(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-521973
(P2022-521973A)
(43)公表日　令和4年4月13日(2022.4.13)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ｇ０１Ｎ	*33/68*	*(2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/68	ＺＮＡ	２Ｇ０４５
Ｇ０１Ｎ	*33/53*	*(2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/53	Ｄ	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*13/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12		４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*37/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全66頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-549772(P2021-549772)
(86)(22)出願日　令和2年2月26日(2020.2.26)
(85)翻訳文提出日　令和3年10月25日(2021.10.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/019990
(87)国際公開番号　WO2020/176682
(87)国際公開日　令和2年9月3日(2020.9.3)
(31)優先権主張番号　62/810,628
(32)優先日　平成31年2月26日(2019.2.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/933,294
(32)優先日　令和1年11月8日(2019.11.8)
(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
最終頁に続く

(71)出願人　520326035
エクイリウム，インコーポレイテッド
ＥＱＵＩＬＬＩＵＭ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２０３７、ラ ホーヤ、アヴェニダ デ ラ プラヤ ２２２３
２２２３ Ａｖｅｎｉｄａ ｄｅ ｌａ Ｐｌａｙａ，Ｌａ Ｊｏｌｌａ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ ９２０３７，Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ ｏｆ Ａｍｅｒｉｃａ
(71)出願人　511248249
ユニバーシティー オブ ヒューストン システム
アメリカ合衆国テキサス州７７００４，ヒューストン，カルフーン・ロード ４
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗ＣＤ６抗体組成物およびループスを処置するための方法

(57)【要約】
本開示は、ＥＱ００１などのＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを使用して炎症性または自己免疫疾患（例として、ループス腎炎）を処置する方法、およびかかるインヒビターに応答する可能性のある対象を同定するための方法および診断試験を提供する。とりわけ、本開示は、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路のインヒビター（例として、ＥＱ００１）に対する感受性を示す、尿および他の生体試料における可溶性ＡＬＣＡＭおよび／またはＣＤ６タンパク質およびタンパク質フラグメントの上昇したレベルに関する診断および治療用途を提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
対象がＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路阻害に対して感受性があるループス腎炎の形態を有するかどうかを同定するための方法であって、対象が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを示すかどうかを決定することを含む、前記方法。
【請求項２】
ループス腎炎をＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターで処置するための方法であって、以下：
ａ．ループス腎炎を有する、または有すると疑われる対象から得られた生体試料が、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを含むかどうかを決定すること；および
ｂ．生体試料が、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを含む場合、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを対象へ投与すること
を含む、前記方法。
【請求項３】
ループス腎炎を有する対象を処置するためにＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを使用するための方法であって、以下のステップ：
ａ．対象が、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを示すかどうかを決定すること；および
ｂ．対象が、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを示す場合、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを対象へ投与すること
を含む、前記方法。
【請求項４】
対象をＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターで処置するための方法であって、対象はループス腎炎を有し、前記方法は、以下のステップ：
ａ．対象がＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター感受性の疾患を有するかどうかを以下：
ｉ．対象から生体試料を得ること、または得たこと；および
ｉｉ．試料が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを示すかどうかを決定するために、生体試料に対してアッセイを実施すること、または実施したこと
によって決定すること；および
ｂ．対象が、上昇した可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質を有する場合、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを対象へ投与すること
を含む、前記方法。
【請求項５】
対象が、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路阻害に対して感受性がある炎症性または自己免疫疾患を有するかどうかを同定するための方法であって、対象が、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを示すかどうかを決定することを含む、前記方法。
【請求項６】
炎症性または自己免疫疾患をＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターで処置するための方法であって、以下：
ａ．炎症性または自己免疫疾患を有する、または有すると疑われる対象から得られた生体試料が、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを含むかどうかを決定すること；および
ｂ．生体試料が、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを含む場合、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを対象へ投与すること
を含む、前記方法。
【請求項７】
炎症性または自己免疫疾患を有する対象を処置するためにＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを使用するための方法であって、以下のステップ：

ａ．対象が、上昇した可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質を示すかどうかを決定すること；および
ｂ．対象が、上昇した可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質を示す場合、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを対象へ投与すること
を含む、前記方法。
【請求項８】
対象をＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターで処置するための方法であって、対象は炎症性または自己免疫疾患を有し、前記方法は、以下のステップ：
ａ．対象がＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター感受性の疾患を有するかどうかを以下：
ｉ．対象から生体試料を得ること、または得たこと；および
ｉｉ．試料が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを示すかどうかを決定するために、生体試料に対してアッセイを実施すること、または実施したこと
によって決定すること；および
ｂ．対象が、上昇した可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質を有する場合、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを対象へ投与すること
を含む、前記方法。
【請求項９】
ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターが、ＥＱ００１である、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターが、抗ＣＤ６抗体、またはその抗原結合性フラグメントである、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
抗ＣＤ６抗体、またはその抗原結合性フラグメントが、ヒト化抗体である、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
抗ＣＤ６抗体、またはその抗原結合性フラグメントが、ＣＤ６上のドメイン１または３へ結合する、請求項１０に記載の方法。
【請求項１３】
抗ＣＤ６抗体、またはその抗原結合性フラグメントが、ＣＤ６上のドメイン３へ結合する、請求項１０に記載の方法。
【請求項１４】
抗ＣＤ６抗体、またはその抗原結合性フラグメントが、ＥＱ００１、ＡＬＺＵＭＡｂ、ＵＭＣＤ６　ｍＡｂ、イトリズマブ、Ｔ１ｈ、表１に記載の抗ＣＤ６抗体、および本明細書に開示の抗ＣＤ６抗体からなる群から選択される、請求項１０に記載の方法。
【請求項１５】
抗ＣＤ６モノクローナル抗体が、寄託番号ＥＣＡＣＣ　９６１１２６４０としてＥＣＡＣＣに寄託された分泌ハイブリドーマＩＯＲ－Ｔ１Ａによって産生される抗体；該分泌ハイブリドーマによって産生される該抗体と同じ配列を有する抗体；または該分泌ハイブリドーマによって産生される該抗体の同じＣＤＲ配列を有する抗体である、請求項１０に記載の方法。
【請求項１６】
抗原結合性フラグメントが、Ｆｖ、Ｆａｂ、ＣＤＲｌ、ＣＤＲ２、ＣＤＲ３、ＣＤＲの組み合わせ、可変領域、重鎖（単数または複数）、および軽鎖（単数または複数）から選択される、請求項１０に記載の方法。
【請求項１７】
抗ＣＤ６抗体、またはその抗原結合性フラグメントが、配列番号５～１０から選択される１以上のＣＤＲ配列を含む、請求項１０～１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】

抗ＣＤ６抗体、またはその抗原結合性フラグメントが、配列番号１および２で表されるアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖可変領域を含む、請求項１０～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
配列番号１および２が、それぞれ配列番号３および４によってコードされる、請求項１８に記載の方法。
【請求項２０】
抗ＣＤ６抗体、またはその抗原結合性フラグメントが、配列番号１で表されるアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、または９５％同一であるＶＨ配列を含む、請求項１０～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
抗ＣＤ６抗体、またはその抗原結合性フラグメントが、配列番号２で表されるアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、または９５％同一であるＶＫ配列を含む、請求項１０～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
抗ＣＤ６抗体、またはその抗原結合性フラグメントが、配列番号１で表されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるＶＨ配列および配列番号２で表されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるＶＫ配列を含む、請求項１０～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
対象が、血液、血清、尿、唾液、ＣＳＦ、ＢＡＬＦ、および糞便から選択される試料において、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを示す、請求項１～２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
対象が、尿において、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを示す、請求項１～２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
対象が、ループス腎炎を有する、請求項５～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質が、ループス腎炎を有さない個体と比較して、対象において上昇している、請求項１～４および２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質が、炎症性または自己免疫疾患を有さない個体と比較して、対象において上昇している、請求項５～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８】
可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルが、対象からの第１および１以上の第２の試料において決定される、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９】
可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルが、第１の試料において存在した可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルと比較して、第２の試料において上昇している、請求項２８に記載の方法。
【請求項３０】
第２の試料における可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルが、対象における活動性疾患を示す、請求項２９に記載の方法。
【請求項３１】
第２の試料における可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの減少が、対象における活動性疾患から受動性疾患への移行を示す、請求項２８に記載の方法。
【請求項３２】

第１の試料と比較して、第２の試料における可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの閾値増加が、対象における受動性疾患から活動性疾患への移行を示す、請求項２９または３０に記載の方法。
【請求項３３】
可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルが、第１の試料において存在した可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルと比較して、第２の試料において上昇しない、請求項２８に記載の方法。
【請求項３４】
第２の試料における可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルが、対象がループス腎炎または任意の炎症性または自己免疫疾患を有さないことを示す、請求項３３に記載の方法。
【請求項３５】
ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭのレベルが、数日、数週間、数ヶ月、または数年の時間経過にわたって対象から得られた複数の第２の試料において測定される、請求項２８に記載の方法。
【請求項３６】
ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭのレベルタンパク質が、シングルプレックスＥＬＩＳＡ；マルチプレックスＥＬＩＳＡ、ＦＡＣＳをベースとした検出によるビーズベースの免疫捕獲；ＥＬＩＳＡベースの検出によるビーズベースの免疫捕獲；化学発光ベースの検出によるビーズベースの免疫捕獲；メソスケール診断（ＭＳＤ）；定量的ウェスタンブロット；高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）；およびそれらの組み合わせから選択される方法を使用して検出される、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３７】
検出されるＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質が、全長タンパク質である、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３８】
検出されるＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質が、全長タンパク質のフラグメントである、請求項１～３７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３９】
検出される全長ＣＤ６タンパク質のフラグメントが、ＣＤ６の細胞外ドメイン全体、またはＣＤ６の細胞外ドメインの一部を含む、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
ＥＱ００１を対象へ投与することを含む、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４１】
追加の治療剤を投与することをさらに含む、請求項４０に記載の方法。
【請求項４２】
追加の治療剤が、ステロイドまたは免疫抑制薬である、請求項４１に記載の方法。
【請求項４３】
ステロイドが、コルチコステロイドである、請求項４２に記載の方法。
【請求項４４】
コルチコステロイドが、プレドニゾンである、請求項４３に記載の方法。
【請求項４５】
剤が、ミコフェノラートおよびシクロホスファミドから選択される、請求項４１に記載の方法。
【請求項４６】
以下のステップ：
ｉ．数日、数週間、数ヶ月、または数年の時間経過にわたって対象から複数の生体試料を得ること、または得たこと；および
ｉｉ．試料において存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの経時的な変化があるかどうかを決定するために、生体試料の各々に対してアッセイを実

施すること、または実施したこと；
を含む、ループス腎炎を有する対象の予後を予測する方法であって、
ｂ．試料が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの経時的な増加を示す場合、次いで予後は不良であると決定される；
ｃ．試料が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの経時的な変化を示さない場合、次いで予後は中立であると決定される；および
ｄ．試料が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの経時的な減少を示す場合、次いで予後は良好であると決定される、
前記方法。
【請求項４７】
以下のステップ：
ｉ．数日、数週間、数ヶ月、または数年の時間経過にわたって対象から複数の生体試料を得ること、または得たこと；および
ｉｉ．試料において存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの経時的な変化があるかどうかを決定するために、生体試料の各々に対してアッセイを実施すること、または実施したこと；
を含む、炎症性または自己免疫疾患を有する対象の予後を予測する方法であって、
ｂ．試料が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの経時的な増加を示す場合、次いで予後は不良であると決定される；
ｃ．試料が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの経時的な変化を示さない場合、次いで予後は中立であると決定される；および
ｄ．試料が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの経時的な減少を示す場合、次いで予後は良好であると決定される、
前記方法。
【請求項４８】
ａ．対象からの試料において存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第１の濃度を決定すること；
ｂ．活動性ループス腎炎を有さない対照者、または対照者の集団からの同様の試料においてそれぞれ存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第２の濃度、または平均濃度を決定すること；および
ｃ．第１の濃度が第２の濃度よりも大きい場合、対象が活動性腎炎を有すると決定すること
を含む、対象が活動性ループス腎炎を有するかどうかを決定する方法。
【請求項４９】
ａ．対象からの試料において存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第１の濃度を決定すること；
ｂ．活動性ループス腎炎を有さない対照者、または対照者の集団からの同様の試料においてそれぞれ存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第２の濃度、または平均濃度を決定すること；および
ｃ．第１の濃度が第２の濃度よりも大きい場合、対象が活動性腎炎を有すると決定すること
を含む、対象が活動性炎症性または自己免疫疾患を有するかどうかを決定する方法。
【請求項５０】
ａ．対象からの第１の試料において存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第１の濃度を決定すること；ここで、第１の試料は、対象が非活動性ループス腎炎を有するときに対象から得られる；
ｂ．対象からの１以上の第２の試料において存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第２の濃度を決定すること；ここで、各第２の試料は、第１の試料が得られた後に対象から得られる；および
ｃ．可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第２の濃度が第１の濃度よりも

大きい場合、対象が活動性ループス腎炎を有するか、または活動性腎炎に移行していると決定すること
を含む、対象が非活動性ループス腎炎から活動性ループス腎炎へ移行したかどうかを決定する方法。
【請求項５１】
ａ．対象からの第１の試料において存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第１の濃度を決定すること；ここで、第１の試料は、対象が非活動性ループス腎炎を有するときに対象から得られる；
ｂ．対象からの１以上の第２の試料において存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第２の濃度を決定すること；ここで、各第２の試料は、第１の試料が得られた後に対象から得られる；および
ｃ．可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第２の濃度が第１の濃度よりも大きい場合、対象が活動性ループス腎炎を有するか、または活動性腎炎に移行していると決定すること
を含む、対象が非活動性炎症性または自己免疫疾患から活動性炎症性または自己免疫疾患に移行したかどうかを決定する方法。
【請求項５２】
対象が活動性ＬＮを有するか、または活動性ＬＮに移行している場合、ＥＱ００１を対象へ投与することをさらに含む、請求項４８～５１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５３】
追加の治療剤を投与することをさらに含む、請求項５２に記載の方法。
【請求項５４】
追加の治療剤が、ステロイドまたは免疫抑制薬である、請求項５３に記載の方法。
【請求項５５】
ステロイドが、コルチコステロイドである、請求項５４に記載の方法。
【請求項５６】
コルチコステロイドが、プレドニゾンである、請求項５５に記載の方法。
【請求項５７】
剤が、ミコフェノラートおよびシクロホスファミドから選択される、請求項５３に記載の方法。
【請求項５８】
ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターが、非経口送達によって投与される抗ＣＤ６モノクローナル抗体である、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５９】
ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターが、薬学的に許容し得る担体とともに投与される抗ＣＤ６モノクローナル抗体である、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６０】
抗ＣＤ６抗体が、ヒト化抗体である、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
相互参照
本出願は、２０１９年２月２６日に出願された米国仮出願第６２／８１０，６２８号、および２０１９年１１月８日に出願された米国仮出願第６２／９３３，２９４号に優先権を主張し、これらの出願の各々は、参照によりその全体において本明細書に組み込まれる。
【０００２】
配列表に関する陳述
本出願に関連する配列表は、紙のコピーの代わりにテキスト形式で提供され、参照により本明細書に組み込まれる。配列表を含むテキストファイルの名前はEQIL_009_02WO_ST25.txtである。テキストファイルは６ＫＢであり、２０２０年２月２６日に作成され

、ＥＦＳ－Ｗｅｂを介して電子的に提出されている。
【０００３】
本発明の分野
本開示は、なかでも、抗ＣＤ６抗体などのＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを使用する炎症性または自己免疫疾患（例として、ループス腎炎）を処置するための方法に関する。具体的に言うと、いくつかの態様において、本開示は、抗ＣＤ６抗体（例として、ＥＱ００１）による処置の候補として同定される対象における炎症性または自己免疫疾患（例として、ループス腎炎）を処置する方法に関する。
【背景技術】
【０００４】
本発明の背景
炎症性および自己免疫疾患は、正常な臓器系に対する免疫系の正常でない応答を伴う状態である。正常でない免疫応答は、先天性および適応性の両方の免疫細胞応答を伴う可能性があり、Ｔ細胞、Ｂ細胞、樹状細胞、単球、および好中球などの複数の細胞型を伴う可能性がある。これらの疾患は、複数の臓器系に影響を与える全身性のものであり得るか、または単一の臓器に限定され得る。これらの疾患の原因はしばしば未知である。それらはファミリーで実行（run）し得るか、環境の引き金または感染に関連し得る。これらの疾患の処置は疾患によって異なり、免疫系を広く抑制するか、またはＴ細胞、Ｂ細胞、サイトカイン、および補体を含む免疫系のアーム（arm）を標的とし得る治療を伴う。多くの異なる免疫細胞がこれらの炎症性および自己免疫疾患の病因に関与している一方で、Ｔ細胞が免疫応答の開始および炎症性カスケード後において中心的役割を果たしていることが認識されている。さらに、Ｔ細胞は病原性であり得、組織への輸送、炎症性サイトカインの分泌、および組織の破壊および傷害につながる他の炎症性細胞の動員も可能である。８０を超える自己免疫疾患があり、これらの疾患の多くはＦＤＡ承認の治療がない。免疫系を抑制または調節する薬物の毒性に関する課題を考えると、所与の標的治療に応答する可能性が最も高い患者を同定するのに役立ち得るバイオマーカーは、所与の治療に対する所与の疾患を有する患者の集団のベネフィットリスクを最大化する上で臨床的有用性を有するであろう。
【０００５】
ヒト全身性自己免疫疾患の原型であるループスは、多種多様な多臓器損傷によって特徴付けられる。それは、結合組織を攻撃する抗体を伴う自己免疫疾患である。前記疾患は、大体１００万人の米国人、主に２０～４０歳の女性に影響を与えると推定される。ループスの主な形態は全身性のもの（全身性エリテマトーデス；ＳＬＥ）であり、抗核（anti-nuclear）抗体の産生、循環免疫複合体、および補体系の活性化に関連する。ＳＬＥの病因はまだ十分に理解されていないが、Ｂ細胞、Ｔ細胞および単球が疾患の進行に重大な役割を果たすことに関係することが知られている。
【０００６】
具体的に言うと、ポリクローナルＢ細胞およびＴ細胞活性の著しい増加があり、かかる増加は、Ｔ細胞の発達および様々な自己抗原に対する抗体応答によって特徴付けられ得る。Ｔ細胞の活性化は、特定のエピトープへの自己反応性Ｂ細胞の産生を刺激し、次いで、他のエピトープに広がり得ると理論付けられる。かかる抗体応答は、上記のように、抗核抗体（ＡＮＡ）および抗二本鎖ＤＮＡ抗体などの自己抗原に対する自己抗体の産生を含み得る。
【０００７】
ＳＬＥは、任意の臓器系に影響を与えることができ、重度の組織損傷を引き起こし得る。未処置のループスは、皮膚および関節の発作から肺、心臓、および腎臓を含む臓器に進行するため、致命的となり得、ループス腎炎（ＬＮ）と呼ばれる腎疾患が主な懸念事項である。ループスは主に一連の再燃として現れ（「活動性疾患」）、その間に疾患の発現がほとんどまたはまったくない期間がある（「非活動性疾患」）。
【０００８】

ＬＮは、ＳＬＥにおける病原性に関連する最も急性の損傷の領域の１つであり、疾患の死亡率および罹患率の少なくとも５０％を占める。ＬＮは、免疫病因を促進する複数の異なる免疫細胞タイプを伴う不均一な疾患である。図１。現在、ＳＬＥまたはＬＮと診断された患者に対する完全な根治的処置はない。実用的な観点から、医者は一般的に、高用量のコルチコステロイド、例として、プレドニゾン、またはアザチオプリンまたはシクロホスファミドなどの多数の強力な免疫抑制薬を用いる（これらは頻繁な再燃の期間中に与えられるが、頻繁な再燃を経験した人のために持続的に与えられることもある）。症状を低減し、寿命を延ばす有効な処置を行っても、これらの薬物の多くは重度に有害な副作用を有し、慎重な管理を必要とする。加えて、いくつかの患者はステロイド処置に耐性または抵抗性である。

【０００９】

ＬＮ疾患管理の複雑さをさらに増すのは、疾患の上記の動的な性質である。例えば、ＬＮ免疫病因は、Ｔ次いでＢ細胞駆動型疾患の種々の段階を経て患者において動的に進行し、いつ疾患の病因が、例として、よりＴ細胞駆動型であるかを理解することで、治療的介入が成功する可能性が最も高い時期を一時的に知ることができる（Ｔ細胞が免疫応答を開始しているとき、疾患の進行は早い段階で予防可能であり得るため）。さらに、病理の根底にある機構を理解することで、有効である可能性が最も高い処置のタイプについて知ることができ、よって、一般的な免疫抑制剤または化学治療で免疫系全体をただ単に非特異的にオフまたはダウンするのではなく、根底にある疾患を処置する標的治療を可能にする。

【００１０】

Ｂ細胞単独を標的とする薬物は、ＬＮの処置において有意または一貫した有効性を示すことができず、Ｔ細胞標的治療は利益を示したが、それらの使用は、疾患の不均一性に起因し得、そして、疾患が活動性であるか非活動性であるかに関する信頼できる情報が欠如しているため、最適な処置計画に満たないことに起因し得る毒性によって限定される。

【００１１】

肝生検は、ＬＮの疾患状態および進行についてある程度知らせる可能性があるが、それらはまれな使用に限定され、疾患はサンプリングされた臓器全体に均等に分布しない可能性があるため、それらは様々な結果に影響を受けやすい。血液マーカーはいくつかの適応症に好適であり得るが、組織において局所的に起こっている生物学を常に示すとは限らない。

【００１２】

そのため、有害な副作用がより少ない、ＬＮに対するより有効な処置の必要性が残っている。加えて、患者が活動性の病状にあるか、または非活動性の状態から活動性の病状に移行しているときを有効に知らせるために、ＳＬＥおよびＬＮの疾患の進行をモニタリングする方法の必要性が残っている。さらに、ＳＬＥまたはＬＮの特定の治療で処置可能であり得る患者を同定するための精密治療方法について当該技術分野において大きな必要性があり、その結果、強力な免疫抑制剤および化学療法剤で処置するショットガンアプローチを利用する必要性が低減または排除され得る。本開示は、これらの欠陥に対処する。

【発明の概要】

【００１３】

本発明の概要

本開示は、特定の処置の候補であると決定された対象のあるサブセットにおける炎症性または自己免疫疾患または障害（ＳＬＥまたはＬＮなど）を処置する方法に関する。特定の態様は、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路のインヒビターによる処置の候補であると決定された対象のあるサブセットにおける炎症性または自己免疫疾患または障害（ＳＬＥまたはＬＮなど）を処置する方法に関する。

【００１４】

いくつかの態様において、本発明は、対象がＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路阻害に対して感受性があるループス腎炎の形態を有するかどうかを同定するための方法を提供し、該方法は、対象が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを示すかどう

かを決定することを含む。
【００１５】
いくつかの態様において、本発明は、ループス腎炎をＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターで処置するための方法を提供し、該方法は、以下：
（ａ）ループス腎炎を有する、または有すると疑われる対象から得られた生体試料が、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを含むかどうかを決定すること；および
（ｂ）生体試料が、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを含む場合、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを対象へ投与することを含む。
【００１６】
いくつかの態様において、本発明は、ループス腎炎を有する対象を処置するためにＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを使用するための方法を提供し、該方法は、以下のステップ：
（ａ）対象が、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを示すかどうかを決定すること；および
（ｂ）対象が、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを示す場合、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを対象へ投与することを含む。
【００１７】
いくつかの態様において、本発明は、対象をＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターで処置するための方法を提供し、ここで、対象はループス腎炎を有し、該方法は、以下のステップ：
（ａ）対象がＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター感受性の疾患を有するかどうかを以下：
（ｂ）対象から生体試料を得ること、または得たこと；および
（ｃ）試料が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを示すかどうかを決定するために、生体試料に対してアッセイを実施すること、または実施したこと
によって決定すること；および
（ｄ）対象が、上昇した可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質を有する場合、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを対象へ投与することを含む。
【００１８】
いくつかの態様において、本発明は、対象がＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路阻害に対して感受性がある炎症性または自己免疫疾患を有するかどうかを同定するための方法を提供し、該方法は、対象が、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを示すかどうかを決定することを含む。
【００１９】
いくつかの態様において、本発明は、炎症性または自己免疫疾患をＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターで処置するための方法を提供し、該方法は、以下：
（ａ）炎症性または自己免疫疾患を有する、または有すると疑われる対象から得られた生体試料が、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを含むかどうかを決定すること；および
（ｂ）生体試料が、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを含む場合、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを対象へ投与することを含む。
【００２０】
いくつかの態様において、本発明は、炎症性または自己免疫疾患を有する対象を処置するためにＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを使用するための方法を提供し、該方法は、以下のステップ：
（ａ）対象が、上昇した可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質を示すかどうかを決定すること；および
（ｂ）対象が、上昇した可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質を示す場合、

ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを対象へ投与することを含む。
【００２１】
いくつかの態様において、本発明は、対象をＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターで処置するための方法を提供し、ここで、対象は炎症性または自己免疫疾患を有し、該方法は、以下のステップ：
（ａ）対象がＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター感受性の疾患を有するかどうかを以下：
（ｂ）対象から生体試料を得ること、または得たこと；および
（ｃ）試料が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを示すかどうかを決定するために、生体試料に対してアッセイを実施すること、または実施したこと
によって決定すること；および
（ｄ）対象が、上昇した可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質を有する場合、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを対象へ投与することを含む。
【００２２】
いくつかの態様において、本発明は、対象がＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路阻害に対して感受性があるループス腎炎の形態を有するかどうかを同定するための方法を提供し、該方法は、対象がＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭポリヌクレオチドの上昇したレベルを示すかどうかを決定することを含む。ある態様において、前記方法は、ＡＬＣＡＭまたはＣＤ６ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドのメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）発現のレベルを決定することを含む。
【００２３】
いくつかの態様において、本発明は、ループス腎炎をＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターで処置するための方法を提供し、該方法は、以下：
（ａ）ループス腎炎を有する、または有すると疑われる対象から得られた生体試料が、対象がＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭ　ｍＲＮＡの上昇したレベルを示すかどうかを決定することを含む前記方法の上昇したレベルを含むかどうかを決定すること、および
（ｂ）生体試料が、ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭ　ｍＲＮＡの上昇したレベルを含む場合、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを対象へ投与することを含む。
【００２４】
様々な態様において、用語「ＣＤ６　ｍＲＮＡ」および「ＡＬＣＡＭ　ｍＲＮＡ」は、ＣＤ６またはＡＬＣＡＭポリペプチドをコードするｍＲＮＡポリペプチドを指すために本明細書にそれぞれ使用される。
【００２５】
いくつかの態様において、本発明は、ループス腎炎を有する対象を処置するためにＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを使用するための方法を提供し、該方法は、以下のステップ：
（ａ）対象が、ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭ　ｍＲＮＡの上昇したレベルを示すかどうかを決定すること；および
（ｂ）対象が、ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭ　ｍＲＮＡの上昇したレベルを示す場合、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを対象へ投与することを含む。
【００２６】
いくつかの態様において、本発明は、対象をＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターで処置するための方法を提供し、ここで、対象はループス腎炎を有し、該方法は、以下のステップ：
（ａ）対象がＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター感受性の疾患を有するかどうかを以下：
（ｂ）対象から生体試料を得ること、または得たこと；および
（ｃ）試料が、ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭ　ｍＲＮＡの上昇したレベルを示すかどうかを決定するために生体試料に対してアッセイを実施すること、または実施したこと

