重（Ｈ）鎖可変領域（本明細書においてＶＨと略記する）、およびＯＸ４０Ｌ（Ｌ）鎖可変領域（本明細書においてＶＬと略記する）を含むことができる。別の例では、抗体は２つの重（Ｈ）鎖可変領域および２つのＯＸ４０Ｌ（Ｌ）鎖可変領域を含む。「抗体断片」という用語は、完全な抗体と同様に、抗体の抗原結合性断片（例えば、一本鎖抗体、ＦａｂおよびｓＦａｂ断片、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｄ断片、Ｆｖ断片、ｓｃＦｖ、およびドメイン抗体（ｄＡｂ）断片（例えば、ｄｅ Ｗｉｌｄｔら、Ｅｕｒ Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．、１９９６；２６（３）：６２９～３９頁；参照によりその全体を本明細書に組み入れる）を包含する。抗体は、ＩｇＡ、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＤ、ＩｇＭ（ならびにこれらのサブタイプおよび組合せ）の構造的特徴を有することができる。抗体は、マウス、ウサギ、ブタ、ラット、霊長類（ヒトおよび非ヒト霊長類）および霊長類化抗体を含む、あらゆる供給源由来のものである。抗体には、ミディボディ、ヒト化抗体、キメラ抗体なども含まれる。

【１２２８】

本明細書で使用される場合、「抗体可変ドメイン」は、抗体分子のＯＸ４０Ｌおよび重鎖のうち、相補性決定領域（ＣＤＲ；すなわち、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３）およびフレームワーク領域（ＦＲ）のアミノ酸配列を含む部分を指す。ＶＨは重鎖の可変ドメインを指す。ＶＬは軽鎖の可変ドメインを指す。本発明において使用する方法によれば、ＣＤＲおよびＦＲに割り当てられるアミノ酸位置は、Ｋａｂａｔ（Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．、１９８７および１９９１））またはＩＭＧＴ命名法に従って定義することができる。

【１２２９】

本明細書で使用される場合、「抗体結合部位」という用語は、抗体の１つまたはそれ以上のＣＤＲを含み、抗原と結合可能なポリペプチドまたはドメインを指す。例えば、ポリペプチドはＣＤＲ３（例えば、ＨＣＤＲ３）を含む。例えば、ポリペプチドは、抗体の可変ドメインのＣＤＲ１および２（例えば、ＨＣＤＲ１および２）またはＣＤＲ１～３（例えば、ＨＣＤＲ１～３）を含む。一例では、抗体結合部位は単一の可変ドメイン（例えば、ＶＨまたはＶＬドメイン）によって提供される。別の例では、結合部位はＶＨ／ＶＬペアまたは２つ以上のそのようなペアからなる。

【１２３０】

本明細書で使用される場合、「ＯＸ４０Ｌアンタゴニスト抗体」または「ＯＸ４０Ｌアンタゴニスト抗体」は、例えば、ＯＸ４０とＯＸ４０Ｌとの結合をブロックするか、または結合を実質的に低減することによって、ＯＸ４０Ｌの生物学的シグナル伝達活性を阻害および／または中和することが可能な抗体またはその抗原結合性断片を指す。

【１２３１】
本明細書で使用される場合、「ジェノタイピング」は、ゲノム内の１つまたはそれ以上の位置において、例えばその位置の核酸配列を決定することによって、細胞および／または対象の特定の対立遺伝子組成を決定するプロセスを指す。ジェノタイピングは、核酸解析および／または核酸レベルでの解析を指す。本明細書で使用される場合、「フェノタイピング」は、例えば、発現産物のポリペプチド配列を決定することによって、細胞および／または対象の発現産物の同一性および／または組成を決定するプロセスを指す。フェノタイピングは、タンパク質解析および／またはタンパク質レベルでの解析を指す。
【１２３２】
本明細書で使用される場合、「処置する」、「処置」または「改善」という用語は、治療的処置を指し、その目的は、疾患または障害に関連する状態の進行または重症度を好転させる、緩和する、改善する、阻害する、減速するまたは停止することである。「処置すること」という用語は、状態、疾患または障害の少なくとも１つの有害事象または症状を低減または緩和することを含む。処置は一般に、１つまたはそれ以上の症状または臨床マーカーが低減すれば「有効」である。あるいは、疾患の進行が低減または抑止されれば、処置は「有効」である。すなわち、「処置」は、症状またはマーカーの改善だけでなく、処置がない場合に予測される症状と比較して、症状の進行または悪化が止まるか、少なくとも遅くなることを含む。有益な、または所望の臨床結果には、１つまたはそれ以上の症状の緩和、疾患の程度の減弱、疾患の状態の安定化（すなわち、悪化していない）、疾患の進行の遅延もしくは緩徐化、疾患状態の改善もしくは軽減、寛解（部分的であるか全体的であるかを問わない）、および／または死亡率の低下（検出可能であるか検出不可能であるかを問わない）が含まれるがこれらに限定されない。疾患の「処置」という用語には、疾患の症状または副作用を緩和すること（軽減処置を含む）も含まれる。治療が効果的であるためには、完全な治癒は企図されていない。本方法は、ある態様では、治癒も含むことができる。
【１２３３】
本明細書で使用される場合、「医薬組成物」という用語は、薬学的に許容される担体、例えば製薬業界で一般的に使用される担体と組み合わせた活性剤を指す。「薬学的に許容される」という句は、本明細書において、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症なしに、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに好適な、妥当なベネフィット／リスク比に見合う化合物、材料、組成物、および／または剤形を指すために用いられる。
【１２３４】
本明細書で使用される場合、「投与すること」という用語は、所望の部位での薬剤の少なくとも部分的な送達をもたらす方法または経路によって、本明細書で開示されるような化合物を対象に配置することを指す。本明細書で開示される化合物を含む医薬組成物は、対象において有効な処置をもたらす任意の適切な経路によって投与することができる。
【１２３５】
複数の組成物を別々にまたは同時に投与することができる。別々の投与は、２つの組成物を異なる時間、例えば、少なくとも１０、２０、３０、または１０～６０分間隔、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２時間間隔で投与することを指す。また、２４時間間隔、またはさらに長い間隔で組成物を投与することもできる。あるいは、２種以上の組成物を同時に、例えば１０分未満または５分未満の間隔で投与することができる。同時に投与される組成物は、一部の態様では、混合物として投与することができ、各成分について類似のまたは異なる時間放出機構を有するかまたは有さない。
【１２３６】
本明細書で使用される場合、「認可番号」または「販売認可番号」は、特定の医療用製品および／または組成物が、規制機関の管轄下にある地域で販売および／または販売のために提供されてもよいとその規制機関が決定した場合に、その規制機関によって発行される番号を指す。本明細書で使用される「規制機関」は、例えば、医療用製品および／また

は組成物の安全性および有効性を評価し、所与の地域におけるこのような製品および／または組成物の販売／マーケティングを管理する責任を有する機関の一つを指す。米国の食品医薬品局（ＦＤＡ）および欧州の欧州医薬品庁（ＥＰＡ）は、このような規制機関の２つの例である。他の非限定的な例としては、ＳＤＡ、ＭＰＡ、ＭＨＰＲＡ、ＩＭＡ、ＡＮＭＡＴ、香港保健薬局、ＣＤＳＣＯ、Ｍｅｄｓａｆｅ、およびＫＦＤＡを挙げることができる。

【１２３７】

本明細書で使用される「注射デバイス」は、注射を行うために設計されたデバイスを指し、注射は、注射デバイスをヒトの組織、典型的には皮下組織に一時的に流体的に連結させる工程を含む。注射は、一定量の液体薬物を組織内に投与する工程、および注射デバイスを組織から切り離すかまたは取り除く工程をさらに含む。一部の実施形態では、注射デバイスは静脈内装置またはＩＶデバイスとすることができ、これは標的組織が循環システム内の血液、例えば静脈内の血液である場合に使用されるタイプの注射デバイスである。注射デバイスの一般的であるが非限定的な例は、ニードルおよびシリンジである。

【１２３８】

本明細書で使用される場合、「緩衝剤」は、ｐＨを強力に変動させることなく、一定量の酸または塩基を吸収することができる化学剤を指す。

【１２３９】

本明細書で使用される場合、「パッケージング」は、成分が流通および／または使用に適した単位に組織化および／または拘束される方法を指す。パッケージングとしては、例えば、ボックス、バッグ、シリンジ、アンプル、バイアル、チューブ、クラムシェルパッケージング、無菌を維持するためのバリアおよび／または容器、ラベリングなどを挙げることができる。

【１２４０】

本明細書で使用される場合、「説明書」は、例えば、薬学的に活性な薬剤を含有するバイアルに表示される文書、または目的の組成物を含有するキットに含まれる目的の製品の組成および使用に関する詳細のように、物品の直属容器に書かれたか、印刷されたかまたは図形の表示を指す。説明書は、投与または実施されることが企図される処置方法を示す。

【１２４１】

本明細書で使用される場合、「含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」または「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」という用語は、抗体、断片、使用、組成物、方法、およびこれらの各成分（複数可）に関して使用され、これらは、方法または組成物にとって必須であるが、必須であるか否かにかかわらず、不特定の要素を含むことに開かれている。

【１２４２】

「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」という用語は、本明細書に記載されている抗体、断片、使用、組成物、方法、およびこれらの各成分を指し、実施形態のその説明に記載されていないすべての要素は除外される。

【１２４３】

本明細書で使用される場合、「本質的にからなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」という用語は、所与の実施形態に必要な要素を指す。この用語は、その実施形態の基本的かつ新規な特性または機能的な特性に重大な影響を与えない要素の存在を許容する。

【１２４４】

単数形の「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」および「その（ｔｈｅ）」という用語は、文脈上そうでないことが明らかでない限り、複数の参照を含む。同様に、「または」という語は、文脈上そうでないことが明らかでない限り、「および」を含むことを意図する。本開示の実践または試験において、本明細書に記載のものと類似するかまたは同等の方法および材料を使用することができるが、好適な方法および材料を以下に記載する。略号「例えば（ｅ．ｇ．）」は、ラテン語のｅｘｅｍｐｌｉ　ｇｒａｔｉａに由来し、本明

細書において非限定的な例を示すために使用される。よって、略語「例えば（ｅ．ｇ．）」は、「例えば（ｆｏｒ　ｅｘａｍｐｌｅ）」という用語と同義である。

【１２４５】

中程度から重度のＡＤはまた、局所コルチコステロイドによる頻繁な処置を必要とする患者にも存在すると考えられる。また、患者が局所コルチコステロイドまたはカルシニューリン阻害剤または当技術分野で公知の任意の他の一般的に使用される治療剤のいずれかによる処置に抵抗性または難治性である場合、患者は中程度から重度のＡＤを有すると考えられる。ＡＤは、皮膚に発疹として現れることが多い再発性の症状を伴う慢性炎症性疾患である。徴候および症状には、強い持続的なかゆみ、皮膚の乾燥、ひび割れ、発赤、痂皮形成および滲出が含まれる。

【１２４６】

本明細書で使用される場合、「診断用バイオマーカー」は、目的の疾患または状態の存在を検出もしくは確認するため、または疾患のサブタイプを有する個体を特定するために使用されるバイオマーカーである。

【１２４７】

本明細書で使用される場合、「モニタリングバイオマーカー」は、疾患もしくは医学的状態を評価するため、または医薬品もしくは環境物質への曝露（またはその影響）を証明するために、繰り返し測定されるバイオマーカーである。

【１２４８】

本明細書で使用される場合、「薬力学バイオマーカー」は、医療用製品または環境物質に曝露された個体において生物学的応答が生じたことを示すために使用されるバイオマーカーである。薬力学バイオマーカー」および「応答バイオマーカー」という用語は、交換可能に使用することができる。

【１２４９】

「ＩＬ－１３」はＴｈ２細胞だけでなく、他の細胞（例えば、肥満細胞またはＩＬＣ２）によっても発現され、ＡＤ患者におけるＴｈ２応答の主要な駆動体の１つとして報告されている。ＩＬ－１３はＴｈ２細胞によって産生される場合がある。ＩＬ－１３は、Ｔｈ２バイオマーカーとして記載される。本明細書で使用される場合、「ＩＬ－１３」は、ＩＬ－１３、その断片、サブユニット、またはポリペプチド配列を含むタンパク質を指す場合がある。

【１２５０】

「ＩＬ－２２」は、主にＴｈ２２細胞およびＴｈ１７細胞によって産生されるが、Ｔｈ１細胞および他の細胞型でも産生され、ケラチノサイトなどの組織細胞には発現するが、免疫細胞には発現しないＩＬ２２受容体を介してシグナルを伝達する。ＩＬ－２２は、非Ｔｈ２バイオマーカーとして記載される。本明細書中で使用される「ＩＬ－２２」は、ＩＬ－２２、その断片、サブユニット、またはポリペプチド配列からなるタンパク質を指す。

【１２５１】

「ＩＬ－１７Ａ」はＴヘルパー１７細胞によって産生されるサイトカインである。ＩＬ－１７Ａはアレルギー応答において重要な役割を果たす。ＩＬ－１７Ａは、様々な炎症性サイトカインおよびケモカインを誘導し、好中球を動員し、抗体産生を増強し、Ｔ細胞を活性化することによって炎症を促進する。ＩＬ－１７ＡはＴｈ２細胞では産生されないと考えられている。ＩＬ－１７Ａは非Ｔｈ２バイオマーカーとして記載される場合がある。本明細書で使用される場合、「ＩＬ－１７Ａ」は、ＩＬ－１７Ａ、その断片、サブユニット、またはポリペプチド配列からなるタンパク質を指す場合がある。

【１２５２】

そう痒物質としての「ＩＬ－３１」は、ＡＤに関連するかゆみの重要なメディエーターである。これはＴｈ２細胞関連サイトカインである。

【１２５３】

「ＩｇＥ」は寄生虫感染に応答して産生されるが、アレルギー反応の特徴でもある。局

所および血中のＩｇＥ濃度が高いことは、喘息、アレルギー性鼻炎およびＡＤなどのアレルギー疾患と関連する。

【１２５４】

一部の実施形態は、ＡＤ関連バイオマーカーの使用、定量、および解析を含む方法も含む。本明細書で使用される場合、「ＡＤ関連バイオマーカー」という用語は、ＡＤ患者において、非ＡＤ患者において存在または検出可能なマーカーのレベルまたは量とは異なる（例えば、それより多いまたは少ない）レベルまたは量で存在または検出可能である、いずれかの生物学的応答、細胞型、パラメーター、タンパク質、ポリペプチド、酵素、酵素活性、代謝産物、核酸、炭水化物、または他の生体分子を意味する。一部の実施形態では、「ＡＤ関連バイオマーカー」という用語は、２型ヘルパーＴ細胞（Ｔｈ２）に駆動される炎症に関連するバイオマーカーを含む。例示的なＡＤ関連バイオマーカーとしては、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２およびＩＬ－１７Ａ以下が挙げられる。ある特定の実施形態は、抗ＯＸ４０Ｌ抗体またはその抗原結合性断片の投与による疾患の回復をモニタリングするためのこれらのバイオマーカーの使用に関する。このようなＡＤ関連バイオマーカーを検出および／または定量するための方法は、当該技術分野で公知であり；このようなＡＤ関連バイオマーカーを測定するためのキットは、様々な商業的供給源から入手可能であり；様々な商業的診断試験所は、同様に、このようなバイオマーカーの測定を提供するサービスを提供する。

【１２５５】

本明細書で使用される場合、「レベル（複数可）」という用語は、「濃度（複数可）」という用語と交換可能に使用することができる。

【１２５６】

細胞生物学および分子生物学における共通用語の定義は、「Ｔｈｅ Ｍｅｒｃｋ Ｍａｎｕａｌ ｏｆ Ｄｉａｇｎｏｓｉｓ ａｎｄ Ｔｈｅｒａｐｙ」、第１９版、Ｍｅｒｃｋ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓにより出版、２００６（ＩＳＢＮ ０－９１１９１０－１９－０）；Ｒｏｂｅｒｔ Ｓ．Ｐｏｒｔｅｒら（編）、Ｔｈｅ Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ、Ｂｌａｃｋｗｅｌｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｌｔｄ．により出版、１９９４（ＩＳＢＮ ０－６３２－０２１８２－９）；Ｂｅｎｊａｍｉｎ Ｌｅｗｉｎ、Ｇｅｎｅｓ Ｘ、Ｊｏｎｅｓ ＆ Ｂａｒｔｌｅｔｔ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇにより出版、２００９（ＩＳＢＮ－１０：０７６３７６６３２１）；Ｋｅｎｄｒｅｗら（編）、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：ａ Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ、ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ， Ｉｎｃにより出版、１９９５（ＩＳＢＮ １－５６０８１－５６９－８）およびＣｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ ２００９、Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｃｏｌｉｇａｎら編に見られる。

【１２５７】

特に断りのない限り、例えば、すべて参照によりその全体を本明細書に組み入れる、Ｓａｍｂｒｏｏｋら、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（第４編）、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ、Ｎ．Ｙ．、ＵＳＡ（２０１２）；Ｄａｖｉｓら、Ｂａｓｉｃ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ、Ｅｌｓｅｖｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ， Ｉｎｃ：または、Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ：Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ 第１５２巻、Ｓ．Ｌ．ＢｅｒｇｅｒおよびＡ．Ｒ．Ｋｉｍｍｅｌ編、Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ Ｉｎｃ．、Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ、ＵＳＡ（１９８７）；Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉｅｎｃｅ（ＣＰＰＳ）（Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎら編、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ， Ｉｎｃ．）、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ（ＣＰＣＢ）（Ｊｕａｎ Ｓ．Ｂｏｎｉｆａｃｉｎｏら編

、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ， Ｉｎｃ．）、ならびにＣｕｌｔｕｒｅ ｏｆ Ａｎｉｍａｌ Ｃｅｌｌｓ：Ａ Ｍａｎｕａｌ ｏｆ Ｂａｓｉｃ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅ、Ｒ． Ｉａｎ Ｆｒｅｓｈｎｅｙ著、出版社：Ｗｉｌｅｙ－Ｌｉｓｓ；第５版（２００５）、Ａｎｉｍａｌ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｍｅｔｈｏｄｓ（Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ、第５７巻、Ｊｅｎｎｉｅ Ｐ． Ｍａｔｈｅｒ ａｎｄ Ｄａｖｉｄ Ｂａｒｎｅｓ ｅｄｉｔｏｒｓ、Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ、第１版、１９９８）に記載されているように、標準的な手順が使用される。

【１２５８】

他の用語は、本発明の様々な態様の説明の中で本明細書において定義されている。

【１２５９】

本出願を通じて引用される参照文献、発行済み特許、公開特許出願、および係属中の特許出願を含むすべての特許および他の刊行物は、例えば、本明細書に記載の技術に関連して使用される可能性のある、このような刊行物に記載の方法論について記載および開示する目的で、参照により本明細書に明示的に組み入れる。これらの刊行物は、本出願の出願日前の開示のためにのみ提供される。この点に関して、本発明者らが、先行発明により、またはいずれかの他の理由により、このような開示に先行する権利がないことを認めるものとして解釈されるべきではない。これらの文書の日付に関する記載または内容に関する表現はすべて、出願人が入手可能な情報に基づくものであり、これらの文書の日付または内容の正しさを何ら認めるものではない。

【１２６０】

本開示の実施形態の説明は、網羅的であること、または開示された正確な形態に本開示を限定することを意図するものではない。本開示の特定の実施形態および実施例は、例示の目的で本明細書に記載されているが、関連技術の当業者であれば認識するように、本開示の範囲内で様々な等価な変更が可能である。例えば、方法工程または機能が所与の順序で示されているが、代替的実施形態は、異なる順序で機能を実行することができ、または機能が実質的に同時に実行されてもよい。本明細書で提供される開示の教示は、適宜、他の手順または方法に適用することができる。本明細書に記載される様々な実施形態を組み合わせて、さらなる実施形態を提供することができる。本開示の態様は、本開示のさらなる実施形態を提供するために、必要に応じて、上記の参考文献および出願の組成、機能および概念を採用するように変更される。さらに、生物学的機能同等性の考慮により、種類または量において生物学的または化学的作用に影響を与えることなく、タンパク質構造においていくつかの変更を行うことができる。これらおよび他の変更は、詳細な説明のＯＸ４０Ｌにおける開示に対してなされる。すべてのこのような変更は、添付の特許請求の範囲に含まれることが意図される。

【１２６１】

前述の実施形態のいずれかの特定の要素を、他の実施形態の要素と組み合わせたり、代用したりすることができる。さらに、本開示の特定の実施形態に関連する利点をこれらの実施形態の文脈で説明してきたが、他の実施形態もそのような利点を示すことができ、すべての実施形態が本開示の範囲内に入るために必ずしもそのような利点を示す必要はない。

【１２６２】

本明細書に記載された特定の構成、概念、態様、例、条項および実施形態は、例示として示されたものであり、本発明の限定として示されたものではないことが理解されよう。本発明の主要な特徴は、本発明の範囲から逸脱することなく、様々な実施形態に採用することができる。当業者であれば、本明細書に記載された特定の手順に対する多数の均等物を認識するか、または日常的な試験以上のものを使用せずに確認することができるであろう。このような均等物は、本発明の範囲内にあり、特許請求の範囲に包含されると考えられる。本明細書で言及するすべての刊行物および特許出願は、本発明が属する技術分野における当業者の技術レベルを示すものである。すべての刊行物および特許出願は、個々の刊行物または特許出願が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されている場

合と同じ程度に、参照により本明細書に組み込まれる。特許請求の範囲および／または明細書において「含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という用語と共に使用される場合の「ａ」または「ａｎ」という語の使用は、「１つ」を意味する場合があるが、「１つまたはそれ以上」、「少なくとも１つ」、および「１つまたは１つより多く」の意味とも一致する。特許請求の範囲における「または」という用語の使用は、代替物のみを指すように明示的に示されない限り、または代替物が相互に排他的でない限り、「および／または」を意味するために使用されるが、本開示は、代替物および「および／または」のみを指す定義を支持する。本出願を通じて、「約」という用語は、値が、装置、値を決定するために採用される方法、または試験対象者間に存在する固有の誤差の変動を含むことを示すために使用される。

【１２６３】

本明細書および請求項（複数可）で使用される場合、「含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」（ならびに「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」および「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」などのｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇの任意の形態）、「有すること（ｈａｖｉｎｇ）」（ならびに「有する（ｈａｖｅ）」および「有する（ｈａｓ）」などのｈａｖｉｎｇの任意の形態）、「含むこと（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」（ならびに「含む（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」および「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」などのｉｎｃｌｕｄｉｎｇの任意の形態）、または「含有すること（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」（ならびに「含有する（ｃｏｎｔａｉｎｓ）」および「含有する（ｃｏｎｔａｉｎ）」などのｃｏｎｔａｉｎｉｎｇの任意の形態）という語は、包括的またはオープンエンドであり、追加の、記載されていない要素または方法工程を除外するものではない。

【１２６４】

本開示のいずれの部分も、文脈から明らかな場合を除き、本開示の任意の他の部分と組み合わせて読むことができる。

【１２６５】

本明細書で開示され、特許請求される組成物および／または方法のすべては、本開示のＯＸ４０Ｌにおいて過度の実験を行うことなく作製および実行することができる。組成物および方法を実施形態の観点から説明してきたが、当業者には、本発明の概念、趣旨および範囲から逸脱することなく、組成物および／または方法、ならびに本明細書に記載の方法の工程または工程の順序に変形を適用することができることが明らかであろう。当業者に明らかなこのような類似の代替物および修正はすべて、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の趣旨、範囲および概念の範囲内であると考えられる。

【実施例１】

【１２６６】

健康なボランティアにおけるＫＹ１００５の安全性および忍容性を評価するための単回および複数回上行用量、プラセボ対照、二重盲検、第１相試験、ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖの識別子　ＮＣＴ０３１６１２８８（ＫＹ１００５－ＣＴ０１）

試験の設計および目的

１８～４５歳の男性ボランティアを計８つのコホートに募集した。各コホートにおいて、ＫＹ１００５は６名のボランティアに３０分間かけて静脈内（ＩＶ）注入され、２名のボランティアは適合させたプラセボを受けた。

【１２６７】

本試験の主要目的は、ＫＹ１００５の安全性および忍容性を評価することであった。本試験の副次的目的は、単回用量および反復用量後のＫＹ１００５の薬物動態（ＰＫ）を評価することであった。探索的な目的は、免疫負荷に対する皮膚遅延型過敏症（ＤＴＨ）および体液性応答、免疫表現型に対するＫＹ１００５の効果を評価すること、およびＫＹ１００５の免疫原性を評価することであった。

【１２６８】

全体的な試験設計を図１に示す。コホート１～３の健康なボランティアは、ＫＹ１００５（０．００６、０．０１８または０．０５ｍｇ／ｋｇ）またはプラセボの単回Ｉ．Ｖ．

注入を受け、１１３日目までに採血された。コホート４～８は、１日目に初回負荷用量（０．１５、０．４５、１．３５、４．０または１２ｍｇ／ｋｇ）を、２９日目と５７日目に２回の維持用量（負荷用量の５０％）を受けた。

【１２６９】

対象は、１３日目（コホート１～３）および９２日目（コホート４～８）までフォローアップされ、その後試験から解放された。

【１２７０】

安全性および忍容性

本試験の主要目的は、ＫＹ１００５の安全性および忍容性を評価することであった。以下の変数を評価した：

・１１３日目（コホート１～３）および９２日目（コホート４～８）までのＡＥ、ＳＡＥおよび対象のパートナーの妊娠の発生。

・バイタルサイン、実験室安全性データ、抗ウイルス抗体レベルおよびウイルスＤＮＡ、急性サイトカインおよびＥＣＧの変化。

・身体検査の所見の変化。

【１２７１】

ＳＡＥはなく、参加した対象のパートナーにおける妊娠は報告されなかった。

【１２７２】

８つのコホートにはそれぞれ８名の対象が採用された。５名が治療を中止した。

【１２７３】

重篤と判断されたＡＥはなかった。注入部位での反応は認められなかった。

【１２７４】

身体検査、バイタルサイン、ＥＣＧならびに急性サイトカイン（全コホートで評価される）およびウイルス再活性化マーカーを含む実験室安全性のデータでは、懸念される所見は得られなかった。血液学的検査では、血小板数に関する処置効果のエビデンスは認められなかった。

【１２７５】

薬物動態

ＫＹ１００５の血清濃度は、検証済み酵素連結免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）生物解析法を使用して評価した。コホート１～３では、ＫＹ１００５の血清濃度は以下の時点で評価した：１～３日目：注入前および注入終了時、注入終了後４、１２、２４および４８時間後；８、１１、２２、２９、５７、８５および１１３日目：各日に単一の試料。コホート４～８では、ＫＹ１００５の血清濃度は以下の時点で評価した：１～３日目：注入前および注入終了時、注入終了の４、１２、２４および４８時間後；８、１１、２２、３６、６４、８５および９２日目：各日に単回の試料；２９および５７日目：注入前および注入終了時、注入終了の４、１２、２４時間後。

【１２７６】

以下のＰＫ測定に由来した：

・１回目、およびコホート４～８については２回目および３回目の注入後のC_{max}。

・１回目およびコホート４～８では２回目と３回目の注入後のT_{max}。

・コホート４～８における１回目および２回目の注入後のトラフ濃度（C_{min}）、および３回目の注入の２８日後の濃度。

・時間ゼロから無限大までのＡＵＣ（AUC_{inf}）、時間ゼロから最後に測定可能な濃度の時間までのＡＵＣ（AUC_{tlast}）、総ＡＵＣに対するパーセンテージとして時間（ｔ）から無限大まで外挿したＡＵＣ（$AUC_{\%extrapolated}$）、および１回目、関連する場合は２回目および３回目の注入後の投与間隔中のＡＵＣ（AUC_{τ}）を含む、線形台形法を使用して計算した血清濃度時間曲線下面積（ＡＵＣ）。

・血清からの薬物の見かけの全身クリアランス（ＣＬ）。

・終末期中の見かけの分布容積（Ｖｚ）および定常状態の見かけの分布容積（Ｖｓｓ）。

・見かけの終末半減期（ｔ１／２）。
単回用量後のプロファイルから、以下に示されているように、コホート１～３における低用量のＫＹ１００５（単回）後のＰＫ測定値の推定値が得られた（表３）。これらの測定値は、用量に比例してＣｍａｘの増加を示した。しかしながら、ＣＬはより高く、ｔ１／２はそれに応じて、特に最低用量後により短かった（０．００６ｍｇ／ｋｇの用量ではそれぞれ０．０１７７Ｌ／時および１６９．６７時間）。
【１２７７】
【表４】

表3: 単回用量後の薬物動態(コホート1～3)

	C_{max} (ng/mL) (geomean)	T_{max} (h) (中央値)	CL (L/h) (geomean)	Vz (L) (geomean)	$t_{1/2}$ (h) (平均値)
0.006 mg/kg, N = 6	133.14	0.53	0.0177	4.1579	169.67
0.018 mg/kg, N = 6	331.47	4.02	0.0146	6.4348	322.67
0.05 mg/kg, N = 6	1260.27	2.25	0.0091	3.7463	289.83

CL=薬物の血清からの見かけの全身クリアランス;C_{max}=実測された最高血清濃度;CSR=臨床試験報告;geomean=幾何平均;NCA=ノンコンパートメント解析;$t_{1/2}$=見かけの消失半減期;T_{max}=実測された最高血清濃度到達時間;V_z=見かけの分布容積。

【１２７８】
負荷用量／維持用量という投与戦略は、以下のＣｍａｘおよびＣｍｉｎで示されるように、定常状態濃度に近似していた（表４）。
【１２７９】
【表５】

表4: 負荷用量および維持用量後の血清濃度

負荷/ 維持用量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL) / トラフ1 (ng/mL) (geomean)	C_{max} (ng/mL) / トラフ2 (ng/mL) (geomean)	C_{max} (ng/mL) / トラフ3 (ng/mL) (geomean)
0.15/0.075 N = 6/6	3966.79 /884.34	2803.32/ 995.72	2989.75 /1149.80
0.45/0.225 N = 6/6	11762.33 /2970.72	8079.09/ 2862.25	8595.40 /3058.23
1.35/0.675 N = 6/6	33865.41 /9611.21	25745.70/ 8828.21	28362.12 /12802.80
4.0/2.0 N = 6/6	106503.19 /25802.81	85508.52/ 30095.07	62765.34 /31679.62
12/6.0 N = 6/5	286401.27 /80667.81	228632.25/ 88400.59	247496.61 /89074.93

C_{max}=実測された最高血清濃度;CSR=臨床試験報告;geomean=幾何平均;NCA=ノンコンパートメント解析。

【１２８０】
負荷用量コホート／維持用量コホートでは終末期の特徴付けが不十分であったにもかかわらず（反復投与に固有の問題）、０．１５～１２ｍｇ／ｋｇの負荷用量（コホート４～８）後のＰＫ測定から有用な知見が得られた。コホート４～８における初回用量後の排出

特徴を以下に示す（表５）。

【１２８１】

【表６】

表5: 負荷用量後の薬物動態

負荷/ 維持用量(mg/kg)	CL (L/h) (geomean)	Vz (L) (geomean)	$t_{1/2}$ (h) (平均値)
0.15/0.075 N = 6	0.00666	4.65	498.2
0.45/0.225 N = 6	0.00596	4.64	554.5
1.35/0.675 N = 6	0.00561	4.16	557.1
4.0/2.0 N = 6	0.0067	4.63	486.4
12/6.0 N = 6	0.00701	5.4	545.4

CL=薬物の血清からの見かけの全身クリアランス;CSR=臨床試験報告;geomean=幾何平均;NCA=ノンコンパートメント解析;$t_{1/2}$=見かけの消失半減期;V_z=見かけの分布容積。

【１２８２】

これらの負荷用量後のｔ１／２推定値は、４８６．４～５５７．１時間（２０～２３日間）の範囲であり、用量に関連した傾向は認められなかった。全データセットの集団ＰＫ解析では、終末半減期が３８日と推定された。

【１２８３】

免疫原性および薬力学的（ＰＤ）評価

抗ＫＹ１００５抗体応答の評価では、抗ＫＹ１００５抗体の血清力価は、高感度固相抽出酸解離（ＳＰＥＡＤ）アッセイを使用して、注入前ならびに１１、２９、５７、８５および１１３日目（または治療中止）（コホート１～３）、または初回注入前および１１、２９日目（注入前）、５７日目（注入前）および９２日目（または治療中止）（コホート４～８）の血液試料で評価した。

【１２８４】

コホート１、２、３、４、５、６および７においてＫＹ１００５を受容した一部の対象で抗ＫＹ１００５抗体が発現したが（表６）、ＡＤＡが観察された場合、ＰＫへの影響は認められず、抗体生成が弱いか、または中和しないことが示唆された。

【１２８５】

【表７－１】

表6: 抗薬物抗体の存在(FAS集団)

処置	プロトコールの日数	陰性	陽性	欠測
コホート1～3, n (%)				
KY1005 0.006 mg/kg	0	5 (83)	1 (17)	0
	11	5 (83)	1 (17)	0
	29	5 (83)	1 (17)	0
	57	5 (83)	1 (17)	0
	85	5 (83)	1 (17)	0
	113	4 (67)	2 (33)	0
KY1005 0.018 mg/kg	0	6 (100)	0	0
	11	6 (100)	0	0
	29	5 (83)	1 (17)	0
	57	4 (67)	2 (33)	0
	85	4 (67)	2 (33)	0
	113	4 (67)	2 (33)	0
KY1005 0.05 mg/kg	0	6 (100)	0	0
	11	6 (100)	0	0
	29	5 (83)	1 (17)	0
	57	4 (67)	2 (33)	0
	85	3 (50)	3 (50)	0
	113	1 (17)	5 (83)	0
プラセボ	0	6 (100)	0	0
	11	6 (100)	0	0
	29	6 (100)	0	0
	57	6 (100)	0	0
	85	5 (83)	0	1 (17)
	113	6 (100)	0	0
コホート4～8				
KY1005 0.15 mg/kg	0	6 (100)	0	0
	11	5 (83)	1 (17)	0
	29	5 (83)	1 (17)	0
	57	5 (83)	1 (17)	0
	92	2 (33)	4 (67)	0
KY1005 0.45 mg/kg	0	6 (100)	0	0
	11	6 (100)	0	0
	29	6 (100)	0	0
	57	4 (67)	2 (33)	0
	92	4 (67)	2 (33)	0

処置	プロトコールの日数	陰性	陽性	欠測
KY1005 1.35 mg/kg	0	6 (100)	0	0
	11	6 (100)	0	0
	29	6 (100)	0	0
	57	6 (100)	0	0
	92	5 (83)	1 (17)	0

【表７－２】

KY1005 4 mg/kg	0	6 (100)	0	0
	11	6 (100)	0	0
	29	5 (83)	1 (17)	0
	57	5 (83)	1 (17)	0
	92	6 (100)	0	0
KY1005 12 mg/kg	0	6 (100)	0	0
	11	6 (100)	0	0
	29	6 (100)	0	0
	57	6 (100)	0	0
	92	6 (100)	0	0
プラセボ	0	10 (100)	0	0
	1	1 (100)	0	0
	11	10 (100)	0	0
	29	10 (100)	0	0
	57	9 (90)	0	1 (10)
	92	9 (100)	0	0

FAS=最大の解析対象集

【１２８６】

ＰＤ評価により、ＫＹ１００５が新抗原応答を阻害し、ＤＴＨ皮膚変化を鈍化させる薬理学的に活性な化合物であることが実証された。（「ＫＹ１００５ ａ ｎｏｖｅｌ ａｎｔｉ－ＯＸ４０Ｌ ｍＡｂ ｗｉｔｈ ｐｏｔｅｎｔｉａｌ ｉｎ ａｔｏｐｉｃ ｄｅｒｍａｔｉｔｉｓ（ＡＤ）：Ｒｅｓｕｌｔｓ ｏｆ ａ Ｐｈａｓｅ １ ｓｔｕｄｙ ａｓｓｅｓｓｉｎｇ ｔｈｅ ｓａｆｅｔｙ，ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔｉｃｓ、ａｎｄ Ｔ－ｃｅｌｌ－ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｒｅｓｐｏｎｓｅ（ＴＤＡＲ）ｉｎ ｈｅａｌｔｈｙ ｖｏｌｕｎｔｅｅｒｓ」、Ｍ． Ｓａｇｈａｒｉら、２４ｔｈ Ｗｏｒｌｄ Ｃｏｎｇｒｅｓｓ ｏｆ Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ、Ｍｉｌａｎ、２０１９年６月１０～１５日および「ＯＸ４０Ｌ ｂｌｏｃｋｉｎｇ ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｙ ＫＹ１００５ ｓｔｒｏｎｇｌｙ ｓｕｐｐｒｅｓｓｅｓ ｔｈｅ ｄｅｌａｙｅｄ－ｔｙｐｅ ｈｙｐｅｒｓｅｎｓｉｔｉｖｉｔｙ ｓｋｉｎ ｒｅｓｐｏｎｓｅ ｔｏ ＫＬＨ ｉｎ ｈｅａｌｔｈｙ ｖｏｌｕｎｔｅｅｒｓ」、Ｍ．Ｓａｇｈａｒｉら、２４ｔｈ Ｗｏｒｌｄ Ｃｏｎｇｒｅｓｓ ｏｆ Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ、Ｍｉｌａｎ、２０１９年６月１０～１５日を参照されたい）。

【１２８７】

図２Ａ～Ｂに示されているように、リコール抗原である破傷風トキソイド（ＴＴ）による免疫かにより、接種者全員に体液性（ＩｇＭおよびＩｇＧ）応答が得られた。平均抗ＴＴ ＩｇＧレベル（図２Ａ）に対するＫＹ１００５の観察可能な効果は観察されなかったが、抗ＴＴ ＩｇＭ（図２Ｂ）抑制はすべての治療アームでプラセボより数値的に大きかったが、用量依存性はなかった。

【１２８８】

結論

ＫＹ１００５は、健康なボランティアにおいて、用量範囲にわたって８つのコホートで試験された。サイトカイン放出、血小板数の低減または感染症素因のエビデンスはなかった。

【１２８９】

ＰＫ評価により、C_{max}およびC_{min}は一貫して用量比例的であることが明らかになった。ＫＹ１００５はゆっくりと消失し、４および１２時間の血清濃度は注入終了時の濃度と非常に類似していた。排出特性から、低用量ではより迅速なクリアランスが示唆された。これは、低用量ではＯＸ４０Ｌに媒介されるクリアランスが支配的であったことを

原因とした。高用量では、クリアランスは用量に依存せず、反復投与の影響を受けないようであった。負荷用量に基づく$t_{1/2}$は２０～２３日であったが、全データセットの集団ＰＫ解析では終末半減期の推定値が３８日であった（９９）ため、最初のC_{max}は維持用量のC_{max}よりも大きかった。しかし、この投与戦略におけるC_{max}とC_{min}は、投与間隔を通じて許容可能な曝露を提供した。

【１２９０】

抗薬物抗体が検出された対象は少数派であった。反応した対象においてＫＹ１００５のＰＫは影響を受けなかったようであり、抗体の生成が弱いか中和しないことが示唆された。

【１２９１】

ＰＤ評価では、ＤＴＨ皮膚評価において、ネオアンチゲン曝露応答して免疫調節作用が示され、用量レジームによっては統計的に有意であった。ネオアンチゲン負荷に対する抗体応答の下方調節の結果は、ＤＴＨの場合よりも明確ではなかったが、関連する薬理学的活性の追加的なエビデンスとなった。ネオ抗原（ＫＬＨサブユニット）に対するＴ細胞依存性抗体応答（ＴＤＡＲ）の抑制は、ＫＹ１００５の最低用量（０．１５ｍｇ／ｋｇ）より多くで観察された。ＩｇＧ応答の抑制は、ＩｇＭ応答よりも顕著であった。リコール抗原（ＴＴ）に対するＴＤＡＲでは、抗ＴＴ　ＩｇＧに対するＫＹ１００５の観察可能な効果は強調されなかったが、抗ＴＴ　ＩｇＭの抑制はすべての処置群でプラセボよりも数値的に大きかったが、用量依存的ではなかった。

【１２９２】

この種の評価では通常、明確な用量応答関係は認められなかったが、ＫＹ１００５が０．４５ｍｇ／ｋｇ以上の用量のコホートでより有効であることが示唆され、最も顕著な応答は１２ｍｇ／ｋｇのコホートで観察された。これらのＰＤ評価に基づき、ＫＹ１００５がネオ抗原応答を阻害し、ＤＴＨ皮膚変化を鈍化させる薬理学的に活性な化合物であると結論付けることができる。

【実施例２】

【１２９３】

中程度から重度のアトピー性皮膚炎における抗Ｏｘ４０Ｌモノクローナル抗体（ＫＹ１００５）の第ＩＩａ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設試験、ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖの識別子：ＮＣＴ０３７５４３０９（ＫＹ１００５－ＣＴ０２）

主な目的

本試験の主要目的は、湿疹面積および重症度指数（ＥＡＳＩ）を使用するＡＤの徴候に対するＫＹ１００５の２つのレジメンの有効性および安全性、ならびに処置に起因する有害事象（ＴＥＡＥ）の発生率を検討することであった。

【１２９４】

副次的目的

・ＥＡＳＩの経時的変化に関するＫＹ１００５の２つのレジメンの効果を調べること。

・ＫＹ１００５に対する薬力学的（ＰＤ）応答を特徴付けすること。

【１２９５】

追加目的

・ＡＤの活性／重症度についての医師による追加評価（ＥＡＳＩ　５０、ＥＡＳＩ　７５、ＥＡＳＩ　９０、検証済みの治験責任医師による全般的評価（ｖＩＧＡ）、アトピー性皮膚炎指数のスコア化（ＳＣＯＲＡＤ）指数、患部体表面積（ＢＳＡ））に関するＫＹ１００５の２つのレジメンの効果を調査すること

・患者に報告されたＡＤ活性／重症度（患者指向（ＰＯ）湿疹評価（ＰＯＥＭ）、患者指向性（ＰＯ）ＳＣＯＲＡＤ、皮膚科生活の質指数（ＤＬＱＩ）およびそそう痒症の数値評価スケール（ＮＲＳ））に対するＫＹ１００５の２つのレジメンの効果を調査すること

・ＫＹ１００５のＰＫを特徴付けること

・抗ＫＹ１００５抗体応答を含む、ＫＹ１００５のＰＤ応答を特徴付けること

・１１３日目に奏効者として定義された患者において、ベースラインから２５３日までの臨床応答の持続性および安全性を調査すること；
・ＫＹ１００５に対するＰＤ応答を特徴付けること
【１２９６】
主要エンドポイント
・ベースラインから１１３日目までのＥＡＳＩの変化パーセンテージ
・ＴＥＡＥの発生率
【１２９７】
追加のエンドポイント
・ＥＡＳＩのベースラインからの経時的なパーセンテージおよび絶対変化（奏効者群についても解析される）
・１５、２９、５７、８５および１１３日目にＥＡＳＩがベースラインから少なくとも５０％低下した患者のパーセンテージ（ＥＡＳＩ　５０）（奏効者群についても解析される）
・１５、２９、５７、８５および１１３日目のＥＡＳＩがベースラインから少なくとも７５％低下した患者のパーセンテージ（ＥＡＳＩ　７５）（奏効者群についても解析される）
・１５、２９、５７、８５および１１３日目のＥＡＳＩがベースラインから少なくとも９０％低下した患者のパーセンテージ（ＥＡＳＩ　９０）（奏効者群についても解析される）
・１１３日目および経時的にｖＩＧＡ　０または１の応答を有した患者のパーセンテージ（奏効者群についても解析される）
・罹患ＢＳＡの１１３日目までのおよび経時的なベースラインからの変化（奏効者群についても解析される）
・ｖＩＧＡ、ＳＣＯＲＡＤ指数、ＰＯＥＭ、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ、ＤＬＱＩおよびＮＲＳの１１３日目までのおよび経時的なベースラインからの変化（奏効者群についても解析される）
・各患者（ＫＹ１００５を受容している）および両ＫＹ１００５レジメンについて：
○１回目から４回目の（３回目の維持）注入後に観察された最大血清濃度（C_{max}）。全注入後のピーク濃度（注入終了時）
○１回目と４回目の注入後、実測された血清濃度が最大になるまでの時間（t_{max}）
○１回目、２回目および３回目の注入後のトラフ濃度（C_{min}）ならびに４回目の注入の２８日後の濃度
○１回目（ＡＵＣ　ｅｘｔｒａｐｏｌａｔｅｄ　ｔｏ　ｉｎｆｉｎｉｔｙ［$AUC_{0\sim inf}$］）および４回目（無限大へ外挿されたＡＵＣ［$AUC_{0\sim inf}$］）および４回目（投与間隔［$AUC_{0\sim 28}$］のＡＵＣ）注入後の血清濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）
○クリアランス（ＣＬ）、見かけの分布容積（Ｖｄ）および$t_{1/2}$の推定値
・抗ＫＹ１００５抗体力価および陽性応答を有する患者数（奏効者群についても解析される）
【１２９８】
試験設計
本試験は、ベースライン前６ヶ月以内に局所処置に対する不十分な応答または局所処置不適応の既往歴のある中程度から重度のＡＤを有する成人患者において、ＫＹ１００５の有効性および安全性を検討する第ＩＩａ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設試験であった。１８～７５歳の患者およそ８４名が本試験に登録され、試験期間はスクリーニングで最長２８日間、次いで、本試験では全患者が最長１１３日目とされた。全体的な試験設計は図３に示されている。
【１２９９】

インフォームドコンセントを得た後、患者を無作為化前の２８日以内に完了したスクリーニング訪問の際に、試験適格性について評価した。スクリーニング期間中、ベースライン前の少なくとも１４日間、ＡＤに対する処置をウォッシュアウトした（無刺激の保湿剤を除く）。患者には、ベースライン前の少なくとも連続７日間、添加物（例、尿素）を含まない無刺激の保湿剤（エモリエント剤）を１日に少なくとも２回適用することが要求され、試験期間中継続された。

【１３００】

ベースラインで適格基準を満たした患者は、１日目／ベースライン評価を受け、低用量（２００ｍｇ）または高用量（５００ｍｇ）のＫＹ１００５のＩ．Ｖ．注射を受け、その後２８日間隔で２９、５７および８５日目に負荷用量の５０％の維持量を３回、または適合するプラセボを受けるように、１：１：１の比で無作為化された。

【１３０１】

有効性、安全性、ＰＫおよびＰＤの評価は、１日目から１１３日目まで（本試験）、７日間隔でクリニックまたは電話による訪問で実施した。ベースラインから２５３日までの安全性および効果の持続性を調査するために、全患者が延長試験を継続し（２５３日目（訪問２３）まで）、再発またはＡＤに大きな影響を与える薬物を開始した時点まで評価を行った。１１３日目（訪問１８）の評価で奏効（ｖＩＧＡ　０／１）した患者は、すべての評価を継続する必要があった。奏効しなかった患者（ｖＩＧＡ　２～４）は安全性のみについて評価した。

【１３０２】

一次解析は、全患者が１１３日目（またはそれより早く／休薬）を完了した時点で行われた。患者は負荷用量の投与後２５３日目までに本試験から解放される予定であった。

【１３０３】

組み入れ基準

１．ベースライン時（１日目；１回目の処置投与前）に１年以上ＡＤを有する成人（≧１８歳であるが＜７５歳）。

２．スクリーニング時のＥＡＳＩが１２以上、ベースライン時のＥＡＳＩが１６以上。

３．ベースライン時のｖＩＧＡが３または４。

４．ベースライン時のＢＳＡの１０％以上がＡＤに関与。

５．ベースライン前６ヶ月以内に、局所処置に対する応答が不十分であったか、または局所処置が無効であったことが文書化された既往歴。

６．ベースライン前の少なくとも連続して７日間、少なくとも１日２回、無刺激の局所エモリエント剤（単純保湿剤、無添加［例えば、尿素］）を安定用量を適用されなければならない。

