

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6239517号  
(P6239517)

(45) 発行日 平成29年11月29日(2017.11.29)

(24) 登録日 平成29年11月10日(2017.11.10)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 ZMDN
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/573
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02

請求項の数 12 (全 74 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-533950 (P2014-533950)	(73) 特許権者	506042265
(86) (22) 出願日	平成24年10月10日(2012.10.10)		メディミュン リミテッド
(65) 公表番号	特表2014-534956 (P2014-534956A)		イギリス国 シービー21 6ジーエイチ
(43) 公表日	平成26年12月25日(2014.12.25)		ケンブリッジシャー, ケンブリッジ, グ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2012/070074		ランタ パーク, ミルステイン ビルディ
(87) 国際公開番号	W02013/053767		ング
(87) 国際公開日	平成25年4月18日(2013.4.18)	(74) 代理人	100091096
審査請求日	平成27年10月7日(2015.10.7)		弁理士 平木 祐輔
(31) 優先権主張番号	61/545, 359	(74) 代理人	100118773
(32) 優先日	平成23年10月10日(2011.10.10)		弁理士 藤田 節
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100122389
(31) 優先権主張番号	61/556, 974		弁理士 新井 栄一
(32) 優先日	平成23年11月8日(2011.11.8)	(74) 代理人	100111741
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 田中 夏夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 関節リウマチの治療法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者において関節リウマチを治療して、1.2を超えるDAS28-CRP(C反応性タンパク質の測定を含む28関節疾患活動性スコア)低下および/または1987年米国リウマチ学会(ACR)基準による判定で治効の少なくとも20%の改善(ACR20)によって判定される、臨床上の便益を提供する方法で使用するためのGM-CSFR 阻害剤を含んでなる組成物であって、

該阻害剤は、

配列番号53に示されるHCDR1、

配列番号54に示されるHCDR2、

配列番号55に示されるHCDR3、

配列番号58に示されるLCDR1、

配列番号59に示されるLCDR2、および

配列番号60に示されるLCDR3、

を含むモノクローナル抗体であり、

関節リウマチ患者が、GM-CSFR 阻害剤の投与に先だって、メトトレキサートの安定用量を少なくとも4週間にわたり投与された者であり、前記方法が、メトトレキサートの継続投与と組み合わせる前記組成物を患者に投与することを含んでなる、組成物。

【請求項 2】

臨床上の便益が、関節リウマチの寛解、または関節リウマチ寛解の開始までの時間の短

縮を含んでなる、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 3】

臨床上の便益が、患者の少なくとも 10 % または少なくとも 20 % における関節リウマチの寛解を含んでなる、請求項 2 に記載の使用のための組成物。

【請求項 4】

臨床上の便益が、1987 年 ACR 基準による判定で、治効の少なくとも 20 % の改善 (ACR 20) を含んでなるか；または臨床上の便益が、1987 年 ACR 基準による判定で、治効の少なくとも 50 % の改善 (ACR 50) を含んでなるか；または臨床上の便益が、1987 年 ACR 基準による判定で、治効の少なくとも 70 % の改善 (ACR 70) を含んでなる、請求項 2 に記載の使用のための組成物。

10

【請求項 5】

臨床上の便益が、患者の少なくとも 20 % または少なくとも 30 % における ACR 50 の達成を含んでなるか；または臨床上の便益が、患者の少なくとも 5 %、少なくとも 10 % または少なくとも 15 % における ACR 70 の達成を含んでなる、請求項 4 に記載の使用のための組成物。

【請求項 6】

臨床上の便益が、85 日間以内に達成される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

【請求項 7】

臨床上の便益が、健康評価質問票を用いた機能障害指数 (HAQ - DI) による判定で、関節リウマチ患者の身体機能を改善することを含んでなり、任意選択的に HAQ - DI スコアが少なくとも 0.25 改善される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

20

【請求項 8】

HAQ - DI の改善が 6 週間以内に達成される、請求項 7 に記載の使用のための組成物。

【請求項 9】

組成物が皮下投与のために調合される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

【請求項 10】

30

組成物が、1 つまたは複数の追加的な治療薬と組み合わせて使用するためのものであり、任意選択的に 1 つまたは複数の追加的な治療薬が、1 つまたは複数の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) を含んでなる、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

【請求項 11】

患者が、治療に先だって少なくとも 3.2 の基線 DAS 28 - CRP を有する、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

【請求項 12】

患者が、治療に先だって、リウマチ因子および / または抗環状シトルリン化ペプチド (CCP) IgG 抗体について検査で陽性である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、治療用抗体、マブリリムマブなどの阻害剤を投与することで、顆粒球 / マクロファージコロニー刺激因子受容体 サブユニット (GM - CSFR) の生物学的効果を阻害することによる、関節リウマチの治療法に関する。

【背景技術】

【0002】

関節リウマチ (RA) は、工業化社会の人口のほぼ 1 % に影響を及ぼす、慢性の炎症性

50

で破壊的な関節疾患である。女性は、男性よりも約3倍この影響を受けやすく、発症は、一般に40～60才の間である。RAは、滑膜の過形成と炎症、滑液内炎症、および周囲の骨と軟骨の進行性破壊を特徴とする。これは有痛性の病状であり、重度の身体障害を引き起こし得て、究極的に、日常的作業を行う個人の能力に影響を及ぼす。RAの影響は、個人間で様々であるが、疾患は、非常に迅速に進行し得て、関節周囲の軟骨および骨の腫脹と損傷を引き起こす。あらゆる関節が影響を受けてもよいが、それは通常、手、足、および手首である。肺、心臓、および眼などの内臓器官もまた、影響を被り得る。

#### 【0003】

RAの原因は、未知のままであるが、研究は、疾患の根本的な炎症過程のいくつかの側面を解明している。RAは、T細胞が媒介する抗原特異的過程を通じて開始され、駆動されると考えられる。手短かに述べると、感受性のある宿主中の未同定抗原の存在がT細胞応答を開始し、それがT細胞サイトカイン産生をもたらして、結果的に好中球、マクロファージ、およびB細胞をはじめとする炎症細胞を動員すると考えられる。

#### 【0004】

多数の炎症促進性および抗炎症性サイトカインが、リウマチ性関節中で産生される。疾患の進行、再活性化、およびサイレンシングは、関節内サイトカイン産生の動的変化を通じて媒介される。特に、TNF- $\alpha$  およびIL-1は、RAの発病において中心的役割を果たすと見なされている。

#### 【0005】

GM-CSFは、I型炎症促進性サイトカインであり、好中球およびマクロファージの活性化、分化、および生存を通じて、RAの発病に寄与すると考えられている。齧歯類モデルにおける研究は、RAの発症および進行における、GM-CSFの中心かつ必須の役割を示唆している[1、2、3、4、5]。例えば、マウスにおけるコラーゲン誘導性関節炎(CIA)および単関節の関節炎モデルにおいて、マウス抗GM-CSFモノクローナル抗体(mAb)の投与は、疾患重症度を有意に改善した。CIAモデルにおいて、mAb治療は、確立された疾患、組織病理の進行を治療して、関節IL-1およびTNF- $\alpha$ レベルを有意に低下させるのに有効であった。これに加えて、関節炎発症に先だつmAb治療は、CIA疾患の重症度を低下させた[5、6]。国際公開第2007/110631号パンフレットは、治療用抗体を使用するGM-CSFRの阻害を通じた、新規RA治療法を提案した。

#### 【0006】

マブリリムマブ(CAM-3001)は、GM-CSFRのサブユニットを標的にする、ヒトモノクローナル抗体である。RAがある32人の被験者におけるマブリリムマブの第1相単回漸増静脈内投与試験は、適切な安全性および耐容性プロファイルと、中等度の疾患活動性がある患者における、急性期反応物質の正常化、および疾患活動性スコア28関節評価(DAS28)の可能な低下などの生物学的活性の初期徴候とを示した[7]。

#### 【0007】

現行の薬剤によるRA管理としては、特に鎮痛剤および非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)である対症療法と、病態修飾薬(DMARD)および生物製剤をはじめとする疾患重症度および進行を制限する治療法とが挙げられる。DMARDを使用したRAの確立された管理としては、例えばメトトレキサート、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキンまたはレフルノミドなどの単一DMARDの投与、およびそれらの併用が挙げられ、例えばメトトレキサートをスルファサラジンおよび/またはヒドロキシクロロキン(hydroxychloroquine)と組み合わせてもよい。メトトレキサートは、代謝拮抗剤および抗葉酸剤であるが、RAにおけるその効能は、T細胞活性化および接着分子(ICAM-1)発現の抑制に起因すると考えられる[8]。

#### 【0008】

RAのための生物剤の臨床利用には、主にTNF阻害剤が関与する。これらとしては、インフリキシマブ(レミケード(登録商標))、エタネルセプト(エンブレル(登録商

10

20

30

40

50

標))、アダリムマブ(ヒュミラ(登録商標))、セルトリズマブペゴル(シムジア(登録商標))、およびゴリムマブ(シンボニー(登録商標))が挙げられる。インフリキシマブが静脈輸液により投与されるのに対し、その他の4種の薬剤は患者によって自宅で皮下注射される。抗インターロイキン1阻害剤であるキネレット(登録商標)もまた、開発されている。より最近では、抗Bリンパ球薬剤リツキシマブ(マブセラ(登録商標)またはリツキサン(登録商標))が、抗TNF治療法が効かなかったRA患者を治療するために、認可されている。マブセラ(登録商標)は、14日間間隔の2回の輸液の初期治療として投与される。最高6ヶ月間持続する改善を経験した患者には、反復輸液を投与し得る。

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

これらの進歩にもかかわらず、RAは、顕著な満たされていない医学的必要性に相当する。初期診断および治療は長期予後を改善し得るが、目下RAの治療法はない。疾患の重症度と進行を緩和して患者の生活の質を改善するために、改善された治療法が必要である。

【0010】

Campbell et al. [9]による最近のレビューは、RA治療のための次世代モノクローナル抗体の開発を考察する。

【0011】

20

RAがいかに良く管理されているかの1つの尺度は、疾患活動性スコア(DAS)である[10]。DASは、RAの身体的症状をはじめとする疾患活動性の様々な検証された尺度に基づいて、開業医によって計算される。DASの低下は、疾患重症度の低下を反映する。2.6未満のDASは、疾患寛解を示す。2.6~3.2のDASは、低い疾患活動性を示す。3.2を超えるDASは疾患活動性の増大を示し、このレベルでは、患者の治療法が見直されて、治療法の変更が正当化されるかどうか判断されることもある。5.1を超えるDASは、重度の疾患活動性を示す。DAS計算のバリエーションとしては、患者における異なる数の関節の評価、および異なる血液成分のモニタリングが挙げられる。DAS28は、その中で体内の28の関節が評価されて、圧痛関節数と腫脹関節数が判定される、疾患活動性スコアである[11]。DAS28計算が、赤血球沈降速度(ESR)でなく、C反応性タンパク質(CRP)の測定を含む場合、それはDAS28-CRPと称される[12]、[13]。CRPは、ESRに比べて、炎症のより直接的な測定と考えられ、短期変化に対してより高感度である[14]。CRP産生は、RAの放射線学的進行に付随して[15]、RA疾患活動性を測定する上で、少なくともESRと同程度に妥当であると見なされる[16、17]。

30

【0012】

米国リウマチ学会(ACR)は、RAを分類する基準の組を提案した。一般に使用される基準は、ACRの1987年改訂基準である[18]。ACR基準に従ったRAの診断は、患者が圧痛または腫脹関節数、硬直、疼痛、X線検査徴候、および血清リウマチ因子の測定などの列挙される基準の最小数を満たすことを要する。ACR20、ACR50、およびACR70は、特に臨床試験でRA治療法の効能を表すために、一般に使用される尺度である。ACR20は、測定されたACR基準の20%の改善に相当する。同様に、ACR50は測定されたACR基準の50%改善に相当し、ACR70は測定されたACR基準の70%改善に相当する。

40

【0013】

個々の患者が報告するRA患者における身体障害の尺度は、健康評価質問票を用いた機能障害指数(HAQ-DI)である。HAQ-DIスコアは、患者が活動を行う際に経験する困難さのレベルをはじめとする、患者が報告する日常的作業を実施する能力の観点から、身体機能を表す。日常的活動を実行する患者の能力を記録することによって、HAQ-DIスコアは、彼らの生活の質の1つの尺度として使用し得る。

50

## 【課題を解決するための手段】

## 【0014】

本発明は、DAS28 - CRPの低下と、ACR20、ACR50、およびACR70による判定で、臨床上の便益を得る患者数の増大をはじめとする、臨床上の便益を提供するRAの治療法に関する。さらに本発明は、HAQ - DIによる測定でRA患者の身体機能を改善する方法と組成物に関する。

## 【0015】

本明細書では、抗GM-CSFR 抗体マブリリムマブをRA患者に投与した第2相臨床試験からの有意な肯定的結果が、初めて報告される。

## 【0016】

この二重盲検試験では、DAS28 - CRPに準じて少なくとも中等度の疾患活動性があり、安定用量のメトトレキサートによる治療を既に受けているRA患者が、様々な皮下用量のマブリリムマブまたはプラセボについて無作為化された。100mg用量のマブリリムマブで治療された群では、DAS28 - CRPで1.2を超える低下を達成した患者の比率は、対照群の約2倍であった。ACRスコア、ならびにそれらの個々の構成要素もまた、同様規模の有意な改善を示した。ヨーロッパの臨床試験における最高用量群(100mg)では、85日目に、プラセボ群の6.7%の患者と比較して、23.1%の患者でDAS28寛解基準が満たされた。合算したヨーロッパおよび日本の臨床試験では、100mg用量では、85日目に、プラセボを投与した患者の7.6%と比較して、23.4%の患者でDAS28寛解基準が満たされた。この試験では、処置期間を通じて、または12週間の追跡調査期間中に、呼吸機能パラメータの変化、日和見感染、重篤な過敏性反応、または検査所見の異常は観察されず、優れた安全性プロファイルが示された。

## 【0017】

これはRA治療におけるGM - CSFR の標的化が、特により高用量のコホートにおいて、迅速かつ著明な奏効開始がある、可能な新しい治療法の選択肢を提供し得ることを示す、最初の研究である。

## 【0018】

マブリリムマブは、GM - CSFR を標的にすることで、マクロファージの活性化、分化、および生存を調節するようにデザインされたヒトIgG4モノクローナル抗体である。これはGM - CSFR の生物学的活性の強力な中和剤であり、理論による拘束は望まれないが、RA患者の滑膜関節内の白血球上GM - CSFR に結合することで治療効果を発揮して、細胞生存および活性化の低下をもたらすかもしれない。国際公開第2007/110631号パンフレットは、高い効力でGM - CSFR の生物学的活性を中和する能力を共有する、マブリリムマブとその変異体の単離および特性評価を報告する。これらの抗体の機能特性は、少なくともある程度は、配列番号206で示されるヒトGM - CSFR の位置226 ~ 230のTyr - Leu - Asp - Phe - Glnモチーフに結合して、それによってGM - CSFR とそのリガンドGM - CSF間の結合を阻害することに帰せられると思われる。

## 【0019】

したがって第1の態様では、本発明は、GM - CSFR 阻害剤の治療有効量を含んでなる組成物を患者に投与するステップを含んでなる、患者においてRAを治療して、1.2を超えるDAS28 - CRP低下、および/または1987年ACR基準による判定で治効の少なくとも20%の改善(ACR20)によって判定される、臨床上の便益を提供する方法である。

## 【0020】

本発明によるさらなる方法は、GM - CSFR 阻害剤の治療有効量を含んでなる組成物を患者に投与するステップを含んでなる、HAQ - DIによる判定で、RA患者の身体機能を改善する方法である。

## 【0021】

好ましくは、阻害剤はマブリリムマブである。マブリリムマブの変異体もまた使用して

10

20

30

40

50

もよく、本明細書に記載される。本発明は、GM-CSFR の細胞外ドメインへの結合、GM-CSFのGM-CSFR への結合阻害、配列番号206で示されるヒトGM-CSFR の位置226~230におけるTyr-Leu-Asp-Phe-Glnモチーフへの結合、および/または表面プラズモン共鳴アッセイにおける5 nM以下の親和力(KD)でのヒトGM-CSFR 細胞外ドメインへの結合のいずれか1つまたは複数などのマブリンマブの機能特性を共有する、抗体分子またはその他の阻害剤の使用を包含する。

【0022】

第2の態様では、本発明は、患者において関節リウマチを治療して、1.2を超えるDAS28-CRP低下および/または1987年ACR基準による判定で治効の少なくとも20%の改善(ACR20)によって判定される、临床上の便益を提供する方法で使用するための、および/またはHAQ-DIによる測定でRA患者の身体機能を改善する方法で使用するための、GM-CSFR 阻害剤を含んでなる組成物である。

10

【0023】

第3の態様では、本発明は、

(i) 容器内に包装された、GM-CSFR 阻害剤を含んでなる組成物と、  
(ii) 患者において関節リウマチを治療して、1.2を超えるDAS28-CRP低下および/または1987年ACR基準による判定で治効の少なくとも20%の改善(ACR20)によって判定される临床上の便益を提供する方法で阻害剤を使用するための、および/またはHAQ-DIによる測定でRA患者の身体機能を改善する方法で阻害剤を使用するための使用説明が記載された、添付文書またはラベルと  
を含んでなる製品またはキットであり、方法は、阻害剤の治療有効量を患者に投与するステップを含んでなる。

20

【0024】

このような製品またはキットでは、構成要素は、一般に無菌であり、密封バイアルまたはその他の容器内にある。

【0025】

治療される患者は、1987年ACR基準によって判定されるRAを有してもよい。治療に先だって患者は、リウマチ因子(RF)および/または抗環状シトルリン化ペプチド(CCP)IgG抗体について、検査で陽性であってもよい。RF陽性および抗CCP抗体陽性状態は、RA診断を裏付ける。患者は、例えば5~10年間など、少なくとも5年または少なくとも7年の期間にわたり、RAを有してもよい。

30

【0026】

治療される患者は、GM-CSFR 阻害剤による治療開始前の測定で、少なくとも3.2または少なくとも5.1の基線DAS28-CRPを有してもよい。本発明による阻害剤は、治療前の基線DAS28-CRPが5.1を超える患者をはじめとする、重症RA患者においてさえも、効果的であることが示されている。

【0027】

治療される患者には、本発明のGM-CSFR 阻害剤による治療と組み合わせて、メトトレキサートなどのDMARDの安定用量を投与してもよい。好ましくは、治療される患者は、本発明による阻害剤での治療開始に先だって、例えばメトトレキサートなどのDMARDの安定用量を少なくとも4週間投与される。メトトレキサート投与は、好ましくは週あたり7.5~25mgである。

40

【0028】

好ましくは、本発明による阻害剤で治療される患者は、呼吸器疾患を有しない。患者は、GM-CSFR 阻害剤の投与前に試験して、例えば間質性肺炎などの医学的な意義を持つ呼吸器疾患を有しないことを確認してもよい。呼吸器疾患の試験法としては、胸部X線と、スパイロメトリーおよび一酸化炭素肺拡散能力(DLCO)による肺機能評価とが挙げられる。患者はまた、好ましくは、C型肝炎または慢性活動性B型肝炎感染症などの臨床的な意義を持つ慢性または再発性感染症を有しない。患者は、本発明による治療に先

50

だって、このような感染症について試験してもよい。

【 0 0 2 9 】

本明細書中で「患者」に関して治療および臨床上の便益が記述される場合、これは、一群の患者の治療を含み得ることが理解されるであろう。患者は、好ましくは成人である。患者は、例えば 18 ~ 80 才であってもよい。

【 0 0 3 0 】

本明細書に記載される方法において達成される臨床上の便益は、以下の成果のいずれか 1 つまたは複数を含んでなってもよい。

【 0 0 3 1 】

臨床上の便益は、1 . 2 を超える DAS 28 - CRP 低下であってもよい。DAS 28 - CRP 低下は、治療される患者の少なくとも 40 %、少なくとも 50 % または少なくとも 60 % で達成されてもよい。臨床上の便益は、阻害剤で治療されない対照患者と比較して、1 . 2 を超える DAS 28 - CRP 低下を達成した患者の比率の増大を含んでなってもよい。

10

【 0 0 3 2 】

臨床上の便益は、RA の寛解を含んでなってもよい。典型的に、寛解は、2 . 6 未満の DAS 28 - CRP によって規定される。寛解は、少なくとも 10 % の患者、または少なくとも 20 % の患者で達成されてもよい。本明細書に記載されるように治療された患者では、寛解開始までの時間は、本発明による GM - CSFR 阻害剤で治療されない患者と比較して短縮されてもよい。寛解までの時間は、およそ 50 % 短縮されてもよい。

20

【 0 0 3 3 】

臨床上の便益は、1987 年 ACR 基準による判定で少なくとも 20 %、少なくとも 50 % または少なくとも 70 % の治効の改善であってもよく、すなわち臨床上の便益は、ACR 20、ACR 50 または ACR 70 をそれぞれ達成してもよい。好ましくは、臨床上の便益は、少なくとも 40、50、60 または 70 % の患者における ACR 20 の達成を含んでなる。それは患者の少なくとも 20 % または少なくとも 30 % における ACR 50 達成を含んでなってもよい。それは患者の少なくとも 5 %、10 % または 15 % における ACR 70 達成を含んでなってもよい。

【 0 0 3 4 】

RA 患者にとって特に価値がある臨床上の便益形態は、日常的活動を実行する彼らの能力の改善である。本発明の方法は、HAQ - DI として知られている健康評価質問票によって測定される、患者の自己評価身体障害の改善を含んでなってもよい。方法は、RA 患者に臨床上の便益を提供することを含んでなり、臨床上の便益は、HAQ - DI による判定で RA 患者の身体機能を改善することを含んでなり、このような方法で使用される組成物およびキットは、全て本発明の態様である。臨床上の便益は、HAQ - DI による測定で RA 患者の身体機能を改善することを含んでなってもよい。好ましくは、HAQ - DI の統計的に有意な改善は、本発明による治療開始の 12、10、8 または 6 週間以内、より好ましくは 4 週間以内、またはより好ましくは 2 週間以内に達成される。改善は、HAQ - DI の少なくとも 0 . 25 の改善、すなわち患者の HAQ - DI スコアの 0 . 25 以上の低下であってもよい。好ましくは、改善は、HAQ - DI スコアの少なくとも 0 . 30、0 . 40 または 0 . 45 の改善である。改善は、本発明による阻害剤での治療に先だつ患者の基線平均 HAQ - DI スコアを参照して、一般に測定される。一群の患者が治療される場合、改善は、治療された患者の少なくとも 50 %、少なくとも 60 % または少なくとも 70 % で観察されてもよい。

30

40

【 0 0 3 5 】

臨床上の便益は、本発明による阻害剤で治療されない患者と比較して、治療された患者において、より早期に達成されてもよい。例えば、メトトレキサートと組み合わせて、本発明による阻害剤で治療された患者は、メトトレキサートのみで治療された患者よりも、臨床上の便益をより早期に達成してもよい。奏効開始までの時間、または臨床上の便益が達成される前の処置期間は、阻害剤で治療されない患者と比較して、少なくとも 10 %、

50

少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、または少なくとも50%短縮されてもよい。好ましくは、臨床上の便益は、85日間以内に達成される。したがって例えば、DAS28 - CRPは、85日間以内に1.2を超えて低下してもよい。より好ましくは、奏効開始は2週間以内に起きる。したがって、臨床上の便益は、阻害剤での治療の14日間以内に達成されてもよい。

#### 【0036】

本明細書で提示される臨床試験からのデータは、本発明による阻害剤が、早期の治療作用の開始と関係することを示す。速いDAS28 - CRP奏効開始は、早くも2週間で観察され、29日目には差が有意になった。疼痛の改善は8日目までに観察されて、腫脹および圧痛関節の改善は29日目までに観察された。

10

#### 【0037】

阻害剤での治療過程に、および/またはそれに続いて、患者をモニターして、例えばDAS28 - CRPの測定によって臨床上の便益レベルを評価し、および/またはACR基準および/またはHAQ - DI測定によって臨床上の便益を判定してもよい。方法は、本明細書の他の箇所でも考察されるように、例えばDAS28 - CRPの特定の低下、および/またはACR20、ACR50またはACR70の達成、および/またはHAQ - DIスコアの改善など、臨床上の便益の達成を判定することを含んでなってもよい。

#### 【0038】

臨床上の便益は、本発明による阻害剤で治療されない患者と比較して、改善されてもよい。例えば、方法は、例えばメトトレキサートなどのDMARDのような1つまたは複数の追加的な治療薬と組み合わされた阻害剤を投与して患者を治療して、阻害剤でなく例えばDMARDなどのもう一方の治療薬または作用薬を投与された患者と比較して、改善された臨床上の便益を提供することを含んでなってもよい。改善された臨床上の便益は、阻害剤で治療された患者のより大きな割合であってもよい。好ましくは、(例えばメトトレキサートなどのDMARDと組み合わされた)本明細書に記載される阻害剤で治療された患者は、阻害剤で治療されない患者(例えばDMARDのみを投与された患者)と比較して、少なくとも20%より多くが臨床上の便益を達成する。

20

#### 【0039】

本明細書に記載される方法は、患者に阻害剤を治療有効量で投与することを含んでなってもよい。阻害剤は、30~150mg、好ましくは90mg~110mg、より好ましくは100mgの用量で投与されてもよい。これらの投与は、好ましくは皮下投与であり、それは好ましくは1mlの体積である。好ましくは、用量は、14日間隔で(すなわち1日目、15日目、29日目など)投与される。代案としては、用量は、28日間隔で投与されてもよい。可能な投与量および投与のさらなる詳細は、本明細書の他の箇所に記載される。方法は、好ましくは14日間隔の投与によって、少なくとも85日間の持続期間にわたり、阻害剤を患者に投与することを含んでなってもよいが、治療は、好ましくは85日間を超えて継続され、患者を適切にモニターするという条件で、治療が無期限に継続されてもよい。好ましくは臨床上の便益は、治療の85日目までに、より好ましくは14日目までに達成される。好ましくは臨床上の便益は、阻害剤での治療の単回投与のみの後に、または2回の投与のみの後に達成される。

30

40

#### 【0040】

本明細書で報告される試験データによって示されるように、阻害剤での治療を通じて得られた臨床上の便益は、少なくとも85日間の臨床試験の治療過程の終わりまで維持される。したがって本発明によって臨床上の便益が達成された場合、その便益は、阻害剤での継続的治療期間にわたり維持されてもよく、例えば本発明による治療結果は、少なくとも1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、1年間以上の期間にわたり、阻害剤での治療を継続することで、患者において維持されてもよい。

#### 【0041】

阻害剤は、あらゆる適切な方法によって投与されてもよい。典型的な抗体投与法は、皮下または静脈内送達である。好ましくは、阻害剤は、皮下または静脈内投与のために調合

50



される。

【0042】

RAの治療法は、1つまたは複数の追加的な治療薬と組み合わせられた、本発明による阻害剤を含んでなる組成物を患者に投与することを含んでなってもよい。追加的な治療薬は、以下のいずれか1つまたは複数を含んでなってもよい：鎮痛剤；NSAID；ステロイド；例えばメトトレキサート、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン（hydroxychloroquine）、レフルノミドなどの「RA治療」のためのDMARD。生物学的DMARDとしては、例えばインフリキシマブ（レミケード（登録商標））；エタネルセプト（エンブレル（登録商標））、アダリムマブ（ヒュミラ（登録商標））、セルトリズマブペゴル（シムジア（登録商標））、ゴリムマブ（シンボニー（登録商標））などのTNF阻害剤と、例えばキネレット（登録商標）などのIL-1阻害剤と、例えばリツキシマブ、アバタセプト（ヒュミラ（登録商標））またはトシリズマブ（tocilizumab）などの抗Bリンパ球薬剤とが挙げられる。

10

【0043】

方法は、好ましくは、メトトレキサートと組み合わせられた阻害剤を患者に投与することを含んでなる。メトトレキサートは、好ましくは週あたり7.5～25mgの用量で投与される。

【0044】

以下の番号付けされた条項が、本発明の態様に相当する。

【0045】

20

1. 患者において関節リウマチを治療して、1.2を超えるDAS28-CRP低下および/または1987年米国リウマチ学会（ACR）基準による判定で治効の少なくとも20%の改善（ACR20）によって判定される、臨床上の便益を提供する方法であって、

方法は、GM-CSFR阻害剤の治療有効量を含んでなる組成物を患者に投与することを含んでなり、

阻害剤は、配列番号206のヒトGM-CSFR配列の位置226～230においてTyr-Leu-Asp-Phe-Glnモチーフと任意選択的に結合して、GM-CSFのGM-CSFRへの結合を阻害し、阻害剤は、表面プラズモン共鳴アッセイにおいて5nM以下の親和力（KD）で、ヒトGM-CSFRの細胞外ドメインと任意選択的に結合する。

30

【0046】

2. 患者において関節リウマチを治療して、1.2を超えるDAS28-CRP低下および/または1987年ACR基準による判定で治効の少なくとも20%の改善（ACR20）によって判定される、臨床上の便益を提供する方法で使用するためのGM-CSFR阻害剤を含んでなる組成物であって、阻害剤は、配列番号206のヒトGM-CSFR配列の位置226～230においてTyr-Leu-Asp-Phe-Glnモチーフと任意選択的に結合して、GM-CSFのGM-CSFRへの結合を阻害し、阻害剤は、表面プラズモン共鳴アッセイにおいて5nM以下の親和力（KD）で、ヒトGM-CSFRの細胞外ドメインと任意選択的に結合する。

40

【0047】

3. (i) 容器内に包装されたGM-CSFR阻害剤を含んでなる組成物と；

(ii) 患者において関節リウマチを治療して、1.2を超えるDAS28-CRP低下および/または1987年ACR基準による判定で治効の少なくとも20%の改善（ACR20）によって判定される、臨床上の便益を提供する方法で阻害剤を使用するための使用説明が記載された、添付文書またはラベルとを含んでなる製品であって、

阻害剤は、配列番号206のヒトGM-CSFR配列の位置226～230においてTyr-Leu-Asp-Phe-Glnモチーフと任意選択的に結合して、GM-CSFのGM-CSFRへの結合を阻害し、阻害剤は、表面プラズモン共鳴アッセイにおいて5nM以下の親和力（KD）で、ヒトGM-CSFRの細胞外ドメインと任意選択的に

