

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-543885
(P2024-543885A)

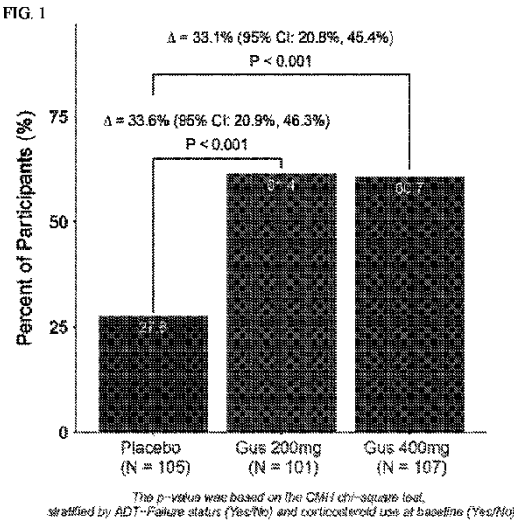
(43)公表日 令和6年11月26日(2024.11.26)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	U Z N A	4 C 0 7 6
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04		4 C 0 8 4
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00		4 C 0 8 5
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08		4 H 0 4 5
A 6 1 K	47/22 (2006.01)	A 6 1 K	47/22		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全101頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-530581(P2024-530581)	(71)出願人	509087759		
(86)(22)出願日	令和4年11月22日(2022.11.22)		ヤンセン バイオテック、インコーポレ		
(85)翻訳文提出日	令和6年7月10日(2024.7.10)		ーテツド		
(86)国際出願番号	PCT/IB2022/061300		アメリカ合衆国ペンシルベニア州190		
(87)国際公開番号	WO2023/095000		44 ホーシャム・リツジビユードライブ		
(87)国際公開日	令和5年6月1日(2023.6.1)		800/850		
(31)優先権主張番号	63/282,365	(74)代理人	100092783		
(32)優先日	令和3年11月23日(2021.11.23)		弁理士 小林 浩		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100095360		
(31)優先権主張番号	63/350,129		弁理士 片山 英二		
(32)優先日	令和4年6月8日(2022.6.8)	(74)代理人	100120134		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 大森 規雄		
(31)優先権主張番号	63/415,423	(74)代理人	100093676		
			弁理士 小林 純子		
		(74)代理人	100149010		
		最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 抗IL23特異的抗体で潰瘍性大腸炎を治療する方法

(57)【要約】

患者において潰瘍性大腸炎を治療する方法は、患者が抗体に応答し、臨床エンドポイントのうちの1つ又は2つ以上を満たすために、初回投与及びその後の投与のIL-23特異的抗体、例えば、グセルクマブを投与する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者の潰瘍性大腸炎を治療する方法であって、I L - 2 3 に特異的な抗体を前記患者に投与することを含み、前記抗体が、軽鎖可変領域及び重鎖可変領域を含み、前記軽鎖可変領域が、

配列番号 4 の相補性決定領域軽鎖 1 (C D R L 1) アミノ酸配列、

配列番号 5 の C D R L 2 アミノ酸配列、及び

配列番号 6 の C D R L 3 アミノ酸配列を含み、

前記重鎖可変領域が、

配列番号 1 の相補性決定領域重鎖 1 (C D R H 1) アミノ酸配列、

配列番号 2 の C D R H 2 アミノ酸配列、及び

配列番号 3 の C D R H 3 アミノ酸配列を含み、前記患者が前記抗体に対する応答者と見なされる、方法。

10

【請求項 2】

前記抗体が、初回投与、前記初回投与の約 4 週間後の投与、及び前記初回投与の約 8 週間後の投与で投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記初回投与並びに前記初回投与の約 4 週間後及び前記初回投与の約 8 週間後の投与が、2 0 0 m g 又は 4 0 0 m g の前記抗体である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

20

前記抗体は静脈内投与される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記患者が、前記抗体に対する応答者であり、臨床エンドポイントを満たすものとして同定され、前記臨床エンドポイントが、直腸出血サブスコアにおけるベースラインからの ≥ 1 ポイントの減少又は 0 若しくは 1 の直腸出血サブスコアのいずれかを伴う、修正 M a y o スコアにおける誘導ベースラインからの $\geq 3 0 \%$ 及び ≥ 2 ポイントの減少として定義される臨床応答である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記患者が、前記抗体に対する応答者であり、臨床エンドポイントを満たすものとして同定され、前記臨床エンドポイントが、

30

(i) 内視鏡検査時に易出血性が存在しない、0 又は 1 の排便頻度サブスコア、0 の直腸出血サブスコア、及び 0 又は 1 の内視鏡検査サブスコアとして定義される臨床的寛解であって、前記排便頻度サブスコアが誘導ベースラインから増加していない、臨床的寛解；

(i i) 0 又は 1 の排便頻度サブスコア及び 0 の直腸出血サブスコアとして定義される症状寛解であって、前記排便頻度サブスコアが誘導ベースラインから増加していない、症状寛解；

(i i i) 内視鏡検査時に易出血性が存在しない 0 又は 1 の内視鏡検査サブスコアとして定義される内視鏡的治癒；

(i v) 組織学的治癒と内視鏡的治癒との組合せを達成することとして定義される組織学的 - 内視鏡的粘膜治癒であって、組織学的治癒が、G e b o e s 等級付けシステムに従って、陰窩の $< 5 \%$ における好中球浸潤、陰窩破壊なし、及びびらん、潰瘍形成又は肉芽組織なしとして定義される、組織学的 - 内視鏡的粘膜治癒；並びに

40

(v) 0 の内視鏡検査サブスコアとして定義される内視鏡正規化（易出血性が存在しないことを必要とする）からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記臨床エンドポイントが、初回治療の約 4、8、1 2、1 6、2 0、2 8、3 2、3 6、4 0、4 4、及び／又は 4 8 週間後に測定される、請求項 5 又は 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記臨床エンドポイントが、初回治療の約 1 2 週間後に測定される、請求項 7 に記載の方法。

50

【請求項 9】

前記抗体が、配列番号 8 の軽鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 7 の重鎖可変領域アミノ酸配列を含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

前記抗体が、配列番号 10 の軽鎖アミノ酸配列及び配列番号 9 の重鎖アミノ酸配列を含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 11】

前記抗体が、医薬組成物の、7.9% (w/v) のスクロース、4.0 mM のヒスチジン、6.9 mM の L-ヒスチジン塩酸塩一水和物；0.053% (w/v) のポリソルベート 80 を含む組成物中にあり、希釈剤は標準状態の水である、請求項 9 又は 10 に記載の方法。

10

【請求項 12】

IL23 に特異的な抗体を前記患者に更に投与することを含む、請求項 9 又は 10 に記載の方法。

【請求項 13】

前記抗体を 100 mg 又は 200 mg の投与で更に皮下投与する、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記患者が、前記抗体に対する応答者ではなく、臨床エンドポイントを満たさないものとして同定され、前記臨床エンドポイントが、直腸出血サブスコアにおけるベースラインからの ≥ 1 ポイントの減少又は 0 若しくは 1 の直腸出血サブスコアのいずれかを伴う、修正 Mayo スコアにおける誘導ベースラインからの $\geq 30\%$ 及び ≥ 2 ポイントの減少として定義される臨床応答である、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 15】

IL23 に特異的な抗体を前記患者に更に投与することを含む、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記抗体を初回治療の 12 週間後に投与する、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記抗体を初回治療の 12 週間後、初回治療の 16 週間後及び初回治療の 20 週間後に投与する、請求項 16 に記載の方法。

30

【請求項 18】

前記抗体を 200 mg の投与で皮下投与する、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記患者が、前記抗体に対する応答者であり、臨床エンドポイントを満たすものとして同定され、前記臨床エンドポイントが、直腸出血サブスコアにおけるベースラインからの ≥ 1 ポイントの減少又は 0 若しくは 1 の直腸出血サブスコアのいずれかを伴う、前記修正 Mayo スコアにおける誘導ベースラインからの $\geq 30\%$ 及び ≥ 2 ポイントの減少として定義される臨床応答である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記患者が、前記抗体に対する応答者であり、臨床エンドポイントを満たすものとして同定され、前記臨床エンドポイントが、

40

(v i) 内視鏡検査時に易出血性が存在しない、0 又は 1 の排便頻度サブスコア、0 の直腸出血サブスコア、及び 0 又は 1 の内視鏡検査サブスコアとして定義される臨床的寛解であって、前記排便頻度サブスコアが誘導ベースラインから増加していない、臨床的寛解；

(v i i) 0 又は 1 の排便頻度サブスコア及び 0 の直腸出血サブスコアとして定義される症状寛解であって、前記排便頻度サブスコアが誘導ベースラインから増加していない、症状寛解；

(v i i i) 内視鏡検査時に易出血性が存在しない 0 又は 1 の内視鏡検査サブスコアと

50

して定義される内視鏡的治癒；

(i x) 組織学的治癒と内視鏡的治癒との組合せを達成することとして定義される組織学的－内視鏡的粘膜治癒であって、組織学的治癒が、G e b o e s 等級付けシステムに従って、陰窩の< 5 % における好中球浸潤、陰窩破壊なし、及びびらん、潰瘍形成又は肉芽組織なしとして定義される、組織学的－内視鏡的粘膜治癒；並びに

(x) 0 の内視鏡検査サブスコアとして定義される内視鏡正規化（易出血性が存在しないことを必要とする）からなる群から選択される、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記臨床エンドポイントが、初回治療の約 2 4 週間後に測定される、請求項 1 9 又は 2 0 に記載の方法。

10

【請求項 2 2】

I L 2 3 に特異的な抗体を 4 週間毎又はその後 8 週間毎に前記患者に更に投与することを含む、請求項 1 9 又は 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記抗体が、配列番号 8 の軽鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 7 の重鎖可変領域アミノ酸配列を含む、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記抗体が、配列番号 1 0 の軽鎖アミノ酸配列及び配列番号 9 の重鎖アミノ酸配列を含む、請求項 1 4 に記載の方法。

20

【請求項 2 5】

前記抗体が、医薬組成物の、7 . 9 % (w / v) のスクロース、4 . 0 m M のヒスチジン、6 . 9 m M の L - ヒスチジン－塩酸塩－水和物；0 . 0 5 3 % (w / v) のポリソルベート 8 0 を含む組成物中にあり、希釈剤は標準状態の水である、請求項 2 3 又は 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

潰瘍性大腸炎を治療するために使用される 1 つ又は 2 つ以上の追加の薬剤を前記患者に投与することを更に含む、請求項 1 ～ 2 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 2 7】

前記追加の薬剤が、免疫抑制剤、非ステロイド性抗炎症薬 (N S A I D) 、メトトレキサート (M T X) 、抗 B 細胞表面マーカー抗体、抗 C D 2 0 抗体、リツキシマブ、T N F 阻

30

害剤、コルチコステロイド、及び共刺激調節剤からなる群から選択される、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記患者が、I L 2 3 に特異的な前記抗体による治療の前に、潰瘍性大腸炎に対する生物学的治療の失敗又は不耐性 (B i o - F a i l u r e) とみなされる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記患者が、I L 2 3 に特異的な前記抗体による治療の前に、潰瘍性大腸炎に対する従来の治療の失敗又は不耐性 (C o n - F a i l u r e) とみなされる、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 3 0】

前記潰瘍性大腸炎が、中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記患者が、前記初回投与の投与前に活動性クローン病の内視鏡的証拠を有する、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記患者が、前記初回投与の投与前に、両端を含む 5 ～ 9 の修正 M a y o スコア、1 ≥ の M a y o 直腸出血サブスコア、及び ≥ 2 の M a y o 内視鏡検査サブスコアを有する、請求項 3 1 に記載の方法。

50

【請求項 33】

患者の中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎を治療する方法であって、(i) 200 mg 又は 400 mg の IL23 に特異的な抗体の初回静脈内投与、(ii) 前記初回投与の約 4 週間後の 200 mg 又は 400 mg の前記抗体の静脈内投与、及び (iii) 前記初回投与の約 8 週間後の 200 mg 又は 400 mg の前記抗体の静脈内投与を前記患者に投与することを含み、前記抗体が、配列番号 8 の軽鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号 7 の重鎖可変領域アミノ酸配列を含み、前記患者が、前記初回投与の約 12 週間後に臨床エンドポイントを満たすものとして同定されることにより前記抗体に対する応答者であり、前記臨床エンドポイントが、直腸出血サブスコアにおけるベースラインからの ≥ 1 ポイントの減少、又は 0 若しくは 1 の直腸出血サブスコアのいずれかを伴う、修正 Mayo スコアにおける誘導ベースラインからの $\geq 30\%$ 及び ≥ 2 ポイントの減少として定義される臨床応答である、方法。

10

【請求項 34】

前記初回投与の約 8 週間後に前記投与を行った後、約 4 週間又は 8 週間毎に 200 mg 又は 400 mg の投与で前記 IL23 に特異的な抗体を投与することを更に含む、請求項 33 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(電子的に提出された配列表の参照)

20

本出願は、「JBI6672USNP1 Sequence Listing.xml」というファイル名で、2022年11月21日に作成された11KbのサイズのXML形式の配列表として米国特許商標庁を介して電子的に提出される配列表を含む。Patent Centerを介して提出された配列表は、本明細書の一部であり、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、ヒト IL23 に結合する抗体を用いて潰瘍性大腸炎を治療する方法に関する。具体的には、本発明は、抗 IL-23 特異的抗体、及び抗体の特定の医薬組成物を投与するためのレジメンに関する。

30

【0003】

(発明の背景)

インターロイキン (interleukin、IL) -12 は、2つのジスルフィド結合グリコシル化タンパク質サブユニット (それらのおよその分子量に関して p35 及び p40 と表記される) で構成された分泌型ヘテロ二量体サイトカインである。IL-12 は主に抗原提示細胞によって産生され、T細胞又はナチュラルキラー (natural killer、NK) 細胞の表面上に発現される 2 鎖受容体複合体に結合することによって細胞性免疫を促進する。IL-12 受容体ベータ-1 (IL-12 receptor beta-1、IL-12R β 1) 鎖は、IL-12 の p40 サブユニットに結合し、IL-12 とその受容体との間の一次相互作用をもたらす。しかしながら、細胞内シグナル伝達 (例えば、STAT4 リン酸化) 及び受容体保有細胞の活性化を付与するのは、第2の受容体鎖である IL-12R β 2 の IL-12 p35 ライゲーションである (Presky et al, 1996)。抗原提示と同時に起こる IL-12 シグナル伝達は、インターフェロンガンマ (IFN γ) 産生を特徴とする Tヘルパー1 (T helper 1、Th1) 表現型への T細胞分化を引き起こすと考えられている (Trinchieri, 2003)。Th1 細胞は、いくつかの細胞内病原体に対する免疫を促進し、補結抗体アイソタイプを生成し、腫瘍免疫監視に寄与すると考えられる。それ故に、IL-12 は、宿主防御免疫機構にとって重要な構成要素であると考えられる。

40

【0004】

IL-12 の p40 タンパク質サブユニットは、p19 と表記される別個のタンパク質

50

サブユニットと会合して、新規サイトカインであるIL-23を形成することもできることが発見された (Oppman et al., 2000)。IL-23も2鎖受容体複合体を介してシグナル伝達する。p40サブユニットがIL-12とIL-23との間で共有されるため、IL-12R β 1鎖もIL-12とIL-23との間で共有されることになる。しかしながら、IL-23特異的細胞内シグナル伝達 (例えば、STAT3リン酸化) 及びその後のT細胞によるIL-17産生を付与するのは、IL-23受容体複合体であるIL-23Rの第2の構成要素のIL-23p19ライゲーションである (Parham et al., 2002、Aggarwal et al., 2003)。最近の研究は、IL-23の生物学的機能とIL-12の生物学的機能が、これらの2つのサイトカイン間の構造的類似性にもかかわらず、異なることを示した (Langrish et al., 2005)。

10

【0005】

抗体によるIL-12の中和が、乾癬、多発性硬化症 (multiple sclerosis、MS)、関節リウマチ、炎症性腸疾患、インスリン依存性 (1型) 真性糖尿病、及びブドウ膜炎の動物モデルの処置において有効であるため、IL-12及びTh1細胞集団の異常な制御は、多くの免疫媒介性疾患に関連している (Leonard et al., 1995、Hong et al., 1999、Malfait et al., 1998、Davidson et al., 1998)。しかしながら、これらの研究は共通のp40サブユニットを標的化しているため、IL-12及びIL-23の両方をインビボで中和した。したがって、IL-12又はIL-23が疾患を媒介していたかどうか、あるいは疾患の抑制を達成するために両サイトカインが阻害される必要があるかは明らかではない。最近の研究は、IL-23阻害が抗IL-12p40戦略と同等の利益を提供し得ることを、IL-23p19欠損マウス又はIL-23の特異的抗体中和により確認した (Cua et al., 2003、Murphy et al., 2003、Benson et al., 2004)。

20

【0006】

潰瘍性大腸炎は、結腸の表面粘膜、陰窩上皮、及び粘膜下組織が関与する未知の病因の慢性炎症性腸障害である。潰瘍性大腸炎は、青年期後期及び成人期初期に最も一般的に診断されるが、診断はどの年齢でも起こり得る。臨床的に、UCの患者は、下痢、直腸出血、体重減少、腹痛、発熱を患い、顕著な腸管外症状、最も一般的には関節炎も示し得る。潰瘍性大腸炎は、寛解及び増悪の生涯にわたる経過を特徴とし、患者の15%は、病気の間のある時点で入院を必要とする急性発作を有する。重度のUCでは、腸壁が非常に薄くなり、粘膜が剥離し、炎症が漿膜に広がり、拡張、中毒性巨大結腸症、及びその後の穿孔を引き起こす可能性がある。診断から10年以内に、UCの成人の約20%が結腸切除術を受けたことが報告された。安全かつ有効なUCの新しい治療選択肢、特に、現在利用可能な療法よりも改善された長期有効性 (すなわち、持続的寛解) を提供することができる新しい療法に対する高い満たされていない必要性が存在する。

30

【0007】

UCを含む炎症性腸疾患 (IBD) の病態生理は複雑であり、多因子性であると考えられている。薬物療法の主な目的は、炎症反応を弱め、それによって症状を緩和し、粘膜治癒を促進することである。IBD治療の具体的な目標としては、症状の制御、長期コルチコステロイドの必要性の低減、再発及び合併症の予防、並びに癌リスクの最小化が挙げられる (D'Haens GR et al., Future directions in inflammatory bowel disease management. J Crohns Colitis. 2014; 8 (8) : 726-734. EDMS-RIM-476243、Kornbluth A et al., Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol. 2010; 105 (3) : 501-523. Erratum in: Am J G

40

50

astroenterol. 2010;105(3):500. EDMS-ERI-156811382)。

【0008】

腸炎症促進性におけるIL-23の役割は、中和性抗IL-23 p19抗体で処置したマウス、又はIL-23のp19サブユニットの遺伝子欠失を有するマウスにおいて、弱毒化大腸炎が示されたことにより、いくつかのマウスモデルにおいて実証されている。全ゲノム関連解析 (Genome-wide association studies; GWAS) により、IBDのリスク及び保護の両方に関連するIL-23受容体遺伝子 (IL23R) における多型を同定した。

【0009】

したがって、免疫介在性疾患におけるIL-23の特異的な役割に関する証拠が増加している。IL-12経路を阻害することなくIL-23を中和することは、重要な宿主防御免疫機構に対する影響が限定的である、免疫媒介疾患の有効な治療を提供することができる。これは、他の治療選択肢に対して著しい改善をもたらし得る。

【0010】

過去20年にわたって、抗TNF α 、IL-12/23アンタゴニスト、及び抗インテグリンなどの生物学的療法は、IBDの臨床管理に変革をもたらした。これらのクラスのほとんどの薬剤は、UCの治療用に承認されている。抗TNF- α クラス内では、インフリキシマブ、アダリムマブ、及びゴリムマブがUCについて承認されている。IL-12/23アンタゴニストであるウステキヌマブ、及び抗インテグリンであるベドリズマブは、両方とも、UCの治療に承認されている。複数の抗IL-23剤が、現在、UCの第3相プログラムにおいて評価されている。加えて、ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤及びスフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) 受容体調節薬を含む2つの経口小分子療法が、UCにおいて現在承認されている。

【0011】

しかしながら、単剤療法としての高度な治療法によってもたらされる実質的な進歩にもかかわらず、UCの治療において、大きな満たされていない必要性が残っている。最良の利用可能な承認された治療法を用いても、患者の半数以上は1年後に臨床的寛解を達成できない。臨床的に無症候性であるUCを有する患者のうち、約25%の患者が依然として内視鏡的に活動性の疾患を有する (Columbel JF et al. Discussions between patient-reported outcomes, and endoscopic and histological appearance in UC. Gut 2017;66:2063-2068)。したがって、長期の結腸切除率が10年の期間にわたって低下していないことは驚くべきことではなく (Fumery M et al., Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: A systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:343-56. e3)、より効果的な治療法及び治療パラダイムの必要性を強調している。単剤療法で観察された有効性プラトーは、より高い割合の長期にわたる症候性及び客観的寛解を達成する改善された治療の必要性を示唆している。

【0012】

要約すると、IBD及び潰瘍性大腸炎のための新たな治療選択肢、特に、有効性バー (efficacy bar) を上昇させ、臨床的寛解を達成及び維持する患者の割合を最大化する可能性を有する新規な作用機序を有する療法に対する、かなりの満たされていない医学的必要性が依然として存在する。

【0013】

(発明の概要)

第1の態様では、本発明は、潰瘍性大腸炎に罹患している対象 (患者) を治療する方法であって、抗IL23特異的抗体 (IL23 p19又はIL23 p19サブユニット抗体

10

20

30

40

50

とも呼ばれる)、例えば、グセルクマブを、治療開始時から治療開始の4週間までの初期誘導用量で患者に投与し、次いで、抗IL-23特異的抗体を4週間毎に1回、例えば、0、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44又は48週目に投与することを含む。更に、別の実施形態では、治療は、治療開始後96週間以上継続する。

【0014】

一実施形態では、対象は、抗IL23特異的抗体を、(i)最初に200mgの投与で静脈内投与し、初回投与の4週間後、初回投与の8週間後及び初回投与の12週間後に静脈内投与し、抗IL23特異的抗体の治療を継続し、又は(ii)最初に400mgの投与で静脈内投与し、初回投与の4週間後、初回投与の8週間後及び初回投与の12週間後に静脈内投与し、抗IL23特異的抗体の治療を継続し、場合により12週間を超えて24週間、48週間、96週間及びそれを超えて継続する。

10

【0015】

別の態様では、本発明の方法で使用される組成物は、抗IL23特異的抗体を含む医薬組成物を含む。

【0016】

一実施形態では、潰瘍性大腸炎は、以下から選択される臨床エンドポイントにおいて有意な改善を達成する。

(i)修正Mayoスコアの誘導ベースラインから $\geq 30\%$ 及び ≥ 2 ポイントの減少として定義される臨床応答であって、直腸出血サブスコアがベースラインから ≥ 1 ポイント減少しているか、又は直腸出血サブスコアが0又は1である、臨床応答；

20

(ii)内視鏡検査時に易出血性が存在しない、0又は1の排便頻度サブスコア、0の直腸出血サブスコア、及び0又は1の内視鏡検査サブスコアとして定義される臨床的寛解であって、排便頻度サブスコアが誘導ベースラインから増加していない、12週目の臨床的寛解。

(iii)0又は1の排便頻度サブスコア及び0の直腸出血サブスコアとして定義される症状寛解であって、排便頻度サブスコアが誘導ベースラインから増加していない、12週目の症状寛解。

(iv)内視鏡検査時に易出血性が存在しない0又は1の内視鏡検査サブスコアとして定義される、12週目の内視鏡的治療。

30

(v)組織学的治療と内視鏡的治療との組合せを達成することとして定義される組織学的-内視鏡的粘膜治療であって、組織学的治療が、Geboes等級付けシステムに従って、陰窩の $< 5\%$ における好中球浸潤、陰窩破壊なし、及びびらん、潰瘍形成又は肉芽組織なしとして定義される、12週目の組織学的-内視鏡的粘膜治療。

(vi)0の内視鏡検査サブスコアとして定義される12週目の内視鏡的正常化(易出血性が存在しないことを必要とする)。

【0017】

本発明の一実施形態では、抗IL23特異的抗体を受けたことがあり、12週目に臨床応答がないと判断される患者を、12、16及び20週目に皮下抗IL23特異的抗体を受ける長期間の誘導期間で治療し、24週目に臨床応答及び他の臨床エンドポイントについて評価する。

40

【0018】

本発明の別の態様では、医薬組成物は、(i)配列番号1、配列番号2及び配列番号3の重鎖CDRアミノ酸配列と、(ii)配列番号4、配列番号5及び配列番号6の軽鎖CDRアミノ酸配列とを含むCDR配列を有する単離された抗IL23特異的抗体を、任意選択で、医薬組成物の、7.9%(w/v)スクロース、4.0mMヒスチジン、6.9mM L-ヒスチジン-塩酸塩一水和物の組成；0.053%(w/v)のポリソルベート80を含み、希釈剤は標準状態の水である。

【0019】

本発明の方法の別の態様は、配列番号7の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号8の

50

軽鎖可変領域アミノ酸配列を有する単離された抗IL-23特異的抗体を、任意選択で、医薬組成物の、7.9% (w/v) のスクロース、4.0 mM のヒスチジン、6.9 mM のL-ヒスチジン塩酸塩一水和物；0.053% (w/v) のポリソルベート80を含み、希釈剤は標準状態の水である。

【0020】

本発明の方法の更なる態様は、配列番号9の重鎖アミノ酸配列及び配列番号10の軽鎖アミノ酸配列を有する単離された抗IL-23特異的抗体を、任意選択で、医薬組成物の、7.9% (w/v) のスクロース、4.0 mM のヒスチジン、6.9 mM のL-ヒスチジン塩酸塩一水和物；0.053% (w/v) のポリソルベート80を含み、希釈剤は標準状態の水である。

【0021】

なお更なる実施形態では、本発明の方法は、抗体グセルクマブ (Janssen Biotech Incにより、Tremfya (登録商標) として販売されている) を、任意選択で、医薬組成物の、7.9% (w/v) のスクロース、4.0 mM のヒスチジン、6.9 mM のL-ヒスチジン塩酸塩一水和物；0.053% (w/v) のポリソルベート80を含み、希釈剤は標準状態の水である。

【0022】

本発明の1つ又は2つ以上の実施形態の詳細は、下記の説明に述べられている。他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明、図面、及び添付の特許請求の範囲から明らかとなる。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】図1は、本明細書に記載される試験における最大の解析対象集団における12週目の臨床応答を示す。

【図2】図2は、本明細書に記載される試験における最大の解析対象集団における12週目での臨床的寛解を示す。

【図3】図3は、本明細書に記載される試験における様々な時点での症状寛解の患者の割合を示す。

【図4】図4は、治療段階のための投与レジメン及び試験介入がどのように施されたかを示す。

【0024】

(好ましい態様の詳細な記述)

本明細書で使用される場合、潰瘍性大腸炎に罹患している対象の治療方法は、単離された、組換え、及び／又は合成抗IL-23特異的ヒト抗体、並びに診断用及び治療用組成物、方法、及びデバイスを投与することを含む。

【0025】

本明細書で使用する場合、「抗IL-23特異的抗体」、「抗IL-23抗体」、「抗体部分」、又は「抗体断片」、及び／若しくは「抗体変異体」などは、本発明の抗体に組み込むことができる、重鎖若しくは軽鎖の少なくとも1つの相補性決定領域 (CDR) 若しくはそのリガンド結合部分、重鎖若しくは軽鎖可変領域、重鎖若しくは軽鎖定常領域、フレームワーク領域、又はこれらの任意の部分、あるいはIL-23受容体又は結合タンパク質の少なくとも一部分などであるが、これらに限定されない、免疫グロブリン分子の少なくとも一部を含む、任意のタンパク質又はペプチド含有分子を含む。かかる抗体は、任意選択で、更に特異的なリガンドに影響を及ぼし、限定するものではないが、例えばかかる抗体は、インビトロ、インサイチュ及び／又はインビボで、少なくとも1つのIL-23活性若しくは結合、又はIL-23受容体活性若しくは結合を、調節、低減、増大、拮抗、刺激、軽減、緩和、遮断、阻害、抑止する及び／又は妨げる。非限定的な例として、本発明の好適な抗IL-23抗体、特定の部分、又は変異体は、少なくとも1つのIL-23分子又はその特定の部分、変異体若しくはドメインに結合することができる。好適な抗IL-23抗体、特定の部分、又は変異体はまた、任意選択で、少なくとも1つのIL-23活性又は機能にも影響を及ぼすことができ、そのような活性又は機能としては、

RNA、DNA、若しくはタンパク質合成、IL-23の放出、IL-23受容体のシグナル伝達、膜IL-23の切断、IL-23活性、IL-23の産生及び／又は合成などが挙げられるが、それらに限定されない。

【0026】

「抗体」という用語は、抗体模倣薬を含む、あるいは単鎖抗体及びその断片などといった抗体の構造及び／若しくは機能を模倣する抗体の部分又はその特定の断片若しくは一部分を含む、抗体、その消化断片、特定の部分、及び変異体を包含するよう更に意図されている。機能断片として、哺乳動物のIL-23に結合する抗原結合断片が挙げられる。例えば、Fab（例えば、パイン消化による）、Fab'（例えば、ペプシン消化及び部分的還元による）及びF(ab')₂（例えば、ペプシン消化による）、fabc（例えば、プラスミン消化による）、pFc'（例えば、ペプシン又はプラスミン消化による）、Fd（例えば、ペプシン消化、部分的還元及び再集合による）、Fv又はscFv（例えば、分子生物学的技術による）断片が挙げられるがこれらに限定されない、IL-23又は一部分に結合することができる抗体断片が、本発明に包含される（例えば、上記のColligan, Immunologyを参照）。

10

【0027】

かかる断片は、当該技術分野において既知であり、かつ／又は本明細書に記載される、酵素による切断、合成、又は組換え技術により生成することができる。抗体はまた、1つ又は2つ以上の終止コドンが天然終止部位の上流に導入されている抗体遺伝子を使用して、種々の切断型で産生することもできる。例えば、F(ab')₂重鎖部をコードする遺伝子の組合せは、重鎖のCH1ドメイン及び／又はヒンジ領域をコードするDNA配列を含むように設計することができる。抗体の様々な部分を従来の技術により化学的に結合でき、又は遺伝子工学技術を用いて隣接タンパク質（contiguous protein）として調製できる。

20

【0028】

本明細書で使用する時、「ヒト抗体」という用語は、タンパク質の実質的に全ての部分（例えば、CDR、フレームワーク、CL、CHドメイン（例えば、CH1、CH2、CH3）、ヒンジ（VL、VH））がわずかな配列変化又は変異を有するだけでヒトにおいて実質的に非免疫原性である抗体を指す。「ヒト抗体」は、ヒト生殖細胞系列型免疫グロブリン配列に由来する抗体又はそれに厳密に一致する抗体である場合もある。ヒト抗体は、生殖細胞系列型免疫グロブリン配列にコードされていないアミノ酸残基（例えば、インビトロにおけるランダムな若しくは部位特異的な変異の導入により、又はインビボにおける体細胞突然変異により導入された変異）を含んでもよい。多くの場合、これは、ヒト抗体がヒトにおいて実質的に非免疫原性であることを意味する。ヒト抗体は、それらのアミノ酸配列の類似性に基づいて群に分類されている。したがって、配列類似性検索を使用して、類似の直鎖配列を有する抗体を、ヒト抗体を作り出すためのテンプレートとして選択することができる。同様に、名称に霊長類（サル、ヒヒ、チンパンジーなど）、げっ歯類（マウス、ラット、ウサギ、モルモット、ハムスターなど）、及び他の哺乳動物を含む抗体は、かかる種、亜属、属、亜科、及び科に特異的な抗体を指定する。更に、キメラ抗体は、上記の任意の組合せを含むことができる。かかる変化又は変異は、任意選択でかつ好ましくは、修飾されていない抗体に比べて、ヒト又は他の種における免疫原性を保持する又は低減させる。したがって、ヒト抗体は、キメラ抗体又はヒト化抗体とは異なる。

30

40

【0029】

ヒト抗体は、機能的に再構成されたヒト免疫グロブリン（例えば、重鎖及び／又は軽鎖）遺伝子を発現することができる非ヒト動物又は原核若しくは真核細胞により産生されることが指摘される。更に、ヒト抗体が単鎖抗体である場合、天然ヒト抗体では見られないリンカーペプチドを含むことができる。例えば、Fvは、重鎖の可変領域と軽鎖の可変領域とを接続する2～約8個のグリシン又は他のアミノ酸残基などのリンカーペプチドを含むことができる。かかるリンカーペプチドは、ヒト由来のものと見なされる。

【0030】

50

また、少なくとも2つの異なる抗原に対して結合特異性を有するモノクローナルの、好ましくはヒト抗体又はヒト化抗体である、二重特異的抗体、異種特異的抗体、異種結合性抗体、又は類似の抗体を使用してもよい。この場合、結合特異性のうち一方は少なくとも1つのIL-23タンパク質に対するものであり、他方は任意の他の抗原に対するものである。二重特異性抗体の製造方法は、当該技術分野において既知である。従来、二重特異性抗体の組換え産生は、2種の免疫グロブリン重鎖-軽鎖対の共発現に基づき、ここで、2本の重鎖は異なる特異性を有する(Milstein and Cuello, Nature 305:537 (1983))。免疫グロブリン重鎖及び軽鎖の無作為な組合せのために、これらのハイブリドーマ(クアドローマ)は10種の異なる抗体分子の可能な混合物を産生し、これらのうち1種のみが正しい二重特異的構造を有する。正確な分子の精製(通常アフィニティクロマトグラフィー工程により行われる)はかなり面倒であり、生成物の収率は低い。類似する手順が、例えば、国際公開第93/08829号、米国特許第6210668号、同第6193967号、同第6132992号、同第6106833号、同第6060285号、同第6037453号、同第6010902号、同第5989530号、同第5959084号、同第5959083号、同第5932448号、同第5833985号、同第5821333号、同第5807706号、同第5643759号、同第5601819号、同第5582996号、同第5496549号、同第4676980号、国際公開第91/00360号、同第92/00373号、欧州特許第03089号、Traunecker et al., EMBO J. 10:3655 (1991)、Suresh et al., Methods in Enzymology 121:210 (1986)に開示されており、これらの各々は、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

【0031】

本発明の方法及び組成物において有用である抗IL-23特異的抗体(IL-23特異的抗体とも称される)(又はIL-23に対する抗体)は、IL-23への高親和性結合、並びに任意選択でかつ好ましくは、低毒性を有することを、任意選択で特徴とし得る。具体的には、可変領域、定常領域、及びフレームワークなどの個々の構成要素が、個々に及び/又は集合的に、任意選択でかつ好ましくは、低い免疫原性を有する、本発明の抗体、その特定の断片、又は変異体が発明において有用である。本発明で使用する抗体は、任意選択で、症状の測定可能な緩和並びに低い及び/又は許容される毒性で、患者を長期間にわたって治療する能力を特徴とする。低い若しくは許容される免疫原性、及び/又は高い親和性、並びに他の好適な特性が、得られる治療結果に寄与することができる。「低い免疫原性」は、本明細書では、治療される患者の約75%未満、若しくは好ましくは約50%未満において有意なHAMA、HACA、若しくはHAMA応答を上昇させる、及び/又は治療される患者において低い力価(二重抗原酵素免疫アッセイで測定したとき約300未満、好ましくは約100未満)を上昇させることとして定義される(参照により全体が本明細書に組み込まれる、Elliott et al., Lancet 344:1125-1127 (1994))。「低い免疫原性」は、治療期間中の推奨治療過程にわたって推奨用量で治療された患者の25%未満、好ましくは治療された患者の10%未満で発生したとき、抗IL-23抗体で治療された患者における抗IL-23抗体に対する漸増可能なレベルの抗体の発生率として定義することもできる。

【0032】

「臨床的に証明された安全」という用語は、本発明の抗IL-23抗体(例えば、抗IL-23抗体グセルクマブ)による用量、投与レジメン、治療又は方法に関与するとき、標準的治療又は別の比較基準と比較して、例えば、実施される臨床試験、例えば、第2相臨床試験、及びそれ以前の臨床試験からの、治療中に発生した有害事象(AE又はTEAEと称される)の比較的低い若しくは低減された頻度及び/又は低い若しくは低減された重症度を指す。有害事象は、医薬品を投与された患者における好ましくない医療上の出来事である。特に、本発明の抗IL-23抗体による用量、投与レジメン又は治療に関連するとき、臨床的に証明された安全は、原因が抗IL-23抗体の使用による可能性がある、

確率が高い、又は非常に可能性が高いと考えられる場合、抗体の投与に関連する有害事象の比較的低い若しくは低減された頻度及び／又は低い若しくは低減された重症度を指す。

【0033】

有用性

本発明の単離された核酸は、少なくとも1つの抗IL-23抗体又はその特定の変異体の産生に使用することができ、本抗体又は変異体は、潰瘍性大腸炎の症状を診断、観察、調節、治療、緩和し、その発生の防止を支援、又はその症状を低減するために、細胞、組織、器官、又は動物（哺乳動物及びヒトを含む）を測定するために又はそれらに作用させるために使用することができる。

【0034】

かかる方法は、症状、効果、又は機序を調節、治療、軽減、予防、若しくは軽減することを必要としている細胞、組織、器官、動物、又は患者に、少なくとも1つの抗IL-23抗体を含む組成物又は医薬組成物を有効量投与することを含むことができる。有効量は、本明細書に記載される、又は関連分野で既知である、既知の方法を使用して行われかつ決定される、単回（例えば、ボーラス）、複数回、若しくは持続投与当たり約0.001～500mg/kgの量、又は単回、複数回、若しくは持続投与当たり0.01～5000µg/mlの血清中濃度を達成する量、又はそれらの中の任意の有効範囲若しくは値を含むことができる。

【0035】

引用文献

本明細書で引用する全ての刊行物又は特許は、具体的な指定の有無にかかわらず、参照によりその全体が本明細書に組み込まれ、本発明の時点での先行技術を示し、かつ／又は本発明の説明及び実施可能性を提供する。刊行物は、電子形式若しくは印刷形式で記録されたものを全て含む任意のメディア形式で利用可能な、任意の科学刊行物若しくは特許公報又は任意の他の情報を指す。以下の文献は、参照により全体が本明細書に組み込まれる：Ausubel, et al., ed., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY (1987-2001)、Sambrook, et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor, NY (1989)、Harlow and Lane, antibodies, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, NY (1989)、Colligan, et al., eds., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, Inc., NY (1994-2001)、Colligan et al., Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001)。

【0036】

本発明の抗体－産生及び生成

本発明の方法に使用される少なくとも1つの抗IL-23は、任意選択で、当該技術分野において周知の細胞株、混合細胞株、不死化細胞、又は不死化細胞のクローン集団によって産生することができる。例えば、各々参照により全体が本明細書に組み込まれる、Ausubel, et al., ed., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY (1987-2001)、Sambrook, et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor, NY (1989)、Harlow and Lane, antibodies, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, NY (1989)、Colligan, et al., eds., Current Protocols in Immunology, J

10

20

30

40

50

ohn Wiley & Sons, Inc., NY (1994-2001)、Colligan et al., Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001)を参照されたい。

【0037】

好適な抗IL-23抗体は、配列番号7の重鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号8の軽鎖可変領域アミノ酸配列、並びに、配列番号1、配列番号2、及び配列番号3の重鎖CDRアミノ酸配列及び配列番号4、配列番号5、及び配列番号6の軽鎖CDRアミノ酸配列を有するグセルクマブ（CNT01959とも呼ばれる）である。他の抗IL-23抗体は本明細書に列挙される配列を有し、全内容が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第7,935,344号に記載されている。

10

【0038】

ヒトIL-23タンパク質又はその断片に特異的なヒト抗体は、単離されたIL-23タンパク質及び／又はそれらの一部（合成ペプチドなどの合成分子を含む）などの適切な免疫原性抗原に対して生じ得る。他の特異的な又は一般的な哺乳動物の抗体も同様に產生させることができる。免疫原性抗原の調製及びモノクローナル抗体の產生は、任意の好適な技術を使用して行うことができる。

