明　細　書

発明の名称 ：

後天性血友病Ａの予防および／または治療に用いられる医薬組成物、および当該医薬組成物を含む製品

技術分野

[0001] 本開示は、新規な投与レジメンで後天性血友病Aの予防および/または治療に用いられる医薬組成物、および当該医薬組成物を含む製品に関する。より具体的には、本開示は、エミシズマブを含む医薬組成物を少なくとも2日続けて投与すること（連日負荷投与）を特徴とする、医薬組成物、および当該医薬組成物とその投与に関する文書を含む製品に関する。

背景技術

[0002] 血友病は、凝固第VIII因子（FVIII）または凝固第IX因子（FIX）の先天的欠損または機能不全によって引き起こされる出血性疾患である。前者は血友病Aと称され、後者は血友病Bと称される。

[0003] 血友病A患者における出血に対しては、一般に、FVIII製剤がオンデマンド投与される（オンデマンド療法）。近年は、出血事象を予防するために、FVIII製剤が予防的にも投与されている（定期補充療法；非特許文献1および2）。FVIII製剤の血中半減期は、およそ8～19時間である。したがって、継続的な予防のために、FVIII製剤は、週1～3回、患者へ投与される（非特許文献3および4）。オンデマンド療法においても、出血の再発を予防するために、必要に応じて、FVIII製剤が定期的な間隔で付加的に投与される。さらに、FVIII製剤は、主に家庭で投与されるが、静脈内投与であるため、血管確保の困難さが問題となる。したがって、FVIII製剤と比較して、投与に関する負担がより少ない薬剤が、強く必要とされている。

[0004] 時折、補充療法の反復によって、FVIIIに対する抗体（インヒビター）が血友病A患者において発生する。そのようなインヒビターは、FVIII製剤の効果を打ち消す。インヒビターが発生した患者（インヒビター患者）における出

血に対しては、バイパス製剤が投与される。その作用機序は、FVIIIの機能、即ち、活性化血液凝固第IX因子（FIXa）による血液凝固第X因子（FX）の活性化を触媒する機能に非依存である。したがって、いくつかのケースにおいて、バイパス製剤は、出血を十分に止めることができない。最近、バイパス製剤の定期投与療法の有効性を示唆する結果が得られているが、FVIII製剤と比較して十分な出血抑制効果は得られていない。したがって、インヒビターの存在に関わらず、皮下投与が可能な治療剤、また、より低頻度の投与が可能な長期作用型の治療剤が、強く必要とされていた。

[0005] 最近、その問題を解決するための手段として、FVIIIの機能を代替する二重特異性抗体である、エミシズマブ（商品名ヘムライブラ、ACE910、RO5534262）およびその使用が開示された（特許文献1、2、3、4、および5、非特許文献5、6、7、および8）。

エミシズマブは、（a）FIXおよび/またはFIXaならびに（b）FXおよび/または活性化血液凝固因子FX（FXa）と結合する組換えヒト化二重特異性抗体であり、FVIIIの補因子機能を代替する。エミシズマブは、先天性FVIII欠乏患者における出血傾向を抑制する遺伝子組換え製剤として、最近、米国や日本で承認された。この製剤は、1回3mg/kg（体重）を1週間の間隔で4回皮下投与し、以降は1回1.5 mg/kg（体重）を1週間の間隔、1回3mg/kg（体重）を2週間の間隔、または1回6mg/kg（体重）を4週間の間隔のいずれかの用法・用量で皮下投与する、という低頻度の投与が可能な長期作用型の皮下投与製剤であり、FVIIIに対するインヒビターの有無によらず有効性が確認されている。

[0006] 一方、先天性血友病A患者において補充療法等に起因して同種抗体（alloantibody）が発生してインヒビターとして作用する上記のケースとは異なり、FVIIIに対する自己抗体（autoantibody）が後天的に出現してインヒビターとして作用する自己免疫疾患である後天性血友病Aも知られている（非特許文献１１）。

後天性血友病Ａを発症した患者は、通常、各種の免疫抑制療法による治療（以下、「免疫治療」）を受けることにより、70～80％は完全寛解（CR）を

達成すると報告されている。しかし、治療開始から完全寛解（CR）達成までの期間中央値は数ヶ月、部分寛解（PR）達成までの中央値も約1ヶ月であり、その間、出血のリスク及び免疫治療による易感染性のリスクにさらされる。実際、後天性血友病Aの死因の多くは重篤な出血と重症感染症である。したがって、免疫治療を行う際に、その効果が得られるまでの間、FVIIIの機能を補完する薬剤による治療が必要となる。また、免疫治療を用いることのできない患者や、免疫治療を施しても有意義な効果を得られなかった患者については、FVIIIの機能を補完する薬剤の継続的な投与が必要となる。後天性血友病Ａ患者に生じているインヒビターにより、FVIII製剤では治療効果を期待できないことから、FVIII製剤と比較して出血抑制効果が十分ではないバイパス製剤が用いられている。したがって、インヒビター存在下でも効果を発揮する、エミシズマブの後天性血友病Ａへの適用が期待される。

一般に、後天性血友病Aの出血症状は先天性血友病患者に比べて重篤なものが多く、出血死のリスクが高い。また、発症早期の出血リスクが高く、免疫療法により出血リスクが低下していくことから、後天性血友病Ａの治療剤としてエミシズマブを用いる場合、投与開始後早期に有効な血漿中エミシズマブ濃度が得られ、かつその有効濃度が維持されることが求められる。

この要請は、エミシズマブの投与が免疫治療下で行われるか否かに依らず適用される。免疫治療下では、患者のFVIII活性やインヒビター力価の測定などの免疫治療の効果判定を定期的に行い、効果が認められる場合は適時免疫治療薬剤の用量の減量および中止を、効果が認められない場合は薬剤の変更や追加を行う。免疫治療剤の投与と並行してエミシズマブの投与が行われる場合、この効果判定の結果により、エミシズマブの投与継続・中止も決定することが想定される。したがって、このようなモニタリングと治療継続・中止の決定の体制を早期にエミシズマブの使用と併せて適用することが望ましい。

エミシズマブの後天性血友病A用途については、後天性血友病Aのモデル実験でエミシズマブによる止血効果を確認した研究報告（非特許文献７、１２

）や、後天性血友病A患者へのエミシズマブ投与の報告（非特許文献１３、１４）が知られている。しかし、これらの報告では、後天性血友病Ａにおけるエミシズマブの治療効果を得るまでの期間を短縮するという課題および解決手段についての記載はない。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：WO2005/035754

特許文献2：WO2005/035756

特許文献3：WO2006/109592

特許文献4：WO2012/067176

特許文献5：WO2015/194233

非特許文献

[0008] 非特許文献1：Blood 58, 1-13 (1981)

非特許文献2：Nature 312, 330-337 (1984)

非特許文献3：Nature 312, 337-342 (1984)

非特許文献4：Biochim.Biophys.Acta 871, 268-278 (1986)

非特許文献5：Nature Medicine 18, 1570-1574(2012)

非特許文献6：PLOS ONE 8, 1-13(2013)

非特許文献7：J Thromb Haemost. 12, 206-213(2014)

非特許文献8：Blood 127(13), 1633-1641(2016)

非特許文献9：N Engl J Med. 374(21), 2044-2053(2016)

非特許文献10：XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Toronto, Canada, June 20-25, 2015. Abstr AS017.

非特許文献11：血栓止血誌 28(6), 715-747 (2017)

非特許文献12：Blood 124(20), 3165-3171 (2014)

非特許文献13：Am J Case Rep. 20, 1046-1048 (2019)

非特許文献14：Res Pract Thromb Haemost. 3(3), 420-423 (2019)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 本開示は、このような状況に鑑みて為されたものであり、その目的の一つは、後天性血友病Aを治療するための、エミシズマブの最適な投与レジメンを提供することにある。

課題を解決するための手段

[0010] 本開示の発明者らは、上記の目的を達成するために鋭意研究を進めたところ、後天性血友病Aの予防および/または治療に対する、エミシズマブを含む医薬組成物の、より効果的な投与レジメンを見出すことに成功した。より具体的には、エミシズマブを少なくとも2日続けて投与すること（連日負荷投与）によって、投与開始後早期に有効な血漿中エミシズマブ濃度が得られ、初回投与から約1週間後以降はエミシズマブを1～4週間隔で投与すること（1～4週間隔維持投与）によって前記有効濃度が維持されうることを見出した。

[0011] 本開示はこのような知見に基づくものであり、具体的には以下に例示的に記載する態様を包含するものである。

［1］ 後天性血友病Ａを治療するおよび/または後天性血友病Ａの発症率を低下させるために使用するための、エミシズマブを含む医薬組成物であって、エミシズマブが、6mg/kgの抗体の用量で初日に投与され、3mg/kg～6mg/kgの抗体の用量で2日目に投与され、かつ1.5mg/kg～3mg/kgの抗体の用量で8日目から1週間毎の投与が1回以上反復される、前記医薬組成物。