【１３０４】

除外基準

１．１回目のＫＹ１００５投与前（ベースライン）に以下のいずれかによる処置：

・４週間以内に全身性コルチコステロイドおよびタクロリムス

・３週間以内に全身性シクロスポリンＡ

・３ヶ月以内に他の全身性免疫抑制薬または免疫調節薬（ロイコトリエン阻害剤を含む）

・局所コルチコステロイド、タクロリムスまたはピメクロリムスを２週間以内

・２週間以内に添加物（例えば、尿素、フィラグリン）を含む処方箋または非処方箋による保湿剤

・４週間以内の光線療法またはアレルゲン免疫療法

・デュピルマブを３ヶ月以内

・見かけの終末半減期（$t_{1/2}$）が不明な場合、５半減期以内またはＰＤ効果の限界もしくは３ヶ月以内の他の状態の処置のための治験薬治療

２．ベースライン時の体重が＜４０ｋｇまたは＞１２０ｋｇ

（ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖのオンラインで利用可能な他の組み入れおよび

除外基準、識別子：ＮＣＴ０３７５３０９）
【１３０５】
投与した処置
すべての患者は合計４回のＩ．Ｖ．注射を受けた。ＫＹ１００５に対して無作為化された患者では、高用量群および低用量群の患者は、それぞれ５００ｍｇおよび２００ｍｇのＫＹ１００５の負荷用量を１日目に受容し、その後、負荷用量の５０％の維持用量を２８日間隔で２９、５７および８５日目に３回受容した。プラセボ群に対して無作為化された患者は、１、２９、５７および８５日目に適合するプラセボを４回の注入により受容した。
【１３０６】
治験薬の同一性
ＫＹ１００５および適合するプラセボは、無色または微黄色、透明から微白濁の無菌溶液として、１０ｍＬの透明ガラスバイアルに公称１０ｍＬ容量まで充填され、注入バッグからＩ．Ｖ．投与された。
【１３０７】
ＫＹ１００５を１０ｍｇ／ｍＬの濃度で製剤化した。
【１３０８】
適合するプラセボは、ＫＹ１００５を含まない同一の成分を含有し、また、盲検化を維持するためにＫＹ１００５を一定体積で正しい用量濃度に希釈するために使用した。
【１３０９】
薬物および調製用量のバルク供給物は２℃から８℃で保存された。調製した用量を調製の２８時間以内に使用した。２℃～８℃での保管は最初の２４時間が最長であり、その後は投与前４時間以内に室温に戻すことになっていた。
【１３１０】
試験における用量の選択
健康なボランティアによる試験（上記実施例１に記載されている、ＫＹ１００５－ＣＴ０１）を行い、反復用量部分は、本試験で提案されたレジームと同等の投与戦略（負荷／維持）を含んだ。ボランティアは、初回負荷用量（０．１５、０．４５、１．３５、４．０または１２ｍｇ／ｋｇ）を受容し、負荷用量の５０％の２回の維持用量（それぞれ０．０７５、０．２２５、０．６７５、２．０または６．０ｍｇ／ｋｇ）を２８日間隔で投与された。
【１３１１】
ＰＫ評価では、一貫して用量に比例するC_{max}およびC_{min}が明らかになり、t_{max}は注入終了時に最も高頻度で生じた。提案された１００～５００ｍｇの一律用量を包含する用量では、ＣＬは用量に依存せず、反復投与でも影響を受けなかった。健康なボランティアによる試験は、２８日に１回の投与を含んだ。この戦略におけるピークおよびトラフ濃度は、投与間隔を通じて許容可能な曝露を提供した。
【１３１２】
ＰＤ評価では、明確な用量応答関係は認められなかったものの、ＫＹ１００５の免疫調節効果が示された。しかし、０．１５ｍｇ／ｋｇの後に０．０７５ｍｇ／ｋｇの２回用量は、免疫調節効果に関してはプラセボに類似していることが示唆された。薬理学的効果（ＫＬＨ　ＴＤＡＲおよびＤＴＨによる評価）は、０．４５／０．２２５、１．３５／０．６７５、４．０／２．０および１２／６．０ｍｇ／ｋｇの高用量レジームで認められた。
【１３１３】
本試験における２つの活性処置レジームは、健康なボランティアの皮膚への遅延型過敏症免疫負荷へのＰＤ効果を有することが示されている範囲において、曝露量に２倍より大きな差があることを示している。Ｉ．Ｖ．経路により、盲検化された設計で提案された用量の投与が容易になった。
【１３１４】
各患者の用量の選択およびタイミング

患者は、低用量のＫＹ１００５（２００ｍｇ［負荷量］／１００ｍｇ［維持量］の一律用量）、高用量のＫＹ１００５（５００ｍｇ［負荷量］／２５０ｍｇ［維持量］の一律用量）、または適合するプラセボを受容した（図３）。ＫＹ１００５の負荷用量に続いて２８日後に３回の維持用量がさらに２８日間隔でそれぞれ与えられた。負荷用量に続いて維持用量を投与することで、標的組織における定常状態がより速やかに達成され、より早く効果が生じる可能性が期待された。

【１３１５】

有効性評価

ＡＤの処置におけるＫＹ１００５の有効性は、ＥＡＳＩ、ｖＩＧＡ、ＳＣＯＲＡＤ指数および罹患ＢＳＡの変化を用いて評価した。治験責任医師による評価は、個々の患者について毎回同じ評価者が行った。患者報告アウトカムは、ＰＯＥＭ、ＤＬＱＩ、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数およびそう痒症についてのＮＲＳを用いて評価した。ＰＯＥＭ、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ、ＤＬＱＩおよびそう痒症についてのＮＲＳは、患者がインターネット対応デバイスを使用して現地語で記録した。

【１３１６】

湿疹面積重症度指数

ＥＡＳＩは、ＡＤの程度（面積）と重症度を測定するために使用される治験責任医師評価済みのツールである（Ｈａｎｉｆｉｎ ＪＭら Ｔｈｅ ｅｃｚｅｍａ ａｒｅａ ａｎｄ ｓｅｖｅｒｉｔｙ ｉｎｄｅｘ（ＥＡＳＩ）：ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ ｒｅｌｉａｂｉｌｉｔｙ ｉｎ ａｔｏｐｉｃ ｄｅｒｍａｔｉｔｉｓ：ＥＡＳＩ：ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ ｒｅｌｉａｂｉｌｉｔｙ ｉｎ ＡＤ．Ｅｘｐ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．、２００１年２月；１０（１）：１１～８頁）。

【１３１７】

治験責任医師は、４つの疾患の特徴（紅斑（Ｅ）、硬結／丘疹（Ｉ）、表皮剥離（Ｘ）および苔癬化（Ｌ））の重症度を０（なし）から３（重度）の４段階で評価した。さらに、４つの身体部位（頭頸部、体幹、上肢および下肢）の関与の程度をＢＳＡ（面積スコア）のパーセンテージとして評価し、次いで、スコア０（その領域になし）からスコア６（患部全体の＞９０％～１００％）に変換した。

【１３１８】

身体の各主要部位（頭部、上肢、体幹および下肢）について、ＥＡＳＩスコア＝（Ｅ＋Ｉ＋Ｘ＋Ｌ）×面積スコア。ＥＡＳＩスコアの合計は、１０％（頭部）、２０％（上肢）、３０％（体幹）および４０％（下肢）の重みを用いる各セクションのＥＡＳＩの重量の合計であった。可能なＥＡＳＩスコアの最小値は０、可能なＥＡＳＩスコアの最大値は７２であり、スコアが高いほどＡＤの程度および重症度が高いことを示す。

【１３１９】

検証済みの治験責任医師による全般的評価

ｖＩＧＡは、ＡＤの重症度および処置に対する臨床応答を決定するために使用される、検証済みの治験責任医師主導の評価尺度である。表７に示されているように、０（問題がない）から４（重度）までの範囲の５ポイントスケールに基づく。

【１３２０】

【表８】

表7: 検証された治験担当医師による包括的評価

スコア	形態の説明
0 -問題がない	アトピー性皮膚炎の炎症徴候なし(紅斑なし、硬結/丘疹なし、苔癬化なし、滲出/痂皮形成なし)。炎症後色素沈着および/または色素沈着が存在する場合がある。
1 -ほとんど問題がない	ほとんど知覚できない紅斑、ほとんど知覚できない硬結/丘疹、および/または最少の苔癬化。滲出または痂皮形成なし。
2 -軽度	僅かだが明確な紅斑(ピンク色)、僅かだが明確な硬結/丘疹、および/または僅かだが明確な苔癬化。滲出または痂皮形成なし。
3 -中程度	明瞭に知覚できる紅斑(くすんだ赤色)、明瞭に知覚できる硬結/丘疹、および/または明瞭に知覚できる苔癬化。滲出および痂皮形成が存在する場合がある。
4 -重度	顕著な紅斑(深紅または明赤色)、顕著な硬結/丘疹、および/または顕著な苔癬化。疾患は広範囲に及ぶ。滲出または痂皮形成が存在する場合がある。

【１３２１】

アトピー性皮膚炎指数のスコア化（ＳＣＯＲＡＤ）指数

ＳＣＯＲＡＤ指数は、ＡＤの程度および重症度の評価を標準化するために開発された検証済みの臨床ツールである（Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｓｃｏｒｉｎｇ ｏｆ Ａｔｏｐｉｃ Ｄｅｒｍａｔｉｔｉｓ：ＳＣＯＲＡＤ Ｉｎｄｅｘ．Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ．１９９３；１８６（１）：２３～３１頁）。

【１３２２】

ＡＤの程度を決定するために、全身のパーセンテージとしての罹患面積（Ａ）を決定し、最大スコアを１００％とした（頭頸部（９％）、上肢（各９％）、下肢（各１８％）、体幹前面（１８％）、背部（１８％）、性器（１％）。ＡＤの６つの特異的症状（発赤、腫脹、滲出／痂皮形成、表皮剥離、皮膚の肥厚［苔癬化］、乾燥［炎症がない面積］）の重症度（Ｂ）を、なし（０）、軽度（１）、中程度（２）または重度（３）の最大スコア１８の４ポイントスケールで評価した。主観的症状（すなわち、かゆみおよび不眠；Ｃ）は、患者または親族が視覚的アナログスケールでスコア化して記録し、０がかゆみ（または不眠）なし、１０が最悪の想像可能なかゆみ（または不眠）で、可能な最高スコアは２０であった。各患者のＳＣＯＲＡＤスコアは以下のように計算した：Ａ／５＋７Ｂ／２＋Ｃ。

【１３２３】

アトピー性皮膚炎における体表面積（ＢＳＡ）の関与

ＡＤに罹患したＢＳＡを、身体の各主要なセクション（頭部、体幹、上肢および下肢）について評価し、各身体セクションの合計のパーセンテージとして報告した。ＢＳＡ関与の合計は、各身体セクションの合計から導き出された。

【１３２４】

患者指向湿疹測定（ＰＯＥＭ）

ＰＯＥＭはアトピー性湿疹の重症度をモニタリングするためのツールである。ＰＯＥＭは、患者が経験した疾病に焦点を当て、インターネット対応デバイスを使用して完了した。質問票はＡＤの症状およびその頻度に関する７つの質問からなる。スコアは、各質問について０（該当する日がない）から４（最近１週間は毎日）に基づき、すべての質問について可能な最大スコアは２８であった。ＰＯＥＭの合計スコアは湿疹の重症度に相関した（０～２［問題がないかまたはほとんど問題がない］、３～７［軽度］、８－１６［中程

度］、１７～２４［重度］、２５～２８［非常に重度］）。
【１３２５】
患者指向－アトピー性皮膚炎指数のスコア化（ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ）
ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数は、主にＳＣＯＲＡＤ指数に由来する主観的および客観的な基準を用いて、患者が実際のＡＤの経過を総合的に評価することができる検証済みの自己評価スコアである（Ｓｔａｌｄｅｒ Ｊ－Ｆら、Ｐａｔｉｅｎｔ－Ｏｒｉｅｎｔｅｄ ＳＣＯＲＡＤ（ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ）：ａ ｎｅｗ ｓｅｌｆ－ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｓｃａｌｅ ｉｎ ａｔｏｐｉｃ ｄｅｒｍａｔｉｔｉｓ ｖａｌｉｄａｔｅｄ ｉｎ Ｅｕｒｏｐｅ：ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ ｓｅｌｆ－ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｓｃａｌｅ ｖａｌｉｄａｔｉｏｎ、Ａｌｌｅｒｇｙ、２０１１年８月；６６（８）：１１１４～２１頁）。ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数の完了するために、インターネット対応デバイスを使用した。ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤの総スコアは、表面積スコア、強度スコア、自覚症状スコアの合計として算出し、軽度（＜２０）、中程度（≧２０～≦４０）、重度（＞４０）として解釈した。
【１３２６】
皮膚科生活の質（ＱｏＬ）指数（ＤＬＱＩ）
ＤＬＱＩは皮膚科に特化したＱｏＬ指標であり、シンプルで検証済みの質問票である。ＡＤがＱｏＬに及ぼす影響に関する１０項目の質問からなる。スコアは、０（全く／無関係／質問に未回答）から３点（非常に／仕事や勉強の妨げになる）のスケールに基づき、すべての質問で可能な最高スコアは３０であった。合計スコアは、ＡＤがＱｏＬに及ぼす有害な影響と相関していた（０～１［患者の生活に全く影響なし］、２～５［影響が小さい］、６－１０［影響が中程度］、１１～２０［影響が非常に大きい］、２１～３０［影響が極端に大きい］）。
【１３２７】
そう痒症の数値評価スケール（ＮＲＳ）
そう痒症についてのＮＲＳは、過去２４時間におけるＡＤの結果としての患者の最悪のかゆみを評価するために使用された評価ツールである。この記録は毎日、理想的には午前中にインターネット対応デバイスを用いて行われ、患者は「「０」（かゆみなし）から「１０」（最悪の想像可能なかゆみ）のスケールで、過去２４時間におけるあなたの最悪のかゆみはどの程度でしたか？」と質問された。
【１３２８】
薬物動態評価
ＫＹ１００５の血清濃度を、検証済みのＥＬＩＳＡ生物解析法を使用して、試験中に採取された血液試料で評価した。
【１３２９】
ＫＹ１００５の血清濃度のために、注入日には少なくとも２つの試料を採取した。ＫＹ１００５の血清濃度のための試料は、注入を行わない日にも採取した。
【１３３０】
試料は非盲検下で解析した。
【１３３１】
薬物動態パラメーターの導出
本試験では、各患者（ＫＹ１００５を受容している）およびＫＹ１００５の両レジームについて、以下のＰＫ値が導出された。延長試験では、両ＫＹ１００５処置群の血清中のＫＹ１００５の個々の濃度－時間データから、ＰＫ集団に基づく実際の正確な血液サンプリング時間を用いたノンコンパートメント解析により、以下のＰＫ値を決定した：
・１回目および４回目の（３回目の維持）注入後のC_{max}。
・１回目および４回目の注入後のt_{max}。
・１回目、２回目、３回目および４回目の注入後のC_{min}。
・すべての注入開始４５分後のＫＹ１００５の濃度（「ピーク濃度」）。
・１回目および４回目の注入後の$AUC_{0\sim28}$。

・１回目および４回目の注入後のＡＵＣ$_{0\sim inf}$。
・１回目および４回目の注入後のＡＵＣ百分率外挿面積（ＡＵＣ$_{extrap[\%]}$）。
・１回目の注入後の終末速度定数（λｚ）。
・１回目および４回目の注入後のｔ$_{1/2}$。
・４回目の注入のＣＬ（ｍＬ／日）。
・４回目の注入のＶｄ（Ｌ）。
・４回目の注入のλｚ。
・４回目の注入後の平均濃度。
・４回目の注入後の変動（％）。
・４回目の注入後に予測される集積指数。

【１３３２】

血清抗薬物抗体評価のための血液試料

抗ＫＹ１００５抗体の血清力価は、検証済みの半定量的ＥＣＬＩＡ生物解析法を使用して、試験中に採取された血液試料で評価した。試料は非盲検で解析した。

【１３３３】

患者の処分

ＫＹ１００５低用量群、ＫＹ１００５高用量群およびプラセボ群のそれぞれ２９、３０および３０名の患者を含む計８９名の患者を本試験において無作為化した。プラセボ群の１名の患者はプロトコール逸脱により早期に試験を終了し、試験処置を受けなかった。８８名の処置された患者のうち、それぞれ２０名（６９．０％）、２２名（７３．３％）および１７名（５８．６％）が本試験（１１３日目まで）を完了した。３名の患者がＡＥにより試験を早期終了したが、その全員がプラセボ群であった。早期終了の残りの理由は、同意の撤回（ＫＹ１００５低用量群、ＫＹ１００５高用量群およびプラセボ群でそれぞれ６名、５名および３名の患者）、サイト２１６からのデータに関する問題に関する「他」の理由（それぞれ２名、３名および５名の患者）、無作為化基準を満たさないこと（ＫＹ１００５低用量群で１名の患者）であった。全体として、ＫＹ１００５低用量群、ＫＹ１００５高用量群およびプラセボ群の、それぞれ１７名（５８．６％）、１９名（６３．３％）および１４名（４８．３％）が延長試験（２５３日目まで）を完了した。

【１３３４】

ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性をＦＡＳについて表８にまとめる。ベースラインの疾患特性は、中程度から重度のＡＤを有する患者集団として予測され、処置群間で概ねよく一致していた。ＦＡＳにおけるｖＩＧＡスコア４（重症）の患者数は、ＫＹ１００５群（低用量群および高用量群でそれぞれ１０名［３７．０％］および９名［３３．３％］）と比較して、プラセボ群（１５名［６２．５％］）で多かった。ベースラインの疾患特性（罹患ＢＳＡ、ＥＡＳＩ、ＳＣＯＲＡＤ、そう痒症についてのＮＲＳおよびデュピルマブへの以前の曝露を含む）において、処置群間に顕著な差は認められなかった。

【１３３５】

【表９】

表8: ベースライン疾患特徴(FAS)

特徴	パラメーター	KY1005 低用量 (N=27)	KY1005 高用量 (N=27)	プラセボ (N=24)
罹患BSA (%)	平均値(SD)	55.6 (20.82)	47.6 (19.17)	52.5 (20.62)
	中央値	51.5	40.5	55.3
EASI	平均値(SD)	32.9 (12.82)	28.4 (11.54)	32.8 (14.46)
	中央値	29.8	24.1	28.9
ベースラインのEASI >21	n (%)	21 (77.8%)	20 (74.1%)	18 (75.0%)
SCORAD	平均値(SD)	69.0 (12.36)	66.2 (11.62)	67.6 (15.51)
	中央値	68.7	63.8	64.2
vIGAスコア4	n (%)	10 (37.0%)	9 (33.3%)	15 (62.5%)
そう痒症のNRS(かゆみ)	平均値(SD)	6.9 (2.32)	6.7 (2.19)	7.4 (1.60)
	中央値	7.5	7.0	8.0
デュピルマブへの事前曝露	n (%)	0	0	1 (4.2%)

SD=標準偏差

【１３３６】

有効性の主要エンドポイント

主要有効性エンドポイントは、ベースラインから１１３日目までのＥＡＳＩの変化パーセンテージであった。ベースラインから１１３日目までのＥＡＳＩスコアの変化パーセンテージの全体的な概要は表９（ＦＡＳおよびＰＰＳ（Ｐｅｒ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌ　Ｓｅｔ））に、経時的なベースラインからのＥＡＳＩスコアの変化パーセンテージは最小二乗平均（ＬＳＭ）と９５％　ＣＩを使用して図４に例示されている。ＦＡＳにおけるベースラインから１１３日目までのＥＡＳＩスコアの低下は、プラセボを含むすべての処置群で観察された。しかしながら、ＫＹ１００５群では、プラセボ（－４９．３７［－６６．０２、－３２．７２］）と比較して、より大きな低下が観察された（ベースラインからのＬＳＭ変化パーセンテージ［９５％　ＣＩ］は、低用量群および高用量群でそれぞれ－８０．１２［－９５．５５、－６４．６８］および－６９．９７［－８５．０４、－５４．６０］）。このプラセボに対する差は、ＫＹ１００５低用量群では名目上統計的に有意であったが（ＬＳＭ［９５％　ＣＩ］の差、－３０．７５［－５３．４３、－８．０６］；ｐ＝０．００９）、高用量群では有意ではなかった（ＬＳＭ［９５％　ＣＩ］の差、－２０．６０［－４３．０８、１．８８］；ｐ＝０．０７２）。よって、ＫＹ１００５処置群のプラセボに対する効果は１５日目から観察され、１１３日目まで維持された。

【１３３７】

ＰＰＳについては、すべての処置群におけるベースラインから１１３日目までのＥＡＳＩスコアの変化は、ＦＡＳで観察されたものと同様であった（表９）。ＦＡＳで観察されたように、ＫＹ１００５群ではプラセボ群と比較してより大きな低下が観察され、プラセボ群に対するこの差は、ＫＹ１００５低用量群では名目上統計的に有意であったが（ＬＳＭ［９５％　ＣＩ］の差、－２８．０３［－５１．３６、－４．７０］；ｐ＝０．０１９）、高用量群では統計的に有意ではなかった（ＬＳＭ［９５％　ＣＩ］の差、－１７．５８［－４０．７６、５．６０］；ｐ＝０．１３５）。

【１３３８】

反復測定のための混合モデル（ＭＭＲＭ）は、プロトコール逸脱によるＰＰＳにおけるこの患者の除外の影響を評価するために、ＫＹ１００５高用量群の１名の患者を除外してＰＰＳで実施した。ＦＡＳで観察されたように、プラセボと比較してＫＹ１００５群でより大きな低下が観察され、プラセボに対するこの差はＫＹ１００５低用量群で名目上統計的に有意であった（ＬＳＭ［９５％　ＣＩ］の差、－２８．０１［－５１．３３、－４．６９］；ｐ＝０．０１９）が、高用量群では統計的に有意ではなかった（ＬＳＭ［９５％　ＣＩ］の差、－１７．０１［－４０．２０、６．１９］；ｐ＝０．１４８）。感度解析を

元のＰＰＳデータと比較した場合、臨床的に重要な差は観察されなかった。

【１３３９】

【表１０】

表9: 113日目のMMRMに対するベースラインからのEASIスコアの変化のパーセンテージ (FASおよびPPS)

	パラメーター	FAS			PPS		
		KY1005 低用量 (N=27)	KY1005 高用量 (N=27)	プラセボ (N=24)	KY1005 低用量 (N=27)	KY1005 高用量 (N=27)	プラセボ (N=21)
113日目	N	118	120	101	118	120	88
	LSM (95% CI)	-80.12 (-95.55, -64.68)	-69.97 (-85.04, -54.90)	-49.37 (-66.02, -32.72)	-80.41 (-95.73, -65.08)	-69.95 (-85.00, -54.90)	-52.37 (-69.96, -34.76)
	LSMの差, 推定値(SE) [95% CI]	-30.75 (11.38) [-53.43, -8.06]	-20.60 (11.27) [-43.08, 1.88]		-28.03 (11.69) [-51.36, -4.70]	-17.58 (11.62) [-40.76, 5.60]	
	p値	0.009	0.072		0.019	0.135	

CI=信頼区間;N=使用した観察群の数;SE=標準誤差。

【１３４０】

ベースラインＥＡＳＩ層別（ＥＡＳＩ≦２１、ＥＡＳＩ＞２１）を共変量として考慮した場合、すべての処置群におけるＥＡＳＩスコアのベースラインから１１３日目までの変化は、主要解析のＦＡＳで観察されたものと同様であった。留意すべきは、無作為化後にベースラインのＥＡＳＩ値が変更されたため、３名の患者が誤ったＥＡＳＩ層別化に無作為化されたことである。これらの患者は予定された層別化に従ってＥＡＳＩ下位群解析で解析された。一次解析で観察されたように、ＫＹ１００５群ではプラセボと比較してより大きな低下が観察され、プラセボ群に対するこの差はＫＹ１００５低用量群では名目上統計的に有意であったが（ＬＳＭの差［９５％　ＣＩ］、－３０．５５［－５３．３３、－７．７７］；ｐ＝０．００９）、高用量群では統計的に有意ではなかった（ＬＳＭの差［９５％　ＣＩ］、－２１．２３［－４３．７６、１．３１］；ｐ＝０．０６４）。統計解析計画（ＳＡＰ）に記載されているように、国毎の患者数が不十分であったため、国別効果を考慮したＭＭＲＭは実施されなかった。

【１３４１】

ＥＡＳＩスコアの変化パーセンテージに関するＭＭＲＭ解析は、最初の３０日間におけるプロトコールで許可されたレスキュー使用の影響を理解するために、ＦＡＳの固定効果として最初の１ヶ月間のレスキュー薬（あり／なし）および処置毎のレスキュー薬を追加して実施した。この解析では、ベースラインから１１３日目までのＥＡＳＩスコアの変化は、すべての処置群で一次解析で観察されたものと同様であったことが示された。一次解析で観察されたように、ＫＹ１００５群ではプラセボ群と比較してより大きな低下が観察された。このプラセボに対する差は、ＫＹ１００５低用量群（ＬＳＭ［９５％　ＣＩ］の差、－３７．５３［－６５．４３、－９．６３］、ｐ＝０．００９）と高用量群（ＬＳＭ［９５％　ＣＩ］の差、－２８．４３［－５６．３５、－０．５０］、ｐ＝０．０４６）の両方で名目上統計的に有意であった。

【１３４２】

副次的有効性エンドポイント

主な副次的有効性エンドポイントは、経時的なＥＡＳＩのベースラインからのパーセン

テージおよび絶対変化であった。ベースラインから１５、２９、５７、８５、１１３日目および早期終了訪問のＥＡＳＩスコアの変化の概要を、ＦＡＳの処置群別に表１０にまとめる。

【１３４３】

ベースラインから１５、２９、５７、８５日目（および１１３日目）までのＥＡＳＩスコアの漸減は、プラセボを含むすべての処置群で観察された。しかしながら、ＫＹ１００５群ではプラセボと比較して、すべての時点でより大きな低下が観察された。

【１３４４】

【表１１－１】

表10: ベースラインから15、29、57、85、113日目、および早期終了訪問(FAS)までのEASIスコアの変化(FAS)

	パラメーター	KY1005 低用量	KY1005 高用量	プラセボ
ベースライン	n	27	27	24
EASIスコア	平均値(SD)	32.87 (12.819)	28.44 (11.536)	32.77 (14.463)
	95% CI	27.80, 37.95	23.87, 33.00	26.66, 38.88
	中央値	29.80	24.10	28.90
	Min, max	16.4, 63.6	16.1, 61.0	16.3, 65.7
15日目	n	26	25	21
EASIスコアのベースラインからの絶対変化	平均値(SD)	-10.67 (11.565)	-9.55 (11.655)	-3.27 (8.834)
	95% CI	-15.34, -6.00	-14.36, -4.74	-7.29, 0.75
	中央値	-7.50	-8.90	-3.60
	Min, max	-37.6, 10.4	-42.2, 12.3	-22.2, 18.8
EASIスコアのベースラインからの変化パーセンテージ	平均値(SD)	-30.58 (24.449)	-28.94 (33.753)	-15.16 (26.895)
	95% CI	-40.46, -20.71	-42.87, -15.00	-27.40, -2.91
	中央値	-30.35	-34.20	-13.50
	Min, max	-84.7, 22.0	-92.5, 55.7	-60.1, 48.2
29日目	n	25	26	22
EASIスコアのベースラインからの絶対変化	平均値(SD)	-15.64 (13.870)	-11.32 (11.549)	-6.33 (8.356)
	95% CI	-21.37, -9.92	-15.98, -6.65	-10.03, -2.62
	中央値	-13.20	-10.40	-6.90
	Min, max	-45.9, 8.1	-39.0, 13.9	-23.7, 10.2
	パラメーター	KY1005 低用量	KY1005 高用量	プラセボ
EASIスコアのベースラインからの変化パーセンテージ	平均値(SD)	-42.07 (28.495)	-37.29 (36.978)	-20.76 (28.318)
	95% CI	-53.83, -30.31	-52.22, -22.35	-33.32, -8.21
	中央値	-43.20	-40.10	-22.85
	Min, max	-89.0, 33.8	-92.9, 72.0	-68.2, 41.5
57日目	n	24	23	19
EASIスコアのベースラインからの絶対変化	平均値(SD)	-19.13 (14.343)	-17.45 (13.330)	-12.18 (10.436)
	95% CI	-25.19, -13.08	-23.21, -11.68	-17.21, -7.15
	中央値	-17.20	-11.90	-11.70
	Min, max	-51.7, 18.4	-57.8, -0.1	-39.4, 4.3
EASIスコアのベースラインからの変化パーセンテージ	平均値(SD)	-58.07 (32.798)	-56.77 (26.880)	-38.43 (26.516)
	95% CI	-71.92, -44.22	-68.40, -45.15	-51.21, -25.65

【表１１－２】

	中央値	-68.45	-52.70	-32.40
	Min, max	-98.6, 42.1	-96.6, -0.6	-82.4, 13.5
85日目	n	22	23	18
EASIスコアのベースラインからの絶対変化	平均値(SD)	-24.90 (12.588)	-21.43 (13.533)	-10.98 (9.768)
	95% CI	-30.49, -19.32	-27.28, -15.58	-15.84, -6.12
	中央値	-24.10	-18.40	-10.30
	Min, max	-46.6, 3.5	-61.0, -5.3	-29.4, 4.3
EASIスコアのベースラインからの変化パーセンテージ	平均値(SD)	-74.45 (23.790)	-71.06 (26.425)	-38.94 (30.860)
	95% CI	-85.00, -63.90	-82.49, -59.63	-54.29, -23.60
	中央値	-76.85	-75.80	-36.45
	Min, max	-100.0, 8.0	-100.0, -21.5	-92.6, 13.5
113日目	n	20	22	16
EASIスコアのベースラインからの絶対変化	平均値(SD)	-25.97 (14.803)	-21.95 (14.132)	-15.50 (11.719)
	95% CI	-32.89, -19.04	-28.21, -15.68	-21.74, -9.26
	中央値	-24.85	-21.30	-15.40
	Min, max	-48.9, 14.2	-61.0, 12.1	-32.0, 8.4
EASIスコアのベースラインからの変化パーセンテージ	平均値(SD)	-79.66 (29.755)	-74.11 (32.875)	-55.21 (38.820)
	95% CI	-93.56, -65.73	-88.69, -59.54	-75.90, -34.53
	中央値	-89.45	-79.20	-63.35
	Min, max	-100.0, 32.5	-100.0, 50.4	-100.0, 43.9
早期終了主要研究	n	1	1	5
EASIスコアのベースラインからの絶対変化	平均値(SD)	-12.90 (-)	19.90 (-)	-8.30 (9.443)
	95% CI	-	-	-20.02, 3.42
	中央値	-12.90	19.90	-13.40
	Min, max	-12.9, -12.9	19.9, 19.9	-18.0, 3.1
EASIスコアのベースラインからの変化パーセンテージ	平均値(SD)	-72.50 (-)	103.10 (-)	-24.58 (32.572)
	95% CI	-	-	-65.02, 15.86
	中央値	-72.50	103.10	-22.10
	Min, max	-72.5, -72.5	103.1, 103.1	-71.0, 9.7

CI=信頼区間;Max=最大値;Min=最小値;SD=標準偏差。

【１３４５】

１５、２９、５７、８５および１１３日目にＥＡＳＩ（ＥＡＳＩ　５０、ＥＡＳＩ　７５およびＥＡＳＩ　９０）がベースラインから少なくとも５０％、７５％および９０％低下した患者のパーセンテージ

経時的なＥＡＳＩ　５０、ＥＡＳＩ　７５およびＥＡＳＩ　９０の奏効者を例示する棒チャートが図５Ａ～Ｃに示されている。この解析のために、早期終了訪問の値は、早期終了訪問が実施された実際の日を使用して、最も近い訪問に割り当てられた。最も近い訪問が実施された訪問であった場合、早期終了の値は次の診察に割り当てられた。

【１３４６】

ＥＡＳＩのベースラインから少なくとも５０％、７５％および９０％低下した患者のパ

ーセンテージの漸増は、一般に、プラセボを含むすべての処置群で観察された。しかし、すべての時点において、プラセボと比較して、ＫＹ１００５群のパーセンテージが高かった（ただし、１５日目および２９日目のＥＡＳＩ　９０のパーセンテージは、ＫＹ１００５低用量群とプラセボ群の両方でゼロであった）。

【１３４７】

ＥＡＳＩ　５０については、パーセンテージは、１５日目のプラセボ群の４％に対してＫＹ１００５低用量群および高用量群でそれぞれおよそ２２％および２２％；２９日目の１３％（プラセボ）に対して３３％および３７％（ＫＹ１００５群）；５７日目の２５％（プラセボ）に対して５９％および５２％（ＫＹ１００５群）、８５日目の２５％（プラセボ）に対して７４％および６３％（ＫＹ１００５群）；ならびに１１３日目の４２％（プラセボ）に対して６７％および７０％（ＫＹ１００５群）であった。

【１３４８】

ＥＡＳＩ　７５については、パーセンテージは、１５日目のプラセボ群の０％に対してＫＹ１００５低用量群および高用量群でそれぞれおよそ４％および７％；２９日目の０％（プラセボ）に対して７％および１１％（ＫＹ１００５群）；５７日目の１３％（プラセボ）に対して４１％および２２％（ＫＹ１００５群）；８５日目の１３％（プラセボ）に対して４１％および４８％（ＫＹ１００５群）；ならびに１１３日目の２５％（プラセボ）に対して５９％および５２％（ＫＹ１００５群）であった。

【１３４９】

ＥＡＳＩ９０については、パーセンテージは、１５日目のプラセボ群の０％に対してＫＹ１００５低用量群および高用量群でそれぞれ約０％および４％；２９日目の０％（プラセボ）に対して０％および７％（ＫＹ１００５群）；５７日目の０％（プラセボ）に対して７％および１９％（ＫＹ１００５群）；８５日目の４％（プラセボ）に対して２２％および３０％（ＫＹ１００５群）；ならびに１１３日目の１３％（プラセボ）に対して３３％および３０％（ＫＹ１００５群）であった。

【１３５０】

処置レジメン間のｖＩＧＡにおいて、１１３日目および経時的に奏効が０（「問題がない」）または１（「ほとんど問題がない」）であった患者のパーセンテージ

１５、２９、５７、８５および１１３日目におけるｖＩＧＡの応答が０（問題がない）または１（ほとんど問題がない）であった患者のパーセンテージと、Ｃｏｃｈｒａｎ－Ｍａｎｔｅｌ－Ｈａｅｎｓｚｅｌ検定を使用する対応する解析を、ＦＡＳについて表１１にまとめる。経時的なｖＩＧＡ　０／１奏効者の棒チャートを図６に示す。この解析では、早期終了の訪問の値は、早期終了の訪問が実施された実際の日を用いて、最も近い訪問に割り当てられた。最も近い訪問が実施された受診日であった場合、早期終了の値は次の訪問に割り当てられた。

【１３５１】

ｖＩＧＡ　０／１奏効者のパーセンテージの漸増はＫＹ１００５処置群で概して観察されたが、プラセボ群では観察されなかった。１１３日目までの、ｖＩＧＡ　０／１奏効者のパーセンテージは、プラセボ群の８．３％（２／２４）と比較して、それぞれ４４．４％（１２／２７）および３７．０％（１０／２７）であった。よって、ＫＹ１００５による処置は、プラセボと比較してｖＩＧＡ　０／１応答者の数が名目上統計的に有意に増加することと関連していた（低用量群と高用量群の両方でＣｏｃｈｒａｎ－Ｍａｎｔｅｌ－Ｈａｅｎｓｚｅｌ　ｐ＜０．００１）。

【１３５２】

図７は、１６週目にｖＩＧＡ０／１を達成し、安全性フォローアップ期間中に有効性について評価したすべての患者を表す。表内のスコアは各訪問時のＥＡＳＩスコアである。この図は、１１３日目にｖＩＧＡ０／１を達成したこれらの対象において、最終用量の５．５ヶ月後まで応答が長期間持続したことが証明されたことを示す（ＫＹ１００５を受けた対象の約７０％）。

【１３５３】

【表１２】

表11: 15、29、57、85および113日目のvIGAが0(問題がない)または1(ほとんど問題がない)の応答を有する患者のパーセンテージ(FAS)

パラメーター	時点	KY1005 低用量 (N=27)		KY1005 高用量 (N=27)		プラセボ (N=24)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
vIGAが0(問題がない)または1(ほとんど問題がない)	15日目	0 (0.0%)	0.00, 0.00	0 (0.0%)	0.00, 0.00	0 (0.0%)	0.00, 0.00
	29日目	0 (0.0%)	0.00, 0.00	3 (11.1%)	0.00, 22.97	0 (0.0%)	0.00, 0.00
	57日目	4 (14.8%)	1.42, 28.21	3 (11.1%)	0.00, 22.97	0 (0.0%)	0.00, 0.00
	85日目	8 (29.6%)	12.41, 46.85	9 (33.3%)	15.55, 51.11	0 (0.0%)	0.00, 0.00
	113日目	12 (44.4%)	25.70, 63.19	10 (37.0%)	18.82, 55.25	2 (8.3%)	0.00, 19.39
プラセボに対するコクランマンテルヘンツェル検定		<0.001		<0.001			

CI=信頼区間

【１３５４】

ｖＩＧＡの１１３日目までのおよび経時的なベースラインからの変化

すべての患者は、試験組み入れ基準に沿って、ベースラインのｖＩＧＡスコアが３（中程度）または４（重度）であった。特に、ベースラインのｖＩＧＡスコアが４（重度）の患者数は、ＫＹ１００５群（低用量群で１０名［３７．０％］、高用量群で９名［３３．３％］）と比較して、プラセボ群（１５名［６２．５％］）で高かった。

【１３５５】

ベースラインから１５、２９、５７、８５および１１３日目までのｖＩＧＡの漸進的改善は、プラセボを含むすべての処置群で観察された。しかし、ＫＹ１００５群ではプラセボと比較して、全般的に改善が顕著であった。例えば、１５日目のｖＩＧＡの４（重度）から３（中程度）への移行がＫＹ１００５低用量群および高用量群の患者のそれぞれ７０．０％および６６．７％で報告されたのに対し、プラセボ群の患者では２５．０％であった。１１３日目では、プラセボ群の患者の３７．５％、３７．５％、０％、０％に対し、ＫＹ１００５低用量群の患者では１２．５％、１２．５％、５０．０％、１２．５％、ＫＹ１００５高用量群の患者では１２．５％、１２．５％、３７．５％、１２．５％で、ｖＩＧＡが４（重度）から３（中程度）、２（軽度）、１（ほとんど問題がない）、０（問題がない）に移行したことが報告された。ＫＹ１００５群ではプラセボと比較して、ベースラインのｖＩＧＡが３（中程度）の患者で、同様にｖＩＧＡの大きな改善が認められた。

【１３５６】

ベースラインから１１３日目までのＳＣＯＲＡＤ指数の経時的変化

処置レジメン間のＳＣＯＲＡＤ指数のベースラインからの変化パーセンテージの解析（ＭＭＲＭ解析）を表１２および図８に示す。ベースラインからの２９、５７、８５および１１３日目までのＳＣＯＲＡＤの漸減は、プラセボを含むすべての処置群で観察された。しかし、すべての時点でプラセボと比較してＫＹ１００５群ではより大きな低下が観察された：１１３日目のＳＣＯＲＡＤ指数のＬＳＭ変化パーセンテージ（９５％　ＣＩ）はプラセボ（－３６．７９［４９．９４、－２３．６５］）と比較して、ＫＹ１００５低用量群および高用量群で、それぞれ、－６０．３０（－７２．５７、－４８．０４）および－５８．９６（－７１．０４、－４６．８７）であった。これらのプラセボに対する差は、

ＫＹ１００５低用量群（ＬＳＭ［９５％　ＣＩ］の差、－２３．５１［－４１．５０、－５．５２］、ｐ＝０．０１１）とＫＹ１００５高用量群（ＬＳＭ［９５％　ＣＩ］の差、－２２．１６［－４０．００、－４．３２］、ｐ＝０．０１６）の両方で名目上統計的に有意であった。このように、ＫＹ１００５群処置におけるプラセボに対する効果は２９日目から観察され、１１３日目まで維持された。

【１３５７】

【表１３】

表12: 処置レジメンMMRM間のSCORAD指数のベースラインからの変化パーセンテージ(FAS)

時点	パラメーター	KY1005 低用量 (N=27)	KY1005 高用量 (N=27)	プラセボ (N=24)
29日目	LSM (95% CI)	-25.14 (-33.84, -16.43)	-27.65 (-36.18, -19.13)	-12.16 (-21.23, -3.10)
	LSMの差, 推定値 (SE) [95% CI]	-12.97 (6.30) [-25.54, -0.40]	-15.49 (6.24) [-27.93, -3.05]	
	p値	0.043	0.015	
57日目	LSM (95% CI)	-43.51 (-53.31, -33.72)	-37.05 (-47.07, -27.03)	-24.22 (-34.59, -13.84)
	LSMの差, 推定値 (SE) [95% CI]	-19.30 (7.16) [-33.57, -5.02]	-12.83 (7.23) [-27.26, 1.59]	
	p値	0.009	0.080	
85日目	LSM (95% CI)	-55.48 (-66.94, -44.03)	-52.02 (-63.28, -40.75)	-26.95 (-39.24, -14.65)
	LSMの差, 推定値 (SE) [95% CI]	-28.54 (8.43) [-45.35, -11.73]	-25.07 (8.36) [-41.74, -8.40]	
	p値	0.001	0.004	
113日目	LSM (95% CI)	-60.30 (-72.57, -48.04)	-58.96 (-71.04, -46.87)	-36.79 (-49.94, -23.65)
	LSMの差, 推定値 (SE) [95% CI]	-23.51 (9.02) [-41.50, -5.52]	-22.16 (8.95) [-40.00, -4.32]	
	p値	0.011	0.016	

CI=信頼区間;SE=標準誤差。

【１３５８】

ベースラインから１１３日目までおよび経時的な罹患ＢＳＡの変化

経時的なベースラインからの罹患ＢＳＡの変化パーセンテージはＬＳＭを使用して図９において９５％　ＣＩで例示する。ベースラインからの２９、５７、８５および１１３日目までの罹患ＢＳＡの漸減はプラセボを含むすべての処置群で観察された。しかし、すべての時点でプラセボと比較してＫＹ１００５群ではより大きな低下が観察された：１１３日目の罹患ＢＳＡの最小二乗平均変化パーセンテージ（９５％　ＣＩ）は、プラセボ（－４１．５８［－５７．３５、－２５．８０］）と比較して、ＫＹ１００５低用量群および高用量群でそれぞれ－７８．０７（－９２．３５、－６３．７９）および－７１．９７（－８６．１０、－５７．８４）であった。これらのプラセボに対する差は、ＦＡＳにおいて、ＫＹ１００５低用量群（ＬＳＭ［９５％　ＣＩ］の差、－３６．４９［－５７．８４、－１５．１４］；ｐ＝０．００１）およびＫＹ１００５高用量群（ＬＳＭ［９５％　ＣＩ］の差、－３０．３９［－５１．５０、－９．２９］；ｐ＝０．００５）の両方で名目上統計的に有意であった。このように、ＫＹ１００５群におけるプラセボに対する効果は２９日目から観察され、１１３日目まで維持された。

【１３５９】

ベースラインから１１３日目までのＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数の経時的変化
　経時的なベースラインからのＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数の変化パーセンテージをＬＳＭを使用して図１０において９５％　ＣＩで例示する。ベースラインからの１５、２９、５７、６４、８５および１１３日目までのＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数の漸減は、プラセボを含むすべての処置群で観察された。しかし、ほとんどすべての時点でプラセボと比較してＫＹ１００５群ではより大きな低下が観察された：１１３日目までに、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数のＬＳＭ変化パーセンテージ（９５％　ＣＩ）は、プラセボ群の－２３．９６（－３８．３６、－９．４６）と比較して、低用量群および高用量群でそれぞれ－５５．１６（－６９．１１、－４１．２１）および－４３．０４（－５６．４１、－２９．６７）であった。プラセボに対するこれらの差は、ＫＹ１００５低用量群では名目上統計的に有意であったが（ＬＳＭ［９５％　ＣＩ］の差、－３１．２０［－５１．２９、－１１．１０］；ｐ＝０．００３）、ＫＹ１００５高用量群では有意ではなかった（ＬＳＭ［９５％　ＣＩ］の差、－１９．０７［－３８．８６、０．７１］；ｐ＝０．０５９）。
【１３６０】
ベースラインから１１３日目までのＤＬＱＩの経時的変化
　ベースラインからのＤＬＱＩ総スコアの経時的変化パーセンテージは、ＬＳＭを使用して図１１において９５％　ＣＩで例示する。ベースラインから１５、２９、５７、６４、８５および１１３日目までのＤＬＱＩ総スコアの漸減は、プラセボを含むすべての処置群で観察された。その低下の大きさに処置群間の明確な差は一般的に認められなかったが、８５および１１３日目のプラセボと比較してＫＹ１００５処置群でより大きな低下の傾向が認められた：１１３日目までに、ＤＬＱＩ総スコアのＬＳＭ変化パーセンテージ（９５％　ＣＩ）は、プラセボ群の－２０．５１（－４４．９５、３．９３）に対して、ＫＹ１００５低用量群および高用量群でそれぞれ－５２．９９（－７５．３１、－３０．６７）および－５９．１５（－８０．３２、－３７．９９）であった。プラセボに対するこれらの差は、ＫＹ１００５低用量群では有意ではなかったが（ＬＳＭ［９５％　ＣＩ］の差、－３２．４８［－６５．８２、０．８６］；ｐ＝０．０５６）、ＫＹ１００５高用量群では名目上統計的に有意であった（ＬＳＭ［９５％　ＣＩ］の差、－３８．６５［－７１．０５、－６．２４］；ｐ＝０．０２０）。
【１３６１】
　ＤＬＱＩ総スコアのカテゴリー別の改善は、プラセボを含むすべての処置群でベースライン後に概して観察された。しかし、ＫＹ１００５群では、プラセボと比較して、より大きな改善が観察された。例えば、１１３日目までに、「患者の生活に全く影響なし」のカテゴリーの患者のパーセンテージは、ＫＹ１００５低用量群および高用量群でそれぞれおよそ３３％（６／１８）および３８％（８／２１）であったのに対し、プラセボ群では６％（１／１６）であった。逆に、「極めて大きな影響あり」のカテゴリーの患者のパーセンテージは、ＫＹ１００５両群で０％であったのに対し、プラセボ群では１９％（３／１６）であった。
【１３６２】
ベースラインから１１３日目までのそう痒症についてのＮＲＳの経時的変化
　ベースラインから１１３日目までおよび経時的なそう痒症についてのＮＲＳの変化の解析は、１週間毎、すなわち、少なくとも４つの値が利用可能であれば、対応する日および過去６日間について計算されたＮＲＳ絶対値の平均値を使用して実施した。１週間当たりの平均値アプローチを使用して、ベースラインのそう痒症についてのＮＲＳがそれぞれ、少なくとも３および少なくとも４であり、そう痒症についてのＮＲＳの最も良好な改善が少なくとも３単位および少なくとも４単位の患者のパーセンテージの事後解析を行った。すべての解析において、ベースライン値はベースライン訪問日の値とした。
【１３６３】
　そう痒に関するＮＲＳの週平均値のベースラインからの経時的な変化パーセンテージは、ＬＳＭを使用して図１２において９５％　ＣＩで例示する。ベースラインから１５、２９、５７、６４、８５および１１３日目までのそう痒症についてのＮＲＳの週平均値の漸

減は、プラセボを含むすべてのすべての処置群で概して観察された。すべての時点で低下の大きさに処置群間での明確な差はなかったが、ＫＹ１００５群とプラセボとの間に、そう痒症についてのＮＲＳの変化パーセンテージの比較によって名目上の統計的有意差はないことが明らかであった。

【１３６４】

ベースラインのＮＲＳが少なくとも３であった患者を対象とした事後解析では、１１３日目の週および全体において、そう痒症についてのＮＲＳが週平均で少なくとも３単位で最も改善した患者のパーセンテージを表１３にまとめる。

【１３６５】

【表１４】

表13: ベースラインのNRSが少なくとも3であった患者に基づく、そう痒症のNRSが少なくとも3単位の最も改善した患者のパーセンテージ(FAS)

	KY1005 低用量 (N=20)		KY1005 高用量 (N=25)		プラセボ (N=21)	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
NRSが少なくとも3の最も改善した患者						
113日目の週	11 (55.0%)	33.20, 76.80	13 (52.0%)	32.42, 71.58	7 (33.3%)	13.17, 53.50
全体	13 (65.0%)	44.10, 85.90	18 (72.0%)	54.40, 89.60	14 (66.7%)	46.50, 86.83

CI=信頼区間

【１３６６】

全体として、そう痒症についてのＮＲＳが週平均で少なくとも３単位で最も改善した患者のパーセンテージは、ＫＹ１００５低用量群（６５．０％［１３／２０；９５％　ＣＩ、４４．１０、８５．９０］）およびプラセボ群（６６．７％［１４／２１；９５％　ＣＩ、４６．５０、８６．８３］）と比較して、ＫＹ１００５高用量群（７２．０％［１８／２５；９５％　ＣＩ、５４．４０、８９．６０］）で高かった。１１３日目のデータと同様の結果がＥＡＳＩ＞２１層で観察されたが、ＥＡＳＩ≦２１層に含まれる患者数が少ないため、この下位群から意味のある結論を引き出すことは困難である。