【0039】

1つのアプローチでは、適切な不死細胞株（例えば、限定されるものではないが、Sp2/0、Sp2/0-AG14、NSO、NS1、NS2、AE-1、L.5、L243、P3X63Ag8.653、Sp2 SA3、Sp2 MAI、Sp2 SS1、Sp2 SA5、U937、MLA 144、ACT IV、MOLT4、DA-1、JURKAT、WEHI、K-562、COS、RAJI、NIH 3T3、HL-60、MLA 144、NAMALWA、NEURO 2Aなどの骨髄腫細胞株、又はヘテロミーマス、その融合産物、又はそれに由来する任意の細胞若しくは融合細胞、又は当該技術分野において周知の任意のその他の好適な細胞株）（例えば、www.atcc.org、www.lifetech.com.などを参照されたい）を、限定されるものではないが、単離された又はクローン化された脾臓、末梢血、リンパ、扁桃腺、又はその他の免疫若しくはB細胞含有細胞などの抗体産生細胞、あるいは内因性又は異種核酸として、組換え若しくは内因性、ウイルス、細菌、藻、原核生物、両生類、昆虫、爬虫類、魚、哺乳動物、げっ歯類、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ヒツジ、霊長類、真核生物、ゲノムDNA、cDNA、rDNA、ミトコンドリアDNA若しくはRNA、葉緑体DNA若しくはRNA、hnRNA、mRNA、tRNA、単一、二重若しくは三重鎖、ハイブリダイズなど、又はそれらの任意の組合せとしてのいずれかで、重鎖又は軽鎖の定常若しくは可変、又はフレームワーク若しくはCDR配列を発現する任意のその他の細胞と融合することにより、ハイブリドーマを產生する。例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、上記のAusubel、及び上記のColligan, Immunologyの第2章を参照されたい。

20

30

【0040】

抗体産生細胞は、目的とする抗原で免疫化されたヒト又は他の好適な動物の末梢血、又は好ましくは脾臓若しくはリンパ節から得ることもできる。任意の他の好適な宿主細胞を使用して、本発明の抗体、その特定の断片又は変異体をコードする異種核酸若しくは内在核酸を発現させることもできる。融合細胞（ハイブリドーマ）又は組換え細胞は、選択的培養条件又は他の好適な既知の方法を使用して単離し、限界希釈若しくは細胞選別又は他の既知の方法によってクローニングすることができる。所望の特異性を有する抗体を產生する細胞は、好適なアッセイ（例えば、ELISA）によって選択することができる。

40

【0041】

ペプチド又はタンパク質ライブラリから組換え抗体を選択する方法が挙げられるが、これらに限定されない、必要とされる特異性を有する抗体を產生又は単離するのに好適な他の方法を使用することができる（例えば、バクテリオファージ、リボソーム、オリゴヌク

50

レオチド、RNA、cDNAなどのディスプレイライブラリであるが、これらに限定されず、例えば、Cambridge antibody Technologies, Cambridgeshire, UK、MorphoSys, Martinsreid/Planegg, DE、Biovation, Aberdeen, Scotland, UK、BioInvent, Lund, Sweden、Dyax Corp., Enzon, Affymax/Biosite、Xoma, Berkeley, CA、Ixsys. から入手可能である）。例えば、欧州特許第368,684号、国際出願第GB91/01134号、国際出願第GB92/01755号、国際出願第GB92/002240号、国際出願第GB92/00883号、国際出願第GB93/00605号、米国特許出願第08/350260号(5/12/94)、国際出願第GB94/01422号、国際出願第GB94/02662号、国際出願第GB97/01835号、(CAT/MRC)、国際公開第90/14443号、国際公開第90/14424号、国際公開第90/14430号、国際出願第US94/1234号、国際公開第92/18619号、同第96/07754号(Scripps)、国際公開第96/13583号、国際公開第97/08320号(MorphoSys)、国際公開第95/16027号(BioInvent)、国際公開第88/06630号、国際公開第90/3809号(Dyax)、米国特許第4,704,692号(Enzon)、国際出願第US91/02989号(Affymax)、国際公開第89/06283号、欧州特許第371998号、欧州特許第550400号、(Xoma)、欧州特許第229046号、国際出願第US91/07149号(Ixsys)、又は確率論的に生成されるペプチド若しくはタンパク質—米国特許第5723323号、同第5763192号、同第5814476号、同第5817483号、同第5824514号、同第5976862号、国際公開第86/05803号、欧州特許第590689号(Ixsys、適用された分子進化(Applied Molecular Evolution、AME)の前身、各々参照により全体が本明細書に組み込まれる)か、又は当該技術分野において既知であり、かつ若しくは本明細書に記載される、ヒト抗体のレパートリーを産生することができるトランスジェニック動物の免疫化に依存する(例えば、SCIDマウス、各々参照により全体が組み込まれる、Nguyen et al., Microbiol. Immunol. 41:901-907(1997)、Sandhu et al., Crit. Rev. Biotechnol. 16:95-118(1996); Eren et al., Immunol. 93:154-161(1998)、並びに関連特許及び出願)。かかる技術には、リボソームディスプレイ(Hanes et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94:4937-4942(May 1997)、Hanes et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95:14130-14135(Nov. 1998))、単一細胞抗体産生技術(例えば、選択リンパ球抗体方法(selected lymphocyte antibody method、「SLAM」)(米国特許第5,627,052号、Wen et al., J. Immunol. 17:887-892(1987)、Babcock et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:7843-7848(1996))、ゲルマイクロドロップレット及びフローサイトメトリー(Powell et al., Biotechnol. 8:333-337(1990); One Cell Systems, Cambridge, MA、Gray et al., J. Immun. Meth. 182:155-163(1995)、Kenny et al., Bio/Technol. 13:787-790(1995))、B細胞選択物(Steenbakkers et al., Molec. Biol. Reports 19:125-134(1994)、Jonak et al., Progress Biotech, Vol. 5, In Vitro Immunization in Hybridoma Technology, Borrebaeck, ed., Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, Netherlands(1988))が挙げられるが、これらに限定されない。

[0042]

10

20

30

40

50

非ヒト抗体又はヒト抗体を操作又はヒト化するための方法も使用することができ、当該技術分野において既知である。概して、ヒト化抗体又は修飾抗体は、非ヒト、例えば、限定されるものではないが、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類、又は他の哺乳動物源由来の1つ又は2つ以上のアミノ酸残基を有する。これらの非ヒトアミノ酸残基は、しばしば「インポート」残基と呼ばれる残基により置き換えられるが、この「インポート」残基は、典型的には既知のヒト配列の「インポート」可変ドメイン、定常ドメイン、又は他のドメインから得られる。

【0043】

周知のヒトIg配列が、例えば以下に開示されており、例えば、：www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi、www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast、www.atcc.org/phage/hdb.html、www.mrc-cpe.cam.ac.uk/ALIGNMENTS.php、www.kabatdatabase.com/top.html、ftp.ncbi.nlm.nih.gov/repository/kabat、www.sciquest.com、www.abcam.com、www.antibodyresource.com/onlinecomp.html、www.public.iastate.edu/~pedro/research_tools.html、www.whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.htm、www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab、www.path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html、mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html、www.immunologylink.com、pathbox.wustl.edu/~hcenter/index.html、www.appliedbiosystems.com、www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody、www.mehime-u.ac.jp/~yasuhito/Elisa.html、www.biodesign.com、www.cancerresearchuk.org、www.biotech.ufl.edu、www.isac-net.org、baserv.uci.kun.nl/~jraats/links1.html、www.recab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu、www.mrc-cpe.cam.ac.uk、www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html、<http://http://www.bioinf.org.uk/abs>、antibody.bath.ac.uk、www.unizh.ch、www.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s、www.nimr.mrc.ac.uk/CC/ccaewg/ccaewg.html、www.path.cam.ac.uk/~mrc7/humanisation/TAHHP.html、www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html、www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html、www.jerini.de、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, U. S. Dept. Health (1983)。

【0044】

かかるインポートされた配列を使用して、免疫原性を低減させるか、又は当該技術分野において既知であるように、結合、親和性、結合速度定数、解離速度定数、結合活性、特異性、半減期、若しくは任意の他の好適な特性を低減、増強、若しくは改変することができる。概して、CDR残基は、抗原結合に直接的にかつほとんど実質的に影響する。したがって、非ヒトCDR配列又はヒトCDR配列の一部又は全てを維持しつつ、可変領域及び定常領域の非ヒト配列をヒトアミノ酸又は他のアミノ酸に置き換えることもできる。

【0045】

抗体は、任意選択で、ヒト化されてもよい、又はヒト抗体は、抗原に対する高い親和性及び他の有利な生物学的特性を保持させたまま修飾させることができる。本目的を達成す

るためには、任意選択で、親配列及びヒト化配列の三次元モデルを使用して親配列及び種々の理論上のヒト化産物を解析するプロセスによって、ヒト化（又はヒト）抗体を調製することができる。三次元の免疫グロブリンモデルが一般的に利用可能であり、当業者に周知である。選択された免疫グロブリン配列候補について確率の高い三次元立体構造を図示及び表示するコンピュータプログラムが利用可能である。これらの表示を調べることにより、免疫グロブリン配列候補の機能において残基が示す可能性の高い働きの解析、すなわち免疫グロブリン候補の抗原結合能に影響する残基の解析が可能となる。このようにして、標的抗原に対する親和性の増強などといった望ましい抗体特性が達成されるように、コンセンサス配列及びインポート配列からフレームワーク（FR）残基を選択し組み合わせることができる。

10

【0046】

加えて、本発明の方法に使用されるヒトIL-23特異的抗体は、ヒト生殖系列軽鎖フレームワークを含み得る。特定の実施形態では、軽鎖生殖系列配列は、A1、A10、A11、A14、A17、A18、A19、A2、A20、A23、A26、A27、A3、A30、A5、A7、B2、B3、L1、L10、L11、L12、L14、L15、L16、L18、L19、L2、L20、L22、L23、L24、L25、L4/18a、L5、L6、L8、L9、O1、O11、O12、O14、O18、O2、O4、及びO8を含むが、これらに限定されない、ヒトVK配列から選択される。ある特定の実施形態では、本軽鎖ヒト生殖系列フレームワークは、V1-11、V1-13、V1-16、V1-17、V1-18、V1-19、V1-2、V1-20、V1-22、V1-3、V1-4、V1-5、V1-7、V1-9、V2-1、V2-11、V2-13、V2-14、V2-15、V2-17、V2-19、V2-6、V2-7、V2-8、V3-2、V3-3、V3-4、V4-1、V4-2、V4-3、V4-4、V4-6、V5-1、V5-2、V5-4、及びV5-6から選択される。

20

【0047】

他の実施形態では、本発明の方法に使用されるヒトIL-23特異的抗体は、ヒト生殖細胞系列重鎖フレームワークを含み得る。特定の実施形態では、本重鎖ヒト生殖系列フレームワークは、VH1-18、VH1-2、VH1-24、VH1-3、VH1-45、VH1-46、VH1-58、VH1-69、VH1-8、VH2-26、VH2-5、VH2-70、VH3-11、VH3-13、VH3-15、VH3-16、VH3-20、VH3-21、VH3-23、VH3-30、VH3-33、VH3-35、VH3-38、VH3-43、VH3-48、VH3-49、VH3-53、VH3-64、VH3-66、VH3-7、VH3-72、VH3-73、VH3-74、VH3-9、VH4-28、VH4-31、VH4-34、VH4-39、VH4-4、VH4-59、VH4-61、VH5-51、VH6-1、及びVH7-81から選択される。

30

【0048】

特定の実施形態では、軽鎖可変領域及び／又は重鎖可変領域は、フレームワーク領域、又はフレームワーク領域の少なくとも一部分（例えば、FR2及びFR3などの2又は3つの小領域を含む）を含む。ある特定の実施形態では、少なくともFRL1、FRL2、FRL3、又はFRL4は、完全ヒトである。他の実施形態では、少なくともFRH1、FRH2、FRH3、又はFRH4は、完全ヒトである。いくつかの実施形態では、少なくともFRL1、FRL2、FRL3、又はFRL4は、生殖系列配列（例えば、ヒト生殖系列）であるか、又は特定のフレームワークのためのヒトコンセンサス配列（上述の既知のヒトIg配列の供給源で容易に入手可能である）を含む。他の実施形態では、少なくともFRH1、FRH2、FRH3、又はFRH4は、生殖系列配列（例えば、ヒト生殖系列）であるか、又は特定のフレームワークのためのヒトコンセンサス配列を含む。好ましい実施形態では、フレームワーク領域は、完全なヒトフレームワーク領域である。

40

【0049】

本発明の抗体のヒト化又は操作は、Winter (Jones et al., Nature 321:522 (1986)、Riechmann et al., Natur

50

e 332:323 (1988)、Verhoeyen et al., Science 239:1534 (1988)、Sims et al., J. Immunol. 151:2296 (1993)、Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901 (1987)、Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 89:4285 (1992)、Presta et al., J. Immunol. 151:2623 (1993)、米国特許第5723323号、同第5976862号、同第5824514号、同第5817483号、同第5814476号、同第5763192号、同第5723323号、同第5,766886号、同第5714352号、同第6204023号、同第6180370号、同第5693762号、同第5530101号、同第5585089号、同第5225539号、同第4816567号、国際出願第US98/16280号、同第US96/18978号、同第US91/09630号、同第US91/05939号、同第US94/01234号、国際出願第GB89/01334号、同第GB91/01134号、同第GB92/01755号、国際公開第90/14443号、同第90/14424号、同第90/14430号、欧州特許第229246号（各々参照により全体が明細書に組み込まれ、その中で引用される文献を含む）に記載されるものなどであるが、これらに限定されない、任意の既知の方法を使用して行うことができる。

10

【0050】

ある特定の実施形態では、抗体は、改変された（例えば、変異を導入された）Fc領域を含む。例えば、いくつかの実施形態では、Fc領域は、抗体のエフェクタ機能を低減又は増強するように改変されている。いくつかの実施形態では、Fc領域は、IgM、IgA、IgG、IgE、又は他のアイソタイプから選択されるアイソタイプである。あるいは、又は加えて、アミノ酸修飾と、IL-23結合分子のFc領域のC1q結合及び／又は補体依存性細胞毒性機能を変更する1つ又は2つ以上の更なるアミノ酸修飾とを組み合わせることが有用であり得る。特に関心のある出発ポリペプチドは、C1qに結合するものであってもよく、補体依存性細胞毒性（complement dependent cytotoxicity、CDC）を示すものである。既存のC1q結合活性を有し、任意選択で、CDCを媒介する能力を更に有するポリペプチドは、これらの活性のうちの一方又は両方が増進するように修飾されてもよい。C1qを改変する、かつ／又はその補体依存性細胞傷害機能を修飾するアミノ酸修飾は、例えば、参照により本明細書に組み込まれる国際公開特許第0042072号に記載されている。

20

30

【0051】

上記に開示されるように、例えば、C1q結合及び／又はFcγR結合を修飾し、それにより、補体依存性細胞毒性（CDC）活性及び／又は抗体依存性細胞媒介性細胞毒性（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、ADCC）活性を変化させることによって、変更されたエフェクタ機能を有する本発明のヒトIL-23特異的抗体のFc領域を設計することができる。「エフェクタ機能」は、（例えば、対象における）生物学的活性を活性化する又は低減させる役割を果たす。エフェクタ機能の例としては、C1q結合、CDC、Fc受容体結合、ADCC、貪食作用、細胞表面受容体（例えば、B細胞受容体、BCR）のダウンレギュレーションなどが挙げられるが、これらに限定されない。かかるエフェクタ機能は、Fc領域が、結合ドメイン（例えば、抗体可変ドメイン）と結合することを必要とする場合があり、多種多様な試験法（例えば、Fc結合アッセイ、ADCCアッセイ、CDCアッセイなど）を使用して評価することができる。

40

【0052】

例えば、改善されたC1q結合及び改善されたFcγRIII結合を有する（例えば、改善されたADCC活性及び改善されたCDC活性の両方を有する）ヒトIL-23（又は抗IL-23）抗体の変異体Fc領域を生成することができる。あるいは、エフェクタ機能を低減又は除去することが所望される場合、変異体Fc領域は、CDC活性を低減させるよう及び／又はADCC活性を低減させるよう修飾することができる。他の実施形態では、これらの活性のうちの1つのみが増強されてもよく、任意選択で、同時に他の活性

50

が低減されてもよい（例えば、改善されたA D C C活性と低減されたC D C活性を有するF c領域変異体、及びこの逆のF c領域変異体を生成するため）。

【0053】

F c変異は、胎児性F c受容体（neonatal Fc receptor、F c R n）との相互作用を改変し、それらの薬物動態特性を改善するように遺伝子进行操作して、導入することもできる。F c R nへの結合を改善したヒトF c変異体の収集は、説明されている（Shields et al., (2001). High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for FcγRI, FcγRII, FcγRIII, and FcRn and design of IgG1 variants with improved binding to the FcγR, J. Biol. Chem. 276:6591-6604）。

10

【0054】

別のタイプのアミノ酸置換は、ヒトIL-23特異的抗体のF c領域のグリコシル化パターンを改変するように働く。F c領域のグリコシル化は、典型的に、N結合型又はO結合型のいずれかである。N結合型は、アスパラギン残基の側鎖への炭水化物部分の結合を指す。O結合型グリコシル化は、ヒドロキシアミノ酸、最も一般的にはセリン又はスレオニンへの糖類、N-アセチルガラクトサミン、ガラクトース、又はキシロースのうちの1つの結合を指すが、5-ヒドロキシプロリン又は5-ヒドロキシリジンが使用される場合もある。アスパラギン側鎖ペプチド配列への炭水化物部分の酵素的結合のための認識配列は、アスパラギン-X-セリン及びアスパラギン-X-スレオニンであり、ここで、Xは、プロリン以外の任意のアミノ酸である。このため、ポリペプチド中にこれらのいずれかのペプチド配列が存在すると、潜在的なグリコシル化部位がもたらされる。

20

【0055】

グリコシル化パターンは、例えば、ポリペプチドに見出される1つ又は2つ以上のグリコシル化部位を欠失させること、及び／又はポリペプチド中に存在しない1つ又は2つ以上のグリコシル化部位を付加することによって改変され得る。ヒトIL-23特異的抗体のF c領域へのグリコシル化部位の付加は、上記のトリペプチド配列のうちの1つ又は2つ以上を含むようにアミノ酸配列を改変することによって首尾よく達成される（N結合型グリコシル化部位の場合）。代表的なグリコシル化変異体は、重鎖の残基Asn297のアミノ酸置換を有する。この改変は、元のポリペプチド配列への1つ又は2つ以上のセリン又はスレオニン残基の付加、又はこれらによる置換によって行われてもよい（O結合型グリコシル化部位の場合）。加えて、Asn297をAlaに変更すると、グリコシル化部位の1つを除去することができる。

30

【0056】

ある特定の実施形態では、本発明のヒトIL-23特異的抗体は、GnT IIIがGlcnAcをヒトIL-23抗体に付加するように、ベータ（1,4）-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼIII（GnT III）を発現する細胞において発現される。かかる様式で抗体を産生するための方法は、国際公開特許第9954342号、同第03011878号、特許公報第2003/0003097（A1）号、及びUma et al., Nature Biotechnology, 17:176-180, Feb. 1999に提供されており、これらは全て、参照によりそれらの全体が本明細書に明確に組み込まれる。

40

【0057】

抗IL-23抗体はまた、任意選択で、本明細書に記載及び／又は当該技術分野において既知であるように、ヒト抗体のレパートリーを生成することができるトランスジェニック動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、非ヒト霊長類など）の免疫化により生じる場合もある。ヒト抗IL-23抗体を産生する細胞は、本明細書に記載の方法のような好適な方法を使用して、かかる動物から単離し、不死化してもよい。

【0058】

ヒト抗原に結合するヒト抗体のレパートリーを産生することができるトランスジェニッ

50

クマウスは、既知の方法（例えば、これらに限定されないが、各々参照により全体が本明細書に組み込まれる、Lonbergらに発行された米国特許第5,770,428号、同第5,569,825号、同第5,545,806号、同第5,625,126号、同第5,625,825号、同第5,633,425号、同第5,661,016号、及び同第5,789,650号、Jakobovitsらの国際公開第98/50433号、Jakobovitsらの国際公開第98/24893号、Lonbergらの国際公開第98/24884号、Lonbergらの国際公開第97/13852号、Lonbergらの国際公開第94/25585号、Kucherlapateらの国際公開第96/34096号、Kucherlapateらの欧州特許第0463151(B1)号、Kucherlapateらの欧州特許0710719(A1)号、Suraniらの米国特許第5,545,807号、Bruggemannらの国際公開第90/04036号、Bruggemannらの欧州特許第0438474(B1)号、Lonbergらの欧州特許第0814259(A2)号、Lonbergらの英国特許第2272440(A)号、Lonberg et al. Nature 368:856-859 (1994), Taylor et al., Int. Immunol. 6(4)579-591 (1994), Green et al., Nature Genetics 7:13-21 (1994), Mendez et al., Nature Genetics 15:146-156 (1997), Taylor et al., Nucleic Acids Research 20(23):6287-6295 (1992), Tuailon et al., Proc Natl Acad Sci USA 90(8)3720-3724 (1993), Lonberg et al., Int Rev Immunol 13(1):65-93 (1995)、及びFishwald et al., Nat Biotechnol 14(7):845-851 (1996))によって生成することができる。概して、これらのマウスは、機能的に再構成された、又は機能的な再構成を受けることができる少なくとも1つのヒト免疫グロブリン遺伝子座に由来するDNAを含む、少なくとも1つの導入遺伝子を含む。かかるマウスの内因性免疫グロブリン遺伝子座を破壊又は欠失させて、マウスの、内因性遺伝子によりコードされている抗体の産生能を除去することができる。

10

20

30

40

50

【0059】

類似のタンパク質又は断片への特異的結合についての抗体のスクリーニングは、ペプチドディスプレイライブラリを使用して首尾よく達成することができる。本方法は、望ましい機能又は構造をもつ個々のメンバーについてペプチドの大規模コレクションをスクリーニングすることを含む。ペプチドディスプレイライブラリの抗体スクリーニングは当該技術分野において周知である。ディスプレイされたペプチド配列は、3~5000又はそれ以上のアミノ酸長、高頻度で5~100アミノ酸長、多くの場合、約8~25アミノ酸長であることができる。ペプチドライブラリを作成する直接化学合成法に加えて、いくつかの組換えDNA方法も記述されている。1つのタイプは、バクテリオファージ又は細胞の表面上でのペプチド配列のディスプレイを含む。各バクテリオファージ又は細胞は、特定のディスプレイされたペプチド配列をコードするヌクレオチド配列を含有する。かかる方法は、国際公開第91/17271号、同第91/18980号、同第91/19818号、及び同第93/08278号に記載されている。

【0060】

ペプチドライブラリを作成するための他のシステムは、インビトロでの化学合成法及び組換え法の両方の態様を有する。国際出願第92/05258号、同第92/14843号、及び同第96/19256号を参照されたい。米国特許第5,658,754号及び同第5,643,768号も参照されたい。ペプチドディスプレイライブラリ、ベクター、及びスクリーニングキットは、Invitrogen (Carlsbad, CA) 及び Cambridge antibody Technologies (Cambridge, UK) などの供給業者から市販されている。例えば、Enzonに譲渡された米国特許第4704692号、同第4939666号、同第4946778号、同第

5260203号、同第5455030号、同第5518889号、同第5534621号、同第5656730号、同第5763733号、同第5767260号、同第5856456号、Dyaxに譲渡された米国特許第5223409号、同第5403484号、同第5571698号、同第5837500号、Affymaxに譲渡された米国特許第5427908号、同第5580717号、Cambridge antibody Technologiesに譲渡された米国特許第5885793号、Genentechに譲渡された米国特許第5750373号、Xomaに譲渡された米国特許第5618920号、同第5595898号、同第5576195号、同第5698435号、同第5693493号、同第5698417号、上記のColligan、上記のAusubel、又は上記のSambrookを参照されたい。上記特許及び刊行物は各々、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

10

【0061】

本発明の方法に使用される抗体は、かかる抗体を乳中に産生するヤギ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ウサギなどのトランスジェニック動物又は哺乳動物を提供するために、核酸をコードする少なくとも1つの抗IL23抗体を使用して調製することもできる。かかる動物を、既知の方法を使用して提供することができる。例えば、限定されるものではないが、各々参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第5,827,690号、同第5,849,992号；同第4,873,316号；同第5,849,992号；同第5,994,616号；同第5,565,362号；同第5,304,489号などを参照されたい。

20

【0062】

本発明の方法に使用される抗体は、植物部分又はそれから培養された細胞において、かかる抗体、特定の部分、又は変異体を産生するトランスジェニック植物及び培養された植物細胞（例えば、タバコ及びトウモロコシであるが、これらに限定されない）を提供するために、核酸をコード化する少なくとも1つの抗IL23抗体を使用して更に調製することができる。非限定的な例として、例えば、誘導プロモータを用い、組換えタンパク質を発現するトランスジェニックタバコ葉をうまく使用して、大量の組換えタンパク質が提供されてきた。例えば、Cramer et al., Curr. Top. Microbiol. Immunol. 240:95~118 (1999) 及びその中で引用される文献を参照されたい。また、トランスジェニックトウモロコシは、他の組換え系において産生されたタンパク質又は天然源から精製されたタンパク質に等しい生物学的活性を有する哺乳動物タンパク質を、商業生産レベルで発現させるために使用されてきた。例えば、Hood et al., Adv. Exp. Med. Biol. 464:127-147 (1999) 及びその中で引用される文献を参照されたい。抗体は、タバコ種子及びポテト塊茎を含む、単鎖抗体 (single chain antibody、scFv) などの抗体断片を含むトランスジェニック植物の種子からも大量に生産されている。例えば、Conrad et al., Plant Mol. Biol. 38:101-109 (1998) 及びその中で引用される文献を参照されたい。したがって、本発明の抗体は、既知の方法に従って、トランスジェニック植物を使用して生産することもできる。例えば、Fischer et al., Biotechnol. Appl. Biochem. 30:99-108 (Oct., 1999)、Ma et al., Trends Biotechnol. 13:522-7 (1995)、Ma et al., Plant Physiol. 109:341-6 (1995)、Whitelam et al., Biochem. Soc. Trans. 22:940-944 (1994)、及びこれらの中で引用される文献も参照されたい。上記の文献は各々、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

30

40

【0063】

本発明の方法に使用される抗体は、広範囲にわたる親和性 (K_D) でヒトIL-23に結合することができる。好ましい実施形態では、ヒトmAbは、任意選択で、高い親和性でヒトIL-23に結合することができる。例えば、ヒトmAbは、ヒトIL-23を約 10^{-7} M以下、例えば、限定されないが、0.1~9.9 (又はその中の任意の範囲若

50

しくは値) $\times 10^{-7}$ 、 10^{-8} 、 10^{-9} 、 10^{-10} 、 10^{-11} 、 10^{-12} 、 10^{-13} 、又はその中の任意の範囲若しくは値などの K_D で結合することができる。

【0064】

抗原に対する抗体の親和性又は結合活性は、任意の好適な方法を用いて実験により求めることができる。(例えば、Berzofsky, et al., 「Antibody-Antigen Interactions,」 Fundamental Immunology, Paul, W. E., Ed., Raven Press: New York, NY (1984)、Kuby, Janis Immunology, W. H. Freeman and Company: New York, NY (1992)、及び本明細書に記載される方法を参照されたい)。特定の抗体抗原相互作用について測定される親和性は、異なる条件(例えば、塩濃度、pH)下で測定された場合に異なることができる。したがって、親和性及び他の抗原結合パラメータ(例えば、 K_D 、 K_a 、 K_d)の測定は、好ましくは、抗体及び抗原の標準化溶液、及び本明細書に記載される緩衝剤などの標準化緩衝剤を用いて行われる。

10

【0065】

核酸分子

本明細書に開示される他の配列の中でも、例えば、本明細書に記載される軽鎖若しくは重鎖可変又はCDR領域のうちの少なくとも1つの隣接アミノ酸の少なくとも70~100%をコードするヌクレオチド配列、特定の断片、変異体、若しくはそれらのコンセンサス配列、又はこれらの配列のうちの少なくとも1つを含む寄託ベクターなどの本明細書に提供される情報を使用して、少なくとも1つの抗IL-23抗体をコードする本発明の核酸分子は、本明細書に記載されるか又は当該技術において既知の方法を使用して得ることができる。

20

【0066】

本発明の核酸分子は、mRNA、hnRNA、tRNA、若しくは任意の他の形態などのRNAの形態、又はクローニングにより得られる若しくは合成的に産生されるcDNA及びゲノムDNAが挙げられるが、これらに限定されないDNAの形態、又はこれらの任意の組合せであってもよい。DNAは、3本鎖、2本鎖若しくは1本鎖、又はこれらの任意の組合せであってもよい。DNA又はRNAの少なくとも1本の鎖の任意の部分は、センス鎖としても知られるコード鎖であってもよいし、又はアンチセンス鎖と呼ばれる、非コード鎖であってもよい。

30

【0067】

本発明の方法に使用される単離された核酸分子には、任意選択で1つ又は2つ以上のイントロン、例えば、限定されないが、少なくとも1つの重鎖若しくは軽鎖のCDR1、CDR2、及び／又はCDR3などの少なくとも1つのCDRの少なくとも1つの特定の部分を有するオープンリーディングフレーム(open reading frame、ORF)を含む核酸分子、抗IL-23抗体又は可変領域のコード配列を含む核酸分子、並びに前述のものと実質的に異なるヌクレオチド配列を含むが、遺伝子コードの縮重のために、本明細書に記載される及び／又は当該技術分野で既知である少なくとも1つの抗IL-23抗体を依然としてコードする核酸分子を含むことができる。当然のことながら、遺伝子コードは、当該技術分野において周知である。したがって、本発明の方法で使用される特異的な抗IL-23抗体をコードするそのような変性核酸変異体を作製することは、当業者には日常的であるだろう。例えば、上記のAusableらを参照されたい。かかる核酸変異体は、本発明に含まれる。単離された核酸分子の非限定的な例としては、それぞれ、HC CDR1、HC CDR2、HC CDR3、LC CDR1、LC CDR2、及びLC CDR3をコードする核酸が挙げられる。

40

【0068】

本明細書に記載されるように、抗IL-23抗体をコードする核酸を含む核酸分子としては、それ自体で抗体断片のアミノ酸配列をコードするもの、抗体の全長若しくは抗体の一部をコードする配列、抗体、断片若しくは部分のコード配列、並びに追加の配列、例え

50

ば、少なくとも1つのイントロンなど、前述の追加のコード配列を伴って、又は伴わずに、非コード5'及び3'配列、例えば、スプライシング及びポリアデニル化シグナル（例えば、mRNAのリボソーム結合及び安定性）を含む、転写、mRNAプロセッシングにおいて役割を果たす転写された非翻訳配列を含むが、これに限定されない、追加の非コード配列と共に、少なくとも1つのシグナルリーダー若しくは融合ペプチドのコード配列、追加のアミノ酸、例えば、追加の機能を提供するアミノ酸をコードする追加のコード配列を挙げることができるが、これらに限定されない。したがって、抗体をコードする配列はマーカ配列に融合させることができ、例えば、マーカ配列は、これを融合させた抗体断片又は部分を含む抗体の精製を促進するペプチドをコードする配列である。

【0069】

10

本明細書に記載のポリヌクレオチドに選択的にハイブリダイズするポリヌクレオチド

本発明の方法は、本明細書に開示されるポリヌクレオチドに対して、選択的なハイブリダイゼーション条件下でハイブリダイズする単離された核酸を使用する。したがって、本実施形態のポリヌクレオチドは、かかるポリヌクレオチドを含む核酸を単離、検出、及び／又は定量するために使用することができる。例えば、本発明のポリヌクレオチドを使用して、寄託されたライブラリにおける部分長又は完全長クローンを同定、単離、又は増幅することができる。いくつかの実施形態においては、ポリヌクレオチドは、単離された、又はそうでなければヒト若しくは哺乳動物の核酸ライブラリのcDNAに相補的な、ゲノム配列又はcDNA配列である。

【0070】

20

好ましくは、cDNAライブラリは完全長配列の少なくとも80%、好ましくは完全長配列の少なくとも85%又は90%、より好ましくは完全長配列の少なくとも95%を含む。このcDNAライブラリは、稀な配列の発現量を増大させるよう正規化することができる。相補配列に対する配列同一性が低い配列を使用する、低又は中ストリンジェンシーのハイブリダイゼーション条件が典型的なものであるが、これに限定されない。同一性がより高い配列には、任意選択で、中及び高ストリンジェンシーの条件を使用することができる。低ストリンジェンシー条件は、約70%の配列同一性をもつ配列の選択的ハイブリダイゼーションを可能にし、オーソログス又はパラログス配列を特定同定するために利用できる。

【0071】

30

任意選択で、ポリヌクレオチドは、抗体の少なくとも一部分をコードする。ポリヌクレオチドは、本発明の抗体をコードするポリヌクレオチドに対する選択的ハイブリダイゼーションに利用することができる核酸配列を包含する。例えば、各々参照により全体が本明細書に組み込まれる、上記のAusubel、上記のColliganを参照されたい。

【0072】

核酸の構築

単離された核酸は、当該技術分野において周知であるように、(a)組換え方法、(b)合成技術、(c)精製技術、及び／又は(d)これらの組合せを使用して作製することができる。

【0073】

40

核酸には、本発明のポリヌクレオチドに加えて、都合よく配列を含ませることができる。例えば、1つ又は2つ以上のエンドヌクレアーゼ制限部位を含むマルチクロニングサイトを核酸に挿入して、ポリヌクレオチドの単離に役立てることができる。また、翻訳可能な配列を挿入して、本発明の翻訳されたポリヌクレオチドの単離に役立てることができる。例えば、ヘキサヒスチジンマーカ配列は、本発明のタンパク質を精製するのに便利な手段を提供する。本発明の核酸（コード配列を除く）は、任意選択で、本発明のポリヌクレオチドのクロニング及び／又は発現のためのベクター、アダプター、又はリンカーである。

【0074】

かかるクロニング配列及び／又は発現配列に追加の配列を付加して、クロニング及

50

び／又は発現におけるそれらの機能を最適化すること、ポリヌクレオチドの単離に役立てること、又は細胞へのポリヌクレオチドの導入を改善することができる。クローン化ベクター、発現ベクター、アダプター、及びリンカーの使用は、当該技術分野において周知である。（例えば、上記の A u s u b e l、又は上記の S a m b r o o k を参照されたい）

【0075】

核酸を構築するための組換え方法

R N A、c D N A、ゲノム D N A、又はこれらの任意の組合せなどの単離された核酸組成物は、当業者に既知の任意の数のクローニング方法を用いて生物源から得ることができる。いくつかの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドに対してストリンジентな条件下で選択的にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドプローブが、c D N A又はゲノム D N Aライブラリ内の望ましい配列の同定に使用される。R N Aの単離、並びに c D N A及びゲノムライブラリの構築は、当業者には周知である。（例えば、上記の A u s u b e l、又は上記の S a m b r o o k を参照されたい）

【0076】

核酸のスクリーニング及び単離方法

本明細書に開示されているものなど、本発明の方法に使用されるポリヌクレオチドの配列に基づいたプローブを使用して、c D N A又はゲノムライブラリをスクリーニングすることができる。プローブを使用して、ゲノム D N A又はc D N A配列にハイブリダイズさせて、同じ又は異なる生体の相同遺伝子を単離することができる。当業者であれば、アッセイに様々な度合のハイブリダイゼーションストリンジエンシーを用いることができ、ハイブリダイゼーション又は洗浄媒質のいずれかをストリンジентなものにできることを理解する。ハイブリダイゼーション条件がストリンジентになるほど、二重鎖の形成が生じる際のプローブと標的との間の相補性の度合が大きくなるはずである。ストリンジエンシーの程度は、温度、イオン強度、p H、及びホルムアミドなどの部分的に変性する溶媒の存在のうちの1つ又は2つ以上によって制御され得る。例えば、ハイブリダイゼーションのストリンジエンシーは、例えば、0 %～5 0 %の範囲内でのホルムアミド濃度の操作により反応溶液の極性を変えることにより首尾よく変更される。検出可能な結合に必要とされる相補性（配列同一性）の程度は、ハイブリダイゼーション媒質及び／又は洗浄媒質のストリンジエンシーによって異なる。相補性の程度は、最適には1 0 0 %、又は7 0～1 0 0 %、又はその中の任意の範囲若しくは値である。しかしながら、プローブ及びプライマ中の配列のわずかな違いは、ハイブリダイゼーション及び／又は洗浄媒質のストリンジエンシーを低減させることで埋め合わせることができることを理解すべきである。

【0077】

R N A又はD N Aの増幅方法は当該技術分野において周知であり、本明細書に提示される教示及び指針に基づいて、過度の実験なしに、本発明に従って使用することができる。

【0078】

D N A又はR N A増幅の既知の方法としては、ポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction、P C R）及び関連する増幅プロセス（例えば、M u l l i sらの米国特許第4, 6 8 3, 1 9 5号、同第4, 6 8 3, 2 0 2号、同第4, 8 0 0, 1 5 9号、同第4, 9 6 5, 1 8 8号、T a b o rらの米国特許第4, 7 9 5, 6 9 9号及び同第4, 9 2 1, 7 9 4号、I n n i sの米国特許第5, 1 4 2, 0 3 3号、W i l s o nらの米国特許第5, 1 2 2, 4 6 4号、I n n i sの米国特許第5, 0 9 1, 3 1 0号、G y l l e n s t e nらの米国特許第5, 0 6 6, 5 8 4号、G e l f a n dらの米国特許第4, 8 8 9, 8 1 8号、S i l v e rらの米国特許第4, 9 9 4, 3 7 0号、B i s w a sの米国特許第4, 7 6 6, 0 6 7号、R i n g o l dの米国特許第4, 6 5 6, 1 3 4号を参照されたい）、及び二本鎖D N A合成のためのテンプレートとして標的配列に対してアンチセンスR N Aを使用するR N A媒介増幅（M a l e kらの米国特許第5, 1 3 0, 2 3 8号、商標名N A S B A）が挙げられるが、これらに限定されず、これらの文献の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。（例えば、上記の A u s u b e l、又は上記の S a m b r o o k を参照されたい。）

【0079】

例えば、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）技術を使用して、ゲノムDNA又はcDNAライブラリから直接、本発明の方法に使用されるポリヌクレオチド及び関連する遺伝子の配列を増幅することができる。PCR及び他のインビトロ増幅方法はまた、例えば、発現すべきタンパク質をコードする核酸配列をクローニングすること、サンプル中の所望のmRNAの存在を検出するため、核酸の配列決定のため、又は他の目的のためのプローブとして用いる核酸を作製することに関し有用であり得る。インビトロでの増幅方法によって当業者を導くのに十分な技術の例は、上記のBerger、上記のSambrook、及び上記のAusubel、並びにMullisらの米国特許第4,683,202号（1987）、及びInnis, et al., PCR Protocols A Guide to Methods and Applications, Eds., Academic Press Inc., San Diego, CA（1990）に見られる。ゲノムPCR増幅用の市販キットは技術分野において既知である。例えば、Advantage-2 GC Genomic PCR Kit（Clontech）を参照されたい。加えて、例えば、T4遺伝子32タンパク質（Boehringer Mannheim）を用いて、長いPCR産物の収率を改善することができる。

10

【0080】

核酸を構築するための合成方法

本発明の方法に使用される単離された核酸は、既知の方法による直接化学合成によって調製することもできる（例えば、上記のAusubelらを参照されたい）。化学合成は、概して、相補的配列とのハイブリダイゼーションによって、又は1本鎖をテンプレートとして使用するDNAポリメラーゼとの重合によって、2本鎖DNAに変換可能な1本鎖オリゴヌクレオチドを産生する。当業者であれば、DNAの化学合成は約100又はそれ以上の塩基の配列に限定され得るが、より長い配列は、より短い配列のライゲーションによって得ることができることを認識する。

20

【0081】

組換え発現カセット

本発明は核酸を含む組換え発現カセットを使用する。核酸配列、例えば本発明の方法に使用される抗体をコードするcDNA又はゲノム配列を使用して、少なくとも1つの所望の宿主細胞に導入することができる組換え発現カセットを構築することができる。組換え発現カセットは、典型的には、意図される宿主細胞においてポリヌクレオチドの転写を導く、転写開始調節配列に操作可能に連結される、ポリヌクレオチドを含む。異種及び非異種（すなわち、内因性）プロモータの両方を利用して、核酸の発現を導くことができる。

30

【0082】

いくつかの実施形態では、プロモータ、エンハンサ、又は他の要素として機能する単離された核酸を、ポリヌクレオチドの発現を上方又は下方調節するために、本発明のポリヌクレオチドの非異種形の適切な位置（上流、下流、又はイントロン内）に導入することができる。例えば、変異、欠失、及び／又は置換により、インビボ又はインビトロで内因性プロモータを変化させることができる。

【0083】

ベクター及び宿主細胞

本発明はまた、単離された核酸分子を含むベクター、組換えベクターを用いて遺伝子工学処理された宿主細胞、及び当該技術分野において周知の組換え技術による少なくとも1つの抗IL-23抗体の産生に関する。例えば、各々参照により全体が本明細書に組み込まれる、上記のSambrookら、上記のAusubelらを参照されたい。