50

に結合し、

方法は、阻害剤の治療有効量を患者に投与するステップを含んでなる。

【 0 0 4 8 】

4．临床上の便益が1．2を超えるD A S 2 8 - C R P低下を含んでなる、条項1に記載の方法、条項2に記載の組成物または条項3に記載の製品。

【 0 0 4 9 】

5．方法が、治療に続いて患者をモニターして、D A S 2 8 - C R Pを測定し、治療が1．2を超えてD A S 2 8 - C R Pを低下させたと判定することをさらに含んでなる、条項4に記載の方法、組成物または製品。

【 0 0 5 0 】

6．临床上の便益が、関節リウマチの寛解、または寛解開始までの時間の短縮を含んでなる、先行する条項のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

【 0 0 5 1 】

7．临床上の便益が、患者の少なくとも10％または少なくとも20％における関節リウマチの寛解を含んでなる、条項6に記載の方法、組成物または製品。

【 0 0 5 2 】

8．方法が、治療に続いて患者をモニターし、関節リウマチの寛解を観察することをさらに含んでなる、条項7に記載の方法、組成物または製品。

【 0 0 5 3 】

9．临床上の便益が、1987年A C R基準による判定で、治効の少なくとも20％の改善(A C R 2 0)を含んでなる、先行する条項のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

【 0 0 5 4 】

10．临床上の便益が、1987年A C R基準による判定で、治効の少なくとも50％の改善(A C R 5 0)を含んでなる、条項9に記載の方法、組成物または製品。

【 0 0 5 5 】

11．临床上の便益が、1987年A C R基準による判定で、治効の少なくとも70％の改善(A C R 7 0)を含んでなる、条項10に記載の方法、組成物または製品。

【 0 0 5 6 】

12．治療に続いて患者をモニターし、1987年A C R基準に従って治効を評価して、A C R 2 0、A C R 5 0またはA C R 7 0の達成を判定することをさらに含んでなる、条項9～11のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

【 0 0 5 7 】

13．临床上の便益が、患者の少なくとも20％または少なくとも30％におけるA C R 5 0の達成を含んでなる、条項9～12のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

【 0 0 5 8 】

14．临床上の便益が、患者の少なくとも5％、少なくとも10％または少なくとも15％におけるA C R 7 0の達成を含んでなる、条項13に記載の方法、組成物または製品。

【 0 0 5 9 】

15．临床上の便益が、85日間以内に達成される、先行する条項のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

【 0 0 6 0 】

16．方法が、H A Q - D Iによる判定で、関節リウマチ患者の身体機能を改善することをさらに含んでなる、先行する条項のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

【 0 0 6 1 】

17．H A Q - D Iによる判定で、関節リウマチ患者の身体機能を改善する方法であって、

方法は、G M - C S F R 阻害剤の治療有効量を含んでなる組成物を患者に投与することを含んでなり、

10

20

30

40

50

阻害剤は、配列番号 206 のヒト GM-CSFR 配列の位置 226 ~ 230 において Tyr-Leu-Asp-Phe-Gln モチーフと結合して、GM-CSF の GM-CSFR への結合を阻害し、阻害剤は、表面プラズモン共鳴アッセイにおいて 5 nM 以下の親和力 (KD) で、ヒト GM-CSFR の細胞外ドメインと結合する。

【0062】

18. HAQ-DI による判定で RA 患者の身体機能を改善する方法で利用するための GM-CSFR 阻害剤を含んでなる組成物であって、阻害剤は、配列番号 206 のヒト GM-CSFR 配列の位置 226 ~ 230 において Tyr-Leu-Asp-Phe-Gln モチーフと結合して、GM-CSF の GM-CSFR への結合を阻害し、阻害剤は、表面プラズモン共鳴アッセイにおいて 5 nM 以下の親和力 (KD) で、ヒト GM-CSFR の細胞外ドメインと結合する。

10

【0063】

19. (i) 容器内に包装された GM-CSFR 阻害剤を含んでなる組成物と；  
(ii) HAQ-DI による判定で RA 患者の身体機能を改善する方法で阻害剤を使用するための使用説明が記載された、添付文書またはラベルと  
を含んでなる製品であって、

阻害剤は、配列番号 206 のヒト GM-CSFR 配列の位置 226 ~ 230 において Tyr-Leu-Asp-Phe-Gln モチーフに結合して、GM-CSF の GM-CSFR への結合を阻害し、阻害剤は、表面プラズモン共鳴アッセイにおいて 5 nM 以下の親和力 (KD) でヒト GM-CSFR 細胞外ドメインに結合し、

20

方法は、阻害剤の治療有効量を患者に投与するステップを含んでなる。

【0064】

20. 方法が、HAQ-DI スコアを少なくとも 0.25 改善することを含んでなる、  
条項 16 ~ 19 のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

【0065】

21. 方法が、治療に続いて患者をモニターし、HAQ-DI を測定して、患者の HAQ-DI スコアが少なくとも 0.25 改善されたことを判定することを含んでなる、  
条項 20 に記載の方法、組成物または製品。

【0066】

22. HAQ-DI の改善が 6 週間以内に達成される、条項 16 ~ 21 のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

30

【0067】

23. 方法が、阻害剤を 90 ~ 110 mg の皮下用量で患者に投与することを含んでなる、  
先行する条項のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

【0068】

24. 用量が 100 mg である、条項 23 に記載の方法、組成物または製品。

【0069】

25. 組成物が皮下投与のために調合される、先行する条項のいずれかに記載の方法、  
組成物または製品。

【0070】

40

26. 方法が、1 つまたは複数の追加的な治療薬と組み合わせて、組成物を患者に投与  
することを含んでなる、先行する条項のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

【0071】

27. 1 つまたは複数の追加的な治療薬が、1 つまたは複数の疾患修飾性抗リウマチ薬  
(DMARD) を含んでなる、条項 26 に記載の方法、組成物または製品。

【0072】

28. 方法が、メトトレキサートと組み合わされた組成物を患者に投与することを含ん  
でなる、条項 27 に記載の方法、組成物または製品。

【0073】

29. 方法が、メトトレキサートを週あたり 7.5 ~ 25 mg の用量で投与することを

50

含んでなる、条項 28 に記載の方法、組成物または製品。

【0074】

30. 関節リウマチ患者が、GM-CSFR 阻害剤の投与に先だって、メトトレキサートの安定用量を少なくとも4週間にわたり投与された者であり、方法が、メトトレキサートの継続投与と組み合わせられた組成物を患者に投与することを含んでなる、先行する条項のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

【0075】

31. メトトレキサートの用量が週あたり7.5~25mgである、条項30に記載の方法、組成物または製品。

【0076】

32. 患者が、治療に先だって少なくとも3.2の基線DAS28-CRPを有する、先行する条項のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

【0077】

33. 患者が、治療に先だって5.1を超える基線DAS28-CRPを有する、条項32に記載の方法、組成物または製品。

【0078】

34. 患者が、治療に先だって、リウマチ因子および/または抗環状シトルリン化ペプチド(CCP)IgG抗体について検査で陽性である、先行する条項のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

【0079】

35. 方法が、少なくとも85日間の期間にわたり、隔週間隔で阻害剤の治療有効量を患者に投与することを含んでなる、先行する条項のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

【0080】

36. 患者が、医学的な意義を持つ呼吸器疾患を有しない者である、先行する条項のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

【0081】

37. 阻害剤が抗体分子を含んでなる、先行する条項のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

【0082】

38. 抗体分子が、相補性決定領域CDR1、CDR2、およびCDR3の組と、フレームワークとを含んでなる抗体VHドメインを含んでなり、相補性決定領域の組が、アミノ酸配列番号3または配列番号173のCDR1と、アミノ酸配列番号4のCDR2と、配列番号5；配列番号15；配列番号25；配列番号35；配列番号45；配列番号55；配列番号65；配列番号75；配列番号85；配列番号95；配列番号105；配列番号115；配列番号125；配列番号135；配列番号145；配列番号155；配列番号165；配列番号175；配列番号185；および配列番号195からなる群から選択されるアミノ酸配列のCDR3を含んでなり；あるいは1つまたは2つのアミノ酸置換があるCDR配列の組を含んでなる、条項37に記載の方法、組成物または製品。

【0083】

39. 抗体分子が、相補性決定領域CDR1、CDR2、およびCDR3と、フレームワークとを含んでなる抗体VHドメインを含んでなり、VH CDR3中のKabatt残基H97がSである、条項37または38に記載の方法、組成物または製品。

【0084】

40. VH CDR3が、Kabatt残基H95におけるV、N、AまたはL；Kabatt残基H99におけるS、F、H、P、TまたはW；Kabatt残基H100BにおけるA、T、P、S、VまたはHの1つまたは複数をさらに含んでなる、条項39に記載の方法、組成物または製品。

【0085】

41. Kabatt残基H95がVである、条項40に記載の方法、組成物または製品。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 6 】

4 2 . K a b a t 残基 H 9 9 が S である、条項 4 0 または 4 1 に記載の方法、組成物または製品。

## 【 0 0 8 7 】

4 3 . K a b a t 残基 H 1 0 0 B が A または T である、条項 3 7 ~ 4 2 のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

## 【 0 0 8 8 】

4 4 . V H C D R 3 が、配列番号 5、配列番号 1 5、配列番号 3 5、配列番号 4 5、配列番号 5 5、配列番号 6 5、配列番号 7 5、配列番号 8 5、配列番号 9 5、配列番号 1 0 5、配列番号 1 1 5、配列番号 1 2 5、配列番号 1 3 5、配列番号 1 4 5、配列番号 1 5 5、配列番号 1 6 5、配列番号 1 7 5、配列番号 1 8 5、および配列番号 1 9 5 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、条項 4 0 に記載の方法、組成物または製品。

10

## 【 0 0 8 9 】

4 5 . V H C D R 1 中の K a b a t 残基 H 3 4 が I である、条項 3 9 ~ 4 4 のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

## 【 0 0 9 0 】

4 6 . V H C D R 1 がアミノ酸配列番号 3 を有する、条項 3 7 ~ 4 5 のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

## 【 0 0 9 1 】

4 7 . V H C D R 2 が、K a b a t 残基 H 5 4 における E および / または K a b a t 残基 H 5 7 における I を含んでなる、条項 3 9 ~ 4 6 のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

20

## 【 0 0 9 2 】

4 8 . V H C D R 2 がアミノ酸配列番号 4 を有する、条項 3 9 ~ 4 7 のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

## 【 0 0 9 3 】

4 9 . V H 中の K a b a t 残基 H 1 7 が S である、条項 3 9 ~ 4 8 のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

## 【 0 0 9 4 】

5 0 . 相補性決定領域 C D R 1、C D R 2 および C D R 3 と、フレームワークとを含んでなる抗体 V L ドメインを含んでなる、条項 3 9 ~ 4 9 のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

30

## 【 0 0 9 5 】

5 1 . V L C D R 3 が、K a b a t 残基 L 9 0 における S、T または M ; K a b a t 残基 L 9 2 における D、E、Q、S、M または T ; K a b a t 残基 L 9 6 における S、P、I または V の 1 つまたは複数を含んでなる、条項 5 0 に記載の方法、組成物または製品。

## 【 0 0 9 6 】

5 2 . K a b a t 残基 L 9 0 が S である、条項 5 1 に記載の方法、組成物または製品。

## 【 0 0 9 7 】

5 3 . K a b a t 残基 L 9 2 が D または E である、条項 5 1 または 5 2 に記載の方法、組成物または製品。

40

## 【 0 0 9 8 】

5 4 . K a b a t 残基 H 9 5 A が S である、条項 5 1 ~ 5 3 のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

## 【 0 0 9 9 】

5 5 . K a b a t 残基 L 9 6 が S である、条項 5 1 ~ 5 3 のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

## 【 0 1 0 0 】

5 6 . V L C D R 3 が、配列番号 1 0、配列番号 2 0、配列番号 4 0、配列番号 5 0

50

、配列番号 60、配列番号 70、配列番号 80、配列番号 90、配列番号 100、配列番号 110、配列番号 120、配列番号 130、配列番号 140、配列番号 150、配列番号 160、配列番号 170、配列番号 180、配列番号 190、および配列番号 200 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、条項 50 または条項 55 に記載の方法、組成物または製品。

【0101】

57.VL CDR1 が、K a b a t 残基 27 A における S ; K a b a t 残基 27 B における N ; K a b a t 残基 27 C における I ; K a b a t 残基 32 における D の 1 つまたは複数を含んでなる、条項 50 ~ 56 のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

【0102】

58.VL CDR1 がアミノ酸配列番号 8 を有する、条項 50 ~ 57 のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

【0103】

59.VL CDR2 が、K a b a t 残基 51 における N ; K a b a t 残基 52 における N ; K a b a t 残基 53 における K の 1 つまたは複数を含んでなる、条項 50 ~ 58 のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

【0104】

60.VL CDR2 がアミノ酸配列番号 9 を有する、条項 50 ~ 59 のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

【0105】

61.その中で K a b a t 残基 H 9 4 が I である抗体 V H ドメインを含んでなる、条項 37 ~ 60 のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

【0106】

62.抗体分子が、以下から選択されるアミノ酸配列がある V H ドメインおよび V L ドメインを有する抗体分子と、ヒト G M - C S F R の細胞外ドメインへの結合について競合する、ヒトまたはヒト化抗体分子を含んでなる、条項 37 ~ 61 のいずれかに記載の方法、組成物または製品：

V H ドメイン配列番号 2 および V L ドメイン配列番号 208 ;

V H ドメイン配列番号 12 および V L ドメイン配列番号 210 ;

V H ドメイン配列番号 22 および V L ドメイン配列番号 212 ;

V H ドメイン配列番号 32 および V L ドメイン配列番号 214 ;

V H ドメイン配列番号 42 および V L ドメイン配列番号 216 ;

V H ドメイン配列番号 52 および V L ドメイン配列番号 218 ;

V H ドメイン配列番号 62 および V L ドメイン配列番号 220 ;

V H ドメイン配列番号 72 および V L ドメイン配列番号 222 ;

V H ドメイン配列番号 82 および V L ドメイン配列番号 224 ;

V H ドメイン配列番号 92 および V L ドメイン配列番号 226 ;

V H ドメイン配列番号 102 および V L ドメイン配列番号 228 ;

V H ドメイン配列番号 112 および V L ドメイン配列番号 230 ;

V H ドメイン配列番号 122 および V L ドメイン配列番号 232 ;

V H ドメイン配列番号 132 および V L ドメイン配列番号 234 ;

V H ドメイン配列番号 142 および V L ドメイン配列番号 236 ;

V H ドメイン配列番号 152 および V L ドメイン配列番号 238 ;

V H ドメイン配列番号 162 および V L ドメイン配列番号 240 ;

V H ドメイン配列番号 172 および V L ドメイン配列番号 242 ;

V H ドメイン配列番号 182 および V L ドメイン配列番号 244 ;

または V H ドメイン配列番号 192 および V L ドメイン配列番号 246 。

【0107】

63.抗体分子がヒトまたはヒト化抗体分子である、条項 37 ~ 62 のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

## 【 0 1 0 8 】

64. V Hドメインフレームワークが、ヒト生殖細胞系 V H 1 D P 5 または V H 3 D P 4 7 フレームワークである、条項 6 3 に記載の方法、組成物または製品。

## 【 0 1 0 9 】

65. V Lドメインフレームワークが、ヒト生殖細胞系 V L a m b d a 1 D P L 8、V L a m b d a 1 D P L 3 または V L a m b d a 6 \_ 6 a フレームワークである、V Lドメインを含んでなる、条項 6 3 または条項 6 4 に記載の方法、組成物または製品。

## 【 0 1 1 0 】

66. 抗体分子が、

配列番号 5 2 で示される V Hドメインアミノ酸配列がある V Hドメイン、または 1 つまたは 2 つのアミノ酸改変があるその変異体と、

配列番号 2 1 8 で示される V Lドメインアミノ酸配列がある V Lドメイン、または 1 つまたは 2 つのアミノ酸改変があるその変異体と

を含んでなる、条項 3 7 ~ 6 5 のいずれかに記載の方法、組成物または製品であって；アミノ酸改変は、置換、挿入、および欠失からなる群から選択される。

## 【 0 1 1 1 】

67. 抗体分子が I g G 4 である、条項 6 3 ~ 6 6 のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

## 【 0 1 1 2 】

68. 抗体分子が、配列番号 5 2 で示されるアミノ酸配列がある V Hドメインと、配列番号 2 1 8 で示されるアミノ酸配列がある V Lドメインとを含んでなる、ヒト I g G 4 である、条項 6 7 に記載の方法、組成物または製品。

## 【 0 1 1 3 】

69. 阻害剤が、表面プラズモン共鳴アッセイにおいて 1 n M 以下の親和力 ( K D ) でヒト G M - C S F R 細胞外ドメインに結合する、先行する条項のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

## 【 0 1 1 4 】

70. 阻害剤が、表面プラズモン共鳴アッセイにおいて 0 . 5 n M 以下の親和力 ( K D ) でヒト G M - C S F R 細胞外ドメインに結合する、条項 6 9 に記載の方法、組成物または製品。

## 【 0 1 1 5 】

71. マブリリムマブを含んでなる組成物を患者に投与することを含んでなる、患者において R A を治療して、8 5 日間以内の 1 . 2 を超える D A S 2 8 - C R P 低下によって判定される、臨床上の便益を提供する方法であって、組成物は、皮下投与によって隔週 1 0 0 m g の用量で投与される。

## 【 0 1 1 6 】

72. マブリリムマブを含んでなる組成物を患者に投与することを含んでなる、患者において R A を治療して、8 5 日間以内の少なくとも A C R 5 0 または少なくとも A C R 7 0 の改善によって判定される、臨床上の便益を提供する方法であって、組成物は、皮下投与によって隔週 1 0 0 m g の用量で投与される。

## 【 0 1 1 7 】

73. 臨床上の便益が 4 2 日間以内に達成される、条項 7 1 または条項 7 2 に記載の方法。

## 【 0 1 1 8 】

74. 臨床上の便益が 1 4 日間以内に達成される、条項 7 3 に記載の方法。

## 【 0 1 1 9 】

75. マブリリムマブの治療有効量を含んでなる組成物を患者に投与することを含んでなる、2 . 6 未満の D A S 2 8 - C R P によって判定される、患者において R A の寛解を誘導する方法であって、組成物は、皮下投与によって隔週 1 0 0 m g の用量で投与され、

10

20

30

40

50

寛解開始は 8 5 日間以内である。

【 0 1 2 0 】

7 6 . 寛解開始が 4 2 日間以内である、条項 7 5 に記載の方法。

【 0 1 2 1 】

7 7 . 寛解開始が 1 4 日間以内である、条項 7 6 に記載の方法。

【 0 1 2 2 】

7 8 . マブリリムマブを含んでなる組成物を患者に投与することを含んでなる、H A Q - D I による判定で R A 患者の身体機能を改善する方法であって、組成物は皮下投与によって隔週 1 m l 中の 1 0 0 m g の用量で投与され、H A Q - D I 改善は 1 2 週間以内に達成される。

10

【 0 1 2 3 】

7 9 . 改善が患者の H A Q - D I スコアの少なくとも 0 . 2 5 の低下である、条項 7 8 に記載の方法。

【 0 1 2 4 】

8 0 . 改善が 6 週間以内に達成される、条項 7 8 または条項 7 9 に記載の方法。

【 0 1 2 5 】

8 1 . 患者が、1 つまたは複数の追加的な疾患修飾性抗リウマチ薬 ( D M A R D ) によってもまた治療される、条項 7 1 ~ 8 0 のいずれかに記載の方法。

【 0 1 2 6 】

8 2 . 追加的な薬剤がメトトレキサートである、条項 8 1 に記載の方法。

20

【 0 1 2 7 】

8 3 . 患者がまた、1 つまたは複数の鎮痛剤および / または非ステロイド性抗炎症薬 ( N S A I D ) および / またはステロイドで治療される、請求項 7 1 ~ 8 2 のいずれかに記載の方法。

【 0 1 2 8 】

8 4 . 条項 7 1 ~ 8 3 のいずれかに記載の方法で使用するための、マブリリムマブを含んでなる組成物。

【 0 1 2 9 】

8 5 . メトトレキサートと組み合わせて投与するためのものである、条項 8 4 に記載の用途で使用するためのマブリリムマブを含んでなる組成物。

30

【図面の簡単な説明】

【 0 1 3 0 】

【図 1】以下の処置群中の患者について、ヨーロッパの臨床試験における 8 5 日目に判定された奏効率 ( % ) を示す：プラセボ ( n = 7 5 ) ; 1 0 m g マブリリムマブ ( n = 3 9 )、3 0 m g ( n = 4 1 ) ; 5 0 m g ( n = 3 9 ) ; 1 0 0 m g ( n = 3 9 )。奏効率データは、以下について示される ( 左から右 ) : D A S 2 8 - C R P 改善 > 1 . 2 ; E U L A R 中等度の良好な奏効 ; E U L A R 良好な奏効 ; D A S 2 8 - C R P 寛解 ( < 2 . 6 ) 。

【図 2】用量コホートによって示される、マブリリムマブ ( C A M - 3 0 0 1 ) またはプラセボのいずれかを投与された患者について、ヨーロッパの臨床試験で 8 5 日目に判定された D A S 2 8 - C R P 奏効率 ( % ) を示す。

40

【図 3】ヨーロッパの臨床試験における各処置群について、来院による D A S 2 8 - C R P 奏効率 ( % ) を示す。C A M - 3 0 0 1 = マブリリムマブ。

【図 4】ヨーロッパの臨床試験における各処置群について、D A S 2 8 - C R P 奏効開始時間を示す。C A M - 3 0 0 1 = マブリリムマブ。

【図 5】ヨーロッパの臨床試験における 8 5 日目の D A S 2 8 - C R P の実験による分布プロットである。

【図 6】ヨーロッパの臨床試験における各処置群について、来院による寛解率 ( % ) を示す。C A M - 3 0 0 1 = マブリリムマブ。寛解は、D A S 2 8 - C R P < 2 . 6 によって定義される。

50



【図 7】ヨーロッパの臨床試験におけるそれぞれ処置群について、DAS28 - CRP 寛解開始時間を示す。CAM - 3001 = マブリムマブ。

【図 8】ヨーロッパの臨床試験における以下の処置群中の患者について、85 日目に判定された奏効率 (%) を示す：プラセボ (n = 75) ; 10 mg マブリムマブ (n = 39) 、30 mg (n = 41) ; 50 mg (n = 39) ; 100 mg (n = 39) 。奏効率データは、ACR20、ACR50、および ACR70 について示される (左から右)。

【図 9】ヨーロッパの臨床試験における各処置群について、15、29、43、57、71、および 85 日目に判定された ACR20 奏効率 (%) を示す。CAM - 3001 = マブリムマブ。

【図 10】ヨーロッパの臨床試験における各処置群について、15、29、43、57、71、および 85 日目に判定された ACR50 奏効率 (%) を示す。CAM - 3001 = マブリムマブ。

10

【図 11】ヨーロッパの臨床試験における各処置群について、15、29、43、57、71、および 85 日目に判定された ACR70 奏効率 (%) を示す。CAM - 3001 = マブリムマブ。

【図 12】ヨーロッパの臨床試験における 85 日目の実験による、ACRn 実験分布プロットである。

【図 13】ヨーロッパの臨床試験における各処置群について、85 日間の処置期間にわたり測定された、基線からの腫脹関節数変化 (平均値 + / - SE) を示す。CAM - 3001 = マブリムマブ。

20

【図 14】ヨーロッパの臨床試験における各処置群について、85 日間の処置期間にわたり測定された、基線からの圧痛関節数変化 (平均値 + / - SE) を示す。CAM - 3001 = マブリムマブ。

【図 15】ヨーロッパの臨床試験における各処置群について、スクリーニング時および 85 日間の処置期間にわたる、疾患活動性 (CM) 評価によって表わされる、医師による全体的評価 (平均値 + / - SE) を示す。CAM - 3001 = マブリムマブ。

【図 16】ヨーロッパの臨床試験における各処置群について、スクリーニング時および 85 日間の処置期間にわたる、疾患活動性 (MM) 評価によって表わされる、患者による全体的評価 (平均値 + / - SE) を示す。CAM - 3001 = マブリムマブ。

【図 17】ヨーロッパの臨床試験における各処置群について、スクリーニング時および 85 日間の処置期間にわたる、患者による疼痛評価 (平均値 + / - SE) を示す。CAM - 3001 = マブリムマブ。

30

【図 18 a】ヨーロッパの臨床試験における各処置群について、85 日間の処置期間にわたる、基線からの HAQ - DI 変化 (平均値 + / - SE) を示す。CAM - 3001 = マブリムマブ。

【図 18 b】ヨーロッパの臨床試験における HAQ - DI について 85 日目の % 奏効率を示し、HAQ - DI レスポンダーは、基線からの 0.25 改善の達成として定義される。CAM - 3001 = マブリムマブ。

【図 19】ヨーロッパの臨床試験における各処置群について、スクリーニング時および 85 日間の処置期間にわたり測定された、CRP 濃度 (mg / l、幾何平均) を示す。CAM - 3001 = マブリムマブ。

40

【図 20】ヨーロッパの臨床試験における各処置群について、スクリーニング時および 85 日間の処置期間にわたり測定された、赤血球沈降分離速度 (ESR) (MM / HR、幾何平均) を示す。CAM - 3001 = マブリムマブ。

【図 21】ヨーロッパの臨床試験における、169 日目の ITT 集団についての平均 (+ / - SE) DAS28 (CRP) のプロットである。CAM - 3001 = マブリムマブ。

【図 22】ヨーロッパの臨床試験における、169 日目の ITT 集団についての来院による DAS28 (CRP) 奏効率のプロットである。CAM - 3001 = マブリムマブ。

【図 23】ヨーロッパの臨床試験における、ITT 集団についての来院による ACR20

50

奏効率のプロットである。CAM - 3001 = マブリリムマブ。

【図24】ヨーロッパの臨床試験における、ITT集団についての来院による基線からの平均 (+/- SE) HAQ - DI 変化のプロットである。CAM - 3001 = マブリリムマブ。水平基準線は、基線からの - 0.22 の HAQ - DI 変化に相当する。

【発明を実施するための形態】

【0131】

阻害剤

本明細書に記載されるのは、ヒトGM - CSFR に結合して、ヒトGM - CSFR のGM - CSFR への結合を阻害する阻害剤である。一般に、阻害剤は、GM - CSFR の細胞外ドメインに結合する。阻害剤は、好ましくは、成熟ヒトGM - CSFR (配列番号206)の位置226 ~ 230において、配列番号201のTyr - Leu - Asp - Phe - Gln (YLD FQ)の少なくとも1つの残基に結合する。阻害剤は、ヒトGM - CSFR のYLD FQ配列中の少なくとも1つの残基に結合してもよく、例えばそれは、YLD FQ配列の1、2、3または4つの残基に結合してもよい。したがって阻害剤は、この配列内の1つまたは複数の残基を認識してもよく、任意選択的にそれはまた、GM - CSFR の細胞外ドメイン中の追加的な側面に位置する残基または構造的に隣接する残基に結合してもよい。

【0132】

結合は、あらゆる適切な方法によって判定してもよく、例えば、本明細書の他の箇所で詳述されるような、PEPSCANベースの酵素結合免疫測定法(ELISA)などのペプチド結合スキャンを使用してもよい。PEPSCANシステムによって提供されるようなタイプのペプチド結合スキャンでは、抗原に由来する短い重複ペプチドが、阻害剤への結合について体系的にスクリーニングされる。ペプチドは、支持体表面に共有結合して、一続きのペプチドを形成してもよい。簡単に述べると、ペプチド結合スキャン(例えば「PEPSCAN」)は、その中でペプチドが配列番号206の断片に相当するアミノ酸配列を有する(例えば配列番号206の約15個の連続残基のペプチド)、それに阻害剤が結合するペプチドの組を(例えばELISAを使用して)同定することと、阻害剤によって制限される残基のフットプリントを決定するためにペプチドを配列比較することとを伴い、フットプリントは重複ペプチドに共通の残基を含んでなる。本発明によれば、ペプチド結合スキャンまたはPEPSCANによって同定されるフットプリントは、配列番号206の位置226 ~ 230に相当する、YLD FQの少なくとも1つの残基を含んでなってもよい。フットプリントは、YLD FQの1、2、3、4個のまたは全ての残基を含んでなってもよい。本発明による阻害剤はまた、例えば、本明細書に記載されるペプチド結合スキャンまたはPEPSCAN法による判定で、配列番号206の位置226 ~ 230に相当する、1つまたは複数の、好ましくは全ての残基YLD FQを含んでなる、配列番号206の(例えば15残基の)ペプチド断片に結合してもよい。したがって本発明の阻害剤は、配列番号206の15個の連続残基のアミノ酸配列を有するペプチドに結合してもよく、15個の残基順序は、配列番号206の位置226 ~ 230で、YLD FQの少なくとも1つの残基を含んでなり、またはそれと少なくとも部分的に重複する。結合を判定する適切なペプチド結合スキャン法の詳細は、本明細書の他の箇所で詳細に提示される。当該技術分野で周知であり、抗体が結合する残基の判定、および/またはペプチド結合スキャン(例えばPEPSCAN)結果の確認に使用し得るその他の方法としては、部位特異的変異誘発、水素重水素交換、質量分析法、NMR、およびX線結晶構造解析が挙げられる。

【0133】

さらに、例えばBIACoreを使用する表面プラズモン共鳴によって、ヒトGM - CSFR への結合動態および親和力を測定してもよい。本発明で使用するための阻害剤は、常態では、5 nM未満、より好ましくは4、3、2または1 nM未満のKDを有する。好ましくは、KDは、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2または0.15 nM未満である。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 3 4 】

典型的に、本発明によって使用するための阻害剤は、より詳細に下で考察されるように、例えば全抗体または抗体断片などの抗体分子を含んでなる結合メンバーである。好ましくは抗体分子は、ヒト抗体分子である。典型的に、抗体は、全抗体であり、好ましくは I g G 1、I g G 2、またはより好ましくは I g G 4 である。

## 【 0 1 3 5 】

阻害剤は、常態では抗体 V H および / または V L ドメインを含んでなる。結合メンバーの V H ドメインおよび V L ドメインもまた、本発明の一部として提供される。V H および V L ドメインのそれぞれの中に、相補性決定領域 (「 C D R 」)、およびフレームワーク領域 (「 F R 」) がある。V H ドメインは H C D R の組を含んでなり、V L ドメインは L C D R の組を含んでなる。

10

## 【 0 1 3 6 】

抗体分子は、典型的に、V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 と、フレームワークとを含んでなる抗体 V H ドメインを含んでなる。それは代案として、またはそれに加えて、V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 と、フレームワークとを含んでなる抗体 V L ドメインを含んでなってもよい。したがって H C D R の組は H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 を意味し、L C D R の組は、L C D R 1、L C D R 2、および L C D R 3 を意味する。特に断りのない限り、「 C D R の組」は、H C D R および L C D R を含む。