によって決定すること；および
（ｄ）対象が、ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭ　ｍＲＮＡの上昇したレベルを有する場合、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを対象へ投与することを含む。
【００２７】
いくつかの態様において、本発明は、対象がＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路阻害に対して感受性がある炎症性または自己免疫疾患を有するかどうかを同定するための方法を提供し、該方法は、対象がＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭ　ｍＲＮＡの上昇したレベルを示すかどうかを決定することを含む。
【００２８】
いくつかの態様において、本発明は、炎症性または自己免疫疾患をＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターで処置するための方法を提供し、該方法は、以下：
（ａ）炎症性または自己免疫疾患を有する、または有すると疑われる対象から得られた生体試料が、ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭ　ｍＲＮＡの上昇したレベルを含むかどうかを決定すること；および
（ｂ）生体試料が、ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭ　ｍＲＮＡの上昇したレベルを含む場合、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを対象へ投与することを含む。
【００２９】
いくつかの態様において、本発明は、炎症性または自己免疫疾患を有する対象を処置するためにＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを使用するための方法を提供し、該方法は、以下のステップ：
（ａ）対象が、上昇したＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭ　ｍＲＮＡを示すかどうかを決定すること；および
（ｂ）対象が、上昇したＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭ　ｍＲＮＡを示す場合、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを対象へ投与することを含む。
【００３０】
いくつかの態様において、本発明は、対象をＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターで処置するための方法を提供し、ここで、対象は炎症性または自己免疫疾患を有し、該方法は、以下のステップ：
（ａ）対象がＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター感受性の疾患を有するかどうかを以下：
（ｂ）対象から生体試料を得ること、または得たこと；および
（ｃ）試料がＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭ　ｍＲＮＡの上昇したレベルを示すかどうかを決定するために、生体試料に対してアッセイを実施すること、または実施したことによって決定すること；および
（ｄ）対象が、ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭ　ｍＲＮＡの上昇したレベルを有する場合、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを対象へ投与することを含む。
【００３１】
いくつかの態様において、本明細書に開示の方法のいずれか１つは、ＥＱ００１であるＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを含み得る。
【００３２】
いくつかの態様において、本明細書に開示の方法のいずれか１つは、抗ＣＤ６抗体、またはその抗原結合性フラグメントであるＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを含み得る。いくつかの態様において、抗ＣＤ６抗体、またはその抗原結合性フラグメントは、ヒト化抗体である。いくつかの態様において、抗ＣＤ６抗体、またはその抗原結合性フラグメントは、ＣＤ６上のドメイン１または３へ結合する。いくつかの態様において、抗ＣＤ６抗体、またはその抗原結合性フラグメントは、ＣＤ６上のドメイン３へ結合する。いくつかの態様において、抗ＣＤ６抗体、またはその抗原結合性フラグメントは、ＥＱ００１、ＡＬＺＵＭＡｂ、ＵＭＣＤ６　ｍＡｂ、イトリズマブ、Ｔ１ｈ、表１に記載の抗ＣＤ６抗体、および本明細書に開示の抗ＣＤ６抗体からなる群から選択される。いくつかの態様において、抗ＣＤ６モノクローナル抗体は、寄託番号ＥＣＡＣＣ　９６１１２６４０としてＥ

ＣＡＣＣに寄託された分泌ハイブリドーマＩＯＲ－Ｔ１Ａによって産生される抗体；該分泌ハイブリドーマによって産生される該抗体と同じ配列を有する抗体；または該分泌ハイブリドーマによって産生される該抗体の同じＣＤＲ配列を有する抗体である。いくつかの態様において、抗原結合性フラグメントは、Ｆｖ、Ｆａｂ、ＣＤＲｌ、ＣＤＲ２、ＣＤＲ３、ＣＤＲの組み合わせ、可変領域、重鎖（単数または複数）、および軽鎖（単数または複数）から選択される。いくつかの態様において、抗ＣＤ６抗体、またはその抗原結合性フラグメントは、配列番号５～１０から選択される１以上のＣＤＲ配列を含む。いくつかの態様において、抗ＣＤ６抗体、またはその抗原結合性フラグメントは、配列番号１および２で表されるアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖可変領域を含む。いくつかのかかる態様において、配列番号１および２は、それぞれ配列番号３および４のヌクレオチド配列によってコードされる。いくつかの態様において、抗ＣＤ６抗体、またはその抗原結合性フラグメントは、配列番号１で表されるアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、または９５％同一であるＶＨ配列を含む。いくつかの態様において、抗ＣＤ６抗体、またはその抗原結合性フラグメントは、配列番号２で表されるアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、または９５％同一であるＶＫ配列を含む。いくつかの態様において、抗ＣＤ６抗体、またはその抗原結合性フラグメントは、配列番号１で表されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるＶＨ配列および配列番号２で表されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるＶＫ配列を含む。

【００３３】

いくつかの態様において、血液、血清、尿、唾液、ＣＳＦ、ＢＡＬＦ、および糞便から選択される試料は、開示された方法に従って可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルについて分析される。いくつかの態様において、かかる試料は、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベル（例として、患者からの以前の試料と比較して、または正常な非罹患患者または非罹患患者において通常見られるタンパク質の参照レベルと比較して、上昇したレベル）を示す。いくつかの態様において、尿試料は、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベル（例として、患者からの以前の試料と比較して、または正常な非罹患患者または非罹患患者において通常見られるタンパク質の参照レベルと比較して、上昇したレベル）を示す。

【００３４】

いくつかの態様において、本明細書に開示の方法のいずれか１つにおいて、対象は、ループス腎炎を有し得る。いくつかの態様において、本明細書に開示の方法のいずれか１つにおいて、ループス腎炎を有する対象は、ループス腎炎を有さない個体と比較して、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを有する。

【００３５】

いくつかの態様において、本明細書に開示の方法のいずれか１つにおいて、炎症性または自己免疫疾患を有する対象は、炎症性または自己免疫疾患を有さない個体と比較して、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを有する。

【００３６】

いくつかの態様において、本明細書に開示の方法のいずれか１つにおいて、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルは、対象からの第１および１以上の第２の試料において決定される。ある態様において、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルは、第１の試料において存在した可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルと比較して、第２の試料において上昇している。ある態様において、第２の試料におけるかかる可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルは、対象における活動性疾患を示す。ある態様において、第２の試料における可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの減少は、対象における活動性疾患から受動性疾患への移行を示す。

【００３７】

いくつかの態様において、第１の試料と比較して、第２の試料における可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの閾値増加は、対象における受動性疾患から活

動性疾患への移行を示す。いくつかの態様において、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルは、第１の試料において存在した可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルと比較して、第２の試料において上昇しない。いくつかの態様において、第２の試料における可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルは、対象がループス腎炎または任意の炎症性または自己免疫疾患を有さないことを示す。いくつかの態様において、ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭのレベルは、数日、数週間、数ヶ月、または数年の時間経過にわたって対象から得られた複数の第２の試料において測定される。

【００３８】

いくつかの態様において、本明細書に開示の方法のいずれか１つにおいて、ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルは、シングルプレックスＥＬＩＳＡ；マルチプレックスＥＬＩＳＡ、ＦＡＣＳをベースとした検出によるビーズベースの免疫捕獲；ＥＬＩＳＡベースの検出によるビーズベースの免疫捕獲；化学発光ベースの検出によるビーズベースの免疫捕獲；メソスケール診断（ＭＳＤ）；定量的ウェスタンブロット；高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）；およびそれらの組み合わせから選択される方法を使用して検出される。

【００３９】

いくつかの態様において、本明細書に開示の方法のいずれか１つにおいて、検出されるＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質は、全長タンパク質である。いくつかの態様において、検出されるＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質は、全長タンパク質のフラグメントである。いくつかの態様において、検出される全長ＣＤ６タンパク質のフラグメントは、ＣＤ６の細胞外ドメイン全体、またはＣＤ６の細胞外ドメインの一部を含む。

【００４０】

いくつかの態様において、本明細書に開示の方法のいずれか１つにおいて、方法は、ＥＱ００１を対象へ投与することを含み得る。特定の態様において、対象が、本明細書に開示の方法に従って活動性疾患を有すると決定される場合、および／または、本明細書に開示の方法に従って、対象が、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路阻害に対して感受性があるループス腎炎または炎症性または自己免疫疾患の形態を有すると決定される場合、本明細書に開示の方法は、ＥＱ００１を対象へ投与することを含み得る。いくつかの態様において、方法は、追加の治療剤を投与することをさらに含む。いくつかの態様において、追加の治療剤は、ステロイドまたは免疫抑制薬である。いくつかの態様において、ステロイドは、コルチコステロイドである。いくつかの態様において、コルチコステロイドは、プレドニゾンである。いくつかの態様において、剤は、ミコフェノラートおよびシクロホスファミドから選択される。

【００４１】

いくつかの態様において、本発明は、ループス腎炎を有する対象の予後を予測する方法を提供し、該方法は、以下のステップ：

（ａ）数日、数週間、数ヶ月、または数年の時間経過にわたって対象から複数の生体試料を得ること、または得たこと；および

（ｂ）試料において存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの経時的な変化があるかどうかを決定するために、生体試料の各々に対してアッセイを実施すること、または実施したこと；

を含み、ここで、

（ｉ）試料が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの経時的な増加を示す場合、次いで予後は不良であると決定される；

（ｉｉ）試料が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの経時的な変化を示さない場合、次いで予後は中立であると決定される；および

（ｉｉｉ）試料が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの経時的な減少を示す場合、次いで予後は良好であると決定される。

【００４２】

いくつかの態様において、本発明は、炎症性または自己免疫疾患を有する対象の予後を予測する方法を提供し、該方法は、以下のステップ：
（ａ）数日、数週間、数ヶ月、または数年の時間経過にわたって対象から複数の生体試料を得ること、または得たこと；および
（ｂ）試料において存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの経時的な変化があるかどうかを決定するために、生体試料の各々に対してアッセイを実施すること、または実施したこと；
を含み、ここで、
（ｉ）試料が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの経時的な増加を示す場合、次いで予後は不良であると決定される；
（ｉｉ）試料が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの経時的な変化を示さない場合、次いで予後は中立であると決定される；および
（ｉｉｉ）試料が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの経時的な減少を示す場合、次いで予後は良好であると決定される。

【００４３】

いくつかの態様において、本発明は、
（ａ）対象からの試料において存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第１の濃度を決定すること；
（ｂ）活動性ループス腎炎を有さない対照者、または対照者の集団からの同様の試料においてそれぞれ存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第２の濃度、または平均濃度を決定すること；および
（ｃ）第１の濃度が第２の濃度よりも大きい場合、対象が活動性腎炎を有すると決定すること
を含む、対象が活動性ループス腎炎を有するかどうかを決定する方法を提供する。

【００４４】

いくつかの態様において、本発明は、
（ａ）対象からの試料において存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第１の濃度を決定すること；
（ｂ）活動性ループス腎炎を有さない対照者、または対照者の集団からの同様の試料においてそれぞれ存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第２の濃度、または平均濃度を決定すること；および
（ｃ）第１の濃度が第２の濃度よりも大きい場合、対象が活動性腎炎を有すると決定すること
を含む、対象が活動性炎症性または自己免疫疾患を有するかどうかを決定する方法を提供する。

【００４５】

いくつかの態様において、本発明は、
（ａ）対象からの第１の試料において存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第１の濃度を決定すること；ここで、第１の試料は、対象が非活動性ループス腎炎を有するときに対象から得られる；
（ｂ）対象からの１以上の第２の試料において存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第２の濃度を決定すること；ここで、各第２の試料は、第１の試料が得られた後に対象から得られる；および
（ｃ）可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第２の濃度が第１の濃度よりも大きい場合、対象が活動性ループス腎炎を有するか、または活動性腎炎に移行していると決定すること
を含む、対象が非活動性ループス腎炎から活動性ループス腎炎へ移行したかどうかを決定する方法を提供する。

【００４６】

いくつかの態様において、本発明は、

（ａ）対象からの第１の試料において存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第１の濃度を決定すること；ここで、第１の試料は、対象が非活動性ループス腎炎を有するときに対象から得られる；
（ｂ）対象からの１以上の第２の試料において存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第２の濃度を決定すること；ここで、各第２の試料は、第１の試料が得られた後に対象から得られる；および
（ｃ）可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第２の濃度が第１の濃度よりも大きい場合、対象が活動性ループス腎炎を有するか、または活動性腎炎に移行していると決定すること
を含む、対象が非活動性炎症性または自己免疫疾患から活動性炎症性または自己免疫疾患に移行したかどうかを決定する方法を提供する。

【００４７】
いくつかの態様において、本明細書に開示の方法のいずれか１つは、対象が活動性ＬＮを有するか、または活動性ＬＮに移行している場合、ＥＱ００１を対象へ投与することをさらに含み得る。いくつかの態様において、方法は、追加の治療剤を投与することをさらに含む。いくつかの態様において、追加の治療剤は、ステロイドまたは免疫抑制薬である。いくつかの態様において、ステロイドは、コルチコステロイドである。いくつかの態様において、コルチコステロイドは、プレドニゾンである。いくつかの態様において、剤は、ミコフェノラートおよびシクロホスファミドから選択される。

【００４８】
いくつかの態様において、本明細書に開示の方法のいずれか１つにおいて、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターは、非経口送達によって投与される抗ＣＤ６モノクローナル抗体である。

【００４９】
いくつかの態様において、本明細書に開示の方法のいずれか１つにおいて、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターは、薬学的に許容し得る担体とともに投与される抗ＣＤ６モノクローナル抗体である。

【００５０】
いくつかの態様において、本明細書に開示の方法のいずれか１つにおいて、抗ＣＤ６抗体は、ヒト化抗体である。

【００５１】
本明細書に記載の様々な態様の特性の１つ、いくつか、またはすべてを組み合わせて、本発明の他の態様を形成することができることを理解されたい。本発明のこれらおよび他の側面は、当業者に明らかになるであろう。

【００５２】
配列の簡単な記載
配列番号１：ＥＱ００１　ＶＨ配列のアミノ酸配列

【００５３】
配列番号２：ＥＱ００１　ＶＫ配列のアミノ酸配列

【００５４】
配列番号３：ＥＱ００１　ＶＨ配列のヌクレオチド（ＤＮＡ）配列

【００５５】
配列番号４：ＥＱ００１　ＶＫ配列のヌクレオチド（ＤＮＡ）配列

【００５６】
配列番号５：ＥＱ００１　ＶＨ　ＣＤＲ１のアミノ酸配列

【００５７】
配列番号６：ＥＱ００１　ＶＨ　ＣＤＲ２のアミノ酸配列

【００５８】
配列番号７：ＥＱ００１　ＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列

【００５９】

配列番号８：ＥＱ００１　ＶＫ　ＣＤＲ１のアミノ酸配列
【００６０】
配列番号９：ＥＱ００１　ＶＫ　ＣＤＲ２のアミノ酸配列
【００６１】
配列番号１０：ＥＱ００１　ＶＫ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列
【図面の簡単な説明】
【００６２】
図面の簡単な記載
【図１】図１．ループス腎炎における不均一性。ＬＮ腎臓生検の分析は、患者による浸潤性免疫細胞集団の違いを強調する。
【００６３】
【図２】図２　ＣＤ６標的治療に応答するＬＮ患者の同定。ＬＮの固有の不均一性に基づき、他の患者よりも有効にＣＤ６標的治療に応答する患者のあるサブセットが同定される。
【００６４】
【図３Ａ】図３　腎組織内でのＣＤ６およびＡＬＣＡＭの発現。図３Ａ～３Ｄは、ＬＮおよび対照対象の尿試料から得られた凍結した腎組織試料または細胞から得られた公的に利用可能な（Ａｒａｚｉ ２０１９）単細胞ＲＮＡ　Ｓｅｑデータのｄｅ　ｎｏｖｏ分析を示す。図３Ａは、腎細胞タイプ全体にわたるＣＤ６およびＡＬＣＡＭの発現を示す。
【図３Ｂ】図３Ｂは、ＬＮおよび対照対象から得られた腎生検から単離された上皮細胞および浸潤性白血球におけるＣＤ６およびＡＬＣＡＭの発現、ならびにＬＮ患者から収集された尿白血球におけるＣＤ６およびＡＬＣＡＭの発現を示す。
【図３Ｃ】図３Ｃは、健康な患者からの対照試料におけるＣＤ６発現と比較した、疾患の異なる段階のＬＮ患者から得られた試料における腎臓のＣＤ６発現を示す。
【図３Ｄ】図３Ｄは、健康な患者またはＬＮ患者からの試料におけるＣＤ６陽性Ｔ細胞、ＡＬＣＡＭ陽性尿細管、およびＡＬＣＡＭ陽性マクロファージの数を示す。
【００６５】
【図４Ａ】図４　ＬＮ患者における尿ＡＬＣＡＭレベルの上昇。図４Ａは、活動性ＬＮ、活動性非腎ＳＬＥ、非活動性ＳＬＥ、および健康対照を有する患者から得られた尿試料におけるＡＬＣＡＭレベル（ｐｇ／ｍｌ）を示す。
【図４Ｂ】図４Ｂは、ＬＮのバイオマーカーとしての尿ＡＬＣＡＭタンパク質検出の性能を示す。
【００６６】
【図５Ａ－Ｄ】図５　複数の民族性および多様な疾患活性のＳＬＥ患者からの尿ＡＬＣＡＭタンパク質レベル。図５Ａ～５Ｄ：Ｃｒで正規化された尿ＡＬＣＡＭは、複数の民族性の活動性ＬＮ患者、および多様な疾患活性を有する識別された患者において有意に上昇した。
【図５Ｅ－Ｇ】図５Ｅ～５Ｇ：尿ＡＬＣＡＭは、ＳＬＥＤＡＩ、ＳＬＥＤＡＩの腎ドメインおよびＰＧＡを含むいくつかの臨床パラメータとよく相関した。ＨＣ、健康対照、ＡＮＲ、活動性の非腎ループス；ＡＲ、活動性の腎ループス。
【００６７】
【図６】図６　ＡＬＣＡＭ（ＣＤ１６６）およびＣＤ６の腎発現は、ＳＬＥ疾患マウスにおいて増加している。腎炎を有する生後６ヶ月のＭＲＬ／ｌｐｒマウス、および腎炎を有さない対照Ｃ５７ＢＬ／６マウスから採取された腎臓は、骨髄マーカーＣＤ１１ｂまたはＴ細胞マーカーＣＤ６およびＣＤ３を含む示される他のマーカーとともに、ＡＬＣＡＭ（ＣＤ１６６、赤色、図６Ａおよび図６Ｂ）およびＣＤ６（赤色、図６Ｃ）について染色された。ＭＲＬ／ｌｐｒマウスの糸球体に浸潤するマクロファージは、ＡＬＣＡＭ＋であり、図６Ａにおいて白色の矢印で示されている。ＣＤ６＋Ｔ細胞浸潤は、図６Ｃにおいて白色の矢印で示されている）。画像は、１つの群あたり３匹のマウスを表す。
【００６８】

【図７】図７　ＭＲＬ／ｌｐｒモデルを使用する実験の研究設計。
【００６９】
【図８Ａ－Ｇ】図８　ＣＤ６遮断は、ＳＬＥのモデルにおいて、疾患および活性化された腎浸潤性Ｔ細胞の数を低減する。図８Ａは、ウリスティックス（uristix）によって測定された長期的なタンパク尿を示す。図８Ｂは、尿アルブミン：クレアチニン比によって測定されたタンパク尿を示す。図８Ｃは、末端血清における血液尿素窒素（ＢＵＮ）レベルによって測定された腎臓機能を示す。図８Ｄは、処置群ごとの生存を描くカプランマイヤー曲線を示す。図８Ｅ～８Ｆはリンパ節腫脹を示す。図８Ｅは、終了時の左右の鼠径リンパ節の体積測定の平均によるリンパ節腫脹の評価を示す。図８Ｆは、リンパ節腫脹をスコアリングすることによるリンパ節腫脹の評価を示す。図８Ｇは、腎臓浸潤性免疫細胞の頻度を示し、終了時のＴ細胞は、抗ｍＣＤ６処置によって低減される。
【図８Ｈ－Ｉ】図８Ｈは、終了時の腎臓における総、エフェクター／メモリー（ＣＤ４４＋）、および活性化（ＣＤ２５＋ＣＤ６９＋）ＣＤ４Ｔ細胞の数を示す。図８Ｉは、終了時の腎臓における総およびエフェクター／メモリー（ＣＤ４４＋）ＣＤ８Ｔ細胞の数を示す。図８のすべての図について、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１；＊＊＊ｐ＜０．００１；＊＊ｐ＜０．０１；＊ｐ＜０．０５。
【００７０】
【図９】図９．ＣＤ６遮断は、腎臓の病理を減少させる。糸球体（図９Ａ）および腎尿細管（図９Ｂ）の組織学的なスコアリングは、盲検化された病理学者によって行われ、糸球体の病理の有意な改善を示した。＊＊＊ｐ＜０．００１；＊＊ｐ＜０．０１；＊ｐ＜０．０５。
【００７１】
【図１０】図１０．ＣＤ６遮断は、ＳＬＥの皮膚症状を改善する。図１０Ａは、皮膚組織の組織学的な検査を示す。図１０Ｂは、終了時の皮膚病変の肉眼的なスコアリングを示す。
【００７２】
【図１１】図１１．ＣＤ６遮断は、皮膚における浸潤性リンパ球を減少させる。ＭＲＬ／ｌｐｒマウスからの皮膚組織切片は、マクロファージ（緑色）、Ｃ３（赤色）、およびＩｇＧ（オレンジ色）について染色された。図１１Ａは、アイソタイプ対照で処置されたＭＲＬ／ｌｐｒマウスからの試料の染色を示す。図１１Ｂは、抗ｍＣＤ６抗体で処置されたＭＲＬ／ｌｐｒマウスからの試料の染色を示す。図１１Ｃは、ＭＰＪ健康対照マウスからの試料の染色を示す。
【００７３】
【図１２Ａ】図１２．腎毒性血清腎炎（ＮＴＮ）の促進マウスモデルにおけるＣＤ６遮断によるＳＬＥ／ループス腎炎（ＬＮ）の処置。図１２Ａは、実験的処置スケジュールを示す。
【図１２Ｂ－Ｄ】図１２Ｂは、ビヒクルおよび抗ｍＣＤ６抗体で処置された動物からの腎組織の組織切片を示す。図１２Ｃは、熟達した腎臓病理学者によって０～４までのスケールで評価された、管内増殖、半月体、および沈着物についての糸球体切片の盲検化されたスコアリングを示す。図１２Ｄは、熟達した腎臓病理学者によって０～４までのスケールで評価された、尿細管円柱および間質性炎症についての尿細管切片の盲検化されたスコアリングを示す。
【図１２Ｅ－Ｇ】図１２Ｅは、ウリスティックスによって測定された長期的なタンパク尿を示す。図１２Ｆは、尿アルブミン：クレアチニン比を示す。図１２Ｇは、終了時（１１日目）の血清血液尿素窒素レベル（右パネル）を示す。１２Ｅ～１２Ｇのデータは、２つの独立した実験を表す。
【００７４】
【図１３】図１３．ＣＤ６遮断は、腎炎における腎サイトカインレベルを減少させる。図１３Ａは、腎臓組織におけるＶＣＡＭのｍＲＮＡ発現レベルを示す。図１３Ｂは、腎臓組織におけるＣＣＬ５／ＲａｎｔｅｓのｍＲＮＡ発現を示す。図１３Ｃは、マルチプレック

ス、フローサイトメトリーをベースとした検出によって評価された、腎臓における炎症性サイトカインのタンパク質レベルを示す。

【００７５】

【図１４】図１４．ＣＤ６遮断は、腎組織への免疫浸潤を低減する。免疫細胞浸潤に対する抗ｍＣＤ６処置の効果を評価するために、フローサイトメトリーが腎臓で行われた。図１４Ａは、抗ＣＤ６処置マウス対アイソタイプおよびビヒクル対照マウスの両方における免疫細胞蓄積（ＣＤ４５＋）の相対的な数を示す。図１４Ｂ～１４Ｄは、炎症性骨髄細胞を示す。図１４Ｂは、単球（ＣＤ１１ｂ＋）の相対的な数を示す。図１４Ｃは、炎症性マクロファージの相対的な数を示す。図１４Ｄは、好中球の相対的な数を示す。図１４Ｅ～１４Ｆは、Ｔ細胞集団の相対的な数を示す。図１４Ｅは、ＣＤ３＋Ｔ細胞の相対的な数を示す。図１４Ｆは、活性化されたＣＤ４（ＣＤ２５＋ＣＤ６９＋）Ｔ細胞の相対的な数を示す。

【００７６】

【図１５】図１５．ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路は、ＳＬＥのＮＺＢ／Ｗ　Ｆ１およびＢ６．Ｓｌｅ１ｙａａモデルにおいて活動性である。図１５Ａは、ＡＬＣＡＭ（尿クレアチニンレベルに正規化）が、疾患発症後（１２ヶ月）対疾患前（≦６ヶ月）のＮＺＢ／Ｗ　Ｆ１マウスにおいて増加することを示す。図１５Ｂは、ＡＬＣＡＭ（尿クレアチニンレベルに正規化）が、疾患発症後（６ヶ月）対疾患前（≦３ヶ月）のＢ６．Ｓｌｅｙ１ａａマウスにおいて増加することを示す。図１５Ｃは、２６週（約６ヶ月）から始まるＮＺＢ／ＷＦ１メスマウスの抗ｍＣＤ６による処置が、腎機能の重要な尺度であるタンパク尿を減少させることを示す。

【００７７】

本発明の詳細な記載

一般的な方法

本発明の実施は、特に反対に示されない限り、当業者の範囲内での分子生物学の従来の方法および組換えＤＮＡ技術を用い、それらの多くは、説明の目的で以下に記載される。かかる技術は、文献において完全に説明されている。例として、Sambrook, et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (3rd Edition, 2000); DNA Cloning: A Practical Approach, vol. I & II (D. Glover, ed.); Oligonucleotide Synthesis (N. Gait, ed., 1984); Oligonucleotide Synthesis: Methods and applications (P. Herdewijn, ed., 2004); Nucleic Acid Hybridization (B. Hames & S. Higgins, eds., 1985); Nucleic Acid Hybridization: Modern applications (Buzdin and Lukyanov, eds., 2009); Transcription and Translation (B. Hames & S. Higgins, eds., 1984); Animal Cell Culture (R. Freshney, ed., 1986); Freshney, R.I. (2005) Culture of Animal Cells, a Manual of Basic Technique, 5th Ed. Hoboken NJ, John Wiley & Sons; B. Perbal, A Practical Guide to Molecular Cloning (3rd Edition 2010); Farrell, R., RNA Methodologies: A Laboratory Guide for Isolation and Characterization (3rd Edition 2005). Poly(ethylene glycol), Chemistry and Biological Applications, ACS, Washington, 1997; Veronese, F., and J.M. Harris, Eds., Peptide and protein PEGylation, Advanced Drug Delivery Reviews, 54(4) 453-609 (2002); Zalipsky, S., et al., “Use of functionalized Poly(Ethylene Glycols) for modification of polypeptides” in Polyethylene Glycol Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applicationsを参照。上記の刊行物は、本出願の出願日より前のそれらの開示のためにのみ提供されている。本明細書のいかなるものも、本発明が先行発明のためにかかる開示に先行する権利がないことを認めるものと解釈されるべきではない。

【００７８】

定義

別様に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本

発明が属する当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと同様または同等の任意の方法および材料が本発明の実施または試験において使用され得るが、好ましい方法および材料が記載されている。本発明の目的のために、以下の用語が以下に定義される。

【００７９】

冠詞「a」および「an」は、本明細書では、冠詞の文法的な目的語の１つまたは複数（すなわち、少なくとも１つ）を指すために使用される。一例として、「an element」は、１つの要素または複数の要素を意味する。

【００８０】

本開示において用語「および／または」は、別様に明記されない限り、「および」または「または」のいずれかを意味するために使用される。

【００８１】

用語「例として」は、本明細書では「例えば」を意味するために使用され、記載されたステップまたは要素またはステップまたは要素の群を含むことを意味するが、他のステップまたは要素またはステップまたは要素の群を排除しないことを意味すると理解される。

【００８２】

「約」は、参照分量、レベル、値、数、頻度、パーセンテージ、寸法、サイズ、量、重量または長さに対して、３０、２５、２０、１５、１０、９、８、７、６、５、４、３、２または１％まで変化する分量、レベル、値、数、頻度、パーセンテージ、寸法、サイズ、量、重量または長さを意味する。