【１３６７】

ベースラインのＮＲＳが少なくとも４であった患者を対象とした別の事後解析では、週毎の平均でそう痒症についてのＮＲＳが週毎および全体で少なくとも４単位で最も改善した患者のパーセンテージを表１４にまとめる。プラセボを含むすべての処置群でそう痒症についてのＮＲＳの漸進的な改善が認められた。しかし、ＫＹ１００５群ではプラセボと比較してより大きな改善が認められた。

【１３６８】

【表１５】

表14: ベースラインのNRSが少なくとも4であった患者に基づく、そう痒症のNRSが、週別および全体で、週平均で少なくとも4単位の最も改善した患者のパーセンテージ(FAS)

	KY1005 低用量 (N=19)		KY1005 高用量 (N=24)		プラセボ (N=21)	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
NRSが少なくとも4の最も改善した患者						
113日目の週	9 (47.4%)	24.92, 69.82	9 (37.5%)	18.13, 56.87	4 (19.0%)	2.25, 35.84
全体	11 (57.9%)	35.69, 80.10	15 (62.5%0	43.13, 81.87	8 (38.1%)	17.33, 58.87

CI=信頼区間

全体として、プラセボ（３８．１％［８／２１、９５％ ＣＩ、１７．３３、５８．８７］）と比較して、ＫＹ１００５低用量群および高用量群でそれぞれ５７．９％（１１／１９、９５％ ＣＩ、３５．６９、８０．１０）および６２．５％（１５／２４、９５％ ＣＩ、４３．１３、８１．８７）という結果が観察された。ＥＡＳＩ＞２１およびＥＡＳＩ≦２１の層でもＦＡＳで観察された結果と同様の結果が観察されたが、ＥＡＳＩ≦２１の層に含まれる患者数が少ないため、この下位群から意味のある結論を導き出すことは困難である。

【１３６９】

そう痒症についての事後ＮＲＳ解析の全体的な結論は、事前に特定した解析と同様であり、ＦＡＳ集団全体を考慮した場合、処置群間に明確な差は認められなかった。しかしながら、ベースラインに重症疾患（ＥＡＳＩ＞２１）を有する患者では、ベースラインのＮＲＳが少なくとも４の患者における少なくとも４単位の高いハードル応答を考慮した場合、ＫＹ１００５の高用量群および低用量群（各５８．８％）のいずれにおいても、プラセボ（３５．７％）と比較しておよそ２０ポイントパーセンテージの差が認められた（表１５）。

【１３７０】

【表１６】

表15: ベースラインのNRSが少なくとも4であった患者に基づく、そう痒症のNRSが、週別および全体で、週平均で少なくとも4単位の最も改善した患者のパーセンテージ(EASI>21)

	KY1005 低用量 (N=17)		KY1005 高用量 (N=17)		プラセボ (N=14)	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
NRSが少なくとも4で最も改善した患者						
113日目の週	8 (47.1%)	23.33, 70.79	5 (29.4)	7.75, 51.07	2 (14.3%)	0.00, 32.62
全体	10 (58.8%)	35.43, 82.22	10 (58.8%)	35.43, 82.22	5 (35.7%)	10.61, 60.81

CI=信頼区間

【１３７１】

探索的有効性解析

探索的有効性解析は、１１３日目に奏効者（すなわち、ｖＩＧＡが０または１）と定義されたＦＡＳの患者のサブセット（ＫＹ１００５低用量群、ＫＹ１００５高用量群およびプラセボ群のそれぞれ１２名、１０名および２名）で完了した（上記の「ベースラインか

ら１１３日目までのおよび経時的なｖＩＧＡの変化」のセクションを参照されたい）。なお、１１３日目のｖＩＧＡスコアが欠測であった場合は、次に入手可能なｖＩＧＡスコアを用いて、患者が奏効者（ｖＩＧＡ　０／１）であるかどうかを決定した。

【１３７２】

１１３日目からの経時的な（すなわち、１６９日目および２５３日目）パーセンテージおよびＥＡＳＩの絶対変化

１１３日目に奏効者（ｖＩＧＡ　０／１）と定義された患者のベースラインから１１３、１６９および２５３日目までのＥＡＳＩスコアの変化の概要を表１５ａに提供する。

【１３７３】

【表１７】

表15a: 113、169および253日目までのベースラインからのEASIスコアの変化(応答者)

	パラメーター	KY1005 低用量 (N=12)	KY1005 高用量 (N=10)	プラセボ (N=2)
113日目	n	12	10	2
EASIスコアのベースラインからの絶対変化	平均値(SD)	-32.21 (8.686)	-30.18 (13.748)	-27.90 (5.798)
	95% CI	-37.73, -26.69	-40.02, -20.34	-80.00, 24.20
	中央値	-30.50	-24.40	-27.90
	Min, max	-45.9, -18.9	-61.0, -16.5	-32.0, -23.8
EASIスコアのベースラインからの変化パーセンテージ	平均値(SD)	-93.47 (4.242)	-94.66 (6.662)	-96.50 (4.950)
	95% CI	-96.16, -90.77	-99.43, -89.89	-140.97, -52.03
	中央値	-93.40	-97.00	-96.50
	Min, max	-100.0, -86.8	-100.0, -78.8	-100.0, -93.0
169日目	n	12	10	2
EASIスコアのベースラインからの絶対変化	平均値(SD)	-32.28 (8.121)	-30.57 (14.093)	-24.25 (2.333)
	95% CI	-37.44, -27.12	-40.65, -20.49	-45.22, -3.28
	中央値	-32.25	-24.70	-24.25
	Min, max	-47.2, -19.5	-60.8, -17.1	-25.9, -22.6
EASIスコアのベースラインからの変化パーセンテージ	平均値(SD)	-94.34 (7.035)	-95.71 (8.489)	-85.15 (13.930)
	95% CI	-98.81, -89.87	-101.78, -89.64	-210.31, 40.01
	中央値	-97.30	-98.95	-85.15
	Min, max	-100.0, -75.0	-100.0; -73.1	-95.0; -75.3
253日目	n	11	8	2
EASIスコアのベースラインからの絶対変化	平均値(SD)	-28.17 (9.135)	-24.65 (6.813)	-25.70 (8.061)
	95% CI	-34.31, -22.04	-30.35, -18.95	-98.13, 46.73
	中央値	-27.20	-22.75	-25.70
	Min, max	-45.6, -12.5	-36.8, -17.1	-31.4, -20.0
EASIスコアのベースラインからの変化パーセンテージ	平均値(SD)	-83.85 (20.220)	-94.10 (9.178)	-87.65 (5.162)
	95% CI	-97.44, -70.27	-101.77, -86.43	-134.03, -41.27
	中央値	-94.70	-96.65	-87.65
	Min, max	-100.0, -38.7	-100.0, -72.2	-91.3, -84.0

AD=アトピー性皮膚炎;CI=信頼区間;EASI=湿疹面積および重症度指数;max=最大値;min=最小値;SD=標準偏差。
注:EASI総スコアは、10%(頭部)、20%(上肢)、30%(体幹)および40%(下肢)の重さを使用するセクションEASIの加重合計である。可能なEASIスコアの最小値は0、可能なEASIスコアの最大値は72であり、スコアが高いほどADの程度および重症度が増加したことを示す。

【１３７４】

奏効者では、ベースラインから１１３、１６９および２５３日目までのＥＡＳＩスコアの低下が、プラセボを含むすべての処置群で観察された。

【１３７５】

ＫＹ１００５低用量群（ｎ＝１２）、ＫＹ１００５高用量群（ｎ＝１０）およびプラセボ群（ｎ＝２）で、１６９日目におけるＥＡＳＩスコアの平均変化パーセンテージ（９５％　ＣＩ）はそれぞれ－９４．３４（－９８．８１、－８９．８７）、－９５．７１（－１０１．７８、－８９．６４）および－８５．１５（－２１０．３１、－４０．０１）であり、２５３日目では、ＫＹ１００５低用量群（ｎ＝１１）、ＫＹ１００５高用量群（ｎ＝８）およびプラセボ群（ｎ＝２）で、それぞれ－８３．８５（－９７．４４、－７０．

２７）、－９４．１０（－１０１．７７、－８６．４３）および－８７．６５（－１３４．０３、－４１．２７）であった。

【１３７６】

１１３日目からの経時的なＥＡＳＩ　５０、７５および９０

１１３、１６９および２５３日目にベースラインからＥＡＳＩが少なくとも５０％、７５％、９０％低下した患者のパーセンテージは、表１５ｂに提供される全体的概要において１１３日目の奏効者（ｖＩＧＡ　０／１）と定義された患者についてまとめられている。

【１３７７】

すべての処置群のすべての奏効者が、１１３および１６９日目にＥＡＳＩ　５０の応答を有した。２５３日目には、パーセンテージは、ＫＹ１００５低用量群、ＫＹ１００５高用量群およびプラセボ群でそれぞれおよそ８３％、８０％および１００％であった。

【１３７８】

ＫＹ１００５高用量群の１６９日目（９／１０）を除き、すべての処置群のすべての奏効者が、１１３日目および１６９日目にＥＡＳＩ　７５の応答を有した。２５３日目には、パーセンテージは、ＫＹ１００５低用量群、ＫＹ１００５高用量群およびプラセボ群でそれぞれおよそ約６７％（８／１２）、７０％（７／１０）および１００％（２／２）であった。

【１３７９】

ＥＡＳＩ　９０については、１１３日目のＫＹ１００５低用量群、ＫＹ１００５高用量群およびプラセボ群でそれぞれ約７５％（９／１２）、８０％（８／１０）および１００％（２／２）であった；１６９日目には、ＫＹ１００５低用量群、ＫＹ１００５高用量群およびプラセボ群でそれぞれ９２％（１１／１２）、９０％（９／１０）および５０％（１／２）、２５３日目には、ＫＹ１００５低用量群、ＫＹ１００５高用量群およびプラセボ群でそれぞれ５０％（６／１２）、７０％（７／１０）および５０％（１／２）であった。

【１３８０】

【表１８】

表15b: 113、169および253日目にEASIスコアがベースラインから50%、75%および90%低下した患者のパーセンテージ(応答者)

パラメーター	時点	KY1005 低用量 (N=12)		KY1005 高用量 (N=10)		プラセボ (N=2)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
EASIスコアがベースラインから50%低下	113日目	12 (100.0%)	100.00, 100.00	10 (100.0%)	100.00, 100.00	2 (100.0%)	100.00, 100.00
	169日目	12 (100.0%)	100.00, 100.00	10 (100.0%)	100.00, 100.00	2 (100.0%)	100.00, 100.00
	253日目	10 (83.3%)	62.25, 100.00	8 (80.0%)	55.21, 100.00	2 (100.0%)	100.00, 100.00
EASIスコアがベースラインから75%低下	113日目	12 (100.0%)	100.00, 100.00	10 (100.0%)	100.00, 100.00	2 (100.0%)	100.00, 100.00
	169日目	12 (100.0%)	100.00, 100.00	9 (90.0%)	71.41, 100.00	2 (100.0%)	100.00, 100.00
	253日目	8 (66.7%)	39.99, 93.34	7 (70.0%)	41.60, 98.40	2 (100.0%)	100.00, 100.00
EASIスコアがベースラインから90%低下	113日目	9 (75.0%)	50.50, 99.50	8 (80.0%)	55.21, 100.00	2 (100.0%)	100.00, 100.00
	169日目	11 (91.7%)	76.03, 100.00	9 (90.0%)	71.41, 100.00	1 (50.0%)	0.00, 100.00
	253日目	6 (50.0%)	21.71, 78.29	7 (70.0%)	41.60, 98.40	1 (50.0%)	0.00, 100.00

CI=信頼区間;EASI=湿疹面積および重症度指数。注:下側のCIが負の場合、0.0に下限を定める。注:上側のCIが100より大きい場合は、100.0に上限を定める。

【１３８１】

１１３日目からの経時的なｖＩＧＡ

１１３日目の奏効者（ｖＩＧＡ　０／１）と定義された患者について、１１３、１６９および２５３日目の各ｖＩＧＡカテゴリーにおける患者のパーセンテージを表１５ｃにまとめる。

【１３８２】

１６９日目には、ＫＹ１００５低用量群のｖＩＧＡが２（軽度）および３（中程度）の患者が各１名（８．３％）；ＫＹ１００５高用量群のｖＩＧＡが２（軽度）の患者が１名（１０．０％）；プラセボ群のｖＩＧＡが２（軽度）の患者が１名（５０．０％）であり、残りの患者（それぞれ１０名、９名および１名）のｖＩＧＡは依然として０（問題がない）または１（ほとんど問題がない）であった。

【１３８３】

２５３日目には、ＫＹ１００５低用量群の３名（２７．３％）の患者のｖＩＧＡが３（中程度）、ＫＹ１００５高用量群の１名（１２．５％）の患者のｖＩＧＡが２（軽度）、プラセボ群の１名（５０．０％）の患者のｖＩＧＡが２（軽度）であり、残りの患者（それぞれ８名、７名および１名）のｖＩＧＡは依然として０（問題がない）または１（ほとんど問題がない）であった。

【１３８４】

【表１９】

表15c: 113、169および253日目の処置レジメン間のvIGAカテゴリーにある患者のパーセンテージ(応答者)

時点		KY1005 低用量 (N=12)		KY1005 高用量 (N=10)		プラセボ (N=2)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
113日目	n	12		10		2	
	0 -問題がない	2 (16.7%)	0.00,37.75	3(30.0%)	1.60,58.40	1 (50.0%)	0.00, 100.00
	1 -ほとんど問題がない	10 (83.3%)	62.25,100.00	7(70.0%)	41.60,98.40	1 (50.0%)	0.00, 100.00
	2 -軽症	0 (0.0%)	0.00,0.00	0(0.0%)	0.00,0.00	0 (0.0%)	0.00, 0.00
	3 -中等症	0 (0.0%)	0.00,0.00	0(0.0%)	0.00,0.00	0 (0.0%)	0.00, 0.00
	4 -重症	0 (0.0%)	0.00,0.00	0(0.0%)	0.00,0.00	0 (0.0%)	0.00, 0.00
169日目	n	12		10		2	
	0 -問題がない	3 (25.0%)	0.50,49.50	4(40.0%)	9.64,70.36	0 (0.0%)	0.00, 0.00
	1 -ほとんど問題がない	7 (58.3%)	30.44,86.23	5(50.0%)	19.01,80.99	1 (50.0%)	0.00, 100.00
	2 -軽症	1 (8.3%)	0.00,23.97	1(10.0%)	0.00,28.59	1 (50.0%)	0.00, 100.00
	3 -中等症	1 (8.3%)	0.00,23.97	0(0.0%)	0.00,0.00	0 (0.0%)	0.00, 0.00
	4 -重症	0 (0.0%)	0.00,0.00	0(0.0%)	0.00,0.00	0 (0.0%)	0.00, 0.00
253日目	n	11		8		2	
	0 -問題がない	2 (18.2%)	0.00,40.97	2(25.0%)	0.00,55.01	0 (0.0%)	0.00, 0.00
	1 -ほとんど問題がない	6 (54.5%)	25.12,83.97	5(62.5%)	28.95,96.05	1 (50.0%)	0.00, 100.00
	2 -軽症	0 (0.0%)	0.00,0.00	1(12.5%)	0.00,35.42	1 (50.0%)	0.00, 100.00
	3 -中等症	3 (27.3%)	0.95,53.59	0(0.0%)	0.00,0.00	0 (0.0%)	0.00, 0.00
	4 -重症	0 (0.0%)	0.00,0.00	0(0.0%)	0.00,0.00	0 (0.0%)	0.00, 0.00

CI=信頼区間;vIGA=検証された治験担当医師による包括的評価。
注:下側のCIが負の場合、0.0に下限を定める。注:上側のCIが100より大きい場合は、100.0に上限を定める。

【１３８５】

１１３日目からの経時的なｖＩＧＡの奏効が０または１である患者のパーセンテージ

１１３、１６９および２５３日目にｖＩＧＡが０（問題がない）または１（ほとんど問題がない）である患者のパーセンテージは、１１３日目に奏効者（ｖＩＧＡ　０／１）と定義された患者について表１５ｄにまとめられている。

【１３８６】

【表２０】

表15d: 113、169および253日目のvIGAにおいて0(問題がない)または1(ほとんど問題がない)の応答を有する患者のパーセンテージ(応答者)

パラメーター	時点	KY1005 低用量 (N=12)		KY1005 高用量 (N=10)		プラセボ (N=2)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
vIGA of 0 (問題がない) または 1 (ほとんど問題がない)	113日目	12 (100.0%)	100.00, 100.00	10 (100.0%)	100.00, 100.00	2 (100.0%)	100.00, 100.00
	169日目	10 (83.3%)	62.25, 100.00	9 (90.0%)	71.41, 100.00	1 (50.0%)	0.00, 100.00
	253日目	8 (66.7%)	39.99, 93.34	7 (70.0%)	41.60, 98.40	1 (50.0%)	0.00, 100.00

CI=信頼区間;vIGA=検証された治験担当医師による包括的評価。

注:列の数字は、陽性の応答を有する患者数(「xxx」日目でvIGAが「0」または「1」=Yes)。注:下部CI負の場合、0.0にバインドされている。注:下側のCIが負の場合、0.0に下限を定める。注:上側のCIが100より大きい場合は、100.0に上限を定める。

【１３８７】

１６９日目に、ｖＩＧＡ　０／１奏効者のパーセンテージは、ＫＹ１００５低用量群、ＫＹ１００５高用量群およびプラセボ群でそれぞれ、８３．３％（１０／１２）、９０．０％（９／１０）および５０．０％（１／２）であった。２５３日目には、ｖＩＧＡ　０／１奏効者のパーセンテージは、ＫＹ１００５低用量群、ＫＹ１００５高用量群およびプラセボ群でそれぞれ６６．７％（８／１２）、７０．０％（７／１０）および５０．０％（１／２）であった。

【１３８８】

薬物血清濃度解析

血清ＫＹ１００５濃度対時間データは、図１３および図１４（延長試験）の幾何平均を使用して示される。

【１３８９】

本試験において、ＫＹ１００５の血清濃度プロファイルはＫＹ１００５群間で類似していたが、ＫＹ１００５高用量群では低用量群と比較して高い濃度が記録された。反復Ｉ．Ｖ．投与では、血清濃度は、急速にピークに達し、その後各用量後に低下した。

【１３９０】

本試験で観察されたように、延長試験に参加した患者の血清濃度プロファイルはＫＹ１００５群間で類似しており、ＫＹ１００５高用量群では低用量群と比較して高いＫＹ１００５濃度が記録された。８５日目の４回目の注入後、血清濃度は、２５３日目まで徐々に低下した。

【１３９１】

血清薬物動態解析

本試験（１１３日目まで）：

本試験におけるＫＹ１００５の血清ＰＫパラメーターは表１６に要約されている。ＫＹ１００５の血清濃度は投与後急速に増加し（図１３を参照されたい）、ＫＹ１００５の低用量と高用量の両方で、１回目および４回目（３回目の維持）の注入後のt_{max}の中央値は０．０３日であり、C_{max}、$AUC_{0\sim28}$および$AUC_{0\sim inf}$についてほぼ用量比例関係が観察された。各用量後、血清濃度は二相性で着実に低下し、１回目の注入後の幾何平均$t_{1/2}$値は低用量（２１．２５日）と高用量（２４．４６日）で同様であった。AUC_{extrap}（％）は大きく（幾何平均、低用量と高用量でそれぞれ３５．８

４％と３９．２３％）、このことは、報告されたＡＵＣ０～ｉｎｆとｔ１／２が信頼できない可能性を示唆する。

【１３９２】

【表２１－１】

表16: KY1005の血清PKパラメーター(PK集団)(主要研究)

パラメーター			KY1005 低用量 (N=29)	KY1005 高用量 (N=30)
C_{max} (ng/mL)	1回目の注入後	n	29	30
		幾何平均(95% CI)	62,456.97 (54,385.916, 71,725.801)	153,299.41 (143,441.855, 163,834.383)
		Min, max	15,231.5, 106,325.7	104,366.1, 209,120.7
	4回目の注入後	n	21	22
		幾何平均(95% CI)	46,251.21 (38,892.865, 55,001.726)	126,248.15 (111,684.117, 142,711.398)
		Min, max	22,259.2, 90,752.0	81,638.8, 304,976.5
t_{max} (日)	1回目の注入後	n	29	30
		中央値	0.03	0.03
		Min, max	0.0, 0.2	0.0, 0.2
	4回目の注入後	n	21	22
		中央値	0.03	0.03
		Min, max	0.0; 0.2	0.0 ; 0.2
$t_{1/2}$	1回目の注入後(日)	n	25	27
		幾何平均(95% CI)	21.25 (18.931, 23.858)	24.46 (22.014, 27.170)
		Min, max	10.7, 34.9	10.8, 35.4
C_{min} (ng/mL)	1回目の注入後	n	26	27
		幾何平均(95% CI)	13,470.53 (10,906.620, 16,637.156)	41,394.53 (36,123.340, 47,434.904)
		Min, max	3,396.6, 36,213.5	21,620.3, 109,140.0
	2回目の注入後	n	24	23
		幾何平均(95% CI)	14,061.17 (11,408.279, 17,330.970)	42,465.62 (37,407.532, 48,207.635)
		Min, max	3,176.2, 30,221.4	22,100.0, 70,221.4
	3回目の注入後	n	22	22
		幾何平均(95% CI)	12,320.94 (8,881.177, 17,092.959)	44,016.54 (39,125.273, 49,519.290)
		Min, max	1,261.9, 29,377.1	23,811.2, 71,979.2
	4回目の注入後	n	20	21
		幾何平均(95% CI)	12,653.30 (9,054.512, 17,682.467)	43,078.75 (38,269.947, 48,491.809)
		Min, max	1,301.2, 29,857.7	26,047.3, 65,983.9
	1回目の注入後	n	29	30
		幾何平均(95%	59,624.35	149,304.53

【表２１－２】

C_{45} (ng/mL)		CI)	(52,239.076, 68,053.707)	(139,527.726, 159,766.410)
		Min, max	15,231.5, 93,711.4	99,425.1, 209,120.7
	2回目の注入後	n	26	27
		幾何平均(95% CI)	44,449.66 (38,630.121, 51,145.900)	103,004.25 (88,670.241, 119,655.422)
		Min, max	14,655.4, 71,812.5	26,957.0, 149,235.7
	3回目の注入後	n	24	23
		幾何平均(95% CI)	42,253.84 (34,556.654, 51,665.517)	118,017.27 (107,339.641, 129,757.062)
		Min, max	12,282.9, 103,391.1	75,930.9, 166,144.2
	4回目の注入後	n	21	22
		幾何平均 (95% CI)	39,327.14 (27,077.623, 57,118.173)	122,207.32 (107,528.541, 138,889.897)
		Min, max	1,484.6, 90,752.0	77,203.9, 304,976.5
AUC_{0-28} (ng/mL*日)	1回目の注入後	n	26	28
		幾何平均 (95% CI)	686,940.88 (590,166.320, 799,584.390)	1,883,507.76 (1,727,579.712, 2,053,509.580)
		Min, max	182,592.7, 1,250,598.2	1,239,102.4, 2,804,778.9
	4回目の注入後	n	20	21
		幾何平均 (95% CI)	644,224.34 (528,261.893, 785,642.513)	1,898,152.07 (1,724,488.487, 2,089,304.346)
		Min, max	268,463.7, 1,094,156.8	1,307,220.3, 2,603,856.9
AUC_{0-inf} (ng/mL*日)	1回目の注入後	n	25	27
		幾何平均 (95% CI)	1,117,227.16 (943,484.260, 1,322,964.871)	3,313,855.91 (2,917,920.239, 3,763,516.513)
		Min, max	308,344.7, 1,725,098.3	1,600,199.5, 5,682,149.8
AUC_{extrap}(%)	1回目の注入後	n	25	27
		幾何平均(95% CI)	35.84 (31.273, 41.084)	39.23 (32.565, 47.264)
		Min, max	12.4, 52.2	4.6, 56.2
λz	1回目の注入後 (1/日)	n	25	27
		幾何平均(95% CI)	0.03 (0.029, 0.037)	0.03 (0.024, 0.031)
		Min, max	0.0, 0.1	0.0, 0.1

λz=消失速度定数;$AUC_{0\sim28}$=投与間隔の血清濃度-時間曲線下面積;$AUC_{0\sim inf}$=無限大へ外挿された血清濃度-時間曲線下面積;AUC_{extrap}(%)=パーセンテージで外挿した面積の血清濃度-時間曲線下面積;CI=信頼区間;Cmax=実測された最高血清濃度;Cmin=トラフ濃度;max=最大値;min=最小値;PK=薬物動態;$t_{1/2}$=見かけの消失半減期;SD=標準偏差;t_{max}=実測された最高血清濃度到達時間。

【１３９３】

ＫＹ１００５の１回目の注入後の幾何平均C_{max}は、低用量および高用量でそれぞれで６２，４５６．９７ｎｇ／ｍＬおよび１５３，２９９．４１ｎｇ／ｍＬであり、４回目（３回目の維持）の注入後はそれぞれ４６，２５１．２１ｎｇ／ｍＬおよび１２６，２４８．１５ｎｇ／ｍＬであった。各維持用量後（２９、５７および８５日目）のピーク濃度（すべての注入開始の４５分後、予定された時間点を使用）は、負荷用量後に得られた濃度より僅かに低かった。最小幾何平均血清濃度は、いずれの用量コホートにおいても１０，０００ｎｇ／ｍＬを超えたままであった。

【１３９４】

C_{max}は低用量と比較してＫＹ１００５の高用量後に大きかった。しかしながら、$AUC_{0\sim28}$およびC_{min}（トラフ）レベルは、１回目の用量（負荷）と４回目（３回目の維持）の用量への曝露を比較した場合、同程度であった。２８日毎に投与された合計４回の用量において、蓄積は最小であった。

【１３９５】

一般に、ＫＹ１００５の平均血清濃度プロファイルは用量比例的であり、用量を２．５倍増加させると、C_{max}および$AUC_{0\sim28}$によって測定される曝露量はおよそ２．５倍に増加した。合計４回用量の投与を通じて、２つの用量コホートにおいて標的を媒介した薬物の沈着は認められなかった。

【１３９６】

延長試験（１１３日目から）：

延長試験におけるＫＹ１００５の導出血清ＰＫパラメーターを表１７に要約する。４回目の注入投与後、ＫＹ１００５の血清濃度は着実に低下し、$AUC_{0\sim inf}$のほぼ用量比例関係が観察された。幾何平均$t_{1/2}$値は低用量（２３．０４日）と高用量（２８．０２日）で同程度であった。$t_{1/2}$の値は、投与後２８日までのデータのみに基づく$AUC_{0\sim inf}$の値を用いて算出された、１回目の注入後の本試験から得られた値よりも正確であり、AUC_{extrap}（％）が＜５％であったためである。４回目の用量後に算出された類似の集積指数（約２倍）およびＶｄ（約５Ｌ）は、２つのＫＹ１００５用量群で観察された。２５３日目の幾何平均濃度（９５％　ＣＩ）は（C_{min}）、ＫＹ１００５低用量群で３６５．６３ｎｇ／ｍＬ（１６３．８２３、８１６．０２０）、ＫＹ１００５高用量群で１，７３９．９０ｎｇ／ｍＬ（８８４．６２２；３，４２２．１０３）であった（図１４）。２つのＫＹ１００５用量群のいずれにおいても、最終投与から１６８日後までのＰＫプロファイルからは、標的を媒介した薬物沈着は明らかではなかった。

【１３９７】

【表２２】

表17: KY1005の血清PKパラメーター(PK集団)(研究延長)

パラメーター		KY1005 低用量	KY1005 高用量
4回目の注入後のAI (予測値)	n	15	12
	幾何平均(95% CI)	1.78 (1.619, 1.946)	2.01 (1.834, 2.211)
	Min, max	1.3, 2.3	1.5, 2.5
4回目の注入後のAU $C_{0\text{-}inf}$ (ng/mL*日)	n	15	12
	幾何平均(95% CI)	1,272,912.22 (975,475.562, 1,661,041.621)	3,884,561.93 (3,236,022.502, 4,663,076.769)
	Min, max	371,333.5, 2,334,167.2	2,405,791.7, 5,989,019.3
4回目の注入後のAU C_{extrap}(%)	n	15	12
	幾何平均(95% CI)	2.00 (0.751, 5.327)	4.14 (1.711, 10.007)
	Min, max	0.1, 40.5	0.7, 47.5
4回目の注入後のC_L (mL/日)	n	20	21
	幾何平均(95% CI)	155.22 (127.283, 189.299)	131.71 (119.658, 144.972)
	Min, max	91.4, 372.5	96.0, 191.3
4回目の注入後のC_{avg} (ng/mL)	n	20	21
	幾何平均(95% CI)	23,008.01 (18,866.497, 28,058.662)	67,791.14 (61,588.874, 74,618.012)
	Min, max	9,588.0, 39,077.0	46,686.4, 92,994.9
4回目の注入後の変動(%)	n	20	21
	幾何平均(95% CI)	140.49 (123.597, 159.690)	117.89 (99.569, 139.583)
	Min, max	82.3, 222.2	55.9, 323.0
4回目の注入後のVd (L)	n	15	12
	幾何平均(95% CI)	4.66 (3.910, 5.552)	5.11 (4.382, 5.966)
	Min, max	2.2, 8.3	3.8, 7.9
4回目の注入後のλz(1/日)	n	15	12
	幾何平均(95% CI)	0.03 (0.024, 0.034)	0.02 (0.021, 0.028)
	Min, max	0.0, 0.1	0.0, 0.0
4回目の注入後の$t_{1/2}$ (日)	n	15	12
	幾何平均(95% CI)	23.04 (19.865, 26.726)	28.02 (24.344, 32.243)
	Min, max	13.9, 33.0	17.0, 37.5

λz=消失速度定数;AI(予測値)=予測累積係数;$AUC_{0\sim inf}$=無限大へ外挿された血清濃度-時間曲線下面積;AUC_{extrap}(%)=パーセンテージで外挿した面積の血清濃度-時間曲線下面積;C_{avg}=平均濃度;CI=信頼区間;CL=クリアランス;max=最大値;min=最小値;PK=薬物動態;$t_{1/2}$=見かけの消失半減期;Vd=見かけの分布容積

【１３９８】

抗ＫＹ１００５抗体価および陽性応答を有する患者数

本試験（１１３日目まで）：

ＡＤＡ応答が陽性および陰性であった患者の数および割合を表１８（安全性セット）にまとめる。

【１３９９】

【表２３】

表18: 抗KY1005抗体の存在(安全性解析対象集団)(主要研究)

		KY1005 低用量	KY1005 高用量	プラセボ
ベースライン	n	29	30	29
	陰性	28 (96.6%)	30 (100.0%)	26 (89.7%)
	陽性	1 (3.4%)	0 (0.0%)	3 (10.3%)
15日目	n	28	27	26
	陰性	24 (85.7%)	26 (96.3%)	24 (92.3%)
	陽性	4 (14.3%)	1 (3.7%)	2 (7.7%)
29日目	n	26	27	24
	陰性	22 (84.6%)	26 (96.3%)	22 (91.7%)
	陽性	4 (15.4%)	1 (3.7%)	2 (8.3%)
57日目	n	24	23	19
	陰性	15 (62.5%)	23 (100.0%)	17 (89.5%)
	陽性	9 (37.5%)	0 (0.0%)	2 (10.5%)
85日目	n	22	23	18
	陰性	13 (59.1%)	23 (100.0%)	16 (88.9%)
	陽性	9 (40.9%)	0 (0.0%)	2 (11.1%)
113日目	n	20	22	16
	陰性	10 (50.0%)	22 (100.0%)	14 (87.5%)
	陽性	10 (50.0%)	0 (0.0%)	2 (12.5%)
早期終了-主要研究	n	2	4	10
	陰性	2 (100.0%)	3 (75.0%)	8 (80.0%)
	陽性	0 (0.0%)	1 (25.0%)	2 (20.0%)

注:陽性は力価の結果≧1を表す。

【１４００】

抗ＫＹ１００５　ＡＤＡの存在およびエンドポイント力価は、高い推定感度（５．５ｎｇ／ｍＬ）と搭載ＫＹ１００５薬物濃度に対する高い耐性（それぞれ５５ｎｇ／ｍＬおよび９ｎｇ／ｍＬのＡＤＡ陽性コントロールが１００および１０μｇ／ｍＬのＫＹ１００５まで耐性）を有する固相抽出酸解離生物解析法を用いて決定した。

【１４０１】

安全性設定では、抗ＫＹ１００５抗体（すなわち、力価の結果≧１）を、ＫＹ１００５低用量群（力価３４．３）で１名の患者およびＫＹ１００５高用量群で０名の患者についてベースラインで検出した（表１８）。また、プラセボ群では３名の患者（１０．３％）でベースラインに陽性の結果であったが、記録された力価は低かった。抗ＫＹ１００５抗体は、ＫＹ１００５低用量群の患者において経時的に増加したが、ＫＹ１００５高用量群およびプラセボ群の患者は概して陰性であった。１１３日目までに、ＡＤＡデータが得られた患者のうち、抗ＫＹ１００５抗体はＫＹ１００５低用量群で１０名（５０．０％）、ＫＹ１００５高用量群では０名が検出された。ＫＹ１００５低用量群でＡＤＡ陽性となった１０名の患者では、力価の中央値は１１．８５（範囲：１．６～４６５．０）であった。プラセボ群の２名の患者（１２．５％）でも１１３日目に陽性の結果が報告されたが、

記録された力価は低かった（３．１および３．４）。ＡＤＡ陽性の患者において、ＰＫプロファイルに予期せぬ変化は認められなかった。生物学的ＰＫアッセイフォーマットでは、活性薬物（すなわちＯＸ４０Ｌに結合していない）の測定が保証されていることから、これらの所見は、ＡＤＡが存在する場合、弱から非中和性である可能性が高いことを示した。ＡＤＡ陽性に関連する有害事象は認められなかった。

【１４０２】

延長試験（１１３日目から）：

陽性および陰性の応答を有する総後者の数およびパーセンテージを表１９にまとめる。本試験の傾向と同様に、抗ＫＹ１００５抗体はＫＹ１００５低用量群の奏効者数は経時的に増加し、ＫＹ１００５高用量群およびプラセボ群では陰性であった。

【１４０３】

１１３日目に、ＡＤＡデータが得られた奏効者のうち、ＫＹ１００５低用量群の６名の患者（５０％）で抗ＫＹ１００５抗体が検出され、力価の中央値は７．９４（範囲：１．７～２９．４）であった。２５３日目までに、ＫＹ１００５低用量群の１１名中９名の患者（８１．８％）で抗ＫＹ１００５抗体が陽性となり、力価の中央値は５３．５０（範囲：１．５～１７４０）であった。

【１４０４】

本試験で観察されたように、ＡＤＡ陽性の患者でＰＫプロファイルに予期せぬ変化は観察されなかったが、２５３日目に予測されたＫＹ１００５の低血清濃度は、この点に関する最終時点の解釈を助けるものではなかった。ＡＤＡ陽性に関連する有害事象は認められなかった。

【１４０５】

【表２４】

表19: 抗KY1005抗体の存在(応答者)(研究延長)

		KY1005 低用量	KY1005 高用量	プラセボ
113日目	n	12	10	2
	陰性	6 (50%)	10 (100.0%)	2 (100.0%)
	陽性	6 (50%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
169日目	n	12	10	2
	陰性	3 (25.0%)	10 (100.0%)	2 (100.0%)
	陽性	9 (75.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
253日目	n	11	8	2
	陰性	2 (18.2%)	8 (100.0%)	2 (100.0%)
	陽性	9 (81.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注:陽性は力価の結果≧1を表す。

【１４０６】

有効性および他の評価の結論

１１３日目までの本試験

有効性の主要エンドポイント（ベースラインから１１３日目までのＥＡＳＩの変化パーセンテージ）のＦＡＳでは、ベースラインからの改善が認められ、プラセボと比較してＫＹ１００５処置群でより大きな低下が観察された。プラセボに対するＫＹ１００５低用量群の差は１１３日目において名目上統計的に有意であった（ｐ＝０．００９）が、高用量群では有意ではなかった（ｐ＝０．０７２）。ＫＹ１００５低用量群および高用量群では、プラセボに対して早くも１５日目に処置差が認められ、１１３日目まで維持された。Ｐ

ＰＳおよび感度解析（ＥＡＳＩ層を共変量とし、最初の１ヶ月以内のレスキュー薬および処置毎のレスキュー薬を固定効果とする）の主要有効性解析の繰り返しにより、主要解析と同様の結果が得られた。

【１４０７】

また、有効性副次エンドポイントであるｖＩＧＡ、ＳＣＯＲＡＤ指数、罹患ＢＳＡについても、ＫＹ１００５の両群でプラセボと比較してベースラインからの名目上の統計的に有意な改善が認められた。ＫＹ１００５の低用量群と高用量群では、反応の発現の速さおよび大きさのいずれにおいても、概して明確な差は認められなかった。

【１４０８】

副次的に患者で報告されたアウトカム有効性エンドポイントであるＰＯＥＭ総スコアおよびＤＬＱＩ総スコアについては、ベースラインからの低下が概して観察されたが、これらはプラセボを含む全処置群で明らかであり、群間に明確な差は認められなかった。ただし、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤは例外であり、ＫＹ１００５低用量群ではプラセボ群と比較して名目上統計的に有意な差が認められた。

【１４０９】

ベースラインのＮＲＳが少なくとも３および少なくとも４の患者では、そう痒症についてのＮＲＳがそれぞれ少なくとも３単位および少なくとも４単位で最も改善した患者のパーセンテージは、ＫＹ１００５低用量群およびプラセボ群と比較して、ＫＹ１００５高用量群で高かった。

【１４１０】

ＥＡＳＩ＞２１層（重度の疾患－５６名の患者）の下位群の結果は、ＦＡＳで観察されたものと同様であった。ＥＡＳＴ≦２１層（中程度の疾患－２２名の患者）の結果も、ＦＡＳで観察された結果と概ね同様であったが、この層に含まれる患者数が少ないため、ベースラインの疾患の重度が奏効に有意な影響を及ぼすかどうかについて、意味のある結論を導き出すことは困難である。

【１４１１】

薬物動態

C_{max}、$AUC_{0\sim28}$および$AUC_{0\sim inf}$はほぼ用量に比例するようであり、ピーク濃度（すべての注入開始の４５分後）は反復投与では増加しないようであった。$AUC_{0\sim28}$およびC_{min}（トラフ）レベルは、１回目の用量（負荷）および４回目の用量（３回目の維持）への曝露を比較した場合、同程度であり、２８日毎の４回用量の投与後の蓄積は最小限であった。

【１４１２】

ＫＹ１００５の血清濃度は投与後急速に増加し、ＫＹ１００５の低用量と高用量の両方でt_{max}の中央値は０．０３日であった。各用量後、血清濃度は二相性で着実に低下した。標的を媒介した薬物の沈着は認められなかった。

【１４１３】

一般に、ＫＹ１００５の平均血清濃度プロファイルは用量比例的であり、用量を２．５倍増加させると、C_{max}および$AUC_{0\sim28}$によって測定される曝露量は約２．５倍に増加した。

【１４１４】

薬力学

抗ＫＹ１００５抗体は、ＫＹ１００５低用量群では経時的に検出される患者数が増加したが、ＫＹ１００５高用量群およびプラセボ群では概ね陰性であった。１１３日目までにデータが得られた患者において、抗ＫＹ１００５抗体は、ＫＹ１００５低用量群では１０名の患者（５０．０％）、およびＫＹ１００５高用量群では０名で検出された。ＫＹ１００５低用量群でＡＤＡ陽性の結果を有する１０名の患者では、力価の中央値は１１．８５（範囲：１．６～４６５．０）であった。

【１４１５】

ＡＤＡ陽性の患者ではＰＫプロファイルに予期せぬ変化は認められず、ＡＤＡが存在す

る場合、弱または非中和性である可能性が高いことが示された。

【１４１６】

延長試験

有効性

合計２４名の患者が１１３日目に奏効者（ｖＩＧＡ　０／１）と定義された（ＫＹ１００５低用量群、ＫＹ１００５高用量群およびプラセボ群でそれぞれ１２名、１０名および２名）。平均して、ベースラインからの改善は、ＥＡＳＩ、ｖＩＧＡ、ＳＣＯＲＡＤ指数、罹患ＢＳＡ、ＰＯＥＭ総スコア、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数、ＤＬＱＩおよびそう痒症についてのＮＲＳの探索的エンドポイントにわたって、この患者のサブセットで延長試験期間中（２５３日目まで）概ね持続された。しかし、解釈は難しく、特にプラセボ群では２名のみであった。

【１４１７】

薬物動態

ＫＹ１００５の血清濃度は１１３日目から試験終了まで着実に低下し、ＡＵＣ$_{0\sim inf}$．では概ね用量慰霊関係が観察された。４回目の用量後に算出された類似の蓄積指数（約２倍）およびＶｄ（約５Ｌ）が２つのＫＹ１００５群で観察され、標的を媒介した薬物沈着は明らかではなかった。幾何平均ｔ１／２値は低用量群（２３．０４日）と高用量群（２８．０２日）で同程度であった。

【１４１８】

薬力学

抗ＫＹ１００５抗体は、ＫＹ１００５低用量群では経時的に漸増的に検出されたが、ＫＹ１００５高用量群およびプラセボ群の患者では陰性であった。２５３日目までに、１１３日目に奏効者（ｖＩＧＡ　０／１）と決定された患者のうち、ＫＹ１００５低用量群では１１名中９名（８１．８％）が抗ＫＹ１００５抗体陽性であり、力価の中央値は５３．５０（範囲：１．５～１７４０）であった。

【１４１９】

有害事象

本試験中（訪問１９以前）、ＫＹ１００５低用量群とプラセボ群では同程度の患者数（それぞれ１８名［６２．１％］および２０名［６９．０％］）が少なくとも１回のＴＥＡＥを経験したが、ＫＹ１００５高用量群ではその数は少なかった（１４名［４６．７％］）。同様に、処置関連ＴＥＡＥは、ＫＹ１００５低用量群とプラセボ群で同程度の患者数（それぞれ１０名［３４．５％］および９名［３１．０％］）が報告されたが、ＫＹ１００５高用量群では少ない患者数（６名［２０．０％］）であった。

【１４２０】

本試験中、ＫＹ１００５低用量群の１名の患者（３．４％）に処置関連と考えられる重篤なＴＥＡＥが、ＫＹ１００５高用量群の１名の患者（３．３％）に処置と無関係と考えられる処置起因性のＡＥＳＩが認められた。本試験中、プラセボ群の２名の患者、ＫＹ１００５低用量群の１名の患者を含む３名の患者で試験処置の中止に至った処置起因性ＡＥが報告された。

【１４２１】

延長試験については、延長試験の少なくとも１回の訪問を行った患者に基づいてパーセンテージを算出した。延長試験期間中（訪問１９から）、ＫＹ１００５の高用量群と低用量群では同程度の患者数（それぞれ７名［３５．０％］および８名［３６．４％］の患者）が少なくとも１回のＴＥＡＥを経験したが、プラセボ群ではその数は少なかった（４名［２３．５％］の患者）。処置関連ＴＥＡＥはＫＹ１００５低用量群で２名（１０．０％）の患者に報告され、ＫＹ１００５高用量群およびプラセボ群では報告されなかった。ＫＹ１００５低用量群の１名の患者（５．０％）に延長試験期間中に重篤なＴＥＡＥが認められたが、試験処置とは無関係と考えられた。ＫＹ１００５低用量群の１名の患者（５．０％）が処置起因性ＡＥＳＩを経験したが、これは試験処置とは無関係と考えられた。

【１４２２】

治験責任医師の判断により、耐えがたいＡＤ症状の処置のために、禁止されている医薬または手順で患者を救済することができた。ベースラインから１ヶ月以内であれば、局所治療による３日間のレスキュー療法投与は２回まで許可され、脅威療法は永久に中止されなかった。レスキュー療法の使用はｅＣＲＦに記録された。ベースラインから１１３日目までに、禁止されている医薬または手順による全身的なレスキュー処置を受けた患者は、処置を永久に中止することとした。

【１４２３】

最初の１ヶ月間のレスキュー薬は、コルチコステロイド、皮膚科用調製物（３つの処置群それぞれで３名に投与）、および他の皮膚科用調製物（ＫＹ１００５高用量群で１名の患者に投与）であった（表２０）。

【１４２４】

【表２５】

表20: ATCレベル2群およびWHOの優先名称別に集計した最初の1ヶ月のレスキュー薬の概要 (SAF)

ATCレベル2群のテキスト	WHO優先名称	KY1005 低用量 (n=29)	KY1005 高用量 (n=30)	プラセボ (n=29)
コルチコステロイド。	全体	3 (10.3%)	3 (10.0%)	3 (10.3%)
皮膚調製物	ジプロピオン酸ベタメタゾン	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)
	ジプロピオン酸ベタメタゾン:硫酸ゲンタマイシン	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)
	プロピオン酸クロベタゾール	1 (3.4%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)
	デキサメタゾン	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)
	メチルプレドニゾロン	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)
	メチルプレドニゾロンアセポナート	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)
	フロ酸モメタゾン	2 (6.9%)	2 (6.7%)	1 (3.4%)
他の皮膚調製物	全体	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)
	タクロリムス	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)

レスキュー薬:BDRMでは、どの薬をレスキュー薬としてカウントするかも決定される。コーディング:WHO Drug Dictionary Enhanced. 2018年9月1日

【１４２５】

結論

この第ＩＩａ相、無作為化、二重盲検、平衡群間、多施設試験により、ベースライン前６ヶ月以内に局所処置に対する不十分な応答または局所処置不適応の文書化された既往歴のある中程度から重度のＡＤを有する成人患者において、ＫＹ１００５の有効性および安全性を調査した。ＫＹ１００５に対して無作為化された患者は、ＫＹ１００５　５００ｍｇまたは２００ｍｇの負荷用量を受け、その後２８日間隔で負荷用量の５０％の維持用量を３回受けた。プラセボ群に対して無作為化された患者は、１、２９、５７および８５日目に適合するプラセボを４回注入された。

【１４２６】

本試験では合計８９名の患者が無作為化され、そのうち５９名が本試験を完了した（１１３日目まで）。プラセボ群の１名の患者は、処置投与前のプロトコール逸脱により試験を早期に終了した。プラセボ群では３名がＡＥにより試験を早期に終了し、その全員がプラセボ群であった。早期終了の残りの理由は、同意の撤回、「他」の理由および無作為化基準を満たさなかったことであった。

【１４２７】

ベースラインの疾患特性は、中程度から重度のＡＤを有する患者集団について予測されるものであり、処置群間で概して十分に一致していた。ＦＡＳにおけるｖＩＧＡスコアが４（重度）の患者数は、ＫＹ１００５群（低用量群および高用量群でそれぞれ、１０名［３７．０％］および９名［３３．３％］）と比較して、プラセボ群で多かった（１５名［６２．５％］）が、罹患ＢＳＡ、ＥＡＳＩ、ＳＣＯＲＡＤ、およびそう痒症についてのＮＲＳを含むベースラインの疾患特性において、処置群間に他の顕著な差はなかった。

【１４２８】

有効性の主要エンドポイントは、ベースラインから１１３日目までのＥＡＳＩの変化パーセンテージであった。ベースラインから１５、２９、５７、８５および１１３日目までのＦＡＳにおけるＥＡＳＩスコアの漸減は、プラセボを含むすべての処置群で観察された。しかしながら、ＫＹ１００５群では、すべての時点においてプラセボと比較してより大きな低下が観察された。１１３日目の時点では、ベースラインからのＬＳＭ変化パーセンテージ（９５％　ＣＩ）はＫＹ１００５低用量群および高用量群でそれぞれ、－８０．１２［－９５．５５、－６４．６８］および－６９．９７［－８５．０４、－５４．６０］であったのに対し、プラセボでは－４９．３７［－６６．０２、－３２．７２］であった。プラセボに対する差は、ＫＹ１００５低用量群では名目上統計的に有意であったが（ｐ＝０．００９）、高用量群では有意ではなかった（ｐ＝０．０７２）。ＰＰＳおよび感度解析（ＥＡＳＩ層を共変量として使用し、最初の１ヶ月以内のレスキュー媒介および処置毎のレスキュー薬を固定効果とする）の主要有効性解析の繰り返しにより、主要解析と同様の結果が得られた。