## 【 0 1 3 7 】

20

V H または V L ドメインフレームワークは、F R 1 - C D R 1 - F R 2 - C D R 2 - F R 3 - C D R 3 - F R 4 の構造で C D R が散在する、F R 1、F R 2、F R 3、および F R 4 の 4 つのフレームワーク領域を含んでなる。

## 【 0 1 3 8 】

本発明による抗体 V H および V L ドメイン、F R、および C D R の例は、本開示の一部を構成する添付の配列表に列挙される。

## 【 0 1 3 9 】

国際公開第 2 0 0 7 / 1 1 0 6 3 1 号パンフレットは、現在はマブリリムマブとして知られている抗体をはじめとする、抗体分子およびその他の阻害剤を記載し、それは、( 全て親抗体 3 に由来する ) 抗体 1、抗体 2、および抗体 4 ~ 2 0 と称される最適化抗体パネルの 1 つとして単離された。これらの抗体分子の配列は、添付の配列表に示される。

30

## 【 0 1 4 0 】

マブリリムマブは、アミノ酸配列が配列番号 5 2 によって記載される ( 配列番号 5 1 によってコードされる ) V H ドメインと、アミノ酸配列が配列番号 2 1 8 によって記載される ( 配列番号 2 1 7 によってコードされる ) V L ドメインを含んでなる、ヒト I g G 4 モノクローナル抗体である。V H ドメインは重鎖 C D R を含んでなり、その中で H C D R 1 は配列番号 5 3 であり、H C D R 2 は配列番号 5 4 であり、H C D R 3 は配列番号 5 5 である。V L ドメインは軽鎖 C D R を含んでなり、その中で L C D R 1 は配列番号 5 8 であり、L C D R 2 は配列番号 5 9 であり、L C D R 3 は配列番号 6 0 である。フレームワーク領域の配列は添付の配列表に示され、関連付けられたキーで列挙されるように、V H F R 1 配列番号 2 5 1、V H F R 2 配列番号 2 5 2、V H F R 3 配列番号 2 5 3 ; V H F R 4 配列番号 2 5 4 ; V L F R 1 配列番号 2 5 5、V L F R 2 配列番号 2 5 6、V L F R 3 配列番号 2 5 7、および V L F R 4 配列番号 2 5 8 である。

40

## 【 0 1 4 1 】

本発明の好ましい実施形態では、阻害剤はマブリリムマブであり、または例えばマブリリムマブの V H および V L ドメインを含んでなる、マブリリムマブの相補性決定領域 ( C D R ) を含んでなる抗体分子である。本明細書に記載される変異体をはじめとする、マブリリムマブの変異体を使用してもよい。

## 【 0 1 4 2 】

国際公開第 2 0 0 7 / 1 1 0 6 3 1 号パンフレットにより詳細に記載されるように、V

50

HおよびV LドメインのC D R内の特定の残基は、受容体結合および中和効力にとって特に重要である。C D Rは、結合メンバーの結合および特異性を定める主要原因であるので、本明細書の他の箇所により詳細に記載されるように、本明細書で定義されるような適切な残基を有する1つまたは複数のC D Rを使用して、例えば抗体V Hおよび/またはV Lドメインフレームワーク、または非抗体タンパク質スキャフォールドなどのあらゆる適切なフレームワーク内に組み込んでよい。例えば、抗体の1つまたは複数のC D RまたはC D Rの組をフレームワーク（例えばヒトフレームワーク）中にグラフトして、抗体分子または異なる抗体分子群を提供してもよい。例えば、抗体分子は、本明細書で開示されるようなC D Rと、ヒト生殖細胞系遺伝子断片配列のフレームワーク領域とを含んでなってもよい。抗体は、フレームワーク内の1つまたは複数の残基が、最も類似したヒト生殖細胞系フレームワークの同等の位置の残基と一致するように変更される生殖系列化が施されてもよい、フレームワーク内のC D Rの組と共に提供されてもよい。したがって、抗体フレームワーク領域は、好ましくは生殖細胞系および/またはヒト系である。

10

**【0143】**

国際公開第2007/110631号パンフレットに記載されるように、以下の位置が、抗原結合に寄与するとして同定された：V Lドメイン中のK a b a t残基27A、27B、27C、32、51、52、53、90、92、および96、V Hドメイン中のK a b a t残基17、34、54、57、95、97、99および100B。本発明の好ましい実施形態では、これらのK a b a t残基の1つまたは複数は、その配列が添付の配列表で開示される、1、2、および4～20と番号付けされた、抗体クローンの1つまたは複数の位置に存在するK a b a t残基である。様々な実施形態で、残基は、抗体3中の位置に存在する残基と同一であっても、または異なってもよい。

20

**【0144】**

C D R中の4個の残基の位置、H97、H100B、L90、およびL92（K a b a t番号付与）は、受容体結合に特に強力な影響を及ぼすことが分かった。好ましくは、V H C D R3のH97は、Sである。この位置のセリン残基は、全ての160クローン中で観察され、したがって抗原認識のための重要な残基に相当する。

**【0145】**

好ましくは、V H C D R3は、以下の残基の1つまたは複数を含んでなる：K a b a t残基H95におけるV、N、AまたはL、最も好ましくはV；K a b a t残基H99におけるS、F、H、P、TまたはW、最も好ましくはS；K a b a t残基H100BにおけるA、T、P、S、VまたはH、最も好ましくはAまたはT。

30

**【0146】**

好ましくは、V H C D R1中のK a b a t残基H34はIである。好ましくは、V H C D R2は、K a b a t残基H54におけるE、および/またはK a b a t残基H57におけるIを含んでなる。

**【0147】**

抗体V Hドメインでは、V Hドメインフレームワーク中のK a b a t残基H17は、好ましくはSである。K a b a t残基H94は、好ましくはIまたはその保存的置換（例えばL、V、AまたはM）である。常態では、H94はIである。

40

**【0148】**

好ましくは、V L C D R3は、以下の残基の1つまたは複数を含んでなる：K a b a t残基L90におけるS、TまたはM、最も好ましくはSまたはT；K a b a t残基L92におけるD、E、Q、S、MまたはT、最も好ましくはDまたはE；K a b a t残基L96におけるA、P、S、T、I、L、MまたはV、最も好ましくはS、P、IまたはV、特にS。

**【0149】**

V L C D R3中のK a b a t残基L95Aは、好ましくはSである。

50

## 【0150】

好ましくは、V L C D R 1 は、以下の残基の 1 つまたは複数を含んでなる：

K a b a t 残基 2 7 A における S ；

K a b a t 残基 2 7 B における N ；

K a b a t 残基 2 7 C における I ；

K a b a t 残基 3 2 における D 。

## 【0151】

好ましくは、V L C D R 2 は、以下の残基の 1 つまたは複数を含んでなる：

K a b a t 残基 5 1 における N ；

K a b a t 残基 5 2 における N ；

K a b a t 残基 5 3 における K 。

## 【0152】

本発明 ( i n v e n t i n o ) の好ましい実施形態で使用される阻害剤は、V H および V L C D R から選択される 1 つまたは複数の C D R、すなわち配列表に示される抗体 1、2 または 4 ~ 2 0 のいずれかの V H C D R 1、2 および / または 3 および / または V L C D R 1、2 および / または 3 を含んでなる、結合メンバーである。好ましい実施形態では、本発明の結合メンバーは、以下の抗体分子のいずれかの V H C D R 3 を含んでなる：抗体 1 ( 配列番号 5 ) ；抗体 2 ( 配列番号 1 5 ) ；抗体 3 ( 配列番号 2 5 ) ；抗体 4 ( 配列番号 3 5 ) ；抗体 5 ( 配列番号 4 5 ) ；抗体 6 ( 配列番号 5 5 ) ；抗体 7 ( 配列番号 6 5 ) ；抗体 8 ( 配列番号 7 5 ) ；抗体 9 ( 配列番号 8 5 ) ；抗体 1 0 ( 配列番号 9 5 ) ；抗体 1 1 ( 配列番号 1 0 5 ) ；抗体 1 2 ( 配列番号 1 1 5 ) ；抗体 1 3 ( 配列番号 1 2 5 ) ；抗体 1 4 ( 配列番号 1 3 5 ) ；抗体 1 5 ( 配列番号 1 4 5 ) ；抗体 1 6 ( 配列番号 1 5 5 ) ；抗体 1 7 ( 配列番号 1 6 5 ) ；抗体 1 8 ( 配列番号 1 7 5 ) ；抗体 1 9 ( 配列番号 1 8 5 ) ；抗体 2 0 ( 配列番号 1 9 5 ) 。好ましくは、結合メンバーは、配列番号 3 または配列番号 1 7 3 の V H C D R 1 および / または配列番号 4 の V H C D R 2 をさらに含んでなる。好ましくは、配列番号 1 7 5 の V H C D R 3 を含んでなる結合メンバーは、配列番号 1 7 3 の V H C D R 1 を含んでなるが、代案としては配列番号 3 の V H C D R 1 を含んでなってもよい。

## 【0153】

好ましくは、結合メンバーは、以下の抗体の 1 つの V H C D R の組を含んでなる：抗体 1 ( 配列番号 3 ~ 5 ) ；抗体 2 ( 配列番号 1 3 ~ 1 5 ) ；抗体 3 ( 配列番号 2 3 ~ 2 5 ) ；抗体 4 ( 配列番号 3 3 ~ 3 5 ) ；抗体 5 ( 配列番号 4 3 ~ 4 5 ) ；抗体 6 ( 配列番号 5 3 ~ 5 5 ) ；抗体 7 ( 配列番号 6 3 ~ 6 5 ) ；抗体 8 ( 配列番号 7 3 ~ 7 5 ) ；抗体 9 ( 配列番号 8 3 ~ 8 5 ) ；抗体 1 0 ( 配列番号 9 3 ~ 9 5 ) ；抗体 1 1 ( 配列番号 1 0 3 ~ 1 0 5 ) ；抗体 1 2 ( 配列番号 1 1 3 ~ 1 1 5 ) ；抗体 1 3 ( 配列番号 1 2 3 ~ 1 2 5 ) ；抗体 1 4 ( 配列番号 1 3 3 ~ 1 3 5 ) ；抗体 1 5 ( 配列番号 1 4 3 ~ 1 4 5 ) ；抗体 1 6 ( 配列番号 1 5 3 ~ 1 5 5 ) ；抗体 1 7 ( 配列番号 1 6 3 ~ 1 6 5 ) ；抗体 1 8 ( 配列番号 1 7 3 ~ 1 7 5 ) ；抗体 1 9 ( 配列番号 1 8 3 ~ 1 8 5 ) ；抗体 2 0 ( 配列番号 1 9 3 ~ 1 9 5 ) 。任意選択的に、それはまた、これらの抗体の 1 つの V L C D R の組を含んでなり、V L C D R は、V H C D R と同じまたは異なる抗体からのものであってもよい。一般には、V H ドメインを V L ドメインと対合させて、抗体抗原結合部位を提供するが、いくつかの実施形態では、V H または V L ドメインのみを使用して、抗原に結合させてもよい。軽鎖乱交雑は当該技術分野で確立されており、したがって V H および V L ドメインは、本明細書で開示されるのと同じクローンからのものでなくてもよい。

## 【0154】

結合メンバーは、開示される H および / または L C D R の組の中に、例えば 1 0 個以下の例えば 1、2、3、4 または 5 個の置換などの、1 つまたは複数の置換がある、抗体 1 ~ 2 0 のいずれかの H および / または L C D R の組を含んでなってもよい。好ましい置換は、V L ドメイン中の K a b a t 残基 2 7 A、2 7 B、2 7 C、3 2、5 1、5 2、5 3、9 0、9 2、および 9 6 と、V H ドメイン中の K a b a t 残基 3 4、5 4、5 7、

10

20

30

40

50

95、97、99、および100B以外のK a b a t残基にある。置換がこれらの位置にある場合、置換は、好ましくは、本明細書でその位置の好ましい残基として示される残基である。

#### 【0155】

好ましい実施形態では、本発明の結合メンバーは、例えば重鎖V H 1またはV H 3ファミリーからのヒト生殖細胞系フレームワークなどのヒト生殖細胞系フレームワーク中に、H C D Rの組を含んでなるV Hドメインを有する、単離ヒト抗体分子である。好ましい実施形態では、単離ヒト抗体分子は、ヒト生殖細胞系フレームワークV H 1 D P 5またはV H 3 D P 4 7中にH C D Rの組を含んでなる、V Hドメインを有する。したがって、V Hドメインフレームワーク領域は、ヒト生殖細胞系遺伝子断片V H 1 D P 5またはV H 3 D P 4 7のフレームワーク領域を含んでなってもよい。V H F R 1のアミノ酸配列は、配列番号251であってもよい。V H F R 2のアミノ酸配列は、配列番号252であってもよい。V H F R 3のアミノ酸配列は、配列番号253であってもよい。V H F R 4のアミノ酸配列は、配列番号254であってもよい。

#### 【0156】

常態では結合メンバーはまた、好ましくは、例えば軽鎖V L a m b d a 1またはV L a m b d a 6ファミリーからのヒト生殖細胞系フレームワークなどのヒト生殖細胞系フレームワーク中に、L C D Rの組を含んでなるV Lドメインも有する。好ましい実施形態では、単離ヒト抗体分子は、ヒト生殖細胞系フレームワークV L a m b d a 1 D P L 8またはV L a m b d a 1 D P L 3またはV L a m b d a 6\_\_6 a中にL C D Rの組を含んでなる、V Lドメインを有する。したがって、V Lドメインフレームワークは、ヒト生殖細胞系遺伝子断片V L a m b d a 1 D P L 8、V L a m b d a 1 D P L 3またはV L a m b d a 6\_\_6 aのフレームワーク領域を含んでなってもよい。V LドメインF R 4は、ヒト生殖細胞系遺伝子断片J L 2のフレームワーク領域を含んでなってもよい。V L F R 1のアミノ酸配列は、配列番号255であってもよい。V L F R 2のアミノ酸配列は、配列番号256であってもよい。V L F R 3のアミノ酸配列は、257であってもよい。V L F R 4のアミノ酸配列は、配列番号258であってもよい。

#### 【0157】

非生殖系列化抗体は、生殖系列化抗体と比較して、同一C D Rを有するが、異なるフレームワークを有する。

#### 【0158】

配列表に記載される、V HおよびV LドメインおよびC D Rの変異体は、配列の改変または変異とスクリーニングの手段によって得られ得て、G M - C S F R のための結合メンバー中で用い得る。構造/特性活性関係性に多変量データ解析技術を適用する計算機化学の指標に従って[19]、統計的回帰、パターン認識、および分類などの周知の数学的技術を使用して、抗体の定量的活性特性関係を誘導し得る[20、21、22、23、24、25]。抗体の特性は、抗体配列、機能および三次元の構造の経験的および理論的モデル(例えば期待できる接触残基の分析または計算された物理化学的特性)から誘導され得て、これらの特性は、単独でそして組み合わせて考察し得る。

#### 【0159】

V HドメインおよびV Lドメインから構成される抗体抗原結合部位は、軽鎖可変領域(V L)からの3つ、重鎖可変領域(V H)からの3つの6つのポリペプチドのループによって形成される。既知の原子構造の解析は、抗体の配列と抗体結合部位の三次元構造との関係性を解明している[26、27]。これらの関係性は、結合部位ループが、V Hドメイン中の第3の領域(ループ)を除いて、少数の主鎖立体構造の1つであるカノニカル構造を有することを暗示する。特定のループ中で成形されるカノニカル構造は、そのサイズと、ループおよびフレームワーク領域双方の中の主要部位における、特定残基の存在によって定まることが示されている[26、27]。

#### 【0160】

この配列構造関係性の研究は、配列は知られているが三次元構造は未知の抗体において

、そのCDRループ中で三次元構造を維持し、ひいては結合を維持するのに重要な残基を予測するために使用し得る。これらの予測は、予測をリード最適化実験からの結果と比較することで、裏付け得る。構造的アプローチでは、あらゆる自由に利用できる、またはWAM[29]などの市販される、パッケージを使用して、抗体分子からモデルを作成し得る[28]。次にInsight II(Accelrys, Inc.)またはDeep View[30]などのタンパク質視覚化および解析ソフトウェアパッケージを使用して、CDR中の各位置における可能な置換を評価してもよい。次にこの情報を使用して、活性に対して、最小のまたは有益な効果を有することが期待できる、置換を行ってもよい。

#### 【0161】

CDR、抗体VHまたはVLドメイン、および結合メンバーのアミノ酸配列内の置換に要求される技術は、一般に当該技術分野で利用できる。変異配列は、活性に対して、最小のまたは有益な効果を有することが予測されてもされなくてもよい置換によって生成してもよく、GM-CSFRと結合し、および/またはそれを中和する能力について、および/またはあらゆるその他の所望の特性について、試験される。

#### 【0162】

考察されるように、その配列が本明細書で具体的に開示される、VHおよびVLドメインのいずれかの可変領域アミノ酸配列変異を本発明に従って用いてもよい。特定の変異は、約20個未満の改変、約15個未満の改変、約10個未満の改変または約5個未満の改変であってもよく、恐らく5、4、3、2または1である、1つまたは複数のアミノ酸配列改変(アミノ酸残基の付加、欠失、置換および/または挿入)を含んでもよい。改変は、1つまたは複数のフレームワーク領域および/または1つまたは複数のCDR中であってもよい。

#### 【0163】

好ましくは改変は、機能喪失をもたらさず、したがってこのように改変されたアミノ酸配列を含んでなる結合メンバーは、好ましくはGM-CSFRに結合し、および/またはそれを中和する能力を保つ。より好ましくは、それは、例えば本明細書に記載されるアッセイによる測定で、その中に改変がない結合メンバーと同じ定量的結合および/または中和能力を保つ。最も好ましくは、このように改変されたアミノ酸配列を含んでなる結合メンバーは、その中に改変がない結合メンバーと比較して、GM-CSFRに結合し/またはそれを中和する改善された能力を有する。

#### 【0164】

改変は、非天然または非標準アミノ酸による1つまたは複数のアミノ酸残基の置換、1つまたは複数のアミノ酸残基の非天然または非標準形態への修飾、または1つまたは複数の非天然または非標準アミノ酸の配列中への挿入を含んでなってもよい。本発明の配列中の改変の好ましい数および位置は、本明細書の他の箇所に記載される。天然アミノ酸としては、それらの標準一文字コードによって、G、A、V、L、I、M、P、F、W、S、T、N、Q、Y、C、K、R、H、D、Eと識別される、20個の「標準」L-アミノ酸が挙げられる。非標準アミノ酸としては、ポリペプチド主鎖に組み込まれてもよい、または既存のアミノ酸残基の改変から得られる、あらゆるその他の残基が挙げられる。非標準アミノ酸は、天然または非天然であってもよい。4-ヒドロキシプロリン、5-ヒドロキシリジン、3-メチルヒスチジン、N-アセチルセリンなどのいくつかの天然非標準アミノ酸は、当該技術分野で公知である[31]。それらのN-位置で誘導体化されたアミノ酸残基は、アミノ酸配列のN末端のみに位置する。常態では本発明では、アミノ酸はL-アミノ酸であるが、いくつかの実施形態ではそれはD-アミノ酸であってもよい。したがって改変は、L-アミノ酸のD-アミノ酸への修飾、またはそのD-アミノ酸による置換を含んでなってもよい。アミノ酸のメチル化、アセチル化および/またはリン酸化形態もまた知られており、本発明のアミノ酸は、このような改変を受けてもよい。

#### 【0165】

本発明の抗体ドメインおよび結合メンバー中のアミノ酸配列は、上記の非天然または非

10

20

30

40

50

標準アミノ酸を含んでなってもよい。いくつかの実施形態では、非標準アミノ酸（例えば D - アミノ酸）が、合成中にアミノ酸配列に組み込まれてもよい一方で、別の実施形態では、非標準アミノ酸は、アミノ酸配列の合成後、「オリジナル」標準アミノ酸に、修飾または置換によって導入されてもよい。

【0166】

非標準および/または非天然アミノ酸の使用は、構造的および機能的多様性を増大させ、したがって本発明の結合メンバー中で、所望の GM - C S F R 結合および中和特性を達成する可能性を増大させ得る。さらに、動物に投与された後の L - アミノ酸を有するポリペプチドの生体内分解のために、D - アミノ酸および類似体は、標準 L - アミノ酸と比較して、より良い薬物動態プロファイルを有することが示されている。

10

【0167】

上述のように、本明細書で実質的に提示される C D R アミノ酸配列は、好ましくはヒト抗体可変領域中の C D R として保有され、またはその実質的部分である。本明細書で実質的に提示される H C D R 3 配列は、本発明の好ましい実施形態に相当し、これらのそれぞれが、ヒト重鎖可変領域中の H C D R 3 として保有され、またはその実質的部分であることが好ましい。

【0168】

本発明で用いられる可変ドメインは、あらゆる生殖細胞系または再構成型ヒト可変領域から得られ、またはそれから誘導されてもよく、または既知のヒト可変ドメインのコンセンサスまたは実際の配列に基づく、合成可変領域であってもよい。本発明の C D R の配列（例えば C D R 3）は、組換え DNA 技術を使用して、C D R（例えば C D R 3）を欠く可変ドメインのレパートリーに導入されてもよい。

20

【0169】

例えば、Marks et al. (1992) [32] は、その中で、可変領域中の 5' 末端方向のまたはそれに隣接するコンセンサスプライマーが、ヒト V H 遺伝子の第 3 のフレームワーク領域に対するコンセンサスプライマーと併せて使用されて、C D R 3 を欠く V H 可変ドメインのレパートリーを提供する、抗体可変ドメインのレパートリーを生成する方法を説明する。Marks et al. は、このレパートリーが、特定の抗体 C D R 3 とどのように組み合わせられてもよいかをさらに説明する。類似技術を使用して、C D R 3 を欠く V H または V L ドメインのレパートリーと共に、本発明の C D R 3 由来配列をシャッフルし、シャッフルされた完全な V H または V L ドメインを同族の V L または V H ドメインと組み合わせ、本発明の結合メンバーを提供してもよい。次に国際公開第 92/01047 号パンフレット、または参考文献 [33] をはじめとする後続の膨大な量の文献のいずれかのファージディスプレイシステムなどの適切な宿主系内においてレパートリーを提示して、適切な結合メンバーを選択してもよい。レパートリーは、例えば  $10^6 \sim 10^8$  または  $10^{10}$  のメンバーなど、 $10^4$  以上の個々のメンバーからなってもよい。その他の適切な宿主系としては、酵母ディスプレイ、細菌ディスプレイ、T7 ディスプレイ、ウイルスディスプレイ、細胞ディスプレイ、リボソームディスプレイ、および共有結合ディスプレイが挙げられる。類似シャフリングまたはコンビナトリアル技術もまた、Stemmer (1994) [34] によって開示され、 $\kappa$ -ラクタマーゼ遺伝子との関連で技術が説明されるが、アプローチは、抗体を生成するのに使用してもよいとされている。

30

40

【0170】

本発明の C D R 由来配列を保有する新規 V H または V L 領域を生成するさらなる代案は、1 つまたは複数の選択された V H および/または V L 遺伝子のランダム変異誘発を使用して、可変領域全体内に変異を作り出すことである。このような技術は、誤りがちな PCR を使用した Gram et al. (1992) [35] によって説明される。好ましい実施形態では、H C D R および/または L C D R の組の中で、1 つまたは 2 つのアミノ酸が置換される。使用してもよい別の方法は、V H または V L 遺伝子の C D R 領域に変異誘発を引き起こすことである [36、37]。

50



## 【0171】

本発明のさらなる態様は、GM-CSFR 抗原の抗体抗原結合部位を得る方法を提供し、方法は、本明細書で提示されるVHドメインのアミノ酸配列中の1つまたは複数のアミノ酸の付加、欠失、置換または挿入の手段によって、VHドメインのアミノ酸配列変異体であるVHドメインを提供し、このように提供されたVHドメインを1つまたは複数のVLドメインと任意選択的に組み合わせ、VHドメインまたはVH/VL組み合わせまたは組み合わせ群を試験して、任意選択的に1つまたは複数の好ましい特性、好ましくはGM-CSFR 活性を中和する能力がある、GM-CSFR 抗原の結合メンバーまたは抗体抗原結合部位を同定することを含んでなる。前記VLドメインは、本明細書で実質的に提示されるアミノ酸配列を有してもよい。

10

## 【0172】

その中で、本明細書で開示されるVLドメインの1つまたは複数の配列変異体が、1つまたは複数のVHドメインと組み合わせられる、類似方法を用いてもよい。

## 【0173】

免疫グロブリン可変領域のかなりの部分は、それらの介在性フレームワーク領域と共に、少なくとも3つのCDR領域を含んでなるであろう。好ましくは、部分はまた、第1のおよび第4のフレームワーク領域のいずれかまたは双方の少なくとも約50%を含み、50%は第1のフレームワーク領域のC末端50%、および第4のフレームワーク領域のN末端50%である。可変領域のかなりの部分のN末端またはC末端の追加的な残基は、常態では天然可変領域に結合しないものであってもよい。例えば、組換えDNA技術によって作成される本発明の結合メンバーの構築は、クローニングまたはその他の操作段階を容易にするために導入されたリンカーによってコードされる、NまたはC末端残基の導入をもたらしてもよい。その他の操作ステップには、抗体定常領域、その他の可変ドメイン（例えば二機能性抗体の生成における）または検出可能/機能標識をはじめとする、さらなるタンパク質配列に、本発明の可変ドメインを連結する、リンカー導入が含まれる。

20

## 【0174】

本発明の好ましい態様では、1対のVHおよびVLドメインを含んでなる結合メンバーが好ましいが、VHまたはVLドメイン配列のいずれかに基づく単一結合ドメインが、本発明のさらなる態様を形成する。単一免疫グロブリンドメイン、特にVHドメインは、標的抗原と結合できることが知られている。例えば、本明細書の他の箇所にあるdAbの考察を参照されたい。

30

## 【0175】

本発明の結合メンバーは、例えば抗体3、または抗体1、2または4~20のいずれかなどの本明細書で開示されるあらゆる結合メンバーと、GM-CSFR への結合について競合してもよい。したがって結合メンバーは、抗体1、2または4~20のいずれかのVHドメインおよびVLドメインを含んでなる抗体分子と、GM-CSFR との結合について競合してもよい。結合メンバー間の競合は、例えば、1つまたは複数のその他の非標識結合メンバーの存在下で検出し得るレポーター分子で1つの結合メンバーを標識付けして、同一エピトープまたは重複エピトープに結合する結合メンバーを同定できるようにすることで、容易に生体外アッセイしてもよい。

40

## 【0176】

競合は、例えばELISAを使用して判定してもよく、その中では、例えばGM-CSFR の細胞外ドメイン、または細胞外ドメインのペプチドがプレートに固定化されて、1つまたは複数のその他の非標識結合メンバーと共に、第1の標識結合メンバーがプレートに添加される。標識結合メンバーと競合する非標識結合メンバーの存在は、標識結合メンバーによって放出されるシグナルの低下によって観察される。同様に、表面プラズモン共鳴アッセイを使用して、結合メンバーの競合を判定してもよい。

## 【0177】

競合に関する試験では、特に対象エピトープまたは結合領域を含み、またはそれから本質的になるペプチドである、抗原のペプチド断片を用いてもよい。いずれかの末端に、エ

50

ピトープまたは標的配列と、1つまたは複数のアミノ酸とを有するペプチドを使用してもよい。本発明による結合メンバーは、抗原に対するそれらの結合が、所与の配列がある、またはそれを含む、ペプチドにより阻害されるようであってもよい。

【0178】

ペプチドに結合する結合メンバーは、例えばペプチドでのパニングによって、ファージディスプレイライブラリーから単離されてもよい。

【0179】

阻害剤が、抗体分子またはその他のポリペプチドである場合、それは例えば生体外組換え宿主細胞中の発現ベクターなどのコード核酸からの発現によって、生成されてもよい。適切な方法および細胞は、国際公開第2007/110631号パンフレットに記載される。コード核酸の例は、添付の配列表に提供される。

【0180】

結合メンバー

これは、互いに結合する1対の分子のメンバーを記述する。結合対のメンバーは、天然由来であっても、または完全にまたは部分的に合成的に製造されてもよい。対の分子の一方のメンバーは、対の分子の他方のメンバーの特定の空間的および極性機構に結合し、したがってそれと相補的である、その表面の領域、または窩洞を有する。結合対のタイプの例は、抗原-抗体、ピオチン-アビジン、ホルモン-ホルモン受容体、受容体-リガンド、酵素-基質である。本発明は、抗原-抗体タイプの反応に関わる。

【0181】

結合メンバーは、常態では、抗原結合部位を有する分子を含んでなる。例えば、結合メンバーは、抗原結合部位を含んでなる抗体分子または非抗体タンパク質であってもよい。抗原結合部位は、フィブロネクチンまたはチトクロームBなどの非抗体タンパク質スキャフォールド上のCDRの配置によって[39、40、41]、またはタンパク質スキャフォールド内のループのアミノ酸残基をランダム化または変異させて、所望の標的との結合もたらすことによって、提供されてもよい。タンパク質中に新規結合部位を作り出すためのスキャフォールドは、詳細にレビューされている[41]。抗体模倣体のためのタンパク質スキャフォールドは、国際公開第0034784号パンフレットで開示され、その中で発明者らは、少なくとも1つの無作為化ループを有するフィブロネクチンIII型ドメインを含むタンパク質(抗体模倣体)を記載する。その中に例えばHCDRの組などの1つまたは複数のCDRがグラフトされた、適切なスキャフォールドは、免疫グロブリン遺伝子スーパーファミリーのあらゆるドメインメンバーによって提供されてもよい。スキャフォールドは、ヒトまたは非ヒトタンパク質であってもよい。

【0182】

非抗体タンパク質スキャフォールドの利点は、それが、少なくともいくつかの抗体分子よりも小さく、および/または製造がより容易である、スキャフォールド分子中に抗原結合部位を提供してもよいことである。結合メンバーの小さなサイズは、細胞に入り込む、組織に深く浸透する、またはその他の構造内の標的に到達する、または標的抗原のタンパク質内窩洞に結合する能力などの有用な生理学的特性をもたらしめてもよい。