【００８３】

用語「投与すること」は、本明細書に使用されるとき、化合物などの物質（例として、医薬化合物、または抗原などの他の剤）を対象に移動、送達、導入、または輸送する任意の方法を指す。投与の方法は、経口投与、局所接触、静脈内、腹腔内、筋肉内、鼻腔内、または皮下投与を含む。１以上の治療剤などのさらなる物質と「組み合わせた」投与は、任意の順序での同時（併用）および連続的な投与を含む。

【００８４】

用語「結合パートナー」は、本明細書に使用されるとき、剤が核酸分子、ペプチド、タンパク質または糖類、多糖類または脂質と、一般的に非共有結合を介して複合体を形成することを可能にするのに十分な相互作用を通じて、ＤＮＡまたはｍＲＮＡ分子を含むＲＮＡ分子などの核酸分子、ならびにペプチド、タンパク質、糖類、多糖類または脂質に結合し得る分子、とりわけポリマー分子などの物質を指す。いくつかの態様において、結合パートナーは、ＰＮＡ分子である。いくつかの態様において、結合パートナーは、免疫グロブリンまたは以下に定義されるような免疫グロブリン様機能を有するタンパク質性結合分子である。いくつかの態様において、結合パートナーは、アプタマーである。いくつかの態様において、結合パートナーは、特定の標的に特異的である。いくつかの態様において、結合パートナーは、複数の結合部位を含み、各結合部位は、特定の標的に特異的である。実例として、結合パートナーは、２つの結合部位を有する免疫グロブリン様機能を有するタンパク性剤であり得る。それは、例えば、抗体の抗原結合性フラグメントであり得る。それは、例えば、二重特異性の一本鎖二重特異性抗体などの二重特異性の二重特異性抗体であり得る。

【００８５】

用語「担体」は、本開示において使用されるとき、担体、賦形剤、および希釈剤を含み、対象のある臓器または体の一部から対象の別の臓器または体の一部へ医薬品を運搬または輸送することに関わる、液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒または封入材料などの材料、組成物またはビヒクルを意味する。

【００８６】

用語「キメラ抗体」は、本明細書に使用されるとき、複数の種からの配列を含む免疫グロブリンポリペプチドまたはドメイン抗体を指す。キメラ抗体では、重鎖または軽鎖は、ヒトなどのある種からの可変領域配列およびマウスなどの別の種からの定常領域配列を含み

得る。一例として、「キメラ抗体」は、別の分子、例えば、ヒト抗体に由来する定常ドメインに融合された、ラットまたはマウス抗体などの動物抗体に由来する可変領域を有する免疫グロブリンであり得る。用語「キメラ抗体」は、以下の抗体を含むことを意図する：（ｉ）重鎖はキメラであるが、軽鎖は１つの種のみからのＶおよびＣ領域を含む；（ｉｉ）軽鎖はキメラであるが、重鎖は１つの種のみからのＶおよびＣ領域を含む；および（ｉｉｉ）重鎖および軽鎖の両方がキメラである。

【００８７】

「有効量」は、化合物に関連して使用されるとき、所望される応答を引き出すのに必要な、抗ＣＤ６抗体（例として、ＥＱ００１）などの化合物の量である。いくつかの態様において、所望される応答は、（例として、対象における）生物学的応答である。いくつかの態様において、化合物（例として、抗ＣＤ６抗体）は、対象において生物学的応答をもたらすために有効量で対象に投与され得る。いくつかの態様において、有効量は「治療有効量」である。

【００８８】

用語「治療有効量」および「治療用量」は、本明細書では互換的に使用され、抗ＣＤ６抗体（例として、ＥＱ００１）などの化合物の量を指し、これは、本明細書に記載の対象における疾患または障害を処置するための対象への投与後に有効である。

【００８９】

用語「予防的有効量」は、本明細書では、本明細書に記載の対象における疾患または障害の発病を予防または遅延させるために、対象への投与後に有効である抗ＣＤ６抗体（例として、ＥＱ００１）などの化合物の量を指すために使用される。

【００９０】

この点に関し、「ヒト化抗体」は、本明細書に使用されるとき、ヒト抗体の構造要素および非ヒト抗体の抗原結合部位を含む免疫グロブリンポリペプチドまたはドメイン抗体である。「ヒト化抗体」は、それらが由来する非ヒト抗体からの最小数の残基を含む。例えば、それらは、非ヒト抗体のＣＤＲ領域のみ、または非ヒト抗体の超可変領域を構成するそれらの残基のみを含み得る。それらはまた、非ヒト抗体の構造を模倣するために、または立体障害を最小限にするために必要な残基など、非ヒトポリペプチドの可変領域の外側からのある残基を含み得る。典型的には、ヒト化抗体は、ヒトフレームワーク、非ヒト抗体からの少なくとも１つのＣＤＲを含み、存在する任意の定常領域は、ヒト免疫グロブリン定常領域と実質的に同一、すなわち、少なくとも約８５～９０％（少なくとも９５％など）同一である。ゆえに、いくつかの場合において、おそらくＣＤＲを除いて、ヒト化免疫グロブリンのすべての部分が、１以上のネイティブなヒト免疫グロブリン配列の対応する部分と実質的に同一である。加えて、ヒト化抗体は、ヒトまたは非ヒト抗体のいずれにも対応しない残基を含み得る。

【００９１】

本明細書に使用されるとき、用語「抗体フラグメント」は、全長形態以外の任意の形態の抗体を指す。本明細書の抗体フラグメントは、全長抗体内に存在するより小さな構成要素である抗体、および操作された抗体を含む。抗体フラグメントは、Ｆｖ、Ｆｃ、Ｆａｂ、および（Ｆａｂ’）２、一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）、二重特異性抗体、三重特異性抗体、四重特異性抗体、二機能性ハイブリッド抗体、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、ＣＤＲ３、ＣＤＲの組み合わせ、可変領域、フレームワーク領域、定常領域、重鎖、軽鎖、代替スキャフォールド非抗体分子、および二重特異性抗体を含むが、これらに限定されない。特に明記しない限り、用語「抗体（単数）」または「抗体（複数）」を使用する陳述および請求項は、具体的に言うと「抗体フラグメント（単数）」および「抗体フラグメント（複数）」を含み得る。

【００９２】

用語「ＶＨ」は、本明細書では、抗体の可変重鎖を示すために使用される。

【００９３】

用語「ＶＫ」は、本明細書では、抗体の可変軽鎖を示すために使用される。

【００９４】
抗体に関する用語「抗原結合性フラグメント」は、親全長抗体が結合する抗原に対する結合親和性を保持する任意の抗体フラグメントを指し、抗原結合性フラグメントは、Ｆｖ、Ｆａｂ、（Ｆａｂ’）２、ｓｃＦｖ、二重特異性抗体、三重特異性抗体、四重特異性抗体、二機能性ハイブリッド抗体、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、ＣＤＲ３、ＣＤＲの組み合わせ、可変領域、重鎖、軽鎖、および二重特異性抗体を含むが、これらに限定されない。
【００９５】
本明細書全体を通して、文脈が別段の定めをしない限り、語「含む（comprise）」、「含む（comprises）」および「含む（comprising）」は、記載されたステップまたは要素またはステップまたは要素の群を含むことを意味するが、他のステップまたは要素またはステップまたは要素の群を排除しないことを意味すると理解される。「からなる（consisting of）」は、句「からなる（consisting of）」に続くものを含み、これに限定されることを意味する。よって、句「からなる（consisting of）」は、列挙された要素が必要または必須であり、他の要素が存在しない可能性があることを示す。「本質的にからなる（consisting essentially of）」は、句の後に列挙された任意の要素を含むことを意味し、列挙された要素について本開示で特定された活性または作用に干渉または寄与しない他の要素に限定されることを意味する。よって、句「本質的にからなる（consisting essentially of）」は、列挙された要素が必要または必須であるが、他の要素は任意であり、それらが列挙された要素の活性または作用に重大な影響を与えるかどうかに応じて存在する場合と存在しない場合があることを示す。
【００９６】
用語「調節する」は、「増加する」、「増強する」または「刺激する」、ならびに「減少する」または「低減する」を含み、典型的には、対照と比較して、統計的に有意または生理学的に有意な量である。「増加した」、「刺激された」または「増強された」量は、典型的には「統計的に有意な」量であり、組成物なし（例として、本発明の抗ＣＤ６抗体のいずれも存在しない）または対照組成物、試料または試験対象によって産生される量の１．１、１．２、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、または３０倍以上（例として、５００、１０００倍）（その間および１より大きいもののすべての整数および小数点を含む、例として、１．５、１．６、１．７、１．８など）の増加を含み得る。「減少した」または「低減した」量は、典型的には「統計的に有意な」量であり、組成物なし（剤または化合物の不在）または対照組成物によって産生される量の１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または１００％（その間にあるすべての整数を含む）の減少を含み得る。
【００９７】
用語「ポリペプチド」および「タンパク質」は、本明細書では互換的に使用され、アミノ酸残基のポリマー、およびそのバリアントおよび合成類似体を指す。よって、これらの用語は、１以上のアミノ酸残基が、対応する天然に存在するアミノ酸の化学的類似体などの合成の天然に存在しないアミノ酸であるアミノ酸ポリマー、ならびに天然に存在するアミノ酸ポリマーに適用される。
【００９８】
「対象」または「患者」は、本明細書に使用されるとき、抗ＣＤ６抗体またはその抗原結合性フラグメントで処置または診断され得る、症状を示す、または症状を呈するリスクがある任意の動物を含む。好適な対象（患者）は、好ましくは、ヒトの患者を含む。好適な対象は、実験動物（マウス、ラット、ウサギ、またはモルモットなど）、家畜（ブタ、ウマ、ウシなど）、および飼育動物またはペット（ネコまたはイヌなど）も含む。霊長目の非ヒト動物（サル、チンパンジー、ヒヒ、アカゲザルなど）も含まれる。様々な態様において、用語「対象」および「患者」は、互換的に使用される。
【００９９】

「実質的に」または「本質的に」は、ほぼ完全にまたは完全に、例えば、ある所与の分量の９５％以上を意味する。

【０１００】

「処置（treatment）」または「処置する（treating）」は、本明細書に使用されるとき、疾患または状態の症状または病理に対する任意の所望の効果を含み、処置される疾患または状態の１以上の測定可能なマーカーの最小限の変化または改善さえ含み得る。「処置（treatment）」または「処置する（treating）」は、必ずしも、疾患または状態、またはそれらに関連する症状の完全な根絶または治癒を示すものではない。この処置を受ける対象は、それを必要とする任意の対象である。臨床的改善の例示のマーカーは、当業者には明らかであろう。

【０１０１】

別様に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと同様または同等の任意の方法、組成物、試薬、細胞が本発明の実施または試験において使用され得るが、好ましい方法および材料が本明細書に記載されている。本明細書で引用される、特許および特許出願を含むがこれらに限定されないすべての刊行物および参照は、個々の刊行物または参照の各々が完全に記載されているものとして参照により本明細書に組み込まれることが具体的かつ個々に示されるかのように、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。本出願が優先権を主張する任意の特許出願もまた、刊行物および参照について上に記載の様式で、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１０２】

概要

本開示は、特定の処置（例として、ＥＱ００１および／またはＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路の別のインヒビターによる処置）の候補であると決定される対象のあるサブセットにおける炎症性または自己免疫疾患または障害（ＳＬＥまたはＬＮなど）を処置する方法に関する。いくつかの態様において、本開示は、本明細書に開示されるかまたは当該技術分野において知られている、活動性ＳＬＥ、ＬＮ、または別の炎症性または自己免疫疾患または障害を示す、および／または治療的介入に有利に応答する患者の可能性を示す、バイオマーカーとしての可溶性ＣＤ６タンパク質、可溶性ＡＬＣＡＭタンパク質、またはその両方の使用を提供する。本発明は、高可溶性ＣＤ６タンパク質、高可溶性ＡＬＣＡＭタンパク質、またはその両方の、活動性Ｔ細胞駆動性の炎症性または自己免疫疾患または障害（ＳＬＥまたはＬＮ）との相関に部分的に基づいている。炎症性または自己免疫疾患または障害（例として、ＳＬＥまたはＬＮ）を有する、または有すると疑われる患者からの試料（例として、尿試料）におけるこれらのマーカーの一方または両方の高発現は、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路を通じて増加したシグナリングを示し得、これは、次に異常なＴ細胞応答が活動性疾患の病理の根底にあり得ることを知らせる。

【０１０３】

ＣＤ６は、主としてヒトＴ細胞およびＢ細胞のサブセットによって、ならびにいくつかのＢ細胞慢性リンパ球性白血病およびニューロンによって発現される重要な細胞表面タンパク質である。ＣＤ６は、Ｉ型マクロファージのスカベンジャー受容体システインリッチドメイン（ＳＲＣＲ）に相同なドメインを少なくとも１つ有することによって特徴付けられるタンパク質の大きなファミリーのメンバーである。抗ＣＤ６モノクローナル抗体（ｍＡｂ）を使用する遮断研究は、ＣＤ６が胸腺上皮（ＴＥ）細胞とのＴ細胞接着相互作用を制御することによりＴ細胞の発達に重要な役割を果たすことを示唆する。

【０１０４】

追加の研究は、ＣＤ６がＴ細胞活性化において重要なアクセサリー分子として機能し得ることを示した。例えば、ある抗ＣＤ６ｍＡｂはＴ細胞に対して直接的に分裂促進的であるが［１、２］、他のものは抗ＣＤ３、抗ＣＤ２またはホルボール１２ミリスタート１３アセタート（ＰＭＡ）と併せてＴ細胞増殖を共刺激することができる［１、３、４］。Ｔ細

胞活性化におけるＣＤ６の役割のさらに追加の証拠は、ＣＤ６がＴ細胞活性化後にＳｅｒおよびＴｈｒ残基で高リン酸化され［５、６、７］、Ｔｙｒ残基でリン酸化される［８］ことを示す研究から得られる。これらおよび他の研究は、ＣＤ６を、Ｔ細胞活性化およびシグナル伝達の両方に影響を与える、ｉｎ　ｖｉｖｏでの未成熟および成熟Ｔ細胞機能の両方の重要なモジュレーターとして意味づける。

【０１０５】

成熟ＣＤ６タンパク質の細胞外ドメインは、３つのＳＲＣＲドメイン（以下、Ｄ１、Ｄ２、およびＤ３と呼ぶ）から構成される。Ｄ３は、膜近位ＳＲＣＲドメインに対応し、短い３３アミノ酸の茎（stalk）領域がこれに続く。これらの細胞外ドメインは、短い膜貫通ドメインとこれに続く可変長の細胞質ドメインを介して細胞膜に固定される［１３］。

【０１０６】

未知の起源のＣＤ６（ｓＣＤ６）の可溶性形態が、健康な個体からの血清において極めて低いレベル（ピコ／ナノモル濃度範囲）で循環することが報告されている［１４］。さらに、全身性炎症反応症候群［１５］および原発性シェーグレン症候群［１６］を有する個体では、ｓＣＤ６の上昇したレベルが観察されたが、これらの事象間の直接的な機構的および機能的関係性は欠如している。報告は、ｓＣＤ６がメタロプロテイナーゼのＡＤＡＭファミリーのメンバーのタンパク質分解作用を介して膜結合受容体の脱落によって形成されることを示唆する。さらに、Ｔ細胞生理学におけるｓＣＤ６の機能的役割はまだ知られていないが、ｉｎ　ｖｉｔｒｏの結果は、ｓＣＤ６がＴ細胞の活性化および免疫シナプスの成熟を阻害することを示唆しており、いくらかの研究者はｓＣＤ６がデコイ受容体として作用して炎症の部位の近くのバイスタンダーＴ細胞を不活性化すると仮定することを促す。

【０１０７】

ヒトＩｇＧ１定常ドメイン（ＣＤ６－Ｒｇｓ）に融合されたＣＤ６の選択された細胞外ドメインを含むＣＤ６－免疫グロブリン融合タンパク質を使用する研究は、「活性化白血球細胞接着分子」（ＡＬＣＡＭ）（ＣＤ１６６としても知られている）と呼ばれるＣＤ６リガンドの同定およびクローニングをもたらした［９、１０］。

【０１０８】

ＡＬＣＡＭは、免疫グロブリンスーパーファミリーのメンバーであり、５つの細胞外免疫グロブリンドメイン（２つのＮＨ２末端、膜遠位可変（Ｖ）型（Ｖ１、Ｖ２またはＤ１、Ｄ２）および３つの膜近位定常－（Ｃ２）Ｉｇ型フォールド）［Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３］、膜貫通領域、および短い細胞質尾部を含む、１００～１０５ｋＤのＩ型膜貫通糖タンパク質である。Ｎ末端ドメイン（Ｄ１）はリガンド結合にもっぱら関与するが、膜近位ドメイン（Ｃ２、Ｃ３またはＤ４、Ｄ５）は同種親和性相互作用に必要とされる。

【０１０９】

ＡＬＣＡＭは、膜近位ＳＲＣＲドメインに対応するＣＤ６のドメイン３へ結合する［１１］。

【０１１０】

Ｔ細胞調節におけるＣＤ６／ＡＬＣＡＭ相互作用の役割の研究は、この受容体－リガンド対が、胸腺上皮細胞へのＣＤ６発現細胞の接着を媒介することができることを示した［１０］。この証拠および他の証拠は、ＣＤ６／ＡＬＣＡＭ相互作用がＴ細胞の発達および活性化を調節するために重要であることを示唆する。

【０１１１】

その上、ＡＬＣＡＭの脱落も報告されており、ｓＣＤ６と同様に、プロセスはＡＤＡＭファミリーメタロプロテイナーゼ媒介性切断の産物であるように思われる。［１７］さらに、膀胱がんを有する患者の尿において脱落ＡＬＣＡＭの上昇したレベルが報告されており、それは生存の予後バイオマーカーとして役立つ可能性がある。［１８］その上、ある報告では、健康な患者と比較してＳＬＥ患者で上昇した尿ＡＬＣＡＭおよびＶＣＡＭが観察されたが、ＡＬＣＡＭは健康試料と比較して活動性腎試料ではそれほど高くはなく、これにより研究者はＶＣＡＭがより良好なマーカーであると結論付けた。［１９］

【０１１２】
ＣＤ６の機能的特徴付けは不完全なままであるが、抗ＣＤ６ｍＡｂは、Ｔ細胞およびＴ細胞前駆体の骨髄をパージするために臨床の場において成功裏に適用されてきた。これらの知見は、ＣＤ６がｉｎ　ｖｉｖｏでＴ細胞機能を調節する上で重要な役割を果たすという仮説をさらに支持する。ＣＤ６は、初期および後期のＴ細胞－抗原提示細胞（ＡＰＣ）の相互作用を媒介する免疫シナプスの一部であるとも報告されている。［１２］
【０１１３】
米国特許第６，３７２，２１５号は、ヒトＣＤ６（ｈＣＤ６）またはヒトＣＤ６茎ドメイン（ＣＤ６Ｓ）のＳＲＣＲドメイン３（Ｄ３）に特異的に結合し、活性化白血球細胞接着分子（ＡＬＣＡＭ）のＣＤ６への結合を阻害する抗体および他の結合剤を開示する。
【０１１４】
初期の刊行物および特許は、マウス抗ＣＤ６（ＩＯＲ－Ｔ１）モノクローナル抗体の配列およびＩＯＲ－Ｔ１をＴ１ｈ（ヒト化ＩＯＲ－Ｔ１）にヒト化するために実施されたアミノ酸改変を開示した。米国特許第５，７１２，１２０号およびそれに相当するＥＰ０６９９７５５は、マウスモノクローナル抗体をヒト化するための特定の方法およびＩＯＲ－Ｔ１およびＴ１ｈの配列を開示する。米国特許第６，５７２，８５７号およびその同等のＥＰ０８０７１２５は、ＩＯＲ－Ｔ１およびＴ１ｈ（ヒト化ＩＯＲ－Ｔ１）の配列を開示する。「モノクローナル抗体およびその方法」と題されたＰＣＴ／ＩＮ２００８／０００５６２は、ＮＳ０細胞における抗ＣＤ６抗体の産生を開示し、これは、本明細書に配列番号１および２として提供される重鎖および軽鎖配列を有する。この抗体のＩＮＮ名はイトリズマブである。イトリズマブは、マウス由来のＮＳ０細胞株およびチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞で産生され、本明細書では、ＣＨＯ細胞で産生されるときはその商品名ＥＱ００１で、ＮＳ０細胞で産生されるときはその商品名ＡＬＺＵＭＡｂで呼ばれる。ＥＱ００１（すなわち、ＣＨＯ細胞で産生されるイトリズマブ）は、当該技術分野において「Ｂｍａｂ－６００」としても知られている。本明細書の様々な態様において、我々は、その産生方法に関係なく、そのＩＮＮ名、イトリズマブによって抗体自体を指す。よって、用語イトリズマブは、本明細書に使用されるとき、その各々がイトリズマブと同じ配列を有するＡＬＺＵＭＡｂおよびＥＱ００１を含む。イトリズマブ（およびＥＱ００１／ＡＬＺＵＭＡｂ）の可変重（ＶＨ）および可変軽（ＶＫ）のアミノ酸配列は、それぞれ配列番号１および２として本明細書に提供される。イトリズマブ（およびＥＱ００１／ＡＬＺＵＭＡｂ）のＶＨおよびＶＫのヌクレオチド（ＤＮＡ）配列は、それぞれ配列番号３および４として本明細書に提供される。イトリズマブ（およびＥＱ００１／ＡＬＺＵＭＡｂ）ＶＨ　ＣＤＲ１～３のアミノ酸配列は、それぞれ配列番号５～７として提供される。イトリズマブ（およびＥＱ００１／ＡＬＺＵＭＡｂ）ＶＫ　ＣＤＲ１～３のアミノ酸配列は、それぞれ配列番号８～１０として提供される。
【０１１５】
ＣＤ６を標的とする抗体は、少なくとも部分的に、異常なＴ細胞活性によって引き起こされる広範囲の疾患および状態の治療として有望であることが示されている。例えば、ＰＣＴ／ＩＮ２００８／０００５６２は、ナイーブＴ細胞の増殖を阻害し、多発性硬化症、移植拒絶反応、リウマチ性関節炎、および乾癬を含む様々な炎症性障害を処置するためのイトリズマブの使用を開示する。実際、ＡＬＺＵＭＡｂは現在、乾癬の処置のためにインドで販売されている。さらに、ループスを処置するためのイトリズマブの使用は、ＰＣＴ／ＩＢ２０１７／０５６４２８に開示されている。しかしながら、これらの疾患の不均一性およびＴ細胞、Ｂ細胞、樹状細胞、単球、および好中球によって媒介される種々の疾患形態間を循環するそれらの傾向に起因して、これらの抗体の可能性をより完全に引き出すには、より的を絞った処置治療が必要である。
【０１１６】
現時点では、患者が抗ＣＤ６抗体（例として、ＥＱ００１）による処置またはより一般的にはＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路のインヒビターに有利に応答する可能性が最も高い時期を決定するためにバイオマーカー戦略は臨床的に用いられていない。

【０１１７】
結果的に、本開示のいくつかの側面は、対象（または全体を通して互換的に「患者」）が、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路阻害に感受性がある炎症性または自己免疫疾患を有するかどうかを同定するための方法を提供し、該方法は、対象が可溶性ＣＤ６タンパク質、可溶性ＡＬＣＡＭタンパク質、またはその両方の上昇したレベル（例として、尿試料などの対象から得られた生体試料における上昇したレベル）を示すかどうかを決定することを含む。いくつかの態様において、炎症性または自己免疫疾患は、神経炎症性疾患、炎症性腸疾患、炎症性肺疾患、炎症性腎臓疾患、および全身性炎症性疾患から選択される。いくつかの態様において、炎症性または自己免疫疾患は、炎症性腎臓疾患である。いくつかの態様において、炎症性腎臓疾患は、ＬＮ、ＩｇＡ腎症、抗好中球細胞質抗体関連糸球体腎炎、自己免疫（以前は特発性）膜性腎症、抗糸球体基底膜糸球体腎炎、およびＣ３腎症から選択される。特定の態様において、本開示は、かかる方法を提供し、ここで、該方法は、対象が、対象から（例として、対象の尿から）得られた試料における可溶性ＣＤ６タンパク質、可溶性ＡＬＣＡＭタンパク質、またはその両方のレベルに基づいて、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路阻害に対して感受性があるＬＮの形態を有するかどうかを同定する。可溶性ＣＤ６タンパク質、可溶性ＡＬＣＡＭタンパク質、またはその両方の（例として、それらの尿における）上昇したレベルを有することが見出されたＬＮ対象（またはより一般的にはＳＬＥまたは炎症性または自己免疫疾患の対象）は、活動性Ｔ細胞駆動性の疾患を有する可能性がより高い場合があり得る。その上、非活動性ＬＮを有することが知られている対象（またはより一般的には非活動性ＳＬＥまたは炎症性または自己免疫疾患の対象）からの試料（例として、尿）におけるこれらのマーカーの基礎濃度を分析し、次いで続いてこれらのマーカーのレベルに変化が経時的に（例として、数日、数ヶ月、数年の間に）生じるかどうかを分析することによって、これらのマーカーの増加の初期検出は、非活動性形態から活動性形態への疾患の初期移行相を知らせ得る。これにより、臨床医は、再活性化のその初期相で疾患の進行を阻止し、よって活動性の病状への末期の移行を抑制し得るＴ細胞遮断治療（および／または他の治療、例として免疫抑制剤）を投与することができる。以下でさらに議論されるように、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターは、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路を通じたシグナリングを遮断または減少させることができる任意の剤であり得る。かかるインヒビターは、これらに限定されないが、抗ＣＤ６抗体および抗ＡＬＣＡＭ抗体、ならびにそれらの抗原結合フラグメントを含む。特定の態様において、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターはイトリズマブである。ある特定の態様において、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターはＥＱ００１である。

【０１１８】
本開示のいくつかの側面は、炎症性または自己免疫疾患をＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターで処置するための方法を提供し、該方法は、以下を含む：炎症性または自己免疫疾患を有する、または有すると疑われる対象から得られた生体試料が、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを含むかどうかを決定すること；および生体試料が、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを含む場合、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを対象へ投与すること。いくつかの態様において、炎症性または自己免疫疾患は、神経炎症性疾患、炎症性腸疾患、炎症性肺疾患、炎症性腎臓疾患、および全身性炎症性疾患から選択される。いくつかの態様において、炎症性または自己免疫疾患は、炎症性腎臓疾患である。いくつかの態様において、炎症性または自己免疫疾患は、ループス腎炎、ＩｇＡ腎症、抗好中球細胞質抗体関連糸球体腎炎、自己免疫（以前は特発性）膜性腎症、抗糸球体基底膜糸球体腎炎、およびＣ３腎症から選択される。特定の態様において、本開示は、かかる方法を提供し、ここで、該方法は、ＬＮをＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターで処置するためのものであり、該方法は、以下を含む：ＬＮを有する、または有すると疑われる対象から得られた生体試料が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを含むかどうかを決定すること；および生体試料が、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを含む場合、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを対象へ投与すること。以下でさらに

議論されるように、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターは、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路を通じたシグナリングを遮断または減少させることができる任意の剤であり得る。かかるインヒビターは、これらに限定されないが、抗ＣＤ６抗体および抗ＡＬＣＡＭ抗体、ならびにそれらの抗原結合フラグメントを含む。特定の態様において、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターはイトリズマブである。ある特定の態様において、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターはＥＱ００１である。

【０１１９】

本開示のいくつかの側面は、炎症性または自己免疫疾患を有する対象を処置するためにＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを使用するための方法を提供し、該方法は、以下のステップを含む：対象が、上昇した可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質を示すかどうかを決定すること；および対象が、上昇した可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質を示す場合、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを対象へ投与すること。いくつかの態様において、炎症性または自己免疫疾患は、神経炎症性疾患、炎症性腸疾患、炎症性肺疾患、炎症性腎臓疾患、および全身性炎症性疾患から選択される。いくつかの態様において、炎症性または自己免疫疾患は、炎症性腎臓疾患である。いくつかの態様において、炎症性または自己免疫疾患は、ループス腎炎、ＩｇＡ腎症、抗好中球細胞質抗体関連糸球体腎炎、自己免疫（以前は特発性）膜性腎症、抗糸球体基底膜糸球体腎炎、およびＣ３腎症から選択される。特定の態様において、本開示は、ループス腎炎を有する対象を処置するためにＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路を使用するためのかかる方法を提供し、該方法は、以下のステップを含む：対象が、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを示すかどうかを決定すること；および対象が、可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを示す場合、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを対象へ投与すること。以下でさらに議論されるように、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターは、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路を通じたシグナリングを遮断または減少させることができる任意の剤であり得る。かかるインヒビターは、これらに限定されないが、抗ＣＤ６抗体および抗ＡＬＣＡＭ抗体、ならびにそれらの抗原結合フラグメントを含む。特定の態様において、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターはイトリズマブである。ある特定の態様において、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターはＥＱ００１である。