【１４２９】

また、以下の副次な有効性エンドポイントであるｖＩＧＡ、ＳＣＯＲＡＤ指数および罹患ＢＳＡについても、ＫＹ１００５の両群でプラセボと比較してベースラインから名目上の統計的に有意な改善が認められた。ＫＹ１００５の低用量群と高用量群では、応答の発現速度および大きさにおいて、概して明確な差は認められなかった。

【１４３０】

副次的な患者により報告されたアウトカム有効性エンドポイントであるＰＯＥＭ総スコアおよびＤＬＱＩ総スコアについては、ベースラインからの低下が観察されたが、これらはプラセボを含むすべての処置群で明らかであり、群間に明確な差は認められなかった。ただし、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤは例外であり、ＫＹ１００５低用量群ではプラセボと比較して名目上統計的に有意な差が認められた。

【１４３１】

ベースラインのＮＲＳが少なくとも３および少なくとも４である患者では、そう痒症についてのＮＲＳがそれぞれ少なくとも３単位および少なくとも４単位で最も改善した患者のパーセンテージは、プラセボ群と比較してＫＹ１００５群で高かった。

【１４３２】

ＥＡＳＩ＞２１層（重度の疾患－５６名の患者）の下位群の結果は、ＦＡＳで観察されたものと同様であった。ＥＡＳＴ≦２１層（中程度の疾患－２２名の患者）の結果も、ＦＡＳで観察された結果と概して同様であったが、この層に含まれる患者数が少ないため、ベースラインの重症度が奏効に有意な影響を及ぼすかどうかについて、意味のある結論を導き出すことは困難である。

【１４３３】

合計２４名の患者が１１３日目に奏効者（ｖＩＧＡ　０／１）と定義された（ＫＹ１００５低用量群、ＫＹ１００５高用量群およびプラセボ群でそれぞれ、１２名、１０名および２名）。平均して、ＥＡＳＩ、ｖＩＧＡ、ＳＣＯＲＡＤ指数、罹患ＢＳＡ、ＰＯＥＭ総スコア、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数、ＤＬＱＩおよびそう痒症についてのＮＲＳの探索的エンドポイントにおいて、ベースラインからの改善は延長試験期間中（２５３日目まで）、この患者群において概ね持続した。しかし、差異が観察された場合、これが真の処置効果によるものなのか、患者数が少なく９５％　ＣＩが大きく重複しているためなのかを判断することはできない。

【１４３４】
主要エンドポイント（ベースラインから１１３日目までのＥＡＳＩの変化パーセンテージ）ならびに副次エンドポイントであるＥＡＳＩ　５０、ＥＡＳＩ　７５、ＥＡＳＩ　９０、ｖＩＧＡ、ＳＣＯＲＡＤ指数、罹患ＢＳＡおよびＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数を含む有効性エンドポイントの大部分では、ＫＹ１００５群はプラセボと比較してベースラインから臨床的に意義のある改善を示した。プラセボ群に対する差は、ＫＹ１００５低用量群では、主要エンドポイントおよびＰＯ－ＳＣＯＲＡＤでは名目上統計的に有意であり、ｖＩＧＡ、ＳＣＯＲＡＤおよび罹患ＢＳＡではＫＹ１００５の両群で有意であった。
【１４３５】
これまでの観察結果と一致して、ＰＫの評価は、ＫＹ１００５の血清濃度が、Ｉ．Ｖ．投与後急速に増加し、t_{max}の中央値が０．０３日、C_{max}、$AUC_{0\sim28}$および$AUC_{0\sim inf}$．がほぼ用量比例関係にあることが明らかになった。各用量後、血清濃度は二相性的に着実に減少し、$t_{1/2}$の推定値は低用量と高用量で同程度であった。標的を媒介した薬物の沈着は認められず、２８日毎の４回用量の投与後の蓄積は最小限であった。ＫＹ１００５は、低用量レベルであっても、最終用量の１６８日後でも依然として血清中で測定可能であった。
【１４３６】
ＫＹ１００５は、５００ｍｇおよび２００ｍｇの負荷用量とその後の３回の維持用量（５０％）のＩ．Ｖ．投与により良好な忍容性を示し、本試験において安全性に関する懸念は認められなかった。
【１４３７】
抗ＫＹ１００５抗体は、ＫＹ１００５低用量群では経時的に検出される患者数が増加したが、ＫＹ１００５高用量群およびプラセボ群では概ね陰性であった。データが得られた患者において、１１３日目までに抗ＫＹ１００５抗体は、ＫＹ１００５低用量群で１０名（５０．０％）、ＫＹ１００５高用量群で０名で検出された。ＫＹ１００５低用量群でＡＤＡ陽性となった１０名の患者では、力価の中央値は１１．８５（範囲：１．６～４６５．０）であった。２５３日目までに、１１３日目に奏効者（ｖＩＧＡ　０／１）と定義された患者のうち、ＫＹ１００５低用量群では１１名中９名の患者（８１．８％）が抗ＫＹ１００５抗体陽性であり、力価の中央値は５３．５０（範囲：１．５～１７４０）であった。ＡＤＡが陽性であった患者において、ＰＫプロファイルに予期せぬ変化は認められなかったことから、存在する場合、ＡＤＡは弱から非中和性である可能性が高いことを示した。ＡＤＡ陽性に関連した有害事象は認められなかった。
【１４３８】
ＫＹ１００５の反復投与は、本試験（１１３日目まで）および延長試験期間（２５３日目まで）において忍容性が良好であり、本試験において安全性に関する懸念は確認されなかった。全体として、ＳＯＣおよびＰＴ別に、ＴＥＡＥおよび処置関連ＴＥＡＥを報告した患者数に明確な傾向は見られなかった。
【１４３９】
１１３日目までの試験期間中に死亡例はなかった。１１３日目までに１件の重篤な有害事象が報告された：ＫＹ１００５低用量群の患者における感染性皮膚嚢胞の事象。この事象は処置と関連している可能性があると考えられたが、患者が皮膚嚢胞の病歴を継続的に有していたため、症例は混乱していた。１１３日目までの試験期間中に１名、１１３日目以降の延長試験期間中に１名の処置起因性ＡＥＳＩが報告された。両事象とも処置とは無関係と考えられた。１１３日目以降の試験１７２日目（ＫＹ１００５低用量最終投与から３ヶ月後）に「突然死」の重篤なＴＥＡＥが１件報告され；この事象は治験責任医師によって無関係と考えられた。
【１４４０】
中止（試験処置および／または試験全体の）に至った処置有害事象は４名の患者で報告された。これらの症例の事象は、基礎疾患の増悪による中止（２名の患者；プラセボ）、薬物無効の報告による中止（プラセボ）、軽度の鼻咽頭炎による処置中止（ＫＹ１００５

低用量）であった。
【１４４１】
ＫＹ１００５またはプラセボによる処置後の臨床検査値に臨床的に関連する傾向は認められず、安全性に関する懸念は認められなかった。全身臓器分類（ＳＯＣ）における処置起因性のＡＥは、処置群間でほぼ同数の患者で報告された。これらの異常は散発的な所見であり、処置に関連する明確な傾向は認められなかった。バイタルサインおよびＥＣＧ測定において、臨床的に意味のあるベースラインからの変化または処置群間の差は認められなかった。
【１４４２】
延長試験では、ＥＡＳＩ、ｖＩＧＡ、ＳＣＯＲＡＤ指数、罹患ＢＳＡ、ＰＯＥＭ総スコア、ＰＯ－ＳＣＯＲＡＤ指数、ＤＬＱＩおよびそう痒症についてのＮＲＳの探索的エンドポイントにおいて、延長試験期間中（２５３日目まで）、奏効者（１１３日目にｖＩＧＡ０／１）においてベースラインからの平均的な改善が概ね持続した。ＫＹ１００５の忍容性は、延長試験のフォローアップ期間中（２５３日目まで）も良好であり、安全性に関する懸念は本試験において認められなかった。ＫＹ１００５のＰＫプロファイルは延長試験においても予測通りであり、幾何平均$t_{1/2}$は２３～２８日の範囲であった。ＫＹ１００５は、低用量レベルであっても、最終用量の１６８日後も血清中で測定可能であった。
【実施例３】
【１４４３】
健康なボランティアにおけるＫＹ１００５の皮下および静脈内経路による単回用量投与後の薬物動態を評価するための第Ｉ相非盲検試験、ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖの識別子：ＮＣＴ０４４４９９３９（ＫＹ１００５－ＣＴ０４）
主要な目的
ＫＹ１００５の皮下投与時の薬物動態（ＰＫ）を評価すること。
【１４４４】
副次的な目的
ＫＹ１００５の皮下および静脈内投与時の安全性および忍容性を評価する。
【１４４５】
ＫＹ１００５の免疫原性を評価する。
【１４４６】
主要エンドポイント
Ｉ．Ｖ．およびＳ．Ｃ．投与後のＫＹ１００５についての以下のＰＫパラメーターを評価した：Ｉ．Ｖ．およびＳ．Ｃ．投与後の最大実測濃度（C_{max}）；C_{max}が実測される時間（t_{max}）；時間０から最後の実測までの濃度時間曲線下面積（AUC_{last}）；時間０から無限大までの濃度時間曲線下面積（AUC_{inf}）；t_{last}から無限大まで外挿したAUC_{inf}のパーセンテージ（$\%AUC_{extrap}$）；平均滞留時間（MRT_{inf}）；Ｉ．Ｖ．注入後の全身クリアランス（ＣＬ）；Ｓ．Ｃ．注射後の見かけの全身クリアランス（ＣＬ／Ｆ）；Ｉ．Ｖ．注入後の終末期の分布容積（V_z）；Ｓ．Ｃ．注射後の見かけの分布容積（V_z／Ｆ）；Ｉ．Ｖ．注入後の定常状態の分布容積（Ｖｓｓ）；注入後の定常状態分布量（Ｖｓｓ）；重量正規化ＶｓｓおよびＶ$_z$；半減期（$t_{1/2}$）；ならびに終末速度定数（λ_z）、ＳＣおよびＩＶ投与後の用量正規化C_{max}（C_{max}／Ｄ）および用量正規化AUC_{inf}（AUC_{inf}／Ｄ）、ならびにＩ．Ｖ．およびＳ．Ｃ．投与後のAUC_{inf}／Ｄの比として計算される絶対的バイオアベイラビリティ（Ｆ）。
【１４４７】
副次的エンドポイント
ＴＥＡＥ、処置に起因する重篤な有害事象（ＴＥＳＡＥ）および局所注射部位反応の発現率。
【１４４８】
バイタルサイン、検査室安全性検査、１２誘導ＥＣＧ、身体検査。

【１４４９】
抗ＫＹ１００５抗体力価および陽性反応を有する対象数。
【１４５０】
試験設計
本試験は、健康な男性ボランティアにおけるＳ．Ｃ．およびＩ．Ｖ．投与後のＫＹ１００５のＰＫ、安全性および忍容性を評価するための、第１相、単施設、非盲検、並行群間、単回用量試験である。ＫＹ１００５のＩ．Ｖ．投与を参照処置とした。試験設計の概略図を図１５に示す。
【１４５１】
投与量と評価群
８名の健常男性からなる３つの群（群１～３）が試験に登録された。群２および３の対象は群１の対象より先に募集された。各対象は１回の試験セッションで、以下のようにＫＹ１００５の単回用量をＳ．Ｃ．注射またはＩ．Ｖ．注入により受けた。
【１４５２】
比較群１：ＫＹ１００５　２５０ｍｇの単回用量を、３０分かけてＩ．Ｖ．注入後、１５分かけて生理食塩水をフラッシュした。
【１４５３】
第２群：ＫＹ１００５　１２５ｍｇ（１ｍＬ）の単回用量を、腹部にＳ．Ｃ．注射した。
【１４５４】
第３群：ＫＹ１００５　２５０ｍｇ（２ｍＬ）の単回用量を、２×１ｍＬで腹部に連続的にＳ．Ｃ．注射した。
【１４５５】
ＫＹ１００５はこれまでヒトにＳ．Ｃ．注射で投与されたことがなかったため、群２と３の投与間隔は少なくとも７日間あった。
【１４５６】
試験訪問
すべての対象はＫＹ１００５用量前２８日以内にスクリーニングを受けた。
【１４５７】
すべての対象は１日目にＫＹ１００５の単回用量を受けた。ＫＹ１００５をＩ．Ｖ．注入により受容した対象（群１）は、用量前日（－１日目）から投与の２４時間後（２日目）まで病棟に常駐した。Ｓ．Ｃ．注射によりＫＹ１００５を投与された対象（群２および３）は、用量前日（－１日目）から投与の９６時間後（５日目）まで病棟に常駐した。全対象は用量後、８、１５、２２、２９、３６、５７および７８日目の７回の外来訪問のために病棟に戻った。また、用量の約９１日後（９２日目±２日目）には、フォローアップ訪問に参加した。試験の終了は、最後の対象の最後の訪問と定義された。
【１４５８】
試験評価
以下のような評価を行った：
薬物動態：ＫＹ１００５のアッセイのための採血は、投与前および投与２４時間後までの頻回（１～２日目）、３～５日目に毎朝（群２および３のみ）、各外来訪問時（１５～７８日目）、および最終フォローアップ訪問時（９２日目）に行った。
安全性：臨床評価（日常的な血液学、生化学および尿検査）、身体検査、１２誘導ＥＣＧ、バイタルサイン、局所忍容性およびＡＥ。
忍容性：ＡＥ。
免疫原性：投与前および試験期間中の複数の時点で、ＡＤＡアッセイのために血液試料が採取された。
【１４５９】
組み入れ基準
対象は以下の基準を満たした場合、試験に組み入れることができた：
１．スクリーニング時（すなわちインフォームドコンセント時）に１８～４５歳の健康

な男性ボランティア。
２．体重６０～１２０ｋｇ、体格指数（ＢＭＩ；Ｑｕｅｔｅｌｅｔ ｉｎｄｅｘ）が１８．０～３０．０ｋｇ／ｍ^2（包含的）の範囲。
（他の組み入れ基準および除外基準はＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖ（識別子：ＮＣＴ０４４４９９３９でオンラインにて利用可能）。
【１４６０】
投与した処置
投与スケジュールを表２１に示す。
【１４６１】
【表２６】

表21: 投与スケジュール

群	治験用医薬品	用量	投与経路	頻度および/またはレジメン
1	KY1005	250 mg	IV	単回用量
2	KY1005	125 mg	SC	単回用量
3	KY1005	250 mg	SC	2回の125mg投与として与えられる単回用量

【１４６２】
群１の対象には、単回用量のＫＹ１００５を約１００ｍＬ（滅菌した０．９％生理食塩水中ＫＹ１００５ ２５０ｍｇ）を３０分かけて前腕静脈にＩ．Ｖ．注入し、その後１５分かけて生理食塩水でフラッシュした。
【１４６３】
群２および３の対象は、ＫＹ１００５をＳ．Ｃ．注射により単回用量受容した。群２の対象は、１ｍＬ（１２５ｍｇのＫＹ１００５）の注射を受け、群３の対象は１ｍＬずつ連続して２回（合計２５０ｍｇのＫＹ１００５）の注射を、２０～６０分間隔で腹部に受けた。
【１４６４】
試験製品の同一性
ＫＹ１００５は１２５ｍｇ／ｍＬのＫＹ１００５として液体製剤化された。
【１４６５】
ＫＹ１００５は、公称充填量１ｍＬの２ｍＬタイプ１透明ガラスバイアルに無菌的に充填され、ＦｌｕｏｒｏＴｅｃコーティングされたストッパーで密封され、オーバーキャップで圧着され、容器閉鎖の完全性を確保した。推奨保管温度は２～８℃であった。
【１４６６】
血清薬物動態
すべての投与前試料中のＫＹ１００５濃度は定量下限（ＢＬＱ）未満であった（定量下限（ＬＬＱ）は４６．９ｎｇ／ｍＬ）。
【１４６７】
平均血清濃度を表２２に要約する。平均血清濃度は、図１６Ａ（線形）および図１６Ｂ（片対数）ならびに図１７Ａ（線形）および図１７Ｂ（片対数）において、時間に対してプロットされている。
【１４６８】

【表２７】

表22: KY1005の単回の静脈内投与および皮下投与後のKY1005の血清濃度:PK濃度集団

(1群当たりn=8)

研究日	名目上の投与後の時点(h)	KY1005の算術平均(SD)血清濃度(ng/mL)					
		250 mg KY1005 IV (N=8)		250 mg KY1005 SC (N=8)		125 mg KY1005 SC (N=8)	
1	投与前	08	–	08	–	08	–
	注入終了*	88931.34	(17383.91)	–	–	–	–
	1	87854.54	(14278.25)	276.79	(257.837)	40.693	(36.480)
	2	83639.46	(9867.235)	699.91	(408.109)	270.581	(196.077)
	4	84028.64	(11227.33)	1744.94	(666.527)	1054.14	(713.555)
	8	80799.99	(11512.26)	4455.90	(1695.732)	2414.64	(1540.815)
	12	71815.49	(11502.46)	6365.51	(2445.451)	3824.13	(2173.649)
2	24	65446.84	(9615.421)	9640.45	(3656.326)	6009.41	(3049.784)
	48	–	–	16524.50	(6769.445)	10197.54	(3741.174)
4	72	–	–	19988.15	(6364.779)	11409.30	(3279.915)
5	96	–	–	21833.04	(6779.306)	12541.60	(3544.389)
8	168	36846.09	(5063.785)	25802.99	(4265.096)	14222.35	(2309.279)
15	–	31773.21	(3467.040)	24750.85	(4098.516)	13965.35	(2664.434)
22	–	28372.71	(4803.550)	22544.18	(3854.234)	12336.64	(1799.133)
29	–	22414.00	(4822.714)	19264.55	(3953.609)	11243.12	(1784.189)
36	–	20277.83	(2947.633)	19584.08	(3093.818)	10182.74	(1377.499)
57	–	13714.40	(3905.523)	12729.15	(2723.015)	6671.20	(1046.571)
78	–	9267.16	(2170.903)	9784.15	(2004.073)	4354.85	(999.288)
92	フォローアップ	7162.31	(3152.584)	7748.31	(2720.715)	3215.93	(1036.034)

*I.V.投与のみ。N:処置を受けている対象の数;SD:標準偏差;
数値の上付き文字は、インプットされた値の数を示す。

【１４６９】

図１７Ａ（線形）および図１７Ｂ（片対数）に示されているように、ＫＹ１００５　２５０ｍｇの単回ＩＶ用量は、注入終了時（３０分）に急速にピーク血清濃度に達した：平均血清濃度は８８，９３１ｎｇ／ｍＬである；注入終了時の個々の対象の濃度は７２，３９１～１２０，３３３ｎｇ／ｍＬの範囲であった（各極端における対象の間の比は１．６６倍であった）。t_{max}では０．７７～８．９３時間とばらつきが大きく；３名の対象（１００１、１００４および１００５）のt_{max}はそれぞれ８．８、８．９および４．８時間であった。

【１４７０】

図１６Ａ（線形）および図１６Ｂ（片対数）に示されているように、２５０ｍｇのＫＹ１００５　Ｉ．Ｖ．は二相性の排出を示した。急性期は注入終了（１日目）から投与後１６８時間（８日目）の間に起こり、その間に平均血清濃度は６５，４４７から３６，８４６ｎｇ／ｍＬに低下した。その後、残りのサンプリング期間では、より緩やかな終末排出期が続いた。

【１４７１】

Ｓ．Ｃ．経路による吸収はＩ．Ｖ．投与された薬物で見られるよりも緩徐であった：平均血清濃度は、ＫＹ１００５　２５０ｍｇ（２５，８０３ｎｇ／ｍＬ）および１２５ｍｇ（１４，２２２ｎｇ／ｍＬ）のＳ．Ｃ．用量の両方の後に、用量後１６８時間（８日目）でピークに達した。８日目以降、t_{max}は７～２１日のサンプリング間隔に制約され、これがＳ．Ｃ．投与後のt_{max}の大幅なばらつきの一因となっている可能性があった。個々のt_{max}は、２５０ｍｇおよび１２５ｍｇのＳ．Ｃ．後、それぞれ９６（４日目）

～３３６時間（１５日目）、および９６（４日目）～５０４時間（２２日目）の範囲であり；t_{max}の中央値は１６８時間（８日目）の時点であった。

【１４７２】

２５０ｍｇのＩ．Ｖ．およびＳ．Ｃ．用量後の平均血清濃度は、３６日目に約２０，０００ｎｇ／ｍＬに収束した。そのポイント後、両レジメジンの平均血清濃度時間曲線は、サンプリング期間の残り全体を通して非常に類似しており、いずれもフォローアップ時（９２日目）には約７，０００ｎｇ／ｍＬまで下降した。１２５ｍｇＳ．Ｃ．後の平均血清濃度時間曲線は、約半分の濃度であったものの、２５０ｍｇＳ．Ｃ．投与後のものと同様のプロファイルであった。

【１４７３】

血清パラメーター

ＫＹ１００５について選択したＰＫパラメーターを表２３にまとめる。

【１４７４】

【表２８－１】

表23: KY1005の単回の静脈内投与および皮下投与後のKY1005血清薬物動態パラメーターの概要:PKパラメーター集団(1群当たりn=8)

KY1005パラメーター		250 mg KY1005 I.V. (N=8)	250 mg KY1005 S.C. (N=8)	125 mg KY1005 S.C. (N=8)
C_{max} (ng/mL)	幾何平均値[a]	90426	26130	15146
	95% CI	(79129, 103336)	(22170, 30798)	(12961, 17700)
	範囲	75616–120333	17975–33458	10005–18351
C_{max}/D (ng/mL/g)	幾何平均値[a]	362	105	121
	95% CI	(317, 413)	(88.7, 123)	(104, 142)
	範囲	302–481	71.9–134	80.0–147
t_{max} (h)	中央値	1.79	169	170
	範囲	0.767–8.93	96.5–337	96.0–504
λZ (1/h)	平均値[b]	0.821 x 10^{-3}	0.632 x 10^{-3}	0.915 x 10^{-3}
	SD (%CVb)	0.121 x 10^{-3} (14.8)	0.140 x 10^{-3} (22.2)	0.305 x 10^{-3} (33.4)
	範囲	0.674–0.981 x 10^{-3}	0.455–0.850 x 10^{-3}	0.673–1.611 x 10^{-3}
$t_{1/2}$ (h)	平均値[b]	861	1145	813
	SD (%CVb)	127 (14.7)	251 (21.9)	194 (23.9)
	範囲	706–1028	815–1523	430–1029
AUC_{inf} (mg·h/mL)	幾何平均値[a]	52.8	46.7	21.9
	95% CI	(45.0, 61.9)	(39.1, 55.9)	(18.4, 26.0)
	範囲	42.5–70.2	35.3–73.2	14.7–26.6
AUC_{inf}/D (mg·h/mL/ mg)	幾何平均値[a]	0.21	0.19	0.18
	95% CI	(0.18, 0.25)	(0.16, 0.22)	(0.15, 0.21)
	範囲	0.17–0.28	0.14–0.29	0.12–0.21
AUC_{last} (mg·h/mL)	幾何平均値[a]	44.5	33.9	18.1
	95% CI	(39.4, 50.2)	(29.5, 38.8)	(15.8, 20.7)
	範囲	37.7–56.3	26.5–45.5	12.6–20.4
$\%AUC_{extrap}$ (%)	平均値[b]	15.6	27.2	17.1
	SD (%CVb)	5.3 (33.9)	8.1 (29.6)	6.1 (35.4)
	範囲	7.8–22.1	15.3–37.8	5.7–23.1
MRT_{inf} (h)	幾何平均値[a]	1178	1674	1275
	95% CI	(1047, 1326)	(1383, 2026)	(1097, 1483)
	範囲	1020–1428	1164–2234	896–1515
Vz/F (L)	平均値[b]	–	8.78	6.60
	SD (%CVb)	–	1.72 (19.5)	1.28 (19.4)
V_z (L)	平均値[b]	5.86	–	–
	SD (%CVb)	0.698 (11.9)	–	–
V_z,norm (L/kg)	平均値[b]	0.0773	–	–
	SD (%CVb)	0.00991 (12.8)	–	–
Vss (L)	平均値[b]	5.61	–	–
	SD (%CVb)	0.624 (11.1)	–	–

【表２８－２】

Vss,norm (L/kg)	平均値[b]	0.0740	–	–
	SD (%CVb)	0.008951 (12.1)	–	–
CL/F (L/h)	平均値[b]	–	0.005451	0.005820
	SD (%CVb)	–	0.001061 (19.5)	0.001325 (22.8)
CL (L/h)	平均値[b]	0.004807	–	–
	SD (%CVb)	0.000876 (18.2)	–	–

%AUC_{extrap}:最終から無限大まで外挿されたAUC_{inf}のパーセンテージ;%CVb:対象間の変動計数;C_{max}:実測された最大濃度;C_{max}/D:用量に対して正規化されたC_{max};t_{max}:C_{max}が実測された時間;$AUC_{0\sim t}$:0から最終の実測までの濃度時間曲線下面積 ;AUC_{inf}:0から無限大までの濃度時間曲線下面積;AUC_{inf}/D:用量に対して正規化されたAUC_{inf};CL:I.V.注入後の全身クリアランス;CL/F:S.C.注射後の見かけの全身クリアランス;Vz:IV注入後の終末期における分布容積;V_z/F:S.C.注射後の見かけの分布容積;V_{ss}:IV注入後の定常状態における分布容積;$V_{ss,norm}$:体重に対して正規化されたV_{ss};$V_{z,norm}$:体重に対して正規化されたV_z;$t_{1/2}$:消失半減期;λ_z:消失速度定数。
a:幾何平均;b:算術平均。

【１４７５】
２５０ｍｇのＫＹ１００５のＩ．Ｖ．後、実際のサンプリング時間を用いて導出したｔｍａｘの中央値は１．７９時間であったが、モノクローナル抗体のＰＫと一致する真のピーク濃度は注入終了時（３０分）であったはずであり、平均Ｃｍａｘはこの時間に発生した。幾何平均Ｃｍａｘ／Ｄは３６２ｎｇ／ｍｇ／ｍＬであった。Ｓ．Ｃ．用量の吸収は遅く、Ｉ．Ｖ．用量よりも低い血清濃度を示し：１２５ｍｇおよび２５０ｍｇのＳ．Ｃ．後のｔｍａｘの中央値は１７０および１６９時間であり、Ｃｍａｘ／Ｄはそれぞれ１２１および１０５ｎｇ／ｍＬ／ｍｇであった。Ｃｍａｘのばらつきは小さかった：各極端な対象間の差は、Ｉ．Ｖ．用量では１．５９倍に過ぎず、１２５ｍｇおよび２５０ｍｇのＳ．Ｃ．用量ではそれぞれ１．８６倍と１．８３倍であった；投与群間の％ＣＶｂは１６．１～１９．９であった。

【１４７６】
Ｉ．Ｖ．とＳ．Ｃ．投与で予測される差にもかかわらず、用量正規化ＡＵＣは投与群間でほとんど差がなかった。幾何平均ＡＵＣｉｎｆ／Ｄは、ＫＹ１００５　２５０ｍｇのＩ．Ｖ．、１２５ｍｇのＳ．Ｃ．および２５０ｍｇのＳ．Ｃ．後にそれぞれ０．２１、０．１８および０．１９ｍｇ時／ｍＬ／ｍｇであった。これらの所見から、Ｓ．Ｃ．用量は高度なバイオアベイラビリティを有することが示された（Ｆは１２５ｍｇおよび２５０ｍｇ用量でそれぞれ０．８３および０．８９）。ＡＵＣｉｎｆのばらつきは小さく：ＫＹ１００５　２５０ｍｇ　Ｉ．Ｖ．後の対象間の差は各極で１．６５倍であり、１２５ｍｇおよび２５０ｍｇのＳ．Ｃ．後はそれぞれ１．８１倍および２．０７倍であり；投与群間の％ＣＶｂは１９．２～２１．６であった。

【１４７７】
ＫＹ１００５のＳ．Ｃ．投与後のＣｍａｘおよびＡＵＣは用量にほぼ比例し：幾何平均Ｃｍａｘは１５，１４６および２６，１３０ｎｇ／ｍＬ、ＡＵＣｉｎｆは２１．９および４６．７ｍｇ時／ｍＬ、ならびにＡＵＣｌａｓｔは１８．１および３３．９ｍｇ・時／ｍＬで、それぞれ１２５ｍｇおよび２５０ｍｇのＳ．Ｃ．後であり、２つの投与群間の平均値の差は１．７～２．１倍に相当した。

【１４７８】
算術平均ｔ１／２は、すべての用量群で同様であり、８１３～１１４５時間の範囲であった。λｚプロットへの回帰直線の密接な適合は、ＫＹ１００５を受容したすべての対象のｔ１／２の有効な推定値を示唆し；算術平均％ＡＵＣｅｘｔｒａｐは、２５０ｍｇのＩ．Ｖ．後は１５．６％、２５０ｍｇのＳ．Ｃ．後は２７．２％、１２５ｍｇのＳ．Ｃ．後は１７．１％であった。

【１４７９】

血清濃度と同様に、排出パラメーター（$t_{1/2}$、λ_z）の対象間変動は小さく：％ＣＶｂはＩＶ用量後に約１４．８％、Ｓ．Ｃ．用量後に２１．９～３３．４％であった。

【１４８０】

幾何平均ＭＲＴ$_{inf}$はＫＹ１００５　２５０ｍｇのＩ．Ｖ．と１２５ｍｇのＳ．Ｃ．後に同程度（それぞれ１１７８時間と１２７５時間）であったが、２５０ｍｇのＳ．Ｃ．後は約１．３～１．４倍多く（１６７４時間）；％ＣＶｂは投与群間で１４．２～２２．０であった。これらの値は、$t_{1/2}$に対応する値と類似する。

【１４８１】

用量正規化ＡＵＣの差の結果，V_z/FおよびCL/Fは，必然的にＳ．Ｃ．用量間で僅かに異なっていた。１２５ｍｇおよび２５０ｍｇのＫＹ１００５　ＳＣ後の算術平均V_z/Fは６．６０および８．７８Ｌ、CL/Fはそれぞれ０．００５８２および０．００５４５Ｌ／時であった（％ＣＶｂ　１９．４～２２．８）。２５０ｍｇのＫＹ１００５Ｉ．Ｖ．後に、V_z、V_{ss}は５．８６および５．６１Ｌ、体重正規化$V_{z,norm}$および$V_{ss,norm}$はそれぞれ０．０７７３および０．０７４０Ｌ／ｋｇ（％ＣＶｂ　１１．１～１２．８）、ＣＬは０．００４８１Ｌ／時（％ＣＶｂ　１８．２）であった。

【１４８２】

絶対的バイオアベイラビリティ

本試験における２つのＳ．Ｃ．用量レジメンの絶対的バイオアベイラビリティをAUC_{inf}/Dで評価し、表２４にまとめる。

【１４８３】

【表２９】

表24: 皮下投与で与えられる単回用量のKY1005の絶対的バイオアベイラビリティ解析の概要:PKパラメーター集団(1群当たりn=8)

パラメーター	平均値			F125	F250
	125 mg KY1005 S.C.	250 mg KY1005 S.C.	250 mg KY1005 I.V.		
AUC_{inf}/D (ng·h/mL/mg)	178268	190966	214740	0.83	0.89

AUC_{inf}/D:用量に対して正規化された0から無限大までの濃度時間曲線下面積;F125:AUC_{inf}/D 125mg KY1005 S.C./AUC_{inf}/D 250mg KY1005 I.V.;F250:AUC_{inf}/D 250mg KY1005 S.C. /AUC_{inf}/D 250mg KY1005 I.V.

【１４８４】

ＫＹ１００５のＳ．Ｃ．用量の絶対的バイオアベイラビリティは各Ｓ．Ｃ．投与量レベルで同様であり、Ｓ．Ｃ．１２５ｍｇ後に０．８３、Ｓ．Ｃ．２５０ｍｇ後に０．８９であった。

【１４８５】

抗薬物抗体

血清ＡＤＡ陽性結果を表２５にまとめる。

【１４８６】

【表３０】

表25: 血清抗薬物抗体の存在の概要(1群当たりn=8)

時点	250 mg KY1005 I.V. N=8	250 mg KY1005 S.C. N=8	125 mg KY1005 S.C. N=8	全対象 N=24
	n (%)			
投与前	1 (12.5)	2 (25.0)	–	3 (12.5)
8日目	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	5 (20.8)
15日目	1 (12.5)	2 (25.0)	3 (37.5)	6 (25.0)
29日目	3 (37.5)	3 (37.5)	4 (50.0)	10 (41.7)
57日目	2 (25.0)	1 (12.5)	4 (50.0)	7 (29.2)
フォローアップ	2 (25.0)	3 (37.5)	6 (75.0)	11 (45.8)

【１４８７】
ＫＹ１００５　Ｉ．Ｖ．２５０ｍｇを受けた１名の対象およびＫＹ１００５　２５０ｍｇをＳ．Ｃ．で受けた２名の対象は、投与を受ける前にＡＤＡの低力価陽性であった。これらの対象の測定力価は、試験期間中、ほとんど変化しないか低下した。１２５ｍｇのＫＹ１００５をＳ．Ｃ．で受容した対象全員は、投与前にＡＤＡの結果が陰性であった。
【１４８８】
ＫＹ１００５のＡＤＡの有病率は、時間の経過と共に広く増加し：２４名の対象集団全体において、ＡＤＡは投与前に３名の対象（１２．５％）、８日目に５名の対象（２０．８％）、１５日目に６名の対象（２５．０％）、２９日目に１０名の対象（４１．７％）、５７日目に７名の対象（２９．２％）およびフォローアップ（９２日目）で１１名の対象（４５．８％）に認められた。
【１４８９】
ＫＹ１００５のＡＤＡは、ＫＹ１００５　１２５ｍｇのＳ．Ｃ．後に、他の２つの投与群よりも多く認められた。１２５ｍｇのＳ．Ｃ．後のフォローアップ時にＡＤＡが認められた対象が６名（７５．０％）であったのに対し、２５０ｍｇのＩ．Ｖ．およびＳ．Ｃ．後にはそれぞれ２名（２５．０％）および３名（３７．５％）であった。
【１４９０】
ほとんどのＡＤＡは１桁台の低力価であった。ＫＹ１００５　１２５ｍｇをそれぞれＳ．Ｃ．で受けた対象のうち４名の対象のみが、以下の通り用量後の時点の１つでＡＤＡ力価が≧１０であった：対象３名は２９日目にそれぞれ２０、１０および５５の力価を示し、対象２００７名はフォローアップ時に８７の力価スコアを示した。
【１４９１】
ＡＤＡ陽性と検査された対象で、注射部位反応やＴＥＡＥを併発した者はいなかった。最も高い力価スコアを有した対象２００７名（フォローアップ［９２日目］で８７名、ただし２９日目では陰性）は、AUC_{inf}が１４．７ｍｇ／時／ｍＬと投与群で最も低く、幾何平均より約３３％低かった）が、$t_{1/2}$（７１９時間）は特に顕著ではなかった。力価スコアが２番目に高かった対象１名（２９日目に５５名、５７日目に２名、フォローアップ［９２日目］に＜１に低下）は、投与群で２番目に低いAUC_{inf}（１７．４ｍｇ・時／ｍＬ；平均より約２１％低い）および最も短い$t_{1/2}$（４３０時間；平均より約４７％低い）を有した。
【１４９２】
結論
薬物動態
ＫＹ１００５の血清濃度は２５０ｍｇのＩ．Ｖ．で注入終了時（３０分）にピークに達し、これは任意の薬物のＩ．Ｖ．注入と一致した。しかし、２５０ｍｇのＫＹ１００５のＩ．Ｖ．後のt_{max}には対象間のばらつきが大きく、その結果、それぞれ、t_{max}の

平均値は３．５５時間、中央値は１．７９時間であった。モノクローナル抗体の血清濃度は、Ｉ．Ｖ．注入終了後、緩徐ではあるが徐々に低下すると予測される。例えば、ＫＹ１００５の平均血清濃度は、注入終了から投与４時間後まで５．５％以上低下することはなかった。科学的理論に束縛されるつもりはないが、観察された血清濃度の対象内変動は、t_{max}の真の変動というよりもむしろ解析法の不正確さを反映している可能性がある。

【１４９３】

ＫＹ１００５　２５０ｍｇのＩ．Ｖ．の排出は二相性であった：投与１～７日後に急速期が起こり、その後緩徐な終末期が続いた。

【１４９４】

Ｓ．Ｃ．経路による吸収はＩ．Ｖ．経路よりも遅く：平均血清濃度は１２５ｍｇ　ＫＹ１００５および２５０ｍｇの両方のＳ．Ｃ．後に投与後１６８時間（投与８日目）にピークに達したが、個々の対象のt_{max}は実質的に変動した。科学的理論に縛られるつもりはないが、これはおそらく投与８日目以降のサンプリング間隔が７～２１日であったためであろう。用量正規化C_{max}は、２５０ｍｇのＩ．Ｖ．後の方がＫＹ１００５　２５０ｍｇおよび１２５ｍｇのＳ．Ｃ．後よりも約３～３．５倍高かった。しかし、投与経路の違いによるこのような差にもかかわらず、用量正規化絶対的バイオアベイラビリティは投与群間でほとんど差がなかった。ＫＹ１００５　１２５ｍｇおよび２５０ｍｇのＳ．Ｃ．では、それぞれ２５０ｍｇ　Ｉ．Ｖ．用量のAUC_{inf}／Ｄの８３％および８９％が得られた。

【１４９５】

ＫＹ１００５　Ｓ．Ｃ．投与後のC_{max}およびAUCは用量にほぼ比例した。ＫＹ１００５　血清濃度の対象間変動は、C_{max}、AUC　から判断すると低かった：投与群間の％ＣＶｂは　１６．１～２１．６　であった。

【１４９６】

ＫＹ１００５の平均血清濃度－時間曲線は、Ｉ．Ｖ．およびＳ．Ｃ．投与後のいずれにおいても、モノクローナル抗体で予測される排出量と一致していた。Ｓ．Ｃ．用量後の$t_{1/2}$の推定は良好で、すべての投与群でばらつきは少なかった。平均$t_{1/2}$はすべての用量群でほぼ同様であった（８１３～１１４５時間の範囲）。ある対象（ＫＹ１００５　１２５ｍｇをＳ．Ｃ．）の$t_{1/2}$（４３０時間）は、他の投与群（平均８１３時間）の残りよりも短く、これは、２９日目に見られたほぼ一過性のＡＤＡ応答（力価スコア５５）と一致している可能性がある。しかし、この患者の５７日目（力価スコア２）と９２日目（力価スコア＜１）のＡＤＡはゼロに近かった。

【１４９７】

安全性および忍容性

本試験の副次的な目的は、ＫＹ１００５のＳ．Ｃ．およびＩ．Ｖ．投与時の安全性および忍容性を評価することであった。本試験期間中、死亡、ＳＡＥ、他の重大なＡＥ、および試験中止に至ったＴＥＡＥは認められなかった。すべての有害事象の重症度は軽度または中程度であった。２５０ｍｇのＫＹ１００５のＩ．Ｖ．は忍容性が良好であり：Ｉ．Ｖ．用量を受けた対象でＴＥＡＥを呈した者はいなかった。

【１４９８】

薬力学

この試験の副次的な目的は、ＫＹ１００５の免疫原性を評価することであった。

【１４９９】

ＫＹ１００５のＡＤＡの有病率は時間の経過と共に広く増加し、投与２９日目およびフォローアップでは全投与群で＞４０％の対象が陽性であった。ＡＤＡはＫＹ１００５　１２５ｍｇのＳ．Ｃ．投与群で最も多く、特にフォローアップ（９２日目）では７５．０％の対象が陽性であったのに対し、２５０ｍｇのＩ．Ｖ．およびＳ．Ｃ．後にはそれぞれ２５．０％、３７．５％であった。全体として、ＡＤＡはＩ．Ｖ．よりもＳ．Ｃ．でより多く見られた。

【１５００】

ほとんどのＡＤＡ力価は低かった（一桁の力価）。２９日目の力価スコアが５５であり、他の投与群と比較してｔ$_{1/2}$が低かった対象１名（ＫＹ１００５　１２５ｍｇ）は、ＡＤＡの存在によりＰＫが影響を受けた可能性がある。ＡＤＡ陽性と決定された対象で、注射部位反応やＴＥＡＥを併発した者はいなかった。しかしながら、本試験の標本サイズは小さいため、ＫＹ１００５の安全性、忍容性およびＰＫに対するＡＤＡの影響は、より大規模な試験でさらに解明されるべきである。

【実施例４】

【１５０１】

集団ＰＫ解析試験

ヒトにおける最初の試験（ＦＩＨ、ＣＴ－０１、本明細書の実施例１）のデータに基づいて行われた集団ＰＫ解析では、＞＝０．１５ｍｇ／ｋｇの用量レベルでは、線形２－コンパートメント分布モデルが、観察されたデータの特徴を説明するのに適切であることが示唆された。より低い用量レベル（０．００６ｍｇ／ｋｇ～０．０５ｍｇ／ｋｇ）では、低用量レベルでの分布および排出を説明するために、飽和排出項をモデルに含める必要があった。低用量におけるこの非直線性の根本的な理由は、ＰＫアッセイが抗体の総濃度ではなく遊離抗体を測定していること、また、非常に低用量で投与された場合、抗体の最初の見かけ上の消失は標的への結合によるものであるという事実に起因している。

【１５０２】

中程度の疾患から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とした第２ａ相試験（上記実施例２に記載のＫＹ１００５－ＣＴ０２）と、健康なボランティアを対象とした第１相の非盲検試験（上記実施例３に記載のＫＹ１００５－ＣＴ０４）が実施された。本解析は、皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティを含め、健康なボランティアおよびアトピー性皮膚炎患者における薬物動態の特徴を明らかにするために実施された。シミュレーションにより、今後の第ＩＩｂ相試験における用量選択をサポートするための集団薬物動態モデルを開発した。

【１５０３】

集団ＰＫ解析で考慮したすべての試験を表２６に示す。

【１５０４】

【表３１】

表26: 集団PK解析に含まれる研究の概要

研究	適応症	経路	レジメン	用量*	対象
NCT03161288 (KY1005-CT01 上記実施例1)	健康なボランティア	静脈内	4週間毎に1回 (Q4W)	0.15 mg/kg	6
				0.45 mg/kg	6
				1.35 mg/kg	6
				4 mg/kg	6
				12 mg/kg	6
NCT03754309 (KY1005-CT02 上記実施例2)	アトピー性皮膚炎	静脈内	Q4W	500 mg	30
				200 mg	29
NCT04449939 (KY1005-CT04 上記実施例3)	健康なボランティア	静脈内	単回用量	250 mg	8
		皮下		125 mg	8
				250 mg	8

*用量は負荷用量を示す。複数回用量レジメンの場合、フォローアップ用量は負荷用量の半分であった。

【１５０５】

提供されたソースデータは、プールされたＩ．Ｖ．試験（ＫＹ１００５　ＣＴ０１［上記実施例１に記載］およびＫＹ１００５　ＣＴ０２［上記実施例２に記載］）およびＩ．Ｖ．＋Ｓ．Ｃ．試験ＫＹ１００５　ＣＴ０４［上記実施例３に記載］からなるＩｎｔｉＱｕａｎ　Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｄａｔａｓｅｔ　Ｆｏｒｍａｔ［ＩｎｔｉＱｕａｎ　ＧＤＦ］の１つのマスターデータセットをプログラムするために使用された。マスターデータセットには、ＫＹ１００５濃度ＰＫおよびＥＡＳＩ－ｓｃｏｒｅ　ＰＤ読み出し値の両方が含

まれていた。マスターデータセットは、Ｉ．Ｖ．集団ＰＫモデル構築、Ｓ．Ｃ．集団ＰＫモデル構築、および探索的曝露反応解析のためのモデリングデータセットを導出するために使用された。

【１５０６】

マスターデータセットに基づき、集団ＰＫ解析データセットを調製した。

【１５０７】

集団ＰＫ解析に用いたＩ．Ｖ．およびＳ．Ｃ．投与の解析データセットは、１１３名の対象から得られた合計１９１４の血清濃度試料からなる。

【１５０８】

表２７にＰＫ試料数の概要を示す。合計１９１４の血清ＰＫ試料から、１１８試料が定量下限未満であり、そのうち初回投与後に観察されたのは６試料のみであった。９５試料については、時間または濃度情報のいずれかが欠落していた。さらに３件の記録を手作業で削除した。除外された記録は合計２１６件であった。

【１５０９】

【表３２】

表27: 利用可能なPK実測値の概要

データ	N 対象	N サンプル	N BLOQ サンプル*	1回目の用量後のN BLOQ サンプル*	N 実測値の欠測	N 無視された実測値の合計	N 解析に含まれるサンプル
KY1005 CT-02	59	873	61 (6.99%)	2 (0.229%)	42 (4.81%)	105 (12%)	768 (88%)
KY1005 CT-04	24	366	28 (7.65%)	4 (1.09%)	53 (14.5%)	81 (22.1%)	285 (77.9%)
KY1005 CT-01	30	675	29 (4.3%)	0 (0%)	0 (0%)	30 (4.44%)	645 (95.6%)
合計	113	1914	118 (6.17%)	6 (0.313%)	95 (4.96%)	216 (11.3%)	1698 (88.7%)

【１５１０】

【表３３】

表28: 利用可能なEASIスコア実測値の概要

データ	N 対象	N サンプル	N 無視された実測値の合計	N 解析に含まれるサンプル
KY1005 CT-02	88	574	1 (0.174%)	573 (99.8%)
合計	88	574	1 (0.174%)	573 (99.8%)

【１５１１】

解析アプローチは、「Ｇｕｉｄａｎｃｅ ｆｏｒ Ｉｎｄｕｓｔｒｙ Ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔｉｃｓ」［ＦＤＡ １９９９、ＦＤＡ ２０１９］および「Ｇｕｉｄａｎｃｅ ｏｎ Ｒｅｐｏｒｔｉｎｇ Ｒｅｓｕｌｔｓ ｏｆ Ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔｉｃ Ａｎａｌｙｓｅｓ」［ＥＭＥＡ ２００７］で確立された原則に基づいている。

【１５１２】

解析は、ＮＯＮＭＥＭ（バージョン７．４．３ － ＧＮＵ Ｆｏｒｔｒａｎ ９５コンパイラー）を適格にインストールした非線形混合効果モデリングアプローチを用いて、検証済みのＩｎｔｉＱｕａｎコンピューターシステム［ＩｎｔｉＱｕａｎ ２０２０］で実施した。ＮＯＮＭＥＭの確率的近似期待値最大化（ＳＡＥＭ）法は、［ＩＣＯＮ ２０１７］で提案されているように、目的関数の洗練のための重要度サンプリング（ＩＭＰ）工程を伴うパラメーター推定アルゴリズムとして使用された。Ｒ（バージョン３．６．３）は、データとモデル出力の事前および事後処理に解析で使用された。

【１５１３】
ＫＹ１００５の遊離（非結合）血清濃度は、検証済みの酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）生物解析法を用いて、試験中に採取された血液試料で評価した。
【１５１４】
集団ＰＫ解析のためのモデル構築は、Ｉ．Ｖ．およびＳ．Ｃ．投与について順次行った：
１．最初に、プールされたＫＹ１００５－ＣＴ０１およびＫＹ１００５－ＣＴ０２のＩ．Ｖ．データに基づいて、Ｉ．Ｖ．投与の集団ＰＫモデルを作成した。
２．その後、ＫＹ１００５－ＣＴ０４試験のＳ．Ｃ．データも考慮し、Ｓ．Ｃ．吸収パラメーター（吸収速度およびバイオアベイラビリティ）に主眼を置いて、Ｉ．Ｖ．集団ＰＫモデルを拡張した。
【１５１５】
定常状態に達するまでの時間を評価するため、注入速度を一定にしてシミュレーションを行った。シミュレーション期間は５２週間であった。シミュレーションは、シミュレーションしたＰＫ濃度がプラトーレベル（定常状態濃度）に達したことを確認するために目視で検査した。定常状態の濃度の９０％および９５％に達するまでの時間は、シミュレーションされた濃度－時間コースから決定された。シミュレーションは、関連する共変量（体重、適応、性別）の可能な組合せについて、対応する典型的な集団ＰＫモデルのパラメーターを用いて行った。
【１５１６】
Ｃｍｉｎ、平均濃度（Ｃａｖｇ）、または累積Ｃａｖｇ、有効性の閾値の可能性を特定し、将来ＰＫ－ＰＤモデルを開発する可能性をサポートするために、データの利用可能な情報を評価するために、個々の臨床反応（ベースラインからのＥＡＳＩ－Ｓｃｏｒｅ相対変化）をシミュレートされた曝露指標上にプロットした。
・ＥＡＳＩを読み取った各個人について、個々のＰＫパラメーターを用いて個々のＰＫプロファイルをシミュレートし、４、８、１２および１６週後の個々のＣｍｉｎ、Ｃａｖｇ、累積Ｃａｖｇ値を導出した。
・プラセボと４回用量で処置した個体のみが解析に含まれた。用量が不足している対象は除外した。
・ベースラインＥＡＳＩスコア（ＥＡＳＩ０）は、処置開始前に観察された最後のＥＡＳＩスコアと定義した。
・ＥＡＳＩの相対的変化は、（ＥＡＳＩ－ＥＡＳＩ０）／ＥＡＳＩ０と定義した。
・効果の可視性を高めるため、データポイントをビン分けし、ビン毎に平均と標準偏差を評価した。
【１５１７】
Ｉ．Ｖ．とＳ．Ｃ．投与の両方を説明する最終的な集団ＰＫモデルの特徴は以下の通りであった：
・投与コンパートメントに関する線形２コンパートメント分布モデル
・Ｓ．Ｃ．投与に相当するバイオアベイラビリティとラグタイムでの投与コンパートメントへのボーラス投与
・Ｉ．Ｖ．投与を表す中央コンパートメントへのゼロオーダー投与
・線形消去
・全モデルパラメーターへのランダム効果（Ｆａｂｓ１では変動率を５％ＣＶに固定）
・比例誤差モデル
・ＣＬ、ＶｃおよびＶｐ１の共変量としてのベースラインの体重
・ＣＬにおける共変量としての適応症（ＡＤ）
・Ｖｃ、Ｖｐ１およびＣＬのランダム効果間の相関の推定値
【１５１８】
最終モデルのパラメーター推定値を表２９に示す。報告された収縮率は投与経路で層別化した。典型的な健康なボランティアとアトピー性皮膚炎について、体重で層別化した終

末半減期を表３０に示す。

【１５１９】

【表３４】

表29: 最終的なI.V.+S.C.集団PKモデルのパラメーター推定表

パラメーター	値	RSE	縮小 [ADMIN = SC]	縮小 [ADMIN = IV]	コメント
通常のパラメーター					
Vc	3.26	2.17%	-	-	中央容積 (L)
Vp1	2.43	1.77%	-	-	末梢容積 (L)
CL	S	3.95%	-	-	クリアランス(L/日)
ka	0.222	15.2%	-	-	吸収速度(1/日)
Fabs1	0.779	3.11%	-	-	バイオアベイラビリティ(.)
Q1	0.626	11.7%	-	-	コンパートメント間のクリアランス (L/日)
Tlag1	0.0387	16.3%	-	-	SC投与のラグタイム(日)
個体間のバイオアベイラビリティ					
オメガ(Vc)	0.181	9.51%	40.5%	2.3%	LogNormal
オメガ(Vp1)	0.142	8.81%	54.3%	7.4%	LogNormal
オメガ(CL)	0.257	8.82%	43.7%	6.1%	LogNormal
オメガ(ka)	0.477	30.8%	-1.4%	100%	LogNormal
オメガ(Fabs1)	0.05 (FIX)	-	95.3%	100%	LogitNormal
オメガ(Q1)	0.479	25.7%	23.1%	54.8%	LogNormal
オメガ(Tlag1)	0.384	31.6%	4.2%	100%	LogNormal
ランダム効果の相関					
corr(Vc,Vp1)	0.926	2.02%	-	-	相関係数
corr(Vc,CL)	0.492	24.5%	-	-	相関係数
corr(Vp1,CL)	0.127	132%	-	-	相関係数
パラメーター - 共変動関係					
ベータ_CL (WT0)	0.707	28.7%	-	-	CLのkgでのベースラインの体重 (中央付近: 75 kg)
ベータ_CL (IND_1)	0.26	4.61%	-	-	CLの適応症AD
ベータ_Vc (WT0)	0.635	24.3%	-	-	Vcのkgでのベースラインの体重 (中央付近: 75 kg)
ベータ_Vp1 (WT0)	0.714	17.6%	-	-	Vp1のkgでのベースラインの体重 (中央付近: 75 kg)
残差変動					
誤差_PROP1	0.154	0.804%	22.8%*	5.01%*	比例誤差(分率) - 濃度
目的関数	6801	-	-	-	-
AIC	6843	-	-	-	-
BIC	6957	-	-	-	-

モデル:../モデル/62_Modeling_NLME_Cov_IV_SC/MODELCOV01、有効数字:3(最も近い整数値に四捨五入した目的関数)、標準偏差で報告されたオメガ値および誤差モデルパラメーター。

縮小はADMIN(投与経路)によって階層分けされた対象の別々の群について決定した。

目的関数は、NONMEMのマニュアルで提案されているように、EONLY=1、MAPITER=0の設定で重要度サンプリング(IMP)使用して決定した。

【１５２０】

【表３５】

表30: 適応症および体重によって階層分けされたモデル由来の消失半減期

適応症	体重	消失半減期
健康なボランティア	50 kg	35日間
	75 kg	34.8日間
	100 kg	34.8日間
	120 kg	34.8日間
アトピー性皮膚炎	50 kg	27.2日間
	75 kg	27.1日間
	100 kg	27.2日間
	120 kg	27.2日間

半減期は終末勾配から決定。値は有効数字3桁で四捨五入。

【１５２１】
ＰＫデータの図による探索
図１８および図１９は、試験別に層別化された最初の２８日間のＩ．Ｖ．およびＳ．Ｃ．投与の用量正規化ＰＫプロファイルを示す。
【１５２２】
用量で正規化されたＩ．Ｖ．プロファイル（図１８）は、想定された２コンパートメント分布モデルに沿った２相性の挙動を示した。プロファイルは平均用量正規化プロファイルの重複によって示されたように異なる研究間で一致しているようであった（試験毎にパネルにおいて青色で示された３つの試験のＬＯＥＳＳスムーサは、「プールされた」パネルにおいて異なる色で覆われた、図１８Ｄ）。個々のＰＫプロファイル間で観察された変動性は、患者試験（ＫＹ１００５　ＣＴ－０２、図１８Ｂ）において、健康なボランティアの試験（ＦＩＨ、ＫＹ１００５　ＣＴ－０４、図１８Ｃ）よりも高いようであった。
【１５２３】
用量で正規化されたＳＣプロファイル（図１９）は、互いに一致していた、プロファイルは、初日および最初の週に密にサンプリングされた最大濃度（C_{max}）には４から１４日の間に達した。１４日後のプロファイルは、Ｉ．Ｖ．プロファイルよりもはるかに平坦であった。
【１５２４】
個々のプロファイルのいずれにおいても、最初の２８日間（図１）およびそれ以降の時点（データは示さず）のいずれの時点においても、クリアランスの急激な増加は認められなかった。結論として、様々な試験で観察されたＰＫプロファイルには抗薬物抗体（ＡＤＡ）の徴候は認められなかった。
【１５２５】
ＫＹ１００５　ＣＴ－０１（上記実施例１に記載）では、最低用量群（０．００６、０．０１８および０．０５ｍｇ／ｋｇ）で非線形性が観察された。ＰＫアッセイでは遊離ＫＹ１００５濃度を測定したため、この非線形性は投与時のＫＹ１００５の標的への初期結合（ＴＭＤＤ）によるものであった。０．１５ｍｇ／ｋｇ以上の用量では、ＫＹ１００５濃度は十分に高く、この非線形性はもはや観察されなかった。
【１５２６】
集団ＰＫモデルに基づく曝露メトリクスのシミュレーション
シミュレーションの完全な設定は示していないが、シミュレーションには、投与量を変化させた導入期のシミュレーション、レジメンを変化させた導入期のシミュレーション、および維持期のシミュレーションが含まれた。サマリープロットを図２０～２２に示す。体重で層別化した選択された導入シナリオについてのＫＹ１００５のＰＫプロファイルのシミュレーションを図２３に示す。
【１５２７】
シミュレーションの全体的な概要は、図２４（導入期）および図２５（維持期）に示さ

れている。導入期（図２４）については、２４週目のすべてのシミュレーションＣｍｉｎ値を収集し、用量にわたってプロットした。様々なレジメン（Ｑ２Ｗ（図２４Ａ）、Ｑ４Ｗ（図２４Ｂ）、Ｑ６Ｗ（図２４Ｃ）、Ｑ８Ｗ（図２４Ｄ））を様々なパネルに対して分配した。このプロットは、維持期間中、濃度が基準値Ｃｍｉｎを上回った時間の割合を示す。様々なレジメン（Ｑ８Ｗ（図２５Ａ）、Ｑ１２Ｗ（図２５Ｂ）、Ｑ１６Ｗ（図２５Ｃ））、様々なパネルに対して分配した。その後の投与量は負荷量の半分であった。特に、維持期の投与量はすべて指示された負荷量の半分であった。

【１５２８】

Ｉ．Ｖ．＋Ｓ．Ｃ．集団ＰＫモデル

Ｓ．Ｃ．投与を説明するために、投与コンパートメント、投与コンパートメントへのボーラス投与、および投与コンパートメントから中央コンパートメントへの一次吸収により、Ｉ．Ｖ．集団ＰＫモデルを拡張した。

【１５２９】

Ｓ．Ｃ．投与時のＰＫプロファイルでは、投与直後から数試料が観察されたため、Ｓ．Ｃ．ボーラス投与時の約１時間のタイムラグを特定することが可能であった。

【１５３０】

すべてのパラメーターについてランダム効果を考慮した。プールされたＫＹ１００５　ＣＴ－０１（上記実施例１に記載）、ＫＹ１００５　ＣＴ－０２（上記実施例２に記載）、およびＫＹ１００５　ＣＴ－０４（上記実施例３に記載）のデータに基づいて、Ｑ１のこれまで固定されていた個体間変動を特定することが可能であった。また、ｋａおよびＴｌａｇ１の変動性も特定可能であった。しかしながら、Ｆａｂｓ１の個々の推定値は非常に一貫していた。ＳＣ観察値を持つ対象の割合が低いことから、Ｆａｂｓ１の個体間変動は推定できず、固定された。

【１５３１】

推定されたランダム効果は、新たなパラメーターと共変量の関係を示さなかった。Ｉ．Ｖ．集団ＰＫモデルで確立された関係が再検討され、ＣＬに対する女性の性別の影響が以前に推定されたものよりも低いことが示された。したがって、最終的な集団ＰＫモデルで考慮された唯一の共変量は、体重の他に適応症であった。患者におけるより高いクリアランスは、患者、特にＫＹ１００５が分布する皮膚における標的発現が一般的に高いことで説明できる可能性がある。

【１５３２】

プールされたＩ．Ｖ．＋Ｓ．Ｃ．データに基づくランダム効果間の相関は、確立されたものとして確認された。Ｓ．Ｃ．集団のＰＫモデルパラメーターを含むランダム効果間のさらなる相関は、Ｓ．Ｃ．観察を行った対象の割合が低いため、考慮されなかった。

【１５３３】

Ｉ．Ｖ．およびＳ．Ｃ．投与のＶＰＣは、最終的な集団ＰＫモデルの妥当性を確認した。最終投与から１６８日後の予測不足の観察結果は、最終的な集団ＰＫモデルによってよりよく捕捉された。観察された中央値は予測された中央値の９５％不確実性バンドの上限であったため、後期時点の潜在的な予測不足の可能性は、新しいＫＹ１００５　ＣＴ－０２（上記実施例２に記載）の長期データに基づいてさらに調査される。試験により層別化された　ＶＰＣは、プールされた試験間で不整合の兆候を示さなかった。その結果、最終的な集団　ＰＫ　モデルはシミュレーションの実施に適格であると判断された。

【１５３４】

シミュレーション

シミュレーションは、健康なボランティアを対象としたＩ．Ｖ．基準投与方式と、患者を対象としたＳ．Ｃ．投与方式で行った。患者のシミュレーションは、導入期間（０～２４週）と維持期間（２４～５２週）で区別した。導入期の主な曝露指標は、基準用量のＣｍｉｎと比較した２４週後のＣｍｉｎであった。維持期間については、５２週後のＣｍｉｎ、および維持期間中に基準用量のＣｍｉｎを上回った時間が重要な指標となった。

【１５３５】

導入期のシミュレーションによると、Ｑ４Ｗ固定レジメンでは、C_{min}＞$C_{min,ref}$に達する閾値は約５０ｍｇ（負荷量、その後の投与は負荷用量の半分）であった。この閾値用量は、Ｑ６Ｗでは約１２５ｍｇ（負荷用量、その後の用量は負荷用量の半分）、Ｑ８Ｗでは約２００ｍｇとなる。

【１５３６】

維持期のシミュレーションによると、Ｑ８ＷとＱ１２Ｗは、５００ｍｇを超えない用量（負荷用量、維持期は負荷用量の半分）において、５２週後のC_{min}＞$C_{min,ref}$を可能にする一般的に実行可能なレジメンであった。Ｑ８Ｗレジメンは、３５０ｍｇを超える負荷用量において、すべての体重（５０ｋｇ～１２０ｋｇ）においてC_{min}を基準C_{min}を超えて維持することが可能であった。Ｑ１２Ｗレジメンでは、体重５０ｋｇ、７５ｋｇ、１００ｋｇの場合、５００ｍｇの負荷用量で基準C_{min}以上を維持するのに十分であったが、体重１２０ｋｇの場合は維持できなかった。Ｑ１６Ｗレジメンでは、投与量と体重のほぼすべての組合せにおいて、２４週から５２週の間のある時点で濃度が基準C_{min}を下回った。特に、体重の重い患者（１００ｋｇおよび１２０ｋｇ）では、Ｑ１６Ｗレジメンの５００ｍｇ（負荷用量）までのいずれの用量においても、基準C_{min}を１００％上回る期間を維持することはできなかった。

【１５３７】

探索的曝露応答解析

曝露応答データは非常にばらつきが大きく、効力の半減期（EC_{50}）のC_{min}を正確に特定することはできなかった。データから、EC_{50}はC_{min}＝１０から２０μｇ／ｍＬの領域以下であることが示唆された。したがって、０．４５ｍｇ／ｍＬ（負荷用量、その後の用量は負荷用量の半分）Ｑ４Ｗ　Ｉ．Ｖ．のシミュレート基準用量の選択により、C_{min}は３．３～４．２μｇ／ｍＬとなり、曝露反応データと一致した。

【１５３８】

結論

今後実施される第ＩＩｂ相試験での用量選択をシミュレーションでサポートするため、集団薬物動態モデルが開発された。

【１５３９】

用量－濃度の関係を適切に説明する最終的な集団薬物動態モデルは、以下のように特徴付けられた：

・投与コンパートメントを有する２コンパートメント分布モデル。
・皮下投与に相当するバイオアベイラビリティとラグタイムを有する投与コンパートメントへのボーラス投与。
・静脈内投与を表す中心コンパートメントへのゼロオーダー投与。
・線形消去。
・すべてのモデルパラメーターへのランダム効果（個体間変動は皮下バイオアベイラビリティの５％分散係数に固定）。
・比例残差誤差モデル。
・クリアランス、中枢容積、末梢容積の共変量としてのベースラインの体重。
・クリアランスの共変量としての適応症（アトピー性皮膚炎）。
・中心容積、末梢容積およびクリアランスに関するランダム効果間の相関の推定。

【１５４０】

皮下バイオアベイラビリティは０．７７９と推定された。９５％信頼区間は０．７３１から０．８２７であった。

【１５４１】

終末半減期は、健康なボランティアで約３５日、アトピー性皮膚炎患者で約２７日と推定された。

【１５４２】

皮下投与された仮想患者集団のシミュレーションにより、２４週間の導入期間中に目標とするトラフ濃度を超える投与量とレジメンの可能性が確認された。維持期にはＱ１２Ｗ

までの長期レジメンが実行可能と思われた。
【１５４３】
トラフ濃度が３．３～４．２μｇ／ｍＬとなる０．４５ｍｇ／ｍＬ（負荷用量、その後の用量は負荷用量の半分）のＱ４Ｗ静脈内投与という模擬参照用量の選択は、曝露反応データの解析と一致していた。
【実施例５】
【１５４４】
中程度の疾患から重症のアトピー性皮膚炎を対象とした抗ＯＸ４０Ｌモノクローナル抗体（ＫＹ１００５）の皮下投与に関する第ＩＩｂ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、他施設用量評価試験（ＫＹ１００５－ＣＴ０５）。
試験目的
本試験の目的は、局所治療で十分な応答が得られなかったか、または局所治療が推奨されない中程度から重症のＡＤを有する成人患者において、最大５２週間にわたり、ＫＹ１００５の有効性（用量／曝露応答を含む）および安全性を、用量／曝露の範囲にわたって特徴付けることである。さらに、２４週目以降のＫＹ１００５中止後の応答の持続性と薬物動態（ＰＫ）の特徴も明らかにする。
【１５４５】
主要な目的
ベースライン前６ヶ月以内に、局所処置に対する応答が不十分または局所処置不適応のいずれかの文書化された既往歴を有する患者において、指針領域および重症度指数（ＥＡＳＩ）を用いてＡＤの徴候に対する一定範囲のＫＹ１００５曝露への有効性（用量／曝露応答を含む）をプラセボと比較して特徴付けること。
【１５４６】
副次的目標
・ＫＹ１００５の安全性と忍容性を評価する。
・ＫＹ１００５の用量／曝露範囲における薬物動態プロファイル。
・ＡＤの活性／重症度に関する医師の追加評価（ＥＡＳＩ－５０、ＥＡＳＩ－７５、ＥＡＳＩ－９０、ＥＡＳＩ－１００、Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｏｒ Ｇｌｏｂａｌ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ［ＩＧＡ］、ＳＣＯＲＡＤ指数、ＢＳＡ）において、ＫＹ１００５の曝露範囲にわたる応答。
・ＫＹ１００５の用量／曝露量の範囲における、患者が報告したＡＤ活性／重症度（アトピー性皮膚炎コントロールツール［ＡＤＣＴ］、ＰＯＥＭ、ＤＬＱＩ、Ｈｏｓｐｉｔａｌ Ａｎｘｉｅｔｙ ａｎｄ Ｄｅｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｓｃａｌｅ［ＨＡＤＳ］、そう痒症についてのＮＲＳ）に対する応答。
・ＫＹ１００５に対する薬力学的応答（これらに限定されない）：抗ＫＹ１００５抗体応答を含むＫＹ１００５の免疫原性。
・１６９日目に≧ＥＡＳＩ－７５を達成した患者またはＩＧＡ０／１を達成した患者における臨床応答の継続を調査する。
【１５４７】
主要エンドポイント
・ベースラインから１１３日目までのＥＡＳＩの変化パーセンテージ。
【１５４８】
副次的エンドポイント
・処置に起因する有害事象の発生率。
・試験期間中に評価した血清ＫＹ１００５濃度。
・１６９日目のＥＡＳＩのベースラインからの変化パーセンテージ。
・１１３および１６９日目にＥＡＳＩ（ＥＡＳＩ－７５）がベースラインから少なくとも７５％低下した患者のパーセンテージ。
・１１３および１６９日目にＩＧＡ　０または１の応答を有し、ベースラインから≧２ポイント低下した患者のパーセンテージ。

・ベースラインのそう痒症ＮＲＳが≧４で、ベースラインから１１３および１６９日目までの週平均のそう痒症ＮＲＳが改善（低下）した患者のパーセンテージ。
・１５、２９、５７、８５、１１３、１４１および１６９日目のＥＡＳＩのベースラインからの絶対変化。
・１５、２９、５７、８５および１４１日目におけるＥＡＳＩのベースラインからの変化パーセンテージ。
・１５、２９、５７、８５、１１３、１４１および１６９日目のＥＡＳＩ（ＥＡＳＩ－５０）がベースラインから少なくとも５０％低下した患者のパーセンテージ。
・１５、２９、５７、８５および１４１日目のＥＡＳＩ（ＥＡＳＩ－７５）がベースラインから少なくとも７５％低下した患者のパーセンテージ。
・１５、２９、５７、８５、１１３、１４１および１６９日目のＥＡＳＩ（ＥＡＳＩ－９０）がベースラインから少なくとも９０％低下した患者のパーセンテージ。
・１５、２９、５７、８５、１１３、１４１および１６９日目のＥＡＳＩ（ＥＡＳＩ－１００）がベースラインから少なくとも１００％低下した患者のパーセンテージ。
・ベースラインから１６９日目までのＩＧＡの経時的変化。
・１５、２９、５７、８５および１４１日目にＩＧＡ　０または１の応答を有し、ベースラインから≧２ポイント低下した患者のパーセンテージ。
・ベースラインから１６９日目までのＳＣＯＲＡＤ指数の絶対値および経時的なパーセンテージ。
・ベースラインから１６９日目までの罹患ＢＳＡの絶対値および経時的な変化パーセンテージ。
・ベースラインから１６９日目までのＰＯＥＭ、ＤＬＱＩ、ＡＤＣＴおよびＨＡＤＳの絶対値および経時的な変化パーセンテージ。
・ベースラインから１６９日目までのそう痒症ＮＲＳの週平均値の絶対値および経時的な変化パーセンテージ。
・ベースラインのそう痒症ＮＲＳが≧３で、ベースラインから１１３および１６９日目までのそう痒症ＮＲＳの週平均値の改善（低下）が≧３である患者の割合。
・抗ＫＹ１００５抗体応答を含むＫＹ１００５の免疫原性。
・１６９日目以降も有効性エンドポイントを経時的に継続評価する。
・２４週目以降に治療中止に無作為化された参加者のＥＡＳＩ－７５、ＩＧＡ０／２およびＥＡＳＩ－５０が喪失するまでの期間。
・患者報告によるＡＤ活性／重症度エンドポイントを１６９日目から経時的に継続評価。

【１５４９】

試験設計

本試験は、ベースライン前６ヶ月以内に局所処置に対する応答が不十分または局所処置不適応の文書化された既往歴を有する中程度から重症のＡＤを有する成人患者において、ＫＹ１００５のＳ．Ｃ．投与による有効性および安全性を特徴付けるための第ＩＩｂ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、他施設用量評価試験である。

【１５５０】

インフォームドコンセントの後、患者はスクリーニング訪問で試験適格性を評価される。患者は無作為化前２８日以内にスクリーニングを受ける。スクリーニング期間中、ベースライン前の少なくとも７日間、ＡＤの処置はウォッシュアウトされる（無刺激の保湿剤を除く）。患者には、ベースライン前の最低連続７日間、少なくとも１日２回、添加物（尿素など）を含まない無刺激の保湿剤（エモリエント剤）を適用し、試験期間中継続することが求められる。

【１５５１】

最大３５０名の患者（各処置アーム当たりおよそ７０名）が登録される。ベースラインで適格基準を満たし続けた患者は、５つの処置群（４つの異なるＫＹ１００５レジメンまたはプラセボ）のいずれかに等しい割合（１：１：１：１：１）で無作為化される。

【１５５２】
ベースラインから１６９日目（２４週目）まで、ＩＭＰは以下の用量と間隔で投与される：
・ベースラインに５００ｍｇを負荷（２５０ｍｇを２ｍＬ×２回注射）した後、４週間後に２５０ｍｇをＱ４Ｗで１×２ｍＬ注射する；
または
・ベースラインに２５０ｍｇ（１×２ｍＬの注射として）と１×２ｍＬのプラセボと、４週間後に２５０ｍｇをＱ４Ｗで１×２ｍＬ注射する；
または
・ベースラインに１２５ｍｇ（１×２ｍＬの注射として）と１×２ｍＬのプラセボと、４週間後に１２５ｍｇをＱ４Ｗで１×２ｍＬ注射する；
または
・ベースラインに６２．５ｍｇ（１×２ｍＬの注射として）と１×２ｍＬのプラセボと、４週間後に投与する。
後に６２．５ｍｇをＱ４Ｗで１×２ｍＬ注射する；
または
・ベースラインに２×２ｍＬの注射としてプラセボを、４週間後に１×２ｍＬのプラセボ（０ｍｇ）を与える。
【１５５３】
ベースライン、ＫＹ１００５の負荷用量を受けていない患者にはＫＹ１００５とプラセボの両方を投与し、試験の盲検化を維持する。
【１５５４】
一次解析は、全患者が１１３日目を終了した時点（または終了事象ではより早期に）で行われる。
【１５５５】
プラセボ患者およびＫＹ１００５　６２．５ｍｇ　Ｑ４Ｗ、１２５ｍｇ　Ｑ４Ｗ処置アームに無作為化された患者が、（先行する臨床エビデンスに基づき）意味のある臨床応答を誘発することが期待される用量でＫＹ１００５を受容できるようにするため、２４週目にＥＡＳＩ－７５またはＩＧＡ０／１以上に達しない患者には、ＫＹ１００５　２５０ｍｇ　Ｑ４Ｗを受容する長期延長（ＬＴＥ）試験に登録させる。
【１５５６】
２４週目にＥＡＳＩ－７５以上またはＩＧＡ０／１を達成した患者では、１６９日目（２４週目）の用量前に無作為化が行われる。これは、患者がプラセボを含むベースラインにどの用量群に無作為化されたかにかかわらず行われる。患者は、治療から離脱する群と２４週目以前の用量／間隔を継続する群に３：１で無作為化される。盲検状態を維持するため、休薬アームにランダム化された患者はプラセボをＱ４Ｗで受ける。休薬アームに無作為化された患者のうち、臨床効果を喪失した患者には、ＬＴＥ試験においてＫＹ１００５を再処置する機会が提供される。臨床効果の喪失とは、本試験のどの時点においてもＥＡＳＩ－５０以下が初めて認められた場合と定義する。２８週目以降に臨床効果が喪失した場合、治験責任医師はＫＹ１００５－ＣＴ０５の投与を中止するか、ＬＴＥ試験に移行するかを選択することができる。２８週目から臨床効果が喪失し、ＫＹ１００５による再処置が適切と判断された場合、患者はその時点でＬＴＥ試験に移行することが許可される（ＬＴＥ試験の組み入れ／除外基準を満たすことが条件）。次の予定日まで待つ必要はない。
【１５５７】
３６５日目（５２週目）に、２４週目以降の期間を終了した患者には、ＬＴＥプロトコールへの登録を検討する機会が与えられる。ＬＴＥの組み入れ基準を満たさない患者、または患者が本試験への参加継続を辞退した場合、あるいはその後のＬＴＥ試験への参加を辞退した患者はすべて、４４９日目（６４週目）まで８４日間の安全性フォローアップが追加され、その後本試験から解放される。最終用量は３３７日目までとし、安全性フォロ

ーアップはＫＹ１００５最終用量後１１２日間とする。
【１５５８】
皮膚生検下位試験に登録される患者の最大約３分の１（３０％）で皮膚パンチ生検（５ｍｍ）が行われる。これは選択された部位で行われる。病変部と非病変部の試料はベースラインで採取され、病変部の試料は１１３日目に要求される。
【１５５９】
全体的な試験計画を図２６に示す。
【１５６０】
患者および組み入れ基準
最大３５０名の患者（ベースラインで処置アーム当たりおよそ７０名の患者）が無作為化される。
【１５６１】
本試験に参加するためには、患者は以下のすべての参加基準を満たさなければならない：
１．ベースラインに米国皮膚科学会合意基準［Ｅｉｃｈｅｎｆｉｅｌｄら、２０１４］で定義されたＡＤを１年以上有する成人（１８～＜７５歳）。
２．スクリーニング訪問時のＥＡＳＩが１２以上、ベースラインのＥＡＳＩが１６以上。
３．ベースラインのＩＧＡが３または４。
４．ベースラインの体表面積（ＢＳＡ）の１０％以上がＡＤに関与。
５．ベースラインの最悪／最大そう痒症ＮＲＳが≧４。ベースラインの最悪／最大そう痒感ＮＲＳの１日週平均値は、ベースライン訪問直前の連続７日間から算出する。７日間中、最低４日間のスコアが必要である。
６．ベースライン前６ヶ月以内に、局所処置の応答が不十分であったかまたは不適応であった、文書化された既往歴がある。
７．ベースライン前の最低連続７日間、少なくとも１日２回、無刺激の局所エモリエント剤（単純な保湿剤、または添加剤［尿素など］）を安定的に適用しなければならなかったこと。
８．ベースライン直前７日間のそれぞれのＮＲＳ（そう痒症）収集を含む患者質問票の完了が可能であること。無作為化予定日の直前７日間に少なくとも４回のスコア報告が毎日ない患者については、この要件を満たすまで無作為化を延期すべきであるが、スクリーニングの最長期間である２８日を超えないこと。
９．皮膚生検採取のために選択された施設の患者：（皮膚生検下位研究に登録された患者のおよそ３分の１（３０％）まで）、必要な時点で皮膚生検を提供することができ、その意思がある。
【１５６２】
除外基準
以下の除外基準のいずれかに該当する患者は試験から除外される：
１．ＩＭＰ初回投与前（ベースライン）に以下のいずれかの処置を受けていること：
・４週間以内に全身性コルチコステロイド、およびカルシニューリン阻害薬（タクロリムスおよびシクロスポリン）；
・４週間以内にロイコトリエン阻害剤；
・ベースライン前４週間以内に、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、メトトレキサート、シクロスポリン、ダプソン、免疫グロブリン静注、キネレット（アナキンラ）、エンブレル（エタネルセプト）、またはこの除外基準で言及されていない他の免疫抑制剤の使用；
・ベースライン前１２週間以内に、インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、アバタセプト、トシリズマブ、セルトリズマブ、セクキヌマブ、ＩＦＮ－γ、ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）阻害薬、デュピルマブ、およびこの除外基準または上記の除外基準に言及されていない他の生物製剤または標的合成疾患修飾薬、ならびにプラズマフェレーシスの

使用；
・ベースライン前６ヶ月以内（抗ＣＤ２０薬によるＢ細胞の再構成が記録されている場合はより短い期間）にリツキシマブ、オファツムマブ、他の長時間作用型生物製剤などの抗ＣＤ２０薬の使用；
・７日以内に局所コルチコステロイド、タクロリムスまたはピメクロリムス、または局所ホスホジエステラーゼ－４（ＰＤＥ４）阻害剤；
・２週間以内に添加物（尿素、フィラグリンなど）を含む処方箋または非処方箋による保湿剤；
・３ヶ月以内にデュピルマブ（ａＩＬ－４Ｒα）；
・抗ＯＸ４０、抗ＯＸ４０Ｌ　ｍＡｂを過去に使用したことがある；
・ｔ１／２が不明な場合、５半減期以内またはＰＤ効果の限界もしくは３ヶ月以内のＡＤまたは他の状態の処置に対する治験薬治療。
２．ベースラインの体重が＜４０ｋｇまたは＞１５０ｋｇ。

【１５６３】
その他、この種の試験の標準的な組み入れ／除外基準が用いられる。

【１５６４】
治験薬製品
ＩＭＰはＫＹ１００５（ＳＡＲ４４５２２９）またはプラセボである。

【１５６５】
ＫＹ１００５薬物製品は１２５ｍｇ／ｍＬの液剤として製剤化される。

【１５６６】
ＫＹ１００５　１２５ｍｇ／ｍＬの薬物製品は、公称充填量１ｍＬの２ｍＬタイプ１透明ガラスバイアルに無菌的に充填され、ＦｌｕｏｒｏＴｅｃコーティングされたストッパーで密封され、オーバーキャップで圧着され、容器閉鎖の完全性を保証する。

【１５６７】
適合するプラセボは、盲検化を維持するために、ＫＹ１００５を一定量で適切な用量濃度に希釈するために使用される。

【１５６８】
治療レジメン
患者は、図２６のスキームに従って、１日目から３３７日目（４８週目）まで４週間毎に試験処置を受けることができる。

【１５６９】
【表３６】

表31: 処置レジメン

アーム	1日目		29日目～169日目			169日目に≧EASI-75を達成したかまたはIGA0/1を得た患者の169日目～365日目		
	IMP	用量(mg)	頻度	用量(mg)	頻度	IMP	用量(mg)	頻度
1	KY1005	500 mg (2 x 250 mg)	Q4W	250 mg	Q4W	KY1005	250 mg	Q4Wまたは
						PBO	0	Q4W
2	KY1005	250 mg + PBO負荷	Q4W	250 mg	Q4W	KY1005	250 mg	Q4Wまたは
						PBO	0	Q4W
3	KY1005	125 mg + PBO負荷	Q4W	125 mg	Q4W	KY1005	125 mg	Q4Wまたは
						PBO	0	Q4W
4	KY1005	62.5 mg + PBO負荷	Q4W	62.5 mg	Q4W	KY1005	62.5 mg	Q4Wまたは
						PBO	0	Q4W
5	プラセボ	NA + PBO負荷	Q4W	NA	Q4W	PBO	0	Q4Wまたは
						PBO	0	Q4W

IMP=治験用医薬品;PBO=プラセボ;NA=該当せず;Q4W=4週間毎。

【１５７０】
すべての試験処置レジメンを表３１に示す。無作為化は１日目の注射前に行われ、≧ＥＡＳＩ７５またはＩＧＡ０／１を達成した場合は１６９日目の注射前に再度無作為化が行われる。
【１５７１】
２４週目にＥＡＳＩ－７５が２またはＩＧＡ０／１に達した患者を、１６９日目（２４週目）から３６５日目（５２週目）まで、３：１で無作為化し、休薬または２４週目以前の投与を継続する。
【１５７２】
休薬群にランダム化された患者はプラセボをＱ４Ｗで受容する。休薬群に無作為化されなかった患者は、２４週目以前の用量／間隔を継続受容する。
【１５７３】
１６９日目からの再ランダム化は、最終的なデータベースロックの後まで、チーム、試験実施施設、患者にはコード化されない。２４週目にＥＡＳＩ－７５が２またはＩＧＡ０／１を達成できなかった患者はＬＴＥに登録され、ＫＹ１００５　２５０ｍｇをＱ４Ｗで受ける可能性がある。
【１５７４】
ＫＹ１００５およびプラセボの全用量は２．０ｍＬで投与される。ベースラインには、盲検の完全性を維持するため、２×２ｍＬの注射を行う。
【１５７５】
ＩＭＰの投与
ベースライン訪問においてのみＳ．Ｃ．注射を２回投与する。残りのすべての訪問では、１回の注射を行う。ＫＹ１００５または適合するプラセボを腹部にＳ．Ｃ．注射する。皮膚の関与の程度により腹部へのＩＭＰ投与が不可能な場合は、大腿外側部を選択することができる。
【１５７６】
処置期間
ＫＹ１００５または適合するプラセボを投与された患者はすべて無作為化され、１日目から試験処置を開始する。患者はまず、１１３日目（第１６週）の主要有効性解析に先立ち、ＩＭＰのＳ．Ｃ．注射を受ける（１、２９、５７、８５日目および１１３日目）。その後、処置は１６９日目（第２４週）まで継続される。５００ｍｇの負荷と２５０ｍｇのＱ４Ｗでの処置を受けた患者は、１日目に２５０ｍｇＳ．Ｃ．注射を２×２ｍＬ受け、２９日目に２５０ｍｇをＱ４Ｗで開始する。残りの処置アームでは、割り当てたＫＹ１００５用量を２ｍＬ注射として受け、１日目にプラセボを２ｍＬ注射して盲検状態を維持し、２９日目に割り当てたＫＹ１００５またはプラセボをＱ４Ｗ用量で開始する。
【１５７７】
２４週目にＥＡＳＩ－７５が２またはＩＧＡ０／１に達した患者は、注射前１６９日目（２４週目）に休薬アーム（プラセボをＱ４Ｗで受ける）に無作為化されるか、または２４週目以前の用量のままとされる。
【１５７８】
したがって、処置期間は３６５日目（５２週目）までとなり、２４週目にＥＡＳＩ－７５が２またはＩＧＡ０／１に達した患者については、ＬＴＥ試験に登録されない限り、３３７日目に最終用量が投与される。
【１５７９】
２４週目にＥＡＳＩ－７５が２またはＩＧＡ０／１に達しなかった患者は、１６９日目にＬＴＥに移行する可能性がある。
【１５８０】
バックグラウンド療法
患者には、ベースライン訪問前の最低連続７日間、１日２回、安定した用量の無刺激の局所エモリエント剤（単純な保湿剤）を適用し、試験参加期間中、同じ用量のエモリエン

ト剤を１日２回継続することが要求される。
【１５８１】
皮膚の乾燥を適切に評価するために、各臨床訪問の少なくとも８時間前からは、評価のために指定された非病変皮膚領域に保湿剤を適用すべきではない。
【１５８２】
患者は、コルチコステロイドや尿素（低濃度であっても）などの添加物を含有しないものであれば、処方薬、市販薬または一般購入品のどのようなシンプルな保湿剤でも使用することができる。添加物（例：尿素、フィラグリン）を含む処方箋および非処方箋の保湿剤は、最初のＩＭＰ投与（ベースライン）前２週間以内または試験期間中は使用できない。
【１５８３】
有効性評価
ＡＤ処置におけるＫＹ１００５の有効性は、ＥＡＳＩ、ＩＧＡ、ＳＣＯＲＡＤ指数および罹患ＢＳＡの変化を用いて評価する。治験責任医師による評価は、個々の患者について毎回同じ評価者が実施する。患者報告アウトカムは、ＰＯＥＭ、ＤＬＱＩ、ＨＡＤＳ、ＡＤＣＴおよびそう痒症についてのＮＲＳを用いて評価される。患者は、インターネットに接続可能なデバイス（コンピューター、携帯電話、タブレット端末など）を使用し、有効な場合には現地語でＰＲＯを記録する電子日記に記入することが求められる。患者は受診時に電子日記を持参し、コーディネーターと確認する。患者には、最終診察日まで日誌の記入を続けることが推奨される。
【１５８４】
可能であれば、試験実施施設で実施されるＰＲＯ評価は、他の試験評価および試験薬投与が完了する前に患者が完了する。実施されるＰＲＯ評価には、ＥＡＳＩ、ｖ－ＩＧＡ、ＳＣＯＲＡＤ指数、アトピー性皮膚炎へのＢＳＡ関与、ＰＯＥＭ、ＤＬＱＩ、そう痒症についてのＮＲＳが含まれる（これらのＰＲＯ評価の説明については、実施例２を参照されたい）。
【１５８５】
アトピー性皮膚炎制御ツール（ＡＤＣＴ）
ＡＤＣＴは、ＡＤの病勢制御を測定するための、７日間想起の有効な６項目の評価項目である。以下の領域が評価される－症状の全体的な重症度、強いかゆみのエピソードの頻度、かゆみの煩わしさの重症度、睡眠への影響の頻度、日常生活への影響の重症度、気分や感情への影響の重症度。各項目は０点（全くない）から４点（極端）まで採点される。ＡＤが「制御できない」患者を識別するための最適な閾値として、７点以上の合計スコア（項目のスコアを加算することで得られる）が検証中に特定された。
【１５８６】
病院不安および抑うつスケール（ＨＡＤＳ）
ＨＡＤＳは、過去１週間の不安と抑うつの状態を評価するために使用される、有効な１４項目の患者報告アウトカム尺度である。
【１５８７】
薬物動態学的手順
血液試料はＫＹ１００５測定のために定期的に採取される。薬物動態およびＡＤＡ試料は、プラセボ投与患者を含む全患者から採取する。
【１５８８】
ＫＹ１００５の血清濃度は、検証済みの酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）生物解析法を用いて、試験中に採取された血液試料から評価される。解析方法および手順は、試料解析開始前に確定される解析計画に記載される。
【１５８９】
以下のＰＫ値は、ＫＹ１００５を投与された各患者およびＫＹ１００５の全レジメンについて導出される：
初回投与後、またはサンプリングが可能なあらゆる投与後のC_{max}。サンプリングが

可能な場合、あらゆる用量後のピーク濃度。
１回目の後、またはサンプリングが可能な場合はあらゆる用量後のｔｍａｘ。
１回目、２回目、３回目、４回目、およびサンプリングが可能な場合はあらゆる用量後のＣｍｉｎ。
【１５９０】
抗薬物抗体の手順
血液試料は抗ＫＹ１００５抗体アッセイのために定期的に採取される。抗ＫＹ１００５抗体の血清力価は、有効な生物学的解析法を用いて試験中に採取された血液試料で評価される。必要に応じて、陽性ＡＤＡ試料の特性評価（ＫＹ１００５中和能など）を行う。
【実施例６】
【１５９１】
中程度から重度のアトピー性皮膚炎を有する患者に関する第２ａ相無作為化プラセボ対照試験において、新規の非欠失性抗ＯＸ４０リガンド（ＯＸ４０Ｌ）ｍＡｂであるＫＹ１００５による処置によりＩＬ－１３の血清レベルが低下する。
方法
血清は試験中に採取された（Ｐｈ２ａ単剤療法、ＮＣＴ０３７５４３０９、Ｋｙｍａｂが資金提供した、１６週間、二重盲検、ＲＣＴ）。８９名の中程度から重度のＡＤ患者を、ＫＹ１００５低用量（ＫＹ１００５－Ｌｏ、負荷量２００ｍｇ／維持量１００ｍｇ、Ｑ４Ｗ）、高用量（ＫＹ１００５－Ｈｉ、５００ｍｇ／２５０ｍｇ、Ｑ４Ｗ）またはプラセボ（ＰＢＯ）に１：１：１で無作為化した。疾患の重症度はＥＡＳＩで測定した。血清ＩＬ－１３レベルは１分子免疫測定法（Ｓｉｍｏａ）により決定した。
【１５９２】
結果
ＫＹ１００５を投与された８８名の対象のうち、５９名がＷ１６時点で評価可能であった。ＫＹ１００５は良好な忍容性を示し、安全性プロファイルは特筆すべきものではなかった。Ｗ１６時点におけるベースラインからのＥＡＳＩの平均変化％（ＢＬ）は、ＫＹ１００５－Ｌｏ群で－８０．１％、ＫＹ１００５－Ｈｉ群で－６９．９％であったのに対し、ＰＢＯ群では－４９．４％であった（それぞれｐ＝０．００９、０．０７２）。ＩＬ１３に群間差は認められなかった。ＩＬ－１３値はＢＬ時の重症度と相関していた（ｒ＝０．４７８４、ｐ＜０．０００１）。ＩＬ１３レベルの有意な低下は、ＫＹ１００５を投与した患者（Ｌｏ　ｐ＜０．０００１；Ｈｉ　ｐ＝０．０００３）ではＷ１６で観察されたが、ＰＢＯでは観察されなかった（ｐ＝０．１５５８）。
【実施例７】
【１５９３】
ＫＹ１００５－ＣＴ０２：血清タンパク質の解析
試験概要
ＩＬ－２２、ＩＬ－１３、ＩＬ－３１およびＩＬ－１７Ａは、ＥＡＳＩスコアを用いて測定された疾患の重症度と有意に関連することが確認された。１１３日目のＫＹ１００５およびプラセボ投与による血清タンパク質レベルの処置誘発性変化を評価したところ、ＩＬ－２２、ＩＬ－１３、ＩＬ－３１およびＩＬ－１７ＡがＫＹ１００５処置により有意に変化することが判明した。ＩＬ－２２、ＩＬ－１３、ＩＬ－３１およびＩＬ－１７ＡはＫＹ１００５により影響を受けるが、プラセボ処置では影響を受けないことが判明し、これらのタンパク質がＫＹ１００５により特異的に影響を受けることが示唆された。
【１５９４】
試験目的
Ｏｌｉｎｋ技術は、少量の試料で多くのタンパク質の血清レベルを並行して評価する手段を提供する。ＩＬ－１７ＡはＯｌｉｎｋを用いて定量された。さらに、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２およびＩＬ－３１の血清レベルが、高感度Ｓｉｍｏａ技術を用いて解析された。この試験の目的は、ＫＹ１００５処置によって影響を受ける循環バイオマーカーを特定することであった。

【１５９５】
患者コホート
ＫＹ１００５－ＣＴ０２に登録された全患者から血清試料が採取された。全患者からベースライン（試験開始１日目）、２９日目、１１３日目に血清が採取された。延長試験期には、さらに１６９日目と２５３日目に、奏効者（＝１１３日目の主要エンドポイントでｖＩＧＡスコアが０または１に達した患者）のみから血清試料が採取された。
【１５９６】
ＳＩＭＯＡ解析には合計２６４個の試料を使用。１０名の患者から採取した試料は、臨床スコア（ＥＡＳＩ、ＳＣＯＲＡＤ、ｖＩＧＡ）に依存しない解析にのみ使用した。５つの試料はすべてのアッセイに十分な量を含有していなかった。ＩＬ－１３およびＩＬ－２２レベルは対数正規分布であるため、すべての統計学的検定は対数変換されたデータに対して行われた。
【１５９７】
血清採取
臨床現場では、静脈穿刺により５ｍＬのＳＳＴ血清（ゲル）－バキュテイナー管（ＢＤ）に採血した。採血直後、抗凝固剤の溶解を確実にするため、チューブを逆さまにして８～１０回、非常に静かに撹拌した。血液が凝固するのを待つため、チューブは直立した状態で周囲温度に約３０分間放置した。その後、血清（ゲル）－バキュテイナーを、スイングバケット遠心機（あれば）を用いて、２５００ｇ、周囲温度で１０分間遠心した。その後、少なくとも３００μＬの上清血清を、新しいピペットを用いて黄色のスクリューキャップ付き２ｍＬクライオピュアチューブ４本それぞれに注意深く移した。赤血球の混入は厳重に避けた。コンタミネーションが発生した場合は、試料を再度遠心分離しなければならなかった。すべてのアリコートは、－８０℃の冷凍庫（少なくとも－７０℃以下の温度を確保）に立てて保存した。ＬＫＦへのドライアイス輸送が手配される前に、来院時の特定データが凍結血清試料の保管リストに記録された。試料はＬＫＦで保管され、解析のためにＯｌｉｎｋとＭｙｒｉａｄ　ＲＢＭ（Ｓｉｍｏａ）に発送された。
【１５９８】
Ｏｌｉｎｋアッセイ
血清試料はドライアイスでＯｌｉｎｋに輸送され、検査まで－８０℃で保存された。試料は３バッチに分けて解析された。解凍後、各試料４０μＬを９６ウェルプレートに無作為に分注した。各試料および各パネルにつき１μＬを、Ｏｌｉｎｋパネルを用いてタンパク質の血清レベルを定量するために使用した。
【１５９９】
Ｏｌｉｎｋ試薬は、Ｐｒｏｘｉｍｉｔｙ　Ｅｘｔｅｎｓｉｏｎアッセイ技術に基づいており、抗原特異的オリゴヌクレオチド標識抗体プローブ対によってタンパク質を検出することができる。ＰＣＲレポーター配列は近接依存性ＤＮＡ重合イベントによって形成される。このＰＣＲレポーター配列は増幅され、Ｆｌｕｉｄｉｇｍ（登録商標）ＢｉｏＭａｒｋＴＭ　Ｉ１Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍを用いたリアルタイムＰＣＲで検出および定量される。このアッセイは、９６ｘ９６　Ｄｙｎａｍｉｃ　Ａｒｒａｙ（商標）ＩＦＣを使用してマルチプレキシングを行い、ＩＦＣローダーで９６ｘ９６　Ｄｙｎａｍｉｃ　Ａｒｒａｙ　ＩＦＣを負荷することにより、洗浄工程を必要としない均質な９６ウェルフォーマットで実施される。内部コントロールは各試料に追加され、２つのイムノアッセイ対照、１つの伸長対照、１つの検出対照、および伸長および読み出し工程をモニターし、試料間および異なるラン間のデータを正規化するために使用される１つの外部プレート間対照が含まれる。
【１６００】
解析結果は、ｌｏｇ２スケールでＮｏｒｍａｌｉｓｅｄ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　ｅＸｐｒｅｓｓｉｏｎ（ＮＰＸ）単位で表示される。ＮＰＸ単位は、内部コントロールに基づく正規化後の伸長反応リードアウトから生成され、血清タンパク質レベルの相対定量（絶対定量ではありません）を可能にする。

【１６０１】
パネルアッセイ　　ユニプロトＩＤ　ＯＬＩＮＫＩＤ
Ｏｌｉｎｋ炎症（ｖ．３０２２）ＩＬ－１７Ａ　Ｑ１６５５２　　ＯＩＤ００４８５
【１６０２】
Ｓｉｍｏａアッセイ
　血清試料はすべて、検査まで－７２℃以下で保存した。試料は室温で解凍し、ボルテックスし、３７００×ｇで５分間スピンして清澄化し、マスター９６ウェルプレートに移し、必要な最終希釈率まで希釈した。アッセイはＱｕａｎｔｅｒｉｘの完全自動化イムノアッセイプラットフォームを用いて処理された：
Ｓｉｍｏａ　ＨＤ－１／ＨＤ－Ｘ解析器と単一分子アレイ（Ｓｉｍｏａ）技術。すべてのインキュベーションはＳｉｍｏａ　ＨＤ－１／ＨＤ－Ｘ解析器内を常温に保る。捕捉抗体がコンジュゲートした常磁性ビーズを標準物質、試料、対照およびビオチン化検出剤と共にインキュベートした。その後、ビーズを洗浄し、ストレプトアビジン－β－ガラクトシダーゼ（ＳβＧ）とインキュベートした。最終洗浄後、ビーズをＳβＧ（レゾルフィンβ－ガラクトピラノシド）と共にＳｉｍｏａディスクに負荷した。
【１６０３】
　蛍光シグナルは標準曲線と比較され、各試料について標的解析物の量が決定された。データはＭｙｒｉａｄ　ＲＢＭが開発した独自のソフトウェアを用いて解釈された。各アッセイにおいて、各試料プレートにはキャリブレーターとコントロールの両方が含まれていた。８点キャリブレーターは、各プレートの最初と最後の列に標準曲線を形成するために使用された。３つの濃度レベルの対照を二連でランした。標準曲線、対照および試料のＱＣを実施し、アッセイ性能が適切であることを確認した。
【１６０４】
　ＱＨＳＰ－ＩＬ－１３　Ｓｉｍｏａ（商標）超高感度アッセイは、Ｍｙｒｉａｄ　ＲＢＭ（ＭＲＢＭ）がＱｕａｎｔｅｒｉｘの全自動免疫アッセイプラットフォームを使用して開発したもので、上記の工程に従い、最大１５０μＬの血清を使用して実施した。ＱＨＳＰ－ＩＬ－２２　Ｓｉｍｏａ（商標）超高感度アッセイは、Ｍｙｒｉａｄ　ＲＢＭ（ＭＲＢＭ）がＱｕａｎｔｅｒｉｘの全自動免疫アッセイプラットフォームを使用して開発したもので、上記の工程に従い、最大１００μＬの血清を使用して実施する。
【１６０５】
　ＱＨＳＰ－ＩＬ－３１　Ｓｉｍｏａ（商標）超高感度アッセイは、Ｍｙｒｉａｄ　ＲＢＭ（ＭＲＢＭ）がＱｕａｎｔｅｒｉｘの全自動免疫アッセイプラットフォームを使用して開発したもので、上記の工程に従い、最大１００μＬの血清を使用して実施した。（キットのロット番号：Ｋ１５８５９－ＱＨＳＰ－ＩＬ－３１）。ＩＬ－３１レベルは、同じ患者からの対応するベースライン試料がまだ利用可能である場合に限り、残された血清試料で定量された（ｎ＝２３０、ベースライン試料がないため９つの試料は除外された）。
【１６０６】
【表３７】

表 **32: Simoa** アッセイの仕様

アッセイ	N	単位	希釈率	LDD	LLOQ	ULOQ	ダイナミックレンジ
IL-13	260	pg/mL	1:2	0.10	0.099	500	0.099-500
IL-22	264	pg/mL	1:4	0.024	0.047	120	0.024-120
IL-31	232	pg/mL	1:4	0.033	0.024	400	0.024-400

【１６０７】
データ解析
　アッセイ結果はＯｌｉｎｋから得た。ＳｉｍｏａデータはＭｙｒｉａｄ　ＲＢＭからＥｘｃｅｌの表形式で入手した。患者の反応情報は、臨床的な「ａｄｒｓ．ｘｐｔ」Ａｄａｍ　ＳＡＳデータセットから抽出した。

【１６０８】
解析は、統計コンピューター言語Ｒ（バージョン４．０．２）を用いて行った。
【１６０９】
Ｏｌｉｎｋデータの処理とバッチ正規化は、Ｏｌｉｎｋ　Ｐｒｏｔｅｏｍｉｃｓによって書かれたＯｌｉｎｋＡｎａｌｙｚｅ　Ｒパッケージを使って行った。Ｏｌｉｎｋデータの３つのスプレッドシートは、「ｒｅａｄ＿ＮＰＸ」関数を用いてＲにロードされた。得られた３つのデータオブジェクトを結合し、「ｏｌｉｎｋ＿ｎｏｒｍａｌｉｚａｔｉｏｎ」関数を用いてバッチ補正を行った。バッチ補正はブリッジング試料を使用し、２段階のプロセスで行われた。バッチ２と３は、バッチ１と別々に正規化され、バッチ２と３の試料の値が変更された。その後、３つのバッチを１つのデータセットに結合した。最初のバッチ補正の後、残留バッチ効果が観察された。この影響を除去するために、ｌｉｍｍａ関数「ｒｅｍｏｖｅＢａｔｃｈＥｆｆｅｃｔ」を用いて追加のバッチ補正を行った。Ｌｏｇ２変換したＳｉｍｏａデータをＯｌｉｎｋデータと一緒に解析した。
【１６１０】
線形モデルは、ｂａｓｅ－Ｒ関数「ｌｍ」を用いて１１３日目までのすべての時点について実行した。Ｕｎｉｆｏｒｍ　Ｍａｎｉｆｏｌｄ　Ａｐｐｒｏｘｉｍａｔｉｏｎ　ａｎｄ　Ｐｒｏｊｅｃｔｉｏｎ（ＵＭＡＰ）次元削減プロットは「ｕｍａｐ」パッケージで行った。すべてのプロットは、「Ｔｈｅ　Ｇｒａｍｍａｒ　ｏｆ　Ｇｒａｐｈｉｃｓ」にインスパイアされた「ｇｇｐｌｏｔ２」データ可視化パッケージを使用して生成された。
【１６１１】
結果
総ＩｇＥ、Ｔｈ２関連サイトカインであるＩＬ－１３およびＩＬ－３１、Ｔｈ２２関連サイトカインであるＩＬ－２２の１６週目の血清レベルが、プラセボ群と比較して、アムリテリマブ高用量群および低用量群で、ベースラインと比較して有意に低下した。延長試験では、アムリテリマブ最終用量から２４週間後にｖＩＧＡ０／１の状態を維持した患者において、１６週目までの総ＩｇＥ、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２の処置依存的な低下が３６週目までほぼ維持された。
【１６１２】
血清タンパク質レベルと臨床的疾患重症度との関連
【１６１３】
【表３８】

（表33）：KY1005とプラセボとの間で有意に異なる血清タンパク質の変化

		29日目		113日目	
タンパク質ID	タンパク質	推定値	Unadj.p	推定値	Unadj.p
Simoa_IL13	IL13	-0.50261	0.025623	-0.66645	0.103372
Simoa_IL31	IL31	-0.38903	0.220672	-1.46837	0.018847

【１６１４】
２９日目および１１３日目におけるＫＹ１００５処置患者とプラセボ患者との血清タンパク質レベルの変化の差を評価した。２つの時点の少なくとも１つにおいて未調整のｐ値＜０．０５が認められたタンパク質を表３３に示す。タンパク質は、２９日目におけるプラセボ群とＫＹ１００５処置群間のタンパク質の変化の差の大きさ（推定値）で並べた。プラセボと比較してＫＹ１００５で減少したタンパク質を示す。
【１６１５】
図３１Ａ～３１Ｂ：疾患の重症度に関連するタンパク質。
【１６１６】
ＩＬ－２２およびＩＬ－１３タンパク質レベルは、ベースライン（１列目）のＥＡＳＩスコアと有意な関連（ＦＤＲ　ｐ値＜０．０５）を示した。この関連は２９日目および１

１３日目でも維持されていた。決定係数Ｒ２とｐ値は線形モデルを用いて算出した。各ドットは患者の試料を表し、青色の線は線形回帰直線を表し、９５％信頼区間は灰色で示されている。ＥＡＳＩスコアと血清タンパク質レベル（ＥＡＳＩ　ＮＰＸ）の間で線形モデリングが行われた。ベースライン試料の解析により、ベースラインのＥＡＳＩスコアとインターロイキン（ＩＬ）－２２およびＩＬ－１３の血清レベルとの間に有意な関連（ＦＤＲ　ｐ値＜０．０５）が認められた（図３１Ａおよび３１Ｂ；表３４）。

【１６１７】

１１３日目までの全試料を解析に含めて標本サイズを増やしたところ、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２およびＩＬ－１７Ａが、本発明者らのコホートにおけるＡＤ疾患の重症度と有意に（ＦＤＲ＜０．０５）関連していることが分かった（表３５）。この２回目の解析のトップヒットは、やはりＩＬ－２２とＩＬ－１３であり、これらはすべての時点でＥＡＳＩ重症度スコアと正の相関を示した（図３１Ａおよび３１Ｂ）。

【１６１８】

【表３９】

表34: IL-13およびIL-22はベースラインで疾患重症度と関連している

タンパク質ID	タンパク質	推定値	Unadj P	FDR
Simoa_IL22	IL22	3.3603	1.10E-06	0.000289
Simoa_IL13	IL13	4.092481	0.000155	0.020401

ベースラインのEASIスコア(EASI)と血清タンパク質レベル(NPX)との間で線形モデリング(EASI～NPX)を実施した。FDR p値<0.05のタンパク質を示す。

【１６１９】

【表４０】

表35: IL-13、IL-22およびIL-17Aは、ベースライン、29日目および113日目に疾患重症度と関連している

タンパク質ID	タンパク質	推定値	Unadj P	FDR
Simoa_IL22	IL22	5.930553	7.17E-13	1.30E-10
Simoa_IL13	IL13	7.79846	9.88E-13	1.30E-10
OID00485	IL-17A	9.815526	0.000145	0.001529

ベースライン、29日目および113日目の血清タンパク質レベル(NPX)とこれらの時点でのEASIスコア(EASI)との間で線形モデリング(EASI～NPX+SUBJID)を実施した。FDR p値<0.05のタンパク質を示す。

【１６２０】

ＫＹ１００５に誘導される血清タンパク質レベルの変化

ＫＹ１００５の潜在的な処置効果をさらに調べるために、ＫＹ１００５を投与した患者におけるベースラインから１１３日目のタンパク質レベルの時間的変化を解析した。この解析に基づき、タンパク質ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７ＡおよびＩＬ－３１が、ＫＹ１００５治療によりＤ１１３で有意に変化したことが認められた（ＦＤＲ　ｐ値＜０．０５；表３６；図３２Ａ～Ｃおよび図４２）。

【１６２１】

【表４１】

表36: IL-13、IL-22、IL-17AおよびIL-31はKY1005およびプラセボによる処置で低減する

タンパク質ID	タンパク質	推定値	KY1005 Unadj P	FDR	推定値	プラセボ Unadj P	FDR
Simoa_IL13	IL13	-1.37953	5.70E-10	7.52E-08	-0.71307	0.061703	0.191642
Simoa_IL22	IL22	-1.81296	3.82E-10	7.52E-08	-0.69007	0.191019	0.327462
OID00485	IL-17A	-0.37636	0.000405	0.00668	-0.236	0.223961	0.353614
Simoa_IL31	IL31	-1.78224	6.32E-07	2.39E-05	-0.31386	0.541913	0.656261

29日目と113日目におけるKY1005処置患者とプラセボ処置患者のベースラインと比較した変化の統計解析を実施した。KY1005患者とプラセボ患者では、113日目においてベースライン時と比較してタンパク質に変化が認められ、unadj.p値<0.05であった。

【１６２２】

ＫＹ１００５処置によるＩｇＥの変化

ＫＹ１００５－ＣＴ０２（ＮＣＴ０３７５４３０９）の一環として、血清中の免疫グロブリンクラスＥ（ＩｇＥｓ）を定量した。血清試料はＣＯＢＡＳ　Ｍｏｄｕｌａｒ　Ａｎａｌｙｔｉｃｓ　Ｅ１７０でＥｌｅｃｓｙｓ　ＩｇＥ　ＩＩキット（カタログ番号０４８２７０３１－１９０）を用い、製造元の指示に従って測定した。

【１６２３】

ＩｇＥレベルは処置群間で均質に分布し、群間で有意差は認められなかった。このプロットはまた、文献で報告されているように、中程度から重度のＡＤ患者は正常値よりも高いＩｇＥレベルを示し、本発明者らのコホートではＩｇＥレベルが１００ＩＵ／ｍＬを超える患者が約８８％いることを確認した。ＩｇＥレベルとＥＡＳＩスコアとの間には、弱いが有意な相関が認められた。

【１６２４】

ＫＹ１００５の２用量とプラセボを比較するため、ベースライン、２９日目、１１３日目（主要エンドポイント）のＩｇＥレベルを投与群別にプロットした。ＫＹ１００５の両投与量とも１１３日目に循環ＩｇＥレベルの有意な低下を誘導し、ＫＹ１００５低用量群では２９日目に既にＩｇＥの有意な低下が明らかであった。

【１６２５】

最後に、フォローアップ期間（時点：２９、１１３、１６９および２５３日目）におけるＫＹ１００５に依存したＩｇＥレベルの低下の持続性が評価され、すべての利用可能な時点（ベースライン、２９、１１３、１６９および２５３日目、またはベースライン、４、１６、２４および３６週目）の生のＩｇＥ値が、すべての処置アーム毎にプロットされた。図４１（Ａ）に示されているように、ＫＹ１００５で処置された患者は、試験の活動期間中に達成されたＩｇＥレベルの持続的な低下を示し、これは、ベースラインからの倍数変化および生のＩｇＥ値をプロットしたときの両方で明らかであった。

【１６２６】

さらに、１１３日目に奏効者（ｖＩＧＡ　０～１）と考えられるＫＹ１００５で処置した患者は、１１３日目までにＩｇＥレベルが有意に低下し（ベースライン比）、その後２５３日目まで低下し続けたことが実証された。非奏効者もまた、１１３日目にＫＹ１００５に応答してＩｇＥレベルの低下を実証した（奏効者よりも有意ではなかったが）。ＩｇＥレベルの低下は、コホートにおける臨床スコアの改善と有意な相関は認められなかった。

【１６２７】

血清バイオマーカー（総ＩｇＥ、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－３１）に対するアムリテリマブの効果

血清中の（Ａ）ＩｇＥ、（Ｂ）ＩＬ－１３、（Ｃ）ＩＬ－２２および（Ｄ）ＩＬ－３１の処置レジメンによる経時的なベースラインからの倍率変化が図４１に示されている。１

６週目までに、ベースラインおよび１６週目または処置中の代替的な少なくとも２つの時点でのバイオマーカーデータを有するすべての患者が含まれた。試験を延長するために、１６週目にｖＩＧＡ０／１に達した患者のみ（ｗ１６奏効者）が含まれた。処置レジメン毎のベースラインからのｌｏｇ１０変換された倍率変化に対するダネットの多重比較検定を用いる事後線形混合効果モデル（ｎｓ　有意差なし、＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ，０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１）。中央値＋９５％信頼区間；ｘ軸上に示された標本サイズ。

【１６２８】

プラセボとは異なり、ＫＹ１００５はＤ１１３でＩｇＥ、ＩＬ－１３およびＩＬ－２２の血清濃度を有意に低下させ、それはＤ２５３まで維持された。

【１６２９】

結論

ベースライン、２９、１１３、１６９および２５３日目の全患者において、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－３１およびＩＬ－１７Ａの血清濃度を、ＯｌｉｎｋとＳｉｍｏａの技術を併用して定量した。

【１６３０】

ベースラインのＩＬ１３およびＩＬ２２レベルと臨床スコア（ＥＡＳＩ／ＳＣＯＲＡＤ）との間に有意な正の相関が示された。Ｄ１１３におけるＩＬ１３／ＩＬ　２２レベルの低下と臨床スコアの低下との間に正の相関が示された。さらに、ＫＹ１００５に応答して、Ｄ１１３における循環ＩＬ　１３／ＩＬ　２２の有意かつ特異的な低下（ベースラインに対して）が観察された。ＫＹ１００５で処置した患者では、ＩＬ　１３／ＩＬ　２２のレベルはＤ　２５３まで低いままであった。

【１６３１】

ＡＤの血清マーカーとＡＤの疾患重症度との相関が観察された。ＥＡＳＩスコアと血清タンパク質レベルとの線形モデリングを用いて、複数の時点にわたって、疾患の重症度とＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－１７Ａまでの間に有意な関連があることが示された。これらのタンパク質は、ベースラインだけでなく、それ以降の時点でも疾患の重症度と正の相関を示した。

【１６３２】

１１３日目のＫＹ１００５およびプラセボ処置による血清タンパク質レベルの変化を評価したところ、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２およびＩＬ－１７ＡがＫＹ１００５処置により有意に変化することが見出された。これらのタンパク質はＫＹ１００５処置により影響を受けるが、プラセボ処置では影響を受けないことが判明し、これらのタンパク質がＫＹ１００５により特異的に影響を受けることが示唆された。

【１６３３】

低用量および高用量のＫＹ１００５処置により、ＩｇＥレベルは有意に低下し、これは両処置群とも２９日目には既に観察可能であり（ＫＹ１００５低用量では統計的に有意であった）、ＫＹ１００５両処置群とも１１３日目には有意であった。

【１６３４】

さらに、１１３日目に奏効者（ｖＩＧＡ　０～１）とされたＫＹ１００５処置患者は、１１３日目までにＩｇＥレベルの有意な低下（ベースライン比）を示し、それは２５３日目まで継続した。ＩｇＥレベルの低下はＫＹ１００５処置に関連している。ＩｇＥレベルはＫＹ１００５処置に対する応答バイオマーカーとして役立つ可能性がある。

【１６３５】

【表４２－１】

配列表

配列番号				
1	10A07		VHヌクレオチド配列	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGTCTTGG TACAGCCGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGTTATATTATGAC TTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG TGGGTCTCAGGTATTAGTGGTAGTGGTGGTGGTAC ATACTACGCAGACTCCATGAAGGGCCGGTTCACCA TCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTG CAGATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCCG TATATTACTGTGCGAAAGATCGGTTAGGTCCGATTA CTTTGGTTCGGGGGGGCTATTACTACGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCT CA
2			VHアミノ酸配列	EVQLVESGGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMTW VRQAPGKGLEWVSGISGSGGGTYYADSMKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRVEDTAVYYCAKDRLGPITLV RGGYYYGMDVWGQGTTVTVSS
3			HCDR1ヌクレオチド配列 (IMGT)	GGATTCACCTTTAGCAGTTATATT
4			HCDR1アミノ酸配列 (IMGT)	GFTFSSYI
5			HCDR2ヌクレオチド配列 (IMGT)	ATTAGTGGTAGTGGTGGTGGTACA
6			HCDR2アミノ酸配列 (IMGT)	ISGSGGGT
7			HCDR3ヌクレオチド配列 (IMGT)	GCGAAAGATCGGTTAGGTCCGATTACTTTGGTTCG GGGGGGCTATTACTACGGTATGGACGTC
8			HCDR3アミノ酸配列 (IMGT)	AKDRLGPITLVRGGYYYGMDV
9			HCDR1ヌクレオチド配列 (KABAT)	AGTTATATTATGACT
10			HCDR1アミノ酸配列 (KABAT)	SYIMT
11			HCDR2ヌクレオチド配列 (KABAT)	GGTATTAGTGGTAGTGGTGGTGGTACATACTACGC AGACTCCATGAAGGGC
12			HCDR2アミノ酸配列 (KABAT)	GISGSGGGTYYADSMKG
13			HCDR3ヌクレオチド配列 (KABAT)	GATCGGTTAGGTCCGATTACTTTGGTTCGGGGGGG CTATTACTACGGTATGGACGTC
14			HCDR3アミノ酸配列 (KABAT)	DRLGPITLVRGGYYYGMDV
15			VLヌクレオチド配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCC GGGCAAGTCAGAGCATTAGCGACTATTTAAATTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGTTCCT GATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGAGTCC CATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACTCTCACCGTCAGCAGTCTGCAACCTGAAGA

【表４２－２】

				TTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTAC CCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAGGGTGGAA ATCAAA
16			VLアミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISDYLNWY QQKPGKAPKFLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTVSSLQPEDFATYYCQQSYSTPRTFGQGTRVEIK
17			LCDR1ヌクレオチド配列 (IMGT)	CAGAGCATTAGCGACTAT
18			LCDR1アミノ酸配列 (IMGT)	QSISDY
19			LCDR2ヌクレオチド配列 (IMGT)	GCTGCATCC
20			LCDR2アミノ酸配列 (IMGT)	AAS
21			LCDR3ヌクレオチド配列 (IMGT)	CAACAGAGTTACAGTACCCCTCGGACG
22			LCDR3アミノ酸配列 (IMGT)	QQSYSTPRT
23			LCDR1ヌクレオチド配列 (KABAT)	CGGGCAAGTCAGAGCATTAGCGACTATTTAAAT
24			LCDR1アミノ酸配列 (KABAT)	RASQSISDYLN
25			LCDR2ヌクレオチド配列 (KABAT)	GCTGCATCCAGTTTGCAAAGT
26			LCDR2アミノ酸配列 (KABAT)	AASSLQS
27			LCDR3ヌクレオチド配列 (KABAT)	CAACAGAGTTACAGTACCCCTCGGACG
28			LCDR3アミノ酸配列 (KABAT)	QQSYSTPRT
29			重鎖ヌクレオチド配列	GAGGTCCAGCTCGTGGAAAGCGGAGGAGTGCTCG TGCAGCCTGGAGGCAGCCTCAGGCTGTCCTGTGC CGCCTCCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACATCATGA CCTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGAAAAGGCCTGGA GTGGGTGTCCGGCATCTCCGGATCCGGAGGAGGC ACATACTACGCCGACAGCATGAAGGGCCGGTTCAC CATCAGCCGGGACAATAGCAAGAATACCCTCTACC TGCAAATGAACAGCCTGCGGGTGGAGGATACCGC CGTGTACTACTGCGCCAAAGATAGGCTGGGCCCCA TTACCCTCGTGAGGGGAGGCTATTACTACGGCATG GATGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTGT CCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCC CTGGCCCCTTGCAGCAGGAGCACCTCCGAATCCAC AGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGACTACTTTC CCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGC TCTGACATCCGGCGTCCACACCTTTCCTGCCGTCC TGCAGTCCTCCGGCCTCTACTCCCTGTCCTCCGTG GTGACCGTGCCTAGCTCCTCCCTCGGCACCAAGAC CTACACCTGTAACGTGGACCACAAACCCTCCAACA CCAAGGTGGACAAACGGGTCGAGAGCAAGTACGG CCCTCCCTGCCCTCCTTGTCCTGCCCCCGAGTTCG AAGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCTCCTAAG CCCAAGGACACCCTCATGATCAGCCGGACACCCGA GGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCAGGAG GACCCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGG

【表４２－３】

				CGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACAAAGCCCCGG GAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGGTGGTCAG CGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAAC GGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCAGCAATAAGG GACTGCCCAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAG GCTAAAGGCCAGCCCCGGGAACCTCAGGTGTACA CCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGATTC TACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAA CGGCCAGCCCGAGAACAATTATAAGACCACCCCTC CCGTCCTCGACAGCGACGGATCCTTCTTTCTGTAC TCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGCAGG AAGGCAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGA GCCTGTCCCTGGGAAAG
30			重鎖アミノ酸配列	EVQLVESGGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMTW VRQAPGKGLEWVSGISGSGGGTYYADSMKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRVEDTAVYYCAKDRLGPITLV RGGYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPC SRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
31			軽鎖ヌクレオチド配列	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCTTCCTCCCTGTC CGCCTCCGTGGGAGACAGGGTGACCATCACCTGC CGGGCCAGCCAGTCCATCAGCGACTACCTGAACTG GTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGTTCC TGATCTACGCCGCTTCCTCCCTGCAGTCCGGAGTG CCCAGCAGGTTTTCCGGCTCCGGATCCGGCACCGA CTTCACCCTGACCGTGTCCAGCCTGCAGCCCGAGG ACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCTACAGC ACCCCCAGGACATTTGGCCAGGGCACCCGGGTGG AGATCAAGAGGACCGTCGCTGCCCCCTCCGTGTTT ATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAATCCGG CACCGCCTCCGTGGTCTGCCTGCTGAATAACTTCT ACCCTCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGA CAACGCCCTGCAGAGCGGAAACTCCCAGGAGAGC GTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACTCCACATACTC CCTGTCCTCCACCCTGACACTGTCCAAGGCCGATT ACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGAC CCACCAGGGACTGTCCTCCCCCGTGACCAAGTCCT TCAACCGGGGCGAGTGC
32			軽鎖アミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISDYLNWY QQKPGKAPKFLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTVSSLQPEDFATYYCQQSYSTPRTFGQGTRVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
33	02D10		VHヌクレオチド配列	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGG TACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCCTCTGGATTCACTTTTAGCAACTATGCCATGAA CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG

【表４２－４】

				TGGGTCTCAACTATTAGCGGAAGTGGTGGTGCCAC AAGGTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCA TATCCAGAGACAATTCCAGGAACACGGTGTATCTG CAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCCG TTTTTTACTGTACGAAAGATCGGCTCATTATGGCTA CGGTTCGGGGACCCTATTACTACGGTATGGACGTC TGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
34			VHアミノ酸配列	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMN WVRQAPGKGLEWVSTISGSGGATRYADSVKGRFTI SRDNSRNTVYLQMNSLRVEDTAVFYCTKDRLIMAT VRGPYYYGMDVWGQGTTVTVSS
35			HCDR1ヌクレオチド配列 (IMGT)	GGATTCACTTTTAGCAACTATGCC
36			HCDR1アミノ酸配列 (IMGT)	GFTFSNYA
37			HCDR2ヌクレオチド配列 (IMGT)	ATTAGCGGAAGTGGTGGTGCCACA
38			HCDR2アミノ酸配列 (IMGT)	ISGSGGAT
39			HCDR3ヌクレオチド配列 (IMGT)	ACGAAAGATCGGCTCATTATGGCTACGGTTCGGGG ACCCTATTACTACGGTATGGACGTC
40			HCDR3アミノ酸配列 (IMGT)	TKDRLIMATVRGPYYYGMDV
41			HCDR1ヌクレオチド配列 (KABAT)	AACTATGCCATGAAC
42			HCDR1アミノ酸配列 (KABAT)	NYAMN
43			HCDR2ヌクレオチド配列 (KABAT)	ACTATTAGCGGAAGTGGTGGTGCCACAAGGTATGC AGACTCCGTGAAGGGC
44			HCDR2アミノ酸配列 (KABAT)	TISGSGGATRYADSVKG
45			HCDR3ヌクレオチド配列 (KABAT)	GATCGGCTCATTATGGCTACGGTTCGGGGACCCTA TTACTACGGTATGGACGTC
46			HCDR3アミノ酸配列 (KABAT)	DRLIMATVRGPYYYGMDV
47			VLヌクレオチド配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCC GGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAACCTCCT GATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGAGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGA TTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTCACAGTGT CTCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATA TCAAA
48			VLアミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSETDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSHSVSFTFGPGTKVDIK
49			LCDR1ヌクレオチド配列 (IMGT)	CAGAGCATTAGCAGCTAT
50			LCDR1アミノ酸配列 (IMGT)	QSISSY
51			LCDR2ヌクレオチド配列 (IMGT)	GCTGCATCC

【表４２－５】

52			LCDR2アミノ酸配列 (IMGT)	AAS
53			LCDR3ヌクレオチド配列 (IMGT)	CAACAGAGTCACAGTGTCTCATTCACT
54			LCDR3アミノ酸配列 (IMGT)	QQSHSVSFT
55			LCDR1ヌクレオチド配列 (KABAT)	CGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAAT
56			LCDR1アミノ酸配列 (KABAT)	RASQSISSYLN
57			LCDR2ヌクレオチド配列 (KABAT)	GCTGCATCCAGTTTGCAAAGT
58			LCDR2アミノ酸配列 (KABAT)	AASSLQS
59			LCDR3ヌクレオチド配列 (KABAT)	CAACAGAGTCACAGTGTCTCATTCACT
60			LCDR3アミノ酸配列 (KABAT)	QQSHSVSFT
61			重鎖ヌクレオチド配列	GAAGTGCAACTGGTGGAGTCCGGAGGAGGCCTGG TGCAGCCTGGAGGAAGCCTGAGGCTGAGCTGTGC CGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAACTACGCCATGA ACTGGGTGAGGCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGA GTGGGTCTCCACCATCAGCGGCTCCGGAGGCGCT ACACGGTACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGGTTTAC CATTTCCCGGGACAACTCCCGGAACACCGTGTACC TCCAGATGAACAGCCTGAGGGTGGAGGATACCGC CGTGTTCTACTGCACCAAGGACAGGCTGATTATGG CCACCGTGAGGGGACCTTACTACTATGGCATGGAT GTGTGGGGCCAGGGCACAACCGTCACCGTGTCCT CCGCCTCCACCAAGGGACCTAGCGTGTTCCCTCTC GCCCCCTGTTCCAGGTCCACAAGCGAGTCCACCGC TGCCCTCGGCTGTCTGGTGAAAGACTACTTTCCCG AGCCCGTGACCGTCTCCTGGAATAGCGGAGCCCT GACCTCCGGCGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGC AGAGCAGCGGACTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGT GACCGTGCCCAGCTCCAGCCTCGGCACCAAAACCT ACACCTGCAACGTGGACCACAAGCCCTCCAACACC AAGGTGGACAAGCGGGTGGAGAGCAAGTACGGCC CCCCTTGCCCTCCTTGTCCTGCCCCTGAGTTCGAG GGAGGACCCTCCGTGTTCCTGTTTCCCCCCAAACC CAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACACCCGAGG TGACCTGTGTGGTCGTGGACGTCAGCCAGGAGGA CCCCGAGGTGCAGTTCAACTGGTATGTGGACGGC GTGGAGGTGCACAATGCCAAAACCAAGCCCAGGG AGGAGCAGTTCAATTCCACCTACAGGGTGGTGAGC GTGCTGACCGTCCTGCATCAGGATTGGCTGAACGG CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGA CTGCCCAGCTCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGC TAAGGGCCAGCCGAGGGAGCCCCAGGTGTATACC CTGCCTCCTAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCA AGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGATTCTACC CCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGG CCAGCCCGAGAACAACTACAAAACAACCCCTCCCG TGCTCGATAGCGACGGCAGCTTCTTTCTCTACAGC CGGCTGACAGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GCAACGTGTTCTCCTGTTCCGTGATGCACGAGGCC

【表４２－６】

				CTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTCTCCCT GTCCCTGGGCAAG
62			重鎖アミノ酸配列	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMN WVRQAPGKGLEWVSTISGSGGATRYADSVKGRFTI SRDNSRNTVYLQMNSLRVEDTAVFYCTKDRLIMAT VRGPYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
63			軽鎖ヌクレオチド配列	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCTTCCTCCCTGAG CGCTAGCGTGGGAGATAGGGTGACCATCACCTGC AGGGCCTCCCAAAGCATCTCCTCCTACCTGAACTG GTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAACCTG CTGATCTACGCTGCCTCCTCCCTCCAGTCCGGCGT GCCTAGCAGGTTTAGCGGCTCCGGAAGCGAGACC GACTTCACCCTGACCATCTCCTCCCTGCAGCCCGA GGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAATCCCACA GCGTGTCCTTCACCTTCGGCCCCGGCACCAAGGTG GACATCAAGAGGACCGTGGCCGCCCCCTCCGTGTT CATCTTTCCCCCCTCCGATGAACAGCTGAAGAGCG GCACCGCTAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTC TACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGG ACAATGCCCTGCAGTCCGGCAACAGCCAGGAGAG CGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTAC AGCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGA CTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTG ACCCATCAGGGCCTGAGCTCCCCCGTGACCAAGTC CTTTAACAGGGGCGAGTGC
64			軽鎖アミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSETDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSHSVSFTFGPGTKVDIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
65	09H04		VHヌクレオチド配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGG TCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA GCCTCTCGATTCACCCTCAGTGACTACTACATGACC TGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGT GGGTTTCATACATTAGTAGTAGTGGTAATACCATAT ACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATC TCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTG TATTACTGTGCGAGAGATCTGAGTGGGAGCTACTG GGACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAG GGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
66			VHアミノ酸配列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASRFTLSDYYMT WIRQAPGKGLEWVSYISSSGNTIYYADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGSYWD YYYGMDVWGQGTTVTVSS
67			HCDR1ヌクレオチド配列 (IMGT)	CGATTCACCCTCAGTGACTACTAC

【表４２－７】

68			HCDR1アミノ酸配列(IMGT)	RFTLSDYY
69			HCDR2ヌクレオチド配列 (IMGT)	ATTAGTAGTAGTGGTAATACCATA
70			HCDR2アミノ酸配列(IMGT)	ISSSGNTI
71			HCDR3ヌクレオチド配列 (IMGT)	GCGAGAGATCTGAGTGGGAGCTACTGGGACTACTACTACGGTATGGACGTC
72			HCDR3アミノ酸配列(IMGT)	ARDLSGSYWDYYYGMDV
73			HCDR1ヌクレオチド配列 (KABAT)	GACTACTACATGACC
74			HCDR1アミノ酸配列(KABAT)	DYYMT
75			HCDR2ヌクレオチド配列 (KABAT)	TACATTAGTAGTAGTGGTAATACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGC
76			HCDR2アミノ酸配列(KABAT)	YISSSGNTIYYADSVKG
77			HCDR3ヌクレオチド配列 (KABAT)	GATCTGAGTGGGAGCTACTGGGACTACTACTACGGTATGGACGTC
78			HCDR3アミノ酸配列(KABAT)	DLSGSYWDYYYGMDV
79			VLヌクレオチド配列	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTACATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCGCTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAACAATGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
80			VLアミノ酸配列	AIQLTQSPSSLSTSVGDRVTIACRASQGINNALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPRTFGQGTKVEIK
81			LCDR1ヌクレオチド配列 (IMGT)	CAGGGCATTAACAATGCT
82			LCDR1アミノ酸配列(IMGT)	QGINNA
83			LCDR2ヌクレオチド配列 (IMGT)	GATGCCTCC
84			LCDR2アミノ酸配列(IMGT)	DAS
85			LCDR3ヌクレオチド配列 (IMGT)	CAACAGTTTAATAGTTACCCTCGGACG
86			LCDR3アミノ酸配列(IMGT)	QQFNSYPRT
87			LCDR1ヌクレオチド配列 (KABAT)	CGGGCAAGTCAGGGCATTAACAATGCTTTAGCC
88			LCDR1アミノ酸配列(KABAT)	RASQGINNALA
89			LCDR2ヌクレオチド配列 (KABAT)	GATGCCTCCAGTTTGGAAAGT
90			LCDR2アミノ酸配列	DASSLES

【表４２－８】

			(KABAT)	
91			LCDR3ヌクレオチド配列 (KABAT)	CAACAGTTTAATAGTTACCCTCGGACG
92			LCDR3アミノ酸配列 (KABAT)	QQFNSYPRT
93	19H01		VHヌクレオチド配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTAAAGCCTGGGGGGTCCCTTAGACTCTCCTGTGC AGCCTCTGGATTCACTTTCAGTAACGCCTGGATGA GCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGA GTGGGTTGGCCGTATTAAAAGCAAAACTGAAGGTG GGACAACAGACTACGCTGCACCCGTGAAAGGCAG ATTCACCATCTCAAGAGATGATTCAAAAAACACGCT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACA CAGCCGTGTATTACTGTACCACAGATTTTCTATGGT TCGGGGAGTTCCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGG AACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
94			VHアミノ酸配列	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMS WVRQAPGKGLEWVGRIKSKTEGGTTDYAAPVKGR FTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTDFLWF GEFPFDYWGQGTLVTVSS
95			HCDR1ヌクレオチド配列 (IMGT)	GGATTCACTTTCAGTAACGCCTGG
96			HCDR1アミノ酸配列 (IMGT)	GFTFSNAW
97			HCDR2ヌクレオチド配列 (IMGT)	ATTAAAAGCAAAACTGAAGGTGGGACAACA
98			HCDR2アミノ酸配列 (IMGT)	IKSKTEGGTT
99			HCDR3ヌクレオチド配列 (IMGT)	ACCACAGATTTTCTATGGTTCGGGGAGTTCCCTTTT GACTAC
100			HCDR3アミノ酸配列 (IMGT)	TTDFLWFGEFPFDY
101			HCDR1ヌクレオチド配列 (KABAT)	AACGCCTGGATGAGC
102			HCDR1アミノ酸配列 (KABAT)	NAWMS
103			HCDR2ヌクレオチド配列 (KABAT)	CGTATTAAAAGCAAAACTGAAGGTGGGACAACAGA CTACGCTGCACCCGTGAAAGGC
104			HCDR2アミノ酸配列 (KABAT)	RIKSKTEGGTTDYAAPVKG
105			HCDR3ヌクレオチド配列 (KABAT)	GATTTTCTATGGTTCGGGGAGTTCCCTTTTGACTAC
106			HCDR3アミノ酸配列 (KABAT)	DFLWFGEFPFDY
107			VLヌクレオチド配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCC GGGCGAGTCAGGGCATTAGCAATTATTTAGCCTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAATTCCTAAGCTCCT GATCTATGCTGCATCCACTTTGCAATCAGGGGTCC CATCTCGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TGTTGCAACTTATTACTGTCAAAAGTATAACAGTGC CCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
108			VLアミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWY

【表４２－９】

				QQKPGKIPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDVATYYCQKYNSAPRTFGQGTKVEIK
109			LCDR1ヌクレオチド配列 (IMGT)	CAGGGCATTAGCAATTAT
110			LCDR1アミノ酸配列 (IMGT)	QGISNY
111			LCDR2ヌクレオチド配列 (IMGT)	GCTGCATCC
112			LCDR2アミノ酸配列 (IMGT)	AAS
113			LCDR3ヌクレオチド配列 (IMGT)	CAAAAGTATAACAGTGCCCCTCGGACG
114			LCDR3アミノ酸配列 (IMGT)	QKYNSAPRT
115			LCDR1ヌクレオチド配列 (KABAT)	CGGGCGAGTCAGGGCATTAGCAATTATTTAGCC
116			LCDR1アミノ酸配列 (KABAT)	RASQGISNYLA
117			LCDR2ヌクレオチド配列 (KABAT)	GCTGCATCCACTTTGCAATCA
118			LCDR2アミノ酸配列 (KABAT)	AASTLQS
119			LCDR3ヌクレオチド配列 (KABAT)	CAAAAGTATAACAGTGCCCCTCGGACG
120			LCDR3アミノ酸配列 (KABAT)	QKYNSAPRT
121	ヒトIgG4重鎖定常領域#1	IGHG*01	重鎖定常領域ヌクレオチド配列	gcttccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctcca ggagcacctccgagagcacagccgccctgggctgcctggtcaag gactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgcc ctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcag gactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagctt gggcacgaagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagc aacaccaaggtggacaagagagttgagtccaaatatggtccccc atgcccatcatgcccagcacctgagttcctgggggaccatcagt cttcctgttcccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccgg acccctgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccaggaag accccgaggtccagttcaactggtacgtggatggcgtggaggtg cataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagca cgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggct gaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcctc ccgtcctccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcc ccgagagccacaggtgtacaccctgcccccatcccaggaggag atgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttc tacccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagc cggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac ggctccttcttcctctacagcaggctaaccgtggacaagagcagg tggcaggaggggaatgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggct ctgcacaaccactacacacagaagagcctctccctgtctctgggta aa
122			重鎖定常領域アミノ酸配列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSC PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI

【表４２－１０】

				SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK
123	ヒトIgG4重鎖定常領域#2	IGHG*02	重鎖定常領域ヌクレオチド配列	gcttccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctcca ggagcacctccgagagcacagccgccctgggctgcctggtcaag gactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgcc ctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcag gactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagctt gggcacgaagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagc aacaccaaggtggacaagagagttgagtccaaatatggtccccc gtgcccatcatgcccagcacctgagttcctgggggggaccatcagt cttcctgttcccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccgg acccctgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccaggaag accccgaggtccagttcaactggtacgtggatggcgtggaggtg cataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagca cgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcgtgcaccaggactggc tgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcct cccgtcctccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagc cccgagagccacaggtgtacaccctgcccccatcccaggaggag atgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttc taccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagc cggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac ggctccttcttcctctacagcaggctaaccgtggacaagagcagg tggcaggaggggaatgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggct ctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctctgggt aaa
124			重鎖定常領域アミノ酸配列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSC PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK
125	ヒトIgG4重鎖定常領域#3	IGHG*03	重鎖定常領域ヌクレオチド配列	gcttccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctcca ggagcacctccgagagcacagccgccctgggctgcctggtcaag gactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgcc ctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcag gactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagctt gggcacgaagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagc aacaccaaggtggacaagagagttgagtccaaatatggtccccc atgcccatcatgcccagcacctgagttcctgggggggaccatcagt cttcctgttcccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccgg acccctgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccaggaag accccgaggtccagttcaactggtacgtggatggcgtggaggtg cataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagca cgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggct gaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcctc ccgtcctccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcc ccgagagccacaggtgtacaccctgcccccatcccaggaggag atgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttc taccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagc cggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggt

【表４２－１１】

				ggcaggaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctctgggta aa
126			重鎖定常領域アミノ酸配列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSC PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK
127	IgG4重鎖定常領域		重鎖定常領域ヌクレオチド配列 - 合成バージョンA	gcctccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctcca ggagcacctccgagagcacggccgccctgggctgcctggtcaa ggactacttccccgaaccagtgacggtgtcgtggaactcaggcg ccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctc aggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcag cttgggcacgaagacctacacctgcaacgtagatcacaagccca gcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaaatatggtccc ccatgcccaccatgcccagcgcctgaatttgaggggggaccatca gtcttcctgttcccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccg gacccctgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccaggaa gaccccgaggtccagttcaactggtacgtggatggcgtggaggt gcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagc acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg ctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcc tcccgtcatcgatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag ccccgagagccacaggtgtacaccctgccccatcccaggagga gatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggct tctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggca gccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccg acggatccttcttcctctacagcaggctaaccgtggacaagagca ggtggcaggaggggaatgtcttctcatgctccgtgatgcatgagg ctctgcacaaccactacacacagaagagcctctccctgtctctggg taaa
128	IgG4重鎖定常領域−IgG4-PE		重鎖定常領域アミノ酸配列 - 合成バージョンA、BおよびCによってコードされた	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPC PAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK
129	IgG4重鎖定常領域		重鎖定常領域ヌクレオチド配列 - 合成バージョンB	Gcctccaccaagggacctagcgtgttccctctcgcccccctgttcca ggtccacaagcgagtccaccgctgccctcggctgtctggtgaaag actactttcccgagcccgtgaccgtctcctggaatagcggagccct gacctccggcgtgcacacatttcccgccgtgctgcagagcagcgg actgtatagcctgagcagcgtggtgaccgtgcccagctccagcct cggcaccaaaacctacacctgcaacgtggaccacaagccctcca acaccaaggtggacaagcgggtggagagcaagtacggccccc cttgccctccttgtcctgcccctgagttcgagggaggaccctccgtg ttcctgtttcccccaaacccaaggacaccctgatgatctcccgga cacccgaggtgacctgtgtggtcgtggacgtcagccaggaggac cccgaggtgcagttcaactggtatgtggacggcgtggaggtgca

【表４２－１２】

				caatgccaaaaccaagcccagggaggagcagttcaattccacct acagggtggtgagcgtgctgaccgtcctgcatcaggattggctga acggcaaggagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggactgcc cagctccatcgagaagaccatcagcaaggctaagggccagccg agggagccccaggtgtataccctgcctcctagccaggaagagat gaccaagaaccaagtgtccctgacctgcctggtgaagggattcta cccctccgacatcgccgtggagtgggagagcaatggccagcccg agaacaactacaaaacaacccctcccgtgctcgatagcgacggc agcttctttctctacagccggctgacagtggacaagagcaggtgg caggagggcaacgtgttctcctgttccgtgatgcacgaggccctg cacaatcactacacccagaagagcctctccctgtccctgggcaag
130	IgG4重鎖定常領域		重鎖定常領域ヌクレオチド配列 - 合成バージョンC	gccagcaccaagggcccttccgtgttcccccctggcccctttgcagca ggagcacctccgaatccacagctgccctgggctgtctggtgaag gactactttcccgagcccgtgaccgtgagctggaacagcggcgct ctgacatccggcgtccacaccttttcctgccgtcctgcagtcctccgg cctctactccctgtcctccgtggtgaccgtgcctagctcctccctcgg caccaagacctacacctgtaacgtggaccacaaaccctccaaca ccaaggtggacaaacgggtcgagagcaagtacggccctccctg ccctccttgtcctgcccccgagttcgaaggcggacccagcgtgttc ctgttccctcctaagcccaaggacaccctcatgatcagccggaca cccgaggtgacctgcgtggtggtggatgtgagccaggaggacc ctgaggtccagttcaactggtatgtggatggcgtggaggtgcaca acgccaagacaaagccccgggaagagcagttcaactccacctac agggtggtcagcgtgctgaccgtgctgcatcaggactggctgaa cggcaaggagtacaagtgcaaggtcagcaataagggactgccc agcagcatcgagaagaccatctccaaggctaaaggccagcccc gggaacctcaggtgtacaccctgcctcccagccaggaggagatg accaagaaccaggtgagcctgacctgcctggtgaagggattcta cccttccgacatcgccgtggagtgggagtccaacggccagcccg agaacaattataagaccaccccctcccgtcctcgacagcgacggat ccttctttctgtactccaggctgaccgtggataagtccaggtggca ggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgc acaatcactacacccagaagtccctgagcctgtccctgggaaag
131	IgG4重鎖定常領域		重鎖定常領域ヌクレオチド配列 - 合成バージョンD	gcctccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctcca ggagcacctccgagagcacggccgccctgggctgcctggtcaa ggactacttccccgaaccagtgacggtgtcgtggaactcaggcg ccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctc aggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcag cttgggcacgaagacctacacctgcaacgtagatcacaagccca gcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaaatatggtccc ccatgcccaccatgcccagcgcctccagttgcgggggacatc agtcttcctgttccccccaaaacccaaggacactctcatgatctccc ggaccccctgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccagga agaccccgaggtccagttcaactggtacgtggatggcgtggagg tgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacag cacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactg gctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggc ctcccgtcatcgatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggca gccccgagagccacaggtgtacaccctgcccccatcccaggagg agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggc ttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggca gccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccg acggatccttcttcctctacagcaggctaaccgtggacaagagca ggtggcaggaggggaatgtcttctcatgctccgtgatgcatgagg ctctgcacaaccactacacacagaagagcctctccctgtctctggg taaa
132			重鎖定常領域アミノ	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV

【表４２－１３】

			酸配列 - 合成バージョンDによってコードされた	TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPC PAPPVAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK
133	ヒトIgG1重鎖定常領域		重鎖定常領域ヌクレオチド配列	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctcca agagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaag gactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgcc ctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcag gactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagctt gggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagca acaccaaggtggacaagaaagtggagcccaaatcttgtgacaa aactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcgcggggg caccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcat gatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtga gccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggc gtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcacc aggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaa caaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca aagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcc cgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggt caaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagca atgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg gactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggaca agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatg catgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctg tctccgggtaaa
134			重鎖定常領域アミノ酸配列	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
135	ヒトCκ定常領域	IGKC*01	Cκ軽鎖定常領域ヌクレオチド配列	cgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttcccaccttccgacga gcagctgaagtccggcaccgcttctgtcgtgtgcctgctgaacaa cttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacg ccctgcagtccggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggac tccaaggacagcacctactccctgtcctccaccctgaccctgtcca aggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgac ccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagtctttcaaccgggg cgagtgt
136			Cκ軽鎖定常領域アミノ酸配列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
137	ヒトCκ定常領域	IGKC*02	Cκ軽鎖定常領域ヌクレオチド配列	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatga gcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataact tctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcc ctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggaga

【表４２－１４】

				gcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagc aaagcagactacgagaaacacaaagtctacgccggcgaagtca cccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacagg ggagagtgt
138			Cκ軽鎖定常領域アミノ酸配列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQESKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYAGEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
139	ヒトCκ定常領域	IGKC*03	Cκ軽鎖定常領域ヌクレオチド配列	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatga gcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataact tctatcccagagaggccaaagtacagcggaaggtggataacgc cctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggaga gcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagc aaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtca cccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacagg ggagagtgt
140			Cκ軽鎖定常領域アミノ酸配列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQRKVDNALQSGNSQESVTEQESKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
141	ヒトCκ定常領域	IGKC*04	Cκ軽鎖定常領域ヌクレオチド配列	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatga gcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataact tctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcc ctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacag caaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagca aagcagactacgagaaacacaaactctacgcctgcgaagtcacc catcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacagggg agagtgt
142			Cκ軽鎖定常領域アミノ酸配列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKLYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
143	ヒトCκ定常領域	IGKC*05	Cκ軽鎖定常領域ヌクレオチド配列	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatga gcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataact tctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcc ctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacag caaggacagcacctacagcctcagcaacaccctgacgctgagca aagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcac ccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggg gagagtgc
144			Cκ軽鎖定常領域アミノ酸配列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSNTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
145	ヒトCλ定常領域	IGCλ1*01	Cλ軽鎖定常領域ヌクレオチド配列	cccaaggccaaccccacggtcactctgttcccgccctcctctgagg agctccaagccaacaaggccacactagtgtgtctgatcagtgact tctacccgggagctgtgacagtggcttggaaggcagatggcagc cccgtcaaggcgggagtggagacgaccaaaccctccaaacaga gcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgccc gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgc atgaagggagcaccgtggagaagacagtggcccctacagaatg ttca
146			Cλ軽鎖定常領域アミノ酸配列	PKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLT PEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
147	ヒトCλ定常領域	IGCλ1*02	Cλ軽鎖定常領域ヌクレオチド配列	ggtcagcccaaggccaaccccactgtcactctgttcccgccctcct ctgaggagctccaagccaacaaggccacactagtgtgtctgatca gtgacttctacccgggagctgtgacagtggcctggaaggcagat ggcagccccgtcaaggcgggagtggagaccaccaaaccctcca aacagagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcct gacgcccgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccag

【表４２－１５】

				gtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttca
148			Cλ軽鎖定常領域アミノ酸配列	GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
149	ヒトCλ定常領域	IGCλ2*01	Cλ軽鎖定常領域ヌクレオチド配列 - バージョンA	ggtcagcccaaggccaaccccactgtcactctgttcccgccctcctctgaggagctccaagccaacaaggccacactagtgtgtctgatcagtgacttctacccgggagctgtgacagtggcctggaaggcagatggcagccccgtcaaggcgggagtggagaccaccaaaccctccaaacagagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcccgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttca
150			Cλ軽鎖定常領域ヌクレオチド配列 - バージョンB	ggccagcctaaggccgctccttctgtgaccctgttccccccatcctccgaggaactgcaggctaacaaggccacccctcgtgtgcctgatcagcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcctggaaggctgatagctctcctgtgaaggccggcgtggaaaccaccacccctccaagcagtccaacaacaaatacgccgcctcctcctacctgtccctgaccccctgagcagtggaagtcccaccggtcctacagctgccaagtgacccacgagggctccaccgtggaaaagaccgtggctcctaccgagtgctcc
151			Cλ軽鎖定常領域ヌクレオチド配列 - バージョンC	ggccagcctaaagctgcccccagcgtcaccctgtttcctccctccagcgaggagctccaggccaacaaggccacccctcgtgtgcctgatctccgacttctatcccggcgctgtgaccgtggcttggaaagccgactccagccctgtcaaagccggcgtggagaccaccacaccctccaagcagtccaacaacaagtacgccgcctccagctatctctccctgaccctgagcagtggaagtcccaccggtcctactcctgtcaggtgacccacgagggctccaccgtggaaaagaccgtcgccccccaccgagtgctcc
152			Cλ軽鎖定常領域アミノ酸配列 - バージョンA、BおよびCによってコードされた	GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
153	ヒトCλ定常領域	IGCλ2*02	Cλ軽鎖定常領域ヌクレオチド配列	ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccctcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacaccctccaaacacaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttca
154			Cλ軽鎖定常領域アミノ酸配列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
155	ヒトCλ定常領域	IGCλ3*01	Cλ軽鎖定常領域ヌクレオチド配列	cccaaggctgccccctcggtcactctgttcccaccctcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagttgcctggaaggcagatagcagcccgtcaaggcgggggtggagaccaccacaccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacaaaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagttgcccctacggaatgttca
156			Cλ軽鎖定常領域アミノ酸配列	PKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
157	ヒトCλ定常領	IGCλ3*02	Cλ軽鎖定常領域ヌクレオチド配列	ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccaccctcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataag

【表４２－１６】

	域			tgacttctacccggggccagtgacagttgcctggaaggcagata gcagccccgtcaaggcgggggtggagaccaccacaccctccaa acaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctg acgcctgagcagtggaagtcccacaaaagctacagctgccaggt cacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggcccctacg gaatgttca
158			Cλ軽鎖定常領域アミノ酸配列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGP VTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLS LTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
159	ヒトCλ定常領域	IGCλ3*03	Cλ軽鎖定常領域ヌクレオチド配列	ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccacctcctc tgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataag tgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagata gcagccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacaccctccaa acaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctg acgcctgagcagtggaagtcccacaaaagctacagctgccaggt cacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggcccctaca gaatgttca
160			Cλ軽鎖定常領域アミノ酸配列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLS LTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
161	ヒトCλ定常領域	IGCλ3*04	Cλ軽鎖定常領域ヌクレオチド配列	ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccctcctc tgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataag tgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagata gcagccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacaccctccaa acaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctg acgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggt cacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggcccctaca gaatgttca
162			Cλ軽鎖定常領域アミノ酸配列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
163	ヒトCλ定常領域	IGCλ6*01	Cλ軽鎖定常領域ヌクレオチド配列	ggtcagcccaaggctgccccatcggtcactctgttcccgccctcct ctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgcctgatc agtgacttctacccgggagctgtgaaagtggcctggaaggcaga tggcagccccgtcaacacgggagtggagaccaccacaccctcca aacagagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcct gacgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccag gtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggcccctg cagaatgttca
164			Cλ軽鎖定常領域アミノ酸配列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGA VKVAWKADGSPVNTGVETTTPSKQSNNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPAECS
165	ヒトCλ定常領域	IGCλ7*02	Cλ軽鎖定常領域ヌクレオチド配列	ggtcagcccaaggctgccccatcggtcactctgttcccaccctcctc tgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcgtaag tgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatg gcagccccgtcaaggtgggagtggagaccaccaaaccctccaa acaaagcaacaacaagtatgcggccagcagctacctgagcctg acgcccgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccggg tcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggcccctgc agaatgctct
166			Cλ軽鎖定常領域アミノ酸配列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLVSDFYPGA VTVAWKADGSPVKVGVETTKPSKQSNNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSYSCRVTHEGSTVEKTVAPAECS
167	組換えヒトOX40L（リ		ヌクレオチド配列	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGC CACCGCCACCGGCGTGCACAGCGATTACAAGGATG ACGACGATAAGCGTATGAAACAGATCGAAGATAAA ATTGAAGAGATCTTGAGCAAAATCTATCATATCGAA

【表４２－１７】

	ーダー配列、イソロイシンジッパーおよびFlag配列を含む)			AACGAAATTGCGCGTATCAAAAAGCTGATTGGCGA ACGTGGCGGTGGCAGCGGTGGCGGTAGCGGCGG TGGCAGCCAGGTGTCCCACCGATACCCCAGGATCC AGTCCATCAAGGTCCAGTTCACCGAGTACAAAAAG GAGAAGGGATTCATCCTGACCTCCCAAAAGGAGGA CGAGATCATGAAGGTGCAAAACAACTCCGTGATCA TCAACTGCGACGGCTTCTACCTGATCTCCCTGAAG GGCTACTTCTCCCAGGAGGTGAACATCTCCCTGCA CTACCAGAAGGACGAGGAGCCCCTGTTCCAGCTG AAGAAGGTGAGGTCCGTGAATTCCCTGATGGTGG CCAGCCTGACCTACAAGGACAAGGTCTACCTGAAC GTGACCACCGACAACACCAGCCTGGACGACTTCCA TGTCAACGGCGGCGAGCTGATCCTGATCCATCAGA ACCCCGGCGAGTTTTGCGTCCTG
168			アミノ酸配列	MGWSCIILFLVATATGVHSDYKDDDDKRMKQIEDKI EEILSKIYHIENEIARIKKLIGERGGGSGGGSGGGSQ VSHRYPRIQSIKVQFTEYKKEKGFILTSQKEDEIMKV QNNSVIINCDGFYLISLKGYFSQEVNISLHYQKDEEP LFQLKKVRSVNSLMVASLTYKDKVYLNVTTDNTSLD DFHVNGGELILIHQNPGEFCVL
169	組換えアカゲザルOX40L（リーダー配列、FLAGおよびイソロイシンジッパーを含む)		ヌクレオチド配列	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGC CACCGCCACCGGCGTGCACAGCGATTACAAGGATG ACGACGATAAGCGTATGAAACAGATCGAAGATAAA ATTGAAGAGATCTTGAGCAAAATCTATCATATCGAA AACGAAATTGCGCGTATCAAAAAGCTGATTGGCGA ACGTGGCGGTGGCAGCGGTGGCGGTAGCGGCGG TGGCAGCCAGGTGTCCCACCAATACCCCAGGATCC AGTCCATCAAGGTCCAGTTCACCGAGTACAAAAAG GAGGAGGGATTCATCCTGACCTCCCAAAAGGAGG ACGAGATCATGAAGGTGCAAAACAACTCCGTGATC ATCAACTGCGACGGCTTCTACCTGATCTCCCTGAA GGGCTACTTCTCCCAGGAGGTGAACATCTCCCTGC ACTACCAGAAGGACGAGGAGCCCCTGTTCCAGCT GAAGAAGGTGAGGTCCGTGAATTCCCTGATGGTG GCCAGCCTGACCTACAAGGACAAGGTCTACCTGAA CGTGACCACCGACAACACCAGCCTGGACGACTTCC ATGTCAACGGCGGCGAGCTGATCCTGATCCATCAG AACCCCGGCGAGTTTTGCGTCCTG
170			アミノ酸配列	MGWSCIILFLVATATGVHSDYKDDDDKRMKQIEDKI EEILSKIYHIENEIARIKKLIGERGGGSGGGSGGGSQ VSHQYPRIQSIKVQFTEYKKEEGFILTSQKEDEIMKV QNNSVIINCDGFYLISLKGYFSQEVNISLHYQKDEEP LFQLKKVRSVNSLMVASLTYKDKVYLNVTTDNTSLD DFHVNGGELILIHQNPGEFCVL
171	組換えヒトOX40R（リーダー配列およびヒトFc配列を含む)		ヌクレオチド配列	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGC CACCGCCACCGGCGTGCACAGCCTGCATTGCGTG GGCGACACCTATCCCTCCAACGACAGGTGCTGCCA CGAGTGCAGGCCTGGAAACGGCATGGTGAGCAGG TGCAGCCGGTCCCAGAATACCGTGTGTAGGCCCTG CGGCCCCGGCTTTTACAACGACGTGGTGTCCTCCA AGCCCTGCAAGCCCTGCACATGGTGCAACCTGCG GTCCGGCAGCGAGAGGAAGCAGCTCTGCACAGCC ACCCAGGACACCGTCTGTAGGTGTAGGGCTGGCA CCCAGCCTCTGGACTCCTACAAGCCCGGCGTGGAT TGTGCTCCTTGCCCTCCCGGCCATTTCTCCCCTGG CGACAACCAGGCTTGCAAGCCCTGGACCAACTGTA CCCTGGCCGGCAAGCATACACTGCAGCCTGCTTCC

【表４２－１８】

				AACTCCTCCGACGCTATCTGCGAGGATAGGGACCC CCCTGCCACACAACCCCAGGAGACACAGGGCCCT CCTGCTAGGCCCATCACAGTCCAACCCACCGAAGC CTGGCCCAGGACATCCCAAGGCCCTTCCACCAGGC CTGTGGAAGTGCCTGGAGGAAGGGCTGTGGCCAT TGAAGGTCGTATGGATGAACCCAAGTCCTGCGACA AGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAA CTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCC AAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCC CCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGG ACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC TAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGG TGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCT GAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAAC AAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTC CAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTG TACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAA GAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGC TTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTC CAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCC CCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTG TACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGC AGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCAC GAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCT GTCCCTGAGCCCCTGA
172			アミノ酸配列	MGWSCIILFLVATATGVHSLHCVGDTYPSNDRCCHE CRPGNGMVSRCSRSQNTVCRPCGPGFYNDVVSSKP CKPCTWCNLRSGSERKQLCTATQDTVCRCRAGTQP LDSYKPGVDCAPCPPGHFSPGDNQACKPWTNCTLA GKHTLQPASNSSDAICEDRDPPATQPQETQGPPAR PITVQPTEAWPRTSQGPSTRPVEVPGGRAVAIEGR MDEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSP
173	細胞で表現されたOX40L（CHO/MEF）（リーダー配列を含む）		ヌクレオチド配列	ATGGAGAGGGTGCAGCCCCTCGAGGAGAACGTGG GAAACGCCGCCAGGCCTAGGTTCGAGAGGAACAA GCTGCTGCTGGTGGCTTCCGTGATCCAAGGACTC GGCCTGCTGCTCTGCTTCACCTACATCTGCCTCCA CTTCAGCGCCCTGCAGGTGTCCCACCGATACCCCA GGATCCAGTCCATCAAGGTCCAGTTCACCGAGTAC AAAAAGGAGAAGGGATTCATCCTGACCTCCCAAAA GGAGGACGAGATCATGAAGGTGCAAAACAACTCC GTGATCATCAACTGCGACGGCTTCTACCTGATCTC CCTGAAGGGCTACTTCTCCCAGGAGGTGAACATCT CCCTGCACTACCAGAAGGACGAGGAGCCCCTGTTC CAGCTGAAGAAGGTGAGGTCCGTGAATTCCCTGAT GGTGGCCAGCCTGACCTACAAGGACAAGGTCTAC CTGAACGTGACCACCGACAACACCAGCCTGGACG ACTTCCATGTCAACGGCGGCGAGCTGATCCTGATC CATCAGAACCCCGGCGAGTTTTGCGTCCTGTAA
174			アミノ酸配列	MERVQPLEENVGNAARPRFERNKLLLVASVIQGLGL LLCFTYICLHFSALQVSHRYPRIQSIKVQFTEYKKEK

【表４２－１９】

				GFILTSQKEDEIMKVQNNSVIINCDGFYLISLKGYFS QEVNISLHYQKDEEPLFQLKKVRSVNSLMVASLTYK DKVYLNVTTDNTSLDDFHVNGGELILIHQNPGEFC
175	細胞で表現されたOX40受容体(HT1080)		ヌクレオチド配列	ATGTGCGTGGGGGCTCGGCGGCTGGGCCGCGGG CCGTGTGCGGCTCTGCTCCTCCTGGGCCTGGGGC TGAGCACCGTGACGGGGCTCCACTGTGTCGGGGA CACCTACCCCAGCAACGACCGGTGCTGCCACGAGT GCAGGCCAGGCAACGGGATGGTGAGCCGCTGCAG CCGCTCCCAGAACACGGTGTGCCGTCCGTGCGGG CCGGGCTTCTACAACGACGTGGTCAGCTCCAAGCC GTGCAAGCCCTGCACGTGGTGTAACCTCAGAAGT GGGAGTGAGCGGAAGCAGCTGTGCACGGCCACAC AGGACACAGTCTGCCGCTGCCGGGCGGGCACCCA GCCCCTGGACAGCTACAAGCCTGGAGTTGACTGT GCCCCCTGCCCTCCAGGGCACTTCTCCCCAGGCGA CAACCAGGCCTGCAAGCCCTGGACCAACTGCACCT TGGCTGGGAAGCACACCCTGCAGCCGGCCAGCAA TAGCTCGGACGCAATCTGTGAGGACAGGGACCCC CCAGCCACGCAGCCCCAGGAGACCCAGGGCCCCC CGGCCAGGCCCATCACTGTCCAGCCCACTGAAGCC TGGCCCAGAACCTCACAGGGACCCTCCACCCGGC CCGTGGAGGTCCCCGGGGGCCGTGCGGTTGCCGC CATCCTGGGCCTGGGCCTGGTGCTGGGGCTGCTG GGCCCCCTGGCCATCCTGCTGGCCCTGTACCTGCT CCGGAGGGACCAGAGGCTGCCCCCCGATGCCCAC AAGCCCCCTGGGGGAGGCAGTTTCCGGACCCCCA TCCAAGAGGAGCAGGCCGACGCCCACTCCACCCT GGCCAAGATCTGA
176			アミノ酸配列	MCVGARRLGRGPCAALLLLGLGLSTVTGLHCVGDTY PSNDRCCHECRPGNGMVSRCSRSQNTVCRPCGPG FYNDVVSSKPCKPCTWCNLRSGSERKQLCTATQDT VCRCRAGTQPLDSYKPGVDCAPCPPGHFSPGDNQA CKPWTNCTLAGKHTLQPASNSSDAICEDRDPPATQ PQETQGPPARPITVQPTEAWPRTSQGPSTRPVEVP GGRAVAAILGLGLVLGLLGPLAILLALYLLRRDQRLPP DAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI
177	OX40L15B07		OX40L15B07のアミノ酸配列(WO2011/073180、表A-1の配列番号179)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASRSIGRLDRMG WYRHRTGEPRELVATITGGSSINYGDFVKGRFTISI DNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYYCNFNKYVTSRDT WGQGTQVTVSS
178	OX40L01B11		OX40L01B11のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-1の配列番号180)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGRSFSTYIMG WFRQAPGKEREFVATISRSGITIRSADSVKGRFTISR DNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAGPYVEQTLG LYQTLG PWDYWGQGTQVTVSS
179	OX40L01E07		OX40L01E07のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-1の配列番号181)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSIYAKG WFRQAPGKEREFVAAISRSGRSTSYADSVKGRFTIS RDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAVGGATTVT ASEWDYWGLGTQVTVSS
180	OX40L01E10		OX40L01E10のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-1の配列番号182)	EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASGLTFSSFAMG WFRQAPGKEREFVAAISRSGYGTSEADSVRDRFIIS RDNAKNTVTLHLSRLKPEDTAVYYCAAEHTLGRPSR SQINYLYWGQGTQVTVSS
181	OX40L18E09		OX40L18E09のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-1の配列番号183)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASRNILSLNTMG WYRHAPGKPRELVARISSNSKTDYADSVKGRFTISR DNAKNTVLLQMNSLKPEDTGVYYCNLNVWRTSSDY WGQGTQVTVSS

【表４２－２０】

182	OX40L19A07		OX40L19A07のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-1の配列番号184）	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTLDDYAIA WFRQAPGKEREGVSRIKISNGRTTYAGSVKGRFTIS SDNAKNTVYLQMNSLNAEDTAVYYCAADRSSLLFG SNWDRKARYDYWGQGTQVTVSS
183	OX40L19D08		OX40L19D08のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-1の配列番号185）	EVQLVESGGGLVQAGASLRLSCAASGRRFISNYAMG WFRQAPGQERAFVAAISRSGSITYYTDSVKGRFSIS RDYAKSTVYLQMDNLKPEDTAVYYCAADGGAVRDL TTNLPDYWGRGTQVTVSS
184	OX40L075		OX40L075のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号199）	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRSFSTYIMG WFRQAPGKEREFVATISRSGITTRSADSVKGRFTIS RDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCAAGPYVEQTL G LYQTLGPWDYWGQGTLVTVSS
185	OX40L024		OX40L024のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号200）	EVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASG RTFSSIYAK GWFRQAPG KERE FV AAISRSG RSTSYADSVKG RFTISRD NAKNTVYL QM NSLRPEDTAVYYCAA VGGATTVTASEWDYWGLGTLVTVSS
186	OX40L025		OX40L025のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号201）	EVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASG RTFSSIYAK GWFRQAPG KERE FV AAISRSG RSTSYADSVKG RFTISRD NSKNTVYLQ M NSLRPEDTAVYYCAA VGGATTVTASEWDYWGLGTLVTVSS
187	OX40L026		OX40L026のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号202）	EVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASG RTFSSIYAK GWFRQAPG KERE FV AAISRSG RSTSYADSVKG RFTISRD NAKNTVYL QM NSLRPEDTAVYYCAA VGGATTVTASEWDYWGQGTLVTVSS
188	OX40L027		OX40L027のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号203）	EVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASG RTFSSIYAK GWFRQAPG KERE FV AAISRSG RSTSYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQ M NSLRPEDTAVYYCAA VGGATTVTASEWDYWGQGTLVTVSS
189	OX40L028		OX40L028のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号204）	DVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASG RTFSSIYA KGWFRQAPG KEREFV AAISRSG RSTSYADSVKG RFTISRD NAKNTVYL QM NSLRPEDTAVYYCAA VGGATTVTASEWDYWGLGTLVTVSS
190	OX40L039		OX40L039のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号205）	DVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASG RTFSSIYA KGWFRQAPG KERE FV AAISRSG RSTSYADSVKG RFTISRD NSKNTVYLQ M NSLRPEDTAVYYCAA VGGATTVTASEWDYWGQGTLVTVSS
191	OX40L030		OX40L030のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号206）	DVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASRSIGRLDRMG WYRHRTGEPRELV ATITGGSSINYG D FVKG RFTISID NAKNTVYLQ M N N LKPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTQVTVSS
192	OX40L040		OX40L040のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号207）	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMG WYRHRTGEPRELV ATITGGSSINYG D FVKG RFTISRDNSKNTVYLQ M NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
193	OX40L041		OX40L041のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号208）	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMG WYRHATGEPRELV ATITGGSSINYG D FVKG RFTISRDNSKNTVYLQ M NSLRPEDTAVYYCN FN

【表４２－２１】

				KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
194	OX40L042		OX40L042のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号209）	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELV ATITGGSSINYG D FVKG RFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
195	OX40L043		OX40L043のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号210）	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGKPRELV ATITGGSSINYG D FVKG RFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
196	OX40L044		OX40L044のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号211）	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHAPGEPRELV ATITGGSSINYG D FVKG RFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
197	OX40L045		OX40L045のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号212）	DVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASRSIG RLD R MGWYRHATG KPRE LV ATITGGSSINYG D FVKG RFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
198	OX40L046		OX40L046のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号213）	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGKPRELV ATITGGSSINYG D FVKG RFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
199	OX40L047		OX40L047のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号214）	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHAPGKPRELV ATITGGSSINYG D FVKG RFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
200	OX40L048		OX40L048のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号215）	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGEPRELV ATITGGSSINYADFVKG RFTISRD NSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
201	OX40L049		OX40L049のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号216）	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGEPRELV ATITGGSSINYG DSVKG RFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
202	OX40L050		OX40L050のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号217）	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGEPRELV ATITGGSSINYADSVKG RFTISRD NSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
203	OX40L053		OX40L053のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号218）	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGEPRELV ATITGGSSINYGDFVKGRFTISIDNSKNTVYLQM N SLRPEDTAVYYCN FNK YVTS RDTWGQGTLVTVSS
204	OX40L054		OX40L054のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号219）	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGEPRELV ATITGGSSINYG D FVKG RFTISRDNAKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS

【表４２－２２】

205	OX40L055		OX40L055のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号220）	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGEPRELV ATITGGSSINYGDFVKGRFTISRDNSKNTVYLQM N N LRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
206	OX40L056		OX40L056のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号221）	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGKPRELV ATITGGSSINYADSVKG RFTISRD NSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
207	OX40L069		OX40L069のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号222）	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGKPRELV ATITGGSSINYADSVKG RFTISI DNSKNTVYLQM NSLRPE DTAVYYCN FN K YVTS RDTWGQGTLVTVSS
208	OX40L070		OX40L070のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号223）	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGKPRELV ATITGGSSINYADSVKG RFTISRD NSKNTVYLQM N N LRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
209	OX40L071		OX40L071のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号224）	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGKPRELV ATITGGSSINYADSVKG RFTISI DNSKNTVYLQM N N LRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
210	OX40L082		OX40L082のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号225）	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVA TITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQM NS LRPEDTAVYYCNFNKY VTS RDTWGQGTLVTVSS
211	OX40L083		OX40L083のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-2の配列番号226）	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGKPRELV ATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCN FNK YVTS RDTWGQGTLVTVSS
212	OX40Lベンチマーク抗体重鎖		OX40Lベンチマーク抗体重鎖のアミノ酸配列（WO2011/073180、表A-5の配列番号177）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYAMS WVRQAPGKGLEW VSIISGSGG FTYYADSVKG RFTISRDNSRTTLYLQ M NSLRAEDTAVYYCA KDRLVAPGTFDYWGQGALVTVSSASTKG PSVFPLA PSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLF P PKPKDTLM IS RTPEVTCVVVDVSH E D P EV KFNWYVDGVEVH NAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSN KALPAPI EKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDI AVEWESNGQPE N N YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQG NVFS CSVM H EALH N HYTQ KSLSLSPGK
213	OX40Lベンチ		OX40Lベンチマーク抗体軽鎖のアミノ酸	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAW YQQKPEKAPKSLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FAT

【表４２－２３】

	マーク抗体軽鎖		配列 (WO2011/073180、表A-5の配列番号178)	YYCQQYNSYPYTFG QGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCL LN N FYPREAKVQWK VDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKH KVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
214	LC.001のκ軽鎖可変領域		LC.001のカッパ軽鎖可変領域のアミノ酸配列(WO2006/029879の配列番号1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAW YQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK
215	LC.001のγ重鎖可変領域		LC.001のγ重鎖可変領域のアミノ酸配列(WO2006/029879の配列番号2)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYAMS WVRQAPGKGLEWVSIISGSGGFTYYADSVKGRFTI SRDNSRTTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRLVAPGT FDYWGQGALVTVSS
216	LC.005のκ軽鎖可変領域		LC.005のカッパ軽鎖可変領域のアミノ酸配列(WO2006/029879の配列番号3)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSFTFGPGTKVDIK
217	LC.005のγ重鎖可変領域		LC.005のγ重鎖可変領域のアミノ酸配列(WO2006/029879の配列番号4)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMH WVRQAPGKGLEWVAAIWYDGHDKYYSYYVKGRFT ISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDSSSWY RYFDYWGQGTLVTVSS
218	LC.010のκ軽鎖可変領域		LC.010のカッパ軽鎖可変領域アミノ酸配列(WO2006/029879の配列番号5)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSFTFGPGTKVDIK
219	LC.010のγ重鎖可変領域		LC.010のγ重鎖可変領域アミノ酸配列(WO2006/029879の配列番号6)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMH WVRQAPGKGLEWVAAIWYDGHDKYYAYYVKGRFT ISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDSSSWY RYFDYWGQGTLVTVSS
220	LC.029のκ軽鎖可変領域		LC.029のカッパ軽鎖可変領域のアミノ酸配列(WO2006/029879の配列番号7)	MLHPLCKVGSHQGSVAVDLGQISLSPSAACSLKILQ LITVNSIIVSLTFGGGTKVEIK
221	LC.029のγ重鎖可変領域		LC.029のγ重鎖可変領域のアミノ酸配列(WO2006/029879の配列番号8)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMH WVRQAPGKGLEWVAAIWYDGHDKYYSYYVKGRFT ISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDSSSWY RYFDYWGQGTLVTVSS
222	LC.019のκ軽鎖可変領域		LC.019のカッパ軽鎖可変領域のアミノ酸配列(WO2006/029879の配列番号9)	MPPVWKVGSHQGSAAVDLGQISLSPSAACSLKILQL ITVNSLIVTLTFGGGTKVEIK
223	LC.019のγ重鎖可変領域		LC.019のγ重鎖可変領域のアミノ酸配列(WO2006/029879の配列番号10)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMH WVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYYVDSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARKNWSFD FWGQGTLVTVSS
224	LC.033のκ軽鎖可変領域		LC.033のカッパ軽鎖可変領域のアミノ酸配列(WO2006/029879の配列番号11)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGVSRYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARVSGSGPGTDFT LTISSLEPEDFAVDYCQQRSNWQYTFGQGTKLEI
225	LC.033のγ重鎖		LC.033のγ重鎖可変領域アミノ酸配列(WO2	QKQLVEFGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMH WVRQAPGKGLEWVAVIWNDGSNKYYVDSVKGRFI

【表４２－２４】

	可変領域		006/029879の配列番号12)	ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRMGIYYYGMDVWGQGTTVTVSS
226	LC.033の変異κ軽鎖可変領域		LC.033変異カッパ軽鎖可変領域のアミノ酸配列(WO2006/029879の配列番号16)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWTFGQGTKVEI
227	LC.059のγ重鎖可変領域		LC.059のγ重鎖可変領域のアミノ酸配列(WO2006/029879の配列番号17)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSIISGSGGFTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNRLRAEDTAIYFCAKDDIPAAGTFDPWGQGTLVTVSS
228	LC.060のκ軽鎖可変領域		LC.060のカッパ軽鎖可変領域のアミノ酸配列(WO2006/029879の配列番号18)	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDVSSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYWTFGQGTKVEIK
229	LC.060のγ重鎖可変領域		LC.060のγ重鎖可変領域のアミノ酸配列(WO2006/029879の配列番号19)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSLISGSGGLTKYADSVKGRFTISRDNSKRTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDILVTGALDYWGQGTLVTVSS
230	LC.063のγ重鎖可変領域		LC.063のγ重鎖可変領域のアミノ酸配列(WO2006/029879の配列番号20)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSIISGSGGFTYYADSVKGRFTISRDNSKKTLYLQMSRLRAEDTAIYFCAKDDIPAAGTFDPWGQGTLVTVSS
231	8E12軽鎖可変領域		8E12軽鎖可変領域のアミノ酸配列(US7,812,133の配列番号13)	DILMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHGNGNTYLEWHLQKPGQSPKLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKINRVEAEDLGVYYCFQGSHVPYTFGGGTKVEIKR
232	8E12重鎖可変領域		8E12重鎖可変領域のアミノ酸配列(US7,812,133の配列番号14)	DIVMTQTPLSLPVSLGDQASMYCRSSQSPVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHIPWTFGGGTKVEIKR
233	13G5軽鎖可変領域		13G5軽鎖可変領域のアミノ酸配列(US7,812,133の配列番号15)	QVQLQQPGAELVRPGASVkLSCKASGYTFTSYWLNWVKQRPGQGLEWIVMIDPSDSETHYNQVFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCIRGRGNFYGGSHAMEYWGQGTLLTVSS
234	13G5重鎖可変領域		13G5重鎖可変領域のアミノ酸配列(US7,812,133の配列番号16)	QVQLQQPGAELVKPGTSVKLSCKASGYSFTSYWMHGVRQRPGQGLEWIGEIDPSNGRTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYIQLSSLTSEDSAVYYCTRERSPRYFDVWGAGTTLTVSS
235			HCDR3モチーフ	VRGXYYY

IMGTはCDRがIMGT命名法を使用して決定されることを示す;
KABATはCDRがKabat命名法を使用して決定されることを示す。
配列相関表の数字は他の箇所で一貫性のないナンバリングよりも優先される。

【図面】

【図１】

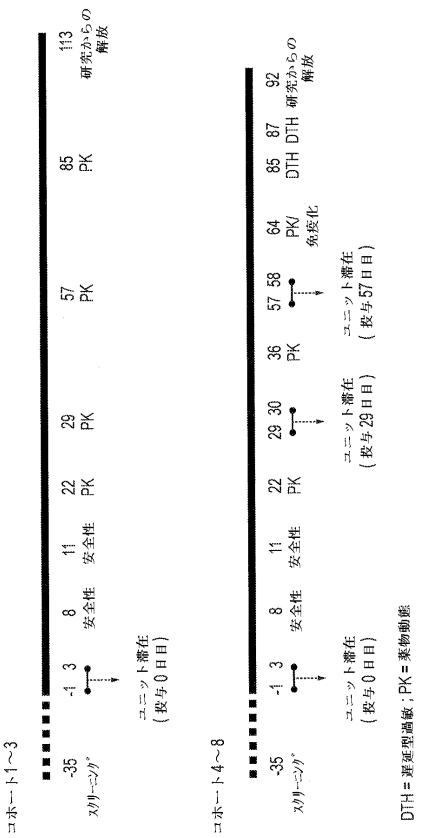

FIG. 1

【図２】

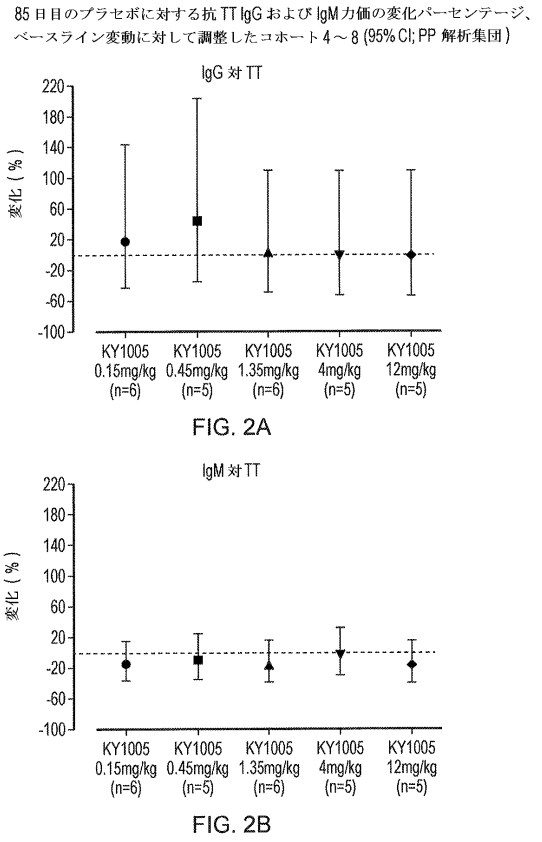

FIG. 2A

FIG. 2B

【図３】

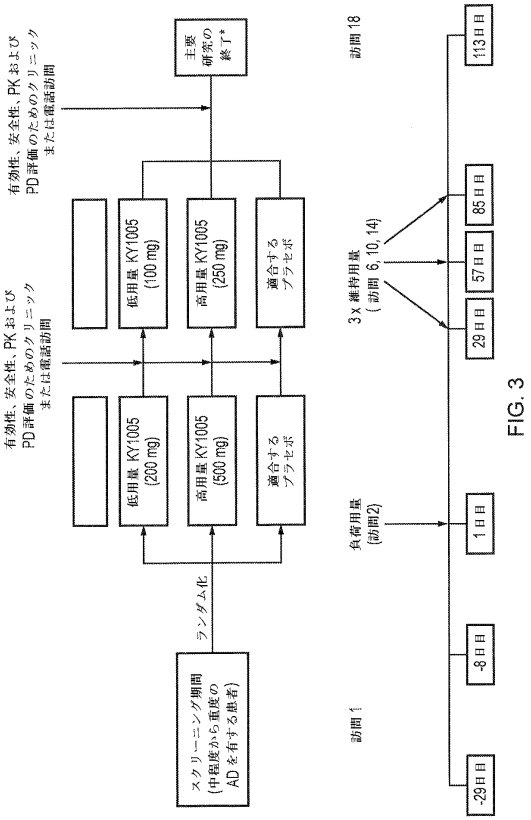

FIG. 3

【図４】

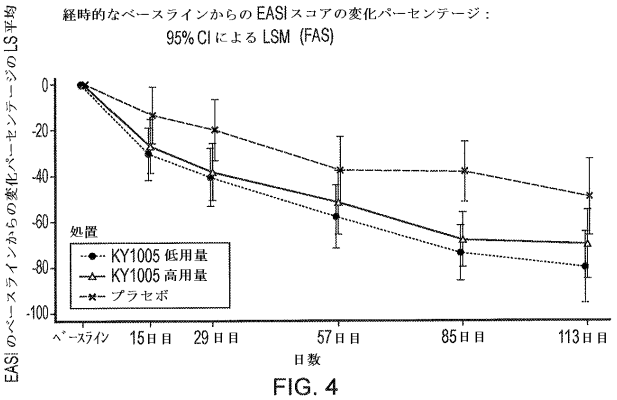

FIG. 4

【図５－１】

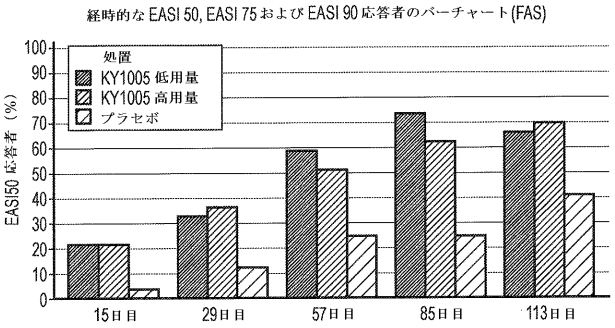

FIG. 5A

【図５－２】

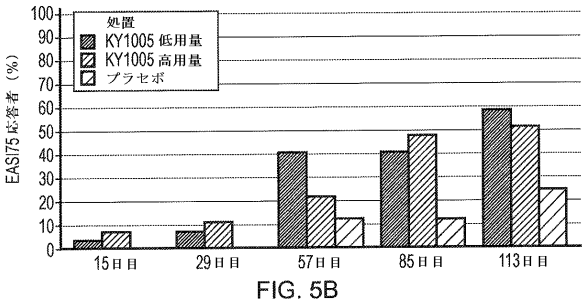

FIG. 5B

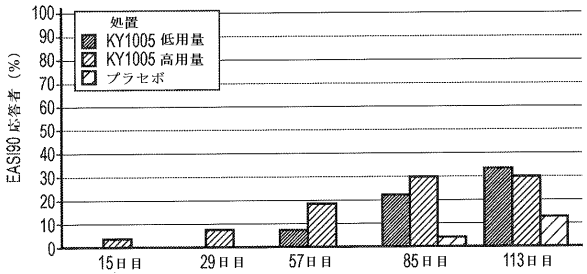

FIG. 5C

【図６Ａ】

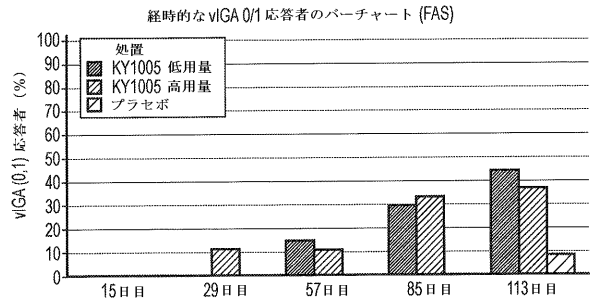

FIG. 6A

【図６Ｂ】

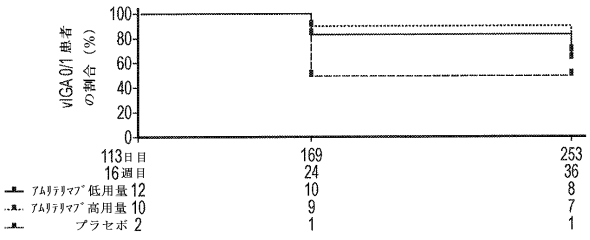

FIG. 6B

【図６Ｃ】

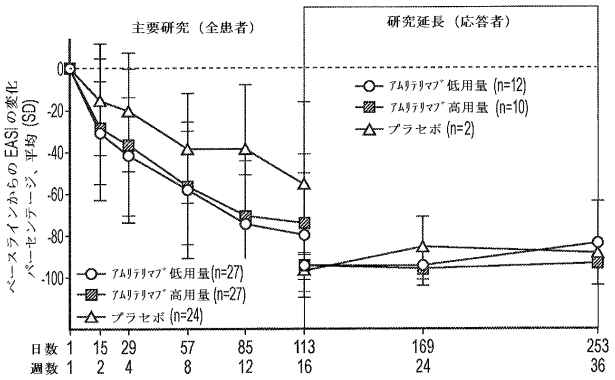

FIG. 6C

【図７－１】

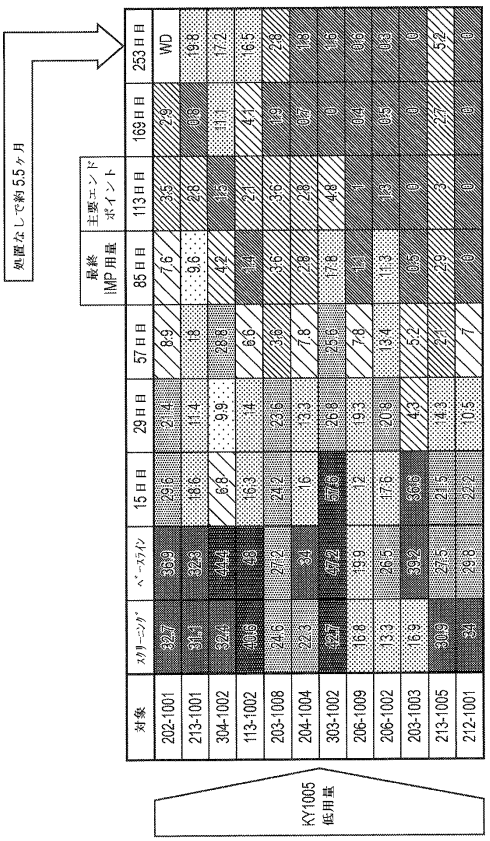

FIG. 7

【図７－２】

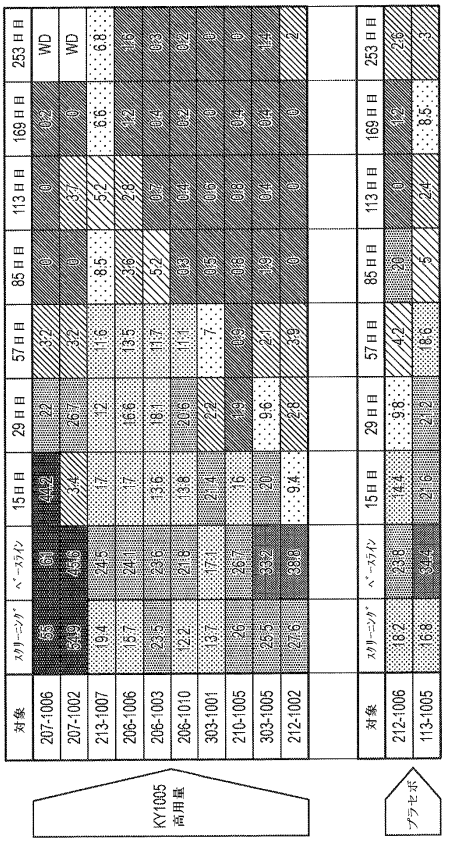

FIG. 7（続き）

【図８】

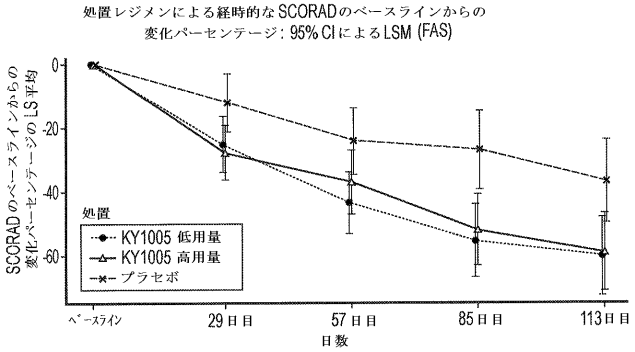

FIG. 8

【図９】

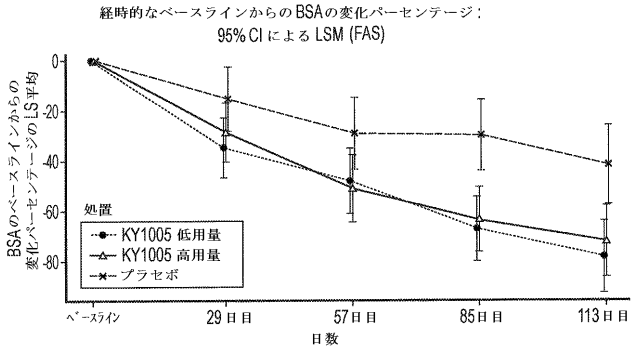

FIG. 9

【図１０】

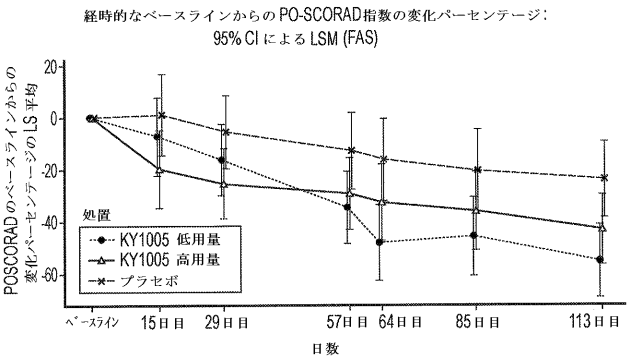

FIG. 10

【図１１】

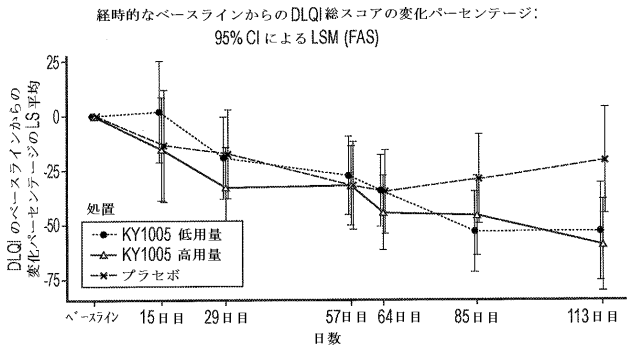

FIG. 11

【図１２】

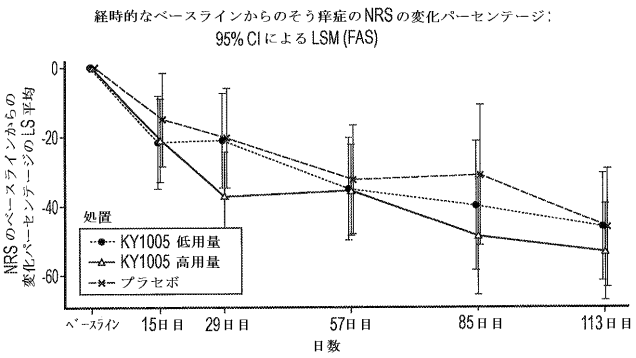

FIG. 12

【図１３】

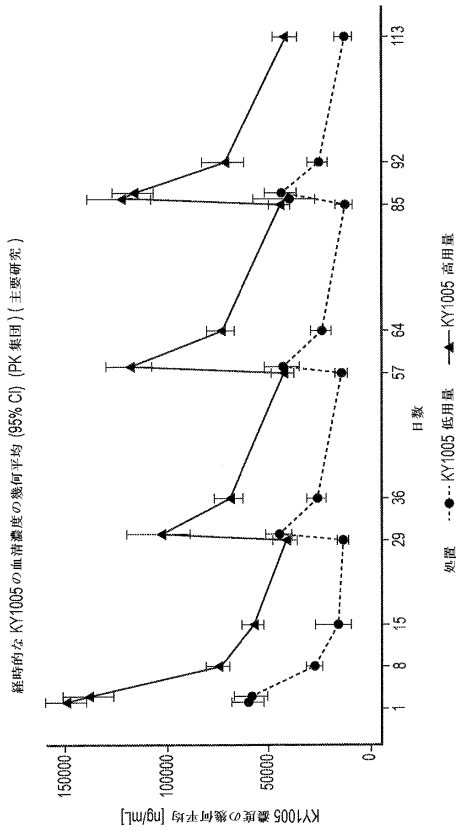

FIG. 13

【図１４】

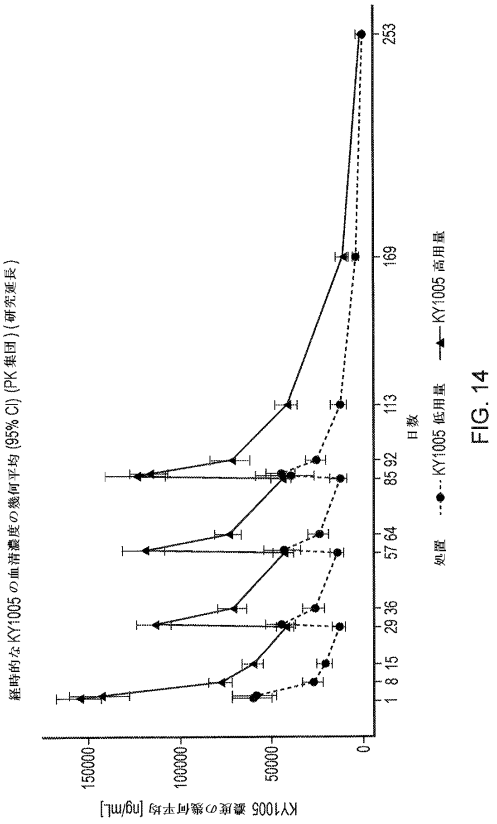

FIG. 14

【図１５】

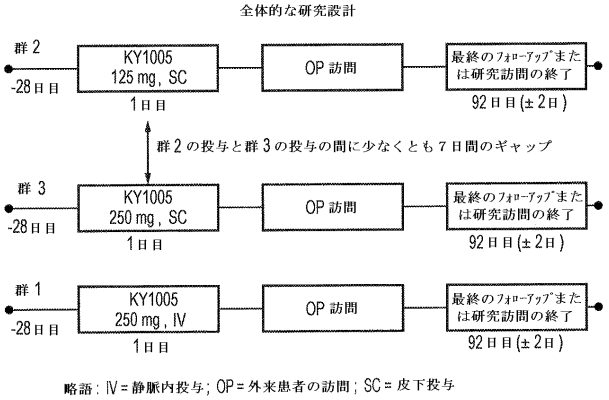

FIG. 15

【図１６】

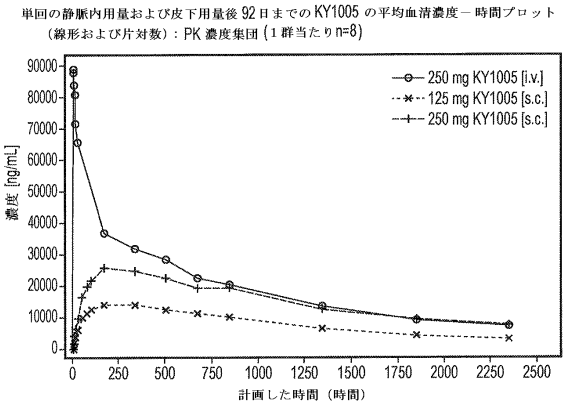

FIG. 16A

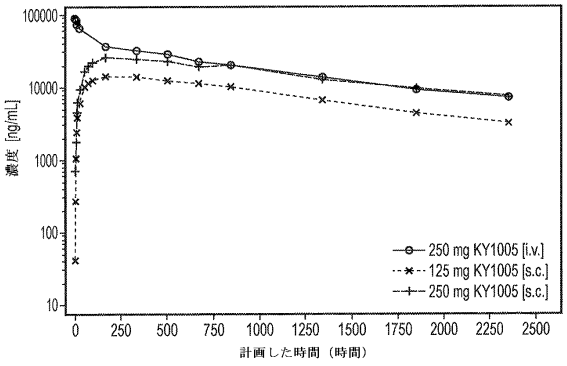

FIG. 16B

【図１７】

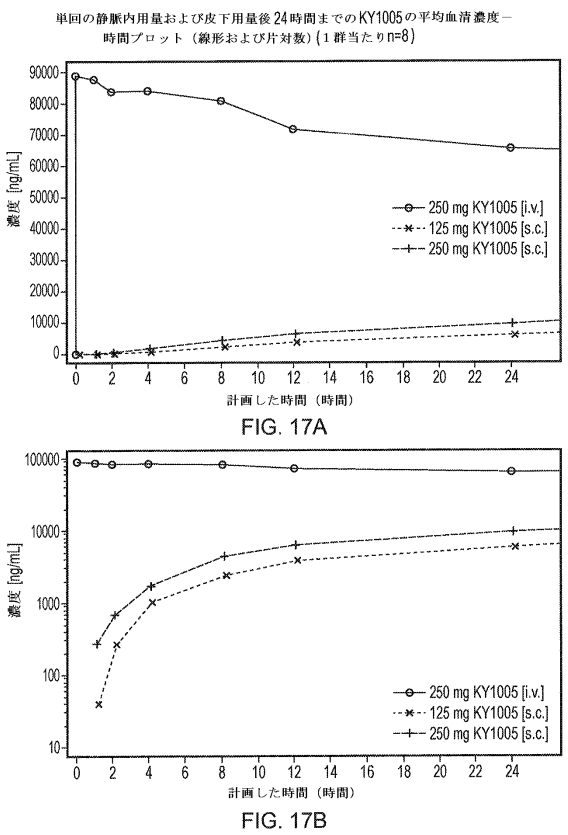

FIG. 17A

FIG. 17B

【図１８】

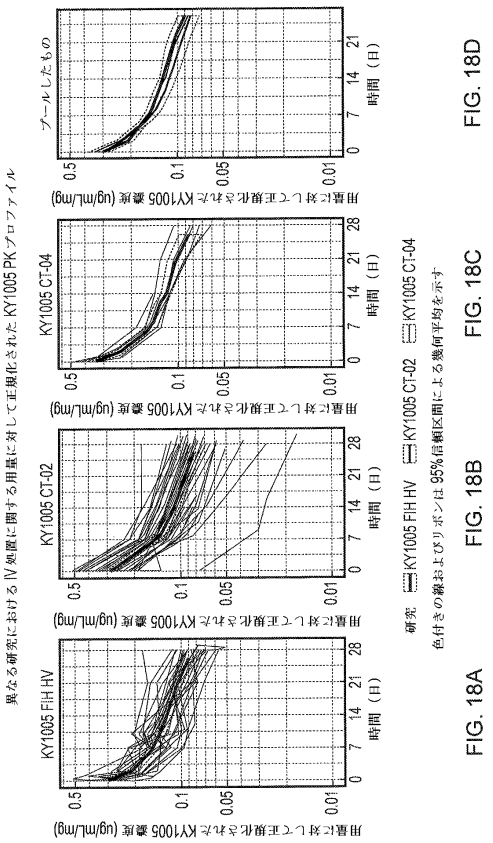

FIG. 18D

FIG. 18C

FIG. 18B

FIG. 18A

【図１９】

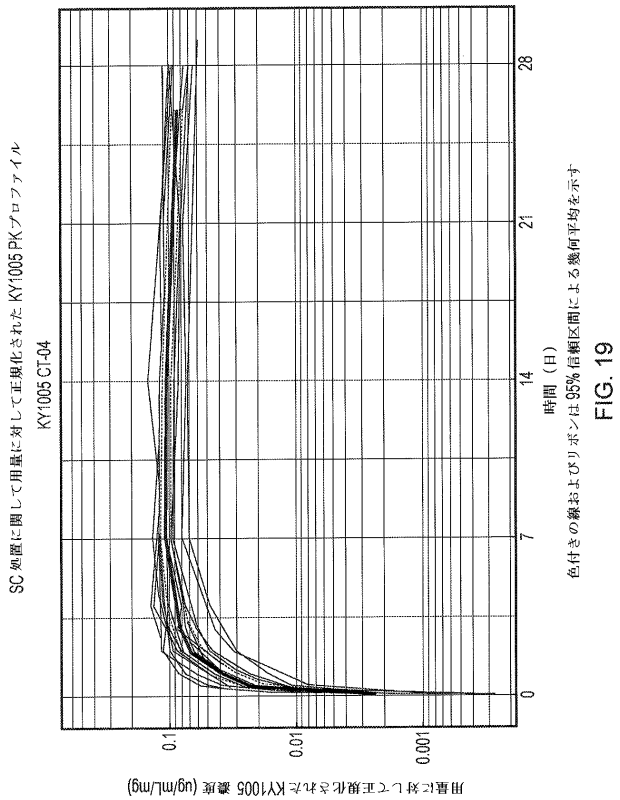

FIG. 19

【図２０】

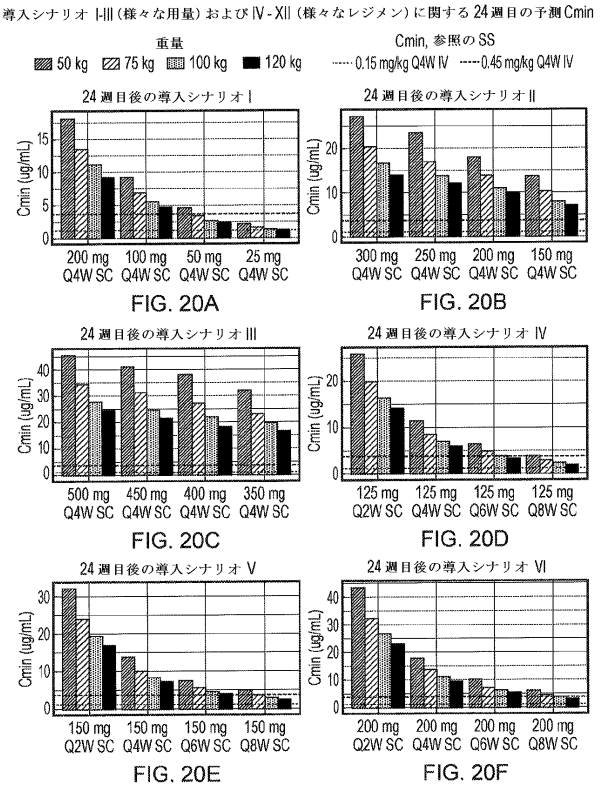

FIG. 20A

FIG. 20B

FIG. 20C

FIG. 20D

FIG. 20E

FIG. 20F

IVモデル：../アウトプット/71_選択_最終_モデル_IV_SC/02_最終モデル_SC_IV_cov
SC 仮定：Fabs1 = 0.779, ka = 0.222, CV(Fabs1) = 0.05, CV(ka) = 0.477

【図２１】

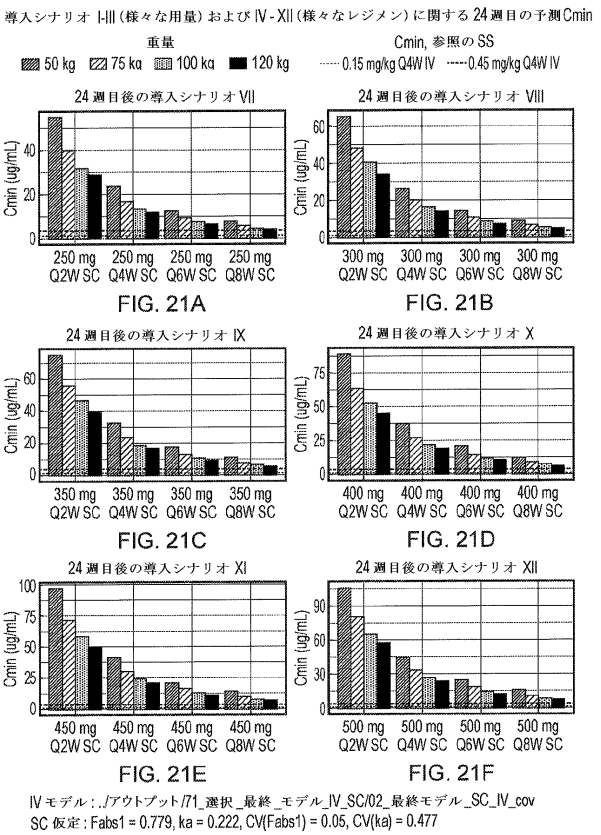

FIG. 21A
FIG. 21B
FIG. 21C
FIG. 21D
FIG. 21E
FIG. 21F

【図２２】

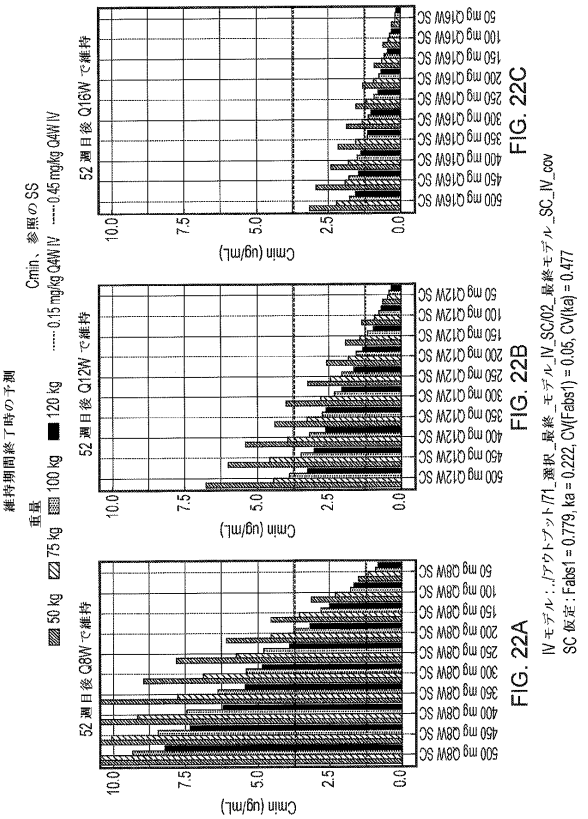

FIG. 22A
FIG. 22B
FIG. 22C

【図２３－１】

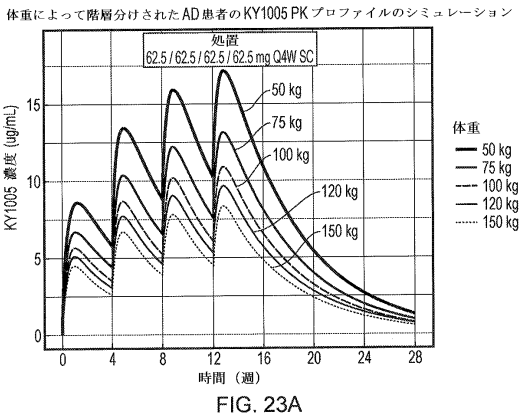

FIG. 23A

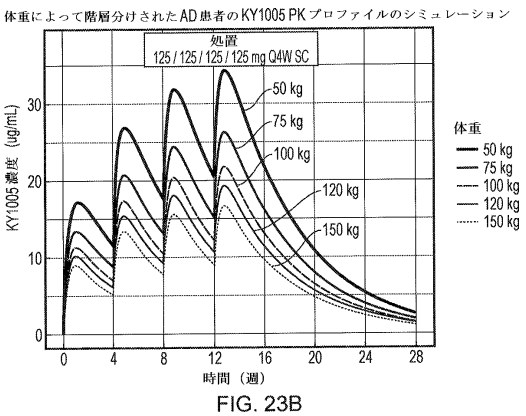

FIG. 23B

【図２３－２】

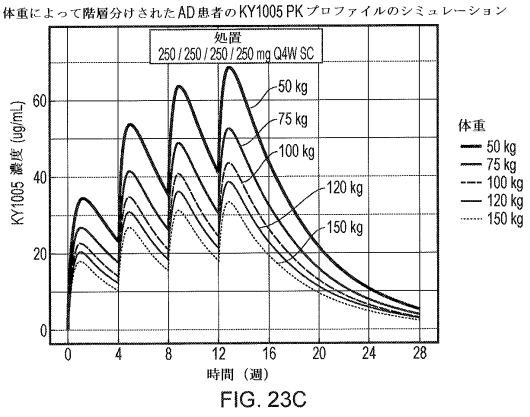

FIG. 23C

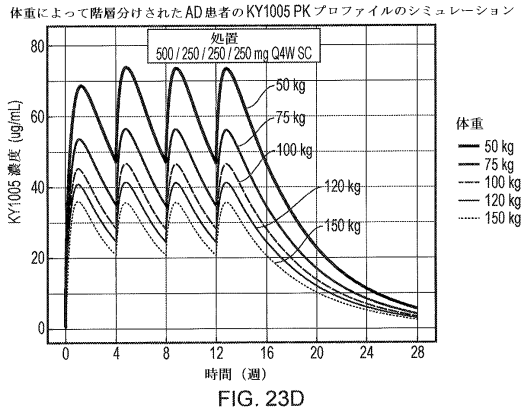

FIG. 23D

【図２４】

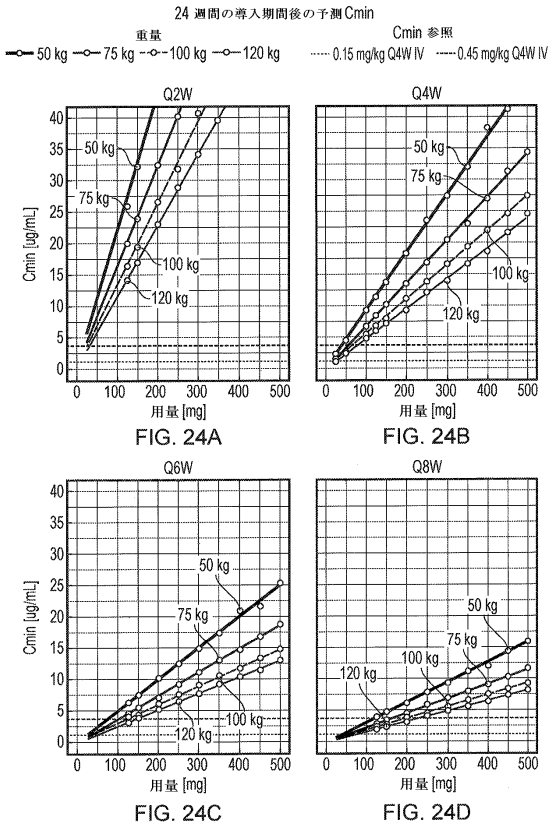

FIG. 24A
FIG. 24B
FIG. 24C
FIG. 24D

【図２５】

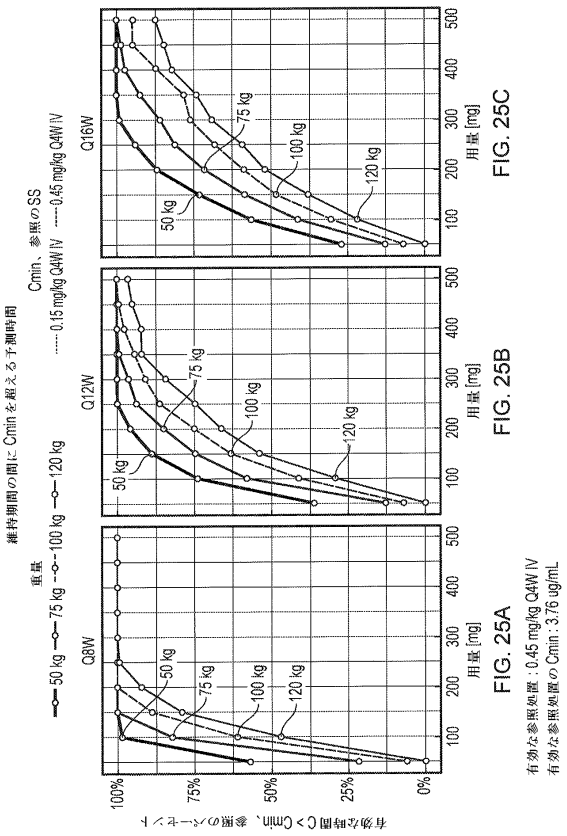

FIG. 25C
FIG. 25B
FIG. 25A

【図２６】

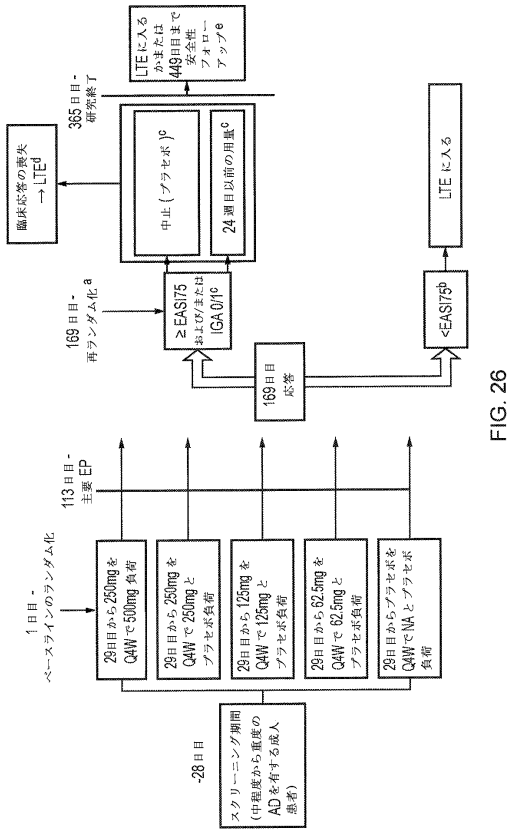

FIG. 26

【図２７】

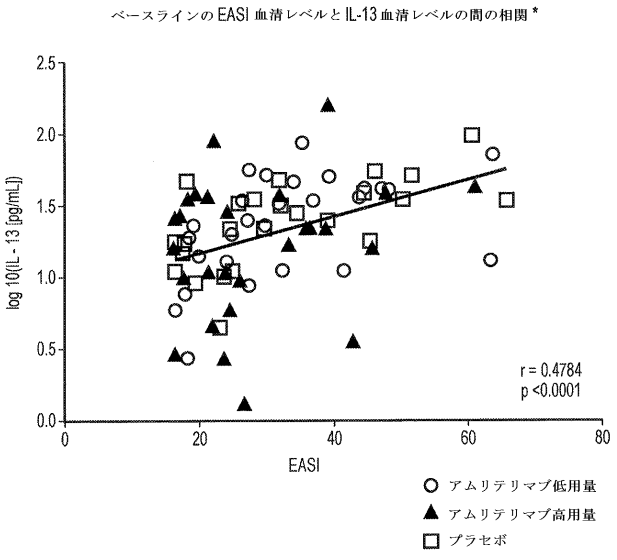

FIG. 27

【図２８】

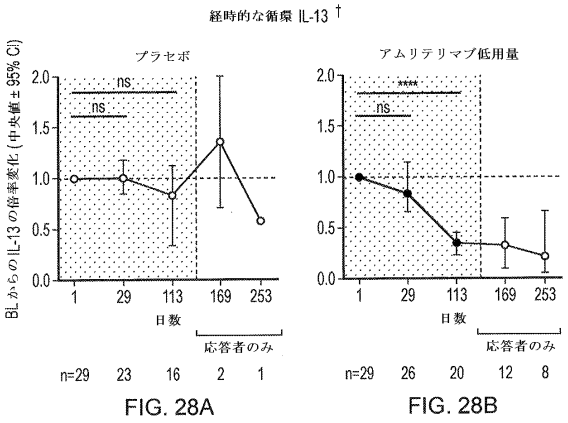

FIG. 28A

FIG. 28B

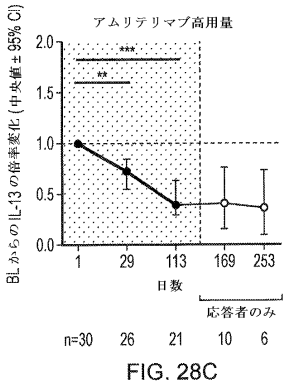

FIG. 28C

【図２９－１】

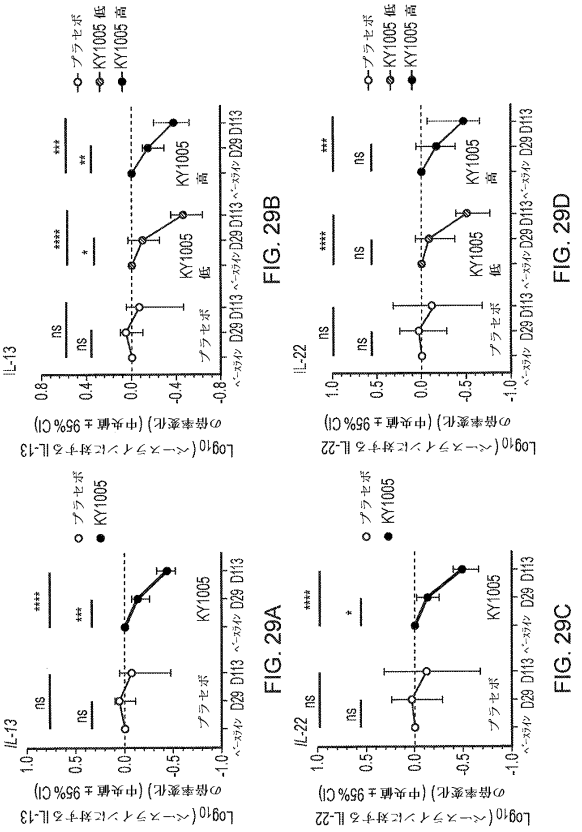

FIG. 29B

FIG. 29D

FIG. 29A

FIG. 29C

【図２９－２】

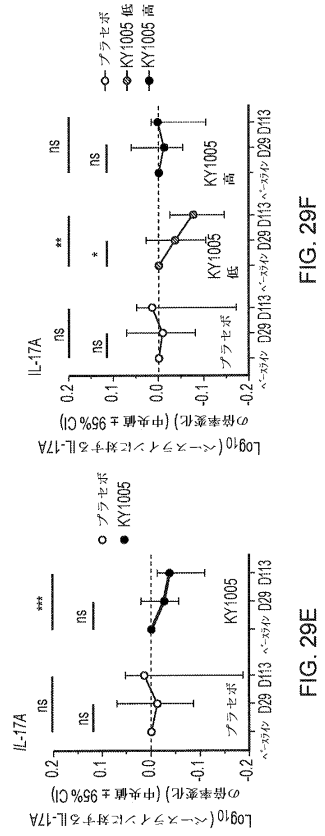

FIG. 29F

FIG. 29E

【図３０】

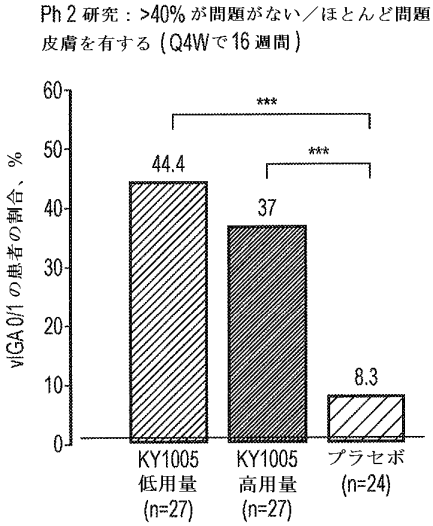

FIG. 30

【図３１】

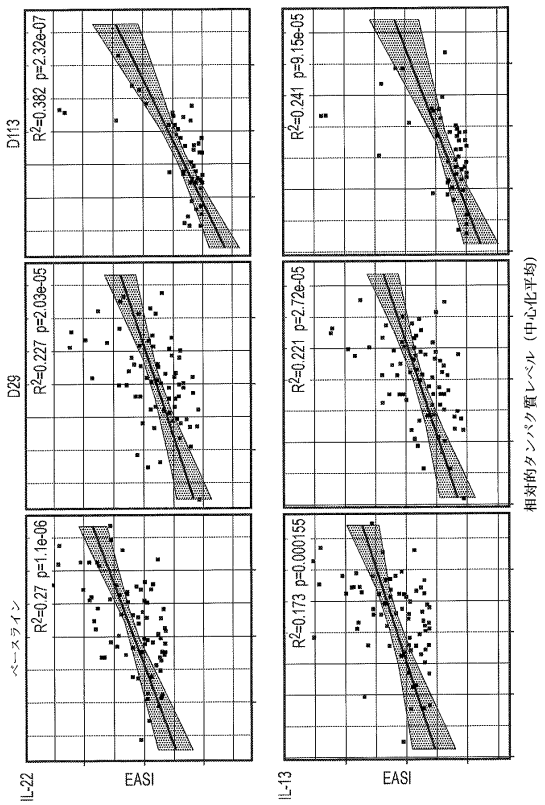

FIG. 31A　FIG. 31B

【図３２】

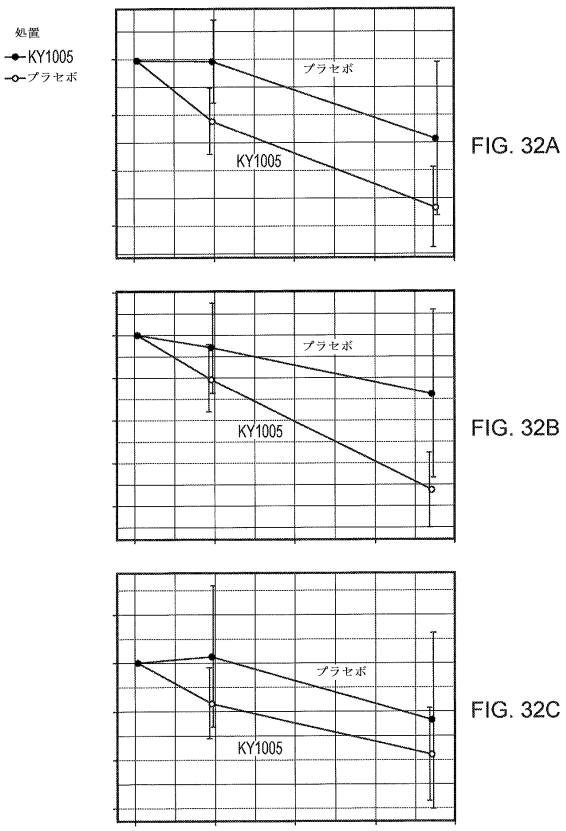

FIG. 32A

FIG. 32B

FIG. 32C

【図３３】

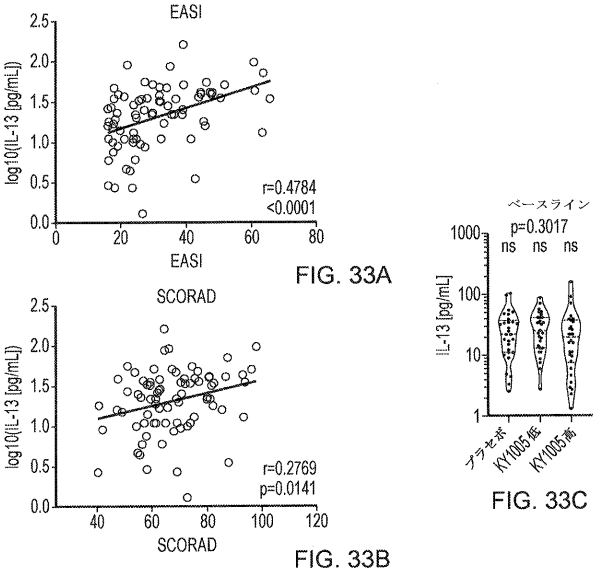

FIG. 33A

FIG. 33B

FIG. 33C

【図３４】

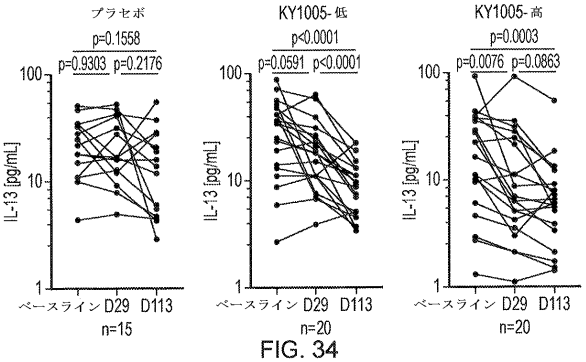

FIG. 34

【図３５Ａ】

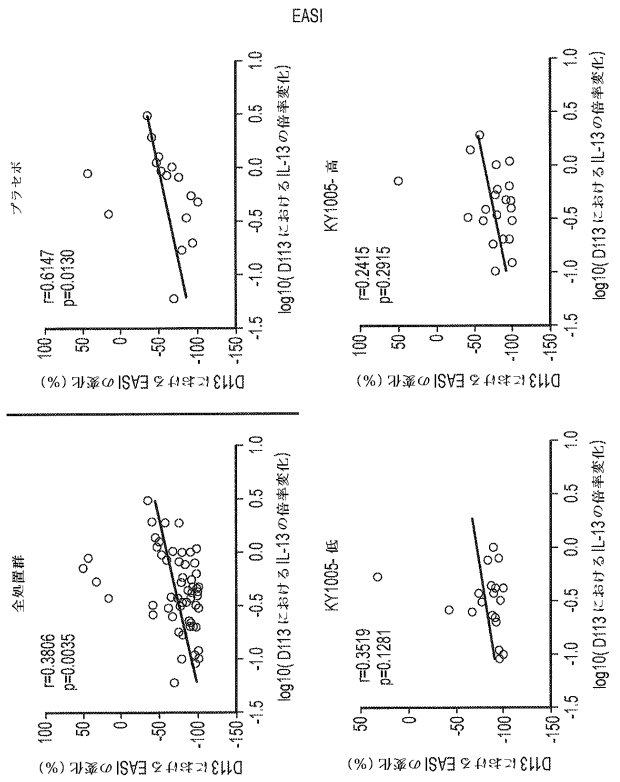

FIG. 35A

【図３５Ｂ】

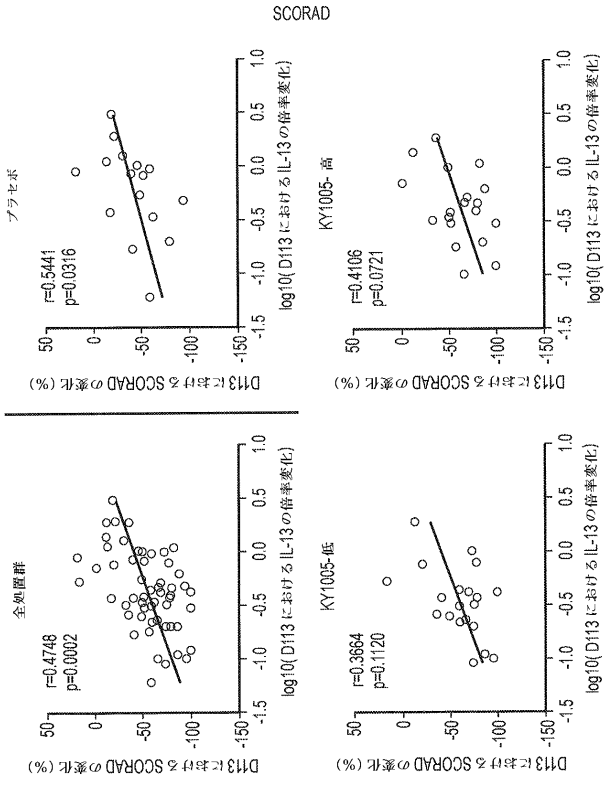

FIG. 35B

【図３６】

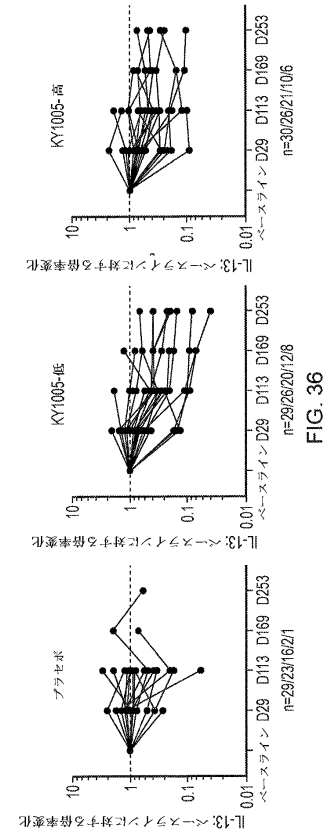

FIG. 36

【図３７】

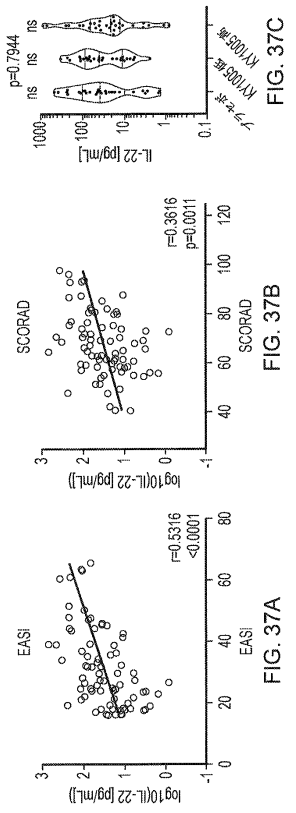

FIG. 37C

FIG. 37B

FIG. 37A

【図３８】

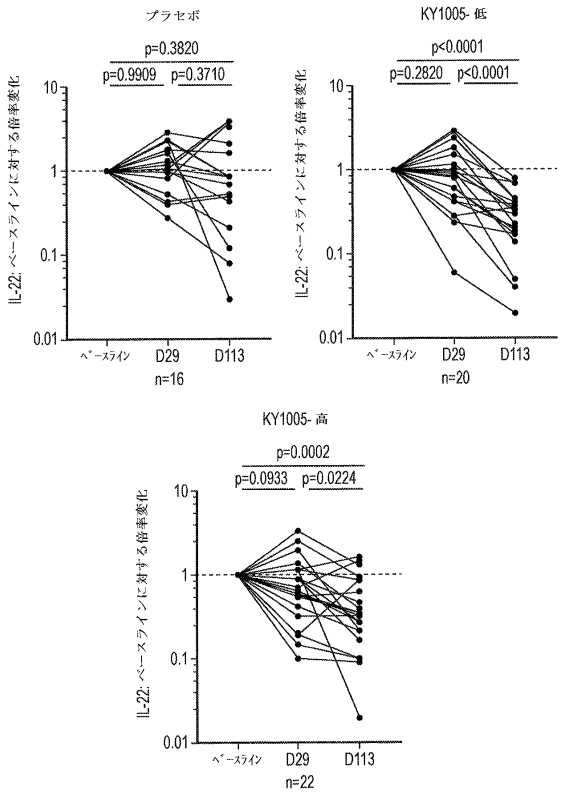

FIG. 38

【図３９Ａ】

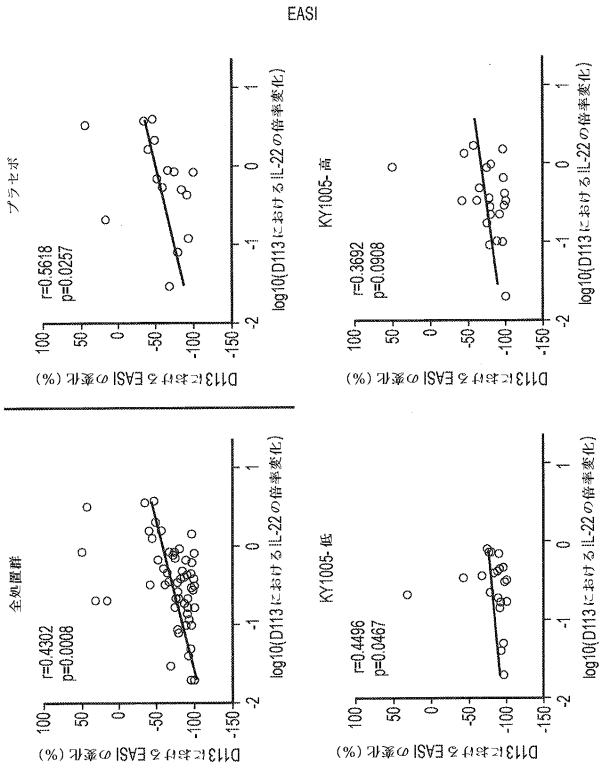

FIG. 39A

【図３９Ｂ】

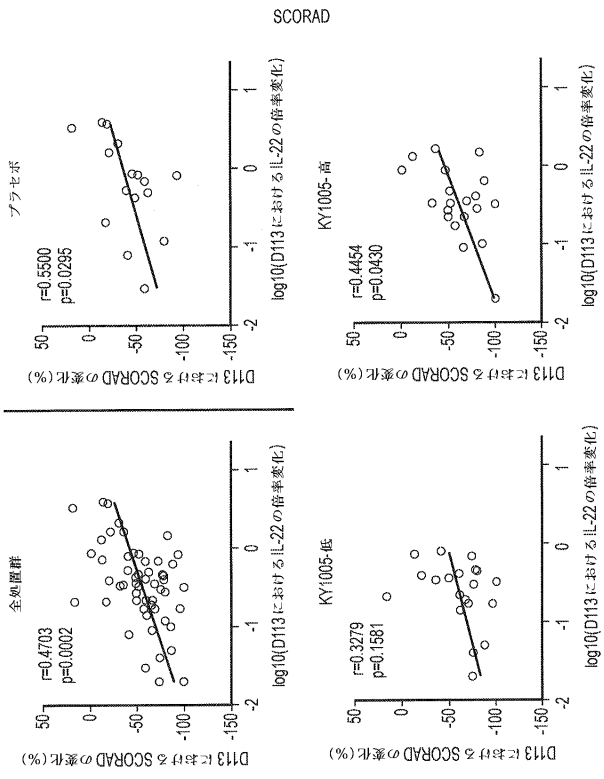

FIG. 39B

【図４０】

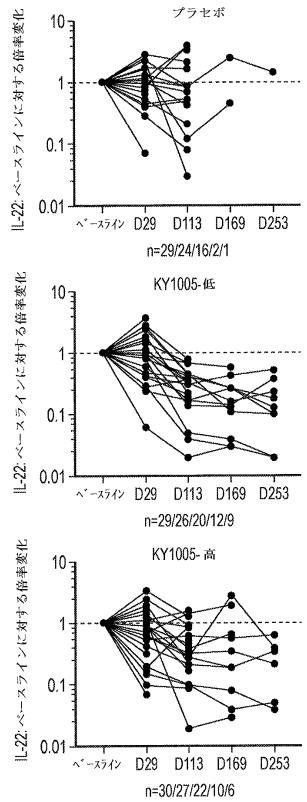

FIG. 40

【図４１－１】

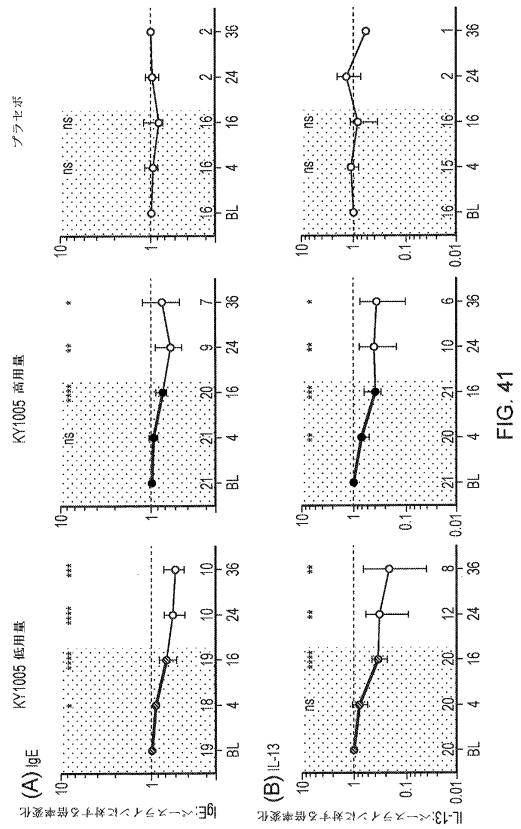

FIG. 41

【図４１－２】

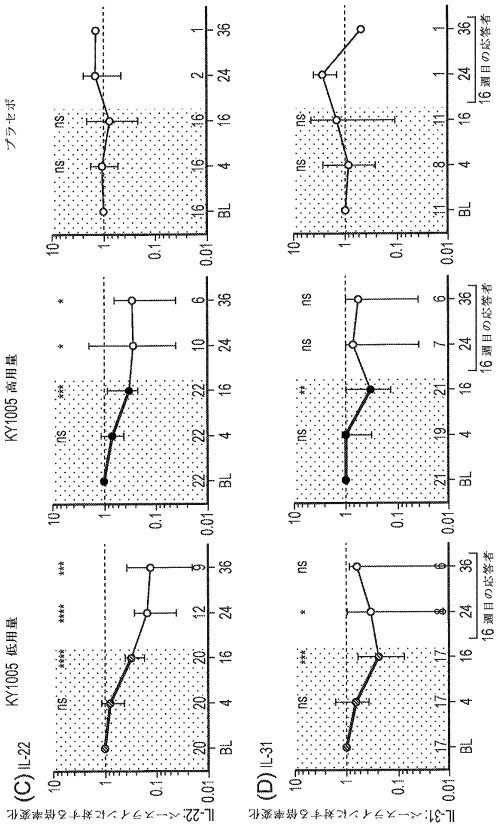

FIG. 41 (続き)

【図４２】

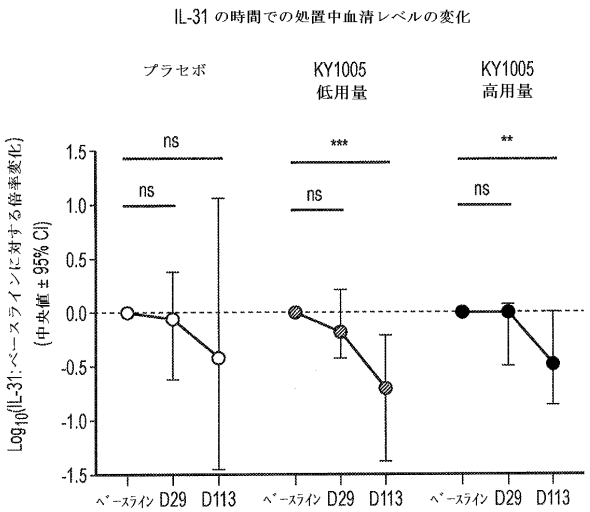

FIG. 42

【配列表】

<u>2024530954000001.xml</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2022/052070

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P17/00 A61P37/02
ADD. A61K39/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61P A61K C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, CHEM ABS Data, Sequence Search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/022468 A1 (BAYLOR RES INST [US]) 11 February 2016 (2016-02-11)	1-73
Y	paragraph [0027]; claims -----	74-89
Y	US 2017/260279 A1 (BLAND-WARD PHILIP [GB] ET AL) 14 September 2017 (2017-09-14) 2d10 Antibody; claims -----	74-89
X	WO 2011/073180 A1 (ABLYNX NV [BE]; VERDONCK FRANK [BE] ET AL.) 23 June 2011 (2011-06-23)	1-73
Y	page 2, line 15 - page 2, line 18 page 24, line 12 - page 35, line 29 examples 1-6 claims ----- -/--	74-89

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
2 November 2022	11/11/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Meyer, Wolfram

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2022/052070

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/133290 A2 (GENENTECH INC [US]; MARTIN FLAVIUS [US]) 22 November 2007 (2007-11-22)	1-73
Y	abstract page 2, line 7 - page 13, line 38 claims; examples 1-8	74-89

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2022/052070

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed.

   b. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2022/052070

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016022468 A1	11-02-2016	AU 2015301338 A1	23-02-2017
		CA 2957314 A1	11-02-2016
		CN 107074951 A	18-08-2017
		EP 3194445 A1	26-07-2017
		JP 6628787 B2	15-01-2020
		JP 2017523984 A	24-08-2017
		US 2017349661 A1	07-12-2017
		US 2019092869 A1	28-03-2019
		WO 2016022468 A1	11-02-2016
US 2017260279 A1	14-09-2017	US 2016264675 A1	15-09-2016
		US 2017037137 A1	09-02-2017
		US 2017260279 A1	14-09-2017
		US 2017327586 A1	16-11-2017
WO 2011073180 A1	23-06-2011	EP 2513145 A1	24-10-2012
		EP 3309176 A1	18-04-2018
		HK 1252368 A1	24-05-2019
		US 2013018175 A1	17-01-2013
		US 2015218281 A1	06-08-2015
		US 2018171019 A1	21-06-2018
		WO 2011073180 A1	23-06-2011
WO 2007133290 A2	22-11-2007	AR 057253 A1	21-11-2007
		AU 2006343459 A1	22-11-2007
		BR PI0621065 A2	29-11-2011
		CA 2633602 A1	22-11-2007
		CN 101374865 A	25-02-2009
		CR 10069 A	10-10-2008
		EC SP088543 A	30-07-2008
		EP 1973949 A2	01-10-2008
		JP 2009519718 A	21-05-2009
		KR 20080080639 A	04-09-2008
		MA 30153 B1	02-01-2009
		TW 200732349 A	01-09-2007
		US 2009053230 A1	26-02-2009
		US 2010272738 A1	28-10-2010
		WO 2007133290 A2	22-11-2007
		ZA 200804868 B	28-10-2009

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/573 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/573	
Ｃ０７Ｋ	*16/28 (2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/28	

(32)優先日　令和4年3月24日(2022.3.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(31)優先権主張番号　2204291.5
(32)優先日　令和4年3月25日(2022.3.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

フランス国７５００８パリ．リュ・ラ・ボエテイ５４．サノフィ．パテント・デパートメント
(72)発明者　リチャード・シー・エー・セインソン
フランス国７５００８パリ．リュ・ラ・ボエテイ５４．サノフィ．パテント・デパートメント
(72)発明者　ジョン・パウエル
イギリス国イーリー シービー６　３エルエス．ストレサム．ショート・ロード２８．エンパノプライ・リミテッド

Ｆターム（参考）　4C085　AA13 EE01 GG04
4C086　AA01 DA10 MA02 MA04 NA05 ZA89 ZB11 ZB13
4H045　AA11 AA20 AA30 BA10 CA40 DA76 EA22 FA74