【0183】

非抗体タンパク質スキャフォールド中の抗原結合部位の使用は、参考文献[38]でレビューされる。典型的なのは、安定主鎖と、1つまたは複数の可変ループとを有するタンパク質であり、その中では、ループまたはループ群のアミノ酸配列が、特異的にまたは無作為に変異して、標的抗原結合を有する抗原結合部位をもたらす。このようなタンパク質としては、黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)からのプロテインAのIgG-結合ドメイン、トランスフェリン、テトラネクチン、フィブロネクチン(例えば10番目のフィブロネクチンIII型ドメイン)、およびリポカリンが挙げられる。その他のアプローチとしては、分子内ジスルフィド結合を有する小型タンパク質であるサイクロチドベースの合成「Microbodies」(Selecore GmbH)が挙げられる。

【0184】

抗体配列および／または抗原結合部位に加えて、本発明による結合メンバーは、例えば折り畳みドメインなどのペプチドまたはポリペプチドを形成する、または抗原結合能力に加えて別の機能特性を分子に与える、その他のアミノ酸を含んでなってもよい。本発明の結合メンバーは、検出可能な標識を保有してもよく、または（例えばペプチジル結合またはリンカーを介して）、毒素または標的部分または酵素に共役してもよい。例えば、結合メンバーは、（例えば酵素ドメイン中に）触媒部位ならびに抗原結合部位を含んでなってもよく、その中では抗原結合部位が抗原に結合し、したがって触媒部位が抗原の標的になる。触媒部位は、例えば切断によって抗原の生物学的機能を阻害してもよい。

【0185】

言及されたように、CDRは、フィブロネクチンまたはチトクロームBなどのスカフォールドによって保有され得るが[39、40、41]、本発明のCDRまたはCDRの組を保有するための構造は、一般に抗体重鎖または軽鎖配列またはその実質的部分であり、その中では、CDRまたはCDRの組が、再構成型免疫グロブリン遺伝子によってコードされる天然VHおよびVL抗体可変ドメインのCDRまたはCDRの組に対応する位置に位置する。免疫グロブリン可変ドメインの構造および位置は、Kabatt, et al., 1987[57]、および現在インターネットで利用できるそのアップデート(<http://immuno.bme.nwu.edu>または任意の検索エンジンを使用して「Kabatt」を検索)を参照して、判定してもよい。

【0186】

本発明の結合メンバーは、抗体定常領域またはその部分、好ましくはヒト抗体定常領域またはその部分を含んでなってもよい。例えばVLドメインは、そのC末端で、ヒトCまたはC鎖、好ましくはC鎖をはじめとする、抗体軽鎖定常領域に付着してもよい。同様に、VHドメインベースの結合メンバーは、そのC末端で、例えばIgG、IgA、IgE、およびIgMなどのあらゆる抗体アイソタイプに由来して、特にIgG1、IgG2、およびIgG4である、アイソタイプサブクラスのいずれかである、免疫グロブリン重鎖の全部または一部（例えばCH1ドメイン）に付着してもよい。IgG1、IgG2またはIgG4が好ましい。補体に結合せず、エフェクター機能を生じないことから、IgG4が好ましい。これらの特性を有して、可変領域を安定化するあらゆる合成またはその他の定常領域変異体もまた、本発明の実施形態で使用するのに好ましい。

【0187】

本発明の結合メンバーは、検出可能標識または機能標識で標識されてもよい。検出可能標識としては、抗体画像診断の技術分野で公知の従来の化学を使用して、本発明の抗体に付着されてもよい、<sup>131</sup>Iまたは<sup>99</sup>Tcなどの放射性標識が挙げられる。標識としては、西洋ワサビペルオキシダーゼなどの酵素標識もまた挙げられる。標識としては、例えば標識アビジンなどの特異的同族検出可能部分への結合によって検出されてもよい、ビオチンなどの化学的部分がさらに挙げられる。したがって本発明の結合メンバーまたは抗体分子は、任意選択的にペプチドなどのリンカーを介して連結する、結合メンバーと標識とを含んでなる複合体の形態であり得る。結合メンバーは、例えば酵素（例えばペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ）、またはビオチン、蛍光色素、緑色蛍光タンパク質をはじめとするが、これに限定されるものではない、蛍光標識と共役させ得る。さらに標識は、シュードモナス菌体外毒素（PEまたは細胞毒性断片またはその変異体）、ジフテリア毒素（細胞毒性断片またはその変異体）、ボツリヌス毒素AからF、リシンまたはその細胞毒性断片、アブリンまたはその細胞毒性断片、サボリンまたはその細胞毒性断片、アメリカマゴボウ抗ウイルス毒素またはその細胞毒性断片、およびプリオジン1またはその細胞毒性断片の群から選択される毒素部分などの毒素部分を含んでなってもよい。結合メンバーは抗体分子を含んでなり、標識結合メンバーは免疫複合体と称されてもよい。

【0188】

抗体分子

これは、天然、または部分的にまたは完全に合成的に製造されたかどうかに関わりなく、免疫グロブリンを記述する。用語はまた、抗体抗原結合部位を含んでなるあらゆるポリ

10

20

30

40

50

ペプチドまたはタンパク質を包含する。抗体抗原結合部位を含んでなる抗体断片は、F a b、F ( a b ' )<sub>2</sub>、F a b '、F a b ' - S H、s c F v、F v、d A b、F dなどの分子；および二機能性抗体である。

【 0 1 8 9 】

モノクローナルおよびその他の抗体を採用して、組換え D N A 技術の技法を使用して、オリジナル抗体の特異性を保つ、その他の抗体またはキメラ分子を作成することが可能である。このような技術は、抗体の免疫グロブリン可変領域、または C D R をコードする D N A を、異なる免疫グロブリンの定常領域、または定常領域とフレームワーク領域に導入することを伴ってもよい。例えば、欧州特許出願公開第 A - 1 8 4 1 8 7 号明細書、英国特許出願公開第 2 1 8 8 6 3 8 A 号明細書または欧州特許出願公開第 A - 2 3 9 4 0 0 号明細書、および後続の膨大な量の文献を参照されたい。抗体を産生するハイブリドーマまたはその他の細胞は、生成する抗体の標的結合を変化させてもさせなくてもよい、遺伝子変異またはその他の変化を受けてもよい。

【 0 1 9 0 】

抗体は、いくつかの方法で改変させ得るので、「抗体分子」という用語は、抗体抗原結合部位を有する、あらゆる結合メンバーまたは物質を包含すると解釈されるべきである。したがってこの用語は、天然、または完全にまたは部分的に合成されたかどうかに関わりなく、抗体抗原結合部位を含んでなるあらゆるポリペプチドをはじめとする、抗体断片と誘導体を包含する。したがって別のポリペプチドに融合した、抗体抗原結合部位または同等物を含んでなるキメラ分子も包含される。クローニングおよびキメラ抗体発現は、欧州特許出願公開第 A - 0 1 2 0 6 9 4 号明細書および欧州特許出願公開第 A - 0 1 2 5 0 2 3 号明細書、および後続の膨大な量の文献に記載される。

【 0 1 9 1 】

抗体工学技術分野で利用できるさらなる技術は、ヒトおよびヒト化抗体の単離を可能にした。ヒトおよびヒト化抗体が本発明の好ましい実施形態であり、あらゆる適切な方法を使用して生成してもよい。例えば、ヒトハイブリドーマを作成し得る [ 4 2 ]。結合メンバーを作成する別の確立された技術であるファージディスプレイが、参考文献 [ 4 2 ] および国際公開第 9 2 / 0 1 0 4 7 号パンフレットなどの多数の文献で詳述されている（下でさらに考察される）。マウス免疫系のその他の構成要素をそのままにしながら、その中でマウス抗体遺伝子が不活性化されて、ヒト抗体遺伝子で機能的に置換されている遺伝子組換えマウスを、ヒト抗体を単離するために使用し得る [ 4 3 ]。ヒト化抗体は、例えば国際公開第 9 1 / 0 9 9 6 7 号パンフレット、米国特許第 5 , 5 8 5 , 0 8 9 号明細書、欧州特許第 5 9 2 1 0 6 号明細書、米国特許第 5 6 5 , 3 3 2 号明細書、および国際公開第 9 3 / 1 7 1 0 5 号パンフレットで開示されるものなどの当該技術分野で公知の技術を使用して生成し得る。さらに、国際公開第 2 0 0 4 / 0 0 6 9 5 5 号パンフレットは、非ヒト抗体可変領域 C D R 配列のカノニカル C D R 構造タイプを、例えば生殖細胞系抗体遺伝子断片などのヒト抗体配列ライブラリーからの対応する C D R のカノニカル C D R 構造タイプと比較することで、ヒト抗体遺伝子からの可変領域フレームワーク配列を選択することに基づいて、抗体をヒト化する方法を記載する。非ヒト C D R と類似したカノニカル C D R 構造タイプを有するヒト抗体可変領域は、それからヒトフレームワーク配列が選択される、ヒト抗体配列のサブセットメンバーを形成する。サブセットメンバーは、ヒトおよび非ヒト C D R 配列間のアミノ酸類似性によって、さらに格付けされてもよい。国際公開第 2 0 0 4 / 0 0 6 9 5 5 号パンフレットの方法では、最高位のヒト配列が選択され、選択されたサブセットメンバーヒトフレームワークを使用して、ヒト C D R 配列を非ヒト C D R 対応物で機能的に置き換えるキメラ抗体を構築するためのフレームワーク配列を提供し、それによって非ヒトおよびヒト抗体間のフレームワーク配列を比較する必要なしに、高親和性かつ低免疫原性のヒト化抗体が提供される。方法に従って作成されたキメラ抗体もまた、開示される。

【 0 1 9 2 】

合成抗体分子は、オリゴヌクレオチド合成によって作成され、適切な発現ベクター内で

10

20

30

40

50

組み立てられた、遺伝子からの発現によって作成されてもよい [ 4 4、4 5 ]。

【 0 1 9 3 】

全抗体の断片が、抗原結合機能を果たし得ることが示されている。結合断片の例は、( i ) V L、V H、C L、および C H 1 ドメインからなる F a b 断片；( i i ) V H および C H 1 ドメインからなる F d 断片；( i i i ) 単一抗体の V L および V H ドメインからなる F v 断片；( i v ) V H または V L ドメインからなる d A b 断片 [ 4 6、4 7、4 8 ]；( v ) 単離された C D R 領域；( v i ) 2 つの結合した F a b 断片を含んでなる二価の断片である F ( a b ' ) 2 断片、( v i i ) 2 つのドメインが結合して抗原結合部位を形成できるようにするペプチドリンカーによって、V H ドメインおよび V L ドメインが結合する、一本鎖 F v 分子 ( s c F v ) [ 4 9、5 0 ]；( v i i i ) 二重特異性一本鎖 F v 二量体 ( P C T / U S 9 2 / 0 9 9 6 5 号明細書)、および ( i x ) 遺伝子融合によって構築された多価または多特異性断片である「二機能性抗体」( 国際公開第 9 4 / 1 3 8 0 4 号パンフレット；[ 5 1 ] ) である。F v、s c F v または二重特異性抗体分子は、V H および V L ドメインを連結するジスルフィド架橋の組み込みによって、安定化されてもよい [ 5 2 ]。C H 3 ドメインに連結する s c F v を含んでなるミニ抗体もまた、作成されてもよい [ 5 3 ]。

10

【 0 1 9 4 】

d A b ( ドメイン抗体 ) は、抗体の小型単量体抗原結合断片、すなわち抗体重鎖または軽鎖の可変領域である [ 4 8 ]。V H d A b は、ラクダ科動物 ( 例えばラクダ、ラマ ) 中で自然発生し、標的抗原でラクダ科動物を免疫化して、抗原特異的 B 細胞を単離し、個々の B 細胞からの d A b 遺伝子を直接クローニングすることで、生成されてもよい。d A b はまた、細胞培養中で生産可能である。それらの小さなサイズ、良好な溶解度、および温度安定性によって、それらは特に生理学的に有用であり、選択および親和性の成熟に適する。本発明の結合メンバーは、実質的に本明細書で示されるような V H または V L ドメイン、または実質的に本明細書で示されるような C D R の組を含んでなる V H または V L ドメインを含んでなる、d A b であってもよい。「実質的に示されるような」とは、本発明の妥当な C D R または V H または V L ドメインが、本明細書でそれに配列が提示される特定領域と同一であり、またはそれとの類似性が高いことを意味する。「類似性が高い」とは、C D R および / または V H または V L ドメイン中に、1 ~ 5、好ましく 1 ~ 3 または 1 または 2、または 3 または 4 などの 1 ~ 4 個のアミノ酸置換があってもよいことが意図される。

20

30

【 0 1 9 5 】

二重特異性抗体が使用される場合、これらは多様な方法で製造し得る従来の二重特異性抗体であってもよく [ 5 4 ]、例えば化学的に雑種ハイブリドーマまたはから作成され、または上述の二重特異性抗体断片のいずれかであってもよい。二重特異性抗体の例としては、その中で異なる特異性がある 2 つの抗体の結合ドメインを使用して、短い可撓性ペプチドを介して直接結合し得る、B i T E ( 商標 ) 技術によるものが挙げられる。これは、短い単一ポリペプチド鎖上で 2 つの抗体を組み合わせる。二機能性抗体および s c F v は、可変ドメインのみを使用して、F c 領域なしで構築して、抗イディオタイプ反応の影響を潜在的に低下させ得る。

40

【 0 1 9 6 】

二重特異性全抗体とは対照的に、二重特異性二機能性抗体はまた、大腸菌 ( E . c o l i ) 中で容易に構築して発現させ得ることから、特に有用であってもよい。適切な結合特異性がある二機能性抗体 ( および抗体断片などの多数のその他のポリペプチド ) は、ライブラリーからのファージディスプレイ ( 国際公開第 9 4 / 1 3 8 0 4 号パンフレット ) を使用して、容易に選択し得る。例えば G M - C S F R に対する二重特異性抗体の片方の腕が一定に保たれるべきである場合、もう一方の腕が変動して、適切な標的結合の抗体が選択される、ライブラリーを作成し得る。二重特異性全抗体は、ノブ・イン・ホール工学によって作成してもよい [ 5 5 ]。

【 0 1 9 7 】

50

## 抗原結合部位

これは、標的抗原の全部または一部と結合して、それに相補的な分子の部分を記述する。抗体分子中では、それは抗体抗原結合部位と称され、標的抗原の全部または一部に結合し、それと相補的な抗体の一部を含んでなる。抗原が大型である場合、抗体は抗原の特定部分のみに結合してもよく、その部分はエピトープと称される。抗体抗原結合部位は、1つまたは複数の抗体可変ドメインによって提供されてもよい。好ましくは、抗体抗原結合部位は、抗体軽鎖可変領域 (V L) および抗体重鎖可変領域 (V H) を含んでなる。

### 【0198】

#### K a b a t 番号付与

本明細書の抗体配の残基は、一般に、K a b a t e t a l . , 1971 [56] で定義される K a b a t 番号付与を使用して言及される。参考文献 [57、58] もまた参照されたい。

### 【0199】

#### G M - C S F R および G M - C S F

G M - C S F R は、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子の受容体の鎖である。完全長配列のヒト G M - C S F R は、受入番号 S 0 6 9 4 5 ( g i : 1 0 6 3 5 5 ) の下に寄託され [59]、本明細書で配列番号 2 0 2 として提示される。ヒト G M - C S F R の成熟形態、すなわちシグナルペプチドが切断されている形態は、本明細書で配列番号 2 0 6 として示される。文脈によって別段指示されない限り、本明細書における G M - C S F R への言及は、ヒトまたは非ヒト霊長類 (例えばカニクイザル) G M - C S F R 、常態ではヒト G M - C S F R を指す。G M - C S F R は、天然 G M - C S F R または組換え G M - C S F R であってもよい。

### 【0200】

ヒト G M - C S F 受容体の 2 9 8 個のアミノ酸の細胞外ドメインは、アミノ酸配列番号 2 0 5 を有する。

### 【0201】

文脈によって別段指示されない限り、本明細書における G M - C S F への言及は、ヒトまたは非ヒト霊長類 (例えばカニクイザル) G M - C S F 、常態ではヒト G M - C S F を指す。

### 【0202】

G M - C S F は、常態では成熟 G M - C S F 受容体鎖 (配列番号 2 0 6) の細胞外ドメイン (配列番号 2 0 5) に結合する。本明細書の他の箇所に記載されるように、この結合は本発明の結合メンバーによって阻害される。

### 【0203】

G M - C S F R の天然スプライス変異体が同定されており、例えば参考文献 [60 および 61] を参照されたい。細胞外ドメインは、これらのスプライス変異体中で、高度に保存されている。本発明の結合メンバーは、1つまたは複数の G M - C S F R のスプライス変異体に結合してもしなくてもよく、G M - C S F の1つまたは複数の G M - C S F R のスプライス変異体への結合を阻害してもしなくてもよい。

### 【0204】

#### バイオセンサー分析を使用した結合親和性データ

表面プラズモン共鳴を使用して結合親和性を測定する方法は、既知である。抗体分子の K D 測定の詳細については、例えば国際公開第 2 0 0 7 / 1 1 0 6 3 1 号パンフレットを参照されたい。A B I A c o r e 2 0 0 0 システム (P h a r m a c i a B i o s e n s o r) を使用して、組換え受容体との相互作用の動態学パラメータを評価してもよい。バイオセンサーは、表面プラズモン共鳴の光学効果を使用して、検体分子と、デキストランマトリックスに共有結合的に付着するリガンド分子との相互作用に起因する、表面密度の変化を調べる。典型的には、自由溶液中の検体化学種を結合リガンド上に通過させ、あらゆる結合は、局所性 S P R シグナル増大として検出される。これに洗浄期間が続き、その間に S P R シグナルの低下として検体化学種の解離が見られ、その後リガンドからあ

10

20

30

40

50

らゆる残留検体を揮散させて、いくつかの異なる検体濃度で手順を繰り返す。実験中には一連の対照が通常用いられて、結合リガンドの絶対結合能力または動態プロファイルのどちらもが、顕著に変化しないことを確実にする。独自仕様の *hepes* 緩衝液生理食塩水 (*HBS-EP*) が、典型的に、検体サンプルの主要希釈剤および解離相溶媒として使用される。実験データを共鳴単位 (*SPR* シグナルに直接対応する) で、経時的に記録する。共鳴単位は、結合検体のサイズと量に正比例する。次に *BIAevaluation* ソフトウェアパッケージを使用して、解離相 (解離速度単位  $s^{-1}$ ) および結合相 (結合速度単位  $M^{-1} s^{-1}$ ) に速度定数を割り当て得る。次にこれらの数値は、結合および解離親和定数の計算を可能にする。

#### 【0205】

国際公開第 2007/110631 号パンフレットに記載されるように、*IgG4* の親和力は、その中で *IgG4* がアミンプロテイン A 表面に非共有結合的に捕捉される、単一アッセイを使用して推定し得る。次に組換え精製標識 *GM-CSF* 受容体細胞外ドメインの 100 ~ 6.25 nM の一連の希釈液を、順次 *IgG4* の上に通過させた。濃度 (*Bradford*) および予測された非翻訳後修飾成熟ポリペプチド質量 (39.7 kDa) を使用して、受容体のモル濃度を計算した。2つの別個のデータセットのそれぞれを、同一形式で分析した。対照セル補正データには、*Rmax* 値をグローバルに設定して、結合および解離速度の同時グローバル計算に設定した、1:1 ラングミュアモデルを使用してフィッティングを行った。各サイクル中の *IgG4* 捕捉レベルを評価して、捕捉された量が、実験中に安定したままであることを確実にした。さらに *IgG4* の解離速度を評価して、基線変動について補正が必要であるかどうかを判定した。しかしどちらのプロテイン A 相互作用も十分に再現可能であり、安定していることが立証された。データの妥当性は、それぞれ < 2 および > 100 でなければならない、計算された 2 および T 値 (パラメータ値 / オフセット) によって制約された。

#### 【0206】

##### 単離

阻害剤または結合メンバー、例えば抗体分子は、一般に単離形態である。単離されたポリペプチド結合メンバーは、天然環境内で、またはこのような調製品が生体外または生体内で実施される組換え DNA 技術による場合は、その中でそれらが調製される環境 (例えば細胞培養物) 内で、それらと共に見られる、その他のポリペプチドまたは核酸などの、それらが天然に結合している物質を含まずまたは実質的に含まない。治療で 사용되는場合、阻害剤は、薬学的に許容可能な担体または希釈剤と共に混合される。抗体分子などのポリペプチド結合メンバーは、自然に、あるいは異種真核生物細胞系 (例えば CHO または NS0 (ECACC 85110503)) 細胞によって、グリコシル化されていてもよく、または (例えば原核細胞中の発現によって生成される場合) それらはグリコシル化されていなくてもよい。

#### 【0207】

##### 配合および投与

抗 *GM-CSFR* 製剤は、経口的に (例えばナノボディ)、注射 (例えば、皮下、静脈内、動脈内、関節内に、腹腔内または筋肉内) によって、吸入によって、膀胱内経路 (膀胱内点滴) によって、または局所的に (例えば眼内、鼻腔内、直腸、創傷内、皮膚上) 投与してもよい。治療薬は、パルス点滴によって、特に阻害剤用量を漸減させて、投与してもよい。投与経路は、治療薬の物理化学的特性によって、疾患に特別の配慮をして、または効能最適化または副作用最小化の要求事項によって、決定し得る。抗 *GM-CSFR* 治療は、診療所における使用に限定されないことが想定される。したがって無針器具を使用する皮下注射もまた、好ましい。皮下投与のためには、阻害剤は、通常 1 ml の体積で投与される。したがって皮下投与のために、1 ml の個々の体積中の所望の用量の製剤が提供されてもよい。

#### 【0208】

組成物は、治療される病状に応じて、単独で、またはその他の治療と組み合わせて、同

10

20

30

40

50

時または逐次のいずれかで、投与されてもよい。常態では、別個の組成物中で異なる治療薬が提供されるが、場合によっては複合製剤を使用してもよい。特に抗GM-CSFR結合メンバーと1つまたは複数のその他の薬剤との組み合わせの併用療法を使用して、顕著な相乗効果を提供してもよい。本発明による阻害剤は、NSAID（例えばジクロフェナクまたはセレコキシブなどのcox阻害剤、およびその他の同様のcox2阻害剤）と、コルチコステロイド（例えば経口および/または非経口プレドニゾン）と、例えばヒュミラ（アダリムマブ）、メトトレキサート、アラバ、エンブレル（エタネルセプト）、レミケード（インフリキシマブ）、キネレット（アナキンラ）、リツキサンの（リツキシマブ）、オレンシア（アバタセプト）、金塩、例えば抗マラリア剤（例えばクロロキン、ヒドロキシクロロキン）等の抗マラリア剤、スルファサラジン、d-ペニシラミン、シクロスポリンA、シクロホスファミド、アザチオプリン、レフルノミド、セルトリズマブペゴル（シムジア（登録商標））、トシリズマブ（tocilizumab）およびゴリムマブ（シンボニー（登録商標））などのDMARDとの1つまたは複数と組み合わせ、またはそれに追加して、提供されてもよい。

10

#### 【0209】

本発明によると、提供される組成物は、個人に投与されてもよい。投与は、好ましくは「治療有効量」であり、これは患者に便益を示すのに十分である。このような便益は、少なくとも1つの症状の少なくとも改善であってもよい。実際の投与量、および投与速度と経時変化は、治療されるものの性質と重症度に左右される。治療の処方、例えば用量などの決定は、一般開業医、およびその他の医者（医師）の任務の範囲内であり、治療される疾患の症状の重症度および/または進行に左右されてもよい。抗体の適切な用量は、当該技術分野で周知である[62、63]。投与される薬剤タイプにふさわしいように、本明細書で、または医師のための医薬品便覧（2003年）で示される特定の投与量を使用してもよい。本発明の阻害剤の治療有効量または適切な用量は、動物モデルにおいて、生体外活性と生体内活性を比較することで判定し得る。マウスおよびその他の試験動物における有効投与量のヒトへの外挿法は、既知である。正確な用量は、抗体が診断用または治療用であるかどうか、治療領域の大きさと位置、抗体の正確な性質（例えば全抗体、断片または二重特異性抗体）、抗体に付着するあらゆる検出可能な標識またはその他の分子の性質をはじめとする、いくつかの要素に左右される。

20

#### 【0210】

典型的な抗体用量は、10~150mg、50~150mg、80~140mgまたは90~110mgの範囲、または最も好ましくは100mgである。これらの用量は、1mlの体積中の皮下投与のために提供されてもよい。これは成人患者の単回治療のための用量であり、それは小児および乳児のために比例的に調節してもよく、またその他の抗体形式のために分子量に比例して調節してもよい。用量および配合は、代案の投与経路のために調節し得る。例えば最高10mg/kgでのマブリリムマブの静脈内投与が、記載されている[7]。

30

#### 【0211】

治療は、医師の自由裁量で毎日、週2回、毎週または毎月間隔で繰り返してもよい。好ましい治療計画では、阻害剤は14日間間隔で投与される。臨床上の便益を維持しまたはさらに改善するために、および/または患者のHAQ-DIスコアの低下を維持しまたはさらに改善するために、治療を継続する必要があることもある。好ましくは、治療持続期間は、少なくとも85日間であり、無期限に継続してもよい。

40

#### 【0212】

本明細書で示されるデータは、本発明による阻害剤で治療された患者が、阻害剤の投与後に、長期間にわたり、DAS28-CRP低下などの臨床上の便益をはじめとする治療効果からの恩恵を被り続けてもよいことをさらに示す。臨床上の便益は、阻害剤投与に続いて、例えば少なくとも3回の阻害剤の常用量の投与に続いて、少なくとも1ヶ月間、少なくとも2ヶ月、または少なくとも3ヶ月期間にわたり、同一水準の、または場合によっては、より低いがなおも有意水準の便益で維持されてもよい。したがっていくつかの実施

50



形態では、必要である場合、本発明の方法は、少なくとも1ヶ月間、少なくとも2ヶ月、または少なくとも3ヶ月期間にわたり、患者に治療効果を提供し続けながら、1回または複数回の治療休止を含んでもよい。

#### 【0213】

治療薬が外科手術と組み合わせられる場合、治療薬は、外科手術の前、および/または後に投与されてもよい。治療薬は、任意選択的に、外科治療の解剖学的部位に投与または直接塗布される。

#### 【0214】

阻害剤は、結合メンバーに加えて少なくとも1つの構成要素を含んでなってもよい医薬組成物の形態で通常、投与される。したがって本発明によって使用される医薬組成物は、  
10  
活性成分に加えて、薬学的に許容可能な賦形剤、担体、緩衝液、安定剤または当業者に良く知られているその他の材料を含んでなってもよい。このような材料は無毒であるべきで、活性成分の有効性に干渉してはならない。担体またはその他の材料の正確な性質は、経口であってもよく、または例えば静脈内などの注射であってもよい、投与経路に左右される。経口投与のための医薬組成物は、錠剤、カプセル、粉末、液体または半固体形態であってもよい。錠剤は、ゼラチンなどの固体担体またはアジュバントを含んでなってもよい。液体医薬組成物は、一般に、水、鉱油、動物または植物油、鉱物油または合成油などの液体担体を含んでなる。生理学的食塩溶液、デキストロース、またはその他の糖類溶液、  
20  
またはエチレングリコール、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコールが包含されてもよい。静脈内注射、または苦痛部位への注射のためには、活性成分は、発熱物質を含まず、適切なpH、等張性、および安定性を有する、非経口的に許容可能な水溶液の形態である。当業者は、例えば、塩化ナトリウム注射、リンゲル注射、乳酸加リンゲル注射などの等張ビヒクルを使用して、適切な溶液を十分に調製できる。必要に応じて、保存料、安定剤、緩衝液、抗酸化剤および/またはその他の添加剤が含まれてもよい。本発明の結合メンバーは、分子の物理化学的特性と送達経路に応じて、液体、半固体または固体形態で調合されてもよい。配合物は、例えば糖類、アミノ酸、および界面活性剤などの賦形剤、または賦形剤の組み合わせを含んでもよい。液体配合物は、広範囲に及ぶ抗体濃度とpHを含んでもよい。固体配合物は、例えば凍結乾燥、噴霧乾燥、または超臨界流体技術による乾燥によって製造されてもよい。抗GM-CSFR 製剤は、  
30  
意図される送達経路に左右され：例えば、肺送達のための製剤は、吸入に際して肺深部内への浸透を確実にする物理特性がある粒子からなってもよく；局所製剤は、薬剤が作用部位に常在する時間を延長させる、粘度調整剤を含んでもよい。特定の実施形態では、結合メンバーは、インプラント、経皮パッチ、およびマイクロカプセル化送達系をはじめとする放出制御製剤などの、迅速な放出から結合メンバーを保護する担体と共に調製されてもよい。酢酸ビニルエチレン、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸などの生分解性の生体適合性ポリマーを使用し得る。このような製剤を調製する多数の方法が、当業者に知られている。例えばRobinson, 1978 [64]を参照されたい。

#### 【0215】

DAS28 - CRP

臨床上の便益は、例えば1.2を超えるDAS28 - CRP低下、および/または2.6未満へのDAS28 - CRP低下などのDAS28 - CRP低下に基づいて、判定してもよい。

#### 【0216】

DAS28 - CRPは、以前述べられたようにして判定し得る[12]、[13]。Wellset al. [13]によって説明されるように、DAS28は、28個の圧痛および腫脹関節数、総体的な健康(GH; 0 = 最良、100 = 最悪の100mm全身視覚的評価スケール(VAS))を使用する患者による疾患活動性評価)に加えて、急性期反応物質レベル(ESR(mm/h)またはCRP(mg/リットル)のいずれか)を検討する。DAS28値は、以下のように計算される：

10

20

30

40

50

$DAS28 - CRP = 0.56 * (TJC28) + 0.28 * (SJC28) + 0.014 * GH + 0.36 * \ln(CRP + 1) + 0.96;$

式中、 $TJC$  = 圧痛関節数、および  $SJC$  = 腫脹関節数である。

#### 【0217】

##### A C R 基準

臨床上的の便益は、A C R 基準に基づいて断定してもよい。R A 患者は、例えば無治療（例えば治療前基線）またはプラセボでの治療と比較して、A C R 20（20パーセント改善）で得点し得る。典型的に、患者の基線値と比較して改善を測定することが都合良い。A C R 20 基準は、圧痛（有痛性）関節数および腫脹関節数双方の20%改善に加えて、少なくとも3～5個の追加的な測定値の20%改善を含んでもよい：

1. 患者による視覚的アナログ尺度での疼痛評価（V A S）、
2. 患者による疾患活動性の全体的評価（V A S）、
3. 医師による疾患活動性の全体的評価（V A S）、
4. 健康評価質問票（H A Q）で測定される患者による機能障害自己評価、および
5. 急性期反応物質、C R P または E S R。