［2］ 初日の投与、2日目の投与、および8日目からの1週間毎の投与が、それぞれ1回投与で行われる、［1］の医薬組成物。

［3］ 初日の投与、2日目の投与、および8日目からの1週間毎の投与が、それぞれ皮下投与で行われる、［1］または［2］の医薬組成物。

［4］ エミシズマブが、3mg/kgの抗体の用量で2日目に投与される、［1］～［3］のいずれかの医薬組成物。

［5］ エミシズマブが、1.5mg/kg～2mg/kgの抗体の用量で8日目から1週間毎の投与が1回以上反復される、［1］～［4］のいずれかの医薬組成物。

［6］　エミシズマブが、1.5mg/kgの抗体の用量で8日目から1週間毎の投与が1回以上反復される、［1］～［5］のいずれかの医薬組成物。

［7］　免疫抑制薬投与下で使用される、［1］～［6］のいずれかの医薬組成物。

［8］　免疫抑制薬がステロイド薬である、［7］の医薬組成物。

［9］　（i）容器；（ii）エミシズマブを含む、前記容器内の医薬組成物、ならびに（iii）エミシズマブを6mg/kgの抗体の用量で初日に投与し、3mg/kg～6mg/kgの抗体の用量で2日目に投与し、かつ1.5mg/kg～3mg/kgの抗体の用量で8日目から1週間毎の投与が1回以上反復されることを指示する文書を含む、製品。

［10］　初日の投与、2日目の投与、および8日目からの1週間毎の投与が、それぞれ1回投与で行われる、［9］の製品。

［11］　初日の投与、2日目の投与、および8日目からの1週間毎の投与が、それぞれ皮下投与で行われる、［9]または[10］の製品。

［12］　エミシズマブが、3mg/kgの抗体の用量で2日目に投与される、［9］～［11］のいずれかの製品。

［13］　エミシズマブが、1.5mg/kgの抗体の用量で8日目から1週間毎の投与が1回以上反復される、［9］～［12］のいずれかの製品。

［14］　エミシズマブは免疫抑制薬と併用して使用することを指示する前記文書を含む、［9］～［13］のいずれかの製品。

［15］　後天性血友病Ａを治療するおよび/または後天性血友病Ａの発症率を低下させるために使用するための、エミシズマブを含む医薬組成物であって、エミシズマブが、6mg/kgの抗体の用量で初日に投与され、3mg/kg～6mg/kgの抗体の用量で2日目に投与され、かつ3mg/kg～4mg/kgの抗体の用量で8日目から2週間毎の投与が1回以上反復される、または6mg/kgの抗体の用量で8日目から4週間毎の投与が1回以上反復される、前記医薬組成物。

［16］　エミシズマブが、3mg/kgの抗体の用量で8日目から2週間毎の投与が1回以上反復される、［15］の医薬組成物。

［17］　初日の投与、2日目の投与、および8日目からの2週間毎または4週間毎の投与が、それぞれ1回投与で行われる、［15］または[16]の医薬組成物。

［18］　初日の投与、2日目の投与、および8日目からの2週間毎または4週間毎の投与が、それぞれ皮下投与で行われる、［15］～［17］のいずれかの医薬組成物。

［19］　エミシズマブが、3mg/kgの抗体の用量で2日目に投与される、［15］～［18］のいずれかの医薬組成物。

［20］　免疫抑制薬投与下で使用される、［15］～［19］のいずれかの医薬組成物。

［21］　免疫抑制薬がステロイド薬である、［20］の医薬組成物。

［22］　後天性血友病Ａを治療するおよび/または後天性血友病Ａの発症率を低下させるために使用するための、エミシズマブを含む医薬組成物であって、エミシズマブが、6mg/kgの抗体の用量で初日に投与され、3mg/kg～6mg/kgの抗体の用量で2日目に投与され、1.5mg/kg～3mg/kgの抗体の用量で8日目に投与され、かつ3mg/kg～4mg/kgの抗体の用量で15日目から2週間毎の投与が1回以上反復される、または6mg/kgの抗体の用量で15日目から4週間毎の投与が1回以上反復される、前記医薬組成物。

［23］　エミシズマブが、3mg/kgの抗体の用量で15日目から2週間毎の投与が1回以上反復される、［22］の医薬組成物。

［24］　初日の投与、2日目の投与、8日目の投与、および15日目からの2週間毎または4週間毎の投与が、それぞれ1回投与で行われる、［22］または[23]の医薬組成物。

［25］　初日の投与、2日目の投与、8日目の投与、および15日目からの2週間毎または4週間毎の投与が、それぞれ皮下投与で行われる、［22］～［24］のいずれかの医薬組成物。

［26］　エミシズマブが、3mg/kgの抗体の用量で2日目に投与される、［22］～［25］のいずれかの医薬組成物。

［27］　エミシズマブが、1.5mg/kgの抗体の用量で8日目に投与される、［22

］～［26］のいずれかの医薬組成物。

［28］　免疫抑制薬投与下で使用される、［22］～［27］のいずれかの医薬組成物。

［29］　免疫抑制薬がステロイド薬である、［28］の医薬組成物。

[0012]　さらに、本開示は、以下に例示的に記載する態様を包含する。

［30］　後天性血友病Ａを治療するおよび/または後天性血友病Ａの発症率を低下させるために使用するための、エミシズマブを含む医薬組成物であって、エミシズマブが、6mg/kgの抗体の用量で初日に投与され、3mg/kg～6mg/kgの抗体の用量で2日目に投与され、1.5mg/kg～6mg/kgの抗体の用量で3日目に投与され、かつ1.5mg/kg～3mg/kgの抗体の用量で8日目から1週間毎の投与が1回以上反復される、3mg/kgの抗体の用量で8日目から2週間毎の投与が1回以上反復される、または6mg/kgの抗体の用量で8日目から4週間毎の投与が1回以上反復される、前記医薬組成物。

［31］　初日の投与、2日目の投与、3日目の投与、および8日目からの1週間毎、2週間毎または4週間毎の投与が、それぞれ1回投与で行われる、［30］の医薬組成物。

［32］　初日の投与、2日目の投与、3日目の投与、および8日目からの1週間毎、2週間毎または4週間毎の投与が、それぞれ皮下投与で行われる、［30］または［31］の医薬組成物。

［33］　エミシズマブが、3mg/kgの抗体の用量で2日目に投与される、［30］～［32］のいずれかの医薬組成物。

［34］　エミシズマブが、1.5mg/kgの抗体の用量で3日目に投与される、［30］～［33］のいずれかの医薬組成物。

［35］　エミシズマブが、1.5mg/kgの抗体の用量で8日目から1週間毎の投与が1回以上反復される、［30］～［34］のいずれかの医薬組成物。

［36］　免疫抑制薬投与下で使用される、［30］～［35］のいずれかの医薬組成物。

［37］　免疫抑制薬がステロイド薬である、［36］の医薬組成物。

［38］ 後天性血友病Ａを治療するおよび/または後天性血友病Ａの発症率を低下させる方法であって、エミシズマブを、6mg/kgの抗体の用量で初日に投与すること、3mg/kg～6mg/kgの抗体の用量で2日目に投与すること、および1.5mg/kg～3mg/kgの抗体の用量で8日目から1週間毎の投与を1回以上反復することを含む、前記方法。

［39］ 初日の投与、2日目の投与、および8日目からの1週間毎の投与が、それぞれ1回投与で行われる、［38］の方法。

［40］ 初日の投与、2日目の投与、および8日目からの1週間毎の投与が、それぞれ皮下投与で行われる、［38］または［39］の方法。

［41］ エミシズマブが、3mg/kgの抗体の用量で2日目に投与される、［38］～［40］のいずれかの方法。

［42］ エミシズマブが、1.5mg/kg～2mg/kgの抗体の用量で8日目から1週間毎の投与が1回以上反復される、［38］～［41］のいずれかの方法。

［43］ エミシズマブが、1.5mg/kgの抗体の用量で8日目から1週間毎の投与が1回以上反復される、［38］～［42］のいずれかの方法。

［44］ 免疫抑制薬投与下で使用される、［38］～［43］のいずれかの方法。

［45］ 免疫抑制薬がステロイド薬である、［44］の方法。

［46］ 後天性血友病Ａの治療剤および/または後天性血友病Ａの発症率低下剤の製造のためのエミシズマブの使用であって、エミシズマブが、6mg/kgの抗体の用量で初日に投与され、3mg/kg～6mg/kgの抗体の用量で2日目に投与され、かつ1.5mg/kg～3mg/kgの抗体の用量で8日目から1週間毎の投与が1回以上反復される、前記使用。

［47］ 初日の投与、2日目の投与、および8日目からの1週間毎の投与が、それぞれ1回投与で行われる、［46］の使用。

［48］ 初日の投与、2日目の投与、および8日目からの1週間毎の投与が、それぞれ皮下投与で行われる、［46］または［47］の使用。

［49］ エミシズマブが、3mg/kgの抗体の用量で2日目に投与される、［46］

～［48］のいずれかの使用。

［50］　エミシズマブが、1.5mg/kg～2mg/kgの抗体の用量で8日目から1週間毎の投与が1回以上反復される、［46］～［49］のいずれかの使用。

［51］　エミシズマブが、1.5mg/kgの抗体の用量で8日目から1週間毎の投与が1回以上反復される、［46］～［50］のいずれかの使用。

［52］　免疫抑制薬投与下で使用される、［46］～［51］のいずれかの使用。

［53］　免疫抑制薬がステロイド薬である、［52］の使用。

［54］　後天性血友病Ａの治療および/または後天性血友病Ａの発症率の低下に用いるためのエミシズマブであって、6mg/kgの抗体の用量で初日に投与され、3mg/kg～6mg/kgの抗体の用量で2日目に投与され、かつ1.5mg/kg～3mg/kgの抗体の用量で8日目から1週間毎の投与が1回以上反復される、エミシズマブ。

［55］　初日の投与、2日目の投与、および8日目からの1週間毎の投与が、それぞれ1回投与で行われる、［54］のエミシズマブ。

［56］　初日の投与、2日目の投与、および8日目からの1週間毎の投与が、それぞれ皮下投与で行われる、［54］または［55］のエミシズマブ。

［57］　3mg/kgの抗体の用量で2日目に投与される、［54］～［56］のいずれかのエミシズマブ。

［58］　1.5mg/kg～2mg/kgの抗体の用量で8日目から1週間毎の投与が1回以上反復される、［54］～［57］のいずれかのエミシズマブ。

［59］　1.5mg/kgの抗体の用量で8日目から1週間毎の投与が1回以上反復される、［54］～［58］のいずれかのエミシズマブ。

［60］　免疫抑制薬投与下で使用される、［54］～［59］のいずれかのエミシズマブ。

［61］　免疫抑制薬がステロイド薬である、［60］のエミシズマブ。

［62］　後天性血友病Ａを治療するおよび/または後天性血友病Ａの発症率を低下させる方法であって、エミシズマブを、6mg/kgの抗体の用量で初日に投

与すること、3mg/kg～6mg/kgの抗体の用量で2日目に投与すること、および3mg/kg～4mg/kgの抗体の用量で8日目から2週間毎の投与を1回以上反復するか、または6mg/kgの抗体の用量で8日目から4週間毎の投与を1回以上反復することを含む、前記方法。

［63］ 後天性血友病Ａを治療するおよび/または後天性血友病Ａの発症率を低下させる方法であって、エミシズマブを、6mg/kgの抗体の用量で初日に投与すること、3mg/kg～6mg/kgの抗体の用量で2日目に投与すること、1.5mg/kg～3mg/kgの抗体の用量で8日目に投与すること、および3mg/kg～4mg/kgの抗体の用量で15日目から2週間毎の投与を1回以上反復するか、または6mg/kgの抗体の用量で15日目から4週間毎の投与を1回以上反復することを含む、前記方法。

［64］ 後天性血友病Ａを治療するおよび/または後天性血友病Ａの発症率を低下させる方法であって、エミシズマブを、6mg/kgの抗体の用量で初日に投与すること、3mg/kg～6mg/kgの抗体の用量で2日目に投与すること、1.5mg/kg～6mg/kgの抗体の用量で3日目に投与すること、および1.5mg/kg～3mg/kgの抗体の用量で8日目から1週間毎の投与を1回以上反復するか、3mg/kg～4mg/kgの抗体の用量で8日目から2週間毎の投与を1回以上反復するか、または6mg/kgの抗体の用量で8日目から4週間毎の投与を1回以上反復することを含む、前記方法。

［65］ 後天性血友病Ａの治療剤および/または後天性血友病Ａの発症率低下剤の製造のためのエミシズマブの使用であって、エミシズマブが、6mg/kgの抗体の用量で初日に投与され、3mg/kg～6mg/kgの抗体の用量で2日目に投与され、かつ3mg/kg～4mg/kgの抗体の用量で8日目から2週間毎の投与が1回以上反復されるか、または6mg/kgの抗体の用量で8日目から4週間毎の投与が1回以上反復される、前記使用。

［66］ 後天性血友病Ａの治療剤および/または後天性血友病Ａの発症率低下剤の製造のためのエミシズマブの使用であって、エミシズマブが、6mg/kgの抗体の用量で初日に投与され、3mg/kg～6mg/kgの抗体の用量で2日目に投与さ

れ、1.5mg/kg～3mg/kgの抗体の用量で8日目に投与され、かつ3mg/kg～4mg/kgの抗体の用量で15日目から2週間毎の投与が1回以上反復されるか、または6mg/kgの抗体の用量で15日目から4週間毎の投与が1回以上反復される、前記使用。

[67] 後天性血友病Ａの治療剤および/または後天性血友病Ａの発症率低下剤の製造のためのエミシズマブの使用であって、エミシズマブが、6mg/kgの抗体の用量で初日に投与され、3mg/kg～6mg/kgの抗体の用量で2日目に投与され、1.5mg/kg～6mg/kgの抗体の用量で3日目に投与され、かつ1.5mg/kg～3mg/kgの抗体の用量で8日目から1週間毎の投与が1回以上反復されるか、3mg/kg～4mg/kgの抗体の用量で8日目から2週間毎の投与が1回以上反復されるか、または6mg/kgの抗体の用量で8日目から4週間毎の投与が1回以上反復される、前記使用。

[68] 後天性血友病Ａの治療および/または後天性血友病Ａの発症率の低下に用いるためのエミシズマブであって、6mg/kgの抗体の用量で初日に投与され、3mg/kg～6mg/kgの抗体の用量で2日目に投与され、かつ3mg/kg～4mg/kgの抗体の用量で8日目から2週間毎の投与が1回以上反復されるか、または6mg/kgの抗体の用量で8日目から4週間毎の投与が1回以上反復される、エミシズマブ。

[69] 後天性血友病Ａの治療および/または後天性血友病Ａの発症率の低下に用いるためのエミシズマブであって、6mg/kgの抗体の用量で初日に投与され、3mg/kg～6mg/kgの抗体の用量で2日目に投与され、1.5mg/kg～3mg/kgの抗体の用量で8日目に投与され、かつ3mg/kg～4mg/kgの抗体の用量で15日目から2週間毎の投与が1回以上反復されるか、または6mg/kgの抗体の用量で15日目から4週間毎の投与が1回以上反復される、エミシズマブ。

[70] 後天性血友病Ａの治療および/または後天性血友病Ａの発症率の低下に用いるためのエミシズマブであって、6mg/kgの抗体の用量で初日に投与され、3mg/kg～6mg/kgの抗体の用量で2日目に投与され、1.5mg/kg～6mg/kgの抗体の用量で3日目に投与され、かつ1.5mg/kg～3mg/kgの抗体の用量で8日目か

ら1週間毎の投与が1回以上反復されるか、3mg/kg～4mg/kgの抗体の用量で8日目から2週間毎の投与が1回以上反復されるか、または6mg/kgの抗体の用量で8日目から4週間毎の投与が1回以上反復される、エミシズマブ。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]図1は、シミュレーションにより求められた血漿中エミシズマブ濃度の経時的な変化を示す（既承認の1週間隔レジメン）。X軸は、初回エミシズマブ投与日をDay 1（1日目、初日）とした場合の経過日数を示す。Y軸は、血漿中エミシズマブ濃度（μg/mL）を示す。丸印及び実線はトラフ値をプロットした予測中央値推移、周辺範囲は5～95パーセンタイル範囲、垂直実線はおよそ半数の患者においてPR達成前最後のトラフ時点になると想定されるDay 29、水平破線は想定有効濃度である30μg/mLを示す。3 mg/kgの用量で1週間隔にて4週間反復皮下投与（負荷投与）し、その後1.5 mg/kgの用量を1週間隔で反復皮下投与（維持投与）する用法・用量とした。

[図2]図2は、シミュレーションにより求められた血漿中エミシズマブ濃度の経時的な変化を示す（連日負荷投与＋1週間隔維持投与レジメン）。X軸は、初回エミシズマブ投与日をDay 1（1日目）とした場合の経過日数を示す。Y軸は、血漿中エミシズマブ濃度（μg/mL）を示す。丸印及び実線はトラフ値をプロットした予測中央値推移、周辺範囲は5～95パーセンタイル範囲、垂直実線はおよそ半数の患者においてPR達成前最後のトラフ時点になると想定されるDay 29、水平破線は想定有効濃度である30μg/mLを示す。Day 1に6 mg/kg及びDay 2に3 mg/kgを皮下投与（負荷投与）し、Day 8から1.5 mg/kgを1週間隔で反復皮下投与（維持投与）する用法・用量とした。

発明を実施するための形態

[0014] 態様の説明

エミシズマブ（ACE910、RO5534262）は、（a）血液凝固第IX因子（FIX）および/または活性化血液凝固第IX因子（FIXa）ならびに（b）血液凝固第X因子（FX）および/または活性化血液凝固第X因子（FXa）を認識する二重特異性抗原結合分子であり、凝固第VIII因子（FVIII）の機能を代替する活性を有する