【０１２０】

本開示のいくつかの側面は、対象をＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターで処置するための方法を提供し、ここで、対象は炎症性または自己免疫疾患を有し、該方法は、以下のステップを含む：（Ａ）対象がＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター感受性の疾患を有するかどうかを以下：（ｉ）対象から生体試料を得ること、または得たこと；および（ｉｉ）試料が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを示すかどうかを決定するために、生体試料に対してアッセイを実施すること、または実施したことによって決定すること；および（Ｂ）対象が、上昇した可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質を有する場合、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを対象へ投与すること。いくつかの態様において、炎症性または自己免疫疾患は、神経炎症性疾患、炎症性腸疾患、炎症性肺疾患、炎症性腎臓疾患、および全身性炎症性疾患から選択される。いくつかの態様において、炎症性または自己免疫疾患は、炎症性腎臓疾患である。いくつかの態様において、炎症性または自己免疫疾患は、ループス腎炎、ＩｇＡ腎症、抗好中球細胞質抗体関連糸球体腎炎、自己免疫（以前は特発性）膜性腎症、抗糸球体基底膜糸球体腎炎、およびＣ３腎症から選択される。特定の態様において、本開示は、対象をＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターで処置するためのかかる方法を提供し、ここで、対象はループス腎炎を有し、該方法は、以下のステップを含む：（Ａ）対象がＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター感受性の疾患を有するかどうかを以下：（ｉ）対象から生体試料を得ること、または得たこと；および（ｉｉ）試料が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の上昇したレベルを示すかどうかを決定するために、生体試料に対してアッセイを実施すること、または実施したことによって決定すること；および（Ｂ）対象が、上昇した可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質を有する場合、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路イ

ンヒビターを対象へ投与すること。以下でさらに議論されるように、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターは、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路を通じたシグナリングを遮断または減少させることができる任意の剤であり得る。かかるインヒビターは、これらに限定されないが、抗ＣＤ６抗体および抗ＡＬＣＡＭ抗体、ならびにそれらの抗原結合フラグメントを含む。特定の態様において、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターはイトリズマブである。ある特定の態様において、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターはＥＱ００１である。

【０１２１】

本開示のいくつかの側面は、炎症性または自己免疫疾患を有する対象の予後を予測する方法を提供し、該方法は、以下のステップを含む：（ｉ）時間経過にわたって対象から複数の生体試料を得ること、または得たこと；および（ｉｉ）試料において存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの経時的な変化があるかどうかを決定するために、生体試料の各々に対してアッセイを実施すること、または実施したこと；ここで、（ａ）試料が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの経時的な増加を示す場合、次いで予後は不良であると決定される；（ｂ）試料が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの経時的な変化を示さない場合、次いで予後は中立であると決定される；および（ｃ）試料が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの経時的な減少を示す場合、次いで予後は良好であると決定される。時間経過は任意の好適な時間経過であり得る。いくつかの態様において、時間経過は、数日、数週間、数ヶ月、または数年の経過にわたって行われる。いくつかの態様において、炎症性または自己免疫疾患は、神経炎症性疾患、炎症性腸疾患、炎症性肺疾患、炎症性腎臓疾患、および全身性炎症性疾患から選択される。いくつかの態様において、炎症性または自己免疫疾患は、炎症性腎臓疾患である。いくつかの態様において、炎症性または自己免疫疾患は、ループス腎炎、ＩｇＡ腎症、抗好中球細胞質抗体関連糸球体腎炎、自己免疫（以前は特発性）膜性腎症、抗糸球体基底膜糸球体腎炎、およびＣ３腎症から選択される。特定の態様において、本開示は、ＬＮを有する対象の予後予測するためのかかる方法を提供し、該方法は、以下のステップを含む：時間経過にわたって対象から複数の生体試料を得ること、または得たこと；および（ｉｉ）試料において存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの経時的な変化があるかどうかを決定するために、生体試料の各々に対してアッセイを実施すること、または実施したこと；ここで、（ａ）試料が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの経時的な増加を示す場合、次いで予後は不良であると決定される；（ｂ）試料が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの経時的な変化を示さない場合、次いで予後は中立であると決定される；および（ｃ）試料が可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質のレベルの経時的な減少を示す場合、次いで予後は良好であると決定される。時間経過は任意の好適な時間経過であり得る。いくつかの態様において、時間経過は、数日、数週間、数ヶ月、または数年の経過にわたって行われる。かかる予後方法は、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを対象へ投与することをさらに含み得る。以下でさらに議論されるように、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターは、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路を通じたシグナリングを遮断または減少させることができる任意の剤であり得る。かかるインヒビターは、これらに限定されないが、抗ＣＤ６抗体および抗ＡＬＣＡＭ抗体、ならびにそれらの抗原結合フラグメントを含む。特定の態様において、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターはイトリズマブである。ある特定の態様において、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターはＥＱ００１である。

【０１２２】

本開示のいくつかの側面は、（ａ）対象からの試料において存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第１の濃度を決定すること；（ｂ）活動性炎症性または自己免疫疾患を有さない対照者、または対照者の集団からの同様の試料においてそれぞれ存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第２の濃度、または平均濃度を決定すること；および（ｃ）第１の濃度が第２の濃度よりも大きい場合、対象が活動性炎症性または自己免疫疾患を有すると決定することを含む、対象が活動性炎症性または

自己免疫疾患を有するかどうかを決定する方法を提供する。いくつかの態様において、炎症性または自己免疫疾患は、神経炎症性疾患、炎症性腸疾患、炎症性肺疾患、炎症性腎臓疾患、および全身性炎症性疾患から選択される。いくつかの態様において、炎症性または自己免疫疾患は、炎症性腎臓疾患である。いくつかの態様において、炎症性または自己免疫疾患は、ループス腎炎、ＩｇＡ腎症、抗好中球細胞質抗体関連糸球体腎炎、自己免疫（以前は特発性）膜性腎症、抗糸球体基底膜糸球体腎炎、およびＣ３腎症から選択される。特定の態様において、本開示は、（ａ）対象からの試料において存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第１の濃度を決定すること；（ｂ）活動性ループス腎炎を有さない対照者、または対照者の集団からの同様の試料においてそれぞれ存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第２の濃度、または平均濃度を決定すること；および（ｃ）第１の濃度が第２の濃度よりも大きい場合、対象が活動性腎炎を有すると決定することを含む、対象が活動性ループス腎炎を有するかどうかを決定するためのかかる方法を提供する。いくつかの場合において、分析される試料は尿試料である。いくつかの場合において、疾患が炎症性腎臓疾患（例として、ＬＮ）であるとき、分析される試料は尿試料である。決定する方法　対象が活動性炎症性または自己免疫疾患（例として、活動性ＬＮ）を有するかどうかを決定するかかる方法は、該方法によって患者が活動性炎症性または自己免疫疾患（例として、活動性ＬＮ）を有すると決定される場合、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを対象へ投与することをさらに含み得る。以下でさらに議論されるように、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターは、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路を通じたシグナリングを遮断または減少させることができる任意の剤であり得る。かかるインヒビターは、これらに限定されないが、抗ＣＤ６抗体および抗ＡＬＣＡＭ抗体、ならびにそれらの抗原結合フラグメントを含む。特定の態様において、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターはイトリズマブである。ある特定の態様において、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターはＥＱ００１である。

【０１２３】

本開示のいくつかの側面は、（ａ）対象からの第１の試料において存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第１の濃度を決定すること；ここで、第１の試料は、対象が非活動性ループス腎炎を有するときに対象から得られる；（ｂ）対象からの１以上の第２の試料において存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第２の濃度を決定すること；ここで、各第２の試料は、第１の試料が得られた後に対象から得られる；および（ｃ）可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第２の濃度が第１の濃度よりも大きい場合、対象が活動性ループス腎炎を有するか、または活動性腎炎に移行していると決定することを含む、対象が非活動性炎症性または自己免疫疾患から活動性炎症性または自己免疫疾患に移行したかどうかを決定する方法を提供する。いくつかの態様において、炎症性または自己免疫疾患は、神経炎症性疾患、炎症性腸疾患、炎症性肺疾患、炎症性腎臓疾患、および全身性炎症性疾患から選択される。いくつかの態様において、炎症性または自己免疫疾患は、炎症性腎臓疾患である。いくつかの態様において、炎症性または自己免疫疾患は、ループス腎炎、ＩｇＡ腎症、抗好中球細胞質抗体関連糸球体腎炎、自己免疫（以前は特発性）膜性腎症、抗糸球体基底膜糸球体腎炎、およびＣ３腎症から選択される。特定の態様において、本開示は、（ａ）対象からの第１の試料において存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第１の濃度を決定すること；ここで、第１の試料は、対象が非活動性ループス腎炎を有するときに対象から得られる；（ｂ）対象からの１以上の第２の試料において存在する可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第２の濃度を決定すること；ここで、各第２の試料は、第１の試料が得られた後に対象から得られる；および（ｃ）可溶性ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質の第２の濃度が第１の濃度よりも大きい場合、対象が活動性ループス腎炎を有するか、または活動性腎炎に移行していると決定することを含む、対象が非活動性ループス腎炎から活動性ループス腎炎へ移行したかどうかを決定するためのかかる方法を提供する。対象が非活動性炎症性または自己免疫疾患から活動性炎症性または自己免疫疾患に移行（例として、非活動性ＬＮから活動性ＬＮに移行）したかどうかを決定するかか

る方法は、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを対象へ投与することをさらに含み得る。以下でさらに議論されるように、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターは、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路を通じたシグナリングを遮断または減少させることができる任意の剤であり得る。かかるインヒビターは、これらに限定されないが、抗ＣＤ６抗体および抗ＡＬＣＡＭ抗体、ならびにそれらの抗原結合フラグメントを含む。特定の態様において、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターはイトリズマブである。ある特定の態様において、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターはＥＱ００１である。

【０１２４】

炎症性または自己免疫疾患

当業者に明らかであるように、いくつかの態様において、本明細書に開示のすべての方法は、任意の炎症性または自己免疫疾患に関連して用いられ得る。いくつかの態様において、炎症性または自己免疫疾患は、神経炎症性疾患、炎症性腸疾患、炎症性肺疾患、炎症性腎臓疾患、および全身性炎症性疾患から選択される。いくつかの態様において、炎症性または自己免疫疾患は、炎症性腎臓疾患である。いくつかの態様において、炎症性または自己免疫疾患は、ループス腎炎、ＩｇＡ腎症、抗好中球細胞質抗体関連糸球体腎炎、自己免疫（以前は特発性）膜性腎症、抗糸球体基底膜糸球体腎炎、およびＣ３腎症から選択される。

【０１２５】

試料

いくつかの態様において、本明細書に開示の方法のいずれか１つは、炎症性または自己免疫疾患を有する、または有すると疑われる対象から得られた試料に対して実施または利用され得る。例えば、いくつかの態様において、試料は、神経炎症性疾患、炎症性腸疾患、炎症性肺疾患、炎症性腎臓疾患、または全身性炎症性疾患を有する、または有すると疑われる対象から得ることができる。試料は、ループスを有する、または有すると疑われる対象から得ることができる。試料は、ＳＬＥを有する、または有すると疑われる対象から得ることができる。試料は、炎症性腎臓疾患を有する、または有すると疑われる対象から得ることができる。試料は、ＩｇＡ腎症、抗好中球細胞質抗体関連糸球体腎炎、自己免疫（以前は特発性）膜性腎症、抗糸球体基底膜糸球体腎炎、およびＣ３腎症から選択される炎症性腎臓疾患を有する、または有すると疑われる対象から得ることができる。試料は、ＬＮを有する、または有すると疑われる対象から得ることができる。

【０１２６】

本明細書に開示の方法で利用される試料は、任意の好適な供給源からのものであり得る。例えば、試料は、生検試料（例として、肝臓生検試料）であり得る。いくつかの好ましい場合において、試料は、非侵襲的または低侵襲的手順を介して入手可能であり得る。例えば、いくつかの場合において、試料は任意の体液から選択され得る。いくつかの場合において、試料は、血液、血清、尿、唾液、脳脊髄液（ＣＳＦ）、気管支肺胞洗浄液（ＢＡＬＦ）、および糞便のいずれか１つから選択され得る。ある好ましい態様において、試料は尿（例として、ＬＮを有する、または有すると疑われる対象からの尿）である。

【０１２７】

ある態様において、最適な試料供給源は、対象が有する、または有すると疑われる炎症性または自己免疫疾患のタイプによって決定される。例えば、ある態様において、炎症性または自己免疫疾患は炎症性腎臓疾患であり、試料は尿である。ある態様において、炎症性または自己免疫疾患は神経炎症性疾患であり、試料はＣＳＦである。ある態様において、炎症性または自己免疫疾患は炎症性腸疾患であり、試料は糞便である。ある態様において、炎症性または自己免疫疾患は炎症性肺疾患であり、試料は唾液またはＢＡＬＦである。ある態様において、炎症性または自己免疫疾患は全身性炎症性疾患であり、試料は血液または血清である。

【０１２８】

いくつかの場合において、例として、経時的に対象の可溶性ＣＤ６および／または可溶性ＡＬＣＡＭのレベルをモニタリングするために、単一の対象から複数の試料を収集するこ

とが有用であり得る。かかる場合において、試料の収集を分離する時間は厳密に定義されておらず、最良のコースは、周知の手順に従って臨床医によって決定され得る。例えば、試料は、数日、数週間、数ヶ月、または数年の時間経過にわたって収集され得る。時間経過にわたる試料における可溶性ＣＤ６および／または可溶性ＡＬＣＡＭの観察されたレベルの減少または増加は、活動性状態から非活動性状態へ、または非活動性状態から活動性状態への疾患（例として、炎症性または自己免疫疾患、例として、ＬＮなど）の進行について知らせ得る。時間経過にわたる試料における可溶性ＣＤ６および／または可溶性ＡＬＣＡＭの観察されたレベルの変化は、患者の疾患の予後について知らせ得る。その上、炎症性または自己免疫疾患（例として、ＬＮ）の活性に対する治療剤の効果が観察されるかどうかを決定するために、時間経過にわたる試料における可溶性ＣＤ６および／または可溶性ＡＬＣＡＭの観察されたレベルの変化は、治療剤、例として、本明細書に開示のＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターまたはステロイドまたは免疫抑制薬の投与の前後にモニタリングされ得る。例えば、時間経過にわたる試料における可溶性ＣＤ６および／または可溶性ＡＬＣＡＭの観察されたレベルの変化は、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路を通じたシグナリングを遮断または減少させることができる任意の剤の投与の前後にモニタリングされ得る。いくつかの場合において、時間経過にわたる試料における可溶性ＣＤ６および／または可溶性ＡＬＣＡＭの観察されたレベルの変化は、抗ＣＤ６抗体、抗ＡＬＣＡＭ抗体、ならびにかかる抗体の抗原結合フラグメント、またはそれらの組み合わせから選択されるＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターの投与の前後にモニタリングされ得る。特定の態様において、時間経過にわたる試料における可溶性ＣＤ６および／または可溶性ＡＬＣＡＭの観察されたレベルの変化は、イトリズマブの投与の前後にモニタリングされ得る。ある特定の態様において、時間経過にわたる試料における可溶性ＣＤ６および／または可溶性ＡＬＣＡＭの観察されたレベルの変化は、ＥＱ００１の投与の前後にモニタリングされ得る。いくつかの態様において、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターおよび／またはステロイドまたは免疫抑制薬の投与は、時間経過にわたる対象の試料における可溶性ＣＤ６および／または可溶性ＡＬＣＡＭの検出されたレベルの減少をもたらす。いくつかの態様において、かかる減少は、治療が有効であり、活動性疾患（例として、活動性炎症性または自己免疫疾患、例として、活動性ＬＮなど）が非活動性状態に移行している、または非活動性状態に移行したことを示す。

【０１２９】

検出方法

本明細書に開示の方法で検出される可溶性ＣＤ６タンパク質は、全長ＣＤ６タンパク質またはＣＤ６タンパク質のフラグメントであり得る。ＣＤ６タンパク質のフラグメントは、ＣＤ６タンパク質の細胞外部分、またはそのフラグメントであり得る。可溶性ＣＤ６の任意の検出可能な部分は、現在開示されている方法に従って検出の標的とされ得る。

【０１３０】

本明細書に開示の方法で検出される可溶性ＡＬＣＡＭタンパク質は、全長ＡＬＣＡＭタンパク質またはＡＬＣＡＭタンパク質のフラグメントであり得る。全長ＡＬＣＡＭタンパク質のフラグメントは、ＡＬＣＡＭタンパク質の細胞外部分、またはそのフラグメントであり得る。可溶性ＡＬＣＡＭの任意の検出可能な部分は、現在開示されている方法に従って検出の標的とされ得る。

【０１３１】

本明細書に開示の方法で検出される可溶性ＣＤ６タンパク質または可溶性ＡＬＣＡＭタンパク質は、当該技術分野において知られている、または本明細書に開示の任意の手段によって検出され得る。多数のタンパク質検出方法が当該技術分野において知られており、本方法での使用に好適である。例えば、決して限定されないが、可溶性ＣＤ６タンパク質または可溶性ＡＬＣＡＭタンパク質は、シングルプレックスＥＬＩＳＡ；マルチプレックスＥＬＩＳＡ、ＦＡＣＳをベースとした検出によるビーズベースの免疫捕獲；ＥＬＩＳＡベースの検出によるビーズベースの免疫捕獲；化学発光ベースの検出によるビーズベースの免疫捕獲；メソスケール診断（ＭＳＤ）；ウェスタンブロット、定量的ウェスタンブロッ

ト；高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）；質量分析；およびそれらの組み合わせによって検出される。かかる方法は、当該技術分野において知られている。

【０１３２】

可溶性ＣＤ６タンパク質または可溶性ＡＬＣＡＭタンパク質の検出は定性的であり得る。

【０１３３】

可溶性ＣＤ６タンパク質または可溶性ＡＬＣＡＭタンパク質の検出は定量的であり得る。定量的な検出は、可溶性ＣＤ６タンパク質または可溶性ＡＬＣＡＭタンパク質の検出されたレベルを、それぞれ既知分量の可溶性ＣＤ６タンパク質または可溶性ＡＬＣＡＭタンパク質と比較することを含み得る。かかる比較は標準曲線を利用し得る。標準曲線の作成および未知の試料におけるタンパク質の量を定量化するためのかかる曲線の使用は当該技術分野においてルーチンであり、かかる方法は当業者に明らかであり、試料における可溶性ＣＤ６タンパク質または可溶性ＡＬＣＡＭタンパク質の未知の濃度の検出されたレベルを、既知の濃度の可溶性ＣＤ６タンパク質または可溶性ＡＬＣＡＭタンパク質（またはそのフラグメント）の標準的な対照試料の段階希釈の検出されたレベルと比較することを含み得るがこれに限定されない。

【０１３４】

いくつかの態様において、可溶性ＣＤ６および／または可溶性ＡＬＣＡＭの検出は、試料（単数または複数）における可溶性ＣＤ６および／または可溶性ＡＬＣＡＭの測定された濃度値を決定し、測定された値を閾値と比較することをさらに含み、ここで、可溶性ＣＤ６および／または可溶性ＡＬＣＡＭの「活動性」または「非活動性」レベルのいずれかが同定される。いくつかの態様において、前記方法は、体液試料が対象から得られる時間から１８０日以内に関心のある事象が多かれ少なかれ生じる可能性のある可能性、リスク、または確率を割り当てる。いくつかの態様において、割り当てられた可能性、リスク、または確率は、１８ヶ月、１２０日、９０日、６０日、４５日、３０日、２１日、１４日、７日、５日、９６時間、７２時間、４８時間、３６時間、２４時間、または１２時間以下を含むが、これらに限定されない期間内に生じる関心のある事象に関する。代替的に、体液試料が対象から得られる時間の０時間にリスクを割り当てることは、現在の状態（例として、活動性または非活動性の炎症性または自己免疫疾患）の診断と同等である。

【０１３５】

診断閾値を選択することは、とりわけ、疾患の確率、異なる試験閾値での真および偽の診断の分布、および診断に基づく処置（または処置の失敗）の結果の推定を考慮することを伴う。例えば、高度に効果的で低レベルのリスクを有する特定のＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター（例として、ＥＱ００１）の投与を考慮するとき、臨床医は実質的な診断の不確実性を受け入れることができるため、試験はほとんど必要ない。他方、処置の選択肢の効果が低く、リスクが高い事態では、臨床医はより高度な診断の確実性をしばしば必要とする。よって、コスト／利益分析は、診断閾値の選択に関係する。

【０１３６】

いくつかの態様において、本発明は、生体試料（例として、尿）におけるＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭポリヌクレオチドの検出を提供する。例えば、前記方法は、いくつかの態様において、ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭのｍＲＮＡ発現の検出を伴い得る。

【０１３７】

試料におけるポリヌクレオチドのレベルの検出は、技術水準において既知の任意の方法によって実施され得る。例えば、検出方法は、プローブおよびその相補的な標的が相補的な塩基を対形成することによって安定したハイブリッド二重鎖を形成し得る条件下で、プローブと標的ＣＤ６またはＡＬＣＡＭ核酸との間の接触による核酸のハイブリダイゼーションを伴い得る。核酸ハイブリダイゼーション方法は当該技術分野において周知である。プローブは蛍光分子で標識され得る。ハイブリダイズした核酸は、試料の核酸およびプローブの１以上の標識を検出することによって検出される。標識は、当業者に既知の任意の方法によって組み込まれ得る。一般的に使用される標識タグは、ビオチン、蛍光分子、放射性分子、発色基質、化学発光マーカー、酵素などを含むが、これらに限定されない。核酸

をビオチン化するための方法は、蛍光分子および放射性分子をオリゴヌクレオチドおよびヌクレオチドに導入するための方法と同様に、当該技術分野において周知である。

【０１３８】

ＡＬＣＡＭおよびＣＤ６のｍＲＮＡレベルは、逆転写（ＲＴ）ＰＣＲおよび定量的ＲＴ－ＰＣＲ（ＱＲＴ－ＰＣＲ）またはリアルタイムＰＣＲ方法によって決定され得る。ＲＴ－ＰＣＲおよびＱＲＴ－ＰＣＲの方法は当該技術分野において周知である。

【０１３９】

いくつかの態様において、ＣＤ６またはＡＬＣＡＭのｍＲＮＡのレベルは、定量的な配列決定技術、例として定量的な次世代配列技術によって測定され得る。核酸配列を配列決定する方法は、当該技術分野において周知である。手短に言えば、対象から得られた試料は、標的遺伝子配列に隣接する一本鎖核酸配列に対して特異的にハイブリダイズする１以上のプライマーと接触させることができ、相補鎖が合成される。いくつかの次世代の技術において、アダプター（二本鎖または一本鎖）が試料における核酸分子にライゲーションされ、アダプターまたはアダプター互換プライマーから合成が進行する。いくつかの関連技術において、配列は、例として、プローブのハイブリダイゼーションの場所およびパターンを決定するか、センサーを通過する際の単一分子の１以上の特徴（例として、核酸分子がナノ細孔を通過するときの電界の調節）を測定するによって決定され得る。配列決定の例示の方法は、サンガー配列決定、ジデオキシ鎖終止、４５４配列決定、ＳＯＬｉＤ配列決定、ポロニー配列決定、イルミナ配列決定、イオントレント配列決定、ハイブリダイゼーションによる配列決定、ナノ細孔配列決定、ヘリオスコープ配列決定、単一分子リアルタイム配列決定、ＲＮＡＰ配列決定などを含むが、これらに限定されない。これらの配列決定方法を実施するための方法およびプロトコルは、当該技術分野において知られている。例として、"Next Generation Genome Sequencing" Ed. Michal Janitz, Wiley- VCH; "High- Throughput Next Generation Sequencing" Eds. Kwon and Ricke, Humanna Press, 2011; and Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (4 ed.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., USA (2012) を参照。これらは、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【０１４０】

特定の態様において、ＣＤ６またはＡＬＣＡＭのｍＲＮＡ（例として、ＬＮを有することが知られている、または疑われる人からの尿試料から単離された細胞において存在するｍＲＮＡ）は、ＲＮＡ配列決定（ＲＮＡ－Ｓｅｑ）によって検出され得る。ＲＮＡ配列決定。全トランスクリプトームショットガン配列決定（ＷＴＳＳ）とも呼ばれるＲＮＡ－ｓｅｑ（ＲＮＡ配列決定）は、当該技術分野において周知である技術である。それは次世代の配列決定（ＮＧＳ）の能力を利用して、所与の時点でのゲノムからのＲＮＡの存在および分量のスナップショットを明らかにする。細胞のトランスクリプトームは動的であり、静的ゲノムとは反対に、それは継続的に変化する。次世代の配列決定の最近の開発は、ＤＮＡ配列の増加した塩基被覆率（coverage）、ならびにより高い試料スループットを可能にする。これは、細胞におけるＲＮＡ転写産物の配列決定を容易にし、代替の遺伝子スプライシング転写産物、転写後変化、遺伝子融合、変異／ＳＮＰ、および遺伝子発現の変化を調べる能力を提供する。ＲＮＡ－Ｓｅｑは、ｍＲＮＡ転写産物に加えて、ＲＮＡの種々の集団を調べて、全ＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ、ｔＲＮＡなどの低分子ＲＮＡ、およびリボソームプロファイリングを含み得る。ＲＮＡ－Ｓｅｑは、エキソン／イントロン境界を決定し、以前に注釈が付けられた５’および３’遺伝子境界を検証または修正するためにも使用され得る。ＮＧＳに先立ち、トランスクリプトミクスおよび遺伝子発現の研究は、以前は標的配列の一致をプローブする数千のＤＮＡ配列を含む発現マイクロアレイによってなされ、発現されているすべての転写産物のプロファイルを利用可能なものとした。かかるマイクロアレイはまた、ＣＤ６またはＡＬＣＡＭのｍＲＮＡ発現を検出するために使用され得、遺伝子発現の連続分析（ＳＡＧＥ）であり得、これらの技術の各々は、当該技術分野において周知である。

【０１４１】
ポリヌクレオチドおよびリボ核酸（ＲＮＡ）分子は、当該技術分野において周知である多数の手順のいずれかを使用して、特定の生体試料（例として、腎臓生検または尿試料から得られた細胞）から単離され得る。選ばれた特定の単離手順は、特定の生体試料に適切である。例えば、凍結融解およびアルカリ溶解手順は、固体材料から核酸分子を得るのに有用であり得る。熱およびアルカリ溶解手順は、尿から核酸分子を得るのに有用であり得る。プロテイナーゼＫ抽出は、血液から核酸を得るのに使用され得る（Roiff, A et al. PCR: Clinical Diagnostics and Research, Springer (1994)）。
【０１４２】
閾値
好適な閾値は様々な方法で決定され得る。例えば、活動性ＬＮの診断に推奨される１つの診断閾値は、正常な集団において測定された可溶性ＣＤ６および／または可溶性ＡＬＣＡＭ濃度の９７．５パーセンタイルに診断閾値を設定し得る。診断閾値を決定するための別の方法は、同じ患者からの連続試料を測定することを含み得、ここで、以前の「ベースライン」結果は、バイオマーカーレベルの時間的変化をモニタリングするために使用される。集団研究は閾値を選択するためにも使用され得る。例えば、受信者動作特性（「ＲＯＣ」）分析は、「罹患」亜集団と「非罹患」亜集団を区別するための閾値を選択するためにしばしば使用される。予測力は、偽陽性（すなわち、例えば、人試験が陽性であるが、実際には疾患を有さないとき）および偽陰性（すなわち、例えば、人試験が陰性であり、健康であることを示唆するが、実際には疾患を有するとき）の発生のバランスを取る。ＲＯＣ曲線を描くために、決定閾値が絶え間なく変化するとき、真陽性率（ＴＰＲ）および偽陽性率（ＦＰＲ）が決定される。ＴＰＲは感受性と同等であり、ＦＰＲは（１－特異性）に等しいため、ときにはＲＯＣグラフは感受性対（１－特異性）プロットと呼ばれる。完全な試験は１．０のＲＯＣ曲線下面積を有する。ランダム試験は０．５の面積を有する。閾値は、大抵、特異性値と感受性値を合計することによって決定される、許容し得るレベルの特異性および感受性を提供するように選択される。その結果として、計算された閾値が大きいほど、分析下の特定のアッセイ測定の予測力が大きくなる。
【０１４３】
この文脈において、「罹患」は、１つの特徴（例として、活動性炎症性または自己免疫疾患または状態の存在または何らかの予後の発生）を有する集団を指すことを意味し、「非罹患」は、同じ特徴（例として、非活動性炎症性または自己免疫疾患または状態の存在）を欠如する集団を指すことを意味する。
【０１４４】
単一の決定閾値はかかる方法の最も単純な適用であるが、複数の決定閾値が使用され得る。例えば、第１の閾値より下では、疾患の不在は比較的高い信頼性で割り当てられ得、第２の閾値より上では、疾患の存在もまた比較的高い信頼性で割り当てられ得る。２つの閾値の間は不確定と考えられ得る。これは、本質的に例示のものに過ぎない。
【０１４５】
閾値比較に加えて、アッセイ測定を患者分類（例として、疾患の発生または非発生、予後の可能性など）に相関させるための他の方法は、決定ツリー、ルールセット、ベイジアン方法、およびニューラルネットワーク方法を含むが、これらに限定されない。これらの方法は、対象または患者が複数の分類のうちの１つの分類に属する程度を表す確率値を生成し得る。
【０１４６】
ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター
いくつかの態様において、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路を阻害することができる任意の剤は、本明細書に開示の方法において利用されるＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターとしての使用に好適である。
【０１４７】
ある側面において、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターは抗ＣＤ６抗体である。抗ＣＤ

６抗体は当該技術分野において知られており、本明細書に開示されている。本明細書に開示の抗ＣＤ６抗体のいずれか１以上は、本明細書に開示の方法のいずれか１つにおいて使用され得る。例えば、ある好ましい場合において、抗ＣＤ６抗体はＥＱ００１である。

【０１４８】

ある側面において、抗ＣＤ６抗体は、ＣＤ６へ結合し、Ｔ細胞におけるＣＤ６媒介下流シグナリングを遮断する任意の抗体であり得る。例えば、抗ＣＤ６モノクローナル抗体（ｍＡｂ）を使用する遮断研究は、ＣＤ６が胸腺上皮（ＴＥ）細胞とのＴ細胞接着相互作用を制御することによってＴ細胞の発達に重要な役割を果たすことを示唆する（Patel et al., J. Exp. Med. (1995) 181:1563-1568）。追加の研究は、ＣＤ６がＴ細胞活性化において重要なアクセサリー分子として機能し得ることを示した。例えば、ある抗ＣＤ６ｍＡｂはＴ細胞に対して直接的に分裂促進的であるが（Gangemi et al., J. Immunol. (1989) 143:2439; Bott et al., Int. Immunol. (1993) 7:783）、他のものは抗ＣＤ３、抗ＣＤ２またはＰＭＡと併せてＴ細胞増殖を共刺激することができる（Gangemi et al., J. Immunol. (1989) 143:2439; Morimoto et al., J. Immunol. (1988) 140:2165-2170; Osorio et al., Cell. Immunol. (1994) 154:23）。Ｔ細胞活性化におけるＣＤ６の役割のさらに追加の証拠は、ＣＤ６がＴ細胞活性化後にＳｅｒおよびＴｈｒ残基で高リン酸化され（Swack et al., Mol. Immunol. (1989) 26:1037-1049; Swack et al., J. Biol. Chem. (1991) 266:7137; Cardenas et al., J. Immunol., 145:1450-1455 (1990)）、Ｔｙｒ残基でリン酸化されること（Wee et al., J. Exp. Med. (1993) 177:219-223）を示す研究に由来する。これらおよび他の研究は、ＣＤ６を、Ｔ細胞活性化およびシグナル伝達の両方に影響を与える、ｉｎ　ｖｉｖｏでの未成熟および成熟Ｔ細胞機能の両方の重要なモジュレーターとして意味づけ（De Wit, J., et al., Blood (2011) 118:6107-6114）、これらの効果を抑制することができる任意の抗体は、本発明での使用に好適である。

【０１４９】

結果的に、抗ＣＤ６抗体は、配列番号１および配列番号２で表されるアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖可変領域を含む抗ＣＤ６モノクローナル抗体であり得る。

【０１５０】

抗ＣＤ６抗体は、配列番号３で表されるヌクレオチド配列またはその相補体、および（ｂ）配列番号４で表されるヌクレオチド配列またはその相補体を含む核酸分子を含む、重鎖および軽鎖可変領域を含む抗ＣＤ６モノクローナル抗体であり得る。

【０１５１】

抗ＣＤ６抗体は、配列番号１および配列番号２で表されるアミノ酸配列と少なくとも８０％相同であるアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖可変領域を含む抗ＣＤ６モノクローナル抗体であり得る。

【０１５２】

抗ＣＤ６抗体は、ＣＤ６に特異的に結合し、配列番号１および２によって表されるアミノ酸残基に対応するその部分において、少なくとも約６５％のアミノ酸配列同一性または相同性、少なくとも約７０％のアミノ酸配列同一性または相同性、少なくとも約７５％のアミノ酸配列同一性または相同性、少なくとも約８０％のアミノ酸配列同一性または相同性、少なくとも約８０％のアミノ酸配列同一性または相同性、少なくとも約８５％のアミノ酸配列同一性または相同性、少なくとも約９０％のアミノ酸配列同一性または相同性、少なくとも約９５％のアミノ酸配列同一性または相同性、少なくとも約９８％のアミノ酸配列同一性または少なくとも約９９％のアミノ酸配列同一性または相同性を含む、抗ＣＤ６モノクローナル抗体であり得る。

【０１５３】

抗ＣＤ６抗体は、イトリズマブ重鎖ＣＤＲ１：ＧＦＫＦＳＲＹＡＭＳ（配列番号５）；イトリズマブ重鎖ＣＤＲ２：ＴＩＳＳＧＧＳＹＩＹＹＰＤＳＶＫＧ（配列番号６）；イトリズマブ重鎖ＣＤＲ３：ＲＤＹＤＬＤＹＦＤＳ（配列番号７）；イトリズマブ軽鎖ＣＤＲ１：ＫＡＳＲＤＩＲＳＹＬＴ（配列番号８）；イトリズマブ軽鎖ＣＤＲ２：ＹＡＴＳＬＡＤ

（配列番号９）；イトリズマブ軽鎖ＣＤＲ３：ＬＱＨＧＥＳＰ（配列番号１０）；およびそれらの組み合わせから選択される１以上のＣＤＲを含み得る。

【０１５４】

特定の態様において、抗ＣＤ６抗体は、配列番号５～１０として提供されるイトリズマブＣＤＲの各々を含む。特定の態様において、抗ＣＤ６抗体は、配列番号５～１０として提供されるイトリズマブＣＤＲの各々を含むヒト化抗体である。特定の態様において、抗ＣＤ６抗体は、配列番号５～１０として提供されるイトリズマブＣＤＲの各々を含むヒト化ＩｇＧ抗体である。特定の態様において、抗ＣＤ６抗体は、配列番号５～１０として提供されるイトリズマブＣＤＲの各々を含むヒト化ＩｇＧ１抗体である。特定の態様において、抗ＣＤ６抗体は、ＣＨＯ細胞において産生されたヒト化抗体であり、ここで、ヒト化抗体は、配列番号５～１０として提供されるイトリズマブＣＤＲの各々を含む。

【０１５５】

抗ＣＤ６抗体は、ＵＭＣＤ６　ｍＡｂ（Ｌｉ ｅｔ ａｌ., ＰＮＡＳ Ｍａｒｃｈ ７, ２０１７, ｖｏｌ. １１４, ｎｏ. １０, ２６８７－２６９２、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）および表１に列挙されている抗体のいずれか１つから選択され得る：

【表１】

表１：抗ＣＤ６抗体

名称	特異性	アイソタイプ	注釈	参照
OX126	ヒトCD6ドメイン3	マウスIgG1	組換えＣＤ６ドメイン３に対して産生され、ラットＣＤ６と交差反応する。ＣＤ６への可溶性ＣＤ１６６の結合を遮断する。細胞間の相互作用を遮断する。	[8]
T12	ヒトCD6ドメイン1	マウスIgM	細胞間の相互作用を遮断する。Ｔ細胞を枯渇させるために臨床的に使用される。	［１２］、および［５１］において概説
UMCD6	ヒトCD6ドメイン1	マウスIgG1	ＭＴ６０５よりもＣＤ６に対する親和性が高い。ＩＯＲ－Ｔ１と競合する。細胞間の相互作用を遮断する。	[57]
MT605	ヒトCD6ドメイン1	マウスIgG1	ＵＭＣＤ６よりも組換えＣＤ６に対する親和性が低い。ＩＯＲ－Ｔ１と部分的に競合する。細胞間の相互作用を遮断する。	[57]
IOR-T1/T1h	ヒトCD6ドメイン1	マウスIgG2a/ヒトIgG1	ＵＭＣＤ６と競合し、ＭＴ６０５と部分的に競合する。細胞間の相互作用を遮断する。免疫抑制剤として臨床的に使用される。	[57]
14-81	ヒトＣＤ１６６　Ｖ２。ＶＶに結合するがＶ１またはＶＣＣＣには結合しない。	マウスIgG1	細胞への可溶性ＣＤ６結合を部分的に阻害する。おそらく結合価に応じて、ＣＤ１６６同種親和性相互作用を促進および阻害し得る。	[13, 29, 39]
AZN-L50	ヒト CD166/2C3	マウスIgG2a	ＣＤ１６６同種親和性シス会合を阻害することによって提案されたＣＤ１６６同種親和性トランス相互作用を阻害する。	[29]
MAB656	ヒト CD166/VCCC	マウスIgG1	ヒトおよびマウスにおいて報告されている阻害効果、しかし組換えマウスＣＤ１６６に結合しない。	[59], Lee I. Gartner. 未公開データ
1/F8	ヒトCD166ドメイン1	ヒト一本鎖抗体フラグメント	ＣＤ６／ＣＤ１６６およびＣＤ１６６／ＣＤ１６６の相互作用を遮断し、サルおよびマウスのＣＤ１６６に結合する。	[60]

【０１５６】

抗ＣＤ６抗体は、米国特許第８，５２４，２３３号（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に開示されているようにＴ１ｈであり得る。抗ＣＤ６抗体はイトリズマブであり得る。抗ＣＤ６抗体はＡＬＺＵＭＡｂであり得る。

【０１５７】

抗ＣＤ６抗体は、寄託番号ＥＣＡＣＣ　９６１１２６４０としてＥＣＡＣＣに寄託された分泌ハイブリドーマＩＯＲ－Ｔ１Ａによって産生される抗体、またはそのヒト化バージョンであり得る。

【０１５８】

抗ＣＤ６抗体は、Ｔ細胞の表面上のＣＤ６に結合し得る。抗ＣＤ６抗体は、Ｔ細胞の表面上のＣＤ６のドメイン１、ドメイン２、またはドメイン３に結合し得る。ある側面において、抗ＣＤ６抗体は、ＣＤ６上のドメイン１またはドメイン３へ結合する。特定の態様において、抗ＣＤ６抗体は、ＣＤ６上のドメイン３へ結合する。Ｔ細胞の表面上のＣＤ６へ

の抗ＣＤ６抗体の結合は、Ｔ細胞の活性を調節し得る。ある側面において、Ｔ細胞の表面上のＣＤ６への抗ＣＤ６抗体の結合は、Ｔ細胞の活性および／または遊走を調節する。特定の側面において、Ｔ細胞の表面上のＣＤ６への抗ＣＤ６抗体の結合は、炎症性または自己免疫疾患に冒された組織へのおよびそれを通じたＴ細胞の遊走を調節する。かかる組織は、例として、皮膚、関節、肺、心臓、および腎臓を含む臓器であり得る。

【０１５９】

抗ＣＤ６抗体（例として、ＥＱ００１）は、抗ＣＤ６医薬組成物として対象へ送達され得る。

【０１６０】

ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター（例として、ＥＱ００１などの抗ＣＤ６抗体）の送達に好適な医薬組成物およびそれらの調製のための方法は、当業者には容易に明らかになるであろう。かかる組成物およびそれらの調製のための方法は、例として、Remington’s Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995)（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に見出され得る。抗ＣＤ６抗体を含む医薬組成物も当該技術分野において知られている。例えば、抗ＣＤ６抗体は、米国特許出願番号１２／５２５，４４９（ＵＳ２０１０００４７２４２）（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に開示された医薬組成物であり得る。

【０１６１】

本発明の医薬組成物は、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター（例として、ＥＱ００１などの抗ＣＤ６抗体）などの活性医薬品、および１以上の薬学的に許容し得る担体、賦形剤、希釈剤、界面活性剤、および／またはビヒクルを含み得る。

【０１６２】

医薬組成物は、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター、および担体、賦形剤、希釈剤、抗酸化剤、保存剤、着色、フレーバーおよび希釈剤、乳化剤、懸濁剤、溶媒、充填剤、増量剤、バッファー、送達ビヒクル、等張化剤、共溶媒、湿潤剤、錯化剤、緩衝剤、抗菌剤、および／または界面活性剤からなる群から選択される１以上の剤を含み得る。かかる剤は、当該技術分野において知られている（例として、Remington’s Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）を参照）。

【０１６３】

医薬組成物は、ＥＱ００１、および担体、賦形剤、希釈剤、抗酸化剤、保存剤、着色、フレーバーおよび希釈剤、乳化剤、懸濁剤、溶媒、充填剤、増量剤、バッファー、送達ビヒクル、等張化剤、共溶媒、湿潤剤、錯化剤、緩衝剤、抗菌剤、および／または界面活性剤からなる群から選択される１以上の剤を含み得る。かかる剤は、当該技術分野において知られている（例として、Remington’s Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）を参照）。

【０１６４】

本発明はまた、第２の活性剤と組み合わせた、抗ＣＤ６抗体（例として、すなわちＥＱ００１）などのＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター、またはその抗原結合部分を患者に投与することを含む併用療法、または１以上の喘息関連症状を処置、抑制、または軽減することができるデバイスまたは手順を含む。この文脈において、「組み合わせて投与される」は、以下を意味する：（１）同じ単一剤形の一部；（２）個別だが、同じ治療処置プログラムまたはレジメンの一部として、典型的には（必ずしもそうではないが）同じ日に投与する。

【０１６５】

これらの併用療法のいくつかの側面において、第２の活性剤は、免疫系を調節することができる１以上の剤である。これらの併用療法のいくつかの側面において、第２の活性剤は１以上の免疫抑制薬である。

【０１６６】

ある側面において、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターは、抗ＡＬＣＡＭ抗体または抗原結合部分である。いくつかのかかる場合において、抗ＡＬＣＡＭ抗体は、ＣＤ６へのＡＬＣＡＭの結合を遮断する。いくつかの態様において、インヒビターは、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路の小分子インヒビター、例として、競合的またはアロステリックインヒビターである。

【０１６７】

前述のように、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターは、いくつかの側面において単剤療法として、またはいくつかの側面において併用療法として単独で投与され得る。いくつかの側面において、本明細書に開示の方法に従って患者に投与するための本明細書に記載のＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター（例として、ＥＱ００１）のいずれか１つは、併用療法として１以上の他の治療剤と組み合わせて投与され得る。例えば、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター（例として、ＥＱ００１または抗ＡＬＣＡＭ抗体）は、炎症性または自己免疫疾患の処置のための別の剤との併用療法として患者に投与され得る。併用療法は、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター（例として、ＥＱ００１または抗ＡＬＣＡＭ抗体）および当該技術分野において知られているまたは本明細書に開示される任意の他の抗炎症性または自己免疫疾患治療剤の投与を含み得る。例えば、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター（例として、ＥＱ００１または抗ＡＬＣＡＭ抗体）は、例として、これらに限定されないが、ステロイドまたは免疫抑制薬から選択される剤と組み合わせて対象に投与され得る。ステロイドはコルチコステロイドであり得る。コルチコステロイドはプレドニゾンであり得る。ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター（例として、ＥＱ００１または抗ＡＬＣＡＭ抗体）は、例として、これらに限定されないが、ミコフェノラートおよびシクロホスファミドから選択される剤と組み合わせて対象に投与され得る。

【０１６８】

特定の態様において、ＥＱ００１は、例として、これらに限定されないが、ステロイドまたは免疫抑制薬、コルチコステロイド、プレドニゾン、ミコフェノラートおよびシクロホスファミドから選択される剤と組み合わせて対象に投与される。ＥＱ００１は、抗ＡＬＣＡＭ抗体と組み合わせて対象に投与することもできる。

【０１６９】

ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター（例として、ＥＱ００１を含む）は、かかる抗炎症性または自己免疫性疾患剤の１以上の前、後、または同時に投与され得る。いくつかの態様において、かかる組み合わせは、治療における相加的または相乗的活性を含む、重要な利点を提供し得る。

【０１７０】

様々な態様において、本明細書に開示の組成物および方法、例として、本明細書に議論されるかかる炎症性または自己免疫疾患（例として、ＳＬＥおよびＬＮ）を処置するための方法は、ＥＱ００１などのＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター、またはＥＱ００１などのＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを含む組成物（例として、医薬組成物）の有効量を対象へ投与することを伴う。用語「ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター」および「ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路のインヒビター」は、本明細書では互換的に使用され、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路を通じたシグナリングを阻害することができる任意の化合物または物質を指す。これらの用語は、本明細書に記載の抗ＣＤ６抗体、ならびにＣＤ６を通じたシグナリングを減少または抑制することができる他のインヒビター、例えば抗ＡＬＣＡＭ抗体を含むが、これらに限定されない。抗ＣＤ６抗体の非限定例は当該技術分野において知られており、本明細書に開示されている。例えば、決して限定されないが、いくつかの態様において、本明細書に記載の組成物および方法は、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターとしてＥＱ００１を利用し得る。

【０１７１】

ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターは、医薬組成物として投与され得る。ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターは、１以上の他の治療剤の前、後、および／または同時に投与され得る。１以上の他の治療剤と同時に投与される場合、かかる投与は、同時（例として、

単一の組成物）であり得るか、または任意に同じまたは異なる投与の方法（例として、局所、全身、経口、静脈内など）を介して、２以上の別々の組成物を介し得る。

【０１７２】

開示されたＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターおよび／または他の治療剤の投与は、治療剤の任意の投与の方法を介して達成され得る。これらの方法は、経口、鼻、非経口、経皮、皮下、膣内、口腔内、直腸または局所の投与方法などの全身または局所の投与を含む。

【０１７３】

本明細書に記載の使用の方法における投与のために、ＥＱ００１などのＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターは、投与に先立ち、非毒性の薬学的に許容し得る担体物質（例として、通常の生理食塩水またはリン酸緩衝生理食塩水）と混合され得、任意の医学的に適切な手順、例として、静脈内または動脈内注射などによる非経口投与（例として、注射）を使用して投与される。

【０１７４】

本発明に従って使用されるＥＱ００１などのＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターの製剤は、所望される純度を有する抗体を、凍結乾燥された製剤または水溶液のいずれかの形態において、任意の薬学的に許容し得る担体、賦形剤または安定剤と混合することによって調製され得る。許容し得る担体、賦形剤、または安定剤は、用いられる投薬量および濃度でレシピエントに対して非毒性であり、以下を含む：ホスファート、シトラート、および他の有機酸などのバッファー；アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化剤；オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム塩化物などの保存剤；ヘキサメトニウム塩化物；塩化ベンザルコニウム、ベンズエトニウム塩化物；フェノール、ブチルまたはベンジルアルコール；メチルまたはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；３－ペンタノールおよびｍ－クレゾール；低分子量（約１０残基未満）のポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、またはリシンなどのアミノ酸；単糖類、二糖類、およびグルコース、マンノース、またはデキストリンを含む他の炭水化物；ＥＤＴＡなどのキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロースまたはソルビトールなどの糖；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属複合体（例として、Ｚｎ－タンパク質複合体）；および／またはＴＷＥＥＮ（登録商標）、ＰＬＵＲＯＮＩＣＳ（登録商標）、またはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの非イオン性界面活性剤。

【０１７５】

ＥＱ００１などのＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターは、例えば、コアセルベーション技術または界面重合によって（例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチン－マイクロカプセルおよびポリ－（メタクリル酸メチル）マイクロカプセル）、コロイド状薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルション、ナノ粒子およびナノカプセル）またはマクロエマルションにおいて、調製したマイクロカプセルに封入することもできる。かかる技術は、当該技術分野において周知である。

【０１７６】

徐放性調製物が調製され得る。徐放性調製物の好適な例は、ＥＱ００１などのＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを含む固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスを含み、これらのマトリックスは、成形された物品の形態（例として、フィルム、またはマイクロカプセル）である。徐放性マトリックスの例は、ポリエステル、ヒドロゲル、Ｌ－グルタミン酸のコポリマー、非分解性のエチレン－酢酸ビニル、および分解性の乳酸－グリコール酸コポリマーを含む。

【０１７７】

ＥＱ００１などのＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターは、ボーラスとしての静脈内投与、または、ある期間にわたる連続的な注入によって、筋肉内、腹腔内、脳脊髄内、皮下、

関節内、滑液嚢内、髄腔内または経口のルートによって、などの既知の方法に従って対象へ投与され得る。ＥＱ００１などのＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターの静脈内または皮下の投与が好ましい。

【０１７８】

意図される投与の方法に応じて、開示される化合物または医薬組成物は、例えば、注射剤、錠剤、坐薬、丸薬、徐放性カプセル、エリキシル剤、チンキ剤、エマルション、シロップ、粉末、液体、懸濁液などの固体、半固体、または液体の剤形であり得、ときには単位投薬量であり、従来の製薬慣行と一致する。同じく、それらはまた、静脈内（ボーラスおよび注入の両方）、腹腔内、皮下または筋肉内の形態で、およびすべて薬学分野の当業者に周知の形態を使用して投与され得る。ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター（単独で、または、例として、本開示による別の治療剤と組み合わせて）の送達に好適な医薬組成物、およびそれらの調製のための方法は、当業者には容易に明らかになるであろう。かかる組成物およびそれらの調製のための方法は、例として、Remington’s Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995)（その全体が本明細書に組み込まれる）に見出され得る。

【０１７９】

ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビターを利用する投薬レジメンは、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別および医学的状態；処置される状態の重症度；投与のルート；患者の腎または肝機能；および用いられる特定の開示された化合物を含む様々な要因に従って選択される。当業者の医者または獣医は、状態の進行を抑制、対抗または阻止するために必要な薬物の有効量を容易に決定および処方することができる。

【０１８０】

本発明で使用される治療有効量のＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター（例として、ＥＱ００１）の例示の非限定的な範囲は、対象体重あたり約０．０１～１００ｍｇ／ｋｇ（約０．０１～５０ｍｇ／ｋｇなど、例えば約０．０１～２５ｍｇ／ｋｇ）である。当業者の医療従事者は、必要な医薬組成物の有効量を容易に決定および処方することができる。例えば、医者は、所望される治療効果を達成するために必要なレベルよりも低いレベルでＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター（例として、ＥＱ００１）の用量を開始し、所望される効果が達成されるまで投薬量を徐々に増加させることができる。

【０１８１】

一態様において、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター（例として、ＥＱ００１）は、対象体重あたり１～５００ｍｇ　ｋｇ（２０～２００ｍｇ／ｋｇなど）の毎週の投薬量で注入によって投与される。かかる投与は、例として、１～８回（３～５回など）繰り返され得る。あるいは、投与は、２～２４時間（２～１２時間など）の期間にわたる連続的な注入によって行われ得る。

【０１８２】

一態様において、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路インヒビター（例として、ＥＱ００１）は、０ｍｇ～２００ｍｇの毎週の投薬量で、最大７回（４～６回など）投与される。投与は、２～２４時間（２～１２時間など）の期間にわたる連続的な注入によって行われ得る。かかるレジメンは、必要に応じて、例えば、６ヶ月または２ヶ月後に１回以上繰り返され得る。

【０１８３】

いくつかの態様において、本開示はまた、本明細書に記載の方法を実施するためのキットを提供する。好適なキットは、検出アッセイおよび任意の閾値比較を実施するための説明書と一緒に、試料における可溶性ＣＤ６および可溶性ＡＬＣＡＭの一方または両方の量を検出および／または定量化するためのアッセイを実施するのに十分な試薬を含み得る。かかるキットはまた、追加のマーカー、例えば他のタンパク質を検出するためのアッセイを実施するのに十分な試薬を含み得る。例えば、キットは、以下を実施することによって可溶性ＣＤ６および／または可溶性ＡＬＣＡＭを検出および／または定量化するための試薬を含み得る：シングルプレックスＥＬＩＳＡ；マルチプレックスＥＬＩＳＡ、ＦＡＣＳを

ベースとした検出によるビーズベースの免疫捕獲；ＥＬＩＳＡベースの検出によるビーズベースの免疫捕獲；化学発光ベースの検出によるビーズベースの免疫捕獲；メソスケール診断（ＭＳＤ）；定量的ウェスタンブロット；高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）；またはそれらの組み合わせ。これは、限定せずに、可溶性ＣＤ６および／または可溶性ＡＬＣＡＭ、または可溶性ＣＤ６および／または可溶性ＡＬＣＡＭの一部に向けられた抗体またはその抗原結合部分を含み得る。かかるキットはまた、限定せずに、可溶性ＣＤ６および／または可溶性ＡＬＣＡＭ、または可溶性ＣＤ６および／または可溶性ＡＬＣＡＭの一部に結合するアプタマーを含み得る。キットはまた、試料調製を実施するための試薬、例として、試料を得るため、試料を精製するため、試料を保存する（例として、試料を冷蔵または凍結する）ためのバッファー、試薬、チューブなどを含み得る。キットはまた、対象の試料で検出される可溶性ＣＤ６および／または可溶性ＡＬＣＡＭのレベルを定量化するための標準曲線を生成することにおける使用のための対照試料（既知の濃度の標準的な対照ＣＤ６および／またはＡＬＣＡＭタンパク質試料など）を含み得る。キットは、分析物について、サンドイッチアッセイを実施するための１以上の抗体対、または競合アッセイを実施するための標識種を提供し得る。抗体対は、固相に抱合された一次抗体および検出可能な標識に抱合された二次抗体を含み得、ここで、一次および二次抗体の各々は、可溶性ＣＤ６または可溶性ＡＬＣＡＭに結合する。抗体対の抗体はモノクローナルであり得る。

【０１８４】

本明細書において触れられているか、または任意の出願データシートにおいて挙げられているすべての米国特許、米国特許出願刊行物、米国特許出願、ＰＣＴ特許出願、ＰＣＴ特許出願刊行物、外国特許、外国特許出願、および非特許刊行物は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。上記から、本発明の特定の態様は、説明の目的で本明細書に記載されているが、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、様々な改変がなされ得ることが理解されよう。

【０１８５】

例

本開示は、以下の例および合成例によってさらに説明され、これらは、範囲または精神において本開示を本明細書に記載の特定の手順に限定すると解釈されるべきではない。例はある態様を説明するために提供されており、それによって本開示の範囲への限定は意図されていないことを理解されたい。本開示の精神および／または添付の請求項の範囲から逸脱することなく、当業者にそれら自体を示唆し得る様々な他の態様、改変、およびその同等物に頼らなければならない可能性があることをさらに理解されたい。

【０１８６】

例１

ループス腎炎を有する対象の尿における可溶性ＣＤ６および可溶性ＡＬＣＡＭタンパク質のＥＬＩＳＡベースの検出。

別様に述べられない限り、本明細書に開示の例は、以下の材料および方法を利用する。

【０１８７】

３０ｍｌの尿を患者（または対照個体）から収集し、製造業者の説明書に従って、氷上でプロテアーゼインヒビターカクテル錠剤（MiliporeSigma，バーリントン，MA，USA）で処理する。試料を１０，０００ｘｇで１分間、または５，０００ｘｇで２分間遠心分離し、尿を任意のペレットから取り出し、分注し、ドライアイス／メタノール浴で急速凍結し、使用するまで－８０℃で保存する。

【０１８８】

いくつかの好適なＥＬＩＳＡキットが市販されており、可溶性ＡＬＣＡＭおよび可溶性ＣＤ６を検出することにおける使用に好適である。例えば、ヒトＡＬＣＡＭ　ＤｕｏＳｅｔ　ＥＬＩＳＡ（R&D Systems，ミネアポリス，MN）を製造業者の説明書に従って利用して、尿試料における可溶性ＡＬＣＡＭを測定し、標準曲線を生成することによって定量化を行う。ヒトＣＤ６　ＥＬＩＳＡキット（サンドイッチＥＬＩＳＡ）（LifeSpan BioSc

iences, Inc, シアトル, WA）を製造業者の説明書に従って利用して、尿試料における可溶性ＣＤ６を測定し、標準曲線を生成することによって定量化を行う。

【０１８９】

以下のコホートから試料を収集する：

（ａ）コホート１：既知または予想される炎症性または自己免疫疾患を有さない１２人の正常な対象

（ｂ）コホート２：非活動性である既知のループス腎炎を有する６人の対象

（ｃ）コホート３：活動性ループス腎炎を有する６人の対象

【０１９０】

尿試料は、１年の時間経過にわたって隔週で対象から収集する。収集後すぐに、上の方法に従って試料を処理、分注、および凍結する。研究の過程でループス腎炎の臨床症状を評価するために、いくつかの疾患活性および損傷指標をモニタリングする（例として、Balow JE, Lupus. 2005;14(1):25-30（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）を参照）。

【０１９１】

最初に、可溶性ＣＤ６および可溶性ＡＬＣＡＭの濃度をコホート間で比較し、コホート３で最も高く、コホート１で最も低いことが見出された。中間濃度がコホート２からの試料に存在する。

【０１９２】

研究の過程にわたって、可溶性ＣＤ６および可溶性ＡＬＣＡＭの増加がコホート２のある対象からの試料で見出され、その増加は、これらの対象の非活動性疾患から活動性疾患への移行と相関している。逆に、可溶性ＣＤ６および可溶性ＡＬＣＡＭレベルは、コホート３のある対象では、活動性疾患から非活動性疾患に移行するにつれて減少する。

【０１９３】

かかる結果は、活動性ループス腎炎のバイオマーカーとしての可溶性ＣＤ６および可溶性ＡＬＣＡＭの使用を支持することが見出されている。

【０１９４】

これらの結果に基づいて、他の炎症性腎臓疾患における疾患進行のバイオマーカーとしての可溶性ＣＤ６および可溶性ＡＬＣＡＭの尿レベルの使用を調査するために、コホートの拡大された群を利用して、その後の研究を行う。

【０１９５】

試料は、以下のコホートから収集する：

（ａ）コホート１：既知または予想される炎症性または自己免疫疾患を有さない１２人の正常な対象

（ｂ）コホート２：非活動性である既知の炎症性腎臓疾患を有する６人の対象／群

（ｉ）コホート２ａ：既知の非活動性ＩｇＡ腎症を有する対象

（ｉｉ）コホート２ｂ：既知の非活動性の抗好中球細胞質抗体関連糸球体腎炎を有する対象

（ｉｉｉ）コホート２ｃ：既知の非活動性の自己免疫（以前は特発性）膜性腎症を有する対象

（ｉｖ）コホート２ｄ：既知の非活動性の抗糸球体基底膜糸球体腎炎を有する対象

（ｖ）コホート２ｅ：既知の非活動性Ｃ３腎症を有する対象

（ｖｉ）コホート２ｆ：既知の非活動性ループス腎炎を有する対象

（ｃ）コホート３：活動性炎症性腎臓疾患を有する６人の対象／群。

（ｉ）コホート２ａ：既知の活動性ＩｇＡ腎症を有する対象

（ｉｉ）コホート２ｂ：既知の活動性抗好中球細胞質抗体関連糸球体腎炎を有する対象

（ｉｉｉ）コホート２ｃ：既知の活動性の自己免疫（以前は特発性）膜性腎症を有する対象

（ｉｖ）コホート２ｄ：既知の活動性の抗糸球体基底膜糸球体腎炎を有する対象

（ｖ）コホート２ｅ：既知の活動性Ｃ３腎症を有する対象

（ｖｉ）コホート２ｆ：既知の活動性ループス腎炎を有する対象

【０１９６】

尿試料を、１年の時間経過にわたって隔週で対象から収集し、疾患状態を上に記載のとおり追跡する。収集後すぐに、上の方法に従って試料を処理、分注、凍結する。

【０１９７】

コホート間の比較は、最初の研究と同様に行い、ループス腎炎の結果を繰り返し、他の炎症性腎臓コホートの文脈において同様の結果を観察する。

【０１９８】

かかる結果は、炎症性腎臓疾患、とりわけ活動性ループス腎炎、ＩｇＡ腎症、抗好中球細胞質抗体関連糸球体腎炎、自己免疫（以前は特発性）膜性腎症、抗糸球体基底膜糸球体腎炎、およびＣ３腎症のバイオマーカーとしての可溶性ＣＤ６および可溶性ＡＬＣＡＭの使用を支持することが見出されている。

【０１９９】

例２

ＣＤ６およびＡＬＣＡＭの発現は、ヒト腎組織生検で有意に上昇し、ループス腎炎（ＬＮ）患者の尿細胞で検出可能である

背景／目的：ループス腎炎（ＬＮ）は、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）患者における罹患率および死亡率の主因である。しかしながら、ループス患者の腎疾患の病因はまだ完全に理解されていない。この調査の目的は、ＬＮ患者の腎臓におけるＣＤ６／ＡＬＣＡＭの発現を研究し、ＬＮ疾患のバイオマーカーとしての尿ＡＬＣＡＭおよびＣＤ６の可能性を評価することであった。

【０２００】

結果の概要：公的に利用可能なＲＮＡＳｅｑデータセットのＤｅ　ｎｏｖｏ分析は、ループス腎炎患者が、非罹患個体と比較して有意に高い腎レベルのＣＤ６およびＡＬＣＡＭを発現し、これらのマーカーの高発現が、ＬＮ患者から収集した尿細胞で検出可能であることを確認する。

【０２０１】

方法および結果：単一細胞のＲＮＡ　Ｓｅｑデータを、ＡＭＰループスネットワークプロジェクト（ＳＤＹ９９７）の一部として、ループス腎炎患者または健康対照患者（生検）から単離した［凍結した腎組織試料または尿試料から得た細胞］から得た。各試料のすべての個々の遺伝子にマッピングされる転写読み取りのカウントからなるデータセットが、公開データベースで利用可能になった（Arazi A. et al., Nat Immunol. 2019 Jul; 20(7):(902-914)）。ｓｃＲＮＡ－ｓｅｑ分析を、Ｒ用のＳｅｕｒａｔパッケージを使用してこれらのデータセットで行った。

【０２０２】

我々は、バイオインフォマティクスを使用してこれらの公開データセットをマイニングして、対照試料（１１人の健康な患者）対ＬＮ患者試料（１９人のＬＮ患者）におけるＣＤ６およびＡＬＣＡＭ発現の比較を作成した。ＣＤ６はもっぱらＴ細胞で発現した（図３Ａ、左パネル）。他方、ＡＬＣＡＭは、マクロファージ、樹状細胞、および尿細管細胞などのプロフェッショナルＡＰＣの両方で発現した（図３Ａ、右パネル）。この実験のデータは、以下の表２に要約される。

【表２】

表２．腎細胞集団全体でのＣＤ６およびＡＬＣＡＭの発現プロファイル。

腎細胞集団	CD6	ALCAM
免疫細胞		
Ｔ細胞	++	+/-
ＡＰＣ	-	+
Ｂ細胞	+/-	+/-
形質芽細胞	-	+/-
構造細胞		
ヘンレ係蹄	-	++
近位尿細管	-	++
遠位尿細管	-	+/-
間在細胞	-	+/-
集合管	-	+
メサンギウム細胞	-	+/-
内皮細胞	-	+
糸球体上皮細胞	-	++

【０２０３】

我々の分析は、ＬＮ患者対対照においてより高いレベルでのＣＤ６およびＡＬＣＡＭの存在を実証した（図３Ｂ）。ＣＤ６＋およびＡＬＣＡＭ＋白血球の両方がＬＮ患者対対照の腎臓においてより多く見られ（図３Ｂ、左右のパネルの「腎白血球」棒グラフ）、ＡＬＣＡＭ＋上皮細胞はＬＮ患者でのみ検出可能であった（図３Ｂ、左右のパネルの「腎上皮」棒グラフ）。その上、ＣＤ６＋およびＡＬＣＡＭ＋白血球の両方がＬＮ患者の尿において存在した（それらの尿において存在する白血球を有さないことが知られている無病患者とは対照的である）。（図３Ｂ、左右のパネルの「尿白血球」棒グラフ）。

【０２０４】

クラスＩＩＩ（増殖性）またはＩＶ（膜性）ＬＮを有する患者は、対照よりも多くのＣＤ６発現細胞を有する傾向があり（図３Ｃ）、ＣＤ６発現がＬＮ段階に続く可能性があることを示唆した。さらにまた、ＡＬＣＡＭを発現する尿細管細胞およびマクロファージの数

は、健康対照と比較してＬＮでも上昇した（図３Ｄ）。よって、これらのデータは、ＬＮ患者が増加したＴ細胞浸潤に起因して腎臓においてＣＤ６＋Ｔ細胞を増加させたことを示唆し、上皮細胞および浸潤性腎白血球の両方でＡＬＣＡＭ発現が増加すると、これらのＴ細胞が活性化される可能性が高い。

【０２０５】

尿ＡＬＣＡＭタンパク質レベルは、対照個体と比較して活動性ＬＮ患者において有意に上昇し（図４Ａ）、＞１１００の尿タンパク質の公正なスクリーニングにより、尿ＡＬＣＡＭがＬＮ患者におけるＬＮ疾患活性の強力な予測因子として同定された（図４Ｂ）。

【０２０６】

尿試料を複数の民族性および多様な疾患活性のＳＬＥ患者から収集した。ＡＬＣＡＭ濃度をＥＬＩＳＡによってアッセイし、次いで尿クレアチニンに対して正規化した。ＡＬＣＡＭは、複数の民族性の対照と比較したとき、活動性ＬＮ患者の尿で有意に上昇した（図５）。アジア人（図５Ａ）、アフリカ系アメリカ人（図５Ｂ）、ヒスパニック（図５Ｃ）、および白人患者（図５Ｄ）において、尿ＡＬＣＡＭは、活動性ＬＮを非活動性ＳＬＥまたはＬＮを伴わない活動性ＳＬＥ患者からさらに識別した。図５Ａ～５Ｄについて、ＨＣ＝健康対照；ＡＮＲ＝活動性の非腎ループス；ＡＲ＝活動性の腎ループス。

【０２０７】

尿ＡＬＣＡＭは、アジア人ＳＬＥ患者における全身性エリテマトーデス疾患活性指標（ＳＬＥＤＡＩ）（図５Ｆ）、ＳＬＥＤＡＩの腎ドメイン（ｒＳＬＥＤＡＩ）（図５Ｅ）、およびＰＧＡ（図５Ｆ）と有意に相関した（すべてｐ＜０．０００１）（図５）。

【０２０８】

結論：ここで、我々は、ＬＮ患者の腎組織内のＣＤ６／ＡＬＣＡＭ経路の増加した活性を実証する。より具体的に言うと、浸潤性Ｔ細胞は実際にＣＤ６を発現し、ＣＤ６を発現するＴ細胞の数は、ＬＮを有する患者対健康対照の腎生検、および増殖性ＬＮを有する患者対膜性ＬＮを有する患者においてより多い。ＡＬＣＡＭを発現するマクロファージもまた、ＬＮを有する患者で数値的に上昇し、ＬＮでのＣＤ６／ＡＬＣＡＭシグナリング経路の増加した活性化を示唆した。ＬＮを有する患者もまた、ＡＬＣＡＭを発現する尿細管細胞の上昇したレベルを有し、これらの常在腎臓細胞がＬＮの文脈においてＴ細胞のシグナリングおよび遊走に寄与し得ることを示した。最終的に、尿ＡＬＣＡＭは、複数の民族性の活動性ＬＮ患者で有意に上昇し、臨床的疾患状態とよく相関していたため、ＬＮでの疾患評価の有望なバイオマーカーを表し、ＣＤ６＋およびＡＬＣＡＭ＋ｍＲＮＡは、ＬＮ患者から得られた尿試料から採取した白血球で検出可能であった。これらのデータは、ＬＮが診断され得ること、および／またはＬＮの活性状態および疾患の進行が尿におけるＡＬＣＡＭまたはＣＤ６タンパク質および／または尿リンパ球におけるｍＲＮＡ発現の存在および存在量を分析することによってモニタリングされ得ることを強く支持し、さらに、イトリズマブなどの標的ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ治療がＬＮの有望な処置となり得ることを示唆する。

【０２０９】

例３

ＥＱ００１による処置に対する感受性のバイオマーカーとしての尿における高レベルの可溶性ＣＤ６および可溶性ＡＬＣＡＭタンパク質

高尿レベルの可溶性ＣＤ６および可溶性ＡＬＣＡＭをＥＱ００１による処置に対する感受性のバイオマーカーとして使用できるかどうかを決定するために、これらのマーカーの濃度を、ＥＱ００１による処置の前後に活動性ループス腎炎を有する対象の尿において分析する臨床試験を行う。

【０２１０】

試料は、以下のコホートから収集する：

（ａ）コホート１：ビヒクルによって処置される、既知または予想される炎症性または自己免疫疾患を有さない１２人の正常な対象

（ｂ）コホート２：ビヒクルによって処置される、非活動性である既知のループス腎炎を

有する６人の対象
（ｃ）コホート３：ビヒクルによって処置される、活動性ループス腎炎を有する６人の対象
（ｄ）コホート４：ビヒクルにおいて送達されるＥＱ００１によって処置される、活動性ループス腎炎を有する６人の対象。
【０２１１】
尿試料は、個々のベースラインの尿可溶性ＣＤ６および可溶性ＡＬＣＡＭ濃度を確立するために、隔週で２～３ヶ月間対象から収集する。処置は、少なくとも５つのベースライン測定が得られた後に開始する。対象は、２週間ごとに合計５用量を静脈内投与されるＥＱ００１またはビヒクルを受け、尿試料は、初回投薬の３日後、および、研究の過程でその後は週２回収集し、これは、初回処置後２０週間継続する。
【０２１２】
上に記載のとおり、収集後すぐに、上の方法に従って試料を処理、分注、凍結し、研究の完了時に、試料をＥＬＩＳＡによって試験する。
【０２１３】
最初に、可溶性ＣＤ６および可溶性ＡＬＣＡＭの濃度をコホート間で比較し、コホート３および４で最も高く、コホート１で最も低いことが見出された。中間濃度は、コホート２からの試料に存在する。
【０２１４】
研究の過程で、可溶性ＣＤ６および可溶性ＡＬＣＡＭの増加がコホート２のある対象からのいくつかの試料で見られ、その増加は、これらの対象の非活動性疾患から活動性疾患への移行と相関している。逆に、ＥＱ００１を受けたコホート４の対象では、可溶性ＣＤ６および可溶性ＡＬＣＡＭレベルの有意な減少を観察する。対照的に、ビヒクル単独を受けたコホート３では有意な減少を観察しない。可溶性ＣＤ６および可溶性ＡＬＣＡＭの最も高い基礎レベルを有する対象は、ＥＱ００９による処置に最も劇的に応答する。
【０２１５】
かかる結果は、抗ＣＤ６抗体ＥＱ００１などのＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路のインヒビターによる処置に対する感受性のバイオマーカーとしての可溶性ＣＤ６および可溶性ＡＬＣＡＭの使用を支持することが見出されている。
【０２１６】
例４
ＣＤ６遮断による自発的ＳＬＥ／ループス腎炎（ＬＮ）の処置
背景／目的：例として、本開示によるＬＮとの診断後、対象が抗ＣＤ６遮断抗体による処置に有益に応答し得るかどうかを決定するために、我々は、ＭＲＬ／ＭｐＪ－Ｆａｓｌｐｒ／２Ｊマウス系統（またはＭＲＬ／ｌｐｒ）（ＳＬＥおよびＬＮの広く使用されているモデル）を使用して様々なｉｎ　ｖｉｖｏ研究を行った。この系統は、ヒトのＳＬＥおよびＬＮ疾患と多くの類似点を有する自発的な全身性自己免疫を発症し、ＳＬＥ／ＬＮ調査で定型的に使用されている（Richard 2018）。この系統は、全身性自己免疫、リンパ節腫脹、および高活動性Ｔ細胞およびＢ細胞によって特徴付けられるアポトーシスの喪失および制御されていないリンパ球増殖をもたらすｆａｓ遺伝子の変異を含む。ＳＬＥ患者と同様に、マウスは、核抗原（抗核抗体、抗ｄｓＤＮＡ、抗Ｓｍ、抗ＲｏおよびＬａ）に対する自己抗体、免疫複合体の沈着、糸球体腎炎、および関節炎、脳炎、および皮膚の発疹を含む追加のＳＬＥ症状を生じる。この研究では、我々は、ＳＬＥのこのマウスモデルの文脈内でＣＤ６およびＡＬＣＡＭの発現を評価し、次いで続いてこのシグナリング軸を標的にして、疾患の病因におけるその役割を決定した。
【０２１７】
我々は、最初に、ＭＲＬ／ＭｐＪ－Ｆａｓｌｐｒ／２Ｊマウス系統における腎ＣＤ６およびＡＬＣＡＭ発現を分析して、ヒト試料で観察された過剰発現がこのモデルで再現されることを確認した。最初の実験では、生後６ヶ月のＭＲＬ／ｌｐｒマウスおよびＢ６腎臓を、ＡＬＣＡＭおよびＣＤ６の両方の存在について染色した。

【０２１８】
腎臓はＭＲＬ／ｌｐｒマウス（腎炎を有する）から採取し、６月齢のＣ５７ＢＬ／６マウス（腎炎を有さない）をＡＬＣＡＭ（ＣＤ１６６、赤色、図６Ａおよび図６Ｂ）およびＣＤ６（赤色、図６Ｃ）について染色した。ＭＲＬ／ｌｐｒマウスは、Ｂ６健康対照マウス（示されているのは、１つの群あたり３匹のマウスを表す画像である）と比較して、それらの尿細管（図６Ｂ）および糸球体（図６Ａ）の両方内で、腎ＡＬＣＡＭ発現の増加したレベルを示す。加えて、ＭＲＬ／ｌｐｒマウスの糸球体に浸潤するマクロファージは、ＡＬＣＡＭ＋（白色矢印、上段パネル）であり、ＣＤ６＋Ｔ細胞浸潤の同時増加（白色矢印、下段パネル）と対をなした。

【０２１９】
よって、免疫蛍光染色は、ＣＤ６およびＡＬＣＡＭが、非腎炎性腎臓で見られるレベルよりも腎炎を有する動物の腎臓においてより高いレベルで存在することを実際に確認した。結果的に、これらのマウスは、上の例に示したヒトＬＮ組織で観察された発現パターンを再現し、これらのマウスを使用して、ＣＤ６／ＡＬＣＡＭ経路を通じたシグナリングを遮断できるモノクローナル抗ＣＤ６抗体による処置の効果を研究した。

【０２２０】
再現性および広範なエンドポイントを試験するために、いくつかの独立した実験を行った。これらの実験の設計は、ＬＮにおける治療法の前臨床試験の受け入れられた慣行と一致していた。

【０２２１】
図７Ａは、ＭＲＬ／ｌｐｒモデルを使用する実験の研究設計を示す。手短に言えば、メスＭＲＬ／ｌｐｒマウスを９～１０週齢まで老化させた後、マウスを、抗ＣＤ６抗体（１０Ｄ１２、６０ｕｇ／用量、腹腔内に週２回）、無関係なポリクローナルラットＩｇＧアイソタイプ対照（６０ｕｇ／用量、週２回）、またはシクロホスファミド（２５ｍｇ／ｋｇ、週１回）のいずれかで処置した。また、我々は、無処置群および一群のＭＲＬ／ＭｐＪマウス（類遺伝子の健康対照系統）も含めた。タンパク尿、体重、およびリンパ節腫脹を生涯にわたってモニタリングし、末端のエンドポイントは、尿アルブミンおよびクレアチニンのレベル、リンパ節および脾臓の重量、および腎浸潤性免疫細胞を含んだ。

【０２２２】
ＭＲＬ／ｌｐｒ群における抗ＤＮＡ抗体、体重、およびタンパク尿のベースラインレベルは同様であった（データは示されていない）。マウスは、タンパク尿、リンパ節腫脹、および肉眼的な皮膚病変について毎週モニタリングした。

【０２２３】
図８に示されるとおり、抗ＣＤ６抗体の投与は、腎臓損傷を減少させ、改善された腎機能および減少した死亡率をもたらした。具体的に言うと、１９週齢で、抗ＣＤ６抗体で処置したマウスは、ウリスティックス（uristix）によって測定され（図８Ａ、ｐ＜０．０５）、末端の尿においてアルブミン：クレアチニン比を測定することによって確認されたように（図８Ｂ）、アイソタイプ対照マウスと比較して、改善されたタンパク尿を示した。抗ＣＤ６抗体による処置はまた、末端の血清における血液尿素窒素（ＢＵＮ）レベルによって測定されたように、ＭＲＬ／ｌｐｒマウスの腎臓機能を改善し（図８Ｃ）、抗ＣＤ６抗体で処置されたマウスは生存の有意な改善を示した（図８Ｄ）。

【０２２４】
ＭＲＬ／ｌｐｒマウスは、異常に大きなリンパ節をもたらすリンパ球増殖性疾患を発症する。１９週齢でのリンパ節腫脹を評価し、我々は、終了時の左右の鼠径リンパ節の体積測定の平均（図８Ｅ）およびリンパ節腫脹のスコアリング（図８Ｆ）によって評価した場合、対照と比較して、抗ＣＤ６処置マウスの著しい改善を認めた。その上、終了時の腎臓浸潤性免疫細胞およびＴ細胞の頻度は、抗ｍＣＤ６処置によって低減し（図８Ｇ、図８Ｈ、および図８Ｉ）、よって、ＣＤ６遮断が活性化された腎浸潤性Ｔ細胞の数を減少させることを実証した。

【０２２５】

さらにまた、抗ＣＤ６抗体で処置されたマウスおよび対照マウスからの試料における糸球体（図９Ａ）および腎尿細管（図９Ｂ）の組織学的なスコアリングを、盲検化した病理学者によって行い、データは、糸球体の病理の有意な改善を実証した。

【０２２６】

よって、これらのデータは、抗ＣＤ６抗体の投与が腎臓損傷を減少させ、改善された腎機能および死亡率をもたらしたことを実証する。

【０２２７】

ＭＲＬ／ｌｐｒマウスはまた、病理においてＳＬＥ患者に見られる皮膚ループスと同様であり、自己炎症性疾患の結果である重度の皮膚病変を発症する。図１０Ａは、対照マウスおよび抗ＣＤ６抗体処置を受けたマウスからの皮膚組織の組織学的検査を示す。アイソタイプ対照マウスは、高角化症（表皮の肥厚）、真皮－表皮接合部の損傷、および真皮への大きな細胞浸潤を含む、疾患のある皮膚の組織病理を示した。抗ＣＤ６処置は、これらの病態の多くを寛解させ、低減された表皮の肥厚および細胞浸潤を実証した。抗ＣＤ６組織学は、アイソタイプ対照マウスよりもＭＰＪマウスの健康対照切片に類似している。これらの病変の肉眼的なスコアリングは、アイソタイプ対照群と比較して、抗ＣＤ６処置マウスの皮膚疾患の有意な改善を示した（図１０Ｂ、ｐ＜０．０５）。

【０２２８】

抗ＣＤ６処置がＭＲＬ／ｌｐｒマウスの皮膚疾患の発症にどのように影響を与えたかを評価するために、皮膚組織切片をマクロファージ（緑色）、Ｃ３（赤色）、およびＩｇＧ（オレンジ色）について染色した。アイソタイプ対照マウス（図１１Ａ）と比較して、処置マウス（図１１Ｂ）における蓄積マクロファージの数の顕著な減少がある。しかしながら、Ｃ３およびＩｇＧレベルは、両方の処置群間で類似しており、健康対照ＭＰＪマウスよりも高いように見える（図１１Ｃ）。

【０２２９】

結論：ＳＬＥの自発的モデル内で、抗ＣＤ６処置は、このモデルのリンパ球増殖性表現型を有意に低減させながら、（すなわち、腎臓および皮膚における）複数の末端の臓器病態を寛解させた。概して、これらの結果は、ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路を標的とすることで、ＳＬＥ内の複数の臓器病態に対して有望な治療可能性を有し得ることを示す。

【０２３０】

例５

腎毒性血清腎炎（ＮＴＮ）の促進マウスモデルにおけるＣＤ６遮断によるＳＬＥ／ループス腎炎（ＬＮ）の処置。

背景／目的：ＣＤ６遮断の役割および腎臓に対する特定の効果を調べるために、我々は腎毒性血清腎炎（ＮＴＮ）の促進モデルを利用した。ＮＴＮは、ＬＮの確証された短期間のモデルである。ＮＴＮモデルは、ＬＮで観察されたものと機構的および組織学的に類似した糸球体腎炎を示し、その結果、ＳＬＥのこの特定の合併症について薬剤を試験するためのモデルとして一般的に使用されている（Ｆｕ ２００７）。動物は、免疫複合体の沈着、補体活性化、および免疫細胞浸潤（Ｔ細胞、好中球、およびマクロファージ）によって特徴付けられる半日体の増殖性糸球体腎炎を示し、減少した糸球体濾過率、タンパク尿、およびアルブミン尿を伴い、すべてヒトの疾患と同様の特徴を示す。

【０２３１】

ＮＴＮモデルは、糸球体基底膜（抗ＧＢＭ）に対する抗体の注射を介して、非自己免疫マウスにおいて急速発病免疫複合体疾患を開始する。補体媒介性損傷の後に、腎臓へのＴ細胞の浸潤およびＴ細胞媒介性破壊が続く。

【０２３２】

再現性を試験し、ＬＮの治療法の前臨床評価の標準的な様式で広範なエンドポイントを調べるために、２つの独立した実験を行った（１つの群あたりｎ＝６～１２／実験）。実験１では、マウスをビヒクル対照または６０μｇ／用量の抗ｍＣＤ６（１０Ｄ１２）のいずれかで処置した。実験２では、マウスをビヒクルまたは６０μｇ／用量の抗ｍＣＤ６またはアイソタイプ対照のいずれかで処置した。実験１および２の各々の処置スケジュールが

図１２Ａに描かれている。処置はウサギ血清の注射の１日前（４日目）に開始し、犠牲死まで３日ごとに投与した（実験１：１２日目；実験２：１１日目）。犠牲死は、毎日の追跡によって決定されるように、タンパク尿のピーク後の２日目に設定した。両方の実験は、対照として健康な（疾患の開始なし）マウスを含んだ。

【０２３３】

方法：腎毒性血清腎炎は、ＬＮをモデル化するために、両方とも１０週齢のメス１２９／ｓｖＪマウスの２つの別々のコホートで誘発した。０日目にマウスをウサギＩｇＧおよびＣＦＡで免疫してマウス抗ウサギ抗体を作製し、次いで５日目に与えた腎毒性ウサギ血清と交差反応させて、ＬＮと同様の病理の抗体媒介性腎炎を引き起こした。ＬＮ病因におけるＣＤ６／ＡＬＣＡＭ経路の重要性を評価するために、マウスを４、７、および１０日目に抗ＣＤ６モノクローナル抗体（ｍＡｂ）（６０ｕｇ／用量、ｎ＝１２／実験）またはビヒクルまたはアイソタイプＩｇＧ（ｎ＝１２／実験）で処置した。健康なマウス（ウサギＩｇＧで免疫されているが、腎毒性血清は与えられていない）も対照として含まれた（ｎ＝１２）。我々は、タンパク尿（ウリスティックス（uristix））、尿アルブミン：クレアチニン比、および血清血液尿素窒素（ＢＵＮ）を介して腎臓疾患の進行をモニタリングし、両方のコホートに対する抗ＣＤ６処置の効果を評価した。免疫細胞浸潤に対する処置の効果を評価するために、フローサイトメトリー、ＲＴ－ＰＣＲ、および免疫蛍光染色を終了時に完了した。

【０２３４】

結果：腎毒性血清腎炎のＮＴＮマウスモデルにおけるＣＤ６遮断は、疾患を阻害し、腎臓機能を保護する（図１２Ｂ～図１２Ｇ）。図１２Ｂは、ビヒクル対照（上段パネル）またはＣＤ６抗体（下段パネル）で処置したマウスからの腎組織の組織学的な糸球体切片を示す。糸球体切片は、管内増殖、半月体、および沈着物の熟達した腎臓病理学者による盲検化されたスコアリングを介して０～４のスケールで評価され、結果は図１２Ｃにグラフ化されている。抗ＣＤ６処置は、ビヒクル対照マウスと比較して糸球体の病理を有意に軽減した。尿細管のスコアは、尿細管円柱および間質性炎症をスケール０～４でスコアリングすることによって同様に決定され、結果は図１２Ｄにグラフ化されている。糸球体のスコアと同様に、抗ｍＣＤ６処置マウスは、ビヒクル対照と比較して有意に改善された尿細管のスコアを示した。

【０２３５】

さらに、抗ＣＤ６　ｍＡｂによるＮＴＮマウスの処置は、ビヒクル対照マウスと比較して、タンパク尿の減少したレベルをもたらした（ｐ＜０．００１）（図１２Ｅ）。この結果は、末端の尿におけるアルブミン：クレアチニン比を測定することによって確認された（図１２Ｆ、ｐ＜０．０００１）。我々はまた、処置マウスをビヒクル対照マウスと比較したとき、有意に改善されたＢＵＮ（ｐ＜０．０１）を見出した（図１２Ｇ）。抗ＣＤ６処置がＮＴＮモデルの誘発に干渉しないことを確認するために、我々は、マウス抗ウサギＩｇＧレベルおよびウサギ抗マウス糸球体基底膜（ＧＢＭ）レベルを測定し、群間に違いがないことを見出した（データは示されていない）。

【０２３６】

腎炎症に対するＣＤ６遮断の効果を決定するために腎サイトカインレベルのＲＴ－ＰＣＲを行った。これらの実験は、対照の病気のマウスと比較して、処置マウスの腎臓におけるサイトカインの炎症環境がより少なく、炎症性マーカーＶＣＡＭ（図１３Ａ）およびＲＡＮＴＥＳ（図１３Ｂ）の発現レベルが有意に減少し、抗炎症性ＩＬ－１０（図１３Ｃ）のレベルが増加したことを明らかにした。免疫細胞浸潤に対する抗ｍＣＤ６処置の効果を評価するために、腎臓でフローサイトメトリーを行った。我々は、抗ＣＤ６処置マウス対アイソタイプおよびビヒクル対照マウスの両方において、免疫細胞蓄積の全体的な減少（図１４Ａ、ＣＤ４５＋）を認めた。さらなる分析は、炎症性骨髄細胞（図１４Ｂ～図１４Ｄ）およびＴ細胞集団（図１４Ｅ～図１４Ｆ）の減少を示した。Ｔ細胞は有意に減少し（図１４Ｅ）、活性化されたＣＤ４（ＣＤ２５＋ＣＤ６９＋）細胞において有意差が認められた（図１４Ｆ）。

【０２３７】
ＣＤ６遮断は、腎炎症性サイトカイン発現および腎臓における骨髄およびＴ細胞の免疫浸潤の低減を介して、このマウスモデルにおける腎臓機能を改善する。
【０２３８】
これらの結果は、現在提供されている免疫抑制治療よりも選択的である有望な治療的な選択肢としてのＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路を強調する。
【０２３９】
よって、前述の実験は、抗ＣＤ６処置によるＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路の阻害（例として、本明細書に開示の方法による診断後）が、腎毒性抗体投与（ループス腎炎誘発モデル）に関連する腎炎を寛解させることを実証する。
【０２４０】
まとめると、本明細書で報告される研究は、ＬＮが診断され得ること、および／またはＬＮ活性状態および疾患の進行が、尿におけるＡＬＣＡＭまたはＣＤ６タンパク質および／または尿リンパ球におけるｍＲＮＡ発現の存在および存在量を分析することによってモニタリングされ得ることを強く支持する。これらの研究はさらに、イトリズマブなどの標的ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ治療がＬＮの処置の有望な候補であり得ることを示唆する。
【０２４１】
例６
ＣＤ６－ＡＬＣＡＭ経路は、ＳＬＥのＮＺＢ／Ｗ　Ｆ１およびＢ６．Ｓｌｅ１ｙａａモデルにおいて活動性である。
背景／目的：ＡＬＣＡＭの血清レベルに対するＣＤ６遮断の効果のさらなる研究を容易にするために、我々は最初に、我々がヒト患者で観察した尿ＡＬＣＡＭレベルの増加を再現するＳＬＥのマウスモデルを同定しようとした。
【０２４２】
その目的のために、我々は最初に、ＳＬＥのＮＺＢ／Ｗ　Ｆ１およびＢ６．Ｓｌｅ１ｙａａモデルにおける血清ＡＬＣＡＭレベルを調べた。
【０２４３】
ＮＺＢ／Ｗ　Ｆ１モデル。ＮＺＢ／Ｗ　Ｆ１マウスは、ニュージーランドブラック（ＮＺＢ）系統とニュージーランドホワイト（ＮＺＷ）系統との間のＦ１ハイブリッドである。ＮＺＢＷＦ１／Ｊマウスは、ヒト全身性エリテマトーデスに似た自己免疫疾患を発症する。ヒトの疾患と同様に、自己免疫は、主にメスの動物で発症し、高レベルの抗核抗体、溶血性貧血、タンパク尿、および進行性の免疫複合体糸球体腎炎によって特徴付けられる。ＮＺＢ／Ｗ　Ｆ１メスの主な死因は、５月齢の前の重いメサンギウム沈着、尿細管円柱形成、糸球体細胞の増殖、顕著な半月体形成、および有意な糸球体周辺および間質性単球浸潤を伴う慢性糸球体腎炎である。ＩｇＧ２ａおよびＣ３の糸球体外腎沈着物は、尿細管周辺組織および細動脈に存在し、年齢とともに頻度が増加する。
【０２４４】
Ｂ６．Ｓｌｅ１ｙａａモデル。Ｂ６．Ｓｌｅ１ｙａａオスは、ＮＺＭ２４１０／Ａｅｇ近交系マウスからの全身性エリテマトーデス感受性１定量的形質遺伝子座およびＢＸＳＢ／ＭｐＪ近交系マウスからの変異型Ｙａａ含有Ｙ染色体を有するＣ５７ＢＬ／６Ｊ類遺伝子動物である。Ｂ６．Ｓｌｅ１ｙａａオスは、多数の免疫学的異常を伴う自発的なループス様自己免疫症候群を発症する。具体的に言うと、Ｂ６．Ｓｌｅ１ｙａａオスの死亡率は、約１２～１５週齢で始まり、約３０～３８週齢までに５０％の致死性を示す。加えて、Ｂ６．Ｓｌｅ１ｙａａオスは、ほとんどの腎臓糸球体でヒアリン化した末期疾患によって特徴付けられる重度の腎臓の病理を示す。かなりのレベルの自己抗体が６～８週間で検出可能であり、ｄｓＤＮＡおよび腎臓糸球体抗原に対するＩｇＧ自己抗体は、ほぼ４～６ヶ月の重度の糸球体腎炎の発病とともに劇的に増加する。ＣＤ４＋Ｔ細胞系統はＢ６．Ｓｌｅ１ｙａａオスで調節不全である。初期および進行性のＣＤ４＋Ｔ細胞活性化は、ＩＦＮγ分泌細胞の増加につながり、最終的には慢性活性化によって誘発される複製老化につながる。

【０２４５】
ヒトの疾患における尿ＡＬＣＡＭとＬＮとの間の関連に基づいて、我々は、ＳＬＥのこれらのマウスモデルの文脈内で尿ＡＬＣＡＭのレベルを評価し、次いで続いてこのシグナリング軸を標的にして、疾患におけるその役割を決定した。
【０２４６】
我々は最初に、ＮＺＢ／Ｗ　Ｆ１メスマウスにおける尿ＡＬＣＡＭ発現を分析して、ヒト試料で観察された過剰発現がこのモデルで再現されることを確認した。最初の実験では、生後６ヶ月および生後１２ヶ月のマウスから尿を収集し、ＡＬＣＡＭレベルをＥＬＩＳＡによって評価した。
【０２４７】
ＮＺＢ／Ｗ　Ｆ１モデルのデータは図１５Ａに示され、これは、疾患発病前（≦６ヶ月）の血清ＡＬＣＡＭレベル（尿クレアチニンレベルに正規化）と比較して、疾患発病後（１２ヶ月）の血清ＡＬＣＡＭレベル（尿クレアチニンレベルに正規化）の有意な増加を実証する。
【０２４８】
我々は次に、Ｂ６．Ｓｌｅ１ｙａａモデルにおける尿ＡＬＣＡＭ発現を分析した。尿を生後３ヶ月および生後６ヶ月のマウスから収集し、ＡＬＣＡＭレベルをＥＬＩＳＡによって評価した。Ｂ６．Ｓｌｅ１ｙａａモデルのデータは図１５Ｂに示され、これは、疾患発病前（３ヶ月）の血清ＡＬＣＡＭレベル（尿クレアチニンレベルに正規化）と比較して、疾患発病後（６ヶ月）の血清ＡＬＣＡＭレベル（尿クレアチニンレベルに正規化）の有意な増加を実証する。
【０２４９】
ＮＺＢ／Ｗ　Ｆ１およびＢ６．Ｓｌｅ１ｙａａモデルのデータは両方とも、ヒト患者で観察された腎疾患に関連する尿ＡＬＣＡＭレベルの増加を模倣する。これらの結果は、これらのマウスモデルが、尿ＡＬＣＡＭレベル、および疾患の進行および尿におけるＡＬＣＡＭ／ＣＤ６レベルに対するＣＤ６遮断の効果のさらなる機構的な調査に適切であることを示す。
【０２５０】
その目的のために、経過観察実験において、我々は、ＮＺＢ／Ｗ　Ｆ１メスマウスモデルにおけるｃＤ６遮断が疾患の進行に影響を与えることができるかどうかを試験した。表３は、ＮＺＢ／Ｗ　Ｆ１モデルを使用する実験の研究設計を示す。
【表３】

表３．ＮＺＢ／Ｗ　Ｆ１マウスモデルを使用するＣＤ６遮断実験の研究設計

群	系統	# マウス	処置	投薬濃度	投薬 ルート	投薬 頻度	投薬期間
1	NZBWF1	10	ビヒクル	N/A	IP	週２回	１０週
2	NZBWF1	10	* シクロホス	25 mg/kg	IP	週２回	１０週
3	NZBWF1	10	10D12	60 μg	IP	週２回	１０週
4	NZBWF1	10	10D12	300 μg	IP	週２回	１０週

【０２５１】
* シクロホス＝シクロホスファミド
【０２５２】
手短に言えば、メスＮＺＢ／Ｗ　Ｆ１マウス（年齢：２６週）を、抗ＣＤ６抗体（１０Ｄ１２、６０または３００ｕｇ／用量）、シクロホスファミド（２５ｍｇ／ｋｇ）、または

ビヒクルのいずれかで週２回腹腔内処置した。タンパク尿および体重を毎週評価した。

【０２５３】

この実験の結果は、図１５Ｃに示されている。抗ｍＣＤ６抗体によるこれらのＮＺＢ／ＷＦ１メスマウスの処置は、タンパク尿（腎機能の重要な測定）の有意な減少をもたらした。よって、ＮＺＢ／Ｗ　Ｆ１およびＢ６．Ｓｌｅ１ｙａａモデルにおける尿ＡＬＣＡＭの変化は、ＳＬＥ疾患の進行を示し、抗ｍＣＤ６抗体による処置がいつ有効であるかを決定するのに有用なバイオマーカーとして使用され得る。

【０２５４】

参照

本明細書で引用されたすべての参照の内容は、すべての目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

【表４Ａ】

1. Gangemi *et al.*, Anti-T12, A n Anti-CD6 Monoclonal -Anti body, Can Activate Human Lymphocytes-t J . Immunol. 1989, 143:2439-2447.

2. Bott *et al.*, Activation of Human T-cells Through CD6 - Functional -Effects of A Novel Anti-CD6 Monoclonal -Anti body and Definition of 4 Epitopes of The CD6 Glycoprotein, Int Immunol. 1993, 7:783-792.

3. Morimoto *et al.*, 2h1 - A Novel Antigen Involved i n Lymphocyte-T Triggering, J . Immunol. 1988, 140:2165-2170.

4. Osorio *et al.*. The Anti-CD6 mAb, iOR-tl, Defined a New Epitope on The Human CDS Molecule That Induces Greater Responsiveness i n T-cell Receptor/CD 3- Mediated T-cell Proliferation, Cell. Immunol. 1994, 154: 123-133.

5. Swack *et al.*, Structural Characterization of CD6 - Properties of 2 Distinct Epitopes Involved I n T-cell Activation Structural Characterization of CD6 - Properties of 2 Distinct Epitopes Involved I n T-cell Activation, Mol. Immunol. 1989 26:1037-1049.

6. Swack *et al.*, Biosynthesis And Posttranslational Modification of CD6, a T-cell Signal-Transducing Molecule, J . Biol. Chem 1991, 266:7137-7143.

7. Cardenas *et al.*, Phosphoryiation-Dephosphorylation of The CD6 Glycoprotein Renders 2 Isoforms of 130 and 105 Kilodaltons - Effect of Serum and Protein- Kinase- C Activators, J . Immunol. 1990, 145:1450-1455.

8. Wee *et al.*, Tyrosine Phosphorylation of CD6 By Stimulation of CDS - Augmentation By The CD4 and CD2 Coreceptors, J . Exp. Med. 1993, 177:219-223.

9. Patel, *et al.*, Identification And Characterization of A 100-Kd Ligand For CD6 On Human Thymic Epithelial-Cells, J . Exp. Med. 1995. 181:1563-1568.

10. Bowen *et al.*, Cloning, Mapping, And Characterization of Activated Leukocyte- Cell Adhesion molecule (ALCAM), a CD6 Ligand, J . Exp. Med 1995, 181:2213-2220.

11. Whitney, et. al., The Membrane- Proximal Scavenger Receptor Cysteine-Rich Domain of CD6 Contains The Activated Leukocyte Cell -Adhesion Molecule- Binding Site, J . Biol. Chem 1995, 270: 18187-18190.

【表４Ｂ】

12. Gimferrer I, Relevance of CD6- mediated interactions in T-cell activation and proliferation, J Immunol 2004. 173: 2262-2270.

13. Liu, K. and E.K. Wakeland, Delineation of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus by using murine models. Adv Exp Med Biol, 2001. 490: p. 1-6.

14. Arrias MR, *et al.*, CD6 binds to pathogen-associated molecular patterns and protects from LPS-induced septic shock. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2007) 104:11724–9..

15. Aibar J, *et al.* Pattern of soluble CD5 and CD6 lymphocyte receptors in critically ill patients with septic syndromes. J Crit Care (2015) 30:914–9.

16. Ramos-Casals M, *et al.* High circulating levels of soluble scavenger receptors (sCD5 and sCD6) in patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology* (2001) 40:1056–9.

17. Kim, *et al.*, Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule Stimulates the T-Cell Response in Allergic Asthma, Am J Respir Crit Care Med. 2018 Apr 15;197(8):994-1008.

18. Egloff, *et al.*, Shed urinary ALCAM is an independent prognostic biomarker of three-year overall survival after cystectomy in patients with bladder cancer, Oncotarget. 2017 Jan 3;8(1):722-741.

19. Habazi, D. *et al.,* ALCAM and VCAM-1 as potential urinary biomarkers in Caucasian lupus patients, J Immunol May 1, 2018, 200 (1 Supplement) 175.17.

【０２５５】

配列：

ＥＱ００１　ＶＨアミノ酸配列：（配列番号１）

ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＫＰＧＧＳＬＫＬＳＣＡＡＳＧＦＫＦＳＲＹＡＭＳＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＲＬＥＷＶＡＴＩＳＳＧＧＳＹＩＹＹＰＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＶＫＮＴＬＹ
ＬＱＭＳＳＬＲＳＥＤＴＡＭＹＹＣＡＲＲＤＹＤＬＤＹＦＤＳＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ

ＥＱ００１　ＶＫアミノ酸配列：（配列番号２）

ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＫＡＳＲＤＩＲＳＹＬＴＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＴＬＩＹＹＡＴＳＬＡＤＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＱＤＹＳＬＴＩＳＳＬＥＳ
ＤＤＴＡＴＹＹＣＬＱＨＧＥＳＰＦＴＬＧＳＧＴＫＬＥＩＫ

【０２５６】

ＥＱ００１　ＶＨヌクレオチド（ＤＮＡ）配列：（配列番号３）

ＧＡＡＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＡＧＴＧＡＡＧＣ
ＣＴＧＧＡＧＧＧＴＣＣＣＴＧＡＡＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴ
ＣＡＡＧＴＴＴＡＧＴＡＧＡＴＡＴＧＣＣＡＴＧＴＣＴＴＧＧＧＴＴＣＧＣＣＡＧＧＣＴ
ＣＣＧＧＧＧＡＡＧＡＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＧＣＡＡＣＣＡＴＴＡＧＴＡＧＴＧ
ＧＴＧＧＴＡＧＴＴＡＣＡＴＣＴＡＣＴＡＴＣＣＡＧＡＣＡＧＴＧＴＧＡＡＧＧＧＴＣＧ
ＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＧＴＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＴ
ＣＴＧＣＡＡＡＴＧＡＧＣＡＧＴＣＴＧＡＧＧＴＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＴＧＴ
ＡＴＴＡＣＴＧＴＧＣＡＡＧＡＣＧＡＧＡＴＴＡＣＧＡＣＣＴＧＧＡＣＴＡＣＴＴＴＧＡ
ＣＴＣＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＣＡＣＣＣＴＴＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＴＣＡ

【０２５７】

ＥＱ００１　ＶＫヌクレオチド（ＤＮＡ）配列：（配列番号４）
ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡＴ
ＣＧＧＴＧＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＴＡＴＣＡＣＴＴＧＣＡＡＧＧＣＧＡＧＴＣＧ
ＧＧＡＣＡＴＴＡＧＡＡＧＣＴＡＴＴＴＡＡＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡ
ＧＧＧＡＡＡＧＣＴＣＣＴＡＡＧＡＣＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＡＴＧＣＡＡＣＡＡＧＣＴ
ＴＧＧＣＡＧＡＴＧＧＧＧＴＣＣＣＧＴＣＧＡＧＡＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣ
ＴＧＧＧＣＡＡＧＡＴＴＡＴＴＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＧＴＣＴ
ＧＡＣＧＡＴＡＣＡＧＣＡＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＣＡＡＣＡＴＧＧＴＧＡＧＡ
ＧＴＣＣＡＴＴＣＡＣＧＣＴＣＧＧＣＴＣＧＧＧＧＡＣＣＡＡＧＣＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡ
Ａ

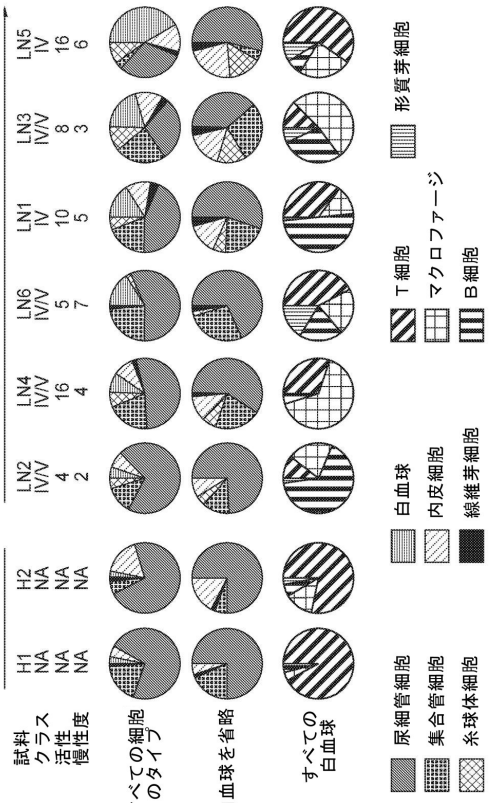
【０２５８】
ＥＱ００１重鎖ＣＤＲ１アミノ酸配列：（配列番号５）
ＧＦＫＦＳＲＹＡＭＳ；
ＥＱ００１重鎖ＣＤＲ２アミノ酸配列：（配列番号６）
ＴＩＳＳＧＧＳＹＩＹＹＰＤＳＶＫＧ；
ＥＱ００１重鎖ＣＤＲ３アミノ酸配列：（配列番号７）
ＲＤＹＤＬＤＹＦＤＳ
ＥＱ００１軽鎖ＣＤＲ１アミノ酸配列：（配列番号８）
ＫＡＳＲＤＩＲＳＹＬＴ
ＥＱ００１軽鎖ＣＤＲ２アミノ酸配列：（配列番号９）
ＹＡＴＳＬＡＤ
ＥＱ００１軽鎖ＣＤＲ３アミノ酸配列：（配列番号１０）
ＬＱＨＧＥＳＰ

【０２５９】
等価物
本発明は、上記の特定の態様と併せて記載されてきたが、その多くの代替、改変および他のバリエーションは、当業者に明らかであろう。すべてのかかる代替、改変およびバリエーションは、本発明の精神および範囲内に入ることが意図されている。本明細書において触れられている、および／または本出願データシートにおいて挙げられているすべての米国特許、米国特許出願刊行物、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許刊行物は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。態様の側面は、必要ならば、様々な特許、出願および刊行物の概念を用いてなおさらなる態様を提供するように改変され得る。これらおよび他の変化は、上の詳細な記載に照らして態様に対してなされ得る。一般的に、以下の請求項において、使用される用語は、請求項を本明細書および請求項に開示される特定の態様に限定するものと解釈されるべきではなく、すべての可能な態様を、かかる請求項が権利を与えられる等価物の全範囲とともに含むものと解釈されるべきである。結果的に、請求項は本開示によって限定されない。

【図面】

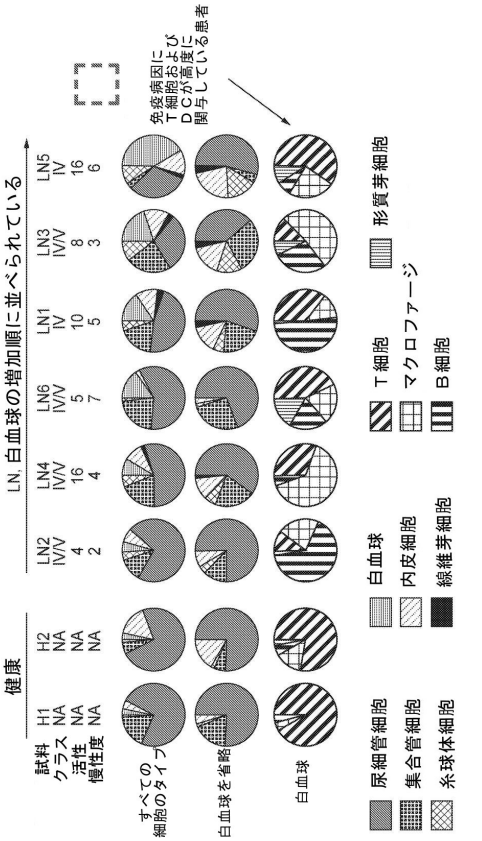
【図１】

図１



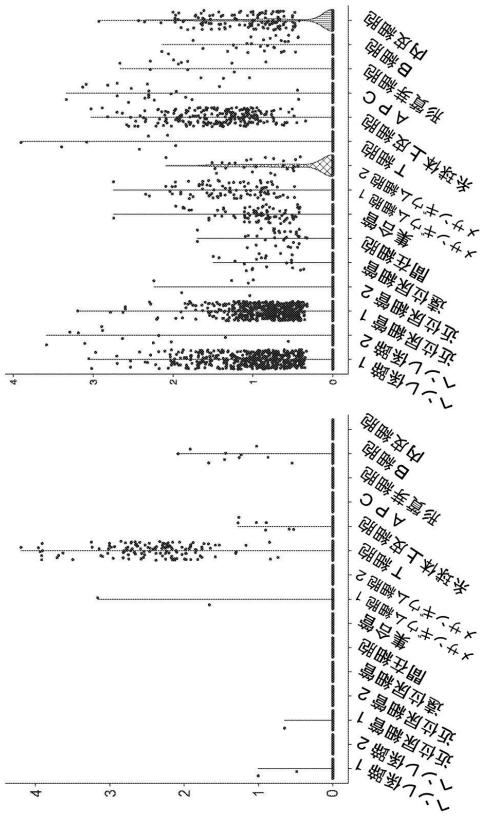
【図２】

図２



【図３Ａ】

図３Ａ



【図３Ｂ】

図３Ｂ

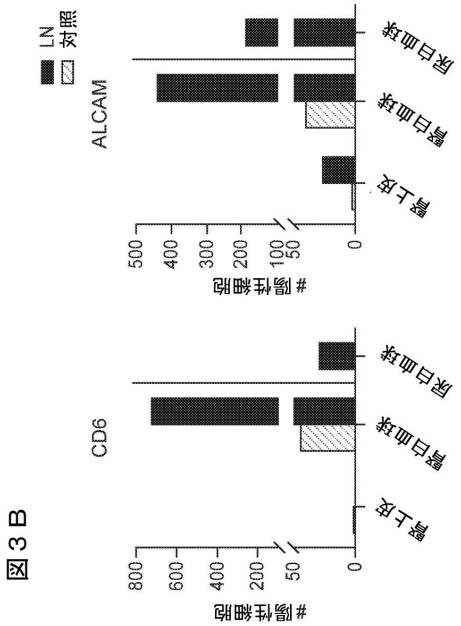
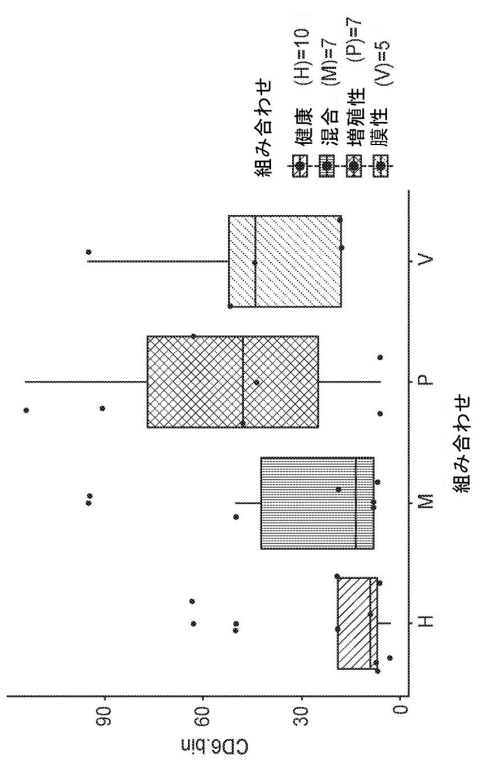


図３（続き）

【図３Ｃ】

図３（続き）

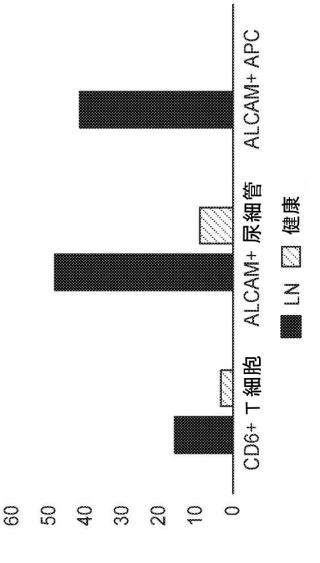
図３Ｃ



【図３Ｄ】

図３（続き）

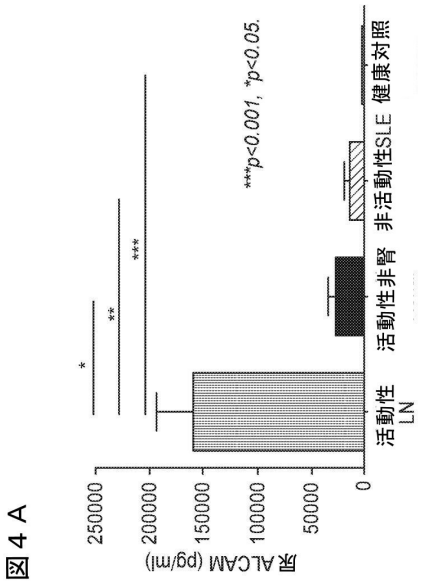
図３Ｄ



【図４Ａ】

図４（続き）

図４Ａ



【図４Ｂ】

図４（続き）

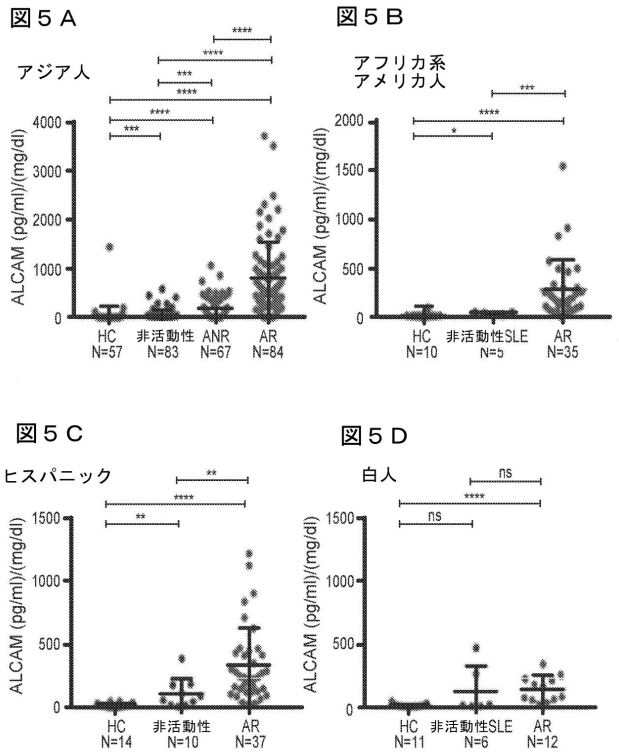
図４Ｂ

尿バイオマーカーは、ループス腎炎において標準的な疾患バイオマーカーよりも優れる*						
	AUC (95% CI)	P 値	感受性	特異性	PPV	NPV
尿 ALCAM	**0.91 (0.86 - 0.96)**	**< 0.0001**	**0.91**	**0.82**	**0.88**	**0.86**
陽性抗ｄｓＤＮＡ	NA		0.38	0.57	0.57	0.38
低補体	NA		0.56	0.55	0.65	0.46

*アフリカ系アメリカ人およびヒスパニックの全身性エリテマトーデス患者における、非活動性ループス腎炎（Ｎ＝６０）から活動性ループス腎炎（Ｎ＝８９）を分化させることにおける尿タンパク質マーカーの性能
－ＵＴサウスウエスタンメディカルセンター、ＴＸ

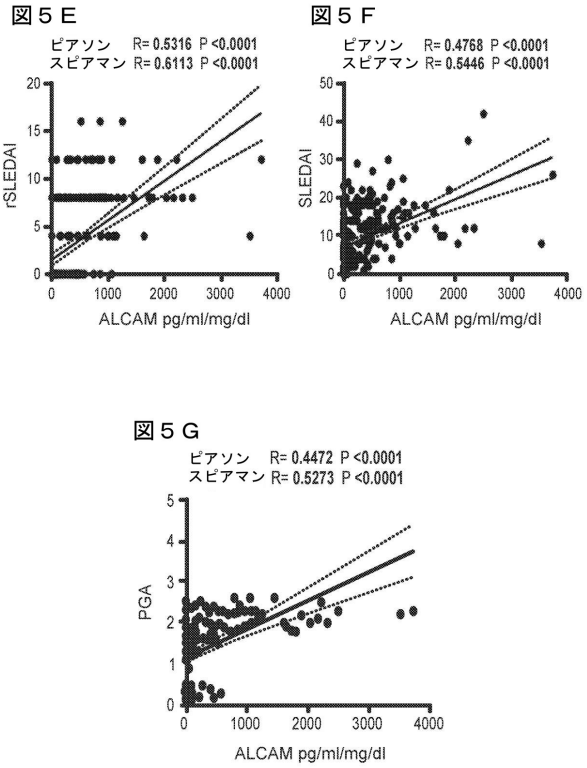
【図５Ａ－Ｄ】

図５



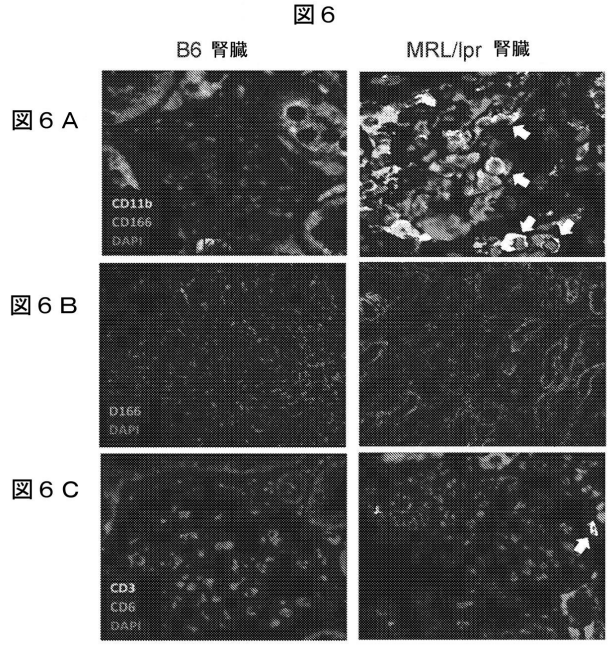
【図５Ｅ－Ｇ】

図５（続き）

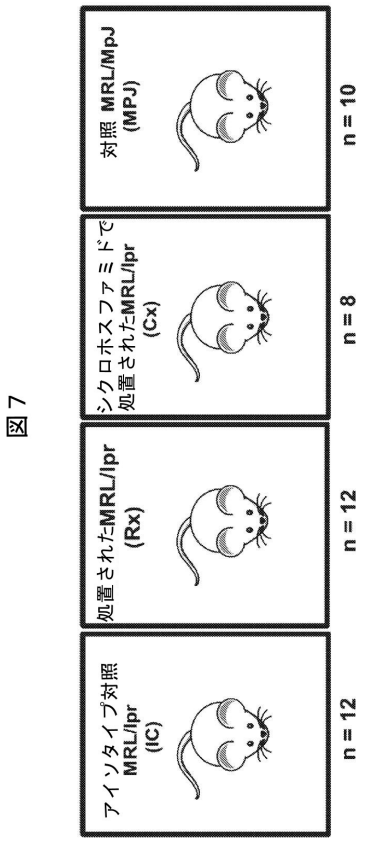


【図６】

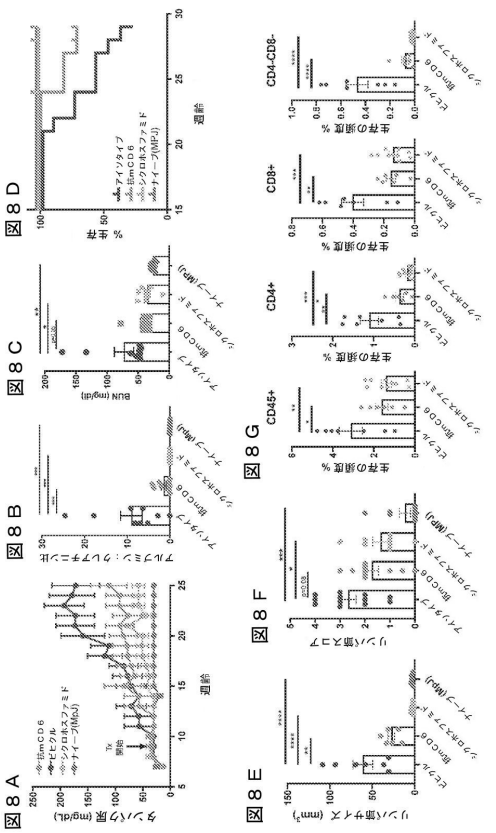
図６



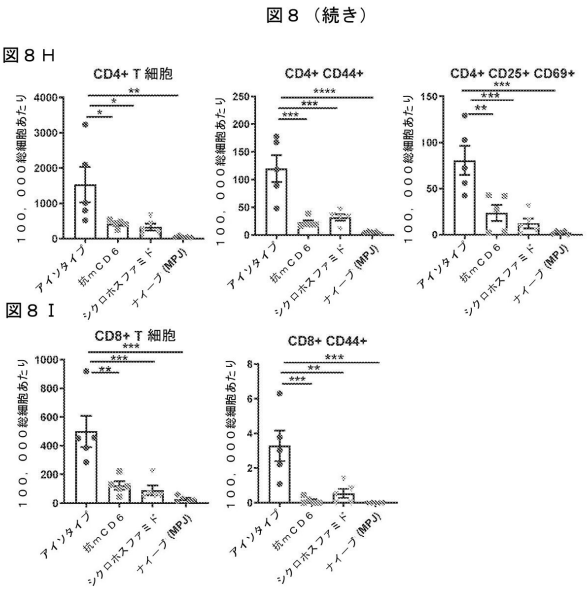
【図７】



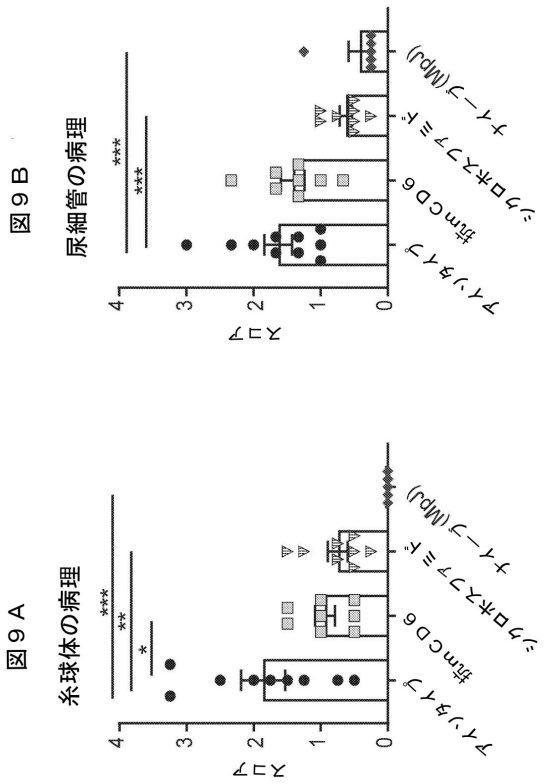
【図８Ａ－Ｇ】



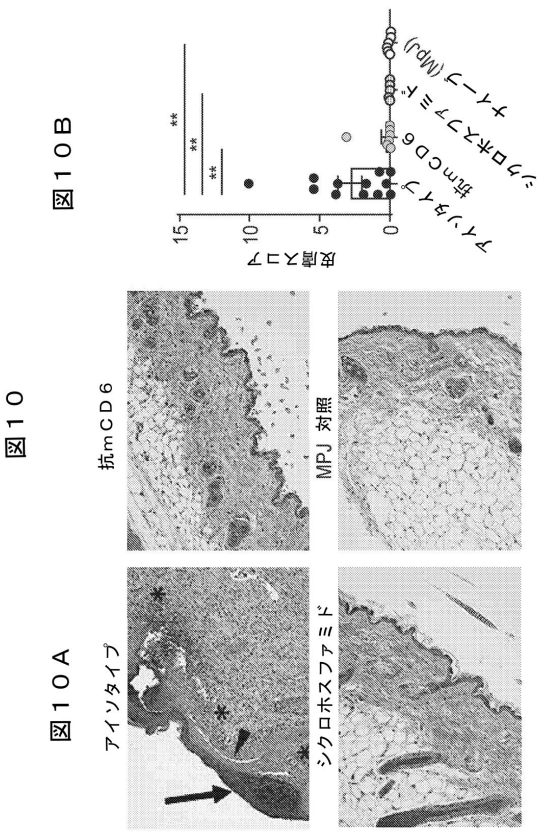
【図８Ｈ－Ｉ】



【図９】

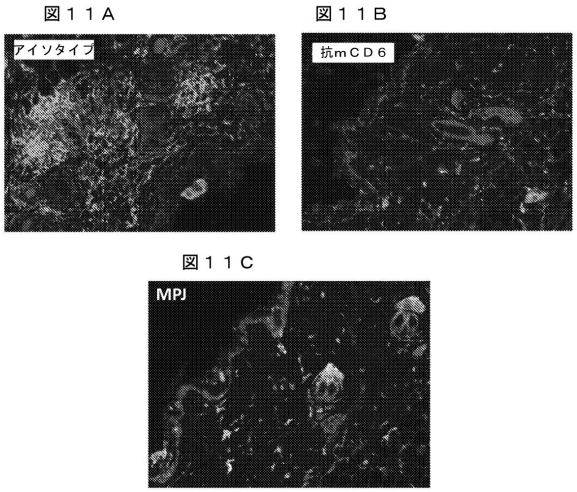


【図１０】



【図１１】

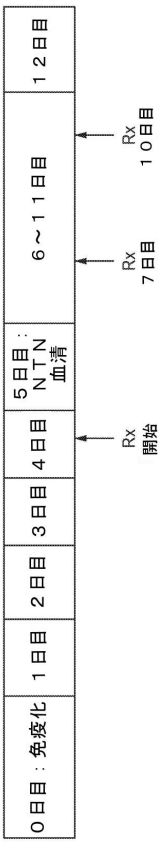
図１１



【図１２Ａ】

図１２

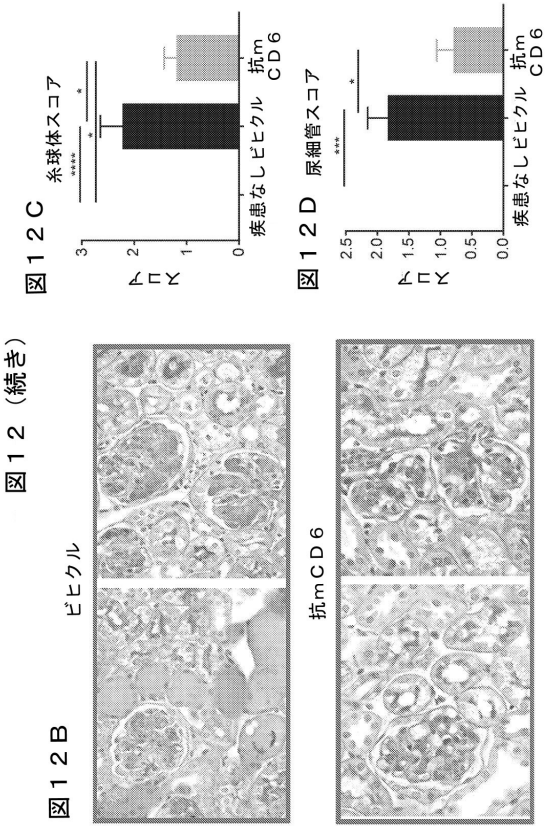
図１２Ａ



群	疾患誘発	処置
疾患なし（ナイーブ）	免疫されているが、腎毒性血清は与えられていない	N/A
アイソタイプ	標準的なＮＴＮプロトコル	ラットIgG (60μg/用量)
抗ｍＣＤ６	標準的なＮＴＮプロトコル	抗マウス CD6 (10D12; 60μg/用量)
ビヒクル	標準的なＮＴＮプロトコル	PBS（　当量体積　）

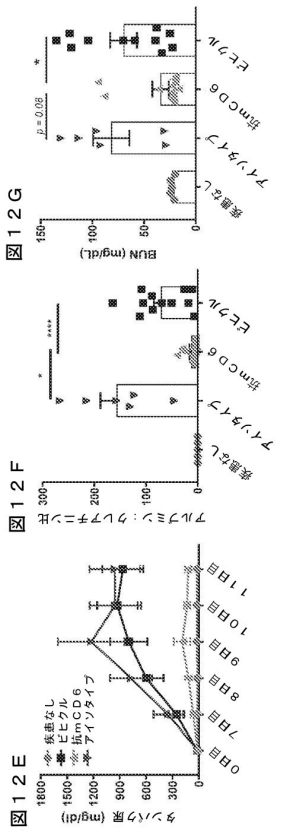
【図１２Ｂ－Ｄ】

図１２（続き）



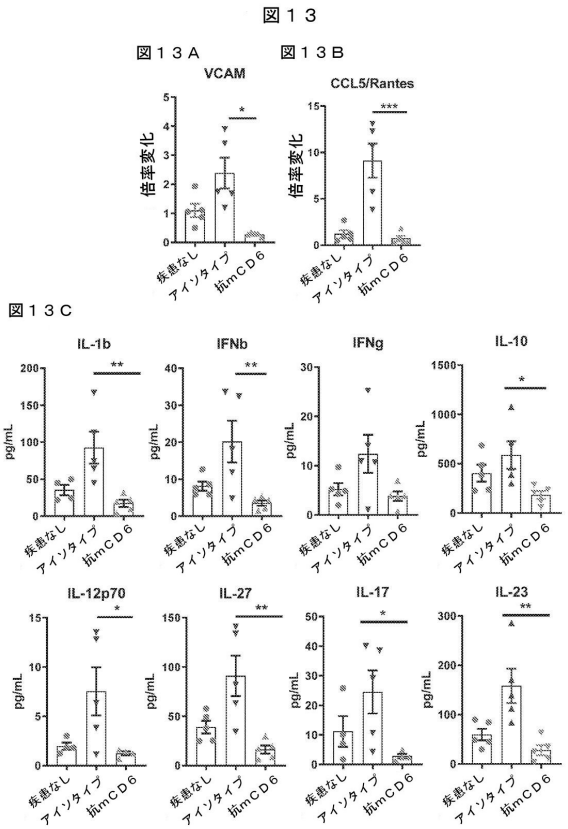
【図１２Ｅ－Ｇ】

図１２（続き）

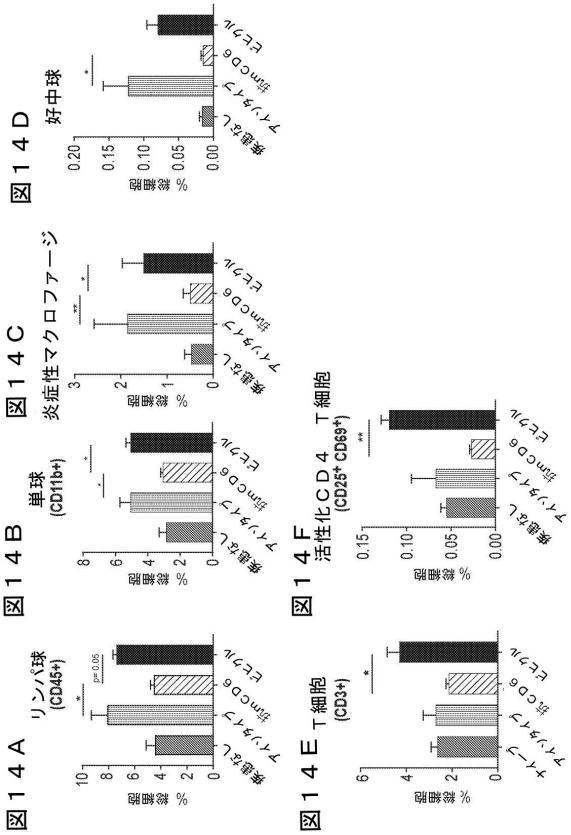


【図１３】

図１３

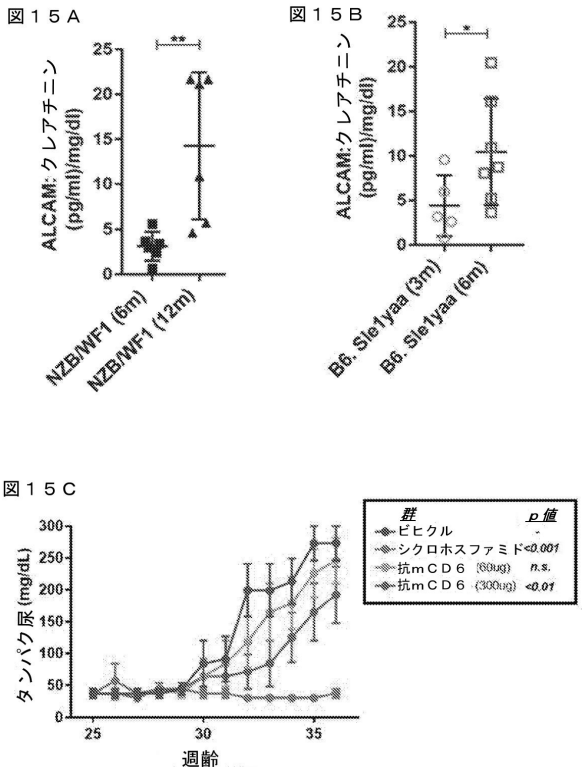


【図１４】



【図１５】

図１５



【配列表】
20225219730000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/019990

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K39/395 G01N33/50 A61K38/17 A61P37/00
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 G01N A61P

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, EMBASE, CHEM ABS Data, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	E. Der ET AL: "CD6-ALCAM Signaling Is Upregulated in Kidneys with Lupus Nephritis and Is Associated with Disease Activity - ACR Meeting Abstracts", Arthritis Rheumatol., 1 January 2019 (2019-01-01), XP055697950, Retrieved from the Internet: URL:https://acrabstracts.org/abstract/cd6-alcam-signaling-is-upregulated-in-kidneys-with-lupus-nephritis-and-is-associated-with-disease-activity/ [retrieved on 2020-05-25] the whole document ----- -/--	1-60

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 July 2020	15/07/2020

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

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/019990

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MARTA CONSUEGRA-FERNÁNDEZ ET AL: "Clinical and experimental evidence for targeting CD6 in immune-based disorders", AUTOIMMUNITY REVIEWS, vol. 17, no. 5, 1 May 2018 (2018-05-01), pages 493-503, XP055704367, NL ISSN: 1568-9972, DOI: 10.1016/j.autrev.2017.12.004 the whole document	1-60
X	CHRISTELLE LE DANTEC ET AL: "Rationale for treating primary Sj?gren's syndrome patients with an anti-CD6 monoclonal antibody (Itolizumab)", IMMUNOLOGIC RESEARCH., vol. 56, no. 2-3, 11 April 2013 (2013-04-11), pages 341-347, XP055311100, US ISSN: 0257-277X, DOI: 10.1007/s12026-013-8423-x the whole document	1-60
Y	LEE I. GARNER ET AL: "CD6 monoclonal antibodies differ in epitope, kinetics and mechanism of action", IMMUNOLOGY, vol. 155, no. 2, 1 October 2018 (2018-10-01), pages 273-282, XP055703841, GB ISSN: 0019-2805, DOI: 10.1111/imm.12952 the whole document	1-60
X	WO 2018/073734 A1 (BIOCON LTD [IN]) 26 April 2018 (2018-04-26) the whole document See esp. SEQ ID Nos 1 and 2	1-60
Y	US 5 998 172 A (HAYNES BARTON F [US] ET AL) 7 December 1999 (1999-12-07) the whole document	1-60
X	US 2016/168256 A1 (MELARKODE RAMAKRISHNAN [IN] ET AL) 16 June 2016 (2016-06-16) the whole document See esp. SEQ ID NO: 1 and NO: 2 and claims	1-60

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2020/019990

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018073734 A1	26-04-2018	AU 2017344462 A1	02-05-2019
		CA 3039855 A1	26-04-2018
		EP 3529274 A1	28-08-2019
		JP 2020503251 A	30-01-2020
		KR 20190066067 A	12-06-2019
		US 2019241670 A1	08-08-2019
		WO 2018073734 A1	26-04-2018
US 5998172 A	07-12-1999	CA 2232142 A1	29-01-1998
		EP 0856009 A1	05-08-1998
		JP 2000500661 A	25-01-2000
		US 5998172 A	07-12-1999
		WO 9803551 A1	29-01-1998
US 2016168256 A1	16-06-2016	AR 072247 A1	18-08-2010
		AU 2008352540 A1	17-09-2009
		BR PI0822447 A2	16-06-2015
		CA 2716919 A1	17-09-2009
		CL 2009000618 A1	27-05-2011
		CN 101970493 A	09-02-2011
		CO 6331445 A2	20-10-2011
		DK 2993186 T3	25-11-2019
		EA 201001467 A1	30-06-2011
		EP 2265644 A1	29-12-2010
		EP 2993186 A1	09-03-2016
		ES 2759075 T3	07-05-2020
		HK 1223941 A1	11-08-2017
		JP 5856209 B2	09-02-2016
		JP 2011513479 A	28-04-2011
		JP 2014065711 A	17-04-2014
		JP 2014159425 A	04-09-2014
		KR 20100126811 A	02-12-2010
		MY 159517 A	13-01-2017
		NZ 587632 A	29-06-2012
		PL 2993186 T3	28-02-2020
		PT 2993186 T	29-11-2019
		TW 201000125 A	01-01-2010
		UA 104587 C2	25-02-2014
		US 2011002939 A1	06-01-2011
		US 2014031529 A1	30-01-2014
		US 2016168256 A1	16-06-2016
		US 2017281808 A1	05-10-2017
		US 2018258179 A1	13-09-2018
		UY 31710 A	10-11-2009
		WO 2009113083 A1	17-09-2009
		ZA 201005843 B	28-04-2011

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	121	
A61K 45/06 (2006.01)		A61K	45/06		
A61K 45/00 (2006.01)		A61K	45/00		
A61K 31/573 (2006.01)		A61K	31/573		
A61K 31/675 (2006.01)		A61K	31/675		
A61K 31/365 (2006.01)		A61K	31/365		
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	39/395	D	
C12N 15/13 (2006.01)		A61K	39/395	N	
C12N 15/62 (2006.01)		C12N	15/13		
		C12N	15/62	Z	

,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,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,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

８００

(74)代理人 100102842
弁理士 葛和 清司

(72)発明者 コネリー，スティーヴン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２０３７、ラ ホーヤ、アヴェニダ デ ラ プラヤ ２２２３ シー／オー エクイリウム インコーポレイテッド

(72)発明者 ポル，クリシュナ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２０３７、ラ ホーヤ、アヴェニダ デ ラ プラヤ ２２２３ シー／オー エクイリウム インコーポレイテッド

(72)発明者 モハン，チャンドラ
アメリカ合衆国 テキサス州 ７７００４、ヒューストン、カルフーン ロード ４８００、シー／オー ユニバーシティー オブ ヒューストン システム

Ｆターム（参考） 2G045 AA25 CA25 CA26 CB03 CB04 CB07 CB30 DA36 FA37 FB03 FB06
4C084 AA17 AA19 AA20 NA05 NA14 ZA811 ZA812 ZB071 ZB072 ZB082 ZB111 ZB112 ZC082 ZC751
4C085 AA13 AA14 BB36 BB41 BB44 CC22 CC23 EE01 EE03 GG02 GG04 GG08
4C086 AA01 AA02 BA17 DA10 DA38 GA16 MA02 MA04 NA05 ZA81 ZB07 ZB11 ZC75