#### 【0218】

1980年に導入されたH A Qは、患者中心の成果評価[65]のモデルを表わすためにデザインされた、最初の患者報告成果の手段の1つであった。

#### 【0219】

A C R 50 および 70 は、同様に定義される。好ましくは、患者には、少なくとも A C R 20、好ましくは少なくとも A C R 30、より好ましくは少なくとも A C R 50、なおもより好ましくは少なくとも A C R 70、最も好ましくは少なくとも A C R 75 以上のスコアを達成するのに効果的な量の本発明の C D 20 抗体が投与される。

#### 【0220】

健康評価質問票を用いた機能障害指数（H A Q - D I）

H A Q - D I は、患者の報告する身体障害の標準化された測定値であり、日々の活動を実行する能力に関する患者の報告を判定する。H A Q および H A Q - D I の詳細な情報は、公開されている[65]。

#### 【実施例】

#### 【0221】

##### 臨床試験

##### 研究デザイン概要

239人のヨーロッパ人被験者と、51人の日本人被験者の計516人の被験者をスクリーニングし、引き続いて4つのコホートに無作為化した。これらの内、284人はI T T 集団に含まれた。全てのコホートは、基線および疾患特性の観点から均衡していた。

#### 【0222】

第I I 相 無作為化二重盲検対照試験

被験者数 284人（I T T 集団）

活性：プラセボ 2：1

コホート 10mg、30mg、50mg、100mg

処置 中等度から極度に活動性のR A がある成人患者において、マブリリムマブを安定用量メトトレキサートに添加した。

#### 【0223】

第I I 相無作為化二重盲検対照複数漸増用量試験を実施して、R A がある被験者におけるマブリリムマブの効能、安全性、および耐容性を評価した。試験は、R A おける臨床転帰、投与量と安全性および効能間の相関、およびマブリリムマブの薬物動態と免疫原性をはじめとする、いくつかの要素の評価を可能にした。

#### 【0224】

少なくとも中等度に活動性のR A がある被験者は、85日間の投薬期間にわたり、メトトレキサートと組み合わせて、皮下投与されるマブリリムマブを複数回投与され、または

10

20

30

40

50

メトトレキサートのみを投与され、マブリリムマブまたはプラセボは14日間毎に投与された。安定用量のメトトレキサートは、5 mg / 週の葉酸補給と共に維持された。被験者はまた、さらに12週間の追跡調査期間にわたりモニターされた。

【0225】

被験者は、安定用量の非ステロイド性抗炎症薬および経口コルチコステロイド(10 mg / 日のプレドニゾロンまたは同等物)の投与を許された。

【0226】

標的集団は、メトトレキサート(methotrexate)での治療にもかかわらず、少なくとも3ヶ月の持続期間にわたり、1987年ACR分類基準[18]によって定義されるRAがある18~80歳の女性または男性であり、スクリーニングおよび基線においてDAS28 3.2によって規定される中等度から重度の疾患活性があり、スクリーニングに先だって少なくとも12週間にわたり、5 mg / 週の葉酸補給と共に7.5~25 mg / 週でメトトレキサートを投与され、スクリーニングに先だってメトトレキサートが安定用量で少なくとも4週間維持され、リウマチ因子および/または抗CCPIgG抗体について陽性であった。

【0227】

GM-CSF経路の障害が、肺胞マクロファージ機能を抑制し得る可能性リスクのため[66]、追加的な肺検査を追加して、肺機能を綿密にモニターした。

【0228】

効能評価は、基線で、および処置期間中2週間毎に実施した。試験の主要評価項目は、12週目における、プラセボと対比した、基線からの1.2のDAS28-CRP改善[13]を達成した、合算したマブリリムマブ処置被験者の比率であった。奏効率を計算し、レスポンスは、基線DAS28-CRPから1.2を超える低下を示す被験者として定義された。

【0229】

二次有効性評価項目は、ACR20、ACR50、およびACR70奏効、寛解率(DAS28-CRP<2.6)、およびDAS28-CRP EULAR奏効基準であった。追加的な評価は、寛解開始までの時間、基線からの1.2ポイントの改善、腫脹および圧痛関節数、および急性期反応物質(CRPおよびESR)測定を包含した。健康評価質問票を用いた機能障害指数(HAQ-DI)をはじめとする、患者が報告する成果もまた評価された[67]。

【0230】

統計学的方法

サンプルサイズ計算は、主要有効性評価項目(12週目におけるDAS28-CRPの1.2ポイントの変化)に基づいた。10%のプラセボ奏効率、15%の脱落率、0.05の両側第一種の過誤、および2:1(活性:プラセボ)の無作為化比率が想定されて、両側フィッシャーの正確確率検定に基づく分析のために、奏効率における20%の差を検出する86%の検出力がある、216人の被験者の総サンプルサイズが提供された。264人の被験者の全体的計画サンプルサイズを与えるために、日本のコホートでは、さらに48人の被験者が必要だった。

【0231】

主要評価項目、ACR20、ACR50、およびACR70をはじめとする全ての奏効率は、フィッシャーの正確確率検定を使用して分析した。DAS28スコアにおける基線からの変化は、基線DAS28の共変量と共に混合モデル反復測定分析を用いて分析した。Cochran-Mantel-Haenszel検定を使用して、DAS28欧州リウマチ学会(EULAR)奏効基準を分析した。DAS28の改善は、下で示されるEULAR奏効基準を使用して分類された。

【0232】

DAS28 の改善			
来院時 DAS スコア	>1.2	0.6 - 1.2	<0.6
<3.2	良好な奏効	中等度の奏効	奏効なし
3.2-5.1	中等度の奏効	中等度の奏効	奏効なし
>5.1	中等度の奏効	奏効なし	奏効なし

非パラメトリックログランク検定を使用して、時間 - 対 - 奏効開始を分析した。

#### 【 0 2 3 3 】

全ての効能分析は、包括解析 (ITT) 集団からのデータを使用して実施した。感度分析は、パー・プロトコル (PP) 集団を使用して実施した。各分析を実施して、合算したプラセボと合算したマブリリムマブ群とを比較し、合算したプラセボ群と、各マブリリムマブ用量コホートとの比較がそれに続いた。安全性データの解析は、いずれかの用量の治験薬を投与された全被験者として定義される安全性解析集団で実施した。

#### 【 0 2 3 4 】

主要評価項目ならびにその他のレスポナー分析のために、研究処置を中止した、バックグラウンドメトトレキサート用量を変更した、またはその他の RA 薬剤を投与された被験者には、非レスポナー代入を使用した。その他の欠損データ点は、最終観測値延長法を使用して代入した。基線解析からの DAS 28 変化には、代入は適用しなかった。

#### 【 0 2 3 5 】

ヨーロッパの臨床試験結果

基線特性

#### 【 表 1 】

表1. 被験者の基線特性

	プラセボ (N=75)	10mg (N=39)	30mg (N=41)	50mg (N=39)	100mg (N=39)
疾患持続期間* (年間)	7.5	9.8	5.6	7.5	6.4
MTX 用量 (mg/週)§	15	15	12.5	10	15
先行 DMARD 数§	1	1	1	1	1
併用ステロイド (steroids)	36 (48%)	20 (51%)	17 (41%)	16 (41%)	19 (49%)
RF または ACPA + ve	74 (99%)	39 (100%)	41 (100%)	38 (97%)	36 (92%)
RF + ve	65 (87%)	39 (100%)	39 (95%)	36 (92%)	34 (87%)
ACPA + ve	65 (87%)	32 (82%)	38 (93%)	35 (90%)	33 (85%)

\*平均値

§中央値

10

20

30

【表 2】

表2. 基線疾患活動性

	プラセボ (N=75)	10mg (N=39)	30mg (N=41)	50mg (N=39)	100mg (N=39)
DAS28 CRP*	5.6	5.3	5.5	5.3	5.4
腫脹 JC*	14.7	15.1	13.8	13.3	12.6
圧痛 JC*	24.0	21.1	23.9	25.9	21.5
患者疼痛 (mm)*	61.8	57.5	58.6	58.1	57.7
患者全体的 (mm)*	61.9	58.0	60.5	59.7	58.1
医師全体的 (cm)*	6.25	5.19	6.11	6.31	5.82
HAQ-DI*	1.47	1.37	1.36	1.51	1.50
CRP (mg/l) §	5.77	4.28	5.90	5.12	6.14
FACIT-疲労*	23.5	19.4	22.9	23.5	22.5
ESR (mm/hr) §	33.4	31.1	39.6	39.6	31.9

\*平均値

§幾何平均

## 【0236】

## 結果の概要と結論

結果：12週目には、プラセボ群の34.7%に対して、55.7%のマブリリムマブ処置被験者がDAS28-CRP奏効を達成した( $p = 0.003$ )。個々のコホート中では、それぞれ41.0% (10mg;  $p = 0.543$ )、61.0% (30mg;  $p = 0.011$ )、53.8% (50mg;  $p = 0.071$ )、および66.7% (100mg;  $p = 0.001$ )の被験者がレスポnderであった。速い奏効開始は、早くも2週間で観察され、差は29日目には有意になった( $p = 0.017$ )。100mg用量は、プラセボと比較して、DAS28-CRP寛解(23.1%対6.7%、 $p = 0.016$ )、米国リウマチ学会(ACR)奏効基準の全てのカテゴリー(ACR20:69.2%対40.0%、 $p = 0.005$ ; ACR50:30.8%対12.0%、 $p = 0.021$ ; ACR70:17.9%対4.0%、 $p = 0.030$ )、および健康評価質問票を用いた機能障害指数(HAQ-DI)(-0.48対改善対-0.25、 $p = 0.005$ )に有意な改善を与えた。マブリリムマブは、急性期反応物質(CRPおよびESR)の抑制でなく正常化と関連していた。有害事象は、一般に軽度または中等度の強度であった。顕著な過敏性反応、重篤なまたは日和見感染または肺パラメータ変化は報告されなかった。マブリリムマブによる処置は、いかなる特定の安全性リスクとも関連していなかった。

## 【0237】

結論：マブリリムマブは、特に高用量コホートで、迅速かつ著明な奏効開始を示した。効能は、許容できる安全性プロファイルで12週間にわたり維持され、さらなる臨床開発を支持した。

## 【0238】

## 効能

各処置群において、奏効率は、例えば1.2を超えるDAS28-CRP低下の達成、またはACR20、ACR50またはACR70達成などの規定の基準を満たす被験者の百分率として判定した。

## 【0239】

奏効率は、各処置群について、85日間の処置期間にわたる、 $> 1.2$ のDAS28-CRP改善によって判定した(図1、図2、図3)。全体的には、30mg、50mg、および100mg用量コホート中のマブリリムマブを投与された60.5%の被験者は、

1.2を超えるDAS28-CRP改善(すなわち低下)を示した。100mg用量コホートでは、この数値は66.7%であった。これらの奏効率、対応する対照(プラセボ)コホートの30.4%の奏効率と比較された。これらの数値は、マブリリムマブを投与されなかった被験者と比較して、マブリリムマブによる処置が、1.2を超えるDAS28-CRP低下を示した被験者の比率をほぼ倍にしたことを示唆する。100mgマブリリムマブ投与群は、全体的に最大の奏効率で、最も迅速な奏効もまた示した。各被験者の奏効開始までの時間は図4に示され、カプラン・マイヤー法を使用してプロットに示される値を計算した。図5は、85日目におけるDAS28-CRPの実験による分布プロットである。

#### 【0240】

マブリリムマブ(合算した全ての用量、 $n = 158$ )による処置は、12週目において、基線からDAS28-CRPスコアの1.2ポイント低下を達成した患者のプラセボ( $n = 75$ )よりも有意により高い比率と関係していた(55.7%に対してプラセボ投与被験者では34.7%;  $p = 0.003$ )。個々の10、30、50、および100mgコホート中のレスポnderの比率は、それぞれ41.0% ( $p = 0.543$ )、61.0% ( $p = 0.011$ )、53.8% ( $p = 0.071$ )、および66.7% ( $p = 0.001$ )であった。10mg用量および対応するプラセボを分析から除去した場合、60.5%のマブリリムマブ処置被験者が奏効基準を達成したのに対し、プラセボでは30.4%であった( $p < 0.001$ )。DAS28-CRPスコアにおける基線からの補正平均変化に関して、プラセボと比較した50mgおよび100mgコホートの有意差(それぞれ  $p = 0.013$  および  $p = 0.004$ )もまた、早くも2週目に実証された。

10

20

【表 3】

表3a. 主要評価項目:85日目のDAS28-CRP奏効率

	奏効率 (%)	差 (%) (マブリリムマブ - プラセボ)	95% CI	p 値	平均 変化*
プラセボ (N=75)	34.7				-1.06
マブリリムマブ (N=158)	55.7	21.0	(7.3, 33.7)	0.003	-1.51
プラセボ (30, 50, 100) (N=56)	30.4				-0.95
マブリリムマブ(30, 50, 100) (N=119)	60.5	30.1	(14.3, 44.0)	<0.001	-1.55
マブリリムマブ 10mg (N=39)	41.0	6.4	(-11.9, 25.4)	0.543	-1.39
マブリリムマブ 30mg (N=41)	61.0	26.3	(7.2, 43.6)	0.011	-1.55
マブリリムマブ 50mg (N=39)	53.8	19.2	(-0.0, 37.9)	0.071	-1.41
マブリリムマブ 100mg (N=39)	66.7	32.0	(12.5, 50.0)	0.001	-1.70

\*基線からのDAS28スコアの平均変化

表3b. DAS28-CRP寛解(&lt;2. 6)

85 日目	奏効率 (%)	プラセボとの差 (%)	95%信頼区間	p 値
プラセボ (n=75)	6.7			
10mg (n=39)	15.4	8.7	(-2.7, 24.4)	0.182
30mg (n=41)	17.1	10.4	(-1.2, 25.5)	0.110
50mg (n=39)	17.9	11.3	(-0.6, 26.9)	0.104
100mg (n=39)	23.1	16.4	(3.5, 32.7)	0.016
合算したマブリリムマブ	19.3	14.0	(3.1, 23.4)	0.021

## 【0241】

各処置群について、スクリーニング時、および1、15、29、43、57、71、および85日目に、DAS28-CRP寛解(<2.6)奏効率が測定された(図6、表3b)。全体的に、100mgマブリリムマブ投与群は、71日目および85日目までに、最大奏効率を示した。寛解開始までの時間は、図7に示される。

## 【0242】

我々は、全てのコホートにおいて、DAS28-CRPの経時的な寛解の増大を観察した。DAS28-CRP寛解の開始までの時間の分析からは、マブリリムマブコホートとプラセボ間の明らかな差が早くも4週目に示され、プラセボ(6.7%)および100mgマブリリムマブコホート間の寛解率の有意差(23.1%;  $p = 0.016$ )は週12週目に示された。さらに、12週目には、マブリリムマブを投与された31%の被験者(10mg = 26%; 30mg = 32%; 50mg = 33%; 100mg = 31%)が、プラセボの20%と比較して、低い疾患活動性(DAS28-CRP < 3.2)を有した( $p = 0.115$ )。

【表 4】

表4. 85日目のDAS28－ESR奏効率

	奏効率 (%)	差 (マブリリムマブ - プラセボ)	p 値
プラセボ (N=75)	42.7		
CAM-3001 (N=158)	59.5	16.8	0.017
プラセボ (30, 50, 100) (N=56)	44.6		
CAM-3001 (30, 50, 100) (N=119)	62.2	17.5	0.034
CAM-3001 10mg (N=39)	51.3	8.6	0.431
CAM-3001 30mg (N=41)	58.5	15.9	0.122
CAM-3001 50mg (N=39)	64.1	21.4	0.048
CAM-3001 100mg (N=39)	64.1	21.4	0.048

10

20

## 【0243】

ACR20、ACR50、およびACR70で評価された奏効率(%)を各処置群について判定した(図8、図9、図10、図11)。ACR20、ACR50、およびACR70を達成した被験者の比率は、100mgマブリリムマブ処置群で最大であった。100mgマブリリムマブ投与群は、測定された全ての時点において、ACR20、ACR50、およびACR70による判定で、最大の奏効率を示した。図12は、85日目における、実験によるACRn分布プロットである。

## 【0244】

12週目には、プラセボと比べて、より高いACR20、ACR50、およびACR70奏効率がマブリリムマブで観察された。全体的には、最大奏効率は、プラセボ(ACR20=41.0%; ACR50=12.0%; ACR70=4.0)と比較して、100mg用量(ACR20=69.2%、 $p=0.005$ ; ACR50=30.8%、 $p=0.021$ ; ACR70=17.9%、 $p=0.030$ )で観察された。プラセボとマブリリムマブ100mg(20.0%対53.8%、 $p<0.001$ )間のACR20奏効率の差は、4週目に初めて観察された。マブリリムマブを投与された被験者のより大きな割合が、プラセボと比較して、中等度のまたは良好な奏効を示した(67.7%対50.7%;  $p=0.025$ )。中等度の(46.2%)または良好なレスポnder(30.8%)の最高の比率は、100mg群内に見られた。

30



【表 5】

表5. 85日目のACR20奏効率

	奏効率 (%)	差 (%) (マブリリムマブ - プラセボ)	95% CI	p 値
プラセボ (N=75)	40.0			
マブリリムマブ(N=158)	51.9	11.9	(-1.9, 25.1)	0.094
プラセボ (30, 50, 100) (N=56)	37.5			
マブリリムマブ(30, 50, 100) (N=119)	55.5	18.0	(1.9, 32.8)	0.035
マブリリムマブ 10mg (N=39)	41.0	1.0	(-17.7, 20.4)	1.000
マブリリムマブ 30mg (N=41)	56.1	16.1	(-3.1, 34.4)	0.120
マブリリムマブ 50mg (N=39)	41.0	1.0	(-17.7, 20.4)	1.000
マブリリムマブ 100mg (N=39)	69.2	29.2	(9.7, 46.1)	0.005

10

【表 6】

表6. 85日目のACR50奏効率

	奏効率 (%)	差 (%) (CAM-3001 - プラセボ)	95% CI	p 値
プラセボ (N=75)	12.0			
CAM-3001 (N=158)	25.9	13.9	(2.9, 23.7)	0.017
プラセボ (30, 50, 100) (N=56)	10.7			
CAM-3001 (30, 50, 100) (N=119)	26.9	16.2	(3.4, 27.2)	0.018
CAM-3001 10mg (N=39)	23.1	11.1	(-2.9, 27.9)	0.175
CAM-3001 30mg (N=41)	29.3	17.3	(2.4, 34.1)	0.026
CAM-3001 50mg (N=39)	20.5	8.5	(-5.1, 24.9)	0.271
CAM-3001 100mg (N=39)	30.8	18.8	(3.4, 36.0)	0.021

20

30

【表 7】

表7. 85日目のACR70奏効率

	奏効率 (%)	差 (%) (CAM-3001 - プラセボ)	95% CI	p 値
プラセボ (N=75)	4.0			
CAM-3001 (N=158)	10.1	6.1	(-2.0, 12.9)	0.130
プラセボ (30, 50, 100) (N=56)	1.8			
CAM-3001 (30, 50, 100) (N=119)	11.8	10.0	(1.4, 17.4)	0.039
CAM-3001 10mg (N=39)	5.1	1.1	(-7.0, 14.2)	1.000
CAM-3001 30mg (N=41)	9.8	5.8	(-3.7, 19.4)	0.242
CAM-3001 50mg (N=39)	7.7	3.7	(-5.1, 16.9)	0.410
CAM-3001 100mg (N=39)	17.9	13.9	(2.7, 29.5)	0.030

10

20

## 【 0 2 4 5 】

図 1 3 は、各処置群について、8 5 日間の処置期間にわたり測定された、基線からの腫脹関節数変化 ( 平均値 + / - S E ) を示す。

## 【 0 2 4 6 】

図 1 4 は、各処置群について、8 5 日間の処置期間にわたり測定された、基線からの圧痛関節数変化 ( 平均値 + / - S E ) を示す。

## 【 0 2 4 7 】

図 1 5 は、各処置群について、スクリーニング時および 8 5 日間の処置期間にわたる、疾患活動性 ( C M ) 評価によって表わされる、医師による全体的評価 ( 平均値 + / - S E ) を示す。

30

## 【 0 2 4 8 】

図 1 6 は、各処置群について、スクリーニング時および 8 5 日間の処置期間にわたる、疾患活動性 ( M M ) 評価によって表わされる、患者による全体的評価 ( 平均値 + / - S E ) を示す。

## 【 0 2 4 9 】

図 1 7 は、各処置群について、スクリーニング時および 8 5 日間の処置期間にわたる、患者による疼痛評価 ( 平均値 + / - S E ) を示す。

## 【 0 2 5 0 】

我々は、早くも 6 週目に、5 0 m g 用量のマブリリムマブでは H A Q - D I の改善に向かう傾向、1 0 0 m g 用量では、プラセボの - 0 . 1 9 に対して - 0 . 3 6 の変化の統計的に有意な改善を見た ( p = 0 . 0 4 1 )。H A Q - D I スコアは、マブリリムマブ 1 0 0 m g コホートでさらに改善され、プラセボの - 0 . 2 5 と比較して 1 2 週目には、- 0 . 4 8 に達した ( p = 0 . 0 0 5 )。図 1 8 a は、各処置群について、8 5 日間の処置期間にわたる、基線からの H A Q - D I 変化 ( 平均値 + / - ) S E ) を示す。

40

【表 8】

表8. HAQ-DI奏効

	プラセボ (n=75)	マブリリムマブ				
		合計 (n=158)	10mg (n=39)	30mg (n=41)	50mg (n=39)	100mg (n=39)
HAQ-DI 奏効, <sup>a</sup> n (%)	36 (48.0)	100 (63.3) <sup>b</sup>	21 (53.8)	24 (58.5)	26 (66.7)	27 (74.4) <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0. 01、マブリリムマブ対プラセボ;<sup>b</sup>P<0. 05、マブリリムマブ対プラセボ;<sup>c</sup>0. 25の改善を達成した被験者

10

## 【0251】

我々は、2週目からCRP (p = 0. 004) およびESR (p = 0. 005) について、4週目から腫脹関節数 (p = 0. 002) および圧痛関節数 (p = 0. 011) について、プラセボと比較して、マブリリムマブ (合算した全ての用量) による有意な改善もまた観察した。図19は、各処置群について、スクリーニング時および85日間の処置期間にわたり測定された、CRP濃度 (mg / l、幾何平均) を示す。図20は、各処置群について、スクリーニング時および85日間の処置期間にわたり測定された、赤血球沈降分離速度 (ESR) (MM / HR、幾何平均) を示す。

【表 9】

表9. 85日目におけるその他の主要有効性評価項目

評価項目	プラセボ (n=79)	マブリリムマブ				
		合計 (n=160)	10mg (n=39)	30mg (n=41)	50mg (n=40)	100mg (n=40)
基線に対するCRP比、幾何平均 (変動係数)	0.79 (198%)	0.70 (101%)	0.97 (84%)	0.78 (104%)	0.66 (78%)	0.49 (136%)†
腫脹関節、補正平均変化 (SE)	-4.55 (0.73)	-7.65 (0.50)*	-7.19 (1.01)†	-7.93 (0.98)*	-7.00 (0.99)†	-8.5 (1.00)*
圧痛関節、補正平均変化 (SE)	-7.32 (1.12)	-11.57 (0.76)*	-11.27 (1.57)†	-12.28 (1.51)*	-10.61 (1.52)	-12.16 (1.54)†

\*p<0. 01、マブリリムマブ対プラセボ;†p<0. 05、マブリリムマブ対プラセボ

20

30

## 【0252】

## 安全性

全ての患者は、治験全体を通じて、重篤有害事象 (SAE) をはじめとする有害事象 (AE) についてモニターされた。

## 【0253】

肺機能 (FEV<sub>1</sub>、FVC、DLCO) 検査および呼吸困難スコアを評価して、肺泡マクロファージ機能および肺サーファクタント恒常性の変化の可能性に起因する、あらゆる呼吸関連有害事象がモニターされた [68]。その他の安全性評価は、有害事象 (AE) と重篤有害事象 (SAE) の発生、血清化学検査、血液学、妊娠可能女性に対する妊娠試験、および尿検査を含んだ。抗薬剤抗体は、研究処置期間中の5、7、および9週目、そして経過観察期間全体を通じて毎週評価した。

40

## 【0254】

12週間の処置期間にわたり、プラセボを投与された26人 (32. 9%) の被験者、およびいずれかの用量のマブリリムマブを投与された73人 (45. 6%) の被験者がAEを経験した。最も頻繁に報告されたAEは、一酸化炭素の肺拡散能力 (DLCO) の低下であったが、これらの事象は、独立した呼吸器科医によるさらなる調査によって、臨床

50

的な意義を持つと結論付けられなかった。鼻咽頭炎および上方気道感染（軽度～中等度の重症度）が、次点の最も一般的な事象であった。ほとんどのAEは軽度または中等度であり、3人の被験者のみが安全性の理由で脱落した。プラセボを投与された1人の被験者は、RA悪化のために脱落した。2人の被験者は、プロトコルが規定するDLCO変化のために投薬を中断した。臨床的な意義を持つ、または持続性の肺機能変化の事例はなかった。

#### 【0255】

処置関連AEは、プラセボを投与された10/79人（12.7%）の被験者と、マブリリムマブを投与された27/160人（16.9%）の被験者に出現した。治験中の死亡はなく、マブリリムマブ用量と、いかなるAEの発生頻度または重篤性との相関もなかった。

#### 【0256】

SAEは、プラセボ群の1人（1.3%）の被験者（RA悪化、上述）と、マブリリムマブを投与された3人（1.9%）の被験者（10mgコホート中の2人[5.1%]、1例の椎間板障害および1例の自然流産；および30mgコホート中の1人[2.4%]、上腕骨骨折）で報告された。我々は、いずれのSAEも治験薬とは無関係であることを見出し、重篤な感染症または侵襲は観察されなかった。

#### 【0257】

処置期間中に、アナフィラキシーまたは重篤な注射部位反応（局所性または全身性）の事例は報告されず、50mgコホート中の1人（2.5%）の被験者のみが過敏性を経験した。プラセボを含めた全ての処置群にわたり、抗薬剤抗体が検出された。マブリリムマブの効能、安全性または耐容性に対する、抗薬剤抗体の影響は観察されなかった。

#### 【表10】

表10. 安全性

	プラセボ (N=79)	10mg (N=39)	30mg (N=41)	50mg (N=40)	100mg (N=40)
AE 数	68	38	40	36	27
少なくとも1つのAEがあった被験者数	31 (39%)	24 (62%)	24 (58%)	19 (48%)	21 (53%)
少なくとも1つのAEがあった被験者数 (1～85日目)	26 (33%)	21 (54%)	20 (49%)	15 (38%)	17 (43%)
少なくとも1つの治療関連AEがあった被験者数	10 (13%)	8 (21%)	9 (22%)	8 (20%)	7 (18%)
少なくとも1つのSAEがあった被験者数	1 (1%)	2 (5%)	2 (5%)	0	0
死亡につながったAE 数	0	0	0	0	0

10

20

30

【表 1 1】

表11. 最も頻度の高いAE(プラセボまたは全マブリリムマブ治療群中の&gt;1被験者)

SOC/優先使用語	プラセボ (N=79)	10mg (N=39)	30mg (N=41)	50mg (N=40)	100mg (N=40)
調査:					
一酸化炭素拡散能力の低下	4 (5%)	10 (26%)	3 (7%)	3 (8%)	3 (8%)
トランスアミナーゼ増大	0	1 (3%)	1 (2%)	1 (3%)	1 (3%)
ALT 増大	0	0	2 (5%)	1 (3%)	1 (3%)
肝臓酵素増大	2 (3%)	1 (3%)	0	0	1 (3%)
感染症および侵襲:					
鼻咽頭炎	2 (3%)	1 (3%)	4 (10%)	1 (3%)	4 (10%)
上気道感染症	4 (5%)	2 (5%)	1 (2%)	1 (3%)	2 (5%)
咽頭炎	0	0	1 (2%)	2 (5%)	1 (3%)
インフルエンザ	1 (1%)	1 (3%)	0	2 (5%)	0
経口ヘルペス	0	1 (3%)	2 (5%)	0	0
気管支炎	1 (1%)	0	0	0	2 (5%)
筋骨格および結合組織障害:					
関節リウマチ	2 (3%)	2 (5%)	1 (2%)	2 (5%)	0
代謝および栄養障害:					
高コレステロール血症	1 (1%)	1 (3%)	1 (2%)	1 (3%)	0
血液およびリンパ系障害:					
貧血症	3 (4%)	1 (3%)	0	0	0
好中球減少症	0	0	2 (5%)	1 (3%)	0
単球減少症	2 (3%)	0	0	0	1 (3%)
生殖系および乳房障害:					
無月経	0	1 (3%)	0	0	1 (3%)
全身障害および投与部位障害:					
注射部位疼痛	0	0	1 (2%)	0	1 (3%)
皮膚および皮下組織障害:					
発疹	2 (3%)	0	1 (2%)	0	0
皮膚剥脱	0	1 (3%)	0	1 (3%)	0
血管障害:					
高血圧	2 (3%)	0	1 (2%)	0	0
呼吸、胸部 および縦隔障害:					
咳嗽	2 (3%)	0	0	0	0

10

20

30

40

## 【表 12】

表12. SAE

	プラセボ (N=79)	10mg (N=39)	30mg (N=41)	50mg (N=40)	100mg (N=40)
SAE 数	1	2	2	0	0
上腕骨骨折	0	0	1 (2%)	0	0
膝蓋骨骨折	0	0	1 (2%)	0	0
関節リウマチ	1 (1%)	0	0	0	0
椎間板障害	0	1 (3%)	0	0	0
自然流産	0	1 (3%)	0	0	0

10

## 【0258】

迅速な作用開始および効能の維持

本明細書で報告される臨床試験では、マブリリムマブ処置は85日目に終了した。最高（100mg）用量では、23.1%の被験者がDAS28 - CRP < 2.6を達成し（プラセボ：6.7%）、17.9%がACR70奏効を示した（プラセボ：4.0%）。プラセボと活性群の間の隔たりは、早くも4週目にDAS28 - CRP < 2.6について観察され、迅速な作用開始が示唆された。

20

## 【0259】

85日間の処置期間終了後の患者のモニタリングは、最後のマブリリムマブ投与に続いて、長期にわたり臨床的奏効が維持されたことを示し、DAS28 - CRP < 2.6および/またはACR70奏効を達成した被験者数は、12週めになお上昇しており、ピーク効能が達成されていなかったかもしれないことが示唆され、マブリリムマブ処置法の有益な効果が、最短でも数週間にわたり持続することが示唆された。