40

【0084】

ポリヌクレオチドは、任意選択で、宿主の増殖についての選択マーカを含有するベクターに結合することができる。概して、プラスミドベクターは、リン酸カルシウム沈殿物などの沈殿物中に、又は荷電脂質との複合体中に導入される。ベクターがウイルスである場合は、適切なパッケージング細胞株を用いてインビトロでこれをパッケージングし、その

50

後、宿主細胞内に形質導入することができる。

【0085】

DNA挿入物は、適切なプロモータに機能的に連結されるべきである。発現コンストラクトは、転写開始部位、転写終結部位、及び転写された領域内では翻訳のためのリボソーム結合部位を更に含む。コンストラクトにより発現した成熟した転写産物のコード部分は、好ましくは、翻訳されるべきmRNAの最後に適切に位置する開始及び終止コドン（例えば、UAA、UGA、又はUAG）で始まる翻訳を含み、哺乳動物又は真核生物細胞の発現ではUAA及びUAGが好ましい。

【0086】

発現ベクターが少なくとも1つの選択マーカを含むことが好ましいが、任意選択である。かかるマーカは、例えば、真核細胞培養のためのメトトレキサート（methotrexate、MTX）、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（dihydrofolate reductase（DHFR、米国特許第4,399,216号；同第4,634,665号；同第4,656,134号；同第4,956,288号；同第5,149,636号；同第5,179,017号、アンピシリン、ネオマイシン（G418）、ミコフェノール酸、又はグルタミンシンセターゼ（glutamine synthetase、GS、米国特許第5,122,464号；同第5,770,359号；同第5,827,739号）抵抗性遺伝子、並びにE.coli及び他の細菌又は原核生物における培養のためのテトラサイクリン又はアンピシリン抵抗性遺伝子を含むが、これらに限定されない（上記の特許は、参照により全体が本明細書に組み込まれる）。上記の宿主細胞に対して適切な培養培地及び条件は、技術分野において既知である。好適なベクターは、当業者にとって容易に明白となる。宿主細胞へのベクターコンストラクトの導入は、リン酸カルシウムトランスフェクション、DEAEーデキストラン媒介トランスフェクション、カチオン性脂質媒介トランスフェクション、エレクトロポレーション、形質導入、感染、又は他の既知の方法により達成することができる。かかる方法については、上記のSambrook、第1～4章及び第16～18章、上記のAusubel、第1、9、13、15、16章などの当該技術分野に記載されている。

【0087】

本発明の方法に使用される少なくとも1つの抗体は、融合タンパク質などの修飾された形態で発現され得、分泌シグナルだけでなく、追加の異種機能領域も含むことができる。例えば、追加アミノ酸の領域、特に荷電アミノ酸を抗体のN末端に追加して、精製中又は後続の処理及び保存中に、宿主細胞における安定性及び持続性を改善することができる。また、ペプチド部分を本発明の抗体に追加して、精製を促進することもできる。抗体又は少なくとも1つのその断片の最終調製前に、かかる領域を除去することができる。かかる方法は、上記のSambrook、第17.29～17.42章及び第18.1～18.74章、上記のAusubel、第16、17、及び18章などの多くの標準的な実験室マニュアルに記載されている。

【0088】

当業者であれば、本発明の方法に使用されるタンパク質をコードする核酸の発現に利用可能な多数の発現系について精通している。あるいは、核酸は、抗体をコードする内因性DNAを含有する宿主細胞内で、（操作により）オンに切り替えることにより、宿主細胞中で発現させることができる。かかる方法は、参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第5,580,734号、同第5,641,670号、同第5,733,746号、及び同第5,733,761号に記載されているように、当該技術分野において周知である。

【0089】

抗体、その特定の部分又は変異体の産生に有用な細胞培養物の一例は、哺乳動物細胞である。哺乳動物細胞系は、しばしば細胞からなる単層形態を取るが、哺乳動物細胞の懸濁液又はバイオリアクターを使用することもできる。無傷なグリコシル化タンパク質を発現可能ないくつかの好適な宿主細胞株が当該技術分野において開発されており、これにはCOS-1（例えばATCC CRL 1650）、COS-7（例えばATCC CRL

－1651)、HEK293、BHK21(例えばATCC CRL-10)、CHO(例えばATCC CRL1610)及びBSC-1(例えばATCC CRL-26)細胞株、Cos-7細胞、CHO細胞、hep G2細胞、P3X63Ag8.653、SP2/0-Ag14、293細胞、HeLa細胞などが挙げられ、これらは例えば、American Type Culture Collection(Manassas, Va)(www.atcc.org)から容易に入手できる。好ましい宿主細胞としては、骨髓腫及びリンパ腫細胞などのリンパ系に由来する細胞が挙げられる。特に好ましい宿主細胞は、P3X63Ag8.653細胞(ATCC寄託番号CRL-1580)及びSP2/0-Ag14細胞(ATCC寄託番号CRL-1851)である。特に好ましい実施形態では、組換え細胞は、P3X63Ab8.653又はSP2/0-Ag14細胞である。

10

【0090】

これらの細胞の発現ベクターは、複製起点、プロモータ(例えば、後期又は初期SV40プロモータ、CMVプロモータ(米国特許第5,168,062号;同第5,385,839号)、HSV tkプロモータ、pgk(ホスホグリセレートキナーゼ)プロモータ、EF-1アルファプロモータ(米国特許第5,266,491号)、少なくとも1つのヒト免疫グロブリンプロモータ、エンハンサ、及び／又はリボソーム結合部位、RNAスプライス部位、ポリアデニル化部位(例えば、SV40ラージT Agポリ付加部位)、並びに転写終結配列などのプロセシング情報部位などであるが、これらに限定されない、発現制御配列のうちの1つ又は2つ以上を含むことができる。例えば、上記のAusubelら、上記のSambrookらを参照されたい。本発明の核酸又はタンパク質の生成に有用なその他の細胞は周知である、並びに／あるいは例えば、American Type Culture Collection Catalogue of Cell Lines and Hybridomas(www.atcc.org)又はその他の周知の供給源若しくは商業的供給源から入手可能である。

20

【0091】

真核宿主細胞が利用される場合、典型的には、ベクター内にポリアデニル化又は転写終結配列が組み込まれる。終結配列の一例は、ウシ成長ホルモン遺伝子からのポリアデニル化配列である。転写の正確なスプライシングのための配列も、同様に含むことができる。スプライシング配列の一例は、SV40由来のVP1イントロンである(Sprague, et al., J. Virol. 45:773-781(1983))。加えて、当該技術分野において既知であるように、宿主細胞内の複製を制御するための遺伝子配列をベクター内に組み込むことができる。

30

【0092】

抗体の精製

抗IL-23抗体は、プロテインA精製、硫酸アンモニウム又はエタノール沈殿、酸抽出、アニオン又はカチオン交換クロマトグラフィー、ホスホセルロースクロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、アフィニティクロマトグラフィー、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィー、及びレクチンクロマトグラフィーが挙げられるがこれらに限定されない、周知の方法により、組換え細胞培養物から回収し、精製することができる。高速液体クロマトグラフィー(high performance liquid chromatography、「HPLC」)を精製に利用することもできる。例えば、各々参照により全体が本明細書に組み込まれる、Colligan, Current Protocols in Immunology又はCurrent Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY(1997-2001)の、例えば、第1、4、6、8、9、10章を参照されたい。

40

【0093】

本発明の方法に使用される抗体には、天然に精製された産物、化学合成工程の産物、並びに例えば、酵母、高等植物、昆虫、及び哺乳動物細胞を含む、真核宿主から組換え技術により生産された産物が含まれる。組換え生産工程において利用される宿主に応じて、抗

50

体は、グリコシル化されてもグリコシル化されなくてもよいが、グリコシル化されるのが好ましい。かかる方法は、全て参照により全体が本明細書に組み込まれる、上記の Sambrook、節 17.37～17.42、上記の Ausubel、第 10、12、13、16、18、及び 20 章、上記の Colligan, Protein Science、第 12～14 章などの多くの標準的な実験室マニュアルに記載されている。

【0094】

抗 IL-23 抗体。

本発明による抗 IL-23 抗体は、抗体に組み込むことができる、免疫グロブリン分子の少なくとも一部、例えば、限定されないが、少なくとも 1 つのリガンド結合部分 (ligand binding portion、LBP)、例えば、限定されないが、重鎖若しくは軽鎖の相補性決定領域 (CDR) 又はそのリガンド結合部分、重鎖又は軽鎖可変領域、フレームワーク領域 (例えば、FR1、FR2、FR3、FR4、又はそれらの断片、更に任意選択的に、少なくとも 1 つの置換、挿入、又は欠失を含む)、重鎖若しくは軽鎖定常領域 (例えば、少なくとも 1 つの CH1、ヒンジ 1、ヒンジ 2、ヒンジ 3、ヒンジ 4、CH2、若しくは CH3、又はそれらの断片、更に任意選択的に、少なくとも 1 つの置換、挿入、又は欠失を含む)、又はそれらの任意の部分を含む、任意のタンパク質又はペプチド含有分子を含む。抗体は、ヒト、マウス、ウサギ、ラット、げっ歯類、霊長類、又はこれらの任意の組合せなどであるが、これらに限定されない、任意の哺乳動物を含むか、又はそれによって来することができる。

【0095】

本発明の方法に使用される単離された抗体は、任意の好適なポリヌクレオチドによってコードされる本明細書に開示される抗体のアミノ酸配列、又は任意の単離若しくは調製された抗体を含む。好ましくは、ヒト抗体又は抗原結合断片は、ヒト IL-23 に結合し、それにより、タンパク質の少なくとも 1 つの生物学的活性を部分的又は実質的に中和する。少なくとも 1 つの IL-23 タンパク質又は断片の少なくとも 1 つの生物学的活性を部分的に又は好ましくは実質的に中和する、抗体、又はその特定の部分若しくは変異体は、タンパク質又は断片に結合し、それにより IL-23 受容体への IL-23 の結合を介して、又は他の IL-23 依存性若しくは媒介型機序を介して、媒介される活性を阻害することができる。本明細書で使用する場合、「中和抗体」という用語は、アッセイに応じて、約 20～120%、好ましくは少なくとも約 10、20、30、40、50、55、60、65、70、75、80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100% 又はそれ以上、IL-23 依存性活性を阻害できる抗体を指す。IL-23 依存性活性を阻害する抗 IL-23 抗体の能力は、好ましくは、本明細書に記載され、かつ／又は当該技術分野において既知の、少なくとも 1 つの好適な IL-23 タンパク質又は受容体アッセイによって評価される。ヒト抗体は、任意のクラス (IgG、IgA、IgM、IgE、IgD など) 又はアイソタイプのものであってもよく、カップ又はラムダ軽鎖を含むことができる。一実施形態では、ヒト抗体は、IgG 重鎖又は規定された断片、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、又は IgG4 (例えば、 $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 、 $\gamma 3$ 、 $\gamma 4$) のうちの少なくとも 1 つのアイソタイプを含む。このタイプの抗体は、本明細書に記載され、かつ／又は当該技術分野において既知である、少なくとも 1 つのヒト軽鎖 (例えば、IgG、IgA、及び IgM) 導入遺伝子を含む、トランスジェニックマウス又は他の非ヒトトランスジェニック哺乳動物を利用することによって調製することができる。別の実施形態では、抗 IL-23 ヒト抗体は、IgG1 重鎖と、IgG1 軽鎖とを含む。

【0096】

抗体は、少なくとも 1 つの IL-23 タンパク質、サブユニット、断片、部分、又はそれらの任意の組合せに特異的な少なくとも 1 つの特定のエピトープに結合する。本発明の少なくとも 1 つのエピトープは、タンパク質の少なくとも一部分を含む少なくとも 1 つの抗体結合領域を含むことができ、このエピトープは好ましくは、タンパク質の少なくとも 1 つの細胞外部分、可溶性部分、親水性部分、外側部分、又は細胞質部分で構成されている。

【0097】

概して、ヒト抗体又は抗原結合断片は、少なくとも1つのヒト相補性決定領域（CDR1、CDR2、及びCDR3）又は少なくとも1つの重鎖可変領域の変異体、及び少なくとも1つのヒト相補性決定領域（CDR1、CDR2、及びCDR3）又は少なくとも1つの軽鎖可変領域の変異体を含む抗原結合領域を含む。CDR配列は、ヒト生殖細胞系列型配列に由来するものでも、生殖細胞系列型配列に厳密に一致するものでもよい。例えば、元の非ヒトCDRに由来する合成ライブラリからのCDRを使用することができる。これらのCDRは、元の非ヒト配列に由来する保存的置換の組込みによって形成され得る。別の特定の実施形態では、抗体又は抗原結合部分又は変異体は、対応するCDR1、2、及び／又は3のアミノ酸配列を有する少なくとも1つの軽鎖CDR（すなわち、CDR1、CDR2、及び／又はCDR3）の少なくとも一部分を含む抗原結合領域を有することができる。

10

【0098】

かかる抗体は、組換えDNA技術に関する従来技術を使用して抗体をコードする（すなわち、1つ又は2つ以上の）核酸分子を調製して発現させることによって、又は任意の他の好適な方法を使用することによって、従来技術を使用して抗体の種々の部分（例えば、CDR、フレームワーク）と一緒に化学的に結合させることにより調製することができる。

【0099】

抗IL-23特異的抗体は、画定されたアミノ酸配列を有する重鎖又は軽鎖可変領域のうちの少なくとも1つを含むことができる。例えば、好ましい実施形態では、抗IL-23抗体は、任意選択的に配列番号7のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域のうちの少なくとも1つ、及び／又は任意選択的に配列番号8のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域のうちの少なくとも1つを含む。例えば、好ましい実施形態では、抗IL-23抗体は、任意選択的に配列番号9のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域のうちの少なくとも1つ、及び／又は任意選択的に配列番号10のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域のうちの少なくとも1つを含む。ヒトIL-23に結合し、かつ、規定された重鎖又は軽鎖可変領域を含む抗体は、当該技術分野で既知及び／又は本明細書に記載の、ファージディスプレイ（Katsube, Y., et al., Int J Mol. Med, 1(5): 863-868 (1998)) 又はトランスジェニック動物を採用する方法など、好適な方法を使用して調製することができる。例えば、機能的に再配列されたヒト免疫グロブリン重鎖導入遺伝子と、機能的な再配列を受けることが可能なヒト免疫グロブリン軽鎖遺伝子座からのDNAを含む導入遺伝子と、を含むトランスジェニックマウスを、ヒトIL-23又はその断片で免疫化して抗体の生成を誘発することができる。所望する場合、抗体産生細胞を単離することができ、本明細書に記載され、かつ／又は当該技術分野において既知である、ハイブリドーマ又は他の不死化抗体産生細胞を調製することができる。あるいは、抗体、特定の部分又は変異体は、好適な宿主細胞内で、コード核酸又はその一部分を使用して発現させることができる。

20

30

【0100】

本発明はまた、本明細書に記載されるアミノ酸配列と実質的に同じである配列中のアミノ酸を含む抗体、抗原結合断片、免疫グロブリン鎖及びCDRに関する。好ましくは、かかる抗体又は抗原結合断片及びかかる鎖若しくはCDRを含む抗体は、高い親和性（例えば、約 10^{-9} M以下の K_D ）でヒトIL-23と結合することができる。本明細書に記載されている配列と実質的に同じであるアミノ酸配列としては、保存的アミノ酸置換並びにアミノ酸欠失及び／又は挿入を含む配列が挙げられる。保存的アミノ酸置換は、第1のアミノ酸のものに類似する化学的及び／又は物理的特性（例えば、電荷、構造、極性、疎水性／親水性）を有する第2のアミノ酸で、第1のアミノ酸を置換することを指す。保存的置換は、限定されるものではないが、1個のアミノ酸を、以下の群内の別のアミノ酸で置き換えることを含む：リジン（K）、アルギニン（R）、及びヒスチジン（H）；アスパラギン酸塩（D）及びグルタミン酸塩（E）；アスパラギン（N）、グルタミン（Q）

40

50

、セリン（S）、スレオニン（T）、チロシン（Y）、K、R、H、D、及びE；アラニン（A）、バリン（V）、ロイシン（L）、イソロイシン（I）、プロリン（P）、フェニルアラニン（F）、トリプトファン（W）、メチオニン（M）、システイン（C）、及びグリシン（G）；F、W、及びY；C、S、及びT。

【0101】

アミノ酸コード

本発明の抗IL-23抗体を構成するアミノ酸は、しばしば略字表記される。アミノ酸表記は、その一文字コード、その三文字コード、名称、又は3つのヌクレオチドのコードによりアミノ酸を表記することにより示すことができ、当該技術分野においてよく理解されている（Alberts, B.ら、「Molecular Biology of The Cell」第3版、Garland Publishing, Inc., New York（1994）を参照されたい）。

【0102】

【表1】

一文字表記	三文字表記	名称	3つのヌクレオチドコード
A	Ala	アラニン	GCA, GCC, GCG, GCU
C	Cys	システイン	UGC, UGU
D	Asp	アスパラギン酸	GAC, GAU
E	Glu	グルタミン酸	GAA, GAG
F	Phe	フェニルアラニン	UUC, UUU
G	Gly	グリシン	GGA, GGC, GGG, GGU
H	His	ヒスチジン	CAC, CAU
I	Ile	イソロイシン	AUA, AUC, AUU
K	Lys	リジン	AAA, AAG
L	Leu	ロイシン	UUA, UUG, CUA, CUC, CUG, CUU
M	Met	メチオニン	AUG
N	Asn	アスパラギン	AAC, AAU
P	Pro	プロリン	CCA, CCC, CCG, CCU
Q	Gln	グルタミン	CAA, CAG
R	Arg	アルギニン	AGA, AGG, CGA, CGC, CGG, CGU
S	Ser	セリン	AGC, AGU, UCA, UCC, UCG, UCU
T	Thr	トレオニン	ACA, ACC, ACG, ACU
V	Val	バリン	GUA, GUC, GUG, GUU
W	Trp	トリプトファン	UGG
Y	Tyr	チロシン	UAC, UAU

【0103】

本発明の方法に使用される抗IL-23抗体は、本明細書で指定されるように、天然の突然変異又はヒトによる操作のいずれかによる、1つ又は2つ以上のアミノ酸の置換、欠失、又は付加を含み得る。

【0104】

当業者が行い得るアミノ酸置換の数は、上記のものを含む多くの要因に依存する。一般的に言えば、所与の抗IL-23抗体、断片、又は変異体のアミノ酸置換、挿入、又は欠失の数は、本明細書で指定されるように、40、30、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1以下、例えば、1〜30又はこの中の任意の範囲若しくは値である。

【0105】

機能上不可欠である抗IL-23特異的抗体内のアミノ酸は、部位特異的突然変異誘発又はアラニンスキャニング突然変異誘発などの、当該技術分野において既知の方法により同定することができる（例えば、上記のAusubel, Chapters 8, 15; Cunningham及びWells, Science 244:1081-1085 (1989)）。後者の手順では、分子内の残基毎に単個のアラニンによる変異を導入する。次いで、得られた変異分子は、生物活性、例えば、限定されないが、少なくとも1つのIL-23中和活性について試験される。抗体結合にとって極めて重要である部位もまた、結晶化、核磁気共鳴又は光親和性標識などの構造解析によって同定することができる（Smithら, J. Mol. Biol. 224:899-904 (1992) 及び de Vosら, Science 255:306-312 (1992)）。

10

【0106】

抗IL-23抗体は、配列番号1、2、3、4、5、及び6のうちの少なくとも1つの隣接アミノ酸のうちの5つから全てから選択される少なくとも1つの部分、配列、又は組合せを含むことができるが、これらに限定されない。

【0107】

IL-23抗体又は特定の部分若しくは変異体としては、上記配列番号の少なくとも3～5個の隣接アミノ酸、上記の配列番号の5～17個の隣接アミノ酸、上記の配列番号の5～10個の隣接アミノ酸、上記の配列番号の5～11個の隣接アミノ酸、上記の配列番号の5～7個の隣接アミノ酸、上記の配列番号の5～9個の隣接アミノ酸から選択される少なくとも1つの部分、配列、又は組合せが挙げられ得るが、これらに限定されない。

20

【0108】

抗IL-23抗体は、更に任意選択的に、上記配列番号の5、17、10、11、7、9、119、又は108個の隣接アミノ酸のうちの70～100%の少なくとも1つのポリペプチドを含むことができる。一実施形態では、免疫グロブリン鎖又はその部分（例えば、可変領域、CDR）のアミノ酸配列は、上記の配列番号のうちの少なくとも1つの対応する鎖のアミノ酸配列と、約70～100%の同一性（例えば、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、又はこの中の任意の範囲若しくは値）を有する。例えば、軽鎖可変領域のアミノ酸配列を、上記の配列番号の配列と比較することができ、又は重鎖CDR3のアミノ酸配列を、上記の配列番号と比較することができる。好ましくは、70～100%のアミノ酸同一性（すなわち、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、又はこの中の任意の範囲若しくは値）は、当該技術分野において既知の好適なコンピュータアルゴリズムを使用して決定される。

30

【0109】

当該技術分野において既知の「同一性」とは、配列を比較することにより決定される、2つ若しくは3つ以上のポリペプチド配列間又は2つ若しくは3つ以上のポリヌクレオチド配列間の関係である。当該技術分野において、「同一性」とは、かかる配列のストリング間の一致によって決定される、ポリペプチド又はポリヌクレオチド配列間の配列関連性の程度も意味する。「同一性」及び「類似性」は、Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, New York, 1988、Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, New York, 1993、Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994、Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987、及びSequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stoc

40

50

ktion Press, New York, 1991、並びに Carillo, H., and Lipman, D., Siam J. Applied Math., 48:1073 (1988) に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない、既知の方法によって容易に算出することができる。加えて、同一性の割合に関する値は、Vector NTI Suite 8.0 (Informax, Frederick, MD) の構成要素である AlignX のデフォルト設定を用いて作成される、アミノ酸及びヌクレオチド配列アラインメントから得ることができる。

【0110】

同一性を決定する好ましい方法は、試験される配列間で最大の一貫性が得られるように設計される。同一性及び類似性を決定する方法は、公的に入手可能なコンピュータプログラムにおいて成文化 (codified) されている。2つの配列間の同一性及び類似性を決定するための好ましいコンピュータプログラム方法は、GCGプログラムパッケージ (Devereux, J. ら, Nucleic Acids Research 12 (1): 387 (1984))、BLASTP、BLASTN、及びFASTA (Altschul, S. F. ら, J. Molec. Biol. 215: 403-410 (1990)) を含むが、これらに限定されるものではない。BLAST Xプログラムは、NCBI及び他のソース (BLAST Manual, Altschul, S. ら, NCBI NLM NIH Bethesda, Md. 20894: Altschul, S. ら, J. Mol. Biol. 215: 403-410 (1990)) から公的に入手可能である。周知の Smith Waterman アルゴリズムも同一性を決定するために使用され得る。

【0111】

ポリペプチド配列の比較に好ましいパラメータとしては、以下が挙げられる：

(1) アルゴリズム：Needleman and Wunsch, J. Mol Biol. 48: 443-453 (1970) 比較マトリックス：BLOSSUM62 from Hentikoff and Hentikoff, Proc. Natl. Acad. Sci, USA. 89: 10915-10919 (1992)、

ギャップペナルティ：12

ギャップ長ペナルティ：4

これらのパラメータで有用なプログラムは、Genetics Computer Group, Madison Wisからの「ギャップ」プログラムとして公的に入手可能である。前述のパラメータは、ペプチド配列比較のためのデフォルトパラメータ（末端ギャップに関してペナルティがないのと同様に）である。

【0112】

ポリヌクレオチド比較のための好ましいパラメータとしては、以下が挙げられる：

(1) アルゴリズム：Needleman and Wunsch, J. Mol Biol. 48: 443-453 (1970)

比較マトリックス：一致=+10、ミスマッチ=0

ギャップペナルティ：50

ギャップ長ペナルティ：3

Genetics Computer Group, Madison Wisからの「ギャップ」プログラムとして入手可能。これらは、核酸配列比較のデフォルトパラメータである。

【0113】

例として、ポリヌクレオチド配列は、別の配列と同一であり得る、つまり、100%同一であるか、又は参照配列と比較してある特定の整数までのヌクレオチド改変を含み得る。かかる改変は、少なくとも1つのヌクレオチドの欠失、置換（転移及び転換を含む）、又は挿入からなる群から選択され、この改変は、参照ヌクレオチド配列の5'若しくは3'末端位置で、又はこれらの末端位置の間のどこで生じててもよく、参照配列のヌクレオチド間に個々に、又は参照配列内の1つ又は2つ以上の隣接基のいずれかに分散していてもよい。ヌクレオチド改変の数は、配列中のヌクレオチドの総数に、対応する同一性パーセン

トの数値パーセント（１００で割ったもの）を乗じ、その積を配列中のヌクレオチドの総数から差し引くこと、又は、

$n.sub.n.ltorsim.x.sub.n - (x.sub.n.y)$ によって決定され、

式中、 $n.sub.n$ はヌクレオチド改変の数であり、 $x.sub.n$ は配列中のヌクレオチドの総数であり、 y は、例えば、７０％に対しては０．７０、８０％に対しては０．８０、８５％に対しては０．８５、９０％に対しては０．９０、９５％に対しては０．９５などであり、 $x.sub.n$ と y との任意の整数ではない積は、 $x.sub.n$ から差し引く前に最も近い整数に切り捨てる。

【０１１４】

上記の配列番号をコードするポリヌクレオチド配列の改変は、このコード配列中にナンセンス、ミスセンス、又はフレームシフト突然変異を作り出し、それにより、かかる改変後にポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチドを改変してもよい。同様に、ポリペプチド配列は、上記の配列番号の参照配列と同一であってもよく、すなわち、１００％同一であるか、又は同一性パーセントが１００％未満であるように、参照配列と比較してある特定の整数までのアミノ酸改変を含んでもよい。かかる改変は、少なくとも１つのアミノ酸の欠失、置換（保存的及び非保存的置換を含む）、又は挿入からなる群から選択され、この改変は、参照ポリペプチド配列のアミノ若しくはカルボキシ末端位置で、又はこれらの末端位置の間のどこで生じてもよく、参照配列のアミノ酸間に個々に、又は参照配列内の１つ又は２つ以上の隣接基のいずれかに分散していてもよい。所与の同一性％についてのアミノ酸変更の数は、上記配列番号中のアミノ酸の総数に、それぞれの同一性パーセントの数値パーセント（１００で割ったもの）を乗じ、その積を上記配列番号中のアミノ酸の総数から差し引くことにより、又は

$n.sub.a.ltorsim.x.sub.a - (x.sub.a.y)$ によって決定され、

式中、 $n.sub.a$ は、アミノ酸変更の数であり、 $x.sub.a$ は、上記配列番号中のアミノ酸の総数であり、 y は、例えば、７０％に対しては０．７０、８０％に対しては０．８０、８５％に対しては０．８５などであり、 $x.sub.a$ と y との整数ではない任意の積は、 $x.sub.a$ から差し引く前に最も近い整数に切り捨てる。

【０１１５】

代表的な重鎖及び軽鎖可変領域の配列、並びにそれらの部分は、上記の配列番号に示される。本発明の抗体、又はその特定の変異体は、本発明の抗体由来の任意の数の隣接アミノ酸残基を含むことができ、その数は、抗ＩＬ－２３抗体における隣接残基数の１０～１００％からなる整数の群から選択される。任意選択で、隣接アミノ酸のこの部分配列は、少なくとも約１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、若しくはそれ以上のアミノ酸長、又はその中の任意の範囲若しくは値である。更に、かかる部分配列の数は、少なくとも２、３、４、又は５などの、１～２０からなる群から選択される任意の整数であることができる。

【０１１６】

当業者が認識しているように、本発明には、本発明の少なくとも１つの生物学的活性抗体が含まれている。生物学的活性抗体は、天然（非合成）、内因性、又は関連する、及び既知の抗体のものの、少なくとも２０％、３０％、又は４０％、好ましくは少なくとも５０％、６０％、又は７０％、最も好ましくは少なくとも８０％、９０％、若しくは９５％～１００％、又はそれ以上（限定されるものではないが、比活性の最大１０倍を含む）の比活性を有する。酵素活性及び基質特異性のアッセイ及び定量測定の方法は、当業者には周知である。

【０１１７】

別の態様では、本発明は、有機部分の共有結合により修飾される、本明細書に記載されるヒト抗体及び抗原結合断片に関する。かかる修飾は、改善された薬物動態特性（例えば

10

20

30

40

50

、増大したインビボでの血清半減期)を有する抗体又は抗原結合断片を産生することができる。有機部分は、直鎖又は分枝鎖親水性ポリマー基、脂肪酸基、又は脂肪酸エステル基であることができる。特定の実施形態では、親水性ポリマー基は、分子量が約800～約120,000ダルトンであって、ポリアルカングリコール(例えば、ポリエチレングリコール(polyethylene glycol、PEG)、ポリプロピレングリコール(polypropylene glycol、PPG))、炭水化物ポリマー、アミノ酸ポリマー又はポリビニルピロリドンであり得、脂肪酸基又は脂肪酸エステル基は、約8～約40個の炭素原子を含むことができる。

【0118】

修飾された抗体及び抗原結合断片は、抗体に直接的又は間接的に共有結合される、1つ又は2つ以上の有機部分を含むことができる。本発明の抗体又は抗原結合断片に結合される各有機部分は、独立して、親水性ポリマー基、脂肪酸基、又は脂肪酸エステル基であることができる。本明細書で使用する時、「脂肪酸」という用語は、モノカルボン酸及びジカルボン酸を包含する。本明細書で使用する場合、「親水性ポリマー基」という用語は、オクタンよりも水に対する溶解度が高い有機ポリマーを意味する。例えば、ポリリシンは、オクタンよりも水に対する溶解度が高い。よって、ポリリシンの共有結合により修飾された抗体は、本発明に包含される。本発明の抗体を修飾するのに好適な親水性ポリマーは、直線状又は分岐状であることができ、例えば、ポリアルカングリコール(例えば、PEG、モノメトキシポリエチレングリコール(monomethoxy-polyethylene glycol、mPEG)、PPGなど)、炭水化物(例えば、デキストラン、セルロース、オリゴ糖、多糖など)、親水性アミノ酸のポリマー(例えば、ポリリシン、ポリアルギニン、ポリアスパラギン酸など)、ポリアルカンオキシド(例えば、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシドなど)、及びポリビニルピロリドンを含む。好ましくは、本発明の抗体を修飾する親水性ポリマーは、個別の分子体として、約800～約150,000ダルトンの分子量を有する。例えば、PEG5000及びPEG20,000を使用することができ、下付き文字は、ポリマーの平均分子量(ダルトン)である。親水性ポリマー基は、1～約6個のアルキル基、脂肪酸基又は脂肪酸エステル基で置換することができる。脂肪酸又は脂肪酸エステル基で置換される親水性ポリマー類は、好適な方法を利用することによって調製することができる。例えば、アミン基を含むポリマーを、脂肪酸又は脂肪酸エステルのカルボン酸塩に連結させることができ、脂肪酸又は脂肪酸エステル上の活性化カルボン酸塩(例えば、N,N-カルボニルジイミダゾールで活性化されている)をポリマー上のヒドロキシル基に連結させることができる。

【0119】

本発明の抗体を修飾するために好適な脂肪酸及び脂肪酸エステルは、飽和されてもよいし、又は1つ若しくは2つ以上の不飽和単位を含有していてもよい。本発明の抗体を修飾するのに好適な脂肪酸としては、例えば、n-ドデカン酸塩(C₁₂、ラウリン酸塩)、n-テトラデカン酸塩(C₁₄、ミリスチン酸塩)、n-オクタデカン酸塩(C₁₈、ステアリン酸塩)、n-エイコサン酸塩(C₂₀、アラキジン酸塩)、n-ドコサン酸塩(C₂₂、ベヘン酸)、n-トリアコンタン酸塩(C₃₀)、n-テトラコンタン酸塩(C₄₀)、シス-Δ⁹-オクタデカン酸塩(C₁₈、オレイン酸塩)、全てのシス-Δ⁵,⁸,¹¹,¹⁴-エイコサテトラエン酸塩(C₂₀、アラキドン酸塩)、オクタンジオン酸、テトラデカンジオン酸、オクタデカンジオン酸、ドコサンジオン酸などが挙げられる。好適な脂肪酸エステルは、直鎖又は分枝鎖の低級アルキル基を含む、ジカルボン酸のモノエステルを含む。低級アルキル基は、1～約12個、好ましくは1～約6個の炭素原子を含むことができる。

【0120】

修飾ヒト抗体及び抗原結合断片は、1つ又は2つ以上の修飾剤と反応させることなどによって、好適な方法を使用して調製することができる。本明細書で使用する時、「修飾剤」という用語は、活性化基を含む好適な有機基(例えば、親水性ポリマー、脂肪酸、脂肪酸エステル)を意味する。「活性化基」とは、適切な条件下で第2の化学基と反応し、

これにより修飾剤と第2の化学基との間に共有結合を形成することのできる、化学部分又は官能基である。例えば、アミン反応性活性化基としては、トシル酸、メシル酸、ハロ（クロロ、ブromo、フルオロ、ヨード）などの求電子基、N-ヒドロキシスクシニミジルエステル（N-hydroxysuccinimidyl esters、NHS）などが挙げられる。チオール類と反応可能な活性化基としては、例えば、マレイミド、ヨードアセチル、アクリロリル、ピリジルジスルフィド、5-チオール-2-ニトロ安息香酸チオール（TNB-チオール）などが挙げられる。アルデヒド官能基は、アミン又はヒドラジド含有分子と連結することができ、アジド基は、三価リン基と反応してホスホルアミデート又はホスホルイミド結合を形成することができる。分子中に活性化基を導入するための好適な方法は、当該技術分野において既知である（例えば、Hermanson, G. T., Bioconjugate Techniques, Academic Press: San Diego, CA (1996) 参照）。活性化基は、有機基（例えば、親水性ポリマー、脂肪酸、脂肪酸エステル）に直接的に、又はリンカー部分、例えば、二価のC₁~C₁₂基（ここで、1つ又は2つ以上の炭素原子は酸素、窒素又は硫黄などのヘテロ原子に置換できる）を介して結合することができる。好適なリンカー部分としては、例えば、テトラエチレングリコール、-(CH₂)₃-, -NH-(CH₂)₆-NH-, -(CH₂)₂-NH-、及び-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-NH-が挙げられる。リンカー部分を含む修飾剤は、例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（EDC）の存在下で、モノ-Boc-アルキルジアミン（例えば、モノ-Boc-エチレンジアミン、モノ-Boc-ジアミノヘキサン）を脂肪酸と反応させて、遊離アミンと脂肪酸カルボキシレートとの間にアミド結合を形成することによって生産することができる。Boc保護基を、トリフルオロ酢酸（trifluoroacetic acid、TFA）処理により生成物から除去し、記載されているように別のカルボン酸塩に連結し得る一級アミンを露出させることができ、又はこれを無水マレイン酸と反応させ、結果として得られた生成物を環化させて脂肪酸の活性化マレイミド誘導体を産生することができる。（例えば、国際公開第92/16221号（Thompsonら）を参照されたく、この全教示が参照により本明細書に組み込まれる）。

【0121】

修飾された抗体は、ヒト抗体又は抗原結合断片を修飾剤と反応させることによって生産することができる。例えば、有機部分は、アミン反応性修飾剤、例えば、PEGのNHSエステルを利用して、部位特異的なものではない方法で抗体に結合させることができる。抗体又は抗原結合断片のジスルフィド結合（例えば、鎖内ジスルフィド結合）を還元することによって、修飾されたヒト抗体又は抗原結合断片を調製することもできる。このとき、還元された抗体又は抗原結合断片をチオール反応性修飾剤と反応させて、本発明の修飾された抗体を生産することができる。本発明の抗体の特定の部位に結合される有機部分を含む修飾されたヒト抗体及び抗原結合断片は、逆タンパク質分解（Fischら、Bioconjugate Chem., 3:147-153 (1992)、Werlenら、Bioconjugate Chem., 5:411~417 (1994)、Kumarら、Protein Sci. 6(10):2233-2241 (1997)、Itohら、Bioorg. Chem., 24(1):59~68 (1996)、Capellasら、Biotechnol. Bioeng., 56(4):456~463 (1997))、及びHermanson, G. T., Bioconjugate Techniques, Academic Press: San Diego, CA (1996)に記載される方法などの好適な方法を使用して調製することができる。

【0122】

本発明の方法はまた、本明細書に記載されかつ／又は当該技術分野において既知であるように、天然に存在しない組成物、混合物、又は形態で提供される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、又はそれ以上のその抗IL-23抗体を含む、抗IL-23抗体組成物を使用する。かかる組成物は、上記配列番号の隣接アミノ酸の70~100%、又はその特定の断片、ドメイン

10

20

30

40

50

、若しくは変異体からなる群から選択される抗IL-23抗体のアミノ酸配列の、少なくとも1つ又は2つの完全長、C及び／若しくはN末端欠失変異体、ドメイン、断片、又は特定の変異体を含む、天然に存在しない組成物を含む。好ましい抗IL-23抗体組成物は、本明細書に記載される抗IL-23抗体配列、例えば、上記配列番号の70～100%、又はその特定の断片、ドメイン、若しくは変異体の少なくとも1つのCDR又はLBP含有部分として、少なくとも1つ又は2つの完全長、断片、ドメイン、又は変異体を含む。更に好ましい組成物は、例えば、上記配列番号などの70～100%、又はその特定の断片、ドメイン、若しくは変異体のうちの少なくとも1つを40～99%含む。かかる組成物の百分率は、当該技術分野において既知であるか、又は本明細書に記載されるように、重量、容量、濃度、モル濃度、あるいは液体若しくは無水溶液（dry solution）、混合物、懸濁液、エマルジョン、粒子、粉末、又はコロイドとしてのモル濃度によるものである。

10

【0123】

更なる治療活性成分を含む抗体組成物

本発明の方法に使用される抗体組成物は、任意選択で、抗感染症薬、心血管（cardiovascular、CV）系作用薬、中枢神経系（central nervous system、CNS）薬、自律神経系（autonomic nervous system、ANS）薬、呼吸器薬、消化（gastrointestinal、GI）管作用薬、ホルモン薬、体液又は電解質平衡薬、血液作用薬、抗腫瘍薬、免疫調節薬、眼、耳又は鼻用薬、局所作用薬、栄養薬などのうち、少なくとも1つから選択される、有効量の少なくとも1つの化合物又はタンパク質を更に含むことができる。かかる薬物は、本明細書に示される各々の製剤、適応症、投与量、及び投与を含めて、当該技術分野において周知である（例えば、各々参照により全体が本明細書に組み込まれる、Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001、Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ、Pharmacotherapy Handbook, Wells et al., Appleton & Lange, Stamford, CTを参照されたい）。

20

【0124】

本発明の方法の抗体と組み合わせることができる薬剤の例として、抗感染薬は、殺アメーバ薬又は少なくとも1種の抗原虫薬、駆虫薬、抗真菌薬、抗マラリア薬、抗結核薬又は少なくとも1種の抗らい菌薬、アミノグリコシド、ペニシリン、セファロスポリン、テトラサイクリン、スルホンアミド、フルオロキノロン、抗ウイルス薬、マクロライド抗感染薬、及び種々の抗感染薬から選択される少なくとも1種であることができる。ホルモン薬は、コルチコステロイド、アンドロゲン、又は少なくとも1種のアナボリックステロイド、エストロゲン、又は少なくとも1種のプロゲステン、ゴナドトロピン、抗糖尿病薬、又は少なくとも1種のグルカゴン、甲状腺ホルモン、甲状腺ホルモン拮抗薬、下垂体ホルモン、及び副甲状腺様薬から選択される少なくとも1種であることができる。少なくとも1種のセファロスポリンは、セファクロル、セファドロキシル、セファゾリンナトリウム、セフジニル、塩酸セフェピム、セフィキシム、セフメタゾールナトリウム、セフォニシドナトリウム、セフォペラゾンナトリウム、セフォタキシムナトリウム、セフォテタンニナトリウム、セフォキシチンナトリウム、セフポドキシムプロキセチル、セフプロジル、セフトラジウム、セフチブテン、セフトゾキシムナトリウム、セフトリアキソンナトリウム、セフロキシムアキセチル、セフロキシムナトリウム、塩酸セファレキシン、セファレキシンー水和物、セフラジン、及びロラカルベフから選択される少なくとも1種であることができる。

30

40

【0125】

少なくとも1種のコルチコステロイド（corticosteroid）は、ベタメタゾン、酢酸ベタメタゾン又はリン酸ベタメタゾンナトリウム、リン酸ベタメタゾンナトリウム、酢酸コ

50

ルチゾン、デキサメサゾン、酢酸デキサメサゾン、リン酸デキサメサゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、シピオン酸ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、テプト酸プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、及び二酢酸トリアムシノロンから選択される少なくとも1種であることができる。少なくとも1種のアンドロゲン又はタンパク質同化ステロイドは、ダナゾール、フルオキシメステロン、メチルテストステロン、デカン酸ナンドロロン、フェンプロピオン酸ナンドロロン、テストステロン、シピオン酸テストステロン、エナント酸テストステロン、プロピオン酸テストステロン、及びテストステロン経皮系から選択される少なくとも1種であることができる。

