

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-60580

(P2020-60580A)

(43) 公開日 令和2年4月16日(2020.4.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>GO 1 N 33/53</b> (2006.01)	GO 1 N 33/53 D	4 H 0 4 5
C O 7 K 16/46 (2006.01)	C O 7 K 16/46 Z N A	

審査請求 有 請求項の数 6 O L 外国語出願 (全 52 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2019-227833 (P2019-227833)</p> <p>(22) 出願日 令和1年12月18日 (2019.12.18)</p> <p>(62) 分割の表示 特願2016-575577 (P2016-575577) の分割</p> <p>原出願日 平成27年6月26日 (2015.6.26)</p> <p>(31) 優先権主張番号 62/018,253</p> <p>(32) 優先日 平成26年6月27日 (2014.6.27)</p> <p>(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)</p> <p>(31) 優先権主張番号 62/102,097</p> <p>(32) 優先日 平成27年1月11日 (2015.1.11)</p> <p>(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)</p>	<p>(71) 出願人 504456798 サノファイ S A N O F I フランス国、エフ-75008・パリ、リュ・ラ・ボエテイ・54 54 rue La Boeetie, F-75008 Paris, France</p> <p>(74) 代理人 100127926 弁理士 結田 純次</p> <p>(74) 代理人 100140132 弁理士 竹林 則幸</p> <p>(72) 発明者 コリーヌ・エスプレット フランス国エフ-75008パリ、リュ・ラ・ボエテイ54、サノフィ 最終頁に続く</p>
---	---

(54) 【発明の名称】 抗 I L 4 - I L 1 3 二重特異性抗体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 ヒト対象に投与された二重V領域抗体様タンパク質またはその断片を含む用量が該ヒト対象内で I L - 4 または I L - 1 3 に特異的に結合するかどうかを決定するを提供する。

【解決手段】 ( a ) 該用量を該ヒト対象に投与する工程 ; ( b ) 該ヒト対象から抜き取られた血液、血漿、または血清サンプル中の T A R C / C C L 1 7 タンパク質の量を測定する工程であって、該用量が投与される前に測定された該対象における T A R C / C C L 1 7 の量と比較した、該血液サンプル中の T A R C / C C L 1 7 の量の減少が I L - 4 または I L - 1 3 への該二重V領域抗体様タンパク質またはその断片の結合を知らせる工程 ; および ( c ) 工程 ( b ) において測定された T A R C / C C L 1 7 の該減少に依存して、該用量を増加させるまたは減少させる工程を含む方法。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

IL - 4 および IL - 13 に特異的に結合する二重 V 領域抗体様タンパク質またはその断片のヒト対象における安全用量であって、該抗体様タンパク質またはその断片最大約 200 mg を含む前記安全用量。

## 【請求項 2】

抗体様タンパク質またはその断片約 200 mg を含む、請求項 1 に記載の安全用量。

## 【請求項 3】

抗体様タンパク質またはその断片約 100 mg を含む、請求項 1 に記載の安全用量。

## 【請求項 4】

抗体様タンパク質またはその断片約 50 mg を含む、請求項 1 に記載の安全用量。

## 【請求項 5】

ヒト対象が特発性肺線維症 (IPF) を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の安全用量。

## 【請求項 6】

ヒト対象に投与された二重 V 領域抗体様タンパク質またはその断片を含む用量が該ヒト対象内で IL - 4 または IL - 13 に特異的に結合するかどうかを決定する方法であって

：

(a) 該用量を該ヒト対象に投与する工程；

(b) 該ヒト対象から抜き取られた血液、血漿、または血清サンプル中の TARC / CCL17 タンパク質の量を測定する工程であって、該用量が投与される前に測定された該対象における TARC / CCL17 の量と比較した、該血液サンプル中の TARC / CCL17 の量の減少が IL - 4 または IL - 13 への該二重 V 領域抗体様タンパク質またはその断片の結合を知らせる前記工程；および

(c) 工程 (b) において測定された TARC / CCL17 の該減少に依存して、該用量を増加させるまたは減少させる工程を含む前記方法。

## 【請求項 7】

工程 (c) が、工程 (b) において測定された TARC / CCL17 の減少が閾値未満である場合、用量を増加させること、または工程 (b) において測定された TARC / CCL17 の減少が閾値を超えている場合、用量を減少させることをさらに含む、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 8】

閾値が、用量が投与される前に測定された対象における TARC / CCL17 の量と比較した、TARC / CCL17 の量の約 43% の減少である、請求項 7 に記載の方法。

## 【請求項 9】

用量が皮下投与される、請求項 6 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 10】

TARC / CCL17 の量が酵素結合免疫吸着検定法 (ELISA) によって検出される、請求項 6 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 11】

ヒト対象が特発性肺線維症 (IPF) を有する、請求項 6 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 12】

ヒト対象における IL - 4 もしくは IL - 13 または両方への抗体または抗体様結合タンパク質の結合に関するタンパク質バイオマーカーであって、TARC / CCL17 である前記タンパク質バイオマーカー。

## 【請求項 13】

抗体または抗体様結合タンパク質が二重 V 領域抗体様結合タンパク質である、請求項 12 に記載のタンパク質バイオマーカー。

10

20

30

40

50

**【請求項 14】**

ヒト対象が特発性肺線維症（IPF）を有する、請求項 12 または 13 に記載のタンパク質バイオマーカー。

**【請求項 15】**

特発性肺線維症（IPF）を処置する方法であって、IPF を有するヒト対象に二重 V 領域抗体様結合タンパク質またはその断片最大 200 mg を投与する工程を含む前記方法。

**【請求項 16】**

二重 V 領域抗体様結合タンパク質またはその断片が IL-4、IL-13、または両方に結合する、請求項 15 に記載の方法。

10

**【請求項 17】**

二重 V 領域抗体様結合タンパク質またはその断片が週 1 回投与される、請求項 15 または 16 に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【背景技術】****【0001】**

インターロイキン-4（IL-4）は、リンパ球 B および T 細胞、ならびに単球、内皮細胞および線維芽細胞を含めた多くの非リンパ球細胞に対し広域の生物学的効果を有する多面的サイトカインである。例えば、IL-4 は、休止 B 細胞上でのクラス II 主要組織適合複合体分子の発現を誘導し、ヒト B 細胞による IgG4 および IgE の分泌を増強する。IL-4 は、Th2-型免疫応答に関連しており、Th2 細胞によって産生され、Th2 細胞の分化を促進する。IL-4 は、アレルギーおよび喘息などのいくつかの疾患に関連づけられてきた。

20

**【0002】**

IL-13 は、活性化後、活性化 T リンパ球、B リンパ球およびマスト細胞によって分泌される 112 アミノ酸のサイトカインである（非特許文献 1、および非特許文献 2）。IL-4 と共有されたその多数の生物学的性質に基づいて、IL-13 は、IL-4 様サイトカインとして報告されてきた。その活性は、B 細胞（非特許文献 3、非特許文献 4、非特許文献 5）、単球（非特許文献 6、非特許文献 7、非特許文献 8、非特許文献 9、非特許文献 10）および他の非造血細胞（非特許文献 11、および非特許文献 12）に対する IL-4 の活性と実に類似している。他方では、IL-4 に反して、それは、休止または活性化 T 細胞に対し特定の効果を発揮しない（非特許文献 13）。

30

**【0003】**

単球 / マクロファージ、B リンパ球およびいくつかの造血前駆体に対する IL-13 の様々な生物活性は、A. J. Minty によって、および IL-13 に関する総説において詳細に報告されてきた。いくつかのデータは、さらに、このサイトカインが他の細胞型に対し多面的効果を有することを示している。IL-13 によって直接影響されるこれらの非造血細胞は、内皮およびミクログリア細胞、ケラチノサイトならびに腎臓および結腸癌である。

**【0004】**

40

細胞内の生物学的分子によって伝達されるシグナルの分析における段階の 1 つは、その膜受容体を同定することにある。この目的のために行われた IL-13 受容体に関する調査研究は、IL-13 および IL-4 が共通の受容体、または共通の受容体複合体の構成成分の少なくとも一部、および共通のシグナル伝達エレメントを有することを示した（非特許文献 14、非特許文献 15、非特許文献 16、非特許文献 17）。この受容体は、考慮される細胞型に応じて異なる数で、様々な細胞型の表面に存在する。IL-13 および IL-4 受容体の比較分布は、非特許文献 18 によって示された。

**【0005】**

細胞表面受容体および受容体複合体は、種々の親和性で IL-4 および / または IL-13 に結合する。IL-4 および / または IL-13 に結合する受容体および受容体複合

50

体の主成分は、IL-4R<sub>1</sub>、IL-13R<sub>1</sub>およびIL-13R<sub>2</sub>である。これらの鎖は、IL-4R<sub>1</sub>/IL-13R<sub>1</sub>(II型IL-4R)またはIL-4R<sub>1</sub>/c(IL型IL-4R)のモノマーまたはヘテロダイマーとして細胞の表面上で発現される。IL-4R<sub>1</sub>モノマーおよびIL-4R<sub>1</sub>/cヘテロダイマーは、IL-4に結合するが、IL-13に結合しない。IL-13R<sub>1</sub>およびIL-13R<sub>2</sub>モノマーは、IL-13に結合するが、IL-4に結合しない。IL-4R<sub>1</sub>/IL-13R<sub>1</sub>ヘテロダイマーは、IL-4とIL-13の両方に結合する(非特許文献19)。

#### 【0006】

Th2-型免疫応答は、抗体作製および液性免疫を促進し、細胞外病原体を撃退するように精巧に作り上げられている。Th2細胞は、Ig産生(液性免疫)のメディエーターであり、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、およびIL-13を産生する(非特許文献20)。Th2-型免疫応答は、いくつかのサイトカイン(例えば、IL-4、IL-13)および抗体の特定の型(IgE、IgG4)の産出によって特徴付けられ、涙目ならびに気道炎症および肺における気道筋細胞の収縮などの喘息症状をもたらし得るアレルギー反応の典型である。

10

#### 【0007】

IL-4とIL-13の両方は、それらの生物学的機能に基づいて、治療的に重要なサイトカインであり、多くの疾患において決定的役割を果たす。IL-4は、自己免疫疾患を阻害することができることが示され、IL-4およびIL-13は、どちらも、抗腫瘍免疫応答を増強する潜在力を示した。IL-4およびIL-13ならびにそれらの受容体の上昇は、特発性肺線維症(IPF)の発病と関連づけられた(非特許文献21)。文献における証拠は、TH2サイトカインIL-4およびIL-13が、この肺組織リモデリングおよび線維症のメディエーターとしてIPFの発病における複数の役割を果たすことを実証している。肺におけるTh2-型CD4+T細胞は、おそらくIL-4およびIL-13の主な供給源であり、細胞外マトリックスリモデリングの重要な制御因子として意味づけられているが(非特許文献22)、マスト細胞、好塩基球、好酸球、マクロファージおよび上皮細胞を含めた他の細胞型もこれらのサイトカインの潜在的な供給源とすることができる(非特許文献23)。IPF患者では、気管支肺胞洗浄液におけるIL-13およびIL-4レベルが正常対照と比較して上昇している。かかる証拠は、これらのサイトカインを抑えるまたは中和する能力がある療法がIPF患者における線維症の進行を遅延させる潜在力を有することを示唆している。両方のサイトカインがアレルギー性疾患または線維性疾患の発病に関与しているので、これらのサイトカインの阻害剤は、治療的利点を提供するであろう。

20

30

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0008】

【非特許文献1】Minty, A. B., Nature, 1993, 362, 248-250

【非特許文献2】McKenzie, A. N. B., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1993, 90, 3735-3739

40

【非特許文献3】Defrance, T. B., J. Exp. Med., 1994, 179, 135-143

【非特許文献4】Punnonen, J. B., Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 1993, 90, 3730-3734

【非特許文献5】Fior, R. B., Eur. Cytokine Network, 1994, 5, 593-600

【非特許文献6】Muzio, M. R. F. B., Blood, 1994, 83, 1738-1743

【非特許文献7】De Waal Malefyt, R. B., J. Immunol, 1993, 151, 6370-6381

50

- 【非特許文献8】Doyle, A. B., Eur. J. Immunol. 1994, 24, 1441 - 1445
- 【非特許文献9】Montaner, L. J. B., J. Exp. Med., 1993, 178, 743 - 747
- 【非特許文献10】Sozzani, P. B., J. Biol. Chem., 1995, 270, 5084 - 5088
- 【非特許文献11】Herbert, J. M. B., Febs Lett., 1993, 328, 268 - 270
- 【非特許文献12】Derocq, J. M. B., Febs Lett. 1994, 343, 32 - 36
- 【非特許文献13】Zurawuki, G. B., Immunol. Today, 1994, 15, 19 - 26
- 【非特許文献14】Zurawski S. M. B., EMBO J., 1993, 12, 2663 - 2670
- 【非特許文献15】Aversa, G. B., J. Exp. Med., 1993, 178, 2213 - 2218
- 【非特許文献16】Vita, N. B., J. Biol. Chem., 1995, 270, 3512 - 3517
- 【非特許文献17】Lefort, S. B., Febs Lett., 1995, 366, 122 - 126
- 【非特許文献18】A. J. Minty (Interleukin - 13 for Cytokines in Health and Disease. Eds D. G. Remick and J. S. Frie, Marcel Dekker, N. Y. 1996)
- 【非特許文献19】Murata B., Int. J. Hematol., 1999, 69, 13 - 20
- 【非特許文献20】Tanaka, B., Cytokine Regulation of Humoral Immunity, 251 - 272, Snapper, ed., John Wiley and Sons, New York (1996)
- 【非特許文献21】Jakubzick B., Am J Pathol. (2004) 164: 1989 - 2001; Murray B. Int J Biochem Cell Biol. (2008) 40: 2174 - 82
- 【非特許文献22】Wynn, Nat. Rev. Immunol, (2004) 4: 583 - 594
- 【非特許文献23】Gordon and Martinez, Immunity Rev. (2010) 32: 593 - 604

10

20

30

40

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

したがって、IL - 4を阻害する、IL - 13を阻害する改善された薬剤、および非免疫原性であり、かつヒトにおける使用に安全である、IL - 4とIL - 13の両方を阻害する単剤が必要である。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、従来技術に優るいくつかの利点および進歩を提供する。一態様では、本発明は、IL - 4およびIL - 13に特異的に結合する二重V領域抗体様タンパク質 (dual - V - region antibody - like protein) またはその断片のヒト対象における安全用量 (safe dose) を提供し、ここで、用量は、抗体様タンパク質またはその断片最大約200mgを含む。一部の実施形態では、ヒト対象は、特発性肺線維症 (IPF) を有する。一部の実施形態では、安全用量は、抗体様タンパク

質またはその断片約200mgを含む。一部の実施形態では、安全用量は、抗体様タンパク質またはその断片約100mgを含む。一部の実施形態では、安全用量は、抗体様タンパク質またはその断片約50mgを含む。一部の実施形態では、安全用量は、週1回投与される。一部の実施形態では、安全用量は、皮下投与される。

**【0011】**

別の態様では、本発明は、ヒト対象に投与された二重V領域抗体様タンパク質またはその断片を含む用量がヒト対象内でIL-4またはIL-13に特異的に結合するかどうかを決定する方法であって、(a)用量をヒト対象に投与する工程；および(b)ヒト対象から抜き取られた血液、血漿、または血清サンプル中のTARC/CCL17タンパク質の量を測定する工程であって、用量が投与される前に測定された対象におけるTARC/CCL17の量と比較した、血液サンプル中のTARC/CCL17の量の減少がIL-4またはIL-13への二重V領域抗体様タンパク質またはその断片の結合を知らせる工程を含む方法を提供する。一部の実施形態では、方法は、工程(c)：工程(b)において測定されたTARC/CCL17の減少の大きさに依存して用量を増加させるまたは減少させる工程をさらに含む。

10

**【0012】**

一部の実施形態では、工程(c)は、工程(b)において測定されたTARC/CCL17の減少が閾値未満である場合、用量を増加させること、または工程(b)において測定されたTARC/CCL17の減少が閾値を超えている場合、用量を減少させることをさらに含む。一部の実施形態では、工程(c)の閾値は、用量が投与される前に測定された対象におけるTARC/CCL17の量と比較した、TARC/CCL17の量の約20%から約60%の減少である。一部の実施形態では、閾値は、用量が投与される前に測定された対象におけるTARC/CCL17の量と比較した、TARC/CCL17の量の約40%から約50%の減少である。一部の実施形態では、閾値は、用量が投与される前に測定された対象におけるTARC/CCL17の量と比較した、TARC/CCL17の量の約43%の減少である。

20

**【0013】**

決定する方法の一部の実施形態では、用量は、皮下投与される。一部の実施形態では、TARC/CCL17の量は、酵素結合免疫吸着検定法(ELISA)によって工程(b)において検出される。一部の実施形態では、ヒト対象は、特発性肺線維症(IPF)を有する。

30

**【0014】**

別の態様では、本発明は、ヒト対象におけるIL-4もしくはIL-13または両方への抗体もしくは抗体様結合タンパク質またはその断片の結合に関するタンパク質バイオマーカーを提供し、ここで、バイオマーカーは、TARC/CCL17である。一部の実施形態では、抗体もしくは抗体様結合タンパク質またはその断片は、二重V領域抗体様結合タンパク質またはその断片である。一部の実施形態では、ヒト対象は、特発性肺線維症(IPF)を有する。

**【0015】**

別の態様では、本発明は、特発性肺線維症(IPF)を処置する方法であって、IPFを有するヒト対象に二重V領域抗体様結合タンパク質またはその断片最大200mgを投与する工程を含む方法を提供する。一部の実施形態では、二重V領域抗体様結合タンパク質またはその断片は、IL-4、IL-13、またはIL-4とIL-13の両方に結合する。一部の実施形態では、二重V領域抗体様結合タンパク質またはその断片は、週1回投与される。一部の実施形態では、二重V領域抗体様結合タンパク質またはその断片は、皮下投与される。

40

**【0016】**

別の態様では、本発明は、特発性肺線維症(IPF)の処置のための二重V領域抗体様結合タンパク質またはその断片の安全用量の使用を提供する。一部の実施形態では、安全用量は、二重V領域抗体様結合タンパク質またはその断片最大200mgである。一部の

50

実施形態では、安全用量は、二重V領域抗体様結合タンパク質またはその断片約50mg、または約100mg、または約200mgである。一部の実施形態では、安全用量は、皮下投与される。一部の実施形態では、安全用量は、週1回投与される。一部の実施形態では、二重V領域抗体様結合タンパク質またはその断片は、IL-4、IL-13、またはIL-4とIL-13の両方に結合する。

【0017】

別の態様では、本発明は、特発性肺線維症（IPF）の処置のための二重V領域抗体様結合タンパク質またはその断片の安全用量を提供する。一部の実施形態では、安全用量は、二重V領域抗体様結合タンパク質またはその断片最大200mgである。一部の実施形態では、安全用量は、二重V領域抗体様結合タンパク質またはその断片約50mg、または約100mg、または約200mgである。一部の実施形態では、安全用量は、皮下投与される。一部の実施形態では、安全用量は、週1回投与される。一部の実施形態では、二重V領域抗体様結合タンパク質またはその断片は、IL-4、IL-13、またはIL-4とIL-13の両方に結合する。

10

【0018】

本発明の実施形態の以下の詳細な説明は、以下の図面と合わせて読めば最もよく理解される。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】TARC/CCL17シグナル伝達とのIL-4およびIL-13の関係を示す図である。

20

【図2】SAR156597の用量の増加と共にヒト対象の血液における低下したTARC/CCL17発現の傾向を示す図である。

【図3】SAR156597の最初の投与後18週のヒト対象の血液におけるTARC/CCL17発現の持続的な低下を示す図である。グラフは、SAR156597 50mg、100mg、または200mgをSCで週1回投与された患者の血液におけるTARC/CCL17の平均量対時間を示す。

【図4】用量レベルによる経時的なSAR156597トラフ濃度を示す図である（n=6、100mgでのn=5を除く）。

【図5】図5A~5Cは、FRA-2過剰発現トランスジェニックマウスの肺における経時的な線維性変化を示す図である。A. 発達中の肺重量の増加；B. 第16週での肺サイズの増加；C. Tg(FRA2)およびWt対照マウスの肺におけるヒドロキシプロリン含有量の増加。

30

【図6】9、14、および17週でのFRA-2過剰発現マウスの肺サンプルの画像を示す図である。

【図7】野生型対照と比較した、13および16週でのFRA2マウスの皮膚における（ヒドロキシプロリンによって測定された）コラーゲン含有量を示す図である。

【図8】野生型対照と比較した、8、13、および16週でのFRA2マウスからのサンプル中の増加した真皮厚さを示す図である。

【図9】発達しているかつ繊維化している肺および皮膚のサイトカインプロファイル分析を示す図である。

40

【図10】重要なシグナトリ線維性マーカーの増加を示している、FRA2マウスからの肺および皮膚の遺伝子発現分析を示す図である。

【図11】IL-13抗体処置FRA2マウス肺におけるヒドロキシプロリンレベルを示す図である。

【図12】FRA2および同腹仔対照肺の病理組織学分析を示す図である。

【図13】FRA2および同腹仔対照肺の病理組織学分析の定量された結果を示す図である。

【図14】IPFバイオマーカーFN1、SPDEF、およびMUC5Bに関するリアルタイムPCRによる転写分析を示す図である。

50

【図15】プロフィブロティック ( p r o f i b r o t i c ) マーカー C C L 2、C C L 1 1、および C C L 2 2 に関するリアルタイム P C R による転写分析を示す図である。

【図16】I L - 6、A R G 1、および I L 1 3 R a 2 に関するリアルタイム P C R による転写分析を示す図である。

【図17】E L I S A によって分析された、肺ホモジネートにおける I L - 1 3、I L - 4、および I L - 1 7 タンパク質発現レベルを示す図である。

【図18】E L I S A によって分析された、肺ホモジネートにおける M C P - 1 ( C C L 2 )、C C L 1 7、および Y K L - 4 0 タンパク質発現レベルを示す図である。

【図19】図19Aは、E f e r l ら、2 0 0 8、P r o c . N a t l . A c a d . S c i . 1 0 5 ( 3 0 ) : 1 0 5 2 5 - 1 0 5 3 0 において使用された i n v i v o での F r a - 2 の異所性発現に関するトランスジェニック構築物を示す図である。図19Bは、実施例5において記載された、本明細書で使用された F r a - 2 トランスジェニックベクターを示す図である。

10

【発明を実施するための形態】

【0020】

当業者は、図におけるエレメントが単純化および明確化のために例示され、必ずしも一定の縮尺で描かれたのではないことを理解することになる。例えば、図におけるエレメントのいくつかの寸法は、本発明の実施形態の理解を改善するのに役立つように、他のエレメントと比較して誇張されることがある。

【0021】

他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術的かつ科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって通例理解されるものと同じ意味を有する。

20

【0022】

本明細書で引用された、各刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、本開示と矛盾しない程度までその全体が参照によって明確に組み入れられる。

【0023】

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用されるように、単数形「a」、「an」、および「the」は、特に断りのない限り、ここでは複数形の参照を含むことに留意されたい。

【0024】

「好ましくは」、「通例」、「および「典型的に」のような用語は、特許請求された発明の範囲を限定するためにまたはいくつかの特色が特許請求された発明の構造または機能に決定的、必須、または重要でさえもあることを暗示するために本明細書で利用されるのではないことに留意されたい。むしろ、これらの用語は、本発明の特定の実施形態において利用することができるまたはできない代替のまたは追加の特色を強調することが単に意図されている。

30

【0025】

本発明を記載するかつ定義する目的のために、「実質的に」という用語は、任意の定量的比較、値、測定、または他の表示に起因する不確実性の固有の程度を表すために本明細書で利用されることに留意されたい。「実質的に」という用語は、定量的表示が問題の主題の基本的な機能の変化をもたらすことなく、述べられた参照から変動し得る程度を表すためにも本明細書で利用される。

40

【0026】

さらに、本発明に従って、当技術分野の技術内である従来の分子生物学、微生物学、および組換えDNA技法を用いることができる。かかる技法は、文献において完全に説明されている。例えば、S a m b r o o k、F r i t s c h & M a n i a t i s、M o l e c u l a r C l o n i n g : A L a b o r a t o r y M a n u a l、S e c o n d E d i t i o n ( 1 9 8 9 ) C o l d S p r i n g H a r b o r L a b o r a t o r y P r e s s、C o l d S p r i n g H a r b o r、N e w Y o r k ( 本明細書では、“S a m b r o o k ら、1 9 8 9 ” ) ; D N A C l o n i n g : A P r a c

50

tical Approach, Volumes I and II (D. N. Glover ed. 1985); Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait ed. 1984); Nucleic Acid Hybridization [B. D. Hames & S. J. Higgins eds. (1985)]; Transcription And Translation [B. D. Hames & S. J. Higgins, eds. (1984)]; Animal Cell Culture [R. I. Freshney, ed. (1986)]; Immobilized Cells And Enzymes [IRL Press, (1986)]; B. Perbal, A Practical Guide To Molecular Cloning (1984); F. M. Ausubel (eds.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc. (1994)を参照されたい。

10

**【0027】**

いくつかの用語およびフレーズの以下の非限定的な定義は、当業者を導くために提供される。

**【0028】**

本明細書では、「ポリペプチド」、「タンパク質」、および「ペプチド」という用語は、互換的であり、ペプチド結合によって連結したアミノ酸モノマーの鎖を表す。典型的に、ポリペプチド鎖は、分岐していない。本明細書では、「残基」および「タンパク質残基」という用語は、互換的であり、タンパク質内で1つまたはそれ以上のペプチド結合によって他のアミノ酸に結合しているアミノ酸を表す。

20

**【0029】**

「インターロイキン-4」(IL-4)は、天然にあるまたは内在性の哺乳動物IL-4タンパク質におよび天然にあるまたは内在性の相当する哺乳動物IL-4タンパク質のものと同一であるアミノ酸配列を有するタンパク質(例えば、組換えタンパク質、合成タンパク質(すなわち、有機合成化学の方法を使用して作製された))に関する。したがって、本明細書で定義されるように、この用語は、成熟IL-4タンパク質、多型または対立形質バリエーション、およびIL-4の他のアイソフォームおよび前述のものの修飾または非修飾形(例えば、脂質付加された、グリコシル化された)を含む。天然にあるまたは内在性のIL-4は、成熟IL-4、多型または対立形質バリエーションならびに哺乳動物(例えば、ヒト、非ヒト霊長類)において天然に生じる他のアイソフォームおよび変異形などの野生型タンパク質を含む。かかるタンパク質は、例えば、IL-4を天然に産生する供給源から回収または単離することができる。これらのタンパク質および天然にあるまたは内在性の相当するIL-4と同じアミノ酸配列を有するタンパク質は、相当する哺乳動物の名称で称される。例えば、相当する哺乳動物がヒトである場合、タンパク質は、ヒトIL-4と命名される。WO 03/038041において開示されているものなどのいくつかの変異IL-4タンパク質が当技術分野で公知である。

30

**【0030】**

「インターロイキン-13」(IL-13)は、天然にあるまたは内在性の哺乳動物IL-13タンパク質、および天然にあるまたは内在性の相当する哺乳動物IL-13タンパク質のものと同一であるアミノ酸配列を有するタンパク質(例えば、組換えタンパク質、合成タンパク質(すなわち、有機合成化学の方法を使用して作製された))を表す。したがって、本明細書で定義されるように、この用語は、成熟IL-13タンパク質、多型または対立形質バリエーション、およびIL-13の他のアイソフォーム(例えば、選択的スプライシングまたは他の細胞プロセスによって生じた)、および前述のものの修飾または非修飾形(例えば、脂質付加、グリコシル化)を含む。天然にあるまたは内在性のIL-13は、成熟IL-13、多型または対立形質バリエーションならびに哺乳動物(例えば、ヒト、非ヒト霊長類)において天然に生じる他のアイソフォームおよび変異形などの野生型タンパク質を含む。例えば、本明細書では、IL-13は、喘息(アトピー性および非アトピー性喘息)に関連する、成熟ヒトIL-13の位置110のArgがGln(成熟I

40

50

L-13の位置110は、前駆タンパク質の位置130に相当する)で置き換えられているヒトIL-13バリエーションおよびIL-13の他のバリエーションを包含する。(Heinzmannら, Hum Mol Genet. (2000)9:549-559)。かかるタンパク質は、例えば、IL-13を天然に産生する供給源から回収または単離することができる。これらのタンパク質および天然にあるまたは内在性の相当するIL-13と同じアミノ酸配列を有するタンパク質は、相当する哺乳動物の名称で称される。例えば、相当する哺乳動物がヒトである場合、タンパク質は、ヒトIL-13と命名される。WO 03/035847において開示されているものなどのいくつかの変異IL-13タンパク質が当技術分野で公知である。

#### 【0031】

一部の態様では、本発明は、特発性肺線維症(IPF)の処置に関する。IL-4およびIL-13は、それらの生物学的機能に基づいて治療的に重要なサイトカインであり、喘息を含めた多くの疾患において決定的な役割を果たす(Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005, Vol. 5, 161-166)。IL-4は、自己免疫疾患を阻害することができることが示され、IL-4およびIL-13は、どちらも抗腫瘍免疫応答を増強する潜在力を示した。IL-4およびIL-13ならびにそれらの受容体の上昇は、特発性肺線維症(IPF)の発病と関連づけられた(Jakubczick C.ら, Am J Pathol. 2004:164(6):1989-2001; Murray LAら Int J Biochem Cell Biol. 2008:40(10):2174-82)。文献における証拠は、TH2サイトカインIL-4およびIL-13がこの肺組織リモデリングおよび線維症のメディエーターとしてIPFの発病における複数の役割を果たし(Wynn, TA, Naat. Rev. Immunol, 4:583-594, 2004)、マスト細胞、好塩基球、好酸球、マクロファージおよび上皮細胞を含めた他の細胞型もこれらのサイトカインの潜在的な源とすることができることを実証した(Gordon S and Martinez FO, Immunity Rev. 32:593-604, 2010)。IPF患者では、気管支肺胞洗浄液におけるIL-13およびIL-4レベルは、正常対照と比較して上昇している。かかる証拠は、これらのサイトカインを抑えるまたは中和する能力がある療法がIPF患者における線維症の進行を遅延させる潜在力を有することを示唆している。両方のサイトカインは、アレルギー性疾患または線維性疾患の発病に関与しているので、これらのサイトカインの阻害剤は、治療的利点を提供する。

#### 【0032】

抗体鎖ポリペプチド配列に関する「実質的に同一」というフレーズは、参照ポリペプチド配列との少なくとも70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上の配列同一性を示す抗体鎖と解釈することができる。核酸配列に関する用語は、参照核酸配列との少なくとも約85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上の配列同一性を示す一連のヌクレオチドと解釈することができる。同一性は、当業者が利用可能な任意のバイオインフォマティクスツールを使用することによって決定することができる。例えば、Basic Local Alignment Search Tool (BLAST)が配列同一性を決定するために通例用いられる(Altschulら, Journal. Mol. Biol. (1990)215:403-410)。

#### 【0033】

「同一性」または「相同性」という用語は、配列全体に関する最大パーセント同一性を達成するために、必要な場合、配列を整列させ、ギャップを導入した後、配列同一性の一部としていかなる保存的置換も考慮せずに、それが比較される相当する配列の残基と同一である候補配列におけるヌクレオチド塩基またはアミノ酸残基の百分率を意味し得る。N末端またはC末端伸長も挿入も同一性または相同性を低下させると解釈されない。整列のための方法およびコンピュータプログラムが利用可能であり、当技術分野で公知である。配列同一性は、配列分析ソフトウェアを使用して測定することができる。

10

20

30

40

50

## 【0034】

「置換」バリエーションは、除去され、同じ位置でその場所に挿入された異なるアミノ酸で置き換えられた天然配列における少なくとも1つのアミノ酸残基を有するものである。置換は単一とすることができ、ここでは分子における1つのアミノ酸のみが置換されており、または置換は複数とすることができ、ここでは2つまたはそれ以上のアミノ酸が同じ分子において置換されている。複数の置換は、連続した部位において、とすることができる。また、1つのアミノ酸は、複数の残基で置き換えることができ、その場合、かかるバリエーションが置換と挿入の両方を含む。「挿入」バリエーションは、天然配列における特定の位置にあるアミノ酸に直接隣接した挿入された1つまたはそれ以上のアミノ酸を有するものである。アミノ酸に直接隣接したは、アミノ酸の -カルボキシルまたは -アミノ官能基に結合していることを意味する。「欠失」バリエーションは、除去された天然アミノ酸配列における1つまたはそれ以上のアミノ酸を有するものである。通常、欠失バリエーションは、分子の特定の領域において欠失した1つまたは2つのアミノ酸を有することになる。

10

## 【0035】

「抗体」という用語は、最も広い意味で使用され、モノクローナル抗体（全長モノクローナル抗体を含めた）、ポリクローナル抗体、多特異的抗体（例えば、二重特異性抗体）、抗体断片またはポリペプチドが望ましい生物活性を示す限り、1つまたはそれ以上のCDRまたはCDR由来配列を有する合成ポリペプチドを特に包含する。抗体（Ab）および免疫グロブリン（Ig）は、同じ構造特徴を有する糖タンパク質である。一般に、抗体は、定義されたまたは認識された特異性を有するIgと考えられる。したがって、抗体が特定の標的への結合特異性を示す一方、免疫グロブリンは、抗体と、標的特異性を欠く他の抗体様分子の両方を含む。本発明の抗体は、任意のクラス（例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgAなど）、またはサブクラス（例えば、IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>2a</sub>、IgG<sub>3</sub>、IgG<sub>4</sub>、IgA<sub>1</sub>、IgA<sub>2</sub>など）のものとしてとすることができる（「型」および「クラス」、ならびに「亜型」および「サブクラス」は、本明細書で互換的に使用される）。天然または野生型、つまり、集団の人工的に操作されていないメンバーから得られた、抗体および免疫グロブリンは、通常、2つの同一の軽（L）鎖および2つの同一の重（H）鎖からなる、約150,000ダルトンのヘテロ四量体の糖タンパク質である。各重鎖は、いくつかの定常ドメインが後に続く可変ドメイン（V<sub>H</sub>）を一端に有する。各軽鎖は、一端に可変ドメイン（V<sub>L</sub>）およびもう一方の端に定常ドメインを有する。「人工的に操作されていない」は、外来性抗原結合分子を含有するまたは発現するように処置されていないことを意味する。野生型は、突然変異誘発、抗原結合分子のアミノ酸を変化させるための組換え方法などの使用などの操作の形によって得られた対立遺伝子もしくは多型、またはバリエーションもしくは誘導体と比較して、集団において見出される最も広く認められる対立遺伝子または種をまたは操作されていない動物から得られた抗体を表し得る。