## 【0260】

図21は、各処置来院時と、169日目までの追跡来院時に記録された、マブリリムマブで処置された患者およびプラセボ群の平均DAS28 - CRPを示す。図22は、169日目までの来院あたりの奏効率を示す。奏効は、基線からの少なくとも1.2のDAS28 - CRP低下として定義される。これらのデータは、DAS28 - CRPに対するマブリリムマブの効果が、処置の終了する85日目を超えて長時間にわたることを示す。

30

## 【0261】

持続性のACR20奏効はまた、85日目の処置終了後も観察された（図23）。

## 【0262】

患者はまた、85日目における処置終了の後でさえも、それらの基線値と比較して、HAQ - DISCOAの有意な低下を維持した。これは100mg処置群で、特に顕著であった。（図24）。

40

## 【0263】

日本の臨床試験結果

同一臨床試験プロトコルに従って、より小さな被験者群で、日本において追加的なサブ研究を実施した。51人の患者をスクリーニングして、引き続いて4つのコホートに無作為化した。

## 【0264】

主要評価項目は高度に有意であり、ヨーロッパと日本の間で一貫性があった。12週目に、100mgマブリリムマブで処置された75.0%の被験者が、> 1.2のDAS28 - CRP改善を達成し、プラセボを投与された23.5%の被験者と比較して、差は51.5%（CI 8.2、77.0）；p = 0.028であった。

50

## 【 0 2 6 5 】

全ての患者は、試験全体を通じて、重篤有害事象（S A E）をはじめとする有害事象（A E）についてモニターされた。日本における安全性データは、ヨーロッパのデータと一致した。

## 【 0 2 6 6 】

合算したヨーロッパおよび日本の臨床試験結果

ヨーロッパおよび日本の臨床試験からのデータを合算して分析した。

## 【 0 2 6 7 】

基線特性

## 【表 1 3 】

10

表13a. 合算したヨーロッパ人および日本人被験者の基線特性

	プラセボ (N=92)	10mg (N=48)	30mg (N=49)	50mg (N=48)	100mg (N=47)
疾患持続期間* (年間)	7.6	8.7	6.7	7.4	6.9
MTX 用量 (mg/週) §	12.5	15	12.5	10	12.5
併用ステロイド (steroids)	46 (50%)	22 (46%)	21 (43%)	21 (44%)	23 (49%)
RF または ACPA + ve	91 (99%)	48 (100%)	49 (100%)	47 (98%)	44 (94%)

\*平均値

§中央値

20

表13b. 合算した日本人およびヨーロッパ人被験者の基線疾患活動性

	プラセボ (N=92)	10mg (N=48)	30mg (N=49)	50mg (N=48)	100mg (N=47)
DAS28 CRP*	5.4	5.2	5.4	5.1	5.3
腫脹 JC*	13.9	14.7	13.6	11.8	13.1
圧痛 JC*	22.6	20.4	22.2	23.1	20.9
患者疼痛 (mm)*	60.1	59.2	59.1	56.4	55.6
患者全体的 (mm)*	61.4	59.7	60.8	58.0	57.3
医師全体的 (cm)*	6.2	5.4	6.1	6.0	5.6
HAQ-DI*	1.4	1.3	1.3	1.4	1.5
CRP (mg/l) §	5.6	4.2	5.5	4.9	5.9
ESR (mm/hr) §	31.7	31.4	39.1	35.7	31.7

\*平均値

§幾何平均

30

## 【 0 2 6 8 】

結果の概要と結論

40

ヨーロッパと日本のコホート間の基線特性は、日本のより低い平均体重（14 kg）、日本ではメトトレキサートのより低い用量が投与されたこと（日本の中央値 = 10 mg / 週；ヨーロッパの中央値 = 13.8 mg / 週）、およびより低い疾患活動性が観察されたこと以外は、概して同様であった。主要評価項目は高度に有意であり、ヨーロッパと日本の間で一貫性があった。有害事象は、一般に軽度または中等度の強度であった。顕著な過敏性反応、重篤なまたは日和見感染または肺パラメータ変化は報告されなかった。マブリリムマブによる処置は、いかなる特定の安全性リスクとも関連していなかった。

## 【 0 2 6 9 】

結果：12週目には、プラセボ群の32.6%に対して、54.2%のマブリリムマブ処置被験者（合わせた全ての用量）がDAS28 - CRP奏効を達成した（p = 0.00

50

1)。個々のコホートでは、それぞれ37.5% (10mg;  $p = 0.578$ )、63.3% (30mg;  $p = < 0.001$ )、47.9% (50mg;  $p = 0.099$ )、および68.1% (100mg;  $p = < 0.001$ )の被験者がレスポnderであった。早くも2週目に、この時点で観察されたプラセボとの有意差 ( $p = 0.022$ )がある、迅速な奏効開始が観察された。100mg用量は、12週目にプラセボと比較して、DAS28 - CRP ( $< 2.6$ )寛解 (23.4%対7.6%、 $p = 0.015$ )、ACR20およびACR50 (ACR20: 70.2%対37.0%、 $p < 0.001$ ; ACR50: 34.0%対12.0%、 $p = 0.008$ ; ACR70: 14.9%対5.4%、 $p = 0.106$ )、および健康評価質問票を用いた機能障害指数 (HAQ - DI) ( $- 0.52$ 平均改善対 $- 0.24$ 、 $p < 0.001$ )に有意な改善を与えた。

10

#### 【0270】

結論：マブリリムマブは、特に高用量コホートで、迅速かつ著明な臨床的奏効開始を示した。効能は、許容できる安全性プロファイルで12週間にわたり維持され、さらなる臨床開発を支持した。

#### 【0271】

##### 効能

ヨーロッパの臨床試験と同じく、各処置群において、奏効率は、例えば1.2を超えるDAS28 - CRP低下の達成、またはACR20、ACR50またはACR70達成などの規定の基準を満たす被験者の百分率として判定した。

#### 【0272】

20

奏効率は、85日間の処置期間にわたり、各処置群で $> 1.2$ のDAS28 - CRP改善によって判定した。全体的には、30mg、50mg、および100mg用量コホート中のマブリリムマブを投与された59.7%の被験者は、1.2を超えるDAS28 - CRP改善 (すなわち低下) を示した。100mg用量コホートでは、この数値は68.1%であった。これらの奏効率は、対応する対照 (プラセボ) コホートの30%未満の奏効率と比較された。これらの数値は、マブリリムマブを投与されなかった被験者と比較して、マブリリムマブによる処置が、1.2を超えるDAS28 - CRP低下を示した被験者の比率をほぼ倍にしたことを示唆する。100mgマブリリムマブ投与群は、全体的に最大の奏効率で、最も迅速な奏効もまた示した。

#### 【0273】

30

マブリリムマブ (合算した全ての用量、 $n = 192$ ) による処置は、12週目において、基線からDAS28 - CRPスコアの1.2ポイント低下を達成した患者のプラセボ ( $n = 92$ ) よりも有意により高い比率と関係していた (54.2%に対してプラセボ投与被験者では32.6%;  $p = 0.001$ )。個々の10、30、50、および100mgコホート中のレスポnderの比率は、それぞれ37.5% ( $p = 0.578$ )、63.3% ( $p = 0.001$ )、47.9% ( $p = 0.099$ )、および68.1% ( $p = 0.001$ )であった。DAS28 - CRPスコアにおける基線からの補正平均変化に関して、プラセボと比較した50mgおよび100mgコホートの有意差 (それぞれ $p = 0.021$ および $p < 0.001$ )もまた、早くも2週目に実証された。



【表 1 4】

表14. 主要評価項目：合算したヨーロッパ人および日本人被験者における85日目のDAS28－CRP奏効率

	奏効率 (%)	差 (%) (マブリリムマブ - プラセボ)	95% CI	p 値
プラセボ (N=92)	32.6			
マブリリムマブ(N=192)	54.2	21.6	(9.1, 33.1)	<0.001
プラセボ (30, 50, 100) (N=69)	27.5			
マブリリムマブ(30, 50, 100) (N=114)	59.7	32.2	(18.1, 44.7)	<0.001
マブリリムマブ 10mg (N=48)	37.5	4.9	(-11.5, 22.0)	0.578
マブリリムマブ 30mg (N=49)	63.3	30.7	(13.4, 43.6)	<0.001
マブリリムマブ 50mg (N=48)	47.9	15.3	(-1.6, 32.2)	0.099
マブリリムマブ 100mg (N=47)	68.1	35.5	(17.8, 50.6)	<0.001

10

【表 1 5】

表15. 合算したヨーロッパ人および日本人被験者のDAS28－CRP寛解(&lt;2. 6)

85 日目	奏効率 (%)	プラセボとの差 (%)	95%信頼区間	p 値
プラセボ (n=92)	7.6			
10mg (n=48)	14.6	7.0	(-3.3, 20.5)	0.238
30mg (n=49)	22.4	14.8	(2.8, 29.7)	0.017
50mg (n=48)	18.8	11.1	(-0.0, 25.4)	0.090
100mg (n=47)	23.4	15.8	(2.9, 31.0)	0.015
合算したマブリリムマブ(n=192)	19.8	12.2	(3.5, 19.9)	0.009

20

30

## 【0 2 7 4】

各処置群について、スクリーニング時、および1、15、29、43、57、71、および85日目に、DAS28－CRP寛解(<2. 6)奏効率が測定された(表15)。全体的に、100mgマブリリムマブ投与群は、71日目および85日目までに、最大奏効率を示した。

## 【0 2 7 5】

我々は、全てのコホートにおいて、DAS28－CRPの経時的な寛解の増大を観察した。DAS28－CRP寛解の開始までの時間の分析からは、マブリリムマブコホートとプラセボ間の明らかな差が早くも4週目に示され、プラセボ(7.6%)および100mgマブリリムマブコホート間の寛解率の有意差(23.4%;  $p = 0.015$ )は週12週目に示された。

40

## 【0 2 7 6】

ACR20、ACR50、およびACR70で評価された奏効率(%)を各処置群について判定した。ACR20、ACR50、およびACR70を達成した被験者の比率は、この場合も100mgマブリリムマブ処置群で最大であることが示された。100mgマブリリムマブ投与群は、測定された全ての時点で、ACR20、ACR50、およびACR70による判定で最大の奏効率を示した。12週目には、プラセボと比べて、マブリリムマブでより高いACR20、ACR50、およびACR70奏効率が観察された。全体

50

的には、最大奏効率は、プラセボ (ACR20 = 37.0% ; ACR50 = 12.0% ; ACR70 = 5.4) と比較して、100mg用量 (ACR20 = 70.2%、 $p < 0.001$  ; ACR50 = 34.0%、 $p = 0.003$  ; ACR70 = 14.9%、 $p = 0.106$ ) で観察された。プラセボとマブリリムマブ 100mg (15.2%対29.8%、 $p = 0.048$ ) 間のACR20奏効率の差は、2週目に初めて観察された。

【表16】

表16. 合算したヨーロッパ人および日本人被験者における85日目のACR20奏効率

	奏効率 (%)	差 (%) (マブリリムマブ - プラセボ)	95% CI	p 値
プラセボ (N=92)	37.0			
マブリリムマブ (N=192)	51.6	14.6	(2.2, 26.5)	0.023
プラセボ (30, 50, 100) (N=69)	33.3			
マブリリムマブ (30, 50, 100) (N=144)	54.9	21.5	(7.2, 34.6)	0.003
マブリリムマブ 10mg (N=48)	41.7	4.7	(-12.1, 22.0)	0.589
マブリリムマブ 30mg (N=49)	57.1	20.2	(2.8, 36.7)	0.032
マブリリムマブ 50mg (N=48)	37.5	0.5	(-16.0, 18.0)	1.000
マブリリムマブ 100mg (N=47)	70.2	33.3	(15.6, 48.6)	<0.001

【表17】

表17. 合算したヨーロッパ人および日本人被験者における85日目のACR50奏効率

	奏効率 (%)	差 (%) (CAM-3001 - プラセボ)	95% CI	p 値
プラセボ (N=92)	12.0			
CAM-3001 (N=192)	25.5	13.6	(3.7, 22.3)	0.008
プラセボ (30, 50, 100) (N=69)	11.6			
CAM-3001 (30, 50, 100) (N=144)	27.1	15.5	(3.8, 25.6)	0.013
CAM-3001 10mg (N=48)	20.8	8.9	(-3.5, 23.6)	0.212
CAM-3001 30mg (N=49)	30.6	18.7	(4.8, 34.0)	0.011
CAM-3001 50mg (N=48)	16.7	4.7	(-7.0, 19.1)	0.446
CAM-3001 100mg (N=47)	34.0	22.1	(7.6, 37.8)	0.003

【表 18】

表18. 合算したヨーロッパ人および日本人被験者における85日目のACR70奏効率

	奏効率 (%)	差 (%) (CAM-3001 - プラセボ)	95% CI	p 値
プラセボ (N=92)	5.4			
CAM-3001 (N=192)	8.9	3.4	(-4.3, 9.6)	0.355
プラセボ (30, 50, 100) (N=69)	4.3			
CAM-3001 (30, 50, 100) (N=144)	10.4	6.1	(-3.0, 13.3)	0.189
CAM-3001 10mg (N=48)	4.2	-1.3	(-8.9, 9.7)	1.000
CAM-3001 30mg (N=49)	10.2	4.8	(-4.1, 17.5)	0.317
CAM-3001 50mg (N=48)	6.3	0.8	(-7.2, 12.1)	1.000
CAM-3001 100mg (N=47)	14.9	9.5	(-0.5, 23.5)	0.106

10

20

【表 19】

表19. 合算したヨーロッパ人および日本人被験者のHAQ-DI奏効

	プラセボ (n=92)	マブリリムマブ				
		合計 (n=192)	10mg (n=48)	30mg (n=49)	50mg (n=48)	100mg (n=47)
HAQ-DI 奏効, <sup>c</sup> n (%)	43 (46.7)	118 (61.5) <sup>b</sup>	26 (54.2)	27 (55.1)	29 (60.4)	36 (76.6) <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0. 01、マブリリムマブ対プラセボ;<sup>b</sup>P<0. 05、マブリリムマブ対プラセボ;<sup>c</sup>0. 25の改善を達成した被験者

30

## 【0277】

効能結論：合算した日本およびヨーロッパのデータは、マブリリムマブが、特に100mg用量コホートで、迅速かつ著明な奏効開始を示したことを裏付ける。いかなる重大な安全性の問題も確認されず、マブリリムマブが良好な安全性および耐容性プロファイルを有することが示唆された。100mg投薬群では、全ての主要および二次評価項目で改善が見られた。迅速な作用開始が観察されて、85日目における処置の停止後も維持された。

## 【0278】

40

## 参考文献

- 1 CAMPBELL, I. K., et al. (1997) Annals of Rheumatology, 56, 364 - 368.
- 2 BISCHOF, R. J., D. ZAFIROPOULOS, J. A. HAMILTON AND I. K. CAMPBELL (2000) Clinical Experimental Immunology, 119, 361 - 367.
- 3 Campbell, I. K., M. J. Rich, et al. (1998). J Immunol 161(7): 3639 - 44.
- 4 Hamilton, J. A. (2002). Trends Immunology 23(8): 403 - 8.

50

- 5 YANG, Y.H. AND J.A. HAMILTON (2001) Ar  
thrititis Rheumatol, 44, 111-119
- 6 Cook, A. D., E. L. Braine, et al. (200  
1). Arthritis Res 3(5): 293-8.
- 7 Burmester et al. Annals of the Rheuma  
tic Diseases 70:1542-1549 2011
- 8 Johnston et al. Clin Immunol. 114(2):1  
54-163 2005
- 9 Campbell, Lowe & Sleeman, British Jour  
nal of Pharmacology 162:1470-1484 2011 10
- 10 Franssen & van Riel Clin Exp Rheumatol  
23:S93-S99 2005
- 11 Prevoo et al. Arthritis Rheum 38(1):4  
4-48 1995
- 12 Smolen et al. Rheumatology 42:244-257  
2003
- 13 Wells G, et al. Annals of the Rheuma  
tic Diseases 68: 954-960 2009
- 14 Kushner. Arthritis Rheum 34(8):1065-6  
8 1991 20
- 15 van Leeuwen MA, et al. Br J Rheumatol  
32(suppl 3):9-13 1993
- 16 Mallia RK, et al. J Rheumatol 9(2):22  
4-8 1982
- 17 Wolfe F. J Rheumatol 24:1477-85 1997
- 18 Arnett et al. Arthritis Rheum. 31(3):  
315-324 1988
- 19 Wold, et al. Multivariate data analy  
sis in chemistry. Chemometrics - Mathema  
tics and Statistics in Chemistry (Ed.: B 30  
. Kowalski), D. Reidel Publishing Comp  
any, Dordrecht, Holland, 1984 (ISBN 90-2  
77-1846-6)
- 20 Norman et al. Applied Regression Ana  
lysis. Wiley-Interscience; 3<sup>rd</sup> edition  
(April 1998) ISBN: 0471170828
- 21 Kandel, Abraham & Backer, Eric. Comp  
uter-Assisted Reasoning in Cluster Analy  
sis. Prentice Hall PTR, (May 11, 1995),  
ISBN: 0133418847 40
- 22 Krzanowski, Wojtek. Principles of Mu  
ltivariate Analysis: A User's Perspectiv  
e (Oxford Statistical Science Series, No  
22 (Paper)). Oxford University Press;  
(December 2000), ISBN: 0198507089
- 23 Witten, Ian H. & Frank, Eibe. Data  
Mining: Practical Machine Learning Tools  
and Techniques with Java Implementations.  
Morgan Kaufmann; (October 11, 1999),  
ISBN: 1558605525 50

- 24 Denison David G. T. (Editor), Christopher C. Holmes, Bani K.  
25 Ghose, Arup K. & Viswanadhan, Vellarkad N.. Combinatorial Library Design and Evaluation Principles, Software, Tools, and Applications in Drug Discovery. ISBN: 0-8247-0487-8  
26 Chothia C. et al. Journal Molecular Biology (1992) 227, 799-817  
27 Al-Lazikani, et al. Journal Molecular Biology (1997) 273(4), 927-948 10  
28 Chothia, et al. Science, 223, 755-758 (1986)  
29 Whitelegg, N.R.U. and Rees, A.R (2000). Prot. Eng., 12, 815-824  
30 Guex, N. and Peitsch, M.C. Electrophoresis (1997) 18, 2714-2723  
31 Voet & Voet, Biochemistry, 2nd Edition, (Wiley) 1995.  
32 Marks et al Bio/Technology, 1992, 10: 779-783 20  
33 Kay, B.K., Winter, J., and McCafferty, J. (1996) Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual, San Diego: Academic Press.  
34 Stemmer, Nature, 1994, 370:389-391  
35 Gram et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 89:3576-3580  
36 Barbas et al., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 91:3809-3813 30  
37 Schier et al., 1996, J. Mol. Biol. 263:551-567  
38 Wess, L. In: BioCentury, The Bernstein Report on BioBusiness, 12(42), A1-A7, 2004  
39 Haan & Maggos (2004) BioCentury, 12(5): A1-A6  
40 Koide et al. (1998) Journal of Molecular Biology, 284: 1141-1151.  
41 Nygren et al. (1997) Current Opinion in Structural Biology, 7: 463-469 40  
42 Kontermann, R & Dubel, S, Antibody Engineering, Springer-Verlag New York, LLC; 2001, ISBN: 3540413545  
43 Mendez, M. et al. (1997) Nature Genet, 15(2): 146-156  
44 Knappik et al. J. Mol. Biol. (2000) 296, 57-86  
45 Krebs et al. Journal of Immunological Methods 254 2001 67-84 50

- 46 Ward, E.S. et al., Nature 341, 544-546 (1989)
- 47 McCafferty et al (1990) Nature, 348, 552-554
- 48 Holt et al (2003) Trends in Biotechnology 21, 484-490
- 49 Bird et al, Science, 242, 423-426, 1988;
- 50 Huston et al, PNAS USA, 85, 5879-5883, 1988 10
- 51 Holliger, P. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 6444-6448, 1993
- 52 Reiter, Y. et al, Nature Biotech, 14, 1239-1245, 1996
- 53 Hu, S. et al, Cancer Res., 56, 3055-3061, 1996.
- 54 Holliger, P. and Winter G. Current Opinion Biotechnol 4, 446-449 1993
- 55 Ridgeway, J. B. B. et al, Protein Eng., 9, 616-621, 1996 20
- 56 Ann N Y Acad Sci. 1971 Dec 31;190:382-93.
- 57 Kabat, E.A. et al, Sequences of Proteins of Immunological Interest. 4<sup>th</sup> Edition. US Department of Health and Human Services. 1987
- 58 Kabat, E.A. et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5<sup>th</sup> Edition. US Department of Health and Human Services, Public Service, NIH, Washington. 30
- 59 Gearing, et al. EMBO J. 8 (12): 3667-3676 (1989)
- 60 Crosier, K. et al. PNAS 88:7744-7748 1991
- 61 Raines, M. et al. PNAS 88:8203-8207 1991
- 62 Ledermann J.A. et al. (1991) Int. J. Cancer 47: 659-664
- 63 Bagshawe K.D. et al. (1991) Antibody, Immunoconjugates and Radiopharmaceuticals 4: 915-922 40
- 64 Robinson, J. R. ed., Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, Inc., New York, 1978
- 65 Bruce & Fries, Clin. Exp. Rheumatol. 23(suppl. 39): S14-S18 2005
- 66 Trapnell et al. Current Opinion in Immunology 21: 514-521 2009
- 67 Fries et al. Arthritis and Rheumatism 50

23 : 137 - 145 1980  
 68 Kitamura et al. J. Exp. Med. 190 : 875 -  
 880 1999

【0279】

配列表見出し

添付の配列表では、親クローンと、最適化されたパネルからの19個を含んでなる20個の抗体クローンについて、核酸およびアミノ酸配列が列挙される。抗体は、Ab1 ~ Ab20で番号付けされる。親クローンは、配列番号21 ~ 30および配列番号211 ~ 212によって表わされる抗体3である。

【0280】

10

以下の一覧は、指示される分子の配列がその中で示される、配列番号を番号によって同定する：

( nt = ヌクレオチド配列 ; aa = アミノ酸配列 )

1	抗体01	VH	nt	
2	抗体01	VH	aa	
3	抗体01	VH	CDR1	aa
4	抗体01	VH	CDR2	aa
5	抗体01	VH	CDR3	aa
6	抗体01	VL	nt	
7	抗体01	VL	aa	
8	抗体01	VL	CDR1	aa
9	抗体01	VL	CDR2	aa
10	抗体01	VL	CDR3	aa
11	抗体02	VH	nt	
12	抗体02	VH	aa	
13	抗体02	VH	CDR1	aa
14	抗体02	VH	CDR2	aa
15	抗体02	VH	CDR3	aa
16	抗体02	VL	nt	
17	抗体02	VL	aa	
18	抗体02	VL	CDR1	aa
19	抗体02	VL	CDR2	aa
20	抗体02	VL	CDR3	aa
21	抗体03	VH	nt	
22	抗体03	VH	aa	
23	抗体03	VH	CDR1	aa
24	抗体03	VH	CDR2	aa
25	抗体03	VH	CDR3	aa
26	抗体03	VL	nt	
27	抗体03	VL	aa	
28	抗体03	VL	CDR1	aa
29	抗体03	VL	CDR2	aa
30	抗体03	VL	CDR3	aa
31	抗体04	VH	nt	
32	抗体04	VH	aa	
33	抗体04	VH	CDR1	aa
34	抗体04	VH	CDR2	aa
35	抗体04	VH	CDR3	aa
36	抗体04	VL	nt	
37	抗体04	VL	aa	

20

30

40

50

3 8	抗体 0 4	V L	C D R 1	a a	
3 9	抗体 0 4	V L	C D R 2	a a	
4 0	抗体 0 4	V L	C D R 3	a a	
4 1	抗体 0 5	V H	n t		
4 2	抗体 0 5	V H	a a		
4 3	抗体 0 5	V H	C D R 1	a a	
4 4	抗体 0 5	V H	C D R 2	a a	
4 5	抗体 0 5	V H	C D R 3	a a	
4 6	抗体 0 5	V L	n t		
4 7	抗体 0 5	V L	a a		10
4 8	抗体 0 5	V L	C D R 1	a a	
4 9	抗体 0 5	V L	C D R 2	a a	
5 0	抗体 0 5	V L	C D R 3	a a	
5 1	抗体 0 6	V H	n t		
5 2	抗体 0 6	V H	a a		
5 3	抗体 0 6	V H	C D R 1	a a	
5 4	抗体 0 6	V H	C D R 2	a a	
5 5	抗体 0 6	V H	C D R 3	a a	
5 6	抗体 0 6	V L	n t		
5 7	抗体 0 6	V L	a a		20
5 8	抗体 0 6	V L	C D R 1	a a	
5 9	抗体 0 6	V L	C D R 2	a a	
6 0	抗体 0 6	V L	C D R 3	a a	
6 1	抗体 0 7	V H	n t		
6 2	抗体 0 7	V H	a a		
6 3	抗体 0 7	V H	C D R 1	a a	
6 4	抗体 0 7	V H	C D R 2	a a	
6 5	抗体 0 7	V H	C D R 3	a a	
6 6	抗体 0 7	V L	n t		
6 7	抗体 0 7	V L	a a		30
6 8	抗体 0 7	V L	C D R 1	a a	
6 9	抗体 0 7	V L	C D R 2	a a	
7 0	抗体 0 7	V L	C D R 3	a a	
7 1	抗体 0 8	V H	n t		
7 2	抗体 0 8	V H	a a		
7 3	抗体 0 8	V H	C D R 1	a a	
7 4	抗体 0 8	V H	C D R 2	a a	
7 5	抗体 0 8	V H	C D R 3	a a	
7 6	抗体 0 8	V L	n t		
7 7	抗体 0 8	V L	a a		40
7 8	抗体 0 8	V L	C D R 1	a a	
7 9	抗体 0 8	V L	C D R 2	a a	
8 0	抗体 0 8	V L	C D R 3	a a	
8 1	抗体 0 9	V H	n t		
8 2	抗体 0 9	V H	a a		
8 3	抗体 0 9	V H	C D R 1	a a	
8 4	抗体 0 9	V H	C D R 2	a a	
8 5	抗体 0 9	V H	C D R 3	a a	
8 6	抗体 0 9	V L	n t		
8 7	抗体 0 9	V L	a a		50



8 8	抗体 0 9	V L	C D R 1	a a
8 9	抗体 0 9	V L	C D R 2	a a
9 0	抗体 0 9	V L	C D R 3	a a
9 1	抗体 1 0	V H	n t	
9 2	抗体 1 0	V H	a a	
9 3	抗体 1 0	V H	C D R 1	a a
9 4	抗体 1 0	V H	C D R 2	a a
9 5	抗体 1 0	V H	C D R 3	a a
9 6	抗体 1 0	V L	n t	
9 7	抗体 1 0	V L	a a	
9 8	抗体 1 0	V L	C D R 1	a a
9 9	抗体 1 0	V L	C D R 2	a a
1 0 0	抗体 1 0	V L	C D R 3	a a
1 0 1	抗体 1 1	V H	n t	
1 0 2	抗体 1 1	V H	a a	
1 0 3	抗体 1 1	V H	C D R 1	a a
1 0 4	抗体 1 1	V H	C D R 2	a a
1 0 5	抗体 1 1	V H	C D R 3	a a
1 0 6	抗体 1 1	V L	n t	
1 0 7	抗体 1 1	V L	a a	
1 0 8	抗体 1 1	V L	C D R 1	a a
1 0 9	抗体 1 1	V L	C D R 2	a a
1 1 0	抗体 1 1	V L	C D R 3	a a
1 1 1	抗体 1 2	V H	n t	
1 1 2	抗体 1 2	V H	a a	
1 1 3	抗体 1 2	V H	C D R 1	a a
1 1 4	抗体 1 2	V H	C D R 2	a a
1 1 5	抗体 1 2	V H	C D R 3	a a
1 1 6	抗体 1 2	V L	n t	
1 1 7	抗体 1 2	V L	a a	
1 1 8	抗体 1 2	V L	C D R 1	a a
1 1 9	抗体 1 2	V L	C D R 2	a a
1 2 0	抗体 1 2	V L	C D R 3	a a
1 2 1	抗体 1 3	V H	n t	
1 2 2	抗体 1 3	V H	a a	
1 2 3	抗体 1 3	V H	C D R 1	a a
1 2 4	抗体 1 3	V H	C D R 2	a a
1 2 5	抗体 1 3	V H	C D R 3	a a
1 2 6	抗体 1 3	V L	n t	
1 2 7	抗体 1 3	V L	a a	
1 2 8	抗体 1 3	V L	C D R 1	a a
1 2 9	抗体 1 3	V L	C D R 2	a a
1 3 0	抗体 1 3	V L	C D R 3	a a
1 3 1	抗体 1 4	V H	n t	
1 3 2	抗体 1 4	V H	a a	
1 3 3	抗体 1 4	V H	C D R 1	a a
1 3 4	抗体 1 4	V H	C D R 2	a a
1 3 5	抗体 1 4	V H	C D R 3	a a
1 3 6	抗体 1 4	V L	n t	
1 3 7	抗体 1 4	V L	a a	

10

20

30

40

50

1 3 8	抗体 1 4	V L	C D R 1	a a
1 3 9	抗体 1 4	V L	C D R 2	a a
1 4 0	抗体 1 4	V L	C D R 3	a a
1 4 1	抗体 1 5	V H	n t	
1 4 2	抗体 1 5	V H	a a	
1 4 3	抗体 1 5	V H	C D R 1	a a
1 4 4	抗体 1 5	V H	C D R 2	a a
1 4 5	抗体 1 5	V H	C D R 3	a a
1 4 6	抗体 1 5	V L	n t	
1 4 7	抗体 1 5	V L	a a	
1 4 8	抗体 1 5	V L	C D R 1	a a
1 4 9	抗体 1 5	V L	C D R 2	a a
1 5 0	抗体 1 5	V L	C D R 3	a a
1 5 1	抗体 1 6	V H	n t	
1 5 2	抗体 1 6	V H	a a	
1 5 3	抗体 1 6	V H	C D R 1	a a
1 5 4	抗体 1 6	V H	C D R 2	a a
1 5 5	抗体 1 6	V H	C D R 3	a a
1 5 6	抗体 1 6	V L	n t	
1 5 7	抗体 1 6	V L	a a	
1 5 8	抗体 1 6	V L	C D R 1	a a
1 5 9	抗体 1 6	V L	C D R 2	a a
1 6 0	抗体 1 6	V L	C D R 3	a a
1 6 1	抗体 1 7	V H	n t	
1 6 2	抗体 1 7	V H	a a	
1 6 3	抗体 1 7	V H	C D R 1	a a
1 6 4	抗体 1 7	V H	C D R 2	a a
1 6 5	抗体 1 7	V H	C D R 3	a a
1 6 6	抗体 1 7	V L	n t	
1 6 7	抗体 1 7	V L	a a	
1 6 8	抗体 1 7	V L	C D R 1	a a
1 6 9	抗体 1 7	V L	C D R 2	a a
1 7 0	抗体 1 7	V L	C D R 3	a a
1 7 1	抗体 1 8	V H	n t	
1 7 2	抗体 1 8	V H	a a	
1 7 3	抗体 1 8	V H	C D R 1	a a
1 7 4	抗体 1 8	V H	C D R 2	a a
1 7 5	抗体 1 8	V H	C D R 3	a a
1 7 6	抗体 1 8	V L	n t	
1 7 7	抗体 1 8	V L	a a	
1 7 8	抗体 1 8	V L	C D R 1	a a
1 7 9	抗体 1 8	V L	C D R 2	a a
1 8 0	抗体 1 8	V L	C D R 3	a a
1 8 1	抗体 1 9	V H	n t	
1 8 2	抗体 1 9	V H	a a	
1 8 3	抗体 1 9	V H	C D R 1	a a
1 8 4	抗体 1 9	V H	C D R 2	a a
1 8 5	抗体 1 9	V H	C D R 3	a a
1 8 6	抗体 1 9	V L	n t	
1 8 7	抗体 1 9	V L	a a	