。

[0015] 本発明において、「FVIIIの機能を代替する」という語句は、（a）FIXおよび/またはFIXaならびに（b）FXおよび/またはFXaが認識され、FIXaによるFXの活性化が促進される（FIXaによるFXa生成が促進される）ことを意味する。FXa生成促進活性は、例えば、FIXa、FX、合成基質S-2222（FXaの合成基質）、およびリン脂質を含む測定系を使用して評価することができる。そのような測定系は、血友病A症例における疾患の重症度と臨床症状との間の相関を示す（Rosen S, Andersson M, Blomback M et al. Clinical applications of a chromogenic substrate method for determination of FVIII activity. Thromb Haemost 1985; 54: 811-23）。

[0016] （a）FIXおよび/またはFIXaならびに（b）FXおよび/またはFXaを認識するそのような抗原結合分子（抗体など）は、例えば、WO2005/035756、WO2006/109592、およびWO2012/067176に記載の方法に従って入手することができる。具体的には、抗体は、FIXおよび/またはFIXaに対する抗体ならびにFXおよび/またはFXaに対する抗体の配列に基づき、当業者に公知の遺伝子組換え技術を使用して生成することができる。FIXおよび/またはFIXaに対する抗体ならびにFXおよび/またはFXaに対する抗体の配列に基づき、抗体をコードするポリヌクレオチドを構築することができ、これを、発現ベクターへ挿入し、その後、適切な宿主細胞において発現させることができる（例えば、Co, M. S. et al., J. Immunol. (1994) 152, 2968-2976；Better, M. and Horwitz, A. H., Methods Enzymol. (1989) 178, 476-496；Pluckthun, A. and Skerra, A., Methods Enzymol. (1989) 178, 497-515；Lamoyi, E., Methods Enzymol. (1986) 121, 652-663；Rousseaux, J. et al., Methods Enzymol. (1986) 121, 663-669；およびBird, R. E. and Walker, B. W., Trends Biotechnol. (1991) 9, 132-137参照）。

[0017] 本発明において、「FVIIIの機能を代替する」および「FVIIIaの機能を代替する」という語句は、交換可能に使用される。

[0018] エミシズマブは、第1のポリペプチドと第3のポリペプチドとが会合してお

り、第2のポリペプチドと第4のポリペプチドとが会合している二重特異性抗体であり、以下の構造を有する：

（a）それぞれ、SEQ ID NO:1、2、および3のCDR 1、2、および3のアミノ酸配列を含有しているH鎖可変領域を含有しているH鎖である第1のポリペプチド；それぞれ、SEQ ID NO:6、7、および8のCDR 1、2、および3のアミノ酸配列を含有しているH鎖可変領域を含有しているH鎖である第2のポリペプチド；ならびに、それぞれ、SEQ ID NO:11、12、および13のCDR 1、2、および3のアミノ酸配列を含有しているL鎖可変領域を含有している共有のL鎖である第3および第4のポリペプチドを含む、二重特異性抗体；

（b）SEQ ID NO:4のH鎖可変領域アミノ酸配列を含有しているH鎖である第1のポリペプチド；SEQ ID NO:9のH鎖可変領域アミノ酸配列を含有しているH鎖である第2のポリペプチド；ならびにSEQ ID NO:14のL鎖可変領域アミノ酸配列を含有している共有のL鎖である第3および第4のポリペプチドを含む、二重特異性抗体；または

（c）SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含有しているH鎖である第1のポリペプチド；SEQ ID NO:10のアミノ酸配列を含有しているH鎖である第2のポリペプチド；ならびにSEQ ID NO:15のアミノ酸配列を含有している共有のL鎖である第3および第4のポリペプチドを含む、二重特異性抗体（Q499-z121/J327-z119/L404-k）。

[0019] 治療または予防の目的のために使用される本発明の医薬組成物は、エミシズマブを、必要であれば、適当な薬学的に許容される担体、媒体などと混合することによって調製することができ、凍結乾燥製剤または溶液製剤とすることができる。

[0020] 適当な薬学的に許容される担体および媒体の例には、滅菌水、生理食塩水、安定剤、賦形剤、酸化防止剤（アスコルビン酸など）、緩衝剤（リン酸、クエン酸、ヒスチジン、および他の有機酸など）、防腐剤、（PEGおよびTweenなど）界面活性剤、キレート剤（EDTAなど）、ならびに結合剤が含まれる。それらは、他の低分子量ポリペプチド、血清アルブミン、ゼラチン、および

免疫グロブリンなどのタンパク質、グリシン、グルタミン、アスパラギン、グルタミン酸、アスパラギン酸、メチオニン、アルギニン、およびリジンなどのアミノ酸、多糖および単糖などの糖類および炭水化物、ならびにマンニトールおよびソルビトールなどの糖アルコールを含有していてもよい。注射用水性溶液を調製する場合には、例えば生理食塩水、ならびにブドウ糖および他の補助剤、例えばD-ソルビトール、D-マンノース、D-マンニトール、および塩化ナトリウムを含有している等張溶液が使用され得、アルコール（例えば、エタノール）、多価アルコール（プロピレングリコールおよびPEGなど）、ならびに非イオン性界面活性剤（ポリソルベート80、ポリソルベート20、ポロキサマー188、およびHCO-50など）といった適切な可溶化剤が、組み合わせて使用され得る。製剤中にヒアルロニダーゼを混合することによって、より大きな液量を皮下投与することができる（Expert Opin Drug Deliv. 2007 Jul; 4(4): 427-40）。さらに、本発明の医薬組成物は、注射器内に予め入れられていてもよい。一方、溶液製剤は、WO2011/090088に記載の方法に従って調製することができる。

[0021] 必要であれば、エミシズマブは、マイクロカプセル（例えば、ヒドロキシメチルセルロース、ゼラチン、およびポリ(メチルメタクリレート)で作成されたもの）に封入することができ、またはコロイド薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子、およびナノカプセル）として調製することができる（例えば、"Remington's Pharmaceutical Science 16th edition", Oslo Ed. (1980)参照）。放出制御薬剤として薬剤を調製する方法も周知であり、そのような方法は、エミシズマブに適用され得る（Langer et al., J. Biomed. Mater. Res. 15: 267-277 (1981)；Langer, Chemtech. 12: 98-105 (1982)；米国特許第3,773,919号；欧州特許出願公開番号EP 58,481；Sidman et al., Biopolymers 22: 547-556 (1983)；EP 133,988）。

[0022] 好ましい液体製剤は、以下の通りである。

20mg/ml～180mg/mlのエミシズマブ、

0.2mg/ml～1mg/mlのポロキサマー188、

10mM～40mMのヒスチジン-アスパラギン酸緩衝液、

100mM～300mMのアルギニン（約4.5～6.5のpH）。

また、1バイアル中のエミシズマブの用量は30mg，60mg，90mg，105mgまたは150mgとすることができる。

[0023] 本明細書中、「投与」は、1回または複数回で行う投与を指す。投与は任意の適切な経路を介して、例えば、ボーラス注射もしくは所定の期間にわたる連続注入によって静脈内に、筋肉内に、腹腔内に、脳脊髄内に、経皮的に、皮下に、関節内に、舌下に、滑液嚢内に、経口的に、吸入により、局所的に、または外用により、患者へ投与され得る。静脈内投与（IV）または皮下投与（SC）が好ましい。

[0024] 本明細書中、エミシズマブの投与量は、例えば「6mg/kg（体重）」のように、抗体の用量で表される。

「初日の投与」とは、後天性血友病Ａの予防および／または治療のための、患者へのエミシズマブの最初の投与を指す。また、「2日目の投与」とは、初日の投与を1日目として翌日を指し、「8日目の投与」とは、初日の投与を1日目として8日目を指す。その他の日付についても同様である。

[0025] 本明細書中で使用される「1週間毎（every 1 week）」は、「1週毎（weekly）」または「1週間の間隔」と読み替えることができ、2週、4週等についても同様である。また「4週」は「1ヶ月」と交換可能に使用される。

[0026] 本明細書中、「投与が1回以上反復される」とは、投与が1回または複数回繰り返されることを指す。また、「投与間隔」（個々の投与間の間隔）とは、n回目（nは1以上の整数）の用量の投与と、（n+1）回目の用量の投与との間隔を示す。

[0027] エミシズマブは、3mg/kg（体重）の用量を1週間隔で4週間反復皮下投与（1週間隔負荷投与）し、以降は1.5mg/kgの用量を1週間隔で、3mg/kgの用量を2週間隔で、または6mg/kgの用量を4週間隔で反復皮下投与（1～4週間隔維持投与）する、という低頻度で投与する皮下投与製剤として承認されている（既

承認の1週、2週又は4週間隔レジメン）。

それに対して、本開示の投与レジメン（連日負荷投与＋1～4週間隔維持投与レジメン）においては、エミシズマブを少なくとも2日続けて投与すること（連日負荷投与）によって、投与開始後早期に有効な血漿中エミシズマブ濃度が得られ、初回投与から約1週間後以降はエミシズマブを1～4週間隔で投与すること（1～4週間隔維持投与）によって前記有効濃度が維持されうる。

[0028] 本明細書中、「負荷」投与とは、一般に、投与開始後初期に実施される患者への投与を指し、その後、種々の用量および投与間隔での維持投与が実施される。一つの局面において、負荷投与は、0回～24回、好ましくは、少なくとも1回、少なくとも2回、少なくとも3回、少なくとも4回、またはそれ以上、好ましくは、2回または3回、実施され得る。一般的には、負荷投与は、数日間隔、例えば、およそ2～6日間隔、あるいは1週～4週間隔、例えば、およそ毎週、およそ2週毎、およそ3週毎、またはおよそ4週毎（1ヶ月毎）などの治療間隔で実施されるが、本開示の投与レジメン（連日負荷投与＋1～4週間隔維持投与レジメン）は、負荷投与を連日実施する、すなわち、負荷投与の投与間隔が1日であることを特徴とする。一つの局面において、負荷投与は、1.5mg/kg～6mg/kg、好ましくは、3mg/kgまたは6mg/kgの抗体の用量で実施される。負荷投与は、治療薬血漿中濃度を可能な限り早く有効濃度域に到達させ、かつ可能な限り早く安定化させる（定常状態に到達させる）ためのものである。

[0029] 特定の態様において、6mg/kgの抗体の用量が初日に1回皮下投与され、続いて、3～6mg/kgの抗体の用量が2日目に1回皮下投与され、任意でさらに1.5～6mg/kgの抗体の用量が3日目に1回皮下投与される。

[0030] 本明細書中、「維持」投与（継続投与）とは、負荷投与によって治療薬血漿中濃度が有効濃度域に到達した後に治療期間にわたって実施される患者への投与を指す。維持投与においては、異なる用量と異なる投与間隔とを組み合わせることができる。

[0031] 一つの局面において、維持投与は、1.5～6mg/kg（体重）の抗体（エミシズ

マブ）の用量、例えば、1.5mg/kg、1.75mg/kg、1.8mg/kg、2mg/kg、2.1mg/kg、2.25mg/kg、2.4mg/kg、2.5mg/kg、2.7mg/kg、2.75mg/kg、3mg/kg、3.5mg/kg、3.6mg/kg、4mg/kg、4.2mg/kg、4.5mg/kg、4.8mg/kg、5mg/kg、5.4mg/kg、5.5mg/kg、または6mg/kgの抗体の用量で実施される。一つの局面において、維持投与の投与間隔は、1週～4週または1ヶ月、例えば、1週間隔（QW）、2週間隔（Q2W）、または4週間隔（Q4W）である。特定の態様において、維持投与は、6mg/kgの用量での4週間隔の投与（Q4W）であり、これを4週毎6mg/kg抗体維持投薬レジメンと称することができる。別の態様において、維持投与は、3mg/kg、3.5mg/kg、3.6mg/kg、4mg/kg、4.2mg/kg、4.5mg/kg、4.8mg/kg、5mg/kg、5.4mg/kg、5.5mg/kg、または6mg/kgの抗体の用量での2週間隔の投与（Q2W）である。さらに別の態様において、維持投与は、1.5mg/kg、1.75mg/kg、1.8mg/kg、2mg/kg、2.1mg/kg、2.25mg/kg、2.4mg/kg、2.5mg/kg、2.7mg/kg、2.75mg/kg、または3mg/kgの抗体の用量での1週間隔の投与（QW）である。

[0032] 別の局面において、異なるまたは代替的な用量および投与間隔が適用可能であり得る。

[0033] 特定の態様において、異なるまたは代替的な用量および投与間隔が、前述の最初の用量および投与間隔の後に適用可能であり得る。例えば、前述の4週毎6mg/kg抗体維持投薬レジメンを改変して、異なる、代替的な、または改変された用量および投与間隔を適用することができる。維持投与の用量および投与間隔を変更することができる回数は、特に制限されない。維持投与の用量および投与間隔の変更は、数回、例えば、1～4回、行なわれ得る。換言すると、1種類～数種類、例えば、1～5種類の異なる用量および投与間隔が、（0）ある用量および投与間隔での投与、（1）その用量および投与間隔での投与の中止および第1の改変用量および投与間隔での投与の開始、（2）第1の改変用量および投与間隔での投与の中止および第2の改変用量および投与間隔での投与の開始、（3）第2の改変用量および投与間隔での投与の中止および第3の改変用量および投与間隔での投与の開始、（4）第3の改変用量および投与間隔での投与の中止および第4の改変用量および投与間隔での投与の開始のよ

うに、連続的に適用され得る。

[0034] いくつかの態様において、前述の4週毎6mg/kg抗体維持投薬レジメンを使用することなく、最初から、改変用量が適用されてもよい。

[0035] 維持投与において用量が投与される回数は特に制限されず、回数は、例えば、少なくとも1回、少なくとも2回、少なくとも3回、少なくとも4回、少なくとも5回、少なくとも6回、少なくとも7回、少なくとも8回、少なくとも9回、少なくとも10回、少なくとも15回、少なくとも20回、少なくとも25回、少なくとも35回、少なくとも40回、少なくとも50回、少なくとも60回、少なくとも70回、少なくとも80回、少なくとも90回、少なくとも100回、少なくとも500回、少なくとも1000回、少なくとも10000回、またはそれ以上である。

[0036] 特定の態様において、抗体（エミシズマブ）は、以下の通りに投与される。

（1）初日に6mg/kgの抗体の用量で1回皮下投与する；

（2）2日目に、3mg/kg、4.5mg/kg、または6mg/kgの抗体の用量で1回皮下投与する；ならびに

（3）8日目から、1.5mg/kgの抗体の用量で1週間毎の1回皮下投与、3mg/kgの抗体の用量で2週間毎の1回皮下投与、または6mg/kgの抗体の用量で4週間毎の1回皮下投与を反復する。

[0037] 別の態様において、抗体（エミシズマブ）は、以下の通りに投与される。

（1）初日に6mg/kgの抗体の用量で1回皮下投与する；

（2）2日目に6mg/kgの抗体の用量で1回皮下投与する；

（3）3日目に、1.5mg/kg、3mg/kg、4.5mg/kg、または6mg/kgの抗体の用量で1回皮下投与する；ならびに

（4）8日目から、1.5mg/kgの抗体の用量で1週間毎の1回皮下投与、3mg/kgの抗体の用量で2週間毎の1回皮下投与、または6mg/kgの抗体の用量で4週間毎の1回皮下投与を反復する。

[0038] また別の態様において、抗体（エミシズマブ）は、以下の通りに投与される。

（1）初日に6mg/kgの抗体の用量で1回皮下投与する；ならびに

（2）2日目に4.5mg/kgの抗体の用量で1回皮下投与し、8日目から、1.75mg/kgの抗体の用量で1週間毎の1回皮下投与または3.5mg/kgの抗体の用量で2週間毎の1回皮下投与を反復する；

2日目に4.8mg/kgの抗体の用量で1回皮下投与し、8日目から、1.8mg/kgの抗体の用量で1週間毎の1回皮下投与または3.6mg/kgの抗体の用量で2週間毎の1回皮下投与を反復する；

2日目に6mg/kgの抗体の用量で1回皮下投与し、8日目から、2mg/kgの抗体の用量で1週間毎の1回皮下投与または4mg/kgの抗体の用量で2週間毎の1回皮下投与を反復する；あるいは

2日目に3.3mg/kgの抗体の用量で1回皮下投与し、3日目に3.3mg/kgの抗体の用量で1回皮下投与し、8日目から、2.1mg/kgの抗体の用量で1週間毎の1回皮下投与または4.2mg/kgの抗体の用量で2週間毎の1回皮下投与を反復する。

[0039] さらに別の態様において、抗体（エミシズマブ）は、以下の通りに投与される。

（1）初日に6mg/kgの抗体の用量で1回皮下投与する；

（2）2日目に6mg/kgの抗体の用量で1回皮下投与する；

（3）3日目に1.5mg/kgの抗体の用量で1回皮下投与し、8日目から、2.25mg/kgの抗体の用量で1週間毎の1回皮下投与または4.5mg/kgの抗体の用量で2週間毎の1回皮下投与を反復する；

3日目に2.4mg/kgの抗体の用量で1回皮下投与し、8日目から、2.4mg/kgの抗体の用量で1週間毎の1回皮下投与または4.8mg/kgの抗体の用量で2週間毎の1回皮下投与を反復する；

3日目に3mg/kgの抗体の用量で1回皮下投与し、8日目から、2.5mg/kgの抗体の用量で1週間毎の1回皮下投与または5mg/kgの抗体の用量で2週間毎の1回皮下投与を反復する；

3日目に4.2mg/kgの抗体の用量で1回皮下投与し、8日目から、2.7mg/kgの抗体の用量で1週間毎の1回皮下投与または5.4mg/kgの抗体の用量で2週間毎の1回

皮下投与を反復する；

3日目に4.5mg/kgの抗体の用量で1回皮下投与し、8日目から、2.75mg/kgの抗体の用量で1週間毎の1回皮下投与または5.5mg/kgの抗体の用量で2週間毎の1回皮下投与を反復する；あるいは

3日目に6mg/kgの抗体の用量で1回皮下投与し、8日目から、3mg/kgの抗体の用量で1週間毎の1回皮下投与または6mg/kgの抗体の用量で2週間毎の1回皮下投与を反復する。

＜維持投与が1週間隔の場合＞

初日（1日目）の抗体の用量（mg/kg）	2日目の抗体の用量（mg/kg）	3日目の抗体の用量（mg/kg）	8日目以降の抗体の用量（mg/kg QW）
6	3	-	1.5
6	4.5	-	1.5
6	6	-	1.5
6	6	1.5	1.5
6	6	3	1.5
6	6	4.5	1.5
6	6	6	1.5
6	4.5	-	1.75
6	4.8	-	1.8
6	6	-	2
6	3.3	3.3	2.1
6	6	1.5	2.25
6	6	2.4	2.4
6	6	3	2.5
6	6	4.2	2.7
6	6	4.5	2.75
6	6	6	3

＜維持投与が2週間隔の場合＞

初日（1日目）の抗体の用量（mg/kg）	2日目の抗体の用量（mg/kg）	3日目の抗体の用量（mg/kg）	8日目以降の抗体の用量（mg/kg Q2W）
6	3	-	3
6	4.5	-	3
6	6	-	3
6	6	1.5	3
6	6	3	3
6	6	4.5	3
6	6	6	3
6	4.5	-	3.5
6	4.8	-	3.6
6	6	-	4
6	3.3	3.3	4.2
6	6	1.5	4.5
6	6	2.4	4.8
6	6	3	5
6	6	4.2	5.4
6	6	4.5	5.5
6	6	6	6

＜維持投与が4週間隔の場合＞

初日（1日目）の抗体の用量（mg/kg）	2日目の抗体の用量（mg/kg）	3日目の抗体の用量（mg/kg）	8日目以降の抗体の用量（mg/kg Q4W）
6	3	-	6
6	4.5	-	6
6	6	-	6
6	6	1.5	6
6	6	3	6
6	6	4.5	6
6	6	6	6

[0040] いくつかの態様において、本発明のレジメンは、出血または過剰出血のリスクを有する患者のために適用可能であり得る。本発明のレジメンは、そのような患者における出血を予防および/もしくは治療するか、またはそのような患者における血液凝固活性を増加させるか、またはそのような患者における過剰出血を低下させる方法において適用可能であり得る。本明細書中、出

血の「予防」とは、患者における出血の発症率を低下させる（出血エピソードの頻度を低下させる）かまたは出血の可能性を低下させることを指す。特定の態様において、そのような患者における過剰出血は、FVIIIおよび/またはFVIIIaの活性の減少または欠損によって引き起こされる。特定の態様において、出血のリスクを有する患者は、血友病Aまたは重症血友病Aであり得る血友病を有する。

[0041] いくつかの態様において、本発明のレジメンは、血友病Aを有する患者、好ましくは、FVIIIインヒビター保有の血友病Aを有する患者および/またはFVIIIインヒビター非保有の血友病A、特に後天性血友病Aを有する患者のために適用可能であり得る。

[0042] 本明細書中で使用される「インヒビター患者」という用語は、FVIIIインヒビター保有の血友病Aを有する患者を指す。

[0043] 本明細書中で使用される「非インヒビター患者」という用語は、FVIIIインヒビター非保有の血友病Aを有する患者を指す。

[0044] いくつかの態様において、本発明のレジメンは、重症血友病Aを有する患者のために適用可能であり得る。

[0045] いくつかの態様において、本発明の投与レジメンによる医薬組成物は、免疫抑制薬投与下で使用される。「免疫抑制薬」の例には、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン等のステロイド薬や、シクロホスファミド、rituximab、cyclosporin Aがある。

「免疫抑制薬投与下で使用される」とは、エミシズマブの投与が、免疫抑制薬の投与と同時に、免疫抑制薬の投与と並行して、免疫抑制薬の投与の前に、または免疫抑制薬の投与の後に行われることをいう。

[0046] 免疫抑制薬投与下では、FVIII活性、インヒビター力価、および／または活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の測定等により、免疫抑制薬の効果判定が行われる。エミシズマブを含む医薬組成物の投与を、免疫抑制薬の投与と並行して行う場合、抗エミシズマブ抗体（エミシズマブに対する中和抗体）等を用いて、エミシズマブの活性を中和した上で、または、エミシズ

マブが反応性を示さない動物種の血液凝固因子を用いた合成基質法等によって、FVIII活性等を測定して免疫抑制薬の効果の判定を行うことが想定される。また、効果判定の結果、免疫抑制薬による治療効果が認められると判定された場合には、エミシズマブの投与を中止することとなる。

[0047] 本発明の投与レジメンによる医薬組成物は、免疫治療を行う上で望ましくない合併症を有する、免疫治療に対して抵抗性の血友病Ａを有する、または免疫治療により臨床上問題となる副作用が発現する等の理由により、免疫治療を受けることができない患者のために適用することもできる。また、免疫治療で有意な治療効果を得ることのできなかった患者のために適用することもできる。

[0048] いくつかの態様において、本発明のレジメンは、成人患者および/または小児患者および/または曝露がより低量であると見込まれるそのような特別な患者集団のために適用可能であり得る。

[0049] 投薬レジメンは、例えば、効果および安全性を考慮することによって決定される。さらに、投薬レジメンは、有効性および安全性を損なわない範囲内で、患者の利便性を考慮することによって決定される。例えば、血友病A患者のための投薬レジメンは、患者における出血を予防する効果および臨床的に許容される安全性を考慮することによって決定され得る。

[0050] 本発明は、（ｉ）容器、（ｉｉ）エミシズマブを含む、前記容器内の医薬組成物、ならびに（ｉｉｉ）前記の投薬レジメンのいずれかによるエミシズマブの投与を指示する文書を少なくとも含む製品を提供する。さらに、ラベル、注射器、注射針、薬学的に許容される媒体、アルコール含浸綿、ガーゼ付絆創膏などが、製品内にパッケージングされていてもよい。容器は、例えば、ボトル、ガラス瓶、または注射器であり、ガラスまたはプラスチックなどの様々な材料から作製されていてよい。投与を補助する装置が、製品に付属していてもよい。医薬組成物は容器内に保管され、ゴム栓などによって容器の口が密封されている。例えば、医薬組成物が、選択された病状を予防または治療するために使用されるものであることを示すラベルが、容器に付されている

。（iii）の文書には、前記の投薬レジメンによる負荷投与や維持投与の用量、投与の頻度または間隔を規定する指示が含まれ得る。文書としては、例えば、医療用医薬品に付される添付文書、package insert、prescribing information などが挙げられる。

[0051] 血友病の治療とは、例えば、出血症状を実際に示している血友病患者へ組成物を投与することによって出血を止めること（出血の治療）、および/または出血症状の発現を事前に予防するため、出血を示したことがある患者へ組成物を投与することによって、出血頻度を低下させること（出血の予防）を指すが、これらに限定されるわけではない。出血の治療および予防は、特定のケースにおいて、同一の意味を有するものとして理解され得、出血のそのような治療および予防は、エミシズマブの予防療法または定期投与療法とも称される。

[0052] 血友病の予防とは、例えば、血友病の発症率を低下させるかまたは血友病の可能性を低下させることを指す。

[0053] 本明細書中で、患者における出血事象の回数として調査されかつ計数される出血は、例えば、凝固因子製剤による止血治療を必要とした出血である。凝固因子製剤とは、例えば、FVIII製剤およびバイパス製剤（活性型プロトロンビン複合体製剤、組換えFVIIa製剤など）を指す。

[0054] 1年当たりの出血回数（年間出血率（ABR））は、例えば、（出血事象の回数×365.25）/観察日数として計算される。

[0055] 本明細書中に引用された全ての先行技術文献は、参照として本明細書に組み入れられる。

実施例

[0056] 実施例を参照しながら、本発明を以下に具体的に例示するが、本発明はこれらに限定されるものと解釈されるべきでない。

[0057] 以下の実施例において、先天性血友病A患者を対象としたエミシズマブの臨床試験で得られたデータを使用して、エミシズマブの母集団薬物動態モデルを構築し、後天性血友病A患者を対象とするエミシズマブ治療の用法・用量を

検討した。なお、先天性血友病Aにおけるエミシズマブの既承認用法・用量である、3 mg/kgの用量で1週間隔にて4週間反復皮下投与（負荷投与）し、その後1.5 mg/kgの用量を1週間隔、3 mg/kgの用量を2週間隔又は6 mg/kgの用量を4週間隔で反復皮下投与（維持投与）する用法・用量を、それぞれ既承認の1週、2週又は4週間隔レジメンと呼ぶこととする。

[0058] 〔参考例１〕先天性血友病A患者におけるバイパス製剤に対する優越性

先天性血友病Aにおけるエミシズマブの臨床開発プログラムを通じて、後天性血友病Aにおいて標準的な止血治療薬として用いられているバイパス製剤に対し、出血抑制効果に関する既承認のエミシズマブ1週間隔レジメンの優越性がインヒビター保有先天性血友病A患者において示されている。

インヒビター保有先天性血友病A成人/青年患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（BH29884試験）において、試験参加前にバイパス製剤による出血時止血療法を受けていた患者を対象に、エミシズマブを既承認の1週間隔レジメンにて定期投与した際（A群）、エミシズマブ定期投与非実施群（$B_{control}$群）と比較して、治療を要した出血の年間出血率について統計学的に有意で臨床的に意味のある低下が認められた。また、同試験において、試験参加前に非介入試験（BH29768試験）に参加してバイパス製剤による出血時止血療法又は定期輸注を受けていた患者（それぞれA_{NIS}群又はC_{NIS}群）を対象に、エミシズマブを同用法・用量にて定期投与した際、バイパス製剤による出血時止血療法実施時又は定期輸注時と比較して、いずれも治療を要した出血の年間出血率の低下が認められた。インヒビター保有先天性血友病A小児患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（BH29992試験）においても、試験参加前にBH29768試験に参加してバイパス製剤による出血時止血療法又は定期輸注を受けていた患者を対象に、エミシズマブを同用法・用量にて定期投与した際、バイパス製剤による出血時止血療法実施時又は定期輸注時と比較して、治療を要した出血の年間出血率の低下が認められた。

[0059] 〔参考例２〕先天性血友病A患者における曝露量-有効性関係

インヒビター保有先天性血友病A患者において示されたバイパス製剤に対す

る既承認のエミシズマブ1週間隔レジメンの優越性は、多くの患者で血漿中エミシズマブ濃度が30 μg/mLを上回る用法・用量間で一般化が可能であると考えられる。

BH29884試験、BH29992試験、インヒビター非保有先天性血友病A成人/青年患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（BH30071試験）、並びにインヒビター保有及び非保有先天性血友病A成人/青年患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（BO39182試験）を通じて、エミシズマブを既承認の1週、2週又は4週間隔レジメンにて定期投与した際の出血抑制効果は、FVIIIインヒビターの有無及び用法・用量に依らず同程度であった。既承認の1週、2週又は4週間隔レジメンを投与した際、有効性解析期間全体におけるエミシズマブの平均血漿中濃度と治療を要した出血に基づく年間出血率との間に顕著な関連性は認められなかったことから、用法・用量に依らず多くの患者においてエミシズマブが有する最大又は最大に近い出血抑制効果が得られていることが示唆された。また、母集団曝露量-有効性解析により、およそ30 μg/mL超の血漿中エミシズマブ濃度存在下で治療を要する出血に基づく年間出血率の低下効果が最大に達すると予測され、多くの患者で血漿中エミシズマブ濃度が30 μg/mLを上回ると推定される既承認の1週、2週及び4週間隔レジメン間の血漿中エミシズマブ濃度推移の違いは、有効性に影響を与えないと考えられた。

[0060] 〔実施例１〕後天性血友病A患者における至適用法・用量

（1）後天性血友病A患者における想定有効濃度

エミシズマブの分子構造はFVIIIと異なることから、FVIIIインヒビターはエミシズマブのFVIII機能代替活性に影響を与えず、FVIIIインヒビターの有無に依らずエミシズマブ定期投与により同程度の出血抑制効果が得られると考えられる。先天性血友病A患者において、エミシズマブのFVIII機能代替活性及び出血抑制効果は、インヒビター保有患者と非保有患者で類似していた。

エミシズマブの効力を裏付ける薬効薬理試験（in vivo）として、カニクイザルに抗FVIII抗体を投与して後天的な血友病A病態にした上で筋肉内穿刺等

を施して出血を惹起させるモデル（カニクイザルFVIII中和血友病A/穿刺出血モデル）、及び同方法でFVIII活性を低下させた状況下で日常行動・操作により出血を惹起させるモデル（カニクイザルFVIII中和血友病A/自然出血モデル）において、エミシズマブの出血抑制効果及び止血効果が示唆された。また、後天性血友病A患者から得られた血漿検体にex vivoで複数濃度のエミシズマブを添加して包括的凝固能検査を実施した結果、血漿中エミシズマブ濃度依存的な凝固能の改善が認められたことが報告されている（Blood 126(23), 3565 (2015)）。

これらの結果から、後天性血友病A患者においてもエミシズマブ定期投与により出血抑制効果が得られ、先天性血友病A患者と同様の曝露量-有効性関係を示すことが期待される。そのため、後天性血友病Aにおいて標準的な止血治療薬として用いられているバイパス製剤に対する優越性の一般化が可能になると考えられる30 μg/mLを、後天性血友病A患者における想定有効濃度に設定することとした。

[0061] (2) 後天性血友病A患者における想定至適用法・用量

FVIIIの先天的欠損又は機能不全に起因し、生涯にわたり止血及び出血予防を目的とした治療が必要とされる先天性血友病Aとは異なり、後天性血友病Aに起因して出血リスクに晒される期間は、FVIIIインヒビターが存在してFVIII活性が低下している期間に限定的であると考えられる。免疫抑制療法（IST）によりFVIII活性が回復し、出血リスクが最小化されるまでに要する期間の指標として、ISTを開始してから部分寛解（PR）を達成するまでの期間が中央値で31日という報告がある（Blood 125(7), 1091-1097 (2015)）。この期間の長さは、先天性血友病Aにおけるエミシズマブの既承認用法・用量の負荷投与の期間（4週間）に相当しており、既承認の1週間隔レジメンにおいて血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が定常状態に到達する期間でもある。したがって、将来的な後天性血友病Aの治療体系の一例として、ISTの開始と同時にエミシズマブ定期投与が開始されることを仮定した場合、既承認用法・用量では、出血リスクが高いPR達成前は血漿中エミシズマブ濃度が上昇している最

中である一方、血漿中エミシズマブ濃度が上昇し終わった投与開始4週後（Day 29）の時点では、およそ半数の患者が既にPRを達成しており、それ以上のエミシズマブの投与が必要とされなくなっていることが想定される。そのため、既承認用法・用量では、後天性血友病Aにおける出血予防を目的としたエミシズマブ定期投与のポテンシャルを最大化できない可能性がある。

これらの想定に基づき、後天性血友病Aの治療体系及び臨床経過に適合するエミシズマブの用法・用量を検討した。先天性血友病A患者の血漿中エミシズマブ濃度データを用いて構築した母集団薬物動態モデルを用い、後天性血友病A患者における血漿中エミシズマブ濃度推移をシミュレーションした。母集団薬物動態モデルの構造モデルには、一次吸収過程及び一次消失過程を伴う1-コンパートメントモデルが選択された。個体間変動モデル及び残差変動モデルには、それぞれ指数誤差モデル及び混合誤差モデルが選択された。母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値を表1に、組み込まれた共変量の効果を表2に示す。シミュレーション時の共変量の分布（平均値±標準偏差）又は内訳として、年齢は74.9±10.5歳、体重は69±13.3 kg、アルブミンは45.0±4.13 g/L、及び人種は非黒人/非アフリカ系アメリカ人とした。77歳超の患者におけるバイオアベイラビリティは、一貫して77歳の患者と等しいと仮定した。解析はNONMEM version 7.2.0又は7.4.3（ICON Development Solutions, Ellicott City, MD, USA）を用いて実施した。

[0062]

[表1]

母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値

Parameter	Unit	Estimate	RSE (%)	95% CI (lower, upper)	Shrinkage (%)
Fixed Effects					
CL/F	L/day	0.272	1.9	(0.262, 0.282)	
V/F	L	10.4	1.9	(10.0, 10.8)	
KA	1/day	0.536	7.1	(0.462, 0.610)	
Random Effects BPV					
CL/F	CV%	28.7	8.6[a]		3.7
V/F	CV%	25.9	8.9[a]		10.3
KA	CV%	72.5	14.7[a]		40.6
Correlation CL/F-V/F	–	0.217	31.8[b]		
Correlation CL/F-KA	–	−0.341	25.0[b]		
Covariate Effects					
Effect of BW on CL/F	–	0.911	3.2	(0.854, 0.968)	
Effect of ALB on CL/F	–	1.57	28.4	(0.696, 2.44)	
Effect of BW on V/F	–	1.00	3.0	(0.941, 1.06)	
Effect of BLACK on V/F	–	−0.215	19.7	(−0.298, −0.132)	
Effect of AGE > 30 years on F_{rel}	–	6.51×10^{-1}	16.3	(4.43×10^{-1}, 8.59×10^{-1})	
Error Model					
σ_1 (additive)	μg/mL	0.025 fixed	–		
σ_2 (proportional)	%	14.6	2.0	(14.0, 15.2)	

AGE = 年齢；ALB = アルブミン；BLACK = 黒人/アフリカ系アメリカ人；BPV = 個体間変動；BW = 体重；CI = 信頼区間；CL/F = 見かけの全身クリアランス；CV = 変動係数；F_{rel} = 相対的バイオアベイラビリティ；KA = 吸収速度定数；RSE = 相対標準誤差；σ = 残差変動；V/F = 見かけの分布容積。

[a] 分散に対して算出されたRSE。

[b] 共分散に対して算出されたRSE。

[0063] [表2]

母集団薬物動態モデルに組み込まれた共変量の効果

Statistically Significant Effect	Relationship	Covariate Range [min, max]	% Change in PK Parameters from Typical Value
BW (kg) on CL/F	$CL/F = 0.272 \times (BW / 70)^{0.911}$	[9, 156]	[−85, +108]
ALB (g/L) on CL/F	$CL/F = 0.272 \times (1 - 0.0157 \times (ALB - 45))$	[33, 57]	[+19, −19]
BW (kg) on V/F	$V/F = 10.4 \times (BW / 70)^{1.00}$	[9, 156]	[−87, +123]
BLACK on V/F	$V/F = 10.4 \times (1 - 0.215 \times BLACK)$	Non Black / Black	0 / −22
AGE (y) on F_{rel}	If $AGE \leq 30$; $F_{rel} = 1$	[1.22, 30]	[0, 0]
	If $AGE > 30$; $F_{rel} = 1 - 0.00651 \times (AGE - 30)$	[30, 77]	[0, −31]

AGE = 年齢；ALB = アルブミン；BLACK = 黒人/アフリカ系アメリカ人；BW = 体重；CL/F = 見かけの全身クリアランス；F_{rel} = 相対的バイオアベイラビリ

ティ；PK = 薬物動態；V/F = 見かけの分布容積。

[0064] 検討した用法・用量は、既承認の1週間隔レジメンに加え、血漿中エミシズマブ濃度がより早期に想定有効濃度である30 μg/mLに到達し、且つより早期に安定化することが期待される、Day 1に6 mg/kg及びDay 2に3 mg/kgを皮下投与（負荷投与）し、Day 8から1.5 mg/kgを1週間隔で反復皮下投与（維持投与）する用法・用量（連日負荷投与＋1週間隔維持投与レジメン）とした。Day 1に投与する用量である6 mg/kgは、先天性血友病Aにおける臨床開発プログラムを通じて検討された最高用量であり、投与1回あたりの投与量として既承認の最高用量である。

既承認の1週間隔レジメン及び本開示の連日負荷投与＋1週間隔維持投与レジメンを後天性血友病A患者に投与した際の血漿中エミシズマブ濃度推移のシミュレーションを、それぞれ図1及び図2に示す。既承認の1週間隔レジメンでは、投与開始1週後（Day 8）及び4週後（Day 29）における血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の中央値は、それぞれ11.6及び37.8 μg/mLと予測される。一方、本開示の連日負荷投与＋1週間隔維持投与レジメンでは、投与開始1週後（Day 8）及び4週後（Day 29）における血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の中央値は、それぞれ34.6及び36.9 μg/mLと予測される。本開示の連日負荷投与＋1週間隔維持投与レジメンでは、投与開始1週後（Day 8）までに多くの患者で血漿中エミシズマブ濃度が30 μg/mLを上回り、投与開始2週後（Day 15）までに血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が定常状態に到達すると予測されることから、後天性血友病Aにおける出血予防を目的としたエミシズマブ定期投与の効果が速やか且つ安定的に得られる可能性がある。

[0065] (3) 想定至適用法・用量の安全域

エミシズマブの毒性評価プログラムとして、カニクイザルを用いた13週間及び26週間皮下投与試験、並びに4週間静脈内投与試験が実施された。無毒性量（NOAEL）はそれぞれ1週間隔投与量として30、30及び100 mg/kgと判断され、NOAELにおける最終投与時の平均最高血漿中濃度（静脈内投与試験では平均初期血漿中濃度）は、それぞれ1070～1200、1340～1370及び3550～3560 μg/

mLであった。後天性血友病A患者で想定される本開示の連日負荷投与＋1週間隔維持投与レジメンにおける血漿中エミシズマブ濃度（図2）は、これらのカニクイザルでのNOAELにおける曝露量よりも十分に高いと考えられる。ヒトにおいては、本開示の連日負荷投与＋1週間隔維持投与レジメンで想定される曝露量（図2）は、先天性血友病Aにおける臨床開発プログラムを通じて忍容性が確認された最高用量である3 mg/kg 1週間隔投与での定常状態における血漿中濃度トラフ値の平均値（120 μg/mL）を下回っている。

本開示の連日負荷投与＋1週間隔維持投与レジメンにおける負荷投与の投与間隔である1日は、これまでの非臨床試験及び臨床試験において経験のない短い投与間隔であるが、投与直後に急速に血漿中エミシズマブ濃度が上昇する静脈内投与での毒性試験成績に基づき、急性毒性に関する安全域は確保されていると考えられる。カニクイザルを用いた4週間静脈内投与試験でのNOAELにおける初回投与時の平均初期血漿中濃度は2160～2270 μg/mLであり、本開示の連日負荷投与＋1週間隔維持投与レジメンにおける負荷投与時の血漿中エミシズマブ濃度（図2）を十分にカバーできていると考えられる。

これらの結果から、本開示の連日負荷投与＋1週間隔維持投与レジメンには安全域が確保されていると考えられた。

[0066] 〔実施例２〕

本開示の連日負荷投与＋1週間隔維持投与レジメンにより後天性血友病A患者にエミシズマブを皮下投与した際の安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を検討するため、多施設共同、非盲検、非ランダム化、第III相臨床試験（以下、「本治験」）を実施する。

本治験では、エミシズマブをDay 1に6 mg/kg及びDay 2に3 mg/kgを皮下投与（負荷投与）し、Day 8から1.5 mg/kgを1週間隔で反復皮下投与（維持投与）する。本治験に登録された被験者は、エミシズマブ投与終了／中止基準に該当する又は治験の中止までエミシズマブ投与を継続する。エミシズマブ投与終了／中止した被験者は、エミシズマブ投与終了／中止後24週間の安全性フォローアップを実施する。エミシズマブ投与終了基準は、FVIII活性（エミ

シズマブ非反応性；エミシズマブ中和下での凝固一段法）が50 IU/dL超、かつ直近の治療を要した出血に対する最後の血液凝固因子製剤投与後72時間超が経過していることである。エミシズマブ投与中止基準は、妊娠及び許容できない有害事象の発現である。

[0067] 本試験は、免疫抑制療法実施下（免疫抑制薬投与下）でエミシズマブを投与するコホート1と、免疫抑制療法非実施下でエミシズマブを投与するコホート2の、2つのコホートで構成される。最初に、治験登録時点で免疫抑制療法を直ちに開始予定又は実施中の18歳以上の後天性血友病A患者を、コホート1に最低10例登録する。

後天性血友病A患者におけるエミシズマブの至適用法・用量を確認するため、後天性血友病A患者における当該用法・用量の適切性を中間データレビューにて評価する。治験依頼者は、コホート1に登録された最初の6例がエミシズマブ投与開始4週後に至った時点、又は必要に応じてそれ以前に、それまでの安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を、医学専門家と協議の上、総合的に評価し、用法・用量の適切性を判断する。用法・用量の変更が必要と判断された場合は、コホート1に追加で症例を登録し、新たな用法・用量を検討する可能性がある。

用法・用量が適切であると判断された後に、治験登録時点で治験責任（分担）医師により免疫抑制療法の実施が困難な容態と判断された18歳以上の後天性血友病A患者のコホート2への登録を開始し、1例以上登録する。

[0068] 主要解析は、以下のすべての条件が満たされた時点で実施する。用法・用量の変更が必要と判断された場合は、変更後の用法・用量にて治験を開始した被験者において、以下のすべての条件が満たされた時点で実施する。

● コホート1に最低10例が登録されている。

● コホート1の3例以上がエミシズマブ投与終了基準に該当後、安全性フォローアップ（エミシズマブ投与終了後24週間）を完了又は安全性フォローアップ期間中に治験を中止している。

● コホート1のすべての被験者がエミシズマブ投与終了／中止、エミシズ

マブ投与を24週間以上継続、又は治験中止のいずれかに到達している。

[0069] 安全性は、有害事象、理学的検査所見、バイタルサイン、12誘導心電図、臨床検査値、血液凝固第VIII因子（FVIII）インヒビター（エミシズマブ非反応性；エミシズマブ中和下凝固一段ベセスダ法）、抗エミシズマブ抗体等により評価する。有効性は、血液凝固因子製剤による治療を要した出血の回数、血液凝固因子製剤の使用実績、輸血の実施実績、ヘモグロビン値の推移等により評価する。薬物動態は、血漿中エミシズマブ濃度により評価する。薬力学は、FVIII活性（エミシズマブ非反応性；エミシズマブ中和下での凝固一段法）、FVIII活性（エミシズマブ非反応性；ウシ凝固因子を用いた合成基質法）、FVIII活性（エミシズマブ反応性；ヒト凝固因子を用いた合成基質法）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）等により評価する。

本治験の結果から、本開示の連日負荷投与＋1週間隔維持投与レジメンによる後天性血友病A患者におけるエミシズマブの有用性を確認することができる。

産業上の利用可能性

[0070] 本発明により、後天性血友病Aを効果的に予防および/または治療し得る、エミシズマブを含む医薬組成物の投与レジメンが提供された。