20

30

## 【0036】

本明細書では、「抗IL-4抗体」は、その受容体へのIL-4の結合を阻害するもしくは実質的に低下させるまたはIL-4活性を阻害する分子を含むが、これらに限定されない、本明細書で定義されたIL-4に特異的に結合する抗体またはそこに由来するポリペプチド（誘導体）を意味する。

40

## 【0037】

本明細書では、「抗IL-13抗体」は、その受容体へのIL-13の結合を阻害するもしくは実質的に低下させるまたはIL-13活性を阻害する分子を含むが、これらに限定されない、本明細書で定義されたIL-13に特異的に結合する抗体またはそこに由来するポリペプチド（誘導体）を意味する。

## 【0038】

抗体の可変ドメインの文脈における「可変」という用語は、抗体間で配列が広範に異なり、その特定の標的に関する特定の抗体の特定の認識および結合において使用される関連する分子のいくつかの部分を表す。しかしながら、可変性は、抗体の可変ドメインにわた

50



ンカーを使用することによって、ダイアポドメインは、別のペプチド鎖上の結合ドメインと対形成して、2つの抗原結合部位を作ることを強いられる。

【0045】

「F<sub>ab</sub>」断片は、軽鎖の可変および定常ドメインならびに重鎖の可変および第1の定常ドメイン(C<sub>H1</sub>)を含有する。F<sub>ab</sub>断片は、抗体ヒンジ領域からの1つまたはそれ以上のシステインを含むようなC<sub>H1</sub>ドメインのカルボキシル末端での少しの残基の付加だけF<sub>ab</sub>断片とは異なる。F<sub>ab</sub>断片は、F<sub>(ab)</sub><sub>2</sub>ペプシン消化産物のヒンジシステインでのジスルフィド結合の切断によって作製することができる。抗体の追加的な酵素的および化学的処置は、目的の他の機能的断片をもたらし得る。

【0046】

「直鎖状Fab」という用語は、Millerら(2003), J Immunol. 170:4854-4861によって報告された四価の抗体を表す。直鎖状Fabは、各CH1-VH位置で同一軽鎖と対形成した、同じCH1-VHドメインのタンデムからなる。これらの分子は、アビディティー効果を通してその機能的親和性を増強するための抗体の結合価を増加させるために開発されたが、それらは、単一特異性である。

【0047】

モノクローナル抗体は、本明細書では、重鎖および/または軽鎖の部分が、特定の種に由来するまたは特定の抗体クラスもしくはサブクラス(型もしくは亜型)に属する抗体における相当する配列と同一であるまたはこれと相同であり、鎖の残りは、別の種に由来するまたは別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体における相当する配列と同一であるまたはこれと相同である「キメラ」抗体、ならびにIL-4および/またはIL-13に結合するまたはIL-4および/もしくはIL-13活性もしくは代謝に影響する望ましい生物活性を示す限り、かかる抗体の断片を特に含む(U.S. Pat. No. 4,816,567; およびMorrissonら(1984), Proc Natl Acad Sci USA 81:6851)。したがって、抗体の1つのクラスからのCDRは、異なるクラスまたはサブクラスの抗体のFR中に移植することができる。

【0048】

モノクローナル抗体は、高度に特異的であり、単一標的部位、エピトープまたは決定基に対するものである。さらに、抗原の種々の決定基(エピトープ)に対する種々の抗体を典型的に含む従来の(ポリクローナル)抗体調製物とは対照的に、各モノクローナル抗体は、標的上の単一決定基に対するものである。それらの特異性に加えて、モノクローナル抗体は、宿主細胞によって合成され、他の免疫グロブリンによって汚染されておらず、有利であり、その鎖の抗体をコードする関連する遺伝子およびmRNAのクローニングを提供する。修飾語「モノクローナル」は、抗体の実質的に均一な集団から得られる抗体の特徴を示し、いかなる特定の方法による抗体の作製も必要とすると解釈されない。例えば、本発明での使用のためのモノクローナル抗体は、公知の技法を使用してファージ抗体ライブラリーから単離することができるまたはポリクローナル調製物から精製することができる。本発明に従って使用される親モノクローナル抗体は、Kohlerら(1975), Nature 256:495によって報告されたハイブリドーマ方法によって作製することができる、または当技術分野で公知の組換え方法によって作製することができる。

【0049】

「多価抗体」という用語は、本発明では、同時に同じまたは異なる構造を有し得る、2つまたはそれ以上の抗原結合部位を含み、したがって、2つまたはそれ以上の抗原に結合することができる抗体を表す。「二価の」という用語は、抗体が2つの抗原結合部位を含むことを意味する。「四価の」という用語は、抗体が4つの抗原結合部位を含むことを意味する。

【0050】

「抗原結合部位」という用語は、本発明では、抗原の部分または全てに特異的に結合し、これと相補的である領域を含む抗体の部分を表す。抗原が大きい場合、抗体は、抗原の特定の部分にのみ結合し得、その部分は、エピトープと称される。抗原結合ドメインは、

10

20

30

40

50

1つまたはそれ以上の抗体可変ドメインによって提供される。好ましくは、抗原結合ドメインは、抗体軽鎖可変ドメイン（V<sub>L</sub>）および抗体重鎖可変ドメイン（V<sub>H</sub>）の結合からなる。

【0051】

「抗原」という用語は、本発明では、本発明の抗体によって結合される能力がある分子または分子の一部を表す。抗原は、1つまたはそれ以上のエピトープを有し得る。本発明の抗体によって認識される抗原の例は、血清タンパク質、例えばIL-4、IL-5、IL-9およびIL-13などのサイトカイン、生理活性ペプチド、細胞表面分子、例えば受容体、トランスポーター、イオンチャネル、ウイルスおよび細菌タンパク質を含むが、これらに限定されない。

10

【0052】

「単一特異性」という用語は、本発明では、本発明の多価抗体が1つの抗原、同一である全ての抗原結合部位のみを認識することを意味する。

【0053】

「二重特異性」という用語は、本発明では、本発明の多価抗体が同じまたは2つの異なる抗原上の2つの異なるエピトープを認識することを意味する。

【0054】

「二重特異性抗体」（BsAb）という用語は、単一分子内で2つの抗体の抗原結合部位を組み合わせた分子を表す。したがって、二重特異性抗体は、2つの異なる抗原を同時に結合することができる。診断目的の適用に加えて、BsAbは、強力なエフェクター系を患部に向け直すことによってまたは抗体の中和もしくは刺激活性を増加させることによって、新しい治療的適用の道を開く。

20

【0055】

単一分子内で2つの抗体の抗原結合部位を組み合わせた二重特異性抗体（BsAb）を作製することは興味深い。したがって、かかる分子は、2つの異なる抗原を同時に結合することができる。診断目的の適用に加えて、それらは、例えば、強力なエフェクター系を患部（抗体依存性細胞傷害（ADCC）または補体依存性細胞傷害（CDC）のように、癌細胞がモノクローナル抗体によってトリガされる正常な免疫応答を抑える機構をしばしば発達させる）に向け直すことによって、または抗体の中和もしくは刺激活性を増加させることによって、新しい治療的適用の道を開く。治療目的で種々の標的抗原に対する2つの全抗体の結合特異性をカップルする最初の試みは、化学的に融合したヘテロコンジュゲート（heteroconjugate）分子を利用した（Staerzら（1985），Nature 314：628-631）。

30

【0056】

二重特異性抗体は、それぞれ異なる免疫グロブリンを作製することができる2つのハイブリドーマを融合することによって元々は作製された（Milstein and Cuello，1983，1984）が、細胞培養において生じる分子種の複雑さ（最大10の異なる分子種）により、精製は困難かつ高価である（George and Huston，1997）。上記の細胞融合物から作製されたヘテロコンジュゲートまたは二重特異性抗体を使用して得られた有望な結果にもかかわらず、いくつかの因子により、それらは、大規模な治療的適用に非実用的であった。かかる因子は、in vivoでのヘテロコンジュゲートの迅速なクリアランス、分子の両方の型を産出するのに必要な実験室集成的技法、ホモコンジュゲートまたは単一特異性抗体から隔たって、ヘテロコンジュゲートの広範な精製の必要性および一般に低い収量を含む。

40

【0057】

遺伝子工学は、結合性質およびエフェクター機能の望ましいセットを有する抗体または抗体誘導体を設計する、修飾する、かつ作製するために使用される頻度が増加している。いろいろな組換え方法が、抗体断片（Carterら（1995），J. Hematotherapy 4：463-470；Pluckthunら（1997）Immunotechnology 3：83-105；Todorovskaら（2001）J. Imm

50

unol. Methods 248:47-66)と全長IgGフォーマット(Carter(2001)J. Immunol. Methods 248:7-15)の両方としてのBsAbの効率的な作製のために開発された。

【0058】

Abbottは、米国特許US7612181においてマウスDual-Variable-Domain IgG(DVD-IgG)二重特異性抗体を報告し、これは、Unilever特許(US5989830)において報告された二重-Fvフォーマットに基づいている。ヒト化二重特異性フォーマットは、その全体が参照によって本明細書に組み入れられているWO2009/052081(TBTI)において報告された。Dual-Fvのそれぞれの鎖への定常ドメインの付加(重鎖へのCH1-Fcおよび軽鎖への

10

【0059】

IL-4およびIL-13に特異的に結合する4つの結合部位を有する二重特異性二重-可変-領域(二重-V-領域)抗体様結合タンパク質が、どちらもその全体が参照によって本明細書に組み入れられている、国際出願PCT/US2008/079787(WO2009/052081)およびPCT/US2012/029147(WO2012/125775)において報告された。

【0060】

本発明の実施形態は、同じまたは2つの異なる抗原上の2つの異なるエピトープに特異的に結合する二重V領域抗体様タンパク質またはその断片を含むように操作された二重特異性抗体である。本発明の実施形態は、IL-13およびIL-4に特異的に結合する二重特異性抗体またはその二重特異性抗体断片であり、ここで、前記二重特異性抗体またはその二重特異性抗体断片は、可変軽鎖ドメインおよび可変重鎖ドメインを含み、ここで、前記可変軽鎖ドメインは、アミノ酸配列の配列番号1および配列番号3を含む。本発明のさらなる実施形態は、IL-13およびIL-4に特異的に結合する二重特異性抗体またはその二重特異性抗体断片であり、ここで、前記二重特異性抗体またはその二重特異性抗体断片は、可変軽鎖ドメインおよび可変重鎖ドメインを含み、ここで、前記可変重鎖ドメインは、アミノ酸配列の配列番号2および配列番号5を含む。本発明の別の実施形態は、IL-13およびIL-4に特異的に結合する二重特異性抗体またはその二重特異性抗体断片であり、ここで、前記二重特異性抗体またはその二重特異性抗体断片は、可変軽鎖ドメインおよび可変重鎖ドメインを含み、ここで、前記可変重鎖ドメインは、アミノ酸配列の配列番号2および配列番号4を含む。本発明の実施形態は、IL-13およびIL-4に特異的に結合する二重特異性抗体またはその二重特異性抗体断片であり、ここで、前記二重特異性抗体またはその二重特異性抗体断片は、アミノ酸配列の配列番号1および配列番号3を含む可変軽鎖ドメイン、ならびにアミノ酸配列の配列番号2および配列番号4を含む可変重鎖ドメインを含む。本発明のさらなる実施形態は、IL-13およびIL-4に特異的に結合する二重特異性抗体またはその二重特異性抗体断片であり、ここで、前記二重特異性抗体またはその二重特異性抗体断片は、アミノ酸配列の配列番号1および配列番号3を含む可変軽鎖ドメイン、ならびにアミノ酸配列の配列番号2および配列番号4を含む可変重鎖ドメインを含み、ここで、ペプチドリンカーが配列番号1を配列番号3に連結し、ペプチドリンカーが配列番号2を配列番号4に連結する。

20

30

40

【0061】

本発明の実施形態は、(a)配列番号1および配列番号3のアミノ酸配列を含む可変軽鎖ドメイン；(b)配列番号2および配列番号4のアミノ酸配列を含む可変重鎖ドメイン；(c)配列番号1を配列番号3に連結するペプチドリンカー、および配列番号2を配列番号4に連結するペプチドリンカーであって、配列番号6からなるアミノ酸配列を有するペプチドリンカー；ならびに(d)定常領域ドメインを含む、IL-13およびIL-4に特異的に結合する二重特異性抗体またはその二重特異性抗体断片を含むhuTBTI3\_\_2\_\_1またはSAR156597である。

50

## 【0062】

「多特異的」という用語は、本発明では、本発明の多価抗体が同じまたは複数の異なる抗原上の複数の異なるエピトープを認識することを意味する。

## 【0063】

「リンカー」という用語は、本発明では、本発明の抗体構築物の可変ドメインに結合するように適合させたペプチドを表す。ペプチドリンカーは、任意のアミノ酸を含有し得、アミノ酸グリシン(G)およびセリン(S)が好ましい。リンカーは、重鎖ポリペプチドおよび軽鎖ポリペプチド間ならびに内で互いに等しくてもまたは異なってもよい。さらに、リンカーは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20アミノ酸長を有し得る。軽鎖ドメインに関するように、重鎖ドメインに関する好ましいペプチドリンカー単位は、GGGGSである。重鎖のおよび軽鎖のリンカー単位の数は、互いに等しくても(対称的序列)または異なっても(非対称的序列)よい。

10

## 【0064】

ペプチドリンカーは、好ましくは、抗体部分が例えば、立体障害によって互いの活性に干渉することを防ぐ、適切なタンパク質折り畳みを可能にする、かつ、必要な場合、抗体分子が2つまたはそれ以上の、おそらく互いの間隔が広い、同じ細胞上の受容体と相互作用することを可能にする可動性の十分な程度を提供するのに十分長いが；それは、好ましくは、抗体部分が細胞において安定な状態を保つことを可能にするのに十分な程短い。

## 【0065】

したがって、ペプチドリンカーの長さ、組成および/または立体構造は、多価抗体の望ましい性質を最適化するために、当業者によって容易に選択される。

20

## 【0066】

非ヒト(例えば、マウス)抗体の「ヒト化」形は、ヒト抗体と比較して、非ヒト免疫グロブリン由来の配列を含有する、(F<sub>v</sub>、F<sub>ab</sub>、F<sub>ab</sub>'、F<sub>(ab)'</sub>)<sub>2</sub>または抗体の他の標的結合サブ配列(subsequence)などの)キメラ免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖またはその断片である。一般に、ヒト化抗体は、1つ、典型的に2つの可変ドメインの実質的に全てを含むことになり、ここで、CDR領域の全てまたは実質的に全ては、非ヒト免疫グロブリンのものに相当し、FR領域の全てまたは実質的に全ては、ヒト免疫グロブリン鑄型配列のものである。ヒト化抗体は、免疫グロブリン定常領域(F<sub>c</sub>)、典型的に、選択されたヒト免疫グロブリン鑄型のもの少なくとも一部分も含み得る。一般に、目標は、ヒトにおいて最小に免疫原性である抗体分子を有することである。したがって、IL-4および/またはIL-13への1つまたはそれ以上のCDRの特異的結合機能を実質的に最小化することなく、1つまたはそれ以上のCDRにおける1つまたはそれ以上のアミノ酸を、ヒト宿主に対して免疫原性がより低いものに変えることもできる可能性がある。代わりに、FRは、非ヒトとすることができるが、最も免疫原性のアミノ酸は、免疫原性がより低いもので置き換えられる。それにもかかわらず、上記のように、CDR移植は、ヒト化抗体を得るための唯一の方法ではない。例えば、フレームワーク残基がCDRループの三次元構造およびそのリガンドへの抗体の全体的な親和性を決定することにおける役割を有することは珍しくないので、CDR領域だけを修飾することは、不十分であり得る。したがって、非ヒト親抗体分子が修飾されて、ヒトに対して免疫原性がより低いものとなるように、任意の手段を実行することができ、ヒト抗体との包括的な配列同一性は、必ずしも必要であるとは限らない。したがって、ヒト化は、例えば、ほんの少数の残基、特に、抗体分子上で曝露され、分子内に埋められていない、したがって、宿主免疫系が容易に到達できないものの単なる置換によっても達成することができる。かかる方法は、抗体分子上の「移動性」または「可動性」残基を置換することに関して本明細書で教示されており、目標は、そのエピトープまたは決定基への抗体の特異性を含むことなく、結果として生じる分子の免疫原性を低下させるまたは鈍らせることである。例えば、Studnickaら, Prot Eng 7(6)805-814, 1994; Mol Imm 44:1986-1988, 2007; Simsら, J Immuno

30

40

50

1 151:2296 (1993); Chothiaら, J Mol Biol 196:901 (1987); Carterら, Proc Natl Acad Sci USA 89:4285 (1992); Prestaら, J Immunol 151:2623 (1993)、WO2006/042333およびU.S. Pat. No. 5,869,619を参照されたい。

#### 【0067】

「抗体相同体」または「相同体」は、本明細書で教示された、IL-4および/またはIL-13を特異的に結合する任意の分子を表す。したがって、抗体相同体は、修飾されていてもまたはされていない場合でも、天然または組換え抗体、F<sub>a</sub>bもしくはF<sub>v</sub>分子などのIL-4またはIL-13に結合するなどの目的の生物学的性質を保持する抗体の部分、単鎖抗体、1つまたはそれ以上のCDR領域を有するポリペプチドなどを含む。相同体のアミノ酸配列は、天然にある抗体のものと同じである必要はなく、増強されたまたは他の有利な性質を有するポリペプチドを得るために、置換アミノ酸、挿入アミノ酸、欠失アミノ酸、タンパク質において通常見出される20種以外のアミノ酸などを有するように改変または修飾することができる。

10

#### 【0068】

相同配列を有する抗体は、IL-4、IL-13または本発明の二重特異性IL-4/IL-13抗体のアミノ酸配列と配列相同性を有するアミノ酸配列を有する抗体である。好ましくは、相同性は、本発明の抗体の変換領域のアミノ酸配列とである。本明細書でアミノ酸配列に適用される「配列相同性」は、例えば、Pearson & Lipman, Proc Natl Acad Sci USA 85, 2444-2448 (1988)に従ってFASTA探索方法によって決定される、別のアミノ酸配列との少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列相同性を有する配列として定義される。

20

#### 【0069】

キメラ抗体は、種々の抗体、抗体の種々のクラス、種々の動物種などの種々の供給源由来の抗体の種々の部分を有するもの、例えば、ヒト免疫グロブリン定常領域と対形成したマウスモノクローナル抗体由来の変換領域を有する抗体などである。したがって、ヒト化抗体は、キメラ抗体の一種である。キメラ抗体を作製するための方法は、当技術分野で公知であり、例えば、Morrisson, 1985, Science 229:1202; Oiら, 1986, BioTechniques 4:214; Gilliesら, 1989, J Immunol Methods 125:191-202; ならびにU.S. Pat. Nos. 5,807,715、4,816,567、および4,816,397を参照されたい。

30

#### 【0070】

人工抗体は、それぞれ抗原結合またはエピトープ結合能力を有する、scFv断片、キメラ抗体、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディおよび分子認識単位(mru) (Winter & Milstein, 1991, Nature 349:293-299による総説; およびHudson, 1999, Curr Opin Imm 11:548-557を参照されたい)を含む。単鎖F<sub>v</sub>断片(scFv)では、抗体のV<sub>H</sub>およびV<sub>L</sub>ドメインは、可動性ペプチドによって連結されている。典型的に、リンカーは、約15アミノ酸のペプチドである。リンカーがはるかに小さい、例えば、5アミノ酸である場合、ダイアボディが形成される。抗体の最も小さい結合単位は、CDR、典型的に、十分な特異的認識および結合能力を有する重鎖のCDR2である。かかる断片は、分子認識単位またはmruと称される。いくつかのかかるmruは、短いリンカーペプチドと一緒に連結され、したがって、単一mruよりも高いアビディティを有する人工結合タンパク質を形成する。

40

#### 【0071】

目的の抗体の機能的同等物も本発明の範囲内に含まれる。「機能的同等物」という用語は、相同配列を有する抗体、抗体相同体、キメラ抗体、人工抗体および修飾抗体を含み、

50

例えば、ここで、各機能的同等物は、IL-4および/もしくはIL-13に結合する、IL-4および/もしくはIL-13シグナル伝達能力もしくは機能を阻害する、またはその受容体へのIL-4および/もしくはIL-13の結合を阻害する能力によって定義される。当業者は、「抗体断片」と称される分子の群と「機能的同等物」と称される群において重複があることを理解することになる。IL-4および/またはIL-13結合能力を保持する機能的同等物を作製する方法は、当業者に公知であり、例えば、WO93/21319、EPO Ser. No. 239, 400、WO89/09622、EPO Ser. No. 338, 745およびEPO Ser. No. 332, 424において開示されている。

【0072】

本出願の機能的同等物は、修飾抗体、例えば、抗体への任意の型の分子の共有結合によって修飾された抗体も含む。例えば、修飾抗体は、例えば、グリコシル化、アセチル化、ペグ化、アミド分解、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、細胞リガンドへの連結、毒素もしくは細胞傷害性部分または他のタンパク質への連結などによって修飾されている抗体を含む。共有結合は、抗イディオタイプ応答を産出することを免れた抗体を必ずしももたらさない。修飾は、特定の化学的切断、アセチル化、ホルミル化、代謝合成などを含むが、これらに限定されない公知の技法によって達成することができる。さらに、修飾抗体は、1つまたはそれ以上の非古典的アミノ酸を含有し得る。

【0073】

処置の目的に関する「哺乳動物」は、ヒト、家畜、非ヒト霊長類、およびイヌ、ウマ、ネコ、ウシなどの動物園の動物、運動競技用の動物またはペット動物を含めた哺乳動物に分類される任意の動物を表す。

【0074】

「処置」という用語は、本発明では、療法の過程としての治療的処置と予防的 (prophylactic) または予防的 (preventative) 措置の両方を表す。それは、疾患状況、疾患進行、疾患原因物質 (例えば、細菌またはウイルス) または他の異常な状態の有害な効果を防ぐ、治癒する、元に戻す、減弱させる、軽減する、最小化する、抑えるまたは停止させることを表す。

【0075】

「単離」または「精製」抗体は、タンパク質が由来する細胞もしくは組織供給源もしくは培地からの細胞物質もしくは他の汚染タンパク質を実質的に含まない、または化学的に合成される場合、化学的前駆体もしくは他の化学物質を実質的に含まない。「細胞物質を実質的に含まない」という用語は、ポリペプチド/タンパク質がそこから同じものが単離されるまたは組換えで作製される細胞の細胞構成成分から分離された抗体の調製物を含む。したがって、細胞物質を実質的に含まない抗体は、約30%、20%、10%、5%、2.5%または1%未満 (乾燥重量で) の汚染タンパク質を有する抗体の調製物を含む。抗体が組換えで作製される場合、それは、培養培地も好ましくは実質的に含まない、すなわち、培養培地は、約20%、10%、5%、2.5%または1%未満のタンパク質調製物の体積に相当する。抗体が化学合成によって作製される場合、それは、化学的前駆体または他の化学物質および試薬を好ましくは実質的に含まない、すなわち、目的の抗体は、タンパク質の合成に関与している化学的前駆体または他の化学物質から分離されている。したがって、抗体のかかる調製物は、約30%、20%、10%、5%または1%未満 (乾燥重量で) の目的の抗体以外の化学的前駆体または化合物を有する。本発明の好ましい実施形態では、抗体は、単離されているまたは精製されている。

【0076】

本明細書では、「治療薬」という用語は、異常なIL-4および/またはIL-13代謝および活性に関連する疾患、障害、疾病などの処置、管理または回復において使用することができる任意の薬剤を表す。

【0077】

10

20

30

40

50

本明細書では、「用量」は、異常な I L - 4 および / または I L - 1 3 代謝および活性に関連する疾患、障害、疾病などの処置、管理または回復において使用することができる任意の薬剤の量を表す。

【 0 0 7 8 】

本明細書では、「安全用量」は、臨床的に容認できるベネフィット / リスクプロファイルを維持しながら、異常な I L - 4 および / または I L - 1 3 代謝および活性に関連する疾患、障害、疾病などの処置、管理または回復において使用することができる任意の薬剤または任意の薬剤の用量を表す。本明細書で開示された二重 V 領域抗体様結合タンパク質またはその断片の安全用量は、1 0 m g、2 0 m g、4 0 m g、5 0 m g、8 0 m g、1 0 0 m g、1 5 0 m g、2 0 0 m g、および 3 0 0 m g からなる群から選択される。安全用量の実施形態は、約 1 0 m g から約 3 0 0 m g である。安全用量のさらなる実施形態は、2 0 0 m g、約 2 0 0 m g、最大 2 0 0 m g である、または約 2 0 0 m g を超えない任意の用量である。他の実施形態では、安全用量は、約 5 0 m g、または約 1 0 0 m g、または約 2 0 0 m g である。一部の実施形態では、安全用量は、週 1 回投与される。一部の実施形態では、安全用量は、皮下投与 ( S C ) される。

10

【 0 0 7 9 】

それらの細胞表面受容体との I L - 4 および I L - 1 3 のライゲーション後の細胞内シグナル伝達は、シグナル伝達分子シグナル伝達性転写因子 6 ( S t a t 6 ) のリン酸化によって部分的に媒介される。

【 0 0 8 0 】

ケモカイン ( C - C モチーフ ) リガンド 1 7 ( C C L 1 7 ) は、C C ケモカインファミリーに属する低分子サイトカインである。C C L 1 7 は、胸腺および活性化制御ケモカイン ( T A R C ) としても公知である。T A R C は、S t a t 6 リン酸化を通して I L - 4 および / または I L - 1 3 によって誘導される ( W i r n s b e r g e r ら、( 2 0 0 6 ) E u r J I m m u n o l . 3 6 : 1 8 8 2 - 9 1 ; L i d d i a r d ら、( 2 0 0 6 ) B M C M o l B i o l . 2 9 : 7 : 4 5 ; M o n i c k ら、( 2 0 0 7 ) J I m m u n o l . 1 7 9 : 1 6 4 8 - 5 8 ) 。したがって、例えば、I L - 4 / I L - 1 3 結合抗体様タンパク質による I L - 4 および / または I L - 1 3 媒介シグナル伝達の阻害は、T A R C 誘導の阻害と関連している。一部の実施形態では、本明細書で開示された方法は、対象に投与された抗体もしくは抗体様結合タンパク質またはその断片の I L - 4 および / または I L - 1 3 への結合を検出する方法であって、( a ) 抗体もしくは抗体様結合タンパク質またはその断片を対象に投与する工程 ; および ( b ) 対象から抜き取られた血液、血清、または血漿サンプル内の C C L 1 7 / T A R C の量を決定する工程であって、抗体もしくは抗体様結合タンパク質またはその断片の投与前に対象から抜き取られたサンプルと比較した、サンプル中の C C L 1 7 / T A R C の量の減少が I L - 4 および / または I L - 1 3 への抗体もしくは抗体様結合タンパク質またはその断片の結合を知らせる工程を含む方法を含む。一部の実施形態では、対象は、ヒト対象である。一部の実施形態では、抗体もしくは抗体様結合タンパク質またはその断片は、二重 V 領域抗体様結合タンパク質またはその断片である。一部の実施形態では、二重 V 領域抗体様結合タンパク質またはその断片は、I L - 4 または I L - 1 3 に特異的である、または I L - 4 および I L - 1 3 に二重特異的である。一部の実施形態では、工程 ( c ) は、工程 ( b ) において測定された T A R C / C C L 1 7 の減少が閾値未満である場合 ( すなわち T A R C / C C L 1 7 レベルが十分減少しない場合 )、用量を増加させること、または工程 ( b ) において測定された T A R C / C C L 1 7 の減少が閾値を超えている場合 ( すなわち T A R C / C C L 1 7 が過剰に減少する場合 )、用量を減少させることをさらに含む。一部の実施形態では、工程 ( c ) の閾値は、用量が投与される前に測定された対象における T A R C / C C L 1 7 の量と比較した、T A R C / C C L 1 7 の量の約 1 0 % の減少、または約 1 5 % の減少、または約 2 0 % の減少、または約 2 5 % の減少、または約 3 0 % の減少、または約 3 5 % の減少、または約 4 0 % の減少、または約 4 5 % の減少、または約 5 0 % の減少、または約 5 5 % の減少、または約 6 0 % の減少、または約 6 5 % の減少である。一部の

20

30

40

50

実施形態では、閾値は、用量が投与される前に測定された対象における T A R C / C C L 1 7 の量と比較した、T A R C / C C L 1 7 の量の約 2 0 % から約 6 0 % の減少、または約 4 0 % から約 5 0 % の減少である。一部の実施形態では、閾値は、用量が投与される前に測定された対象における T A R C / C C L 1 7 の量と比較した、T A R C / C C L 1 7 の量の約 4 3 % の減少である。例えば、2 0 0 m g 用量に関する 4 3 % の減少は、I L - 4 / I L - 1 3 への二重特異性抗 I L - 4 / I L - 1 3 二重 V 領域抗体様結合タンパク質の 2 0 0 m g 用量の結合を知らせる。

【 0 0 8 1 】

「約」という用語は、数値に関連して使用された場合、示された数値よりも 5 %、1 0 %、または 1 5 % 小さい下限を有し、かつ示された数値よりも 5 %、1 0 %、または 1 5 % 大きい上限を有する範囲内の数値を包含するものとする。

10

【実施例】

【 0 0 8 2 】

以下の例は、本発明の特定の実施形態、およびその様々な使用の例示である。それらは、説明目的でのみ記載され、本発明を限定すると解釈されるべきではない。

【 0 0 8 3 】

「h u T B T I 3 \_ 2 \_ 1」および「S A R 1 5 6 5 9 7」という用語は、互換的であり、アミノ酸配列の配列番号 1 および配列番号 3 を含む可変軽鎖ならびにアミノ酸配列の配列番号 2 および配列番号 4 を含む可変重鎖を含む同じ二重 V 領域抗体様タンパク質を表す。

20

【実施例 1】

【 0 0 8 4 】

臨床研究フォーマット

多施設、無作為、二重盲検、プラセボ対照臨床試験を行って、特発性肺線維症 ( I P F ) を有する患者の最大 3 回の連続的、漸増用量コホートにおいて 6 週間の期間にわたって週 1 回皮下 ( S C ) 投与された S A R 1 5 6 5 9 7 の反復用量の安全性および忍容性を評価した。I P F は、2 から 3 年の生存期間中央値を有し、一様に致命的である、未知の原因の進行性、汎発性、かつ明瞭な慢性線維性間質性肺炎である。

【 0 0 8 5 】

各用量コホートでは、8 人の患者 ( S A R 1 5 6 5 9 7 を投与された 6 人およびプラセボを投与された 2 人 ) が S A R 1 5 6 5 9 7 または対応するプラセボ対照の反復 S C、週 1 回用量を投与された。第 2 のコホートを D M C による第 1 のコホートの安全性の検討後に開始した。2 0 0 m g の用量の第 3 のコホートを 2 つの先行するコホートの安全性の検討後に開始した。

30

【 0 0 8 6 】

各患者に関して、研究期間は、2 2 週であり、以下の通りであった：4 週のスクリーニング；6 週の処置期間 ( 7 回の投与 ) ；1 2 週の追跡調査。

【 0 0 8 7 】

第 1 2 週で、免疫原性に関する抗薬物抗体 ( A D A ) が存在する場合、追加の追跡調査訪問を上昇したパラメーターを試験するために最初の投与後最低 6 ヶ月で行った。臨床試験の終わりは、最後の患者がプロトコールにおいて計画された最後の訪問を完了した日と定義した。

40

【 0 0 8 8 】

研究集団の選択。患者を以下の基準に従って研究に含めた。

【 0 0 8 9 】

包含基準

- 成人 ( 年齢 > 1 8 歳 ) 男性または女性患者。
- 現在の A M E R I C A N T H O R A C I C S O C I E T Y ( A T S ) / T H E E U R O P E A N R E S P I R A T O R Y S O C I E T Y ( E R S ) / T H E J A P A N E S E R E S P I R A T O R Y S O C I E T Y ( J R S ) / T H E L A T

50

IN AMERICAN THORACIC ASSOCIATION (ALAT) ガイドラインに従った IPF の文書化された診断、すなわち、間質性肺疾患の他の公知の原因（例えば家庭内および職業環境的曝露、結合組織疾患、ならびに薬物毒性）の排除；および（１）外科的肺生検に供されていない患者における高解像度コンピューター断層撮影法（HRCT）における通常の間質性肺炎パターンの存在；または（２）外科的肺生検に供された患者における HRCT および外科的生検パターンの特定の組合せ。

- 研究に関連したあらゆる手順前に得られた、文書の、署名された、かつ日付のあるインフォームドコンセント。

【0090】

排除基準

- 努力肺活量 < 予測値の 50%。

- 一酸化炭素拡散肺容量（ヘモグロビンに関して補正された）< 35% 予測値。

- 安静時（10分間の座位）に周囲空気を呼吸している間のパルスオキシメトリによる酸素飽和 < 90%。

- IPF 以外の重要な呼吸障害（例えば、反応性亢進気道疾患、結核、サルコイドーシス、アスペルギルス症、肺気腫または慢性閉塞性肺疾患 [COPD]、または嚢胞性線維症）の公知の診断。

- 活動性脈管障害または血管作用薬（例えば、ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤、カルシニューリン阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン）の使用。

- 公知の HIV または慢性ウイルス肝炎。

- 活動性結核または潜伏結核感染を有する患者（結核に関連した排除：活動性結核または不完全に処置された結核の病歴；スクリーニングでの陽性 Quantiferon-TB Gold（登録商標）試験（以前の処置状況にかかわらず）；少なくとも後側 - 前面像を有する胸部 X 線写真に基づく以前の / 活動性結核感染と一致した臨床的に重要な異常（X 線写真は、スクリーニング訪問前の 12 週以内にまたはスクリーニング期間中に撮影しなければならない）。追加の側面像が推奨されるが、必須ではない。その後の適切な抗結核処置にかかわらず、以前の腫瘍壊死因子 - (TNF - α) - アンタゴニストまたは他の非抗 TNF - bi o D M A R D 処置中に潜伏結核感染を再活性化した患者。肺外結核感染の疑い；活動性または潜伏結核を有する個体との密接な接触など、結核に罹患する高リスクにある患者。）。)

- 研究者の判断における患者安全性に影響し得る、任意の臨床的に重要な、重度もしくは不安定、急性もしくは慢性的進行性の医学的（IPF 以外）もしくは外科的疾患、または任意の状態の証拠。

- スクリーニングでの臨床的に重要な異常な心電図（ECG）（QTc 500ms を含めた）。

- スクリーニングでの臨床的に重要な実験室試験：アラニントランスアミナーゼ（ALT）またはアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）> 正常範囲の 2 倍の上限（ULN）；男性ではヘモグロビン < 12 g / 100 mL および女性では < 11 g / 100 mL ；好中球 < 1500 / mm<sup>3</sup>（アフリカ人の家系のものに関する < 1000 / mm<sup>3</sup> を除く）；血小板 < 150000 / mm<sup>3</sup> ；クレアチニン 150 μmol / L。

- 物質および / またはアルコール乱用の現在の病歴。

- 授乳中である、または妊娠中である女性。

- スクリーニングで陽性尿ベータ - ヒト絨毛性ゴナドトロピン（ - HCG）妊娠検査を有し、避妊の容認できる形（例えば、経口避妊薬、子宮内避妊器具、植込錠、Depo - Provera（商標）の輸注、二重障壁法、禁欲、精管切除したパートナー - 地方の保健機関によって容認されていない場合を除いて）を使用していない、出産の可能性がある（閉経後 2 年未満または外科的に不妊ではない）の女性。

- スクリーニング前 4 週間以内の IPF を処置することを目標とした任意の登録された治療薬の使用。

- スクリーニング前 4 週間以内のアザチオプリン、シクロホスファミド、メトトレキサ

10

20

30

40

50

ートおよびシクロスポリンを含むが、これらに限定されない、任意の細胞傷害性 / 免疫抑制剤の使用。

- スクリーニングの12週間または5半減期（リツキシマブでは24週およびアレファセプトでは24ヶ月）以内の任意のサイトカインモジュレーター（エタネルセプト、アダリムマブ、エファリズマブ、インフリキシマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ、リツキシマブ）の使用。

- 公知である場合、スクリーニングの1ヶ月、または5半減期（いずれか長い方）以内の任意の治験薬の使用。

【0091】

治験医薬生成物（IMP）をSC用量溶液の調製のための凍結乾燥形でSAR156597として提供した。SAR156597 185mgおよび添加剤を含有する各バイアルを2 から8 （36°Fから46°F）で保管した。IMPを室温で1.7mLの無菌、非発熱性蒸留水で投薬の朝に（SC輸注前1時間を超えない）復元した。輸注のための復元後の溶液中の構成物の濃度は、以下であった：7.0の最終pHを有する6.3mmol/Lリン酸ナトリウム、3.7mmol/Lトロメタミン、5%（重量/体積）スクロース、3%（w/V）プロリン、および0.2%（w/V）ポリソルベート80におけるSAR156597 100mg/mL。

10

【0092】

プラセボには、復元されたSAR156597製剤に関するものと同じ濃度で同じ添加剤を含有する液体2mLを含有する各バイアルを提供した。

20

【0093】

1mLシリンジを1.0mL以下の体積を送達するために使用し；2から3mLを送達するように目盛りづけされたシリンジを、1mLを超える体積を送達するために使用した。様々な計画された用量レベルに必要な要求された体積の要約を表1に示す。

【0094】

【表1】

表1-計画されたSAR156597皮下投与

群	用量(mg)	輸注された総体積
1	50	0.5mL
2	100	1.0mL
3	≤200	≤2.0mL

30

【0095】

IMP（SAR156597またはプラセボ）を臍周囲SC輸注として投与した。復元の1時間以内に、用量を腰のくびれの上の左または右腹部における臍から4から10cmの範囲において投与した。

40

【0096】

研究における用量の選択

SAR156597は、IL-4とIL-13の両方に結合し中和する、操作されたヒト化二重特異性免疫グロブリンG（IgG）-4抗体である。SAR156597は、ヒトとカニクイザルの両方からのIL-4およびIL-13への高親和性を示す。

【0097】

各患者に関して、6週間の週1回のSC用量を投与し（合計7回の投与）、コホート1から3における用量漸増を以下のように行った：全て対応するプラセボと共に、コホート1は50mg（0.5mL）でのSAR156597、コホート2は100mg（1mL）でのSAR156597、およびコホート3は200mg（2.0mL）でのSAR1

50

56597。

【実施例2】

【0098】

薬力学(PD)評価

SAR156597の反復漸増用量の効果を肺機能試験(PFT)、呼吸器症状において、および選択されたバイオマーカーにおいて評価した。より具体的には、以下のPD変数を評価した：

1. 肺機能試験(PFT)：ヘモグロビンに関して補正された、一酸化炭素拡散容量(DLCO)；努力(呼気性)肺活量(FVC)；1秒にわたる努力呼気量(FEV1)；総肺気量(ボディプレチスモグラフィー)(TLC)；残気量(ボディプレチスモグラフィー)(RV)。2回のPFTを投薬前3週間以内に行った。第1のPFTを行って、患者をスクリーニングし、第2のPFT(無作為化訪問での)からのデータを第1のものと平均して、ベースライン値を確立した；これらの試験を別々の日に行った。PFTを第8訪問(第6週)/処置の終わり(EOT)および第14訪問(第18週/研究処置の最後の投与後12週)でも行った。

2. 酸素飽和をスクリーニングでのSpO<sub>2</sub>、ベースラインを使用して、第6週/EOT、および第18週(研究処置の最後の投与後12週)で評価した。第1のSpO<sub>2</sub>測定をスクリーニングで行い、第2の測定からのデータを第1のものと平均してベースライン値を確立した；これらの試験を別々の日に行った。

3. クオリティオブライフ(QoL)に対するIPFの影響を、ベースライン、第6週/EOT、および第18週(研究処置の最後の投与後12週)で、St. George's Respiratory Questionnaire(SGRQ)を使用して評価した。

4. 全血からの選択されたバイオマーカーをスクリーニング、ベースライン、第6週/EOTで、および追跡調査期間の終わり(第18週)で評価した。血清および血漿サンプルをスクリーニング、ベースライン(第1の投薬前)、第6週/EOTで、および追跡調査期間の終わり(第18週)で収集した。サンプル調製および分析の手法は、以下の通りであった：各血清サンプルに関して、血液3mLを、血餅活性化因子を有さない乾燥チューブ中に採取した。室温での1時間後、チューブを3000gで15分間、+4で遠心分離し、血清をアリコートし、使用まで-70で保管した。各血漿サンプルに関して、血液4.5mLをクエン酸ナトリウムチューブにおいて収集し、チューブを10回緩やかに反転することによってすぐに混合した。チューブを2000gで15分間遠心分離し、血漿をアリコートし、使用まで-70で保管した。TARCをキットマニュアルの説明に従って、R&D Systems製のヒトCCL17/TARC Quantikine ELISAキットを使用して定量した。このアッセイに関して、定量下限は、31.2 pg/mLであり、定量上限は、2000 pg/mLであった。いくつかのアーカイブサンプルを調製し、研究の完了後に行う可能性がある、アッセイを使用することによってバイオマーカーに関するより多くの知識を得る将来の使用のために保管した。タンパク質バイオマーカーには、ケモカイン[C-Cモチーフ]リガンド18[CCL-18]、Krebs von den Lundgen 6[KL-6]、サーファクタントタンパク質A[SP-A]、サーファクタントタンパク質D[SP-D]、哺乳動物キチナーゼ様タンパク質[YKL-40]、IL-4、IL-13、IL-8、免疫グロブリンE[IGE]、エオタキシン、細胞間接着分子1[ICAM1]、ペリオスチン、胸腺および活性化制御ケモカイン[TARC]CCL-17、マトリックスメタロプロテイナーゼ-7[MMP7]、およびRNA(mRNA、マイクロRNA)発現が含まれた。

【0099】

薬力学的結果

PDエンドポイント：5つのPFT(FVC、FEV1、TLC、DLCO、およびRV)におけるベースラインからの変化を分析した。処置の終わり(第8訪問、第6週でのEOT)で、処置群間で比較可能であった主要パラメーター(パーセント予測FVCおよ

10

20

30

40

50

びパーセント予測DLCO)のベースラインからの平均変化によって明らかのように、患者肺機能は、全体的に見て変化していなかった。EOT後12週で、%予測FVCおよび%予測DLCOのベースラインからの平均変化は、肺機能が全ての処置群において変化しないままであったことを示した。

【0100】

二次的PDエンドポイント：二次的PD変数(SpO<sub>2</sub>、タンパク質/RNAバイオマーカー、およびSGRQ)を6週処置の終わりおよび処置後追跡調査期間に測定した。これらのPD結果は、研究のサンプルサイズの小ささおよび短い処置期間により、決定的ではなかった。

【0101】

SAR156597の用量の増加と共に血液における低下したTARC(CCL-17)発現の傾向があった(図2)。低下したTARC発現は、EOT後続いた(図3)。

【実施例3】

【0102】

安全性データの分析

安全性評価は、個々の値(臨床的に重要な異常)の検討、記述統計量(要約表、グラフィックス)に基づいた。全ての安全性分析を、安全性集団(safety population)を使用して行った。

【0103】

全ての安全性データに関して、観察期間を3段階に分けた：

- 患者がインフォームドコンセントを示した時とIMP投与の最初の用量間の時間として定義された処置前段階。
- IMP投与の最初の用量から第18週訪問(含まれた)までの時間として定義されたオン・トリートメント(on-treatment)段階。
- 第18週訪問(除外された)後の時間として定義された処置後段階。

【0104】

有害事象をバージョン16.1を使用してMedical Dictionary for Regulatory Activities(MedDRA)に従ってコード化した。

【0105】

臨床実験のために、バイタルサイン、およびECGパラメーター、および潜在的に臨床的に重要な異常(PCSA)を表2に示されたPCSAリストを使用して分析した。

【0106】

10

20

30

【表 2】

表 2. 潜在的に臨床的に重要な異常 (PCSA) に関する基準

パラメーター	PCSA	コメント
ALT および総ビリルビン	ALT>3 ULNかつTBILI>2 ULN	DILI – FDA ドラフトガイダンス 2007 年 10 月に関する概念論文。 内部 DILI WG 2008 年 10 月。 測定間隔がいくらであっても、同じ処置段階内でカウントされるべき。
CPK	>3 ULN >10 ULN	FDA 2005 年 2 月。 Am J Cardiol 2006 年 4 月。 カテゴリーは、累積的である。 最初の列は、必須である。ゼロに言及しているものに続く列は、除去することができる。
クレアチニン	≥150 μmol/L (成人) ベースラインからの ≥30% 変化 ベースラインからの ≥100% 変化	Benichou C., 1994 年。
クレアチニンクリアランス (Cockcroft の式)	<30 ml/min (重度の腎機能障害) ≥30 - <50 ml/min (中程度の腎機能障害) ≥50 - ≤80 ml/min (軽度の腎機能障害)	使用は、任意選択である。 FDA 基準 1998 年 5 月。
尿酸		Harrison- Principles of internal Medicine 17 <sup>th</sup> Ed., 2008 年。
高尿酸血症	>408 μmol/L	
低尿酸血症	<120 μmol/L	
血中尿素窒素	≥17 mmol/L	
クロリド	<80 mmol/L >115 mmol/L	
ナトリウム	≤129 mmol/L ≥160 mmol/L	
カリウム	<3 mmol/L ≥5.5 mmol/L	FDA 2005 年 2 月。
総コレステロール	≥7.74 mmol/L	治療介入に関する閾値。
トリグリセリド	≥4.6 mmol/L	治療介入に関する閾値。
リパセミア	≥3 ULN	
アミラセミア	≥3 ULN	

10

20

30

【 0 1 0 7 】

【表 3】

パラメーター	PCSA	コメント
グルコース	PCSA	
低血糖	≤3.9 mmol/Lかつ<LLN	ADA 2005年5月
高血糖	≥11.1 mmol/L (非絶食); ≥7 mmol/L (絶食)	ADA 2008年1月
HbA1c	>8%	
アルブミン	≤25 g/L	
CRP	>2 ULNまたは>10 mg/L (ULNが提供されていない場合)	FDA 2005年9月。
血液学		
WBC	<3.0 Giga/L (非黒人); <2.0 Giga/L (黒人) ≥16.0 Giga/L	WBCの増加：関連していない。 白血球数が利用可能でない場合のみ、 解釈されるべき。
リンパ球	>4.0 Giga/L	
好中球	<1.5 Giga/L (非黒人); <1.0 Giga/L (黒人)	薬物により誘導される血液血球減少に関する International Consensus 会議、1991年。 FDA 基準。
単球	>0.7 Giga/L	
好塩基球	>0.1 Giga/L	
好酸球	>0.5 Giga/Lまたは>ULN (if ULN≥0.5 Giga/L)	Harrison- Principles of Internal Medicine 17 <sup>th</sup> Ed., 2008年。
ヘモグロビン	≤115 g/L (男性); ≤95 g/L (女性) ≥185 g/L (男性); ≥165 g/L (女性)  ベースラインからの減少 ≥20 g/L	ベースラインからの減少に基づく基準は、絶対値 に基づくものよりも関連性がある。ベースライン からの減少に関する他のカテゴリーを使用するこ とができる (≥30 g/L, ≥40 g/L, ≥50 g/L)。
ヘマトクリット	≤0.37 v/v (男性); ≤0.32 v/v (女性) ≥0.55 v/v (男性); ≥0.5 v/v (女性)	
RBC	≥6 Tera/L	特定の薬物開発が特に必要でない限り、分析は、 Hbのものと同様である。  さもなければ、FDA 基準を考慮する。
血小板	<100 Giga/L ≥700 Giga/L	薬物により誘導される血液血球減少に関する International Consensus 会議、1991年

10

20

30

【 0 1 0 8 】

【表 4】

パラメーター	PCSA	コメント
検尿		
pH	≤4.6 ≥8	
バイタルサイン		
HR	≤50 bpm かつベースラインからの減少 ≥20 bpm ≥120 bpm かつベースラインからの増加 ≥20 bpm	STANDING を除く全ての位置に適用されるべき (欠損しているものを含めて)。
SBP	≤95 mmHg かつベースラインからの減少 ≥20 mmHg ≥160 mmHg かつベースラインからの増加 ≥20 mmHg	STANDING を除く全ての位置に適用されるべき (欠損しているものを含めて)。
DBP	≤45 mmHg かつベースラインからの減少 ≥10 mmHg ≥110 mmHg かつベースラインからの増加 ≥10 mmHg	STANDING を除く全ての位置に適用されるべき (欠損しているものを含めて)。
起立性低血圧		
起立性 SDB	≤-20 mmHg	
起立性 DBP	≤-10 mmHg	
体重	ベースラインからの増加 ≥5% ベースラインからの減少 ≥5%	FDA 2007年2月。
ECG Ref.: CPMP 1997年ガイドライン		
HR	≤50 bpm かつベースラインからの減少 ≥20 bpm ≥120 bpm かつベースラインからの増加 ≥20 bpm	
PR	≥220 ms かつベースラインからの増加 ≥20 ms	
QRS	≥120 ms	
QTc	絶対値 (ms)	QT 補正式の全ての種類に適用されるべき。
ボーダーライン	ボーダーライン: 431-450 ms (男性); 451-470 ms (女性)	
延長された*	延長された: >450 ms (男性); >470 ms (女性)	
追加	≥500 ms	
	ベースラインからの増加	* 延長された QTc および ΔQTc > 60 ms は、 個々の対象/患者一覧において同定される PCSA である。
	ボーダーライン: ベースラインからの増加 30-60 ms	
	延長された: ベースラインからの増加 >60 ms	

10

20

30

40

50

## 【0109】

## 有害事象

有害事象 (AE) を経時的基準に従って予め定義された標準的カテゴリーに分類した:

## 【0110】

処置前有害事象: 処置前段階中に発生したまたは悪化した AE;

処置中有害事象 (TEAE): オントリートメント段階中に発生したまたは悪化した AE

;

処置後有害事象: 処置後段階中に発生したまたは悪化した AE。

## 【0111】

TEAE を AE 発生時に投与された IMP に割り当てた。

## 【0112】

少なくとも1つの TEAE、重度の TEAE、重篤な TEAE、死につながる TEAE、および持続的な処置中止につながる TEAE を有する患者の数および百分率を処置群に

よって要約した。

【0113】

全てのT E A Eを要約し、プライマリー器官別大分類(S O C)および基本語(P T)によって一覧表にした。さらに、全てのA Eを一覧表にし、患者および発生日時によって分別した。

【0114】

臨床実験評価

生化学および血液学

この研究におけるベースライン値は、第1日投与前評価中に収集された値であった。

【0115】

実験室レンジおよび/または異常基準を有するパラメーター(P C S A)に関して、「オントリートメント」分析を、再チェックされた値を含めたオントリートメント段階中に行われた全てのポストベースライン(p o s t b a s e l i n e)評価を使用して行った。

【0116】

血管炎、血清学、および検尿の補足試験

全ての個々のデータを処置群、患者、および訪問によって一覧表にした。

【0117】

体重および肥満度指数：体重を生パラメーター値およびベースラインからのパーセント変化として分析した。個々の肥満度指数を生値として分析した。ベースライン値は、第1日に収集された投与前値であった。全てのパラメーターに関して、「オントリートメント」分析を、全ての再チェックされた値を含めたオントリートメント段階中に収集された全てのポストベースライン値を使用して行った。

【0118】

バイタルサイン：

心拍数および血圧。心拍数および血圧(収縮期および拡張期血圧)を生パラメーター値(利用可能な仰臥位および立位に関する)、ベースラインからの変化(仰臥位のみに関する)として、および起立性パラメーター(立位-仰臥位パラメーター値)として分析した。ベースライン値は、第1日に収集された投与前値であった。全てのパラメーターに関して、「オントリートメント」分析を、全ての計画外のおよび再チェックされた値を含めたオントリートメント段階中に収集された全てのポストベースライン値を使用して行った。

【0119】

体温：体温を生パラメーター値およびベースラインからの変化として分析した。ベースライン値は、第1日に収集された投与前値であった。

【0120】

心電図：心拍数、P R -、Q R S -、Q T -、および補正Q T -間隔(Q T c)を生パラメーター値およびベースラインからの変化として分析した。ベースライン値は、第1日に収集された投与前値であった。全てのパラメーターに関して、「オントリートメント」分析を、全ての再チェックされた値を含めたオントリートメント段階中に収集された全てのポストベースライン値を使用して行った。

【0121】

他の関連する安全性パラメーター(I M P輸注部位での局所的忍容性)：紅斑サイズおよび浮腫サイズをパラメーター、処置群、および時点によって記述統計量で要約した。現在の痛み強度、紅斑、浮腫、かゆみ、丘疹、小胞化、および膿疱グレードの最も極端な定性的評価を有する患者の数(%)を研究全体にわたって処置群で要約した。

【0122】

曝露の程度

大多数の患者は、各処置群において7回全てのI M P輸注を受けた。各S A R 1 5 6 5 9 7用量群における1人の患者は、研究薬物の7回全ての用量を受けなかった。S A R 1 5 6 5 9 7 5 0 m gおよび2 0 0 m g用量群のそれぞれにおける1人の患者は、増加し

10

20

30

40

50

たhsCRPに関する評価に関連した用量妨害を有し、SAR156597 100mg用量群における1人の患者は、結核のSAEにより研究処置を中止した。

【0123】

有害事象

全体的に見て、処置中有有害事象(TEAE)の数は、処置群にわたって偏りがなかった。大多数のTEAEは、強度が軽度から中程度であり、3つの事象のみが重度として報告された：プラセボ用量群における耳感染の1つの事象、SAR156597 50mg用量群における大腿骨骨折の1つの事象、およびSAR156597 200mg用量群におけるIPFの1つの事象。3人の患者は、少なくとも1つの重篤な有害事象(SAE)を経験した：SAR156597処置群のそれぞれにおける1人の患者(表3)。

【0124】

【表5】

表3-有害事象プロファイルの概要:処置中有有害事象-安全性集団

n(%)	SAR156597			
	プラセボ (N=6)	50mg (N=6)	100mg (N=6)	200mg (N=6)
	5	6	6	5
任意のTEAEを有する対象	(83.3%)	(100%)	(100%)	(83.3%)
任意の重度のTEAEを有する対象	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0 (0%)	1 (16.7%)
任意の処置中SAEを有する対象	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
任意の死につながるTEAEを有する対象	0	0	0	0
任意の持続的な処置中止につながるTEAEを有する対象	0	0	1 (16.7%)	0

TEAE:処置中有有害事象、SAE:重篤な有害事象

N=各群内で処置された患者の数、n(%)=各カテゴリーにおける少なくとも1つのTEAEを有する患者の数および%

注釈:有害事象は、それが最初の治験医薬生成物(IMP)投与の時から第18週訪問(含まれた)までに生じた場合、処置中とみなされる

【0125】

最も一般に報告されたAEは、感染症であり、その頻度は、処置群間で比較可能であった(プラセボ、SAR156597 50mgおよびSAR156597 100mg用量群のそれぞれにおいて6人中3人の患者; SAR156597 200mg用量群において6人中2人の患者)(表4)。転倒事故の4つの症例がTEAEとして報告された。SAR156597 50mg用量群において重篤として報告された転倒の1つの事象は、その後、大腿骨骨折のSAEをもたらし、SAR156597 200mg用量群において報告された3つの他の症例は、強度が軽度であった。

【0126】

10

20

30

40

【表 6】

表4-プライマリーSOCおよびPTによる少なくとも1つのTEAEを有する患者の数(%)-安全性集団

プライマリー器官別大分類 基本語[n(%)]	プラセボ (N=6)	SAR156597				
		50mg (N=6)	100mg (N=6)	200mg (N=6)	5	
任意のクラス	5 (83.3%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (83.3%)	5	
感染症および体内侵入	3 (50.0%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	3	10
気管支炎	0	0	0	1 (16.7%)	1	
感染性結膜炎	0	0	0	1 (16.7%)	1	
限局性感染症	0	0	0	1 (16.7%)	1	
肺炎細菌	0	0	0	1 (16.7%)	1	20
耳感染	1 (16.7%)	0	0	0	0	
精巣上体感染	0	1 (16.7%)	0	0	0	
上咽頭炎	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	
結核	0	0	1 (16.7%)	1	0	30
尿路感染	0	1 (16.7%)	0	0	0	
ウイルス上気道感染	1 (16.7%)	0	0	0	0	
代謝および栄養疾患	0	0	0	1 (16.7%)	1	
低血糖	0	0	0	1 (16.7%)	1	40
精神疾患	0	1 (16.7%)	0	0	0	
うつ病	0	1 (16.7%)	0	0	0	

【 0 1 2 7 】

【表 7】

プライマリー器官別大分類 基本語[n(%)]	SAR156597			
	プラセボ (N=6)	50mg (N=6)	100mg (N=6)	200mg (N=6)
	2		1	
神経系障害	(33.3%)	0	(16.7%)	0
眩暈	(16.7%)	1	0	0
頭痛	(33.3%)	2	0	0
傾眠	0	0	(16.7%)	1
緊張型頭痛	(16.7%)	1	0	0
心疾患	0	(16.7%)	1	0
右脚ブロック	0	(16.7%)	0	0
呼吸器、胸部および縦隔疾患	0	0	(50.0%)	(33.3%)
咳	0	0	(33.3%)	(16.7%)
特発性肺線維症	0	0	0	(16.7%)
慢性気管支炎	0	0	(16.7%)	1
胃腸疾患	0	(33.3%)	(16.7%)	(16.7%)
嘔吐	0	0	0	(16.7%)
下腹部痛	0	(16.7%)	1	0
口渇	0	0	(16.7%)	0
嘔気	0	(16.7%)	1	0
皮膚および皮下組織疾患	0	2	2	3
		(33.3%)	(33.3%)	(50.0%)

【表 8】

プライマリー器官別大分類 基本語[n(%)]	SAR156597				
	プラセボ (N=6)	50mg (N=6)	100mg (N=6)	200mg (N=6)	
					1
糖尿病性足病変	0	0	0	(16.7%)	1
多汗症	0	0	0	(16.7%)	1
斑	0	1 (16.7%)	0	(16.7%)	1
爪ジストロフィー	0	0	0	(16.7%)	1
疱疹	0	0	1 (16.7%)	0	0
黒子	0	1 (16.7%)	0	0	0
丘疹	0	1 (16.7%)	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	1 (16.7%)	0	0
筋骨格および結合組織疾患	1 (16.7%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1
関節腫脹	0	0	0	(16.7%)	1
背痛	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0
筋痙攣	0	1 (16.7%)	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	1 (16.7%)	0	0
腎および尿疾患	0	0	1 (16.7%)	0	0
非感染性膀胱炎	0	0	1 (16.7%)	0	0
一般的疾患および投与部位状態	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1
疲労	0	0	0	(16.7%)	1

【表 9】

プライマリー器官別大分類 基本語[n(%)]	プラセボ (N=6)	SAR156597			
		50mg (N=6)	100mg (N=6)	200mg (N=6)	
		2			
輸注部位紅斑	0	(33.3%)	0	0	
輸注部位痛	0	0	(16.7%)	1	
輸注部位そう痒	0	(16.7%)	1	0	10
調査	0	(16.7%)	1	0	3
C 反応性タンパク質増加	0	(16.7%)	1	0	3
傷害、中毒および処置合併症	0	(16.7%)	1	1	3
転倒	0	(16.7%)	1	0	3
胸部損傷	0	0	0	0	1
挫傷	0	0	0	0	1
肢圧挫傷害	0	0	0	0	1
外傷性血腫	0	0	0	0	1
術後貧血	0	(16.7%)	1	0	0
大腿骨骨折	0	(16.7%)	1	0	0
傷害	0	0	(16.7%)	1	0
裂傷	0	0	(16.7%)	1	0

TEAE:処置中有害事象、SOC:器官別大分類、PT:基本語MedDRA 16.1

N=各群内の処置された患者の数、n(%)=各カテゴリーにおける少なくとも1つのTEAEを有する患者の数および%

注釈:表は、国際的に合意された秩序であるSOCおよびSAR156597 200mg群におけるPTの減少していく頻度によって分別された。

注釈:有害事象は、それが最初の治験医薬生成物(IMP)投与の時から第 18 週訪問(含まれた)までに生じた場合、処置中とみなされる

3人の患者が少なくとも1つのSAEを経験した(SAR156597処置群のそれぞれにおける1人)：SAR156597 50mg用量群における転倒および大腿骨骨折のSAEを有する1人の患者、SAR156597 100mg用量群における結核のSAEを有する1人の患者、およびSAR156597 200mg用量群における細菌性肺炎およびIPF悪化のSAEを有する1人の患者。1人の患者は、結核の処置中SAEによりSAR156597 100mg用量群における研究処置を中止した。

【0131】

特定の興味のある有害事象(AESI)：>10mg/Lかつ>ベースライン値の2×であるhsCRPの持続性の上昇(少なくとも72時間)または他の臨床所見に基づく血管炎の疑いがこの研究におけるAESIであった。この研究において報告された増加したC反応性タンパク質の3つの症例があった。潜在的血管炎に関する初期疑いとして報告された上昇したhsCRPのこれらの症例では、いずれも血管炎であると確認されず、これらのhsCRP増加の大多数は、感染症も生じた時間枠においてである(hsCRPによってトリガされた1つのAESIは、精巣上体感染と関連しており、1つの事象は、細菌性肺炎と関連しており、1つの事象は、感染性結膜炎と関連していた)かまたは研究者によって臨床的に重要ではないと考えられた。

10

【0132】

SAR156597 200mg用量群では、1人の患者は、血管炎と潜在的に関連していると研究者によって疑われた線状出血の初期報告を有した。さらなる評価で、この事象は、その後、爪ジストロフィーと診断され、血管炎の疑いは、最終的に無視された。

20

【0133】

血液学的パラメーター：プラセボ群と比較してSAR156597処置群において少し多くの患者が0.1Giga/Lを超える好塩基球数のPCSAを有したことを除いて、血液学パラメーターの著しい変化は検出されなかった。

【0134】

生化学パラメーター：3つのSAR156597処置群のそれぞれにおける1人の患者は、この研究中にhsCRPの一過性の上昇を有した。

【0135】

バイタルサイン：起立性SBPおよび起立性DBPを有する患者の数は、プラセボ群と比較してSAR156597処置群においてより高かった。

30

【0136】

心電図：QTcB延長を有する患者の数は、プラセボ群と比較して処置群においてより高かった。この研究中にQTcB延長を有した4人の患者(SAR156597 50mg群における1人の患者、SAR156597 100mg群における2人の患者、およびSAR156597 200mg群における1人の患者)があった。

【0137】

輸注部位忍容性：報告された局所的輸注部位反応はほとんどなく、事象の大多数は、重症度が軽度であった。

【0138】

個々の臨床的に関連する異常：PCSAに関する基準を満たしたバイタルサインのいずれも、全て他の同定可能な、潜在的に寄与している因子を有した、起立性SBPの4つの症例および起立性DBPの5つの症例を含めた、いずれの臨床的に関連する徴候とも関連していなかった。PCSAに関する基準を満たしたECG結果のいずれも、補正処置を必要とするいずれの臨床的に関連する徴候とも関連していなかった。

40

【0139】

安全性結論

結核のSAEにより、研究薬物の3用量の投与後に研究処置を中止しなければならなかったSAR156597 100mg SC毎週用量群における1人の患者を除いて、全ての患者が6週間の処置期間を完了した。

【0140】

50

少なくとも1つのTEAEを有する患者の数は、処置群間で比較可能であり（プラセボおよび200mg群における6人中5人の患者、50mgおよび100mg群における6人中6人の患者）、大多数のTEAEは、強度が軽度から中程度であった。最も一般的に報告されたTEAEは、感染症であり、これは、処置群間で偏りがなかった（プラセボ、50mg、および200mg群における6人中3人の患者、100mg群における6人中2人の患者）。

【0141】

重篤な有害事象（SAE）は、3つのSAR156597用量群のそれぞれにおける1人（50mg用量群における転倒および大腿骨骨折のSAEを有する1人の患者、100mg用量群における結核のSAEを有する1人の患者、および200mg用量群における細菌性肺炎のSAEを有する1人の患者）である、3人の患者において報告された。

10

【0142】

研究期間のいずれの時においても死亡は報告されなかった。

【0143】

血液学および生化学実験結果、バイタルサイン、ならびにECGからのPCSAのいずれも、いずれの臨床徴候とも関連していなかった。hsCRPの一過性の上昇を有する全ての患者は、感染症などの臨床事象と関連していた、または臨床的に関連していないと研究者によって判断された。この研究において血管炎の確認された症例はなかった。

【0144】

全体的に見て、3つの異なる用量レベル（50、100、および200mg SC）で6週間毎週SC投与されたSAR156597は、一般的に安全かつ忍容性がよかった。

20

【実施例4】

【0145】

薬物動態（PK）評価

PK分析のサンプルを第2から第8訪問中の投与前（各用量投与前2時間以内）に収集した。第9 / 早期中止（ET）、第11、および第14訪問中の薬物動態サンプルを午前中に収集した。抗SAR156597抗体（ADA）サンプルを、第2、第9 / ET、第11、および第14訪問でPKサンプルとほぼ同じ時に収集した。第12週で、免疫原性に関するADAが存在する場合、追加の追跡調査訪問を上昇したパラメーターを試験するために最初の投与後最低6ヶ月で行った。

30

【0146】

SAR156597血漿濃度を、Bertin Pharma (L.E.M.M. [Laboratoire d'Etude du Metabolisme des Medicaments], DSV/iBiTec-S/SPI, CEA-Saclay, Gif sur Yvette Cedex, France) の責任の下で0.05µg/mLの定量下限（LLOQ）で、検証された酵素結合免疫吸着検定（ELISA）方法（DOH0850）を使用して決定した。生化学分析研究からの全ての生データは、試験場所で使用されている手順に従ってBertin Pharmaで保管されている。

【0147】

血漿中のADAをDisposition, Safety & Animal Research Operational Center of Montpellier (Biomarker and Biological Assays group)、Sanofiの責任の下で検証されたELISA方法（DOH0851）を使用してアッセイした。全てのサンプルをスクリーニングアッセイを使用して最初に評価した。次いで、スクリーニングアッセイにおいて陽性であると見出されたサンプルを確認アッセイにおいて試験した。陽性であることが確認されたサンプルに関してのみ力価を報告した。生化学分析研究からの全ての生データは、試験場所で使用されている手順に従ってsanofi-aventis, Montpellier, Franceで保管されている。

40

【0148】

薬物動態学的パラメーターを母集団PK（ベイジアン）手法を使用して推定し、表5に

50

示す。

【 0 1 4 9 】

【 表 1 0 】

表5.血漿SAR156597に関する薬物動態学的パラメーターおよび定義のリスト

パラメーター	定義/計算
$C_{max}$	最初および最後の投与後に観察された最大血漿濃度
$t_{max}$	最初および最後の投与後 $C_{max}$ に達する最初の時間
$AUC_{0-168}$	最初および最後の投与後、時間ゼロから投与後 168 時間までの台形方を使用して計算された血漿濃度対時間曲線下の面積
$t_{1/2z}$	最後の投与後の終末相半減期

10

【 0 1 5 0 】

ベイジアン分析をマルチプロセッサコンピュータのLINUXクラスター上で作動するNONMEM（登録商標）コンピュータプログラム（バージョン7.1.2）で行った。

【 0 1 5 1 】

ベイジアンデータセットを3つのコホート（用量50、100、および200mg）のデータを使用して構築した。NONMEMソフトウェア（バージョン7.1.2）を使用して、データを分析した。POH0338研究において得られた最終母集団PKモデル（以前の研究からのPKデータを使用して構築された）を個々のパラメーターおよび濃度予測の評価に関する事前の推定値としてそのパラメーター推定値を用いてベイジアンデータセットに適用した。推定工程を、最終母集団PKモデルにおいて得られた（モデル、すなわち、PKパラメーターの固定効果）、（個人間変動）、および（個人内変動）の最終母集団推定値に基づいて個々の推定値をコンピュータ処理するために選択MAXEVAL=0を使用して省略した。

20

【 0 1 5 2 】

薬物動態学的データの分析

全てのPK分析を母集団PK手法を使用して行った。以下のPKパラメーターをこの研究において決定した：

30

観察されたSAR156597血漿トラフ濃度（ $C_{trough}$ ）；

最初および最後の投与後の個々の予測 $C_{max}$ 、および予測 $AUC_{0-168h}$ ；

最後の投与後の個々の予測 $t_{1/2z}$ 。

【 0 1 5 3 】

統計分析

アッセイされたSAR156597  $C_{trough}$  濃度および予測 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-168h}$ 、および $t_{1/2z}$ を、Disposition, Safety & Animal Research, Sanofiの責任の下で各処置群に関する記述統計量（算術および幾何平均、中央値、SD、変動係数[CV%]、最小値、最大値、中央値、ならびに利用可能な観察値の数）によって要約した。定常状態評価、 $t_{1/2z}$ に対する用量効果および用量比例性などの他の統計分析をBiostatistics, Sanofiの責任の下で行った。

40

【 0 1 5 4 】

全ての統計分析前に、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-168h}$ 、および $t_{1/2z}$ を対数変換した。

【 0 1 5 5 】

定常状態の出現を、SAS NL MIXED手順を使用して $C_{trough}$ 値を非線形混合効果モデルに当てはめることによって評価した。

【 0 1 5 6 】

$t_{1/2z}$ の用量効果を線形固定効果モデルで評価した。

50

## 【0157】

$C_{max}$  および  $AUC_{0-168h}$  の用量比例性を、パワーモデルを使用して評価した。

## 【0158】

薬物動態学的データ取扱いおよびデータ品質保証：SAR156597に関する0.05  $\mu\text{g}/\text{mL}$  のLLOQ未満の血漿薬物濃度を平均値の計算においてゼロとして処理した。平均値およびそれらの関連する統計値を四捨五入していない数から産出し、これらは、四捨五入された数を使用して決定された値とはわずかに異なり得る。いったん最終PK分析を行うと、PKパラメーターをさらなる統計分析のためにBiostatistics Departmentに電子的に転送した。濃度およびPKパラメーター値を3有効数字に四捨五入した。

10

## 【0159】

薬物動態評価

血漿濃度：SAR156597に無作為化された18人全ての患者をSAR156597に曝露した。SAR156597は、6人のプラセボ患者からの血漿において検出されなかった。100mgでの1人の患者は、投与された用量数が不十分であったためPK分析から除外した。SAR156597トラフ濃度を図4に図で示す。

## 【0160】

週1回投与されたSAR156597の100mgおよび200mg用量に関して、定常状態の90%に達する時間中央値は、第34日あたりであった。週1回投与されたSAR156597の50mg用量に関して、統計分析は、101日あたりで定常状態に達する予想外の時間中央値を提供する。50mg用量群における定常状態推定値までの上記の時間は、低い血漿トラフ濃度のために、信頼できない可能性がある。したがって、非線形混合効果モデルは、50mg用量群に関する初期傾斜パラメーターを正しく評価することに明らかに失敗し、この用量レベルでの定常状態までの時間の過大評価につながった。

20

## 【0161】

そのうえ、ベイジアンPK分析は、 $AUC_{0-168ss}$  の定常状態に、第6週でのSAR156597の7回目の投与後に50mg用量群に関して89%、100mg用量群に関して94.8%、および200mg用量群に関して93.7%で達すると予測した。

## 【0162】

薬物動態学的パラメーター：第1週でのSAR156597の単回SC投与後に得られたSAR156597のPKパラメーターの記述統計量を表6に要約する。

30

## 【0163】

## 【表11】

表6.単回用量(最初の用量)後のSAR156597血漿PKパラメーター。

平均±SD[CV%]血漿 SAR156597			
	50mg	100mg	200mg
N	6	5	6
$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	2.91±0.493 [17%]	7.56±0.1.99 [26%]	17.5±4.93 [28%]
$t_{max}^a$ (hr)	99.4 [81.3-123]	95.8 [74.4-105]	99.2 [79.6-139]
$AUC_{0-168}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ )	411±63.2 [15%]	1070±275 [26%]	2430±626 [26%]

a 中央値(最小-最大)

40

50

【 0 1 6 4 】

第6週でのSAR156597の毎週の反復SC投与後に得られたSAR156597のPKパラメーターの記述統計量を表7に要約する。

【 0 1 6 5 】

【 表 1 2 】

表7.7回の毎週の用量(第6週)後のSAR156597血漿PKパラメーター。

平均±SD[CV%]血漿 SAR156597			
	50mg	100mg	200mg
N	6	5	6
C <sub>max</sub> (μg/ml)	10.2±2.79 [27%]	22.5±7.42 [33%]	55.0±23.6 [43%]
t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (hr)	56.7 [52.2-65.6]	56.0 [47.8-56.7]	58.6 [52.2-91.5]
AUC <sub>0-168</sub> (μg·hr/ml)	1630±468 [29%]	3510±1210 [34%]	8670±3920 [45%]

a 中央値(最小-最大)

10

20

【 0 1 6 6 】

90%CIを有するSAR156597 t<sub>1/2z</sub>推定値を表8に示す。t<sub>1/2z</sub>は、260時間(約11日)から348時間(約15日)にわたり、t<sub>1/2z</sub>に対し予想外の有意な用量効果があった(p=0.049)。

【 0 1 6 7 】

【 表 1 3 】

表8. 90%信頼区間を有するt<sub>1/2z</sub>の点推定値。

パラメーター	群	推定値	90% CI
t <sub>1/2z</sub> (h)	SAR156597 50mg	348.15	(302.76から400.35)
	SAR156597 100mg	260.63	(223.64から303.73)
	SAR156597 200mg	270.58	(235.30から311.15)

30

【 0 1 6 8 】

用量比例性評価を第1週および第6週に行い、それぞれ、表9および10に示す。

【 0 1 6 9 】

【表 1 4】

表9.第1週でのr倍増加に関する90%信頼区間を有する点推定値。

パラメーター	用量比	比	
		推定値	90% CI
C <sub>max</sub>	(r)=2	2.43	(2.17から2.73)
	(r)=4	5.92	(4.71から7.44)
	ベータ推定値	1.28	(1.12から1.45)
AUC <sub>0-168</sub>	(r)=2	2.41	(2.17から2.69)
	(r)=4	5.83	(4.69から7.24)
	ベータ推定値	1.27	(1.12から1.43)

$C_{max}=0.02 \times \text{用量}^{1.28}$   
 $AUC_{0-168}=2.86 \times \text{用量}^{1.27}$

10

【 0 1 7 0 】

【表 1 5】

表10.第6週でのr倍増加に関する90%信頼区間を有する点推定値。

パラメーター	用量比	比	
		推定値	90% CI
C <sub>max</sub>	(r)=2	2.28	(1.94から2.68)
	(r)=4	5.21	(3.78から7.20)
	ベータ推定値	1.19	(0.96から1.42)
AUC <sub>0-168</sub>	(r)=2	2.27	(1.92から2.69)
	(r)=4	5.17	(3.68から7.25)
	ベータ推定値	1.18	(0.94から1.43)

$C_{max}=0.09 \times \text{用量}^{1.19}$   
 $AUC_{0-168}=14.95 \times \text{用量}^{1.18}$

20

30

【 0 1 7 1 】

第1週および第6週で、SAR156597曝露は、用量をわずかに超えて比例的に増加した。SAR156597用量の4倍の増加は、C<sub>max</sub>の5.21から5.92倍の増加およびAUC<sub>0-168</sub>の5.17から5.83倍の増加を実証した。

40

【 0 1 7 2 】

免疫原性：血漿中のADA決定。ADA結果の要約を表11に示す。

【 0 1 7 3 】

【表 16】

表11.ADA結果の要約。

ADA カテゴリー	プラセボ		50mg SC		100mg SC		200mg SC		全体	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
陰性	5	80	6	100	6	100	4	80	22	91.7
陽性	1	20	0	0	0	0	1	20	2	8.3
処置前 反応性	-	-	-	-	-	-	1	20	-	-
処置中	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一過性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
持続的	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全ての ADA対象	6	-	6	-	6	-	5*	-	23	-

10

20

## 【0174】

2人の患者がADA陽性サンプルを有した。SAR156597 200mg処置群における1人の患者(患者番号152003002)は、第1日での処置前サンプルにおいてADA反応性を示したが、ADA反応性は、第18週までの全てのサンプルにおいて陰性であった。第2の患者(患者番号484002003)は、プラセボ処置においてであり、第12週および第18週にADA陽性であった。したがって、ADAは、SAR156597 PKパラメーター推定値への影響を有さないと考えられた。

## 【0175】

200mg処置群における1人の患者(患者番号124003001)に関しては、サンプルが利用できないために、処置後ADA分析は行わなかった(サンプルが収集されなかった)。

30

## 【0176】

## 薬物動態学的結論

SAR156597に無作為化された17人全ての患者をSAR156597に曝露した。SAR156597は、6人のプラセボ患者からの血漿において検出されなかった。

## 【0177】

ベイジアンPK分析は、定常状態の89%から94.7%が第6週でのSAR156597の7回の投与後に到達されると予測した。

## 【0178】

$t_{1/2z}$ は、260時間(約11日)から348時間(約15日)にわたり、 $t_{1/2z}$ に対し予想外の有意な用量効果があった( $p=0.049$ )。

40

## 【0179】

第1週および第6週で、SAR156597曝露は、用量をわずかに超えて比例的に増加した。SAR156597用量の4倍の増加は、 $C_{max}$ の5.21から5.92倍の増加およびAUC<sub>0-168</sub>の5.17から5.83倍の増加を実証した。

## 【0180】

SAR156597での処置の結果として、著しい処置中ADA反応性は発達しなかった。

## 【実施例5】

## 【0181】

50

I L - 1 3 は、F R A - 2 トランスジェニックマウスモデルにおいて肺線維症を駆動するものである

間質性肺疾患 ( I L D ) は、間質に影響する 2 0 0 を超える肺疾患の大きな群を表す。強皮症患者の著しいサブセットは、間質性肺異常および易感染性肺機能をもたらす実質性肺障害を有する肺徴候を示す。この致命的な末期状態は、間質性肺炎および癒痕によって特徴付けられる。

【 0 1 8 2 】

転写因子の A P - 1 ファミリーは、いろいろな細胞機能を制御するいくつかの標的遺伝子の発現を調節する。A P - 1 複合体は、J u n および F o s タンパク質からなる。タンパク質の F o s ファミリーのメンバーである、F o s 様抗原 2、F R A - 2 は、調節機能を有する A P - 1 複合体形成に関与する。

10

【 0 1 8 3 】

E f e r l らは、トランスジェニックマウスにおける F R A - 2 の過剰発現がいくつかの器官において線維症を引き起こしたが、肺組織および皮膚に主に影響したことを以前実証した ( E f e r l ら , 2 0 0 8 , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . 1 0 5 ( 3 0 ) : 1 0 5 2 5 - 1 0 5 3 0 ) 。

【 0 1 8 4 】

この例は、F r a - 2 遺伝子を過剰発現するトランスジェニックマウスの新しい系統の特徴付けを説明する。これらのマウスは、第 1 3 週で開始する、発達中の肺の線維症を示した。線維症の発達は、循環および肺 T h 2 サイトカインの上昇したレベルと一致する。

20

【 0 1 8 5 】

E f e r l らによって作製された導入遺伝子では、E G F P 遺伝子を導入遺伝子発現の可視化を可能にするための構築物に操作した。全長 F R A 2 遺伝子を導入遺伝子の遍在性発現をもたらす H 2 k b プロモーターによって駆動した。E f e r l トランスジェニック構築物を図 1 9 A に示し、これは、H 2 K b プロモーター、ゲノム F r a - 2 座、レポーター I R E S - E G F P 配列、およびポリアデニル化シグナル ( p A ) をもつ L T R 配列からなる。E 1 ~ E 4 は、F r a - 2 のエキソン 1 ~ 4 であり；サザンプロット分析に使用される H i n d I I I ( H ) 制限部位およびプローブ位置 ( P ) を示す。

【 0 1 8 6 】

対照的に、図 1 9 B は、マウス H 2 K b プロモーター駆動マウス F r a - 2 遺伝子および T 2 A - E G F P - p o l y A - l o x P - h U B p - E M 7 - N e o - l o x P カセット ( 4 , 8 9 8 b p ) を含有する、ここで使用されたトランスジェニックベクターの概略図を示す。導入遺伝子の 4 から 8 つのコピーを宿主染色体に無作為に組み込んだ。F R A 2 を過剰発現する 5 つの樹立トランスジェニック系統を産出し；3 つの系統を導入遺伝子発現に基づいて、さらなる特徴付けのために選別した。断片のゲノム座標は、以下の通りであった：H 2 K b ( H 2 - K 1 ) プロモーター：C h r 1 7 : M o r e l l o ら , 1 9 8 6 , E M B O J . 5 ( 8 ) : 1 8 7 7 - 8 3 の後 3 4 , 1 3 7 , 2 2 2 - 3 4 , 1 3 9 , 2 4 4 ( - ) ; F r a - 2 ( F o s I 2 ) 遺伝子 ( ストップなし ) : C h r 5 : 3 2 , 4 3 8 , 8 5 9 - 3 2 , 4 5 5 , 5 5 9 。

30

【 0 1 8 7 】

予備観察研究では、発達中の導入遺伝子の影響を第 8、1 4 および 1 6 週に研究した。野生型対照と F R A 2 マウス間にこの期間中に体重または死亡率の差はなかった。この観察は、E f e r l らによる第 1 6 週での 5 0 % の死亡率の観察と対照的であった。

40

【 0 1 8 8 】

F R A - 2 過剰発現トランスジェニックマウスは、ヒドロキシプロリン含有量によって測定されるコラーゲンの増加した沈着を伴う、年齢と共に増加する肺重量を示した ( 図 5 ) 。

【 0 1 8 9 】

このモデルでは、肺中への炎症性細胞の流入を有する初期炎症性段階があった ( 図 6 ) 。組織学的分析も肺サンプル中のコラーゲンの時間と共に増加した沈着を示し、これは、

50

以下のように行われた。安楽死後、肺に固定圧力下で固定液を吹き込んだ。次いで、肺を除去し、固定液中に置いた。固定が完了した後、肺を1%寒天液中に包埋し、3mm厚さ段階切片にトランスアジタルに ( t r a n s s a g i t a l l y ) スライスした。プロセッシング後、全ての切片をパラフィンブロック中に包埋した。全てのパラフィンブロックを4µmでマイクロトームし、コラーゲン沈着(青)を実証するためのMasson's Trichrome染色および全体的な形態を示すためのH&E染色を使用して染色した(図6)。

【0190】

同様に、皮膚では、野生型対照と比較して、皮膚におけるコラーゲン沈着と類似して、経時的なFRA2マウスの真皮厚さの増加があった(図7および8)。

10

【0191】

このモデルでは、肺中への炎症性細胞の流入およびTh2サイトカイン様IL-4&IL-13の上方調節を有する初期炎症性段階があった。肺および皮膚における線維性遺伝子(ECMタンパク質&メディエーター)の上方調節がある場合、後期線維性段階が続く。

【0192】

発達しているかつ繊維化している肺のサイトカインプロファイル分析は、Th2サイトカインプロファイル(IL-4、IL-5およびIL-13)の増加を示した(図9)。IL-4およびIL-13レベルの著しい増加を発達の第13週までに観察し、これは、これらの動物における肺線維症の発達に類似する第17週にわたって上昇したままであった。

20

【0193】

発生遺伝子調節研究におけるFRA2マウスからの肺および皮膚の遺伝子発現分析は、TGF-β経路転写物、IL-4、IL-13、STAT6、プロフィブロティックケモカイン、およびLOXを含めた、重要なシグナトリー線維性マーカーの増加を示した(図10)。

【0194】

この発生肺線維症マウスモデルを使用して、線維症におけるIL-4およびIL-13の役割を研究した。最初に、線維症を促進することにおけるIL-13の役割を、FRA2マウスモデルにおいて中和活性を有する検証された代理マウスIL-13抗体(げっ歯類におけるSAR156597の交差反応性がないため)を使用して評価した。13週齢FRA2マウスに代理マウスIL-13抗体を、29日間週2回、ip経路によって投与された10mpkで投薬した。10mpkでのラットIgG1アイソタイプを対照として類似のFRA2マウスに投薬した。同様に、FRA2マウスの第3の群に第2の対照群として生理食塩水を投与した。以下の表は、研究において使用された種々の処置群を示す。

30

【0195】

【表 17】

表12.IL-13抗体マウス研究において使用された処置群。

群	遺伝子型	処置	n
1	WT	生理食塩水	15
2	WT	アイソタイプ	15
3	FRA-2 Het	生理食塩水	16
4	FRA-2 Het	アイソタイプ	16
5	FRA-2 Het	抗 IL-13	16

10

## 【0196】

研究の終わりに、マウスを安楽死させ、それらの肺を除去し、プロセッシングして、(1)タンパク質分析のための肺ホモジネート、(2)RNA調製物、および(3)1つの肺葉を提供し、1つの肺葉を縛り、通気し、切除し、組織学的分析のために固定した。肺ホモジネートを使用して、コラーゲンの量を定量した。図11に示すように、FRA2マウス肺のヒドロキシプロリン含有量は、wt同腹仔対照と比較して増加した。IL-13抗体処置FRA2マウス肺におけるヒドロキシプロリンレベルは、有意に減少した。

20

## 【0197】

この観察をFRA2および同腹仔対照肺の病理組織学分析によって細胞レベルで確認した(図12)。トリクローム青染色肺切片は、相当する野生型マウスと比較して、FRA2マウス対照群(生理食塩水およびアイソタイプ対照処置)における増加したコラーゲン沈着を示した。低下したコラーゲン含有量を反映するトリクローム青染色の減少を抗IL-13抗体処置マウス肺において観察した(図13において定量した)。これらの結果は、コラーゲン沈着を通して肺線維症を促進することにおけるIL-13の役割および代理抗IL-13抗体がコラーゲン沈着を阻害する能力を明瞭に実証している。

30

## 【0198】

リアルタイムPCRによる転写分析を使用して、IL-13によって調節されるいろいろな線維性マーカー、プロフィブロティックメディエーターおよび遺伝子の発現を追跡した。IPFバイオマーカーFN1、SPDEF、およびMUC5Bの結果を図14に示す。プロフィブロティックマーカーCCL2およびCCL11の結果を図15に示す。IL-6、ARG1、およびIL13Ra2の結果を図16に示す。

## 【0199】

IL-13調節タンパク質発現をELISAによって肺ホモジネートにおいてさらに研究した。IL-13、IL-4およびIL-17レベルは、野生型肺と比較してFRA2肺ホモジネートにおいて増加し、これらのサイトカインレベルは、抗IL-13抗体処置後に減弱した(図17)。減少したIL-13レベルは、4週処置後の肺における抗体負荷を確認した(図17)。

40

## 【0200】

MCP-1(CCL2)は、肺線維症と関連するよく特徴付けられたケモカインであり、IL-13によって調節される。同様に、CCL17/TARCおよびYKL-40は、IL-13調節タンパク質である。代理抗体処置後、CCL2、CCL17およびYKL-40は、著しく阻害された(図18)。

## 【0201】

全体的に見て、これらの結果は、FRA2マウスモデルにおける肺線維症を促進するこ

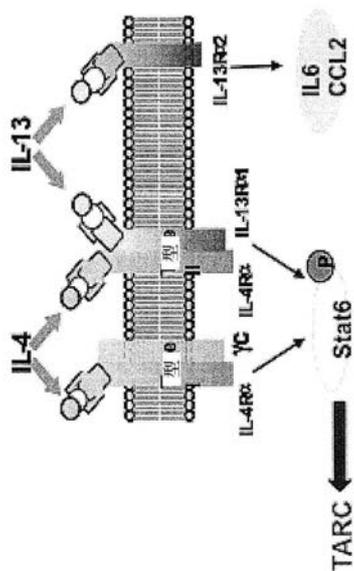
50

とにおける I L - 1 3 の役割を実証している。I L - 1 3 発現の阻害は、肺コラーゲン含有量および肺線維症関連バイオマーカーの減少と関連している。

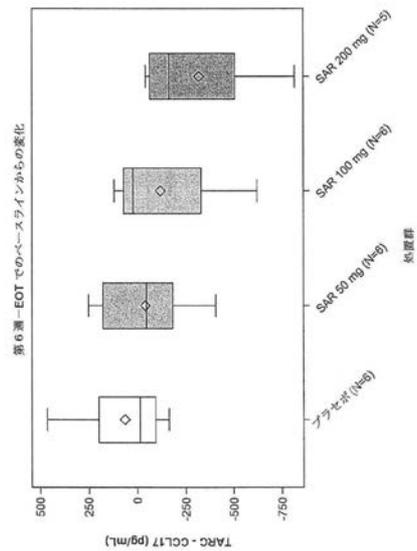
【 0 2 0 2 】

本発明を詳細に、その特定の実施形態を参照することによって記載したが、変更形態および変形形態が添付の特許請求の範囲において定義された本発明の範囲から逸脱することなく、可能であることが明らかとなろう。より具体的には、本発明の一部の態様が特に有利であると本明細書で同定されたが、本発明は、本発明のこれらの特定の態様に必ずしも限定されないことが企図される。

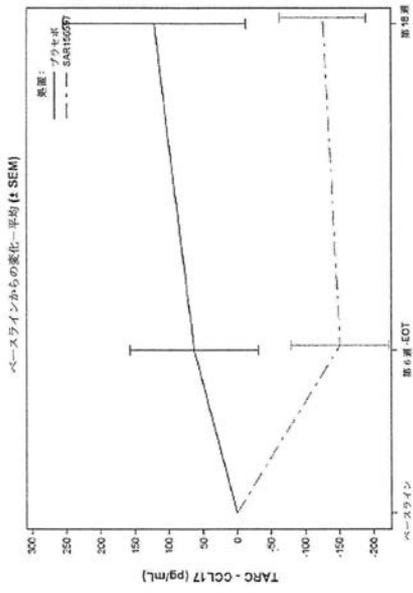
【 図 1 】



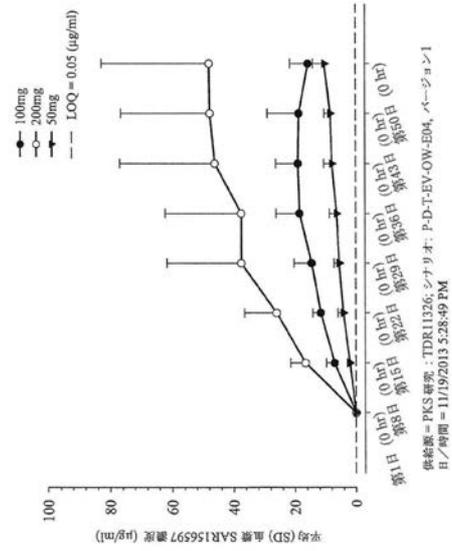
【 図 2 】



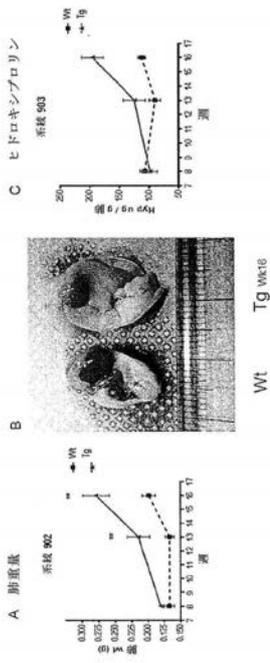
【 図 3 】



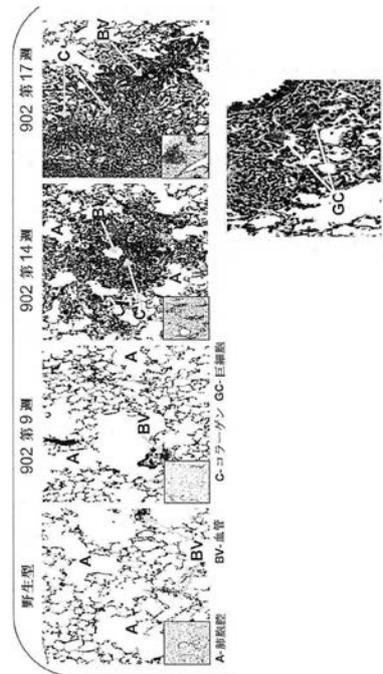
【 図 4 】



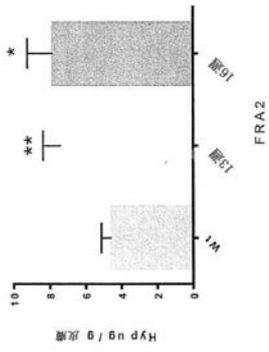
【 図 5 】



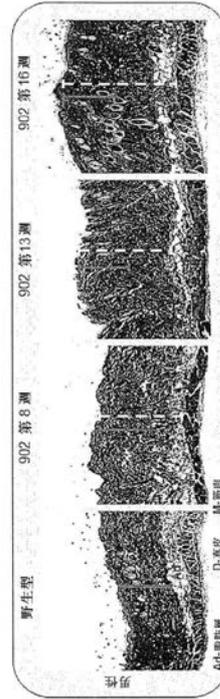
【 図 6 】



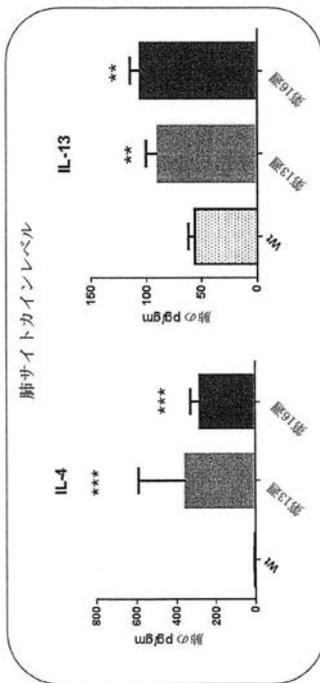
【 図 7 】



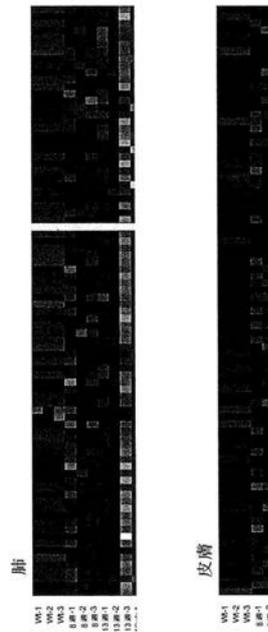
【 図 8 】



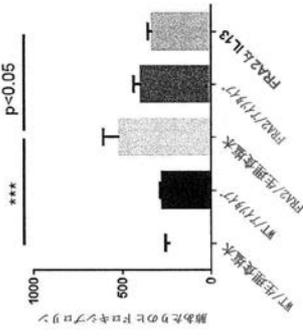
【 図 9 】



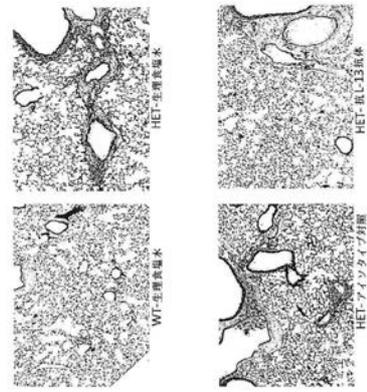
【 図 10 】



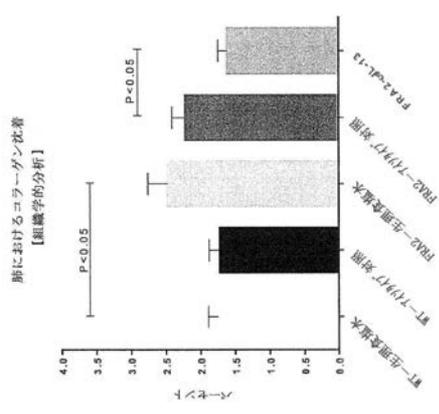
【図 1 1】



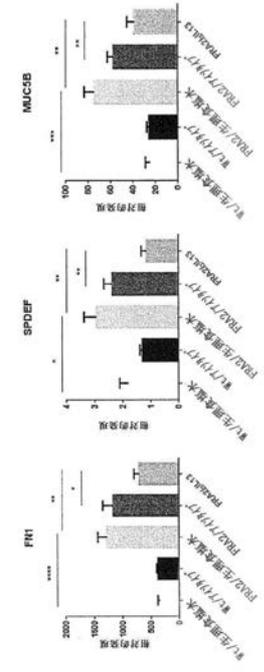
【図 1 2】



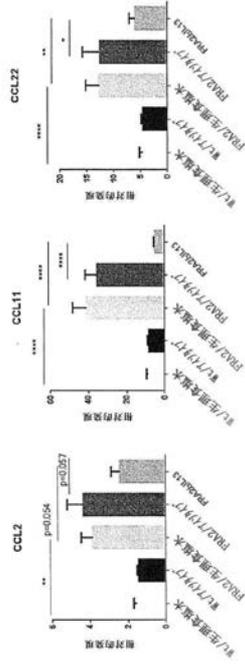
【図 1 3】



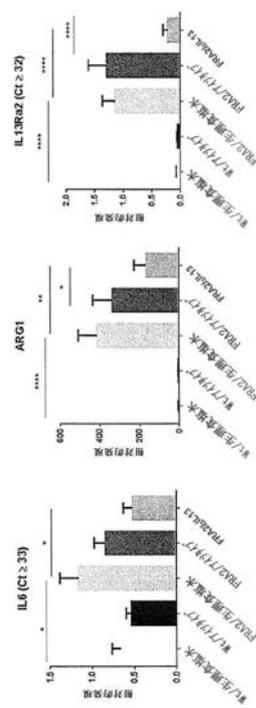
【図 1 4】



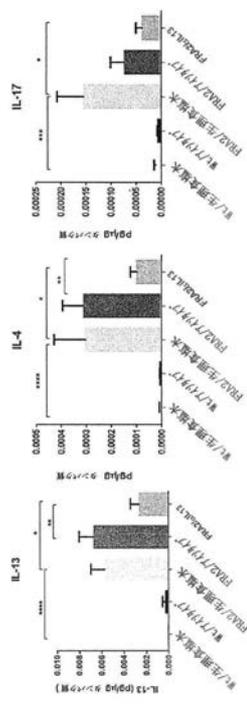
【 図 1 5 】



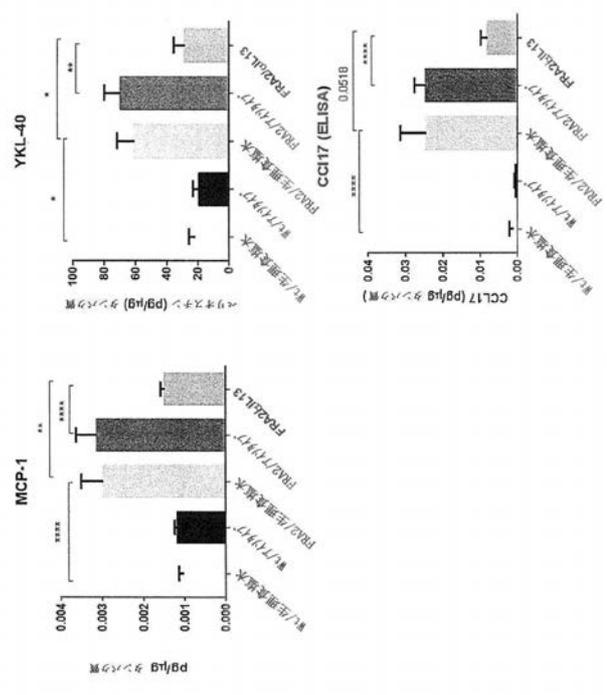
【 図 1 6 】



【 図 1 7 】



【 図 1 8 】





である場合、用量を増加させること、または工程（b）において測定されたTARC/CCL17の減少が閾値を超えている場合、用量を減少させることをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

閾値が、用量が投与される前に測定された対象におけるTARC/CCL17の量と比較した、TARC/CCL17の量の約43%の減少である、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

用量が皮下投与される、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項5】

TARC/CCL17の量が酵素結合免疫吸着検定法（ELISA）によって検出される、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

ヒト対象が特発性肺線維症（IPF）を有する、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

## フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 62/102,555  
(32)優先日 平成27年1月12日(2015.1.12)  
(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)
- (31)優先権主張番号 14306477.2  
(32)優先日 平成26年9月24日(2014.9.24)  
(33)優先権主張国・地域又は機関  
欧州特許庁(EP)

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . L i n u x

- (72)発明者 アレクサンドル・ヤーガーシュミート  
フランス国エフ - 7 5 0 0 8 パリ . リュ . ラ . ボエテイ 5 4 . サノフィ
- (72)発明者 クリスティーナ・スーブレーン  
フランス国エフ - 7 5 0 0 8 パリ . リュ . ラ . ボエテイ 5 4 . サノフィ
- (72)発明者 アルン・サブ라마ニラム  
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . メールコード : 5 5 エー -  
5 0 5 エー . コーポレートドライブ 5 5 . サノフィ
- Fターム(参考) 4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 CA40 DA75 EA20 EA50

【外国語明細書】

2020060580000001.pdf

专利名称(译)	抗il4-il13双特异性抗体		
公开(公告)号	<a href="#">JP2020060580A</a>	公开(公告)日	2020-04-16
申请号	JP2019227833	申请日	2019-12-18
[标]申请(专利权)人(译)	赛诺菲		
申请(专利权)人(译)	Sanofui		
[标]发明人	コリーヌエスプレット アレクサンドル・ヤーガー・シュミート クリスティーナ・スーブレーン アルン・サブ라마ニウム		
发明人	コリーヌ・エスプレット アレクサンドル・ヤーガー・シュミート クリスティーナ・スーブレーン アルン・サブ라마ニウム		
IPC分类号	G01N33/53 C07K16/46		
FI分类号	G01N33/53.D C07K16/46.ZNA		
F-TERM分类号	4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/EA20 4H045/EA50		
优先权	62/018253 2014-06-27 US 62/102097 2015-01-11 US 62/102555 2015-01-12 US 2014306477 2014-09-24 EP		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

解决的问题：确定向人受试者施用的含有双V区抗体样蛋白或其片段的剂量是否与人受试者中的IL-4或IL-13特异性结合。解决方案：(a) 对人类受试者给药；(b) 测量从人类受试者抽取的血液，血浆或血清样品中TARC / CCL17蛋白的量。与给予剂量之前测量的受试者中TARC / CCL17的量相比，血液样品中TARC / CCL17的量减少是由于IL-4或IL-13的双重V。一种方法，包括发信号通知区域抗体样蛋白或其片段的结合；和(c) 根据在步骤(b)中测得的TARC / CCL17的减少，增加或减少剂量。[选择图]无

(19) 日本国特許庁(JP)	(12) 公開特許公報(A)	(11) 特許出願公開番号 特開2020-60580 (P2020-60580A) (43) 公開日 令和2年4月16日(2020.4.16)
(51) Int. Cl. G01N 33/53 (2006.01) C07K 16/46 (2006.01)	FI G01N 33/53 C07K 16/46	D ZNA テーマコード(参考) 4H045
審査請求 有 請求項の数 6 O L 外国語出願 (全 52 頁)		
(21) 出願番号 (22) 出願日 (62) 分割の表示 原出願日 (31) 優先権主張番号 (32) 優先日 (33) 優先権主張国・地域又は機関 (31) 優先権主張番号 (32) 優先日 (33) 優先権主張国・地域又は機関	特願2019-227833(P2019-227833) 令和1年12月18日(2019.12.18) 特願2016-575577(P2016-575577)の分割 平成27年6月26日(2015.6.26) 62/018,253 平成26年6月27日(2014.6.27) 米国(US) 62/102,097 平成27年1月11日(2015.1.11) 米国(US)	(71) 出願人 504456798 サノフィ SANOFI フランス国、エフ-75008・パリ、リュ・ラ・ボエテイ・54 54 rue La Boeétie, Paris, France (74) 代理人 100127926 弁理士 結田 純次 100140132 弁理士 竹林 則幸 (72) 発明者 コリーヌ・エスプレット フランス国エフ-75008パリ、リュ・ラ・ボエテイ54・サノフィ 最終頁に続く
(54) 【発明の名称】 抗IL4-IL13二重特異性抗体		