10

20

30

40

50

1 8 8	抗体 1 9	V L	C D R 1	a a	
1 8 9	抗体 1 9	V L	C D R 2	a a	
1 9 0	抗体 1 9	V L	C D R 3	a a	
1 9 1	抗体 2 0	V H	n t		
1 9 2	抗体 2 0	V H	a a		
1 9 3	抗体 2 0	V H	C D R 1	a a	
1 9 4	抗体 2 0	V H	C D R 2	a a	
1 9 5	抗体 2 0	V H	C D R 3	a a	
1 9 6	抗体 2 0	V L	n t		
1 9 7	抗体 2 0	V L	a a		10
1 9 8	抗体 2 0	V L	C D R 1	a a	
1 9 9	抗体 2 0	V L	C D R 2	a a	
2 0 0	抗体 2 0	V L	C D R 3	a a	
2 0 1	G M - C S F R	直鎖残基配列			
2 0 2	ヒト G M - C S F R	の完全長アミノ酸配列			
2 0 3	ヒト G M - C S F R	細胞外ドメインの F L A G 標識			
2 0 4	F L A G ペプチド				
2 0 5	ヒト G M - C S F R	細胞外ドメインのアミノ酸配列			
2 0 6	成熟 G M - C S F R				
2 0 7	抗体 1	V L	n t		20
2 0 8	抗体 1	V L	a a		
2 0 9	抗体 2	V L	n t		
2 1 0	抗体 2	V L	a a		
2 1 1	抗体 3	V L	n t		
2 1 2	抗体 3	V L	a a		
2 1 3	抗体 4	V L	n t		
2 1 4	抗体 4	V L	a a		
2 1 5	抗体 5	V L	n t		
2 1 6	抗体 5	V L	a a		
2 1 7	抗体 6	V L	n t		30
2 1 8	抗体 6	V L	a a		
2 1 9	抗体 7	V L	n t		
2 2 0	抗体 7	V L	a a		
2 2 1	抗体 8	V L	n t		
2 2 2	抗体 8	V L	a a		
2 2 3	抗体 9	V L	n t		
2 2 4	抗体 9	V L	a a		
2 2 5	抗体 1 0	V L	n t		
2 2 6	抗体 1 0	V L	a a		
2 2 7	抗体 1 1	V L	n t		40
2 2 8	抗体 1 1	V L	a a		
2 2 9	抗体 1 2	V L	n t		
2 3 0	抗体 1 2	V L	a a		
2 3 1	抗体 1 3	V L	n t		
2 3 2	抗体 1 3	V L	a a		
2 3 3	抗体 1 4	V L	n t		
2 3 4	抗体 1 4	V L	a a		
2 3 5	抗体 1 5	V L	n t		
2 3 6	抗体 1 5	V L	a a		
2 3 7	抗体 1 6	V L	n t		50

2 3 8 抗体 1 6 V L a a  
 2 3 9 抗体 1 7 V L n t  
 2 4 0 抗体 1 7 V L a a  
 2 4 1 抗体 1 8 V L n t  
 2 4 2 抗体 1 8 V L a a  
 2 4 3 抗体 1 9 V L n t  
 2 4 4 抗体 1 9 V L a a  
 2 4 5 抗体 2 0 V L n t  
 2 4 6 抗体 2 0 V L a a  
 2 4 7 抗体 6 V H n t  
 2 4 8 抗体 6 V H a a  
 2 4 9 抗体 6 V L n t  
 2 5 0 抗体 6 V L a a  
 2 5 1 V H F R 1 a a  
 2 5 2 V H F R 2 a a  
 2 5 3 V H F R 3 a a  
 2 5 4 V H F R 4 a a  
 2 5 5 V L F R 1 a a  
 2 5 6 V L F R 2 a a  
 2 5 7 V L F R 3 a a  
 2 5 8 V L F R 4 a a

10

## 【 0 2 8 1 】

抗体 1 ~ 2 0 の V L ドメインヌクレオチド配列は、配列番号 6、1 6、2 6、3 6、4 6、5 6、6 6、7 6、8 6、9 6、1 0 6、1 1 6、1 2 6、1 3 6、1 4 6、1 5 6、1 6 6、1 7 6、1 8 6、および 1 9 6 の 3 ' 末端に示される g c g コドンを含まない。同様に、V L ドメインアミノ酸配列は、それぞれ配列番号 7、1 7、2 7、3 7、4 7、5 7、6 7、7 7、8 7、9 7、1 0 7、1 1 7、1 2 7、1 3 7、1 4 7、1 5 7、1 6 7、1 7 7、1 8 7、および 1 9 7 中の C 末端 A l a 残基（残基 1 1 3）を含まない。A l a 1 1 3 残基および対応する g c g コドンは、抗体 1 ~ 2 0 の中で発現しない。生殖細胞系遺伝子断片、特に J L 2 との、書面による配列比較は、A l a 残基と対応する g c g コドンが、V L ドメインの一部を構成しないことを示唆する。

30

## 【 0 2 8 2 】

位置 1 1 2 の G l y 残基は、発現された s c F v および I g G 配列中に存在した。しかしこの残基は、V L ドメインのフレームワーク 4 領域を構成する、例えば J L 2 などのヒト生殖細胞系 j 断片配列中に存在しない。G l y 残基は、V L ドメインの一部と見なされない。

## 【 0 2 8 3 】

I g G の軽鎖を発現するために、V L ドメインをコードする第 1 のエクソンと、C L ドメインをコードする第 2 のエクソンと、第 1 のエクソンおよび第 2 のエクソンを隔てるイントロンとを含んでなる、抗体軽鎖をコードするヌクレオチド配列が提供された。正常な状況下では、イントロンは、細胞 m R N A プロセッシング機構によってスプライシングで切り出され、第 1 のエクソンの 3 ' 末端が第 2 のエクソンの 5 ' 末端に連結される。したがって前記ヌクレオチド配列を有する D N A が R N A として発現された場合、第 1 および第 2 のエクソンは共にスプライスされた。スプライスされた R N A の翻訳からは、V L および C L ドメインを含んでなるポリペプチドが生じる。スプライシング後、位置 1 1 2 の G l y は、V L ドメインフレームワーク 4 配列の最後の塩基（g）と、C L ドメインの最初の 2 つの塩基（g t）とによってコードされる。

40

## 【 0 2 8 4 】

抗体 1 ~ 2 0 の V L ドメイン配列は、上述の配列番号 1 8 6 ~ 2 4 6 である。V L ドメインヌクレオチド配列は、最後のコドンとして c t a で終わり、L e u が、対応する V L

50

ドメインアミノ酸配列中の最後のアミノ酸残基である。

【 0 2 8 5 】

配列番号 5 1、5 2、5 6、5 7、2 1 6、および 2 1 7 に示される生殖系列化 V H および V L ドメイン配列に加えて、抗体 6 の非生殖系列化 V H および V L ドメイン配列が、配列番号 2 4 7 ~ 2 5 0 に示される。

本発明の実施形態として、例えば以下を挙げることができる。

(1) 患者において関節リウマチを治療して、1 . 2 を超える D A S 2 8 - C R P 低下および / または 1 9 8 7 年米国リウマチ学会 ( A C R ) 基準による判定で治効の少なくとも 2 0 % の改善 ( A C R 2 0 ) によって判定される、臨床上の便益を提供する方法であって、

前記方法は、G M - C S F R 阻害剤の治療有効量を含んでなる組成物を患者に投与することを含んでなり、

阻害剤は、配列番号 2 0 6 のヒト G M - C S F R 配列の位置 2 2 6 ~ 2 3 0 において T y r - L e u - A s p - P h e - G l n モチーフと結合して、G M - C S F の G M - C S F R への結合を阻害し、阻害剤は、表面プラズモン共鳴アッセイにおいて 5 n M 以下の親和力 ( K D ) で、ヒト G M - C S F R の細胞外ドメインと結合する、前記方法。

(2) 患者において関節リウマチを治療して、1 . 2 を超える D A S 2 8 - C R P 低下および / または 1 9 8 7 年 A C R 基準による判定で治効の少なくとも 2 0 % の改善 ( A C R 2 0 ) によって判定される、臨床上の便益を提供する方法で使用するための G M - C S F R 阻害剤を含んでなる組成物であって、阻害剤は、配列番号 2 0 6 のヒト G M - C S F R 配列の位置 2 2 6 ~ 2 3 0 において T y r - L e u - A s p - P h e - G l n モチーフと結合して、G M - C S F の G M - C S F R への結合を阻害し、阻害剤は、表面プラズモン共鳴アッセイにおいて 5 n M 以下の親和力 ( K D ) で、ヒト G M - C S F R の細胞外ドメインと結合する、前記組成物。

(3) ( i ) 容器内に包装された G M - C S F R 阻害剤を含んでなる組成物と；

( i i ) 患者において関節リウマチを治療して、1 . 2 を超える D A S 2 8 - C R P 低下および / または 1 9 8 7 年 A C R 基準による判定で治効の少なくとも 2 0 % の改善 ( A C R 2 0 ) によって判定される、臨床上の便益を提供する方法で阻害剤を使用するための使用説明が記載された、添付文書またはラベルとを含んでなる製品であって、

阻害剤は、配列番号 2 0 6 のヒト G M - C S F R 配列の位置 2 2 6 ~ 2 3 0 において T y r - L e u - A s p - P h e - G l n モチーフと結合して、G M - C S F の G M - C S F R への結合を阻害し、阻害剤は、表面プラズモン共鳴アッセイにおいて 5 n M 以下の親和力 ( K D ) で、ヒト G M - C S F R の細胞外ドメインと結合し、

方法は、阻害剤の治療有効量を患者に投与するステップを含んでなる、前記製品。

(4) 臨床上の便益が 1 . 2 を超える D A S 2 8 - C R P 低下を含んでなる、(1) に記載の方法、(2) に記載の組成物または (3) に記載の製品。

(5) 方法が、治療に続いて患者をモニターして、D A S 2 8 - C R P を測定し、治療が 1 . 2 を超えて D A S 2 8 - C R P を低下せたと判定することをさらに含んでなる、(4) に記載の方法、組成物または製品。

(6) 臨床上の便益が、関節リウマチの寛解、または寛解開始までの時間の短縮を含んでなる、(1) ~ (5) のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(7) 臨床上の便益が、患者の少なくとも 1 0 % または少なくとも 2 0 % における関節リウマチの寛解を含んでなる、(6) に記載の方法、組成物または製品。

(8) 方法が、治療に続いて患者をモニターし、関節リウマチの寛解を観察することをさらに含んでなる、(7) に記載の方法、組成物または製品。

(9) 臨床上の便益が、1 9 8 7 年 A C R 基準による判定で、治効の少なくとも 2 0 % の改善 ( A C R 2 0 ) を含んでなる、(1) ~ (8) のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(10) 臨床上の便益が、1 9 8 7 年 A C R 基準による判定で、治効の少なくとも 5 0 % の改善 ( A C R 5 0 ) を含んでなる、(9) に記載の方法、組成物または製品。

10

20

30

40

50

(11) 臨床上の便益が、1987年ACR基準による判定で、治効の少なくとも70%の改善（ACR70）を含んでなる、(10)に記載の方法、組成物または製品。

(12) 治療に続いて患者をモニターし、1987年ACR基準に従って治効を評価して、ACR20、ACR50またはACR70の達成を判定することをさらに含んでなる、(9)~(11)のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(13) 臨床上の便益が、患者の少なくとも20%または少なくとも30%におけるACR50の達成を含んでなる、(9)~(12)のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(14) 臨床上の便益が、患者の少なくとも5%、少なくとも10%または少なくとも15%におけるACR70の達成を含んでなる、(13)に記載の方法、組成物または製品。

(15) 臨床上の便益が、85日間以内に達成される、(1)~(14)のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(16) 方法が、HAQ-DIによる判定で、RA患者の身体機能を改善することをさらに含んでなる、(1)~(15)のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(17) HAQ-DIによる判定で、RA患者の身体機能を改善する方法であって、方法は、GM-CSFR 阻害剤の治療有効量を含んでなる組成物を患者に投与することを含んでなり、

阻害剤は、配列番号206のヒトGM-CSFR 配列の位置226~230においてTyr-Leu-Asp-Phe-Glnモチーフと結合して、GM-CSFのGM-CSFR への結合を阻害し、阻害剤は、表面プラズモン共鳴アッセイにおいて5nM以下の親和力(KD)で、ヒトGM-CSFR の細胞外ドメインと結合する、前記方法。

(18) HAQ-DIによる判定でRA患者の身体機能を改善する方法で利用するためのGM-CSFR 阻害剤を含んでなる組成物であって、阻害剤は、配列番号206のヒトGM-CSFR 配列の位置226~230においてTyr-Leu-Asp-Phe-Glnモチーフと結合して、GM-CSFのGM-CSFR への結合を阻害し、阻害剤は、表面プラズモン共鳴アッセイにおいて5nM以下の親和力(KD)で、ヒトGM-CSFR の細胞外ドメインと結合する、前記組成物。

(19) (i) 容器内に包装されたGM-CSFR 阻害剤を含んでなる組成物と；

(ii) HAQ-DIによる判定でRA患者の身体機能を改善する方法で阻害剤を使用するための使用説明が記載された、添付文書またはラベルとを含んでなる製品であって、

阻害剤は、配列番号206のヒトGM-CSFR 配列の位置226~230においてTyr-Leu-Asp-Phe-Glnモチーフに結合して、GM-CSFのGM-CSFR への結合を阻害し、阻害剤は、表面プラズモン共鳴アッセイにおいて5nM以下の親和力(KD)でヒトGM-CSFR 細胞外ドメインに結合し、

方法は、阻害剤の治療有効量を患者に投与するステップを含んでなる、前記製品。

(20) 方法が、HAQ-DIスコアを少なくとも0.25改善することを含んでなる、(16)~(19)のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(21) 方法が、治療に続いて患者をモニターし、HAQ-DIを測定して、患者のHAQ-DIスコアが少なくとも0.25改善されたことを判定することを含んでなる、(20)に記載の方法、組成物または製品。

(22) HAQ-DIの改善が6週間以内に達成される、(16)~(21)のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(23) 方法が、阻害剤を90~110mgの皮下用量で患者に投与することを含んでなる、(1)~(22)のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(24) 用量が100mgである、(23)に記載の方法、組成物または製品。

(25) 組成物が皮下投与のために調合される、(1)~(24)のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(26) 方法が、1つまたは複数の追加的な治療薬と組み合わせて、組成物を患者に投与することを含んでなる、(1)~(25)のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(27) 1つまたは複数の追加的な治療薬が、1つまたは複数の疾患修飾性抗リウマチ薬（

10

20

30

40

50

D M A R D ) を含んでなる、(26)に記載の方法、組成物または製品。

(28) 方法が、メトトレキサートと組み合わされた組成物を患者に投与することを含んでなる、(27)に記載の方法、組成物または製品。

(29) 方法が、メトトレキサートを週あたり 7 . 5 ~ 2 5 m g の用量で投与することを含んでなる、(28)に記載の方法、組成物または製品。

(30) 関節リウマチ患者が、G M - C S F R 阻害剤の投与に先だって、メトトレキサートの安定用量を少なくとも 4 週間にわたり投与された者であり、方法が、メトトレキサートの継続投与と組み合わされた組成物を患者に投与することを含んでなる、(1) ~ (29) のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(31) メトトレキサートの用量が週あたり 7 . 5 ~ 2 5 m g である、(30)に記載の方法、組成物または製品。

10

(32) 患者が、治療に先だって少なくとも 3 . 2 の基線 D A S 2 8 - C R P を有する、(1) ~ (31) のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(33) 患者が、治療に先だって 5 . 1 を超える基線 D A S 2 8 - C R P を有する、(32)に記載の方法、組成物または製品。

(34) 患者が、治療に先だって、リウマチ因子および/または抗環状シトルリン化ペプチド ( C C P ) I g G 抗体について検査で陽性である、(1) ~ (33) のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(35) 方法が、少なくとも 8 5 日間の期間にわたり、隔週間隔で阻害剤の治療有効量を患者に投与することを含んでなる、(1) ~ (34) のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

20

(36) 患者が、医学的な意義を持つ呼吸器疾患を有しない者である、(1) ~ (35) のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(37) 阻害剤が抗体分子を含んでなる、(1) ~ (36) のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(38) 抗体分子が、相補性決定領域 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の組と、フレームワークとを含んでなる抗体 V H ドメインを含んでなり、相補性決定領域の組が、配列番号 3 または配列番号 1 7 3 のアミノ酸配列の C D R 1 と、配列番号 4 のアミノ酸配列の C D R 2 と、配列番号 5 ; 配列番号 1 5 ; 配列番号 2 5 ; 配列番号 3 5 ; 配列番号 4 5 ; 配列番号 5 5 ; 配列番号 6 5 ; 配列番号 7 5 ; 配列番号 8 5 ; 配列番号 9 5 ; 配列番号 1 0 5 ; 配列番号 1 1 5 ; 配列番号 1 2 5 ; 配列番号 1 3 5 ; 配列番号 1 4 5 ; 配列番号 1 5 5 ; 配列番号 1 6 5 ; 配列番号 1 7 5 ; 配列番号 1 8 5 ; および配列番号 1 9 5 からなる群から選択されるアミノ酸配列の C D R 3 を含んでなり ; あるいは 1 つまたは 2 つのアミノ酸置換がある C D R 配列の組を含んでなる、(37)に記載の方法、組成物または製品。

30

(39) 抗体分子が、相補性決定領域 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 と、フレームワークとを含んでなる抗体 V H ドメインを含んでなり、V H C D R 3 中の K a b a t 残基 H 9 7 が S である、(37)または(38)に記載の方法、組成物または製品。

(40) V H C D R 3 が、K a b a t 残基 H 9 5 における V、N、A または L ; K a b a t 残基 H 9 9 における S、F、H、P、T または W ; K a b a t 残基 H 1 0 0 B における A、T、P、S、V または H の 1 つまたは複数をさらに含んでなる、(39)に記載の方法、組成物または製品。

40

(41) K a b a t 残基 H 9 5 が V である、(40)に記載の方法、組成物または製品。

(42) K a b a t 残基 H 9 9 が S である、(40)または(41)に記載の方法、組成物または製品。

(43) K a b a t 残基 H 1 0 0 B が A または T である、(37) ~ (42) のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(44) V H C D R 3 が、配列番号 5、配列番号 1 5、配列番号 3 5、配列番号 4 5、配列番号 5 5、配列番号 6 5、配列番号 7 5、配列番号 8 5、配列番号 9 5、配列番号 1 0 5、配列番号 1 1 5、配列番号 1 2 5、配列番号 1 3 5、配列番号 1 4 5、配列番号 1 5 5、配列番号 1 6 5、配列番号 1 7 5、配列番号 1 8 5、および配列番号 1 9 5 からなる

50

群から選択されるアミノ酸配列を有する、(40)に記載の方法、組成物または製品。

(45) V H C D R 1 中の K a b a t 残基 H 3 4 が I である、(39) ~ (44) のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(46) V H C D R 1 が配列番号 3 のアミノ酸配列を有する、(37) ~ (45) のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(47) V H C D R 2 が、K a b a t 残基 H 5 4 における E および / または K a b a t 残基 H 5 7 における I を含んでなる、(39) ~ (46) のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(48) V H C D R 2 が配列番号 4 のアミノ酸配列を有する、(39) ~ (47) のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(49) V H ドメインフレームワーク中の K a b a t 残基 H 1 7 が S である、(39) ~ (49) のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(50) 相補性決定領域 C D R 1、C D R 2 および C D R 3 と、フレームワークとを含んでなる抗体 V L ドメインを含んでなる、(39) ~ (49) のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(51) V L C D R 3 が、K a b a t 残基 L 9 0 における S、T または M ; K a b a t 残基 L 9 2 における D、E、Q、S、M または T ; K a b a t 残基 L 9 6 における S、P、I または V の 1 つまたは複数を含んでなる、(50) に記載の方法、組成物または製品。

(52) K a b a t 残基 L 9 0 が S である、(51) に記載の方法、組成物または製品。

(53) K a b a t 残基 L 9 2 が D または E である、(51) または (52) に記載の方法、組成物または製品。

(54) K a b a t 残基 L 9 5 A が S である、(51) ~ (53) のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(55) K a b a t 残基 L 9 6 が S である、(51) ~ (54) のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(56) V L C D R 3 が、配列番号 1 0、配列番号 2 0、配列番号 4 0、配列番号 5 0、配列番号 6 0、配列番号 7 0、配列番号 8 0、配列番号 9 0、配列番号 1 0 0、配列番号 1 1 0、配列番号 1 2 0、配列番号 1 3 0、配列番号 1 4 0、配列番号 1 5 0、配列番号 1 6 0、配列番号 1 7 0、配列番号 1 8 0、配列番号 1 9 0、および配列番号 2 0 0 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、(50) または (55) に記載の方法、組成物または製品。

(57) V L C D R 1 が、K a b a t 残基 2 7 A における S ; K a b a t 残基 2 7 B における N ; K a b a t 残基 2 7 C における I ; K a b a t 残基 3 2 における D の 1 つまたは複数を含んでなる、(50) ~ (56) のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(58) V L C D R 1 が配列番号 8 のアミノ酸配列を有する、(50) ~ (57) のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(59) V L C D R 2 が、K a b a t 残基 5 1 における N ; K a b a t 残基 5 2 における N ; K a b a t 残基 5 3 における K の 1 つまたは複数を含んでなる、(50) ~ (58) のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(60) V L C D R 2 が配列番号 9 のアミノ酸配列を有する、(50) ~ (59) のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(61) その中で K a b a t 残基 H 9 4 が I である抗体 V H ドメインを含んでなる、(37) ~ (60) のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(62) 抗体分子が、

V H ドメイン配列番号 2 および V L ドメイン配列番号 2 0 8 ;

V H ドメイン配列番号 1 2 および V L ドメイン配列番号 2 1 0 ;

V H ドメイン配列番号 2 2 および V L ドメイン配列番号 2 1 2 ;

V H ドメイン配列番号 3 2 および V L ドメイン配列番号 2 1 4 ;

V H ドメイン配列番号 4 2 および V L ドメイン配列番号 2 1 6 ;

V H ドメイン配列番号 5 2 および V L ドメイン配列番号 2 1 8 ;

10

20

30

40

50



V Hドメイン配列番号 6 2 および V Lドメイン配列番号 2 2 0 ;  
V Hドメイン配列番号 7 2 および V Lドメイン配列番号 2 2 2 ;  
V Hドメイン配列番号 8 2 および V Lドメイン配列番号 2 2 4 ;  
V Hドメイン配列番号 9 2 および V Lドメイン配列番号 2 2 6 ;  
V Hドメイン配列番号 1 0 2 および V Lドメイン配列番号 2 2 8 ;  
V Hドメイン配列番号 1 1 2 および V Lドメイン配列番号 2 3 0 ;  
V Hドメイン配列番号 1 2 2 および V Lドメイン配列番号 2 3 2 ;  
V Hドメイン配列番号 1 3 2 および V Lドメイン配列番号 2 3 4 ;  
V Hドメイン配列番号 1 4 2 および V Lドメイン配列番号 2 3 6 ;  
V Hドメイン配列番号 1 5 2 および V Lドメイン配列番号 2 3 8 ;  
V Hドメイン配列番号 1 6 2 および V Lドメイン配列番号 2 4 0 ;  
V Hドメイン配列番号 1 7 2 および V Lドメイン配列番号 2 4 2 ;  
V Hドメイン配列番号 1 8 2 および V Lドメイン配列番号 2 4 4 ;

または V Hドメイン配列番号 1 9 2 および V Lドメイン配列番号 2 4 6

から選択されるアミノ酸配列がある V Hドメインおよび V Lドメインを有する抗体分子と、ヒト G M - C S F R の細胞外ドメインへの結合について競合する、ヒトまたはヒト化抗体分子を含んでなる、(37) ~ (61)のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(63) 抗体分子がヒトまたはヒト化抗体分子である、(37) ~ (62)のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(64) V Hドメインフレームワークが、ヒト生殖細胞系 V H 1 D P 5 または V H 3 D P 4 7 フレームワークである、(63)に記載の方法、組成物または製品。

(65) V Lドメインフレームワークが、ヒト生殖細胞系 V L a m b d a 1 D P L 8、V L a m b d a 1 D P L 3 または V L a m b d a 6 \_ 6 a フレームワークである、V Lドメインを含んでなる、(63)または(64)に記載の方法、組成物または製品。

(66) 抗体分子が、

配列番号 5 2 で示される V Hドメインアミノ酸配列がある V Hドメイン、または 1 つまたは 2 つのアミノ酸改変があるその変異体と、

配列番号 2 1 8 で示される V Lドメインアミノ酸配列がある V Lドメイン、または 1 つまたは 2 つのアミノ酸改変があるその変異体と  
を含んでなり、

アミノ酸改変は、置換、挿入、および欠失からなる群から選択される、

(37) ~ (65)のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(67) 抗体分子が I g G 4 である、(63) ~ (66)のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(68) 抗体分子が、配列番号 5 2 で示されるアミノ酸配列がある V Hドメインと、配列番号 2 1 8 で示されるアミノ酸配列がある V Lドメインとを含んでなる、ヒト I g G 4 である、(67)に記載の方法、組成物または製品。

(69) 阻害剤が、表面プラズモン共鳴アッセイにおいて 1 n M 以下の親和力 ( K D ) でヒト G M - C S F R 細胞外ドメインに結合する、(1) ~ (68)のいずれかに記載の方法、組成物または製品。

(70) 阻害剤が、表面プラズモン共鳴アッセイにおいて 0 . 5 n M 以下の親和力 ( K D ) でヒト G M - C S F R 細胞外ドメインに結合する、(69)に記載の方法、組成物または製品。

(71) マブリリムマブを含んでなる組成物を患者に投与することを含んでなる、患者において R A を治療して、8 5 日間以内の 1 . 2 を超える D A S 2 8 - C R P 低下によって判定される、臨床上の便益を提供する方法であって、組成物は、皮下投与によって隔週 1 0 0 m g の用量で投与される、前記方法。

(72) マブリリムマブを含んでなる組成物を患者に投与することを含んでなる、患者において R A を治療して、8 5 日間以内の少なくとも A C R 5 0 または少なくとも A C R 7 0 の改善によって判定される、臨床上の便益を提供する方法であって、組成物は、皮下投与

10

20

30

40

50

によって隔週 1 0 0 m g の用量で投与される、前記方法。

(73) 臨床上の便益が 4 2 日間以内に達成される、(71)または(72)に記載の方法。

(74) 臨床上の便益が 1 4 日間以内に達成される、(73)に記載の方法。

(75) マブリリムマブの治療有効量を含んでなる組成物を患者に投与することを含んでなる、2 . 6 未満の D A S 2 8 - C R P によって判定される、患者において R A の寛解を誘導する方法であって、組成物は、皮下投与によって隔週 1 0 0 m g の用量で投与され、寛解開始は 8 5 日間以内である、前記方法。

(76) 寛解開始が 4 2 日間以内である、(75)に記載の方法。

(77) 寛解開始が 1 4 日間以内である、(76)に記載の方法。

(78) マブリリムマブを含んでなる組成物を患者に投与することを含んでなる、H A Q - D I による判定で R A 患者の身体機能を改善する方法であって、組成物は皮下投与によって隔週 1 m l 中の 1 0 0 m g の用量で投与され、H A Q - D I 改善は 1 2 週間以内に達成される、前記方法。

(79) 改善が患者の H A Q - D I スコアの少なくとも 0 . 2 5 の低下である、(78)に記載の方法。

(80) 改善が 6 週間以内に達成される、(78)または(79)に記載の方法。

(81) 患者が、1 つまたは複数の追加的な疾患修飾性抗リウマチ薬 ( D M A R D ) によってもまた治療される、(71) ~ (80) のいずれかに記載の方法。

(82) 追加的な薬剤がメトトレキサートである、(81)に記載の方法。

(83) 患者がまた、1 つまたは複数の鎮痛剤および / または非ステロイド性抗炎症薬 ( N S A I D ) および / またはステロイドで ( 経口および / または非経口 ) 治療される、(71) ~ (82) のいずれかに記載の方法。

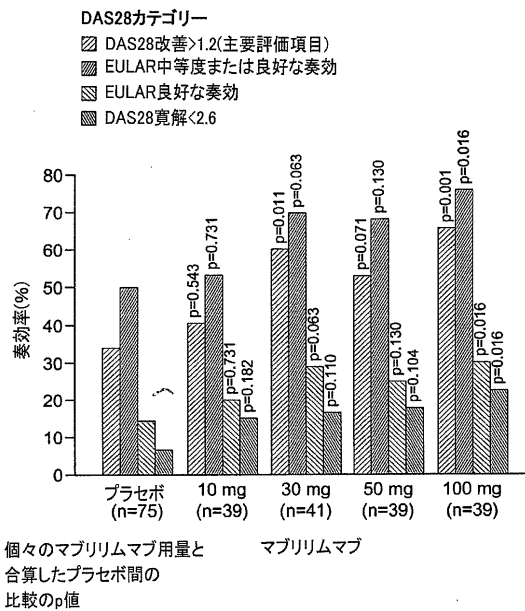
(84) (71) ~ (83) のいずれかに記載の方法で使用するための、マブリリムマブを含んでなる組成物。