10

【0126】

少なくとも1種の免疫抑制剤は、アザチオプリン、バシリキシマブ、シクロスポリン、ダクリズマブ、リンパ球免疫グロブリン、ムロモナブーCD3、ミコフェノール酸モフェチル、塩酸ミコフェノール酸モフェチル、シロリムス、及びタクロリムスから選択される少なくとも1種であり得る。

【0127】

少なくとも1種の局所抗感染薬は、アシクロビル、アンホテリシンB、アゼライン酸クリーム、バシトラシン、硝酸ブトコナゾール、リン酸クリンダマイシン、クロトリマゾール、硝酸エコナゾール、エリスロマイシン、硫酸ゲンタマイシン、ケトコナゾール、酢酸マフェニド、メトロニダゾール（局所）、硝酸ミコナゾール、ムピロシン、塩酸ナフチフィン、硫酸ネオマイシン、ニトロフラゾン、ナイスタチン、スルファジアジン銀、塩酸テルビナフィン、テルコナゾール、塩酸テトラサイクリン、チオコナゾール、及びトルナフテートから選択される少なくとも1種であることができる。少なくとも1種の疥癬殺虫剤若しくは殺シラミ薬は、クロタミトン、リンデン、ペルメトリン、及びピレトリンから選択される少なくとも1種であることができる。少なくとも1種の局所コルチコステロイドは、ジプロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメサゾン、リン酸デキサメサゾンナトリウム、二酢酸ジフロラゾン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルランドレノリド、プロピオン酸フルチカゾン、ハルシノニド（halcionide）、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、吉草酸ヒドロコルチゾン、フロ酸モメタゾン、及びトリアムシノロンアセトニドから選択される少なくとも1種であることができる。（例えば、Nursing 2001 Drug Handbookの1098～1136ページを参照されたい。）

20

30

【0128】

抗IL-23抗体組成物は、かかる調節、治療、又は療法を必要とする細胞、組織、器官、動物、又は対象に接触されるか又は投与される少なくとも1つの抗IL-23抗体を含み、任意選択で更に、少なくとも1つのTNF拮抗薬（例えば、限定されないが、TNF化学若しくはタンパク質拮抗薬、TNFモノクローナル若しくはポリクローナル抗体又は断片、可溶性TNF受容体（例えば、p55、p70、又はp85）又は断片、その融合ポリペプチド、又は小分子TNF拮抗薬、例えば、TNF結合タンパク質I若しくはII（TBPI又はTBPII）、ネレリモンマブ（nerelimomab）、インフリキシマブ、エタネルセプト（etanercept）、CDP-571、CDP-870、アフエリモマブ、レネルセプトなど）、抗リウマチ薬（例えば、メトトレキサート、オーラノフィン、アウロチオグルコース、アザチオプリン、エタネルセプト、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、レフルノミド、スルファサラジン）、免疫化物質、免疫グロブリン、免疫抑制薬（例えば、アザチオプリン、バシリキシマブ、シクロスポリン、ダクリズマブ）、サイトカイン又はサイトカイン拮抗薬から選択される少なくとも1種を含む、任意の好適かつ有効な量の組成物又は医薬組成物のうちの少なくとも1つを更に含

40

50

むことができる。かかるサイトカインの非限定的な実施例としては、IL-1～IL-40など（例えば、IL-1、IL-2など）のいずれかが挙げられるが、これらに限定されるものではない。好適な投与量は、当該技術分野において周知である。例えば、Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, CT (2000)、PDR *Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket *Pharmacopoeia* 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000)を参照されたく、これらの文献は各々、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【0129】

本発明の方法に使用される抗IL-23抗体化合物、組成物、又は混合物は更に、希釈剤、結合剤、安定剤、緩衝剤、塩、親油性溶媒、保存剤、アジュバントなどであるがこれらに限定されない、任意の好適な助剤のうちの少なくとも1つを含み得る。医薬的に許容される助剤が好ましい。かかる滅菌溶液を調製する方法及びその非限定例は、当該技術分野において周知であり、例えば、Gennaro, Ed., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Co. (Easton, PA) 1990が挙げられるが、これに限定されない。当該技術分野において周知であるか、又は本明細書に記載される、抗IL-23抗体、断片、又は変異体組成物の投与方式、溶解度、及び／又は安定性に好適な医薬的に許容される担体は、日常的に選択することができる。

【0130】

本組成物において有用な医薬賦形剤及び添加剤は、これらに限定されるものではないが、タンパク質、ペプチド、アミノ酸、脂質及び炭水化物（例えば、単糖類、二糖、三糖、四糖、及びオリゴ糖を含む糖類、アルジトール、アルドン酸、エステル化糖などの誘導体化糖、並びに多糖類又は糖ポリマー）を含み、これらは、単独で又は組み合わせて存在してもよく、単独で又は組み合わせて1～99.99重量%又は容量%含まれる。代表的なタンパク質賦形剤としては、ヒト血清アルブミン (human serum albumin、HSA) などの血清アルブミン、組換えヒトアルブミン (recombinant human albumin、rHA)、ゼラチン、カゼインなどが挙げられる。緩衝能においても機能し得る代表的なアミノ酸／抗体構成要素としては、アラニン、グリシン、アルギニン、ベタイン、ヒスチジン、グルタミン酸、アスパラギン酸、システイン、リシン、ロイシン、イソロイシン、バリン、メチオニン、フェニルアラニン、アスパルテームなどが挙げられる。好ましいアミノ酸の1つはグリシンである。

【0131】

本発明で使用するのに好適な炭水化物賦形剤としては、例えば、フルクトース、マルトース、ガラクトース、グルコース、D-マンノース、ソルボースなどの単糖類、ラクトース、スクロース、トレハロース、セロビオースなどの二糖類、ラフィノース、メレジトース、マルトデキストリン、デキストラン、デンプン類などの多糖類、マンニトール、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、キシリトールソルビトール（グルシトール）、ミオイノシトールなどのアルジトールが挙げられる。本発明で使用するのに好ましい炭水化物添加物は、マンニトール、トレハロース、及びラフィノースである。

【0132】

抗IL-23抗体組成物はまた、緩衝剤又はpH調整剤を含むことができ、典型的には、緩衝剤は、有機酸又は塩基から調製される塩である。代表的な緩衝剤としては、クエン酸、アスコルビン酸、グルコン酸、炭酸、酒石酸、コハク酸、酢酸、又はフタル酸の塩などの有機酸塩、トリス、トロメタミン塩酸塩、又はリン酸緩衝剤が挙げられる。本組成物で使用するのに好ましい緩衝剤は、クエン酸などの有機酸塩である。

【0133】

更に、抗IL-23抗体組成物は、ポリビニルピロリドン、フィコール（ポリマー糖）、デキストレート（例えば、2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンなどのシ

クロデキストリン)、ポリエチレングリコール、着香剤、抗菌剤、甘味料、抗酸化剤、帯電防止剤、界面活性剤(例えば、「TWEEN 20」及び「TWEEN 80」などのポリソルベート)、脂質(例えば、リン脂質、脂肪酸)、ステロイド(例えば、コレステロール)、及びキレート剤(例えば、EDTA)などのポリマー賦形剤/添加剤を含み得る。

【0134】

本発明による抗IL-23抗体、部分又は変異体組成物における使用に適したこれら及び追加の既知の製薬学的添加物及び/又は添加剤は、当該技術分野において既知であり、例えば、「Remington: The Science & Practice of Pharmacy」、19th ed., Williams & Williams, (1995)、及び「Physician's Desk Reference」、52nd ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998)に列挙されており、これらの開示は、参照により全体が本明細書に組み込まれる。好ましい担体又は添加物材料は、炭水化物(例えば、単糖類及びアルジトール)及び緩衝剤(例えば、クエン酸)又はポリマー剤である。例示的な担体分子はムコ多糖、ヒアルロン酸であり、これらは関節内送達に有用であり得る。

【0135】

製剤

上述したとおり、本発明は、好ましくは、生理食塩水又は選択された塩を含むリン酸緩衝剤である安定した製剤、並びに保存剤を含有する保存溶液及び製剤、並びに医薬的に許容される製剤中に少なくとも1つの抗IL-23抗体を含む薬剤学的又は獣医学的用途に好適な多用途保存製剤を提供する。保存製剤は、水性希釈剤中に、少なくとも1つのフェノール、m-クレゾール、p-クレゾール、o-クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール、硝酸フェニル水銀、フェノキシエタノール、ホルムアルデヒド、クロロブタノール、塩化マグネシウム(例えば、六水和物)、アルキルパラベン(メチル、エチル、プロピル、ブチルなど)、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、及びチメロサル、又はそれらの混合物からなる群から任意選択で選択される、少なくとも1つの既知の保存剤を含む。当該技術分野において既知であるように、0.001~5%、又はその中の任意の範囲若しくは値、例えば、0.001、0.003、0.005、0.009、0.01、0.02、0.03、0.05、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9など、又はその中の任意の範囲若しくは値の、任意の好適な濃度又は混合物を使用することができる。非限定的な実施例としては、保存剤無添加、0.1~2%のm-クレゾール(例えば、0.2、0.3、0.4、0.5、0.9、1.0%)、0.1~3%のベンジルアルコール(例えば、0.5、0.9、1.1、1.5、1.9、2.0、2.5%)、0.001~0.5%のチメロサル(例えば、0.005、0.01)、0.001~2.0%のフェノール(例えば、0.05、0.25、0.28、0.5、0.9、1.0%)、0.0005~1.0%のアルキルパラベン(例えば、0.00075、0.0009、0.001、0.002、0.005、0.0075、0.009、0.01、0.02、0.05、0.075、0.09、0.1、0.2、0.3、0.5、0.75、0.9、1.0%)などが挙げられる。

【0136】

上述のとおり、本発明の方法は、包装材と、任意選択で水性希釈剤中に処方された緩衝剤及び/又は保存剤を伴う少なくとも1つの抗IL-23特異的抗体の溶液を含む少なくとも1つのバイアルと、を含む製品を使用し、この包装材は、かかる溶液を1、2、3、4、5、6、9、12、18、20、24、30、36、40、48、54、60、66、72時間以上にわたり保持することができることを記したラベルを含む。本発明は、包

装材と、凍結乾燥された抗IL-23特異的抗体を含む第1のバイアルと、処方された緩衝剤又は保存剤の水性希釈剤を含む第2のバイアルと、を含む製品を更に使用し、この包装材は、抗IL-23特異的抗体を水性希釈剤でもどして、24時間以上にわたって保持することができる溶液を形成するように患者に指示するラベルを含む。

【0137】

本発明により使用される抗IL-23特異的抗体は、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において既知の、哺乳動物細胞又はトランスジェニック調製物から産生することを含む組換え手段により産生され得るか、又は他の生物源から精製され得る。

【0138】

抗IL-23特異的抗体の範囲は、湿式／乾式系の場合、もどすときに約 $1.0\mu\text{g}/\text{ml}$ ～約 $1000\text{mg}/\text{ml}$ の濃度が得られる量で含まれるが、より低い濃度及び高い濃度でも作業可能であり、意図される送達ビヒクルに依存し、例えば溶液製剤では、経皮パッチ、肺、経粘膜、又は浸透圧性若しくはマイクロポンプ方法とは異なる。

【0139】

好ましくは、水性希釈剤は、任意選択で、医薬的に許容される保存剤を更に含む。好ましい保存剤には、フェノール、m-クレゾール、p-クレゾール、o-クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール、アルキルパラベン（メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、及びチメロサル、又はそれらの混合物からなる群から選択されるものが挙げられる。製剤中で使用される保存剤の濃度は、抗菌効果を生み出すのに十分な濃度である。かかる濃度は選択された保存剤によって異なり、当業者により容易に決定される。

【0140】

他の賦形剤、例えば、等張剤、緩衝剤、抗酸化剤、及び保存剤エンハンサは、任意選択でかつ好ましくは希釈剤に添加することができる。グリセリンなどの等張剤が、既知の濃度で概して使用される。好ましくは、生理学的に耐性の緩衝剤を添加して、改善されたpH制御を提供する。製剤は、約pH4～約pH10、及び好ましくは約pH5～約pH9の範囲、及び最も好ましくは約6.0～約8.0の範囲などの、広範囲のpH範囲を網羅とすることができる。好ましくは、本発明の製剤は、約6.8～約7.8のpHを有する。好適な緩衝剤には、リン酸緩衝剤、最も好ましくは、リン酸ナトリウム、特にリン酸緩衝生理食塩水（phosphate buffered saline、PBS）が含まれる。

【0141】

その他の添加剤、例えばTween 20（ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノラウレート）、Tween 40（ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノパルミテート）、Tween 80（ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノオレエート）、Pluronic F68（ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー）、及びPEG（ポリエチレングリコール）などの、医薬的に許容される可溶化剤、又はポリソルベート20若しくは80又はポロキサマー184若しくは188、Pluronic（登録商標）ポリル（polyl）などの非イオン性界面活性剤、その他のブロックコポリマー、並びにEDTA及びEGTAなどのキレート剤を、任意に製剤又は組成物に添加して、凝集を低減させることができる。これらの添加物は、製剤を投与するためにポンプ又はプラスチック容器が使用される場合に特に有用である。医薬的に許容される界面活性剤の存在により、タンパク質が凝集する傾向が軽減される。

【0142】

製剤は、少なくとも1つの抗IL-23抗体と、フェノール、m-クレゾール、p-クレゾール、o-クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール、アルキルパラベン（メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、及びチメロサル、又はこれらの混合物からなる群から選択される保存剤と、を水性希釈剤中で混合することを含むプロセスにより調製することができる。少なくとも1つの抗IL-23特異的抗体と保存剤との水性希釈剤中での混合は、従来の溶解及び混合手順を使用して実施される。好適な製剤を調製するために、例えば

、緩衝溶液中の一定量の少なくとも1つの抗IL-23特異的抗体を、所望の濃度のタンパク質及び保存剤を提供するために十分な量の緩衝溶液中で所望の保存剤と組み合わせる。本プロセスの変化形態は、当業者によって認識される。例えば、構成成分の添加順序、追加の添加剤の使用の有無、製剤調製時の温度及びpHは全て、使用する投与濃度及び投与手段に関して最適化することのできる因子である。

【0143】

製剤は、透明な溶液として、又は水、保存剤及び／若しくは賦形剤、好ましくはリン酸塩緩衝剤及び／若しくは生理食塩水、並びに選択された塩を水性希釈剤中に含有する第2のバイアルでもどされる、凍結乾燥された抗IL-23特異的抗体のバイアルを含む併用バイアル(dual vial)として、患者に提供することができる。単一溶液バイアル又は再構成を必要とするデュアルバイアルはいずれも複数回再利用することができ、単一又は複数の患者治療サイクルを満たすことができ、したがって、現在使用できるよりも便利な治療レジメンを提供することができる。

10

【0144】

本製品は、即時から24時間以上の範囲の期間にわたる投与に有用である。したがって、本発明により特許請求される製品は、患者に大きな利益を提供する。本発明の製剤は、任意選択で、約2℃～約40℃の温度で安全に保存し、タンパク質の生物学的活性を長期間保持することができ、したがって、包装ラベルで、溶液を6、12、18、24、36、48、72、又は96時間以上保持及び／又は使用し得ることを示すことができる。保存されている希釈剤を使用する場合には、かかるラベルは、最高1～12か月、半年、1

20

【0145】

抗IL-23特異的抗体の溶液は、少なくとも1つの抗体を水性希釈剤中で混合することを含むプロセスにより調製することができる。混合は、従来の溶解及び混合手順を使用して実施される。好適な希釈剤を調製するために、例えば、水又は緩衝剤中の一定量の少なくとも1つの抗体を、所望の濃度のタンパク質、及び任意選択で保存剤又は緩衝剤を提供するのに十分な量で組み合わせる。本プロセスの変化形態は、当業者によって認識される。例えば、構成成分の添加順序、追加の添加剤の使用の有無、製剤調製時の温度及びpHは全て、使用する投与濃度及び投与手段に関して最適化することのできる因子である。

【0146】

特許請求される製品は、透明な溶液として、又は水性希釈剤を含有する第2のバイアルでもどされる、凍結乾燥された少なくとも1つの抗IL-23特異的抗体のバイアルを含む併用バイアルとして、患者に提供することができる。単一溶液バイアル又は再構成を必要とするデュアルバイアルはいずれも複数回再利用することができ、単一又は複数の患者治療サイクルを満たすことができ、したがって、現在使用できるよりも便利な治療レジメンを提供する。

30

【0147】

特許請求される製品は、透明な溶液、又は水性希釈剤を含有する第2のバイアルでもどされる、凍結乾燥された少なくとも1つの抗IL-23特異的抗体のバイアルを含む併用バイアルを、薬局、診療所、又はその他のかかる機関及び施設に提供することによって、患者に対し間接的に提供することができる。この場合の透明溶液は最高1リットル又は更にはそれ以上の容量であってもよく、この大きな容器からより少量の少なくとも1つの抗体溶液を1回又は複数回取り出してより小さなバイアルに移し、かつ薬局又は診療所により顧客及び／又は患者に提供できる。

40

【0148】

単一バイアルシステムを含む承認済みデバイスとしては、溶液を送達するためのペン型注射器デバイス、例えば、BD Pens、BD Autojector(登録商標)、Humaject(登録商標)、NovoPen(登録商標)、BD Pen(登録商標)、AutoPen(登録商標)、及びOptiPen(登録商標)、Genotropin Pen(登録商標)、Genotronorm Pen(登録商標)、Humatr

50

o Pen (登録商標)、Reco-Pen (登録商標)、Roferon Pen (登録商標)、Biojector (登録商標)、Inject (登録商標)、J-tip Needle-Free Injector (登録商標)、Intraject (登録商標)、Medi-Ject (登録商標)、Smartject (登録商標) など (Becton Dickinson (Franklin Lakes, NJ, www.bectondickenson.com)、Disetronic (Burgdorf, Switzerland, www.disetronic.com)、Bioject (Portland, Oregon (www.bioject.com))、National Medical Products, Weston Medical (Peterborough, UK, www.weston-medical.com)、Medi-Ject Corp (Minneapolis, MN, www.mediject.com) によって製造又は開発されているもの)、及び類似の好適なデバイスが挙げられる。デュアルバイアルシステムを含む認知されたデバイスとしては、もどした溶液を送達するために、凍結乾燥された薬品をカートリッジ内でもどすためのペン型注射器システム、例えば HumatroPen (登録商標) などが挙げられる。好適なその他のデバイスの実施例としては、予め充填された注射器、自動注射器、針なし注射器、及び針なし IV 注入セットが挙げられる。

10

【0149】

本製品は、包装材を含み得る。包装材は、規制当局によって必要とされる情報に加えて、本製品を使用することができる条件を提供する。本発明の包装材は、適用できる場合、少なくとも1つの抗IL-23抗体を水性希釈剤でもどして溶液を形成し、2～24時間以上の期間にわたって、この溶液を湿式／乾式の2つのバイアル製品に使用する、という指示を患者に提供する。シングルバイアルの溶液製品、プレフィルドシリンジ、又は自己注射器の場合、ラベルは、かかる溶液を2～24時間以上の期間にわたって使用することができることを示す。本製品は、ヒト用医薬製品用途に有用である。

20

【0150】

本発明の方法に使用される製剤は、抗IL-23抗体及び選択された緩衝剤、好ましくは生理食塩水又は選択された塩を含有するリン酸塩緩衝剤を混合することを含むプロセスにより調製することができる。抗IL-23抗体と緩衝剤との水性希釈剤中での混合は、従来の溶解及び混合手順を使用して実施される。好適な製剤を調製するために、例えば、水又は緩衝剤中の一定量の少なくとも1つの抗体を、所望の濃度のタンパク質及び緩衝剤を提供するのに十分な量の水中で所望の緩衝剤と組み合わせる。本プロセスの変化形態は、当業者によって認識される。例えば、構成成分の添加順序、追加の添加剤の使用の有無、製剤調製時の温度及びpHは全て、使用する投与濃度及び投与手段に関して最適化することのできる因子である。

30

【0151】

本発明の方法は、ヒト又は動物患者に投与するのに有用であり、かつ許容される様々な製剤を含む医薬組成物を提供する。かかる医薬組成物は、希釈剤として「標準状態」の水、及び当業者に周知の日常的な方法を使用して調製される。例えば、ヒスチジン及びヒスチジン塩酸塩水和物などの緩衝構成要素が最初に提供され、続いて適切な非最終容量の「標準状態」の水希釈剤、スクロース、及びポリソルベート80が添加され得る。次いで、単離された抗体を添加することができる。最後に、水を希釈剤として使用して「標準状態」条件の下で、医薬組成物の容量を所望の最終容量に調整する。当業者であれば、医薬組成物の調製に好適ないくつかの他の方法を認識する。

40

【0152】

医薬組成物は、水の容量単位当たりの示される質量の各構成成分を含むか、又は「標準状態」の示されるpHを有する水溶液又は懸濁液であってもよい。本明細書で使用するとき、「標準状態」という用語は、25℃±2℃の温度及び1気圧の圧力を意味する。「標準状態」という用語は、当該技術分野では、当該技術分野が認識する単一の温度又は圧力のセットを指すように使用されないが、代わりに参照「標準状態」条件下の特定の組成物

50

を含む溶液又は懸濁液を説明するために使用される温度及び圧力を特定する参照状態である。これは、溶液の容量が一つには温度及び圧力の関数であるためである。当業者であれば、本明細書に開示されるものと同等の医薬組成物を他の温度及び圧力で生産することができることを認識する。かかる医薬組成物が本明細書に開示されるものと同等であるかは、上記に定義された「標準状態」条件下（例えば、 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 及び1気圧の圧力）で決定されるべきである。

【0153】

重要なことに、かかる医薬組成物は、医薬組成物の単位容積当たり「約」ある特定の値の構成要素の質量（例えば、「約0.53mgのL-ヒスチジン」）を含有するか、又は約ある特定の値のpH値を有し得る。医薬組成物中に存在する構成要素の質量又はpH値は、単離された抗体が医薬組成物に存在するか、又は単離された抗体が医薬組成物から除去された後（例えば、希釈により）に、医薬組成物中に存在する単離された抗体がペプチド鎖に結合することができる場合の、「約」所与の数値である。つまり、構成要素の質量値又はpH値などの値は、単離された抗体を医薬組成物中に入れた後に単離された抗体の結合活性が維持され、検出可能である場合の、「約」所与の数値である。

10

【0154】

競合結合分析を行って、IL-23特異的mAbが類似の若しくは異なるエピトープに結合し、かつ／又は互いに競合するかを決定する。ELISAプレート上にAbを個々にコーティングする。競合するmAbを添加し、続いてビオチン化hIL-23を添加する。陽性対照には、コーティングに同じmAbを競合mAb（「自己競合」）として使用してもよい。IL-23結合は、ストレプトアビジンを使用して検出される。これらの結果は、mAbがIL-23上の類似の又は部分的に重複するエピトープを認識するかどうかを示す。

20

【0155】

本発明の方法の一態様は、医薬組成物を患者に投与する。

【0156】

医薬組成物の一実施形態では、単離された抗体濃度は、1mLの医薬組成物当たり約77～約104mgである。医薬組成物の別の実施形態では、pHは約5.5～約6.5である。

【0157】

安定又は保存製剤は、透明な溶液として、又は水性希釈剤中に保存剤若しくは緩衝剤及び添加物を含有する第2のバイアルで再構成される、凍結乾燥された少なくとも1つの抗IL-23抗体のバイアルを含むデュアルバイアルとして、患者に提供することができる。単一溶液バイアル又は再構成を必要とするデュアルバイアルはいずれも複数回再利用することができ、単一又は複数の患者治療サイクルを満たすことができ、したがって、現在使用できるよりも便利な治療レジメンを提供する。

30

【0158】

抗IL-23抗体を安定化する他の製剤又は方法は、抗体を含む凍結乾燥粉末の透明溶液以外のものであってよい。非透明溶液としては、微粒子懸濁液を含む製剤があり、かかる微粒子は、ミクロスフェア、微小粒子、ナノ粒子、ナノスフェア、又はリポソームとして様々に知られる種々の大きさの構造内に、抗IL-23抗体を含有する組成物である。活性薬剤を含有するかかる比較的均質な本質的に球状の微粒子製剤は、米国特許第4,589,330号に教示されるとおり、活性薬剤及びポリマーを含有する水相と非水相とを接触させ、次に、非水相を蒸発させて水相からの粒子の合体を引き起こすことにより、形成することができる。多孔性微小粒子は、米国特許第4,818,542号に教示されるとおり、連続溶媒中に分散された活性薬剤とポリマーとを含有する第1相を使用し、凍結乾燥又は希釈－抽出－沈殿により懸濁液からこの溶媒を除去することで調製することができる。こうした調製に好ましいポリマーは、ゼラチン寒天、デンプン、アラビノガラクトン、アルブミン、コラーゲン、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコリドール（-）ラクチドポリ（エプシロン-カプロラクトン、ポリ（エプシロン-カプロラクトン-CO-乳

40

50

酸)、ポリ(エプシロン-カプロラクトン-CO-グリコール酸)、ポリ(β -ヒドロキシ酪酸)、ポリエチレンオキシド、ポリエチレン、ポリ(アルキル-2-シアノアクリレート)、ポリ(ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリアミド、ポリ(アミノ酸)、ポリ(2-ヒドロキシエチルDL-アスパルトアミド)、ポリ(エステル尿素)、ポリ(L-フェニルアラニン/エチレングリコール/1,6-ジイソシアナトヘキサン)及びポリ(メチルメタクリレート)からなる群から選択される、天然又は合成のコポリマー又はポリマーである。特に好ましいポリマーは、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコリドール(一)ラクチドポリ(エプシロン-カプロラクトン、ポリ(エプシロン-カプロラクトン-CO-乳酸)、及びポリ(エプシロン-カプロラクトン-CO-グリコール酸)などのポリエステルである。ポリマー及び/又は活性物質を溶解させるのに有用な溶媒としては、水、ヘキサフルオロイソプロパノール、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ヘキサン、ベンゼン、又はヘキサフルオロアセトンセスキ水和物が挙げられる。活性物質含有相を第2相に分散させるプロセスは、ノズル内のオリフィスに当該第1相を圧力で強制的に通して液滴形成に作用させることを含むことができる。

10

20

30

40

50

【0159】

乾燥粉末製剤は、例えば、噴霧乾燥法、又は蒸発による溶媒抽出法、若しくは水性若しくは非水性溶媒を除去するための1つ又は2つ以上の工程が後続する結晶性組成物の沈殿による溶媒抽出法などの、凍結乾燥以外のプロセスの結果として得てもよい。噴霧乾燥抗体製剤の調製は、米国特許第6,019,968号に教示されている。抗体ベースの乾燥粉末組成物は、抗体の溶液又はスラリーを、及び任意選択で、呼吸用乾燥粉末を提供するための条件下で溶媒中の、賦形剤を、噴霧乾燥させることによって生産され得る。溶媒としては、容易に乾燥可能な、例えば水及びエタノールなどの極性化合物が挙げられる。抗体の安定性は、酸素不在下、例えば窒素ブランケット下において噴霧乾燥手順を実施すること、又は乾燥用気体として窒素を使用することにより増強され得る。別の比較的乾燥した製剤は、国際公開第9916419号に教示されている典型的にはヒドロフルオロアルカン噴射剤を含む懸濁培地中に分散した複数の有孔微細構造の分散物である。安定化された分散物は、定量吸入器を用いて患者の肺に投与できる。噴霧乾燥された薬物の商業的製造において有用な機器は、Buchi Ltd. 又はNiro Corp. により製造されている。

【0160】

本明細書に記載される安定若しくは保存製剤又は溶液中のいずれかで抗IL-23抗体は、当該技術分野において周知である、SC若しくはIM注射、経皮、経肺、経粘膜、埋め込み、浸透圧ポンプ、カートリッジ、マイクロポンプ、又は当業者により理解される他の手段などの種々の送達方法を介して、本発明に従って患者に投与することができる。

【0161】

治療への応用

本発明はまた、当該技術分野において既知又は本明細書に記載のように、少なくとも1つの本発明のIL-23抗体を用いて、例えば、細胞、組織、器官、動物、又は患者に、治療有効量のIL-23特異的抗体を投与又は接触させて、細胞、組織、器官、動物、又は患者における潰瘍性大腸炎を調節又は治療するための方法を提供する。

【0162】

本発明のいずれの方法も、かかる調節、治療、又は療法を必要としている細胞、組織、器官、動物、又は患者に、抗IL-23抗体を含む有効量の組成物又は医薬組成物を投与することを含み得る。かかる方法は、任意選択で、かかる疾患又は障害の治療のための同時投与又は併用療法を更に含むことができ、ここで、この少なくとも1つの抗IL-23抗体、その特定の部分、又は変異体を投与することは、少なくとも1つのTNF拮抗薬(例えば、限定されないが、化学物質性若しくはタンパク質性TNF拮抗薬、TNFモノクローナル若しくはポリクローナル抗体若しくは断片、可溶性TNF受容体(例えば、p55、p70、又はp85)若しくは断片、その融合ポリペプチド、又は低分子TNF拮抗薬、例えば、TNF結合タンパク質I又はII(TBP-1又はTBP-II)、ネレリ

モンマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト (eternacept) (Enbrel (商標))、アダリムマブ (Humira (商標))、CDP-571、CDP-870、アフェリモマブ、レネルセプトなど)、抗リウマチ薬 (例えば、メトトレキサート、オーラノフィン、アウロチオグルコース、アザチオプリン、金チオリンゴ酸ナトリウム、硫酸ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、スルファサラジン)、筋弛緩薬、麻薬、非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroid anti-inflammatory drug, NSAID)、鎮痛薬、麻酔薬、鎮静薬、局所麻酔薬、神経筋遮断薬、抗菌薬 (例えば、アミノグリコシド、抗真菌薬、抗寄生虫薬、抗ウイルス薬、カルバペナム、セファロスポリン、フルオロキノロン、マクロライド、ペニシリン、スルホンアミド、テトラサイクリン、他抗菌薬)、乾癬治療薬、コルチコステロイド、アナボリックステロイド、糖尿病関連薬、ミネラル、栄養薬、甲状腺剤、ビタミン、カルシウム関連ホルモン、止瀉薬、鎮咳薬、制吐剤、抗腫瘍薬、緩下剤、抗凝固薬、エリスロポエチン (例えば、エポエチンアルファ)、フィルグラスチム (例えば、G-CSF、Neupogen)、サルグラモスチム (GM-CSF、Leukine)、免疫付与剤、免疫グロブリン、免疫抑制剤 (例えば、バシリキシマブ、シクロスポリン、ダクリズマブ)、成長ホルモン、ホルモン補充薬、エストロゲン受容体調節薬、散瞳剤、毛様体筋麻痺薬、アルキル化剤、代謝拮抗薬、分裂阻害剤、放射性医薬品、抗うつ薬、抗躁薬、抗精神病薬、抗不安薬、睡眠薬、交感神経刺激薬、刺激薬、ドネペジル、タクリン、ぜんそく薬、ベータ作用薬、吸入ステロイド、ロイコトリエン阻害剤、メチルキサンチン、クロモリン、エピネフリン若しくは類似体、ドルナーゼアルファ (Pulmozyme)、サイトカイン若しくはサイトカイン拮抗薬から選択される少なくとも1つを、前に、同時に、及び／又は後に投与することを更に含む。好適な投与量は、当該技術分野において周知である。例えば、Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, CT (2000)、PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000)、Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001、Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJを参照されたく、これらの参考文献は各々、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

【0163】

治療処置

典型的には、潰瘍性大腸炎の治療は、有効量又は有効用量の抗IL-23抗体組成物を投与することによって影響を受け、これは、組成物に含まれる活性剤の特異的活性に応じて、合計で、平均して、1用量当たり、患者1キログラム当たり少なくとも約0.01～500ミリグラムの範囲の抗IL-23抗体であり、好ましくは、単回又は複数回投与当たり、1用量当たり、患者1キログラム当たり少なくとも約0.1～100ミリグラムの抗体である。あるいは、有効な血清濃度は、単回又は複数回投与当たり、0.1～5000 µg/mLの血清濃度を含み得る。好適な投与量は、医療従事者には既知であり、当然のことながら、具体的な疾患状態、投与される組成物の比活性、及び治療を受けている具体的な患者に依存する。いくつかの場合では、望ましい治療量を達成するために、反復投与、すなわち特定の監視された用量又は計量された用量の反復個別投与を提供することが必要となる場合があり、この場合、個別投与は、所望の1日の投与量又は効果が得られるまで繰り返される。

【0164】

好ましい用量は、任意選択で、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、

27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99及び／若しくは100～500mg/kg投与、又はその任意の範囲、値若しくは分画を含むか、あるいは単回若しくは複数回投与当たり0.1、0.5、0.9、1.0、1.1、1.2、1.5、1.9、2.0、2.5、2.9、3.0、3.5、3.9、4.0、4.5、4.9、5.0、5.5、5.9、6.0、6.5、6.9、7.0、7.5、7.9、8.0、8.5、8.9、9.0、9.5、9.9、10、10.5、10.9、11、11.5、11.9、20、12.5、12.9、13.0、13.5、13.9、14.0、14.5、4.9、5.0、5.5、5.9、6.0、6.5、6.9、7.0、7.5、7.9、8.0、8.5、8.9、9.0、9.5、9.9、10、10.5、10.9、11、11.5、11.9、12、12.5、12.9、13.0、13.5、13.9、14、14.5、15、15.5、15.9、16、16.5、16.9、17、17.5、17.9、18、18.5、18.9、19、19.5、19.9、20、20.5、20.9、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、96、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、及び／若しくは5000µg/mLの血清濃度、又はその任意の範囲、値若しくは分画を得るように含み得る。

10

20

【0165】

あるいは、投与される用量は、特定の薬剤の薬力学的特徴並びにその投与方法及び経路、受容者の年齢、健康状態及び体重、症状の性質及び程度、同時治療の種類、治療頻度、並びに所望の作用などの既知の因子に応じて異なり得る。活性成分の投与量は、通常、体重1キログラム当たり約0.1～100ミリグラムであり得る。通常、0.1～50、好ましくは0.1～10ミリグラム／キログラム／投与、又は徐放性形態が、望ましい結果を得るために有効である。

【0166】

非限定的な例として、ヒト又は動物の治療は、単回投与、静注投与、又は反復投与を使用して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39若しくは40日目のうちの少なくとも1日に、あるいは又は追加的に、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51若しくは52週目のうちの少なくとも1週に、あるいは又は追加的に、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19若しくは20年目のうちの少なくとも1年に、又はこれらの任意の組合せで、1日当たり0.1～100mg/kg、例えば、0.5、0.9、1.0、1.1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、45、50、60、70、80、90、又は100mg/kgの、本発明の少なくとも1つの抗体の1回又は周期的な投与量として提供され得る。

30

40

【0167】

体内投与に好適な剤形（組成物）は、概して、ユニット又は容器当たり約0.001ミリグラム～約500ミリグラムの活性成分を含む。これらの医薬組成物において、活性成分は、組成物の総重量に基づいて、通常、約0.5～99.999重量%の量で存在する

50

。

【0168】

非経口投与に関して、抗体は、医薬的に許容される非経口ビヒクルと合わせて、又は別個に提供される、溶液、懸濁液、エマルション、粒子、粉末、若しくは凍結乾燥粉末として製剤化され得る。かかるビヒクルの実施例は、水、生理食塩水、リンゲル液、デキストロース溶液、及び1～10%ヒト血清アルブミンである。リポソーム及び不揮発性油などの非水性ビヒクルを使用することもできる。ビヒクル又は凍結乾燥粉末は、等張性及び化学安定性を維持する添加剤（例えば、等張性に関しては塩化ナトリウム、マンニトール、化学安定性に関しては緩衝剤及び保存剤）を含有することができる。製剤は、既知の又は好適な技術によって滅菌される。

10

【0169】

好適な医薬担体は、本分野での標準的参考書であるRemington's Pharmaceutical Sciences, A. Osolの最新版に記載されている。

【0170】

代替的投与

医薬有効量の抗IL-23抗体を投与するために、本発明に従って、多くの既知の及び開発された方式を使用することができる。以下の記述では経肺投与が使用されているが、本発明に従って他の投与方式を使用して、好適な結果を得てもよい。本発明のIL-23特異的抗体は、担体中で、溶液、エマルション、コロイド若しくは懸濁液として、又は乾燥粉末として、吸入によるか、又は本明細書に記載される若しくは当該技術分野において既知である他の方法による投与に適した様々なデバイス及び方法のいずれかを使用して、送達することができる。

20

【0171】

非経口製剤及び投与

非経口投与用製剤は、一般的な賦形剤として滅菌水又は生理食塩水、ポリエチレングリコールなどのポリアルキレングリコール、植物性油、水素化ナフタレンなどを含有してもよい。注射用の水性又は油性懸濁液は、既知の方法に従って、適切な乳化剤又は加湿剤及び懸濁剤を使用することによって調製することができる。注射剤は、例えば水溶液、無菌注射液又は溶媒中懸濁液などの非毒性の非経口投与可能な希釈剤であることができる。使用可能なビヒクル又は溶媒としては、水、リンゲル液、等張生理食塩水などが許容され、通常の溶媒又は懸濁溶媒としては、無菌の不揮発性油を使用することができる。これらの目的では、天然又は合成若しくは半合成の、脂肪油又は脂肪酸、天然又は合成若しくは半合成の、モノグリセリド又はジグリセリド又はトリグリセリドを含む、あらゆる種類の不揮発性油及び脂肪酸を使用することができる。非経口投与は当該技術分野において既知であり、従来注射手段、米国特許第5,851,198号に記載のガス加圧式無針注射デバイス、及び米国特許第5,839,446号に記載のレーザ穿孔機デバイスが挙げられるが、これらに限定されるものではなく、これらは参照により全体が本明細書に組み込まれる。

30

【0172】

代替的送達

本発明は更に、非経口、皮下、筋肉内、静脈内、関節内、気管支内、腹部内、嚢内、軟骨内、洞内、腔内、小脳内、脳室内、結腸内、子宮頸部内、胃内、肝内、心筋内、骨内、骨盤内、心膜内、腹腔内、胸膜内、前立腺内、肺内、直腸内、腎内、網膜内、脊髄内、滑液嚢内、胸腔内、子宮内、膀胱内、病巣内、ポーラス、腔内、直腸、口腔内、舌下、鼻腔内又は経皮手段による抗IL-23抗体の投与に関する。IL-23抗体組成物は、特に液体溶液若しくは懸濁液の形態で、非経口（皮下、筋肉内、又は静脈内）又は任意の他の投与用に使用するために、特に、クリーム剤及び座剤などであるが、これらに限定されない半固体形態で、腔若しくは直腸投与における使用のために、錠剤若しくはカプセル剤などであるが、これらに限定されない形態で、口腔若しくは舌下投与用に、あるいは散剤、点鼻薬若しくはエアロゾル、又はある特定の薬剤などであるが、これらに限定されない形

40

50

態で、鼻腔内用に、あるいは、皮膚構造を改変するか又は経皮パッチ中の薬剤濃度を増加させるかのいずれかのために、ジメチルスルホキシドなどの化学的促進剤を用いて（参照により全体が本明細書に組み込まれる Junginger, et al. In「Drug Permeation Enhancement;」Hsieh, D. S., Eds., pp. 59-90 (Marcel Dekker, Inc. New York 1994)）、又はタンパク質及びペプチドを含有する製剤の皮膚への適用（国際公開第 98/53847 号）、又は電気穿孔法などの一過性の輸送経路を作り出すための、若しくはイオントフォレシスなどの皮膚を通して荷電薬剤の移動度を増加させるための電界の適用、又は超音波導入などの超音波の適用（米国特許第 4,309,989 号及び同第 4,767,402 号）を可能にする酸化剤を用いて、限定されるものではないが、ゲル、軟膏、ローション、懸濁液若しくはパッチ送達系システムなどで、経皮用に、調製することができる（上記の刊行物及び特許は、参照により全体が本明細書に組み込まれる）。

10

【0173】

本発明を全般的に記述してきたが、上記と同様のことは、実例として提供されるが制限することを意図していない以下の実施例を参照することにより、より容易に理解される。更に、本発明の詳細は、以下の非限定的実施例によって例示される。本明細書の全ての引用の開示は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【0174】

実施例 1 - 第 2 b 相 (QUASAR) 誘導試験第 I - 12 週 (CNT01959UCO3001 (QUASAR)) の結果

20

タイトル：中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎の参加者におけるグセルクマブの効力及び安全性を評価するための、第 2 b / 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設プロトコル

【0175】

主目的：

主な目的は、中等度から重度の活動性 UC を有する参加者における誘導療法としてのグセルクマブの臨床効果及び安全性を評価することである。

【0176】

潰瘍性大腸炎におけるグセルクマブ第 2 b / 3 相臨床開発プログラム (QUASAR) は、3 つの別個の試験：第 2 b 相誘導用量範囲試験（誘導試験 1）、第 3 相誘導試験（誘導試験 2）、及び第 3 相維持試験（維持試験）からなる。

30

【0177】

第 2 b 相誘導試験デザイン：

第 2 b 相誘導試験は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設試験である。

【0178】

標的集団は、従来の治療（すなわち、6-MP、AZA 又はコルチコステロイド）又は先進治療（すなわち、TNF α アンタゴニスト、ベドリズマブ、又はトファシチニブ）に対して効果が不十分又は忍容性が欠如した中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎（UC）を有する参加者からなる。第 I - 0 週に、参加者は、ビデオ内視鏡検査の中央判定中に得られた Mayo 内視鏡検査サブスコアを使用して、5 ~ 9（両端を含む）の修正 Mayo スコア、Mayo 直腸出血サブスコア ≥ 1 、及び Mayo 内視鏡検査サブスコア ≥ 2 として定義される中等度から重度の活動性 UC を有していなければならない。プログラムはまた、修正 Mayo スコア 4 を有する参加者の登録が可能になるが、これは全集団の $\leq 5\%$ で上限を定められることに留意されたい。プロトコルは、標的集団が 5 ~ 9 の修正 Mayo スコアを有する参加者のみに基づくという保健当局の最近のフィードバックに従って修正された。

40

【0179】

治療割り当て：参加者を、第 I - 0 週に、3 つの処置群のうちの 1 つに対して 1 : 1 : 1 の比で、ADT 失敗状態（すなわち、TNF α アンタゴニスト、ベドリズマブ、又はト

50

ファシチニブに対して効果が不十分又は忍容性が欠如) (はい/いいえ)、地域 (東欧、アジア、又はその他の世界)、及びベースラインでのコルチコステロイドの併用 (はい/いいえ) を層別化変数として用いた置換ブロック無作為化を使用して無作為化した:

群 1: プラセボ I V (第 I - 0 週、第 I - 4 週、及び第 I - 8 週)

群 2: グセルクマブ 200 mg I V (第 I - 0 週、第 I - 4 週、及び第 I - 8 週)

群 3: グセルクマブ 400 mg I V (第 I - 0 週、第 I - 4 週、及び第 I - 8 週)

治療期間: この試験の主要部分は 12 週間である。

【0180】

第 3 相誘導試験 (誘導試験 2) における確認評価のために単回誘導用量を選択する意図で、最初の 150 名の無作為化された参加者が第 I - 12 週の来院を完了したか、又は第 I - 12 週の前に試験参加を終了したときに、中間解析を行った。この中間解析は、試験を正の有効性のために中止することを計画していなかったため、主要エンドポイント解析についての全体的な I 型エラー率 ($\alpha = 0.05$ 、両側) に影響しない。

【0181】

この報告は、第 I - 12 週での主要エンドポイント及び主要二次エンドポイントの結果、並びに第 I - 12 週までの安全性を提供する。

【0182】

主要エンドポイント: 主要エンドポイントは、修正 Mayo スコアの誘導ベースラインから $\geq 30\%$ 及び ≥ 2 ポイントの減少として定義される、第 I - 12 週での臨床応答であって、直腸出血サブスコアがベースラインから ≥ 1 ポイント減少しているか、又は直腸出血サブスコアが 0 又は 1 である。

【0183】

主要二次エンドポイント:

○ 内視鏡検査時に易出血性が存在しない、0 又は 1 の排便頻度サブスコア、0 の直腸出血サブスコア、及び 0 又は 1 の内視鏡検査サブスコアとして定義される臨床的寛解であって、排便頻度サブスコアが誘導ベースラインから増加していない、第 I - 12 週の臨床的寛解。

○ 0 又は 1 の排便頻度サブスコア及び 0 の直腸出血サブスコアとして定義される症状寛解であって、排便頻度サブスコアが誘導ベースラインから増加していない、第 I - 12 週の症状寛解。

○ 内視鏡検査時に易出血性が存在しない 0 又は 1 の内視鏡検査サブスコアとして定義される、第 I - 12 週の内視鏡的治療。

○ 組織学的治療と内視鏡的治療との組合せを達成することとして定義される組織学的 - 内視鏡的粘膜治療であって、組織学的治療が、Geboes 等級付けシステムに従って、陰窩の $< 5\%$ における好中球浸潤、陰窩破壊なし、及びびらん、潰瘍形成又は肉芽組織なしとして定義される、第 I - 12 週の組織学的 - 内視鏡的粘膜治療。

○ 0 の内視鏡検査サブスコアとして定義される第 I - 12 週の内視鏡的正常化 (易出血性が存在しないことを必要とする)。

○ 第 I - 12 週の IBDQ 寛解。

○ 第 I - 12 週での疲労応答。

【0184】

● 期待される効果サイズ及び計画サンプルサイズ:

この試験の最小サンプルサイズは、中間解析に必要な 150 名の参加者である。中間解析からのデータを評価している間、参加者をこの第 2 b 相誘導試験に無作為化し続けた。用量決定が行われ、実施されるときまでに、5 ~ 9 の修正 Mayo スコア (すなわち、一次解析集団) を有する 313 名の参加者 (処置群あたり約 104 名) を本試験に登録し、治療した。プラセボ群における 30% 及び各グセルクマブ群における 60% の臨床応答率を仮定すると (仮定された割合は、ウステキヌマブ UC 誘導試験 [CNT01275UC03001] 及びミリキズマブ第 2 相 UC 試験からのデータに基づいていた)、処置群あたり 104 名の参加者が、プラセボと比較して、各グセルクマブ群について第 I - 12 週

10

20

30

40

50

で臨床応答の主要エンドポイントについて > 99% の検出力を提供する。

【0185】

統計的考慮事項：

有効性の解析対象集団：最大の解析対象集団は、少なくとも1（部分的又は完全な）用量の試験介入を受けた5～9の修正Mayoスコアを有する全ての無作為化された参加者を含む。参加者は、実際に受けた試験介入にかかわらず、無作為化された試験介入に従って分析された。

【0186】

安全性の解析対象集団：安全性解析対象集団は、少なくとも1（部分的又は完全な）用量の試験介入を受けた5～9の修正Mayoスコアを有する全ての無作為化された参加者を含む。（修正Mayoスコアに関係なく）少なくとも1回（部分的又は完全な）の試験介入を受けた全ての無作為化された参加者を含む全治療群解析対象集団に基づく結果も提供される。参加者は、実際に受けた試験介入に従って分析された。

【0187】

中間事象（ICE）を有効性エンドポイントの分析に使用した。特に、分析時点の前に、UC治療薬の変更が禁止された参加者、UC関連手術（オストミー又は結腸切除術）を行った参加者、又は有効性の欠如若しくはUC悪化のAEのために試験薬剤を中止した参加者は、バイナリエンドポイントのエンドポイントを満たしていないと見なされた。分析時点の前にCOVID-19関連の理由（COVID-19感染を除く）のために試験薬剤を中止した参加者については、中止後のデータは使用しなかった。任意の他の理由のために試験薬剤を中止した参加者は、利用可能であれば、観察データを使用した。

【0188】

比較は、各グセルクマブ群対プラセボ群に基づいた。主要エンドポイント及び主要二次エンドポイントについて、p値は、ADT失敗状態（はい／いいえ）及びベースラインでのコルチコステロイドの併用（はい／いいえ）によって層別化されたコクラン－マンテル－ヘンツェル（CMH）カイ二乗検定（両側）に基づいた。95%信頼区間は、コクラン－マンテル－ヘンツェル重みを用いたWald統計量に基づいた。これらのエンドポイントに関して、分析時点（中間事象を考慮した後）でデータを欠いていた参加者は、その時点で非応答者と見なされた。

【0189】

全体的な第一種の過誤は、第I－12週における臨床応答の主要エンドポイントについて0.05の有意水準で制御された。他のエンドポイントは制御されなかった。主要エンドポイントの試験は、グセルクマブ対プラセボの2つの比較にわたるステップアップHochberg多重試験手順を使用した。両方のグセルクマブ処置群についてのp値が<0.05である場合、両方のグセルクマブ処置群がプラセボと比較して有効であると結論付けられた。そうでなければ、2つのp値うち小さい方を $\alpha = 0.025$ と比較した。p値が<0.025であった場合、より小さいp値を伴うグセルクマブ処置群がプラセボと比較して有効であったと結論付けられた。多重度制御されなかったエンドポイントについては、名目p値が提示される。

【0190】

第I－12週に、全ての参加者を臨床応答について評価する。更なる試験介入を施すことは、以下のように、第I－12週における参加者の臨床応答状態（地元の内視鏡医によって割り当てられたMayo内視鏡検査サブスコアを使用して）によって決定される。

【0191】

第I－12週のグセルクマブ臨床応答者及びプラセボ臨床応答者は、維持試験に参加する。

【0192】

最初に、第I－12週に臨床応答がないプラセボに無作為化された参加者は、次いでグセルクマブにクロスオーバーし、第I－12週、第I－16週、及び第I－20週に200mgのグセルクマブを3回IV投与される。

【0193】

最初に、第Ⅰ－12週に臨床応答がないグセルクマブに無作為化された参加者は、次いで、第Ⅰ－12週、第Ⅰ－16週、及び第Ⅰ－20週に200mgのグセルクマブを3回SC投与される。

【0194】

盲検を維持するために、IV及びSC投与の両方が、第Ⅰ－12週に臨床応答がない全ての参加者に投与される。

【0195】

第Ⅰ－24週に、第Ⅰ－12週に臨床応答がなかった参加者を臨床応答について再評価する（臨床応答状態は、地元の内視鏡医によって割り当てられたMayo内視鏡検査サブスコアに基づく）。第Ⅰ－12週のグセルクマブ臨床応答者及びプラセボ臨床応答者に加えて、誘導試験1の以下の参加者が維持試験に参加する。

10

【0196】

プラセボクロスオーバー応答者：参加者を最初にプラセボに無作為化し、第Ⅰ－12週に臨床応答がなく、次いで、200mgのグセルクマブ誘導IV治療にクロスオーバーし、第Ⅰ－24週に臨床応答を達成した。

【0197】

グセルクマブ24週応答者：最初に、第Ⅰ－12週に臨床応答がないグセルクマブに無作為化され、次いで、200mgのグセルクマブを3回SC投与し、第Ⅰ－24週に臨床応答を達成した参加者。

20

【0198】

第Ⅰ－24週に臨床応答がない参加者は、更なる試験介入を受けず、試験介入の最後の投与の約12週間後に安全性のフォローアップ訪問を受けるべきである。

【0199】

全てのUC特異的薬物療法（すなわち、経口5-アミノサリチル酸〔5-ASA〕化合物、経口コルチコステロイド、6-MP、AZA、又はMTX）は、誘導試験1の最後まで安定した用量で維持されなければならない、毒性又は医学的必要性のために治験責任医師の判断が必要とする場合にのみ、中止又は用量を低減することができる。誘導試験1中のUC特異的療法（又は任意の制限された／禁止された投薬若しくは療法）の開始又は用量の増加は、参加者が維持試験に参加することを禁止する。有効性、PKパラメータ、バイオマーカー、及び安全性は、SoAに従って評価される。

30

【0200】

第Ⅰ－12週の来診を完了したか、又は第Ⅰ－12週の前に試験参加を終了した最初の150名の無作為化された参加者の中間解析を行う。この中間解析の目的は、第3相誘導試験（誘導試験2）における確認評価のための単回誘導用量を選択することである。試験実施に関連しない、臨床、安全、生物統計学、及び臨床薬理学からの試験依頼者管理代表者で構成される用量選択委員会が、誘導試験2において評価されるグセルクマブの誘導用量の選択を担当する。最初の150名の無作為化された参加者からのデータが評価されている間、参加者は、最大390名の参加者まで、誘導試験1に引き続き登録される。誘導用量選択が行われると、参加者は、誘導試験2への無作為化を開始する。

40

【0201】

誘導試験2において、参加者は、第Ⅰ－0週、第Ⅰ－4週、及び第Ⅰ－8週に投与されるグセルクマブ又はプラセボに対して3：2の比率で無作為化される。誘導試験2は、5～9の修正Mayoスコアを有する少なくとも560名の無作為化された参加者のサンプルサイズを目標とする。誘導試験2のためのグセルクマブ誘導用量の選択は、誘導試験1の中間解析に基づく。参加者は、ADT失敗状態（すなわち、TNF α アンタゴニスト、ベドリズマブ、又はトファシチニブに対して効果が不十分又は忍容性が欠如）（はい／いいえ）、地域（東欧、アジア、又はその他の地域）、及びベースラインでのコルチコステロイドの併用（はい／いいえ）によって層別化された順列ブロック無作為化を使用して介入群に割り当てられる。第Ⅰ－12週に、全ての参加者を臨床応答について評価する。誘

50

導試験 1 で概説したアプローチと同様に、更なる試験介入を施すことは、以下のように、第 I - 1 2 週における参加者の臨床応答状態（地元の内視鏡医によって割り当てられた Mayo 内視鏡検査サブスコアを使用して）によって決定される。

【0202】

第 I - 1 2 週のグセルクマブ臨床応答者及びプラセボ臨床応答者は、維持試験に参加する。

【0203】

最初に、第 I - 1 2 週に臨床応答がないプラセボに無作為化された参加者は、次いでグセルクマブにクロスオーバーし、第 I - 1 2 週、第 I - 1 6 週、及び第 I - 2 0 週に 3 用量のグセルクマブの I V 治療（すなわち、誘導試験 1 の中間解析に基づいて選択された誘導用量）を受ける。

【0204】

最初に、第 I - 1 2 週に臨床応答がないグセルクマブに無作為化された参加者は、次いで、第 I - 1 2 週、第 I - 1 6 週、及び第 I - 2 0 週に 2 0 0 m g のグセルクマブを 3 回 S C 投与される。

【0205】

盲検を維持するために、I V 及び S C 投与の両方が、第 I - 1 2 週に臨床応答がない全ての参加者に投与される。

【0206】

第 I - 2 4 週に、第 I - 1 2 週に臨床応答がなかった参加者を臨床応答について再評価する（臨床応答状態は、地元の内視鏡医によって割り当てられた Mayo 内視鏡検査サブスコアに基づく）。第 I - 1 2 週のグセルクマブ臨床応答者及びプラセボ臨床応答者に加えて、誘導試験 2 の以下の参加者が維持試験に参加する。

【0207】

プラセボクロスオーバー応答者：参加者を最初にプラセボに無作為化し、第 I - 1 2 週に臨床応答がなく、次いで、グセルクマブ誘導 I V 用量治療にクロスオーバーし、第 I - 2 4 週に臨床応答を達成した。

【0208】

グセルクマブ 2 4 週応答者：最初に、第 I - 1 2 週に臨床応答がないグセルクマブに無作為化され、次いで、2 0 0 m g のグセルクマブを 3 回 S C 投与し、第 I - 2 4 週に臨床応答を達成した参加者。

【0209】

第 I - 2 4 週に臨床応答がない参加者は、更なる試験介入を受けず、試験介入の最後の投与の約 1 2 週間後に安全性のフォローアップ訪問を受けるべきである。

【0210】

全ての U C 特異的薬物療法（すなわち、経口 5 - A S A 化合物、経口コルチコステロイド、6 - M P、A Z A、又は M T X）は、誘導試験 2 の最後まで安定した用量で維持されなければならない、毒性又は医学的必要性のために治験責任医師の判断が必要とする場合にのみ、中止又は用量を低減することができる。誘導試験 2 中の U C 特異的療法（又は任意の制限された／禁止された投薬若しくは療法）の開始又は用量の増加は、参加者が維持試験に参加することを禁止する。

【0211】

結果

最重要結果概要

合計 3 2 7 名の参加者を無作為化し、2 7 カ国にわたって 1 4 1 の施設で投薬した。参加者の大部分（4 7 . 4 %）は東欧からであり、残りの参加者は、アジア（2 3 . 2 %）及びその他の地域（2 9 . 4 %）に分布していた。注目すべきことに、無作為化されたが試験介入を受けたことがない 1 名の参加者がいた。

【0212】

無作為化及び治療された参加者のうち、3 1 3 名（9 5 . 7 %）の参加者が、5 ～ 9 の

10

20

30

40

50

修正 Mayo スコアを有した（以下の有効性及び安全性分析のために使用される標的集団）。

【0213】

最大の解析対象集団（ $n = 313$ ）の配置及びベースライン特性：

全体として、9名（2.9%）の参加者が、第I-12週の前に試験治療を中止した。プラセボ群において5例（4.8%）の中断があり、200mg IVグセルクマブ群において3例（3.0%）、400mg IVグセルクマブ群において一例（0.9%）の中断があった。プラセボ群では、5回の中止のうち4回が、有効性の欠如を示す理由によるものであった。第I-12週の前に治療を中止する最も一般的な理由は、UCの悪化による有害事象（1.0%）及び対象による中止（1.0%）であった。COVID-19に関連する理由のために第I-12週の前に試験薬剤を中止した参加者はいなかった。

10

【0214】

参加者の大部分は白人（71.6%）であり、参加者の59.1%は男性であった。平均年齢は41.6歳（18歳～84歳の範囲）であった。合計147名（47.0%）の参加者が、先進治療（ADT）失敗の病歴を有していた。166名（53.0%）は、従来の療法に失敗したが、先進治療に失敗せず、これらの参加者の大多数（93.4%）は、ADT未経験であった。参加者の約40%がベースラインでコルチコステロイド（ブデソニド及びジプロピオン酸ベクロメタゾンを含む）を投与されており、21.7%が免疫調節薬（6-メルカプトプリン、アザチオプリン、又はメトトレキサート）を投与されていた。参加者の約90%が、コルチコステロイド及び／又は6-MP／AZAに対する不十分な効果、不耐性、又は依存の病歴を有していた。

20

【0215】

この試験における集団は、中等度から重度の活動性UCを有する集団を表す。平均UC罹患期間は7.55年であった。Mayoスコア中央値は9.0（平均＝9.2）であり、修正Mayoスコア中央値は7.0（平均＝7.0）であり、便中カルプロテクチン中央値は1564.0mg/kgであり、C反応性タンパク質（CRP）濃度中央値は4.6mg/Lであった。ベースラインでは、参加者の48.9%が広範な疾患を有し、参加者の82.4%が中等度のUC（すなわち、Mayoスコア ≥ 6 及び ≤ 10 ）を有し、17.6%が重度の疾患（Mayoスコア > 10 ）を有し、参加者の30%が内視鏡検査サブスコア2（すなわち、中等度の疾患）を有し、参加者の70%が内視鏡検査サブスコア3（すなわち、重度の疾患）を有していた。

30

【0216】

ベースライン人口統計（地域を含む）、疾患特性、併用UC薬、及びUC薬歴は、一般に、処置群間でバランスがとれていた。しかしながら、プラセボ群（43.8%）及び200mg IVグセルクマブ群（47.5%）と比較して、400mg IVグセルクマブ群における参加者のより高い割合（55.1%）が広範囲の疾患を有していた。

【0217】

有効性エンドポイントの概要：

○ グセルクマブ誘導治療（評価した両方の投与で）は、第I-12週（主要エンドポイント）で有意に高い割合の臨床応答をもたらした。

40

○ プラセボと比較して、グセルクマブ誘導治療（評価した両方の投与で）はまた、第I-12週に、より高い割合の臨床的寛解、症状寛解、内視鏡的治癒、組織学的・内視鏡的粘膜治癒、及び内視鏡的正常化をもたらした。

【0218】

主要エンドポイント

第I-12週での臨床応答の一次解析に基づいて、プラセボ群と比較して、200mg IV及び400mg IVグセルクマブ群における参加者の有意に高い割合が第I-12週で臨床応答した。試験は、陽性試験であると考えられる（図1）。

【0219】

主要二次エンドポイント

50

プラセボ群と比較して、200mg IV及び400mg IVグセルクマブ群における参加者のより大きな割合が、第I-12週に臨床的寛解、症状寛解、内視鏡的治癒、及び内視鏡的正常化を達成した（図2、表1）。

【0220】

症状寛解のためのグセルクマブ処置群とプラセボとの間の分離は、初回投与の4週間後という早期に観察され、第I-12週まで継続した（図3）。

【0221】

【表2】

表1. 第I-12週における主要二次エンドポイントの概要；完全分析セット

	グセルクマブ			
	プラセボIV (n=105)	200mgIV (n=101)	400mgIV (n=107)	併用 (n=208)
臨床的寛解	9.5%	25.7%*	25.2%*	25.5%**
症状寛解	20.0%	50.5%**	47.7%**	49.0%**
内視鏡的治癒	12.4%	30.7%*	30.8%**	30.8%**
組織学的-内視鏡粘膜 改善	8.6%	19.8%	27.1%	
内視鏡的正常化	6.7%	17.8%*	14.0%	15.9%*

*名目p値<0.05(プラセボに対して)
**名目p値<0.001(プラセボに対して)

10

20

【0222】

A D T失敗状態によるサブグループ分析：

○ 内視鏡的正常化を除いて、A D T失敗サブグループ及びA D T非失敗サブグループの両方に対して、主要エンドポイント及び全ての主要二次エンドポイントについて、プラセボと比較して、両方のグセルクマブ群においてより大きな有効性が観察された。内視鏡的正常化については、A D T非失敗サブグループではプラセボに対して両方のグセルクマブ群においてより大きな有効性が観察されたが、A D T失敗サブグループではプラセボに対していずれのグセルクマブ群でも観察されなかった。

○ 一般に、処置群全体にわたって、主要エンドポイント及び主要二次エンドポイントを満たした参加者の割合は、A D T失敗サブグループと比較して、A D T非失敗サブグループにおいてより大きかった。

30

○ 主要エンドポイント及び主要二次エンドポイントにわたって、治療効果（対プラセボ）は、A D T非失敗サブグループにおいてA D T失敗サブグループと比較して大きかった。

【0223】

注目すべきことに、これらのサブグループ分析は、群当たりの比較的少数の参加者に基づいており、注意して解釈されるべきである。

【0224】

40

50

【表 3】

表 2：第 I－1 2 週までの治療によって生じる有害事象の全体的要約；安全性解析対象集団

第 I－1 2 週までの治療によって生じる有害事象の全体的要約；安全性解析対象集団（試験 CNT01959UC 03001；誘導 1）

	プラセボ IV	グセルクマブ		複合
		200mg IV	400mg IV	
解析対象集団：安全性	105	101	107	208
フォローアップの平均持続時間（週）	12.1	12.0	12.3	12.2
平均曝露（投与回数）	2.9	3.0	3.0	3.0
以下の 1 つ以上を有する対象：				
有害事象	58 (55.2%)	44 (43.6%)	52 (48.6%)	96 (46.2%)
重篤な有害事象	6 (5.7%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
試験薬剤の中止に至った有害事象	2 (1.9%)	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
合理的に関連する有害事象 ^a	19 (18.1%)	13 (12.9%)	13 (12.1%)	26 (12.5%)
感染症 ^b	12 (11.4%)	13 (12.9%)	9 (8.4%)	22 (10.6%)
重篤な感染症 ^b	2 (1.9%)	0	0	0
注入 1 時間以内の有害事象	2 (1.9%)	2 (2.0%)	0	2 (1.0%)

^a 治験責任医師によって、試験薬剤に関連する可能性があるか、おそらく関連するか、若しくは非常に関連する可能性が高いと評価される有害事象、又は試験薬剤との関係がない場合。

^b 治験責任医師によって評価された感染症。

【0 2 2 5】

安全性解析対象集団に基づく第 I－1 2 週までの安全性データ：

○ フォローアップの平均持続時間は、処置群間で同様であった。

○ グセルクマブ群において 1 つ以上の有害事象（A E）を報告する参加者の割合は、プラセボ群と比較して高くなく、A E 率における臨床的に有意な差は、グセルクマブ群の間で観察されなかった。

○ 最も頻繁に報告された A E を有する器官別大分類（S O C）は、感染症及び外寄生（11.5% 併用グセルクマブ；10.5% プラセボ）、胃腸障害（9.6% 併用グセルクマブ；17.1% プラセボ）並びに血液障害及びリンパ系障害（9.6% 併用グセルクマブ；14.3% プラセボ）であった。

○ 併用グセルクマブ群における最も一般的な基本語（P T）は、貧血（7.2%）、頭痛（4.3%）、及び C O V I D－1 9（3.8%）であった。

○ 貧血の P T は、処置群間で同等であった（プラセボ群において 9.5%、200 mg のグセルクマブ I V 群において 6.9%、及び 400 mg のグセルクマブ I V 群において 7.5%）。

○ 1 つ又は 2 つ以上の重篤な A E を報告した参加者の割合は、プラセボ群と比較してグセルクマブ処置群において高くなかった。S A E の大部分は U C の増悪であった。死亡は報告されなかった。

○ 処置の中止につながる A E は低く、全ての処置群にわたって同等であった（プラセボ群において 2、200 mg のグセルクマブ I V 群において 1、及び 400 mg のグセルクマブ I V 群において 0）（表 2）。

－ 治験責任医師によって同定された感染症の A E を報告する参加者の割合は、処置群間で同等であった（プラセボ群において 11.4%、200 mg のグセルクマブ I V 群において 12.9%、及び 400 mg のグセルクマブ I V 群において 8.4%）。

－ 2 つの重篤な感染症が観察され、両方ともプラセボ群で生じた。

－ 活動性 T B の症例は報告されなかった。

－ 日和見感染は報告されなかった。

－ 悪性腫瘍の症例はなかった。

－ 肝臓検査値は、第Ⅰ－１２週まで処置群間で同様であった。トランスアミナーゼの上昇は低グレードであった（有害事象の共通用語基準〔CTCAE〕グレード１）。Hyの法則の基準（すなわち、総ビリルビン $>2\times$ 正常値の上限〔ULN〕、及び同じ時点でのアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ〔AST〕又はALT $\geq 3\times$ ULNのいずれか）を満たした症例はなかった。

【0226】

総WBC数減少の発生率は、第Ⅰ－１２週までプラセボと比較してグセルクマブ処置群において高かった。全ての総WBC異常は、CTCAEグレード１又は２であった。

【0227】

２４週目の臨床応答にない患者の１２週目の結果

QUASAR誘導試験１（NCT04033445）は、従来の療法（すなわち、チオプリン又はコルチコステロイド）又は先進治療（すなわち、腫瘍壊死因子 α アンタゴニスト、ベドリズマブ、又はトファシチニブ）に対して不十分な効果又は不耐性を有した潰瘍性大腸炎（UC）患者におけるグセルクマブ（GUS）療法を評価するための第２b相試験である。IV誘導後１２週目に臨床応答があった患者は維持試験に参加し、臨床応答がなかった患者は延長された誘導期間に治療を受けた。

【0228】

方法：

含まれる患者は、中等度から重度の活動性UC（Mayo直腸出血サブスコア ≥ 1 及びMayo内視鏡検査サブスコア ≥ 2 を有する５～９の修正Mayoスコア）を有していた。患者を、０、４、及び８週目に、GUSを200mg、400mg、又はプラセボ（PBO）のIVに１：１：１で無作為化した。１２週目に、IV誘導に対して臨床応答がなかった患者は、SC処置を受け（PBO IV $\rightarrow$ GUS 200mg IV；GUS 200mg IV $\rightarrow$ GUS 200mg SC；１２、１６及び２０週目にGUS 400mg IV $\rightarrow$ GUS 200mg SC）、２４週目に評価した。

【0229】

３１３名の患者をベースラインで無作為化した。ベースラインでの人口統計学的特徴及び疾患特徴は、処置群間で類似しており（平均年齢、４１．６歳；男性５９．１％、平均UC期間７．５５年；平均Mayoスコア、９．２；重度の疾患を示す内視鏡検査サブスコア３、７０％；経口コルチコステロイド使用、３９．９％）及び約５０％が、進行したUC治療に対して以前に不十分な効果又は不耐性を有していた。

【0230】

１２週目に、臨床応答は、ベースライン時にPBO IVに無作為化された患者の２７．６％（２９／１０５）並びにGUS 200mg及びGUS 400mg IVに無作為化された患者のそれぞれ６１．４％（６２／１０１）及び６０．７％（６５／１０７）によって達成された。１２週目に臨床応答しなかったGUS群の患者のうち、GUS 200mg IV $\rightarrow$ 200mg SCを受けた５４．３％（１９／３５）及びGUS 400mg IV $\rightarrow$ 200mg SCを受けた５０．０％（１９／３８）が、２４週目に臨床応答を達成した。表１６～２１は、第２４週に臨床的寛解及び臨床応答にある対象の数を示す。１２週目又は２４週目での臨床応答は、GUS 200mg IV $\rightarrow$ 200mg SCを受けた患者の８０．２％及びGUS 400mg IV $\rightarrow$ 200mg SCを受けた患者の７８．５％によって達成された。

【0231】

結論

１２週目にGUS IV誘導に対する臨床応答を達成しなかった患者は、GUSの３回のSC投与を受けた後２４週目にベネフィットを示し、GUS IV又はGUS IV $\rightarrow$ SCを受けた患者の約８０％が１２週目又は２４週目に臨床応答を達成した。GUSに対する新たな安全性の懸念は確認されなかった。

【0232】

以下の表は、試験の様々なベースライン患者特性及び有効性尺度を示す。

【0233】

【表4】

表3: UC関連ADT薬歴の概要: 最大の解析対象集団 (試験COTO1959UCO3001; 誘導1)

解析対象集団: 最大	ゲセルクマブ				
	プラセボIV	200mg IV	400mg IV	複合	合計
	105	101	107	208	313
ADT失敗の病歴のない対象	55(52.4%)	55(54.5%)	56(52.3%)	111(53.4%)	166(53.0%)
ADTタイプ	52(49.5%)	52(51.5%)	51(47.7%)	103(49.5%)	155(49.5%)
ADTを経験しているが、報告されていない失敗	3(2.9%)	3(3.0%)	5(4.7%)	8(3.8%)	11(3.5%)
ADT失敗の病歴を有する対象	50(47.6%)	46(45.5%)	51(47.7%)	97(46.6%)	147(47.0%)
一次非応答、二次非応答、又は以下に対する不耐性					
抗TNF(ベドリズマブ又はトファシチニブではない)のみ	18(17.1%)	22(21.8%)	20(18.7%)	42(20.2%)	60(19.2%)
ベドリズマブのみ	3(2.9%)	4(4.0%)	3(2.8%)	7(3.4%)	10(3.2%)
トファシチニブのみ	1(1.0%)	1(1.0%)	2(1.9%)	3(1.4%)	4(1.3%)
少なくとも1つの抗TNF(ベドリズマブ又はトファシチニブにかかわらず)	45(42.9%)	41(40.6%)	46(43.0%)	87(41.8%)	132(42.2%)
ベドリズマブ(抗TNF又はトファシチニブにかかわらず)	29(27.6%)	22(21.8%)	27(25.2%)	49(23.6%)	78(24.9%)
トファシチニブ(抗TNF又はベドリズマブにかかわらず)	15(14.3%)	10(9.9%)	6(5.6%)	16(7.7%)	31(9.9%)
任意の抗TNF及びベドリズマブ(トファシチニブにかかわらず)	25(23.8%)	18(17.8%)	24(22.4%)	42(20.2%)	67(21.4%)
任意の抗TNF及びトファシチニブ(ベドリズマブにかかわらず)	13(12.4%)	9(8.9%)	4(3.7%)	13(6.3%)	26(8.3%)
任意の抗TNF及びベドリズマブ及びトファシチニブ	11(10.5%)	8(7.9%)	2(1.9%)	10(4.8%)	21(6.7%)

10

凡例: ADT = 先進治療、TNF = 腫瘍壊死因子、UC = 潰瘍性大腸炎。

注: アダリムマブ、ゴリムマブ、インフリキシマブ、トファシチニブ、ベドリズマブ、及びバイオシミラーを含む。

20

【0234】

【表5】

表4: 誘導ベースラインでのUCの併用薬の概要: 最大の解析対象集団 (試験COTO1959UCO3001; 誘導1)

解析対象集団: 最大	ゲセルクマブ				
	プラセボIV	200mg IV	400mg IV	複合	合計
	105	101	107	208	313
以下のUC薬のいずれかを受けた対象	95(90.5%)	93(92.1%)	95(88.8%)	188(90.4%)	283(90.4%)
経口コルチコステロイドの使用	40(38.1%)	41(40.6%)	43(40.2%)	84(40.4%)	124(39.6%)
コルチコステロイドの使用(ブデソニド及びジプロピオン酸ベクロメタゾンを除く)	36(34.3%)	35(34.7%)	34(31.8%)	69(33.2%)	105(33.5%)
ブデソニド	4(3.8%)	6(5.9%)	9(8.4%)	15(7.2%)	19(6.1%)
ジプロピオン酸ベクロメタゾン	0	1(1.0%)	1(0.9%)	2(1.0%)	2(0.6%)
免疫調節薬	17(16.2%)	25(24.8%)	26(24.3%)	51(24.5%)	68(21.7%)
6-メルカプトプリン/アザチオプリン	17(16.2%)	25(24.8%)	25(23.4%)	50(24.0%)	67(21.4%)
メトトレキサート	0	0	1(0.9%)	1(0.5%)	1(0.3%)
経口アミノサリシレート	79(75.2%)	75(74.3%)	88(82.2%)	163(78.4%)	242(77.3%)

30

凡例: UC = 潰瘍性大腸炎。

【0235】

40

50

【表 6】

表5: UC関連非ADT薬歴(コルチコステロイド、6-MP/AZAに対する応答歴/耐性歴)の概要:最大の解析対象集団(試験CNOTO1959UCO3001:誘導1)

解析対象集団:最大	ゲセルクマブ				合計
	プラセボIV	200mg IV	400mg IV	複合	
	105	101	107	208	313
コルチコステロイド及び/又は6-MP/AZAに対する不十分な効果、不耐性又は依存性を有する対象	94(89.5%)	88(87.1%)	92(86.0%)	180(86.5%)	274(87.5%)
コルチコステロイド					
難治性、依存性又は不耐性の対象	87(82.9%)	82(81.2%)	83(77.6%)	165(79.3%)	252(80.5%)
難治性の対象	45(42.9%)	49(48.5%)	49(45.8%)	98(47.1%)	143(45.7%)
不耐性の対象	9(8.6%)	12(11.9%)	9(8.4%)	21(10.1%)	30(9.6%)
依存性の対象	60(57.1%)	42(41.6%)	54(50.5%)	96(46.2%)	156(49.8%)
6-メルカプトプリン/アザチオプリン					
難治性又は不耐性の対象	49(46.7%)	44(43.6%)	58(54.2%)	102(49.0%)	151(48.2%)
難治性の対象	39(37.1%)	36(35.6%)	47(43.9%)	83(39.9%)	122(39.0%)
不耐性の対象	20(19.0%)	16(15.8%)	20(18.7%)	36(17.3%)	56(17.9%)

凡例：6-MP＝6-メルカプトプリン、ADT＝先進治療、AZA＝アザチオプリン、UC＝潰瘍性大腸炎。

【0236】

【表 7-1】

表6: 誘導ベースラインでの疾患特性の概要:最大の解析対象集団(試験CNOTO1959UCO3001:誘導1)

解析対象集団:最大	ゲセルクマブ				合計
	プラセボIV	200mg IV	400mg IV	複合	
	105	101	107	208	313
UC罹患期間(年)					
N	105	101	107	208	313
平均値(SD)	7.72(7.157)	7.03(5.995)	7.86(7.147)	7.46(6.611)	7.55(6.789)
中央値	5.79	5.09	6.64	5.88	5.80
範囲	(0.3;42.9)	(0.4;35.5)	(0.4;39.8)	(0.4;39.8)	(0.3;42.9)
IQ範囲	(2.53;10.73)	(2.55;10.52)	(2.77;10.34)	(2.65;10.43)	(2.59;10.54)
疾患の程度					
N	105	101	107	208	313
結腸の左側に限定	59(56.2%)	53(52.5%)	48(44.9%)	101(48.6%)	160(51.1%)
広範囲	46(43.8%)	48(47.5%)	59(55.1%)	107(51.4%)	153(48.9%)
Mayoスコア					
N	105	101	107	208	313
平均値(SD)	9.0(1.31)	9.2(1.29)	9.3(1.35)	9.3(1.32)	9.2(1.32)
中央値	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
範囲	(6;12)	(7;12)	(6;12)	(6;12)	(6;12)
IQ範囲	(8.0;10.0)	(8.0;10.0)	(8.0;10.0)	(8.0;10.0)	(8.0;10.0)
UC疾患の重症度					
N	105	101	107	208	313
中等度(6≤Mayoスコア≤10)	90(85.7%)	82(81.2%)	85(80.4%)	168(80.8%)	258(82.4%)
重症(Mayoスコア>10)	15(14.3%)	19(18.8%)	21(19.6%)	40(19.2%)	55(17.6%)

【0237】

40

50

【表 7 - 2】

(上記表の続き)

表6: 誘導ベースラインでの疾患特性の概要; 最大の解析対象集団 (試験CNT01959UC03001; 誘導1)

	プラセボIV	ゲセルクマブ			合計
		200mg IV	400mg IV	複合	
修正Mayoスコア					
N	105	101	107	208	313
平均値 (SD)	6.9 (1.06)	7.0 (1.06)	7.0 (0.99)	7.0 (1.02)	7.0 (1.04)
中央値	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
範囲	(5;9)	(5;9)	(5;9)	(5;9)	(5;9)
IQ範囲	(6.0;8.0)	(6.0;8.0)	(6.0;8.0)	(6.0;8.0)	(6.0;8.0)
部分Mayoスコア					
N	105	101	107	208	313
平均値 (SD)	6.3 (1.14)	6.6 (1.15)	6.5 (1.23)	6.6 (1.19)	6.5 (1.18)
中央値	6.0	7.0	6.0	6.5	6.0
範囲	(3;9)	(4;9)	(4;9)	(4;9)	(3;9)
IQ範囲	(6.0;7.0)	(6.0;7.0)	(6.0;7.0)	(6.0;7.0)	(6.0;7.0)
内視鏡検査サブスコアの重症度					
N	105	101	107	208	313
中等度 (内視鏡検査サブスコア=2)	30 (28.6%)	35 (34.7%)	29 (27.1%)	64 (30.8%)	94 (30.0%)
重度 (内視鏡検査サブスコア=3)	75 (71.4%)	66 (65.3%)	78 (72.9%)	144 (69.2%)	219 (70.0%)
腸管外徴候					
N	105	101	107	208	313
存在	13 (12.4%)	15 (14.9%)	22 (20.6%)	37 (17.8%)	50 (16.0%)
不在	92 (87.6%)	86 (85.1%)	85 (79.4%)	171 (82.2%)	263 (84.0%)

【0 2 3 8】

【表 7 - 3】

(上記表の続き)

表6: 誘導ベースラインでの疾患特性の概要; 最大の解析対象集団 (試験CNT01959UC03001; 誘導1)

	プラセボIV	ゲセルクマブ			合計
		200mg IV	400mg IV	複合	
CRP (mg/L)					
N	105	99	104	203	308
平均値 (SD)	10.9 (19.73)	10.9 (13.21)	9.9 (17.63)	10.4 (15.60)	10.5 (17.09)
中央値	4.9	4.3	4.4	4.4	4.6
範囲	(0;163)	(0;53)	(0;113)	(0;113)	(0;163)
IQ範囲	(1.4;10.8)	(1.6;17.8)	(1.9;8.8)	(1.7;11.9)	(1.6;11.3)
異常なCRP (>3mg/L)	64 (61.0%)	63 (63.6%)	66 (63.5%)	129 (63.5%)	193 (62.7%)
便中カルプロテクチン (mg/kg)					
N	91	95	101	196	287
平均値 (SD)	2596.6 (3909.15)	2698.7 (4200.41)	2452.3 (3191.83)	2571.7 (3707.40)	2579.6 (3765.69)
中央値	1457.0	1667.0	1578.0	1619.5	1564.0
範囲	(54;27861)	(15;36000)	(15;24739)	(15;36000)	(15;36000)
IQ範囲	(749.0;3054.0)	(771.0;2859.0)	(811.0;2860.0)	(791.0;2859.5)	(767.0;2860.0)
異常な便中カルプロテクチン (>250mg/kg)	81 (89.0%)	85 (89.5%)	91 (90.1%)	176 (89.8%)	257 (89.5%)

凡例: CRP = C 反応性タンパク質、IQ = 四分位間、SD = 標準偏差。

【0 2 3 9】

【表 8】

表7- 第1-12週に臨床応答にある対象の数; 最大の解析対象集団 (試験CNT01959UC03001; 誘導1)

	プラセボIV	ゲセルクマブ		
		200mg IV	400mg IV	複合
解析対象集団: 最大	105	101	107	208
第1-12週				
N	105	101	107	208
臨床応答にある対象 ^{a, b, c, d}	29 (27.6%)	62 (61.4%)	65 (60.7%)	127 (61.1%)
調整された治療差 (95%CI) ^e		33.6 (20.9, 46.3)	33.1 (20.8, 45.4)	33.3 (22.6, 44.0)
p値 ^f		<0.001	<0.001	<0.001

^a 臨床応答は、修正 Mayo スコアの誘導ベースラインから $\geq 30\%$ 及び ≥ 2 ポイントの減少として定義され、直腸出血サブスコアがベースラインから ≥ 1 ポイント減少しているか、又は直腸出血サブスコアが 0 又は 1 である。

^b 第 1 - 12 週の来診の前に、UC 治療薬の変更が禁止された対象、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象、又は有効性の欠如若しくは UC 悪化の AE のために試験薬剤を中止した対象は、臨床応答にないと見なされた。

^c COVID-19 に関連する理由 (COVID-19 感染を除く) による試験薬剤の中

10

20

30

40

50

止後のデータは、欠落していると思なされた。

^d 第 I - 12 週にこのエンドポイントに関する 1 つ又は 2 つ以上の Mayo サブスコア（排便頻度、直腸出血、又は内視鏡検査）を欠いていた対象は、臨床応答していないと思なされた。

^e 調整された治療差及び信頼区間は、コクラン・マンテル・ヘンツェル重みを用いた Wald 統計量に基づいた。

^f p 値は、コクラン・マンテル・ヘンツェル（CMH）カイ二乗検定に基づいた。

【0240】

【表 9】

表 8: 第 I - 12 週に臨床的寛解にある対象の数; 最大の解析対象集団 (試験 CINTO1959UCO3001; 誘導 1)

	プラセボ IV	ゲセルクマブ		
		200mg IV	400mg IV	複合
解析対象集団: 最大	105	101	107	208
第 I - 12 週				
N	105	101	107	208
臨床的寛解にある対象 ^{a, b, c, d}	10 (9.5%)	26 (25.7%)	27 (25.2%)	53 (25.5%)
調整された治療差 (95%CI) ^e		16.3 (6.3, 26.3)	15.7 (6.0, 25.4)	15.9 (8.0, 23.9)
p 値 ^f		0.002	0.002	<0.001

^a 臨床的寛解は、内視鏡検査時に易出血性が存在しない、0 又は 1 の排便頻度サブスコア、0 の直腸出血サブスコア、及び 0 又は 1 の内視鏡検査サブスコアとして定義され、ここで、排便頻度サブスコアが誘導ベースラインから増加していない。

^b 第 I - 12 週の来診の前に、UC 治療薬の変更が禁止された対象、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象、又は有効性の欠如若しくは UC 悪化の AE のために試験薬剤を中止した対象は、臨床的寛解にないと思なされた。

^c COVID - 19 に関連する理由（COVID - 19 感染を除く）による試験薬剤の中止後のデータは、欠落していると思なされた。

^d 第 I - 12 週にこのエンドポイントに関する 1 つ又は 2 つ以上の Mayo サブスコア（排便頻度、直腸出血、又は内視鏡検査）を欠いていた対象は、臨床的寛解にないと思なされた。

^e 調整された治療差及び信頼区間は、コクラン・マンテル・ヘンツェル重みを用いた Wald 統計量に基づいた。

^f p 値は、コクラン・マンテル・ヘンツェル（CMH）カイ二乗検定に基づいた。

【0241】

【表 10】

表 9: 第 I - 12 週に症状寛解にある対象の数; 最大の解析対象集団 (試験 CINTO1959UCO3001; 誘導 1)

	プラセボ IV	ゲセルクマブ		
		200mg IV	400mg IV	複合
解析対象集団: 最大	105	101	107	208
第 I - 12 週				
N	105	101	107	208
症状寛解にある対象 ^{a, b, c, d}	21 (20.0%)	51 (50.5%)	51 (47.7%)	102 (49.0%)
調整された治療差 (95%CI) ^e		30.4 (18.2, 42.6)	27.7 (15.7, 39.7)	29.0 (18.8, 39.1)
p 値 ^f		<0.001	<0.001	<0.001

^a 症状寛解は、0 又は 1 の排便頻度サブスコア及び 0 の直腸出血サブスコアとして定義され、ここで、排便頻度サブスコアは誘導ベースラインから増加していない。

^b 第 I - 12 週の来診の前に、UC 治療薬の変更が禁止された対象、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象、又は有効性の欠如若しくは UC 悪化の AE のために試験薬剤を中止した対象は、症状寛解にないと思なされた。

^c COVID - 19 に関連する理由（COVID - 19 感染を除く）による試験薬剤の中止後のデータは、欠落していると思なされた。

^d 第 I - 12 週にこのエンドポイントに関する 1 つ又は 2 つ以上の Mayo サブスコア（排便頻度、直腸出血、又は内視鏡検査）を欠いていた対象は、症状寛解にないと思なされ

た。

^e 調整された治療差及び信頼区間は、コクラン・マンテル・ヘンツェル重みを用いたWald統計に基づいた。

^f p値は、コクラン・マンテル・ヘンツェル（CMH）カイ二乗検定に基づいた。
【0242】

【表11】

表10：第1〜2週、第1〜4週及び第1〜8週に症状寛解にある対象の数、最大の解析対象集団（試験C01959UC03001、誘導1）				
	プラセボIV	グセルクマブ		複合
解析対象集団：最大	105	200mg IV	400mg IV	208
第1〜2週				
N	105	101	107	208
症状寛解にある対象 ^{a, b, c, d}	4 (3.8%)	10 (9.9%)	13 (12.1%)	23 (11.1%)
調整された治療差 (95%CI) ^e		6.3 (-0.5, 13.1)	8.3 (1.3, 15.4)	7.3 (1.7, 12.8)
p値 ^f		0.076	0.025	0.031
第1〜4週				
N	105	101	107	208
症状寛解にある対象 ^{a, b, c, d}	5 (4.8%)	18 (17.8%)	25 (23.4%)	43 (20.7%)
調整された治療差 (95%CI) ^e		13.0 (4.7, 21.3)	18.5 (9.9, 27.1)	15.7 (9.1, 22.4)
p値 ^f		0.003	<0.001	<0.001
第1〜8週				
N	105	101	107	208
症状寛解にある対象 ^{a, b, c, d}	15 (14.3%)	36 (35.6%)	46 (43.0%)	82 (39.4%)
調整された治療差 (95%CI) ^e		21.5 (10.1, 32.9)	28.7 (17.3, 40.1)	25.2 (15.8, 34.5)
p値 ^f		<0.001	<0.001	<0.001

^a 症状寛解は、0又は1の排便頻度サブスコア及び0の直腸出血サブスコアとして定義され、ここで、排便頻度サブスコアは誘導ベースラインから増加していない。

^b 指定された時点より前に、UC治療薬の変更が禁止された対象、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象、又は有効性の欠如若しくはUC悪化のAEのために試験薬剤を中止した対象は、症状寛解にないと見なされた。

^c COVID-19に関連する理由（COVID-19感染を除く）による試験薬剤の中止後のデータは、欠落していると思なされた。

^d 指定された時点にこのエンドポイントに関する1つ又は2つ以上のMayoサブスコア（排便頻度、直腸出血、又は内視鏡検査）を欠いていた対象は、症状寛解にないと見なされた。

^e 調整された治療差及び信頼区間は、コクラン・マンテル・ヘンツェル重みを用いたWald統計量に基づいた。

^f p値は、コクラン・マンテル・ヘンツェル（CMH）カイ二乗検定に基づいた。
【0243】

【表12】

表11：第1〜12週の内視鏡的治療を有する参加者の数、最大の解析対象集団（試験C01959UC03001、誘導1）				
	プラセボIV	グセルクマブ		複合
解析対象集団：最大	105	200mg IV	400mg IV	208
第1〜12週				
N	105	101	107	208
内視鏡的治療を有する対象 ^{a, b, c, d}	13 (12.4%)	31 (30.7%)	33 (30.8%)	64 (30.8%)
調整された治療差 (95%CI) ^e		18.3 (7.5, 29.0)	18.5 (7.9, 29.0)	18.3 (9.6, 27.0)
p値 ^f		0.001	<0.001	<0.001

^a 内視鏡的治療は、内視鏡検査時に易出血性が存在しない0又は1の内視鏡検査サブスコアとして定義される。

^b 第1〜12週の来診の前に、UC治療薬の変更が禁止された対象、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象、又は有効性の欠如若しくはUC悪化のAEのために試験薬剤を中止した対象は、内視鏡的治療を達成していないと思なされた。

^c COVID-19に関連する理由（COVID-19感染を除く）による試験薬剤の中

止後のデータは、欠落していると思なされた。

^d 第 I - 12 週に内視鏡検査サブスコアを欠いていた対象は、内視鏡的治癒を達成していないと思なされた。

^e 調整された治療差及び信頼区間は、コクラン・マンテル・ヘンツェル重みを用いた W a l d 統計量に基づいた。

^f p 値は、コクラン・マンテル・ヘンツェル (C M H) カイ二乗検定に基づいた。

【 0 2 4 4 】

【 表 1 3 】

表 12: 第 I - 12 週に組織学的・内視鏡的粘膜治癒を有する対象の数; 最大の解析対象集団 (試験 C N T O 1959 U C O 3001; 誘導 1)

	ゲセルクマブ			
	プラセボ IV	200mg IV	400mg IV	複合
解析対象集団: 最大	104	106	103	209
第 I - 12 週				
N	104	106	103	209
組織学的・内視鏡的粘膜治癒を有する対象 ^{a, b, c, d}	14 (13.5%)	10 (9.4%)	18 (17.5%)	28 (13.4%)
調整された治療差 (95%CI) ^e		-4.0 (-12.5, 4.4)	5.5 (-4.3, 15.3)	0.3 (-7.6, 8.1)
p 値 ^f		0.359	0.278	0.948

^a 組織学的・内視鏡的粘膜治癒は、組織学的治癒及び内視鏡的治癒の組合せを達成することとして定義される。

^b 第 I - 12 週の来診の前に、U C 治療薬の変更が禁止された対象、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象、又は有効性の欠如若しくは U C 悪化の A E のために試験薬剤を中止した対象は、組織学的・内視鏡的粘膜治癒を達成していないと思なされた。

^c C O V I D - 19 に関連する理由 (C O V I D - 19 感染を除く) による試験薬剤の中止後のデータは、欠落していると思なされた。

^e 第 I - 12 週に評価不能な生検 (すなわち、採取されたが、試料調製又は技術的エラーのために評価することができなかった生検) を受けたか、又は内視鏡検査サブスコア若しくはこのエンドポイントに関する組織学的構成要素 (すなわち、上皮における好中球、陰窩破壊、又はびらん若しくは潰瘍形成若しくは顆粒化組織の評価) のいずれかを欠いていた対象は、組織学的・内視鏡的粘膜治癒を達成していないと思なされた。

^e 調整された治療差及び信頼区間は、コクラン・マンテル・ヘンツェル重みを用いた W a l d 統計量に基づいた。

^f p 値は、コクラン・マンテル・ヘンツェル (C M H) カイ二乗検定に基づいた。

【 0 2 4 5 】

【 表 1 4 】

表 13: 第 I - 12 週の内視鏡的正常化を有する対象の数; 最大の解析対象集団 (試験 C N T O 1959 U C O 3001; 誘導 1)

	ゲセルクマブ			
	プラセボ IV	200mg IV	400mg IV	複合
解析対象集団: 最大	105	101	107	208
第 I - 12 週				
N	105	101	107	208
内視鏡的正常化を有する対象 ^{a, b, c, d}	7 (6.7%)	18 (17.8%)	15 (14.0%)	33 (15.9%)
調整された治療差 (95%CI) ^e		11.3 (2.6, 20.0)	7.3 (-0.5, 15.2)	9.2 (2.4, 15.9)
p 値 ^f		0.013	0.076	0.021

^a 内視鏡的正常化は、0 の内視鏡検査サブスコアとして定義される。

^b 第 I - 12 週の来診の前に、U C 治療薬の変更が禁止された対象、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象、又は有効性の欠如若しくは U C 悪化の A E のために試験薬剤を中止した対象は、内視鏡的正常化を達成していないと思なされた。

^c C O V I D - 19 に関連する理由 (C O V I D - 19 感染を除く) による試験薬剤の中止後のデータは、欠落していると思なされた。

^d 第 I - 12 週に内視鏡検査サブスコアを欠いていた対象は、内視鏡的正常化を達成していないと思なされた。

^e 調整された治療差及び信頼区間は、コクラン・マンテル・ヘンツェル重みを用いた W a l d 統計量に基づいた。

^f p 値は、コクランマンテルヘンツェル（CMH）カイニ乗検定に基づいた。
【0246】
【表15】

表14: ADT非失敗である対象間の重要な有効性エンドポイントの概要: 最大の解析対象集団 (試験CINTO1959UCO3001: 誘導1)

解析対象集団: 最大	プラセボIV	ゲセルクマブ		
		200mg IV	400mg IV	複合
ADT非失敗である対象	105	101	107	208
第1-12週に臨床応答にある対象 ^{a1, b, c, d}	16 (29.1%)	37 (67.3%)	41 (73.2%)	78 (70.3%)
p 値 ^e		<0.001	<0.001	<0.001
第1-12週に臨床的寛解にある対象 ^{a2, b, c, d}	6 (10.9%)	18 (32.7%)	18 (32.1%)	36 (32.4%)
p 値 ^e		0.006	0.007	0.003
第1-2週に症状寛解にある対象 ^{a3, b, c, d}	1 (1.8%)	6 (10.9%)	8 (14.3%)	14 (12.6%)
p 値 ^e		0.042	0.018	0.023
第1-4週に症状寛解にある対象 ^{a3, b, c, d}	2 (3.6%)	13 (23.6%)	18 (32.1%)	31 (27.9%)
p 値 ^e		0.003	<0.001	<0.001
第1-8週に症状寛解にある対象 ^{a3, b, c, d}	7 (12.7%)	20 (36.4%)	28 (50.0%)	48 (43.2%)
p 値 ^e		0.004	<0.001	<0.001
第1-12週に症状寛解にある対象 ^{a4, b, c, d}	12 (21.8%)	33 (60.0%)	32 (57.1%)	65 (58.6%)
p 値 ^e		<0.001	<0.001	<0.001
第1-12週に内視鏡的治療を有する対象 ^{a4, b, c, d}	8 (14.5%)	20 (36.4%)	22 (39.3%)	42 (37.8%)
p 値 ^e		0.010	0.004	0.002
第1-12週に内視鏡的正常化を有する対象 ^{a5, b, c, d}	4 (7.3%)	13 (23.6%)	12 (21.4%)	25 (22.5%)
p 値 ^e		0.019	0.037	0.017

凡例: ADT = 先進治療、IBDQ = 炎症性腸疾患質問票、PROMIS = 患者報告アウトカム測定法情報システム。

^{a1} 臨床応答は、修正Mayoスコアの誘導ベースラインから $\geq 30\%$ 及び ≥ 2 ポイントの減少として定義され、直腸出血サブスコアがベースラインから ≥ 1 ポイント減少しているか、又は直腸出血サブスコアが0又は1である。

^{a2} 臨床的寛解は、内視鏡検査時に易出血性が存在しない、0又は1の排便頻度サブスコア、0の直腸出血サブスコア、及び0又は1の内視鏡検査サブスコアとして定義され、ここで、排便頻度サブスコアが誘導ベースラインから増加していない。

^{a3} 症状寛解は、0又は1の排便頻度サブスコア及び0の直腸出血サブスコアとして定義され、ここで、排便頻度サブスコアは誘導ベースラインから増加していない。

^{a4} 内視鏡的治療は、内視鏡検査時に易出血性が存在しない0又は1の内視鏡検査サブスコアとして定義される。

^{a5} 内視鏡的正常化は、0又は1の内視鏡検査サブスコアとして定義される。

^b 指定された時点より前に、UC治療薬の変更が禁止された対象、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象、又は有効性の欠如若しくはUC悪化のAEのために試験薬剤を中止した対象は、示された重要な有効性エンドポイントを達成していないと見なされた。

^c COVID-19に関連する理由（COVID-19感染を除く）による試験薬剤の中止後のデータは、欠落していると思なされた。

^d 指定された時点でエンドポイントに関連する構成要素のうちの1つ又は2つ以上の構成要素を欠いていた対象は、エンドポイントを達成していないと見なされた。評価不能な生検（すなわち、採取されたが、試料の調製又は技術的エラーのために評価することができなかった生検）を受けた対象は、組織学的エンドポイントを達成していないと見なされた。

^e p 値は、コクランマンテルヘンツェル（CMH）カイニ乗検定に基づいた。

【0247】

【表 16】

表15: ADT失敗である対象間の重要な有効性エンドポイントの概要:最大の解析対象集団(試験CNOT1959UCO3001: 群1)

解析対象集団:最大	ゲセルクマブ			
	プラセボIV	200mg IV	400mg IV	複合
解析対象集団:最大	106	101	107	208
ADT失敗である対象	50	46	51	97
第1-12週に臨床応答にある対象 ^{a1, b, c, d}	13 (26.0%)	25 (54.3%)	24 (47.1%)	49 (50.5%)
p値 ^e		0.005	0.031	0.005
第1-12週に臨床的寛解にある対象 ^{a2, b, c, d}	4 (8.0%)	8 (17.4%)	9 (17.6%)	17 (17.5%)
p値 ^e		0.147	0.127	0.105
第1-2週に症状寛解にある対象 ^{a3, b, c, d}	3 (6.0%)	4 (8.7%)	5 (9.8%)	9 (9.3%)
p値 ^e		0.613	0.442	0.466
第1-4週に症状寛解にある対象 ^{a3, b, c, d}	3 (6.0%)	5 (10.9%)	7 (13.7%)	12 (12.4%)
p値 ^e		0.379	0.200	0.231
第1-8週に症状寛解にある対象 ^{a3, b, c, d}	8 (16.0%)	16 (34.8%)	18 (35.3%)	34 (35.1%)
p値 ^e		0.037	0.027	0.016
第1-12週に症状寛解にある対象 ^{a4, b, c, d}	9 (18.0%)	18 (39.1%)	19 (37.3%)	37 (38.1%)
p値 ^e		0.023	0.031	0.013
第1-12週に内視鏡的治癒を有する対象 ^{a5, b, c, d}	5 (10.0%)	11 (23.9%)	11 (21.6%)	22 (22.7%)
p値 ^e		0.064	0.099	0.058
第1-12週に内視鏡的正常化を有する対象 ^{a5, b, c, d}	3 (6.0%)	5 (10.9%)	3 (5.9%)	8 (8.2%)
p値 ^e		0.356	0.972	0.586

10

20

凡例: ADT = 先進治療、IBDQ = 炎症性腸疾患質問票、PROMIS = 患者報告アウトカム測定法情報システム。

a¹ 臨床応答は、修正Mayoスコアの誘導ベースラインから $\geq 30\%$ 及び ≥ 2 ポイントの減少として定義され、直腸出血サブスコアがベースラインから ≥ 1 ポイント減少しているか、又は直腸出血サブスコアが0又は1である。

a² 臨床的寛解は、内視鏡検査時に易出血性が存在しない、0又は1の排便頻度サブスコア、0の直腸出血サブスコア、及び0又は1の内視鏡検査サブスコアとして定義され、ここで、排便頻度サブスコアが誘導ベースラインから増加していない。

a³ 症状寛解は、0又は1の排便頻度サブスコア及び0の直腸出血サブスコアとして定義され、ここで、排便頻度サブスコアは誘導ベースラインから増加していない。

a⁴ 内視鏡的治癒は、内視鏡検査時に易出血性が存在しない0又は1の内視鏡検査サブスコアとして定義される。

a⁵ 内視鏡的正常化は、0又は1の内視鏡検査サブスコアとして定義される。

b 指定された時点より前に、UC治療薬の変更が禁止された対象、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象、又は有効性の欠如若しくはUC悪化のAEのために試験薬剤を中止した対象は、示された重要な有効性エンドポイントを達成していないと見なされた。

c COVID-19に関連する理由(COVID-19感染を除く)による試験薬剤の中止後のデータは、欠落していると思なされた。

d 指定された時点にエンドポイントに関連する構成要素のうちの1つ又は2つ以上の構成要素を欠いていた対象は、エンドポイントを達成していないと思なされた。評価不能な生検(すなわち、採取されたが、試料の調製又は技術的エラーのために評価することができなかった生検)を受けた対象は、組織学的エンドポイントを達成していないと思なされた。

30

40

e p値は、コクランマンテルヘンツェル(CMH)カイ二乗検定に基づいた。

【0248】

50

【表 17】

表16: 第1-24週に臨床的寛解にある対象の数; 第1-12週の臨床非応答者解析対象集団(試験CNT01959UCO3001; 誘導1)

解析対象集団: 第1-12週の臨床的 非応答者 ^a	グセルクマブIV→グセルクマブ200mg SC			
	プラセボIV→ グセルクマブ 200mg IV	グセルクマブ200mg IV→グセルクマブ 200mg SC	グセルクマブ400mg IV→ グセルクマブ200mg SC	複合
第1-24週 N	66	38	40	78
臨床的寛解に ある対象 ^{b, c, d, e}	15 (22. 7%)	4 (10. 5%)	4 (10. 0%)	8 (10. 3%)

10

注: 誘導ベースラインで修正Mayoスコア5~9を有する対象のみを含む。

^a I W R S によって判定して、第I-12週に臨床応答がなく、第I-12週から処置を受けた対象。

^b 臨床的寛解は、内視鏡検査時に易出血性が存在しない、0又は1の排便頻度サブスコア、0の直腸出血サブスコア、及び0又は1の内視鏡検査サブスコアとして定義され、ここで、排便頻度サブスコアが誘導ベースラインから増加していない。

^c 第I-24週の来診の前に、UC治療薬の変更が禁止された対象、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象、又は有効性の欠如若しくはUC悪化のAEのために試験薬剤を中止した対象は、臨床的寛解にないと見なされた。

20

^d C O V I D - 1 9 に関連する理由 (C O V I D - 1 9 感染を除く) による試験薬剤の中止後のデータは、欠落していると思なされた。

^e 第I-24週にこのエンドポイントに関する1つ又は2つ以上のMayoサブスコア (排便頻度、直腸出血、又は内視鏡検査) を欠いていた対象は、臨床的寛解にないと見なされた。

【0249】

【表 18】

表17: 第I-0週の無作為化グセルクマブ処置群別の、第I-12週又は第I-24週に臨床的寛解にある対象の数; 最大の解析対象集団(試験CNT01959UCO3001; 誘導1)

解析対象集団: 最大	グセルクマブ		
	200mg IV	400mg IV	複合
第I-12週又は第I-24週に臨床的寛解にある対象 ^{a, b, c, d}	30 (29. 7%)	31 (29. 0%)	61 (29. 3%)
第I-12週に臨床的寛解にある対象 ^{a, b, c, d}	26 (25. 7%)	27 (25. 2%)	53 (25. 5%)
第I-12週に臨床的寛解がなく、第I-12週から追加の処置を受けた対象 ^{a, b, c, d}	38	40	78
第I-24週に臨床的寛解にある対象 ^{a, b, c, d}	4 (10. 5%)	4 (10. 0%)	8 (10. 3%)

30

注: 誘導ベースラインで修正Mayoスコア5~9を有する対象のみを含む。

^a 臨床的寛解は、内視鏡検査時に易出血性が存在しない、0又は1の排便頻度サブスコア、0の直腸出血サブスコア、及び0又は1の内視鏡検査サブスコアとして定義され、ここで、排便頻度サブスコアが誘導ベースラインから増加していない。

^b 指定された時点より前に、UC治療薬の変更が禁止された対象、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象、又は有効性の欠如若しくはUC悪化のAEのために試験薬剤を中止した対象は、臨床的寛解にないと見なされた。

^c C O V I D - 1 9 に関連する理由 (C O V I D - 1 9 感染を除く) による試験薬剤の中止後のデータは、欠落していると思なされた。

40

50

^d 指定された時点にこのエンドポイントに関する1つ又は2つ以上のMayoサブスコア（排便頻度、直腸出血、又は内視鏡検査）を欠いていた対象は、臨床的寛解にないと見なされた。

【0250】

【表19】

表18: 第I-0週の無作為化ゲセルクマブ処置群及びADT失敗状態別の、第I-12週又は第I-24週に臨床的寛解にある対象の数; 最大の解析対象集団 (試験COTO1959UCO3001; 誘導1)

	ゲセルクマブ		
	200mg IV	400mg IV	複合
解析対象集団: 最大	101	107	208
ADT失敗である対象			
N	46	51	97
第I-12週又は第I-24週に臨床的寛解にある対象 ^{a, b, c, d}	11 (23.9%)	12 (23.5%)	23 (23.7%)
第I-12週に臨床的寛解にある対象 ^{a, b, c, d}	8 (17.4%)	9 (17.6%)	17 (17.5%)
第I-12週に臨床的寛解がなく、第I-12週から追加の処置を受けた対象 ^{a, b, c, d}	22	26	48
第I-24週に臨床的寛解にある対象 ^{a, b, c, d}	3 (13.6%)	3 (11.5%)	6 (12.5%)
ADT非失敗である対象			
N	55	56	111
第I-12週又は第I-24週に臨床的寛解にある対象 ^{a, b, c, d}	19 (34.5%)	19 (33.9%)	38 (34.2%)
第I-12週に臨床的寛解にある対象 ^{a, b, c, d}	18 (32.7%)	18 (32.1%)	36 (32.4%)
第I-12週に臨床的寛解がなく、第I-12週から追加の処置を受けた対象 ^{a, b, c, d}	16	14	30
第I-24週に臨床的寛解にある対象 ^{a, b, c, d}	1 (6.3%)	1 (7.1%)	2 (6.7%)

注: 誘導ベースラインで修正Mayoスコア5~9を有する対象のみを含む。

^a 臨床的寛解は、内視鏡検査時に易出血性が存在しない、0又は1の排便頻度サブスコア、0の直腸出血サブスコア、及び0又は1の内視鏡検査サブスコアとして定義され、ここで、排便頻度サブスコアが誘導ベースラインから増加していない。

^b 指定された時点より前に、UC治療薬の変更が禁止された対象、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象、又は有効性の欠如若しくはUC悪化のAEのために試験薬剤を中止した対象は、臨床的寛解にないと見なされた。

^c COVID-19に関連する理由 (COVID-19感染を除く) による試験薬剤の中止後のデータは、欠落していると思なされた。

^d 指定された時点にこのエンドポイントに関する1つ又は2つ以上のMayoサブスコア（排便頻度、直腸出血、又は内視鏡検査）を欠いていた対象は、臨床的寛解にないと見なされた。

【0251】

【表20】

表19-第I-24週に臨床応答にある対象の数; 第I-12週の臨床非応答者解析対象集団 (試験COTO1959UCO3001; 誘導1)

	プラセボIV→ ゲセルクマブ200mg IV	ゲセルクマブIV→ゲセルクマブ200mg SC		複合
		ゲセルクマブ200mg IV→ ゲセルクマブ200mg SC	ゲセルクマブ400mg IV→ ゲセルクマブ200mg SC	
解析対象集団: 第I-12週の臨床的非応答者 ^a	66	38	40	78
第I-24週				
N	66	38	40	78
臨床応答にある対象 ^{b, c, d, e}	43 (65.2%)	22 (57.9%)	21 (52.5%)	43 (55.1%)

注: 誘導ベースラインで修正Mayoスコア5~9を有する対象のみを含む。

^a I W R S によって判定して、第 I - 1 2 週に臨床応答がなく、第 I - 1 2 週から処置を受けた対象。

^b 臨床応答は、修正 M a y o スコアの誘導ベースラインから $\geq 30\%$ 及び ≥ 2 ポイントの減少として定義され、直腸出血サブスコアがベースラインから ≥ 1 ポイント減少しているか、又は直腸出血サブスコアが 0 又は 1 である。

^c 第 I - 2 4 週の来診の前に、U C 治療薬の変更が禁止された対象、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象、又は有効性の欠如若しくは U C 悪化の A E のために試験薬剤を中止した対象は、臨床応答にないと見なされた。

^d C O V I D - 1 9 に関連する理由 (C O V I D - 1 9 感染を除く) による試験薬剤の中止後のデータは、欠落しているで見なされた。

^e 第 I - 2 4 週にこのエンドポイントに関する 1 つ又は 2 つ以上の M a y o サブスコア (排便頻度、直腸出血、又は内視鏡検査) を欠いていた対象は、臨床応答していないと見なされた。

【 0 2 5 2 】

【 表 2 1 】

表 20: 第 I - 0 週の無作為化グセルクマブ処置群別の、第 I - 1 2 週又は第 I - 2 4 週に臨床応答にある対象の数: 最大の解析対象集団 (試験 C N T O 1 9 5 9 U C O 3 0 0 1 ; 誘導 1)

解析対象集団: 最大	グセルクマブ		複合
	200mg IV	400mg IV	
	101	107	208
第 I - 1 2 週又は第 I - 2 4 週に臨床応答にある対象 ^{a, b, c, d}	81 (80.2%)	84 (78.5%)	165 (79.3%)
第 I - 1 2 週に臨床応答にある対象 ^{a, b, c, d}	62 (61.4%)	65 (60.7%)	127 (61.1%)
第 I - 1 2 週に臨床応答がなく、第 I - 1 2 週から追加の処置を受けた対象 ^{a, b, c, d}	35	38	73
第 I - 2 4 週に臨床応答にある対象 ^{a, b, c, d}	19 (54.3%)	19 (50.0%)	38 (52.1%)

注: 誘導ベースラインで修正 M a y o スコア 5 ~ 9 を有する対象のみを含む。

^a 臨床応答は、修正 M a y o スコアの誘導ベースラインから $\geq 30\%$ 及び ≥ 2 ポイントの減少として定義され、直腸出血サブスコアがベースラインから ≥ 1 ポイント減少しているか、又は直腸出血サブスコアが 0 又は 1 である。

^b 指定された時点より前に、U C 治療薬の変更が禁止された対象、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象、又は有効性の欠如若しくは U C 悪化の A E のために試験薬剤を中止した対象は、臨床応答にないと見なされた。

^c C O V I D - 1 9 に関連する理由 (C O V I D - 1 9 感染を除く) による試験薬剤の中止後のデータは、欠落しているで見なされた。

^d 指定された時点にこのエンドポイントに関する 1 つ又は 2 つ以上の M a y o サブスコア (排便頻度、直腸出血、又は内視鏡検査) を欠いていた対象は、臨床応答にないと見なされた。

【 0 2 5 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

表 21: 第 I-0 週の無作為化ゲセルクマブ処置群及び ADT 失敗状態別の、第 I-12 週又は第 I-24 週に臨床応答にある対象の数; 最大の解析対象集団 (試験 CTO1959UCQ3001; 誘導 1)

	ゲセルクマブ		
	200mg IV	400mg IV	複合
解析対象集団: 最大	101	107	208
ADT 失敗である対象 N	46	51	97
第 I-12 週又は第 I-24 週に臨床応答にある対象 ^{a, b, c, d}	35 (76. 1%)	35 (68. 6%)	70 (72. 2%)
第 I-12 週に臨床応答にある対象 ^{a, b, c, d}	25 (54. 3%)	24 (47. 1%)	49 (50. 5%)
第 I-12 週に臨床応答になく、第 I-12 週から追加の処置を受けた対象 ^{a, b, c, d}	20	25	45
第 I-24 週に臨床応答にある対象 ^{a, b, c, d}	10 (50. 0%)	11 (44. 0%)	21 (46. 7%)
ADT 非失敗である対象 N	55	56	111
第 I-12 週又は第 I-24 週に臨床応答にある対象 ^{a, b, c, d}	46 (83. 6%)	49 (87. 5%)	95 (85. 6%)
第 I-12 週に臨床応答にある対象 ^{a, b, c, d}	37 (67. 3%)	41 (73. 2%)	78 (70. 3%)
第 I-12 週に臨床応答になく、第 I-12 週から追加の処置を受けた対象 ^{a, b, c, d}	15	13	28
第 I-24 週に臨床応答にある対象 ^{a, b, c, d}	9 (60. 0%)	8 (61. 5%)	17 (60. 7%)

注: 誘導ベースラインで修正 Mayo スコア 5~9 を有する対象のみを含む。

^a 臨床応答は、修正 Mayo スコアの誘導ベースラインから $\geq 30\%$ 及び ≥ 2 ポイントの減少として定義され、直腸出血サブスコアがベースラインから ≥ 1 ポイント減少しているか、又は直腸出血サブスコアが 0 又は 1 である。

^b 指定された時点より前に、UC 治療薬の変更が禁止された対象、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象、又は有効性の欠如若しくは UC 悪化の AE のために試験薬剤を中止した対象は、臨床応答にないと見なされた。

^c COVID-19 に関連する理由 (COVID-19 感染を除く) による試験薬剤の中止後のデータは、欠落していると思なされた。

^d 指定された時点にこのエンドポイントに関する 1 つ又は 2 つ以上の Mayo サブスコア (排便頻度、直腸出血、又は内視鏡検査) を欠いていた対象は、臨床応答にないと見なされた。

【0 2 5 4】

【表 2 3】

表 22: 第 I-24 週の内視鏡的正常化を有する対象の数; 第 I-12 週に臨床非応答者解析対象集団 (試験 CTO1959UCQ3001; 誘導 1)

	ゲセルクマブ IV → ゲセルクマブ 200mg SC		
	プラセボ IV → ゲセルクマブ 200mg IV	ゲセルクマブ 200mg IV → ゲセルクマブ 200mg SC	ゲセルクマブ 400mg IV → ゲセルクマブ 200mg SC
解析対象集団: 第 I-12 週に臨床的非応答者 ^a	66	38	40
第 I-24 週 N	66	38	40
内視鏡的正常化を有する対象 ^{b, c, d, e}	11 (16. 7%)	1 (2. 6%)	3 (7. 5%)

注: 誘導ベースラインで修正 Mayo スコア 5~9 を有する対象のみを含む。

^a I W R S によって判定して、第 I-12 週に臨床応答がなく、第 I-12 週から処置を受けた対象。

^b 内視鏡的正常化は、0 の内視鏡検査サブスコアとして定義される。

^c 第 I-24 週の来診の前に、UC 治療薬の変更が禁止された対象、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象、又は有効性の欠如若しくは UC 悪化の AE のために試験薬剤を中止した対象は、内視鏡的正常化を達成していないと思なされた。

^d COVID-19 に関連する理由 (COVID-19 感染を除く) による試験薬剤の中止後のデータは、欠落していると思なされた。

^e 第 I-24 週に内視鏡検査サブスコアを欠いていた対象は、内視鏡的正常化を達成して

いないと見なされた。

【0255】

【表24】

表23：第I-24週の内視鏡的治療を有する参加者の数；第I-12週の臨床非応答者解析対象集団（試験COTO1959UCO3001；誘導1）				
	プラセボIV→ グセルクマブ200mg IV	グセルクマブ200mg IV→ グセルクマブ200mg SC	グセルクマブIV→グセルクマブ200mg SC グセルクマブ400mg IV→ グセルクマブ200mg SC	複合
解析対象集団：第I-12週の臨床的非 応答者 ^a	66	38	40	78
第I-24週 N	66	38	40	78
内視鏡的治療を有する対象 ^{b,c,d,e}	17(25.8%)	6(15.8%)	7(17.5%)	13(16.7%)

注：誘導ベースラインで修正Mayoスコア5～9を有する対象のみを含む。

^a I W R Sによって判定して、第I-12週に臨床応答がなく、第I-12週から処置を受けた対象。

^b 内視鏡的治療は、内視鏡検査時に易出血性が存在しない0又は1の内視鏡検査サブスコアとして定義される。

^c 第I-24週の来診の前に、UC治療薬の変更が禁止された対象、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象、又は有効性の欠如若しくはUC悪化のAEのために試験薬剤を中止した対象は、内視鏡的治療を達成していないと見なされた。

^d C O V I D - 1 9に関連する理由（C O V I D - 1 9感染を除く）による試験薬剤の中止後のデータは、欠落していると思なされた。

^e 第I-24週に内視鏡検査サブスコアを欠いていた対象は、内視鏡的治療を達成しなかったと思なされた。

【0256】

【表25】

表24：第I-24週に組織学的・内視鏡的粘膜治療を有する対象の数；第I-12週の臨床非応答者解析対象集団（試験COTO1959UCO3001；誘導1）			
	プラセボIV→グセルクマブ 200mg IV	グセルクマブIV→グセルクマブ200mg SC グセルクマブ200mg IV→ グセルクマブ200mg SC	グセルクマブ400mg IV→ グセルクマブ200mg SC
解析対象集団：第I-12週の臨床的非 応答者 ^a	66	38	40
第I-24週 N	66	38	40
組織学的・内視鏡的粘膜治療を有 する対象 ^{b,c,d,e}	12(18.2%)	6(15.8%)	4(10.0%)

注：誘導ベースラインで修正Mayoスコア5～9を有する対象のみを含む。

^a I W R Sによって判定して、第I-12週に臨床応答がなく、第I-12週から処置を受けた対象。

^b 組織学的・内視鏡的粘膜治療は、組織学的治療及び内視鏡的治療の組合せを達成することとして定義される。

^c 第I-24週の来診の前に、UC治療薬の変更が禁止された対象、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象、又は有効性の欠如若しくはUC悪化のAEのために試験薬剤を中止した対象は、組織学的・内視鏡的粘膜治療を達成していないと思なされた。

^d C O V I D - 1 9に関連する理由（C O V I D - 1 9感染を除く）による試験薬剤の中止後のデータは、欠落していると思なされた。

^e 第I-24週に評価不能な生検（すなわち、採取されたが、試料調製又は技術的エラーのために評価することができなかった生検）を受けたか、又は内視鏡検査サブスコア若しくはこのエンドポイントに関する組織学的構成要素（すなわち、上皮における好中球、陰窩破壊、又はびらん若しくは潰瘍形成若しくは顆粒化の評価）のいずれかを欠いていた対象は、組織学的・内視鏡的粘膜治療を達成していないと思なされた。

【0257】

10

20

30

40

50

【表 26】

表25:最終的な安全性来院までの治療によって生じる有害事象の全体的要約:安全性解析対象集団(試験C01959UG03001;誘導1)								
解析対象集団:安全性	グセルクマブ ^a				グセルクマブ IV→ グセルクマブ 200mg SC ^b			
	プラセボIV ^a	200mg IV	400mg IV	複合	プラセボIV→ グセルクマブ 200mg IV ^b	グセルクマブ 200mg SC ^b	併用グセルクマ ブIV ^c	全てグセルクマ ブ ^d
解析対象集団:安全性	105	101	107	208	66	78	274	274
フォローアップの平均持続時間 (週)	12.3	12.1	12.3	12.2	13.9	14.6	12.6	16.7
平均曝露(投与回数)	2.9	3.0	3.0	3.0	2.9	2.9	3.0	3.6
以下の1つ以上を有する対象:								
有害事象	59(56.2%)	45(44.6%)	53(49.5%)	98(47.1%)	34(51.5%)	33(42.3%)	132(48.2%)	143(52.2%)
重篤な有害事象	7(6.7%)	1(1.0%)	3(2.8%)	4(1.9%)	2(3.0%)	3(3.8%)	5(2.2%)	8(2.9%)
試験薬剤の中止に至った有害 事象	3(2.9%)	1(1.0%)	0	1(0.5%)	2(3.0%)	2(2.6%)	3(1.1%)	5(1.8%)
合理的に関連する有害事象 ^e	20(19.0%)	13(12.9%)	12(11.2%)	25(12.0%)	9(13.6%)	11(14.1%)	34(12.4%)	43(15.7%)
感染症 ^f	13(12.4%)	14(13.9%)	10(9.3%)	24(11.5%)	10(15.2%)	6(7.7%)	34(12.4%)	39(14.2%)
重度の感染症	2(1.9%)	0	0	0	1(1.5%)	0	1(0.4%)	1(0.4%)
経口又は非経口抗菌剤治療 を必要とする感染症	4(3.8%)	3(3.0%)	5(4.7%)	8(3.8%)	4(6.1%)	4(5.1%)	12(4.4%)	16(5.8%)
注入1時間以内の有害事象	2(1.9%)	2(2.0%)	0	2(1.0%)	0	1(1.3%)	2(0.7%)	3(1.1%)
注射部位反応 ^g	0	0	0	0	1(1.5%)	2(2.6%)	1(0.4%)	3(1.1%)
死亡につながる有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0

注：誘導ベースラインで修正Mayoスコア5～9を有する対象のみを含む。

^a 第I-12週に治療を受けた対象についての第I-12週までのデータを含む。第I-12週に治療を受けなかった対象についての最終的な安全性来院までの全データを含む。

^b 第I-12週以降のデータを含む。

^c 初回グセルクマブIV投与以降；第I-12週にグセルクマブ200mgをSC投与された対象については、第I-12週までのデータを含む。

^d 初回グセルクマブ投与以降。

^e 治験責任医師によって、試験薬剤に関連する可能性があるか、おそらく関連するか、若しくは非常に関連する可能性が高いと評価される有害事象、又は試験薬剤との関係がない場合。

^f 治験責任医師によって評価された感染症。

^g 治験責任医師によって評価された注射部位反応。

【0258】

実施例2-第3相試験結果

第3相誘導試験デザイン：

第3相誘導試験は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設試験である。標的集団は、従来の治療（すなわち、6-メルカプトプリン[6-MP]、アザチオプリン[AZA]又はコルチコステロイド）又は先進治療（ADT；すなわち、腫瘍壊死因子-α[TNFα]アンタゴニスト、ベドリズマブ、又はトファシチニブ）に効果が不十分又は忍容性が欠如した中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎（UC）を有する参加者からなる。第I-0週に、参加者は、ビデオ内視鏡検査の中央判定中に得られたMayo内視鏡検査サブスコアを使用して、5～9（両端を含む）の修正Mayoスコア、Mayo直腸出血サブスコア ≥ 1 、及びMayo内視鏡検査サブスコア ≥ 2 として定義される中等度から重度の活動性UCを有していなければならない。QUASARプログラムはまた、修正Mayoスコア4を有する参加者の登録が可能になったが、これは全集団の $\leq 5\%$ で上限を定められたことに留意されたい。プロトコルは、標的集団が5～9の修正Mayoスコアを有する参加者のみに基づくべきであるように、保健当局のフィードバックに従って修正された。

【0259】

治療割り当て：参加者を、第I-0週に、グセルクマブ又はプラセボに対して3：2の比で、ADT失敗状態（すなわち、TNFαアンタゴニスト、ベドリズマブ、又はトファシチニブに対して効果が不十分又は忍容性が欠如）（はい／いいえ）、地域（東欧、アジア、又はその他の世界）、及びベースラインでのコルチコステロイドの併用（はい／いいえ）を層別化変数として用いた置換ブロック無作為化を使用して無作為化した：

群 1：プラセボ I V（第 I - 0 週、第 I - 4 週、及び第 I - 8 週）

群 2：グセルクマブ 200mg I V（第 I - 0 週、第 I - 4 週、及び第 I - 8 週）

治療期間：この試験の主要部分は 12 週間である。

【0260】

この報告は、第 I - 12 週での主要エンドポイント及び主要二次エンドポイントの結果、並びに第 I - 12 週までの安全性を提供する。

【0261】

主要エンドポイント：主要エンドポイントは、Mayo 排便頻度サブスコアが 0 又は 1 でありベースラインから増加していないこと、Mayo 直腸出血サブスコアが 0 であること、Mayo 内視鏡検査サブスコアが 0 又は 1 であり内視鏡検査において易出血性が存在しないこととして定義される、第 I - 12 週における臨床的寛解であった。

【0262】

主要二次エンドポイント：

● 第 I - 12 週での症状寛解：排便頻度サブスコアが 0 又は 1 であり、ベースラインから増加せず、直腸出血サブスコアが 0。

● 第 I - 12 週での内視鏡的治癒：内視鏡検査時に易出血性が存在しない 0 又は 1 の内視鏡検査サブスコア。

● 第 I - 12 週での臨床応答：修正 Mayo スコアのベースラインから $\geq 30\%$ 及び ≥ 2 ポイントの減少、直腸出血サブスコアのベースラインから ≥ 1 ポイントの減少、又は直腸出血サブスコア 0 又は 1 のいずれか。

● 第 I - 4 週での症状寛解。

● 第 I - 12 週での炎症性腸疾患質問票（IBDQ）寛解：総 IBDQ スコア ≥ 170 。

● 第 I - 12 週での組織学的・内視鏡的粘膜治癒：組織学的治癒と内視鏡的治癒との組合せを達成することであって、内視鏡的治癒が、上記で定義され、組織学的治癒が、Geboes 等級付けシステムに従って、陰窩の $< 5\%$ における好中球浸潤、陰窩破壊なし、及びびらん、潰瘍形成又は肉芽組織なしとして定義される。

● 第 I - 12 週での疲労応答：PROMIS-Fatigue short form 7a における ≥ 7 ポイントの改善。

● 第 I - 2 週での症状寛解。

● 第 I - 12 週での内視鏡的正常化：0 の内視鏡検査サブスコア

【0263】

第 I - 2 週での症状寛解及び第 I - 12 週での内視鏡的正常化のエンドポイントを除いて、全ての主要二次エンドポイントについて 90% の検出力。

【0264】

統計的考慮事項：

● 有効性の解析対象集団：最大の解析対象集団は、少なくとも 1（部分的又は完全な）用量の試験介入を受けた 5～9 の修正 Mayo スコアを有する全ての無作為化された参加者を含む。参加者は、実際に受けた試験介入にかかわらず、無作為化された又は割り当てられた試験介入に従って分析された。

● 安全性の解析対象集団：安全性解析対象集団は、少なくとも 1（部分的又は完全な）用量の試験介入を受けた 5～9 の修正 Mayo スコアを有する全ての無作為化された参加者を含む。（修正 Mayo スコアに関係なく）少なくとも 1 回（部分的又は完全な）の試験介入を受けた全ての無作為化された参加者を含む Safety All Treated Analysis Set に基づく結果も提供される。参加者は、実際に受けた試験介入に従って分析された。

【0265】

中間事象（ICE）を有効性エンドポイントの分析に使用した。特に、分析時点の前に、有効性の欠如又は UC 悪化の AE を含む、UC 関連手術（オストミー又は結腸切除術）を受けた参加者、UC 治療薬の変更が禁止された参加者、又はコロナウイルス 19（CO

10

20

30

40

50

V I D - 1 9) 関連理由以外の理由 (C O V I D - 1 9 感染を除く) により試験介入を中止した参加者、又はロシアとウクライナとの地域的危機を経験した参加者は、バイナリエンドポイント (すなわち、複合戦略) のエンドポイントを満たしていないと見なされた。分析時点の前に、C O V I D - 1 9 関連理由 (C O V I D - 1 9 感染を除く) 又はロシアとウクライナとの地域的危機のために試験介入を中止した参加者については、利用可能であれば、その観察値を使用する (すなわち、治療方針戦略)。

【 0 2 6 6 】

比較は、グセルクマブ群対プラセボ群に基づいた。主要エンドポイント及び主要二次エンドポイントについて、p 値は、A D T 失敗状態 (はい / いいえ) 及びベースラインでのコルチコステロイドの併用 (はい / いいえ) によって層別化されたコ克蘭ーマンテルーヘンツェル (C M H) 検定 (両側) に基づいた。9 5 % 信頼区間は、コ克蘭ーマンテルーヘンツェル重みを用いた W a l d 統計量に基づいた。これらのエンドポイントに関して、分析時点 (中間事象戦略を考慮した後) でデータを欠いていた参加者は、その時点で非応答者と見なされた。

10

【 0 2 6 7 】

最重要結果概要

合計 7 3 5 名の参加者を無作為化し、3 2 カ国にわたって 2 4 0 の施設で投薬した。参加者の大部分 (4 1 . 5 %) は東欧からであり、残りの参加者は、アジア (2 0 . 5 %) 及びその他の地域 (3 8 . 0 %) に分布していた。注目すべきことに、プラセボ群に無作為化されたが試験介入を受けたことがない 1 名の参加者がいた。無作為化及び治療された参加者のうち、7 0 1 名 (9 5 . 4 %) の参加者が、5 ~ 9 の修正 M a y o スコアを有した (以下の有効性及び安全性分析のために使用される標的集団)。

20

【 0 2 6 8 】

最大の解析対象集団 (n = 7 0 1) の配置及びベースライン特性 :

全体として、4 2 名 (6 . 0 %) の参加者が、第 I - 1 2 週の前に試験介入を中止した : プラセボ群において 2 4 名 (8 . 6 %) の中止及び 2 0 0 m g I V グセルクマブ群において 1 8 名 (4 . 3 %) の中止。第 I - 1 2 週の前に試験介入を中止した最も一般的な理由は、有害事象 (2 . 4 % ; U C の悪化による 1 . 4 %) 、及び参加者による中止 (2 . 3 %) であった。

【 0 2 6 9 】

参加者の大部分は白人 (7 2 . 5 %) であり、参加者の 5 6 . 9 % は男性であった。平均年齢は 4 0 . 5 歳 (1 8 歳 ~ 7 9 歳の範囲) であった。合計 3 4 4 名 (4 9 . 1 %) の参加者が、A D T 失敗の病歴を有していた。3 5 7 名 (5 0 . 9 %) は、従来の療法に失敗したが、先進治療に失敗せず (「A D T 非失敗」)、これらの参加者の大多数 (9 5 . 0 %) は、A D T 未経験であった。参加者の約 4 3 . 1 % がベースラインでコルチコステロイド (ブデソニド及びジプロピオン酸ベクロメタゾンを含む) を投与されており、2 0 . 5 % が免疫調節薬 (6 - M P 、A Z A 、又はメトトレキサート) を投与されていた。合計 9 3 . 2 % の参加者が、コルチコステロイド及び / 又は 6 - M P / A Z A に対する十分な効果、不耐性、又は依存の病歴を有していた。

30

【 0 2 7 0 】

この試験に登録された集団は、中等度から重度の活動性 U C を有する集団を表す。平均 U C 罹患期間は 7 . 2 7 年であった。M a y o スコア中央値は 9 . 0 (平均 = 9 . 1) であり、修正 M a y o スコア中央値は 7 . 0 (平均 = 6 . 9) であり、便中カルプロテクチン中央値は 1 6 4 1 . 0 m g / k g であり、C 反応性タンパク質 (C R P) 濃度中央値は 4 . 2 m g / L であった。ベースラインでは、参加者の 4 7 . 8 % が広範な疾患を有し、参加者の 8 2 . 2 % が中等度の U C (すなわち、M a y o スコア ≥ 6 及び $\leq 1 0$) を有し、1 7 . 8 % が重度の疾患 (M a y o スコア $> 1 0$) を有し、参加者の 3 2 . 1 % が内視鏡検査サブスコア 2 (すなわち、中等度の疾患) を有し、参加者の 6 7 . 9 % が内視鏡検査サブスコア 3 (すなわち、重度の疾患) を有していた。

40

【 0 2 7 1 】

50

ベースライン人口統計（地域を含む）、疾患特性、併用UC薬、及びUC薬歴は、一般に、処置群間でバランスがとれていた。

【0272】

有効性エンドポイントの概要：

事前に指定された複数の試験手順に基づいて、グセルクマブ誘導治療は、第I-12週（主要エンドポイント；22.6%）の臨床的寛解に至った参加者の割合は、プラセボ（7.9%；調整された治療差：14.9% [95% CI：9.9%、19.9%]）と比較して有意に高く、結果は非常に有意であった（ $p < 0.001$ ）（表26）。

【0273】

プラセボと比較して、グセルクマブ誘導治療はまた、主要二次エンドポイントを達成する参加者の割合を有意に増加させた（非常に有意、 $p < 0.001$ ）。

【0274】

主要エンドポイント：第I-12週での臨床的寛解の一次解析に基づいて、プラセボと比較して、200mg IVグセルクマブ群における参加者の有意に高い割合（22.6%）が第I-12週で臨床的寛解にあった（7.9%；調整された治療差：14.9% [95% CI：9.9%、19.9%]；表26）。

【0275】

主要二次エンドポイント：

● 包括検定手順及び米国特有の検定手順の両方に基づくと、200mg IVグセルクマブ群において、症状寛解（調整された治療差：29.5% [95% CI：22.9%、36.1%]；表35）、内視鏡的治癒（調整された治療差：16.0% [95% CI：10.5%、21.4%]；表29）、臨床応答（調整された治療差：34.2% [95% CI：27.3%、41.1%]；表27）、組織学的-内視鏡的粘膜治癒（調整された治療差：15.9% [95% CI：10.9%、20.9%]；表33）、疲労応答（調整された治療差：19.8% [95% CI：13.1%、26.4%]；表34）、全てI-12週目、及び第I-4週に症状寛解（調整された治療差：10.3% [95% CI：4.8%、15.7%]）を達成した参加者の割合がプラセボ群と比較して有意に高かった（表35）。

● 包括検定手順に基づくと、200mg IVグセルクマブ群において、第I-12週にIBDQ寛解を達成した参加者の割合が有意に高かった（調整された治療差：22.1% [95% CI：15.1%、29.2%]；表32）。第I-12週でのIBDQ寛解は、米国特有の検定手順における主要二次エンドポイントと見なされなかったことに留意されたい。

● 200mg IVグセルクマブ群において、第I-2週での症状寛解についてプラセボ群と有意差がなかった（調整された治療差：3.0% [95% CI：-1.5%、7.5%]；表35）。

● 200mg IVグセルクマブ群において、プラセボ群と比較して第I-12週に内視鏡的正常化を達成した参加者の割合が高かったが（調整された治療差：10.1% [95% CI：5.9%、14.3%]；表28）、試験階層における以前のエンドポイント（第I-2週での症状寛解）が有意でなかったため、このエンドポイントについて統計的有意性を主張することができなかった。

● 症状寛解のためのグセルクマブ群とプラセボ群との間の分離は、初回投与の4週間後という早期に観察され、第I-12週まで継続した（表35）。

【0276】

A D T失敗状態によるサブグループ分析：

● A D T非失敗サブグループ及びA D T失敗サブグループの両方に対して、主要エンドポイント及び全ての主要二次エンドポイント（第I-2週の症状寛解を除く）について、プラセボと比較して、グセルクマブにおいてより大きな有効性が観察された。

● 一般に、処置群全体にわたって、主要エンドポイント及び主要二次エンドポイントを満たした参加者の割合は、A D T失敗サブグループと比較して、A D T非失敗サブグル

10

20

30

40

50

ープにおいてより大きかった。

● 第Ⅰ－１２週での疲労応答を除いて、主要エンドポイント及び主要二次エンドポイントにわたって、治療効果（対プラセボ）は、ＡＤＴ非失敗サブグループにおいてＡＤＴ失敗サブグループと比較して大きかった。

【０２７７】

安全性：表３８は、安全性解析対象集団についての第Ⅰ－１２週までの有害事象の全体的な概要を提供する（ $n=701$ ）。全体として、グセルクマブ２００ｍｇ ＩＶは、１２週間の処置期間の間、参加者にとって安全であり、忍容性が高かった。有害事象及び実験室調査に基づいて新たな安全性の懸念は同定されなかった。有害事象を以下に考察する。実験室結果の観察は、ＱＵＡＳＡＲ誘導試験１と一致した。安全性全治療群解析対象集団についても同様の結果が観察された。

【０２７８】

安全性解析対象集団に基づく第Ⅰ－１２週までの安全性データ：

● フォロアップの平均持続時間は、処置群間で同様であった。

● ２００ｍｇ ＩＶグセルクマブ群において１つ又は２つ以上の有害事象（ＡＥ）を報告した参加者の割合は、プラセボ群と同様であった。

● 最も頻繁に報告された器官別大分類（ＳＯＣ）は、感染症及び外寄生（１５．７％グセルクマブ；１５．０％プラセボ）及び胃腸障害（１０．７％グセルクマブ；１６．４％プラセボ）であった。

● ２００ｍｇ ＩＶグセルクマブ群における最も一般的な基本語（ＰＴ）は、ＣＯＶＩＤ－１９（５．０％グセルクマブ；４．３％プラセボ）、貧血（４．８％グセルクマブ；６．８％プラセボ）、及び頭痛（２．９％グセルクマブ；２．９％プラセボ）であった。

● ７名の参加者が、注入１時間以内にＡＥを報告し（２００ｍｇ ＩＶグセルクマブ群で６名〔１．４％〕、プラセボ群で１名〔０．４％〕）、これらのＡＥはいずれも重篤ではなく、試験介入の中止には至らなかった。アナフィラキシー反応又は血清病反応は報告されなかった。

● ３名の死亡が報告された（２００ｍｇ ＩＶグセルクマブ群で１名、プラセボ群で２名）。

● １つ又は２つ以上の重篤なＡＥを報告した参加者の割合は、プラセボ群（７．５％）と比較して、２００ｍｇ ＩＶグセルクマブ群（２．９％）で数値的に低かった。ＳＡＥの大部分は、ＵＣの増悪であった（ＰＴ潰瘍性大腸炎：２００ｍｇ ＩＶグセルクマブ群において１．４％、及びプラセボ群において５．０％）。

● 治療の中止につながるＡＥは、処置群全体で低かった（２００ｍｇ ＩＶグセルクマブ群において６名〔１．４％〕及びプラセボ群において１２名〔４．３％〕）。

● 感染症のＡＥを報告する参加者の割合は、処置群間で同等であった（２００ｍｇ ＩＶグセルクマブ群において６６名〔１５．７％〕、プラセボ群において４２名〔１５．０％〕）。

● ４名の重篤な感染症が報告された（２００ｍｇ ＩＶグセルクマブ群において３名〔０．７％〕、プラセボ群において１名〔０．４％〕）。

● 活動性結核（ＴＢ）の症例は報告されなかった。プラセボ群において１名の日和見感染（ＰＴサイトメガロウイルス感染症）が報告された。

● ２００ｍｇ ＩＶグセルクマブ群の２名の参加者は、それぞれ試験２３日目及び３２日目に報告された非黒色腫性皮膚癌の治療下で発現した悪性腫瘍を有していた。

● 肝臓検査値は、第Ⅰ－１２週まで処置群間で同様であった。トランスアミナーゼの上昇は低グレードであった（有害事象の共通用語基準〔ＣＴＣＡＥ〕グレード１）。Ｈｙの法則の生化学的基準（すなわち、総ビリルビン $\geq 2 \times$ 正常値の上限〔ＵＬＮ〕、及び同じ時点でのアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ〔ＡＳＴ〕又はアラニンアミノトランスフェラーゼ〔ＡＬＴ〕 $\geq 3 \times$ ＵＬＮのいずれか）を満たした症例はなかった。

【０２７９】

10

20

30

40

50

【表 27】

表26: 主要エンドポイント解析 (Primary Estimand): 第1-12週に臨床的寛解にある対象の数; 最大の解析対象集団 (試験CNOT01959UCO3001; 誘導2)

	プラセボIV	ゲセルクマブ200mg IV
解析対象集団: 最大	280	421
第1-12週		
N	280	421
臨床的寛解にある対象 ^{a, b, c}	22 (7.9%)	95 (22.6%)
治療割合の95%CI ^d	(4.7%, 11.0%)	(18.6%, 26.6%)
調整された治療差 (95%CI) ^e		14.9% (9.9%, 19.9%)
p値 ^f		<0.001

10

注: 誘導ベースラインで修正 Mayo スコア 5~9 を有する対象のみを含む。

^a 臨床的寛解は、内視鏡検査時に易出血性が存在しない、0又は1の排便頻度サブスコア、0の直腸出血サブスコア、及び0又は1の内視鏡検査サブスコアとして定義され、ここで、排便頻度サブスコアが誘導ベースラインから増加していない。

^b 中間事象 (ICE) 戦略: 第1-12週の前に、UC治療薬の変更が禁止された対象 (ICE 1)、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象 (ICE 2)、又は有効性の欠如若しくはUC悪化のAEのために試験薬剤を中止した対象 (ICE 3) は、第1-12週に臨床的寛解にない見なされた。第1-12週の前にCOVID-19関連理由 (COVID-19感染を除く) 又は地域的危機 (ICE 4) のために試験薬剤を中止した対象については、利用可能であれば、それらの観察値を使用する。第1-12週の前にICE 5 (ICE 3及び4以外の理由により試験薬剤を中止した) を経験した対象は、第1-12週に臨床的寛解にない見なされた。

20

^c 欠落データに対する非応答者のインピュテーション: ICEを考慮した後、第1-12週にこのエンドポイントに関する1つ又は2つ以上のMayoサブスコア (排便頻度、直腸出血、又は内視鏡検査) を欠いていた対象は、臨床的寛解にない見なされた。

^d 各処置群においてエンドポイントを満たす対象の割合についての信頼区間は、正規近似信頼限界に基づいた。

^e 調整された治療差及び信頼区間は、コクラン-マンテル-ヘンツェル重みを用いたWald統計量に基づいた。

30

^f p値は、ADT失敗状態 (はい/いいえ) 及びベースラインでのコルチコステロイドの併用 (はい/いいえ) によって層別化されたコクラン-マンテル-ヘンツェル (CMH) カイ二乗検定に基づいた。

【0280】

【表 28】

表27: 主要二次エンドポイント解析 (Main Estimand): 第1-12週に臨床応答にある対象の数; 最大の解析対象集団 (試験CNOT01959UCO3001; 誘導2)

	プラセボIV	ゲセルクマブ200mg IV
解析対象集団: 最大	280	421
第1-12週		
N	280	421
臨床応答にある対象 ^{a, b, c}	77 (27.5%)	259 (61.5%)
治療割合の95%CI ^d	(22.3%, 32.7%)	(56.9%, 66.2%)
調整された治療差 (95%CI) ^e		34.2% (27.3%, 41.1%)
p値 ^f		<0.001

40

注: 誘導ベースラインで修正 Mayo スコア 5~9 を有する対象のみを含む。

^a 臨床応答は、修正 Mayo スコアの誘導ベースラインから $\geq 30\%$ 及び ≥ 2 ポイントの減少として定義され、直腸出血サブスコアがベースラインから ≥ 1 ポイント減少している

50

か、又は直腸出血サブスコアが0又は1である。

^b 中間事象（ICE）戦略：第I-12週の前に、UC治療薬の変更が禁止された対象（ICE1）、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象（ICE2）、又は有効性の欠如若しくはUC悪化のAEのために試験薬剤を中止した対象（ICE3）は、第I-12週に臨床応答にないと見なされた。第I-12週の前にCOVID-19関連理由（COVID-19感染を除く）又は地域的危機（ICE4）のために試験薬剤を中止した対象については、利用可能であれば、それらの観察値を使用する。第I-12週の前にICE5（ICE3及び4以外の理由により試験薬剤を中止した）を経験した対象は、第I-12週に臨床応答にないと見なされた。

^c 欠落データに対する非応答者のインピュテーション：ICEを考慮した後、第I-12週にこのエンドポイントに関する1つ又は2つ以上のMayoサブスコア（排便頻度、直腸出血、又は内視鏡検査）を欠いていた対象は、臨床応答にないと見なされた。

^d 各処置群においてエンドポイントを満たす対象の割合についての信頼区間は、正規近似信頼限界に基づいた。

^e 調整された治療差及び信頼区間は、コクラン・マンテル・ヘンツェル重みを用いたWald統計量に基づいた。

^f p値は、ADT失敗状態（はい／いいえ）及びベースラインでのコルチコステロイドの併用（はい／いいえ）によって層別化されたコクラン・マンテル・ヘンツェル（CMH）カイ二乗検定に基づいた。

【0281】

【表29】

表28：主要二次エンドポイント解析（Main Estimand）：第I-12週に内視鏡的正常化を有する対象の数；最大の解析対象集団（試験CNT01959UC03001；誘導2）

	プラセボIV	ゲセルクマブ200mg IV
解析対象集団：最大	280	421
第I-12週		
N	280	421
内視鏡的正常化を有する対象 ^{a, b, c}	14 (5.0%)	63 (15.0%)
治療割合の95%CI ^d	(2.4%, 7.6%)	(11.6%, 18.4%)
調整された治療差(95%CI) ^e		10.1% (5.9%, 14.3%)
p値 ^f		<0.001

注：誘導ベースラインで修正Mayoスコア5～9を有する対象のみを含む。

^a 内視鏡的正常化は、0の内視鏡検査サブスコアとして定義される。

^b 中間事象（ICE）戦略：第I-12週の前に、UC治療薬の変更が禁止された対象（ICE1）、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象（ICE2）、又は有効性の欠如若しくはUC悪化のAEのために試験薬剤を中止した対象（ICE3）は、第I-12週に内視鏡的正常化を達成していないと見なされた。第I-12週の前にCOVID-19関連理由（COVID-19感染を除く）又は地域的危機（ICE4）のために試験薬剤を中止した対象については、利用可能であれば、それらの観察値を使用する。第I-12週の前にICE5（ICE3及び4以外の理由により試験薬剤を中止した）を経験した対象は、第I-12週に内視鏡的正常化を達成していないと見なされた。

^c 欠落データに対する非応答者のインピュテーション：ICEを考慮した後、第I-12週に内視鏡検査サブスコアを欠いていた対象は、内視鏡的正常化を達成していないと見なされた。

^d 各処置群においてエンドポイントを満たす対象の割合についての信頼区間は、正規近似信頼限界に基づいた。

^e 調整された治療差及び信頼区間は、コクラン・マンテル・ヘンツェル重みを用いたWald統計量に基づいた。

^f p値は、ADT失敗状態（はい／いいえ）及びベースラインでのコルチコステロイドの

併用（はい／いいえ）によって層別化されたコクラン・マンテル・ヘンツェル（CMH）カイ二乗検定に基づいた。

【0282】

【表30】

表29：主要二次エンドポイント解析（Main Estimand）：第I-12週に内視鏡的治癒を有する対象の数；最大の解析対象集団（試験CNT01959UCO3001；誘導2）

	プラセボIV	グセルクマブ200mg IV
解析対象集団：最大	280	421
第I-12週		
N	280	421
内視鏡的治癒を有する対象 ^{a, b, c}	31 (11.1%)	113 (26.8%)
治療割合の95%CI ^d	(7.4%, 14.7%)	(22.6%, 31.1%)
調整された治療差(95%CI) ^e		16.0% (10.5%, 21.4%)
p値 ^f		<0.001

10

注：誘導ベースラインで修正Mayoスコア5～9を有する対象のみを含む。

^a 内視鏡的治癒は、内視鏡検査時に易出血性が存在しない0又は1の内視鏡検査サブスコアとして定義される。

^b 中間事象（ICE）戦略：第I-12週の前に、UC治療薬の変更が禁止された対象（ICE1）、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象（ICE2）、又は有効性の欠如若しくはUC悪化のAEのために試験薬剤を中止した対象（ICE3）は、第I-12週に内視鏡的治癒を達成していないと見なされた。第I-12週の前にCOVID-19関連理由（COVID-19感染を除く）又は地域的危機（ICE4）のために試験薬剤を中止した対象については、利用可能であれば、それらの観察値を使用する。第I-12週の前にICE5（ICE3及び4以外の理由により試験薬剤を中止した）を経験した対象は、第I-12週に内視鏡的治癒を達成していないと見なされた。

20

^c 欠落データに対する非応答者のインピュテーション：ICEを考慮した後、第I-12週に内視鏡検査サブスコアを欠いていた対象は、内視鏡的治癒を達成していないと見なされた。

^d 各処置群においてエンドポイントを満たす対象の割合についての信頼区間は、正規近似信頼限界に基づいた。

30

^e 調整された治療差及び信頼区間は、コクラン・マンテル・ヘンツェル重みを用いたWald統計量に基づいた。

^f p値は、ADT失敗状態（はい／いいえ）及びベースラインでのコルチコステロイドの併用（はい／いいえ）によって層別化されたコクラン・マンテル・ヘンツェル（CMH）カイ二乗検定に基づいた。

【0283】

【表31】

表30-第I-12週の組織学的治癒を有する参加者の数；最大の解析対象集団（試験CNT01959UCO3001；誘導2）

	プラセボIV	グセルクマブ200mg IV
解析対象集団：最大	280	421
第I-12週		
N	280	421
組織学的治癒を有する対象 ^{a, b, c}	60 (21.4%)	187 (44.4%)
治療割合の95%CI ^d	(16.6%, 26.2%)	(39.7%, 49.2%)
調整された治療差(95%CI) ^e		23.2% (16.5%, 29.8%)
p値 ^f		<0.001

40

注：誘導ベースラインで修正Mayoスコア5～9を有する対象のみを含む。

50

^a 組織学的治癒は、G e b o e s 等級付けシステムに従って、陰窩の<5%における好中球浸潤、陰窩破壊なし、及びびらん、潰瘍形成又は肉芽組織なしとして定義される。

^b 中間事象 (I C E) 戦略：第 I - 1 2 週の前に、U C 治療薬の変更が禁止された対象 (I C E 1)、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象 (I C E 2)、又は有効性の欠如若しくは U C 悪化の A E のために試験薬剤を中止した対象 (I C E 3) は、第 I - 1 2 週に組織学的治癒を達成していないと見なされた。第 I - 1 2 週の前に C O V I D - 1 9 関連理由 (C O V I D - 1 9 感染を除く) 又は地域的危機 (I C E 4) のために試験薬剤を中止した対象については、利用可能であれば、それらの観察値を使用する。第 I - 1 2 週の前に I C E 5 (I C E 3 及び 4 以外の理由により試験薬剤を中止した) を経験した対象は、第 I - 1 2 週に組織学的治癒を達成していないと見なされた。

^c 欠落データに対する非応答者のインピュテーション：I C E を考慮した後、第 I - 1 2 週に評価不能な生検 (すなわち、採取されたが、試料調製又は技術的エラーのために評価することができなかった生検) を受けたか、又はこのエンドポイントに関する構成要素 (すなわち、上皮における好中球、陰窩破壊、又はびらん若しくは潰瘍形成若しくは顆粒化の評価) のいずれかを欠いていた対象は、組織学的治癒を達成していないと見なされた。

^d 各処置群においてエンドポイントを満たす対象の割合についての信頼区間は、正規近似信頼限界に基づいた。

^e 調整された治療差及び信頼区間は、コクラン・マンテル・ヘンツェル重みを用いた W a l d 統計量に基づいた。

^f p 値は、A D T 失敗状態 (はい / いいえ) 及びベースラインでのコルチコステロイドの併用 (はい / いいえ) によって層別化されたコクラン・マンテル・ヘンツェル (C M H) カイ二乗検定に基づいた。

【0284】

【表32】

表31: 第I-12週に組織学的寛解にある対象の数; 最大の解析対象集団 (試験CNOTO1959UCO3001; 誘導2)

	プラセボIV	グセルクマブ200mg IV
解析対象集団: 最大	280	421
第I-12週		
N	280	421
組織学的寛解にある対象 ^{a, b, c}	52 (18.6%)	166 (39.4%)
治療割合の95%CI ^d	(14.0%, 23.1%)	(34.8%, 44.1%)
調整された治療差(95%CI) ^e		21.0% (14.6%, 27.4%)
p値 ^f		<0.001

注：誘導ベースラインで修正M a y oスコア5~9を有する対象のみを含む。

^a 組織学的寛解は、G e b o e s 等級付けシステムに従って、粘膜 (固有層及び上皮の両方) からの好中球の消失、陰窩破壊なし、及びびらん、潰瘍形成又は肉芽組織なしとして定義される。この定義は、R o b a r t H i s t o p a t h o l o g y I n d e x ≤ 3 に相当し、固有層好中球及び上皮中の好中球のサブスコアが0であり、潰瘍又はびらん

^b 中間事象 (I C E) 戦略：第 I - 1 2 週の前に、U C 治療薬の変更が禁止された対象 (I C E 1)、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象 (I C E 2)、又は有効性の欠如若しくは U C 悪化の A E のために試験薬剤を中止した対象 (I C E 3) は、第 I - 1 2 週に組織学的寛解にないと見なされた。第 I - 1 2 週の前に C O V I D - 1 9 関連理由 (C O V I D - 1 9 感染を除く) 又は地域的危機 (I C E 4) のために試験薬剤を中止した対象については、利用可能であれば、それらの観察値を使用する。第 I - 1 2 週の前に I C E 5 (I C E 3 及び 4 以外の理由により試験薬剤を中止した) を経験した対象は、第 I - 1 2 週に組織学的寛解にないと見なされた。

^c 欠落データに対する非応答者のインピュテーション：I C E を考慮した後、第 I - 1 2

週に評価不能な生検（すなわち、採取されたが、試料調製又は技術的エラーのために評価することができなかった生検）を受けたか、又はこのエンドポイントに関する組織学的構成要素（すなわち、固有層若しくは上皮における好中球、陰窩破壊、又はびらん若しくは潰瘍形成若しくは顆粒化の評価）のいずれかを欠いていた対象は、組織学的寛解にないと見なされた。

^d 各処置群においてエンドポイントを満たす対象の割合についての信頼区間は、正規近似信頼限界に基づいた。

^e 調整された治療差及び信頼区間は、コクラン－マンテル－ヘンツェル重みを用いたWald統計量に基づいた。

^f p値は、ADT失敗状態（はい／いいえ）及びベースラインでのコルチコステロイドの併用（はい／いいえ）によって層別化されたコクラン－マンテル－ヘンツェル（CMH）カイ二乗検定に基づいた。

10

【0285】

【表33】

表32: 主要二次エンドポイント解析(Main Estimand): 第I-12週にIBDQ寛解にある対象の数; 最大の解析対象集団(試験CINTO1959UCO3001; 誘導2)

	プラセボIV	グセルクマブ200mg IV
解析対象集団: 最大	280	421
第I-12週		
N	280	421
IBDQ寛解にある対象 ^{a, b, c}	83 (29.6%)	217 (51.5%)
治療割合の95%CI ^d	(24.3%, 35.0%)	(46.8%, 56.3%)
調整された治療差(95%CI) ^e		22.1% (15.1%, 29.2%)
p値 ^f		<0.001

20

注：誘導ベースラインで修正Mayoスコア5～9を有する対象のみを含む。

^a IBDQ（炎症性腸疾患質問票）寛解は、総IBDQスコア ≥ 170 として定義される。

^b 中間事象（ICE）戦略：第I-12週の前に、UC治療薬の変更が禁止された対象（ICE1）、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象（ICE2）、又は有効性の欠如若しくはUC悪化のAEのために試験薬剤を中止した対象（ICE3）は、第I-12週にIBDQ寛解にないと見なされた。第I-12週の前にCOVID-19関連理由（COVID-19感染を除く）又は地域的危機（ICE4）のために試験薬剤を中止した対象については、利用可能であれば、それらの観察値を使用する。第I-12週の前にICE5（ICE3及び4以外の理由により試験薬剤を中止した）を経験した対象は、第I-12週にIBDQ寛解にないと見なされた。

30

^c 欠落データに対する非応答者のインピュテーション：ICEを考慮した後、第I-12週にIBDQ総スコアを欠いていた対象は、IBDQ寛解にないと見なされた。

^d 各処置群においてエンドポイントを満たす対象の割合についての信頼区間は、正規近似信頼限界に基づいた。

40

^e 調整された治療差及び信頼区間は、コクラン－マンテル－ヘンツェル重みを用いたWald統計量に基づいた。

^f p値は、ADT失敗状態（はい／いいえ）及びベースラインでのコルチコステロイドの併用（はい／いいえ）によって層別化されたコクラン－マンテル－ヘンツェル（CMH）カイ二乗検定に基づいた。

【0286】

50

【表 3 4】

表33: 主要二次エンドポイント解析(Main Estimand): 第I-12週に組織学的-内視鏡的粘膜治癒を有する対象の数: 最大の解析対象集団(試験CNT01959UCO3001; 誘導2)

	プラセボIV	グセルクマブ200mg IV
解析対象集団: 最大	280	421
第I-12週		
N	280	421
組織学的-内視鏡的粘膜治癒を有する対象 ^{a, b, c}	21 (7.5%)	98 (23.3%)
治療割合の95%CI ^d	(4.4%, 10.6%)	(19.2%, 27.3%)
調整された治療差(95%CI) ^e		15.9% (10.9%, 20.9%)
p値 ^f		<0.001

10

注: 誘導ベースラインで修正Mayoスコア5~9を有する対象のみを含む。

^a 組織学的-内視鏡的粘膜治癒は、組織学的治癒及び内視鏡的治癒の組合せを達成することとして定義される。組織学的治癒は、Geboes等級付けシステムに従って、陰窩の<5%における好中球浸潤、陰窩破壊なし、及びびらん、潰瘍形成又は肉芽組織なしとして定義される。内視鏡的治癒は、内視鏡検査時に易出血性が存在しない0又は1の内視鏡検査サブスコアとして定義される。

^b 中間事象(ICE)戦略: 第I-12週の前に、UC治療薬の変更が禁止された対象(ICE1)、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象(ICE2)、又は有効性の欠如若しくはUC悪化のAEのために試験薬剤を中止した対象(ICE3)は、第I-12週に組織学的-内視鏡的粘膜治癒を達成していないと見なされた。第I-12週の前にCOVID-19関連理由(COVID-19感染を除く)又は地域的危機(ICE4)のために試験薬剤を中止した対象については、利用可能であれば、それらの観察値を使用する。第I-12週の前にICE5(ICE3及び4以外の理由により試験薬剤を中止した)を経験した対象は、第I-12週に組織学的-内視鏡的粘膜治癒を達成していないと見なされた。

20

^c 欠落データに対する非応答者のインピュテーション: ICEを考慮した後、第I-12週に評価不能な生検(すなわち、採取されたが、試料調製又は技術的エラーのために評価することができなかった生検)を受けたか、又は内視鏡検査サブスコア若しくはこのエンドポイントに関する組織学的構成要素(すなわち、上皮における好中球、陰窩破壊、又はびらん若しくは潰瘍形成若しくは顆粒化の評価)のいずれかを欠いていた対象は、組織学的-内視鏡的粘膜治癒を達成していないと見なされた。

30

^d 各処置群においてエンドポイントを満たす対象の割合についての信頼区間は、正規近似信頼限界に基づいた。

^e 調整された治療差及び信頼区間は、コクラン-マンテル-ヘンツェル重みを用いたWald統計量に基づいた。

^f p値は、ADT失敗状態(はい/いいえ)及びベースラインでのコルチコステロイドの併用(はい/いいえ)によって層別化されたコクラン-マンテル-ヘンツェル(CMH)カイニ乗検定に基づいた。

40

【0287】

【表 3 5】

表34: 主要二次エンドポイント解析 (Main Estimand): 第I-12週に疲労応答にある対象の数; 最大の解析対象集団 (試験CNT01959UCO3001; 誘導2)

	プラセボIV	ゲセルクマブ200mg IV
解析対象集団: 最大	280	421
第I-12週		
N	280	421
疲労応答にある対象 ^{a, b, c}	60 (21.4%)	173 (41.1%)
治療割合の95%CI ^d	(16.6%, 26.2%)	(36.4%, 45.8%)
調整された治療差 (95%CI) ^e		19.8% (13.1%, 26.4%)
p値 ^f		<0.001

10

注: 誘導ベースラインで修正 Mayo スコア 5~9 を有する対象のみを含む。

^a 疲労応答は、PROMIS (患者報告アウトカム測定法情報システム) Fatigue Short Form 7a の誘導ベースラインからの ≥ 7 ポイントの改善として定義される。

^b 中間事象 (ICE) 戦略: 第I-12週の前に、UC 治療薬の変更が禁止された対象 (ICE 1)、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象 (ICE 2)、又は有効性の欠如若しくはUC悪化のAEのために試験薬剤を中止した対象 (ICE 3) は、第I-12週に疲労応答にないと見なされた。第I-12週の前にCOVID-19 関連理由 (COVID-19 感染を除く) 又は地域的危機 (ICE 4) のために試験薬剤を中止した対象については、利用可能であれば、それらの観察値を使用する。第I-12週の前にICE 5 (ICE 3 及び 4 以外の理由により試験薬剤を中止した) を経験した対象は、第I-12週に疲労応答にないと見なされた。

20

^c 欠落データに対する非応答者のインピュテーション: ICE を考慮した後、誘導ベースライン又は第I-12週のいずれかにおいて、PROMIS Fatigue Short Form 7a 項目のうちの1つ又は2つ以上の項目を欠いていた対象は、疲労応答にないと見なされた。

^d 各処置群においてエンドポイントを満たす対象の割合についての信頼区間は、正規近似信頼限界に基づいた。

30

^e 調整された治療差及び信頼区間は、コ克蘭-マンテル-ヘンツェル重みを用いた Wald 統計量に基づいた。

^f p 値は、ADT 失敗状態 (はい/いいえ) 及びベースラインでのコルチコステロイドの併用 (はい/いいえ) によって層別化されたコ克蘭-マンテル-ヘンツェル (CMH) カイ二乗検定に基づいた。

【0288】

40

50

【表 3 6】

表35: 主要二次エンドポイント解析 (Main Estimand): 第I-2週、第I-4週、及び第I-12週に症状寛解にある対象の数; 最大の解析対象集団 (試験CNT01959UCO3001: 誘導2)

	プラセボIV	グセルクマブ200mg IV
解析対象集団: 最大	280	421
第I-2週		
N	280	421
症状寛解にある対象 ^{a, b, c}	26 (9.3%)	51 (12.1%)
治療割合の95%CI ^d	(5.9%, 12.7%)	(9.0%, 15.2%)
調整された治療差 (95%CI) ^e		3.0% (-1.5%, 7.5%)
p値 ^f		0.210
第I-4週		
N	280	421
症状寛解にある対象 ^{a, b, c}	35 (12.5%)	95 (22.6%)
治療割合の95%CI ^d	(8.6%, 16.4%)	(18.6%, 26.6%)
調整された治療差 (95%CI) ^e		10.3% (4.8%, 15.7%)
p値 ^f		<0.001
第I-12週		
N	280	421
症状寛解にある対象 ^{a, b, c}	57 (20.4%)	209 (49.6%)
治療割合の95%CI ^d	(15.6%, 25.1%)	(44.9%, 54.4%)
調整された治療差 (95%CI) ^e		29.5% (22.9%, 36.1%)
p値 ^f		<0.001

注: 誘導ベースラインで修正Mayoスコア5~9を有する対象のみを含む。

^a 症状寛解は、0又は1の排便頻度サブスコア及び0の直腸出血サブスコアとして定義され、ここで、排便頻度サブスコアは誘導ベースラインから増加していない。

^b 中間事象 (ICE) 戦略: 指定された時点より前に、UC治療薬の変更が禁止された対象 (ICE1)、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象 (ICE2)、又は有効性の欠如若しくはUC悪化のAEのために試験薬剤を中止した対象 (ICE3) は、指定された時点で症状寛解にないと見なされた。

指定された時点より前にCOVID-19関連理由 (COVID-19感染を除く) 又は地域的危機 (ICE4) のために試験薬剤を中止した対象については、利用可能であれば、それらの観察値を使用する。指定された時点より前にICE5 (ICE3及び4以外の理由により試験薬剤を中止した) を経験した対象は、指定された時点で症状寛解にないと見なされた。

^c 欠落データに対する非応答者のインプュテーション: ICEを考慮した後、指定された時点でこのエンドポイントに関する1つ又は2つ以上のMayoサブスコア (排便頻度及び/又は直腸出血) を欠いていた対象は、症状寛解にないと見なされた。

^d 各処置群においてエンドポイントを満たす対象の割合についての信頼区間は、正規近似信頼限界に基づいた。

^e 調整された治療差及び信頼区間は、コクラン-マンテル-ヘンツェル重みを用いたWald統計量に基づいた。

^f p値は、ADT失敗状態 (はい/いいえ) 及びベースラインでのコルチコステロイドの併用 (はい/いいえ) によって層別化されたコクラン-マンテル-ヘンツェル (CMH) カイニ乗検定に基づいた。

【0289】

10

20

30

40

50

【表 37-1】

表36: ADT非失敗であった対象間の重要な有効性エンドポイントの概要; 最大の解析対象集団 (試験CNOTO195 9UCO3001; 誘導2)

	プラセボIV 280	グセルクマブ200mg IV 421
解析対象集団: 最大		
ADT非失敗であった対象	144 (51.4%)	213 (50.6%)
第I-12週に臨床的寛解にある対象 ^{a1, b, c, d}	17 (11.8%)	69 (32.4%)
治療割合の95%CI ^a	(6.5%, 17.1%)	(26.1%, 38.7%)
調整された治療差 (95%CI) ^f		20.6% (12.4%, 28.8%)
p値 ^g		<0.001
第I-12週に症状寛解にある対象 ^{a2, b, c, d}	38 (26.4%)	130 (61.0%)
治療割合の95%CI ^a	(19.2%, 33.6%)	(54.5%, 67.6%)
調整された治療差 (95%CI) ^f		34.6% (24.9%, 44.4%)
p値 ^g		<0.001
第I-8週に症状寛解にある対象 ^{a2, b, c, d}	39 (27.1%)	103 (48.4%)
治療割合の95%CI ^a	(19.8%, 34.3%)	(41.6%, 55.1%)
調整された治療差 (95%CI) ^f		21.2% (11.4%, 31.1%)
p値 ^g		<0.001
第I-4週に症状寛解にある対象 ^{a2, b, c, d}	24 (16.7%)	64 (30.0%)
治療割合の95%CI ^a	(10.6%, 22.8%)	(23.9%, 36.2%)
調整された治療差 (95%CI) ^f		13.4% (4.7%, 22.0%)
p値 ^g		0.004
第I-2週に症状寛解にある対象 ^{a2, b, c, d}	19 (13.2%)	35 (16.4%)
治療割合の95%CI ^a	(7.7%, 18.7%)	(11.5%, 21.4%)
調整された治療差 (95%CI) ^f		3.2% (-4.2%, 10.6%)
p値 ^g		0.408
第I-12週に内視鏡的治癒を有する対象 ^{a3, b, c, d}	24 (16.7%)	82 (38.5%)
治療割合の95%CI ^a	(10.6%, 22.8%)	(32.0%, 45.0%)
調整された治療差 (95%CI) ^f		21.8% (12.9%, 30.8%)
p値 ^g		<0.001
第I-12週に臨床応答にある対象 ^{a4, b, c, d}	50 (34.7%)	152 (71.4%)
治療割合の95%CI ^a	(26.9%, 42.5%)	(65.3%, 77.4%)
調整された治療差 (95%CI) ^f		36.7% (26.8%, 46.5%)
p値 ^g		<0.001
第I-12週にIBDQ寛解にある対象 ^{a5, b, c, d}	50 (34.7%)	134 (62.9%)
治療割合の95%CI ^a	(26.9%, 42.5%)	(56.4%, 69.4%)
調整された治療差 (95%CI) ^f		28.2% (18.1%, 38.3%)
p値 ^g		<0.001
第I-12週に組織学的-内視鏡的粘膜治癒を有する対象 ^{a6, b, c, d}	15 (10.4%)	70 (32.9%)
治療割合の95%CI ^a	(5.4%, 15.4%)	(26.6%, 39.2%)
調整された治療差 (95%CI) ^f		22.4% (14.4%, 30.5%)
p値 ^g		<0.001

10

20

30

40

【0290】

50

【表 3 7 - 2】

(上記表の続き)

表 36: ADT 非失敗であった対象間の重要な有効性エンドポイントの概要; 最大の解析対象集団 (試験 CNT0195 9UCO3001; 誘導 2)

	プラセボ IV	ゲセルクマブ 200mg IV
第 I-12 週に疲労応答にある対象 ^{a7, b, c, d}	42 (29.2%)	93 (43.7%)
治療割合の 95%CI ^e	(21.7%, 36.6%)	(37.0%, 50.3%)
調整された治療差 (95%CI) ^f		14.5% (4.5%, 24.5%)
p 値 ^g		0.006
第 I-12 週に内視鏡的正常化を有する対象 ^{a8, b, c, d}	11 (7.6%)	45 (21.1%)
治療割合の 95%CI ^e	(3.3%, 12.0%)	(15.6%, 26.6%)
調整された治療差 (95%CI) ^f		13.5% (6.5%, 20.4%)
p 値 ^g		<0.001
第 I-12 週に組織学的治癒を有する対象 ^{a9, b, c, d}	39 (27.1%)	117 (54.9%)
治療割合の 95%CI ^e	(19.8%, 34.3%)	(48.2%, 61.6%)
調整された治療差 (95%CI) ^f		27.9% (18.0%, 37.7%)
p 値 ^g		<0.001
第 I-12 週に組織学的寛解にある対象 ^{a10, b, c, d}	34 (23.6%)	104 (48.8%)
治療割合の 95%CI ^e	(16.7%, 30.5%)	(42.1%, 55.5%)
調整された治療差 (95%CI) ^f		25.3% (15.6%, 34.9%)
p 値 ^g		<0.001
第 I-12 週に組織学的・内視鏡的粘膜治癒 (代替定義 1) を有する対象 ^{a11, b, c, d}	14 (9.7%)	64 (30.0%)
治療割合の 95%CI ^e	(4.9%, 14.6%)	(23.9%, 36.2%)
調整された治療差 (95%CI) ^f		20.3% (12.5%, 28.2%)
p 値 ^g		<0.001
第 I-12 週に深部組織学的・内視鏡的粘膜治癒を有する対象 ^{a12, b, c, d}	8 (5.6%)	41 (19.2%)
治療割合の 95%CI ^e	(1.8%, 9.3%)	(14.0%, 24.5%)
調整された治療差 (95%CI) ^f		13.7% (7.2%, 20.1%)
p 値 ^g		<0.001

凡例: ADT = 先進治療。IBDQ = 炎症性腸疾患質問票; PROMIS = 患者報告アウトカム測定法情報システム。

注: 誘導ベースラインで修正 Mayo スコア 5~9 を有する対象のみを含む。

^{a1} 臨床的寛解は、内視鏡検査時に易出血性が存在しない、0 又は 1 の排便頻度サブスコア、0 の直腸出血サブスコア、及び 0 又は 1 の内視鏡検査サブスコアとして定義され、ここで、排便頻度サブスコアが誘導ベースラインから増加していない。

^{a2} 症状寛解は、0 又は 1 の排便頻度サブスコア及び 0 の直腸出血サブスコアとして定義され、ここで、排便頻度サブスコアは誘導ベースラインから増加していない。

^{a3} 内視鏡的治癒は、内視鏡検査時に易出血性が存在しない 0 又は 1 の内視鏡検査サブスコアとして定義される。

^{a4} 臨床応答は、修正 Mayo スコアの誘導ベースラインから $\geq 30\%$ 及び ≥ 2 ポイントの減少として定義され、直腸出血サブスコアがベースラインから ≥ 1 ポイント減少しているか、又は直腸出血サブスコアが 0 又は 1 である。

^{a5} IBDQ 寛解は、総 IBDQ スコア ≥ 170 として定義される。

^{a6} 組織学的・内視鏡的粘膜治癒は、組織学的治癒及び内視鏡的治癒の組合せを達成することとして定義される。

^{a7} 疲労応答は、PROMIS Fatigue Short Form 7a のベース

ラインからの ≥ 7 ポイントの改善として定義される。

a⁸ 内視鏡的正常化は、0の内視鏡検査サブスコアとして定義される。

a⁹ 組織学的治癒は、Geboes等級付けシステムに従って、陰窩の<5%における好中球浸潤、陰窩破壊なし、及びびらん、潰瘍形成又は肉芽組織なしとして定義される。

a¹⁰ 組織学的寛解は、Geboes等級付けシステムに従って、粘膜（固有層及び上皮の両方）からの好中球の消失、陰窩破壊なし、及びびらん、潰瘍形成又は肉芽組織なしとして定義される。

a¹¹ 組織学的－内視鏡的粘膜治癒（代替定義1）は、組織学的寛解及び内視鏡的治癒の組合せを達成することとして定義される。

a¹² 深部組織学的－内視鏡的粘膜治癒は、内視鏡的正常化及び組織学的寛解の組合せを達成することとして定義される。

b 分母は、ADT非失敗であった対象である。

c 中間事象（ICE）戦略：指定された時点より前に、UC治療薬の変更が禁止された対象（ICE1）、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象（ICE2）、又は有効性の欠如若しくはUC悪化のAEのために試験薬剤を中止した対象（ICE3）は、指定された時点に示された重要な有効性エンドポイントのいずれも達成していないと見なされた。指定された時点より前にCOVID-19関連理由（COVID-19感染を除く）又は地域的危機（ICE4）のために試験薬剤を中止した対象については、利用可能であれば、それらの観察値を使用する。指定された時点より前にICE5（ICE3及び4以外の理由により試験薬剤を中止した）を経験した対象は、指定された時点に示された重要な有効性エンドポイントのいずれも達成していないと見なされた。

d 欠落データに対する非応答者のインピュテーション：ICEを考慮した後、指定された時点にエンドポイントに関連する構成要素のうちの1つ又は2つ以上の構成要素を欠いていた対象は、エンドポイントを達成していないと見なされた。評価不能な生検（すなわち、採取されたが、試料の調製又は技術的エラーのために評価することができなかった生検）を受けた対象は、組織学的エンドポイントを達成していないと見なされた。

e 各処置群においてエンドポイントを満たす対象の割合についての信頼区間は、正規近似信頼限界に基づいた。

f 調整された治療差及び信頼区間は、コクラン－マンテル－ヘンツェル重みを用いたWald統計量に基づいた。

g p値は、コクラン－マンテル－ヘンツェル（CMH）カイ二乗検定に基づき、ベースライン（はい／いいえ）でコルチコステロイドの併用によって層別化された。

【0291】

10

20

30

40

50

【表 38-1】

表37: 生物学的失敗であった対象間の重要な有効性エンドポイントの概要: 最大の解析対象集団 (試験CNT01 959UC03001; 誘導2)

	プラセボIV 280	ゲセルクマブ200mg IV 421
解析対象集団: 最大		
生物学的失敗であった対象	135 (48.2%)	203 (48.2%)
第I-12週に臨床的寛解にある対象 ^{a1, b, c, d}	5 (3.7%)	24 (11.8%)
治療割合の95%CI ^a	(0.5%, 6.9%)	(7.4%, 16.3%)
調整された治療差 (95%CI) ^f		8.1% (2.7%, 13.6%)
p値 ^g		0.009
第I-12週に症状寛解にある対象 ^{a2, b, c, d}	19 (14.1%)	77 (37.9%)
治療割合の95%CI ^a	(8.2%, 19.9%)	(31.3%, 44.6%)
調整された治療差 (95%CI) ^f		23.8% (15.0%, 32.7%)
p値 ^g		<0.001
第I-8週に症状寛解にある対象 ^{a2, b, c, d}	18 (13.3%)	61 (30.0%)
治療割合の95%CI ^a	(7.6%, 19.1%)	(23.7%, 36.4%)
調整された治療差 (95%CI) ^f		16.7% (8.2%, 25.2%)
p値 ^g		<0.001
第I-4週に症状寛解にある対象 ^{a2, b, c, d}	11 (8.1%)	28 (13.8%)
治療割合の95%CI ^a	(3.5%, 12.8%)	(9.0%, 18.5%)
調整された治療差 (95%CI) ^f		5.6% (-0.9%, 12.2%)
p値 ^g		0.114
第I-2週に症状寛解にある対象 ^{a2, b, c, d}	7 (5.2%)	15 (7.4%)
治療割合の95%CI ^a	(1.4%, 8.9%)	(3.8%, 11.0%)
調整された治療差 (95%CI) ^f		2.2% (-2.9%, 7.4%)
p値 ^g		0.423
第I-12週に内視鏡的治癒を有する対象 ^{a3, b, c, d}	7 (5.2%)	29 (14.3%)
治療割合の95%CI ^a	(1.4%, 8.9%)	(9.5%, 19.1%)
調整された治療差 (95%CI) ^f		9.1% (3.1%, 15.2%)
p値 ^g		0.008
第I-12週に臨床応答にある対象 ^{a4, b, c, d}	27 (20.0%)	105 (51.7%)
治療割合の95%CI ^a	(13.3%, 26.7%)	(44.9%, 58.6%)
調整された治療差 (95%CI) ^f		31.7% (22.1%, 41.3%)
p値 ^g		<0.001
第I-12週にIBDQ寛解にある対象 ^{a5, b, c, d}	32 (23.7%)	80 (39.4%)
治療割合の95%CI ^a	(16.5%, 30.9%)	(32.7%, 46.1%)
調整された治療差 (95%CI) ^f		15.7% (5.9%, 25.5%)
p値 ^g		0.003
第I-12週に組織学的・内視鏡的粘膜治癒を有する対象 ^{a6, b, c, d}	6 (4.4%)	26 (12.8%)
治療割合の95%CI ^a	(1.0%, 7.9%)	(8.2%, 17.4%)
調整された治療差 (95%CI) ^f		8.4% (2.6%, 14.1%)
p値 ^g		0.010

【0292】

10

20

30

40

50

【表 38-2】

(上記表の続き)

表37: 生物学的失敗であった対象間の重要な有効性エンドポイントの概要; 最大の解析対象集団(試験CNT01959UCO3001; 誘導2)

	プラセボIV	ゲセルクマブ200mg IV
第I-12週に疲労応答にある対象 ^{a7, b, c, d}	17(12.6%)	76(37.4%)
治療割合の95%CI ^e	(7.0%, 18.2%)	(30.8%, 44.1%)
調整された治療差(95%CI) ^f		24.9%(16.2%, 33.5%)
p値 ^g		<0.001
第I-12週に内視鏡的正常化を有する対象 ^{a8, b, c, d}	3(2.2%)	18(8.9%)
治療割合の95%CI ^e	(0.0%, 4.7%)	(5.0%, 12.8%)
調整された治療差(95%CI) ^f		6.6%(2.0%, 11.3%)
p値 ^g		0.013
第I-12週に組織学的治癒を有する対象 ^{a9, b, c, d}	21(15.6%)	67(33.0%)
治療割合の95%CI ^e	(9.4%, 21.7%)	(26.5%, 39.5%)
調整された治療差(95%CI) ^f		17.4%(8.6%, 26.3%)
p値 ^g		<0.001
第I-12週に組織学的寛解にある対象 ^{a10, b, c, d}	18(13.3%)	59(29.1%)
治療割合の95%CI ^e	(7.6%, 19.1%)	(22.8%, 35.3%)
調整された治療差(95%CI) ^f		15.7%(7.3%, 24.2%)
p値 ^g		<0.001
第I-12週に組織学的・内視鏡的粘膜治癒(代替定義1)を有する対象 ^{a11, b, c, d}	6(4.4%)	26(12.8%)
治療割合の95%CI ^e	(1.0%, 7.9%)	(8.2%, 17.4%)
調整された治療差(95%CI) ^f		8.4%(2.6%, 14.1%)
p値 ^g		0.010
第I-12週に深部組織学的・内視鏡的粘膜治癒を有する対象 ^{a12, b, c, d}	3(2.2%)	15(7.4%)
治療割合の95%CI ^e	(0.0%, 4.7%)	(3.8%, 11.0%)
調整された治療差(95%CI) ^f		5.2%(0.8%, 9.5%)
p値 ^g		0.039

凡例: IBDQ = 炎症性腸疾患質問票; PROMIS = 患者報告アウトカム測定法情報システム。

注: 誘導ベースラインで修正Mayoスコア5~9を有する対象のみを含む。

^{a1} 臨床的寛解は、内視鏡検査時に易出血性が存在しない、0又は1の排便頻度サブスコア、0の直腸出血サブスコア、及び0又は1の内視鏡検査サブスコアとして定義され、ここで、排便頻度サブスコアが誘導ベースラインから増加していない。

^{a2} 症状寛解は、0又は1の排便頻度サブスコア及び0の直腸出血サブスコアとして定義され、ここで、排便頻度サブスコアは誘導ベースラインから増加していない。

^{a3} 内視鏡的治癒は、内視鏡検査時に易出血性が存在しない0又は1の内視鏡検査サブスコアとして定義される。

^{a4} 臨床応答は、修正Mayoスコアの誘導ベースラインから $\geq 30\%$ 及び ≥ 2 ポイントの減少として定義され、直腸出血サブスコアがベースラインから ≥ 1 ポイント減少しているか、又は直腸出血サブスコアが0又は1である。

^{a5} IBDQ寛解は、総IBDQスコア ≥ 170 として定義される。

^{a6} 組織学的・内視鏡的粘膜治癒は、組織学的治癒及び内視鏡的治癒の組合せを達成することとして定義される。

^{a7} 疲労応答は、PROMIS Fatigue Short Form 7aのベース

10

20

30

40

50

ラインからの ≥ 7 ポイントの改善として定義される。

a⁸ 内視鏡的正常化は、0の内視鏡検査サブスコアとして定義される。

a⁹ 組織学的治癒は、Geboes等級付けシステムに従って、陰窩の<5%における好中球浸潤、陰窩破壊なし、及びびらん、潰瘍形成又は肉芽組織なしとして定義される。

a¹⁰ 組織学的寛解は、Geboes等級付けシステムに従って、粘膜（固有層及び上皮の両方）からの好中球の消失、陰窩破壊なし、及びびらん、潰瘍形成又は肉芽組織なしとして定義される。

a¹¹ 組織学的－内視鏡的粘膜治癒（代替定義1）は、組織学的寛解及び内視鏡的治癒の組合せを達成することとして定義される。

a¹² 深部組織学的－内視鏡的粘膜治癒は、内視鏡的正常化及び組織学的寛解の組合せを達成することとして定義される。

b 分母は、生物学的失敗であった対象である。

c 中間事象（ICE）戦略：指定された時点より前に、UC治療薬の変更が禁止された対象（ICE1）、オストミー若しくは結腸切除術を行った対象（ICE2）、又は有効性の欠如若しくはUC悪化のAEのために試験薬剤を中止した対象（ICE3）は、指定された時点に示された重要な有効性エンドポイントのいずれも達成していないと見なされた。指定された時点より前にCOVID-19関連理由（COVID-19感染を除く）又は地域的危機（ICE4）のために試験薬剤を中止した対象については、利用可能であれば、それらの観察値を使用する。指定された時点より前にICE5（ICE3及び4以外の理由により試験薬剤を中止した）を経験した対象は、指定された時点に示された重要な有効性エンドポイントのいずれも達成していないと見なされた。

d 欠落データに対する非応答者のインピュテーション：ICEを考慮した後、指定された時点にエンドポイントに関連する構成要素のうちの1つ又は2つ以上の構成要素を欠いていた対象は、エンドポイントを達成していないと見なされた。評価不能な生検（すなわち、採取されたが、試料の調製又は技術的エラーのために評価することができなかった生検）を受けた対象は、組織学的エンドポイントを達成していないと見なされた。

e 各処置群においてエンドポイントを満たす対象の割合についての信頼区間は、正規近似信頼限界に基づいた。

f 調整された治療差及び信頼区間は、コクラン－マンテル－ヘンツェル重みを用いたWald統計量に基づいた。

g p値は、コクラン－マンテル－ヘンツェル（CMH）カイ二乗検定に基づき、ベースライン（はい／いいえ）でコルチコステロイドの併用によって層別化された。

【0293】

10

20

30

40

50

【表 39】

表38: 第1-12週までの治療によって生じる有害事象の全体的要約; 安全性解析対象集団 (試験CNOT1959 UCO3001; 誘導2)

	プラセボIV	グセルクマブ200mg IV
解析対象集団: 安全性	280	421
フォローアップの平均持続時間(週)	11.9	12.1
平均曝露(投与回数)	2.9	2.9
以下の1つ以上を有する対象:		
有害事象	136(48.6%)	204(48.5%)
重篤な有害事象	21(7.5%)	12(2.9%)
試験薬剤の中止に至った有害事象	12(4.3%)	6(1.4%)
合理的に関連する有害事象 ^a	24(8.6%)	55(13.1%)
感染症 ^b	42(15.0%)	66(15.7%)
重篤な感染症 ^b	1(0.4%)	3(0.7%)
注入1時間以内の有害事象	1(0.4%)	6(1.4%)
死亡につながる有害事象	2(0.7%)	1(0.2%)

注: 誘導ベースラインで修正Mayoスコア5~9を有する対象のみを含む。

^a 治験責任医師によって、試験薬剤に関連する可能性があるか、おそらく関連するか、若しくは非常に関連する可能性が高いと評価される有害事象、又は試験薬剤との関係がない場合。

^b 感染症は、MedDRA器官別大分類「感染症及び外寄生」にコード化された任意の有害事象として定義された。

【0294】

本発明は、以下の番号付けされた実施形態を参照して説明することができる。

1. 患者における潰瘍性大腸炎の治療のための、IL23に特異的な抗体の使用であって、当該抗体が、軽鎖可変領域及び重鎖可変領域を含み、当該軽鎖可変領域が、

配列番号4の相補性決定領域軽鎖1(CDR L1)アミノ酸配列、

配列番号5のCDRL2アミノ酸配列、及び

配列番号6のCDRL3アミノ酸配列を含み、

当該重鎖可変領域が、

配列番号1の相補性決定領域重鎖1(CDR H1)アミノ酸配列、

配列番号2のCDRH2アミノ酸配列、及び

配列番号3のCDRH3アミノ酸配列を含み、使用が、患者において臨床応答をもたらす、方法。

2. 抗体が、初回投与、初回投与の約4週間後の投与、及び初回投与の約8週間後の投与で投与される、実施形態1に記載の使用。

3. 初回投与並びに初回投与の約4週間後及び初回投与の約8週間後の投与が、200mg又は400mgの抗体である、実施形態2に記載の使用。

4. 投与が静脈内である、実施形態3に記載の使用。

5. 患者が、抗体に対する応答者であり、臨床エンドポイントを満たすものとして同定され、臨床エンドポイントが、直腸出血サブスコアにおけるベースラインからの ≥ 1 ポイントの減少又は0若しくは1の直腸出血サブスコアのいずれかを伴う、修正Mayoスコアにおける誘導ベースラインからの $\geq 30\%$ 及び ≥ 2 ポイントの減少として定義される臨床応答である、実施形態1に記載の使用。

6. 患者が、抗体に対する応答者であり、臨床エンドポイントを満たすものとして同定され、臨床エンドポイントが、

(i) 内視鏡検査時に易出血性が存在しない、0又は1の排便頻度サブスコア、0の直腸出血サブスコア、及び0又は1の内視鏡検査サブスコアとして定義される臨床的寛解で

あって、排便頻度サブスコアが誘導ベースラインから増加していない、臨床的寛解；

(i i) 0又は1の排便頻度サブスコア及び0の直腸出血サブスコアとして定義される症状寛解であって、排便頻度サブスコアが誘導ベースラインから増加していない、症状寛解；

(i i i) 内視鏡検査時に易出血性が存在しない0又は1の内視鏡検査サブスコアとして定義される内視鏡的治癒；

(i v) 組織学的治癒と内視鏡的治癒との組合せを達成することとして定義される組織学的－内視鏡的粘膜治癒であって、組織学的治癒が、G e b o e s 等級付けシステムに従って、陰窩の<5%における好中球浸潤、陰窩破壊なし、及びびらん、潰瘍形成又は肉芽組織なしとして定義される、組織学的－内視鏡的粘膜治癒；並びに

(v) 0の内視鏡検査サブスコアとして定義される内視鏡的正常化（易出血性が存在しないことを必要とする）からなる群から選択される、実施形態1に記載の使用。

7. 臨床エンドポイントが、初回治療の約4、8、12、16、20、28、32、36、40、44、及び／又は48週間後に測定される、実施形態5又は6に記載の使用。

8. 臨床エンドポイントが、初回治療の約12週間後に測定される、実施形態7に記載の使用。

9. 抗体が、配列番号8の軽鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号7の重鎖可変領域アミノ酸配列を含む、実施形態1に記載の使用。

10. 抗体が、配列番号10の軽鎖アミノ酸配列及び配列番号9の重鎖アミノ酸配列を含む、実施形態1に記載の使用。

11. 抗体が、医薬組成物の、7.9% (w/v) のスクロース、4.0 mM のヒスチジン、6.9 mM の L-ヒスチジン塩酸塩一水和物；0.053% (w/v) のポリソルベート80を含み、希釈剤は標準状態の水である、実施形態9又は10に記載の使用。

12. 抗体を患者に更に投与する、実施形態9又は10に記載の使用。

13. 抗体を100 mg 又は200 mg の投与で皮下投与する、実施形態12に記載の使用。

14. 患者が、抗体に対する応答者ではなく、臨床エンドポイントを満たさないものとして同定され、臨床エンドポイントが、直腸出血サブスコアにおけるベースラインからの ≥ 1 ポイントの減少又は0若しくは1の直腸出血サブスコアのいずれかを伴う、修正 Mayo スコアにおける誘導ベースラインからの $\geq 30\%$ 及び ≥ 2 ポイントの減少として定義される臨床応答である、実施形態1に記載の使用。

15. IL23 に特異的な抗体を患者に更に投与する、実施形態14に記載の使用。

16. 抗体を初回治療の12週間後に投与する、実施形態15に記載の使用。

17. 抗体を初回治療の12週間後、初回治療の16週間後及び初回治療の20週間後に投与する、実施形態16に記載の使用。

18. 抗体を200 mg の投与で皮下投与する、実施形態17に記載の使用。

19. 患者が、抗体に対する応答者であり、臨床エンドポイントを満たすものとして同定され、臨床エンドポイントが、直腸出血サブスコアにおけるベースラインからの ≥ 1 ポイントの減少又は0若しくは1の直腸出血サブスコアのいずれかを伴う、修正 Mayo スコアにおける誘導ベースラインからの $\geq 30\%$ 及び ≥ 2 ポイントの減少として定義される臨床応答である、実施形態18に記載の使用。

20. 患者が、抗体に対する応答者であり、臨床エンドポイントを満たすものとして同定され、臨床エンドポイントが、

(i) 内視鏡検査時に易出血性が存在しない、0又は1の排便頻度サブスコア、0の直腸出血サブスコア、及び0又は1の内視鏡検査サブスコアとして定義される臨床的寛解であって、排便頻度サブスコアが誘導ベースラインから増加していない、臨床的寛解；

(i i) 0又は1の排便頻度サブスコア及び0の直腸出血サブスコアとして定義される症状寛解であって、排便頻度サブスコアが誘導ベースラインから増加していない、症状寛解；

(i i i) 内視鏡検査時に易出血性が存在しない0又は1の内視鏡検査サブスコアとし

10

20

30

40

50

て定義される内視鏡的治療；

(i v) 組織学的治療と内視鏡的治療との組合せを達成することとして定義される組織学的－内視鏡的粘膜治療であって、組織学的治療が、Geboes等級付けシステムに従って、陰窩の<5%における好中球浸潤、陰窩破壊なし、及びびらん、潰瘍形成又は肉芽組織なしとして定義される、組織学的－内視鏡的粘膜治療；並びに

(v) 0の内視鏡検査サブスコアとして定義される内視鏡的正常化（易出血性が存在しないことを必要とする）からなる群から選択される、実施形態18に記載の使用。

21. 臨床エンドポイントが、初回治療の約24週間後に測定される、実施形態19又は20に記載の使用。

22. IL23に特異的な抗体を、4週間毎又はその後8週間毎に患者に更に投与する、実施形態19又は20に記載の使用。

23. 抗体が、配列番号8の軽鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号7の重鎖可変領域アミノ酸配列を含む、実施形態14に記載の使用。

24. 抗体が、配列番号10の軽鎖アミノ酸配列及び配列番号9の重鎖アミノ酸配列を含む、実施形態14に記載の使用。

25. 抗体が、医薬組成物の、7.9% (w/v) のスクロース、4.0mMのヒスチジン、6.9mMのL-ヒスチジン塩酸塩一水和物；0.053% (w/v) のポリソルベート80を含み、希釈剤は標準状態の水である、実施形態23又は24に記載の使用。

26. 潰瘍性大腸炎を治療するために使用される1つ又は2つ以上の追加の薬剤の使用を更に含む、実施形態1～25のいずれかに記載の使用。

27. 追加の薬剤が、免疫抑制剤、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、メトトレキサート (MTX)、抗B細胞表面マーカー抗体、抗CD20抗体、リツキシマブ、TNF阻害剤、コルチコステロイド、及び共刺激調節剤からなる群から選択される、実施形態26に記載の使用。

28. 患者が、IL23に特異的な抗体による治療の前に、潰瘍性大腸炎に対する生物学的治療の失敗又は不耐性 (Bio-Failure) と見なされる、実施形態1に記載の使用。

29. 患者が、IL23に特異的な抗体による治療の前に、潰瘍性大腸炎に対する従来の治療の失敗又は不耐性 (Con-Failure) と見なされる、実施形態1に記載の使用。

30. 潰瘍性大腸炎が、中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎である、実施形態1に記載の使用。

31. 患者が、初回投与の投与前に活動性クローン病の内視鏡的証拠を有する、実施形態30に記載の使用。

32. 患者が、初回投与の投与前に、両端を含む5～9の修正Mayoスコア、1≧のMayo直腸出血サブスコア、及び≧2のMayo内視鏡検査サブスコアを有する、実施形態31に記載の使用。

33. 患者の中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎を治療するためのIL23に特異的な抗体の使用であって、(i) 200mg又は400mgの初回静脈内投与、(ii) 初回投与の約4週間後の200mg又は400mgの抗体の静脈内投与、及び(iii) 初回投与の約8週間後の200mg又は400mgの抗体の静脈内投与であって、抗体が、配列番号8の軽鎖可変領域アミノ酸配列及び配列番号7の重鎖可変領域アミノ酸配列を含み、患者が、初回投与の約12週間後に臨床エンドポイントを満たすものとして同定されることにより抗体に対する応答者であり、臨床エンドポイントが、直腸出血サブスコアにおけるベースラインからの≧1ポイントの減少、又は0若しくは1の直腸出血サブスコアのいずれかを伴う、修正Mayoスコアにおける誘導ベースラインからの≧30%及び≧2ポイントの減少として定義される臨床応答である、使用。

34. IL23に特異的な抗体の投与が、初回投与の約8週間後に投与を行った後、約4週間毎又は8週間毎の200mg又は400mgの投与である、実施形態33に記載の

10

20

30

40

50

【 0 2 9 6 】

<213> Homo sapiens

10

1 5

<213> Homo sapiens

20

Gly

<213> Homo sapiens

30

1 5

<213> Homo sapiens

40

【 0 2 9 7 】

<400> 4

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 5

Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 6

Ala Ser Trp Thr Asp Gly Leu Ser Leu Val Val
1 5 10

<210> 7

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 7

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

40

【 0 2 9 8 】

50

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

10

<210> 8
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

20

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly
20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Thr Asp Gly
85 90 95
Leu Ser Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

30

グセルクマブについて配列決定された重鎖及び軽鎖アミノ酸を以下に示す(相補性決定領域は太字で示され、可変領域には下線を引いている)。

40

【 0 2 9 9 】

50

重鎖(配列番号9)

<210> 9
<211> 447
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9

10

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser **Asn Tyr**
 20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

20

30

40

【0300】

50

225	230	235	240	
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr				
	245	250	255	
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu				
	260	265	270	
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys				
	275	280	285	
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser				10
290	295	300		
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys				
305	310	315	320	
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile				
	325	330	335	
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro				
	340	345	350	
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu				
	355	360	365	
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn				20
370	375	380		
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser				
385	390	395	400	
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg				
	405	410	415	
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu				
	420	425	430	
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys				
	435	440	445	30

軽鎖(配列番号10)

<210> 10	
<211> 217	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 10	40

【 0 3 0 1 】

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly
20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Thr Asp Gly
85 90 95
Leu Ser Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

10

20

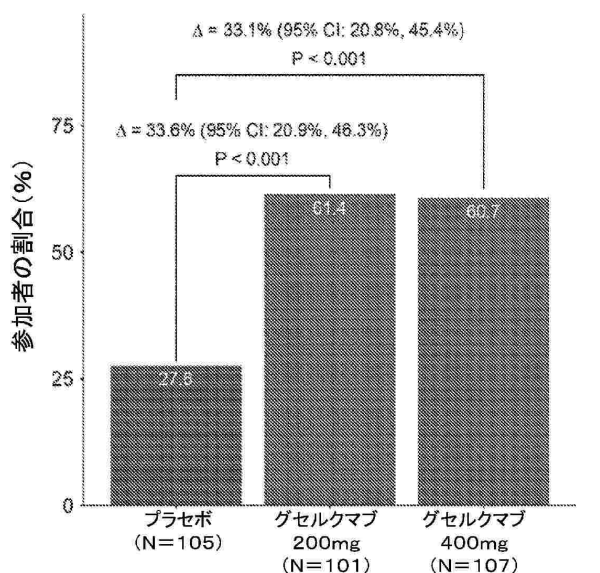
30

40

50

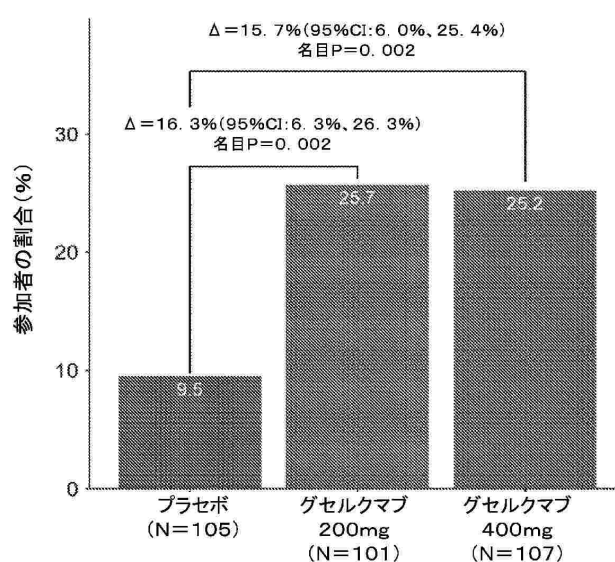
【図面】

【図 1】



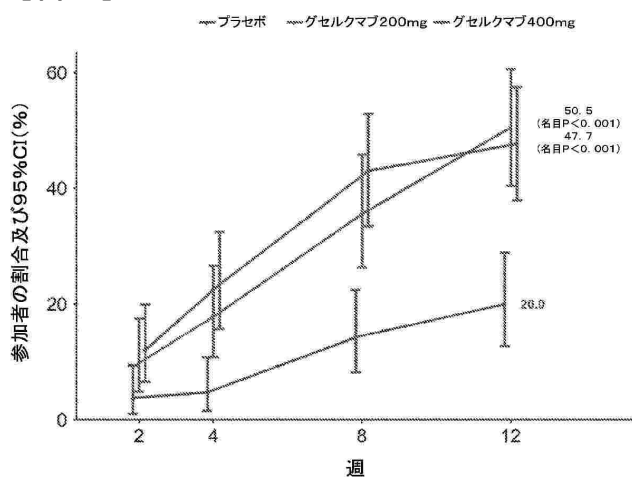
p値はCMHカイニ乗検定に基づき、ADT失敗状態(はい/いいえ)及びベースラインでのコルチコステロイド使用(はい/いいえ)によって層別化した

【圖 2】



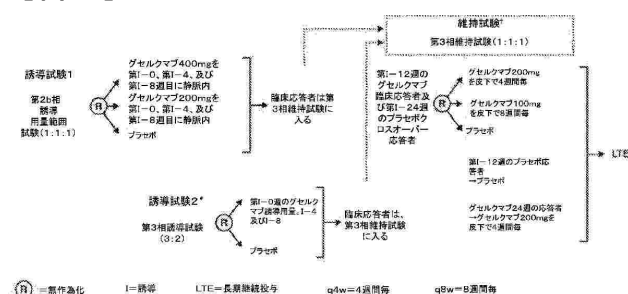
名目p値が提示され、p値はCMHカイニ乗検定に基づき、ADT失敗状態(はい/いいえ)及びベースラインでのコルチコステロイド使用(はい/いいえ)によって層別化した

【圖 3】



名目p値が提示される：p値はCMHカイニ乗検定に基づき、ADT失敗状態（はい／いいえ）及びベースラインでのコルチコステロイド使用（はい／いいえ）によって層別化した。

【圖 4】



*誘導試験2は、誘導試験1の中間解析に基づいて第3相のグセルマップ誘導用量が選択されるまで開始しない。
 毎1-2週のプロサポ应答者及びグセルマップ24週目の应答者は、健診試験に参加するが、再評価化を要しない。

【配列表】

2024543885000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2022/061300

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. **C07K16/24 A61P1/04 A61K39/00**
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, Sequence Search, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2020/369761 A1 (GERMINARO MATHEW [US] ET AL) 26 November 2020 (2020-11-26) [0004-0005, 0064]; page 19, [0231] [0248]; [0223-0279]; claims 1-43; sequences 7-10 -----	1-34
A	WO 2020/215019 A1 (MILLENNIUM PHARM INC [US]) 22 October 2020 (2020-10-22) claims 1-50 -----	1-34

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 January 2023

Date of mailing of the international search report

03/02/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Klee, Barbara

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IB2022/061300
Box No. I	Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)	
1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing: a. ☒ forming part of the international application as filed. b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)). ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed. 2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing. 3. Additional comments:		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2022/061300

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2020369761 A1	26-11-2020	AU 2020279987 A1	18-11-2021
		BR 112021023295 A2	08-02-2022
		CA 3138241 A1	26-11-2020
		CN 113874073 A	31-12-2021
		EP 3972690 A1	30-03-2022
		IL 288198 A	01-01-2022
		JP 2022534020 A	27-07-2022
		KR 20220012883 A	04-02-2022
		US 2020369761 A1	26-11-2020
		WO 2020234834 A1	26-11-2020
WO 2020215019 A1	22-10-2020	EP 3956358 A1	23-02-2022
		JP 2022529929 A	27-06-2022
		MA 55735 A	23-02-2022
		WO 2020215019 A1	22-10-2020

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
C 0 7 K 16/24 (2006.01)	C 0 7 K 16/24	
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13	

(32)優先日 令和4年10月12日(2022.10.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

弁理士 星川 亮

(72)発明者 ジャーミナロ, マシュー

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 1 9 4 7 7, スプリング ハウス, マッキーン ロード 1 4 0 0

(72)発明者 ファン, カンーシアン ゲーリー

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 1 9 4 7 7, スプリング ハウス, マッキーン ロード 1 4 0 0

(72)発明者 ジャン, ホンギャン

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 1 9 4 7 7, スプリング ハウス, マッキーン ロード 1 4 0 0

F ターム (参考) 4C076 AA12 BB13 BB16 CC16 DD09 DD60 DD67 EE23

4C084 AA19 NA05 ZA681 ZA682 ZC751 ZC752

4C085 AA14 EE01 GG02 GG04

4H045 AA30 CA40 DA76 EA20