(85) メトトレキサートと組み合わせて投与するためのものである、(84)に記載の使用するためのマブリリムマブを含んでなる組成物。

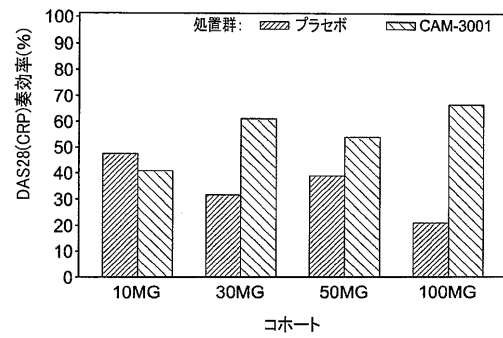
10

20

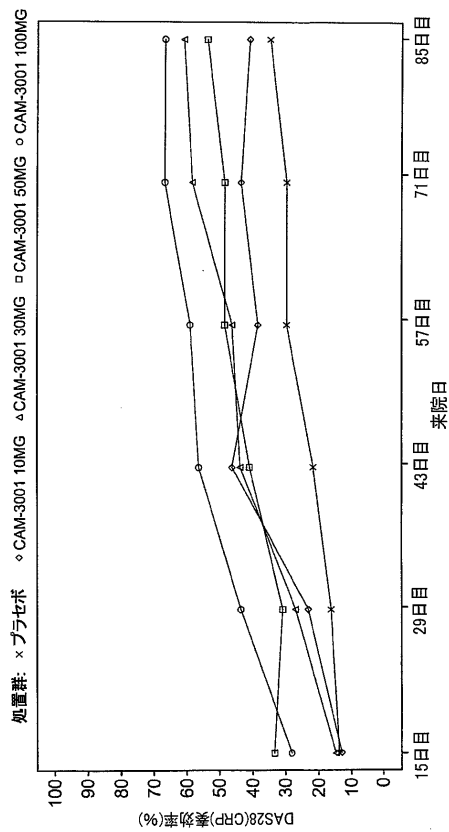
【図 1】



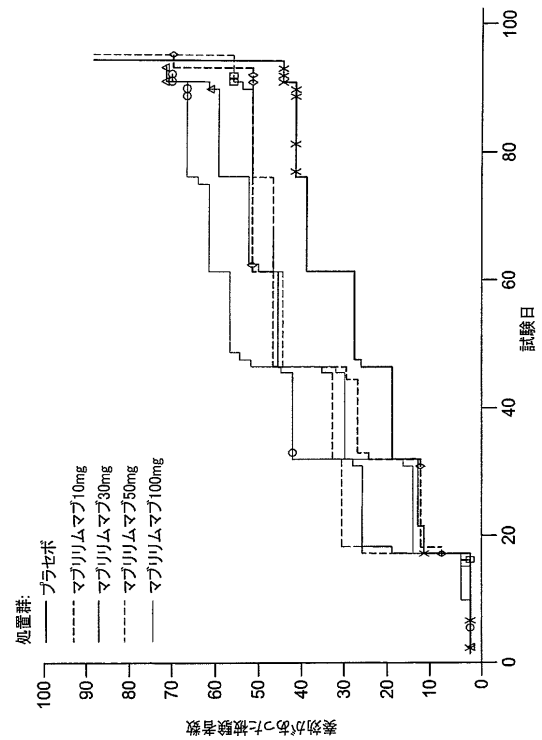
【図 2】



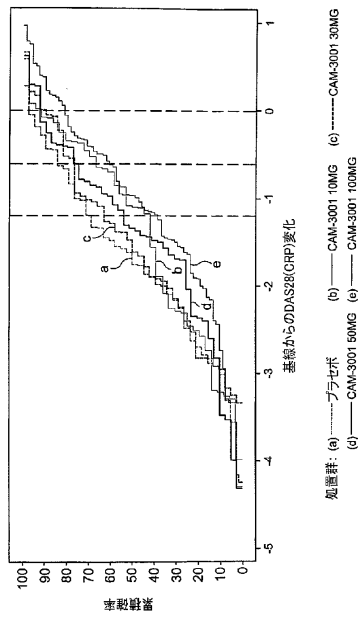
【図 3】



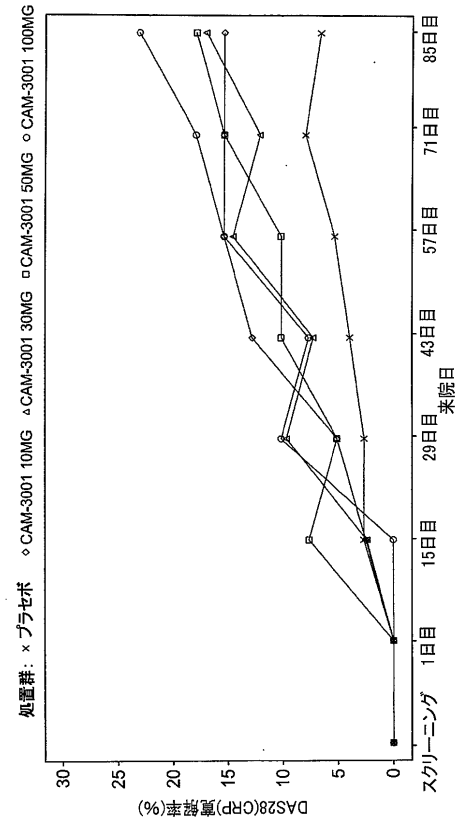
【図 4】



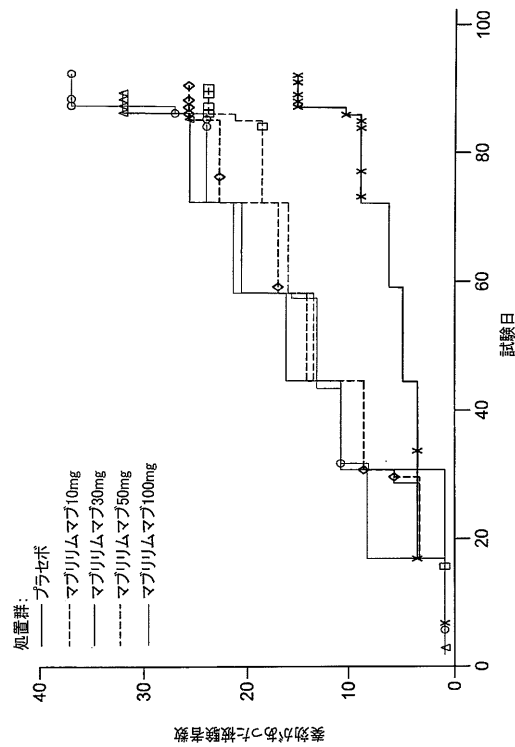
【図5】



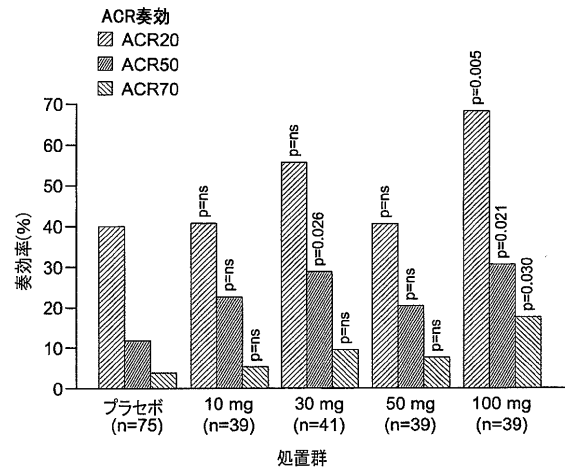
【図6】



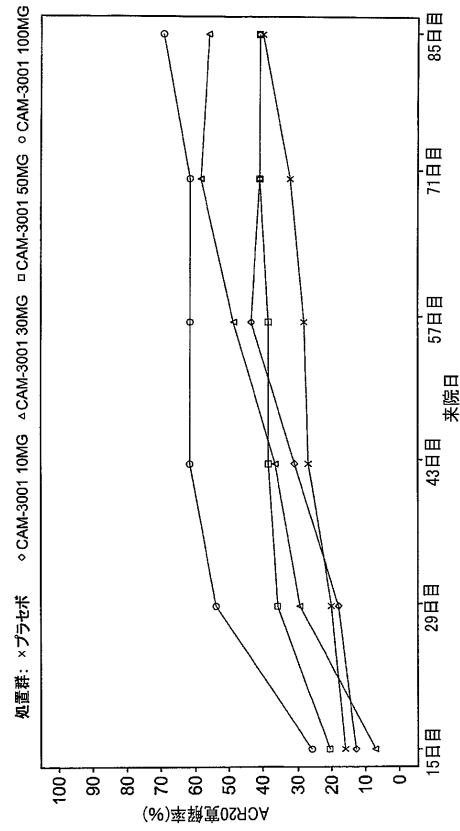
【図7】



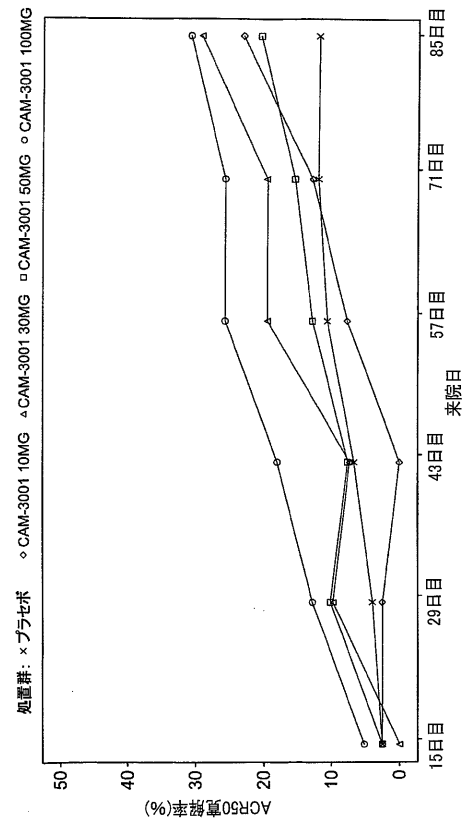
【図8】



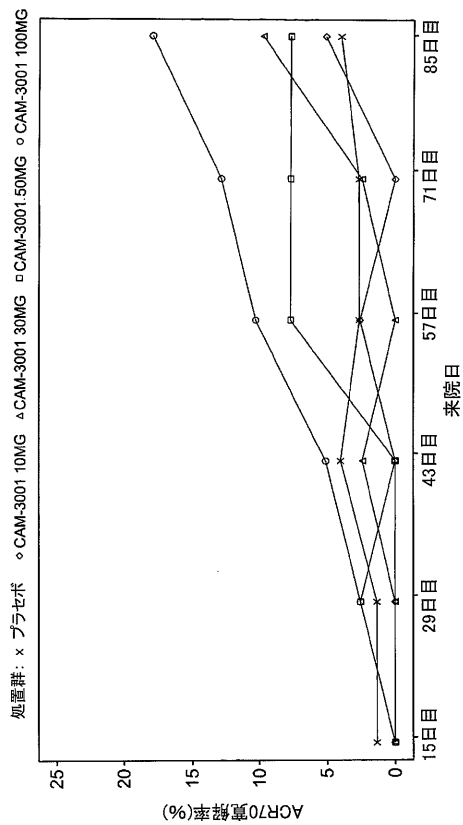
【図 9】



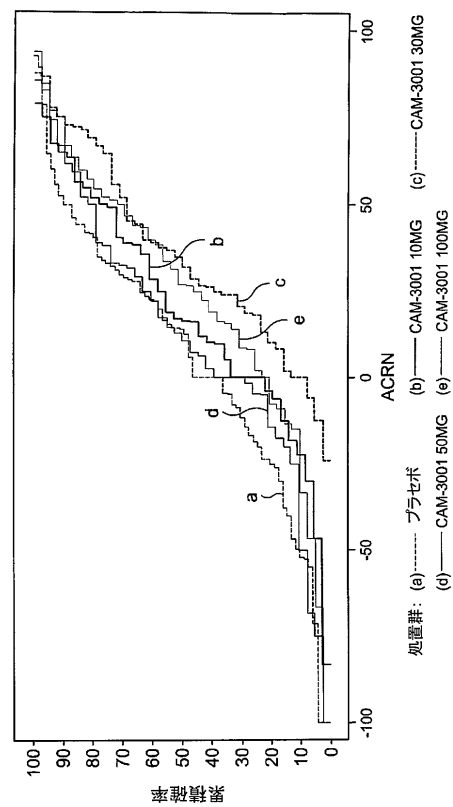
【図 10】



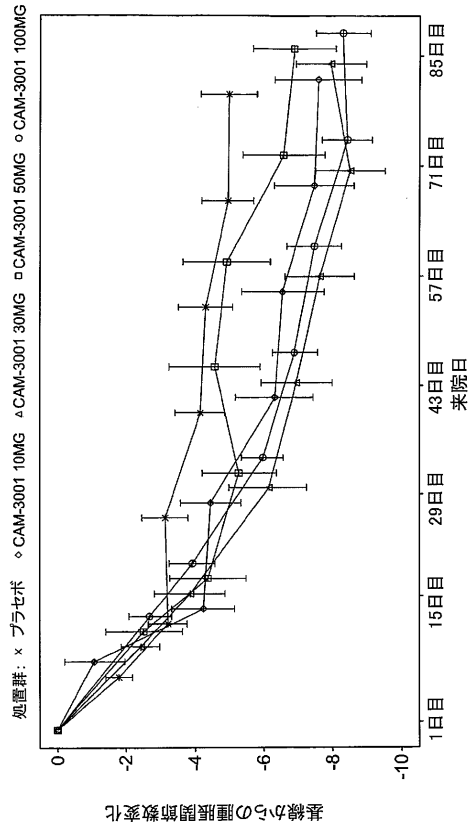
【図 11】



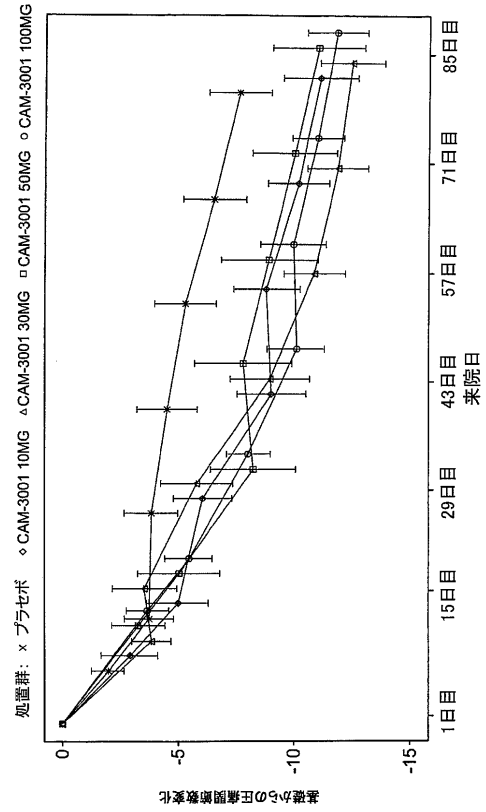
【図 12】



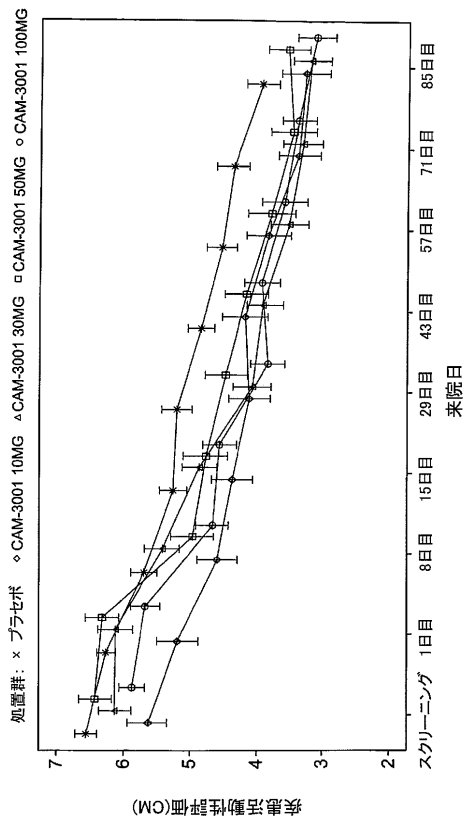
【図 13】



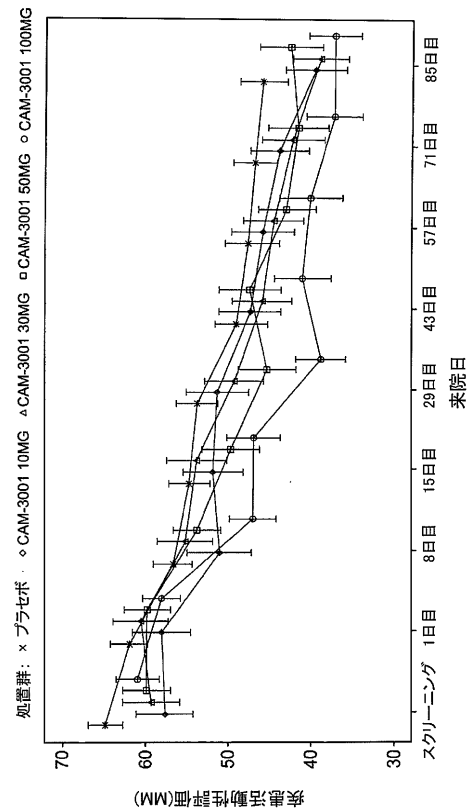
【図 14】



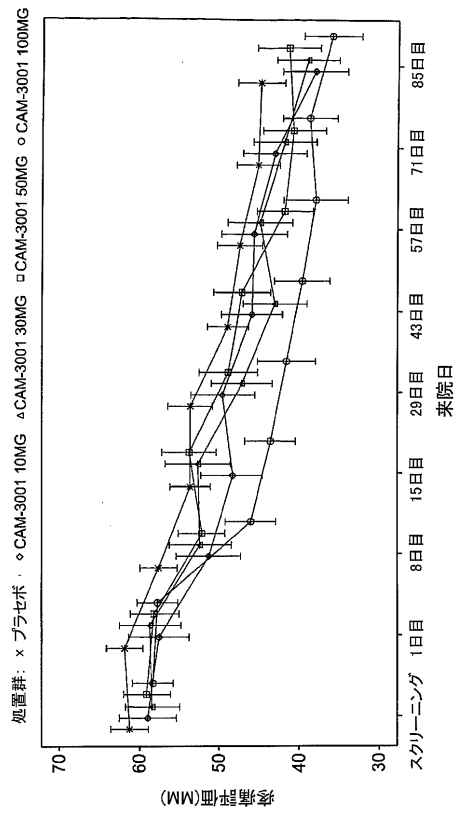
【図 15】



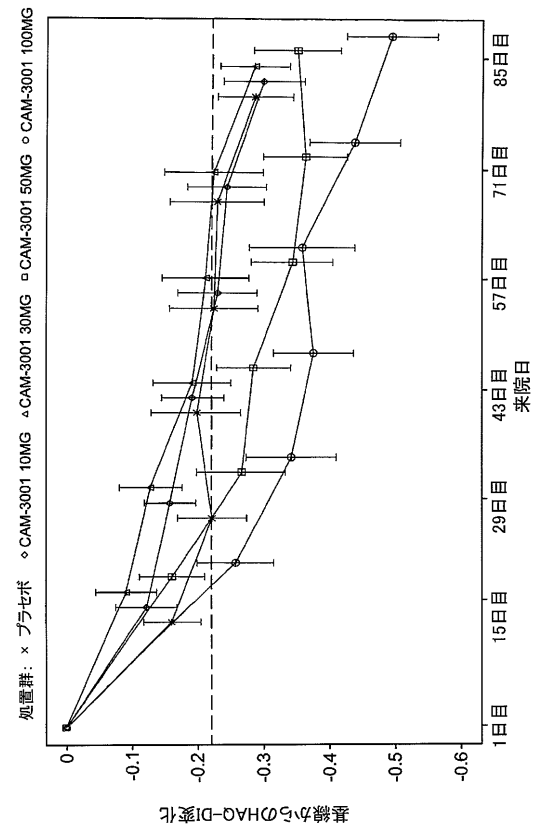
【図 16】



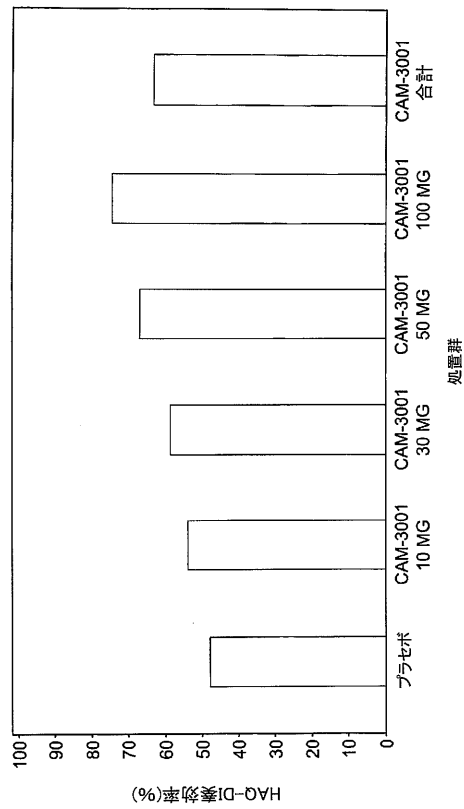
【図 17】



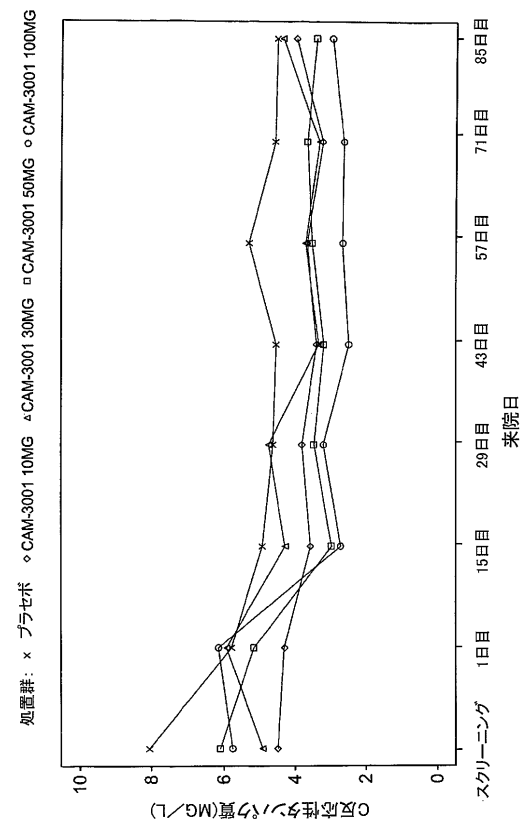
【図 18 a】



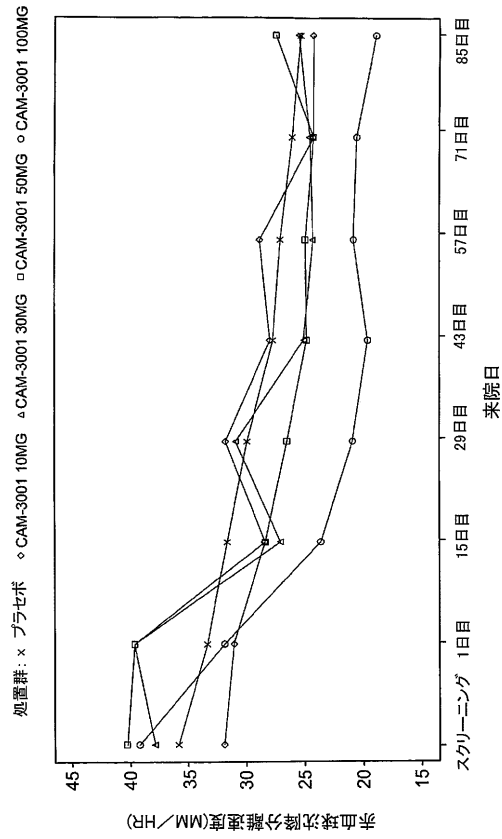
【図 18 b】



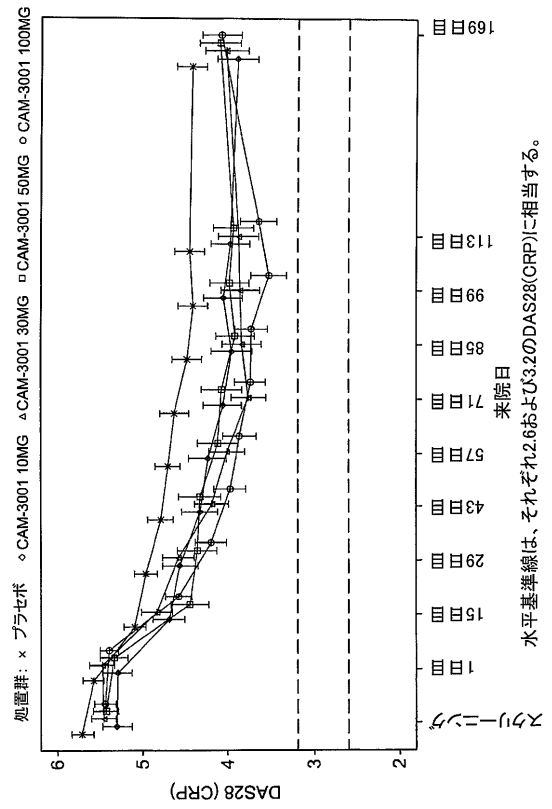
【図 19】



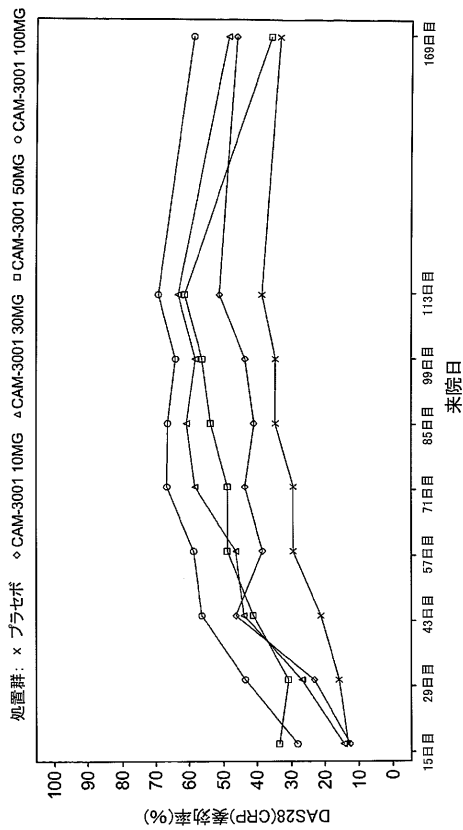
【図 20】



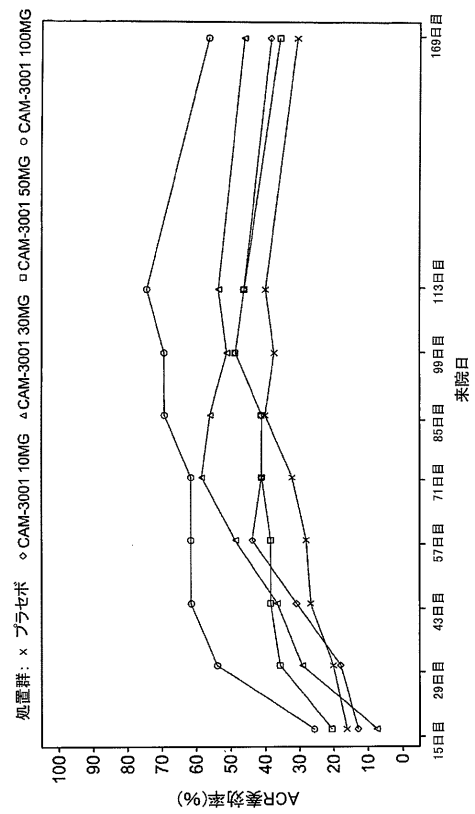
【図 21】



【図 22】

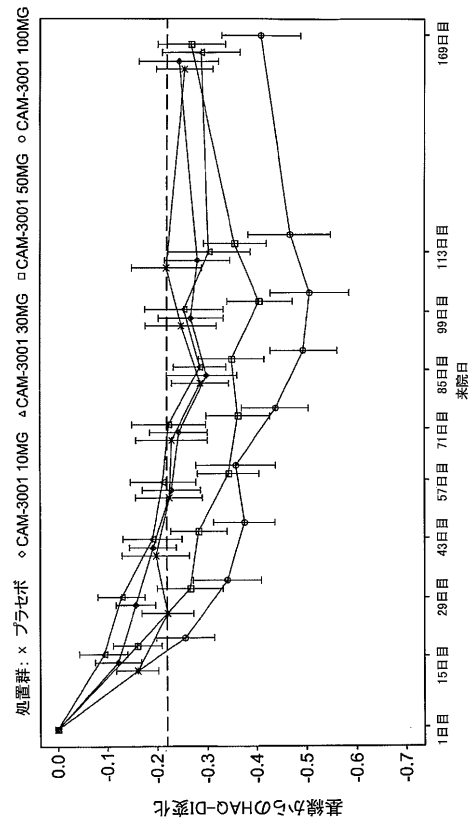


【図 23】





【図 24】



【配列表】

0006239517000001.app

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
C 0 7 K	16/28	(2006.01)	C 0 7 K	16/28 Z N A

(74)代理人 100169971  
弁理士 菊田 尚子

(74)代理人 100169579  
弁理士 村林 望

(72)発明者 ゴッドウッド, アレックス  
イギリス国 シーピー 2 1 6 ジーエイチ ケンブリッジシャー, ケンブリッジ, グランタ パーク, ミルステイン ビルディング, メディミュン リミテッド

(72)発明者 マグリニ, ファビオ  
アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州, サンディエゴ, キャンパス ポイント 1 0 3 0 0, リリー バイオテクノロジー センター

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 特表 2 0 0 9 - 5 3 3 0 2 0 ( J P , A )  
特表 2 0 1 1 - 5 2 2 7 9 5 ( J P , A )  
特表 2 0 0 9 - 5 4 5 5 4 6 ( J P , A )  
特表 2 0 0 8 - 5 0 0 3 3 4 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 1 1 / 0 9 7 3 0 1 ( W O , A 2 )  
Ann. Rheum. Dis., 2 0 1 1 年 5 月 2 5 日, Vol.70, No.9, p.1542-1549

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)  
A 6 1 K 3 9 / 3 9 5  
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4  
A 6 1 K 4 5 / 0 0 - 4 5 / 0 8  
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )  
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )